

# Elemental diet およびその構成成分の膵内外分泌反応に及ぼす

## 影響に関する臨床的ならびに実験的研究

新潟大学第1外科 (主任: 武藤輝一教授)

相 場 哲 朗

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF PANCREATIC RESPONSE TO INTRAJEJUNAL ADMINISTRATION OF AN ELEMENTAL DIET AND ITS COMPONENTS

Tetsuro AIBA

The 1st Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

膵頭十二指腸切除後の症例および麻酔下の雑種成犬を対象に, elemental diet およびその主要構成成分である12%アミノ酸液, 20%ブドウ糖液と10%脂肪乳剤を上部空腸に持続注入し, 膵内外分泌反応の変動を観察した. 膵液は, 臨床例では残存膵の膵管内に挿入したシリコンチューブより, 実験例では主膵管に挿入したポリエチレンチューブより採取した. pH 6.0の elemental diet および10%脂肪乳剤は膵外分泌に対して無刺激であり, 前者については12%アミノ酸液の膵外分泌抑制作用と20%ブドウ糖液の亢進作用が相殺された結果と考えられた. pH 2.0の elemental diet および20%ブドウ糖液は膵外分泌を強く刺激し, 血漿セクレチンは有意に上昇した.

索引用語: 膵内外分泌, elemental diet, 膵頭十二指腸切除, 経腸栄養

#### I. 緒 言

近年の外科領域における栄養管理法の著しい進歩は, 手術成績の向上に大きな役割を果たしている. 栄養法は避腸栄養と経腸栄養に大別され, 前者では1968年 Dudrick ら<sup>1)</sup>が報告した経中心静脈高カロリー輸液 (total parenteral nutrition: 以下 TPN), 後者では, Greenstein や Winitz らの一連の研究<sup>2)-9)</sup>を基礎に完成した成分栄養 (elemental diet: 以下 ED) によるものが盛んに臨床応用されている. なかでも ED 投与は TPN に比べ手技が容易であり感染や代謝性合併症などの危険が少ないことより, 最近では栄養管理法の第1選択として好んで用いられることが多くなってきた. ED は chemically-defined diet とも呼ばれるごとく, 化学的に成分が明らかでありほとんど消化を必要とせずそのままの形で吸収されるものである. そのため, 糞便量の減少<sup>7)</sup>や消化液の分泌を刺激しないことなどの多くの特徴を持ち, 臨床的に適応が広い. しかし, ED の膵内外分泌に及ぼす影響に関しては古くから検討され一般的には刺激しないという報告<sup>8)-10)</sup>が多いが, いまだ明確な見解は得られていない.

そこで, 著者は ED およびその構成成分であるアミノ酸, ブドウ糖と脂肪の膵内外分泌に及ぼす影響について臨床的, 実験的に検討を行ったので, その成績を報告する.

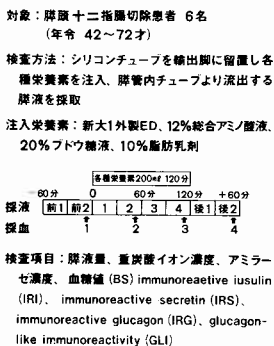
#### II. 臨床的研究

##### 1. 研究方法

膵頭十二指腸切除術を受けた6名を対象に, ED およびその構成成分の上部空腸注入による膵内外分泌に及ぼす影響について検討した. 注入した栄養素は, 新大1外製 ED, その構成成分である20%ブドウ糖液, 12%総合アミノ酸液 (プロテアミン12<sup>®</sup>), 10%脂肪乳剤である.

上部空腸内への注入は, シリコンチューブを経鼻的, あるいは, Delany ら<sup>11)</sup>の報告した needle catheter jejunostomy<sup>12)</sup>により空腸輸出脚に留置し, 膵液量の安定する術後14日目より4日間, 同一時刻に, おのおの200ml を120分間で持続注入器を用いて行った. 膵液の採取は膵管内に挿入したシリコンチューブより30分間隔で行い, 採血は末梢静脈より注入直前, 注入開始後60分, 120分, 注入終了後60分に行って種々の測定に

図1 研究方法(臨床例)



供した(図1)。測定項目は膵液量、重炭酸イオン濃度、アミラーゼ濃度、血糖値および immunoreactive insulin (以下 IRI), immunoreactive secretin (以下 IRS), immunoreactive glucagon (以下 IRG), glucagonlike immunoreactivity (以下 GLI) である。また、これらの消化管ホルモン測定のため、採血した血液はただちに冷凍遠心分離器で血漿を分離し、測定まで-20℃で保存した。

低温下で採取した膵液は液量を測定後、微量血液中ガス分析装置により重炭酸イオンを、blue-starch 法でアミラーゼ濃度を測定し、それぞれ重炭酸イオン排出量およびアミラーゼ排出量を算出した。血糖値は Technicon autoanalyzer で、IRI はダイナボット社のキット、IRS は第1ラジオアイソトープ社のセクレチンキットを使用して測定した。IRG は膵グルカゴン特異抗体である G-8 抗体、GLI は C-10 抗体で測定した(新潟大学第1内科:伊藤博士提供による)。

各測定値は個人差が大きいため、膵液量、重炭酸イオン濃度および排出量、アミラーゼ濃度および排出量は、注入前60分間の2回の平均値を100%とし、注入後

の測定値を百分率で表わした。血糖値、IRI, IRS, IRG および GLI も注入前値を100%とし、注入後の測定値を同様に百分率で表わした。測定値は平均値±標準誤差で表現し、平均値の差の検定は t 検定で行った。

