

学 位 論 文 題 名

慢性膵炎に対する膵腸吻合の意義に関する実験的検討

—特に残存膵内分泌機能および組織学的変化について—

学位論文内容の要旨

I. 目的

慢性膵炎は膵実質の破壊と消失を伴う進行性の間質結合組織増生と、その結果惹起される膵機能の荒廃を特徴とする難治性疾患である。慢性膵炎の病因としては1878年にFriedreichがアルコール多飲者にみられた膵の病変を報告して以来、多くの記載があるが、現在ではアルコール性、胆道原性、特発性に大別されている。それらの発生機序としては種々の膵障害因子が考えられており、なかでも膵管の狭窄、閉塞による膵液の鬱滞が膵実質の破壊・消失、高度の線維化の進行を助長するとする膵管性機序が重要視されている。外科的臨床の場では疼痛が激しく内科的治療が奏功しないもの、膵管内に存在する膵石により膵液の機能的流出障害が高度に認められるもの、膵癌疑診例などに対し一定量の膵を切除せざるを得ないことが多く、その後に予想される膵内外分泌機能の低下は患者の日常生活に多大な影響を与えかねない。そこで本研究では慢性膵炎モデル犬を作製したのち、一定期間後に膵切除を加え、これに膵腸吻合を行う実験モデルを製作し、膵腸吻合が膵内分泌機能の維持・改善に有用であるか否かを検討した。

II. 方法

実験方法としては、雑種成犬を用いて、pentobarbital sodium静脈麻酔下にて気管内調節呼吸とし、開腹下に十二指腸と膵実質の間で主膵管を露出して結紮切断する不完全閉塞法による慢性膵炎モデル犬を作製した。初回手術8週後に再開腹し、膵の左右両葉とも硬化性変化のあるものを選び、全膵の50%切除のみ施行した群を切除群とし、50%膵切除と同時に膵腸吻合を加えた群を再建群とした。両群とも初回手術24週後に犠牲死させた。内分泌機能検索として経静脈的糖負荷試験(intravenous glucose tolerance test)を術前および術後4週毎に行い、血糖値並びに血清immunoreactive insulin(IRI)を測定し以下の項目を検討した。

1. 血糖値の半対数より一次回帰曲線を求め、半減期を算出し、血糖減少率(K値)

を算出した。

2.ブドウ糖の負荷後10分値のIRIの増加量を血糖増加量で除し、Insulinogenic Index(I.I.)を算出した。

3.insulin分泌能の指標としてブドウ糖負荷後60分間の増加したIRIの総面積 Σ IRIを算出し、血糖値の増加面積で除しTotal insulinogenic Index(T.I.I.)を算出した。

4.形態学的検討としては主膵管結紮切離8週後の切除群および剖検時の残存群より検体を採取し、hematoxylin-eosin(H.E.)染色、PAP法によるinsulin染色を行い組織学的変化を観察し、さらに以下の項目を検討した。

(1)膵島の長径を計測し、30 μ ごとに膵島の大きさを分類した。

(2)ラ氏島の構成細胞数を算出し、B細胞の占める割合を百分率で表した。

(3)コンピューター画像解析システムを用いて膵実質との濃淡差を二値化処理し、膵実質面積率およびinsulin染色面積率を算出した。

Ⅲ. 結果

1.主膵管結紮8週後ではK値が術前に比べ有意に低下した慢性膵炎モデル犬となり、24週後の剖検時では再建群は切除群に比べ有意に回復した。

2.主膵管結紮8週後ではI.I.が術前に比べ低下傾向を示したが、有意差は認めなかった。24週後では再建群は切除群に比べ有意に回復した。

3.T.I.I.は主膵管結紮8週後で低下したが、24週後では両群間に有意差は認めなかった。 Σ IRIに関しては24週後において再建群が切除群に対し有意に高値を示した。

4.主膵管結紮8週後におけるH.E.染色では小葉間膵管を中心に線維の増殖と脂肪置換、炎症性細胞浸潤を伴った膵実質の脱落を認めたが、小葉構造は比較的保たれていた。PAP法によるラ氏島のB細胞の染色性も保たれていた。切除群24週後ではさらに線維の増殖が高度となり、小葉構造の破壊を認めた。PAP法によるB細胞の染色性は低下していた。再建群24週後では切除群に比べ線維化の進行および炎症性細胞浸潤は抑制され、小葉構造もPAP法によるB細胞の染色性も保たれていた。

