

原 著

Ileo-jejunal transposition の胃酸分泌および消化管ホルモン分泌 に及ぼす影響に関する実験的研究

東北大学医学部第1外科

戸田 守彦 佐々木 巖 内藤 広郎
高橋 道長 松野 正紀

Enteroglucagon (EG) の胃酸分泌抑制作用および EG 分泌と GIP 分泌との関連について実験的に検討した。遠位回腸を空腸上部に有茎移植するモデル ileo-jejunal transposition (IJT) が高 EG 血症を来すモデルであることに着目し、イヌ16頭を用いて、IJT および sham operation を施行し、その術前後で Heidenhain pouch (H-P) よりの胃酸分泌および消化管ホルモンについて検討し、以下の成績を得た。1. IJT 術後は高 EG 血症が認められた。2. IJT 術後は gastrin の著明な上昇および H-P よりの胃酸分泌亢進が認められた。このことは EG の enterogastrone 作用を支持する結果ではなかった。3. IJT 術後は GIP が60分から90分で有意の分泌抑制を認めたが、これのみで IJT 後の胃酸分泌亢進を説明することは難しいと考えられた。また EG 分泌と GIP 分泌の間には関連が認められなかった。以上より、本モデルにおいて生じる高 EG 血症の胃酸分泌に与える影響は少ないと考えられた。

Key words: gastric acid secretion, biliary diversion, enterogastrone, enteroglucagon, gastric inhibitory polypeptide

I. はじめに

これまで教室で行ってきた biliary diversion に伴う消化性潰瘍発生に関する検討^{1)~3)}では上部消化管における胆汁欠如に起因する胃酸分泌抑制因子 (enterogastrone) の低下がその一因として指摘されてきた。特に土屋ら³⁾は gastric inhibitory polypeptide (GIP) および enteroglucagon の胃酸分泌抑制作用の重要性について指摘したが、両者の作用機序およびその関連性などについては不明の点が多い。Enteroglucagon についてはこれまで胃酸分泌抑制作用が指摘され、enterogastrone の候補とされてきたが⁴⁾、生体での systemic な胃酸分泌抑制作用についてはこれまで確認されていない。

われわれが今回イヌに作成した遠位回腸を空腸上部に有茎移植するモデル ileo-jejunal transposition (IJT) は、すでにわれわれが小腸粘膜 hypertrophy とともに高 enteroglucagon 血症を来すモデルであることを報告してきた⁵⁾⁶⁾。今回は IJT が高 enterog-

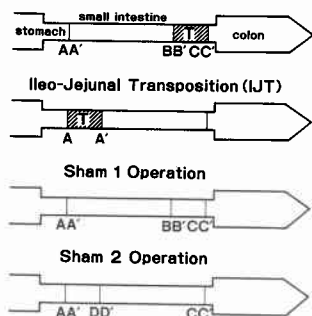
lucagon 血症モデルであることに着目し、IJT 作成前後で Heidenhain pouch (H-P) よりの酸分泌動態を検討し、enteroglucagon の胃酸分泌抑制作用について検討を加えた。さらに IJT モデルでの GIP 値の変動から enteroglucagon 分泌と GIP 分泌との関連についても検討した。

II. 実験材料および方法

1. 実験モデル

体重18~23kgの雑種成犬16頭を対象として、ペントバルビタール25mg/kg 静脈麻酔下で腹部正中切開にて開腹し、denervated fundic pouch (Heidenhain pouch, H-P)を作成した。H-P作成後4週以上経過のち体重測定とともに高蛋白高脂肪食による食事負荷試験を施行し、経時的にH-Pよりの胃液採取と末梢静脈からの採血を行い、これらを術前値とした。ついで前述と同様の静脈麻酔下にて再開腹し、Fig. 1に示すようなIJT (n=6), sham 1 operation (n=5), sham 2 operation (n=5)を施行した。すなわち、IJTは小腸全長を計測後、回盲弁より約10cmの部から口側へ小腸の1/4に相当する遠位回腸を切離し(B'~C), Treitz 靱帯から15cm 肛門側にて切離した空腸AA'間

Fig. 1 Schematic illustration of the ileo-jejunal transposition (IJT) model in which the distal fourth of the small bowel (B'-C' ▨) is interposed, surgically, to lie isoperistaltically in the jejunum (A-A') 15cm distal from the ligament of Treitz. In the sham group the small intestine was divided as Figure and resutured.



に順蠕動となるように有茎間置し、端端吻合にて再建した。Sham 1 operationはIJTで切離したと同部位A, B, Cで切離し、そのままの位置にて再吻合を行った。一方、sham 2 operationはTreitz靭帯からみてIJTで吻合したと同距離の3点つまりTreitz靭帯より15cmの空腸A, Treitz靭帯より小腸全長の1/4にあたる空腸D, 回盲弁より約10cm口側の回腸Cで切離し、そのまま再吻合した。その後、3群は術後5週、12週で術前と同様に体重の測定および以下に示す食事負荷試験を施行した。

2. 食事負荷試験

術前および術後5週、12週経過時に18時間絶食の後、高蛋白高脂肪食 (Vita-one® 425g: 蛋白質13.5%, 脂肪5%: 日本ペットフード株式会社, 東京) による食事負荷試験をそれぞれ行い、H-Pよりの胃液採取を1時間ごと刺激後6時間まで施行し、さらに前肢末梢静脈に留置したカテーテルより空腹時から食後15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360分の計10回経時的に採血を行った。食事負荷試験は各イヌにつきそれぞれ4~9回施行し、胃液は毎回採取したが、採血は各イヌにつき2回施行した。

採取した胃液については液量を測定後、pHメーター (acid output autotitrator STOMA-1 (TOA)) にてend point pH 7.0まで滴定して酸度を測定し、刺激後6時間までのtotal-acid output (mEq/6hr) を算出した。採血した血液は1mlあたりaprotinin 500KIUおよびEDTA 1.25mgを含む水冷スピッツ管に入れ、

