

# 膵管損傷の実験的研究

## —特に膵仮性嚢胞の発生と推移について—

三重大学第一外科学教室（指導：水本龍二教授）

佐々木 秀俊

〔原稿受付：昭和62年4月10日〕

## An Experimental Study of Pancreatic Duct Injury, with Special Reference to the Development of Pancreatic Pseudocyst

HIDETOSHI SASAKI

First Department of Surgery, Mie University School of Medicine  
(Director: Prof. RYUJI MIZUMOTO)

The purpose of this study was to investigate changes of pancreatic ducts and development of pseudocysts in dogs which have sustained damage on the pancreatic duct through incision, resection or subcapsular injury. Since the bursa omentalis is incomplete and the pancreas is exposed to the abdominal cavity in dog, the stomach, duodenum, colon, etc., were sutured to each other to form a bursa omentalis resembling that of a human, thus enabling the desired investigation to be made. The results obtained were as follows.

1) The rate at which the injured pancreatic duct restored itself spontaneously was highest (73.9%) in the group with subcapsular injury. The incidence of cyst was highest (50.0%) in the group with incision of the pancreatic duct accompanied by formation of the bursa omentalis. This group also had the highest rate of communication between the cyst and pancreatic duct. The survival rate was highest in the group with subcapsular injury. However, when cyst developed, the survival rate decreased.

2) When pancreatic secretion was stimulated by the administration of secretin after injury to the pancreatic duct, it led to an increase in incidence of cyst and a subsequent decrease in survival rate.

3) The cyst wall was fairly matured histologically at 4 weeks and completed at 6 weeks after injury to the pancreatic duct.

Key words: Pancreatic duct incision, Pancreatic duct resection, Bursa omentalis, Subcapsular pancreatic duct injury, Cyst wall maturation.

索引語：膵管切開，膵管切除嚢形成，被膜下膵管損傷，嚢胞壁成熟。

Present address: First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu, Mie 514, Japan.

4) The cyst content was largest in the group with incision of the pancreatic duct accompanied by formation of the bursa omentalis, and smallest in the group with subcapsular injury. It was also larger when there was the communication between cyst and pancreatic duct. Generally, the cyst content gradually decreased after one week following the pancreatic duct injury.

5) In one of the groups with 6 cm-incision of the pancreatic duct and formation of the bursa omentalis, the cyst was anastomosed with the Roux-en Y jejunal loop at 4 weeks after the injury. 4 weeks later, the dogs were sacrificed and autopsy revealed not only disappearance of the cyst, but also occlusion of the anastomosis. It means that the internal fistulation did not have any other effect than a temporary drainage for the cyst, thus showing the usefulness of the transcutaneous drainage for a cyst lacking communication with the pancreatic duct.

6) The serum amylase value increased immediately after the pancreatic injury reaching its maximum at the 3rd to 5th day. In some cases, it rose again with a small peak on the 14th day, but returned to its normal value 3 to 4 weeks later. In cases when cyst developed, serum amylase value became elevated again after the 14th day, and recovery was delayed.

## 緒 言

最近、腹部外傷の増加に伴い膵損傷や膵仮性嚢胞に遭遇する機会が多くなっているが、その病態発生に関しては不明のことが多く基礎的研究が必要となっている。然るにこれまで膵仮性嚢胞に関する実験的研究は少なく、しかもその作成方法は Warren<sup>1)</sup> や Popper<sup>2)</sup> の如く異物を挿入するなど人為的で不自然な方法が用いられている事が多かったため、膵仮性嚢胞の病態生理を追求するうえでは必ずしも適切とは言えなかった。教室の安藤<sup>3)</sup> は犬の大膵管に 2 cm の切開や切除或は横断等の損傷を与え、横断や 2 cm の切開では損傷部膵管は大部分開通して軽症に経過したが、膵管を一部切除すると損傷部膵管は閉塞して重傷に経過し、かつ、14頭中 2 頭 (14.3%) に膵仮性嚢胞の発生をみたし報告している。

本研究は犬の大膵管に各種の損傷を加えてその自然経過を観察し、特に外傷性膵仮性嚢胞の発生機序と病態生理を明らかにするのが目的である。

### 実験方法

体重 6-20 kg の雑種成犬 173 頭を雌雄の別なく用い、nembutal (25 mg/kg 体重) の静脈麻酔下で開腹して大膵管に下記の各種の損傷を加えて実験群を作成した。尚、犬では網嚢の形成が不完全で膵頭部前面が腹腔に露出しているため十二指腸や結腸、大網等を相互

に縫着して網嚢を作成し人に近似せしめた群 (以下、網嚢群) と、自然のままに放置した群 (以下、非網嚢群) に分けて以下の実験を行った。

第 I 群 (切開群, 100 頭), 大膵管を左右分岐部を含めて 2-10 cm 縦切開したが、これを切開の長さにより次の 3 つのグループに分けた。(a) 2 cm 縦切開したもの、(b) 3-7 cm 縦切開したもの、(c) 8-10 cm 縦切開したもの。第 II 群 (切除群, 24 頭), 主膵管を左右分岐部を含めて 1.5-2 cm 切除した。なお第 I, II 群では小膵管を 5-0 絹糸にて結紮閉鎖した。第 III 群 (被膜下損傷群, 49 頭), 被膜下損傷の種類により下記の 3 つの小グループに細分した。

**穿刺群:** 大膵管の乳頭部近くより外径 0.8 mm の venula 針を左膵管内に挿入してその先端の膵被膜下で膵管を約 2 cm にわたり 3-4 箇所穿刺し、乳頭部近くの venula 針の膵管挿入部は 5-0 絹糸にて一針縫合閉鎖した。切開群: venula 針の先端以外を絶縁して穿刺群と同様にして左膵管内に挿入し、電気メスに接続して膵被膜下で膵管を切開した。切断群: 膵下縁より被膜下に小狭刀を挿入して左膵管を切断した。尚、第 III 群では損傷部膵管は膵被膜に被われているため非網嚢群のみとした。また、小膵管には操作を加えずそのまま放置した。

これら各実験群は、セクレチン (エーザイ, 2-4 単位/kg 体重) を連日 3 日間筋肉内に注射して膵外分泌

を刺激したセクレチン投与群とセクレチン非投与群に分けてそれぞれの成績を比較検討した。また、経口摂取可能となるまで2-5日間ソルビットハルトマン液500-1000 ml にトラジロール5万単位、セフェム系抗生物質 (Keflin) 1 g を加えて毎日静脈内に点滴投与した。更に、長期生存例は術後4-6週目に犠牲性剖検を行って検索した。

- 検査項目 1) 2週及び4週の生存率、嚢胞発生率、並びに嚢胞と膵管との交通の有無。  
 2) 血清アミラーゼ値：術前と術後1, 3, 5, 7, 14, 21, 28日目及び犠牲性剖検直前にそれぞれ空腹時に採血し、 $\alpha$ -amylase 測定試薬を用いて Blue Starch 法にて血清アミラーゼ値を測定した。  
 3) 膵管造影：死亡時又は犠牲性剖検時に十二指腸乳頭部又は膵尾部より23Gのmedicutを膵管に挿入し60%コンレイ(第一製菓)を1-2 ml 注入して膵管造影を行い膵管の損傷の程度並びに開通の有無を検索した。

4) 組織学的検索：膵組織や嚢胞壁を採取して、10%ホルマリン液にて4日以上固定後、Hematoxylin-Eosin 染色, Azan-Mallory 染色, および Elastica van Gieson 染色を行って、損傷部膵管の変化や仮性嚢胞の壁の性状につき組織学的に検索した。

尚、推計学的な検討には student t-test を用い  $P < 0.05$  を有意と判定した。

実験成績

1. セクレチン非投与群

1. 生存率と死因(表1)

第I群(切開群, 63頭)

(A) 非網嚢群(33頭)：(a)膵管2cm切開群(14頭)では2週生存率85.7%、4週生存率57.1%であった。(b)3-7cmの切開群(14頭)の2週及び4週生存率はそれぞれ50.0%、28.6%であった。(c)8cm以上の切開群(5頭)では2週生存率は20.0%であったが、4週以上の生存例はなかった。以上、非網嚢群

