

## 腓神経叢切断の急性腓炎に及ぼす影響

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: 菅原, 昇次郎 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8205">http://hdl.handle.net/2297/8205</a>

## 膵神経叢切断の急性膵炎に及ぼす影響

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

菅原昇次郎

(平成2年7月2日受付)

本研究は、膵神経叢切断が急性膵炎時の膵外分泌機能に及ぼす影響を明らかにするために行われた。Wister系雄性ラットを用い、膵神経叢切断後または単開腹後14日目に総胆管末端を48時間閉塞し、急性浮腫性膵炎を作製した。前者を膵神経叢切断膵炎群、後者を対照膵炎群とし、両群のラットで総胆管閉塞解除後の急性膵炎時の膵外分泌機能を検討した。総胆管閉塞解除後における<sup>3</sup>H-thymidine投与による外分泌細胞の標識指数値、および有糸分裂指数値は両群ともに増加したが両群間で有意差はなかった。一方、膵組織内への標識アミノ酸(<sup>3</sup>H-Leucine)の取り込み率は、両群とも総胆管閉塞解除後2日目に最低値となり、以後、漸増し14日目に閉塞前値に回復したが両群間に有意差はなかった。また膵組織内のアミラーゼ及びリパーゼ値は総胆管閉塞解除後2日目に最低値となり、以後、上昇し14日目に閉塞前値に回復した。しかし、両群間でこれら酵素値に有意差を認めなかった。これらの成績は膵神経叢切断が急性膵炎後の膵外分泌細胞の機能回復に著しい影響を及ぼさないことを示唆した。

**Key words** 膵神経叢切断, 急性膵炎, 膵外分泌細胞, 標識指数値, 標識アミノ酸

慢性再発性膵炎では、繰り返す急性膵炎発作によって疼痛の再燃がみられ<sup>1)~3)</sup>、疼痛治療のために膵神経叢切断術<sup>4)</sup>が行われる。特に主膵管の拡張がなく膵管減圧術の適応とならない症例や膵切除術が躊躇される症例は膵神経叢切断術の良い適応である<sup>5)</sup>。この手術による除痛効果は膵の支配神経の求心路を遮断することにより得られるが、同時に膵は神経支配を受けなくなる。これまで、膵の神経支配と膵外分泌機能との関連については多くの研究がなされてきた<sup>6)~10)</sup>。佐久間<sup>11)</sup>はラットで膵神経叢切断術を実施し、膵外分泌機能の一過性の低下を報告した。しかし、膵神経叢切断の急性膵炎時における膵外分泌機能への影響は明らかでなく<sup>12)</sup>、これを検索することは臨床的に重要である。

著者は膵神経叢切断を行ったラットに急性膵炎を作製し、膵の組織学的変化および膵外分泌機能の変動を経時的に検討した。

### 対象および方法

#### I. 実験動物

生後8~10週を経過した292匹のWister経雄性ラットを実験に用いた。処置前後を通じOriental固型飼料と水道水を自由に与え飼育した。

#### II. 実験群の作製

##### 1. 膵神経叢切断膵炎群 (n=142) の作製

ラットにチオバルビタール 50mg/kg 体重を腹腔内注射し、その後に開腹した。腹腔内臓器を右側へ排し、上腸間膜動脈根部にて後腹膜及び間膜を切離解放した。動脈前面に腹腔神経節を確認し、同神経節より分枝する上腸間膜動脈に沿う腸神経枝を温存し、さらに腸リンパ本幹を損傷しないように注意しながら、腹腔神経節より膵後面へ入る節後線維<sup>13)</sup>を結紮切離し、閉腹した(図1)。膵神経叢切断後14日目に再びラット

をチオバルビタール麻酔下にて開腹し、総胆管末端部を脳血管用銀クリップを用いて閉塞した。48時間後に同様の麻酔下で、クリップを除去し、総胆管の閉塞を解除した(図2)。この群を膵神経叢切断膵炎群とした。

2. 対照群 (n=138)

膵神経叢切断膵炎群と同様に、チオバルビタール麻酔下にてラットを開腹し、腹腔神経節付近を手指にて操作する sham 手術を行い閉腹した。14日目に同様の麻酔下にて開腹し、総胆管末端部を脳血管用銀クリップを用いて閉塞し、膵炎を作製した。更に、48時間後にこのクリップを除去し、これらのラットを対照膵炎群とした。

III. 検索内容と方法

1. 膵組織内神経線維の組織化学的観察

膵神経叢切断後の膵内神経線維の変化を検索するために膵神経叢切断前および切断後14日目にそれぞれ6匹のラットを屠殺し、ただちに膵臓を摘出した。コリン作動性神経線維の観察には、Karnousky-Root's 変法<sup>19)</sup>によるアセチルコリンエステラーゼ染色を行い、ヘマトキシリン・エオジンにて後染色の後、検鏡し

た。また、アドレナリン作動性神経線維の観察には、Falgu 法<sup>19)</sup>を改変した FGS 法<sup>20)</sup>にて染色し、メチル緑の後染色の後、蛍光顕微鏡を用い検鏡した。

2. 膵神経叢切断膵炎群および対照膵炎群において、膵神経叢切断あるいは単開腹前および処置後14日目、総胆管閉塞解除時、解除後1日、2日、5日、7日および14日目に以下の検索を行い、その成績を検討した。

1) 血清アミラーゼ値および血清リパーゼ値の測定

ラットの股動脈より採血し、血清アミラーゼ値および血清リパーゼ値を測定した。前者は Blue-starch 法により、後者は Cherry-Crandall 法により測定した。

2) 組織学的検索

急速脱血にてラットを屠殺し、ただちに膵臓を摘出し、摘出膵を10%ホルマリン液にて固定した。標本を5~7μで切り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色の後、光学顕微鏡にて組織学的変化を検索した。

3) 膵外分泌細胞における標識指数値の測定

ラットの体重 1g 当たり 0.5μCi の <sup>3</sup>H-thymidine (6-<sup>3</sup>H-thymidine, specific activity: 20 Curies/mmol) を尾静脈内に注射し、1時間後に膵臓を摘出した。膵を10%ホルマリン液にて固定し、パラフィン包埋後、5μの厚さで切り出し標本を作製した。各切片の標本をデIPPING法にて乳剤(さくら NR-M<sub>2</sub>, 小西六, 東京)で被覆し、これを4°Cの冷蔵庫内で30日間露出した。標本を現像処理後、ヘマトキシリン・エオジンで後染色を行い検鏡した。標識指数値測定は、数取器を用いて、外分泌細胞を1プレパラート当たり2000個以上数え、そのうちのラベルされた外分泌細胞

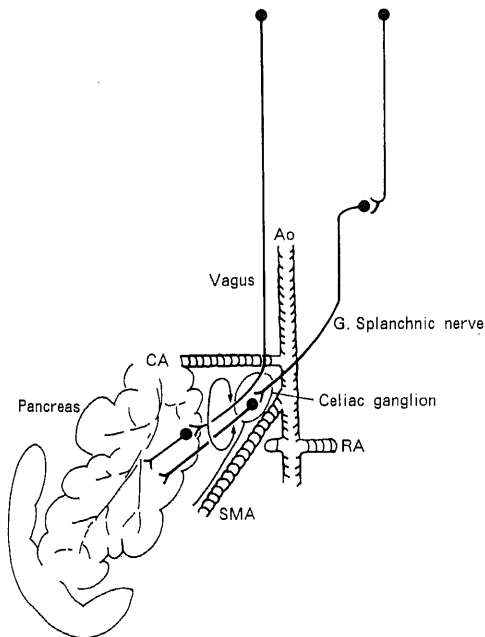


Fig. 1. Schema of autonomic nerve plexus of rat pancreas. An arrow shows the position of neurotomy. Ao, aorta; CA, celiac artery; SMA, superior mesenteric artery; RA, renal artery. G; ganglion.

