

上腹部の自律神経叢切離およびリンパ流障害が血糖値と insulin 分泌に与える影響について

名古屋大学医学部第1外科

高江洲 裕 二村 雄次 早川 直和
安井 健三 大塚光二郎 塩野谷恵彦

EFFECT OF UPPER ABDOMINAL AUTONOMIC DENERVATION AND DISTURBANCE OF LYMPH FLOW ON GLUCOSE AND INSULIN LEVELS AFTER INTRADUODENAL GLUCOSE ADMINISTRATION

Yutaka TAKAESU, Yuji NIMURA, Naokazu HAYAKAWA,
Kenzo YASUI, Kohjiro OHTSUKA and Shigehiko SHIONOYA
The 1st Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine

上腹部の自律神経叢切離およびリンパ流障害が血糖値と insulin 分泌に与える影響について検討した。麻酔下で対照群(C群), 迷走神経幹切離群(V群), 上腹部の自律神経叢切離とリンパ管閉塞群(D群), 上腹部の自律神経叢切離とリンパ漏群(DL群)の4群をイヌで作製し, 十二指腸内ブドウ糖負荷試験を行った。血糖および insulin 基礎値は4群とも100mg/ml, 25 μ u/ml前後であった。糖負荷後60分で血糖(C群: 165 \pm 13, V群: 167 \pm 20, D群: 212 \pm 18, DL群: 136 \pm 20mg/dl)および insulin (C群: 74 \pm 9, V群: 63 \pm 14, D群: 386 \pm 35, DL群: 276 \pm 66 μ u/ml)は頂値に達した。上腹部の自律神経叢切離は insulin 分泌を促進することが示唆された。

索引用語: 上腹部の自律神経叢切離, insulin 分泌, 十二指腸内ブドウ糖負荷試験, リンパ流障害

はじめに

膵癌の外科治療において, その根治性向上のため, 膵切除とともに広範囲のリンパ節郭清および神経叢郭清が行われる傾向にある¹⁾。一方このような膵切除, リンパ節郭清そして神経叢郭清の結果, 消化管, 肝, 胆道, 膵の自律神経支配およびリンパ流は著しく障害を受け, 術後に耐糖能の低下や消化吸收障害一特に頑固な下痢が頻発し, これらは術後管理上の重要な課題となっている。これまで膵切除や消化管切除が膵内分泌および消化管ホルモン分泌に与える影響については検討されているが²⁾, 自律神経系およびリンパ系がこれらに及ぼす影響については不明の点が多い。そこで今回, 上腹部の自律神経叢郭清とリンパ節郭清が血糖値と insulin 分泌に与える影響について実験的に検討した。

対 象

10~15kgの雑種成犬37頭を用い, 1) 単開腹のみの対照群(以下C群と略す, n=10), 2) 経腹的迷走神経幹切離群(以下V群, n=10), 3) 上腹部の自律神経叢切離およびリンパ管閉塞群(以下D群, n=10)および, 4) 上腹部の自律神経叢切離およびリンパ漏群(以下DL群, n=7)の4群を作製した。

方 法

1) 麻酔法

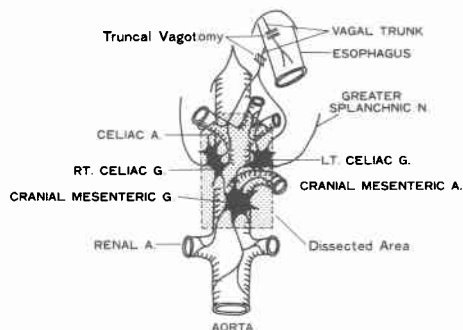
全例を18~24時間絶食後に ketamine hydrochloride 筋注による前処置を行い, thymal sodium 静注により, 気管内挿管し, 陽圧呼吸による呼吸管理を行った。麻酔維持は thymal sodium 点滴静注で行った。