直ちに遠心分離し、得られた血漿はホルモン測定まで-20℃にて凍結保存した。

消化管ホルモンの測定については、ガストリン (IRG) はCIS kit (ミドリ十字, 東京) を、total glucagonlike immunoreactivity (total-GLI) は大根田の作成したグルカゴン非特異抗体 G25⁷⁾を用いた。さらにglucagon immunoreactivity (GI) の測定についてはGLUCAGON, RIAKIT (DAINABOT, 東京) を、insulin (IRI) の測定にはINSULIN・RIABEAD (DAINABOT, 東京) を用いた。GIPについてはMoody A.J. (NOVO research institute, Copenhagen, Denmark) より提供を受けた抗GIP血清R65を用い、Moodyらの方法⁸⁾に従って測定した。血漿total-GLIについてはheterogeneityを検討するためIJT術後5週、食事刺激後60分の血漿をSephadex G50を用い、gefiltrationを行った。このため、1×60cmのカラムを使用し、phosphate-saline液にて1ml/5minの速度で溶出し、各フラクションについてG25抗体によりtotal-GLIを測定した。

3. 統計学的処理

測定値は平均値±標準誤差 (mean±SEM) で表し、有意差の検定はStudent's t-testを用いてp<0.05を有意差ありと判定した。

III. 成績

1. 体重の変動

IJT group, sham 1 group および sham 2 group の

Fig. 2 Changes in body weight of dogs after the surgical operation.

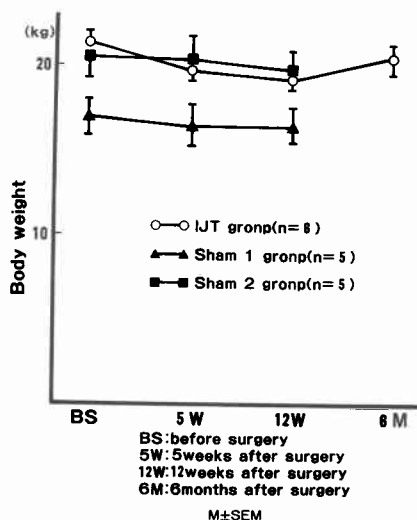
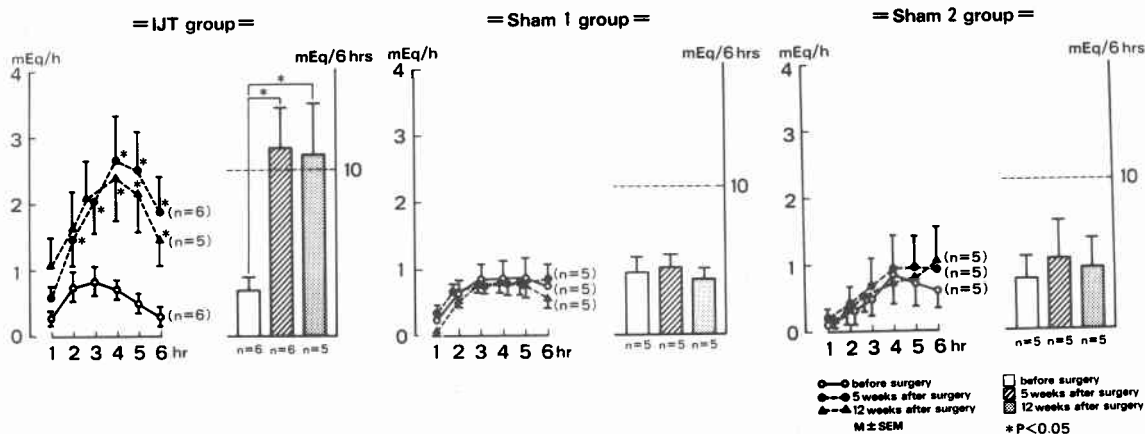


Fig. 3 Heidenhain pouch acid response after the test meal loading. Significant differences against levels before surgery are shown.



3群について術前後の体重の変動を Fig. 2 に示した。IJT group では術前が $21.5 \pm 0.5\text{kg}$ に対し、5週目には $19.9 \pm 0.5\text{kg}$ 、12週目には $19.3 \pm 0.5\text{kg}$ と術後にやや低下を示したが、いずれも術前に比べ有意の変化ではなかった。また、6か月目は $20.2 \pm 0.7\text{kg}$ と術前に復する傾向がみられた。Sham 1 group では術前が $17.0 \pm 1.0\text{kg}$ に対して、5週目が $16.5 \pm 1.3\text{kg}$ 、12週目が $16.5 \pm 1.0\text{kg}$ とやはり術後に低下を示したが、いずれも術前に比べ有意の変化ではなかった。Sham 2 group は術前が $20.6 \pm 1.3\text{kg}$ 、5週目が $20.1 \pm 1.3\text{kg}$ 、12週目が $19.6 \pm 1.0\text{kg}$ と術後にやや低下を示したが、これも術前に比べ有意の変化ではなかった。3群ともに術後は術前に比べ2%から5%の体重減少が認められたがいずれも有意の変動ではなかった。

2. Heidenhain pouch (H-P) よりの胃酸分泌量の変化

Fig. 3 は IJT group, sham 1 group, sham 2 group の3群について術前後で H-P よりの酸分泌量を比較したものである。刺激後1時間ごとの acid output の経時変化と6時間あたりの total acid output についてそれぞれ示した。