(1)膵島の最大径のピークは術前、8週後、再建群24週後ともに90~120 μ の範囲にあったが、切除群24週後では60~90 μ と小型化した。

(2)ラ氏島の構成細胞数におけるB細胞の割合は8週後で術前に比べ有意に減少した。また再建群24週後では切除群に比べ有意に増加した。

(3)膵実質面積率は8週後で術前に比べ有意に減少した。切除群24週後では8週後、再建群24週後に比べ有意に減少したが再建群24週後では8週後と有意差はなかった。insulin染色面積率では両群間に有意差は認めなかった。

IV. 考察

主膵管結紮(不完全閉塞法)による慢性膵炎モデル犬を用い、主膵管結紮8週後に50%膵切除および膵腸吻合を加え、残存膵の内分泌機能と組織学的変化を経時的に検討した。慢性膵炎では膵実質細胞が破壊消失されて、膵管の変化と膵線維化が進行するが、膵の組織学的変化に基づいて複雑な臨床病態が観察される。そのため成立の過程や経時的変化などを考慮して研究目的に一致した疾患モデルの選択が重要である。本研究は線維化を進展する要因が膵液鬱滞による膵管性機序であると考え、主膵管のみを結紮不完全閉塞法によりモデルを作製した。その結果、主膵管結紮8週後にK値が有意に低下し、また Σ IRI, I.I., T.I.I.が低下傾向を示し、組織学的にもヒト慢性膵炎に類似した軽度ないし中等度慢性膵炎モデルとなった。さらに一定量の膵を切除せざるを得ない外科臨床の場を想定し、50%膵切除を加え、残存膵の内分泌機能を経時的に検討したところ、K値、I.I., Σ IRIにおいて膵腸吻合を行わなかった切除群に比べ、再建群が有意に回復傾向を示した。組織学的変化では50%膵切除を加えた切除群では著明な腺房細胞の脱落、小葉構造の破壊、間質の出血、炎症細胞浸潤を認めたのに対し、再建群では線維化の程度は主膵管結紮8週後とほぼ同様で、小葉構造も保たれ、炎症細胞浸潤もごく軽度であった。数量的検討としての膵の線維化率は再建群が切除群に比べ有意に減少し、さらにラ氏島構成細胞に対するB細胞の割合が増加した。これらの結果より、軽度、中等度慢性膵炎では50%膵切除を加えても膵腸吻合により膵内分泌機能および膵組織の荒廃を抑制できることが確認された。手術にあたって、膵腸吻合を伴う手術を線維化が軽度な時期、すなわち早期の慢性膵炎に行うことが推奨され、また膵切除に際してはB細胞の絶対数を減少させないために、50%以下の小範囲切除にとどめれば膵機能の荒廃を防ぎ、また改善が期待し得るものと考察された。

V. 結語

主膵管結紮(不完全閉塞法)による慢性膵炎犬を用い、主膵管結紮8週後に50%膵切除および膵腸吻合術を加え、残存膵の内分泌機能と組織学的変化を経時的に検討した。その結果、軽度、中等度慢性膵炎では50%膵切除を加えても膵腸吻合により膵内分泌機能および膵組織の荒廃を抑制できると結論された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 阿 部 和 厚

副 査 教 授 安 田 慶 秀

学 位 論 文 題 名

慢性脾炎に対する脾腸吻合の意義に関する実験的検討

—特に残存脾内分泌機能および組織学的変化について—

慢性脾炎は脾実質の破壊と消失を伴う進行性の間質結合組織増生と、その結果惹起される脾機能の荒廃を特徴とする難治性疾患である。慢性脾炎の発生機序としては種々の脾障害因子が考えられており、なかでも脾管の狭窄、閉塞による脾液の鬱滞が脾実質の破壊・消失、高度の線維化の進行を助長するとする脾管性機序が重要視されている。外科的臨床の場では疼痛が激しく内科的治療が奏功しないもの、脾管内に存在する脾石により脾液の機能的流出障害が高度に認められるもの、脾癌疑診例などに対し一定量の脾を切除せざるを得ないことが多く、その後予想される脾内外分泌機能の低下は患者の日常生活に多大な影響を与えかねない。そこで本研究では慢性脾炎モデル犬を作製したのち、一定期間後に脾切除を加え、これに脾腸吻合を行う実験モデルを製作し、脾腸吻合が脾内分泌機能の維持・改善に有用であるか否かを検討した。

