

## 胃十二指腸球部温存十二指腸切除術後の胃内外分泌機能 に関する実験的検討

順天堂大学医学部外科学第1教室 (主任: 榊原 宣教授)

小 野 精 一

膵頭十二指腸切除術の合併症の1つである吻合部潰瘍の成因を究明するために、胃十二指腸球部温存十二指腸切除術 (以下温存術) 後の胃内外分泌能が十二指腸球部温存の範囲によってどのように変化するかを実験的に検討した。温存術後の基礎酸分泌量, 最高酸分泌量および insulin 刺激時の酸分泌量は, 十二指腸球部温存範囲1cm で216.7%, 50.3%, 108.5%と著明な増加率を示したのに対し, 十二指腸球部温存範囲3cm ではそれぞれ5.5%, 3.0%, 1.9%のごくわずかな増加率であり, 十二指腸球部の温存範囲が大きいものほど, 増加率は低かった。また, secretin は幽門輪より2cm から10cm 遠位に高濃度に分布していた。以上の成績より, 術後の酸分泌増加は, duodenal brake の破綻によることが示唆された。また, 十二指腸温存範囲3cm で術後生理的な胃内外分泌機能を示し, この温存範囲で術後吻合部潰瘍の発生を十分予防しえることが可能であることがわかった。

**Key words:** duodenectomy with preservation of the stomach and duodenal bulb,  
gastric functions, stomal ulcer, secretin in the duodenal and small intestinal mucosa

### I. 緒 言

膵頭十二指腸切除 (pancreatoduodenectomy ; PD) は, 1935年 Whipple ら<sup>1)</sup>が乳頭部癌に対して成功したのが最初である。彼らは幽門輪とともに全胃を温存し切離した後, この胃側切離端を閉鎖, 胃体部で胃空腸吻合を側々吻合にて結腸前で行い, 病巣切除は二期的になされている。ついで, 膵頭部癌に対して1937年 Brunschwig<sup>2)</sup>が二期的に病巣切除を行っているが, この術式においても胃は温存されている。1940年に入り Whipple<sup>3)</sup>は, 一期的切除に成功したが, その術式は膵頭部, 十二指腸とともに胃の幽門側1/3が合併切除されている。このように全胃温存で始まった術式であるが, 一転して小範囲胃切除術が行われるようになり, この方法が普及していった。しかし手術例が増加するにつれて, 術後早期に空腸に吻合部潰瘍が発生するという報告<sup>4)5)</sup>が多くなされるようになった。吻合部潰瘍の発生を予防あるいは減少させる方法として, 広範囲胃切除術や, 全幹迷走神経切離術 (truncal vagotomy ; TV) が行われるようになった。Warren<sup>6)</sup>は65%の胃切除術, あるいは小範囲 (幽門部) 胃切除術兼 TV を行っ

て潰瘍の発生を17%から7.5%に減少させることに成功した。その後, PD に広範囲胃切除術を行うことは常識となり, 本邦でもこの術式が何ら抵抗なく受け入れられてきた。

1978年 Traverso & Longmire<sup>7)</sup>は術後の臓器相関機能を維持し, 消化吸収障害および膵機能不全を軽微にとどめる目的で, 幽門括約筋と迷走神経幽門枝を含む全胃とともに温存し, かつ幽門輪より4cm 遠位の十二指腸を残した術式を2症例に行い報告した。その後, 彼ら<sup>8)</sup>は慢性膵炎と傍乳頭部癌18例に本術式を行い, その術後成績に関して, 体重減少や食後早期腹部症状などの発生頻度は少なく, 酸分泌も高酸例はなく吻合部潰瘍の発生もなかったと報告している。以来, いくつかの施設<sup>9)~24)</sup>で本術式が追試, 検討され, 良好な術後経過の報告がなされている。しかし, 高酸例での吻合部潰瘍の発生を指摘する報告<sup>11)12)15)</sup>もみられ, いまだ確立された術式であるとはいえない。

そこで, 十二指腸切除術後の胃内外分泌能が十二指腸球部の温存範囲にどのように影響されるかを検討し, さらに十二指腸・小腸粘膜内の gastrin および secretin の分布を実験的に調べることにより, 十二指腸球部の温存範囲を検討したので報告する。

<1990年2月14日受理> 別刷請求先: 小野 精一

〒113 文京区本郷2-1-1 順天堂大学第1外科

## II. 研究対象ならびに研究方法

### 1. 研究対象

研究対象は、体重14~18kgの雌雄雑種成犬18頭である。実験群は十二指腸球部温存1cm(単に1cm群)、2cm群、3cm群および secretin, gastrin 分布検討群の4群とし、前3群は各5頭で、最後の群は3頭で検討した。

### 2. 研究方法

#### 1) 全胃瘻犬作成方法

イヌを pentobarbital 25mg/kg で麻酔後、上腹部正中切開にて開腹、胃体部大彎側前壁にイヌ用 Thomas 型金属カニューレ(夏目製作所)を挿入後左上腹部の皮膚に固定し、全胃瘻犬を作成した。手術終了後3週以降に検査を開始した。

#### 2) 胃十二指腸球部温存十二指腸切除術

術前検査終了後の全胃瘻犬を用いて、胃十二指腸球部温存十二指腸切除術(以下温存術)を施行した。

十二指腸の切除範囲は、幽門輪より遠位1cm, 2cm および3cmの部より Treitz 靱帯までの十二指腸とし、縫合部はさらにそれぞれ遠位0.5cmとした(Fig. 1-a)。

手術は背側膵管(副膵管)・腹側膵管(膵管)切離、総胆管切離、十二指腸切離、再建の順で行った。総胆管および十二指腸処理の際には、血管、結合組織の剥

離に細心の注意を払い、迷走神経幽門枝の損傷を防いだ。まず、十二指腸の膵臓附着部の遠位より十二指腸を剥離、背側膵管と腹側膵管を露出した後、背側膵管を切離し、内径0.6mm, 外径1.0mmの stent tube を挿入後、膵液の流出を確認し固定した。また、腹側膵管はそのまま結紮切離した。さらに十二指腸を近位側に剥離し総胆管を露出、十二指腸入口部近くで切離し、内径1.2mm, 外径2.0mmの stent tube を挿入後、胆汁の流出を確認し固定した。そして、最後に十二指腸温存範囲を正確に測定し、十二指腸切離を行った。再建は、空腸断端部を盲端とし、膵管空腸端側吻合(層々二層縫合)、十二指腸空腸端側吻合(Gambee 一層縫合)、総胆管空腸端側吻合(全層一層縫合)の順に行った(Fig. 1-b)。

