

胃癌手術と胆嚢病変 —胆嚢収縮能の検討—

兵庫医科大学第2外科

高橋 徳 山村 武平 石川 羊男 宇都宮讓二

PATHOGENESIS OF GALLBLADDER DISEASES AFTER GASTRECTOMY FOR GASTRIC CANCER FROM THE VIEW POINT OF CONTRACTILE MOTILITY OF THE GALLBLADDER

Toku TAKAHASHI, Takehira YAMAMURA, Yoshio ISHIKAWA
and Joji UTSUNOMIYA

Second Dept. of Surgery Hyogo College of Medicine

過去10年間の当教室での術後急性胆嚢炎症例は8例で、うち7例が胃癌手術後にみられた。全例が無石胆嚢炎であり、胆嚢壁の壊死や穿孔が8例中5例にみられた。そこで胃手術患者を対象に術後定期的に超音波検査を行い、胆嚢病変の有無を観察するとともに、本症発症の機序を収縮運動の面から検討した。胃癌手術1カ月以内では胆嚢収縮能は著明に低下しており、胆嚢の腫大やdebrisの貯留などの所見が高率にみられ「胆嚢炎準備状態」と考えられた。しかし、術後3~6カ月経過すると収縮能は術前とほぼ同程度にまで回復し、胆嚢腫大やdebrisの貯留などの所見も著明に改善されていた。Naloxoneは胃癌手術1カ月後の収縮不全を有意に改善させ、治療効果が期待される。

索引用語：術後急性胆嚢炎、胃切除後胆石症

はじめに

胃切除後、早期には胆嚢炎¹⁾、後期には胆嚢内結石²⁾³⁾が注目されており、当教室の胃切除に発症した胆嚢炎や胆嚢内結石症例につき検討した。また、これらの胆嚢病変発症の機序を胆嚢収縮機能の面から検討する目的で、DaiyanやCaerulein負荷による胆嚢収縮動態と胆嚢病変発症の有無を超音波映像(以下USと略す)下に術前、術後早期、術後後期にわたって追跡検討した。

I. 対象および方法

(1) 当教室における術後急性胆嚢炎症例の検討

過去10年間に当教室で手術およびUSにて術後急性胆嚢炎と診断された8症例につき、その原疾患、初回手術、発症時期、手術術式などを検討した。

(2) 胃切除後胆嚢内結石症例の検討

術前、USで胆嚢内結石を認めなかった胃癌手術患者で、術後6カ月以上経過した患者を対象にUS検査

を行い、胆嚢内結石の有無を検討した。

(3) 胃切除後胆嚢収縮能の検討

胆嚢収縮機能検査の対象は肝胆道系に異常を認めない健常者8名、良性疾患で広範囲切除術を施行された患者15名、胃癌でR₃の手術を施行された患者62名である。広範囲胃切除群の内訳は、Billroth I法(以下BI)9名、Billroth II法(以下BII)6名であり、胃癌手術群はBIによる胃亜全摘18名、BIIによる胃亜全摘17名、p+double tract法(以下DT)による胃全摘27名である。検査は術前および、術後2週、4週、3カ月、6カ月の各時点で、一夜絶食後に行った。US下で胆嚢腫大、debris貯留、結石形成、壁肥厚などの胆嚢病変の有無を検討するとともに、胆嚢収縮剤として乾燥卵黄製剤(Daiyan顆粒：丸石製薬)13gの経口投与、またはCaerulein(協和発酵)0.3μg/kgの筋肉内投与を行い、その収縮動態を観察した。既報のごとく^{4)~6)}、US(Aloka SSD-256)を用い、胆嚢長径が最大となるような右季肋下走査法で胆嚢を描出し、USに連動するコンピュータにより、胆嚢面積を算出した。この方法

