

Elemental diet の十二指腸内注入時における 膵外分泌におよぼす影響

千葉大学第2外科 (主任: 佐藤 博教授)

坂 本 昭 雄

THE EFFECT OF INTRADUODENAL ADMINISTRATION OF AN ELEMENTAL DIET ON PANCREATIC EXOCRINE SECRETION

Akio SAKAMOTO

The 2nd Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

Elemental diet の十二指腸内注入時の膵外分泌におよぼす影響をみるために、慢性膵瘻犬を用いてセクレチン持続刺激下に Elemental diet, 全粥ミキサー食, 0.1% HCl, 脂質, 50%ブドウ糖溶液, 12%アミノ酸溶液を十二指腸内に注入し, 膵外分泌および内分泌の変動を観察した。中性に近い Elemental diet, 10%脂肪乳剤は膵外分泌に対し無刺激であったが, Elemental diet (pH 3.0), 全粥ミキサー食, 0.1% HCl, リノール酸は膵外分泌を強く刺激した。一方50%ブドウ糖溶液, 12%アミノ酸溶液 (pH 3.0) は膵外分泌を抑制した。血中 immunoreactive insulin は50%ブドウ糖液で有意に上昇したが, その他では有意差を認めなかった。血中 immunoreactive glucagon は膵外分泌に対する一定の傾向は得られなかった。

索引用語 Elemental diet, 膵外分泌, 慢性膵瘻犬, immunoreactive insulin, immunoreactive glucagon

I. 緒 言

Elemental diet (以下 ED と略す) とは, ほとんど完全に消化され, そのままの形で吸収されるもの, すなわち化学的に成分の明確なもののみを配合した特殊食餌である。この ED は高カロリー輸液法 (Intravenous hyperalimentation, 以下 IVH と略す) とならんで, すでに欧米では外科手術の術前術後の栄養管理に重要なものとなっている。

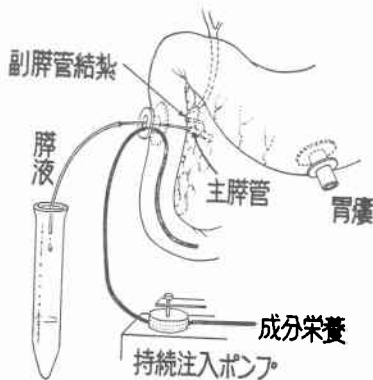
Rose の成人における必須アミノ酸比率に立脚し, 1957年 Greenstein, Winitz らはアミノ酸, ブドウ糖, 脂肪, ビタミン, ミネラルなど化学的に明らかな成分からなる合成食の基礎的研究を続け Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diet と題した一連の報告を行った¹⁾⁻¹⁰⁾。このように化学的に合成された低残渣食品は, その後種々の医学的特性のあることがわかり, NIH (National Institute of Health) と NASA (アメリカ航空宇宙局) の積極的な協力をバック

に開発改良を重ね, 1968年 Vivonex の名称で製品化され宇宙飛行士用の食餌 (space diet)¹¹⁾ として利用されたことも有名である。本邦においては, われわれは成分栄養法の名称を提唱し¹²⁾⁻¹⁸⁾, 日本人にマッチした製品化をめざし, 味の素 (株) と協同して ED-AC を試作し, 現在臨床的また基礎的に検討が進められている¹⁹⁾⁻²⁰⁾。ED の特性は経腸的に hyperalimentation ができること, ほとんど無残渣で糞便量が極端に減少し腸内細菌叢の減少ないし変化すること, 抗原性のないことのほかに, その主成分であるアミノ酸, オリゴ糖が最終分解物の形をとっており, 消化液分泌を刺激しないといわれている。その中でも ED の膵外分泌におよぼす影響に関する報告は多く, 膵分泌を刺激するか否かで議論の分れているところである。今回著者は慢性膵瘻犬を用いて十二指腸内に ED およびブドウ糖, アミノ酸, 脂肪などを注入し, それらの膵外分泌におよぼす影響について検討し若干の知見を得たので文献的考察とあわせて報告する。

II. 実験材料ならびに方法

体重 15~20kg の雑種成犬 6 頭を用い、ネブタール静脈麻酔下に開腹し、副膵管結紮切離後主膵管開口部対側の十二指腸壁に Thomas 式カニューレを装着して慢性膵瘻犬を作成し、同時に胃瘻も造設した。術後 2 週間の回復期間の後、実験前 24 時間を絶食とし、実験は無麻酔下に膵瘻および胃瘻を開放し、No.5 のネラトンチューブを Thomas 式カニューレより十二指腸肛門側に挿入し、その後細いガラス管を主膵管に挿入して膵液を採取し種々の測定に供した (図 1)。

図 1 実験模式図。成犬 15~20kg
成分栄養：十二指腸内に持続注入
secretin 2U/kg/h i.v.



実験にあたってはセクレチン 2U/kg/h を持続注入ポンプにて末梢静脈より持続注入し、膵液を 10 分毎に採取し、セクレチン注入後 40 分から 60 分ほどで排出される膵液量がプラトーに達した後、おのおのの実験成績の項で述べるような条件によって持続注入ポンプにより負荷実験を行った。また注入直前、注入後 45 分、90 分に末梢静脈より採血し、immunoreactive insulin (以下 IRI) と immunoreactive glucagon (以下 IRG) を測定し、静注用 10% 脂肪乳剤とリノール酸注入時には血清中性脂肪、遊離脂酸を測定した。

採取した膵液はおのおのの液量測定後、重炭酸塩は微量血液中ガス分析装置²⁵⁾により、アミラーゼはアミロクロム (Roche 社)²⁶⁾にて測定した。IRI はダイナボット 2 抗体法²⁷⁾、IRG は 30-K²⁸⁾にて測定した。血清中性脂肪はアセチルアセトン法、遊離脂酸はバンクプロイン法にて測定した。セクレチンはハーゼイ社製 (Harper 単位) のものを用いた。

十二指腸内に注入したものは、ED 製品としては

Vivonex-HN (high nitrogen, Eaton Laboratories) を、全粥ミキサー食 (以下全ミキ食) は普通患者に使用しているもので千葉大学附属病院栄養係にて作成したものを、10% 脂肪乳剤はイントラファット (大五栄養)、リノール酸 (和光純薬)、50% ブドウ糖液 (大塚製薬)、12% アミノ酸溶液は 12% イスポール (大五栄養)、pH 3.0 の 50% ブドウ糖液および 12% アミノ酸溶液は上記の製品を千葉大学附属病院薬剤試験室にて HCl にて調製したものを使用した。

