

23 外科MOOK 膵炎と膵癌

編集主幹／草間 悟
和田達雄
三枝正裕

編集企画／土屋凉一



1984年12月13日

金原出版

東京・大阪・京都

膵炎と膵癌

編集主幹 前東京大学教授 草間 悟

東京大学教授 和田 達雄

東京大学名誉教授
国立療養所中野病院長 三枝 正裕

編集企画 長崎大学教授 土屋 凉一



1984年12月13日

金原出版株式会社

東京・大阪・京都

食道癌

<外科 Mook No. 24. 次号予告>

編集企画 東京女子医科大学教授 遠藤 光夫

食道癌の疫学	青木 国雄	胸腔内吻合による食道癌切除再建術式	
食道癌の画像診断	荒木 力・桜井 悠二		掛川 暉夫
食道癌の内視鏡診断—ルゴール法の応用		胸部食道癌のリンパ節郭清術	
	佐野 元哉		丸山 雄二・和田 達雄
早期食道癌の臨床	鍋谷 欣市	食道癌と他臓器重複癌	阿保 七三郎
表層拡大型食道癌	藤巻 雅夫	食道癌における壁内転移と多発癌	井手 博子
食道癌と化学療法	中村 輝久	胸部食道癌と再発	杉町 圭蔵
A ₃ 食道癌の治療	森 昌造	食道癌と術後照射	渡辺 登志夫
食道癌切除術, 食道拔去法	秋山 洋	食道癌手術と術後肺合併症の予防と対策	
胸壁前吻合による食道癌切除再建術式			岡川 和弘
	遠藤 光夫	食道癌の長期遠隔成績	磯野 可一
胸骨後吻合による食道癌切除再建術式			
	飯塚 紀文		

外科 Mook ご購入のお申込みは最寄書店または直接小社宛前金にてご予約ください。

肺炎と肺癌 <外科 Mook No. 23.>

定価 4,800 円 送料 300 円

昭和 57 年 2 月 20 日 第 1 刷発行

© 1982 <検印省略>

編集主宰	草間 悟	和田 達雄
	三枝 正裕	
編集企画	土屋 涼一	
発行者	金原 秀雄	
発行所	金原出版株式会社	

本社：〒113-81 東京都文京区湯島 3-31-14

電話 (03) 811-7161 振替東京 2-15149

支社：〒550 大阪市西区江戸堀 1-23-33

〒602 京都市上京区河原町通り丸太町上ル

明石印刷株式会社 誠光社印刷製本株式会社

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更いたしません。
乱丁・落丁のものはお取替いたします。

ISBN 4-307-62423-8

編集にあたって

膵という字は、pan=萃，creas=月（にくづき）として Pancreas に対して作られたわが国の漢字であり、医範提綱（1805）に見出され、宇田川玄真が作った字であろうとされている。Pancreas という言葉は西欧では、西暦 100 年ごろから用いられてきた。しかしその生理学的知識や病態についてはまったく知られず、19 世紀に至ってやっとその生理学的研究が開花したといえるのである。すなわち Bernard の膵液の消化作用の研究（1856）、Langerhans のラ島の発見（1869）、あるいは Mehring & Minkowski の膵全摘と糖尿病に関する報告（1890）など、膵に関する知識が急速に深められた。

初めてヒトの膵に手術が行われたのも 19 世紀後半であった。外傷の結果の膵部分切除、悪性疾患に対する膵全摘が行われたといわれているが、今日からみればきわめて幼稚なものであったにちがいない。膵頭部領域癌に対する根治手術が真剣に考えられ試みられたのは 20 世紀に入ってからである。種々の術式が考案され試みられたが、これらの基礎の下に 1935 年 Whipple らは、初めて膵頭十二指腸切除に成功した。ついで Brunschwig, Cattell, Child らの努力により膵頭十二指腸切除は次第に世界各地において行われるようになった。また膵全摘は Priestley によって 1942 年初めて成功し、ついで 1944 年 Fallis が膵癌に対する膵全摘に成功して以来、次第に世界各地で行われるようになった。

すでに 1856 年 Bernard は、イヌの実験で、膵炎の発症に胆汁逆流が重要な因子であることを示した。これが 1901 年 Opie により実験的に確認され、common channel theory が生まれた。膵炎の成因は胆石症のみならずアルコール多飲も考えられ、その発生機序として Shapiro (1966) は hypersecretion-obstruction theory を提唱したが、なおこれで膵炎の発生機序のすべてを説明することは困難である。

近年、検査法や診断技術の進歩もあって、膵臓疾患に対する関心はとみに高くなった。日本膵臓病研究会も会員数は約 2,000 名、年 2 回春秋に行われる研究会はいつも盛況である。膵臓疾患のうち膵炎と膵癌は世界的に漸増の傾向にあり、しかも治療のはなはだ困難な疾患である。日ごろこの方面の臨床ならびに研究に熱心な先生方をお願いして、現時点における両疾患の病因、病態、診断、治療について執筆していただいた。本書がこの領域の最新の情報の紹介にとどまらず、今後の治療成績向上に役立つことを祈念してやまない。

1982 年 2 月

土 屋 涼 一

膵炎と膵癌

膵炎の歴史	石井兼央	1
急性膵炎の病因と病態	水本龍二	6
急性膵炎の診断と重症度	佐竹克介	15
急性膵炎の内科的治療と予後	中野哲他	23
急性膵炎の外科的治療と予後	伊藤俊哉他	33
慢性膵炎の病因	中村耕三他	47
慢性膵炎の病態	角田司	52
慢性膵炎の診断と病期	建部高明他	59
慢性膵炎の内科的治療と予後	近藤孝晴	66
慢性膵炎の外科的治療と予後	佐藤寿雄他	73
膵癌の診断		
臨床症状と腹部理学的所見	安部宗顕他	84
血管造影	鈴木敏他	89
ERCP	春日井達造他	98
ECHO	税所宏光他	113
CT	二川栄他	123
細胞診	山田喬他	132
血清および免疫学的診断	小口寿夫他	144
早期診断の可能性	野田剛稔	150
膵癌の外科的治療と予後	永川宅和他	154
膵癌の合併療法	田代征記他	170
	刊既一覽	65

