

Experimental Study of the Influence of Massive Pancreatectomy and Gastrectomy on the Remnant Pancreatic Function

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7776

膵大量切除および胃切除が残存膵機能に及ぼす 影響に関する実験的研究

金沢大学医学部第二外科学教室 (主任: 宮崎 逸夫教授)

山 崎 英 雄

(昭和60年2月4日受付)

膵大量切除後の残存膵機能および胃切除の残存膵機能に及ぼす影響を、70%膵切除犬、90%膵切除犬、70%膵切除兼胃切除犬を作成し実験的に検討した。経静脈的ブドウ糖負荷試験 (intravenous glucose tolerance test, IV-GTT) および経静脈的アルギニン負荷試験 (intravenous arginine tolerance test, ATT) を行い、耐糖能、インスリン分泌能およびグルカゴン分泌能を検索するとともに、残存膵の aldehyde-fuchsin 染色により islet of Langerhans (ラ島) の病理組織学的検討を行った。また、70%膵切除に胃切除を併施した実験群については、ガストリン持続注入下に IV-GTT (gastrin augmented IV-GTT, gastrin aug. IV-GTT) を施行し、耐糖能およびインスリン分泌能に及ぼすガストリンの影響を検索した。さらに、膵外分泌機能は pancreatic function diagnostant (PFD 試験) により、消化吸収能は¹³¹I-triolein 試験によって検討した。IV-GTT 時の糖処理係数 (glucose clearance constant, K 値) およびインスリン総分泌量 (total insulin secretion, ΣIRI) は、70%膵切除後も比較的良好に保たれたが、insulinogenic index (I. I) は無処置群に比し明らかに低下した。90%膵切除後では、K 値、ΣIRI, I. I はすべて明らかに低下した。また、70%膵切除兼胃切除群では、70%膵切除群に比べ K 値は低下傾向を示し、ΣIRI, I. I は有意に低下した。しかし、ATT 時のグルカゴン分泌能は、膵大量切除および胃切除併施後も比較的良好に保たれた。ラ島の病理組織学的検索上、70%膵切除後では、分泌顆粒を有する正常 B 細胞が豊富に観察されたが、90%膵切除後では、ラ島の変性が顕著できわめて高度の脱顆粒を認めた。胃切除併施群のラ島は正常に維持されていたが、70%膵切除群に比べ B 細胞内分泌顆粒の減少傾向が観察された。胃切除併施群の gastrin aug. IV-GTT では、耐糖能、インスリン分泌能ともにガストリン注入により改善傾向がみられた。一方、PFD 試験では、70%、90%と膵切除量が増大するにつれ PFD 値は低下した。¹³¹I-triolein 試験では70%膵切除後も脂肪の消化吸収能は正常に保たれたが、90%膵切除後には、¹³¹I-triolein の糞便中排泄率の明らかな増加を認めた。胃切除併施群の PFD 試験および¹³¹I-triolein 試験は、70%膵切除群と差はなかった。以上の検索より、膵切除後の残存膵機能は、膵切除量の増大にともない低下するのみならず、胃切除併施によって耐糖能およびインスリン分泌能が低下する事が示された。また、その原因として胃切除にともなうガストリン分泌低下の関与が示唆された。

Key words pancreatotomy, gastrectomy, intravenous glucose tolerance test, PFD test, gastrin.

膵大量切除後に発現する糖代謝障害や消化吸収障害は、従来より術後管理上の重要な課題であり、主に膵切除量と残存膵の機能的予備能との関連について検討されてきた^{1)~7)}。しかし、近年膵と周辺臓器の合併切除が積極的に行われるようになるにつれて、膵単独切除

後の病態にはみられなかった残存膵機能の低下が発現し、新たな病態生理上の問題として注目されつつある。すなわち、膵の内外分泌機能は、隣接する他の消化器機能と密接な関連を持って調節されており^{8)~10)}、膵と周辺臓器を同時に切除した際には、術後の糖代謝や消化

Abbreviations: ATT, intravenous arginine tolerance test; BT-PABA, N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid; gastrin aug. IV-GTT, gastrin augmented intravenous glucose tolerance test; IRG, immunoreactive glucagon; IRGa, immunoreactive gastrin; I. I, insulinogenic index; IRI, immunoreactive insulin; IV-GTT, intravenous glucose tolerance test;

吸収機能は単に膵切除の量的な影響を受けるだけでなく、これらの機能を調節する消化管ホルモンの分泌機序の変化、あるいは、消化管再建方法の違いなどの質的影響を検討する事が必要となってきた。なかでも、臨床的に胃と膵は手術によって同時に切除される機会が最も多く、機能的にも複雑な相互関係を持っている^{11)~13)}。しかしながら、胃切除の膵内外分泌機能に及ぼす影響については未だ十分に解明されていない。

そこで、著者は従来の実験的報告¹⁴⁾¹⁵⁾より膵の生理機能を維持出来る限界とされる70%膵切除に胃切除を加えた実験犬の残存膵機能を、70%および90%単独膵切除犬のそれと比較し、胃切除の残存膵内外分泌機能に及ぼす影響を検討した結果、興味ある知見を得たので報告する。

材料および方法

I. 実験動物

体重10 kg 前後の雄雑種成犬を用いた。

II. 実験モデルの作成

手術前24時間絶食とし、主膵管の十二指腸開口部を温存し図1に示す切離線で膵尾側を切除、重量比よりそれぞれ70%、90%膵切除犬とした。また、70%膵切

除に幽門側3分の2の胃切除(Billroth I法)を加え、実験群を以下の如く設定した(図1)。

I群 無処置犬

II群 70%膵切除犬

III群 90%膵切除犬

IV群 70%膵切除兼胃切除犬

これらの実験犬は手術侵襲から回復し、経口摂取が安定した術後6週より以下の検査を順次行い10週以内にすべて終了した。

III. 検査項目および方法

1. 経静脈的ブドウ糖負荷試験 (intravenous glucose tolerance test, IV-GTT)

24時間絶食後、塩酸ケタミン10 mg/kg皮下注射で麻酔導入し、検査中はペントバルビタールにて麻酔を維持した。ブドウ糖0.5 g/kgを2分間で注入し、採血は注入前、注入終了後3分、5分、10分、15分、20分、30分、45分、60分に大腿静脈より行い、4°C、3000回転で血清を分離、血糖およびインスリン測定を試料とした。血糖はグルコース・オキシダーゼ法により測定し、インスリンはダイナポット社のインスリンRIAキットを用い2抗体法によるradioimmunoassay法で測定した。

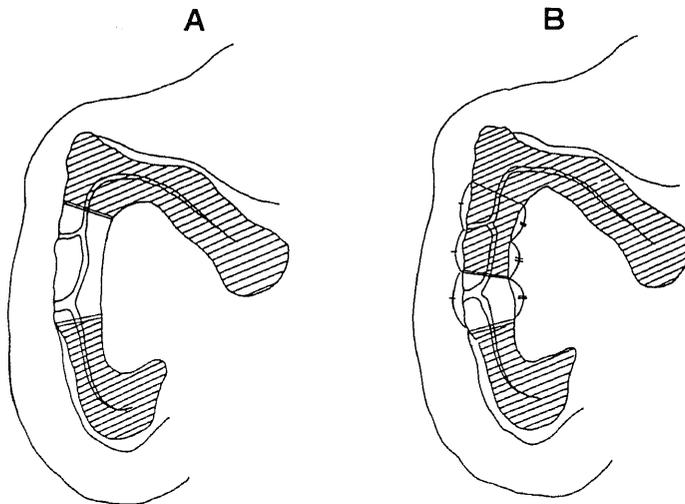


Fig. 1. Schematic drawing of the pancreatectomy. The hatched area is resected and the main pancreatic duct is left intact. A, 70% pancreatectomy; B, 90% pancreatectomy.

IRS, immunoreactive secretin; K value, glucose clearance constant; PABA, p-aminobenzoic acid; PFD test, pancreatic function diagnostant; P-S test,pancreozymmin-secretin test; ΣIRG, total glucagon secretion; ΣIRI, total insulin secretion; ΔIRI, increment of serum insulin at 3 min.

2. アルギニン負荷試験 (arginine tolerance test, ATT)

IV-GTTと同様麻酔下にL-アルギニン塩酸塩0.5 g/kgを30分間で点滴静注し、注入前、注入開始後10分、20分、30分、40分、50分、60分に採血を行った。血液1 mlにつきEDTA-2 Na 1.2 mg, トラジロール500単位を加え、4°C, 3000回転で血清を遠心分離し、30 k抗体を用い、dextran-charcoal法によるradio-immunoassay法でグルカゴン測定した。

3. 血中セクレチンおよび血中ガストリン測定

前記IV-GTT施行時のブドウ糖負荷前に採血した血液を、空腹時血中セクレチンおよび空腹時血中ガストリン測定に用いた。採血および血清の分離はグルカゴン測定用試料に準じ、セクレチンは第1 RIA社のセクレチンキットを使用し、ガストリンはダイナポット社のガストリンキットを用い、いずれもradio-immunoassay法により測定した。

4. ガストリン持続注入時における経静脈的ブドウ糖負荷試験 (gastrin augmented intravenous glucose tolerance test, gastrin aug. IV-GTT)

70%膵切除に胃切除を加えたIV群について、前記IV-GTT後2~4日目に、テトラガストリン(日本化薬社製ガストブシン注)を0.2 µg/kg/minで持続点滴静注し、注入開始30分経過時より0.5 g/kg IV-GTTを施行した。なお、検査中の条件や採血および血糖、インスリン測定などはすべて前記IV-GTTに準じた。また、同時にブドウ糖注入後5分、20分、60分の血中ガストリンを測定した。

5. pancreatic function diagnostant (PFD試験)

24時間絶食後、N-benzoil-L-tyrosyl-p-amino-benzoic acid (BT-PABA) 500 mg (PABAとして169.5 mg)を食パン60 gとともに無麻酔下に経口投与し、投与後6時間の全尿を採取した。なお、6時間経過時に膀胱内にカテーテルを挿入し蒸留水100 ml

で膀胱洗浄を行い、BT-PABA投与後6時間の全尿を回収する様に努めた。尿中PABA濃度はBratton & Marshall法のSmith変法¹⁰⁾にて測定し、回収率を算定した。

6. PABA試験

精製PABA 169.5 mgをPFD試験と同様に無麻酔下に経口投与し、投与後6時間のPABA尿中回収率を測定した。なお、尿の採集および測定方法はすべてPFD試験に準じた。