各実験成績において個体差が大きいため、膵液量、重炭酸塩排出量、アミラーゼ値はプラトーに達した各種溶液注入前の連続する 3 つの値の平均値を 100% とし、注入後の変化を百分率で表した。IRI, IRG, 血清中性脂肪、遊離脂酸は注入前値を 100% とし、注入後の変化を同様に百分率で表した。

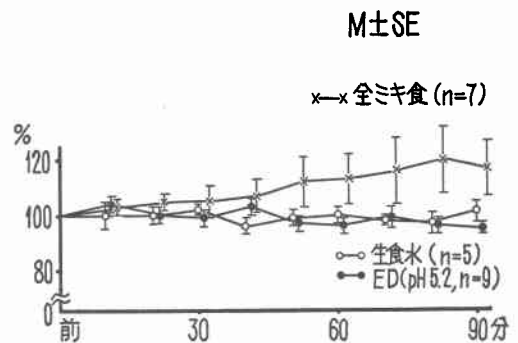
III. 実験成績

A. ED ならびに全ミキ食注入時の膵外分泌の変動

1. 生理食塩水, ED (pH 5.2), 全ミキ食注入時の膵液量の変動

対照として生理食塩水を 60ml/h の速度で十二指腸内に 90 分間注入、4 頭の犬に 5 回の実験を行ったが、注入前値と比較して変化なく一定であった。無調製の ED は 1 パック 80g を 300ml の水で溶いた (1Cal/ml)、pH は 5.2 でありこれを 60ml/h で注入した。ED 注入は 6 頭

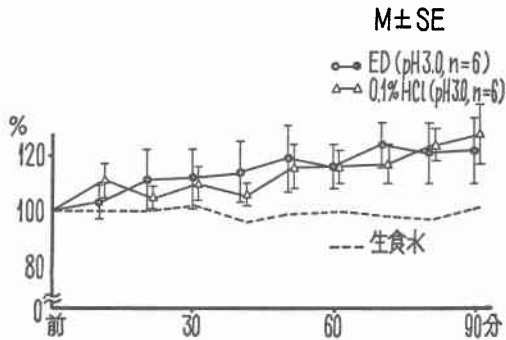
図 2 ED (pH 5.2), 全ミキ食注入時の膵液量の変動



の犬に 9 回の実験を行ったが、膵液量は生理食塩水注入と同様に変化なく一定であった。全ミキ食注入は 4 頭の犬で 7 回の実験を行ったが、ED と同じく 60ml/h で注入し、膵液量は注入後漸増し注入前値に対し最高 20 ± 15% ($p < 0.005$) の増加を示した (図 2)。

2. ED (pH 3.0), 0.1% HCl (pH 3.0) 注入時の膵液量の変動

図3 ED (pH 3.0), 0.1% HCl 注入時の膵液量の変動



十二指腸内を酸性化すると膵外分泌を刺激するといわれているが、これに関し pH 3.0 に調製した ED と 0.1% HCl (pH 3.0) を十二指腸内に前実験と同様 60ml/h で注入した。ED (pH 3.0) 注入は4頭の犬に6回の実験を行った。膵液量は注入後より漸増し注入前値に対し最高 $24 \pm 8\%$ ($0.01 < p < 0.025$) の増加を示した。0.1% HCl (pH 3.0) 注入は4頭の犬に6回の実験を行った。膵液量は ED (pH 3.0) 注入と同様に注入後より漸増し注入前値に対し最高 $28 \pm 11\%$ ($p < 0.005$) の増加を示した (図3)。

3. ED (pH 5.2), ED (pH 3.0) ならびに全ミキ食注入時の重炭酸塩排出量の変動

ED (pH 5.2) 注入では膵液量と同様の傾向で一定値を示し注入前値とほとんど変らなかった。全ミキ食注入では注入後増加し、注入前値に対し最高 $21 \pm 15\%$ ($0.025 < p < 0.05$) の増加を示した。ED (pH 3.0) 注入では注入後40分までは注入前値と比較してほとんど変化はなかったがその後増加し、注入前値に対し最高 $15 \pm 10\%$ ($0.025 < p < 0.05$) の増加を示した (図4)。

4. ED (pH 5.2), ED (pH 3.0) ならびに全ミキ食注入時のアミラーゼ値の変動

ED (pH 5.2) 注入では注入後40分で $19 \pm 15\%$ の増加をみたが注入前値と比較して有意差は認められず、それ以外は $\pm 10\%$ 以内の増減でありほとんど一定であった。全ミキ食注入では注入後より増加し、注入前値に対し最高 $51 \pm 30\%$ ($p < 0.005$) と増加したが90分で $15 \pm 19\%$ とやや低い増加となった。ED (pH 3.0) 注入では注入後40分までは注入前値に対し最高 $44 \pm 30\%$ ($0.025 < p < 0.05$) の増加を示したが、それ以後は変動が大きく一定の傾向は認められなかった (図5)。

図4 ED (pH 5.2), ED (pH 3.0), 全ミキ食注入時の重炭酸塩排出量の変動

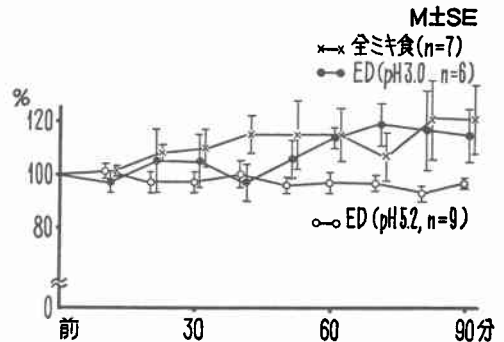
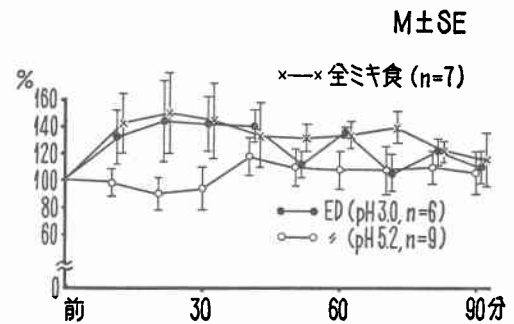


