

## 選択的近位迷走神経切離術後の高ガストリン血症に及ぼす 胃内胆汁の影響に関する実験的研究

徳島大学医学部第1外科学教室

河崎 秀樹 和田 大助 古味 信彦

選択的近位迷走神経切離術 (SPV) 後の高ガストリン血症に及ぼす胃内胆汁の影響を実験的に検討した。術後12週では胆汁を胃内に流入させた群 (胆汁群) は試験食投与後の末梢血漿ガストリン値 (IRG), ソマトスタチン値 (SRIF) が対照群に比較し低値で, integrated IRG, SRIF response は胆汁群 ( $8.98 \pm 2.27$ ,  $7.14 \pm 1.62 \text{ng} \cdot 120 \text{min/ml}$ ) が対照群 ( $15.26 \pm 2.97$ ,  $11.87 \pm 2.71 \text{ng} \cdot 120 \text{min/ml}$ ) に比較し有意に低かった。免疫組織化学法で染色した幽門洞粘膜内 G, D 細胞数 ( $30.5 \pm 3.9$ 個/mm,  $22.2 \pm 1.9$ 個/mm) は対照群 ( $47.4 \pm 6.6$ 個/mm,  $26.9 \pm 2.1$ 個/mm) に比較し有意に少数であった。以上から SPV 後に胃内に流入した胆汁は G 細胞数を減らし, 血中ガストリン値を低下させることが示唆された。また胆汁群の幽門洞粘膜には点状出血, 発赤や表層性胃炎がみられ, 胃内流入胆汁が SPV 後の胃潰瘍発生の一因である可能性が示唆された。

**Key words:** hypergastrinemia following selective proximal vagotomy, plasma gastrin and somatostatin responses to test meal, G and D cell populations in the antral mucosa, bile reflux gastritis

### はじめに

1960年に Holle<sup>1)</sup>によって提唱された選択的近位迷走神経切離術 (以下, SPV) は機能温存に優れ, しかも安全で治療成績も満足しえることから十二指腸潰瘍を中心とした消化性潰瘍の治療に広く用いられている<sup>2)3)</sup>。

SPV のみならず迷走神経切離術後は種々の原因で高ガストリン血症になることが知られているが<sup>4)5)</sup>, SPV にしばしば付加される幽門形成術 (以下, 幽成術) などのドレナージ手術が幽門洞のガストリン分泌に与える影響については, さまざまな報告がある。

すなわち, 間島ら<sup>6)</sup>は臨床例で検討したところ幽成術を付加したほうが血中ガストリン値が高く, アルカリ性の十二指腸液の逆流が原因と述べている。また筒井ら<sup>10)</sup>はイヌを用いた実験で幽成術を付加したほうがより高値であり, 胃排出時間の差による腸相の関与が原因と述べている。一方, Korman ら<sup>11)</sup>は臨床例の検討で幽成術の付加の有無にかかわらず試験食投与後のガストリン分泌には差がなかったとし, Bauer ら<sup>12)</sup>はイヌを用いた実験で幽成術を付加した群で試験食投与

後のガストリン分泌が低下していたと報告している。

いずれにしてもガストリン分泌に影響を与える因子としては, 1) 胃内へ流入してきた胆汁を含むアルカリ性十二指腸液の存在, 2) 胃排出時間の変化, などが主なものと考えられる。今回われわれは, 1)に着目して, 胃内に流入した胆汁が SPV 後の高ガストリン血症に及ぼす影響を解明する目的で雑種成犬を用いた実験モデルを作成した。そしてガストリン分泌, およびバラクリンホルモンとしてガストリン分泌を抑制するといわれるソマトスタチン分泌, さらに幽門洞粘膜の組織学的な変化について検討を加えた。

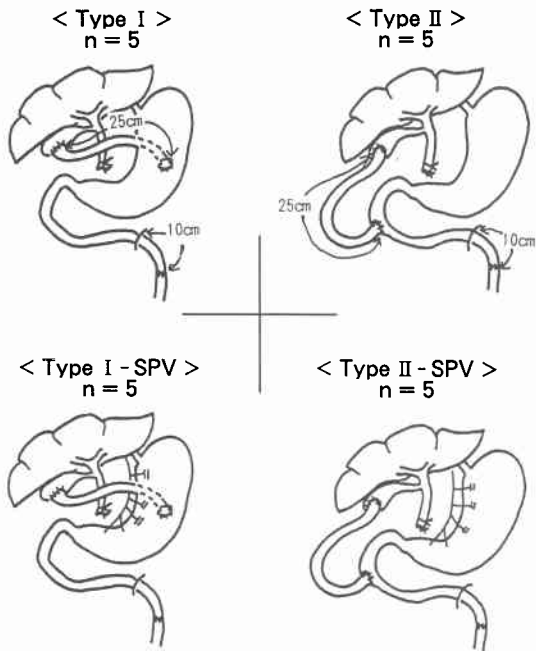
### 実験材料および方法

#### 1) 実験モデル

雑種成犬20頭 (体重10~15kg) を年齢, 雌雄の別なく使用した。

チオペンタール (ラボナール®田辺製薬) を経静脈的に投与し, 気管内挿管のうえアイカ社製レスピレータによる調節呼吸を行なった。開腹し総胆管を結紮切離したのち Fig. 1 に示したように Type I, Type II の2種類のモデルを作成した。すなわち Type I では上行性胆道感染症を防止し胆汁を確実に胃内に流入させるために, Treitz 靱帯より約10cm 肛側で約25cm の長さの空腸脚を作成し胆嚢と胃体部後壁に間置した, Type

Fig. 1 Experimental models



IIでは対照モデルとして間置空腸脚自体がホルモン分泌に及ぼす影響を検討するために、同様の空腸脚を胆嚢と十二指腸（主乳頭開口部対側）に間置した。さらに、おのおのにSPVを付加したモデルを作成し、Type I-SPV, Type II-SPVとした。なお術前後を通じて各群間で摂食量や体重変動に差はみられなかった。

