

十二指腸内ブドウ糖および脂肪負荷時の血中モチリンの 変動と全幹迷走神経切離の影響

兵庫医科大学第2外科

吉矢 健一 山村 武平 琴浦 義尚
橋本 直樹 石川 羊男 伊藤 信義

京都大学第2内科

森 幸三郎 清 野 裕

静岡薬科大学生物薬品化学教室

矢内原 昇

EFFECT OF TRUNCAL VAGOTOMY ON MOTILIN RELEASE INDUCED BY INTRADUODENAL INFUSION OF GLUCOSE OR FAT IN DOG

Kenichi YOSHIYA, Takehira YAMAMURA, Yoshinao KOTOURA, Naoki HASHIMOTO,
Yoshio ISHIKAWA and Nobuyoshi ITOH

Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

Kozaburo MORI and Yutaka SEINO

The Second Division, Department of Medicine, Kyoto University School of Medicine

Noboru YANAIHARA

Laboratory of Bio-organic Chemistry, Shizuoka College of Pharmaceutical Science

迷走神経切離後に生ずる変化の中で、胃腸運動の調節への関与が深いとされるモチリンの変化について不明な点が多い。そこで成犬13頭の空腹時ならびに十二指腸内ブドウ糖および大豆油負荷時の血中モチリン分泌動態を、全幹迷走神経切離(TV)の前後で比較検討した。(1)TV後も術前と同様に空腹時モチリンの間歇的分泌亢進が認められた。その値はTV後に若干上昇傾向を示したが有意の変化ではなかった。(2)ブドウ糖負荷によりモチリン分泌は抑制された。TV後も同様に抑制された。(3)大豆油負荷によりモチリン分泌は亢進した。TV後も同様に亢進すると判断した。以上より、迷走神経切離はモチリン分泌に対して重要な変化をおこさないものと考えられた。

索引用語：モチリン、幹迷切、ブドウ糖負荷、脂肪負荷

はじめに

近年、消化性潰瘍に対して迷走神経切離術(以下、迷切術と略す)が次第に普及してきたが、術後に生ずる消化吸收・外分泌・内分泌・運動機能その他の変化について未解決な点も多い。迷切術の各種消化管ホルモン分泌におよぼす影響について、ガストリンに関する報告は多いが他のホルモンについての検討はまだまだ不十分であり、とくに胃腸運動の調節に関与している可能性のあるモチリンに関する知見は少ない。

モチリンは22個のアミノ酸残基よりなるポリペプチドで、ガストリン・セクレチンなどの他の消化管ホルモンと構造上類似性が認められない¹⁾。モチリン産生細胞は十二指腸と空腸粘膜に多く分布している²⁾。モチリンにはペプシン分泌亢進¹²⁾、胃の emptying time の延長または短縮¹²⁾、lower esophageal sphincter 収縮刺激¹³⁾、空腹期収縮刺激¹⁴⁾などの薬理作用のある事が認められている。その血中分泌動態は特異であり、伊藤ら¹⁵⁾は、イヌで空腹期の血中モチリン値は間歇的

に上昇・下降を示し上昇時と胃の空腹期収縮とがほぼ同時期である事、摂食によりモチリン値の低下する事を報告している。この空腹期における血中モチリンの間の分泌亢進を惹起する因子については未解明であり、その生理作用の本態の解明も今後に残されているが、食餌や各種栄養素の血中モチリン値への影響については後述するような報告がみられる。

著者らは、血中モチリン分泌動態におよぼす迷切術の影響の一端を解明する目的で、以下の実験を行った。

実験方法および測定方法

体重13~16kgの雑種成犬13頭に、Mann-Bollman 瘻 (M-B 瘻) を幽門から5~7 cmの十二指腸に作製した。術後1ヵ月目に、24時間絶食後15分毎2時間にわたり末梢静脈より9回採血した後、M-B 瘻より十二指腸内に直接20%ブドウ糖50mlまたは10%大豆油(イントラリポス・ミドリナ十字) 50mlを4分間かけて注入し、注入開始後5分と開始後15分毎2時間にわたり9回採血した。同一イヌに対し開胸下に全幹迷走神経切離術(以下、TVと略す)+幽門形成を行った約1ヵ月後に同様の負荷採血を行った。各イヌの体重はTV前後でほぼ変化がなかった。

