

F/ΔF) マウスから単離した小葉間膵管では認められず, CFTR Cl⁻チャンネルに依存していることが示された。この結果は, 特発性慢性膵炎のみならずアルコール性慢性膵炎の発症および進展に CFTR が関わっていることを示唆している。

結 語

1. 我々が経験したアルコール性および非アルコール性の慢性膵炎症例 (確診例) においては, 欧米で見られるような CFTR 遺伝子異常は見られなかった。
2. エタノールによる膵導管細胞からの水分分泌の増強は, ΔF マウスから単離した小葉間膵管では見られなかった。

参 考 文 献

- 1) Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 645-52.
- 2) Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 653-8.
- 3) Kimura S, Okabayashi Y, Inushima K, Yutsudo Y, Kasuga M. Polymorphism of cystic fibrosis gene in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000 ; 45 : 2007-12.
- 4) Case RM, Argent BE. Pancreatic duct cell secretion, control and mechanisms of transport. In : Go VLW, editor. *The Pancreas : Biology, Pathobiology, and Disease*. New York : Raven Press. 1993 : 301-50.
- 5) 早川哲夫. 膵導管細胞の Cl⁻チャンネルにおよぼすアルコールの影響. 厚生省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 平成11年度研究報告書. 2000 : 146-50.
- 6) 吉村邦彦, 衛藤義勝. 日本人 cystic fibrosis 患者の遺伝子診断に関する研究. 厚生省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 平成11年度研究報告書. 2000 : 193-200.
- 7) Ishiguro H, Naruse S, Steward MC, Kitagawa M, Ko SBH, Hayakawa T, Case RM. Fluid secretion in interlobular ducts isolated from guinea-pig pancreas. *J Physiol* 1998 ; 511 : 407-22.

WBN/Kob ラットにおける膵炎遺伝子の ジーンターゲットイング

研究報告者 西 森 功

高知医科大学第一内科

共同研究者 辻 厚 至 西 村 正 彦

浜松医科大学動物実験施設 名古屋大学動物実験施設

須 田 耕 一

順天堂大学病理学第一

要旨：膵炎自然発症モデルである WBN/Kob ラットの膵炎遺伝子を同定するため、コントロールラット BN との交配により (BNxWBN) F2 ラットを作製し、組織学的膵炎および糖代謝異常とマイクロサテライトマーカーとの連鎖解析を行った。その結果、D7Rat97と DXRat103付近で有意な連鎖が確認された。これらの領域は既にヒト遺伝性あるいは特発性膵炎で遺伝子異常の報告された cationic trypsinogen, pancreatic secretory trypsin inhibitor, cystin fibrosis transmembrane conductance regulator とは対応するヒト遺伝子座が異なっていた。以上より、WBN/kob ラットの膵炎発症における責任遺伝子は未知のものであり、しかも膵炎発症には複数の遺伝子が関与していると考えられた。

はじめに

WBN/Kob ラットは高血糖、低インシュリン血症、尿糖排泄などを特徴とする非肥満型糖尿病自然発症モデルラットである¹⁻³⁾。このラットにおける他のモデル動物にない大きな特徴は、膵臓全域にわたる線維化が内分泌組織の著しい荒廃をもたらすことである。このことにより、インシュリン分泌不全に陥り糖尿病を発症する。従って、WBN/Kob における膵炎遺伝子を同定することは、ヒト慢性膵炎および膵性糖尿病の病因解明に役立つと考えられる。

材料と方法

WBN/Kob Slc とコントロールラットとして BN/Crj を用い、交配により (BNxWBN)F2 ラットを得た。各親系統とそれぞれの交配により得られた F2 ラットに西村らが開発した低タンパク食を与え飼育した。糖代謝異常の検討は3から6ヶ月令の F2 ラットで耐糖能試験を行い (2g/kg 体重のグルコースを経口投与)、血糖値、インシュリン値を測定した。膵炎の有無の判定はラットを屠殺後、膵臓の組織学的観察を行い、膵実質の破壊と線維化の観られた場合を膵炎と判定した。(BNxWBN) F2 における連鎖解析は全染色体上に20cM 間隔でマイクロサテライトマーカーを設定し、膵炎を発症した30 個体について genotyping を行った。有意差 ($p < 0.05$) のあった領域では残りの全個体の genotyping を行い MapManeger QT を用いて連鎖解析を行った。なお、解析は全てオスラットのみで行った。

結 果

膵炎の発症率を図1に示した。WBN/Kobの膵炎発症率は3ヶ月令で69% (9/13)であり、4ヶ月令以降 (各月令とも n= 5) で100%を示した。BNでは5ヶ月令まで全く膵炎はみられなかった (各月令とも n= 5)。一方、(BNxWBN) F2における膵炎の発症率は3ヶ月令で43% (9/71), 4ヶ月令では32% (47/149)であったが、5ヶ月令で88% (30/34), 6ヶ月令74% (23/31)と急上昇した。以上の結果より、5ヶ月令以降の (BNxWBN) F2における膵炎遺伝子のマッピングは困難と判断し、遺伝解析は4ヶ月令のF2ラットで行った。