表1 生存率

実験群	n	セクレチン非投与群		セクレチン投与群				
		2週生存例(%)	4週生存例(%)	n	2週生存例(%)	4週生存例(%)		
切開群 (I)	非網嚢群 (A)	a	14	12(85.7)	8(57.1)	2	1(50.0)	1(50.0)
		b	14	7(50.0)	4(28.6)	6	2(33.3)	0(0)
		c	5	1(20.0)	0(0)	2	1(50.0)	0(0)
		計	33	20(60.6)	12(36.4)	10	4(40.0)	1(10.0)
	網嚢群 (B)	a	11	6(54.5)	4(36.4)	6	3(50.0)	3(50.0)
		b	14	5(35.7)	4(28.6)	14	2(14.3)	2(14.3)
		c	5	1(20.0)	0(0)	7	0(0)	0(0)
		計	30	12(40.0)	8(26.7)	27	5(18.5)	5(18.5)
		計	63	32(50.8)	20(31.7)	37	9(24.3)	6(16.2)
		切除群 (II)	非網嚢群 (A)	5	3(60.0)	2(40.0)	4	1(25.0)
網嚢群 (B)	9		6(66.7)	4(44.4)	6	4(66.7)	4(66.7)	
計	14		9(64.3)	6(42.9)	10	5(50.0)	5(50.0)	
被膜下損傷群 (III)	穿刺	7	4(57.1)	4(57.1)	8	5(62.5)	3(37.5)	
	切開	9	8(88.9)	4(44.4)	11	1(9.1)	1(9.1)	
	切断	7	4(57.1)	2(28.6)	7	5(71.4)	3(42.9)	
	計	23	16(69.6)	10(43.5)	26	11(42.3)	7(26.9)	

a = 膵管 2 cm 切開, b = 膵管 3-7 cm 切開. c = 膵管 8-10 cm 切開. n = 頭数.

全体ではそれぞれ60.6%及び36.4%の2週及び4週生存率であった。またその死因は2週未満の死亡例では13頭中10頭76.9%が肺炎と腹膜炎の併発であり、その他は8cm切開の2頭15.4%が大量の吐・下血にて術後9日目と13日目に死亡し、2cm切開の1頭7.7%は肺炎にて術後12日目に死亡した。2週以上生存例では20頭中7頭が肺炎、1頭が肺炎で死亡し、12頭は犠牲剖検例であった。

(B) 網囊群 (30頭) : 2週及び4週生存率は全体ではそれぞれ40.0%及び26.7%であって非網囊群よりも不良であり、切開長別では2週及び4週生存率は(a) 2cm切開群 (11頭) ではそれぞれ54.5%, 36.4%, (b) 3-7cm切開群 (14頭) ではそれぞれ35.7%, 28.6%であり、(c) 8cm以上の切開群 (5頭) では2週生存率は20.0%であったが、4週以上の生存例はなかった。その死因は、2週未満の死亡18頭中16頭が肺炎兼腹膜炎であり、残り2頭が術後6日目と7日目にそれぞれイレウスと腸重積にて死亡した。2週以上生存例では12頭中8頭が犠牲剖検、3頭が肺炎、1頭が肺炎で死亡した。

以上、切開群全体 (63頭) の2週及び4週生存率はそれぞれ50.8%、31.7%であったが非網囊群、網囊群共に尿管切開の長さが長くなるほど生存率は低下し、かつ(a)、(b)各群とも非網囊群の方が網囊群よりも生存率が高かった。

#### 第Ⅱ群 (切除群, 14頭)

(A) 非網囊群 (5頭) : 2週生存率は60.0%, 4週生存率は40.0%であった。2週未満死亡の2頭はそれぞれイレウスと肺炎兼腹膜炎で死亡し、2週以上生存例3頭中の2頭は犠牲剖検であり、残りの1頭は肺炎で死亡した。

(B) 網囊群 (9頭) : 2週生存率は66.7%, 4週生存率は44.4%であり、非網囊群の成績と大差なかった。2週未満死亡の3頭はいずれも肺炎兼腹膜炎で死亡し、2週以上生存の6頭中4頭は犠牲剖検、1頭が肺炎、1頭が下血で死亡した。

第Ⅲ群 (被膜下損傷群, 23頭) : 2週及び4週以上生存例は全23頭中それぞれ16頭 (69.6%), 10頭 (43.5%)であった。尿管損傷別に2週生存率及び4週生存率をみると穿刺群 (7頭) ではないずれも57.1%, 切開群 (9頭) ではそれぞれ88.9%, 44.4%であり、切断群 (7頭) ではそれぞれ57.1%, 28.6%であって、被膜下損傷群中では切断群の予後が最も不良であった。被膜下損傷群中2週未満死亡の7頭はいずれも肺炎兼

腹膜炎で死亡し、2週以上生存の16頭中10頭は犠牲剖検、5頭は肺炎、1頭がS字結腸軸捻転及び小腸絞扼性イレウスにて死亡した。

一般に尿管損傷後は嘔吐、食思不振が強く次第に衰弱して行くが、その傾向は損傷部尿管の長さが長いほど強かった。また剖検により胸水貯溜、肺炎を合併しているものが多く、膀胱は浮腫状でその周囲には凝血塊を認め、またほぼ全例に膀胱及びその周囲の腹膜や腸間膜に脂肪壊死を認めた。

#### 2. 損傷部尿管の変化 (表2)

損傷部尿管の修復と再開通について尿管造影並びに肉眼的及び組織学的に検索した。

##### 第1群 (切開群)

(A) 非網囊群 : (a) 尿管 2cm切開群では全14頭中12頭 (85.7%), 4週以上生存したものは8頭中7頭 (87.5%) で損傷部尿管は修復され開通しており高い開通率を示した。(b) 3-7cm切開群では全14頭中8頭 (57.1%) で尿管が開通し、4週以上生存したものは4頭中2頭 (50.0%) の開通率であった。(c) 8cm以上切開群では全5頭中2頭 (40.0%) が開通していたが、いずれも3週以内に死亡しており4週以上の生存例はなかった。

(B) 網囊群 : (a) 尿管 2cm切開群では全11頭中9頭 (81.8%) で損傷部尿管は開通しており、4週以上生存したものは4頭中2頭 (50.0%) の開通率であった。(b) 3-7cm切開群では全14頭中6頭 (42.9%) が開通していたがいずれも2週以内に死亡したものであり、4週以上生存した4頭では全例閉塞していた。(c) 8cm以上切開群では全5頭中1週以内に死亡した1頭 (20.0%) が開通していただけであって他はいずれも閉塞しており、かついずれも3週以内に死亡し、4週以上の生存例はなかった。

以上、非網囊群では33頭中22頭66.7%、網囊群では30頭中16頭53.3%、全体では63頭中38頭60.3%の尿管開通率を示したが非網囊群と網囊群との間では有意差はなく、かつ、両群共に尿管の切開が長くなるほど4週以上の生存率は低下し、4週以上生存例の尿管開通率は非網囊群12頭中9頭75.0%、網囊群8頭中2頭25.0%、全体では20頭中11頭55.0%であって網囊群の方が少なかった。

##### 第Ⅱ群 (切除群)

(A) 非網囊群 : 4週以上生存した2頭を含めて損傷部尿管は5頭全例が閉塞していた。

(B) 網囊群 : 4週以上生存した4頭中1頭 (25.0%)

表2 損傷部膀胱開通率

実験群	セクレチン非投与群				セクレチン投与群			
		全症例の膀胱開通率 (%)	4週生存例の膀胱開通率 (%)		全症例の膀胱開通率 (%)	4週生存例の膀胱開通率 (%)		
切開群 (I)	非網嚢群 (A)	a	12/14(85.7)	7/ 8(87.5)	2/ 2(100)	1/ 1 (100)		
		b	8/14(57.1)	2/ 4(50.0)	5/ 6(83.3)	—		
		c	2/ 5(40.0)	—	1/ 2(50.0)	—		
		計	22/33(66.7)	9/12(75.0)	8/10(80.0)	1/ 1(100)		
	網嚢群 (B)	a	9/11(81.8)	2/ 4(50.0)	5/ 6(83.3)	2/ 3(66.7)		
		b	6/14(42.9)	0/ 4( 0 )	12/14(85.7)	1/ 2(50.0)		
		c	1/ 5(20.2)	—	6/ 7(85.7)	—		
		計	16/30(53.3)	2/ 8(25.0)	23/27(85.2)	3/5 (60.0)		
	計		38/63(60.3)	11/20(55.0)	31/37(83.8)	4/ 6(66.7)		
	切除群 (II)	非網嚢群 (A)	0/ 5( 0 )	0/ 2( 0 )	0/ 4( 0 )	0/ 1( 0 )		
網嚢群 (B)		1/ 9(11.1)	1/ 4(25.0)	1/ 6(16.7)	0/ 4( 0 )			
計		1/14( 7.1)	1/ 6(16.7)	1/10(10.0)	0/ 5( 0 )			
被膜下損傷群 (III)	穿 刺	4/ 7(57.1)	1/ 4(25.0)	6/ 8(75.0)	3/ 3(100)			
	切 開	7/ 9(77.8)	2/ 4(50.0)	9/11(81.8)	1/ 1(100)			
	切 断	6/ 7(85.7)	1/ 2(50.0)	3/ 7(42.9)	1/ 3(33.3)			
	計	17/23(73.9)	4/10(40.0)	18/26(69.2)	5/ 7(71.4)			

a =膀胱 2 cm 切開. b =膀胱 3-7 cm 切開. c =膀胱 8-10 cm 切開.

