

静脈内ブドウ糖負荷試験時の膵内分泌動態に およぼす迷走神経切断の影響

¹⁾ 兵庫医科大学第2外科

²⁾ 兵庫県立塚口病院内科

³⁾ 京都大学第2内科

琴浦 義尚¹⁾ 山村 武平¹⁾ 高橋 徳¹⁾
橋本 直樹¹⁾ 吉矢 健一¹⁾ 三浦 順郎¹⁾
石川 羊男¹⁾ 伊藤 信義¹⁾ 森 幸三郎²⁾
津田 謹輔³⁾ 清野 裕³⁾

EFFECTS OF VAGOTOMY ON THE ENDOCRINE PANCREAS DURING INTRAVENOUS GLUCOSE LOADS

Yoshinao KOTOURA, Takehira YAMAMURA, Toku TAKAHASHI, Naoki HASHIMOTO,
Kenichi YOSHIYA, Junro MIURA, Yoshio ISHIKAWA, Nobuyoshi ITOH,
Kozaburo MORI, Kinsuke TSUDA and Yutaka SEINO

¹⁾ Second Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

²⁾ Department of Internal Medicine, Tsukaguchi Hospital, Hyogo

³⁾ Second Department of Internal Medicine, Kyoto University School of Medicine

雑種成犬対照群6頭, 迷走神経幹切断群6頭に, 静脈内ブドウ糖負荷試験を施行し, 膵内分泌動態におよぼす迷走神経の影響について検討した。

1) インスリン: 迷走神経幹切断は, インスリンの基礎値にあきらかな変化をおよぼさなかった。しかし, ブドウ糖静脈内注入によるインスリン反応は, 対照群にくらべて迷切群の方があきらかに低かった。

2) 膵グルカゴン: 対照群, 迷切群の基礎値に, 有意な差を認めなかった。また, ブドウ糖静脈内注入により, 両群とも抑制反応が見られたが, 両群間にあきらかな差を認めなかった。

3) pancreatic polypeptide (PP): 迷切群の基礎値は, 対照群にくらべ著しい低値を示した。ブドウ糖静脈内注入により, 両群とも抑制反応が見られたが, 対照群では基礎値の45%まで抑制されたのにくらべ, 迷切群では基礎値の77%までしか抑制されなかった。

これらの成績より, 迷走神経は, インスリンや膵グルカゴンの基礎分泌に対して, あきらかな関与は認められなかったが, PPの基礎分泌に強い影響を与えていることが示され, また, 静脈内ブドウ糖負荷試験時のインスリン反応と, PP分泌抑制反応にも関与することが示唆された。

語引用語: 膵内分泌, 静脈内ブドウ糖負荷試験, インスリン, 膵グルカゴン, pancreatic polypeptide

I はじめに

迷走神経が膵内分泌動態に関与していることは周知の事実であるが, いまだ解明されていない問題点も多い。一方, 従来よりよく知られているインスリン, 膵グルカ

ゴンに加え, 最近, 膵外分泌とも関係が深いとされる新しいホルモン pancreatic polypeptide の出現に及んで, これらホルモン動態の解明が急がれている。そこで今回, われわれは雑種成犬を使用し, 対照群, 迷走神経幹

切断群に静脈内ブドウ糖負荷試験を施行し、これらホルモンを測定して興味ある知見を得たので報告する。

II 対象および方法

雑種成犬で対照群6頭、迷走神経幹切断群（以下、迷切群）6頭を使用した。迷走神経幹切断術は、ネンブタール麻酔下に開胸し、横隔膜直上で施行した。これら迷切群は、術後約4週で静脈内ブドウ糖負荷試験に供された。静脈内ブドウ糖負荷試験は、約24時間の絶食後、kg 当り 1g のブドウ糖を前腕静脈より Harvard infusion pump にて15分間で注入し、対側前腕静脈より90分間経時的に採血した。採血はヘパリン採血とし、採取した血液は、血液 1ml あたり1,000単位のトラジロール入り氷冷スピッツに入れ、ゆるく混和し、採血終了後4℃で遠沈し、血漿を低温下で分離して測定日まで-30℃で凍結保存した。これらの血漿について、血糖（以下、BS）、インスリン（以下 IRI）、膵グルカゴン（以下、IRG）、pancreatic polypeptide（以下、PP）を測定した。血糖はグルコースオキシダーゼ法、インスリンはダイナボット社のキットで、膵グルカゴンは膵グルカゴン特異抗体(30K)を使用するタルク法で測定した¹⁾。また PP は、Dr. Chance (Eli Lilly 社) から提供された抗体を用いるチャコール法により測定した²⁾。なお、測定数値はすべて平均±標準誤差 (Mean±SEM) で表わし、有意差検定は Students t-test を用いた。