による胆嚢面積は、Everson ら⁷⁾の胆嚢容積算出法と $r=0.97$ と強い正の相関を示している⁸⁾。胃癌手術1カ月以内においては胆嚢収縮機能に著しい低下が認められたので、この機序を考察する目的で胃癌手術患者15名(亜全摘 BI 4名, BII 7名, 全摘 DT 4名)に opioid 族の拮抗物質である naloxone(三共製薬)を前投与し、Caerulein 単独投与時の胆嚢収縮反応と比較した。naloxone(0.4mg)は、Caerulein 単独投与による胆嚢収縮能を観察した1~2日後、同一症例に Caerulein と同時に筋肉内投与した。naloxone 併用により Daiyan⁶⁾や Caerulein による術後の胆嚢収縮反応が有意に改善されたので naloxone 0.8mg/day 連日投与(1週間)後の Caerulein 投与時の収縮反応の効果もあわせて検討した。

既報⁴⁾のごとく胃癌手術1カ月後においては BI に比べ BII で著明に Daiyan による胆嚢収縮能が低下しており、内因性消化管ホルモンの関与が唆された。そこで胆嚢運動に促進的に作用する cholecystokinin (CCK) と抑制的に作用する human pancreatic polypeptide (HPP) の血中レベルを、それぞれ既報の抗体 OAL-656⁸⁾、anti-HPP rabbit serum (Chance)⁹⁾ を用いて、radioimmunoassay により測定した。

(4) 胆嚢収縮運動におよぼす opioid の作用についての基礎的検討

生理的な胆嚢収縮運動におよぼす opioid の影響を検討する目的で健常人(6名)を用いて Gaerulein(0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 筋注時の収縮反応におよぼす合成 enkephalin (FK 33-824) (Sandoz Ltd; 0.5mg) や naloxone の効果を検討した。

II. 結 果

(1) 胃切除後急性胆嚢炎症例

過去10年間の手術または US で確診された術後急性胆嚢炎症例は、8例で、食道癌手術後の1例を除き、すべてが胃癌手術後であった。胃癌手術1,026例中7例(約0.7%)に発症したが同時期の良性潰瘍による胃切除379例には本症の発症はみられなかった。発症時期は胃切除後2~70日(平均20日)であり、7例中6例までが術後1カ月以内であった。右上腹部痛や熱発などの初発症状がみられ、イレウスや腹膜炎と誤診した症例も存在した。開腹手術を8例中7例に行ったが胆嚢壁の壊死または穿孔による胆汁性腹膜炎を5例に認めた。胆嚢摘出術を4例に、外胆嚢造設術を2例に、腹腔ドレナージ術を1例に行っている。また最近経験した1例には超音波ガイド下胆嚢外瘻術を行い、予後良

好であった(表1)。

(2) 胃切除後胆嚢内結石症例

術前、US で胆嚢内結石を認めなかった胃癌手術患者で、術後6カ月以上経過した経過良好な患者(平均術後1.5年)に対し、US 施行したところ61例中13例(21.3%)と高率に胆嚢内結石が発見された。13例中10例が2~6mmの微細な結石で acoustic shadow をともなわなかった。

(3) 胃切除後の胆嚢収縮能の推移

術前の Daiyan 経口投与による胆嚢の最大収縮率が100%とした時の胃癌手術患者の収縮率は術後2週目では BI で $39.10 \pm 4.0\%$ (mean \pm SE), BII で $22.1 \pm 5.0\%$, DT で $41.6 \pm 6.0\%$ と著明に低下していた。

表1 術後急性胆嚢炎症例

| 年齢・性 | 原疾患 | 初回術式 | 術前診断 | 手術術式 | 発症日数 | 結石 | 転帰(死因) |
|---------|-----|-----------------------|-------|----------|------|------------|--------|
| 1. 73 全 | 胃癌 | 胃全摘 | イレウス | 胆嚢摘出術 | 5 | (-) 治 | |
| | | ρ -double tract | | | | | |
| 2. 54 全 | 胃癌 | 胃全摘 | イレウス | 胆嚢摘出術 | 15 | (-) 死(肝硬死) | |
| | | ρ -double tract | | | | | |
| 3. 51 全 | 胃癌 | 胃全摘 | 急性胆嚢炎 | 胆嚢摘出術 | 5 | (-) 死(NOP) | |
| | | ρ -interposition | | | | | |
| 4. 55 男 | 胃癌 | 胃亜全摘 Billroth II | イレウス | 胆嚢摘出術 | 34 | (-) 治 | |
| 5. 57 全 | 食道癌 | 食道全摘 胸骨後再建 | 急性胆嚢炎 | 外胆嚢瘻術 | 70 | (-) 死(腹膜炎) | |
| 6. 70 全 | 胃癌 | 胃亜全摘 Billroth II | 急性胆嚢炎 | 外胆嚢瘻術 | 2 | (-) 死(腹膜炎) | |
| 7. 56 全 | 胃癌 | 胃全摘 ρ -Roux Y | 腹膜炎 | 腹腔ドレナージ術 | 70 | (-) 死(肝不全) | |
| 8. 77 全 | 胃癌 | 胃全摘 | 急性胆嚢炎 | 超音波ガイド | 13 | (-) 治 | |
| | | ρ -interposition | | 下胆嚢外瘻術 | | | |

