日消外会誌　29（4）：813～818，1996年

上腹部自律神経叢切離および全迷走神経切離の内臓血行動態および門脈血中VIP濃度に及ぼす影響に関する実験的研究

山口大学医学部外科学第1講座（指導：江里健輔教授）
橋　本　　興

上腹部自律神経叢切離に伴う下痢の発生機構を，イヌを用いて内臓血行動態より全迷走神経切離（以下，幹迷切）と比較検討した．自律神経叢切離兼幹迷切群，自律神経叢切離単独群，および幹迷切単独群を作製し，十二指腸，小腸，膵組織血流量を水素ガスクリアランス法にて，門脈血流量を超音波トランジットタイム血流計にて測定した．さらに門脈血中vasoactive intestinal polypeptide（以下，VIP）値を測定した．自律神経叢切離兼幹迷切群および自律神経叢切離単独群においては，全例に水様性下痢が発生した．十二指腸，小腸および門脈血流量は減少し，膵血流量および門脈血中VIP値は増加した．幹迷切単独群では，下痢は認めなかった．十二指腸，小腸血流量に変化なく，膵，門脈血流量は減少し，門脈血中VIP値は増加した．以上より自律神経叢切離により内臓血行動態の変化が認められ，術後下痢の発生原因に関与していることが示唆された．

Key words： upper abdominal autonomic denervation, postoperative diarrhea, visceral blood flow, portal VIP concentration

I．緒　　言

膵癌手術の際，その根治性の向上のため，広範な所属リンパ節郭清および自律神経叢切離が行われるが，その術後には重篤な下痢を伴う高度の消化吸収障害が発生する[1)2)]．そこで今回，十二指腸，小腸，膵臓の組織血流量，門脈血流量，および門脈血中vasoactive intestinal polypeptide（以下，VIPと略記）値を測定し，自律神経叢切離に伴う下痢の発生機構を内臓血行動態より検討した．

II．対象および方法

1．実験動物

体重10～15kgの雑種成犬15頭を用い，自律神経叢切離兼全迷走神経切離（以下，幹迷切と略記）群（以下，A群と略記），自律神経叢切離単独群（以下，B群と略記），および幹迷切単独群（以下，C群と略記）を各5頭ずつ作製した．

2．実験方法

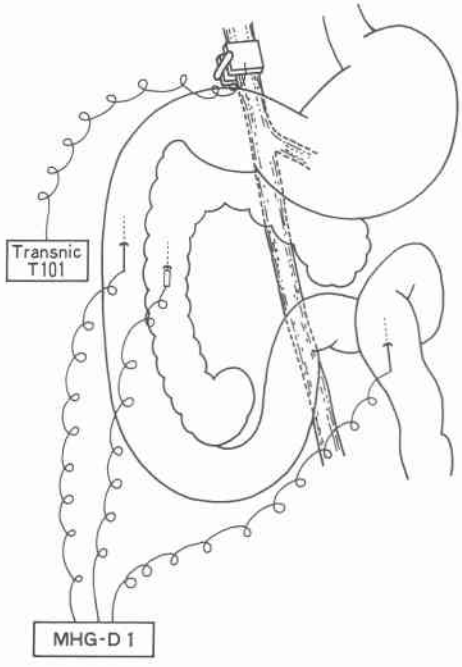
24時間絶食の後，thiamylal sodium（5mg/kg）を静注し，気管内挿管下に室内空気にて調節呼吸を行い，上腹部正中切開により開腹した．麻酔維持はthiamylal sodiumの間欠的静注で行った．十二指腸下行部外側の中央位にて十二指腸漿膜下筋層内，小腸起始部より30cm遠位側にて腸間膜対側の小腸漿膜下筋層内，および膵頭部前面中央膵被膜下実質に，それぞれUNIQUE MEDICAL社製水素クリアランス式組織血流計のワイヤータイプエレメントを留置した．門脈血流量測定のため門脈左右分岐部と膵上縁との間の門脈本幹に，ADVANCE社製超音波トランジットタイム血流計8mmプローブを装着した．さらに，門脈本幹より直接穿刺にて採血し，VIP値をバクスター社のVIPキットを用いてradioimmunoassay 2抗体法で測定した（**Fig. 1**）．体血圧測定のため右大腿動脈よりカテーテルを留置し，大腿動脈血流量測定のため左大腿動脈に超音波トランジットタイム血流計10mmプローブを装着した．中心静脈圧測定のため右大腿静脈より下大静脈にカテーテルを留置した．組織血流量は体血圧，大腿動脈血流量および中心静脈圧をモニターし，体循環をほぼ同じ条件に設定した状態で測定された．

