

# 胃切除の膵外分泌, 胆汁分泌機能への影響 —特に cholecystokinin, secretin 分泌を中心に—

大阪市立大学第1外科

西脇 英樹 佐竹 克介 梅山 馨

## COMPARATIVE STUDIES OF PLASMA SECRETIN AND CHOLECYSTOKININ RESPONSE AFTER RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE STOMACH

Hideki NISHIWAKI, Katsusuke SATAKE and Kaoru UMEYAMA

The First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

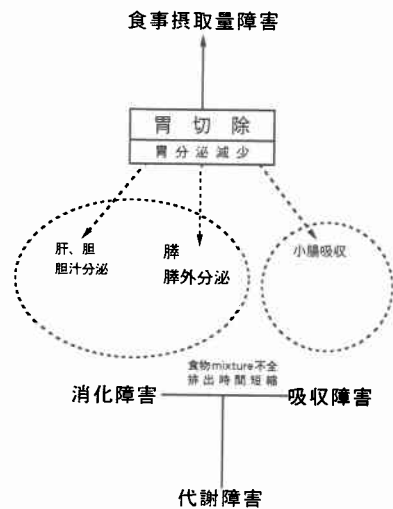
胃切除術の膵外分泌, 胆汁分泌機能への影響を消化管ホルモン, 特に cholecystokinin(以下 CCK), secretin 分泌動態より, その再建術式別に検討した。胃切除後の血漿 secretin 分泌では, 食後120分間の integrated secretin response は B-I 再建 $1,676 \pm 250 \text{pg/ml/120分}$ , B-II 再建 $929 \pm 250 \text{pg/ml/120分}$ , 胃全剝 Roux-en Y 再建 $520 \pm 150 \text{pg/ml/120分}$ で duodenal bypass される B-II 法でより低下し, Roux-en Y 再建法では明らかな低分泌反応であるが, 塩酸リモナーゼ投与時には3群ともピークの secretin 分泌反応がみられた。一方, 血漿 CCK 分泌反応では, 胃切 B-I 再建, B-II 再建, Roux-en Y 再建群間には明らかな差異はみられなかった。

索引用語 : secretin, cholecystokinin, 胃切除術, 食事負荷試験

### はじめに

胃切除は消化器外科領域における一般的な手術の1つであるが, 胃切除後には, 体重減少, 栄養障害, 貧血など全身状態の不良な症例も少なくなく, その病態の解明は重要である<sup>1)</sup>。胃切除後には, 従来より, 胃内容の減少による摂取食物量の減少にとどまらず, 図1のごとき, 消化吸收異常に関与する種々の病態の変化が指摘され, その1つである胃切除術の膵外分泌機能に関しても, Grossmann ら<sup>2)</sup>のいう gastropancreatic reflex などの神経性因子や手術侵襲による膵実質への影響の他, 膵外分泌刺激因子として種々の消化管ホルモンが関与し, 特に secretin は, 膵・胆汁液量,  $\text{HCO}_3^-$  分泌に, Cholecystokinin(以下 CCK)は酵素分泌に関与しており, 術後の消化管ホルモン分泌の変動は, 膵液, 胆汁分泌などの消化液分泌, ひいては, 術後消化機能にも影響をおよぼすと考えるが, いまだ詳細な報告は少ない<sup>3)4)</sup>。本研究では胃亜全摘または全摘術後の各再建群の消化管ホルモン分泌能, 特に血中 secretin,

図1 胃切除術後の消化・吸収障害に影響する諸因子



CCK 分泌動態を食事負荷後の反応より検討した。

### 対象と方法

1981年から1987年まで当科で胃悪性腫瘍にて胃切除術を受けた39症例(男24, 女15, 平均年齢57歳)を対象とした。また, 正常人ボランティア17人をコントロー

<1989年2月15日受理>別刷請求先: 西脇 英樹  
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第1外科

