

小腸広範切除と膵機能 —空腸切除と回腸切除による比較検討—

京都大学医学部第1外科

梶原 建熙 田村 勝洋 小原 弘
松岡 国雄 鈴木 尨 本庄 一夫

EXOCRINE AND ENDOCRINE PANCREATIC FUNCTION FOLLOWING MASSIVE INTESTINAL RESECTION

Tatehiro KAJIWARA, Katsuhiko TAMURA, Hiroshi OHARA, Kunio MATSUOKA,
Takashi SUZUKI and Ichio HONJO

First Department of Surgery, Kyoto University Medical School

実験的に空腸および回腸切除犬を作製し、同一犬の切除前と切除後3週間の膵内外分泌動態を比較検討した。Secretin と CCK-PZ 混合刺激下での膵液量、重炭酸濃度はいずれの切除群においても減少し、とくに回腸切除後には Amylase 分泌量も減じた。Glucose, 粗 Secretin および L. Arginine それぞれの静脈内投与に対する Insulin 分泌反応は小腸切除後にいずれも低下し、L. Arginine 刺激下での膵 Glucagon 分泌反応も低値であつた。これらの傾向は回腸切除後により著明であつた。また L. Arginine に対する Gastrin 分泌反応はいずれの群においても高分泌反応を示し回腸切除後により著しい傾向を示した。胆汁分泌量は回腸切除後にとくに著減した。一方光顕的に膵・肝に変化を認めなかつた。

近年外科手技の発達に伴い、臓器大量切除がしばしば行われるようになった。小腸広範切除についても1887年 Koeberle¹⁾ の報告以来、種々の報告がなされてきたが、とりわけ、切除後におけるいわゆる short bowel syndrome が注目を集め、とくに小腸広範切除後に起こる胃酸分泌亢進²⁾⁴⁾や肝機能障害⁵⁾⁶⁾⁷⁾についてはあまたの知見が披瀝されている。しかし消化吸収に極めて重要な役割を占める膵臓と小腸広範切除との関連については、Jacksonら⁸⁾の剖検例における膵萎縮の報告後も、2~3の臨床例による検討⁹⁾¹⁰⁾にとどまり、in vitro においても光野ら¹¹⁾の報告を見るに過ぎない。とりわけ小腸の切除部位との関連において、膵内外分泌機能の変動を系統的に検索した業績は極めて乏しい。さらに近年消化管ホルモンに関する知見が深まるとともに、これら臓器相関をめぐる問題は全く新しい観点から捉えられつつある。そこで、われわれは実験的に小腸広範切除を作製し、消化管ホルモンの作用機転との関連において、切除前後の膵内外分泌動態の検索を試みた。

方 法

雑種成犬20頭(体重10—25kg)を用い、空腸切除群(9頭)と回腸切除群(11頭)に大別した。さらに各群を膵外分泌測定犬(空腸切除群4頭、回腸切除群4頭)と膵内分泌測定犬(空腸切除群5頭、回腸切除群7頭)とに細分した。各犬は実験前17時間絶食とした。また、すべての実験は体重1kgあたり0.5gのPentobarbital静脈内麻酔下にて行われた。外分泌測定実験は、正中線にて開腹し、肝・膵・胃・腸に異常のないことを確認したのち、十二指腸を切開し、主膵管および総胆管にポリエチレン・チューブをそれぞれ挿管し、ついで胃体部より胃内腔にゴム管を挿入した。各管はそれぞれ極く弱い陰圧を加え、以下の刺激下における膵液、胆汁を分画採取した。なお実験中は幽門部を結紮し、胃液の十二指腸内への流入を防いだ。膵外分泌機能検査には Secretin および CCK-PZ が広く用いられているが、その投与方法については未だ諸説があり、Secretin は急速一回刺激より持続刺激の方が膵外分泌刺激法として有効であるとす

る人¹²⁾や、両刺激法に差異はないとする人¹³⁾もあり、また Secretin と CCK-PZ との併用法についても種々の見解¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が示されている。われわれはより生理的狀態に近い刺激を得るという目的で、Secretin と CCK-PZ の混合連続刺激法を選んだ。すなわち、Secretin (Boots) と CCK-PZ (Boots) を生理食塩水に溶解、稀釈、混合し末梢静脈内に投与した。なお、体重 1 kg・1 時間あたり Secretin 1+CCK-PZ 2 単位を弱刺激とし、Secretin 3+CCK-PZ 6 単位を強刺激として選び、自動注入器を用いてそれぞれ90分間等速度で連続に注入した。各刺激下に膵液および胆汁を15分間隔で分画採取し、膵液量、重炭酸濃度、Amylase 分泌量および胆汁量を測定した。重炭酸濃度は 0.1N HCl を phenolred を用い 0.1N NaOH で逆滴定し、また Amylase 濃度は Caraway 氏変法を用いそれぞれ測定した。

膵内分泌機能を知るために、種々の負荷試験が論議され、とくに B 細胞においては Insulin 放出機転に関する受容体の違いが指摘されている。われわれもより適確に膵内分泌機能を知るためには、それぞれ作用機序を異なる複数の負荷試験を施行した方が適切であると考え、刺激剤として、Glucose, Secretin, L. Arginine の静脈内投与方法を選んだ。外因性 Secretin の Insulin 分泌能力については、近年 Secretin の純粋化、合成がすすむにつれ、疑問視されているが、膵外分泌を同時に刺激し得るという点では、今なお捨て難い魅力を有している。そこでわれわれは Boots 社の Secretin を用い、同一犬については同じバッチ番号の Secretin を用いることにした。静脈内に投与された Arginine が成長ホルモン、Insulin, Glucagon の分泌を亢進させることは広く知られていたが、Kalk¹⁶⁾によつて、Gastrin 分泌をも刺激することが報告された。この Arginine 静脈内投与方法によつて、胃内分泌機能を知り得ることは、従来の給餌刺激や Insulin 負荷試験に見られた煩雑さや、副作用を避けることができ、そしてなによりも、Insulin, 膵 Glucagon を同時に測定することによつて、同一刺激下での胃膵相関を把握することができるという意味で、極めて都合のよい刺激法と考えられる。そこでわれわれは、体重 1 kg あたり Glucose 0.5g および Secretin (Boots) 3 単位のそれぞれ 1 分間静脈内投与方法と、体重 1 kg あたり 0.5g の L. Arginine 30 分間静脈内持続注入法を用い、各負荷試験は、同一犬について少なくとも 3 日以上の間隔をとり施行した。なお、Glucose 負荷試験では末梢血中の血糖値および Insulin 値を、Secretin 負

