

膵切除後の膵内・外分泌能の相関に関する実験的研究

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	http://hdl.handle.net/2297/8843

膵切除後の膵内・外分泌能の相関に関する実験的研究

金沢大学大学院医学研究科外科学第二講座 (主任: 宮崎逸夫教授)

萩野 茂

(昭和55年6月6日受付)

本論文の要旨は、第11回日本膵臓病研究会 (東京, 1980) において発表した。

近年、膵切除の機会とはみに多くなってきている。すなわち、まず膵癌では手術手技、管理技術の向上につれその根治性が追求され、積極的な膵切除とくに広範囲切除¹⁾²⁾が推奨されるにいたり、また難治性の慢性膵炎でもその治療法として、膵大量切除³⁾⁴⁾が行なわれている。ほかに膵自体の疾病がなくとも、胃癌の膵周囲リンパ節の郭清を徹底するため、腹腔動脈を根部で切断、門脈直前より尾側の膵切除を行なう Appleby 手術⁵⁾も施行されている。

さて、膵大量切除を行なった場合、当然術後の膵内・外分泌機能不全が問題となってくる。実験的に膵大量切除を行なうと、膵内分泌機能では、Sandmeyer 型糖尿病といわれる膵切除後一定期間経過して発症する糖尿病のあることが知られているが、膵外分泌機能は十分に明らかにされたとはいえない。膵大量切除の結果として惹起される膵内・外分泌機能低下の病態の解明とその対策は重要な問題となってくる。

そこで著書はラットを用い、膵大量切除による外分泌機能の変化及びその内分泌機能との相関を実験的に検索し、若干の知見を得たので報告する。

材料および方法

I. 実験動物

Wistar (ST) 系雄性ラット (6週令、体重 180 ~ 220g) を用いた。

II. 膵切除方法および動物管理

1. 膵切除線と膵切除量

ラット膵区域は、Richards ら⁶⁾に従い、Parabiliary Segment (以下 P.S.), Duodenal Segment (以下 D.S.), Gastric Segment (以下 G.S.) 及び Splenic Segment (以下 S.S.) に分類し、切除量は Scow⁷⁾、米村⁸⁾に従い、D.S., G.S. 及び S.S. の3区域切除を

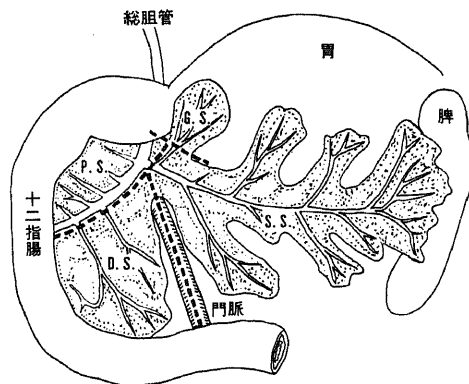
90%, G.S. 及び S.S. の2区域切除を60%とした (図1)。

2. 膵切除方法

24時間絶食とし、飲料水のみを与えた後、硫酸アトロピン 0.2 mg/kg・体重 腹腔内注入後、エチルエーテル麻酔下で開腹し、膵の切離はハサミで鋭的に、止血はガーゼによる圧迫で行なった。閉腹時 37℃生理食塩水 10 ml を腹腔内へ注入した。対照として開腹後膵切除に要する時間すなわち 30分間線球で膵臓を磨擦した単開腹群及び無処置群を作製した。

3. 術後管理

術後 24時間水道水のみを飲用させ、翌日より Charles River CRF-1 固型飼料で飼育した。飼育条件は室温 25 ± 1℃、湿度 55 ± 5% に保った。



P.S.: Parabiliary Segment
D.S.: Duodenal Segment
G.S.: Gastric Segment
S.S.: Splenic Segment

図1 ラットにおける膵区域

The relationship between endocrine and exocrine pancreatic functions after pancreatectomy in rats. Shigeru Hagino, IInd Department of Surgery, (Director: Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

4. 体重測定

各群を2週目, 1カ月目, 3カ月目, 6カ月目に測定した。

5. 残存膵の Parabiliary Segment の重量測定

各群の Parabiliary Segment の重量を2週目, 1カ月目, 3カ月目, 6カ月目に屠殺し, 湿重量で測定した。

III. 膵外分泌機能検査法

膵外分泌機能検査として, Pancreozymin・Secretin を同時に大腿静脈に注射し, 膵液量と膵酵素排出量 (アミラーゼ排出量) を測定した。

1. 実験群及び動物数

以下の実験群を作製した。

- | | |
|--------------------|------|
| 1) 無処置群 | 23 匹 |
| 2) 単開腹群 | 23 匹 |
| 3) 60%膵切除群 | 24 匹 |
| 4) 90%膵切除群 | 23 匹 |
| 5) 90%膵切除後インスリン投与群 | 6 匹 |

第5群のインスリン投与は膵切除後3日目より Novo 社製 Novo Lente Insulin 4U を3カ月目まで毎日筋注した。

膵外分泌機能検査は無処置群, 単開腹群, 60%膵切除群, 90%膵切除単独群では2週目, 1カ月目, 3カ月目, 6カ月目に, 90%膵切除後インスリン投与群では, 3カ月目にのみ実施した。なお検査日のインスリン注射は行なわなかった。

2. 膵外分泌機能検査方法

24時間絶食とし, 飲料水のみを与えた後, 和光純薬製 Ethyl Carbamate (Urethane) 0.5g/kg・体重の腹腔内注入による麻酔下で, ラットを再開腹し胆汁の混入を防ぐため, 総胆管を6-0絹糸で結紮切離後, 十二指腸壁を縦切開し, 胆・膵管の十二指腸開口部より

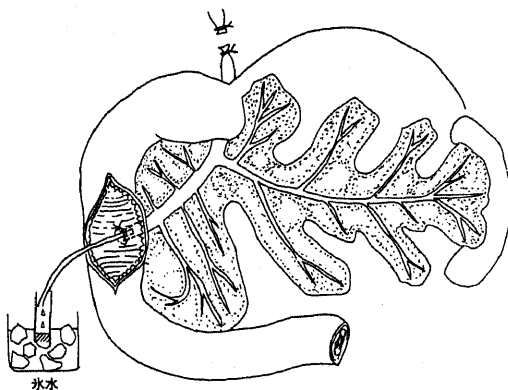


図2 ラット外分泌機能検査の方法

膵管へ100 μ l 測定用の disposable micropipette を挿入した。前液を10分間採取後, Pancreozymin 及び Secretin を Hotz⁹⁾ に従いそれぞれ 50U/kg・体重を大腿静脈より10秒間で混注し, 以後10分間づつ micropipette を取り換へ, 計30分間純粹膵液を採取した。採取膵液は液量を測定した後, 氷水中につけた塩野義チューブ (容量2.5 ml) に貯溜した (図2)。

3. アミラーゼ排出量の測定方法

アミラーゼ活性は貯溜した膵液の200~2000倍の稀釈試料を用い, blue starch 法 (アミラーゼストミオノギ) で測定した。単位はアミラーゼ濃度に液量を乗じ, 体重100g当りの国際単位で表わした。

IV. 膵内分泌機能検査法

膵内分泌機能検査として, 経静脈的ブドウ糖負荷試験 (iv-GTT), 経静脈的アルギニン負荷試験 (ATT) を施行した。

1. 実験群及び動物数

1) 経静脈的ブドウ糖負荷試験 (iv-GTT)

以下の実験群を作製した

- | | |
|--------------|------|
| i) 無処置群 | 15 匹 |
| ii) 単開腹群 | 13 匹 |
| iii) 60%膵切除群 | 15 匹 |
| iv) 90%膵切除群 | 15 匹 |

iv-GTT は各群, 2週目, 1カ月目, 3カ月目, 6カ月目に施行した。

2) 経静脈的アルギニン負荷試験 (ATT)

以下の実験群を作製した

- | | |
|--------------|------|
| i) 無処置群 | 18 匹 |
| ii) 単開腹群 | 17 匹 |
| iii) 60%膵切除群 | 13 匹 |
| iv) 90%膵切除群 | 18 匹 |

ATT は各群, 2週目, 1カ月目, 3カ月目, 6カ月目に施行した。

2. 経静脈的ブドウ糖負荷試験 (iv-GTT) の方法

24時間絶食とし, 飲料水のみを与えた後, ネプタール (Abott Laboratories 社製) 40 mg/kg・体重の腹腔内注入による麻酔下で, ブドウ糖 0.5g/kg・体重をラット大腿静脈より15秒間で注入し, 注入前, 注入後5分, 10分, 30分に鎖骨下静脈より0.5 ml採血し, 10,000U/mlのトラジロール, 5 mlにDotite-2Na 120 mgを溶解した液を25 ml入れた塩野義チューブに注入し, 血糖値, インスリン値 (IRI) を測定した。

3. 経静脈的アルギニン負荷試験 (ATT) の方法

24時間絶食とし, 飲料水のみを与えた後, Ethyl Carbamate (Urethane) 0.5g/kg・体重の腹腔内注入麻酔下にて, l-arginine 塩酸塩 (大正製薬レバルギン)

0.5g/kg・体重をラット大腿静脈より15秒間で注入し¹⁰⁾、注入後3分、6分に鎖骨下静脈より0.8ml採血し、10,000U/mlのトラジロール5mlにDotite-2Na 120mgを溶解した液を40 μ l入れた塩野義チューブに注入し、血糖値、グルカゴン値(IRG)を測定した。

4. 血糖値の測定方法

Glucose-Oxidase法(中外製薬社RaBa-Super System)¹¹⁾で測定した。

5. インスリン値(IRI)の測定方法

ダイナポット社製キットを用い、二抗体法によるradioimmunoassay(RIA)¹²⁾¹³⁾で測定した。

6. グルカゴン値(IRG)の測定方法

膵グルカゴン特異抗体とされる30Kを用い、dextran-charcoal法によるradioimmunoassay¹⁴⁾¹⁵⁾で測定した。

7. 尿糖の検査方法

各群を2週目、1カ月目、3カ月目、6カ月目にイーライ・リリー社製(U.S.A)のUrine Sugar Analysis paperを用いて測定した。

V. 膵組織学的検索方法

1. 外分泌細胞

Hematoxylin-Eosin染色及びAzan染色を行ない、外分泌細胞の形態、数及びZymogen顆粒数の多少、膵管の形態、間質の線維化の程度について検討した¹⁶⁾。

2. ラ島実質細胞

Hematoxylin-Eosin染色, Aldehyde-fuchsin染色

及び蛍光抗体法により、ラ島実質細胞(α , β , γ 細胞)の形態、数などについて検索した。なお蛍光抗体法は日本抗体研究所製キットを用いた。抗体は抗インスリン、抗グルカゴン、抗ソマトスタチンを用い、すべて間接法で行なった^{17)~20)}