2. 成績

1) ED 200ml (pH 6.0) 注入時の変動(表1)

膵液量は注入後やや減少し、注入終了後に増加する傾向であったが、ばらつきが大きく有意の変動ではなかった。重炭酸イオン濃度およびアミラーゼ濃度はほとんど変動しなかったが、排出量は両者とも注入60分後まで減少し、注入終了後やや増加する傾向を示した。血糖値は注入120分後より次第に上昇し、IRI は注入120分後で156.67±62.26%と有意(p<0.01)の上昇を認めた。IRS および IRG は著明な変動を示さず、GLI は次第に上昇する傾向を認めたが有意の差はなかった。

2) 12%アミノ酸液200ml (pH 6.25) 注入時の変動(表2)

膵液量および重炭酸イオン排出量は注入中、注入終了後に減少傾向を認めたが、重炭酸イオン濃度は注入60分後までやや上昇した。アミラーゼ濃度およびアミラーゼ排出量は注入中に減少傾向を示した。血糖値は注入後やや低下したが IRI はほとんど変動を認めず、IRS も同様であった。IRG および GLI はそれぞれ注入60分後で148.47±10.84% (p<0.05), 156.94±25.12% (p<0.01) 120分後で189.44±26.84% (p<0.05), 170.78±23.01% (p<0.05), 注入終了60分後で239.00±33.70% (p<0.05), 207.73±38.58% (p<0.01) と有意の上昇を示した。

3) 20%ブドウ糖液200ml (pH 4.25) 注入時の変動(表3)

表1 ED (pH 6.0) 注入時の膵内外分泌反応の変動(臨床例)

測定項目	前値	m±SE (%)					
		ED 200ml / 120分				注入終了後	
		30分	60分	90分	120分	30分	60分
膵液量 (n=8)	100	72.65±9.69	81.08±18.82	93.75±21.30	115.78±31.01	149.09±38.49	140.68±42.82
重炭酸イオン濃度 (n=8)	100	101.38±10.82		103.88±8.49		104.88±8.16	
重炭酸イオン排出量 (n=8)	100	77.26±9.90		100.80±19.96		150.48±43.75	
アミラーゼ濃度 (n=8)	100	79.87±7.95		98.54±17.94		115.48±29.59	
アミラーゼ排出量 (n=5)	100	57.93±27.98		85.53±23.11		120.11±44.30	
血糖値 (n=9)	100	98.94±4.34		118.54±10.35		125.44±17.35	
IRI (n=8)	100	144.42±36.27		256.87±82.24		257.38±107.42	
IRS (n=8)	100	82.32±15.27		95.55±6.73		78.31±11.06	
IRG (n=8)	100	128.53±20.47		115.57±20.67		189.03±44.17	
GLI (n=8)	100	117.88±17.83		264.23±112.31		288.98±103.16	

◇ P=0.01(前値との比較)

表2 12%アミノ酸液(pH 6.25)注入時の膵内外分泌反応の変動(臨床例)

測定項目	前値	m±SE (%)					
		12%アミノ酸液 200ml / 120分				注入終了後	
		30分	60分	90分	120分	30分	60分
膵液量 (n=8)	100	75.42±12.27	65.13±12.82	68.85±12.31	68.83±13.06	60.35±12.91	68.35±12.91
重炭酸イオン濃度 (n=8)	100	108.72±7.51		95.17±10.60		85.21±8.33	
重炭酸イオン排出量 (n=8)	100	81.54±10.59		71.83±15.87		69.03±9.97	
アミラーゼ濃度 (n=8)	100	65.98±15.04		73.81±11.54		108.36±12.23	
アミラーゼ排出量 (n=4)	100	60.10±17.54		68.89±18.97		77.55±15.87	
血糖値 (n=8)	100	82.05±11.20		73.82±7.13		81.48±8.83	
IRI (n=8)	100	94.81±21.48		104.40±22.04		80.89±14.52	
IRS (n=8)	100	110.19±23.16		103.32±21.11		113.71±21.65	
IRG (n=8)	100	148.47±10.87		189.44±26.84		239.00±33.74	
GLI (n=8)	100	156.84±25.12		170.78±23.01		207.73±38.58	

◇ P<0.05(前値との比較)  
◇◇ P<0.01(前値との比較)

表3 20%ブドウ糖液(pH 4.25)注入時の膵内、分泌反応の変動(臨床例)

測定項目	前値	20%ブドウ糖液 200ml / 120分				注入終了後	
		30分	60分	90分	120分	30分	60分
胆汁量 (n=6)	100	103.20±10.51	106.77±7.21	105.31±9.98	119.79±11.17	99.84±11.43	93.34±10.27
重炭酸イオン濃度 (n=8)	100	100.88±5.13		98.38±8.60		104.48±7.67	
重炭酸イオン排出量 (n=8)	100	105.48±10.38		112.57±18.22		101.52±17.33	
アミラーゼ濃度 (n=8)	100	81.45±12.00		86.88±14.70		90.82±4.87	
アミラーゼ排出量 (n=8)	100	108.41±17.87		115.78±38.08		107.34±26.37	
血糖値 (n=5)	100	100.48±10.81		114.82±9.20		124.89±15.04	
IRI (n=5)	100	104.70±14.56		112.48±4.98		120.00±16.10	
IRS (n=5)	100	112.78±12.05		97.88±11.90		105.08±22.00	
IRG (n=5)	100	105.90±8.78		100.48±10.38		115.20±11.28	
GLI (n=5)	100	188.48±26.74		272.87±37.43		270.09±33.34	

