

Experimental Study on Endocrinological and Histological Changes of the Pancreas after Segmental Pancreatic Autotransplantation in Dogs

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7800

部分膵自家移植後の膵内分泌および 組織学的変化に関する実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

上 野 桂 一

(昭和60年5月16日受付)

膵移植の長期にわたる有効性を検討する目的で、イヌ部分膵自家移植実験を行い、移植後の膵内分泌機能の推移と移植膵の組織学的検索を行った。膵右葉は摘出し、全膵の約40%にあたる膵左葉を移植した。膵管は腹腔内開放とし、血管は総腸骨動脈への端側吻合とした。なお移植膵と同一の左葉を温存し、膵管断端を腹腔内開放とする膵部分切除群を作製し、比較検討した。膵移植群において術後24週までの全経過中、空腹時血糖は正常域内を維持した。血清インスリン値および血清グルカゴン値は術後一過性の上昇を示したが、以後は正常化した。膵部分切除群では全経過を通じ空腹時血糖、血清インスリン値および血清グルカゴン値は正常域を維持した。しかし両群とも経時的に施行した経静脈的グルコース負荷試験では、あきらかな糖処理能の障害を認めた。とくに膵移植群では、術後2週で高度の糖処理能の低下を示し、術後4週でいったん回復傾向を示すものの漸次悪化した。この障害は糖処理係数(K値)の低下に加え、負荷後3分での初期インスリン分泌能の低下および負荷後60分での総インスリン分泌能の低下として認められた。また膵部分切除群でもほぼ同様の経過を示し、糖処理能は漸次低下した。血清アミラーゼ値は両群において術後一過性の上昇を示したが、膵移植群では術後2週、膵部分切除群では術後4週で正常域内に復した。組織学的に移植膵は経時的に線維化が進行し、術後24週で外分泌細胞はほとんど消失した。膵ランゲルハンス氏島(ラ島)は比較的温存されるものの、術後24週では線維化した膵内にきわめて不規則な形態を呈し、散在性に存在した。膵部分切除群でも同様の膵線維化とラ島の形態異常を認めた。以上より、膵管腹腔内開放術式による部分膵移植では、糖処理能の低下が経時的に進行する。その原因は単に移植による膵量の減少のみでなく、移植後のラ島変性とインスリン分泌能の低下である。このラ島変性とインスリン分泌能の低下は、膵部分切除群でも同様にみられたことから、腹腔内に開放した膵管の早期閉塞による膵液の流出障害と、それに伴う膵線維化によって惹起されたと結論した。

Key words pancreatic autotransplantation, pancreatic fibrosis, pancreatic endocrine function, diabetes mellitus

臓器移植は近年めざましい進歩を遂げ、特に慢性腎不全患者に対する腎移植は確立された治療法として広く普及している。また心移植は1,000例、肝移植は600例を超える臨床例が欧米において経験されており、今や治療手段としての地位を確保しつつある。

しかるに膵移植はKellyら¹⁾により初めて臨床治療が行われてからすでに19年の歳月を経ているが、いまだ治療成績は不良で実験的段階の域を脱していないと言わざるをえない。すなわち拒絶反応、移植膵血流や

移植膵外分泌処理法等多くの問題点を残していることによる。

ところで膵移植はインスリン依存性糖尿病患者²⁾をはじめとして、有病性慢性肺炎³⁾や膵癌⁴⁾に対する膵大量切除後の糖尿病患者の外科的治療を目的としている。すなわち移植後長期にわたる生着と良好な機能を保持する点が解決されなければインスリン注射にとつてかわる治療法にはなりえない。著者はイヌ自家移植モデルを用い、移植膵の病態、特に内分泌機能の変化

Abbreviations: I I, insulinogenic index; IVGTT, intravenous glucose tolerance test; PAP, peroxidase-antiperoxidase; T I I, total insulinogenic index.

について検討したので報告する。

材料および方法

I. 実験動物

11.5~30.0 kg (平均 15.3 kg) の雑種成犬を用いた。

II. 実験方法

1. 実験モデルの作製

1) 脾移植群 (n=23)

24時間絶食後チオペンタールで導入し気管内挿管のち笑気およびフロセシンによる全身麻酔，調節呼吸下で開腹した。まず脾左葉を支配する動静脈の分岐形式を確認して自家移植可能であれば⁵⁾⁶⁾以下の操作を行った。すなわち脾門部にて脾動静脈を結紮切断し摘脾したのち脾左葉を周囲より遊離した。つぎに脾臓角にて脾を横断し，脾動静脈根部を剝離露出した。ここで脾左葉へ分岐するいわゆる脾動脈⁹⁾を確認してそ

の分岐部より中枢側にて脾動脈を切断，脾静脈も門脈合流部直前にて切断した(図1-A)。作製した移植グラフトはただちに冷 Collins M 液にて約10分間灌流し左腸骨窩へ移植した。血管吻合は総腸骨動静脈とおのおの端側吻合を行い，脾実質は後腹膜腔に作製した間隙に納め，脾断端は腹腔内に露出せしめた。なお脾管の腹腔内開放を確認しつつ脾断端を止血した。脾右葉は Eloy ら⁷⁾の方法に準じて脾十二指腸動静脈アーケードを温存し摘出した(図1-B)。移植脾の全阻血時間は40~50分，全手術時間は平均3時間30分であった。

2) 脾部分切除群 (n=8)

開腹後ただちに脾移植群と同一部位である脾臓角で脾を横断し，脾管の腹腔内開放を確認しつつ断端を止血した。脾右葉は脾移植群と同様の方法で摘出した(図1-C)。全手術時間は平均1時間30分であった。

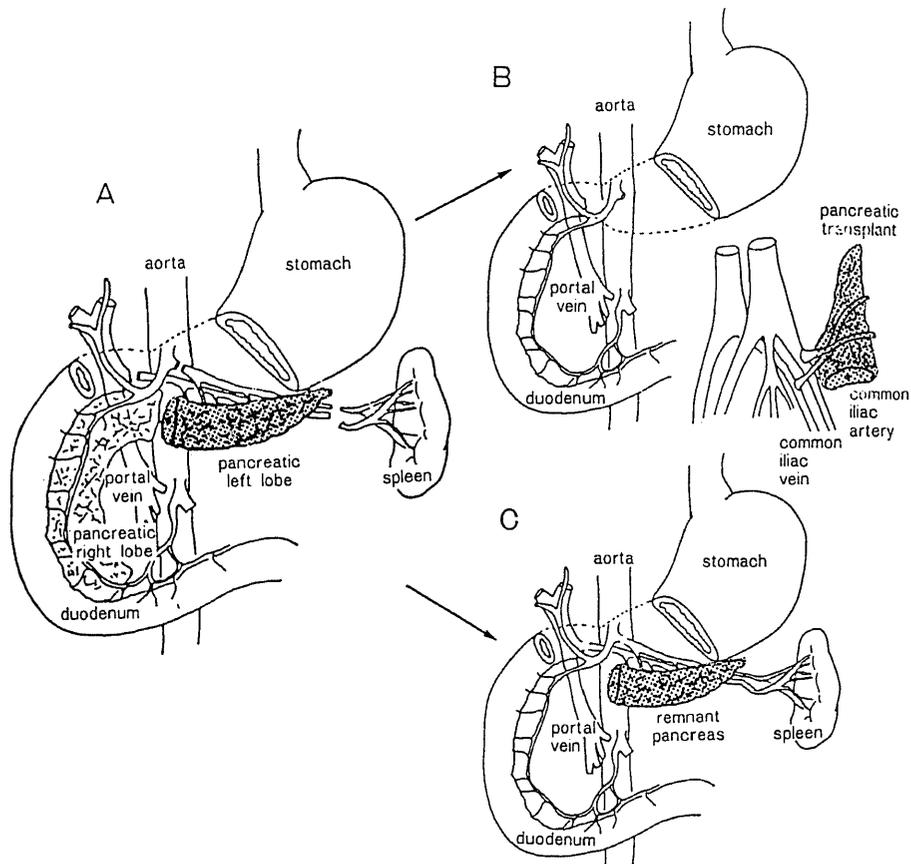


Fig. 1. Schematic illustration of operative procedure. A, pancreatic left lobe (shaded area) is separated: B, segmental pancreatic autotransplanted group; left lobe is transplanted at left iliac fossa, while right lobe and spleen are resected: C, segmental pancreatic resected group; left lobe and spleen are preserved, while right lobe is resected.

以上より両群とも体内脾量はほぼ同一となり、脾管はともに腹腔内開放とした。

3) 脾全摘群 (n=5)

脾左葉は脾および脾動静脈を温存したまま摘出し、脾右葉は脾移植群と同様の方法で摘出した。術後の血清アミラーゼ値の変動および経静脈的グルコース負荷試験の検討に供した。

4) 無処置群 (n=10)

開腹操作を全く加えない健康成犬を無処置群とし、経静脈的グルコース負荷試験をはじめとする各検討項目の正常域を設定した。

2. 実験モデルの術後管理

脾移植群、脾部分切除群では術後10%糖質および各種電解質輸液を1,000~1,500 ml/日、7日間投与し同時にアプロチニン10,000~15,000単位/日および抗生物質の投与を行った。術後3日間は完全絶食とし、その後は犬用飼料および鶏頭缶詰にて飼育した。なおインスリンや脾酵素剤の投与は行わなかった。脾全摘群では術後4日間5%糖質および電解質輸液とレンテインスリン1単位/kg/日の皮下注射を行い、その後は犬用飼料とレンテインスリン1単位/kg/日の皮下注射で飼育した。

3. 検討項目および方法

1) 移植脾量の全脾に占める割合

脾移植群において摘出した脾右葉と脾左葉グラフトの重量を測定し、全脾量に占める移植脾量の割合を百分率にて算出した。

2) 手術死亡例における死因の検討

術後2週未満死亡例について剖検により死因を検討した。

3) 血糖値

早朝空腹時の血糖値はグルコース自動分析装置 (Auto & Stat™ GA 1110, 京都第一科学社製) を用いた酵素電極法により測定した。

4) 血清インスリン値

早朝空腹時の血清インスリン値は固相法 (solid phase method, IRI テストシオノギ, 塩野義製薬) を用いて測定した。

5) 血清グルカゴン値

早朝空腹時の血清グルカゴン値はC末端特異抗体であるOAL 123 (Otsuka Assay Laboratory 製) による2抗体法 (double antibody method, グルカゴンキット「第一」, 第一ラジオアイソトープ研究所) を用いて測定した。

6) 経静脈的グルコース負荷試験

(intravenous glucose tolerance test, IVGTT)

無処置群において、また脾移植群および脾部分切除

群においては術後2, 4, 12, 24週目に行った。脾全摘群においては手術侵襲がとれたと思われる術後2週目に行った。

24時間絶食後チオペンタール総量75~125 mgの静脈内投与により導入維持し、グルコース0.5 g/kgを1分間で前腕正中皮静脈より注入、右側大腿静脈に挿入したカニューレより経時的に採血した。採血は注入前、注入後1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60分とし各採血において血糖値、インスリン値、グルカゴン値を測定した。

なお検体の保存は血糖測定用ではフッ化ナトリウム添加チューブを用い、インスリンおよびグルカゴン測定用では血清1 mlにつき ethylenediaminetetraacetic acid · 2Na (EDTA · 2Na) を1.2 mg, アプロチニンを500単位加え低温遠沈後、血清を測定時まで凍結保存した。

糖処理係数 (K 値) は O'Sullivan ら⁹⁾の基準に従って各測定値を取捨選択したあと Lundbaek⁹⁾の方法に従い算出した。負荷後初期のインスリン分泌能は Seltzer ら¹⁰⁾の方法に従い負荷後3分のインスリン増加量を同時期の血糖増加量で除した値 (insulinogenic index, II) として算出した。グルコース負荷による総インスリン分泌能は負荷前値より増加した60分間のインスリン値の総面積を同時期の血糖増加量の総面積で除した値 (total insulinogenic index, TII) として算出した¹¹⁾。血清グルカゴン値については負荷後の測定値の増加または減少の有無について検討した。