図5 ED (pH 5.2), ED (pH 3.0), 全ミキ食注入時のアミラーゼ値の変動



B. 脂質注入時の膵外分泌の変動

1. 10% 脂肪乳剤, リノール酸注入時の膵液量の変動

10% 脂肪乳剤, リノール酸ともに前実験同様 60ml/h の速度にて注入した。

10% 脂肪乳剤注入を4頭の犬に6回の実験を行ったが、注入後30分までは注入前値と変らなかったが、40分より90分まで注入前値に対し最高 $12 \pm 8\%$ の減少をみたが有意の差は認められなかった ($0.10 < p < 0.25$)。10% 脂肪乳剤の主成分であるリノール酸注入を4頭の犬に6回の実験を行ったが、注入後より漸増し、注入前値に対し最高 $24 \pm 10\%$ ($p < 0.005$) の増加を示した (図6)。

2. 10% 脂肪乳剤, リノール酸注入時の重炭酸塩排出量の変動

重炭酸塩排出量は膵液量と同様の傾向をとり、10% 脂肪乳剤注入では注入後40分から90分まで注入前値に対し最高 $13 \pm 6\%$ の減少をみたが、注入前値と比較して有意の差は認められなかった ($0.10 < p < 0.25$)。リノール酸注入では注入後より増加し、注入前値に対し最高 $46 \pm 17\%$ ($0.01 < p < 0.025$) の増加を示した (図7)。

図6 脂質注入時の膵液量の変動

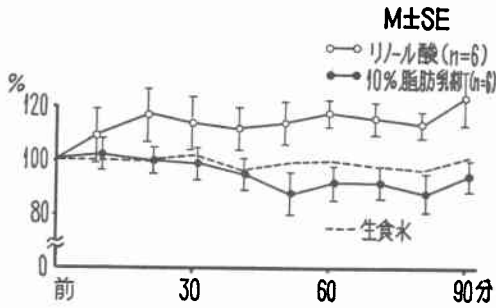


図7 脂質注入時の重炭酸塩排出量の変動

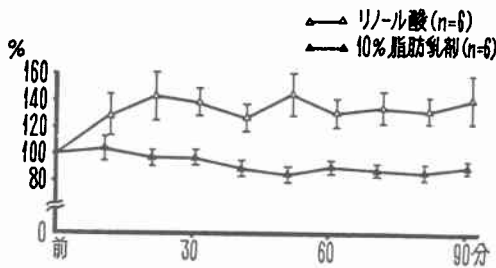
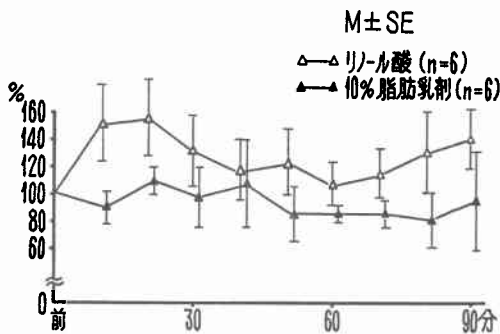


図8 脂質注入時のアミラーゼ値の変動



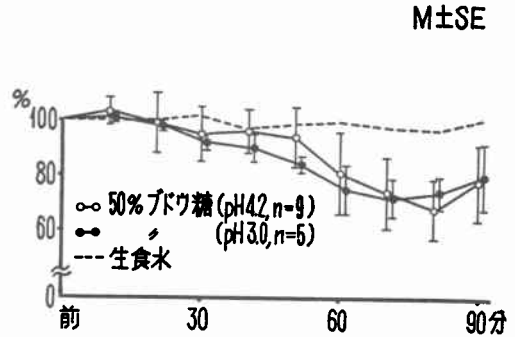
3. 10%脂肪乳剤, リノール酸注入時のアミラーゼ値の変動

10%脂肪乳剤注入では膵液量, 重炭酸塩排出量と同様の傾向をとり, 注入後50分より90分まで注入前値に対し最高19±21%の減少をみたが有意の差は認められなかった ($0.05 < p < 0.10$). リノール酸注入では注入後増加し, 注入前値に対し最高57±28% ($0.005 < p < 0.01$)の増加を示したが, 50分から70分までは増加が小さかった (図8).

C. 50%ブドウ糖液注入時の膵外分泌の変動

膵外分泌に対し pH の変化による影響をみるため, 50%ブドウ糖液と次に述べる12%アミノ酸溶液を無調製

図9 50%ブドウ糖溶液注入時の膵液量の変動



のもの と pH 3.0 に調製したものを十二指腸内に注入した. 注入速度は他実験と同条件である.

1. 50%ブドウ糖液 (pH 4.2), 50%ブドウ糖液 (pH 3.0) 注入時の膵液量の変動

無調製50%ブドウ糖液 (pH 4.2) 注入を6頭の犬に9回の実験を行ったが, 膵液量は注入後漸減し注入前値に対し最高32±8% ($0.01 < p < 0.025$)の減少を示した. 一方50%ブドウ糖液 (pH 3.0) 注入を3頭の犬に5回の実験を行ったが, 無調製のものと同様の傾向をとり, 注入前値に対し最高28±7% ($p < 0.005$)の減少を示した (図9).

2. 50%ブドウ糖液 (pH 4.2), 50%ブドウ糖液 (pH 3.0) 注入時の重炭酸塩排出量の変動

50%ブドウ糖液 (pH 4.2) 注入では膵液量と同様の傾向をとり注入後より漸減し, 注入前値に対し最高24±8% ($p < 0.005$)の減少を示した. 50%ブドウ糖液 (pH 3.0) 注入では注入後40分までは変動があったが, それ以後は無調製のものと同様に漸減し, 注入前値に対し最高27±5% ($p > 0.005$)の減少を示した (図10).