◇ P<0.05(前後との比較)

表4 10%脂肪乳剤注入時の膵内外分泌反応の変動(臨床例)

測定項目	前値	10%脂肪乳剤 200ml / 120分				注入終了後	
		30分	60分	90分	120分	30分	60分
胆汁量 (n=8)	100	118.11±15.01	124.15±28.89	114.62±21.48	122.93±26.34	152.42±23.27	124.71±18.90
重炭酸イオン濃度 (n=8)	100	92.53±7.79		87.51±8.46		87.71±9.99	
重炭酸イオン排出量 (n=8)	100	113.19±13.50		108.28±14.46		114.77±19.41	
アミラーゼ濃度 (n=8)	100	83.12±10.04		100.23±18.03		118.85±32.20	
アミラーゼ排出量 (n=8)	100	88.21±16.10		108.48±25.80		123.80±21.22	
血糖値 (n=8)	100	89.81±4.88		86.20±4.09		89.73±5.74	
IRI (n=8)	100	87.88±21.02		102.88±30.89		72.14±14.71	
IRS (n=8)	100	86.93±11.39		113.28±28.71		148.80±38.73	
IRG (n=8)	100	98.82±16.78		90.03±10.38		114.32±13.00	
GLI (n=8)	100	132.31±13.77		138.88±21.48		208.24±30.35	

胆汁量、重炭酸イオン濃度および排出量、アミラーゼ濃度および排出量は、著明な変動を認めなかった。血糖値、IRIは注入後次第に上昇する傾向を示したが、IRS、IRGは変動しなかった。GLIは注入60分後で189.46±26.74%、120分後で272.87±39.43%、注入終了60分後で270.09±33.34%と有意(p<0.05)の上昇を認めた。

4) 10%脂肪乳剤200ml注入時の変動(表4)

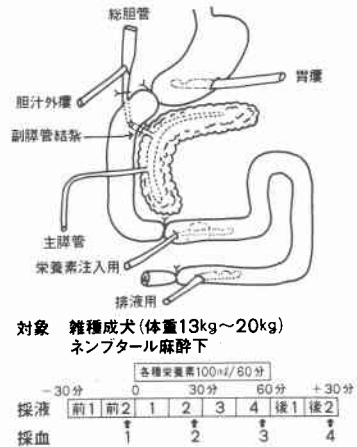
胆汁量は注入後やや増加傾向を認めたが、重炭酸イオン濃度および排出量、アミラーゼ濃度および排出量はほとんど変動しなかった。血糖値、IRI、IRGも著明な変動を認めず、IRS、GLIは注入終了後より上昇傾向を示した。

III. 実験的研究

1. 研究方法

体重13kg~20kgの雑種成犬を用い、24時間の絶食後、ネンブタール麻酔下で実験を行った(図2)。副膵

図2 研究方法(実験例)



対象 雑種成犬(体重13kg~20kg) ネンブタール麻酔下

管を十二指腸入口部で結紮し、総胆管を外覆化した後、主膵管にポリエチレンチューブを挿入し胆汁の採取に当たった。胃瘻を作成後、幽門輪を結紮し胃液の十二指腸内への流入を防いだ。上部空腸への各種栄養素の注入のため、十二指腸空腸曲(トライツ靱帯)にFoleyカテーテルを挿入し、同部より70cm肛門側に挿入したネラトンより注入物を自然流出させた。実験中は直腸内温度計および股動脈内カニューレーションにより、体温、血圧を連続的に測定した。

上部空腸への注入栄養素は臨床例と同じ新潟大1外製ED、12%アミノ酸液、20%ブドウ糖液、10%脂肪乳剤であり、さらに、ED、アミノ酸液、ブドウ糖液に0.1Nの塩酸を加えpHを2.0に調整したものを、それぞれ100mlを60分間で持続注入器を用いて注入した。

基礎分泌を得るためセクレチン1U/kg/hを持続注入器で末梢静脈より投与し、膵外分泌が一定に達する60分後より測定を開始した。

胆汁の採取は注入前2回、注入後は15分間隔で4回、注入終了後2回行った。採血は注入直前、注入開始後30分、60分、注入終了後30分に行った。測定項目および方法は臨床例と同様である。

2. 成績

1) ED 100ml (pH 6.0, 2.0) 注入時の変動(図3, 4)

pH 6.0のED注入では、胆汁量、重炭酸イオン濃度および排出量、アミラーゼ濃度および排出量はほとんど変動しなかった。血糖値はED注入60分後に114.69±5.44%と有意(p<0.05)の上昇を認めたが、IRI、IRS、IRG、GLIは著明な変動を認めなかった。

図3 ED 100ml 注入時の膵外分泌反応の変動(実験例)

