

# 膵障害の胆汁分泌能に及ぼす影響に関する実験的ならびに臨床的研究

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8614">http://hdl.handle.net/2297/8614</a>

## 膵障害の胆汁分泌能に及ぼす影響に関する 実験的ならびに臨床的研究

金沢大学医学部外科学第二講座(主任:宮崎逸夫教授)

木 下 睦 之

(昭和51年1月16日受付)

本論文の要旨は1973年3月日本消化器病学会第59回総会において発表した。

膵及び肝は胎生学的、解剖学的または物質代謝の面で密接なる関連性を有しており、従来よりこの方面における研究は数多くなされているが<sup>1)~13)</sup>、これらの研究の多くは膵肝両疾患の相関性に関するものであり、主に障害の発生機序<sup>14)</sup>、障害の他臓器への波及法<sup>5)~8)</sup>等に論議が集中され、膵肝相互の純然たる分泌能相関に関しては今日ほとんど解明されていない<sup>9)~13)</sup>。

もとより膵肝両外分泌は共に胃液分泌と密接なる関連性を有することが知られている<sup>14)~19)</sup>。即ち、Dragstedt<sup>14)</sup>は膵管結紮による膵外分泌障害時の胃液分泌亢進を報告し、また Simnitzsky<sup>17)</sup>は胆管結紮による胆汁分泌障害時の胃液分泌亢進を確認している。また宮崎<sup>10)</sup>は膵及び肝が胃十二指腸をも含めて門脈系上部消化器官であることから、これら各外分泌能間に体液性調節による相関性の存在を想定し、実験的に膵管或いは胆管閉塞時における胃液分泌亢進を確認し、更に十二指腸液の分析により膵液もしくは胆汁の分泌障害時には互いに他方の分泌増加を認め、十二指腸液量は常に一定に保たれる傾向にあるとし、これら各外分泌能間の相関性を強調している。

然るに近年消化管ホルモンに対する造詣が深まるにつれ、これらホルモンの作用は単に一外分泌腺に対してのみならず同時に多数の外分泌腺に対して影響をもつことが判明し<sup>20)</sup>、体液性調節による膵肝間の分泌相関性は確実視されつつあるところであるが、反面これら膵肝間の体液性調節は単に膵肝独自の調節機構としてではなく、胃十二指腸を含めた門脈系各外分泌腺の相互分泌環境に於ける一部分現象として理解される必要があり、このことは、特にアルカリ性を呈する膵液並びに胆汁分泌能に対しては酸性因子である胃液分泌能が常に重要な意義を持つことを示唆している。

更にまた、西田<sup>21)</sup>は膵外分泌障害と胃液分泌能に関する研究において膵外分泌障害を二形態に分けて捉え、膵液うっ滞性障害と膵実質細胞障害は夫々胃液分泌能に対して全く異なる態度を示すことを確認しており、これら一連の報告を整理し、膵外分泌障害の胆汁分泌能への影響を究明する目的で著者は、まづ実験的に犬において膵液うっ滞性障害並びに膵実質細胞障害を作製し、その胆汁分泌能と同時に胃液分泌能を検索し、更に臨床的に慢性膵炎患者における胆汁分泌能と同時に胃液分泌能を検索し2~3の興味ある知見を得たのでここに報告する。

### 〔I〕膵管結紮犬における胆汁分泌能の実験的研究

犬の膵管の結紮し、十二指腸内へ完全に膵液の流入を阻止せしめて、その胆汁分泌能を検索し、あわせて膵肝の機能及び膵肝の組織学的検索を行った。

#### I. 実験材料及び実験方法

##### 1. 使用動物

体重10kg前後の雑種成犬を膵管結紮群6頭対照群4頭の計10頭用いた。

##### 2. 膵管結紮犬の作製

術前12時間以上絶食させた犬に、15~20mg/kgのラボナル溶解液を前肢静脈より注射し、全身麻酔下に上正中切開を加えて開腹し、十二指腸壁より膵臓を大膵管、小膵管を含めて注意深く切斷遊離することにより作製した。

また対照群は単開腹のみ行い、両群共手術の影響もほとんど回復する2週間後に以下の実験を行った。

##### 3. 胆汁採取法

24時間絶食させた犬に生理的食塩水25cc/hkgの点滴静注を行いながら、ラボナル15~20mg/kg静注

Experimental and Clinical Studies on the Relationship between Pancreatic Damage and Choleresis. **Mutsuyuki Kinoshita**, Department of Surgery (II), (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

による全身麻酔下に上正中切開を施し、まづ胆嚢自体の収縮能による影響を除く目的で胆嚢胆管を結紮し、その後総胆管へビニールチューブを挿入し、胆汁を体外へ誘導した上で閉腹した。上記操作終了の後、前液として30分間胆汁を採取し、その後デヒドロコール酸ナトリウム100mg/kgを静注し、更に15分毎に60分間胆汁を採取した。得られた胆汁は直ちに流動パラフィンでもって外気と遮断した。

#### 4. 胆汁成分測定法

得られた胆汁は以下の項目につき測定を行った。

##### 1) 液 量

2) ビリルビン濃度： Evelyn-Malloy 法

3) 重炭酸塩濃度： Natelson 式超微量ガス分析器による法

4)  $\text{Na}^+$ 及び $\text{K}^+$ 濃度： 炎光光度法

5)  $\text{Cl}^-$ 濃度： Auto-Analyzer 法

6) 胆汁酸塩濃度： Wheeler & Ramos<sup>22)</sup>の公式により、胆汁中の陽イオン ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) と陰イオン ( $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ) の差によって算出した。

#### 5. 膵及び肝機能検査法

各犬の血清につき、アミラーゼ (Blue-Starch法)、空腹時血糖値、黄疸指数、血清総蛋白、硫酸亜鉛試験、チモール混濁試験、S-GOT、S-GPT、LDH、AIP (Bessey-Lowry法) を測定した。

#### 6. 膵及び肝の組織学的検査法

各犬の膵及び肝組織を実験終了と同時に10%ホルマリンにて固定し、膵はヘマトキシリン-エオジン染色及びアザン染色、肝はヘマトキシリン-エオジン染色にて標本作製し検鏡した。

## II. 実験結果

### 1. 胆汁成分

胆汁成分は各成分の濃度と分泌量を前液、デヒドロコール酸ナトリウム投与後15分、30分、45分、60分の各時間毎の平均値及び標準偏差値 ( $M \pm SD$ ) をもって表わした。

#### 1) 胆汁液量 (図1)

対照群は、前液 ( $2.4 \pm 0.5$ ) ml, 15分 ( $5.0 \pm 1.2$ ) ml, 30分 ( $6.0 \pm 1.4$ ) ml, 45分 ( $6.2 \pm 1.2$ ) ml, 60分 ( $5.0 \pm 0.3$ ) mlであった。膵管結紮群は、前液 ( $4.9 \pm 1.2$ ) ml, 15分 ( $8.5 \pm 1.4$ ) ml, 30分 ( $10.0 \pm 1.0$ ) ml, 45分 ( $9.0 \pm 1.4$ ) ml, 60分 ( $5.8 \pm 0.9$ ) mlであった。

#### 2) ビリルビン (図2)

##### i) 濃 度

対照群は、前液 ( $41.4 \pm 3.8$ ) mg/dl, 15分 ( $14.6 \pm 5.2$ ) mg/dl, 30分 ( $7.2 \pm 1.4$ ) mg/dl, 45分 ( $10.0 \pm 0.9$ ) mg/dl, 60分 ( $11.5 \pm 1.2$ ) mg/dlであった。膵管結紮群は、前液 ( $41.1 \pm 2.0$ ) mg/dl, 15分 ( $15.1 \pm 8.0$ ) mg/dl, 30分 ( $8.0 \pm 2.5$ ) mg/dl, 45分 ( $10.9 \pm 3.8$ ) mg/dl, 60分 ( $13.9 \pm 5.1$ ) mg/dlであった。

##### ii) 分泌量

対照群は、前液 ( $0.92 \pm 0.15$ ) mg, 15分 ( $0.75 \pm 0.42$ ) mg, 30分 ( $0.44 \pm 0.15$ ) mg, 45分 ( $0.61 \pm 0.08$ ) mg, 60分 ( $0.57 \pm 0.08$ ) mgであった。膵管結紮群は、前液 ( $1.78 \pm 0.76$ ) mg, 15分 ( $1.24 \pm 0.64$ ) mg, 30分 ( $0.78 \pm 0.23$ ) mg, 45分 ( $0.98 \pm 0.39$ ) mg, 60分 ( $0.80 \pm 0.36$ ) mgであった。

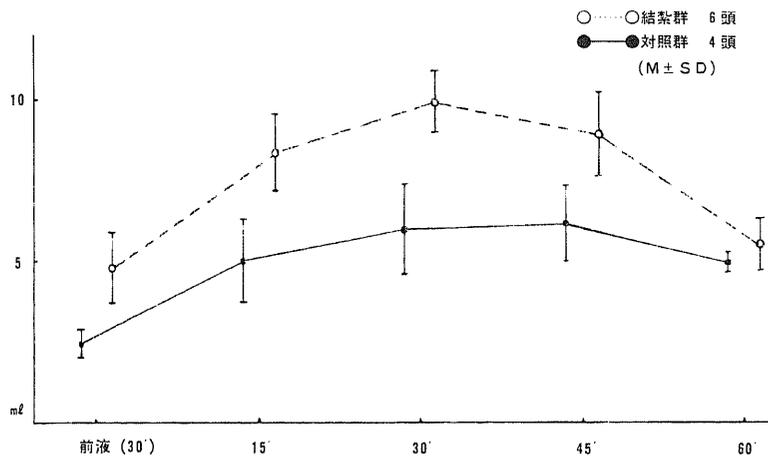


図1 膵管結紮犬の胆汁分泌能 (胆汁液量)

3) 重炭酸塩 (図3)

i) 濃度

対照群は、前液 (43.4±1.6meq/L, 15分 (36.6±5.9) meq/L, 30分 (48.9±6.0)meq/L, 45分 (31.8±4.5) meq/L, 60分 (31.2±4.3) meq/Lであった。膵管結紮群は、前液 (35.8±10.7) meq/L, 15

分 (32.9±8.0) meq/L, 30分 (31.5±6.6) meq/L, 45分 (27.5±5.2) meq/L, 60分 (26.0±7.8) meq/Lであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (0.10±0.02) meq, 15分 (0.18±0.04) meq, 30分 (0.20±0.05) meq, 45分 (0.19±