7) 体重

空腹時排尿後に体重を測定し、術前値との割合を百分率にて算出した。

8) 血清アミラーゼ値

早朝空腹時の血清アミラーゼ値はヨードデンブ法 (アミラーゼテストワコー, 和光純薬工業) を用いて測定した。

9) 腹水アミラーゼ値

腹水アミラーゼ値は血清と同一の方法を用いて測定した。

10) その他の血液生化学的検査

早朝空腹時の血清総蛋白量は Biuret 法で、血清総ビリルビン値は Jendrassik-Cheghorn 法で、血清 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) 値は紫外部測定法で、血清 glutamic pyruvic transaminase (GPT) 値は紫外部測定法で、血清 Alkaline Phosphatase (ALP) 値は Kind-King 法で、血清総コレステロール値は酵素法で測定した。

11) 腹腔内および脾の経時的観察

術後2, 4, 12, 24週に犠牲剖検し、腹腔内の状況

および臍を観察した。

12) 組織学的検討

犠牲剖検により得た臍についてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色およびアザン・マロリー (Azan) 染色を用いて組織学的に検討した。また臍ランゲルハンス氏島 (ラ島) についてペルオキシダーゼ・抗ペルオキシダーゼ (peroxidase-antiperoxidase, PAP) 染色 (DAKO PAP キット, DAKO), 特に抗インスリン抗体 (PAP-インスリン) および抗グルカゴン抗体 (PAP-グルカゴン) を用いて検討した。

なお推計学的処理は F 検定および Students' t test により行った。

成 績

I. 移植臍量の全臍に占める割合

臍移植群 23 頭における臍右葉重量は 22.7 ± 1.9 g (平均値 \pm 標準誤差) で、移植グラフト重量は 15.0 ± 1.3 g であった。したがって全臍に占める移植グラフトの割合は $40.0 \pm 2.3\%$ であった。

II. 手術死亡例の死因と術後合併症

臍移植群 23 頭のうち 16 頭 (69.6%) が術後 2 週未満に死亡した。死因は手術侵襲による衰弱死 7 頭、移植臍壊死に起因した腹膜炎による死亡 8 頭および絞扼性イレウスによる死亡 1 頭であった。臍部分切除群 8 頭では 1 頭 (12.5%) が脱水で死亡した。

以下、術後 2 週以上の生存例、臍移植群 7 頭、臍部分切除群 7 頭について検討した。

III. 空腹時血糖値の推移

無処置群および他の 3 群の術前空腹時の血糖値は 87.7 ± 5.8 mg/dl ($n = 46$) であった。臍移植群および臍部分切除群の血糖値は、両群の 24 週の経過を通じて、無処置犬 46 頭に比し有意差を認めなかった (図 2)。

IV. 空腹時血清インスリン値の推移

無処置群および他の 3 群の術前空腹時の血清インスリン値は 12.1 ± 0.9 μ U/ml ($n = 46$) であった。臍移植群では移植直後より上昇し、術後 1 日目では 35.2 ± 5.3 μ U/ml と無処置犬 46 頭に比し有意に高値を示した ($P < 0.02$)。2 日目以降では有意差を認めなかった。臍部分切除群では全経過を通じ有意な上昇は示さなかった (図 3)。

V. 空腹時血清グルカゴン値の推移

無処置群および他の 3 群の術前空腹時の血清グルカゴン値は 61.4 ± 6.0 pg/ml ($n = 46$) で臍全摘群 2 週目のそれは 57.0 ± 13.8 pg/ml であった。臍移植群で移植直後より上昇し、術後 1 日目では 373.0 ± 79.4 pg/ml と有意に高値を示した ($P < 0.02$)。以後漸減して 3 日目以降では有意差を認めなかった。臍部分切除群では全経過を通じて有意な上昇は示さなかった (図 4)。

VI. IVGTT の推移

1. K 値の推移

無処置群の K 値は 2.28 ± 0.37 (percentage per minute), 臍全摘群では 0.46 ± 0.07 であった。臍移植群の術後 2 週では 1.52 ± 0.29 と有意に低下し

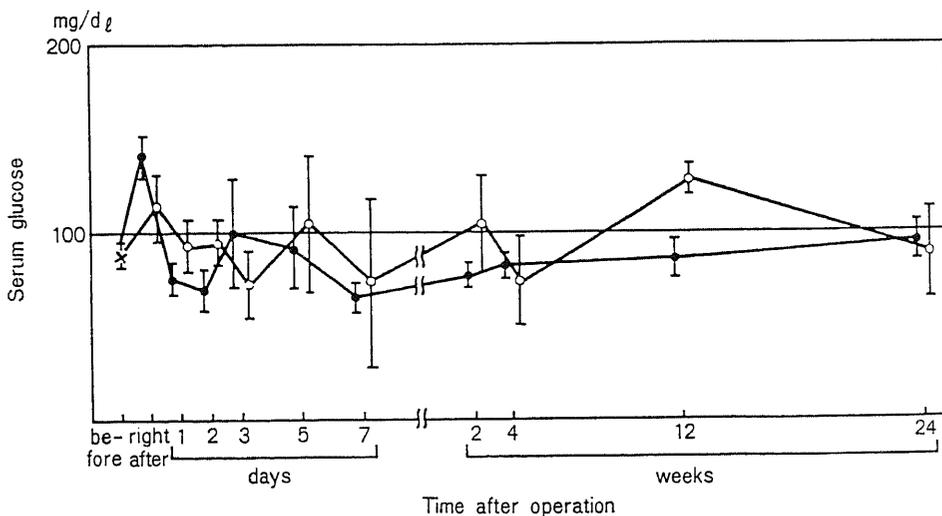


Fig. 2. Changes in fasting serum glucose levels after operation. Each point represents the mean \pm S.E.M.. \times , the mean of 46 untreated dogs; \circ - \circ , segmental pancreatic autotransplanted group; \bullet - \bullet , segmental pancreatic resected group.

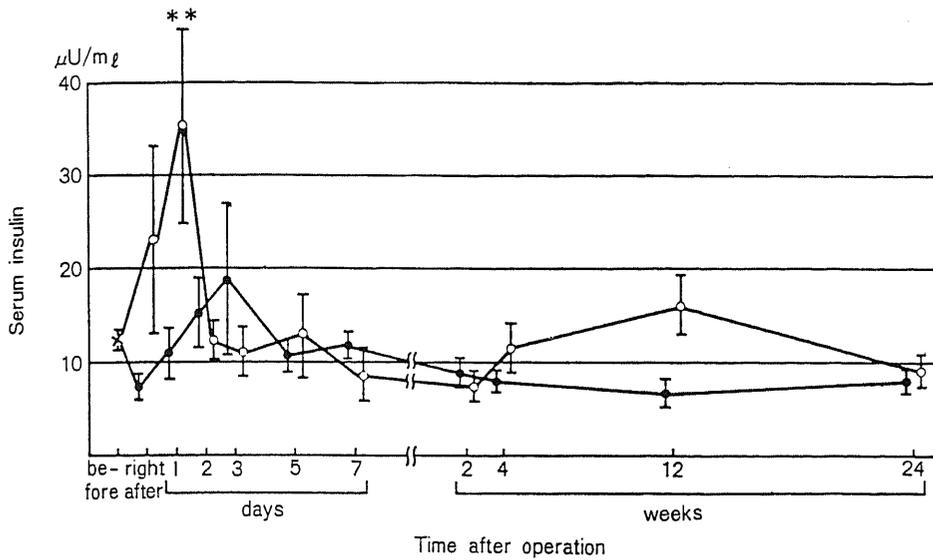


Fig. 3. Changes in fasting serum insulin levels after operation. Each point represents the mean \pm S.E.M.. \times , the mean of 46 untreated dogs; $\circ-\circ$, segmental pancreatic autotransplanted group; $\bullet-\bullet$, segmental pancreatic resected group. $**P < 0.02$ vs untreated dogs.

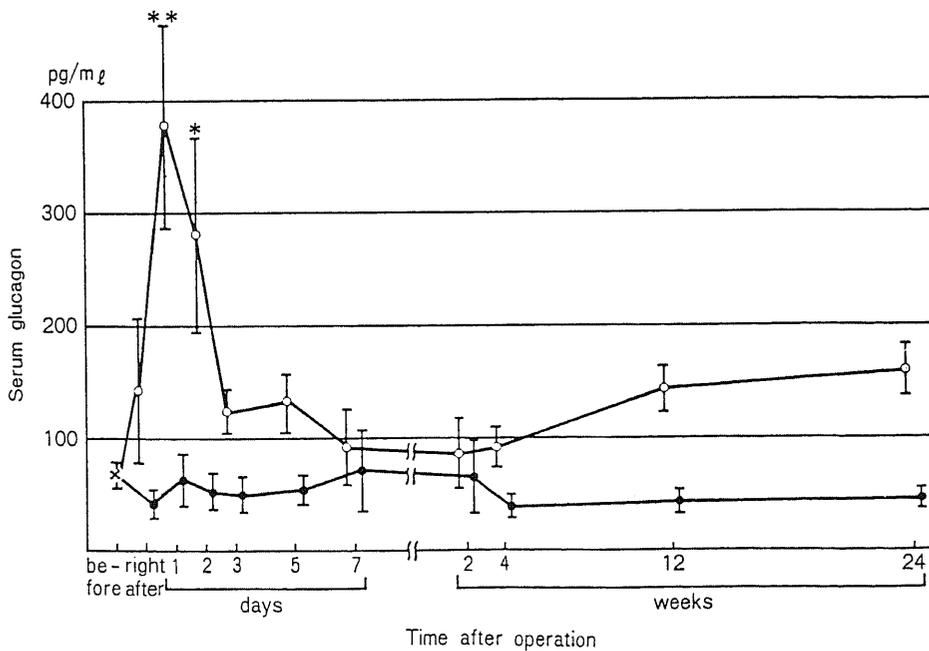


Fig. 4. Changes in fasting serum glucagon levels after operation. Each point represents the mean \pm S.E.M.. \times , the mean of 46 untreated dogs; $\circ-\circ$, segmental pancreatic autotransplanted group; $\bullet-\bullet$, segmental pancreatic resected group. $*P < 0.05$; $**P < 0.02$ vs untreated dogs.

($P < 0.05$), 術後4週ではいったん回復傾向を示すが, その後再び漸減し術後24週では 1.45 ± 0.22 と有意に低下した($P < 0.05$). 一方, 膵部分切除群でも膵移植群と同様の推移を示し, しかも全経過を通じて膵移植群に比し低下傾向を示したが有意差はなかった(図5).

2. I I (3分) の推移

無処置群のII(3分)値は $0.27 \pm 0.06 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$, 膵全摘群のそれは0であった. 膵移植群では術後2週の $0.14 \pm 0.05 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$ から術後24週の $0.14 \pm 0.08 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$ まで全経過を通じて有意の低下を示した($P < 0.05$). 膵部分切除群では術後2週で $0.15 \pm 0.04 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$ と低下し($P < 0.05$), 以後低下が進行して術後12週では $0.08 \pm 0.01 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$ と高度に低下した($P < 0.02$). K値と同様に膵部分切除群が膵移植群に比し低値である傾向を有したが両群間に有意差はなかった(図6).

3. T II (60分) の推移

無処置群のTII(60分)値は $0.22 \pm 0.03 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$, 膵全摘群のそれは0であった. 膵移植群の術後2週では $0.08 \pm 0.03 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$ と高度に低下した($P < 0.05$). 術後4週でいったん回復傾向を示したが, 術後12週より再び低下し術後24週では $0.09 \pm$

$0.03 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$ に達した($P < 0.05$). 膵部分切除群では術後2週より低下傾向にあり術後12週では $0.05 \pm 0.03 \mu\text{U}\cdot\text{dl}/\text{ml}\cdot\text{mg}$ と高度に低下し($P < 0.02$), 術後24週でも改善しなかった. K値, II値と同様に膵部分切除群の低下が高度であったが膵移植群との間には有意差は認めなかった(図7).

