

## 胆道系疾患による閉塞性黄疸患者の膵外分泌機能

平林 秀光 門野 聡 古川 猛 嶋倉 勝秀  
田村 泰夫 上野 一也 小口 寿夫 長田 敦夫  
本間 達二 古田 精市  
信州大学医学部第2内科学教室

### Exocrine Pancreatic Function in Patients with Obstructive Jaundice of Biliary Origin

Hidemitsu HIRABAYASHI, Satoshi MONNO, Takeshi FURUKAWA,  
Katsuhide SHIMAKURA, Yasuo TAMURA, Kazuya UENO,  
Hisao OGUCHI, Atsuo NAGATA, Tatsuji HOMMA,  
and Seiichi FURUTA

*Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

Exocrine pancreatic function was studied by pancreozymin-secretin test (PST) in 16 patients with obstructive jaundice of biliary origin, 9 of whom had common bile duct carcinoma (CBDC) and 7 common bile duct stone (CBDS).

Analysis of PST data revealed hypersecretion to some extent in 6 of 9 patients with CBDC (66.7%), while none of the patients with CBDS revealed hypersecretion but rather a tendency to hyposecretion. This difference may be related to the alteration of pancreatic ducts found on endoscopic retrograde pancreatography which revealed only normal to minimal changes in patients with CBDC but moderate to marked changes in patients with CBDS. The secretory pattern of duodenal juice by PST in patients with CBDC showed increases of secretory volume, bicarbonate concentration and bicarbonate output in the post-secretin phase. These hypersecretory exocrine pancreatic patterns in patients with CBDC may be attributable to the delayed inactivation of secretin in the liver, but its precise mechanisms remain to be further elucidated. *Shinshu Med. J.*, 31 : 545—550, 1983

(Received for publication July 21, 1983)

**Key words :** obstructive jaundice, exocrine pancreatic function, pancreozymin-secretin test  
閉塞性黄疸, 膵外分泌機能, パンクレオザイミン—セクレチン試験

### I はじめに

閉塞性黄疸の原因は多岐にわたっているが、胆道系や膵疾患によるものももっとも多い。胆石症は慢性膵炎の成囚々子でもあることから胆石症一般の膵外分泌機能に関しては以前より報告されているが<sup>1)</sup>、胆道原性の閉塞性黄疸における膵外分泌機能についての報告は少ない。1973年、西田ら<sup>2)</sup>は、比較的短時日の間に

肝・胆道系に何らかの閉塞、狭窄およびうっ滞を認めた症例につき、pancreozymin-secretin 試験(以下P-S 試験)を施行し、膵の外分泌が亢進することを報告しているが、その原因、病態についてはいまだ不明な点が残されている。今回われわれは、胆石症および胆道癌による閉塞性黄疸症例における膵外分泌機能を検討し、さらにその病態を明らかにする目的で、内視鏡的逆行性膵管造影 endoscopic retrograde pan-

creatography (以下 ERP) による膵管像, P-S 刺激による肝胆汁の分泌状態を検索し, 肝疾患, 膵疾患における十二指腸液の分泌パターンと比較し検討したのでその成績を報告する。

## II 対象と方法

### A 閉塞性黄疸患者の P-S 試験, ERP

閉塞性黄疸をきたした総胆管結石 common bile duct stone (以下 CBDS) 7例(女性2例, 男性5例, 50~69歳, 平均60.3歳), および総胆管癌 common bile duct carcinoma (以下 CBDC) 9例(女性2例, 男性7例, 48~82歳, 平均62.8歳)について, P-S 試験を施行し, 液量, 最高重炭酸塩濃度(maximal bicarbonate concentration, 以下MBC), アミラーゼ排泄量を測定した。正常値は, 正常人29人(男性14人, 女性15人, 20~72歳, 平均42.1歳)の mean  $\pm$  2SD とし, 液量  $2.7 \pm 1.0$  ml/kg (1.7~3.7), MBC  $102 \pm 22.4$  mEq/l (79.8~124.6), アミラーゼ排泄量  $3,100 \pm 1,520$  U/kg (1,580~4,620) とした。