4ヶ月令の (BNxWBN) F2において simple regression 法による連鎖解析をした結果、膵炎に suggestive level (LRS >9.22) 以上で連鎖した遺伝子座が第7染色体の D7 Rat97 (LRS=15.6) と X染色体の DXRat103 (LRS=10.9) にみられた。

次に interval mapping 法で解析した (図2)。その結果、第7染色体で膵炎に関連した領域が D7 Rat 97と D7 Rat 4の間で、LRS=18.6と significant level (>15.7) を上回った。この領域は他に体重が

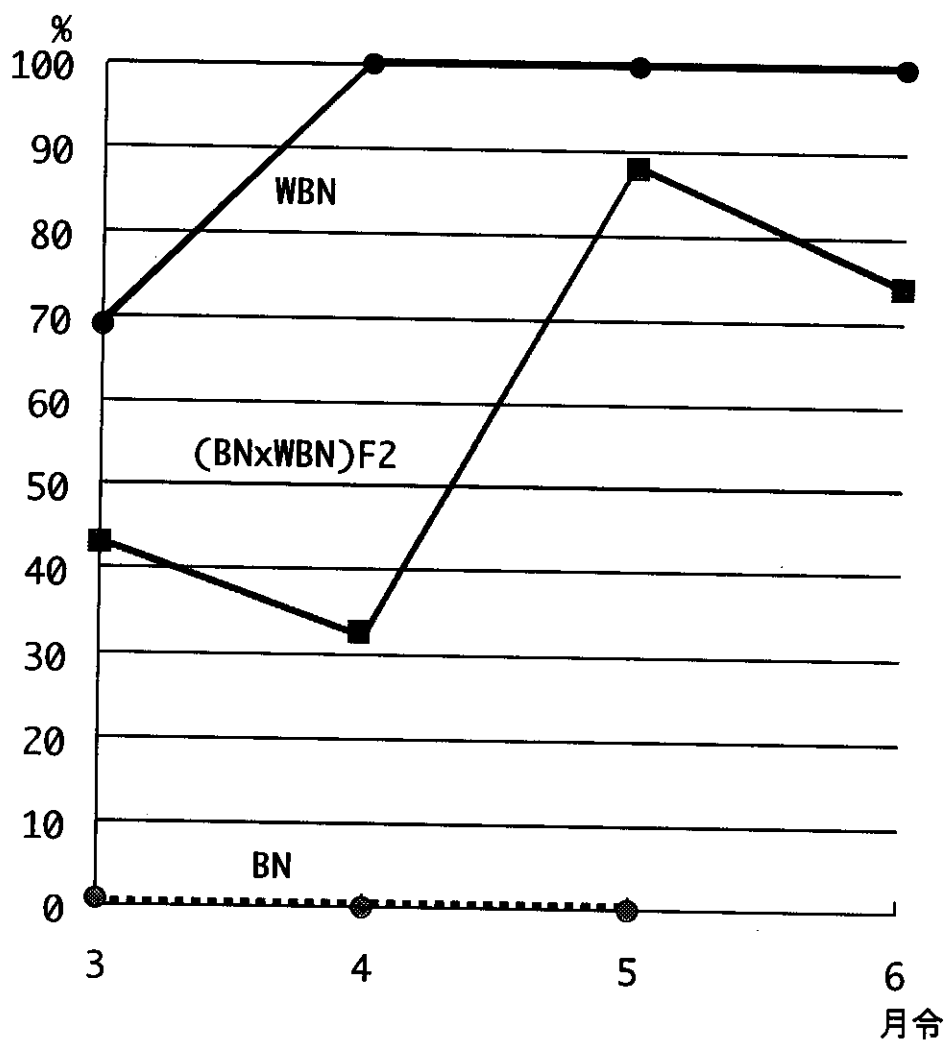


図1. 各月令における膵炎発症率

LRS=10.5と suggestive level で連鎖していたが、血糖値やインシュリン値など他の表現因子には連鎖していなかった。この領域に関して各 (BNxWBN) F2 ラットの遺伝子型で発症率をみたところ (表1), WBN/Kob のホモ接合体では膵炎の発症率が56%であり, BN のホモ接合体の10%や (BNxWBN) F2 全体での発症率32%を大きく上回った。

また、膵炎に関連した他の領域として、X 染色体の DXRat103付近で LRS=8.9を示した (図3)。この領域では空腹時インシュリン値でも LRS=11.6と連鎖を示した。また、DXRat 2 と DXRat 8 の間で弱いながらも膵炎との連鎖 (LRS=7.2) が認められた。この領域での遺伝子型と膵炎の発症率の相関を検討した結果 (表1), WBN/Kob ホモ接合体では42%であり, BN ホモ接合体の19%や (BNxWBN) F2 全体での32%を大きく上回っていた。