荷試験では Insulin 値を、Arginine 負荷試験では Insulin 値、膵 Glucagon 値および Gastrin 値をそれぞれ測定した。これらホルモンの測定はいずれも Radioimmunoassay 法を用い、Insulin (以下 IRI) および Gastrin (以下 IRGA) の測定には CIS の Kit を用い、膵 Glucagon (以下 IRG) は Unger らによる 30K 抗体を用いた。

内外分泌機能検査後、各犬とも回復を待つて、改らためて開腹し、小腸切除を行つた。すなわち、空腸切除は Treitz 靱帯より 5 cm 肛側から小腸中央部までを切除し、回腸切除は小腸中央部から Bauhin 弁 5 cm の口側までを切除した。なお小腸中央部の決定にあつては、少なくとも 3 度以上の反復測定を行い測定時の誤差をさけた。

各小腸切除後、2 日間絶食とし静脈内への等張電解質にて維持し、3 日目より牛乳、次いで市販の固型 Dog food を給餌した。腸切除 3 週間目に全身状態良好の犬のみを選び、再び前述と同一の膵内外分泌機能試験を行い、小腸切除前値と比較検討した。なお一部の犬において、胃・肝・膵・残存腸の肉眼的および組織学的検索を行つた。

実験に先立ち、本膵外分泌試験法の再現性を検討する目的で、正常犬について 4 週間の間隔で同一条件下、上記の弱および強刺激を行い、それに対する外分泌反応を比較した。その結果は表 1 に示す如く、本法は極めて再現性に富むことが確認し得た。

成 績

A. 膵外分泌機能

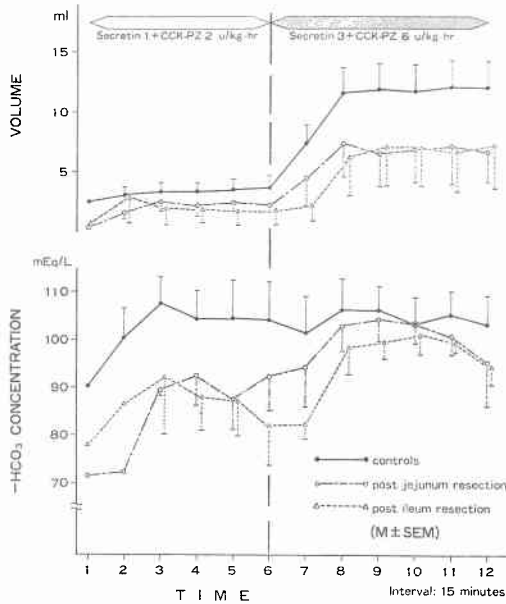
1. 膵液量 (図 1)

弱および強刺激 90 分間の総分泌量について、小腸切除前値に対する腸切除後の割合を見ると、弱刺激では空腸切除群 (以下空切群) 39.3±14.0%、回腸切除群 (以下回切群) 48.0±17.9% であり、強刺激下では空切群 51.8±11.0%、回切群 49.6±9.5% で、ともに切除前値に比しほぼ半減した。次に両群について各時間毎の液量の変動を腸切除前値に対する腸切除後の比率でみると、弱刺激下においては両群間に有意差はないが、強刺激開始後 0—15 分値では空切群 45.1±11.5%、回切群 28.2±10.2%、15—30 分値では空切群 61.3±11.6%、回切群 44.8±9.1% であり、ともに回切群において、より反応遅延傾向が認められた。なお強刺激開始後 30—45 分値、45—60 分値、60—75 分値、75—90 分値では腸切除前値に対する腸切除後の比率は、空切、回切両群間に有意の差は認めなかつた。

表1 Sham operation for the assessment of exocrine pancreatic function test (M±SEM)

	First Experiment (n=3)		Second Experiment (n=3)	
	Secretin 1 + CCK-PZ 2 (U/kg·hr)	Secretin 3 + CCK-PZ 6 (U/kg·hr)	Secretin 1 + CCK-PZ 2 (U/kg·hr)	Secretin 3 + CCK-PZ 6 (U/kg·hr)
Volume of Pancreatic Juice (per 90 min)	8.3±2.10 (ml)	64.7±18.05	11.2±6.20	63.7±22.36
Bicarbonate Concentration (mEq/L)	69.4±4.57	87.0±5.74	71.0±10.70	86.7±1.89
Amylase Concentration (u/dl)	532×10 ³ ±311×10 ³	215×10 ³ ±63×10 ³	536×10 ³ ±264×10 ³	289×10 ³ ±100×10 ³
Bile Output (per 90 min)	14.2±2.5 (ml)	33.8±6.9	26.1±5.2	38.9±4.6

図1 Changes in the output of pancreatic juice and bicarbonate concentration following intestinal resection.



2. 重炭酸濃度 (図1)

腸切前の弱および強刺激下の重炭酸濃度の反応はともにほぼ一定し、両反応間にとくに有意差を認めない。腸切後では刺激に対する反応を波型でみると、空切群、回切群とも弱および強刺激で peak を作る傾向を示した。次に各時間の濃度を比較してみると、弱刺激下では、腸切前値に比して空切群、回切群ともに著しい低下傾向を示したが、両群間には有意差はなかつた。それに対し強刺激下では両群間で反応態度を異にし、刺激開始後0

—15分値では空切群94.0±8.4mEq/L、回切群82.1±3.3 mEq/L、15—30分値では空切群102.5±5.1mEq/L、回切群98.1±5.6mEq/L、30—45分値では空切群104.0±4.5 mEq/L、回切群99.2±3.5mEq/L であり、とくに回切群で強刺激に対する反応遅延傾向が認められた。さらに強刺激開始後60—75分値では腸切前105.1±4.8mEq/L、空切群100.5±3.7mEq/L、回切群99.2±2.1mEq/L、75—90分値では腸切前103.3±5.8mEq/L、空切群95.0±9.3 mEq/L、回切群94.2±3.9mEq/L であり、腸切前には重炭酸濃度がほぼ一定であるのに対し、腸切後は両群とも強刺激後半で重炭酸濃度が減少してゆく傾向が示された。

3. Amylase 分泌量 (表2)

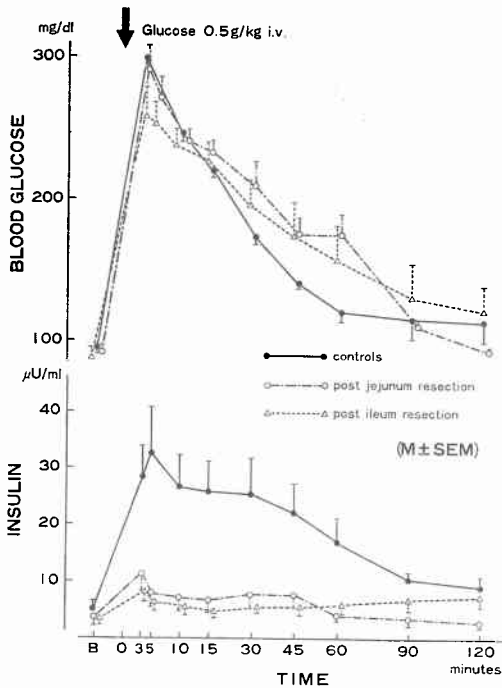
表2 Changes in amylase output following intestinal resection (M±SEM)

