

# The Effect of Bile in the Upper Jejunum on the Secretion of Gastric Acid and Gut Hormones 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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7866">http://hdl.handle.net/2297/7866</a>

## 上部空腸胆汁流入による胃酸分泌, 消化管 ホルモン動態の実験的研究

金沢大学医学部外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

神 野 正 博

(昭和61年2月24日受付)

臨床的に Roux-en-Y 型胆管空腸吻合術後に消化性潰瘍や胃酸分泌亢進をきたすことがあるが、その機序は不明な点が多い。そこで著者は挙上空腸脚となる上部空腸への胆汁の影響に着目し、胆汁通過以外の因子を除外する目的でイヌに Heidenhain pouch を作製 (対照群) した後、次の2群を考案し、検討した。すなわち、胆汁は50 cmにわたる間置空腸を通過して外瘻となる上部空腸間置胆汁外瘻群 (group I)、胆汁は直接外瘻とし、上部空腸を空置した群 (group II) を作製し、胃液検査、血中ホルモン測定および病理組織学的検索を行った。胃酸分泌量は上部空腸内に純粋な胆汁のみが流れる group I で上昇する傾向を示し、上部空腸が空置された group II で変化をみなかった。消化管ホルモンでは食餌負荷後 group I で secretin, vasoactive intestinal polypeptide (VIP) が、group II で total glucagon like immunoreactivity (total GLI) が有意に上昇していた。これら血中測定値あるいは免疫組織学的染色によるホルモン細胞数と胃酸分泌との間に相関をみたものは血漿 total GLI 値であり、これが胃酸分泌抑制ホルモンとして働いたことが示唆された。したがって、胆道再建術では胆汁が単独で直接上部空腸に流れない術式の選択が肝要と思われた。

---

**Key words** biliary diversion, upper jejunum, gastric acid secretion, gut hormone, immunohistological staining

---

胆道再建術式の1つとして、従来より Roux-en-Y 胆管空腸吻合術が広く施行されている。本術式では上部空腸に食物と混合しないで胆汁のみが流入するといった非生理的な biliary diversion が生じ、その結果として高率に消化性潰瘍が発生すると報告されている<sup>1)~6)</sup>。また実験的にも Kapsinow<sup>7)</sup> がイヌで biliary diversion 下の十二指腸潰瘍の発生頻度が高いことを報告して以来、数多くの実験的証明がなされ、胃酸分泌亢進がみられることも指摘されている<sup>8)~11)</sup>。

この消化性潰瘍や胃酸分泌亢進をきたす機序として、胆汁による胃酸中和能の減弱や脂肪のミセル化の減弱が起こり、さらに消化管ホルモンが豊富に存在する上部空腸を食物から隔絶するといった環境が生じる

などの因子があげられている。しかし、現時点ではこれらの因子に関し、十分な検討がなされておらず、不明確である。

そこで、著者はとくに上部空腸内に食物と混和しない胆汁が流入することが胃酸分泌にどのように影響するかを検討する目的で、それ以外の因子、たとえば食物と胆汁の混和部位、食物の挙上空腸脚への逆流、回腸における胆汁の吸収などの因子を全く除外する実験モデルを考案した。すなわち、イヌを用い、上部空腸に胆汁が流入するか否かを純粋に区別できる上部空腸間置胆汁外瘻と上部空腸空置胆汁外瘻とを作製した。このモデルで胃酸分泌、消化管ホルモン動態の検索を行い、Roux-en-Y 胆管空腸吻合術後の胃液分泌に興味

---

Abbreviations: ABC, avidin biotiline peroxidase complex; ALP, alkali phosphatase; BAO, basal acid output; BSP, bromsulphalein; CCK, cholecystokinin; GIP, gastric inhibitory peptide; GOT, glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; GRP, gastrin releasing peptide;  $\gamma$ -GTP,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase; H-E, hematoxyline

ある知見を得たので報告する。

### 対象および方法

#### I. 実験動物

雌雄の区別なく体重 10~15 kg 雑種成犬 21 頭を用いた。

#### II. 実験モデルの作製

手術は 2 期的に行い、まず thiopental Na (Ravonal®) 静脈麻酔下に上腹部正中切開にて開腹した。胃体部大彎を用いて (denerved) Heidenhain pouch を作製し、胃液採取のための Gregory 型カニューレを挿入した。術後 3 週間の回復期間をおき、後述の諸検査を施行し、これを対照群とした。ついで諸検査終了後、再び thiopental Na 静脈麻酔下に右季肋下切開にて開腹し、図 1 のごとく 2 群の胆汁外瘻術を施行した。すなわち、上部空腸間置胆汁外瘻群 (group I) として総胆管を結紮切離した後、Treitz 靱帯より 10 cm 肛門側空腸 50 cm を切離し、これを有茎空腸係蹄として結腸前に口側を胆嚢と端側吻合し、肛門側を腹壁に固定して腸瘻とした。上部空腸空置胆汁外瘻群 (group II) として総胆管内に 5 フレンチサイズ玉付きカニューレを挿入し、これを腹壁外へ出し外瘻とした。ついで、group I と同様の 50 cm にわたる空腸係蹄を作製し、両端を腹壁に固定して空置空腸とした。すなわち、group I では上部空置 50 cm に胆汁のみが流入し、group II では同部が空置され、食物、胆汁が全く流入しないモデルとなった。以上の各実験群について術後 3 週目に諸検査を施行した。

#### III. 測定項目および方法

以下の項目を各群で術後 3 週目に測定した。

##### 1. 胃液検査 (胃酸分泌量)

胃液検査は、24 時間絶食後塩酸ヒスタミン刺激試験、食餌負荷試験を各試験間に 1 日以上以上の休止日を設け、無麻酔で各々 2 回ずつ施行し、その平均値をとった。

ヒスタミン刺激試験として 4 時間にわたる基礎酸分泌量 (basal acid output, BAO) を測定した後、塩酸ヒスタミン 0.1 mg/kg を筋注し、刺激後 2 時間の胃液を採取した。また食餌負荷試験として試験食 Vita-one® (日本ペットフード: 蛋白質 73%, 脂肪 27%) を 20 g/kg および乳脂肪分 3.2% 以上の市販の牛乳 200 ml を投与し、投与後 4 時間の胃液を採取した。胃液酸度の測定は pH メーター (東亜電波製, digital pH meter

HM-108) を用い 1/50 N NaOH により end point 7.0 まで滴定し、基礎酸分泌量、刺激あるいは負荷後の総酸分泌量を算出した。

##### 2. 血液生化学的検査

24 時間絶食後、無麻酔で後肢静脈より採血した血清にて、総ビリルビン、glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), alkali phosphatase (ALP),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), コレステロール、リン脂質および総胆汁酸値を測定した。総ビリルビン値は

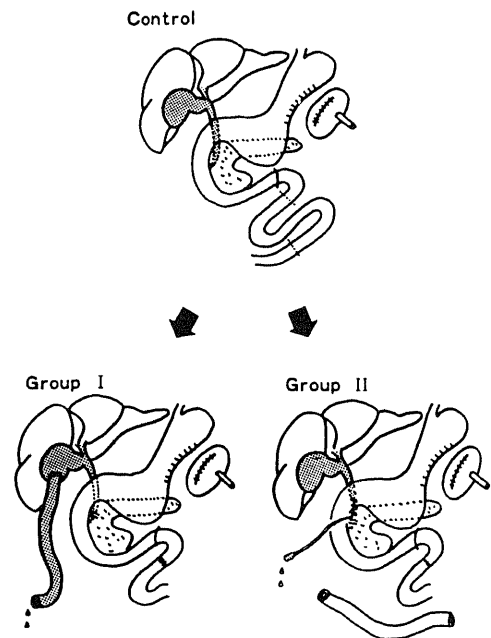


Fig. 1. Diagram of the surgical preparations. Denerved Heidenhain pouches (fundic pouches) were constructed in 21 healthy mongrel dogs as control group and then the dogs were divided into two groups. After ligation and diversion of distal common bile duct, jejunal biliary fistulas were constructed as group I by anastomosing the gall bladder to proximal part of 50 cm of the excluded upper jejunum and opening the distal part of this loop in 10 dogs. After ligation and diversion of distal common bile duct, external biliary fistulas were constructed as group II by inserting a polyethylene tube into common duct and opening both end of 50 cm of the excluded upper jejunal loop to abdominal wall in 11 dogs.

eosin; Na<sub>2</sub>EDTA, ethylene diaminetetraacetic acid, disodium salt; RIA, radioimmunoassay; TIR, total integrated response; total GLI, total glucagon like immunoreactivity; UV, ultra violet; VIP, vasoactive intestinal polypeptide.