表1 対象および方法

対 象	
・コントロール群	17例
・胃重全副	
Billroth I 法再建	12例
Billroth II 法再建	13例
・胃全摘	
Roux-en-Y 再建	12例
空腸間置術	2例
計	56例
方 法	
1) 食事負荷試験:	
2) 塩酸リモナーデ投与:	
血漿 CCK, Secretin 値	

ル群とした(表1)。術後1~2か月後経口摂取可能となった時点で早朝空腹時に下記の負荷試験を行った。

i) 食事負荷試験

パン、ミルク、肉よりなる試験食を投与し、前および投与10分、20分、30分、40分、50分、60分、75分、90分、105分、120分後に末梢血を摂取し、冷却遠沈(3,000rpm, 15分)の後、血漿2mlを測定に供した。血中 secretin, CCK の測定は Chey らの方法<sup>5)6)</sup>に準じて行った。

ii) 塩酸リモナーデ負荷試験

既に報告した<sup>7)</sup>微小 pH ガラス電極を X 線透視下に経口的に挿入した。Billroth I (以下 B-I) 法再建群では十二指腸内に、Billroth II (以下 B-II) 法では胃一空腸吻合部直下の空腸内に、Roux-en Y 再建群では食道空腸吻合部直下の空腸内に留置後、持続的に腸管内

pH を測定しながら、塩酸リモナーデ (pH 1.1) 60ml を経口投与し、0分、5分、10分、15分、20分、30分、40分に末梢血を摂取し、血漿 secretin 値を測定した。

iii) 胆嚢収縮能の検討

早朝、12時間絶食後、臥床下に超音波検査 (Aloka SSD 256) を行い、空腹時胆嚢を描出し、胆嚢最大径が描出される部位で、胆嚢長径、短径および面積を測定した。その後、卵黄2個経口負荷し、同様の超音波胆嚢検索にて、1時間後まで最大径描出時の胆嚢面積を測定した。

なお、有意差検定は、群内比較は Student's t test を用い、また、群間比較は Scheffe の多重推測法を用いて、危険率  $p < 0.05$  以下を有意と判定した。

結 果

1. 食事負荷後の secretin 分泌反応

コントロール群では、食後10分以後、前値に比べ有意に上昇を示し、40分ではピークに達した後、漸次低下するが負荷後120分でも前値に比べ有意に高値を示した。一方、B-I 群では、空腹時の血漿 secretin (以下「セ」) 値は B-II 群、コントロール群と差はなく、20分では  $41.6 \pm 5.2 \text{ pg/ml}$  と有意の上昇を示した後低下し、120分では  $25.8 \pm 4.0 \text{ pg/ml}$  と比較的早く低下する傾向を示した。B-II 群では、40分ピークの分泌反応であり、B-I 群に比して食後の「セ」分泌反応は低反応で、特に負荷後20、30分では有意に低下を認めた(表2)。

胃全摘 Roux-en Y 再建群の「セ」値の反応では(表3)、空腹時「セ」値は  $9.5 \pm 1.8 \text{ pg/ml}$  とコントロール群に比べ低下がみられ、食事負荷後20分では  $17.2 \pm 3.3$

表2 コントロール群, Billroth I, Billroth II 再建群の血漿 secretin 分泌反応 (Mean ± SE)

TIME (min) \ GROUP	0	10	20	30	40	50	60	75	90	105	120
Control (N=10)	13.0 ± 1.8	* 34.6 ± 5.7	* 40.4 ± 5.0	* 58.5 ± 4.4	* 60.1 ± 6.4	* 55.9 ± 4.6	* 55.8 ± 4.8	* 48.7 ± 6.4	* 49.1 ± 4.0	* 48.5 ± 3.3	* 42.2 ± 2.9
Billroth I (N=7)	16.5 ± 2.8	29.4 ± 6.1	* 41.6 ± 5.2	* 40.2 ± 5.1	** 29.7 ± 5.3	25.1 ± 3.4	27.8 ± 3.0	27.9 ± 2.9	27.5 ± 3.2	26.3 ± 3.6	25.8 ± 4.0
Billroth II (N=7)	14.6 ± 2.4	18.3 ± 3.0	** 25.1 ± 3.9	** 26.1 ± 3.9	** 28.5 ± 4.0	21.7 ± 3.2	21.7 ± 3.3	21.4 ± 3.2	22.1 ± 3.1	21.3 ± 3.6	21.1 ± 4.0