温存術後3週目以降に術前と同一の諸検査を施行した。

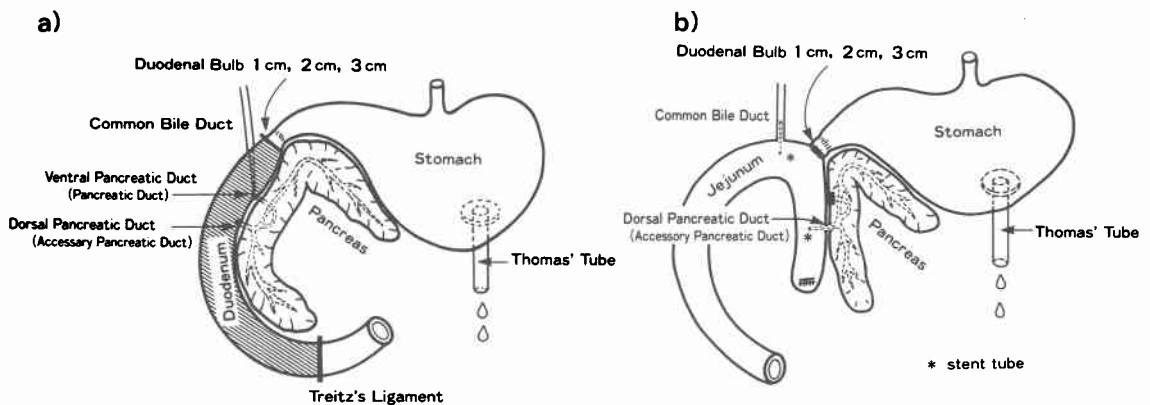
#### 3) 術前、術後検査項目

##### ① 胃外分泌機能検査

##### A. 胃液採取法ならびに胃液測定法

胃液検査は、検査開始24時間前より絶食とし、Pavlov stand にイヌを固定後、カニューレより胃内を約37℃の生理食塩水で十分に洗浄し、30分間放置した後行った。胃液採取は、刺激開始1時間前に行い、刺激開始後15分ごとに2時間目まで行った。採取した胃液

Fig. 1 Operative method for duodenectomy preserving the stomach and duodenal bulb



**Range of Resection :** The shaded portion indicates an area of resection. The duodenal portions from distal points 1, 2 and 3 cm removed from the pyloric ring to Treitz's ligament

#### Method of Reconstruction :

The jejunal stump was left as a blind end, and end-to-side anastomosis to the jejunum was performed in the order of the pancreas, duodenum stump and common bile duct. The ventral pancreatic duct was ligated, and a stent tube was inserted into the dorsal pancreatic duct and common bile duct.

は、東亜電波工業社製 pH TITRATOR MODEL STOMA-1を用い、pHを測定後、1mlを0.1N NaOHにてpH 7.00まで連続滴定し、胃液量に乗じて酸分泌量を求めた。

#### B. 基礎酸分泌量

刺激開始前1時間の胃酸分泌量を basal acid output (以下 BAO: mEq/hr) として表わした。

#### C. Tetragastrin 刺激時の酸分泌量

Tetragastrin 刺激は4mg/kg/hrで2時間行い、刺激開始後1時間の胃酸分泌量を maximal acid output (以下 MAO: mEq/hr) として表わした。

#### D. Insulin 低血糖刺激時の酸分泌量

Regular insulin 2u/kgを生理食塩水20mlにとかし、静脈内に投与した後、胃液採取を2時間施行し、その30分目から90分目までの1時間の胃酸分泌量を insulin 低血糖刺激後の acid output (以下 IAO: mEq/hr) として表わした。

### ② 胃内分泌機能検査

#### A. 血清 gastrin

##### a. 血清 gastrin 値測定法ならびに採血法

血清 gastrin 値の測定は、ミドリ十字社製 gastrin <sup>125</sup>I-kitを用い、2抗体法による radioimmunoassay 法で測定し、試薬の調整および操作は kit 付属の説明書にしたがった。ただし、標準母液の希釈は21.0pg/mlまで行い、標準曲線を作成した。なお採血は刺激開始30分前より15分ごとに2時間目まで末梢静脈に留置したカニューレより行った。

b. 空腹時血清 gastrin 値 (basal gastrin 以下 BG: pg/ml)

BGは刺激開始30分前より15分ごと2回測定し、この2回の平均値より算出した。

c. Insulin 低血糖刺激後の gastrin 分泌反応 (insulin integrated gastrin response 以下 I-IGR: ng•min/ml)

I-IGRは insulin 2u/kg 刺激後15分ごとに2時間目まで血清 gastrin 値を測定し、その30分目から90分目までの1時間の値で、BGより高値を示した各分画の総和により算出した。

d. 肉汁エキス刺激後の gastrin 分泌反応 (test meal integrated gastrin response 以下 T-IGR: ng•min/ml)

T-IGRは肉汁エキス刺激時の血清 gastrin 値を、刺激後15分ごとに2時間目まで測定し、刺激開始後60分目までの1時間の値で、BGより高値を示した各分画

の総和により算出した。なお、肉汁エキスは Campbell 社製「beef broth」100mlを用いたが、その成分は、100ml中に蛋白質3.2g、脂肪1.4g、炭水化物4.4gを含有している。

#### B. 血清 secretin

##### a. 血清 secretin 値測定法

血清 secretin 値の測定は、第一 [secretin] RIA kitを用い、2抗体法による radioimmunoassay 法で測定し、試薬の調整および操作は kit 付属の説明書にしたがった。ただし、標準母液の希釈は50pg/mlまで行い、標準曲線を作成した。

b. 空腹時血清 secretin 値 (basal secretin 以下 BS: pg/ml)

BSは刺激開始30分前より15分ごとに2回測定し、この2回の平均値より算出した。

c. Insulin 低血糖刺激後の secretin 分泌反応 (insulin integrated secretin response 以下 I-ISR: ng•min/ml)

I-ISRは insulin 2u/kg 刺激後15分ごとに2時間目まで血清 secretin 値を測定し、その30分目から90分目までの1時間の値で、BSより高値を示した各分画の総和により算出した。

d. 肉汁エキス刺激後の secretin 分泌反応 (test meal integrated secretin response 以下 T-ISR: ng•min/ml)

T-ISRは肉汁エキス刺激時の血清 secretin 値を、刺激後15分ごとに2時間目まで測定し、刺激開始後60分目までの1時間の値で、BSより高値を示した各分画の総和により算出した。

4) 正常犬の十二指腸・小腸粘膜における gastrin と secretin の分布

正常犬の十二指腸および小腸粘膜内における secretin は、幽門輪より5cm遠位までは1cm間隔で、それより遠位は10cm間隔で120cmまで測定し、gastrin は20cmまで測定した。

### ① 粘膜内含有量の測定

A. Gastrin: 粘膜内 gastrin 含有量の測定は Berson ら<sup>25)</sup>の方法に準じ、粘膜組織100mg湿重量に蒸留水2mlを加え20分間煮沸した後、Swiss KINEMATICA 社製 POLYTORON 超高速 homogenizer で細切し、4℃、10,000rpmで20分間遠心分離して得られた上清を、-20℃にて保存した。上清は室温で解凍した後、血清 gastrin と同じように、ミドリ十字社製 gastrin <sup>125</sup>I-kit を用いて測定した。

B. Secretin: 粘膜内 secretin 含有量の測定は Straus<sup>26)</sup>の方法に準じ、粘膜100mg 湿重量に0.1N HCl 2ml と trazirol 1,000u を加えて細切し 3分間煮沸した後 4℃, 10,000rpm, 20分間遠心分離して得られた上清を凍結乾燥後-20℃にて保存した。凍結標本は、第一「secretin」RIA kit 用の希釈剤にて溶解し測定した。