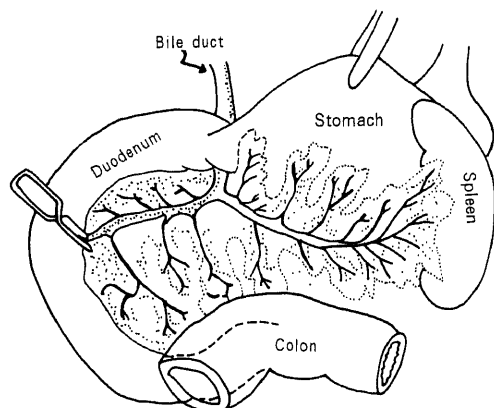
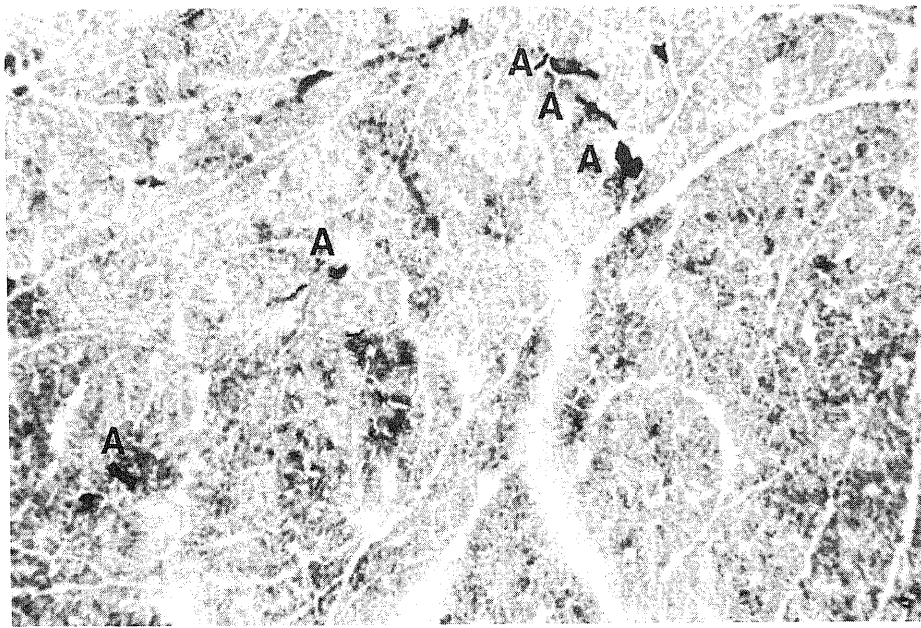
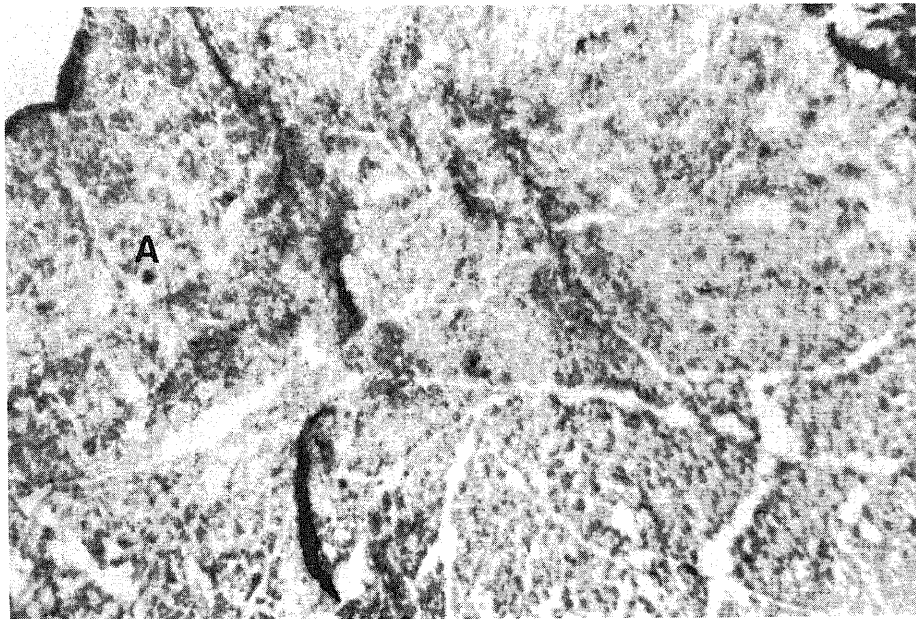


Fig. 2. The operative procedure for making acute pancreatitis in rat. The end of choledochus was occluded with silver clip. Then 48hrs later, clip was released.

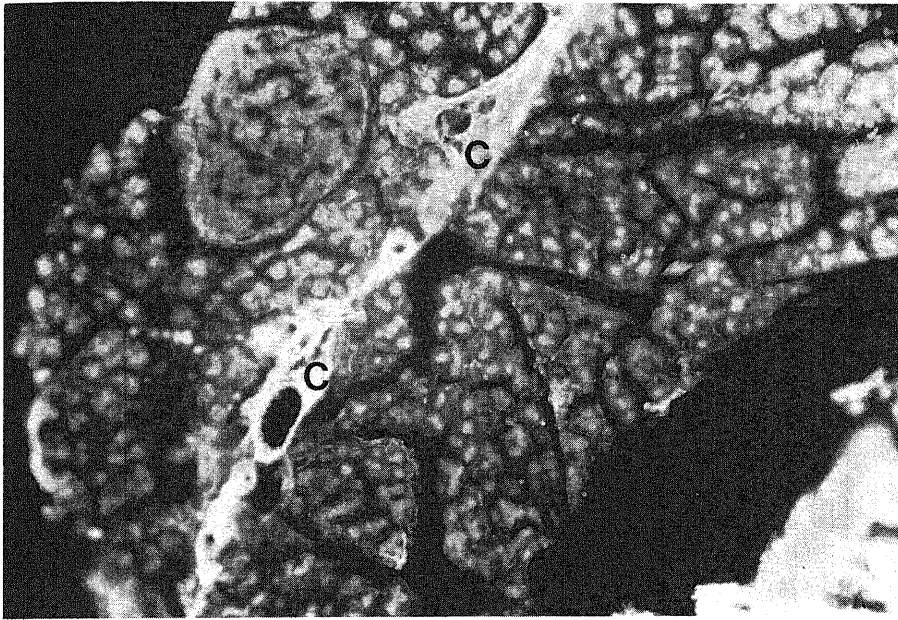


(a)

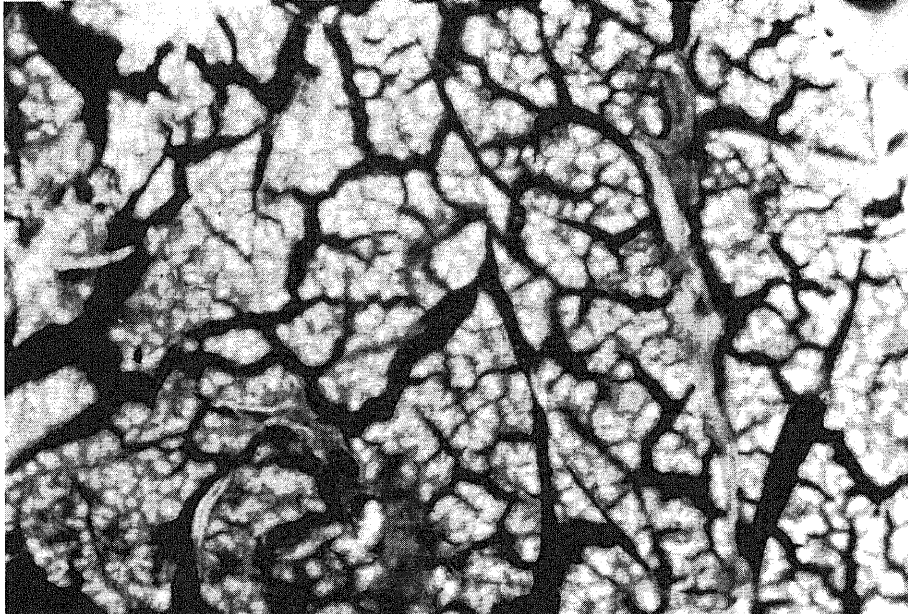


(b)

Fig. 3. Micrographs of rat pancreas before and after neurotomy with acetylcholinesterase and hematoxylineosin stain ( $\times 40$ ,  $30\mu$  section). (a) Normal pancreas showing acetylcholin esterase positive fibers in perilobular and perivascular space. (b) Pancreas 14 days after neurotomy showing a marked reduction of acethylcholin esterase positive fibers. They are only found in perivascular space. (A. acetylcholinesterase positive fibers).



(a)



(b)

Fig. 4. Fluorescence micrographs of rat pancreas before and after neurotomy stained with FGS method and methylgreen ( $\times 40$ ,  $30\mu$  section). (a) Normal pancreas showing catecholamines positive fibers in periductal and perivascular space. (b) Pancreas 14 days after neurotomy showing a marked reduction of catecholamines positive fibers. (C. catecholamines positive fibers) FGS; formaldehyde, glutaraldehyde, sucrose.

の百分率を算定し行った<sup>20)</sup>.