を除いて他は全例閉塞しており、全9頭中1頭(11.1%)が開通していたにすぎず、しかもこの1頭では膀胱損傷部に一致して嚢胞を形成しており、この嚢胞を介して末梢の膀胱と交通していた。

以上、膀胱切除群では全14頭中1頭(7.1%)のみが損傷部膀胱が開通していたにすぎなかった。

第III群(被膜下損傷群)

穿刺群全7頭中4頭(57.1%)、切開群9頭中7頭(77.8%)、切断群7頭中6頭(85.7%)、全体では23頭中17頭(73.9%)の膀胱開通率であり、このうち4週以内に死亡したものでは損傷部膀胱は各群共に全例が開通していたが、4週以上生存したものの膀胱開通率は、穿刺群4頭中1頭(25.0%)、切開群4頭中2頭(50.0%)、切断群2頭中1頭(50.0%)であった。

以上、損傷部膀胱の開通率は被膜下損傷群が73.9%と最も高く、切開群では60.3%とこれにつき、切除群

では7.1%と最も低率で閉塞しているものが多かった。

3. 嚢胞の発生率と膀胱との交通(表3)

1) 嚢胞発生率

第I群(切開群)

(A) 非網嚢群:(a)膀胱 2 cm 切開群14頭中嚢胞を発生したものはなく、(b)3-7 cm 切開群では14頭中7頭(50.0%)、(c)8 cm 以上切開群では5頭中4頭(80.0%)、全体では33頭中11頭(33.3%)に嚢胞を発生し、膀胱切開の長さが長いほど嚢胞の発生率が高かった。

(B) 網嚢群:全30頭中15頭(50.0%)と非網嚢群よりやや高い嚢胞発生率を示した。すなわち(a)群11頭中2頭(18.2%)、(b)群14頭中9頭(64.3%)、(c)群5頭中4頭(80.0%)と非網嚢群と同様に切開の長さが長いものほど嚢胞の発生率が高く、かつ、非網嚢群では嚢胞の発生がみられなかった(a)2 cm 切開群

表3 嚢胞の発生と臍管との交通

実験群	セクレチン非投与群		セクレチン投与群			
	嚢胞発生例 (%)	嚢胞と臍管との交通例 (%)	嚢胞発生例 (%)	嚢胞と臍管との交通例 (%)		
切開群 (I)	非網嚢群 (A)	a	0/14 (0)	—	0/2 (0)	—
		b	7/14 (50.0)	4/7 (57.1)	4/6 (66.7)	3/4 (75.0)
		c	4/5 (80.0)	2/4 (50.0)	2/2 (100)	1/2 (50.0)
		計	11/33 (33.3)	6/11 (54.5)	6/10 (60.0)	4/6 (66.7)
	網嚢群 (B)	a	2/11 (18.2)	1/2 (50.0)	1/6 (16.7)	1/1 (100)
		b	9/14 (64.3)	5/9 (55.6)	14/14 (100)	12/14 (85.7)
		c	4/5 (80.0)	4/4 (100)	7/7 (100)	6/7 (85.7)
		計	15/30 (50.0)	10/15 (66.7)	22/27 (81.5)	19/22 (86.4)
	計	26/63 (41.3)	16/26 (61.5)	28/37 (75.7)	23/28 (82.1)	
	切除群 (II)	非網嚢群 (A)	0/5 (0)	—	0/4 (0)	—
網嚢群 (B)		2/9 (22.2)	2/2 (100)	2/6 (33.3)	1/2 (50.0)	
計		2/14 (14.3)	2/2 (100)	2/10 (20.0)	1/2 (50.0)	
被膜下損傷群 (III)	穿刺	0/7 (0)	—	3/8 (37.5)	2/3 (66.7)	
	切開	0/9 (0)	—	2/11 (18.2)	2/2 (100)	
	切断	0/7 (0)	—	0/7 (0)	—	
	計	0/23 (0)	—	5/26 (19.2)	4/5 (80.0)	

a = 臍管 2 cm 切開. b = 臍管 3-7 cm 切開. c = 8-10 cm 切開.

でも網嚢群では18.2%と低率ながら嚢胞の発生が認められた。

また、非網嚢群、網嚢群とも2週以内の早期死亡例での嚢胞の発生率がそれぞれ13頭中7頭 (53.8%)、18頭中12頭 (66.7%) と高く、かつ臍管と交通しているものが多かったが、4週以上生存例では非網嚢群12頭中臍管 6 cm 切開の1頭 (8.3%) 及び網嚢群8頭中臍管 2 cm 切開の1頭 (12.5%) に嚢胞の発生を認めたにすぎず、しかもこれらの嚢胞では臍管との交通がなかった (図1)。

第II群 (切除群)

(A) 非網嚢群: 全5頭いずれも嚢胞の発生はみられなかった。

(B) 網嚢群: 9頭中2週以上生存した2頭 (22.2%) に嚢胞の発生が認められただけであって、2-4週死亡2頭中1頭 (50.0%)、4週以上生存例4頭中1頭

(25.0%) の嚢胞発生率であった (図1)。

以上、切除群全体では14頭中2週以上生存した網嚢群2頭 (14.3%) に嚢胞の発生を認めたにすぎなかった。

第III群 (被膜下損傷群)

穿刺、切開、切断の各群とも嚢胞の発生はみられず、23頭全例に嚢胞の発生は認められなかった。

以上、第I群 (切開群) の方が第II群 (切除群) よりも嚢胞の発生率が高く、かつ、両群とも (B) 網嚢群の方が (A) 非網嚢群よりも嚢胞の発生率が高い傾向を示した。

2) 嚢胞と臍管との交通

嚢胞を発生した第I群 (切開群) と第II群 (切除群) の両群につき臍管造影により嚢胞と臍管との交通の有無を検索した。

第I群 (切開群)

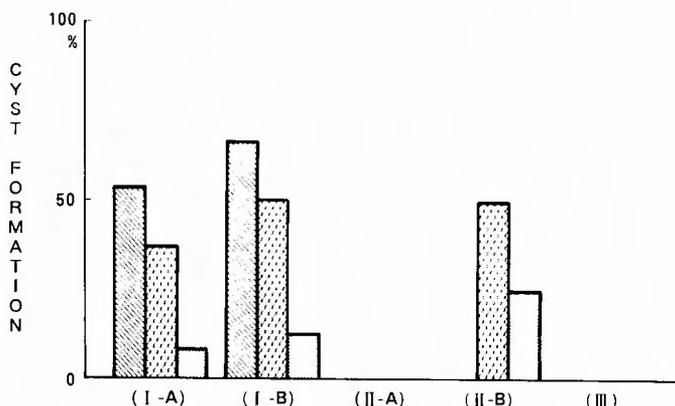


図1 死亡時期と嚢胞発生率（セクレチン非投与群）

2週以内死亡例の嚢胞発生率
  2～4週死亡例の嚢胞発生率
  4週以上生存例の嚢胞発生率  
 A = 非網嚢群, B = 網嚢群,  
 I = 切開群, II = 切除群, III = 被膜下損傷群

(A) 非網嚢群：嚢胞を形成した11頭中6頭(54.5%)に嚢胞と膵管との交通を認めたが、(b) 3-7 cm 切開群では57.1%，(c) 8 cm 以上切開群では50.0%と切開の長さによる差は認められなかった。

(B) 網嚢群：(a)群50.0%，(b)群55.6%，(c)群100%に嚢胞と膵管との交通を認め、全体では15頭中10頭(66.7%)に嚢胞と膵管との交通を認めたが、その頻度は非網嚢群との間で有意の差はなかった。

第II群（切除群）

(B) 網嚢群に発生した2頭の嚢胞はいずれも膵管との交通が認められた。

II. セクレチン投与群

1. 生存率と死因（表1）

第I群（切開群，37頭）：(A) 非網嚢群10頭における2週及び4週生存率は(a) 膵管2 cm 切開群2頭ではいずれも50.0%，(b) 3-7 cm 切開群6頭ではそれぞれ33.3%，0%。(c) 8-10 cm 切開群，2頭ではそれぞれ50.0%，0%であり、全体ではそれぞれ40.0%，10.0%であって、セクレチン非投与群のそれぞれ60.6%，36.4%に比し生存率は低下する傾向を示した。

