

膵切除量と膵内分泌機能

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/2297/8774

膵切除量と膵内分泌機能

金沢大学第2外科学教室 (主任：宮崎逸夫教授)

米 村 豊

(昭和54年1月 日受付)

膵臓は内外両分泌を営む特異な臓器で、その全切除により糖尿病、消化吸収障害で生体は斃死する^{1)~4)}。このような病態はインスリン・パンクレアチン投与により代償されるとはいえ、外分泌はともかく、糖代謝の上では血糖値の変動が激しく、容易に低血糖が生じ生体の健康保持の観点からすれば不完全である⁵⁾。また膵部分切除では、ある切除限界を超えると、一定期間経過後に糖尿状態となることが1892年、Sandmeyerにより観察されており⁶⁾Sandmeyer型糖尿病と呼ばれている。

近年の消化器外科では膵切除の機会、膵癌をはじめとする膵疾患のみならず、胃癌根治手術の合併切除としても行なわれており、膵切除による糖代謝の変化、膵切除量の限界などを把握する必要が生じてきた。従来この方面の研究は犬^{7)~10)}、ラットなどの実験動物が主であり、ヒトについての研究は極めて少なく、動物実験よりの推測の域を出ていない。

そこで著者はヒト臨床例について、膵切除に基づく糖代謝異常を検索する目的で、胃癌手術における膵尾側合併切除例、膵十二指腸切除例などを対象とし、膵切除量と残存膵内分泌機能の関連性の検索を、糖負荷試験、インスリン・グルカゴン分泌能の面より行ないあわせて膵部分切除後のランゲルハンス島の再生機能を実験的に検討し、若干の知見を得たので報告する。

〔I〕膵切除と膵内分泌機能の臨床的研究

I. ヒトにおける膵切離部位と切除量

1. 対象

膵疾患・糖尿病を伴わない剖検16例を対象とした。

2. 方法

十二指腸、周囲血管及びリンパ節を剥離、摘出した膵を10%ホルマリンで約2時間固定後、図1に示す如く臨床的に切離される破線の部位で膵を切離し、各々の重量を測定し膵全重量に対する割合を算出した。即

ち、門脈直上の切離線より釣状突起部を含む右側を膵頭部、腹腔動脈根部直下より尾側を膵尾部、その間を膵体部とし¹¹⁾、各々について重量比であらわした。

3. 結果

膵全重量に対する割合は、膵頭部ではMean ± SDで35 ± 6%、膵体部16 ± 4%、膵尾部49 ± 5%であった。このことから膵切離線を門脈直上においた場合、膵頭側は35 ± 6%、膵尾側は65 ± 9%で、また腹腔動脈根部直下の切離線では膵頭側51 ± 5%、膵尾側49 ± 4%と判明した(表-1)。

小 括

門脈直上切離では膵尾側は膵全重量の65 ± 9%、膵頭側は35 ± 6%、腹腔動脈直下切離では膵尾側は49 ± 4%、膵頭側は51 ± 5%にあたる。

II. ヒトにおける膵切除に伴う残存膵内分泌機能の変化

1. 対象

胃全摘例51例、膵頭十二指腸切除例7例。胃・膵全摘例2例を対象とし、Iの成績より次の各群に大別した。

1) 対照群(胃癌術前群) 16例

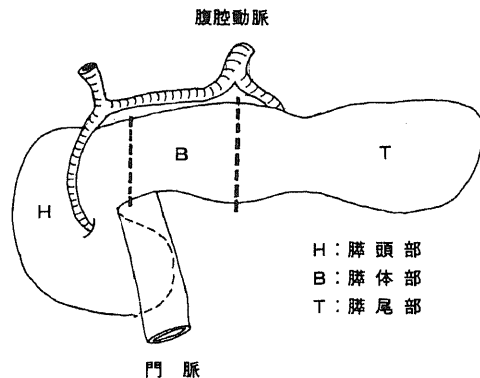


図1 ヒト膵の切離部位と膵区域

The Endocrine Function of the Pancreas after Partial Pancreatectomy -With Special Reference to the Resected Size of the Pancreas- Yutaka Yonemura, (The Second Department of Surgery (Director : Prof. H. Miyazaki) School of Medicine, Kanazawa University.

2) 胃全摘群

i) 膵非切除群 9例

ii) 膵尾側50%切除群 25例

iii) 膵尾側65%切除群 17例

3) 胃部分切除・膵頭側50%切除群(膵頭十二指腸切除群) 7例

4) 胃全摘・膵全摘群 2例

これらの各群の年齢分布及び疾患別うちわけは、対照群(胃癌術前群)では27才~75才、平均年齢57才で、胃全摘群では全例が胃癌症例で、このうち膵非切除群は51才~71才、平均年齢62才、膵尾側65%切除群は27才~75才、平均年齢55才、膵尾側50%切除群は30才~71才、平均年齢59才であった。また膵頭十二指腸切除群では原疾患は胃癌1例、胆石症1例、膵癌1例、膵内胆管癌2例、乳頭部癌2例で、42才~62才、平均年齢57才で、膵全摘及び胃全摘群では膵癌1例、残胃癌1例で47才および63才であった。なお対象はすべて切除膵のヘマトキシリン・エオジン染色による組織学的検索で、正常膵と診断されたもの

である。また対象症例は全て、癌再発の認められないものである(表-2)。

2. 方法

1) 膵内分秘機能検査項目及び方法

i) 経静脈的ブドウ糖負荷試験(IV-GTT)

検査前3日間は糖質200~300g/日を摂取させ、前日午後10時より絶食とし、検査当日早朝空腹時に浅野らの方法¹²⁾に準じ、前腕正中皮静脈よりブドウ糖0.5g/kgを2分間で静注、対側前腕正中皮静脈より採血を行ない、血糖値、インスリン値(IRI)及びグルカゴン値(IRG)を測定した。なお採血時間はブドウ糖注入前、注入後3分・5分・10分・20分・30分・40分・60分とした。またインスリン投与例ではインスリン注射中止後1週間以上の経過後に検査した。血糖値の測定はglucose-oxidase法¹³⁾により中外製薬社製RaBA-Super Systemで、インスリン(IRI)はsephadex固相法によるradioimmunoassay¹⁴⁾で、グルカゴン(IRG)は膵グルカゴン特異抗体とされる30Kを用い、dextran-charcoal法によるradioimmuno-

表1 ヒト膵区域と重量比

剖検番号	膵頭部		膵体部		膵尾部		全重量
	重量	重量比	重量	重量比	重量	重量比	重量
7800	22 g	35%	10 g	16%	31 g	49%	63 g
7802	28	29	18	19	48	52	94
7806	20	28	11	16	41	56	72
7811	28	48	7	12	24	40	51
7816	33	29	17	15	63	56	113
7829	10	34	6	19	14	47	30
7832	21	30	16	23	32	47	69
7885	19	37	6	11	27	52	52
7893	10	33	6	21	14	46	30
7908	12	34	5	15	18	51	35
7909	31	48	6	9	28	43	65
7919	13	30	7	16	24	54	44
7966	24	40	10	16	27	44	61
8030	24	40	7	11	30	49	61
8043	10	34	5	18	13	48	28
7987	27	37	10	14	36	49	73
Mean±SD	21±8 g	35±6 %	9±4 g	16±4 %	29±13 g	49±5 %	59±23 g

assay で測定した¹⁵⁾。

ii) 経静脈的アルギニン負荷試験 (ATT)

検査前処置は IV-GTT と同様で, Bloom らの方法¹⁶⁾ に従い l-arginine 塩酸塩 0.5g/kg を 30 分間で点滴静注し, 注入前, 注入開始後 5 分・10 分・15 分・20 分・30 分・45 分・60 分に採血を行ない, 血糖値, グルカゴン値を測定した。なお血糖値・グルカゴン値の測定は, II-2-1-i) と同方法で行なった。また血清の保存については, 採血した血液 1 cc につき EDTA 2Na 1.2 mg・Trasyrol 500 単位を加え直ちに 4℃, 3000 rpm, 15 分間遠心し血清を分離採取後, IRI・IRG 測定まで -80℃ に凍結保存した。

2) 膵 α・β 細胞機能の判定指標。

i) 糖処理係数 (K 値) の算出

Lundbaek¹⁷⁾ に従い IV-GTT 施行時の血糖下降カーブを Semilogarithmic paper にあらわしブドウ糖負荷後 10 分時の血糖値の 2 分の 1 になる時間 (half time $t_{1/2}$) を求め, $k = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times 100$

の式より K 値を算出し, 糖処理係数とした。

ii) Insulinogenic Index (I・I) の算出。

膵 β 細胞のインスリン分泌能の指標として IV-GTT の第 1 相での IRI 分泌を, Seltzer ら¹⁸⁾ に従い糖負荷後 3 分の IRI 増加量を血糖増加量で除した値 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl} / \text{ml} \cdot \text{mg}$) であらわした。

iii) Total insulinogenic index (T.I.I.) の算出。

I.I. と同様に膵 β 細胞のインスリン分泌能の指標としてブドウ糖負荷前値より増加した 60 分間の IRI 値の総面積を血糖増加総面積で除した値 ($\mu\text{U} \cdot \text{dl} / \text{ml} \cdot \text{mg}$) であらわした¹⁹⁾。

iv) $\Sigma \Delta$ IRG の算出。

膵 α 細胞のグルカゴン分泌能の指標として ATT 時の arginine 負荷前値より増加した 60 分間の IRG 値総面積を $\Sigma \Delta$ IRG ($\text{ng} \cdot \text{min} / \text{ml}$) とした²⁰⁾。

3. 結果

1) 膵切除後の同一症例における膵内分泌機能の経時的变化

胃癌膵尾側切除例を対象に 50% 切除 6 例, 65% 切除 8 例について膵内分泌機能を術前, 術後 4~6 週, 1 年で検索した。

K 値は膵尾側 50% 切除例では術前 1.1 ± 0.2 , 4~6 週 1.0 ± 0.1 , 1 年 0.9 ± 0.1 を示し, 膵尾側 65% 切除例では術前 1.4 ± 0.2 , 4~6 週 0.7 ± 0.2 , 1 年 0.7 ± 0.1 と膵尾側 65% 切除でより著明な低下を認め, また両群とも経時的な改善はみられなかった (図-2)。

I. I. 値は膵尾側 50% 切除例では術前 0.20 ± 0.04 (100%), 4~6 週 0.12 ± 0.02 (60%), 1 年 0.10 ± 0.01 (50%), 膵尾側 65% 切除では術前 0.41 ± 0.14 (100%), 4~6 週 0.07 ± 0.02 (17%), 1 年 0.06 ± 0.01 (14%) で両群とも術前に比し明らかな低下を示し ($p < 0.01$), 経過とともに改善する傾向は示さず, しかも膵尾側 65% 切除でより著明な低下傾向がみられた ($P < 0.05$) (図-3)。

T. I. I. は膵尾側 50% 切除例では術前 0.17 ± 0.03 (100%), 4~6 週 0.10 ± 0.03 (58%) 1 年 0.06 ± 0.01 (35%), 膵尾側 65% 切除例では術前 0.24 ± 0.04 (100%), 4~6 週 0.04 ± 0.01 (15%), 1 年 0.03 ± 0.01 (12%) と I. I. と同様の傾向を認め, かつ膵尾側 65% 切除例で有意の低下を示した ($P < 0.05$) (図-4)。

一方, $\Sigma \Delta$ IRG では膵尾側 50% 切除例では術前 8.47 ± 2.82 (100%), 3~4 週 5.61 ± 2.30 (66

表 2 対象症例の年齢, 術式

術式 \ 年齢	20-39	40-49	50-59	60-69	70~	計
対照群 (胃癌術前群)	1	1	5	6	3	16
胃全摘 膵非切除群	0	0	4	4	1	9
胃全摘 膵尾側65%切除群	2	3	5	5	2	17
胃全摘 膵尾側50%切除群	2	1	9	9	4	25
膵頭側50%切除群 (膵頭十二指腸切除)	0	2	2	3	0	7
胃全摘 膵全摘	0	1	0	1	0	2

%)、1年 4.95 ± 0.83 (58%)であった。膝尾側65%切除例では術前 14.55 ± 4.13 (100%)、4~6週 4.27 ± 0.84 (29%)、1年後 9.61 ± 2.67 (66%)と術後4~6週で低下が著明であった ($P < 0.05$)と1年後には改善傾向が認められた(図-5)。

2) 膝切除術後日数と残存膝内分泌機能。

術後、長期の残存膝内分泌機能を検索する目的で、膝尾側50%切除群24例、膝尾側65%切除群15例について術前、術後4~6週、1~2年、2~5年の4期間に大別し検討した。

糖処理能(K値)は、膝尾側50%切除群では術後4~6週(7例)で 1.1 ± 0.1 、1~2年後(11例) 1.1 ± 0.1 、2~5年後(7例)で 0.9 ± 0.1 と、改善する傾向を示さなかった。一方、膝尾側65%切除群では術後4~6週(8例)で 0.7 ± 0.2 、1~2年後(11例) 0.8 ± 0.1 、2~5年後(4例) 0.7 ± 0.1 と術前群(16例)の 1.3 ± 0.1 に比しいずれの期間でも有意の差で低下し ($P < 0.01$)、改善する傾向を示さなかった(図-6)。

I.I. 値は、術前 0.34 ± 0.07 に対し、膝尾側50%

切除群では術後4~6週で 0.12 ± 0.02 、1~2年後 0.13 ± 0.02 、2~5年後 0.09 ± 0.02 と術後は有意の差をもって低下し ($P < 0.01$) 術後経過を追ってみても改善傾向は全くみられなかった。膝尾側65%切除群では術後4~6週 0.07 ± 0.02 、1~2年後 0.08 ± 0.03 、2~5年後 0.06 ± 0.02 と術前に比し高度の低下を示し ($P < 0.01$)、同レベルのまま経過した(図-7)。

T. I. I. は、術前 0.22 ± 0.02 に対し、膝尾側50%切除群では術後4~6週 0.11 ± 0.03 、1~2年後 0.07 ± 0.04 、2~5年後 0.06 ± 0.01 であった。膝尾側65%切除群では術後4~6週 0.04 ± 0.01 、1~2年後 0.05 ± 0.02 、2~5年後 0.04 ± 0.01 で、膝尾側65%切除群でその低下は高度であった。また両群とも術後経過を追ってみても改善する傾向を示さなかった(図-8)。

$\Sigma \Delta$ IRGでは術前 11.02 ± 2.49 に対し、膝尾側50%切除群で術後4~6週 5.69 ± 2.26 、1~2年後 5.19 ± 0.79 、2~5年後 5.94 ± 0.98 で、膝尾側65%切除群で、術後4~6週 4.34 ± 0.72 、1~2年後 $8.73 \pm$

