

胃迷走神経幽門洞枝の研究 —とくにガストリンの放出と feedback 過程への関与について—

東京医科歯科大学医学部第1外科(主任:村上忠重教授)

杉原 国扶

EXPERIMENTAL STUDY ON THE ANTRAL BRANCHES OF GASTRIC VAGUS NERVES IN RELATION TO GASTRIN RELEASE AND FEEDBACK MECHANISM

Kunio SUGIHARA

First Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

(Director: Prof. Tadashige Murakami)

胃迷走神経幽門洞枝の gastric gastrin 放出に対する役割, とくに negative feedback 過程への関与の有無について検討するため, 犬に幽門洞 pouch を作成し, 主に右胃大網静脈血中ガストリン値の変動を実験的に検討した。

末梢静脈血に比べ右胃大網静脈血は gastric gastrin の変動を忠実に反映しているが, 幽門洞枝温存群と切断群との間に幽門洞刺激下での右胃大網静脈血中ガストリン値の差をみとめなかった。また幽門洞酸性化を行うと血中ガストリン値は急速に低下するが, 両群の間に減少パターンの差を全く認めなかった。すなわち, 胃迷走神経幽門洞枝は「胃相」において gastric gastrin の放出および negative feedback 過程に積極的に関与していない結果を得た。

索引用語: 胃迷走神経幽門洞枝, gastric gastrin, negative feedback, 幽門洞 pouch, 右胃大網静脈

I 緒言

胃迷走神経と胃分泌との関係については古くから多くの研究がなされてきたが, 最近消化管ホルモンの研究が進歩するにつれて胃の病態生理に迷走神経がきわめて重要な役割を果していることが明らかにされた。それに伴い, 消化性潰瘍に対する外科的治療も, 従来から広く行われてきた広範囲胃切除術にかわり, 各種迷走神経切断(離)術(以下, 迷切と略す)を付加した手術術式が盛んに行われるようになった。迷切は1943年 Dragstedt, Owens¹⁾ による十二指腸潰瘍患者に対する幹迷切(以下, TV)にはじまるが, TV 後の術後合併症に対する反省から Jackson²⁾, Franksson ら³⁾ は肝枝, 腹腔枝を温存する選択的迷切術(以下, SV)を提唱し, さらに

Griffith, Harkins⁴⁾ は実験的に壁細胞領域を支配する迷走神経だけを切断する選択的低位迷切術(以下, SPV)が胃の生理的運動機能を比較的良く保持することを示し, 臨床的には Holle⁵⁾ が SPV に drainage を付加した術式を, また Johnston ら⁶⁾ は drainage を付加しない術式を提唱して今日にいたっている。

これら各種迷切術は, 術後の再発を防ぐに十分な減酸効果と, 術後のより生理的な消化運動機能の保持の面からさまざまな検討が加えられてきたが, SPV が導入されるにおよんで, 温存される迷走神経幽門洞枝と残置された幽門洞の生理的役割, とくに運動および分泌機構への関与が注目されている。このうち運動機能に関しては, 幽門洞枝が重要な役割を果していることが実験的に

も臨床的にもかなり明らかにされているが⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、一方のガストリン遊離—酸分泌との関連については種々の見解があり、とくに酸による feedback 過程に幽門洞枝がどのように関与しているかという問題についてはいまだ報告も少なく明確な結論が得られていない。しかしながらこの点は SPV の術後減酸効果を論じる場合の根拠ともなる重要な問題と考えられるので、今回著者は犬を用いて主に右胃大網静脈血中ガストリン値の変動を中心に negative feedback 過程への幽門洞枝の関与について検討した。

II 実験方法

1) 実験動物および麻酔：体重 8~15kg の健康な雑種成犬32頭を用い、チオペンタールを経静脈的に投与後気管内挿管し、Harvard 式人工呼吸器で呼吸管理を行った。

2) 幽門洞 pouch の作成：24時間絶食後上記麻酔下で上腹部正中切開を行い、幽門腺・胃底腺境界線に腸鉗子をかけ、壁細胞より分泌された胃酸が幽門洞内に流入することを防いだ。このさい、幽門腺・胃底腺境界の決定は森田¹³⁾の方法に準じた。さらに十二指腸球部前壁より7号ネラトンを幽門洞内に挿入後、幽門輪上を7号絹糸で結紮して十二指腸液の幽門洞への逆流を防止するとともに、刺激剤注入が容易な幽門洞 pouch を作成した(図1-A)。pouch 作成にあたっては大小弯の血管、神経を損傷しないよう十分留意した。

3) 刺激方法：刺激剤として pH 6.0~7.5 に保った 0.5% アセチルコリン (以下、Ach)、あるいは 0.5M および 1M グリシン溶液を使用し、40cmH₂O の注入圧で幽門洞 pouch に注入した。実験群を刺激剤と注入時間によって以下の4群に分けた。

第1群：0.5M グリシンを60分間注入したあと生理食塩水で洗浄し、さらに pH 6.8~7.5 の生理食塩水を30分間注入した基礎実験群。

第2群：0.5% Ach を30分間注入したあと生理食塩水で数回洗浄し、0.1N-HCl を30分間注入して幽門洞を酸性化した Ach 刺激群。

第3群：0.5M グリシンを30分間注入したあと第2群と同様な処置をとったグリシン刺激群。

第4群：1M グリシンを30分間注入したあと生理食塩水で洗浄し、さらに pH 1.0 の 1M グリシン溶液で幽門洞を酸性化したグリシン持続刺激群。

4) 採血方法：第1群—刺激前、刺激後 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60分および洗浄後 5, 10, 15, 20, 30分右胃大網静脈より採血した。

