

選択的迷走神経切離術兼幽門形成術後長期経過症例の 胃内外分泌機能の生理学的ならびに形態学的検討

順天堂伊豆長岡病院外科, 越谷市立病院外科*

佐藤 浩一 前川 武男 巾 尊宣 矢吹 清隆
岡原 由明 石黒 陽 津村 秀憲* 渡部 洋三*

選択的迷走神経切離術兼幽門形成術後20年以上経過症例について、胃内外分泌能の生理学的および形態学的変化を検討した。基礎および最高酸分泌量の減酸率はそれぞれ78.2%、75.8%と、術後早期と同じように良好に保たれていた。空腹時および肉汁エキス刺激時のガストリン値は、術前と比較し有意に高値を示し、高ガストリン血症を呈する症例が多く認められた。高酸群の壁細胞は術前と同じく、細胞内分泌細管の内腔開大は認められず、microvilliの長さとも数も保たれていた。これに対して、低酸群では細胞内分泌細管の内腔開大、microvilliの長さとも数の減少および配列の乱れが目立った。電顕および免疫染色によるガストリン細胞の観察ではG-cell hyperplasiaが認められ、また肉汁エキス刺激では、基底側細胞膜に Ω 型開口分泌像を示し、術後20年以上経過してもその反応性が十分保たれていることがわかった。

Key words: selective vagotomy with pyloroplasty, long term follow-up-study, parietal cell, gastrin producing cell, G-cell hyperplasia

緒 言

迷走神経切離術(迷切術)はLatarjet(1922年)¹⁾により消化性潰瘍の手術として導入されて以来、種々の改良が加えられながら、消化性潰瘍に対する普遍的な術式となった。

われわれは1965年より十二指腸潰瘍に対して選択的迷切術兼幽門洞切除術(以下、選迷切兼幽切術)を行ってきたが、1967年よりGillespieら²⁾の提唱した薬物迷切術を応用して十二指腸潰瘍に対する迷切術の適応を決め、選迷切兼幽切術のほかに、選択的迷走神経切離術兼幽門形成術(以下、選迷切兼幽成術)も行うようになった。選迷切兼幽成術は胃底腺領域と幽門腺領域が完全に残存しているため、迷走神経の支配を失った壁細胞(以下、P-cell)とガストリン産生細胞(以下、G-cell)が術後どのように変化するかということに興味をもたれた。その後の研究^{3)~7)}でP-cellは機能低下を、またG-cellは術後6か月目頃より機能亢進と細胞増殖(hyperplasia)をきたし、低酸分泌反応と高ガストリン血症としてみられることがわかった。その後わ

れわれ⁸⁾は、選迷切兼幽成術後のP-cellとG-cellの変化を、術後7~8年目の症例について検討しており、両細胞の変化はそのまま維持されていることを報告した。本研究の目的は、選迷切兼幽成術後20年以上経過した6症例について、胃内外分泌機能の生理学的ならびに形態学的変化を検討し、本術式の評価をすることにある。

対象と方法

1. 対象

対象は1972年10月より1976年4月までの3年6か月の間に、薬物迷切による迷走神経機能検査⁹⁾¹⁰⁾でvagal typeと判定され、選迷切兼幽成術が施行された十二指腸潰瘍23症例の中、20~22年経過観察しえた6症例である。性別はすべて男性で、年齢は45~75歳、平均64.5歳であった。

2. 方法

① 生理的検査

(1) 胃外分泌機能検査

胃外分泌機能検査として、胃液検査施行後1時間の基礎酸分泌量(basal acid output:以下、BAO)およびテトラガストリン4mg/kg負荷後1時間の最高酸分泌量(maximal acid output:以下、MAO)を測定し

<1995年9月13日受理>別刷請求先:佐藤 浩一
〒410-22 静岡県田方郡伊豆長岡町長岡1129 順天堂
伊豆長岡病院外科

た。採液は刺激後10分ごとに、6回行った。

(2) 胃内内分泌機能検査

胃内内分泌機能検査として空腹時血清ガストリン (basal gastrin: 以下, BG), 肉汁エキス負荷時のガストリン反応 (testmeal stimulation-integrated gastrin response: 以下, T-IGR) およびインスリン負荷時のガストリン反応 (insulin hypoglycemia stimulation-integrated gastrin response: 以下, I-IGR) を測定した。肉汁エキスは Campbell's Beef Broth 150ml を経口的に投与した。インスリンはヒューマリン R 0.2u/kg を生理食塩水にとかし静脈内に投与した。なお血清ガストリンの測定は CIS-RIA kit を用いて行った。