## 2) 検討項目および方法

a) 試験食投与前後における血漿ガストリン値（以下、IRG）、血漿ソマトスタチン値（以下、SRIF）の測定

術前および術後6週、12週（各群5頭）にCampbell社製ビーフスープ（調製後のpH 6.5）を体重1kgあたり20g（蛋白質1.3g、炭水化物2.6g、脂肪0.5g含有）経口摂取させ、投与前から投与後120分まで経時的に末梢静脈血を採取した。検体はただちに氷冷試験管（採血量1mlあたりEDTA 1.2mg、アプロチニン500KIU添加）に入れ、4℃以下で遠心分離（3,000回転、20分）したのち血漿を採取し、測定まで-20℃で凍結保存した。

IRGはDainabot社製GASTRIN・RIA KIT® IIで、SRIFは本学の斎藤らが自家調製した抗体を用いた酸アセトン法により<sup>13)14)</sup>、いずれもRIA法で測定し

た。

## b) 幽門洞粘膜内のG, D細胞数の算定

初回手術時および術後12週の屠殺時にDunnら<sup>15)</sup>の方法に準じて幽門洞前壁を胃の長軸方向に切開し、粘膜層のみを長さ5cm、幅1cmにわたりstrip biopsyし、伸縮のないように注意してただちに10%中性緩衝ホルマリンで約36時間固定した。なお粘膜標本は初回手術時と屠殺時で可及的に相隣接する部位より採取した。

そして厚さ4μmのパラフィン包埋連続切片を作成し、VECTASTAIN® ABC KIT (Vecter Laboratories社製)を用いた免疫組織化学法でG, D細胞を染色した。この際にガストリン1次抗体としてAntibody 507 (IMMUNO NUCLEAR社製, Lot No. 8452012)を、ソマトスタチン1次抗体として前述の斎藤らの抗体を用いた。

使用したガストリン抗体がRIA法と免疫組織化学法で相違している点については、後者で使用したAntibody 507はlittle gastrin (1~17)に対する抗体であり、前者で使用したGASTRIN・RIA KIT® IIの使用説明書に記されたキットの特異性 (cross reactivity)などのデータと対比した結果、抗体の相違による問題点は無視しえるものと判断した。

光学顕微鏡の接眼レンズにマイクロメータ (OLYMPUS社製)を装着し、幽門洞粘膜が垂直に切れている部位10か所で粘膜長1mmあたりのG, D細胞数を算定し、その平均値をもって単位粘膜長あたりの個数とした。

## c) 組織学的検討

前述の連続切片にHematoxylin-Eosin染色（以下、HE染色）、Periodic acid Schiff染色（以下、PAS染色）を行い光学顕微鏡で観察した。

## d) 胃酸分泌能の測定

屠殺する前に、18Frアーガイルカテーテルを胃穹隆部に留置し幽門輪を結紮して全胃瘻を作成した。そして水分補給を目的とした生理食塩水50~60ml/hrを点滴静注下に、テトラガストリン4μg/kgを筋肉内投与して刺激の前後で胃液を採取しpH TITRATOR® (TOA社製)で酸度を測定した。

なお各測定値は平均値±標準偏差で表わし、pairedまたはunpaired Student t-testで有意差検定を行った。

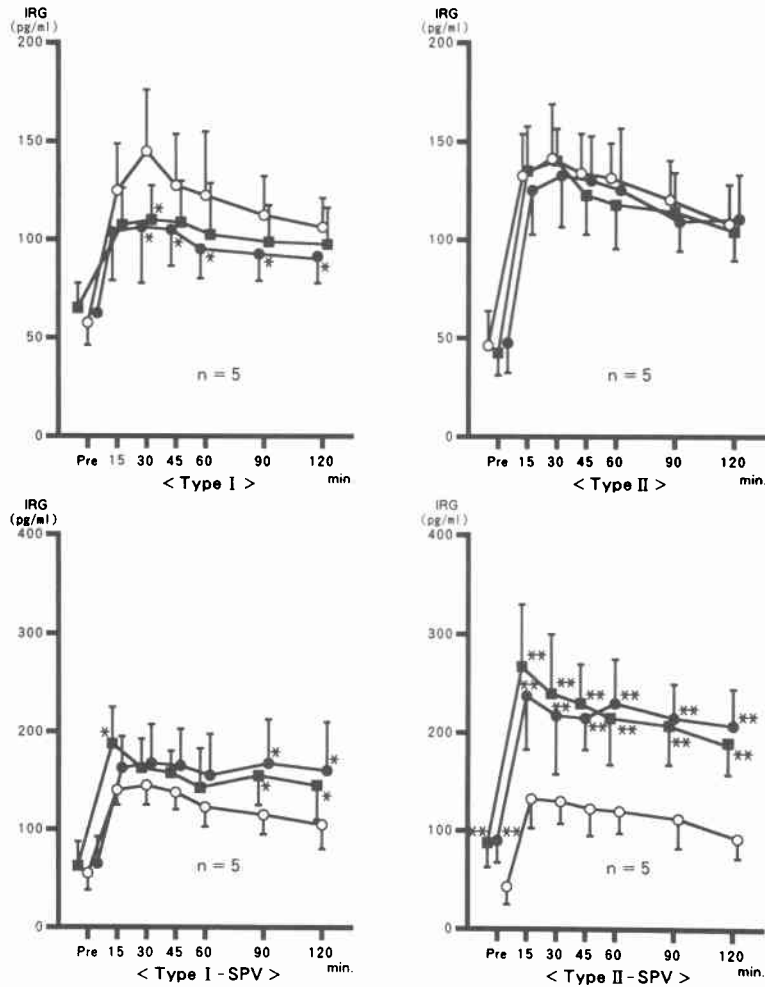
## 成 績

### a) 試験食投与前後におけるIRG, SRIFの測定

(1) IRGの平均値の変動 (Fig. 2)