② 粘膜内細胞数の測定

粘膜内 gastrin および secretin 細胞数の測定は、粘膜組織検体採取後直ちに Zamboni 固定液に浸し、4℃にて12時間固定後パラフィン包埋し、ブロックを

作製後、薄切切片を用い行った。染色法は、非標識酵素抗体法 (peroxidase antiperoxidase 法: 以下 PAP 法)にて、DAKO 社の PAP kit で行った。なお, gastrin 抗血清は kit 付属の Rabbit antigastrin を, secretin 抗血清は国立がんセンター病院阿部薫副院長, 細胞増殖因子研究部山口建部長より提出された NCC-R-1<sup>27)</sup> を使用した。

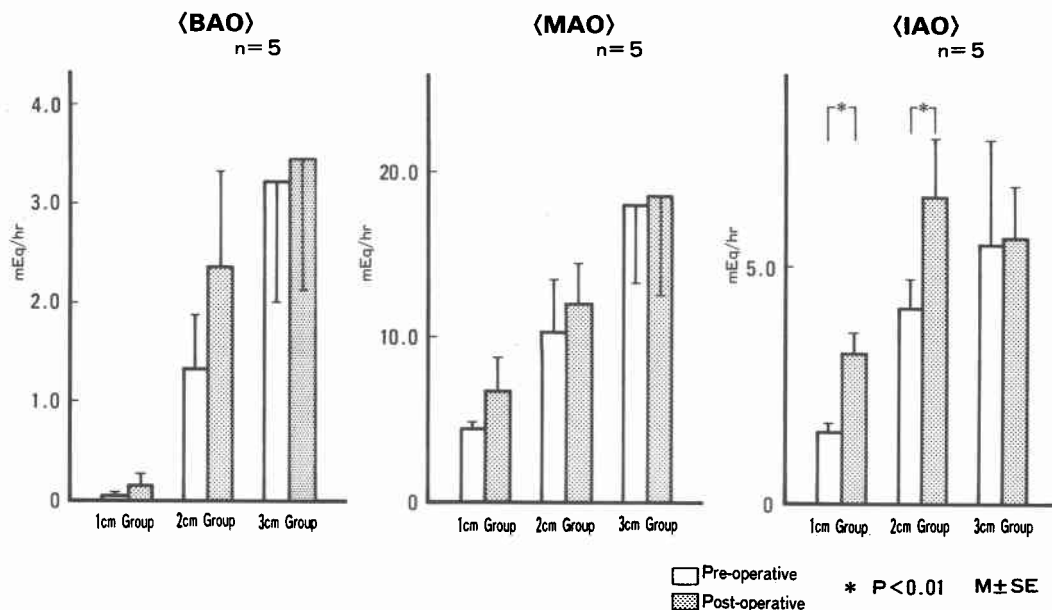
細胞の測定は, gastrin 細胞, secretin 細胞ともに高橋<sup>28)</sup>の方法にしたがい, 20倍の拡大対物レンズを用い, 接眼部に10mm 四方の目盛りのついた eye piece を装着し, これによって切片を粘膜筋板に垂直方向に

**Table 1** Pre-and postoperative changes of BAO, MAO and IAO in groups with preservation of the duodenal bulb over a range of 1, 2 and 3cm.

	BAO			MAO			IAO		
	Pre-operative (mEq/hr)	Post-operative (mEq/hr)	Rate of Increase(%)	Pre-operative (mEq/hr)	Post-operative (mEq/hr)	Rate of Increase(%)	Pre-operative (mEq/hr)	Post-operative (mEq/hr)	Rate of Increase(%)
Group of 1 cm	0.05 ± 0.03	0.15 ± 0.13	+ 216.7	4.43 ± 0.40	6.66 ± 1.99	+ 50.3	1.53 ± 0.17	3.19 ± 0.42	+ 108.5
Group of 2 cm	1.33 ± 0.56	2.37 ± 0.96	+ 78.2	10.32 ± 3.17	12.03 ± 2.36	+ 16.6	4.14 ± 0.58	6.52 ± 1.27	+ 57.4
Group of 3 cm	3.27 ± 1.25	3.45 ± 1.33	+ 5.5	17.97 ± 4.85	18.51 ± 6.09	+ 3.0	5.50 ± 2.21	5.61 ± 1.09	+ 1.9

M ± SE (n = 5)  
\* p < 0.01

**Fig. 2** Pre-and postoperative changes of BAO, MAO and IAO in groups with preservation of the duodenal bulb over a range of 1, 2 and 3cm.



区分した区画のなかに含まれる細胞を数えて、これを単位区画中の細胞数とした。また、細胞の算出は、核をもつ細胞のみを対象とし、30個の単位区画中の細胞数を数えて平均値をだし、これをmm<sup>2</sup>に換算して粘膜表面の単位面積あたりの細胞数とした。

5) 剖検

検査終了後、温存手術を施行したすべてのイヌを屠殺し、胃空腸吻合部の状態および残存十二指腸範囲の確認などの肉眼的観察を行った。

6) 統計処理法

得られたデータは平均値±SEで表わし、すべてt検定にて統計処理を行い、危険率(p)が5%以下(p<0.05)を有意差ありと判定した。

III. 成績

1. 胃外分泌機能検査

胃外分泌機能検査の結果はTable 1, Fig. 2に示すとおりである。

1) 基礎酸分泌量(BAO)

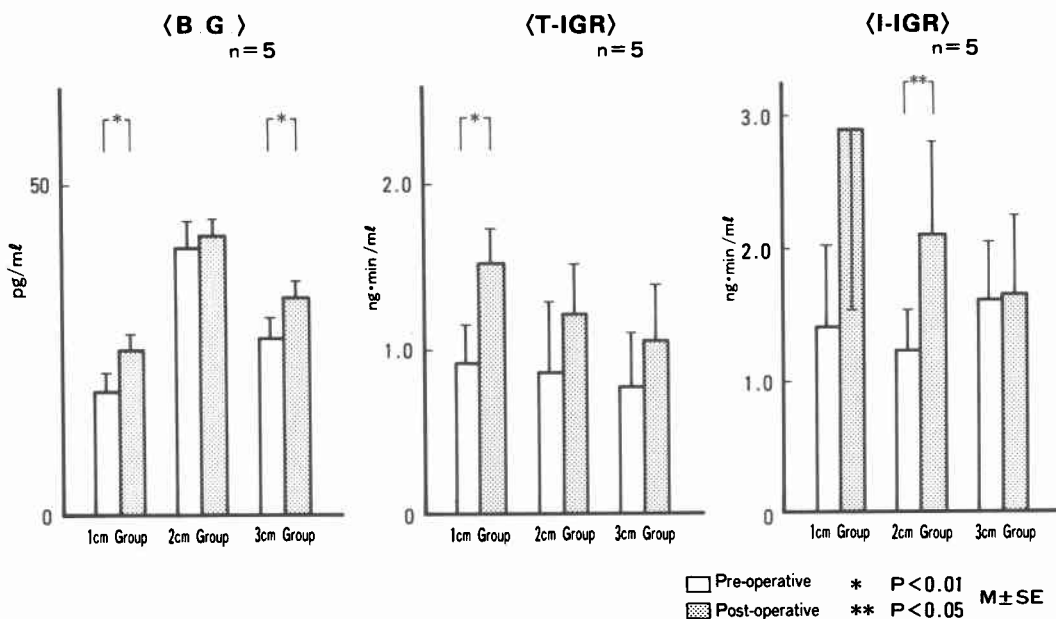
BAOは術前と比較して、術後1cm群および2cm群で増加したが、3cm群では術前術後でほとんど差が認

Table 2 Pre-and Postoperative changes of BG, T-IGR and I-IGR in groups with preservation of the duodenal bulb over a range of 1, 2 and 3cm.