3. 50%ブドウ糖液 (pH 4.2), 50%ブドウ糖液 (pH 3.0) 注入時のアミラーゼ値の変動

図10 50%ブドウ糖溶液注入時の重炭酸塩排出量の変動

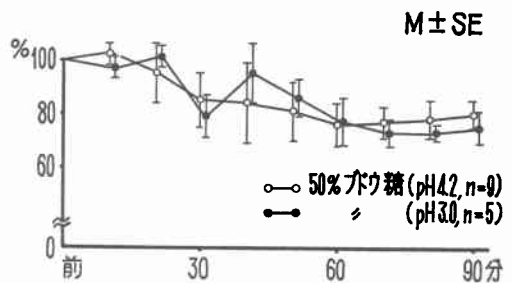
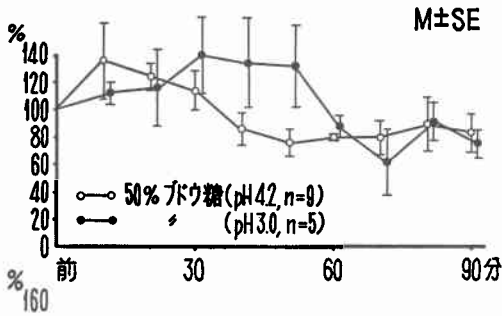


図11 50%ブドウ糖溶液注入時のアミラーゼ値の変動



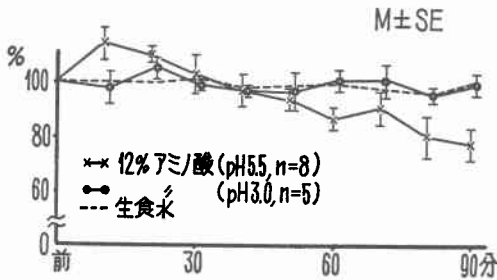
50%ブドウ糖液 (pH 4.2) 注入では注入後30分までは注入前値に対し最高37±28%の増加をみたが有意の差は認めず (0.10<p<0.25), その後は漸減し注入前値に対し最高24±10% (p<0.005) の減少を示した. 一方50%ブドウ糖液 (pH 3.0) 注入では変動が大きく, 注入後50分までは注入前値に対し最高40±29%の増加をみたが有意の差は認めず (0.10<p<0.25), その後は70分で注入前値に対し最高38±24%の減少をみたが有意の差は認められなかった (0.10<p<0.25) (図11).

D. 12%アミノ酸溶液注入時の尿外分泌の変動

1. 12%アミノ酸溶液 (pH 5.5), 12%アミノ酸溶液 (pH 3.0) 注入時の尿外分泌の変動

無調製12%アミノ酸溶液 (pH 5.5) 注入を5頭の犬に8回の実験を行った. 注入後20分までは注入前値に対し最高14±6% (0.025<p<0.05) の増加をみたが, その後漸減し注入前値に対し最高22±6% (p<0.005) の

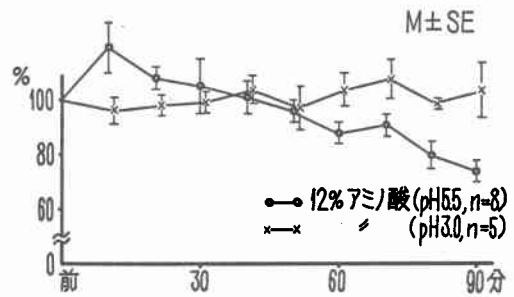
図12 12%アミノ酸溶液注入時の尿外分泌の変動



減少を示した. pH 3.0に調製した12%アミノ酸溶液注入を3頭の犬に5回の実験を行ったが, 尿量は注入後も5%以内の増減であり, 減少せずほとんど一定であった (図12).

2. 12%アミノ酸溶液 (pH 5.5), 12%アミノ酸溶液

図13 12%アミノ酸溶液注入時の重炭酸塩排出量の変動



(pH 3.0) 注入時の重炭酸塩排出量の変動

12%アミノ酸溶液 (pH 5.5) 注入では尿流量と同様の傾向をとり, 注入後10分に注入前値に対し最高19±9% (0.025<p<0.05) と増加したが, その後漸減し注入前値に対し最高26±4% (p<0.005) の減少を示した. 12%アミノ酸溶液 (pH 3.0) 注入も尿流量と同様の傾向をとり, 8%以内の増減ではほとんど変化がなかった (図13).

3. 12%アミノ酸溶液 (pH 5.5), 12%アミノ酸溶液 (pH 3.0) 注入時のアミラーゼ値の変動

12%アミノ酸溶液 (pH 5.5) 注入では, 注入後30分までは注入前値に対し最高28±16%の増加を示したが有意差は認めず (0.10<p<0.25), それ以後は漸減し注入前値に対し最高26±10% (0.025<p<0.05) の減少を示した. 一方12%アミノ酸溶液 (pH 3.0) 注入では, 注入後40分より増加し注入前値に対し最高52±20% (p<0.005) の増加を示した (図14).

E. 脂質注入時の血清中性脂肪, 遊離脂肪酸の変動

10%脂肪乳剤, リノール酸注入時に注入直前, 注入後45分, 90分と末梢静脈より採血し血清中性脂肪, 遊離脂

図14 12%アミノ酸溶液注入時のアミラーゼ値の変動

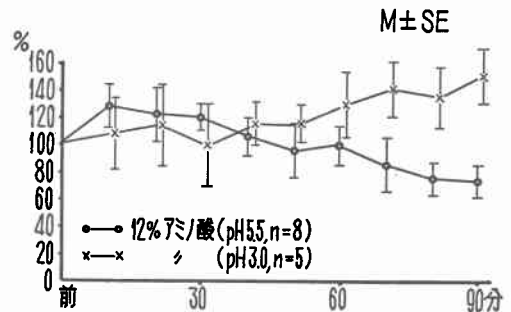


図15 脂質注入時の血清中性脂肪, 遊離脂酸の変動

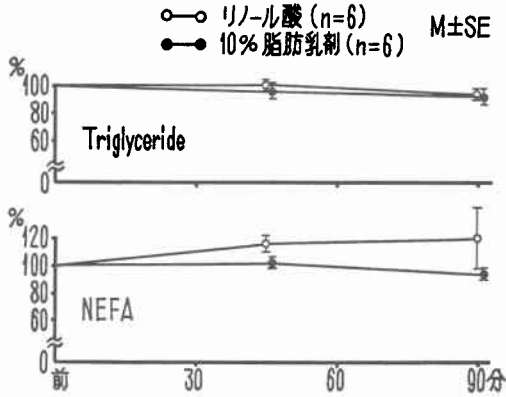
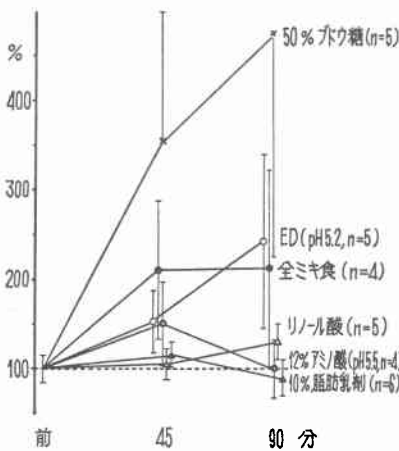


