

胃温存膵十二指腸切除後の胃内外分泌に関する 実験的ならびに臨床的研究

京都大学医学部外科学教室第一講座（指導：戸部隆吉教授）

金 輝 次

〔原稿受付：昭和60年12月26日〕

Experimental and Clinical Studies on Exocrine and Endocrine Gastric Functions following Pancreatoduodenectomy with Preservation of the Stomach

HWI-CHA KIM

The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. TAKAYOSHI TOBE)

To elucidate the mechanism of the occurrence of a marginal ulcer following pancreatic resection, especially pancreatoduodenectomy with preservation of the stomach, postoperative gastric secretory responses from the Pavlov pouch, and changes of the serum gastrin and secretin levels were studied in the 3 groups of dogs: 1) total resection of the pancreas alone, 2) pancreatoduodenectomy in combination with resection of the pyloric ring and the duodenal bulb, 3) pancreatoduodenectomy with preservation of the pyloric ring and the duodenal bulb.

A significant increase in basal acid secretion was observed in all groups. Among the 3 groups, Group 2 showed the least stable change in acid secretory response to test meal, and the initial acid increase following meal intake in this group was associated with the elevation of serum gastrin. A marginal ulcer was found only in this Group 2, and these animals exhibited the lowest increase in serum secretin levels among the 3 groups.

Thus, based on the importance of preservation of the pyloric ring and the duodenal bulb, pancreatoduodenectomy with preservation of the stomach and the bulb in addition to physiological reconstruction was performed in 10 patients without ulcerogenecity.

In almost all the patients, acid secretion transiently increased postoperatively but recovered as the time relapsed. The negative feedback regulatory mechanism was confirmed to be maintained between acid output and serum gastrin response. Roentgenologic as well as endoscopic examination of the alimentary tract performed after a follow-up period of more than 2

Key words: Pancreatoduodenectomy, Gastric secretion, Pyloric ring, Duodenal bulb, Marginal ulcer.

索引語：膵十二指腸切除術，胃液分泌，幽門輪，十二指腸球部，吻合部潰瘍。

Present address: The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

years revealed no marginal ulcer in any patient.

It was concluded that pancreatoduodenectomy with preservation of the stomach and the bulb is a reliable procedure for minimizing the surgical insult occurring after conventional procedures associated with gastric resection, if indication is selected.

は じ め に

脾頭十二指腸切除術または脾全摘術を施行すると、胃分泌抑制因子の凝集区域とみなされる十二指腸から上部空腸が除去され^{1,43,44)}、加うるに脾外分泌低下や biliary diversion により酸中和能や脂肪消化吸収能も障害される^{18,22,27,49)}。その結果、吻合部粘膜は攻撃因子面からも防禦因子面からも損傷準備状態下に置かれるというのが既存の通念である。従って、これら術式下にある胃は幽門括約筋もろとも広範囲に合併切除し^{32,71,73)}、さらには迷走神経切離を付加して減酸を期するのがよいともいわれている^{7,64)}。事実、本術後に吻合部潰瘍や消化管出血の発来を示す報告は少ない^{31,48,57,72)}。しかしながら、1978年 Traverso & Longmire は⁶⁷⁾、術後の機能維持を目的として、幽門輪を迷走神経支配下の全胃と共に温存して、脾十二指腸切除を施行し、術後経過の良好なることを披瀝した。その後もこの胃温存脾十二指腸切除を脾全摘を含む多数例に適用し、術後高酸や吻合部潰瘍の発来は皆無であったと述べるに至った⁶⁸⁾。しかしながら、本手術を追試した報告の中には高酸後の吻合部潰瘍合併を指摘するものもあり³⁰⁾、本術式の安全性とか、実際の手術手技上の要点についてはいまだ十分に確立されたとはいえない。これら術後吻合部潰瘍の発生機転をめぐり、臨床例にあっては原疾患に伴う複雑な背景因子が介入するので、ここに実験的考察が是非必要であるが、この点を追究した系統的な基礎的研究は全くなされていない。また、胃温存脾十二指腸切除患者の胃内外分泌変動を吻合部潰瘍との関連において長期追跡したのも極めて乏しい。

そこで著者は、脾切除後の吻合部潰瘍発来の鍵を握る術後胃内外分泌機能変動を、基本的に検討すべく、まず迷走神経支配を受けた胃囊犬 (Pavlov 胃囊犬) を作成し、これに各種脾および十二指腸切除を付加して術前後の上記分泌変動を観察し、併せて粘膜損傷の有無を検討した。そして、これら実験より得た新知見を踏まえて、独自の観点よりの胃温存脾十二指腸切除術式を臨床例に導入し、その後の胃内外分泌動態や消化

管粘膜への状況を通じて、本術式の要点や安全性を検索したのでその成果を報告する。

実 験 的 研 究

I. 実験材料および方法

1. 実験犬の作成

体重 14~20 kg の雑種成犬を用いてネブプタール 25 mg/kg 静脈麻酔下に開腹し、胃大彎側に Pavlov 胃囊を作成した¹⁹⁾。胃囊作成後順調な経過を辿ったものの中から、約 1 カ月の回復期間をおいてレギュラーインシュリン 0.5 u/kg を静脈投与し、同胃囊からの胃酸分泌反応が効果的に惹起されること、つまりこの胃囊が間違いなく迷走神経支配をうけていることを確認したのち、下記の実験に供した。すなわち後述するごとく胃酸分泌やガストリンおよびセクレチン分泌を測定した後、再びネブプタール麻酔下に開腹し、以下の 3 群の脾および十二指腸合併切除を施行した。

1) 幽門輪十二指腸温存脾全摘群 (A 群)

脾十二指腸動静脈の分枝および脾管を結紮切離し、胃幽門輪、十二指腸などの消化管および胆道系を完全に温存し、脾臓のみの単独全摘術を行った。

2) 幽門輪・十二指腸球部合併脾十二指腸切除群 (B 群)

脾全摘と同時に十二指腸も合併切除したが、この際口側切離端は幽門輪よりも口側約 1~2 cm の部位とし、肛側切離端はトライツ靱帯直下とし、再建は図 1 のごとく総胆管ついで胃の順に、約 6~7 cm の間隔でいずれも空腸と端側吻合とした。

3) 幽門輪・十二指腸球部温存脾十二指腸切除群 (C 群)

脾全摘と共に十二指腸を合併切除したが、本群は幽門輪および十二指腸球部を温存するために口側切離端は幽門輪より肛側約 3~4 cm とし、肛側切離端はトライツ靱帯直下とした。再建は図 1 のごとく切離端同士を端々吻合とし、それより約 5~6 cm 肛側の空腸に総胆管を端側吻合した。

以上 3 群の切除範囲と再建方法は図 1 に示した。

術後ドッグフードの経口摂取が可能になり次第、レ

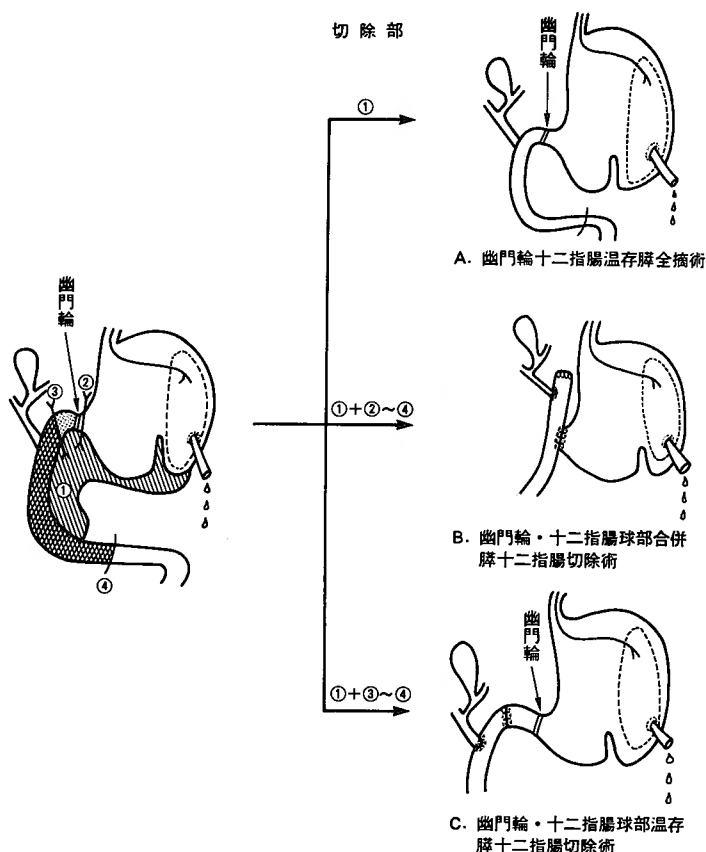


図1 切除部位と再建術式

ンテインシュリン 0.5 u/kg を朝食前に1回皮下注射した。

上記術前および術後に亘り十分に実験操作に耐ええたものは各群3頭ずつ計9頭であった。これらには以下の各種実験が反復施行された。

2. 胃液検査

1) 食餌刺激下胃酸分泌反応

実験前24時間絶食後、空腹時1時間に亘り15分毎に Pavlov 胃嚢より胃液を採取し、基礎酸分泌とした。食餌刺激としてドッグフード (KAL KAN, アメリカ・カルカンフーズ社) 200 g を経口投与し、刺激後3時間に亘り15分毎に Pavlov 胃嚢よりの胃酸分泌動態を観察した。なお、この検査は各犬とも術前3回行い、各々3群の手術施行後も2~4週まで3回繰り返す、術前後における胃酸分泌の推移を比較検討した。なお、術後検査当日のインシュリン注射は中止した。

2) 24時間胃酸分泌量

各群の中で特定の1頭について、術前7~10日間および術後2~4週に亘ってドッグフード (ラブラー、オリエンタル酵母工業 KK) 300 g を毎日一定時刻に投与して Pavlov 胃嚢より分泌される24時間胃液分泌総量を採液バッグに採取し、その酸分泌量の推移を追跡比較した。

3. 血清ガストリン値と血清セクレチン値の測定

血清ガストリンと血清セクレチンの測定は各群手術前後に、前述した食餌刺激下胃液検査と平行して行った。すなわち血清ガストリン値は空腹時および食餌刺激後15, 30, 45, 60, 90, 120, 180分以外頸静脈より採血し測定した。上記刺激後180分のガストリン分泌量は $\sum_{0}^{180}$ IRGa で示し比較検討した。血清セクレチン値は空腹時のみの測定とした。採取した血液は冷凍遠心機にて血清を分離した後、 -20°C にて保存した。

4. 測定法

胃液酸度の測定は pH stat を用い 1/10 N NaOH で

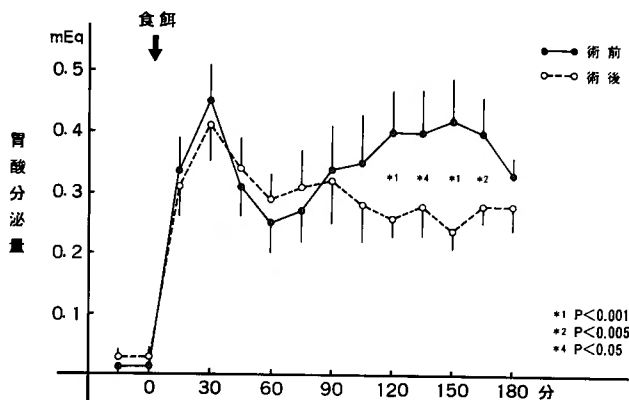


図2 幽門輪十二指腸温存脾全摘出術における食餌刺激後の胃酸分泌動態

end point pH 7.0 まで滴定し、酸度を mEq で表わした。血清ガストリン値は CIS 製ガストリンキット、血清セクレチン値は第一ラジオアイソトープ社製セクレチンキットを用いて測定した。