	BG			T-IGR			I-IGR		
	Pre-operative (pg/ml)	Post-operative (pg/ml)	Rate of Increase(%)	Pre-operative (ng·min/ml)	Post-operative (ng·min/ml)	Rate of Increase(%)	Pre-operative (ng·min/ml)	Post-operative (ng·min/ml)	Rate of Increase(%)
Group of 1 cm	18.7 ± 2.7	25.3 ± 2.5	+ 35.3	0.92 ± 0.22	1.53 ± 0.20	+ 65.3	1.67 ± 0.61	2.89 ± 1.34	+ 73.1
Group of 2 cm	40.9 ± 4.0	42.4 ± 2.4	+ 3.7	0.87 ± 0.41	1.22 ± 0.30	+ 40.0	1.22 ± 0.31	2.12 ± 0.69	+ 74.1
Group of 3 cm	26.9 ± 2.6	33.4 ± 2.4	+ 24.2	0.78 ± 0.34	1.06 ± 0.33	+ 36.0	1.61 ± 0.43	1.65 ± 0.59	+ 2.6

M ± SE (n = 5)  
\* p < 0.01  
\*\* p < 0.05

Fig. 3 Pre-and postoperative changes of BG, T-IGR and I-IGR in groups with preservation of the duodenal bulb over a range of 1, 2 and 3cm.



められなかった。これを術後の増加率でみると、1cm群で約3倍、2cm群で約2倍であった。

2) Tetragastrin 刺激時の最高酸分泌量 (MAO)

MAOは術前と比較して、術後1cm群で4.43±0.40 mEq/hrから6.66±1.99mEq/hrと増加傾向(p<0.1)を示したが、2cm群では軽度の増加がみられ、3cm群では術前術後でほとんど差が認められなかった。術後の増加率は、1cm群で50.3%、2cm群で16.6%、3cm群で3.0%であった。

3) Insulin 低血糖刺激時の酸分泌量 (IAO)

IAOは術前と比較して術後は、1cm群で1.53±0.17

mEq/hrから3.19±0.42mEq/hr、2cm群で4.14±0.58mEq/hrから6.52±1.27mEq/hrとともに術後有意(p<0.01)に増加したが、3cm群は術前術後でほとんど差がみられなかった。これを術後の増加率でみると、1cm群で108.5%、2cm群で57.4%、3cm群で1.9%であった。

2. 胃内分泌機能検査

胃内分泌機能検査のgastrinの結果は、Table 2, Fig. 3に、secretinの結果はTable 3, Fig. 4に示すとおりである。

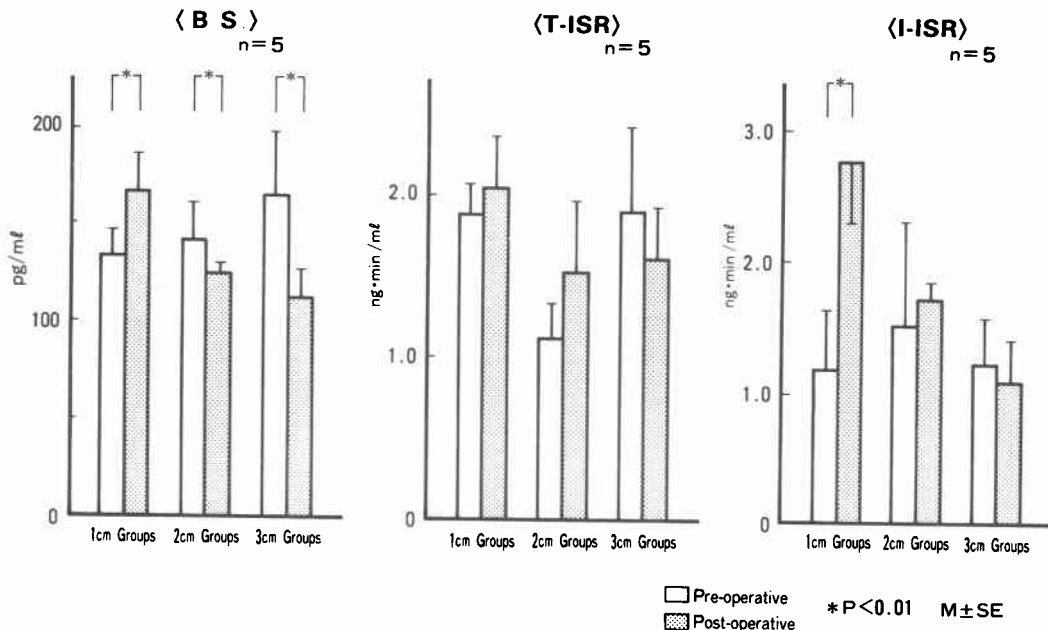
1) 血清 gastrin

Table 3 Pre-and postoperative changes of BS, T-ISR and I-ISR in groups with preservation of the duodenal bulb over a range of 1, 2 and 3cm.

	BS			T-ISR			I-ISR		
	Pre-operative (pg/ml)	Post-operative (pg/ml)	Rate of increase and decrease(%)	Pre-operative (ng·min/ml)	Post-operative (ng·min/ml)	Rate of increase and decrease(%)	Pre-operative (ng·min/ml)	Post-operative (ng·min/ml)	Rate of increase and decrease(%)
Group of 1 cm	133.3 ± 12.4	165.8 ± 19.1	+ 24.4	1.88 ± 0.18	2.04 ± 0.32	+ 8.2	1.18 ± 0.45	2.76 ± 0.46	+ 133.9
Group of 2 cm	141.0 ± 18.9	124.2 ± 5.0	- 11.9	1.12 ± 0.22	1.52 ± 0.44	+ 35.5	1.51 ± 0.80	1.71 ± 0.12	+ 13.2
Group of 3 cm	163.9 ± 33.3	112.2 ± 14.4	- 31.5	1.89 ± 0.51	1.60 ± 0.32	- 15.3	1.23 ± 0.34	1.09 ± 0.31	- 11.3

M ± SE (n = 5)  
\* p < 0.01

Fig. 4 Pre-and postoperative changes of BS, T-ISR and I-ISR in Groups with preservation of the duodenal bulb over a range of 1, 2 and 3cm.