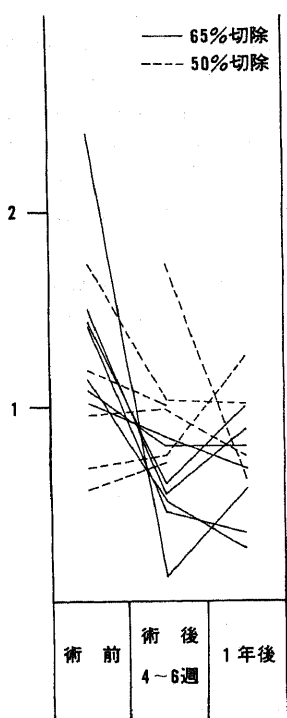


図2 同一症例についてのK値の推移

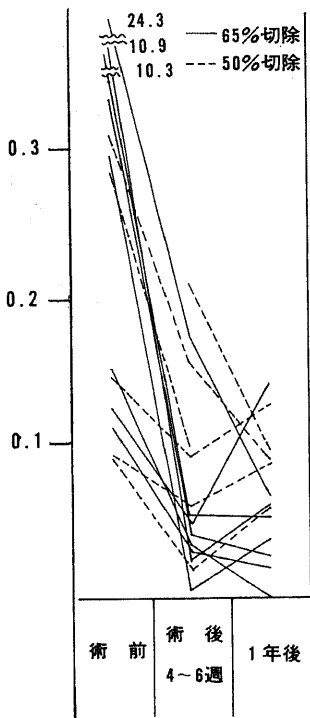


図3 同一症例についてのI.I.の推移

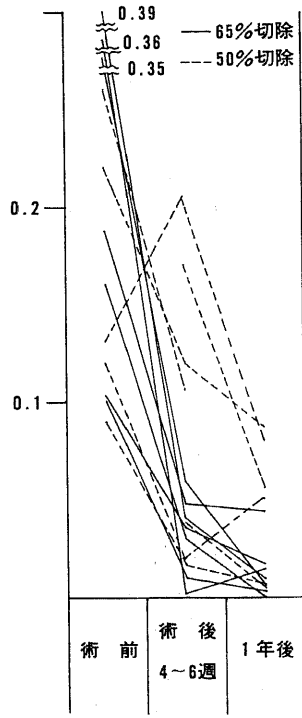


図4 同一症例についてのT. I. I. の推移

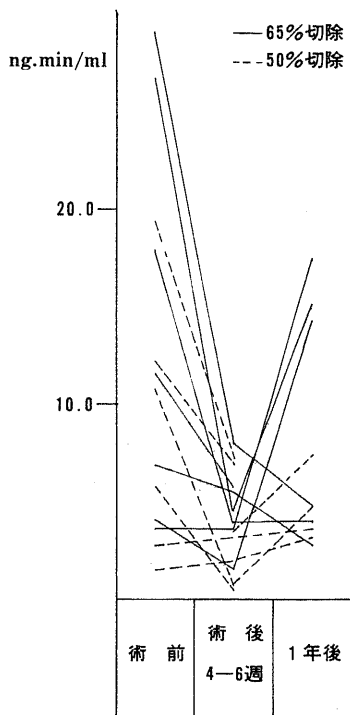


図5 グルカゴン分泌能 (Δ IRG) の推移

2.04.2 ~ 5年后 7.25 ± 1.94 と両群とも 4 ~ 6 週後に低下する ($P < 0.05$) も、術后经過とともに改善する傾向を認めた (図-9)。

3) 膵切除后 1年以上経過例での残存膵内分泌機能。

上記のごとく、インスリン分泌能、グルカゴン分泌能は術后 1年以上経過すると一定のレベルに達することから、胃癌術前群を対照群とし術后 1年以上経過した胃全摘・膵非切除群 (9例)、胃全摘・膵尾側 50% 切除群 (25例) 胃全摘・膵尾側 65% 切除群 (17例)、膵頭側 50% 切除群 (膵頭十二指腸切除症例、7例) について残存膵内分泌機能を検討した。

空腹時血糖は対照群 87 ± 2 mg/dl に対し、膵非切除群 84 ± 2 mg/dl、膵尾側 50% 切除群 82 ± 4 mg/dl、膵尾側 65% 切除群 78 ± 4 mg/dl 膵頭側 50% 切除群 87 ± 3 mg/dl で各群間には差はみられなかった (図-10、表-3)。

IV-GTT 時の血糖値の推移は、全ての群で負荷 3 分後に血糖値が 250 mg/dl 以上と上昇を示し、以后下降傾向をたどるも 60 分血糖値は、対照群 135 ± 8 mg/dl、膵非切除群 156 ± 5 mg/dl、膵尾側 50% 切除群 138 ± 7 mg/dl、膵尾側 65% 切除群 152 ± 5 mg/dl、膵頭側 50% 切除群 157 ± 8 mg/dl であった。

K 値は、対照群 1.3 ± 0.1 に対し、膵非切除群 0.8

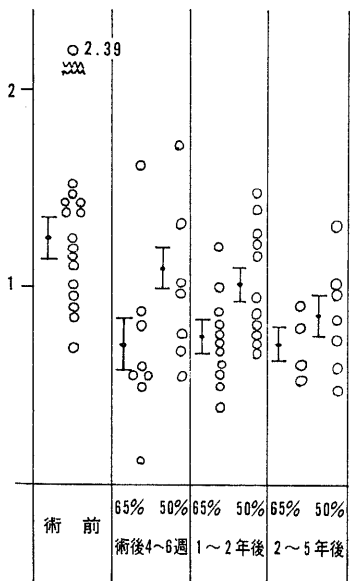


図6 K 値の膵切除量別の経時的変化 (Mean \pm SE)

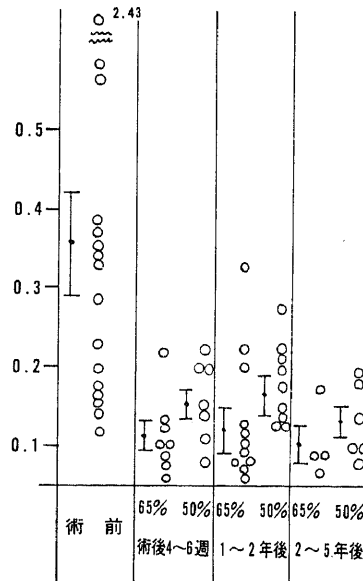


図7 I.I. の膵切除量別の経時的変化 (Mean \pm SE)

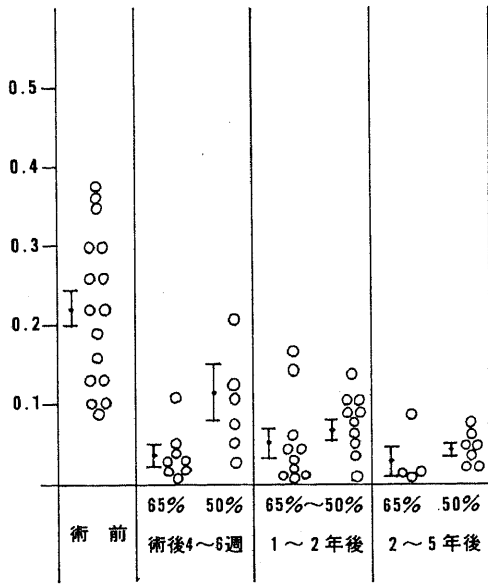


図8 T.I.I.の膵切除量における経時的変化 (Mean ±SE)

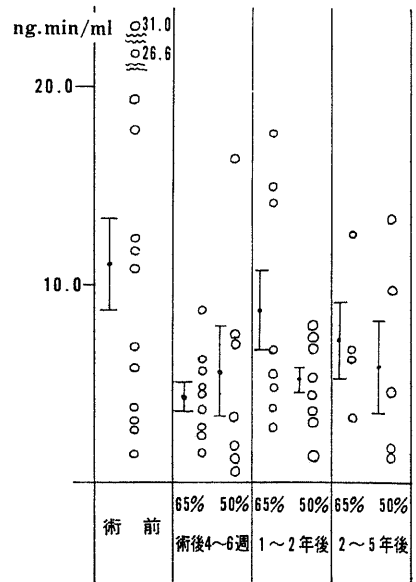


図9 ΣΔIRGの膵切除量別の経時的変化 (Mean ±SE)

表3 IV-GTT時の血糖値及びK値

		分									
		0	3	5	10	20	30	40	60	K	
		mg/dl									
対 照 (胃癌術前) (n=16)	Mean	87	291	272	245	213	187	171	135	1.26	
	SEM	± 2	±19	±10	± 9	± 8	± 8	±10	± 8	±0.10	
膵 非 切 除 (n=9)	Mean	84	287	266	229	206	192	176	156	0.83	
	SEM	± 2	±23	±17	±11	± 8	± 4	± 5	± 5	±0.06	P < 0.01 a
膵尾側 65%切除 (n=17)	Mean	78	273	241	220	197	184	170	152	0.74	
	SEM	± 4	±14	± 8	± 7	± 5	± 4	± 5	± 5	±0.06	P < 0.01 a
膵尾側 50%切除 (n=25)	Mean	82	293	245	222	197	180	163	138	0.96	
	SEM	± 4	±20	±10	± 9	± 7	± 6	± 7	± 7	±0.07	P < 0.05 a
膵頭側 50%切除 (n=7)	Mean	87	259	255	227	201	191	173	157	0.94	
	SEM	± 3	±12	± 9	±13	± 9	±18	±13	± 8	±0.17	

a 対照群のKとの比較

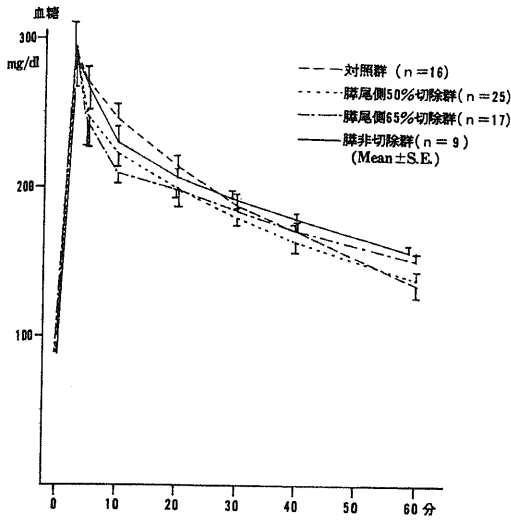


図10 IV-GTT における血糖値

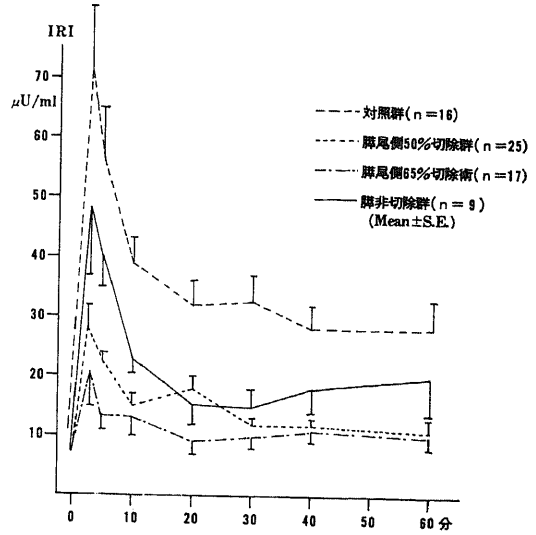


図11 IV-GTT における IRI 分泌反応

表 4 IV-GTT 時の IRI 及び I.I., T.I.I.

		分								I.I.	T.I.I.
		0	3	5	10	20	30	40	60		
		μU/ml								μU.dl/ml·mg	
対 照 (胃瘻術前) (n=16)	Mean	11	71	57	39	32	33	28	29	0.34	0.22
	SEM	± 1	±11	± 7	± 4	± 4	± 4	± 4	± 4	±0.07	±0.02
膵 非 切 除 (n=9)	Mean	6	48	40	23	15	15	18	20	0.21	0.14
	SEM	± 2	±10	± 5	± 2	± 3	± 3	± 4	± 7	±0.03	±0.03
	P				<0.01a	<0.01a	<0.01a				0.05d
	P										
膵尾側 65%切除 (n=17)	Mean	6	21	13	13	9	10	11	10	0.07	0.04
	SEM	± 1	± 6	± 2	± 3	± 2	± 2	± 2	± 2	±0.02	±0.01
	P		<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01b	<0.01d
	P									<0.05c	
膵尾側 50%切除 (n=25)	Mean	7	29	22	15	18	12	11	11	0.12	0.06
	SEM	± 1	± 3	± 2	± 2	± 2	± 1	± 2	± 2	±0.02	±0.01
	P		<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01b	<0.01d
	P									<0.05c	
膵頭側 50%切除 (n=7)	Mean	7	23	19	14	13	11	11	11	0.10	0.07
	SEM	± 2	± 3	± 2	± 2	± 2	± 1	± 1	± 1	±0.03	±0.02
	P		<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01a	<0.01b	<0.01d
	P									<0.05c	

a : 対照群の同時間での比較

b : 対照群の I.I. との比較

c : 膵非切除群の I.I. との比較

d : 対照群の T.I.I. との比較

arginine 負荷后 20 分から 45 分の間で 18 ~ 26 mg / dl の増加がみられ、同様に IRG 値も 20 分 ~ 30 分后に最高値に達しその後漸減した (図 - 13, 表 6.7)。

$\Sigma\Delta$ IRG は対照群 9.32 ± 2.49 , 膵尾側 50% 切除群 5.47 ± 0.98 , 膵尾側 65% 切除群 8.24 ± 1.47 , 膵頭側 50% 切除群 13.31 ± 3.24 , 膵非切除群 9.98 ± 2.45 で各群間に差異は認められなかった。

また、膵頭側 50% 切除群と膵尾側 50% 切除群との比較では K 値, I. I. 値, T. I. I. 値, $\Sigma\Delta$ IRG に関して両群間に全く差異をみなかった。

4) 膵切除后糖尿病発症例の検討。

前述の如く 50% 以上膵切除例では糖処理能の低下, インスリン分泌の低下を認めたが, Lundbaek の糖尿病判定基準¹¹⁾ (正常型 $K > 1.1$, 境界型 $1.1 > K > 0.9$, 糖尿病型 $K < 0.9$) に基づくと, 膵尾側 50% 切除で 25 例中 12 例 (48%), 膵尾側 65% 切除で 17 例中 14 例 (82%) 膵頭側 50% 切除で 7 例中 5 例 (71%) が糖尿病型を示した。しかしながら空腹時血糖値が

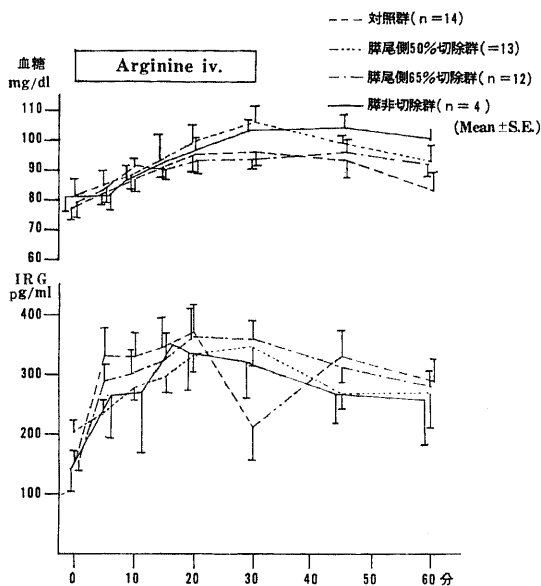


図13 ATT における血糖値と IRG 分泌反応

表 6 ATT 時の血糖値

		分							
		0	5	10	15	20	30	45	50
		mg/dl							
対 照 (胃癌術前) (n=14)	Mean	78	82	87	92	95	97	94	84
	SEM	± 4	± 3	± 4	± 5	± 6	± 5	± 6	± 6
膵 非 切 除 (n=4)	Mean	81	82	86	93	97	104	104	101
	SEM	± 5	± 6	± 8	± 8	± 10	± 14	± 14	± 5
膵 尾 側 65%切除 (n=12)	Mean	79	84	90	91	93	95	96	93
	SEM	± 5	± 5	± 4	± 4	± 4	± 4	± 4	± 5
膵 尾 側 50%切除 (n=13)	Mean	81	85	89	95	100	107	98	94
	SEM	± 6	± 5	± 5	± 7	± 5	± 5	± 4	± 4
膵 頭 側 50%切除 (n=7)	Mean	86	85	92	97	98	107	109	102
	SEM	± 3	± 3	± 2	± 4	± 6	± 5	± 6	± 5

