日消外会誌　27（3）：781～788，1994年

十二指腸温存膵頭全切除術の術後消化機能に関する研究

東京女子医科大学消化器外科学教室（主任：羽生富士夫教授）
原　田　信　比　古

十二指腸温存膵頭全切除術（DpPHR）15例の術後消化機能および消化管ホルモン分泌能を，全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術・胃膵胆配列再建（PpPD）14例を対照として比較検討した．術後の食餌負荷後2時間のsecretin分泌増加累積和(Σ⊿)は，PpPDでは7.5±0.8ng-min/ml，DpPHRでは9.0±1.5ng-min/mlであった．術前値に対する術後1年経過時の膵外分泌機能はPpPDで64%，DpPHRで88%であった．術後の食餌負荷に対するgastrin分泌能，術前後の胃酸分泌能，膵内分泌機能，および術後1年経過時までの血液生化学検査値，体重の推移では両群間に差はみられなかった．膵頭切除における十二指腸温存は，遠隔時の膵外分泌機能維持に寄与する可能性が示唆された．

Key words: pancreas head resection reserving duodenum, pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, postoperative digestive function, secretion of gastrointestinal hormones

緒　言

膵頭部領域疾患に対する切除術式は1935年，Whipple ら[1]によって行われた膵頭十二指腸切除術（pancreatoduodenectomy：以下，PDと略記）に始まり，以後，種々の再建法が考案され広く普及してきた．しかし，膵頭部，下部胆道，胃，十二指腸という臓器大量切除に伴う術後の消化吸収障害は，患者のquality of lifeを著しく減じ，栄養管理の進歩した現在でもなおPDの術後管理上，大きな問題点となっている[2]．

一方，1978年，Traverso ら[3]によって報告された全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（pylorus preserving pancreaticoduodenectomy：以下，PpPDと略記）は，この点に関して大きく貢献し，当初危惧された吻合部潰瘍の発生も少なく，その術後栄養状態は極めて良好であった[4]．

さらに最近では臓器機能温存の立場から，十二指腸を温存して膵を切除する術式が考案され報告されるようになった[5)~10)]．教室では1989年より膵頭切除を必要とする膵頭部領域良性疾患に対して，従来，血流の関係で分離不可能とされてきた膵と十二指腸を分離して全胃と全十二指腸を温存した膵頭全切除術を行い，さらに，生理的な再建法として膵と胆管を，温存された十二指腸に吻合する新術式を行っている[10]．本術式は消化管の連続性を断つことなく膵頭部のみを切除し，膵液と胆汁を本来の十二指腸へ流入させるもので，胃酸の中和能，食物の混和能，さらに胃膵相関，胆膵相関の点から生理的な術式と考えられる．

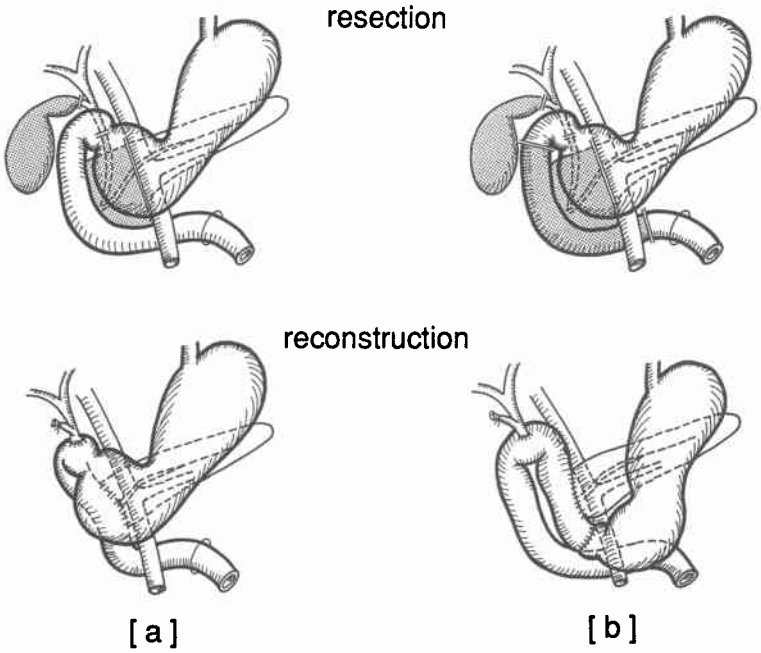
現在までに種々の膵頭切除術後の消化機能に対する評価は行われてきたが[11)12)]，十二指腸を温存した膵頭切除術後の消化機能に関する報告はいまだない．そこで本研究では膵頭切除における十二指腸温存の意義を明らかにするため，膵頭部領域良性疾患に対するPpPD（胃膵胆配列再建）を対照として，術後消化機能，消化管ホルモン分泌能を比較検討した．