膵炎の歴史

石井 兼央*

Summary

膵炎の歴史は Claude Bernard (1856) にイヌ膵管に胆汁とオリーブ油を注入することによって膵出血が起こることを記載したのに始まっている。また大酒家の膵は慢性間質性膵炎であるとの Friedreich (1878) の剖検例での観察, Fitz (1889) が大量の飲酒が急性膵炎の原因だろうとの記載からアルコール中毒は膵炎の原因となることが示唆された。Bernard の 50 年後に Opie も膵管閉塞, 胆汁逆流が膵炎の原因となることを報告した。胆汁逆流による膵炎は共通管形成によるとの説が生まれた。その後の症例の蓄積と臨床的観察, 病理組織所見から膵炎の過半数で病因はアルコール中毒か胆石症であることが認められた。アルコール膵炎, 胆石膵炎以外にも少数例であるが種々の病因が報告された。膵炎の病因は多彩であるが膵の病理組織所見は同様であることが認められた。膵炎発症の機序を解明するためにイヌを用いる多数の実験的研究が 1930 年～1960 年にわたって報告された。実験膵炎作成法は膵管結紮, 血流遮断, 膵管内へ酵素, 胆汁, 細菌毒素などの注入などさまざまであるが, 膵の出血・壊死を惹起する共通の機序として膵内の trypsin 活性化説がもっとも支持されている。Wohlgemuth (1908) が膵炎の診断に応用できることを報告して以来, 血中 amylase, lipase 測定は重要な検査法となった。近年は検査法の改良と血中蛋白分解酵素の radioimmunoassay が開始された。膵外分泌機能検査も P-S テストに加えて膵酵素の基質を内服させる無管法も開発された。膵炎の病型, 概念は Comfort らの慢性再発性膵炎, Marseille での膵炎シンポジウムでの提案を経て現在はほぼ国際的に支持されている膵炎の臨床分類が成立し, 欧米でもわが国においても従来混乱の多かった慢性膵炎の診断基準も確立されるに至っている。

1856 年 Claude Bernard¹⁾ はイヌ膵管に胆汁とオリーブ油を注入すると膵に出血が起こることを観察した。当時は Pasteur, Koch らによって特定の疾患が特定の病原細菌によって発症するという偉大な業績によって, 医学史上で画期的な細菌学の黄金時代が始まっていたが, Bernard は内部環境の破綻による疾患の発生を実証した。その後に膵炎の組織学的変化, 病因, 臨床症状の関連が追求されているが,

Bernard の思考は誤っていなかったといえる。

I. 臨床的研究

Bernard の実験は膵炎の発症に胆汁逆流が重要な因子であることを示したもので, その後の膵炎の実験的研究の端緒となったが, 50 年後に Opie (1901)²⁾ によって実験的に確認された。Opie は膵炎の 1 剖検例で Vater 乳頭部の胆石嵌頓をみて, イヌ膵管に胆汁を注入し膵出血を発生させている。膵管の閉塞と胆汁逆流が膵炎

* Kaneo ISHII 旭川医科大学第 2 内科, 教授

2 膵炎の歴史

発症の原因であるとし common channel theory が生まれた。共通管説はヒトでの共通管形成は解剖学的に約 50% にすぎないと反対意見があったが, Archibald (1919)³⁾ は Oddi 筋の spasms で説明できるとし, Millbourn (1950)⁴⁾ は Oddi 筋を一時的に閉塞し低圧で色素を注入すると 91% の頻度で色素が膵体尾部へ流れることから機能的共通管が膵炎の成因になるだろうとした。一方 Friedreich⁵⁾ は 1878 年に剖検例でみられる膵実質細胞の減少, 間質結合組織増加などの慢性間質炎は大酒家に多いとして, この組織学的変化を酒客膵 drunkard's pancreas と記載した。また Fitz (1889)⁶⁾ は剖検例でみる膵の出血, 壊死, 化膿は大量の飲酒が原因だろうと報告した。Symmers (1917)⁷⁾ は急性出血性膵炎 17 剖検例について原因はアルコール中毒だろうとした。その後の症例の蓄積と臨床統計, 組織学的研究によって, 膵炎の主な病因はアルコール中毒または多飲と胆道系疾患 (とくに胆石症) であることは疑う余地はないとされている。しかしアルコール中毒, 胆石症が膵炎患者の過半数にみられることは欧米諸国, わが国に共通した事実^{8,9)} ではあるが, アルコール多飲や胆石がいかなる機序で膵炎を発生させるかについては十分に解明されてはおらず推測の域をでないと思われる。胆石症では共通管説, アルコール中毒では Shapiro (1966)¹⁰⁾ の hypersecretion-obstruction theory があるが, 膵炎の発生機序のすべてを説明しうるものではない。臨床的観察からアルコール中毒, 胆石以外にも膵炎の成因として多くの因子があげられた。副甲状腺機能亢進症 (Smith および Cooke, 1940¹¹⁾), 腹部手術後の術後膵炎 (Paxton, 1948¹²⁾), ヘモクロマトーシス (Althausen, et al., 1950¹³⁾), 腹部外傷 (Schmieden ら, 1928¹⁴⁾), 流行性耳下腺炎 (MacDonald, 1943¹⁵⁾), 家族性膵炎 (Comfort および Steinberg, 1952¹⁶⁾), 高脂血症 (Klatskin ら, 1952¹⁷⁾), 妊娠 (Langmade および Edmondson, 1951¹⁸⁾) などである。Opie (1902¹⁹⁾) は間質の浮腫, 出血,

壊死があるときは急性間質性膵炎, 間質結合組織増加があるときは慢性間質性膵炎としたが, 慢性間質性膵炎には小葉間に結合組織増生が著明な小葉間型 interlobular type と小葉内の結合組織増加が目立つ小葉内型 interacinar type の 2 型があるが, 小葉間型は膵管閉塞が小葉内型はアルコール中毒が原因だろうとした。慢性膵炎の組織学的変化が病因によって異なるとの Opie の見解は現在では否定されている。膵結石を最初に記載したのは De Graaf (1667) とされているが, Mayo (1936)²⁰⁾ Haggard および Kirtley (1939)²¹⁾ は膵結石は膵管内にカルシウムが沈着したものであると報告した。Snell ら (1946)²²⁾ は膵結石は膵炎によって生ずるとし, Owens および Howard (1958)²³⁾ はアルコール中毒による慢性膵炎で膵結石が生ずるだろうと強調した。副甲状腺機能亢進症に急性膵炎を合併した症例で膵結石が存在したとの報告 (Smith および Cooke¹¹⁾) があるが, 副甲状腺機能亢進症 21 例で膵結石がみられたのは 6 例であったにすぎないと報告されている (Turchi ら, 1962²⁴⁾)。インドネシア, アフリカでは低栄養によると思われる膵石症も報告されている (Shaper, 1960²⁵⁾; Zuidema, 1960²⁶⁾)。家族性に発症した先天性膵炎で膵結石をみるものがあった (Gross および Jones, 1971²⁷⁾)。