実験方法としては、雑種成犬を用いて開腹下に主脾管のみを結紮切離する不完全閉塞法による慢性脾炎モデル犬を作製した。初回手術8週後に再開腹し、全脾の50%切除のみ施行した群を切除群とし、50%脾切除と同時に脾腸吻合を加えた群を再建群とした。両群とも初回手術24週後に犠牲死させた。

内分泌機能検索として経静脈的糖負荷試験を術前および術後4週毎に行い、血糖値並びに血清IRIを測定し、さらに切除脾および残存脾の組織学的変化も検討した。その結果、主脾管結紮8週後ではK値が術前に比べ有意に低下した慢性脾炎モデル犬となり、24週後の剖検時では再建群は切除群に比べ有意に回復した。I.I.は主脾管結紮8週後で術前に比べ低下傾向を示したが、有意差は認めなかった。24週後では再建群は切除群に比べ有意に回復した。T.I.I.は主脾管結紮8週後で低下したが、24週後では両群間に有意差は認めなかった。ΣIRIに関しては24週後において再建群が切除群に対し有意に高値を示した。組織学的検討では主脾管結紮8週後におけるH.E.染色では小葉間脾管を中心に線維の増殖

と脂肪置換、炎症性細胞浸潤を伴った膵実質の脱落を認めたが、小葉構造は比較的保たれ、PAP法によるラ氏島のB細胞の染色性も保たれていた。切除群24週後ではさらに線維の増殖が高度となり、小葉構造の破壊を認めた。PAP法によるB細胞の染色性は低下していた。再建群24週後では切除群に比べ線維化の進行および炎症性細胞浸潤は抑制され、小葉構造もPAP法によるB細胞の染色性も保たれていた。数量的検討では膵島の最大径のピークは術前、8週後、再建群24週後ともに90~120 μ の範囲にあったが、切除群24週後では60~90 μ と小型化した。Insulin染色標本により算出したラ氏島の構成細胞数におけるB細胞の割合は8週後で術前に比べ有意に減少した。また再建群24週後では切除群に比べ有意に増加した。膵実質面積率に関しては8週後で術前に比べ有意に減少した。切除群24週後では8週後、再建群24週後に比べ有意に減少したが再建群24週後では8週後と有意差はなかった。Insulin染色面積率では両群間に有意差は認めなかった。また、膵実質率、ラ氏島のB細胞占拠率、IRI総面積を示す $\Sigma \Delta IRI$ の関係を検討するといずれも有意な相関を示し、これらの結果より膵実質率が低下するほど、ラ氏島のB細胞の占拠率が低下するほど膵内分泌機能が高度に障害されることが推測され、手術にあたって、膵腸吻合を伴う手術を膵線維化が軽度な時期、すなわち早期の慢性膵炎に行うことが推賞され、また膵切除に際してはB細胞の絶対数を減少させないために、50%以下の小範囲切除にとどめれば膵機能の荒廃を防ぎ、また改善が期待し得るものと考察された。

口頭発表において安田慶秀教授より急性膵炎と慢性膵炎との関係、臨床例のアルコール性慢性膵炎と本モデルとの類似点、臨床例と本モデルの手術時期について、阿部和厚教授より単純切除したときのラ氏島の大きさについて、B細胞の比率が減少しているのはB細胞の機能が低下したためかという組織学的変化を中心に、劔物修教授より本実験のモデルはoriginalなのかどうか、膵両葉の硬化性変化の比率について、sham群について、本間研一教授よりI.I.と $\Sigma \Delta IRI$ の関係について、 $\Sigma \Delta IRI$ において切除群と再建群で有意差が出たのはpeakが高いためかそれとも遷延したためか質問があったが、申請者はおおむね妥当な回答をした。また、安田慶秀、阿部和厚両教授には個別に審査をいただき、合格と判定された。

慢性膵炎に対する膵腸吻合の意義を膵切除を加えたモデルを作製し、残存膵内分泌機能および組織学的変化について検討した本研究の意義は大きく、本論文は博士(医学)の学位授与に値するものとする。