	Interval	Controls (n=8)	Jejunum Resection (n=4)	Ileum Resection (n=4)
Secretin 1 + CCK-PZ 2 U/kg·hr	0 ^{min} —15	9,700± 0	2,900± 0	—
	15—30	10,600 ± 6,400	6,200 ± 1,100	9,000 ± 0
	30—45	9,200 ± 2,300	11,300 ± 7,500	8,100 ± 2,300
	45—60	9,300 ± 2,800	9,200 ± 5,000	5,800 ± 1,200
	60—75	9,600 ± 3,500	10,200 ± 4,700	5,100 ± 800
Secretin 3 + CCK-PZ 6 U/kg·hr	75—90	10,600 ± 3,600	9,700 ± 4,900	4,700 ± 1,000
	90—105	27,500 ± 6,900	11,200 ± 4,200	7,700 ± 2,100
	105—120	28,200 ± 8,100	38,300 ± 23,400	12,600 ± 800
	120—135	32,000 ± 9,500	27,300 ± 10,400	9,100 ± 1,500
	135—150	30,400 ± 11,300	35,100 ± 24,800	7,200 ± 1,300
	150—165	31,800 ± 11,900	31,000 ± 19,400	5,400 ± 600
165—180	25,200 ± 7,000	31,700 ± 16,700	5,900 ± 400	

空切群においては弱刺激下では腸切前値と有意差は認められなかつた。強刺激開始後0—15分値では腸切前値に比して44.8±9.4%と半減したが、強刺激開始後15—30、30—45、45—60、60—75、75—90分値ではいずれも腸切前値と有意差は示されず、強刺激90分間の総 Amylase 分泌量は腸切前値に比し144.0±35.0%であつた。これに対し回切群では弱刺激開始後75—90分値で腸切前値に比して71.1±20.2%とやや減少傾向を認めるものの、弱刺激90分間の総 Amylase 分泌量は82.8±41.0%と有意差が認められなかつた。しかし強刺激下では90分間の総 Amylase 分泌量は腸切前値の46.9±12.7%に過ぎなかつた。

以上、腺外分泌機能に関しては小腸切除後は、液量、重炭酸濃度の減少を示し、特に回腸切除後には強刺激下で外分泌機能の反応が遅延し、Amylase 総分泌量も著しく減少していた。

図2 Changes in glucose tolerance and serum insulin release following intestinal resection.

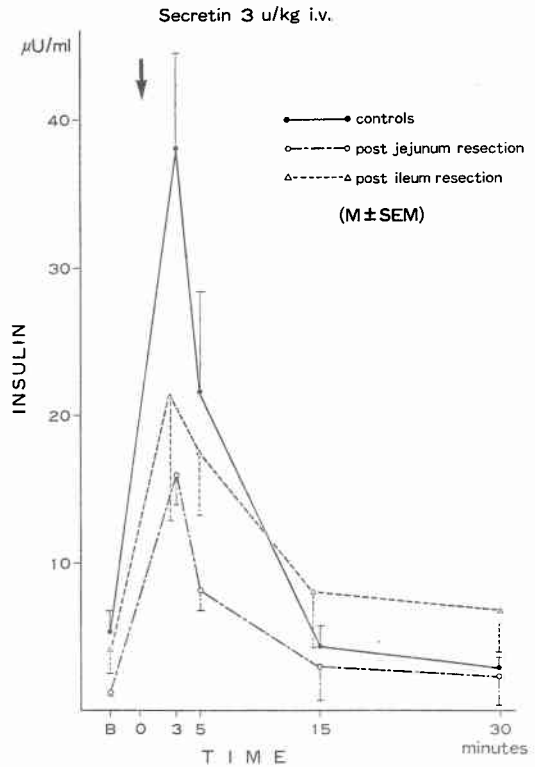


B. 膵内分泌機能

1. Glucose 静脈内負荷試験 (図2)

体重1kgあたり Glucose 0.5gの急速一回刺激下では、腸切除後にその血糖曲線は傾斜が緩やかとなる。すなわち、負荷後30分値での血糖値をみると、腸切除前 173 ± 4.7 mg/dl に対し空切群 209 ± 17.5 mg/dl、回切群 197 ± 18.2 mg/dl、45分値は腸切除前 140 ± 6.9 mg/dl、空切群 175 ± 11.9 mg/dl、回切群 175 ± 23.0 mg/dl、60分値では腸切除前 120 ± 7.4 mg/dl、空切群 175 ± 14.5 mg/dl、回切群 158 ± 24.3 mg/dlと腸切除明らかに糖処理能力の低下が示された。しかし空切群と回切群との糖処理能力にはとくに有意差を認めなかつた。次にこのGlucose負荷時のIRI分泌の初期反応をみると、腸切除前では糖負荷後3~15分間にpeakを有し、その後の刺激前値に対する増加分 Δ IRIは $32.4 \pm 6.57 \mu\text{U/ml}$ であつた。一方腸切除後では両群ともpeakは3分後にあり、その時の Δ IRIは空切群で $7.5 \pm 1.74 \mu\text{U/ml}$ 、回切群で $4.8 \pm 1.34 \mu\text{U/ml}$ となり、両群に有意差はなかつた。またGlucose負荷3分後のInsulinogenic index (Δ IRI/ Δ BS)は腸切除前 0.116 ± 0.025 、空切群 0.039 ± 0.010 、回切群 0.027 ± 0.007 で

図3 Effect of crude secretin (3u/kg) injection on serum insulin release following intestinal resection.