図1 術前の Daiyan 経口投与による胆嚢の最大収縮率を100%としたときの胃癌手術患者の術後(2週~6カ月)の胆嚢収縮率の推移。(mean \pm SE)

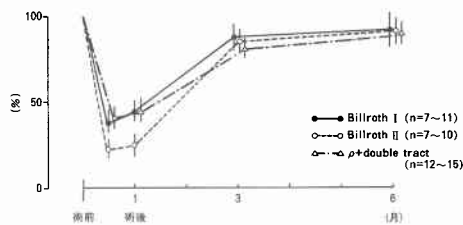


表2 胃癌手術患者(n=62)の術前後の胆嚢超音波像の推移

| | 術前 | 術後 | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | 0.5ヵ月 | 1ヵ月 | 3ヵ月 | 6ヵ月 |
| 空腹時胆嚢面積 (cm ² , M \pm SE) | 12.5 \pm 1.6 | 18.6 \pm 3.0 | 19.0 \pm 4.0 | 15.6 \pm 4.0 | 15.4 \pm 4.2 |
| 壁肥厚 (3mm 以上) | 0(0) | 3(4.8) | 3(4.8) | 2(3.2) | 2(3.2) |
| Debris貯留 | 0(0) | 18(28.0) | 19(30.7) | 12(19.4) | 10(16.1) |
| 結石形成 | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 2(3.2) | 3(4.8) |

(%)

Daiyan により全く収縮しない症例や、逆に拡張する症例などもみられ、この収縮不全は術後4週目でも全く同様であった(図1)。空腹時胆嚢面積は術後2週目で $18.6 \pm 3.0 \text{cm}^2$ 、4週目で $19.0 \pm 4.0 \text{cm}^2$ と術前($12.5 \pm 1.6 \text{cm}^2$)に比べて有意の($p < 0.01$)拡張がみられた。同時に胆嚢内 debris の出現率も2週目で29.0%、4週目で30.7%と術前(0%)に比べて著明に増加した(表2)。しかし術後3か月以上経過すると Daiyan による胆嚢収縮は術前と、ほぼ同程度にまで回復し(図1)、debris の出現頻度も19.4%(3か月)、16.1%(6か月)と徐々に減少した。空腹時胆嚢面積も

$15.6 \pm 4.0 \text{cm}^2$ (3か月)、 $15.4 \pm 4.2\%$ (6か月)と、徐々に縮小傾向を示したが術前と同程度にまでは回復しなかった。この6か月の経過観察中、62例中3例(4.8%)に debris が固化して結石形成がみられた。いずれも2~5mmの微細な結石像で acoustic shadow をともなわなかった。一方、胆嚢壁のUS上3mm以上の肥厚は収縮不全の著しい術後2~4週の時期でも3例(4.8%)にみられたのみであった(表2)。

再建術式間の検討では胃癌手術1か月以内でBII群がBI群やDT群に比し有意にDaiyanによる収縮能が低下していたが、術後3か月では3群ともに良好な収縮率に回復し、3群間に有意差はみられなかった。図1)。胃癌手術1か月後、Daiyan に反応した末梢血中のCCK分泌動態は、健常人、BI群、BII群の間で大差なく、一方HPP分泌はBI群で高反応、BII群で低反応という結果となった(図2)。