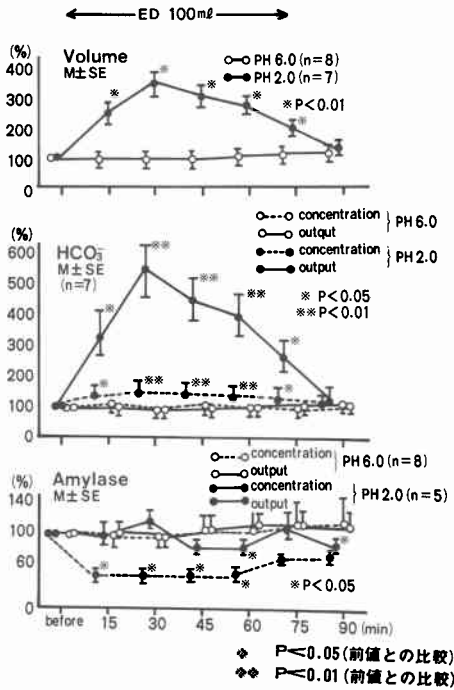
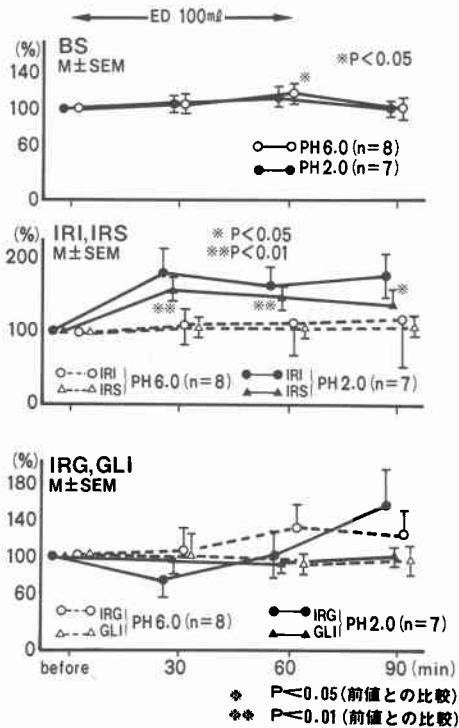


図4 ED 100ml 注入時の膵内分泌反応の変動(実験例)



pH 2.0のED注入では、膵液量は注入直後より注入終了15分後まで有意( $p < 0.01$ )の増加を認め、最高値は注入30分後の $326.36 \pm 46.53\%$ であった。重炭酸イオン濃度および排出量も有意( $p < 0.05 \sim 0.01$ )の増加を認め、最高値はそれぞれ $148.30 \pm 14.66\%$ 、 $516.94 \pm 110.92\%$ であった。アミラーゼ濃度は注入中に有意( $p < 0.05$ )の低下を認め、最低値は $36.72 \pm 6.82\%$ であった。アミラーゼ排出量は注入60分後と注入終了30分後に有意( $p < 0.05$ )の低下を認めたが、そのほかは有意の変動を示さなかった。血糖値は注入後上昇傾向を示し、IRIは注入60分後で $160.65 \pm 17.60\%$ と有意( $p < 0.05$ )の上昇を認めた。IRSは注入30分後、60分後でそれぞれ $154.73 \pm 7.42\%$ 、 $148.03 \pm 8.98\%$  ( $p < 0.01$ )、注入終了30分後で $131.83 \pm 9.32\%$  ( $p < 0.05$ )と有意の上昇を認めた。IRG、GLIは有意の変動を示さなかった。

2) 12%アミノ酸液100ml (pH 6.25, 2.0) 注入時の変動(図5, 6)

pH 6.25のアミノ酸液注入では、膵液量は注入15分後で $85.27 \pm 7.00\%$ と有意( $p < 0.05$ )の低下を認めた。重炭酸イオン濃度および排出量は低下傾向を示し、アミラーゼ濃度および排出量は注入30分後より増加傾向

図5 12%アミノ酸液注入時の膵外分泌反応の変動(実験例)

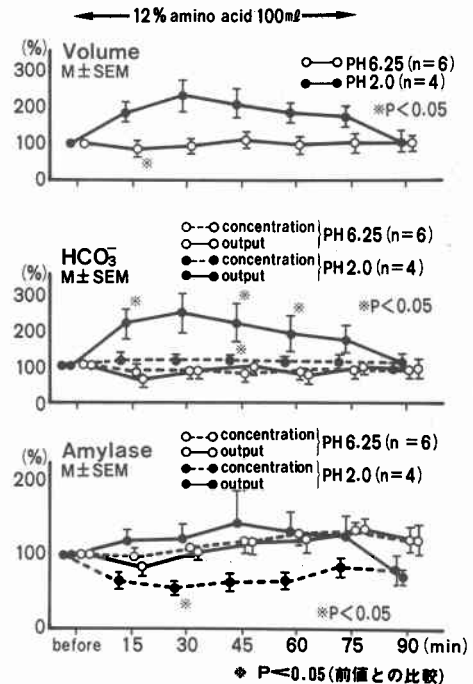
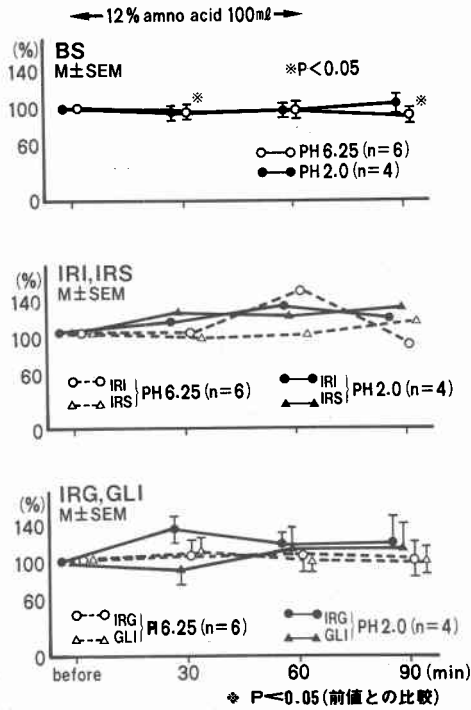