#### IV. 膵外分泌細胞の有糸分裂指数値の測定

組織学的検索のために作製したプレパラートを用い、標識指数値を求めたのと同様の方法で、有糸分裂をおこしている細胞の百分率を求めた。

#### V. 膵組織内への <sup>3</sup>H-Leucine の取り込みの測定

48時間絶食したラットの尾静脈内に体重 1g 当たり 0.1  $\mu$ Ci の <sup>3</sup>H-Leucine (DL-[4,5-<sup>3</sup>H]Leucine) を注射し、1 時間後に腹腔内臓器を生理的食塩水にて灌流し血液を除去後、膵臓を摘出した。摘出臓を pH 7.6 の 0.05M TRIS-HCl 緩衝剤が 10ml 入った Polytron 型ホモジナイザー (MODEL LK21 Yamato 社, 東京) 内に入れ、氷冷下 0°C にてホモジナイズした。その後、この試料を冷却遠心機を用いて 4°C で 10000G 20 分間遠心し、その上清 (ミトコンドリア後分画) を得た。次に、上清 2ml に 25% 三塩化酢酸 (trichloroacetic acid, TCA) 0.5ml を加え、2000G 15 分間遠心した。

得られた沈殿に 0.01M TRIS-HCl 緩衝剤 1ml を加え懸濁し、これを TCA 不溶性分画とし、上清を TCA 可溶性分画とした。この様にして得られた各分画にシンチレーター 5ml を加え液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。なお、シンチレーターは Toluene 700ml, 2,5-diphenyloxazole (DPO) 4g, 1,4-bis (5-phenyloxazoloyl) benzene (POPOP) 1g, Triton X-100, 300ml を混合したもの

を用いた。各々の分画中の放射能はホモジネート中の蛋白 1mg 当たり概算して表した。蛋白量は Lowry 法により測定した。

#### VI. 膵組織内の外分泌酵素値の測定

前述の <sup>3</sup>H-Leucine 取り込みの測定の際に得られたミトコンドリア後分画について、アミラーゼおよびリパーゼの値を測定した。なお、アミラーゼは Blue-starch 法、リパーゼは Cherry-Crandall 法により測定し、いずれも蛋白 1mg 当りに換算して表わした。

#### VII. 統計学的処理

膵神経叢切断膵炎群と対照膵炎群の各測定平均値は平均  $\pm$  標準偏差として表わし、また両群間の有意差の検定には student's t 検定を用い、危険率 5% 以下を有意差ありとした。

### 成 績

#### I. 膵組織内神経線維の組織学的所見

アセチルコリンエステラーゼ染色による膵組織内コリン作動神経線維の観察結果は以下の如くであった。膵神経叢切断前ラットにおけるアセチルコリンエステラーゼ陽性線維は小葉間および細血管周囲に豊富に分布するが、膵神経叢切断後 14 日目にはそれらの神経線維は著明に減少し、わずかに細血管周囲に認められるのみであった (図 3)。一方、膵神経叢切断前ラットにおけるカテコールアミン陽性線維は血管周囲および膵

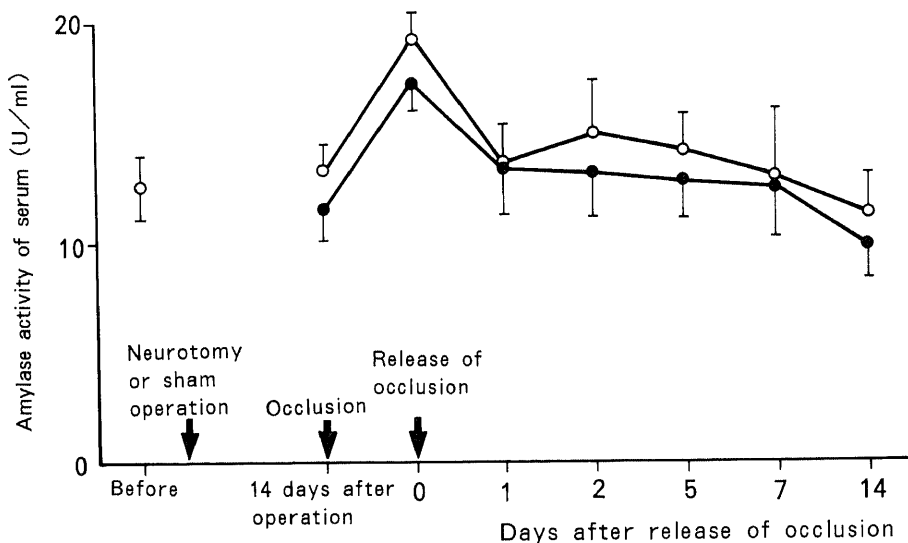


Fig. 5. Changes in serum amylase activity after neurotomy or sham operation. Each point represents a mean  $\pm$  S.D. in 6 rats. ●—●, neurotomed group; ○—○, control group.

管周囲に多数認められたが、膵神経叢切断後14日目にそれらの陽性線維は著明に減少していた(図4)。

II. 血清アミラーゼ値と血清リパーゼ値の推移

正常ラットの血清アミラーゼ値は  $12.7 \pm 1.4$  U/ml (平均±標準偏差, n=6 以下同じ) であった。膵神経叢切断後ラットの14日目の血清アミラーゼ値は  $11.5 \pm 1.3$  U/ml で、単開復後ラットの14日目の値は  $13.4 \pm 2.0$  U/ml であった。総胆管閉塞解除直後の血清アミラーゼ値は膵神経叢切断膵炎群が  $17.1 \pm 1.1$  U/ml で、対照膵炎群が  $18.6 \pm 1.1$  U/ml であった。両群の血清アミラーゼ値は閉塞解除後から漸減を示し、5日目には正常域となった。また、両群間ではいずれの時期においても血清アミラーゼ値に有意差を見なかった(図5)。

正常ラットの血清リパーゼ値は  $160.8 \pm 26.3$  U/ml (平均±標準偏差, n=6 以下同じ) であった。膵神経叢切断後ラットの14日目の血清リパーゼ値は  $143.5 \pm 26.9$  U/ml で、単開復後ラットの14日目の値は  $158.7 \pm 36.4$  U/ml であった。総胆管閉塞解除直後の血清リパーゼ値は膵神経叢切断膵炎群が  $275.3 \pm 64.4$  U/ml で、対照膵炎群が  $341.3 \pm 82.3$  U/ml であった。両群の血清リパーゼ値は閉塞解除後1日目に膵神経叢切断膵炎群が  $197.8 \pm 47.8$  U/ml、対照膵炎群が  $196.0 \pm$

$30.0$  U/ml と低下し、14日目にいずれも正常域の値となった。いずれの時期においても両群間で血清リパーゼ値に有意差はなかった(図6)。

III. 膵臓の組織学的所見

総胆管閉塞解除後2日目における膵の組織学的所見についてみると、膵神経叢切断膵炎群では間質に浮腫と好中球を主とした細胞浸潤がみられ、膵管の拡張や腺腔の開大が認められた。また、外分泌細胞におけるチモーゲン顆粒の著明な減少がみられ、限局性の出血や小範囲の実質壊死が認められた(図7a)。

対照膵炎群では、間質の浮腫および細胞浸潤、限局性出血など、膵神経叢切断膵炎群と同様の所見がみられた(図7b)。両群間において組織学的所見に差違はなかった。

IV. 膵外分泌細胞の標識指数値所見

$^3\text{H}$ -thymidine を用いた膵のオートラジオグラフィを行い、外分泌細胞の標識指数値を検索した。正常ラットの外分泌細胞の標識指数値は  $0.1 \pm 0.1\%$  (平均±標準偏差, n=6 以下同じ) であり、膵神経叢切断後14日目の標識指数値と単開復後14日目の標識指数値はそれぞれ、 $0.2 \pm 0.1\%$  であった。総胆管閉塞解除直後の値は膵神経叢切断膵炎群が  $4.3 \pm 0.9\%$  で、対照膵炎群が  $3.6 \pm 0.5\%$  であり、いずれも正常ラットの

