

実験的急性膵炎における膵内分泌動態に関する研究

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/2297/8682

実験的急性膵炎における膵内分泌動態に関する研究

金沢大学医学部第2外科学講座（主任：宮崎逸夫教授）

杉 井 衛

（昭和52年5月6日受付）

本論文の要旨の一部は1976年第18回日本消化器病学会秋季大会、1977年第63回日本消化器病学会総会において発表した。

急性膵炎の本態はいまだ十分に解明されていないが、Trypsinを中心とした膵酵素の間質内逸脱による自己消化であると理解されている^{1)~6)}。一方、急性膵炎における病態生理は、従来、主として膵外分泌の面から検索されており、膵内分泌腺とそのホルモンの分泌動態についての報告は比較的少ない。しかし、1960年 Berson & Yalow⁷⁾ によつてインスリンの免疫学的測定法が確立されて以来、急性膵炎におけるインスリンの分泌動態についての報告^{8)~10)} も見られるようになった。また、最近にいたり、グルカゴンも測定可能となり、本症における内分泌動態に対する関心が高まりつつある¹¹⁾。しかし、インスリンについては血清のインスリン値が直接膵 Langerhans 氏島（以下ラ島と略す） β 細胞の機能を反映しているかどうか十分に解決されていない¹²⁾。そのため、インスリン測定法が確立された現在でも、糖尿病あるいは急性膵炎などにおける β 細胞機能低下の診断には依然血糖値の測定が主として用いられ、補助的にインスリンの測定がなされている。そこで最近では、 β 細胞機能をより直接的に検索するために、膵組織あるいは膵ラ島周辺灌流法^{13)~15)}、膵切片あるいは分離膵ラ島を incubation する方法^{16)~24)} 組織培養法²⁵⁾²⁶⁾ などが利用されるようになった。

ところで、急性膵炎における糖尿および高血糖の発生頻度は、それぞれ10~30%^{27)~29)}、20~90%^{29)~32)} と報告され、実験的にも高血糖、糖代謝異常などの内分泌障害が報告されている²⁸⁾。その発生原因については必ずしも明確ではない。しかし、急性膵炎における膵内分泌動態は、病態解明や治療上の観点から重要な意義をもつと思われる。

著者はラットに急性膵炎を作製し、急性膵炎時にお

ける膵内分泌動態、特に膵内分泌ホルモンの合成能および分泌能について検討し若干の成績を得たので報告する。

実験方法

1. 実験動物

体重150~350gの呑竜系雄ラットを実験に供した。

2. 急性膵炎群および対照群の作製方法

1) 急性膵炎群

ラットを24時間絶食後、エーテル麻酔下にて開腹し、Block ら³³⁾の方法、すなわち総胆管の十二指腸開口部の最下端を絹糸で結紮し、急性膵炎群とした。この操作はできるだけ無菌的に行ない、他臓器の損傷、出血の防止に細心の注意を払った（図1）。

2) 対照群

ラットを24時間絶食後、エーテル麻酔下にて開腹のみ行ない対照群とした。

3. 病理組織学的検索法

急性膵炎作製12, 18, 24, 48, 72時間後、エーテル麻酔下で膵組織を摘出し、直ちに中性緩衝ホルマリン液で固定し、Hematoxylin-Eosin 染色（以下H-E染色と略す）と、Gomori の Aldehyde Fuchsin 染色（以下A-F染色と略す）の藤田変法を行ないラ島の病理組織学的変化を検索した。A-F染色は摘出した膵組織を、10%中性緩衝ホルマリン液で2~3日固定後、パラフィン包埋を行ない、標本を4~6 μ に薄切し、脱パラ後水洗した。次いで、酸化液（2.5%過マンガン酸カリウム1容、5%硫酸水1容、蒸留水6容）で1分間酸化した。次に標本を5%修酸水で還元、脱色して水洗し、60%アルコールに1分間浸した後、アルデヒドフクシン液（塩基性フクシン 2.0g、バラ

Experimental study on insular function in Experimental pancreatitis. Mamoru Sugii, Department of Surgery (II), (Director : Prof. I. Miyazaki), School of Medicine, Kanazawa University.

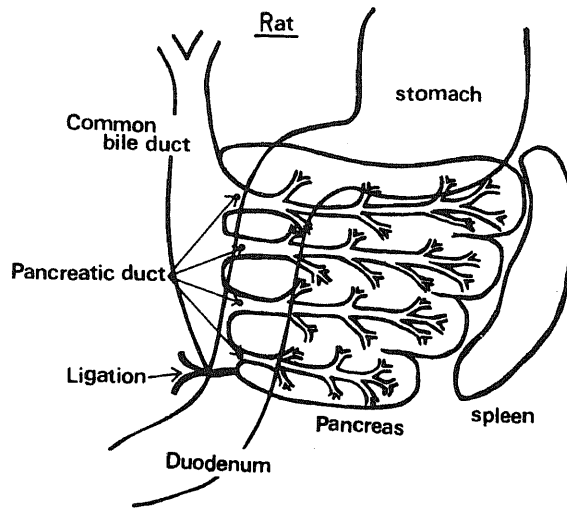


図1 急性膵炎作製方法 (Block の方法)

アルデヒド2.0ml, 濃塩酸2.0ml, 60%アルコール(100ml)で30分間染色した。次に標本を60%アルコールで3回洗った後、軽く水洗し、フクシンボンソー液(ボンソー, D, キシリチン0.5g, 酸性フクシン0.2g, オレンジG0.2g, 0.5%酢酸水100ml)で8分間染色した。更にこれを0.5%酢酸水で洗い、3%リンタングステン酸液に数分間浸し、再び0.5%酢酸水で洗い、2%ライトグリーン液で数分間染色した。この染色後、標本を0.5%酢酸水で洗い、無水アルコールで脱水し、キシロールで透徹後、封入を行なった。

4. 血糖値、インスリン値の測定

急性膵炎作製12, 18, 24, 48, 72時間後、エーテル麻酔下で開腹、下大静脈より約5ml採血し、血糖値、血清インスリン値を測定した。同時に膵組織を摘出して膵組織内のインスリン値も測定した。

1) 血糖値測定法

採血後直ちに遠心し、得られた血清より、O-toluidine法 (Glucose Test Wako) にて血糖値を測定した。単位はmg/dlである。

2) 血清インスリン値測定法

血糖値測定と同じ血清を凍結保存し、1ヵ月以内にPhadebas insulin test (塩野義社製) でインスリン値を測定した。単位は $\mu\text{U/ml}$ である。

3) 膵組織内インスリン抽出法³⁴⁾

摘出した膵組織を軽く水洗した後、2~3mm角に細切し、これをあらかじめ膵組織100mg当たり1ml以上の酸性エタノール(エタノール750ml, 水235ml,

濃塩酸15ml)を入れて水冷したホモジナイザーに投入し、直ちに氷冷しながらホモジナイズした。更に、これにパラフィルムでふたをして、約12~15時間、0~

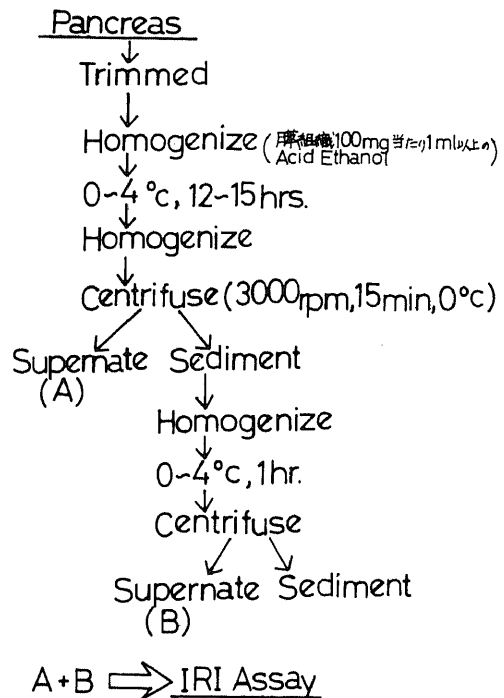


図2 膵組織内インスリン抽出法

4°Cで放置した。その後資料を再び軽くホモジナイズして冷却遠心器で遠心した。(3,000rpm, 15分間)。次に、その上清液を取り、沈殿には前と等量の酸性エタノールを加えて再びホモジナイズし、0~4°Cで1時間以上放置後、冷却遠心を行なった。双方の上清液を合わせた液を希釈して、Phadebas insulin test により、インスリン値を測定した(図2)。

4) 組織内蛋白定量法

蛋白の定量はLowry法で測定した。単位はmg/dlである。

5. 経静脈的ブドウ糖負荷試験(IV-GTT)

急性膵炎群および単開腹群ラットの尾静脈より1mg/g体重のブドウ糖を注入し、10, 20, 30, 60, 90分後にヘマトクリット管にて眼窩静脈叢より採血し、血糖値と血清インスリン値を測定した。

6. Autoradiography

IV-GTTと同様に、ラット尾静脈より³H-Leucine (DL-Leucine-4,5-³H) 1.5μCi/g体重を注入して1時間後に膵摘して、それを10%ホルマリン液で固定しパラフィンで包埋した。更に標本を4~6μで切出し、デッピング法³⁵⁾で乳剤(Sakura NR-M₂)を塗布して冷蔵庫内(0~4°C)で6週間露出した。この標本を現像し、H-E染色を行なった。AutoradiogramのGrain数のカウントは光学顕微鏡1000倍で行ない、ラ島細胞1個内の標識アミノ酸の取込み状況を検討した。

7. 分離ラ島における蛋白合成能およびインスリン分泌能の検索

1) ラ島分離法^{36)~38)}

急性膵炎群および単開腹群ラットを、ラボナール(50mg/kg体重)の腹腔内投与で麻酔し、以下の様な手技でラ島の分離を行なった。まずラットを上腹部正中切開で開腹後、細胆管を十二指腸開口部直前で結紮(急性膵炎群ラットでは二重結紮となる。)し、更に肝管の合流部附近より総胆管内へ、23~19ゲージの翼状針を刺入し、ブドウ糖(60mg/dl濃度)を含むHanks液20mlを注入して、膵全体を膨化させた。この膨化した膵組織を鋭的に摘出し、直ちに20~30mlの冷却したHanks液中で洗滌し、浮遊物を除去した。摘出した膵組織をピンセットでつまみ、眼科用クーバーを用いてできるだけ細切し、三角フラスコ内へ入れた。更にこの中へCollagenase (TypeIV, Lot.No. 45C246, Worthington社製) 40mgと bovine serum albumin (Lot. No. M46206, Armour社製) 100mgおよびHanks液5mlを加えた。次にこの三角フラスコを密栓して37°CのWater bath

incubatorの中で150~200回/分の振盪の下に約15分間膵切片をCollagenaseで消化させた。泥状に消化された資料をメスシリンダー内でWarm Hanks液(室温)で4回、次にCold Hanks液(4°C前後)で4回、合計8回の洗浄、沈殿を繰り返して残存する膵外分泌腺組織、結合組織、Collagenaseなどを除去した。最終の洗浄を終えた後、メスシリンダー内に残った資料に少量のCold Hanks液を追加してよく混和し、これをice bath内の冷却されたシャーレに移した。次に内径5mmの市販ガラス管で作製したCapillary Pipetteを用いて実体顕微鏡(15倍率)下でラ島を採取し、以下の実験に供した。本法により1匹のラットより、膵炎群では80~120個対照群で180~200個のラ島が分離、採取できた(図3)。

2) 分離ラ島の³H-Leucine取込み実験

径200~250μの大ききで辺縁が整なラ島10~15個を選び、これに199培地(ニッスイ社製)1.0ml, ³H-Leucine(DL-Leucine-4,5-³H) 20μCiを加え、O₂95%, C O₂5%の混合ガス、37°Cの下で30分間incubationした。次にCapillary Pipetteを用いてラ島をシャーレ内に移し注意深く3回水洗した。更にラ島にH₂

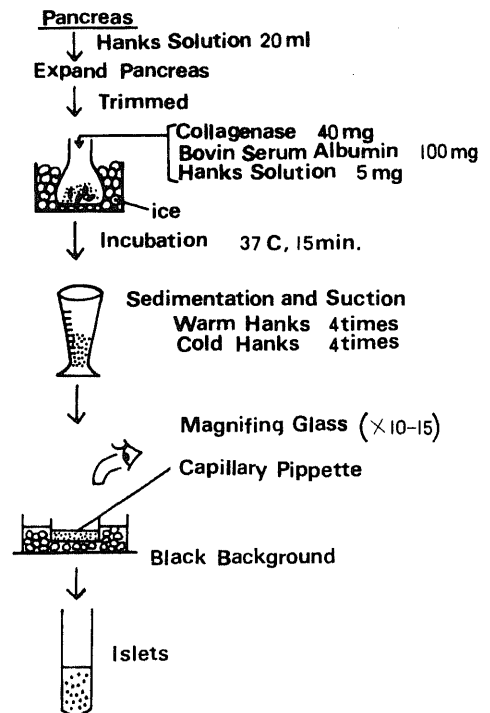


図3 ラ島分離法(Collagenase digestion method)

0.07ml, Antagosan 0.015mlを加えて micro Tissue Grinder (Kontes Glass 社製) を用いて10分間ホモジナイズした。次にこの資料に25%TCA 0.3ml混和し、12~18時間室温で放置後、遠心し、上清、沈殿それぞれにシンチレーター (Toluene 700 ml, POPOP 0.1g, DPO 4g, Triton-100 300 ml) を加えて液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した(図4)。

