

慢性膵炎に対する十二指腸温存膵頭切除術の評価

研究報告者 今 泉 俊 秀

東京女子医科大学消化器外科

共同研究者 原 田 信比古 羽 鳥 隆 福 田 晃

小 澤 文 明 高 崎 健

要旨：慢性膵炎に対する外科治療は、内科的には治療困難な頑固な疼痛を膵機能が荒廃する前の可及的早期に、確実に除去することにある。びまん型のアルコール性慢性膵炎は、膵管拡張の有無に関わらず膵頭部に高度の炎症性病変をみる例が少なく、炎症の主座である膵頭部を切除する膵頭十二指腸切除術を積極的に行ってきた。術後の疼痛除去効果85%，耐糖能温存率88%，外分泌機能89%と膵管空腸側々吻合術に比べて良好で、膵頭十二指腸切除術は合目的な術式であった。最近、種々の膵頭切除術式が開発され消化管・膵機能温存手術が行われている。膵頭十二指腸切除術では、従来の胃切除法に変わり全胃幽門輪温存法が標準手術となっている。“Beger手術”は、炎症性病変の主座である膵頭部のみを亜全切除して十二指腸を温存する方法であるが、疼痛除去効果88%，耐糖能の維持率は82%と良好であった。我々は、1989年以来主に膵頭部の腫瘍性病変に、十二指腸を温存して膵頭部膵組織を全切除する十二指腸温存膵頭全切除術を行ってきた。残存膵は温存された十二指腸と吻合するので膵液や胆汁が温存された十二指腸に流出し、消化管の運動機能や膵機能などの面で生理的であった。慢性膵炎では、膵頭部病変が比較的軽度な例、特に膵頭部主膵管の限局性狭窄例や膵胆管合流異常に起因する例に、本手術が選択され疼痛除去効果や膵機能温存は良好であった。しかし、十二指腸の一過性の虚血による通過障害や膵炎などの早期合併症に難渋することもあり、慢性膵炎では癒痕・線維化した膵組織の全切除にはこだわらずに、亜全切除に留める“Beger手術”が適応選択されると考え、現在までに3例に行ってきた、術後早期合併症はなく、除痛効果、膵機能の温存、就労状況は良好で、今後、膵頭部病変が高度で頑固な疼痛を有する慢性膵炎に“Beger手術”を集積してその意義を明らかにしてゆきたい。

はじめに

慢性膵炎に対する膵頭切除術は、内科的治療では control 不可能な頑固な疼痛を膵機能が荒廃する前の可及的早期に、しかも確実に除去することを目的として行ってきた^{1,2)}。近年、膵病変の切除範囲の縮小と消化管機能温存を目的に、全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術³⁾をはじめとして、種々の縮小膵頭切除術が工夫されている^{4,5)}。我々は1989年以来主に膵頭部の腫瘍性病変に対して、十二指腸を温存し膵頭部の膵組織を全切除する十二指腸温存膵頭全切除術 (duodenum-preserving total pancreatic head resection, 以下 DpTPHR) を行ってきた^{6,7)}。しかし、十二指腸の一過性の虚血による通過障害や膵炎などの早期合併症に難渋することもあり⁸⁾、慢性膵炎では癒痕・線維化した膵組織は全切除にこだわらずに亜全切除に留める“Beger手術”^{4,9)}が適応選択される。本研究では、慢性膵炎に対する十二指腸温存膵頭切除術の評価を臨床的に検討した。

対象と方法

1968年から1999年までに教室で行われた慢性膵炎手術例は、膵切除術235例、膵管減圧術92例、その他24例の計343例(351回)で、このうち膵頭切除術は、膵頭十二指腸切除術150例(全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術83例、胃切除を伴う膵頭十二指腸切除術67例)、十二指腸温存膵頭切除術8例(DpTPHR 5例、Beger手術3例)、膵頭部分切除術2例であった(表1)。今回、慢性膵炎に対する十二指腸温存膵頭切除術の意義を明らかにする目的で以下の項目を検討した。即ち、早期成績として、早期合併症、術後在院期間を、術後6ヶ月以上経過については晚期成績として、疼痛除去効果、術後膵機能(耐糖能・外分泌機能)の推移、体重変動、performance status (PS) について検討した。尚、疼痛、膵機能、PSの判定については、本特定疾患対策研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」の「慢性膵炎の重症度分類」に基づいた。

結 果

慢性膵炎に対するDpTPHR 5例とBeger手術3例の背景因子と早期成績を表2に示す。年齢は、DpTPHRで26~56歳(平均42.8歳)、Beger手術で48~68歳(平均56.3歳)、性は、DpTPHRの1例を除き男性であった。成因は、DpTPHRでは膵胆管合流異常2例、アルコール性2例、特発性1例、Beger

表1. 慢性膵炎手術症例(手術例数n=343例, 351回) 1968~1999

膵切除術	235	
膵頭十二指腸切除術	150	
全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除		83
胃切除を伴う膵頭十二指腸切除術		67
十二指腸温存膵頭切除術	8	
膵頭全切除術		5
膵頭垂全切除術(Beger手術)		3
膵頭部分切除術	2	
膵体部横断切除術	11	
膵体尾部切除術	56	
膵全摘術	8	
膵管減圧術	92	
膵管空腸側々吻合術	60	
Puestow法		16
Partington法		44
膵尾部切除・膵空腸吻合術(DuVal法)	4	
膵管口形成術(Nardi法)	7	
膵嚢胞内外瘻術	21	
その他間接手術(胆道系・神経ブロックなど)	24	

手術ではアルコール性2例，副甲状腺機能亢進症1例であった。手術理由はいずれも疼痛であり，DpTPHRの1例とBeger手術の2例は胆管狭窄を伴っていた。早期合併症は両術式とも認めず，術後在院期間は，DpTPHRの15～46日間（平均35.0日間）に比べてBeger手術では17～32日間（平均24.7日間）と有意に短かった（表2）。

術後6ヶ月以上経過例はBeger手術では最近の1例のみであるので両術式を合わせた6例について晩期成績を検討した。疼痛は，術前は軽度あるいは中等度以上の疼痛があったものが術後はほとんどなしと全例で良好な疼痛除去効果が得られた。耐糖能の推移については，耐糖能低下なしのまま推移したものの1例，あるいは軽症糖尿病（食後尿糖陽性，または食後血糖値200以上300mg/dl未満，HbA1c>7%以下）のまま推移したものが4例，術前の耐糖能軽度異常（GTT境界型，食後血糖値160以上200mg/dl未満）から術後軽症糖尿病へと悪化したものが1例であり，耐糖能は5/6例（83%）で温存できた。同様に外分泌機能の推移は，正常のまま推移したものの2例，PFD試験軽度低下のまま推移し

表2. 慢性膵炎に対する十二指腸温存膵頭切除術の成因・手術理由・早期成績

年齢	性	成因	手術理由	早期合併症	術後在院期間
<DpTPHR>					
1) 37	女性	膵胆管合流異常	疼痛	なし	36日
2) 48	男性	アルコール	疼痛	なし	46日
3) 56	男性	特発性	疼痛・胆管狭窄	なし	41日
4) 26	男性	膵胆管合流異常	疼痛	なし	37日
5) 47	男性	アルコール	疼痛	なし	15日
<Beger手術>					
1) 68	男性	アルコール	疼痛・胆管狭窄	なし	32日
2) 53	男性	副甲状腺機能亢進症	疼痛・胆管狭窄	なし	25日
3) 48	男性	アルコール	疼痛	なし	17日

表3. 慢性膵炎に対する十二指腸温存膵頭切除術の除痛効果・膵機能の推移
(術後6ヶ月経過例)

