

第 24 回日本胆膵生理機能研究会

会 長 太田 哲生

日 時 平成 19 年6月 23 日(土)

会 場 金沢市文化ホール

〒920-0864 金沢市高岡町 15-1

TEL:076-223-1221 FAX:076-223-1299

第 24 回 日本胆膵生理機能研究会事務局

〒920-8641 金沢市宝町 13-1

金沢大学医学部消化器・乳腺外科

幹 事 萱原 正都

日本胆膵生理機能研究会事務局

〒920-8641 金沢市宝町 13-1

金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学内

TEL:076-265-2362 FAX:076-234-4260

E-mail:masatok@surg2.m.kanazawa-u.ac.jp

プログラム

8:55-9:00 開会の辞

当番会長 太田 哲生 金沢大学医学部 消化器・乳腺外科

9:00-9:40 その他の胆膵生理機能(1)

座 長 青木 達哉 東京医科大学外科学三

コメンテーター 海野 倫明 東北大学医学部消化器外科

藤田 直孝 仙台オープン病院消化器内科

1. 膵頭十二指腸切除術における膵胃吻合 (jejunal single loop PD-IVB-2) 再建法とその臨床的評価

金沢医科大学消化器外科治療学

長谷川泰介、細川謙三、黒田雅利、横井美樹、斎藤人志、小坂健夫、高島茂樹

2. 膵癌診断における FDG-PET 検査の検討

福井大学医学部第1外科¹⁾、同 附属病院放射線科²⁾

村上 真、小練研司、永野秀樹、本多 桂、廣野靖夫、前田浩幸、五井孝憲、飯田 敦、片山寛次、山口明夫¹⁾、河村泰孝²⁾

3. 北陸3県における切除不能膵癌に対する内科診療の実態

金沢大学医学部附属病院消化器内科

寺島健志、山下竜也、荒井邦明、北村和哉、加賀谷尚史、酒井佳夫、水腰英四郎、酒井明人、中本安成、本多政夫、金子周一

9:40-10:20 乳頭機能と胆膵疾患(1)

座 長 白鳥 敬子 東京女子医科大学消化器内科

コメンテーター 乾 和郎 藤田保健衛生大学第二教育病院内科

松村 敏信 徳島県立中央病院 外科

4. ERCP にて検討した膵胆管の十二指腸開口様式と膵胆道疾患との関係

都立駒込病院内科

神澤輝実、雨宮こずえ、来間佐和子、屠 車揚、江川直人

5. 短い膵胆管共通管症例における膵液胆汁逆流現象の検討

東京女子医科大学消化器内科¹⁾、東京女子医科大学中央検査部臨床検査科²⁾
八王子消化器病院消化器内科³⁾

鈴木大輔¹⁾、小山祐康²⁾、高山敬子¹⁾、森下慶一³⁾、白鳥敬子¹⁾

6. 先天性胆道拡張症の2例

福井県済生会病院外科¹⁾、同 放射線科²⁾、同 病理部³⁾

寺田卓郎、浅田康行、石井浩統、佐藤嘉紀、浅井陽介、天谷 奨、
堀田幸次郎、小泉博志、土田 敬、宗本義則、藤澤克憲、笠原善郎、
三井 毅、飯田善郎、三浦将司¹⁾、宮山士朗²⁾、須藤嘉子³⁾

10:20-11:00 乳頭機能と胆膵疾患(2)

座 長 山下 裕一 福岡大学医学部外科学
コメンテーター 斎藤 人志 金沢医科大学消化器外科治療学
片山 寛次 福井大学医学部器官制御学講座外科学1

7. 胆道内圧測定による乳頭機能評価からみた胆管結石症の治療

金沢大学医学部消化器・乳腺外科

北川裕久、中川原寿俊、田島秀浩、大西一朗、高村博之、谷 卓、萱原正都、
太田哲生

8. 胆管結石症例に対する胆道内圧測定の成績

浅ノ川総合病院外科

中野達夫、上田順彦、馬渡俊樹、中沼伸一、岡本浩一、安居利晃

9. Vater 乳頭の神経支配について

東京医科大学人体構造学¹⁾、富山労災病院²⁾、金沢大学神経分布路形態形成学³⁾
易 勤¹⁾、三輪晃一²⁾、田中重徳³⁾、伊藤正裕¹⁾

11:00-12:00 教育セミナー I

共催 エーザイ㈱

『がんと糖尿病における AGE-RAGE の意義』

講 師 山本 博 金沢大学大学院医学系研究科血管分子生物学 教授
司 会 山口 明夫 福井大学医学部器官制御学講座外科学1 教授

12:00-12:30 世話人会

12:30-13:30 教育セミナー II

共催 エーザイ㈱

『膵癌と生活習慣病治療薬』

講 師 太田 哲生 金沢大学医学部消化器・乳腺外科 教授
司 会 高島 茂樹 金沢医科大学消化器外科治療学 教授

13:30-14:30 特別講演

『膵線維化機序の解明と新しい治療法の開発』

講 師 清水 京子 東京女子医科大学消化器内科 講師
司 会 太田 哲生 金沢大学医学部消化器・乳腺外科 教授

14:30-14:40 休 憩

14:40-15:20 その他の胆膵生理機能(2)

