

# 先天性胆道拡張症と膵障害 —膵管胆道合流異常との関係について—

徳島大学第1外科

三浦 連人 田村 利和 川原 弘行 矢田 清吾  
大久保 卓 三好 康敬 宇高 英憲 古味 信彦

## PANCREATIC INJURY IN PATIENTS WITH CONGENITAL DILATATION OF BILIARY TRACT —SPECIAL REFERENCE TO ANOMALOUS ARRANGEMENT OF PANCREATOBILIARY DUCTAL SYSTEM—

Murato MIURA, Toshikazu TAMURA, Hiroyuki KAWAHARA,  
Seigo YADA, Taku OHKUBO, Yasuyuki MIYOSHI,  
Hidenori UDAKA and Nobuhiko KOMI

The First Department of Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima

膵管胆道合流異常（以下合流異常）を有する先天性胆道拡張症（以下本症）での膵障害について臨床的および実験的に検討した。本症56例中、発熱、腹痛、高アマラーゼ血症の膵炎様症状を9例に認め、成人例で肝外胆管拡張形態では嚢胞状、合流異常形態では古味b型を示す頻度が高く、結石合併率、細菌検出率は低い傾向があった。3例に術中肉眼的に膵炎を認め、物理的要因の存在が認められた。実験的に古味b型合流異常モデル犬を用い膵障害を検討したところ、乳頭部の機能異常が認められたが、明らかな膵障害は認められなかった。以上より、本症での膵障害発現の機序として、合流異常による乳頭部の機能異常および物理的要因により活性化膵酵素の膵への逆流が示唆された。

索引用語：先天性胆道拡張症，膵管胆道合流異常，膵炎

### 1. はじめに

先天性胆道拡張症（以下本症）では、膵管胆道合流異常（以下合流異常）を高率に合併し、合流異常症ともいべき種々の胆道および膵の病変を起こすことが知られている<sup>1)3)~5)</sup>。今回著者らは本症での合流異常と膵障害の関係について臨床的および実験的に検討を加え、若干の知見を得たので報告する。

### 2. 対象および方法

#### 1) 臨床的検討

教室および関連施設で経験した本症69例のうち、合流異常の有無を検索しえた56例を対象とした。これら56例中合流異常は全例(100%)に認められた。本症の小児例と成人例では拡張胆管穿孔、癌化などの合併症

の頻度および、肝外胆管拡張形態、合流異常形態に明らかな差が認められることから<sup>1)</sup>、膵障害について小児例と成人例に区別して検討したところ、小児例は28例(50%)、成人例は28例(50%)であった。これらのうち、発熱、腹痛、高アマラーゼ血症のすべてを呈するものを膵炎様症状例とし、小児例、成人例別に臨床的に検討した。

#### 2) 実験的検討

実験では、体重0.5kg~20kgの雑種成犬を用いて、チオペンタール25mg/kgの静脈麻酔下に、背側膵管総胆管端側吻合を施行することにより、古味b型合流異常モデル犬<sup>2)</sup>(n=11)を作成し、乳頭部機能を正常犬(n=6)と比較検討するとともに、病理組織学的に合流異常と膵障害との関係について検討した(図1)。

### 3. 結果

#### 1) 臨床的検討

<1988年7月13日受理>別刷請求先：三浦 連人  
〒770 徳島市蔵本町2-50 徳島大学医学部第1外科

図1 膵管胆道合流異常モデル犬。背側膵管総胆管端側吻合術を施行し、古味b型合流異常を作成した

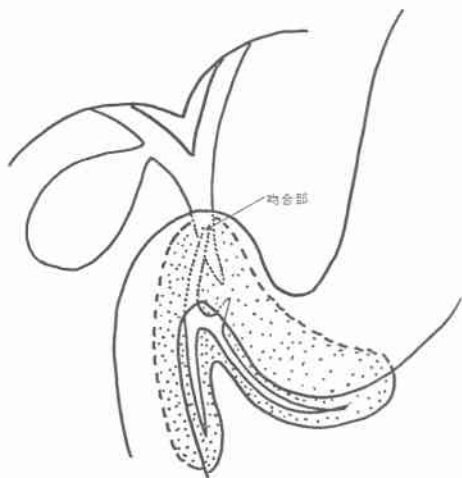
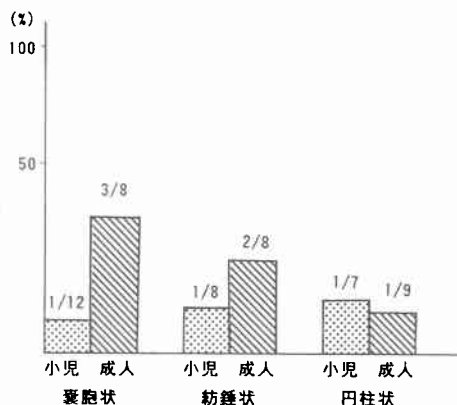