血中モチリン濃度測定は森ら⁷⁾¹⁵⁾の方法による。

有意差検定にはpaired tテストを用い、適宜Mann-WhitneyのUテストも用いた。p<0.05を有意差ありと判定した。数値はmean±SEMで示した。

結 果

1) 空腹時血中モチリン値

すべてのイヌにおいて、TV前と同様にTV後もモチリン値の間の分泌亢進が認められた。図1に典型的な1頭の血中モチリン値の変動を示した。

Mann-Whitney法をするためにTV前の9個の空腹時値をI群、TV後のそれをII群とした。同一イヌに対し1回または2回の検査を行い、13頭に計24回にわ

たりI群とII群を比較した。U検定では24回中10回(42%)でTV後高値(p<0.05)を示した。

I群9個の値の平均値をそのイヌの空腹時値としてII群のそれを比較した。TV前365±42pg/ml、TV後447±46pg/mlでありTV後にやや上昇傾向がみられた(p<0.10)が有意差はなかった。

I群9個の値の総和をモチリン分泌量としてII群のそれと比較した。TV前3,221±419pg/ml/120分、TV後3,909±473pg/ml/120分でありTV後にやや上昇傾向がみられた(p<0.10)が有意差はなかった。

以上、空腹時血中モチリン値はTV前に比べTV後やや上昇傾向を示したが有意の変化ではなかった。

2) 十二指腸内ブドウ糖負荷時の血中モチリン値の変動

負荷前9個の値の平均値をそのイヌの負荷前値としてブドウ糖負荷後の各時点の値を検討した(図2)。TV前負荷開始後15, 30, 45分の各時点で前値に比べあきらかに低下した(p<0.01)。その後徐々に上昇し、105, 120分では逆にあきらかに上昇した(p<0.05)。TV後の変動もTV前と類似の型を示した。

血糖値がかなり上昇している15, 30, 45, 60分の4時点のモチリン値の総和をその間のモチリン分泌量(M₁₅₋₆₀)とし、血糖値が低下してほぼ前値に復する75, 90, 105, 120分の4時点のモチリン値の総和をその間のモチリン分泌量(M₇₅₋₁₂₀)とした。また、負荷前モチリン分泌量をM₁₅₋₆₀とM₇₅₋₁₂₀に対応させるために、(負荷前9個のモチリン値の総和)× $\frac{4}{9}$ を負荷前分泌量とした。その結果(図3)、TV前・TV後ともにM₁₅₋₆₀は負荷前に比べあきらかに低下した(p<0.02)。一方、TV前のM₇₅₋₁₂₀では逆にやや上昇傾向

図1 空腹時血中モチリン値の変動

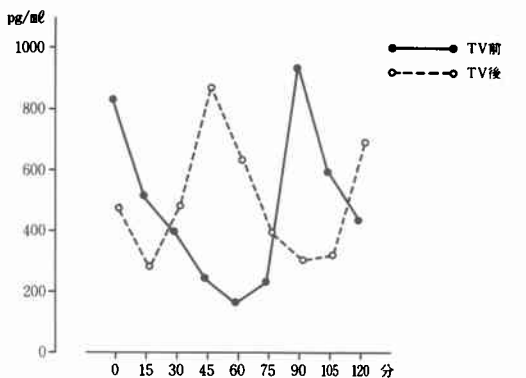
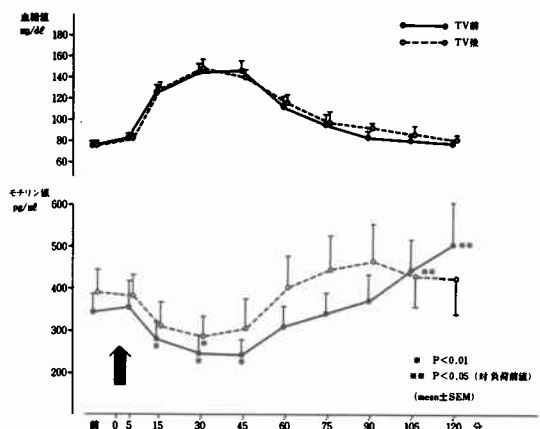


