

ソマトスタチン製剤と血液凝固第XIII因子製剤による 胃癌術後膵液瘻の1治験例

兵庫医科大学第2外科

西脇 学 芦田 寛 多田 均
西岡 昭彦 宇都宮讓二

膵液瘻は今日においても重篤な術後合併症であり、時には致死経過をとることがある。今回、胃癌術後の膵液瘻に対して膵分泌抑制作用を持つ somatostatin analogue 製剤 (サンドスタチン®) と組織修復作用を持つ血液凝固第XIII因子製剤 (フィプロガミン®) を併用することにより良好な経過を得たので報告する。症例は48歳、男性。他院にて早期胃癌の診断にて幽門側胃切除、Billroth II 法再建をうけるも、術直後より膵損傷に起因する膵液瘻を発生し450ml/day~1,800ml/dayの膵液排出がみられ、さらに十二指腸断端哆開による十二指腸瘻と腹腔内出血による出血性ショックを併発した。当院へ緊急搬送され緊急開腹止血術の後、フィプロガミン® 6V/day 静脈内投与とサンドスタチン® 200 µg/day 皮下投与を試みたところ、両瘻孔よりの排液量は激減し、膵液瘻は21日目に、十二指腸瘻は26日目に、合併症を認めることもなく急速に治癒させることが可能であった。

Key words: somatostatine analogue, pancreatic fistula, duodenal suture insufficiency

緒言

消化管手術後に膵損傷や縫合不全により発生した膵液瘻は極めて難治性であり、高カロリー輸液の発達した現在においても長期臥床を強いられ、時には血管破綻をきたし腹腔内出血を併発するなど致死的な経過をとることがある。近年、somatostatin の持つ消化器系に対する分泌抑制作用が注目され、その long acting analogue として SMS201-995 (Sandostatin®) が開発された¹⁾。Sandostatin® は消化管瘻や膵液瘻の治療法として画期的な治療薬として注目をあびだしている。創傷治癒促進因子の血液凝固第XIII因子 (以下、FXIII) 製剤 (Fibrogammin®) と somatostatin long acting analogue (Sandostatin®) の両者を併用することは膵液瘻を安全かつ短期間に治癒させる理にかなった治療法と考えられる。今回、我々は胃癌術後の腹腔内出血を併発した難治性膵液瘻に対し、両者を併用することにより治癒させることができた1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症例

患者：48歳、男性

主訴：心窩部痛

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：47歳より胃潰瘍、慢性肝炎にて加療中。

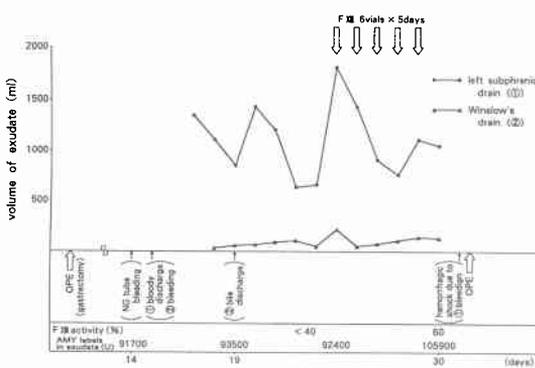
現病歴：平成5年2月頃より心窩部痛があり、近医の上部消化管造影および内視鏡検査にて胃角部後壁にIIc型早期胃癌を指摘された。3月16日に幽門側胃切除術をうけるも術後ドレーンより腹水の流出が続き、第15病日より血性腹水となった。第30病日に大量出血をきたしショックとなった為開腹止血術を行うも、翌日再度出血性ショックをきたし、当院に緊急搬送となった。

前医手術所見：腫瘍はM, postに局在するIIc型で組織型 tub₁、深達度 m, Stage-I であり幽門側胃切除 (Curability A)、結腸前 Billroth-II 法再建を施行。肝は表面に軽度の凹凸がみられ辺縁鈍で慢性肝炎を呈していた。膵は全体に硬化を認め慢性膵炎像を呈していた。なお、手術操作時に膵体部より出血を認め止血したとのことであった。

当科入院までの経過：術直後より左横隔膜下ドレーンより腹水の流出が続き、第15病日より血性腹水に変化し、その流出量は450~1,800ml/day、平均1,020ml/daydであった。腹水中 Amylase 値は術後早期より常に約100,000U/lと高値を示しており、膵液瘻の存在

<1995年12月6日受理>別刷請求先：西脇 学
〒663 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学第2外科

Fig. 1 Postoperative clinical course and the volume of exudata via abdominal drainage tubes, amylase levels in the exudate on the other hospital.