統計学的処理に関しては、数値は平均値 (±標準偏差 SD) で表わし、有意差は t-test を用いて検定し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

5. 術後吻合部潰瘍の検索

すべての検査が終了した術4週後3群各々につき犠牲剖検し吻合部潰瘍の有無を肉眼的組織学的に検索した。

II. 実験成績

1. 幽門輪十二指腸温存脾全摘群 (A群)

1) 食餌刺激下胃酸分泌反応

図2は術前後における空腹時から食餌刺激後15分毎に180分迄観察した胃酸分泌反応である。

まず、空腹時の基礎酸分泌量を比較すると術前 0.087 ± 0.012 mEq/h、術後 0.143 ± 0.029 mEq/h と有意 ($p < 0.05$) に亢進した (図3①)。つぎに食餌刺激後の酸分泌反応は90分迄術前 1.96 ± 0.32 mEq/90 min、術後 1.98 ± 0.35 mEq/90 min と術前後において変化はなかったが (図3②)、90分以後では術前 2.30 ± 0.38 mEq/90 min、術後 1.61 ± 0.22 mEq/90 min と術後における低下 ($p < 0.01$) を認めた (図3③)。

しかし、食餌刺激後180分間の総酸分泌量に関しては術前 4.25 ± 0.55 mEq/3h、術後 3.60 ± 0.35 mEq/3h と術前後間で統計学的に変動はなかった。

2) 24時間胃酸分泌量

術前10日間の24時間総酸分泌量の平均値は 17.12 ± 2.75 mEq/day であった。一方、術2週以後10日間の

それは 17.22 ± 3.10 mEq/day であって、両者間で殆んど変動を認めなかった (図4)。

3) 血清ガストリン値

空腹時基礎ガストリン値は図5に示すごとく術前 66.0 ± 4.3 pg/ml、術後は 63.3 ± 6.5 pg/ml で術前後で有意差はなかった (図5①)。つぎに食餌刺激後180分間の $\sum_{0}^{180}$ IRGa は術前 12.67 ± 1.43 ng·min/ml に対し術後は 10.34 ± 1.15 ng·min/ml と有意 ($p < 0.05$) に減少した (図5②)。

4) 血清セクレチン値

空腹時基礎セクレチン値は図6①に示すごとく術前 90.3 ± 2.1 pg/ml から術後 208.0 ± 27.1 pg/ml と有意 ($p < 0.001$) に上昇した。

2. 幽門輪・十二指腸球部合併脾十二指腸切除群

① 基礎酸分泌 ② 食餌刺激後酸分泌 (0~90分迄) ③ 食餌刺激後酸分泌 (90~180分迄)

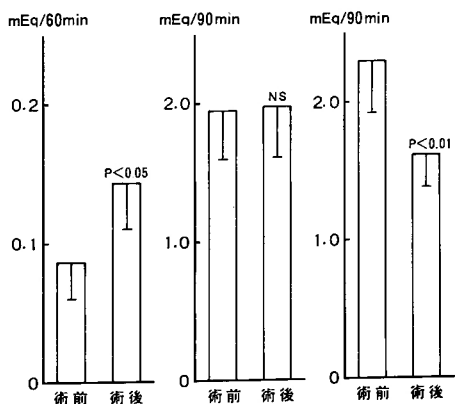


図3 幽門輪十二指腸温存脾全摘術前後の基礎酸分泌及び食餌刺激後0~90分、90~180分の酸分泌

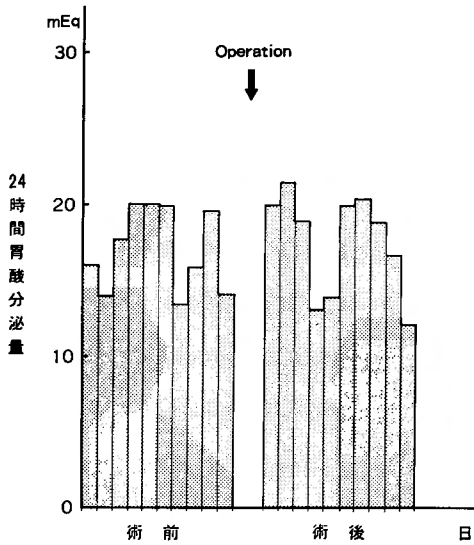


図4 幽門輪十二指腸温存胃全摘術前後における24時間胃酸分泌量の比較

(B群)

1) 食餌刺激下胃酸分泌反応

図7は術前後における空腹時から食餌刺激後15分毎に180分迄経時的に追跡した胃酸分泌反応である。

空腹時基礎酸分泌量を比較すると、術前 0.04 ± 0.01 mEq/h に対し術後は 0.13 ± 0.07 mEq/h と有意 ($p < 0.05$) に亢進した (図8①)。つぎに食餌刺激後の酸分泌反応を術前後で比較すると、術後は15分、30分、45分、60分の各分画においていずれも有意の亢進をみせ

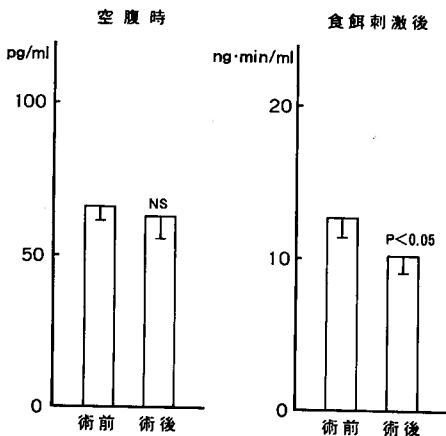


図5 幽門輪十二指腸温存胃全摘術前後における空腹時基礎ガストリン値と食餌刺激後の $\sum_{0}^{180}$ IRGa の比較

たと急速に低下しはじめ、105分、120分、135分、150分、165分、180分の各分画では有意の減少を示した。結局、刺激開始後前半の90分間に関しては術前 3.29 ± 0.44 mEq/90 min に対し術後は 4.17 ± 0.58 mEq/90 min と有意 ($p < 0.05$) に亢進し、刺激後90分から180分までの後半の90分間は、術前 5.45 ± 0.46 mEq/90 min に対し術後は 3.01 ± 0.71 mEq/90 min と有意 ($p < 0.001$) に低下していた (図8②、③)。

2) 24時間胃酸分泌量

術前7日間の24時間総胃酸分泌量の平均値は 22.03 ± 1.35 mEq/day に対して術後2週以後7日間のそれは 13.01 ± 2.10 mEq/day と有意 ($p < 0.001$) に低下した (図9)。

3) 血清ガストリン値

空腹時基礎ガストリン値は図10に示すごとく術前 48.0 ± 6.2 pg/ml から術後 69.0 ± 7.0 と有意 ($p < 0.001$) に亢進 (図10①) し、食餌開始後から90分迄の $\sum_{0}^{90}$ IRGa に関して術前 7.59 ± 0.96 ng·min/ml から術後 10.28 ± 0.90 ng·min/ml と著明 ($p < 0.001$) に亢進した (図10②)。以後90~180分迄の術前および術後の $\sum_{90}^{180}$ IRGa については 6.78 ± 0.90 ng·min/ml および 6.73 ± 0.8 ng·min/ml と両者間に有意の変動はなかった。

4) 血清セクレチン値

空腹時基礎セクレチン値は図6②に示すごとく術前 73.8 ± 3.1 から術後 80.0 ± 3.2 と軽度ではあるが有意 ($p < 0.05$) の上昇が認められた。

3. 幽門輪・十二指腸球部温存胃十二指腸切除群

- ① 幽門輪十二指腸温存胃全摘術
- ② 幽門輪・十二指腸球部合併胃十二指腸切除術
- ③ 幽門輪・十二指腸球部温存胃十二指腸切除術

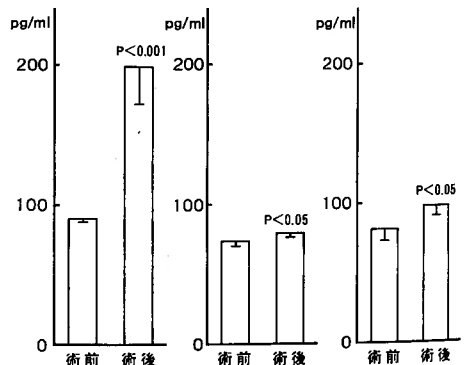


図6 各3術式における術前後の空腹時基礎セクレチン値の比較

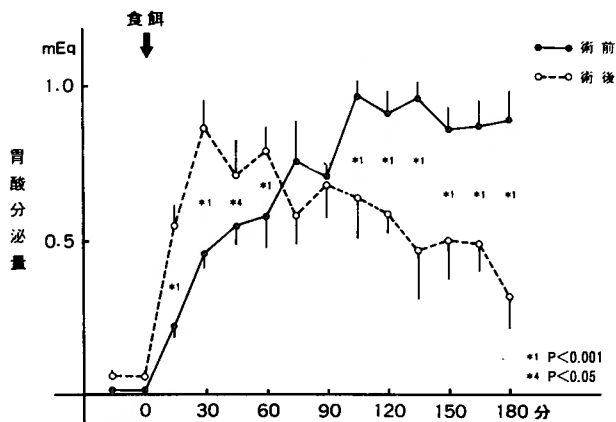


図7 幽門輪・十二指腸球部合併脾十二指腸切除術における食餌刺激後の胃酸分泌動態

(C群)

1) 食餌刺激後胃酸分泌反応

図11は術前後における空腹時から食餌刺激後15分毎に180分迄測定した胃酸分泌の推移である。

空腹時の基礎酸分泌量を比較すると、術前 0.083 ± 0.017 mEq/h, 術後 0.157 ± 0.025 mEq/h と有意 ($p < 0.001$) に亢進した(図12①)。つぎに食餌刺激後の酸分泌反応をみると刺激後前半90分間の分泌パターンは術前 2.95 ± 0.44 mEq/90min, 術後 2.99 ± 0.45 mEq/min と術前後で類似しており(図12②), 刺激後後半90分間の比較では術前 2.70 ± 0.29 mEq/90min, 術後 3.01 ± 0.48 mEq/min と術後において分泌亢進傾向をみるも統計学的な有意差は指摘できなかった(図12③)。

2) 24時間胃酸分泌量

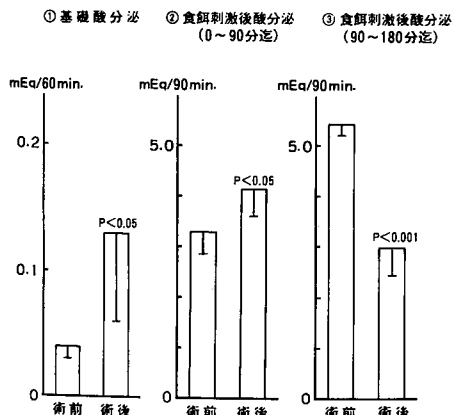


図8 幽門輪・十二指腸球部合併脾十二指腸切除術前後の空腹時基礎酸分泌及び食餌刺激後0~90分, 90~180分の酸分泌

術前8日間の24時間総酸分泌量の平均値は 25.32 ± 2.42 mEq/day に対して術2週以後8日間のそれは 22.39 ± 2.61 mEq/day と有意の変動を認めなかった(図13)。