Jendrassik-Gróf 法, GOT, GPT は ultraviolet (UV) 法, ALP は Kind-King 法,  $\gamma$ -GTP は  $\gamma$ -*l*-glutamyl-paradiethyl aminoanilide 基質法 (以上和光純薬 AR キット) で, コレステロールは酵素法 (和光純薬コレステロール CAR 2 キット) でリン脂質は酵素法 (三光純薬リン脂質キット) で, さらに総胆汁酸も酵素法 (和光純薬胆汁酸測定キット) で測定した。

### 3. 血中各種消化管ホルモンの測定

食餌負荷試験施行時, 無麻酔で後肢静脈より空腹時, 食餌負荷後 15, 30, 60, 90, 120, 180 分の計 7 回, 経時的に採血した。採血量が多くなることから, 各群で 1 回のみ測定した。採血した血液は 1 ml につき, ethylenediamine tetraacetic acid, disodium salt ( $\text{Na}_2$  EDTA) 1.25 mg, アプロチニン 500 KIU を含む氷冷スピッツに入れ, 速やかに  $4^\circ\text{C}$  にて遠心分離後, 血漿を  $-20^\circ\text{C}$  にて凍結保存した。これら血漿につき radioimmunoassay (RIA) 法により gastrin, secretin, total glucagon like immunoreactivity (total GLI), pancreatic glucagon, vasoactive intestinal polypeptide (VIP) を測定した。gastrin はダイナボット社製 RIA キット, secretin および pancreatic glucagon は第一ラジオアイソトープ研究所製 RIA キット, total GLI は大塚アッセイ研究所製抗血清 OAL 196 を用い, VIP は大塚アッセイ研究所製抗血清 OAL 702 を用い測定した。

### 4. 病理組織学的検査

各胆汁外瘻群にて諸検査終了後, 24 時間絶食の上, thiopental Na 静脈麻酔下で開腹し, 胃, Heidenhain pouch, 十二指腸, 空腸, 空腸係蹄, 胆嚢, 総胆管ならびに臍を切除後, 屠殺した。切除後の標本で, 胃および十二指腸潰瘍の発生の有無, 吻合部狭窄の有無, 総胆管拡張の有無につき検索し, 胃幽門部, 十二指腸, 空腸係蹄ならびに上部空腸の一部を Zamboni 固定液<sup>12)</sup>にて  $4^\circ\text{C}$  24 時間固定後, パラフィン包埋し, 残りの標本は平板に虫ピンにてはり付け, ホルマリン溶液で 48 時間固定し, パラフィン包埋した。また対照としては Heidenhain pouch 作製後 3 週を経過したイヌを屠殺し, 同部位に相当する標本を採取した。

ホルマリン固定標本にて空腸係蹄の口側より 10 cm の部位での切片を, 対照群では Treiz 靱帯より 20 cm の空腸での切片を作製し, hematoxyline eosin (H-E) 染色にて絨毛径, 絨毛形態につき検索した。絨毛径は粘膜面に対してできるだけ垂直な面で粘膜被蓋上皮の頂上から粘膜筋板上縁までとした。

また免疫組織学的に胃幽門部の gastrin 細胞数を, 十二指腸および空腸係蹄口側 10 cm における secretin, total GLI, gastric inhibitory peptide (GIP),

cholecystokinin (CCK) 10-20 細胞数を Zamboni 固定標本より avidin biotin peroxidase complex (ABC) 法による免疫組織学的染色にて測定した。抗体として gastrin は Dako 社製, secretin, total GLI, GIP, CCK 10-20 は Milab 社製のものを用い, ABC 法は Vector 社製 Vectastain ABC キットを用いた。各ホルモン細胞数は高橋<sup>13)</sup>の方法に従い以下のように測定した。すなわち, 対物レンズには 20 倍の拡大のものを用い, また接眼部には 10 mm 四方の目盛のついた eye piece を装着し, これによって切片を粘膜筋板上に垂直方向に区分した区画の中に含まれるホルモン細胞数を数えて, これを単位区画中の細胞数とした。この eye piece の 10 mm の目盛幅は対物レンズの拡大で  $490\ \mu$  に相当した。またホルモン細胞の算出は核をもつ細胞のみを対象として行い, 切片の厚さ (平均で  $4.8\ \mu$ ) の両側に核の半径 ( $3.6\ \mu$ )  $\times 2$  を加えた  $12.0\ \mu$  の厚さの範囲に含まれる細胞数を数えたことになり, したがって  $490\ \mu \times 12\ \mu = 5,880\ \mu^2$  の粘膜面積をもつ立方体の切片を単位区画とした。それぞれの切片で 20~30 個の単位区画中のホルモン細胞数を数えて平均値を算出し, これを  $\text{cm}^2$  に換算して粘膜表面の単位面積あたりの細胞数とした。

### IV. 統計処理法

以上, 各測定値は平均値  $\pm$  標準誤差 (mean  $\pm$  SEM) で表現し, 有意差検定は F 分布による等分散性の検定後, Student's または Welch's t-test によりもともめ,  $p < 0.05$  を有意の差ありとした。

## 成 績

実験に供した 21 頭のうち, 明らかな胆汁外瘻不良を呈した 9 頭は検討より除外し, 残りの 12 頭より以下の成績を得た。

### I. 胃酸分泌量の変化

胆汁外瘻前後の塩酸ヒスタミン刺激後 2 時間の総酸分泌量を図 2 に示す。対照群に比較して group I で 6 頭中 5 頭で胃酸分泌量が増加する傾向をみとめた。これに対し group II では 6 頭中 2 頭でやや増加, 3 頭で減少する傾向をみとめ, 1 頭では変化をみなかった。また基礎分泌量 (BAO) では両群間に差をみとめなかった。

食餌負荷試験による 4 時間の総分泌量は図 3 に示すが, group I で 6 頭中 5 頭で胃酸分泌量が増加する傾向をみとめ, これに対し group II では 6 頭中 1 頭を除き他の 5 頭で胃酸分泌量が減少する傾向をみとめた。以上の胃液検査では各イヌで各々 2 回の測定の平均値を供覧しており, 統計学的有意差は検定しえなかった。

### II. 血液生化学的検査成績

胆汁外瘻前後の検査で、黄疸を示したものはないので、対照群に比して group I で GPT, ALP, group II で総ビリルビン, GOT, GPT, ALP,  $\gamma$ -GTP が各々有意に上昇していた (表 1)。

### III. 血中消化管ホルモンの変動

無麻酔での静脈穿刺により採血のため、一部のイヌで十分な採血量が得られず、一部ホルモンの測定に供しえなかった。

表 2 に各群の空腹時値, peak 値および食餌負荷後 180 分までの経時的分泌量の総和 (total integrated

response, TIR) を示す。対照群に比較して空腹時値では group II で gastrin の有意の上昇をみ、食餌負荷後の peak 値では group I にて secretin, VIP の有意の上昇をみ、group II にて total GLI の有意の上昇をみた。また TIR では group I にて secretin の有意の上昇をみた。

#### 1. 血漿 gastrin 値の変動

空腹時血漿 gastrin 値では対照群に比し有意に group II で高値をとった。食餌負荷により各群ともに著明な上昇をみ、対照群および group II で食後 15 分を peak に、group I で食後 30 分を peak に以後漸減傾向を示した。食餌負荷後の血漿 gastrin 値に各群間

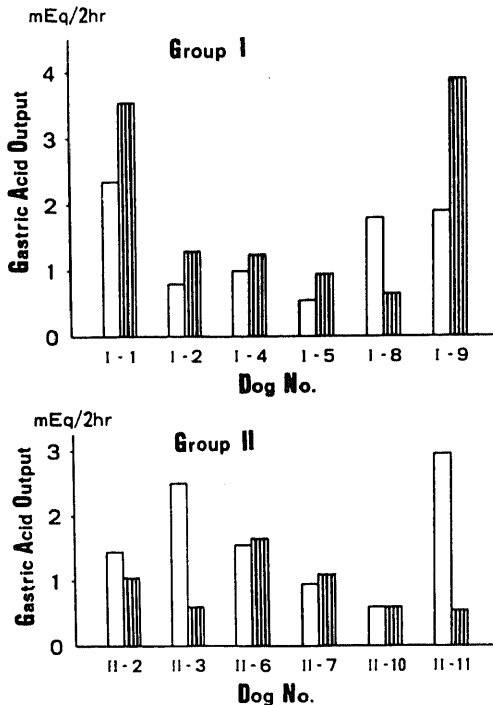


Fig. 2. Mean volume of 2hr gastric acid output responses to histamine injection before and after jejunal biliary fistula (group I) or external biliary fistula (group II). □, control group; ▨, after biliary fistula.

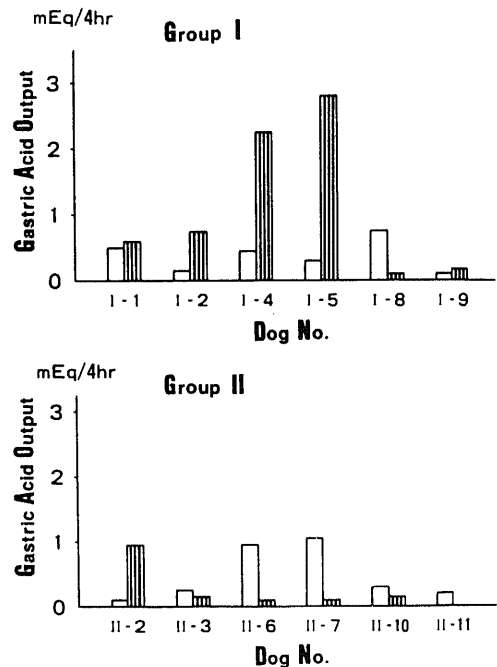


Fig. 3. Mean volume of 4hr gastric acid output responses to test meal before and after jejunal biliary fistula (group I) or external biliary fistula. □, control group; ▨, after biliary fistula.

Table 1. Comparison of serum biochemical component in control group and two biliary fistula groups

	T-Bil (mg/dl)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (KAU)	$\gamma$ -GTP (mU/ml)	Cholesterol (mg/dl)	Phospholipid (mg/dl)	TBA (nM/ml)
Control	0.23±0.05	25.9±2.6	21.2±1.7	3.9±0.8	3.9±0.5	134.4±10.2	277.6±18.1	4.7±0.4
Group I	0.40±0.08	32.3±4.2	86.6±19.4**	27.7±10.6**	13.9±4.6	129.8±15.2	284.7±21.6	7.0±1.6
Group II	0.54±0.13*	46.8±8.9**	174.3±68.2**	26.8±6.5**	19.4±6.4**	125.8±14.3	303.3±35.1	7.1±2.7

Data are based on 12 dogs of control group, on 6 of group I and 6 of group II. All measurement values are expressed as mean±SEM. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  as compared with control group. T-Bil, total bilirubin; TBA, total bile acids.

