

# 慢性膵障害による膵内分泌動態並びに膵微小血管 構築の変化に関する研究

朝日大学附属村上記念病院外科 (指導: 京都大学医学部第一外科学教室 戸部隆吉教授)

矢田 貝 凱

〔原稿受付: 昭和60年10月30日〕

## Studies on Changes in Endocrine Function and Microvascular Structure of Experimental Chronic Pancreatic Injuries

TANOSHI YATAGAI

Department of Surgery, Murakami Memorial Hospital Asahi University  
(Director: Prof. Dr. TAKAYOSHI TOBE)

The purpose of this study is to investigate microvascular structure of normal and fibrotic pancreas.

Furthermore, the effect of the progression of fibrosis on endocrine function is studied in experimental chronic pancreatic injuries.

The afferent vessel is branched in the center of the islet of Langerhans, and anastomosed and curved, thus running around the islet towards the surface of the islet.

After circulating through the islet of Langerhans, the efferent vessels run radially towards the exocrine tissue.

In the fibrotic pancreas, the number of efferent vessels in the transitional zone of the islet of Langerhans to the exocrine tissue are markedly diminished three months after pancreatic bisection, but the fundamental microvascular structure of the islet of Langerhans is well maintained even thirteen months after pancreatic bisection.

The endocrine function is disturbed in most cases of severely fibrotic pancreas, but in a few cases is preserved at almost the same level as in normal pancreas even twelve months after pancreatic bisection.

Key Words: Fibrotic pancreas, Injection replica scanning electron microscopic method, Microvascular structure of pancreas, Microangiography of pancreas, Intravenous glucose tolerance test.

索引語: 線維化膵, 鋳型走査電子顕微鏡法, 膵微小血管構築, 膵微小血管造影, 経静脈グルコース負荷試験.

Present address: Department of Surgery, Murakami Memorial Hospital Asahi University, 3-23, Hashimoto-cho, Gifu-City, (〒500) Japan.

## 〔I〕 緒 言

ヒトの膵臓は内、外両内分泌組織からなり、内分泌組織である直径 100 $\mu$  前後のランゲルハンス氏島（以下、 $\alpha$ 島と略す）が、外分泌組織内に散在することにより、内分泌組織と外分泌組織の間に三次元的な接触を有する特異な構造をしている。この膵臓に関するこれまでの研究をみると、まず1869年に Paul Langerhans<sup>1)</sup> によって初めてウサギの膵組織中に、明るい島状の細胞集団として $\alpha$ 島が発見されたことに端を発し、Lane<sup>2)</sup> による A, B 細胞の発見など、 $\alpha$ 島を構成する細胞が形態学的に明らかにされてきた。また一方、1899年には Jarotzky<sup>3)</sup> が $\alpha$ 島をとりまく腺房細胞は強い染色性を示し、しかも分泌顆粒を多く含んでいるという、いわゆる“暈現象”(Halo phenomenon) がみられることをラット膵で発見した。この現象はその後の研究により、 $\alpha$ 島で産生された insulin がまず周囲の組織に高濃度でその作用を及ぼした結果、膵酵素の合成が促進されて起ったと考えられるようになったのである。このように近年になって消化管内分泌に関する研究が進み<sup>4)</sup>、insulin をはじめ glucagon<sup>5)</sup> や他の膵島ホルモンによる周囲の外分泌域に対する液性制御機構が序々に明らかになるにつれ、内分泌組織である $\alpha$ 島が膵の外分泌組織中に散在しているという、膵の解剖学的特性の意味について新たな関心が寄せられているのである<sup>6)</sup>。そして、その結果として $\alpha$ 島から周囲の外分泌部へホルモンを運搬し、液性制御を可能とするための $\alpha$ 島内外の微小血管構築が非常に重要な意味をもつようになったため、近年になってその形態に関する研究が注目されるようになってきたのである。この形態学的な面からの研究、特に膵の血管分布や微小血管構築に関しては、Kühn u. Lea<sup>7)</sup> らの研究がまずあげられる。彼等はその静脈側に於いて、膵島と外分泌部は密に毛細血管で連絡し、又、比較的小さい静脈幹との短い結びつきがあることを犬膵で観察しており、Wharton<sup>8)</sup> とも同様の事実を人体で観察している。更にまた、この膵に外分泌機能障害に伴う膵の線維化の如き病変が生じた場合、その病変の進行とともに膵の微小血管構築が如何に変化し、その結果として引き起された循環動態の変化が、内分泌機能にどのような影響を与えるかについての研究としては鈴木<sup>9)</sup> らによる報告もあるが、未だ解明されていない点も多い。そこで著者は、まず正常膵に於ける微小血管構築を、走査電顕、実体顕微鏡並びに microangiography 法によって観察

し、次いで膵管結紮による慢性膵障害犬を作成し、膵液流出障害による膵線維化の進行とともに、膵微小血管の形態学的変化が如何に進行してゆくかを同様の方法を用いて観察し、同時に作製した H・E 染色による標本で、組織学的な検討をも加えた。又、線維化膵の部のみを残した実験モデルを作成して、静脈内 glucose 負荷による血糖値並びに血清 insulin 値の変動を観察し、膵の微小血管構築の変化が膵内分泌動態に与える影響についても検討を加えた。

## 〔II〕 実験動物並びに研究方法

### (1) 実験動物

体重 6~15 kg の雑種成犬 89 頭を使用した。

実験は全て somnopentyl (ペントバルビタールナトリウム—ピットマン・ムーア社製) 0.4 ml/kg の静脈内投与による麻酔下で施行した。

### (2) 慢性膵障害犬の作成方法

犬の膵頭部と体部の間の、いわゆる膵角部(図1の矢印④の部分)に於いて、主膵管を含めて膵を結紮離断することにより、それより尾側にのみ膵液流出障害による線維化膵を作成した。この膵角部は、膵頭部の支配血管である Cranial pancreatico-duodenal artery と体尾部の支配血管である Splenic artery の分岐点となっており(図1参照)、膵角部で結紮離断しても、膵の血流障害はほとんど生じず、しかもこの部分の結紮では、それより膵頭部は内、外分泌とも正常に機能するため、十二指腸開口部でなされる全膵管結紮法の如く、外分泌障害とそれに伴う高度の下痢などの合併症を惹起することなく、長期間の結紮による高度の線維化膵を作成出来る利点があるためである。

### (3) Microangiography 法並びにその観察方法

動、静脈より注入、造影したものをそれぞれ作成し、比較検討した。動脈側からの造影は、胸部大動脈を露出した後、末梢側に向かってポリエチレンチューブを挿入し、灌流液注入開始と同時に門脈を切開、排液した。図2に示したのは著者が考案したもので、血管内に一定の圧で長時間、液体の注入が可能なる装置である。図の A B C E は三方活栓の位置を示し、A の開き具合でマンメーターの圧を調節し、C と E を同時に切り換えることにより、saline solution あるいは contrast medium を注入出来るようにしたものである。注入圧は extravasation を来たさないように 140 mmHg 前後とし、まずヘパリン 5000 U/l 加温生食水 (35~37°C)