尿に炭水化物分解作用があることは Cohnheim (1863) が最初に記載したとされているが Wohlgemuth (1908) はジアスターゼ測定法を考案し, 膵炎の診断に用いられることを報告した。Wohlgemuth 法が膵炎の診断に広く用いられるようになったのは 1930 年前後であった。臨床症状に加えてジアスターゼ測定を行うと, 膵炎は従来考えられていたほど少ない疾患ではないことが Elman (1933)²⁹⁾ によって報告された。1932 年にはオリーブ油を基質として血中 lipase 活性の測定法が Cherry-Crandall³⁰⁾ によって報告された。Wohlgemuth 法は簡便であるため現在も行っている施設も少なくないが, 同じくデンプンを基質とするが光電比色計で定

量的に amylase 活性を測定する方法が 1949 年似後に行われている。1967 年頃よりは色素デンプンを基質とする chromogenic method が次第に普及してきた。また高アミラーゼ血症の由来が膵か唾液腺かを区別するための amylase isozyme 測定, amylase creatinine clearance ratio (ACCR) 測定も臨床検査として盛んになってきた。血清 lipase 活性測定法も radioimmunoassay 法, 人工基質を用いる方法など進歩しつつある。膵に多い蛋白分解酵素は血清中にインヒビターが存在するために検査法としては行われていなかったが, 最近 radioimmunoassay で微量定量が可能になってきた³¹⁾。十二指腸粘膜から膵液分泌刺激ホルモンの発見と精製から慢性膵疾患の検査法として secretin test が Ågren および Lagerlöf (1936)³²⁾ によって始められた。pancreozymin-secretin test (P-S テスト)³³⁾ が 1960 年頃より欧米, わが国でも膵外分泌機能検査法として普及してきた。最近はより簡便な膵外分泌機能検査として膵 chymotrypsin の特異的な合成基質を経口負荷し, その分解産物の尿中排泄量を定量する検査 (PFD)³⁴⁾ がアメリカで開発されわが国でも行われている。また膵 lipase の基質 dilaureate に fluorescein をつけた fluorescein dilaureate を経口投与し, 分解されて尿中へ排泄される fluorescein を定量する検査³⁵⁾ もドイツで開発されている。

II. 実験的研究

急性膵炎の発現機序を解明するために主にイヌを用いる実験的研究も多数報告された。主膵管を結紮すると膵浮腫, 炎症細胞浸潤は起こるが出血・壊死は生じない。しかし膵管を閉塞後に強力な膵液分泌刺激を加えると出血・壊死が起こる (Wangenstein ら, 1931³⁶⁾; Lium および Maddock, 1948³⁷⁾)。膵管結紮で起こる膵浮腫は血流を減少させると壊死になる (Popper ら, 1948³⁸⁾)。膵管結紮後に膵管に trypsin を注

入すると強い壊死が起こる (Powers ら, 1955³⁹⁾)。Pfeffer ら (1957)⁴⁰⁾ は十二指腸を閉塞した closed loop にすると膵炎が発生すると報告している。膵管へ胆汁を注入すると膵炎は発生するが出血・壊死はみられず, trypsin を注入すると出血・壊死が起こる (Rich および Duff, 1936⁴¹⁾)。膵管に注入すると膵炎が発生する物質として胆汁, 細菌毒素, trypsin, chymotrypsin, elastase, collagenase, phospholipase A などがあるが, 膵管上皮は膵管内に注入された異物に対する barrier となっている (Konok および Thompson, 1969⁴²⁾)。膵管と胆管をポリエチレンチューブで連結し実験的な共通管を作ると 48 時間後に膵出血が起こるとの報告もある (Herman および Knowles, 1965⁴³⁾)。膵炎発生のもっとも最初のできごとは多数の実験膵炎の成績から推測すると非活性の trypsinogen が膵腺細胞内で trypsin となることであろうとの見解を支持する人が多い⁴⁴⁾。膵炎発生の chemical mediator として phospholipase A が重要であるとの見解もある (Creutzfeldt ら, 1970⁴⁵⁾)。

III. 膵炎の概念, 臨床分類

膵炎の症状(とくに腹痛)が反復して起こり経過が長期にわたる場合, 膵石灰化がある場合は臨床的に慢性膵炎と診断するのが一般的であったが, 症状と組織学的変化は必ずしも一致せず症状が軽度な症例では急性か慢性かの鑑別は困難であることも多い。この理由から Joske (1955)⁴⁶⁾ は pancreatitis syndrome とし病因によって分類した。Comfort ら (1946)⁴⁷⁾ は慢性膵炎の症状と組織学的変化を対比して慢性再発性膵炎 chronic relapsing pancreatitis という病名を提唱した。腹痛などの急性膵炎症状を反復するに伴って組織学的には膵腺細胞の崩壊, 間質線維化が進行する。さらに増悪をくり返すと膵管の狭窄・拡張, 膵管内石灰沈着, ラムゼット病が起り線維化も高度になり, 症状として糖尿

病, 脂肪性下痢が起こるとした。Comfort らの提唱は急性間質性膵炎を反復することによって慢性膵炎へ進行する一元論であるが, 無痛性膵炎 (Bartholomew ら, 1956) もあることやアルコール中毒による慢性膵炎は発症年齢が若く膵石灰化をみることも多く, 胆石性の慢性膵炎とは異なる臨床の実態との意見もあり^{8, 49)}, 急性膵炎の慢性化の頻度はアルコール中毒で高く, 胆石性では低いことから一元論で説明できないとの意見もある。膵炎の病因, 症状, 組織学的変化は多彩でその概念に混乱があったが, 1962 年欧州の学者による膵炎シンポジウムで膵炎の臨床分類 (Marseille 分類)⁵¹⁾ が提唱され, 現在は国際的にほぼ支持されている。慢性膵炎の臨床診断基準も Marseille 分類を基底に欧米で報告され, わが国でも昭和 46 年日本膵臓病研究会の臨床診断基準案⁵²⁾ が作成されて, 一般に認められている。