① 空腹時血清 gastrin 値 (BG)

BG は、1cm 群で  $18.7 \pm 2.7$  pg/ml から  $25.3 \pm 2.5$  pg/ml, 2cm 群で  $40.9 \pm 4.0$  pg/ml から  $42.4 \pm 2.4$  pg/ml, 3cm 群で  $26.9 \pm 2.6$  pg/ml から  $33.4 \pm 2.4$  pg/ml と術後各群で増加し、特に1cm 群, 3cm 群では有意 ( $p < 0.01$ ) に増加した。術後の増加率は、1cm 群で35.3%, 2cm 群で3.7%, 3cm 群で24.2%の増加であった。

② 肉汁エキス刺激時の血清 gastrin 反応 (T-IGR)

術前の T-IGR は1cm 群で  $0.92 \pm 0.22$  ng·min/ml, 2cm 群で  $0.87 \pm 0.41$  ng·min/ml, 3cm 群で  $0.78 \pm 0.34$  ng·min/ml であり、術後の T-IGR はそれぞれ  $1.53 \pm 0.20$  ng·min/ml,  $1.22 \pm 0.30$  ng·min/ml,  $1.06 \pm 0.33$  ng·min/ml といずれも術前より増加しており、ことに1cm 群では有意の増加がみられた。術後の増加率はそれぞれ65.3%, 40.0%, 36.0%であった。

③ Insulin 低血糖刺激時の血清 gastrin 反応 (I-IGR)

術前、術後の I-IGR は1cm 群で  $1.67 \pm 0.61$  ng·min/ml,  $2.89 \pm 1.34$  ng·min/ml, 2cm 群で  $1.22 \pm 0.31$  ng·min/ml,  $2.12 \pm 0.69$  ng·min/ml, 3cm 群で  $1.61 \pm 0.43$  ng·min/ml,  $1.65 \pm 0.59$  ng·min/ml となり、2cm 群で有意 ( $p < 0.05$ ) に増加した。術後の増加率はそれぞれ73.1%, 74.1%, 2.6%であった。

2) 血清 secretin

① 空腹時血清 secretin 値 (BS)

術前後の BS は、1cm 群で  $133.3 \pm 12.4$  pg/ml,

$165.8 \pm 19.1$  pg/ml, 2cm 群で  $141.0 \pm 18.9$  pg/ml,  $124.2 \pm 5.0$  pg/ml, 3cm 群で  $163.9 \pm 33.3$  pg/ml,  $112.2 \pm 14.4$  pg/ml であった。術前値に対する術後値の増減率は1cm 群で24.4%と有意 ( $p < 0.01$ ) に増加したが、2cm 群で11.9%, 3cm 群で31.5%と有意 ( $p < 0.01$ ) に減少した。

② 肉汁エキス刺激時の血清 secretin 反応 (T-ISR)

術前の T-ISR は1cm 群で  $1.88 \pm 0.18$  ng·min/ml, 2cm 群で  $1.12 \pm 0.22$  ng·min/ml, 3cm 群で  $1.89 \pm 0.51$  ng·min/ml であり、術後はそれぞれ  $2.04 \pm 0.32$  ng·min/ml,  $1.52 \pm 0.44$  ng·min/ml,  $1.60 \pm 0.32$  ng·min/ml であった。術前値に対する術後値の増減率は、1cm 群で8.2%, 2cm 群で35.5%と増加したが、3cm 群では15.3%減少した。

③ Insulin 低血糖刺激時の血清 secretin 反応 (I-ISR)

術前の I-ISR は1cm 群で  $1.18 \pm 0.45$  ng·min/ml, 2cm 群で  $1.51 \pm 0.80$  ng·min/ml, 3cm 群で  $1.23 \pm 0.34$  ng·min/ml であり、術後はそれぞれ  $2.76 \pm 0.46$  ng·min/ml,  $1.71 \pm 0.12$  ng·min/ml,  $1.09 \pm 0.31$  ng·min/ml であった。これを術前値に対する術後値の増加率でみると、1cm 群で133.9%, 2cm 群で13.2%増加し、特に1cm 群では有意 ( $p < 0.01$ ) の増加であったが、3cm 群では11.3%減少した。

3. 正常犬の十二指腸, 小腸粘膜内 gastrin および secretin の分布

Fig. 5 Distribution of gastrin and secretin in the duodenal and small intestinal mucosa in normal dogs.

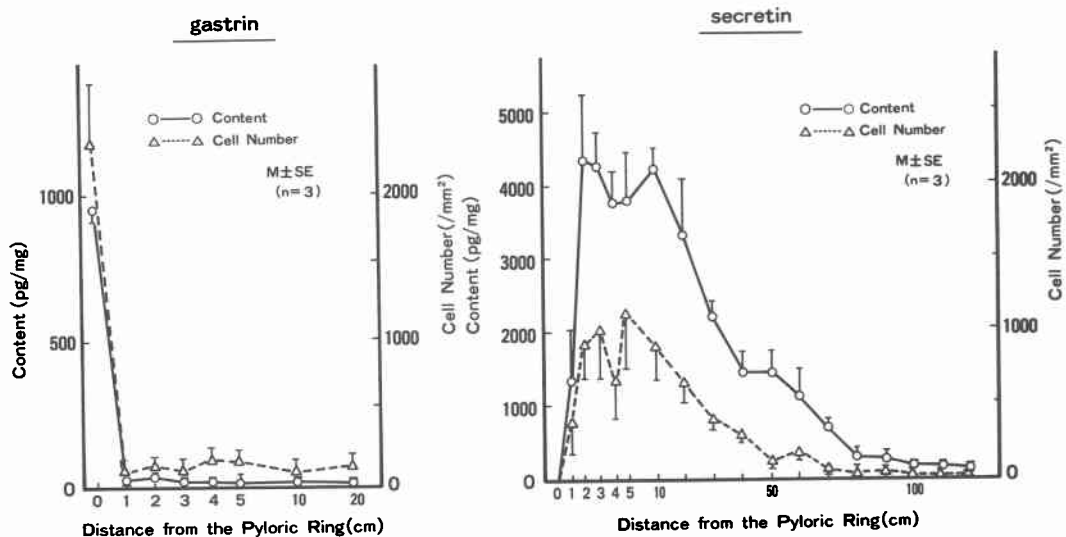
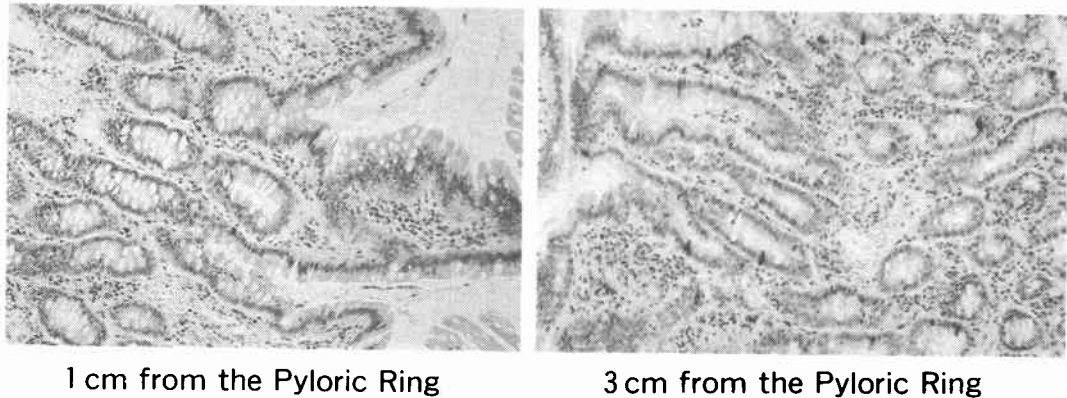


Fig. 6 Secretin cells in the duodenal bulb (PAP method,  $\times 200$ )

## 1) Gastrin の分布

## ① 粘膜内 gastrin 含有量

粘膜内 gastrin 含有量は幽門輪上で $953.0 \pm 38.3$  pg/mg と高値であったが、幽門輪より遠位の1cm部で $25.7 \pm 0.3$  pg/mg と急速に減少し、2cm, 3cm部の間に差はみられず、それより遠位部ではさらに低値であった (Fig. 5).

