

## 膵頭十二指腸切除後の膵空腸部縫合不全に対し、 somatostatin analogue が有効であった1例

福島県立医科大学第1外科

木暮 道彦 寺島 信也 今野 修 高野 祥直  
尾形 真光 寺西 寧 井上 仁 元木 良一

症例は62歳の男性で、下部胆管癌にて膵頭十二指腸切除術後、膵管空腸吻合部の縫合不全から空腸瘻を形成したため、somatostatin analogue (SMS 201-995) を1回100 $\mu$ g、1日3回14日間皮下注射した。ドレーンからの総排液量は平均400ml/日から投与1日で200mlと半減し、投与8日で瘻孔は閉鎖した。本剤投与にて血中 glucagon および C peptide は軽度、secretin は中等度の値を示したが、耐糖能に異常は認められなかった。肝機能では GOT, GPT が一過性に上昇した後すみやかに正常値に復した。本剤はその他の副作用は認められず、膵空腸縫合不全に対する新しい治療法となりうることが示唆された。

**Key words:** somatostatin analogue (SMS 201-995), pancreatojejunal fistula

### はじめに

縫合不全などにより発生した消化管瘻は難治性のもも多く、従来は絶食と高カロリー輸液のほかには有効な治療法がなかった<sup>1)2)</sup>。これに対し欧米では、消化管ホルモンおよび腸液の分泌抑制作用を有する somatostatin<sup>3)</sup>が注目され、副作用としての耐糖能異常と短い半減期を改善した somatostatin analogue (SMS 201-995, 以下 SMS)が開発された。これが消化管瘻に有効との報告<sup>4)5)</sup>もあるため、われわれは膵頭十二指腸切除後の膵管空腸吻合部縫合不全による膵液瘻に使用し、良好な成績を得たので報告する。

### 症 例

患者：62歳、男性。

主訴：腹痛、黄疸。

既往歴：55歳時、急性肝炎にて入院加療。

現病歴：平成1年7月より腹痛が出現、8月になり黄疸出現し近医受診。9月2日、経皮経肝胆道ドレーナージ (percutaneous transhepatic cholangio drainage : 以下 PTCD) が施行され、各種画像診断上、下部胆管癌の診断にて手術目的に10月9日当科へ入院となった。

入院時現症：黄疸を認め、PTCDからは300~500

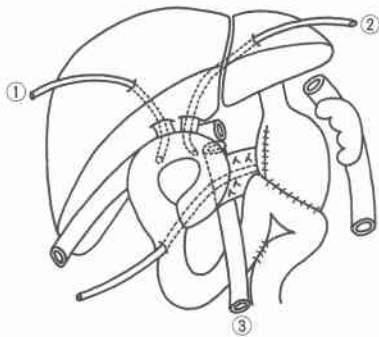
ml/日の胆汁が流出していた。

入院時検査成績：一般血液検査ではとくに異常なく、生化学検査では GOT 70IU/L, GPT 85IU/L, LDH 279IU/L, T.B 5.3mg/dl と軽度肝機能障害と高ビリルビン血症を認めた。HBs 抗原陰性、腫瘍マーカーでは carbohydrate antigen 19-9が15U/ml, carcinoembryonic antigen が3.4ng/ml と正常値を示した。また、75g OGTT から境界型糖尿病の診断が得られた。

逆行性膵胆管造影および PTCD 造影：下部総胆管が約2.5cm にわたり漏斗状に途絶していた。なおドレーンより採取した胆汁の細胞診にて腺癌を認めた。

経過：平成1年10月25日、膵頭十二指腸切除術を施行、Child 変法で再建した (Fig. 1)。膵管チューブからは1日約40ml の膵液が流出していたが、第7病日にチューブが牽引され空腸固定部で屈曲した。その後膵液流出が不良となり、膵管チューブを抜去したところ術後第2週に膵管空腸吻合部の縫合不全を生じ、高カロリー輸液を開始 (Fig. 2, 上段)。術後第8週より PTCD (Fig. 1, ①) および逆行性経肝胆道ドレーナージ (retrograde transhepatic biliary drainage : 以下 RTBD Fig. 1, ②) チューブからの流出量は減少したが、膵後部ドレーン (drain for pancreato jejunal union : 以下 PUD Fig. 1, ③) チューブからの腸液は1日約300ml で胆汁色を有し、腸液中 amylase 値は18,000IU/L と高値で、胆汁および膵液が混じている