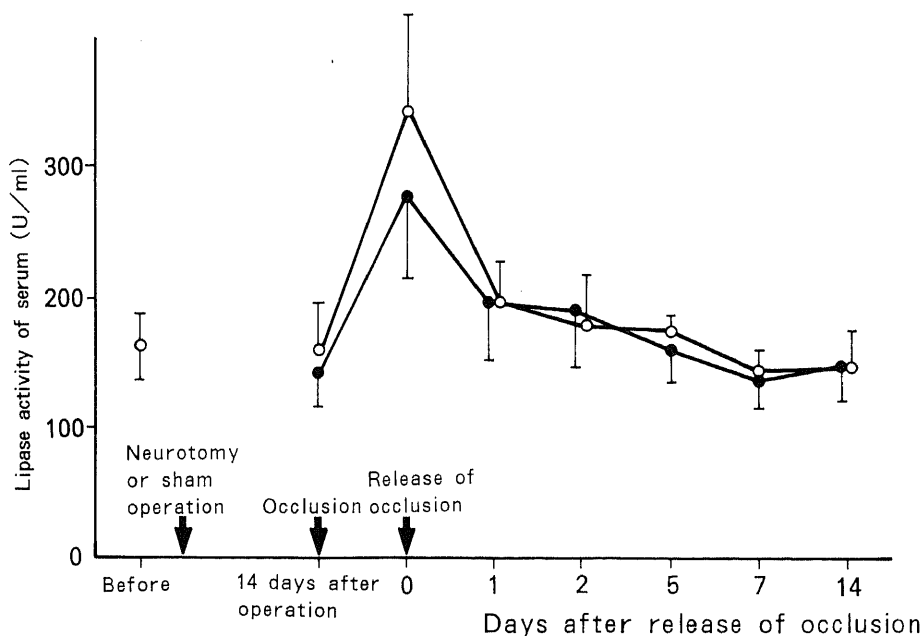
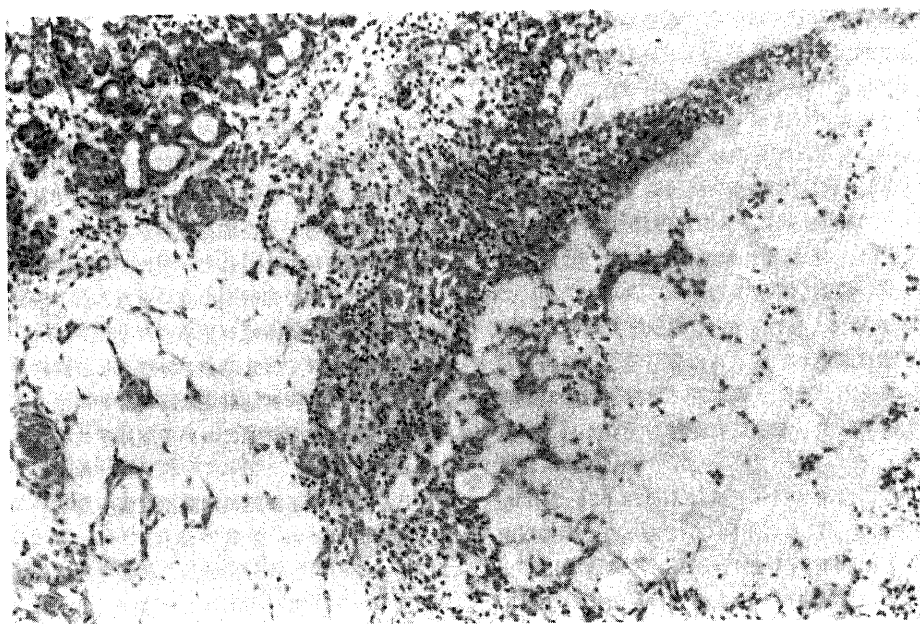
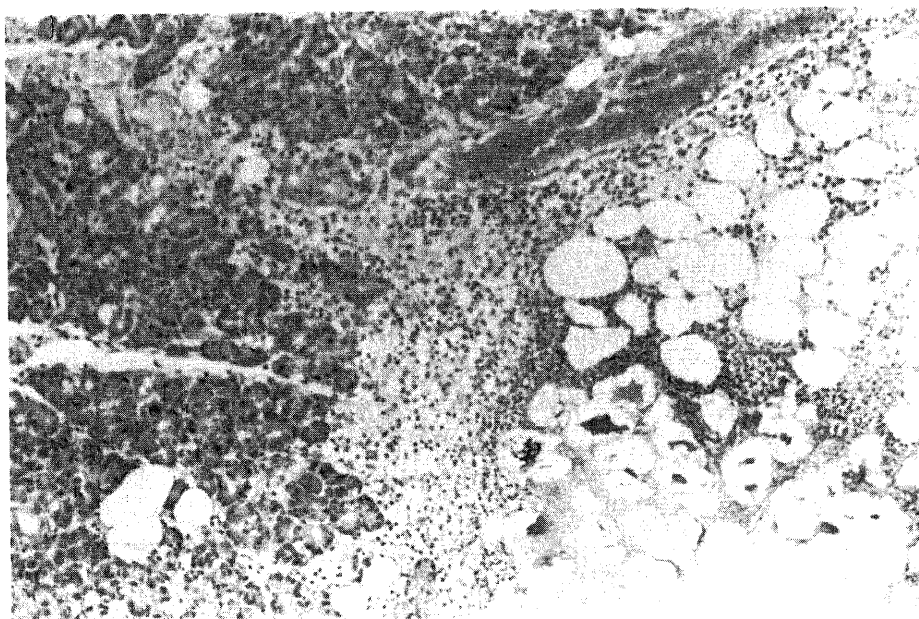


Fig. 6. Changes in serum lipase activity after neurotomy or sham operation. Each point represents a mean±S.D. in 6 rats. ●—●, neurotomy group; ○—○, control group.





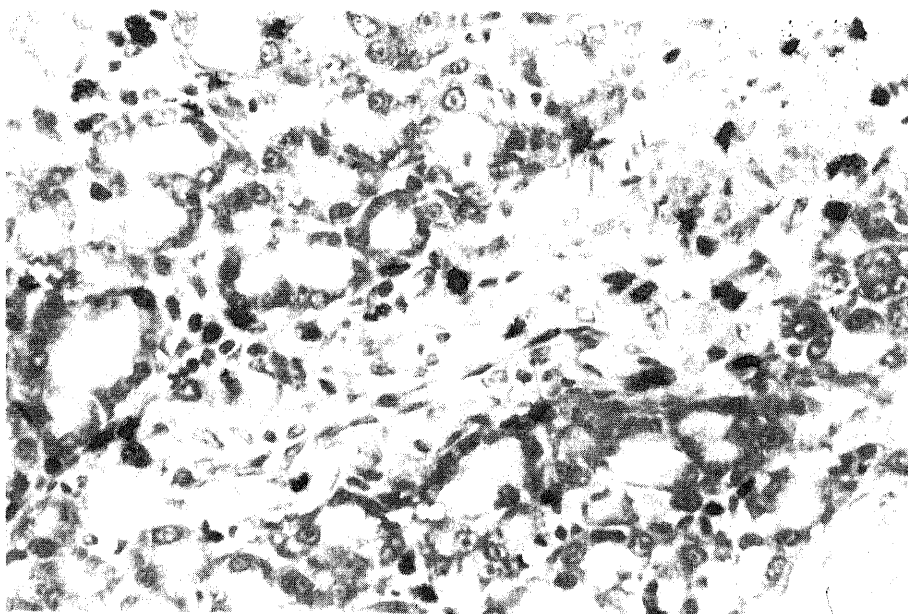
(a)



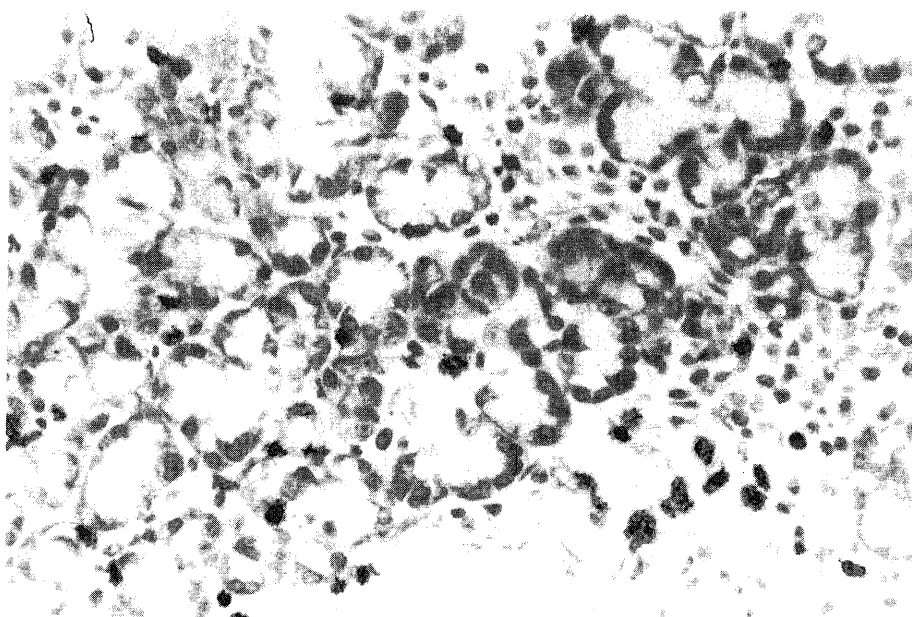
(b)

Fig. 7. Pathological findings of pancreas 2 days after release of occlusion of common bile duct ( $\times 100$ ,  $5\sim 7\mu$  section). (a) Pancreatitis with pancreatic neurotomy group. Cellular infiltration mainly composed of neutrophil in the stroma and dilatation of acini was recognized. Also degenerative changes such as decrease of zymogen granule in the exocrine cells, focal hemorrhage and parenchymal necrosis were recognized. (b) Control pancreatitis group. Findings similar to pancreatitis with pancreatic neurotomy group were recognized, such as cellular infiltration in the stroma, focal hemorrhage and parenchymal necrosis.