図6 12%アミノ酸液注入時の膵内分泌反応の変動 (実験例)



を認めたが、いずれも有意の差はなかった。血糖値は次第に低下し、注入30分後、注入終了30分後でそれぞれ98.45±2.49%, 90.61±4.13%と有意(p<0.05)の低下を認めた。IRIは注入60分後に上昇したがばらつきが大きく有意の変動ではなかった。IRS, IRG, GLIはほとんど変動しなかった。

pH 2.0のアミノ酸液注入では、膵液量は注入30分後を最高値に増加したが、有意の差は認められなかった。重炭酸イオン濃度は注入45分後に107.33±2.45%, 重炭酸イオン排出量は注入15分後、45分後、60分後にそれぞれ208.90±32.16%, 218.48±47.08%, 196.77±41.46%と有意(p<0.05)の上昇を認めた。アミラーゼ濃度は低下傾向を示し、注入30分後に55.75±7.57%と有意(p<0.05)の低下を認めた。アミラーゼ排出量は注入後増加傾向を示したが有意の差はなかった。血糖値、IRI, IRS, IRG, GLIは著明な変動を示さなかった。

3) 20%ブドウ糖液100ml (pH 4.25, 2.0) 注入時の変動 (図7, 8)

pH 4.25のブドウ糖液注入では、膵液量は注入後やや増加傾向を示し、注入15分後で115.20±4.61%と有

図7 20%ブドウ糖液注入時の膵外分泌反応の変動 (実験例)

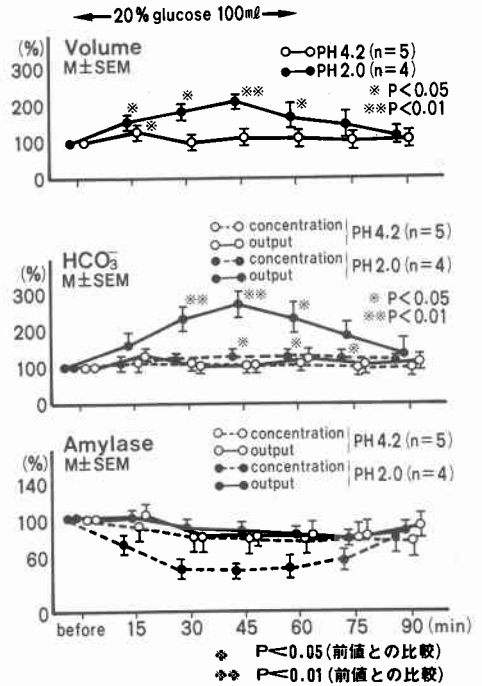


図8 20%ブドウ糖液注入時の膵内分泌反応の変動 (実験例)

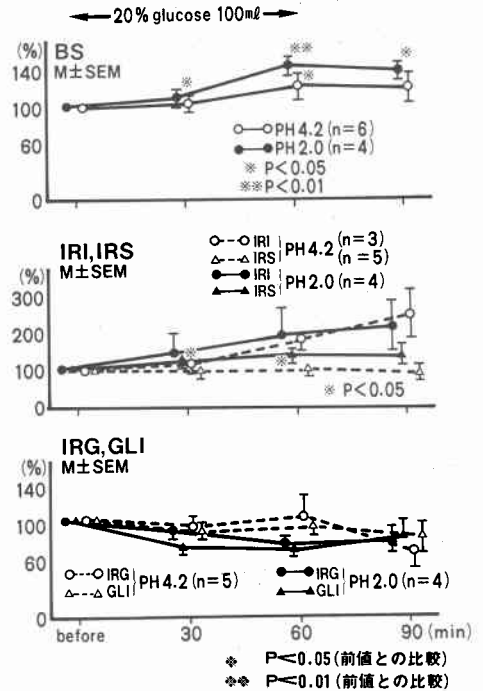


表5 10%脂肪乳剤注入時の膵内外分泌反応の変動(実験例)

測定項目	前値	10%脂肪乳剤 100mg / 80分				注入終了後	
		15分	30分	45分	80分	15分	30分
膵液量 (n=4)	100	102.89±2.23	108.20±4.58	102.95±9.94	101.88±5.72	104.46±1.57	105.80±2.25
重炭酸イオン濃度 (n=4)	100	101.30±3.32	108.13±3.29	103.39±1.07	102.85±2.26	104.47±7.88	99.65±3.66
重炭酸イオン排出量 (n=4)	100	100.52±4.71	102.50±7.55	108.34±7.80	10.261±4.14	103.53±7.08	104.17±1.68
アミラーゼ濃度 (n=4)	100	88.30±4.84	80.39±8.20	89.25±10.98	88.60±11.88	88.91±14.93	78.88±16.30
アミラーゼ排出量 (n=4)	100	94.53±5.10	88.88±6.39	87.14±3.88	82.45±6.03	78.45±11.02	70.41±8.87
血糖値 (n=4)	100	87.83±2.86		90.8±5.34		85.55±9.92	
IRI (n=4)	100	103.12±31.18		88.41±14.55		88.84±42.63	
IRS (n=4)	100	88.27±10.71		123.33±18.78		108.50±13.40	
IRG (n=4)	100	74.73±7.90		85.45±23.47		88.03±32.84	
GLI (n=4)	100	88.78±13.10		98.82±8.42		87.81±10.31	