図1-A 幽門洞 pouch 作成後右胃大網静脈より採血(幽門洞枝温存群)

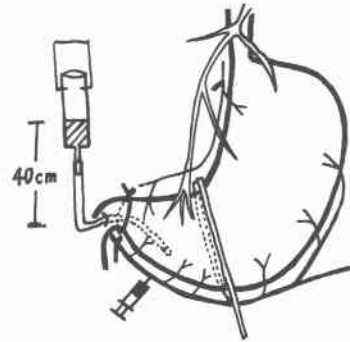
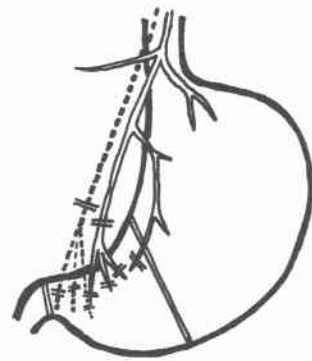


図1-B 幽門洞枝切断部位 切断後1-Aと同じ幽門洞 pouch を作成(幽門洞枝切断群)



第2, 3群—刺激前、刺激後 5, 10, 15, 20, 30分および酸性化後 5, 10, 15, 20, 30分に右胃大網静脈ならびに末梢静脈より採血した。

第4群—第2, 3群と同時に右胃大網静脈だけから採血した。

5) 幽門洞枝の切断：各群において採血完了後、迷走神経幽門洞枝の前後枝を基幹で切断し、さらに胃漿膜面に接した幽門洞枝を切離した。また幽門洞への直接的な影響を遮断するために胃枝の最肛側分枝も切離した。幽門洞枝切断後、手術の直接影響がきえる2~3週後に再開腹し、前記3)4)の方法で刺激、採血を行い、幽門洞枝切断前を温存群、切断後を切断群として、同一犬において両者の比較検討が可能であったものを有効とした(図1-B)。有効頭数は第1群4頭、第2, 3, 4群はおのおの5頭、計19頭であった。

6) 血清ガストリン値の測定：採取した血清を-20°Cに保存後、第1, 2, 3群は CIS kit で、第4群は Dina-bot kit を用いて測定した。

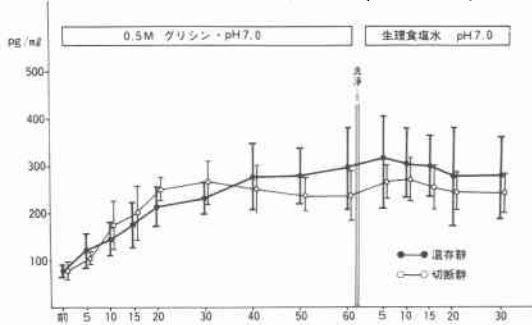
7) データー処理: 平均値±標準偏差で表わし, 推計学的検定を行い危険率5%以下 (P<0.05) をもって有意差とした。

III 実験成績

1) 幽門洞からのガストリン放出に関して (第1群, N=4)

右胃大網静脈血中ガストリン値 (以下, GV-G 値) の変動を検討すると, 刺激前では温存群, 切断群ともに 80±10.0 pg/ml, 79±14.9 pg/ml で差を認めず, 5分後にそれぞれ121±34.7 pg/ml, 107±7 pg/mlとなり有意の上昇 (P<0.05) を認めた. その後さらに直線的に上昇して刺激後30分には229±24.8 pg/ml, 266±43.3 pg/ml とほぼピークに達し, 以後もゆるやかな上昇カーブをとるが, 30分値との間に有意差を認めなかった. つづいて幽門洞内を洗浄し, グリシンによる G-cell への直接刺激を除去したあとも30分後までは GV-G 値の低下はみられなかった. また幽門洞枝切断前後の GV-G 値の比較でも各刺激時間で両者の間に差を認めなかった. すなわち, 幽門洞 pouch 刺激による gastric gastrin の放出はきわめて速やかで, 30分後にほぼ最高放出域に達し, しかも一定時間放出が持続するとともに, 幽門洞枝の存在の有無にほとんど影響されていなかった (図2).

図2 第1群 0.5Mグリシン刺激下での右胃大網静脈血中ガストリン値の変動 N = 4 (mean±SD)



2) Ach 刺激による血清ガストリン値の変動 (第2群, N=5)

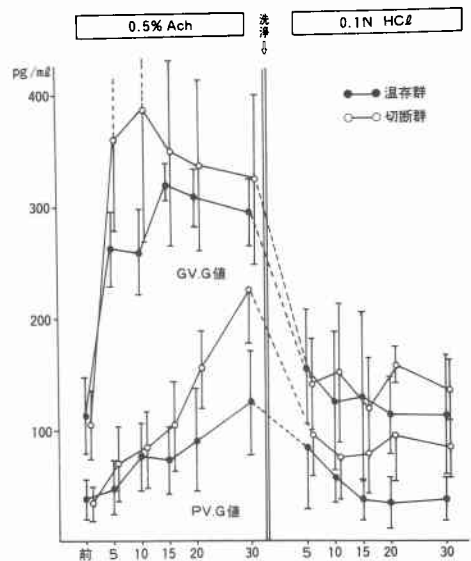
温存群, 切断群それぞれ刺激前 GV-G 値は114±37.9 pg/ml, 104±31.3 pg/ml であるが, 5分後には268±35.4 pg/ml, 360±120 pg/ml と急激な上昇を示し (P<0.001), 以後ほとんど変化を示さなかった. そして塩酸による幽門洞酸性化によって GV-G 値は直ちに下降し, 酸性化5分後に156±59.5 pg/ml, 140±41.2 pg/ml と刺激前値近くまで減少, 15分後にほぼ刺激前値に戻った. 平均値で