文 献

- 1) Bernard, C. : Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique. C.R. Acad. Sci. (Paris) 1 : 379, 1856.
- 2) Opie, E.L. : The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull. Johns Hopkins Hosp. 12 : 182, 1901.
- 3) Archibald, E. : The experimental production of pancreatitis in animals as the result of the resistance of the common duct sphincter. Surg. Gynec. Obst. 28 : 529, 1919.
- 4) Millbourn, E. : On the excretory ducts of the pancreas in man, with special reference to their relation to each other, to the common bile duct, and to the duodenum. Radiological and anatomical study. Acta anat. (Basel) 9 : 1, 1950.
- 5) Friedreich, N. : Diseases of the pancreas. p. 549~630, In von Ziemssen, H., Cyclopedia of the practice of medicine, American translation, New York, William Wood & Co., 1878.
- 6) Fitz, R.H. : Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic haemorrhage, suppurative, and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis. Med. Rev. (New York) 35 : 197, 1889.
- 7) Symmers, W.S.T.C. : Acute alcoholic pancreatitis. Dublin J. Med. Sci. 143 : 244, 1917.
- 8) Howard, J.M. & Ehrlich, E.W. : The etiology of pancreatitis. Ann. Surg. 152 : 135, 1960.
- 9) 石井兼史, 他 : 慢性膵炎の病因. 最新医学 27 : 1704, 1972.
- 10) Shapiro, H., et al. : The possible mechanism of alcohol in the production of acute pancreatitis. Surgery 60 : 1108, 1966.
- 11) Smith, F.B. & Cooke, R.T. : Acute fatal hyperparathyroidism. Lancet 2 : 650, 1940.
- 12) Paxton, J.R. & Payne, J.H. : Acute pancreatitis : a statistical review of 307 established cases of acute pancreatitis. Surg. Gyne. Obst. 86 : 69, 1948.
- 13) Althausen, T.L., et al. : Hemochromatosis : an investigation of twenty-three cases with special reference to nutrition, to iron metabolism, and to studies of hepatic and pancreatic function. Am. Physicians. 63 : 209, 1950.
- 14) Schmieden, V. & Sebening, W. : Surgery of the pancreas with special consideration of acute pancreatic necrosis. Surg. Gyne. Obst. 46 : 735, 1928.
- 15) MacDonald, R.M. : Mumps. A review of 500 cases. Royal Canad. Nav. Med. J. 4 : 95, 1943.
- 16) Comfort, M.W. & Steinberg, A.G. : Predigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. Gastroent. 21 : 54, 1952.
- 17) Klatfskin, G. & Gordon, M. : Relationship between pancreatitis and essential hyperlipemia. Am. J. Med. 208 : 1494, 1952.
- 18) Langmade, C.F. & Edmondson, H.A. : Acute pancreatitis during pregnancy and the postpartum period. Surg. Gyne. Obst. 92 : 43, 1951.
- 19) Opie, E.L. : The causes and varieties of chronic interstitial pancreatitis. Am. J. Med. Sci. 123 : 845, 1902.
- 20) Mayo, J.G. : Pancreatic calculi. Proc. Mayo Clin. 11 : 456, 1936.
- 21) Haggard, T. & Kirtley, J.A. : Pancreatic calculi : review of 65 operative and 139 nonoperative cases. Ann. Surg. 109 : 809, 1939.
- 22) Snell, A.M. & Comfort, M.W. : The incidence and diagnosis of pancreatic lithiasis : review of 18 cases. Am. J. Dig. Dis. 8 : 237, 1941.
- 23) Owens, J.L. & Howard, J.M. : Pancreatic calcification : a late sequel in the natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis. Ann. Surg. 147 : 326, 1958.
- 24) Turchi, J.J., et al. : Hyperparathyroidism and pancreatitis. J.A.M.A. 180 : 799, 1962.
- 25) Shaper, A.G. : Chronic pancreatic disease and protein malnutrition. Lancet I, 1223.
- 26) Zuidema, P.J. : Cirrhose en calcificatie van de pancreas bij patienten mit wanvoeding. Tijdschrift Voor Gastro-enterologie 3 : 77, 1960.

- 27) Gross, J.B. & Jones, J.D. : Hereditary pancreatitis: analysis of experience to May 1969. In, The exocrine pancreas, p. 247, ed. by Beck, I.T. & Sinclair, D.G., J & A Churchill, London, 1971.
- 28) Wohlgenuth, J. : Über eine neue Methode zur quantitative Bestimmung des diastatischen Ferments. Bioch. Ztschr. 9 : 1, 1908.
- 29) Elman, R. : Acute interstitial pancreatitis: a clinical study of thirty-seven cases showing oedema, swelling, and induration of the pancreas but without necrosis, haemorrhage, or suppuration. Surg. Gyn. Obst. 57 : 291, 1933.
- 30) Cherry, I.S. & Crandall, L.A. : Specificity of pancreatic lipase; its appearance in blood after pancreatic injury. Am. J. Physiol. 100 : 266, 1932.
- 31) 石井兼央 : 膵酵素診断の現況. 胆と膵 2 : 1079, 1981.
- 32) Lagerlöf, H.O. : Pancreatic function and pancreatic disease studied by means of secretin. The Macmillan Co., New York, 1942.
- 33) Burton, P., et al. : A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin. Gut 1 : 111, 1960.
- 34) Gyr, R., et al. : Oral administration of a chymotrypsin-labile peptide—a new test of exocrine pancreatic function in man (PFT). Gut 17 : 27, 1976.
- 35) Gregorg, D. & Opitz, H. : Die Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion mit Fluorescein-Dilaurat. Verh. deutsch. Ges. inn Med. 84 : 1040, 1978.
- 36) Wangenstein, O., et al. : Acute pancreatitis (pancreatic necrosis); an experimental and clinical study with special reference to the significance of the biliary tract factor. Arch. Surg. 23 : 47, 1931.
- 37) Lium, R. & Maddock, S. : Etiology of acute pancreatitis. An experimental study. Surgery 24 : 593, 1948.
- 38) Popper, H.L. : Acute pancreatitis: An evaluation of classification, symptomatology, diagnosis and therapy. Am. J. Dig. Dis. 15 : 1, 1948.
- 39) Powers, S.R., et al. : The pathogenesis of acute and chronic pancreatitis. Ann. Surg. 142 : 690, 1955.
- 40) Pfeffer, R.B., et al. : The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in dog. Surg. Forum 8 : 248, 1957.
- 41) Rich, A.R. & Duff, G.L. : Experimental and pathological studies on the pathogenesis of acute hemorrhagic pancreatitis. Bull. Johns Hopkins Hosp. 58 : 212, 1936.
- 42) Konok, G.P. & Thompson, A.G. : Pancreatic ductal mucosa as a protective barrier in the pathogenesis of pancreatitis. Am. J. Surg. 117 : 18, 1969.
- 43) Herman, R.E. & Knowles, R.C. : Lethal factors and response to therapy in experimental bile-reflux pancreatitis. Ann. Surg. 161 : 457, 1965.
- 44) Beck, I.T., et al. : The role of pancreatic enzymes in the pathogenesis of acute pancreatitis III. Comparison of the biochemical and pathological changes in the dog pancreas to intra-dural injection with bile and trypsin. Gastroent. 46 : 531, 1964.
- 45) Creutzfeld, W. & Schmidt, H. : Aetiology and pathogenesis of pancreatitis (current concepts). Scand. J. Gastroent. 5 (Suppl. 6) : 47, 1970.
- 46) Joske, R.A. : Aetiological factors in the pancreatitis syndrome. Brit. Med. J. 2 : 1477, 1955.
- 47) Comfort, M.W., et al. : Chronic relapsing pancreatitis: a study of twenty nine cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. Gastroent. 6 : 239, 1946.
- 48) Bartholomew, L.G. & Comfort, M.W. : Chronic pancreatitis without pain. Gastroent. 31 : 727, 1956.
- 49) Sarles, H. & Mercadier, M. : La pancreatites chronique de l'adulte, L'expansion scientifique française. Paris, 1960.
- 51) 佐藤寿雄, 他 : 急性膵炎発病後の病態について—とくにその慢性化の問題を中心として—. 最新医学 27 : 1677, 1972.
- 51) Sarles, H. (ed.) : Pancreatitis, symposium of Marseille, April 25-26, S. Karger, Basel, 1963.
- 52) 日本膵臓病研究会 : 日本消化器病学会誌 68 : No. 11 1971.