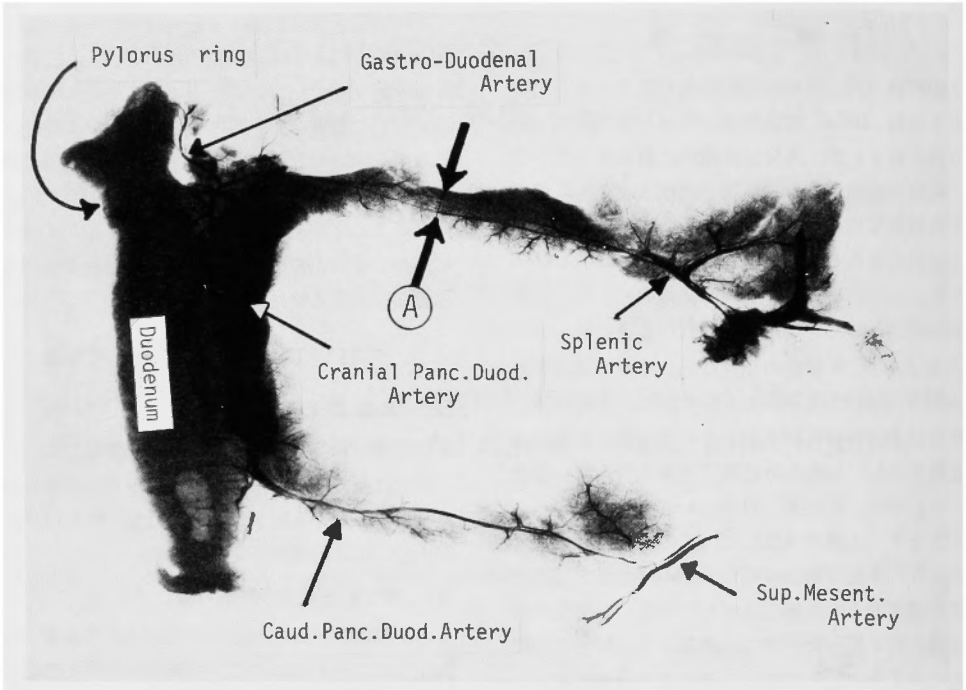


図1. 犬膵 Microangiography  
矢印Aは膵角部を示す

約17で膵を灌流した後, contrast medium として硫酸バリウム (伏見製薬製) 500 ml にヘマセル (ヘキスト・ジャパン製) 500 ml を混和したものを使用した. 35~37°C に加温した contrast medium 300~500 ml を40分以上かけて注入した後, 膵を摘出し, 約10分間冷却してから10%ホルマリンで72時間固定した. 静脈側より

の造影も, 門脈内に挿入したポリエチレンチューブから, 同様の方法で行ったが, 注入圧は90 mmHgとやや低くした. 固定後の膵標本は, compound (マイルズ三共 KK 製) で包埋し, Freeze Cut Table (Thermoelectronics Institute Co. Japan) 上で -18°C に凍結させ, ミクロトーム (大和光機製) で厚さ 50~400μ

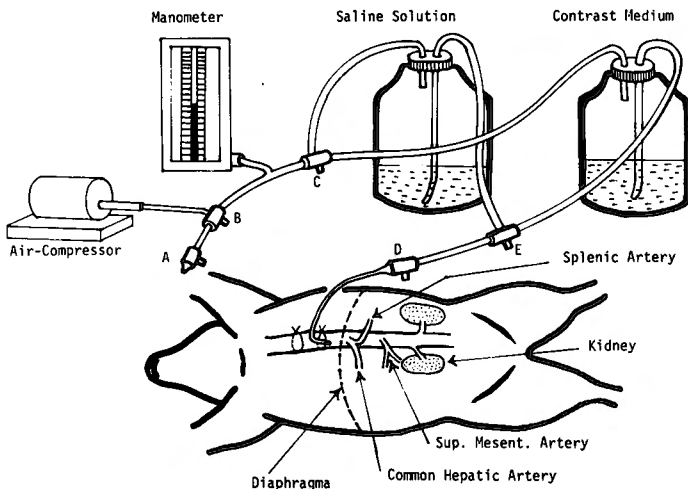


図2. 犬膵血管灌流装置

の薄切を作製した後、Sofron Type (SRO-M5 型) で超軟X線撮影をした。X線フィルムには Kodak 649-0 を使用し、現像液は D-19 を用いた。こうして得られたフィルムを、キシレン50%含有のビオライトで包埋し、光学顕微鏡で観察、撮影した。

#### (4) 樹脂血管鑄型標本の作製及び観察方法

図2に示した装置を使用して、ヘパリン加生理食塩水で膵を灌流した後、合成樹脂であるメルコックス CL-2B-5 (大日本インキ KK 製) 約 10 ml を注入した。メルコックスの注入圧は 100 mmHg 前後とし、注入後約10分間、50°C の温水に浸して硬化をより強固なものとしてから、20% NaOH で膵組織を溶解し、それを流水で洗い流した後、出来上った樹脂血管鑄型を室温で乾燥させた。この標本を実体顕微鏡下で観察しながら、カミソリや針で目的とする部分を取り出し、走査電顕 (JSM-35C, 日本電子社製) で観察、撮影した。

#### (5) 膵組織標本の作製法並びに観察法

microangiography を施行した膵の一部を採り、H.E

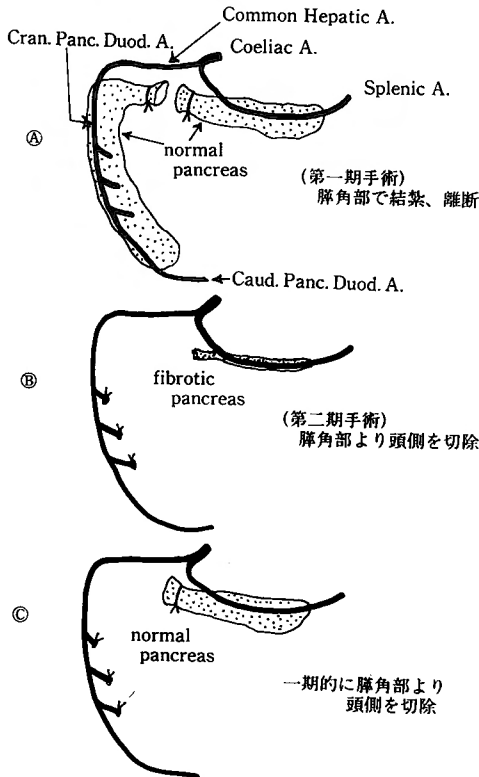


図3. 線維化膵のみに対する内分泌機能検査のための術式

染色をして光学顕微鏡で観察した。

#### (6) 静脈内 glucose 負荷による血糖値並びに血清 insulin 値の観察方法

犬19頭を使用し、これを対照群と6カ月間並びに12カ月間以上の長期膵管結紮による高度線維化群に分けて観察した。実験方法はまず第一期手術として膵角部で結紮離断し(図3Aの状態)、次いで第二期手術として glucose 負荷を行う一週間前に再開腹し、膵角部より尾側に作成された線維化膵の部分のみを残して、それより頭側を完全に切除した(図3Bの状態)。その際、膵頭部と十二指腸の間において双方を栄養する cranial pancreaticoduodenal artery を損傷しないように注意深く行った。又、control 群の場合は、第一期手術で膵角部を結紮離断すると同時に上述の方法で膵頭側切除術を施行し、膵角部より尾側のみを残した(図3Cの状態)。次いでこれ等の手術の影響が少なくなる迄7日間待ってから、残存膵のみに対する実験を施行した。

実験は生理食塩水を 1 ml/min の割合で点滴しながら施行し、glucose 0.5 g/kg を約1分間で静注、静注前、静注後5、15、30、60分に採血し、血糖値 (glucose-oxidase 法) 並びに血清 insulin 値 (Insulin Radioimmunoassay-Kit 法による) を測定した。

### 〔III〕 実験成績

#### (1) 正常膵の microangiography 法による観察

##### ④ 動脈像

図4に示したのは直径約 160  $\mu$  のラ島で、その中心部に入る輸入動脈と、それから出て洞様の蛇行するラ島自体を構成する血管、並びにそれから外分泌部へ放射状に出てゆく数十本の毛細血管が認められる。直径 80~160  $\mu$  程度の大きさのラ島では、大体この様な構造を有しているが、中には輸入動脈が2本あるものもあり、又、より小さなラ島では、より簡単な構造になっているのが認められた。ラ島の断面は円型のものから楕円形に近いものまで種々認められた。

##### ⑤ 静脈像

図5では外分泌部に分布する網目のような毛細血管を通じてラ島が造影されている。このことは逆にラ島からの血液は、広く外分泌部へ分散しながら運ばれていることを示している。