除痛効果	耐糖能 の推移	外分泌機能の 推移(PFD試験%)	体重の変動 (kg)	PS*)	就労状況・転帰
<DpTPHR>					
1) 2=>0	0=>0	64=>68	50=>50	0	主婦・10年1ヶ月健在
2) 2=>0	1=>2	74=>76	52=>50	1	調教師・9年6ヶ月健在
3) 1=>0	2=>2	73=>80	63=>51	0	公務員・9年5ヶ月健在
4) 1=>0	2=>2	43=>42	57=>59	0	教員・9年3ヶ月健在
5) 1=>0	2=>2	67=>46	70=>64	0	会社員・8年4ヶ月健在
<Beger手術>					
1) 2=>0	2=>2	69=>64	57=>59	0	会社員・2年2ヶ月健在

*) : Performance Status

たもの2例, 中等度低下のまま推移したもの1例, 術前軽度低下から中等度低下へと悪化したもの1例で, 外分泌機能は5/6例(83%)で全例で温存できた。術前術後の体重変動では著しい低下例はなく術前同等に維持できた。術後PSは0~1と良好で全例術前と同等の就労状態で, 最長10年1ヶ月健在であった。DpTPHRの症例²⁾の耐糖能悪化例と症例³⁾のPFD試験悪化例は, いずれもアルコール性で飲酒継続ないし再開例であった(表3)。

考 察

慢性膵炎の自然歴からみると, 全経過の中で外科的治療が必要とされるのは一時期にすぎない。効果的に外科治療を行うためにはその手術適応や手術時期と共にいかなる手術術式を選択するかが, 極めて重要である。慢性膵炎に対する手術は, 疼痛が激しく内科的治療の限界を越えているもの, 膵嚢胞や膵膿瘍などの合併症を有するもの, 胆道系疾患をみるもの, 膵癌との鑑別が困難なものなどが適応とされるが, 外科治療の最大の目的は頑固な疼痛を除去することにある。内科的治療ではcontrol不可能な頑固な疼痛を膵機能が荒廃する前の可及的早期に, しかも確実に除去することが大切であると考え, 教室では積極的に手術療法を適応してきた。特に膵液の流出障害をきたすような主膵管狭窄例も膵機能温存を目的に手術適応としてきた^{1,2)}。一般に膵病変の程度や膵機能の障害程度によってその術式が決定されるが, 従来は主膵管の形態異常のみが術式決定の唯一の因子であった^{11,12)}。一方, 頑固な疼痛があるにもかかわらず主膵管拡張のない症例¹³⁾や, 膵管減圧術では疼痛除去ができなかった症例¹⁴⁾も報告された。教室でも, 激しい疼痛があるが主膵管拡張のない, いわゆる主膵管非拡張型慢性膵炎症例を実際に多く経験し, その対処に難渋することが多かった。これら主膵管非拡張型慢性膵炎に対しても, 膵頭十二指腸切除術を適応し満足しうる術後治療成績を得てきた²⁾。CTなどの最近の腹部画像診断法の進歩によって膵病変の詳細な診断が可能となり, 一様に主膵管の拡張する例でも膵頭部に腫瘤形成や膵実質内多発性膵石あるいは膵嚢胞などの局所病変が存在し, これらの病巣が疼痛の原因であると考えられた¹⁰⁾。文献的には, 慢性膵炎の疼痛の原因は, 単に主膵管内圧の上昇^{15,16)}だけではなく, 膵実質の炎症性変化そのもの^{4,9,17~19)}, 膵周囲神経への炎症波及^{20,21)}も強く関与しているとの報告がみられる。膵管像とCT所見とを組み合わせた教室の検討でも, 膵頭部に腫瘤形成が43%, 多発性膵石66%, 膵嚢胞37%, 胆管狭窄36%と慢性膵炎の主たる膵病変は膵頭部にあることが明らかになった^{10,22)}。膵管像で著しい膵管拡張がみられても直ちに膵管減圧術の適応とはせず, 腹部画像検査で膵実質の高度な炎症性病変が認められる例に, 疼痛除去には病巣切除が必要と考え膵切除を選択した。

わが国では, 慢性膵炎が良性疾患である事から, 膵が温存できる膵管減圧術を行い膵頭十二指腸切除術を避けるべきとする考えが多く身受けられるが, 欧米の報告では, 慢性膵炎に対して膵頭十二指腸切除術, 膵尾側切除術, 膵管空腸側々吻合術がほぼ同数行われており²³⁾, 膵頭十二指腸切除術の手術死亡率は5~6%ほどであった²²⁾。教室の膵頭十二指腸切除術1000例の経験では, 1%と手術は安全に行われている²⁴⁾。又, 膵頭十二指腸切除術による疼痛除去効果は73~93%と良好な成績も報告されている²⁵⁾が, 教室の検討でもほぼ全例に疼痛の消失と軽減が得られ, 更に長期観察例でも膵内外分泌機能の温存は十分に可能であった。膵の炎症巣を切除して膵液流出障害を解除し, 疼痛除去と膵機能温存を計る事ができる膵頭十二指腸切除術は, 合目的な術式であると考えられた^{26,27)}。膵管空腸側々吻合術は, 若年者や飲酒歴のない婦女子で著明な主膵管拡張を持つ特発性慢性膵炎に, 又, 疼痛はあるが既に高度の膵内外分泌機能障害を有する症例で, 膵嚢胞や膵石などの合併症があるものに選択された。

慢性膵炎に対する膵頭十二指腸切除術は、初期には従来の胃切除を伴う Whipple 法²⁸⁾を行っていたが、1984年以降は全胃幽門輪温存による膵頭十二指腸切除術³⁾の導入により、術後消化吸收機能障害への配慮が行われ、今や膵頭十二指腸切除術の標準的な術式となっている。更に、Beger の十二指腸温存膵頭切除術^{4,9,29)}、十二指腸温存膵頭全切除術^{6,7)}などの新術式の工夫開発により、膵および膵周囲臓器の可及的な温存による膵病巣の切除が可能となった。Beger らは、慢性膵炎に対して十二指腸・胆管を温存して膵頭部の炎症巣を subtotal に切除する“Beger 手術”を開発し、380例の集積では88%の除痛効果が得られ、耐糖能の維持は82%と良好な成績であった³⁰⁾。我々は、1989年以來主に膵頭部の腫瘍性病変に対して、十二指腸を温存し膵頭部の膵組織を全切除する十二指腸温存膵頭全切除術 (DpTPHR) を行ってきた。本術式の特徴は、残存膵は温存された十二指腸と吻合するもので膵液や胆汁が温存された十二指腸に流出し、消化管の運動機能や膵機能の温存などの面で生理的であった³¹⁻³³⁾。慢性膵炎で膵頭部病変が比較的軽度なもの、特に膵頭部主膵管の限局性狭窄例や膵胆管合流異常に起因する例に対して、十二指腸温存膵頭全切除術が選択され疼痛除去効果や膵機能温存は良好であった。しかし、十二指腸の一過性の虚血による通過障害や膵炎などの早期合併症に難渋することもあり⁸⁾、慢性膵炎では癒痕・線維化した膵組織の全切除にはこだわらずに、亜全切除に留める“Beger 手術”が適応選択されたと考え、膵頭部病変が高度な頑固な疼痛を有する慢性膵炎に適応を広げてゆく計画である。今後の研究計画として、慢性膵炎に対する“Beger 手術”症例を集積してその意義を明らかにする目的で、慢性膵炎に対する膵管減圧手術例を対照として、prospective study を行う。検討項目は、早期成績として、早期合併症(再手術)、手術死亡、術後在院期間を、晩期成績として、術後1年以上経過例について疼痛除去効果、術後膵機能の評価(耐糖能の推移、外分泌機能の推移)、体重変動、PS を検討する。目標として、3年間の研究期間内に各群10例ずつを集積したいが、今後は多施設共同研究による奨励の集積が望まれる。