みると, 切断群の方が温存群に比べてやや刺激に対する反応が敏感であるようにみえるが, 両群の間に有意の差は認められず, また酸性化によるガストリン値減少パターンも全く差を認めなかった.

一方末梢静脈血中ガストリン値 (以下, PV-G 値) は GV-G 値と比較して明らかな低値を示し (P<0.01), 刺激前では温存群, 切断群それぞれ35±20.3 pg/ml, 32±13.7 pg/ml で GV-G 値の1/3であり, 刺激10分後にはじめて76±30.4 pg/ml, 82±35.2 pg/ml を示して刺激前との間に有意の上昇を認め (P<0.05), その後さらに上昇を続けて30分後にピークに達した. 幽門洞酸性化により両群とも急速に PV-G 値の減少をみるが, 温存群では酸性化5分後83±57.5 pg/ml, 15分後36±25.0 pg/ml と GV-G 値の変動と類似の減少パターンを示したのに対して, 切断群では酸性化15分後もなお79±35.2 pg/ml と刺激前平均値の2.2倍を示し, GV-G 値の減少パターンと若干異なっていた. しかし温存群, 切断群の PV-G 値の間にも有意差は認められなかった.

要するに, GV-G 値は Ach 刺激によって速やかに大きく上昇するが, PV-G 値はあまり上昇せずピークも遅れて出現することが明らかになった. また GV-G 値で検討すると, 幽門洞酸性化による血中ガストリン値の減少に対する幽門洞枝の有無の影響は全くみられてなかった

図3 第2群 0.5% Ach 刺激下での右胃大網静脈血および末梢静脈血中ガストリン値の変動 (N = 5)



(図3).

3) 0.5M グリシン刺激による血清ガストリン値の変動 (第3群, N=5)

GV-G 値では図4-A に示すように、温存群切断群ともに刺激後の上昇は Ach 刺激に比べてゆるやかで、15分後85±22.2 pg/ml, 95±26.4 pg/ml となり、20~30分後に104±18.6 pg/ml, 101±26.3 pg/ml でピークに達した。幽門洞酸性化により GV-G 値は急速な減少を示し、5分後にはほぼ刺激前値となり、以後もゆるやかに減少した。刺激後各時間の GV-G 値および幽門洞酸性化による GV-G 値の変動パターンは両群の間に差は認められなかった。

図4-A 第3群 0.5Mグリシン刺激下での右胃大網静脈血中ガストリン値の変動 (N=5)

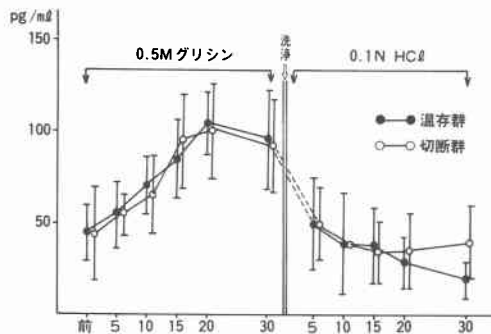
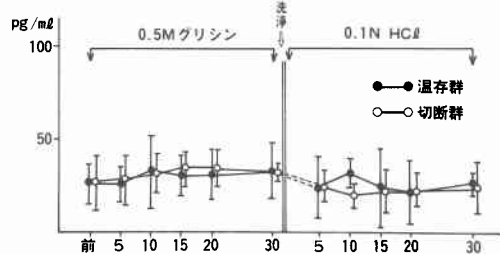


図4-B 第3群末梢静脈血中ガストリン値の変動



一方 PV-G 値は図4-B に示すように、温存群切断群とも、0.5M グリシン刺激ではほとんど変動がみられず、幽門洞酸性化の影響も現われなかった。すなわち、グリシンのような弱い刺激効果では gastric gastrin の変動を末梢静脈血中に反映し得ないことが明らかとなった。

さらに、刺激前 GV-G 値を100とした各刺激時間の血

中ガストリン値の百分率を仮に「上昇率」として表現すると、図6-A のように温存群・切断群それぞれ5分後126±20.5%, 157±45.5%と有意に上昇しており (P<0.05), 以後はほぼ直線的な上昇を示して20分後217±42.7%, 246±50.9%とピークに達し、幽門洞酸性化5分で106±25.2%, 123±40.6%, 15分後に83±39.5%, 84±37.5%となって、両群の上昇、減少パターンに全く差を認めなかった。

4) 1M グリシン持続刺激による血清ガストリン値の変動 (第4群, N=5)

第2, 3群では幽門洞酸性化に当って G-cell への直接刺激を除去したのに対して、本群では直接刺激持続下での幽門洞酸性化を行い、GV-G 値の変動を検討した。