3) 血清ガストリン値

空腹時基礎ガストリン値は図14に示すごとく術前 55.0 ± 3.7 pg/ml, 術後は 47.7 ± 2.5 pg/ml と術後で有意 ($p < 0.001$) に低下した。つぎに食餌刺激後180分間の $\sum_{0}^{180}$ IRGa の術前 14.70 ± 1.90 ng·min/ml に対し

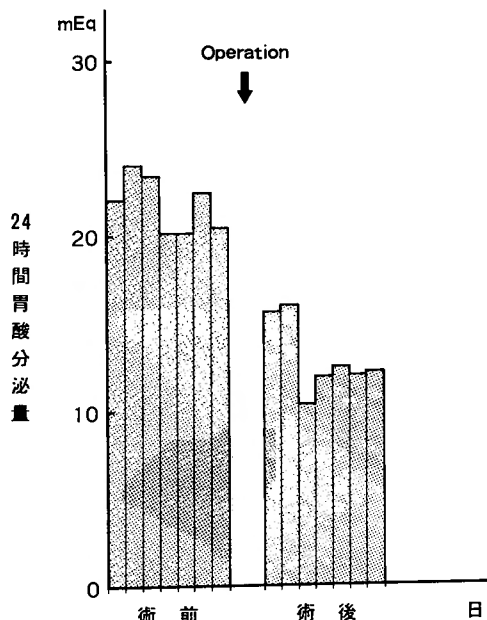


図9 幽門輪・十二指腸球部合併脾十二指腸切除術前後における24時間胃酸分泌量の比較

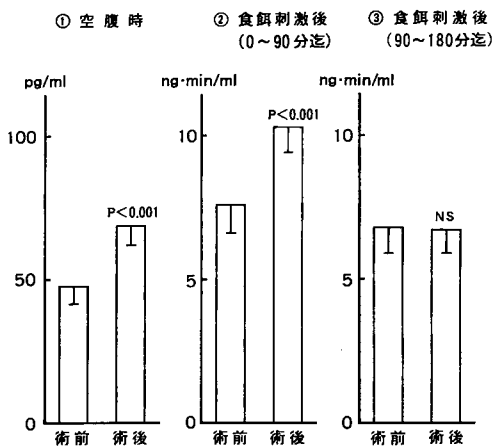


図10 幽門輪・十二指腸球部合併膵十二指腸切除術前後における空腹時基礎ガストリン値と食餌刺激後0~90分迄の $\sum_{0}^{90}$ IRGa及び90~180分迄の $\sum_{90}^{180}$ IRGaの比較

て術後は $12.77 \pm 1.78 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と術前後で有意な変動は認められなかった。

4) 血清セクレチン値
空腹時基礎セクレチン値は図6③に示すごとく術前 $81.9 \pm 8.8 \text{ pg/ml}$, 術後は $98.3 \pm 7.3 \text{ pg/ml}$ と有意 ($p < 0.05$) に上昇した。

3. 術後吻合部潰瘍の検索
術後4週間をへて吻合部潰瘍の有無と程度を検討したところ、まず膵単独全摘群では3頭とも空腸に潰瘍、びらん、出血などを認めなかった。幽門輪・球部合併膵十二指腸切除群では3頭中1頭に胃空腸吻合部対側に楕円形のUIIの潰瘍を認めた。図15がその組織像である。他の2頭には潰瘍は認められなかった。最後に幽門輪・球部温存膵十二指腸切除群では3頭とも十

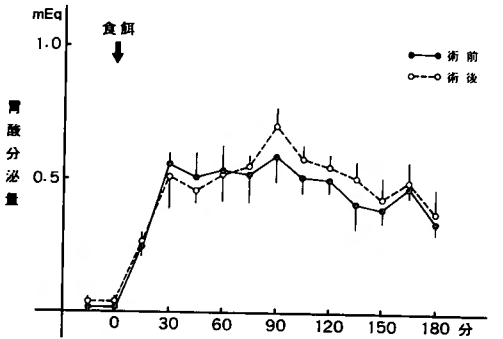


図11 幽門輪・十二指腸球部温存膵十二指腸切除術における食餌刺激後の胃酸分泌動態

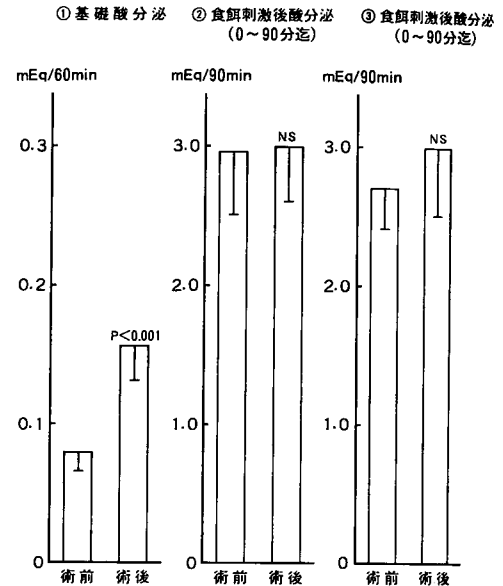


図12 幽門輪・十二指腸球部温存膵十二指腸切除術前後の基礎酸分泌及び食餌刺激後0~90分、90~180分の酸分泌

十二指腸球部空腸吻合部および近傍空腸に潰瘍、びらん、出血などを認めなかった。以上、肉眼的、組織学的検

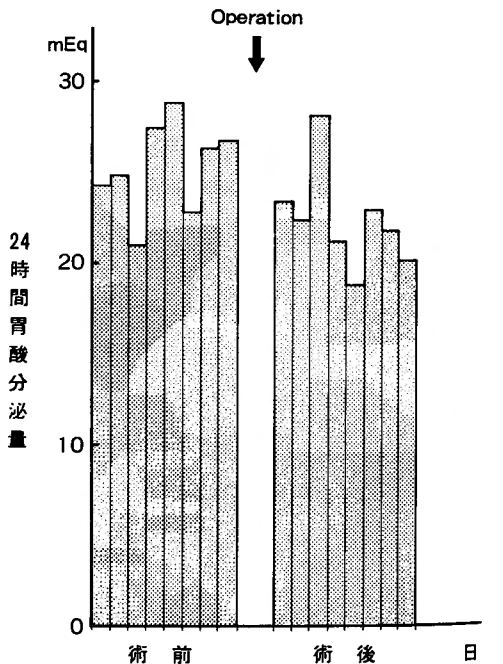


図13 幽門輪・十二指腸球部温存膵十二指腸切除術前後における24時間胃酸分泌量の比較

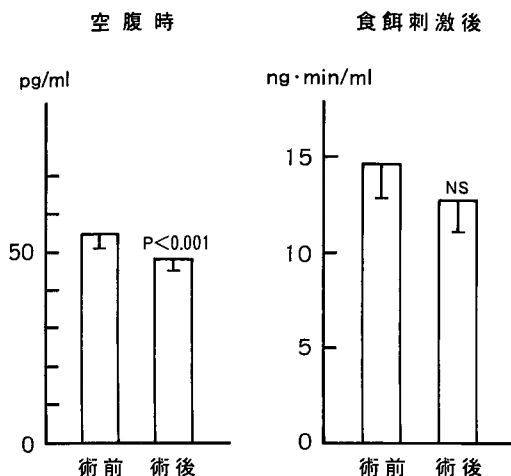


図14 幽門輪・十二指腸球部温存脾十二指腸切除術前後における空腹時基礎ガストリン値と食餌刺激後の $\sum_{0}^{180}$ IRGa の比較

索においても幽門輪十二指腸球部を温存した術式ではさしたる粘膜損傷を招来しないことを観察した。

III. 小 括

犬を用いて Pavlov 胃嚢を造設後、(A)幽門輪十二指腸温存脾全摘群、(B)幽門輪十二指腸球部合併脾十二指腸切除群、(C)幽門輪十二指腸球部温存脾十二指腸切除群の3群を作成し、術前後の本胃嚢から分泌される胃酸分泌動態の推移および血清ガストリンや血清セクレチンの変動を追跡し、以下の事が明らかになった。

- 1) 基礎酸分泌は3群ともに亢進した。
 - 2) 食餌刺激後酸分泌反応に関して、A群では、刺激後90分迄は術前後で変化なく90分以後低下を示すも180分間の総酸分泌量としては差はなかった。B群においては、刺激後90分迄の初期反応は有意な亢進をみせたあと、90分以後は有意に低下し、その分泌パターンは極めて変動的であった。C群では、刺激後前半90分間の反応は術前後で変化なく、後半90分間は亢進傾向を示すも有意な変動ではなかった。
 - 3) 24時間酸分泌量に関しては、A群、C群ではともに術前後に変化はなかったが、B群においては術後低下した。
 - 4) 空腹時基礎ガストリン値は、A群では術前後で差はなく、B群では術後亢進し、C群では術後低下と3群で異なった。
 - 5) 食餌刺激後ガストリン分泌量に関しては、A群では低下し、B群では90分迄は亢進したが90分以後差はなかった。またC群では術前後で差を認めなかった。
 - 6) 空腹時基礎セクレチン値は3群ともに上昇していたが、その上昇度はA群で最も高くB群で最も低かった。
 - 7) 術後の犠牲剖検所見では、B群の1頭にのみ消化性潰瘍の発来を認めた。
- したがって、脾十二指腸合併切除術後の胃酸分泌亢進の機序に関して以下のことが示唆された。
- 1) 脾切除も十二指腸切除もともに基礎酸分泌を亢

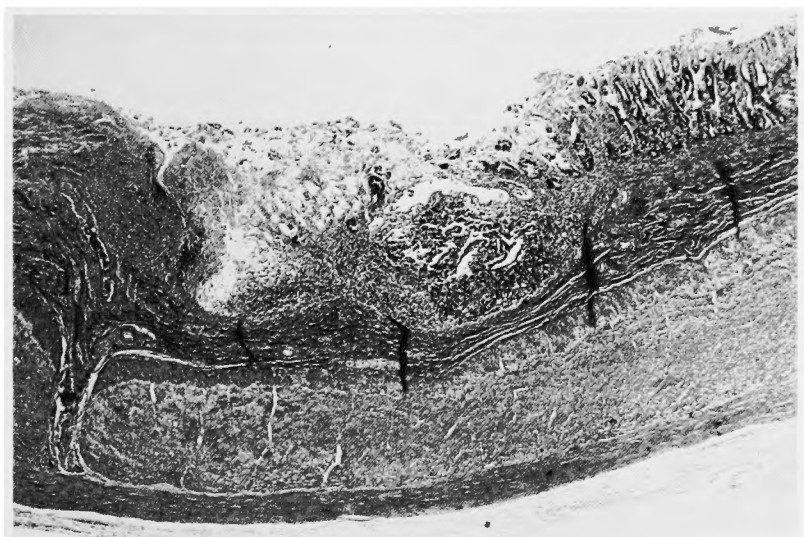


図15 幽門輪・球部合併脾十二指腸切除犬の空腹粘膜に発生した潰瘍の組織学的所見

進させる。

2) 脾切除と同時に十二指腸切除，特に球部を含めた幽門輪の合併切除をした時に胃酸分泌反応の変動が激しく，術後吻合部潰瘍を発生する危険性がある。この場合の酸分泌変動，特にその分泌亢進にガストリン上昇が関与している可能性がある。

3) 脾と十二指腸を合併切除する場合に，幽門輪を含めて十二指腸球部を温存すれば酸およびガストリン分泌変動は軽微に留まる。

1978年 Traverso & Longmire⁶⁷⁾ は幽門輪を迷走神経支配下の全胃とともに温存する脾十二指腸切除術式を2症例に施行し術後吻合部潰瘍やダンピング症状もなく経過良好なることを発表した。そこで著者らも上述してきた自らの基礎的成果を踏まえ，以下の独自にみ出した新条件に基いて，1981年より胃温存脾十二指腸切除術 (Billroth I 法方式再建法) を主として良性疾患々者に応用導入した。