Fig. 1 Schema of the reconstruction and drainage



- ① PTCO : Percutaneous Transhepatic Cholangio Drainage tube in the Right Hepatic Duct
- ② RTBD : Retrograde Transhepatic Biliary Drainage tube in the Left Hepatic Duct
- ③ PUD : Drain for Pancreatojejunal Union

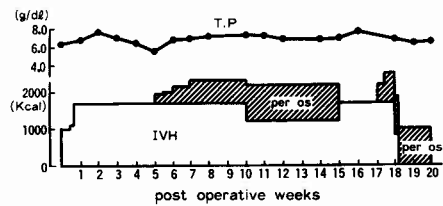
ものと思われた。そこで Pere Nubiola ら<sup>4)</sup>の方法に従い、術後16週より SMS を1回100 $\mu$ g、1日3回皮下注を開始し、14日間続けた。投与後1日で PUD チューブからの腸液は200ml から30ml に減少し、投与開始6日後には完全に流出は止まった。また PTCO チューブからは翌日に、RTBD チューブからは8日後に流出が止まった。

瘻孔造影所見：PTCO および RTBD チューブから造影した。術後第5週では、膵管空腸吻合部で腸管外に造影剤が漏出していた (Fig. 3a) が、SMS 投与終了翌日には、造影剤の腸管外漏出は認められなかった (Fig. 3b)。

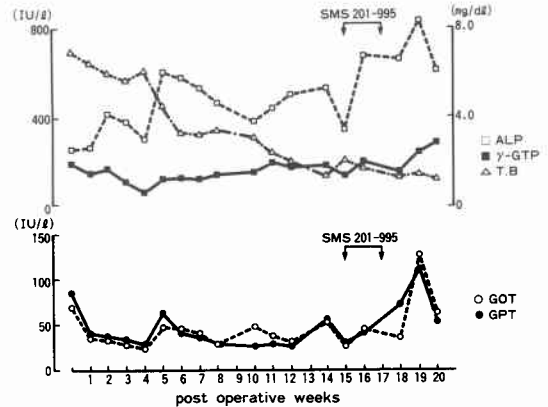
瘻孔周囲の肉眼所見：SMS 投与前の PUD チューブの瘻孔周囲は腸液による皮膚炎が著明であった (Fig. 3c) が、SMS 投与後30日では、瘻孔は瘢痕組織となり、皮膚炎も治癒した (Fig. 3d)。

SMS 投与前後の各検査値の変動：肝機能は SMS 投与後 GOT 126IU/L, GPT 110IU/L と一過性に上昇、ALP,  $\gamma$ -GTP もそれぞれ800IU/L, 241IU/L と高値を示した (Fig. 2, 下段)。SMS 投与前後の血糖値およびホルモン動態は Fig. 4 に示す。採血は朝6時、安静臥位の状態で大腿動脈より行った。極端な高血糖は出現せず、膵 glucagon は SMS 投与にて64pg/ml から29pg/ml と低下した。血中 insulin 濃度は高カロリー輸液に併用した insulin のために26.3mmU/ml と高値を示したが、輸液を終了したのは6.5mmU/ml と正常値に復した。C-peptide は投与前より1.2ng/ml と低値で SMS 使用後は0.8ng/ml とさらに低下した。腸