図16 各種溶液注入時の血清 IRI の変動
M±SE



酸を測定した。血清中性脂肪は10%脂肪乳剤, リノール酸注入においてもほんのわずかに減少しただけであった。しかし遊離脂酸は10%脂肪乳剤注入では45分で注入前値と変わらず, 90分では6±4%の減少をみた。一方リノール酸注入で遊離脂酸は注入直前値に対し, 45分で18±4%, 90分で20±22%の増加をみた(図15)。

F. 各種溶液注入時の血清 IRI の変動

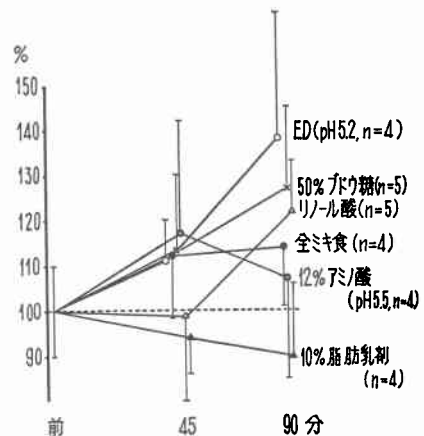
血清 IRI の変動は図16に示すごとくである。当然の事ながら50%ブドウ糖液 (pH 4.2) 注入では注入前値100%に対し注入後45分で356±164% (0.01<p<0.025), 90分で471±242% (0.01<p<0.025) と大幅な上昇をみた。ED (pH 5.2) 注入では注入前値100%に対し注入後45分で152±41%, 90分で241±101% (0.10<

p<0.25) の上昇をみた。全ミキ食注入では注入前値100%に対し注入後45分で209±73%, 90分で211±117%の上昇をみた。12%アミノ酸溶液 (pH 5.5) 注入では注入前値100%に対し注入後45分で151±47%と上昇したが, 90分では100±30%と注入前値に戻ってしまった。リノール酸注入では注入前値100%に対し注入後45分で104±17%, 90分で131±19%とやや上昇し, 10%脂肪乳剤注入では注入前値100%に対し注入後45分で114±17%とわずかに上昇し, 90分では90±19%と注入前値よりやや低い値となったが, リノール酸, 10%脂肪乳剤ともに変動は少なかった。

G. 各種溶液注入時の血清 IRG の変動

血清 IRG の変動は図17に示すごとくである。ED (pH 5.2) 注入では注入前値100%に対し注入後45分で111±9%, 90分で138±28% (0.10<p<0.25) の上昇をみた。50%ブドウ糖液 (pH 4.2) 注入では注入前値100%

図17 各種溶液注入時の血清 IRG の変動
M±SE



に対し注入後45分で113±17%, 90分で127±18% (0.10<p<0.25) の上昇をみた。リノール酸注入では注入前値100%に対し注入後45分で99±19%であったが, 90分で122±11% (0.10<p<0.25) と上昇した。全ミキ食注入では注入前値100%に対し注入後45分で112±14%, 90分で114±13%と上昇した。12%アミノ酸溶液 (pH 5.5) 注入は注入前値100%に対し注入後45分で117±26%と上昇したが, 90分では107±22%まで減少した。10%脂肪乳剤注入では注入前値100%に対し注入後45分で94±8%, 90分で90±16%と次第に低下した。

IV. 考 察

1968年 Dudrick が経中心静高カロリー輸液を報告して以来、それを用いて外科手術の術前術後の栄養管理は飛躍的に向上してきた。一方高カロリー輸液施行における複雑さと合併症が問題となっている。それに対し ED ではとくに重篤な合併症はなく安全かつ簡便に経腸的に高カロリー (enteral hyperalimentation)³⁰⁾ を投与できる。

経静脈的に各種溶液注入による膵外分泌への効果の報告は臨牀的、実験的にも多く、古くは Thomas ら³¹⁾ が膵外瘻患者に対し糖液・アミノ酸の静脈内注入にて瘻孔よりの膵液の減少を認め Dudrick ら³²⁾ は外傷性膵十二指腸瘻の患者に対し IVH が有効であったことを述べている。また著者ら³³⁾ も慢性膵瘻犬を用いて高張糖液および12%アミノ酸溶液の経静脈内投与にて膵外分泌の抑制を認め、また急性壊死性膵炎患者に対する有効性を述べてきた。

一方 ED 注入においての膵外分泌に関する研究も多く、Voitk ら³⁴⁾ は敗血症や上部消化管出血などの合併症を有する膵炎患者に対し ED による治療にて良好な結果を得、それは ED が胃液、膵液の分泌を刺激せず蛋白分解酵素の活性化が最小限に抑制されるためと、各栄養素が効率よく吸収されるためであると報告し、Hill ら³⁵⁾ は回腸瘻の患者に chemically defined diet 投与により瘻孔よりのトリプシンの減少を認めたと報告している。Ragins ら³⁶⁾ は慢性膵瘻犬の空腸内に ED (Vivonex-100) を60ml/h にて注入し、中性に近い ED は膵外分泌を刺激しなかったと述べている。山室ら³⁷⁾ はラットを用いて空腸瘻よりの ED (Vivonex-100) 注入にて膵外分泌を刺激しなかったと述べている。一方 Wolfe ら³⁸⁾ は慢性膵瘻犬の十二指腸内に ED を 150ml/h にて注入し、膵液量と蛋白量が著名に増加し、それは ED 中のアミノ酸によるものではないか、また ED が十二指腸粘膜に作用し cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ) を放出するのではないかと報告している。しかしこの場合1時間 150ml という速い注入速度も考慮されなければならぬと思われる。今回の ED 注入では膵液量、重炭酸排出量、アミラーゼ値のいずれも注入前値と比べて変動はなく膵外分泌を刺激しなかった。それに対し全ミキ食、pH 3.0 に調製した ED、0.1% HCl は強い膵外分泌刺激を示した。Henriksen ら³⁹⁾ は慢性膵瘻犬にて meat meal 摂取後膵外分泌が増えると報告しており、Ragins³⁶⁾、Wolfe³⁸⁾ らは慢性膵瘻犬にて希塩酸の腸内注