140 mg/dl 以上の顕性糖尿病は 6 例でいずれも膵尾側 65% 切除例であり、内 4 例は術直後より発生し術後 2~3 ヶ月后改善した。残り 2 例は術後 6 ヶ月目及び 1 年後に発生したが、これら晩期糖尿病発症例の 2 例について、残存膵内分泌機能の推移を検討した(図-14.15)。

6 ヶ月後に発生した症例(65 才, 男子)では図-14. の如く術前 K 値, I. I. 値及び T. I. I. 値が各々 1.1.0.16.0.16 であったが、術後 4 週では 0.6.0.04.0.03 と低下を認めたが尿糖排出はみられなかった。術後 6 ヶ月目多尿等の臨床症状とともに空腹時血糖 350 mg/dl と著明に増加し、K 値 0.3, I. I. 値 0, T. I. I. 値 0 とインスリン分泌は全くみられなかった。ATT 時の IRG 分泌能($\Sigma \Delta$ IRG)は術前 26.58 から術後 4 週で 4.53 と低下したが、術後 6 ヶ月では 7.85 と増加し、しかも空腹時 IRG 値は 440 pg/ml と高値を示した。インスリン治療の開始とともに尿糖排

出は減少し、2 ヶ月后空腹時血糖は 98 mg/dl と正常化し、空腹時 IRG 値も 168 pg/ml と低下した。

インスリン治療中止後 2 週間目の K 値は 0.7, I. I. 値 0.03, T. I. I. 値 0.04 で、その後食事療法にて経過観察するも 2 ヶ月后、再度顕性糖尿病が発生し、再びインスリン治療にて寛解した。1 年後に発症した症例(60 才, 男子)では顕性糖尿病発症時の空腹時血糖値は 194 mg/dl で、K 値は 0.55, I. I. 値 0.01, T. I. I. 値 0.01 を示し、また空腹時 IRG は 94 pg/ml であった。直ちに sulfonyl 尿素剤の投与を行なう事により空腹時血糖は徐々に低下し、3 ヶ月后には 79 mg/dl と正常化した。この時点での K 値は 0.5, I. I. 値は 0.02, T. I. I. 値 0.02 とインスリン分泌の改善がみられた。又 ATT では $\Sigma \Delta$ IRG は 5.45 を示した。

5) 膵全摘例における膵外性グルカゴンの検討。

IRG 測定時に使用した膵グルカゴン特異抗体は、腸管グルカゴンとも交叉反応する事が指摘されており、

表 7 ATT 時の IRG

		分								
		0	5	10	15	20	30	45	60	$\Sigma \Delta$ IRG
		pg/ml								
		ng·min/ml								
対 照 (胃癌術前) (n=14)	Mean	152	330	332	346	373	212	331	292	9.32
	SEM	±20	±50	±48	±50	±56	±57	±42	±42	±2.49
膵 非 切 除 (n=4)	Mean	144	265	270	351	329	321	274	258	9.98
	SEM	±42	±71	±97	±79	±60	±54	±46	±76	±2.45
膵 尾 側 65%切除 (n=12)	Mean	176	289	304	329	370	365	316	283	8.24
	SEM	±22	±37	±40	±49	±57	±25	±29	±36	±1.47
膵 尾 側 50%切除 (n=13)	Mean	203	232	279	301	333	347	266	245	5.47
	SEM	±24	±29	±20	±27	±27	±32	±24	±32	±0.98
膵 頭 側 50%切除 (n=7)	Mean	144	281	311	362	390	416	409	303	13.31
	SEM	±30	±63	±63	±77	±92	±98	±106	±60	±3.24

膵全摘2例においてATT時のIRGを測定した(図16)。

その結果、血中CPRは全く認められず、IRGは負荷前値78, 50pg/ml, 5分78, 40 pg/ml, 10分10, 50pg/ml, 15分74, 35pg/ml, 20分78, 10pg/ml, 30分105, 45pg/ml, 45分80, 60pg/ml 60分10, 60pg/mlと膵部分切除群と異なり、全経過にわたり低値を示した。

小括

- 膵切除群では、糖処理能・インスリン分泌能はその切除量に対応して低下するが、術後経過しても改善する傾向はない。
- 一方、グルカゴン分泌能は、膵切除直后低下するものの、1~2年后には分泌能の改善がみられる傾向を示した。
- 膵尾側50%切除群と膵頭側50%切除群では、糖処理能、インスリン分泌能、グルカゴン分泌能に有意差はなかった。
- 胃全摘・膵非切除群では、糖処理能、インスリン分泌能は低下する傾向を示した。
- 胃全摘・膵非切除群のI. I., T. I. I.を100%とすると、胃全摘・膵尾側50%切除群、胃全摘・膵尾側65%切除群では、それぞれ45%、40%及

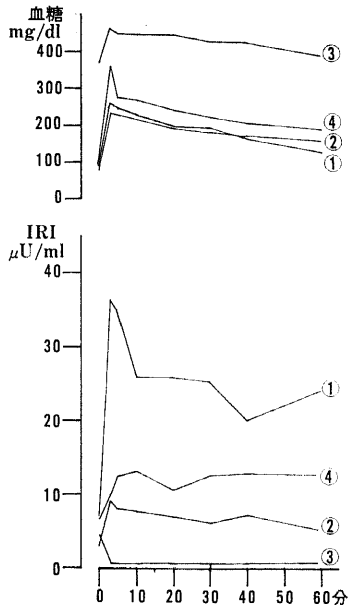


図14 Sandmeyer型糖尿病を発症した症例でのIV-GTTにおける血糖IRI分泌の推移 (65才, 男)

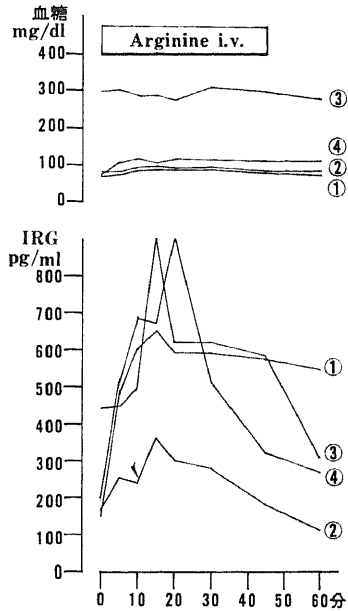


図15 Sandmeyer型糖尿病を発症した症例でのATTにおける血糖, IRGの推移 (65才, 男)

- ※①術前 ②術後4週
- ③Sandmeyer型糖尿病発症時(術後6ヶ月)
- ④糖尿病寛解時(術後8ヶ月)

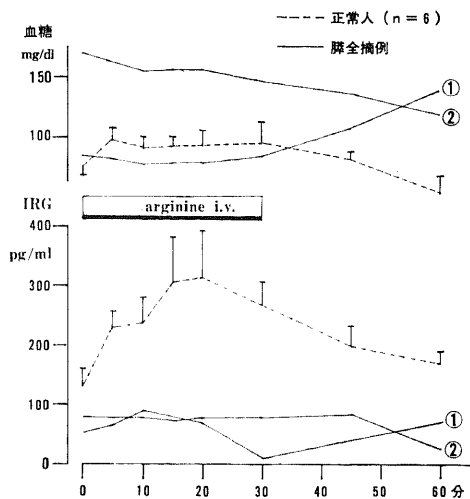


図16 膵全摘例のATTにおけるIRG分泌

び34%, 31%とほぼその切除量に比例して低下した。

6. 膵全摘2例ではATT時のインスリン分泌, グルカゴン分泌は全くみられなかった。

Ⅲ. ヒトにおける膵切除後の残存膵ラ島の組織学的検討.

1. 対象

膵切除施行例で剖検し得た膵尾側50%切除例3例, 膵尾側65%切除例2例, 膵頭側35%切除例1例, 膵頭側50%切除例5例の計11例を対象とした。これらの症例の膵切除後剖検までの期間は5日から4年であった(表-8)。

2. 方法

検体より死後12時間以内に残存膵を摘出し直ちにBuan液に固定し, 染色はGomoriのaldehyde-fuchsinによる藤田変法²¹⁾を用いた。

3. 結果

11例中6例にβ細胞の脱顆粒, 水腫様変性, ラ島の線維化などの変化がみられたが, 水腫様変性及びラ島線維化等の高度の変化はいずれも膵尾側65%切除例でみとめられた。しかしβ細胞の変化に比し, α細胞の形態は良く保持されていた(写真1)。

尚, 上記のβ細胞の変化を認めた膵尾側65%切除例の1例では死亡1年前に残存膵内分泌機能の検索によりインスリン分泌能の高度の低下が確認されている(表-8)。

小 括

残存膵ラ島は組織学的にβ細胞の脱顆粒, 水腫様変

性, ラ島線維化などの変化がみられたが膵尾側65%切除群により高度の変化が認められた。一方α細胞の形態は良く保持されていた。

〔Ⅱ〕膵切除後の残存膵内分泌機能及び膵ラ島細胞動態に関する実験的研究.

I. ラット膵切除量の検討

1. 実験材料及び方法

1). 実験動物

生后2週目のWistar系雄性ラット13頭を用いた。

2). ラット膵の解剖及び切除量の決定

ラット膵は解剖学的に膵管の分枝状態より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.P.)の4区域に分類され²²⁾(図-17), これらの各区域の膵全重量に対する比率を算出し切除量を決定した。

2. 結果

ラット膵4区域の全重量に対する比率は, P.S.では $8.9 \pm 1.4\%$, D.S. $29.2 \pm 7.0\%$, G.S. $10.8 \pm 3.4\%$, S.S. $51.4 \pm 7.5\%$ であり, D.S., G.S.及びS.S.の3区域切除では $91.1 \pm 1.4\%$, G.S.及びS.S.の2区域切除では $62.1 \pm 7.6\%$ であった。

小 括

ラット膵はP.S., D.S., G.S., S.S.の4区域に分かれ, 膵全重量に対しD.S., G.S., S.S.の3区域重量は $91.1 \pm 1.4\%$, G.S., S.S.の2区域重量は $62.1 \pm 7.6\%$ であった。

表8 ヒトにおける膵切除後の残存ラ島組織像

症	年・性	術後年数	膵切除量	脱 顆 量	水腫様変性	ラ島線維化
Y・H	57 ♀	2 M	50%尾切	+	-	-
M・K	65 ♂	3 Y	65%尾切	+	+	+
K・N	75 ♀	1 Y	50%尾切	+	-	-
K・H	57 ♂	5 M	65%尾切	+	+	-
S・Y	50 ♂	3 Y	50%尾切	-	-	-
I・T	63 ♂	5 D	35%頭切	+	-	-
H・W	47 ♀	2 Y	50%頭切	-	-	-
H・K	51 ♂	10 M	50%頭切	+	-	-
J・O	67 ♂	2 M	50%頭切	-	-	-
M・T	65 ♀	1 Y	50%頭切	-	-	-
K・O	67 ♂	4 Y	50%頭切	-	-	-

II. ラット膵切除量と残存膵内分泌機能の検討.

1. 実験材料及び方法

1). 実験動物

体重 70gr 前後の Wistar 系雄性ラットをオリエンタル固型飼料及び水道水で 9 ~ 10 週飼育し、体重 180 ~ 220gr としたのち実験に供した.

2) 膵切除ラット作製方法

i) 術前処置及び麻酔

24 時間絶食後, Scow ら²¹⁾の方法に準じ 100 % エーテル麻酔下にて開腹した.

ii) 膵切除方法

開腹後, ラット膵切除量は [II] - I - 2 の結果に基き 60 % 膵切除は G.S. 及び S.S. の 2 区域を鋭的に切離し, 膵断端の処理については主膵管を遊離後 6 - 0 の絹糸で結紮, 止血は圧迫法を用いた. 90 % 膵切除は D.S.G.S. 及び S.S. の 3 区域を同様に切離, 処理した.

なお, 開腹時 37 °C の生理食塩水 10 cc を注入した.

iii) 術後管理

術後 24 時間絶食後, 水道水を飲用させ, 翌日よりオリエンタル固型飼料で飼育した.

2. 実験群

無処置群	12 匹
単開腹群	12 匹
60 % 膵切除群	12 匹
90 % 膵切除群	12 匹

なお, 単開腹群は開腹後膵切除に要する時間(約 30 分間), 綿球で膵を摩擦したものとした.

3. 膵内分泌機能検査法

1) 経静脈的ブドウ糖負荷試験 (IV - GTT)

ネンブタール (Abbott Laboratories 社製) 40 mg /

kg 及び硫酸アトロピン 0.2 mg / kg の腹腔内注入による麻酔下でブドウ糖 0.5 g / kg をラット大腿静脈より 15 秒間で注入し, 注入前, 注入 5 分・10 分・30 分後に鎖骨下静脈より 0.5 ml 採血, IRI, 血糖値を測定した²¹⁾.

a) 血糖値: [I] - I - 2 - 1) - i) - a の方法

b) IRI: [I] - I - 2 - 1) - i) - b の方法

2) 尿糖

イーライ, リリー社製 (U.S.A) の Urine Sugar analysis paper を用い測定した.

4. 結果

1) 体重の推移

図 18 の如く各群とも術後 2 週目で軽度の体重減少を認めたが術後 4 週目には術前体重に戻った. 以後無処置, 単開腹, 60 % 膵切除群では漸次増加傾向を示したが, 90 % 膵切除群では 3 ヶ月まで横ばい状態がみられ, 以降緩やかな増加をみたに過ぎない.

2) 尿糖の検討

無処置, 単開腹, 60 % 膵切除群では終始尿糖の出現をみなかったが, 90 % 膵切除群では術後 1 ヶ月目より尿糖が出現し, 以後改善傾向はみられなかった.