あり、小腸切除後にはGlucoseに対する膵B細胞の反応性が低下していることが示された。

2. Secretin 負荷試験 (図3)

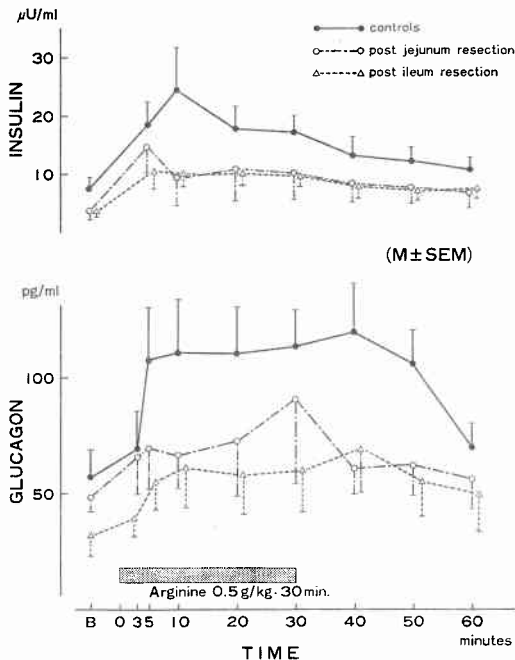
Secretin刺激下のInsulin分泌反応のpeakは腸切除前後を通じて刺激終了後3分にあり、その時の刺激前値に対する増加分 Δ IRIは、腸切除前 $32.7 \pm 6.54 \mu\text{U/ml}$ に対し、空切群では $14.8 \pm 2.02 \mu\text{U/ml}$ 、回切群では $21.4 \pm 8.50 \mu\text{U/ml}$ であつた。すなわち、空切群、回切群ともSecretinに対するInsulin分泌反応は低下していたが、とくに両切除群間に有意差は認めなかつた。

3. Arginine 負荷試験 (図4)

a) Insulin 分泌反応

腸切除前ではArginine刺激下のInsulin分泌反応のpeakは刺激開始より5~30分間に分散し、必ずしも一定のpatternを形成しなかつたが、12頭中7頭において刺激開始後5~10分にpeakを有していた。一方空切群では全例に刺激開始後5~10分にpeakを有するの

図4 Effect of L. arginine infusion on serum insulin and glucagon release following intestinal resection.



対し、回切群では5～30分の間に peak が分散した。また、刺激後最大値の刺激前値に対する増加分 ΔIRI は、腸切前で $21.2 \pm 5.01 \mu U/ml$ 、空切群 $12.8 \pm 2.05 \mu U/ml$ 、回切群 $9.6 \pm 1.84 \mu U/ml$ で腸切後は両群とも反応低下を認めとりわけ回切群に Arginine 刺激に対する初期反応の低下が示された。

b) 膵 Glucagon 分泌反応

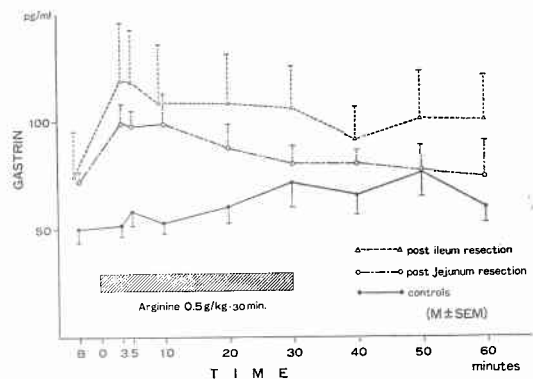
腸切前では刺激開始5分後より急峻な立ち上りを示し以後高値を持続し、刺激終了後20分まで高値が続くが、その peak は刺激開始30～40分に集中していた。腸切後においてもこの反応 pattern に変化はなく、空切群では刺激終了時に、回切群では刺激終了時ないしはその後10分の間に、それぞれ peak を有していた。しかし腸切前値に比べ切除後では、両群とも刺激に対して低反応を示し、刺激後最大値の刺激前値に対する増加分 ΔIRG は、腸切前 $90.1 \pm 16.03 pg/ml$ 、空切群 $66.9 \pm 33.09 pg/ml$ 、回切群 $51.3 \pm 14.56 pg/ml$ で、回腸切除時により著しい反応低下を認めた。また、刺激前値での IRI/IRG を molar ratio でみると腸切前 3.36 ± 0.517 空切群 1.51 ± 0.734 、回切群 3.36 ± 0.317 となり、空切群においてとく

に Glucagon 優位の傾向がみられた。

以上膵内分泌機能に関して、小腸切除後は、Glucose, Secretin, Arginine それぞれの静脈内刺激に対して、いずれも Insulin 反応は腸切前に比して低反応であり、膵 Glucagon の Arginine 刺激に対する反応も低下していた。この傾向は空腸切除後よりもむしろ回腸切除後に著しかった。

C. 胃内分泌機能 (図5)

図5 Effect of L. arginine infusion on serum gastrin release following intestinal resection.



刺激前値を比較してみると、腸切前 $50.1 \pm 6.02 pg/ml$ に対し、空切群 $72.6 \pm 4.10 pg/ml$ 、回切群 $74.7 \pm 20.73 pg/ml$ であり、腸切前に比して空切群は5頭中4頭、回切群では7頭中5頭に IRGA の基礎分泌亢進が認められた。また、腸切前に Arginine 刺激下で明らかに Gastrin の分泌亢進を来したものは、12頭中9頭であり、その9頭中8頭は刺激終了時から刺激終了後20分までの間に最大値を示した。これに対し、腸切後は全例に Arginine 刺激に対し分泌亢進を認め、その pattern は空切群では刺激開始後5～10分に peak が集中するのに対し、回切群では刺激開始後5～30分の間に最大値が分散し、しかも刺激終了後も高値を持続した。

D. 胆汁分泌 (表3)

刺激前の胆汁分泌量は30分間あたり、腸切前 $1.1 \pm 0.35 ml$ であつたが、空切群では $1.3 \pm 0.47 ml$ と有意差がないのに対し、回切群では $0.6 \pm 0.29 ml$ と基礎分泌量の低下を示していた。弱刺激90分間の総胆汁分泌量は、腸切前 $15.3 \pm 2.9 ml$ であるのに対し、空切群では $10.3 \pm 3.0 ml$ とやや減少傾向を示し、回切群では $4.5 \pm 1.0 ml$ と著減していた。強刺激90分間の総胆汁分泌量は腸切前

表3 Changes in bile output following intestinal resection (M±SEM)

	Controls (n=8)	Jejunum Resection (n=4)	Ileum Resection (n=4)
Basal (30 min.)	1.1 ± 0.35 ^{ml}	1.3 ± 0.47 ^{ml}	0.6 ± 0.29 ^{ml}
Secretin 1 + CCK-PZ 2 1/2 kg·hr (90 min.)	15.3 ± 2.9	10.3 ± 3.0	4.5 ± 1.0
Secretin 3 + CCK-PZ 6 1/2 kg·hr (90 min.)	21.4 ± 3.7	21.7 ± 3.1	6.3 ± 0.4

21.4±3.7ml であるのに対し、空切群では21.7±3.1ml と有意差がなく、回切群では6.3±0.4ml と激減していた。

E. 組織学的検討

光学顕微鏡による検索では膵外分泌腺細胞やラ氏島をはじめ膵組織には Hematoxylineosin および Azan 染色にて変性や線維化などの変化を認めず、また肝組織にも異常は認められなかつた。胃体部および前庭部では腺上皮の肥厚、増殖、残存腸では絨毛上皮の増殖を認め腺腔の深潤化傾向がみられた。