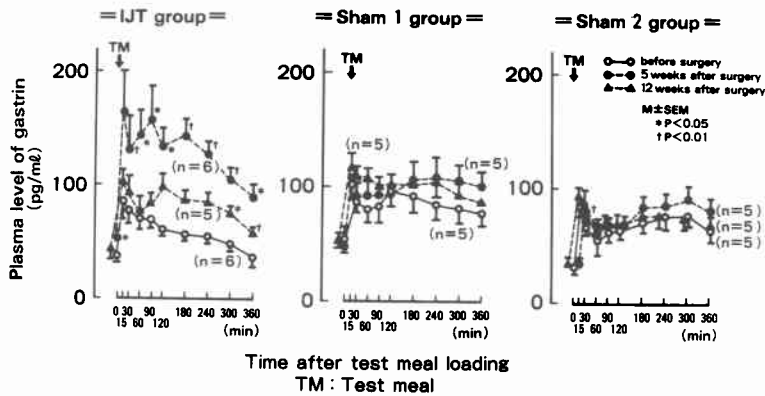
Acid output の経時変化についてみると、IJT group では術前は刺激後1時間目が $0.29 \pm 0.11\text{mEq/h}$ で、その後漸増し3時間目で最大分泌 $0.82 \pm 0.21\text{mEq/h}$ を示し、6時間目には $0.28 \pm 0.07\text{mEq/h}$ と1時間目の値に回復した。術後5週は1時間目が $0.57 \pm 0.19\text{mEq/h}$ で、その後漸増し5時間目で $2.77 \pm 0.65\text{mEq/h}$ と術前に比べ約3倍の最大分泌を示した。6時

間目の分泌も $1.83 \pm 0.49\text{mEq/h}$ と高い値を示した。すなわち術後5週目は2, 3, 4, 5, 6時間目が術前に比べて有意の高値を示した。術後12週は1時間目が $1.06 \pm 0.40\text{mEq/h}$ で、その後漸増し4時間目で $2.43 \pm 0.69\text{mEq/h}$ と術前の約3倍の最大分泌を示した。その後6時間目でも $1.47 \pm 0.38\text{mEq/h}$ と術前に比べ有意の高値となった。すなわち12週は4, 5, 6時間目で術前に比べ有意の高値となった。刺激後6時間あたりの total acid output に関しては術前が $3.36 \pm 0.74\text{mEq/6h}$ に対して、術後5週が $11.24 \pm 2.59\text{mEq/6h}$ 、術後12週が $10.9 \pm 3.02\text{mEq/6h}$ と術後に有意の高反応がみられた。

Sham 1 group では術前は1時間目が $0.30 \pm 0.09\text{mEq/h}$ で、次第に漸増し5時間目で最大分泌 $0.88 \pm 0.29\text{mEq/h}$ を示し、6時間目も $0.72 \pm 0.22\text{mEq/h}$ と1時間目に比べ高い値となった。術後5週は1時間目が $0.33 \pm 0.08\text{mEq/h}$ で、その後漸増し、6時間目も $0.85 \pm 0.17\text{mEq/h}$ と1時間目に比べ高い値となった。術後12週目は1時間目が $0.15 \pm 0.03\text{mEq/h}$ で、次第に漸増し4時間目で最大分泌 $0.85 \pm 0.18\text{mEq/h}$ を示し、6時間目も $0.58 \pm 0.17\text{mEq/h}$ と1時間目に比べ高い値となった。刺激後6時間あたりの total acid output に関しては術前が $4.26 \pm 1.17\text{mEq/6h}$ 、術後5週が $4.43 \pm 0.90\text{mEq/6h}$ 、術後12週が $3.85 \pm 0.70\text{mEq/6h}$ と術前後で有意の変動を認めなかった。

Sham 2 group では術前は1時間目が $0.11 \pm 0.05\text{mEq/h}$ で、次第に増加し4時間目で最大分泌の $0.86 \pm 0.34\text{mEq/h}$ を示し、6時間目も $0.57 \pm 0.21\text{mEq/h}$ と

Fig. 4 Plasma gastrin levels after test meal loading. Significant differences against levels before surgery are shown.



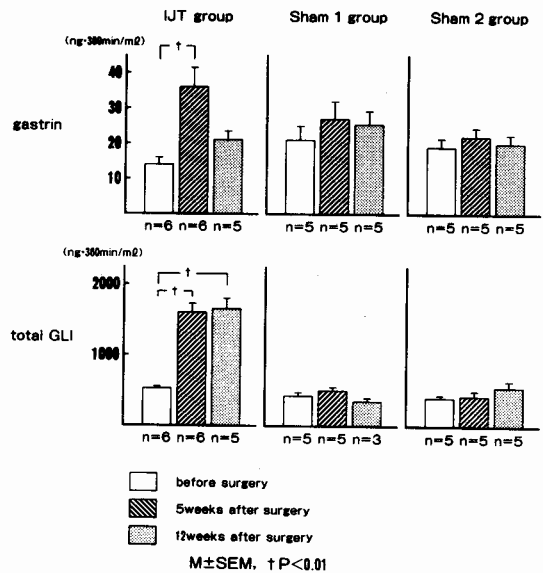
1時間目に比べ高い値となった。術後5週は1時間目が $0.23 \pm 0.16 \text{mEq/h}$ で、その後漸増し5時間目で最大分泌 $0.96 \pm 0.40 \text{mEq/h}$ となった後、6時間目も $0.94 \pm 0.43 \text{mEq/h}$ と高い値を示した。術後12週は1時間目が $0.16 \pm 0.08 \text{mEq/h}$ で、次第に増加し6時間目も $0.96 \pm 0.49 \text{mEq/h}$ と1時間目に比べ高い値となった。刺激後6時間あたりのtotal acid outputは術前が $3.18 \pm 1.40 \text{mEq/6h}$ 、術後5週が $4.26 \pm 2.04 \text{mEq/6h}$ 、術後12週が $3.71 \pm 1.77 \text{mEq/6h}$ とsham 1 groupと同様、術前後で有意の変動を認めなかった。