上記閉塞性黄疸16例中, ERP を施行しえた12例について膵管像を検討し, 膵外分泌機能との相関を検討した。ERP による膵管像の判定は小田分類<sup>3)</sup>にした

がい, 正常, 軽度変化, 中等度変化, 高度変化の4段階に分類した。

### B 閉塞性黄疸患者の肝胆汁の動態

経皮的胆汁ドレナージ percutaneous transhepatic cholangiography with external drainage (以下 PTCD) を施行した CBDC 6例(男性4例, 女性2例, 41~72歳, 平均63.5歳)に P-S 試験と同様な方法で P-S 刺激を行い, PTCD チューブより得られた肝胆汁を20分間隔で80分間採取し, 液量, 重炭酸塩濃度, 重炭酸塩排泄量, アミラーゼ排泄量を各分画ごとに測定した。

### C 各種疾患における P-S 試験による十二指腸液分泌パターンの比較

健常者29例, 膵過分泌が存在するアルコール性肝硬変5例, 分泌低下のみられる慢性膵炎5例の P-S 試験の結果と CBDC のそれとを比較し, 十二指腸液の分泌パターンの面より検討した。

## III 成績

A 閉塞性黄疸患者の膵外分泌機能および ERP 像  
CBDC 9例, CBDS 7例の P-S 試験の結果は Fig. 1 のごとくで, 液量は CBDC 9例中3例に過分泌を

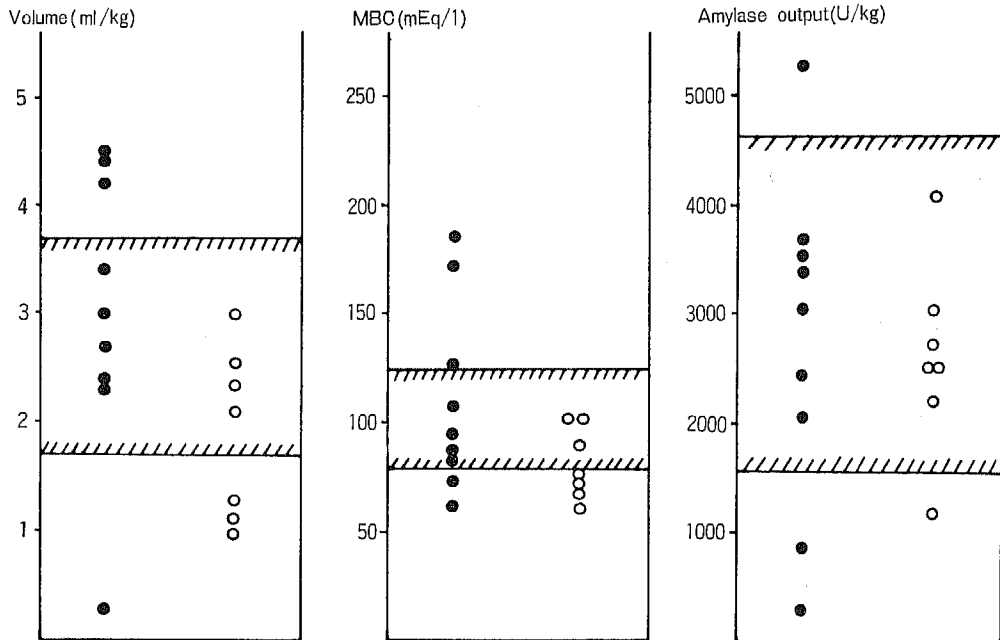


Fig. 1 Pancreozymin-secretin test in patients with obstructive jaundice of biliary origin. Shaded areas represent normal range. ● : Patients with common bile duct carcinoma, ○ : patients with common bile duct stone.

hypersecretion	● ●				
normal	● ○	●	○		● ○
decreased 1 factor	●			○	○
decreased 2 factors					○
decreased 3 factors	●			○	
PST ERP	normal	minimal change	moderate change	marked change	unsatisfactory visualization or not tested

Fig. 2 Comparison of pancreozymin-secretin test (PST) and endoscopic retrograde pancreatography (ERP) findings in patients with obstructive jaundice of biliary origin. ● : Patients with common bile duct carcinoma, ○ : patients with common bile duct stone.

