

膵頭十二指腸切除術後の胃酸分泌ならびに ガストリン放出についての検討

久留米大学第1外科

山下 裕一 黒肱 敏彦 兵藤 真
磯本 浩晴 掛川 暉夫

自治医科大学消化器外科

笠原 小五郎 宮田 道夫

INVESTIGATION OF GASTRIC ACID SECRETION AND GASTRIN RELEASE AFTER PANCREATODUODENECTOMY

Yuichi YAMASHITA, Toshihiko KUROHJI, Shin HYODO,
Hiroharu ISOMOTO and Teruo KAKEGAWA

First Department of Surgery, Kurume University, School of Medicine

Kogoro KASAHARA and Michio MIYATA

Department of Gastroenterological Surgery, Jichi Medical School

膵頭十二指腸切除術後の胃空腸吻合部潰瘍の発生要因について術後の胃酸分泌をガストリンとの関係から27手術例について検討した。15例の術後の胃酸基礎分泌量は $0.114 \pm 0.184 \text{mEq/h}$ (Mean \pm SD)と低く、ペントガストリン刺激後の最高胃酸分泌量も $0.398 \pm 0.465 \text{mEq/h}$ と低値を示した。剖検例の検討からガストリンの主要存在部位は胃前庭部と十二指腸であり、これらの部位は手術により切除されるため術後にガストリンの放出は期待できないと推測された。そして、26例に行った試験食摂取によるガストリン検査では血中ガストリンの変動は認めなかった。以上より、PD後の胃空腸吻合部潰瘍の発生要因としてガストリンを介する胃酸分泌は考えにくく、迷走神経の関与が示唆された。

索引用語：膵頭十二指腸切除術，吻合部潰瘍，胃酸分泌，ガストリン

はじめに

膵頭十二指腸切除術(pancreaticoduodenectomy以下PD)によって切除される諸臓器や切断される神経系は、消化吸収機能および糖代謝において重要な役割を果たす部分であり、この欠落によって引き起こされる病態はさまざまな術後管理上の問題点として経験される場所である^{1)~3)}。これらの主要な術後障害のほかに、本邦ではその発生頻度は比較的少ないが、PD後の胃空腸吻合部潰瘍(以下吻合部潰瘍)が挙げられる。しかし、欧米においてはその発生頻度は高く、膵全摘症例では8.3~50%、PD症例では4.7~22.2%とされている^{4)~7)}。この高い発生頻度に加えて、その予後が不

良なことからPD後の吻合部潰瘍は重篤な術後障害として注目されている。

今回、PD後に発生する吻合部潰瘍の原因を究明する目的で、術後の胃酸分泌機能を消化管ホルモンとの関係から検索し潰瘍発生の要因について検討した。

研究方法

1. ヒト消化管組織内の免疫活性ガストリンならびにガストリン放出ペプチド(gastrin releasing peptide以下GRP)濃度についての検討

i. ラジオイムノアッセイ(radioimmunoassay以下RIA)

ガストリンRIA

G-17様免疫活性について検討した。すなわち、17個のアミノ酸残基から成る合成ヒトG-17を抗原として家兎に作製した抗血清R1303-2を最終希釈49,000倍で

使用し、標識抗原として¹²⁵I合成ヒトG-17を用い矢内原らの方法⁹⁾により行った。

GRP-RIA

合成ブタ GRP を抗原として家兎に作製した抗血清 R6903 を最終希釈56,000倍で使用し、標識抗原として¹²⁵I合成ブタ GRP を用い岩原らの方法⁹⁾により行った。

ii. 組織の抽出

試料として用いたヒト消化管組織は、いずれも剖検により得られた死後2時間以内の消化器病変のない症例のものである。採取部位は、食道、胃（噴門部、胃体部、前庭部）、十二指腸（球部、下行脚、水平脚）、小腸（便宜上小腸を6等分し、口側より空腸上部、空腸中部、空腸下部、回腸上部、回腸中部、回腸下部とした）および結腸（横行結腸）であった。試料は採取後、氷冷下で粘膜と筋層に分離したのち、直ちにドライアイスで凍結し以下の抽出法により抽出操作を行った。