(pg/ml)

\* 負荷前値との比較, ☆ Billroth I, Billroth II の群間比較, ☆, \*  $p < 0.01$ , \*\* , ☆☆  $p < 0.05$

表3 胃全摘 Roux-en Y, 空腸間置群の血漿 secretin 分泌反応 (Mean±SE)

TIME (min) / GROUP	0	10	20	30	40	50	60	75	90	105	120
Roux-en Y (N=7)	9.5 ±1.8	10.7 ±2.3	17.2 ±3.3	14.6 ±2.2	14.9 ±2.1	11.6 ±2.3	14.5 ±2.6	14.4 ±2.9	14.3 ±2.8	13.9 ±2.5	14.4 ±2.7
Jejunal interposition (Mean)	9.8	23.1	29.5	22.8	18.0	15.6	15.7	14.5	15.0	14.1	12.3

(pg/ml)

図2 コントロール群, Billroth I 群, Billroth II 群, Roux-en Y 群の integrated secretin (□) および CCK (■) 分泌反応 (Mean±SE)  
\*p<0.01~0.05, コントロール群との比較

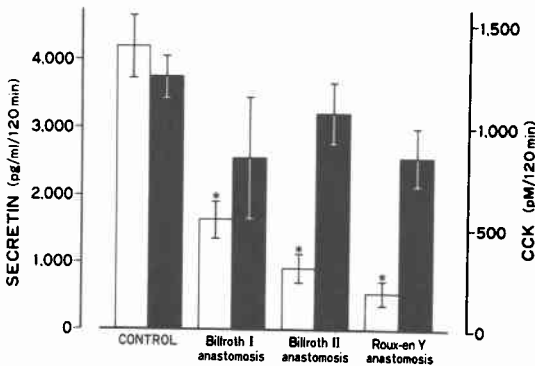
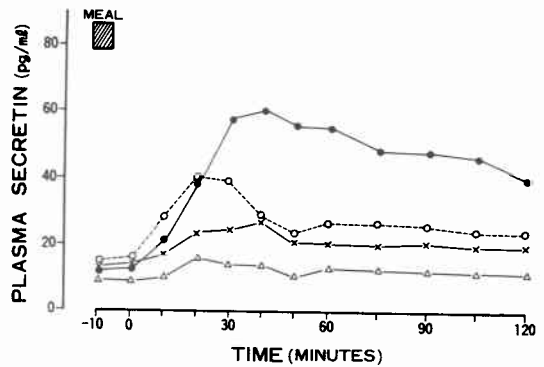


図3 コントロール群 (●—●), Billroth I 群 (○—○), Billroth II 群 (×—×), Roux-Y 群 (△—△) 食後の血漿 secretin 分泌反応パターン



pg/ml と軽度上昇がみられるが明らかなピークの分泌反応は認められなかった。

また, 胃全摘空腸間置群の反応であるが, 20分で平均29.5pg/mlの値を示し, B-I群に近い反応パターンであるがピーク値はB-I群に比べ低値の傾向がうかがえた。

胃切各群の食後120分間の integrated secretin response では(図2), コントロール群4,206±400pg/ml/120分に比べ, B-I群, 1,676±250, B-II群929±250, Roux-en Y群520±150各 pg/ml/120分と各再建群ともに有意に低下を示した。特に, 胃全摘群で低下が著しいが胃切3群間には有意差はみられなかった。

反応パターンの比較では, 図3のごとく, コントロール群では40分ピーク値で, 120分後でもいまだ高値を示す反応に対して, B-I, B-II群ともに, 時間経過とともにコントロール群より早く低下する反応であった。

