

## 膵栄養効果に関する実験的研究

第1章 膵大量切除後の残存膵に対する Trypsin Inhibitor の効果

第2章 閉塞性黄疸下での Trypsin Inhibitor の膵栄養効果

第3章 閉塞性黄疸時における膵栄養効果の発現現象

京都大学医学部第1外科学教室 (指導: 戸部隆吉教授)

馬 場 信 雄

[原稿受付: 昭和57年7月12日]

## Studies of Trophic Effects on the Pancreas in Rats

I. Trophic Effect of Trypsin Inhibitor on the Remnant Pancreas after Major Pancreatectomy

II. Influence of Obstructive Jaundice on Pancreatico-Trophic Effect of Trypsin Inhibitor

III. Trophic Effect of Obstructive Jaundice alone to the Pancreas

NOBUO BABA

The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University  
(Director: Prof. Dr. TAKAYOSHI TOBE)

I. The effect of trypsin inhibitor on the remnant pancreas was studied in rats after major pancreatectomy.

Impairments of the glucose elimination rate and the integrated insulin response after major pancreatectomy were improved by means of oral administration of trypsin inhibitor for 4 and 12 weeks. The pancreatic insulin content in the animals treated with trypsin inhibitor for 13 weeks increased to about 1.3 times as much as that in control animals. The PFD-test in major pancreatectomized rats treated with trypsin inhibitor for 4 weeks and 12 weeks were improved. The pancreatic amylase, lipase, and protein contents in the animals treated with trypsin inhibitor were respectively 1.9, 1.7, 2.1-fold those of control animals. Histologic examination showed a decrease of abnormal islets of Langerhans, and hypertrophy and increased zymogen granules in acinar cells.

We conclude that oral administration of trypsin inhibitor is effective in improving pancreatic

---

Key words: Trophic effect, Pancreas, Trypsin inhibitor, Pancreatectomy, Obstructive jaundice.

索引語: 栄養効果, 膵, トリプシン・インヒビター, 膵切除, 閉塞性黄疸.

Present address: The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.

endocrine and exocrine functions after major pancreatectomy in rats.

II. The influence of obstructive jaundice on the pancreatico-trophic effect of trypsin inhibitor was studied in rats.

The wet weight of the pancreas in nonjaundiced rats treated with trypsin inhibitor was about 1.6-fold that in control rats, and that in jaundiced rats treated with trypsin inhibitor was about 2.2-fold that in control rats. Thus, pancreatico-trophic effect of trypsin inhibitor was significantly increased by obstructive jaundice. However, the protein content in the pancreas was unaffected and amylase content in the pancreas decreased by obstructive jaundice, suggesting that there might be hypersecretion of exocrine pancreas in jaundiced rats.

It might be suggested that the obstructive jaundiced rat treated with trypsin inhibitor has a more continued increase of pancreatic trophic hormone(s) in blood than the nonjaundiced rat treated with trypsin inhibitor.

III. Obstructive jaundice was produced in rats by ligation and transection of the bile duct outside the liver, and the pancreatic weight, at ten days and four weeks, was compared with those of control animals after laparotomy alone.

The pancreatic wet weight in jaundiced rats was 1.27 times as much as that in control animals at ten days, and 1.4 times at four weeks. The amylase, lipase and protein contents in these animals were respectively 1.68, 1.57 and 1.38-fold those of control rats. The pancreatic weight per 100  $\mu$ g DNA in jaundiced rats was 1.26-fold that of control animals at 4 weeks, but the total DNA content of the pancreas was not significantly affected, and histological examination showed a tendency to hypertrophy of pancreatic acinar cells.

Obstructive jaundice alone produces a pancreatico-trophic effect in rats, which might be caused by a increase of pancreatico-trophic substance(s) in the blood.

## 第I章 膵大量切除後の残存膵に対する Trypsin Inhibitor の効果

近年、膵疾患に対して膵の大量切除が施行されるようになり<sup>8,16,17,104</sup>、術後膵の内外分泌機能保持が重要な課題となりつつあるが、残存膵の器質的・機能的再生の積極的促進を試みた研究は少ない。

一方、Trypsin Inhibitor (以下 TI と略す) をラットに経口投与させると膵栄養効果が発現し膵の重量および膵内酵素量が増大することが、古くから知られている<sup>19,23,24,37-39,67,81,89,109</sup>。また、TI は正常膵のインシュリン分泌反応を抑制するが<sup>37,38</sup> 膵内インシュリン量や $\beta$ 細胞を増大させ<sup>19,20,109</sup>、また、アロキサン糖尿病ラットの糖尿病状態を改善し<sup>41</sup>、Chinese Hamster において Monosodium Glutamate 誘発高血糖症を防止する<sup>90</sup>などの知見が示されている。しかし、膵大量切除後の残存膵に対する TI の効果を検索した報

告ははまだ見当たらない。

そこで、膵大量切除後に必発する膵機能不全の積極的改善を計るための基礎的研究として、膵大量切除ラットを作成して TI の残存膵に対する栄養効果を膵内外分泌機能面より検索した。

### 対象と方法

生後約7週体重 130~170 g の Wister 系雄性ラット (静岡実験動物協同組合から購入) 計 120 匹を膵内分泌機能検索群と膵外分泌機能検索群とに分けた。

膵大量切除は、ペント・バルビタール 30 mg/kg の腹腔内投与麻酔下にて開腹し、十二指腸と総胆管にはさまれる Parabiliary Segment<sup>87</sup> と総胆管に付着する1部の Duodenal Segment<sup>87</sup> を残し脾臓および脾動静脈を温存しつつ、Scow<sup>96</sup> の方法に準じて他の膵組織のすべてを切除した (Fig. I-1)。この時の膵切除量は約85%であった。術後、ラットは自動空調・照明下

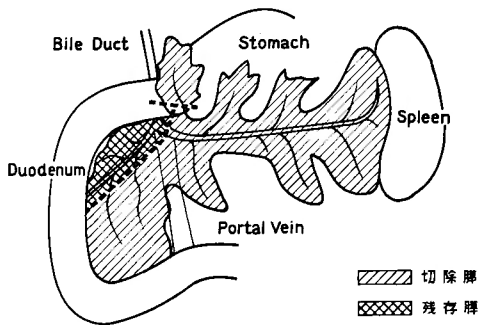


Fig. 1-1. ラット膵の解剖および切除部位

の室で固形飼料 (船橋農場 K.K. の F-2) と飲料水を自由摂取の形で与え, 1匹1自動ケージにて飼育した。TI の投与は, 飲料水 1 ml 中に合成 TI である [N,N-Dimethylcarboimoylmethyl 4-(4-guandinobenzoloxo)-phyneylacetate]-methasulphonate<sup>101)</sup> (FOY-305) を 0.5 mg 混じ, 術後第 1 日目より自由経口摂取の形で飲料水とともに与えた。

#### 実験1. 膵内分泌機能への作用について

無処置正常ラットおよび85%膵尾側切除ラットを用いて, 以下の 6 群を作成した。

- I 群 正常対照 4 週群 (N=14)
- II 群 85%膵尾側切除 4 週群 (N=14)
- III 群 85%膵尾側切除後 TI 投与 4 週群 (N=15)
- IV 群 正常対照 12 週群 (N=15)
- V 群 85%膵尾側切除 12 週群 (N=11)
- VI 群 85%膵尾側切除後 TI 投与 12 週群 (N=12)

TI の投与は検査当日は中止し, また, 各群をそれぞれ 1 夜絶食 (水分のみ自由摂取) してペントバルビタール 30 mg/kg 腹腔内投与と麻酔下にて経静脈的ブドウ糖負荷試験 (以下 i.v. GTT) を施行した。すなわち, 大腿静脈に N-5 Venula 静脈留置針 (K.K. トップ) を留置し, 前値採血後 25% グルコースを 0.5 g/kg 体重の割合で 15 秒間かけて注入し, 注入終了後 5 分, 20 分, 45 分にそれぞれ約 0.7 ml ずつ採血して血糖値を測定し, 残りの血清をインシュリン値の測定に供した。

IV, V, VI の各群は, 術後 12 週目にこの i.v. GTT を施行した後 1 週間の間それぞれ i.v. GTT 施行前と同様に飼育した。そして, 術後 13 週目に 1 夜絶食 (水分のみ自由摂取) して断首屠殺した。屠殺後直ちに残膵をとり出し重量を測定後, 膵 50 mg を用いて膵内のインシュリンの抽出を Lundquist<sup>56)</sup> の方法に準じて行い, 膵内のインシュリン量の測定を行った。

血糖は“レフロマートグルコース”(山之内製薬 K.K.) を用いて定量し, インシュリンは “Phadebas Insulin Test”<sup>71,72,103)</sup> (シオノギ K.K.) の RI キットを用いて測定した。糖消失先率 K 値は Lundbaek の方法<sup>57)</sup> にて糖負荷後 20 分と 45 分の血糖値を用いて計算した。Integrated Insulin Response  $\Sigma$ 4IRI (5 分) は糖負荷後 5 分間に血中に分泌されたインシュリン量を算出した。

#### 実験2. 膵外分泌機能への作用について

無処置ラットおよび85%膵尾側切除ラットを用いて以下の 3 群を作成した。

- I 群 正常対照群 (N=12)
- II 群 85%膵切除群 (N=13)
- III 群 85%膵切除後 TI 投与群 (N=14)

それぞれ各群を術後 4 週および 12 週目に 1 夜絶食 (水分のみ自由摂取) としたあと PFD 試験<sup>30,35,42,43,51,52,55)</sup> を施行した。なお, TI の投与を試験当日は中止した。

PFD 試験は N-benzoyl-L-tyrosyl-P-aminobenzoic acid (以下 BT-PABA) 30 mg/kg 体重を水約 4 ml に溶解して胃内に胃チューブを挿入して投与し, 胃内投与後 6 時間の尿を代謝ケージを用いて集めたあと尿中 P-aminobenzoic acid (以下 PABA) 量を DACA 法<sup>100)</sup> にて測定した。PFD 試験中は絶食とし水分は自由経口摂取として与えた。また, 尿量採取が 3 ml に満たないものについては成績より除外した。

すべての群を術後 13 週目に前日より絶食 (水分のみ自由摂取) としたあと断首屠殺して膵を手早くとり出し, その重量を測定した。ついで, 膵 100 mg をリンゲル液 10 ml にて Potter Elvehjen 型 (20 ml) のホモジュナイザーを用い, 約 2000 R.P.M. で 10 回ホモジュナイトし, 1500 × g 15 分間冷凍遠沈し, その上層液を用い膵内アミラーゼ量, 膵内リパーゼ量, 膵内蛋白量を測定した。アミラーゼ量は “Ultra Zyme Plus  $\alpha$ -Amyl” (国際試薬 K.K.) を用い, Nikon-RA 270 自動分析装置にて測定した<sup>22,107)</sup>。リパーゼ量の測定は “Serum Reagent Set” (国際試薬 K.K.) を用いて比濁法<sup>103)</sup> にて行い, 蛋白量はトリクロール酢酸法<sup>9)</sup> にて行った。