入は強く膵外分泌を刺激したと述べ、Way ら⁴⁰⁾ は慢性膵瘻猫にて十二指腸内への胃液の流入は膵外分泌を強く刺激したと述べており著者の実験結果と一致する。

10%脂肪乳剤注入では膵液量、重炭酸塩排出量は注入後40分から、アミラーゼ値は注入後50分より注入終了時まで注入前値100%に対しやや低い値となっているが有意の差は認めず、膵外分泌に関しては無刺激であった。これは10%脂肪乳剤の pH が中性であり、しかも浸透圧もほぼ生体と等しいことも大きな一因であろう。リノール酸注入では膵液量、重炭酸塩排出量、アミラーゼ値ともに注入前値より有意をもって増加した。Meyer ら⁴¹⁾ は慢性膵瘻犬にて種々の脂肪酸を腸内に注入した結果、炭素鎖が9つ以下のものでは膵外分泌を刺激しなかったが、それ以上の長さの脂肪酸では膵外分泌を強く刺激したと報告している。

脂質注入時の血清脂質の変動では膵液を体外に誘導しているため、10%脂肪乳剤は腸内で分解が遅れると思われるが血清中性脂肪、遊離脂肪酸は変動なく、リノール酸注入で遊離脂酸の上昇を認めた。

高張糖液腸内注入による膵外分泌に関する報告は多く、Ragins ら³⁶⁾ は慢性膵瘻犬を用いて高張糖液の空腸内 60ml/h 注入にて重炭酸塩と蛋白の排出を有意に抑制したと報告している。Drapanas⁴²⁾、Schapiro⁴³⁾、Lawrence⁴⁴⁾ らは慢性膵瘻犬を用い、また Dyck ら⁴⁵⁾ は健常人を被検者として十二指腸内あるいは空腸内に高張液を one shot で注入して実験を行い、いずれも膵外分泌を抑制したと述べている。実験者により注入量はやや異なるが、高張液注入による膵外分泌抑制のメカニズムは dumping syndrom によって引き起こされると唱える説とそれ以外のものによると示唆する説とがある。Drapanas ら⁴²⁾ は serotonin が大きな体液性因子として機能していると述べ、Lawrence ら⁴⁴⁾ は血管収縮と膵臓自体の血流減少によるものであろうと述べている。Schapiro ら⁴³⁾ らは実験中に犬には下痢とか嘔気などの dumping 症状と思われるものは認められなかったが、膵外分泌の抑制には serotonin も1つの大きな役割りを果しているであろうと述べている。一方 Dyck ら⁴⁵⁾ は被検者には実験中に下痢とか嘔気などの dumping 症状と思われるものは認められず、膵外分泌抑制のメカニズムは glucagon を介するものが大きな役割りを果しているのではないかと述べている。著者の今回の実験では市販の無調製50%ブドウ糖液 (pH 4.2) と pH3.0 に調製した50%ブドウ糖液注入ではともに膵外分泌を減少せしめた。50%ブド

ブドウ糖液は浸透圧が 2,000mOsm/L 以上と高いが、今回の実験の注入量は 60ml/h と前述の研究者らに比べても少なく、また実験中も下痢とか嘔気・嘔吐は認められず、50%ブドウ糖液注入による膵外分泌の減少は dumping 症状に起因するとは考えがたい。

アミノ酸の腸内注入における膵外分泌に関し Ertan ら⁴⁶⁾は健康人15人に対し8種類のアミノ酸混合液を注入したところ膵外分泌を刺激しこれは経静脈的に CCK-PZ 注入による maximum dose 以上のものであり内因性 CCK-PZ 放出によるものであろうと述べている。しかしこのアミノ酸混合液は中性でありしかも等張ではあるが、注入量が 11.4ml/min と非常に多量であることが疑問となる。Meyer ら⁴⁷⁾は pH 7.0 の L-フェニルアラニンの十二指腸内注入では膵外分泌を刺激し、D-フェニルアラニンでは変化なく、また L-フェニルアラニンは pH 1.3 までの酸性にしてもなお膵外分泌を刺激したと述べている。Dimagno ら⁴⁸⁾は必須アミノ酸は十二指腸や空腸内注入にて CCK-PZ を放出し膵外分泌を刺激するが、アミノ酸吸収後は次第に膵外分泌は減少し、その減少は血清 glucagon の増加によるものではないかと述べている。一方 Ragins ら⁴⁹⁾は pH が中性に近いアミノ酸混合液もしくはフェニルアラニン、ロイシン、トリプトファンを空腸内に注入してもわずかな膵外分泌刺激しかもたらさないが、それを pH 3.5 と酸性化して注入すると強く膵外分泌を刺激したと報告している。著者が実験に用いたアミノ酸は市販の静注用アミノ酸溶液であり、必須アミノ酸と非必須アミノ酸比率は約 1 : 1 のものである。この 12%アミノ酸溶液注入において、pH 5.5 と中性に近い無調製のアミノ酸では注入後10分で注入前値に対し 14±6% の増加をみたが、その後漸減し最高 22±6% の減少をみた。この結果は、Dimagno ら⁴⁸⁾の報告と良く一致する。しかし pH 3.0 に調製したものは膵液量、重炭酸塩排出量は変わらず、アミラーゼ値のみ増加した。これはアミノ酸の何らかの膵外分泌抑制のメカニズムが十二指腸内ノ酸性化により内因性 CCK-PZ が放出され相殺されたのではないかと考えられる。また 12%アミノ酸溶液の浸透圧は 1,200 mOsm/L であり、ED (pH 5.2) では 500~1,100 mOsm/L とやや範囲は広いが、両者は近いところにあるにもかかわらず ED に膵外分泌抑制作用がないことは、ED が標準希釈の場合アミノ酸を約 4.7% しか含まずそのアミノ酸含有量の差によるものと思われる。