3) 分離ラ島のインスリン分泌実験

同じく分離したラ島10~15個に、199培地 (ブドウ糖100mg/mlを含む) 1.0mlとブドウ糖200mgを加え、O₂95%, CO₂5%の混合ガス、37°Cの下で incubation を行なった。10, 30, 60, 90分後にラ島より medium 内へ放出されたインスリン値を測定した(図5)。

実験成績

1. 病理組織学的所見

急性膵炎群においては次の様な所見が見られた。即ち肉眼的には、総胆管結紮12~18時間後より総胆管の拡張が見られ、膵組織表面は浮腫状となり、腹水も認められた。総胆管結紮48時間以後では、総胆管の拡張

は著明となり、膵組織表面は浮腫よりむしろ硬化し、黄疸も認められた。一方対照群ではこれらの変化をみなかった。次にH-E染色による組織学的検索では、膵炎群において、結紮18~24時間後に膵外分泌腺細胞の空胞化と、間質の浮腫、出血、好中球の出現などが認められたが、ラ島の変化はほとんど見られなかった。また結紮72時間後においては、外分泌腺細胞に高度のチモーゲン顆粒の減少をみ、Acinal lumen の拡大、focal necrosis、膵管の拡張、広汎な外分泌腺細胞の空胞化などが認められたが、ラ島の変化はほとんど見られず、ラ島細胞の形、染色性、核の形、大きさも著変を示さなかった。一方A-F染色では、外分泌腺細胞のチモーゲン顆粒は赤紫色に、ラ島内β細胞の分泌顆粒は青紫色に、α細胞の分泌顆粒は赤色に染色された。結紮72時間では、外分泌腺細胞のチモーゲン顆粒およびラ島内β顆粒は共に減少していたが、β顆粒の減少はチモーゲン顆粒の減少に比べて軽く、β細胞の核の形、大きさ、染色性など比較的正常なものが多かった。また対照群では、いずれもこれらの変化を認めなかった(写真1~10)。

小括

病理組織学的所見では、外分泌腺の広汎な変化に対して、ラ島はβ顆粒の減少を認めたのみで、他の構成々分の変化はほとんど認められなかった。

2. 血糖値、血清および膵組織内インスリン値の変動

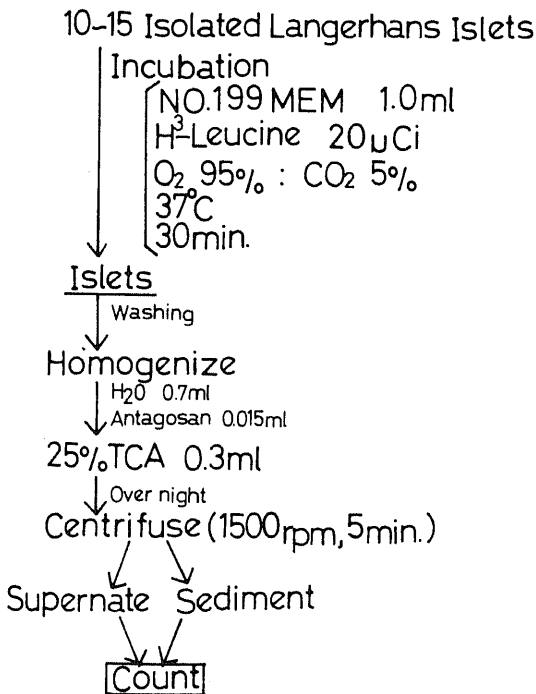


図4 単離ラ島の³H-Leucine 取込み測定実験

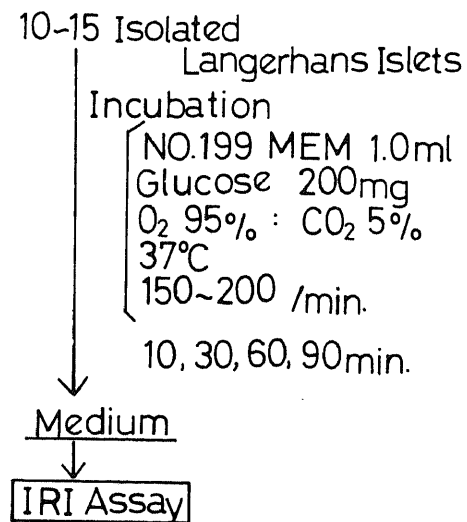


図5 分離ラ島のインスリン分泌測定実験

1) 血糖値の変動

血糖値は無処置群で 90.2 ± 7.2 mg/dl (M \pm S.D.)であり、対照群では、単開腹後6時間で 96.2 ± 11.0 mg/dl, 12時間で 86.8 ± 7.8 mg/dl, 18時間で 79.6 ± 6.8 mg/dl, 24時間で 65.0 ± 7.9 mg/dl, 48時間で 62.6 ± 8.5 mg/dl, 72時間で 61.3 ± 8.6 mg/dlであった。一方、急性膵炎群では、総胆管結紮後6時間で 125.8 ± 6.2 mg/dlと対照群に比して高値 (P<0.05)を示し、12時間で 95.5 ± 14.2 mg/dl, 18時間で 67.2 ± 10.0 mg/dl, 24時間で 70.0 ± 10.8 mg/dl, 48時間で 50.0 ± 9.8 mg/dl, 72時間で 46.8 ± 9.7 mg/dlとしだいに低値を示した(図6)。

2) 血清インスリン値の変動

血清インスリン値は無処置群で 26.8 ± 2.9 μ U/dl (M \pm S.D.)であり、対照群では、単開腹後6時間で 20.1 ± 2.6 μ U/dl, 12時間で 27.6 ± 6.1 μ U/dl, 24時間で 24.2 ± 5.8 μ U/dl, 48時間で 21.4 ± 3.6 μ U/dl, 72時間で 20.8 ± 3.1 μ U/dlであった。一方、急性膵炎群では、総胆管結紮後6時間で 28.7 ± 4.2 μ U/dl, 12時間、18時間ではそれぞれ 43.4 ± 11.3 μ U/dl, 48.7 ± 10.8 μ U/dlと対照群に比して高値 (P<0.05)を示し、以後24時間で 34.0 ± 6.4 μ U/dl, 48時間で 18.3 ± 3.2 μ U/dlと低下し、72時間では 14.4 ± 3.2 μ U/dlと著しく低値 (P<0.05)を示した(図7)。

3) 膵組織内インスリン値の変動

膵組織内インスリン値は、無処置群で $(2.96 \pm 0.5$

$6) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein (M \pm S.D.)であり、対照群では、単開腹後6時間で $(2.34 \pm 0.53) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein, 12時間で $(2.48 \pm 0.40) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein, 24時間で $(2.38 \pm 0.44) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein, 48時間で $(2.36 \pm 0.41) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein, 72時間で $(2.29 \pm 0.39) \times 10^4 \mu$ U/mg.proteinであった。一方、急性膵炎群では、総胆管結紮後6時間で $(1.80 \pm 0.48) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein, 12時間で $(1.96 \pm 0.36) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein, 18時間で $(1.81 \pm 0.48) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein, 24時間では $(1.44 \pm 0.38) \times 10^4 \mu$ U/mg.proteinと低値 (P<0.05)を示し、更に48時間, 72時間では $(1.23 \pm 0.40) \times 10^4 \mu$ U/mg.protein, $(1.12 \pm 0.34) \times 10^4 \mu$ U/mg.proteinといずれも著しく低値 (P<0.01)であった(図8)。

小 括

血糖値は、総胆管結紮後6時間で高値をみ、血清インスリン値はそれよりやや遅れて高値となり、以後膵炎の進行と共に漸減し、結紮後72時間では低値を示した。膵組織内インスリン値は膵炎初期より低値を示し、膵炎の進行と共に漸減した。

3. ブドウ糖負荷試験による血糖値および血清インスリン値の変動

ブドウ糖1mg/g体重の尾静脈注入後の血糖値と血清インスリン値の変動をみると、まず血糖値は、単開腹後24時間の対照群では、前値は 65.0 ± 8.0 mg/dl (M \pm S.D.)であり、10分で 321.7 ± 33.2 mg/dlと最高

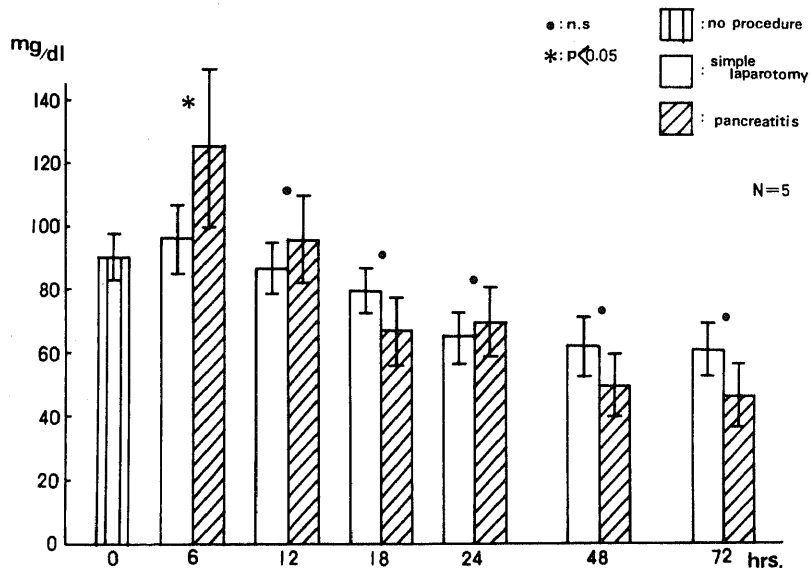


図6 血糖値の変動

値に達し、以後20分で $262.4 \pm 21.7 \text{ mg/ml}$ 、30分で $184.0 \pm 20.5 \text{ mg/dl}$ 、60分で $124.2 \pm 27.8 \text{ mg/dl}$ 、90分で $88.5 \pm 22.8 \text{ mg/dl}$ と漸減傾向を示した。総胆管結紮後24時間膵炎群でも：前値は $70.2 \pm 12.2 \text{ mg/dl}$ であり、10分で $310.1 \pm 32.0 \text{ mg/dl}$ と最高値に達し、以後20分で $274.6 \pm 24.6 \text{ mg/dl}$ 、30分で $224.8 \pm 26.5 \text{ mg/dl}$ 、60分

で $143.0 \pm 30.4 \text{ mg/dl}$ 、90分で $90.6 \pm 25.8 \text{ mg/dl}$ と漸減傾向を示していた。また、72時間対照群でも、前値は 60.2 ± 16.2 であり、10分で $308.8 \pm 28.4 \text{ mg/dl}$ と最高値に達し、以後20分で $255.2 \pm 18.0 \text{ mg/dl}$ 、30分で $192.0 \pm 16.4 \text{ mg/dl}$ 、60分で $128.1 \pm 21.0 \text{ mg/dl}$ 、90分で $96.0 \pm 18.6 \text{ mg/dl}$ と漸減傾向を示した。これに対