最後に残膵を 10%ホルマリンにて固定し, 残膵組織の長軸方向にて切片を作成し, H.E. 染色にて光顕レベルにおける組織学的検討を加えた。

尚, 各成績の有意差の検定には, t 検定を用いた。

成 績

1. 体 重

初体重は、正常対照群 $147 \pm 2$  g, 85%膵切除群 $144 \pm 2$  g, 85%膵切除後 TI 投与群  $145 \pm 2$  g であり、それぞれ有意差はなかった。術後12週における体重は、正常対照群  $327 \pm 3$  g, 85%膵切除群 $304 \pm 4$  g, 85%膵切除後 TI 投与群  $290 \pm 4$  g であり、85%膵切除ラットにおいては術後 TI の投与の有無にかかわらず正常対照群に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に低下していた。次に、85%膵切除群と85%膵切除後 TI 投与群の術後12週における体重を比較してみると、術後 TI 投与した群において減少傾向を認めたが有意差はなかった (Fig. I-2)。

2. 膵重量

膵重量は、Fig. I-3 に示すように、正常対照群  $766 \pm 27$  mg, 85%膵切除群  $218 \pm 7$  mg, 85%膵切除後 TI 投与群  $411 \pm 19$  mg であった。また、正常対照群の膵重量を100%とすると85%膵切除群は28%であり、85%膵切除後 TI 投与群は52%であった。すなわち、膵大量切除後 TI を投与した群の膵重量は、術後 TI を投与しなかった群の膵重量の1.9倍にも増大していた。このように、膵大量切除後の残存膵に対する TI の膵膵重量大作用を観察確認することができた。

3. 膵内分泌機能

1) i.v. GTT における血糖値

4週および12週後の各群における耐糖能の成績を Table I-1 に示す。

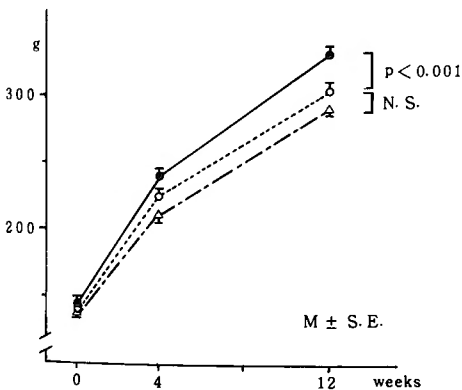


Fig. I-2. Changes in body weight. ●—●; normal rats. ○—○; 85% pancreatectomized rats. △—△; 85% pancreatectomized rats treated with trypsin inhibitor. N.S.; not significant.

まず4週における正常対照群の糖負荷前の血糖値は  $108 \pm 5$  mg/dl であり、糖負荷後5分、20分、45分の血糖値はそれぞれ  $337 \pm 11$  mg/dl,  $153 \pm 6$  mg/dl,  $119 \pm 5$  mg/dl であった。これに対し、85%膵切除群の糖負荷前と糖負荷後5分の血糖値はそれぞれ  $119 \pm 8$  mg/dl,  $356 \pm 8$  mg/dl であって、正常対照群と比し有意差はなかったが、糖負荷後20分と45分の血糖値はそれぞれ  $263 \pm 14$  mg/dl,  $206 \pm 14$  mg/dl と、正常対照群に比し高い値を示し耐糖能の障害が観察された。つぎに、4週における85%膵切除後 TI 投与群の成績を上述した85%膵切除群のそれと比較してみると、85%膵切除後 TI 投与群の糖負荷前、負荷後5分、20分の血糖値はそれぞれ  $116 \pm 6$  mg/dl,  $360 \pm 7$  mg/dl,  $234 \pm 11$  mg/dl と、85%切除群との間に有意差はなかったが、負荷後45分の血糖値は  $149 \pm 8$  mg/dl と、85%切除群のそれに比し有意 ( $p < 0.001$ ) に低い値を示し、術後の TI 投与による耐糖能の改善が観察された。

12週における正常対照群の糖負荷前の血糖値は  $115 \pm 3$  mg/dl であり、糖負荷後5分、20分、45分の血糖値はそれぞれ  $392 \pm 8$  mg/dl,  $173 \pm 7$  mg/dl,  $116 \pm 4$  mg/dl であった。これに対し、85%膵切除群の糖負荷前、負荷後5分、20分、45分の血糖値はそれぞれ  $131 \pm 7$  mg/dl,  $423 \pm 5$  mg/dl,  $300 \text{ mg} \pm 12 \text{ mg/dl}$ ,  $249 \pm 20$  mg/dl と、いずれの時点においても正常対照群と比べそれぞれ有意 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )

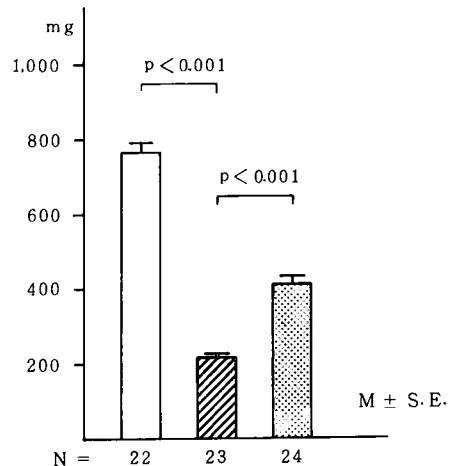


Fig. I-3. Pancreatic wet weight at 13 weeks. Open column; normal rats. Striped column; 85% pancreatectomized rats. Dotted column; 85% pancreatectomized rats treated with trypsin inhibitor. N; number of animals.

Table I-1. Blood glucose levels in i. v. GTT.

rats groups	blood glucose levels in i.v. GTT (mg/dl)			
	before	5min.	20min.	45min.
I. 4-week groups				
A. normal (n=14)	108±5	337±11	153± 6	119± 5
B. 85% pancreatectomy alone (n=13)	119±8	356± 8	263±14	206±14
p-values (compared to A)	NS	NS	p<0.001	p<0.001
C. 85% pancreatectomy + TI (n=15)	111±6	360±7	234±11	149± 8
p-values (compared to B)	NS	NS	NS	p<0.001
II. 12-week groups				
A. normal (n=14)	115±3	392± 8	173± 7	116± 4
B. 85% pancreatectomy alone (n=11)	131±7	423± 5	300±12	249±20
p-values (compared to A)	p<0.05	p<0.01	p<0.001	p<0.001
C. 85% pancreatectomy + TI (n=10)	115±8	399±11	273± 6	202±11
p-values (compared to B)	NS	NS	NS	p<0.05

mean ± S.E.

に高い値を示し、4週における85%膵切除群よりも耐糖能障害が進行しているのが観察された。つぎに、12週における85%膵切除後 TI 投与群の成績を上記85%膵切除群と比較してみると、85%膵切除群の糖負荷前、負荷後5分、20分の血糖値はそれぞれ  $115 \pm 8$  mg/dl,  $399 \pm 11$  mg/dl,  $273 \pm 6$  mg/dl と、85%膵切除群に比し低下傾向を示したがいずれも有意差はなかった。しかし、糖負荷後45分の血糖値は  $202 \pm 11$  mg と、85%膵切除群のそれに比し有意 ( $p < 0.05$ ) に低下し、12週においても術後の TI 投与による耐糖能の改善が観察された。

さらに、これらの時の糖消失率K値を求めて85%膵切除群と膵切除後 TI 投与群を比較してみると、85%膵切除群では術後4週および12週でそれぞれ  $1.00 \pm 0.12$ ,  $0.73 \pm 0.19$  であり、一方、85%膵切除後 TI 投与群では術後4週および12週でそれぞれ  $1.73 \pm 0.18$ ,  $1.54 \pm 0.18$  と、術後4週および12週ともにそれぞれ有意 ( $p < 0.005$ ,  $p < 0.02$ ) の糖消失率K値の改善を認めた (Fig. I-4)。

## 2) i.v. GTT における血中インシュリン値

i.v. GTT 時の血中インシュリン値を Table I-2 に示す。4週における正常対照群の糖負荷前および負荷後5分、20分、45分の血中インシュリン値は、それぞれ  $26.1 \pm 15 \mu\text{U/ml}$ ,  $45.9 \pm 3.6 \mu\text{U/ml}$ ,  $34.0 \pm 1.9 \mu\text{U/ml}$ ,  $22.8 \pm 2.0 \mu\text{U/ml}$  であった。85%膵切除群では、糖負荷前、負荷後5分、20分でそれぞれ  $20.5 \pm 1.7 \mu\text{U/ml}$ ,

$21.6 \pm 1.7 \mu\text{U/ml}$ ,  $20.0 \pm 4.8 \mu\text{U/ml}$  と、正常対照群に比しそれぞれの有意 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) に低下していたが、負荷後45分値は  $19.2 \pm 1.0 \mu\text{U/ml}$  と有意差はなかった。また、85%膵切除後 TI 投与群の糖負荷前および負荷後5分、20分、45分の血中インシュリン値は、それぞれ  $16.7 \pm 1.1 \mu\text{U/ml}$ ,  $26.0 \pm 2.4 \mu\text{U/ml}$ ,  $21.8 \pm 1.2 \mu\text{U/ml}$ ,  $16.0 \pm 1.0 \mu\text{U/ml}$  であった。

つぎに、12週における正常対照群の糖負荷前および

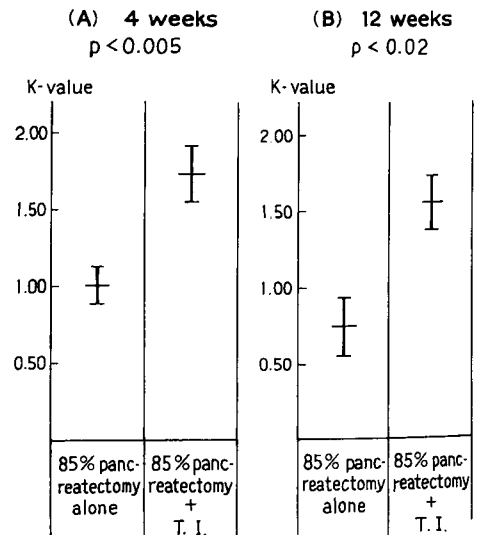


Fig. I-4. Glucose elimination rate (K-value) Vertical bars indicated means ± SE.

**Table I-2.** Serum insulin levels in i. v. GTT.

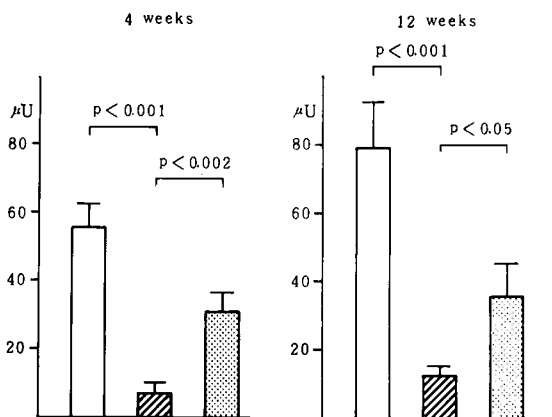
rats groups	serum insulin levels in i.v. GTT ( $\mu\text{U/ml}$ )			
	before	5min.	20min.	45min.
<b>I. 4-week groups</b>				
A. normal (n=13)	26.1 $\pm$ 1.5	45.9 $\pm$ 3.6	34.0 $\pm$ 1.9	22.8 $\pm$ 2.0
B. 85% pancreatectomy alone (n=12)	20.5 $\pm$ 1.7	21.6 $\pm$ 1.7	20.0 $\pm$ 4.8	19.2 $\pm$ 1.0
p-values (compared to A)	p<0.05	p<0.001	p<0.001	NS
C. 85% pancreatectomy +TI (n=14)	16.7 $\pm$ 1.1	26.0 $\pm$ 2.4	21.8 $\pm$ 1.2	16.0 $\pm$ 1.0
p-values (compared to B)	NS	NS	NS	p<0.05
<b>II. 12-week groups</b>				
A. normal (n=13)	34.3 $\pm$ 1.8	64.9 $\pm$ 4.5	44.4 $\pm$ 4.1	29.5 $\pm$ 1.5
B. 85% pancreatectomy alone (n=10)	19.4 $\pm$ 2.3	23.0 $\pm$ 1.9	20.9 $\pm$ 1.8	17.4 $\pm$ 1.9
p-values (compared to A)	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
C. 85% pancreatectomy +TI (n=10)	19.4 $\pm$ 2.3	29.1 $\pm$ 3.3	21.7 $\pm$ 2.6	19.2 $\pm$ 1.7
p-values (compared to B)	NS	NS	NS	NS

mean $\pm$ S.E.