座 長 塚田 一博 富山大学大学院消化器・腫瘍総合外科
コメンテーター 佐田 尚宏 自治医科大学外科学 消化器・一般外科
田端 正己 三重大学医学部第一外科

10. 短期術後経過および術後膵・消化管ホルモン動態からみた SSPPD・PPPD 症例の検討

札幌医科大学第1外科

秋月恵美、木村康利、信岡隆幸、大野敬祐、水口 徹、古畑智久、平田公一

11. 膵全摘後の術後管理に関する検討

東京女子医科大学消化器外科¹⁾、同 消化器内科²⁾、同 代謝内科³⁾
東海大学医学部外科⁴⁾

藤田 泉、羽鳥 隆、福田 晃、杉木孝章、松浦裕史¹⁾、白鳥敬子²⁾、岩本安彦³⁾、
今泉俊秀⁴⁾、山本雅一¹⁾

12. ラット重症膵炎でのトリプシンを介した RAS 非依存性アンギオテンシン II の関与

金沢大学医学部消化器・乳腺外科

新村篤史、太田哲生、岡本浩一、古河浩之、中川原寿俊、田島秀浩、高村博之、
木南伸一、二宮 致、北川裕久、伏田幸夫、谷 卓、藤村 隆、西村元一、
萱原正都

15:20-16:00 その他の胆膵生理機能(3)

座 長 渡邊 弘之 金沢大学がん研究所腫瘍内科
コメンテーター 田妻 進 広島大学病院総合診療科
浅田 康行 福井県済生会病院外科

13. 呼気による膵外分泌機能検査法の可能性

青森市民病院第一内科¹⁾、弘前大学医学部内分泌・代謝内科²⁾
弘前大学医学部保健学科³⁾

松本敦史¹⁾、野木正之³⁾、田村綾女、志津野江里、松橋有紀、田中 光、
柳町 幸、丹藤雄介、小川吉司²⁾、中村光男³⁾

14. 消化吸収における糖代謝の役割—膵機能調節ペプチドを中心に—
東京女子医科大学消化器内科
清水京子、高山敬子、森下慶一、鈴木大輔、小山祐康、白鳥敬子
15. 膵石除去症例の結石再発と膵外分泌機能の経過
藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院内科
中井喜貴、乾 和郎、奥嶋一武、三好広尚、中村雄太、内藤岳人、塩田國人

16:00-16:40 その他の胆膵生理機能(4)

座 長 角 昭一郎 京都大学再生医科学研究所器官形成応用講座
コメンテーター 羽鳥 隆 東京女子医科大学消化器外科
萱原 正都 金沢大学医学部消化器・乳腺外科

16. 凍結法による polyvinyl alcohol (PVA) マクロカプセル化膵島に関する検討
京都大学再生医科学研究所器官形成応用分野
漆 智、奇梅日更、坂田直昭、山本ちづる、柳井伍一、絹川綾乃、日裏彰人、
角 昭一郎、井上一知
17. vacuolar type H⁺ ATPase(V-ATPase)阻害剤である bafilomycin A1 がヒト膵癌細胞株の
温熱増感効果に与える影響について
福井大学医学部第一外科
林 泰生、片山寛次、戸川 保、木村俊久、山口明夫
18. 胆嚢の神経支配——胃切除術後胆石症との関連
東京医科大学人体構造学¹⁾、富山労災病院²⁾、金沢大学神経分布路形態形成学³⁾
易 勤¹⁾、三輪晃一²⁾、田中重徳³⁾、伊藤正裕¹⁾

16:50 次回研究会のお知らせ
閉会の辞

その他の胆膵生理機能(1)

座 長

青木 達哉

東京医科大学外科学^三

コメンテーター

海野 倫明

東北大学医学部消化器外科

藤田 直孝

仙台オープン病院消化器内科

1. 臍頭十二指腸切除術における臍胃吻合 (jejunal single loop PD-IVB-2) 再建法とその臨床的評価

金沢医科大学消化器外科治療学

長谷川泰介、細川謙三、黒田雅利、横井美樹、斎藤人志、小坂健夫、高島茂樹

【目的】臍頭十二指腸切除術(以下、PD)の再建術式として空腸single loop PDIVB-2:以下、臍胃吻合)再建法を採択してきた。その手術手技と臨床的有用性について報告する。【対象、方法】臍胃吻合症例97例を対象とした。臍胃吻合の手技は、残臍の臍管内にステントを挿入し結紮固定した後、胃後壁漿膜筋層を切開し、臍管内ステントを貫通させ、残臍と残胃を結節縫合する。次いで、横行結腸間膜でflapを形成し臍後面の被膜化と臍胃吻合部の被覆を行い終了する。術後合併症の発生頻度、残胃内臍管開存の検索、残胃内容60分停滞率と胆汁排泄動態のChild法との比較を行った。【結果】術後合併症は臍胃吻合部縫合不全が2例(2.1%)のみであった。術後3年目におけるBTB試薬の残胃内散布と、胃液内アミラーゼP分画の測定により臍液の胃内排出が確認された。残胃内容60分停滞率ではChild法とほぼ同等で、挙上空腸における胆汁停滞率はChild法に比し有意($P<0.05$)に低率であった。【結語】本再建法は、術後合併症が極めて低率で、PD後の再建術式として有用な方法であることを強調したい。