良性疾患による胃切除後には胃癌手術後と違い、1か月以内においてもDaiyanによる収縮反応は術前と同程度に保たれていた(図3)。

Caerulein($0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$)筋肉内投与による収縮反応もDaiyan経口投与の場合と同様に胃癌手術後2週~4

図2 胃垂全摘術後1カ月のDaiyan経口投与による、(a)胆嚢収縮反応、(b)血中CCK分泌動態、(c)血中HPP分泌動態 (mean±SE)

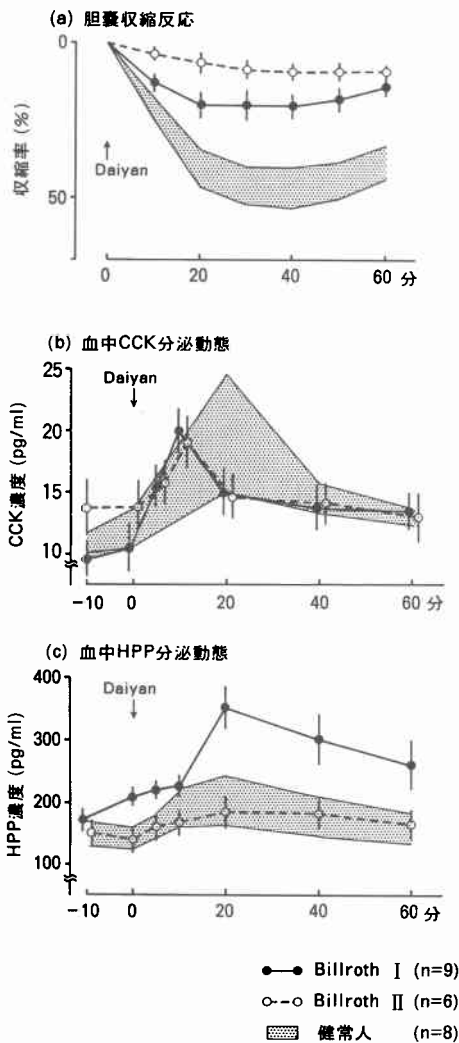


図3 術前のDaiyan経口投与による胆嚢の最大収縮率を100%としたときの胃良性疾患患者の術後(2週~3か月)の胆嚢収縮率の推移。(mean±SE)

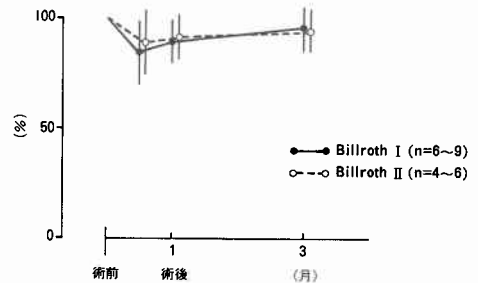
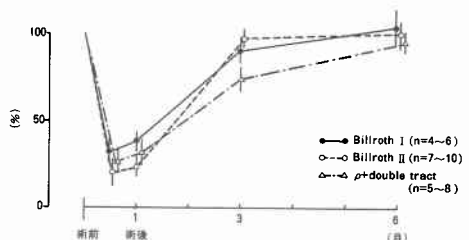


図4 術前のCaerulein ($0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$) 筋肉内投与による胆嚢最大収縮率を100%としたときの、胃癌手術患者の術後(2週~6か月)の胆嚢収縮率の推移。(mean±SE)



週で術前に比べ著明に低下していたが、3～6カ月でほぼ術前と同レベルに回復した。またBI群、BII群、DT群の間で有意の差を認めなかった(図4)。

Naloxone (0.4mg) は、健常人や術前患者の Caerulein による収縮反応には有意の影響をおよぼさなかったが、胃癌手術1カ月後の患者の収縮反応を著明に改善させ、naloxoneにより最大収縮率は $18.3 \pm 7.7\%$ から $30.4 \pm 6.4\%$ と有意に ($p < 0.01$) 増加した(図5)。

Naloxone (0.8mg/day) を術後2週目から1週間連

図5 (a) 健常人の Caerulein (0.3 μ g/kg) 筋肉内投与による胆嚢最大収縮率におよぼす naloxone (0.4 mg) の影響。(b) 胃癌手術後1カ月の患者の Caerulein (0.3 μ g/kg) 筋肉内投与による胆嚢最大収縮率におよぼす naloxone (0.4mg) の影響。(mean \pm SE)