(3) 最高酸分泌量よりみた胃内外内分泌機能の検討

症例を最高酸分泌量により、低酸群と高酸群とに分類し、それぞれの群で、BAO, BG, T-IGR および I-IGR について検討した。

② 形態学的検査

(1) P-cell および G-cell の電顕学的観察

胃内視鏡施行時に、生検により胃体部大彎より P-cell 用の粘膜片を、幽門前庭部小彎で幽門輪より2~3 cm 口側部より G-cell 用の粘膜片を採取し電顕用の検体とした。さらに一部の症例で、肉汁エキス刺激後5, 10, 15, 20分目に G-cell 用の粘膜片を採取し電顕用の検体とした。なお検体作製および観察は以下の手順で行った。すなわち検体を採取後、直ちにグルタルアルデヒド (pH 7.2リン酸緩衝液) で2時間固定した。つぎに上昇エタノール系列で脱水し、EPOK812で包埋した。包埋したブロックはマイクローム (MT-5000) で薄切し、酢酸ウラニールで10分間染色後、鉛で4分間染色 (SATO 変法) した。標本の観察は透過型電顕 JEM-1200EX を用い、加速電圧80KV で行った。

(2) 光顕的免疫組織化学による G-cell の観察

DAKO 社の染色キットを用い、peroxidase antiperoxidase method (PAP 法) により免疫染色を行い、G-cell の観察を行った。すなわち、生検により採取したホルマリン固定パラフィン切片を、アクチナーゼ E 20 mg/100ml PBS にて処理。PBS にて rinse 後、0.3% H₂O₂加 methanol にて処理した。つぎに Tap water および PBS にて rinse 後、rabbit antihuman gastrin と反応させ、PBS にて rinse 後、swine anti-rabbit IgG と反応させた。PBS で rinse 後、さらに PAP と反応させ、DAB 反応を施行。さらに tap water にて rinse 後、Mayer's Hematoxylin にて染色を行い、脱水、透徹、封入後、光顕的に観察した。

③ 患者の同意

胃内外内分泌機能検査を行った6症例に対しては、前もって検査の目的をよく説明し同意を得た。

④ 統計処理

実測値はすべて平均値±標準誤差であらわした。得られた data の統計処理は、paired T test にて検定し、危険率が5%以下の場合を有意差ありとした。

成 績

① 生理学的検討

(1) 選迷切兼幽成術後長期経過症例の胃内外内分泌機能

選迷切兼幽成術後長期経過症例の BAO は 0.80 ± 0.70 mEq/h, MAO は 5.7 ± 5.4 mEq/h と、術前に比較して有意な低値を示していた。減酸率はそれぞれ 78.2%, 75.8% と良好であった。なお BAO および MAO の術後早期の減酸率は、術後1か月でそれぞれ 80.0%, 76.4%, 3か月でそれぞれ 88.6%, 76.8% であった。

術後の basal gastrin および T-IGR はそれぞれ 106.3 ± 37.2 pg/ml, 6.76 ± 3.75 ng·min/ml と有意に高値を示し、高ガストリン血症を呈する症例が多く認められた。さらに術後の I-IGR は、術前と比較して高値を示したが、有意差は認められなかった (Table 1)。

(2) 最高酸分泌量よりみた胃内外内分泌機能の検討

症例を MAO が 1.0 mEq/h 以下の低酸群3例と、9.0 mEq/h 以上の高酸群3例に分類し、胃内外内分泌機能について検討した。低酸群と高酸群の間では、BAO, basal gastrin および I-IGR に有意差は認められなかったが、T-IGR は高酸群で 9.81 ± 2.90 ng·min/ml と、低酸群の 3.17 ± 1.04 ng·min/ml と比較して有意に高値を示した (Table 2)。