1) 幽門輪は勿論のこと十二指腸球部を十分に温存し十二指腸切除は最少限に留める。

2) 脾十二指腸切除後の吻合は十二指腸十二指腸端々吻合とし，胃酸に晒される粘膜は最も防禦機転の強い部分とする。

3) 上記十二指腸十二指腸吻合の肛側に脾空腸吻合，ついで胆管空腸吻合をおき，酸の中和を十分に計る。併せて効果的な消化吸収やホルモン分泌（消化管ホルモン，ラ島ホルモン）をも期する。

4) 温存した幽門輪を含む全胃や，十二指腸球部の機能や形態が障害されることのないように，同部に分布する神経や血行は術中愛護的に取扱う。

臨床的研究

I. 対象と方法

1981年以降，京都大学第一外科および静岡市立病院外科で全胃幽門輪温存脾十二指腸切除を施行した症例は10例である。1例をのぞきすべて脾十二指腸領域の良性疾患との術前診断のもとに開腹し，脾切除範囲は全例脾頭部切除であった。これらは表1に示すごとく29から73歳（平均53.0歳）までの男7名，女3名であり，術前診断は慢性脾炎6，十二指腸筋腫2，脾十二指腸肉腫1，脾胆管合流異常1であったが，術後の最終診断は慢性脾炎5，十二指腸筋腫1，十二指腸筋肉腫1，脾十二指腸筋肉腫1，脾頭部癌1，脾胆管合流異常1となった。なお，この中，術後の組織検索で脾頭部癌と判明した1例には再手術が施行され，型のごとき脾全摘門脈合併切除が追加された。これらの症例はすべて消化性潰瘍の既応や共存のないことが確かめられており，また全例術前胃液検査がなされていて，十二指腸狭窄の著明であった2例を除き正酸もしくは低酸例であり，高酸例は原則として本術式の適応外とした。

消化管切除再建法は，おおむね前記実験犬で施行した方法に準じた。まず，消化管切除範囲は図16のごとくで，口側切離端は十二指腸第2部上縁として十二指腸球部を十分に残した。また，肛側切離端は原則として十二指腸のトライツ靱帯被覆部の口側として上部空腸を温存した。脾頭部は門脈系の直上で切離し胆嚢も摘除した。また，迷走神経，とくに幽門枝，幽門洞枝や，左右胃動静脈など胃十二指腸接合部を含む全胃を支配する神経および血行は温存するように心がけた。

表1 胃温存脾頭十二指腸切除施行例

症 例	年 令	性	術 前 診 断	最 終 診 断	術 前 胃 液 酸 度	
					BAO (mEq/h)	MAO (mEq/h)
1. T. A	59	男	脾十二指腸肉腫	脾十二指腸筋肉腫	食 物 残 渣*	
2. S. K	59	女	慢性脾炎	脾頭部癌(再切除施行)	2.90	14.23
3. S. F	46	男	十二指腸筋腫	十二指腸筋腫	2.74	27.63*
4. K. O	56	男	慢性脾炎	慢性脾炎(腫瘍形成型)	0	0.36
5. M. M	67	女	十二指腸筋腫	十二指腸筋肉腫	0	1.20
6. J. U	45	男	慢性脾炎	慢性脾炎(脾頭部脾石)	0.34	6.91
7. S. M	73	男	慢性脾炎	慢性脾炎(腫瘍形成型)	1.36	9.81
8. C. I	29	女	脾胆管合流異常	脾胆管合流異常	0.50	4.26
9. E. N	49	男	慢性脾炎	慢性脾炎(脾頭部脾石)	0.07	0.29
10. K. S	47	男	慢性脾炎	慢性脾炎(脾頭部脾石)	0.09	0.25

* 十二指腸狭窄例

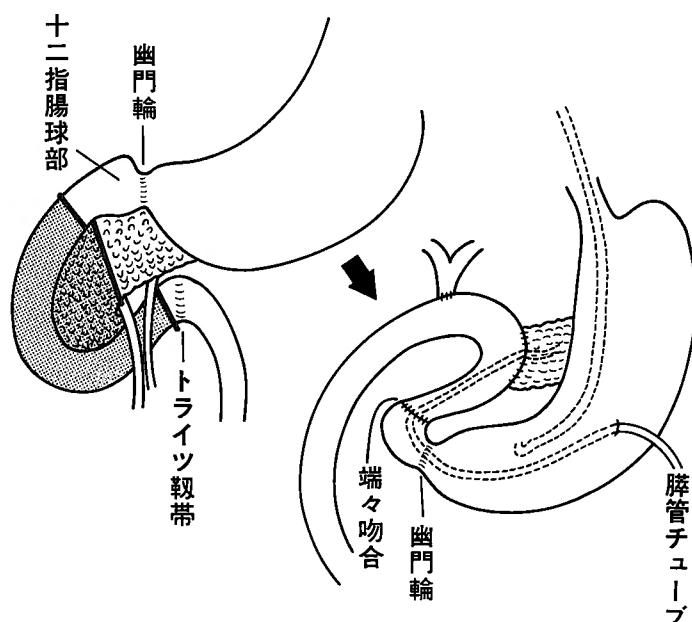


図16 われわれの胃温存脾頭十二指腸切除術の切除範囲（左図アミの部分）とその再建術式

再建方法は後結腸性に口側より十二指腸十二指腸端々吻合，脾空腸端側吻合，胆管空腸端側吻合の順に Billroth I 法形式で造設し，その距離は各々約 10 cm，約 5 cm としてブラウン吻合はつかなかった。また，脾管チューブは胃前壁より体外へ誘導したものが多く，併せて経鼻性に胃ゾンデを胃内に挿管し術後吸引をつづけた。なお，全例が耐術し退院を果すことができた。これらの症例の胃液分泌動態，試験食刺激による血中ガストリン分泌動態を検索し，併せて術後消化管粘膜の性状や損傷の有無などについて追求した。

1. 胃液検査

検査前夜より12時間絶食とし，早朝空腹時に胃液採取用胃ゾンデを経鼻的に胃内に挿管し，ペンタガストリン 6 μ g/kg 筋注前後の分泌動態を検討した。すなわち，胃液採取は10分間隔とし，基礎酸分泌 (BAO) として1時間採取したあと，ペンタガストリンを筋注し，その後1時間の酸分泌量を最高酸分泌 (MAO) とした。胃液検査時期は，術前より最長術後2年6カ月までの各時期に経時的に施行したが，各例の検査時期はそれぞれ若干のズレがあるので，術前，術後2週，4週，1-2年，2年以上の5つの時期に分けてその時間的推移を同一症例で追跡した。

2. 血中ガストリン分泌

早朝空腹時に肘静脈より採血後，経口的に試験食を負荷し，負荷開始後15分，30分，60分，90分，120分の各時期に同様採血し，血清分離後，測定日まで -20°C にて保存した。負荷試験食はハムトースト，ゆで卵，牛乳，砂糖よりなり，総カロリーは 504 Cal で，栄養成分は蛋白 21.6 g，脂肪 19.7 g，糖 58.4 g である (表2)。

血清ガストリン値の測定は CIS 製ガストリンキットを用い，それぞれ空腹時基礎ガストリン値および試験食負荷後120分間のガストリン分泌量 ($\sum_{0}^{120} \Delta \text{IRGa}$) を算出した。上記試験食負荷によるガストリン分泌の測定時期は胃液検査時期と平行して施行し，術前および術後1カ月，1-2年，2年以上の各時期に分けてその推移を追跡した。

3. 術後の消化管検索

表2 試験食の成分

ハムトースト (パン 80 g，マーガリン 5 g，ハム 20 g，きゅうり 10 g)
ゆで卵 1 コ (50 g)，牛乳 (190 g)，砂糖 (10 g)
蛋白 21.6 g，脂肪 19.7 g，糖 58.4 g
総カロリー：504カロリー

全例に対して、吻合部潰瘍その他の消化管粘膜損傷に関連する術後自覚的症候を検索し、定期的に上部消化管 X 線透視を施行した。とくに、術2年以上経過した4例と術1年以上経過した1例に対しては、内視鏡による検索を併せ行った。

II. 成績

1. 酸分泌の推移

BAO が 2 mEq/h 以上 8 mEq/h まで、MAO が 5 mEq/h 以上 21 mEq/h までを各々正常範囲（正酸）とし、それ以上を高酸、それ以下を低酸とした。

1) 術前酸分泌（表1）

対象10例の術前の胃液酸度をBAOで見ると、高酸0、正酸2例、低酸7例であり、ついでMAOで見ると、高酸1例、正酸3例、低酸5例であった。なお、症例1は十二指腸狭窄で胃内に大量の食物残渣が貯留していてBAO、MAOともに測定できなかった。

2) BAO の推移（図17）

術前BAOが、2.90 mEq/h（症例2）、2.74 mEq/h（症例3）、0（症例4）、0（症例5）、0.34 mEq/h（症例6）、0.07 mEq/h（症例9）であったものが、術2週目では各々、5.54 mEq/h、1.46 mEq/h、0.51 mEq/h、0.80 mEq/h、2.29 mEq/h、0.99 mEq/hと術前に比し6例中5例が亢進した。術前食物残渣のために前値を測定できなかった症例1は、術2週目では7.40 mEq/hであった。ついで術4週目に至ると、それぞれ0.26 mEq/h（症例2）、1.09 mEq/h（症例3）、

0.003 mEq/h（症例4）、0（症例5）、2.28 mEq/h（症例6）、2.02 mEq/h（症例1）と推移し、術後2週で一旦亢進傾向を示したBAOは術4週目には6例中5例が低下を示した。この術後4週目のBAOを術前のそれと比較すると、4例がほぼ術前値に復し、1例が亢進していた。また、術前1.36 mEq/h（症例7）、0.50 mEq/h（症例8）、0.09 mEq/h（症例10）であった他の3例は、術4週目にはそれぞれ2.21 mEq/h、0.68 mEq/h、2.80 mEq/hと2例が亢進していた。このように、術4週目の時点で術前と比較しえた8例中5例がほぼ術前値に復し、残る3例が術前値を上回る状態にあったがいずれも低～正酸レベル内に留まっている。

次に、さらに長期術後のBAOの推移をみた。まず、術前2.74 mEq/h（症例3）、0（症例4）、0.34 mEq/h（症例6）、1.36 mEq/h（症例7）、0.07 mEq/h（症例9）、0.09 mEq/h（症例10）であった6例は、術1年以上後では0.98 mEq/h、0、0.42 mEq/h、0、2.57 mEq/h、0.8 mEq/hと4例が術前値辺に復し、2例は低～正酸域内でおお亢進していた。術後2年以上をへた時点での4例のBAOの推移は、術前2.74 mEq/h（症例3）、0（症例4）、0.36 mEq/h（症例6）、