2. 食事負荷試験における消化管ホルモンの変動

1) 血漿ガストリン値の変動

IJT groupでは、術前空腹時は $38.7 \pm 3.2 \text{pg/ml}$ で、負荷後15分でピーク値 $85.2 \pm 15.7 \text{pg/ml}$ となり以後漸減し、360分では $37.4 \pm 6.2 \text{pg/ml}$ と空腹時に復した (Fig. 4)。術後は5週目で空腹時 $53.8 \pm 5.8 \text{pg/ml}$ と術前に比べ有意の高値を示した。その後も15分でピーク値 $164.6 \pm 34.6 \text{pg/ml}$ と有意の高い値をとった後、30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360分で有意の高値を示した。術後12週目は空腹時 $43.8 \pm 8.5 \text{pg/ml}$ と術前とほぼ同様の値で、負荷後は15分で一端ピーク値 $101.0 \pm 11.6 \text{pg/ml}$ となった後、術前と同様漸減したが刺激後後半の300, 360分で有意の高い値となった。Gastrinおよびtotal-GLIの食事負荷後6時間あたりの総反応量については Fig. 5 に示した。IJT groupの6時間あたりのgastrin総反応量は術前が $14.3 \pm 1.1 \text{ng} \cdot 360 \text{min/ml}$ に対し、術後5週目は $36.6 \pm 4.0 \text{ng} \cdot 360 \text{min/ml}$ と術前に比べ有意の高反応を示した。しかし、術後12週目は $21.2 \pm 2.2 \text{ng} \cdot 360 \text{min/ml}$ で術前に比べ高値を示したものの有意の変動ではなかった。

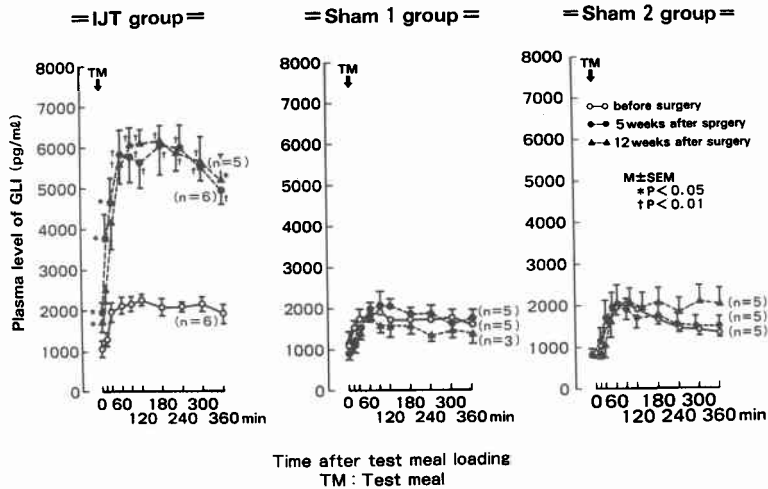
Fig. 5 Integrated increments of plasma gastrin and total glucagon-like immunoreactivity (total-GLI) after test meal loading. Significant differences against levels before surgery are shown.



Sham 1 groupは、術前が空腹時 $53.5 \pm 9.0 \text{pg/ml}$ で、負荷後15分でピーク値 $101.8 \pm 13.4 \text{pg/ml}$ となり以後漸減し、360分では $79.9 \pm 12.7 \text{pg/ml}$ を示した。術後は5週目および12週目ともに術前とほぼ同様の反応を示した。

Sham 2 groupは、術前が空腹時 $31.8 \pm 3.1 \text{pg/ml}$ 、負荷後15分でピーク値 $84.5 \pm 7.4 \text{pg/ml}$ を示し以後漸減し、360分で $63.5 \pm 9.6 \text{pg/ml}$ を示した。術後は5週

Fig. 6 Plasma total glucagon-like immunoreactivity (total-GLI) levels after test meal loading. Significant differences against levels before surgery are shown.



経過時は術前とほぼ同様の反応を示した。12週目は負荷後30分で 80.3 ± 6.7 pg/mlを示し、術前の反応に比べ有意の高値を示したが他はほぼ術前同様の値、反応パターンを示した。

Sham groupの6時間あたりの gastrin 総反応量は sham 1 group および sham 2 group とともに術前後で有意の変動を認めなかった。

2) 血漿 total-GLI 値の変動

IJT groupにおける術前の total-GLI 値についてみると、空腹時は $1,092 \pm 148$ pg/mlで、負荷後はゆるやかに漸増し120分でピーク値 $2,240 \pm 89$ pg/mlを示し、360分では $1,899 \pm 189$ pg/mlであった(Fig. 6)。IJT後は5週目が空腹時 $1,967 \pm 233$ pg/mlと術前に比べ有意の高値を示した。負荷後は15分より急激に上昇を認め、180分で $6,004 \pm 692$ pg/mlと術前の約3倍のピーク値となり、360分においても $4,915 \pm 307$ pg/mlと高値を維持した。術前に比べ前値、15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360分のすべてで有意の高値となった。術後12週目の空腹時は $1,734 \pm 185$ pg/mlと5週目と同様に術前に比べて有意に高い値を示し、負荷後も15分より急激な上昇を示し、180分で $6,167 \pm 411$ pg/mlとピークを形成し、前値、60, 90, 120, 180, 240, 300, 360分で術前に比べて有意の高値となった。total-GLI 総反応量は Fig. 5 に示した通りで術前の 539.2 ± 8.2 ng・360min/ml に対して、術後5週は $1,617.3 \pm 151.6$ ng・360min/ml、術後12週は $1,673.4 \pm 168.0$ ng・360

min/ml と術後はいずれも術前に比べ有意の高反応を示した。

Sham 1 groupでの total-GLI の経時的変化は術前が空腹時 $1,026 \pm 108$ pg/mlで、負荷後はゆるやかに漸増し90分でピーク値 $1,920 \pm 246$ pg/mlを示し、360分後には $1,650 \pm 123$ pg/mlとなった。Sham 1 operation 施行後は、5週目が空腹時 920 ± 101 pg/mlと術前とほぼ同様の値で、負荷後も90分にピークを示す術前とほぼ同様の反応パターンを示した。また、術後12週目は空腹時が5週目と同様 $1,247 \pm 146$ pg/mlと術前とほぼ同様の値を示した。負荷後も術前および5週目とほぼ同様の値、反応パターンを示した。

Sham 2 groupでは術前の空腹時は 861 ± 97 pg/mlで、負荷後はゆるやかに漸増し90分でピーク値 $2,030 \pm 70$ pg/mlを示し、360分では $1,340 \pm 62$ pg/mlであった。Sham 2 operation 施行後は5週目が空腹時 810 ± 113 pg/mlと術前とほぼ同様の値で、負荷後も60分にピークを示す術前とほぼ同様の反応パターンを示した。術後12週目の空腹時は 891 ± 134 pg/mlと術前と有意差を認めなかった。負荷後も術前および5週目とほぼ同様の値、反応パターンを示した。