沸騰水抽出法

凍結組織の一部を秤量後、約5倍量の精製水を加え氷冷下にホモジナイズした。次いでそれを沸騰水浴中で30分間加熱し、再び氷冷し4℃20分間3,000rpmで遠心後、さらに沈渣は再び約5倍量の精製水により洗浄し、同様に遠心分離を行い上清をとり先の上清と合わせて抽出液とした。この上清は凍結乾燥しガストリンRIA用試料とした。

熱時酢酸抽出法

凍結組織の一部を秤量後、約5倍量の0.1M酢酸を加え氷冷下にホモジナイズした。次いでそれを沸騰水浴中で5分間加熱し、氷冷後に氷酢酸を加えて1.0M酢酸溶液とし、4℃20分間3,000rpmで遠心した。上清を取り、さらに沈渣は再び約5倍量の1.0M酢酸により洗浄し、同様に遠心分離を行い上清をとり先の上清と合わせて抽出液とした。この抽出液は凍結乾燥しGRP-RIA用試料とした。

2. ミートソース試験食による末梢血中ガストリン検査ならびにペンタガストリン刺激による胃液検査

対象は昭和51年10月から昭和57年6月までの自治医科大学消化器外科および昭和58年9月から昭和61年1月までの久留米大学第1外科にてPDを施行し、癌再発を認めない27例を対象とした。これらの症例の原疾患は、膵頭部癌6例、乳頭部癌7例、胆管癌6例、十二指腸癌3例、胃癌2例、十二指腸平滑筋肉腫1例、結腸癌1例およびGroove Pancreatitis 1例¹⁰⁾の計27

図1 膵頭十二指腸切除後の消化管再建法の模式図

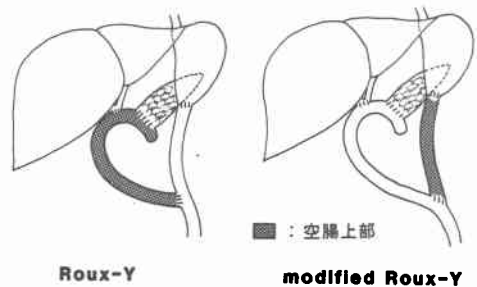


表1 ミートソース試験食の成分

	重量 (g)	エネルギー (Cal)	水分 (g)	蛋白質 (g)	脂質 (g)
ミートソース	100	121.9	70.1	5.4	7.5
卵	50	79.0	37.4	6.2	5.6
水	100				
塩	0.5				
合計	250.5	200.9	107.5	11.6	13.1

例であった。検査期間は術後3～68カ月であった。これらの症例は、消化管再建法の違いにより次の2群に分けて検討した(図1)。

Roux-Y再建法群: 残存した最上部空腸係蹄を後結腸的に右上腹部に挙上し、膵管空腸端側吻合、総肝管空腸端側吻合の順に行い、これをRoux-Y脚にしたいわゆるChild変法Roux-Y法¹¹⁾で14例から成る。

modified Roux-Y再建法群: 膵管・胆管空腸吻合を行った空腸脚と胃の間に約40cmの残存する最上部空腸を間置(interposition)する再建法で13例から成る。

迷走神経の処理については、長期生存を期待できる症例には原則として迷走神経切断を施行した。

i. ミートソース試験食による末梢血中ガストリン検査

ミートソース(表1)を早朝空腹時に摂取させ、食前、食後30分、60分、90分の時間に肘静脈より血中ガストリン濃度測定用に採血した。検体は直ちに血清分離した後、測定まで-40℃にて凍結保存した。血中ガストリン濃度測定は前述したガストリンRIAを用いた。

ii. ペンタガストリン刺激による胃液検査

胃液の採取には、先端が金属の胃液採取用シリコンチューブを経鼻的に挿入し透視下に位置を確認し採取した。ペンタガストリン6μg/kgの筋注投与方法により

刺激前30分、刺激後90分まで1分画を15分として採液した。採取した各分画の胃液は液量ならびに酸度を測定し、これらの両者を乗じて胃酸分泌量を計算した。胃液酸度は自動滴定装置を用い、0.1N NaOHでpH 7.0まで滴定し算出した。BAO (basal acid output, mEq/h) は、ペントガストリン刺激前の2分画の基礎分泌量を2倍した値を用い、MAO値 (maximal acid output, mEq/h) はペントガストリン刺激後の4分画の酸分泌量とした。

