

# 下垂体-副腎系胃分泌の迷走神経切断術による影響(両側副腎摘除犬による実験的研究)

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8870">http://hdl.handle.net/2297/8870</a>

# 下垂体-副腎系胃分泌の迷走神経切断術による影響 (両側副腎摘除犬による実験的研究)

金沢大学医学部外科学第2講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

松 本 俊 彦

(昭和55年11月20日受付)

消化性潰瘍の発生は、胃腸粘膜に作用する塩酸、ペプシン分泌能を中心とする攻撃因子と、粘液分泌能及び粘膜抵抗の防御因子の2つの因子群のバランスによって決定されるとする Sun and Shay<sup>1)</sup> の説は今日でも広く支持されている。临床上、肉体的ならびに精神的ストレスが攻撃因子たる、塩酸、ペプシン分泌を亢進せしめて、潰瘍の発生、増悪をもたらす事は良く知られている事実である。この原因として、ストレスが視床下部副交感神経中枢を刺激し、迷走神経を介して壁細胞、主細胞、ガストリン産生細胞から、塩酸、ペプシン、ガストリン分泌を促す機序と、視床下部交感神経中枢を刺激して、交感神経-副腎髄質系経路によりカテコールアミンを放出すると同時に、視床下部-下垂体前葉系経路より放出される ACTH が副腎皮質ホルモンの分泌増加を促し、それによって胃酸分泌を亢進せしめる機序が考えられている。しかし、こうした病態の解明は、消化性潰瘍の治療法の選択の上できわめて重要であるにもかかわらず、現在なお不明な点も多い。

そこで著者は、インスリン刺激による低血糖状態が、前述したストレスと同様の刺激状態を招来し得る事<sup>2)3)4)</sup>を利用して、両側副腎摘除を施した犬を用いて、迷走神経系経路の胃酸分泌動態を検索し、更に外因性エピネフリンならびにヒドロコルチゾン投与によって、視床下部-副腎髄質系経路、下垂体前葉-副腎皮質系経路の胃酸分泌動態を検索した。またこれらに選択的近位迷走神経切断術 Selective Proximal Vagotomy (以下 SPV と略す) を追加し、下垂体-副腎皮質系経路の胃酸分泌能が迷走神経切断術により受ける影響についても検討を加えたので報告する。

## 材料ならびに方法

1. 実験動物
 

24時間以上絶食後の体重 10～15 kg の雑種成犬を使用した。
2. 両側副腎摘除法と術後管理
 

末梢静脈よりヒドロコルチゾンを点滴静注しながら、全身麻酔下に、経開腹法にて両側副腎全摘除術を施行した。術後1週間は 5 mg/kg のヒドロコルチゾンを朝、夕2回筋注し、それ以後は朝のみ補充した。塩分保給には、1%食塩水を与えた。
3. 胃液採取ならびに胃液酸度の測定
 

胃液採取実験は1週間に2回を越えないことを厳守し、実験開始24時間前にはヒドロコルチゾンの投与を中止し同時に絶食とした。胃液採取は麻酔下に行った。麻酔は、塩酸ケタミン 15 mg/kg 筋注により導入し、以後はサイオペンタール 20 mg/kg・h を点滴静注し一定深度に維持する様努めた。インスリン刺激実験におけるインスリン投与量は 0.3 u/kg で経静脈内に1回投与した。胃液採取法は、アーガイル社製のサーレンサンブチューブを経口的に胃底部に挿入し、持続的に吸引し、10分間隔の分画採取を行った。胃液酸度の測定には、HITACHI-HORIBA 社製の pH メーターを用い 1/50 N - NaOH にて pH - stat で end point pH 2.9 迄滴定して遊離塩酸度を求め、液量と遊離塩酸度から胃酸分泌量 (mEq/10 min.) を算定した。
4. 測定項目
  - 1) 基礎酸分泌量
 

前液を20分間吸引除去後、胃液採取を開始し、120分間の酸分泌量をもって基礎酸分泌量 Basal Acid

Interrelation between the Vagal and Pituitary-Adrenal Components in the Gastric Secretory Response. (Experimental Studies on Total Adrenalectomized Dogs.) **Toshihiko Matsumoto**, Department of Surgery (II) (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

Output (以後 B. A. O. と略す) とした。

## 2) 最大酸分泌量

インスリン静注後 2 時間の酸分泌量をもって最大酸分泌量 Maximal Acid Output (以後 M. A. O. と略す) とした。

## 3) 最高酸分泌量

インスリン刺激試験で最高酸分泌反応を示す連続する 2 分間の酸分泌量を 6 倍して最高酸分泌量 Peak Acid Output (以後 P. A. O. と略す) とした。

## 4) 血中ガストリン

基礎酸分泌試験では前液吸引直後、インスリン刺激試験では刺激直前に採血し、それぞれ前値とし、以後は、15 分値、30 分値、45 分値、60 分値、75 分値、90 分値、105 分値、120 分値を経時的に股動脈より採血し、C. I. S. 社製の Radioimmunoassay Kit で測定した。

## 5) 血糖値

デキストロスティックス呈色反応をエームス・リフレクタンス・メーターで測定した。血糖値測定時間は、インスリン刺激直前、刺激後 30 分、60 分、90 分、120 分の値である。

## 5. 実験群

### 1) 両側副腎温存犬 (4 頭)

#### i) インスリン単独刺激群

### 2) 両側副腎摘除犬 (12 頭)

#### i) 基礎酸分泌群

#### ii) 基礎酸分泌 + ハイドロコルチゾン 1 mg/kg 負荷群

ハイドロコルチゾン (以後 a. c. h. と略す) は基礎酸分泌胃液採取開始後 60 分より 10 分間に全量 1 mg/kg を持続投与した。

#### iii) インスリン単独刺激群

#### iv) インスリン刺激 + エピネフリン 30 ng/kg・min 負荷群

エピネフリンはインスリン静注後 30 分より 60 分後までの 30 分間にわたり持続投与した。

#### v) インスリン刺激 + ハイドロコルチゾン 1 mg/kg 負荷群

a. c. h. 負荷はインスリン静注後 40 分より 60 分後までの 20 分間にわたり持続投与した。

### 3) 両側副腎摘除 + SPV 犬 (3 頭)

#### i) 基礎酸分泌群

#### ii) 基礎酸分泌 + ハイドロコルチゾン 1 mg/kg 負荷群

a. c. h. 負荷方法は前述と同じ。

#### iii) インスリン単独刺激群

#### iv) インスリン刺激 + ハイドロコルチゾン 1 mg

/kg 負荷群

a. c. h. 負荷方法は前述と同じ。

## 成 績

### 1. 両側副腎温存犬

#### 1) インスリン単独刺激群 (図 1)

両側副腎温存犬の酸分泌量はすべての犬で著しく抑制され、明瞭な酸分泌促進効果は認められなかった。4 頭平均の M. A. O. は  $2.5 \pm 0.7$  mEq, P. A. O. は  $3.7 \pm 1.8$  mEq であった。