Sham groupの6時間あたり総反応量は sham 1 group および sham 2 group とともに術前後で有意の変動を示さなかった。

3) 血漿 total-GLI の heterogeneity

IJT後にきわめて高値を示した血漿 total-GLI の

Fig. 7 Gel-filtration patterns of 60min postprandial plasma total GLI from the IJT group. (SEPHADEX G50, 60×1)

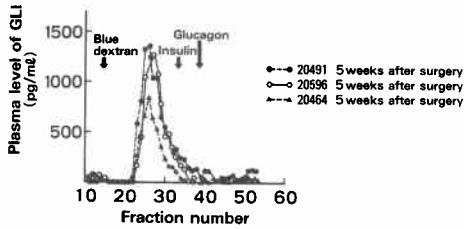
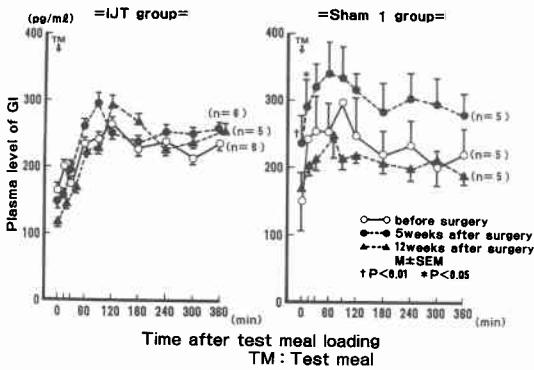


Fig. 8 Plasma glucagon immunoreactivity (GI) levels after test meal loading. Significant differences against levels before surgery are shown.



heterogeneity を検討するために、術後5週、食事負荷後60分の血漿を用いてゲル濾過を行った。Fig. 7はゲル濾過パターンを示したもので fraction number 26に主なピークを形成し、これはインスリンおよびグルカゴンより大分子で glicentin に相当する分画であることが推定された。さらに blue dextran および分子量 3,500以下にも小ピークが認められた。

4) 血漿 GI 値の変動

IJT group の血漿 GI 値の変動は、術前が空腹時 $164 \pm 22 \text{ pg/ml}$ で、負荷後は漸増し120分でピーク値 $262 \pm 31 \text{ pg/ml}$ となり、360分においても $233 \pm 31 \text{ pg/ml}$ を示した (Fig. 8)。術後は5週目が空腹時 $144 \pm 26 \text{ pg/ml}$ で、負荷後は漸増し90分で $293 \pm 46 \text{ pg/ml}$ とピークを形成し、さらには360分においても $254 \pm 43 \text{ pg/ml}$ の高い値を示した。術後12週目では空腹時 $117 \pm 28 \text{ pg/ml}$ で、負荷後に上昇し120分で $294 \pm 43 \text{ pg/ml}$ となり、360分においても $258 \pm 60 \text{ pg/ml}$ と高値を示した。いずれの時点でも術前後で有意の変動を認めなかった。

Sham 1 group は、術前が空腹時 $151 \pm 46 \text{ pg/ml}$ で、負荷後は漸増し90分でピーク値 $299 \pm 61 \text{ pg/ml}$ となり、360分においても $220 \pm 42 \text{ pg/ml}$ の値を示した。術後は5週目が空腹時 $239 \pm 39 \text{ pg/ml}$ と術前に比べ有意の高値で、さらに負荷後15分でも $288 \pm 40 \text{ pg/ml}$ と有意の高値を示した。その後は漸増し60分で $338 \pm 46 \text{ pg/ml}$ のピークを形成し、360分においても $280 \pm 34 \text{ pg/ml}$ と高い値を示した。術後12週目は空腹時 $170 \pm 21 \text{ pg/ml}$ と術前とほぼ同様の値を示し、負荷後はゆるやかに上昇し60分でピーク値 $252 \pm 29 \text{ pg/ml}$ を形成した後漸減し、空腹時の値に復した。いずれの時点においても術前に比べ有意の変動を認めなかった。

5) 血漿 GIP 値の変動

IJT group における術前の血漿 GIP 値は空腹時が $378 \pm 146 \text{ pg/ml}$ であり、負荷後はすみやかに上昇し90分で $1,761 \pm 402 \text{ pg/ml}$ とピークを示した後漸減した (Fig. 9)。術後5週目は空腹時 $459 \pm 216 \text{ pg/ml}$ と術前同様の値であり、負荷後は90分で $1,116 \pm 257 \text{ pg/ml}$ とピークを形成した後漸減する術前と同様の反応パターンを示したが、反応ピークを形成する60および90分において術前に比べて有意の低値を示した。術後12週目においても術後5週目と同様に空腹時は $580 \pm 216 \text{ pg/ml}$ と術前との有意差を認めず、負荷後の反応パターンも術前と同様に120分で $1,100 \pm 441 \text{ pg/ml}$ とピークを形成したのち漸減した。術後5週目と同様に反応のピークを形成する60、90分で術前に比べて有意の低値を示した。

Sham 1 operation 後12週における GIP の変動を Fig. 9 に併記した。空腹時は $202 \pm 10 \text{ pg/ml}$ 、ピーク値は90分の $1,660 \pm 310 \text{ pg/ml}$ と反応パターンも IJT 術

Fig. 9 Plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) levels after test meal loading. Significant differences against levels before IJT are shown.