に有意差をみとめなかった (図 4)。

## 2. 血漿 secretin 値の変動

空腹時血漿 secretin 値に各群間に差はないが、食餌負荷後、group I では 15 分後、30 分後と漸増し、以後横ばい傾向を示すのに対し、対照群、group II では横ばい、あるいは低下傾向をみた。全経過を通じ、group I では対照群に比し有意に血漿 secretin 値は高値をとり続けた (図 5)。

## 3. 血漿 total GLI 値の変動

空腹時血漿 total GLI 値において対照群に比し group II に高値をとる傾向にあり、食餌負荷後各群ともに上昇し、対照群では 15 分後を peak にゆるやかに漸減、group I では 15 分後以降ゆるやかに漸増した。これに対し group II では 60~90 分後を peak に山型に漸増、漸減し、60~90 分値で対照群に比して有意に高値をとった (図 6)。

## 4. 血漿 pancreatic glucagon 値の変動

空腹時および食餌負荷後の血漿 pancreatic glucagon 値ともに各群間に有意差をみとめなかった。食餌負荷後各群ともに 90 分後まで漸減し、対照群で 120 分後より、group I で 90 分後より漸増したが group II ではほぼ横ばい傾向をみた (図 7)。

## 5. 血漿 VIP 値の変動

空腹時血漿 VIP 値では各群間に差はみとめなかった。各群ともに食餌負荷 15 分後に上昇し、30 分後に低下、以後対照群、group II にてほぼ横ばい傾向にあるのに対し、group I では漸増し、60 分、120 分、180 分値にて対照群に比して有意に高値をとった (図 8)。

## IV. 病理組織学的検討

切除標本に胃、十二指腸潰瘍の発生をみとめず、また胆嚢空腸吻合部狭窄、カニューレ栓塞などに起因すると思われる総胆管の著明な拡張例は今回の検索から除外したが、胆汁外瘻良好例において、ほぼ全例に総胆管が 5~8 mm と軽度の拡張をみとめた。

空腸係蹄における絨毛径は表 3 に示すように対照群 > group I > group II と上部空腸内を通過する内容の量に比例して低下する傾向を示し、また同様に対照群 (図 9) と比較して、胆汁のみ通過の group I (図 10) で絨毛形態はやや先細り傾向をみ、空腸が空置された group II (図 11) ではさらに先細り傾向をみた。

免疫組織学的染色によるホルモン細胞数の検討では (表 4)、胃幽門部 gastrin 細胞 (図 12) は対照群 > group I  $\geq$  group II といった傾向を示した。secretin 細胞 (図 13) は十二指腸内で group I に多く分布する傾向を示し、空腸係蹄内では対照群に比し、group I さらに group II で少なくなる傾向を示した。また GLI

Table 2. Comparison of plasma gut hormone levels in control group and two biliary fistula groups

	Gastrin (pg/ml)	Secretin (pg/ml)	Total GLI (pg/ml)	Pancreatic glucagon (pg/ml)	VIP (pg/ml)
Control					
Basal	103.1 $\pm$ 11.2	151.8 $\pm$ 14.8	293.2 $\pm$ 32.8	64.2 $\pm$ 10.7	45.6 $\pm$ 4.2
Peak rise	220.6 $\pm$ 24.7	150.1 $\pm$ 13.7	590.5 $\pm$ 64.4	67.7 $\pm$ 19.2	57.1 $\pm$ 3.6
TIR	32.5 $\pm$ 2.6	26.6 $\pm$ 2.5	92.5 $\pm$ 7.5	10.6 $\pm$ 1.0	8.1 $\pm$ 0.2
Group I					
Basal	124.7 $\pm$ 18.9	178.6 $\pm$ 21.0	228.6 $\pm$ 18.0	84.8 $\pm$ 21.9	43.6 $\pm$ 3.3
Peak rise	232.0 $\pm$ 51.5	212.8 $\pm$ 16.8**	687.6 $\pm$ 93.9	71.6 $\pm$ 11.0	64.9 $\pm$ 4.3***
TIR	35.5 $\pm$ 5.8	37.6 $\pm$ 2.1*	99.7 $\pm$ 7.6	11.7 $\pm$ 1.4	10.5 $\pm$ 1.0
Group II					
Basal	171.2 $\pm$ 22.6***	152.3 $\pm$ 18.6	519.0 $\pm$ 140.5	60.3 $\pm$ 17.6	35.9 $\pm$ 7.8
Peak rise	288.6 $\pm$ 27.7	167.0 $\pm$ 12.3	741.2 $\pm$ 74.5***	54.0 $\pm$ 18.4	47.2 $\pm$ 5.9
TIR	40.6 $\pm$ 3.2	28.2 $\pm$ 3.0	116.0 $\pm$ 13.5	7.5 $\pm$ 1.8	6.9 $\pm$ 1.0

Data are based on 12 of control group, on 6 of group I and 6 of group II. All measurement values are expressed as mean $\pm$ SEM. \* P<0.05, \*\* P<0.02, \*\*\* P<0.01 as compared with control group. TIR, total integrated responses. TIR is expressed as ng. ml<sup>-1</sup>. 180 min<sup>-1</sup>.

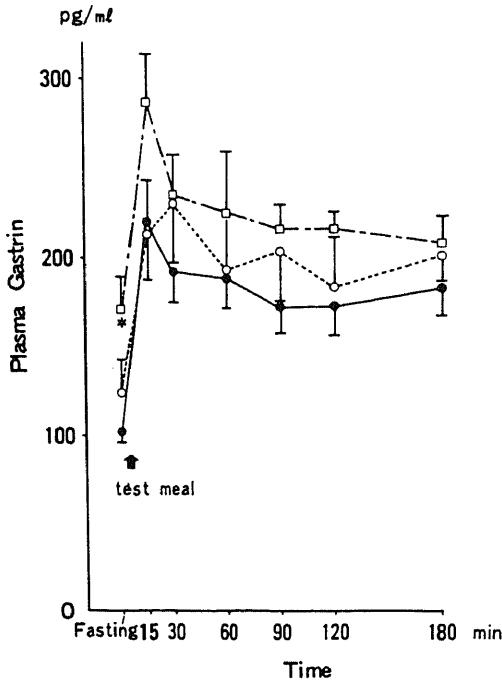


Fig. 4. Comparison of plasma gastrin response to test meal in each group. Each point represents mean  $\pm$  SEM in 12 of control group, 6 of group I and 6 of group II.  $\bullet$ — $\bullet$ , control group;  $\circ$ — $\circ$ , group I;  $\square$ — $\square$ , group II. \* $p$ <0.01 as compared with control group.

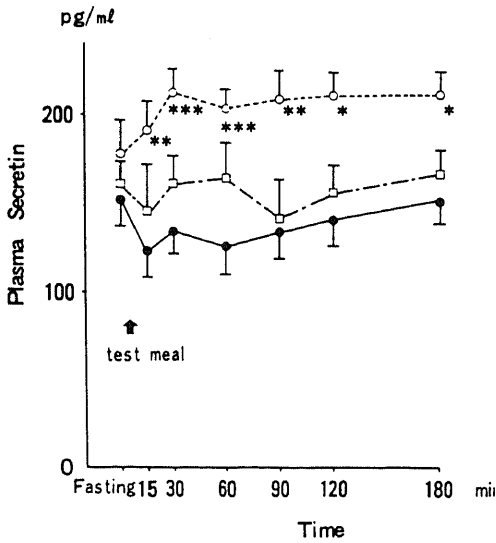


Fig. 5. Comparison of plasma secretin response to test meal in each group. Each point represents mean  $\pm$  SEM in 12 of control group, 6 of group I and 6 of group II.  $\bullet$ — $\bullet$ , control group;  $\circ$ — $\circ$ , group I;  $\square$ — $\square$ , group II. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.02, \*\*\* $p$ <0.01 as compared with control group.

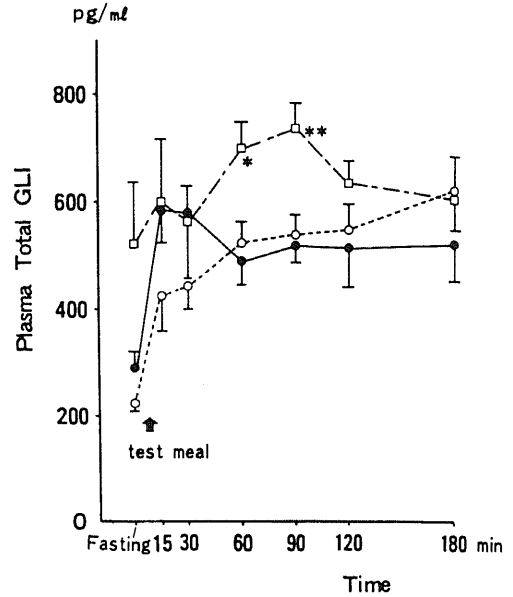


Fig. 6. Comparison of plasma total glucagon like immunoreactivity (total GLI) response to test meal in each group. Each point represents mean  $\pm$  SEM in 12 of control group, 6 of group I and 6 of group II.  $\bullet$ — $\bullet$ , control group;  $\circ$ — $\circ$ , group I;  $\square$ — $\square$ , group II. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01 as compared with control group.

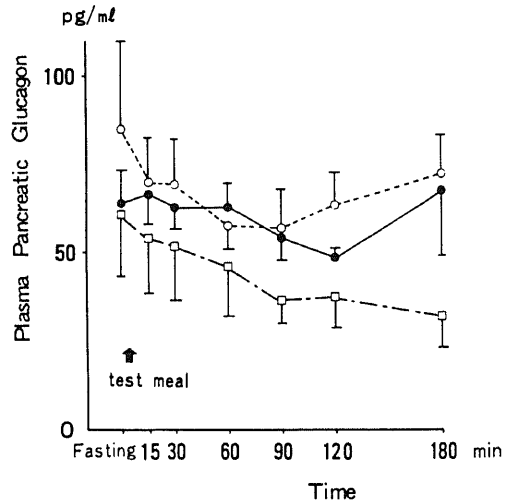


Fig. 7. Comparison of plasma pancreatic glucagon response to test meal in each group. Each point represents mean  $\pm$  SEM in 9 of control group, 5 of group I and 4 of group II.  $\bullet$ — $\bullet$ , control group;  $\circ$ — $\circ$ , group I;  $\square$ — $\square$ , group II.