#### (2) 線維化膵実験モデルに於ける膵変化の肉眼的観察

犬膵は正常では黄白色の柔らかな臓器で、人膵と酷

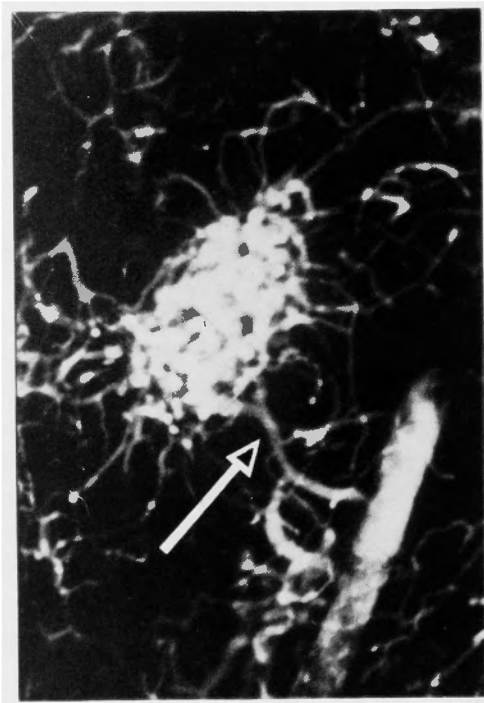


図4. 正常 Langerhans 氏島——動脈側よりの Microangiography  
矢印は輸入動脈



図5. 正常 Langerhans 氏島——静脈側よりの Microangiography  
矢印は Langerhans 氏島

似しているが、線維化膵の部分は3週間の膵管結紮によるものでも、かなりの萎縮と硬化を示し、膵角部より尾側のみを比較した場合、結紮前には12g前後のものが、3週間結紮後は3g前後となり<sup>10)</sup>、しかもその形態が、正常では薄い板状のものが、線維化膵では長さ2~3cmの鉛筆状となり、主膵管の著明な拡張を伴っているのが認められた。6カ月間以上の結紮による線維化膵に於いては、厚さが2~3mmで、大きさが2×1.5cm程の膜状となり、当然、内在する膵管も細くなっていた。

### (3) 線維化膵実験モデルに於ける膵微小血管構築の変化についての microangiography 法による観察

#### ④ 3週間結紮膵

動脈側より10頭の犬に対して造影を行ない観察した。ラ島の造影が不十分であった2頭を除き、残り8頭の内6頭に於いては、すでに線維化が進行しているためか、ラ島より外分泌部へ放射状に分布する血管の数は著明に減少しており、他の2頭でも中等度の減少が認められたが、外分泌部の毛細血管はまだ残存している

のが散見される(図6参照)。しかしながらラ島自体を構成する洞様の毛細血管には8頭ともあまり変化は認められなかった。

#### ⑤ 3カ月間結紮膵

動脈側より3頭の犬に対して造影を行い観察した。造影不十分であった1頭を除き、残りの2頭にはラ島が集って島状に局在していたが、外分泌部では、疎に走る太い血管が認められるのみで、毛細血管はほとんど認められなかった。図7に示したのは、膵を長軸に垂直の方向に切った断面図で、膵の中央に近く、拡張した膵管も認められる。

#### ⑥ 6カ月間結紮膵

動脈側より4頭造影し観察した。外分泌部の血管は十分に造影されている2例に於いては、外分泌部を走る疎らな血管並びに層状あるいは島状に残存するラ島群と、それを構成する直径300 $\mu$ 前後の大きなラ島が認められた(図8参照)。結紮後3カ月頃からこのような大きなラ島が散見されるようになるが、ラ島を構成する洞様の毛細血管は3例に於いて観察出来、それらでは、正常よりむしろ細く、密になっているのが認め

表1. 長期膵管結紮に伴う変化

	線維化膵の肉眼所見	主膵管径	ラ島の大きさ	外分泌部の血管	ラ島内の血管	Insulin 分泌能
3週間	鉛筆状で硬くなる	著明に拡張	不変	毛細血管が散見される	ほとんど不変	
3カ月	3週間より膜状に近くなる	拡張	一部大きくなるものもある	毛細血管はほとんどなし	大きなラ島内の血管は細く密になる	
6カ月	厚さ3mm位の膜状	狭小	同上	毛細血管は全く認められず太い血管が疎らに走る	同上	糖負荷後60分以外は control 群より低い (約 $\frac{1}{2}$ の低値)
12カ月以上	同上	同上	やや小さくなる	同上	血管数は減少するが、基本構造は良く保たれている	control 群の約 $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$ の低値

られたが、その基本構造はよく保たれていた。

静脈側よりは3頭造影したが、静脈側からラ島が造影出来た2例では、外分泌部を灌流する毛細血管はほとんど認められず、外分泌部を走る太い血管から細い drainage vessel を経て、直接ラ島が造影された(図9

矢印)。このラ島と外分泌部の太い血管との交通枝はかなり細いこともあり、又、動脈側よりの造影では、ラ島を構成する毛細血管を経過せねばならぬため、十分に造影されず、静脈側からの注入ではじめて確認出来たものである。このことから、動静脈両方向からの

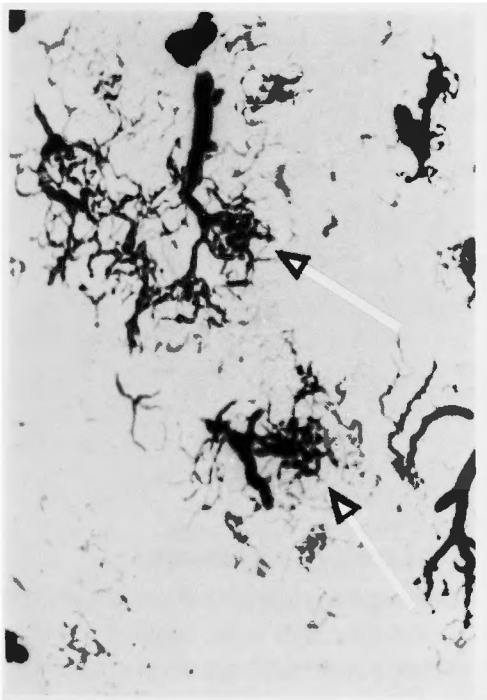


図6. 3週間結紮膵の動脈側よりの Microangiography  
矢印は Langerhans 氏島

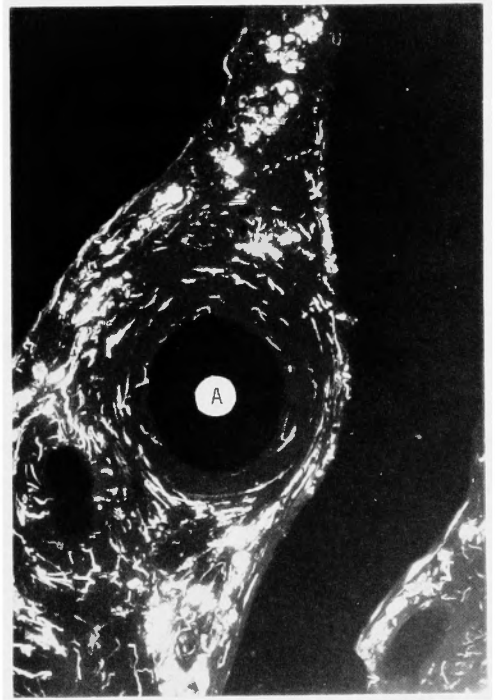


図7. 3カ月間結紮膵の動脈側よりの Microangiography  
④は拡張した主膵管を示す。

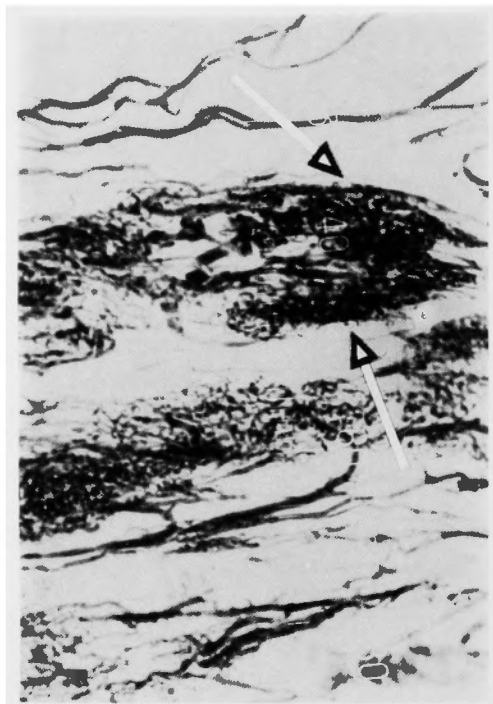


図8. 6カ月間結紮膵の動脈側よりの Microangiography  
矢印は大きな Langerhans 氏島が島状に残存している所

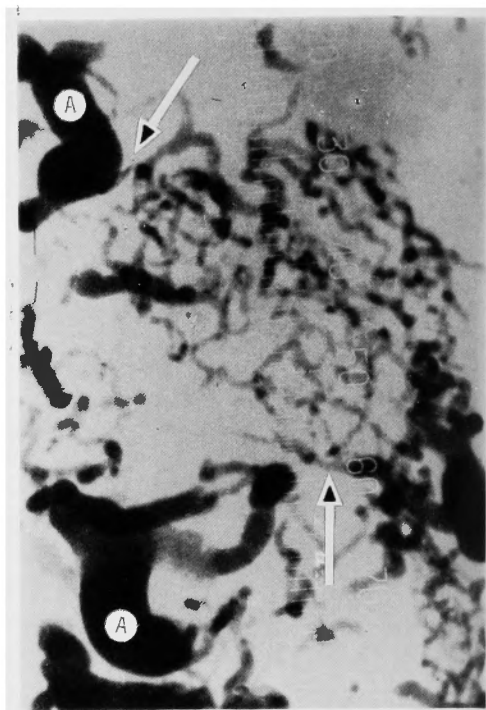


図9. 6カ月間結紮膵の静脈側よりの Microangiography  
矢印は Langerhans 氏島から太い静脈に直結する drainage vessel. (Aは外分泌部の太い静脈)