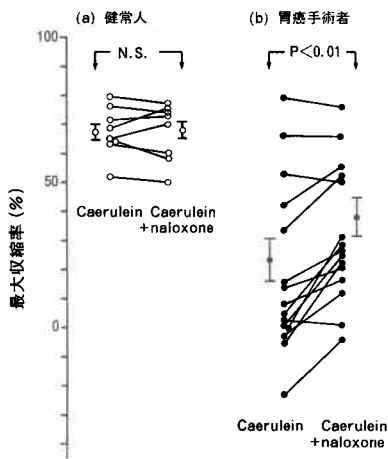


図6 胃癌手術後2週目より1週間 naloxone (0.8 mg) を連日投与した際の Caerulein (0.3 μ g/kg) 筋肉内投与時の胆嚢収縮率の著明な改善効果。(mean \pm SE)

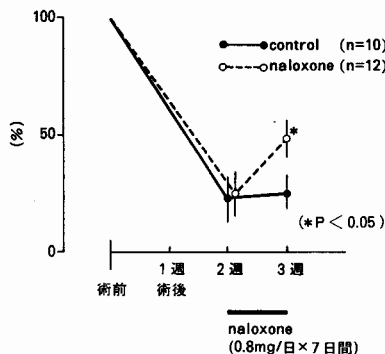
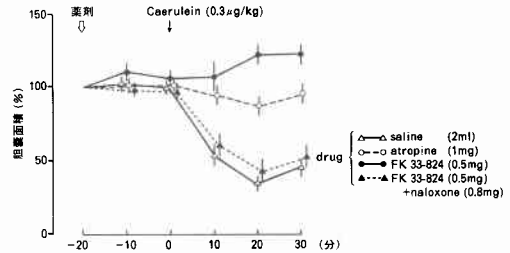


図7 健常人の Caerulein (0.3 μ g/kg) 筋肉内投与時の、胆嚢収縮反応におよぼす atropine, FK 33-824, FK 33-824+naloxone の影響。(mean \pm SE)



日投与した後の Caerulein による収縮率は術前の $49.0 \pm 8.1\%$ であり、naloxone 非投与群 ($20.3 \pm 5.6\%$) に比べ、有意に ($p < 0.05$) 改善された(図6)。

(4) 胆嚢収縮運動におよぼす opioid の作用

健常人に合成 enkephalin (FK 33-824) (0.5mg) を投与すると、Caerulein (0.3 μ g/kg) 筋注による胆嚢収縮反応は全く消失し、わずかながら胆嚢が拡張するのが観察された。また、naloxone (0.8mg) は、この enkephalin の収縮抑制効果を消失せしめた(図7)。

考 察

当科で経験した胃切除後早期の合併症としての急性胆嚢炎は7例で胃癌手術1,026例中の約0.7%に発症したが、同時期の良性潰瘍の胃切除例379例には本症の発症をみなかった。このことは胃癌手術時のリンパ節郭清による神経の切離の影響がその発症機序に重要な関与をしていることを示唆させるものである。迷走神経肝枝はリンパ節郭清により犠牲にされ、迷切の胆嚢収縮運動におよぼす影響は無視できない。胃癌手術1カ月以内では、胆嚢の腫大や debris の貯留などの所見を高率に認め、Daiyan (経口投与) に対する収縮反応は術前に比べて著明に低下していた。Daiyan (経口投与) による胆嚢収縮は内因性に放出された cholecystokinin (CCK) を介する反応と考えられており¹⁰⁾、術後の胆嚢収縮不全は CCK 放出の低下に起因する可能性も否定できなかった⁴⁾。しかし今回、著者が明らかにしたごとく、Daiyan による術後患者の末梢血中 CCK 分泌動態は正常人や術前患者のそれに比べて変化がなく、Friedら¹¹⁾の報告と同じく迷切自体は CCK 分泌機構に影響をおよぼさないと考えられる。Caerulein (筋肉内投与) による胆嚢収縮反応も、術後1カ月以内では著明に低下していた事実と考えあわせ、この時期では内因性および外因性の両者の CCK に対する「胆嚢壁」自体の感受性が低下している可能性が推察される。

