原 著

膵頭部領域癌に対する膵頭十二指腸切除術後の残存膵外分泌機能

広島大学第2外科（主任：江崎治夫教授）

田 中 恒 夫¹⁾ 児 玉 求²⁾ 児 玉 治³⁾
江 崎 治 夫⁴⁾RESIDUAL FUNCTION OF EXOCRINE PANCREAS AFTER
PANCREATICODUODENECTOMY FOR PERIAMPULLARY CANCERTsuneo TANAKA, Motomu KODAMA, Osamu KODAMA
and Haruo EZAKI

The Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

膵頭部領域癌に対して膵頭十二指腸切除術（PD）を行った25例において、残存膵外分泌能を Pancreatic Function Diagnostant test（PFD）により測定し検討した。

PD 術前の尿中 p-aminobenzoic acid（PABA）の6時間排泄値は対照群に比べて低下していた（ $p < 0.01$ ）。術後2カ月以内の6時間排泄値は術前とほぼ同値であったが、術後12カ月以上における6時間排泄値は術前、術後2カ月以内に比べて、それぞれ改善していた（ $p < 0.01$ ）。また、同時に尿中 PABA の排泄パターンを検討することにより、膵管の状態を推察できた。

PD 術前の PFD の低下は膵管障害によるものであり、術後早期の低下は消化吸收不全、消化管ホルモンの変動などによるものと推測された。術後12カ月以上の PFD はほぼ対照群の値まで回復しており、術後早期の状態は改善し膵管空腸吻合の開存も保たれているものと考えられた。

索引用語：膵頭部領域癌、膵外分泌機能、膵頭十二指腸切除術

結 言

膵外分泌機能検査法の中で最も信頼されてきた Pancreozymin-secretin test は挿管法であり、特に膵頭十二指腸切除術（PD）の術後においては、その再建法のため施行が困難であった。そのためこれまでは¹³¹I-triolein test をはじめとする消化吸收試験により間接的に膵外分泌能が測定されてきた。

近年、Imondi ら¹⁾によって開発された N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid（BTPABA）を利用した Pancreatic Function Diagnostant test（PFD）が広く普及してきた。PFD は無挿管法であり、膵手術後も容易に繰り返し測定できる利点がある。そこで我々はこの PFD を用いて PD 前後の膵外分泌能の推移について検討を加えた。

対象および方法

健康で肝、胆道、膵疾患の既往歴がなく、肝、腎機能検査に異常を認めない健常者13名（平均年齢44.2歳）を対照群とした。

1976年から1981年までの6年間に、膵頭部領域癌に対してPDが行われた25例を対象とした。対象例の男女比は1:0.39と男性が多く、その年齢は31~75歳（平均年齢59.8歳）である。また、腫瘍占居部位は下部胆管癌8例、乳頭部癌12例、膵頭部癌5例である。

手術々は膵頭側を上腸間膜静脈左縁で切断し、Gastric cripple を少なくするために幹迷切を加えた胃小範囲切除にとどめ、胆嚢は摘除する。消化管の再建方法は空腸口側から順に膵、胆管、胃の順に吻合するPD-II型（膵癌取扱い規約）をほぼ全例に施行している。なお、膵切除量は約50%であり、膵空腸吻合は粘膜縫合を行っている。

PFDの方法は検査の2日前より投薬を中止し、検査

1) 研究生 2) 助教授 3) 助手 4) 教授

図1 健康者における尿中 PABA 排泄パターン

図2 PD 術前における尿中 PABA 排泄パターン

当日 test meal としてハムエッグ（蛋白量として約30g）を摂取させる。排尿後、PFD 試験液 2 アンプル（PABA 量として339mg）を200ml 以上の水またはお茶とともに摂取させる。そして2時間毎に計8時間まで蓄尿させ、尿中PABAはBratton-MarshallのSmith変法²⁾にて測定した。測定時期は可能な限り、術前、術後2カ月以内、術後12カ月以上とした。なお、術後12カ月以上経過例の測定時期は術後12カ月目より術後38カ月（平均18.2カ月）である。

成 績

対照群の尿中PABA 6時間総排泄値（6時間排泄値）は $72.7 \pm 3.7\%$ （mean $\pm$ S.D.）であり、その尿中PABA 排泄パターンは4時間目に頂値を有し以後漸減するパターンである（図1）。