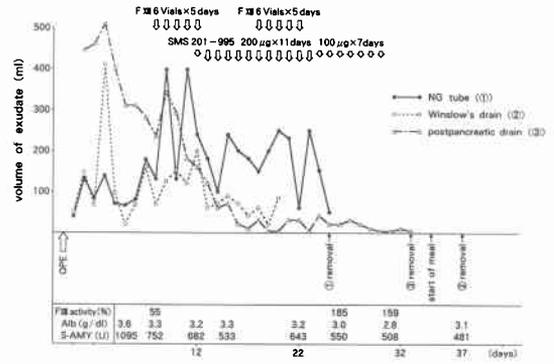
が示唆された。また、第14病日より胃管と Winslow 孔ドレーンより少量の出血があり、第19病日より Winslow 孔ドレーンから胆汁流出が認められたことより十二指腸断端の縫閉鎖部哆開の併発が考えられた。術後上部消化管造影では胃空腸吻合部の縫合不全は認められなかったが、吻合部からの残胃にかけての背側よりの圧排がみられ、腹部 CT 検査でも左上腹部に残胃を圧排する血腫が認められた。第24病日より FXIII 製剤の投与が行われていたが軽快治癒には至らず、第30病日にドレーンより出血をきたしショックとなったため、緊急手術が施行された (Fig. 1)。臍体部下縁で横行結腸間膜より出血が認められ縫合止血を行ったが、瘵液漏出部位は不明であった。第31病日に再度出血をきたしショックとなったため、当院に緊急搬送となった。

入院時理学所見：搬送時血圧測定不能。急速大量輸血後血圧118/80mmHg, 脈拍130/min, 呼吸数23/min, 眼球血膜は黄染し, 眼瞼結膜は貧血を認めた。腹部は膨隆し, 四肢末梢は冷感あり。左横隔膜下ドレーンより持続する出血を認めた。

入院後経過：当科入院後, ただちに緊急腹部 Angiography を施行した。腹腔動脈造影では extravasation は認められず, 上腸間膜動脈造影でも血腫による分枝の圧排伸展を認めるのみで, やはり, extravasation は確認できなかった。出血部位は不明であるもドレーンよりの出血が持続するため, 緊急開腹となった。

手術所見：血腫は残胃から胃空腸吻合部の後面および左側腹部にかけて認められた。横行結腸間膜に出血点を認め3/0 Vicryl にて縫合止血を行ったが, 瘵液の

Fig. 2 Clinical course and changes of the volume of exudate via each abdominal drainage tubes, FXIII activity, serum amylase levels.

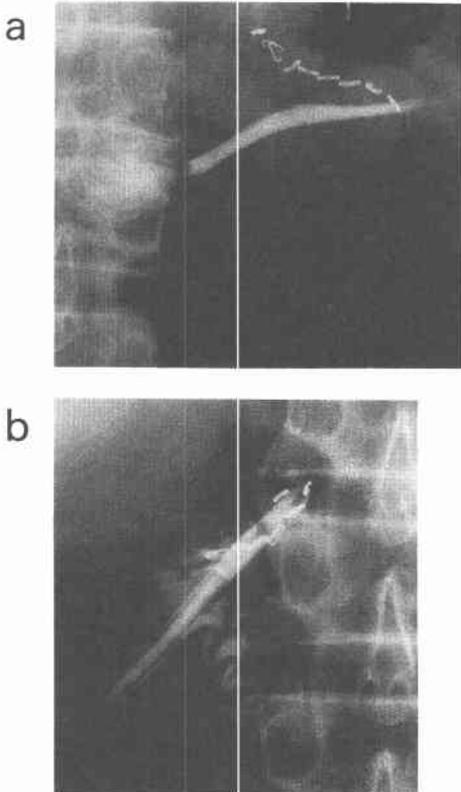


漏出部位は確認できなかった。左横隔膜下のドレーンを抜去し, 瘵後面にドレーンを挿入した。なお, 十二指腸断端閉鎖部の縫合し開部位は癒着のために左側腹腔とは隔壁されており, 輸入脚まで誘導した胃管よりメチレンブルーを注入し Winslow 孔ドレーンより良好にドレナージがなされていることを確認するのみにとどめた。