図2 ブドウ糖負荷時の血中モチリン値の変動



($p < 0.10$) を示した。

3) 十二指腸内大豆油負荷時の血中モチリン値の変動

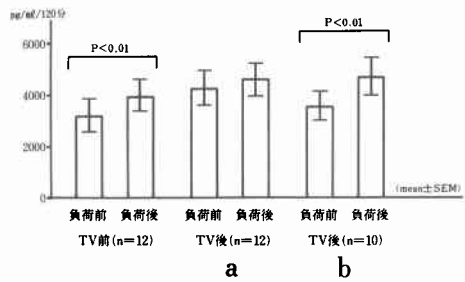
12頭のイヌに同負荷試験を行った。負荷前9個の値の平均値をそのイヌの負荷前値として大豆油負荷後の各時点の値を検討した(図4)。TV前60, 75, 90, 105分の各時点で負荷前値に比べあきらかに上昇した($p < 0.05$)。TV後は75分の時点であきらかに上昇した($p < 0.05$)。

負荷前9個の値をI群、負荷後のそれをII群とした。I群の値の総和を負荷前分泌量としII群のそれを負荷後分泌量として比較した(図5)。TV前は負荷前に比べ負荷後あきらかに上昇した($p < 0.01$)。しかしTV後は負荷前後で有意の差はなかった(図5a)。また、TV前12頭、TV後12頭のおおののイヌにつきI群とII群との間でU検定を行ったが、TV前は負荷後低下傾向を示したイヌは1頭もなく、TV後は12頭中2頭が負荷後に低下した。

考 察

モチリンの血中分泌動態は極めて特異である。伊藤・森⁶⁾¹⁰⁾¹⁵⁾らは、ヒトおよびイヌにおいて空腹時血中モチリン値が間歇的に上昇・下降をくり返し、その周期が約100分であることを報告した。その値の変動幅は個体差があるが、測定感度以下の低値から数百pg/mlの高値にいたるまで広範囲に及ぶ例もある。このモチ

図5 大豆油負荷前後の血中モチリン分泌量



リンの間歇的分泌亢進を惹起する因子については未解明の現状である。それゆえ空腹時の血中モチリン値に関して論じるためには、間歇的分泌亢進の一周期約100分にわたり分泌の変化を把握できる程度の頻回の採血を最小限行う必要がある。また、その個体の空腹時値を設定するならば、やはり最少限約100分の頻回採血を行い、その平均値をもってするのが妥当であろうと考える。そこで著者らは、前述のごとく24時間絶食後の空腹時に15分毎2時間にわたり9回採血する方法を採用しモチリン値の動態を把握した。また統計処理法もt検定とノンパラメトリック法であるMann-WhitneyのU検定の両者を用いた。

血中モチリン分泌動態と迷走神経との関連性に関する報告は若干みられる。空腹時に強力な迷走神経刺激法であるインスリン低血糖の状態をおこすと血中モチリン分泌抑制がみられる⁵⁾¹⁰⁾が、同刺激時の抑制がTV後患者にもみられる⁹⁾¹⁶⁾²⁰⁾事からChristofidesら¹⁶⁾は、副交感神経は血中モチリンのコントロールに大きな役割をしていないと述べている。一方、副交感神経遮断剤であるアトロピン投与時の血中モチリン分泌に関しては相反する報告がみられる。Christofidesら¹⁷⁾²⁵⁾は、ヒトでの経口水負荷時の血中モチリン分泌に対してアトロピンは抑制作用を示さなかったのが副交感神経は血中モチリン分泌に重要な役割をしていないと述べているがCheyら¹⁹⁾は、イヌにアトロピンを投与すると血中モチリン値は低下し同時にinterdigestive myoelectric complexも抑制されることから迷走神経は血中モチリン分泌に重要な役割をしていると述べている。また、杉山ら²¹⁾は、潰瘍患者に対する各種迷切術は空腹時2時間3回採血の平均モチリン値に影響しなかったと報告している。以上のごとく血中モチリン分泌に対する迷走神経の関与についての知見は少なく、とくに外科的迷切術の影響に関する知見はわずかである。また、これらの一連の報告の中にはモチリンの間歇的分泌亢進に対する考慮が払われていない場合が多い。そこで著者らは、間歇的分泌亢進と迷走神経との