2) 手術法

1) C群: 開腹し, ブドウ糖負荷用チューブを十二指腸, また採血チューブを門脈内へ挿入後に, 閉腹した(図1)。

2) V群: 経腹的迷走神経幹切離を横隔膜直下で

図1 上腹部の自律神経系の模式図：経腹的迷走神経幹切離部位（図で示す）および腹腔腸間膜動脈神経叢切離部位と範囲（図で示す）を示す。



行った。切離を完全にするために食道全周の漿膜切離を筋層が露出するまで行った。

3) D群：経腹的迷走神経幹切離をV群と同様に行い、さらに腹腔腸間膜動脈神経叢を神経節を含めて切除し、腹腔動脈と前腸間膜動脈支配流域の臓器に対し、自律神経遮断を行った。さらに切離末梢端を結紮し、排導リンパ管を閉塞した。

4) DL群：D群と同じ手術を行い、切離末梢端を結紮せず、リンパ漏とした。

3) 糖負荷試験および採血法

11Fr塩化ビニールチューブを胃幽門部より、十二指腸内へ5cm挿入し、幽門輪を結紮した。手術終了後90分で、このチューブより体重1kgあたり2gのブドウ糖を20%溶液として注入し、十二指腸内ブドウ糖負荷試験を行った。採血は19 gauge teflon tubeを肝門部門脈へ挿入して採血を行った。非採血時はヘパリン加生食水をチューブ内に充填した。採取した血液は氷冷下スピッツに入れ、ゆるく混和し、採血終了後4℃で遠沈し、血漿を分離、測定日まで-80℃で保存した。

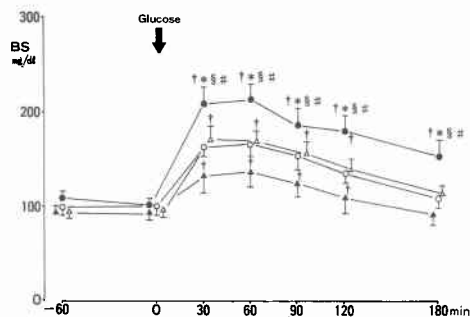
4) 測定方法

血糖は glucose-oxidase 法により測定した。immunoreactive insulin (IRI) 測定は第一ラジオアイソトープ社のインスリンキット「第一」を使用した。結果は mean±SEM で示し、有意差検定は Student t test を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

1) 門脈血中ブドウ糖濃度：十二指腸内ブドウ糖負荷前の門脈血中ブドウ糖濃度は、C群：99±7mg/dl、V群：94±7mg/dl、D群：100±8mg/dl、DL群：94±8mg/dl と4群間に有意差を認めなかった。ブドウ糖負荷後、血糖値は4群ともに60分で頂値(C群：165±

図2 十二指腸内ブドウ糖負荷試験における血糖曲線。○—○：対象群 (n=10)、△—△：迷走神経幹切離群 (n=10)、●—●：上腹部の自律神経叢切離およびリンパ管閉塞群 (n=10)、▲—▲：上腹部の自律神経叢切離およびリンパ漏群 (DL群, n=7)。†：基礎値に対して有意差あり、*：対照群に対して有意差あり、§：迷走神経幹切離群に対して有意差あり、#：上腹部の自律神経叢切離およびリンパ漏群に対して有意差あり。

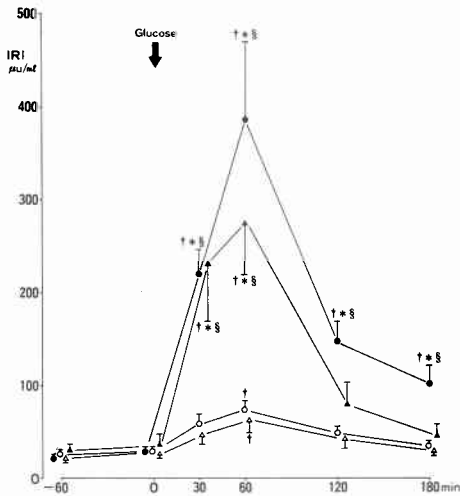


13mg/dl、V群：167±12mg/dl、D群：212±18mg/dl、DL群：136±20mg/dl)に達した。C群、V群およびDL群は180分までにすみやかに基礎値へ回復が認められた。ブドウ糖負荷後の血糖値はC群、V群およびD群の3群は基礎値に対し、有意の増加反応を示した。DL群は基礎値に対して有意の増加反応を示さず、また他の3群と比べてもっとも低反応であった。V群の血糖値はC群に比べ、ブドウ糖負荷後、やや高値の傾向にあった。C群、V群およびDL群の血糖値は互いに有意差を示さなかった。D群はC群、V群およびDL群に比べ、30～120分まで有意の高値を示し、かつ基礎値への回復が遅れた(図2)。