インスリン静注 30 分後の血糖値は 50 mg/dl 以下に低下していた。

### 2. 両側副腎摘除犬

#### 1) 基礎酸分泌 + ハイドロコルチゾン 1 mg/kg 負荷群 (図 2)

基礎酸分泌群では 10 分目の酸分泌量は  $0.69 \pm 0.22$  mEq, 60 分目は  $0.40 \pm 0.16$  mEq, 120 分目のそれは  $0.26 \pm 0.26$  mEq であり時間経過と共に

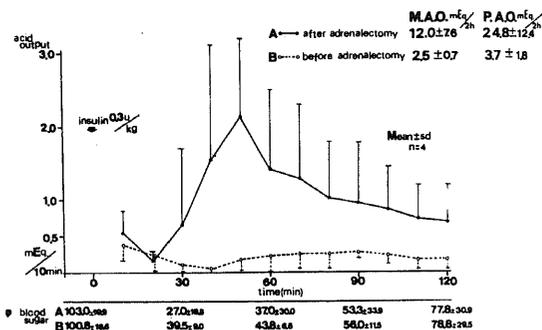


図 1 両側副腎摘除前、後でのインスリン刺激胃酸分泌動態。

両側副腎摘除により著明な胃酸分泌促進効果が認められる。

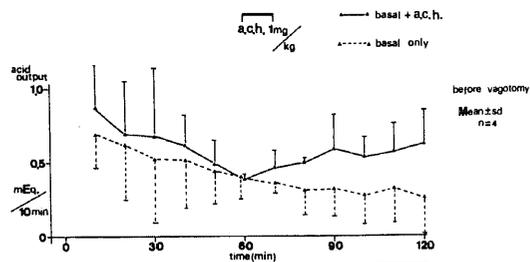


図 2 ハイドロコルチゾン負荷による基礎胃酸分泌の態度 (SPV 前)。

ハイドロコルチゾンは酸分泌直接刺激作用はない。

酸分泌量は減少し続け、B. A. O. は  $5.0 \pm 1.5$  mEqであった。a. c. h. 負荷群では減少し続けていた酸分泌量は、a. c. h. 負荷後増加しながら回復して行くが基礎酸分泌採取前値までには達しなかった。a. c. h. 負荷前60分の酸分泌量は  $0.87 \pm 0.29$  mEq、負荷前10分では  $0.40 \pm 0.04$  mEqであったが、a. c. h. 負荷後30分目の酸分泌量は  $0.59 \pm 0.23$  mEqに増加し負荷後60分目にも  $0.62 \pm 0.23$  mEqであった。

2) インスリン単独刺激群 (図3)

インスリン静注直後より initial inhibition 効果が発現し静注20分後には酸分泌量は最大に抑制された。

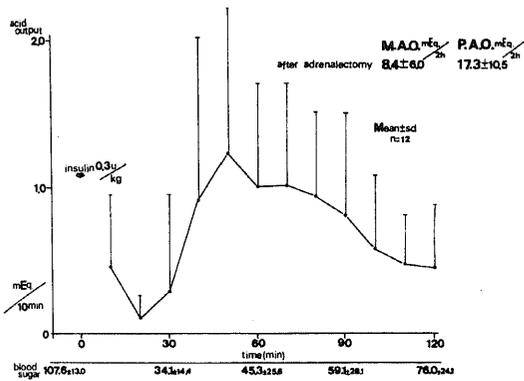


図3 インスリン単独刺激による胃酸分泌動態 (SPV 前).  
初期抑制効果と酸分泌促進効果が明瞭に認められる。

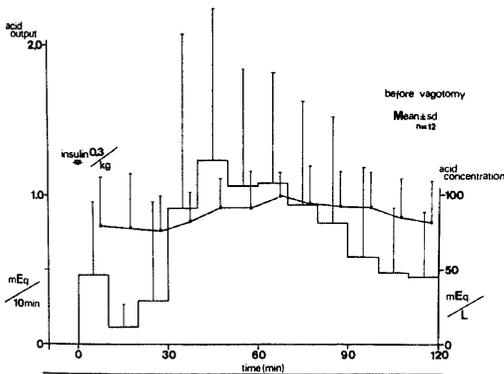


図4 インスリン単独刺激酸分泌量と酸濃度 (SPV 前).  
酸濃度の増加よりも酸分泌量の増加が大である。

酸分泌促進効果は、最低血糖値が発来するインスリン静注30分後より始まり、この分面の酸分泌量は  $0.22 \pm 0.5$  mEqであった。50分後には peak に達しこの分面の酸分泌量は  $1.23 \pm 1.0$  mEqであった。以後酸分泌量は漸減し続け、90分目の酸分泌量は  $0.81 \pm 0.71$  mEq、120分目のそれは  $0.45 \pm 0.44$  mEqとなり120分後には刺激前値にもどった。12頭平均のM. A. O. は  $8.4 \pm 6.0$  mEq、P. A. O. は  $17.3 \pm 10.5$  mEqであった。

インスリン静注前の血糖値は  $107.6 \pm 13.0$  mg/dl であり静注30分後には最低血糖値  $34.1 \pm 14.4$  mg/dl に低下した。

酸濃度は (図4) インスリン静注直後より低下し、30分後には最低酸濃度  $76.9 \pm 23.1$  mEq/L になる。以後酸分泌量の増加と共に酸濃度も上昇し70分後には最高酸濃度  $99.9 \pm 15.9$  mEq/L となった。その後は、酸濃度、酸分泌量共に次第に低下した。

3) インスリン刺激 + エピネフリン 30 ng/kg・min 負荷群 (図5)

インスリン刺激による酸分泌促進効果はエピネフリンを負荷することにより著しく抑制された。しかしながらインスリン刺激の酸分泌促進効果は明瞭に認められ、インスリン刺激50分後には peak に達しこの分面の酸分泌量は  $0.80 \pm 0.72$  mEqであった。インスリン単独刺激群の peak は  $1.51 \pm 1.13$  mEqであった。エピネフリン負荷群では、インスリン刺激後120分目に1頭以外すべての犬で分泌は停止してしまう。エピネフリン負荷群のM. A. O. は  $3.6 \pm 2.2$  mEqでインスリン単独刺激群のそれは  $10.4 \pm$

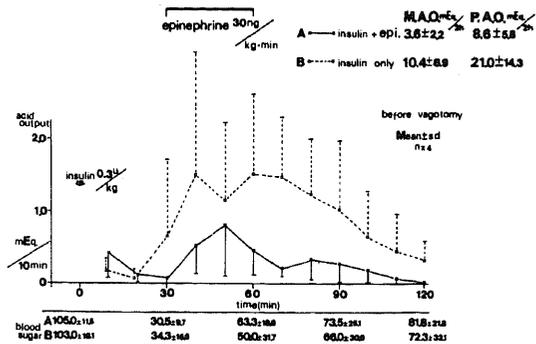


図5 エピネフリン負荷によるインスリン刺激胃酸分泌の態度 (SPV 前).  
エピネフリン負荷により酸分泌促進効果は著しく抑制される。

8.9 mEq となり、エピネフリンを負荷することにより酸分泌量は 189% 減少した。P. A. O. はそれぞれ、 $8.6 \pm 5.8$  mEq と  $21.0 \pm 14.3$  mEq であり 144% の減少となった。

酸濃度は(図6), 両群共に酸分泌量の増減に比例するが, 両群間に差は認められなかった。

4) インスリン刺激+ハイドロコルチゾン 1 mg / kg 負荷群 (図7)