なお低酸群と高酸群の術前の MAO は、それぞれ 15.7 ± 3.3 mEq/h, 31.3 ± 9.4 mEq/h と高酸群で高値であったが、有意差は認められなかった。

Table 1 Gastric endo and exocrine function before and after SV+P

	BAO (mEq/h)	MAO (mEq/h)	BG (pg/ml)	T-IGR (ng·min/ml)	I-IGR (ng·min/ml)
Before operation	3.7 ± 1.9	23.5 ± 4.3	58.0 ± 5.1	1.00 ± 0.28	0.76 ± 0.19
After operation	0.80 ± 0.70*	5.7 ± 5.4*	106.3 ± 37.2**	6.76 ± 3.75**	1.55 ± 0.89

*p < 0.01 vs before operation,

**p < 0.05 vs before operation

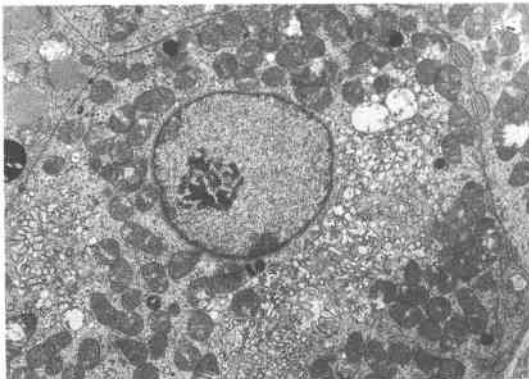
Table 2 Gastric endo and exocrine function 20~22 years after SV+P

	Case	BAO (mEq/h)	MAO (mEq/h)	BG (pg/ml)	T-IGR (ng · min/ml)	I-IGR (ng · min/ml)
Hypo- secretor	1	0.09	0.29	85.0	2.30	0.42
	2	0.40	0.33	71.3	4.78	2.09
	3	1.10	0.89	150.0	4.05	1.88
	av.	0.53 ±0.42	0.50 ±0.27	102.1 ±34.3	3.17 ±1.04	1.46 ±0.74
Hyper- secretor	4	0	9.1	93.5	5.7	0.60
	5	1.20	9.6	165.0	11.4	—
	6	1.98	13.9	73.0	12.3	2.74
	av.	1.06 ±0.81	10.8 ±2.2*	110.5 ±39.4	9.81 ±2.9**	1.67 ±1.07

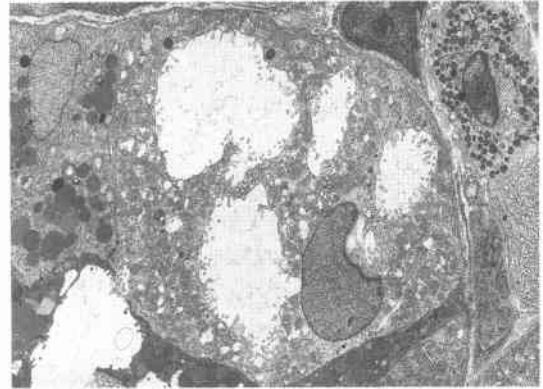
*p<0.01 vs hyposecretor, **p<0.05 vs hyposecretor

Fig. 1 Electron micrograph of parietal cell in hypersecretor (Case 5).

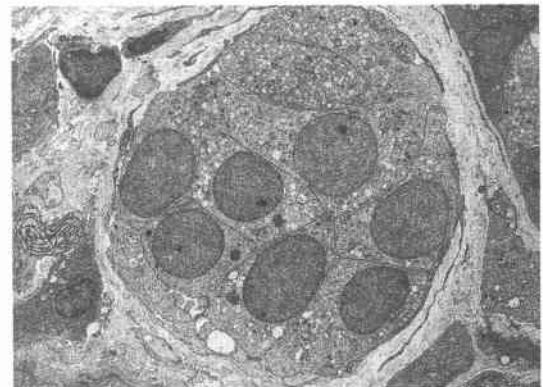
Cavities of intracellure canaliculi, and both number and length of microvilli are maintained on a level before the operation. Magnification: × 5,400