急性膵炎の病因と病態

水本 龍二*・日高直昭**・洵田 科***

Summary

急性膵炎とくにその激症型として知られる急性膵壊死は激烈な疼痛と急速にショックに陥って死の転帰をとるものがあり、古くから急性腹症のなかでも注目されてきた疾患である。病因としては胆石症とアルコール過飲とがもっとも多く、しかもその症状や経過は対照的であるためもっとも重視されている。

病因の膵臓に到達する経路からみると膵管性、リンパ行性、血行性、神経性、体液性や外傷性などが考えられるが、Opie の報告以来感染胆汁が膵管内に逆流して膵炎を発生するという common channel theory が注目され、さらに膵管閉塞・膵外分泌刺激による膵管内圧亢進説 obstruction-hypersecretion theory や十二指腸液の膵管内逆流説 duodenal reflux theory など一連の膵管性膵炎発生機序が重視されている。

急性膵炎の病態生理の本態は膵酵素の間質内逸脱による化学的自己消化 chemical autodigestion と考えられており、膵酵素としては従来、trypsin や lipase が重視され、最近では phospholipase A₂ や elastase の重要性が指摘されている。すなわち活性 trypsin は直接に血管を収縮し、血球を破壊し、あるいは後腹膜神経叢を刺激して膵炎を助長してショックを発現するとともに trypsin はまた kinin を活性化して血管透過性を亢進し大量の滲出液を産生して hypovolemic shock を招来し、あるいは phospholipase A₂ を活性化して細胞膜や mitochondria, lysosome などの膜成分を構成する lecithin を破壊して全身諸臓器を障害し、あるいは elastase を活性化して血管壁の elastin を破壊し出血を助長して出血性壊死性膵炎を発生せしめる。phospholipase A₂ はまた lipase とともに脂肪組織に作用して脂肪壊死を発生せしめ、ここにカルシウムが沈着して低カルシウム血症を発現してくる。これら膵で遊離した活性酵素は門脈やリンパ路を介して肝・心・肺・腎・脳・皮膚などの全身諸臓器に達してその機能を障害し急性膵炎における特有な全身症状を発現して本症を重篤化せしめている。

はじめに

急性膵炎とくにその激症型として知られる急性膵壊死は激烈な疼痛と急速にショックに陥って死の転帰をとるものがあり、古くから急性腹

症のなかでも注目されてきた疾患である。

1963 年 Marseilles で行われた膵炎シンポジウムでは膵炎をその経過からみて 4 型に分類している。すなわち ① ただ 1 回の急性症状を現したのみで再発をみず、なんらの後遺症も残さないいわゆる急性膵炎 acute pancreatitis, ② 不定の間歇期を経て急性症状が何回も再発するがそのつど完全に治癒する再発性急性膵炎 relapsing acute pancreatitis, ③ 急性症状を繰

* Ryūji MIZUMOTO : 三重大学, 第 1 外科 教授

** Naoki HIDA : 三重大学, 同 講師

*** HAKARU FUCHIDA : 三重大学第 1 外科教室



表 1. 急性膵炎の病因と死亡率

	発現頻度 (%)	死亡率 (%)
胆 石 症	40 (26.1%)	6 (15.0%)
アルコール	41 (26.8%)	0 (0%)
外 傷	14 (9.2%)	0 (0%)
術 後 膵 炎	10 (6.5%)	2 (20.0%)
耳 下 腺 炎	3 (1.9%)	0 (0%)
乳頭膨大部癌	2 (1.3%)	0 (0%)
そ の 他	43 (28.1%)	3 (6.5%)
計	153 (100%)	11 (7.2%)

り返すうちに疼痛も持続性を帯び膵臓の線維化も進行する慢性再発性膵炎 chronic relapsing pancreatitis, ④ ついに膵の線維化が進み結石形成や内・外分泌機能の障害も高度となって耐え難い疼痛に悩むいわゆる慢性膵炎 chronic pancreatitis である¹⁾。通常前二者を急性膵炎としているが慢性再発性膵炎中の急性発作を含めて広く急性膵炎としてとりあつかうこともある。

I. 急性膵炎の病因と発生機序

急性膵炎発生の病因としては最近 Dürr²⁾ が各国での膵炎を集計して、胆道疾患やアルコール過飲、特発性、手術、腹部外傷、膵内腫瘍、膵管閉塞、ERCP 後、十二指腸閉塞、消化性潰瘍、高脂血症、副甲状腺機能亢進症などをあげており、その他糖尿病、ポルフィリア、妊娠、薬物、サソリ毒、感染症、腎疾患、血管疾患、免疫因子、hypothermia、神経因子やカロリー病などをあげているが、胆石症とアルコール過飲とは病因としてもっとも多く、しかもその病状や経過が対照的であるためもっとも重視されている。すなわち胆石症膵炎では発作も単発のことが多く、再発してもその間はまったく無症状で膵実質の荒廃や膵の線維化を起こすことが少なく、発作の間はほぼ完全に治癒していわゆる急性膵炎または再発性急性膵炎の型をとり胆石症に対する根治手術により膵炎の再発も起こ