III 成績

1) 迷走神経切断前後における血糖、インスリン、膵グルカゴン、PP の基礎値 (表1)

血糖、インスリン、膵グルカゴンの基礎値は、対照群にくらべ迷切群でやや低い傾向がみられたが、両群間にあきらかな差は認められなかった。一方、対照群の PP の基礎値は 286±64pg/ml であったのにくらべ、迷切群では 94±15pg/ml と、著しい低値が認められた。

表1 迷走神経切断前後における血糖、インスリン、膵グルカゴン、PP の基礎値

	BS (mg/dl)	IRI (μg/ml)	IRG (pg/ml)	PP (pg/ml)
Pre-vagotomy	85±6	17±6	36±6	286±64
Post-vagotomy	82±6	11±3	29±4	94±15

(Mean±SEM)

2) 静脈内ブドウ糖負荷試験時の血糖曲線における迷走神経切断の影響 (図1)

対照群の血糖値は、基礎値 85±6mg/dl からブドウ糖注入開始後15分で 402±25mg/dl の頂値を示した。ま

図1 静脈内ブドウ糖負荷試験時の曲糖荷線における迷走神経切断の影響

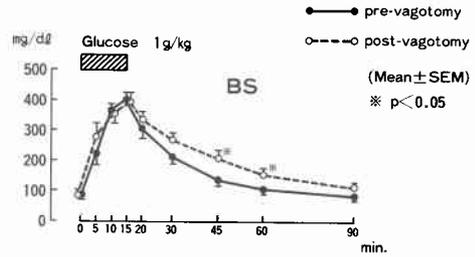
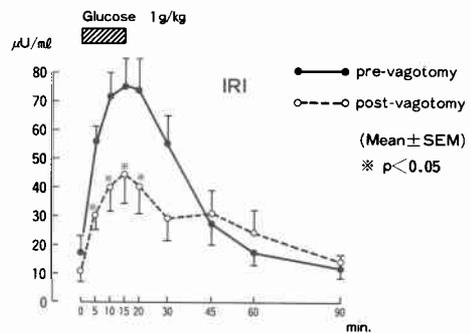


図2 静脈内ブドウ糖負荷時のインスリン反応における迷走神経切断の影響



た、迷切群では基礎値 82±6mg/dl から15分で 386±32 mg/dl の頂値となり、基礎値、頂値とも両群間に有意差は認められなかった。しかしながら、15分以後、血糖下降の状態は迷切群で遅延し、45分、60分で両群間にあきらかな差が認められた。

3) 静脈内ブドウ糖負荷試験時のインスリン反応における迷走神経切断の影響 (図2)

基礎値においては、両群間に差を認めなかったが、対照群のインスリン値は、ブドウ糖注入開始後15分で、75±10μU/ml の頂値に達したのにくらべ、迷切群では 44±11μU/ml までしか上昇せず、迷切群のインスリン反応は対照群にくらべ、あきらかな低下が認められた。

4) 静脈内ブドウ糖負荷試験時の膵グルカゴン反応における迷走神経切断の影響 (図3)