PD 術前の6時間排泄値は $35.0 \pm 23.8\%$ （ $n=9$ ）であり、対照群と比べて有意に低下していた（ $p<0.01$ ）。術後2カ月以内は $34.0 \pm 22.6\%$ （ $n=25$ ）と術前に比べて差は認められなかった。しかし、術後12カ月以上では $72.9 \pm 6.6\%$ （ $n=8$ ）と術前、術後2カ月以内に比較して、それぞれ改善が認められた（ $p<0.01$, $p<0.01$ ）（図2, 3, 4）。

また、尿中PABA 排泄パターンの検討では、術前は対照群と比較して、頂値が6時間目と遅延型のパターンを示しているが、術後2カ月以内のパターンは頂値が対照群に近づいている。一方、術後12カ月以上におけるパターンは、2時間目に非常に高い頂値を示し、以後急激に低下する特徴的なパターンを呈した。

図3 PD 術後2カ月以内における尿中 PABA 排泄パターン

考 案

膵手術後の残存膵外分泌能の問題については古くより興味を持たれてきた。これまでに、Fish ら³⁾（1969年）はPD後20～84カ月生存した6例ではすべての症例になんらかの膵外分泌障害を認めたとし、Warren ら⁴⁾（1962年）も障害を認めたとしている。これらの報告は臨床症状や便中脂肪量などにより膵外分泌能を推測したものであるが、最近ではPFDにより膵手術前後の膵外分泌能を検討した報告もみられるようになってきた。

膵外分泌能の問題を論議する場合、まずその測定方

図4 PD術後12カ月以上における尿中PABA排泄パターン

法、原理について十分に認識する必要がある。我々が測定に用いたPFDの原理は以下の如くである。すなわち、経口的に投与された、BTPABAは膵液中のchymotrypsinによって特異的にPABAに分解される。PABAは腸管より吸収された肝臓で抱合をうけて尿中に排泄される。この尿中のPABA排泄量を測定することによってchymotrypsin活性を測定している。したがって、尿中PABA排泄量に影響を及ぼす因子としては膵外分泌能以外には以下のことが想定される。① 検査前の消化酵素剤の投与。② test mealの負荷。③ 膵管狭窄または閉塞による膵液の流出障害。④ 消化吸収不全。⑤ 腸管内細菌のchymotrypsin様活性。⑥ 肝障害。⑦ 腎障害。

これらの因子のうち①については薬剤の影響を減らすため検査の2日前より投薬を中止している。②については我々はハムエッグを負荷するtest meal PFDを行っているため、正常域は他施設より5～10%低い値である。Imondiら⁹⁾は卵白はchymotrypsinのinhibitorであると報告している。⑤についてはGyrら⁹⁾の腸管内細菌の異常繁殖がない限り、細菌の

chymotrypsin様活性は重要なものではないとしている。⑥については膵頭部領域癌症例は術前に閉塞性黄疸による肝障害を伴っていることが多い。そのためPFDは減黄処置を行った後の肝障害が軽度な時期に施行しているが、術前の値は低値を示す可能性がある。⑦についてはPFDの検査時にはいずれも腎障害は認めていない。以上のことより、尿中PABA排泄量は主に膵外分泌能、膵管の状態、消化吸収の状態に左右されるものと推測される。

PDを行った膵頭部領域癌における術前の6時間排泄値は健常者群に比べて低下している。このことは他の報告にもみられる通りである。この術前のPFDの低下については、我々は癌に随伴した膵炎による膵外分泌能の低下よりも、膵管障害による膵液の流出障害の方を重視している。術後2カ月以内の6時間排泄値は術前と差はなく低下しているが、この術後早期の低値は胃、十二指腸、上部空腸の切除による消化吸収能の低下、消化管再建法(Billroth II型再建法)による消化管ホルモン動態の変化、迷走神経切断およびリンパ節郭清による神経支配の変化などによるものと考えている。また、術後12カ月以後におけるPFDは術前、術後2カ月以内と比較して回復しており、ほぼ健常者群と同値を示した。このことはPD後1年以上経過した時期では消化吸収不良の状態は改善し、膵管空腸吻合の開存も十分に保たれていることを示唆する。また、PDでは約50%の膵切除を加えていることを考慮すれば、癌に随伴した膵障害は軽度で可逆性のものであり、膵外分泌能の予備能は大きいものと思われる。臨床的には、術後早期に大部分に認められる下痢、体重減少などは、約1年経過時には多くは改善し消化酵素剤の投与も減量できるようになる。