2) 門脈血中 IRI 濃度

ブドウ糖負荷前の門脈血中 IRI 基礎値は、C群：29±4μu/ml、V群：26±4μu/ml、D群：29±4μu/ml、DL群：30±6μu/ml と4群間に有意差を認めなかった。ブドウ糖負荷後、4群とも基礎値に対し、有意の増加反応を示し、60分で頂値(C群：74±9μu/ml、V群：63±14μu/ml、D群：386±35μu/ml、DL群：276±66μu/ml)に達した。C群とV群のIRI値間に有意差は認められなかった。D群とDL群はC群とV群に比べ、30分から120分まで有意の高反応を示した。D群とDL群のIRI値間にブドウ糖負荷後30～120分まで有意差を認めなかった。C群、V群およびDL群は基礎値への回復を180分までに認めたがD群は基礎値への回復が遅れた。なお、D群とDL群ではブドウ糖負荷

図3 十二指腸内ブドウ糖負荷試験におけるIRI分泌反応（記載方法は図2に準ずる）。



後30～60分で全例にブドウ糖を含む水様性糞便（D群：便重量； 22.3 ± 2.0 g/kg，便中ブドウ糖濃度； 5.1 ± 0.3 g/dl，DL群：便重量； 18.6 ± 1.7 g/kg，便中ブドウ糖濃度； 4.8 ± 0.8 g/dl）の排泄を認めたが，C群とV群では糞便排泄を認めなかった（図3）。

考 察

イヌの腹腔腸間膜動脈神経叢はリンパ管と伴行しており，この神経叢の切離は必然的にリンパ管損傷を伴う。腸間膜動脈根部リンパ管を遮断すると小腸の浮腫や中心乳び管の拡張などの形態学的変化とともに高度の下痢が出現するとの報告があり⁹⁾，ブドウ糖負荷試験を行った際，血糖値やinsulin分泌反応の変動が神経叢切離による影響なのか，あるいはリンパ流障害による影響なのかの鑑別は大きな問題となる。そこでイヌの腹腔腸間膜動脈神経叢切離後，末梢断端を結紮した群（リンパ管閉塞群）と非結紮群（リンパ漏群）を作製し，神経叢切離あるいはリンパ管閉塞のいずれが下痢の原因となり，さらに血糖値とinsulin分泌に影響を与えるかを検討した。すなわち上腹部の自律神経叢切離犬においてはリンパ管結紮およびリンパ管非結紮群の両者とも十二指腸内ブドウ糖負荷試験後，30～60分で全例に水様性糞便の排泄を認め，自律神経叢切離が下痢の主原因となることが示唆された。一般に交感神経系は腸管運動や腸液分泌を抑制するとされ⁴⁾，迷走神経幹切離群では下痢を認めなかったことから，上腹部の自律神経叢切離—主として交感神経切離—の結果，腸管運動あるいは腸液分泌の交感神経に

よる抑制が解除され，下痢をきたした可能性が推測された。

ブドウ糖負荷後の血糖値は上腹部の自律神経叢切離犬のうちリンパ管を結紮した群では強烈な下痢の発生をみたにもかかわらず，対照群と比べ，有意の高値を示した。一方，リンパ漏群では対照群と比べ，血糖低値の傾向にあった。このことから吸収されたブドウ糖の輸送に血流とともにリンパ流が関与していると考えられた。Mayerson⁵⁾はリンパ系を毛細血管からの漏出液ないしは毛細血管へ吸収されなかった液体を輸送するdrainage systemであると述べている。すなわち上腹部の自律神経叢切離犬のうちリンパ管閉塞群においてはリンパ系という輸送経路あるいはdrainage systemの閉塞のため，小腸から吸収されたブドウ糖の多くが門脈へ流入するため，血糖高値を呈し，リンパ漏群では吸収されたブドウ糖がリンパ液とともに脈管外へ流出してしまい，ブドウ糖の門脈血中への流入が少なかったため血糖低値を呈したと考えられた。