造影による比較検討が、血管構築の研究のためには必要不可欠であることが理解される。

#### ⑩12カ月間結紮膵

動脈側より造影したのは6頭であるが、その内3頭ではラ島が集って島状に残存しているのが認められ、他の1頭では層状となり、残り2頭は造影が不十分であった。図10に示したのは島状に残存したものであるが、6カ月間結紮膵で認められたような大きな径のラ島は、観察が可能であった4例ではいずれも認められず、むしろ2例では正常より小さくなり、しかもラ島とラ島の間が loose になっているのが認められた。しかしながら、ラ島への輸入動脈は正常の場合とほとんど変りがない程太く、又、ラ島内の血管は疎らにはなっているものの、その基本構造はよく保たれているのが認められる。

#### (4) 樹脂血管鑄型標本に対する実体顕微鏡並びに走査電顕による観察

##### ④正常膵

図11に示したのは、動脈側よりメルコックスを注入

したもので、輸入動脈がラ島の中心部迄入り込み、ラ島を構成する洞様の毛細血管となり、やがて外分泌部へ移行、分布してゆく様がよくわかる。

##### ⑤3カ月間結紮膵

図12に示したのは、動脈側からメルコックスを注入したもので、大きなラ島が島状に集合した部分でも、そこから外分泌部へ分布する血管はほとんど見当らず、その周囲には太い血管が疎に走っているのが認められるだけで、図11に示したような、柔らかい感じで細く外分泌部に分布していた毛細血管は認められなくなっている。

#### (5) 組織標本による線維化膵の観察

図13に示したのは3週間結紮膵であるが、かなり進行した線維化と、著明に拡張した膵管が認められる。

図14は6カ月間結紮膵であるが、外分泌部はほとんど線維化し、その中に大きなラ島が集合して島状に残存しており、島細胞の一部には核濃縮や細胞の染色性の低下も認められる。

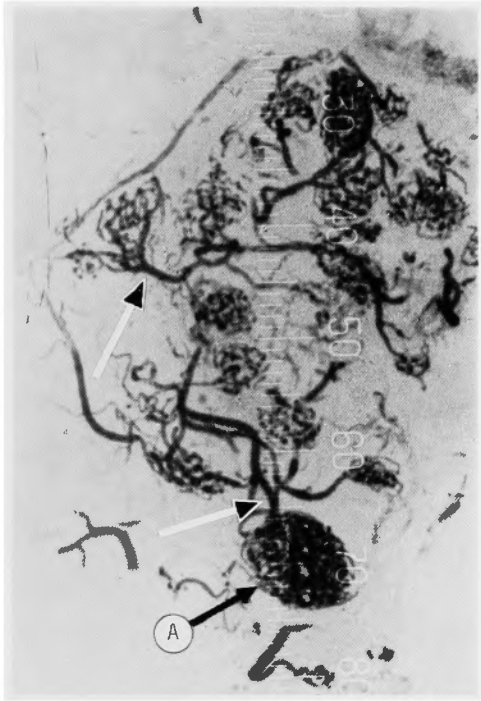


図10. 12カ月間結紮膵の動脈側よりの Microangiography  
矢印は輸入動脈。(Aはラ島を示す)

図15は12カ月間結紮膵で、島状に残存したラ島は一樣に小さくなっており、しかもその周辺の間質は、6カ月間結紮膵に比してより疎となっている。

(6) 膵線維化に伴う静脈内 glucose 負荷による血糖値並びに血清 insulin 値の変動

Control としては4頭の犬を用いてその平均値を求めた。

④ 6カ月間結紮膵 (n=8)

まず血糖値の変動に関しては、空腹時並びに糖負荷後5分、15分では control 群の値はそれぞれ  $81.5 \pm 4.9$  mg/dl,  $299.3 \pm 36.3$  mg/dl,  $234 \pm 29.1$  mg/dl であり、これに対して6カ月間結紮膵では、 $116.5 \pm 33.9$  mg/dl ( $p < 0.1$ ),  $296.9 \pm 40.6$  mg/dl ( $P < 0.3$ ),  $250.1 \pm 34.2$  mg/dl ( $P < 0.5$ ) と有意の差は認められなかったが、糖負荷後30分では、1例を除いて他は全て control 群より高値を示し、control 群の平均値が  $135.8 \pm 3.3$  mg/dl であるのに、結紮群では  $214.5 \pm 45.4$  mg/dl と有意の差 ( $p < 0.02$ ) を示し、糖負荷後60分の値も、control 群  $102 \pm 6.5$  mg/dl に対して結紮群は  $170.8 \pm 42.2$  mg/dl ( $p < 0.02$ ) と高値を示した。

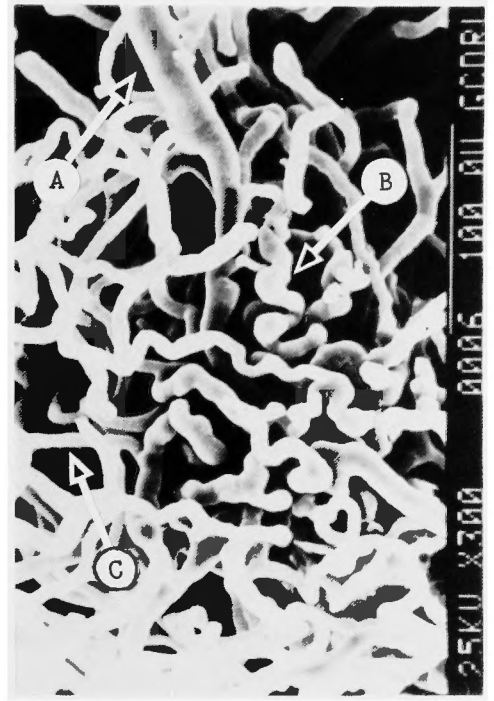


図11. 正常 Langerhans 島——動脈側よりの樹脂血管鋳型標本  
矢印④は輸入動脈, ⑥は Langerhans 氏島の洞様血管, ⑦は輸出血管  
(Scanning electron micrograph  $\times 300$ )

又、insulin 分泌反応では、空腹時の control 群が  $10.9 \pm 0.7 \mu\text{U/ml}$  であるのに、結紮群では  $7.2 \pm 2.3 \mu\text{U/ml}$  とやや低く ( $p < 0.02$ ), 糖負荷後5分、15分、30分の値は control 群では  $28 \pm 5.3 \mu\text{U/ml}$ ,  $26.5 \pm 4.3 \mu\text{U/ml}$ ,  $23 \pm 2.2 \mu\text{U/ml}$  であるのに結紮群では  $15.1 \pm 4.5 \mu\text{U/ml}$  ( $p < 0.01$ ),  $14.5 \pm 4.6 \mu\text{U/ml}$  ( $p < 0.01$ ),  $11.9 \pm 5.0 \mu\text{U/ml}$  ( $p < 0.01$ ) と control 群に比して有意に低く、control 群の約1/2の低値を示した。

しかしながら60分値では  $18.3 \pm 4.5 \mu\text{U/ml}$  の control 群の値に対して、結紮群では  $12.5 \pm 6.4 \mu\text{U/ml}$  と有意の差は認められず ( $p < 0.1$ ), 結紮群のうちの1例に於いては  $18.2 \mu\text{U/ml}$  と control 群とほとんど同じ値を示し、又、他の1例に於いては  $24.1 \mu\text{U/ml}$  と、むしろ control 群を上回る分泌能を示したのも認められた (16図参照)。

⑤ 12カ月間以上の結紮膵 (n=6)