**Fig. 2** Electron micrograph of parietal cell in hyposecretor (Case 3).

Cavities of intracellular canaliculi are expanded and both number and length of microvilli are decreased and disarranged. Magnification: × 5,400

**Fig. 3** Electron micrograph of G-cell in the case of hypergastrinemia (Case 6).

Conspicuous hyperplasia of G-cell is observed. Magnification: × 3,600



② 形態学的検討

(1) P-cell の電顕的検討

P-cell の電顕的検討では高酸群と低酸群の間で、形態学的に相違が認められた。すなわち高酸群の P-cell は、細胞内分泌細管の内腔開大はなく、microvilli の長さや数も保たれていた (Fig. 1)。これに対して低酸群の P-cell は、細胞内分泌細管の内腔開大、microvilli の長さや数の減少および配列の乱れが目立った (Fig. 2)。なお tubulovesicle, mitochondria の膜構造、matrix density および cristae には一定の変化がみられなかった。

(2) G-cell の電顕的検討

G-cell の電顕的検討では高ガストリン血症の有無により、形態学的に相違が認められた。高ガストリン血症を示した症例の G-cell の電顕像では、横断面に 9 個の G-cell が密集しており、G-cell hyperplasia を示している (Fig. 3)。一方、ガストリン値が正常範囲内であった症例では、G-cell hyperplasia はみられなかった (Fig. 4)。

(3) 肉汁エキス刺激時の G-cell の電顕的検討

肉汁エキス刺激時の G-cell の電顕的検討では、G-cell は術後 20 年以上経過してもその反応性を失わず、

Fig. 4 Electron micrograph of G-cell in the case of normogastrinemia (Case 1).

No G-cell hyperplasia is observed.
Magnification: $\times 4,500$

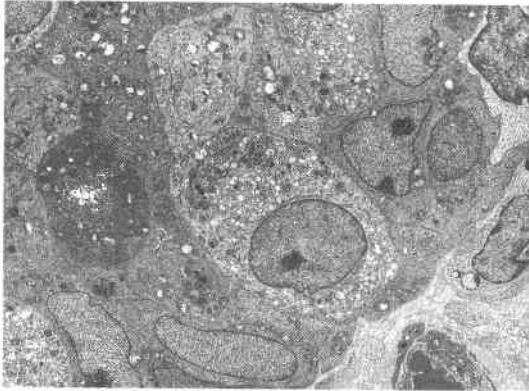
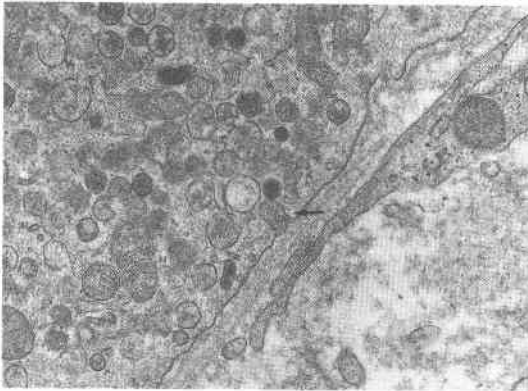


Fig. 5 Electron micrograph of G-cell stimulated by test meal (Case 5).

Release of Ω shaped eminocytotic granule (arrow) is seen. Hyperfunction of G-cell has been maintained more than twenty years after SV+P.
Magnification: $\times 37,500$



細胞質内に多数のガストリン含有顆粒が認められ、基底側細胞膜に Ω 型開口分泌像を示していた (Fig. 5)。

(4) 光顕的免疫組織化学による G-cell の観察

免疫染色でも高ガストリン血症の有無により G-cell の染色性に相違が認められた。すなわち高ガストリン血症症例で、幽門腺上に多数の G-cell が褐色に染色されており、G-cell hyperplasia を呈していることがわかった (Fig. 6)。これに対して、ガストリン値が正常範囲内であった症例では、G-cell は幽門腺上に散在しているだけで、G-cell hyperplasia を示していなかつ

Fig. 6 Immunostaining finding of G-cells in the case of hypergastrinemia (Case 6).