意 ( $p < 0.05$ ) の上昇を認めた。重炭酸イオン濃度および排出量は増加傾向を示し、アミラーゼ濃度および排出量は低下傾向を示したが有意の変動ではなかった。血糖値は次第に上昇し、注入60分後で  $122.46 \pm 7.11\%$  と有意 ( $p < 0.05$ ) の上昇を認めた。IRI も注入後上昇したが有意の変動でなかった。IRS, IRG, GLI は著明な変動を示さなかった。

pH 2.0 のブドウ糖液注入では、膵液量は注入45分後の  $212.86 \pm 24.35\%$  を最高値に、注入中の有意 ( $p < 0.05 \sim 0.01$ ) の増加を認めた。重炭酸イオン濃度は注入45分後、60分後、注入終了15分後に有意 ( $p < 0.05$ ) の上昇を認め、最高値は注入60分後の  $123.56 \pm 5.72\%$  であった。重炭酸排出量は注入30分後、45分後、60分後に有意 ( $p < 0.05 \sim 0.01$ ) の増加を認め、最高値は注入45分後の  $261.78 \pm 45.78\%$  であった。アミラーゼ濃度および排出量は注入後低下が認められたが有意の差はなかった。血糖値は注入後有意 ( $p < 0.05 \sim 0.01$ ) の上昇を示し、IRI は上昇傾向を認めたが有意の差はなかった。IRS は注入30分後、60分後でそれぞれ  $124.04 \pm 7.17\%$ 、 $128.05 \pm 11.40\%$  と有意 ( $p < 0.05$ ) の上昇を示した。IRG, GLI はやや低下傾向を示したが有意の差はなかった。

#### 4) 10%脂肪乳剤100ml 注入時の変動(表5)

膵液量、重炭酸イオン濃度および排出量はほとんど変動を示さず、アミラーゼ濃度および排出量は減少傾向を認めた。血糖値は漸減傾向を示したが、IRI, IRS, IRG, GLI は有意の変動を認めなかった。

#### IV. 考 察

本研究は ED およびその構成成分である各種栄養素の上部空腸注入による膵内外分泌への影響を知ること

を目的とした。

実験例では、イヌの膵液基礎分泌が微量であり、実際の測定が不可能なため、外因性セクレチン刺激下に、膵液の分泌量を一定にして実験を行った。その際大切なことは、外因性セクレチンの刺激により、各種栄養素注入時の膵内外分泌反応が隠蔽されないことである。そのためセクレチンに対する dose-response curve を作成し、最大刺激とならずしかも十分に測定可能な膵液量の得られる  $1.0 \text{ U/kg/h}$  のセクレチン量を選び basal stimulation とした。また、外因性セクレチン投与直後は flush out 現象により、一過性に膵外分泌反応が上昇するため、実験はセクレチン持続静注開始60分後より、膵液排出量が一定であることを確認してから開始した。また実験中、血圧、直腸温にほとんど変動を認めず、実験条件は一定に保たれ、十分な膵内外分泌が得られた。

ED の上部空腸注入が、膵外分泌を刺激するか否かは临床上重要な意味を持ち、無刺激であれば、膵炎や膵外瘻患者への ED の積極的な投与を可能とする。

著者の結果では pH 6.0 の ED 注入は、臨床例、実験例ともに膵外分泌を刺激せず、また、実験例では pH 2.0 の ED が膵外分泌を有意(図3)に刺激し、Ragins ら<sup>9)</sup>の報告と一致した。膵内分泌では ED 注入後の血糖値の上昇によると思われる IRI の上昇が認められ、IRG, GLI は、臨床例で GLI が上昇傾向を示したが、ほとんど変動を認めなかった。IRS も pH 6.0 の ED では変動を示さず、中性に近い ED は少なくとも膵外分泌に無刺激であると考えられた。

しかし、pH 2.0 の ED 注入により、IRS が有意に上昇し、膵液量、重炭酸イオン濃度および排出量の増加がみられ、逆にアミラーゼ濃度および排出量が低下したことは、上部空腸への酸の注入が内因性セクレチンの分泌を促したものであり、いわゆるセクレチン効果と考えられた。Meyer ら<sup>13)</sup>は酸による膵外分泌反応を重炭酸イオン排出量より測定し、pH 3.0 以下では著明な刺激を認め、pH 3.0~5.0 では急速に刺激が弱くなり pH 5.0 以上では無刺激であることを報告し、Ragins ら<sup>9)</sup>、Wolf ら<sup>10)</sup>も希塩酸の十二指腸内注入により膵外分泌が著明に刺激されると述べている。また、Boden ら<sup>14)</sup>が塩酸を十二指腸内へ注入後、膵液量、重炭酸イオン濃度および門脈血中の IRS を測定し、著明な上昇を認めたことは、著者の実験結果と一致した。

しかし、本研究に使用した ED はアミノ酸液、ブドウ糖液と少量の脂肪乳剤を混合したものであり、成分別

での刺激と抑制が相殺されている可能性もあるため、それぞれの膵内外分泌に及ぼす影響を検討した。

Wang ら<sup>15)</sup>をはじめ多くの研究報告<sup>16)~19)</sup>では、アミノ酸の十二指腸あるいは上部空腸注入は膵外分泌を刺激し、その原因は内因性のパンクレオザイミンの放出であると述べている。Konturek ら<sup>19)</sup>はアミノ酸の中でも L-ロイシンと L-トリプトファンが外因性のパンクレオザイミンの注入に匹敵する酵素分泌刺激作用を持ち、Meyer ら<sup>20)</sup>は L-フェニアラニンが強い膵外分泌刺激作用を有すると報告している。