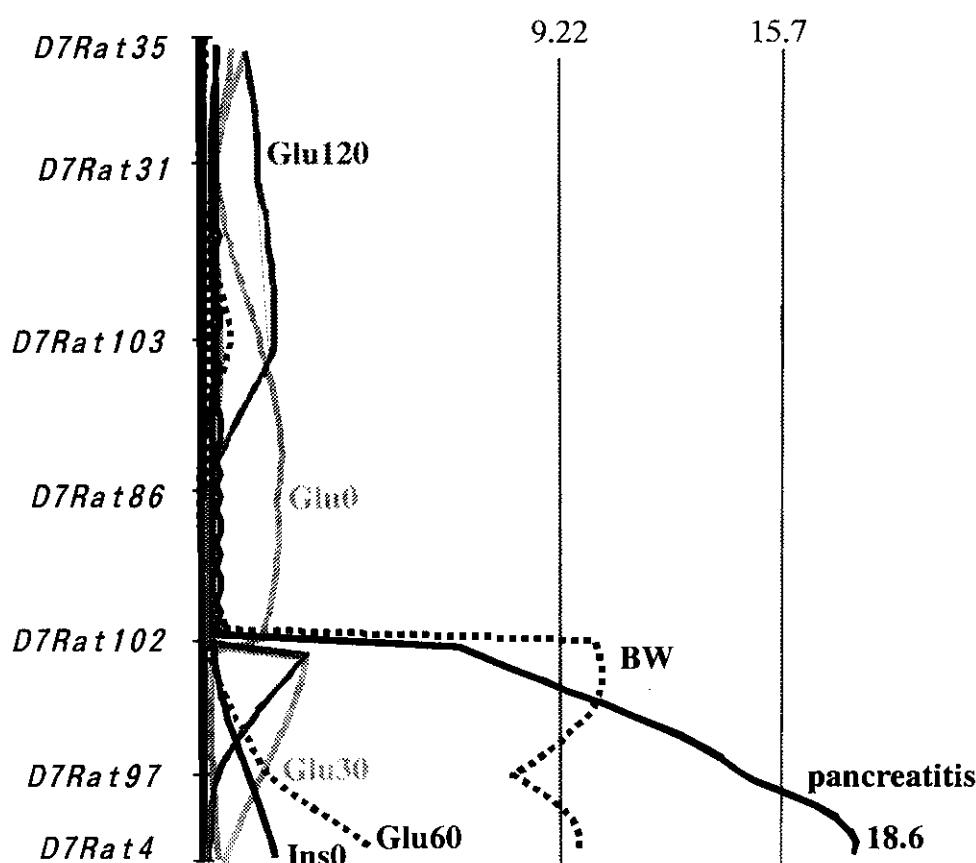


図2. (BNxWBN) F2 ラット 7 番染色体における LRS 値

考 察

今回、(BNxWBN) F2 ラットにおいて膵炎あるいは糖代謝異常とマイクロサテライトマーカーとの連鎖解析を行った結果、D7Rat97と DXRat103付近で有為な連鎖が確認された。これら2の領域は既にヒト遺伝性膵炎あるいは特発性膵炎で遺伝子異常の報告されている cationic trypsinogen (PRSS 1)^{4,5)}, pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK 1)⁶⁾, cystin fibrosis transmembrane conductance

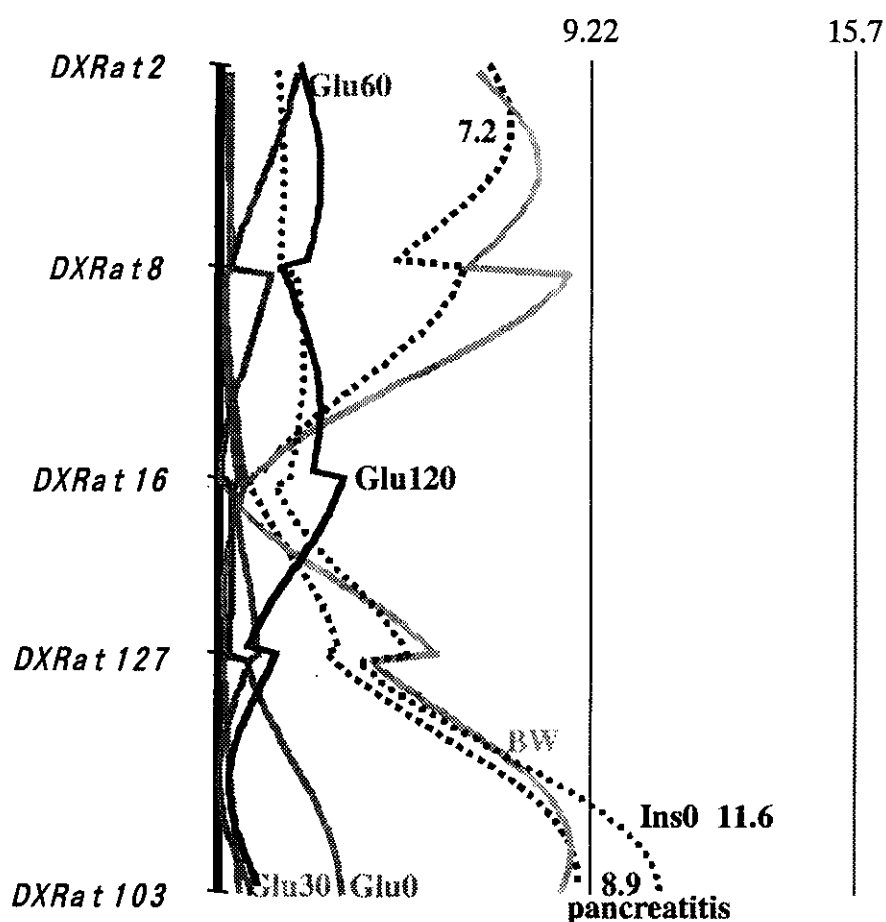


図3. (BNxWBN) F2ラット X染色体における LRS 値

表1. 膵炎発症と連鎖のみられた遺伝子座における (BNxWBN) F2ラットの遺伝子型と膵炎発症率

locus	LRS ^a	p	膵炎発症率 (%)		
			WBN/WBN	WBN/BN	BN/BN
<i>D7Rat97</i>	15.6	0.00078	56	33	10
<i>D7Rat4</i>	18.6	0.00066	51	32	9
<i>DXRat8</i>	7.2	0.00679	39	0	21
<i>DXRat103</i>	8.9	0.00086	42	0	19