4. 血清グルカゴン値の反応

膵移植群および膵部分切除群の糖負荷に対する血清グルカゴン値の反応では無処置群との間に有意差は認められなかった.

VII. 体重の推移

両群とも明らかな減少傾向を認めた. 特に術後24週では膵移植群 $71.0 \pm 5.5\%$, 膵部分切除群 $71.6 \pm 4.4\%$ と高度の減少を示した. なお術後2週では膵移植群 $75.8 \pm 3.7\%$ に対し, 膵部分切除群 $87.0 \pm 1.7\%$ であり膵移植群において有意に減少した($P < 0.02$)(図8).

VIII. 血清アマミラーゼ値の推移

無処置群および他の3群での術前空腹時の血清アマミラーゼ値は 685 ± 25 Somogyi 単位/ml($n=46$), 膵全摘群2週目のそれは 319 ± 32 Somogyi 単位/mlであった. 膵移植群では術後1日目より著明な上昇を示し, 術後2日目で 1743 ± 267 Somogyi 単位/mlと最高値に達したが, 以後漸減した. すなわち術後5日目ま

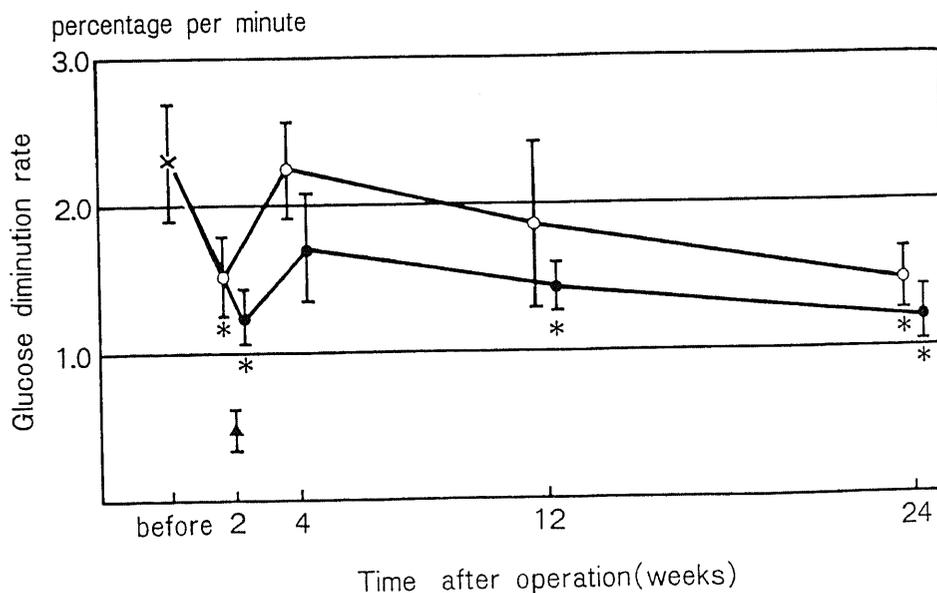


Fig. 5. Changes in glucose diminution rates by intravenous glucose tolerance test. Each point represents the mean \pm S.E.M.. \times , untreated group; \circ — \circ , segmental pancreatic autotransplanted group; \bullet — \bullet , segmental pancreatic resected group; \blacktriangle , total pancreatectomized group.

* $P < 0.05$ vs untreated group.

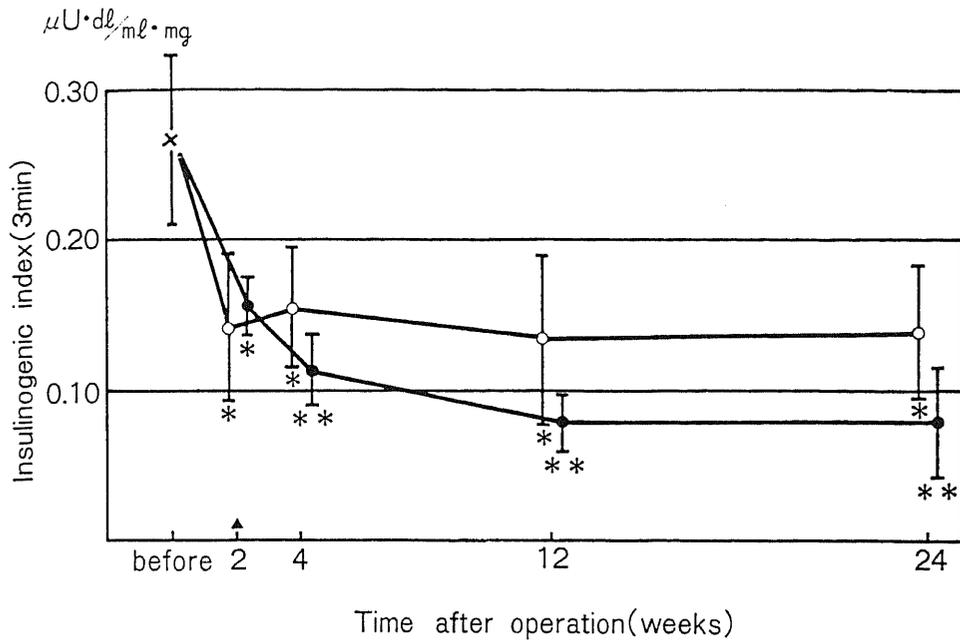


Fig. 6. Changes in insulinogenic indices (3 min) by intravenous glucose tolerance test. Each point represents the mean \pm S.E.M.. \times , untreated group; \circ - \circ , segmental pancreatic autotransplanted group; \bullet - \bullet , segmental pancreatic resected group; \blacktriangle , total pancreatectomized group. * $P < 0.05$; ** $P < 0.02$ vs untreated group.

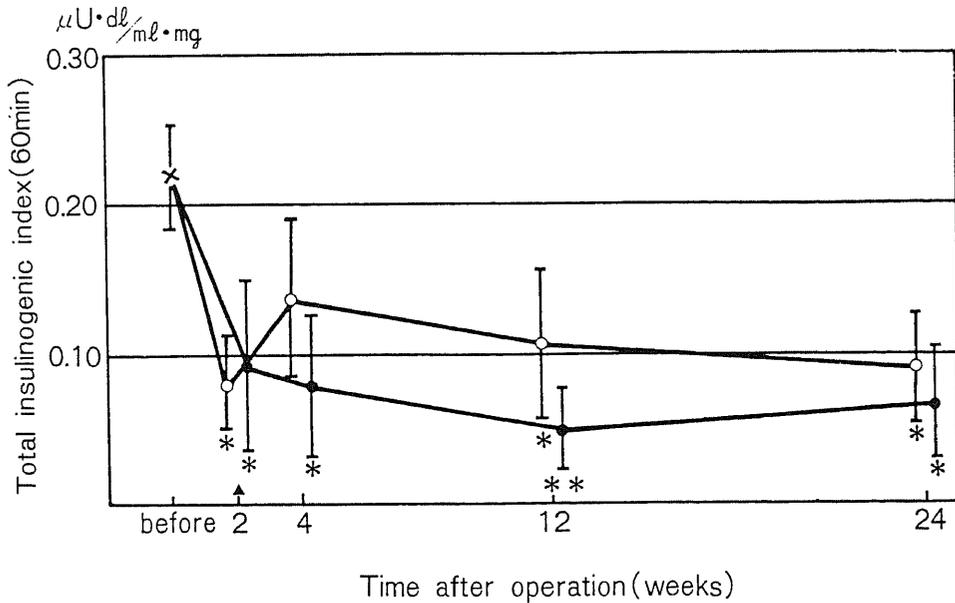


Fig. 7. Changes in total insulinogenic indices (60 min) by intravenous glucose tolerance test. Each point represents the mean \pm S.E.M.. \times , untreated group; \circ - \circ , segmental pancreatic autotransplanted group; \bullet - \bullet , segmental pancreatic resected group; \blacktriangle , total pancreatectomized group. * $P < 0.05$; ** $P < 0.02$ vs untreated group.

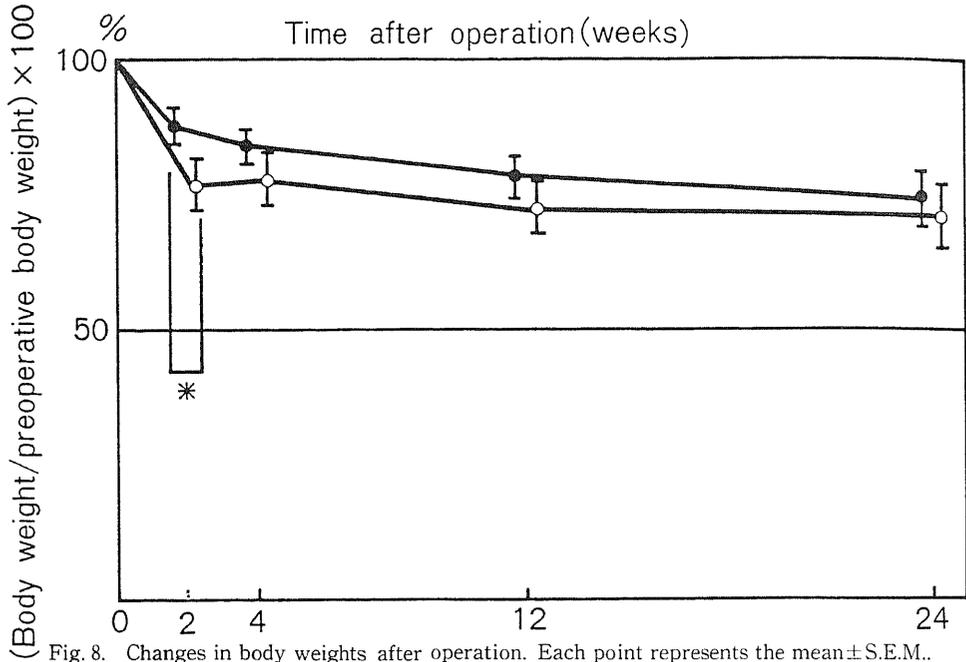


Fig. 8. Changes in body weights after operation. Each point represents the mean \pm S.E.M.
 ○—○, segmental pancreatic autotransplanted group; ●—●, segmental pancreatic resected group.
 * $P < 0.02$.

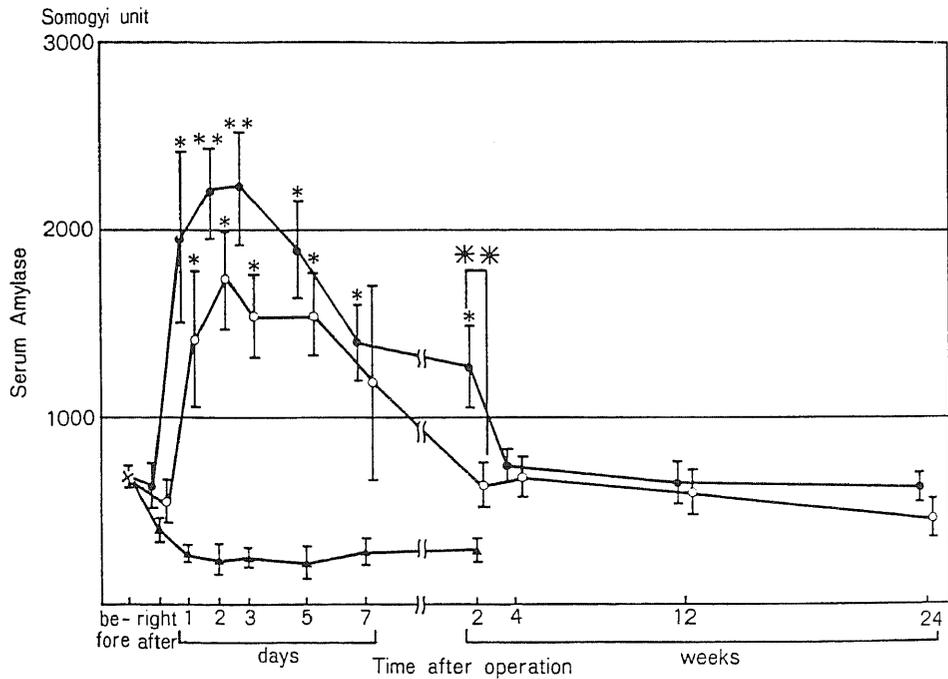


Fig. 9. Changes in serum amylase levels after operation. Each point represents the mean \pm S.E.M.
 ×, the mean of 46 untreated dogs; ○—○, segmental pancreatic autotransplanted group; ●—●, segmental pancreatic resected group; ▲—▲, total pancreatectomized group.
 * $P < 0.05$; ** $P < 0.02$ vs untreated dogs.
 *** $P < 0.01$.