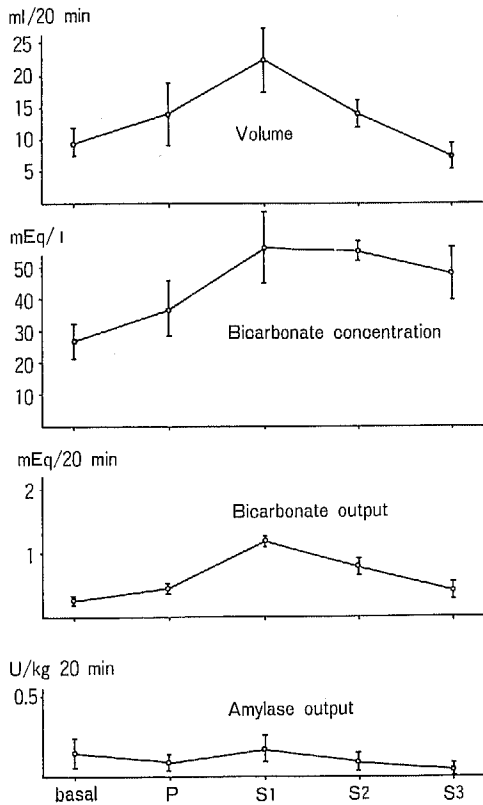


Fig. 3 Secretory pattern of hepatic bile juice obtained by PTCD following pancreozymin and secretin stimulation in 6 patients with obstructive jaundice (common bile duct carcinoma). Data represent Mean±SD. P : post-pancreozymin phase; 20 min after injection of pancreozymin. S: post-secretin phase; values during the first 20 min (S1), the second 20 min (S2), and the third 20 min (S3) after injection of secretin.

認め、最高値は 4.4ml/kg であった。一方 CBDS では過分泌例はなく 7 例中 3 例に分泌低下を認めた。MBC は CBDC の 3 例に過分泌を認め、CBDS の 4 例は低下していた。アミラーゼ排泄量は CBDC の 1 例が正常値を越えていた。すなわち、CBDC 症例中何らかの因子の過分泌を認めたものは 9 例中の 6 例 (66.7%) であり、一方 CBDS 症例においては 7 例中 5 例 (71.4%) に分泌低下を認めた。

閉塞性黄疸の ERP 像と膵外分泌機能との関係は Fig. 2 に示すごとく、ERP を施行した CBDC 8 例中 7 例は膵管像は正常でありその内 4 例はいずれかの因子が過分泌であった。また、軽度変化が 1 例みられたが、中等度、高度変化を示す症例は認められなかった。一方、CBDS では 2 例に高度変化、1 例に中

等度変化を認め、そのうち 2 例に膵外分泌機能低下がみられた。

### B 総胆管癌例におけるパンクレオザイミン、セクレチン刺激による肝胆汁分泌の動態

総胆管癌で PTCD を施行した 6 例についてパンクレオザイミン、セクレチン刺激による肝胆汁について液量、重炭酸塩濃度とその排泄量、およびアミラーゼ排泄量を検討した成績を Fig. 3 に示した。液量は刺激前  $9.8 \pm 2.2$  ml (mean  $\pm$  SD)、パンクレオザイミン (以下 P) 投与後、 $13.4 \pm 5.5$  ml と増加し、セクレチン (以下 S) 投与後は、 $22.7 \pm 5.2$  ml とさらに増加し、以後  $14.0 \pm 2.2$  ml、 $7.2 \pm 2.2$  ml と前値に戻った。重炭酸塩はもともと肝胆汁中に存在するが、P 刺激によって  $27.5 \pm 5.4$  mEq/l から  $35.7 \pm 8.5$  mEq/l と上昇し、