一方、Ragins ら<sup>9)</sup>は中性のアミノ酸は膵外分泌を刺激しないことを報告し、坂本<sup>21)</sup>はむしろ抑制すると述べている。また、宮下<sup>22)</sup>もアミノ酸の上部空腸注入は膵外分泌を刺激しなかったことを報告している。著者の結果では、pH 6.25のアミノ酸液の上部空腸注入による膵外分泌は、臨床例で抑制傾向を示し、実験例で膵液量の有意の低下を認めた。pH 2.0に調整したアミノ酸液では膵液量は増加傾向を示したが、有意の上昇は重炭酸イオンだけであった。すなわち、pH 2.0のED注入時は、膵外分泌のすべてが有意の変動を示したのに対し、アミノ酸液注入時は pH 2.0であっても膵外分泌に対する刺激が少なく、これらは、アミノ酸液の何らかの膵外分泌抑制作用を示唆するものと考えられた。

膵内分泌では臨床例で IRG, GLI がアミノ酸液注入後有意の上昇を示し、膵外分泌抑制についてのグルカゴンの関与が考えられたが、実験例での変動はみられずアミノ酸液注入による膵外分泌の抑制とグルカゴンの関係を明らかにすることはできなかった。Ohneda ら<sup>16)</sup>はアミノ酸の十二指腸内注入による膵グルカゴンの上昇を報告し、Dimango ら<sup>23)</sup>は注入時はパンクレオザイミンの放出により膵外分泌が亢進するが、その後抑制がおり、これは吸収されたアミノ酸によるグルカゴンの増加が原因であると述べている。著者の結果では実験例でグルカゴンの上昇がみられず、Dimango らの報告を確認できなかったが、グルカゴンは膵外分泌の抑制に何らかの関与をしているものと思われた。

高張ブドウ糖液の十二指腸あるいは上部空腸内注入は、膵外分泌を抑制するという報告が多い。Lawrence ら<sup>24)</sup>は膵外分泌抑制の機序として血管の収縮による膵血流量の減少を上げ、Drapanas ら<sup>25)</sup>は高張ブドウ糖注入によるセロトニンの関与する dumping syndrome を唱えている。

Schapiro ら<sup>26)</sup>は dumping syndrome を示さなくと

も膵外分泌が抑制され、それは何らかの体液性因子によるとしている。また、Dyck<sup>27)</sup>は、健康人を対象に、高張ブドウ糖の空腸内注入による膵外分泌の著明な抑制を報告し、その機序は血中グルカゴンの上昇であると述べている。

一方、著者の結果では、pH 4.2のブドウ糖液の上部空腸注入による膵外分泌は、抑制がみられず、むしろ実験例では注入15分後に膵液量の有意の増加を認め、宮下<sup>22)</sup>の報告と一致した。これは、注入したブドウ糖液の pH が4.25であり Meyer ら<sup>13)</sup>の報告のごとく若干の刺激作用を有することが考えられるが、少なくとも抑制は認めなかった。また、pH 2.0に調整した20%ブドウ糖液注入では、膵外分泌は有意の変動を示し、強いセクレチン作用を認めた。

膵内分泌では血糖値の上昇による IRI の上昇傾向を認め、実験例で pH 2.0のブドウ糖液注入により IRS は有意の上昇を示した。IRG, GLI は臨床例で GLI に有意の上昇を認めたほか、実験例では両者に変動を認めず、ブドウ糖液注入でも膵外分泌に対するグルカゴンの関与を明らかにできなかった。しかし、IRS の有意の上昇より、膵外分泌の刺激作用は、上部空腸の pH 低下による内因性セクレチンの放出が大きな役割を果たすことがわかった。

10%脂肪乳剤の注入では、膵外分泌、内分泌ともに有意の変動を示さず、脂肪乳剤の上部空腸注入は膵内外分泌に対して無刺激であると考えられた。

以上のごとく、pH 6.0のEDの上部空腸注入は、膵外分泌に対して無刺激であったが、これは、pH 6.25の12%アミノ酸液の抑制作用と pH 4.25の20%ブドウ糖液の刺激が相殺されたものと考えられた。また、pH 2.0のEDおよびブドウ糖液注入時は、膵外分泌の亢進とともに IRS の有意の上昇が認められたが、pH 2.0のアミノ酸液では IRS は上昇したものの有意ではなく、アミノ酸液の膵外分泌抑制作用を裏付けるものと思われた。さらに、グルカゴンの変動は血糖値にも影響を受けるが、臨床例での血糖値の変動が軽度であることより、IRG, GLI の有意の上昇の原因は血糖値の変動とは考えられず、膵外分泌と何らかの関連を持つと思われたが、明らかな知見を得ることができなかった。

## V. 結 語

膵頭十二指腸切除後の患者および麻酔下の雑種成犬を対象に、上部空腸内に新瀉大1外製ED、12%アミノ酸液、20%ブドウ糖液および10%脂肪乳剤を注入して、膵内外分泌反応に及ぼす影響について検討し以下の結