インスリン単独刺激群ではインスリン刺激後 50 分目に peak に達し, この分面の酸分泌量は  $1.83 \pm 1.27$  mEq であった。その後は漸減し続け 90 分目で  $1.20 \pm 0.79$  mEq, 120 分目には  $0.51 \pm 0.33$  mEq に低下した。a. c. h. 負荷群では, インスリン刺激により酸分泌促進効果時間が延長, 持続した。すなわち, インスリン刺激後 40 分目には酸分泌量は peak に

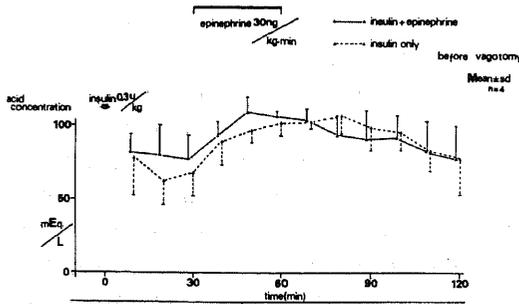


図6 エピネフリン負荷前, 後におけるインスリン刺激の酸濃度 (SPV 前).  
エピネフリン負荷前, 後で酸濃度の変化は認められない。

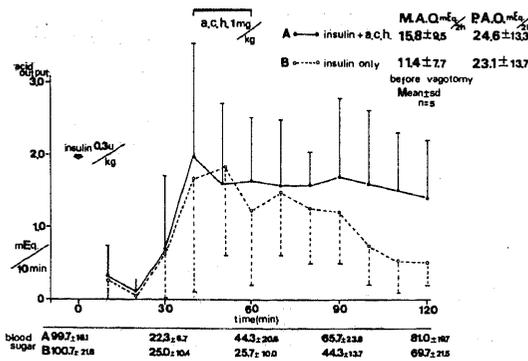


図7 ハイドロコルチゾン負荷によるインスリン刺激胃酸分泌の態度 (SPV 前).  
ハイドロコルチゾン負荷により酸分泌効果時間が延長, 持続する。

達し  $1.99 \pm 1.6$  mEq となり, 90 分目は  $1.69 \pm 0.85$  mEq で, 120 分目でも  $1.41 \pm 0.84$  mEq の酸分泌量が認められた。M. A. O. を比較すると a. c. h. 負荷群は  $15.8 \pm 9.5$  mEq, インスリン単独刺激群では  $11.4 \pm 7.7$  mEq であり a. c. h. 負荷により 38.6% の酸分泌量の増加となったが, P. A. O. では前者で  $24.6 \pm 13.3$  mEq, 後者で  $23.1 \pm 13.7$  mEq となり酸分泌量の増加は 6.5% にとどまった。

3: 両側副腎摘除+ SPV 犬

1) 基礎酸分泌群 (図8)

SPV 前の基礎酸分泌量は, 10 分目では  $0.71 \pm 0.27$  mEq, 60 分目で  $0.35 \pm 0.14$  mEq, 90 分目で  $0.29 \pm 0.22$  mEq, 120 分目で  $0.32 \pm 0.28$  mEq であり時間の経過につれて酸分泌量は減少する傾向にあった。SPV 後では 10 分目で  $0.08 \pm 0.07$  mEq, 60 分目で  $0.07 \pm 0.12$  mEq, 90 分目で  $0.05 \pm 0.09$  mEq, 120 分目で  $0.07 \pm 0.13$  mEq であり基礎酸分泌量は著明に抑制された。B. A. O. を比較すると, SPV 前は  $4.3 \pm 0.6$  mEq で SPV 後では  $0.80 \pm 1.0$  mEq に減少し, 減酸率は  $82.2 \pm 19.9\%$  であった。

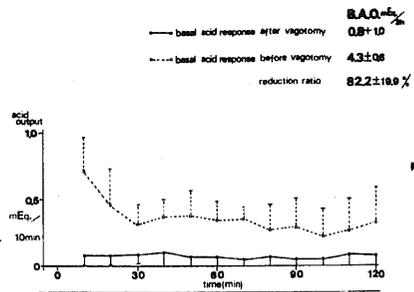


図8 SPV 後の基礎胃酸分泌態度.  
SPV 後の減酸効果は著明である。

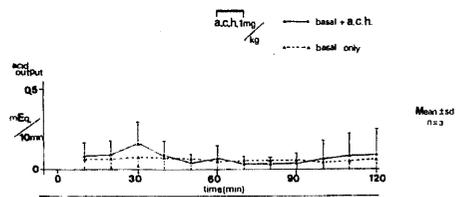


図9 ハイドロコルチゾン負荷による基礎胃酸分泌の態度 (SPV 後).  
ハイドロコルチゾン負荷により酸分泌量は増加しない。

2) 基礎酸分泌+ハイドロコルチゾン 1 mg/kg 負荷群 (図9)

基礎酸分泌群の10分目, 60分目, 90分目, 120分目の酸分泌量は, それぞれ, 0.08 ± 0.07 mEq, 0.07 ± 0.12 mEq, 0.05 ± 0.09 mEq, 0.07 ± 0.13 mEqであった. a. c. h. 1 mg/kgを負荷した時の酸分泌量は, 負荷前60分で0.10 ± 0.11 mEq, 負荷前10分で0.08 ± 0.14 mEq, 負荷後30分目で0.05 ± 0.08 mEq, 負荷後60分目で0.11 ± 0.19 mEqであり, a. c. h. 負荷による酸分泌量の変化はみられなかった.

3) インスリン単独刺激群 (図10)

SPV前では, 最低血糖値になる30分目より酸分泌促進効果が始まり40分目にはpeakに達しそれ以後は漸減し続けた. SPV後では最低血糖値に達する時間はSPV前と同じ30分後であるが50分目になって始め

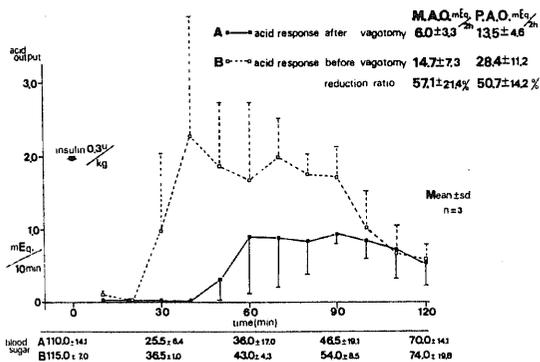


図10 SPV後のインスリン単独刺激による胃酸分泌態度.  
インスリン刺激の減酸率は基礎胃酸分泌の減酸率より小さい.

て酸分泌が発現し60分目にはpeakとなりこの分目の酸分泌量は0.90 ± 0.80 mEqであった. その後100分目まで平衡状態を保ったが以後次第に低下した. 120分目のSPV前の酸分泌量は0.59 ± 0.22 mEqでありSPV後も0.59 ± 0.36 mEqであった. M. A. O.を比較するとSPV前では14.7 ± 7.3 mEqであったが, SPV後には6.0 ± 3.3 mEqに減少し, 減酸率は57.1 ± 21.4%であった. P. A. O.は前者で28.4 ± 11.2 mEq, 後者のそれは13.5 ± 4.6 mEqであり減酸率は50.7 ± 14.2%であった.