負荷後5分、20分、45分での血中インシュリン値は、それぞれ 34.3 $\pm$ 1.8 $\mu\text{U/ml}$ 、64.9 $\pm$ 4.5 $\mu\text{U/ml}$ 、44.4 $\pm$ 4.1 $\mu\text{U/ml}$ 、29.5 $\pm$ 1.5 $\mu\text{U/ml}$ であった。85%膵切除群の糖負荷前および負荷後5分、20分、45分の血中インシュリン値は、それぞれ 19.4 $\pm$ 2.3 $\mu\text{U/ml}$ 、23.0 $\pm$ 1.9 $\mu\text{U/ml}$ 、20.9 $\pm$ 1.8 $\mu\text{U/ml}$ 、17.4 $\pm$ 1.9 $\mu\text{U/ml}$ と上記正常対照群に比しいずれも有意(p<0.001)に低

下していた。85%膵切除後 TI 投与群の糖負荷前および負荷後5分、20分、45分の血中インシュリン値は、それぞれ 19.4 $\pm$ 2.3 $\mu\text{U/ml}$ 、29.1 $\pm$ 3.3 $\mu\text{U/ml}$ 、21.7 $\pm$ 2.6 $\mu\text{U/ml}$ 、19.2 $\pm$ 1.7 $\mu\text{U/ml}$ であった。

ここで、4週および12週におけるそれぞれの群の糖負荷前と糖負荷後5分の血中インシュリン値を比較してみると、正常対照群では4週、12週ともに糖負荷後



**Fig. I-5.** Integrated insulin response between before and 5 minutes. Open column; normal rats. Striped column; 85% pancreatectomized rats. Dotted column; 85% pancreatectomized rats treated with trypsin inhibitor. Vertical bars indicated mean $\pm$ S.E.

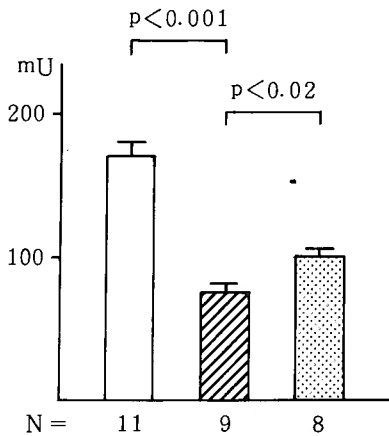


Fig. I-6. Insulin contents in pancreas expressed per 100 grams of body weight. Open column; normal rats. Striped column; 85% pancreatectomized rats treated with trypsin inhibitor. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals.

5分のインシュリン値が負荷前に比し有意 ( $p < 0.001$ ) に高いのに対し, 85%膵切除群では4週, 12週ともに糖負荷前と糖負荷後5分の血中インシュリン値の間に有意差はなく, 糖負荷によるインシュリンの分泌反応をほとんど認めなかった。これに対し, 85%膵切除後 TI 投与群においては, 4週および12週ともに糖負荷後5分の血中インシュリン値が負荷前値に比しそれぞれ有意 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) に上昇しており, 糖負荷によるインシュリン分泌反応を認めた。

この糖負荷後5分間の Integrated Insulin Response  $\Sigma \Delta IRI$  (5分) を計算してみると, 4週における正常対照群, 85%膵切除群, 85%膵切除後 TI 投与群でそ

れぞれ  $55.1 \pm 7.1 \mu U$ ,  $7.1 \pm 3.2 \mu U$ ,  $30.9 \pm 5.9 \mu U$  であり, 12週における正常対照群, 85%膵切除群, 85%膵切除後 TI 投与群でそれぞれ  $79.0 \pm 14.0 \mu U$ ,  $12.3 \pm 3.2 \mu U$ ,  $35.6 \pm 9.8 \mu U$  であった。すなわち, 4週, 12週においても85%膵切除後 TI 投与群の  $\Sigma \Delta IRI$  は, 85%膵切除群に比しそれぞれ有意 ( $p < 0.002$ ,  $p < 0.05$ ) に増大していた (Fig. I-5)。

### 3) 膵内インシュリン量

13週後の各群における全膵組織に含まれているインシュリン量を体重 100 g 当りの量として換算比較してみると, 正常対照群で  $191 \pm 7.8$  mU, 85%膵切除群で  $73 \pm 3.5$  mU, 85%膵切除後 TI 投与群で  $97 \pm 7.5$  mU であった。すなわち, 85%膵切除後 TI 投与群では, 85%膵切除群に比し約 1.3 倍に有意 ( $p < 0.02$ ) に増加していた (Fig. I-6)。

## 4. 膵外分泌機能

### 1) PFD 試験

正常対照群の PFD 試験における PABA 排泄率は, 4週で  $54.1 \pm 1.7\%$ , 12週で  $59.0 \pm 3.0\%$  であった。

85%膵切除群の PABA 排泄率は, 4週で  $42.0 \pm 3.4\%$  であり正常対照群に比し有意 ( $p < 0.02$ ) に低下していたが, 12週では  $50.8 \pm 2.6\%$  であり正常対照群に比し低下傾向を示したが有意差はなかった。

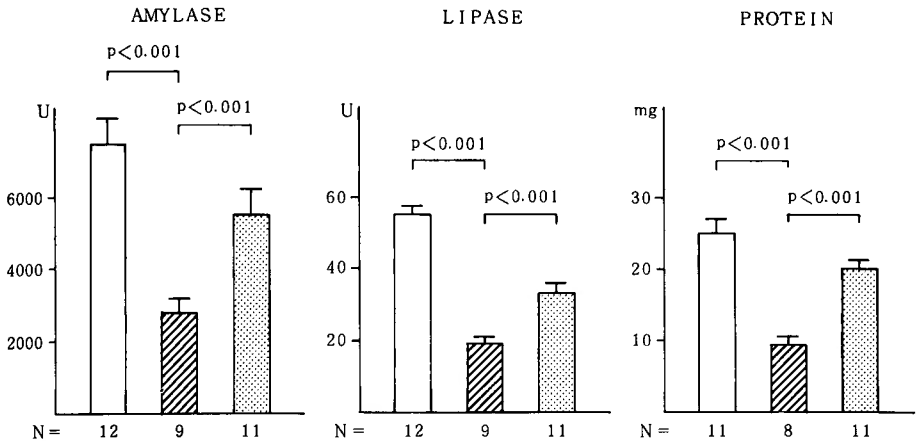
85%膵切除後 TI 投与群の成績を上記85%膵切除群と比較すると, 術後 TI を投与した群の4週, 12週における PABA 排泄率は, それぞれ  $58.6 \pm 2.9\%$ ,  $59.2 \pm 2.6\%$  と, 上述した術後 TI を投与しなかった85%膵切除群に比べてそれぞれ有意 ( $p < 0.002$ ,  $p < 0.05$ ) の改善を認めた (Table I-3)。

### 2) 膵内酵素・蛋白量

13週後における各群の全膵組織に含まれる酵素お

Table I-3. PFD-test.

rats groups	cumulative % PABA recovery in urine (6 hours)	
	4-weeks	12-weeks
A. normal	$54.1 \pm 1.7$ (N=9)	$59.0 \pm 3.0$ (N=10)
B. 85% pancreatectomy alone	$42.0 \pm 3.4$ (N=12)	$50.8 \pm 2.6$ (N=13)
p-values (compared to A)	$p < 0.02$	NS
C. 85% pancreatectomy + TI	$58.6 \pm 2.9$ (N=12)	$59.2 \pm 2.6$ (N=10)
p-values (compared to B)	$p < 0.002$	$p < 0.05$
	mean $\pm$ S.E.	



**Fig. 1-7.** Amylase, lipase and protein contents in pancreas expressed per 100 grams of body weight. Open column; normal rats. Striped column; 85% pancreatectomized rats. Dotted column; 85% pancreatectomized rats treated with trypsin inhibitor. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals.

よび蛋白質量を体重 100 g 当りの量として換算比較すると、膵内アミラーゼ量は、正常対照群、85%膵切除群、85%膵切除後 TI 投与群でそれぞれ  $7543 \pm 670$  U、 $2837 \pm 343$  U、 $5520 \pm 72$  U であり、膵内リパーゼ量は正常対照群、85%膵切除群、85%膵切除後 TI 投与群でそれぞれ  $54.9 \pm 8.8$  U、 $18.9 \pm 1.7$  U、 $32.9 \pm 2.9$  U であり、膵内蛋白質量は、正常対照群、85%膵切除群、85%膵切除後 TI 投与群でそれぞれ  $24.9 \pm 7.3$  mg、 $9.4 \pm 1.0$  mg、 $20.1 \pm 1.3$  mg であった (Fig. 1-7)。すなわち、85%膵切除後 TI を投与した群において膵内アミラーゼ量、膵内リパーゼ量、膵内蛋白質量は、それぞれ術後 TI を投与しなかった群の 1.9 倍、1.7 倍、2.1 倍に増大していた。