2. 膵癌診断における FDG-PET 検査の検討

福井大学医学部第1外科¹⁾ 同 附属病院放射線科²⁾

村上 真、小練研司、永野秀樹、本多 桂、廣野靖夫、前田浩幸、五井孝憲、
飯田 敦、片山寛次、山口明夫¹⁾、河村泰孝²⁾

当院では2004年末から、Positron Emission Tomography(以下PET)/CT検査を膵癌の診断にも導入している。今回、当院で経験した膵疾患におけるPET検査の有用性と問題点を検討した。【対象】膵腫瘍に対し治療前にFDG-PETを施行された46例とし、その内膵癌は35例であった。【結果】膵癌の検出能はSensibility 78.1%、Specificity 100%、Accuracy 83.3%であった。膵癌の大きさで検討すると、PET陽性例は 37 ± 15 mmであるのに対し偽陰性例は 18 ± 5 mmと有意に小さかった。血液検査ではTumor markerの感度は高いが、正診率はPETの方が高かった。偽陰性症例において、糖尿病の有無や病理組織検査所見との間に有意な関係は認めなかった。【結語】今回の検討では、PET検査による早期での膵癌の存在診断や質的診断は困難であった。偽陰性症例もあり、現在の画像診断を凌ぐものではなく、膵癌の診断にはTumor markerを含めた総合的判断が必要である。

3. 北陸3県における切除不能膵癌に対する内科診療の実態

金沢大学医学部附属病院 消化器内科

寺島健志、山下竜也、荒井邦明、北村和哉、加賀谷尚史、酒井佳夫、
水腰英四郎、酒井明人、中本安成、本多政夫、金子周一

【目的】北陸3県の医療機関における塩酸ゲムシタビン(GEM)発売後の切除不能膵癌症例に対する診療の実態を調査した。【方法】当科関連医療機関18施設にアンケート調査を行い、2001年4月から2005年12月に診断された切除不能膵癌症例の検討を行った。【結果】全回答329例のうち、予後を含めて解析可能であった症例は254例であった。患者の年齢は平均70.1歳であり、男性54.3%、女性45.7%であった。初発症状としては、腹痛/背部痛が43.7%と最も多く、無症状で発見されたのは9.8%であった。治療は72.4%で行われ、うち、GEMを含むプロトコールが90.7%で選択されていた。GEMの投与が標準プロトコール(1000mg/m²を3投1休)で行われている症例は61.4%であり、残りは減量や投与スケジュールの変更が行われていた。治療群のMSTは247日と無治療群(74日)と比較して有意に長かった(p<0.0001)。また、GEM単剤治療群と他剤併用群、放射線治療併用群でMSTに差は認めなかった。生存期間に影響を与える因子を多変量解析にて検討したところ、年齢、PS、病期、腹水の有無、胸水の有無、治療の有無が挙げられた。【結論】北陸3県の医療機関において、切除不能膵癌に対してGEMは第一選択薬として主に単剤で投与されていた。治療成績はこれまでの報告と同等であった。

乳頭機能と胆膵疾患(1)

座長

白鳥 敬子

東京女子医科大学消化器内科

コメンテーター

乾 和郎

藤田保健衛生大学第二教育病院内科

松村 敏信

徳島県立中央病院外科

4. ERCPにて検討した膵胆管の十二指腸開口様式と膵胆道疾患との関係

都立駒込病院内科

神澤輝実、雨宮こずえ、来間佐和子、屠 聿揚、江川直人

【目的】共通管の形成状態により、膵液の胆管内逆流、胆汁の膵管内逆流などの発生頻度に差がみられることが予測されるが、短い共通管の形成の有無を生体内で調べることは困難である。我々は、膵管と胆管の十二指腸への開口様式と膵胆道疾患との関係をprospectiveに検討した。【方法】ERCP施行時に内視鏡所見および開口部に留置したカニューレからの造影状況により膵胆管の十二指腸への開口様式をprospectiveに検索した354例を対象とした。開口様式は、内視鏡的に識別される完全分離開口、内視鏡的には開口部は1つであるが開口部付近からの造影で膵胆管が共には造影されない不完全分離開口、共通管形成例の3群に分類した。【結果】1. 完全分離開口25例、不完全分離開口198例、共通管形成131例であった。共通管形成例は、膵・胆管合流異常11例、共通管長が6mm以上で膵胆管合流部にOddi括約筋作用が及ぶ膵胆管高位合流13例、5mm以下の短い共通管107例であった。2. 共通管形成群では、胆嚢癌 (11.5% vs. 1.8%)と急性膵炎 (11.5% vs. 4.9%)の頻度が、共通管非形成群に比べて明らかに高かった ($p<0.01$)。合流異常では、胆嚢癌の合併頻度 (72%)が他群より明らかに高かった ($p<0.01$)。高位合流では、急性膵炎の合併頻度 (30.8%)が共通管非形成群より高値であった ($p<0.01$)。【結語】剖検膵での検討における共通管の形成頻度は70-80%と報告されているが、ERCPで検討可能な共通管の形成頻度は37%であった。ある程度の長さの共通管は胆嚢癌、急性膵炎の発症に関連することが示唆された。