参 考 文 献

- 1) 羽生富士夫, 中村光司, 高田忠敬, 他. 慢性膵炎の外科的治療, (I)手術適応と術式の選択. 外科 1978; 40: 835-40.
- 2) 羽生富士夫. 慢性膵炎, 膵切除. 日消外会誌 1987; 20: 2032-6.
- 3) Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 1978; 146: 959-62.
- 4) Beger HG, Witte C, Kraas E, et al. Erfahrung mit einer das Duodenum erhaltenden Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis. Chirurg 1980; 51: 303-9.
- 5) 加藤紘之, 阿部十九夫, 下沢英二, 他. 慢性膵炎に対する新しい手術術式の開発・工夫—膵頭部部分切除兼膵体尾部完全遊離ドレナージ法. 外科治療 1985; 53: 331-6.
- 6) 今泉俊秀, 羽生富士夫, 鈴木 衛, 他. 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 1990; 11: 621-6.
- 7) 今泉俊秀, 羽生富士夫, 鈴木 衛, 他. 慢性膵炎に対する十二指腸温存膵頭全切除・膵十二指腸吻合の新術式. 手術 1992; 46: 1423-32.
- 8) 原田信比古, 今泉俊秀, 中迫利明, 他. 十二指腸温存膵頭全切除術—胆管合併切除術式—. 胆と膵 1998; 19: 943-7.
- 9) Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. Surgery 1985; 97: 467-73.
- 10) 鈴木 衛. 慢性膵炎の外科的治療に関する臨床的検証—成因および膵病変からみた術式選択—. 日消外会誌 1991; 24: 993-1001.

- 11) 水本龍二, 川原田嘉文. 慢性膵炎に対する手術術式の選択と治療成績. 外科治療 1980; 47: 501-9.
- 12) 佐藤寿雄. 慢性膵炎の手術適応と術式選択. 臨床外科 1982; 36: 1577-82.
- 13) Eckhauser FE, Strodel WE, Knol JA, et al. Near-total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Surgery* 1984; 96: 599-607.
- 14) Warshaw AL, Popp JW, Schapiro RH, et al. Long-term patency, pancreatic function, and pain relief after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 289-93.
- 15) Bradley EL. Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1982; 149: 313-6.
- 16) Sato T, Miyashita E, Matsuno S, et al. The role of surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1986; 203: 266-71.
- 17) Grondinsky C, Schuman BM, Block MA. Absence of pancreatic duct dilatation in chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1989; 112: 444-9.
- 18) Longmire WP. The surgical resection of pancreatic diseases. *Jap J Surg* 1978; 8: 249-60.
- 19) Frey CF. Role of subtotal pancreatectomy and pancreaticojejunostomy in chronic pancreatitis. *J Surg Res* 1981; 31: 361-70.
- 20) Bockman DE, Buechler M, Maalfertheiner P, et al. Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1459-69.
- 21) Keith RG, Saibil FG, Sheppard RH. Treatment of chronic pancreatitis by pancreatic resection. *Am J Surg* 1989; 157: 156-62.
- 22) 羽生富士夫, 鈴木 衛, 今泉俊秀, 他. 慢性膵炎の手術適応と術式. 外科治療 1990; 62: 515-20.
- 23) Frey CF. Pancreatic resection for chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 499-525.
- 24) Hanyu F. One thousand pancreatoduodenectomies at a single institution. In: Hanyu F, Takasaki K, editors. *Pancreatoduodenectomy*. Tokyo: Springer, 1997: 13-21.
- 25) Moreaux J. Long-term follow-up study of 50 patients with pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis. *World J Surg* 1984; 8: 346-53.
- 26) 今泉俊秀, 鈴木 衛, 羽生富士夫. 慢性膵炎の手術術式とその遠隔成績. 臨床消化器内科 1989; 4: 81-92.
- 27) 今泉俊秀, 鈴木 衛, 中迫利明, 他. 慢性膵炎の手術的治療と遠隔成績. 臨床消化器内科 1995; 10: 1093-101.
- 28) Whipple AO. Radical surgery for certain cases of pancreatic fibrosis associated with calcaneous deposits. *Ann Surg* 1946; 124: 991-1006.
- 29) Beger HG, Buechler M. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis with inflammatory mass in the head. *World J Surg* 1990; 14: 83-7.
- 30) Beger HG, Imaizumi T, Harada N, et al. Duodenum-preserving head resection: a standard operation for chronic pancreatitis. In: Hanyu F, Takasaki K, editors. *Pancreatoduodenectomy*. Tokyo: Springer, 1997: 269-78.
- 31) Imaizumi T, Hanyu F, Suzuki M. A new procedure for duodenum-preserving total resection of the head of the pancreas with pancreaticocholedochoduodenostomy. In: Beger HG, Buechler MW, Maalfertheiner P, editors. *Standards in Pancreatic Surgery*. Tokyo: Springer-Verlag, 1993: 464-70.
- 32) Imaizumi T, Hanyu F, Suzuki M. Clinical experience with duodenum-preserving total resection of the head of the pancreas with pancreaticocholedochoduodenostomy. *J Hep Bil Pancr Surg* 1995; 2: 38-44.
- 33) Harada N, Imaizumi T, Suzuki M, et al. Duodenum-preserving total resection of the head of the pancreas with pancreaticocholedochoduodenostomy. In: Hanyu F, Takasaki K, editors. *Pancreatoduodenectomy*. Tokyo: Springer, 1997: 249-56.

臍性腹水を伴ったアルコール性慢性臍炎の1例

研究報告者 小倉 嘉文

国立三重中央病院外科

共同研究者 下村 誠 花村 典子 佐々木 英人

国立三重中央病院外科

松田 信介 白井 正信 鈴木 英明

永井総合病院

要旨：臍性腹水を合併したアルコール性慢性臍炎の1例を経験したので報告する。症例は42才，男性で腹痛，呼吸困難，ショック状態で入院，白血球および血小板の著明な減少，高アミラーゼ血症と大量の腹水を認めた。腹水は血性で，アミラーゼ濃度は12,618 IU/lと高値を示した。IVHにFOY，ミラクリッド，抗生剤投与，ダグラス窩，右横隔膜下ドレナージを行い，さらに左上腹部のドレナージを追加，この時の排液中アミラーゼ値は349,184 IU/lと高く，瘻孔造影では臍尾部臍管との交通を認めた。サンドスタチン投与により瘻孔は閉鎖し，退院となった。退院後1年6ヶ月間無症状に経過していたが，飲酒を契機に臍炎が再燃，腹痛・発熱が出現，再入院した。体尾部臍管の破綻から腹腔内膿瘍を形成していたが，ドレナージとサンドスタチン投与により臍液瘻は閉鎖した。

はじめに

臍性腹水は，臍管または臍仮性嚢胞から腹腔内へ臍液が漏出，貯留することによるまれな病態であるが，近年，本邦でもアルコール性慢性臍炎の増加につれて，その報告例が増加している。最近，臍管の破綻をきたし，臍性腹水を合併したアルコール性慢性臍炎の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：42才，男性

主 訴：腹痛，呼吸困難

既往歴：13年前，十二指腸潰瘍のため，広範囲胃切除・Billroth-IIによる再建を受けた。

飲酒歴：5合/日・10年

家族歴：特記すべき事なし

現病歴：入院1ヶ月前より腹部膨満，食思不振が出現し，徐々に腹部膨満が増強し，腹痛，呼吸困難を伴うようになり入院した。

入院時現症：身長160cm，体重60kg，体温38.5°C，血圧80/40mmHgとショック状態を呈していた。腹部は膨満し，全体に圧痛および腹膜刺激症状を認めた。

入院時検査成績：末梢血液検査では白血球数1900/mm³，血小板数1.6×10⁴/mm³と著しい減少を認めた。凝血学的検査ではPTの低下，FDP，fibrinogenの高値が認められた。生化学的検査ではTP 3.9

g/dl, Alb 2.2 g/dlと低蛋白血症を認めた。また GOT 512 IU/l, GPT 173 IU/lと肝機能異常を認めたが、胆道系酵素の上昇はみられなかった。血清アミラーゼ755 IU/l, Elastase-1 1500ng/dl, Lipase 1010 IU/lと膵酵素の上昇を認めた。入院時 US では腹腔内に大量の腹水を認め、胆嚢内に結石を認めたが、胆嚢の腫大や肝内外胆管の拡張はみられなかった。膵は萎縮していた。入院時 CT では腹腔内に大量の腹水を認め、胆嚢内に結石を認めたが、肝硬変や脾腫は認めなかった。膵は萎縮していたが、膵管の拡張や膵石は認めなかった (図1)。MRCP では膵管に狭窄や拡張は認めず、膵頭部に小嚢胞の存在が疑われた。胆管の拡張はなかった。