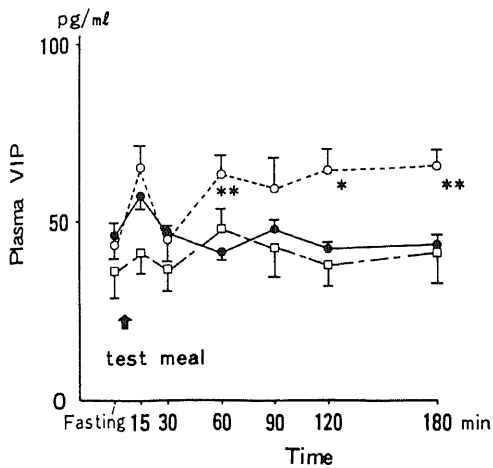


Fig. 8. Comparison of plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) response to test meal in each group. Each point represents mean  $\pm$  SEM in 12 of control group, 6 of group I and 6 of group II.  $\bullet$ - $\bullet$ , control group;  $\circ$ - $\circ$ , group I;  $\square$ - $\square$ , group II. \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01 as compared with control group.

細胞 (図 14) は十二指腸内で各群間の大きな差をみとめず, 空腸係蹄内では group II で他の群より少ない傾向をみた。また GIP 細胞 (図 15) は十二指腸および空腸係蹄ともに対照群 > group I > group II と食物の通過量に比例して漸減し, CCK 細胞 (図 16) は十二指腸では group I に多く分布するが, 空腸係蹄では対照群 > group I > group II と漸減した。

考 察

従来, 胆道再建術式として, 臨床上 Roux-en-Y 胆管空腸吻合術, 胆管十二指腸吻合術, 胆管十二指腸有茎空腸間置術などが試みられている。一般に広く施行されている Roux-en-Y 胆管空腸吻合術においてはその経過中 1.9~2.2% の頻度で消化性潰瘍の出現がみとめられるとされ<sup>11-13)</sup>, 重要な問題である。この biliary diversion による消化性潰瘍の出現, および胃酸分泌亢進に関しては古くより研究が行われている。すなわち, Kapsinow<sup>14)</sup> が実験的に胆嚢腎盂吻合後に十二指腸潰瘍の発生を高率にみたことを報告して以来, 多くの

Table 3. Length and from of villi in jejunal loop mucosa

	Length of villi	Form of villi
Control	1.59 $\pm$ 0.17 mm	no tapering
Group I	1.47 $\pm$ 0.11 mm	mild tapering
Group II	1.28 $\pm$ 0.06 mm	tapering

Data are based on 5 of control group, on 6 of group I and on 6 of group II. Length of villi is expressed as mean  $\pm$  SEM.



Fig. 9. Histological finding of upper jejunum of control group stained with hematoxylin-eosin.



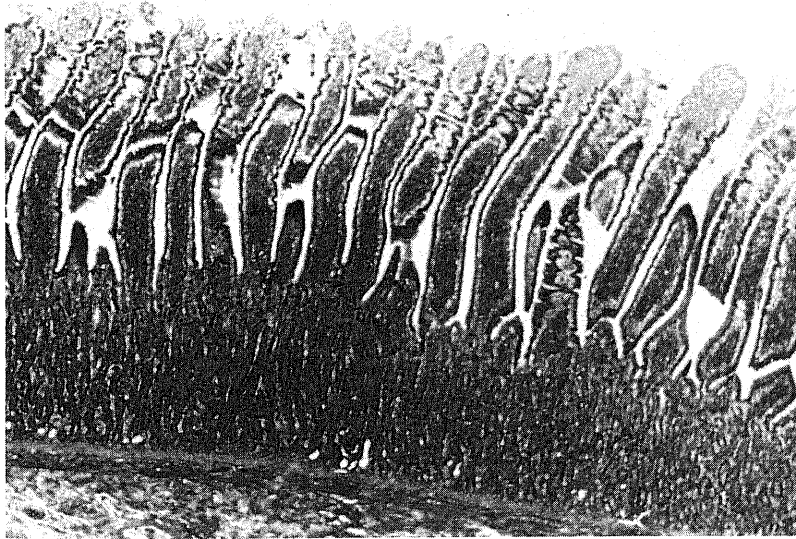


Fig. 10. Histological finding of jejunal loop mucosa of group I stained with hematoxylin-eosin. Length of villi is shorter than control group and form of villi shows mild tapering.

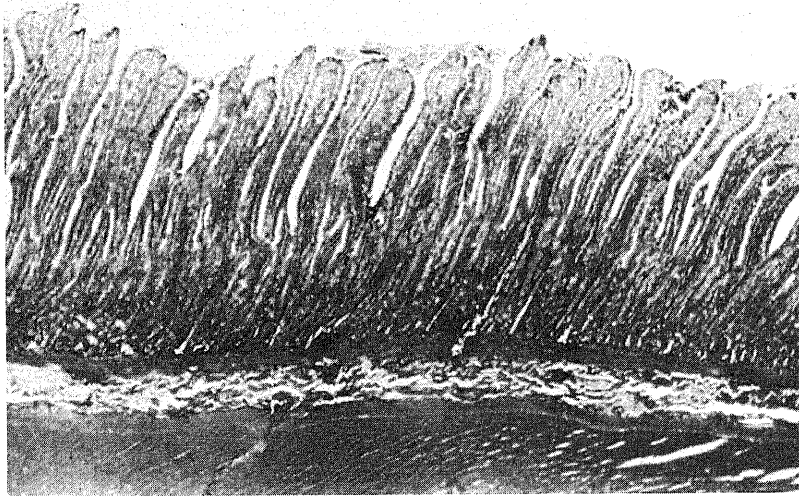


Fig. 11. Histological finding of jejunal loop mucosa of group II stained with hematoxylin-eosin. Length of villi is shorter than control group and form of villi shows tapering.

報告がみられ、Kehneら<sup>9)</sup>は52%、津久井ら<sup>8)</sup>は33%、今村<sup>10)</sup>は29%の頻度でイヌの胆嚢空腸 Roux-en-Y 吻合後に消化性潰瘍の出現を報告し、また Breenら<sup>11)</sup>はイヌで胆嚢空腸Roux-en-Y 吻合術の80%に胃酸分泌亢進をみたと報告している。

この biliary diversion となる Roux-en-Y 型による胆管空腸吻合術での消化性潰瘍の出現や胃酸分泌亢進の原因については、胆汁の十二指腸への流出欠如による(1)十二指腸内容液の中和作用の低下、(2)脂肪の消化不良、(3)十二指腸ないし上部小腸における胃酸分泌抑

Table 4. Hormone cells population in immunohistological staining with avidin biotin peroxidase complex (ABC) method

## 1. Hormone cells population in antrum of stomach

	Control	Group I	Group II
Gastrin	71.6±16.2	53.2±0.5	51.6±18.1

## 2. Hormone cells population in duodenum

	Control	Group I	Group II
Secretin	0.60±0.38	0.90±0.37	0.79±0.11
GLI	0.47±0.10	0.64±0.22	0.48±0.11
GIP	0.82±0.24	0.60±0.15	0.39±0.11
CCK	0.32±0.10	0.85±0.36	0.45±0.22

## 3. Hormone cells population in jejunal loop

	Control	Group I	Group II
Secretin	0.74±0.13	0.58±0.19	0.50±0.16
GLI	0.63±0.25	0.69±0.09	0.41±0.14
GIP	0.45±0.14	0.35±0.11	0.25±0.09
CCK	0.41±0.09	0.31±0.14	0.10±0.06

Data are based on 5 of control group, on 6 of group I and on 6 of group II. All measurement values are expressed as  $10^4$  cells/cm<sup>2</sup> and mean±SEM.

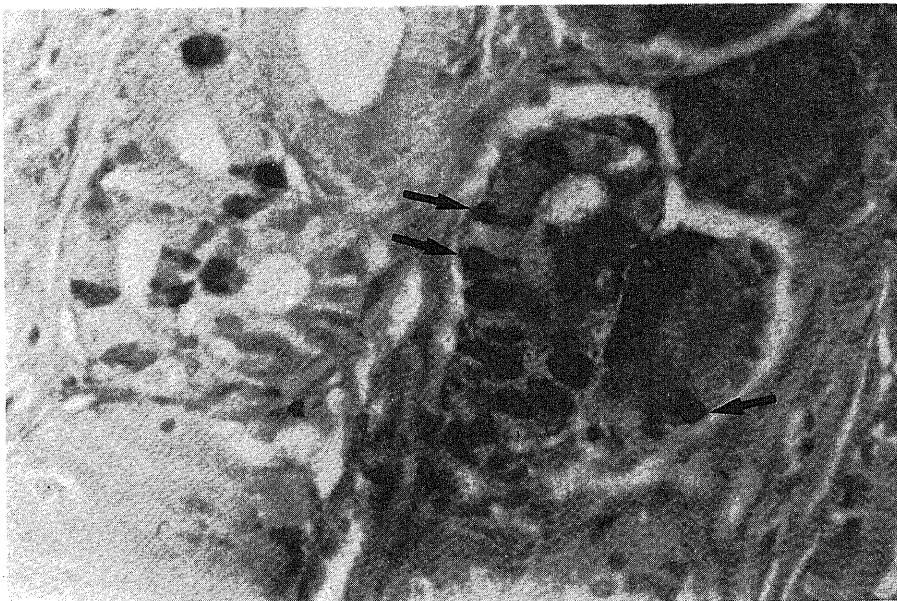


Fig. 12. Histological finding of antral mucosa stained with immunoperoxidase and hematoxylin. Gastrin cells (arrows) stains in pyloric gland.