## ② 粘膜内 gastrin 細胞数

粘膜内 gastrin 細胞数は、幽門輪上で $2,295.0 \pm 410.4$  /mm<sup>2</sup> と高値であったが、幽門輪より遠位1cm部で $257.9 \pm 248.7$  /mm<sup>2</sup> と激減し、以後5cm部で $134.7 \pm 65.9$  /mm<sup>2</sup>、10cm部で $97.0 \pm 60.5$  /mm<sup>2</sup>、20cm部で $136.0 \pm 51.2$  /mm<sup>2</sup> と低値であった (Fig. 5).

## 2) Secretin の分布

## ① 粘膜内 secretin 含有量

粘膜内 secretin 含有量は幽門輪上では抽出できなかった。幽門輪より遠位1cm部で $1,335.6 \pm 1,561.6$  pg/mg と比較的low値であったが、2cm部より10cm部までは3倍強の高値がつづいた。それより遠位50cm部まで直線的に減少し、50cm部での値は $1,410.7 \pm 590.5$  pg/mg と1cm部の値と同程度であった。50cm部より遠位ではさらに漸減し、120cm部では $50.8 \pm 6.5$  pg/mg ときわめて低値であった (Fig. 5).

## ② 粘膜内 secretin 細胞数

粘膜内 secretin 細胞数は、幽門輪上では認められなかったが、幽門輪より遠位1cm部では $384 \pm 197.5$  /mm<sup>2</sup> とやや低値であったが、2cm部より10cm部までは2~3倍の高値がつづき、それより遠位では30cm部で1cm部の値と同程度となり、50cm部より遠位ではさらに漸減した (Fig. 5).

幽門輪より1cmと3cm遠位部の標本で観察された secretin 細胞を200倍で検鏡したものでみると、染色された secretin 細胞は幽門輪より遠位1cm部で少ないのに対し、3cm部では多数認められた (Fig. 6).

## 4. 剖検

温存手術を施行したすべてのイヌに剖検を行ったが、胃空腸吻合部に潰瘍形成は認められず、胆管空腸吻合部、膵管空腸吻合部にも異常は認められなかった。また、十二指腸温存範囲の大きさについても正確であった。

## IV. 考 察

膵頭十二指腸切除は、1935年 Whipple ら<sup>7)</sup>が発表して以来、術式の改良工夫が行われ次第に広く施行されるようになり、わが国でも盛んに行われている。しかし Whipple の術式は、術後に膵空腸吻合部の縫合不全や狭窄、逆流性胆管炎、消化管出血、胃空腸吻合部潰瘍、消化吸収障害などの合併症の発生が問題視されている。これらの合併症の1つである胃空腸吻合部潰瘍の発生率は、膵頭十二指腸切除術施行例で5~22%、膵全摘術例では8~60%とさまざまな報告<sup>23)24)29)~32)</sup>がある。本邦においては、鈴木ら<sup>18)</sup>が膵頭十二指腸切除術および膵全摘術合わせて143例の吻合部潰瘍発生率は4例2.7%であったと報告している。

これに対して、1978年 Traverso ら<sup>7)</sup>により考案された温存術後の吻合部潰瘍の発生率は、0%であったと報告<sup>10)13)21)</sup>されている。しかし、この方法でも吻合部潰瘍の発生をみたとの報告<sup>11)15)23)24)</sup>もある。Gebhardt ら<sup>15)</sup>は18例中7例(39%)と高頻度の潰瘍発生を報告しているが、このような発生頻度の相違は術前の酸分泌動態と十二指腸球部の温存範囲および再建術式が関与



しているものと思われる。吻合部潰瘍の成因を森本<sup>33)</sup>は実験的に全胃温存十二指腸切除術を施行し検討している。それによると、吻合部潰瘍発生には高酸と胆汁、胆汁による中和が関係しており、その予防には酸分泌を抑制する胃切除術か迷走神経切離術(迷切術)あるいはそれらの併用などを選択し、さらに胆汁、胆汁による中和が適確に行われる Billroth-I法を選ぶことなどの配慮が望ましいと述べている。そこで著者は実験的に胃十二指腸球部温存(1cm, 2cm, 3cm)十二指腸切除術を施行し、吻合部潰瘍の成因を追求すべく胃内外分泌に対する影響を検討した。その結果、BAOは術後1cm群および2cm群で増加したが、3cm群では術前後でほとんど差が認められなかった。また、MAOでは1cm群で増加傾向( $p < 0.1$ )、IAOでは1cm群および2cm群で有意( $p < 0.01$ )に増加したが、3cm群ではともにも術前後でほとんど差が認められなかった。Brackneyら<sup>34)</sup>は、イヌにおいて十二指腸切除前後の酸分泌を Heidenhain pouch を用いて測定し、切除後に酸分泌が亢進したと述べ、さらに Quintanaら<sup>35)</sup>、Konturekら<sup>36)</sup>も十二指腸切除後に胃酸分泌が亢進したと報告している。しかし、著者の実験成績で十二指腸球部の温存範囲を3cmにすると術前と同程度の酸分泌動態を示したことから、この部に酸分泌抑制因子が存在することは明らかである。

Andersson<sup>37)</sup>は、十二指腸の口側、主として球部から、空腹時でも、食餌刺激時でも、その内腔のpHの低下により胃酸分泌抑制因子が放出されると報告している。胃酸分泌抑制因子としては secretin と gastric inhibitory polypeptide (GIP) ホルモンとが考えられる。著者は、このうちの secretin の分泌動態について検討した。これは、胃酸分泌亢進にもとづく十二指腸内の酸性化にともない、十二指腸粘膜より血中に放出され、膵よりの重炭酸の外分泌を促進して十二指腸内の中和をはかり、胃に対しては somatostatin および gastrin 細胞を介して酸分泌を抑制する生理作用を持つからである。著者の実験で、BSは術後1cm群で有意( $p < 0.01$ )に増加しており、secretin 反応である T-ISR, I-ISR もともに増加し、ことに I-ISR は有意( $p < 0.01$ )の増加であった。これは、ヒトの膵全摘術や膵頭十二指腸切除後の残存空腸に塩酸負荷試験を行い、血中 secretin が増加することより残存空腸にも酸に反応する secretin 細胞が存在するとの報告<sup>38)~40)</sup>から、1cm群でみられた酸分泌亢進により残存 secretin 細胞が過剰に反応したものと考えられる。また、2cm群