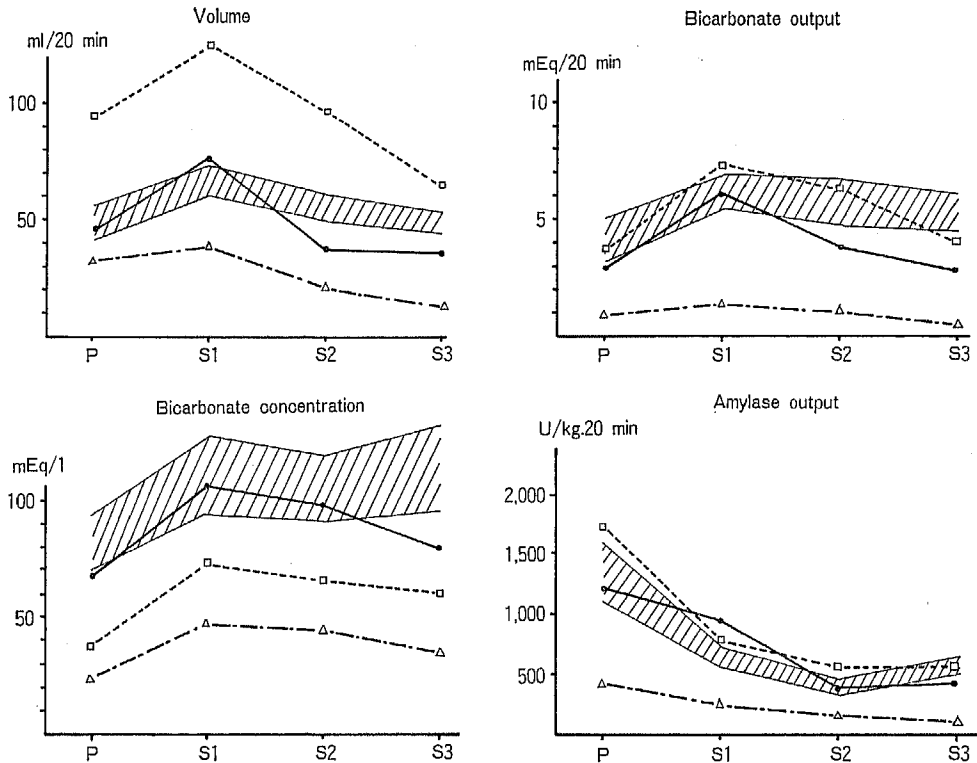


Fig. 4 Secretory pattern of duodenal juice by PST in patients with obstructive jaundice (N=9), alcoholic cirrhosis (N=5), chronic pancreatitis (N=5), and normal subjects (N=29). Connected lines represent mean values in each phase; ●—● normal subjects, □·····□ alcoholic cirrhosis, △---△ chronic pancreatitis. Shaded areas represent mean  $\pm$  SD in obstructive jaundice (common bile duct carcinoma). P: post-pancreozymin phase; 20 min after injection of pancreozymin, S: post-secretin phase; values during the first 20 min (S1), the second 20 min (S2), and the third 20 min (S3) after injection of secretin.

さらに S 刺激にて  $57.2 \pm 12.1 \text{ mEq/l}$  まで上昇した。肝胆汁中のアミラーゼは刺激前値で  $0.16 \pm 0.09 \text{ U/kg}$  と低値で、刺激後も増加しなかった。以上より肝胆汁の液量および重炭酸塩は P-S 刺激で増加がみられた。

#### C 閉塞性黄疸および各種疾患における P-S 試験による十二指腸液分泌パターンの比較 (Fig. 4)

1) 液量: 閉塞性黄疸例では、P 刺激後 20 分  $48.4 \pm 7.2 \text{ ml}$  (mean  $\pm$  SD), S 刺激後 20 分  $66.4 \pm 6.1$ , S 刺激後 40 分  $54.1 \pm 6.2$ , 60 分  $49.7 \pm 4.6$  であり、肝硬変症過分泌例の  $92.0 \pm 11.6$ ,  $124.0 \pm 8.0$ ,  $96.2 \pm 6.4$ ,  $64.0 \pm 13.9$  ほどではないが、健常人の  $45.0 \pm 7.6$ ,  $75.4 \pm 7.2$ ,  $37.0 \pm 2.5$ ,  $36.0 \pm 3.4$  に比して post-secretin phase で液量が増加、かつ維持する傾向を認めた。慢性膵炎では  $32.4 \pm 5.1$ ,  $38.4 \pm 5.0$ ,  $21.6 \pm 2.4$ ,  $13.8 \pm 2.2$  と低分泌を示した。