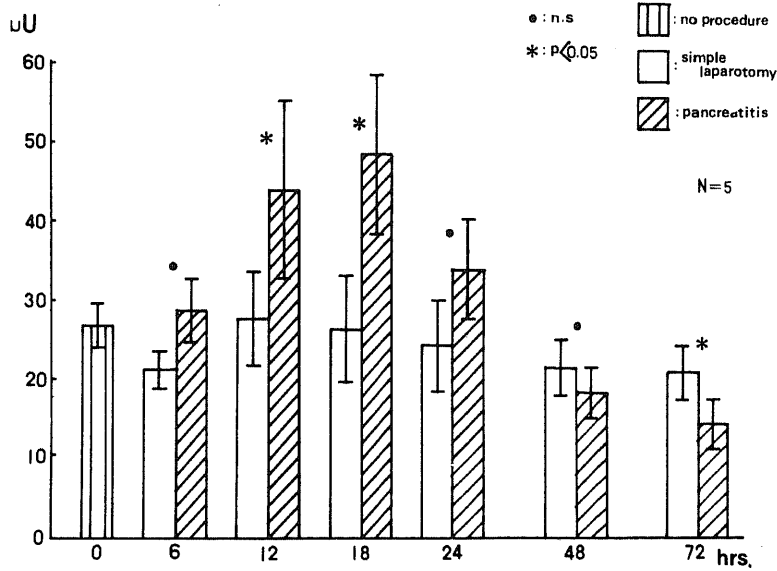


図7 血清インスリン値の変動

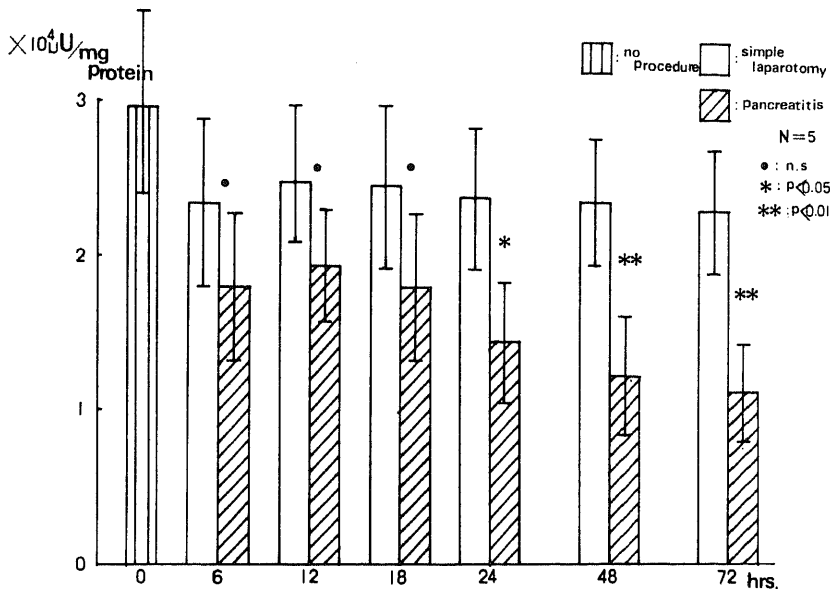


図8 膵組織内インスリン値の変動

し、72時間膵炎群では、前値は $50.0 \pm 16.0 \text{ mg/dl}$ であり10分で $300.2 \pm 36.3 \text{ mg/dl}$ と最高値に達したが以後20分で $281.0 \pm 32.2 \text{ mg/dl}$ 、30分で $259.6 \pm 20.8 \text{ mg/dl}$ 、60分で $206.0 \pm 26.2 \text{ mg/dl}$ 、90分で $198.2 \pm 30.3 \text{ mg/dl}$ と下降せず、糖尿病パターンを示した。一方、血清インスリン値は、24時間対照群で、前値は $26.8 \pm 8.0 \mu\text{U/ml}$ ($M \pm S.D.$)であり、10分で $98.2 \pm 12.8 \mu\text{U/ml}$ と最高値を示し、30分で $71.8 \pm 11.8 \mu\text{U/ml}$ 、60分で $48.2 \pm 9.7 \mu\text{U/ml}$ 、90分で $37.9 \pm 6.0 \mu\text{U/ml}$ と漸減傾向を示した。24時間膵炎群でも、前値 $34.8 \pm 6.4 \mu\text{U/ml}$ であり、10分で $78.5 \pm 10.6 \mu\text{U/ml}$ と最高値に達し、以後30分で $59.8 \pm 8.2 \mu\text{U/ml}$ 、60分で $33.0 \pm 7.1 \mu\text{U/ml}$ 、90分で $32.0 \pm 5.8 \mu\text{U/ml}$ と漸減傾向を示した。また、72時間対照群では、前値は $25.8 \pm 6.8 \mu\text{U/ml}$ であり、10分で $93.5 \pm 13.2 \mu\text{U/ml}$ と最高値に達し、以後30分で $55.8 \pm 10.0 \mu\text{U/ml}$ 、60分で $30.0 \pm 5.8 \mu\text{U/ml}$ 、90分で $28.8 \pm 6.0 \mu\text{U/ml}$ と漸減傾向を示した。これに対し、72時間膵炎群では、前値は $15.0 \pm 6.2 \mu\text{U/ml}$ であり、10分で $33.2 \pm 6.2 \mu\text{U/ml}$ と最高値を示すが対照群に比べて低く、以後30分で $25.0 \pm 5.8 \mu\text{U/ml}$ 、60分で 20.2

$\pm 6.2 \mu\text{U/ml}$ 、90分で $20.0 \pm 5.6 \mu\text{U/ml}$ とインスリン反応が低下し、糖尿病パターンを示した (図9, 10)。

小 括

IV-G.T.T. において、総胆管結紮後24時間では正常パターンを示したが、結紮後72時間の膵炎進行時では、血糖値および血清インスリン値ともに糖尿病パターンを示した。

4. Autoradiography による標識アミノ酸の取込み所見

ラ島内へ取込まれた ^3H -Leucine の Grain 数は、ラ島内細胞1個あたり、無処置群では 28.8 ± 4.4 Grains ($M \pm S.D.$) であり、対照群では、単開腹後6時間で 17.6 ± 2.6 Grains、12時間で 22.8 ± 4.3 Grains、18時間で 25.7 ± 3.3 Grains、24時間で 24.6 ± 2.5 Grains、48時間で 22.1 ± 3.8 Grains、72時間で 21.4 ± 3.5 Grainsであった。これに対して膵炎群では、総胆管結紮後6時間では 13.9 ± 2.5 Grains、12時間で 18.5 ± 3.0 Grains と対照群に比べて減少傾向にあり、18時間で 17.6 ± 2.8 Grains、24時間で 16.5 ± 3.2 Grains と明らかに減少 ($P < 0.05$) し、更に48時間

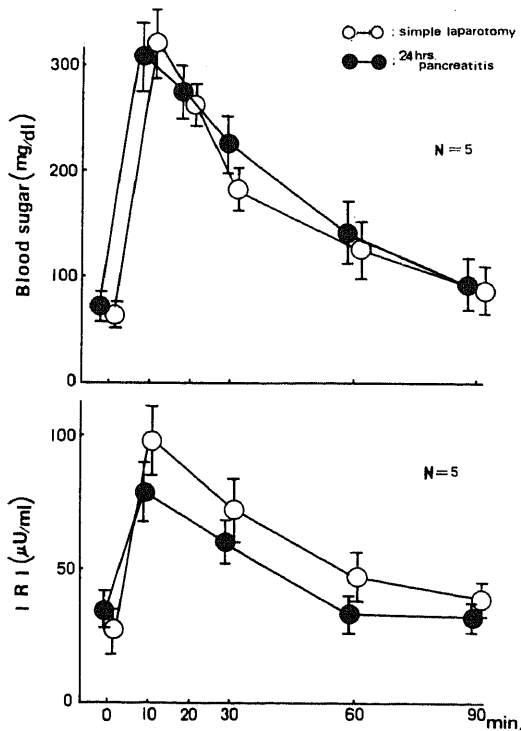


図9 対照群および膵炎群の24時間におけるブドウ糖負荷試験による血糖値と血清インスリン値の変動

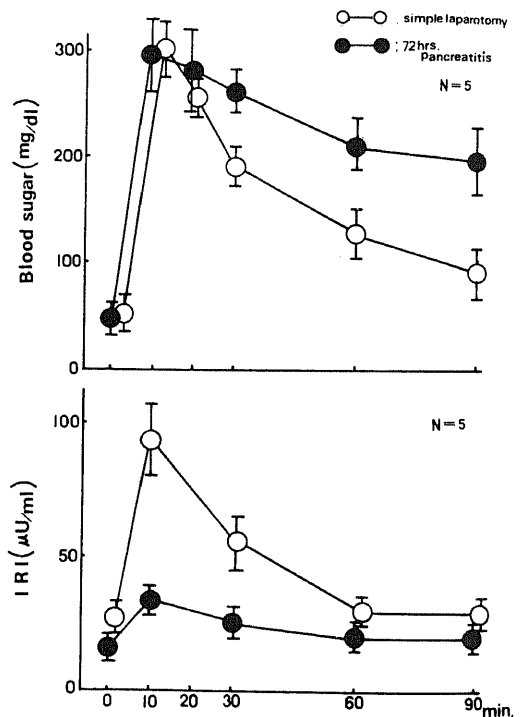


図10 対照群および膵炎群の72時間におけるブドウ糖負荷試験による血糖値と血清インスリン値の変動

で 12.2 ± 2.3 Grains, 72時間で 9.4 ± 2.1 Grainsと著しく減少していた。また、ラ島細胞内顆粒と Grain の位置関係をみると対照群の Grain の多くはラ島細胞内顆粒に一致してみられた。膵炎群では、このラ島細胞内顆粒上の Grain が減少していた(写真11~15)。

小 括

Autoradiogram 所見では、ラ島細胞全体において、Grain数は膵炎の進行と共に低値を示し、ラ島細胞の蛋白合成阻害が推定された。

5. 分離ラ島における蛋白合成能およびインスリン分泌能の検索

1) 分離ラ島の ^3H -Leucineの取り込み

^3H -LeucineのTCA可溶分画への取込みにおいては、無処置群では、 $76.2 \pm 17.3\text{cpm/islet}$ (M±S.D.)であり、対照群では単開腹後12時間で $52.0 \pm 14.8\text{cpm/islet}$, 24時間で $50.1 \pm 11.6\text{cpm/islet}$, 48時間で $52.9 \pm 11.2\text{cpm/islet}$, 72時間で $46.0 \pm 9.6\text{cpm/islet}$ であった。膵炎群でも、総胆管結紮後12時間で $56.4 \pm 13.1\text{cpm/islet}$, 24時間で $53.7 \pm 12.4\text{cpm/islet}$, 48時間で $51.2 \pm 9.8\text{cpm/islet}$, 72時間で $50.0 \pm 9.0\text{cpm/islet}$ であり、対照群と有意差はなかった。一方、 ^3H -LeucineのTCA不溶分画への取込みにおいては、無処置群では $624 \pm 75\text{cpm/islet}$ であり、対照群では単開腹後12時間で $501 \pm 45\text{cpm/islet}$, 24時間で $584 \pm 54\text{cpm/islet}$, 48時間で $508 \pm 49\text{cpm/islet}$, 72時間で 504 ± 4

4cpm/islet であった。膵炎群では、総胆管結紮後12時間で $453 \pm 56\text{cpm/islet}$, 24時間で $406 \pm 53\text{cpm/islet}$ と対照群に比べて低下 ($P < 0.05$) し、48時間で $330 \pm 29\text{cpm/islet}$, 72時間で $271 \pm 48\text{cpm/islet}$ と更に低下 ($P < 0.01$) していた(図12,13)。

2) 分離ラ島のインスリン分泌

分離ラ島に合計300mgのブドウ糖を添加して incubation し、medium 内へのインスリン分泌量を測定した。単開腹後24時間の対照群では incubation 10分で $16.0 \pm 6.0\mu\text{U/islet}$ (M±S.D.)であり、30分で $39.2 \pm 6.7\mu\text{U/islet}$, 60分で $72.5 \pm 9.8\mu\text{U/islet}$, 90分で $97.2 \pm 10.1\mu\text{U/islet}$ と incubation 時間と共にインスリン分泌量はほぼ直線的に増加していた。また総胆管結紮後24時間の膵炎群では incubation 10分で $17.8 \pm 6.6\mu\text{U/islet}$, 30分で $40.8 \pm 6.4\mu\text{U/islet}$, 60分で $66.2 \pm 7.8\mu\text{U/islet}$, 90分で $83.0 \pm 5.6\mu\text{U/islet}$ であり、incubation 90分の分泌量は対照群に比べて低値 ($P < 0.05$) であったが、直線的増加の傾向がみられた。一方、72時間対照群では incubation 10分で $14.0 \pm 5.6\mu\text{U/islet}$, 30分で $35.2 \pm 5.4\mu\text{U/islet}$, 60分で $64.0 \pm 9.4\mu\text{U/islet}$, 90分で $88.5 \pm 10.2\mu\text{U/islet}$ であり、24時間対照群に比べて、分泌量はやや低値であるが、直線的に増加していた。しかし、72時間膵炎群では incubation 10分で $12.8 \pm 6.1\mu\text{U/islet}$ であり、30分で $23.8 \pm 5.8\mu\text{U/islet}$ と低値 ($P < 0.05$) を示し、60分で $30.8 \pm 7.4\mu\text{U/islet}$, 90分で 36.4 ± 9.1

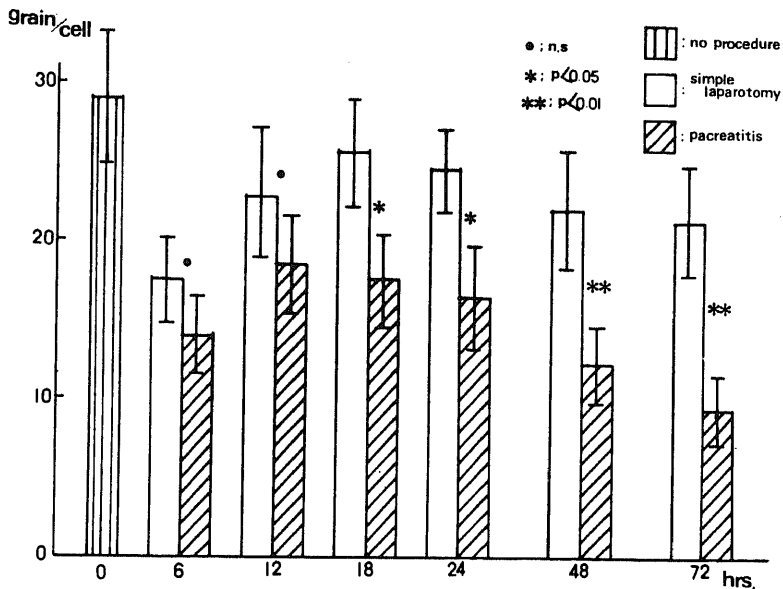


図11 Autoradiography による ^3H -Leucine のラ島細胞内取込み所見

$\mu\text{Ci}/\text{islet}$ と更に低値 ($P < 0.01$) を示し、直線的増加の傾向は失われていた (図14, 15).