膵グルカゴンの基礎値は、両群間で差はみられなかった。また、ブドウ糖注入開始後、対照群、迷切群とも抑制反応を示したが、両群間の反応に有意差は認められなかった。

5) 静脈内ブドウ糖負荷試験時の PP 反応における迷走神経切断の影響 (図4)。

迷切群の基礎値は対照群にくらべ、あきらかに低値で

図3 静脈内ブドウ糖負荷試験時の膵グルカゴン反応における迷走神経切断の影響

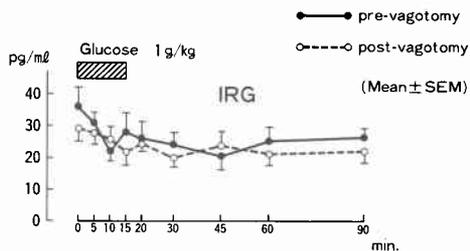


図4 静脈内ブドウ糖負荷試験時のPP反応における迷走神経切断の影響

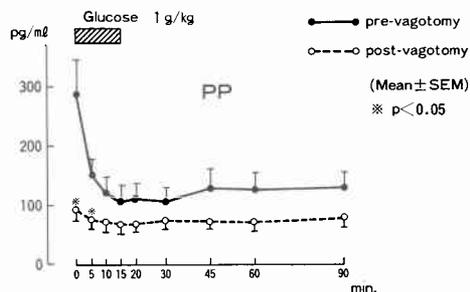
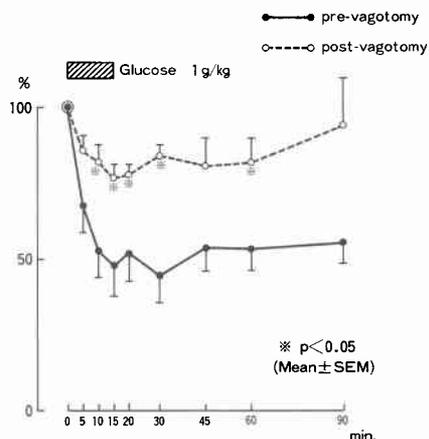


図5 静脈内ブドウ糖負荷試験時のPP反応における迷走神経切断の影響 (基礎値を100%として)



あった。ブドウ糖静脈内投与により、対照群のPP反応は基礎値よりすみやかに低下し、30分で最低値 $106 \pm 23 \text{ pg/ml}$ に達して、その後も低値を持続した。一方、迷切群では、ブドウ糖注入開始後15分で最低値 $69 \pm 13 \text{ pg/ml}$ を示し、以後も低値を持続した。これらPP反応の各時点における値を、基礎値を100%として表現したのが(図5)である。すなわち、対照群のPP反応はブ

ドウ糖静脈内投与によりすみやかに抑制され、30分で基礎値の45%にまで達した。一方、迷切群のPP反応は、ブドウ糖静脈内投与により基礎値にくらべ30分まで有意の低下を示したが、15分で認められた最低値で基礎値の77%までしか下降せず、対照群にくらべると極めて軽度の抑制が示された。

IV 考察

膵内分泌動態における迷走神経の役割については、解剖学的検索³⁾⁴⁾、種々薬剤の投与、迷走神経への直接、間接的刺激等の検討により今日まで数多く報告されているが、いまだ不明な点も少なくない。まず、Kaneto⁵⁾、Frohman⁶⁾らは、麻酔下でイヌの迷走神経を電気刺激してインスリン分泌促進をみたと報告しているが、一方、Humphrey⁷⁾、Aagard⁸⁾、Lund⁹⁾らは、ヒトでの迷走神経切断は、静脈内ブドウ糖負荷試験時のインスリン反応に、あきらかな影響を与えないとし、また、Henderson¹⁰⁾らは、ヒト静脈内ブドウ糖負荷試験時のインスリン反応は、アトロピンにより影響されないと報告している。しかしながら、今回のわれわれの検討では、意識下の対照群と迷切群のイヌに静脈内ブドウ糖負荷試験を施行したところ、迷切群のインスリン反応は対照群にくらべてあきらかな低下を示した。このことはすなわち、迷走神経を介するインスリン分泌調節の存在を示唆するものであり、従来との報告と相反する点もあるが、対象とした種属、静脈内ブドウ糖負荷試験の条件なども考慮に入れなければならないと思われる。