GV-G 値は温存群・切断群それぞれ刺激前値90±1.8 pg/ml, 97±5.3 pg/ml で両群間に有意の差を認めず、刺激5分後に167±67.0 pg/ml, 173±47.9 pg/ml とすでに刺激前と比べて有意の上昇をみるが (P<0.05), 以後の上昇パターンは第3群とほぼ同じで20分あるいは30分後にピークを示した。また幽門洞酸性化によって5分後にそれぞれ96±29.5 pg/ml, 120±28.4 pg/ml, 15分後113±31.8 pg/ml, 115±23.0 pg/ml と幽門洞枝切断前後で減少パターンの差を認めないだけでなく、第3群との間に著明な差を示さなかった (図5)。

一方、「上昇率」で検討しても図6-B で示すように、温存群・切断群の間に差はみられず、また図6 A・B の比較では、グリシン濃度が0.5M から 1M になると

図5 第4群 1Mグリシン持続刺激下幽門洞酸性化時の右胃大網静脈血中ガストリン値の変動

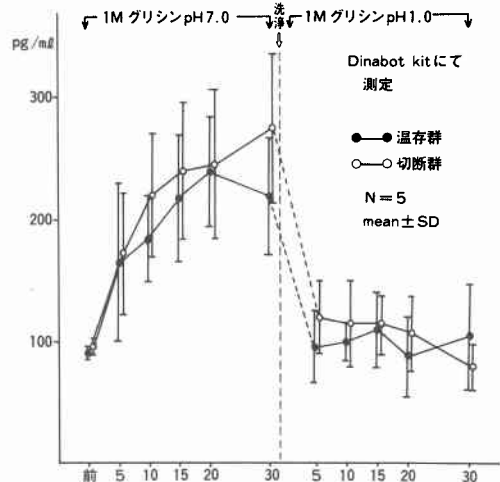


図6—A 第3群上昇率

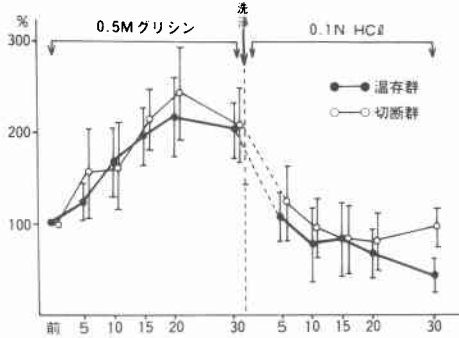
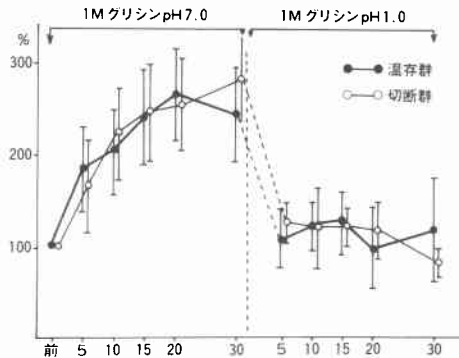


図6—B 第4群上昇率



GV-G 値の上昇速度 および上昇率はやや増大するものの、グリシン濃度と刺激持続の有無が幽門洞酸性化による GV-G 値の減少に影響を与えていなかった。

5) 幽門洞酸性化による feedback 有効率

第3, 第4群 おおのこの GV-G 値について、グリシン刺激後20分ないし30分値が幽門洞酸性化によって5分後と15分後に減少した割合を feedback 有効率 (F(20→H5) のように表現する) として算出した。第3群では F(20→H15) がもっとも大きく、温存群・切断群でおの

表1 feedback 有効率

	第3群		第4群	
	温存群	切断群	温存群	切断群
F(20→H5)	48.1%	48.5%	39.8%	48.6%
F(30→H5)	51.5	53.5	43.6	43.6
F(20→H15)	36.5	33.7	46.9	46.6
F(30→H15)	39.5	37.0	51.4	41.8

(註) F(20→H5) : 刺激20分から酸性化5分への feedback 有効率を示す。

おのの feedback 有効率に差を認めない。第4群では F(20→H5) および F(30→H15) が温存群と切断群の間で若干の差を認めるものの、F(30→H5), F(20→H15) ではほとんど同じ有効率を示した。すなわち、第3群, 第4群を通じて、幽門洞枝切断前後に feedback 有効率の差を認め得なかった(表1)。

IV 考察

胃迷走神経幽門洞枝のガストリン放出機序への関与について検討するにさいしては、幽門洞枝に対する直接刺激が gastric gastrin 放出を促進するか否かという問題と、幽門洞枝の存在の有無が局在的な幽門洞への化学的刺激による gastric gastrin 放出に関与するか否かという問題とを区別して論じる必要があると思われる。今回著者は、とくに後者について、すなわち「胃相」におけるガストリン放出過程への幽門洞枝の関与を negative feedback の面より検討した。

ガストリンの測定法として radioimmunoassay 法が確立される以前は、各種実験犬モデルに Heidenhein pouch (以下、H.P.) を作成し、H.P. よりの酸分泌の変動からガストリン放出を推定する方法が多くとられたが、1970年以後はガストリン測定による直接法が採用され、幽門洞枝のガストリン放出に関しても多数の報告がなされるようになった。