近年「胆嚢壁」に存在する CCK 受容体は、胆嚢平滑筋細胞と、壁内神経叢中のコリン作働性神経節後線維の両者に存在していることが明らかにされつつあり¹²⁾、また、この両者は異なったタイプである可能性も考えられている¹³⁾。この両者の受容体におよぼす CCK の生理作用の差異の究明が急務と考える。しかし、ヒトの *in vivo* においては CCK¹⁴⁾、Caerulein¹¹⁾、Daiyan¹⁰⁾、食事負荷¹⁵⁾などに反応する胆嚢収縮がアトロピン前処置でほとんど完全に消失することよりその作用の大部分がコリン作働性神経節後線維に存在する CCK 受容体を介した反応であると考えられる。

一方、endorphin や enkephalin などの opioid peptide は近年、哺乳類の胆嚢のみならず、多くの消化管の壁内神経叢中に発見され neuromodulator や neurotransmitter としての作用が想定されている。また胆嚢運動に関しては図 7 に示したごとく、CCK と拮抗関係にあると思われる¹⁶⁾。術後リンパ節郭清にともなう迷切（コリン作働性神経の節前線維の切断）により、胆嚢壁内のコリン作働性神経節後線維に存在する CCK 受容体の感受性の低下（down regulation¹⁷⁾）がひきおこされる原因として、壁内神経叢の opioid 受容体の感受性が増加（denervation supersensitivity¹⁸⁾）する可能性も否定できない。事実、術後低下した胆嚢収縮能は opioid 受容体遮断剤（naloxone）で有意に改善されるからである。

胃癌手術 3 カ月以上すると胆嚢収縮能はほぼ完全に術前のレベルにまで回復し、胆嚢腫大や debris の貯留などの所見も著明に改善されていた。術後胆嚢炎はそのほとんどが術後 1 カ月以内に発症しており、著者らの指摘した収縮機能の著しく低下している時期に一致する。胃癌術後 1 カ月以内にきわめて高率に発生する胆嚢収縮不全による胆嚢内胆汁鬱滞が術後急性胆嚢炎の発症に大きく関与していると考えられるが、しかし臨床的に本症の発症率は 1% 以下と著明に低く、胆汁鬱滞が直後の原因とは考えがたく、むしろ「胆嚢炎準備状態」と呼ぶのがふさわしいように思われる。そして、この胆汁鬱滞に細菌感染や、血行障害などの二次的な因子が加わって、はじめて本症が発生するのではないかと考える。また術後 naloxone (0.8mg) 1 週間の連用により有意に胆嚢収縮不全が改善された事実より、その発症予防に胆嚢収縮を促し、胆嚢内胆汁鬱滞を軽減するという意味から本剤が有効ではないかと考える。

術後後期合併症としての胆石症の発生率は 13.2%)

～24%)と高く、自験例においてもほぼ同様の成績であった。胆嚢収縮機能が回復する時期に結石形成の頻度が高くなるという事実は、術後早期合併症としての急性胆嚢炎と術後後期合併症としての胆石症とでは、その発症機序が異なる可能性も考えられる。胃切除後胆石症ではビリルビンカルシウム石が多く、その成因については胆汁鬱滞と細菌感染が一般的に考えられているが、今後、ビリルビンカルシウム石の成因に関して胆汁組成の面からの検討が必要と思われる。

まとめ

(1) 胃癌手術後に当科で経験した急性胆嚢炎症例および胆嚢内結石症例を検討し、その発症機序を胆嚢収縮能の面から考察した。

(2) 胃癌手術後 1 カ月以内では、その収縮能に著しい低下がみられ、この時期には CCK に対する胆嚢壁自体の感受性が低下している可能性が示唆された。しかし、術後 3～6 カ月経過すると、その収縮能はほとんど術前のレベルにまで回復していた。

(3) 術後胆嚢炎はそのほとんどが術後 1 カ月以内に発症しており、胆嚢収縮不全にともなう胆嚢内胆汁鬱滞がその発症の機序に重要な関与をしている可能性が考えられる。