術後経過：瘵後面のドレーンの腹水中 Amylase 値は, 94,500U/l とやはり前医同様高値を示しており, 瘵液瘻の存続を確診した。さらに, 腹水に感染を伴っていないことおよび FXIII 活性が55%と低値であることを確認した。高カロリー輸液および低蛋白血症の是正を行うとともに FXIII 製剤の投与を開始し, また, FXIII 製剤の組織修復作用を補助する目的で瘵外分泌抑制作用を持つ somatostatin 製剤 SMS201-995 (Sandostatatin®) を併用することにした。瘵後面ドレーンの流出量は, Sandostatatin®投与前平均340ml/day (180~510ml/day) から, 投与後にはほとんど流出がみられなくなった。また, 十二指腸断端をドレナージする Winslow 孔ドレーンの流出量も投与前平均130ml/day から投与後平均62ml/day と約半分に減少した (Fig. 2)。第21病日の瘵孔造影を示す (Fig. 3a, b), 瘵後面ドレーンの造影では細い瘵孔が形成されており, Winslow 孔ドレーンの造影でも十二指腸輸入脚が造影されるものの細い瘵孔が形成されていた。Sandostatatin®併用後排液量の激減とともに急速に治癒に向かい, 瘵後面ドレーンは投与後第21日目に, Winslow 孔ドレーンは第26日目に抜去でき, 瘵孔は閉鎖に至った。なお, ドレーン周囲の皮膚にも全経過を通して, 糜爛, 皮膚炎などを生じることはなかった。平成

Fig. 3

- a: Fisterography of the pancreatic fistula shows no visualization of the pancreatic duct.
- b: Fisterography of the duodenal fistula shows visualization of the duodenal cavity, but no effluence of the gastrog raphin to the abdominal cavity.



7年5月現在自覚症状もなく経過観察中である。

考 察

膵液瘻は、膵癌手術症例や胃癌に対する拡大手術が行われている現在、各種術式の改良や縫合糸の開発にもかかわらず、決して皆無となったわけではない。膵液瘻は再手術の適応となることは少なく、保存的療法に頼らざるを得ないが、長期間の臥床、絶飲食、高カロリー輸液や、瘻孔周囲の皮膚炎、大量の膵液喪失などの多くの問題を含んでおり治療に難渋することも少なくない。また、膵液の流出によって創傷治癒の遷延をきたし、腹腔内感染からの敗血症や、血管破綻による腹腔内出血を併発し致死経過をとることもある。

近年、膵液瘻、消化管瘻や縫合不全の治療薬としてFXIII製剤が繁用されているがその有効率は約

70%²³⁾である。血液凝固第XIII因子は、Duckertら⁴⁾によってその欠乏患者における創傷治癒不全が報告されて以来、創傷治癒促進因子として注目され、fibrin, fibronectin, collagen, α 2-plasmin inhibitorを架橋させfibrin matrixを形成すること³⁾で線維芽細胞の足場となり創傷治癒初期段階に関与することが確認されている。しかし、創傷治癒障害には多数の局所因子や全身性因子が複雑に関与しており⁵⁾、特に膵液瘻や消化管瘻においては膵液や胆汁を含む消化管内容物の流出が創傷治癒の遷延因子として大きく関わっている。そこで、膵液瘻をより早期に治癒させるために膵外分泌抑制作用をもつ薬剤として、最近、 β -adrenergic agonistのterbutaline⁶⁾⁷⁾や、somatostatin analogue (Sandostatin®)¹⁾が注目されてきている。今回、我々はSandostatinとFXIII製剤の両者の併用によって、重篤な合併症を併発した膵液瘻を安全かつ急速に治癒させることが可能であった。膵液瘻に対しては膵外分泌抑制が、十二指腸瘻に対しては加えて胆汁分泌抑制、十二指腸液分泌抑制が効果的に作用したと考えられた。Growth hormone release inhibiting factorとして発見されたsomatostatinは、消化器系に対しても、多くの活性を持つことが知られている。内分泌系ではgastrin, secretin, VIP, pancreatic polypeptide, insulin, glucagonの分泌抑制作用⁸⁾が、外分泌系では胆汁や胃酸、pepsinの分泌抑制作用、膵酵素、膵液中重炭酸の分泌抑制作用、消化管上皮での電解質、水分分泌抑制作用などが知られている。さらに胃、小腸、胆嚢の運動抑制作用や、腹腔動脈、腸間膜動脈、門脈の血流減少作用も知られている⁹⁾¹⁰⁾。半減期が長く、副作用も少ないSandostatin®の開発¹⁾によりsomatostatinはAcromegaly以外に消化器外科領域においても多くの臨床応用がなされており、その適応はgastrinoma, WDHA syndrome, carcinoidなどのneuroendocrine tumorや膵液瘻、消化管瘻、さらには消化管出血、分泌性下痢、Dumping症候群、短腸症候群、膵炎など多岐にわたっている¹⁰⁾(Table 1a)。術後膵液瘻に対してはLewisら¹¹⁾が有効例を報告して以来、欧米において膵液瘻の治療に利用されてきたが¹²⁾、本邦においても、報告例がみられるようになってきた¹³⁾¹⁴⁾。本例ではSandostatin®投与後、流出量の激減のために腹水中アミラーゼ値の経過は追えず、流出膵液量のみしか経過を追えなかったが、術後膵液瘻状態の患者におけるSandostatin®の膵外分泌に対する影響も報告されており、膵液量、アミラーゼ、重炭酸、蛋白分