幽門洞枝刺激によるガストリン放出については、Oberhelman ら¹⁴⁾は犬に H.P. と isolated antral pouch を作成し、insulin hypoglycemia による胃液分泌は幽門洞枝の切断により減少することを報告し、また Nyhus¹⁵⁾ も同じような実験を行い幽門洞枝にはガストリン分泌促進作用があると推定している。

一方、Jaffé ら¹⁶⁾は犬において insulin hypoglycemia の状態にすると門脈血中のガストリン値が上昇することを始めて直接法によって報告し、Becher ら¹⁷⁾は幽門洞枝を直接電気刺激すると antral vein の血中ガストリン値は上昇し、しかも幽門洞の pH によって影響をうけることを示している。本邦でも仁木¹⁸⁾は幽門洞枝の電気刺激により右胃大網静脈血中ガストリン値の上昇を認め、幽門洞枝にガストリン放出作用があると報告している。しかし Standil ら¹⁹⁾²⁰⁾は SV と SPV の間に insulin hypoglycemia 状態下で血清ガストリン値に有意の差を認めず、insulin hypoglycemia によるガストリン放出が幽門洞枝の有無に影響されないことから、幽門洞枝を介しての G-cell 刺激ではなく、他の経路、たとえば視床下部—交感神経系の経路を推定し、最近塩野²¹⁾はさら

に薬物による交感神経遮断実験を行って、mediatorとしてカテコラミン—ヒスタミン系の関与を強く推定している。また教室の砂川²²⁾²³⁾は、蛍光組織化学法を用いて胃迷走神経本幹にadrenergic fiberが存在することを証明している。このように、いわゆる「脳相」におけるガストリン放出に関しては迷走神経以外の関与する可能性も考慮しなければならないであろう。

他方、幽門洞の局所的な機械的、化学的刺激に対するガストリン放出に関する研究についても、幽門洞枝の関与については一定の見解が得られていない。Dragstedt²⁴⁾、Nyhus²⁵⁾は実験犬でのisolated antral pouch刺激では、H.P.からの胃液分泌は幽門洞枝の有無に影響されなかったことから、「胃相」におけるガストリン放出に幽門洞枝はほとんど関与しないとしたが、Klempa⁸⁾、榎田²⁶⁾はnon-isolated antral pouchを刺激した場合、H.P.犬を用いてSPVからSVへと順次手術を付加していくと、食事刺激に対してSPVの方がSVよりもH.P.からの酸分泌が少なく、幽門洞枝はガストリン放出を抑制すると考えた。これはSPVを提唱したHolleが幽門洞枝にはガストリン抑制作用があると推定し、田北²⁷⁾もある種の条件下では幽門洞枝のガストリン抑制作用が存在することを推定して、SPVの理論的根拠の1つともされてきた内容を補完している。

しかしEmäs²⁸⁾は幽門洞 pouchの迷走神経支配遮断後にH.P.よりの胃液分泌が減少すると報告しており、また木下²⁹⁾は実験犬の食事刺激により、幽門洞枝を切離した場合刺激後のガストリン値の変動およびH.P.からの酸分泌量は低下することを報告して、幽門洞枝はガストリン放出に関与し、しかも促進的に働いていると結論してKlempaらと異っている。

近年臨床例における各種迷切後の血中ガストリン値と術後減酸効果の検討が行われるようになると、減酸効果の点ではTV→SV→SPVの順に高まるのに対し、ガストリン値はSVに対してSPVの方が高いという結果も報告されており、酸分泌と血中ガストリン値との間に解離があることが注目され、再びnegative feedback過程への幽門洞枝の関与の有無が問題とされてきている。

著者は実験モデル作成に際して、①交感神経系・血流動態の関与の可能性、②幽門洞へのfeedbackの関与の可能性、③ガストリン代謝機構の関与の可能性の3点をとくに考慮し、このため血管神経系を損傷しない型のisolated antral pouchを採用し、かつガストリン測定を右胃大網静脈血で行った。この実験モデルが胃性が

ストリン放出実験にきわめて有効であることはすでに報告している³⁰⁾。

〔1〕右胃大網静脈血中ガストリン値と末梢静脈血中ガストリン値の比較：第2群、第3群でみられるように、GV-G値はPV-G値に比べ刺激前値で有意に高値を示し、0.5% Ach刺激、0.5M グリニン刺激のどちらにおいても著明な、かつ速やかな上昇カーブをとる。一方PV-G値はAch刺激下では上昇を認めることができるが、その反応は小さく、しかも上昇カーブはGV-G値と比べて遅れていることが特徴的である。またグリニン刺激下ではPV-G値はほとんど有意の変動を示していない。この両者の差異は、PV-G値がgastric gastrinおよびextra gastric gastrinが全身の代謝過程を経た結果を測定しているのに対して、GV-G値は幽門洞から放出されたgastric gastrinを直接測定し得るためであろうと推定される。このように右胃大網静脈血中ガストリン値が末梢静脈血中ガストリン値に比べて有意に高値を示すことは、Jacksonらが犬に幽門洞 pouchを作成しAch刺激下での測定結果を報告しており、幽門洞機能を検討する上で右胃大網静脈血での測定はきわめて有効な方法と考えられた。また末梢静脈血でガストリン値の変動を検討するためには強力な刺激効果を持つ刺激剤を選択する必要があること³²⁾³³⁾³⁴⁾も明らかとなった。