2. 塩酸リモナーデ負荷後の secretin 分泌反応

B-I群, B-II群, Roux-en Y再建群に塩酸リモナーデ60ml経口負荷後の反応では, 図4のごとく腸管内pHの変動ではB-I, B-II, Roux-en Y群ともに注入後pH1近くの低下がみられ, 20分で前値近くにもどる反応がみられた。この時の「セ」値の反応では表4のごとく, 各群ともに5分ピークの反応で, その後, 漸次低下を示したが, 5分ピーク値はB-I群に比べ, B-II群, Roux-en Y群ではやや低値の反応を示した。

3. 食事負荷後の CCK 分泌反応

コントロール群では10分で上昇反応を示し, 以後120分まで前値に比べ有意に高値を維持した。B-I群では, 空腹時血漿CCK値は正常群と差はなく, 30分でピークに達し, その後, 低下傾向を示した。B-II群の反応では, 20分で32.6±7.3PMとピーク値を示した後低下を示した(表5)。また, 表6のごとくRoux-en Y群では, 空腹時CCK値は19.2±11.9PMとやや高値を示す傾向にあり, 30分で36.5±3.8PMとピークを示し, その反応はB-I群, B-II群と同様であった。胃全

図4 Billroth I, Billroth II, Roux-Y 群の塩リモ投与後の腸管内 pH の変動

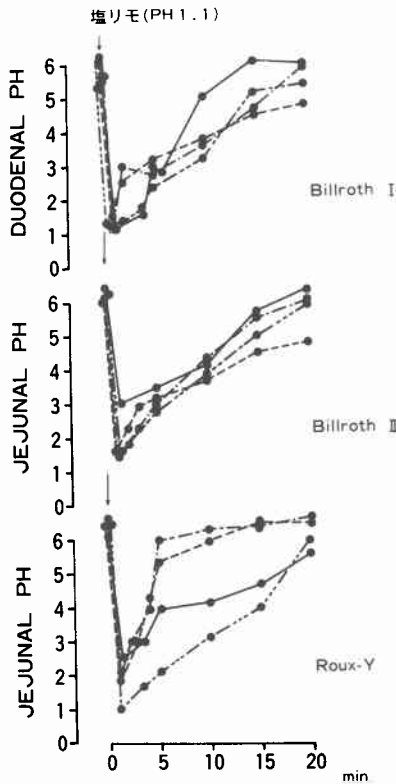


表4 Billroth I, Billroth II, Roux-en Y 群の塩リモ投与後の血漿 secretin 分泌反応 (Mean±SE)

GROUP	TIME (min)	0	5	10	15	20	30	40
Billroth I (N=5)		15.0 ±3.0	52.0 ±7.9	44.1 ±5.9	39.1 ±6.1	30.0 ±4.1	21.1 ±3.3	20.1 ±3.3
Billroth II (N=5)		14.0 ±2.0	36.8 ±5.1	30.5 ±3.7	29.1 ±5.2	23.5 ±5.3	15.5 ±5.4	14.5 ±4.2
Roux-en Y (N=5)		10.0 ±2.0	29.3 ±5.5	27.3 ±4.1	21.5 ±5.2	14.4 ±4.1	13.3 ±3.1	11.1 ±3.1

(pg/ml)

摘空腸間置術 2 例の反応では、空腹時 CCK 値は 8.3 PM と Roux-en Y 群に比べて低値であるが、20分ピーク値 24.8PM と良好な分泌反応が認められた。

胃切各群の血漿 CCK 分泌反応パターンでは、コントロール群に比べ、B-I, B-II 群では食後 20~30 分の比較的早い時期にピークの反応であり、コントロール群ではその後も高値を示すのに対して、比較的早い時期から低下を示した。胃全摘 Roux-en Y 群でも、前値は

表5 コントロール群, Billroth I, Billroth II 群の食後血漿 CCK 分泌反応 (Mean±SD)