腹水穿刺を行ったところ、腹水の性状は血性で混濁しており、アミラーゼ濃度は12,618 IU/l, 蛋白濃度は3.9 g/dlで、細菌培養では *Klebsiella pneumoniae* が検出された。

以上より、膵性腹水から腹膜炎、敗血症、播種性血管内凝固症候群を来したものと考え、USガイド下でダグラス窩にカテーテルを留置し、絶食とし、中心静脈栄養 (IVH) を行い、FOY, ミラクリッド, 抗生剤等の投与を開始した。

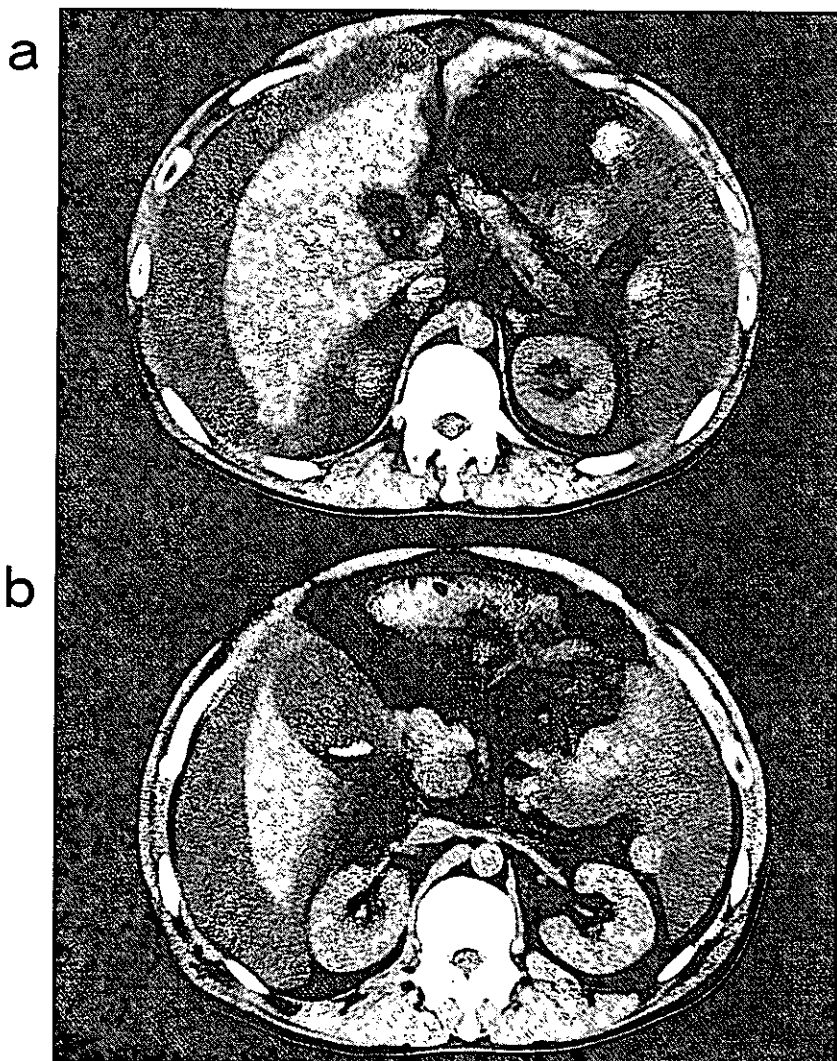


図1. 入院時 CT

入院後の経過 (図2) : ダグラス窩ドレナージ後、多量の排液がみられ、全身状態の改善が得られたが、ドレナージが不良となったため、第15病日、再度ダグラス窩および右横隔膜下にカテーテルを留置した。腹腔ドレナージ、IVHにより全身状態は改善し、徐々に排液も減少したが、腹痛と発熱が持続していた。CTにて脾結腸間膜付近の左上腹部に液貯留を認めたため(図3)。第25病日これをドレナージしたところ、排液のアミラーゼ値は349,184 IU/Lと著しい高値を示し、ドレインからは1日100ml前後の無色透明の腓液の排泄がみられた。第38病日左上腹部のドレインから行った造影では腓尾部膵管との交通が認められた(図4)。瘻孔造影下CTでは主膵管は膵頭部まで造影され、造影剤の十二指腸への流出も認められた(図5)。またMRCP(第43病日)でも膵管の狭窄や拡張は認められなかった。第44病日よりサンドスタチン100 μ g \times 2/日、皮下投与を6日間施行したところ、排液がなくなり、第55病日より経口摂取が可能となった。経口摂取開始後も腹水の出現はなく、血中アミラーゼ値も正常で、第88病日退院した。

退院後1年6ヶ月間無症状に経過していたが、飲酒を契機に腹痛・発熱が出現し、高アミラーゼ血症(436 IU/l)も認められたため、再入院した。

再入院後経過 : 入院後、絶食、抗生剤、FOYなどにより症状は消失したが、血清アミラーゼ値は1,000 IU/l以上の高値を推移し、第28病日、突然、腹痛が出現した。腹部CTでは腹腔内の膈直下から膈体部前面へ連続する液体の貯留を認めたため(図6)、これをドレナージしたところ、血性の膿汁で、アミラーゼ値は66,44 IU/lと高値を示した。ドレナージチューブからの造影では膈体部膵管との交通が認められた。ドレナージ後、腹痛は消失し、排液もなくなったが、再度、血清アミラーゼが上昇、第50病日、腹痛が再度出現、さらにUSで肝外側区域と横行結腸の間にみられた少量の液体をドレナージした。ドレナージ後、腹痛は消失、アミラーゼ値は正常に復した。このドレナージチューブからの造影で