ところで膵癌に代表される上腹部悪性腫瘍の手術において頻繁に行われる自律神経叢郭清は上腹部臓器の自律神経遮断を意味する。自律神経が膵内分泌に与える影響については多くの研究がなされている⁶⁾。迷走神経の電気刺激はinsulin分泌を亢進する⁷⁾と報告されるが，迷走神経切離は耐糖能とinsulin分泌に大きな影響を与えず，軽度ないし中等度の耐糖能とinsulin分泌の低下を起こすとされている⁸⁾⁹⁾。今回の実験においても迷走神経幹切離群の血糖値とinsulin分泌反応は十二指腸内ブドウ糖負荷試験において対照群と比べ，有意差を示さず，迷走神経はこれらの反応に大きく関与するとは考えられなかった。

交感神経の電気刺激により，insulin分泌が亢進する¹⁰⁾と報告されているが，交感神経切離についての研究は少なく，不明な点が多い。今回の実験において上腹部の自律神経叢切離群におけるブドウ糖負荷前の血糖およびinsulin基礎値は対照群と比べ，有意差を示さず，膵の自律神経切離は血糖基礎値とinsulin基礎値に大きく影響しないと考えられた。これまでの研究によると膵ラ氏島は豊富な自律神経支配を受けている¹¹⁾が膵の自律神経遮断は血中glucoseに対するinsulin分泌反応に影響しないとされ，著者らの血糖基礎値の結果と一致した。すなわちBantingら¹²⁾はイヌの膵の自律神経切離後に経静脈ブドウ糖負荷試験を行い，自律神経切離前と比べて耐糖能に差が見られなかったと報告している。またBrodowsら¹³⁾は頸髓損

傷患者および両側副腎摘出患者の経静脈ブドウ糖負荷試験における耐糖能と insulin 分泌反応は健常者と有意差がなかったとしている。

ところで上腹部の自律神経叢切離犬においては腹腔腸間膜動脈根部リンパ管の閉塞あるいはリンパ漏に関係なく、すなわち十二指腸内ブドウ糖負荷試験後、血糖高値があるいは血糖低値かに関係なく、insulin 過分泌を認めた。上腹部の自律神経叢一主として交感神経系—は十二指腸内ブドウ糖負荷試験における insulin 分泌に対し抑制的に働くことが示唆されるが、膵の自律神経遮断だけの影響とは考えがたい。膵移植は必然的に移植膵の自律神経遮断を伴う。Jensen¹⁴⁾はブタの膵移植後に経口および経静脈ブドウ糖負荷試験を行い、膵移植後は insulin 過分泌を認めるが incretin effect は術前と変わらなかったと報告している。これら Banting, Brodows, および Jensen らの研究とそして今回の血糖基礎値と insulin 基礎値からも膵の自律神経遮断の結果として insulin 過分泌が起こったとは考えがたい。またブドウ糖負荷後、自律神経叢切離群においては血糖値の高低とは関係なしに insulin 過分泌を認めたことより、ブドウ糖だけを介して insulin 過分泌が起こったのでもないと考えられた。腹腔腸間膜動脈根部神経叢を切離すると、膵のみならず消化管の自律神経遮断を伴うことになる。insulin 過分泌の原因として膵の自律神経遮断よりもむしろ消化管—特に消化管ホルモンの自律神経遮断の影響の可能性が高い。gastric inhibitory polypeptide (GIP) はブドウ糖の存在下に insulin 分泌を刺激し、腸管由来の主な insulin 分泌刺激因子として知られている¹⁵⁾、あるいは GIP に代表される腸管由来の insulin 分泌刺激因子が上腹部の自律神経叢切離群のブドウ糖負荷に対する insulin 過分泌に関与した可能性も推測された。