成 績

I. 膵切除後の体重変化

図3の如く、無処置群、単開腹群、60%膵切除群では順調に増加し、3カ月目では約2倍、6カ月目では約2.5倍の体重となった。

これに対し、90%膵切除単独群では2週目までは他群との差異はみられなかったが、1カ月目以後は増加傾向が緩慢となり、3カ月目で1.5倍、6カ月目で1.8倍の体重増加であった。

90%膵切除後インスリン投与群では、3カ月目で無処置群、単開腹群、60%膵切除群と同重量で順調な増加傾向を示し、90%膵切除単独群とは明らかな差があった($P < 0.01$)。

II. 膵切除後の尿糖の発現

無処置群、単開腹群、60%膵切除群とも実験期間中終始、尿糖の出現は認めなかったが、90%膵切除単独群では術後1カ月目より尿糖が陽性となり、6カ月目まで継続した。

これに対し90%膵切除後インスリン投与群では、3カ月目まで尿糖の出現は認められなかった。

III. 残存膵のParabiliary Segmentの重量変化

図4の如く、無処置群では術前108.9 \pm 8.8mg、6カ月目142.8 \pm 18.8mg(1.3倍)とlinear patternを示して増加した。

単開腹群では2週目124.9 \pm 12.3mg(1.1倍)、1カ月目119.8 \pm 17.4mg(1.1倍)、3カ月目128.1 \pm 5.7mg(1.2倍)、6カ月目147.2 \pm 16.9mg(1.4倍)と無処置群と同様の増加を示した。

60%膵切除群では2週目152.4 \pm 16.9mg(1.4倍)、1カ月目151.8 \pm 25.9mg(1.4倍)、3カ月目158.3 \pm 13.3mg(1.5倍)、6カ月目174.2 \pm 12.8mg(1.6倍)と軽度増加傾向がみられた。

90%膵切除単独群では2週目207.0 \pm 25.5mg(1.9倍)、1カ月目200.0 \pm 36.0mg(1.8倍)と著明に増加し、3カ月目236.7 \pm 21.6mg(2.2倍)、6カ月目では347.3 \pm 27.1mg(3.2倍)と更に増加した。

90%膵切除後インスリン投与群では3カ月目で349.0 \pm 40mg(3.2倍)となり、90%膵切除単独群に比べ有意の差で増加していた($P < 0.01$)。

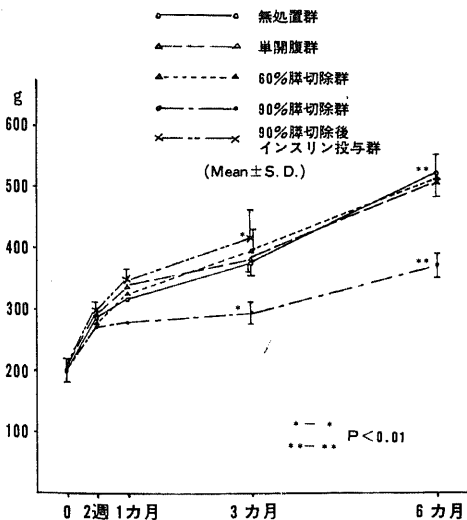


図3 膵切除後の体重の変化

IV. Pancreozymin 及び Secretin 投与による腓液量とアミラーゼ排出量

1. Pancreozymin 及び Secretin 投与による腓液量の変化

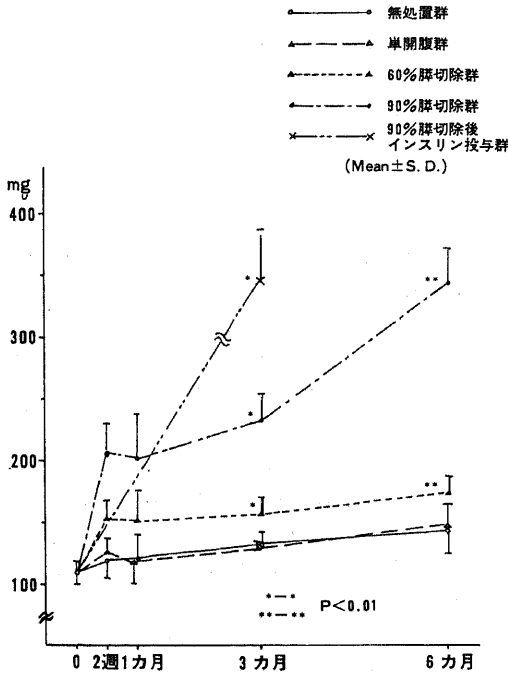


図4 残存膵の Paraciliary Segment の重量変化

Pancreozymin 及び Secretin をそれぞれ 50U/kg・体重投与による腓液量は、図5,6の如く、無処置群では Mean ± S.D. で2週目 63 ± 6μl/100g・体重、1カ月目 61 ± 9μl/100g・体重、3カ月目 62 ± 5μl/100g・体重、6カ月目 57 ± 4μl/100g・体重とはほぼ一定していた。

単開腹群では2週目 58 ± 4μl/100g・体重、1カ月目 54 ± 4μl/100g・体重、3カ月目 52 ± 5μl/100g・体重、6カ月目 55 ± 4μl/100g・体重で無処置群に比べやや低値を示した。

60%膵切除群では2週目 42 ± 1μl/100g・体重(対単開腹群比73%)、1カ月目 28 ± 2μl/100g・体重(52%)、3カ月目 20 ± 2μl/100g・体重(38%)、6カ月目 27 ± 5μl/100g・体重(49%)と術後3カ月目まで経時的に低下した。

90%膵切除単独群では2週目 13 ± 4μl/100g・体重(対単開腹群比23%)、1カ月目 14 ± 2μl/100g・体重(22%)、3カ月目 12 ± 2μl/100g・体重(23%)、6カ月目 13 ± 2μl/100g・体重(23%)と術後2週目より著しく低下し、6カ月目まで単開腹群比は一定値を示した。

90%膵切除後インスリン投与群では3カ月目で 14 ± 3μl/100g・体重(対単開腹群比25%)であり、90%膵切除単独群に比べ差異はなかった(図7)。

2. Pancreozymin 及び Secretin 投与によるアミラーゼ排出量の変化

図8,9の如く、無処置群では2週目 6.5 ±

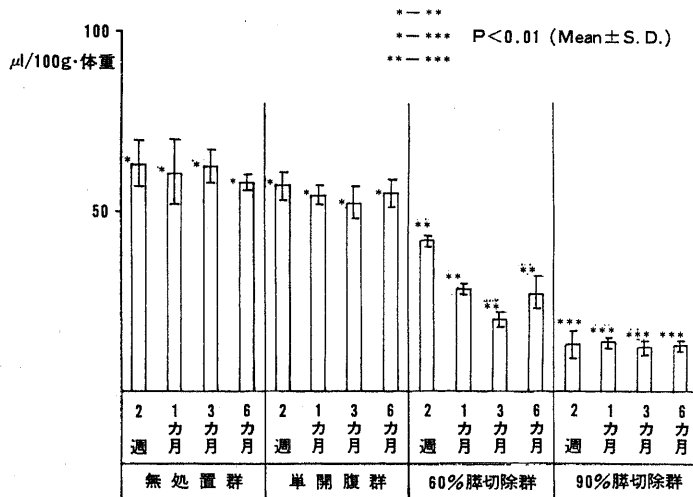


図5 膵切除後 Pancreozymin 及び Secretin 負荷による総膵液量

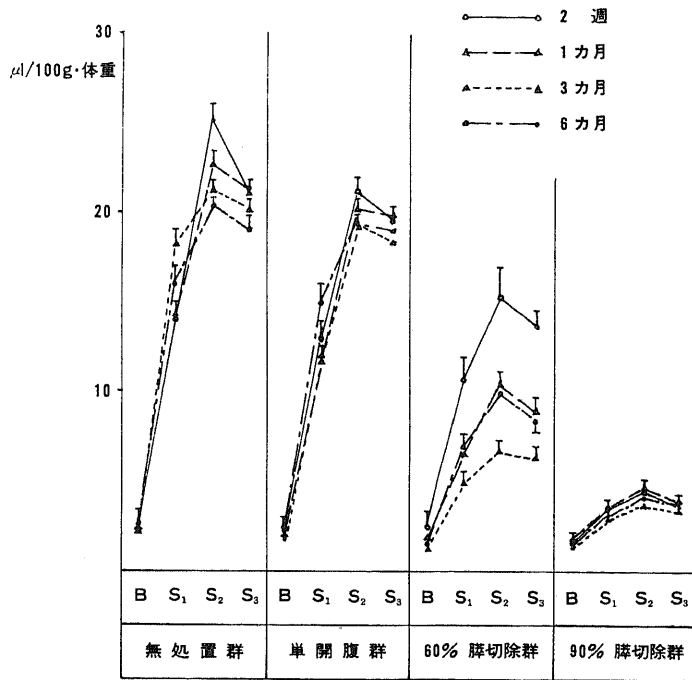


図6 膵切除後の Pancreozymin 及び Secretin 負荷による分画別膵液量

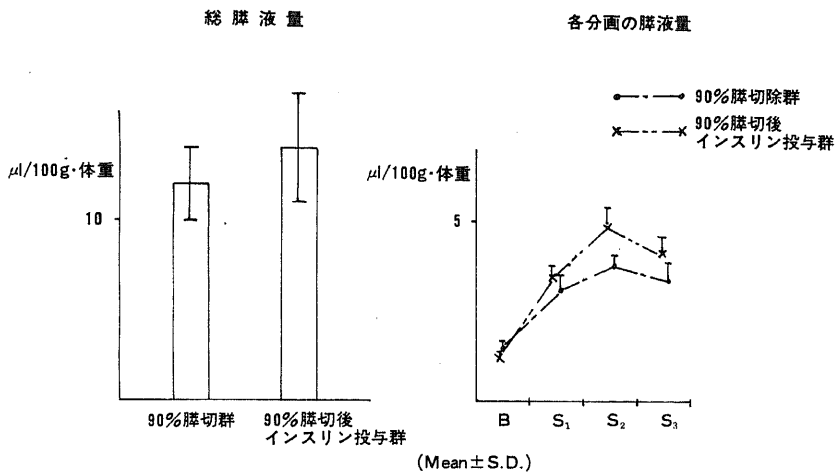


図7 90%膵切除後インスリン投与による Pancreozymin 及び Secretin 負荷後の膵液量に及ぼす影響 (3カ月目)

0.9IU/100g・体重, 1カ月目 6.5 ± 0.8IU/100g・体重, 3カ月目 7.3 ± 1.7IU/100g・体重, 6カ月目 8.3 ± 0.7IU/100g・体重とほぼ一定していた。
単開腹群では, 2週目 4.9 ± 0.7IU/100g・体重, 1