各種溶液注入時における IRI の変動であるが、50%

ブドウ糖 (pH 4.2) 注入では多くの報告にみられると同様の結果を示し、今回使用した ED にもブドウ糖は 22.6% 含まれ、また全ミキ食にも蔗糖などが当然含まれており IRI の上昇は当然の結果と思われる。12%アミノ酸溶液 (pH 5.5) では注入後 45分にやや上昇したが、90分には注入前値に戻っている。これは 12%アミノ酸溶液中の glucogenic なアミノ酸が少ないためと思われる。リノール酸、10%脂肪乳剤注入では IRI はほとんど変化しなかった。

glucagon に関する研究は 1959年 Unger らにより免疫学的測定法が開始され、1969年に Unger らによる膵 glucagon 特異抗体 (30-K) の作成以来盛んになってきた。各種溶液注入時の IRG の変化に関し Ohnedra ら⁴⁹⁾は犬の十二指腸内にアミノ酸混合液を注入し、それが膵 glucagon 分泌を刺激し、しかもそのうち測定可能な量の glucagon like immunoreactivity は含まれていなかったと述べている。Dyck ら⁴⁵⁾は健康人に対し十二指腸内への高張糖液注入によって膵外分泌が抑制されそれと同時に IRG が上昇し、膵外分泌抑制は glucagon を介するものではないかと述べている。Dimagno らは上部小腸への必須アミノ酸注入にて膵外分泌が減少するのは、吸収されたアミノ酸が glucagon を放出しそれによって膵外分泌が減少するのであろうと述べている。Rocha ら⁵⁰⁾は各種アミノ酸の glucagon に対する刺激効果をみるため経静脈的にアミノ酸を負荷したところ、アスパラギン酸が最も強い刺激を示し、つぎにグリシン、フェニルアラニンなどが続くと述べている。一方 1948年に Sutherland ら⁵¹⁾により膵臓以外に胃粘膜、小腸にも glucagon 様物質があることを報告して以来膵外 glucagon に関する研究も盛んになってきた。Orci ら⁵²⁾は電顕にてラット消化管に膵 α 細胞に類似した分泌顆粒をもつ細胞を認め、Sasaki⁵³⁾ は豚十二指腸からの抽出物にて IRG と交叉反応を示し分子量 3,500 の膵 glucagon と区別できない物質を発見しており、それは生物活動も glucagon と差がなかったと報告している。Vranic ら⁵⁴⁾は膵全摘犬にて術後膵 glucagon に非常に特異的な抗体と反応する glucagon immunoreactivity が増加し、それは insulin 欠乏により引き起こされ膵臓以外での過度の IRG の産生によるものであろうと述べている。しかし人間での膵全摘後の IRG の結果は一致せず、Palmer⁵⁵⁾ や Botha⁵⁶⁾ らは全摘後特異抗体と反応する IRG の存在を認めているが、Barnes ら⁵⁷⁾は全摘後は空腹時もアルギニン負荷後も IRG を検出できなかったと

述べている。著者の今回の実験では50%ブドウ糖液、12%アミノ酸溶液注入においても有意のある変化は認められず、膵外分泌抑制に対する glucagon の関与を示唆するような成績は得られなかった。

V. 結 語

慢性膵瘻犬を用いセクレチン持続刺激下に各種溶液を十二指腸内に注入し膵外分泌の変化を観察した。

1. 中性に近い ED (pH 5.2) に注入では膵外分泌に対し無刺激であった。
2. pH 3.0 に調製した ED および 0.1% HCl 注入では強く膵外分泌を刺激した。
3. 10%脂肪乳剤注入では膵外分泌に対し無刺激であったが、リノール酸注入では強く膵外分泌を刺激した。
4. pH 4.2 および pH 3.0 の50%ブドウ糖液注入では両者ともに膵外分泌を抑制した。
5. pH 5.5 の12%アミノ酸溶液注入では膵外分泌を抑制したが、pH 3.0 に調製したもので抑制効果を示さなかった。
6. 末梢血 IRI は注入後90分にて50%ブドウ糖液 (pH 4.2), ED (pH 5.2), 全ミキ食, リノール酸, 12%アミノ酸液 (pH 5.5), 10%脂肪乳剤の順に上昇した。IRG は膵外分泌に対する一定の傾向は得られなかった。

稿を終るにあたり、ご指導とご校閲を頂いた佐藤博教授に感謝する。また終始ご指導ご鞭撻を頂いた小越章平講師、筑波大学臨床医学系竹島徹講師に深甚の謝意を表するとともにご協力頂いた研究室諸兄に感謝する。

なお本論文の要旨は第14回術後代謝研究会、第78回日本外科学会総会において発表した。

参考文献

- 1) Greenstein, J.P., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. I. Growth, reproduction and lactation in rats. Arch. Biochem. Biophys., **72**: 396—416, 1957.
- 2) Birnbaum, S.M., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. II. Nitrogen balance and metabolism. Arch. Biochem. Biophys., **72**: 417—427, 1957.
- 3) Birnbaum, S.M., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. III. Individual amino acids as sources of "non-essential" nitrogen. Arch. Biochem. Biophys., **72**: 428—436, 1957.
- 4) Winitz, M., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. IV. Influence of various carbohydrates on growth, with special reference to D-glucosamine. Arch. Biochem. Biophys., **72**: 437—447, 1957.
- 5) Winitz, M., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. V. Role of isomeric argines in growth. Arch. Biochem. Biophys., **72**: 448—456, 1957.
- 6) Birnbaum, S.M., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. VI. Growth studies on mice. Arch. Biochem. Biophys., **78**: 245—247, 1958.
- 7) Sugiura, T., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. VII. Nitrogen balance in normal and tumorbearing rats following forced feeding. Arch. Biochem. Biophys., **81**: 439—447, 1959.
- 8) Sugiura, T., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. VIII. The forced feeding of diets each lacking in one essential amino acid. Arch. Biochem. Biophys., **81**: 448—455, 1959.
- 9) Sugiura, T., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. IX. Further studies on D-glucosamine-containing diets. Arch. Biochem. Biophys., **83**: 521—527, 1959.
- 10) Greenstein, J.P., et al.: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. X. Formulation of a nutritionally complete liquid diet. J. Nat. Can. Inst., **24**: 211—219, 1960.
- 11) Winitz, M., et al.: Evaluation of chemical diets as nutrition for man-in-space. Nature, **205**: 741—743, 1965.
- 12) 小越章平, 碓井貞仁: 図解高カロリー輸液. 医学書院, 東京, 1976.
- 13) 小越章平ほか: Elemental Diet (経腸成分栄養法) について. 外科治療, **34**: 527—534, 1976.
- 14) 小越章平ほか: 成分栄養法の臨床. 臨床栄養, **50**: 123—135, 1977.
- 15) 小越章平: 成分栄養法の歴史と現況. 成分栄養研究会誌, **1**: 1—9, 1977.
- 16) 碓井貞仁ほか: 経腸成分栄養法 Elemental diet の臨床. 外科, **39**: 175—178, 1977.
- 17) 小越章平, 碓井貞仁: 成分栄養法. 臨床外科, **32**: 230—232, 1977.
- 18) 小越章平, 岩佐正人: エレメンタルダイエット (Elemental Diet) 輸液と栄養, **2**: 1—6, 1978.
- 19) 小越章平ほか: Elemental diet 製品 (ED-AC) について. 医学のあゆみ, **106**: 26—28, 1978.
- 20) 小越章平ほか: Elemental diet による経腸的