3) 残存膵内分泌機能の推移 (図 - 19)

IV - GTT による血糖値の推移は, 術後 2 週目では無処置群が 30 分値で 137 ± 22 mg / dl に対し, 単開腹群 265 ± 21 mg / dl, 60 % 膵切除群 231 ± 20 mg / dl, 90 % 膵切除群 266 ± 9 mg / dl と低下を認めず有意差がみられた. この傾向は術後 4 週目でも同様に見られ, 術後 3 ヶ月目では, 血糖 30 分値が無処置群 187 ± 38 mg / dl に対し, 単開腹群 132 ± 33 mg / dl と低下を示したが 60 % 膵切除群 341 ± 7 mg / dl, 90 % 膵切除群 358 ± 17 mg / dl で低下はみられなかった. 術

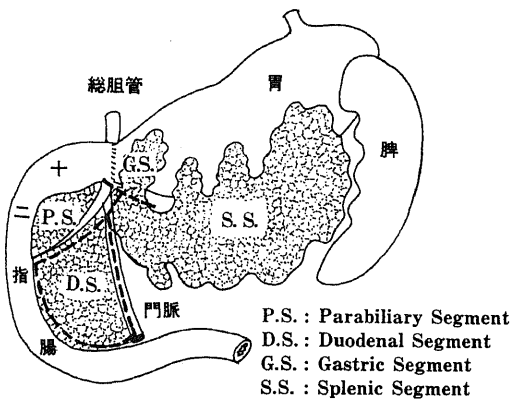


図17 ラットにおける膵の区域

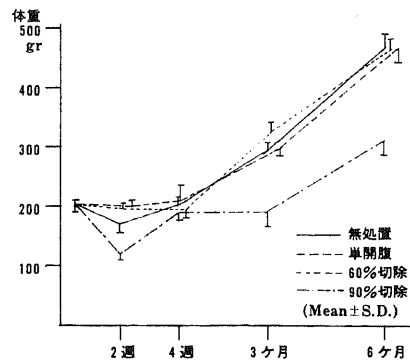


図18 膵切除ラットの体重の推移

術後6ヶ月目では、無処置、単開腹群と同様、60%膵切除群も血糖30分値の低下を認めたのに対し、90%膵切除群では空腹時血糖、 $338 \pm 142 \text{ mg/dl}$ 、30分値 $452 \pm 103 \text{ mg/dl}$ と有意の差で高度の糖尿病曲線を示した。

IRIについては2週后では、負荷后5分値が無処置群 $61 \pm 9 \mu\text{U/ml}$ に対し、単開腹群 $14 \pm 6 \mu\text{U/ml}$ 、60%膵切除群 $22 \pm 6 \mu\text{U/ml}$ と低下傾向を認めたが、90%膵切除群では $7 \pm 1 \mu\text{U/dl}$ と有意の差で低下を示した。術後4週目では単開腹群が5分値 $32 \pm 5 \mu\text{U/ml}$ と改善傾向を認めたのに対し、60%膵切除群、90%膵切除群では改善はみられず、術後6ヶ月目においても60%膵切除群は5分値 $32 \pm 9 \mu\text{U/ml}$ と無処置群に比し低値を示した。以上の如く、90%膵切除群では術後6ヶ月経過観察からは、IRI分泌の改善はみられなかった。

小 括

60%膵切除ラットでは術後6ヶ月までの観察でIV-GTT時の血糖30分値の上昇インスリン分泌低下を認めるが糖尿病を発生しない。

一方90%膵切除ラットでは術後3ヶ月まではインスリン分泌の高度の低下をみとめるが、空腹時血糖は

169 mg/dl で他群に比し増加しない。しかし術後6ヶ月目に空腹時血糖 $338 \pm 142 \text{ mg/dl}$ と増加し、糖尿病状態となった。

Ⅲ. ^3H -thymidine によるラット膵切除后残存膵ラ 島細胞動態の検討

1. 実験材料及び方法

1) 実験動物

生后9~10週、体重180~220grのWistar系雄性ラットを用いた。

2) 膵切除ラット作製方法

〔Ⅱ〕-Ⅱ-1-2) と同方法

3) 実験群

無処置群 24匹

単開腹群 24匹

60%膵切除群 24匹

90%膵切除群 24匹

4) ^3H -thymidine 投与方法。

上記各群ラットに対し術后1日、3日、5日、7日、2週、4週、3ヶ月、6ヶ月目、エーテル麻酔下で ^3H -thymidine (specific activity 20~30 $\mu\text{Ci/ml}$, mol, radioactive concentration 1.0 mCi/ml) を $5 \mu\text{Ci/gr}$ を大腿静脈より注入した。

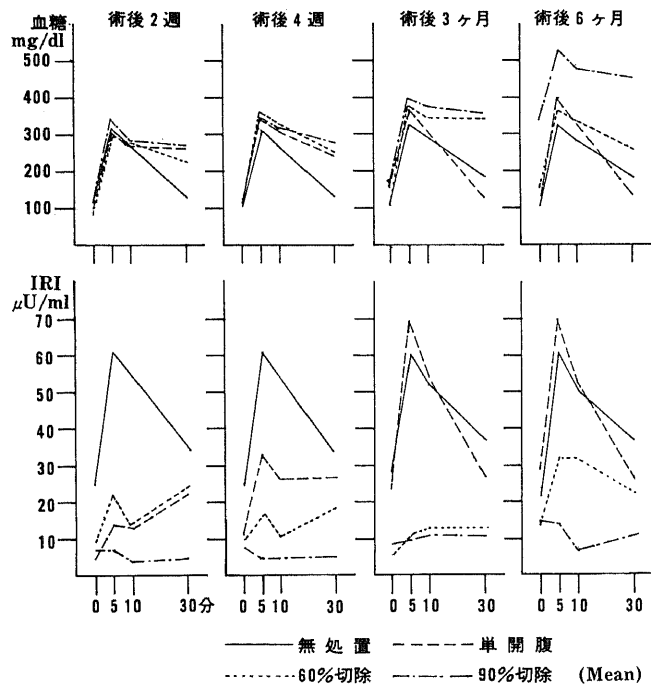


図19 膵切除ラットのIV-GTTにおける血糖値、IRI分泌の推移

5) 屠殺方法

thymidine 注入 2 時間後, 左心室より 0.03 % neutral red 加生食水を注入した後, 両側頸動脈切断にて屠殺した²⁵⁾.

6) 標本の固定及び染色方法

屠殺後直ちに摘出脾を Buan 液で固定し, 24 時間後平田らの方法により autoradiography を作製した²⁶⁾. 染色方法は Hematoxylin-Eosin 染色と aldehyde-fuchsin 染色を用いた²⁷⁾.

7) Labelling Index の算出方法

Hematoxylin-Eosin 染色後, 鏡検下で脾ラ島内全実質細胞を 2000 個数え, 内 thymidine により Label された核の比率を百分率であらわした²⁸⁾.

なお labelling については核内の grain が 4 ヶ以上のものとした²⁹⁾.

8). Mitotic Index の算出法

Hematoxylin-Eosin 染色標本で, 脾ラ島内実質細胞核 2000 個中核の有糸分裂を認めた比率を百分率であらわした³⁰⁾.

9) 脾 α, β, δ 細胞の染色法

脾ラ島内各種細胞の鑑別の為, α, β 細胞に対しては aldehyde-fuchsin 染色の藤田変法を, δ 細胞の確認には Hellman-Hellerström 銀法を用いた³¹⁾.

2. 結果

1). ³H-thymidine 標識細胞の検討

aldehyde-fuchsin 染色藤田変法と autoradiography の併用により, β 顆粒を有する正常 β 細胞よりもむしろ脱顆粒, 水腫様変性を示した β 細胞核内の標識が多くみられ, 90 % 切除群に多くラベルされていた (写真 2・3・4)

2) Labelling Index の推移の検討 (図-20)

無処置群では Labelling Index が術前 0.33 ± 0.09 % 7 日 0.37 ± 0.21 % 2 週 0.35 ± 0.12, 4 週 0.56 ± 0.50, 1 ヶ月 0.51 ± 0.33 %, 3 ヶ月 0.51 ± 0.32 %, 6 ヶ月 0.49 ± 0.35 % と変化はみられなかったが, 単開腹群では 1 日 0.36 ± 0.07 %, 3 日 1.77 ± 0.50 %, 5 日 1.85 ± 0.36 %, 7 日 0.60 ± 0.28 %, 2 週 0.97 ± 0.72 %, 4 週 0.9 ± 0.72 %, 3 ヶ月 0.67 ± 0.27 %, 6 ヶ月で 0.67 ± 0.27 % で 3 日及び 5 日目に有意の差で上昇した (P < 0.01).

60 % 脾切除群では 1 日 2.12 ± 0.27 %, 3 日 4.82 ± 0.94 %, 5 日 6.16 ± 0.98 %, 7 日 2.90 ± 0.24 %, 2 週 2.31 ± 0.65 %, 4 週 0.59 ± 0.10 %, 3 ヶ月 0.59 ± 0.10 %, 6 ヶ月 0.32 ± 0.08 % と 5 日目をピークに 2 週目まで上昇を認め, 単開腹群に比し有意の差で高値を示した (P < 0.01). なお 4 週以後では差異

はみられなかった.

90 % 脾切除群では 1 日 1.46 ± 0.05 %, 3 日 6.81 ± 0.81 %, 5 日 5.01 ± 0.53 %, 7 日 2.35 ± 1.40 %, 2 週 4.14 ± 1.12 %, 4 週 1.49 ± 0.53, 3 ヶ月 0.79 ± 0.25 %, 6 ヶ月 0.92 ± 0.57 % と 1 日から 4 週目まで有意の差で上昇し (P < 0.01), しかも 3 日目と 14 日目にピークを示す 2 相性の曲線を呈した. 4 週以降の推移については有意差はみられなかった.

3). Mitotic Index の推移の検討 (図-21)

脾ラ島実質細胞内の有糸核分裂像の検索では無処置, 単開腹群とも術後 1・3・5・7 日・2 週・4 週・3 ヶ月・6 ヶ月経過ラットにおいて前者は脾ラ島実質細胞検索総数 32,730 個, 後者は 22,371 個中 1 個も有糸核分裂像はみとめられなかった.

一方, 60 % 脾切除群では, 術後 3 日目まで有糸核分

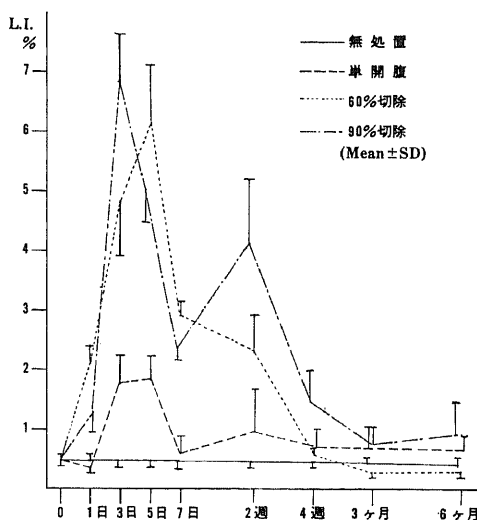


図20 Labelling Index の術後推移

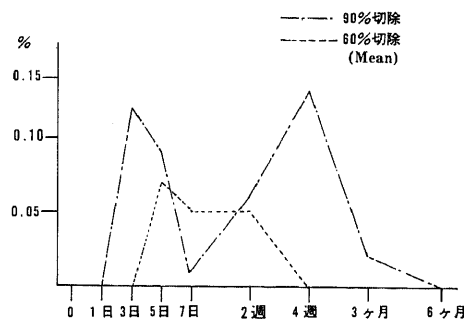


図21 Metotic Index の術後推移

裂像は認めなかったが、5日目で0.07%、7日目0.05%、2週目0.05%と術后5日から2週の間で有糸核分裂像がみられた。また4週以降の検索では核分裂像は存在しなかった。

90%膵切除群では術后1日目には有糸核分裂像は確認されなかったが、3日目0.12%、5日目0.09%、7日目0.01%、2週目0.06%、4週目0.13%、3ヶ月目0.02%と上昇を示し、しかも Labelling Index と同様、術后3日目と4週目にピークを有する曲線を描いた。なお6ヶ月目の検索では有糸核分裂像はみられなかった。

4) 残存膵ラ島の組織学的検討

経時的な残存膵の組織像を aldehyde-fuchsin 染色で検討すると、単開腹群では術后3日目に、 β 細胞の脱顆粒が最も著明に出現し、2週目には改善傾向を示し、3ヶ月以後経過例では正常化していた。

60%膵切除群では β 細胞の脱顆粒は術后3日目より認められ、5日目に最も高度となる。同時にこの時期では β 細胞の水腫変性を来とし、細胞質は灰青色、膨化を示し mitosis も散見される様になった(写真5)。術后7日目からは少数の β 細胞内に β 顆粒の存在が確認される様になり、2週から4週に到ると水腫様変性も徐々に軽減し、3ヶ月後ではこれらの脱顆粒、水腫様変性等の変化がわずかに残存するに過ぎない。6ヶ月後では正常化を示し、無処置群との対比でも β 顆粒、膵ラ島細胞配列に異常を認めなかった(写真6 (a)・(b))

90%膵切除群では1日目より β 細胞の脱顆粒及び水腫様変性が出現し、3日目でその変化は最も高度となり β 顆粒の確認は全く不可能であった。しかもラ島細胞群は灰青色、腫大膨化した細胞で占られ核分裂像も著明であった(写真7)。7日目では大部分の β 細胞に β 顆粒が存在する様になり核分裂像も減少した(写真8)。しかし2週目再び高度の β 細胞の脱顆粒、水腫様変性を認め核分裂像も増加した(写真9)。なお1部の群で膵ラ島内に fibrosis がみられ周辺部腺細胞との境界が不鮮明となった。1ヶ月後では、この脱顆粒、水腫様変性は更に著明となり膵ラ島の荒廃がみられた。即ち正常な α 、 β 、 δ 細胞配列の崩壊と1部腺細胞の混在がみられ著明な核分裂像を呈した(写真10)。6ヶ月目になると β 細胞の脱顆粒、水腫様変性は持続するも β 細胞数の減少とともに膵ラ島は萎縮し構成細胞は α 、 δ 細胞が殆んどを占めていた(写真11、12、13)。

小 括

1. Labelling Index は60%切除群で術后5日目

をピークとし2週目まで上昇した。

90%切除群では3日目と2週目にピークを有する2相性の曲線をえがき、4週まで上昇していた。

2. mitotic Index は60%切除群は術后5日目に低値となり以後漸減し2週以後では mitosis はみられなくなる。

90%切除ラットでは術后3日目と4週目にピークを有する曲線を描き3ヶ月目まで mitosis がみられた。

3. 60%切除ラットでは術后7日目まで β 細胞の脱顆粒、水腫様変性をみとめるが3ヶ月以後では形態学的に正常化した。

90%切除ラットでは術直后より高度の β 細胞の脱顆粒、水腫様変性をみる。7日～2週目1時的に正常化するものの4週目より β 細胞の変性が出現し徐々に β 細胞の減少、ラ島線維化を来とし6ヶ月目までこれらの変化は進行性に増悪した。

考 察

膵切除に起因する糖代謝異常は、古来糖尿病の発症により指摘され、実験的には1889年 von Mering & Minkowsky の膵全摘犬²⁾、1892年 Sandmeyer の膵垂全摘犬の報告³⁾に始まり、以後各種膵切除実験による糖尿病発生について検討されてきた。諸家の実験結果より膵切除後の糖尿病は膵切除量と術后病態から次の4型に総括される。即ち、

1. 膵垂全摘后直ちに高度の糖尿病を発症する型
2. 膵垂全摘后軽度の糖尿病を発症し、数ヶ月后高度の糖尿病へ移行する型
3. 膵切除后一過性の糖尿病状態に陥るも数週后には正常化する型
4. 膵全摘后直ちに発症する型の4型に分類される。

膵垂全摘直后から発症する糖尿病は、残存膵ラ島絶対数が糖代謝を維持する為の限界以下に減少することに起因することは推定されるところであるが、その膵切除量については犬において Allen³³⁾、本庄³⁾は90%、戸田らは³⁾11/12、吉岡⁷⁾は4/5以上により発症すると述べている。

膵垂全摘数ヶ月後に高度の糖尿病へ移行する型は1892年 Sandmeyer³⁾により最初に記録され、Sandmeyer 型糖尿病といわれている。この型の糖尿病発症機序については、切除直后には糖代謝異常を呈さないが次第に β 細胞が過剰な刺激によって疲弊する結果発症すると考えられている。なおその膵切除量に関しては犬では Sandmeyer³⁾は7/8切除、水本³⁴⁾