〔2〕幽門洞 pouch刺激によるガストリン放出の特徴：第1群で検討したが、GV-G値はグリニン注入後約30分でピークに達し、以後G-cellへの直接刺激が除去されてもガストリン放出は持続している。これは幽門洞にfeedbackがかからない場合、ガストリン放出は少なくとも30分間はほぼ一定のレベルで維持されていることを示している。このことは、臨床例で食事負荷テストを行う場合、つねにfeedbackが連続的に関与し、修飾された血清ガストリン値を測定している可能性を考慮して検討する必要があることを示唆しており、谷³⁵⁾は試験食負荷前に胃液を十分吸引した群では非吸引群に比べて血清ガストリン値が有意に高値であるという結果を報告している。

〔3〕幽門洞枝切断前後のガストリン値の比較：各群に共通した結果であるが、今回の実験では幽門洞枝温存群と切断群との間に幽門洞 pouch刺激によるGV-G値の反応の差を認めなかった。すなわち、体液性刺激に対する幽門洞G-cellのgastric gastrin放出に幽門洞枝が積極的に関与しているという結果は得られず、SV、SPV前後の血清ガストリン値の間に差を認めないとする

Standil ら³⁶⁾や Jaffé ら³⁷⁾の報告と一致しているが、一方の Korman ら³⁸⁾, Brandsborg ら³⁹⁾, 山岸⁴⁰⁾, 木下²⁹⁾の報告とは相反する結果であった。この原因は、著者の動物実験が isolated antral pouch によるものであるのに対し、木下は non-isolated antral pouch であり、したがって若干なりとも酸による feedback が幽門洞に機能しており、かつ十二指腸からの別経路の feedback も無視し得ないことなどの要素によるものと思われる。また末梢静脈血と右胃大網静脈血という採血部位の差も原因の1つとして検討される必要がある。

前述したように SPV 後の血清ガストリン値の上昇については多くの報告があるが⁴¹⁾, Bombeck ら⁴²⁾が犬を用いた詳細な実験によって、迷走神経をキシロカインでブロックしてもガストリン値には変化がみられないが、H.P. からの胃酸分泌は抑制し、必ずしも H.P. からの胃酸分泌と血清ガストリンレベルとは平行しないと報告している事実を常に念頭において検討する必要がある。

[4] negative feedback と幽門洞枝: Ach 刺激, グリシン刺激の両者を GV-G 値で検討すると、幽門洞枝温存群、切断群ともに幽門洞の酸性化により急速に低下し、5分後に刺激前値の110~120%の値を示して以後さらにゆるやかな減少をみるパターンをとった。また feedback 有効率でみても両群の間に全く差を認めなかった。すなわち、幽門洞枝が negative feedback 過程で積極的な役割を果し、ガストリン放出に抑制的に働くという根拠はみいだせなかった。

一方、Ach が迷走神経の G-cell に対する最終 mediator であることから、胃壁外の迷切を行っても壁内神経叢を刺激している可能性があるため、直接 G-cell の microbilli に作用する単一アミノ酸としてのグリシンで刺激を行い、Ach, グリシンの刺激の間に feedback パターンの差が生じるか否か検討したが、差異を認めず、従って幽門洞枝だけでなく、胃壁内 vago-vagal reflex が feedback に関与している可能性についても否定的な結果であった。このような酸性化に対する幽門洞枝の意義についての報告はほとんどみられず、わずかに、杉山⁴³⁾が幽門洞酸性化実験を行い幽門洞枝が酸性化に関与している可能性を否定しているのみである。

以上の結果を総合して検討すると、SPV の減酸率については他の迷切術と比較した様々な報告がみられるが、その減酸効果に反してガストリン値が上昇するという結果に関しては、幽門洞枝が直接 feedback 過程に関

与しているためではなく、運動機能を温存することによる副次的な結果であろうと考えられる。すなわち、胃内容排泄時間の遅延が酸分泌を亢進させる大きな要因であることから、排泄時間を促進させることによって酸分泌をより抑制し、この減酸効果が幽門洞 G-cell への酸による feedback 効果を弱めるために血清ガストリン値の上昇をきたすものであろう。これは SV で drainage を付加すれば減酸効果が高まり、また SPV についても drainage (+) の症例の方が drainage (-) の症例群よりも減酸率が高いといういくつかの報告から推定される事実である。

迷切後の G-cell 動態について宮上⁴⁴⁾は、SV+drainage 後の G-cell の電顕的検討を行い、迷切後の幽門洞 G-cell では gastrin 顆粒放出状況が準備されており、これは幽門洞枝切断によるものではなく減酸効果によるものであろうと推定しており、ガストリン放出と幽門洞神経支配との間に直接関係のない著者の結果と一致している。したがって、幽門洞を温存する迷切術を施行する場合には、きわめて慎重に壁細胞領域への完全迷切を行う必要があると考えられる。

一方幽門洞から分泌されたガストリンがいかなる経路をとって壁細胞に働き酸分泌を促すのかについても必ずしも明らかにされているとはいえない。とくに、最近姫野⁴⁵⁾は健常者の胃体部粘膜より gastrin を高濃度に抽出し、幽門腺と同じく little gastrin であり、一方血中ガストリンは big gastrin であることから、強力な transport mechanism の存在を想定し、さらにラットを用いた実験で幽門洞粘膜内に注入した標識ガストリンが直接胃壁内を経て胃体部粘膜に移行することを見だし“gastrin road”を提唱している。また松村⁴⁶⁾はガストリンによる胃酸分泌作用機序にキニン形成酵素が関与している可能性を示唆している。このような gastrin road やキニン系の関与が事実とすれば、右胃大網静脈血中ガストリン値の変動が必ずしも酸分泌の変動と忠実に相関するとはいえず、今回の実験でもこれらの経路や機序を通じての feedback 過程への迷走神経幽門洞枝の関与の可能性を論じることはできなかった。