対　象

対象は1989年10月から1991年12月までに教室で施行した十二指腸温存膵頭全切除術（duodenum preserving pancreas head resection：以下，DpPHRと略記）15例，および同時期に施行した膵頭部領域良性疾患に対するPpPD・胃膵胆配列再建14例である．DpPHRの切除範囲は十二指腸下行脚内側壁から門脈右縁までの膵頭部および下部胆管と胆嚢で，血管は右胃大網動脈，胃十二指腸動脈，下膵十二指腸動脈を可及的膵に近く切離する．Kocher授動は行わず，肝十二指腸間膜も胆管切離のための最小限の切開にとどめ，間膜内の小血管，神経枝は可及的に温存する．再建は原則として，胆管は十二指腸球部に端側で，膵は十二指腸下行脚内側壁に端側で吻合する．一方，PpPDの切除範囲は門脈右縁を切離線とした膵頭部と，十二指腸第II，III部，および下部胆管と胆嚢で，再建は全例，胃膵胆配列である（**Fig. 1**）．DpPHRとPpPDの膵切離線はともに

＜1993年11月1日受理＞別刷請求先：原田信比古
〒162　東京都新宿区河田町8－1　東京女子医科大学消化器外科

Fig. 1 Resection and reconstruction in DpPHR and PpPD.
(a) DpPHR : Entire pancreas head, distal bile duct and gallbladder are removed. End-to-side choledochoduodenostomy and end-to-side pancreaticoduodenostomy are carried out. (b) PpPD : Entire pancreas head, distal bile duct, gallbladder and 2'nd and 3'rd portion of the duodenum are resected. End-to-end duodenoduodenostomy, end-to-side pancreaticojejunostomy and end-to-side choledochojejunostomy are carried out.



門脈右縁で，両群の膵切除量は同等であり，両術式の差は，切除範囲では十二指腸第II，III部の有無，再建法では膵と胆管の配列順序の違いのみである．

対象の性差はDpPHRでは男性8例，女性7例，PpPDでは男性11例，女性3例で，年齢はおのおの26歳から70歳（平均50.9歳），21歳から74歳（平均52.4歳），術後平均経過観察期間は28.5か月，28.1か月であった．疾患の内訳はDpPHRでは慢性膵炎8例（うち膵・胆管合流異常4例），粘液産生膵病変6例，下部胆管腫瘍1例で，PpPDは慢性膵炎7例，粘液産生膵病変6例，膵・胆管合流異常1例であった（**Table 1**）．両群とも術前閉塞性黄疸症例は除外し，背景疾患に大きな偏向はない．

Table 1 Indications in patients who underwent DpPHR and PpPD

Indications	Number of patients	
	DpPHR (n=15)	PpPD (n=14)
chronic pancreatitis	8*	7
mucin producing tumor	6	6
anomalous arrangement of pancreatobiliary duct	0	1
neoplasm of distal bile duct	1	0

*: Includes 4 patients with Anomalous Arrangement of Pancreatobiliary Duct

方　法

検討項目は，1）術後の食餌負荷に対する消化管ホルモン分泌能，2）術前後の胃酸分泌能，3）術前後の膵外分泌機能，4）術前後の膵内分泌機能，5）術後1年間の血液生化学検査値の推移，6）術後1年間の体重の推移である．

1）消化管ホルモンの食餌負荷試験は術後1か月時に消化酵素剤やH_2受容体拮抗剤などの薬剤投与を3日間中止した後，580Kcalの試験食を摂取させ，負荷前30分，15分，直前，負荷後15分，30分，60分，90分，120分に採血を行い，血中gastrin, secretin値を測定し