カ月目 7.0 ± 0.5IU/100g・体重, 3カ月目 6.4 ± 0.5IU/100g・体重, 6カ月目 7.4 ± 0.8IU/100g・体重であり, 2週目で無処置群の75%まで低下したが, 1カ月目で正常に回復し, 以後6カ月目まで無処置群

と変らぬアミラーゼ排出量を示した。

60%膵切除群では、2週目 $4.5 \pm 0.7 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ (対単開腹群比 92%)、1カ月目 $4.7 \pm 0.5 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ (67%)、3カ月目 $4.3 \pm 0.6 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ (67%)、6カ月目 $5.5 \pm 0.9 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ (74%)とやや低下した。

これに比べ、90%膵切除単独群では2週目 $3.3 \pm 1.4 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ (対単開腹群比 68%)、1カ月目 $3.6 \pm 1.0 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ (52%)、3カ月目 $1.3 \pm 0.2 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ (20%)、6カ月目 $1.4 \pm 0.3 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ (19%)であった。2週目、1カ月目では60%膵切除群より低下し、3カ月目、6カ月目では1カ月目に比べ更に著しく低下した ($P < 0.01$)。

90%膵切除後インスリン投与群では3カ月目において、 $2.7 \pm 0.7 \text{IU}/100\text{g} \cdot \text{体重}$ と単開腹群の43%となり、90%膵切除単独群の20%に比べ有意の差で上昇しており ($P < 0.01$)、インスリン投与群ではアミラーゼ排出量が保持されていた (図10)。

V. 経静脈的ブドウ糖負荷試験 (iv-GTT) による血糖値、インスリン値 (IRI) の変化

1. 血糖値の変化

図11の如く、iv-GTTの30分値は術後2週目では、単開腹群 $508 \pm 36 \text{mg}/\text{dl}$ 、60%膵切除群 $484 \pm 31 \text{mg}/\text{dl}$ 、90%膵切除単独群 $540 \pm 72 \text{mg}/\text{dl}$ と無処置群の $331 \pm 53 \text{mg}/\text{dl}$ に比べいづれも血糖下降は不良であり、この傾向は1カ月目でも同様であった。3カ月目になると、単開腹群は $352 \pm 36 \text{mg}/\text{dl}$ と無処置群の

$339 \pm 32 \text{mg}/\text{dl}$ との差はみられなくなったが、60%膵切除群は $471 \pm 49 \text{mg}/\text{dl}$ 、90%膵切除単独群では $602 \pm 64 \text{mg}/\text{dl}$ と依然血糖下降率は悪く空腹時血糖値の上昇がみられた。6カ月目では60%膵切除群は対照群との差はみられなくなったが、90%膵切除単独群のみが、 $331 \pm 35 \text{mg}/\text{dl}$ と著しい空腹時血糖値の上昇と糖負荷後の血糖値の高値ならびに下降の不良がみられ、高度の糖尿病曲線を示した。

2. インスリン値 (IRI) の変化

図11の如く、負荷後5分値は術後2週目では、単開腹群 $30 \pm 8 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、60%膵切除群 $27 \pm 8 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、90%膵切除単独群 $11 \pm 4 \mu\text{U}/\text{ml}$ と無処置群の $60 \pm 12 \mu\text{U}/\text{ml}$ に比べ低下していた。

1カ月目では単開腹群 $39 \pm 5 \mu\text{U}/\text{ml}$ と改善傾向を示したが、60%膵切除群は $16 \pm 3 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、90%膵切除単独群は $8 \pm 2 \mu\text{U}/\text{ml}$ と改善傾向はみられなかった。3カ月目になると単開腹群は正常に回復し、60%膵切除群は $28 \pm 5 \mu\text{U}/\text{ml}$ と改善傾向を示したが、90%膵切除単独群では $9 \pm 1 \mu\text{U}/\text{ml}$ と改善傾向がみられなかった。6カ月目では60%膵切除群では $32 \pm 7 \mu\text{U}/\text{ml}$ と改善傾向を示したが、90%膵切除単独群では $5 \pm 2 \mu\text{U}/\text{ml}$ とIRI分泌は低値のままであった。

VI. 経静脈的アルギニン負荷試験 (ATT) による血糖値、グルカゴン値 (IRG) の変化

1. 血糖値の変化

図12の如く、無処置群、単開腹群、60%膵切除群では2週目、1カ月目、3カ月目、6カ月目において差が

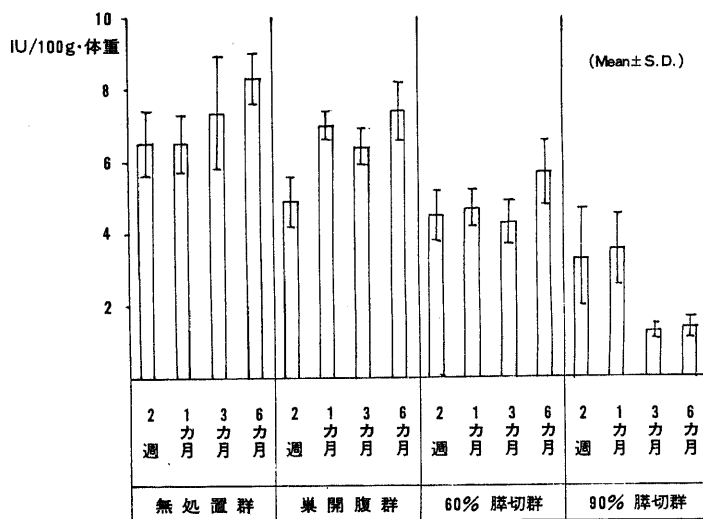


図8 膵切除後の Pancreozymin 及び Secretin 負荷による総アミラーゼ排出量

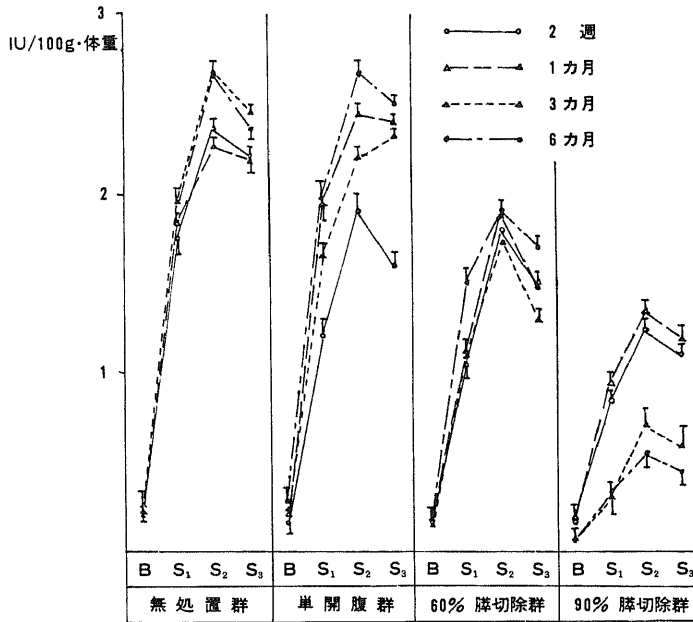


図9 膵切除後の Pancreozymin 及び Secretin 負荷による分画別アミラーゼ排出量

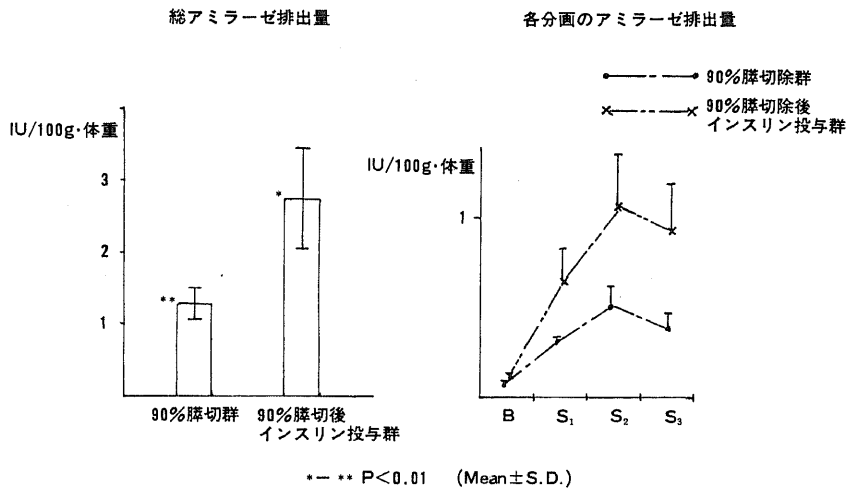


図10 90%膵切除後インスリン投与による Pancreozymin 及び Secretin 負荷後のアミラーゼ排出量に及ぼす影響 (3カ月目)

なかったが、90%膵切除単独群では、1カ月目の3分値 $300 \pm 31 \text{ mg/dl}$ と単開腹群の $233 \pm 43 \text{ mg/dl}$ に比べ上昇傾向を示し、3カ月目では $372 \pm 63 \text{ mg/dl}$ と対照群の $196 \pm 25 \text{ mg/dl}$ に比べ有意に上昇し、6ヶ月目も対照群に比べ有意の差で上昇していた。

2. グルカゴン値 (IRG) の変化

図12の如く、負荷後3分値では2週目で、単開腹群 $452 \pm 49 \text{ pg/ml}$ 、60%膵切除群 $432 \pm 39 \text{ pg/ml}$ 、90%膵切除単独群 $495 \pm 71 \text{ pg/ml}$ と無処置群 $379 \pm 68 \text{ pg/ml}$ に比べ上昇していた。1カ月目では単開腹群