(B) 網嚢群27頭でも(a)群6頭ではいずれも50.0%，(b)群14頭ではいずれも14.3%。(c)群7頭ではいずれも0%であり、全体ではいずれも18.5%であって、セクレチン非投与群のそれぞれ40.0%，26.7%に比し生存率は低下する傾向を示した。

死因は膵炎兼腹膜炎が75.7%と高く、その他の死因についてはセクレチン非投与群と大差なかった。

第II群（切除群，10頭）：(A) 非網嚢群4頭では2週及び4週生存率はいずれも25.0%とセクレチン非投与群のそれぞれ60.0%，40.0%に比し著しく低率であったが、(B) 網嚢群6頭ではいずれも66.7%とセクレチン非投与群のそれぞれ66.7%，44.4%との間で有意差はなかった。

第III群（被膜下損傷群，26頭）：2週及び4週生存率は穿刺群8頭ではそれぞれ62.5%，37.5%，切開群11頭ではいずれも9.1%，切断群7頭ではそれぞれ71.4%，42.9%であり、全体ではそれぞれ42.3%，26.9%とセクレチン非投与群の69.6%，43.5%より生存率は有意に(P<0.05)低率であった。特に被膜下損傷群中の切開群ではいずれも9.1%と最も低くセクレチン非投与群のそれぞれ88.9%，44.4%に比し著しく低率であった。

2. 膵管開通率（表2）

第I群（切開群）：(A) 非網嚢群の膵管開通率は(a) 膵管2 cm 切開群の2頭ではいずれも開通し(100%)，(b) 3-7 cm 切開群では6頭中5頭83.3%，(c) 8-10 cm 切開群2頭では1頭50.0%が開通し全体では10頭中8頭80.0%が開通していた。(B) 網嚢群では(a) 膵管2 cm 切開群6頭中5頭83.3%，(b) 3-7 cm 切開群では14頭中12頭85.7%，(c) 8-10 cm 切開群では7頭中6頭85.7%が開通し、全体では27頭中23頭85.2%と高い開通率を示した。

第II群（切除群）では網嚢群の6頭中1頭16.7%のみが開通しており、全体でも10頭中1頭10.0%と膵管開

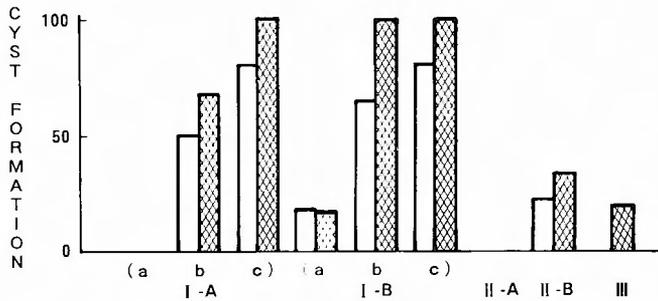


図2 膵嚢胞の発生に及ばずセクレチン投与の効果

□ セクレチン非投与群,   ▨ セクレチン投与群  
 A = 非網嚢群,   B = 網嚢群  
 I = 切開群,   II = 切除群,   III = 被膜下損傷群,  
 a = 膵管 2cm 切開,   b = 膵管 3~7cm 切開,   c = 膵管 8~10cm 切開

通率は著しく低率であった。

第Ⅲ群(被膜下損傷群) 穿刺群では8頭中6頭75.0%, 切開群では11頭中9頭81.8%, 切断群では7頭中3頭42.9%, 全体では26頭中18頭69.2%と高い開通率を示し, 各群ともセクレチン非投与群との間で有意の差はなかった。

なお, 4週以上生存例の膵管開通率は第Ⅱ群(切除群) B(網嚢群)を除きセクレチン非投与群に比しやや高い傾向を示した。

### 3. 嚢胞の発生率と膵管との交通(表3, 図2)

第Ⅰ群(切開群) (A) 非網嚢群の(a)膵管2cm切開群では2頭とも嚢胞の発生はなく, (b)3-7cm切開群では6頭中4頭66.7%, (c)8cm以上切開群では2頭何れも嚢胞の発生を認め, 全体では10頭中6頭60.0%, とセクレチン非投与群の33.3%に比し有意に( $p < 0.05$ )嚢胞の発生率が高かった。嚢胞と膵管との交通のあったものは(b)群4頭中3頭75.0%, (c)群2頭中1頭50.0%, 全体では6頭中4頭66.7%であり, セクレチン非投与群の54.5%と大差なかった。

(B) 網嚢群では(a)膵管2cm切開群の6頭中1頭に嚢胞の発生が認められかつ膵管との交通も認められた。(b)3-7cm切開群では嚢胞発生は14頭全例100%に認められた。そのうち12頭85.7%に膵管との交通がみられた。(c)8-10cm切開群でも7頭全例100%に嚢胞が発生し, そのうち6頭85.7%に膵管との交通が認められた。全体での嚢胞発生率は81.5%とセクレチン非投与群の50.0%に比し有意に( $P < 0.05$ )高率であり, かつ嚢胞と膵管の交通率も86.4%とセクレチン非投与群の66.7%よりも高い傾向を示した。

第Ⅱ群(切除群)の嚢胞発生率は全体では20.0%とセクレチン非投与の14.3%よりやや高率であったが有意差はなく, かついずれも(B)網嚢群のみに認められ, それぞれセクレチン投与群33.3%, セクレチン非投与群22.2%とセクレチン投与群の方がやや高い値を示した。また, 嚢胞と膵管との交通率は2頭中1頭50.0%とセクレチン非投与群の100%に比して低率であった。第Ⅲ群(被膜下損傷群): 穿刺群では8頭中3頭37.5%, 切開群では11頭中2頭18.2%に嚢胞の発生を認めたが切断群では7頭いずれも嚢胞の発生はなかった。全体でみるとセクレチン非投与群では嚢胞の発生を認めなかったのに対し, セクレチン投与群では全26頭中5頭19.2%と低率ながら嚢胞の発生が認められた。嚢胞と膵管との交通は穿刺群の3頭中2頭66.7%, 切開群の2頭中2頭100%, 全体でも5頭中4頭80.0%と高い交通率を示した。

図3に嚢胞と膵管との交通があった代表的な1例を示す。第Ⅲ群(被膜下損傷群)中のセクレチンを投与した穿刺群であって術後第28日目に犠牲剖検した犬の乳頭部膵管より60%コンレイを注入し, 嚢胞と膵管との交通が確認された。