Fig. 2 Fluctuation of IRG response to test meal

○ : pre op. ● : 6 weeks after op. ■ : 12 weeks after op. \* :  $p < 0.05$  vs. value of pre op. state, \*\* :  $p < 0.01$  vs. value of pre op. state



<術前>：各群とも試験食投与後は急速に上昇し15分ないし30分で投与前の2.0~2.8倍のピークを示し以後漸減した。

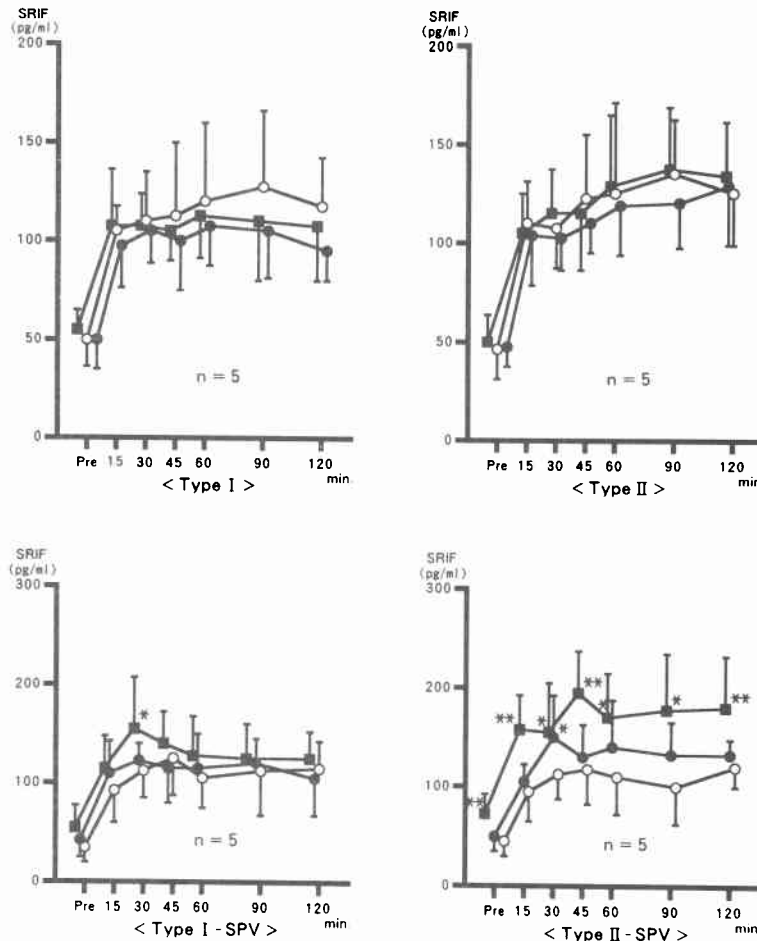
<術後6週>：Type I (n=5)では試験食投与前値は $60.4 \pm 20.1$ pg/mlと術前と差はなかったが、投与後30分には $102.9 \pm 29.3$ pg/mlと術前の $146.2 \pm 34.9$ pg/mlに比較し有意 ( $p < 0.05$ ) に低値となり、以後120分まで同様の結果であった。Type II (n=5)では投与前後を通じて術前と差はなかった。Type I-SPV (n=5)では投与前後を通じて術前と比較して高値になる傾向があったが、90分、120分を除いて有意差はなかった。Type II-SPV (n=5)では投与前値が $90.6 \pm 22.0$ pg/ml

と術前に比較し有意 ( $p < 0.01$ ) に高く、投与後15分で $238.2 \pm 53.4$ pg/mlとピークを示し以後120分まで有意な高値を維持した。

<術後12週>：Type Iでは試験食投与前値は術前および術後6週と差はなかったが、投与後は術前よりは低値で術後6週よりはやや高値となる傾向がみられた。Type IIでは術前、術後6週と比較して変化はなかった。Type I-SPVでは術後6週と同様、術前と比較して全般に高値となる傾向があったが投与後15分、90分、120分を除いて有意差はなかった。Type II-SPVでは術後6週と同様、刺激前後を通じて術前と比較し有意に高値となった。

**Fig. 3** Fluctuation of SRIF response to test meal

○ : pre op. ● : 6 weeks after op. ■ : 12 weeks after op. \* : p<0.05 vs. value of pre op. state, \*\* : p<0.05 vs. value of pre and 6 weeks after op. state



(2) SRIF 平均値の変動 (Fig. 3)

<術前>各群とも試験食投与後15分で急速に上昇したのち漸増し、投与後45分から120分で IRG に遅れてピークを示した。

<術後6週> ; Type I では投与後45分以降に術前と比較して低値となる傾向があったが有意差はなかった。Type II および Type I-SPV で術前とほとんど変化はなかった。Type II-SPV では投与前後を通じて術前と比較して高値となる傾向があったが、投与後30分を除いて有意差はなかった。

<術後12週> ; Type I では投与後45分以降に術前よりは低値、術後6週よりは高値となる傾向があったが有意差はなかった。Type II では投与前後を通じて術前と差はなかった。Type I-SPV では、術前および

術後6週と比較して高値となる傾向があったが投与後30分を除いて有意差はみられなかった。Type II-SPV では投与前後を通じて術前に対して有意に高値で、投与前、投与後15分、45分、20分では術後6週に対しても有意に高値となった。

(3) Integrated IRG response の変化 (Table 1)

なお、同値は総 IRG 分泌量 (試験食投与後の各 interval の平均 IRG と各 interval の時間の積の総和) から基礎 IRG 分泌量 (投与前の IRG と全 interval の合計時間の積) を差し引いたものとして求めた。