V 結 語

胃迷切神経幽門洞枝の体液性胃分泌に対する役割、とくに negative feedback 過程への関与の有無について検討するために、犬に幽門洞 pouch を作成し、各種の幽門洞刺激下および幽門洞酸性化でのガストリン値の変動を検討して次の結果をえた。

1. 幽門洞 pouch をアセチルコリン および グリニン で刺激すると、右胃大網静脈血中ガストリン値は急速に上昇し、アセチルコリンでは5分後に、グリニンでは20分後にピークに達した。一方末梢静脈血中ガストリン値の反応は小さく、アセチルコリンでは30分後にピークを示したが、グリニン刺激ではほとんど変化をみなかった。

右胃大網静脈血では直接 gastric gastrin の変動をとらえることができるが、末梢静脈血では体循環過程で代謝された後のガストリンを測定しているものと考えられる。

2. 幽門洞枝温存群と切断群との間に幽門洞刺激下での右胃大網静脈血中ガストリン値の差を認めなかった。

「胃相」での幽門洞 G-cell からのガストリン放出に幽門洞枝が関与している積極的な根拠をみいだせなかった。

3. 各種幽門洞刺激下で幽門洞を酸性化すると、温存群、切断群ともに上昇していたガストリン値は急激に低下し、酸性化5分後には刺激前値の110~120%値を示した。しかも両群の間に酸性化によるガストリン値の低下パターンおよび feedback 有効率の差をみとめなかった。

4. 以上より、胃迷走神経幽門洞枝は「胃相」において gastric gastrin 放出にほとんど関与しておらず、また negative feedback 過程へ積極的に関与している事実はみられなかった。

以上の事実より、SPV 後の減酸効果は、幽門洞枝が negative feedback 過程に関与しているためではなく、幽門洞枝温存による胃内容排泄時間の短縮によるところが大きいと思われる。

稿を終るに臨み、ご指導ならびにご校閲下さった村上忠重教授ならびに毛受松寿助教授に深く謝意を表す。また、終始、直接ご指導いただいた星和夫講師、石井敏勤学士をはじめとする教室胃研究班の方々から感謝する。

なお本論文の要旨は、第17回日本消化器病学会秋季大会(1975年)、第5回日本消化器外科学会大会(1975年)、および第7回迷切研究会(1978年)において発表した。

文 献

- 1) Dragstedt, L.R., et al.: Supra-diaphragmatic section of the vagus nerves in treatment of duodenal ulcer. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **53**: 152—154, 1943.
- 2) Jackson, R.G.: Anatomic study of vagus nerves with a technic of transabdominal selective gastric vagus resection. Arch. Surg., **57**: 333—352, 1948.
- 3) Frankson, C.: Selective abdominal vagotomy. Acta Chir. Scand., **96**: 409—412, 1948.
- 4) Griffith, C.A., et al.: Partial gastric vagotomy. Gastroenterol., **32**: 96—102, 1957.
- 5) Holle, F.: New method for the surgical treatment of gastroduodenal ulceration.: Surgery of the stomach and duodenum. 2nd ed. Harkins, H.N., Nyhus, L.M. (Eds.) Boston: Little, Brown and Company 1969.
- 6) Johnston, D., et al.: Highly selective vagotomy without drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer. Brit. J. Surg., **57**: 289—296, 1970.
- 7) Klempa, I., et al.: The effect of selective proximal and pyloroplasty on gastric secretion and motility in dog. Arch. Surg., **103**: 713—719, 1971.
- 8) Wilbur, B.G., et al.: Effect of proximal gastric, complete gastric, and truncal vagotomy on canine gastric electrical activity, motility and emptying. Ann. Surg., **178**: 295—303, 1973.
- 9) 大久保高明: 胃半切、迷走神経切断合併術後の残胃運動並びに排泄機能. 横浜医学, **15**: 107—118, 1965.
- 10) 田北周平他: 選択的低位迷切の臨床—特に胃運動機能に関連して—外科診療, **12**: 616—624, 1974.
- 11) 桑島輝夫 他: 選択的部分的迷切と胃の運動機能. 日平滑筋誌, **11**: 175—179, 1975.
- 12) 横路 洋他: 各種迷切術と胃筋電図. 日平滑筋誌, **12**: 15—24, 1976.
- 13) 森田修平: PH indicator method による幽門洞識別法に関する研究(特に Congo red 法について), 横浜医学, **19**: 200—210, 1968.
- 14) Oberhelman, H.A., et al.: Significance of innervation in the function of the gastric antrum. Am. J. Physiol., **190**: 391—395, 1957.
- 15) Nyhus, L.M., et al.: Serum gastrin levels before and after vagotomy and pyloroplasty or vagotomy and antrectomy. New Engl. J. Med., **286**: 184—188, 1972.
- 16) Jaffe, B.M., et al.: Immunochemical measurement of the vagal release of gastrin. Surg., **68**: 196—201, 1970.
- 17) Becker, H.D., et al.: Direct measurement of vagal release of gastrin. Surg., **75**: 101—106, 1974.
- 18) 仁木寛治: 腹部迷走神経各枝、幽門洞ならびに