小 括

分離ラ島の標識アミノ酸の取込みは、総胆管結紮12時間以後の膵炎群で有意に低下を示していた。一方、

高濃度ブドウ糖刺激によるインスリン分泌についてみると、総胆管結紮後72時間の膵炎進行時において、インスリン分泌は incubation 30分以後有意に低下し、incubation 時間とインスリン分泌量との直線的な増加傾向は失われていた。

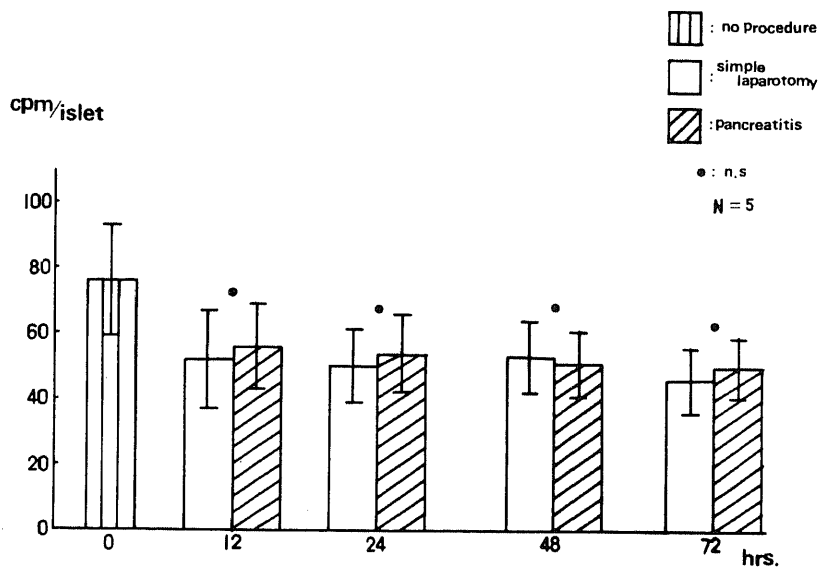


図12 分離ラ島の ^3H -Leucine の取込み所見 (TCA soluble)

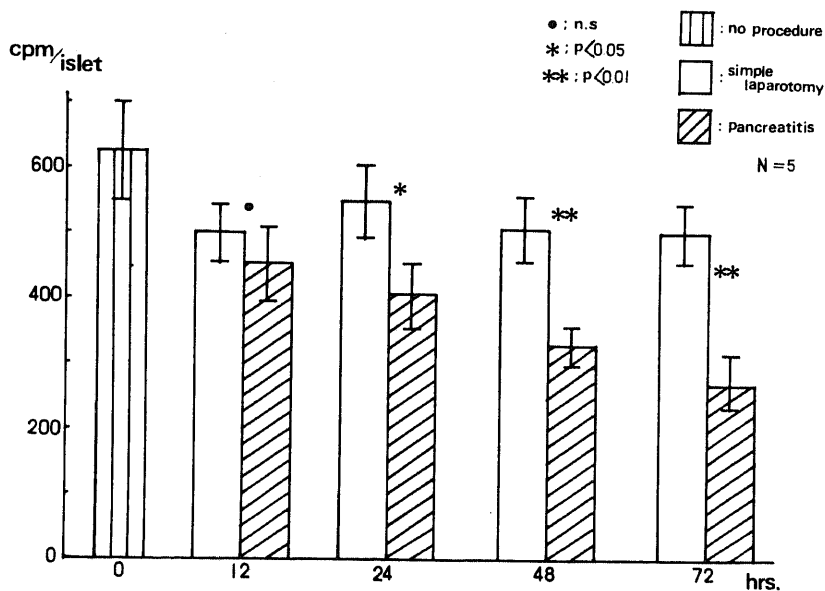


図13 分離ラ島の ^3H -Leucine の取込み所見 (TCA insoluble)

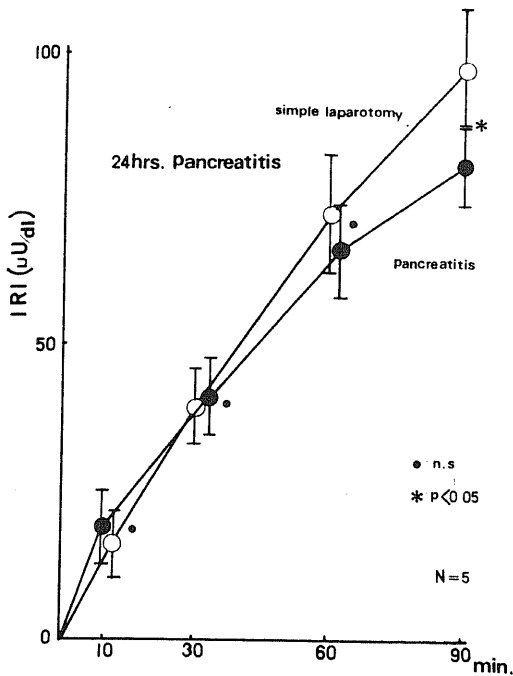


図14 対照群および膵炎群の24時間における分離ラ島のインスリン分泌所見

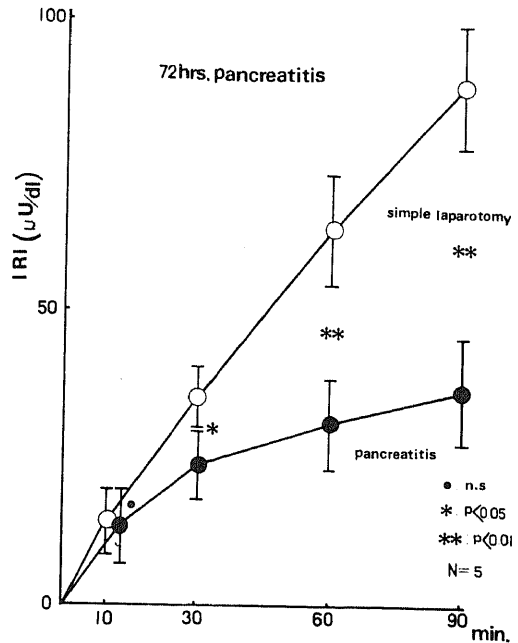


図15 対照群および膵炎群の72時間における分離ラ島のインスリン分泌所見

考 察

1960年 Berson & Yalow⁷⁾がインスリンの免疫学的測定法を確立して以来、急性膵炎におけるインスリン分泌動態についての報告がみられるようになり、最近ではグルカゴンに関する実験的、臨床的研究も実施されている。著者は Block ら³⁹⁾の方法により、胆汁の膵管内逆流によるという比較的 Opie の Common channel theory³⁹⁾に近い急性膵炎を作製し、その内分泌動態について検討した。

一般的に膵内分泌腺ラ島は、血管、神経が豊富なことから、炎症に対する抵抗が強く、急性膵炎時に、膵外分泌腺が広範囲に破壊されても、残存すると言われて⁴⁰⁾⁴¹⁾いる。一方、実験的急性膵炎に対する電顕的研究において、胆汁注入10分後、すでに内分泌腺細胞が破壊され、細胞質の間質内への逸脱がみられ、ひいてはインスリン、グルカゴンなどの遊出が推測されるという報告¹⁰⁾もある。著者の実験において、H-E 染色による光顕所見ではラ島の変化は明らかではなかった。A-F 染色において、膵炎進行時にβ顆粒の減少を認めにすぎなかった。しかし、組織学的にラ島の変化は認められなかったが、内分泌腺細胞における蛋白合成、すなわち内分泌ホルモンの合成能の解明は興味

あるところであり、また、このことは急性膵炎の治療上、重要な意義を持つと考えられる。

急性膵炎の経過中の高血糖に関して、臨床的には、1862年 Harley⁴²⁾の報告をはじめとして、Bell²⁹⁾、Donhauser³¹⁾、Richman³²⁾、Fallis³⁰⁾、築山⁴³⁾、山形⁴⁴⁾、松田⁴⁵⁾、佐藤¹⁰⁾らの報告があり、実験的にも Calzadva⁴⁶⁾、Paloyan¹¹⁾らの報告がある。一方、実験的急性膵炎において初期低血糖の報告^{47)~49)}もあり、また築山⁵⁰⁾は血糖の変動の大小が予後を左右すると報告している。著者の実験成績では、初期に高血糖をみたが低血糖はみられなかった。このことは急性膵炎の作製方法の相違によるものと考えられる。初期高血糖の発現機序としては、膵の炎症性変化によるラ島β細胞の障害の結果として、インスリンの合成が抑制されたためと推測している報告がみられる⁵¹⁾。しかし、著者の実験では膵炎初期に血清インスリン値の低下はみられず、むしろ早期に高インスリン血症がみられ、膵炎の進行時には低インスリン血症がみられた。また、急性膵炎における高血糖はほとんど一過性であることから、β細胞障害によるよりも、むしろα細胞刺激によるグルカゴンの過剰産生のためと考えられている³²⁾⁵²⁾⁵³⁾。すなわち、実験的に動物であらかじめα細胞を

破壊した後、急性膵炎を作製すると血糖上昇を阻止できると報告⁵²⁾されており、他方 Paloyan¹¹⁾ は急性膵炎において、実験的および臨床的にグルカゴンの分泌亢進を認めている。また、実験的急性膵炎早期の電顕所見において、ラ島の細胞膜の破壊を認めたという報告¹⁰⁾より、ラ島細胞内のホルモン逸脱が推定され、初期高血糖と早期高インスリン血症の発生に、グルカゴンとインスリンの逸脱が関与しているものと考えられる。

インスリンの免疫学的測定が可能になって以来、インスリン分泌および抑制物質に関して、種々の新しい報告^{71)(18)(54)~58)}がなされている。グルカゴンもインスリン分泌促進物質の一つであるとされ⁵⁹⁾、Crockford⁶⁰⁾、Samols⁵⁹⁾らは、グルカゴンには血糖上昇作用とは独立してインスリン分泌促進作用があると報告している。すなわち、グルカゴンは肝において A.T.P から Cyclic A.M.P を生成し、この Cyclic A.M.P が直接膵臓に作用してインスリン分泌を促進する¹⁰⁾⁽⁸¹⁾⁽⁶²⁾という。従って、急性膵炎時には、グルカゴンによる血糖上昇と Cyclic A.M.P を介する高インスリン血症が生ずると推測される。また、消化器ホルモンであるガストリン⁶³⁾⁽⁶⁴⁾、パンクレオザイミン⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾、セクレチン⁶⁷⁾など、更には迷走神経刺激⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾もインスリン分泌を促進することが認められており、これらも急性膵炎時早期のインスリン分泌亢進に重要な役割を演じている可能性がある。

次に、急性膵炎時の糖代謝についてみると著者の実験成績では、膵炎進行時、すなわち総胆管結紮後72時間で低インスリン血症と糖代謝異常がみられた。更に組織学的にも A-F 染色でβ顆粒の減少がみられること。また組織内インスリン値の低下など、これらの所見はインスリン合成能および分泌能の減退によるものと考えられる。更に、α細胞、肝臓、副腎皮質などによる影響も考慮すべきであろう⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁷⁰⁾。

膵臓は蛋白の合成および分泌の盛んな臓器である。金沢⁷¹⁾⁽⁷²⁾は単層培養した膵内分泌細胞につき、電顕による Autoradiography でインスリン、プロインスリンへの ³H-Leucine の取込みを時間的経過を追って観察しているが、プロインスリンは粗面小包体で合成され、15分から20分でゴルジ区域へ移動し、30分から60分でインスリンに転化する。60分で標識されたインスリンはβ顆粒内に存在すると報告している。渡⁷³⁾も ³H-リジン をマウスに注射して同様の成績を報告している。また、著者と教室河村⁷⁴⁾の共同研究によれば、ラットの尾静脈より ³H-Leucine を注射して30分、60分、90分後に膵摘し、ホモジナイズ後、TCA

処理して放射能を測定すると、TCA 不溶分画中の放射能は、注射60分後で最高値を示した。これらの成績から、著者の実験においても ³H-Leucine 注射60分後に膵摘し、10%ホルマリン液で固定後 Autoradiography を行なった。Autoradiogram 所見では、ラ島細胞1個当たりの Grain 数は膵炎の作製後経時的に漸減し、膵炎進行時、すなわち総胆管結紮後72時間では無処置群の約30%に低下していることから内分泌ホルモンの合成抑制が推測された。ところで、哺乳動物の膵ラ島は60~90%をβ細胞が占めているが、その他グルカゴンを分泌するα細胞もあり、著者の実験成績はこれらの細胞をすべて含めた Autoradiography であり、β細胞特有の所見ではない。

インスリンの免疫学的測定法が確立されて以来、急性膵炎におけるインスリン分泌動態について実験的あるいは臨床的に多くの報告がなされてきた。しかし、血清のインスリン値が直接膵ラ島β細胞のインスリン分泌能あるいは合成能を直接反映しているかどうか、十分に解決されていない。そこで、著者は血清および組織内インスリン値の測定に加えて、Lacy らによって開発された Collagenase digestion method によって分離したラ島を直接利用して、急性膵炎時のインスリン合成能および分泌能について検討した。

1964年 Hellerström⁷⁵⁾が free-hand micro-dissection 法を考案し、マウスの膵よりラ島を分離したが、この方法はかなりの習熟が必要で1回のラ島の採取は30個程度であった。ところが1965年 Moskalewski⁷⁶⁾が Collagenase 処理によりラ島の分離に成功し、1967年 Lacy & Kostianovsky⁷⁷⁾がこれに改良を加えて、Collagenase digestion method を確立して以来、本法によるラ島分離が広く用いられるに至った。著者はこの方法を更に改良した岡本⁷²⁾の方法により、Collagenase の量、消化時間、振盪の程度を工夫し、1匹のラットより80~200個の活性の高いラ島を分離して実験に供した。