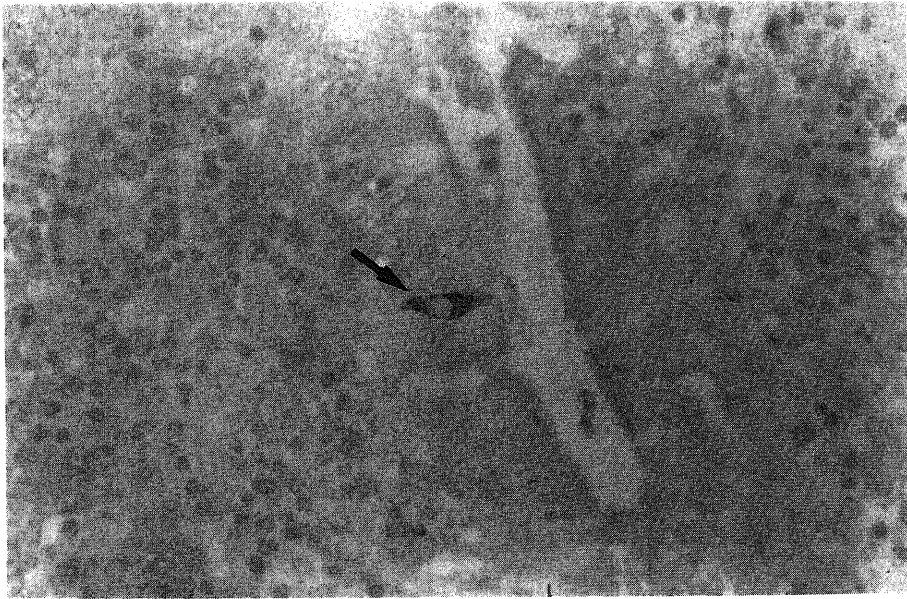


Fig. 13. Histological finding of duodenal mucosa stained with immunoperoxidase and hematoxylin. A secretin cell (arrow) stains in duodenal gland.

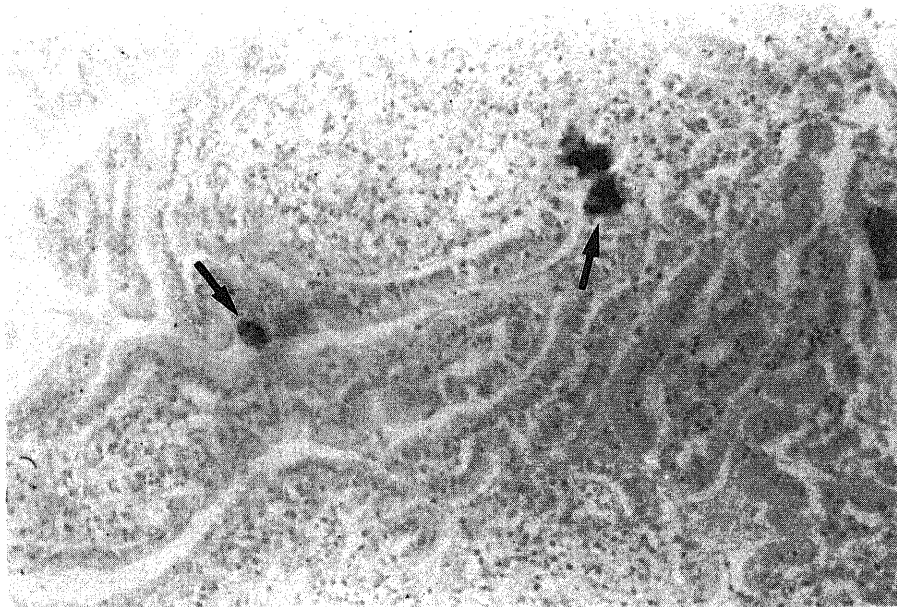


Fig. 14. Histological finding of duodenal mucosa stained with immunoperoxidase and hematoxylin. Glucagon like immunoreactivity (GLI) cells (arrows) stains in duodenal gland.

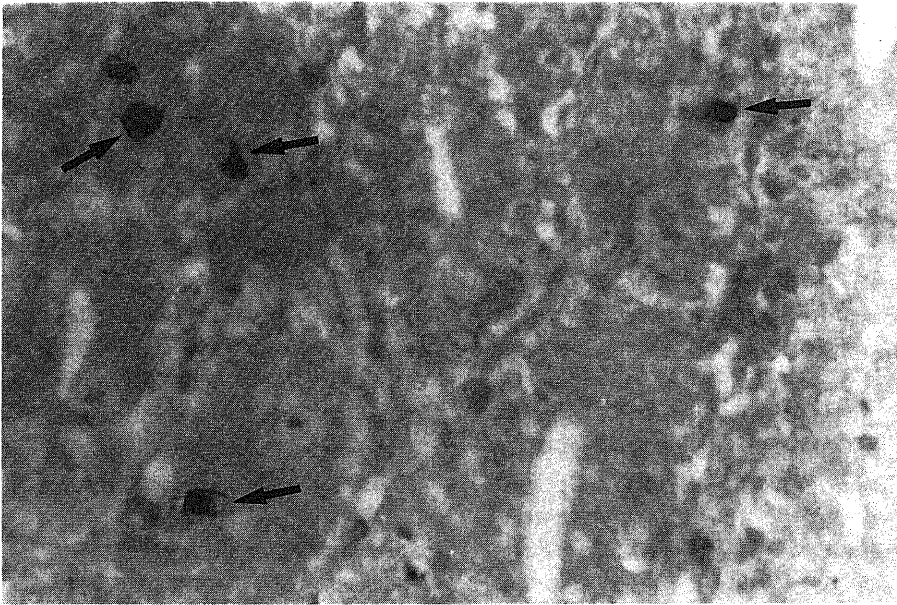


Fig. 15. Histological finding of duodenal mucosa stained with immunoperoxidase and hematoxylin. Gastric inhibitory peptide (GIP) cells (arrows) stains in duodenal gland.

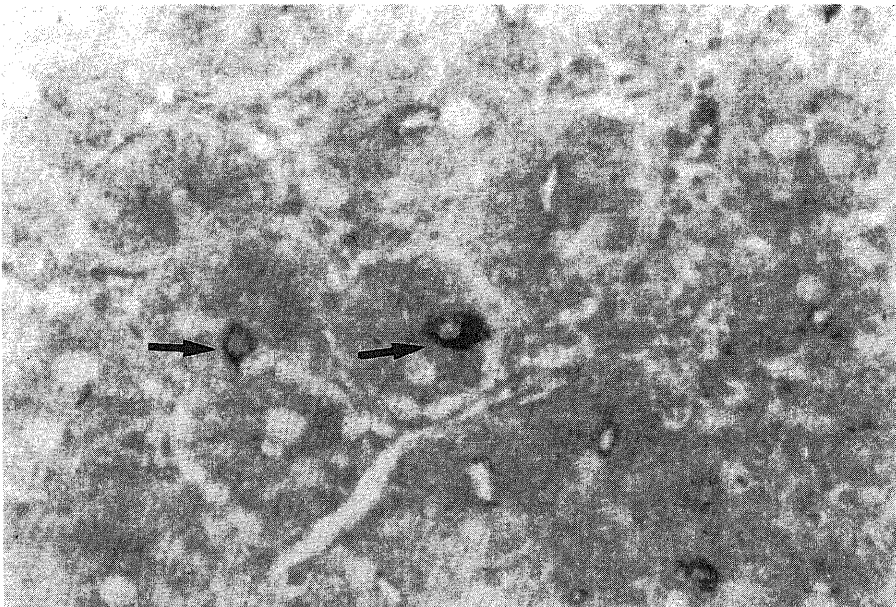


Fig. 16. Histological finding of duodenal mucosa stained with immunoperoxidase and hematoxylin. Cholecystikinin (CCK) cells (arrows) stains in duodenal gland.

制ホルモンの産生、放出の減少、あるいは(4)十二指腸を經由しない胆汁が直接上部空腸へ流出することなどが想定できる。本実験ではこれらの因子追求を目的として、さらに(1)胆汁と食物の混和部位、(2)胆汁の挙上空腸脚への逆流、(3)胆汁の回腸での吸収などによる影響を除外し、純粋に胆汁そのものが上部空腸に流入した後、外瘻となる上部空腸間置胆汁外瘻群および上部空腸は空置され胆汁は直接外瘻となる上部空腸空置胆汁外瘻群に分けて検討を加えた。その結果、上部空腸空置胆汁外瘻群では胃酸分泌亢進をみとめず、上部空腸間置胆汁外瘻群では胃酸分泌亢進をみとめた。すなわち、本実験では胆汁の消化管よりの欠乏というよりも、むしろ上部空腸係蹄に食物と混和しない胆汁が流入することが、胃酸分泌亢進に寄与したものと強く示唆された。Bergら<sup>14)</sup>はイヌで胆汁外瘻により十二指腸潰瘍の発生を報告しているが、Ladorら<sup>15)</sup>は本実験と同様に胆汁外瘻術後に Heidenhain pouch よりの胃酸分泌亢進をみとめていないと報告している。さらに Kihlら<sup>16)</sup>もイヌで回腸 90 cm を係蹄として回腸空置胆汁外瘻と回腸間置胆汁外瘻を作製し、回腸空置胆汁外瘻では Heidenhain pouch よりの胃酸分泌亢進をみとめないが、回腸間置胆汁外瘻で亢進をみとめ、食物と混和せず、また腸内細菌の影響をうけない胆汁の吸収が胃酸分泌に関与しているのではないかと考察している。この説に対し、著者の実験をみると、臨床的に Roux 脚あるいは間置空腸として用いられる上部空腸係蹄は胆汁の吸収部位ではなく、消化管ホルモン分泌細胞が多数みとめられる部位であることより、胆汁酸の吸収因子よりも後述の消化管ホルモンの影響を強く受けることが示唆された。