(a)



(b)

Fig. 8. Autoradiographic findings of <sup>3</sup>H-thymidine labelling immediately following release of common bile duct occlusion ( $\times 400$ ,  $5\sim 7\mu$  section). (a) Pancreatitis with pancreatic neurotomy group. A lot of exocrine cells labelled by <sup>3</sup>H-thymidine were recognized in the localized degenerative region. (b) Control pancreatitis group. Findings similar to pancreatitis with pancreatic neurotomy group were recognized.

標識指数値に比し有意 ( $p < 0.01$ ) に上昇した。しかし、両群間に有意差を認めなかった。閉塞解除後1日目の値は膵神経叢切断膵炎群が  $1.6 \pm 0.5\%$  で、対照膵炎群が  $2.2 \pm 0.7\%$  であった。その後、両群の標識指数値は漸減し、解除後14日目には正常ラットの値との間に差がなかった (図8, 9)。

#### V. 膵外分泌細胞の有糸分裂指数値所見

正常膵の外分泌細胞の有糸分裂指数値は0%であった。膵神経叢切断後14日目および単開腹後14日目の有糸分裂指数値も0%であった。総胆管閉塞解除直後においても、両群とも有糸分裂を起こしている細胞はなかった。閉塞解除後1日目の有糸分裂指数値は膵神経

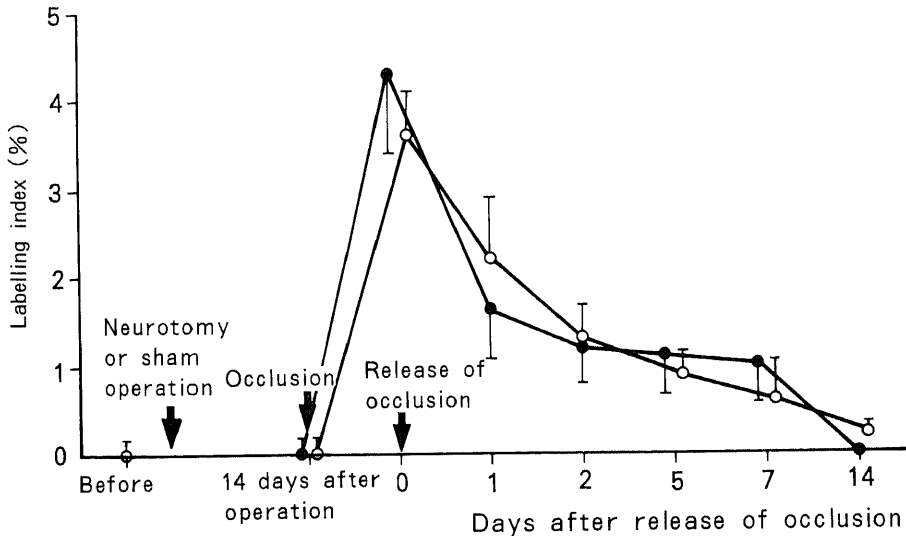


Fig. 9. Findings in labelling index by  $^3\text{H}$ -thymidine after neurotomy or sham operation. Each point represents a mean  $\pm$  S.D. in 6 rats. ●—●, neurotomied group; ○—○, control group.

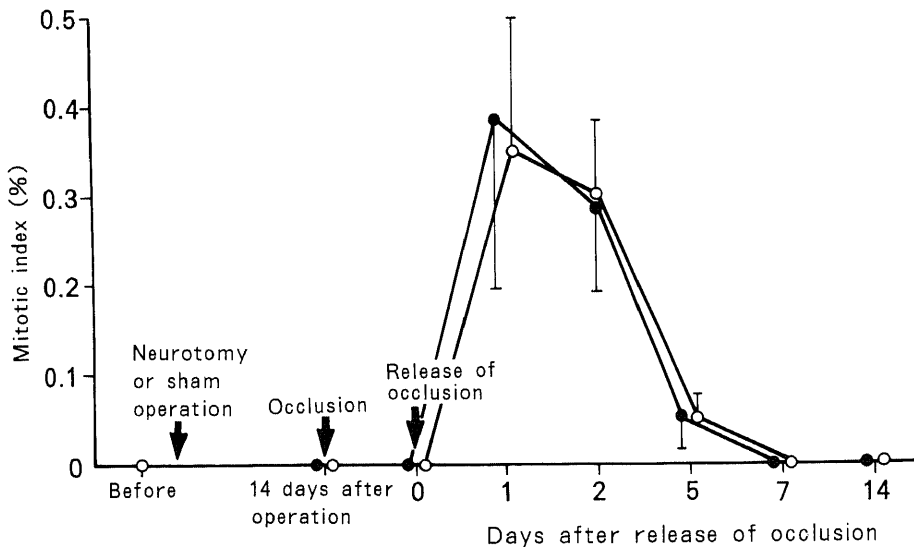


Fig. 10. Findings in mitotic index after neurotomy or sham operation. Each point represents a mean  $\pm$  S.D. in 6 rats. ●—●, neurotomied group; ○—○, control group.

叢切断膵炎群が $0.39 \pm 0.21\%$  (平均±標準偏差,  $n=6$  以下同じ) で, 対照膵炎群が $0.35 \pm 0.15\%$  であり, 両群間に差を認めなかった. 以後, 両群の値は漸減し, 7日目に $0\%$ となった (図10).

VI. 膵組織内への  $^3\text{H}$ -Leucine の取り込み所見

膵組織内への  $^3\text{H}$ -Leucine の取り込みを, TCA 不溶分画中および TCA 可溶分画中の放射性活性値として検討した.

TCA 不溶分画 (蛋白分画) 中の放射能活性値の変化は以下の如くであった. 正常ラットの活性値は $10.4 \pm 1.1 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  (平均±標準偏差,  $n=6$  以下同じ) であった. 膵神経叢切断後14日目の値は $7.5 \pm 1.5 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  であり, 正常ラットに比し, 有意 ( $p < 0.05$ ) に低かった. 一方, 単開腹後14日目の値は $10.2 \pm 1.3 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  であり, 前者との間に有意差があった ( $p < 0.05$ ). 総胆管閉塞解除直後の活性値は膵神経叢切断膵炎群が $2.5 \pm 1.0 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  で対照膵炎群が $2.5 \pm 0.5 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  であった. 解除後2日目の活性値は膵神経叢切断膵炎群が $1.8 \pm 0.3 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  で対照膵炎群が $2.3 \pm 0.4 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  であり, とともに低下した. しかし, 解除後5日目の活性値は両群ともに上昇し, 解除後14日目の活性値は膵神経叢切断膵炎群が $8.3 \pm 1.0 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  で対照膵炎群が $9.7 \pm 1.0 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  であった. 閉塞解除後のいずれの時期においても両群間に活性値の差を認めなかった (図11).

TCA 可溶分画中の放射能活性値の変化は以下の如くであった. 正常ラットの活性値は $3.5 \pm 1.0 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  (平均±標準偏差,  $n=6$  以下同じ) であった. 膵神経叢切断後14日目の活性値は $2.8 \pm 0.7 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  であり, 正常ラットに比し低下したが有意差はなかった. 総胆管閉塞解除後2日目の活性値は膵神経叢切断膵炎群が $2.2 \pm 0.6 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  で, 対照膵炎群が $1.7 \pm 0.5 \times 10^3 \text{ d, p, m/mg protein}$  であり, とともに最低値を示した. その後, 両群における活性値は軽度の増減を示したが正常ラットの活性値との間に差がなく, また, 両群間の活性値にも有意差がなかった (図12).

VII. 膵組織内の外分泌酵素値所見

正常ラットの膵組織内アミラーゼ値は $408.8 \pm 18.1 \text{ U/mg protein}$  (平均±標準偏差,  $n=6$  以下同じ) であった. 膵神経叢切断後14日目の値は $399.0 \pm 38.0 \text{ U/mg protein}$  であった. 膵神経叢切断膵炎群のアミラーゼ値は総胆管閉塞解除直後が,  $328.5 \pm 75.5 \text{ U/mg protein}$ , 1日目が $67.3 \pm 15.5 \text{ U/mg protein}$ , 2日目が $43.8 \pm 16.0 \text{ U/mg protein}$ , と低下した. しかし, この群のアミラーゼ値は閉塞解除後5日目に $203.2 \pm 72.4 \text{ U/mg protein}$ , 7日目が $305.7 \pm 47.7 \text{ U/mg protein}$  と上昇し, 14日目には $388.3 \pm 85.6 \text{ U/mg protein}$ , とほぼ正常ラットの値にまで回復した. 一方, 対照膵炎群の閉塞解除後のアミラーゼ値も膵神経叢切断膵炎群と同様の推移を示した. 閉塞解除後には両群間でこれらアミラーゼ値に有意差はなかった (図13).