(4) naloxone は術後の収縮不全を有意に改善させ、急性胆嚢炎の予防に有効な治療剤として期待できる。

(5) 胆嚢機能がほとんど回復する術後 3～6 カ月以上経過してから結石形成のみみられる症例が多く認められ、胆嚢収縮不全がその原因とは考えがたい。

本論文の要旨は、第 27 回日本消化器外科学会総会（1986 年、米子市）、第 15 回日本胆道外科研究会（1986 年、東京都）および第 8 回 International Biliary Association（1986 年、仙台市）において発表した。

文 献

- 1) 山田紀彦, 田村勝洋, 北村 修ほか: 術後急性胆嚢炎の一治験例と本邦報告 80 例の臨床的検討。日消外会誌 41: 642-649, 1980
- 2) 秋山高義, 島 弘三, 上田順彦ほか: 胃切除後胆石症の検討。日消外会誌 19: 35-41, 1986
- 3) 伊藤 徹, 別府倫兄, 田中洋一ほか: 胃切除後胆石症の臨床的検討。日消外会誌 18: 2340-2345, 1985
- 4) 高橋 徳, 石川羊男, 山村武平ほか: 胃全摘後の胆嚢収縮能—超音波映像下での検討—。日消外会誌 17: 2006-2011, 1984
- 5) 高橋 徳, 横山英二, 楠原清史ほか: 各種胃切除後の胆嚢収縮能—乾燥卵黄製剤経口投与による超音波映像下での観察—。日消外会誌 18: 2459-2463, 1985

- 6) Takahashi T, Yamamura T, Yokoyama E et al: Impaired contractile motility of the gallbladder after gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 81 : 672—677, 1986
- 7) Evarson GT, Braverman DZ, Johnson ML et al: A clinical evaluation of real-time ultrasonography for the study of gallbladder volume and contraction. *Gastroenterology* 79 : 40—46, 1980
- 8) 山村武平, 高橋 徳, 神頭 勝ほか: 洋食か和食か?. 胆道運動に及ぼす食事の影響, 消化管ホルモン研究会編: 消化管ホルモン(IV), 医学図書出版, 東京, 1986, p547—552
- 9) Yamamura T, Seino Y, Mori K et al: Possible role of the duodenum in the entero-PP axis. *Regl Rept* 6 : 189—196, 1983
- 10) Takahashi T, Yamamura T, Ishikawa Y et al: Effects of cholecystokinin-octapeptide on the human gallbladder both in vivo and in vitro. *Gastroenterol Jpn* 21 : 49—54, 1986
- 11) Fried GM, Ogden WD, Greeley G et al: Correlation of release and actions of cholecystokinin in dogs before and after vagotomy, *Surgery* 93 : 786—791, 1983
- 12) Behar J, Biancani P: Pharmacologic characterization of excitatory and inhibitory cholecystokinin receptors of the cat gallbladder and sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 92 : 764—770, 1987
- 13) Takahashi T, Yamamura T, Kusunoki M et al: Differences between muscular receptors and neural receptors of cholecystokinin-octapeptide of the guinea pig gallbladder. *Eur J Pharmacol* 136 : 255—258, 1987
- 14) Gulo L, Bolondi L, Priori P et al: Inhibitory effect of atropine on cholecystolinin-induced gallbladder contraction in man. *Digestion* 29 : 209—213, 1984
- 15) Fisher RS, Rock E, Malmud LS: Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology* 89 : 716—722, 1985
- 16) 高橋 徳, 山村武平, 神頭 勝ほか: Methionine-Enkephalinと胆嚢収縮運動, 胆膵の生理機能 2 : 103—105, 1986
- 17) Taylor JE, El-Fakanany E, Richelson E: Long-term regulation of muscarinic acetylcholine receptors on cultured nerve cells. *Life Sci* 25 : 2181—2187, 1979
- 18) Hartzell HC, Farbrough DM: Acetylcholine receptors: Distribution and extrajunctional density in rat diaphragm after denervation correlated with acetylcholine sensitivity. *J Gen Physiol* 60 : 248—262, 1972