考 按

小腸広範切除後に生ずる胃酸分泌亢進や肝機能障害については広く知られている。それに比して小腸広範切除と膵機能については、ほとんど顧みられることなく現在に至っている。われわれは膵臓と他臓器との相関をめぐる研究の一環として、ここに小腸切除後の膵機能変動を検索したのであるが、その複雑な機転を考察するにあたり、まず小腸と胃、および膵と胃の機能相関に関する過去の豊富な業績を整理してみたいと思う。

小腸広範切除に関する実験的報告¹⁷⁾は早くからなされていたが、臨床例においても1960年 Craig と Steward²⁾の報告以来小腸広範切除後における消化性潰瘍の合併が問題視され、いわゆる short bowel syndrome として注目を集めるようになった。同時に実験的研究も広く行われ、その切除部位の差違からみた胃酸分泌反応の対比に関心が寄せられた。しかし、この小腸切除部位と胃分泌の相関については、上部小腸切除時により多く胃酸分泌亢進が発来するとする報告^{23) 18) 19)}に対し、むしろ下部小腸切除の場合に胃酸分泌亢進が惹起されるとする成績^{20) 21)}もあり、必ずしも意見の一致をみていない。またこの胃酸分泌亢進の機序についても Serotonin¹⁹⁾ や Enterogastrone などのなんらかの胃酸分泌抑制因子が脱

落するためであろうと推測されていたが、Ruderman²²⁾らはラットの空腸切除後に招来される胃酸分泌亢進が、切除された空腸粘膜の Homogenate を腹腔内に注入することによつて抑制されることを見出し、その後さらに、この胃酸分泌亢進は回腸粘膜の Homogenate 注入では抑制されないことを追加報告²³⁾した。一方、小腸広範切除後にみられる胃酸分泌亢進が、胃前庭部切除によつて抑制されることは古くより指摘されていたが、近年 Radioimmunoassay の発達に伴い、Gastrin の測定も容易となつた。その結果、小腸広範切除後に高 Gastrin 血症が見られるという知見^{24) 25) 26)}が相続している。さらに Gastrin が小腸粘膜で不活性化されることが明らかにされる²⁷⁾におよび、小腸広範切除後の胃酸分泌亢進が果して、胃酸分泌抑制因子の脱落のみによるのか、または Gastrin の不活性化阻害が主たる役割をはたすのか、その結論はいまだにでていない。

一方1955年 Zollinger と Ellison²⁸⁾による新しい症候群の提唱を契機に、膵外分泌と胃液分泌の相互作用が一躍脚光を浴びるに至つた。その後諸家の研究により、膵全摘、膵管結紮、膵外瘻術などの作成によりいずれも胃液分泌亢進が惹起されること^{29) 30) 31) 32) 33) 34) 35)}が実証された。すなわち、膵液の十二指腸内への流入減少が胃酸分泌亢進を招来するというのである。この考え方は十二指腸への膵液注入が、この胃酸分泌亢進が抑制するという報告^{36) 37)}からも理解し易いが、逆に否定的な見解³²⁾も打ち出されている。そしてこの膵液分泌低下による胃酸分泌亢進の機転については、十二指腸内での胃酸の中和障害とは無関係であること^{36) 37)}も指摘され、胃前庭部または膵由来の Gastrin よう物質がその原因であるとする見解³³⁾や、食餌性脂肪の十二指腸での消化障害にその因を求めるとする考え方^{36) 37)}なども呈示されている。その他、胃前庭部切除が膵管結紮時の胃分泌亢進を抑制したとする報告³³⁾とは逆に、全く抑制しないとする報告³²⁾もあり、この問題はまことに混沌としているのが現状である。最近になつても膵管結紮時に Gastrin の分泌亢進が見られたとする知見³⁹⁾が発表されたが、他方では脂肪消化の過程で空腸より遊離される Enterogastrone が胃酸分泌亢進をひき起こすとする説³⁵⁾もあれば、そうではなく膵液そのもの、とくに Gastrin の拮抗物質である Tripsinogen が主因であろうと主張³⁷⁾する人もある。結局のところ膵外分泌機能と胃分泌機能との間に密接な相関があることに疑問はないが、この両者の相関がいかなる機序のもとに成立しているかという点になると、普遍的妥当な結

論を見出すのは今のところ困難である。

ひるがえつて、われわれの実験成績を考察するに、空腹時 Gastrin 値は腸切除後において高値であり、Arginine 刺激下では明らかに分泌亢進を示し諸家の報告^{24) 25) 26)}と一致する。しかし、切除部位との関連をみると、われわれの成績では少なくとも小腸切除後3週間においては回腸切除後により高度の Gastrin 分泌反応が惹起され、空腸切除後に回腸切除後より高度の血中 Gastrin 上昇がみられたとする Junghans の結果²⁶⁾とは相入れない。これは刺激法の違い、測定時期の違いなどに起因するものかも知れない。したがって、Gastrin が空腸でより不活性化されるか、あるいは回腸でより不活性化されるか、という問題の解決にはさらに新たな実験の設定が必要であろう。

さて小腸広範切除後における膵外分泌機能については、Niessen ら⁹⁾が壊疽性腸炎、腸軸輸転症などのために小腸広範切除を施行した乳幼児4例の成績を示している。それによればこれらの乳幼児に Secretin-Pancreozymin 試験を実施し、その結果を33名の正常乳幼児と比較検討して、4例中2例に膵液量、重炭酸濃度の上昇を確認し、その内1名には Trypsin 活性が高いとしている。さらにこの現象の原因を、胃酸分泌亢進に対する膵機能の代償機転および Trypsin と Chymotrypsin の feed back 機転に求めている。この報告は、われわれの得た実験成績と相入れないが、少くとも彼らの対象が乳幼児であることは、成犬の成績とは違つた要素を加味して考える必要があろう。さらに、光野ら¹¹⁾は4/5腸切除40日目のラットを用い、膵組織中の Amylase, Lipase および解糖系の酵素活性を測定し、正常ラットとの差がないことを報告しているが、われわれの成績との相違は in vitro と in vivo という実験課程の違いから生じたものであろう。

一方、小腸における malabsorption の結果生ずる sprue syndrome で膵外分泌機能、とくに膵酵素分泌量の減少が招来されることは、古く Dreiling³⁹⁾によつて報告されたが、Novis ら⁴⁰⁾は Crohn 氏病、Blind loop syndrome を含む malabsorption の症例50例に Pancreozymin-Secretin 試験を施行し、その内の62%に Amylase 分泌量もしくは重炭酸濃度の低下がみられ、特にこの Amylase 分泌減少は malabsorption に見られる血中 Albumin 量の減少と相関するとしている。われわれの成績はこの報告と類似するが、膵液量に関して彼らが50例中2例にしか減少傾向を認めていないのに対し、われわれの成績で