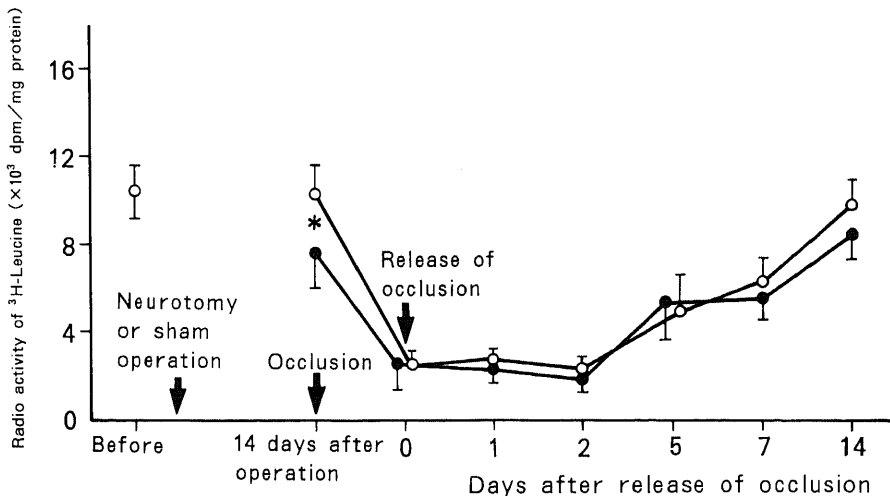


Fig. 11. Changes in radio activity of  $^3\text{H}$ -leucine in TCA insoluble fraction of pancreatic tissue after neurotomy or sham operation. Each point represents a mean±S.D. in 6rats. ●—●, neurotomied group; ○—○, control group. \* $p < 0.05$ .

正常ラットの膵組織内リパーゼ値は  $155.7 \pm 28.1 \times 10^3$  IU/mg protein (平均±標準偏差,  $n=6$  以下同じ) であった。膵神経叢切断後14日目のリパーゼ値は  $154.5 \pm 21.3 \times 10^3$  IU/mg protein で単開腹後14日目の値は  $150.2 \pm 25.7 \times 10^3$  IU/mg protein であった。膵神経叢切断膵炎群のリパーゼ値は総胆管閉塞解除直後が  $23.2 \pm 6.9 \times 10^3$  IU/mg protein, 1日目が  $26.5 \pm 7.9 \times 10^3$  IU/mg protein, 2日目が  $21.0 \pm 5.2 \times 10^3$  IU/mg protein と低下した。しかし、この群のリパーゼ値は

閉塞解除直後5日目に  $54.7 \pm 9.8 \times 10^3$  IU/mg protein, 7日目に  $138.8 \pm 15.8 \times 10^3$  IU/mg protein, とほぼ正常ラット値にまで回復した。一方、対照膵炎群の閉塞解除後のリパーゼ値も膵神経叢切断膵炎群と同様の推移を示した。なお、閉塞解除後には両群間でリパーゼ値に有意差はなかった(図14)。

### 考 察

慢性再発性膵炎では、繰り返す急性膵炎発作が疼痛

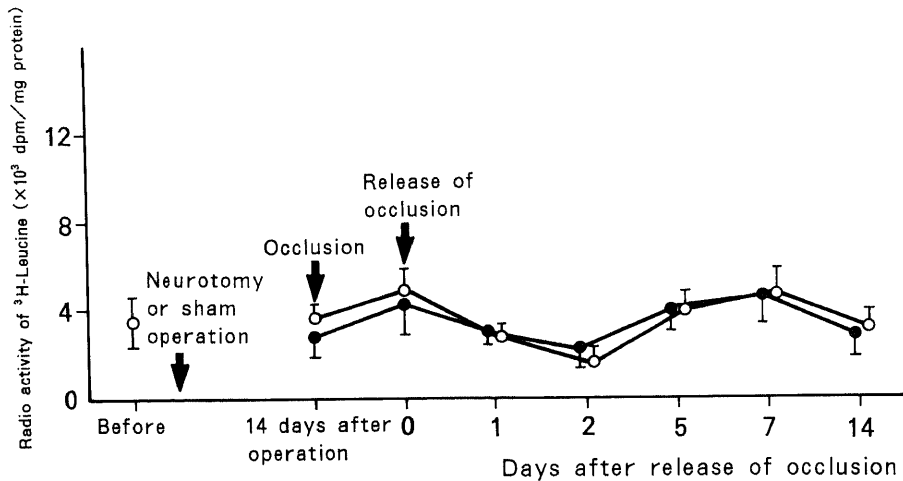


Fig. 12. Changes in radio activity of  $^3\text{H}$ -leucine in TCA soluble fraction of pancreatic tissue after neurotomy or sham operation. Each point represents a mean  $\pm$  S.D. in 6 rats. ●—●, neurotomied group; ○—○, control group.

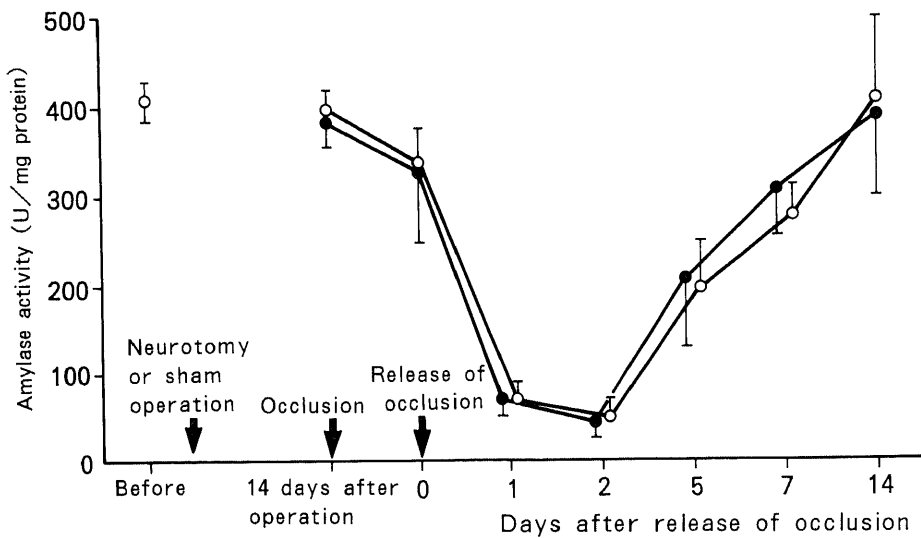


Fig. 13. Changes in amylase activity of pancreatic tissue after neurotomy or sham operation. Each point represents a mean  $\pm$  S.D. in 6 rats. ●—●, neurotomied group; ○—○, control group.

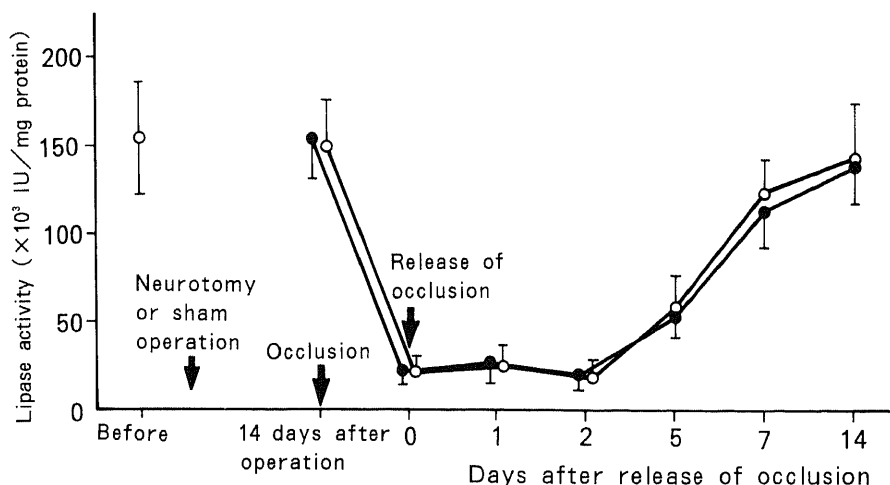


Fig. 14. Changes in lipase activity of pancreatic tissue after neurotomy or sham operation. Each point represents a mean  $\pm$  S.D. in 6 rats. ●—●, neurotomied group; ○—○, control group.