7. ¹³¹I-triolein試験

24時間絶食後¹³¹I-triolein 100 µCiを食パン60 g, オリーブ油2 ml/kgとともに負荷投与した。投与後72時間蓄便し、糞便中放射能活性をWell型 scintillation counterで測定、¹³¹I-trioleinの糞便中排泄率を求めた。

8. 残存膵の病理組織学的検索

上記検査が終了したのち、24時間絶食後屠殺、残存膵を摘出しBouin氏液で固定後Gomoriのaldehyde-fuchsin染色藤田変法によりislet of Langerhans(ラ島)の染色を行い、主にB細胞の分泌顆粒について検討した。

推計学的処理はANOVAで検定のうえ、個々の群間の比較にはstudent's t検定を用いた。

成 績

1. 膵切除犬の残存膵内分泌機能に及ぼす胃切除の影響

1. IV-GTT時の血糖値の推移

空腹時血糖(fasting blood sugar, FBS)は、I群105±9 mg/dl, II群105±14 mg/dl, III群94±11 mg/dlであり各群間に有意差はなく、また、IV群のFBSは110±12 mg/dlでII群との間に差を認めなかった。一方、IV-GTT施行時の血糖値の推移は、ブドウ糖注入終了後3分で各群とも平均300 mg/dl以上の頂値に

Table 1. Serum glucose concentration during 0.5 g/kg IV-GTT

Experimental group	Serum glucose concentration (mg/dl)									
	Time after injection of glucose (min)									
	0	3	5	10	15	20	30	45	60	
Group I (n=5)	105±9	327±33	327±27	297±22	262±28	241±31	206±39	169±42	156±38	
Group II (n=5)	105±14	348±23	327±21	288±24	259±28	235±28	203±30	168±32	142±30	}
Group III (n=5)	94±11	303±47	292±34	264±21	251±22	247±33	223±32	198±36	191±52*	
Group IV (n=5)	110±12	353±69	340±54	317±37	295±38	279±25	249±21	218±21	194±10	

IV-GTT, intravenous glucose tolerance test. Group I, untreated dogs; Group II, 70% pancreatectomized dogs; Group III, 90% pancreatectomized dogs; Group IV, 70% pancreatectomized and gastrectomized dogs. Each value represents a mean±S.D. of 5 dogs. *, p<0.01.

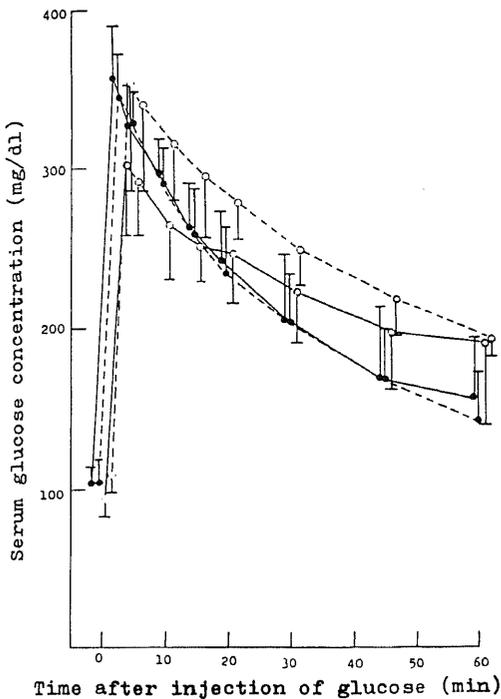


Fig. 2. Serum glucose response after intravenous injection of 0.5 g of glucose/kg body weight in each group. The vertical bars indicate \pm S. D. of 5 dogs. ●—●, Group I (untreated dogs); ●- - -●, Group II (70% pancreatectomized dogs); ○—○, Group III (90% pancreatectomized dogs); ○- - -○, Group IV (70% pancreatectomized and gastrectomized dogs).

達し、以後漸減する一相性の曲線を描いた。負荷後60分の血糖平均値は、各群とも負荷前値には復さないが、特にIII群およびIV群で高値を示し、血糖回復遅延傾向が認められた。II群とIV群とを比較するに、II群では負荷後60分の血糖値は 142 ± 30 mg/dlであるのに対し、IV群では 194 ± 10 mg/dlと有意に高値を示した(図2および表1)。

2. IV-GTT時の糖処理係数 (glucose clearance constant, K 値)

IV-GTT施行時の血糖値推移からLundbaek¹⁷⁾に準じ、ブドウ糖負荷後3分の血糖値が2分の1になるのに要する時間(t)を求め、 $K = 0.693/t \times 100$ の式よりK値を算出した。K値はI群 1.68 ± 0.37 、II群 1.44 ± 0.33 で両群間に差を認めないが、III群では 0.77 ± 0.20 とI群およびII群に比し有意に低値を示した(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)。一方、IV群のK値は 1.01 ± 0.21 でII群に比し低下傾向を示し、I群との間には有意差を認めない($p < 0.05$, 図3)。

3. IV-GTT時のインスリン (immunoreactive insulin, IRI) 分泌能

1) IV-GTT施行時のIRI分泌反応

空腹時IRIはI群 $11 \pm 7 \mu\text{U/ml}$ 、II群 $11 \pm 2 \mu\text{U/ml}$ 、III群 $7 \pm 2 \mu\text{U/ml}$ であり、膵切除量の増大とともにやや低下傾向はみられるも、統計学的有意差は認めなかった。一方、IV群の空腹時IRIは $9 \pm 5 \mu\text{U/ml}$ であり、他群との間に差は認めなかった。ブドウ糖負荷後の血中IRIは各群とも3分で頂値に達し以後漸減

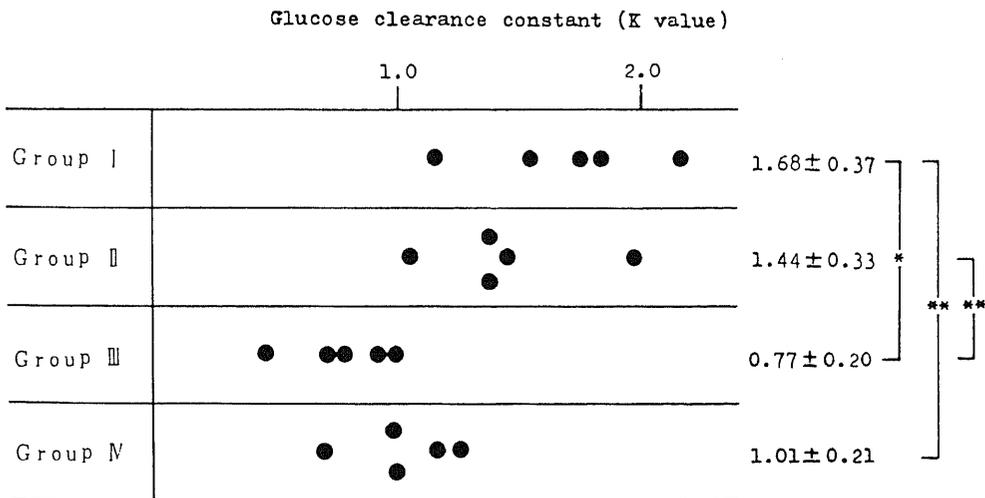


Fig. 3. Glucose clearance constant (K value) after intravenous injection of 0.5 g of glucose/kg body weight in each group. Each value represents a mean \pm S. D. of 5 dogs. *, $p < 0.01$; **, $p < 0.05$.

したが、その推移をみると、I群で最も高反応を示し、次いでII群であり、III群およびIV群ではきわめて低反応を示した(図4および表2)。

2) IV-GTT 施行時の IRI 総分泌量

IV-GTTにおける60分までの各時点のIRIの総和、すなわち、IRI総分泌量(total insulin secretion, Σ IRI)を検討すると、I群 $277 \pm 120 \mu\text{U/ml}$ 、II群 $174 \pm 53 \mu\text{U/ml}$ に対して、III群では $91 \pm 19 \mu\text{U/ml}$ と

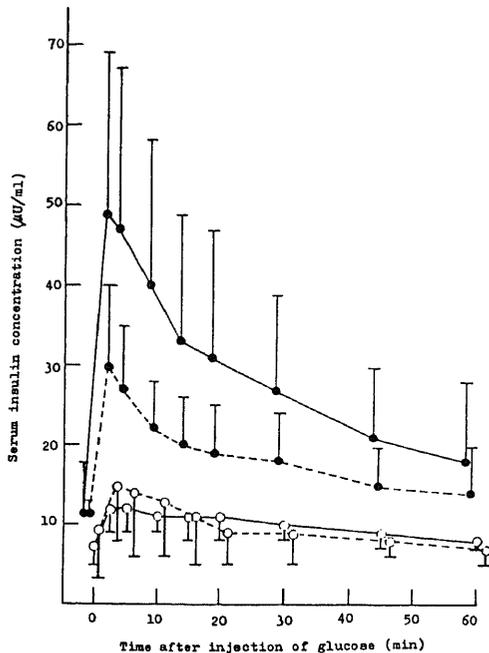


Fig. 4. Serum insulin response after intravenous injection of 0.5 g of glucose/kg body weight in each group. The vertical bars indicate \pm S. D. of 5 dogs. ●—●, Group I; ●- - - ●, Group II; ○—○, Group III; ○- - - ○, Group IV.

Table 2. Serum insulin concentration and total insulin secretion during 0.5g/kg IV-GTT
Serum insulin concentration ($\mu\text{U/ml}$)

Experimental group	Time after injection of glucose (min)										Σ IRI ($\mu\text{U/ml}$)
	0	3	5	10	15	20	30	45	60		
Group I (n=5)	11 \pm 7	49 \pm 21	47 \pm 19	40 \pm 18	33 \pm 15	31 \pm 15	27 \pm 11	21 \pm 9	18 \pm 10	277 \pm 120	
Group II (n=5)	11 \pm 2	30 \pm 11	27 \pm 8	22 \pm 6	20 \pm 6	19 \pm 6	18 \pm 6	15 \pm 5	14 \pm 6	174 \pm 53	
Group III (n=5)	7 \pm 2	12 \pm 3	12 \pm 3	11 \pm 2	11 \pm 3	11 \pm 3	10 \pm 2	9 \pm 2	8 \pm 1	91 \pm 19	
Group IV (n=5)	9 \pm 5	15 \pm 7	14 \pm 8	13 \pm 7	11 \pm 6	9 \pm 4	9 \pm 4	8 \pm 2	7 \pm 2	92 \pm 44	

Σ IRI, total insulin secretion. Each value represents a mean \pm S.D. of 5 dogs.