は空腸切除後も回腸切除後もともに膵液量は半減しているのが特徴的である。さらにわれわれの実験において、実験前後の各犬の血清総蛋白量の著減が認められなかつたことは、少なくとも腸切除後の膵外分泌低下の原因を、Novis らの示唆した Malabsorption 時の血中蛋白低下のみに関連づけることはあたらない。一方前述したごとく、膵液の十二指腸内流入減少が胃酸分泌を亢進させるという事実にかんがみ、小腸広範切除後にみられる胃酸分泌亢進の機序の1つを、本実験で得られたごとく膵外分泌機能低下に求めることは極めて妥当であると思われる。

ところでこれら小腸切除後の膵外分泌機能低下はいかなる機序で惹起されるのであろうか。まず第1に切除された腸管に分布する膵外分泌刺激物質の脱落を考えねばならない。消化管ホルモンの分泌源は胃腸粘膜上皮内に散在する基底果粒細胞であるが、この基底果粒細胞の種類は今まで10数種類が報告されている。しかしながら諸家の数々の報告にもかかわらず、現在までにはどの基底果粒細胞がどのホルモンと対応するかについては定説がない。したがってわれわれの実験において、切除された腸管にいかなる消化管ホルモンが分布しているかを判定することは容易ではないが、今まで報告された結果を総合してみると^{41) 42)}、膵外分泌に刺激物質として働く Secretin、と CCK-PZ はとくに十二指腸に多く分布しているとされ^{43) 44)}、空腸あるいは回腸切除時にこれらホルモンの脱落のみでわれわれの確認した膵外分泌機能低下が発現するかどうかは疑問である。あるいは、前述した以外の未知の膵外分泌亢進物質が小腸に分布している可能性も否定できず、膵外分泌刺激作用を有するといわれる VIP などの追求とともに、今後の解明が待たれる課題である。第2にわれわれの実験結果では、腸切除胆汁分泌が減少することが確められたが、この胆汁分泌障害による膵機能の障害機序も想定する必要がある。周知のごとく、胆汁、とくに胆汁酸は脂肪代謝に極めて重要な役割を演じるとされている。われわれの成績では空腸切除後よりも回腸切除後にとくに著しい胆汁量の減少をみているが、腸肝循環にとくに密接に関与するのは空腸よりもむしろ回腸であることを考え併せると、回腸切除時により著しい腸肝循環障害もたらされ、その結果が脂質代謝障害を招来し、最終的に膵外分泌機能低下へと発展していく可能性も否定できない。このようにして惹起された膵外分泌障害が、さらに脂質代謝障害を助長する方向に働き、一層膵液分泌調節機構は破綻されるに至ると考えられる。この脂質代謝に関連して、Elliot

ら³⁰が、胃酸分泌亢進は十二指腸への膵液流入減少にもとずく筋質の消化障害に由来すると推定しているのは興味深い。一方、Forell ら⁴⁵は十二指腸内に投与された胆汁が著明な膵液分泌を誘発することを明らかにしており、これらの報告は、腸切除後の膵外分泌機能低下が胆汁代謝障害と深く相関していることを示唆しているように思われる。腸切除後の膵外分泌障害発症に至る第3の因子として、ラ氏島の機能変動と相関して惹起される機転も全く無視することはできない。糖尿病における膵外分泌低下や慢性膵炎におけるラ氏島障害などに示されるごとく、内分泌または外分泌どちらか一方の機能障害が他方の機能の異常に附与する場合のあることは広く認められている。したがって、小腸切除による向ラ氏島ホルモンの脱落や低分泌が、ラ氏島機能を通じて膵外分泌機能にもなんらかの影響を及ぼす可能性も否定できない。かかる推察も踏まえた上で、小腸とラ氏島相互の関連に考察を加えてみたい。

消化管ホルモンに関する知見が深まるにつれ、膵と他臓器相関をめぐる問題は新しい局面を迎えつつある。例えば Unger などにより腸管とラ氏島を直結する Enteroinular Axis という新しい概念が打出され、その後もあいついで向ラ氏島ホルモンとして Secretin^{46) 47) 48)}、CCK-PZ^{48) 49) 50)}、Enteroglucagon⁵¹⁾、GIP⁵²⁾、IRP⁵³⁾や、Gastrin⁵⁴⁾ が注目されるに至っている。さて、小腸広範切除後の糖代謝異常については、Wapnick ら¹⁰⁾は臨床例について血糖および Insulin 値が Glucose 経口負荷では変化しないが、静脈内負荷では明らかに障害傾向を示すと述べ、これは Gastrin, Secretin, CCK-PZ および Enteroglucagon などの alimentary insulinotrophic agents の基礎分泌低下に由来するためと想像している。われわれの実験結果でも Glucose 静脈内負荷試験において、小腸切除後に糖処理能力の低下を認め、Insulin 反応も低下し、Wapnick らの成績を支持する所見を得た。さらに Arginine 刺激下でも Insulin は低反応であつたが、膵 Glucagon はとくに回腸切除後に顕著な低分泌反応を示し、したがってラ氏島における A 細胞と B 細胞機能の相関を IRI/IRG molar ratio でみると、空腸切除後にとくに Glucagon 優位の状態にあることは興味深い。Enteroglucagon については現在のところ諸家の意見が一致せず、Insulinotrophic agent としての作用を有するかどうかは定かではないが、この消化管ホルモンは胃から回腸まで広く分布し、とくに回腸に多く分布する⁴²⁾ともいわれている。すなわちわれわれの実験結果に見られた

膵内分泌機能低下の原因の1つに、Enteroglucagon の脱落がなんらかの形で関与していることも考えられる。

近年慢性膵炎や糖尿病の病態生理が解明されるにつれ膵内外分泌の相関が注目されてきた。Raptis ら⁵⁵⁾は Secretin や CCK-PZ の Insulin 分泌反応は共存する正常膵外分泌組織量に左右されるとしている。われわれの実験結果でも、膵外分泌機能の低下と同時に粗 Secretin 刺激下での Insulin 分泌は低反応を示している。組織学的に膵組織に変化が認められないことや、粗 Secretin 刺激下の Insulin 分泌反応が正常な膵外分泌組織のみに依存するかどうかは不明であるが、少なくとも膵外分泌機能低下と同時に粗 Secretin 刺激に対する Insulin 分泌反応も低下しているという事実は、膵障害時における膵内外分泌両者の密接な関係を暗示している。他方 Unger ら⁴⁸⁾は外因性の CCK-PZ が膵 Glucagon の分泌亢進を誘発することを明らかにしたが、さらに Triglyceride の十二指腸内注入により内因性の CCK-PZ もまた、膵および腸管 Glucagon の分泌を亢進させることを指摘⁵⁶⁾した。すなわち、膵・胆汁分泌低下に起因する脂質代謝障害が、CCK-PZ 放出低下を介して A 細胞機能障害をもたらしていることも考えられる。