の主たる原因となるが、このような膵の急性炎症による疼痛除去を目的とした神経手術として、1942年 Mallet-Guy ら<sup>22)</sup>が左側内臓神経切除術を施行して以来、種々の切除術式が提唱された<sup>23,24)</sup>。しかし、これらの術式は節前線維を切断するために、腹腔内他臓器の神経支配をも遮断するため様々な副作用を残すことから現在ではほとんど行われなくなった。一方、吉岡ら<sup>9)</sup>は他臓器に影響を及ぼさない神経切除術式として膵頭神経叢切断術を行い、最近では、一般的に慢性再発性膵炎の除痛には膵頭神経叢切断術が行われている。しかし、本術式が急性膵炎時の膵に如何なる影響を及ぼすかは明らかでない。著者は膵神経叢切断後14日目にラットの総胆管末端を48時間閉塞して急性膵炎を作製し、経時的に膵外分泌機能を検索した。

ラットでは、膵への神経線維の大部分は腹腔神経節を経由して分布する。この神経節はヒトと異なり単一であり、腹腔動脈および上腸間膜動脈を含む間膜内に存在し、その同定は容易である。神経節には節前線維として迷走神経枝および大内臓神経枝が入る<sup>17)</sup>。神経節より膵後面へ入る神経叢が観察されるが、これはヒトにおける膵頭神経叢第一部<sup>9)</sup>に相当すると考えられ、著者はその切断を行った。

膵神経叢切断前に観察された膵組織内コリンエステラーゼ陽性線維およびカテコールアミン蛍光陽性線維は、処置後14日目に著明に減少した。佐久間<sup>15)</sup>は、膵神経叢切断後60日目においても、この所見にはほとんど変化がみられなかったと報告している。従って、著者が行った膵神経叢切断術では、膵の自律神経の大部

分が遮断され、その状態が長時間持続するものと考えられた。

膵炎の実験モデル作製方法として、多くの報告がみられるが<sup>25)-28)</sup>、Block ら<sup>29)</sup>はラットの総胆管末端部を閉塞することによって間質の浮腫、炎症性細胞浸潤、外分泌細胞の変性、脂肪壊死がみられることを報告した。著者は、Block らの変法の一つである滝田<sup>30)</sup>の方法を用い、総胆管末端部を48時間閉塞させ急性膵炎を作製した。

膵神経叢切断膵炎群および対照膵炎群ともに膵の間質に浮腫と好中球を主体とする細胞浸潤が生じ、膵管の拡張や腺腔の開大が認められた。また、外分泌細胞におけるチモーゲン顆粒の減少や限局性の膵実質の壊死や変性、および出血が認められたが、組織学的には両群とも浮腫性急性膵炎が主体であった。

一方、動物の種類によって異なるが、膵外分泌細胞の再生能は一般的に低いとされる。ラットの膵外分泌細胞の<sup>3</sup>H-thymidine による標識指数値を、日高ら<sup>31)</sup>は0.36~1.22%と報告し、ヒトよりも潜在再生能が高いと述べている。本実験での急性膵炎作製後の<sup>3</sup>H-thymidine による標識指数値や有糸分裂指数値の測定結果では、膵外分泌細胞の再生が認められた。また、外分泌細胞の再生は総胆管閉塞解除直後から細胞の壊死や変性部に多く認められ、膵炎発症早期から再生が起ることか示された。しかし、両群間で標識指数値および有糸分裂指数値に差を認めず、膵神経叢切断の膵外分泌細胞の再生に及ぼす影響は認められないことが推察された。

ラットの膵臓は迷走神経と大、小内臓神経とに支配され、いずれの神経も腹腔神経叢をへて多数の分枝を膵実質におくっている<sup>17)</sup>が、迷走神経の末端神経線維は外分泌細胞に密接につながり、刺激は直接外分泌細胞に伝達されると考えられる。これに対し、交感神経は血管に沿って分枝をおくり、血管運動や膵管運動を介して、間接的に分泌を調節する。しかし、神経調節の比率は迷走神経の方が大きいと考えられている<sup>18)</sup>。副交感神経の外分泌機能に及ぼす影響に関する研究はこれまで数多く行われてきたが、その主な内容は、迷走神経刺激により酵素の分泌を増加させる<sup>22)-25)</sup>とするものや、迷走神経切断により膵外分泌機能が低下すると<sup>9)-1436)</sup>とする報告である。一方、交感神経の働きに関しては分布の複雑さもあって、迷走神経ほど詳細に検討されていないが、その刺激によって液量が増加するとする報告や逆に外分泌抑制効果を生ずるとする研究もあり、一定しない<sup>9)10)1437)-39)</sup>。

一般的に、自律神経の膵外分泌機能への影響は、消化管ホルモンに比べると、少ないとされる。Dreilingら<sup>40)</sup>は、ヒトの迷走神経切断後に、外因性セクレチンを投与した結果、分泌量と重炭酸濃度、アミラーゼ排泄量は健康人と差がなかったと報告している。またCheyら<sup>41)</sup>は迷走神経切断は内因性セクレチン放出には何ら影響を及ぼさないと述べている。

佐久間<sup>19)</sup>は、ラットの膵神経叢切断後の膵組織内標識アミノ酸の取り込み、膵組織内外分泌酵素活性値および膵血流量を測定し、膵神経叢切断後に低下した標識アミノ酸の取り込みと膵組織内外分泌酵素活性値は2週以後に回復することを示し、その原因は、切断後に低下した膵血流量の回復にあると述べた。

本実験においては、膵神経叢切断後14日目の膵蛋白分画への標識アミノ酸の取り込みは切断前に比し、72%にまで低下し、膵蛋白合成能に対する膵神経叢切断の影響が認められた。しかし、同時に測定した膵組織内アミラーゼ値は切断前の93%、リパーゼ値は99%であり、いずれも切断前ラットの値との間に差を認めなかった。一方、両膵炎群において、総胆管閉塞解除直後の膵蛋白分画への標識アミノ酸の取り込みは、切断前に比し、低下し、2日目には最低値を示したが、14日目にはほぼ処置前にまで回復した。しかし、両群間には差はみられなかった。また、同時に測定した膵組織内アミラーゼおよびリパーゼ値は標識アミノ酸の取り込み所見同様の経過を示した。一方、膵神経叢切断膵炎群の膵組織における外分泌機能の推移は、対照膵炎群と同じ経過を示しており、両群の外分泌細胞の再生能の推移がほぼ同様であることは注目される。

以上の成績は、膵神経叢切断が急性膵炎における膵組織内の外分泌機能の回復に著しい影響を及ぼさないことを示している。

## 結 論

膵神経叢切断ラットに急性膵炎を作製し、膵の組織学的変化および外分泌細胞機能の推移について検討した。

1. 膵神経叢切断14日後には、膵組織内神経線維のアセチルコリンおよびカテコールアミン活性は著明に減少した。

2. 膵神経叢切断後14日目の膵のTCA不溶分画中への標識アミノ酸の取り込みは、単開腹群の取り込みに比べ低下し、両群間に有意差を認めた( $p < 0.05$ )。

3. 膵神経叢切断膵炎群および対照膵炎群における膵のTCA不溶分画中の標識アミノ酸の取り込みは膵炎作製後に低下したが、両群間の活性値には差を認めなかった。

また、膵組織内アミラーゼおよびリパーゼ値は総胆管閉塞解除後2日目に最低となり、その後、漸増したが、両群間には差を認めなかった。

4. 膵神経叢切断膵炎群および対照膵炎群では、総胆管閉塞解除後の膵における標識指数値および有糸分裂指数値に増加がみられたが、両群間には差を認めなかった。

5. 膵神経叢切断膵炎群および対照膵炎群の総胆管末端閉塞解除後2日目における膵は間質の浮腫と細胞浸潤、外分泌細胞内のチモーゲン顆粒の減少、および小範囲の実質壊死を示したが、両群間には組織学的変化に差は認められなかった。

以上の成績より、膵神経叢切断は急性膵炎発症後の膵外分泌細胞の機能回復に影響を及ぼさないことが示唆された。

## 謝 辞

稿を終るに臨み、終始御懇意なる御指導と御校閲を賜った宮崎逸夫教授に深謝いたします。また、直接御指導、御助言を戴きました金沢医科大学第二外科学教室木南義男教授、さらに病理学的検索に御指導戴きました国立金沢病院検査科長渡辺駿七郎博士、ならびに御協力戴きました本学第二外科学教室員諸兄に感謝の意を表します。

なお本論文の要旨の一部は1984年第26回日本消化器病学会秋期大会(千葉)において発表した。

## 文 献

- 1) 宮崎逸夫, 小西孝司: 慢性膵炎の手術適応と術式. 消化, 5, 1404-1410 (1982).