および3cm群では術後BSは有意( $p < 0.01$ )に減少し、secretin 分泌反応は術前後でほとんど差が認められなかった。すなわち、幽門輪より2cm以上球部を温存した場合は酸分泌量の減少にとともなる negative feedback 機構によりBSが減少し、secretin 分泌反応は術前後で差がなくなるものと思われる。一方、酸分泌を亢進させる作用のある血清 gastrin について検討してみると、森本<sup>33)</sup>は血清 gastrin 値は十二指腸切除前後で絶食時および食餌刺激時のいずれの場合でも明らかな増減を認めておらず、胃酸分泌の亢進は血清 gastrin によるものではないと述べている。また、金<sup>41)</sup>はイヌに膵全摘とともに幽門輪より肛門約3~4cmから Treitz 靱帯直下までの十二指腸を切除する幽門輪・十二指腸球部温存膵十二指腸切除において、BAOは亢進しているのに gastrin は低下していて両者間の feedback 機構が維持されていることを想定している。しかし、著者の成績では、BGは術後すべての群で増加しており、特に1cm群と3cm群では有意( $p < 0.01$ )に増加した。また、刺激反応でみても、T-IGRは術後1cm群で有意( $p < 0.01$ )に増加し、2cm群および3cm群でも増加したがともにも有意差は認められなかった。I-IGRは、術後1cm群で増加傾向( $p < 0.1$ )、2cm群で有意( $p < 0.05$ )に増加、3cm群においては術前後でほとんど差が認められなかった。著者の実験では、gastrin 分泌反応は、1cm群で術後増加し、3cm群では術前後で差がほとんど認められず、各群での胃酸分泌動態と平行していた。このことから、十二指腸球部の温存範囲が少ない場合は、十二指腸から放出される酸分泌抑制因子の絶対量の低下によって、gastrin が増加し酸分泌亢進につながることを示唆された。以上のような球部温存1cm群と3cm群の胃内外分泌面に及ぼす影響の著明な差の根拠を証明するため、著者は gastrin および secretin の十二指腸、小腸粘膜内分布を検討した。gastrin は幽門輪には多く分布するが1cm, 2cm, 3cm 遠位部粘膜内にはほとんど分布しておらず、かつ各部位間で差が認められなかった。したがって、gastrin は球部温存範囲の大小にかかわらず、術後内外分泌機能には直接影響を与えていないと考えられる。一方、secretin は幽門輪より1cm遠位まではそれほど多く分布しておらず、2cm遠位から急激に増加し、そのピークは10cm遠位まで続き、それより遠位では漸減していた。Cheyら<sup>42)</sup>はイヌとヒトで secretin 細胞を間接的蛍光抗体法により組織学的検索を行い、十二指腸から回腸まで存在していることを確認しており、

Larssonら<sup>43)</sup>も同じような報告をしている。さらに Polakら<sup>44)</sup>は、secretin細胞は十二指腸球部に高濃度に分布し、空腸上部にも存在しているが、空腸下部にいくにしたがい密度を減じていると報告しており、Friedmanら<sup>45)</sup>も同じような所見を述べている。黒川ら<sup>46)</sup>は、ヒトの十二指腸球部 secretin細胞数と、十二指腸下行脚の secretin細胞数について調べて、粘膜中 secretin含有量と平行し球部に多く、下行脚に少く存在すると報告しており、著者もこれらの報告とほぼ同じような成績を得た。

以上の成績から、球部温存1cm群、2cm群の酸分泌増加は十二指腸切除による duodenal brakeの破綻により生じることが示唆され、球部温存3cm群では、生理的な胃内外分泌動態を示した。したがって、胃十二指腸球部温存膵十二指腸切除は、酸分泌抑制因子である secretin細胞が最も多く存在する幽門輪から3cm遠位までの十二指腸球部を温存することにより、術後、術前と同じような生理的分泌機構が維持され、吻合部潰瘍の発生を十分予防することが可能であることがわかった。

本論文の要旨は、第5、6回消化器臓器相関研究会(1987, 1988)、第31回日本消化器外科学会総会(1988)、第20、21回胃分泌研究会(1988, 1989)、第89回日本外科学会総会(1989)、第11回消化管ホルモン研究会(1989)、第12回日本膵切研究会(1989)において発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導、御校閲を賜った榊原宣教授、終始ご指導、御鞭撻をいただいた順天堂大学伊豆長岡病院外科渡部洋三教授、ならびに佐々木浩博士に深甚なる謝意を表するとともに、ご協力下さった308研究室各位ならびに動物実験室、共同生化研究室、共同病理研究室の各位に感謝する。また、貴重な secretin 抗血清を提供していただいた国立がんセンター病院阿部薫副院長、細胞増殖因子研究部山口建博士に深謝する。

#### 文 献

- 1) Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102: 763-779, 1935
- 2) Brunshwig A: Resection of head of pancreas and duodenum for carcinoma-Pancreatoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 65: 681-684, 1937
- 3) Whipple AO: The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg* 114: 612-615, 1941
- 4) 竹下八洲男, 片山寛次, 関野秀継ほか: 膵頭十二指腸切除後の消化性潰瘍の検討. 腹部救急診療の進

歩 3: 437-440, 1984

- 5) 小笠原敬三, 吉村玄浩, 田野龍介ほか: 膵頭十二指腸切除術合併症の検討. 倉敷中病年報 54: 113-121, 1985
- 6) Warren KW: Surgical management of chronic relapsing pancreatitis. *Am J Surg* 117: 24-32, 1969
- 7) Traverso LW, Longmire WP: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 146: 959-962, 1978
- 8) Traverso LW, Longmire WP: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy-a follow-up evaluation. *Ann Surg* 192: 306-310, 1980
- 9) Braasch JW, Gongliang J, Rossi RL: Pancreatoduodenectomy with preservation of the pylorus. *World J Surg* 8: 900-905, 1984
- 10) Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK et al: Decreased morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 151: 141-149, 1986
- 11) Braasch JW, Rossi RL, Watkins E et al: Pyloric and gastric preserving pancreatic resection-experience with 87 patients. *Ann Surg* 204: 411-417, 1986
- 12) Warshaw AL, Torchiana DL: Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 160: 1-4, 1985
- 13) Pearlman NW, Stiegmann GV, Ahnen DJ et al: Acid and gastrin levels following pyloric-preserving pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 121: 661-664, 1986
- 14) Grace PA, Pitt HA, Longmire WP: Pancreatoduodenectomy with pylorus preservation for adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Br J Surg* 73: 647-650, 1986
- 15) Gebhardt V Ch, Gall FP, Rösch W et al: Anastomosenuklus nach Whipplescher Operation mit Magenerhaltung. *Zbl Chir* 107: 952-958, 1982
- 16) Newman KD, Braasch JW, Rossi RL et al: Pyloric and gastric preservation with pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 145: 152-156, 1983
- 17) Kamal MF, Itani, Coleman RE, et al: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy-a clinical and physiologic Appraisal. *Ann Surg* 204: 655-664, 1986
- 18) 鈴木 敏, 金 輝次, 塩田昌明ほか: 胃十二指腸球部温存膵十二指腸切除. 消外 10: 339-352, 1987
- 19) Kim Hwi-Cha, Suzuki T, Kajiwaru T et al:

- Exocrine and endocrine stomach after gastrobulbar preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 206 : 717-727, 1987
- 20) 渡部洋三, 津村秀憲, 中川敏行ほか: 十二指腸乳頭部癌に対する選択的近位迷走神経切離術(SPV)兼全胃温存膵十二指腸切除術. *消外* 12 : 227-233, 1989
  - 21) Cooper MJ, Williamson RCN: Conservative pancreatectomy. *Br J Surg* 72 : 801-803, 1985
  - 22) 高田忠敬, 安田秀喜, 内山勝弘ほか: 術後消化機能からみた膵頭十二指腸切除後の再建法の検討—特に全胃温存術式の位置づけ. *日消外会誌* 20 : 930-933, 1987
  - 23) Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL: Improved hospital morbidity, and survival after the Whipple Procedure. *Ann Surg* 206 : 358-365, 1987
  - 24) McAfee MK, van Heerden JA, Adson MA: Is proximal pancreatoduodenectomy with pyloric preservation superior to total pancreatectomy? *Surgery* 105 : 347-351, 1989
  - 25) Berson SA, Yallow RS: Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 60 : 215-222, 1971
  - 26) Straus E, Yallow RS: Immunoreactive secretin in gastrointestinal mucosa of several mammalian species. *Gastroenterology* 75 : 401-404, 1978
  - 27) 山口 建, 阿部 薫, 膳所富士男ほか: 血中セクレチンのRadioimmunoassay. *治療* 58 : 1513-1520, 1976
  - 28) 高橋忠雄, 島津久明, 谷 昌尚ほか: イヌの胃十二指腸粘膜におけるガストリン細胞分布の定量的評価. *日消病会誌* 74 : 1362-1369, 1977
  - 29) Scott HW, Dean RH, Parker T et al: The role of vagotomy in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 191 : 688-696, 1980
  - 30) Grant CS, Van Heerden JA: Anastomotic ulceration following subtotal and total pancreatectomy. *Ann Surg* 190 : 1-5, 1979
  - 31) McConnell DB, Sasaki TM, Garnjobst W et al: Experience with total pancreatectomy. *Am J Surg* 139 : 646-649, 1980
  - 32) Warren KW, Poulantzas JK, Kune GA: Life after total pancreatectomy for chronic pancreatitis: clinical study of eight cases. *Ann Surg* 164 : 830-834, 1966
  - 33) 森本洋一: 十二指腸切除の胃酸分泌, 血清 gastrin, 血清 secretin に及ぼす影響と, 膵液, 胆汁の吻合部潰瘍に対する抑制効果の実験的検討. *日消外会誌* 18 : 1609-1619, 1985
  - 34) Brackney EL, Thal AP, Wangenstein OH: Role of duodenum in the control of gastric secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* 88 : 302-306, 1955
  - 35) Quintana R, Kohatsu S, Woodward ER et al: Mechanism of duodenal inhibition of gastric secretion. *Arch Surg* 89 : 585-591, 1964
  - 36) Konturek S, Grossman MI: Localization of the mechanism for inhibition of gastric secretion by acid in intestine. *Gastroenterology* 49 : 74-78, 1965
  - 37) Andersson S: Inhibitory mechanisms in duodenal control of gastric acid secretion. *Gastroenterology* 61 : 778-780, 1971
  - 38) Hanssen LE, Kåresen R, Aune S: Immunoreactive secretin release in patients after duodenectomy and partial or total pancreatectomy. *Scand J Gastroenterol* 14 : 997-1000, 1979
  - 39) 山崎軍治, 黒田吉隆, 竹下八洲男ほか: 膵頭十二指腸切除後の内因性セクレチン分泌. *臨外* 36 : 1131-1135, 1981
  - 40) 西脇英樹, 佐竹克介, 梅山 馨: 血漿セクレチン分泌動態よりみた胃切除および膵頭十二指腸切除後の病態. *日外会誌* 86 : 1173-1175, 1985
  - 41) 金 輝次: 胃温存膵十二指腸切除後の胃内外分泌に関する実験的ならびに臨床的研究. *日外宝* 55 : 314-333, 1986
  - 42) Chey WY, Escoffery R: Secretin cells in the gastrointestinal tract. *Endocrinology* 98 : 1390-1395, 1976
  - 43) Larsson L-I, Sundler F, Alumets J et al: Distribution, ontogeny and ultrastructure of the mammalian secretin cell. *Cell Tiss Res* 181 : 361-368, 1977
  - 44) Polak JM, Bloom S, Pearse AGE: Immunofluorescent localization of secretin and enteroglucagon in human intestinal mucosa. *Scand J Gastroenterol* 6 : 739-744, 1971
  - 45) Friedman MHF, Thomas JE: The assay and distribution of secretin. *J Lab Clin Med* 35 : 366-372, 1950
  - 46) 黒川正典, 待井隆志, 井上忠昭ほか: 十二指腸潰瘍におけるセクレチン分泌動態. *消化管ホルモン研究会編. 消化管ホルモン(II)*. 医学図書出版, 東京, 1982, p58-64

**Experimental Studies on the Gastric Functions of Exocrine and  
Endocrine System after Duodenectomy with Preservation  
of the Stomach and Duodenal Bulb**

Seiichi Ono

The First Department of Surgery, Juntendo University School of Medicine  
(Director: Prof. Noburu Sakakibara)

In order to elucidate the cause of stomal ulcer, one of the complications associated with pancreato-duodenectomy, an investigation was experimentally carried out to determine the relationship of exo- and endocrine gastric functions to the extent of preservation of the duodenal bulb after duodenectomy with preservation of the stomach and the duodenal bulb (preservative surgery). After the preservative surgery, the basal acid output, maximum acid output and insulin acid output were markedly increased, by 216.7%, 50.3% and 108.5%, respectively, when 1 cm of the duodenal bulb was preserved, while when 3 cm of the duodenal bulb was preserved, the changes were negligible, 5.5%, 3.0% and 1.9%, respectively, that is, as the extent of preservation of the duodenal bulb increased, the rate of increase in gastric acid secretion decreased. Secretin was present in a high concentration in the distal part 2 to 10 cm removed from the pyloric ring. These findings suggest that the postoperative increase in gastric acid secretion is due to the disruption of the duodenal brake. Furthermore, when 3 cm of the duodenal bulb was preserved, functions of physiological exo- and endocrine gastric secretion were retained. This finding indicates that the occurrence of postoperative stomal ulcers can be prevented by preserving the duodenal bulb to this extent.

**Reprint requests:** Seiichi Ono The First Department of Surgery, Juntendo University School of Medicine  
2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 JAPAN

---