図3 ブドウ糖負荷前後の血中モチリン分泌量

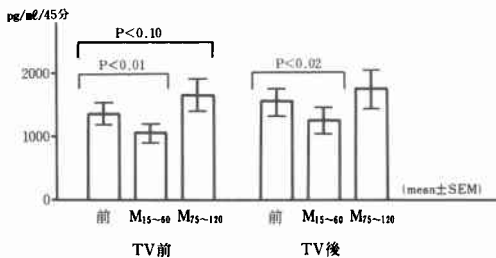
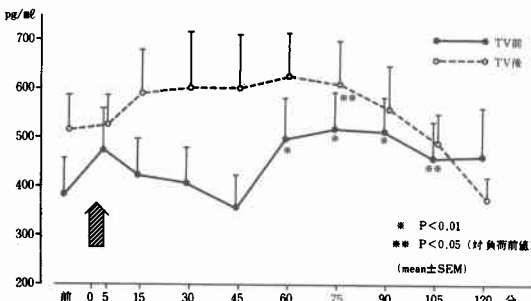


図4 大豆油負荷時の血中モチリン値の変動



関連性および空腹時血中モチリン値と迷走神経との関連性について検討する目的で、イヌのTV前後で空腹時血中モチリン動態を比較した。この場合、変化をより正確にとらえるために同一イヌのTV前後で検討した。その結果、空腹時血中モチリンの間歇的な動揺はTV前と同様にTV後も認められた。間歇的分泌を惹起する因子についての報告は未だ見当たらず、その解明には大きな困難が伴うと思われるが、少なくとも迷走神経は関与していないと考えられる。また空腹時血中モチリンの絶対値はTV前に比しTV後1カ月でやや上昇傾向($p < 0.10$)がみられ、その分泌量もTV後やや上昇傾向($p < 0.10$)を示したがともに有意な変化ではなかった。したがって、空腹時の血中モチリン分泌には迷走神経の切断は影響をおよぼさない可能性が示唆された。

食餌や各種栄養素の血中モチリン分泌におよぼす影響については報告があるが、著者らは十二指腸内へのブドウ糖または大豆油投与時の血中モチリン分泌動態を検索し、その動態に迷走神経が何らかの関与をしているか否かにつき検討するために、同一イヌのTV前後で同じ負荷試験を行い比較検討した。この場合、栄養素の経口または胃内投与ではなく十二指腸内へ直接注入する方法を採用した理由は、TV後の胃運動の変化や幽門形成の影響²⁴⁾を除くためである。森ら²⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾は、ヒトにて標準食摂取直後に血中モチリン値は一過性に上昇するがその後は低下したままとり間歇的分泌亢進が消失する事、また、イヌは摂食直後より低値となりやはり間歇的分泌亢進が消失する事を報告した。しかし各種栄養素別の負荷ではモチリン分泌反応は異なった様相を呈する。森らによると、経口ブドウ糖負荷の場合、ヒトおよびイヌにおいて血中モチリン分泌は抑制される⁴⁾⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾し、静脈内同負荷にても、やはり抑制される²⁾¹⁰⁾。野田ら²³⁾は、静脈内ブドウ糖負荷にて血中モチリン分泌は完全には抑制されず、ブドウ糖非投与時と同じリズムを示すがモチリン値のmaximan levelは低下傾向を示した事から、同負荷は血中モチリン分泌抑制傾向を示すと述べている。著者らの今回の検討でも血糖値上昇時にもモチリン分泌抑制がみられたが、やはり高血糖の状態が分泌抑制をおこしたと考えられる。他の報告¹⁸⁾²²⁾をみても、血糖値が上昇すると血中モチリン分泌抑制がおこる事は間違いのない事実であろう。ただし、前述の如くインスリン低血糖の状態でもモチリン分泌抑制がおこるので、血糖上昇により生じた何らかの二次的变化により分泌抑制が生ずるものと思われる。ところで血糖値回復後は分泌抑制がとれ、逆に分泌亢進傾向を示す時点もあった。この現象に関する詳細は今回の検討では不明である。