有意差検定には Student's t-test を用い、P は 5% 以下をもって有意差ありとした。

成 績

1. ヒト消化管組織内の免疫活性ガストリンおよび GRP 濃度についての検討

i) 免疫活性ガストリン濃度およびその分布

2 剖検例について測定した結果、消化管組織内免疫活性ガストリン濃度は、胃前庭部粘膜に最も高濃度に存在した。次いで十二指腸球部粘膜内に多く、十二指腸水平脚粘膜では著明に減少し、空腸、回腸、結腸の粘膜にはほとんど存在しなかった。筋層内の免疫活性ガストリン濃度は、対応する粘膜層に比較し非常に少なかった (表 2)。

i) 免疫活性 GRP 濃度およびその分布

4 剖検例について測定した結果、消化管組織内免疫活性 GRP の主要存在部位は胃であり、その中でも胃体部の粘膜と筋層内に最も高濃度に存在していた。さらに食道の粘膜と筋層にも少量存在し、十二指腸球部、空腸の筋層にもその免疫活性が認められた (表 3)。

2. ミートソース試験食による末梢血中ガストリン検査

2 種類の再建法別にみたミートソース経口摂取による血中免疫活性ガストリン濃度の経時の変化は、Roux-Y 再建法群 (n=13) と modified Roux-Y 再建法群 (n=13) とともに経口前空腹時濃度は低く、前者の値は28.1±7.6pg/ml (Mean±SD 以下同じ)、後者の値は28.0±12.4pg/ml であり、両者間には有意の差は認められなかった。ミートソース経口摂取後の血中免疫活性ガストリン濃度の変動は、前値に近似した値で推移し両再建法群ともに有意の変化は認められなかった (表 4)。

3. ペントガストリン刺激による胃液検査

胃液検査を施行した症例は15例であった。これらを迷切の有無で分類すると迷切群は8例、非迷切群は7例であり、さらに再建法別に分類すると Roux-Y 再建

表 2 ヒト消化管組織内の免疫活性ガストリン濃度と分布 (ng/g 組織湿重量当り)

食 道		粘 膜 層		筋 層	
		剖検例 1	剖検例 2	剖検例 1	剖検例 2
胃	噴門部	3.64	10.53	1.49	ud
	体部	2.60	18.57	1.51	ud
	前庭部	1062.40	876.11	14.29	7.81
十二指腸	球部	239.18	199.80	100.33	5.66
	下行脚	95.29	56.0	15.12	5.05
	水平脚	30.62	10.93	4.44	3.74
空 腸	上部	1.41	ud	1.43	ud
	中部	ud	ud	ud	ud
	下部	1.66	ud	2.52	ud
回 腸	上部	1.61	ud	1.71	ud
	中部	ud	ud	ud	ud
	下部	1.94	ud	1.62	ud
結 腸		1.19	ud	1.80	ud

(ud:undetectable)

表 3 ヒト消化管組織内の免疫活性 GRP 濃度と分布 (pmol/g 組織湿重量当り)

食 道		粘 膜 層	筋 層
胃	噴門部	0.74±0.53	1.64±1.43
	体部	6.40±3.98	2.47±1.74
	前庭部	14.95±13.70	11.57±5.09
十二指腸	球部	5.98±5.97	10.16±7.98
	下行脚	ud	2.61±1.53
	水平脚	ud	ud
空 腸	上部	ud	4.44±1.95
	中部	ud	ud
	下部	ud	4.51±1.51
回 腸	上部	ud	ud
	中部	ud	ud
	下部	ud	ud
結 腸		ud	ud