図2 肝外胆管拡張形態症例別における膵炎様症状例の頻度の頻度



a) 膵炎様症状例の概要

膵炎様症状は56例中9例(16.1%)に認められ、小児では28例中3例(10.7%)、成人では28例中6例(21.4%)と成人の発生頻度が高かった。男女比は2:7と女性に多く認められた。平均病恟期間は、小児6年、成人7.5年であった(表1)。

b) 肝外胆管拡張形態別頻度

肝外胆管拡張形態のうちわけは、小児では28例中、囊胞状12例、紡錘状8例、円柱状7例、数珠状1例、成人では28例中、囊胞状8例、紡錘状8例、円柱状9例、数珠状2例、憩室状1例であった。肝外胆管拡張形態症例別における膵炎様症状例の頻度をみると、小児では肝外胆管拡張形態との間に特徴的な傾向は認め

られなかったが、成人では囊胞状拡張を示す8例中3例(37.5%)に膵炎様症状例が認められ頻度が高かった(図2)。

c) 古味分類別頻度

古味分類<sup>2)</sup>によって合流異常形態を分類したところ、小児では28例中、a型12例、b型9例、c型7例であり、成人では28例中、a型18例、b型8例、c型2例であった。合流異常形態症例別における膵炎様症状例の頻度では、小児では合流異常形態との間に特徴的な傾向は認められなかったが、成人ではb型8例中3例(37.5%)に膵炎様症状例が認められ頻度が高かった(図3)。

d) 胆汁中細菌との関係

胆汁中細菌を検索しえた小児26例中、陽性例は6例、陰性例は20例、成人22例中、陽性例18例、陰性例4例

表1 膵炎様症状例の概要

	No.	年齢	性	病恟期間	拡張形態	合流異常	結石合併	細菌検出
小児	1	2歳	女	1ヵ月	囊胞状	a型	-	-
	2	8歳	女	6年	紡錘状	b型	-	?
	3	13歳	女	12年	円柱状	c型	+	+
成人	4	18歳	女	15年	紡錘状	b型	+	-
	5	18歳	女	1ヵ月	囊胞状	a型	-	+
	6	28歳	女	18年	紡錘状	a型	-	+
	7	29歳	男	9年	囊胞状	a型	-	?
	8	32歳	女	3年	円柱状	b型	+	-
	9	55歳	男	3ヵ月	囊胞状	b型	+	+

図3 合流異常形態症例別における膵炎様症状例の頻度

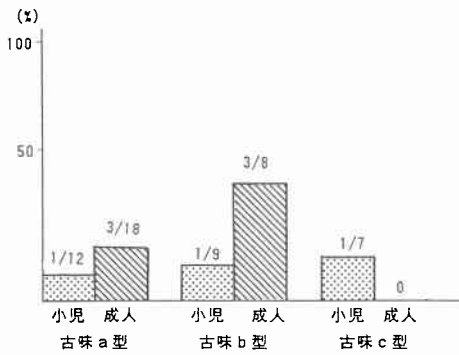
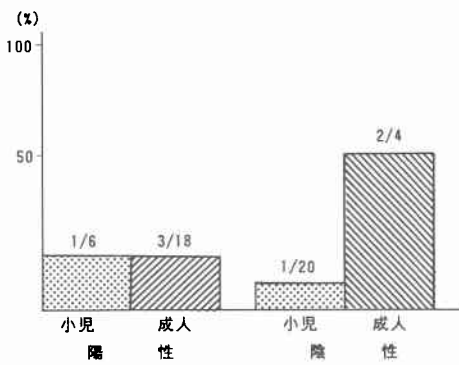


図4 胆汁中細菌検出症例別における膵炎様症状例の頻度



であった。膵炎様症状例の胆汁中細菌検出との関係では、小児で症例は少ないが、陽性例6例中1例(16.7%)、陰性例20例中1例(5.0%)、成人においては、陽性例18例中3例(16.7%)、陰性例では4例中2例(50.0%)に膵炎様症状例が認められ、成人陰性例の頻度が高かったが、有意差はなかった(図4)。

e) 結石との関係

小児28例中、結石陽性例は5例、陰性例は23例、成人28例中、陽性例は17例、陰性例は11例であった。膵炎様症状例での結石合併との関係では、小児では、症例は少ないが、結石陽性例5例中1例(20.0%)、陰性例は23例中2例(8.6%)に、成人においては結石陽性例17例中3例(17.6%)、陰性例11例中3例(27.2%)に膵炎様症状例が認められ、成人陰性例の頻度が高かったが、有意差はなかった(図5)。