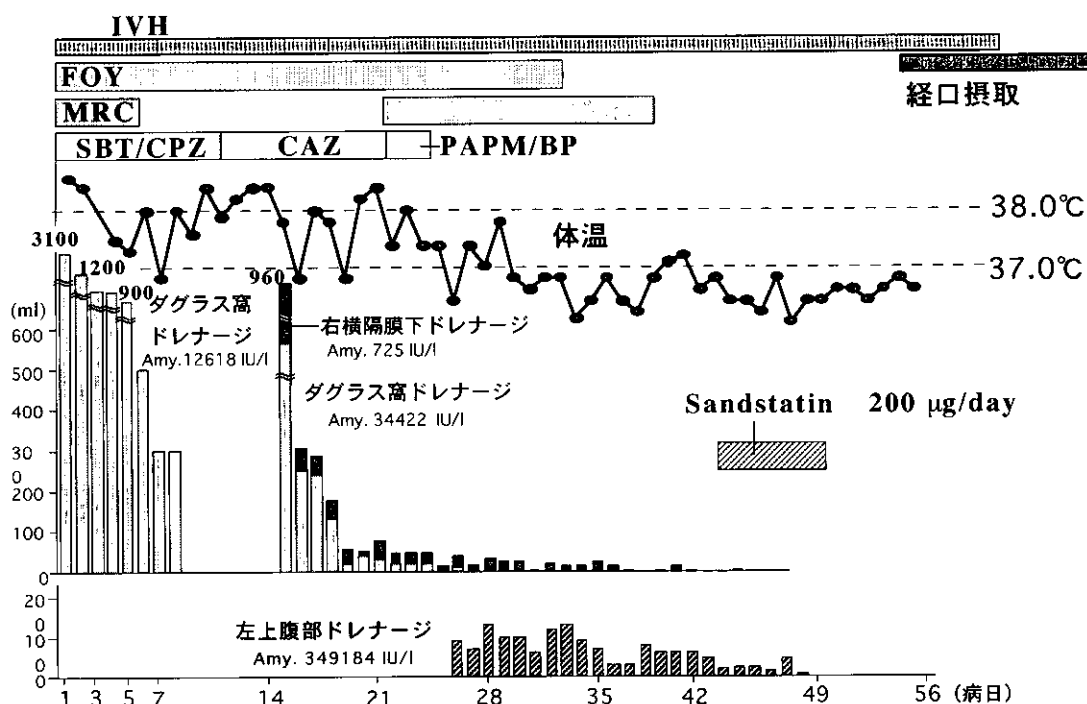


図2. 入院後経過

は1回目と同じ膵体部で膵管と交通を認めたが、造影剤の十二指腸への流出は良好であった(図7)。瘻孔完成を待って、サンドスタチンを投与した。第65病日排液は消失し、第80病日、経口摂取を開始した。経口摂取開始後も腹痛やアミラーゼの上昇はなく、CT、MRCPで膵周囲の液体の貯留や嚢胞はみられず、膵管の拡張も無いことを確認後、退院となった。退院後3ヶ月の現在、腹痛やアミラーゼの上昇は認めていない。