A lot of G-cell are observed on the pyloric gland.
Magnification: $\times 400$

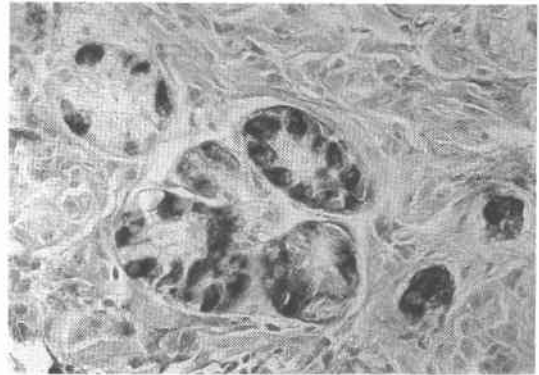
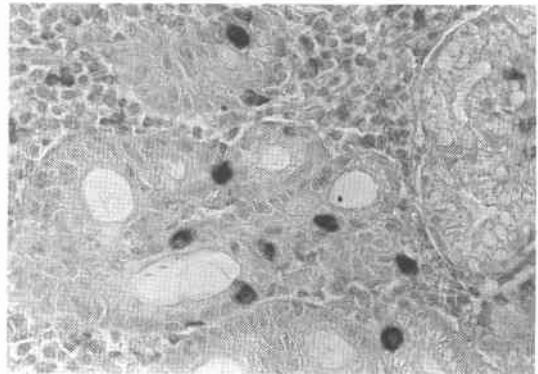


Fig. 7 Immunostaining finding of G-cells in the case of normogastrinemia (Case 2).

No G-cell hyperplasia is observed.
Magnification: $\times 400$



た (Fig. 7)。

考 察

選迷切兼幽成術後長期経過症例の胃内外分泌機能に関する報告は少なく、本邦、欧米ともに散見されるのみである。自験例における選迷切兼幽成術後の BAO および MAO の減酸率はそれぞれ 78.2%、75.8% と、術後 20 年以上経過した現在でも、術後早期と同じように良好に保たれていた。Liavag ら¹¹⁾は選択的近位迷切術 (以下、選近迷切術) 後の BAO および MAO の減酸率について、術後 2 か月目はそれぞれ 81%、60%、1 年目は 70%、54%、5 年目は 59%、53% と、継時的に減酸効果が悪くなると報告している。これに対して Greenall ら¹²⁾は術後 1 年目はそれぞれ 79.8%、51%、

5年目は79%、48%と、BAO、MAOの減酸率は、術後5年経過してもそれぞれ80%、50%前後に保たれると報告している。またPaimelaら¹³⁾は術後1年目のMAOの減酸率は66.4%であったが、5年目では69.7%とむしろ減酸効果は向上していると述べており、自験例も考え合わせると、選迷切あるいは選近迷切術後の減酸率は、長期間経過後も術後早期のレベルに維持されるものと推測される。

選迷切あるいは選近迷切術後はBGが増加するという報告が多い^{14)~18)}。自験例でも術後のBGは106.3±37.2pg/mlと有意に高値を示した。BGが高値を示す原因についてはG-cell hyperplasiaやG-cell hyperfunctionなどが報告されている^{4)~7)}。Fisherら¹⁹⁾はG-cell hyperplasiaやG-cell hyperfunctionの成因を迷切術後の胃内pHの上昇によるnegative feedbackの欠如によるとしている。しかし自験例の低酸群と高酸群とを比較した場合、basal gastrinは2群間で差はないものの、T-IGRは高酸群で有意に高値を示しており、胃内pH以外の因子の関与が考えられた。

選迷切あるいは選近迷切術後はT-IGRも高値を示すという報告が多い^{14)~21)}。自験例でもT-IGRは6.76±3.75ng・min/mlと高値を示していた。一方、術後のI-IGRは、術前と比較して有意な上昇は認められなかった。インスリン負荷後の血清ガストリンは、交感神経幹→副腎髄質→エピネフリン→G-cellの経路により上昇することが証明されている^{6)7)22)~24)}が、今回I-IGRが高値を示さなかった原因として、迷走神経切離後長期経過中にhomeostasisによる交感神経の緊張状態の低下、インスリン低血糖後のエピネフリンの血中への放出減少、G-cellのエピネフリンに対する反応性の低下など⁸⁾があげられている。