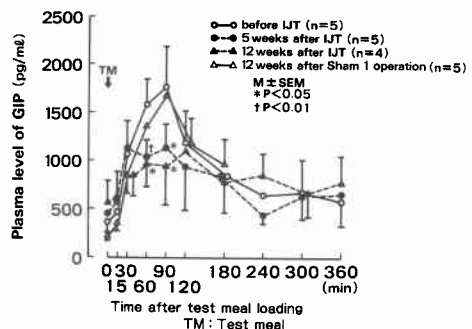
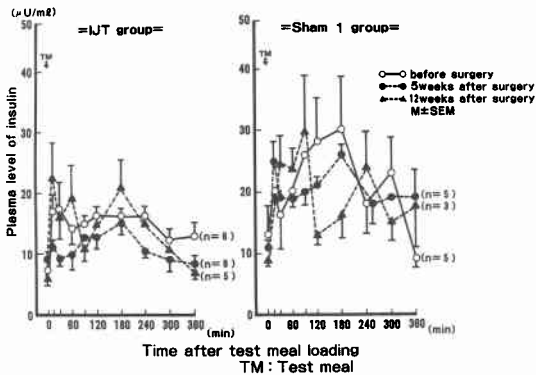


Fig. 10 Plasma insulin levels after test meal loading.



前とはほぼ同様な反応を示した。つまり IJT 術後は sham 1 operation の術後に比較しても、刺激後60分および90分での GIP 分泌抑制が認められた。

6) 血漿 insulin 値の変動

血漿 insulin 値は、IJT group および sham 1 group ともに多峰性の反応パターンで経時的には術前後で有意の変化は認めなかった (Fig. 10)。

IV. 考 察

1930年、Kosaka & Lim⁹⁾の enterogastrone の発見より胃酸分泌抑制ホルモンの存在が明らかとなったが、その本態は明らかとなっていない。enterogastrone の候補には Secretin¹⁰⁾, GIP¹¹⁾, neurotensin¹²⁾, peptide tyrosine tyrosine (PYY)^{13)~15)}などがあるが、いずれも enterogastrone として認められるには至っていない。

Enteroglucagon の酸分泌抑制作用については以前より指摘され⁴⁾, enterogastrone の有力候補としてさまざまな検討がなされてきた。Kirkegaard, Moody¹⁶⁾はラットの慢性胃瘻を用い porcine glicentin を経静脈投与 (600ng/hr) し, pentagastrin 刺激下 (25 μg/kg) での胃瘻からの酸分泌を抑制することを報告した。土屋³⁾も biliary diversion の1つである cholecysto-ileostomy 施行時, 食事負荷により, enteroglucagon の上昇と同時に gastrin の低反応, H-P よりの酸分泌の低下傾向を認め, enteroglucagon の酸分泌抑制作用とその作用が gastrin を介したものである可能性を示唆した。

今回われわれは IJT モデルが高 enteroglucagon 血症のモデルであること⁵⁾⁶⁾に着目し, イヌに H-P を作成し IJT 作成前後で H-P よりの胃酸分泌の検討を

行った。小腸切離の影響をみるため sham 1 group を作成し, IJT group と比較した。さらに, 小腸吻合の影響をみるため Ulshen¹⁷⁾も IJT の control 群として用いた sham 2 group を作成し検討した。

IJT group では enteroglucagon (血漿 total-GLI 値一血漿 GI 値) および gastrin の著明な上昇と H-P よりの胃酸分泌亢進が認められた。H-P よりの胃酸分泌亢進は反応パターンから gastrin 上昇がその一因とも考えられるが, この結果はこれまでいわれてきた enteroglucagon の胃酸分泌抑制作用⁴⁾¹⁶⁾¹⁸⁾とは相反する成績であった。今回 G25 で測定した total-GLI のゲル濾過像は glicentin に相当する分画の主なピークとそれ以外の2個の小ピークにより形成されていた。これは今回の高 enteroglucagon 血症が glicentin 上昇によってもたらされた可能性が高いことを示しており, 今回の実験は Kirkegaard, Moody らの glicentin 全身投与実験¹⁶⁾を in vivo で行った成績ともとれる。しかし, Moody が指摘¹⁶⁾するように glicentin の胃酸分泌抑制作用が glicentin 分子のどの部分により, どのような形で (直接的あるいは神経支配, 消化管ホルモンを介して間接的に) 作用するのかわかり不明であり, 今回の成績をそのまま Kirkegaard, Moody らの行った実験¹⁶⁾の否定と受け取ることはできない。

これまで胃酸分泌の intestinal phase に関する検討は short bowel による検討¹⁹⁾, 刺激物質の小腸内注入・灌流実験^{20)~23)}, 膵液・胆汁の diversion³⁾²⁴⁾などが行われているが, 今回のように小腸の位置を入れ替え, 胃酸分泌を検討した実験は報告されていない。今回の IJT モデルでの胃酸分泌亢進は小腸入れ替えが intestinal phase に与える影響としてとらえることができるが, やはり腸管内の食事刺激の変化が大きく関与している可能性が考えられた。

胃酸分泌の intestinal phase と食事刺激との関係についてはさまざまな検討が成されており, 小腸管腔内に存在する蛋白質が胃酸分泌に対し, 刺激物質として働くこと^{20)~23)}はすでに指摘されている。イヌでは十二指腸内に蛋白質を注入すると胃酸分泌と antral gastrin の著明な亢進がみられること²³⁾²⁵⁾²⁶⁾が指摘されている。しかし, このときの gastrin 上昇については gastrin は変化しないという報告²²⁾, さらに人とイヌなどの種差によって異なるとの論文²⁰⁾も認められ見解が一致していない。この胃酸分泌上昇の機序としては cholecystokinin (CCK) 上昇, 吸収されたアミノ酸および small peptide による影響, vagal innervation,

enteroxyntin および gastrin releasing peptide (GRP) などによる影響²⁰⁾が考えられているが本体はまだ不明である。また近位側小腸と遠位側小腸が胃酸分泌の intestinal phase にはたしている役割については近位側小腸でより胃酸分泌刺激作用が強いこと²⁷⁾が指摘されており、Clain ら²⁸⁾に至っては酸分泌促進因子は上部小腸に存在し、下部小腸はむしろ胃酸分泌に対して抑制的に作用していると指摘している。今回の IJT について蛋白質などによる胃酸分泌促進の立場から考えると、IJT モデルでの食事刺激後の酸分泌反応は胃十二指腸および肛門側へ移動した空腸による2つのピークを有した2峰性の胃酸分泌パターンが考えられた。手術の影響がとれたと考えられる術後12週についてみると H-P よりの胃酸分泌亢進は食事刺激後4, 5, 6時間の後半に、また gastrin 分泌は刺激後5, 6時間のこれも後半に有意の上昇がみられた。これらのことより第2番目のピーク、つまり肛門側へ移動した空腸による胃酸分泌亢進機序が IJT における胃酸分泌亢進に関与している可能性が考えられた。