上腹部自律神経叢切離は腹腔動脈と前腸間膜動脈の根部が全周性に露出するように周囲組織を切離し，腹腔・前腸間膜動脈神経叢を神経節を含めて完全に切除して施行された．

幹迷切は腹腔内操作により横隔膜直下で行われた．

＜1995年12月6日受理＞別刷請求先：橋本　　興
〒755　宇部市小串1144　山口大学医学部第1外科

Fig. 1　Experimental model
Wire type elements of tissue blood flowmeter by hydrogen gas clearance method were implanted in the duodenum, jejunum, and pancreas (MHG-D1). Ultrasonic transit-time blood flowmeter probe was attached to the portal vein (Transnic T101).



切離を完全にするために食道全周の漿膜を切離した．

3．検索項目

切離前および切離後1時間目に，十二指腸，小腸，膵臓の組織血流量，門脈血流量および門脈血中VIP値を測定し，各群を比較検討した．結果はMean±SD (standard deviation) で示し，有意差検定はStudent' t testを用い，$p<0.05$を有意差ありとした．

III．結　　果

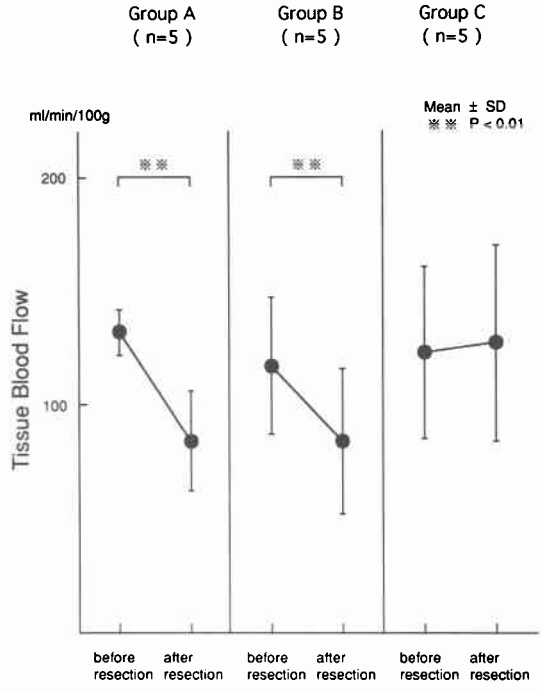
1．下痢の発生

A群およびB群の全例において，自律神経叢切離直後より腸管は攣縮し，蠕動の亢進を認め，術中または術直後より高度の水様性下痢を生じた．一方，C群では術中，術後を通じて下痢は認められなかった．

2．十二指腸筋層内組織血流量（ml/min/100g）

十二指腸筋層内組織血流量は，A群では切離前132±7，切離後83±19となり統計的有意差をもって自律神経叢切離後減少した（$p<0.01$）．B群でも，切離前116±29，切離後82±33となり有意に減少した（$p<0.01$）．C群では，切離前124±38，切離後126±42で変化はなかった（**Fig. 2**）．

Fig. 2　Changes in blood flow in the duodenum
Group A: autonomic denervation and truncal vagotomy group, Group B: autonomic denervation group, Group C: truncal vagotomy group