膵炎様症状例9例中、術中肉眼的に明らかに膵炎を認めたのは3例であり、これらには共通管あるいは十二指腸乳頭部の異常、すなわち十二指腸内異物による

図5 結石合併症例別における膵炎様症状例の頻度

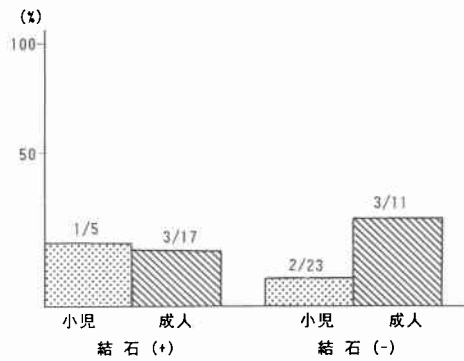
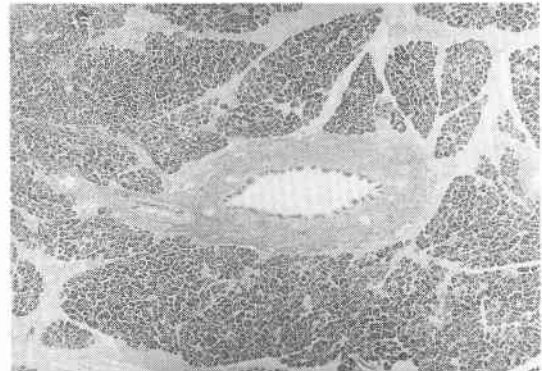


図6 術後238日、合流異常モデル犬の膵組織像。膵管周囲には軽度の線維化や炎症性細胞浸潤を認めたが、膵実質には明らかな膵障害を示唆する所見は認められなかった。(HE, ×50)



乳頭炎、胆石の共通管へのかん頓、protein plug による共通管の閉塞の所見が認められた。

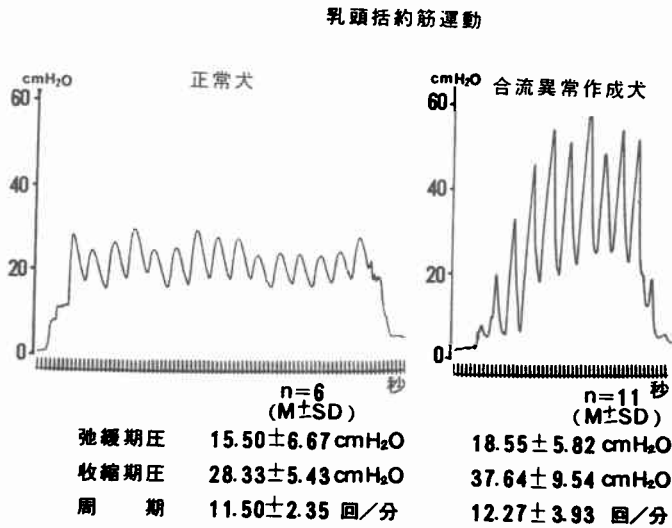
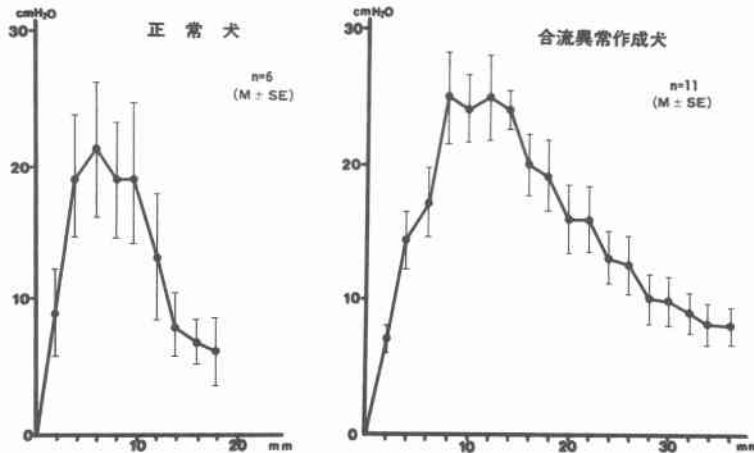
2) 実験的検討