らなくなる。一方アルコール性膵炎では急性発作が繰り返し再発し慢性再発性膵炎の型をとりながら疼痛は持続し、膵実質障害が進行して慢性膵炎に移行し、ついに膵の線維化も高度となり内・外分泌障害を現して堪え難い疼痛に悩むようになる。

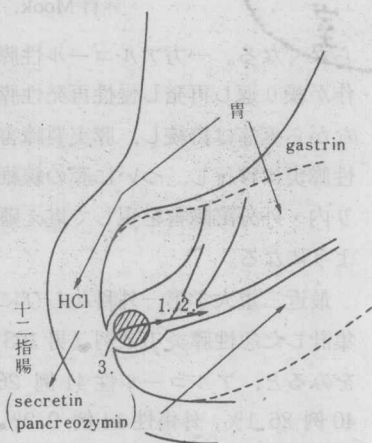
最近三重大大学第一外科ならびに関連病院から集計した急性膵炎 153 例 (男 108 例, 女 45 例) をみると、アルコール性 41 例 26.8%, 胆石症 40 例 26.1%, 外傷性 14 例 9.2%, 術後膵炎 10 例 6.5%, 耳下腺炎 3 例 1.9%, 乳頭膨大部癌 2 例 1.3%, その他原因不明 43 例 28.1% でやはりアルコール性や胆石症によるものが多く両者をあわせると 50% 以上を占めていた (表 1)。

急性膵炎は活性化した膵酵素の間質内逸脱による化学的な自己消化 chemical autodigestion がその病態生理の本態をなすものと考えられており、間質を場とする悪循環が起こって膵炎の増悪と全身症状が発現してくる。したがって膵炎の発生機序としてはまず間質浮腫の発生機序が問題となる。

Dreiling³⁾ は膵炎の病因を感染因子、機械的因子、代謝および栄養性因子、脈管因子、毒性およびアレルギー性因子、外傷性因子などにわけているが、病因の膵臓に達する経路からみると膵管性、リンパ行性、血行性、神経性、体液性あるいは外傷性の膵炎発生機序が考えられる。

1. 膵管性膵炎発生機序

膵管性膵炎発生機序は感染胆汁や十二指腸液などが膵管内に逆流する物理的機械的な機序とこれらの攻撃因子による化学的障害作用とにわけることができるが、1901 年 Opie⁴⁾ の報告以来、膵管性膵炎発生機序がもっとも重視されてきた (図 1)。すなわち急性膵壊死で死亡した剖検例から Vater 膨大部に嵌頓した結石のため総胆管と膵管とが共通管を構成し、感染胆汁が膵管内に逆流して急性膵炎を発生するという、いわゆる共通管説 common channel theory である。しかし Oddi 括約筋の痙攣や浮腫などに



膵炎発生機序

1. common channel theory (Opie)
2. obstruction hypersecretion theory
3. duodenal reflux theory



膵管系の特殊構造

- periacinar spaces (Anderson)
- protective barrier (Thompson)

図 1. 膵管性膵炎発生機序

よっても総胆管と膵管とが共通管を構成し（機能的共通管説）、胆汁の膵管内逆流が起こるとして共通管説は拡大して解釈されるようになっている。ちなみに解剖学的に膵管胆管が共通管を構成する可能性についてみると 64.8~92%⁵⁾と高く、さらに最近では膵管胆管合流異常も注目されている。しかし膵管内圧は胆管内圧より高く、またたとえ胆汁が膵管内に逆流しても正常の胆汁は毒性が少なく、さらに実験的に膵管内に胆汁を注入しても過剰の圧や量を加えないと明らかな急性膵炎の発生をみないことなどから膵管閉塞・膵外分泌刺激による膵管内圧亢進という機械的因子が重視されるようになってきた (obstruction-hypersecretion theory)⁶⁾。しかるに膵外分泌液は通常十二指腸に流入してのち活性化を受けるが、膵管閉塞が先行すると膵酵素は活性化されておらず、膵管内圧が亢進し膵液が間質内に逸脱してもその作用は著明に現れるとは考え難い。そこでさらにいったん十二指腸に排泄され活性化を受けた膵液が膵管内に逆流して急性膵炎を発生する機序 (duodenal reflux theory)⁷⁾ が注目されるようになっていく。臨床的に Billroth II 型胃切除術後のいわゆる輸入脚症候群 afferent loop syndrome に伴う膵炎はこの機序によって発生するものと考えられる。実験的にもイヌで膵管の開口部を含むようにして十二指腸の両端を結紮し、十二指

腸盲管 closed duodenal loop を作成すると膵液はこの closed duodenal loop 内に貯溜し、さらに十二指腸壁の血流が障害され括約筋の作用がおかされて十二指腸内で活性化された膵酵素が膵管内へ逆流しヒトの膵炎に近似した膵炎を発生させることができる⁸⁾。

一方臨床的に術中胆道造影を行った際、同時に膵管が造影されても術後膵炎の発症をみることはほとんどなく、また実験的に動物の膵管内へ enterokinase を注入して膵管内の trypsin を活性化しても、過剰の圧を加えることがなければ膵炎を発生し難いことなどから膵管性膵炎発生機序も活性化した膵酵素の化学的作用のみでは膵炎の初発機序を説明することが困難であり、これらの攻撃因子に対し生理的に膵管系を保護している防御機構に注目する必要がある。すなわち Anderson ら⁹⁾はイヌの膵管内に india ink を注入すると膵管壁の破綻を起こすことなしに色素は腺房の細胞間隙を通過して腺房基底面の periacinar spaces に集まり、リンパ管や毛細血管に運び去られると述べ (図2)、Bockman ら¹⁰⁾は電顕的にイヌを用いて膵管結紮と同時に secretin 投与を行った研究の中で、正常の膵管内容は膵管の破綻をきたすことなしに腺房細胞の plasma membrane と basal lamina の間の periacinar spaces に達することを示している。また Konok and Thompson¹¹⁾

は膵管上皮が alcian blue 陽性, PAS 陰性の mucigen granules を含み, 膵管壁はその分泌物と考えられる粘液の被覆層で被われており, 膵管内容と膵実質との間で protective barrier として働いていると述べ, さらにこの protective barrier は正常の胆汁や活性 trypsin によって破壊されることは少なく大腸菌感染胆汁によって破壊され膵炎を発生してくることを報告している。われわれも家兎膵管上皮は糖蛋白の表層と硫酸多糖から成る深層との2層の被覆層で被われており, 胆汁は糖蛋白の表層を破壊するが硫酸多糖の深層には作用せず, 感染胆汁中に豊富に存在する β -glucuronidase は糖蛋白の表層には作用せず, 硫酸多糖の深層に作用し,