3．小腸筋層内組織血流量（ml/min/100g）

小腸筋層内組織血流量は，A群では切離前118±5，切離後67±11となり，B群でも，切離前149±31，切離後109±32となり，共に有意に減少した（$p<0.01$，$p<0.05$）．C群では，切離前117±19，切離後116±18で，幹迷切は小腸筋層内組織血流量に変化を与えなかった（**Fig. 3**）．

4．膵組織血流量（ml/min/100g）

膵組織血流量は，A群では切離前73±7，切離後112±10で有意に増加した（$p<0.01$）．B群では切離前82±15，切離後108±57で増加傾向を示した．C群では，切離前91±33，切離後60±28で有意に減少した（$p<0.05$）（**Fig. 4**）．

5．門脈血流量（ml/min/kg）

門脈血流量は，A群では切離前30±7，切離後20±8，B群では，切離前28±11，切離後21±7，C群では，切離前38±8，切離後25±10といずれも減少したが，A群において総計的有意差が認められた（$p<0.01$）（**Fig. 5**）．

Fig. 3 Changes in blood flow in the jejunum
Group A: autonomic denervation and truncal vagotomy group, Group B: autonomic denervation group, Group C: truncal vagotomy group

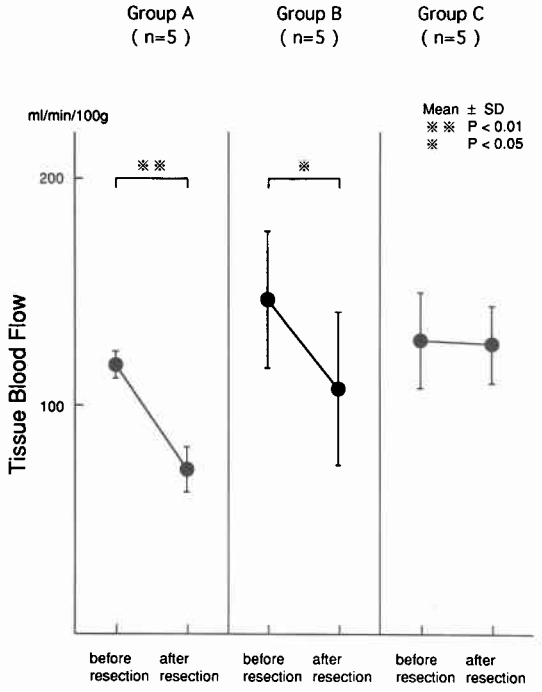
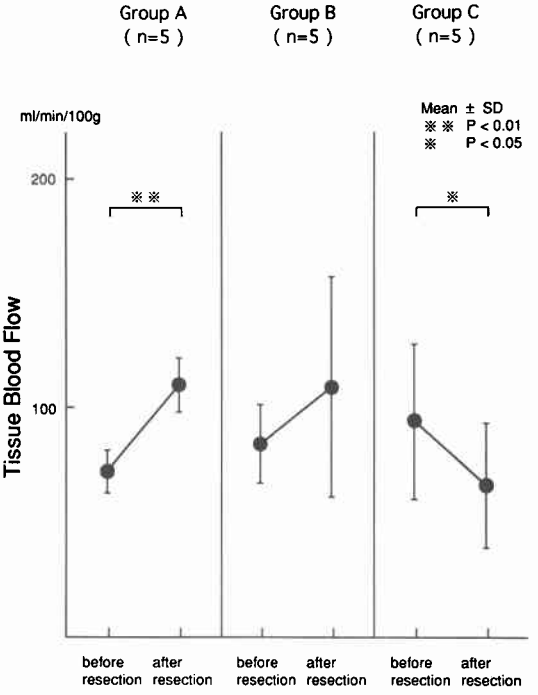


Fig. 4 Changes in blood flow in the pancreas
Group A: autonomic denervation and truncal vagotomy group, Group B: autonomic denervation group, Group C: truncal vagotomy group



6. 門脈血中 VIP 値 (pg/ml)

門脈血中 VIP 値は，A 群では切離前190±69，切離後1,127±365となり，B 群では，切離前89±51，切離後422±194となり，C 群では，切離前119±86，切離後272±153となった．いずれも有意に増加したが，A 群において変化が高度であった．(A 群：$p<0.01$，B・C 群：$p<0.05$) (**Fig. 6**).