4) インスリン刺激+ハイドロコルチゾン 1 mg/kg 負荷群 (図11)

インスリン単独刺激群も a. c. h. 負荷群も 50 分目より酸分泌促進効果が始まり, 両群共 60 分目には peak に達した. この分目の酸分泌量は, インスリン単独刺激群では 0.90 ± 0.80 mEq であり, a. c. h. 負荷群では 1.03 ± 0.88 mEq であった. それ以後両群共に peak の平衡状態を維持したが 120 分目の酸分泌量は前者で 0.59 ± 0.36 mEq, 後者では 0.83 ± 0.46 mEq とやや高値となった. M. A. O.を比較するとインスリン単独刺激群で 6.0 ± 3.3 mEq, a. c. h. 負荷群では 7.0 ± 4.0 mEq となり, a. c. h. 負荷によりやや増加の傾向にあるが著明な差はなかった. P. A. O.でも同様であった.

4. 血中ガストリン

1) SPV前のインスリン単独刺激酸分泌量と血中ガストリン値 (図12)

刺激前の血中ガストリン値は 50.8 ± 17.8 pg/ml, 30分後 48.6 ± 18.6 pg/ml, 45分後 55.6 ± 25.3 pg/ml, 60分後 59.2 ± 22.1 pg/ml, 90分後 58.8 ± 20.6 pg/ml, 120分後 53.0 ±

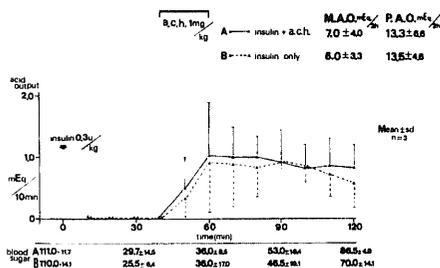


図11 ハイドロコルチゾン負荷によるインスリン刺激胃酸分泌の態度 (SPV 後).  
ハイドロコルチゾンによる酸分泌量の増加は起らない.

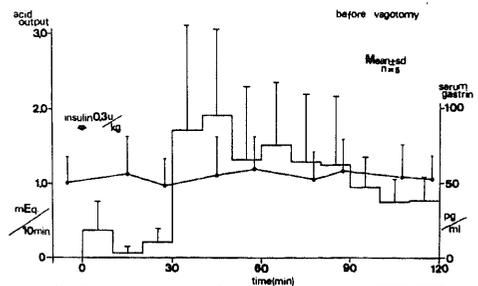


図12 インスリン単独刺激酸分泌量と血中ガストリン値 (SPV 前).  
酸分泌促進反応は血中ガストリンの明らかな上昇を伴わず起る.

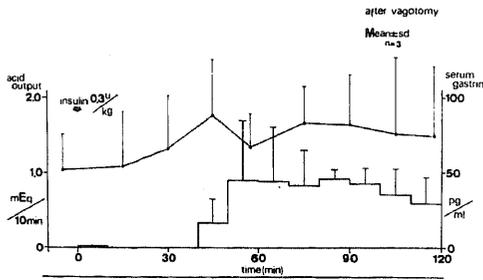


図13 インスリン単独刺激酸分泌量と血中ガストリン値 (SPV 後).

酸分泌反応は血中ガストリンの明らかな上昇を伴って起る。

15.6 pg/ml であり、最低血糖値が起る 30 分後に刺激値よりやや低下し 45 分後より上昇し始めるが明らかな peak 形成はなくほぼ横ばいの値を維持した。しかし、酸分泌反応では 30 分目にすでに促進効果が発現し 40 分目には急峻に上昇し 50 分目には peak に達した。すなわち外分泌反応である酸分泌が内分泌反応である血中ガストリンよりも著しい反応を示した。

## 2) SPV 後のインスリン単独刺激酸分泌量と血中ガストリン値 (図 13)

刺激前のガストリン値は  $51.3 \pm 24.7$  pg/ml, 30 分後  $65.7 \pm 40.7$  pg/ml, 45 分後  $88.0 \pm 37.0$  pg/ml であり、血中ガストリン値の変動は最低血糖値が起る 30 分後にはすでに上昇しており、45 分後には明らかな peak を形成した。75 分後は  $82.7 \pm 25.0$  pg/ml, 90 分後  $81.7 \pm 33.6$  pg/ml, 120 分後は  $74.7 \pm 46.1$  pg/ml と比較的高値を維持した。酸分泌反応は刺激後 40 分目まで全く認められず 50 分目になってから促進効果が発現し 60 分目には peak に達した。外分泌反応である酸分泌は、内分泌反応である血中ガストリン値の上昇より 15 分～30 分遅れて起り始め、以後は、血中ガストリン値の変動に一致して推移した。

## 考 察

インスリン静注低血糖状態が胃液分泌を刺激促進することは、1924 年 Dobreff<sup>2)</sup> が犬で、1925 年 Detre<sup>3)</sup> が人で報告して以来、実験的にも、臨床的にも多くの研究がなされており、この胃液分泌促進効果の発現中枢は視床下部の副交感神経中枢で迷走神経系路によって胃に作用するとされていた<sup>7)</sup>。しかし、1953 年 Gray<sup>30)</sup> が胃酸分泌の Hypothalamic - Pituitary - adrenal - gastric axis の存在を証明し、1972 年には

Hayes<sup>31)</sup> が犬にアドレナリンを静注すると血中ガストリンが著明に上昇することを確認し、続いて Stadil<sup>32)</sup> が人でアドレナリン投与により血中ガストリンの上昇と同時に胃酸分泌増加の伴うことを観察した。現在インスリン刺激胃酸分泌反応には、①迷走神経の興奮が直接壁細胞に作用する場合、②迷走神経の刺激により幽門洞部 G 細胞から消化管ホルモン、ガストリンの放出が起り壁細胞が刺激される場合、③視床下部 - 下垂体前葉 - 副腎皮質系から副腎皮質ホルモンが放出され胃酸分泌が起る場合、④視床下部交感神経中枢の興奮により内臓神経 - 副腎髓質経路からアドレナリンが放出され、血中ガストリンの上昇に伴って胃酸分泌が起る場合が考えられる。

胃酸分泌をひき起す低血糖値と血糖値の低下速度については議論のある所で、いわゆる分泌発現に関しては 'all or none' の概念<sup>40)</sup>には異論があり、Isenbergs<sup>4)</sup> は人で Cooke<sup>5)</sup> は犬でインスリン量を段階的に増量するとそれに比例して胃酸分泌量が増加することを証明している。胃酸分泌反応が起る低血糖値の臨界点は 50 mg/dl 程度であることが Kalk and Meyer<sup>6)</sup> によって示され、その後 Hollander<sup>7)</sup> によっても詳細に検索されている。しかし犬において 25 mg/dl 以下の<sup>8)</sup>、人においては 15 mg/dl 以下の<sup>9)</sup>血糖値ではむしろ分泌抑制傾向になると言われ、最大分泌反応を得るには適度の低血糖状態 (25 ~ 50 mg/dl)<sup>10)</sup> が良いとされている。著者がラボナール麻酔下で両側副腎摘除犬を用いて試行した結果では、インスリン投与量 0.3 u/kg で最低血糖値は、犬によって 15 mg/dl から 55 mg/dl の変動があり、最低血糖値発来時間もインスリン投与後 30 分から 60 分後と分布したが、この投与量で最大酸分泌量を得ることが出来た。分泌促進効果発現時間と血糖値について Ihre<sup>26)</sup> は最低血糖値時間に一致するか、その直後に起るとの印象を述べているが、著者の実験結果では、最低血糖値直後ないし、血糖値の上昇に伴って分泌発来をみるものが 12 頭中 9 頭あり、3 頭では血糖値が最下点に向けて下降している時間に分泌促進効果がみられたことから、この効果の発来には血糖値の低下が必要で、血糖値が critical level 以下であればどの時点でも良いと考える。