著明な低下を認めた ($p < 0.01$)。また、IV群では $92 \pm 44 \mu\text{U/ml}$ とII群に比し有意の低下を示した ($p < 0.01$, 図5)。

3) IV-GTT 施行時の IRI 初期分泌量および insulinogenic index

IRI 初期分泌量(ブドウ糖負荷後3分におけるIRI増加量, Δ IRI)および Δ IRIを負荷後3分の血糖増加量(Δ BS)で除し(Δ IRI/ Δ BS) insulinogenic index (I. I)を算出した。 Δ IRIはI群 $37.8 \pm 17.2 \mu\text{U/ml}$ 、II群 $18.2 \pm 9.1 \mu\text{U/ml}$ 、III群 $5.0 \pm 1.9 \mu\text{U/ml}$ であり、I群、II群に比しIII群での低下が顕著であった(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$)。一方、IV群の Δ IRIは $6.0 \pm 2.6 \mu\text{U/ml}$ でIII群に近い値を示し、II群に比し有意の低下を認めた ($p < 0.05$, 図6)。また、I. IではI群 0.180 ± 0.050 、II群 0.066 ± 0.015 、III群 0.020 ± 0.007 と各群間に有意差を認めた ($p < 0.01$)。IV群のI. Iは 0.024 ± 0.009 であり、II群に比し有意の低下を示した ($p < 0.01$, 図7)。

4. ATT 時のグルカゴン (immunoreactive glucagon, IRG) 分泌能

アルギニン注入前のIRGは、III群およびIV群でやや低下傾向を示すも各群間に有意差は認めなかった。一方、ATT時のIRG推移をみると、アルギニン注入開始より各群ともIRGは上昇し、20~30分で頂値に達し、アルギニン注入中止とともに漸減する一相性の曲線を描き、注入中止後30分では前値に復した。IRG頂値の平均では、I群 194 pg/ml であり、II群 137 pg/ml 、III群 122 pg/ml に比し高い傾向にあった。また、IV群の頂値は 139 pg/ml でII群と差はなく、検査中のIRG推移もほぼ同様のパターンを示した(図8)。ATTにおける各時点のIRGの総和、すなわち、IRG総分泌量(total glucagon secretion, Σ IRG)を算出すると、I群 $898 \pm 97 \text{ pg/ml}$ 、II群 $803 \pm 39 \text{ pg/ml}$ 、III群 $733 \pm 161 \text{ pg/ml}$ であり、膵切除量の増大につれやや低下傾向を示すも各群間に有意差は認めなかった。

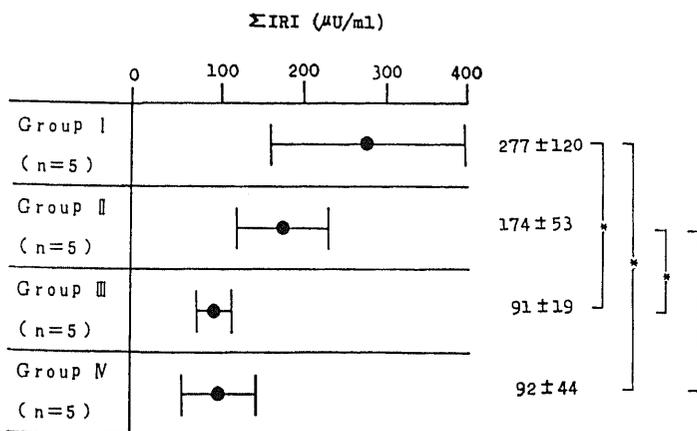


Fig. 5. Total serum insulin secretion (Σ IRI) during 0.5 g/kg intravenous glucose tolerance test (IV-GTT) in each group. Each value represents a mean \pm S. D. of 5 dogs. *, $p < 0.01$.

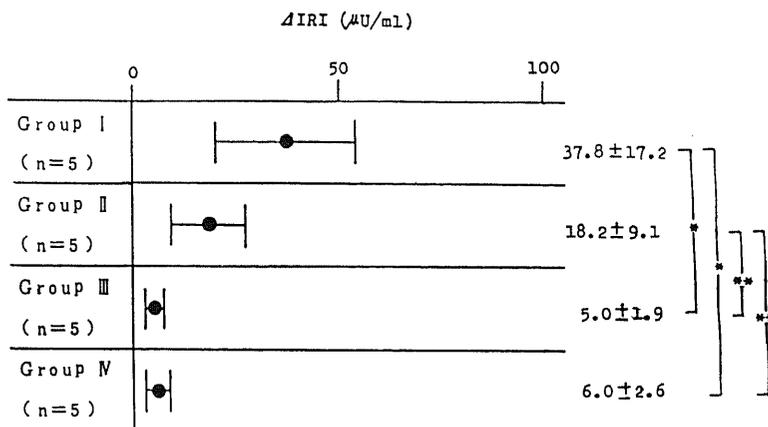


Fig. 6. Increment of serum insulin concentration (Δ IRI) at 3 min after intravenous injection of 0.5 g of glucose/kg body weight in each group. Each value represents a mean \pm S. D. of 5 dogs. *, $p < 0.01$; **, $p < 0.05$.

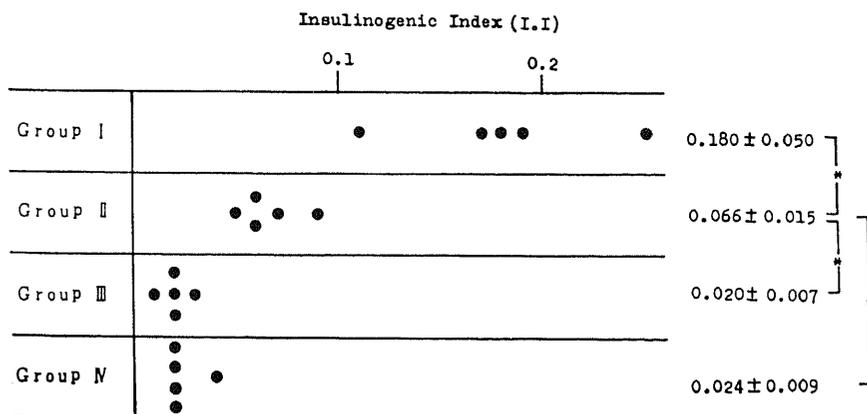


Fig. 7. Insulinogenic index (I. I) at 3 min after intravenous injection of 0.5 g of glucose/kg body weight in each group. Each value represents a mean \pm S. D. of 5 dogs. *, $p < 0.01$.

また、IV群のIRGは 732 ± 196 pg/mlでII群との間に差を認めなかった(表3)。

II. 膵切除および胃切除犬の耐糖能、IRI分泌能に及ぼすガストリンの影響

1. 空腹時血中セクレチン(immunoreactive secretin, IRS)および空腹時血中ガストリン(immunoreactive gastrin, IRGa)

空腹時血中IRSは、I群 171 ± 31 pg/ml, II群 193 ± 65 pg/ml, III群 190 ± 44 pg/mlであり各群間に差はなく、また、IV群では 141 ± 67 pg/mlでII群に比しやや低い傾向にあるも、両群間に有意差は認めなかった(図9)。一方、空腹時血中IRGaは、I群 49 ± 30 pg/ml, II群 52 ± 29 pg/ml, III群 49 ± 25 pg/mlと各群間に差を認めなかったが、IV群では 7 ± 3 pg/mlと他群に比

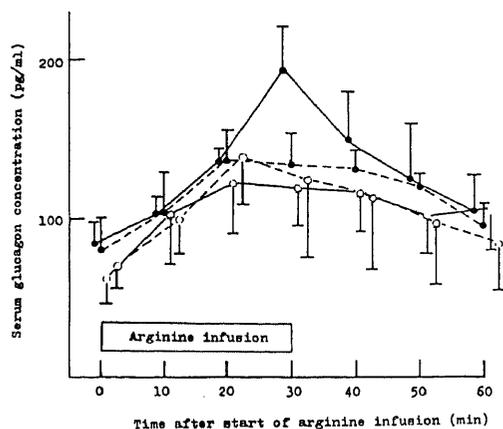


Fig. 8. Serum glucagon response after intravenous infusion of 0.5 g of arginine/kg body weight in each group. The vertical bars indicate \pm S. D. of 5 dogs. ●—●, Group I; ●—●, Group II; ○—○, Group III; ○—○, Group IV.

し著明な低値を示した($p < 0.01$, 図10)。

2. gastrin aug. IV-GTT時の血糖値推移とK値
テトラガストリンを $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で持続注入中のIRGaの推移をみるため、ブドウ糖注入後5分、20分、60分に採血を行った結果、それぞれのIRGaは、 118 ± 46 pg/ml, 116 ± 24 pg/ml, 97 ± 30 pg/mlであり、検査中の血中IRGaは100 pg/ml前後に保たれていた。

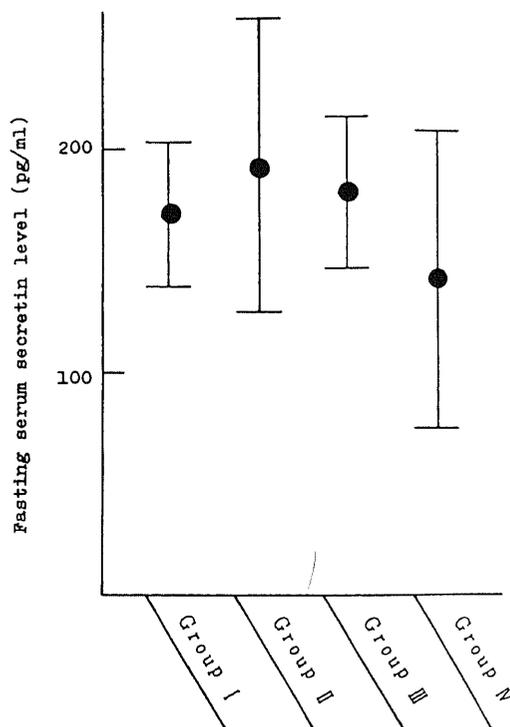


Fig. 9. Fasting serum secretin concentration in each group. Means \pm S. D. are shown. Statistical significance is not observed.