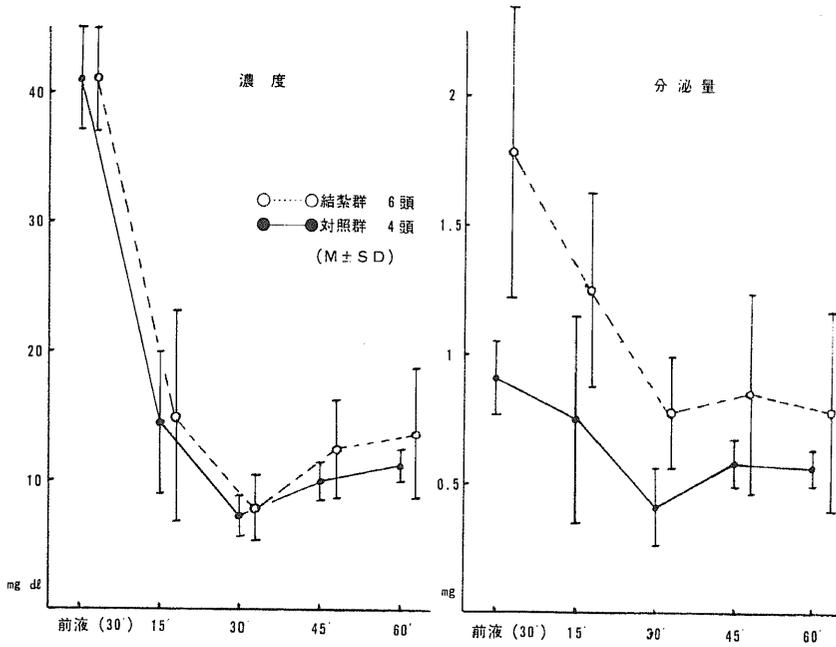


図2 膵管結紮犬の胆汁分泌能 (ビリルビン)

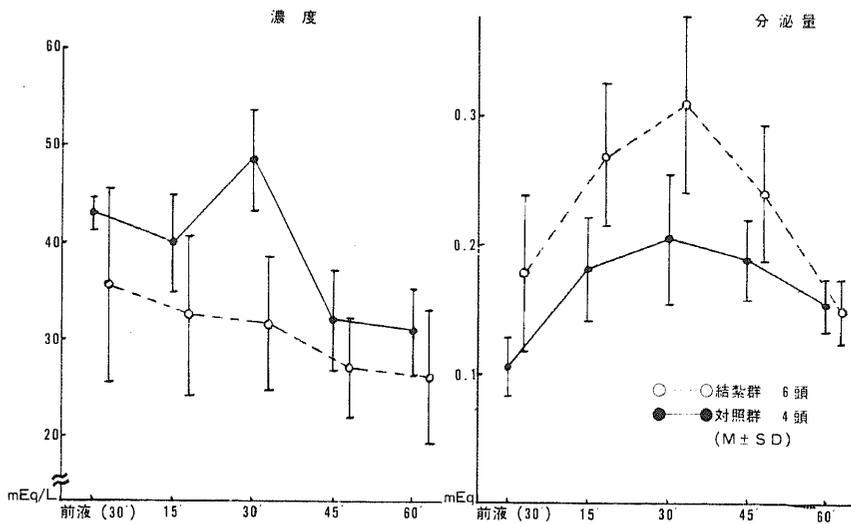


図3 膵管結紮犬の胆汁分泌能 (重炭酸塩)

0.03) meq, 60分 (0.15±0.02) meqであった。膵管結紮群は、前液 (0.18±0.06) meq, 15分 (0.27±0.07) meq, 30分 (0.31±0.07) meq, 45分 (0.24±0.05) meq, 60分 (0.15±0.04) meqであった。

4) ナトリウム (図4)

i) 濃 度

対照群は、前液 (154±11.2) meq/L, 15分 (148±7.6) meq/L, 30分 (150±4.0) meq/L, 45分 (146±2.4) meq/L, 60分 (151±2.1) meq/Lであった。

膵管結紮群は、前液 (163±7.9) meq/L, 15分 (152±4.3) meq/L, 30分 (149±3.0) meq/L, 45分 (149±3.5) meq/L, 60分 (146±3.2) meq/Lであった。

ii) 分 泌 量

対照群は、前液 (0.37±0.09) meq, 15分 (0.74±0.20) meq, 30分 (0.90±0.22) meq, 45分 (0.92±0.19) meq, 60分 (0.74±0.03) meqであった。膵管結紮群は、前液 (0.81±0.21) meq, 15分 (1.28±

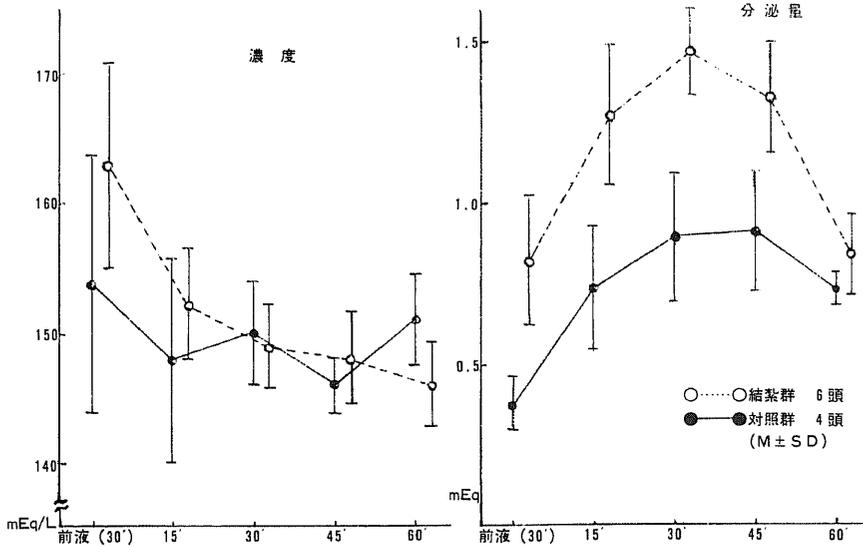


図4 膵管結紮犬の胆汁分泌能 (ナトリウム)

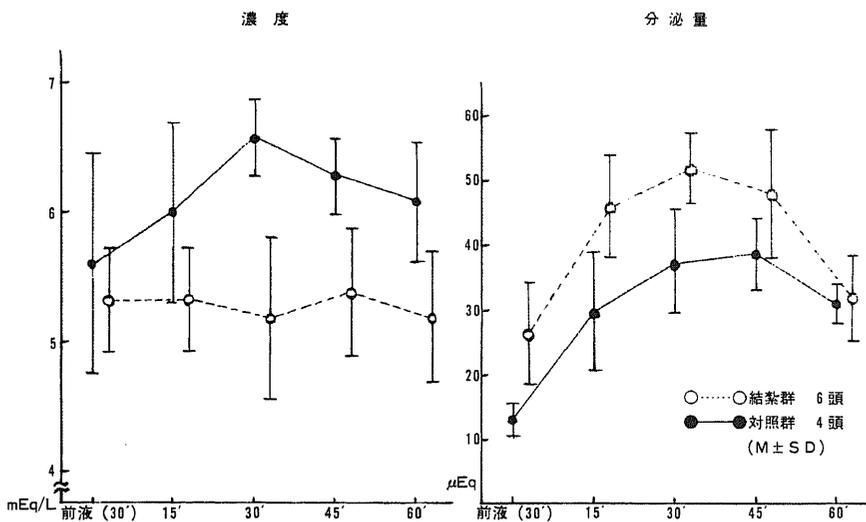


図5 膵管結紮犬の胆汁分泌能 (カリウム)

0.22) meq, 30分 (1.48±0.15) meq, 45分 (1.33±0.22) meq, 60分 (0.84±0.12) meqであった。

5) カリウム (図5)

i) 濃度

対照群は、前液 (5.6±0.8) meq/L, 15分 (6.0±0.7) meq/L, 30分 (6.4±0.3) meq/L, 45分 (6.3±0.5) meq/L, 60分 (6.1±0.5) meq/Lであった。膵管結紮群は、前液 (5.3±0.5) meq/L, 15分 (5.3±0.4) meq/L, 30分 (5.2±0.6) meq/L, 45分 (5.4±0.5) meq/L, 60分 (5.2±0.5) meq/Lであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (12.6±2.4)  $\mu$ eq, 15分 (30.3±9.6)  $\mu$ eq, 30分 (38.1±8.4)  $\mu$ eq, 45分 (39.0±5.6)  $\mu$ eq, 60分 (31.2±3.2)  $\mu$ eqであった。膵管結紮群は、前液 (26.5±8.0)  $\mu$ eq, 15分 (45.9±8.2)  $\mu$ eq, 30分 (51.9±6.3)  $\mu$ eq, 45分 (48.4±10.0)  $\mu$ eq, 60分 (30.2±5.7)  $\mu$ eqであった。

6) クロール (図6)

i) 濃度

対照群は、前液 (79.8±9.0) meq/L, 15分 (78.0±7.5) meq/L, 30分 (75.3±5.8) meq/L, 45分 (76.5±6.7) meq/L, 60分 (78.0±8.1) meq/Lであった。膵管結紮群は、前液 (86.6±5.2) meq/L, 15分 (82.5±4.1) meq/L, 30分 (79.3±4.1) meq/L, 45分 (81.8±5.8) meq/L, 60分 (84.8±6.3) meq/Lであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (0.14±0.04) meq, 15分 (0.39±0.11) meq, 30分 (0.45±0.13) meq, 45分 (0.48±0.13) meq, 60分 (0.38±0.04) meqであった。膵管結紮群は、前液 (0.43±0.10) meq, 15分 (0.69±0.11) meq, 30分 (0.79±0.09) meq, 45分 (0.73±0.09) meq, 60分 (0.49±0.09) meqであった。

7) 胆汁酸塩 (図7)

i) 濃度

対照群は、前液 (36.7±13.5) meq/L, 15分 (39.2±6.2) meq/L, 30分 (46.5±3.8) meq/L, 45分 (44.1±6.0) meq/L, 60分 (47.7±7.8) meq/Lであった。膵管結紮群は、前液 (45.7±7.5) meq/L, 15分 (42.4±6.7) meq/L, 30分 (42.4±3.7) meq/L, 45分 (44.7±5.4) meq/L, 60分 (40.4±6.6) meq/Lであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (0.09±0.05) meq, 15分 (0.20±0.08) meq, 30分 (0.28±0.07) meq, 45分 (0.27±0.05) meq, 60分 (0.23±0.04) meqであった。膵管結紮群は、前液 (0.23±0.08) meq, 15分 (0.34±0.10) meq, 30分 (0.43±0.05) meq, 45分 (0.41±0.11) meq, 60分 (0.23±0.05) meqであった。