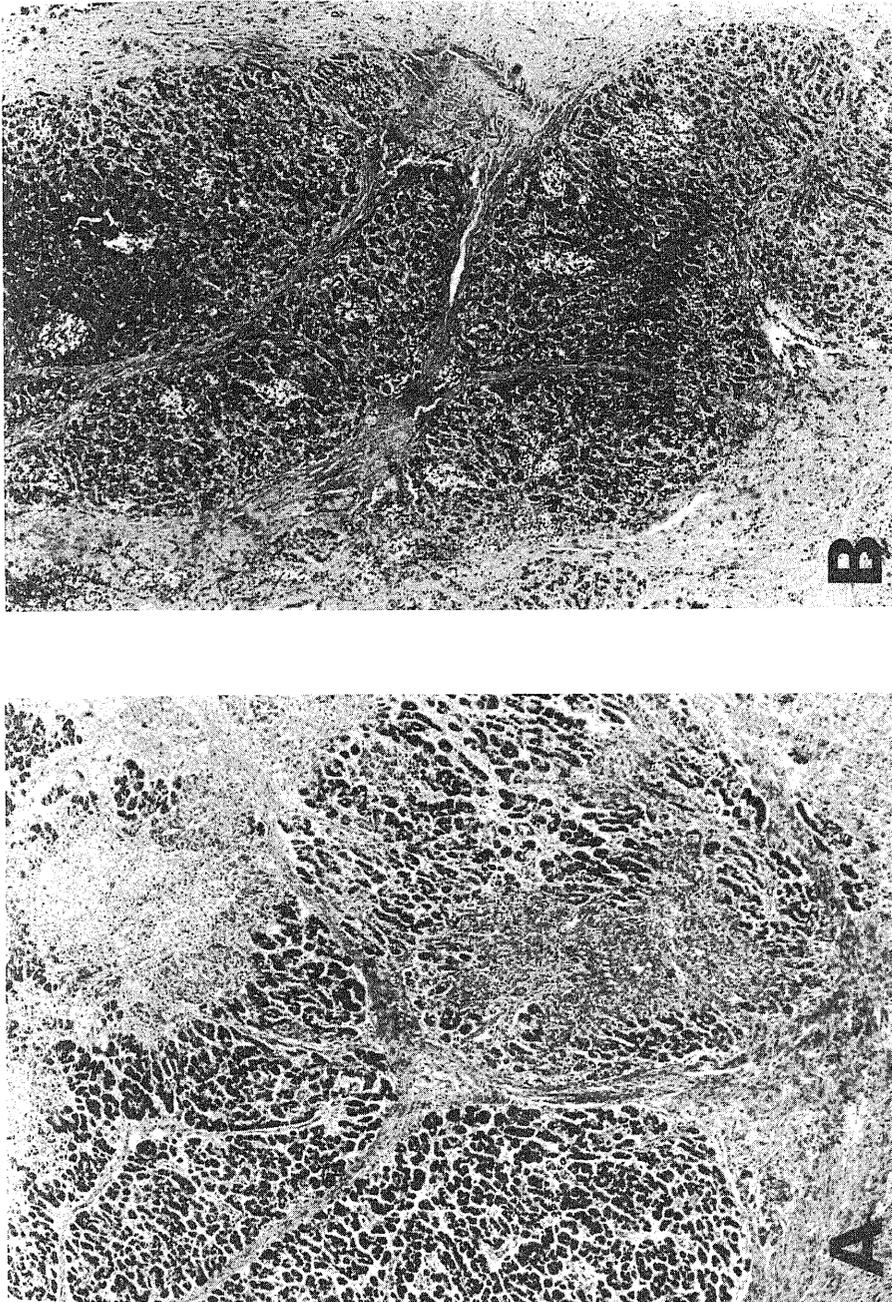
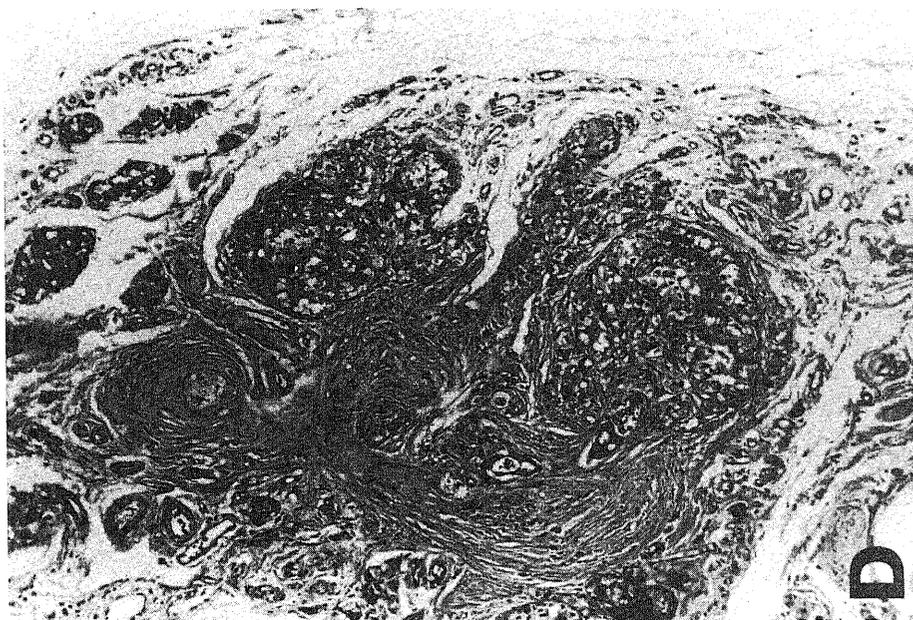
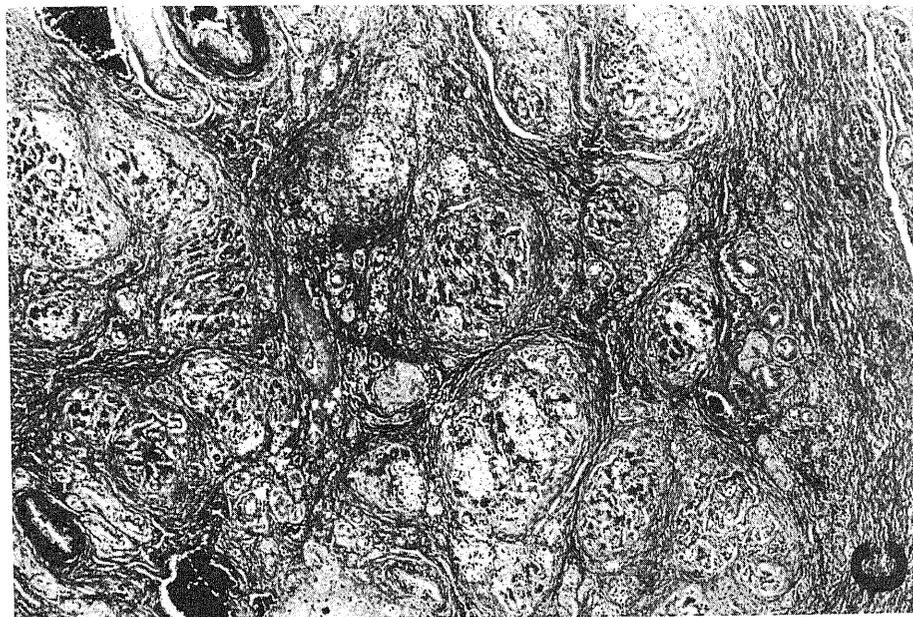


Fig. 10. Histological findings of the pancreas after segmental autotransplantation.
A : The pancreas at the 2 week after transplantation, Azan-Mallory stain, $\times 40$; focal necrotic zones and mononuclear cell infiltration are seen. Interlobular connective tissue is proliferated slightly.
B : The pancreas at the 4 week after transplantation, Azan-Mallory stain, $\times 40$; interlobular connective tissue is proliferated more intensely than Fig. 10-A but islets are relatively well-preserved.



C: The pancreas at the 12 week after transplantation, Azan-Mallory stain, $\times 40$; severe pancreatic fibrosis and lobules irregular in shape and size are seen, so-called pancreatic cirrhosis.



D: The pancreas at the 24 week after transplantation, Azan-Mallory stain, $\times 100$; pancreatic fibrosis is massive with total disappearance of exocrine acini. Islets are seen but irregular in shape.

での値において無処置犬 46 頭に比し有意差を認めた ($P < 0.05$). 脾部分切除群でも同様に術後 1 日目より上昇し, 術後 3 日目で 2196 ± 254 Somogyi 単位/ml と最高値に達し, 以後漸減した. すなわち術後 2 週目までの値において無処置犬 46 頭に比し有意差を認めた ($P < 0.05$ ないしは 0.02). なお術後 2 週では脾移植群と脾部分切除群の間に有意差を認めた ($P < 0.01$) (図 9).

IX. 腹水アミラーゼ値

脾移植群 3 頭および脾部分切除群 3 頭で測定した腹水アミラーゼ値の平均値はそれぞれ 4717, 3920 Somogyi 単位/ml と高値を示したが両群間に差は認められなかった.

X. その他の血液生化学的検査の推移

無処置群および他の 3 群の術前空腹時の血清総蛋白量は 6.0 ± 0.1 g/dl ($n = 46$) であった. 脾移植群, 脾部分切除群ともに術後著明な低下を示したが, 術後 1 日目では脾移植群 3.2 ± 0.4 g/dl, 脾部分切除群 4.0 ± 0.2 g/dl と脾移植群の低下が高度であった. これらの有意の低下は, 脾移植群で術後 2 週, 脾部分切除群で術後 7 日目まで持続した. 血清総ビリルビン値は両群とも術後異常を示さなかった. 血清 GOT, GPT, ALP 値は両群とも一過性の上昇を示し, 血清総コレステロール値は両群とも一過性の低下を示したが両群間に差はなかった. また, これらの値は術後 2 週以内に両群とも正常化した.

XI. 腹腔内および脾の経時的所見

脾移植群および脾部分切除群の腹腔内へ露出した脾断面は周囲臓器と強固に癒着しており, 明らかな脾管の腹腔内開放は 1 例も確認できなかった. また両群とも脾管の消化管への内瘻形成は認めなかった.

脾移植群の術後 2 週では脾は萎縮し弾性硬となり, 脾管断端を剝離露出しても脾液の流出は認めなかった. 術後 4 週で脾はさらに硬度を増し棒状で, 脾断端と周囲臓器との癒着は一層強固であった. 術後 12 週では小指頭大の硬結を触れるのみとなり, 術後 24 週では肉眼的に脾を同定することは困難で, 周囲臓器を一括して採取し全割標本による組織学的検索ではじめて脾を同定した. 脾部分切除群の萎縮, 硬化も同様の経過を示したが, 術後 12 週ですでに脾の肉眼的同定が困難となった. なお両群とも十二指腸, 肝その他の臓器には変化を認めなかった. また術後 2 週以降の犠牲剖検時に腹水を認めた例はなかった.