Table 1

a : Therapeutic application of somatostatin analogue.

| Condition | Proposed mechanism of therapeutic action |
|------------------------------------|---|
| Acromegaly | Inhibits release of growth hormone |
| Functioning gut tumor | Inhibits release and action of peptides/ amines |
| GI bleeding | Decreases mesenteric and portal blood flow; inhibits acid secretion |
| Secretory diarrhea | Inhibits intestinal secretion and transit time |
| Pancreatic and intestinal fistulas | Inhibits gastric, intestinal, pancreatic, and bile secretion and motility |
| Dumping syndrome | Inhibits vasoactive peptide and amines; prevent massive fluid secretion into intestinal lumen |
| Short bowel syndrome | Increases transit time, resulting in improved absorption |
| Pancreatitis | Inhibits pancreatic enzyme secretion |

b : Changes of laboratory data and clinical findings under the treatment with somatostatin analogue.

| | | pre | intra | post |
|------------------------------------|---------------|-----|-------|------|
| Liver function | GOT (KU) | 52 | 34 | 42 |
| | GPT (KU) | 78 | 24 | 24 |
| | LDH (WU) | 301 | 326 | 259 |
| | T-Bil (mg/dl) | 3.0 | 1.4 | 0.8 |
| | ALP (BUN) | 7.6 | 6.7 | 3.6 |
| | LAP (GRU) | 387 | 390 | 212 |
| Blood sugar (mg/dl) | | 166 | 158 | 151 |
| Sense of fullness, Abdominal cramp | | (-) | (-) | (-) |
| Local erythema and induration | | (-) | (+) | (-) |

泌量すべてに対する著明な抑制効果が示されている¹⁵⁾。Sandostatin®はその半減期が約100分であり¹⁾、投与方法としては1回100 μ g、1日3回皮下注射投与が報告されていたが¹³⁾¹⁶⁾、2回投与で十分な効果を得ることができるようであり⁹⁾本例でも2回投与を行った。また、Sandostatin®には副作用として耐糖能異常、腹満感、腹痛、局所疼痛やイレウスなどが報告されているが、重篤な合併症は認められておらず⁹⁾、今回の症例においても、門脈血流低下による肝機能障害や、高血糖、腹満感、腹痛は認められず、一過性の注射部位発赤、疼痛を認めたのみであった (Table 1b)。

Sandostatin®と Fibrogammin®の併用は、組織修復遷延因子の除去と組織修復因子の増強を同時に組み合わせるため、膵液瘻や消化管瘻、縫合不全に対してきわめて有効な治療法であると考えられる。膵疾患領域においては、近年、Sandostatin®の慢性膵炎に合併

した膵仮性嚢胞に対する投与の試みもなされておりその有効性が報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。また、縫合糸や手術手技の進歩した現在においても、決して皆無になったとはいえない膵頭十二指腸切除術後の膵管空腸縫合不全の防止など、膵液瘻に対する予防的投与などにも臨床応用できるものと思われ、消化器外科領域におけるその有効性の拡大が期待される。