外因性インスリン低血糖刺激で起る内分泌反応で胃酸分泌に関与するものには、グルカゴン、インスリン、アドレナリン、ノルアドレナリン、グルココルチコイドなどがある。副腎髓質ホルモン分泌に関しては、Cannon<sup>11)</sup> が猫で、Suzuki<sup>12)</sup> は犬で証明しており、Armin<sup>13)</sup> もウサギで認めている。副腎皮質ホルモン分

泌に関しては、Gershberg<sup>14)</sup>が低血糖性グルココルチコイド分泌増加はACTHを介することを証明しており、Landon<sup>15)</sup>もRI法でACTHを測定して同様の事実を確認している。Bloom<sup>16)</sup>は意識下の young calfを生いてインスリン刺激を行い、副腎皮質からコルチゾル、コルチコステロンの分泌、副腎髄質からのアドレナリン、ノルアドレナリンの分泌を測定しているが、インスリン量0.1 u/kg刺激では、血糖値の下降に一致して、ノルアドレナリンを除いてこれら各々の分泌増加が見られ、コルチゾル、コルチコステロンはインスリン投与後50分にpeakに達し、アドレナリンは30分後より60分後にわたり上昇が認められたとしている。

以上の基礎的事実の上に立って、胃酸分泌動態に対するこれら副腎系ホルモンの意義について考察を加えてみる。

Himsworth<sup>17)</sup>はウレタン麻酔下のラットに、下垂体を低血糖状態にするNon-metabolizable sugarである3-O-methylglucoseを持続点滴すると、副腎髄質がinnervateされたラットでは胃酸分泌は起らないが、副腎髄質がdenervateしてあると著明な胃酸分泌反応が起ると報告している。この胃酸分泌反応が起らない原因として、彼は<sup>18)</sup>、副腎髄質をdenervateしてないラットでは、3-O-methylglucose静注でアドレナリン放出と共に血中グルコースが上昇し、この上昇したグルコースと3-O-methylglucoseが下垂体内で競合し、さらにアドレナリンの胃酸分泌直接抑制作用がこれを強化していると言っている。Oberhelman<sup>19)</sup>はtotal pouch dogを用いた実験で経胸的に交感神経を切断すると、基礎分泌量は平均43%、インスリン刺激酸分泌量では平均174%の分泌増加をみたと言っているが、著者の行ったインスリン刺激酸分泌量でも、両側副腎摘除後では、両側副腎温存犬に比べM. A. O.で380%、P. A. O.で570%の分泌増加となったものが、エピネフリンを投与したインスリン刺激試験では、M. A. O.で189%、P. A. O.で144%の酸分泌量の減少が認められ、交感神経刺激によるカテコールアミンの増加が酸分泌を抑制することが示唆された。Shafer<sup>20)</sup>もOberhelman<sup>19)</sup>と同様の実験を行い、交感神経切断後酸分泌量の増加を観察しているが、この時酸濃度よりも液量の増加が酸分量増加の主体であったと言う。この成績は、著者の実験結果においても、両側副腎摘除後のインスリン刺激試験では、酸濃度の増加よりも酸分泌量の増加がより大であり、又、インスリン刺激にエピネフリンを投与した場合にも酸濃度の減少は僅少でほとんど変化し

なかったことを一致している。

両側副腎摘除後のインスリン単独刺激で、静注後20分～30分間initial inhibition期がみられた。initial inhibitionについて最初に記載したのは1930年のMahler<sup>21)</sup>をして嚆矢とするが、彼はこの抑制効果はインスリンに因る直接作用であると推測している。しかし、Forrestら<sup>22)</sup>は、血糖下降と分泌抑制の程度が平行する事から、胃粘膜が利用しているcarbohydrate substrateの減少がこの原因と考え、Olson<sup>23)24)</sup>も胃酸分泌量の最大抑制発来時間は、最低血糖発来時間に一致したと述べている。しかし著者の実験では、12頭中3頭に最低血糖発来時間以前にすでに酸分泌促進効果が発現しており必ずしも血糖値の下降がこの抑制効果に関与しているとは思われない。Geziri<sup>25)</sup>はHeidenhain pouch犬に交感神経切断術と両側副腎摘除を施行してインスリンによる胃酸分泌刺激試験を行った結果でも強力な分泌抑制が起ったと述べ、アドレナリン、ノルアドレナリンはinitial inhibitionの原因ではないと結論しているが、著者の実験でも、両側副腎摘除を施して行った結果であるので少なくとも、ノルアドレナリン、アドレナリンの影響を除外することができる。ところでこの他にinitial inhibitionに関与しているであろうと考えられるものに、インスリン溶液中の不純物としてのグルカゴンや、インスリン静注で分泌されるグルカゴン、エンテロガストロン等があるが、著者の使用したインスリン中にはグルカゴンは含有しておらず、又このinitial inhibitionがインスリン静注直後きわめて早期より発来することからして、インスリン静注により放出される胃酸分泌抑制消化管ホルモンに起因するとは思われず、主な原因はインスリンの直接的酸分泌抑制作用の可能性が最も高いと考えている。

インスリン刺激の胃酸分泌促進効果の持続時間について、Sunら<sup>27)</sup>は両側副腎を摘除した人の実験で、胃液分泌は刺激後45分より始まり1時間15分でpeakに達し、3時間後には基礎分泌量にもどったと報告しているが、著者の両側副腎摘除犬を用いた実験では、インスリン刺激にエピネフリンを投与するとすべての犬で120分目には胃酸分泌が認められなくなったのに対し、インスリン単独刺激の結果では12頭中8頭で、120分後でも酸分泌が続いていた。すなわち、副腎摘除犬でのインスリン刺激試験は、エピネフリンの抑制作用が取れた迷走神経の興奮による酸分泌態度、すなわち、vagal total effectをみていると言い得るのであって、この持続時間は犬において分泌促進効果発現後2時間程度であろうと推測された。