(ud:undetectable)

表 4 PD 再建法別にみたミートソース試験食による血中ガストリン濃度の変化

	食 前	食 後		
	空腹時値	30分値	60分値	90分値
Roux-Y群 (n=13)	28.1±7.6	26.9±7.9	28.0±10.1	29.5±10.4
modified Roux-Y群 (n=13)	28.0±12.4	26.8±5.8	27.2±9.8	26.8±5.9

(pg/ml Mean±SD)

表 5 ペントガストリン刺激による胃液検査

	BAO (mEq/h)	MAO (mEq/h)
迷切群 (n=8)	0.147±0.213	0.389±0.333
非迷切群 (n=7)	0.077±0.135	0.407±0.580
Roux-Y群 (n=9)	0.167±0.220	0.394±0.529
modified Roux-Y群 (n=6)	0.034±0.041	0.403±0.348

(mean±SD)

法群は9例、modified Roux-Y 再建法群は6例であった。胃液検査を施行した全例のBAO値は0.114±0.184mEq/h、MAO値は0.398±0.465mEq/hであり

低酸分泌状態であった。迷切群と非迷切群との対比では、BAO, MAO 値はともに両者間に有意の差は認められず、再建法別にみた Roux-Y 再建法群と modified Roux-Y 再建法群との間にも BAO, MAO 値はともに有意の差は認められなかった (表 5)。

考 察

胃前庭部、十二指腸を切除する PD は、術後の消化管ホルモンバランスの変化を引き起こす¹³⁾。しかし、生体ではかなりの代償機能が働くためこの消化管ホルモンバランスの変化は、临床上、重大な障害として現れてこない。一方、最近の PD は癌に対する根治性向上を期待し、その切除範囲はますます拡大化する傾向にあり、これに伴う術後の消化吸収障害による栄養低下が問題となってきた。そしてその対策として種々の再建術式が考案され¹¹⁾¹²⁾、それらの有用性が示されている³⁾¹²⁾¹³⁾。これらの術後障害のほかに PD 後に発生する吻合部潰瘍があり、その予防や治療についての検討は、欧米では早くからなされている⁴⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、本邦においてはその吻合部潰瘍の臨床症例の報告はほとんどみられない¹⁶⁾。

欧米における PD 後の吻合部潰瘍の発生頻度は、報告者により大きな差があり、PD 症例では 4.7% から 22.2% であり、膵全摘症例においては 8.3% から 50% とさらに高く報告されている^{4)~7)}。この事実は胃十二指腸潰瘍症例の胃切除術後の吻合部潰瘍の発生頻度が、欧米ならびに本邦においても数% 以下、報告者によっては 1% 以下である¹⁷⁾¹⁸⁾ ことから考えて、一般に予想されている以上に PD または膵全摘後に高頻度に発生していることになる。著者らが行っている Roux-Y および modified Roux-Y 再建法を施行した PD 症例では、術後観察期間は 3 カ月から 9 年までであるが、58 例中 1 例に吻合部潰瘍の発生を認めた。しかし、その発生頻度は 1.7% であり報告されている程高いものではなかった。この理由の 1 つには、著者らの症例はすべてが膵頭部領域癌症例であり、一方、欧米文献に記載されていた症例の多くが慢性膵炎であることなど、本邦と欧米の症例では基礎疾患が異なるためと考えられた。

ペントガストリン刺激による胃液検査は、完全な胃液の採取が可能であるか否かという方法論について多少の問題点が残るが、胃切除後の胃液検査を行うにあたり実地临床上は一応有意な検査であり¹⁹⁾、PD 症例においても同様であると考えられた。今回の検討で、PD 症例において迷切群と非迷切群はともに BAO 値