TV後の同負荷時の変動であるが、TV前と類似の傾向を示した。よって、ブドウ糖負荷時のモチリン分泌抑制機構に対して迷走神経はとくに関与していないものも思われた。

Bloomら¹⁸⁾²²⁾は、ヒトの経口および静脈内脂肪負荷にて血中モチリン分泌が亢進すると述べている。今回の検討で、ヒトと同様にイヌの場合も腸内脂肪は血中モチリン分泌を亢進させると思われる。しかし、森ら²¹⁾¹⁰⁾は、イヌの静脈内脂肪負荷にて負荷中のモチリン分泌亢進はおこらないと述べており、また、十二指腸内負荷で投与からモチリン分泌亢進がおこるまでにtime lagがあることを考えると、イヌの十二指腸内投与により生じた何らかの二次的变化により分泌亢進が惹起されたのかもしれない、その機序がいかなるものかは血中脂肪動態との関連も含めて今後の課題である。TV後の変動に関しては、脂肪負荷後のモチリン分泌亢進は統計処理上は消失した。しかし結果3)の中で触れた、TVのU検定で負荷後低下傾向を示した2頭がこの時点の負荷前値においてそれぞれ1,011pg/ml, 702pg/mlと非常に高値であった(TV後の空腹時血中モチリン値のmean±SDは447±223pg/ml)ため、仮にこの2頭を除いた10頭のTV後における同負荷前後の分泌量を比べると、TV前と同様にあきらかに負荷後に上昇した($p < 0.01$) (図5b)。すなわち、この2頭は空腹時値が非常に高いために大豆油投与にてもモチリン分泌細胞がそれ以上に反応しえず分泌が亢進しなかった可能性が考えられる。この事を考慮するならば、TV後もやはり十二指腸内大豆油投与によりモチリン分泌は亢進すると判断するのが妥当ではないかと思われた。