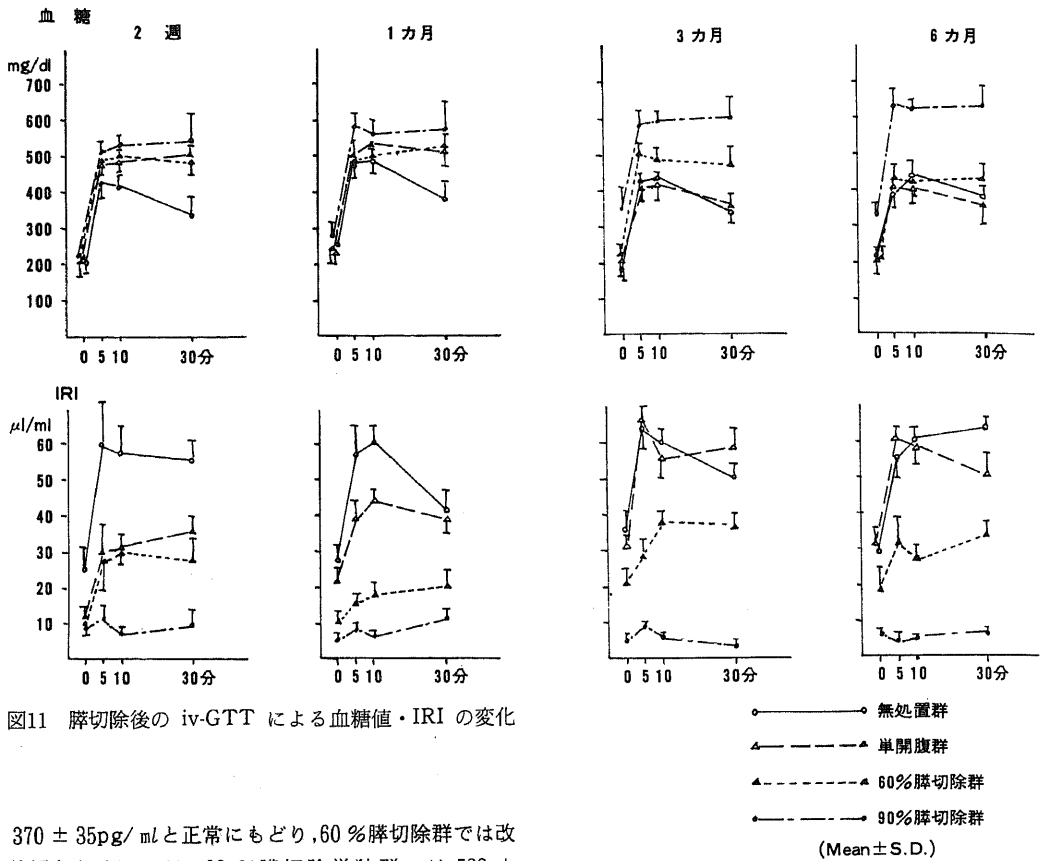


図11 膵切除後の iv-GTT による血糖値・IRI の変化

370 ± 35pg/ml と正常にもどり、60%膵切除群では改善傾向を示したが、90%膵切除単独群では 522 ± 63pg/ml と上昇していた。3カ月目になると、60%膵切除群は正常に復したが、90%膵切除単独群は 595 ± 68pg/ml と更に上昇し、6カ月目でも90%膵切除単独群のみが更に上昇していた。

Ⅶ. 膵切除後の残存膵の組織像

1. 外分泌細胞の組織像

外分泌細胞形態を光顕レベルで観察すると、無処置群、単開腹群、60%膵切除群の3群では、6カ月までの全経過において、浮腫、水腫変性などは認められず、Zymogen 顆粒数及び染色性も変化がなかった。又、膵管は著変なく、間質の線維化なども認められなかった(写真1)。

90%膵切除単独群では、他の3群と同様、水腫変性などは認められず、膵管や間質の変化にも著明なものはないが、Zymogen 顆粒数が減少し、染色性も悪かった(写真2・3)。

90%膵切除後インスリン投与群では、他の4群と比べ著変はなかったが、Zymogen 顆粒数はインスリン非投与群に比べ増加していた(写真4)。

2. ラ島の組織像

Aldehyde-fuchsin 染色で検討すると、単開腹群では、3日目にβ細胞の脱顆粒が最も著明にみられたが、7日目より改善傾向を示し、3カ月目では正常化していた(写真5)。

60%膵切除群では、3日目よりβ細胞の脱顆粒、水腫変性が見られ、5日目に最も高度となったが、7日目より少数のβ細胞内にβ顆粒が認められる様になり、3カ月目では脱顆粒、水腫変性がわずかに残っており、6カ月目では正常化していた(写真6)。

90%膵切除単独群では、1日目よりβ細胞の脱顆粒、水腫変性が出現し、3日目に最も高度となった。7日目では大部分のβ細胞にβ顆粒が存在し一旦回復するが、2週目より再びβ細胞の脱顆粒、水腫変性が見られ、1カ月目ではこの変化が高度となり、3カ月目ではこの変化が更に高度となりβ細胞数の減少が見られ、一部周囲組織との境界が不鮮明となった。6カ月目ではこの変化が持続し、ラ島内に線維化がみられた(写真7・8・9)。

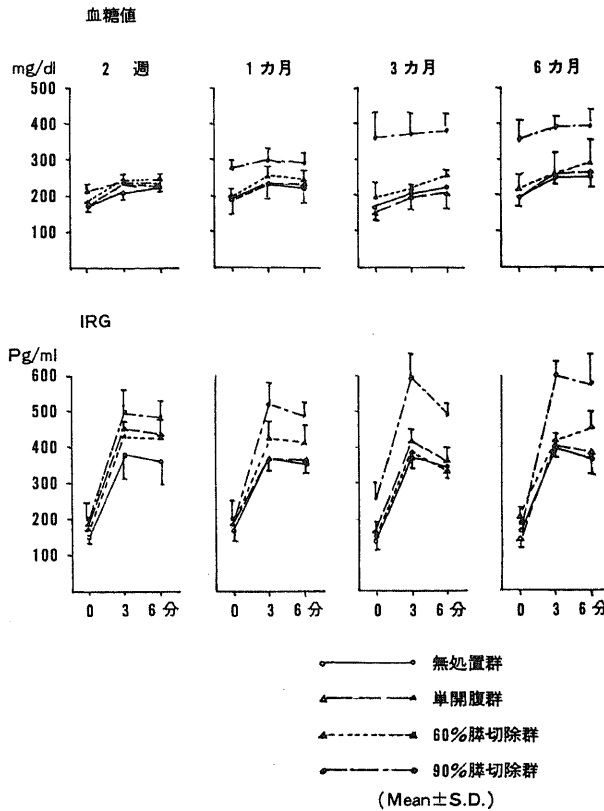


図12 膵切除後の ATT による血糖値, IRG の変化

90%膵切除後インスリン投与群の3カ月目では、 β 細胞内に β 顆粒が充分存在しており、ラ島は比較的保たれていた。しかし大きいラ島では、周囲に線維化がみられるものもあった(写真10)。

考 察

近年の消化器外科では膵癌、慢性膵炎などの膵疾患における膵切除、胃癌の膵合併切除²¹⁾など、膵切除の機会が多くなってきている。それにともない、術後糖尿病などの内分泌障害や消化吸収異常などの外分泌障害^{22)~24)}が発現し、術後管理や社会復帰の点で新たな対策にせまられている。Fryら³⁾、Childら⁴⁾は慢性膵炎に対し95%膵切除を行った37例のうち34例に糖尿病及び外分泌障害が発生し、その処置に難渋したことを報告している。

教室の三輪ら²⁵⁾、米村⁶⁾は膵切除後の内分泌機能を膵尾側50%、65%切除、膵頭側50%切除などの臨床側で検討し、膵尾側65%切除では約20%の頻度でSandmeyer型糖尿病²⁶⁾の起こる危険性を報告してい

る。又、教室の佐々木ら²⁷⁾²⁸⁾は膵頭十二指腸切除術、Appleby手術後の消化吸収障害の臨床例を報告している。

この様に膵大量切除後の内分泌障害と外分泌障害の報告が切除量の増大とともにみられる様になり、その病態を把握し、それに対する治療を確立する必要にせまられている。

そこで著者は膵大量切除後の外分泌能を検討するため、ラットを用い膵大量切除後の外分泌機能や形態を経時的に観察し、加えて内分泌機能よりの影響を検索し、その対策について検討した。

膵切除後の膵外分泌機能を検討して、Sudaら²⁹⁾は膵癌、胆管癌、胃癌、慢性膵炎、インスリノーマなどで膵合併切除をした症例について純粋膵液を採取して検討しているが、膵体尾部50%切除例においては膵液量、アミラーゼ排出量ともに35%に低下したと報告している。

著者の行ったラットでの膵切除後の外分泌機能の成績は、90%膵切除単独群、60%膵切除群とも切除量に

応じて膵液量もアミラーゼ排出量も低下した。経時的に観察すると、膵液量に関しては60%膵切除群では3カ月目まで漸減傾向を示したが、90%膵切除単独群では6カ月目まで経過を迫っても増減しなかった。しかしアミラーゼ排出量は60%膵切除群では経過を迫っても増減しなかったが、90%膵切除単独群では1カ月目より3カ月目で著明に低下し、6カ月目でも低下したままであった。

次に内分泌機能を検討すると、IRIは60%膵切除群では2週目、1カ月目と低値を示したが、3カ月目より改善傾向を示した。90%膵切除単独群では全経過を通じて低下したままであり、改善傾向はみられず、3カ月目より涸渇状態となっていた。一方IRGは60%膵切除群では2週目、1カ月目、3カ月目、6カ月目と全経過を通じて対照群と差はなかったが、90%膵切除単独群では全経過を通じて高く、3カ月目より他の3群に比べ過分泌の状態となった。

さて糖尿病患者の外分泌障害に関しては以前より注目され研究されてきている。

Cheyら³⁰⁾は糖尿病患者の38%に、大宮³¹⁾は32%に膵液量、重炭酸塩濃度、アミラーゼ排出量の3因子低下を認め、藪内³²⁾は糖尿病症例で重炭酸塩濃度の変化は認めないが、膵液量ならびにアミラーゼ排出量の2因子が低下したとしている。一方、1因子のみ低下するとの報告も多い。Vaccaら³³⁾は糖尿病症例の73%に重炭酸塩濃度のみの低下を認めるとしているが、他の多くの研究者はアミラーゼ排出量低下が特徴としている。すなわち清水³⁴⁾は糖尿病患者の88%に、綿引ら³⁵⁾もその24%にアミラーゼ排出量の低下を認めており、又、Pollardら³⁶⁾、今村ら³⁷⁾もアミラーゼ排出量の低下を高率に認めたとしている。

一方実験的糖尿病でこのことを観察した報告では、鬼原ら¹⁰⁾はストレプトゾトシン糖尿病ラットでは7~10日後に膵液量は $56.4 \pm 14.4 \mu\text{l}$ であり、対照群の $68.6 \pm 14.3 \mu\text{l}$ に対し減少傾向を認めているが、アミラーゼ排出量では $0.33 \pm 0.21 \text{IU}$ と対照群の $2.39 \pm 1.59 \text{IU}$ に比べ糖尿病群では有意に低下していることを認めている。安東ら³⁸⁾はストレプトゾトシン糖尿病ラットの膵外分泌機能検査で重炭酸塩濃度に有意差はなかったが、アミラーゼ排出量は対照群の $1.34 \pm 0.42 \text{IU}$ に対し、糖尿病1週間群 $0.49 \pm 0.14 \text{IU}$ 、8~10週間群 $0.08 \pm 0.04 \text{IU}$ と著明な低下を認めている。また清水³⁴⁾もストレプトゾトシン糖尿病ラットで2週間後のアミラーゼ排出量は正常ラットに比べ1/15に低下したと報告している。以上の如く、実験的糖尿病ではアミラーゼ排出量の低下が認められ、糖尿