^aLRS (likelihood ratio statics)

regulator (CFTR)^{7,8)}とは対応するヒト遺伝子座が異なっていた (OMIM:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>を参照)。我々はWBN/kobラットのPRSS1遺伝子のcDNA配列をWistarラットと比較検討し、遺伝子異常のないことを確認している (未発表データ)。これらの結果は、WBN/kobラットの膵炎発症における責任遺伝子は全く未知のものである事を示す。しかも有意な連鎖を示す遺伝子座が複数認められたことは、WBN/kobラットの膵炎発症には複数の遺伝子が関与しているものと想定される。

今後は、同定された領域の候補遺伝子の発現量や発現部位、シーケンスの調査やコンジェニック系統を作成してのポジショナルクローニングなどにより、WBN/Kobにみられる膵炎の病因遺伝子の同定を行っていく必要がある。

参 考 文 献

- 1) Tsuchitani M, Saegusa T, Narama I, Nishikawa T, Gonda T. A new diabetic strain of rat (WBN/Kob). *Lab Anim* 1985; 19: 200-7.
- 2) Ohashi K, Kim JH, Hara H, Aso R, Akimoto T, Nakama K. WBN/Kob rats, a new spontaneously occurring model of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1990; 6: 231-47.
- 3) Kakinuma C, Suda K, Shibutani Y. Histopathological and biochemical studies on pancreatic fibrosis in WBN/Kob rats. *Virchows Arch* 1999; 434: 83-9.
- 4) Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, Martin SP, Gates LK Jr, Amann ST, Toskes PP, Liddle R, McGrath K, Uomo G, Post JC, Ehrlich GD. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
- 5) Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 117: 7-10.
- 6) Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type I are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-6.
- 7) Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-8.
- 8) Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52.

膵石症に対する治療方針 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PpPD) の治療成績から

研究報告者 池田靖洋

福岡大学第一外科

共同研究者 眞栄城 兼清 笠 普一朗 濱田 義浩
安波 洋一

要旨：本研究では、膵石症に対する治療方針および選択基準を明確にしていくことを目的として、PpPDの治療効果について検討した。過去15年間の膵石症に対するPpPD16例を対象とし、疼痛消失率、術後合併症、耐糖能について検討した。疼痛や膵炎症状は全例消失し、平均観察期間28カ月（156～6カ月）の遠隔時においても再燃を認めていない。術後合併症としては腹腔内出血、創感染を各1例、胃内容停滞6例を経験した。在院死亡は仮性動脈瘤破裂による腹腔内出血1例であった（6.6%）。遠隔時にはイレウスと栄養障害例がみられ、耐糖能は改善3例、悪化4例を認めた。PpPDは術後遠隔時においても疼痛除去や膵炎予防に効果的であるが、耐糖能悪化例や消化吸収障害例もみられ、膵機能温存に関して検討課題が残されている。膵石症の治療は安全性と確実性を個々の症例毎に考慮しながら選択していく必要がある。

背景と目的

近年、体外衝撃波結石破碎療法（extracorporeal shock wave lithotripsy：ESWL）や内視鏡的治療が登場してきたことにより、膵石合併慢性膵炎に対する治療の適応と選択の幅が拡大してきた^{1,2)}。内視鏡的治療などの非観血的治療法は安全性が高く、手術に劣らない治療効果も望めるようになってきた。しかし、これらの治療法は治療の限界や再発を含めた長期成績に未だ多くの問題点を残しているのも事実である。

一方、膵石症に対する外科治療は確実性という点で見ると、他の治療法に比べはるかに優れた成績が示されている³⁻⁵⁾。しかし、膵の手術は良性疾患においても侵襲が大きい部類の腹部手術であるため、安全性の面から治療対象が限定される。また、外科治療における多くの術式は選択基準に曖昧さを残したまま経験的に行われている傾向があることも否めない。したがって、現状の膵石症の治療においては個々の治療法の優劣を論じると同時に、各々の治療法の特徴を生かしながら病態に応じて最適な治療を選択していくことが要求されるようになってきている。

本研究では、膵石症に対する治療方針および選択基準を明確にしていくことを目的として、今回は幽門輪温存膵頭十二指腸切除術（pylorus preserving pancreatoduodenectomy, PpPD）⁶⁾の治療効果について検討した。

対象と方法

教室では過去15年間に膵石合併慢性膵炎に対して外科手術を44例に行った。年齢は17～75歳，平均49歳であった。術式としては膵管空腸側々吻合術23例，PpPD15例，十二指腸温存膵頭切除術（DpPHR）3例，尾側膵切除術（DP）3例を施行した（表1）。この中からPpPDを施行したアルコール性膵石症16例を今回の対象とした。PpPD後の再建術式は全てPpPD-II型で行い，残膵は膵管を長軸方向に約4～6 cm 楔状に切開解放した創縁に挙上空腸を側々吻合した（図1）。