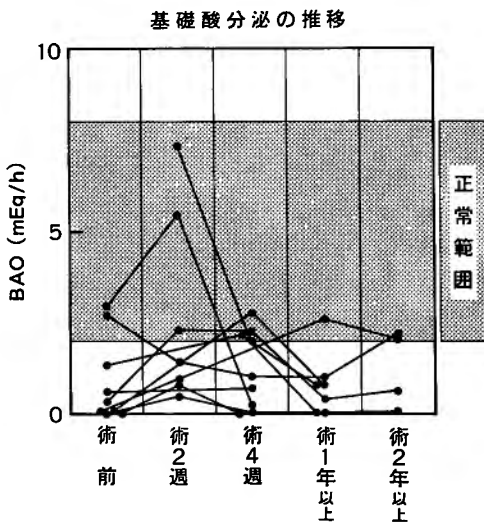


図17 術前後の基礎酸分泌動態の推移

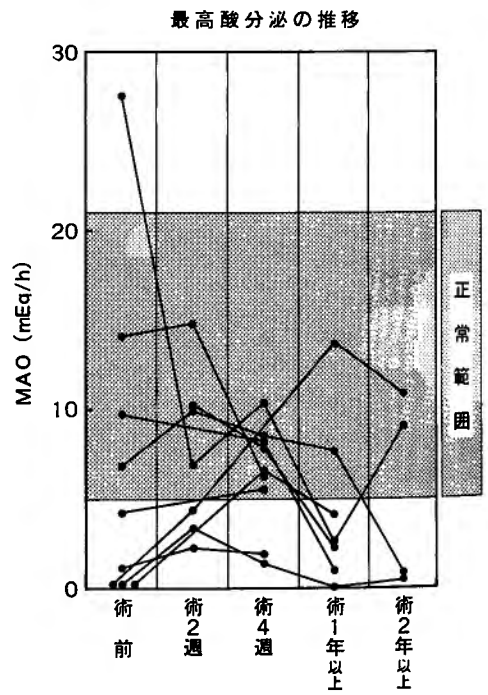


図18 術前後の最高酸分泌動態の推移

0.07 mEq/h (症例9) から 2.20 mEq/h, 0.04 mEq/h, 0.65 mEq/h, 2.10 mEq/h へ, 1 例のみが正酸の範囲内で亢進傾向を維持していた。

3) MAO の推移 (図18)

術前 MAO が 14.23 mEq/h (症例2), 27.63 mEq/h (症例3), 0.36 mEq/h (症例4), 1.20 mEq/h (症例5), 6.91 mEq/h (症例6), 0.29 mEq/h (症例9) であったものが, 術2週目ではそれぞれ 14.88 mEq/h, 6.78 mEq/h, 3.40 mEq/h, 2.27 mEq/h, 9.97 mEq/h, 4.41 mEq/h と, 術前に比し6例中5例が亢進した。術後 MAO 低下を示した症例3は術前十二指腸狭窄を随伴していて高酸と判定されたものである。また, 術前食物残渣により測定不能であった症例1は, 術2週で 10.33 mEq/h であった。

術4週目の MAO を追跡すると 6.32 mEq/h (症例2), 10.44 mEq/h (症例3), 1.24 mEq/h (症例4), 1.88 mEq/h (症例5), 8.46 mEq/h (症例6), 7.87 mEq/h (症例1) と推移し, 6例中5例が術2週目に比して低下していた。これら術4週目の値と術前値とを比較すると, 3例が術前値またはそれ以下に低下し, 2例が亢進していた。また, 術前 9.81 mEq/h (症例7), 4.26 mEq/h (症例8), 0.25 mEq/h (症例10) であった残る3例の推移は, 術4週目にはそれぞれ 8.26 mEq/h, 5.64 mEq/h, 6.54 mEq/h と2例が亢進していた。以上のように, 術後4週の時点で術前と比較しえた8例中5例がほぼ術前値またはそれ以下に復し, 残る3例が亢進状態にあるもいずれも正酸の範囲内に留まっていた。

術後さらに長期間をへたあとの MAO の状態を検索したところ, 術前 27.63 mEq/h (症例3), 0.36 mEq/h (症例4), 6.91 mEq/h (症例6), 9.81 mEq/h (症例7), 0.29 mEq/h (症例9), 0.25 mEq/h (症例10) であった6例は, 術1年以上後ではそれぞれ 2.56 mEq/h, 0.024 mEq/h, 7.70 mEq/h, 0.97 mEq/h, 13.77 mEq/h, 4.08 mEq/h と推移し, 結局, 4例がほぼ術前値またはそれ以下に低下し, 2例が正酸域内ではあるが術前値以上の値を示していた。また, 術前 27.63 mEq/h (症例3), 0.36 mEq/h (症例4), 6.91 mEq/h (症例6), 0.29 mEq/h (症例9) であった4例の推移はそれぞれ 9.16 mEq/h, 0.53 mEq/h, 0.96 mEq/h, 10.87 mEq/h と, 3例が術前値辺りかそれ以下に低下し, 1例がなお亢進していたが正酸範囲内にあった。

2. 血中ガストリンの推移

検査を反復しえた症例について, 空腹時基礎ガストリン値および試験食負荷後 120 分迄の血中ガストリン分泌量 ($\sum_{0}^{120} \Delta \text{IRGa}$) の推移を健常対照者 15 名との比較において検討した。

1) 基礎ガストリン値 (図19)

症例3, 4, 6, 9の4例についての術前の基礎ガストリン値はそれぞれ 58.4 pg/ml, 74.0 pg/ml, 100.1 pg/ml, 70.0 pg/ml で, 健常対照者の平均 63.8 ± 30.0 pg/ml と比較して著差はなかった。そして, それぞれの術後を追跡していくと, 症例3では, 術前 58.4 pg/ml が術1カ月 27.5 pg/ml, 術1年以上 39.1 pg/ml, 術2年以上 27.4 pg/ml と低下していた。症例4では, 術前 74.0 pg/ml が術1カ月で 136.1 pg/ml と一過性に亢進したが, 術1年以上 105.2 pg/ml, 術2年以上 63.7 pg/ml と低下した。症例6では, 術前 100.1 pg/ml が術1カ月 96.7 pg/ml, 術1年以上 120.3 pg/ml, 術2年以上 99.6 pg/ml と推移し, 終始術前値と著変を示さなかった。症例9では, 術1年以上で 162.6 pg/ml と著明に亢進し, 術2年以上で 104.4 pg/ml と低下した。なお, この4症例以外に, 症例1, 2, 5は術1カ月でそれぞれ, 33.0 pg/ml, 54.6 pg/ml, 135.0 pg/ml を示し, 症例10は術1年以上で 32.3 pg/ml を示したがいずれも健常対照者と比較して著差はない。

2) 血中ガストリン分泌反応 ($\sum_{0}^{120} \Delta \text{IRGa}$) の推

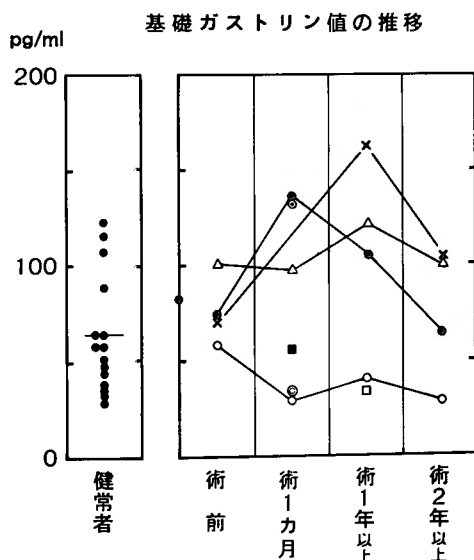


図19 術前より術2年以上に亘り追跡した基礎ガストリン値の推移

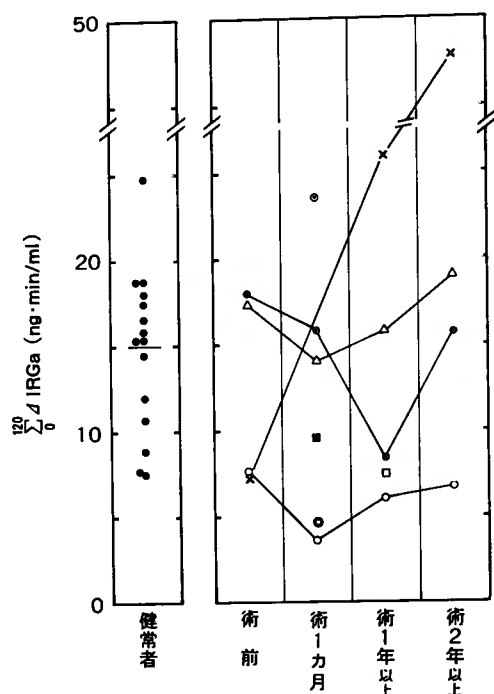


図20 術前より術2年以上に亘り追跡した $\sum_0^{120} \Delta \text{IRGa}$ の推移

移 (図20)

症例3, 4, 6, 9の術前の試験食負荷後の血中ガストリン分泌量はそれぞれ, $7.60 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, $18.04 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, $17.26 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, $7.40 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と, 健常対照者 $15.09 \pm 4.57 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と比較して2例が軽度低反応であったが, 他の2例については差異はなかった。その後, 各例についての術後推移を追跡すると, 症例3では, 術前 $7.60 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ が術1カ月に $3.44 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と一旦低下し, 術1年以上で $6.03 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, 術2年以上で $6.58 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と術前値辺に復した。症例4は, 術前 $18.04 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, 術1カ月 $15.85 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と軽度低下し, 術1年以上では $8.28 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ とさらに低下し, 術2年以上では $15.66 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と術前値近くに復した。症例6は, 術前 $17.26 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, 術1カ月 $13.98 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と軽度低下したが, 術1年以上 $15.76 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, 術2年以上 $18.95 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と術前値近くに復した。症例9では, 術前 $7.40 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ が術1年以上で $25.93 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と著明に亢進, 術2年以上で $47.65 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ と一層亢進していた。なお, この4症例以外に, 症例1, 2, 5の術1カ月値はそ

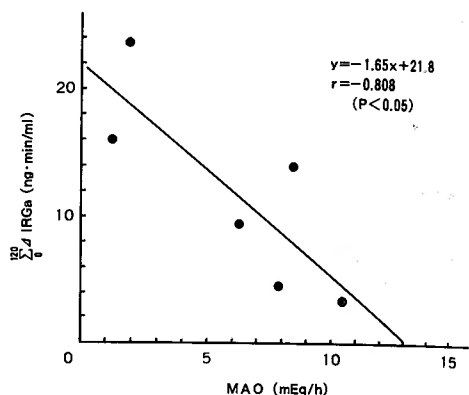


図21 術1カ月後の最高酸分泌と血中ガストリン分泌量 ($\sum_0^{120} \Delta \text{IRGa}$) との相関関係

れぞれ, $4.60 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, $9.50 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, $23.59 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ を示し, 症例10は術1年以上で $7.42 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$ であった。

3. MAO と $\sum_0^{120} \Delta \text{IRGa}$ との関係

測定可能であった症例の中から術前・術後の各時期における MAO と $\sum_0^{120} \Delta \text{IRGa}$ との間の相関について検討した。

1) 術前の相関

症例3, 4, 6, 9の術前の時点での MAO と $\sum_0^{120} \Delta \text{IRGa}$ との間には相関を認めなかった。

2) 術後1カ月の相関 (図21)

術後ほぼ1カ月の MAO が, 7.87 mEq/h (症例1), 6.32 mEq/h (症例2), 10.44 mEq/h (症例3), 1.24 mEq/h (症例4), 1.88 mEq/h (症例5), 8.46 mEq/h (症例6) であった6例の $\sum_0^{120} \Delta \text{IRGa}$ は, それぞれ同時点で, $4.60 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$, $9.50 \text{ ng} \cdot \text{min/ml}$,