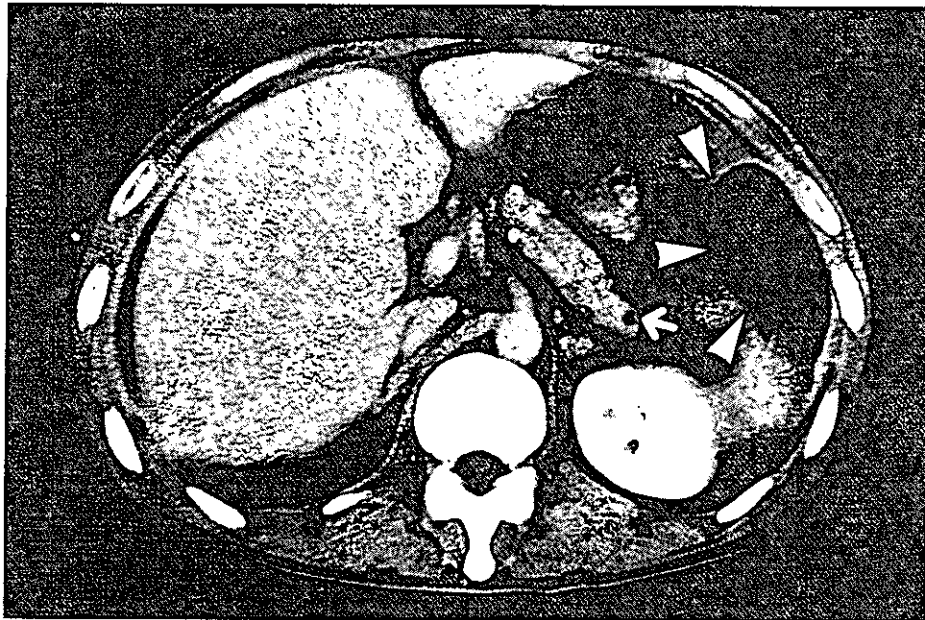


図3. ダグラス窩・右横隔膜下ドレナージ後 CT

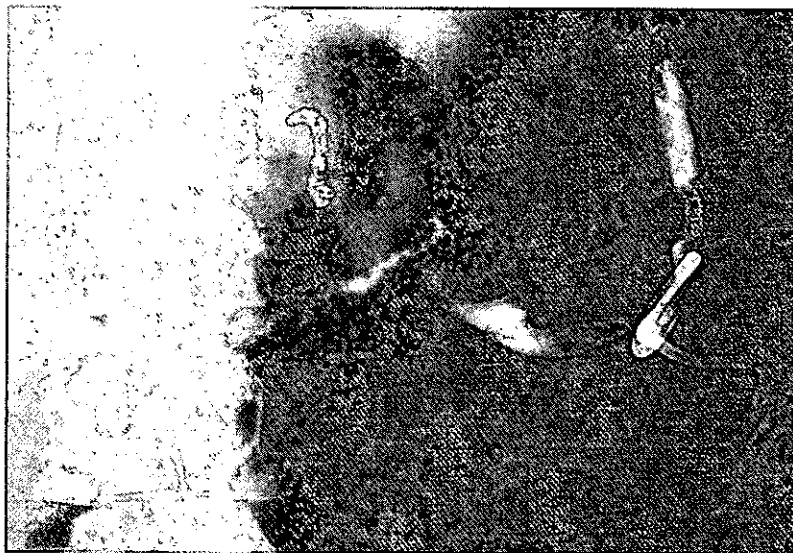


図4. 初回入院時瘻孔造影

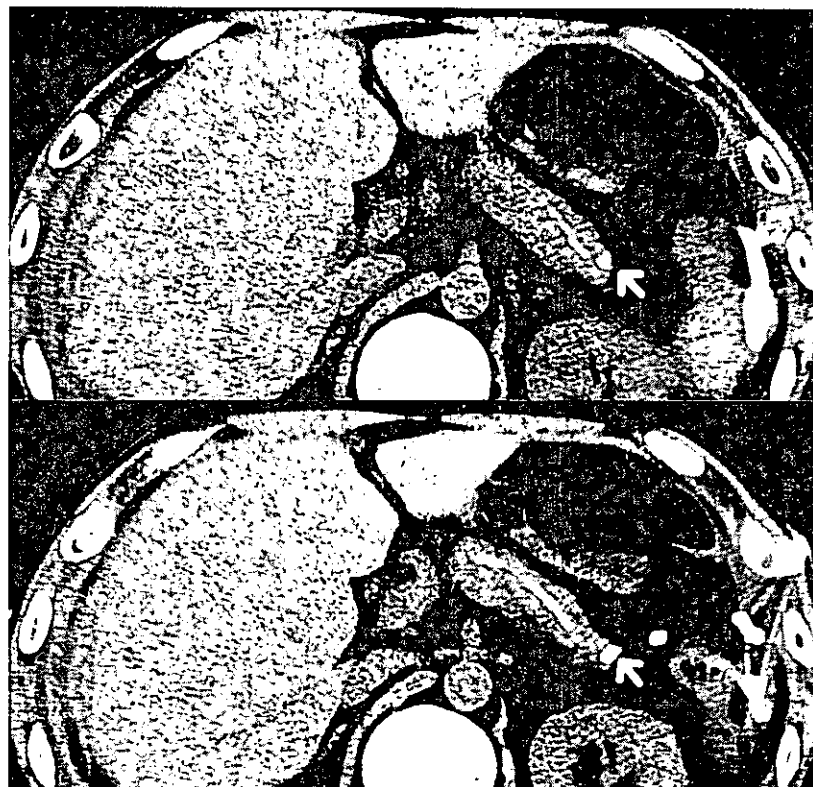


図 5 . 瘻孔造影下 CT



図 6 . 再入院時ドレナージ前 CT

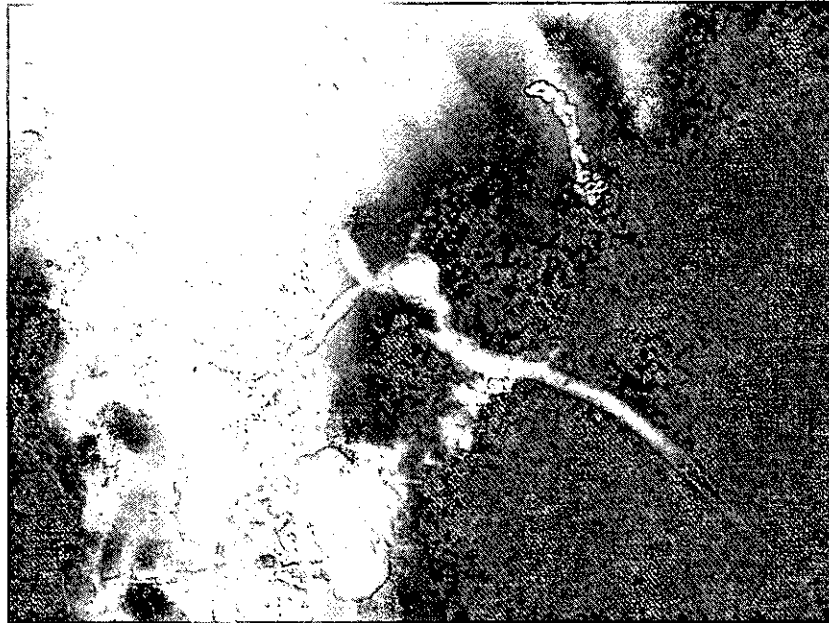


図7. 再入院時瘻孔造影

考 察

臍性腹水・胸水は何らかの原因により臍管または臍仮性嚢胞が破綻し、臍液が漏出することにより発生する病態で、「良性臍疾患において反応性のもは除き、直接に臍液が漏出すること起因する大量の液体が胸腔内、腹腔内に貯留する状態」と定義されている。この際、臍液の流出が前方（腹腔側）へ生じると臍性腹水を形成し、後方（後腹膜腔側）へ生じると抵抗の少ない食道裂孔、大動脈裂孔などを通して縦隔を経て胸腔内に達し、臍性胸水を形成する。慢性臍炎では臍管系に高度の狭窄や拡張が存在することが多く、臍液の鬱滞も加わり、臍管の破綻をきたしやすと考えられること、さらに臍管が破綻した際、急性臍炎では強い炎症反応が惹起され、周囲組織により被包されて完全な仮性嚢胞が形成されるのに対し、慢性臍炎の場合、周囲組織の炎症反応が乏しく、被包化が遅いこと、また常に臍管系との交通が持続することなどが、慢性臍炎において臍性腹水や臍性胸水が成立しやすい理由であると考えられている。

自験例では、初回入院時、ショック状態で、播種性血管内凝固症候群を伴う重症の汎発性腹膜炎を呈していたが、来院1ヶ月以上前より無痛性の腹水貯留をきたしていたものと考えられ、当初は活性化されていない臍液の漏出により臍性腹水を生じていたが、これに細菌感染が加わり、臍液が活性化され腹膜炎に至ったものと考えられた。再入院時には慢性臍炎の急性増悪に伴い臍管の破綻をきたしており、早くから細菌感染を合併し、さらに前回の腹膜炎に伴う癒着も加わり、大量の腹水を生じることなく、比較的限局した膿瘍を形成したものと考えられた。

臍性腹水は1951年 Davis ら²⁾の報告をはじめとし、1977年に Hotz ら³⁾が97例を集計して報告している。本邦では1975年の澤武ら⁴⁾の報告以来のわれわれの集計では自験例を含め61例の報告がみられた。その内訳は男性53例、女性8例と、男性がほとんどで、年齢は30～60歳代が88.5%を占めていた。このうち83.6%に飲酒歴があり、ほとんどがアルコール性慢性臍炎の合併症の1つとしてみられている。

臍性腹水の治療は絶食、胃液吸引、薬物による臍液分泌の抑制、腹腔穿刺による臍液の排除、IVH などの保存的治療により約半数が治癒するとされている。以上のような保存的治療を2～3週間行っても治癒傾向がみとめられないものに対しては外科的治療が行われている¹⁾。Cameron¹⁾は17例の保存的治療の成績は治癒7例、不良6例、死亡4例であったのに対し、手術を行った8例は全例治癒しえたと報告している。本邦報告例61例中では治療法の明らかな59例をみると、27例に保存的治療が、32例に外科的治療が行われていた。死亡例は保存的治療では5例(18.5%)、外科的治療では3例(9.1%)と保存的治療に多く、時機を逸せず外科的治療に踏み切ることが必要である。外科的治療の適応や術式の決定には ERCP, CT, MRI などの各種画像診断により臍液の漏出部位、臍管狭窄の有無、臍仮性嚢胞の状態を把握することが重要である。

自験例においては初回入院時、腹腔ドレナージにより腹水を除去し、さらに左上腹部に留置したドレナージにより臍液瘻とすることができた。自験例は胃切除後で Billroth-II 法で再建されており、ERCP は施行できなかつたため、瘻孔造影および瘻孔造影下 CT により造影剤の十二指腸流出を確認し、MRCP においても臍液漏出部位の臍頭側臍管に高度の狭窄の無いことを確認して、保存的治療が可能と判断し、さらに臍液分泌抑制を目的としサンドスタチン(ソマトスタチンアナログ)⁵⁻⁷⁾を投与して良好な結果がえられた。再入院時においても臍液瘻から行った造影で造影剤の十二指腸への流出は良好であったため、再度サンドスタチンを用いて保存的治療を行い臍液瘻を閉鎖せしめた。臍性腹水の治療においては適切なドレナージにより臍液外瘻とした後にサンドスタチンを投与することは有効な治療の1つと考えられた。

参 考 文 献

- 1) Cameron JL. Chronic pancreatic ascites and pleural effusions. *Gastroenterology* 1978; 74: 134-40.
- 2) Davis ML, Kelsey WM. Chronic pancreatitis in childhood. *Am J Dis Child* 1951; 81: 687-92.
- 3) Hotz J, Goebell H, Herfarth C, Probst M. Massive pancreatic ascites without carcinoma. Report of three cases. *Digestion* 1977; 15: 200-16.
- 4) 澤武紀雄, 沼 哲夫, 牧野 博, 他. アルコール性慢性膵炎による臍性腹水の病態と治療. *日本膵臓病研究会プロシーディングス* 1975; 5: 67-8.
- 5) Pezzilli R, Gullo L, Stefano MD, Ventrucci M, Ancina D. Treatment of pancreatic ascites with somatostatin. *Pancreas* 1993; 8: 120-2.
- 6) Segal I, Parekh D, Lipschitz J, Gecelter G, Myburgh JA. Treatment of pancreatic ascites and external pancreatic fistulas with a long-acting somatostatin analogue (sandostatin). *Digestion* 1993; 54: 53-8.
- 7) 小林道也, 緒方卓郎, 荒木京二郎, 他. 臍性腹水を呈した臍仮性嚢胞の1例. *外科診療* 1993; 35: 1059-62.

慢性膵炎の膵内外分泌不全に対する新しい治療法の可能性

研究報告者 白鳥敬子

東京女子医科大学消化器内科

共同研究者 清水京子 神津知永 久田生子

林直諒

要旨：チアゾリジン誘導体は末梢組織のインスリンレセプターにおけるインスリン抵抗性を改善し、インスリン非依存型糖尿病の高血糖、高インスリン血症を正常化する糖尿病治療薬である。今回の研究は、慢性膵炎の膵内外分泌および組織学的変化に対するチアゾリジン誘導体の効果を検討した。自然発症慢性膵炎モデルである WBN/Kob ラットの生後1ヶ月目から0.2%トログリタゾン含有飼料を連日投与し、生後4ヶ月目と7ヶ月目の膵酵素含量、インスリン含量、組織学的検討を行った。トログリタゾン非投与群では正常ラットに比べて生後4ヶ月目には膵アミラーゼ含量が、生後7ヶ月目には膵湿重量、アミラーゼ含量が有意に低下した。トログリタゾン投与により生後4ヶ月目のアミラーゼ含量、7ヶ月目の膵湿重量は有意に改善した。インスリン含量は生後4ヶ月目には正常ラットに比べ有意な変化はなかったが、生後7ヶ月目にはトログリタゾン投与の有無に関わらず低下した。組織学的には、生後4ヶ月目の炎症細胞浸潤、出血および生後7ヶ月における膵の線維化は有意に抑制された。以上より、チアゾリジン誘導体は慢性膵炎の進展を抑制する新しい治療法である可能性が期待できる。