術後5週での gastrin 反応の有意上昇は食後15分に始まり、術後6時間まで高値を持続した。これは6時間あたりの gastrin 総反応量についても同様の高反応が認められる。H-P よりの胃酸分泌反応は負荷後早期の2時間目より食後6時間まで有意の高値をとり、gastrin 高反応の影響を強く反映していると考えられた。このことは先に述べた intestinal phase の変化、つまり肛門側へ移動した空腸による酸分泌亢進のみにては説明することができない。IJT モデルにおいては gastric emptying time, 小腸運動面などで sham 1 group, sham 2 group に比べ、特異的な変化が予想できる。回腸は fat emulsion, protein hydrolysate など栄養素の回腸注入実験から ileal brake が存在し, gastric emptying time, small bowel transit time に強く影響を与えていること²⁹⁾が指摘されている。また、今回高値をしめした enteroglucagon は小腸運動に抑制的に作用すること^{30,31)}が報告されており、これらによる IJT での胃, 小腸運動面での変化が gastrin 分泌, H-P よりの胃酸分泌に強く影響を与えていることを考慮すべきであろう。また、IJT では小腸粘膜の著明な hypertrophy が認められる⁵⁶⁾ことから、これによる内腔の急激な変化による小腸通過時間に対する影響も見逃せない。すでに報告した H-P を作成しない IJT のみの実験(食事刺激後3時間までの検討)⁹⁾では術後4週に gastrin の総反応量上昇を認めたが経時的変化で

は術前後で有意の変動を認めなかった。今回術後5週で食事負荷後の経時的な gastrin 分泌反応が刺激後早期から著明な分泌反応亢進を示したのと大きく異なった。これは今回の実験が H-P 作成犬についての検討であり、これら胃内容排出に関する運動面での影響をより受けやすい状況にあったことも考慮すべき点かと思われる。今回5週目と12週目の結果の違いの原因について直接反映したと思われるデータはなかった。今後 IJT における胃排出時間および小腸運動に関して検討が必要であろうと考えている。

H-P よりの胃酸分泌亢進, 血漿 gastrin 値上昇の原因としてはほかに Secretin, GIP など上部空腸に存在する enterogastrone 様作用物質^{10,11)}の分泌低下が関与する可能性が考えられる。血漿 GIP 値の食事負荷に対する変化についてみると GIP の抑制は60分から90分に限られており, gastrin の上昇, H-P よりの胃酸分泌上昇とは経時的には必ずしも呼応する結果ではなかった。

GIP については食事刺激に対し、反応の低下が認められたが、このことは GIP 分泌細胞が多く存在する上部空腸³¹⁾が回腸間置のため、より遠位側に位置することになったためと考えられる。高 enteroglucagon 血症が GIP 分泌抑制に直接働く可能性については enteroglucagon 上昇が食事刺激後30分から6時間に至るまで高値を維持しているのに対し、GIP 分泌の抑制は60分から90分に限られておりその可能性は少ないと考えられた。

Sham 1 group および sham 2 group の結果からは小腸切離, 小腸吻合が IJT における胃酸分泌および gastrin 分泌亢進に大きな影響を及ぼしていないことが確認された。

以上、IJT の環境下では enteroglucagon の著明な上昇にかかわらず、H-P よりの胃酸分泌の抑制は認められなかった。むしろ今回の成績からは胃酸分泌を亢進させるなんらかの機序、たとえば胃小腸運動面での変化, CCK, enteroxyntin および GRP など酸分泌刺激ホルモンの上昇, GIP および Secretin など酸分泌抑制ホルモンの低下あるいは蛋白消化吸收の変化が直接胃酸分泌に及ぼす影響などが働いていると考えられ、IJT は intestinal phase における胃酸分泌亢進機序の検討に有用なモデルと考えられた。

GIP の胃酸分泌抑制作用については、vagally innervated stomach で認められないことより、その作用が somatostatin release などを含む間接的な作用である

うとされている¹¹⁾。このGIPに関する諸家らの報告を考えると、今回の検討はdenervated pouchのみによる検討であり、今後IJTに関してはinnervated pouchまたはgastric fistulaなどによる検討が必要と考えられる。

稿を終えるに臨み、終始御指導を賜った佐藤寿雄名誉教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、消化管ホルモン測定にあたり御援助をいただいた東北大学教授保健管理センター所長大根田昭博博士に深謝致します。また佐藤順子氏をはじめとする12階動物実験施設の諸氏に感謝致します。