空腹時血糖値、糖負荷後5分、15分の血糖値は、control 群の  $81.5 \pm 4.9$  mg/dl,  $299.3 \pm 36.3$  mg/dl,



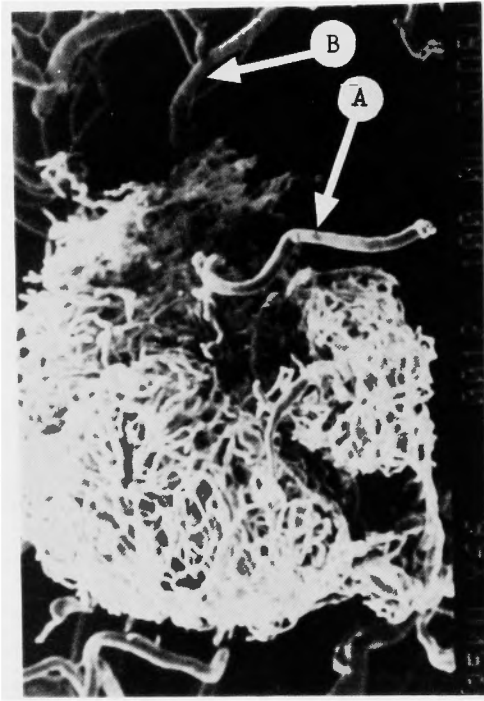


図12. 3カ月間結紮膵の動脈側よりの樹脂血管  
鋳型標本  
矢印Aは輸入動脈, Bは外分泌部の血管  
(Scanning electron micrograph  $\times 66$ )

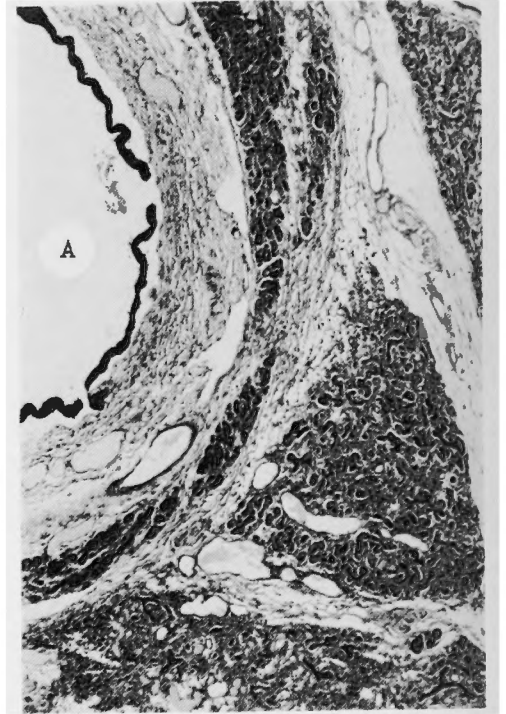


図13. 3週間結紮膵の病理組織標本  
Aは拡張した膵管 ( $\times 4$ )

234 $\pm$ 29.1 mg/dl に対して, 12カ月間結紮群は 120.2 $\pm$ 31.6 mg/dl ( $p < 0.1$ ), 312.7 $\pm$ 48.9 mg/dl ( $p < 0.5$ ), 257.2 $\pm$ 44.1 mg/dl ( $p > 0.5$ ) と有意の差は認められなかったが, 糖負荷後30分, 60分では control 群の 135.8 $\pm$ 3.3 mg/dl, 102 $\pm$ 6.5 mg/dl に対して, 12カ月間結紮群ではそれぞれ 212.5 $\pm$ 43.2 mg/dl ( $p < 0.02$ ), 169.7 $\pm$ 49.6 mg/dl ( $p < 0.05$ ) と有意に高値を示した。

又, insulin 分泌反応では, 空腹時, 糖負荷後5分, 15分, 30分, 60分の値が control 群では 10.9 $\pm$ 0.7  $\mu$ U/ml, 28.0 $\pm$ 5.3  $\mu$ U/ml, 26.5 $\pm$ 4.3  $\mu$ U/ml, 23.0 $\pm$ 2.2  $\mu$ U/ml, 18.3 $\pm$ 4.5  $\mu$ U/ml であるのに, 12カ月間結紮群ではそれぞれ 5.1 $\pm$ 3.7  $\mu$ U/ml ( $p < 0.05$ ), 9.3 $\pm$ 5.7  $\mu$ U/ml ( $p < 0.01$ ), 11.2 $\pm$ 8.9  $\mu$ U/ml ( $p < 0.05$ ), 10.7 $\pm$ 7.8  $\mu$ U/ml ( $p < 0.05$ ), 8.4 $\pm$ 5.0  $\mu$ U/ml ( $p < 0.05$ ) と有意に低値を示し, 特に糖負荷後5分の値は control 群の約1/3と低く, 他のものも約1/2の値であったが, 図17に示したように, 1例に於いては control 群に近い pattern を示すものもあった。

又, 6カ月間結紮群と12カ月間結紮群に於いて,

insulin 分泌能のみについて比較すると, 空腹時 ( $p < 0.3$ ), 糖負荷後5分 ( $p < 0.1$ ), 15分 ( $p < 0.5$ ), 30分 ( $p < 0.5$ ), 60分 ( $p < 0.3$ ) といずれも有意の差は認められなかった。

#### [IV] 考 察

##### (1) 線維化膵実験モデルについて

十二指腸と膵実質の間で膵管を結紮離断する, いわゆる全膵管結紮法によって線維化膵を作成した場合には, 十二指腸と膵の間であって双方を栄養する cranial pancreaticoduodenal artery よりの血流が, 手術操作で遮断されたり, 又, 膵外分泌液の欠如に伴う消化吸收障害による malnutrition, 或は gastrin 分泌の増加<sup>11)</sup>や, gastrin 抑制機序の欠落<sup>12)</sup>などに起因する胃液分泌亢進等, 種々の全身的な影響が加わるため, 結紮の期間が長くなる程, 内分泌機能等に及ぼす影響も大となると思われる。その点, 膵角部で結紮離断する方法では, それより頭側の内外分泌機能が正常に保たれているため, 長期間に亙る結紮で高度の線維化膵を作成しても, 全身的な影響が少なく, 膵の線維化に伴う内分泌機能の変化をより正確に反映した結果が得られ

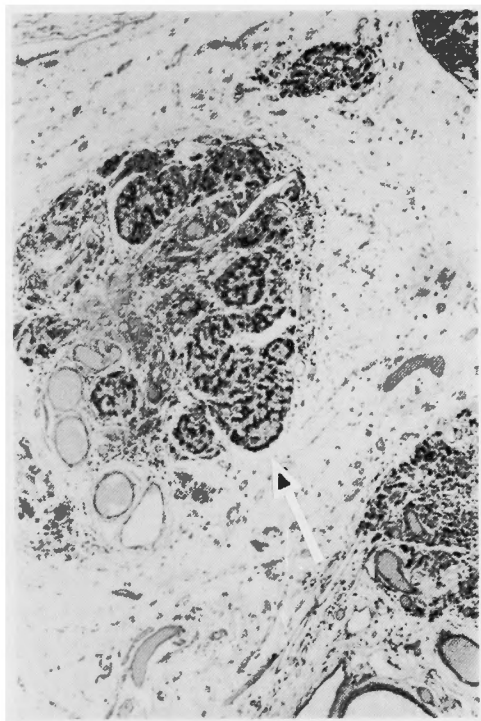


図14. 6カ月間結紮膵の病理組織標本  
矢印は島状に残存したラ島(×4)



図15. 12カ月間結紮膵の病理組織標本  
矢印は島状に残存したラ島(×4)

る利点がある。

この方法による実験では Idezuki ら<sup>13)</sup>の報告があり、膵離断後最長229日間に及ぶ犬について、線維化膵の部のみを残したモデルを作成し、内分泌機能への影響に関して報告している。

## (2) 膵微小血管構築の研究方法について

臓器の微小血管構築を研究する方法としては、墨汁注入法<sup>14,15)</sup>、色素注入法<sup>16)</sup>、in vivo による直視下の観察<sup>17,18,19)</sup>、連続切片による三次元復構法<sup>20,21,22,23)</sup>、バリウム等の造影剤注入によるX線撮影法<sup>24,25,26,27)</sup>、塑型剤注入による血管鋳型法<sup>20,28,29,30,31)</sup>などの種々の方法が考案されている。何れの方法にしても、単一の方法では立体的に血管構築を理解するのは困難である。これらのうち、microangiography法の利点は、標本のsliceの厚さを50~400 $\mu$ と変えることにより、その厚さ特有の血管像が得られることである。