IV. 考　察

膵癌はリンパ節転移，脈管侵襲，および神経周囲侵襲を伴うことが多いので，膵癌手術の根治性を向上させるため，膵切除とともに，広範な所属リンパ節郭清および自律神経叢切離が行われる．しかし一方では，手術後に重篤な下痢を来し，術後管理に困難を生じることが多い．

臨床例における膵癌根治手術後の下痢および消化吸収障害には，臓器大量切除による臓器機能の低下・欠落，リンパ節郭清に伴う腸管リンパ流のうっ滞，神経切雄による腸管の自律神経支配の欠落などの多くの因子が関与し，病態を複雑にしている．

上腹部自律神経叢切離後の変化については，種々の報告がみられる．高野[3]は，自律神経切除後には腸管運動亢進以外に，腸管吸収上皮の物質輸送機構の障害による腸管吸収能の低下を認めている．高江洲[4]は，上腹部自律神経叢切離が insulin (IRI)，pancreatic glucagon(IRG)，VIP，secretin，および gut glucagon like immunoreactivity (gut GLI) の分泌を促進することを示唆している．水上ら[5]は，神経叢郭清後の空腸に著明な粘膜固有層の浮腫と粘膜上皮細胞間隙の開大に基づく，吸収上皮細胞自体の吸収障害と貪飲空胞の転送障害を認めている．今回著者も，自律神経叢切離が下痢の主な原因と考え，自律神経叢切離と臓器血流について，幹迷切を対照として比較検討した．

一般に，幹迷切により膵血流量および門脈血流量は低下するとされている[6]が，著者らの実験でも同様の変化を示した．すなわち，膵血流量，門脈血流量は共に減少したが，十二指腸，小腸の血流量は変化せず，下痢も生じなかった．

一方，上腹部自律神経叢切離では，操作により腸管は攣縮し，蠕動が亢進し，術中または術直後より高度の水様性下痢を生じた．十二指腸および小腸血流量は

Fig. 5 Changes in blood flow in the portal vein
Group A: autonomic denervation and truncal vagotomy group, Group B: autonomic denervation group, Group C: truncal vagotomy group

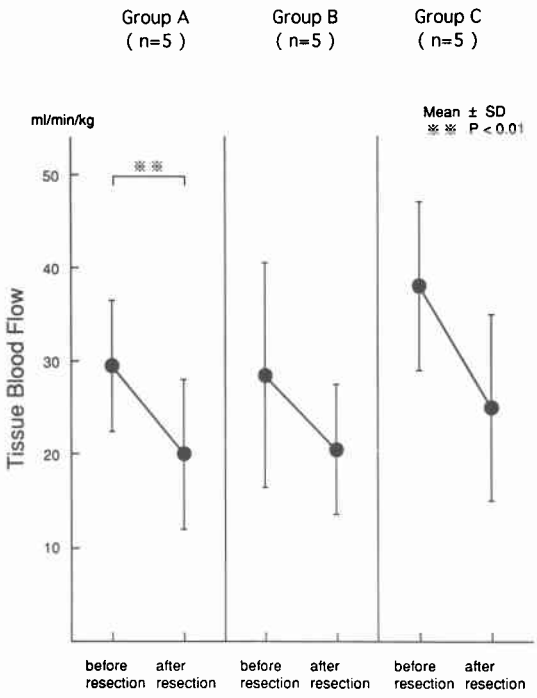
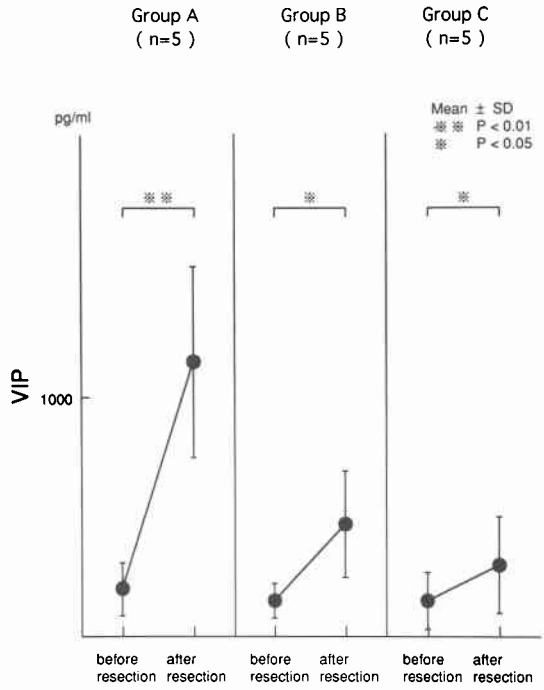