### Ⅲ. 嚢胞の性状と推移

#### 1. 嚢胞壁の性状(図4, 5, 表4)

写真2は術後28日目に犠牲剖検した第Ⅰ群(切開群: 膵管6cm切開)(B)網嚢群-セクレチン投与例にみられた嚢胞の肉眼的所見とルーペ像である。

嚢胞壁の性状を組織学的にみると, 一般に術後3-4日目より非上皮性の肉芽組織として認められ, 主として炎症性細胞浸潤からなり, 壁の厚さも全く不揃いで

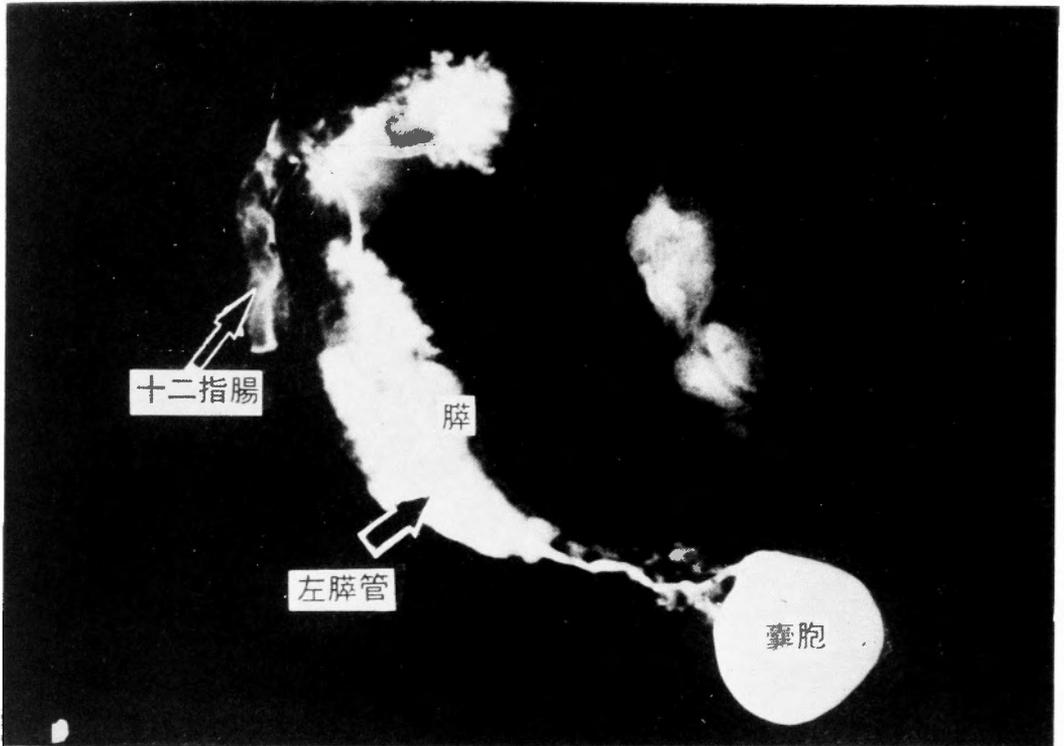


図3 膵管造影・被膜下損傷群—穿刺群—セクレチン投与例術後28日目。犠牲剖検例

ある。1-2週目でも壁の大部分は炎症性細胞浸潤からなり一部に線維芽細胞や、膠原線維が認められ表面に壊死組織が付着していた(図5-1)。この時期の壁の厚さは平均  $0.23 \pm 0.16$  mm (平均値±標準偏差, 以下同じ) であった。2-3週目になると壁は線維芽細胞が大部分を占め、炎症性細胞は減少した。しかし、壁の厚さは不整でしかも外壁にあたる腹膜や漿膜との間に所々間隙があり未だ外壁と密着していない箇所がみられた(図5-2)。壁の厚さは  $0.33 \pm 0.18$  mm と増加した。3週を過ぎると炎症性細胞浸潤も殆どなくなり、外壁との間隙もなくなって(図5-3)壁の厚さも  $1.13 \pm 0.33$  mm と1mm を越えるようになった。

4週を過ぎると内外壁はほぼ完全に密着し、壁は  $1.43 \pm 0.93$  mm となり緊密な膠原線維に置き換えられ壁の表面は平滑で壊死線維も認められなくなって成熟する(図5-4)。6週目では内外壁は完全に密着し、結合織の増殖がおこって壁は完成し、壁の厚さが3mm を越えるものも認められた。

2. 嚢胞内容の性状

嚢胞内容液はアミラーゼ値が高く、最低 30100 I.U./L., 最高 474000 I.U./L., 平均  $152071 \pm 112867$  I.U./L. を示し、1週以内では暗赤色混濁液で壊死組織や凝血塊を混入しており、2週以上では膿性泥状物となり、4週目になると暗赤色—乳白色不透明液となり、ついで6週目では漿液性で暗赤色透明となり、これにともなってそのアミラーゼ値は減少していった。

3. 嚢胞容量の変化(図6)

嚢胞の容量は嚢胞発生後、日を追って暫時減少した。また、全体を通じて膵管との交通のあるものでは  $93.3 \pm 76.6$  ml と交通の少ないものの  $24.4 \pm 32.1$  ml に比べて容量が有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。また、第I群(切開群)では(B)網嚢群の方が(A)非網嚢群

表4 膵仮性嚢胞壁の厚さ(最も薄い部分)

術後日数	n	壁の厚さ (mm)
1-2週	18	$0.23 \pm 0.16$
2-3週	7	$0.33 \pm 0.18$
3-4週	8	$1.13 \pm 0.33$
4-6週	3	$1.43 \pm 0.93$

n = 頭数

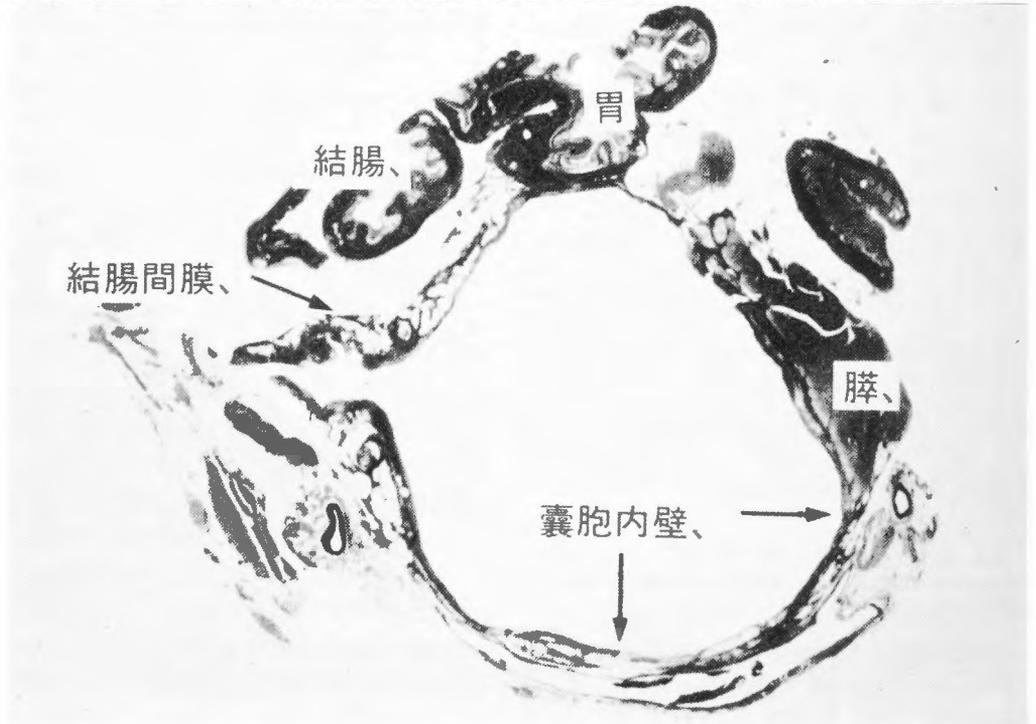
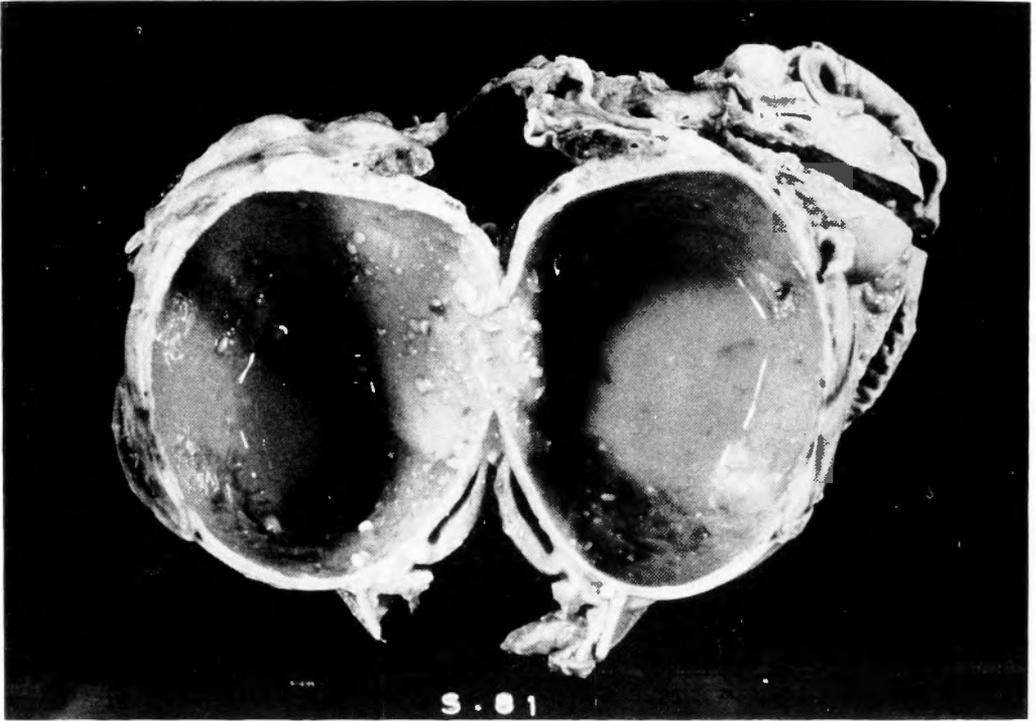
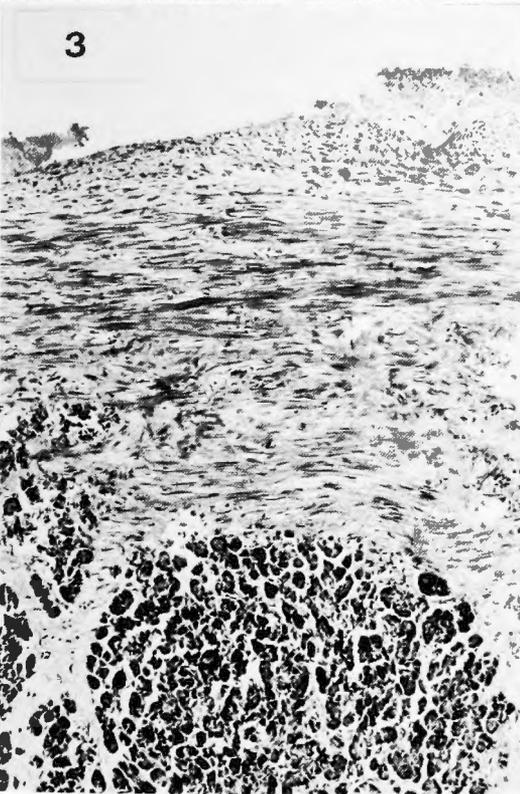
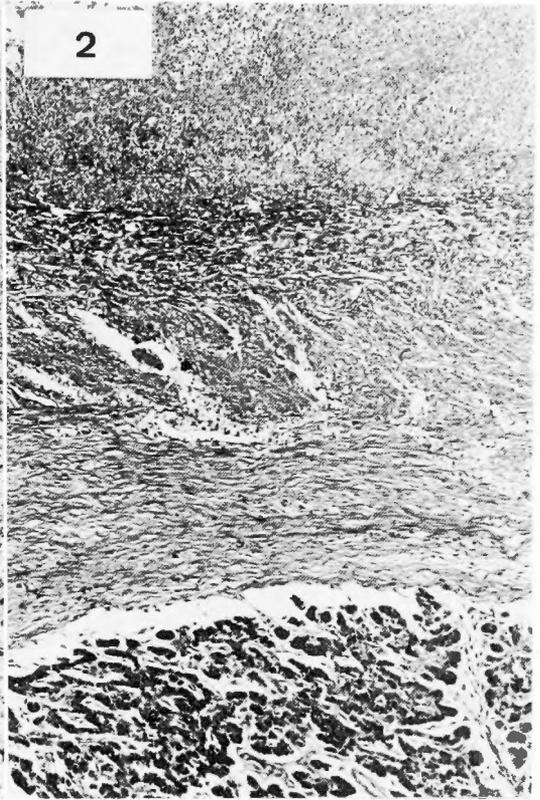