XII. 組織学的検討

1. 脾小葉の変化と線維化の程度

脾移植群の術後 2 週では小葉間結合織の増生をみ, 腺房相互がやや離開し炎症細胞の浸潤をみる. 処々に

小葉中心部の壊死巣が多発し柳沼ら¹²⁾のいういわゆる「一次小葉」中心部の虚血性障害の所見に類似した(図 10-A). 術後 4 週では小葉間結合織の増加はさらに進み, 各小葉も不規則でびまん性の小葉改築像を示した. 腺房相互は離開し膠原線維により置換されていた(図 10-B). 術後 12 週では小葉間結合織の増生はさらに高度となり小葉は細分化され, いわゆる脾硬変の像を示した. 外分泌細胞はきわめて減少し不規則な形態を呈した(図 10-C). 術後 24 週では増生した結合織内に後述するラ島を認めるのみとなり外分泌細胞はほとんど消失した. 結合織の増生密度は一定でなく一部疎の部分のみみられたが完成した線維化脾の所見であった(図 10-D).

脾部分切除群 2 週では薄い結合織による小葉の細分化が進み偽小葉の大きさは不ぞろいであった(図 11-A). 術後 4 週では小葉改築像がさらに著明で小葉間結合織の幅も広くなり脾硬変の所見であった(図 11-B). 術後 12 週では脾移植群 24 週と同様に増生した結合織内にラ島のみを認め, 外分泌細胞はほとんど消失した(図 11-C). 術後 24 週でも同様に線維化は完成し外分泌細胞はみられなかった(図 11-D). 以上より両群とも脾線維化は経時的に進行したが, 脾移植群では術後 24 週に, 脾部分切除群では術後 12 週に大部分の外分泌細胞の消失をみており, 脾部分切除群の線維化の進行がやや速やかであった.

2. 脾管の拡張と脾管上皮の変化

両群とも脾管の拡張を認めたが脾部分切除群でより高度であった. 両群の術後 12, 24 週で主脾管上皮の扁平化と小脾管増生を認めた.

3. ラ島の変化

脾の萎縮および外分泌細胞の減少消失が影響して両群とも正常脾に比し同一視野内のラ島数は増加した. 脾移植群術後 4 週ですでにラ島形態の不規則化と孤立 B 細胞の増加を認めた(図 12). 以後経時的にラ島の大小不同および孤立 A, B 細胞の増加が著明となった. 術後 24 週では増生した結合織内に不規則な形態を呈する多数のラ島と孤立 A, B 細胞が散在した. A, B 細胞の PAP 染色における染色性は良好で, ラ島内の A, B 細胞比は正常であった(図 13-A, B; 図 14-A, B).

脾部分切除群でもラ島の変化は同様の傾向を示した.

考 察

消化酵素に富む脾液の処理法は, 移植脾生着の成否のみならず長期の機能保持に影響を与える重要な因子のひとつである. したがって, これまでに脾管結紮

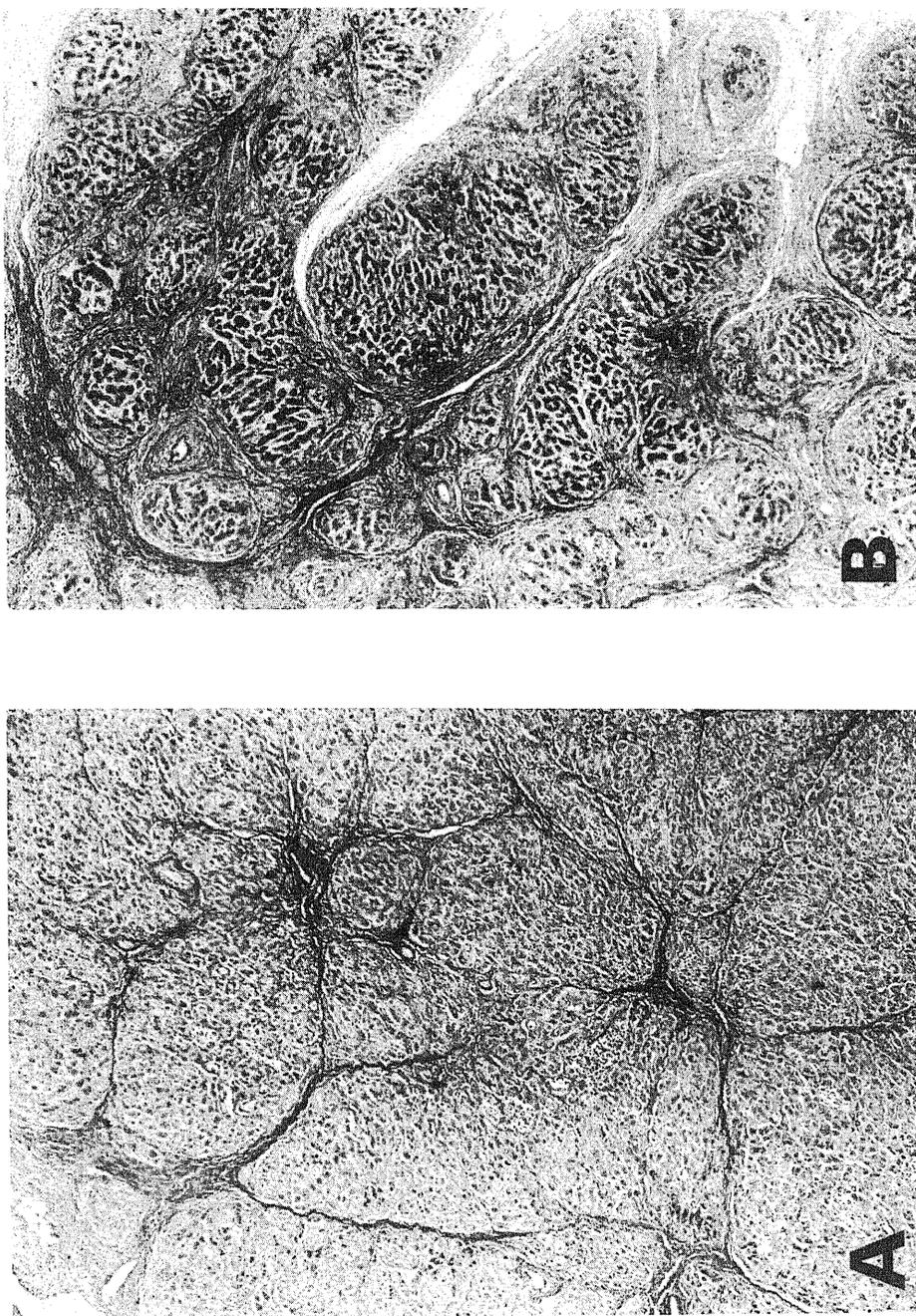


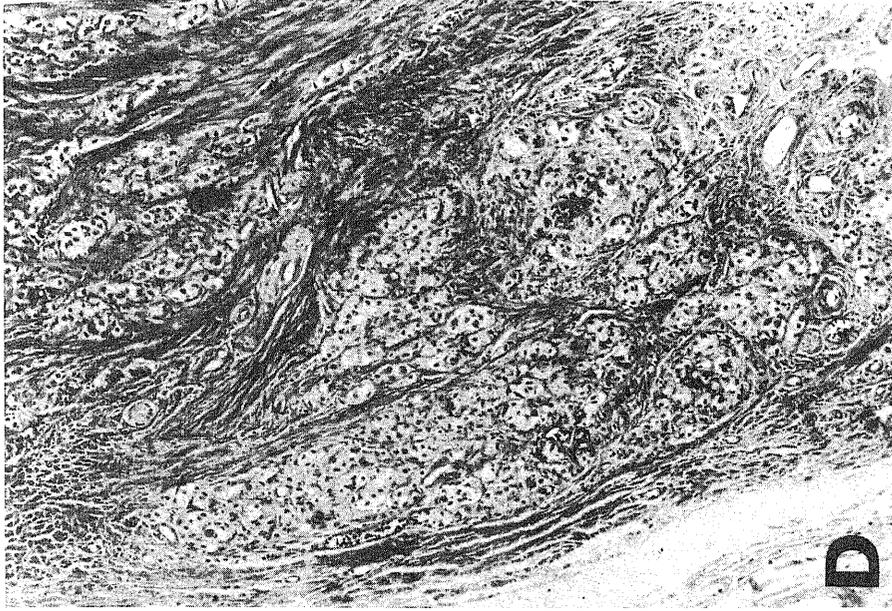
Fig. 11. Histological findings of the pancreas after segmental resection.

A : The pancreas at the 2 week after segmental resection, Azan-Mallory stain, $\times 40$; interlobular connective tissue is proliferated and lobular size is uneven.

B : The pancreas at the 4 week after segmental resection, Azan-Mallory stain, $\times 40$; severe pancreatic fibrosis and so-called pancreatic cirrhosis are seen.



C: The pancreas at the 12 week after segmental resection, Azan-Mallory stain, $\times 40$; pancreatic fibrosis is massive with total disappearance of exocrine acini. Islets are rich in this view.



D: The pancreas at the 24 week after segmental resection, Azan-Mallory stain, $\times 100$; pancreatic fibrosis and total disappearance of exocrine acini are the same as in Fig. 11-C. Islets are very rich but irregular in shape, and surrounding connective tissue is tight.

法¹³⁾、膵管内高分子物質充填法¹⁴⁾、膵管空腸吻合法¹⁵⁾などが考案されている。また最近では膵管腹腔内開放法が Kyriakides ら¹⁶⁾により提唱され実験的、臨床的に試みられつつあるが、移植後長期にわたる膵内分泌機能の推移に関する報告はいまだ少ない。著者はイヌを用いてこの膵管腹腔内開放法による自家膵移植を行い、移植膵の機能と形態を経時的に検討した。また膵管の腹腔内開放術自体の病態を究明する目的で、膵右葉を摘出し、膵左葉の膵管断端を腹腔内に開放した膵部分切除群を作製し検討した。

ところで本実験における異所性膵自家移植をうけたイヌは、種々の点で非生理的な膵を保有する。すなわち移植膵量は全膵重量の約 40% となり、腹腔内に排出した膵液は腹膜より吸収される。しかも膵の支配神経やリンパ管は完全に切断され、膵を灌流した血液は門脈ではなく直接大循環系へ流入する。また、この膵移植群と膵部分切除群を比較すると体内の保有膵量および膵管腹腔内開放の 2 点では両群は同一であるが、膵の支配神経やリンパ管の切断の有無、膵灌流血のドレナージ部位および手術侵襲の程度に関しては両群に相違がある。これらの点を踏まえた上で本実験成績を検討せねばならない。

まず体内膵量の減少は両群において重要な因子である。膵広範切除後の糖処理能低下について八杉ら¹⁷⁾は

3 型に分類している。すなわち 1 型は術後 3 週以内に糖尿病を発症する型、2 型は術後 6 週以降に発症する型、3 型は術後 3 週までに一過性の糖代謝異常を認めるがその後回復し正常化する型である。イヌの膵に関しては 1 型が全膵の 88% 以上、2 型が 70~88%、3 型が 70% 以下の切除量で起るとしている。なかでも 2 型は Sandmeyer¹⁸⁾が膵全摘犬ではじめて報告した、いわゆる Sandmeyer 型糖尿病といわれるもので、B 細胞が相対的過剰な刺激により疲弊する結果と考えられている。また 3 型は手術侵襲からの残存膵ラ島機能の回復と考えられている。各型と膵切除量の関係については種属により、また報告者により若干の相違を有するが、イヌでは 3 型は 70~80% 以下の切除量とする報告が多い¹⁷⁾¹⁹⁾。本実験の切除量は青木²⁰⁾や Freyse ら²¹⁾の報告と同様に約 60% であった。しかもラ島分布は左葉に、より密であるとされている²²⁾ので実質的なラ島切除率は 60% をさらに下回るであろうと想像される。しかるに本実験においては膵移植群では術後 24 週、膵部分切除群では術後 12 週で有意の糖処理能の低下を示した。これは八杉ら¹⁷⁾の分類からすれば、むしろ 2 型に一致した経過であった。すなわち両群における糖処理能の低下は単なる膵ラ島量の減少のみでは説明しえない。

そこで膵移植群および膵部分切除群の膵の形態学的



Fig. 12. Histological findings of the pancreas at the 4 week after segmental autotransplantation. Islets irregular in shape and solitary B cells are seen. Intracellular granules are stained well. PAP-insulin stain, $\times 400$.