5. 短い膵胆管共通管症例における膵液胆汁逆流現象の検討

東京女子医科大学消化器内科¹⁾、東京女子医科大学中央検査部臨床検査科²⁾、
八王子消化器病院消化器内科³⁾

鈴木大輔¹⁾、小山祐康²⁾、高山敬子¹⁾、森下慶一³⁾、白鳥敬子¹⁾

【はじめに】神澤らの提唱する膵胆管高位合流とは、X線上の共通管の長さが6mm以上でありかつ括約筋作用が及ぶ例と定義されており、長い共通管のために膵液胆汁逆流現象が起こるものと考えられている。膵液胆汁逆流現象は胆道癌を引き起こすことが知られており、膵胆管高位合流は胆道癌のhigh risk群である。また、胆石膵炎などのERCPにおいて短いがはっきりとした共通管をもつ症例を経験することがあるが、この短い共通管症例においても膵液胆汁逆流現象が起こっているかどうかは十分に検討されていない。【方法と対象】当院で2004年4月～2007年3月の3年間に経験した短い(長さ6mm未満)共通管症例36例中EST前に胆汁を採取できた13例。いずれもMRCPまたは前回のERCPにて短い共通管が確認されている。造影剤を通していない造影カテーテルにて胆管に深挿管し、胆汁の吸引を行って胆汁中膵酵素(アミラーゼ・リパーゼ)を測定する。【結果】胆汁中膵酵素の平均値はアミラーゼ 7230U/l、リパーゼ 4630U/lであり、明らかに膵液胆汁逆流現象が起こっていると考えられた。EST後に胆汁を採取し得た4例ではアミラーゼ 44U/l、リパーゼ 21U/lと低下していた。【考察】ERCPで確認できるだけの長さの共通管があれば膵液胆汁逆流現象が起こることが確認された。胆道癌発癌のrisk低下目的にESTを行い共通管を開放することが必要となる可能性が示唆された。

6. 先天性胆道拡張症の2例

福井県済生会病院外科¹⁾ 同 放射線科²⁾ 同 病理部³⁾

寺田卓郎、浅田康行、石井浩統、佐藤嘉紀、浅井陽介、天谷 奨、堀田幸次郎、
小泉博志、土田 敬、宗本義則、藤澤克憲、笠原善郎、三井 毅、飯田善郎、
三浦将司¹⁾、宮山士朗²⁾、須藤嘉子³⁾

先天性胆道拡張症の2例を経験したので報告する。【症例1】33歳、男性。右尿管結石の加療中に腹部超音波検査で総胆管の拡張を指摘された。腹部CT、MRCP、ERCPにて最大39mmに嚢胞状に拡張した肝外胆管を認め、戸谷 I 型胆道拡張症と診断した。また共通管長は10mmであり膵胆管合流異常の合併を認めた。手術は肝外胆管亜全摘、胆嚢摘出術を施行した。膵内胆管の剥離の際に拡張した胆管に合流する比較的太い膵管を認めこれを切離した。総肝管空腸吻合に加え膵管空腸吻合による再建を行った。術後の膵管造影では副乳頭に開口する太い背側膵管と主乳頭に開口する細い腹側膵管が描出され、不完全型の膵管癒合不全であった。病理組織学的に胆管壁に異型細胞は認めなかった。【症例2】28歳、女性。右季肋部痛を主訴に受診。腹部超音波検査で拡張した総胆管を指摘された。腹部CT、MRIで中下部胆管に最大36mmの嚢胞状拡張を認め、戸谷 I 型胆道拡張症と診断した。手術は肝外胆管亜全摘、胆嚢摘出術、総肝管空腸吻合を施行した。肝外胆管切除後に十二指腸下行脚前壁を切開し主乳頭より術中膵管造影を施行し膵管損傷のないことを確認した。病理組織学的には胆管および胆嚢上皮に異型性は認めなかった。両者とも術後経過に問題なく観察中である。胆道拡張症手術では拡張胆管の完全切除が肝要であり、膵管損傷が疑われる場合は術中膵管造影で確認するよう心がけている。

乳頭機能と胆膵疾患(2)

座 長

山下 裕一

福岡大学医学部外科学

コメンテーター

斉藤 人志

金沢医科大学消化器外科治療学

片山 寛次

福井大学医学部器官制御学講座外科学1

7. 胆道内圧測定による乳頭機能評価からみた胆管結石症の治療

金沢大学医学部消化器・乳腺外科

北川裕久、中川原寿俊、田島秀浩、大西一朗、高村博之、谷 卓、萱原正都、
太田哲生

胆管結石には胆嚢からの落下結石と胆管に原発する結石があり、後者には乳頭機能の異常が関与していると考え、教室では術中胆道内圧測定を行って乳頭機能を評価してきた。胆道内圧は、可変式負荷胆道内圧測定法で、灌流量と灌流圧の傾きを抵抗値 (R)とし、正常値は1~7単位、 $R \geq 10$ を乳頭狭窄、 $R \leq 1$ を乳頭不全とした。今回は1973年から2000年までの胆管結石症261例を対象として2006年5月に調査を行い、234例(90%)の予後を把握し検討した。手術時平均年齢60.9歳、平均観察期間15.0年であった。再発は14例(6.0%)で、 $R \geq 10$ では23例中4例(17%)、 $R \leq 1$ では11例中2例(18%)、Rが7~10(境界領域)では25例中3例(12%)、Rが1~7(正常)では152例中3例(2%)に、その他乳頭形成の2例に認めた。Rが正常での再発は、新たに大きな傍乳頭憩室が2個発生していた症例、胆嚢管結紮系が迷入して核となり再発した症例、遺残結石が疑われる症例であった。以上より胆管結石症の治療では、胆道内圧の抵抗値 (R)が正常の場合には乳頭機能は温存すべきである。また $R \geq 10$ 、 $R \leq 1$ では2割弱に再発を認めたが、これらには回復が不可能なもの(器質的)と、可能なもの(機能的)があり、器質的異常のみ胆道付加手術・胆道再建の適応と考える。

