

## - 最終講義 -

## 膵癌に対する膵組織片自家移植に伴う 膵全摘術から見たこと

川崎医科大学外科学 (消化器) 角田 司

### I. はじめに

前任地である長崎大学第二外科では、膵移植特に膵組織片移植、ラ鳥移植を研究してきた。1976年 Mirkovitch ら<sup>1)</sup>により開発された膵組織片移植は、脾実質内と門脈内に自家移植することにより、膵内分泌組織が生着し、機能を発揮することが確認された。我々は、これらの移植部位は臨床応用を考慮した場合、膵全摘術に際しては通常脾摘を行うこと、また門脈内移植は膵組織片の門脈内栓塞による肝機能障害を惹起する可能性があることなどから、必ずしも適切でないとした。そして新たな移植部位として、門脈系と動脈系の豊富な血行支配下にあり、膵と同様な胆管という ductal drainage を有する肝実質内を選択した。一方膵癌では、膵全摘術(TP)が施行された時期があり、1985年までの15年間に15例を施行した。そのうち3例に切除膵から膵組織片を作製し、肝実質内に自家移植した。また、肝組織片を脾内と ductal drainage を有する膵内に移植した実験結果を報告する。

### II. 実験結果

1. 元鳥<sup>2)</sup>は雑種成犬を用い、膵全摘術後に、膵の約70%の自家膵組織片を肝実質内に移植した。

(1)移植群の内分泌組織は血糖調節能を発揮し、最長120日正常血糖を維持し得た。組織学的検索において Hemotoxylin-Eosin (HE) 染色および Aldehyde-Fuchsin (AF) 染色にて膵内分泌組織を確認した。

(2)胆管という ductal drainage を有する肝実質内に腺房単位で移植された膵外分泌組織は、移植後2か月以後において増生し膵小葉構造を形

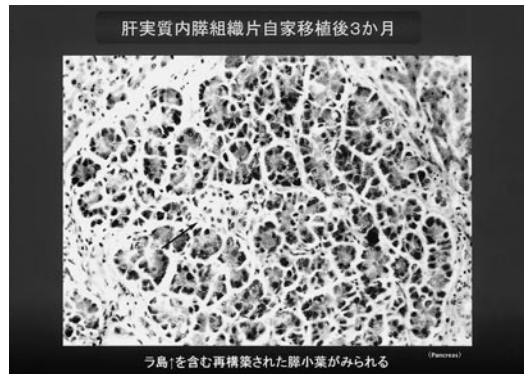


図1

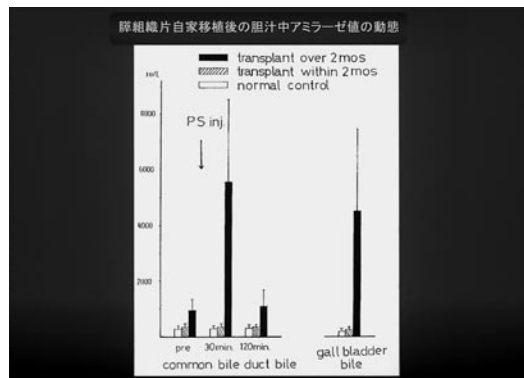


図2

成した(図1)。さらに Pancreozymin-Secretin (PS) 負荷に反応して、総胆管内胆汁中アミラーゼは上昇した(図2)。

2. 山口<sup>3)</sup>は雑種成犬を正常膵移植群(I群)、 Freund's complete adjuvant による障害膵<sup>4)</sup>移植群(II群)、膵全摘群(III群)の3群に分け、さらにII群を障害の程度により軽度(IIA)、中等度(IIB)、高度(IIC)に区分し、脾内に膵組織片を自家移植し、移植膵機能を検討した。