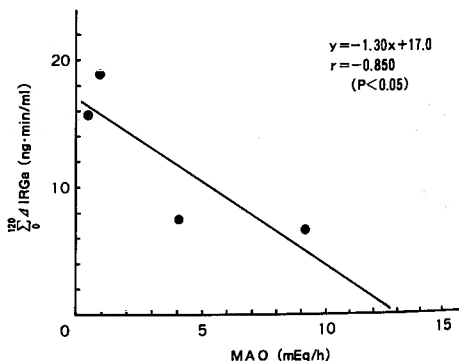


図22 術後1年以上経過後の最高酸分泌 (MAO) と血中ガストリン分泌 ($\sum_0^{120} \Delta \text{IRGa}$) との相関関係

3.44 ng·min/ml, 15.85 ng·min/ml, 23.59 ng·min/ml
13.98 ng·min/ml を示し, MAO と $\sum_{0}^{120} \Delta \text{IRGa}$ との間に有意 ($p < 0.05$) の負の相関が認められた。

3) 術後1—2年以上の相関 (図22)

術2年以上経過した3例と術1年以上経過した1例との間の相関を検討した。MAO 9.16 mEq/h (症例3), 0.53 mEq/h (症例4), 0.96 mEq/h (症例6), 4.08 mEq/h に対してそれぞれ $\sum_{0}^{120} \Delta \text{IRGa}$ 6.58 ng·min/ml, 15.66 ng·min/ml, 18.95 ng·min/ml, 7.42 ng·min/ml を示し, この間にも有意の負の相関を認めた。

4) 術後の消化管検索

術後ほとんどの例で一過性の胃内容停滞が惹起されたが, 胃ゾンデ留置による胃内容吸引をつづけることにより早晩軽快をみた。また, その後の全経過を通じて吐血, 下血などの消化管粘膜損傷症状を来したものは1例もなく, 術後の上部消化管透視でも吻合部潰瘍を指摘しえたものはない。また, 術後長期経過例には内視鏡による検索も併せ行ったが, 胃内, 十二指腸球部, 吻合部近傍におよぶまで検索しいずれにも潰瘍, びらん, 出血等粘膜損傷を思わせる所見は全例に認められなかった。ただ, 慢性脾炎と診断して本術式を施行したが術後組織検索で脾癌と判明し, 術後6週目に残脾, 門脈などと共に上部消化管を一塊再切除した症例2では切除標本上吻合部肛側の空腸粘膜に発赤を認めたが組織学的に粘膜欠損断裂等潰瘍所見を認めなかった。症例3では退院後急性脾炎様発作を来したが, 内視鏡検索でも X 線透視でも消化管粘膜自体には潰瘍性病変は見当らなかった。

III. 小 括

前項の実験で確認した胃温存脾十二指腸切除における幽門輪および十二指腸球部の意義を踏まえ, 幽門輪球部温存脾頭十二指腸切除兼 Billroth I 法方式再建術式を臨床応用した。

とくに, この術式の最大の問題点である術後吻合部潰瘍に関連し, 胃内外分泌面よりの検討を行い以下の結果を得た。

1) 本術式の適応を脾頭十二指腸領域の良性疾患とし, しかも消化性潰瘍の既往例や共存例とか, 術前胃液検査で高酸と判定されたものは原則的に除外して対象例を選択した。

2) その結果, 術後の BAO および MAO はともに術後2週目には一過性に亢進するが, 術4週目にはす

で回復傾向を辿り, 術後1年および2年以上でもほぼ術前に近い値を維持するものが多く, 術前値以上の亢進例でも正酸範囲内に留まっていた。

3) 若干の例外はあるにしても, 空腹時基礎ガストリン値および試験食負荷後の血中ガストリン分泌量ともに, 術後1カ月には術前値に比し低下傾向を示すが, 術後1年および術後2年以上を経過すれば術前近くに復していると判断された。

4) 術後の各時期において, 酸分泌と血中ガストリン分泌との間に負の相関が認められ, 術後胃内で feedback 機構が十分維持されているのを確めた。

5) 術後急性期より2年以上に亘り上部消化管 X 線透視または内視鏡などによる消化性潰瘍形成の有無を全例に検索したが, 胃, 十二指腸球部, 吻合部近傍いずれにも術後あらたに発生したと思われる異常所見は目下のところ確認していない。また, 消化性潰瘍を示唆する臨床症状を呈したものも現在までのところ遭遇しなかった。

考 案

胃温存脾十二指腸切除術に際して最も問題となる術後吻合部潰瘍の発来を左右するものは, まず胃内外分泌変動である。

そこで, 著者は, Pavlov 胃囊犬を用いて, 脾のみを全摘した群 (A群), 幽門輪・十二指腸球部もろとも十二指腸をトライツ靱帯まで脾と共に全摘した群 (B群), 幽門輪・十二指腸球部を温存して十二指腸と共に脾を全摘した群 (C群) の3群に大別し, それぞれの術前後の胃酸分泌の推移を比較検討した。まず, 消化管や胆道系にはふれないで脾のみを全摘したA群では, 基礎酸分泌の亢進をみた。これは, 諸家^{12,23,41)}が指摘するように, 脾外分泌, 特に脾酵素の欠落によって脂肪の消化吸収が障害されるので, その過程で通常放出されるはずの胃酸分泌抑制物質が欠落するためとも解釈される。また, 食餌刺激後酸分泌反応の変動をみると, 刺激後90分迄は著差はなかったが, 90分以後有意に低下した。この90分以後の低下については, 脾全摘後には胃排出時間が短縮されることが指摘されており^{23,26)}, そのためによる酸分泌低下か, あるいは, 脾全摘後の高血糖による中枢神経性抑制^{20,46)}も若干関与しているものと思われる。

Elliot ら²⁴⁾, Basso ら⁴⁾, 坂崎ら⁶⁰⁾は, 脾全摘, 脾外瘻, 脾管結紮など脾外分泌障害時に胃酸分泌亢進が惹起され, その機序として幽門洞よりのガストリン分

泌亢進を示唆したが、Peterson ら⁵⁶⁾は、基礎ガストリン値に変化はなかったとし、また、林ら⁴⁵⁾は、膵管結紮後にみられる酸分泌亢進とガストリンの上昇とが平行せず、また、膵酵素剤を経口投与した場合酸は抑制されたにも拘らずガストリンは上昇したことにより、ガストリン以外の胃酸分泌抑制ホルモンの関与を示唆している。また、佐々木ら⁶¹⁾は、胆管・膵管同時結紮時に酸分泌は亢進しているにも拘らずガストリン分泌は低下し、また、基礎セクレチン値が亢進していることより、その機序としてガストリンの役割は少なく、Orloff ら⁵⁵⁾や Debas ら¹⁷⁾の提唱している腸性の胃酸分泌刺激物質の存在を推定し、また、高セクレチン血症は酸分泌亢進による2次的なものとしている。また、膵全摘術後における高セクレチン血症について Sudo ら⁶⁰⁾も膵液喪失による十二指腸内酸性化に基づく2次的な結果と推定している。著者の成績では、術後基礎酸分泌は亢進し食餌刺激後酸分泌は著変なかったにも拘らず、基礎ガストリン値は一定の傾向を示さず刺激後ガストリン分泌は有意に低下した。このことは、膵全摘後の胃酸分泌亢進機序にガストリンの関与は少ないと考えられ、また、セクレチンも Sudo ら⁶⁰⁾の報告のごとく術後著明に亢進していた。以上の膵のみを全摘した後の胃酸分泌およびガストリン、セクレチンの変動の成績を基礎に、十二指腸合併切除の成績を比較検討した。

Mann & Kawamura⁴⁷⁾ はイヌを用いて十二指腸単独切除が可能であることを立証すると同時に、術後空腸側に消化性潰瘍が発生するのを指摘した。その後、Brackney ら⁹⁾、Quintana ら⁵⁸⁾、Konturek ら⁴²⁾、森本ら⁵⁹⁾は十二指腸単独切除後に胃酸分泌亢進をきたすことを報告している。

一方、Andersson ら²⁾は十二指腸でも近位側、主として球部から、空腹時でも、食餌刺激後でも、その内腔 pH の低下により胃酸分泌を抑制する体液性因子が放出される^{63,70)}とした。そして、十二指腸における胃酸分泌抑制作用 (duodenal brake) の多くは球部でなされると考えて、これを“bulbogastrene”と命名した。すなわち、十二指腸切除を施行する際に十二指腸球部を温存すれば、術後 duodenal brake が十分働いて胃酸分泌抑制作用が望めることになる。

そこで著者は前述のごとく、胃温存膵十二指腸切除に際して、幽門輪・球部合併切除群 (B 群) と幽門輪・球部温存群 (C 群) とに分けて胃内外分泌動態を解析してみた。まず、前者 B 群では基礎酸分泌も基礎ガ

ストリン値も術前に比し亢進していた。また、食餌刺激後初期相には酸分泌反応もガストリン分泌反応も急激な亢進をみせたが、その後酸分泌のみが急速に低下していた。それに比して後者 C 群では基礎酸分泌が亢進しているのにガストリンは低下していて両者間の feedback 機構が維持されていることが想定され、また、食餌刺激後の酸およびガストリン分泌反応も術前パターンに類似していて、前者 B 群に比して比較的安定した分泌動態が呈示された。この幽門輪・球部合併切除犬 (B 群) にみる基礎酸分泌および食餌刺激後初期酸分泌反応の亢進の機序であるが、前述した球部欠損による duodenal brake の脱落に加うるに、幽門輪本来の機能である逆流防止作用も脱落して腸内容の胃前庭部への逆流が起ると想定される^{10,28,29,39)}。特に腸内容逆流物が胆汁や胆汁酸塩であれば、それが胃前庭部 G 細胞を刺激してガストリンを放出し^{6,16,52,67)}、そして胃酸分泌亢進を誘発した可能性が予想される。また、幽門輪が除去されているために胃内容排出時間が短縮し^{21,37)}、それが食餌刺激後 90 分以降の酸分泌反応の急速な低下となって現われたものと思われる。因みに 24 時間総酸分泌量が本 B 群で低下していたのも、食餌塊の胃内停滞時間短縮との密なる関連が考えられる。他方、C 群では、幽門輪・球部ともに温存されているので duodenal brake もある程度保持され、腸内容の胃内逆流も起りにくく、そして食餌塊も緩やかに胃より排出された^{10,14,39)} あと生理的再建ルートをへて肛側へと移送されていくのであり、このことが同じように膵十二指腸を切除されながらも、本 C 群が前群に比して安定した酸分泌反応を維持できた原因とみなされよう。これら両群の分泌動態の差異が後述するように吻合部潰瘍発現の有無と密に相関しているものと思われた。

Hanssen ら³⁶⁾や小笠原⁵⁴⁾はヒトの膵全摘術や膵頭十二指腸切除術後の基礎セクレチン値や残存空腸に塩酸負荷試験を行って十分セクレチン分泌細胞の存在することを観察している。本実験群ではいずれも空腹時セクレチン値の上昇がもたらされたがその上昇度は膵単独全摘群で最も高く、幽門輪・球部合併切除群で最も軽度であった。酸抑制³⁾のみならず肝胆汁分泌ホルモン^{59,75)}でもあるセクレチンを温存するためには可及的十二指腸および上部空腸は温存し、この温存領域を胃内容が通過するように再建するのが合理的であろう。

最後に各群の術後潰瘍発生の有無を検索したところ、膵単独全摘群も幽門輪・球部温存膵十二指腸切除群もともに空腸に潰瘍、びらん、出血などを認めなかった

が、幽門輪・球部合併切除群では3頭中1頭に吻合部対側の空腸にUI IIの潰瘍を証明した。これは三穂⁵⁰⁾の吊り上げ・吊り下げ実験にみるように、幽門輪と十二指腸球部が存在しないために、胃内容が機械的作用で対側空腸を直撃するためにできる潰瘍を想わせた。いずれにしても、脾全摘プラス十二指腸球部、幽門輪を含む十二指腸切除によりもたらされた、前述のごとき胃内外分泌変動や胃内容排泄調節不全を基盤にして、かかる粘膜損傷が惹起されたものと考えられる。以上の実験成績より、慎重に症例をさえ選べば、胃温存脾十二指腸切除術式は幽門輪および十二指腸球部を温存し、生理的再建を施行することにより十分臨床応用は可能であると判断した。