8. 胆管結石症例に対する胆道内圧測定の結果

浅ノ川総合病院外科

中野達夫、上田順彦、馬渡俊樹、中沼伸一、岡本浩一、安居利晃

【目的】当科では1996年4月以降、胆管結石症例に対して胆道内圧測定を施行し、乳頭機能評価を行っている。今回その成績について検討した。【対象と方法】1996年4月以降、当科にて手術を施行した胆管結石症例は113例であった。術式の内訳は腹腔鏡下胆管切石 54例、開腹胆管切石54例(うち乳頭形成3例、胆道再建4例)であった。そのうち68例に可変式負荷胆道内圧測定を施行した。この68例を対象として、胆道内圧測定結果を検討した。また、胆管結石再発の有無を調査した。なお、胆道内圧測定における正常値は抵抗値Rが1以上10未満とした。1未満を乳頭不全、10以上を乳頭狭窄とした。【結果】術中胆道内圧測定にて正常値を示した症例は30例、乳頭不全を示した症例は27例、乳頭狭窄を示した症例は11例であった。乳頭狭窄症例の6例に術後胆道内圧測定、胆道造影を施行し、3例で術後胆道内圧値は正常値を示した。2例は乳頭不全の値を示した。1例に遺残結石を認め、EPBDにて除石した。調査を行った症例に術後胆管結石の再発は認めなかった。【結語】胆道内圧測定により遺残結石の発見につながった症例を認め、術中精査として胆道内圧測定を施行する意義を認めた。より長期の観察を行い評価していきたい。

9. Vater乳頭の神経支配について

東京医科大学人体構造学¹⁾、富山労災病院²⁾、金沢大学神経分布路形態形成学³⁾

易 勤¹⁾、三輪晃一²⁾、田中重徳³⁾、伊藤正裕¹⁾

Vater乳頭(VP)は総胆管と主膵管の共通開口部であり、Oddi括約筋(SO)によって調節されている。SOは神経筋(neuromuscular)であり、胆汁と膵液の十二指腸への流れを調節し、十二指腸から胆道系および膵管系への逆流を防ぐ役割を果たしている。豊富な神経伝達物質や、腸内分泌ペプチドなどがVPに分布していることが多くの組織学的研究によって報告されているが、当該区域の神経支配に関する詳細な肉眼解剖学的研究は乏しい。特に胆管・十二指腸温存膵頭部切除術(DPPHR)などの臨床外科の発展に伴って、この区域の神経支配をマクロレベルで把握することは、VP・SOの機能温存を考える上で臨床面からも現実的な課題となっている。

本研究は解剖学実習体と実験動物ジャコウネズミを用いて、実体顕微鏡下の解析およびwhole mount 免疫染色を行い、VPへの神経支配の立体構造を解析した。VPに支配する神経に関しては、後肝神経叢と上腸間膜動脈神経叢に由来の2つがあった。前者の後肝神経叢に由来する神経には、①膵外より総胆管に沿って下行し、分枝を総胆管壁に与えながら末端が乳頭に至る経路；②膵頭神経叢第1部を経由して、膵頭部の後面を下行して途中から膵臓の実質内に進入し主膵管の左側に沿って乳頭に至る経路の2種の経路が認められた。後者の上腸間膜動脈神経叢に由来する神経は、下膵十二指腸動脈アーケードに沿って乳頭への血管に沿って走行し乳頭に到達していた。この経路の神経は後肝神経叢由来の神経束に比べ細かった。本報告ではその所見により、VPの神経支配とDPPHRなどにおける臓器機能温存との関連について考察する。

教育セミナー

共催 エーザイ㈱

I. 『がんと糖尿病における AGE-RAGE の意義』

講 師

山 本 博

金沢大学大学院医学系研究科血管分子生物学 教授

司 会

山 口 明 夫

福井大学医学部器官制御学講座外科学1 教授

II. 『膵癌と生活習慣病治療薬』

講 師

太 田 哲 生

金沢大学医学部消化器・乳腺外科 教授

司 会

高 島 茂 樹

金沢医科大学消化器外科治療学 教授

特別講演

『腠線維化機序の解明と新しい治療法の開発』

講 師

清水 京子

東京女子医科大学消化器内科 講師

司 会

太田 哲生

金沢大学医学部消化器・乳腺外科 教授

その他の胆膵生理機能(2)

座 長

塚田 一博

富山大学大学院消化器・腫瘍総合外科

コメンテーター

佐田 尚宏

自治医科大学外科学 消化器・一般外科

田端 正己

三重大学医学部第一外科

10. 短期術後経過および術後膵・消化管ホルモン動態からみた SSPPD・PPPD 症例の検討

札幌医科大学第1外科

秋月恵美、木村康利、信岡隆幸、大野敬祐、水口 徹、古畑智久、平田公一

【目的】消化管機能温存の観点から SSPPD・PPPD を検討した。【対象】当科で経験した SSPPD31 例、PPPD32 例。(うち、ホルモン分泌反応は SSPPD16 例、PPPD28 例)【方法】①短期術後経過を観察。術後経口摂取量を退院日まで計測。②消化吸收機能として術後1年の試験食負荷後120分間のインスリン、C-ペプチド、グルカゴン、ガストリン、セクレチンの累積反応量を算出。【結果】術式間の背景として、SSPPDにおいて優位にD2郭清および肝切除付加(部分切除)症例を多く認めた。また手術時間および術中出血量もSSPPDにおいて有意に多かった。①短期術後経過は、平均経鼻胃管抜去日(SSPPD/PPPD)(1.20/1.03)、飲水開始日(1.95/1.46)、経口摂取開始日(5.37/5.63)、術後経口摂取量が1/2以上となる日(23.79/22.03)、いずれも術式間に有意差を認めなかった。しかし術前体重/退院時体重比(%) (92.72/95.01)はSSPPDで有意に不良、退院日(42.66/32.66)もSSPPDで有意に延長した。②術前を基準としたホルモンの累積反応量の変化は術式間に有意差は認めなかった。【考察】両術式は、短期術後経口摂取および1年後のホルモン分泌に有意差を認めなかった。【結語】消化管機能上、両術式は同等に有用であると考えられた。