つまり、400 $\mu$ の厚いsliceでは、直径約100 $\mu$ のラ島が完全に含まれているものも出来るため、ラ島とその周辺の外分泌部への血管の分布状態など、血管走行を全体的に観察するのに便利であり、又、50 $\mu$ の薄い

sliceでは、前後面で重なってくる血管が少ないため、ラ島へ入って来た血管がどのような走行をとるかについて、一本一本の血管走行を詳細に観察するのに適している。血管鋳型法は、メルコックスという硬化時の変形も少なく、又、液状の主剤とペースト状の硬化剤の混合比を変えることにより、自由に硬化時間をcontrol出来る便利な薬剤が簡単に入手出来、しかも鋳型標本の観察には、走査電顕のみでなく実体顕微鏡をも用いることにより、一層立体的な血管構築の観察が可能となる利点を有することから、著者はこの2つの方法を用いて研究した。

## (3) 膵の微小循環動態とその膵線維化に伴う変化についての考察

ラ島内において、生理的な役割が明らかにされている内分泌細胞は、A細胞(glucagon) B細胞(insulin) D細胞(somatostatin)の3種類であり、近年になってradioimmunoassay法等を用いてD<sub>1</sub>細胞(vasoactive intestinal polypeptide)とPP細胞(pancreatic polypeptide)の2種類が発見されている<sup>32)</sup>。それらのうち、A B D各細胞に関しては、そのラ島内配置とラ島内の

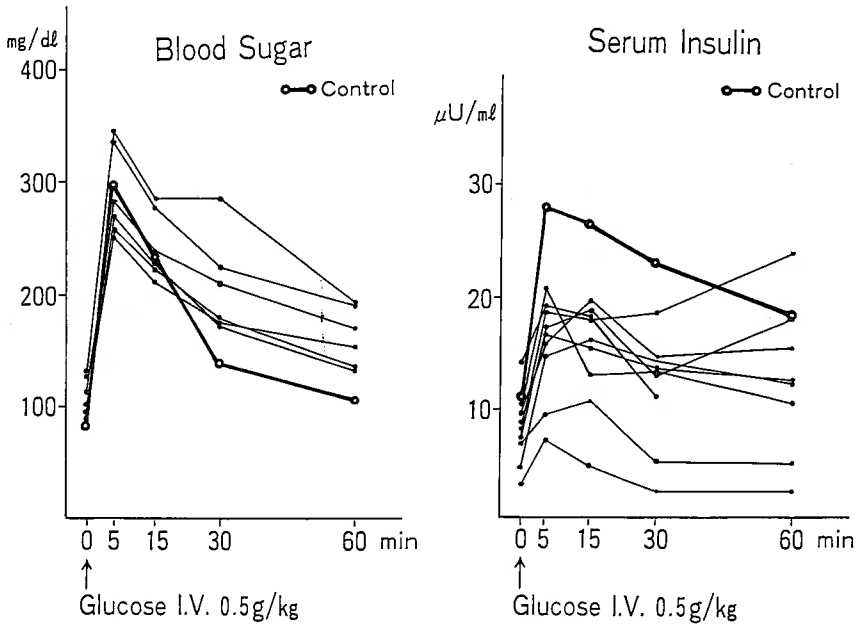


図16. 6カ月間結紮膵に対する経静脈グルコース負荷試験

血流の方向が深く関与しているとの報告<sup>20,33)</sup>もあることから、血流を介してのラ島内各種細胞間の相互作用の一つである vascular interaction<sup>20,33,34)</sup>やラ島内外の血管構築にも、大きな影響を及ぼしている可能性が

ある。この膵に於けるラ島内細胞配列と血流の関係について Fujita は、ウマ<sup>33)</sup>ではラ島中心部の non-B 領域から辺縁の B 領域へ、ラット<sup>34)</sup>でも辺縁の non-B 領域から中心部の B 領域へと、血流は non-B → B 細

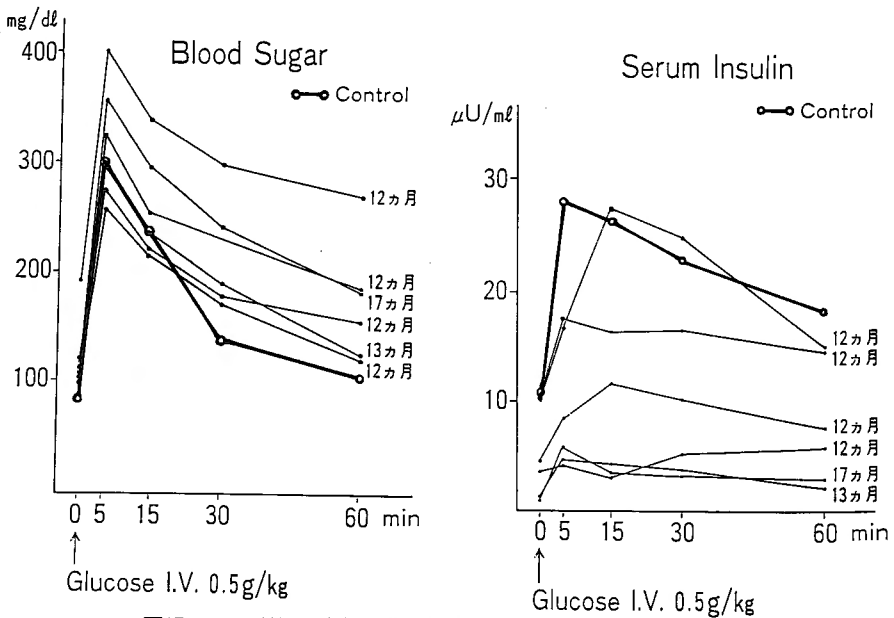


図17. 12カ月間以上結紮膵に対する経静脈グルコース負荷試験

胞の方向へ流れるという vascular interaction を仮説として報告した。しかしながら Bonner-Weir<sup>20)</sup> らは Fujita と同じくラットによる観察から、血流はB細胞領域から、non-B細胞領域へと流れていると報告し、Fujitaの説に反論している。イヌでは、膵のラ島中心部にB細胞があり、周辺にAD細胞が配列しているという報告があるが<sup>35)</sup>、これに従うならば、我々の実験による観察結果から、ラ島内の血流は中心部から周辺へ、つまり、B→non-Bの方向へと流れており、Bonner-Weirの説の方を支持する結果となった。イヌ正常膵の場合は上記の如く、まずラ島の中心部に輸入動脈が入り、そこから太く蛇行する、いわゆる“洞様”の血管となり、ラ島辺縁部に到ると、外分泌部へ分布する細い柔らかい毛細血管へと移行してゆく、非常に精緻な血管構造をしている。しかしながらその膵に線維化が進行するにつれ、ラ島内外の血管構築も変化してゆくことを観察した。当然ながら同様の形態学的変化は組織学的にも認められ、例えば膵管結紮後3~6カ月の膵に於いては、その外分泌部はすでに荒廃しているにも拘わらず、ラ島はあまり崩壊像を示さず、むしろラ島の径の増大<sup>10,36)</sup>を示すものも認められた。このラ島の径の増大の理由として、永田<sup>36)</sup>は外分泌組織の萎縮性変化などにより、ラ島から外分泌部への移行部の血管が狭窄を起こしたことによる、ラ島内の鬱血がその一因であろうと推測しており、又、Beck<sup>37)</sup>らはこの様な膵障害に於ける血流動態に関して、むしろ外分泌部よりラ島内へ逆流することもあると報告している。勿論、我々の実験結果からも、高度線維化膵に於いては、ラ島から外分泌部へ分布する血管はほとんど認められなくなるため、その血流も同様の運命を辿ると思われる。しかしながら、6カ月間結紮膵に於ける静脈側よりの microangiography で明らかになったように、少数ながら太い静脈に直結する血管(図9矢印)が認められることから、ラ島の血流は外分泌部へは流れず、直接この drainage vein に注いでいると推測され、永田や Beck らの指摘しているラ島での血流の鬱滞や、ラ島への外分泌部からの逆流などの事態はあまり起っていない可能性が強い。又、膵管結紮後3~6カ月のものは、組織像並びに microangiography 像でラ島は鳥状となり、その中では密に存在しているが、12カ月以上の長期の結紮膵では、ラ島周辺の外分泌組織の萎縮がより高度となるためか、ラ島自体もやや小さくなると同時に、ラ島とラ島の間隙も広がり、より疎になっているのが認められた。膵の線維化の進