グルカゴン分泌における迷走神経の関与について、Kaneto⁵⁾らは犬における迷走神経電気刺激時、Bloom¹¹⁾らはヒトインスリン低血糖刺激時に、膵グルカゴンがあきらかに増加することを報じ、また、Marliss¹²⁾らは、イヌで膵へ入る神経の電気刺激による膵グルカゴン分泌は、アトロピン投与によっても抑制されなかったと報告している。一方、Ohneda¹³⁾は、無麻酔犬にブドウ糖を投与し、血糖を上昇させると、膵静脈中のグルカゴンが急速に低下することを報告している。われわれの今回の検討では、対照群、迷切群ともに、静脈内ブドウ糖注入とともに膵グルカゴンは抑制されたが、両群の反応に有意差は認められなかった。しかし、イヌのグルカゴンの基礎値が、対照群で $36 \pm 6 \text{ pg/ml}$ と低値であることを考慮すれば、グルカゴン測定上の問題より、静脈内ブドウ糖負荷試験時のグルカゴン反応における迷走神経切断の影響の有無を述べるのは危険なことかもしれない。しかし、著者¹⁴⁾らが報告した様に、迷走神経幹切断を伴な

うヒト胃全摘症例の術前後で、静脈内ブドウ糖負荷試験を施行し、膵グルカゴンを測定して検討したところ、術前後であきらかな差は得られなかった。これらの事実より、少なくとも静脈内ブドウ糖負荷試験時のグルカゴン分泌に関しては、迷走神経の占める役割は、大きいものと思われない。

Kimmel¹⁵⁾, Chance¹⁶⁾らにより発見された PP は、ラ氏島周辺部および膵実質部、膵導管周辺上皮中に広く存在する PP 分泌細胞より分泌されることや¹⁷⁾¹⁸⁾、胃液、膵液、胆汁などの分泌に関与することが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。Schwarz²²⁾らはアセチルコリン投与や、迷走神経電気刺激による PP 分泌増加および、アトロピン投与によるその分泌抑制を報告し、山村らは²³⁾、ヒトのインスリン低血糖刺激で PP の著増を認めたが、迷走神経幹切断を伴う胃全摘症例では、有意の増加を認めなかったと報告している。これらの報告より、PP 分泌に迷走神経が関与することは疑う余地のないことと思われる。一方、静脈内ブドウ糖負荷時における PP 分泌は、低下するという報告と²⁴⁾²⁵⁾、不変である²⁶⁾との報告もあり、一定していない。今回の検討では、まず、迷切群の基礎値は対照群のそれにくらべ、あきらかな低下を示し、また、静脈内ブドウ糖注入により、PP 分泌は両群ともあきらかに抑制された。迷切群の基礎値は対照群にくらべ著明な低値を示したため、静脈内ブドウ糖注入による PP の各時点の反応を基礎値を100%として表現したところ、対照群では基礎値の45%まで抑制されたのにくらべ、迷切群では77%までしか抑制されなかった。以上の実験結果より、迷走神経は、PP の基礎分泌に影響をおよぼすばかりでなく、静脈内ブドウ糖負荷試験時の PP 分泌抑制にも関与していることがあきらかとなった。

V 結 論

迷走神経の膵内分泌動態におよぼす影響を検討するため、雑種成犬を使用し、対照群、迷走神経幹切断群の両群に、静脈内ブドウ糖負荷試験を施行し、インスリン、膵グルカゴン、pancreatic polypeptide を測定して次の結果をえた。

- 1) 迷走神経は、インスリンや膵グルカゴンの基礎分泌にあきらかな関与を示さなかったが、PP の基礎分泌に強い影響を与える事が示された。
- 2) 静脈内ブドウ糖負荷試験時のインスリン反応と PP 分泌抑制反応に、迷走神経が関与することが示唆された。

稿を終えるにあたり、貴重な PP の標準物質および抗

血清を提供いただいた R.E. Chance 博士 (Eli Lilly社) ならびに標識膵グルカゴンを提供いただいた高木淳博士 (ダイナボット RI 研究所) に深謝する。また、グルカゴン測定に関して、池田クリニック池田正毅博士のご協力を得、文献およびデータ整理などは山内、友田、中井嬢の協力を得た。併せてここに感謝する。