検討方法は疼痛消失率，術後合併症，耐糖能の推移についてみた。疼痛に関しては，術前後の入院中と退院後3カ月以降に問診で，その性状や程度，薬物使用の有無を確認した。耐糖能については術前と手術の影響が無くなった時期（約3カ月以降）に75g OGTTの測定もしくはインスリン使用量で評価した。

成 績

(1) 疼痛消失効果

術前に疼痛および膵炎症状を認めていた症例の全てにおいて，術後3カ月以内に症状が消失し（疼痛消失率100%），常用していた鎮痛剤から完全に離脱することができた。この中には，内視鏡的治療で胆管炎を合併していた症例や他の術式にて疼痛が再燃した症例も含まれている。

遠隔時の効果を見ると，術後の平均観察期間28カ月（156～6カ月）において，疼痛や急性膵炎の再燃をきたした症例は1例も認めていない。したがって，PpPDは長期的にみても疼痛除去や急性膵炎の再発予防に効果的という結果が得られた。



図1. PpPDの再建法

(2) 術後合併症

早期合併症としては腹腔内出血1例, MRSA 創感染1例, 胃内容停滞6例を経験した。胃内容停滞の基準は術後2週間以上停滞症状のみられるものとした。在院死亡は胃十二指腸動脈切離断端の仮性動脈瘤破裂による腹腔内出血1例のみであった(6.6%)。この症例の剖検では腹腔内に縫合不全の所見はなく, 糖尿病と高度の動脈硬化の存在から, 手術操作に伴い脆弱となった動脈壁の破綻が原因として推測された。

遠隔時の合併症にはイレウス1例, 栄養障害1例, 耐糖能低下5例がみられた。イレウス例は術後5カ月目に発生し, 開腹術が行われた。さらに, 同症例は腹壁癒痕ヘルニアもその後きたしたため, ヘルニア修復術を追加した。栄養障害を認めた症例は術後も禁酒が守られず, 腹水と低タンパク血症をきたし入院治療を必要とした(表2)。

表1. 膵石症に対する手術術式

膵管空腸側々吻合術	23例
幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (PpPD)	15
十二指腸輪温存膵頭切除術 (DpPHR)	3
尾側膵切除術 (DP)	3
計	44例

年齢: 17~75歳, 平均49歳

福岡大学第1外科
(1985.3~2000.4)

表2. PpPDの術後合併症

1. 早期合併症	
1) 腹腔内出血	1例 (仮性動脈瘤破裂: 死亡)
2) イレウス	1例 (開腹術)
3) MRSA感染症	1例
4) 胃内容停滞	6例
2. 遠隔時合併症	
1) 耐糖能低下	5例
2) 栄養障害	1例

(3) 耐糖能の変化

術前後の耐糖能を3型に分けてその推移をみると、術前では正常型7例、境界型3例、糖尿病型5例認めただのに対して、術後は各々8例、2例、5例になった。その内訳をみると、術前に境界型であった3例中2例が正常型に、糖尿病型だった5例中1例は境界型に術後それぞれ改善していた。すなわち、PpPD術後に耐糖能の改善が計3例に認められた。反対に術後に耐糖能が悪化したものは、正常型から術後糖尿病型になった1例と、術前より糖尿病型で術後さらに増悪傾向を示した3例、の計4例であった(表3)。

考 察

今回の検討結果をみると、慢性膵炎に対する大きな治療目標の一つである疼痛除去に関しては、PpPDの術後早期および遠隔時のいずれにおいても満足すべき成績が得られた。また、疼痛発生の主たる原因である急性膵炎の再燃が抑制されていることから、本術式の膵石治療における確実性を証明できたと考えている。

教室ではこれまでの内視鏡的治療を含めた治療成績を踏まえて、現段階における膵石症の手術適応の条件を①耐術例(年齢に関しては70歳以下)、②主膵管が中等度以上の拡張例、③膵機能が比較的保持されているもの、としている。それに加えて④膵石が膵頭部の分枝膵管末梢まで充満するもの、⑤胆管や十二指腸に狭窄あるいは瘻孔形成など複雑な病態の合併例(図2)、⑥他の治療法で症状の改善がえられず、⑦膵管癌を除外できないもの、などをPpPDの適応としている。ちなみに、①75歳以上の高齢者やハイリスク例、手術拒否例、②主膵管あるいは近傍の大きな分枝膵管内に結石が限局する例、③胆管や十二指腸に狭窄がないもの、④主膵管と交通する仮性嚢胞合併例などに対しては内視鏡的治療を第一選択としても良いと考えている(表4)。

手技上の工夫や周術期管理の発達にも関わらず、PpPD術後の重篤な合併症の発生はいまだ皆無とはいえない。また、術後遠隔時には耐糖能の悪化や消化吸収障害を示す症例もみられ、膵機能温存の問題に関して検討課題が残されている。

表3. 術前後の耐糖能の推移

術前			術後	
正常型 (7)		(1)	正常型 (8)	
境界型 (3)		(2)	境界型 (2)	
糖尿病型 (5)		(1)	糖尿病型 (5)	