変化を検討すると、両群ともに進行性の膵線維化とラ島の形態異常が観察された。しかも、その線維化は比較的早期に起る膵管の閉塞に起因すると考えられた。両群における早期の膵管閉塞は、ひとつには同時期に

犠牲剖検した際の膵断端の肉眼所見および膵の組織学的所見より証明された。また、ひとつには術後の血清アミラーゼ値の推移から類推した。すなわち両群において術後著明な高アミラーゼ血症を示したが持続せ

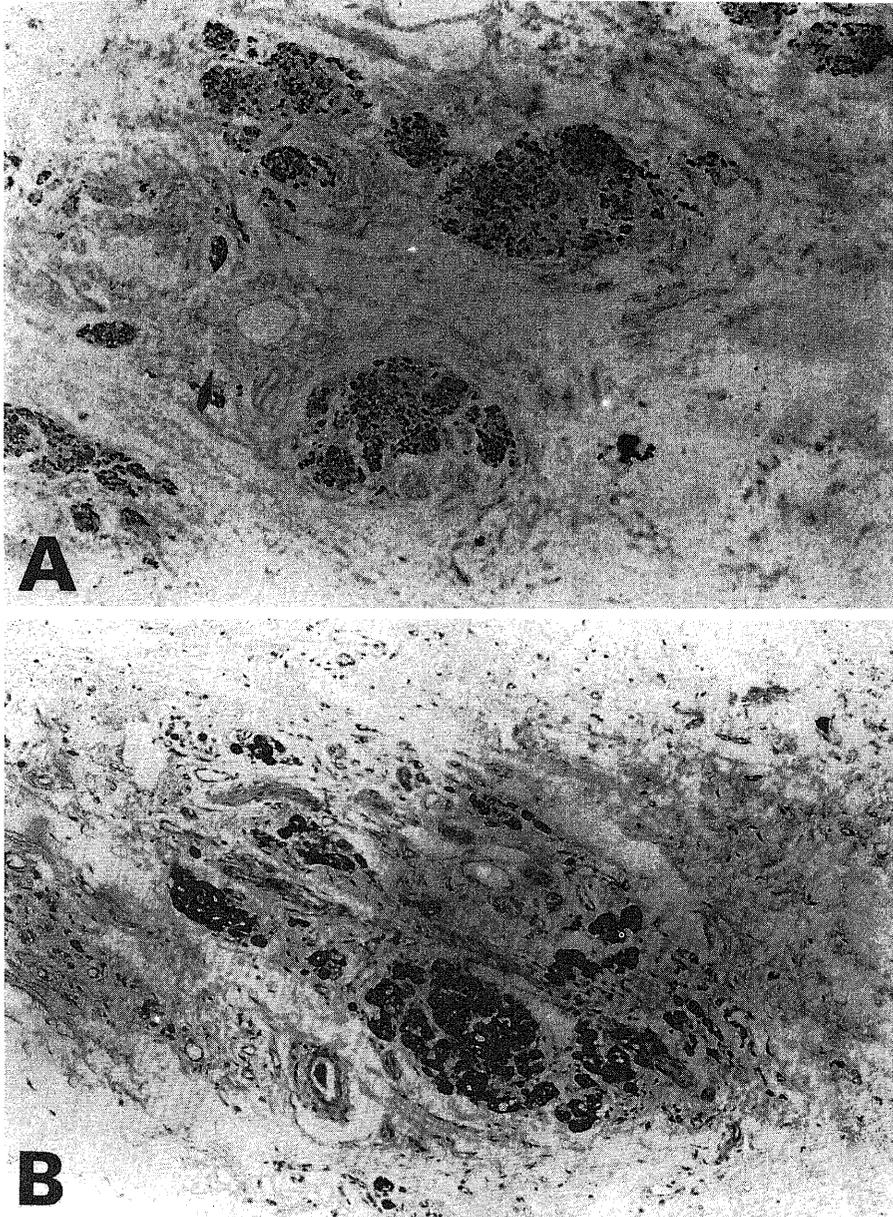


Fig. 13. Histological findings of the pancreas at the 24 week after segmental autotransplantation. Numerous islets irregular in shape and solitary B cells are seen in the fibrous tissue. The ratio of B cell in one islet is remained in the normal range. PAP-insulin stain. A, $\times 40$; B, $\times 100$.

ず、膵移植群では術後2週、膵部分切除群では術後4週の経過で正常化した。腹腔内に流出した膵液は腹膜から吸収され血中に移行するので、膵管腹腔内開放術式を施行した両群において術後高アミラーゼ血症を呈することは容易に理解しうる。また灌流移植操作や膵

切断操作等に起因した術後膵炎がさらに加味されていることも想像に難くない。しかし、いずれにしてもこの術後高アミラーゼ血症が4週を境として正常化することは、少なくともこの時期以前に膵液の腹腔内流出が途絶したことを強く示唆する所見と考えられた。

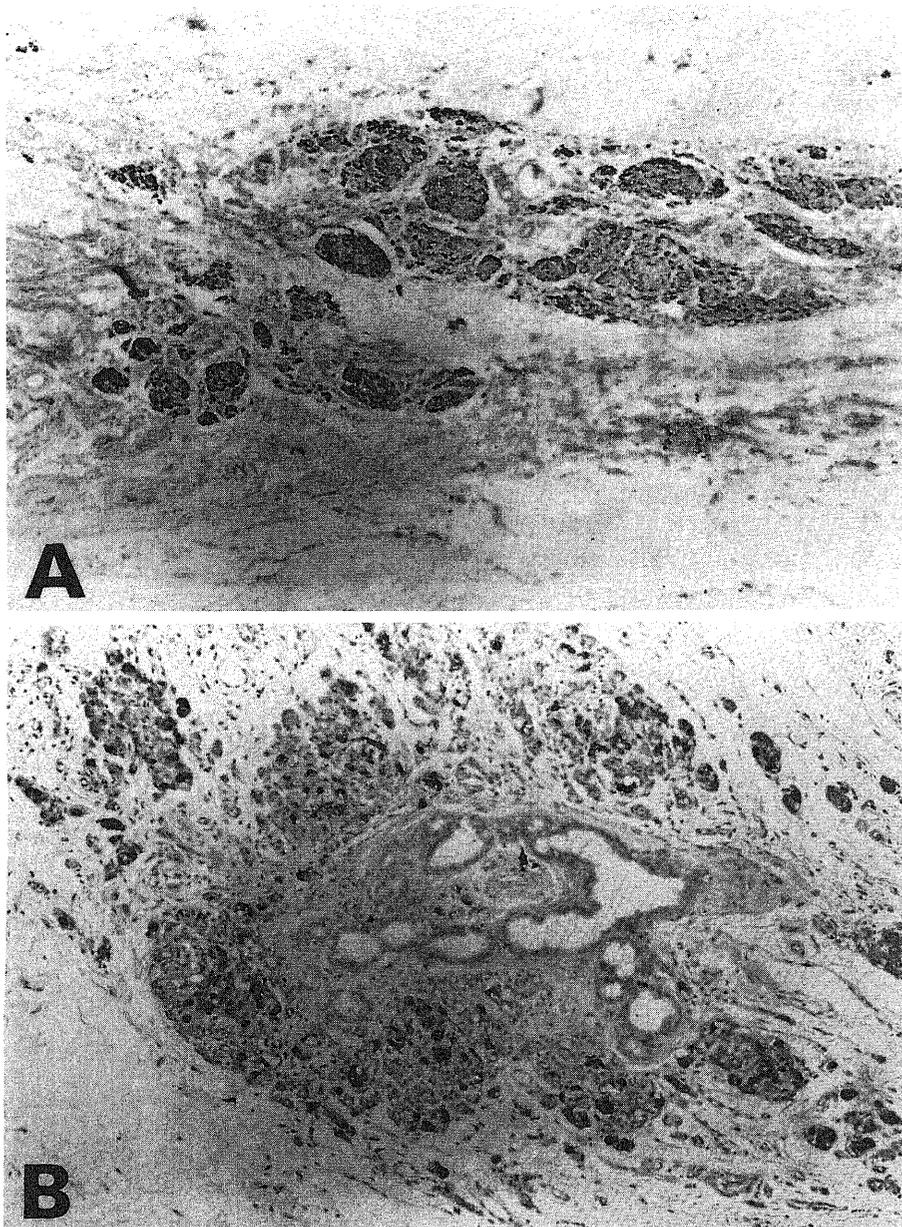


Fig. 14. Histological findings of the pancreas at the 24 week after segmental autotransplantation.

Numerous islets and solitary A cells are seen similarly to Fig. 13. The ratio of A cell in one islet is remained in the normal range. PAP-glucagon stain. A, $\times 40$; B, $\times 100$.

ところで、膵液は腹腔内に流出しても活性化しないかぎり、さしたる影響はないと Kyriakides ら¹⁶⁾は指摘している。本実験でも腹腔内に排出した膵液に起因したと思われる腹膜炎はみられなかった。しかし佐竹ら²³⁾は自家膵液の静脈内投与によりショックを惹起することができたと報告しており、旺盛な腹膜の吸収能により血中に移行した各種膵酵素の影響については、本術式の安全性を左右する問題だけに、十分な検討を要する。

膵管閉塞により膵線維化の発現することは多くの膵管結紮実験や膵癌における随伴性膵炎の検討等により証明されており多言を要しない。ただ、その発生機序については膵管内圧上昇による圧迫が直接外分泌細胞の萎縮消失をきたすとするものや、膵管内圧上昇が小膵管破綻をきたし、腺房間に逸脱した膵液が細胞を障害するとするものなど多くの論議がある²⁴⁾。特に膵移植群では灌流操作による機械的損傷や、阻血²⁵⁾、脱神経²⁶⁾²⁷⁾、リンパ液のうっ滞²⁸⁾等による膵液分泌能の低下が膵線維化を助長する因子として作用する可能性が示唆された。しかるに本実験において、灌流や移植操作を全く加えていない膵部分切除群においても同様の膵管閉塞と膵線維化が観察されており、膵線維化は移植による特異な現象ではなく、膵管腹腔内開放自体の有する問題点であると考えられる。

ところで臨床的に膵線維化の程度と糖尿病の程度はよく相関することが知られている。また実験的にも膵管結紮後の長期観察において、膵線維化の進行に比例して糖代謝異常が出現してくるといわれる。すなわち Idezuki ら²⁹⁾は膵管結紮 7 ヶ月以上経過したイヌ 15 頭中 10 頭に糖尿病が発症したとし、その原因は膵線維化による血流低下がインスリンの放出を減少させたためと推測している。Ambromovage ら³⁰⁾は膵管結紮後のインスリン分泌動態を観察し、最初の 6 週はインスリン分泌能の上昇を認めるが 12 週から 28 週にかけて低下したとし、その原因はラ島血流の低下によるインスリン産生能の低下ないしはインスリン破壊の亢進であると結論している。Klöppel ら³¹⁾もラ島周囲の局所循環障害による B 細胞自体の糖感受性の低下であるとしたり。また Goberna ら³²⁾は膵管結紮後 3~4 週でセクレチンのインスリン分泌促進作用が消失したとし、セクレチンによる血流上昇作用の消失が関与した可能性を示唆している。

膵内の微小循環については藤田³³⁾がラ島腺房門脈系の概念を提唱している。すなわち膵の血流はいったんラ島に分布し、それらを灌流したのち腺房にはいるとしている。したがって線維化膵のラ島では非線維化膵のラ島に比し血流の低下が生じていると思われる。こ