図4 脾仮性嚢胞：切開網嚢群—セクレチン投与例術後28日自犠性剖検



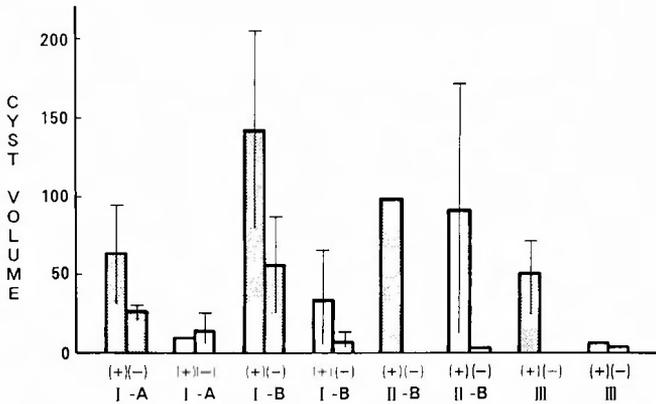


図6 嚢胞容量の変化 (セクレチン投与群を含む)

2週以上死亡例
  2週以上生存例  
 (+) = 膵管との交通あり, (-) = 膵管との交通なし  
 I = 切開術, II = 切除群, III = 被膜下損傷群,  
 A = 非嚢囊群, B = 嚢囊群

に比べて容量が大きかった。なお既述の如く第II群 (切除群) では (B) 嚢囊群にのみ嚢胞が発生した。全体を通じて最も容量が小さかったのは第III群 (被膜下損傷群) 中セクレチンを投与した穿孔群の 1 ml, 最も大きかったのは第I群 (切開群) 中 (B) 嚢囊群のセクレチン投与, 膵管 6 cm 切開の 270 ml であり, セクレチン投与群では嚢胞の発生率も高く, かつ嚢胞容量も大きいものが多かった。尚, 2週以上生存例と2週以内死亡例とで嚢胞容積を比較してみると, 第I群 (切開群) の (A) 非嚢囊群, (B) 嚢囊群, 第II群 (切除群) の (B) 嚢囊群, 第III群 (被膜下損傷群) いずれも2週以内死亡例の方が大きく, 全体として2週以内死亡例の方が2週以上生存例に比し有意に ( $p < 0.05$ ) 嚢胞容量が大きかった。

3. 内瘻術後の変化

体重 14 kg のポインター犬の膵管を 6 cm 切開して嚢囊を作成し (第I群: 切開群, B: 嚢囊群), 4週後再び開腹して嚢胞があることを確認した後, その嚢胞に60%コンレイを注入し, X線透視下に膵管との交通のないことを確かめたあと, Roux-en Y 空腸脚と嚢胞とを吻合し, 更にその後4週目に犠牲剖検したところ, 膵仮性嚢胞は消失しており, しかも, 嚢胞空腸吻合部は結合組織によって完全に閉鎖していた。即ち,

図5 嚢胞壁の組織像 (H. E. 染色,  $\times 10$ )

- 1 : 切開嚢囊群 (術後10日目死亡), 2 : 切開嚢囊群 (術後19日目死亡),
- 3 : 切開非嚢囊群 (術後26日目死亡), 4 : 切開嚢囊群 (術後35日目犠牲剖検),

膵管との交通のない仮性嚢胞は排液するだけで治癒する可能性のあることが示唆された。

IV. 血清アミラーゼ値の推移

本実験に使用した 173 頭の術前に測定した血清アミラーゼ値の正常値は  $2331 \pm 752$  I. U. L. であった。膵管損傷を加えるとその直後より血清アミラーゼ値は上昇して術後3-5日目に peak を示し, 以後は7日目まで急速に低下しておおよそ3-4週目にほぼ正常範囲に復した。しかし, 第I群 (切除群) の (A) 非嚢囊群, 及び第II群 (切除群) の (B) 嚢囊群の各群では術後14日前後に再び小さな peak を示して上昇するのが認められた。尚, 第I群 (切開群) の方が第II群 (切除群) よりも高値をとり, また第III群 (被膜下損傷群) では血清アミラーゼの上昇期間が最も短かった (図7)。更に第I群 (切開群) では膵管切開の長いもの程血清アミラーゼ値の上昇が著しく, また第I群 (切開群), 第II群 (切除群) とともに (A) 非嚢囊群の方が (B) 嚢囊群よりも高値をとった。

更に, 第I群 (切開群), 第II群 (切除群) とともに嚢胞を形成したものでは術後14日目以後に血清アミラーゼ値の再上昇が認められ, かつ回復が遅延するものが多かった (図8)。