本研究費の一部は昭和62年、63年度文部省科学研究No. 62570588および厚生省難治性腸疾患調査研究班の費用によった。

文 献

- 1) 津久井一, 関根 毅, 山崎 匡ほか: Biliary diversionの胃酸分泌におよぼす影響について実験的研究. 日消病会誌 75: 1585—1596, 1978
- 2) 今村幹雄: 各種胆道再建術の胃酸分泌および消化管ホルモン分泌におよぼす影響に関する実験的研究. 日外会誌 84: 1161—1173, 1983
- 3) 土屋 誉, 佐々木巖, 今村幹雄ほか: 胆道再建術の胃酸分泌および消化管ホルモン分泌に及ぼす影響に関する実験的研究. 日外会誌 87: 659—670, 1986
- 4) Grossman MI, Adelson JW, Brown JC et al: Progress in gastroenterology. Candidate hormones of the gut. Gastroenterology 67: 730—755, 1974
- 5) 戸田守彦, 佐々木巖, 内藤広郎ほか: Ileo-jejunal transpositionにおける消化管ホルモンと小腸粘膜像の組織学的変化に関する実験的研究. 日外会誌 90: 1879—1889, 1989
- 6) Toda M, Sasaki I, Naito H et al: Effect of ileo-jejunal transposition on intestinal structure and function in dogs. Biomed Res 9(Suppl 3): 157—162, 1988
- 7) Ohneda A, Nihei J, Kobayashi T et al: Effect of insulin treatment upon response of extrapancreatic glucagon to arginine. Tohoku J Exp Med 129: 207—217, 1979
- 8) Lauritsen KB, Moody AJ, Christensen KC et al: Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man. Scand J Gastroenterol 15: 833—840, 1980
- 9) Kosaka T, Lim RKS: Demonstration of the humoral agents in fat inhibition of gastric secretion. Proc Soc Exp Biol Med 27: 890—891, 1930
- 10) Chey WY: Secretin as an enterogastrone. Edited by Miyoshi A. Gut Peptides and Ulcer. Biomedical Research Foundation, Tokyo 1983, p. 366—371
- 11) Pederson RA, McIntosh CHS, Brown JC: A review of the gastric acid inhibitory role of GIP. Edited by Miyoshi A. Gut Peptides and Ulcer. Biomedical Research Foundation, Tokyo, 1983, p. 102—105
- 12) Olsen PS, Pedersen JH, Kirkegaard P et al: Neurotensin inhibits meal-stimulated gastric acid secretion in man. Scand J Gastroenterol 18: 1073—1076, 1983
- 13) Guo YS, Fujimura M, Lluís F et al: Peptide YY: A physiologic role in the regulation of gastric secretion. Gastroenterology 88: 1408, 1985
- 14) Pappas TN, Debas HT, Goto Y et al: Peptide YY inhibits meal-stimulated pancreatic and gastric secretion. Am J Physiol 248: G118—123, 1985
- 15) Lluís F, Fujimura M, Guo Y et al: Peptide YY is an important regulator of pancreatic exocrine secretion. Surg Forum 36: 170—172, 1985
- 16) Kirkegaard P, Moody AJ, Holst JJ et al: Glicentin inhibits gastric acid secretion in the rat. Nature 297: 156—157, 1982
- 17) Ulshen MH, Herbst CA: Effect of proximal transposition of the ileum on mucosal growth and enzyme activity in orally nourished rats. Am J Clin Nutr 42: 805—814, 1985
- 18) Moody AJ, Thim L, Kirkegaard P: Glicentin: Its structure and possible function as an enteroglucagon. Edited by Miyoshi A. Gut Peptides and Ulcer. Biomedical Research Foundation, Tokyo, 1983, p20—26
- 19) Williams NS, Evans P, King RFGJ: Gastric acid secretion and gastrin production in the short bowel syndrome. Gut 26: 914—919, 1985
- 20) Isenberg JI, Ippoliti AF, Maxwell VL: Perfusion on the proximal small intestine with peptone stimulates gastric acid secretion in man. Gastroenterology 73: 746—752, 1977
- 21) Buxton B, Wasunna AEO, Bedi BS et al: Role of the jejunum and the ileum in the acid response of dogs to a meal. Gastroenterology 63: 270—272, 1972
- 22) Kauffman GL, Grossman MI: Serum gastrin during intestinal phase of acid secretion in dogs. Gastroenterology 77: 26—30, 1979
- 23) Konturek SJ, Adair TH, Rayford PL et al: PH profile of gastric acid, serum gastrin and secretin responses to gastric and intestinal meals in the dog. Gastroenterology 70: 903,

- 1976
- 24) Harada WP, Longmire JR, Tsuchiya R: Hypersecretion of gastric acid and incidence of peptic ulceration after bile diversion through defunctionalized jejunal segments. Edited by Miyoshi A. Gut peptides and ulor. Biomedical Research Foundation, Tokyo, 1983, p490—494
- 25) Thompson MR, Debas HT, Walsh JH et al: Release of antral gastrin by infusion of liver extract into the small intestine of dogs. *Gut* 17: 393, 1976
- 26) Way LW, Cairns DW, Deveney CW: The intestinal phase of gastric secretion: A pharmacological profile of entero-oxyntin. *Surgery* 77: 841—850, 1975
- 27) Orloff MJ, Villar-Valdes H, Abbott AG et al: Site of origin of the hormone responsible for gastric hypersecretion associated with portacaval shunt. *Surgery* 68: 202—207, 1970
- 28) Clain JE, Go VLW, Malagelada J: Inhibitory role of the distal small intestine on the gastric secretory response to meals in man. *Gastroenterology* 74: 704—707, 1978
- 29) Read NW, McFarlane A, Kinsman RI et al: Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucagon. *Gastroenterology* 86: 274—280, 1984
- 30) Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM et al: Endocrine tumour in kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut* 12: 773—782, 1971
- 31) Bloom SR, Polak JM: Enteroglucagon and the gut hormone profile of intestinal adaptation. Edited by Robinson JW, Dowling RH, Riecken EO. *Mechanisms of Intestinal Adaptation*. MTP Press, Lancaster, 1982, p189—199

An Experimental Study of the Ileo-Jejunal Transposition on the Influence of Canine Gastric Acid Secretion and Gut Hormones

Morihiro Toda, Iwao Sasaki, Hiroo Naito, Michinaga Takahashi and Seiki Matsuno
The First Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

Experimental studies were carried out to investigate the effect of ileo-jejunal transposition (IJT) upon the secretion of gastric acid and gastrointestinal hormones. IJT, sham 1 operation and sham 2 operation were constructed in 16 Heidenhain pouch dogs and the following results were obtained. 1) Following IJT hyperenteroglucagonemia was observed. 2) The integrated gastrin response and acid output from Heidenhain pouch after test meal loading were markedly elevated in the IJT group. 3) The plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) levels at 60 to 90 minutes after the test meal were significantly decreased in the IJT group. In conclusion, hyperenteroglucagonemia and a marked rise in gastric acid output were observed after IJT. These observations do not support the idea that enteroglucagon has an enterogastrone effect. The release of GIP was not found to be affected by hyperenteroglucagonemia.

Reprint requests: Morihiro Toda Department of Surgery, Towada City Central Hospital
12-14-8 Nishi, Towada, 034 JAPAN