のように膵線維化、膵血流低下、糖代謝異常は密接な関係にある。本実験でも両群での膵線維化の進行と糖処理能の低下は相関していた。

本実験における糖処理能の推移とインスリン分泌能の推移には若干の相違が認められた。すなわちグルコース負荷後 3 分の I I, 60 分の T II は膵移植群術後 4 週の T II を除いて全経過において有意の低下を示していた。Turner ら³⁴⁾は B 細胞のインスリン分泌能の低下が 80% 以上にならないと血糖値には反映されないとしており、インスリン分泌能の低下が糖処理能の低下として発現するまでには一定の間隔が必要であると想像される。膵部分切除群は術後 4 週で K 値が回復傾向を示すのに対し、同時期における T II には回復傾向を認めない。この相違は手術直後の抗インスリン作用物質による影響と解釈される。3 分での I I は両群とも全経過を通じて常に低下傾向にあったが、これは全膵の約 40% という膵量の急激な減少と、膵線維化によるラ島のグルコース感受性の障害に起因すると考えられた。

ラ島の形態学的変化も特徴的であった。すなわちラ島は、膵線維化が高度となるにしたがって形態の異常が出現した。ラ島の大小不同、癒合および孤立 A, B 細胞の増加とともに同一視野内のラ島数の増加も認められた。しかし移植膵全体の萎縮、線維化はきわめて高度であり Helling ら³⁵⁾が指摘しているごとく、一見ラ島の増加のように見えるのは周囲の萎縮による見かけ上の変化と思われた。なお膵移植群における術後早期の一過性高インスリン血症および高グルカゴン血症は膵の阻血、灌流等の移植操作によるラ島損傷と解釈されるが、形態学的にそれを示唆する所見は得られなかった。

インスリンのほかに膵グルカゴンの関与についても検討した。しかし本実験におけるグルコース負荷試験では、測定したグルカゴン値の反応に差は認められなかった。今回用いた OAL 123 抗体では胃を中心とした消化管由来のグルカゴンの一部も同時に測定しており³⁶⁾、これにより膵由来のグルカゴン反応がマスクされた可能性が強い。

つぎに両群のモデル上の相違点を検討する。まず膵灌流血の流出路の相違は特に重要である。膵部分切除群では術前と同様に灌流血は門脈へドレナージするのに対し、膵移植群では下大静脈へドレナージする。膵移植群でのこの変化は、肝に対する膵ホルモンの trophic factor としての作用を低下させる点では問題を有するところであるが、末梢でのインスリン利用率を上昇させる点ではきわめて有効と思われる。すなわちインスリンの肝でのクリアランスは一回の肝通過によ

り約40%³⁷⁾といわれており、その作用を回避できることはラ島総量の減少と膵線維化によりインスリン分泌能の低下した膵移植群にとって有利である。本実験における両群の糖処理係数、I I (3分), T I I (60分)を比較すると術後早期を除くすべての時点で膵移植群が膵部分切除群を上回る傾向を示した。この差こそインスリン利用率の差を反映したものであろう。

さらに両群のモデル上の相違点としては膵支配神経の切断の有無が重要である。特に膵移植群における完全な神経切断が糖処理能およびインスリン分泌能に与える悪影響は無視しえない。鶴見ら³⁸⁾は膵の蛍光組織化学的検索からラ島の交感神経支配を類推し、Frohmanら³⁹⁾は迷走神経切断により門脈内インスリン値が低下したとしている。Bewickら⁴⁰⁾やFlorackら⁴¹⁾は膵支配神経の完全な切断により糖処理能およびインスリン分泌能の低下をみたと報告した。したがって前述したインスリン利用率において膵移植群が有利な環境にあるのとは対照的に、この神経切断の因子においては膵移植群が不利な環境にあるといえよう。

両群の相違点としては手術侵襲の軽重も考慮せねばならない。術後体重の推移や血清総蛋白量の推移は、本実験における手術侵襲を示す良い指標となる。特に膵移植群において、術後2週の体重は膵部分切除群に比し有意に低下し、血清総蛋白量の低下は高度で回復までに約4週を要した。糖代謝が手術侵襲により影響をうけることは古くより知られている。本実験の糖処理能の推移では両群ともに、術後2週の低下が高度で術後4週でいったん回復傾向を示した。特に膵移植群でその傾向が顕著であり、手術侵襲の軽重と良く相関している。このことは膵移植において術後内分泌機能を評価し、生着の有無を決定する際には充分な期間を置いて慎重になされるべきであることを示唆している。

ところでイヌにおける部分膵自家移植実験の困難性については、すでに多くの報告⁵⁾⁶⁾⁴²⁾がある。本実験でも23頭中16頭(69.6%)が2週以内に死亡した。最大の問題点はイヌ膵左葉の支配血管がきわめて細く、しかも脾動脈根部に近接して分岐するため、血管吻合による血管のねじれが容易に起り、移植膵のうっ血や血栓形成を招来せしめることである。そのためCalneら⁴³⁾は脾動脈の末梢側で動脈瘻を作製し、脾動脈血流を増加させることが静脈血栓防止に有効であったと報告した。著者は動脈瘻を作製しなかったが、Du Toitら⁴⁴⁾やHellingら⁴⁵⁾のように動脈瘻の効果を否定する報告もみられる。またFlorackら⁶⁾、小原ら⁴⁶⁾は動脈瘻の作製により膵実質内の血流量を低下せしめると報告しており、その効果についてはいま

だ意見の一致をみていない。

膵移植群における血清総蛋白量の低下は高度であり自家移植実験の困難性の重要な因子である。これは膵液の腹腔内貯留のほか、移植膵の周囲リンパ管切断端からのリンパ液漏出や、グラフト作製時の脾動脈根部リンパ管破綻によるリンパ液漏出が関与している。また、膵移植群において術後一過性の高インスリン、高グルカゴン血症がみられたように、灌流移植操作自体も膵機能を左右する重要な因子である。これらの膵移植に対するマイナス因子については、可及的愛護的な手術操作で対処したが、まだまだ手術手技的に工夫を要すると思われた。

さて膵管結紮法や膵管内高分子物質充填法を、著者が行った膵管腹腔内開放法と比較すると、膵管結紮法が最も早期に高度の線維化に陥り、膵管内高分子物質充填法がこれにつぎ、膵管腹腔内開放法が最もおそいと考えられる^{46)~48)}。特にDubernardら¹⁴⁾により考案され、膵外分泌処理法の画期的な良策として最近臨床的に応用されつつある膵管内高分子物質充填法は、種々の点で問題を有する。すなわち小膵管レベルでの閉塞が急激に起ること、注入異物による膵実質の炎症が高度であること⁴⁹⁾、等であり、長期予後の点で膵管腹腔内開放法を何ら凌駕するものではないと思われる。

本実験に用いた膵管腹腔内開放術式による膵自家移植の長期予後に関する報告はきわめて少ない。また渉猟しえた報告においても膵線維化の進行度や糖処理能、インスリン分泌能の推移に関して異同があり意見の一致をみていない³⁵⁾⁴⁴⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾。本実験では移植と残膵切除を同時に施行し、同一犬による膵内分泌機能をラ島形態と対比しつつ経時的に解明することができた。

本実験の結果より、膵管腹腔内開放術式による最大の問題点は移植膵の線維化であると結論できる。特に移植後24週ですでに糖処理能の異常が出現することは、長期にわたる機能保持を使命とする膵移植にとって不利な術式といわざるをえない。したがって、膵液を管腔臓器にドレナージする方法¹⁵⁾⁵²⁾⁵³⁾を改めて注目する必要があるだろう。

結 論

膵管腹腔内開放による膵左葉の自家移植実験を行った。対照として膵右葉を切除し、左葉の膵管断端を腹腔内開放とした膵部分切除群を作製し、膵内分泌機能の経時的推移および組織学的推移を対比して以下の結論を得た。

1. 空腹時血糖は両群とも24週の経過中、ほぼ正常域を維持した。血清インスリン値および血清グルカゴン値は膵移植群の術直後で一過性に上昇したが、その

後は正常域に復した。膵部分切除群では一過性上昇を示さず、全経過を通じて正常域内を維持した。

2. 経静脈的グルコース負荷試験では両群とも障害を認め、以下のような特異な推移を示した。

1) 両群とも術後2週において糖処理係数、負荷後3分の初期インスリン分泌能、負荷後60分の総インスリン分泌能の低下を認めた。

2) 両群とも術後4週において糖処理係数は、いったん回復傾向を示した。

3) 両群とも術後12週、24週と進むにつれ、糖処理係数の低下が進行した。負荷後3分の初期インスリン分泌能、60分の総インスリン分泌能は全経過を通じて低下が持続した。

4) 両群を比較すると糖処理係数、3分の初期インスリン分泌能、60分の総インスリン分泌能ともに膵部分切除群の低下がやや高度である傾向を有したが、有意差は認めなかった。

3. 血清アミラーゼ値は両群とも術後一過性の上昇を示したが、膵移植群では術後2週、膵部分切除群では術後4週で正常域に復した。

4. 両群とも術後早期より膵小葉間結合織の増生を認め、膵移植群では術後24週、膵部分切除群では術後12週で膵外分泌細胞がほとんど消失した。

5. 両群とも経時的にラ島の形態異常が進行し、膵移植群では術後24週、膵部分切除群では術後12週で顕著となった。

以上より膵管腹腔内開放による膵移植では術後早期に膵液の腹腔内流出が停止し、膵線維化が進行するとともに、ラ島の形態異常が出現した。移植後の糖処理能は経時的に悪化し、術後24週には高度の低下に達した。一方、膵移植群と同様の膵管腹腔内開放を行った膵部分切除群でもほぼ同様の経過を示した。すなわち膵管腹腔内開放術式では長期にわたる膵液の腹腔内流出は維持されず、膵管閉塞、膵線維化、糖処理能の低下という一連の過程が進行することが判明した。

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に際し、終始直接御指導下さいました小西孝司博士、泉良平博士をはじめ教室の諸兄に深く感謝の意を表します。

本論文の要旨は第23回日本消化器外科学会総会および第20回日本移植学会総会において発表した。

なお本研究の一部は厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班研究費により行われた。

文 献

1) Kelly, W. D., Lillehei, R. C., Merkel, R. C.,

Idezuki, Y. & Goetz, F. C.: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*, **61**, 827-837 (1967).

2) Sutherland, D. E. R.: Pancreas and islet transplant registry statistics. *Transplant. Proc.*, **16**, 593-598 (1984).

3) Rossi, R. L., Braasch, J. W., O'Bryan, E. M. & Watkins, E.: Segmental pancreatic autotransplantation for chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, **84**, 621-626 (1983).

4) McDonald, J. C., Rohr, M. S. & Tucker, W. Y.: Recent experiences with autotransplantation of the kidney, jejunum, and pancreas. *Ann. Surg.*, **197**, 678-687 (1983).

5) Rausis, C., Choudhury, A. & Ogawa, Y.: Influence of pancreatic duct anastomosis on function of autotransplanted canine pancreatic segments. *J. Surg. Res.*, **10**, 551-557 (1970).

6) Florack, G., Sutherland, D. E. R., Cavallini, M. & Najarian, J. S.: Technical aspects of segmental pancreatic autotransplantation in dogs. *Am. J. Surg.*, **146**, 565-574 (1983).

7) Eloy, R., Bouchet, P., Clendinnen, G., Daniel, J. & Grenier, J. F.: New technique of total pancreatectomy without duodenectomy in the dog. *Am. J. Surg.*, **140**, 409-412 (1980).

8) O'Sullivan, J. B., Snyder, P. J., Sporer, A. C., Dandrow, R. V. & Charles, D.: Intravenous glucose tolerance test and its modification by pregnancy. *J. Clin. Endocrinol.*, **31**, 33-37 (1970).

9) Lundbaek, K.: The intravenous glucose-tolerance test. *Triangle*, **6**, 194-198 (1964).

10) Seltzer, H. S. & Smith, W. L.: Plasma insulin activity after glucose, An index of insulogenic reserve in normal and diabetic man. *Diabetes*, **8**, 417-424 (1959).