(1) I, IIA, IIB 群では、移植後空腹時血糖

の正常化とその維持は可能で、Ⅲ群より有意に生存期間も延長した。

(2)ⅡC, Ⅲ群では空腹時血糖は正常化しなかったが、ⅡC群の生存期間はⅢ群に比べ有意に延長した。

(3)組織学的に、脾内は長期になると脾液のドレナージが出来ないためか腺房細胞の変性と線維化が出現した。

3. 水戸ら<sup>5)</sup>が開発した肝細胞移植は、ラット肝細胞を用いて脾内に移植したものである。しかし、臨床応用を考慮する場合、大動物での成果が必須なこと、ductal drainage機構を欠如した脾内では肝臓の重要機能である胆汁分泌機能がいかにか営まれているのか疑問に思い、元島ら<sup>6)</sup>は、成犬に肝組織片移植法を応用し、移植部位を脾管という ductal drainage機構を有する脾実質内と、ductal drainage機構を欠如する脾内とし、両移植部位に同時に自家移植を行い移植肝組織を1, 2, 4か月目に再開腹し、ICG静注負荷試験を行った後、脾ならびに脾臓を摘出し、形態学的に比較検討した。

(1)脾内移植1か月目の肝組織は細胞数は少なく、HE染色で肝細胞の染色性は不良であった。一方の脾内移植の1か月目も同様であった。2か月になる脾内では、sinusoidが形成され、これと同時に肝細胞の染色性は良好となり、PAS陽性物質がよく染色された。しかし1列の肝細胞索は認められず、2列あるいはそれ以上のcell plateであった。一方の脾内移植では、肝組織は脾小葉間に完全に遊離した状態で生着しており、脾内肝組織に比べ増殖度は良好であった。脾内肝組織の中央部は正常肝組織の基本構造であるone cell plateであり、その両側は正常よりやや拡張したsinusoidであった(図3)。PAS染色において明らかにone cell plateを示す部分ではPAS陽性物質がよく染色され、脾内肝組織に比べその染色性は、はるかに良好であった。

(2)ICG静注負荷試験で正常犬脾液中にICGは全く検出されないのに対し、肝組織片移植2か月以後になると脾液中にICGが検出され、

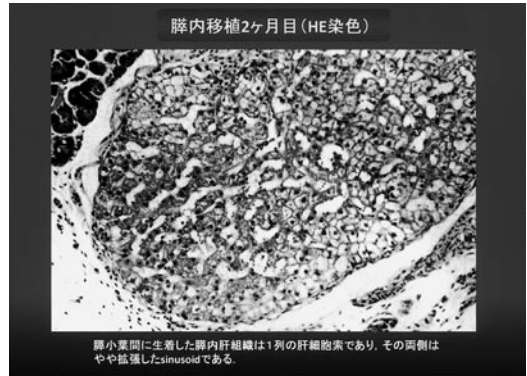


図3

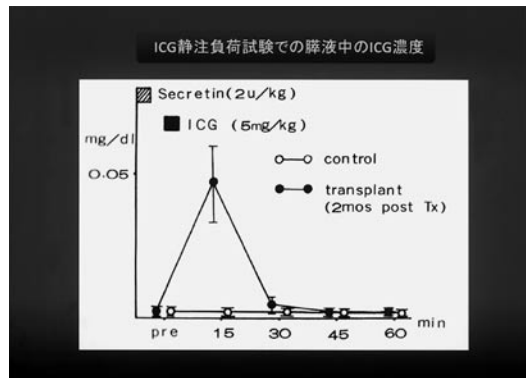


図4

負荷後15分値は有意に上昇し(図4)、脾内肝組織が脾管内へ胆汁分泌を行っていることが推察された。以上から脾内肝組織は移植初期から本来の肝機能ならびに形態を示すことより、肝組織の再構築において胆汁排泄を可能とする ductal drainage機構の存在は重要であると結論した。

### Ⅲ. 臨床結果

1. 長崎大学第二外科では、昭和60年3月までの約15年間に経験した脾癌症例は158例であった。切除はPD10例、DP9例、TP15例の34例であり、脾頭部癌に対するTPの3例に切除脾から脾組織片を作製し、肝実質内に自家移植した<sup>7)</sup>。脾全摘後、非癌部の体尾部より周囲の血管、リンパ節や脾被膜などを除去し、さらに、主脾管とその周囲組織を避けて組織片を作製することで、主脾管に発生頻度の