11. 膵全摘後の術後管理に関する検討

東京女子医科大学消化器外科¹⁾、同 消化器内科²⁾、同 代謝内科³⁾、
東海大学医学部外科⁴⁾

藤田 泉、羽鳥 隆、福田 晃、杉木孝章、松浦裕史¹⁾、白鳥敬子²⁾、岩本安彦³⁾、
今泉俊秀⁴⁾、山本雅一¹⁾

【目的・対象】膵全摘後の術後管理におけるインスリン及び消化酵素剤の投与方法・量を明らかにする目的で、2000-2006年までの残膵全摘を含めた膵全摘症例19例を対象に、インスリン投与、消化酵素剤投与、体重、HbA1c値の変化について検討した。胃温存膵全摘が89%を占めた。

【結果】5分粥以上の経口摂取前は食前血糖値200mg/dl以下、尿糖(-)を目安に速攻型インスリン持続静脈内投与を行い、平均24.7単位/日で、投与期間は平均9.4日であった。5分粥摂取後は速攻型インスリン(R)と中間型インスリン(N)の4回法(R-R-R-N)の自己皮下注射を開始、持続静脈内インスリン投与を徐々に中止し、平均でR 20.3単位、N 7.8単位でコントロールした。消化酵素剤はスミラーゼとパンクレアチンを使用し、3-6回/日投与を基本に平均投与量は各々14.0g/日、3.7g/日で固形便がえられた。平均術後在院期間は30.8日であった。術後1年のインスリン投与量は平均R 22.4単位、N 6.8単位で、平均HbA1cは6ヵ月後7.4%、12ヵ月後6.8%、24ヵ月後6.8%、36ヵ月後6.7%であった。消化酵素剤は固形便、脂肪便(-)を目安に、術後1年の平均投与量はスミラーゼ15.8g/日、パンクレアチン3.6g/日であった。術後の体重変化は退院時100に対し、平均で6ヵ月後102、12ヵ月後101、24ヵ月後115、36ヵ月後125であった。【結論】膵全摘後の管理では、術後早期のインスリン投与を食前血糖値200mg/dl以下、尿糖(-)を、外来ではHbA1c 7%前後を目安に4回法(R-R-R-N)で行い、消化酵素剤投与量を固形便、脂肪便(-)を目安に調節して、最低限、体重を維持する必要がある。

12. ラット重症膵炎でのトリプシンを介したRAS非依存性アンギオテンシンIIの関与

金沢大学医学部消化器・乳腺外科

新村篤史、太田哲生、岡本浩一、古河浩之、中川原寿俊、田島秀浩、高村博之、木南伸一、二宮 致、北川裕久、伏田幸夫、谷 卓、藤村 隆、西村元一、萱原正都

浮腫性膵炎から壊死性膵炎に至る病態に関して、我々はArakawaらの提唱したトリプシンを介したブラジキニン・アンギオテンシン産生系(トリプシンは弱アルカリ性pHではキニノーゲンを基質にして降圧作用を有するブラジキニンを、弱酸性pHではアンギオテンシノーゲンを基質にして昇圧作用を有するアンギオテンシンIIを産生する)に注目し、ラットを用いたタウロコール酸逆行性膵管内注入による急性膵炎モデルを用い、急性膵炎の重症化における血管作動物質の関与について研究した。【対象および方法】体重300g前後のWistar系ラットの胆管の十二指腸開口部近傍より逆行性に6%タウロコール酸溶液を注入し、それらを経時的に犠牲死させ、1)血液検査、2)病理組織学的評価、3)膵組織中のACE・Angiotensin2含有量の測定を行った。【結果】血液検査にて膵酵素の著明な上昇を認め、組織学的にも重症急性膵炎を惹起させた事が確認できた。膵組織中のACE・Angiotensin II含有量の測定で、モデル作製前の膵組織中のAngiotensin2含有量は 151.2 ± 58.5 pg/wet・gであったが、モデル作製後は次第に上昇し、24時間後には 464.4 ± 192.9 pg/wet・gと作製前と比較し有意差を認めた。さらに、膵組織中ACE含有量の変化がなかった事より、RAS非依存性の組織Angiotensin IIのものと考えられた。【考察】膵炎の進展と共に膵組織内でRAS非依存性Angiotensin IIの産生が亢進されるのが確認された。浮腫性膵炎から壊死性膵炎に進展する際、これらによる膵支配動脈の機能的収縮による膵内血流動態の変化が深く関与していると推測され、急性膵炎の重症化の病態を解明する上で極めて重要な発見と思われた。

その他の胆膵生理機能(3)