術後238日、古味 b 型合流異常モデル犬<sup>2)</sup>の膵組織像を図6に示す。膵管周囲に軽度の線維化や炎症性細胞浸潤が認められたが、膵小葉の破壊はなく、膵管上皮も保たれており、明らかな膵障害を示唆する所見は認められなかった。合流異常と乳頭部括約筋との関係を検討するため合流異常モデル犬<sup>2)</sup>を用い、乳頭括約筋運動を検索したところ、弛緩期圧は正常犬に比し有意に上昇しており、また、乳頭部引き抜き圧を測定した結果、正常犬に比し、乳頭括約筋による昇圧帯が広がっているなど、乳頭部の機能異常が認められた(図7)。

4. 考 察

特発性膵炎の発生要因として、合流異常が目目され

図7 合流異常モデル犬での乳頭括約筋運動(上)および乳頭部引き抜き圧曲線(下)

**乳頭部引き抜き圧**

ている<sup>7)-13)</sup>。本症に合併する膵炎の臨床上的の特徴として、再発をくりかえすが重篤ではなく、また膵の組織学的変化も軽度であることがあげられる<sup>7)-13)</sup>。

合流異常が膵へ及ぼす影響としては、Opie<sup>6)</sup>による common channel theory がよく引用され、共通管の通過障害によって、感染胆汁が膵管内に逆流するため膵炎が発症するとされてきた。須田ら<sup>7)</sup>は合流異常を伴う、進行胆嚢癌の剖検例で、剝離した癌細胞が膵体部の主膵管内に浮遊していた例を経験し、合流異常により、膵管と胆管との間に自由な流通の可能性を証明したが、合流異常の存在だけでは膵障害は起きがたく、

感染胆汁の存在の必要性を指摘している。その後、膵酵素の活性化に関する詳細な検討がなされ、膵障害を誘発するのは感染胆汁よりもむしろ trypsin, phospholipase A<sub>2</sub>などの強い細胞障害作用を持つ活性化膵酵素の逆流が重要視されている<sup>8)9)</sup>。

実験的に合流異常を作成し、膵障害を発生させる試みとして、宮野ら<sup>10)</sup>は古味 a 型の合流異常モデル犬で慢性膵炎を作成したと報告したが、著者らの古味 b 型合流異常実験モデル犬<sup>2)</sup>では最長の術後238日でも膵に慢性膵炎を示唆する明らかな変化は認められず、また著者らと同じ術式を用いた大川ら<sup>11)</sup>の合流異常実験

モデル犬でも15頭中1頭のみに慢性膵炎を認めたと報告しており、この差が合流異常の形態に起因するかどうか今後の検討を要する。

臨床例において、発熱、腹痛、高アマミラーゼ血症という膵炎を疑わせる3症状を有するにもかかわらず、肉眼的、組織学的に膵炎の合併が認められたのは9例中3例(33.3%)と低率であった。また、臨床的に胆管炎と鑑別が困難であることから本症に、発熱、腹痛、高アマミラーゼ血症の3症状を合併したものを膵炎様症状例として検討した。その結果、小児例では症例が少なく詳細な検討ができなかったが、膵炎様症状成人例で嚢胞状の拡張をみる例、古味b型の合流異常を呈する例の頻度が高かったが、症例が少なく、今後症例を増やして検討する必要があると思われた。また、膵炎様症状例では、結石合併率および細菌検出率ではむしろ低いという結果を得、本症の膵障害では感染胆汁よりむしろ、活性化膵酵素<sup>8)9)</sup>の関与が示唆された。大川ら<sup>12)</sup>は、合流異常における疼痛発作とともに繰り返される高アマミラーゼ血症は、cholangio-venous refluxのために起こるということを実験的に証明し、必ずしも急性膵炎によらないとしており、また、加藤<sup>13)</sup>も雑種成犬での合流異常モデル犬を用い、膵灌流血を溶れる門脈血と、膵灌流血に加え、肝胆道系灌流血を溶れる肝静脈血との血中膵酵素活性を比較したところ、肝静脈血のphospholipase-A<sub>2</sub>, trypsin, elastase I活性が有意に高値を示し、合流異常ではこれらの酵素が肝胆道系を介し大量に血中へ移行することを示唆した。しかし、合流異常では臨床的、実験的に明らかに膵炎の所見を認めるものがあることも事実である<sup>7)~10)</sup>。小倉ら<sup>8)</sup>は膵炎57例中、6例に合流異常との関連を指摘しており、胆石の合併を2例、アルコール過飲を1例に認めたとし、合流異常にこれら従来からの膵炎の病因として重要視されている因子が加わると膵炎の発症を容易にするのではないかと報告している。