以上、小腸広範切除後に必発する消化吸収障害の機序に、従来からいわれている消化吸収面積減少のみならず、膵外分泌障害因子についても考慮に入れねばならないことが判明した。すなわち、小腸広範切除後には、消化管ホルモン脱落・低分泌・不活性化障害などとともに、とくに脂質代謝障害によつて膵内外分泌機能低下・胃酸分泌亢進が惹き寄せられ、この膵内分泌機能低下は肝機能障害と深く結びつき、さらにこれらの病態が相互に影響を及ぼして腸切除後の消化吸収障害機転を複雑化せしめていると思われる。また腸切除3週間には組織学的に膵腺細胞に異常が認められないにもかかわらず、Secretin と CCK-PZ 負荷試験で空腸切除後に2因子の、回腸切除後には Amylase を含む3因子全部の膵外分泌機能低下がみられたという事実は、現在広く行われている Pancreozymin-Secretin 試験の成績を評価するにあつては、膵周囲臓器の機能をも考慮する必要があることを教えていると思われる。

結 語

空腸切除犬と回腸切除犬について、腸切除前および腸切除3週間の外因性刺激に対する膵内外分泌、胆汁分泌および Gastrin 分泌動態について検討を加えた。

1. Secretin と CCK-PZ の混合刺激下の膵液量は空

切群, 回切群ともに腸切後にほぼ半減した. この時の膵液中重炭酸濃度は両群ともに減少傾向がみられたが, とくに回切群においては強刺激下で反応遅延傾向が認められた. 膵液中 Amylase 分泌量は空切群においては有意差を認めないのに対し, 回切群ではとくに強刺激下で著減し, 腸切前値の46.9±12.7%であった.

2. Glucose 静脈内負荷試験時の血糖曲線においては腸切後の糖処理能力低下が示され, この時の Insulin 分泌反応も低値であった. Glucose 負荷3分後の Insulino-genic index は, 腸切前0.116±0.025に対し, 空切群0.039±0.010, 回切群0.027±0.007であった. 粗 Secretin, Arginine 刺激に対する Insulin 分泌反応は腸切後に低く, とくに回切群では Arginine 刺激に対する初期反応の低下が示された.

3. Arginine 刺激に対する膵 Glucagon 分泌反応は腸切後に低値を示し, とくに回切群に著明であった. 空腹時の IRI/IRG の molar ratio では腸切前3.36±0.517に対し, 空切群1.51±0.734 回切群3.36±0.317となり, とくに空切群に Glucagon 分泌優位の傾向がみられた.

4. 空腹時の末梢血中 Gastrin 値は腸切後においていずれの群でも高値を示す傾向にあり, Arginine 刺激に対する Gastrin 分泌反応も腸切後において亢進し, とくに回切群では刺激終了後も高値を持続した.

5. 胆汁基礎分泌量は特に回切群において激減し腸切前1.1±0.35ml/30min. に対し, 回切後0.6±0.29ml/30min. であった. Secretin と CCK-PZ 混合刺激に対する胆汁分泌反応も空切群では軽度の減少にとどまるのに対し, 回切群では著減していた.

6. 光学顕微鏡下では膵腺細胞, ラ氏島には腸切後の変化はみとめられなかつた.

以上, 小腸切除後の膵内外分泌機能低下はまず第1に切除された腸管に分布する膵外分泌刺激物質およびラ氏島ホルモン脱落が考えられ, 第2には腸肝循環遮断による胆汁分泌障害に基因する脂質代謝障害などが膵内外分泌の機能低下を招来せしめていると思われる. また, これらの障害された膵内外分泌相互間においても種々の抑制機転が作動しあつている可能性も否定できない.

文 献

- 1) Koeberlé, E.: Bull. Acad. Med. Lectures, II. **10**: 128—134, 1881.
- 2) Craig, T.V. and Stewart, W.R.C.: Massive bowel resection in a patient with 75 per cent gastrectomy. *Surgery*, **48**: 678—681, 1960.
- 3) Westerheide, R.L., Elliot D.W. and Hard-

- cre. J.M.: The potential of the upper small bowel in regulating acid secretion. *Surgery*, **58**: 73—81, 1965.
- 4) Osborne, M.P., et al.: Massive bowel resection and gastric hypersecretion; its mechanism and a plan for clinical study and management. *Am. J. Surg.*, **114**: 393—397, 1967.
- 5) Lewis, L.A., Turnbull R.B. Jr. and Page. I.H.: Short circulating of the small intestine: Effect on concentration of serum cholesterol and lipoproteins. *J. Amer. med. Ass.*, **182**: 77—79, 1962.
- 6) Bondar, G.F. and Pisesky, W.: Complications of small intestinal shortcirculating for obesity. *Arch. Surg.*, **94**: 707—716, 1967.
- 7) Gupta, M.C., G. Neale and Dowling, R.H.: Liver structure and function following small bowel resection. *Gut*, **14**: 438—443, 1973.
- 8) Jackson, W.P.U. and Linder, G.C.: The clinical and metabolic effects of massive intestinal resections. *Amr. J. Clin. Sci.* **2**, 70, 1951. *Acta Med. Scand.* **152**, Suppl 306: 96—106, 1955.
- 9) Niessen, K.H., et al.: Untersuchung zur Frage der Pankreasadaptation bei Sauglingen und Kindern nach subtotaler Duendarmresektion. *Klin. Wschr.*, **52**: 796—798, 1974.
- 10) Wapnick, S. and Jones, J.J.: Changes in glucose tolerance and serum insulin following partial gastrectomy and intestinal resection. *Gut*, **13**: 871—873, 1972.
- 11) 光野孝雄ほか: 小腸広範切除後の術後代謝. *外科治療*, **31**: 264—273, 1974.
- 12) Peterson, H. and Berstad, A.: Comparison of response to intravenous injection and infusion of secretin in man. *Scand. J. Gastroent.*, **7**: 463—469, 1972.
- 13) Jonathanclain., et al.: A comparison between secretin alone and sequential and simultaneous secretion and cholecystokinin administration in the assessment of pancreatic function. *Gut*, **15**: 885—888, 1974.
- 14) Henriksen, F.W. and Worning, H.: The interaction of secretin and pancreozymin on the external pancreatic secretion in dogs. *Acta Physiol. Scand.*, **70**: 241—249, 1967.
- 15) Vaysse, N., et al.: Effect of secretin and graded doses of CCK-PZ on pancreatic secretion in man. *Digestive Diseases*, **19**: 887—894, 1974.
- 16) Kalk, W.J., et al.: Plasma gastrin responses to arginine in chronic pancreatitis. *Diabetes*, **23**: 264—267, 1974.
- 17) Stassoff, B.: Experimentelle Untersuchungen