2. 膵及び肝機能検査

表1の如くでありアミラーゼは Somoji 単位 Al-p は Bessey-Lowry 単位である。

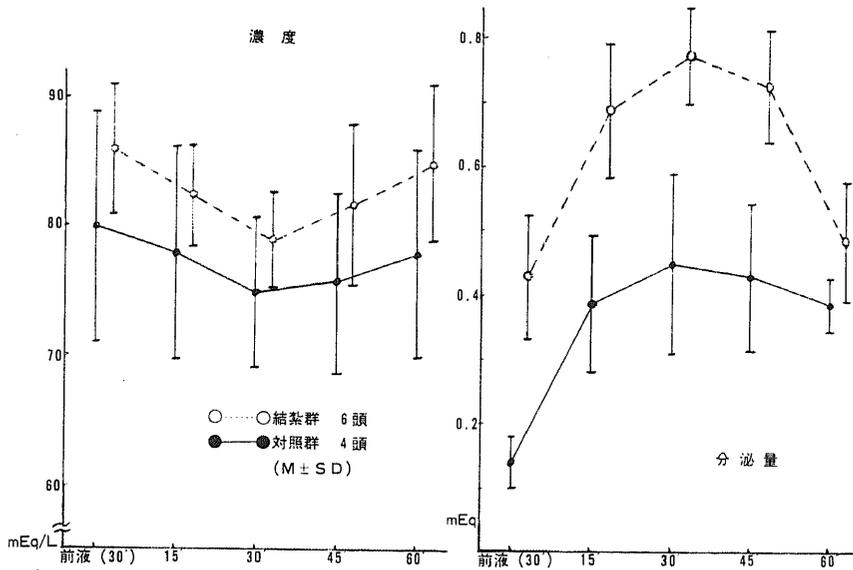


図6 膵管結紮犬の胆汁分泌能(クロール)

血糖値には特に変化なく、血清アミラーゼ値は、対照群では1000単位前後、膵管結紮群では2000~3000単位と軽度上昇、肝機能検査では膵管結紮群に Al-p の軽度上昇を認めた。

3. 膵及び肝の組織像

1) 膵組織 (写真1, 2)

対照群は全く正常像であった。

膵管結紮群は弾性やや硬、表面細顆粒状であるが大

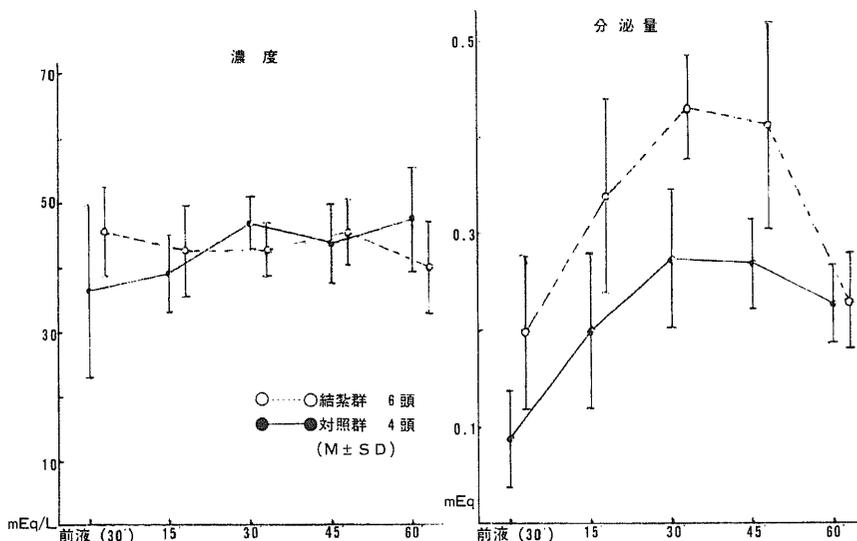


図7 膵管結紮犬の胆汁分泌能 (胆汁酸塩)

表1 対照群及び膵管結紮群の膵肝機能

	血清アミラーゼ	空腹時血糖	血清総蛋白	黄疸指数	ZTT	TTT	GOT	GP	LDH	AlP
対照群	876	70	5.5	2	1.0	0.1	21	23	125	0.5
	1160	110	5.1	2	0.6	0.3	16	10	163	1.9
	840	95	5.7	3	0.2	0.5	17	25	141	1.6
	1215	87	6.6	1	2.6	0.3	18	43	333	2.8
膵管結紮群	3050	95	6.3	3	3.0	0.5	19	9	413	7.1
	2225	88	6.7	1	4.4	0.3	19	25	419	2.2
	1775	116	7.1	1	7.3	0.5	25	30	412	1.5
	2200	105	6.4	4	2.0	0.8	19	19	236	7.5
	2565	87	7.4	3	3.2	1.1	22	12	224	1.4
	1875	96	6.9	2	4.1	0.8	33	38	345	3.4

きはほぼ正常と変りない。組織学的には導管の拡張が著明であり膵管周囲の浮腫、軽度の線維増生が認められる。膵実質内では不規則な腺房細胞の脱落を伴い好中球小円形細胞の浸潤が軽度に認められ、小葉内及び小葉間の線維増生は軽度である。変化は導管部から実質内へと波及する形をとっており、尚腺房細胞の残存を多数認める。

2) 肝組織 (写真3)

対照群、膵管結紮群共に肝組織には異常を認めなかった。

Ⅲ. 小 括

膵管結紮により膵液の十二指腸内流入を阻止せしめた犬の2週間後における胆汁分泌能は対照群に比較して、胆汁量では約1.5倍の有意なる増加 ( $p < 0.01$ ) を認め、各胆汁成分では $Cl^-$ 濃度の増加傾向 ( $0.05 < p < 0.1$ )、 $K^+$ 濃度の有意なる減少 ( $p < 0.01$ ) と電解質に濃度の変化を認めるも、ビリルビン、胆汁酸塩、重炭酸塩においては濃度差を認めず、また各分泌量は液量に平行して増加している ( $p < 0.05$ )。膵組織像は膵液のうっ滞、導管の拡張が著明であり、腺房細胞の変性、軽度の線維増生を認める。その他血清アマラーゼの軽度上昇を認めるが肝は機能形態共に著変を認めない。

〔Ⅱ〕膵管結紮犬における胃液分泌能の実験的研究

犬の膵管を結紮し、十二指腸内へ完全に膵液の流入を阻止せしめて、その胃液分泌能を検索した。

I. 実験材料及び実験方法

1. 使用動物

体重10kg前後の雑種成犬を6頭用いた。

2. 胃液採取法

術前24時間絶食させた犬に15~20mg/kgのラボナル静脈内麻酔にて上正中切開を加えて開腹し、胃体部大彎側の一部を血行障害のないよう切離して胃のうを作製し、体外に胃液を誘導できるように操作したいわゆる Heidenhain pouch を作製した。これより24時間中に分泌排泄された胃液を一日量とし、胃液量、遊離塩酸度を計量した。

3. 膵管結紮犬の作製

上述した Heidenhain 胃のう犬作製後2~3週目に前項と同様の手技にて膵管結紮を施行し、前項同様2週目の胃液分泌能につき検索を行った。

4. 胃液測定法

Töpfer-Michaelis 法にしたがい、N/10 NaOHを用いて遊離塩酸度を滴定し、胃液量 (ml) × 遊離塩酸度 (meq/L) をもって24時間塩酸分泌量 (mEq) とした。

Ⅱ. 実験結果

膵管結紮犬の胃液分泌能は表2の如くで、膵管結紮前群は胃液量 (33.8±9.5) ml、遊離塩酸度 (43.8±16.8) meq/L、塩酸分泌量 (1.41±0.6) meqであり、膵管結紮後群は胃液量 (56.8±16.7) ml、遊離塩酸度 (94.3±33.4) meq/L、塩酸分泌量 6.35±2.3 meqであった。

Ⅲ. 小 括

膵管結紮により膵液の十二指腸内流入を阻止せしめた犬の2週間後における胃液分泌能は胃液量で約1.7倍 ( $0.02 < p < 0.05$ )、遊離塩酸度では約2.1倍 ( $p < 0.01$ )、塩酸分泌量では4.5倍 ( $p < 0.001$ ) と膵管結紮前に比較して著明に亢進する。

表2 膵管結紮前後における胃液分泌能

実 験 犬	1		2		3		4		5		6		M ± SD	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
胃液量 (ml)	48	66	25	40	38	40	37	49	22	82	33	64	33.8 ± 9.5	56.8 ± 16.7
遊離塩酸度 (meq/L)	35	122	16	90	52	115	50	35	65	121	45	83	43.8 ± 16.8	94.3 ± 33.4
遊離塩酸分泌量 (meq)	1.7	8.10	3.3	6.20	4.6	1.6	6.6	1.4	9.9	1.5	5.3		1.41 ± 0.6	6.35 ± 2.3

〔Ⅲ〕 膵炎犬における胆汁分泌能の実験的研究

犬の膵管内に自家胆汁注入により膵炎を作製し、その胆汁分泌能を検索し、あわせて膵肝の機能及び膵肝の組織学的検索を行った。

1. 実験材料及び実験方法

1. 使用動物

体重10kg前後の雑種成犬を4頭用いた。

2. 膵炎犬作製法

24時間絶食させた犬をラボナール15~20mg/kg静注による麻酔下に開腹し、まづ注射針にて胆嚢を穿刺し胆嚢内胆汁を5ml吸引する。次いで大膵管十二指腸開口部をねらって十二指腸を切開し、大膵管開口部

に細いビニールカテーテルを約1cm挿入しそれより先の自家胆汁2.5~3mlを圧を加えてゆっくり注入する。膵の被膜が大部分にわたり黄褐色の胆汁色に着色した時点で胆汁の注入をやめ、カテーテルを抜去し十二指腸切開部を縫合閉鎖し閉腹し、3週間の後実験を行った。

3. 胆汁採取法及び測定法並びに膵肝組織学的検査法及び膵肝機能検査法

前項と同様な手技にて行い、前項の単開腹による対照群と比較した。

Ⅱ. 実験結果

1. 胆汁成分(図8)

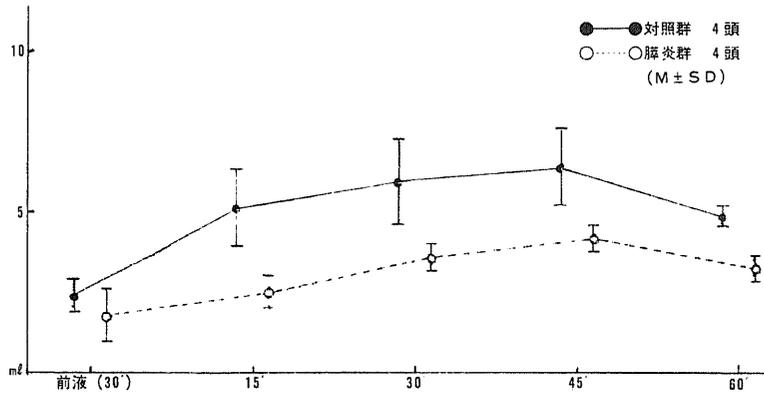


図8 膵炎犬の胆汁分泌能(胆汁液量)