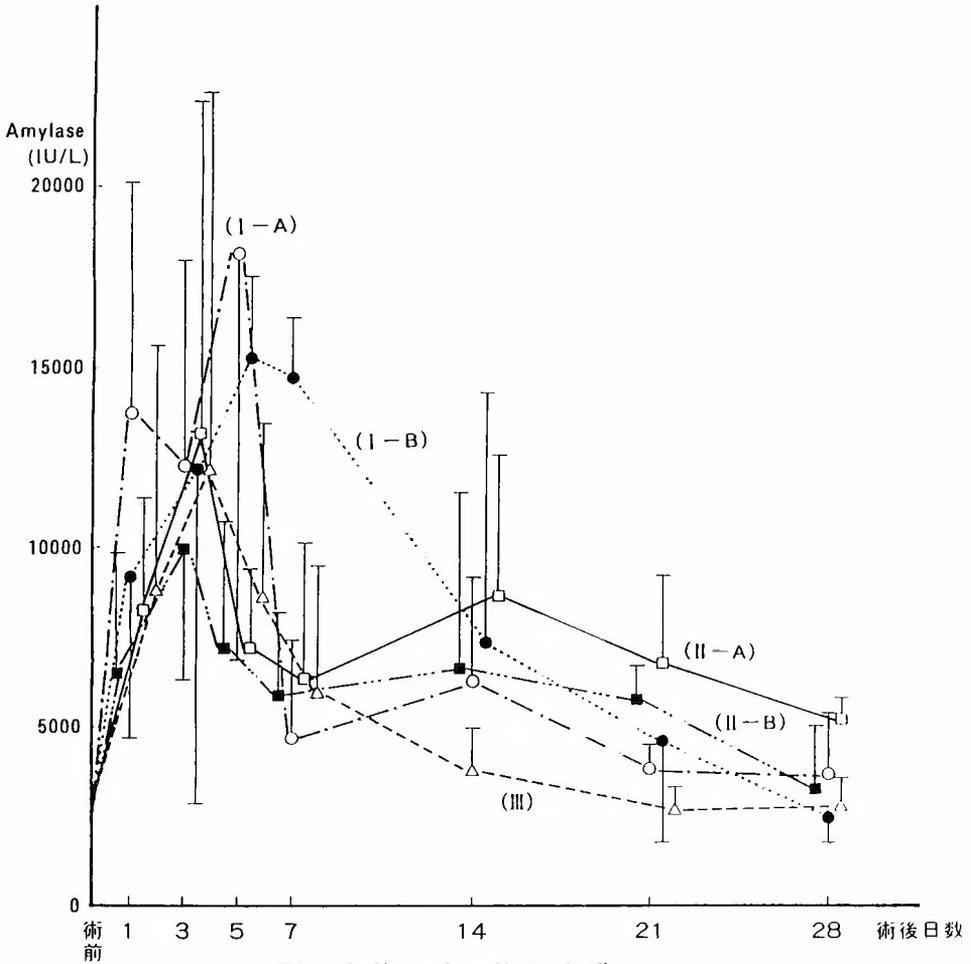


図7 血清 amylase 値の変動

- 切開非網囊群 (I-A)
- 切開網囊群 (I-B)
- 切除非網囊群 (II-A)
- 切除網囊群 (II-B)
- △—△ 被膜下損傷群 (III)

考 案

膵仮性嚢胞の発生機序やその自然経過については未だ十分に解明されておらず、更にその治療法についても経皮的ドレナージか外科的治療法か、或は外瘻術か内瘻術かなど議論が繰り返されており、基礎的な研究が必要となっている。しかるに膵仮性嚢胞はこれを実験的に作成することが容易ではなくこれが基礎的な研究の障害となってきた。1858年に Colin<sup>4)</sup> は犬の膵を結紮して乳汁様の内容液を採取したが嚢胞は形成されなかったという。ついで1886年、Senn<sup>5)</sup> は猫を用い、

膵臓を2本のゴムバンドで結紮してはじめて無色透明な12 mlの液体を内容とした嚢胞らしいものを作成している。1949年には Popper<sup>2)</sup> が犬の主膵管を切断或はこれに約2.5 cmの縦切開を加えて実験を試みているが、嚢胞は形成されなかった。1957年には Jackson & Howard<sup>6)</sup> が犬の主膵管を結紮して嚢胞の作成を図ったが、膵管の結紮だけでは嚢胞は形成されないと結論している。同年 Warren<sup>1)</sup> はガーゼを包んだポリエチレン袋を犬の大網で包み4-6週後に再び開腹してポリエチレン袋を除去し、袋の周囲に形成された人工的嚢胞に乳頭を含んだ十二指腸壁を移植して仮性嚢胞の

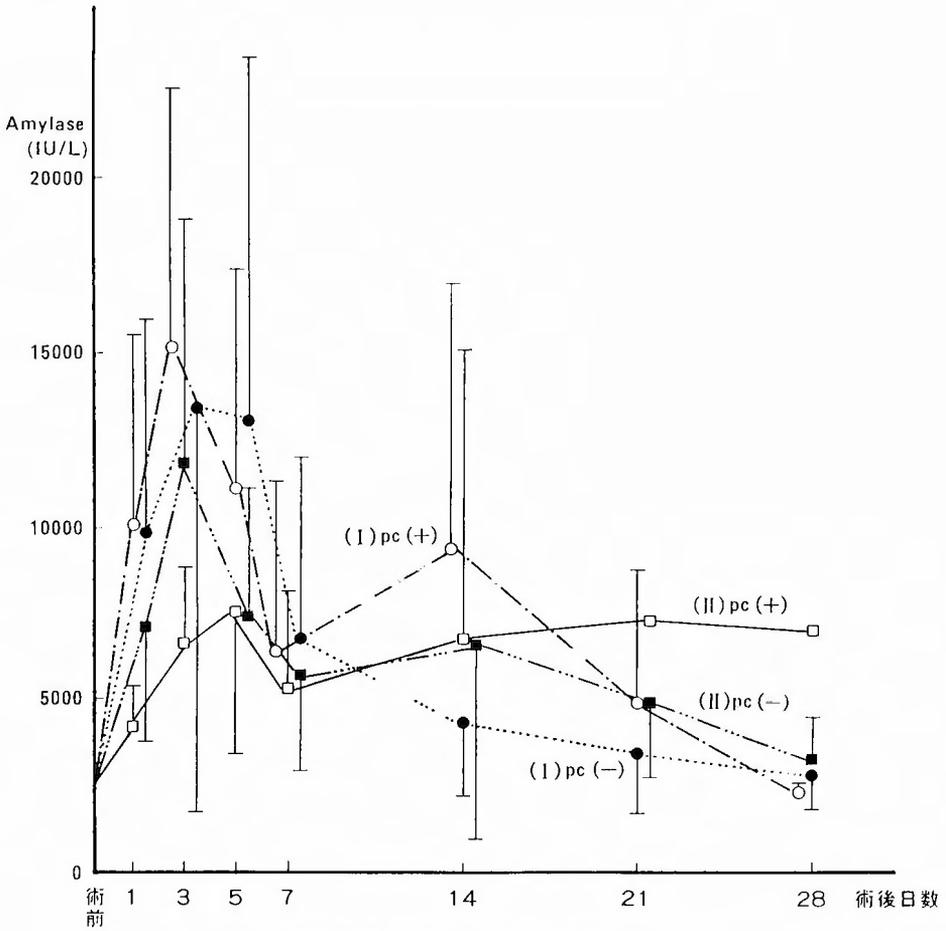


図8 血清 amylase 値の変動と嚢胞の発生

- 切開群中嚢胞発生例 (I) pc (+)
- 切開群中嚢胞非発生例 (I) pc (-)
- 切除群中嚢胞発生例 (II) pc (+)
- 切除群中嚢胞非発生例 (II) pc (-)

作成に成功している。最近では1978年に Russell & Novoa<sup>17</sup> が Warren<sup>15</sup> の方法に改良を加え、95%アルコール液を塗布したポリエチレン袋を大網で被覆して sac を作成した後、二期的にこれを臍切離断端と吻合して、全例に嚢胞の形成を認めている。然るに、Warren<sup>15</sup> や Russell<sup>17</sup> らの方法では臍とは関係なく予め人為的に sac を作成し、これに臍液を導入しているために臍仮性嚢胞の発生機序や自然経過を追求するモデルとしては適当ではない。著者は異物を全く用いず、また人為的に sac を予め作成しておくこともなく、しかも犬では嚢嚢が完成されていない点に注目して出来るだけ人間の状態に近似させるために、犬の胃、十二

指腸、横行結腸や大網等を相互に縫着して嚢嚢を作成し、大臍管に切開、切除または被膜下損傷の3種類の損傷を加えて実験を行った。その結果、最も仮性嚢胞の発生率が高かったのは臍管切開兼嚢嚢群の50.0%であり、この群の2週及び4週生存率はそれぞれ40.0%、26.7%であった。臍管の切開長を長くすれば嚢嚢形成率は高率となるが生存率は低下し、またセクレチンを投与して臍外分泌を刺激すると嚢嚢の発生率は高くなるが生存率は低下した。臨床例では臍損傷後の仮性嚢胞の発生率は Warren<sup>15</sup> 8%、Waugh<sup>18</sup> 10%、Howard<sup>19</sup> 19%と報告している。ただし Cooney<sup>14</sup> によると小児の場合には60%と高くなる。形成された嚢嚢は一般