た．gastrinはPEG法で，secretinは二抗体法でradioimmunoassayにより測定した．2）胃酸分泌能は，術前および術後6か月時に胃液検査を施行したDpPHR 9例，PpPD 5例で，検査3日前よりH_2受容体拮抗剤投与を中止し，空腹時1時間の基礎酸分泌量（basal acid output：以下，BAOと略記），およびガストリン刺激による最高酸分泌量（maximal acid output：以下，MAOと略記）を比較検討した．3）膵外分泌機能は術前および術後6か月，12か月時にPancreatic Function Diagnostant検査（以下，PFD検査と略記）を施行したDpPHR 6例，PpPD 4例で検討した．検査3日前より消化酵素剤，H_2受容体拮抗剤投与を中止し，早朝空腹時N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid 500mgを服用させ，開始後6時間の尿中排泄量を測定した．4）膵内分泌機能は術前および術後6か月時の耐糖能を評価し得たDpPHR 11例，PpPD 9例で比較検討した．耐糖能正常例と境界型例では75g経口糖負荷試験で，また糖尿病症例では経口血糖降下剤またはインシュリンの投与量から，耐糖能改善，不変，増悪の3段階に分類し比較検討した．5）血液生化学検査は，術前および術後1か月，3か月，6か月，9か月，12か月経過時の，血清総蛋白，血清アルブミン，血清総コレステロールを測定した．6）体重の推移は術後1か月，3か月，6か月，9か月，12か月時の体重を，術前値に対する比（%）で示した．

統計学的処理は，平均値はmean±S.D.で表し，有意差検定はstudent's t-testを用いて危険率5%以下をもって有意と判定した．

成　績

1．消化管ホルモン分泌能

術後の食餌負荷に対するgastrin分泌では，負荷前値はDpPHR 71.1±48.9pg/ml，PpPD 74.9±47.8pg/mlで有意差なく，負荷後は両群ともに15分後より上昇を認め，DpPHR群ではは30分後に222.4±177.1pg/ml，PpPD群では60分後に141±86.8pg/mlの最高分泌がみられた（**Fig. 2**）．負荷後120分までの分泌増加累積和（Σ⊿）は，DpPHR群では18.1±9.2ng-min/ml，PpPD群では15.1±7.2ng-min/mlで，有意差はみられなかった（**Fig. 3a**）．

食餌負荷に対するsecretinの分泌では，前値はDpPHR群72.4±16.9pg/ml，PpPD群59.1±10.3pg/mlで，両群ともに前値に対する有意な分泌反応は認めなかった．また，両群間の比較では負荷前，負荷後と

Fig. 2 Plasma gastrin concentration in response to test meal.

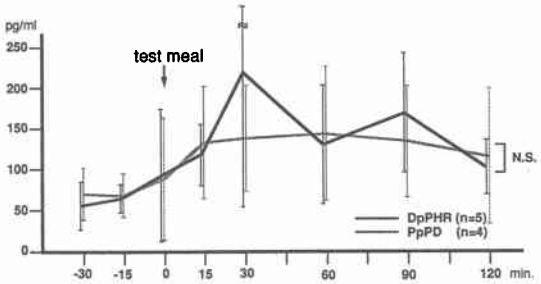
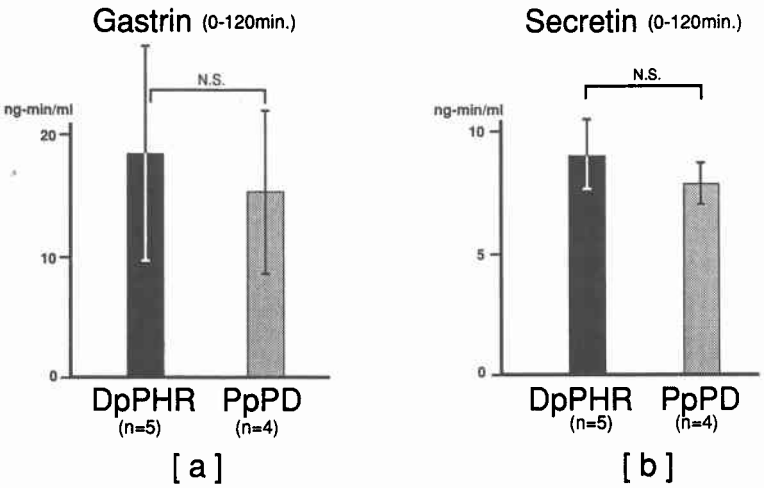


Fig. 3 Comparison of integrated secretion of gastrin and secretin between DpPHR and PpPD in response to test meal. (0～120min.)