5. 組織学的検索

13週後における85%膵切除後のラットの残膵組織を H.E. 染色により顕微鏡的観察を加えた。まず、ラ氏島

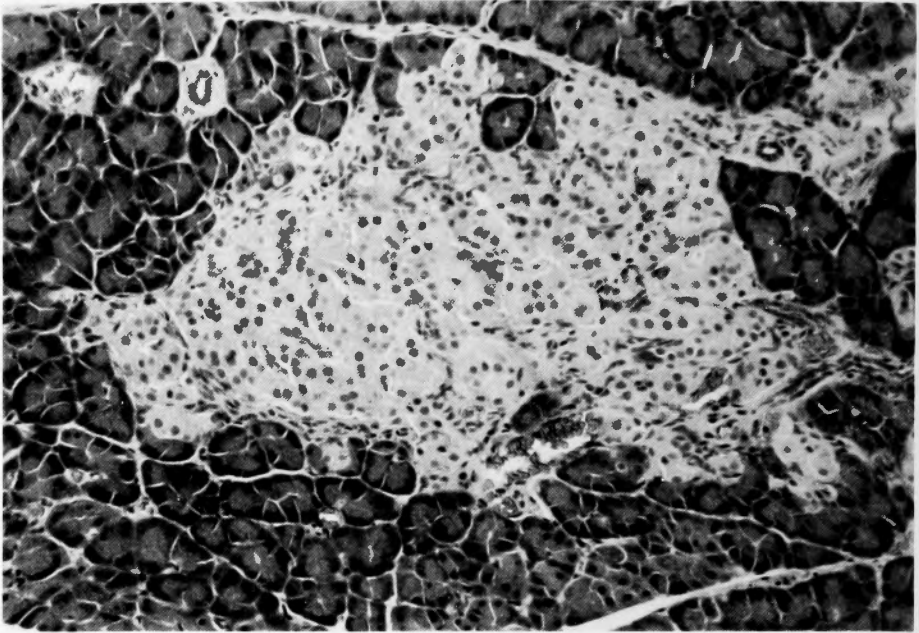
については Fig. 1-8 に示すように変形と線維化およびラ氏島内への細胞浸潤を認めた。そして、その発現頻度をみたとところ Table 1-4 に示すように変形が53.0%、線維化が57.6%、細胞浸潤が15.2%であり、これらのいずれかの変化をもつ異常ラ氏島の出現頻度は全体の66.7%であった。これに対し、85%膵切除後 TI 投与群のラットの残膵における変形したラ氏島、線維化したラ氏島、細胞浸潤を伴ったラ氏島の出現頻度はそれぞれ28.9%、25.3%、4.8%であり、このような異常所見をもつ異常ラ氏島の出現頻度は32.5%と85%膵切除群に比し半減していた。しかし、1切片標本当りのラ氏島数を数えてみると、85%膵切除群で7.3個であり、85%膵切除後 TI 投与群では6.9個であり、術後 TI の投与によってラ氏島の数の増加は認めなかった。

つぎに、膵腺房細胞を85%膵切除群と85%膵切除後

**Table 1-4.** ラ氏島の変化

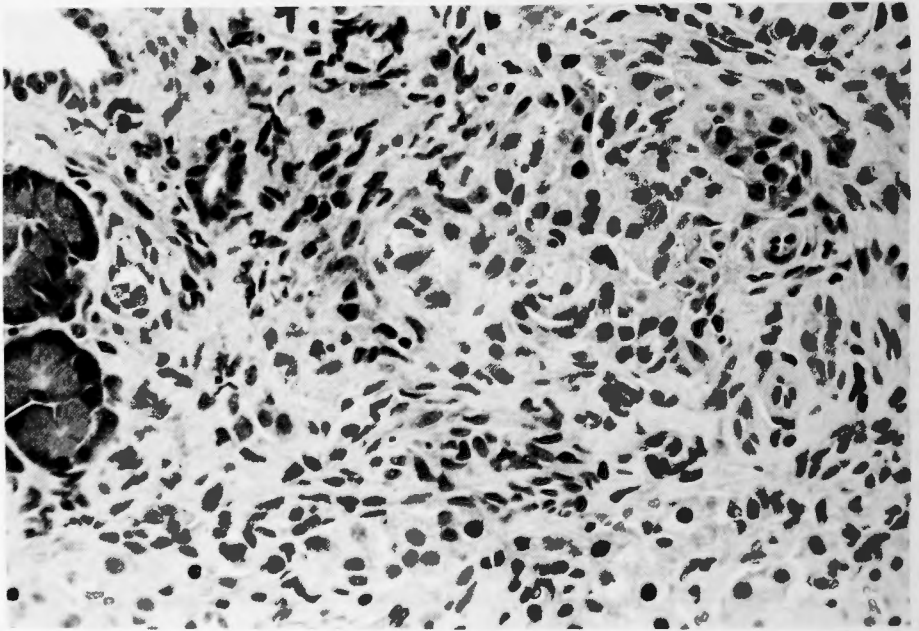
	数えたラ氏島数	ラ氏島数 1標本	異常ラ氏島数	変形	線維化	細胞浸潤
58%膵切除 N=9	66	7.3	44 (66.7%)	35 (53.0%)	38 (57.6%)	10 (15.2%)
85%膵切除 +T.I. N=12	83	6.9	27 (32.5%)	24 (28.9%)	21 (25.3%)	4 (4.8%)





A. ラ氏島の変形

×100



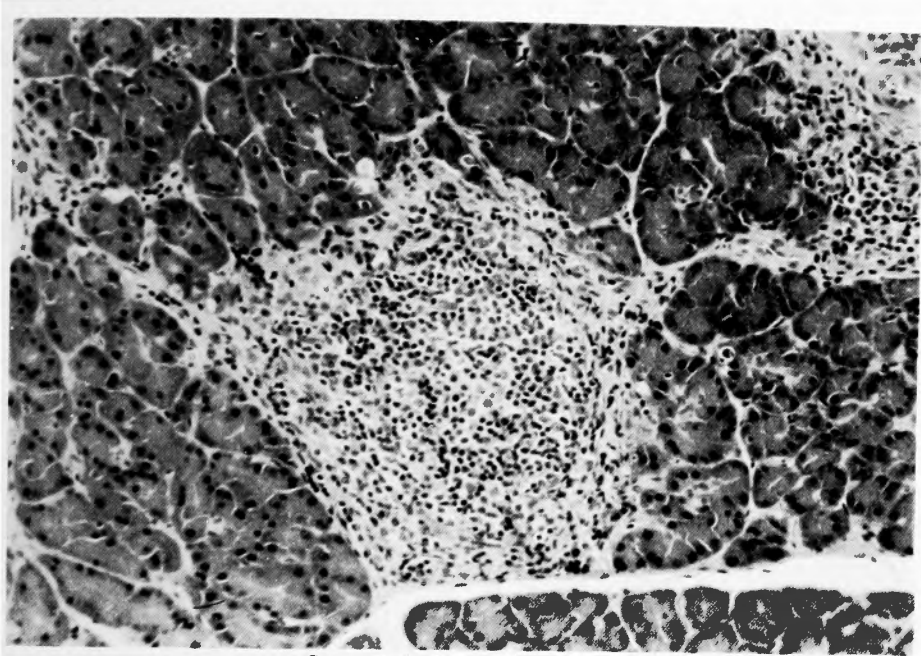
B. ラ氏島の線維化

×200

TI 投与群において比較してみると Fig. I-9 に示すように、85%膵切除後 TI 投与群のラットにおいて明らかな膵腺房細胞の肥大とチモール顆粒の増加を認めた (Fig. I-9).

### 考 案

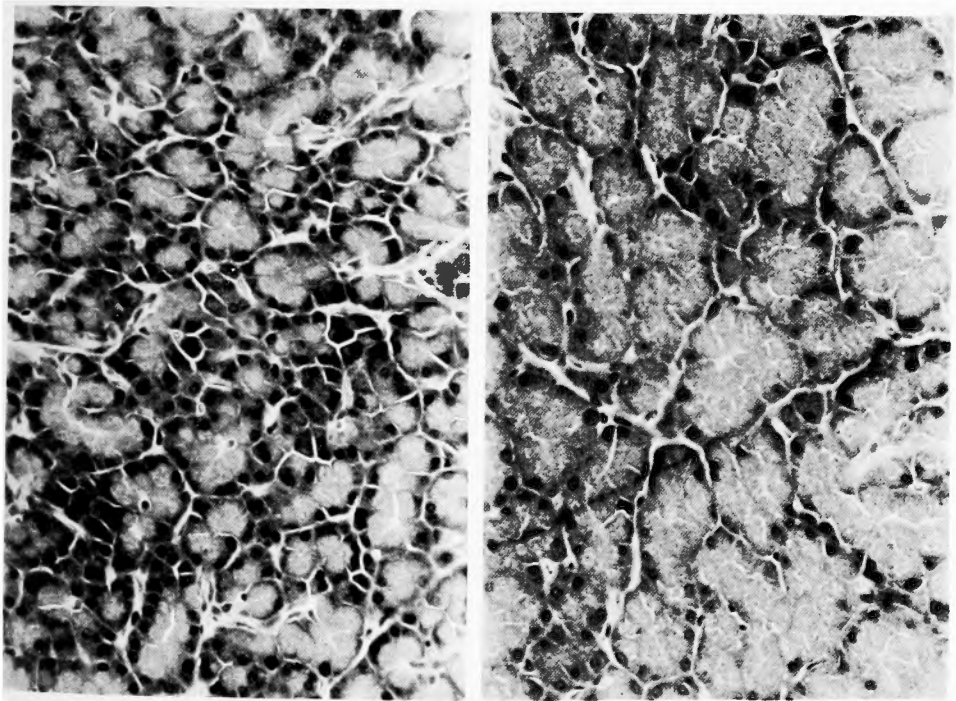
膵大量切除後の膵内分泌機能障害に関しては, Sandmyer<sup>9)</sup> を初めとして多くの報告がある<sup>16,33,62,70,80,102</sup>



C. ラ氏島内への細胞浸潤

×100

Fig. I-8. 85%膵切除ラットの残存膵のラ氏島の変化. H.E. 染色



A. 85%膵切除ラット

B. 85%膵切除後 TI 投与ラット

Fig. I-9. 膵腺細胞 H.E. 染色 ×200

Bにおいて明らかな腺房細胞の肥大とチモーゲン顆粒の増加を認める

110, 111, 112).

ヒトにおける膵大量切除後の糖尿病の発生に関しては、Nortonら<sup>80)</sup>が急性出血性膵炎に対して膵尾側80%以下の膵切除を行ったところ糖尿病の発症はみなかったが、膵尾側85%の膵切除を行った患者では術後糖尿病の発症をみたと報告している。また、Freyら<sup>16)</sup>は慢性膵炎患者において膵尾側90~80%切除で79%に、そして膵尾側80~40%切除で18%に、それぞれ術後インシュリン依存性の糖尿病の発症をみたと報告している。本邦では、米村ら<sup>112)</sup>が胃全摘に65%膵尾側合併切除した患者で、術後耐糖能およびインシュリン分泌反応の有意の低下をみたと報告している。

犬における膵大量切除後の糖尿病の発症に関して、Yasugiら<sup>110)</sup>は膵尾側88%以上の切除犬では術後早期に糖尿病が発症し、88~70%切除犬では術後6ヶ月位より糖尿病の発症をみる Sandmyer 型糖尿病の形をとり、70%以下の切除犬では糖尿病の発症をみなかったとのべ、また、Higuchiら<sup>33)</sup>や富川<sup>102)</sup>もほぼ同様の報告をしている。

ラットにおける膵大量切除後の糖尿病の発症に関して、Martinら<sup>62)</sup>は膵尾側95%切除ラットにおいて術後80日目に57%のラットに高血糖および尿糖を認め、膵内のインシュリン量の減少およびラ氏島のβ細胞の変性とラ氏島の線維化を認めたと報告している。米村<sup>111)</sup>は60%膵切除ラットでは術後耐糖能およびインシュリン分泌反応の障害を認めたと、術後6ヶ月目にはそれぞれ改善傾向を示し尿糖の出現は実験期間中認めなかったと述べ、90%切除ラットでは術後6ヶ月目においても耐糖能およびインシュリン分泌反応の改善を認めず尿糖の出現を認めたと報告している。

本実験ではラットを用いて85%膵尾側切除を行ったところ、空腹時血糖は術後4週で正常対照群と有意差はなかったが術後12週では有意に上昇し、耐糖能およびインシュリン分泌反応は術後4週および12週ともに障害されており、組織学的にはラ氏島に線維化・変形・細胞浸潤の出現を認めた。これらの成績は上記報告にはほぼ一致する結果であった。