らは90～70%切除で、ラットでMartinら³⁵⁾は95%切除により、猫ではHomans³⁶⁾は80%切除で発生すると述べ、動物による差異がみられるようである。

膵部分切除後一過性の糖尿病状態に陥るも数週后には正常化する型では、その原因については手術侵襲からの残存膵ラ島機能の回復³⁷⁾、あるいはβ細胞再生に基づく機能的代償により糖代謝が改善するためといわれている³⁸⁾、その膵切除量に関して犬では吉岡⁷⁾、鄭⁸⁾、山本¹⁰⁾の4/5以下、水本らの³¹⁾70%以下、戸田らの⁹⁾8/9以下などがみられ、猫においてはHomans³⁶⁾は3/4以下の切除で発生すると報告している。

以上の如く動物実験では動物により糖尿病を発症する膵切除量に相違がみられ、ヒトにこれらの成績をそのまま適用する事は不可能である。

実地臨床で、正常な膵臓のみを切除することは稀であり、多くは膵疾患、胃癌根治術の合併切除として膵切除が行なわれる³⁹⁻⁴³⁾。ヒトにおける糖尿病発生と膵切除量の関係について、膵単独切除症例の報告では、Weitzmans⁴⁴⁾は腹部外傷の膵切除例で門脈右縁切離による膵尾側75%切除3例で糖尿病を発症しなかったと述べている。Nortonら⁴⁵⁾は急性出血性膵炎症例で膵尾側85%切除の1例に術後インスリン依存性糖尿病の発症をみたが、膵尾側80%以下切除では発症しなかったと報告し、門脈右縁での膵尾側切除量は65%にあたることを指摘した。Freyら⁴⁶⁻⁴⁸⁾は慢性膵炎患者の膵切除後糖尿病発症率について、90～80%膵尾側切除では79%にみられ、80～40%切除では18%にインスリン依存性糖尿病がみられたとし、膵尾側切除は80%以下に止めるべきことを主張している。

胃全摘に合併した膵尾側切除症例の糖尿病発生について、鈴木⁴⁹⁾は中結腸動脈の膵下縁交叉部位切離による膵尾側2/5～3/5切除22例では糖尿病は発生しなかったと述べた。本橋は⁵⁰⁾門脈左縁切離による膵尾側2/3切除40例中8例に糖尿病の発生をみた報告している。

一方、膵頭側切除に関してMiyataら⁵¹⁾⁵²⁾、Fishら⁵³⁾は膵頭側1/3切除例では術後耐糖能の低下及びインスリン分泌低下を認めるものの、糖尿病は発症しなかったと報告している。また山崎⁵⁴⁾は2/3膵頭側切除で高率に糖尿病発症がみられたと述べている。

以上の膵切除後の残存膵内分泌機能異常に関する動物実験及び臨床例の報告は殆んどが臨床症状、血糖、尿糖値、残存膵組織像により判定されたものであり、膵ラ島β細胞機能を反映するインスリン測定のみなされた報告は本橋⁵⁰⁾、Miyataら⁵¹⁾⁵²⁾らの報告をみるのみ

で、残存膵α,β細胞機能をインスリン、グルカゴン分泌機能から検討した報告はみられない。しかも報告者により膵切離部位と膵切除量、あるいは糖尿病発生率と膵切除量の検討結果に相違がみられるのが現状である。

著者は、胃癌根治術合併切除及び膵頭領域癌切除例を対象とし、膵内分泌機能を耐糖尿、インスリン分泌能、グルカゴン分泌能から検討した。これらの術式では胃全摘あるいは胃切除を伴うものであり、まずこれらの因子について検討を加える。

Honjin⁵⁵⁾は、膵ラ島が交感、副交感神経支配をうけ、迷走神経切断術により膵内神経線維の退行性変性をきたすと述べ、Cerasiら⁵⁶⁾は、β細胞のglucoreceptorとβ-adrenergic fiberの密接なる関連性を指摘している。Frohman⁵⁷⁾らは、迷走神経切断術後、門脈血中インスリン値が低下するが、glucose mediated insulin releaseは影響を受けないと報告した。

Loeweneck⁵⁸⁾は迷走神経切断術施行群と無処置群の検討よりIV-GTT時の血糖消失率に差を認めないと述べている。

また胃切除者ではブドウ糖経口負荷時、著明な血糖の上昇に続き急激な下降を示すoxyhyperglycemia型血糖曲線が認められる。この原因はLawrence⁵⁹⁾、Roth⁶⁰⁾らによれば腸管内へ糖が短時間に流入し、急激な血糖上昇が起こり、次いでβ細胞からインスリンが過剰に放出されるためと考えられる。このような高血糖が胃切除後長期間反復すれば、β細胞に対する過剰刺激からβ細胞の疲弊をきたし、糖尿病へ移行するという報告もみられる⁶¹⁾。鈴木⁶²⁾、羽倉⁶³⁾らは胃切除者の経口糖負荷試験から、血糖曲線が正常型、境界型、糖尿病型へと糖忍耐力が低下するに従い、IRI曲線は順次高値となる事より、一次性糖尿病とは異なるとしている。Tobe⁶⁴⁾は術前耐糖能異常を認める例では、糖尿病へ移行する可能性があることを指摘し、組織学的にこれらの症例ではβ細胞の脱顆粒、空胞化を認めたと述べている。さらに上松は⁶⁵⁾、胃切除者では耐糖能の低下は高率に認められるが、そのうちでもインスリン分泌反応が低下している例では将来糖尿病へ移行する可能性があるとして述べている。清水⁶⁶⁾は胃全摘31例、胃切除10例に澱粉負荷試験を行なった結果、食餌性過血糖は胃部分切除のみならず、胃全摘例にもみられ、消化管再建法による違いのみられない事を強調している。

以上の報告はブドウ糖経口負荷試験による成績を述べたものであるが、胃切除及び胃全摘のみでは糖尿病を発症しないとしている。しかしながらIV-GTTに

よる著者の検討では、胃全摘のみの症例でもインスリン分泌能、耐糖能の低下する事が明らかとなった。この理由として、胃全摘にともなう oxyhyperglycemia や迷走神経切断術がβ細胞のインスリン分泌機能を障害するものと推測している。また検索対象は臨床的に癌再発を認めた症例を除外したが、癌患者は耐糖能が低下すること⁶⁷⁾や、飢餓によりインスリン分泌・合成が低下する⁶⁸⁾ことが指摘されており、不顕性癌再発の影響をも全く無視するわけにはいかない。

さて、膵切離部位にもとすぐ膵切除重量比は、門脈直上切離により膵尾側は全膵重量に比し平均 65% であり、腹腔動脈直下の切離では平均 49% と判明した。この成績は、佐藤論文⁶⁹⁾の引用によれば Haus-Gürgen Peiper の報告に一致する。

この膵切離部位と切除重量比の結果から、残存膵内分泌機能を検討すると、糖処理能は膵尾側 65% 切除例では術直後高度に低下し、K 値の判定基準から 82% の症例が糖尿病型となった。膵頭側及び尾側 50% 切除例では、術前に比し有意に低下するも、糖尿病型は 48% にみられるのみであった。

インスリン分泌能を I. I., T. I. I. でみみると、膵尾側 65% 切除では術直後、術前値の、各々 17%, 15% へ低下し、1 年後にも 17%, 12% と低下したままであり、2 年以上経過した例でも改善する傾向を示さなかった。膵尾側 50%, 頭側 50% 切除例では術直後 50~60% に低下し、術後 1 年でも 30~50% に低下しており 2 年以上経過例でも改善する傾向を示さず同レベルに低下していた。このことからインスリン分泌能は切除量に伴い低下し、術後経過を追っても分泌能の改善はみられないことが明らかとなった。

α細胞機能を IV - GTT, ATT 時の IRG 分泌反応から検討したが、膵尾側 65%, 50%, 頭側 50% 切除では糖負荷により IRG は有意に低下した。

この事はブドウ糖負荷により IRG 分泌の抑制がみられない一次性糖尿病の IRG 分泌反応⁷⁰⁾と対照的である。ATT での IRG 分泌は術直後、膵尾側 50%・65% 切除例では有意の低下を示したが、同一症例で 1 年間追跡検査した結果 IRG 分泌は改善する傾向を示した。この増量 IRG は膵全摘例の結果から、腸管由来の IRG とは考え難く、膵 α細胞由来のものと考えられる。

この様に膵切除後の残存膵内分泌機能は、インスリン分泌能の低下とグルカゴン分泌能の温存により特徴づけられる。著者の検索した膵尾側及び頭側 50% 切除例では、術後 5 年までの経過観察 32 例中顕性糖尿病を発症した症例はみられなかった。これらの症例は腹腔

動脈直下で切離されており、剖検例の検索から、その切除量は最大 56%, 最少 40% であり、胃切除という条件下では糖尿病を発症しない膵切除量の安全域は、ほぼ 50% 以下と考えられる。

一方、膵尾側 65% 切除例 17 例中 4 例に術後一過性の糖尿病が、また 2 例に術後 6 ヶ月及び 1 年目に顕性糖尿病が発症した。この晩期発症 2 例は術前施行された 50g / OGTT では正常型であり、家族歴にも糖尿病を認めなかったことより、Sandmeyer 型糖尿病と考えられる。これらの例では術直後はインスリン分泌を認めたが、糖尿病発症時には全くインスリン分泌はみられなかった。このインスリン分泌の推移から、β細胞絶対数減少に対し、糖による過剰な刺激が長期間加わり、β細胞内の stored insulin が徐々に放出され、ついには枯渇し糖尿病が発症したものと考えられる。Ingle⁶¹⁾らは胃切除者では食後異常な高血糖が頻回にしかも長期間続くことにより、β細胞の機能障害を招き、糖尿病が惹起される可能性があるとして報告している。

本橋⁵⁹⁾は経口糖負荷試験による検索から、胃切除と膵切除が同時に施行された場合、膵切除が 50% までの症例ではインスリン分泌能の低下を認めるものの糖尿病の発生をみなかったが、膵 2 / 3 切除が施行された症例の 20% が糖尿病を発症したと報告している。このことから 1 / 3 となった残存膵が胃切除後の oxyhyperglycemia により反復刺激される結果変性する為、糖尿病が発生すると推測している。

著者の検索した胃単純全摘例でもインスリン分泌能は低下しており胃切除後の oxyhyperglycemia が、残存ラ島を過剰に刺激することは十分考えられ⁶⁵⁾、膵切除に胃切除が付加された場合は単純膵切除よりは切除安全域は低下すると推測される。顕性糖尿病は、膵頭側および尾側 50% 切除の 32 例ではいまだみられず、膵尾側 65% 切除 17 例中 2 例にのみみられたにすぎない。このことから胃切除等の残存膵内分泌機能に対する増悪因子が併存していてもラ島数がある一定の数以下にならないれば Sandmeyer 型糖尿病へは移行しないものと考えられる。

著者の経験した Sandmeyer 型糖尿病発症例は、いずれも門脈直上切離が施行されており、剖検例の検索からその膵切除量は最大 72%, 最小 52% に相当し、胃切除が併施された場合 Sandmeyer 型糖尿病の発生は 65% 以上の切除で発生する可能性があるとして推測された。

一方、膵切除後は膵グルカゴン分泌が術後経過とともに改善することが明らかとなった。Unger ら¹¹⁷⁾によれば、血糖値はインスリンとグルカゴン比により調

筋されており、一次性糖尿病では血糖値に比し IRG 値が相対的に高く、ATT を施行すると IRG の過剰分泌が認められると報告し、糖尿病発症にグルカゴンが関与していることを指摘した。著者の検討した Sandmeyer 型糖尿病の 1 例では ATT 時、グルカゴン分泌の亢進がみられた。Sandmeyer 型糖尿病の発症にはインスリン分泌の欠如のみならず、グルカゴン分泌亢進が関与することが推測された。いかなる理由でグルカゴン分泌が亢進してくるかは不明であるが、一次性糖尿病ではインスリン治療によりグルカゴン分泌は低下するといわれ⁷⁰⁾、糖代謝異常の 2 次的結果とも考えられる⁷¹⁾。組織学的にも著者の検索した剖検例や、90%膵切除ラットでみられたように α 細胞は β 細胞の変性とは対照的に良く残存していた。

ところで 90%切除ラットの術後の病態は 3 ヶ月目迄の prediabetic period と 3 ヶ月以後の diabetic period で特徴づけられ、ヒトにおける Sandmeyer 型糖尿病と類似した病態を示した。そこで Sandmeyer 型糖尿病の発症機序をラットにおける残存膵ラ島細胞動態から検討を加えた。

thymidine は DNA の前駆物質であり、cell cycle の中でも DNA 合成期 (S 期) にある細胞内に取り込まれ、³H-thymidine autoradiography による細胞核のラベルは細胞分裂の指標になる⁷⁴⁾。

90%膵切除ラットでは 3 日目に Labelling Index, Mitotic Index は著明に増加し、組織学的には β 細胞の脱顆粒、水腫様変性が高度となる。7 日目に Labelling Index, Mitotic Index は低下し β 顆粒の蓄積をみとめるが、2 週目再び Labelling Index, Mitotic Index は上昇し、 β 顆粒の減少、水腫様変性がみられるようになる。4 週目には Labelling Index は低下し、Mitotic Index は最大となるも β 細胞は核の pycnosis、水腫様変性等の変化が高度となり β 細胞数の減少、ラ島線維化が出現してくる。この時期は空腹時血糖は正常範囲内にあるが、耐糖能インスリン分泌は高度に低下していた。3 ヶ月後には mitosis はみられるが β 細胞はさらに減少し、ラ島は線維化が強くなり、ラットは糖尿病状態となって来る。6 ヶ月目には空腹時血糖 338 ± 142 mg/dl と上昇し、インスリン分泌は全くみられなくなる。これに対し、60%膵切除ラットでは 5 日目を peak として 1 ヶ月目まで Labelling Index, Mitotic Index の上昇をみるが、その後は正常化し、耐糖能、インスリン分泌の改善がみられる様になり、残存 β 細胞は組織学的に正常化し糖尿病の発症をみなかった。

この様に 60%切除ラットでは術後 1 ヶ月までに β

細胞の再生が完成し、新生 β 細胞の機能的代償により糖尿病を発症しないものと考えられる。

一方 90%膵切除ラットでは第 2 相から β 細胞の崩壊が再生を上回り、徐々に β 細胞数が減少するものと考えられる。

Bunnag²⁹⁾ は Webster Swiss Mice で ³H-thymidine autoradiography の検討から、 β 細胞の核分裂能は 24 時間あたり 1000 ヶに 5~24 ヶであると述べ、Messier²⁸⁾ もラットによる実験で Labelling Index は 0.6 であり分裂により新生した β 細胞は少なくとも 95 日以上は degeneration を起こさずラ島内にとどまると報告している。このように β 細胞の再生能は動物では正常状態では極めて緩やかなものと考えられている。しかしながら cortison⁷⁵⁾⁷⁶⁾、growth hormone⁷⁷⁾、glucagon 投与⁷⁸⁾や膵切除⁷⁹⁾により β 細胞の増殖が起こることが報告されている。Chick ら⁸⁰⁾ はラット膵の monolayer culture で medium 内のブドウ糖濃度を上昇させると β 細胞の ³H-thymidine の取り込みが増加する事を認めた。また Chick は⁸¹⁾ in vitro の実験で cortison は β 細胞の DNA 合成を抑制することから in vivo の glucagon、cortison の作用は二次的に上昇する高血糖によるものと推測している⁸²⁾。