Fig. 6 Changes in vasoactive intestinal polypeptide concentration in the portal vein.
Group A: autonomic denervation and truncal vagotomy group, Group B: autonomic denervation group, Group C: truncal vagotomy group



低下し，膵血流量は増加し，門脈血流量は低下した．自律神経叢切離と臓器血流についての報告は少ない．Klein ら[7]によると，著者の結果と同様に，自律神経叢切離後に膵組織血流量の増加を認め，その原因は血管抵抗の低下，すなわち血管拡張にあると考えている．

消化管運動および臓器血流量は自律神経によって調節がなされている．上腹部自律神経叢切離，主として交感神経切離により蠕動および胆汁や膵液の分泌に対する交感神経による抑制が解除され，蠕動および腸液分泌が亢進し，下痢を来すことが推測される．しかし，前述の Klein ら[7]は，あわせて膵外分泌能についても検討しており，自律神経叢切離後には膵液量および膵液中重炭酸濃度の低下を認めている．自律神経叢切離後には膵血流量は増加するが，膵外分泌能は低下するとしている．この理由として自律神経，特に交感神経の血流量に対する作用とは別に，外分泌細胞に対する直接作用を自律神経が有すると考えている．一方，自律神経による腸管血流の調節については，交感神経刺激により腸管血流は一過性に低下し，副交感神経は腸管血流にあまり関与しないとされている[8]．今回の実験では，自律神経叢切離すなわち交感神経切離により十二指腸および小腸の血流量は低下した．この結果は上記の一般的な概念と矛盾する結果であった．

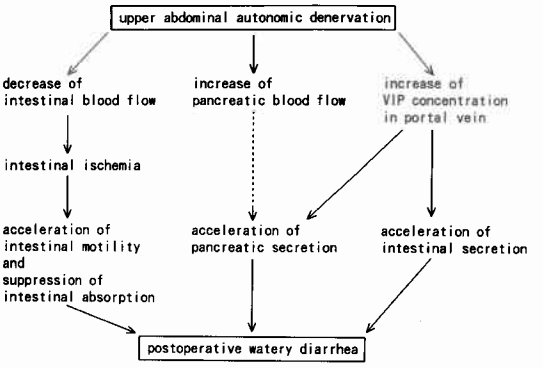
消化管は従来のアドレナリン作動性の交感神経およびコリン作動性の副交感神経のほかに，壁在神経叢内のペプチド作動性神経によっても支配されていると考えられている．消化管機能は，外来神経である交感神経により抑制され副交感神経により亢進されるという自律神経系の統制的な支配を受けながら，独自に機能する壁在神経叢によっても制御されている[9]．壁在神経叢は第3の自律神経系と称され，その独自性が示されている．壁在神経叢の神経節は他の自律神経節と組織学的に異なり，中枢神経系への依存度が少なく内部に完全な反射回路が存在し，そのニューロン数は$10^{7\sim8}$個と試算され脊髄の全細胞数に匹敵する[10]とされている．消化管の持つ特異な自動能はこの壁在神経叢の作用によるものである．また従来のアドレナリン性交感神経やコリン性副交感神経では説明できない作用を壁在神経叢内のペプチド性神経が担うとされている．直