さて、TIの膵内分泌に対する効果に関し Melmedら<sup>68)</sup>は、大豆から抽出したTIを正常ラットに8~10週経口投与すると耐糖能は変わらないがインシュリン分泌反応は低下し、ラ氏島は小さくなり膵内のインシュリン量は減少していたと報告した。その後、Ihseら<sup>37, 38)</sup>は牛肺から抽出したTIを正常ラットに経口投与したところ、3週間ではインシュリン分泌反応は低下

していたが8週間投与するとインシュリン分泌反応の低下を認めなかったと述べ、また単位膵当りの膵内インシュリン量は3週群でも8週群においても変化しなかったと報告している。一方、藤田ら<sup>20)</sup>は大豆から抽出したTIを正常ラットに経口投与して膵内インシュリン量が増大するのを認め、さらにβ細胞の増殖とそれに伴うラ氏島の肥大を観察したと報告<sup>109)</sup>している。以上のように、正常膵の内分泌系に対するTIの効果に関しては必ずしも見解の一致をみるに至っていない。

薬物性糖尿病に対するTIの効果に関し、Ihseら<sup>41)</sup>はアロキサン糖尿病ラットに牛肺から抽出したTIを経口投与し、空腹時血糖の改善と糖に対するインシュリン分泌反応の改善および膵内インシュリン量の増加を観察し、TIが糖尿病ラットのインシュリン分泌細胞に対して栄養効果をもつことを指摘している。しかし、この糖尿病ラットの血糖を下げたのは、インシュリン分泌反応改善によるよりもTIが未知のホルモンを介して末梢組織での糖利用を亢進させた<sup>59)</sup>ためであろうと推定している。酒井ら<sup>90)</sup>は、Chinese Hamsterにおける Monosodium Glutamate 誘発高血糖症の発症が、合成TIであるFOY-305を早期から投与すると著しく抑制され発症した高血糖症も300mg/dl以下と軽度であったと報告している。また、木生野<sup>53)</sup>は未治療の成人型糖尿病に対して合成TIであるFOY-305の投与を行い糖尿病の改善した症例を報告している。

本実験では、85%膵切除により発症せしめた糖尿病性ラットに術後4週および12週間にわたりTIを経口投与したところ、4週および12週ともに耐糖能の改善を認めた。さらに、i.v. GTT時のインシュリン分泌反応を $\Sigma 4IRI$ (5分)でみた成績でもTI投与群では有意に改善されており、実際に膵組織内に含まれている膵内インシュリン量も体重100g当りでは有意の増加を示した。また、組織学的検索ではラ氏島の増加を示唆する所見こそは認められなかったものの、異常ラ氏島数の減少が観察された。これらの成績より、TIの経口投与は膵大量切除ラットの残存膵のラ氏島の荒廃の進展を抑制し、膵内分泌機能保持に有効であると考えられた。

このような膵大量切除ラットにおける残存膵の内分泌細胞へのTI奏効機序を考察するに、Ihse<sup>41)</sup>が糖尿病ラットにおいてTIの投与により膵内インシュリン量の増大とインシュリン分泌反応の改善を観察し、また本実験でも残存膵内におけるインシュリン量の増大

とインシュリン分泌反応の改善を確認したことや正常ラットに TI を投与すると膵内のインシュリン量の増大<sup>19,20</sup>とインシュリン分泌細胞が増殖する事実<sup>109</sup>などから考えると、TI の  $\beta$  細胞への直接的な栄養効果の存在の可能性が想定できる。しかし、一方で膵大量切除ラットや糖尿病ラットにおける膵外分泌障害がインシュリンの投与により改善することが報告<sup>31,82,99,106</sup>され、また膵内の蛋白合成がインシュリンによって亢進することが報告<sup>9</sup>され、さらに解剖学的にも膵臓の細動脈がまずラ氏島中心部に入りそこから放射状分枝した血管がラ氏島を還流し、そして周囲の膵外分泌組織へと還流していることが実証され<sup>18</sup>、膵腺房細胞へのインシュリンの栄養効果が裏づけられつつある。また、TI の膵外分泌組織に対する栄養効果が多くの研究者により確認されている<sup>19,23,24,37,38,39,67,81,89,109</sup>ことより考えると、本実験の膵大量切除ラットにおける TI 投与による膵内インシュリン量の増大およびその分泌反応の改善は、TI が膵外分泌細胞に対して栄養効果をもつため膵外分泌細胞のインシュリン需要が減少することにより、残存膵のインシュリン分泌細胞への負担が減少し残存膵のインシュリン分泌細胞の荒廃が抑制されたために生じたものとも考えられる。いずれにせよ TI の膵大量切除後の膵内分泌機能増強機序に関しては、グルカゴン分泌に関する問題<sup>33,71,102,110,112</sup>も介入している可能性もあり、今後さらなる研究が必要であろう。

膵大量切除後の膵外分泌機能に関して、Holz<sup>36</sup> は 95%膵切除ラットにおいて術後 2 週でトリプシンとアミラーゼの分泌は術前の 60~80%に減少したが術後 6 週では正常化したと述べている。一方、荻野<sup>31</sup> は 60%膵切除ラットと 90%膵切除ラットにおいて術後 6 ヶ月間にわたり検索したところ両者とも術後膵液量とアミラーゼの分泌低下を観察したと報告している。

本実験ではまず 85%膵切除を行って術後 4 週および術後 12 週に PFD 試験で膵外分泌機能を検索したところ、術後 4 週では PABA 排泄率の有意の低下が認められたが、術後 12 週においては低下傾向をみるにとどまった。この 85%膵切除群の術後 12 週において PABA 排泄率が回復傾向を示したのは、古くから多く研究者により指摘されているラット膵切除後の残存膵の再生現象<sup>14,56,74,85</sup>によるものと考えられる。そして、85%膵切除後に TI を併用投与したところ、術後 4 週においてもまた術後 12 週においても、前記した術後 TI を投与しなかったラットに比べ PFD 試験における

PABA 排泄率の有意の改善を認めた。そこでさらに、膵内アミラーゼ量と膵内リパーゼ量と膵内蛋白量を直接定量比較したところ、85%膵切除後 TI 投与群は非投与群に比しそれぞれ 1.9 倍、1.7 倍、2.1 倍に前記膵内酵素・蛋白量は増大しており、組織学的には膵腺房細胞の肥大とチモーゲン顆粒の増加を確認した。

TI 正常ラットの膵外分泌機能に関して、Rathman<sup>89</sup> は卵白から抽出した TI をラットに 6 日間経口投与して、膵内酵素量の増大と膵外分泌のトリプシノーゲンとキモトリプシノーゲンの排出増加を観察している。また、Fölsch<sup>15</sup> は TI を含むといわれている生大豆を経口投与して外因性 CCK・PZ に対するアミラーゼとトリプシン分泌が増大するのを観察している。

今回のわれわれの実験成績から、TI がラットにおいては正常膵に対してだけではなく、膵大量切除の残存膵の膵腺房細胞に対しても栄養効果をもち、その膵外分泌機能保持にも役立つと考えられた。

以上のことから、膵大量切除後に必発する膵内外分泌障害を是正する一手段として、TI の経口投与は臨床的にも応用できる余地があるものと思われる。

## 第 II 章 閉塞性黄疸下での Trypsin Inhibitor の膵栄養効果

Trypsin Inhibitor (以下 TI と略す) は、自然界の動植物中から抽出されてきたが<sup>36,32,54</sup>が、近年はその合成が可能となった<sup>75,101</sup>そして、この TI の経口投与は、ラットの膵重量と膵内酵素量の増加、すなわち、膵栄養効果をもたらすことが知られており<sup>3,4,23,24,37,39,67,81,89,98,109</sup>、併せて、膵外分泌を亢進させることも知られている<sup>26,28,60,61,95</sup>そして、この TI の膵栄養効果と膵外分泌亢進作用は、上部消化管に存在するホルモン一恐らく CCK・PZ を介して発現するであろうことが明らかにされつつある<sup>19,26,27,28,39,50,61,67,95</sup>。

一方、閉塞性黄疸時には高セクレチン血症の存在が指摘されている<sup>114</sup>。そして、このセクレチンは単独でも膵栄養効果があるといわれ<sup>83</sup>、また、CCK・PZ と同様の生理作用をもつセルレインの膵栄養効果を相乗的に増強することが、近年 Solomon<sup>ら</sup><sup>100</sup>や Dembinski<sup>ら</sup><sup>13</sup>により確認されている。

そこで、筆者は、TI の経口投与により惹起される膵栄養効果に対して、同時に付加した閉塞性黄疸がなんらかの影響を及ぼすのではないかと考え、以下の実験的研究を行った。

## 対象および方法

生後約11週、体重 240~270 g の Wister 系雄性ラット (静岡実験動物農業組合より購入) を用い、以下の3群を作成した。

(1) 単開腹後生理食塩水を経口的に投与した群 (以下対照群と略す) (N=7)

(2) 単開腹後 Trypsin Inhibitor を経口的に投与した群 (以下 TI 単独投与群と略す) (N=7)

(3) 閉塞性黄疸作成後 Trypsin Inhibitor を経口的に投与した群 (以下黄疸+TI 投与群と略す) (N=11)

開腹は、ペントバルビタール 30 mg/kg の腹腔内投与麻酔下にて行った。単開腹は、上腹部正中切開にて行い、約5分間外気にさらした後閉腹した。閉塞性黄疸は、単開腹と同じ長さの上腹部正中切開にて開腹し、膵組織への機械的刺激をさけつつ肝門部で総胆管を2重結紮・切離後両断端を1 cm 以上離間する術式<sup>4)</sup>にて作成した。ラットは、術後自動空調・照明下の室で、固形飼料 (船橋農場 K.K. の F-2) と飲料水を自由摂取の形で与え、1匹1自動ケージにて飼育した。

生理食塩水や TI の投与は強制的に行った。すなわち、術後翌日より毎日1回午後2時に、エーテル麻酔下にて経口的に胃ゾンデを胃内に挿入し、そのゾンデを通して生理食塩水 2.0 ml または TI 50 mg 強制的に投与した。TI は合成 TI である [N,N-Dimethylcarbamoylmethyl 4-(4-guandinobenzoxo)-phenylacetate]-methasulphonate<sup>10)</sup> (FOY-305) を蒸留水で 25 mg/ml の濃度に溶して用いた。

術後10日目に1夜絶食 (水分のみ自由摂取) させて、TI の最終投与より20~24時間後に体重を測定した後断首屠殺し血清を採取し総ビリルビン値の測定を行った。つぎに、膵組織を周囲の脂肪組織より入念に遊離後取り出し膵重量を測定した。ついで、膵尾部 100 mg を用いて第1章と同じ方法にて膵内蛋白と膵内アミラーゼの抽出を行い、蛋白量は Meulemans 法<sup>9)</sup>でアミラーゼ量は第1章と同じ方法にて測定した。

残膵は10%ホルマリンにて固定し、H.E. 染色にて光顕レベルによる組織学的検索を加えた。

尚、黄疸+TI 投与群の中4匹が実験中死亡したため成績より除外した。

## 成 績

### 1. 体 重

終体重はすべての群において初体重より減少してお

り、減少量は黄疸+TI 群において一番著しかった。しかし、終体重は対照群と TI 単独投与群の間に有意差はなく、TI 単独投与群と黄疸+TI 投与群の間にも有意差はなかった (Fig. II-1)。