Table 3. Serum glucagon concentration and total glucagon secretion during 0.5g/kg ATT

Experimental group	Serum glucagon concentration (pg/ml)							Σ IRG (pg/ml)
	Time after start of arginine infusion (min)							
	0	10	20	30	40	50	60	
Group I (n=5)	84 ± 14	103 ± 11	137 ± 8	194 ± 26	149 ± 30	125 ± 33	105 ± 22	898 ± 97
Group II (n=5)	80 ± 21	104 ± 25	137 ± 20	134 ± 20	131 ± 12	120 ± 8	96 ± 14	803 ± 39
Group III (n=5)	63 ± 17	103 ± 33	122 ± 33	120 ± 23	117 ± 26	102 ± 23	107 ± 25	733 ± 161
Group IV (n=5)	70 ± 14	100 ± 21	139 ± 30	125 ± 50	115 ± 48	98 ± 41	85 ± 31	732 ± 196

ATT, intravenous arginine tolerance test; Σ IRG, total glucagon secretion. Each value represents a mean \pm S. D. of dogs.

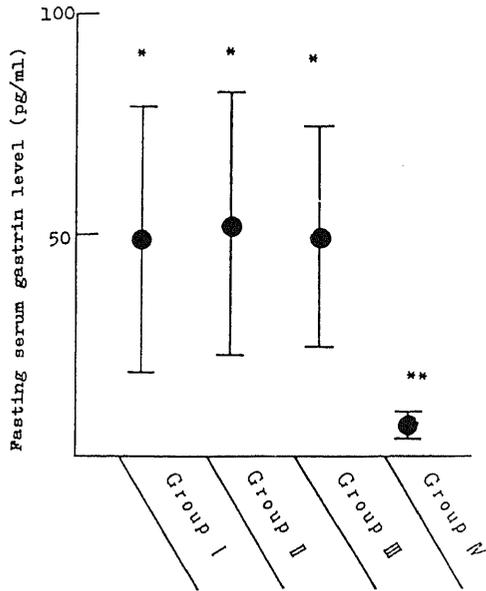


Fig. 10. Fasting serum gastrin concentration in each group. Means \pm S. D. are shown. ***, $p < 0.01$.

IV群5頭について、前記IV-GTT施行時と gastrin aug. IV-GTT時の血糖値推移を同一犬で比較すると、ブドウ糖負荷前値では両方法間に差を認めず、ガストリンの持続注入によってFBSはほとんど影響を受けなかった。また、負荷後の血糖値は両方法とも3~5分に頂値に達し以後漸減した。頂値を両方法間で比較すると、5頭中2頭はIV-GTTの方で高値を示し、残り3頭は gastrin aug. IV-GTTの方が高値であり一定の傾向は認めなかった(図11)。一方、両IV-GTT施行時のK値を同一犬で比較すると、5頭中4頭が gastrin aug. IV-GTTで高値を示し、ガストリン持続注入により耐糖能の改善傾向が認められた。なお、K値の改善を認めなかったNO-4犬は両IV-GTTにおいて5頭中もっとも耐糖能の低下していたモデルであった(表4)。

3. gastrin aug. IV-GTT時のIRI分泌能

1) gastrin aug. IV-GTT施行時のIRI分泌反応

両IV-GTTでブドウ糖負荷前のIRIを比較すると、5頭中3頭では gastrin aug. IV-GTTの方で高値を示したが、残り2頭では低値であり一定の傾向は認められなかった。ブドウ糖負荷後のIRI推移では、5頭

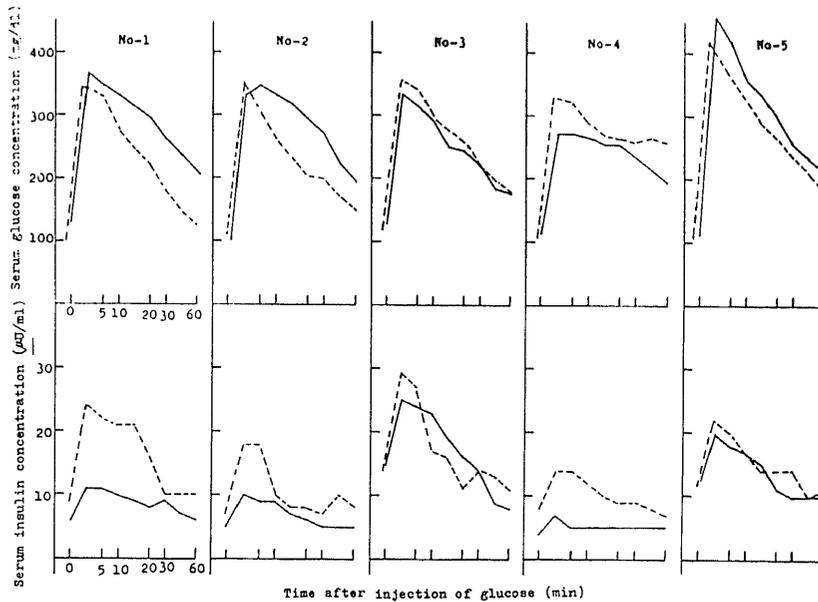


Fig. 11. Serum glucose and insulin concentrations during IV-GTT and gastrin augmented IV-GTT in 5 dogs of the group IV. Gastrin augmented IV-GTT is performed by continuous intravenous injection of gastrin. —, IV-GTT; - - -, gastrin augmented IV-GTT.

すべて両 IV-GTT とともに 3 分で頂値に達し、以後漸減する同一のパターンを示したが、IRI 頂値を同一犬で比較すると、5 頭すべてにおいて gastrin aug. IV-GTT の方が高値を示した (図 11)。

2) gastrin aug. IV-GTT 施行時の Δ IRI, I. I, および Σ IRI

Δ IRI は 5 頭すべてにおいて gastrin aug. IV-GTT

の方で高値を示し、その値は IV-GTT の 1.4~2.6 倍であった (表 5)。また、I. I でも同様に 5 頭すべて gastrin aug. IV-GTT で高値を示し (表 6)、ガストリンの持続注入によりブドウ糖負荷後の IRI 初期分泌相の改善が認められた。一方、 Σ IRI では 5 頭中 4 頭で gastrin aug. IV-GTT の方が IV-GTT 時の 1.1~2.0 倍と高値を示した (表 7)。

Table 4. Effect of gastrin on the glucose clearance constant

Method	Glucose clearance constant (K value)				
	Dog No.				
	1	2	3	4	5
IV-GTT	0.09	1.15	0.99	0.69	1.26
Gastrin aug. IV-GTT	1.54	1.50	1.06	0.60	1.40

Gastrin aug. IV-GTT, gastrin augmented intravenous glucose tolerance test; it is performed by continuous intravenous injection of gastrin in 5 dogs of the group IV.

Table 5. Effect of gastrin on Δ IRI

Method	Δ IRI (μ U/ml)				
	Dog No.				
	1	2	3	4	5
IV-GTT	5	5	10	3	7
Gastrin aug. IV-GTT	13	11	15	6	10

Δ IRI, increment of serum insulin at 3 min during IV-GTT.

Table 6. Effect of gastrin on the insulinogenic index

Method	Insulinogenic Index (I. I)				
	Dog No.				
	1	2	3	4	5
IV-GTT	0.02	0.02	0.04	0.02	0.02
Gastrin aug. IV-GTT	0.06	0.04	0.06	0.03	0.03

Table 7. Effect of gastrin on Σ IRI

Method	Σ IRI (μ U/ml)				
	Dog No.				
	1	2	3	4	5
IV-GTT	77	61	153	46	122
Gastrin aug. IV-GTT	143	94	152	91	133

Σ IRI, total serum insulin secretion during IV-GTT.

III. 残存膵の病理組織学的検索

aldehyde-fuchsin 染色によるラ島の病理組織学的検索をした結果、II群ではI群同様、ラ島は形態学的

にも正常に保たれ、分泌顆粒を有する正常B細胞が豊富に観察された(写真1および2)。しかし、III群ではラ島の変性が著明で、B細胞中の分泌顆粒はきわめて

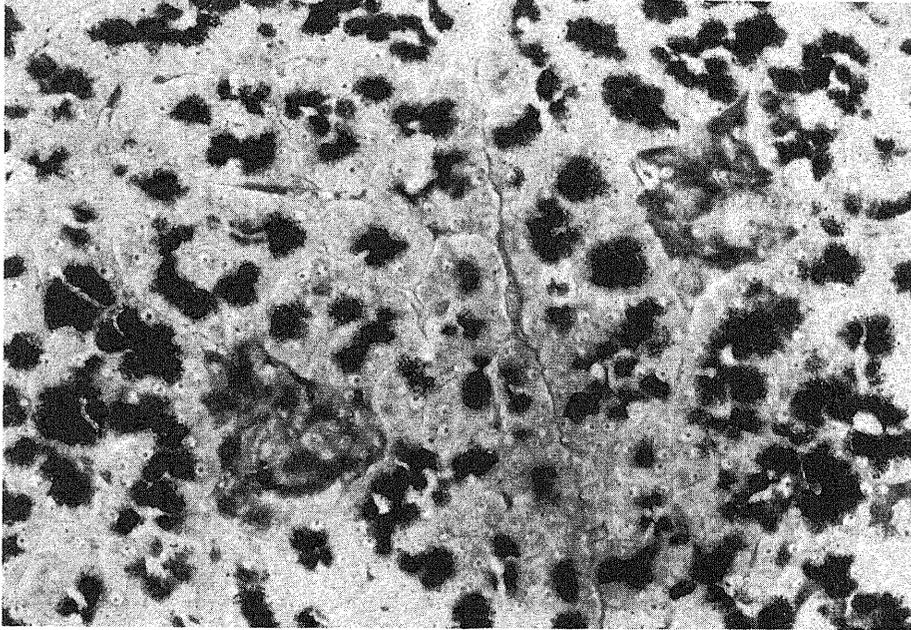


Photo 1. Histopathological findings of pancreatic islets of the group I. B cells with secretory granules are observed abundantly. Aldehyde-fuchsin staining. $\times 300$.