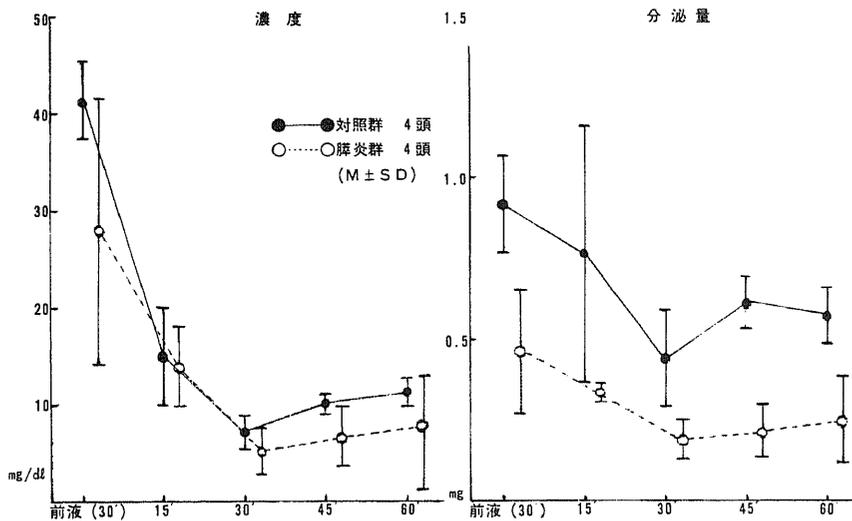


図9 膵炎犬の胆汁分泌能(ビリルビン)

胆汁成分は前項の如く (M±SD) にて表わした。

1) 胆汁液量

対照群は、前液 (2.4±0.5) ml, 15分 (5.0±1.2) ml, 30分 (6.0±1.4) ml, 45分 (6.2±1.2) ml, 60分 (5.0±0.3) mlであった。膵炎群は、前液 (1.8±0.7) ml, 15分 (2.5±0.5) ml, 30分 (3.6±0.4) ml, 45分 (4.2±0.3) ml, 60分 (3.3±0.4) mlであった。

2) ビリルビン (図9)

i) 濃度

対照群は、前液 (41.4±3.8) mg/dl, 15分 (14.6±5.2) mg/dl, 30分 (7.2±1.4)mg/dl, 45分 (10.0±0.9) mg/dl, 60分 (11.5±1.2) mg/dlであった。膵炎群は、前液 (28.3±14.0) mg/dl, 15分 (14.1±3.9) mg/dl, 30分 (5.6±2.3) mg/dl, 45分 (6.4±3.0) mg/dl, 60分 (8.0±4.8) mg/dlであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (0.92±0.15) mg, 15分 (0.75±0.42) mg, 30分 (0.44±0.15) mg, 45分 (0.61±0.08) mg, 60分 (0.57±0.08) mgであった。膵炎群は、前液 (0.46±0.19) mg, 15分 (0.33±0.02) mg, 30分 (0.19±0.06) mg, 45分 (0.21±0.08) mg, 60分 (0.25±0.13) mgであった。

3) 重炭酸塩 (図10)

i) 濃度

対照群は、前液 (43.4±1.6) meq/L, 15分 (36.6±5.9) meq/L, 30分 (48.9±6.0) meq/L, 45分 (31.8±4.5)meq/L, 60分 (31.2±4.3) meq/Lであっ

た。膵炎群は、前液 (46.0±11) meq/L, 15分 (38.3±7.2) meq/L, 30分 (34.8±2.6) meq/L, 45分 (36.5±2.3) meq/L, 60分 (33.0±1.3) meq/Lであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (0.10±0.02) meq, 15分 (0.18±0.04) meq, 30分 (0.20±0.05) meq, 45分 (0.19±0.03) meq, 60分 (0.15±0.02) meqであった。膵炎群は、前液 (0.08±0.01) meq, 15分 (0.09±0.01) meq, 30分 (0.12±0.01) meq, 45分 (0.12±0.01) meq, 60分 (0.10±0.01) meqであった。

4) ナトリウム (図11)

i) 濃度

対照群は、前液 (154±11.2) meq/L, 15分 (148±7.6) meq/L, 30分 (150±4.0) meq/L, 45分 (146±2.4) meq/L, 60分 (151±2.1) meq/Lであった。膵炎群は、前液 (172±6.9) meq/L, 15分 (168±10) meq/L, 30分 (159±9.1) meq/L, 45分 (158±10) meq/L, 60分 (159±10.1) meq/Lであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (0.37±0.09) meq, 15分 (0.74±0.20) meq, 30分 (0.90±0.22) meq, 45分 (0.92±0.19) meq, 60分 (0.74±0.03) meqであった。膵炎群は、前液 (0.31±0.12) meq, 15分 (0.41±0.08) meq, 30分 (0.63±0.10) meq, 45分 (0.54±0.03) meq, 60分 (0.52±0.71) meqであった。

5) カリウム (図12)

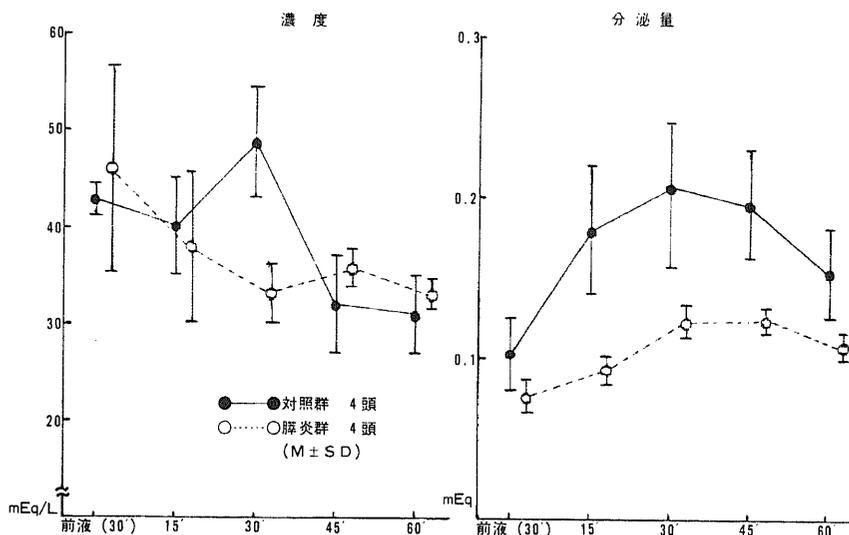


図10 膵炎犬の胆汁分泌能 (重炭酸塩)

i) 濃 度

対照群は、前液 (5.6±0.8) meq/L, 15分 (6.0±0.7) meq/L, 30分 (6.4±0.3) meq/L, 45分 (6.3±0.5) meq/L, 60分 (6.1±0.5) meq/Lであった。膝炎群は、前液 (5.2±0.7) meq/L, 15分 (5.6±0.7) meq/L, 30分 (6.0±0.6) meq/L, 45分 (6.2±0.6) meq/L, 60分 (6.3±0.7) meq/Lであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (12.6±2.4)  $\mu$ eq, 15分 (30.3±9.6)  $\mu$ eq, 30分 (38.1±8.4)  $\mu$ eq, 45分 (39.0±5.6)  $\mu$ eq, 60分 (31.2±3.2)  $\mu$ eqであった。膝炎群は、前液 (9.8±5.3)  $\mu$ eq, 15分 (10.7±4.8)  $\mu$ eq, 30分 (21.7±3.9)  $\mu$ eq, 45分 (21.1±2.9)  $\mu$ eq, 60分 (21.0±4.2)  $\mu$ eqであった。

6) クロール (図13)

i) 濃 度

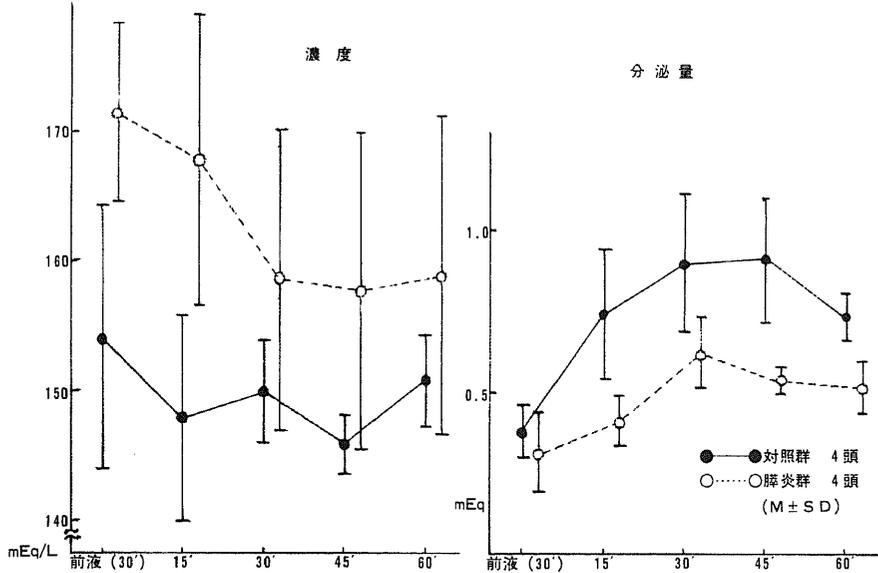


図11 膝炎犬の胆汁分泌能 (ナトリウム)

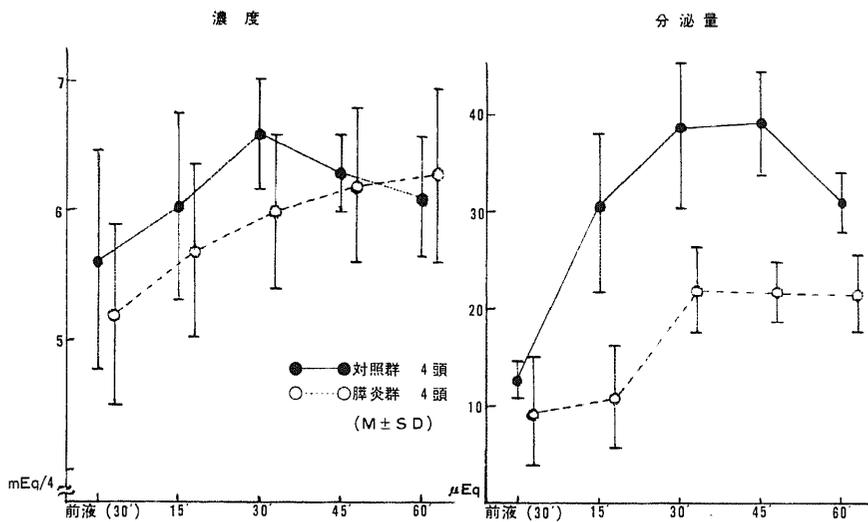


図12 膝炎犬の胆汁分泌能 (カリウム)

対照群は、前液 (79.8±9.0) meq/L, 15分 (78.0±7.5) meq/L, 30分 (75.3±5.8) meq/L, 45分 (76.5±6.7) meq/L, 60分 (78.0±8.1) meq/Lであった。膵炎群は、前液 (52.5±13.0) meq/L, 15分 (51.5±12.0) meq/L, 30分 (52.5±12.0) meq/L, 45分 (57.3±7.0) meq/L, 60分 (51.5±11.0) meq/Lであった。

ii) 分泌量

対照群は、前液 (0.14±0.04) meq, 15分 (0.39±

0.11) meq, 30分 (0.45±0.13) meq, 45分 (0.48±0.13) meq, 60分 (0.38±0.04) meqであった。膵炎群は、前液 (0.09±0.03) meq, 15分 (0.13±0.05) meq, 30分 (0.16±0.04) meq, 45分 (0.17±0.05) meq, 60分 (0.17±0.04) meqであった。