### 2. 膵重量

屠殺時の膵重量をみたところ、対照群では 670 mg から 760 mg までで平均  $720 \pm 14$  mg で TI 単独投与群では 980 mg から 1420 mg までで平均  $1150 \pm 53$  mg であり、黄疸+TI 投与群では 1440 mg から 1700 mg までで平均  $1576 \pm 36$  mg であった (Fig. II-2)。すなわち、TI 単独投与群の膵重量は対照群のそれに比べ1.6倍に有意 ( $p < 0.001$ ) に増加したにとどまったのに対し、黄疸+TI 投与群の膵重量は対照群の2.2倍、そして TI 単独投与群の1.37倍に有意 ( $p < 0.001$ ) に増加した。かくの如く、TI の膵重量増加作用が閉塞性黄疸付加により有意に増強されるのを確認した。

### 3. 血清総ビリルビン値

対照群と TI 単独投与群はともに肉眼的に黄疸を認めず、血清総ビリルビン値はそれぞれ  $0.5 \pm 0.04$  mg/dl、 $0.6 \pm 0.08$  mg/dl であった。黄疸+TI 投与群にお

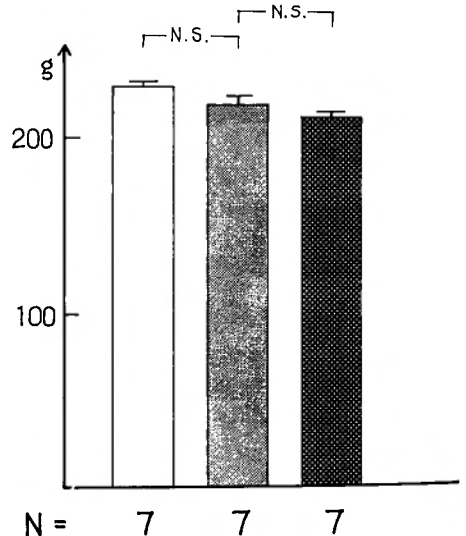
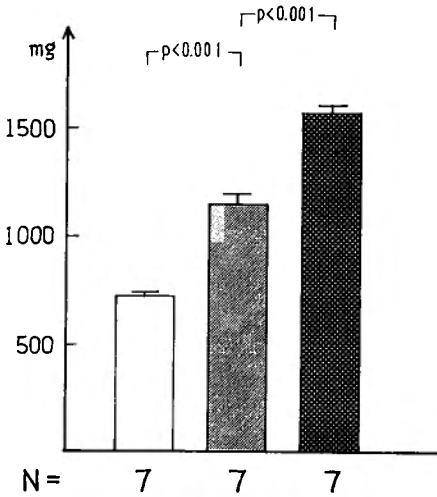
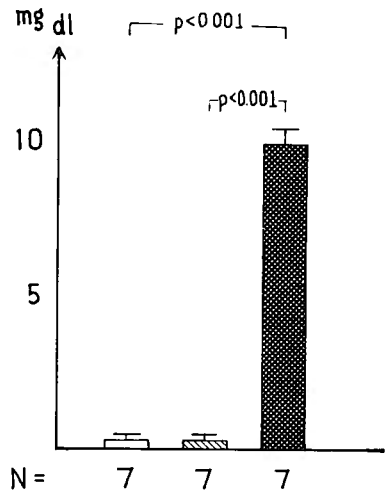


Fig. II-1. Body weight at decapitation. Open column; rats treated with saline solution. Gray column; rats treated with trypsin inhibitor. Black column; obstructive jaundiced rats treated with trypsin inhibitor. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals. N.S.; not significant.



**Fig. II-2.** Pancreas wet weight. Open column; rats treated with saline solution. Gray column; rats treated with trypsin inhibitor. Black column; obstructive jaundiced rats treated with trypsin inhibitor. Vertical cars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals.

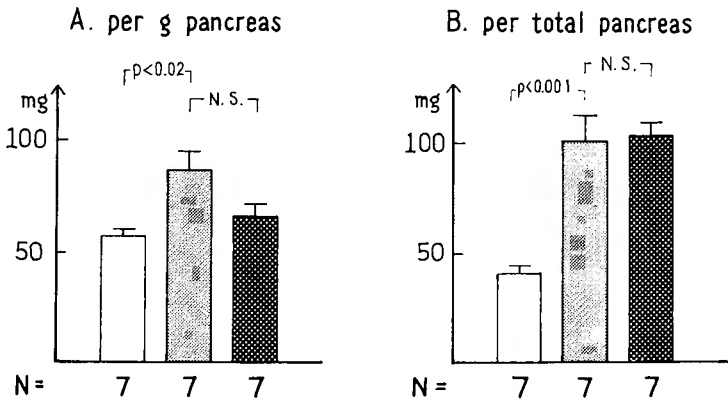


**Fig. II-3.** Serum bilirubin at decapitation. Open column; rats treated with saline solution. Gray column; rats treated with trypsin inhibitor. Black column; obstructive jaundiced rats treated with trypsin inhibitor. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals.

いては、肉眼的にも黄疸を認め、血清総ビリルビン値は  $10.0 \pm 0.53$  mg/dl と他の2群に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に上昇していた (Fig. II-3).

4. 膵内蛋白および膵内アミラーゼ量

1g 膵当りの膵内蛋白重量は、対照群、TI 単独投与群、黄疸+TI 投与群で、それぞれ  $57 \pm 5$  mg,  $87 \pm 9$  mg,  $66 \pm 12$  mg であった。すなわち、TI 単独投与群においては対照群に比べ有意 ( $p < 0.02$ ) に増加して



**Fig. II-4.** Protein contents in pancreas. Open column; rats treated with saline solution. Gray column; rats treated with trypsin inhibitor. Black column; obstructive jaundiced rats treated with trypsin inhibitor. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals. N.S., not significant.

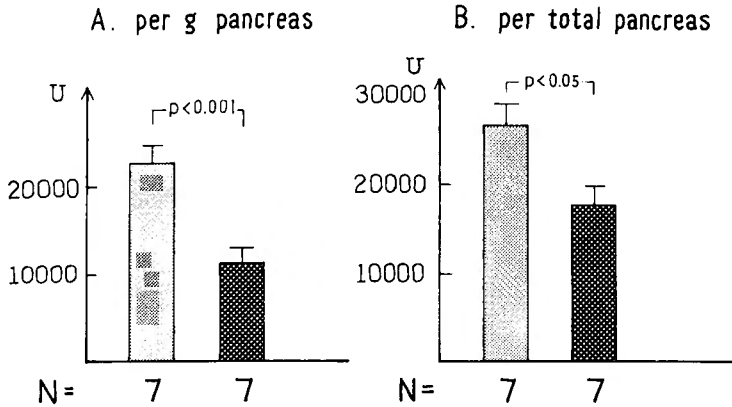


Fig. II-5. Amylase contents in pancreas.

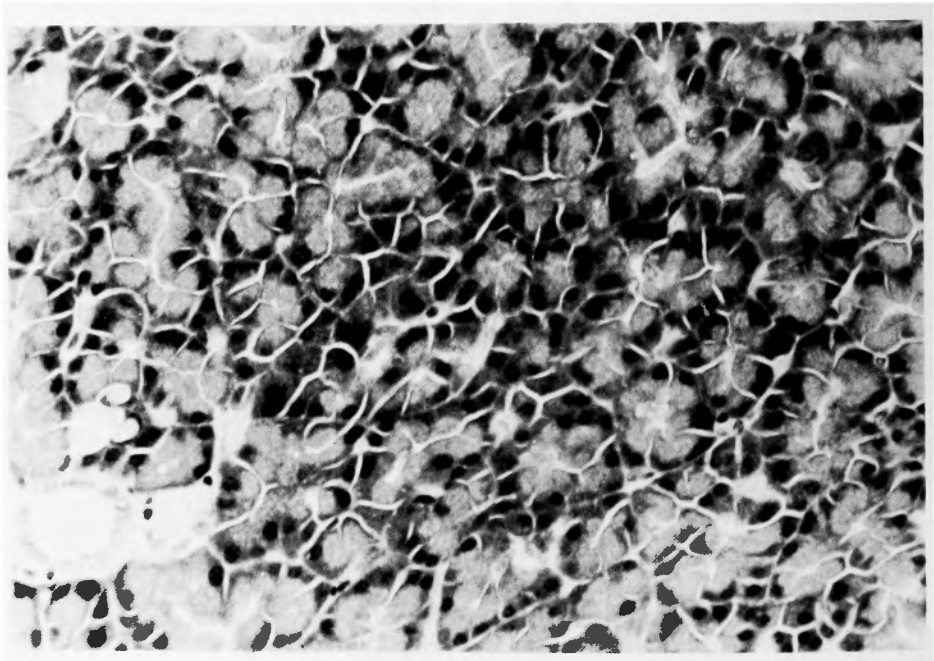
Gray column; rats treated with trypsin inhibitor. Black column; obstructive jaundiced rats treated with trypsin inhibitor.

Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals.

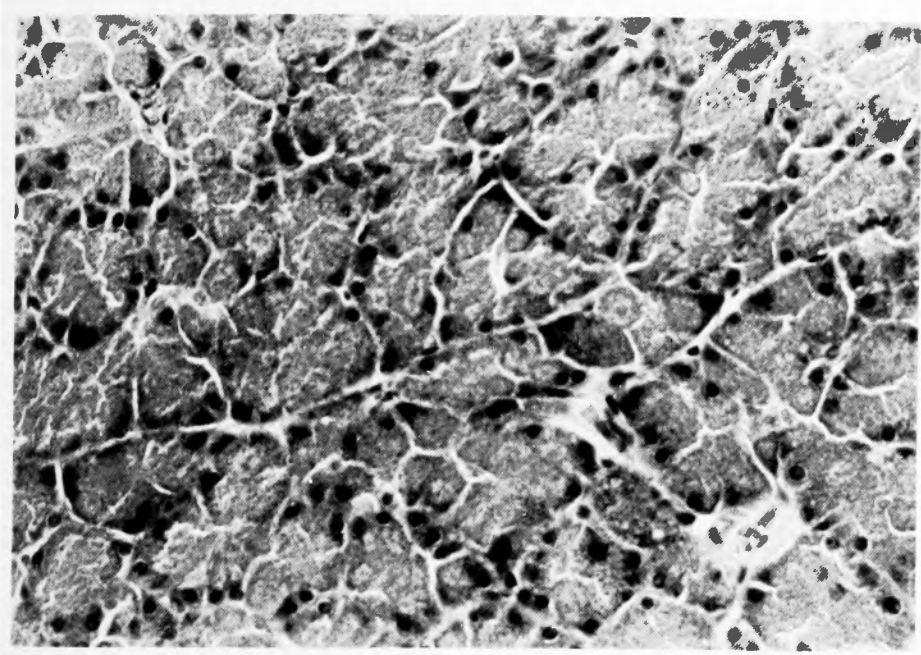
いた。黄疸+TI 投与群ではTI 単独投与群に比べ減少の傾向を示したが有意差はなかった (Fig. II-4A)。全膵内の蛋白量は、対照群, TI 単独投与群, 黄疸+TI 投与群において、それぞれ、 $41.3 \pm 11$  mg,  $101 \pm 31$  mg,  $103 \pm 16$  mg であり、TI 単独投与群では対照群に比べ約2.4倍と有意 ( $p < 0.001$ ) に増加したが、