著者はまず最初に、ラットの尾静脈より標識アミノ酸を注入し、1時間後に開腹、Collagenase digestion method によりラ島を分離して、TCA 処理後放射能を測定した。しかし、放射能は低値のため測定困難であった。そこで分離したラ島に標識アミノ酸を添加して30分間 incubation、更にホモジナイズし、TCA 処理後放射能を測定して、インスリンの合成能を推測した。実験成績では、急性膵炎時にラ島における標識アミノ酸の取込みは著しく低下し、総胆管結紮後72時間の膵炎群では、対照群の50%程度であった。従って、この実験からも急性膵炎時において、ラ島細

胞における蛋白合成、すなわちインスリン合成の抑制が推測された。

次に著者は分離したラ島に高濃度のブドウ糖を添加し、分泌されたインスリンを測定することによって、ラ島のインスリン分泌能、更にはインスリン合成能を検討した。従来より種々の物質¹⁴⁾¹⁸⁾が膵β細胞のインスリン分泌を促進させるといわれているが、その中でもブドウ糖は生理的状況下におけるインスリン分泌促進剤として、最も強力なものであるといわれている^{7)34)~38)78)}。このブドウ糖によるインスリンの分泌調節機序としては i) ブドウ糖そのものまたはブドウ糖代謝の中間代謝産物が作用してインスリン分泌を調節する。または ii) ブドウ糖が代謝されるエネルギーによって調節されるものと推測されている⁷²⁾⁷⁹⁾。一般的に種々の物質に対するインスリンの分泌反応は刺激物質投与直後にみられる一過性のインスリン分泌と、やゝ遅れて出現する分泌反応との2相に分かれる⁷⁹⁾。in vitro でラット膵を高濃度のブドウ糖を含む液で灌流すると、インスリン分泌は直ちに増加し、最高値に達した後低下し、再びゆっくり上昇する⁷⁾。同様の2相性反応は in vivo でブドウ糖を静脈内投与した時⁸⁾⁸¹⁾も、あるいはラットの分離ラ島を高濃度のブドウ糖を含む液で灌流した時にも認められる¹⁹⁾⁷⁸⁾。この2相性のインスリン分泌の機序に関して Benett⁸²⁾、Matschinsky⁸³⁾、Sando⁸⁴⁾⁸⁵⁾らの報告があり、川口⁷⁸⁾は第1相のインスリン放出には主として細胞膜のreceptorを介する膜電位の変化および既にラ島内に存在していたATPが関与している可能性があり、第2相のインスリン放出の機序としては、β細胞内糖代謝およびそれに関連する代謝過程で生成されたATPが関与していると推測している。また Sando⁷⁹⁾⁸⁴⁾⁸⁵⁾はラットの分離ラ島を用いた³H-Leucineの取込み実験で300mg/100mlのブドウ糖存在下でインスリンの合成速度は12 picomoles/hr./100isletsであり、60分以内に分泌されるインスリンは殆んどすべて既に存在する古いインスリンであると報告している。一方、高濃度ブドウ糖と共に蛋白合成阻害剤を添加した液で膵を灌流すると、第1相は抑制されないが、第2相は部分的であるが抑制されるという報告⁷⁹⁾もある。また岡本⁸⁶⁾は分離ラ島に高濃度ブドウ糖とキナル酸を添加して incubation すると、30分までの第1相には変化が見られず、以後60分から90分にかけての第2相のインスリン分泌の低下が見られたと報告している。従って著者の実験において、高濃度ブドウ糖刺激30分以後に分泌された第2相のインスリンは、β細胞内のインスリン合成能を反映しているものと考えられ

る。著者の実験成績では、急性膵炎進行時では、高濃度ブドウ糖刺激後、60分、90分で対照群に比して著しく低値であり、また incubation 時間とインスリン分泌量との直線的増加傾向は失われていた。このことから、実験的急性膵炎時におけるインスリン合成能の抑制が推測された。

結 論

ラットに実験的急性膵炎を作製して、急性膵炎時における膵内分泌ホルモン合成、およびその動態について検討し、以下の結論を得た。

1. 病理組織学的所見においては、膵外分泌腺細胞が広汎な膵炎変化を呈したのに対し、膵ラ島の変化は明らかではなかった。しかし膵炎進行時にはβ顆粒の減少を認めた。
 2. 膵炎初期に高血糖、やゝ遅れて高インスリン血症を認め、膵炎進行時には低インスリン血症および糖代謝異常を認めた。
 3. 膵組織内インスリン値は膵炎の進行と共に漸減し、膵炎進行時には特に低値であった。
 4. Autoradiography による標識アミノ酸の取込みは膵炎の進行と共に低下し、膵ラ島細胞の蛋白合成阻害が認められた。
 5. 分離ラ島の標識アミノ酸の取込みは膵炎の進行と共に低下していた。膵炎進行時には特に低値であり、膵ラ島細胞の蛋白合成阻害が認められた。
 6. 分離ラ島の高濃度ブドウ糖刺激によるインスリン分泌は、膵炎進行時において、incubation 30分以後(第2相)で低値を示し、膵ラ島細胞のインスリン分泌能および合成能の抑制が認められた。
- 以上の成績より、実験的急性膵炎時においては、ラ島の蛋白合成の抑制、更にインスリン合成能および分泌能の低下など膵内分泌障害が推定された。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った宮崎逸夫教授に深謝いたします。また、直接御指導、御助言を戴いた木南義男助教授、さらに生化学的検索に御指導、御助言を戴いた富山医科薬科大学生化学岡本宏教授、病理学的検索に御指導を戴いた金沢医科大学第二病理小西二三男講師に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Alexander, R., M. D : Amer. J. Med., 8, 246 (1956).
- 2) 建部高明 : 代謝, 10, 1213 (1973).
- 3) 砂田輝武・田中 聰 : 外科, 35, 960 (1973).
- 4) 香月武人 : 外科治療, 29, 266 (1973).

- 5) 梅山 馨・佐竹克介・土肥浩義・内間恭間・坂崎左平・青木豊明・田中祐尾・木下晴夫・西村茂彦 : 日外会誌, 75, 979 (1974).
- 6) 水本龍三・八杉八郎 : 医学のあゆみ, 92, 709 (1975).
- 7) Berson, S. A. & Yalow, R. S. : J. clin. Invest., 39, 1157 (1960).
- 8) 山形敬一・後藤由夫・建部高明・安齊盛敏・豊田隆謙 : 糖尿病, 10, 281 (1967).
- 9) 石川浩一・田島芳雄・黒田 慧・石原敬夫 : 日本臨床, 28, 2850 (1970).
- 10) 佐藤長夫 : 日外会誌, 73, 649 (1972).
- 11) Paloyan, D., Paloyan, E., Worobec, R., Ernst, B. S., Deininger, E. & Harper, P. V. : Surg. Forum, 17, 348 (1966).
- 12) 島 健二 : 臨床科学, 9, 66 (1972).
- 13) Grodsky, G. M., Batts, A. A., Bennett, L. L., Vella, C., McWilliams, N. B and Smith, D. F. : Amer. J. physiol., 205, 638 (1963).
- 14) Coore, H. G. and Randle, P. J. : Biochem. J., 93, 66 (1964).
- 15) J. C. Basabe, M. D., N. L. Lopez, M. D., J. K. Viktora, Ph. D., And F. W. Wolff, M. D., : Diabetes, 20, 457 (1971).
- 16) Montague, W. and Taylor, K. W. : Biochem. J., 109, 30 (1968).
- 17) Montague, W. and Taylor, K. W. : Biochem. J., 115, 257 (1969).
- 18) Heinze, E., and Steinke, J. : Endocrinology, 88, 1259 (1971).
- 19) Lacy, P. E., Walker, M. M and Fink, C. J. : Diabetes, 21, 987 (1972).
- 20) Ashcroft, S. J. H., Basselt, J. M., and Randle, P. J. : Diabetes, 21, 538 (1972).
- 21) Malaisse, W. J. : Diabetologia, 9, 167 (1973).
- 22) T. Tanese, N. R. Lazarus, S. Devrin, and L. Recant. : J. Clin. Invest., 49, 1394 (1970).
- 23) H. Sando, J. Borg, and F. Steiner : J. Clin. Invest., 51, 1476 (1972).
- 24) M. Hoshi, M. D., Ph. D., W. W. Shreeve, M. D., Ph. D. : Diabetes (1972).
- 25) Knight, M. J., Scharp, D. W., Kemp, C. B., Ballinger, W. F. & Lacy, P. E. : Cryobiology, 10, 89 (1973).
- 26) Frankel, B. J., Gylfe, E., Hellman, B. & Idahl, L. : J. Clin. Invest., 57, 47 (1976).
- 27) Heinsen, H. A. : Klin. Gegenw., 1, 75 (1955).
- 28) Shumacker, H. B. : Ann Surg., 112, 177 (1940).
- 29) Bell, E. T. : Surgery, 43, 527 (1958).
- 30) Fallis, L. S. : Proc. Soc. Med., 46, 113 (1953).
- 31) Donhauser, J. L. : Amer. J. Surg., 88, 946 (1954).
- 32) Richman, A. : Amer. J. Med., 21, 246 (1956).
- 33) Block, M. A., Wakim, K. G., & Baggens-toss, A. H. : Surgery., 99, 83 (1954).
- 34) 井村裕夫 : 人体成分のサンプリング・ホルモン・第1版, 149頁, 東京, 講談社, (1974).
- 35) 武部 啓 : ラジオアイソトープ, 核医学, 医化学実験法講座8, 325頁, 中山書店, (1971).
- 36) Okamoto, H., Noto, Y., Miyamoto, S., M-abuchi, H. & Takeda. R. : FEBS Letters, 54, 103 (1975).
- 37) 秋本龍一・中川原低三・木村捷一・山崎軍治・杉井 衛・小島靖彦・大野 進・水上哲秀・宮崎逸夫 : 移植, 10, 185 (1975).
- 38) 仁木 厚・仁木初美 : 代謝, 12, 79 (1975).
- 39) Opie, E. L., : Am. J. M. Sc., 121, 27 (1967).
- 40) 及川 稔 : 東北医学, 61, 559 (1960).
- 41) 山形敬一 : 胃と腸, 2, 649 (1967).
- 42) Harley, G. : Trans. Path. Soc. Lond., 13, 118 (1862).
- 43) 築山義雄 : 第45回日本消化器病学会特別講演, (1959).
- 44) 山形敬一・建部高明・豊田隆謙 : 日本臨床, 26, 1544 (1968).
- 45) 松田昌三 : 東北医学, 49, 693 (1954).
- 46) Calzadva, D. : Zentralbe. F. Chir., 51, 1405 (1924).
- 47) 小神公一 : 実験消化器病学, 13, 1292 (1937).
- 48) 築山義雄 : 日内誌, 47, 19 (1958).
- 49) 築山義雄 : 日内誌, 48, 74 (1959).
- 50) 築山義雄 : 日本臨床, 18, 107 (1960).
- 51) 大根田昭・松田 精 : 最新医学, 27, 1795 (1972).
- 51) Bridgewater, A. B., Ogawa, T., Cliles, T.

- and Necheles, H. : Amer. J. Physiol., 200, 851 (1961).
- 53) Paloyan, D. and Harper, P. V., : Surgery., 62, 167 (1967).
- 54) 葛谷 建・金沢康徳 : 最新医学, 24, 552 (1969).
- 55) George, R. H., Sussmann, K. E., Leitner, J. W. and Kirsh, W. : Endocrinology., 89, 169 (1971).
- 56) Fajans, S. S., Quibrera, R., Pek., S., Floyd, J. C., Jr, Christensen, H. N. and Conn, J. W. : J. clin. Endocr., 33, 35 (1971).
- 57) Hertelendy, F., Machlin, L. and Kipnis, D. M. : Endocrinology, 84, 192 (1969).
- 58) Hellman, B. and Idahl, L. A. : Diabetes, 21, 999 (1972).
- 59) Samols, E., Marri, G. & Marks, V. : Lancet, 11, 415 (1965).
- 60) Crockford, P. M., Porte, D. Jr., Wood, F. C. Jr. & Williams, R. H. : Metabolism, 15, 114 (1966).
- 61) Sussman, K. E. : Diabetes, 16, 449 (1967).
- 62) Malaisse, W. J. : J. Clin. Invest., 46, 630 (1967).
- 63) Unger, R. H. : J. Clin. Invest., 46, 630 (1967).
- 64) Ohneda, A. : Acta Diabetol., 5, 499 (1968).
- 65) Dupré, J. : Diabetes, 15, 555 (1966).
- 66) Robert, C. : Diabetes, 15, 555 (1966).
- 67) John. J. White : Surgery, 64, 204 (1968).
- 68) 井出健彦 : 日内誌, 48, 1474 (1959).
- 69) Frohman, L. A. : Diabetes, 16, 443 (1967).
- 70) Anderson, H. E., Pfeffer, R. B. & Saypol, G. M. : Arch. Surg., 65, 307 (1952).
- 71) 金沢康徳 : 生化学, 44, 609 (1972).
- 72) 金沢康徳 : ホルモンと臨床, 21, 701 (1973).
- 73) 渡 仲三 : 細胞, 3, 12 (1971).
- 74) 河村 允 : 十全医学会雑誌投稿中, (1977).
- 75) Hellerstöm, C. : Acta Endocrinol., 45, 122 (1964).
- 76) Moskalewski, S. : Gen. Comp. Endocrinol., 5, 342 (1965).
- 77) Lacy, P. E. & Kostianovsky, M. : Diabetes, 16, 35 (1967).
- 78) 川口 侃 : 糖尿病, 19, 30 (1976).
- 79) 山東博之 : 日本臨床, 31, 2196 (1973).
- 80) Kanazawa, Y., Kuzuya, T., Ide, T. and Kosaka, K. : Amer. J. Physiol., 211, 442 (1966).
- 81) Blackard, W. G. and Nelson, N. C. : Diabetes, 19, 302 (1970).
- 82) Benett, L. L., Curry, D. L. and Curry, K. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 144, 436 (1973).
- 83) Matschinsky, F. M., Ellerman, J. E. : J. Biol. Chem., 246, 1007 (1971).
- 84) Sando, H., Borg, J. and Steiner, D. F. : J. Clin. Invest., 51, 1476 (1972).
- 85) Sando, H. and Grodsky, G. M. : Diabetes, 22, 354 (1973).
- 86) Okamoto, H., Miyamoto, S., Mabuchi, H. & Takeda, R., : Biochemical and Biophysical Research Communication, 59, 623 (1974).