GROUP	TIME (min)	0	10	20	30	40	50	60	90	120
Control (N=10)		15.4 ±2.2	24.5 ±3.7*	25.8 ±1.5*	24.5 ±1.8*	26.5 ±2.1*	24.3 ±1.5*	27.3 ±2.6*	28.7 ±1.8*	27.7 ±2.3*
Billroth I (N=7)		16.7 ±2.0	24.4 ±4.2	30.3 ±4.9**	30.6 ±4.7**	26.8 ±3.9**	23.5 ±2.5	21.3 ±1.9	22.9 ±1.4	21.4 ±3.6
Billroth II (N=7)		16.1 ±2.1	29.3 ±8.1	32.6 ±7.3	28.4 ±3.9	25.1 ±4.9	23.9 ±6.4	24.0 ±5.3	22.7 ±4.6	24.2 ±5.6

(pM)

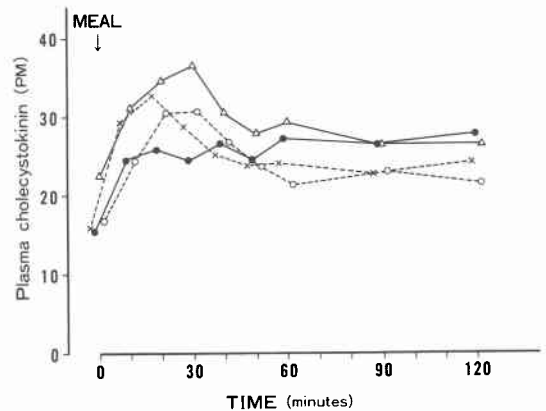
\*負荷前値との比較, \* p<0.01, \*\* p<0.05

表6 胃全摘 Roux-en Y 群, 空腸間置群の食後血漿 CCK 分泌反応 (Mean±SD)

GROUP	TIME (min)	0	10	20	30	40	50	60	90	120
Roux-en Y (N=7)		19.2 ±11.9	31.1 ±5.9	34.5 ±4.7	36.5 ±3.8	30.5 ±1.5	27.8 ±4.5	29.2 ±4.3	26.3 ±4.9	26.0 ±3.1
Interposition (Mean)		8.3	20.8	24.8	23.1	23.0	23.3	21.5	14.5	12.6

(pM)

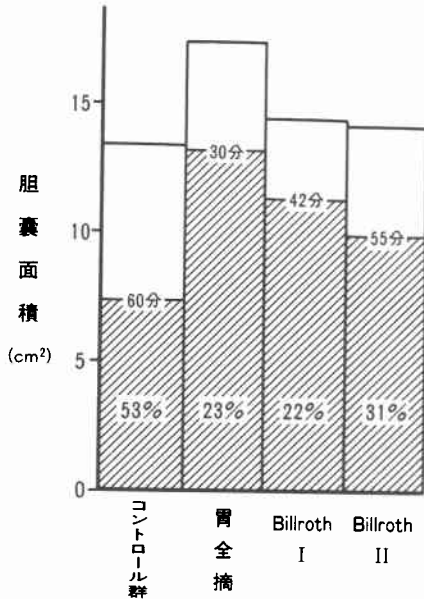
図5 コントロール群(●—●), Billroth I(○……○), Billroth II(×……×), Roux-en Y(△——△) 再建群の食後血漿 CCK 分泌反応パターン



やや高値を示す一方、良好な反応を認めた(図5)。

胃切各群の食後120分間の integrated CCK 分泌反応では、図2のごとく、コントロール群 1,274±108 PM/120分に比べ、B-I 群 868±150, B-II 群 1,069±150, Roux-en Y 群 816±138 と比較的よく反応し、各再建群間には有意差はみられなかった。

図6 コントロール群, Billroth I, Billroth II, Roux-en Y 再建群の卵黄負荷後の胆嚢収縮能の変動



#### 4. 胃切除後の胆嚢収縮能の変化

胃切除後、卵黄負荷後の胆嚢面積および収縮能の変動では、コントロール群5名では、負荷前13.5cm<sup>2</sup>が負荷後60分で7.2cm<sup>2</sup>、最大収縮率53%を示した。B-I群6名では、前値14.5cm<sup>2</sup>が42分後に11.3cm<sup>2</sup>、最大収縮率22%、B-II群4名では、前値14.4cm<sup>2</sup>が55分後に10.0cm<sup>2</sup>、最大収縮率31%を示した。Roux-en Y群4名では前値17.5cm<sup>2</sup>が30分で13.4cm<sup>2</sup>、最大収縮率23%を示した。胃切3群ともに負荷前胆嚢面積が増加を示す一方、最大収縮率の低下がみられるとともに、最大収縮までの時間が早い傾向がうかがえ、CCK分泌でも胃切除後は比較的早期にピークの反応を示しており、その関連が示唆された(図6)。