さて、脾十二指腸切除後の消化吸收障害は合併切除される胃切除に負うところが多く^{27,78)}、ここに1978年 Traverso & Longmire⁶⁷⁾は神経支配をうけた全胃を温存して脾十二指腸切除術後の消化吸收障害の改善を計ろうと幽門輪温存脾十二指腸切除術を提唱したのである。その後も氏は本術式後18例を追跡し、ダンピングや胃切除症候群もなく栄養状態も良好で、胃液分泌も正常であり吻合部潰瘍は認められなかった⁶⁸⁾とした。Newman ら⁵³⁾も本術式を追試し、従来の胃合併切除例に比して術後の体重回復状況が極めて良好であったと述べている。

著者らは本術式を採用するに当たり、その適応は一応脾頭十二指腸領域の良性疾患とし、そしてあらかじめ消化性潰瘍素因者とか高酸例は原則として手術対象から除外した。なお、上記一連の実験的検索に裏打ちされた著者らの本手技上の要点を記すと、

1. 全胃、とくに幽門十二指腸接合部に分布する神経、血行を温存する。
2. 幽門輪のみならず十二指腸球部も温存する。
3. 消化管肛側切離端はトライツ靱帯附着部辺とし全空腸を温存する。
4. 生理的再建に心掛ける。すなわち後結腸性には、十二指腸十二指腸端々吻合、脾空腸端側吻合(脾全摘の場合は当然省略される)、胆管空腸端側吻合、ブラウン吻合なしの順列再建を採用する。

以上の条件下で慢性脾炎5例を含む10例の胃温存脾頭十二指腸切除患者の術後胃内外分泌変動を経時的に追跡し、併せて吻合部潰瘍の発生の有無を検索した。

まず、これら患者の術後の基礎酸分泌であるが、術2週目に一過性に亢進するものが多く、術4週目にはほとんどが低下傾向を示し、術1年以上、術2年以上

でも術前値辺を示した。また、最高酸分泌についてもほぼ同様の推移を辿った。この術後急性期の酸分泌亢進については、脾十二指腸切除による胃酸分泌抑制因子の部分的脱落もさることながら、Warshaw ら⁷⁴⁾も指摘するように術直後における胃排出能の回復遅延が関与するものと思われる。Critchlow ら¹⁵⁾は十二指腸憩室で脾胆道疾患を合併した3例の治療として十二指腸空腸端々吻合術を施行したところ術直後に一過性の腸運動障害と胃排出能の低下をきたしたが、これらは近位小腸におけるpacemakerの断絶によるものとしている。

次にガストリン分泌の推移を追跡したが、基礎ガストリン値も試験食負荷後のガストリン分泌量も術直後よりやや低下傾向であるが術1～2年後には術前値辺を示していた。Basso ら⁵⁾は従来法による脾十二指腸切除例の中で、術後出血性胃炎や吻合部潰瘍を発生した群とそうでなかった群とに分けてボンベシン刺激による胃酸分泌とガストリン分泌の推移を比較しているが、前群で有意の酸分泌亢進とガストリン分泌亢進を認めたとしている。従って、著者のシリーズで術後ガストリン分泌亢進が長期に亘り制禦されているという上記事実は吻合部潰瘍や消化管出血防止上に有益な働きをしているものと解釈しうる。

次に、胃液検査における最高酸分泌と試験食負荷後のガストリン分泌量との相関をみると、術前では原疾患の影響のためか相関を認めなかったが、術1カ月目より有意の負の相関を認め術1年から2年以上後でも同様な負の相関を認めた。これは術直後より一定の法則で壁細胞とG細胞の間にはfeedback機構が存在していることを示唆している。

術後2年以上経過した4例と術後1年以上経過した1例を含め全例に術後定期的な上部消化管透視や内視鏡による検索を施行したが吻合部潰瘍の発症および粘膜損傷は幸いにも目下のところ遭遇していない。

以上、現在までの観察では自験例中に術後潰瘍の発症はなく、かかる例はTraverso ら⁶⁸⁾やNewman ら⁵³⁾のシリーズ中にも認められない。しかしながら、Warshaw ら⁷⁴⁾は胃温存脾全摘をした1例に多発性の空腸潰瘍の招来を認め、これはシメチジンも制酸剤も無効であったと述べている。またBraasch ら⁸⁾は45例の胃温存脾十二指腸切除中1例のみに吻合部潰瘍の随伴をみたが、本例はシメチジン投与で軽快せしめたとしている。ところが、Gebhardt ら³⁰⁾の報告によれば本術式18例中7例に術後潰瘍が招来し、これらは術

後胃酸分泌亢進例に多発したという。そしてその原因として十二指腸球部の胃酸分泌抑制作用のみでは不十分であると結論している。これに対して、Traverso⁵⁸⁾は幽門輪に達している神経や血行支配を何らかの形で損傷したために胃液がうっ滞し、それによって胃にびらんを発生したと推定している。また、Gebhardtらの再建は非生理的な方式でなされており、また切除に際しても空腸を温存する配慮がなされておらず、粘膜防禦の減弱し^{19,22,40)}、しかも胃酸分泌抑制因子の存在に乏しい肛側空腸に直接胃液が晒される形で吻合が造設されている。著者らの術式における十二指腸切除は、口側切離端を球部温存の観点より第2部上縁とし、肛側をトライツ靱帯被覆部辺とし、十二指腸十二指腸端々吻合とすることによって粘膜防禦因子あるいは胃酸分泌抑制因子の保全を計る一方、同部に分布する消化管ホルモン分泌を介して肝胆汁⁵⁴⁾および残脾々液^{34,62)}を良好に分泌させ、そしてこれら分泌液により胃酸中和を最大限はかるべく努めている。かかる術式の工夫が、術前の消化性潰瘍素因例を適応外としていることなどもあいまって、吻合部潰瘍の発現を未然に制禦しえているものと解される。

以上総括するならば、胃温存脾十二指腸切除に際しては十二指腸切除範囲を必要最少限に留め幽門輪十二指腸球部を血行および神経支配下に温存し十二指腸十二指腸端々吻合という生理的再建法を施行する。そうすれば、胃酸は律動的に粘膜防禦機軸の強い球部^{33,40)}にまず入り、この球部よりソマトスタチン、セクレチン、ブルボガストロンなどの胃酸分泌抑制物質を放出しながら端々吻合部をへて上部空腸に入り脾液や胆汁分泌を良好に誘発する。その結果、酸は効率よく中和され脾酵素も十分に活性化される¹⁸⁾ために脂肪の消化吸収が円滑に営まれ、それと共に胃酸分泌抑制物質 (enterogastrone) が放出され⁴⁴⁾ 酸分泌亢進異常は招来されないというサイクルを辿るものと想定している。さらに上部空腸に密に分布するとされる GIP などの enteroinsular axis^{11,69)} に関与するホルモンは、同部に直接流入してくる食事塊により放出され、それにより残存脾内のラ島ホルモン分泌も大いに賦活されるものと推定される。因みに従来法による脾頭十二指腸切除後の耐糖能低下は本術後困難症のひとつに挙げられているので著者らの切除再建術式はラ島機能温存上にも有用と思われる。また、同じように上部空腸にも残存している CCK は脾大量切除後残脾組織の増生肥大をもたらすことが知られており³⁾、さらにこの CCK

の残脾の栄養効果をセクレチンやガストリンが増強することなども加味するとき、著者らの脾切除再建法は理に叶っているものといえよう。

結 語

脾切除、とくに胃温存脾十二指腸切除後の吻合部潰瘍の発来機序の解明およびその予防を目指した術式開発の目的で Pavlov 胃囊犬を用いて 1. 脾単独全摘 2. 幽門輪・十二指腸球部合併脾十二指腸切除 3. 幽門輪・十二指腸球部温存脾十二指腸切除の3群を作成し、術後 Pavlov 胃囊よりの胃液分泌状況および血中ガストリン・セクレチンの動態を検索した。

その結果、基礎酸分泌はすべての群で亢進したが食餌刺激後の酸分泌反応は「幽門輪・球部合併脾十二指腸切除群」で最も不安定な変動を示し、とくにこの刺激後初期分泌亢進に血中ガストリン上昇が関与しているようにみえた。吻合部潰瘍も本群のみに発来した。なおセクレチンはすべての群で上昇していたがその上昇度は本群で最も低かった。

以上より、幽門輪・十二指腸球部温存の重要性を踏まえて、消化性潰瘍素因者を除く10例の主として良性疾患例に、神経と血行支配をうけた全胃および十二指腸球部温存下に脾頭十二指腸切除を施行し生理的再建法を付加した。

その結果、酸分泌は術後一過性に上昇したが、程なくほぼ術前値辺に回復するものが多く、これら酸分泌反応と血中ガストリン分泌との間には feedback 機構が維持されているのを確かめた。また、術後2年以上経過例を含め全例に定期的消化管検査を試みたが、目下のところ1例も吻合部潰瘍の発来を認めていない。

胃温存脾十二指腸切除術は、適応を選べば、従来の胃を合併切除する脾頭十二指腸切除にみられた種々の術後脱落症状を最小限に留めうる安全な新しい術式であると考えた。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った戸部隆吉教授に深甚なる謝意を表しますと共に、直接御指導、御鞭撻を戴いた鈴木 敬助教授に深謝致します。また、本研究にあたり懇ろなる御助言と多大なる御協力を戴いた静岡市立病院外科部長・本学非常勤講師梶原建昭博士に深謝致します。なお、胃液検査に御協力戴いた真辺忠夫講師、記井英治先生、田中洋輔先生に感謝致します。

文 献

- 1) Andersson S, Uvnäs B: Inhibition of postprandial gastric secretion in Pavlov pouches by instillation of hydrochloric acid into the duodenal bulb.