もにDpPHRで高い傾向がみられたが有意差はなかった（**Fig. 4**）．負荷後120分までの分泌増加累積和（Σ⊿）は，DpPHRで9.0±1.5ng-min/ml，PpPDで7.5±0.8ng-min/mlであった（**Fig. 3b**）．

2．胃酸分泌能

胃酸分泌能は術前はDpPHR群ではBAO 1.1±2.3 mEq/hr, MAO 6.3±4.5mEq/hrと低酸であり，PpPD群ではBAO 3.0±2.8mEq/hr, MAO 14.0±8.6mEq/hrと正酸で，術前のMAOにおいて有意差がみられた．術後も同様にDpPHR群でBAO 1.0±1.1mEq/hr，MAO 9.1±8.5mEq/hr，PpPD群でBAO 4.0±6.2mEq/hr，MAO 11.5±14.4mEq/hrとPpPD群で高い傾向がみられた（**Fig. 5**）．術前後の比較では，両群ともに手術による胃酸分泌能の有意な変動はみられなかった．

3．膵外分泌機能

PFD検査でみた膵外分泌機能は術前，DpPHR群で66.5±18.0%，PpPD群で77.8±9.5%と両群間に差はみられなかった．術後6か月時ではDpPHR群で30.0±15.0%とPpPD群の60.8±14.8%に比べ有意に低値となったが，術後12か月時ではDpPHR群は58.5±13.5%と改善がみられたのに対し，PpPD群は49.8±23.0%と漸次低下した（**Fig. 6**）．

4．膵内分泌機能

術前に糖尿病を有する症例はDpPHR群で7例，PpPD群で2例あり，両群とも術前糖尿病のみられた1例に術後耐糖能の改善がみられた（DpPHR群9%，PpPD群11%）．また，DpPHR群の術前耐糖能正常であった1例（9%）と，PpPD群の術前糖尿病症例1例（11%）に術後耐糖能の増悪がみられた．DpPHR群の82%，PpPD群の78%の症例は術前後で耐糖能に変化はなく，両群間にも差はみられなかった（**Table 2**）．

5．血液生化学検査

血清総蛋白は，術前DpPHR群7.0±0.5g/dl, PpPD群7.1±0.6g/dlで差はなく，術後1年間は両群とも術前値を上回る値で推移し，有意差はみられなかった（**Fig. 7**）．血清アルブミンは術前両群ともに4.0±0.3 g/dlで差はなく，術後1か月時にDpPHR群では3.5±0.5g/dl，PpPD群では3.4±0.3g/dlと低下したが，術後3か月時には術前値へと回復した（**Fig. 8**）．血清総コレステロールはDpPHR群でやや高い傾向がみられたが，両群間に差はみられなかった（**Fig. 9**）．

6．体重

体重の推移では，術後1か月時でDpPHR群93.1±4.3%，PpPD群94.3±3.9%と両群ともに最低となり，

Fig. 4　Plasma secretin concentration in response to test meal.

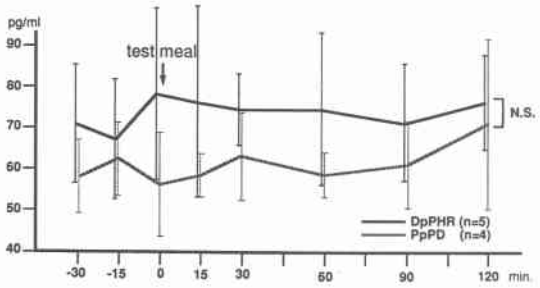


Fig. 5　Comparison of gastric acid secretion before and after DpPHR and PpPD.