座 長

渡邊 弘之

金沢大学がん研究所腫瘍内科

コメンテーター

田妻 進

広島大学病院 総合診療科

浅田 康行

福井県済生会病院外科

13. 呼気による膵外分泌機能検査法の可能性

青森市民病院第一内科¹⁾、弘前大学医学部内分泌・代謝内科²⁾、同 保健学科³⁾

松本敦史¹⁾、野木正之³⁾、田村綾女、志津野江里、松橋有紀、田中 光、
柳町 幸、丹藤雄介、小川吉司²⁾、中村光男³⁾

膵外分泌機能不全の状態では、各種栄養素の消化吸収が障害されるが、特に消化吸収困難な脂質が糞便中に大量に排泄され、膵性脂肪便の状態を呈する。食事による脂肪摂取量40g/day以上で便中の脂肪排泄量5g/day以上の場合を膵外分泌機能不全と定義している。膵外分泌機能不全診断のための試験としては、72時間蓄便後に便中脂肪量を測定するバランススタディや現在臨床で幅広く行われているPFD試験があるが、蓄便は不快・煩雑であり、PFD試験は腎機能低下例で正確な評価ができない。一方現在、安定同位体¹³Cを含んだ¹³C-診断薬を服用し、呼気分析のみで非侵襲的・簡便に診断する方法が知られている。今回我々は、呼気試験による膵外分泌機能検査法に関して報告する。

試験方法は、Benzoyl-L-Tyrosyl-[¹³C]Alanine300mg溶液を被験者に服用させた後、10分毎に被験者の呼気を採取し、呼気中¹³CO₂の¹²CO₂に対する割合が、前値と比較しどの程度変化しているか[$\Delta^{13}\text{CO}_2(\%)$]を経時的に求め、 $\Delta^{13}\text{CO}_2(\%)$ のピーク値、ピークに達するまでの時間を求める事で行った。膵外分泌機能不全患者では、健常者に比べ $\Delta^{13}\text{CO}_2(\%)$ のピーク値は低く、またピークに達するまでの時間は遷延する傾向にあった。現在は、健常者のピーク値のMean-1.5SD(41.2%)をカットオフ値としてそれ以下を陽性とした場合に、感度(100%)、特異度(90.5%)と良好な結果となっている。

本検査法は患者に侵襲なく短時間で簡便に膵外分泌機能不全を診断できるため、スクリーニングに適しており、膵酵素補充療法の適応についても判断できる優れた検査法である。

14. 消化吸収における糖代謝の役割—膵機能調節ペプチドを中心に—

東京女子医科大学消化器内科

清水京子、高山敬子、森下慶一、鈴木大輔、小山祐康、白鳥敬子

糖代謝ホルモンはislet-acinar portal systemを介して膵外分泌腺を灌流し、膵液分泌を調節する。本研究では糖代謝による膵外分泌と調節ペプチドに及ぼす影響を検討した。ストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病ラットを作成し、十二指腸にオレイン酸を投与し、膵外分泌量、血中コレシストキニン(CCK)、セクレチン、膵ポリペプチド(PP)、ソマトスタチン濃度を測定した。また、STZ誘発糖尿病犬を作成後、グルコースクランプ法で正常血糖、高血糖に設定し、オレイン酸刺激下の膵外分泌、ホルモン濃度を測定した。糖尿病ラットでは正常ラットに比べて膵外分泌は有意に低下し、ソマトスタチン濃度は糖尿病ラットで有意に上昇した。糖尿病犬では、インスリン非投与高血糖群で膵外分泌量は著明に低下し、インスリン投与下正常血糖では液量、重炭酸分泌量は改善した。インスリン投与下でも高血糖状態では液量、重炭酸分泌量はインスリン非投与群と同様に低下した。血中CCK、セクレチン値に差はなかったが、PPとソマトスタチンはインスリン非投与群で有意に増加した。糖代謝状態を是正すると膵機能、膵抑制ペプチドともに回復することから、糖代謝を正常に保つことが消化吸収に重要であると思われる。

15. 膵石除去症例の結石再発と膵外分泌機能の経過

藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院内科

中井喜貴、乾 和郎、奥嶋一武、三好広尚、中村雄太、内藤岳人、塩田國人

【目的】ESWLによる膵石治療例の成績と膵外分泌機能の経過について検討した。【対象】ESWLで治療した膵石症89例で、平均55.0歳(22~78歳)、男女比は4.5:1であった。成因はアルコール性64例(71%)、特発性19例(21%)、その他6例(8%)であった。【方法】(1)予後が判明している80例(平均観察期間43.1ヶ月)の結石再発について検討した。(2)長期観察例(n=30)の膵外分泌機能(PFD試験)の推移と悪化因子について検討した。【結果】(1)内視鏡治療との併用で結石消失は78例(91%)に得られたが、29例(32.5%)に結石再発を認めた。2年以内の早期再発因子を検討したところ主膵管狭窄($p < 0.01$)と膵萎縮($p < 0.05$)に有意差があり、成因、結石数、結石分布には差がなかった。(2)PFD試験値が治療前値の10%以上上昇したものを改善、10%以上低下したものを悪化、それ以外は不変とすると、改善10例(33%)不変9例(30%)悪化11例(37%)であった。膵外分泌機能の悪化因子の検討では、膵萎縮($p < 0.05$)とびまん性分枝内結石($p < 0.05$)で有意差を認めたが、成因、結石数、主膵管狭窄には差がなかった。【結論】主膵管狭窄と膵萎縮は結石再発の一因と思われた。膵萎縮がなく、結石が一区域に限局している症例では、主膵管内結石の除去により膵外分泌機能障害の進行が予防できる。