- 十二指腸内酸性化の血清ガストリン値におよぼす影響. 四国医誌, **33**: 23—35, 1977.
- 19) Standil, F., et al.: Effect of vagotomy on gastrin release during insulin hypoglycemia in ulcer patient. *Scand. J. Gastroent.*, **7**: 225—231, 1972.
- 20) Standil, F., et al.: Release of gastrin by epinephrin in man. *Gastroenterol.*, **65**: 210—214, 1973.
- 21) 塩野 潔: インシュリン低血糖による内因性ガストリン放出機序に関する実験的研究. 日消誌, **54**: 1297—1307, 1977.
- 22) 砂川正勝 他: 迷走神経の生理学的役割 (第1報), 日消外誌 **7**: 410—411, 1974.
- 23) 砂川正勝: ヒト腹部迷走神経の組織化学的研究. 日外会誌, **80**: 12—19, 1979.
- 24) Dragstedt, L.R., et al.: Experimental hyperfunction of the gastric antrum with ulcer formation. *Ann. Surg.*, **134**: 332—345, 1951.
- 25) Nyhus, L.M., et al.: The control of gastrin release: An experimental study illustrating a new concept. *Gastroenterol.*, **39**: 582—589, 1960.
- 26) 榎田俊明 他: 消化性潰瘍外科における迷走神経各枝の意義に関する研究. 四国医誌, **27**: 503—504, 1971.
- 27) 田北周平 他: 消化性潰瘍に対する迷走神経切断合併術式の検討. 手術, **26**: 444—456, 1972.
- 28) Emås, S., et al.: Heidenhain pouch response to antral stimulation before and after antral denervation in dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **132**: 1162—1166, 1969.
- 29) 木下真人: 腹部迷走神経各枝ならびに幽門洞と十二指腸の体液性胃分泌におよぼす影響についての実験的研究. 四国医誌, **31**: 76—98, 1975.
- 30) 杉原国扶 他: 胃性ガストリン放出に関する実験的研究. 日消外誌, **11**, 995—1000, 1978.
- 31) Jackson, B.M., et al.: Dynamic characteristics of gastrin release. *Am. J. Surg.*, **123**: 137—142, 1972.
- 32) 松尾 裕 他: 胃・十二指腸潰瘍と血中ガストリン—特にグリシン負荷試験について—。臨床成人病, **3**: 793—797, 1973.
- 33) McGuigan, J.E., et al.: Immunochemical measurement of endogenous gastrin release and circulation. *Gastroenterol.*, **56**: 1181—1192, 1969.
- 34) Wyllie, J.H., et al.: Plasma gastrin and acid secretion in man following stimulation by food, meat extract and insulin. *Gut.*, **13**: 887—893, 1972.
- 35) 谷 礼夫: 試験食負荷による血中ガストリン放出反応と胃酸分泌能・胃排出機能 (1) 基礎的検討. 日消誌, **75**: 1534—1544, 1978.
- 36) Stadil, E., et al.: Gastrin response to food in duodenal ulcer patients before and after selective or highly selective vagotomy. *Br. J. Surg.*, **61**: 884—888, 1974.
- 37) Jaffe, B.M., et al.: Effect of selective and proximal gastric vagotomy on serum gastrin. *Gastroenterol.*, **66**: 944—953, 1974.
- 38) Korman, M.G., et al.: Serum gastrin response to insuline hypoglycemia: studies after parietal cell vagotomy and after selective gastric vagotomy. *Scand. J. Gastroent.*, **8**: 235—239, 1973.
- 39) Brandsborg, O., et al.: Serum gastrin concentration before and after parietal cell vagotomy in man and dog. *Acta Chir. Scand.*, **141**: 654—656, 1975.
- 40) 山岸健男: 迷切・前庭部切除および迷切兼前庭部切除の胃酸分泌におよぼす影響—Pavlov胃囊犬に関する実験的検討. 日外会誌, **78**: 37—50, 1977.
- 41) Lyndon, P.J., et al.: Gastrin and acid output in response to meat extract after truncal, selective and highly selective vagotomy for duodenal ulcer. *Gut.*, **14**: 824, 1973.
- 42) Bombeck, C.T., et al.: Antral reactivity: Effect of vagal innervation on antral gastrin release by various stimuli. *Am. J. Surg.*, **127**: 76—82, 1974.
- 43) 杉山 貢 他: 消化性潰瘍におよぼす消化管ホルモンの実験的・臨床的研究—殊に酸分泌に及ぼすガストリンとセクレチンの相互作用. 日外会誌 **77**: 1174—1177, 1976.
- 44) 宮上寛之: 選胃迷切兼幽門成形術の G cell の生理学的ならびに形態学的研究. 日消誌, **75**: 628—638, 1978.
- 45) 姫野誠一: Gastrin の経路にかんする新しい見解—胃内 gastrin road の提唱. 日内会誌, **67**: 370—378, 1978.
- 46) 松村光博: ガストリンによる胃酸分泌作用機序に関する研究. キニン形成酵素関与の可能性. 四国医誌, **34**: 31—39, 1978.