TI 単独投与群と黄疸+TI 投与群の間には有意差はなかった (Fig. II-4B)。

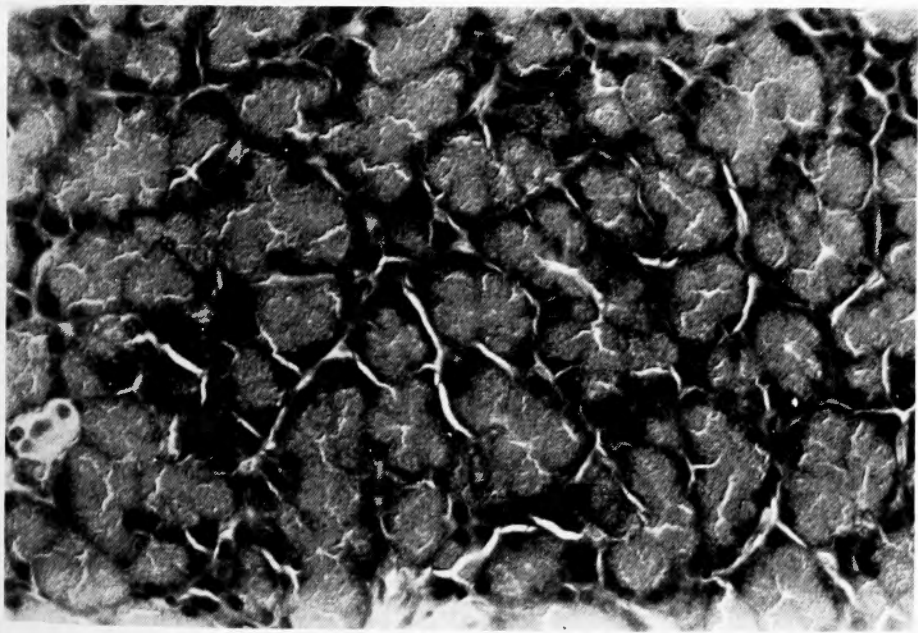
つぎに、膵内アミラーゼ量をみるに、1g 膵当りではTI 単独投与群で  $22900 \pm 1800$  U であり黄疸+TI 投与群で  $11100 \pm 1700$  U であり、黄疸+TI 投与群で有意 ( $p < 0.001$ ) に減少していた (Fig. II-5A)。全膵内



A. 単回復ラット



B. TI 単独投与ラット



C. 黄疽+TI 投与ラット

Fig. II-6. 膵 腺 房 細 胞 H.E.染色 ×200

BはAに比べ腺房細胞の肥大およびチモーゲン顆粒の増加が著明、CはBに  
比しチモーゲン顆粒が減少しているのがわかる。



のアミラーゼ量は黄疽+TI 投与群では  $17300 \pm 2500$  U であり, TI 単独投与群の  $26500 \pm 2800$  U に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に減少していた (Fig. II-5B).

### 5. 組織学的検索

H.E. 染色による光顕的検索では, TI 単独投与群において対照群に比べ膵腺房細胞の肥大とチモーゲン顆粒の増加を認めた. つぎに, TI 単独投与群と黄疽+TI 投与群を比較すると, 黄疽+TI 投与群で細胞の肥大の傾向とチモーゲン顆粒の減少傾向が認められた (Fig. II-6A. B. C.). しかし, 膵腺房細胞の分裂像はいずれの群においても認めなかった. また, 線維細胞の増殖, 炎症細胞の浸潤, 腺房細胞の変性壊死, 細胞間隙の貯留等はいずれの群にも認めなかった.

## 考 案

Booth ら<sup>34)</sup>は大量に TI を含むといわれている生大豆をラットに投与し膵重量の増加を観察し, Geratz は<sup>23)</sup>低分子の TI である p-aminobenzamidin をラットに投与し膵重量の増加と膵内トリプシノーゲン量の増加を観察している. Rothman ら<sup>89)</sup>は卵白から抽出した TI をラットに投与し, 膵重量が1.35倍に増大し膵内アミラーゼ量, 膵内キモトリプシノーゲン量の増加をみた報告し, Melmed ら<sup>67)</sup>は大豆から抽出した TI, 卵白から抽出した TI, 牛膵から抽出した TI をラットに投与し, いずれの TI によっても膵重量と膵内アミラーゼ量が増加したと述べている. Ihse ら<sup>37)</sup>は牛肺から抽出した TI をラットに投与して, 膵重量および膵内蛋白量と膵内酵素量が増加したと報告している. 合成 TI の膵栄養効果に関しては, 大木<sup>81)</sup>が FOY-305 を 200mg/日 で 20日間ラットに投与して膵重量が2倍以上に増加し膵内アミラーゼ量は約2倍に増加したと報告している. このように, 各種の天然 TI および合成 TI の経口投与によってラットの膵重量および膵内蛋白量と膵内酵素量の増加することが多くの研究者により実証されている.

そして, この TI の膵栄養効果発現機序としては, 上部消化管に存在するホルモンの恐らく CCK・PZ の TI の経口投与による血中への過剰放出が考えられている. すなわち, Melmed ら<sup>67)</sup>は TI の膵栄養効果は迷走神経切断によって影響をうけず, また TI の腹腔内投与では膵内アミラーゼ量に変化しないことを観察し Ihse ら<sup>37)</sup>も TI の腹腔内投与では膵重量や膵内酵素量の増加をみなかったと報告している. さらに, Ihse<sup>59)</sup>は上部小腸30%切除したラットに TI を経口投与した

ところ, 膵重量も膵内酵素量も変化しなかったと報告し, TI の膵栄養効果が上部消化管に存在する向膵ホルモンを介して発現することを想定した. Lyman ら<sup>61)</sup>は TI の経口投与による膵外分泌機能亢進作用を最初に報告し, そして, この TI の膵外分泌亢進作用は迷走神経切断によってもアトロピンの投与によっても影響をうけないことを観察し, Kahayambaski ら<sup>50)</sup>は TI を経口投与したラットの血漿を用いてラット膵を灌流したところ膵外分泌の亢進が惹起されたと述べ, そして, その物質が CCK・PZ 様物質であることを明らかにした. さらに, Green ら<sup>26-28)</sup>は, TI の経口投与による膵外分泌の亢進は経口的に投与された TI が腸内のトリプシンの活性を阻害し, そのことによりトリプシンの CCK・PZ の放出抑制がとれるために発現するのであろうと述べている. 藤田<sup>19)</sup>はトリプシン分子が阻害剤と結合してアロステリックな変化を起したものが CCK・PZ 分泌細胞を刺激して, TI による膵栄養効果や膵外分泌亢進作用が発現するのであろうという考え方を提唱している.

今回のわれわれの実験では, 合成 TI 50 mg を 1日 1回 9日間ラットに経口投与したところ, 膵重量は対照群に比し約1.6倍に増大し, 全膵当りおよび 1g 膵当りの膵内蛋白量も増加を示し, 上記諸家の報告を裏づける結果を得た. ところが, 閉塞性黄疽を付加したラットに TI の経口投与を行ったところ, 膵重量が対照群の2.2倍にも増加し, すなわち, TI 単独投与ラットの1.37倍に増大することを新たに見出した.

種々の肝障害患者の中に, PS-Test にて膵外分泌亢進状態を示す症例が指摘されており<sup>10,11,25,29,79,115)</sup>, とくに閉塞性黄疽時には併せて血中のセクレチン値が上昇するといわれている<sup>114)</sup>. そして, そのセクレチンは単独でも膵栄養効果をもつが<sup>83)</sup>, セクレチンと CCK・PZ と同様の作用をもつといわれているセルレインを併用するとラットにおいて膵重量, 膵内蛋白量, 膵内酵素量の相乗的増加がもたらされることが, 近年 Solomon ら<sup>100)</sup>により確認されている. しかし, セクレチンによっては膵腺房細胞のチモーゲン顆粒の移動は認められず, 著明な膵酵素分泌作用は認められていない<sup>76)</sup>. 本実験において, 黄疽を付加して TI を経口投与したラット群では TI の膵重量増加作用の増強を認めただけで, 膵内に含有される蛋白量は変わらず膵内のアミラーゼ量は逆に減少していた. これらの事実を, 閉塞性黄疽時に持続的高セクレチン血症が存在するとしても, それだけでは説明できない. なぜならば, TI

の豚重量増大作用の閉塞性黄疸下で増強されることがこの高セクレチン血症の作用のみと考えるなら、豚重量の増加のみだけではなく、Solomon ら<sup>100</sup>が報告しているように、豚内蛋白量の増加がみられる筈であり、また、筆者が確認したような豚内アミラーゼ量の減少は認めない筈である。従って、閉塞性黄疸時の TI の豚重量増大作用の増強は、セクレチン以外に TI によって消化管より体液内に分泌される豚栄養効果と豚外分泌亢進作用をもつ向豚ホルモン—恐らく CCK・PZ—の持続的血中レベルの上昇が閉塞性黄疸付加によりもたらされたために生じたものと考えられる。

ここで、TI の経口投与による豚外分泌亢進作用と豚内酵素量の関係を文献的に調べてみると、Lyman ら<sup>60</sup>が、大豆から抽出した TI、卵白から抽出した TI、リマ豆から抽出した TI をラットに経口投与すると投与 2 時間後の豚内リパーゼ量、豚内プロテアーゼ量、豚内アミラーゼ量は減少し、そして同時に腸内リパーゼ量、プロテアーゼ量、アミラーゼ量の上昇するのを観察し、TI の豚外分泌亢進作用を最初に報告している。Geratz<sup>23</sup> は低分子 TI である p-aminobenzamidine の経口投与で豚内アミラーゼ量とトリプシノーゲン量が減少したと報告し、Inse<sup>39</sup> は牛肺から抽出した TI をラットに 3 週間経口投与した後、TI の最終投与より 18 時間後の豚内蛋白量と豚内アミラーゼ量は増大していたが、TI の最終投与より 4 時間後には豚内アミラーゼ量は減少しており腸内のアミラーゼ量が増加していたと報告している。

このように、TI の豚に対する作用としては、豚栄養効果の他に豚外分泌亢進作用が明記されており、また、豚外分泌亢進時における豚内酵素量の減少が認められている。われわれの実験結果では、TI 単独投与群と黄疸+TI 群との間の豚内蛋白含有量に差は示されなかったが、豚内アミラーゼ含有量は黄疸を付加した群で TI 単独投与群に比べて有意減少していた。これらの事実は、黄疸+TI 群では恐らく向豚ホルモンの著明な持続的血中上昇により豚内酵素の腸管内への持続的放出がもたらされていたことを反映しているものと考えられる。

閉塞性黄疸付加後 TI を投与した場合、TI 単独投与以上に向豚ホルモン—恐らく CCK・PZ—のより持続的血中上昇が発来する機序として考えられるのは、第 1 に、血中向豚ホルモンの肝での不活性化阻害である。すなわち、セクレチンが肝で不活性化をうけるといわれている<sup>97</sup>ように、TI の経口投与によって消化管よ