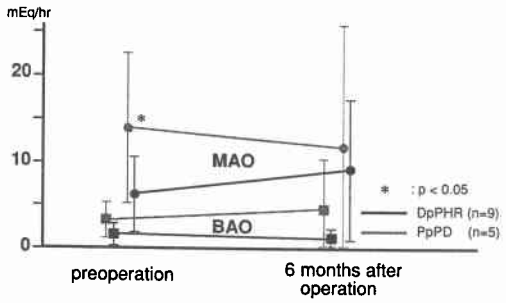


Fig. 6　Changes in pancreatic function test before and after DpPHR and PpPD.

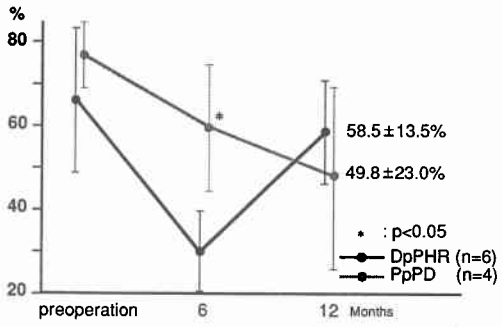


Table 2　Comparison of glucose tolerance before and after DpPHR and PpPD

	DpPHR (n=11)	PpPD (n=9)
improved	9%	11%
same	82%	78%
worse	9%	11%

Fig. 7 Serum total protein concentration before and after DpPHR and PpPD.

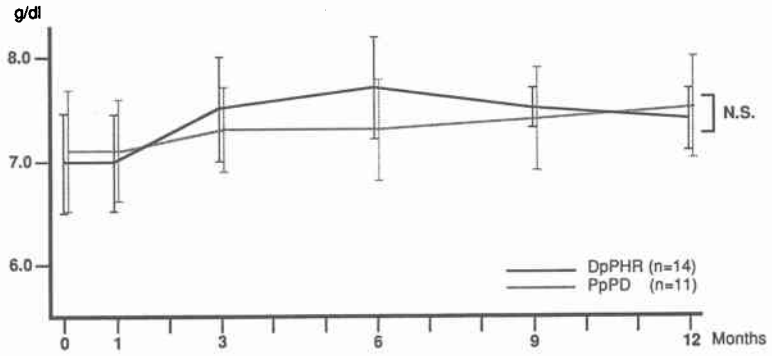


Fig. 8 Serum albumin concentration before and after DpPHR and PpPD.

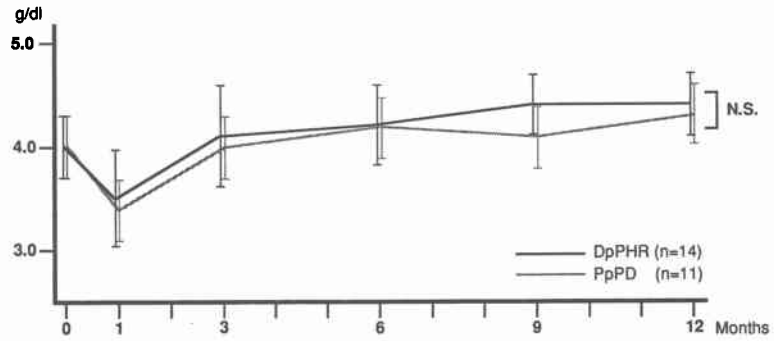
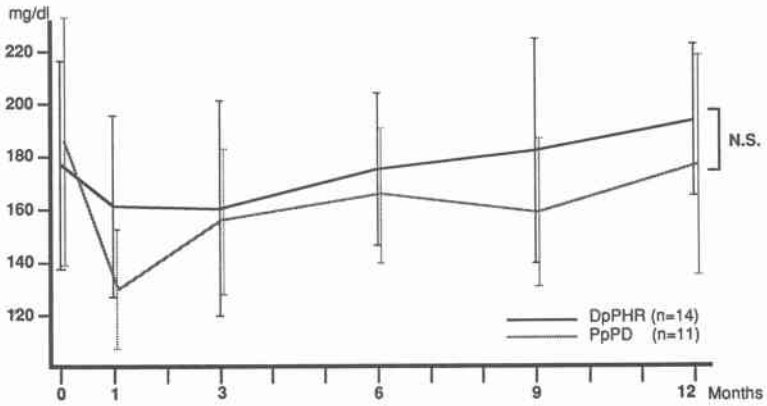


Fig. 9 Serum total cholesterol concentration before and after DpPHR and PpPD.