膵炎様症状9例中、術中に膵浮腫などを認め、急性膵炎と診断し得たのは3例であり、それぞれ十二指腸異物による乳頭炎、共通管への胆石のかん頓<sup>9)</sup>、protein plugによる共通管の閉塞<sup>9)</sup>が認められ、また、古味b型合流異常モデル犬を用いた検討で、合流異常による乳頭部の機能異常<sup>8)</sup>が認められたことから、本症での膵障害発現の機序として、合流異常による乳頭部の機能異常<sup>8)</sup>とともに、乳頭炎、結石などの物理的要因<sup>3)4)</sup>により、共通管内圧が膵管内圧よりも高くなり、感染胆汁の関与は否定しきれないが、感染胆汁よりもむしろ、

活性化された膵酵素が膵管内に逆流し、膵炎発症を助長するのではないかと考えられ、今後、臨床例を増やし活性化膵酵素を含め、合流異常と膵病変についてより詳細な検討を続けていく考えである。

## 5. 結 語

本症での合流異常と膵障害の関係について臨床的および実験的に検討し、以下の結果を得た。

1) 本症56例中、発熱、腹痛、高アマミラーゼ血症の3症状を認めた膵炎様症状例は9例で、成人例において、嚢胞状の肝外胆管拡張、古味b型の合流異常を有する頻度が高く、結石の合併および、胆汁中細菌検出率は低い傾向にあった。

2) 術中肉眼的に急性膵炎を認めたのは、膵炎様症状例9例中3例であり、これらには膵炎発症を助長したのではないかと考えられる物理的要因の存在が認められた。

3) 合流異常実験モデル犬での検討では、乳頭部の機能異常が認められたが、明らかな膵障害は認められなかった。

以上より、本症における膵障害発現の機序として、合流異常による乳頭部の機能異常および物理的要因により、活性化膵酵素の膵への逆流が示唆された。

本論文の要旨は第9回日本膵管胆道合流異常研究会(昭和61年11月、弘前)および、厚生省難治性脾疾患調査研究班、昭和61年度第2回総会(昭和62年2月、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) 古味信彦, 宇高英憲: 先天性胆道拡張症の小児例と成人例の対比. 胆と膵 3: 327-332, 1982
- 2) Komi N, Udaka H, Ikeda N et al: Congenital dilatation of the biliary tract: New classification and study with particular reference to anomalous arrangement of the pancreaticobiliary ducts. Gastroenterol Jpn 12: 293-303, 1977
- 3) 古味信彦: 膵管胆道合流異常と胆石症. 胆と膵 5: 141-145, 1984
- 4) 古味信彦: 膵管胆道合流異常症. 外科治療 42: 585-594, 1980
- 5) 古味信彦, 宇高英憲, 平井 勉ほか: 膵管胆道合流異常症をめぐる諸問題. 外科治療 49: 503-513, 1983
- 6) Opie EL: The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. Am J Med Sci 121: 27-43, 1901
- 7) 須田耕一, 宮野 武, 松本道男ほか: 膵胆管合流異常例における膵障害の病理組織学的研究. 日消病

- 会誌 79 : 75—79, 1982
- 8) 小倉嘉文, 佐々木英人, 水本龍二: 膵管胆管合流異常と膵炎—臨床的並びに実験的立場から—。胆と膵 3 : 6497—504, 1982
  - 9) Yamashiro Y, Miyano T, Suruga K et al: Experimental study of the pathogenesis of choledochal cyst and pancreatitis, with special reference to the role of bile acids and pancreatic enzymes in the anomalous choledochopancreatic ductal junction. J Pediatr Gastroenterol Nutr 3 : 721—727, 1984
  - 10) 宮野 武, 下村 洋, 出口英一ほか: 胆・膵管合流異常実験モデルにみられた慢性膵炎。医のあゆみ 126 : 671—672, 1983
  - 11) 大川治夫, 澤口茂徳, 山崎洋次ほか: 膵管胆道合流異常モデルの研究—1. 犬モデルの作成及びその病変の研究—。日小児外会誌 17 : 13—21, 1981
  - 12) 大川治夫, 澤口茂徳, 山崎洋次ほか: 膵管胆道合流異常における高アマラーゼ血症の発生機序に関する実験的検討。日小児外会誌 19 : 21—26, 1983
  - 13) 加藤哲夫: 膵管胆道合流異常の病態—胆道傷害物質とその作用機序—。胆と膵 6 : 1617—1626, 1985
-