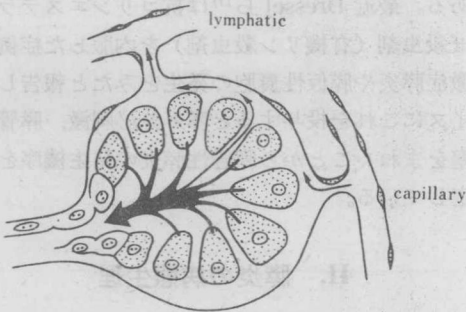


図 2. periacinar spaces

それぞれ単独では被覆層や膵管上皮を破壊することはないが両者の作用が加わると被覆層は消失し, 膵管上皮の破綻をきたして膵壊死を発生してくることを明らかにしている¹²⁾。また最近われわれは Pfeffer らに準じてイヌで closed duodenal loop を作成し, これに感染胆汁を注入すると膵管上皮の被覆層は消失し, 膵管の一部は破綻して活性化した膵液が膵内に流入して膵実質は変性消失し細胞浸潤や出血, 壊死がみられ, Pfeffer の方法による出血性壊死性膵炎の発生が助長されることを明らかにし, 膵炎発生機序のうえでの感染胆汁の重要性を指摘することができた¹³⁾ (図 3)。

2. リンパ行性膵炎発生機序

胆石症膵炎では総胆管に結石の存在することも比較的少なく結石が胆嚢のみに存在する場合でも膵炎を発生してくるから, リンパ行性膵炎発生機序が考えられる。すなわち実験的に Weiner ら¹⁴⁾はイヌの胆嚢内に注入された色素はリンパ路を介して容易に膵腺房周囲の periacinar spaces に到達することを明らかにしており, 胆嚢結石では感染した胆汁成分がこの経路で periacinar spaces に達してその構造を破



図 3. 膵管上皮被覆層および膵実質の経時的変化

壊し、活性化を受けた膵酵素の間質内逸脱をきたして膵炎を発生してくるものと考えられる。一方松岡¹⁵⁾もイヌを用い胆石症膵炎の発生機序を実験的に検討し、急性胆嚢炎の発生により膵外分泌が亢進し、これに乳頭浮腫や炎症、痙攣などによる膵管閉塞が加わって膵管内圧の亢進、感染胆汁の膵管内逆流が起こり、また悪心・嘔吐などにより十二指腸内圧が亢進しても十二指腸液の膵管内逆流が起こって急性膵炎に進展すると述べ急性胆嚢炎における膵管性膵炎発生機序を重視している。

3. 血行性膵炎発生機序

膵のミトコンドリアは阻血に対してきわめて鋭敏で特有の脆弱性を示す¹⁶⁾ことから、膵炎の発生における膵血流障害の重要性が指摘されているが、一般に膵の血流障害は一端発生した膵炎によって起こり、これは膵炎の初発機序としてよりも増悪因子として重視されるところである。また血管内凝固症候群(DIC)が急性膵炎で起こり、あるいは膵炎の原因となることがある。臨床的に膵の血流障害が中心となって膵炎を発生すると考えられる疾患には、動脈硬化症、結節性動脈炎、糖尿病性昏睡に伴う膵炎、死戦期の膵炎、妊娠末期や分娩後の膵炎など特殊な膵炎があげられる。

4. 神経性膵炎発生機序

神経性に膵臓に影響を及ぼす機序には膵外分泌刺激のほか血管運動神経を介して膵臓の血流を障害することがあげられるが、通常一端発生した膵炎の滲出液により局所的に刺激され膵炎を増悪させるものと考えられる。

5. その他

アレルギー性の膵炎や自己免疫による膵炎としてはSLE、結節性動脈炎、潰瘍性大腸炎などに伴った膵炎がある。また代謝性、栄養因子としては家族性高脂血症や副甲状腺機能亢進症に伴う膵炎などがあり、さらにステロイドやサ

表 2. Trypsin の作用

A. 直接作用

1. 赤血球: hemolysis, hemochromogen 産生
2. 血管: 局所収縮 ischemia, 全身拡張 shock
3. 神経刺激: 後腹膜神経叢刺激 → shock

B. 他酵素の活性化

1. prophospholipase
→ phospholipase → 局所膵炎悪増
→ 全身 shock
2. bradikininogen → bradikinin → shock
kallikreinogen → kallikrein
↓
kallidinogen → kallidin → shock
3. plasminogen → plasmin → 出血
4. proelastase → elastase → 出血性膵炎
5. (trypsinogen → trypsin
chymotrypsinogen → chymotrypsin
procarboxypeptidase → carboxypeptidase)

: 消化作用

イアザイドの投与が膵炎を起こすという報告もある。最近 Dressel ら¹⁷⁾は抗コリンエステラーゼ殺虫剤(有機リン殺虫剤)を内服した症例に激症膵炎や膵仮性嚢胞の発生をみたと報告し、イヌにこれを投与すると膵外分泌刺激、膵管閉塞をまねくことから膵管性膵炎の発生機序を想定している。

II. 膵炎の病態生理

1. 膵炎の増悪と各種膵酵素の作用

急性膵炎では間質浮腫の発生により膵被膜内圧は上昇し局所の静脈は圧迫され、リンパ管は閉塞して浮腫が増強され、これに間質へ逸脱した膵酵素の作用が加わって膵炎の局所的ならびに全身的な進展が起こる。膵酵素としては古くより trypsin の重要性が指摘され、膵炎の発生から進展、ショックの発現、全身臓器の障害にいたるまで trypsin によって一元的に説明しようとするいわゆる trypsin 膵炎の概念が重視されてきた(表2)。しかし活性 trypsin を膵管内に注入しても注入する圧や量が過大でなければ激烈な膵炎は起こらないこと、trypsin は lipid には作用せず lipoprotein を構成成分としている細胞膜や生体組織には作用し難いこと、また生体には trypsin inhibitor が豊富に存在し

trypsin に拮抗していることなど、膵炎における trypsin の役割に疑問がもたれ non-trypsin 膵炎という概念が提唱されるようになってきた。

1970 年 Creutzfeldt ら¹⁸⁾は膵炎発生における phospholipase A₂ の重要性を報告しているが、われわれはすでに正常膵に豊富に存在する phospholipase A₂ の膵炎病態生理における重要性を指摘してきた。すなわち膵炎症例の末梢