我々のこの成績と文献的に他の施設の報告を比較検討してみると、世古ら⁷⁾はPD後2月目にはPFDは低下しているが、術後6～12カ月目には回復したとしている。木村ら⁸⁾はPDと胃癌に対するAppleby術との比較でPD術後のPFDの低下は膵管空腸吻合の開存の有無あるいは消化管ホルモンの分泌障害をその主因と考えている。また、Sasakiら⁹⁾はPD後1年以上経過した症例では、明らかに低いPFDを示したものはないとしている。

我々はPFDを検討する場合、6時間排泄値のみならず、その排泄パターンを分析することが有用であることを報告¹⁰⁾してきた。すなわち、膵頭部領域癌症例を膵外胆管癌、膵内胆管癌、乳頭部癌、膵頭癌に分けて、

その排泄パターンを検討した結果、膵管の狭窄、閉塞を起しやすいと考えられる乳頭部癌、膵頭癌においては、健常者群と比較して排泄の遅延するパターンが認められた。今回の PD 術前のパターンも遅延型を示しており、術後 2 カ月以内では健常者のパターンに近づいている。これに対し、PD 術後 12 カ月以上では、2 時間目に高い頂値を有し、以後急激に低下するという特徴的なパターンを示した。このパターンについては、① 上部消化管切除および消化管再建による消化管ホルモン動態の変化、② 神経支配の変化、③ Oddi 筋の欠落、④ 膵管空腸吻合の開存が保持されていることなどによるものと推察している。

結 語

PD 術前の PFD の低下は膵管障害によるものであり、術後早期の低下は消化吸収不全、消化管ホルモンの変動などによるものと推測された。術後 12 カ月以上の PFD はほぼ健常者群の値まで回復しており、術後早期の状態は改善し、膵管空腸吻合の開存も保たれているものと考えられた。また、同時に尿中 PABA の排泄パターンを検討することは、膵管の状態が推察され有用である。

文 献

- 1) Imondi, A.R., Stradley, R.P. and Wolgemuth, R.: Synthetic peptides in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in animals. *Gut*, 13: 726—731, 1972.
- 2) Smith, H.W., Finkelstein, N., Alinosa, L., et al.: The renal clearances of substituted hippuric acid derivative and other aromatic acids in dog and man. *Clin. Invest.*, 24: 388—404, 1945.
- 3) Fish, J.C., Smith, L.B. and Williams, R.D.: Digestive function after radical pancreaticoduodenectomy. *Am. J. Surg.*, 117: 40—45, 1969.
- 4) Warren, K.W., Cattell, R.B., Blackburn, J.P., et al.: A long-term appraisal of pancreaticoduodenal resection for peri-ampullary carcinoma. *Ann. Surg.*, 155: 653—662, 1962.
- 5) Imondi, A.R. and Wolgemuth, R.L.: Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in animals using bentiromide. in *Pancreatic Function Diagnostant*. Edited by Masuda, M. Igakushoin, 1980, 5—11.
- 6) Gyr, K., Felsenfeld, M.O. and Imondi, A.R.: Chymotrypsin-like activity of some intestinal bacteria. *Dig. Dis.*, 23: 413—416, 1978.
- 7) 世古口務, 五嶋博道, 水本龍二: 経口的膵外分泌機能検査法 PFD による膵疾患の膵外分泌機能と術後の変動, 胆と膵, 2: 393—400, 1981.
- 8) 木村泰三, 金丸 仁, 伊関丈治他: 膵切除後の膵内外分泌能—膵頭十二指腸切除後と Appleby 術後との比較—, 胆と膵, 3: 543—548, 1982.
- 9) Sasaki, M., Nakagawa, T., Watanabe, K., et al.: Evaluation of PFD test, especially for follow-up study after pancreatic surgery. in *Pancreatic Function Diagnostant*, edited by Masuda, M., Igakushoin, 1980, 93—100.
- 10) Kodama, M., Tanaka, T., Seikoh, R., et al.: A study of exocrine pancreatic function by pancreatic function diagnostant (PFD) on cancer of pancreas and biliary tract. *Hiroshima J. Med. Sci.*, 32: 19—23, 1983.