病患者での膵アミラーゼ排出低下説を裏づけている。

次に膵切除後の組織学的変化を観察すると、外分泌細胞では60%膵切除群では6カ月目までの全経過において著変は認められず、90%膵切除単独群では光顕レベルでの観察ではZymogen顆粒数が減少していた。文献的にストレプトゾトシン実験的糖尿病においても組織的に著変がなかったとしている³⁴⁾。

ラ氏島では90%膵切除単独群において、1日目で β 細胞の脱顆粒、水腫変性が出現し、3日目でその変化は強くなった。7日目ではこれらの変化は一旦軽減するが2週目より再び β 細胞の脱顆粒、水腫変性がみられる様になった。3カ月目では β 細胞数の減少がみられ、ラ島の一部と周囲組織との境界が不鮮明化し、6カ月目ではこの変化が更に著明となり、ラ島内の線維化がみられた。

ところで藤田³⁹⁾は解剖学的に膵臓の細動脈はまずラ島中心部に入り込み、そこから放射状に分枝した血管系がラ島を還流し、更に周囲の膵外分泌組織を還流するという特徴的な血管走行を有していることを実証し、これを膵島一腺房門脈系(Insulo-acinar portal system)と呼んでおり、哺乳類、鳥類、爬虫類などの動物の膵臓で証明している。このことは、身体の中で最も高濃度の膵島ホルモンの供給を受けるのはラ島周囲の膵外分泌組織であり、高濃度の膵島ホルモンは膵外分泌に何らかの影響を及ぼしていると考えられ、膵内分泌と外分泌の相関を強く示唆している。

さて、糖尿病はインスリンの絶対的あるいは相対的不足によって生ずる病態であることは明らかであるが、最近ではグルカゴンの役割が注目され、Unger⁴⁰⁾は糖尿病は単にインスリンの絶対的あるいは相対的不足だけで招来されるのではなく、グルカゴンの存在が関与していると指摘し、bihormonal-abnormality hypothesisを提唱している。このインスリンとグルカゴンがアミラーゼ排出量に影響するという報告は多い。インスリンに関しては、原納ら⁴¹⁾はラットでインスリン欠乏時には膵外分泌細胞のブドウ糖利用障害、アミラーゼ合成低下の起こることを認め、鬼原ら¹⁰⁾もラットでインスリン分泌の不良なものにアミラーゼ排出量の著しい低下がみられると報告している。一方グルカゴンに関しては、Dyckら⁴²⁾は膵瘻を有するイヌをセクレチンあるいはセクレチンとCholecystokinin(C. C. K)で刺激した時の酵素系と膵液量とはともにグルカゴンによって抑制を受け、特に酵素の抑制が強いことを報告しており、Wizemannら⁴³⁾は摘出ネコ膵灌流標本では、グルカゴンはセクレチンによって引き起こされた膵液量とアミラーゼ排出量の上昇を抑制し

たと報告している。また Danielsson⁴⁴⁾、Konturek⁴⁵⁾ からもグルカゴンはアミラーゼ排出量を抑制すると報告している⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

著者の90%膵切除後の膵内分泌ホルモン分泌の成績では、3カ月目に低インスリン血症と高グルカゴン血症が現われ、6カ月目まで持続した。組織学的には、 β 細胞数の減少ならびに脱顆粒、水腫変性がみられた。これらの事から、90%膵切除後の著明なアミラーゼ排出量の低下は、ラ島から分泌されるインスリンの低下とグルカゴンの増加によって引き起こされたものと考えられる。

この事を確かめるために、著者は更に、90%膵切除後インスリンを3カ月間連日投与した群を作製し、膵液量とアミラーゼ排出量を検索した。その結果は、インスリン非投与群に比べ、アミラーゼ排出量は著明に増加した。臨床的に糖尿病患者のアミラーゼ排出量低下例にインスリンを投与すると改善したという報告は多い⁴⁸⁾⁴⁹⁾。鬼原ら⁵⁰⁾はインスリン治療群では膵液量、重炭酸塩濃度の変化はなかったがアミラーゼ排出量だけが上昇したと報告しており、藪内⁵²⁾は糖尿病患者のインスリン治療例では非治療例に比べ膵液量及び重炭酸塩濃度は減少傾向を示すにもかかわらず、アミラーゼ排出量に関しては増加傾向を示したと報告している。実験的にはストレプトゾトシン糖尿病ラットにインスリンを投与すると、清水³⁴⁾はアミラーゼ排出量は正常値に復したことを認めており、鬼原ら¹⁰⁾もインスリン投与群にアミラーゼ排出量の著しい改善がみられたと報告している。又、Sölingら⁵¹⁾はストレプトゾトシンおよびアロキササン糖尿病ラットにおいて、インスリン投与を行うとアミラーゼ排出量の正常レベルまでの回復を認め、Pallaら⁵²⁾もアロキササン糖尿病ラットでアミラーゼ排出量が正常ラットに比べ、1週目で約1/10に減少し、インスリン投与で正常化したと報告している。

しかし、インスリン投与によるアミラーゼ排出量の改善に対する作用機序については未だ明確にはされていない。Sölingら⁵¹⁾はインスリンは Amylase messenger RNA 活性を高めアミラーゼ合成を増大させると報告し、Pallaら⁵²⁾は腺房細胞へのアミノ酸、グルコースの取り込みを増大させるとし、Coutureら⁵³⁾もアミラーゼ合成の促進作用を報告し、インスリンは外分泌細胞に対する trophic action (栄養作用)があるとしている。しかし菅野ら⁵⁴⁾はインスリンは腺房細胞膜のNaポンプに作用すると推定し、インスリンの分泌促進作用を確認したと報告している。藤田⁵⁵⁾も菅野らと同様な報告をしている。いずれにしてもインスリンは膵外分泌細胞に対し、アミラーゼ排出量を増加

させるものといえる。

さて、著者の成績でインスリン投与群では、体重は対照群と同様の増加傾向を示し、尿糖の出現も認められなかった。又、残存膵の Parabiliary Segment の重量が対照群は勿論、非投与群に比べても有意に増加しており、Hyperplasia と Hypertrophy のあることが示唆された。

ラ島においては、大きいラ島に軽度の線維化がみられるのみで、90%膵切除単独群にみられる β 細胞の脱顆粒、水腫変性などの著変はなかった。このことは、インスリンが外分泌細胞に作用してアミラーゼ排出量を亢進させるだけでなく、ラ島自身にも外因性インスリンとして影響を与へ、ラ島の崩壊を防ぎ、糖尿病状態への移行を防ぐことを示している。

以上のことより、膵大量切除後の膵外分泌障害の機序は、膵切除による外分泌細胞の量的減少によるもの他に、膵内分泌ホルモンの分泌破綻を介しての膵外分泌機能の低下も重視すべきと考える。

結 論

膵切除後の膵外分泌機能を膵内分泌機能との相関において、ラットを用い実験的に研究し以下の結論が得られた。

- 膵切除後の膵外分泌機能を Pancreozymin・Secretin 負荷による膵外分泌能で検討したところ、60%膵切除では単開腹に比し、膵液量は2週73%、1カ月52%、3カ月38%、6カ月49%、アミラーゼ排出量は2週92%、1カ月67%、3カ月67%、6カ月74%と、膵液量、アミラーゼ排出量いずれも低下した。

- 90%の膵大量切除では、膵液量は2週23%、1カ月22%、3カ月23%、6カ月23%、アミラーゼ排出量は2週68%、1カ月52%、3カ月20%、6カ月19%で膵液量、アミラーゼ排出量は60%膵切除より低下し、アミラーゼ排出量は3カ月、6カ月で著減した。

- 同様な方法で、90%膵切除後インスリン投与を3カ月間行ったもので検索すると、膵液量は25%、アミラーゼ排出量は43%で、90%膵切除インスリン非投与に与べ、アミラーゼ排出量に有意($P < 0.01$)の増加をみた。

- 膵切除後の体重変化は術後3カ月で術前値の増加率でみると、60%膵切除では205%で単開腹の190%と変らなかったが、90%膵切除単独は148%と増加率が有意($P < 0.01$)に低かった。しかし90%膵切除後インスリン投与では215%で単開腹と同様の増加を

示した。

4. 膵切除後の残存膵ではParabiliary Segmentの重量変化を術後3カ月, 6カ月でみると, 無処置119%, 131%, 単開腹118%, 135%, 60%膵切除145%, 160%, 90%膵切除単独217%, 319%と90%膵大量切除で有意の増加を示した。90%膵切除後インスリン投与では3カ月で320%とインスリン非投与に比べ, 増加率が更に大となった。

5. 膵切除後の残存膵の組織学的検索では, 外分泌細胞では60%膵切除において, その形態, 数, Zymogen顆粒数などに著変はみられなかったが, 90%膵切除単独においては, Zymogen顆粒数の減少がみられた。

ラ島では60%膵切除で, 5日目までβ細胞の脱顆粒, 水腫変性を認めたが, 7日目より改善傾向がみられ, 6カ月目では全く正常と変らなかつた。90%膵切除単独では7日目までは60%膵切除と同様の変化がみられ, 一旦回復傾向をみるが, 2週目より再びβ細胞の脱顆粒, 水腫変性が著しくなり, 3カ月目でβ細胞の減少, 6カ月目でラ島の線維化がみられた。90%膵切除後インスリン投与では3カ月目でβ細胞内にβ顆粒が充分存在しており, ラ島は比較的保たれていた。

6. 膵切除後のグルコース負荷によるIRI分泌, アルギニン負荷によるIRG分泌を検討すると, 60%膵切除でIRIは1カ月目までは低分泌を示したが, 3カ月目より改善傾向を示した。IRG分泌は終始正常範囲であった。90%膵切除単独では, IRI分泌は全経過を通じて60%膵切除以下の低分泌を示し, 6カ月目でも改善傾向はみられなかつた。IRG分泌は終始高分泌を示し, 3カ月目からは更に著明に高分泌を示した。

以上より, ラットにおける膵大量切除では一定期間経過後に外分泌障害の起こることが明らかとなり, その機序として膵大量切除により惹起されるSandmeyer型糖尿病によるインスリン分泌の低下と高グルカゴン血症の関与のあることが明らかとなった。

稿を終るに臨み, 終始御懇意なる御指導と御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に衷心より深謝の意を捧げます。

又終始御援助, 御鞭撻をいただいた三輪晃一講師, 米村豊博士に, また本学第一病理学教室中西功夫助教授ならびに御協力を頂いた教室員各位に感謝の意を表します。

文 献

1) 宮崎逸夫, 三輪晃一, 米村 豊: 膵癌の根治手術, 消化器外科, 2, 187~193(1979).