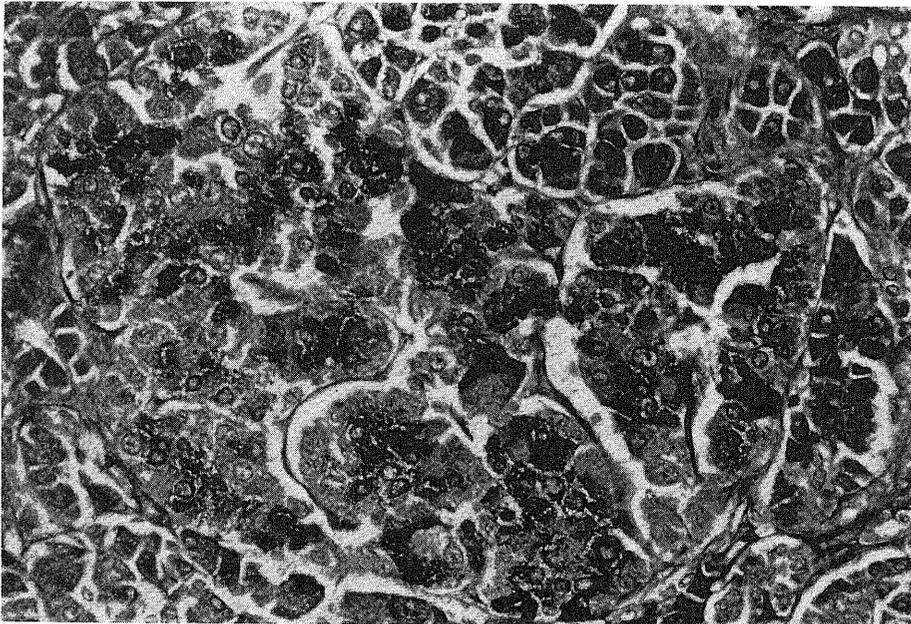


Photo 2. Histopathological findings of pancreatic islets of the group II. B cells with secretory granules are observed abundantly same as the group I. Aldehyde-fuchsin staining. $\times 300$.

少く、いわゆる脱顆粒の状態を呈し、正常B細胞の明らかな減少が認められた(写真3)。一方、IV群ではラ島の形態は正常に維持されているものの、II群に比し

個々のB細胞内分泌顆粒は減少傾向を呈した。しかし、III群に比べると脱顆粒の程度は軽度であった(写真4)。

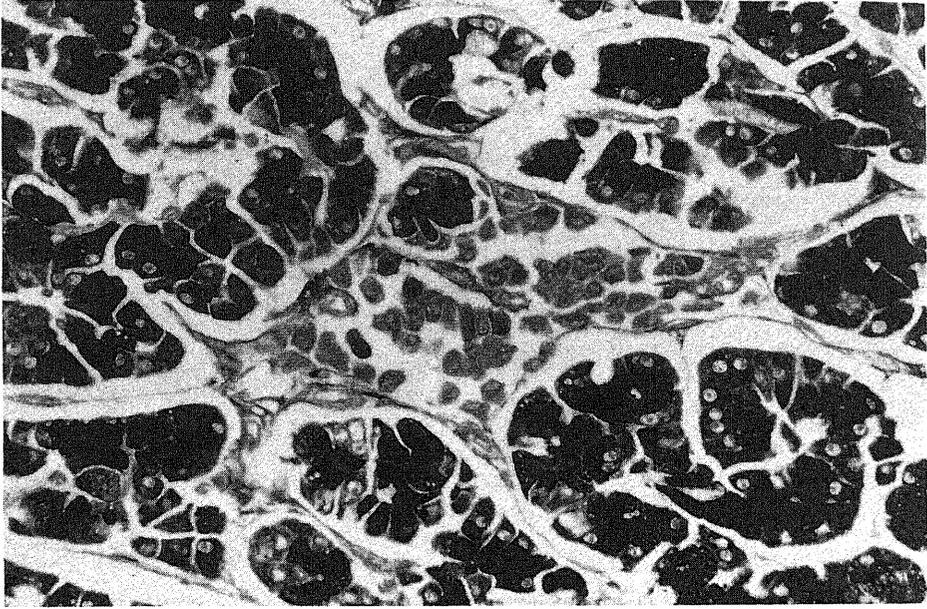


Photo 3. Histopathological findings of pancreatic islets of the group III. Degeneration of pancreatic islets is marked and severe degranulation of B cells is observed. Aldehyde-fuchsin staining. $\times 300$.

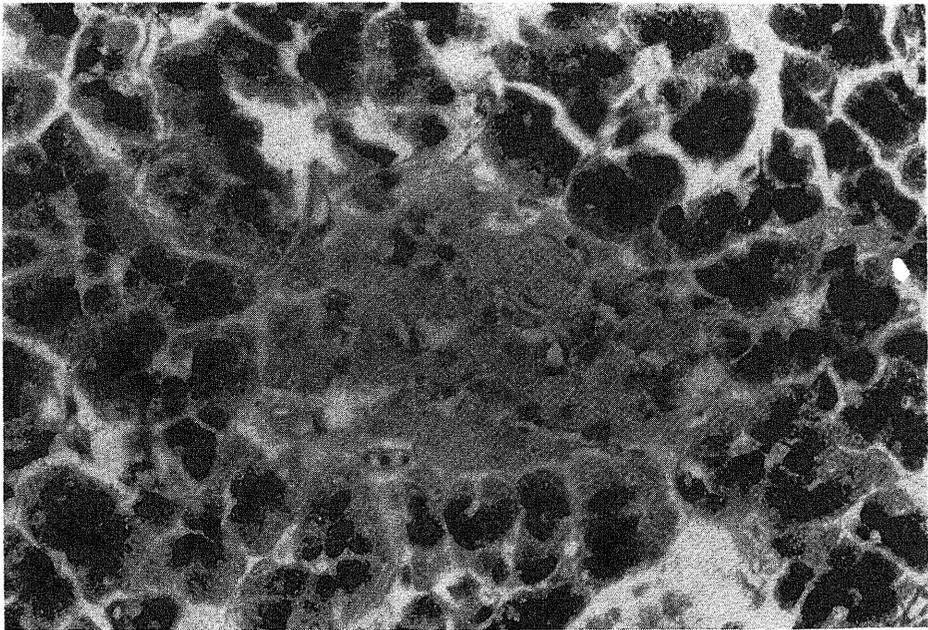


Photo 4. Histopathological findings of pancreatic islets of the group IV. Secretory granules of B cells decrease compared to those of the group II. Aldehyde-fuchsin staining. $\times 300$.

IV. 脾切除犬の残存膵外分泌機能および消化吸収能に及ぼす胃切除の影響

1. PFD 試験

BT-PABA 500 mg (PABA として 169.5 mg) 投与後 6 時間の PABA 尿中回収率は、I 群 71.4±4.9%、II 群 42.0±5.6%、III 群 23.6±9.9% であり、脾切除量に対応し有意の低下を認めた (それぞれ $p < 0.01$)。一方、II 群と IV 群とを比較すると、IV 群の PFD 値は 40.8±6.6% であり、両群間に有意差を認めなかった (図 12)。

2. PABA 試験

精製 PABA 169.5 mg 投与後 6 時間の PABA 尿中回収率は、I 群 82.0±4.8%、II 群 80.8±5.0%、III 群 69.6±7.7% であり、I 群および II 群に比し III 群では PABA 試験の低下傾向を認めた。一方、IV 群の PABA 尿中回収率は 77.0±6.0% であり、II 群との間に差を認めなかった (図 13)。

3. PFD/PABA 値

膵外分泌機能以外の PFD 試験に及ぼす影響を除外するため、PFD/PABA×100 を算出すると、I 群 86.5±1.4%、II 群 51.7±3.5%、III 群 33.1±10.5% であり、各群間に有意差を認めた (それぞれ $p < 0.01$, $p <$

0.05)。一方、IV 群の PFD/PABA 値は 51.7±6.8% であり II 群との間に差を認めなかった (図 14)。

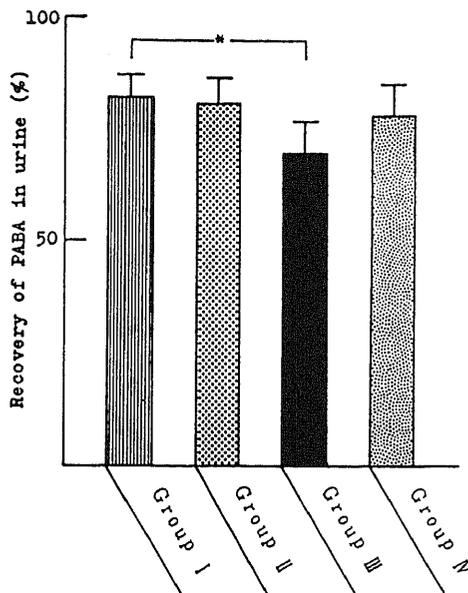


Fig. 13. PABA test in each group. Recovery of PABA in urine for 6 hours after oral administration of 169.5 mg of PABA is calculated. A mean±S. D. of 5 dogs is shown. *, $p < 0.05$.

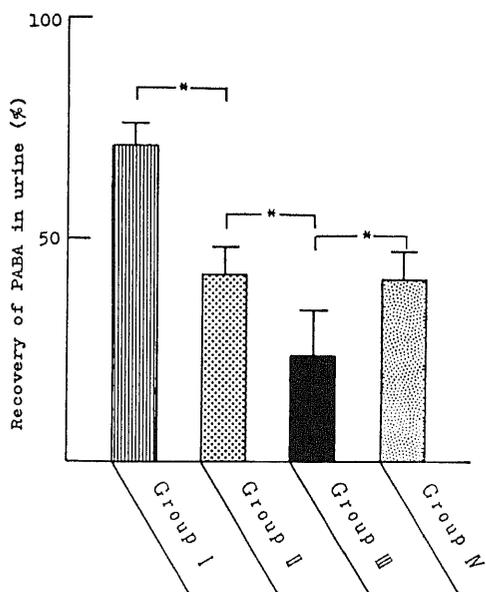


Fig. 12. PFD test in each group. Recovery of PABA in urine for 6 hours after oral administration of 500 mg of BT-PABA is calculated. A mean±S. D. of 5 dogs is shown. PFD, pancreatic function diagnostant; BT-PABA, N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid; PABA, p-aminobenzoic acid. *, $p < 0.01$.

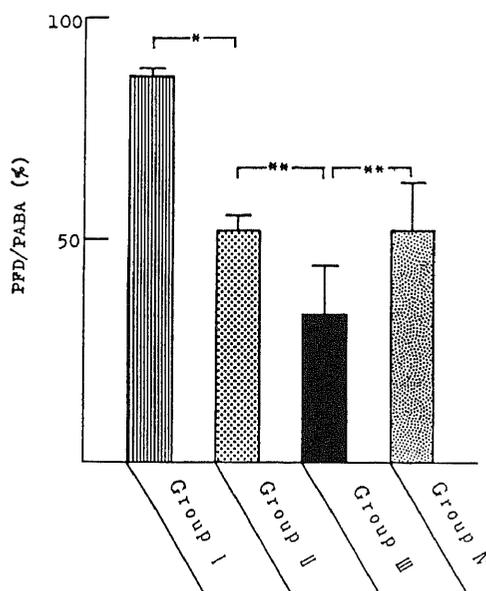


Fig. 14. PFD/PABA value in each group. A mean±S. D. of 5 dogs is shown. *, $p < 0.01$; **, $p < 0.05$.