Fig. 2 Nutritional management and changes of fistula output



Changes of liver function



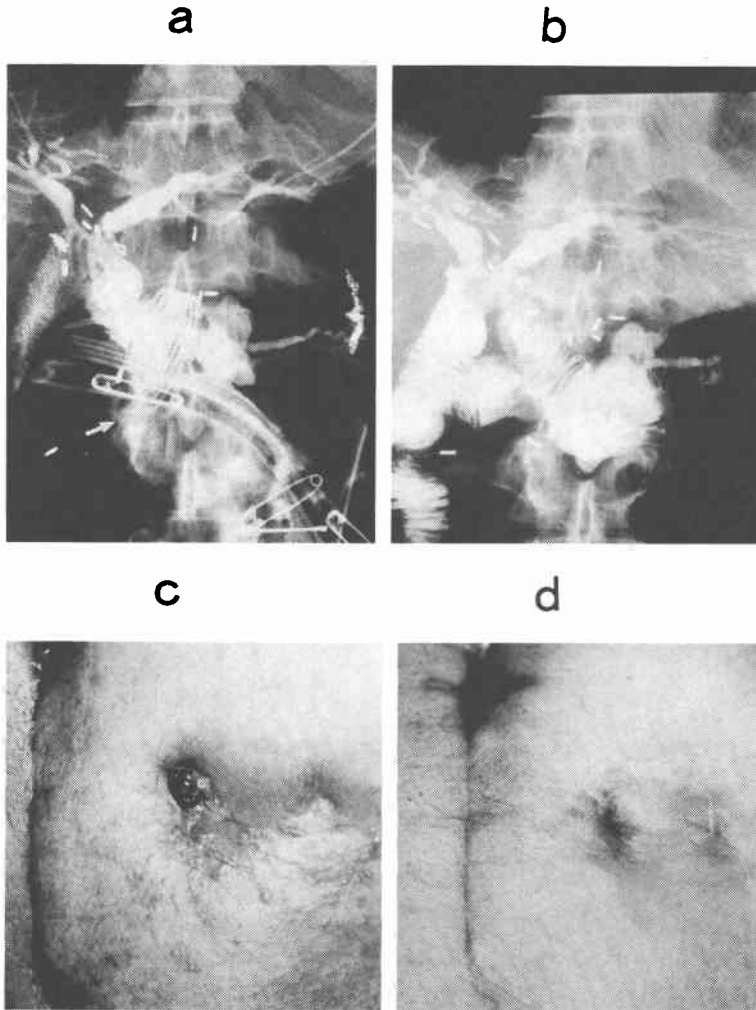
管ホルモンのうち secretin は SMS 投与前は76pg/ml と正常値を示していたが、SMS 投与中は52pg/ml と低値を示し、投与終了後は再び正常値に復した。cholecystokinin (CCK), vasoactive intestinal peptid (VIP) には、ほとんど変化が認められなかった。somatostatin は SMS 投与前107.2pg/ml、投与中77.3 pg/ml とやや低下し投与後は124.4pg/ml と上昇したがいずれも正常範囲内 (17~275pg/ml) であった。

考 察

上部消化管瘻患者は水分・電解質の喪失、感染および栄養障害が重なり、術後管理が困難な場合が多い<sup>6)7)</sup>。Total parenteral nutrition (以下 TPN) および経腸栄養法の進歩により、消化管瘻患者の自然閉鎖率は30%から70%に上昇するに伴い、死亡率は30~60%から8~26%に減少した<sup>4)8)9)</sup>と、TPN の有効性を論ずる報告も多い。だが、TPN のみでは自然閉鎖しない症例もあり、中川ら<sup>1)</sup>、岡村ら<sup>2)</sup>は術後2か月を経ても瘻孔が閉鎖しない場合には再手術を考慮すべきであると述べている。これらの症例は術前状態が不良であったり、癒着が高度の場合が多く、再手術が最良の手段とはいえないのが現状である。

Somatostatin は成長ホルモンの分泌を抑制する物

**Fig. 3** a) Arrow showing the leak at pancreatico-jejunostomy, b) No other leak had been seen, c) Severe dermatitis around the fistula, d) Fistula was closed and dermatitis was healed