- 2) 宮崎逸夫, 三輪晃一, 永川宅和, 佐々木誠, 米村 豊: 膵頭部領域癌の根治手術を中心として, 日外会誌, 80, 993~996(1979).
- 3) Fry, J. W. & Child, G. C. : Ninety-five per cent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. Ann. Surg., 162, 543~549(1965).
- 4) Child, G. C., Frey, F. C. & Fry, J. W. : A reappraisal of removal of ninety-five per cent of the distal portion of the pancreas. S. G. O., 7, 49~56(1969).
- 5) Appleby, L. H. : The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. Cancer, 7, 704~707(1953).
- 6) Richards, C., Fitzgerald, J. P., Carol, B., Rosenstock, L. & Lipkin, L. : Segmental division of the rat pancreas for experimental procedures. Lab. Invest., 13, 1303~1321(1964).
- 7) Scow, O. R. : "Total" pancreatectomy in the rat : Operation, effect, and postoperative care. Endocrinology, 3, 359~367(1957).
- 8) 米村 豊: 膵切除量と膵内分泌機能, 十全医会誌, 88, 307~337(1979).
- 9) Hotz, J., Goberna, R. & Clodi, P. H. : Reserve capacity of the exocrine pancreas. Digestion, 9, 212~223(1973).
- 10) 鬼原彰・藪内信治・稲辺靖仁郎・伊藤義智・小笠原徹也・大原弘通: 膵内外分泌の相関性に関する研究, 第2報, 日消会誌, 73, 911~916(1976).
- 11) 馬場茂明・奥田 清: 血糖(山村雄一監修医学実験講座第3巻B, 臨床化学II), 第1刷, 118~128, 東京, 中山書店, 1973.
- 12) 平田幸正: インスリン測定法とその診断的価値, 臨床病理, 16, 498~502(1967).
- 13) 馬場茂明: 血中インスリンのradioimmunoassayとその臨床, 臨床病理, 18, 75~79(1969).
- 14) 吉田隆司・豊島博行・野中茂平: 血漿膵グルカゴン測定とその問題点, 最新医学, 30, 751~761(1975).
- 15) 島 健二: グルカゴン測定の問題点, 代謝, 12, 399~405(1975).
- 16) Toreson, W. E. : Glycogen infiltration(s-called hydropic degeneration)in the pancreas in human and experimental diabetes mellitus. Am. J. Path., 27, 327~347(1950).
- 17) Sunder, F., Hakanson, R., Hammer, R. A.

- Alumets, J., Carraway, R., Leeman, S. E. & Zimmermann, E. A. : Immunohistochemical localization of neurotension in endocrine cell of the gut. *Cell Tiss. Res.*, **178**, 313~321(1977).
- 18) Polak, J. M., Grimelius, L., Pearse, A. G. E., Bloom, S. R. & Arimura, A. : Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D cells. *Lancet*, **I**, 1220 ~ 1222(1975).
- 19) Orci, L. & Unger, R. H. : Functional subdivision of islets of Langerhans and possible role of D-cells. *Lancet*, **II**, 1243 ~ 1245(1975).
- 20) Gerich, J. E., Lorenzi, M., Schneider, V., Karam, J. H., River, J., Guillemin, R. & Forsham, P. H. : Effect of somatostatin of plasma glucose and glucagon levels in human diabetes : pathophysiologic and therapeutic implication. *New Engl. J. Med.*, **291**, 544~547(1974).
- 21) 宮崎逸夫・三輪晃一: 胃上部癌食道進展例に対する左開胸経横隔膜の胃全摘術, 外科治療, **19**, 121 ~ 123(1977).
- 22) Fish, J. C., Smith, L. B. & Williams, R. D. : Digestive function after radical pancreaticoduodenectomy. *Am. J. Surg.*, **117**, 40~45(1969).
- 23) 本橋久彦: 胃全摘後の糖代謝について, 横浜医学, **27**, 87 ~ 97(1976).
- 24) 児玉 求・松山敏哉・児玉 治・江崎治夫・加藤良雄: 膵切除後の分泌能, 外科治療, **21**, 451 ~ 457(1979).
- 25) 三輪晃一・米村 豊・萩野 茂・宮崎逸夫: 膵切除量と膵内分泌機能の臨床的研究, 日消外会誌 (投稿中)
- 26) Sandmeyer, W. : Uber die Folgen der Pankreasextirpation beim Hund. *Ztschr. f. Biol.*, **11**, 86~114(1893).
- 27) 佐々木 誠・山崎英雄・沢崎邦広・渡辺公男・宮崎仁見・中川長雄・三輪晃一・宮崎逸夫: 胃全摘術後における消化吸收機能の検討, 日外会誌, **79**, 195(1979).
- 28) 佐々木 誠・米村 豊・山崎英雄・渡辺公男・宮崎仁見・沢崎邦広・中川長雄・永川宅和・三輪晃一・宮崎逸夫: 膵切除後の病態-主として術後消化吸收, 日臨外会誌, **80**, 97(1979).
- 29) Suda, Y., Shiraso, M. & Sato, T. : Exocrine pancreatic function after upper abdominal surgery. *Tohoku J. Exp. Med.*, **115**, 307 ~ 317(1975).
- 30) Chey, W. Y., Shay, H. & Shuman, C. R. : External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.*, **59**, 812~821(1963).
- 31) 大宮光昭: 膵液, 血清および尿アマラーゼ活性測定の診断的意義: 日消会誌, **68**, 35 ~ 49(1971).
- 32) 藪内信治: 糖尿病の膵外分泌機能異常とその機序に関する研究. 札幌医誌, **46**, 136 ~ 147(1977).
- 33) Vacca, J. B., Wilbert, J. H. & Knight, W. A. : The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.*, **61**, 242~247(1964).
- 34) 清水靖久: 糖尿病における膵外分泌機能異常に関する研究. 糖尿病, **19**, 772 ~ 780(1976).
- 35) 綿引 元・中野 哲・武田 功・飯沼幸雄・北村公男・竹田武夫: 糖尿病における膵外分泌機能について-特にパンクレオザイミン, セクレチンを中心に-日本膵臓病研究会プロシーディング, **5**, 91 ~ 92(1975).
- 36) Pollard, H. M., Miller, L. & Brewer, W. A. : The external secretion of the pancreas and diabetes mellitus. *Am. J. Dig. Dis.*, **10**, 20 ~ 23(1943).
- 37) 今村憲市・宮沢 正: 糖尿病の膵外分泌機能動態について, 糖尿病, **22**, 84 ~ 89(1979).
- 38) 安東良博・西村ひろみ・森 正宣・永岡国男・平田幸正: streptozotocin 糖尿病ラットの膵外分泌. 糖尿病, **15**, 49(1972).
- 39) Fujita, T. : Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch. Histol. Jap.*, **35**, 161 ~ 171(1973).
- 40) Unger, R. H. & Orci, L. : The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet*, **IV**, 14~16(1975).
- 41) 原納 優・清水靖久・金 清一・榎谷信彰・河盛隆三・七里元亮・繁田幸男・阿部 裕: 糖尿症膵症-糖尿病による二次的膵外分泌機能異常, 日本膵臓病研究会プロシーディングス, **5**, 23 ~ 24(1975).
- 42) Dyck, W. P., Rudick, J., Hoexter, B. & Janowitz, H. D. : Influence of glucagon on pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology*, **56**, 531~537(1969).
- 43) Wizemann, V., Weppler, P. & Mahrt, R. : Effect of glucagon and insulin on the isolated exocrine pancreas. *Digestion*, **11**, 432 ~ 435(1974).

- 44) Danielsson, A. : Effects of glucose, insulin and glucagon on amylase secretion from incubated mouse pancreas. Pflügers Arch., **348**, 333~342(1974).
- 45) Konturek, S. J., Tasler, J. & Obtulowics, W. : Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagon. Digestion, **10**, 138~149(1974).
- 46) Youngs, G. : Hormonal control of pancreatic endocrine and exocrine secretion. Gut, **13**, 154~161(1972).
- 47) Zajtcuk, R., Amato, J. J., Paloyan, E. & Baker, R. J. : Inhibition of pancreatic exocrine secretion by glucagon. Surg. Forum, **18**, 410~411(1967).
- 48) Kanno, T. & Saito, A. : The potentiating influences of insulin on pancreozymin-induced hyperpolarization and amylase release in the pancreatic acinar cell. J. Physiol., **261**, 505~521(1976).
- 49) 藪内信治・稲辺靖仁郎・伊藤義智・稲辺一晶・鬼原 彰・大原弘通: 膵内外分泌の相関性に関する研究. 日消会誌, **73**, 903~909(1976).
- 50) 鬼原 彰・伊藤義智・稲辺靖仁郎・藪内信治・大原弘通・和田武雄: 膵内・外分泌相関に関する研究. 日本膵臓病研究会プロシーディング, **6**, 13~14(1976).
- 51) Söling, H. D. & Unger, K. O. : The role of insulin in the regulation of α -amylase synthesis in the rat pancreas. Europ. J. Clin. Invest., **2**, 199-212(1972).
- 52) Palla, J. C., Abdeljlil, A. B. & Desnuelle, P. : Effect of insulin on the rate of biosynthesis of some pancreatic enzymes. Europ. Pancreatic Club, **9**, 254(1968).
- 53) Couture, Y., Dunnigan, J. & Morisset, J. : Stimulation of pancreatic amylase secretion and protein synthesis by insulin. Scand. J.

Gastroent., **5**, 257~263(1971).

- 54) 菅野富夫: 膵内分泌, 外分泌の機能相関, Diabetes Journal, **6**, 167~172(1978).
- 55) 藤田恒夫: 胃腸膵ホルモンの栄養効果, 医学のあゆみ, **104**, 399~406(1978).

写 真 説 明

- 写真1. 無処置群の外分泌細胞.
H-E 染色 (×400).
- 写真2. 90%膵切除単独群の3日目の残存膵外分泌細胞.
H-E 染色 (×400).
- 写真3. 90%膵切除単独群の3カ月目の残存膵外分泌細胞.
H-E 染色 (×400).
- 写真4. 90%膵切除後インスリン投与群の3カ月目の外分泌細胞. Zymogen 顆粒数が多い.
Azan 染色 (×400).
- 写真5. 無処置群のラ島
A-F 染色 (×200).
- 写真6. 60%膵切除群の6カ月目のラ島.
A-F 染色 (×200).
- 写真7. 90%膵切除単独群の3日目のラ島.
 β 顆粒がほとんど認められず, 水腫変性が強い.
A-F 染色 (×200).
- 写真8. 90%膵切除単独群の3カ月目のラ島.
 β 細胞数の減少, 脱顆粒, 水腫変性著明.
A-F 染色 (×200).
- 写真9. 90%膵切除単独群の6カ月目のラ島.
線維化がみられる.
A-F 染色 (×200).
- 写真10. 90%膵切除後インスリン投与群3カ月目のラ島.
 β 細胞内に β 顆粒が充分保たれている.
A-F 染色 (×200).