7) 胆汁酸塩 (図14)

i) 濃度

対照群は、前液 (36.7±13.5) meq/L, 15分 (39.2±6.2) meq/L, 30分 (46.5±3.8) meq/L, 45分

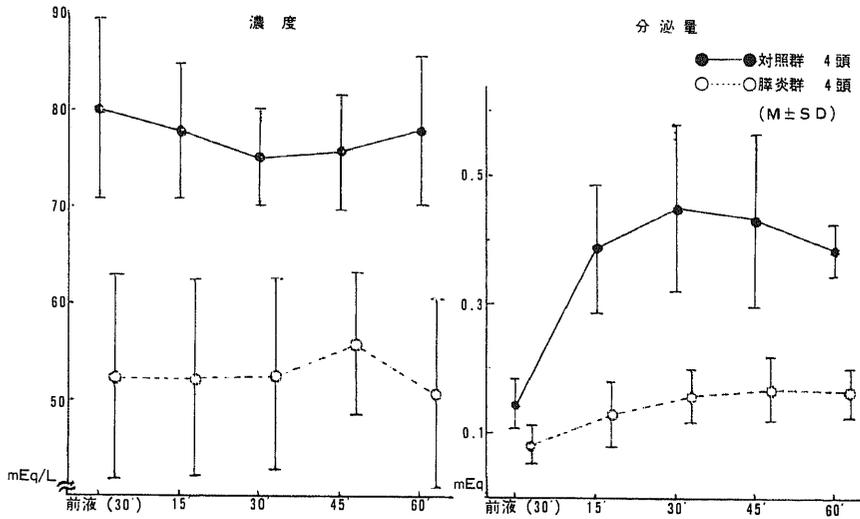


図13 膵炎犬の胆汁分泌能 (クロール)

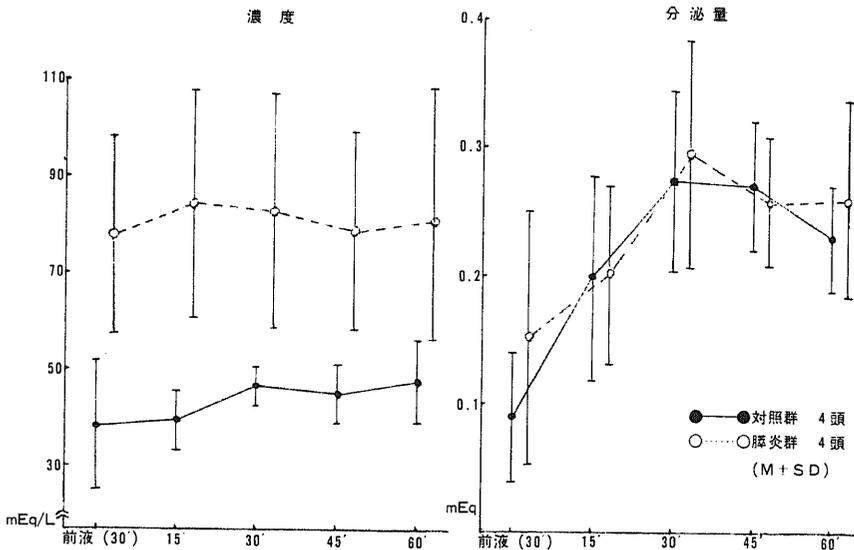


図14 膵炎犬の胆汁分泌能 (胆汁酸塩)

(44.1±6.0) meq/L, 60分(47.7±7.8) meq/Lであった。膵炎群は、前液(78.3±22) meq/L, 15分(83.8±23) meq/L, 30分(82.8±24) meq/L, 45分(78.5±19.7) meq/L, 60分(81±24) meq/Lであった。

#### ii) 分泌量

対照群は、前液(0.09±0.05) meq, 15分(0.20±0.08) meq, 30分(0.28±0.07) meq, 45分(0.27±0.05) meq, 60分(0.23±0.04) meq 膵炎群は、前液(0.15±0.10) meq, 15分(0.20±0.07) meq, 30分(0.29±0.09) meq, 45分(0.26±0.05) meq, 60分(0.26±0.08) meqであった。

#### 2. 膵及び肝機能検査

表3の如くであり、アミラーゼ値は Somoji 単位, Al-Pは Bessey-Lowry 単位である。血清アミラーゼ、血糖値、肝機能に著変を認めなかった。

#### 3. 膵及び肝の組織像

##### 1) 膵組織(写真4, 5)

やや腫大し弾性硬、表面平滑で色調の変化は認められない。組織学的に膵実質において腺房細胞の広汎な変性脱落とごく軽度の好中球リンパ球等の細胞浸潤が認められ、導管系も所により拡張している。膵管周囲及び膵小葉間の間質や隣接脂肪組織内には線維芽細胞の増生が著明であり、又既に小さな残存実質を輪状に線維がとり巻いている像も認められ、全般的な線維増生が印象的である。

##### 2) 肝組織(写真6)

肝組織には明らかなる変化は認められなかった。

#### Ⅲ. 小 括

自家胆汁膵管内注入により膵炎を作製した犬の3週間後における胆汁分泌能は対照群に比較して、胆汁量では約41%の有意なる減少(P<0.01)を認め、各胆汁成分では胆汁酸塩濃度の有意増加(P<0.05)、Cl<sup>-</sup>濃度の有意減少(P<0.05)、N<sub>2</sub>濃度の増加傾向(0.05<P<0.1)を認めるも、ビリルビン、重炭酸塩における濃度の変化は認められず、また各分泌量は夫々液量に平行して減少(P<0.05)するも、胆汁酸塩だけは液量に平行せず分泌減少を認めない。

膵組織像は腺房細胞の変性脱落、線維増生が著明であり、膵肝機能及び肝組織には著変を認めない。

#### 〔Ⅳ〕膵炎犬における胃液分泌能の実験的研究

犬の膵管内に自家胆汁を注入し、膵炎を作製し、その胃液分泌能を検索した。

##### I. 実験材料及び実験方法

###### 1. 使用動物

体重10kg前後の雑種成犬を膵炎群4頭正常群4頭の計8頭用いた。

###### 2. 膵炎犬の作製

前項と同様の手技にて自家胆汁を膵管内へ注入し、3週間の後実験を行った。

###### 3. 胃液採取法

表3 対照群及び膵炎群の膵肝機能

	血清アミラーゼ	空腹時血糖	血清総蛋白	黄疸指数	Z T T	T T T	G O T	G P T	L D H	Al   P
対 照 群	876	70	5.5	2	1.0	0.1	21	23	125	0.5
	1160	110	5.1	2	0.6	0.3	16	10	163	1.9
	840	95	5.7	3	0.2	0.5	17	25	141	1.6
	1215	87	6.6	1	2.6	0.3	18	43	333	2.8
膵 炎 群	1170	110	5.7	1	1.8	0.5	16	12	147	1.8
	1096	96	4.6	2	7.3	0.3	13	18	145	1.8
	1110	105	5.1	2	2.4	0.3	15	10	224	1.3
	555	114	6.1	3	1.0	0.5	16	18	243	2.0

24時間絶食させた犬に5%ブドウ糖液25cc/h.kgの点滴静注を行いながら、ラボナル15~20mg/kg静注による全身麻酔下に上正中切開を施し、胃幽門輪を動脈をさけて結紮し、胃カテーテルを胃内に挿入し閉腹した。その後30分間胃内液を充分吸引した後、0.1%塩酸ヒスタミン0.1mg/kgを大腿皮下に注射し、更に10分毎に60分間胃液を採液した。

4. 胃液測定法

胃液酸度は Töpfer-Michaelis 法にしたがい、N/10 NaOHを用いて滴定し、ヒスタミン注射後60分間分泌量につき、胃液量 (ml) 遊離塩酸度 (meq/L) 塩酸分泌量 (meq) として比較した。

II. 実験結果

正常犬及び膵炎犬の胃液分泌能は表4の如くであり、正常群は、胃液量 (64.7±6.7) ml 遊離塩酸度 (44.0±2.4) meq/L、塩酸分泌量 (2.7±0.4) meq であり、膵炎群は、胃液量 (43.8±1.8) ml、遊離塩酸度 (26.8±9.9) meq/L、塩酸分泌量 (1.2±0.4) meqであった。

III. 小 括

自家胆汁膵管内注入により膵炎を作製した犬の3週間後における胃液分泌能は正常犬に比較して胃液量では約66% (P<0.001)、遊離塩酸度では約61% (P<0.001)、塩酸分泌量では約44% (P<0.001) と著明に減少する。

(V) 慢性膵炎患者における胆汁分泌能及び胃液分泌能に関する臨床的研究

慢性膵炎患者につき胆汁分泌能及び胃液分泌能を検索し、更にこれらの内膵石症として手術を施行した症例ではその膵組織の組織学的検索を合せて行った。

I. 研究対象及び研究方法

1. 研究対象

Pancreozymin-Secretin 試験にて二因子以上が陽性であり臨床的に慢性膵炎と判定された患者6例につき検索を行った。このうち4例に膵石が認められた。

2. 胆汁分泌能測定法

Pancreozymin-Secretin 試験による胆道機能検査は最近注目され、高崎ら<sup>23)</sup>は黄疸指数の推移を重視しているが、著者らは十二指腸液中のビリルビンは肝細胞から分泌されること、またセクレチン刺戟後の十二指腸液中のビリルビンは肝内胆汁によるとの考えから

Pancreozymin-Secretin 試験におけるセクレチン刺戟後60分間のビリルビン排泄量につき比較してみた。Pancreozymin-Secretin 試験は Sun & Shay<sup>24)</sup>の方法にしたがい行った。

3. 胃液検査法

絶食させた患者にカフェイン法にしたがい10分より100分まで胃液を分割採取し Töpfer-Michaelis 法に従いN/10 NaOHを用いて滴定し、胃液塩酸度の最高値を指標とし、40meq/L以上示したものを高酸とし、20~40meq/Lを示したものを正酸とし、20meq/L以下を低酸とした。

4. 膵組織学的検査法

膵石症患者4例中3例につき膵腸吻合術を施行し、術中得られた膵組織を10%ホルマリンにて固定、H.E染色及びアザン染色により標本を作製し組織学的検索を行った。

II. 検査結果

1. 慢性膵炎患者の胆汁分泌能

正常人13例と慢性膵炎患者6例につき、Pancreozymin-Secretin 試験を施行し、セクレチン投与後60

表4 正常犬と膵炎犬の胃液分泌能

実 験 犬	正 常 群					膵 炎 群				
	1	2	3	4	M ± SD	1	2	3	4	M ± SD
胃 液 量 (ml)	73	58	60	65	64.7 ± 6.7	44	41	45	42	43.0 ± 1.8
遊 離 塩 酸 度 (meq/L)	47	42	42	45	44.0 ± 2.4	13	35	33	26	26.8 ± 9.9
塩 酸 分 泌 量 (meq)	3.3	2.4	2.4	2.8	2.7 ± 0.4	0.6	1.4	1.5	1.1	1.2 ± 0.4