このように β 細胞に対する最も強い mitogenic stimulator はブドウ糖であると考えられており、膵切除後の β 細胞再生はインスリン分泌低下にともなう高血糖により惹起されるものと思われる。一方 Logothetopoulos は⁸³⁾⁷²⁾ insulin antibody を注入したラットでは血糖値の上昇にともない 3 日目にはラ島内の ³H-thymidine の取り込みは最大となるが、その後は高血糖が持続するにもかかわらず取り込みは低下すると述べ、 β 細胞の分裂能には限界があり長期間の刺激に対しては再生を起こさなくなると報告している。著者の検討した 90%切除ラットでは、インスリン分泌低下にともなう高血糖が持続するにもかかわらず β 細胞再生能は 1 ヶ月を peak として徐々に低下していく。このことは Logothetopoulos のように β 細胞再生能には限界のあることを示すものである。一方膵垂全摘後はインスリン分泌低下による食事摂取後の血糖回復遅延や、残存膵外分泌部の再生肥大⁸⁵⁾・機能回復⁸⁴⁾・食事摂取量の増加に伴う糖質吸収の改善による高血糖状態が反復持続し、 β 細胞は overfunction を強いられ、脱顆粒・水腫様変性をきなす。さらに進行すると Volk ら⁸⁶⁾ の指摘する如くインスリン合成の場である粗面小胞体・ゴルジ装置等の変性により β 細胞の崩壊が起こると考えられる。この

ように膵大量切除後は β 細胞の変性を促進する状態にあり、 β 細胞再生能が限界を越えた時には変性・崩壊が再生力を上回り、徐々に β 細胞数の減少をきたし Sandmeyer 型糖尿病へ移行するものと推察された。

ところでヒトにおいても Lecompte⁸⁶, Potvliege⁸⁷ らはラ島の mitosis を認めたと報告し, Russel^{88,92} は congenital syphilis の症例で膵管上皮からのラ島再生を示唆している。また Larsson⁸⁹ は gastrinoma の症例で, Klöppel⁹⁰ は新生児 hyperinsulinism 症例で膵管上皮からの β 細胞新生を認めている。さらに若年性糖尿病患者の発病初期に膵管上皮や centroacinar cell からのラ島新生も報告されている⁹¹。著者の実験に供したラットは、生後10週前後の成長期にあるものでラ島再生力はその potentiality が高い^{92,93,94} と思われ、ヒトにおける Sandmeyer 型糖尿病の発生原因として直ちにこの実験結果を適応させることはなお問題の残るところである。

一方、Sandmeyer 型糖尿病を発症した臨床例でインスリン治療により寛解が得られた事から、このような β 細胞の変性のみられる膵内分泌機能は可逆性であろうと考えられる。 β 細胞の hydropic change は Weichserbaum⁹⁵ により最初に報告され、Toreson⁹⁶ により glycogen infiltration である事が証明された。その原因は高血糖による β 細胞の過剰刺激から β 細胞内の糖代謝異常をきたし glycogen が蓄積するためと考えられている⁹⁷。

Pictet⁹⁸ は in vitro のラ島培養実験で、hydropic change は Medium 内のブドウ糖濃度を低下させると消失し、 β 顆粒の蓄積がみられるようになると述べ、この変化が可逆性であると報告している。一方 Lukens^{99,100} は膵切除猫では permanent diabetes へ移行した後は、インスリン治療を行っても糖尿病を寛解させ得なかつたと述べている。つまり Sandmeyer 型糖尿病を発症しても Volk⁹⁵ のいう細胞内小器管が破壊を起こす前にインスリン治療を行えば β 細胞の機能的形態学的改善が得られると考えられた。

さて近年、膵癌においては根治性を求めて膵全摘を行なわんとする趨勢にある¹⁰¹⁻¹⁰³。しかしながら膵全摘後は膵内外分泌機能の完全な脱落を惹起し、パンクレアチン、インスリン投与を余儀なくされる。このことは76例の膵全摘症例を経験した Pliam¹⁰⁴ によれば Brittle 型糖尿病、Ketoacidosis や低血糖症状の為、入院を余儀なくされる症例が24%にもみられ、患者に対し生涯にわたる多大の負担をかけるのみならず、その生活管理には多くの問題点がある¹⁰⁵。

膵全摘後発症する糖尿病は β 細胞だけでなく α, δ 細胞も切除される為、膵全摘後発症する糖尿病よりインスリン投与量は少ないといわれている^{106,107}。

Matsuyama¹⁰⁸, Vranic¹⁰⁹ は膵全摘犬で術後インスリン投与を行なわないと徐々に膵グルカゴン特異抗体に反応する gastrointestinal glucagon immunoreactivity (GI - GI) が増量し、糖代謝に影響を与える様になると述べた。Unger¹¹⁰ らも犬、ラット、ヒトにおいて腸管粘膜内に免疫学的、生物学的、物理化学的に膵グルカゴンと区別できないグルカゴン様物質の存在を指摘し、Sasaki¹¹¹ もヒトを含む数種類の哺乳類の腸管粘膜に α 細胞と形態学的に類似した内分泌細胞のあることを報告している。

膵全摘犬ではこの GI - GI はアルギニン投与により増量し、インスリン、ソマトスタチンにより分泌が抑制される事が認められている¹¹²。この様に犬においては膵全摘後の糖代謝はインスリン欠如だけでなく、膵外性グルカゴンの関与が問題となってくる。著者の検索したヒトにおける膵全摘例ではグルカゴン基礎値は低下しており、アルギニン投与によっても分泌は認められず、Muller¹¹³, Bloom¹⁰ の言うようにヒトでは GI - GI の関与は少ないと考えられた。このようにヒトにおいては膵全摘後門脈血中には insulin antagonist が欠如し血中インスリン値の変動にともない容易に低血糖症状や高血糖症状が出現するものと思われる。そこでヒトにおいて少量でも膵を残存せしめる事は術後の糖代謝にどのように影響するかという問題は膵全摘との対比で極めて興味深い問題である。

Frey¹¹ は慢性膵炎患者で80~90%膵切除19例で術後糖尿病発症を79%の症例に認めたと報告した。また膵全摘例と比較すると術後インスリン投与量は24~46単位で大差はないが、 α 細胞の残存により膵全摘例にみられるようなインスリン過敏状態を認めず、術後の血糖管理は容易であると報告した。

著者も膵全摘を3例、Sandmeyer 型糖尿病を2例経験したが、前者の血糖調節の管理が必ずしも容易でないのに対し、後者ではインスリン投与のみで容易に管理でき、かつ可逆性であり、その病態には画然とした差異がみられた。

これらのことより膵全摘の適応は厳密にすべきであり、かつたとえ少量でも膵を温存する努力が必要と思われる。

総括及び結論

ヒトの膵切除量と膵内分泌機能の関係を胃腸膵尾側合併切除42例で耐糖能・インスリン分泌能、グルカゴ

ン分泌能より検討し、以下の成績を得た。

1. 膵切除部位と膵切除量の関係を剖検 16 例で検討した結果、膵尾側の膵全重量に対する割合は門脈直上切離では $65 \pm 9\%$ 、腹腔動脈直下切離では $49 \pm 4\%$ であった。

2. IV - GTT 時の糖処理係数 (K 値) は術前 1.3 ± 0.1 、門脈直上切離の 17 例、腹腔動脈直下切離の 25 例ではそれぞれ術後 3 - 4 週で 0.7 ± 0.2 、 1.1 ± 0.1 、術後 2 - 5 年 0.7 ± 0.1 、 0.9 ± 0.1 で K 値は膵切除により低下し、その程度は切除量に対応し、また 2 - 5 年後でも回復の傾向を認め難かった。

3. インスリン分泌能は IV - GTT 時の Insulinogenic Index ($\mu\text{U} \cdot \text{dl} / \text{ml} \cdot \text{mg}$) でみると術前 0.34 ± 0.07 、門脈直上切離と腹腔動脈直下切離ではそれぞれ 4 - 6 週で 0.07 ± 0.02 、 0.12 ± 0.01 、術後 2 - 5 年で 0.06 ± 0.02 、 0.09 ± 0.02 であった。

Total Insulinogenic Index ($\mu\text{U} \cdot \text{dl} / \text{ml} \cdot \text{mg}$) は術前 0.22 ± 0.02 で門脈直上切離と腹腔動脈直下切離ではそれぞれ術後 4 - 6 週で 0.04 ± 0.01 、 0.11 ± 0.03 、術後 2 - 5 年、 0.04 ± 0.01 、 0.06 ± 0.01 であった。以上 I. I. 及び T. I. I. は膵切除量に対応して低下し、2 - 5 年経過例でも改善の傾向は認められなかった。

4. グルカゴン分泌能はアルギニン負荷時の $\Sigma \Delta \text{IRG}$ ($\text{ng} \cdot \text{min} / \text{ml}$) で検討したが、術前 11.02 ± 2.49 、門脈直上切離と腹腔動脈直下切離ではそれぞれ 4 - 6 週 4.34 ± 0.72 、 5.69 ± 2.26 、術後 2 - 5 年 7.25 ± 1.94 、 5.94 ± 0.98 であり、インスリン分泌の如き切除量との対応は認められなかった。同一症例経過観察では、術直後の低下が術後 1 - 2 年で改善する症例が門脈直上切離例で 6 例中 3 例、腹腔動脈直下切離例で 4 例中 2 例みられ、グルカゴン分泌能の回復する症例が認められた。

5. 胃全摘膵非切除群では糖処理能、インスリン分泌能は低下する傾向を示した。

6. 胃全摘・膵非切除群の I. I. I.、T. I. I. を 100% とすると、胃全摘・膵尾側 50% 切除群、胃全摘・膵尾側 65% 切除群ではそれぞれ 45%・40% 及び 34%・31% となり、ほぼ膵切除量に比例してインスリン分泌能は低下した。

7. 胃・膵全摘 2 例ではインスリン及び、30K により測定したグルカゴン分泌は欠如していた。

8. Sandmeyer 型糖尿病の発生は門脈直上切離 17 例中 2 例にみられ、これらはインスリン分泌が全く欠如し、グルカゴン分泌は温存されていた。腹腔動脈直下切離 25 例では Sandmeyer 型糖尿病は未だみられ

ていない。

以上の成績より、膵切除後のインスリン分泌は切除量に対応して低下、術後経過を追っても回復の傾向が認められないのに対し、グルカゴン分泌は膵切除により低下するが切除量との対応は明らかでなく、また経過とともに回復するものもみられ、膵切除後の膵インスリン、グルカゴン分泌能には解離がある事が明らかとなった。

稿を終るに臨み、終始ご懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師宮崎逸夫教授に衷心から感謝の意を捧げます。

又終始御助言、御支援をいただいた三輪晃一博士に、また剖検例の御提供をいただいた本学第 1 病理中西功夫助教授、ならびに御協力を頂いた教室員各位に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) Lukens, F. D. W., : Pancreatectomy in the goat. *Am. J. Physiol.*, **122**, 729-733, (1938)
- 2) Lukens, F. D. W., : Pancreatectomy in the pig. *Am. J. Physiol.*, **118**, 321-327, (1937)
- 3) Gould, L. K., & Carlson, A. J., : Further studies on the relation of the pancreas to the serum and lymph diastases. *Am. J. Physiol.*, **29**, 165-181, (1911-1912)
- 4) Greeley, P. O., : The action of insulin as indicated by depancreatized herbivora. *Am. J. Physiol.*, **150**, 46-51, (1947)
- 5) Warren, K. W. Poulantzas, J. K. & Kune, G. A., : Life after total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Clinical study of eight cases.* *Ann Surg.*, **146**, 50. 830-834 (1966)
- 6) Sandmeyer, W., Über die Folgen der Pankreasextirpation beim Hund. *Ztschr. f. Biol.* **11**, 86-114, (1893)
- 7) 吉岡一; 膵切除. *日本外科学会雑誌*, **55**, 776 - 794. (昭和 29)
- 8) 本庄一夫; 膵切除の臨床と実験, *日本外科学会雑誌*, **55**, 795 - 814. (昭和 29)
- 9) 戸田博・酒井青夫・細目東洋雄: 実験的膵頭部切除並に膵全剝出術に就て, *手術*, **6**, 249 - 256, (昭和 27)
- 10) 山本勝義: 各種膵切除後の膵内分泌機能に就て, *千葉医学会雑誌*, **5**, 505. (昭和 29)
- 11) Anson, B. J., Mcvay, C. B. : Pancreas, p622-633. In B. J. Anson & C. B. Macvay (ed.), *Surgical Anatomy*, 5th ed. Saunders Co., Philadelphia, 1971.

- 12) 浅野番・佐々木悠・奥村恂: ブドウ糖静脈負荷によるインスリン分泌の解析. II. 2相性インスリン分泌の解析. 糖尿病, 19, 556 - 561, 1976
- 13) 馬場茂明・奥田清・血糖, pp118 - 128, 山村雄一監修医化学実験講座第3巻B. 臨床化学II 第1刷, 中山書店東京(1973)
- 14) 井出健彦: Sephadex 固相法によるインスリンの簡易測定キット, 臨床成人病, 2 (2) 209, 1972
- 15) Unger, R. H., Eisentraut, A. M., McCall, M. S., & Madison, L. L.: Measurement of endogenous glucagon in plasma and the influence of glucagon antibodies and this use for radioimmunoassay for glucagon. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 102, 621 - 623 (1959)
- 16) Barnes, A. J. & Bloom, S. R. : Pancreatectomised man. The Lancet, Jan., 31, 219 - 221 (1976)
- 17) Lundbaek, K. : The intravenous-glucose-tolerance test. Triangle., 6, 194 - 198 (1964)
- 18) Seltzer, H. S., & Smith, W. L. : Plasma insulin activity after glucose, An insulinogenic reserve in normal and diabetic man., Diabetes, 8, 417 - 424 (1959)
- 19) Seltzer, H. S., Allen, E. W., Herron, A. L. & Brennan, M. T. : Insulin secretion in response to glycemic stimulus : Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus, J. clin. invest. 46, 323 - 335 (1967)
- 20) Ohneda, A. Ishii, S., Horigome, K., & Yamagaya, S., : Glucagon response to arginine after treatment of diabetes mellitus., Diabetes, 24, 811 - 819, (1975)
- 21) 藤田恒夫・渡辺雪子: ランゲルハンス島のA・B・D細胞の染色法. 臨床検査: 16, 29 - 32, 1972
- 22) Richards, C., Fitzgerald, P. J., Carol, B., Losenstock, L., & Lipkin, L. : Segmental division of the rat pancreas for experimental procedure., Lab. Invest., 13, 1303 - 1321, (1964)
- 23) Scow, O. R., : Total Pancreatectomy in the rat : Operation, effect, and post operative care, Endocrinology, 35, 9 - 367. (1957)
- 24) Matschinsky, F. M., Landgraf, R., & Fentel, R. : The dual function of glucose Langerhans. J. Biol. Chem., 346, 1007 - 1011, (1971)
- 25) Pearson, K. W., Scott, D., & Torrance, B. : Effect of partial pancreatectomy in rats, 1. Pancreatic regeneration. : Gastroenterology, 72, 469 - 473, (1977)
- 26) 平田明, 永田哲士, 松沢大樹編: オートラジオグラフィ - 手技と応用 - p66 - 139. 朝倉書房, 昭和44年初版
- 27) Logothetopoulos, J. & Bell, E. G. : Histological and autoradiographic studies the islets of mice injected with insulin antibody. Diabetes, 15, 205 - 211, (1966)
- 28) Messier, B., & Leblond, C. P. : Cell proliferation and migration as revealed by radioautography after injection of ³H-thymidine into male rats and mice. Am. J. Anat., 106, 247 - 265, (1960)
- 29) Bunnag, S. C. : Postnatal neogenesis of islets of Langerhans in the mouse. Diabetes, 15, 480 - 491, (1966)
- 30) Lehv, M., & Fitzgerald, P. J., : Pancreatic acinar regeneration. ; 4, Regeneration after surgical resection. : Am. J. Path., 53, 513 - 535, (1968)
- 31) 太田邦夫・島山茂; 病理顕微鏡標本の作り方・第2版 膵島の染色, p205 - 210, 南山堂, 1971.
- 32) Mering, J. V., & Minkowsky, O., : Diabetes mellitus nach Pankreas Exstirpation Arch. Exp. Path. u. Pharm. 26, 371, 1889 - 1890, (1889)
- 33) Allen: M. F., : Studies concerning glycosuria and diabetes, p461 - 505. Harvard University Press, Cambridge, Boston., (1913)
- 34) 八杉八郎・水本龍二・本庄一夫: Sandmeyer 型糖尿における糖代謝の変動, 糖尿病 17, 159, 1974
- 35) Martin, J. M., & Lacy, P. E., : The prediabetic period in partially pancreatectomised rats, Diabetes, 12, 238 - 242. (1963)
- 36) Homans, J., : Degeneration of the islands of Langerhans associated with experimental diabetes in the cats., J. Med. Res., 1, 49 - 68. (1914)
- 37) Biddings, A. E. B., Mangnall, D., Rowlands, B. J., & Clark, R. G., : Plasma insulin and Surgery I, Early changes due to operation in the insulin response to glucose., Ann. Surg., 186, 681 - 686, (1977)