The Relationship between Endocrine and Exocrine Pancreatic Functions in Pancreatectomized Rats. Shigeru Hagino, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, **89**, 433-452 (1980).

Abstract The relationship between endocrine and exocrine pancreatic functions was studied in pancreatectomized rats.

The following results were obtained:

1. Exocrine pancreatic function was tested by serial measurements for the volume of pancreatic juice and amylase output following secretin and pancreozymin stimulation. The secretion of pancreatic juice and amylase output in the pancreatectomized group were significantly lesser in volume than that of the control group ($P < 0.01$, $P < 0.01$). The secretion of pancreatic juice in the 90% pancreatectomized group was markedly lower than that in the 60% group ($P < 0.01$). Amylase output also showed a significant difference in each pancreatectomized group ($P < 0.01$). In addition, the reduction ratio of amylase output was remarkable three months after 90% pancreatectomy.
2. Endocrine pancreatic function was estimated by serial determination for IRI after administration of glucose and IRG following arginine stimulation.

The response of IRI in the pancreatectomized group showed clearly lower levels than that in the control ($P < 0.01$). Besides, the response in the 60% pancreatectomized group was below one-third of the control group at the period immediately after pancreatectomy, but 3 months later, that resumed the level of the control. These tendencies were not observed in the 90% pancreatectomized group, in which the IRI response was absent during all periods.

The response of IRG in the 90% pancreatectomized group was significantly higher than each level in the 60% pancreatectomized group and the control one ($P < 0.01$, $P < 0.01$).

3. The effect of insulin upon the 90% pancreatectomized group with the exocrine function severely disturbed.

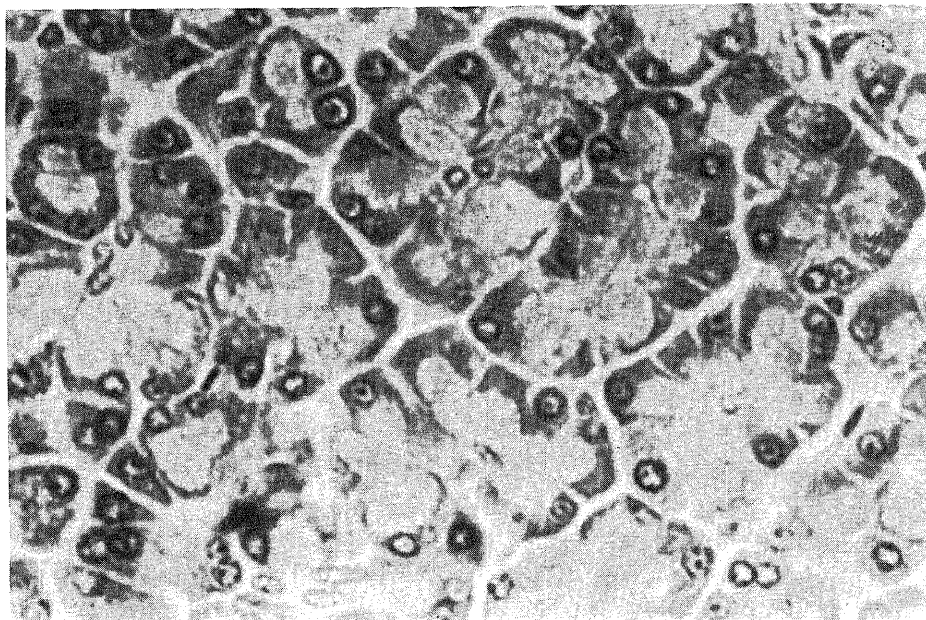
The subject to which insulin was daily administered had a greater amylase output function than that in the untreated group ($P < 0.01$).

4. The histological examination of residual pancreas.

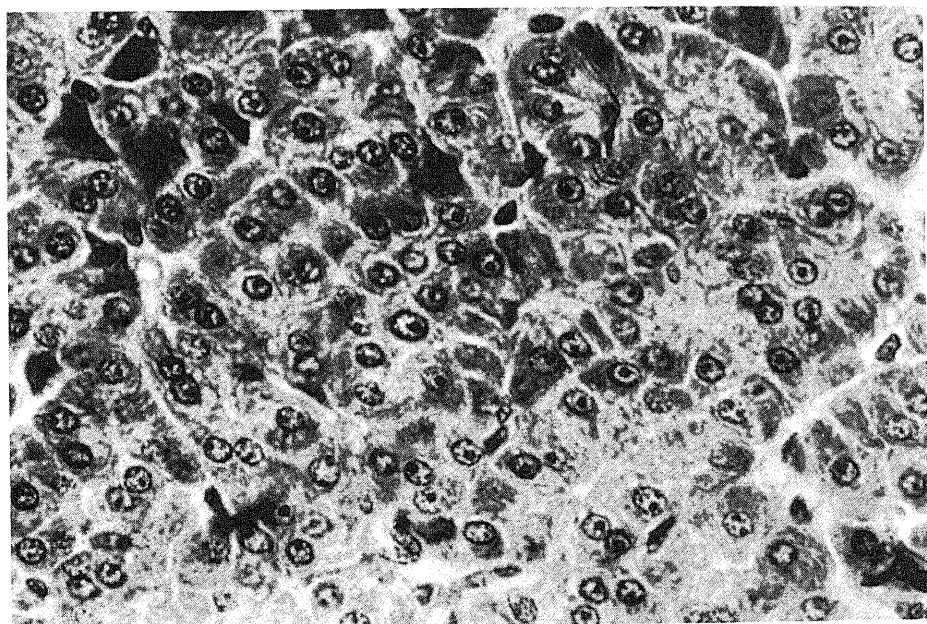
The histological changes were remarkable in the islet of Langerhans. They mainly consisted of hydropic degeneration and degranulation in the beta cells. These findings were strongly observed during all periods in the 90% pancreatectomized group. Whereas, those were improved gradually 6 month later in the 60% pancreatectomized group.

The figure of exocrine gland was not modified by pancreatectomy.

These results indicate that the involvement of the exocrine functions of pancreas in pancreatectomized rats with diabetes mellitus appears to be intimate relationship with the low response of insulin level and contrarily high reaction of glucagon level in the endocrine functions.