() : 症例数

耐糖能悪化 4 例

耐糖能改善 3 例

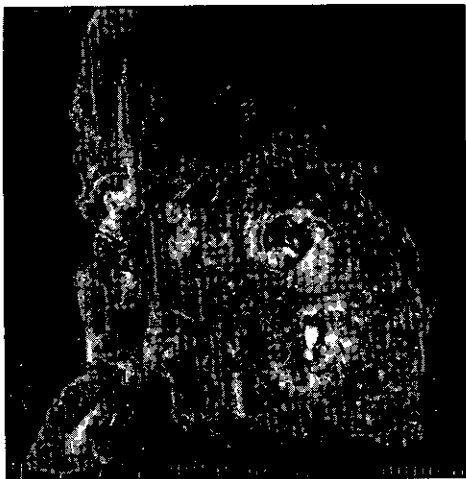
積極的な非観血的治療の登場により，選択肢の広がった膵石症の治療においては，安全性と確実性のどちらを優先すべきかといったことが個々の症例で問われる時代となっている。そのためには手術適応と術式選択の条件をより明確にしていくことが一層重要になってくるものと思われる。



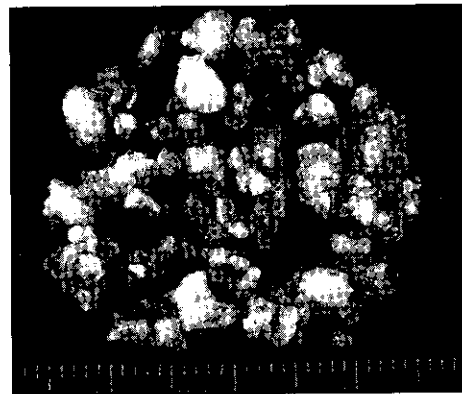
a. 経皮経肝的胆嚢ドレナージ (PTGBD) チューブからの胆道造影
ESWL 経過中に胆嚢胆管炎をきたしたため，PTGBD を行う。



b. バルーンカテーテル留置下の内視鏡的膵管造影
拡張した膵頭部主膵管内に多数の膵石を思わせる透亮像を認める。
膵石は分枝膵管内にも充満する。



c. PpPD 術後切除固定標本割面
膵管内に白色の結石が鋳型状に認める。



d. 摘出した膵石

表 4. 膵石症に対する治療方針

手術適応	<ol style="list-style-type: none"> 1. 耐術例 2. 主膵管が中等度以上に拡張。 3. 膵機能が比較的温存されている。 4. 主膵管～分枝膵管に及ぶ高度石灰化。 5. 胆管および十二指腸狭窄の合併，瘻孔形成 6. 他の治療で症状の改善が得られない 7. 膵癌を完全に除外できない。
内視鏡的治療 の適応	<ol style="list-style-type: none"> 1. 高齢者，ハイリスク例，手術拒否例 2. 主膵管内に結石が限局。 3. 胆管，十二指腸狭窄がない。 4. 主膵管と交通する仮性嚢胞。

参 考 文 献

- 1) Sauerbruch T, Holl J, Sackman M, et al. Disintegration of pancreatic duct stone with extracorporeal shock waves in a patient with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1987; 19: 207-8.
- 2) 眞栄城兼清, 池田靖洋, 濱出義浩, 他. 膵石症に対する内視鏡的治療. *臨床と研究* 1998; 75: 1022-7.
- 3) Partington PF, Rochel REL. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg* 1960; 152: 1037-43.
- 4) Beger HG, Krautzberger W, Bittner R. Duodenum preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1985; 97: 467-73.
- 5) 松野正紀, 中村隆司, 荒井浩介, 他. 慢性膵炎に対する膵頭部芯抜きを伴う膵管空腸側々吻合術 (Frey 手術). *外科* 1995; 5: 1101-5.
- 6) Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 959-62.

慢性膵炎に対する膵頭切除術の評価

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
高 崎 健

要旨：慢性膵炎に対する外科治療は、内科的では治療困難な頑固な疼痛を膵機能が荒廃する前に可及的早期に、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認める症例が多く、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。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、慢性膵炎では瘢痕・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、膵管空腸側々吻合術との prospective study を2000年3月より開始している。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

慢性膵炎に対する外科的治療は膵管減圧術と膵頭切除術に大きく分かれるが、どちらの術式を選択するかは今だに議論の余地がある。教室では、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に可及的早期に、しかも確実に除去することを目的として慢性膵炎に対して膵頭切除術を施行してきた^{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⁾、慢性膵炎では瘢痕・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)}が適応選択されると考えた。本研究では慢性膵炎に対する Beger 手術の評価を行うべく臨床的に prospective study を行い検討した。

対象と方法

対象は2000年3月より疼痛を有する慢性膵炎症例に対して prospective study 開始以来教室で施行された Beger 手術 4 例，膵管空腸側々吻合術 2 例である。早期成績として，早期合併症，術後在院期間を，術後 6 ヶ月以上経過時の晩期成績として，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