<術後6週> ; Type I は  $3.82 \pm 2.44 \text{ng} \cdot 120 \text{min/ml}$  と Type II の  $7.66 \pm 1.02 \text{ng} \cdot 120 \text{min/ml}$  に比較して有意 ( $p < 0.05$ ) に低値であった。Type I-SPV は Type II-SPV より低値となる傾向がみられたが有意差はな

**Table 1** Integrated IRG response to test meal

| (ng · 120 min/ml)                       |           |                         |                          |
|---|-----------|-------------------------|--------------------------|
| 〈without SPV〉                           |           |                         |                          |
|   | Pre op.   | 6 weeks                 | 12 weeks                 |
| Type I (n=5)                            | 6.41±1.63 | 3.82±2.44 <sup>1)</sup> | 5.20±1.45 <sup>2)</sup>  |
| Type II (n=5)                           | 7.12±1.88 | 7.66±1.02 <sup>3)</sup> | 7.90±1.42 <sup>4)</sup>  |
| <sup>1)</sup> vs <sup>3)</sup> : p<0.05 |           |                         |                          |
| <sup>2)</sup> vs <sup>4)</sup> : p<0.05 |           |                         |                          |
| 〈with SPV〉                              |           |                         |                          |
|   | Pre op.   | 6 weeks                 | 12 weeks                 |
| Type I-SPV (n=5)                        | 8.01±0.41 | 9.31±1.61               | 8.98±2.27 <sup>1)</sup>  |
| Type II-SPV (n=5)                       | 7.58±1.43 | 13.57±3.11              | 15.26±2.97 <sup>2)</sup> |
| <sup>1)</sup> vs <sup>2)</sup> : p<0.05 |           |                         |                          |

**Table 2** Integrated SRIF response to test meal

| (ng · 120 min/ml)                       |           |           |                          |
|---|-----------|-----------|--------------------------|
| 〈without SPV〉                           |           |           |                          |
|   | Pre op.   | 6 weeks   | 12 weeks                 |
| Type I (n=5)                            | 6.70±1.51 | 5.42±1.37 | 4.58±2.20                |
| Type II (n=5)                           | 6.26±1.02 | 6.70±1.84 | 6.02±1.42                |
| 〈with SPV〉                              |           |           |                          |
|   | Pre op.   | 6 weeks   | 12 weeks                 |
| Type I-SPV (n=5)                        | 7.89±0.72 | 7.53±1.67 | 7.14±1.62 <sup>1)</sup>  |
| Type II-SPV (n=5)                       | 6.49±1.94 | 8.67±1.68 | 11.87±2.71 <sup>2)</sup> |
| <sup>1)</sup> vs <sup>2)</sup> : p<0.05 |           |           |                          |

かった。

〈術後12週〉；Type Iは、術後6週と同様にType IIに比較して有意(p<0.05)に低値であった。またType I-SPVでも8.98±2.27ng · 120min/mlとType II-SPVの15.26±2.97ng · 120min/mlに比較して有意

(p<0.05)に低値となった。

(4) Integrated SRIF response の変化 (Table 2)

〈術後6週〉；Type IはType IIと、またType I-SPVもType II-SPVと比較して低値になる傾向があったが有意差はなかった。

〈術後12週〉；Type I-SPVでは7.14±1.62ng · 120min/mlとType II-SPVの11.87±2.71ng · 120min/mlに比較して有意(p<0.05)に低値となった。

b) 単位粘膜長あたりのG, D細胞数

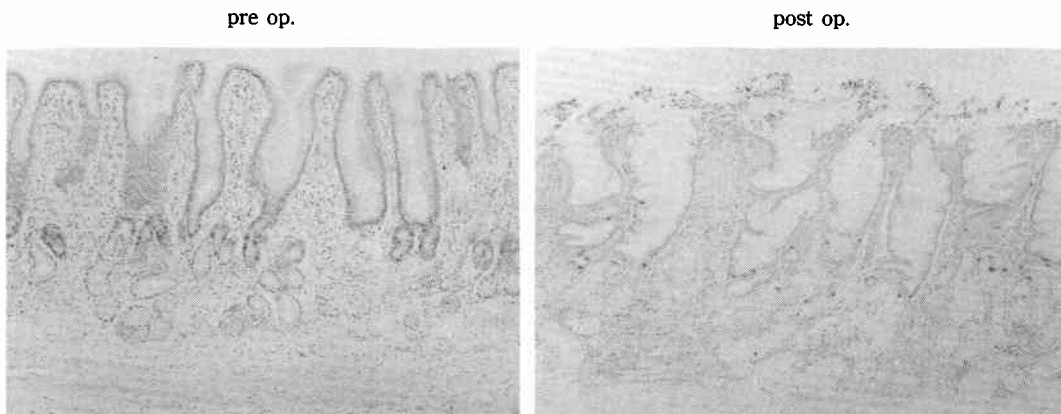
〈G細胞数〉；Type Iの術後12週では術前に比較し有意(p<0.01)に減少しており、Type IIの術後12週との比較でも有意(p<0.05)に少数であった。またType I-SPVの術後12週では術前と比較してほとんど増加はなく(Fig. 4)、Type II-SPVに対して有意(p<0.05)に少数であった(Table 3)。

〈D細胞数〉；Type Iの術後12週では術前と比較し有意(p<0.05)に減少していた。Type I-SPVはG細胞数と同様に術後12週でも術前と比較してほとんど増加はなく、Type II-SPVに対し有意(p<0.05)に少数であった(Table 4)。

c) 組織学的検討

〈HE染色〉；Type IおよびType I-SPVの術後12週では、腺窩上皮の過形成や粘膜固有層の浅部にリンパ球や形質細胞を主体とした炎症性細胞浸潤がみられたが粘膜層深部の幽門腺自体はほとんど変化がなかった(Fig. 5)。一方、Type IIおよびType II-SPVでは術後12週においても術前と比較しほとんど変化はみられなかった。

**Fig. 4** Immunohistochemical study of G-cell population in Type I-SPV. ABC, ×100. In spite of undergoing SPV, G-cell population did not increase at 12 weeks after operation. Darkly stained cells indicate "G-cell".