本実験では黄疸をみとめなかったが、血液生化学的成績にて GPT, ALP,  $\gamma$ -GTP などの上昇をみとめた。この肝障害は胆汁外瘻によって脂肪の消化不良をきたし、そのため胆汁の腸肝循環障害が発生するという二次的肝障害の可能性が考えられる。臨床でも胆道再建術を必要とする症例は肝障害を合併していることが多く、また動物実験で Roux-en-Y 胆管もしくは胆嚢消化管吻合術後に胆汁の流れが十分であっても肝機能障害が起るとされている<sup>9)</sup>。こういった肝障害と胃酸分泌との関係では、本実験において上部空腸間置胆汁外瘻群よりも肝障害が高度であった上部空腸空置胆汁外瘻群で胃酸分泌亢進がみられなかったこと、また Wickbomら<sup>17)</sup>、Heimburgら<sup>18)</sup>、Menguy<sup>19)</sup>がイヌの胃酸分泌量と bromsulphalein (BSP) との間に全く相関をみとめ得なかったと報告していることなどから、胃酸分泌そのものに biliary diversion 後の肝障害は影響を与えないものと考えられた。

胃酸分泌刺激作用を有する消化管ホルモンとしては gastrin, gastrin releasing peptide (GRP) が考えられ、gastrin は胃幽門部から空腸に、GRP も消化管では胃から小腸全域の神経線維に多く存在するとされ<sup>20)</sup>、ともに上部空腸への胆汁流入の有無をみた本実験で重要な役割を占めるものと考えられた。本実験では抗体入手の関係上 gastrin についてのみ検索された。その結果、胃酸分泌量が高値をとる傾向をもった上部空腸間置胆汁外瘻群での血漿 gastrin 値は対照群との間に差をみなかったが、胃酸分泌亢進のなかった上部空腸空置胆汁外瘻群では有意な空腹時 gastrin 値の上昇があり、両者に解離をみた。Levineら<sup>21)</sup>はイヌで胃幽門部へ胆汁あるいは胆汁と同じ pH、浸透圧に調整した溶液の注入を行い、Heidenhain pouch からの胃液酸度および血中 gastrin 値を検索しているが、胆汁を注入した場合にだけ胃酸、gastrin の上昇をみたことから胆汁の重要性を強調している。これに対して Pappalardoら<sup>22)</sup>、津久井ら<sup>9)</sup>、辰己<sup>23)</sup>は、空腸間置術式に比べ Roux-en-Y 型胆道再建術では胃酸分泌の上昇をみとめるが、血中 gastrin 値の上昇をみず、挙上空腸脚への胆汁のみの刺激あるいは十二指腸への胆汁流出欠乏が gastrin 以外の、たとえば Orloffら<sup>24)</sup>のいう intestinal phase hormone などの胃酸分泌刺激物質の放出の可能性を示唆している。本実験では胃酸分泌に関して、胃酸分泌刺激物質が存在するといった前提では、十二指腸への胆汁流出欠乏よりも上部空腸内への胆汁の刺激が何らかの物質を介して重要であると思われた。しかし、上部空腸空置胆汁外瘻群での gastrin の上昇の 1 つの機序として Beckerら<sup>25)26)</sup>は小腸が gastrin 代謝の 1 つの部位であるとしており、上部空腸空置により大きな代謝障害がおこって gastrin が上昇したとも考えられる。また Carpentierら<sup>27)</sup>はイヌの回腸の切除あるいは空置とともに胃酸分泌と gastrin 分泌に変化をみなかったのに対し、空腸の切除あるいは空置とともに胃酸分泌亢進と gastrin 分泌亢進をみたことから、この変化は上部小腸の切除や空置による胃酸分泌および gastrin 分泌抑制物質の欠除に起因するものと考えられている。このことは本実験の免疫組織学的染色で、対照群に比し外瘻の 2 群とも幽門部 gastrin 細胞数に減少傾向をみ、この gastrin 細胞数は血中 gastrin 値との相関をみとめず、また上部空腸空置外瘻群で幽門部 gastrin 細胞の増殖などを認めなかったことから、gastrin 代謝の抑制といった面で支持しえると思われた。なお、免疫組織学的染色による胃幽門部 gastrin 細胞数と血清 gastrin 値および十二指腸 secretin 細胞数と血清 secretin 値の間に正の相関がみとめられることが報告され<sup>28)29)</sup>、また

secretin 細胞の renewal time が 2 日と turn over rate が短いことより<sup>30)</sup>, 免疫組織学的染色によるホルモン細胞数は以下のホルモン細胞染色を含めて, 血清値の評価にある程度意義のあることと思われた。

胃酸分泌抑制作用を有し, 十二指腸, 空腸, 回腸に主に分布する消化管ホルモンとしては secretin<sup>31)32)</sup>, cholecystokinin(CCK)<sup>33)</sup>, gastric inhibitory peptide (GIP)<sup>34)35)</sup>, vasoactive intestinal polypeptide (VIP)<sup>35)36)</sup>, pancreatic glucagon<sup>37)38)</sup>, enteroglucagon<sup>34)</sup>, somatostatin<sup>39)</sup>などが知られているが, 今回, 抗体入手およびイヌホルモンと抗体との交叉性の関係上 secretin, VIP, total GLI, pancreatic glucagon につき検討した。

血漿 secretin 値および血漿 VIP 値は, 本実験では胃酸分泌亢進をみとめた上部空腸間置胆汁外瘻群で対照群に比して上昇をみ, 血漿 total GLI 値は上部空腸空置胆汁外瘻群で上昇をみたが, 血漿 pancreatic glucagon 値は対照群に比し差をみとめえなかった。すなわち, 血漿 secretin 値, 血漿 VIP 値と胃酸分泌量との間に discrepancy をみた。secretin 分泌に関し Fahrenkrug ら<sup>40)</sup>はヒトで十二指腸内に糖, 脂肪, アミノ酸, エタノール, 塩酸などを投与したところ, 塩酸のみで secretin の上昇がみられたとしている。一方, Osnes ら<sup>41)</sup>はヒトで, 西脇ら<sup>42)</sup>はイヌで十二指腸内に胆汁および胆汁酸を注入すると, 有意に血漿 secretin 値が上昇したことより, 胆汁あるいは胆汁酸そのものによる secretin 上昇作用も存在すると報告している。これは従来 secretin による利胆効果として胆汁中重炭酸塩の増加が知られており<sup>43)</sup>, 食事と混和しない濃厚な胆汁に対する feedback として secretin が分泌される可能性が示唆されるものと思われた。本実験における血漿 secretin 値の上昇の機転として, 胃酸分泌亢進の結果としての十二指腸酸性化によるもの, あるいは secretin 利胆を期待しての上部空腸よりの分泌によるものの可能性が考えられるが, 胃酸分泌量が全く抑制されていない事実, 免疫組織学的に十二指腸内の secretin 細胞の増加を考え合わせると, 上述の前者の影響が強く加わったものと思われた。

VIP 分泌に関して, Schaffalitzky ら<sup>44)</sup>はヒトの十二指腸へ脂肪食, 塩酸を投与することにより VIP 分泌亢進をみ, Christiansen ら<sup>34)</sup>は空腸へ脂肪食を投与することにより胃酸分泌量は低下し, VIP, enteroglucagon, GIP による fat induced jejunal inhibition of acid secretion を証明した。これに対し, 富田<sup>45)</sup>はヒトで肉汁, 胆汁酸投与および十二指腸酸性化は VIP 分泌を促進したが, ブドウ糖, 脂肪, カルシウム, 降ホルモンの経口投与は影響をみなかったとしている。

千々岩ら<sup>46)</sup>もイヌ回腸内にブドウ糖, アミノ酸, 脂肪, 胆汁を注入したところ, 胆汁のみで VIP が分泌されたと報告している。またほかに, Fahrenkrug ら<sup>47)48)</sup>は迷走神経の電気刺激および小腸粘膜の機械的刺激も VIP 分泌を促進し得ると報告している。これに対し, Kulneff-Herlin ら<sup>49)</sup>はラットで 90% jejunioleal bypass による小腸空置では gastrin, GLI の上昇をみたものの VIP の上昇はみとめなかったとしている。本実験での VIP 上昇の機転としては(1)上部空腸に対する胆汁そのものの分泌促進作用, (2)胃酸分泌亢進の結果としての十二指腸内酸性化によるものと思われ, 前述の secretin とともに, 本実験モデルにおける胃酸分泌量の増減に直接抑制的な働きをしておらず, これら以外のより強力な胃酸分泌促進因子, 抑制因子の関与が示唆された。

glucagon に関しては, 食事により, あるいは gastrin により惹起される胃酸分泌に対する pancreatic glucagon による抑制作用とともに<sup>38)39)</sup>, enteroglucagon による胃酸分泌抑制作用が報告されている<sup>35)</sup>。今回, pancreatic glucagon および enteroglucagon の双方に交叉反応を示す非特異抗血清 OAL-196 を使用して total GLI の変動と, pancreatic glucagon の変動につき検索した。enteroglucagon は十二指腸や空腸にも存在するが, 回腸, 大腸に多く存在し<sup>50)</sup>, その分泌は糖, トリグリセライド, 食物の大きさに依存して促進されるが, 糖, アミノ酸などの静脈注射では促進されないことから粘膜面に及ぼす直接刺激が重要であると報告されている<sup>51)</sup>。また, 小腸切除<sup>52)53)</sup>, 肥満に対する空腸回腸バイパス<sup>54)</sup>, 胃切除後のダンピング症候群<sup>55)</sup>において未だ消化されない食物糜汁によっても GLI 分泌が促進するとされている。さらに Namba ら<sup>56)</sup>はイヌの実験で回腸末端に胆嚢胆汁, 非抱合胆汁酸としてコール酸を注入すると GLI 分泌が促進され, 重炭酸, 抱合胆汁酸としてタウロコール酸を注入すると分泌は促進されないと報告している。本実験では, pancreatic glucagon で各群間に差はみとめられず, total GLI での差は enteroglucagon による差ととらえて妥当と思われた。本実験モデルでの上部空腸間置胆汁外瘻と上部空腸空置胆汁外瘻との間で, 試験食摂取後, 胆汁と混合しない食物糜汁が enteroglucagon の豊富な回腸に達する条件は同一であった。そこで本実験での total GLI の上部空腸空置胆汁外瘻群における上昇の原因として, 上部空腸間置胆汁外瘻群にて上部空腸より何らかの抑制物質が分泌された相対的上昇の可能性と, glucagon には insulin, secretin, CCK とともに利胆作用も報告されており<sup>57)</sup>, 上部空腸へ胆汁が流入しなかったことによる feed-

back 機構の存在も推定された。また、ここでみられた total GLI の上昇が上部空腸空置胆汁外瘻群での胃酸分泌亢進の抑制に何らかの形で関与したことが示唆された。