慢性膵炎に対する十二指腸温存膵頭亜全切除術（Beger 手術）4 例と膵管空腸側々吻合術 2 例の背景因子と早期成績を表に示す。成因は，Beger 手術ではアルコール性 3 例，特発性 1 例，膵管空腸側々吻合術ではアルコール性 1 例，特発性 1 例で，いずれも疼痛が手術理由であり，膵管空腸側々吻合術の 1 例は嚢胞内出血を伴っていた。早期合併症は，Beger 手術，膵管空腸側々吻合術ともになく，術後在院期間も Beger 手術で 14～19 日（平均 16.5 日），膵管空腸側々吻合術では平均 19 日間と差は認められなかった（表 1）。

術後 6 ヶ月以上経過時の晩期成績を表 2 に示す。疼痛は，Beger 手術の 1 例で 2→1 と軽快，他 3 例は 2→0 と消失しており，良好な疼痛除去効果が認められた。膵管空腸側々吻合術症例も 1 例は 1→0 と消失，1 例 2→1 と疼痛は軽快した。耐糖能の推移については，Beger 手術群では耐糖能低下なしのまま推移したもの 1 例，耐糖能軽度異常（GTT 境界型，食後血糖値 160 以上 200mg/dl 未満）から耐糖能低下なしに推移したもの 1 例，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）から耐糖能軽度異常に推移したものが 1 例，中等度糖尿病から軽症糖尿病へ改善したもの 1 例であり，悪化例は認められず，耐糖能は全例で温存されていた。同様に外分泌機能の推移は，Beger 手術群では PFD 試験高度低下から中等度低下へ改善したもの 1 例，中等度低下から軽度低下に改善したもの 1 例，正常のまま推移したもの 2 例であった。膵管空腸側々吻合術例では 2 例とも正常のまま推移し，両群ともに術前術後で悪化例はなく外分泌機能は全例で温存可能であった。術前

表 1. 慢性膵炎に対する Beger 手術および膵管空腸側々吻合術の成因・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
〈Beger 手術〉						
1)	40	男性	アルコール	疼痛	なし	14日
2)	40	女性	特発性	疼痛	なし	17日
3)	53	男性	アルコール	疼痛	なし	19日
4)	53	男性	アルコール	疼痛	なし	16日
〈膵管空腸側々吻合術〉						
1)	80	女性	特発性	疼痛	なし	22日
2)	52	男性	アルコール	疼痛	なし	16日

表 2. Beger 手術および膵管空腸側々吻合術の晩期成績

		除痛効果	耐糖能の推移 (PFD 試験 %)	外分泌機能の推移 (%)	体重の変動 (kg)	PS *)	転帰
〈Beger 手術〉							
1)	2 → 0	1 → 0	70 → 74	60 → 56	0		健在
2)	2 → 1	2 → 1	12 → 40	41 → 40	1		健在
3)	2 → 0	3 → 2	71 → 88	56 → 56	0		健在
4)	2 → 0	0 → 0	45 → 68	64 → 62	0		健在
〈膵管空腸側々吻合術〉							
1)	1 → 0	0 → 0	72 → 70	43 → 40	0		健在
2)	2 → 1	2 → 2	76 → 68	57 → 55	0		健在

*) : performance status

術後の体重変動では全例で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況であった (表 2)。

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的にすぎない。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)}。

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^{1,9,17-19)}、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見受けられるが、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²⁴⁾。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を選択された。

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²⁹⁾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%の疼痛効果が得られ、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、残存膵を温存した十二指腸と吻合するもので、膵液や胆汁は温存された十二指腸に流出するため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³⁾、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、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2000年3月より開始している。早期成績として、早期合併症、手術死亡、術後在院期間ともにBeger 手術は安全に行われていたが、未だ症例が少なくその意義を評価することはできない。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、performance status は良好な成績が得られているが、今後症例数を蓄積し、長期間の経過観察によりBeger 手術の意義を明らかにしたい。

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(1)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, Krautzbecker 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討—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; 144: 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) Grondsinsky 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 M, Malfertheiner P, editors. *Standards in pancreatic surgery*. Heidelberg: 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.

膵切除例における便中脂肪量測定の意義

研究報告者 小倉嘉文

国立三重中央病院外科

共同研究者 谷川寛自 佐々木英人 下村 誠

金児博司 松田信介 鈴木英明

要旨：膵切除施行後10年以上経過例14例における残膵の形態的ならびに機能的変化を検討した。年齢は37～81歳，男7例，女7例で膵頭十二指腸切除10例，幽門輪温存膵頭十二指腸切除3例，十二指腸温存膵頭切除1例であった。CTならびにMRCPにて残存膵の形態的变化を検索し，75gOGTTとPFD検査にて内外分泌機能の推移を検討した。さらに外分泌機能の評価としてvan de Kamer法にて便中脂肪排泄量を測定した。形態的变化では膵実質の萎縮と主膵管のびまん性拡張を認めるものが多かった。10年以上経過し，糖尿病型を示すものは9例で，全例インスリン治療を行っている。一方，PFD検査では39%以下の不良例が12例と多かった。便中脂肪排泄量とPFDの間には明らかな相関関係は認めなかったが，便中脂肪量5g以下の正常例では糖尿病発症は5例中2例であったのに対して，5g以上の症例では全例がインスリン治療を必要とする糖尿病症例であった。また膵の形態的变化と膵外分泌機能との間には一定の傾向は認められなかった。