表5 P-S試験におけるセクレチン投与後60分間のビリルビン排泄量

	ビリルビン排泄量 (mg/kg)							M ± SD
正常群	6.6,	7.7,	8.3,	8.9,	9.1,	10.3,	11.6,	16.9 ± 11.6
慢性膵炎群	1.5,	3.3,	6.9,	7.4,	8.7,	12.2,		6.7 ± 3.8

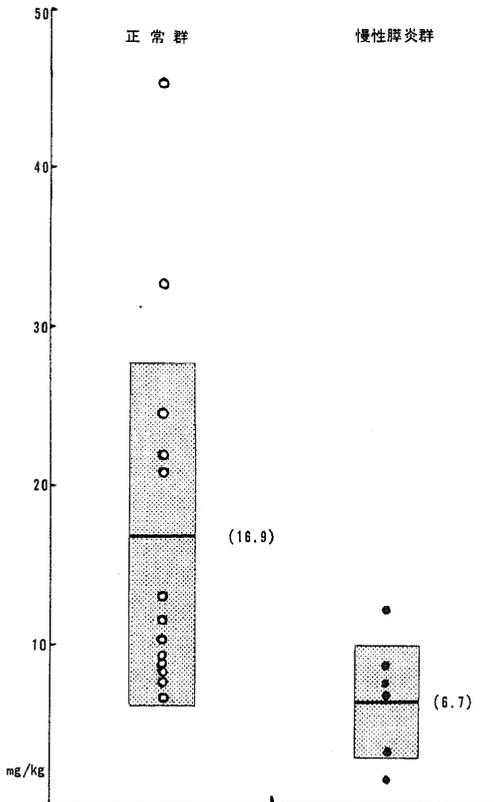


図15 慢性膵炎患者と正常人のP-S試験におけるセクレチン投与後60分間のビリルビン排泄量

分間のビリルビン排泄量 (mg/kg) につき比較した。

図15及び表5の如くであり、正常群のビリルビン排泄量は(16.9±11.6) mg/kgであり、慢性膵炎群は(6.7±3.8) mg/kgであった。

## 2. 慢性膵炎患者における胃液分泌能

表6の如く最高遊離塩酸度において比較すると、低酸：4例、正酸：1例、高酸：1例であった。

## 3. 慢性膵炎患者の膵組織像(写真7, 8)

検索し得た症例の膵はかなり硬化を示し、表面は細

顆粒状であった。組織学的には実質において腺房細胞の広汎な変性萎縮と好中球および小円形細胞浸潤が認められ、間質及び膵管周囲では線維増生が著明であった。

## Ⅲ. 小 括

慢性膵炎患者の Pancreozymin-Secretin 試験におけるビリルビン十二指腸内排泄量は正常人に比して減少し(0.01<P<0.05)、胃液検査では低酸を示すものが多く、また膵組織像では膵実質細胞破壊、線維増生が著明である。

## 総括ならびに考案

膵疾患と肝疾患における相関性については多数の研究がなされている<sup>1)~13)</sup>。しかしながら共に外分泌器官である膵肝の分泌能相関に関する研究は極めて少なく、僅に Forell<sup>11)</sup> Konturek<sup>12)</sup> 宮崎ら<sup>10)</sup>の報告を見出すに過ぎない。

もとより膵及び肝の分泌液である膵液並びに胆汁はしばしば共通の排泄管をもって十二指腸内へ排泄され、共にアルカリ性を呈し、胃酸の中和と共に腸管内のアルカリ性維持に極めて重要であることが知られており、更にこれらの消化液の分泌障害時には胃十二指腸潰瘍の合併が多発することより、膵液或いは胆汁分泌障害の胃液分泌能に及ぼす影響については幾多の研究がなされて来た<sup>14)~19)</sup>。即ち Dragstedt<sup>14)</sup>、Greenlee<sup>15)</sup>は膵管結紮による実験的膵液分泌障害時の胃液分泌亢進を確認し、Simnitzsky<sup>17)</sup> Stillら<sup>18)</sup>は胆管結紮による実験的胆汁分泌障害時の胃液分泌亢進を報告している。

以上の如く膵液及び胆汁はしばしば共通管をもって十二指腸内に排泄され、共に十二指腸内のアルカリ性維持に意義を有し、或いは共に胃液分泌能に影響を与える等の点から、これら両者の間には何らかの分泌相関性が存在することは推定に難くないところである。然るに近年消化管ホルモンに対する造詣が深まるにつれ、これらホルモンの作用は単に一外分泌腺に対してのみならず、同時に多数の外分泌腺に対して影響を持つことが判明し<sup>20)</sup>、体液性調節による膵肝間の分泌相

表6 慢性膵炎患者における遊離塩酸度

	10分	15分	30分	45分	60分	80分	100分	最高酸度	
No. 1	0	1	3	4	10	12	17	17	低酸
No. 2	18	14	34	33	38	38	37	38	正酸
No. 3	0	1	9	16	20	20	0	20	低酸
No. 4	0	9	9	20	5	15	16	20	低酸
No. 5	0	2	4	5	5	4	6	6	低酸
No. 6	28	26	46	68	38	65	62	68	高酸

関性は確實視されつつあるところであるが、反面これら膵肝間の体液性調節は単に膵肝独自の調節機構としてではなく、胃十二指腸を含めた門脈系各外分泌腺の相互分泌環境に於ける一部分現象として理解される必要があり、このことは特にアルカリ性を呈する膵液並びに胆汁の分泌能に対しては酸性因子である胃液分泌能が常に重要な意義を持つことを示唆している。

更に著者の目的とする膵外分泌障害は胃液分泌能に対して常に同一の態度はとらず、胃液分泌亢進をもたらすもの、或いは減少させるものが知られており、西田<sup>21)</sup>はこれを膵液うっ滞性の膵障害と膵実質細胞障害性の膵障害の違いによると報告している。

そこで著者も膵障害の胆汁分泌能へ及ぼす影響を究明するに当り、西田の述べた如くの二種類の膵障害を作製し、また得られた結果も単に膵肝間の単独現象としてではなく、常に胃液分泌能との関連性の基に掌握することがより合目的と考えるに至り、これら両者の膵分泌障害における胆汁分泌能と合せて胃液分泌能につき検索を行った。

まず著者は膵液うっ滞性障害を作製する目的で犬の膵管を結紮し、手術の影響のとれた2週間後の胆汁分泌能につき検索を試みた。膵管結紮後2週目における膵の組織学的変化は腺房細胞の軽度変性脱落及び導管の拡張、間質に軽度の線維増生等が認められるが大部分の膵実質細胞は健在であり膵液うっ滞性の変化としてとらえることが出来た。また血清アミラーゼ値は軽度上昇を示すも空腹時血糖値、肝機能、肝組織像等にいずれも変化を認めず、この時点に胆汁を採取してみると胆汁分泌量は著明なる増加を示した。更にまた胃液分泌能につき同時に検索を加えると Dragstedt<sup>10)</sup>

の報告の如く胃液分泌能においても著明なる亢進を認めた。

ここで膵液うっ滞性障害時における胆汁分泌亢進因子を考察する上で十二指腸内部環境の変化が極めて重要であることは前述の如くであるが、まづ胃液塩酸分泌亢進の結果十二指腸内部では十二指腸液によって胃酸が中和され、次いで十二指腸内に胃液分泌抑制作用の生ずることが確認されている。即ち Duodenal inhibition であり<sup>25)</sup>、Pavlov の時代にはこの抑制を神経性の条件反射として解釈されていたが<sup>25)</sup>、1902年 Bayliss & Starling<sup>26)</sup> によるセクレチンの発見以来、これらの抑制には消化管ホルモンが重要な意義を持つことが判明し、最近 Gastric acid inhibitor としての消化管ホルモンが相次いで発見、或いはまた作用の確認がなされている<sup>25)</sup>。

即ち Greenlee<sup>27)</sup>、Jordan<sup>28)</sup>、Johnson<sup>29)30)</sup> は Secretin の胃酸分泌抑制作用を報告し、Stening<sup>31)</sup>、Grossman<sup>32)</sup> は Cholecystokinin (CCK) を、Anderson<sup>33)</sup> は Bulbogastrone を、伊藤<sup>25)</sup> は Enterogastrone を、Brown<sup>34)35)</sup> は Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) の胃酸分泌抑制作用を報告している。

これらの消化管ホルモンは胃液分泌抑制作用を持つと同時に、更に胆汁分泌促進作用をも共有していることがセクレチン、CCK等において確認されており<sup>36)37)</sup>、著者の実験における胆汁分泌亢進を考察する上で、まづ胃液分泌亢進の結果十二指腸において Duodenal inhibition が引きおこされ、その gastric acid inhibitor である消化管ホルモンの作用結果として胆汁分泌亢進のもたらされることは推定に難くないところである。

更に本実験の胆汁分泌亢進と消化管ホルモンとの関連性を究明する目的にて得られた胆汁成分の分析を行ってみると、水分の増加、 $\text{Cl}^-$ 濃度の増加、 $\text{K}^+$ 濃度の低下を認めるも胆汁酸塩、ビリルビン、重炭酸塩濃度には変化がなく、主として水、電解質において変化の認められることが判明した。肝における胆汁の分泌機序について Brooks<sup>38)</sup>、Wheeler<sup>39)</sup>らは二つの分泌形式を考え、第1は肝細胞の active transport による胆汁酸塩、ビリルビンの分泌、第2は胆管部において osmotic に水分、電解質、重炭酸塩の分泌或いは再吸収が行われるとしているが、著者の成績において水分、電解質に変化の認められることは Books による第2の作用、つまり胆管部に何らかの作用が加わった結果と推察し得る。また Wheeler<sup>40)</sup>は消化管ホルモンの肝へ対する作用部位を知る目的でセクレチンを肝動脈及び脾静脈、末梢静脈より注入し、肝動脈より注入した時が最も胆汁分泌量及び重炭酸塩分泌の多いことを確認し、肝動脈は主として胆管に血液を供給していることより、セクレチンの作用部位は肝細胞ではなく胆管部であると報告しているが、この事実も著者の実験における胆汁分泌亢進に対して消化管ホルモンの関与を示唆するものである。

更に各種消化管ホルモンの利胆作用の結果もたらされる胆汁成分の変化を列記してみると、Jones<sup>36)37)</sup>はセクレチンの利胆作用により胆汁中、水分、 $\text{Cl}^-$ 濃度、重炭酸塩濃度の増加、胆汁酸塩濃度の低下を認めており、CCKの利胆作用として $\text{Cl}^-$ 濃度、重炭酸塩濃度の増加、胆汁酸塩濃度の不変を報告している。また Jones<sup>36)</sup>はグルカゴンの構造式がセクレチンと極めて類似していることからその利胆作用を検索し、水分、 $\text{Cl}^-$ 濃度の増加、胆汁酸塩濃度の低下を認めるも、セクレチンの如き重炭酸塩濃度の増加はないとし、また Morris ら<sup>41)</sup>は同じグルカゴンの作用として胆汁酸塩の低下を否定しており著者の成績は前述の如く水分、 $\text{Cl}^-$ 濃度の増加、胆汁酸塩、重炭酸塩において濃度の不変であり、Morris によるグルカゴンの利胆作用の際に認められた変化と極めて類似している。