A b s t r a c t

The protein synthesis in the Langerhans Islet of the Pancreas in experimental acute pancreatitis was studied for the purpose of clarifying the patho-physiology of acute pancreatitis.

Acute pancreatitis was made in Donryu male rats by Block's method and simple laparotomy was used as control. To study the endocrinous alterations, histological examination, determination of serum glucose and insulin, mesurement of pancreatic tissue insulin, glucose tolerance test, and autoradiography were performed. In addition to these examinations, labeled aminoacid absorption to the Islet and insulin release against high concentration glucose stimulation were studied using isolated Islet obtained by the collagenase digestion method.

Histological examination revealed no remarkable change of the Islet except for

reduction of β -granules, while the exocrine cells showed marked degeneration. Initial hyperglycemia and following hyperinsulinemia were observed, both of which were gradually decreased as pancreatitis advanced. The tissue insulin level was decreased as pancreatitis advanced and ^3H -Leucine intake by autoradiography was gradually decreased. ^3H -Leucine intake to isolated Islet as well as the insulin release against high concentration glucose was decreased with the advancement of pancreatitis.

From these results, it is assumed that insulin synthesis and secretion in the Langerhans Islet are reduced in experimental acute pancreatitis.

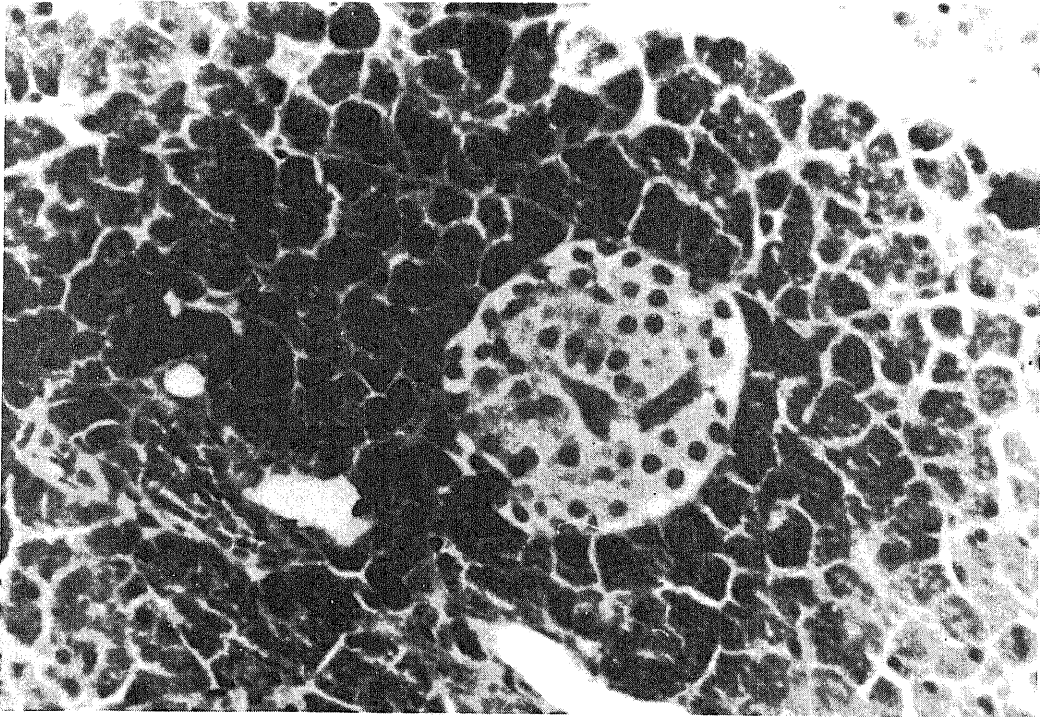


写真1 単開腹24時間後におけるラ島所見 H E 染色×200

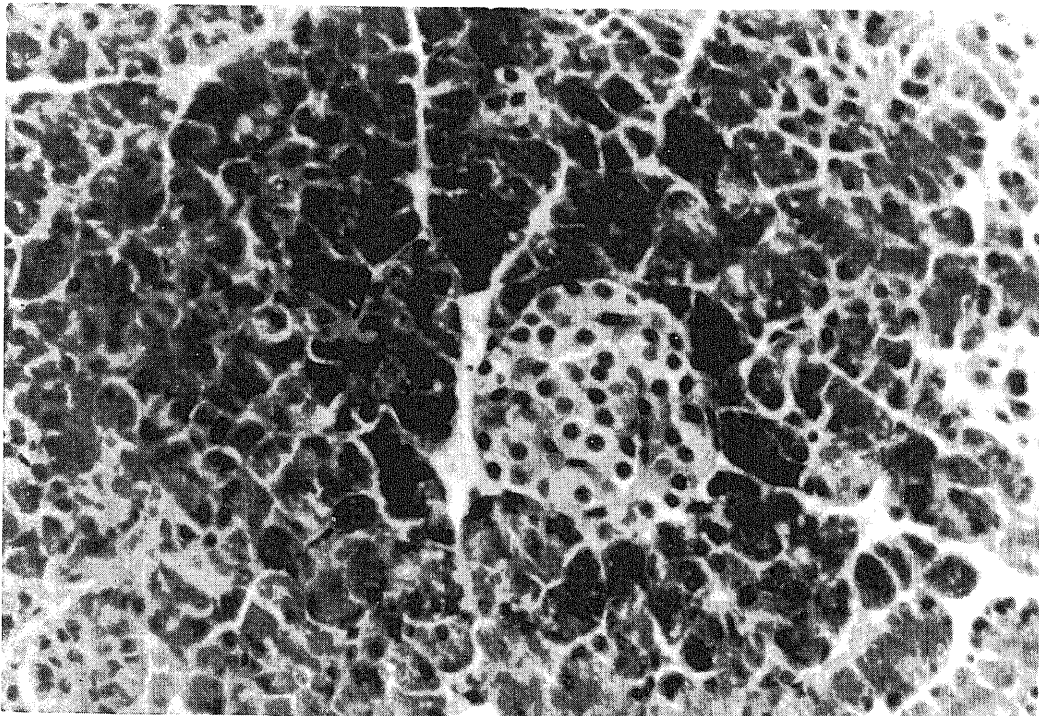


写真2 膵炎作製24時間後におけるラ島所見 H E 染色×200

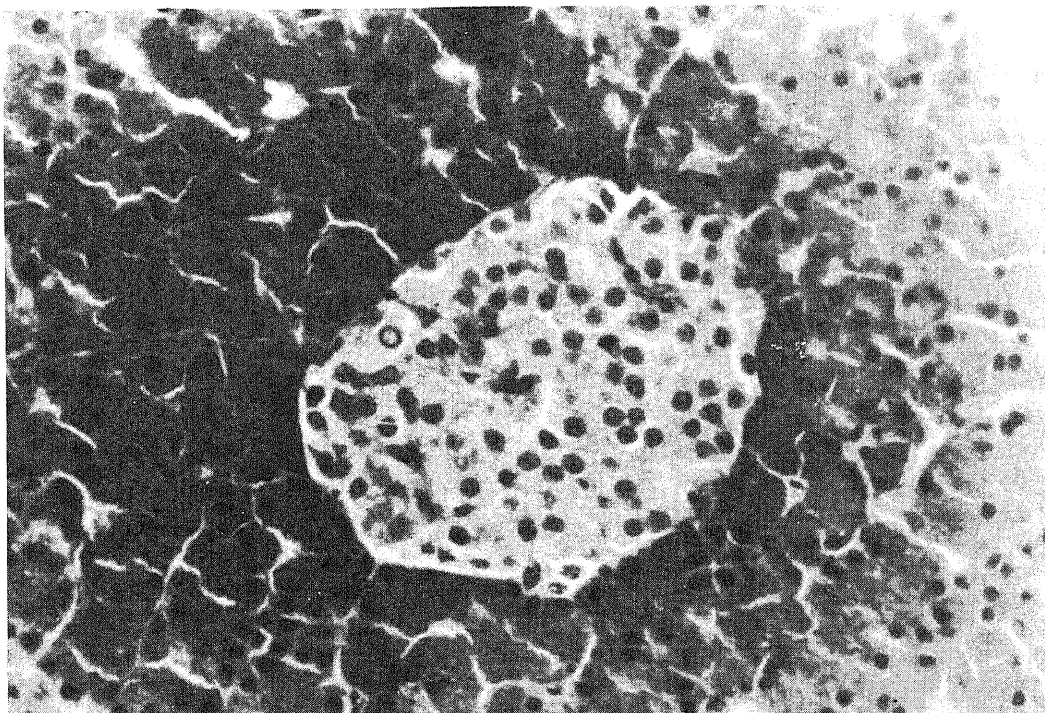


写真3 単開腹72時間後におけるラ島所見 H E染色×200

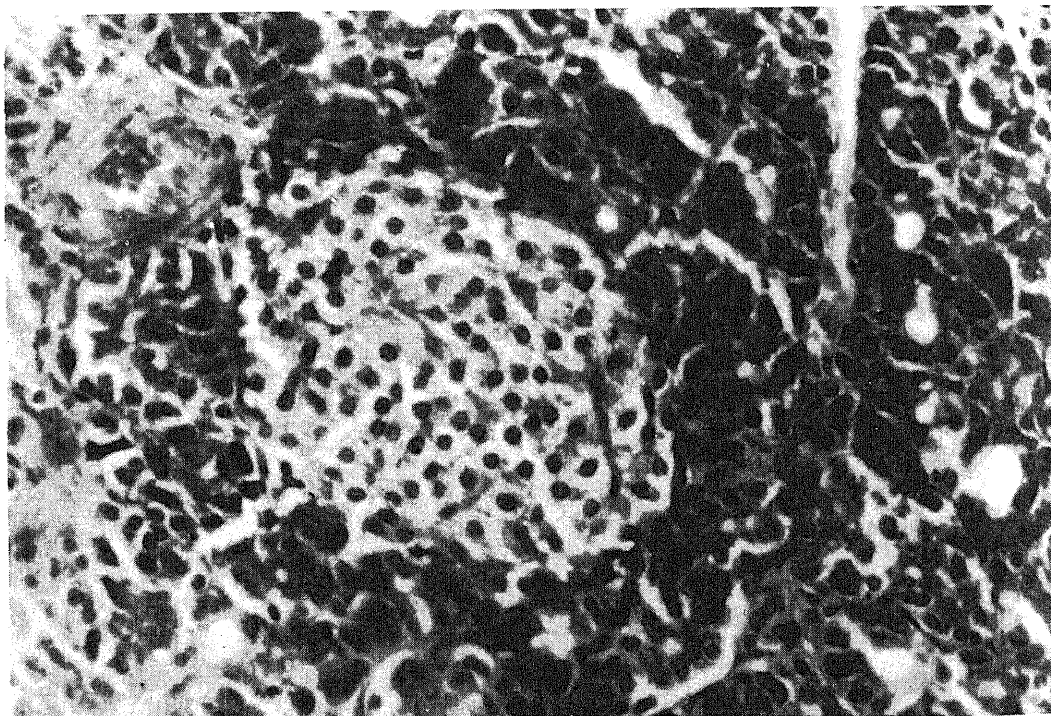


写真4 瘻炎作製72時間後におけるラ島所見 H E染色×200