2) 重炭酸塩濃度および排泄量: 閉塞性黄疸症例で、濃度、排泄量ともに高い傾向があり、しかも両者とも post-secretin phase で持続した。一方肝硬変症では濃度は低く、排泄量は増加していた。

3) アミラーゼ排泄量: 慢性膵炎では低値を示し、他 3 群ではほぼ同様なパターンを示した。

以上より、閉塞性黄疸症例においては、post-secretin phase で液量、重炭酸塩の濃度および排泄量の過分泌が認められた。

## IV 考 案

胆管癌および胆石症による閉塞性黄疸例における膵外分泌機能について検索を行った今回のわれわれの成績では、胆石症における閉塞性黄疸例と胆管癌によるものとの間では膵外分泌機能は異なり、前者では機能低下の傾向を、後者においては、とくに液量と重炭酸塩の過分泌の傾向を認めた。このことは、胆石症においては ERP で慢性膵炎でみられる変化を多く認めるのに対して、癌症例においては認められなかったことと関係あると思われる。またこの成績は胆管癌のごとく比較的短期間に生じた閉塞性黄疸例においては膵外分泌機能は過分泌の傾向にあることを示している。しかし、胆管癌においても長期にわたると膵への転移あるいは栄養障害によって膵外分泌機能の低下が生ずることが予想される。

膵外分泌機能の過分泌の機序については種々の見解がある。Dreiling ら<sup>4)</sup>は膵過分泌を示す疾患は肝硬変、Zollinger-Ellison 症候群、ヘモクロマトーシスなどであるとし、非アルコール性肝硬変、胆汁性肝硬

変は肝での、アルコール性肝硬変では膵と肝での、またヘモクロマトーシスでは膵の ductal reduplication, hyperplasia, hypertrophy が、Zollinger-Ellison 症候群では消化管ホルモンに対する膵の感受性の高まりがそれぞれ原因であるとしている。われわれが経験した 3 因子とも過分泌を示した CBDC の 1 剖検例について、肝、膵を光顕的に観察したが、小胆管・小膵管の増生、膵腺房細胞の肥大などの所見は認められなかった。胆管・膵管造影や光顕的検討では明らかにしえない小膵管・小胆管の変化については、今後電顕レベルで検討する必要がある。

P-S 試験の評価においては肝胆汁の影響を考慮する必要があるが、胆管癌による閉塞性黄疸例の PTCD でえられた肝胆汁の検討では、post-secretin phase で液量、重炭酸塩排泄が増加しかつ持続した。これは、肝胆汁中にセクレチン刺激によって胆管上皮細胞から分泌される重炭酸塩が存在することを示しており、閉塞が不完全である閉塞性黄疸症例においては肝胆汁の影響を考慮する必要があるであろう。しかし、一方においては、われわれが経験した 1 例は完全閉塞を認め、この症例においても膵過分泌が認められていることから、肝胆汁の影響を過大評価すべきでないと考えられる。

また、ヒト膵外分泌が胆汁酸の十二指腸内投与によって著しく亢進することが報告され<sup>5)</sup>、さらに血中セクレチンが上昇することが認められている<sup>6)</sup>。閉塞性黄疸症例においては血中胆汁酸濃度が上昇しており、その直接作用で膵外分泌が亢進する可能性も否定できない。しかし、原ら<sup>7)</sup>がラットに ursodesoxycholic acid の Na 塩を十二指腸内投与と静注負荷時の膵液分泌について検討した成績では、十二指腸内投与に比べて、静注負荷時には膵液分泌の促進効果が得られなかったと報告している。

閉塞性黄疸例では胆汁が十二指腸内に流入しないため、negative feedback 機構により、十二指腸の向膵ホルモン産生細胞が増殖して膵外分泌が亢進することも考えられるが、これに関しては今後の検討が必要であろう。