結 語

1) 十二指腸内ブドウ糖負荷試験において、上腹部の自律神経叢切離とリンパ管閉塞群の血糖値 (maximum : 212±18mg/ml) は対照群 (maximum : 165±13mg/ml) と比べ、有意の高値を示し、上腹部の自律神経叢切離とリンパ漏群の血糖値 (maximum : 136±20mg/ml) は対照群と比べ、低値の傾向にあり、門脈内血糖値に上腹部の自律神経叢切離とリンパ流が関与することが示唆された。

2) 迷走神経幹切離は血糖値と insulin 分泌反応に大きく影響するとは考えられなかった。

3) 上腹部の自律神経叢切離群の insulin 分泌反応

は十二指腸内ブドウ糖負荷試験において、リンパ管閉塞 (maximum : 385±35μu/ml) あるいはリンパ漏 (maximum : 276±66μu/ml) に関係なく、すなわち血糖曲線に大きく左右されず、対照群 (maximum : 74±9μu/ml) と比べ、有意の高値を示し、上腹部の自律神経叢切離は十二指腸内ブドウ糖負荷試験における insulin 分泌反応に促進的に働いており、血糖以外の因子が insulin 分泌に関与したと考えられた。

4) 上腹部の自律神経叢切離群はリンパ流障害に関係なく強烈な下痢を呈し、上腹部の自律神経叢切離が下痢の原因となることが示唆された。

稿を終わるに臨み、終始御協力いただいた第1外科腫瘍グループの諸先生方に心より感謝いたします。なお本研究の一部は第85回日本外科学会総会(昭和60年4月4日)において発表した。

文 献

- 1) 松田真佐男, 二村雄次: 膵頭部癌における神経周囲侵襲, 日外会誌 84 : 719—728, 1983
- 2) Yasui K: Effect of total pancreatectomy on the secretion of gut glucagon in humans. Jpn J Surg 13 : 122—129, 1983
- 3) 宮崎仁見: 上腸間膜動脈根部における腸リンパ遮断の病態, 日消外会誌 16 : 583—592, 1983
- 4) 中村孝司, 丹羽寛文: 小腸の生理, 新内科学体系, 18 (A), 中山書店, 東京, 1979, p15—43
- 5) Mayerson HS: The physiologic importance of lymph. Handbook of physiology. Circulation II : 1035—1073, 1963
- 6) Woods SC, Porte D: Neural control of the endocrine pancreas. Physiol Rev 54 : 596—619, 1974
- 7) Kaneto A, Kosaka K, Nakao K: Effect of stimulation of the vagus nerve on insulin secretion. Endocrinology 80 : 530—536, 1967
- 8) Aagaard LB, Deckert T: Effect of vagotomy on insulin release after oral and intravenous glucose administration. Scand J Gastroenterol 10 : 777—780, 1975
- 9) Hakanson R, Liedberg G, Lundquist I: Effect of vagal denervation on insulin release after oral and intravenous glucose. Experimentia 27 : 460—461, 1971
- 10) Kaneto A, Kajiyama H, Kosaka K: Effect of splanchnic nerve stimulation on glucagon and insulin secretion in dog. Endocrinology 96 : 143—150, 1975
- 11) Lacy P, Greider M: Ultrastructural organization of mammalian pancreatic islets. Handbook of physiology. Williams and Wilkins,

- Baltimore, 1972, p77—89
- 12) Banting FC, Gairns S: Factors influencing the production of insulin. *Am J Physiol* 68 : 24—30, 1924
 - 13) Brodows RG, Xavier PF, Campbell G: Insulin secretion in adrenergic insufficiency in man. *J Clin Endocrinol Metab* 38 : 1103—1108, 1974
 - 14) Jensen SL, Nielsen OV, Kuhl C: The enteral insulin stimulation after pancreas transplantation in the pig. *Diabetologica* 12 : 617—620, 1976
 - 15) Dupre J, Ross SA, Watson D et al: Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 37 : 826—829, 1974
-