その他の胆膵生理機能(4)

座 長

角 昭一郎

京都大学再生医科学研究所器官形成応用講座

コメンテーター

羽鳥 隆

東京女子医科大学消化器外科

萱原 正都

金沢大学医学部消化器・乳腺外科

16. 凍結法によるpolyvinyl alcohol (PVA) マクロカプセル化膵島に関する検討

京都大学再生医科学研究所器官形成応用分野

漆 智^ち、奇梅日更^し、坂田直昭、山本ちづる、柳井伍一、絹川綾乃、日裏彰人、
角 昭一郎、井上一知

【背景】糖尿病の根本的治療法として膵臓移植や膵島細胞移植も行われているが、他の臓器移植の場合と同様、深刻なドナー不足と免疫抑制剤の長期使用による副作用の問題がある。マクロカプセル化膵島は免疫隔離膜で免疫拒絶反応から膵島を保護し、免疫抑制が不要となるとともに異種大型動物をドナーソースとして利用することが可能になる。【目的】PVAを用い、凍結法でシート型マクロカプセル化膵島を作成して、in vitroおよびin vivoでその有用性を検討した。【方法】ラット膵島を3% PVA含有膵島凍結液に混入し、凍結法でシート型カプセル膵島を作製した。in vitroで膵島の回収率、インスリン分泌実験、インスリン含有量、膵島の経時的な形態変化を観察し、in vivoでは、糖尿病マウスの腹内へ移植し、血糖、体重、と糖尿病性腎障害(BUN、クレアチニンなど)への効果を検討した。【結果】in vitroでは、free isletに比べインスリン分泌量、インスリン含有量や形態が良好に保持され、ヒト新鮮血漿による液性免疫反応に対する保護作用が示唆された。in vivoでも、移植後、血糖値低下、体重および生存率改善がみられ、BUN、クレアチニンおよび糸球体メサンギウム基質の増殖など糖尿病性腎障害を改善した。【結論】凍結法によるシート型PVAカプセル化膵島の異種膵島移植における有用性が示唆された。

17. vacuolar type H⁺ ATPase(V-ATPase)阻害剤であるbafilomycin A1がヒト膵癌細胞株の温熱増感効果に与える影響について

福井大学医学部第一外科

林 泰生、片山寛次、戸川 保、木村俊久、山口明夫

細胞膜に存在するNa⁺/H⁺ exchangerなど、細胞内pH(pHi)を主にコントロールしているイオンチャンネルを阻害することでpHiが低下し、腫瘍細胞の温熱感受性が増大することが報告されている。今回我々は、これらとは別のイオンチャンネルで、オルガネラに存在し、膵癌細胞で過剰発現していると報告されているV-ATPaseに着目した。【方法】ヒト膵癌細胞株を用いてV-ATPaseを阻害することでpHiが低下し、温熱感受性が増大するかin vitro、in vivoにおいて検討した。さらに Na⁺/H⁺ exchanger阻害剤(EIAP)を併用し同様に検討した。【結果】AsPC-1細胞のpHiは、EIPA投与群、またbafilomycinA1投与群では有意な低下を認めなかった。しかし両剤併用群でpHiは有意に低下した。また両剤併用による温熱群で細胞活性度が最も低下した。in vivoでも両剤を併用した温熱群で有意にAsPC-1腫瘍の増殖抑制を認めた。【考察】細胞の主なpHi調節機構であるNa⁺/H⁺ exchangerと膵癌細胞で特に強く発現しているV-ATPaseを両方阻害することでpHi調節メカニズムの代償性が失われたため温熱感受性が増大したと思われる。【結語】bafilomycinA1は、V-ATPaseを多く発現している膵癌では温熱療法の増感剤として臨床応用できる可能性が示唆された。

18. 胆嚢の神経支配——胃切除術後胆石症との関連

東京医科大学人体構造学¹⁾、富山労災病院²⁾、金沢大学神経分布路形態形成学³⁾

易 勤¹⁾、三輪晃一²⁾、田中重徳³⁾、伊藤正裕¹⁾

胃切除術後胆石症の発生率は少なくとも10%と高く、危険因子に関する研究が近年多く報告されている(Akatsu et al., 2005; Kobayashi et al., 2005)。例えばリンパ節郭清では、D3とD2-1によって16.3%と8.5%とその発生率が異なる。また胃全摘と部分摘出でも、それぞれ27.9%と7.8%と発生率に差がみられる。肝十二指腸間膜を切除するかしらないかでも、28.2%と7.5%と発生率に差があることが知られている。一方、これらの危険因子を裏付ける形態学的な研究は少なく、特に胆嚢の自律神経支配については詳細な研究報告に乏しい。本研究では解剖学実習体と実験動物ジャコウネズミを用いて、実体顕微鏡下の解析およびwhole mount染色を行い、胆嚢の神経支配の立体構造を解析した。本報告ではその所見を述べるとともに、胆嚢の神経支配と胆嚢の運動、胆汁の排出および胆石の形成との関連について考察する。

【参考論文】Akatsu et al. 2005 Gallstone disease after extended (D2) lymph node dissection for gastric cancer. *World J Surg* 29:182-186

Kobayashi et al. 2005 Analysis of risk factors for the development of gallstones after gastrectomy. *Br J Surg* 92:1399-1403