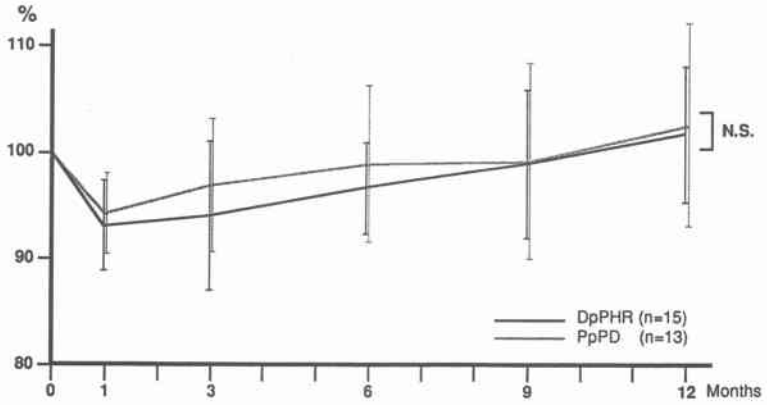


以後漸増して術後1年時で術前値に回復した．手術1年後ではDpPHR群は101.7±6.6%，PpPD群は102.8±9.6%で，両群間に差はみられなかった（**Fig. 10**）．

考　察

膵頭切除術後の消化機能は膵切除による膵内外分泌ホルモンの減少，消化管切除による消化管ホルモンの減少，手術操作による神経切離，再建法に伴う食物，胆汁，膵液の混和能の差異などの諸因子が複雑に関与

Fig. 10 Changes in body weight before and after DpPHR and PpPD.



して決定されている．現在までに胃切除を伴うPDとPpPD，もしくは再建法別の術後消化機能，消化管ホルモン分泌能の報告[11)12)]はみられるが，消化管ホルモンの最稠密区域である十二指腸の有無のみを指標とした膵頭切除術後の消化機能，消化管ホルモン分泌能の検討はいまだみられない．そこで本研究では膵頭切除術後の消化機能，消化管ホルモン分泌能における十二指腸温存の意義を明らかにするため，消化管をいっさい切離せず膵頭部のみを全切除したDpPHRと，膵頭部と十二指腸第II，III部を合併切除したPpPD（胃膵胆配列再建）を対象として比較検討した．

Secretinは1902年，BaylissとStarling[13)]によって命名された，膵外分泌亢進作用を有するペプタイドで，近年ではCheyら[14)]によって精度の高いradioimmunoassay法が確立され，生理的用量におけるsecretinの役割も解明されつつある[15)]．食餌摂取による十二指腸内の酸性化や脂肪酸によって遊離したsecretinやcholecystokinin（以下，CCKと略記）は，膵の導管系や腺細胞に作用して膵の外分泌を亢進することが知られており，また，これらの消化管ホルモンには膵に対する栄養効果（trophic effect）の存在することも報告されている[16)]．膵切除の術式によるsecretin分泌の差については，重松[11)]が胃切除PDとPpPDの術後secretin分泌を比較し，PpPDにおいて有意なsecretin分泌反応がみられたとしている．本検討における術後の食餌負荷に対するsecretin分泌は，今回用いた測定法では，測定精度の問題から両群ともに負荷後の有意な上昇はとらえられなかったものの，負荷前・後ともにDpPHR群で高値をとる傾向がみられ，負荷後120分までの増加累積和（$\Sigma\Delta$）も，PpPD群の7.5±0.8ng-min/mlに対し，DpPHR群では9.0±1.5ng-min/mlであった．PpPDにおいても十二指腸球部と十二指腸第IV部，上部空腸は温存されるためsecretinの分泌はみられるが，secretin分泌細胞の大部分が存在する[17)]とされる全十二指腸を温存するDpPHRでは，さらに健常人に近いsecretin分泌が保たれる可能性がある．一方，術後の食餌負荷に対するgastrinの分泌は，両群ともに良好に保たれており，胃酸分泌能についても両群間および術前後で有意な差はみられなかった．Cheyら[18)]はイヌを用いた実験で，抗secretin血清の投与により食後のgastrin分泌が有意に増加することを示し，secretinにgastrin分泌抑制作用のあることを証明している．また，白鳥ら[15)]は生理的用量のsecretinがtetragastrinによって刺激された胃酸分泌を直接抑制することを報告している．すなわち十二指腸切除に伴うsecretin分泌の減少は胃酸分泌の非生理的亢進を招く可能性があり，この点からもsecretin分泌の温存は術後の生理的環境維持のために必要と考えられる．しかし本検討ではgastrin分泌と胃酸分泌に関しては，DpPHR群とPpPD群との間に差はみられず，したがって酸分泌動態に関しては，十二指腸球部および第IV部が温存されていれば，臨床的には影響はないことが明らかとなった．