#### 考 察

胃切除術後の消化管ホルモン分泌、特に、secretin、CCK分泌反応についての報告は少ないが、Hopmanら<sup>4)</sup>は、良性の消化性潰瘍症例を対象として、胃切B-I、B-II法再建例の脂肪摂取後のCCK分泌反応はコントロール群より亢進すると報告した。本検討では全例悪性腫瘍が対象であるがコントロール群に比べ、やや低下傾向がみられ、特に、secretin分泌では明らかな分泌低下を認めた。さらに、再建術式別の反応では、胃切除術後の食事負荷試験や塩酸負荷後のsecretin分泌ではB-I法再建法に比べ、duodenal bypassされるB-II

法でより低下し、さらに胃全摘Roux-en Y再建法では明らかな低分泌反応であるが、空腸間置例では、高値の反応を示し、B-I法に近い反応パターンがみられ、食物が十二指腸を通過する再建法の重要性が示された。

胃全摘後の消化吸収能の検討でも、十二指腸の通過の有用性が知られており<sup>8)</sup>、胃切除後のsecretin分泌では、食事負荷に比べ、acid注入後にB-I法、B-II法ともに高反応が認められ、さらに、胃全摘Roux-en Y再建群でも、acid注入後には、secretin分泌上昇反応が認められ、Hanssenら<sup>10)</sup>も十二指腸切除症例の空腸acid infusion後のsecretin分泌を報告している。しかし、secretin分泌低下には、胃切によるacid loadの減少も重要な要因と考えられ、著者らは胃切除後に塩リモ投与を行い「セ」分泌、ひいては膵外分泌機能改善にも有効な方法と考えている。

一方、CCK分泌反応では、胃切除B-I、B-II法再建法Roux-en Y再建法、各群間に明らかな差異はみられなかった。しかし、その分泌反応パターンでは、比較的早いピークの反応が示され、術後の胆嚢収縮能の変動でも、胃切3群ともに、負荷前の胆嚢面積は増大を示す一方、最大収縮率の低下と共に最大収縮までの時間が早い傾向がうかがえ、CCK分泌の早いピークの反応との関連も示唆され、Inoueら<sup>12)</sup>は胃切除後のfat meal刺激下のCCK分泌は、10分でピークの分泌反応とともに胆嚢収縮を認め比較的早い反応を報告しているが再建術式別の検討は行われていない。

また、どの程度の消化管ホルモン分泌低下が膵外分泌機能へ影響するのか不明な点も多いが、secretin低下はHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>分泌刺激としてアルカリ分泌液の低下を惹起し酵素活性化に必要な酵素環境の障害を来し、消化機能低下に繋がる可能性も考慮された。

また、CCK、secretin分泌パターンより、胃切除後はコントロール群に比べ食後比較的早期の分泌上昇傾向がみられ、胆嚢収縮能でも同様に、早い最大収縮時間を示し、かかる消化液分泌と食物の混和不全なども消化障害に関与するのではないかと思われた。いずれにせよ、胃切除後の消化吸収障害を改善し、術後の栄養状態を改善するには種々の要因がかかわり複雑な機序の関与が推測された。

#### ま と め

胃悪性腫瘍で胃切除術施行1~2か月後の39症例を対象として血漿CCK、secretin分泌能について食事負荷試験、塩酸リモナーデ60ml経口負荷を行い以下の成績を得た。

1) 胃切 B-I 法, B-II 法再建群では空腹時「セ」値はともにコントロール群と差はないが, B-I 法では20分後 $41.6 \pm 5.2 \text{ pg/ml}$ とピークの反応を示した後, 比較的早く低下する傾向を示した. B-II 法では食後の「セ」分泌反応は B-I 法に比して低反応であった.