- 38) 鄭義雄: 部分的切除膵の組織細胞学的, 日本組織学記録, 7, 261 - 289, (昭和29)
- 39) Appleby, L. H., : The celiac axis in the expansion of the operation for gastric cancer. *Cancer*, 6, 704 - 707, (1953)
- 40) 和田達雄: 胃癌に対するきわめて根治的な胃全摘術 - Appleby 術式の提晶 - 日本外科学会雑誌, 71, 1248 - 1250, (1970)
- 41) 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膈膜的胃全摘術, 外科治療, 19, 17, p121 - 123, 昭和52年
- 42) 三輪晃一・米村豊・山岸満・高島茂樹・宮崎逸夫: 膵頭領域癌のリンパ節転移, 乳頭部癌・膵内胆管癌を中心に, 癌の臨床, 25, p21 - 26, (1979)
- 43) 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)
- 44) Weitzman, J. J., & Rothschild, P. D., : The surgical management of traumatic rupture of the pancreas due to blunt trauma. *Surg. Clin. North Am.*, 48, 1347 - 1353, (1968)
- 45) Norton, L., & Eiseman, B., : Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis. *The American Journal of Surgery*, 127, 2, 191 - 195, (1974)
- 46) Frey, C. F., Child, C. D., & Fry, W., : Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann. of Surgery*, 184, 4, 403 - 414, (1976)
- 47) Frey, C. F., : Pancreatic pseudocyst, - operative strategy. *Ann. Surg.* 188, 5, 652 - 662, (1978)
- 48) Frey, C. F., : 95% Pancreatectomy, p272 - 229. In Carry, L. C. (ed.) *The pancreas*, Mosby, (1973)
- 49) 鈴木次郎: 膵尾側合併切除に就て, 日本外科学会雑誌, 55, p836 - 852, (昭和29)
- 50) 本橋久彦: 胃全摘後の糖代謝について, 横浜医学, 27.3, p87 - 97 (昭和51)
- 51) Miyata, M., Takao, T., Uozumi, T., Okamoto, E., & MaNabe, H., : Insulin secretion after pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.* 179, 494 - 498, (1974)
- 52) Miyata, M., Takao, T., Okamoto, E., & Manabe, H., : An appraisal of radical pancreaticoduodenectomy based on insulin secretion. *Am. J. Surg.* 133, 5, 577 - 581, (1977)
- 53) Fish, J. C., Smith, L. B., & Williams, R. D., : Digestive function after radical pancreatoduodenectomy. *Am. J. Surg.*, 117, 1, 40 - 45, (1967)
- 54) 山崎又次郎: 膵頭切除の予后ならびに術後遠隔時の膵肝機能検査成績について, 日外会誌, 68, 3, p374 - 394, (昭和42)
- 55) Honjin, R., : The innervation of the pancreas of the mouse with special reference to the structure of peripheral extension of the vegetative nervous system. *J. Comp. Neurol.*, 104, 3, 331 - 371, (1956)
- 56) Cerasi, E., Luft, R., & Efendic, S., : Effect of adrenergic blocking agents on insulin response to glucagon infusion in man. *Acta Endocrinol.* 69, 335 - 346, (1972)
- 57) Frohman, L. A., Ezdinli, E. Z., & Javid, R., : Effect of vagotomy and vagal stimulation insulin secretion, *Diabetes*, 16, 7, 443 - 448, (1967)
- 58) Loeweneck, H., : Functional anatomy of the vagus nerves in the upper abdomen. p6 - 12. In Holle, H., & Anderson, S. (ed.), *Vagotomy*, Springer-Verlag CO., Berlin, Heiderberg, New York, (1974)
- 59) Lawrence, R. D., : Glycosuria of lag storage type - an explanation. *Brit. Med. J.*, 14, 3, 526 - 527, (1936)
- 60) Roth, D. A., & Meade, R. C., : Hyperinsulinism-hypoglycemia in the post-gastrectomy patients, *Diabetes*, 14, 8, 526 - 528, (1965)
- 61) Ingle, D. J., : Experimental steroid diabetes. *Diabetes*, 5, 3, 187 - 193, (1956)
- 62) 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, p255 - 263, (1970)
- 63) 羽倉綾子: 糖尿病の成因に関する研究: 特に老年者における糖代謝について, 東女医大誌, 39, p418 - 427, (昭和44)
- 64) Tobe, T., Kouchi, M., Tanimura, H., & Huang, C. H., : Hyperglycemia after gastrectomy as a prediabetic state. *Arch. Surg.*, 94, 6, 863 - 840, (1967)
- 65) 上松一郎・中村幸二・内藤雅敏: 胃切除者におけ

- る耐糖能の経過, 糖尿病, 17, p502 - 507, (1974)
- 66) 清水力: 胃全摘後の糖代謝に関する研究., 医学研究, 24, pp564 - 586 (昭和29年)
- 67) Weisenfeld, S., Hecht, A., & Goldner, M. G., : Testsof canbohydrate Metabolism in carcinomatosi., Cancer, 15, 1, 18-27, (1962)
- 68) Malaisse, W. J. Malaise-Lagae, F., & Wright, P. H., : Effect of fasting upon insulin secretion in the rat., Amer. J. Physiol., 213, 4, 843 - 848, (1967)
- 69) 佐藤寿雄: 膵体尾部切除, 消化器外科, 第2巻, 第2号 pp131 ~ 143, (1979)
- 70) 野中共平: 血糖異常とグルカゴン, 代謝, 12, p35 - 45 (1975)
- 71) Unger, R., & Orci, L., : Physiology and pathophysiolgy of glucagon., Physiol. Rev., 56, 4, 778 - 821, (1976)
- 72) Unger, R. H., : Glucagon and the insulin : glucagon in diabetes and other catabolic illness. Diabetes, 20, 12, 834 - 838, (1971)
- 73) 中川昌一・青木伸: 膵内分泌機能検査, 綜合臨牀, 26, 2434 - 2439, (1977)
- 74) Cronkite, E. P., Bond, P. B., Fiedner, T. M., & Rubini, J. R., : The use of tritiated thymidine in the study of DNA synthesis and cell turnover in hemopoietic tissues. Lab. Invest. 8, 1, 263 - 277, (1959)
- 75) Like, A. A., & Chick, W. L., : Pancreatic beta cell replication induced by glucocorticoids in subhuman primate. Amer. J. Path. 75, 2, 329 - 341, (1974)
- 76) Crane, W. A., & Dutta, L. P., : The influence of age and hormonal status on the uptake of the tritiated thymidine by rat pancreas. J. Endocrinol., 28, 341-342, (1964)
- 77) Bates, R. W., Scow, R. O., & LaCy, P. E., : Induction of permanent diabetes in rats by pituitary hormones from a transplantable mammatropic tumor. Endocrinology, 78, 826 - 836, (1966)
- 78) Volk, B. W., & Lazarus, S. S., : Studies of the diabetogenic action and the site of origine of glucagon. Diabetes, 9, 1, 53-62, (1960)
- 79) Fitzgerald, P. J., Vinijchaikul, K., Carol, B., & Rosenstock, L., : Pancreatic acinar cell regeneration. Am. J. Pathol., 50, 1039 - 1066. (1968)
- 80) Chick, W. L., Larris, V., Flewelling, J. H. Andrews, K. A., & Woodruff, J. M., : Effects of glucose on beta cells in pancreatic monolayer cultures. Endocrinology, 92, 1, 212 - 218, (1972)
- 81) Chick, W. L., : Beta cell replication in rat pancreatic monolayer cultures; effects of glucose, tolbutamide, glucocorticoid, growth hormone and glucagon. Diabetes, 22, 9, 687 - 693, (1973)
- 82) Hellerstrom, C., : Growth pattern of pancreatic islets in animals, p69 - 97. In B. W. Vork & K. F. Wellma (ed.), The diabetic pancreas Plenum Press. New York. and London., (1977)
- 83) Logothetopoulos, J., : Islet cell regeneration and neogenesis, p67 - 76. in R. O. Greep, E. B. Astwood, D.F. Steiner, N. Freinkel, I. S. R. Geiger. (ed.) Handbook of physiology. Section 7, Endocrinology, VOL. 1. Endocrine Pncreas. American Physiological Society, Washington, D. C., (1976)
- 84) Hotz, J., Goberna, R., & Clodi, P. H., : Reserve capacity of the exocrine pancreas. Digestion, 9, 212-223, (1973)
- 85) Volk, B. W., & Lazarus, S. S., : Ultrastructure of pancreatic B cells in severely diabetic dogs. Diabetes, 13, 1, 60 - 69, (1964)
- 86) LeCompte, P. M., & Merriam, J.C., : Mitotic figures and enlarged nuclei in the island of Langerhans in man. Diabetes., 11, 1, 33 - 39, (1967)
- 87) Potvliege, P., Gepts, W., & Carpent, G., : Uber das Vorkommen von Mitosen in den Inselzellen des menschlichen Pankreas., Beitrge zur path. Anat., CXXVIII, 335-346, (1963)
- 88) Russel, L., & Cecil, L., : On hypertrophy and regeneration of the islands of Langerhans. J. Exp. Med., 14, 500 - 519, (1911)
- 89) Larsson, L. I., Ljuinberg, O. L., Sundler, F., Hakanson, R., Svensson, S. O., Rehfeld, J., Stadil, F., & Holst, J., : Antro-pyrollic gastrinoma associated with pancreatic nesidioblastosis and proliferation of islets. Virch. Ach. Abt. A. Path. Anat., 360, 305 - 314, (1973)

- 90) Klöppel, G. K., Altnähr, E. A., & Menke, B., : The ultrastructure of focal islet cell adenomatosis in the new born with hypoglycemia and hyperinsulinism. *Virch. Arch. A. Path. Anat. and Histol.* **366**, 223 - 236, (1975)
- 91) Lecompte, P. M., & Gepts, W., : The pathology of juvenile diabetes., p325 - 363, in B.W. Volk, K. F. Wellmann, (ed) *The Diabetic Pancreas*, Plenum Press, New York and London, (1977)
- 92) Hellman, B., The effect of aging on the number of the islets of Langerhans in the rat. *Acta Endocrinol.* **32**, 78 - 91, (1959)
- 93) Petersson, B., Hellerstrom, C., & Hellman B., : The influence of the litter size on the post natal growth of the islets of Langerhans in the rat. *Acta Endocrinol.*, **35**, 533 - 540, (1960)
- 94) Hess, W. N., & Root, C. W., : Study of the pancreas of white rats of different age groups., *The Am. J. Anat.* **63**, 3, 489 - 498, (1938)
- 95) Weichserbaum, A., & Strangle, E., : Zur Kenntniss der feineren Veränderrungen des Pankreas bei Diabetes Mellitus. *Wien. Klin. Wschr.*, **14**, 968, (1901)
- 96) Toreson, W. E., : Glycogen infiltration (so-called hydropic degeneration) in the pancreas in human and experimental diabetes mellitus. *Am. J. Path.* **27**, 327 - 347, (1951)
- 97) Williamson, J. R., : Electron microscopy of glycogen changes in beta cells in experimental diabetes. *Diabetes*, **9**, 6, 741 - 479, (1960)
- 98) Pictet, R., & Imagawa, W., : Toxic effect of glucose on B cells. *Diabetes (Suppl, 1)* **25**, 381, (1976)
- 99) Lukens, F. D. W., & Dohan, F. F., : Morphological and functional recovery of the pancreatic islands in diabetic cats treated with insulin. *Science.*, **92**, 2384, 222 - 223, (1940)
- 100) Lukens, F. D. W., & Dohan, F. C., : Pituitary diabetes in the cat recovery following insulin or dietary treatment. *Endocrinology.*, **30**, 2, 175 - 202, (1942)
- 101) Fortner, J. D., Kim, M. N., Cubilla, A., Turnbull, A., Pahnke, & Maurice, E. S., : Regional pancreatectomy. -En bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann. Surg.*, **186**, 1, 42 - 50, (1977)
- 102) Fortner, J. G., : Regional resection of cancer of pancreas. - A new surgical approach - *Surgery*, **73**, 2, 307 - 320, (1973)
- 103) Brooks, J.R., & Culebras, J. M., : Cancer of pancreas. - Palliative operation, Whipple procedure or total pancreatectomy. *Am. J. Surg.*, **13**, 1, 516 - 520, (1976)
- 104) Pliam, M. B., & Remine, W. H., : Further evaluation of total pancreatectomy. *Arch. Surg.* **110**, 5, 506 - 512, (1975)
- 105) 宮崎逸夫・佐々木誠: 脾全摘, 外科治療, 20 p401 - 407, (昭和53)
- 106) Harter, M. M., & Kuhl, W. J., : The effect of pancreatectomy on a patient with pre-existing diabetes mellitus. *Diabetes*, **11**, 2, 118 - 121, (1962)
- 107) Dragstedt, L. R., Allen, J. G., & Smith, E. M., : Extensive insulin tolerance in diabetic dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **54**, 292 - 294, (1943)
- 108) Matsuyama, T., & Foa, P. P., : Plasma glucose, insulin, pancreatic and entero-glucagon levels in normal and depancreatised dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **147**, 97 - 102, (1974)
- 109) Vranic, M., Pek, S., & Kawamori, R., : Increased glucagon immunoreactivity in plasma of totally depancreatised dogs. *Diabetes*, **23**, 11, 905 - 912, (1974)
- 110) Unger, R.H., : Circulating pancreatic glucagon and extrapancreatin glucagon like materials, p529 - 544, in R. O. Greep., E. B. Astwood., D. F. Steiner., N. Fienkel, S. R. Geiger, (ed). *Handbook of physiology Section 7. Endocrinology. Vol. 1. Endocrine Pancreas* Amer. Physiological Society, Washington, D. C., (1972)
- 111) Sasaki, H., Rubalava, B., Baetens, D., Blazquez, E., Strikant, C. B., Orci, L., Unger, R. H., : Identification of glucagon in the gastrointestinal tract. *The Journal of Clinical Investigation.* **56**, 7, 135 - 145 (1975)
- 112) Unger, R. E., Orci, L., Baetens, D., Valverde, I., Faloona, G., Sasaki, H., & Dobbs, R., : Role in the hyperglycemia of diabetes

mellitus., Science, 187, 14, 544-547, (1975)

113) Muller, W. A., Brennan, M. F., Tan, M. H., & Aoki, T. T., : Studies of glucagon secretion in pancreatectomised patients. Diabetes, 23, 6, 512-516, (1974)

写 真 説 明

写真1 症例K.H. 57才 ♂ (胃癌)

65%膵切除後5カ月目の残存膵ラ島

β 細胞の脱顆粒, 水腫様変性, ラ島内線維化を認める.