は低く、ペントガストリン刺激による胃液検査においても MAO 値は極めて低値であった。このようにペントガストリンによる刺激でも PD 症例の胃酸分泌は低分泌状態であることが示された。ところで、内因性のガストリンが PD 後に胃酸分泌にどれ程関与しているかが興味あるところである。この胃酸分泌亢進作用をもつガストリンは、そのアミノ酸配列数の違いより数種類の異なった分子量のガストリンの存在が知られている。その中でも 17 個のアミノ酸残基から成る G-17 はその主要な成分である。今回の検討から、ガストリン (G-17) は、PD によりその主要分布領域である胃前庭部と十二指腸が切除されるため、術後においては消化管内のガストリンはほとんど存在しないことが示された。

一方、近年 McDonald ら²⁰⁾によりブタの胃から抽出された 27 個のアミノ酸残基から成る GRP は、血中ガストリンレベルを上昇させることが知られている²¹⁾。しかし、今回の検討から GRP は粘膜層のみならず筋層内にも局在することより、GRP は内分泌作用を営むホルモンとしてではなく neurotransmitter または neuromodulator としての可能性を示唆する結果を得た。ところで、GRP の主要局在部位である胃体部と前庭部は、PD により切除されるためその温存は困難であり、さらに、GRP とガストリンの関係は、GRP はガストリン細胞の存在下において初めてガストリンの放出を促すことができ、ガストリン細胞が存在しない PD 後の消化管においては GRP はその作用を発揮しえないといえる。以上のことから、内因性ガストリンは、PD 術後には胃酸分泌には関与しないことが示された。

ミートソース経口摂取によるガストリン分泌検査において PD 症例では、血中ガストリン濃度の変動は認められなかった。これは、ガストリンの消化管組織内濃度分布の測定結果とミートソース試験食法という形態面と機能面の検索結果が一致することを示すものであった。したがって、PD 症例においては、胃酸分泌にはガストリンの関与はなく、迷走神経が胃酸分泌に大きく関与していることが推察された。

no acid, no ulcer の原理に基づくと、PD 症例の残胃からの胃酸分泌は吻合部潰瘍発生と直接結びついていいる。しかし、攻撃因子としての胃酸は、直ちに膵液や胆汁などにより中和されるなら攻撃因子たりえないことになる。Billroth II 法に順ずる PD 後の再建術式は、胃空腸吻合部に直接膵液や胆汁を通過させる術式

であり、胃酸の中和という観点から解釈すると吻合部潰瘍の発生頻度は低いものとなるはずである。しかし、この予想に反し、Scott⁴⁾やGrant⁵⁾の報告では、Billroth II法に準じ再建したPD症例の術後において高頻度に吻合部潰瘍が発生したとしており、PD症例においては必ずしも胃酸という攻撃因子のみがその発生を引き起こす要因ではなく、何らかの防御因子の低下、欠落がその発生を助長していることを示唆するものである。今後は、迷走神経—胃酸分泌という攻撃因子の面からだけでなく、防御因子を含め多角的にその要因を検討していく必要があると考えられた。

まとめ

PD後のガストリン分泌ならびに胃酸分泌について検討し以下の結果を得た。

消化管組織内の免疫活性GRPとガストリン濃度およびその分布について検討した結果、GRPとガストリンの主要存在部位は胃体部、前庭部ならびに十二指腸であり、これらの部は手術により切除されるためGRP-ガストリンという連関はPD術後においては作動しないと考えられた。このことは、試験食摂取によるガストリン検査においてRoux-Y再建法群(n=13)とmodified Roux-Y再建法群(n=13)の空腹時濃度が前者は 28.1 ± 7.6 pg/ml、後者は 28.0 ± 12.4 pg/mlであり試験食摂取後も血中ガストリンレベルの変動は認められなかったことから裏付けられた。

PD後に施行した胃液検査において15症例のBAO値とペンタガストリン刺激後のMAO値は、それぞれ 0.114 ± 0.184 mEq/hと 0.398 ± 0.465 mEq/hであり術後の胃酸分泌は低酸分泌状態であった。

以上のことからPD後の吻合部潰瘍の発生要因として、ガストリンを介する胃酸分泌は考えにくく、迷走神経系の因子の関与が示唆された。しかし、PD後の吻合部潰瘍の発生については、必ずしも攻撃因子の関与だけでなく何らかの防御因子の低下、欠落がその発生を助長していると推測された。