写 真 1



写 真 2

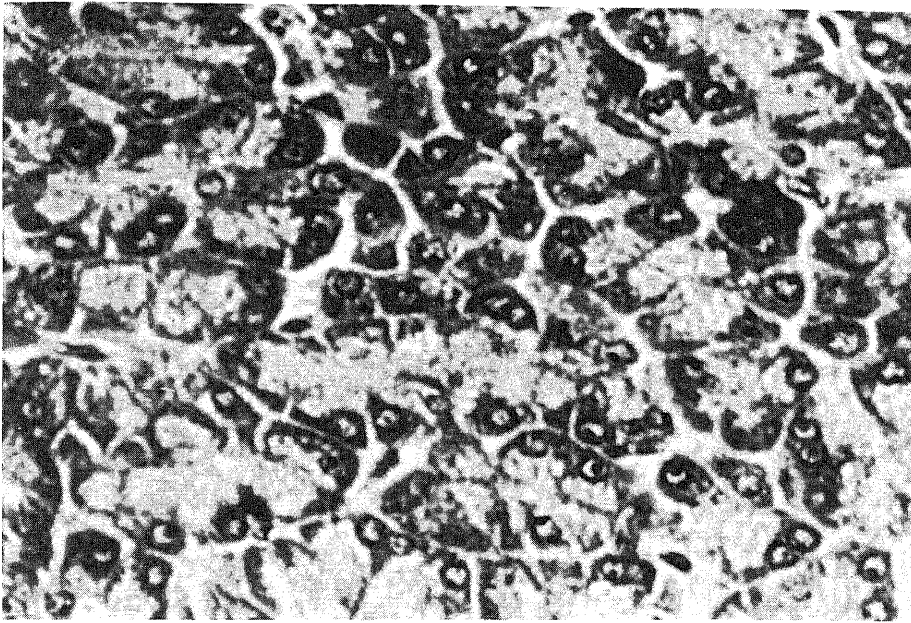


写真 3

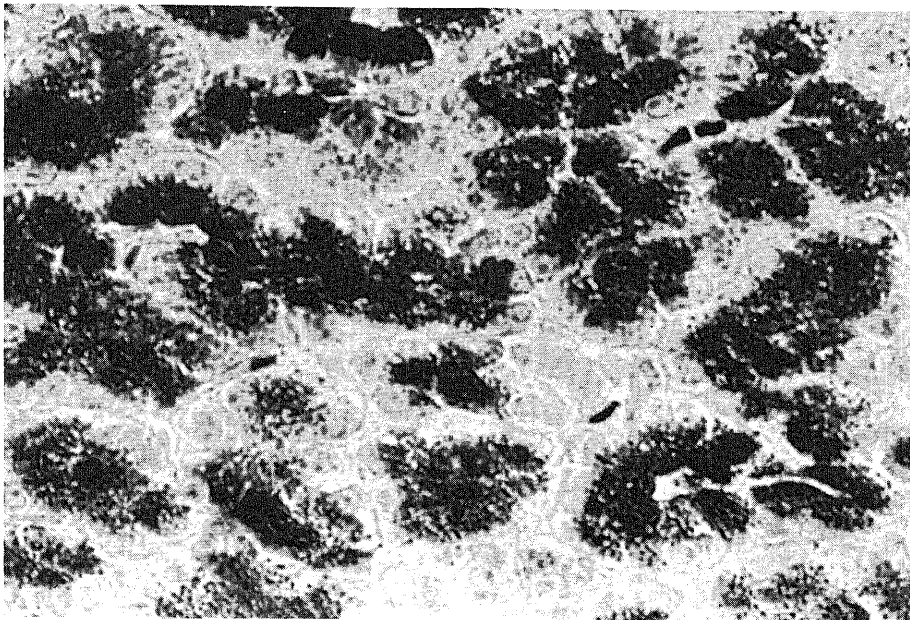
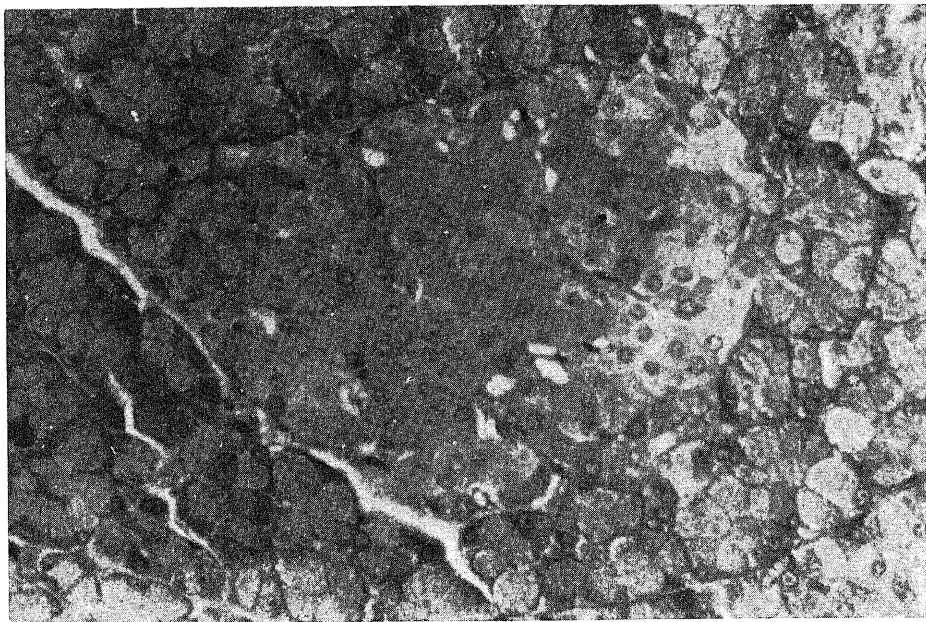
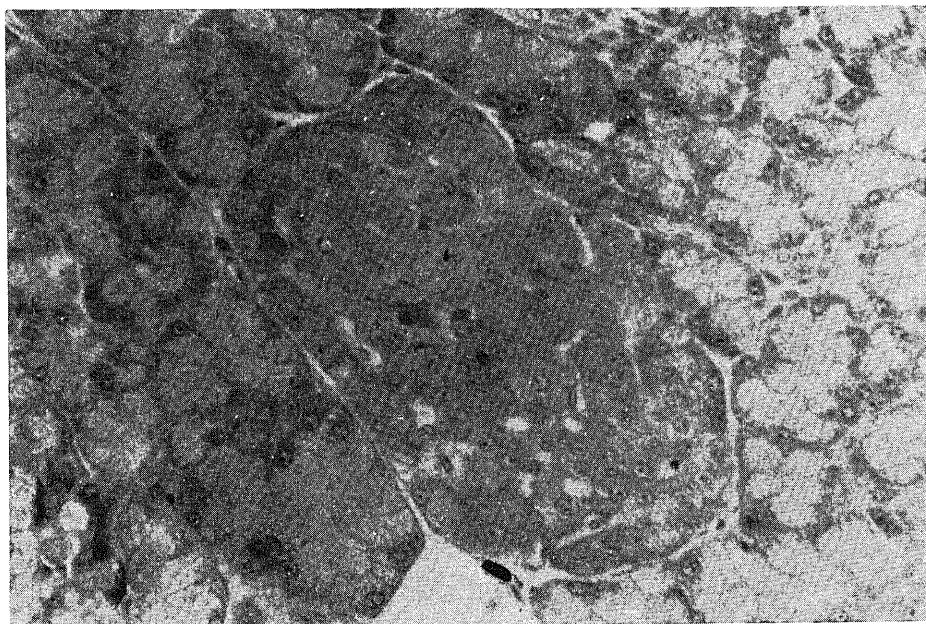


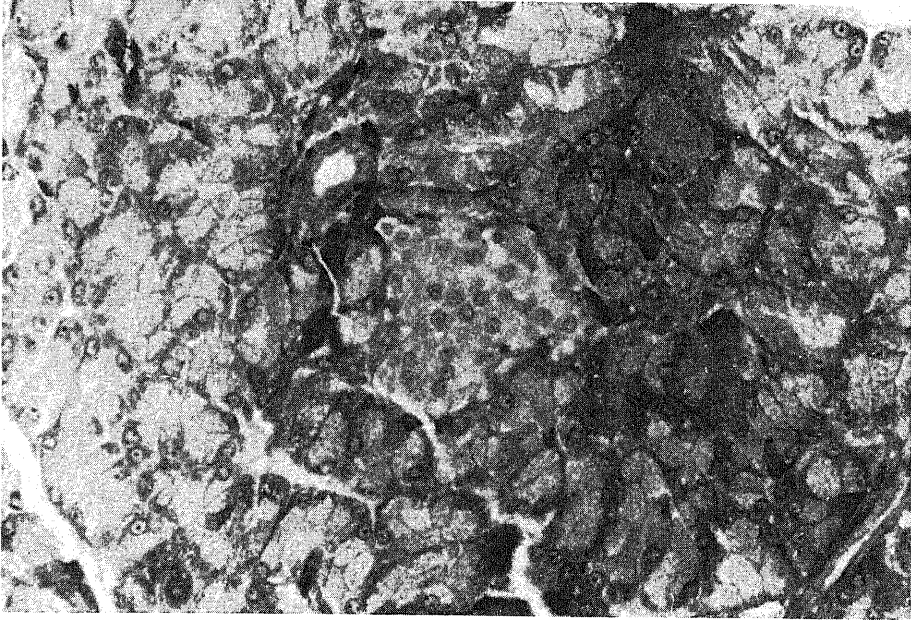
写真 4



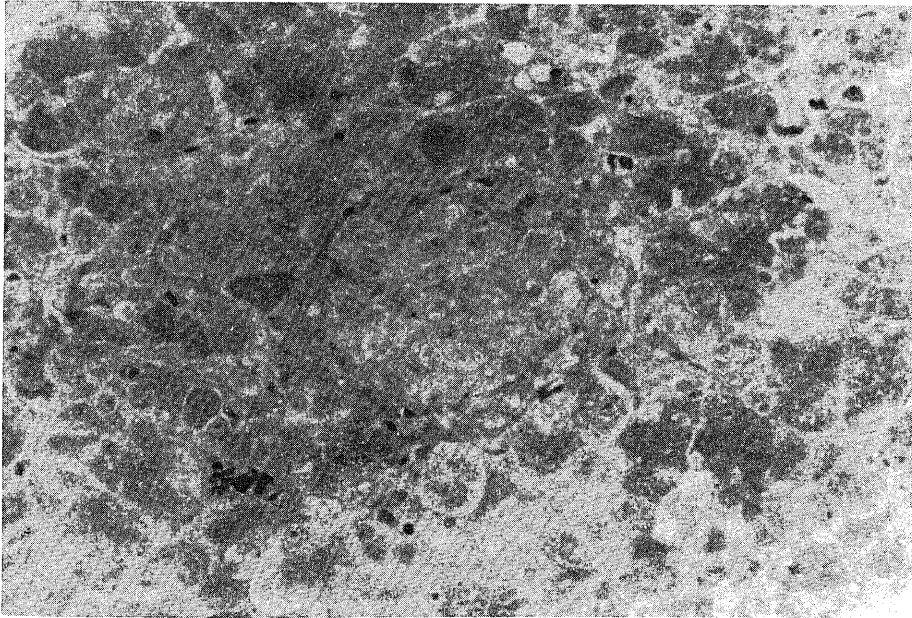
写 真 5



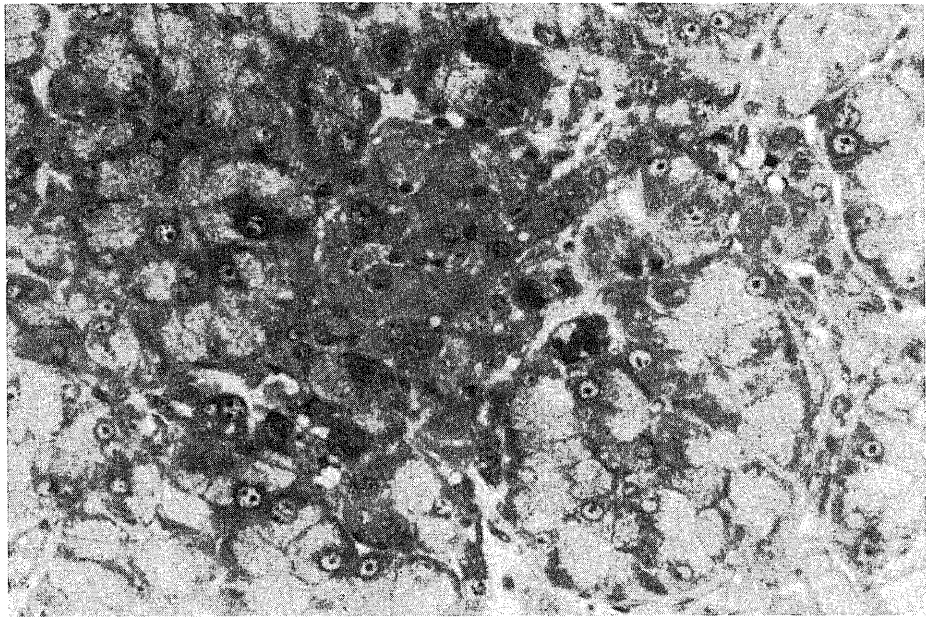
写 真 6



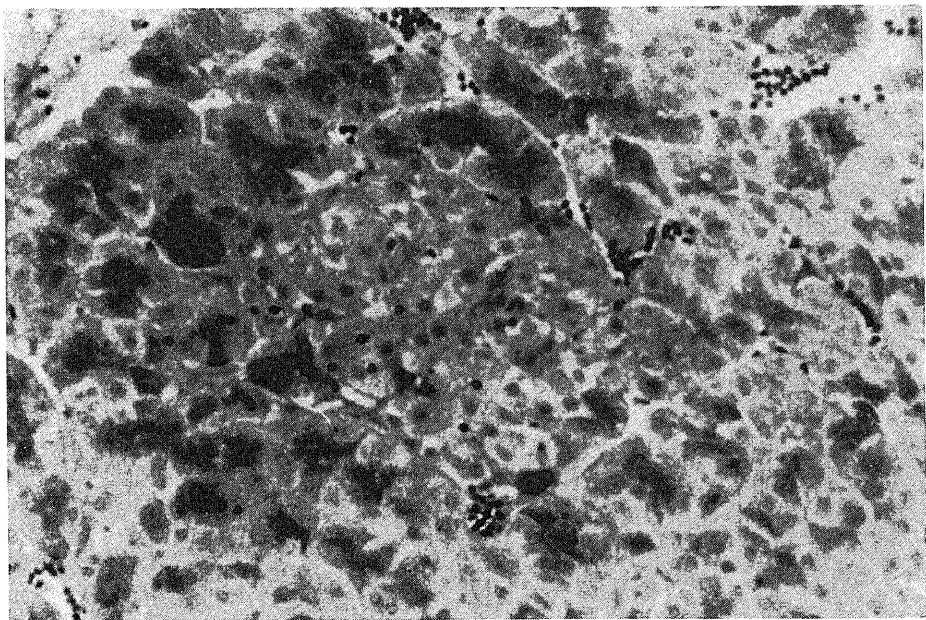
写 真 7



写 真 8



写 真 9



写 真 10