French<sup>28)</sup>は1953年に麻酔下の猿を前視床下部の chiasma の部位で電気刺激すると1.5~2時間後に胃液酸度は最低となり3時間以内で刺激前値に復し、後視床下部の mammillary body あるいは tuber cinereum を刺激すると pH が最大に低下するには3時間を必要とし、5時間以内には元に復すると報告している。しかも前者の酸分泌は両側迷走神経切断術後完全に抑制され、一方後者の酸分泌は前もって両側副腎を摘除しておくで完全に抑制されると述べている。また、迷走神経切断術と両側副腎摘除をしておくで、前視床下部、後視床下部のいずれを電気刺激しても胃液酸度の低下は起らず、それと全く同様のことがインスリン刺激試験でも観察されると言う<sup>29)</sup>。すなわち無処置の犬でインスリン刺激試験をすると前視床下部と後視床下部の電気刺激による合成型の胃酸分泌態度を示すわけである。このことから彼は、インスリン刺激による胃酸分泌反応を迷走神経系経路由来と下垂体-副腎系経路由来の神経体液性ルートによる反応の2つに分けて解釈した。そして前者はインスリン静注後最初の2時間までに起るのでこれを early phase、後者は後期の2時間に起ることから、これを delayed phase と命名した。また、Gray<sup>30)</sup>はACTH、コルチゾルが基礎酸分泌を増加することを観察し、しかもこの分泌反応は迷走神経系経路性反応から自立していることから、胃酸分泌の hypothalamic - pituitary - adrenal - gastric axis の存在を証明したのであった。著者の両側副腎摘除犬による結果では、インスリン刺激にハイドロコルチゾンを投与した時の酸分泌量は、インスリン単独刺激に比較すると M. A. O. で 38.6% の増加があり、迷走神経刺激による酸分泌反応は、ハイドロコルチゾンにより促進されることが確認された。この結果は Zawoiski<sup>31)</sup> が Heidenhain gastric pouch dog で Mecholyt 刺激による胃酸分泌がブレドニゾン投与により著明に増加するとした実験結果に一致している。著者の実験のハイドロコルチゾン投与による酸分泌量増加の態度をみると、この増加は主に、インスリン刺激後90分目、ハイドロコルチゾン投与終了後30分目以後の分泌増加に因るものであった。すなわち、インスリン刺激後40分目より80分目までの50分間の酸分泌量は、インスリン単独刺激群で7.5 mEq であり、ハイドロコルチゾン投与群では8.2 mEq とほとんど差がみられないのに、インスリン刺激後90分目より120分目までの40分間の酸分泌量は、前者で3.0 mEq であり、後者では6.2 mEq で約2倍の増加を示した。このことから推論すると、インスリン刺激後80分目までの酸分泌促進反応は主に迷

走神経刺激によるものであり、ハイドロコルチゾンの作用は、インスリン刺激後90分目、ハイドロコルチゾン投与終了後30分目以後になってから壁細胞に及ぶものと思われる。French<sup>29)</sup>は前述の様にインスリン刺激胃酸分泌反応を迷走神経系経路由来の early phase と下垂体-副腎系経路由来の delayed phase に分けたが、Sun and Shay<sup>34)</sup>は、この delayed phase は迷走神経刺激の上にハイドロコルチゾンが投与されることによって引き起される胃酸分泌反応の相乗効果に基づくものと主張している。著者の実験犬のインスリン刺激にハイドロコルチゾン投与した酸分泌反応態度は前述の様であり、インスリン刺激後80分目までを early phase、それ以後を delayed phase とするのが妥当と思われる。

副腎皮質ホルモンの基礎胃液分泌に対する作用について、Gray<sup>29)</sup>は2~3週間の連続投与は酸分泌増加作用があると主張しているが、Dreilling<sup>35)</sup>はハイドロコルチゾン投与後6時間の急性基礎胃液分泌試験では分泌増加作用は認められなかったと述べている。著者が両側副腎摘除犬を用いてハイドロコルチゾンを投与した結果では、コントロール群の基礎酸分泌量は時間経過と共に徐々に減少に傾くがハイドロコルチゾン投与後、分泌は増加に傾く。しかしハイドロコルチゾン投与前のコントロール値まで復元することはなかったので、急性の実験では、ハイドロコルチゾンに通常の意味における様な酸分泌直接刺激作用はないと考ええる。

次いでこの両側副腎摘除犬にSPVを施行し再度基礎分泌試験とインスリン刺激試験を行ない、更にこれらの分泌試験にハイドロコルチゾン投与を行ってみた。

SPV後の減酸率はB. A. O.で82.2%、インスリン刺激試験のM. A. O.で57.1%、P. A. O.で50.7%であった。インスリン刺激による減酸率が基礎酸分泌試験の減酸率より低いのが、この原因は、SPVで温存された幽門洞部 Latajet fiber の興奮によりG細胞から放出されるガストリン<sup>36)37)</sup>に因るものと考えられた。

SPV後の基礎酸分泌試験にハイドロコルチゾン投与を行った時の酸分泌量はコントロール群とほとんど変わらず、SPV後でもハイドロコルチゾンには基礎酸分泌増加作用はないものと思われた。また、SPV後のインスリン刺激にハイドロコルチゾンを投与してもほとんど酸分泌量の増加はなく、SPV前でdelayed phaseとしたインスリン刺激90分目以後でもコントロール群と差がなかった。これはSunら<sup>34)</sup>が主張する様にdelayed phaseすなわち下垂体-副腎系経路の酸分泌促進作用も迷走神経系経路の胃酸分泌刺激作用に

表1 迷走神経切断術後のインスリン刺激試験で起る胃酸分泌反応についての異論

- 
1. Incomplete vagotomy
    - A. Uncut and uninjured fibers
    - B. Uncut, injured fibers that may later recover
    - C. Cut fibers that regenerate
      1. End to end
      2. By sprouting
  2. Nonvagal mechanisms
    - A. Neural nonvagal mechanisms: latent nerve paths (splanchnics?) become operative after primary vagal paths are cut
    - B. Non-neural, nonvagal mechanisms: for example, release of epinephrine by hypoglycemia may release gastrin and thus stimulate gastric acid secretion
- 

依存性があることの証明である。

ところで迷走神経切断術後にもインスリン刺激試験によって胃酸分泌反応がしばしばみられるが、この機序として Hollander<sup>7)</sup> が主張する様に即不完全迷走神経切断術と同意であるかどうかを疑問視する考えがある。

Grossman<sup>40)</sup> はこの胃酸分泌反応の原因として表 I の様な機序を考えているのでこの点について検討してみる。まず 2. の B 項については著者の実験犬では両側副腎が摘除されているので否定できる。2. の A 項については、Malmejac ら<sup>41)</sup> は犬で splanchnics 中に cholinergic fiber が存在し胃に致達していることを証明しているが、著者の実験結果では、SPV 前のインスリン刺激にハイドロコルチゾンを負荷投与すると 90 分目以後の delayed phase でコリン作動性刺激とハイドロコルチゾンが相乗的に作用し胃酸分泌反応が促進したが、SPV 後ではこの相乗効果が全くみられなかった。従って、splanchnics 中の cholinergic fiber の作動効果は考慮しなくても良いと思われる。1. の Incomplete vagotomy については、SPV 前のインスリン刺激で血中ガストリン値はほとんど増加しないのに胃酸分泌促進反応は 30 分目より起り始め、40 分目には急峻に増加し、50 分目には peak に達する。すなわち胃酸分泌反応は、血中ガストリン値と関係なく起き、壁細胞は最大の胃酸分泌反応をするのである。このことは、Uvnäs<sup>42)</sup> が主張する様に頭相<sup>43)</sup> と胃相の間には胃酸分泌反応をひき起すのに重要な相関関係があると言えるにしても、インスリン刺激胃酸分泌反応において