更にまたこれらのホルモンはいずれも前述の Gastric acid inhibitor であり、著者の胆汁成分の変化からもまた胆汁分泌亢進と消化管ホルモンの関連性が強く推察されるところである。

しかし Konturek<sup>42)</sup>は十二指腸内酸注入時とセクレチン静注時において胆汁分泌量に差が認められることにより、duodenal acidification による利胆はセクレチン単独によるものではないとしており、著者の実験結果から直ちに膵管結紮による胆汁分泌亢進を

単一の消化管ホルモンの作用に帰することは早計であり、また十二指腸における gastric acid inhibition 自体も種々の因子の相互作用が報告されている今日<sup>25)</sup>、詳細は各ホルモンの測定により多少とも解明されるものと期待している。

以上膵管結紮時における胆汁分泌亢進に対して胃液分泌亢進が重要な役割を果すことを述べて来たが、ここで膵障害の結果、胃液分泌を介さず直接胆汁分泌亢進のもたらされる可能性も否定出来ず、更にインスリン、或いは迷走神経刺激等の neuro-humoral な利胆作用につき考察を進めたい。

迷走神経刺激により利胆作用の認められることは周知の事実であるが<sup>43)</sup>、Fritz<sup>44)</sup>はインスリンによる利胆作用が抗コリン剤にて認められなくなり、インスリンは迷走神経刺激物質であることから、インスリンによる利胆作用は迷走神経を介して行なわれると報告した。一方 Geist<sup>45)</sup>は迷走神経切断後もインスリンによる利胆作用は完全に消失しない事実より、インスリン独自の迷走神経を介さない利胆作用を想定し、Gourlay<sup>46)</sup>は実験的にこれを証明した。つまり迷走神経の切断前、インスリンの刺激にて胆汁分泌能は亢進し、この時は液量、 $\text{Cl}^-$ 濃度、 $\text{Cl}^-$ 分泌量、重炭酸塩分泌量の増加を認めるも重炭酸塩濃度には変化が認められなかった。そこで今度は迷走神経切断を行い更にインスリンを投与すると、液量、 $\text{Cl}^-$ 濃度、 $\text{Cl}^-$ 分泌量の増加、重炭酸塩濃度の不変は認められるも、重炭酸塩分泌量の増加は認めなかった。そこで Gourlay は液量、 $\text{Cl}^-$ 濃度、 $\text{Cl}^-$ 分泌量の増加をインスリン独自の作用とし、重炭酸塩分泌量の増加を迷走神経独自の作用と結論づけた。

この点からみると著者の成績は液量、 $\text{Cl}^-$ 濃度、 $\text{Cl}^-$ 分泌量の増加、重炭酸塩濃度の不変、重炭酸塩分泌量の増加であり、インスリン或いは迷走神経独自の作用ではなく、インスリンによる迷走神経刺激の際認められる胆汁分泌亢進に類似していることが判る。

しかしながら著者の実験において血糖値の変動は認められずインスリンの関与は否定的ではあるがこれらの neuro-humoral な因子は総べて利胆作用の他に胃液分泌亢進作用をも共通しておりやはりこの点に関しても胃液分泌の関連性が強調される。

しかし近年、GSP(Gastro-secretory Substance from the Pancreas)<sup>47)</sup> BPP(Bovine Pancreatic Polypeptide)<sup>48)</sup> APP(Avian Pancreatic Polypeptide)<sup>49)</sup>等の新たな膵ホルモンの作用が解明されるにつれ、これらは胃液分泌に対してのみ作用をもち、利胆作用を有さないことが確認されているが、逆に利胆

作用のみ有し、胃液分泌に対して作用を及ぼさない物質の存在は否定出来ないところである。

次に著者は膵実質細胞障害作製を目的とし、自家胆汁膵管内注入により膵炎犬を作製し、その術後3週間における胆汁分泌能につき検索を行った。この時点での膵組織は出血、膵細胞壊死や浸出性変化等の急性期所見はもはや消失しており、fibrosisが生体となっていたが、この時点における胆汁分泌能は著明なる減少を認めた。

本実験における胆汁分泌減少因子としては当然肝障害因子を考慮に入れる必要がある。

急性膵炎の際肝に機能的形態学的変化の認められることはAnderson<sup>3)</sup>、水本<sup>5)</sup>らにより確認されているが、特にAndersonは実験的に五段階の膵炎を作製し、その際の肝の形態及び機能につき報告し、膵炎が重症なものほど肝の機能、形態異常が明らかにしており、肝の形態的機能的障害は膵の炎症の程度を反映していると述べている。またGoryacheva<sup>13)</sup>も実験的膵炎における胆汁分泌減少を確認し、これらは肝障害の著しい時に著明であると述べている。

然るに著者の膵炎犬においては仮りにこのような肝の機能的形態学的変化が以前認められたにしても実験時には肝機能、肝組織に全く異常は認められず、このことは本実験における胆汁分泌減少因子として肝障害因子以外にも何らかの因子の存在を示唆している。

そこで膵管結紮時と同様胃液分泌能につき検索してみると、やはり胃液分泌能の低下を同時に証明することが出来た。

以上の結果より本実験における胆汁分泌減少因子を考察するならば、1) 胃液分泌減少により胆汁分泌減少が生ずる。2) 膵障害による肝障害そのものにより胆汁分泌減少が生ずる。3) 胃液とは無関係に膵障害因子が直接肝に作用して胆汁分泌を減少させる。一との3つの可能性が考えられるが、これらを解明する目的で更に得られた胆汁の成分を分析すると結果は液量、塩素濃度の減少、胆汁酸塩濃度の増加であり重碳酸塩には濃度差を認めなかった。

胆汁酸塩濃度の増加をセクレチン等の消化管ホルモンによる胆管性作用の欠除による相対的増加として捉えるか、又は膵の変化により直接肝細胞が刺戟され、その結果胆汁酸塩濃度が増加したとするかは論議を呼ぶところであるがいずれにせよ肝細胞より分泌される胆汁酸塩の増加は肝細胞障害を肯定し難く、このことは著者の実験においては前述の肝機能、肝組織に異常なき事実と合せて肝障害因子を否定している。

次に膵障害の結果インスリン或いはグルカゴン等の

分泌に変化が来たされ、その結果胆汁分泌に変化の生じたとする仮定も著者の実験では血糖値の変動を認めぬことより可能性は少なく、胃液分泌減少によるDuodenal inhibitionの減少、更にgastric acid inhibitorである消化管ホルモンの作用低下により、胆汁分泌量、塩素濃度、塩素分泌量は減少し、相対的に胆汁酸塩濃度が上昇することは推定に難くなく、膵実質細胞障害時においても胆汁分泌能と胃液分泌能は密接なる関連性を有するものと推察し得る。

以上実験的に膵障害時の胆汁分泌能に対し胃液分泌が極めて密接なる関連性を持つことを確認し得たが、著者は更に臨床における慢性膵炎患者の胆汁分泌能と胃液分泌能の関連性につき検索を加えた。

従来Pancreozymin-Secretin試験による胆道疾患の診断として高崎ら<sup>23)</sup>は黄疸指数の推移が胆道機能を反映していると報告している。

しかし著者の目的とする胆汁分泌能の判定においてはビリルビンの分泌量が肝分泌を反映しており、またセクレチン投与後の胆汁は主に肝胆汁であるとの判断の基にPancreozymin-Secretin試験におけるセクレチン投与後60分間の総ビリルビン排泄量をもって胆汁分泌能を判定した。

しかしながらセクレチンは前述の如く水分、電解質等の利胆作用を有するも、ビリルビン分泌に対しては作用なく、この点に関しては今後更に検討を加えたい。

慢性膵炎患者における胆汁分泌能は上記判定にて、正常人に比して低下しており、同時に胃液分泌能も低下を呈し、臨床的にも胆汁分泌能は胃液分泌能と密接なる関連性を有することが判明し、更に慢性膵炎患者の膵組織は膵線維化が著明であり、臨床的にも膵実質細胞障害時の胆汁分泌減少、胃液分泌減少を合せて確認し得た。

## 結 論

著者は実験的に膵管結紮犬及び膵炎犬を作製し、その膵組織、胆汁分泌能及び胃液分泌能を検索し、更に臨床的に慢性膵炎患者においてその膵組織、胆汁分泌能及び胃液分泌能を検索し、以下の結論を得た。

1. 膵管結紮犬では胆汁分泌能は亢進する。
2. 膵管結紮犬では胃液分泌能は亢進する。
3. 膵炎犬では胆汁分泌能は低下する。
4. 膵炎犬では胃液分泌能は低下する。
5. 慢性膵炎患者では胆汁分泌能は低下する。
6. 慢性膵炎患者では胃液分泌能は低下する。