膵外分泌機能はDpPHR群で術後6か月時にPFD値が一時，術前値の約45%に低下したが，術後12か月時には術前値の約88%まで改善した．一方，PpPD群では術後6か月時には術前値の78%，術後12か月時には64%まで漸次低下した．DpPHR群で術後早期に外分泌がいったん低下した原因としては，十二指腸壁の血流障害による運動能の低下や膵管空腸吻合部の一過性

の狭窄が存在したこと，あるいは手術操作による迷走神経障害の影響などが考えられる．しかし，術後1年時の膵外分泌機能ではDpPHR群で有意な改善がみられたのに対し，PpPD群では漸次低下し，術前値の64%となった．すなわちDpPHRでは，長期的には温存された十二指腸から分泌されるsecretinやCCKなど，消化管ホルモンの膵外分泌刺激作用やtrophic effectによって，外分泌機能が維持される可能性がある．

膵切除術後の膵内分泌機能は，膵実質切除によるinsulin, glucagon, pancreatic polypeptide（PP）ならびにsomatostatinの分泌細胞の減少および十二指腸，上部空腸から分泌されるgastric inhibitory polypeptide(以下，GIPと略記)などのいわゆるenteroinsular axis作動物質の多寡によって左右される．膵の切除量と術後の糖尿病発現に関して，水本ら[19]は成犬を用いた検討において，92%以上の膵切除では術後早期に糖尿病の発現がみられ，74～92%膵切除ではSandmeyer型の糖尿病が発現し，74%以下の切除では糖尿病はみられなかったとしている．本検討における膵切除は両群ともに門脈右縁でなされており，約30%の頭側切除と考えられる．術後の耐糖能の変化はDpPHR群，PpPD群ともに1例で増悪をみたが，他の90%は不変もしくは改善しており，30%の膵頭切除による術後耐糖能への影響はみられなかった．また，GIP分泌細胞は十二指腸および上部空腸に豊富に存在するとされており，その作用に関しては，ヒトに生理的用量のGIPを静注すると血中insulin値が有意に増加し，静脈内糖負荷後の耐糖能を改善することが報告されている[20]．しかし，本検討では十二指腸を温存したDpPHR群と十二指腸第II，III部を切除したPpPD群との間に術後耐糖能の差はみられず，十二指腸の第II，III部切除によるGIP分泌細胞の減少は術後の耐糖能に関して臨床的に有意な影響はないと考えられた．

この他，術後1年までの血清総蛋白，アルブミン，コレステロールなどの栄養指標では両群間に差はなく，術後の体重もほぼ同等の推移を示し，両群間に差はみられなかった．

以上の検討から，膵頭切除における十二指腸温存の意義は，現時点では術後消化機能，消化管ホルモン分泌能の差としてとらえるには至らなかったが，膵外分泌機能が維持される傾向がみられ，さらに長期的な検討において差が期待される．

本論文の要旨は第42回日本消化器外科学会総会（1993年7月，大阪)において報告した．稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました羽生富士夫主任教授に深甚なる謝意を表します．また，御指導賜りました今泉俊秀助教授，鈴木　衛講師，中迫利明講師ならびに膵外科研究班の各位に深謝致します．