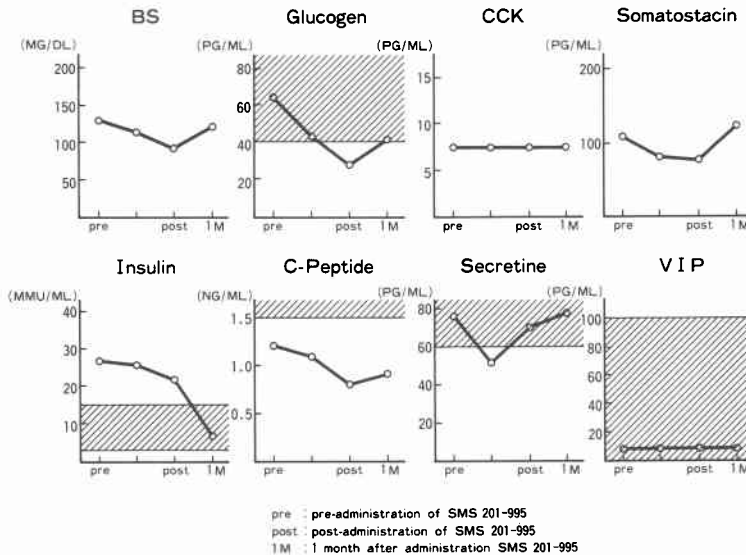


質としてヒツジの視床下部より抽出された物質で、somatostatin 受容体に結合して作用を発揮すると考えられている<sup>10)</sup>。現在までに growth hormone (GH) をはじめとする下垂体ホルモンの他に、gastrin, insulin, glucagon, secretin, pancreatic polypeptid(PP), VIP などの消化管ホルモンの分泌も抑制することが知られている。しかし純粋な somatostatin の血中半減期が2~3分と短いこと、投与中止後、反跳的に分泌が亢進すること、insulin 分泌抑制が強く耐糖能異常をきたすこと<sup>11)</sup>などの点が臨床応用の妨げとなっていた。ところが最近開発された somatostatin 誘導体の

SMS 201-995 (サンド薬品株式会社) は、1回50 $\mu$ g の皮下注投与で半減期は約100分と長く、insulin 分泌抑制は軽度で反跳的に分泌は亢進しないという特徴を持ち、本邦ではホルモン産生腫瘍の治療に用いられてきた。その副作用としては、注射部痛、胃部不快感、嘔気、下痢<sup>12)</sup>が主なもので、まれに長期投与における脂肪吸収障害、糖尿病合併症例における血小板凝集亢進が認められるが、重篤な副作用はほとんどない<sup>11)-13)</sup>と報告されている。

欧米では SMS は数年前から小腸瘻にも使用され、Nubiola ら<sup>4)</sup>は1回100 $\mu$ g、1日3回投与とした。これ

Fig. 4 Hormonal reactions by administration of SMS 209~995  
normal range



は1回50 $\mu$ gの単回投与でGHは8時間にわたって抑制<sup>12)</sup>されることから消化管ホルモンも同時間の抑制を受けると推定し8時間ごとの投与になったものと思われる。投与後24時間で、瘻孔流出量は平均55%に減少し、77%に自然閉鎖を認め、自然閉鎖までの期間はTPNのみの3~5週間に対し、平均約5.8 $\pm$ 2.7日であり、しかも流出量が2日で1,000ml以上に達する症例に著効を示した<sup>4)</sup>と報告している。

本症例は術後15週経ても自然閉鎖しなかったが、SMS投与後24時間で総流出量が400ml/日から200ml/日に減少し、自然閉鎖まで8日間とほぼ同じ結果が得られた。Nubiolaら<sup>4)</sup>はこの短期間に瘻孔流出量が減少する理由として胆汁、膵液および腸液の直接分泌抑制および、腸管平滑筋の弛緩による腸液の腸管内停滞という2つの異なったメカニズムを示している。本症例もPUDチューブからの腸液流出は2日で止まり、RTBDチューブからの胆汁流出も徐々に減少しており、これはSMSが腸液、胆汁分泌を強く抑制した結果であると思われる。膵液に関してはSMS投与後の腸液中amylase値を測定しなかったのがdataはないが、瘻孔からの流出が全く消失したので、膵液分泌も抑制されたものと思われる。

SMS投与による消化管ホルモンおよび代謝に与える影響に関しては、今回測定したホルモンでは膵glucagon, insulin, secretinに軽度分泌抑制が認めら

れたが高カロリー輸液の影響も否定できず、反跳的な分泌亢進は認めなかった。またTPN施行中は補液内にinsulinを混入し併用したが、糖尿病が合併しているにもかかわらず大きな耐糖能異常は認められなかった。SMSはsomatostatinの活性残基のTrp<sup>8</sup>を右旋性異性体と置換したもの<sup>13)</sup>で、血中somatostatinとは別の物質として測定されると思われる。そのため本症例ではSMS投与中は内因性somatostatinが分泌抑制されて濃度がやや低下したものと思われた。またSMSの抗原性に関する記載は認められなかった。