以上のことから、膵液うっ滞性の膵障害では胆汁分

泌能は亢進し、外分泌細胞の変性線維化による腺障害では胆汁分泌能は低下し、胆汁の分泌は胃液分泌能と相関性を有すると言える。

稿を終るにあたり御指導、御校閲を賜わった恩師宮崎逸夫教授に謹んで謝意を捧げるとともに、終始御教示を頂いた西田良夫講師に篤く感謝致します。

#### 文 献

- 1) 内藤聖二, 齊藤敏夫 : 日本臨床, 25, 2666 (1967).
- 2) 三辺 謙, 土屋雅春, 亀谷麒与隆, 織田正也, 岡崎 勲 : 日本臨床, 25, 2737 (1967).
- 3) Anderson, M. C. : Arch. Surg., 92, 664 (1966).
- 4) 志水哲也, 横井吉和, 加藤泰治, 川辺 博, 古川博通, 西村 豊, 宮沢玄治, 判治康彦, 佐伯勝男 : 小児外科・内科, 4, 1031 (1972).
- 5) 水本龍二 : 日本臨床, 25, 2748 (1967).
- 6) Weiner, S., Gramatica, L., Voegle, L. D. & Anderson, M. C. : Amer. J. Surg., 119, 53 (1970).
- 7) 宮崎逸夫, 坂東平一, 篁 靖男, 木南義男, 橋本之方, 佐々木誠, 永川宅和, 藤田秀春, 木藤光彦, 竹下八洲男, 加藤寛幸 : 外科, 32, 911 (1970).
- 8) Kourias, B. & Papacharalampous, N. X. : Chirug., 37, 11 (1966).
- 9) Forell, M. M. & Stahlheber, H. : Klin. Wschr., 44, 1184 (1966).
- 10) 宮崎逸夫, 谷口哲大, 中川原儀三, 坂東平一, 藪並進一, 矢ヶ崎英樹, 西田良夫, 三輪晃一, 中島良明, 永川宅和, 佐々木誠 : 外科, 31, 153 (1969).
- 11) Forell, M. M. Stahlheber, H. & Otte, M. : Dtsch. Med. Wschr., 92, 1413 (1967).
- 12) Konturek, S. J. & Thor, P. : Amer. J. Dig. Dis., 18, 971 (1973).
- 13) Goryacheva, T. V. & Lebedev, N. N. : Bull. Exp. Biol. Med., 77, 250 (1974).
- 14) Dragstedt, L. R. : Ann. Surg., 118, 576 (1943).
- 15) Greenlee, H. B., Johnson, A. N. & Dragstedt, L. R. : Arch. Surg., 83, 872 (1961).
- 16) Mason, G. R., Eigenbrodt, E. H. & Nelson, T. S. : Surgery, 54, 604 (1963).
- 17) Siminitzsky, S. : Klin. Wschr., 38, 1077 (1901).
- 18) Still, K. S. & Carlson, A. J. : Amer. J. Physiol., 89, 34 (1929).
- 19) 金山知新 : 日外会誌, 74, 133 (1973).
- 20) 入江 実 : ホルモンと臨床, 20, 511 (1972).
- 21) 西田良夫 : 十全医会誌, 78, 255 (1969).
- 22) Wheeler, H. O. & Ramos, O. L. : J. Clin. Invest., 39, 161 (1960).
- 23) 高崎 健, 神津忠彦, 宮内倉之助, 矢崎 浩, 草野 佐, 御子柴幸男, 浜野恭一, 羽生富士夫, 竹内 正, 竹本忠良 : 日消誌, 70, 1039 (1973).
- 24) Sun, D. C. H. & Shay, H. : Gastroenterology, 38, 570 (1960).
- 25) 伊藤 漸 : 臨床生理, 2, 274 (1972).
- 26) Bayliss, W. M. & Starling, E. H. : J. Physiol. (London), 28, 325 (1902).
- 27) Greenlee, H. B., Longhi, E. H. & Gurrero, J. D. : Amer. J. Physiol., 190, 396 (1957).
- 28) Jordan, P. H. & Peterson, N. D. : Ann., Surg., 156, 914 (1962).
- 29) Johnson, L. R. & Grossman, M. I. : Amer. J. Physiol., 215, 885 (1968).
- 30) Johnson, L. R. & Grossman, M. I. : Amer. J. Physiol., 217, 1401 (1969).
- 31) Stening, G. F., Johnson, L. R. & Grossman, M. I. : Gastroenterology, 57, 44 (1969).
- 32) Johnson, L. R. & Grossman, M. I. : Amer. J. Physiol., 218, 550 (1970).
- 33) Anderson, S. : Acka Hepato-Gagstroenterol., 19, 458 (1972).
- 34) Brown, J. C. : Canad. J. Biochem., 49, 255 (1971).
- 35) Brown, J. C. : Gastroenterology, 67, 733 (1974).
- 36) Jones, R. S., Geist, R. E., & Hall, A. D. : Gastroenterology, 60, 64 (1971).
- 37) Jones, R. S. & Grossman, M. I. : Amer. J. Physiol., 219, 1014 (1970).
- 38) Brooks, F. P. : Amer. J. Dig. Dis., 14, 343 (1969).
- 39) Wheeler, H. O. : Arch. Intern. Med., 130, 533 (1972).
- 40) Wheeler, H. O. & Mancusi-Ungaro, P. L. : Amer. J. Physiol., 210, 1153 (1966).
- 41) Morris, T. Q., Sardi, G. F. & Bradley, S. E. : Fed. Proc., 26, 774 (1967).
- 42) Konturek, S. J. : Scand. J. Gastroent., 6,

- 577 (1971).
- 43) **Tanturi, C. A. & Ivy, A. C.** : Amer. J. Physiol., **121**, 270 (1938).
- 44) **Fritz, M. E. & Brooks, F. P.** : Amer. J. Physiol., **204**, 825 (1963).
- 45) **Geist, R. E. & Jones, R. S.** : Gastroenterology, **60**, 566 (1971).
- 46) **Gourlay, S. J. & Jones, R. S.** : Ann. Surg., **176**, 645 (1972).
- 47) **Pointner, H. & Flegel, U.** : Pflügers Arch., **345**, 73 (1973).
- 48) **Lin, T. M. & Chance, R. E.** : Gastroenterology, **67**, 737 (1974).

Abstract

The purpose of this paper is to study the relationship between bile secretion and pancreatic damage. The dogs were divided into two groups. In one group, the ligation of pancreatic duct was performed and in another group, the pancreatitis was experimentally induced by bile infusion into pancreatic duct. Then, bile secretion, gastric juice secretion and histological changes of the pancreas were examined in each group of the dogs. Furthermore, the same examinations were performed in the patients with chronic pancreatitis clinically.

The results were as follows;

- 1) Bile secretion and gastric juice secretion were increased in the dogs with ligation of the pancreatic duct.
- 2) Bile secretion and gastric juice secretion were decreased in the dogs with experimental pancreatitis and the patients with chronic pancreatitis.
- 3) Histologically, stasis of pancreatic juice was found in the pancreas of the dogs with ligation of the pancreatic duct, but fibrosis was found in the pancreas of the dogs with experimental pancreatitis and the patients with chronic pancreatitis.

Therefore, we concluded that bile secretion was increased on the stasis of pancreatic juice and was decreased on the pancreatic damage such as the degeneration or the fibrosis of pancreas, and gastric juice secretion had an important role in the bile secretion.

---

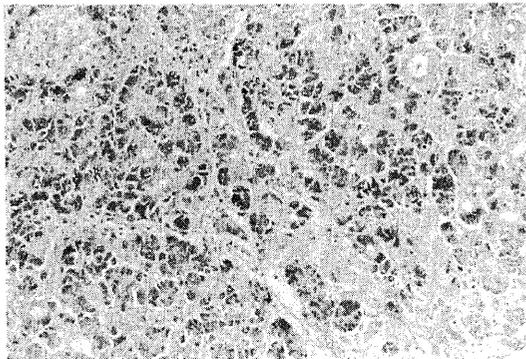


写真1 膵管結紮犬の膵組織 (stasis)  
(H-E 染色, ×100)

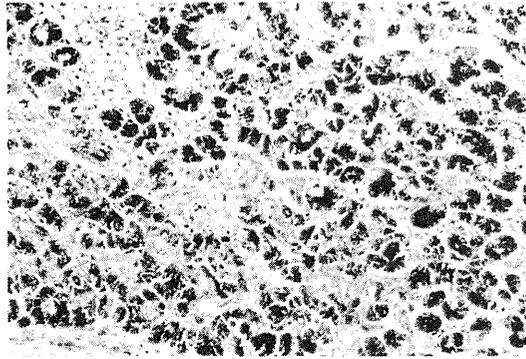


写真2 膵管結紮犬の膵組織 (stasis)  
(アザン染色, ×100)

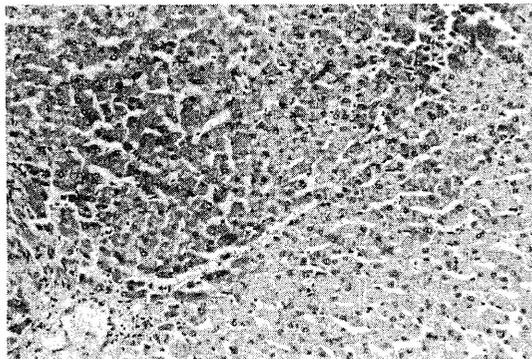


写真3 膵管結紮犬の肝組織 (異常なし)  
(H-E 染色, ×100)

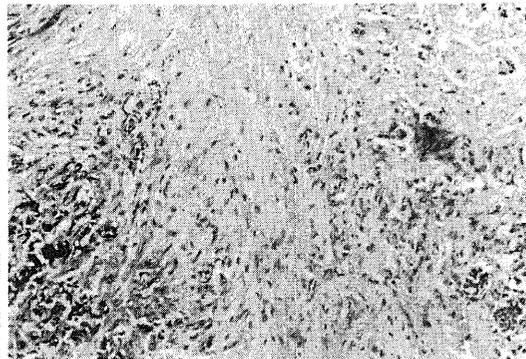


写真4 膵炎犬の膵組織 (fibrosis)  
(H-E 染色, ×100)

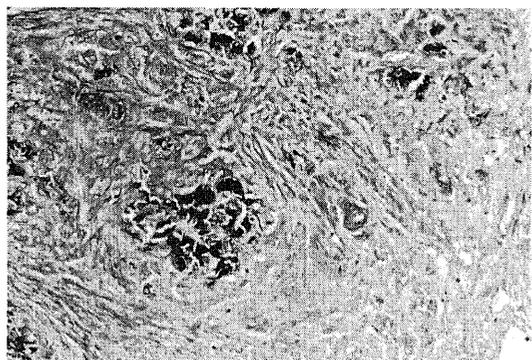


写真5 膵炎犬の膵組織 (fibrosis)  
(アザン染色, ×100)

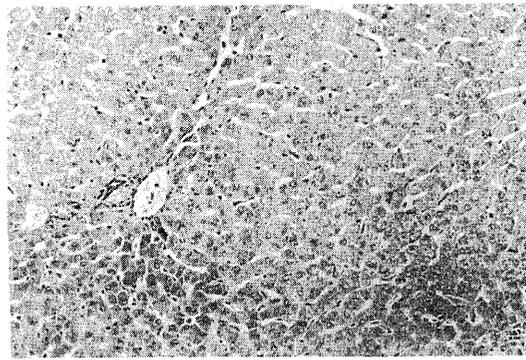


写真6 膵炎犬の肝組織 (異常なし)  
(H-E 染色, ×100)

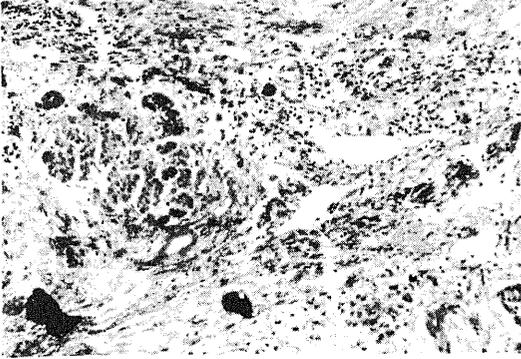


写真7 慢性膵炎患者の膵組織 (fibrosis)  
(H-E 染色,  $\times 100$ )

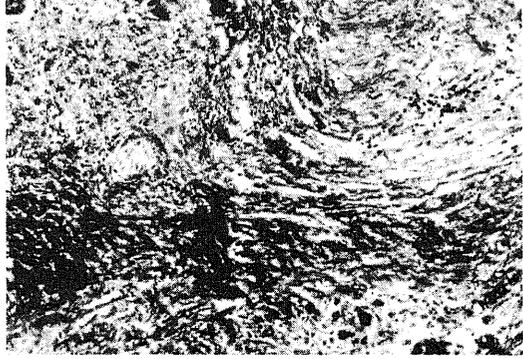


写真8 慢性膵炎患者の膵組織 (fibrosis)  
(アザン染色,  $\times 100$ )