文　献

1) Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. Ann Surg 102: 763—779, 1935
2) 川原田嘉文，中村菊洋，木田英也ほか：膵頭十二指腸切除後長期管理の問題点一特に膵内外分泌機能の変化と胃合併切除後の病態一．日消外会誌 21: 2496—2500, 1988
3) Traverso LW, Longmire WP Jr: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 146: 959—962, 1978
4) Braasch JW, Rossi RL, Watkins E Jr et al: Pyloric and gastric preserving pancreatic resection. Ann Surg 204: 411—418, 1986
5) Fry WJ, Child CG: Ninety-five percent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. Ann Surg 162: 543—549, 1965
6) Beger HG, Witte C, Krautzberger W et al: Erfahrung mit einer das Duodenum erhaltenden Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis. Chirurg 51: 303—307, 1980
7) Warren WD, Millikan WJ, Henderson JM et al: A denervated pancreatic flap for control of chronic pain in pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 159: 581—583, 1984
8) Lambert MA, Linehan IP, Russell RCG: Duodenum-preserving total pancreatectomy for end stage chronic pancreatitis. Br J Surg 74: 35—39, 1987
9) 梁　英樹，羽生富士夫，済陽高穂ほか：十二指腸温存膵頭全切除の新術式．手術　44: 447—451, 1990
10) 今泉俊秀，羽生富士夫，鈴木　衛ほか：膵と胆管を十二指腸吻合で再建しえた十二指腸温存膵頭全切除の新術式．胆と膵　11: 621—626, 1990
11) 重松恭祐：全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術の術後消化管機能に関する検討一特に術後胃酸分泌能および消化管ホルモン分泌について．膵臓　3: 11—18, 1988
12) 八木雅夫，関野秀継，高野直樹ほか：膵頭十二指腸切除術の消化管再建法と術後消化吸収機能．日消外会誌　19: 2378—2381, 1986
13) Bayliss WM, Starling EH: The mechanism of pancreatic secretion. J Physiol 28: 325—350, 1902
14) Chey WY, Lee YH, Hendricks JG et al: Plasma secretin concentrations in fasting and

postprandial state in man. Am J Dig Dis 23：981—988, 1978
15) 白鳥敬子, 渡辺伸一郎, 竹内　正：secretinの胃分泌抑制作用についての考察. 日消病会誌　81：1737—1741, 1984
16) Mainz DL, Black O, Webster PD: Hormonal control of pancreatic growth. J Clin Invest 52：2300—2304, 1973
17) Polak JM, Bloom S, Coulling I et al: Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. Gut 12：605—610, 1971
18) Chey WY, Kim MS, Lee KY et al: Secretin is an enterogastrone in the dog. Am J Physiol 240：G239—G244, 1981
19) 水本龍二, 矢野隆嗣：膵切除限界の再検討—特に糖尿病の発現と膵再生について. 外科治療　53：105—106, 1985
20) Dupre J, Ross SA, Watson D et al: Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. J Clin Endocrinol Metab 37：826—828, 1973

Digestive Functions and Secretion of Gastrointestinal Hormones after Duodenum Preserving Pancreas Head Resection

Nobuhiko Harada
Department of Surgery, The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

Postoperative digestive functions and secretion of gastrointestinal hormones were studied in 15 patients with duodenum preserving pancreas head resection (DpPHR) in comparison with those in 14 patients who had pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PpPD) reconstructed by gastro-pancreatico choledocho-jejunostomy. Postoperative integrated integrated secretion of secretin two hours after taking the test meal was 9.0 ± 1.5 ng-min/ml in patients with DpPHR, higher than that in patients with PpPD (7.5 ± 0.8 ng-min/ml). Pancreatic function one year after the operation decreased to 64% of the level on the preoperative value in patients with PpPD, but was preserved in patients with DpPHR (88%). No significant difference, however, was noted in postoperative evaluation of gastrin secretion after taking the test meal or in gastric acid secretion. These data show that DpPHR can preserve pancreatic exocrine function at the late postoperative period better than PpPD.

Reprint requests: Nobuhiko Harada Department of Surgery, The Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162 JAPAN