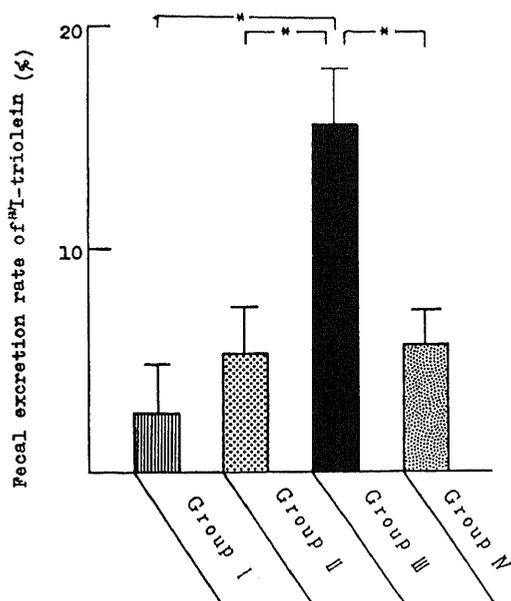


Fig. 15. Fecal excretion rate of ¹²⁵I-triiolein for 72 hours after oral administration of 100 μ Ci of ¹²⁵I-triiolein with $2 \pm$ S. D. of 5 dogs is shown. *, $p < 0.01$.

4. ¹²⁵I-triiolein 試験

¹²⁵I-triiolein 100 μ Ci 投与後 72 時間の糞便中排泄率は、I 群 $2.5 \pm 2.2\%$ 、II 群 $5.3 \pm 2.1\%$ 、III 群 $15.5 \pm 2.5\%$ と、III 群では I、II 群に比し明らかに高値を示した ($p < 0.01$)。一方、IV 群では $5.6 \pm 1.7\%$ であり、II 群との間に差を認めなかった。

考 察

膵切除術後の残存膵機能は、基本的には膵内外分泌細胞の量的減少の程度に依存していると考えられるが、臨床的にはかなり大量の膵切除が行われても、必ずしも機能低下にともなう糖尿病や消化吸収障害などが発現するとは限らない^{18)~20)}。また、術前よりすでに存在した膵病変の程度によっても影響を受けるため²¹⁾、切除量に一致した段階的な機能低下を示さない場合もあり、現在のところ生理的な膵内外分泌機能を維持する切除量の限界については、未だ一定の見解に達していない。このため、実験的に種々検索された結果、膵の潜在的予備力による代償作用はきわめて大きく、術前膵機能が正常な場合には、全膵の 70% 前後を切除しても正常な糖代謝や消化吸収機能を維持する事が可能であると考えられてきた¹⁵⁾。

ところが、糖代謝障害や消化吸収障害を惹起しない

と考えられていた切除量でも、他臓器の合併切除が加えられると、しばしば病的所見の発現する事が指摘されたり²²⁾、また、最近残存膵機能が見かけ上正常に維持されているような場合でも、すでに機能的予備能の低下が潜在している可能性のある事が指摘されるようになってきた。そのうえ、癌の根治性向上を目的として、膵大量切除や膵と周辺臓器の合併切除が積極的に行われている現在、これらの病態を解明し、適切な管理を行う事が臨床的に重要な課題となってきている。そこで、著者は実験的に、70%、90%膵切除犬を用いて、膵大量切除後における糖代謝や消化吸収能を、残存膵内外分泌機能との関連において検索し、さらに、それら機能に及ぼす胃切除の影響についても検討を加えた。

70%膵切除群の空腹時血糖や IV-GTT 時の K 値は無処置群と比べほとんど変化を示さず、また、 Δ IRI、 Σ IRI でもわずかに低下傾向を示すものの統計的に有意差は認めず、耐糖能およびインスリン分泌能は良好に維持されているようにみられた。しかし、I. I は無処置群に比べ明らかに低値であり、血糖上昇に対応したインスリン分泌反応が鈍い事を示し、70%膵切除後ですでに機能的予備能は低下しており、糖代謝障害が潜在している事が示唆された。また、組織学的にはラ島の変性は認めず、B 細胞内分泌顆粒も無処置群同様豊富に観察される事より、糖負荷時における I. I の低下は、膵切除に起因したラ島の絶対量の減少によるものと推測された。

これに比し、90%膵切除群では空腹時血糖に変化はみられないものの、糖負荷時には K 値、 Δ IRI、 Σ IRI、I. I のすべてで明確な低値を示し、耐糖能、インスリン分泌能ともに著明な低下を認めた。一方、ラ島の組織学的検索でも 70%膵切除後とは明らかに異なり、B 細胞は著明に減少し、また、きわめて高度の脱顆粒が認められる事など興味ある所見を呈した。すなわち、膵大量切除時には、切除量がある一定量を越えると、ラ島や B 細胞は形態学的に二次的变化を起こし、この際認められるインスリン分泌能の低下は、単に膵切除にともなうラ島の量的減少のみならず、切除後に惹起されたラ島の変性や B 細胞内分泌顆粒形成能の低下など、質的な面でも影響を受けている事が明らかとなった。

このようなインスリン分泌能や B 細胞の変化に比較し、ATT 時のグルカゴン分泌能は 70%、90%膵切除群ともに無処置群と差を認めず良好に維持されており、膵大量切除時における A、B 細胞は異った反応を示した。

糖代謝の維持に必要な膵の機能的予備能を検索した

従来の報告では、種属差や個体差が認められるものの、全膵の20~30%の残存膵が必要とされてきた²³⁾。水本ら²⁵⁾も犬を用いて段階的膵切除後の耐糖能やインスリン分泌能を検索し、70%以下の切除では糖尿病は発生せず、70~88%切除では術後6週以降になるといわれるSandmyere型糖尿病が発生し、88%以上の切除では術後直ちに糖尿病が発生すると報告している。著者の検索でも、70%膵切除後6~10週経過した時点では、耐糖能、 Δ IRIおよび Σ IRIともに明らかな低下はなく、また、組織学的にもB細胞内に豊富な分泌顆粒形成を認めるも、前述のごとく潜在的な糖代謝障害の存在が示唆された事より、生理的な糖代謝機能を維持し得る切除量の限界は、70%前後である事が確認された。一方、90%膵切除後においては、空腹時血糖の上昇は認めないが、耐糖能、インスリン分泌能ともに明らかな低下を示し、また、ラ島の組織学的変化も高度であった。しかも、ラ島の変化は術後何らかの機序によって二次的に引き起こされたものと推定される事より、時間的経過にもなってこのような糖代謝障害や組織学的変化は、さらに増悪する可能性のある事が推測された。

Sandmyere型糖尿病は、膵内分泌機能の予備力が低下している状態で過剰なインスリン分泌刺激が持続的に加わると、B細胞の疲弊ならびに変性を招き、インスリン分泌能の低下をきたすため発現してくるとされており²⁴⁾、90%膵切除後に認められたラ島の組織学的変化も、このような機序によるものと考えられる。

近年、ブドウ糖の経口陽投与時と経静脈的投与時では、血糖上昇度やインスリン分泌反応に差異が認められ、前者では血糖上昇が軽度であるにもかかわらず、高いインスリン分泌反応を示す報告²⁵⁾や、セクレチンの静脈内投与によって血中インスリンの上昇を認めたなど²⁶⁾²⁷⁾、インスリン分泌に対する消化管ホルモンの生理作用が注目されるようになった。Ungerら²⁸⁾²⁹⁾、Turnerら³⁰⁾、Dupreら³¹⁾およびFahrenkrugら³²⁾はこれら一連の消化管ホルモンがインスリン分泌に及ぼす影響を、entero-insular axisという概念でとらえ報告している。また、諸家の報告^{33)~35)}によると、消化管ホルモンの分泌細胞は胃および上部小腸に広く分布しており、これら臓器の切除は当然種々の消化管ホルモンの分泌低下をきたし、その結果、インスリン分泌能および耐糖能の低下を惹起するものと考えられる。しかしながら、前述したごとく膵の機能的予備能はきわめて大きいため、膵内分泌機能が正常な場合、これらのincretin作用を持つ消化管ホルモンの影響は、生理的な代償作用によって隠蔽され、これら臓器の切除のみでは病的状態の発現にまで至らないものと推測され

る。逆に膵内分泌機能の予備力が低下し、正常な糖代謝がかかるうじて維持されているような状態では、これらinsulintrophic hormoneの持つ生理的意義は大きく、胃や小腸の切除は耐糖能やインスリン分泌能に少なからず影響を及ぼす事が推測される。膵と隣接臓器の合併切除時に認められる糖代謝障害については、膵切除にともなう内分泌細胞の量的減少のみならず、当然このような機転に起因するインスリン分泌能の変化も考慮されなければならない。

Wapnickら³⁶⁾は胃切除術後にIV-GTTを施行し、耐糖能およびインスリン分泌能の低下を報告している。70%膵切除に胃切除を加え、耐糖能とインスリン分泌能を検索した著者の成績では、70%膵単独切除群に比べ耐糖能は低下傾向を示し、インスリン分泌能は明らかに低下した。また、各検査値は90%膵切除群に近似し、潜在的膵内分泌機能障害時の糖代謝に及ぼす胃切除の影響がきわめて大きい事が判明した。

一方、組織学的には70%膵単独切除群に比し、胃切除併施群ではB細胞内の分泌顆粒はやや少ない傾向にあるものの、90%膵切除群よりはるかに多く、耐糖能やインスリン分泌能の低下に比べると形態学的変化は比較的軽度であった。したがって、胃切除併施群でみられたインスリン分泌能の低下は、90%膵切除群で認められた脱顆粒などの形態学的変化に起因するのみならず、インスリン放出機転の障害などB細胞の機能的な障害による影響が示唆された。

胃切除併施群の血中ガストリン値は当然の事ながら他群に比し著明に低下していた。そこで、胃切除併施群の5頭について、テトラガストリンを持続点滴静注し、血中ガストリン値を約100 pg/mlに維持しつつIV-GTTを施行すると、5頭中4頭にK値の改善を認めた。また、 Δ IRI、I. Iの改善は全例に認められ、ガストリン点滴静注によるインスリン初期分泌相の改善が明らかとなった。