2) 胃全摘 Roux-en Y 再建群では食後の「セ」分泌反応は明らかなピークの反応は認められなかった.

3) 食後120分間の integrated secretin response では, コントロール群 $4,206 \pm 400 \text{ pg/ml/120分}$ に比べ, B-I, B-II, Roux-en Y 各再建群ともに有意に低下を示した.

4) 塩酸リモナーデ60ml 負荷後の「セ」分泌では5分ピークの反応であるが, B-I 群に比べ, B-II 群, Roux-en Y 群ではやや低値の反応であったが, Roux-en Y 群でも分泌反応が認められた.

5) 食後の CCK 分泌反応では, コントロール群に比べ, B-I 群, B-II 群, Roux-en Y 群ともに良好な分泌反応が認められたが, B-I, B-II 群では食後20~30分の比較的早いピークの反応であった. 食後120分間の integrated CCK 分泌でも, コントロール群に比べ胃切 B-I, B-II, Roux-en Y 群とも有意差はなかった.

6) 胃切 B-I, B-II, Roux-en Y 3 群の卵黄負荷後の胆嚢収縮能は負荷前胆嚢面積の増加とともに, 最大収縮率の低下がみられ, 最大収縮までの時間が早い傾向にあった.

#### 文 献

- 1) 渡部洋三: 栄養障害. 青木照明, 島津久明, 関根毅ほか編. 胃手術後障害のすべて. 南江堂, 東京, 1987, p207-220
- 2) Solomon T, Grossman MI: Vagal control of pancreatic exocrine secretion. Edited by Brook FP. Nerves and the Gut. C.B. Thorofere, New Jersey, 1977, p119-132
- 3) Becker HD: Hormonal changes after gastric surgery. Clin Gastroenterol 9 : 755-771, 1980
- 4) Hopman WPN, Jansen JBMJ, Cornelis BHL: Plasma cholecystokinin response to oral fat in patients with Billroth I and Billroth II gastrectomy. Ann Surg 199 : 276-280, 1983
- 5) 西脇英樹, Chey WY: 食事刺激に反応する血中セクレチン値と膵外分泌反応, 特に  $\text{HCO}_3^-$  分泌の相関. 三好秋馬編. 消化管ホルモン. 医学図書出版, 東京, 1982, p147-152
- 6) 白鳥敬子, 渡辺伸一郎, 竹内 正: 血漿の XAD-2 Resin 抽出による cholecystokinin の radioimmunoassay—ヒトにおける食事負荷, 十二指腸内硫酸マグネシウム注入時の血中 cholecystokinin の上昇—. 日消病会誌 82 : 277-287, 1982
- 7) 西脇英樹, 北村輝男, 佐竹克介ほか: 胃再建術後の内因性セクレチン分泌動態の検討—特に食事負荷による—. 日外会誌 84 : 1269-1278, 1983
- 8) 布出泰紀: 胃全摘術後 double tract 再建術および Roux-en-Y 再建術による消化吸収障害発生機序に関する臨床的研究. 大阪医大誌 42 : 119-128, 1983
- 9) 松本恒司, 正宗 研, 布出泰紀ほか: 胃全摘術後の消化吸収障害に関する一考察—特に膵酵素の面から—. 日消病会誌 79 : 28-37, 1982
- 10) Hanssen LE, Karesen R, Aune S: Immunoreactive secretin release in patients after duodenectomy and partial or total pancreatectomy. Scand J Gastroenterol 14 : 997-1000, 1979
- 11) Sudo T, Ishiyama K, Kawamura M et al: Changes in plasma gastrin and secretin levels after pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 158 : 133-136, 1984
- 12) Inoue K, Uang T-S, Seino Y et al: Release of cholecystokinin and gallbladder contraction before and after gastrectomy. Ann Surg 205 : 27-32, 1987
- 13) Uvnös-Muberg K: Gastrointestinal hormones and pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. Scan J Gastroenterol (Suppl) 128 : 138-146, 1987