本症例はSMS使用后、軽度の肝機能障害が出現し、術後逆行性胆道感染かSMSの副作用か鑑別はできなかったがいずれにせよ軽微で一過性であった。また重篤な肝機能障害があったという外国の報告は認められなかった。

文 献

- 1) 中川原儀三, 小島靖彦, 野手雅幸ほか: 術後の難治性瘻孔. 外科 50: 110-114, 1988
- 2) 岡村健二, 大熊利忠: 消化管瘻患者の栄養管理. 外科 51: 40-45, 1989
- 3) Kraenzlin ME, Wood SM, Neufeld M et al: Effect of long acting somatostatin analogue, SMS 201-995, on gut hormone secretion in normal subjects. Experientia 41: 738-740, 1985
- 4) Nubiola P, Badia JM, Martinez F et al: Treatment of 27 Postoperative enterocutaneous

- fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 201—995. *Ann Surg* 210 : 56—58, 1988
- 5) Mulvihill S, Pappas TN, Passaro E et al: The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. *Surgery* 100 : 467—476, 1986
  - 6) 日置紘士郎, 平松義文, 中根恭司ほか: 消化管縫合不全患者の栄養管理. *外科* 51 : 10—14, 1989
  - 7) 標葉隆三郎, 西平哲郎, 森 昌造: 消化管縫合不全患者の栄養管理. *外科* 51 : 2—9, 1989
  - 8) Himal HS, Allard JR, Nadeau JE et al: The importance of adequate nutrition in closure of small intestinal fistulas. *Br J Surg* 61 : 724—726, 1974
  - 9) Thomas RJS: The response of patients with fistulas of the gastrointestinal tract to parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 153 : 77—80, 1981
  - 10) Rubi JC, Landolt AM: High density of somatostatin receptors in pituitary tumors from acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 59 : 1148—1151, 1984
  - 11) 島津 章, 井村裕夫, 入江 実ほか: 末端肥大症及び下垂体性巨人症に対するSMS201—995(酢酸オクトレオチド)の多施設臨床試験. *日内分泌会誌* 65 : 640—652, 1989
  - 12) 田中孝司, 伊藤祐子, 清水直容: ソマトスタチン・アナログの臨床応用. *日臨* 48 : 1084—1088, 1990
  - 13) 清野 祐, 中川昌一, 後藤由夫ほか: 消化管ホルモン産生腫瘍に対する酢酸オクトレオチド(SMS 201—995)の多施設臨床試験. *ホルモンと臨* 36 : 581—590, 1988

### Report of a Case in Whom Somatostatin Analogue Had Good Effects in Pancreatic Distula after Pancreatojejunal Anastomosis of Pancreatoduodenectomy

Michihiko Kogure, Shinya Terashima, Osamu Konno, Yoshinao Takano, Masamitsu Ogata,  
Yasushi Teranishi, Hitoshi Inoue and Ryoichi Motoki  
First Department of Surgery, Fukushima Medical College

We found that Somatostatin Analogue (SMS 201—995) is very effective in reducing small bowel fistula output. A patient received pancreatoduodenectomy for cancer of the lower common bile duct and had a leak at the pancreatojejunostomy. He had been on conservative treatment with hyperalimentation (40 Kcal/kg) for 15 weeks, but had an enterocutaneous fistula with 400 ml output per day. Then we subcutaneously administered SMS 201—995 at a dose of 100  $\mu$ g/8 hours for 14 days. Within 24 hours of treatment, a 50% reduction of the fistula output was observed. Fistula output stopped on the 8th days after starting the treatment with SMS 201—995 and then the fistula closed spontaneously. Glucagon and C-peptide secretin were slightly inhibited, and secretin secretion was moderately inhibited, but glucose intolerance and inhibition of other intestinal secretions glutamic pyruvic transaminase levels increased to 125 IU/L and 110 IU/L respectively, but immediately returned to the normal range. No other side effects attributable to the drugs were observed. We found that SMS 201—995 could be safely and effectively used for pancrea to jejunal fistula.

**Reprint requests:** Michihiko Kogure The First Department of Surgery, Fukushima Medical College  
1 Hikarigaoka, Fukushima-shi, 960-12 JAPAN