ガストリンのinsulintrophic action発現機序については、膵血流量増大によるものと推測している報告³⁶⁾もあるが、未だ詳細は不明である。著者の実験成績からも、ガストリンのB細胞に対する作用機序については言及できないが、以上の機能的ならびに形態学的検索成績より、胃切除併施群におけるB細胞の機能低下の一因として、ガストリンの基礎分泌量低下にともなうインスリン放出機転の障害が強く推定された。しかしながら、ガストリン注入によっても70%膵単独切除群に比較すると、耐糖能およびインスリン分泌能ともに未だ低下傾向にあり、胃切除にともなう他の因子の関与も否定できない。

胃切除術後の耐糖能異常の一因として、従来よりい

いわゆる oxyhyperglycemia の関与が指摘されており、これに関して数多くの報告^{37)~41)}がみられる。著者はインスリン分泌機転に及ぼす血糖以外の因子を除外する意味で IV-GTT によって B 細胞機能を検索しているため、この点については言及できない。しかし、oxyhyperglycemia はインスリンの過剰分泌をきたし、結果として B 細胞の疲弊を招き、機能低下に発展するとも言われており^{42)~44)}、潜在的内分泌機能低下状態にある膵切除にさらに胃切除が併施され、過剰なインスリン分泌刺激が反復して負荷される事で、B 細胞機能は少なからず影響を受けているであろう事は当然推測される。組織学的に 70%膵単独切除群に比べ、胃切除併施群では B 細胞内分泌顆粒が減少傾向を示した一因として、このような機転にともなう影響も考えられる。

膵は内分泌とともに外分泌をも営む特殊な臓器であり、膵切除後の病態は内外分泌両面よりの検討が必要である。慢性膵炎に対する術式の一つとして 95%膵切除術が行われる事がある⁴⁵⁾⁴⁶⁾が、すでに膵機能障害をともなった症例に対して、このように大量の膵切除を行っても、術後発現する消化吸収障害は比較的軽度であるとの報告⁴⁷⁾⁴⁸⁾が多い。このため、膵大量切除後における膵外分泌機能の低下や、それにともなう病態生理的意義については、従来より臨床的にあまり重要視されていなかった。

¹³¹I-triolein 試験で脂肪の消化吸収能を検索した著者の成績でも、90%膵切除後では軽度~中等度の障害を認めたが、70%膵切除後ではほとんど障害されていなかった。しかし、消化吸収試験は消化器の総合的機能を示すものであり、膵外分泌機能を直接評価するものではないため、膵大量切除後たとえ外分泌機能低下をともなっているても他臓器による種々の代償機転⁴⁹⁾により隠蔽されている可能性がある。

従来、膵外分泌機能検査法としては、Lundh テストや pancreozymin-secretin test (P-S テスト) が施行され、これら方法により膵切除後の残存膵外分泌機能を検索した報告⁵⁰⁾⁵¹⁾も散見される。しかし、これら検査方法は手技が煩雑であり、手術後の消化管再建方法によってはしばしば施行不能の場合が生じる。

ところが最近、膵キモトリプシンにより特異的に分解される BT-PABA を用いた PFD 試験が膵外分泌機能検査法として開発され、その有用性が強調されている^{52)~54)}。しかし、PFD 試験は BT-PABA の分解、吸収、代謝、排泄など複雑な過程を経るため、肝、腎および腸管吸収機能などの影響を受けると考えられており、これらの因子を除外し、純粋な膵外分泌機能を評価するため種々の方法が検討されている^{55)~59)}。著者は精製 PABA を用いた PABA 試験を併用し、PFD 試

験と PABA 試験の比を用いて検索した結果、70%膵切除後ですでに低値を示し、90%膵切除後ではさらに低下するという段階的膵外分泌機能障害を認めた。すなわち、70%膵切除後では顕性の消化吸収障害は認められないが、すでに膵外分泌機能は低下しており、90%膵切除となって初めて明らかな消化吸収障害の発現を示し、IV-GTT による耐糖能とインスリン分泌能の成績とよく似た傾向を示した。このように膵大量切除時には、膵内外分泌機能は平行して低下する傾向がみられた。

一方、胃切除併施群の PFD 試験、¹³¹I-triolein 試験の成績は、70%膵単独切除群と差はなく、胃切除の膵外分泌機能および脂肪消化吸収能に及ぼす影響はほとんど認められなかった。

以上、70%膵切除後では耐糖能や消化吸収機能の障害は発現せず、90%膵切除になり初めて明らかな耐糖能異常および消化吸収障害などの病態が発現したが、70%膵切除後ですでに潜在的膵内外分泌機能障害の状態にあると推定された。一方、このような膵内外分泌機能の予備力の低下した状態にさらに胃切除が併施されると、膵外分泌機能はほとんど影響を受けないが、耐糖能やインスリン分泌能は明らかに低下し、その一因として胃切除にともなうガストリン分泌低下が関与していると推定された。

結 論

膵大量切除後の残存膵内外分泌機能と胃切除の残存膵機能に及ぼす影響を、I 群(無処置犬) II 群(70%膵切除犬) III 群(90%膵切除犬) IV 群(70%膵切除兼胃切除犬)の各実験群を作成し、IV-GTT、PFD 試験を中心に検討した結果、以下の結論を得た。

1) 空腹時血糖は各群間に有意差を認めなかったが、IV-GTT 時の糖処理係数は II 群では比較的良好に保たれるも、III 群および IV 群では明らかに低値を示し、90%膵切除後で顕性の耐糖能異常の出現を認めるとともに、胃切除の耐糖能に及ぼす影響が確認された。

2) IV-GTT 時の insulinogenic index は I 群に比し II 群で低値を示し、70%膵切除後ですでに潜在的糖代謝障害が存在する事が判明した。一方、90%膵切除後では IV-GTT 時のインスリン分泌能はきわめて低下していた。

3) IV-GTT 時のインスリン総分泌量および insulinogenic index は II 群に比し IV 群で明らかに低下し、胃切除のインスリン分泌能に及ぼす影響が認められた。

4) グルカゴン分泌能は膵切除量の増大につれやや低下傾向を示すも、各群間に有意差はなく、膵大量切

除後も良好に保たれ、胃切除のグルカゴン分泌能に及ぼす影響も認められなかった。

5) 空腹時血中セクレチン値は膵切除および胃切除の影響を受けないが、空腹時血中ガストリン値は胃切除併施群で明らかに低下していた。

6) IV群についてガストリン持続注入下にIV-GTTを施行すると、5頭中4頭に耐糖能およびインスリン分泌能の改善を認め、胃膵合併切除後の残存膵B細胞機能に及ぼすガストリンの trophic effect が示された。

7) aldehyde-fuchsin 染色によるラ島の病理組織学的検索上、II群ではI群同様に分泌顆粒を有する正常B細胞が豊富に観察されるのに対し、III群ではラ島の変性が著明で、極めて高度の脱顆粒が認められた。IV群のラ島は形態学的に正常に維持されるもII群に比べB細胞内分泌顆粒の減少が観察された。

8) 膵切除量の増大につれPFD値は明らかに低下し、膵外分泌機能は膵切除の量的影響を受ける事が示されたが、II群とIV群との間に差はなく、胃切除の膵外分泌機能に及ぼす影響は認められなかった。

9) ¹³¹I-triolein の糞便中排泄率はI、II群間に差はなく、全膵の70%切除後も脂肪の消化吸収能は良好に保たれていたが、90%膵切除後では明らかな脂肪消化吸収障害が出現した。一方、II、IV群の間には差がなく、胃切除の脂肪消化吸収能に及ぼす影響は認められなかった。

以上より、膵切除後の残存膵機能は膵切除量の増大に伴い順次低下する事は明らかであり70%膵切除後ですでに潜在的糖代謝障害が存在し、このような条件下にさらに胃切除が併施されると、耐糖能異常およびインスリン分泌障害が顕性化する事が明らかとなった。その原因として、胃切除にともなうガストリン分泌低下に起因する膵B細胞からのインスリン放出障害の関与が示唆された。

(なお、本論文の要旨は、第22回日本消化器病学会秋季大会において発表した。)

謝 辞

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜りました宮崎逸夫教授に深謝致します。また、終始御指導、御助言をいただいた佐々木誠博士、竹下八洲男博士、さらに病理学的検索に御指導いただいた金沢医科大学第1病理小西二三男助教授に感謝の意を表します。

文 献

1) 浜野研蔵：膵臓手術特に膵臓全剝後の消化吸収能力に就て、日外宝函, 22, 500-508 (1953).

2) 本庄一夫・中瀬 明：膵大量切除後の治療。外科診療, 2, 146-150 (1971).

3) Hotz, J., Governa, R. & Glodi, P. H.: Reverse capacity of the exocrine pancreas. Digestion, 9, 212-223 (1973).

4) DiMugno, E. P., Go, V. L. W. & Summerskill, W. H. J.: Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. New Eng. J. Med., 288, 813-815 (1973).

5) 宮崎逸夫・佐々木誠：膵癌診断と治療。臨と研, 5, 1521-1526 (1979).

6) 岡本英三・飛田忠之・宮田正彦：膵頭十二指腸切除後の諸問題。最新医学, 8, 1720-1724 (1979).

7) Mizumoto, R., Kawarada, Y., Goshima, H., Tamaki, H., Sekoguchi, T. & Tomikawa, I.: Carbohydrate metabolism and endocrine function in the pancreas remnant after major pancreatic resection. Amer. J. Surg., 143, 237-243 (1982).

8) Kajiwara, T., Suzuki, T. & Tobe, T.: Effect of massive bowel resection on enteroinsular axis. Gut, 20, 806-810 (1982).

9) 小林 衛・嶋田 紘・佐藤一美・新明紘一郎・鬼頭文彦・米沢 健・土屋周二：閉塞性黄疸における糖代謝異常。日消病会誌, 77, 609-615 (1980).

10) Gelinis, M. D., Morin, C. L. & Morisset, J.: Exocrine pancreatic function following proximal small bowel resection in rats. J. Physiol., 322, 71-82 (1982).

11) White, T. T., Elmslie, R. G. & Magee, D. F.: The disappearing enzymes, a study of pancreatic enzymes in normal patients and after Billroth I and II gastric resections. Amer. J. Surg., 106, 307-316 (1963).

12) Wagner, E.: Exocrine pancreatic function before and after Billroth II gastrectomy. Germ. Med. Mth., 12, 527-532 (1967).

13) 大柳治正・道上俊高・奥村修一・関田幹雄・光野孝雄：胃切除後の消化吸収と代謝変化。外科, 41, 637-645 (1979).