果を得た。

1. pH 6.0のED注入は膵外分泌に対して無刺激であり、pH 2.0では膵液量および重炭酸イオンの有意の上昇を認めた。

2. pH 6.25の12%アミノ酸液注入では、膵外分泌は抑制傾向が認められ、実験例では膵液量の有意の低下が認められた。pH 2.0では膵外分泌は亢進したが、有意の上昇は重炭酸イオンだけであった。

3. pH 4.25の20%ブドウ糖液注入では、膵外分泌は増加傾向を示し、実験例では膵液量の有意の増加が認められた。pH 2.0では、膵液量、重炭酸イオンに有意の上昇を認めた。

4. 10%脂肪乳剤の注入は、膵内外分泌に対して無刺激であった。

5. IRSはpH 2.0のEDおよび20%ブドウ糖液注入で有意の上昇を示した。

6. IRG, GLIは臨床例で上昇したが実験例ではほとんど変動を認めず、膵外分泌との関連は明らかにできなかった。

(稿を終るにあたり、ご指導とご校閲を賜った武藤輝一教授、また、直接ご指導をいただいた小山 真助教授に心からの謝意を表するとともに、ご協力頂いた樋口寿一技官に感謝する。)

#### 文 献

- 1) Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM et al: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64: 134—142, 1968
- 2) Greenstein JP, Birnbaum SM, Winitz M 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
- 3) Birnbaum SM, Greenstein JP, Winitz M: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. II. Nitrogen balance and metabolism. *Arch Biochem Biophys* 72: 417—427, 1957
- 4) Birnbaum SM, Winitz M, Greenstein JP: 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
- 5) Winitz M, Birnbaum SM, Greenstein JP: 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.
- 6) Winitz M, Greestein JP, Birnbaum SM: Quantitative nutritional studies with water-soluble, chemically defined diets. V. Role of the isomeric arginines in growth. *Arch Biochem Biophys* 72: 448—456, 1957.
- 7) 相場哲朗, 小山 真, 福田 稔ほか: Elemental Dietによる大腸手術の前処置. *臨外* 35: 1734—1740, 1980
- 8) Voitk A, Brown RA, Echave V et al: Use of an elemental diet in the treatment of complicated pancreatitis. *Am J Surg* 125: 223—227, 1973
- 9) Ragins HR, Levenson SM, Singner R et al: Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. *Am J Surg* 126: 606—614, 1973
- 10) Wolf BM, Keither RM, Kaminski DL: The effect of an intraduodenal elemental diet on pancreatic secretion. *Surg Gynecol Obstet* 140: 241—245, 1975
- 11) Delany HM, Carnevale NJ, Garvey JW: Jejunostomy by a needle catheter technique. *Surgery* 73: 786—790, 1973
- 12) 相場哲朗, 小山 真, 島山勝義ほか: Needle catheter jejunostomyの実際と成分栄養法による栄養管理. *日消外会誌* 14: 483—488, 1981
- 13) Meyer JH, Way LW, Grossman MI: Pancreatic bicarbonate response to various acids in duodenum of the dog. *Am J Physiol* 219: 464—470, 1970
- 14) Boden G, Essa N, Owen OE: Effects of intraduodenal amino acids, fatty acids, and sugars on secretin concentrations. *Gastroenterology* 68: 722—727, 1975
- 15) Wang CC, Grossman MI: Physiological determination of release of secretin and pancreatico-zymin from intestine of dogs with transplanted pancreas. *Am J Physiol.*, 164: 527—545, 1951
- 16) Ohneda A, Parada E, Eisentraut AM et al: Characterization of response of circulating glucagon to intraduodenal and intravenous administration of amino acids. *J Clin Invest* 47: 2305—2322, 1968
- 17) Go VLW, Hotmann AF, Summerskill WH: Pancreozymin Bioassay in man based on pancreatic enzyme secretion: Potency of specific amino acids and other digestive products. *J Clin Invest* 49: 1558—1564, 1970
- 18) Ertan A, Brooks FP, Ostrow JD 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
- 19) Konturek SJ, Tasler J, Obtowicz W : Localization of cholecystokinin release in intestine of the dog. *Am J Physiol* 222 : 16—20, 1972
  - 20) Meyer JH, Grossman MI : Comparison of D- and L-phenylalanine as pancreatic stimulants. *Am J Physiol* 222 : 1058—1063, 1972
  - 21) 坂本昭雄 : Elmental 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。日消外会誌 12 : 139—149, 1979
  - 22) 宮下英士, 松野正紀, 本田毅彦ほか : 各種栄養素および膵酵素の上部空腸内注入の膵内外分泌に及ぼす影響について。日消病会誌 78 : 708—717, 1981
  - 23) Dimagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ : Intraluminal and post absorptive effects of amino acids on pancreatic enzymsecretion. *J Lab Clin Med* 82 : 241—248, 1973
  - 24) Lawrence W JR, Khentigan A, Hudock J et al : The effect of intraduodenal administration of hypertonic glucose solution on external pancreatic secretion. *Surgery* 49 : 666—675, 1961
  - 25) Drapanas T, Shim WKT : Pancreatic secretion in the experimental dumping syndrome. *Ann Surg* 154 : 934—938, 1961
  - 26) Schapiro H, Britt LG, Evans SR et al : Effect of infusion of hypertonic fluids into the upper intestines on pancreatic secretion. *Am J Surg* 113 : 65—69, 1967
  - 27) Dyck WP : Influence of intrajejunal glucose on pancreatic exocrine function in man. *Gastroenterology* 60 : 864—869, 1971
-