自験例はMAOが1.0mEq/h以下の低酸群3例と、9.0mEq/h以上の高酸群3例に分類された。低酸群と高酸群の術前の胃酸分泌について検討すると、術前のMAOは高酸群で高値であったが、有意差は認められず、選迷切後に低酸あるいは高酸を示すかは術前の酸分泌以外の因子が関与していると考えられた。また低酸群と高酸群の間では、BAO、BGおよびI-IGRに有意差は認められないものの、T-IGRは低酸群と比較して高酸群で有意に高値を示した。このように高酸群では肉汁エキス刺激に対するG-cellの反応は良好で、G-cell hyperplasiaの存在が示唆された。

P-cellの電顕的検討は高酸群と低酸群の間で、形態学的に相違が認められた。すなわち高酸群のP-cell

は、迷切術により迷走神経の支配を失っているにもかかわらず、細胞内分泌細管およびmicrovilliとも術前と同じように保たれていた。これに対して低酸群のP-cellは細胞内分泌細管の内腔開大、microvilliの長さや数の減少および配列の乱れが目立ち、胃外分泌成績とよく一致していた。

高ガストリン血症を示した症例は、横断面に多数のG-cellがみられ、G-cell hyperplasiaを示していた。一方、ガストリン値が正常範囲内であった症例は、G-cell hyperplasiaはみられなかった。また肉汁エキス刺激時のG-cellの電顕的検討では、G-cellは術後20年以上経過してもその反応性を失わず、細胞質内に多数のガストリン含有顆粒が認められ、基底側細胞膜にΩ型開口分泌像を示しており、gastrin分泌が盛んであることが証明された。さらに免疫染色でも高ガストリン血症症例で、幽門腺上に多数のG-cellが褐色に染色されており、G-cell hyperplasiaを呈していることが明らかとなった。

稿を終えるにあたり、本研究に多大なる御協力をいただきました順天堂大学医学部電子顕微鏡室村居達雄先生に深謝の意を表します。

本論文の要旨は、第7回胃術後障害研究会、第24回胃外科研究会および第45回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Woodward ER: The history of vagotomy. Am J Surg 153: 9-17, 1987
- 2) Gillespie IE, Kay AW: Effect of medical and surgical vagotomy on the augmented histamine test in man. Br Med J 1: 1557-1560, 1961
- 3) 加藤弘一: 十二指腸潰瘍に対する選択的手術後の胃酸分泌機能と壁細胞の相関に関する研究。日消病会誌 73: 367-383, 1976
- 4) 宮上寛之: 選胃迷切兼幽門形成術後のG cellの生理学的ならびに形態学的研究。日消病会誌 75: 628-638, 1978
- 5) Miyagami H, Watanabe Y, Sawada Y et al: Ultrastructures of G cells and the mechanism of gastrin release before and after selective vagotomy with pyloroplasty. Arch Histol Jpn 40: 51-67, 1977
- 6) 渡部洋三, 城所 功, 沢田芳昭ほか: 胃・十二指腸潰瘍の病態生理—主として術後の胃内外分泌細胞の消長について—。胃と腸 13: 773-784, 1978
- 7) Watanabe Y, Kato K, Miyagami H et al: Physiological and light-electron microscopical studies of parietal cell and G cells before and after selective vagotomy with pyloroplasty. Gastroenterol Jpn 15: 510-519, 1980
- 8) 渡部洋三, 近藤慶一郎, 金沢 寛ほか: 選択的迷走神経切離術兼幽門形成術後長期経過例の胃内外分