14) 吉岡 一：膵切除。日外会誌, 55, 766-794 (1954).

15) 水本龍二・八杉八郎：膵の機能(VII)膵切除と代謝。代謝, 10, 1403-1412 (1973).

16) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminoso, L., Lucy, A., Betty, C. & Martha, G.: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acid in dog and man. J. clin.

- Invest., 24, 388-404 (1945).
- 17) **Lundbaek, K.**: The intravenous glucose-tolerance test. *Triangle*, 6, 194-198 (1964).
- 18) **Weitzman, J. J. & Rothschild, P. D.**: The surgical management of traumatic rupture of the pancreas due to blunt trauma. *Surg. Clin. North Amer.*, 48, 1347-1353 (1968).
- 19) **Norton, L. & Eiseman, B.**: Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, 127, 191-195 (1974).
- 20) **Frey, C. H., Child, C. G. & Fry, W.**: Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann. Surg.*, 184, 403-414 (1976).
- 21) **緒方峰夫**: 膵頭十二指腸切除後病態の検討. *日消外会誌*, 11, 954-964 (1978).
- 22) **本橋久彦**: 胃全摘後の糖代謝について. *横浜医学*, 27, 87-97 (1976).
- 23) **戸田 博・酒井晴夫・細田東洋雄**: 実験的膵頭部切除並に膵全別出術に就て. *手術*, 6, 249-256 (1952).
- 24) **米村 豊**: 膵切除量と膵内分泌機能. *十全医会誌*, 88, 307-336 (1979).
- 25) **McIntyre, N., Noldsworth, C. D. & Turner, D. S.**: New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet*, 2, 20 (1964).
- 26) **Dupre, J., Curtis, J. D. & Beck, J. C.**: Insulinotropic action of secretin. *Brit. Med. J.*, 26, 560 (1967).
- 27) **Boyns, D. R., Jarrett, R. J. & Keen, H.**: Intestinal hormones and plasma insulin, an insulinotropic action of secretin. *Brit. Med. J.*, 10, 676-678 (1967).
- 28) **Unger, R. H., Ketterer, H., Dupre, J. & Eisentraut, A.**: The effects of secretin, pancreatico-zymin and gastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs. *J. Clin. Invest.*, 46, 630-645 (1967).
- 29) **Unger, R. H. & Eisentraut, A. M.**: Entero-insular axis. *Arch. Intern. Med.*, 123, 261-266 (1969).
- 30) **Turner, D. S., Shabaan, A., Etheridge, L. & Marks, V.**: The effect of an intestinal polypeptide fraction on insulin release in the rat *in vitro* and *in vivo*. *Endocrinology*, 93, 1323-1328 (1973).
- 31) **Dupre, J., Ross, S. A., Watson, D. & Brown, J. C.**: Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37, 826-828 (1973).
- 32) **Fahrenkrug, J., Schaffalitzky de Muckadell, O. B. & Kuhl, C.**: Effect of secretin on basal- and glucose-stimulated insulin in man. *Diabetologia*, 14, 229-234 (1978).
- 33) **Bloom, S. R.**: Hormones of the gastrointestinal tract. *Br. Med. Bull.*, 30, 62-67 (1974).
- 34) **戸部隆吉**: パラニューロンを介する臓器相関. *医学のあゆみ*, 104, 832-834 (1978).
- 35) **養田俊二**: イヌの消化管粘膜内の各種消化管ホルモンの分布に関する研究. *臨と研*, 56, 1545-1546 (1979).
- 36) **Wapnick, S. & Jones, J. J.**: Changes in glucose tolerance and serum insulin following partial gastrectomy and intestinal resection. *Gut*, 13, 871-873 (1972).
- 37) **Tobe, T., Kouchi, M., Tanimura, H. & Huang, C. H.**: Hyperglycemia after gastrectomy as a prediabetic state. *Arch. Surg.*, 94, 836-840 (1967).
- 38) **鈴木喜子**: 胃切除者の代謝位相に関する研究, とくにグルコース負荷後の血糖・血中インスリンならびに NEFA 変動の異常とその機序について. *糖尿病*, 13, 255-263 (1970).
- 39) **上松一郎・中村幸二・内藤雅俊**: 胃切除者における耐糖能の経過. *糖尿病*, 17, 502-507 (1974).
- 40) **Breuer, R. I., Zuckerman, L., Hauch, T. W., Green, W., Ogara, P., Lawrence, A. M., Foa, P. P. & Matsuyama, T.**: Gastric operations and glucose homeostasis. *Gastroenterology*, 69, 598-606 (1975).
- 41) **岸 清志・小立寿成・小川東明・水本 清・竹田勤・日野原徹・西村興亜・古賀成昌・武田 悼・岩井宣健**: 糖尿病併存胃切除症例の術前術後の耐糖能-50 g OGTT からみた検討- . *外科*, 43, 1344-1348 (1981).
- 42) **河合昂三・早川浩之**: 胃切除者における糖代謝異常. *診と療*, 61, 2232-2236 (1973).
- 43) **三村悟郎・陣内富男・橋口 純・上村才司・定永竹志・大野勝也・立井哲三・福満昭二**: 胃切除者の糖代謝. *糖尿病*, 9, 201-207 (1966).
- 44) **Donald, B. & Sol, G.**: Carbohydrate metabolism in the subtotal gastrectomy patient. *Amer. J. Gastroent.*, 46, 119-129 (1966).
- 45) **Fry, W. J. & Child, C. G.**: Ninety-five per cent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann. Surg.*, 162, 543-549 (1969).
- 46) **Weiland, D. E., Kuntz, D. J. & Kimball, H. W.**: Subtotal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, 118, 973-975 (1969).

- 47) Warren, W. D., Leite, C. A., Baumeister, F., Poucher, R. L. & Kalsner, M. H.: Clinical and metabolic response to radical distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, **113**, 77-84 (1967).
- 48) Kalsner, M. H., Leite, C. A. & Warren, W. D.: Fat assimilation after massive distal pancreatectomy. *New Eng. J. Med.*, **279**, 570-576 (1968).
- 49) Curtis, K. J., Gaines, H. D. & Kim, Y. S.: Protein digestion and absorption in rats with pancreatic duct occlusion. *Gastroenterology*, **74**, 1271-1276 (1978).
- 50) 白相光康: 膵管ドレナージ法による膵外分泌機能の検討. *日消会誌*, **70**, 658-672 (1973).
- 51) Higuchi, A., Yasugi, H., Yokota, T. & Tobe, T.: Changes of pancreatic exocrine function after major resection of the pancreas in dogs. *Gastroenterol. Jpn.*, **14**, 316-326 (1979).
- 52) Imondi, A. R., Stradley, R. P. & Wolgemuth, R.: Synthetic peptides in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in animals. *Gut*, **13**, 726-731 (1972).
- 53) Gyr, K., Stalder, G. A., Schiffmann, I., Fehr, C., Vonderschmitt, D. & Fahrlaender, H.: Oral administration of a chymotrypsin-labile peptide - a new test of exocrine pancreatic function in man (PFT). *Gut*, **17**, 27-32 (1976).
- 54) 衣笠勝彦: N-benzoil-L-tyrosyl-p-amino-benzoic acid を用いた新しい膵外分泌機能検査, 第 I 編, 基礎的検討および診断的意義について. *日消会誌*, **74**, 1323-1336 (1977).
- 55) Greenberger, C. A. N. J.: Diagnosis of pancreatic disease by a synthetic peptide. A new test of exocrine pancreatic function. *Lancet*, **27**, 663-666 (1976).
- 56) 木村寿成・若杉英文・船越顕博・松本雅裕・井林博: 経口的膵外分泌機能検査法の臨床的検討 - PABA 吸収試験を併用した PFD 試験 - . *日消会誌*, **76**, 259-264 (1979).
- 57) 桑原靖道: テストミール併用による膵外分泌機能試験(PFD)の診断能向上に関する研究. *日消会誌*, **76**, 2242-2251 (1979).
- 58) 渡辺公男: PFD 試験を中心とした術後消化吸収機能の臨床的検討. *日臨外会誌*, **42**, 737-752 (1981).

Experimental Study of the Influence of Massive Pancreatectomy and Gastrectomy on the Remnant Pancreatic Function Hideo Yamazaki, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - *J. Jusen Med. Soc.*, **94**, 208-226 (1985)

Key words: pancreatectomy, gastrectomy, intravenous glucose tolerance test, PFD test, gastrin

Abstract

The remnant pancreatic endocrine and exocrine functions were studied in mongrel dogs, prepared by 70%, 90% pancreatectomy and 70% pancreatectomy, together with gastrectomy. In these dogs, intravenous glucose tolerance test (IV-GTT), intravenous arginine tolerance test (ATT), pancreatic function diagnostant (PFD test) and ¹³¹I-triolein test were performed. In the group of 70% pancreatectomy with gastrectomy, IV-GTT was performed by continuous intravenous injection of gastrin. Islets of Langerhans of the remnant pancreas were examined histopathologically by aldehyde-fuchsin staining. After 70% pancreatectomy, glucose clearance constant (K value) and total insulin secretion (Σ IRI) during IV-GTT were not different from those of the untreated group, but insulinogenic index (I. I) decreased obviously. After 90% pancreatectomy, all of K value, Σ IRI and I. I decreased significantly. In the group of combined gastrectomy, compared with the group of 70% pancreatectomy, Σ IRI and I. I decreased significantly. In the histopathological examination of islets of Langerhans, B cells with secretory granules were observed abundantly after 70% pancreatectomy, while after 90% pancreatectomy,

severe degranulation of B cells was noted. Furthermore, in the group of combined gastrectomy, mild degranulation of B cells was noted. On the other hand, glucagon secretion during ATT was not different from that of the untreated group even after massive pancreatectomy and gastrectomy. In the group combined with gastrectomy, both of glucose tolerance and insulin secretion were improved by gastrin injection. The value of PFD test decreased according to the extent of pancreatectomy. In ^{131}I -triolein test, fat digestion and absorption was normal after 70% pancreatectomy, but disturbed after 90% pancreatectomy. On the other hand, gastrectomy had no influence on PFD and ^{131}I -triolein tests. From these observation, it is concluded that the pancreatic function after massive pancreatectomy is impaired according to the decrement of the pancreatic tissue, and the combined gastrectomy has more suppressive effect on glucose tolerance and insulin secretion. It is further suggested that the decrease of gastrin secretion is involved as a factor of the disorder in glucose tolerance and insulin secretion after pancreatectomy combined with gastrectomy.