GIP, CCK 分泌においても十二指腸、上部空腸内への胆汁および胆汁酸注入が重要な役割をもち<sup>58)59)</sup>、またとくに GIP 分泌において、胆汁による脂肪のミセル化の障害、さらには脂肪の消化吸收障害により GIP 分泌が抑制されるとされている<sup>10)</sup>。Jensen ら<sup>60)</sup>もヒトにおいて Roux-en-Y による胆管空腸吻合術と胆管十二指腸吻合術の比較で、空腹時血漿 GIP 値は前者で有意に低値であり、また GIP 基礎分泌においては十二指腸および上部空腸内に一定量の胆汁酸が存在することが重要であると報告している。本実験ではこれら消化管ホルモンの血中の変動の測定は行っていないが、免疫組織学的染色では十二指腸および空腸系蹄内の GIP, CCK 細胞数は上部空腸の内容通過量に比例する傾向を示し、胆汁と GIP, CCK との相互関係の可能性は推定し得なかった。

以上、上部空腸への胆汁流入が及ぼす影響について塩酸ヒスタミン刺激および食餌負荷による胃酸分泌および食事負荷時の消化管ホルモン分泌を中心に、これまで指摘されてきた bilio-entero-pancreatic axis に関して考察を加えた。本実験モデルは胆汁外瘻を設置することにより、食物の通過する胃、十二指腸、小腸、大腸は各群間で同一の条件であり、実験モデル 2 群間の相違点は上部空腸に胆汁が流入するか否かのみであった。これより消化性潰瘍の発生防止といった面で、臨床的に胆道再建時の術式を選択するにあたって上部空腸に胆汁が暴露されるか否かがきわめて重要であることが示唆された。すなわち、胃酸分泌の刺激因子として上部空腸での胆汁そのものが推定され、その mediator として消化管ホルモン、その feedback 機構、またその相乗、相加作用が示唆されるため临床上、Roux-en-Y 型術式よりも空腸間置術式が、さらに胆管十二指腸吻合術がより胆道再建時の胃液分泌、消化管ホルモン分泌において生理的であると考えられた。

## 結 論

イヌに denervated Heidenhain pouch を作製した後、上部空腸に胆汁が流入するか否かによる胃酸分泌、消化管ホルモン動態を検討するため、上部空腸間置胆汁外瘻群、上部空腸空置胆汁外瘻群を作製し、塩酸ヒスタミン刺激、食餌負荷による胃液検査、食餌負荷による血中消化管ホルモンの動態および病理組織学的検索を検討し、次の結果を得た。

1. 上部空腸内に純粋な胆汁のみが流れる上部空腸

間置胆汁外瘻術後において胃酸分泌量が高値をとる傾向を示した。

2. 上部空腸間置胆汁外瘻術後において食餌負荷にて血漿中 secretin 値, VIP 値が有意に高値をとり、これに対して上部空腸空置胆汁外瘻術後においては食餌負荷時血漿 total GLI 値が有意に高値をとった。

3. 本実験で検討した消化管ホルモンと胃酸分泌との間に相関をみたものは total GLI 値のみであった。

4. 免疫組織学的染色による検討では、十二指腸内 secretin 細胞数増加と血漿値上昇との間に関連性を示したが、その他の消化管ホルモン細胞数の検討では胃酸分泌と関連性をみい出せなかった。

以上、胆道再建に用いられる上部空腸に胆汁が流入するか否かは、術後の胃酸分泌、消化管ホルモン分泌に影響を与える。したがって臨床的には、消化性潰瘍防止の面から上部空腸に純粋な胆汁が流入しない術式が選択されるべきであると結論される。

## 謝 辞

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げます。また、終始直接御教示を戴いた金沢大学医療短期大学の永川宅和教授に篤く感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は、第 27 回日本消化器病学会大会、第 86 回日本外科学会にて発表した。

## 文 献

- 1) Glenn, F.: Post operative strictures of the extrahepatic bile duct. Surg. Gynecol. Obstet., 120, 560-570 (1965).
- 2) Way, L. W. & Dunophy, L. E.: Biliary stricture. Am. J. Surg., 124, 287-295 (1972).
- 3) McArthur, M. S. & Longmire, W. P.: Peptic ulcer disease after choledochojejunostomy. Am. J. Surg., 122, 155-158 (1971).
- 4) Bowers, R. M.: Morbid conditions following choledochojejunostomy. Ann. Surg., 159, 424-427 (1964).
- 5) Lindenaer, S. M.: Surgical treatment of bile duct stricture. Surgery, 73, 875-880 (1973).
- 6) Bismuth, H., Franco, D., Corlette, M. B. & Hepp, J.: Long term results of Roux-en-Y hepatojejunostomy. Surg. Gynecol. Obstet., 146, 161-167 (1978).
- 7) Kapsinow, R.: The experimental production of duodenal ulcer by exclusion of bile from the intestine. Ann. Surg., 83, 614-617 (1926).
- 8) Kehne, J. H. & Campbell, R. E.: Chole-

- chojejunostomy en Roux Y, a experimental study. *AMA. Arch. Surg.*, **73**, 12-20 (1956).
- 9) 津久井一・関根 毅・山崎 匡・亀山仁一: Biliary diversionの胃液分泌におよぼす影響についての実験的研究. *日消病会誌*, **75**, 1585-1595 (1978).
- 10) 今村幹雄: 各種胆道再建術の胃酸分泌および消化管ホルモン分泌におよぼす影響に関する実験的研究. *日外会誌*, **48**, 1161-1173 (1983).
- 11) Breen, J. J., Molina, E. & Ritchie, W. P.: Effect of common bile duct transplantation on gastric acid secretion in the dog. *Br. J. Surg.*, **55**, 282-284 (1968).
- 12) Stefanini, M., De Martio, C. & Zamboni, C.: Fixation of ejaculated spermatozoa for electron microscopy. *Nature*, **216**, 173-174 (1967).
- 13) 高橋忠雄・島津久明・谷 昌尚・加藤 洋: イヌの胃十二指腸粘膜におけるガストリン細胞の分布の定量的評価. *日消病会誌*, **74**, 1362-1369 (1978).
- 14) Berg, B. N., Johnson, A. & Jobling, J. W.: Duodenal and gastric ulcers in dogs with biliary fistulas. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **25**, 334-336 (1927).
- 15) Landor, J., Behringer, B. & Wild, R.: The effect of entrectomy on gastric secretion in dogs with biliary fistulas. *Am. J. Dig. Dis.*, **15**, 633-636 (1970).
- 16) Kihl, B. O. & Landor, J. H.: Effect of biliary fistula on canine gastric secretion. *J. Surg. Res.*, **19**, 245-249 (1975).
- 17) Wickbom, G., Fello, F., Faith, M., Woodward, E. R. & Landor, J. H.: The influence of bile on canine gastric secretion. *J. Surg. Res.*, **16**, 6-12 (1974).
- 18) Heimburg, R. L. & Hallenbeck, G. A.: The effect of diversion of bile to the ileum on inactivation of histamine by the liver. *Fed. Proc.*, **23**, 214-214 (1964).
- 19) Menguy, R.: Effect of biliary diversion from the small intestine on gastric secretory activity in dogs. *Gastroenterology*, **41**, 568-571 (1961).
- 20) Walsh, J. H., Reeve, Jr. J. R. & Vigna, S. R.: Distribution and molecular forms of mammalian bombesin, p413-418. *In* S. R. Bloom & J. M. Polak (ed.), *Gut hormones*, 2nd ed. Churhill Livingstone, Edinburgh, 1981.
- 21) Levine, J. S., Coonan, J. E. & Kern, F.: Effect of antral instillation of bile salts on fasting serum gastrin levels. *Dig. Dis. Sci.*, **25**, 449-452 (1980).
- 22) Pappalardo, G., Correnti, S., Mobarhan, S., Trentino, P., Pietropaolo, A., Frattaroli, F. & Castrini, G.: Longterm results of Roux-en-Y hepatojejunostomy & hepaticojejunoduodenostomy. *Ann. surg.*, **196**, 149-152 (1982).
- 23) 辰己 葵: 胃酸分泌動態からみた胆道再建術式の実験的研究—特に Roux-en-Y 型と空腸間置型について—. *日外会誌*, **85**, 705-718 (1984).
- 24) Orloff, M. J., Guillemin, E. C. L. & Nakaji, N. T.: Isolation of the hormone responsible for the intestinal phase of gastric secretion. *Gastroenterology*, **72**, 820-820 (1977).
- 25) Becker, H. D., Reeder, D. D. & Thompson, J. C.: Extraction of circulating endogenous gastrin by the small bowel. *Gastroenterology*, **65**, 903-906 (1973).
- 26) Becker, H. D., Smith, N. J., Börger, H. W. & Schafmayer, A.: Role of the small bowel circulating serum gastrin and gastric inhibitory polypeptide (GIP) levels and gastric acid secretion. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **106**, 105-110 (1978).
- 27) Carpentier, Y., Melon, C., Wonsen-Colk, M. C. & Graef, J. D.: Role of gastrin in gastric hypersecretion induced by small bowel exclusion in dogs. *J. Surg. Res.*, **25**, 510-517 (1978).
- 28) 藤本莊太郎・木本邦彦・井口秀人・中島正継・菅原俠治・川井哲市: 消化管ホルモンからみた胃・十二指腸潰瘍の病態生理. *胃と腸*, **17**, 721-732 (1982).
- 29) 佐々木浩: 消化性潰瘍における十二指腸粘膜内 secretin 含有量, secretin 細胞数ならびに血清 secretin の変動に関する研究. *日消病会誌*, **82**, 1512-1519 (1985).
- 30) 井口秀人・藤本莊太郎・梶原 譲・佐々木善三・木下邦彦・魚住玄通・小山邦彦・三崎文夫・川井哲市: ラット十二指腸粘膜におけるセクレチン分泌細胞の固定と細胞回転に関する研究. *日消病会誌*, **79**, 1372-1372 (1982).
- 31) Kennedy, J. A. & Hallenbeck, G. A.: The pancreas and gastric secretion: Failure of pancreatectomy to prevent inhibition of gastric secretion by secretin. *Gut*, **3**, 58-60 (1962).
- 32) 白鳥敬子・渡辺伸一郎・竹内 正: secretin の胃分泌抑制作用についての考察. *日消病会誌*, **81**, 1737-1741 (1984).
- 33) Johnson, L. R. & Grossman, M. I.: Analysis