- Hyperalimentation (I) —新製品の開発について. 外科, 40: 913—915, 1978.
- 21) 小越章平ほか: Elemental diet による経腸的 Hyperalimentation (II) —投与方法について. 外科, 40: 991—994, 1978.
- 22) 小越章平ほか: Elemental diet による経腸的 Hyperalimentation (III) —適応と禁忌について. 外科, 40: 1345—1348, 1978.
- 23) 小越章平ほか: Elemental diet による経腸的 Hyperalimentation (IV) —副作用について. 外科, 40: 1470—1472, 1978.
- 24) 坂本昭雄ほか: Elemental diet による経腸的 Hyperalimentation (V) —膵外分泌との関係について. 外科, 41: 49—52, 1979.
- 25) 斉藤正行: 超微量血液ガス分析器の日常検査への利用. 臨床検査, 1: 49—55, 1957.
- 26) 大坪真統, 吉野二男: アミロクロム 国際単位 (色素結合基質法) によるアミラーゼ 活性測定法について. 臨床検査機器試薬, 1: 37—40, 1978.
- 27) 安沢竜徳ほか: 免疫インスリン測キットの比較検討. ホルモンと臨床, 18: 673—676, 1970.
- 28) Gray, C.: In hormones in blood. Academic Press Inc. 2nd edition. I: 83—128, 1967.
- 29) Dudrick, S.J., et al.: Long term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. Surgery, 64: 134—142, 1968.
- 30) Kaminski, M.V. Jr.: Enteral hyperalimentation. Surg. Gyne. Obst., 143: 12—16, 1976.
- 31) Thomas, P.O., et al.: Effect of exclusive parenteral feeding on the closure of a pancreatic fistula. Arch. Surg., 57: 104—112, 1948.
- 32) Dudrick, S.J., et al.: Spontaneous closure of traumatic pancreatoduodenal fistulas with total intravenous nutrition. J. Trauma, 10: 542—553, 1970.
- 33) 坂本照雄ほか: 高カロリー輸液の組成に関する研究. —急性膵壊死に対する効果—. 術後代謝研究会誌, 11: 467—470, 1976.
- 34) Voitk, A., et al.: Use of an elemental diet in the treatment of complicated pancreatitis. Amer. J. Surgery, 125: 223—227, 1973.
- 35) Hill, G.L., et al.: Decreased trypsin and bile acids in ileal fistula drainage during the administration of a chemically defined liquid elemental diet. Br. J. Surgery, 63: 133—136, 1976.
- 36) Ragins, H., et al.: Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. Amer. J. Surgery, 126: 606—614, 1973.
- 37) 山室美砂子ほか: Elemental Diet と消化液分泌. 医学のあゆみ, 102: 477—478, 1977.
- 38) Wolfe, B.M., et al.: The effect of an intraduodenal elemental diet on pancreatic secretion. Surg. Gyne. Obst., 140: 241—245, 1975.
- 39) Henriksen, F.W., et al.: External pancreatic response to food and its relation to the maximal secretory capacity in dogs. Gut, 10: 209—214, 1969.
- 40) Way, L.W., et al.: Pancreatic stimulation by duodenal acid and exogenous hormones in conscious cat. Amer. J. Phys., 219: 449—454, 1970.
- 41) Meyer, J.H., et al.: Canine pancreatic response to intestinally perfused fat and products of fat digestion. Amer. J. Phys., 226: 1178—1187, 1974.
- 42) Drapanas, T., et al.: Pancreatic secretion in the experimental dumping syndrome. Ann. Surg., 154: 934—938, 1961.
- 43) Schapiro, H., et al.: Effect of infusion of hypertonic fluids into the upper intestines on pancreatic secretion. Amer. J. Surg., 113: 65—69, 1967.
- 44) Lawrence, W. Jr., et al.: The effect of intraduodenal administration of hypertonic glucose solution on external pancreatic secretion. Surgery, 49: 666—675, 1961.
- 45) Dyck, W.P.: Influence of intrajejunal glucose on pancreatic exocrine function in man. Gastroenterology, 60: 864—869, 1971.
- 46) Ertan, A., et al.: Effect of jejunal amino acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretions in man. Gastroenterology, 61: 686—692, 1971.
- 47) Meyer, J.H., et al.: Comparison of D- and L-phenylalanine as pancreatic stimulants. Amer. J. Phys., 222: 1058—1063, 1972.
- 48) Dimagno, E.P., et al.: Intraluminal and post absorptive effects of amino acids on pancreatic enzymes secretion. J. Lab. Clin. Med., 82: 241—248, 1973.
- 49) Ohneda, A., et al.: Characterization of response of circulating glucagon to intraduodenal and intravenous administration of amino acids. J. Clin. Invest., 47: 2305—2322, 1968.
- 50) Rocha, V.M., et al.: Glucagon-stimulating activity of 20 amino acids in dogs. J. Clin. Invest., 51: 2346—2351, 1972.
- 51) Sutherland, E.W., et al.: Origin and distribution of the hyperglycemic glycogenolytic factor of the pancreas. J. Biol. Chem., 175: 663—674, 1948.
- 52) Orci, L., et al.: Structural evidence for glucagon producing cells in the intestinal

- mucosa of the rat. *Diabetologia*, **4**: 56—57, 1968.
- 53) Sasaki, H., et al.: Identification of glucagon in the gastrointestinal tract. *J. Clin. Invest.*, **56**: 135—145, 1975.
- 54) Vranic, M., et al.: Increased glucagon immunoreactivity in plasma of totally depancreatized dogs. *Diabetes*, **23**: 905—912, 1974.
-
- 55) Palmer, J.P., et al.: Plasma glucagon after pancreatectomy. *Lancet*, **1**: 1290, 1976.
- 56) Botha, J.L., et al.: Plasma glucagon after pancreatectomy. *Lancet*, **1**: 1290—1291, 1976.
- 57) Barnes, A.J., et al.: Pancreatectomized man: A model for diabetes without glucagon. *Lancet*, **1**: 219—221, 1976.