は、迷走神経の壁細胞直接刺激作用が優位に作用することの現われと考える。そして SPV 後のインスリン刺激で 50 分目より 120 分目まで酸分泌がみられたが、その分泌態度は SPV 前のそれと異なり、SPV 前では 40 分目に peak に達してしまうのに、SPV 後では 40 分目まで全く酸分泌反応が起らず 50 分目より始まり 60 分目には peak に達し 120 分目まで持続した。またこの酸分泌は内分泌反応である血中ガストリン値の上昇から 15 分遅れて始まりその後はガストリン値の動きと平行して持続した。Dragstedt 一派<sup>38)</sup> は壁細胞領域の迷走神経支配が断たれた状態のモデルである Heidenhain pouch with antral isolation 犬で幽門洞部粘膜の pH を中性に保つことにより negative feed back 機構を阻害してインスリン刺激を行うと高ガストリン血症が招来され、Heidenhain pouch から酸分泌反応がひき起されることを証明した。Chapman<sup>39)</sup> も同様のことを確認している。著者の実験犬でも持続吸引法で胃液を採取しているので、胃体部からの酸は幽門洞部に達しない為、同部は中性に保たれており Dragstedt<sup>38)</sup>、Chapman<sup>39)</sup> の実験モデルと同様のものと考えられ、このことから SPV 後にインスリン刺激でひき起される酸分泌反応は、不完全迷走神経切断術のためではなく、G 細胞より放出されるガストリン由来の vagal antral phase of secretion だと想定し得る。

迷走神経切断術後にみられる高ガストリン血症については、その原因、意義に関しては未だ不明な点もあるが、原因としては、迷走神経切断術による壁細胞の感受性の低下に伴う幽門洞部の反応性の過活性<sup>44)</sup>、ガストリン放出に対する迷走神経性抑制機構の破綻<sup>45)</sup> などの関与が考えられている。

## 結 論

ラボナール麻酔下において、両側副腎摘除犬とこれに SPV を付加した犬を用いて、基礎胃酸分泌とインスリン刺激胃酸分泌反応から迷走神経系経路の胃酸分泌動態を、更にこれらの犬に外因性エピネフリンならびにハイドロコルチゾンを負荷投与することにより下垂体-副腎系経路の胃酸分泌動態を検索し次の結果を得た。

1. 副腎温存犬でインスリン刺激を行うと胃酸分泌反応を認めないが、両側副腎摘除犬では著明な胃酸分泌反応を認めた。

2. 両側副腎摘除犬のインスリン刺激試験においてエピネフリンを負荷投与すると胃酸分泌反応は著明に抑制され、外因性ハイドロコルチゾン負荷投与では

胃酸分泌は促進反応を示した。しかし、基礎胃酸分泌反応に対してはハイドロコルチゾンに酸分泌促進作用はなかった。

3. 両側副腎摘除犬に SPV を付加したところ、ハイドロコルチゾンのインスリン刺激に対する酸分泌促進作用はなくなった。

4. 両側副腎摘除犬にインスリン刺激を行い、血中ガストリンと酸分泌反応をみると、SPV 前では血中ガストリンと関係なく酸分泌反応が起るが、SPV 後では血中ガストリンの上昇とともに酸分泌反応が引き起された。

以上のことより、インスリン刺激による胃酸分泌促進作用は、迷走神経を介して放出されるガストリンの壁細胞刺激作用よりも、迷走神経の壁細胞直接刺激作用が優位であり、下垂体-副腎皮質系経路の胃酸分泌促進作用は迷走神経系経路に依存性があることが明らかとなった。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲賜わった宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を表します。直接指導を賜った、西田良夫博士、加藤寛幸博士に心から感謝します。

本論文の要旨は昭和 53 年、第 78 回日本外科学会総会で発表した。

#### 文 献

- 1) Sun, D. C. H. : Etiology and pathology of peptic ulcer. p 579-600. In H. L. Bockus (ed.), 3rd ed., vol. 1, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1974.
- 2) Dobreff, M. : Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Insulins auf die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Biochem. Ztschr., 154, 364-375 (1924).
- 3) Detre, L. & Sivo, R. : Insulin und Magensekretion. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 46, 594-579 (1925).
- 4) Isenberg, J. I., Ward, G. E. S. & Grossman, M. I. : Relation of gastric secretory response in man to dogs of insulin. Gastroenterology, 57, 395-398 (1969).
- 5) Cooke, A. R. : Acid and pepsin secretion in response to endogenous and exogenous cholinergic stimulation. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 47, 197-202 (1969).
- 6) Kalk, H. & Meyer, P. F. : Blutzuckerspiegel und Magensekretion. Ztschr. f. klin. Med., 120, 692-714 (1932).
- 7) Hollander, F. : The insulin test for the presence of intact nerve fibers after vagal operations for peptic ulcer. Gastroenterology, 7, 607-614 (1946).
- 8) Necheles, H., Olson, W. H. & Scruggs, W. : The effect of insulin on gastric secretion. Fed. proc., 1, 62 (1942).
- 9) Baron, J. H. : Dose response relationships of insulin hypoglycemia and gastric acid in man. Gut, 11, 826-836 (1970).
- 10) Jemerin, E. E., Hollander, F. & Weinstein, V. A. : A comparison of insulin and food as stimuli for the differentiation of vagal and non-vagal gastric pouches. Gastroenterology, 1, 500-512 (1943).
- 11) Cannon, W. B., Mcluer, M. A. & Bliss, S. W. : Studies on the conditions of activity in endocrine glands. Am. J. Physiol., 69, 46-66 (1924).
- 12) Suzuki, T. & Saito, K. : On the adrenal secretion of the suprarenal glands during the insulin Hypoglycemia in dogs, anesthetized with Evipan-Sodium. Tohoku J. Exp. Med., 54, 309-312 (1951).
- 13) Armin, J. & Grant, R. T. : Adrenalin release during insulin hypoglycemia in the rabbit. J. Physiol., 149, 228-249 (1951).
- 14) Gershberg, H. & Long, C. N. H. : The activation of the adrenal cortex by insulin hypoglycemia. J. Clin. Endcr. Metab., 8, 587-588 (1948).
- 15) Landon, J. & Greenwood, F. C. : Homologous radioimmunoassay for plasma - levels of corticotrophin in man. Lancet, 1, 273-276 (1968).
- 16) Bloom, S. R., Edward, A. V. & Hardy, R. N. : Endocrine response to insulin hypoglycemia in the young calf. J. Physiol., 244, 783-803 (1975).
- 17) Colin-Jones, D. G. & Himsworth, R. L. : The secretion of gastric acid in response to a lack of metabolizable glucose. J. Physiol., 262, 97-109 (1969).
- 18) Himsworth, R. L. : Compensatory reactions to a lack of metabolizable glucose. J. Physiol., 198, 451-465 (1968).