**Table 3** G-cell population in the antral mucosa (cells/mm)

| <without SPV>  |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|
|  | Pre op.                | 12 weeks after op.     |
| Type I (n=5)   | 27.1±2.9 <sup>1)</sup> | 22.2±1.9 <sup>2)</sup> |
| Type II (n=5)  | 28.0±2.6               | 26.9±2.1 <sup>3)</sup> |
| <sup>1)</sup> vs <sup>2)</sup> : p<0.01<br><sup>2)</sup> vs <sup>3)</sup> : p<0.05 |                        |                        |
| <with SPV>   |                        |                        |
|  | Pre op.                | 12 weeks after op.     |
| Type I-SPV (n=5)   | 26.7±3.5               | 30.5±3.9 <sup>1)</sup> |
| Type II-SPV (n=5)  | 28.4±2.7 <sup>2)</sup> | 47.4±6.6 <sup>3)</sup> |
| <sup>1)</sup> vs <sup>3)</sup> : p<0.05<br><sup>2)</sup> vs <sup>3)</sup> : p<0.01 |                        |                        |

**Table 4** D-cell population in the antral mucosa (cells/mm)

| <without SPV>  |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|
|  | Pre op.                | 12 weeks after op.     |
| Type I (n=5)   | 21.8±3.2 <sup>1)</sup> | 16.9±3.0 <sup>2)</sup> |
| Type II (n=5)  | 19.7±3.8               | 20.3±3.1               |
| <sup>1)</sup> vs <sup>2)</sup> : p<0.05  |                        |                        |
| <with SPV>   |                        |                        |
|  | Pre op.                | 12 weeks after op.     |
| Type I-SPV (n=5)   | 19.0±4.5               | 20.6±3.5 <sup>1)</sup> |
| Type II-SPV (n=5)  | 18.6±2.1 <sup>2)</sup> | 28.2±3.1 <sup>3)</sup> |
| <sup>1)</sup> vs <sup>3)</sup> : p<0.05<br><sup>2)</sup> vs <sup>3)</sup> : p<0.01 |                        |                        |

**Table 5** Gastric secretion test at 12 weeks after op.

BAO : mEq/30 min.  
MAO : mEq/60 min.

| <without SPV>     |           |           |
|-------------------|-----------|-----------|
|                   | BAO       | MAO       |
| Type I (n=5)      | 0.33±0.19 | 4.92±2.88 |
| Type II (n=5)     | 0.22±0.15 | 5.29±3.66 |
| <with SPV>        |           |           |
|                   | BAO       | MAO       |
| Type I-SPV (n=5)  | 0.11±0.12 | 2.00±1.32 |
| Type II-SPV (n=5) | 0.05±0.04 | 2.14±2.28 |

<PAS染色> ; Type Iおよび Type I-SPV の術後 12週では術前に比較して粘膜表層や腺窩上皮の PAS 陽性物質が著名に減少していた (Fig. 6) が, Type II および Type II-SPV では変化がなかった。

なお, 肉眼的には Type I および Type I-SPV では幽門洞の粘膜表面にビマン性の発赤や点状出血がみられた。

d) 胃酸分泌能

Type I と Type II および Type I-SPV と Type II-SPV において BAO, MAO ともに差はなかった (Table 5)。

考 察

今回われわれは雑種成犬を用いた実験モデルを作成し, SPV 後に胃内に流入した胆汁がガストリンおよびソマトスタチン分泌に与える影響について検討を加え

**Fig. 5** Microscopic findings in Type I-SPV. Hematoxylin-Eosin, ×100. At 12 weeks after operation, there was pit (foveolar) hyperplasia with a serrated “cork screw” appearance. The upper half mucosa was infiltrated with inflammatory cells, although the glands were almost intact.

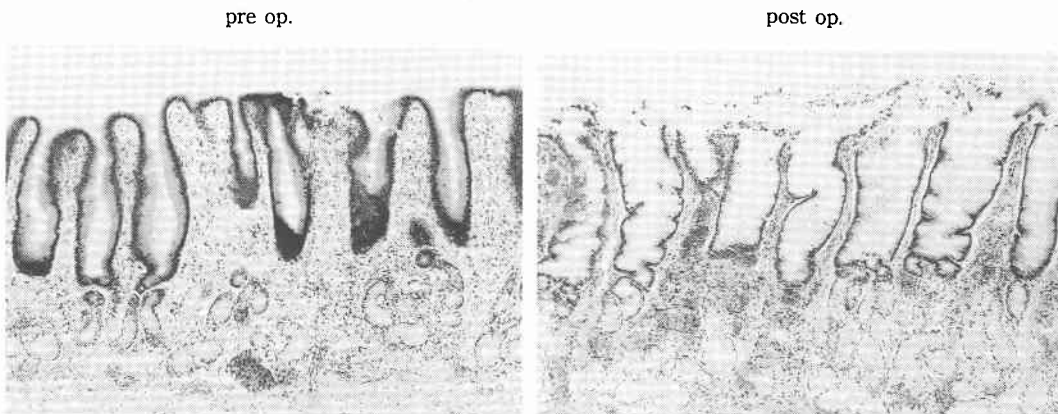
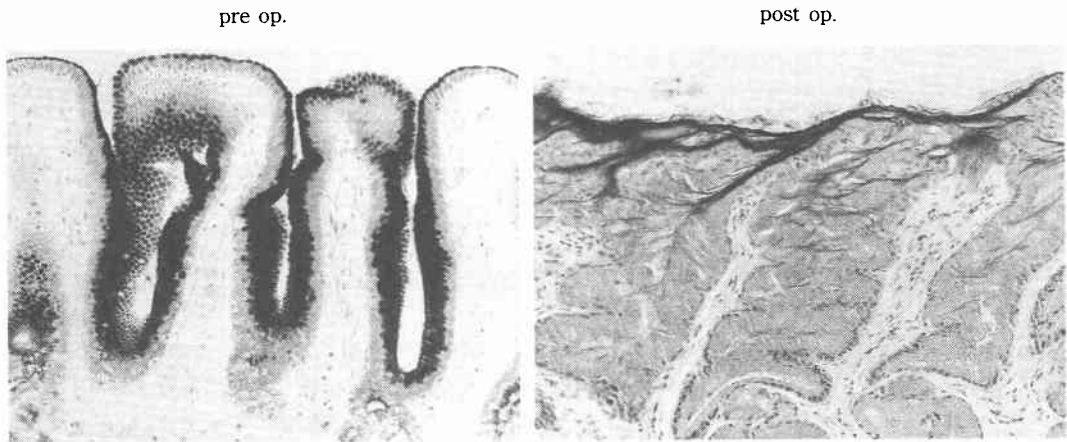