はじめに

膵内分泌ホルモンや血糖値は膵外分泌機能を調節する因子のひとつである。インスリン依存型糖尿病患者における膵外分泌機能の低下が、インスリン投与により改善することから、血中インスリン濃度を正常に保つことが膵外分泌機能の温存に重要であると考えられている¹⁻³⁾。最近、末梢組織のインスリン受容体におけるインスリン抵抗性を改善する糖尿病治療薬、チアゾリジン誘導体が開発され、インスリン非依存型糖尿病に対する使用が開始されている。我々はストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットを用いた実験で、糖尿病ラットにおける膵外分泌機能の低下がチアゾリジン誘導体の投与によって改善したことをすでに報告した⁴⁾。今回の研究では、自然発症慢性膵炎、糖尿病モデルである WBN/Kob ラットを用いて、慢性膵炎の進展におけるチアゾリジン誘導体の効果について検討した。

方 法

チアゾリジン誘導体の一種であるトログリタゾンを用いて実験を行った。0.2%トログリタゾン含有飼料を WBN/Kob ラットの生後1ヶ月齢より投与開始し、生後4ヶ月齢、7ヶ月齢まで連日投与した。血糖値、血中インスリン濃度を経時的に測定し、生後4ヶ月齢、7ヶ月齢の膵臓を摘出し、膵重量、膵酵素含量、インスリン含量を測定した。また、ヘマトキシリン-エオジン染色、マッソントリクロム染色による組織学的検討を行った。

結 果

1. 膵湿重量, アミラーゼ含量の変化 (Table 1)

生後4ヶ月齢のWBN/Kobラットでは膵湿重量は同齢の正常ラットの膵臓と比べて有意な差はなかったが、アミラーゼ含量は著明に低下した。このアミラーゼ含量の低下はトログリタゾン投与によってほぼ正常ラットのレベルまで回復した。一方、生後7ヶ月齢のWBN/Kobラットの膵湿重量、アミラーゼ含量は著明に低下し、トログリタゾン投与により膵湿重量は有意に改善した。

2. インスリン含量の変化

生後4ヶ月後のWBN/Kobラットの膵内インスリン含量は正常ラットと有意な差はなく、トログリタゾン投与でも変化は認められなかった。生後7ヶ月齢ではWBN/Kobラットのインスリン含量は著明に低下し、トログリタゾン投与によっても改善しなかった。

3. 組織学的検討 (Fig. 1)

炎症細胞浸潤, 出血は生後4ヶ月齢ですでに巣状に認められたが、トログリタゾン投与群ではこれらの炎症所見が有意に軽減された。また、生後7ヶ月齢では膵全体に線維化, 間質の破壊が高度に認められたが、トログリタゾン投与によりこれらの線維化の進行が抑制された。

考 察

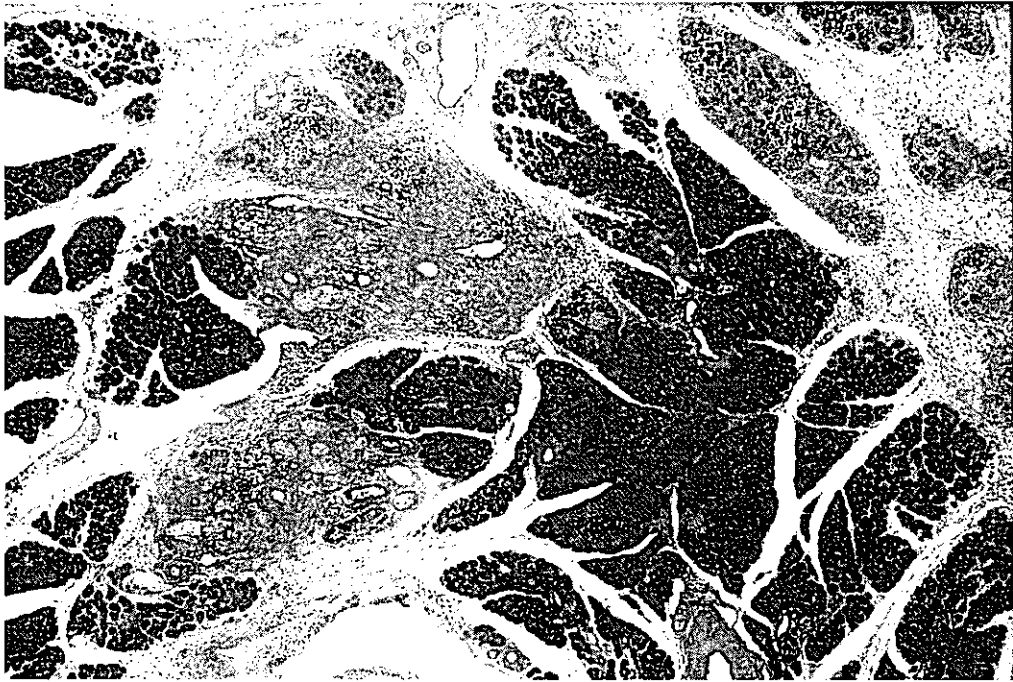
チアゾリジン誘導体はインスリン受容体におけるインスリンキナーゼ活性を正常化し、インスリン受容体の抵抗性を改善する新しい糖尿病治療薬であるが、その作用機序の詳細は不明である。本研究では、トログリタゾン投与により、自然発症慢性膵炎の膵外分泌を改善するとともに、組織学的に炎症細胞浸潤, 出血, 線維化などの慢性膵炎の進展を抑制することが確認された。一方、インスリン含量はト

Table 1. トログリタゾン投与による膵湿重量とアミラーゼ含量の比較

膵湿重量 (g)	Wistar		4ヶ月齢	7ヶ月齢
			1.01±0.02	1.03±0.04 *
WBN		トログリタゾン非投与	1.01±0.05	0.56±0.03
		トログリタゾン投与	1.00±0.04	0.90±0.05 *
アミラーゼ含量 x 10 ³ IU /pancreas	Wistar		202.4±38.5 *	250.3±26.7 *
	WBN	トログリタゾン非投与	89.8±5.3	160.6±12.0
		トログリタゾン投与	207.7±11.3 *	161.9±18.7

* p < 0.05 vs トログリタゾン非投与群

トログリタゾン非投与群



トログリタゾン投与群



Fig. 1 トログリタゾン投与群, 非投与群の膵組織像の比較 (生後4ヶ月齢)

ログリタゾン投与群と非投与群では有意差がなかった。これらの結果から、慢性膵炎における膵酵素含量の変化や炎症反応や線維化の抑制は、インスリン含量と相関するものではなく、他の機序による可能性が推測される。最近、tumor necrosis factor (TNF)- α がインスリン受容体のシグナル伝達を阻害することがインスリン抵抗性を引き起こす原因のひとつと考えられ⁵⁾、チアゾリジン誘導体はこの TNF- α の作用を抑制することが知られている⁶⁾。炎症性サイトカインである TNF- α は膵の炎症の増悪にも関係し、抗 TNF- α 抗体などでその作用を抑制することにより膵炎が軽減することはよく知られている⁷⁾。また、チアゾリジン誘導体は nuclear receptor superfamily である peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) の ligand として、脂肪細胞の分化促進作用以外にも、抗炎症作用があることが報告されている⁸⁾。今回の研究で、チアゾリジン誘導体により慢性膵炎の進展が抑制された機序については明らかではないが、TNF- α の作用の抑制や PPAR γ を介する機序が関与している可能性も考えられるため、今後さらに検討を続ける予定である。

参 考 文 献

- 1) Chey WY, Shay H, Shuman CR. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Internal Med* 1963 ; 59 : 812-21.
- 2) Lee KY, Xhou L, Ren XS, Chang T-M, Chey WY. An important role of endogenous insulin on exocrine pancreatic secretion in rats. *Am J Physiol* 1990 ; 21 : G268-74.
- 3) Lee KY, Lee YL, Kim CD, Chang T-M, Chey WY. Mechanism of the action of insulin on pancreatic exocrine secretion in perfused rats pancreas. *Am J Physiol* 1994 ; 267 : G207-12.
- 4) Shimizu K, Shiratori K, Hayashi N, Fujiwara T, Horikoshi H. Effect of troglitazone on exocrine pancreas in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Pancreas* (in press).
- 5) Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, et al. Tumor necrosis factor- α and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 1471-7.
- 6) Szalkowski D, White-Carrington S, Berger J, Zhang B. Antidiabetic thiazolidinediones block the inhibitory effect of tumor necrosis factor- α on differentiation, insulin-stimulated glucose uptake, and gene expression in 3T3-L1 cells. *Endocrinology* 1995 ; 136 : 1474-81.
- 7) Hughes CB, Grewal HP, Gaber LW, Kotl M, Mohey el Din A, Mann L, Gaber AO. Anti-TNF α therapy improves survival and ameliorates the pathophysiologic sequelae in acute pancreatitis in the rat. *Am J Surg* 1996 ; 171 : 274-80.
- 8) Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998 ; 391 : 82-6.