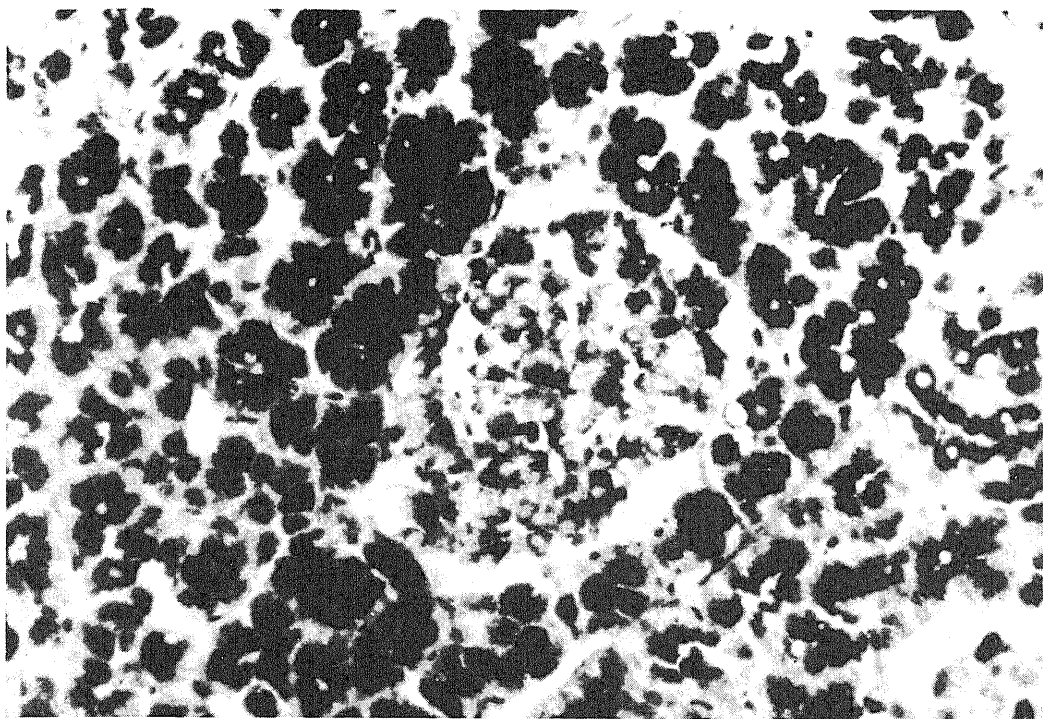


写真5 単開腹24時間後のラ島所見

A F 染色×200

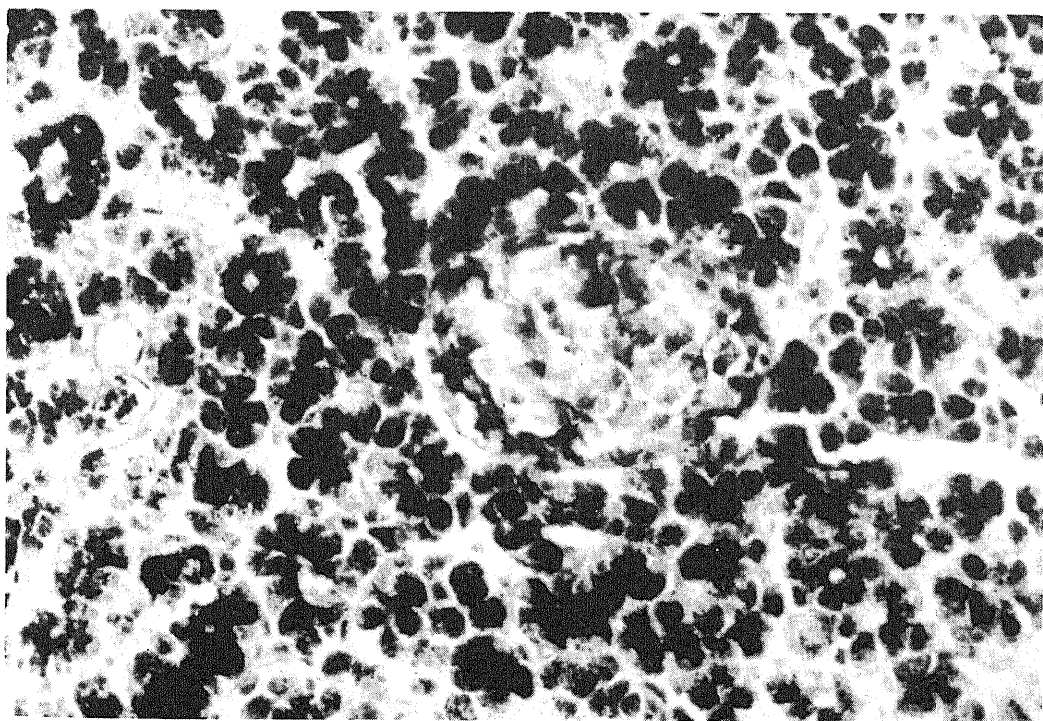


写真6 膵炎作製24時間後のラ島所見

A F 染色×200

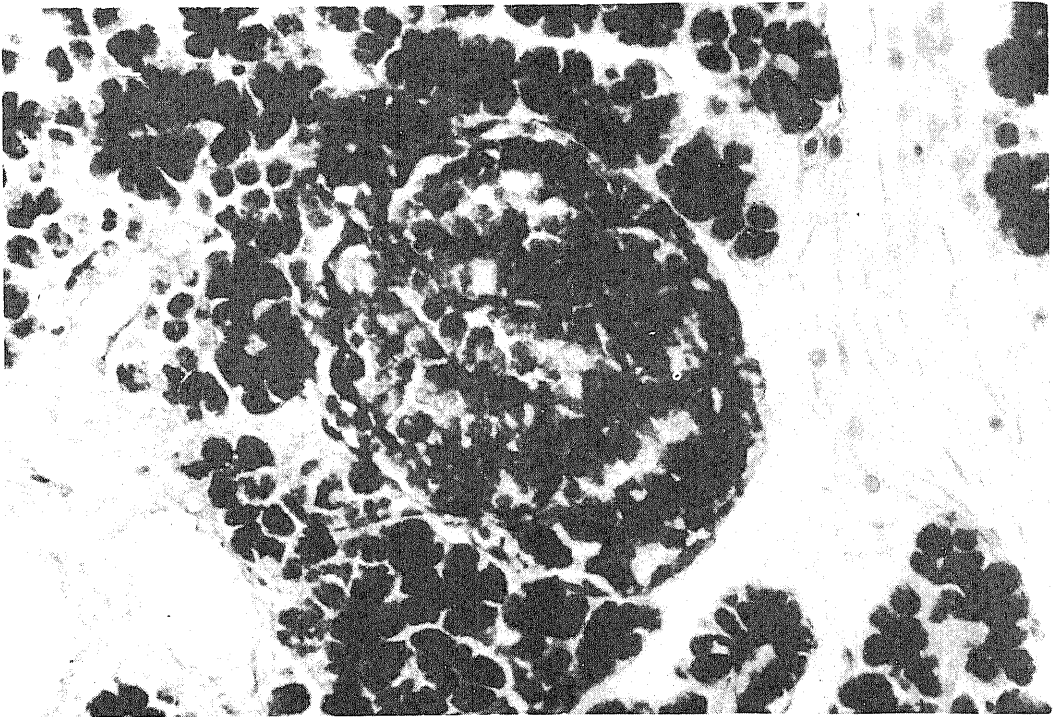


写真7 単開腹72時間後のラ島所見

A F 染色×200

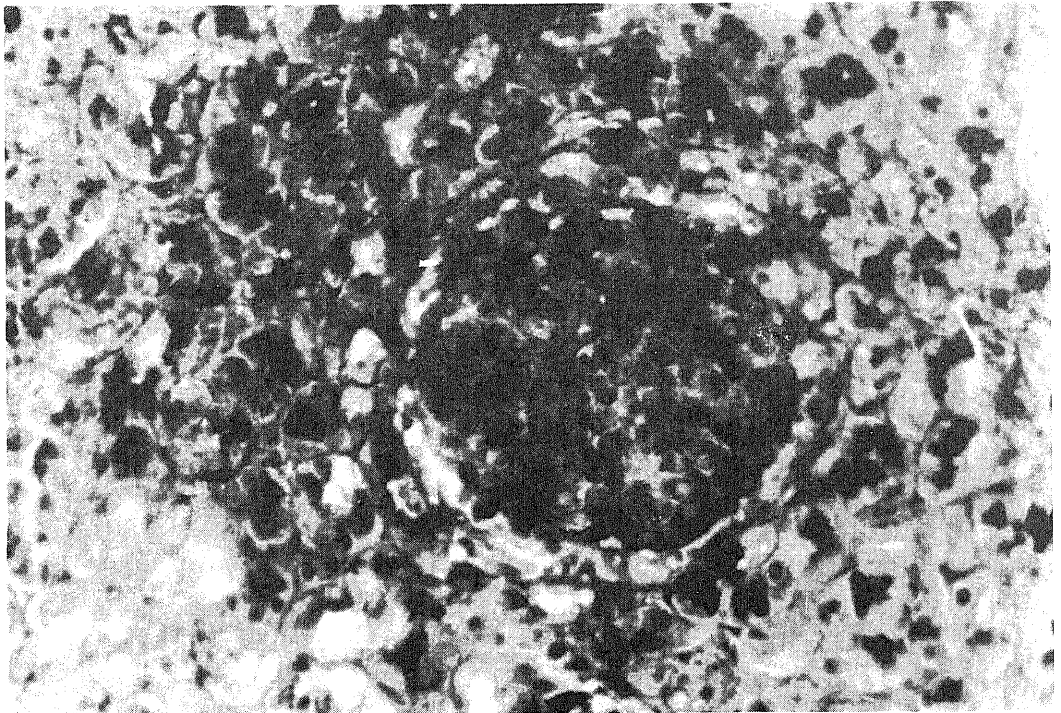


写真8 肺炎作製72時間後のラ島所見

A F 染色×200

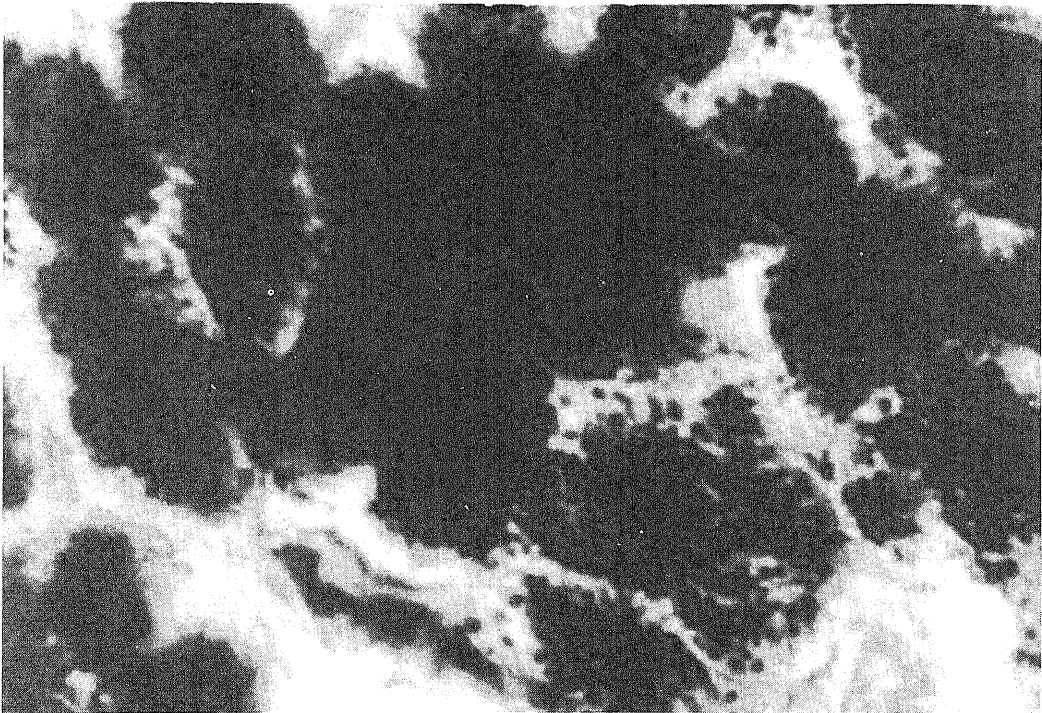


写真9 単開腹72時間後における β 顆粒 A F染色 $\times 1,000$

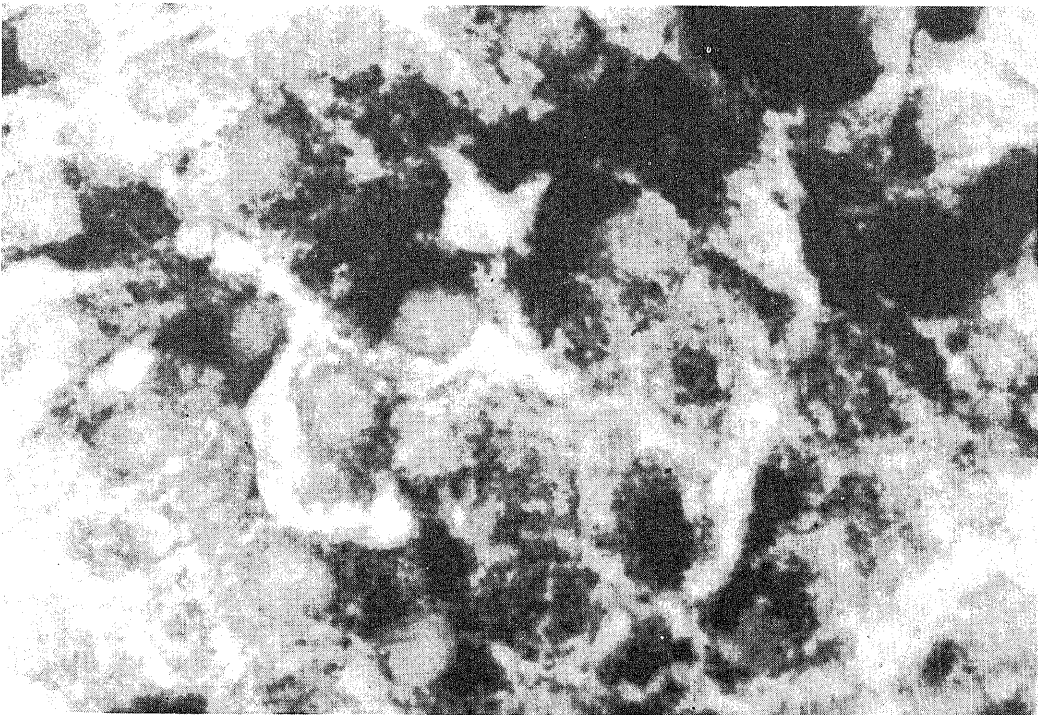


写真10 膵炎作製72時間後における β 顆粒 A F染色 $\times 1,000$

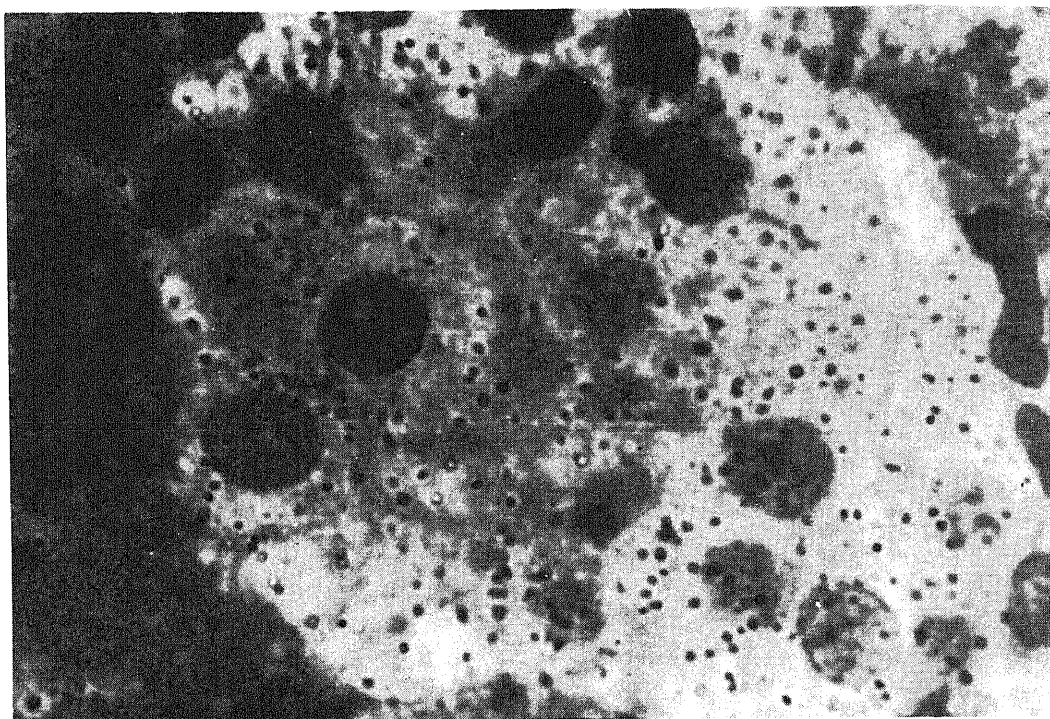


写真11 無処置群の Autoradiogram 所見 HE染色×1,000

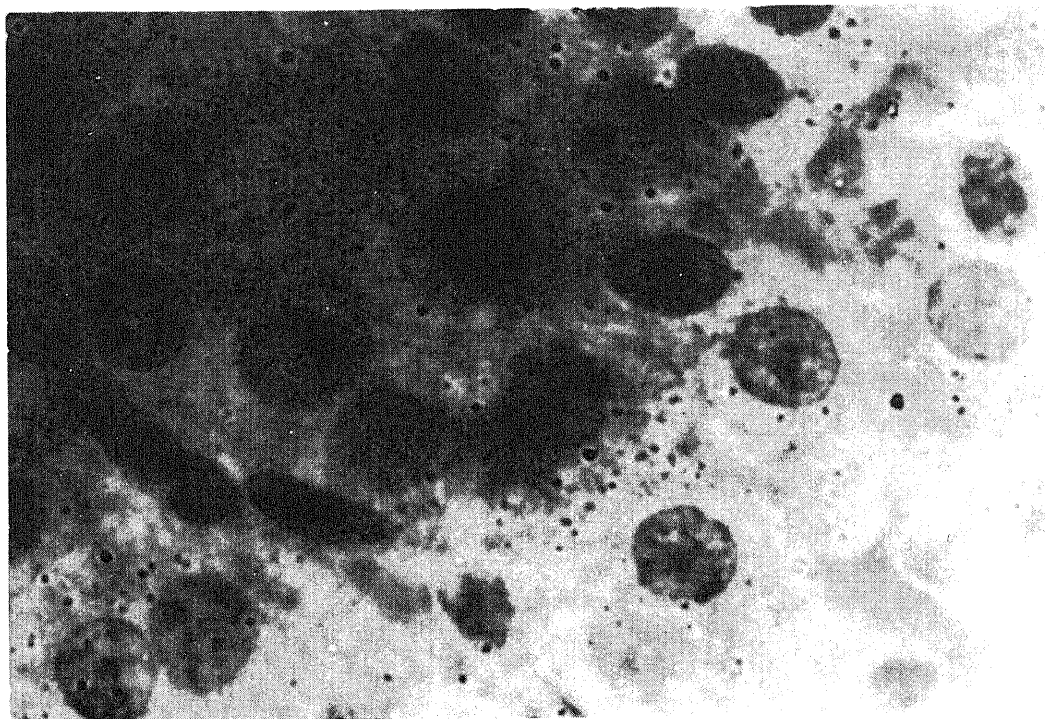


写真12 単開腹24時間後の Autoradiogram 所見 HE染色×1,000

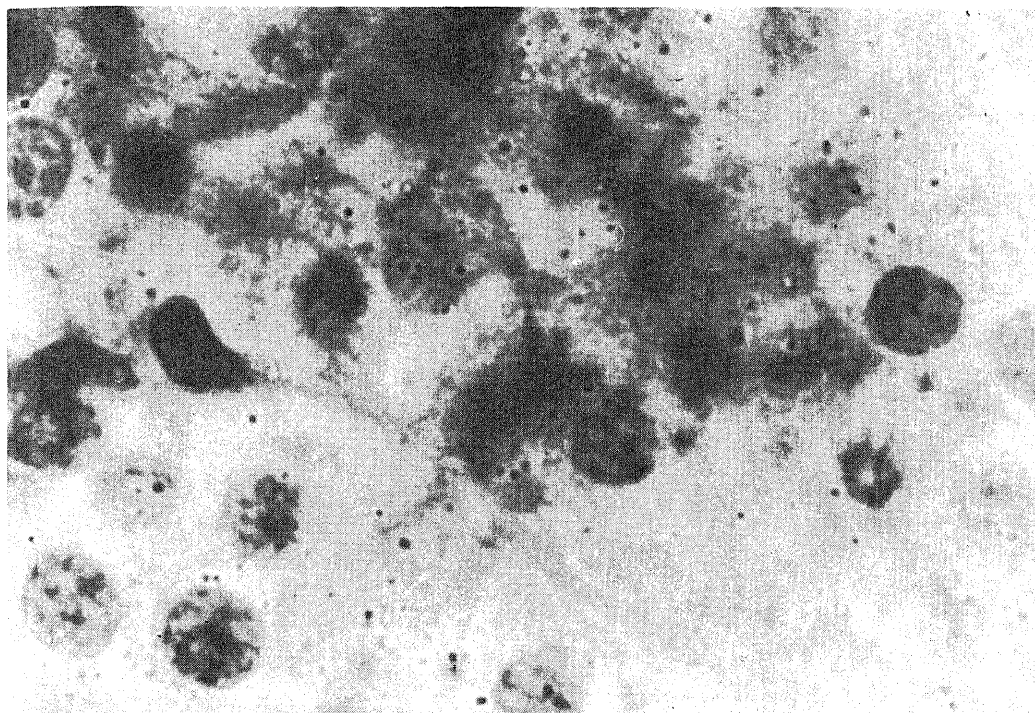


写真13 膵炎作製24時間後の Autoradiogram 所見 HE染色×1,000

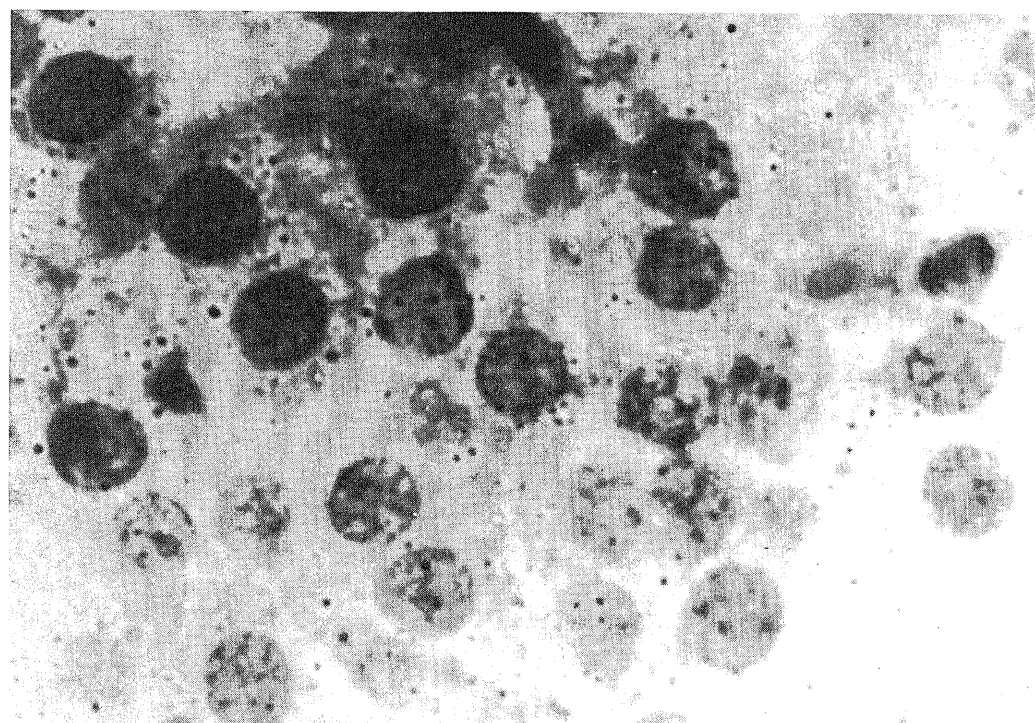


写真14 単開腹72時間後の Autoradiogram 所見 HE染色×1,000

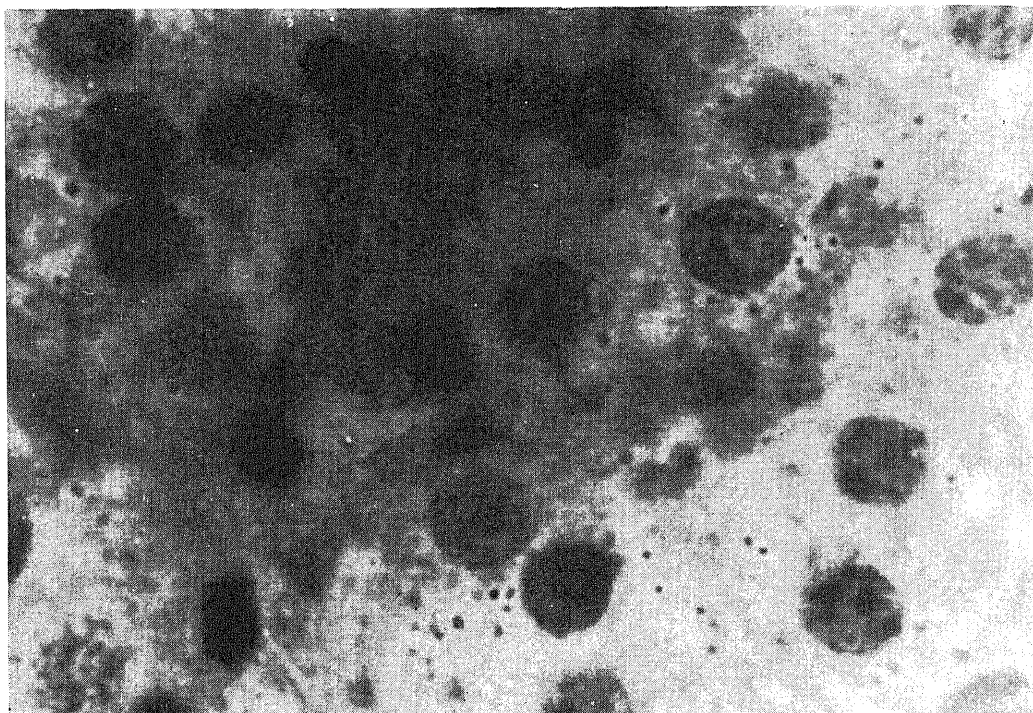


写真15 睪炎作製72時間後の Autoradiogram 所見 HE染色×1,000