行とともに、以上の如き変化がラ島内外に起っており、しかも腺房→ラ島刺激系という逸脱酵素素によるラ島の刺激、いわゆる endocrine partition<sup>38)</sup>による mechanism が働いていると仮定した場合は、より外分泌部が荒廃した長期間の結紮膵の方が、insulin 分泌能がより低下してくるのは当然の結果といえるであろう。又、線維化膵に於ける血管構築については、6カ月間、あるいは1年間以上の長期に亘る線維化膵に於いても、外分泌部へ分布していた毛細血管はほとんど認められなくなっているにも拘わらず、ラ島への輸入動脈並びにラ島自体の血管の基本構造はよく保たれているという事実が明らかになった。これらの事実に加えるに、線維化膵に於ける膵血流量に関する実験で、井上ら<sup>10)</sup>はイヌに作成した高度の線維化膵による観察から、単位重量当たりの膵基礎血流量は、正常膵と同程度に保たれていたと報告し、永田<sup>36)</sup>もラットに於けるエチオニンによる慢性膵炎の実験で、膵局所血流量はむしろ増加していたと報告している。故にこれらの事実、つまり、高度線維化膵に於いても、ラ島への輸入動脈とそれに続くラ島自体を構成する血管網の基本構造はよく保たれており、又、ラ島から外分泌部へ分布する毛細血管はほとんど認められなくなるが、ラ島から直接太い静脈へ入る drainage vein が認められ、ラ島を灌流する血行にはあまり支障がないと思われることと、単位重量当たりの血流量もあまり変わらないことなどから判断するに、高度線維化膵に於いては、ただ単にラ島を構成する血管構築が形態学的に保たれているだけでなく、その中を流れる血流も十分に保たれていると推測し得るのである。

長期膵管結紮後の内分泌機能の推移に関しては、従来より多くの報告があり、Mack<sup>39)</sup>らの膵管結紮後もほとんど異常を認めないとする報告や、Idezuki<sup>13)</sup> Ambromovage<sup>40)</sup> Heptner<sup>41)</sup> 西脇<sup>42)</sup>らの如く、glucose 負荷試験で insulin 分泌能の低下が認められるとする報告など様々であり、現在迄一定した見解は得られていない。

我々の実験では、6カ月間の結紮膵ですでに insulin 分泌能の低下の傾向が認められるが、12カ月間以上の結紮膵では、糖負荷後5分で約1/3、他では control 群の約1/2と低値を示した。この insulin 分泌反応の低下を来す原因については、従来種々の説明がなされている。まず Idezuki<sup>13)</sup> Ambromovage<sup>40)</sup> Boquist<sup>43)</sup>らはこの原因に関して、ラ島への血流障害がその主因となっているのではないかと推測した。しかしながら今

回の実験結果から推察するに、高度線維化膵に於いてもなおかつラ島への血流は十分に保たれているという、この説を否定するが如き結論が得られた。この血流障害説以外に、高度線維化膵に於ける insulin 分泌反応の低下を来す原因として挙げられている説には次の2つがある。その一つは外分泌組織の荒廃による“腺房—ラ島刺激系”<sup>44)</sup>の減弱によるとする説であり、もう一つはA、B細胞自体の細胞構造の破壊によるとする説<sup>45)</sup>である。“腺房—ラ島刺激系”とは、膵組織間隙あるいはリンパ管に逸脱した膵酵素 (endocrine partition<sup>38)</sup>) が組織間隙を介してラ島内に流入し、B細胞を刺激するというものである。故に、長期膵管結紮膵に於いては、膵外分泌部の萎縮とそれに伴う機能低下を来す結果、この系路からのB細胞への刺激が減少し、insulin 分泌反応の低下が起こるとする説である。

事実、この説を裏付けるものとして、慢性膵炎で高度の外分泌機能低下を示す例では、高頻度にB細胞機能低下がみられるとの報告<sup>46,47)</sup>も多いことから、今後検討されてしかるべき説であると思われる。又、長期膵管結紮によるラ島構成細胞自体への影響について、沈<sup>48)</sup>らの膵管結紮後6カ月迄の犬による実験で、電顕を用いて観察した報告があり、それによると、A、B細胞ともに細胞構造の破壊や細胞の電子密度が高くなった萎縮変性像がみられたと報告している。特にB細胞に関しては、細胞質内の分泌顆粒が著明に減少し、粗面小胞体の槽の断裂、ミトコンドリアの膨化、空胞などが観察されたと報告しており、この様な細胞構造の破壊が、insulin 分泌能の低下につながるであろうことは当然推察されることである。今後より長期の結紮膵に於けるラ島構成細胞の電顕による観察によって、より詳細な情報が得られるようになることと思われる。

## 〔V〕 総 括

実験的に膵管結紮犬を作成し、最長17カ月に及ぶものに対して、膵線維化の進行とともに膵微小血管構築が如何に変化してゆくかについて、microangiography, 走査電顕, 実体顕微鏡等によって観察し、同時にH・E染色による組織標本並びに内分泌動態の変動についても検討を加えた結果、以下の結論を得た。

### (1) 線維化膵の肉眼的観察

結紮後3週間ですでに高度に萎縮、硬化し、著明な主膵管の拡張も認められ、3カ月後には萎縮は更に進行し、6カ月以上になると痕跡程度の大きさの柔らかい膜状となり、内在する膵管も細くなっていた。

### (2) 線維化膵の組織学的観察

膵管結紮後3カ月ですでに外分泌部は著明な萎縮を示すが、ラ島に関しては3~6カ月のものではむしろその径が増大し、島状に集って存在しているのが認められた。12カ月以上の長期のものでは、核濃縮や細胞の染色性の低下などの所見も観察された。

### (3) 膵微小血管構築の変化について

膵線維化の進行につれ、ラ島を構成する洞様の毛細血管の太さや、分布密度に変化がみられ、又、正常膵でラ島より外分泌部へ分布しているのが認められた放射状の多数の血管が、線維化膵に於いてはほとんど認められなくなり、ラ島が外分泌部から孤立したような観を呈していた。しかしながら、12カ月間以上の長期に亘る線維化膵に於いても、microangiography 上、ラ島の血管の基本構造はよく保たれているのが観察され、他の知見を総合し推察するに、ラ島の血流も十分に保たれているであろうとの結論に達した。

### (4) 線維化膵に於ける内分泌動態について

膵内分泌動態に関しては、12カ月間以上の結紮膵においては勿論、6カ月間結紮による線維化膵でも、insulin 分泌能が低下する傾向が認められた。しかしながら、なかには12カ月間の長期膵管結紮例においても、尚且つ、正常に近い pattern を示すものも認められた。又、血糖値の変動に関しては、glucose 負荷後30分、60分の値は、6カ月間並びに12カ月間結紮膵ともに control 群に比し高値を示したが、空腹時並びに glucose 負荷後5分、15分迄の血糖値は、膵管結紮後6カ月間並びに12カ月間の高度線維化膵においても、control 群との間に有意の差は認められなかった。

これらの所見を膵管結紮後の期間別にまとめたのが表1である。

以上の実験結果などから、高度線維化膵においても十分にラ島の血流は保たれていると推測され、このことと、endocrine partition の様な腺房—ラ島刺激系の存在を仮定するならば、膵癌における膵頭十二指腸切除術の再建術の際、残存膵がある程度線維化に陥っていても、まだ外分泌機能がある場合には、その膵管と消化管を吻合して膵液の流出を計り、膵液流出障害による膵外分泌部の線維化を防ぐことによって、膵内分泌機能をより長く維持することが可能であると思われる。

稿を終えるに臨み、御指導を賜りました恩師京都大学医学部第一外科学教室戸部隆吉教授に深甚なる謝意を表すと共に、実験に関する助言並びに御校閲を賜りました京都大学医

学部第一外科学教室鈴木 敏助教授に深謝致します。又、終始、御鞭撻戴きました朝日大学歯学部外科学教室篠田正昭教授をはじめ、御協力を戴きました朝日大学歯学部外科学教室員の皆様に感謝の意を表します。