稿を終えるにあたり、免疫活性GRP測定のご指導を賜った静岡薬科大学矢内原昇教授に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) 山下裕一, 笠原小五郎, 天月純生ほか: 膵頭十二指腸切除術の再建法と残在膵外分泌機能. 日消外会誌 14: 1594—1601, 1981
- 2) 森岡恭彦, 笠原小五郎, 有馬進太郎ほか: 胃切除術・膵頭十二指腸切除術と消化管ホルモン. 三好秋馬編. 消化管ホルモン. 東京, 医学図書出版, 1983, p185—197
- 3) 山下裕一, 納富昌徳, 磯本浩晴ほか: 術後ガストリン, セクレチン, コレシストキニン分泌よりみた膵頭十二指腸切除術の再建法の検討. 日消外会誌 18: 943—951, 1985
- 4) Scott HW Jr, Richard HD, Telfair P et al: The role of vagotomy in pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 191: 688—696, 1980
- 5) Grant CS, Heerden JA: Anastomotic ulceration following subtotal pancreatectomy. Ann Surg 190: 1—5, 1979
- 6) McConnell DB, Sasaki TM, Garnjobst W et al: Experience with total pancreatectomy. Am J Surg 139: 646—649, 1980
- 7) Warren KW, Poulantzas JK, Kune GA et al: Life after total pancreatectomy for chronic pancreatitis. Ann Surg 164: 830—834, 1966
- 8) Yanaihara C, Yanaihara N, Shimizu F et al: A new type of gastrin derivative and its use for production of center region-specific antigastrin sera. Biomed Res 1: 242—247, 1980
- 9) 岩原邦宏, 望月 徹, 大軽靖彦ほか: 組織内免疫活性GRP. 三好秋馬編. 消化管ホルモン(II). 医学図書出版, 東京, 1982, p282—289
- 10) 山下裕一, 戸次史敏, 納富昌徳ほか: 十二指腸粘膜下腫瘍像を呈したGroove pancreatitisの1例. 日臨外医会誌 46: 1350—1354, 1985
- 11) 山下裕一: セクレチン, コレシストキニン分泌からみた空腸上部の膵外分泌機能に果たす役割. 日消外会誌 16: 1706—1716, 1983
- 12) 八木雅夫: 膵頭十二指腸切除後の消化管再建法と消化吸収機能に関する実験的研究. 日消外会誌 16: 1699—1708, 1983
- 13) 尾形佳郎, 松井淳一, 植松繁人ほか: 膵頭十二指腸切除後の再建法のポイント—I法(今永法)再建法一. 臨外 40: 593—599, 1985
- 14) Waddell WR, loughry RW: Gastric acid secretion after pancreaticoduodenectomy. Arch Surg 96: 574—585, 1968
- 15) Basso N, Simi M, Lezocche E et al: Retained antral mucosa in pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 134: 259—262, 1977
- 16) 山下裕一, 笠原小五郎, 宮田道夫ほか: 膵頭十二指腸切除後胃空腸吻合部潰瘍—迷切により治癒せしめた1例—. 日臨外医会誌 44: 1307—1313, 1983
- 17) Rhea WG: Long term results of partial gastric resection without vagotomy in duodenal ulcer disease. Surg Gynecol Obstet 120: 970—974, 1965
- 18) 渡辺洋三, 沢田芳昭, 加藤弘一ほか: 術後消化性潰瘍に関する最近の見解と病態生理. 外科 39: 1363—1371, 1977
- 19) 京 明雄: 胃切除後吻合部潰瘍の病態生理に関する研究. 日消外会誌 13: 828—836, 1980
- 20) McDonald TJ, Nilssen G, Vagne M et al: A gastrin releasing peptide from the porcine non-antral gastric tissue. Gut 19: 767—774, 1978
- 21) 山下裕一, 宮田道夫, 笠原小五郎ほか: ブタガストリン放出ペプチドおよびその関連ペプチドのイヌ胃腸膵ホルモンに及ぼす影響. 日消病会誌 80: 1432—1439, 1983