腫瘍形成性膵炎の病理組織学的検討

研究報告者 中 尾 昭 公

名古屋大学第二外科

共同研究者 川 瀬 義 久 澤 田 憲 朗

要旨：手術により摘出された腫瘍形成性膵炎を組織学的に検討し、線維増生優位型と炎症細胞浸潤優位型の2つに大別し、比較してみた。線維増生優位型の症例ではアルコール性膵炎をベースにしたものが多く、炎症細胞浸潤型ではアルコールとの関連が薄く、血管炎が散見された。腫瘍形成性膵炎を組織学的に分類検討することは、その病態を解明するうえで端緒になり得るものと考えられた。

目 的

腫瘍形成性膵炎という疾患名は石井¹⁾がこの用語を初めて用い、以来画像診断上膵癌との鑑別困難な慢性膵炎を総称して用いることが今日一般的である。この腫瘍形成性膵炎は様々な原因により発症するものと考えられ、ひとつの独立した疾患単位ではない。従って腫瘍形成性膵炎を組織学的に分類することを試み、臨床病理学的な相違点を見出せるか検討した。

対象および方法

当教室において膵痛もしくは膵痛を否定し得ない膵炎と術前に診断され、手術標本が“慢性膵炎”と病理診断された25症例を対象とした。組織学的に腫瘍形成の主因を、線維増生が優位なものとして炎症細胞の浸潤が優位なものとの2つに大別し、アルコール多飲歴、膵石の有無等、また第Ⅷ因子関連抗原や α 平滑筋アクチン抗体を用いて免疫組織学的に血管炎の有無、筋線維芽細胞や血管密度等について検討した。

結 果

腫瘍形成性膵炎25例の腫瘍中心部の組織学的所見を検討したところ、線維増生優位型は13例、炎症細胞浸潤優位型は9例、どちらも言えないもの3例であった。線維増生優位型(図1)では炎症細胞の浸潤が目立たないものの、膵実質の脱落とともに密な線維組織の増生がみられ腫瘍の主座を占めていた。膵管に膵石や蛋白栓も散見された。一方炎症細胞浸潤優位型(図2)ではリンパ球や形質細胞が多数浸潤しており、膵実質を圧排もしくは脱落させて腫瘍を形成していた。またリンパ組織の過形成や血管炎が種々の程度に散見された。

以上の2つに大別した場合(表1)、どちらも膵実質の著明な脱落がみられた。線維増生優位型13例のうち3例には比較的多くの炎症細胞浸潤がみられ、また炎症細胞浸潤優位型9例のうち4例では著明な炎症細胞浸潤とともに密ではないが線維増生が目立った。



図 1 . 線維増生優位型

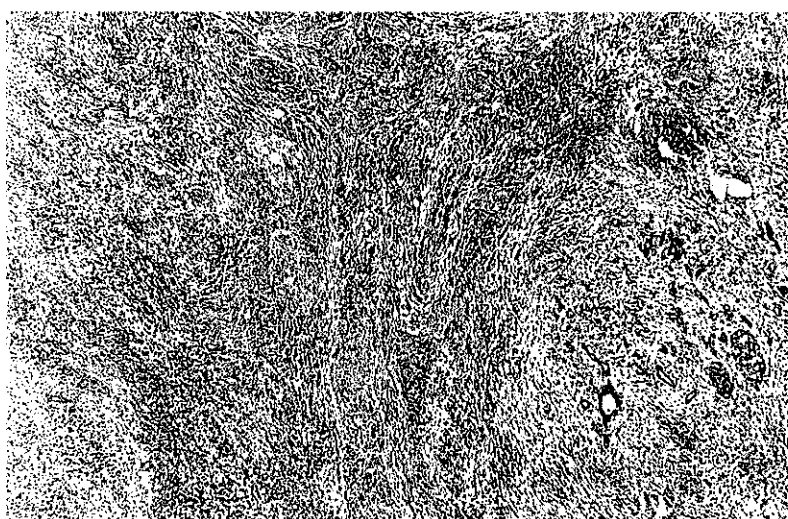


図 2 . 炎症細胞浸潤優位型

従ってこの組織学的分類は明確に割り切れるものではなかった。臨床的に慢性膵炎の特徴とされている膵石は 7 例に認められたが、すべて線維増生優位型の症例であった。また線維増生優位型 13 例のうち約半数の 6 例にアルコール多飲歴があり、一方炎症細胞浸潤優位型 9 例のうちでは 1 例のみアルコール多飲歴がみられた。

血管炎は炎症細胞浸潤優位型 9 例のうち 7 例に認められたが、線維増生優位型では 1 例もみられなかった。また血管密度を比較すると、線維増生優位型より炎症細胞浸潤優位型でより高い血管密度を示す傾向がみられた。筋線維芽細胞の密度に有意な差はみられなかった。CT の造影効果でも線維増生優位型では 8 例のうち 1 例しか認められなかったが、炎症細胞浸潤優位型では 8 例のうち 3 例に造影効果が認められた (表 2)。

表 1. 腫瘤形成性膵炎の組織学的所見

	実質の脱落	線維化 (高度例)	炎症細胞浸潤	膵石	アルコール 多飲歴
線維増生優位型 (13)	13/13	13/13 (4/13)	3/13	7/13	6/13
炎症細胞浸潤 優位型 (9)	9/9	4/9 (0/9)	9/9	0/9	1/9

表 2. 腫瘤形成性膵炎の組織学的所見

	血管炎	血管密度			筋線維芽細胞			CT造影効果
		(疎)	中	密)	(疎)	中	密)	
線維増生優位型 (13)	0/13	7	3	0	4	3	3	1/8
炎症細胞浸潤 優位型 (9)	7/9	0	3	3	0	4	1	3/8

考 察

腫瘤形成性膵炎という疾患概念は臨床的に生み出されたものであり、単一の独立した疾患名ではない。また日本膵臓学会²⁾によりまとめられた慢性膵炎臨床診断基準においては、注釈として「形態上腫瘤を形成する膵炎で、多くは慢性膵炎確診，準確診に合致するが、該当しない例も認められる」とされているが、各施設により必ずしも統一して取り扱われてはいないのが現状であろう。

今回この腫瘤形成性膵炎の手術標本をもとに組織学的に2つに大別したところ、両者に相違する傾向がみられた。すなわち線維増生優位型では膵石が多く、定型的な慢性膵炎の組織像を呈しており、主にアルコールをベースにして発症したものと考えられた。一方炎症細胞浸潤優位型では血管炎が多く散見され、定型的な慢性膵炎とは言えず、アルコールとの関連性も薄かった。むしろ後者では自己免疫疾患や血管炎に関連した疾患が関わっている可能性があると思われた。

Büchler³⁾らは138例の腫瘤形成性膵炎の詳細な臨床的検討を行い、その82%はアルコールとの関連性を指摘しているが、特別なタイプの炎症性疾患であることも否定しえないとしている。最近では自己免