なお、本論文の要旨は、第16回日本消化器外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) 桜井英雄ほか：膵グルカゴンのラジオイムノアッセイによる測定、糖尿病と代謝、**1**：172—174, 1973.
- 2) 森幸三郎ほか：消化管機能検査、消化管ホルモンの Radioimmunoassay, Human pancreatic polypeptide 日本臨床、現代臨床、機能検査—その実際と解釈、**444**：937—939, 1979.
- 3) Woods, S.C., et al.: Neural control of the endocrine pancreas, *Physiol. Rev.*, **54**: 596—619, 1974.
- 4) Richardson, K.C.: The fine structure of the albino rat iris with special reference to the identification of adrenergic and cholinergic nerves and nerve endings in its intrinsic muscles. *Am. J. Anat.*, **114**: 173—205, 1964.
- 5) Kaneto, A., et al.: Effects of vagal stimulation on glucagon and insulin secretion. *Endocrinology*, **95**: 1005—1010, 1974.
- 6) Frohman, L.A., et al.: Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. *Diabetes*, **16**: 443—448, 1967.
- 7) Humphrey, C.S., et al.: Effects of truncal, selective and highly selective vagotomy on glucose tolerance and insulin secretion in patients with duodenal ulcer. *British Medical Journal*, **2**: 112—116, 1975.
- 8) Aagaard, P., et al.: Serum insulin after intravenous administration of glucose before and after total vagotomy. *Scand. J. Gastroent.*, **8**: 699—701, 1973.
- 9) Lund, B., et al.: Effect of vagotomy on insulin release after oral and intravenous glucose administration. *Scand. J. Gastroent.*, **10**: 777—780, 1975.
- 10) Henderson, J.R., et al.: The effect of atropine on the insulin release caused by oral and intravenous glucose in human subjects. *Acta Endocrinologica*, **83**: 772—780, 1976.
- 11) Bloom, S.R., et al.: Vagal control of glucagon release in man. *Lancet*, **II**: 546—549, 1974.
- 12) Marliss, E.B., et al.: Glucagon release induced by pancreatic nerve stimulation in the dog. *J.*

- Clin. Invest., **52**: 1246—1259, 1973.
- 13) Ohneda, A., et al.: Control of pancreatic glucagon secretion by glucose. *Diabetes*, **18**: 1—10, 1969.
 - 14) 琴浦義尚ほか: 胃切除後のグルカゴン分泌動態に関する研究. *日外会誌*, **81**: 242—246, 1980.
 - 15) Kimmel, J.R., et al.: Isolation and characterization of chicken insulin. *Endocrinology*, **83**: 1323—1332, 1968.
 - 16) Chance, R.E., et al.: Studies on a newly recognized pancreatic hormone with gastrointestinal activities. (Abstr.) 57th Annual Meetings of the Endocrine Society. **1**, 265/183 A.
 - 17) Larsson, L.I., et al.: Immunohistochemical localization of human pancreatic polypeptide (HPP) to a population of islet cells. *Cell Tiss. Res.*, **156**: 167—171, 1975.
 - 18) Larsson, L.I.: Pancreatic polypeptide—a postulated new hormone: Identification of its cellular storage site by light and electron microscopic immunocytochemistry. *Diabetologia*, **12**: 211—226, 1976.
 - 19) Lin, T.M., et al.: Bovine pancreatic polypeptide (BPP) and avian pancreatic polypeptide (APP). *Gastroenterology*, **67**: 737—738, 1974.
 - 20) Adrian, T.E., et al.: Inhibition of secretin stimulated pancreatic secretion by pancreatic polypeptide. *Gut*, **20**: 37—40, 1978.
 - 21) Hazelwood, R.L., et al.: Spectrum effects of a new polypeptide (third hormone?) isolated from the chicken pancreas. *General and Comparative Endocrinology*, **21**: 485—497, 1973.
 - 22) Shwartz, T.W., et al.: Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. *J. Clin. Invest.*, **61**: 781—789, 1978.
 - 23) 山村武平ほか: 各種迷走神経切断術の膵内分泌動態におよぼす影響—とくにインスリン刺激時の膵グルカゴンおよびヒト膵ペプチドについて—. *日消外会誌*, **13**: 207—213, 1980.
 - 24) Marco, J., et al.: Control of pancreatic polypeptide secretion by glucose in man. *JEC & M.*, **46**: 140—145, 1978.
 - 25) Sive, A.A., et al.: Pancreatic polypeptide (PP) responses to oral and intravenous glucose in man. *Am. J. Gastroenterology*, **71**: 183—185, 1979.
 - 26) Adrian, T.E., et al.: Mechanism of pancreatic polypeptide release in man. *Lancet*, **I**: 161—163, 1977.