- Gastroenterology **41** : 486-490, 1961.
- 2) Andersson S : Inhibitory mechanisms in duodenal control of gastric acid secretion. *Gastroenterology* **61** : 778-780, 1971.
 - 3) Baba N, Suzuki T, et al : Effects of trypsin inhibitor on the remnant pancreas after 85 percent pancreatectomy in rats. *Jpn J Surg* **14** : 420-431, 1984.
 - 4) Basso N, McGuigan JE, et al : Elevated gastrin levels after pancreatic duct ligation. *Arch Surg* **105** : 611-614, 1972.
 - 5) Basso N, Simi M, et al : Retained antral mucosa in pancreaticoduodenectomy patients. *Am J Surg* **134** : 259-262, 1977.
 - 6) Bedi BS, Debas HT, et al : Effect of bile salts on antral gastrin release. *Gastroenterology* **60** : 256-262, 1971.
 - 7) Braasch JW, Vito L, et al : Total pancreatectomy for end-stage chronic pancreatitis. *Ann Surg* **188** : 317-322, 1978.
 - 8) Braasch JW, Gongliang J, et al : Pancreatoduodenectomy with preservation of the pylorus. *World J Surg* **8** : 900-905, 1984.
 - 9) Brackney EL, Thal AP, et al : Role of duodenum in the control of gastric secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* **88** : 302-306, 1955.
 - 10) Brink BM, Schlegel JF, et al : The pressure profile of the gastroduodenal junctional zone in dogs. *Gut* **6** : 163-171, 1965.
 - 11) Brown JC, Dryburgh JR, et al : Gastric inhibitory polypeptide(GIP). In *Endocrinology of the Gut*, Edited by W. Y. Chey and F. P. Brooks. Charles B. Slack, Inc. 1974, p. 76-82.
 - 12) Chey WY, Lorber SH : Influence of pancreas on gastric secretion in dogs. *Am J Physiol* **212** : 252-260, 1967.
 - 13) Cleator IGM, Harrison RC : A method of reinforcing the mucosal septum of the vagally innervated greater curvature stomach pouch using omentum. *J Surg Res* **11** : 545-549, 1971.
 - 14) Cook AR : Duodenal acidification : Role of first part of duodenum in gastric emptying and secretion in dogs. *Gastroenterology* **67** : 85-92, 1974.
 - 15) Critchlow JF, Shapiro ME, et al : Duodenojejunostomy for the pancreaticobiliary complications of duodenal diverticulum. *Ann Surg* **202** : 56-58, 1985.
 - 16) Davenport HW : Destruction of the gastric mucosal barrier by detergent and urea. *Gastroenterology* **54** : 175-181, 1968.
 - 17) Debas HT, Slaff GT, et al : Intestinal phase of gastric acid secretion : Augmentation of maximal response of Heidenhain pouch to gastrin and histamine. *Gastroenterology* **68** : 691-698, 1975.
 - 18) DiMagno EP, Malagelada JR, et al : Fat of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency : Comparison of two dosage schedules. *N Eng J Med* **296** : 1318-1322, 1977.
 - 19) Dorricott NJ, Fiddian-Green RG, et al : Mechanism of acid disposal in canine duodenum. *Am J Physiol* **228** : 269-275, 1975.
 - 20) Dotevall G, Muren A : Effect of intravenous infusion of glucose on gastric secretory responses to feeding in Pavlov- and Heidenhain-pouch Dogs. *Acta Physiol Scand* **52** : 234-241, 1961.
 - 21) Dozois RR, Kelly KA, et al : Effect of distal antrectomy on gastric emptying of liquids and solids. *Gastroenterology* **61** : 675-681, 1971.
 - 22) Dutta SK, Russell RM, et al : Impaired acid neutralization in the duodenum in pancreatic insufficiency. *Dig Dis Sci* **24** : 775-780, 1979.
 - 23) Elliot DW, Taft DA, et al : Pancreatic influences on gastric secretions. *Surgery* **50** : 126-133, 1961.
 - 24) Elliot DW, Endahl GL, et al : Relation of antrum to pancreatic-induced gastric hypersecretion. *Surgery* **54** : 9-18, 1963.
 - 25) Elliot DW : Effect of lost pancreatic juice on gastric acid and peptic ulcer. *Am J Surg* **127** : 658-662, 1974.
 - 26) Fauley GB, Ivy AC : The effect of exclusion of pancreatic juice on gastric digestion. *Am J Physiol* **89** : 428-437, 1929.
 - 27) Fish JC, Smith LB, et al : Digestive function after radical pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* **117** : 40-46, 1969.
 - 28) Fisher RS, Cohen S : Physiological characteristics of the human pyloric sphincter. *Gastroenterology* **64** : 67-75, 1973.
 - 29) Fisher RS, Cohen S : Pyloric-sphincter dysfunction in patients with gastric ulcer. *New Eng J Med* **288** : 273-276, 1973.
 - 30) Gebhardt VC, Gall FP, et al : Anastomosenukulus nach Whipplescher Operation mit Magenerhaltung. *Zbl Chir* **107** : 952-958, 1982.
 - 31) Gilsdorf RB, Spanos DP : Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* **177** : 332-337, 1977.
 - 32) Grant CS, van Heerden JA : Anastomotic ulceration following subtotal and total pancreatectomy. *Ann Surg* **190** : 1-5, 1979.
 - 33) Griffith CA, Harkins HN : The role of Brunner's Glands in the intrinsic resistance of the duodenum to acid-peptic digestion. *Ann Surg* **143** : 160-172, 1956.
 - 34) 白根光康 : 脾管ドレナージ法による脾外分泌機能の検討. *日消会誌* **70** : 658-672, 1973.
 - 35) Hanssen LE, Karesen R, et al : Immunoreactive secretin release in patients after duodenectomy and partial or total pancreatectomy. *Scand J*

- Gastroent **14** : 997-1000, 1979.
- 36) Hermon-Taylor J, Code CF : Localization of the duodenal pacemaker and its role in the organization of duodenal myoelectric activity. *Gut* **12** : 40-47, 1971.
- 37) Hinder HA : Individual and combined roles of the pylorus and the antrum in the canine gastric emptying of a liquid and a digestible solid. *Gastroenterology* **84** : 281-286, 1983.
- 38) Johnson LR, Grossman MI : Secretin : the enterogastrone released by acid in the duodenum. *Am J Physiol* **215** : 885-888, 1968.
- 39) Keighley MRB, Asquith P, et al : The importance of an innervated and intact antrum and pylorus in preventing postoperative duodenogastric reflux and gastritis. *Br J Surg* **62** : 845-849, 1975.
- 40) Kiriruk LB, Merendino KA : An experimental study of the buffering capacity of the contents of the upper small bowel. *Surgery* **35** : 532-537, 1954.
- 41) 喜多豊志 : 膵広範切除後の胃液分泌の研究, 特に Sandmeyer 型糖尿病における消化管ホルモンと胃酸分泌の変化について. *日外会誌* **84** : 1061-1071, 1983.
- 42) Konturek S, Grossman MI : Localization of the mechanism for inhibition of gastric secretion by acid in intestine. *Gastroenterology* **49** : 74-78, 1965.
- 43) Konturek S, Grossman MI : Effect of perfusion of intestinal loops with acid, fat, or dextrose on gastric secretion. *Gastroenterology* **49** : 481-489, 1965.
- 44) Kosaka T, Lim RKS : Demonstration of the humoral agent in fat inhibition of gastric secretion. *Proc Soc expt Biol Med* **27** : 890-891, 1930.
- 45) 林 哲明, 関根 毅, 他 : 膵管結紮の胃酸分泌におよぼす影響についての実験的研究. *日消会誌* **75** : 980-989, 1978.
- 46) MacGregor IL, Deveney C, et al : The effect of acute hyperglycemia on meal-stimulated gastric, biliary, and pancreatic secretion, and serum gastrin. *Gastroenterology* **70** : 197-202, 1976.
- 47) Mann FC, Kawamura K : Duodenectomy (an experimental study) *Ann Surg* **75** : 208-220, 1922
- 48) Meinke WB, Twomey PL, et al : Gastrointestinal bleeding after operation for pancreatic cancer. *Am J Surg* **146** : 57-60, 1983.
- 49) Menguy R : Studies on the role of pancreatic and biliary secretions in mechanism of gastric inhibition by fat. *Surgery* **48** : 195-200, 1960.
- 50) 三穂乙美 : Mann-Williamson 潰瘍の発生および治癒に及ぼす影響について, 後編 Mann-Williamson 潰瘍の治癒に関する研究. *慈医誌* **71** : 2089-2101, 1956.
- 51) 森本洋一 : 十二指腸切除の胃酸分泌, 血清 gastrin, 血清 secretin に及ぼす影響と, 胆汁, 胆汁の吻合部潰瘍に対する抑制効果の実験的検討. *日消外会誌* **18** : 1609-1619, 1985.
- 52) Nahrwold DL : Bile as a gastric secretory stimulant. *Surgery* **71** : 157-160, 1972.
- 53) Newman KD, Braasch JW, et al : Pyloric and gastric preservation with pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* **145** : 152-156, 1983.
- 54) 小笠原敬三 : 切除再建術式からみた内因性セクレチンの胆汁分泌作用に関する研究, 第1編 : 膵全摘後再建術式の検討. *日外宝* **51** : 612-628, 1982.
- 55) Orloff MJ, Villar HV, et al : Site of origin of the hormone responsible for gastric hypersecretion associated with portacaval shunt. *Surgery* **68** : 202-208, 1970.
- 56) Peterson JJ, Militello JM, et al : Augmented acid and gastrin response to meals after pancreatic duct ligation. *J Surg Res* **16** : 353-359, 1974.
- 57) Plaim MB, ReMine WH : Further evaluation of total pancreatectomy. *Arch Surg* **110** : 506-512, 1975.
- 58) Quintana R, Kohatsu S, et al : Mechanism of duodenal inhibition of gastric secretion. *Arch Surg* **89** : 585-591, 1964.
- 59) Russell TR, Seale GL, et al : The choleretic mechanisms of sodium taurocholate, secretin and glucagon. *Surgery* **77** : 498-504, 1975.
- 60) 坂崎庄平, 梅山 馨, 他 : 膵管結紮犬における胃分泌, ことに血清ガストリン値の変動. *日消会誌* **73** : 487-496, 1976.
- 61) 佐々木蔵, 関根 毅, 他 : 閉塞性黄疸兼膵外分泌障害時における胃酸分泌についての実験的研究. *日外会誌* **81** : 247-255, 1980.
- 62) Satake K, Nishiwaki H, et al : Comparative Studies of plasma secretin response after reconstructive surgery of the stomach and pancreas. *Ann Surg* **201** : 447-451, 1985.
- 63) Schusdziarra V, Rouiller D, et al : Release of gastric somatostatin-like immunoreactivity during acidification of the duodenal bulb. *Gastroenterology* **76** : 950-953, 1979.
- 64) Scott HW, Dean RH, et al : The role of vagotomy in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* **191** : 688-696, 1980.
- 65) Sekine T, Woodward ER, et al : Effect of taurocholic acid on gastric acid secretion and gastrin release. *Gastroenterology* **78** : 57-61, 1980.
- 66) Sudo T, Suzuki T, et al : Effect of endogenous secretin on plasma glucagon after total pancreatectomy. *World J Surg* **5** : 839-844, 1981.
- 67) Traverso LW, Longmire WP : Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* **146** : 959-962, 1978.

- 68) Traverso LW, Longmire WP : Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. A follow-up evaluation. *Ann Surg* **192** : 306-310, 1980.
- 69) Unger RH, Eisentraut AM : Enteroinsular axis. *Arch intern Med* **123** : 261-266, 1969.
- 70) Uvnäs-Wallensten K, Efendic S, et al : Effect of intraantral and intrabulbar pH on somatostatin-like immunoreactivity in peripheral venous blood of conscious dogs. The possible function of somatostatin as an inhibitory hormone of gastric acid secretion and its possible identity with bulbogastone and antral chalone. *Acta Physiol Scand* **111** : 397-408, 1981.
- 71) Waddell WR, Loughry RW : Gastric acid secretion after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* **96** : 574-585, 1968.
- 72) Walsh DB, Eckhauser FE, et al : Adenocarcinoma of the ampulla of Vater : diagnosis and treatment. *Ann Surg* **195** : 152-157, 1982.
- 73) Warren KW, Cattel IRB, et al : A long-term appraisal of pancreaticoduodenal resection for periampullary carcinoma. *Ann Surg* **155** : 653-662, 1962.
- 74) Warshaw AL, Torchiana DL : Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* **160** : 1-4, 1985.
- 75) Wheeler HO, Mancusi-Ungaro PL : Role of bile ducts during secretin cholelithiasis in dogs. *Am J Physiol* **210** : 1153-1159, 1966.
- 76) Wollaeger EE, Waugh JM, et al : Fat assimilating capacity of the gastrointestinal tract after partial gastrectomy with gastroduodenectomy. *Gastroenterology* **44** : 25-32, 1963.