に臨床例では20-30病日で最大となり、以後漸次縮小していきとされているが、著者の実験成績では嚢胞は1週後より次第に縮小し、膵管の閉塞が高率となる2週以後で縮小がさらに進む傾向がみられた。また組織学的に嚢胞壁は4週以降に成熟し、完成して周囲臓器特に胃、十二指腸や横行結腸との癒着が密となるため、内瘻術を行うには4週以後が安全でありかつ手術も容易である。1957年、Warren<sup>1)</sup>も人為的に作成した嚢胞ではあるが壁は4-6週で完成することを報告しており、1975年にSankaran<sup>12)</sup>も4週以後になると内瘻術が容易になると述べている。

仮性嚢胞はSankaran<sup>12)</sup>によると約8%に自然治療の可能性があるとされているが、感染、穿孔、出血等の合併症を起こすこともあり、この様な場合には死亡率も高く、Hasting<sup>13)</sup>によると保存的治療中の患者168例のうち39例(23%)に45件の合併症が生じ、その内11例(28%)が死亡し、特に穿孔をきたしたものは60%の高い死亡率であったと報告しており、Bradley<sup>14)</sup>も膵仮性嚢胞93例中54例を保存的治療にて経過を観察したところ嚢胞形成後13.5±6週で41%に合併症の発生を認め、そのうち7例、14%が死亡し、嚢胞の自然消失をみたのは20%であったと報告している。これらのことから4週を過ぎてもなお症状の認められる症例では嚢胞摘除術、内瘻術、外瘻術等の外科的治療が行われてきた。然るに、Aranhaら<sup>15)</sup>は膵仮性嚢胞の大きさが8.2cmを越えるものでは嚢胞の自然消失の可能性は少ないが、5cm以下のものは自然消失の可能性が大きいと述べている。水本ら<sup>16)</sup>は5cmまたはそれ以上の嚢胞でも増大傾向を示さないもの、合併症のないものでは画像診断を定期的に行って経過観察することを勧めている。本研究でも膵損傷後4週目に嚢胞空腸吻合を行った1頭は膵管との交通のない嚢胞であったが、術後4週目に再開腹して検索したところ、嚢胞は消失しており、しかも吻合部は瘢痕閉鎖していた。このことは膵管と交通のない嚢胞は内容を排除してやるだけで治癒する可能性があることを示唆している。また、Kozarek<sup>17)</sup>等は4例のpoor risk患者のうち3例にendoscopic cystogastrostomy、1例にendoscopic cystoduodenostomyを施行して嚢胞の消失をみている、水本<sup>16)</sup>も膵仮性嚢胞18例についてその治療法を検討し、膵仮性嚢胞は外瘻にすればしばしば肉芽性の瘻孔のみとなって治癒し、内瘻にしても嚢胞が消失すると吻合部は閉鎖することなどから、従来行われてきた内瘻術の適応には再検討が必要であ

ると述べており、さらに内視鏡的経胃的嚢胞穿刺や超音波映像下嚢胞穿刺吸引法等の非観血的治療法を試みていることを勧めている。一方、Ephgrave<sup>19)</sup>は115例の膵仮性嚢胞についてその手術時期を検討し、嚢胞壁の成熟を待って手術をすることはいたずらに合併症の増加と入院期間の延長をきたすだけであると述べている。これらの報告や本研究の成績からみて、特に膵管との交通のない症例では先ず超音波映像下で嚢胞を穿刺、drainageして経過を観察する方法が推奨されて良いものと思われる。

## 結 論

雑種成犬の大膵管に切開、切除又は被膜下損傷などの各種の損傷を加え、更に犬では網嚢の形成が不完全で膵頭部前面が腹腔に露出しているため胃、十二指腸、結腸等を相互に縫着して網嚢を作成し(網嚢群)、人に近似せしめてその経過を観察し、損傷部膵管の推移や膵仮性嚢胞の発生について検索し、以下の結果を得た。

1. 損傷部膵管が自然に修復され開通する率は膵被膜下損傷群で73.9%と最も高かった。嚢胞発生率は膵管切開・網嚢群で50.0%と最も高く、かつ膵管切開長が長いほど高率であり、また嚢胞と膵管との交通率は膵管切除・網嚢群が最も高かった。生存率は被膜下切開群が最も高率であり、嚢胞が発生すると生存率は低下した。
2. 膵管損傷後セクレチンを投与して膵外分泌を刺激すると、嚢胞発生率は高率となり、生存率は低下した。
3. 嚢胞壁は膵管損傷後4週で組織学的にはほぼ成熟し、6週で完成をみた。
4. 嚢胞の容量は膵管切開・網嚢群が最も大きく、被膜下損傷群が最も小さかった。また嚢胞と膵管との交通のあるものでは交通のないものより嚢胞の容量が大きかった。一般に嚢胞容量は1週目以降次第に縮小した。
5. 膵管を6cm切開した網嚢群で、4週後に発生した膵管との交通のない嚢胞をRoux-en-Y空腸脚と吻合し、更にその4週後に犠牲剖検したところ嚢胞は消失しており、しかも吻合部は瘢痕閉鎖していた。即ちこの内瘻術は一時的に排液の機能をはたただけで嚢胞は治癒しており、膵管と交通のない嚢胞に対する経皮的ドレナージの有用性が示唆された。
6. 血清アミラーゼ値は膵管損傷直後から上昇し3-

5日目に最高値をとった。ついで14日目に小ピークを示して再び上昇するものがあるが、3-4週目には正常値に復した。嚢胞を形成したものでは血清アミラーゼ値は術後14日目を以降に再び上昇し、かつ回復が遅延するものが多かった。

稿を終るに当たり、御指導御校閲を賜った水本龍二教授に深甚なる謝意を表するとともに、御指導戴いた川原田嘉文助教授並びに御協力戴いた三重大学第一外科研究室の諸先生に感謝する。

尚、本論文の要旨は第11回日本膵臓病研究会で発表した。

### 文 献

- 1) Warren WD, Marsh WH, Muller WH, et al: Experimental production of pseudocysts of the pancreas, with preliminary observations on internal drainage. *Surg Gynecol Obstet* **105**: 385-392, 1957.
- 2) Popper HL: Consequences of section of the pancreatic duct. *Surg Gynecol Obstet* **88**: 254-258, 1949.
- 3) 安藤芳之: 膵管損傷の実験的研究. *日外会誌* **83**: 113-121, 1982.
- 4) Colin B: 文献(5) Senn より引用.
- 5) Senn N: Surgery of pancreas as based on experiments and clinical researches. *Am J Med Sc* **92**: 141-165, 1986.
- 6) Jackson WM Jr, Howard JM: Experimental attempts to produce pancreatic pseudocysts in the dog. *Ann Surg* **23**: 292-297, 1957.
- 7) Rossello PJ, Novoa R: A reliable method for experimental production of pancreatic pseudocysts. *J Surg Res* **25**: 330-333, 1978.
- 8) Warren WD, Frederick P: Surgical treatment of pancreatic cysts. Review of 183 cases. *Ann Surg* **163**: 886-891, 1966.
- 9) Waugh JM, Lynn Te: Clinical and surgical aspects of pancreatic pseudocyst. An analysis of 58 cases. *Arch Surg* **77**: 47-54, 1958.
- 10) Howard JH, Jordan GL: Pancreatic Pseudocysts. *Am J Gastroenterol* **45**: 444-453, 1966.
- 11) Cooney DR, Grosfeld JL: Operative management of pancreatic pseudocysts in infants and children. A review of 75 cases. *Ann Surg* **182**: 590-596, 1975.
- 12) Sankaran S, Alexander JW: The natural and unnatural history of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* **62**: 37-44, 1975.
- 13) Hasting PR, Francis CN, Walter FB: Changing patterns in the management of pancreatic pseudocysts. *Ann Surg* **181**: 546-551, 1975.
- 14) Bradley EL, Clements JL Jr, Gonzalez AC: The natural history of pancreatic pseudocysts. A unified concept of management. *Am J Surg* **137**: 135-141, 1979.
- 15) Aranha GV, Prinz RA, Freeark RJ et al: Evaluation of therapeutic options for pancreatic pseudocysts. *Arch Surg* **117**: 717-721, 1982.
- 16) 水本龍二, 世古口務: 仮性膵嚢胞. *消化器外科セミナー* **20**: 277-291, 1985.
- 17) Kozarek RA, Brayko CM, Harlan J, et al: Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endoscopy* **31**: 322-327, 1985.
- 18) 水本龍二, 安藤芳之, 佐々木秀俊: 膵嚢胞の病態と治療. *第21回日本医学会総会誌* **2**: 2650-2653, 1983.
- 19) Ephgrave K, Hunt J: Presentation of Pancreatic Pseudocysts. Implication for timing of surgical intervention. *Am J Surg* **151**: 749-753, 1986.