接的な知見はなく，機序は不明ながら本実験における自律神経叢切離による腸管血流の低下はこの壁在神経叢の作用なのかもしれない．

門脈血流量は，消化管その他の血流の状態により受動的に決定されるものであり，本実験における十二指腸および小腸血流量の減少により門脈血流量が減少したとの理論に矛盾はないと考えられる．

著者は消化管ホルモンとしてVIPを選び，その門脈血中濃度についても検討した．VIPは胃液分泌の抑制，腸液・膵液分泌の促進，大腸の水・Na＋排出の促進，下部食道・胃・小腸・胆嚢の平滑筋弛緩，および内臓血管拡張による血流増大作用を有している．腹部内臓血流は自律神経とVIPによって調節されていると考えられている[11]．VIPはWDHA（matery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria）症候群における下痢の誘起物質とも考えられている．VIPは，消化器系を中心に，中枢神経系，呼吸器系，泌尿生殖器系と広範に分布し，各臓器においてVIPの大部分は神経線維や神経細胞に局在している．VIPは当初内分泌ホルモンと考えられていたが，現在ではneurotransmitterあるいはneuromodulatorとして生体内で作用していると考えられている．また，VIP-ergic fiberの存在も推定されている[12]．以前から腸管壁にnon-cholinergic, non-adrenergic fiberが分布していることが知られていたが，このfiberの大部分がVIP-ergicfiberと考えられるようになっている．壁在神経叢のVIP-ergic fiberはadrenergic fiberから抑制の入力を受け調節されているともいわれる[13]が，アドレナリンやアセチルコリンをtransmitterとする従来の自律神経系とVIPの関係は明らかでない．VIPは血液中にある量流れていることが判明し，これはホルモンとしてではなく，neurotransmitterがsynaptic areaよりspill-overしてきたものと考えられる[14]．門脈血中VIPは大部分腸管由来であり，肝臓で速やかに分解，代謝される[15]とされている．VIPの血中濃度は正常人では100pg/ml以下とされ，腸管梗塞，出血性ショック，肝不全，骨髄性白血病，臍帯血，Vipomaにおいて分泌の上昇がみられる．動物実験では，迷走神経刺激，腸粘液の機械的刺激，高張食塩水・塩酸・エタノールの十二指腸腔内投与，腸管の虚血，オキシトシン・ネオスチグミン・カルシウムの静注により分泌の亢進がみられる[16]．今回の実験結果ではすべての群で術後に門脈血中VIP濃度は増加し，特に自律神経叢切離兼幹迷切群において高度に変化した．手術操作に伴う腸管および膵臓への機械的刺激による可能性も否定できないが，神経切離により生じた十二指腸および小腸血流量の減少によるとも考えられる．

Fig. 7 Correlation of autonomic denervation to watery diarrhea.



本実験の結果により，上腹部自律神経叢切離と下痢発生との因果関係を次のように推定できる．すなわち，自律神経叢切離により十二指腸および小腸血流量が減少し，腸管虚血が発生する．腸管虚血により腸管は攣縮し，腸管運動亢進を来し，腸管内通過時間の短縮を生じる．また腸管虚血により末梢血管の透過性亢進を生じ，血管外への液体成分の漏出を伴い，腸液分泌亢進および腸管吸収能低下を来し，水様性下痢をもたらす．一方，VIP高値を来し，これが腸液分泌亢進の原因となり，水様性下痢を発生する．水様性下痢の発生原因をこの理論のみで規定することは不可能であることは当然である．膵組織血流量の増加と下痢との関係は明らかではないが，VIPが関与しているのかもしれない．幹迷切は水様性下痢の発生には関与していないと考えられた（**Fig. 7**）．これらのことより，上腹部自律神経叢切離に伴う下痢に対しては，従来の消化器系薬剤の投与や高カロリー輸液による術後管理に加え，腸管血流低下に対する対策の必要性が示唆された．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜った山口大学第1外科江里健輔教授ならびに守田信義助教授に深甚なる謝意を捧げるとともに，本研究に際し終始ご協力いただいた第1外科教室の諸兄に深く感謝致します．