Fig. 6 Microscopic findings in Type I-SPV. PAS,  $\times 200$ . At 12 weeks after operation, the positive PAS stained substance in the superficial epithelial cells was decreased in comparison with that of pre operative state.



た。その結果、胆汁を胃内に流入させた群 (Type I, Type I-SPV, 以下、胆汁群と略す) では対照群 (Type II, Type II-SPV) に比較して試験食投与後の IRG, SRIF は全般に低値となり, integrated incremental response はともに術後12週で有意に低値となった。

今回の実験モデルの Type II においては, IRG, SRIF ともに術後6週および12週で術前値と差がなかったことや, 今村ら<sup>16)</sup>のイヌを用いた胆道再建術の実験成績から, 間置した空腸脚自体がガストリンおよびソマトスタチン分泌に与える影響は軽微で無視しえるものと思われた。またテトラガストリン筋注射による胃酸分泌能は Type I と Type II 間, Type I-SPV と Type II-SPV 間でそれぞれ差はみられず, 胃底腺領域の functional parietal cell mass の変化による影響も無視しえるものと思われた。さらに, 胆汁群と対照群では摂食量や栄養状態に差はみられず, 胃排出時間にも基本的に差はないものと思われ, 以上のことより今回の成績は流入した胆汁によって胃粘膜, とくに幽門洞粘膜に生じた変化を反映したものと考えられた。

胆汁を含んだ十二指腸内容物が胃粘膜に与える組織学的な影響については Lawson<sup>17)</sup>のイヌを用いた胆嚢胃吻合の報告をはじめ, 動物実験, 臨床成績ともに多くの報告がある<sup>18)~22)</sup>。これらによると, 比較的短期間では慢性胃炎の一種の表層性胃炎に相当する変化<sup>23)24)</sup>, すなわち粘膜表層を中心にリンパ球, 形質細胞を主体とする炎症性細胞浸潤を伴う“cork screw appearance”と表現される腺窩上皮の過形成が起こる

とされ, われわれの実験でも胆汁群では同様な所見が認められた。また胆汁群においても粘膜深部に存在する幽門腺自体は HE 染色上ほとんど変化がみられなかったが, 免疫組織化学法で染色, 同定した G, D 細胞数は対照群と比較して有意に減少していた。これには胃内に流入した胆汁によって引き起こされた表層性胃炎が強く関与しているものと思われ, 胆汁群における試験食投与後の IRG, SRIF の反応性の低下は G, D の細胞数の減少を直接反映したものと考えられた。

一般に幽門洞のアルカリ化はガストリン分泌を刺激する<sup>25)26)</sup>とされるが, Thompson ら<sup>27)</sup>は幽門洞の pH を一定にしても迷切後には高ガストリン血症が起こったと報告している。また, 渡部ら<sup>28)</sup>は SV+幽成術後に有酸群のほうが無酸群より血清ガストリンが高値であったとし, 迷切後のガストリン分泌においては必ずしも pH の上昇とガストリン分泌は相関せず幽門洞の pH 以外の因子を考慮する必要があると指摘している。今回の実験で, アルカリ性の胆汁が胃内に存在して幽門洞の pH が高いと思われる Type I-SPV と相対的に pH が低いと思われる Type II-SPV を比較すると, IRG は試験食投与前から前者が低い傾向がみられ, 投与後は明らかに低値で integrated IRG response も術後12週では有意に低下していた。また, SPV を加えていない Type I と Type II の比較でもほぼ同様な結果であった。以上から SPV 後におけるガストリン分泌においては, 胃内に流入した十二指腸液による幽門洞の pH の上昇よりも G 細胞数の増減そのものが

より優位な影響を与えているものと推察された。

また Scheurer ら<sup>29)</sup>は胆嚢胃吻合をしたイヌの実験モデルで組織学的に胃粘膜表面に酸、アルカリ混合物からなる偽膜様物質が強固に付着することを指摘しているが、われわれも胆汁群で幽門洞粘膜に軽度ではあるが同様な所見を認めた例があった。蛋白やアミノ酸が幽門洞の粘膜に接触するとG細胞の表面にある微絨毛を刺激してガストリンを分泌するといわれており、こうした例では偽膜様物質の存在によりアミノ酸と受容体の接触が妨げられ、試験食投与後のガストリン分泌が抑制された可能性も考えられた。

一方、1973年に Brazeau ら<sup>30)</sup>によってヒツジの視床下部から抽出されたソマトスタチンは消化管に広く分布し、特に胃粘膜内に高濃度に存在する<sup>31)</sup>。胃内ではソマトスタチンを産生するD細胞はG細胞の近傍に存在して、パラクリン作用でガストリンの分泌を抑制している<sup>32)</sup>。