はじめに

膵切除後長期経過例では膵内外分泌機能不全に陥り栄養障害をきたすことが多い。内分泌機能障害の診断には，血糖値，HbA1c測定，糖負荷試験などにより糖尿病の診断ならびに病状の推移を容易に把握でき，その病態に応じてインスリン治療を行うことが可能である。一方，外分泌機能の検索は一般診療の場では血中膵酵素の測定やPFD試験により行われていることが多く，PFD値を消化酵素補充療法の指標としている事が多い。しかしながら，膵外分泌機能障害に関しては患者の糞便観察を実際に行い便中の脂肪排泄量を測定し，膵性脂肪便の程度を把握することがより重要と考えられる^{1,2)}。

今回，我々は膵切除後長期経過例における残存膵の形態的ならびに機能的変化を検討したので報告する。

対象と方法

膵頭部領域腫瘍ならびに慢性膵炎に対して膵頭部切除を施行した症例のうち，手術後10年以上の長期経過例14例を対象とした。症例の内訳を疾患別にみると良性疾患5例（慢性膵炎4例，十二指腸腺腫1例），悪性疾患9例（乳頭部癌3例，下部胆管癌2例，肝門部胆管癌2例，膵頭部癌および膵嚢胞腺癌各1例）であった。手術術式をみると膵頭十二指腸切除（以下PD）10例，幽門輪温存膵頭十二指腸切除（以下PpPD）3例，十二指腸温存膵頭切除1例であった。年齢は37～81歳（平均66.1歳），男7例，

女7例で、観察期間は10年から33年に及んでいた。

検索項目は画像により残存膵実質の萎縮の程度、主膵管の拡張程度、膵石灰化の有無などの形態的变化を観察するとともに、機能的膵内外分泌機能の推移を検索した。すなわち形態的变化は5mmスライスにて施行したCTで残膵最大実質径を測定し、また同時に施行したMRCPにて主膵管径を測定した。機能的検査のうち内分泌機能は血糖値、HbA1cと75g-OGTT検査にて評価した。一方、外分泌機能はPFD試験（正常：70%以上、やや不良：40~69%、不良：39%以下）に加え、便中脂肪量測定を行い評価した。便中脂肪量測定は検査3日前から消化酵素剤の服用を中止し、食品カロリー表を参考に1日脂肪摂取量60g程度を目標にし、外来にて1日の全排泄便を回収し、これをvan de Kamer法³⁾にて測定した。

また栄養評価としてbody mass index（以下BMI）とAlb値、総コレステロール値を比較検討した。

結 果

1. 残存膵の形態的变化

膵の形態的变化はCTおよびMRCP検査が施行された腹腔鏡下胆嚢摘出術症例（n=30）と慢性膵炎にて治療を受けている症例（n=24）を比較する対照群とした。まず膵実質径は膵切除例（n=14）では平均 15.1 ± 3.6 mmで胆摘例の 18.4 ± 4.8 mmに比し、有意に萎縮を認めた（ $p=0.031$ ）。また胆摘例と慢性膵炎例との間にも有意差（ $p=0.025$ ）を認めたが、慢性膵炎例と膵切除例との間には有意差は認められなかった。一方、膵管径は膵切除例では平均 5.1 ± 4.0 mmであり、胆摘例 1.2 ± 0.5 mm、慢性膵炎例 3.4 ± 1.6 mmに比し、それぞれ有意差を認めた（ $p < 0.0001$, $p=0.017$ ）。すなわち残存膵は術後経過と共に、膵実質の萎縮が進み、主膵管のびまん性拡張を認めるものが多かった（図1）。また慢性膵炎にて膵切除を行った症例では残膵実質内にびまん性の石灰化の増加を認めた。

2. 栄養評価

BMIをみると慢性膵炎例や膵切除例ではそれぞれ 19.9 ± 3.3 , 18.6 ± 3.4 と標準値22に比し低値を示し、胆摘例との間にはいずれも有意差を認めた（いずれも $p=0.001$ ）。同様に慢性膵炎例や膵切除例では血清Alb値は正常範囲より低値を示し、胆摘例との間に有意差を認めた（それぞれ $p=0.007$, $p=0.0002$ ）。また総コレステロール値をみると膵切除例では他の2群に比し、有意に低値を示した（それぞれ $p < 0.0001$, $p=0.0003$ ）（図2）。すなわち膵切除例では体型的にもやせ型で栄養状態不良例が多かった。

3. 膵の機能的変化

(a) 内分泌機能

術前の75gOGTT検査では8例（57.2%）が正常型を示し、境界型ならびに糖尿病型が各3例（21.4%）であったが、10年経過後は、術前正常型ならびに境界型の各3例が糖尿病型に移行し、糖尿病型9例（64.3%）、正常型5例（35.7%）と内分泌機能は悪化し、糖尿病型を示すものはいずれもインスリン治療を行っている。

(b) 外分泌機能

PFD検査では術前正常であったものは6例（42.9%）、やや不良4例（28.6%）、不良1例（7.1%）、不明3例（21.4%）であった。術後10年経過後ではPFD値70%以上の正常例および40~69%のやや不良例が各1例で、他の12例（85.7%）はいずれも39%以下の不良例であった。一方、便中脂肪排泄量を