なお、本論文の要旨は、第22回日本消化器病学会（1980年10月、鹿児島）および第85回日本外科学会総会（1985年4月、仙台）で発表した。

## 文 献

- 1) Langerhans, P.: Beiträg zur Mikroskopischen Anatomie der Bauchspeiserdrüse, inaugral Thesis, Berlin, Feb. 18, (1869)
- 2) Lane, M.A.: The cytological characters of the areas of Langerhans. *Amer. J. Anato.* **7**: 409-422, 1907.
- 3) Jarotzky, A.J.: Über die Veränderungen in die Grösse und im Bau der Pankreaszellen bei einigen Arten der Inanition. *Virchows Arch. (Pathol. Anato.)* **156**: 409-450, 1899.
- 4) 戸部隆吉: 消化管ホルモン. 現代外科学大系 (中山書店) 年刊追補 '75D. 33-62, 1975.
- 5) Fujita, T. & Watanabe, Y.: The effect of islet hormones upon the exocrine pancreas. (ed. by Fujita, T) Chap. 17, Igakushoin, Tokyo, 1973.
- 6) Henderson, J.R.: Why are the islet of Langerhans? *Lancet*, **2**: 469-470, 1967.
- 7) Kühn, W. und Lea, A.S.: Beobachtungen über die Absonderung des Pankreas. *Unters. Physiol. Inst. Univ. Heiderberg*, **2**: 448-487, 1882.
- 8) Wharton, G.K.: The blood supply of the pancreas, with special reference to that of the islands of Langerhans. *Anato. Rec.* **53**: 55-81, 1932.
- 9) 鈴木 敏. 河野 保. 他.: 膵臓の研究. (内藤聖二編集) 同文書院 250-263, 1983.
- 10) 井上一知. 河野 保. 他.: 膵血行と膵機能に関する実験的研究. *日消病会誌* **77**: 87-96, 1980.
- 11) Basso, N. & McGuigan, J.E. et al.: Elevated gastrin levels after pancreatic duct ligation. *Arch. Surg.* **105**: 611-614, 1972.
- 12) Palasciano, G. & Tiscornia, O. et al.: Influence of pancreatic secretion on gastric secretion in dogs. *Digestion*, **11**: 64-71, 1974.
- 13) Idezuki, Y. & Fredric, C. et al.: Late effect of pancreatic duct ligation on beta cell function. *Am. J. Surg.* **117**: 33-39, 1969.
- 14) 平山廉三. 宮永忠彦: 消化管に於ける血行路新生の形成機序. *日外会誌* **74**: 269-273, 1973.
- 15) Breedis, C. & Young, G.: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am. J. Path.* **30**: 969-985, 1954.
- 16) Honjo, I. & Matsumura, H.: Vascular distribution of hepatic tumors. Experimented study. *Rev. Internat. Hepatol.*, **15**: 681-690, 1965.
- 17) Fraser, P.A. & Henderson, J.R.: The serial arrangement of endocrine and exocrine capillaries in the rabbit pancreas observed in vivo. *J. Physiol.* **292**: 4, 1979.
- 18) McCuskey, R.S. & Chapman, T.M.: Microscopy of the living pancreas in situ. *Am. J. Anato.* **126**: 395-407, 1969.
- 19) Fraser, P.A. & Henderson, J.R.: The arrangement of endocrine and exocrine pancreatic microcirculation observed in the living rabbit. *O. J. Exp. Physiol.* **65**: 151-158, 1980.
- 20) Bonner-Weir, S. & Olci, L.: New perspectives on the microvasculature of the islet of Langerhans in the rat. *Diabetes* **31**: 883-889, 1982.
- 21) 柳沼信久. 高橋 徹: 人の膵臓の構築原則. *胆と膵* **2**: 249-261, 1981.
- 22) 柳沼信久. 高橋 徹. 他.: 人膵臓の構築原則に関する研究. *日消会誌* **78**: 1282-1291, 1981.
- 23) 海法恒男. 増田高行. 他.: ヒト成人膵ランゲルハンス 氏島の3次元構造. *胆と膵* **6**: 205-212, 1985.
- 24) Chu, H C. & Bruce, T.: Microangiographic studies of kidney and brain in animals; technical aspect. *Yale J. of Biol. and Med.* **33**: 451-457, 1961.
- 25) Nilsson, L.A.V. & Zettergren, L.: Blood supply and vascular pattern of induced primary hepatic carcinoma in rats. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.* **71**: 179-186, 1967.
- 26) Assa, J.: Differential patterns of vasculature to liver tumors. *British J. of Cancer* **24**: 360-363, 1970.
- 27) Hayasaka, N. & Sasano, N.: Vascular and ductal patterns of pancreas by microangiography and their relation to lesion of pancreatitis. *Tohoku J. Exp. Med.* **100**: 327-347, 1970.
- 28) Fujita, T. & Murakami, T.: Microcirculation of monkey pancreas with special reference to the insulo-acinar portal system. *Arch. Histol. Jap.* **35**: 255-263, 1973.
- 29) Ohtani, O. & Fujita, T.: Microcirculation of the pancreas with special reference to periductular circulation. *Biomedical Research* **1**: 130-140, 1980.
- 30) Murakami, T.: A metal impregnation method of biological specimens for scanning electron microscope. *Arch. Histol. Jap.* **35**: 323-326, 1973.
- 31) Fujibayashi, T. & Matsusaka, T.: Application of the scanning electron microscope to the study of the fine distribution of the blood vessels. *Arch. Histol. Jap.* **32**: 445-454, 1971.
- 32) Solcia, E. & Polak, J.M. et al.: Classification of gastro-entero-pancreatic endocrine cells. *Gut Hormones* (ed. by Bloom, S.R.) 40-48. Churchill-Livingston, Edinburgh, 1978.
- 33) Fujita, T.: Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch. Histol. Jap.* **35**: 161-171,

- 1973.
- 34) Fujita, T. & Yanatori, Y. et al.: Insulo-acinar axis, its vascular basis and its functional and morphological changes caused by CCK-PZ and caerulein. *Endocrine Gut and Pancreas* (ed. by Fujita, T.) 347-357, Elsevier Co. Publ. Amsterdam, 1976.
- 35) 世古口 努: 膵広範切除後の糖代謝と残存膵島の変化, 特に Sandmeyer 型糖尿病に於ける膵D細胞について. *日内分泌会誌* **57**: 891-902, 1981.
- 36) 永田和之: 膵臓の微小血管構築および循環動態に関する研究. (その2)——実験的膵炎における膵微小血管構築と膵局所血流量の変化について——*慈医誌* **96**: 687-700, 1981.
- 37) Beck, J.S.P. & Berg, B.N.: The circulatory pattern in the islets of Langerhans. *Am. J. Path.* **7**: 31-36, 1931.
- 38) Janowitz, H.D. & Hollander, F.: The exocrine-endocrine partition of enzymes in the digestive tract. *Gastroent.* **17**: 591-593, 1951.
- 39) Mack, E.A. & John, J. et al.: Insulin secretion in dogs with long term pancreatic duct ligation. *Surg. Forum.* **19**: 364-367, 1968.
- 40) Ambromovage, A.M. & Frederick, W. et al.: Pancreatic exocrine insufficiency. *Ann. Surg.* **177**: 338-343, 1973.
- 41) Heptner, W. & Neubauer, H.P. et al.: Glucose tolerance and insulin secretion in rabbits and dogs after ligation of the pancreatic duct. *Diabetologia* **10**: 193-196, 1974.
- 42) 西脇英樹, 坂崎庄平, 他.: 膵管結紮後の膵内分泌能に関する実験的研究. *日消病会誌* **76**: 104-110, 1979.
- 43) Boquist, L. & Edström, C.: Ultrastructure of pancreatic acinar and islets parenchyma in rats at various intervals after duct ligation. *Virchows Arch. Abt. A path. anat.* **349**: 69, 1970.
- 44) 黒田 慧, 仙波大右: 膵外・内分泌相関——腺房—ラ島刺激系の存在をめぐって. *医学のあゆみ* **99**: 179-186, 1975.
- 45) 沈 敬補, 坂崎庄平, 他.: 膵管結紮犬における膵ことにラ氏島の変化——電顕所見を中心に——*日外会誌* **82**: 396-405, 1981.
- 46) 大根田 昭, 松田 精: 膵炎と糖代謝障害. *最新医学* **27**: 1795-1802, 1972.
- 47) 松田 精: 慢性膵炎の膵内分泌機能. *糖尿病* **17**: 345-353, 1974.