- 泌機能と胃内視鏡所見. 日消外会誌 15: 608—616, 1982
- 9) 渡部洋三, 加藤弘一, 村上忠重: 十二指腸潰瘍に対する手術術式を選択—術後愁訴および術後至適酸度の面より検討して—, 日消外会誌 6: 139—146, 1973
 - 10) 渡部洋三: 胃迷切の臨床. 金原出版, 東京, 1977, p49—70
 - 11) Liavag I, Roland M: A seven-year follow-up of proximal gastric vagotomy. Secretary studies. Scand J Gastroenterol 14: 409—416, 1979
 - 12) Greenall MJ, Lyndon PJ, Goligher JC: Long term effect of highly selective vagotomy on basal and maximal acid output in man. Gastroenterology 68: 1421—1425, 1975
 - 13) Paimela H, Ahonen J, Hoeckerstedt K et al: Serum vitamin B₁₂ concentration after proximal gastric vagotomy. Scand J Gastroenterol 19: 445—448, 1984
 - 14) Korman MG, Hansky J, Coupland GAE et al: Serum gastrin in duodenal ulcer. IV. Effect of selective gastric vagotomy. Gut 13: 163—165, 1972
 - 15) Lyndon PJ, Walsh JH, Johnston D et al: Gastrin and acid output in response to meat extract after truncal, selective, highly selective vagotomy for duodenal ulcer. Gut 14: 824—829, 1974
 - 16) Jaffe BM, Clendinner BG, Clark RJ: Effect of selective proximal gastric vagotomy on serum gastrin. Gastroenterology 66: 944—953, 1974
 - 17) Schrupf E: Serum gastrin and gastric acid secretion before and after proximal gastric vagotomy. Scand J Gastroenterol 9: 115—118, 1974
 - 18) Brandsborg O, Bon J, Brandsborg M et al: Serum gastrin concentration before and after parietal cell vagotomy in man and dog. Acta Chir Scand 141: 654—656, 1975
 - 19) Fisher JE, Kragelund E, Nielson A et al: Basal and meat extract plasma gastrin before and after parietal cell vagotomy and selective gastric vagotomy with drainage in patients with duodenal ulcer. Ann Surg 183: 167—173, 1976
 - 20) Hughes WS, Hernandez AJ: Antral gastrin concentration in patients with vagotomy and pyloroplasty. Gastroenterology 71: 720—722, 1976
 - 21) 渡部洋三, 沢田芳昭, 加藤弘一ほか: 消化性潰瘍に対する胃インシュリン刺激後のガストリン放出機序ならびに迷切の影響について. 日消病会誌 74: 164—173, 1977
 - 22) 塩野 潔: インシュリン低血糖による内因性ガストリン放出機序に関する実験的研究. 日消病会誌 74: 1297—1305, 1977
 - 23) 若林厚夫: インシュリン低血糖刺激によるガストリン放出機序におけるカテコールアミンの役割に関する研究. 日消病会誌 78: 1568—1576, 1981
 - 24) 矢吹清隆: 外因性エピネフリン投与の胃酸分泌機構に及ぼす影響に関する実験的検討. 日消病会誌 84: 1740—1748, 1987

Long Term Follow-up Study of Selective Vagotomy with Pyloroplasty
—Physiological and Morphological Studies of Gastric
Endo and Exocrine System—

Koichi Sato, Takeo Maekawa, Takanori Haba, Kiyotaka Yabuki, Yoshiaki Okahara,
 Akira Ishiguro, Hidenori Tsumura* and Yozo Watanabe*
 Department of Surgery, Juntendo Izu Nagaoka Hospital
 *Department of Surgery, Koshigaya City Hospital

The physiological and morphological changes that were present more than twenty years after selective vagotomy with pyloroplasty (SV + P) were studied. Percent reductions in basal and maximal acid output were well maintained similar to the level of early stage after SV + P (78.2 and 75.8% of preoperative values, respectively). Basal and test meal-stimulated gastrin concentrations were also higher than corresponding preoperative levels, and many patients exhibited hypergastrinemia. The histological findings for gastric acid hypersecretors showed that no expansion of intracellular canaliculi was seen and microvilli were well maintained the same as those before surgery, while in hyposecretors, intracellular canaliculi were expanded and microvilli were disordered and decreased in both number and length. Gastrin producing cell (G-cell) hyperplasia was observed on electron microscopic and immunohistochemical examination. In addition, Ω shaped emiocytotic granule release by G-cells was observed following test meal stimulation. These findings demonstrated that G-cell hyperfunction had been maintained more than twenty years after SV + P.

Reprint requests: Koichi Sato Department of Surgery, Juntendo Izunagaoka Hospital
 1129 Nagaoka, Izunagaoka-cho, Tagatagun, Shizuoka, 410-22 JAPAN