なお本研究の要旨は第87回日本外科学会総会および第40回日本消化器外科学会総会において発表した．

文　献

1) 松田真佐男，二村雄次，鈴木雄彦：広範な神経叢郭清を伴う膵全摘術後の下痢について．日消外会誌 15：1765—1769，1982

2) 竹下八洲男，磯部次正，草島義徳：消化器癌術後に

おきた消化吸収障害症例の検討．消化と吸収　3：47—52，1980
3) 高野直樹：腹腔神経節切離後の腸管吸収能に関する実験的研究．日消外会誌　21：2271—2277，1988
4) 高江洲裕：上腹部自律神経叢切離が膵内分泌および消化管ホルモンに与える影響．日外会誌　88：1584—1590，1987
5) 水上泰延，浅井淳平：犬前腸間膜動脈神経叢郭清後の空腸粘膜の超微形態学的変化．日外会誌　89：1616—1623，1988
6) 沈　柏青：Vagotomy 基礎と臨床．協和企画通信，東京，1988, p161—166
7) Klein E, Salinas A, Shemesh E et al: Effects of autonomic denervation on canine exocrine pancreatic secretion and blood flow. Int J Pancreatol 3：165—170，1988
8) 佐藤信紘，松村高勝：腸管循環—血液動態．肝・胆・膵　14：193—198，1987
9) 川上　澄，成田則正：腸管運動の神経支配．日臨　40：1128—1133，1982
10) 小室輝昌，藤原　隆，上原康生：形態学より見た腸管神経系．脳神経　36：203—219，1984
11) 松尾　裕：消化管ホルモンの意義．綜合臨　33：1091—1095，1984
12) 中田　進，森瀬公友，満間照典：Vasoactive Intestinal Polypeptide の肝血流量に及ぼす影響．日消病会誌　83：72—78，1986
13) 木村　宏，藤宮峯子：腸の自律神経支配の新しい展開．医のあゆみ　147：320—326，1988
14) 小沢安則，紫芝良昌：下痢の機転と WDHA 症候群．日臨　40：1151—1157，1982
15) Biter KN, Said SI, Weir GL et al: Neural release of vasoactive intestinal polypeptide from the gut. Gastroenterology 79：1288—1294，1980
16) 平田結喜緒，内橋正仁，中島弘子ほか：VIP と EGF．日臨　40：1071—1080，1982

An Experimental Study on Effect of Upper Abdominal Autonomic Denervation and Truncal Vagotomy on Visceral Blood Flow and Portal VIP Concentration

Takashi Hashimoto
First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine

The effect of autonomic denervation and/or truncal vagotomy on visceral blood flow was studied with 15 dogs. The tissue blood flow in the duodenum, jejunum, and pancreas was measured by the hydrogen gas clearanace method. Blood flow of the portal vein was measured with an ultrasonic transit-time blood flow meter. The vasoactive intestinal polypeptide (VIP) concentration in the portal vein was also measured by the radioimmunoassay double antibody method. In the group receiving dissection of the celiac and cranial mesenteric plexus, postoperative diarrhea occurred. The blood flow in the duodenum, jejunum and portal vein decreased, while the pancreatic blood flow and portal VIP concentration increased after surgery. In the group receiving truncal vagotomy, diarrhea did not occur after truncal vagotomy. There was no significant blood flow change in the doudenum and jejunum after truncal vagotomy, whereas the blood flow in the pancreas and portal vein decreased. The portal VIP concentration increased slightly after surgery. These findings suggest that the upper abdominal autonomic denervation produced the diarrhea and significant change in visceral blood flow.

Reprint requests: Takashi Hashimoto　Fitst Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
1144 Kogushi, Ube, 755 JAPAN