表 3. 実験膵炎における phospholipase A₂ 活性

	術 前	死亡前	
24時間以内死亡	膵	8,400	26,500 ×3.2
	門 脈 血	17.9	171.3 ×9.6
	肝	420	2,380 ×5.7
	末梢静脈血	13.8	53.1 ×3.9
	腹 水	—	640 —
24時間以後死亡	膵	8,300	18,700 ×2.3
	門 脈 血	19.0	94.6 ×5.0
	肝	610	1,680 ×2.8
	末梢静脈血	15.6	57.0 ×3.7
	腹 水	—	700 —

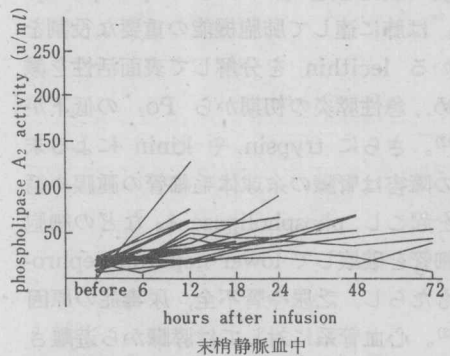
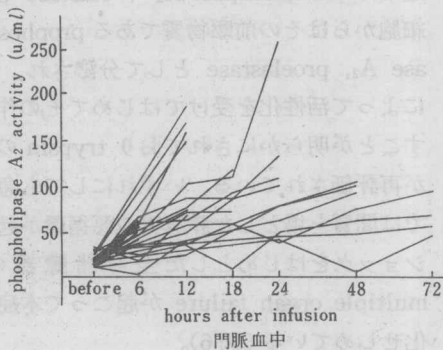


図 4. 膵炎血液中の phospholipase A₂ 活性

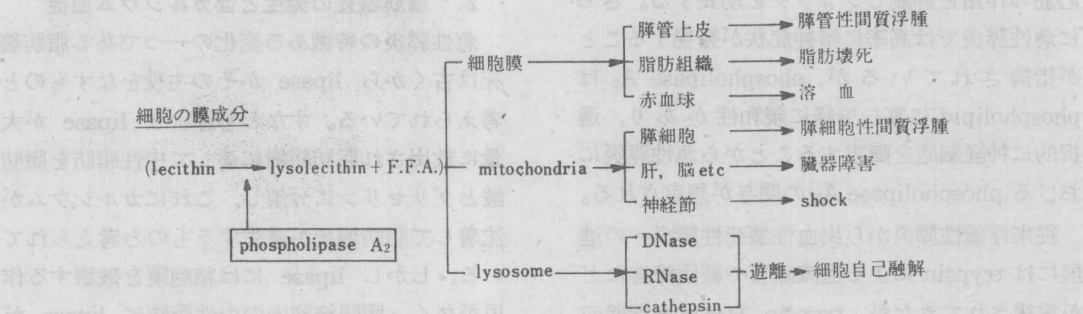


図 5. 急性膵炎における phospholipase A₂ の役割

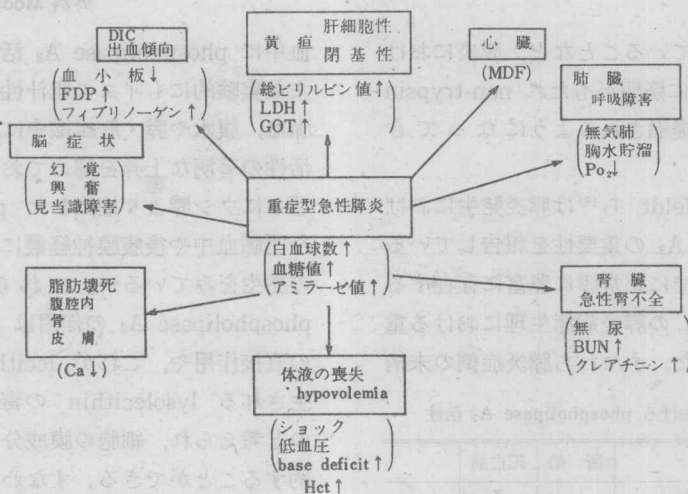


図 6. multiple organ failure

介して全身に撒布され、trypsin, kinin など主として血流を障害し、phospholipase A₂ は細胞を破壊して各種臓器を障害する。すなわち門脈血中に流入した trypsin は局所血管の収縮をきたし、血流を障害して肝実質を障害し、phospholipase A₂ は肝細胞の膜成分を破壊して肝実質の壊死を起こす²¹⁾。また phospholipase A₂ は肺に達して肺胞機能の重要な役割をなしている lecithin を分解して表面活性を減退せしめ、急性肺炎の初期から Po₂ の低下が起こる²²⁾。さらに trypsin や kinin による末梢血流の障害は腎臓の糸球体毛細管の腫脹や循環障害を起こし、phospholipase A₂ などの細胞毒は尿細管を破壊して lower nephron nephrosis をもたらし、乏尿や腎不全、尿毒症の原因となる²³⁾。心血管系に対しては膵臓から遊離される myocardial depressant factor (MDF) が心筋の作用を抑制しショックを助長する。さらに急性肺炎では高率に精神症状が発現することが指摘されているが、phospholipase A₂ は phospholipid に富む神経に親和性があり、選択的に神経細胞を障害することから急性肺炎における phospholipase A₂ の関与が想定される。

従来浮腫性肺炎から出血性壊死性肺炎への進展には trypsin による血流障害や凝固障害などが重視されてきたが、trypsin 自体は血管壁の

elastic fiber を消化せず elastase がこれを選択的に破壊することが明らかにされており、出血性肺炎の進展における elastase の役割が注目されるようになってきている²⁴⁾。

かくして肺炎における phospholipase A₂ や elastase の重要性が明らかにされてきたが、最近この phospholipase A₂ や elastase も膵腺房細胞からはその前駆物質である prophospholipase A₂, proelastase として分泌され、trypsin によって活性化を受けてはじめてその作用を現すことが明らかにされており trypsin の重要性が再評価されている。いずれにしても急性肺炎では間質を場とした膵酵素の悪循環が起り、ショックをはじめとした全身諸臓器の障害 multiple organ failure が起こって本症を重篤化せしめている(図6)。

2. 脂肪壊死の発生と低カルシウム血症

急性肺炎の特徴ある変化の一つである脂肪壊死は古くから lipase がその主役をなすものと考えられている。すなわち膵より lipase が大量に放出され脂肪組織に達して中性脂肪を脂肪酸とグリセリンに分解し、これにカルシウムが沈着して脂肪壊死が発生するものと考えられている。しかし lipase には細胞膜を破壊する作用がなく、脂肪細胞内の中性脂肪に lipase が