まとめ

十二指腸内ブドウ糖あるいは大豆油負荷時の血中モチリン分泌動態とその動態におよぼすTVの影響を検討した。

(1) TV前と同様にTV後1カ月でも空腹時血中モチリンの間歇的分泌亢進が認められた。その値はTV後に若干上昇傾向を示したがあきらかな変化ではなかった。

(2) 十二指腸内ブドウ糖投与により血中モチリン分泌は抑制された。TV後も同様に抑制された。

(3) 十二指腸内大豆油投与により血中モチリン分泌は亢進した。TV後も同様に亢進すると判断した。

以上より、迷走神経の切断は血中モチリン分泌に対して大きな影響をおよぼさないものと考えられた。

文献

- 1) 矢内原昇：消化管ホルモンの構造と機能。生化学

- 49 : 213-228, 1977
- 2) Mori, K., Seino Y., Itoh, Z., et al: Motilin release by intravenous infusion of nutrients and somatostatin in conscious dogs. *Regulatory Peptide 1* : 265-270, 1981
 - 3) Mori, K., Seino, Y., Yanaihara N., et al: Role of the duodenum in motilin release. *Regulatory Peptide 1* : 271-277, 1981
 - 4) 森幸三郎, 清野 裕, 田港朝彦ほか: 血中モチリンの分泌動態に関する研究—ブドウ糖負荷時のモチリン反応について, *医のあゆみ* 102 : 692-694, 1977
 - 5) 清野 裕, 森幸三郎, 田港朝彦ほか:モチリンの分泌動態に関する研究—インスリン低血糖時のモチリン反応について, *医のあゆみ* 102 : 757-758, 1977
 - 6) Imura, H., Seino, Y., Mori, K., et al: Plasma motilin levels in normal subjects and patients with diabetes mellitus and certain other diseases. Fasting levels and responses to food and glucose. *Endocrinol Japon 1* : 151-155, 1980
 - 7) 森幸三郎, 清野 裕, 井村裕夫ほか: motilin の radioimmunoassay. 伊藤漸編.モチリンおよび他のペプチド, 東京, 中外医学社, 1980, p20-29
 - 8) 小林 繁, 岩永敏彦, 芹沢由利子: motilin 産生細胞の背景. 伊藤漸編.モチリンおよび他のペプチド, 東京, 中外医学社, 1980, p41-51
 - 9) 杉山 貢, 施清 源, 滝沢利男ほか: 各種消化器疾患および迷切後の血中 motilin の動態. 伊藤漸編.モチリンおよび他のペプチド, 東京, 中外医学社, 1980, p132-142
 - 10) 森幸三郎, 清野 裕, 井村裕夫ほか: イヌ, ヒトにおける motilin の放出機序. 伊藤漸編.モチリンおよび他のペプチド, 東京, 中外医学社, 1980, p152-161
 - 11) 森幸三郎, 清野 裕, 田港朝彦ほか: 消化管ホルモンの分泌調節—特に空腹期及び各種刺激時のガストリン, セクレチン,モチリンの相互関係について—, 三好秋馬, 和田武雄編, 消化管ホルモン研究の動向, 東京, 医学図書出版, 1980, p200-205
 - 12) 伊藤 漸: 消化器の内分泌—基礎と応用—東京, 南山堂, 1979, p242-248
 - 13) Itoh, z., Aizawa, I., Honda R., et al: Control of lower esophageal-sphincter contractile activity by motilin in conscious dogs. *Am. J. Dig Dis 23* : 341-345, 1978
 - 14) Itoh, Z., Honda, R., Hiwatashi K., et al: Motilin-induced mechanical activity in the canine alimentary tract. *Scand. J. Gastroent Suppl 11* : 93-110, 1976
 - 15) Itoh, Z., Takeuchi, S., Aizawa I. et al: Changes in plasma motilin concentration and gastrointestinal contractile activity in conscious dogs. *Am J Dig Dis 23* : 929-935, 1978
 - 16) Christofides, N.D., and Bloom, S.R., Besterman, H.S.: Physiology of motilin II. In: *Gut Hormones*. ed. by Bloom SR. Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York, 1978, p343-350
 - 17) Christofides, N.D., Bloom, S.R.: Motilin, In: *Gut Hormones second edition*. ed, by Bloom SR, Chrchill Livingstone, Edinburgh London and New York, 1981, p273-279
 - 18) Christofides, N.D., Bloom, S.R., Besterman H. S.: Release of motilin by oral and intravenous nutrients in man. *Gut 20* : 102-106, 1979
 - 19) Chey, Y., Lee, K.Y., Tai, H.H.: Endogenous plasma motilin concentration and interdigestive myoelectric activity of the canine duodenum. In: *Gut Hormones*. ed. by Bloom SR, Churchill Livingstone, Edinburgh London and New York 1978, p355-358
 - 20) 小川俊樹: 正常者および消化性潰瘍患者におけるモチリンの分泌動態とその機序に関する研究. *日消病会誌* 77 : 1890-1899, 1980
 - 21) 杉山 貢, 土屋周二: 迷切後の諸問題. 消化管ホルモンの変化. *臨外* 36 : 1689-1701, 1981
 - 22) Mitznegg, P., Bloom, S.R., Christofides, N., et al: Release of motilin in man. *Scand. J. Gastroent 39* : 53-56, 1976
 - 23) 野田秀樹, 中武 稔, 森 琢磨ほか: motilin および空腹期収縮(I.M.M.C.)に対する血糖, 遊離脂肪酸の役割について, 消化管ホルモン研究会編, 消化管ホルモン (I), 東京, 医学図書出版, 1981, p261-270
 - 24) Yamagishi, T., and Debas H.T.,: Control of gastric emptying: interaction of the vagus and pyloric antrum. *Ann Surg 187* : 91-94, 1978
 - 25) Christofides, N.D., Sarson, D.L., Albuquerque, R.H., et al: Release of gastrointestinal hormones following an oral water load. *Experientia 35* : 1521-1523, 1979