11) Seltzer, H. S., Allen, W., Herron, A. L. & Brennan, M. T.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate in tolerance in mild diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, **46**, 323-335 (1967).

12) 柳沼信久・高橋 徹: 人の膵臓の構築原則。胆と膵, **2**, 249-261 (1981).

13) Brynger, H. & Gelin, L. E.: Clinical experience in transplantation of the duct ligated pancreas segment. *Transplant. Proc.*, **12** (Suppl. 2), 91-92 (1980).

- 14) Dubernard, J. M., Traeger, J., Neyra, P., Touraine, J. L., Tranchant, D. & Blanc-Brunat, N.: A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: Trials in dogs and in man. *Surgery*, **84**, 633-639 (1978).
- 15) Groth, C. G., Lundgren, G., Gunnarsson, R., Hardstedt, C. & Östman, J.: Segmental pancreatic transplantation with special reference to the use of ileal exocrine diversion and to the hemodynamics of the graft. *Transplant. Proc.*, **12** (suppl. 2), 62-67 (1980).
- 16) Kyriakides, G. K., Nuttall, F. Q. & Miller, J.: Segmental pancreatic transplantation in pigs. *Surgery*, **85**, 154-158 (1979).
- 17) 八杉八郎・水本龍二・本庄一夫・桜井英雄: 膵広範切除犬の糖代謝と膵内分泌機能の変動. *糖尿病*, **17**, 336-342 (1974).
- 18) Sandmeyer, W.: Ueber die Folgen der partiellen Pancreasextirpation beim Hund. *Zeitschrift für Biol.*, **31**, 12-85 (1895).
- 19) 吉岡 一: 膵切除. *日外会誌*, **55**, 776-794 (1954).
- 20) 青木 勲: 外因性セクレチンに対するイヌ膵の不均衡分泌反応に関する研究. *日消誌*, **75**, 882-890 (1978).
- 21) Freyse, E. J., Kiene, S., Brinckmann, W. & Fischer, U.: Plasma insulin and glucose tolerance in pancreatectomized dogs after autologous partial pancreas transplantation; Loss of the insulinogenic reflex after oGTT and meal feeding. *Horm. metabol. Res.*, **14**, 521-525 (1982).
- 22) 北島憲一郎: 犬に於ける膵臓の重量並びにL島の膵臓内に於ける分布状態に就て. *日本医事週報*, **1957**, 334-337 (1934).
- 23) 佐竹克介・梅山 馨: 急性膵炎時の腹腔内浸出液(腹水)および、正常膵液の全身循環動態に及ぼす影響. *日消外会誌*, **8**, 485-490 (1975).
- 24) 三輪淳夫: 膵頭十二指腸領域癌切除例における随伴性膵炎の病理. *胆と膵*, **3**, 95-101 (1982).
- 25) 菅野富夫: 膵臓消化酵素放出の細胞機構. *蛋白質核酸 酵素*, **19**, 1152-1160 (1974).
- 26) 上野昌一: 迷走神経切断の膵外分泌機能に及ぼす影響. *東邦医学会誌*, **21**, 391-403 (1974).
- 27) 上田敏明・高杉純好・江崎治夫・藤井一元: 内臓神経による膵外分泌促進反応. *日消誌*, **79** (臨時増刊号), 664 (1982).
- 28) 本間達二: イヌ膵のリンパ流うっ滞による実験的慢性膵障害. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究, 58年度研究報告, 24-31 (1983).
- 29) Idezuki, Y., Goetz, F. C. & Lillehei, R. C.: Late effect of pancreatic duct ligation on beta cell function. *Am. J. Surg.*, **117**, 33-39 (1969).
- 30) Ambromovage, A. M., Pairent, F. W. & Howard, J. M.: Pancreatic exocrine insufficiency; V. The effects of long-term pancreatic duct ligation on serum insulin levels and glucose metabolism in the dog. *Ann. Surg.*, **177**, 338-343 (1973).
- 31) Klöppel, G., Bommer, G., Commandeur, G. & Heitz, P.: The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. *Virchows Arch. A. Path. Anat. and Histol.*, **377**, 157-174 (1978).
- 32) Goberna, R., Fussgänger, R. D., Raptis, S., Telib, M. & Pfeiffer, E. F.: The role of the exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormone; II. Insulin responses to secretin and pancreozymin in experimentally-induced pancreatic exocrine insufficiency. *Diabetologia*, **7**, 68-72 (1971).
- 33) 藤田恒夫: 膵の機能 (I) 膵の内分泌と外分泌の相関. *代謝*, **10**, 855-862 (1973).
- 34) Turner, R. C., Matthews, D. R., Holman, R. R. & Peto, J.: Relative contributions of insulin deficiency and insulin resistance in maturity-onset diabetes. *Lancet*, **13**, 596-598 (1982).
- 35) Helling, T. S., Christ, D. A., Reinhardt, J. R., Sinning, M. A. & Murphy, P. J.: Segmental pancreas transplantation in the canine model; A reappraisal. *Am. J. Surg.*, **146**, 838-843 (1983).
- 36) Yanaihara, N., Nishino, T., Kodaira, T., Imagawa, K., Nishida, T., Mihara, S. & Yanaihara, C.: Characterization of antiglucagon sera elicited against a C-terminal fragment of pancreatic glucagon and their use in glucagon radioimmunoassay, p426-431. In S. Baba, T. Kaneko & N. Yanaihara (ed.), *Proinsulin, insulin, C-peptide*, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979.
- 37) Mortimore, G. E. & Tietze, F.: Studies on the mechanism of capture and degradation of insulin-I¹³¹ by the cyclically perfused rat liver. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **82**, 329-337 (1959).
- 38) 鶴見清彦・恩田昌邦・宮崎隆司: 膵臓の自律神経支配に関する蛍光組織化学的研究. *自律神経*, **15**, 161-167 (1978).
- 39) Frohman, L. A., Ezdinli, E. Z. & Javid, R.:

- Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. *Diabetes*, **16**, 443-448 (1967).
- 40) **Bewick, M., Mundy, A. R., Eaton, B. & Watson, F.** : Endocrine function of the heterotopic pancreatic allotransplant in dogs; IV. The cause of hyperinsulinemia. *Transplantation*, **31**, 23-25 (1981).
- 41) **Florack, G., Sutherland, D. E. R., Squifflet, J. P., Heil, J., Rabe, F. & Najarian, J. S.** : Effect of graft denervation, systemic venous drainage, and reduction of beta cell mass on insulin levels after heterotopic pancreas transplantation in dogs. *Surg. Forum*, **33**, 351-353 (1982).
- 42) **Papachristou, D. N. & Fortner, J. G.** : A simple method of pancreatic transplantation in the dog. *Am. J. Surg.*, **139**, 344-347 (1980).
- 43) **Calne, R. Y., McMaster, P., Rolles, K. & Duffy, T. J.** : Technical observations in segmental pancreas allografting : Observations on pancreatic blood flow. *Transplant. Proc.*, **12** (suppl. 2), 51-57 (1980).
- 44) **Du Toit, D. F., Heydenrych, J. J., Louw, G., Zuurmond, T., Els, D., Wolfe-Coote, S. & Laker, L.** : Intra-peritoneal transplantation of vascularized segmental pancreatic autografts without duct ligation in the primate. *Surgery*, **94**, 471-477 (1983).
- 45) 小原則博・山口 実・元島幸一・山口 孝・角田 司・土屋涼一 : 脾部分自家移植の実験的検討—脾脾合併移植の意義—. *移植*, **18** (総会臨時号), 90 (1983).
- 46) **Satake, K., Hardy, M. A., Nagorsky, M. J., Wolff, M., Reemtsma, K. & Nowygrod, R.** : Long-term function of duct-ligated and free-duct whole pancreas transplants. *J. Surg. Res.*, **35**, 283-292 (1983).
- 47) **Garvin, P. J., Castaneda, M., Codd, J. E., Pennell, R. & Niehoff, M.** : A comparison of ductal management techniques in an in situ canine pancreas model. *Arch. Surg.*, **119**, 829-832 (1984).
- 48) **Bewick, M., Miller, B. H. R., Compton, F. J., Gonzales-Carillo, M., Avgoustis, A. & Eaton, B.** : Canine pancreatic endocrine function after interruption of pancreatic exocrine drainage. *Transplantation*, **36**, 246-251 (1983).
- 49) **Blanc-Brunat, N., Dubernard, J. M., Touraine, J. L., Neyra, P., Dubois, P., Paulin, C. & Traeger, J.** : Pathology of the pancreas after intraductal neoprene injection in dogs and diabetic patients treated by pancreatic transplantation. *Diabetologia*, **25**, 97-107 (1983).
- 50) **Munda, R., Berlatzky, Y., Jonung, M., Murphy, R. F., Brackett, K. Joffe, S. N. & Alexander, W.** : Studies on segmental pancreatic autotransplants in dogs. *Arch. Surg.*, **118**, 1310-1315 (1983).
- 51) **Jonung, M., Berlatzky, Y., Chen, M. H., Munda, R., Banks, I. G., Brackett, K., Murphy, R. F. & Joffe, S. N.** : Appraisal of endocrine function of segmental autotransplanted pancreas in dogs. *Acta Endocrinologica*, **105**, 72-77 (1984).
- 52) **Calne, R. Y.** : Paratopic segmental pancreas grafting; A technique with portal venous drainage. *Lancet*, **17**, 595-597 (1984).
- 53) **Gliedman, M. L., Gold, M., Whittaker, J., Rifkin, H., Soberman, R., Freed, S., Tellis, V. & Veith, F. J.** : Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery*, **74**, 171-180 (1973).

Experimental Study on Endocrinological and Histological Changes of the Pancreas after Segmental Pancreatic Autotransplantation in Dogs Keiichi Ueno, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — J. Juzen Med. Soc., 94, 569–590 (1985)

Key words: pancreatic autotransplantation, pancreatic fibrosis, pancreatic endocrine function, diabetes mellitus

Abstract

To study the long-term efficacy of pancreatic transplantation, endocrinological and histological changes in the transplanted pancreas were determined after segmental pancreatic autotransplantation in dogs. The left lobe of the pancreas (about 40 % of the whole pancreas) was transplanted with intraperitoneal drainage of the pancreatic duct. Blood vessels were inoculated with common iliac artery and vein at their ends. The remaining part of the pancreas was removed. Segmental pancreatic resection was performed in the control dogs in which a part of left lobe was preserved and the end of the pancreatic duct was drained intraperitoneally. Fasting blood glucose remained in the normal range over 24 weeks after transplantation. But fasting serum insulin and glucagon were raised transiently at the early postoperative days and restored to normal. In the control dogs which were subjected to pancreatic segmental resection, fasting blood glucose, serum insulin and serum glucagon remained in the normal range. An intravenous glucose tolerance test a marked impairment at the 2 week after transplantation, a recovery tendency at the 4 week, but gradual aggravation thereafter: a glucose diminution rate (K value) was decreased; both insulinogenic index in first 3 minutes and total insulinogenic index for 60 minutes after glucose loading were reduced. The control dogs which had the same pancreatic volume with the same intraperitoneal duct drainage as the transplanted dogs showed similar results. Serum amylase was raised significantly in both groups, but restored to normal at the 2 week in the transplanted dogs and at the 4 week in the control dogs. Histological examination revealed highly advanced fibrosis of the transplanted pancreas leading to almost complete disappearance of exocrine cells at the 24 week. Although relatively preserved, pancreatic islets of Langerhans irregular in shape were observed scatteringly in the fibrous pancreas. The control dogs showed similar fibrosis and morphological changes in islets. In conclusion, pancreatic segmental autotransplantation with intraperitoneal drainage of the pancreatic duct caused a gradual impairment of glucose diminution. This result was attributable not only to the decrease in pancreatic volume due to transplantation but also to the degeneration of islets and the impairment of insulin secretion activity. Furthermore, the fundamental pathology was the advanced fibrosis of the transplanted pancreas caused by the obstruction of the pancreatic duct and the cessation of pancreatic juice outflow.