- of inhibition of acid secretion by cholecystokinin in dog. *Am. J. Physiol.*, **218**, 550-554 (1970).
- 34) Christiansen, J., Beck, A., Fahrenkrug, J., Holst, J. J., Lauritsen, K., Moody, A. J. & Schaffalitzky de Muckadell, O.: Fat induced jejunal inhibition of gastric acid secretion and release of pancreatic glucagon, enteroglucagon, gastric inhibitory peptide and vasoactive intestinal polypeptide in man. *Scand. J. Gastroenterol.*, **14**, 161-166 (1979).
- 35) Villar, H. V., Fender, H. R., Rayford, P. L., Bloom, S. R., Ramus, N. I. & Thompson, J. C.: Suppression of gastric release and gastric secretion by gastrin inhibitory polypeptide (GIP) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Ann. Surg.*, **184**, 97-102 (1976).
- 36) Grossman, M. I.: Lack of hepatic inactivation of canine vasoactive intestinal polypeptide. *Gastroenterology*, **73**, 768-771 (1977).
- 37) Christiansen, J., Holst, J. J. & Kakaja, E.: Inhibition of gastric acid secretion in man by exogenous and endogenous pancreatic glucagon. *Gastroenterology*, **70**, 688-692 (1976).
- 38) Loud, F. B., Kirkegaard, P., Christiansen, J. & Holst, J. J.: Effect of arginine infusion on endogenous pancreatic glucagon and gastric secretion in duodenal ulcer patient and normal subjects. *Scand. J. Gastroenterol.*, **15**, 711-714 (1980).
- 39) Patel, Y. C., Zingg, H. H., Fitz-Patrick, D. & Srikant, C. B.: Somatostatin: Some aspect of its physiology and pathophysiology, p339-349. *In* S. R. Bloom & J. M. Polak (ed.), *Gut hormones*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981.
- 40) Fahrenkrug, J. & Schaffalitzky de Muckadell, O. B.: Plasma secretin concentration in man: Effect of intraduodenal glucose, fat, amino acids, ethanol, HCl on ingestion of meal. *Eur. J. Clin. Invest.*, **7**, 201-203 (1977).
- 41) Osnes, M., Hansen, L. E., Flaten, O. & Myren, J.: Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin (IRS) release after intraduodenal instillation of bile in man. *Gut*, **19**, 180-184 (1978).
- 42) 西脇英樹・佐竹克介・梅山 馨・Chey, W. Y.: 胆汁のセクレチン分泌に及ぼす影響. *日消病会誌*, **79**, 1619-1625 (1982).
- 43) Jones, R. S., Geist, R. E. & Hall, A. D.: The choleric effects of glucagon and secretin in the dog. *Gastroenterology*, **60**, 64-68 (1971).
- 44) Schaffalitzky de Muckadell, O. B., Fahrenkrug, J., Holst, J. J. & Lauritsen, K. B.: Release of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) by intraduodenal stimuli. *Scand. J. Gastroenterol.*, **12**, 793-799 (1977).
- 45) 富田 作: 正常者ならびに各種疾患患者における Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) の分泌動態と分泌機序に関する研究. *日消病会誌*, **79**, 798-807 (1982).
- 46) 千々岩芳春・三澤 正・那須 繁・前田龍彦・井林 博: イヌ回腸における vasoactive intestinal polypeptide (VIP) 分泌動態. *医学のあゆみ*, **126**, 234-236 (1983).
- 47) Fahrenkrug, J., Galbo, H., Holst, J. J. & Schaffalitzky de Muckadell, O. B.: Influence of the autonomic nervous system on the release of vasoactive intestinal polypeptide from the porcine gastrointestinal tract. *J. Physiol.*, **280**, 405-422 (1977).
- 48) Fahrenkrug, J., Haglund, V., Jodal, M., Lundgren, O., Olbe, L. & Schaffalitzky de Muckadell, O. B.: Nervous release of vasoactive intestinal polypeptide in the gastrointestinal tract of cats: Possible physiological implications. *J. Physiol.*, **284**, 291-305 (1978).
- 49) Kulneff-Herlin, A., Herlin, P., Chen, M. H., Gimmon, Z., Murphy, R. F. & Joffe, S. N.: Circulating immunoreactivities of gastrin, glucagon and VIP after jeuno-ileal bypass. *Peptides*, **3**, 91-93 (1982).
- 50) Bloom, S. R.: Gut and brain-endocrine connections. The Goulstonian Lecture 1979. *J. R. Coll. Physicians. Lond.*, **14**, 51-57 (1980).
- 51) Ghatei, M. A. & Bloom, S. R.: Enteroglucagon in man, p332-338. *In* S. R. Bloom & J. M. Polak (ed.), *Gut hormones*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981.
- 52) Besterman, H. S., Adrian, T. E., Mallinsson, C. N., Christofides, N. D., Sarson, D. L., Pera, A., Lombardo, L., Modigliani, R. & Bloom, S. R.: Gut hormone release after intestinal resection. *Gut*, **23**, 854-861 (1982).
- 53) Górnac, G. E., Al-Mukhtar, M. Y. T., Ghatei, M. A., Sagor, G. R., Wright, N. A. & Bloom, S. R.: Pattern of cell proliferation and

enteroglucagon response following small bowel resection in rat. *Digestion*, **29**, 65-72 (1984).

54) Sarson, D. L., Scopinaro, N. & Bloom, S. R. : Gut hormone changes after jejunoileal (JIB) or biliopancreatic (BPP) bypass surgery for morbid obesity. *Int. J. Obst.*, **5**, 471-480 (1981).

55) Sagor, G. R., Ghatei, M. A., McGreg, G. P., Mitchener, P., Kirk, R. M. & Bloom, S. R. : The influence of an intact pylorus on postprandial enteroglucagon and neurotensin release after upper gastric surgery. *Br. J. Surg.*, **68**, 190-193 (1981).

56) Namba, N., Matsuyama, T., Nonaka, K. & Tarui, S. : Effect of intraluminal bile and bile acids on release of gut glucagon like immunoreactive materials in the dog. *Horm. Metabol. Res.*, **15**, 82-84 (1983).

57) Garberoglio, C. A., Bickerstaff, K. I., Baker, A. L. & Moosa, A. R. : Is glucagon a choleric

hormone at physiologic blood level? *Am. J. Surg.*, **143**, 61-66 (1982).

58) Burhol, P. G., Jorbe, R. & Waldum, H. L. : Radioimmunoassay of plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP), release of GIP after test meal and duodenal infusion of bile, and immunoreactive plasma GIP components in man. *Digestion*, **20**, 336-345 (1980).

59) Allen, J. M., Sarson, D. L., Adrian, T. E., Wood, C., Thompson, G. R. & Bloom, S. R. : Effect of partial ileal bypass on gut hormone responses to food in man. *Digestion*, **28**, 191-196 (1983).

60) Jensen, S. L., Lauritsen, K. B., Nielsen, M. L. & Nielsen, O. U. : Basal hyposecretion of gastric inhibitory polypeptide after Roux-Y hepaticojejunostomy in man. *Am. J. Surg.*, **142**, 328-330 (1981).

**The Effect of Bile in the Upper Jejunum on the Secretion of Gastric Acid and Gut Hormones in Dogs** Masahiro Kanno, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. Juzen Med. Soc.*, **95**, 295-312 (1986)

**Key words:** biliary diversion, upper jejunum, gastric acid secretion, gut hormone, immunohistological staining

#### Abstract

The present study was performed to examine the effect of bile in the upper jejunum on secretion of gastric acid and gut hormones. Denervated Heidenhain pouches (fundic pouches) were constructed in 21 dogs as a control group and then the dogs were divided into two groups. After ligation and diversion of the distal common bile duct, jejunal biliary fistulas were constructed as group I by anastomosing the gall bladder to the proximal part of the excluded upper jejunal loop and opening the distal part of this loop in 10 dogs. After ligation and diversion of the distal common bile duct, external biliary fistulas were constructed as group II by inserting a tube into the common duct and opening both ends of the excluded upper jejunal loop to abdominal wall in 11 dogs. These biliary fistula models were designed to investigate bile passage without digestive absorption or food mixture. Histamine-stimulated and food-stimulated gastric acid output tended to be higher in group I than group II. Food-stimulated changes in plasma secretin and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) were significantly elevated in group I as compared with the control group. On the other hand, food-stimulated changes in plasma total glucagon like immunoreactivity (total GLI) were significantly elevated in group II as compared with the control group. But plasma pancreatic glucagon levels did not differ significantly among all groups.

In hormone cells population with immunohistological staining, only secretin cells population reflected with plasma secretin levels. These results indicated that bile flow without food mixture in the upper jejunum elevated gastric acid output and that no bile flow in the upper jejunum elevated total GLI as gastric inhibitory hormone. Therefore, the biliary reconstruction should be performed by the operation in which pure bile does not enter the upper jejunum.