高い skip lesion や異型上皮などを移植する可能性を少なくした。1例目は術後22日目よりインスリン2単位のみで正常血糖を維持していたが、6か月頃より耐糖能が悪化してきたため、インスリン6単位でコントロールした。術後1年目のPFD試験は43%であった。1年6か月目に黄疸が出現し、これに伴い出血傾向となりDICと診断され、肝不全で術後1年7か月目に死亡したが、再発はなかった。

2例目は術後肺合併症を併発し、術後63日目に肺炎で死亡したが、この間のインスリンの使用量は1日20単位前後と通常の膵全摘後よりも少量であった。3例目は順調に経過し、インスリンは当初10単位を必要としたが、7か月目以後5単位でコントロール可能であった。本症例は術直後から頑固な下剤のため通院中であったが、13か月目に癌性腹膜炎で死亡した。

#### IV. まとめ

肝内移植の膵外分泌組織は、膵液分泌能を発揮し、組織学的にも移植当初は散在性の腺房単位で存在していたものが、2か月以上の経過によりzymogen顆粒の豊富な腺房が増生して膵小葉構造を形成した。以上から、膵全摘後膵組織片を作製し、膵内・外分泌機能発揮に好適な

肝内に移植することは、術後のsurgical diabetesの防止に有力な手段となりうると考えた。また、肝組織片移植においては、ductal drainage機構をもつ膵内に移植すると、正常肝組織の基本構造であるone cell plateを作り、膵内肝組織が膵管内へ胆汁分泌を行っていることを確認した。

なお、その後私は、元島幸一医師と共に、UCLAのYoko Mullen教授の下に、睪ラ島移植の実験的研究で留学する機会を得た。

#### 文 献

- 1) Mirkovitch V, et al: Successful intrasplenic autotransplantation of pancreatic tissue in totally pancreatectomised dogs. Transplantation, 21: 265-269, 1976
- 2) 元島幸一: 肝実質内膵組織片移植の実験的研究. 移植 15: 354-360, 1980
- 3) 山口 実: 障害膵における膵組織片自家移植の実験的研究. 膵臓 6: 109-119, 1991
- 4) 角田 司: 慢性膵炎の発生機序に関する考察. J Clin Electron Microscopy 8: 199-203, 1975
- 5) 水戸迪郎, 江端英隆, 他: 脾内肝細胞移植. 医学のあゆみ 111: 361-368, 1979
- 6) 元島幸一, 角田 司, 他: 肝組織片移植に関する実験的研究. 日外会誌 83: 658-664, 1982
- 7) 元島幸一, 角田 司, 他: 膵癌での膵全摘後の膵組織片自家移植. 肝胆膵 12: 89-95, 1986

## 略 歴

## 《略 歴》

昭和43年 3月	長崎大学医学部卒業
昭和54年 4月	長崎大学医学部文部教官(第2外科講師)
昭和61年 5月	米国 UCLA 研究員
昭和63年10月	長崎大学医学部文部教官(第2外科助教授)
平成 5年 7月	川崎医科大学外科学(消化器)(教授)
平成11年 4月	川崎医科大学附属病院院長補佐
平成13年 4月	川崎医科大学附属病院副院長
平成15年 4月	川崎医科大学附属病院院長
平成21年 4月	川崎医科大学附属病院院長専任

## 《資 格》

昭和51年11月	医学博士乙第 433 号(長崎大学)
昭和63年10月	日本消化器病学会指導医
平成 2年 4月	日本肝臓学会指導医
平成 6年12月	日本外科学会指導医
平成 7年 5月	日本消化器外科学会指導医
平成19年 8月	日本がん治療認定医機構暫定教育医
平成21年 4月	川崎医科大学名誉教授