馬場ら<sup>8)</sup>は、肝門部胆管切離法による閉塞性黄疸ラットにおいて膵重量の増大、膵内アミラーゼ量、蛋白量増加を認め、閉塞性黄疸が膵に栄養効果をもたらすことを報告した。彼らはこの栄養効果の原因は CCK-PZ やセクレチンの向膵ホルモンの持続的血中上昇によるものと想定している。また膳所ら<sup>9)</sup>は、閉塞性黄疸犬においては血中セクレチン値は上昇し、減黄術後

には正常化することを認め、この場合の高セクレチン血症は肝での向膵ホルモンの不活化阻害による機序が最も考えられるとしている。われわれの各疾患における膵外分泌パターンからの検討では、閉塞性黄疸例については post-secretin phase の後半40分間での液量、重炭酸塩排泄量の増加、維持がみられた。このことから、過分泌の原因はセクレチンなど向膵ホルモンの肝内での不活化阻害による可能性が考えられた。最近セクレチンの高感度 Radioimmunoassay 系が確立し<sup>10)</sup>、また CCK-PZ の測定が可能となり、今後さらに閉塞性黄疸症例における膵機能、分泌動態が明らかにされるものと思われる。

#### IV 結 語

1 胆道原性の閉塞性黄疸における膵外分泌機能を P-S 試験を用いて検討したところ、総胆管癌 9 例中 6 例 (66.7%) に液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ

排泄量のなんらかの因子の過分泌を、一方総胆管結石は低分泌の傾向を認めた。また ERP による膵管像は、胆石症例に高度変化群が多く、癌症例では正常群が多く、両者の膵に与える影響は異なると考えられた。

2 P-S 試験による十二指腸液分泌パターンの検討では、胆道癌による閉塞性黄疸例で、post-secretin phase で液量、重炭酸塩の分泌亢進が認められ、セクレチンなどの向膵ホルモンの肝での不活化阻害によるものと考えられた。

3 胆道原性の閉塞性黄疸症例における膵過分泌の機構についてさらに今後検討が必要である。

本研究の一部は「文部省総合研究(A) 閉塞性黄疸における多臓器障害の病態と治療」(佐藤班)の援助を受けた。

#### 文 献

- 1) 香月武人：胆石膵障害—その頻度・本態・臨床的意義—。最新医学, 27: 1771-1777, 1971
- 2) 西田良夫, 渡辺公男, 中川辰雄, 高島茂樹, 藤田秀春, 三輪晃一, 宮崎逸夫：胆道閉塞時における膵の外分泌機能 (第一報)。日膵研プロシーディングス, 13: 116-118, 1973
- 3) 小田正幸, 本間達二：慢性膵炎の診断基準。Medicina, 13: 101-103, 1976
- 4) Dreiling, D. A., Greenstein, A. J. and Bordalo, O. : The hyper-secretory state of the pancreas : Implication in the pathophysiology of pancreatic inflammation and the pathogenesis of peptic ulcer diathesis. Am J Gastroenterol, 59: 817-820, 1982
- 5) Osnes, M. : Does human bile stimulate the exocrine pancreas?. Scand J Gastroenterol, 16: 45-47, 1981
- 6) Osnes, M., Hansen, L. E., Lehnert, P., Flaten, O., Larsen, S., Londong, W. and Otte, M. : Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin release after repeated intraduodenal infusion of bile in man. Scand J Gastroenterol, 15: 1033-1039, 1980
- 7) 原 泰寛, 高崎浩一郎, 山本隆一：各種胆汁酸の膵外分泌に及ぼす影響。福岡医誌, 65: 933-940, 1974
- 8) 馬場信雄, 鈴木 敏, 戸部隆吉：閉塞性黄疸ラットにおける膵栄養効果の発現現象。日消会誌, 79: 2299-2303, 1982
- 9) 膳所富士男, 山口 建, 阿部 董, 中村耕三：Secretin の Radioimmunoassay で得られた膵に関する新しい情報。日膵研プロシーディングス, 7: 188-189, 1977
- 10) 渡辺伸一郎, 白鳥敬子, 竹内 正：セクレチンの膵外分泌における生理的意義。胆と膵, 2: 1227-1234, 1981 (58. 7. 21 受稿)