A・F染色 (×200)

写真2 90%膵切除ラット (術後3日目) 残存膵の autoradiography.

6ヶの実質細胞がラベルされている.

H-E染色 (×100)

写真3 60%膵切除ラット (2週目) 残存膵の autoradiography.

grainは水腫様変性を示す β 細胞内に多くみられる.

A・F+Autoradiography (×200)

写真4 90%膵切除ラット1カ月目のラ島.

β 顆粒を有する細胞にも grain がみられる.

A・F+Autoradiography (×400)

写真5 60%膵切除ラット.

術後5日目にみられたラ島内の有糸分裂像

AF染色 (×1000)

写真6 (a)60%膵切除ラット. 6カ月目のラ島

β 顆粒の再蓄積をみとめ正常とほとんど変らない.

AF染色 (×100)

写真6 (b)無処置群のラ島.

α 細胞は辺縁部に, β 顆粒を豊富に有する β 細胞はラ島中心部にみられる.

A・F染色 (×100)

写真7 90%膵切除ラット (術後3日目) の残存膵ラ島.

β 顆粒はほとんどが認めず β 細胞の水腫様変性が強い. 核分裂像もみられる.

A・F染色 (×200)

写真8 90%膵切除ラット, 術後7日目のラ島.

β 顆粒の再蓄積を認める.

A・F染色 (×200)

写真9 90%膵切除ラット, 術後2週目のラ島.

β 顆粒の減少, 水腫様変性をみる. ラ島線維化も軽度に出現している.

A・F染色 (×400)

写真10 90%膵切除ラット, 1カ月目のラ島.

ラ島線維化はさらに強くなり, 周辺腺組織との境界は不鮮明となる.

A・F染色 (×200)

写真11 無処置群のラ島.

δ 細胞はラ島辺縁部に規則正しく並んでいる

H-H染色 (×400)

写真12 90%膵切除ラット, 6カ月目のラ島.

δ 細胞はラ島中心部にまでみられる.

H-H染色 (×100)

写真13 90%膵切除ラット, 6カ月目のラ島.

ラ島は不規則な形態となり β 細胞は脱顆粒, 水腫様変性が強く, 数の減少が著明である.

細胞質が暗調な α 細胞がラ島中心部にまでみられる.

A・F染色 (×100)

The endocrine function of the pancreas after partial pancreatectomy -with special reference to the resected size of the pancreas- Yutaka Yonemura, The Second Department of surgery, School of Medicine, Kanazawa University. Kanazawa, 920, Japan. J. Juzen. Med. Soc., 88, 307-337 (1979).

Abstract The endocrine function of the residual pancreas was investigated with special reference to the insulin and glucagon secretions, in 42 patients with gastric cancers who underwent total gastrectomy and distal pancreatectomy. The endocrine activity of the residual pancreas was estimated by glucose tolerance and glucose-mediated insulin response during the intravenous glucose tolerance test and by the aminogenic glucagon response during the arginine infusion test.

The pancreas was severed just above the portal vein in the cases (hereafter referred to as Group A) and just below the celiac axis in the remaining 25 cases (Group B).

1. The weight of the resected portion of the pancreas was measured in 16 necropsied cases. The percentage of the weight of the resected pancreas to that of the whole pancreas was 65 ± 9 (mean \pm S.D.)% in Group A and 49 ± 4 % in Group B.
2. The glucose diminution rate and insulin secretion were significantly lowered after pancreatectomy below the pre-operative level, being grossly proportional to the resected size of the pancreas. The glucose diminution rate and insulin secretion were more greatly reduced in Group A than in Group B.
3. The insulin secretion remained at a low level after the surgery, and failed to recover during the post-operative course up to 5 years.
4. The glucagon secretion was also suppressed soon after the distal pancreatectomy. It is to be noted, however, that the glucagon secretion recovered with progress of post-operative days.
5. The glucagon level, measured by the radioimmunoassay using an antiserum (30 K) specific for pancreatic glucagon, did not increase during the arginine infusion test in totally pancreatectomised patients.
6. Sandmeyer's diabetes was found in 2 cases of 17 patients in Group A in which the pancreas was severed just above the portal vein. The insulin secretion was undetectable in these 2 cases during the intravenous glucose tolerance and arginine infusion test. To the contrary, the glucagon response during the arginine infusion test was preserved in these cases of Sandmeyer's diabetes.

The presenting study indicates dissociation between the insulin secretion and glucagon secretion in the partially pancreatectomised patient.

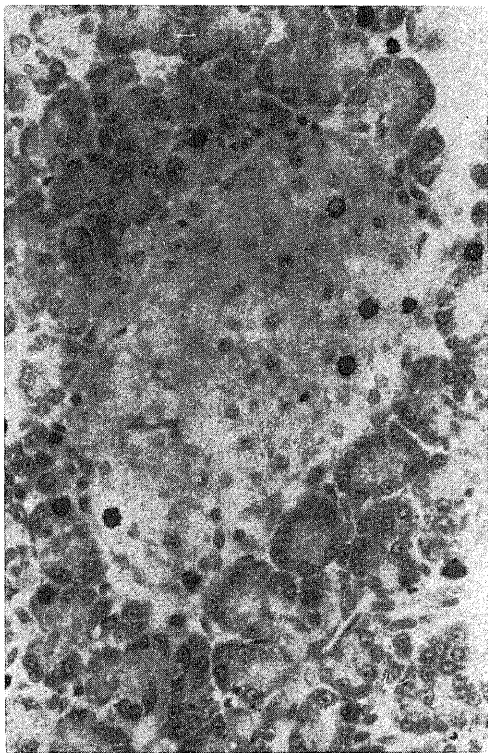


写真 2



写真 4



写真 1

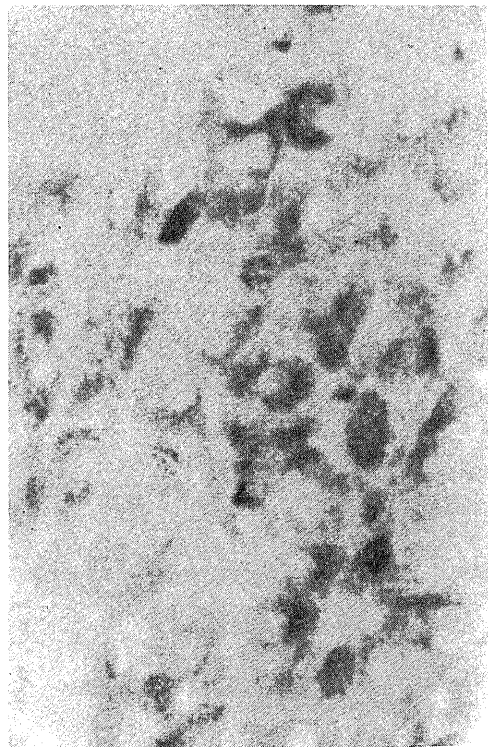


写真 3

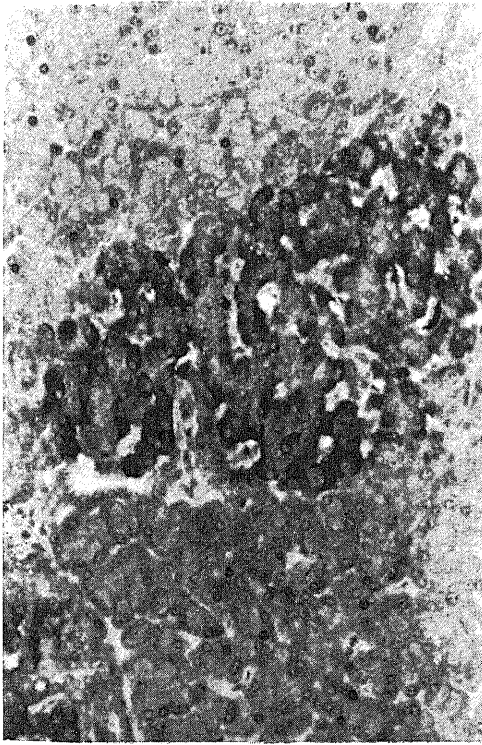


写真 6 (a)



写真 7



写真 5

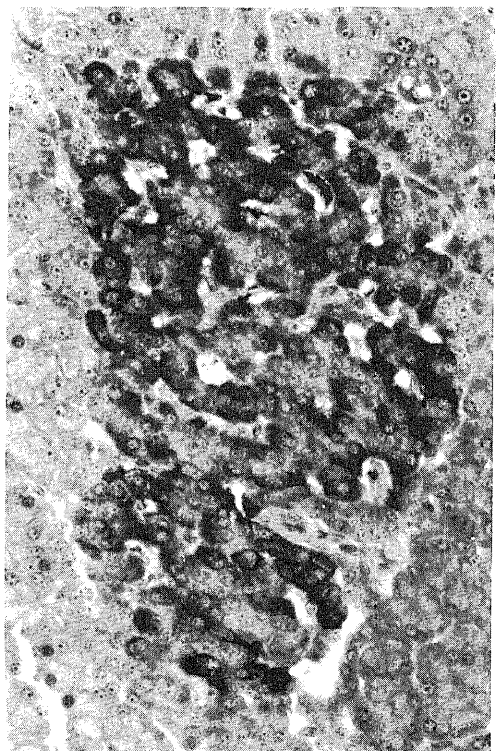


写真 6 (b)

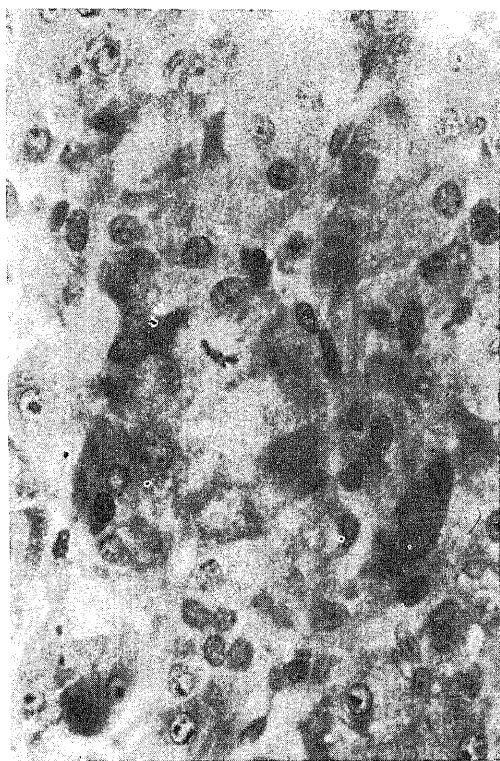


写真 9

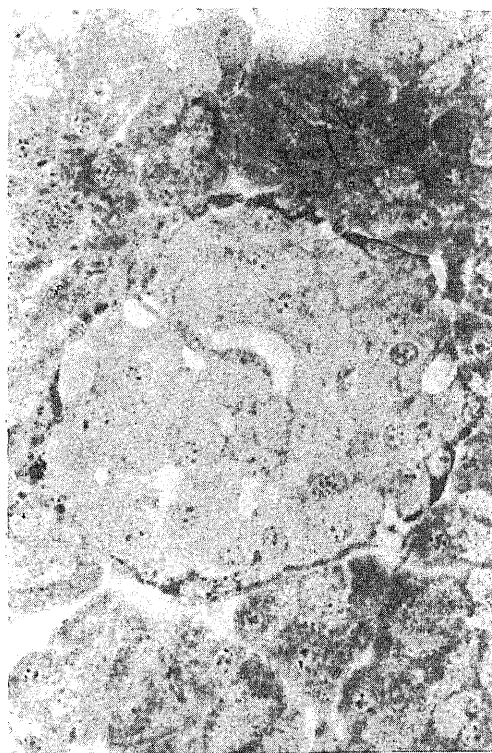


写真 11



写真 8



写真 10

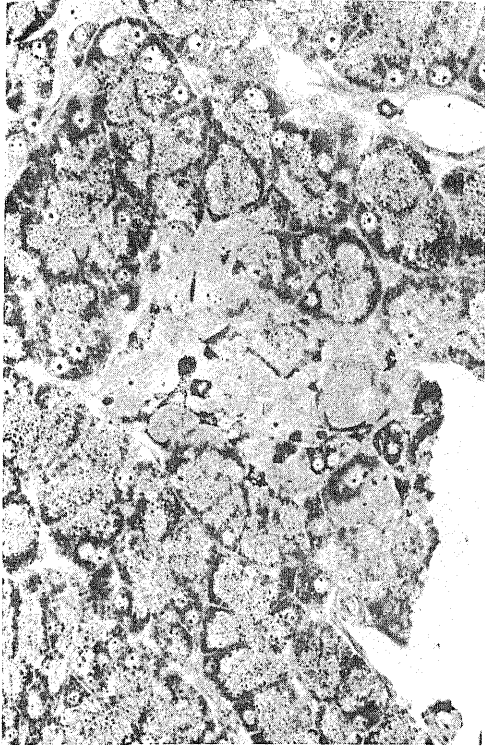


写真 12

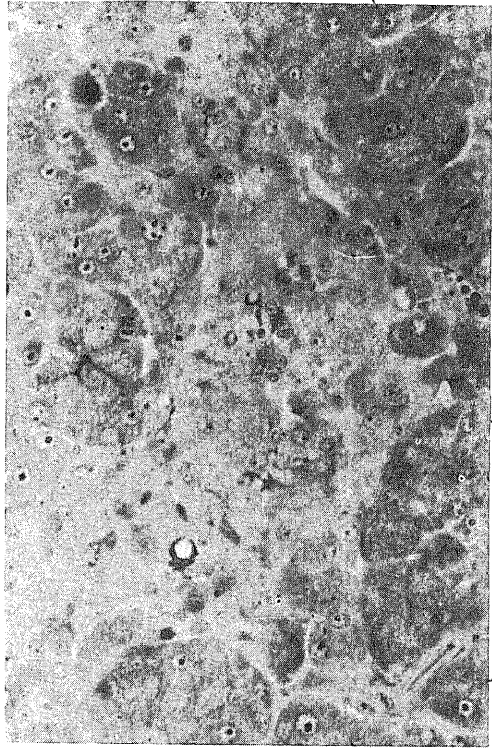


写真 13