Schusdziarra ら<sup>33)</sup>はイヌに試験食を投与してSRIFの変動を経時的に測定した結果、高脂肪高蛋白食では二峰性に、低脂肪高蛋白食では投与後30分にピークを持つ一峰性になると報告している。今回の実験で用いた試験食は脂肪含有量が中等度であったため、ピークはIRGに遅れて出現したものの明らかな二峰性パターンはみられなかったものと思われた。

一般に迷切後のIRGは術後早期から上昇するとされる<sup>34)</sup>、SRIFはIRGに遅れて上昇するといわれており<sup>35)</sup>、今回の実験でもType II-SPV群では術後12週にはじめて術前と比較してSRIFおよび試験食投与後のintegrated SRIF responseの有意の上昇がみられた。一方、Type I-SPVでは術後12週においてもintegrated SRIF responseは術前とほとんど変化なく、Type II-SPVに比較して有意に低下していた。これらの結果はSRIFの変化がIRGの変化に追従して起こったことを示しており、流入した胆汁によってG細胞と同様にD細胞数も対照群に比較して減少した影響と思われた。

今回の実験では胆汁のみを対象としたが、これに膵液が加わるにより前述した組織学的な変化はより増強されることが指摘されており<sup>17)</sup>、われわれの成績とあわせてSPV後に胃内に流入してきた十二指腸内容液はG細胞の増殖を妨げることにより高ガストリン血症に対して抑制的に作用することが示唆された。しかし今回の検討は術後12週までと比較的短期間であり、組織学的には表層性胃炎を主体とする変化のみで

あった。一般に表層性胃炎は究極的には萎縮性胃炎の状態に移行し、萎縮性胃炎ではG細胞数の増加がみられ、高ガストリン血症になると言われている<sup>38)</sup>。SPV後に萎縮性胃炎にまで移行する過程でG細胞数とガストリン分泌がどのように変化していくのか、今後さらに検討を要するものと思われた。

また、近藤ら<sup>36)</sup>はイヌにSPV+幽成術を行なった結果、胃幽門腺部のPAS陽性物質の減少がみられ粘膜防御因子の低下が起こることを指摘している。今回の実験でも胆汁群では術後12週で肉眼的に粘膜表面にビマン性の発赤や点状出血などがみられ、PAS染色性の低下が認められたことと合わせて、胆汁は胃粘膜防御因子を脆弱化させ強い組織障害を起こすものと考えられ、胃内に流入した胆汁がSPV後にしばしば経験する幽門前庭部を中心とした胃潰瘍発生<sup>28)37)38)</sup>の一因である可能性が示唆された。

なお本論文の要旨は第33回日本消化器外科学会総会および第18回胃外科研究会で発表した。稿を終えるにあたり、ソマトスタチン抗体を譲渡し測定を指導して下さった本学第1内科、斎藤晴比古講師、細井英司博士および終始御協力をいただいた教員一同、大島清孝技官に深甚なる謝意を表します。

#### 文 献

- 1) Holle F: Die selektive proximale Vagotomie. Spezielle Magen Chirurgia. Springer-Verlag, Berlin, 1968, p448
- 2) Kawasaki H, Korematsu H, Matsumura T et al: Late results of highly selective vagotomy for duodenal ulcer. Southeast Asian J Surg 9: 37-41, 1986
- 3) 福本常雄, 宮本英之, 木下真人ほか: 教室における消化性潰瘍の術後遠隔成績. 四国医誌 39: 222-230, 1983
- 4) Stadil F, Rehfeld JF, Christiansen PM et al: Gastrin response to food in duodenal ulcer patients before and after selective or highly selective vagotomy. Br J Surg 61: 884-888, 1974
- 5) Jaffe BM, Clendinnen BG, Clarke RJ et al: Effect of selective and proximal gastric vagotomy on serum gastrin. Gastroenterology 66: 944-953, 1974
- 6) Deline P, Willems G, deGraef J: Antral gastrin cell proliferation after vagotomy in rats. Digestion 18: 27-34, 1978
- 7) Debas HT, Hollinshead J, Seal A et al: Vagal control of gastrin release in the dog. Pathways for stimulation and inhibition. Surgery 95:



- 34-37, 1984
- 8) Busman DC, Brombacher PJ, Munting DK et al: Highly selective vagotomy and serum gastrin levels. *Surg Gynecol Obstet* 165 : 397-403, 1987
  - 9) 間島 進, 野見山世司, 児玉博行: 選択的迷切術に対する幽門形成術併施の要否について. *消外* 6 : 1159-1164, 1983
  - 10) 筒井光広: 迷走神経切離術における幽門洞枝の幽門洞粘膜内ガストリン, ソマトスタチン濃度に及ぼす影響に関する実験的研究. *日外会誌* 86 : 1505-1516, 1985
  - 11) Bauer H, Holle F, Okukubo F et al: The effect of selective proximal vagotomy with and without pyloroplasty on serum gastrin levels and acid secretion after feeding and sham feeding in dog. *World J Surg* 1 : 223-229, 1977
  - 12) Korman MG, Hansky J, Coupland GAE et al: Gastrin studies after parietal cell vagotomy. Is drainage necessary? *Digestion* 8 : 1-7, 1973
  - 13) Saito H, Saito S: Effect of substance P and neurotensin on somatostatin levels in rat portal plasma. *Endocrinology* 107 : 1600-1605, 1980
  - 14) Saito H: Radioimmunoassay of plasma somatostatin. Methods and levels in normal and pathological states. *Ligand Review* 2 : 17-22, 1980
  - 15) Dunn DH, Decanini C, Bonsack ME et al: Gastrin cell populations after highly selective vagotomy in the dog. *Am J Surg* 137 : 111-115, 1979
  - 16) 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 : 1161-1172, 1983
  - 17) Lawson HH: Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions. *Lancet* 29 : 469-472, 1964
  - 18) Menguy R, Max MH: Influence of bile on the canine gastric mucosa. *Am J Surg* 119 : 177-182, 1970
  - 19) Delaney JP, Broadie TA, Robbins PL et al: Pyloric reflux gastritis. The offending agent. *Surgery* 77 : 764-772, 1975
  - 20) Keighley MRB, Asquith P, Alexander-Williams: Duodenogastric reflux. A cause of gastric mucosal hyperaemia and symptoms after operations for peptic ulceration. *Gut* 16 : 28-32, 1975
  - 21) Ritchie WP: Alkaline reflux gastritis. An objective assesment of its diagnosis and treatment. *Ann Surg* 192 : 288-298, 1980
  - 22) Weinstein WM, Buch KL, Elashoff J et al: The histology of the stomach in symptomatic patients after gastric surgery: a model to assess selective patterns of gastric mucosal injury. *Scand J Gastroenterol* 20 : 77-89, 1985
  - 23) 中村恭一, 喜納 勇: 消化管の病理と生検組織診断. 医学書院, 東京, 1980, p30-38
  - 24) Vilardell F: Chronic gastritis. Edited by Bo-chus HL. *Gastroenterology*. Vol 1. 2nd edition. Saunders, Philadelphia, 1963, p368-419
  - 25) Walsh JH, Richardson CT, Fordtran JS: pH dependence of acid secretion and gastrin release in normal and ulcer subjects. *J Clin Invest* 55 : 462-468, 1975
  - 26) Peters MN, Feldman M, Walsh JH et al: Effect of gastric alkalinization on serum gastrin concentrations in human. *Gastroenterology* 85 : 35-39, 1983
  - 27) Thompson JC, Lowder WS, Peurifoy J et al: Acid and gastrin response in duodenal ulcer patients before and after surgery. Edited by Rehfeld JF, Andrup E. *Gastrin and the Vagus*. Academic press, New York, 1979, p234-244
  - 28) 渡辺洋三, 近藤慶一郎, 金沢 寛ほか: 選択的迷走神経切離術兼幽門形成術後長期経過例の胃内外分泌機能と胃内視鏡所見. *日消外会誌* 15 : 608-616, 1982
  - 29) Scheurer UC, Schlegel JF, Kelly DG et al: Chronic bile exposure increases resistance of canine gastric mucosa to bile. *Scand J Gastroenterol* 16 : 205-210, 1981
  - 30) Brazeau P, Burgus WVR, Butcher NLM et al: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 179 : 77-79, 1973
  - 31) 斎藤史郎, 斎藤晴比古: ソマトスタチン. *日臨* 38 : 1101-1107, 1980
  - 32) Larsson LI, Golterman N, Magistris L et al: Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion. *Science* 205 : 1393-1395, 1979
  - 33) Schusdziarra V, Rouiller D, Harris J et al: The response of plasma somatostatin-like immunoreactivity to nutrients in normal and alloxan diabetic dogs. *Endocrinology* 103 : 2264-2273, 1978
  - 34) Hollinshead JW, Debas HT, Yamada T et al: Hypergastrinemia develops within 24 hours of truncal vagotomy in dogs. *Gastroenterology* 88 : 35-40, 1985
  - 35) Mulholland MW, Bonsack M, Delaney JP: Proliferation of gastric endocrine cells after vagotomy in the rat. *Endocrinology* 117 :

- 1578—1584, 1985
- 36) 近藤 孝: 選択的近位迷走神経切離術後の胃粘膜変化に関する実験的研究. 日外会誌 81: 481—493, 1980
- 37) 榑原幸雄: 選択的近位迷走神経切離術. 長尾房大編. 胃十二指腸潰瘍の外科. 金原出版, 東京, 1978, p158—175
- 38) Hoare AM, Thompson H, Donovan IA et al: A prospective randomized study of effect of proximal gastric vagotomy and vagotomy and antrectomy on bile reflux, endoscopic mucosal abnormalities and gastritis. Surg Gastroenterol 3: 54—59, 1984
- 39) 谷 礼夫: 試験食負荷による血中ガストリン放出反応と胃酸分泌能, 胃排出機能. [I]基礎的検討. 日消病会誌 75: 1537—1544, 1978

### An Experimental Study of the Effects of Bile in the Stomach on Hypergastrinemia Following Selective Proximal Vagotomy

Hideki Kawasaki, Daisuke Wada and Nobuhiko Komi

The First Department of Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima

The effects of bile in the stomach on hypergastrinemia following selective proximal vagotomy (SPV) was investigated in a canine experimental model. Twelve weeks after the operation, peripheral plasma gastrin (IRG) and somatostatin (SRIF) responses to a test meal in the bile-exposed group were lower than those in the control group. Both integrated IRG and SRIF responses were significantly lower in the bile-exposed group ( $8.98 \pm 2.27$ , and  $7.14 \pm 1.62$  ng · 120 min/ml, respectively) than in the control group ( $15.26 \pm 2.97$ , and  $11.87 \pm 2.71$  ng · 120 min/ml). Immunohistochemical staining revealed significantly decreased G and D cell populations in the antral mucosa of the bile-exposed group ( $30.5 \pm 3.9$  and  $22.1 \pm 1.9$  cells/mm, respectively) compared with those of the control group ( $47.4 \pm 6.6$  and  $26.9 \pm 2.1$  cells/min). These results indicate that bile in the stomach may decrease the G cell population and consequently inhibit hypergastrinemia following SPV. In addition, marked superficial gastritis with redness and petechie was seen in the antral mucosa of the bile-exposed group, which may be one cause of gastric ulceration following SPV.

**Reprint requests:** Hideki Kawasaki The First Department of Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima  
3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima, 770 JAPAN