- 19) **Obelhelman, H. A. Jr., Woodward, E. R., Smith, C. A. & Dragstedt, L. R.** : Effect of sympathectomy on gastric secretion in total pouch dogs. *Am. J. Physiol.*, **166**, 679 - 685 (1951).
- 20) **Shafer, P. W. & Kittle, C. F.** : The relation of the autonomic nervous system to gastric secretion with particular reference to the sympathetic nerves. *Surgery*, **29**, 1 - 10 (1951).
- 21) **Mahler, P.** : Beitrage zur Chemie des menschlichen Magensaftes. *Wien. Arch. Inn. Med.*, **19**, 413 - 450 (1930).
- 22) **Forrest, A. P. M. & Code, C. F.** : Effect of sympathectomy and vagotomy on the inhibition by insulin of histamine - induced secretion in separated (Heidenhain) canine pouches. *Amer. J. Physiol.*, **177**, 430 - 432 (1954).
- 23) **Olson, W. H. & Necheles, H.** : Initial depression of human gastric secretion by insulin. *Gastroenterology*, **24**, 362 - 368 (1953).
- 24) **Olson, W. H. & Necheles, H.** : Primary depression of gastric secretion by insulin in normal man. *J. A. M. A.*, **159**, 1013 - 1014 (1954).
- 25) **Geziri, M. F., Robestson, C., Plazak, L. F. & Woodward, E. R.** : The effect of sympathectomy and adrenalectomy on gastric inhibitory property of insulin. *Surgery*, **43**, 606 - 609 (1958).
- 26) **Ihre, B.** : Human gastric secretion. *Acta Med. Scandinav.*, Suppl. **95**, 9 - 226 (1938).
- 27) **Sun, C. H. & Shay, H.** : Mechanism of action of insulin hypoglycemia on gastric secretion in man. *J. Appl. Physiol.*, **15**, 679 - 703 (1960).
- 28) **Porter, R. W., Movius, H. J. & French, J. D.** : Extravagal influences on gastric hydrochloric acid secretion induced by stress stimuli. *Surgery*, **33**, 621 - 632 (1953).
- 29) **French, J. D., Longmire, R. L., Porter, R. W. & Movius, H. J.** : Hypothalamic influences on Hydrochloric acid secretion of the stomach. *Surgery*, **34**, 875 - 880 (1953).
- 30) **Gray, S. J., Ramsey, C., Reinfenstein, R. W. & Benson, J. A. Jr.** : The significance of hormonal factors in the pathogenesis of peptic ulcer. *Gastroenterology*, **35**, 156 - 172 (1953).
- 31) **Hayes, J. R., Ardill, J., Kennedy, T. L., Shanks, R. G. & Buchanan, K. D.** : Stimulation of gastrin release by catecholamines. *Lancet*, **1**, 819 - 820 (1972).
- 32) **Stadil, F. & Rehfeld, J. F.** : Release of gastrin by epinephrine in man. *Gastroenterology*, **65**, 212 - 215 (1973).
- 33) **Zawaiski, E. J., Braunschweig, L. W. & Beyer, K. H.** : The effect of prednisolone on gastric secretion. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **122**, 512 - 516 (1958).
- 34) **Sun, D. C. H. & Shay, H.** : Potentiation of mechonlyl or histaminestimulated gastric secretion by hydrocortisone in Heidenhain pouch dogs. *Physiologist*, **1**, 77 (1958).
- 35) **Dreilling, D. A., Janowitz, H. D. & Rollein, H. L.** : The effect of ACTH and adrenocortical steroid hormones on human gastric secretion. *Am. J. Gastroenterol.*, **30**, 269 - 279 (1958).
- 36) **Lim, R. K. S. & Mozer, P.** : Does vagus excitation liberate pyloric gastrin? *Federation Proc.*, **10**, 84 - 85 (1951).
- 37) **Thein, M. P. & Schofield, B.** : Release of gastrin from the pyloric antrum following vagal stimulation by sham feeding in dogs. *J. Physiol.*, **148**, 291 - 305 (1959).
- 38) **Oberhelman, H. A. Jr., Rigler, S. P. & Dragstedt, L. R.** : Significance of innervation in the function of the gastric antrum. *Amer. J. Physiol.*, **190**, 391 - 395 (1957).
- 39) **Chapman, N. D., Nyhus, L. M. & Harnins, H. N.** : The mechanism of vagus influence on the hormonal phase of gastric acid secretion. *Surgery*, **47**, 722 - 724 (1960).
- 40) **Grossmann, M. I.** : Some minor heresies about vagotomy. *Gastroenterology*, **67**, 1016 - 1019 (1974).
- 41) **Malmejac, J. & Donnet, V.** : Sur l'origine et le trajet des fibres cholinergiques a destination gastrique contenues dans les nerfs splanchniques. *Comp. Rend. Soc. Biol.*, **133**, 482 - 486 (1940).
- 42) **Uvnäs, B.** : The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion. *Acta Physiol. Scand.*, **4** (Suppl. 13), 1 - 85 (1942).

- 43) **Pevsner, L. & Grossmann, M. I.** : The mechanism of vagal stimulation of gastric acid secretion. *Gastroenterology*, **28**, 493 - 499 (1955).
- 44) **Brondsberg, O. & Amdrup, E.** : Serum gastrin concentration before and after parietal cell vagotomy in man and dog. *Acta Chir. Scand.*, **141**, 654-656 (1975).
- 45) **Emas, S. & Grossmann, M. I.** : Responses of Heidenhain pouch to histamine, gastrin and feeding before and after truncal vagotomy in dogs. *Scand. J. Gastroenterol.*, **4**, 497 - 499 (1969).
- 46) **Davis, R. A., Brooks, F. P. & Robert, C. M. Jr.** : Gastric secretory response to graded insulin hypoglycemia. *Amer. J. Physiol.*, **208**, 6 - 12 (1968).

**Interrelation between the Vagal and Pituitary-Adrenal Components in the Gastric Secretory Response (Experimental Studies on Total Adrenalectomized Dogs)** Toshihiko Matsumoto, Department of Surgery (II) (Director: Prof. I. Miyazaki) School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, **89**, 775—787 (1980).

**Abstract** The Vagal mechanism in gastric acid secretion was studied by giving insulin hypoglycemia stimulation on total adrenalectomized dogs with or without selective proximal vagotomy (SPV). The pituitary-adrenal-gastric axis was examined by administering exogenous adrenocorticoids or epinephrines to these dogs.

The following results were obtained.

1. A significant response in gastric secretion was observed by insulin stimulation in the group with total adrenalectomy, while no gastric secretory response was obtained in the dogs without adrenalectomy.
2. The administration of epinephrine towards the adrenalectomized dogs under insulin stimulation brought about a significant reduction of gastric acid secretory response and hydrocortisone accelerated the response. However, hydrocortisone did not show the accelerative effect in gastric acid secretion for the basal acid output.
3. After SPV, the potentiation effects by combining hydrocortisone and insulin hypoglycemia stimulation were considerably less pronounced.
4. The gastric acid secretory responses to insulin stimulation on the adrenalectomized dogs were manifested without elevation of serum gastrin before SPV, but were evoked with an increment of serum gastrin level after SPV.

From these results above, it is concluded that the secretory response of gastric acid to the insulin stimulation is more dependent upon the direct actions of the Vagi on the parietal cells than the indirect actions of vagal liberated gastrin from the antrum on the parietal cells, and the gastric acid secretory response through the hypothalamic-pituitary-adrenal-gastric axis depends upon the Vagus.