文 献

- 1) Bauer W, Briner U, Doepfner W et al: SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 31: 1133-1140, 1982
- 2) 上川康明, 折田薫三: 消化管術後の創傷治癒障害例に対する血液凝固第XIII因子製剤(フィブロガミン)の使用効果. *新薬と臨* 41: 632-647, 1992
- 3) 杉山 貢, 土屋周二, 天野富薫ほか: 消化管吻合部瘻孔に対する血液凝固第XIII因子製剤(フィブロガミン)の効果. *外科診療* 32: 434-422, 1990
- 4) Duckert F, Jung E, Shmerling DH: A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh* 5: 179-186, 1960
- 5) 林 四郎, 市川英幸: 組織修復促進および阻害因子. *最新医* 37: 278-284, 1982
- 6) Joehl RJ, Nahrwold DJ: Inhibition of human pancreatic secretion by terbutaline as potential agent for treating patients with pancreatic fistula. *Surg Gynecol Obstet* 160: 109-114, 1985
- 7) 長見晴彦, 田村勝洋, 山本剛史ほか: 消化管縫合不全に対する terbutaline の臨床効果について. *島根医* 11: 58-61, 1991
- 8) Lembcke B, Creutzfeldt W, Schleser S et al: Effect of the somatostatin analogue Sandostatin (SMS201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men. *Digestion* 36: 108-124, 1987
- 9) Mulvihill S, Debas HT: The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. *Surgery* 100: 467-476, 1986
- 10) Debas HT: Somatostatin: physiologic and clinical potential. *Viewpoints on Dig Dis* 20: 13-16, 1988
- 11) Lewis E, Tsai S, Vinik A: The role of a long-acting somatostatin analogue (SMS201-995) in the management of a patient with a benign Insulin-secreting adenoma of the pancreas and a postoperative pancreatic fistula. *Scand J Gastroenterol* 21: 217-222, 1986
- 12) Prinz RA, Pickleman J, Hoffman JP: Treat-

- ment of pancreatic cutaneous fistula with a somatostatin analogue. *Am J Surg* 155 : 36-42, 1988
- 13) 木暮道彦, 寺島信也, 今野 修ほか: 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. *日消外会誌* 25 : 2540-2544, 1992
- 14) 藤本康二, 酒井知昭, 松末 智ほか: 術後膵液瘻に対しソマトスタチンアナログが奏効した1例. *日消外会誌* 27 : 2253-2257, 1994
- 15) 太田哲生, 永川宅和, 中野達夫ほか: SMS 201-995 (somatostatin analogue)の膵外分泌機能に対する影響を観察しえた膵瘻患者の1例. *胆と膵* 12 : 785-787, 1991
- 16) Nubiola P, Badia JM, Martinez RF et al: Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 210-995. *Ann Surg* 210 : 56-58, 1989
- 17) 山科哲朗, 丸山 裕, 木田雅也ほか: 膵仮性瘻胞に対する Somatostatin analogue 投与の試み. *胆と膵* 15 : 599-603, 1994
- 18) Morali GA, Braverman DZ, Shemesh D et al: Successful treatment of pancreatic pseudocysts with a somatostatin analogue and catheter drainage. *Am J Gastroenterol* 86 : 515-518, 1991

A Case of Postoperative Pancreatic Fistula after Distal Gastrectomy Cured by the Somatostatin Analogue and FXIII

Manabu Nishiwaki, Hiroshi Ashida, Hitoshi Tada,
Akihiko Nishioka and Joji Utsunomiya

Second Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

Pancreatic fistula is a severe postoperative complication, and it may be fatal. We experienced a case in which administration of factor XIII and a somatostatin analogue (Sandostatin®) was very effective against the pancreatic fistula after distal gastrectomy for gastric cancer. A 48-year-old man received distal gastrectomy with Billroth-II reconstruction under a diagnosis of early gastric cancer at another hospital. Pancreatic fistula due to the intraoperative pancreatic injury developed postoperatively. The pancreatic fistula persisted with an amylase-rich effluent of 450-1800 ml/day. moreover, a duodenal fistula caused by rupture of the duodenal stump and hemorrhagic shock due to intraabdominal bleeding were secondary caused by the pancreatic fistula. He was admitted to our hospital with hemorrhagic shock. a surgical hemostatic procedure was performed, in which an injured portion of the pancreas was not detected. Postoperatively, combined therapy with intravenous administration of factor XIII (6 V/day) and subcutaneous administration of Sandostatin® (200 µg/day) was attempted. Fistula outputs was markedly reduced. The pancreatic fistula closed on the 21st day, and the duodenal fistula closed on the 26th day after administration of Sandostatin® was started. Combined therapy with factor XIII and somatostatin analogue is a reasonable and effective therapeutic method.

Reprint requests: Manabu Nishiwaki Second Department of Surgery, Hyogo College of Medicine
1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya, 663 JAPAN