- 2) 佐藤孝雄: 慢性膵炎の手術適応と術式の選択. 臨外, 36, 1577-1582 (1981).
- 3) Puestow, C. B. & Gillesby, W. J.: Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. Arch. Surg., 76, 898-907 (1968).
- 4) White, T. T. & Slavotinek, A. H.: Results of surgical treatment of chronic pancreatitis. Ann. Surg., 189, 217-224 (1979).
- 5) DuVal, M. K. Jr. & Brooklyn, N. Y.: Pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. Surgery., 44, 1019-1028 (1957).
- 6) 吉岡 一, 若林利重: 膵頭膵神経叢切断術術式. 手術, 11, 849-857 (1957).
- 7) 黒田 慧: 膵頭膵神経叢切除術. 胆と膵, 1, 243-250 (1980).
- 8) 角田 司, 土屋涼一, 原田 昇, 山口 孝, 元島幸一, 伊藤俊哉: 神経切除一特に膵頭神経叢切除術の適応と効果. 胆と膵, 4, 903-909 (1983).
- 9) Magee, D. F., Hayama, T. & White, T. T.: The role of autonomic nerves in the secretion of the pancreas. Fed. Proc., 321, 265 (1962).
- 10) Thistlethwaite, J. R.: The effect of bantnine, vagotomy, and subtotal gastrectomy upon pancreatic secretion. Surg. Gynecol. Obstet., 93, 616-620 (1951).
- 11) Pincus, I. J., Thomas, J. E. & Lachman, P. O.: The effect of vagotomy on the secretion of pancreatic juice after the ingestion of various foods. Fed. Proc., 1, 94 (1948).
- 12) Hayama, T. Magge, D. F. & White, T. T.: Influence of autonomic nerves on the daily secretion of pancreatic juice in dogs. Ann. Surg., 158, 290-294 (1963).
- 13) 張 忠雄: 膵外分泌機能の液性・神経調節機構に関する実験的研究. 久留米医学会誌, 44, 723-730 (1981).
- 14) 上田敏明, 高杉純好, 江崎治夫: 膵外分泌能へ及ぼす自律神経の影響. 日消外会誌, 14, 98 (1981).
- 15) 佐久間寛: 膵神経叢切断の膵外分泌機能に及ぼす影響に関する実験的研究. 十全医学会誌, 95, 963-974 (1986).
- 16) 上垣恵二: 膵臓の生理. 臨外, 31, 53-56 (1976).
- 17) Greene, E. C.: Anatomy of the Rat. p.119-137. The American Philosophical Society, Philadelphia, 1935.
- 18) Karnousky, M. J. & Roots, L.: A "direct coloring" thiocholine method for cholinesterases. J. Histochem. Cytochem., 12, 219-221 (1964).
- 19) Furness, J. B., Costa, M. & Wilson, A. J.: Water stable fluorophores, produced by reaction with aldehyde solutions, for the histochemical localization of catechol and indolethylamines. Histochemistry., 52, 159-170 (1977).
- 20) Nakamura, T.: Application of the Falgu method (Furness et al.) for the histochemical demonstration of catecholamine to the cryostat section method. Acta Histchem. Cytochem., 12, 182 (1979).
- 21) Warshawsky, H. Leblond, C. P. & Droz, B.: Synthesis and migration of proteins in the cells of the exocrine pancreas as revealed by specific activity. determination from radioautographs. J. Cell Biol., 16, 1-23 (1963).
- 22) Mallet-Guy, P. & de Beaujeu, M. J.: Treatment of chronic pancreatitis by unilateral splanchnicectomy. Arch. Surg., 60, 223-241 (1950).
- 23) de Takats, G. & Walter, L. E.: Treatment of pancreatic pain by splanchnic nerve section. Surg. Gynecol. Obstet., 85, 742-746 (1947).
- 24) Grimson, K. S., Hesser, F. H., Kitchin, W. W. & Durham, N. C.: Early clinical results of transabdominal celiac and superior mesenteric ganglionectomy, vagotomy, or transthoracic splanchnicectomy in patients with chronic abdominal visceral pain. Surgery., 22, 230-238 (1947).
- 25) Fitzgerald P. J., Alvizouri, M.: Rapid restitution of the rat pancreas following acinar cell necrosis subsequent to ethionine. Nature., 170, 929-930 (1952).
- 26) Creutzfeldt, W. & Schmidt, H.: Aetiology and pathogenesis of Pancreatitis (current concepts). Scand. J. Gastroenterol., 5, 47-62 (1970).
- 27) Hatao, W.: On etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. With special reference to participation of phospholipase A. Arc. Japan. chir., 38, 76-85 (1969).
- 28) 梅山 馨: 膵エラストラーゼによる実験的急性膵炎に関する研究. 日外学会誌, 75, 979-980 (1974).
- 29) Block, M. A., Wakim, K. G. & Baggenstoss, A. H.: Experimental studies concerning factors in the pathogenesis of acute pancreatitis. Surg.



Gynecol. Obstet., **99**, 83-91 (1954).

- 30) 滝田佳夫: 実験的急性膵炎後における膵の形態および外分泌機能. 十全医会誌, **89**, 187-202 (1980).
- 31) 日高 硬, 北村 周, 芦原 司, 竹岡 成, 中木高夫, 細田四郎, 服部高則, 中条 忍, 衣笠勝彦, 中川雅夫, 安芸宏信, 加嶋 敬, 馬場忠雄: 膵外分泌細胞の増殖動態—加齢による影響. 日本膵臓病研究会プロシーディング, **7**, 119-120 (1977).
- 32) Tankel, H. I. & Hollander, F.: Effect of vagotomy on pancreatic secretion. Am. J. Physiol., **193**, 393 (1958).
- 33) Guzman, S., Chayvialle, J. A., Banks, W. A., Rayford, P. L. & Thompson, J. C.: Effect of vagal stimulation on pancreatic secretion and on blood levels of gastrin, cholecystokinin secretin, vasoactive intestinal peptide and somatostatin. Surgery., **86**, 329 (1979).
- 34) Moreland, H. J. & Johnson, L. R.: Effect of vagotomy on pancreatic secretion stimulated by endogenous and exogenous secretin. Gastroenterology., **60**, 425 (1971).
- 35) Harper, A. A. & Vass, C. C. N.: The control of the external secretion of the pancreas

in cats. J. Physiol., **99**, 415-435 (1941).

- 36) 上野昌一: 迷走神経切断の膵外分泌機能に及ぼす影響. 東邦医会誌, **21**, 391-403 (1974).
- 37) Crider, J. O. & Thomas, J. E.: Secretion of pancreatic juice after cutting the extrinsic nerves. Am. J. Physiol., **141**, 730-737 (1944).
- 38) Baxter, S. G.: Nervous control of pancreas secretion in the rabbits. Am. J. Physiol., **96**, 349-355 (1931).
- 39) Philip, E. D., J. L. Ferguson, Paulo, G. F., Hsu, S. T. & Lloyd, M. N.: Effect of chemical sympathectomy with oxidopamine on systemic blood flow in rats with acute pancreatitis. Circulatory Shock., **19**, 23-30 (1986).
- 40) Dreilling, D. A., Druckerman, L. J. & Hollander, F.: The effect of complete vagisection and vagal stimulation on pancreatic secretion in man. Gastroenterology., **20**, 578-586 (1952).
- 41) Chey, W. Y., Kim, M. S. & Lee, K. Y.: Influence of the vagus nerve on release and action of secretion in dogs. J. Physiol., **293**, 435-446 (1979).

**The Influence of Pancreatic Neurotomy upon Acute Pancreatitis in Rats**  
Shojiro Sugawara, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **99**, 588—603 (1990)

**Key words** pancreatic neurotomy, acute pancreatitis, pancreatic exocrine cell, labelling index, labelled amino acid

#### Abstract

The purpose of this study is to clarify the influence of pancreatic neurotomy on acute pancreatitis. A model of acute edematous pancreatitis was made using Wister male rats in which the end of the common bile duct had been occluded for 48 hours on day 14 following either a pancreatic neurotomy or a sham operation. The group of pancreatitis with pancreatic neurotomy was used as the experimental group and the group of sham operation as the control group. The function of pancreatic exocrine cells after release of the common bile duct occlusion was investigated in both groups. The level of the labelling index using  $^3\text{H}$ -thymidine and that of the mitotic index immediately after release of the occlusion increased in both groups and no significant difference between them was recognized. On the other hand, the uptake of labelled amino acid ( $^3\text{H}$ -Leucine) in pancreatic tissue in both groups reached a minimum level at day 2 after release of the occlusion, it then gradually increased and recovered to the preocclusion level of day 14, no

significant difference between groups was recognized. The levels of amylase and lipase in the pancreatic tissue also took a similar course, i.e. minimum level at day 2, then gradual increase and recovery to the preocclusion level of day 14. No significant difference was recognized in enzyme levels between both groups. These results indicate that pancreatic neurotomy does not remarkably affect the functional recovery of the pancreatic exocrine cells after an attack of pancreatitis.