- ueber die kompensatorischen Vorgaenge bei Darmresektion. Beitr. Klin. Chir., **89**: 527—586, 1914.
- 18) Copeland, E.M., Miller, L.D. and Smith, G.D.: The complex nature of small bowel control of gastric secretion. Ann. Surg., **168**: 36—46, 1968.
 - 19) Santillana, M., et al.: Changes in gastric acid secretion following resection or exclusion of different segments of the small intestine. Surgery, **65**: 777—782, 1969.
 - 20) Reul, G.J. and Ellison, E.H.: Effect of seventy-five per cent distal small bowel resection on gastric secretion. Am. J. Surg., **111**: 772—777, 1966.
 - 21) Osborne, M.P., et al.: Mechanism of gastric hypersecretion following massive intestinal resection; clinical and experimental observations. Ann. Surg., **164**: 622—634, 1966.
 - 22) Runderman, R.L. and Karmel, I.: Intestinal control of gastric hyperacidity. Surg. Gynec. Obst., **134**: 637—639, 1972.
 - 23) Ruderman, R.L. and Nagy, E.: Intestinal control of gastric acid secretion in the rat. Ann. Surg., **179**: 376—377, 1974.
 - 24) Straus, E., Gerson, C.D. and Yalow, R.S.: Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. Gastroenterology, **66**: 175—180, 1974.
 - 25) Wickbom, G., et al.: Changes in canine gastric acid output and serum gastrin levels following massive small intestinal resection. Gastroenterology, **69**: 448—452, 1975.
 - 26) Junghanns, K., et al.: The influence of resection of the small intestine on gastrin levels. Surg. Gynec. Obst., **140**: 27—29, 1975.
 - 27) Becker, H.D., Reeder, D.D. and Thompson, J.C.: Extraction of circulating endogenous gastrin by the small bowel. Gastroenterology, **65**: 903—906, 1973.
 - 28) Zollinger, R.M. and Ellison, E.H.: Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann. Surg., **142**: 709—728, 1955.
 - 29) Goezer, R.E.: The effect of total pancreatectomy on gastric secretion. Surg. Forum., **10**: 167—170, 1959.
 - 30) Greenle, H.B., Nelsen, T.S. and Dragstedt, L.R.: The effect of pancreatic fistula on gastric secretion. Arch. Surg., **79**: 1004—1008, 1959.
 - 31) Elliot, D.W., et al.: Pancreatic influences on gastric secretions. Surgery, **50**: 126—133, 1961.
 - 32) Greenlee, H.B., et al.: Total pancreatic duct ligation. Arch. Surg., **83**: 872—877, 1961.
 - 33) Elliot, D.W., et al.: Relation of antrum on pancreatic-induced gastric hypersecretion. Surgery, **54**: 9—18, 1963.
 - 34) Hein, M.F., Silen, W. and Harper, H.A.: Mechanism of canine gastric hypersecretion after complete pancreatic ductal obstruction. Am. J. Physiol., **205**: 89—93, 1963.
 - 35) Elliot, D.W.: Effect of lost pancreatic juice on gastric acid and peptic ulcer. Am. J. Surg., **127**: 658—662, 1974.
 - 36) Chey, W.Y. and Lorber, S.H.: Influence of pancreas on gastric secretion in dogs. Am. J. Physiol., **212**: 252—260, 1967.
 - 37) Palasciano, G., et al.: Influence of pancreatic secretion on gastric secretion in dogs. Digestion., **11**: 64—71, 1974.
 - 38) Basso, N. and McGuigan, J.E.: Elevated gastrin levels after pancreatic duct ligation. Arch. Surg., **105**: 611—614, 1972.
 - 39) Dreiling, D.A.: Studies in pancreatic function V. Gastroenterology, **24**: 540—555, 1953.
 - 40) Novis, B.H., Bank S. and Marks, I.N.: Exocrine pancreatic function in intestinal malabsorption and small bowel disease. Digestive diseases., **17**: 489—494, 1972.
 - 41) 藤田恒夫ほか：消化管ホルモンの分泌細胞とその機構。日内会誌，**63**：1014—1020，1974。
 - 42) Bloom, S.R.: Hormones of the gastrointestinal tract. Br. Med. Bull., **30**: 62—67, 1974.
 - 43) Polak, J.M., et al.: Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. Gut, **12**: 605—610, 1971.
 - 44) Konturek, S.J., Tasler J. and Obtulowicz, W.: Localization of cholecystokinin release in intestine of the dog. Am. J. Physiol., **222**: 16—20, 1972.
 - 45) Forell, M.M. and Stahlheber, H.: Gallfluss und Pankreassekretion. Klin. Wschr. 44 Jg, Heft., **20**: 1184—1189, 1966.
 - 46) Chisholm, D.J., Young, J.D. Lazarus L.: The gastrointestinal stimulus to insulin release. I. Secretin. J. Clin. Invest. **48**: 1453—1460, 1969.
 - 47) Kragen, E.W., et al.: The gastrointestinal stimulus to insulin release, II A dual action of secretin. J. Clin. Invest., **49**: 524—529, 1970.
 - 48) Unger, R.H., et al.: The effects of secretin, pancreozymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetised dogs. Clin. Invest., **46**: 630—645, 1967.

- 49) Dupre, J., et al.: Effects of secretin, pancreaticozymmin or gastrin on the response of endocrine pancreas to administration of glucose or arginine in man. *J. Clinic. Invest.*, **48**: 745—757, 1969.
- 50) Buchanan, K.D., et al.: Effect of pancreaticozymmin on insulin and glucagon levels in blood and bile. *Am. J. Physiol.*, **215**: 1293—1298, 1968.
- 51) Unger, R.H., et al.: Characterisation of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. *J. Clinic. Invest.*, **47**: 48—65, 1968.
- 52) Dupre, J., et al.: Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J. Endocrinol. Metab.*, **37**: 826—828, 1973.
- 53) Turner, D.S. and Marks, V.: Enhancement of glucose-stimulated insulin release by an intestinal polypeptide in rats. *Lancet*, **1**: 1095, 1972.
- 54) Rehfeld, J.E. and Stadil, F.: Effect of endogenous and exogenous gastrin on the secretion of insulin in man. *Israel J. Med. Sci.*, **8**: 761—763, 1972.
- 55) Raptis, S., et al.: The role of the exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormones. III. Insulin responses to secretin and pancreaticozymmin, and to oral and intravenous glucose, in patients suffering from chronic insufficiency of the exocrine pancreas. *Diabetologia*, **7**: 160—167, 1971.
- 56) Böttger, I., et al.: The effects of triglyceride absorption upon glucagon, insulin and gut glucagon-like immunoreactivity. *J. Clinic. Invest.*, **52**: 2532—2541, 1973.