り放出される向豚ホルモンも恐らく肝での不活性化をうけており、この肝での不活性化機転が閉塞性黄疸により障害されたために、その血中濃度がより上昇または下降するのが遷延化した可能性が考えられる。第 2 には、向豚ホルモン産生過剰による機序である。つまり、閉塞性黄疸下では肝汁が十二指腸に入流しないために、Negative Feedback 機構が働いて向豚ホルモン産生細胞の機能的亢進や TI に対する感受性の亢進などが惹起されることが想定されるのである。

TI の経口投与における組織学的知見としては、Booth ら<sup>4</sup>が生大豆をラット投与し、心、肺、甲状腺、肝臓、腎臓、副腎、腸管には変化がなかったが、豚膵腺細胞の肥大が存在し、また、豚膵腺細胞の分裂像も認めたと報告しており、Yanatori ら<sup>109</sup>は、大豆から抽出した TI を投与したラットにおいて豚膵腺細胞の肥大、核と核小体の増大、チモーゲン顆粒の数と大きさの増大を認め、また、豚膵腺細胞と腺房中心細胞および導管細胞に有糸分裂像の増加を認めたと述べている。筆者の実験でも、TI を投与したラットにおいて豚膵腺細胞の肥大とチモーゲン顆粒の増加をみとめ、これらの点では上記報告らに一致する。しかし、本研究ではいずれの実験群においても豚膵腺細胞の分裂像は認めなかった。この原因として考えられるのは、本実験の場合、TI の最終投与後 1 夜おいての動物を屠殺し組織を採取しており、その時点では TI 投与により消化管より分泌された向豚ホルモンの血中濃度が、TI 投与直後より低く豚膵腺細胞の分裂像を呈するだけの濃度に至っていなかったためと考えられる。また、Yanatori ら<sup>109</sup>は、TI 投与動物を屠殺する 24 時間前にコルヒチンを使用して、24 時間の分裂像の総和を比較しており、本実験ではコルヒチンを使用せず 1 時点における分裂像を検索したための差であると考えられる。つぎに、黄疸付加後 TI を投与したラットの豚膵腺細胞が TI 単独投与ラットの豚膵腺細胞に比べより肥大の傾向を認め、そして、線維細胞の増殖、細胞浸潤、出血、間質液の増加、腺房細胞の変性壊死等を認めなかったことは、閉塞性黄疸付加による TI の豚重量増大作用の増強が炎症らの変化によるものではなく、真に閉塞性黄疸の付加が TI の豚重量増大作用を増強したものであることを示唆しているものと考えられる。また、黄疸付加後 TI を投与したラット豚膵腺細胞のチモーゲン顆粒が TI 単独投与ラットのそれに比べ減少傾向を示していたことは、本実験での豚内蛋白量の減少傾向および豚内アミラーゼ量の減少をうらぐけ

ているものと考えられる。

以上、TIの膵栄養効果に対する閉塞性黄疸の影響を明らかにし、そのメカニズムに関して考察を加えた。

### 第三章 閉塞性黄疸時における膵栄養効果の発現現象

ふるくより、肝疾患患者の中には膵外分泌機能の亢進を伴う症例の存在することが報告<sup>25,29,34,115)</sup>されており、そして、とくに閉塞性黄疸時には高セクレチン血症を伴い<sup>114)</sup>膵の外分泌機能が亢進するといわれているが<sup>79)</sup>、そのメカニズムは不明である。しかし、その膵外分泌の亢進機序が単なる反応性なものにすぎないのか、なんらかの膵組織の器質的な変化を伴うのか否かに関してはほとんど知られていない。

一方、近年、Johnsonら<sup>47,48)</sup>によって内因性CCK・PZにより膵栄養効果が発現することが明らかにされており、また、筆者は前章において閉塞性黄疸時にTrypsin Inhibitorの膵栄養効果が増強されるのを観察し、その機序として恐らくCCK・PZに代表される内因性向膵ホルモンの血中レベルの上昇を想定した。

そこで、今回はラットを用いて閉塞性黄疸のみを作成し、膵の諸変化につき検索を加えた。

#### 方 法

生後約11週、体重240~280gのWister系雄性ラット(静岡実験動物協同組合より購入)54匹を用い、以下の4群を作成した。

- (1) 単開腹10日群 (N=11)
- (2) 閉塞性黄疸10日群 (N=16)
- (3) 単開腹4週群 (N=11)
- (4) 閉塞性黄疸4週群 (N=16)

開腹はペントバルビタール30mg/kgの腹腔内投与麻酔下にて行った。単開腹群は上腹部を正中切開し腹腔内臓器を5分間外気にさらした後閉腹した。閉塞性黄疸群は、単開腹群と同じ長さの上腹部正中切開にて開腹し、膵組織への機械的刺激をさけつつ肝門部で胆管を2重結紮・切離後断端を1cm以上離間する術式<sup>44)</sup>を施行した。ラットは、術後上記のように10日または4週間に亘り自動空調・照明下の室で固形飼料(船橋農場K.K.のF-2)と飲料水を自由摂取の形で与え1匹1自動ケージにて飼育した。

各群とも1夜絶食(水分のみ自由摂取)させて、体重測定後断首屠殺し、血液を採取し総ビリルビン値の

測定を行った。つぎに、膵組織を周囲の組織より入念に遊離後取り出し膵重量の測定を行った。4週群に対しては膵尾部100mgを用いて、第1章と同じ方法にて膵内酸素および膵内蛋白の抽出を行い、アミラーゼ量とリパーゼ量の測定は第1章と同じ方法にて行い、蛋白量の測定は第2章と同じ方法にて行った。さらに、4週群の残膵100mgを用いて、0.1N HCl 20mlでホモジュナイトし100°Cで20分間熱処理を行った組織抽出液を作成し、Diphenylamine法(Dische法<sup>73)</sup>)にてDNAの測定を行った。標準曲線の作成はSigma社の子牛胸腺のDNAを用いた。そしてこの膵内DNA量を腺房細胞増殖の指標とし、膵重量/DNA量を腺房細胞肥大の指標として用いた<sup>63,100)</sup>。

さらに残った膵組織を10%ホルマリンにて固定しH.E.染色を行い、光顕レベルにおける組織学的検討を加えた。

尚、閉塞性黄疸ラットの中6匹が術後死亡し、また別の6匹が血清総ビリルビン値が3mg/dl以下のため成績より除外した。成績の統計学的有意差はt検定を用いて処理した。

#### 成 績

##### 1. 体 重

手術時の体重はそれぞれ単開腹群258±3g、黄疸群263±2gであり、両者間に有意差はなかった。術後10日での体重は単開腹群236±2g、黄疸群225±3gであり、両群とも手術時の体重に比べ有意に減少しており、しかも黄疸群では単開腹群に比べ有意(p<0.02)に体重が少なかった。術後4週での体重は単開腹群281±3g、黄疸群280±2gであり、ともに手術時体重より有意(p<0.005)に増加しており両者間に有意差はなかった(Fig. III-1)。

##### 2. 膵重量

膵重量は単開腹10日群で761±15mg、黄疸10日群で964±31mgであり、黄疸群の膵重量は単開腹群に比べ1.27倍に有意(p<0.001)に増大していた。単開腹4週群の膵重量は780±16mgであったが、黄疸4週群の膵重量は1095±20mgと単開腹4週群の1.40倍に有意(p<0.001)に増大し、しかも黄疸10日群に比べ膵重量の増大傾向が著しかった(Fig. III-2)。以上の如く、閉塞性黄疸が膵重量を増大せしめることを新たに観察し、しかもこの膵重量増加は黄疸作成後経時的に顕著化する傾向にあることを知った。

##### 3. 膵重量と血清総ビリルビン値との関係

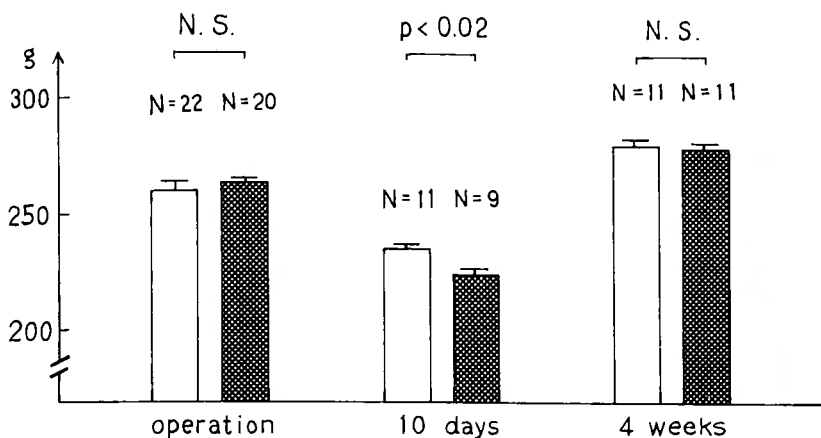


Fig. III-1. Changes in body weight. Open column; control rats. Black column; obstructive jaundiced rats. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals. N.S.; not significant.

術後10日群の各ラットにおける膵重量と血清総ビリルビン値の相関をみると、この両者は黄疸ラットにおいて有意 ( $p < 0.001$ ) の正の相関を示した (Fig. III-3)。

一般に、ラットでは胆管結紮後2~3週で血清ビリルビン値は最高に達するといわれ<sup>64,94</sup>、また同時に平行して肝ミトコンドリア機能やミクロゾーム機能およびビリルビン代謝も経時的に低下することが知られている<sup>93,94</sup>。従って閉塞性黄疸初期には血清総ビリルビン値の上昇と肝障害の強さとはほぼ一致するものとみなしうる。これらのことより、閉塞性黄疸10日ラットにおいて膵重量と血清総ビリルビン値が正の相関関係を

示したことは、肝障害の強いラットほど膵重量も増大していることを示唆しているものと考えられる。

Fig. III-4 は、術後4週群における血清総ビリルビン値と膵重量の関係を表わしたグラフであるが、前群と異なり閉塞性黄疸群では肝障害も極に達しており、単開腹ラットの膵重量と閉塞性黄疸ラットの膵重量とは明確に解離しているのがわかる。

#### 4. 膵内酵素および膵内蛋白量

術後4週群における膵内酵素および膵内蛋白量をみると、まず単位膵当りの膵内アミラーゼ量は単開腹群  $23700 \pm 5100$  U、閉塞性黄疸群  $28300 \pm 3200$  U で両者

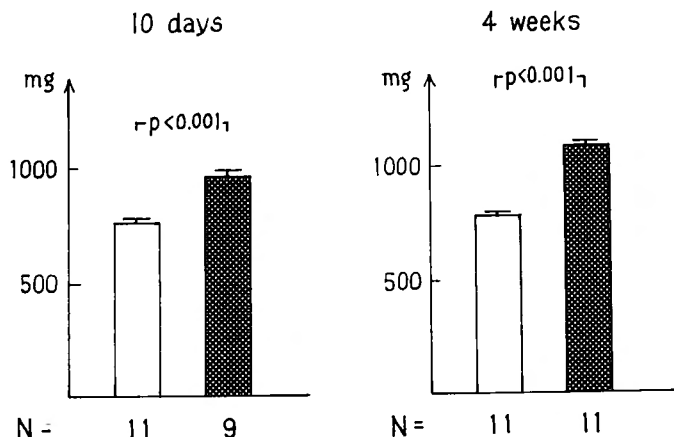


Fig. III-2. Pancreatic wet weight. Open column; control rats. Black column; obstructive jaundiced rats. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals.

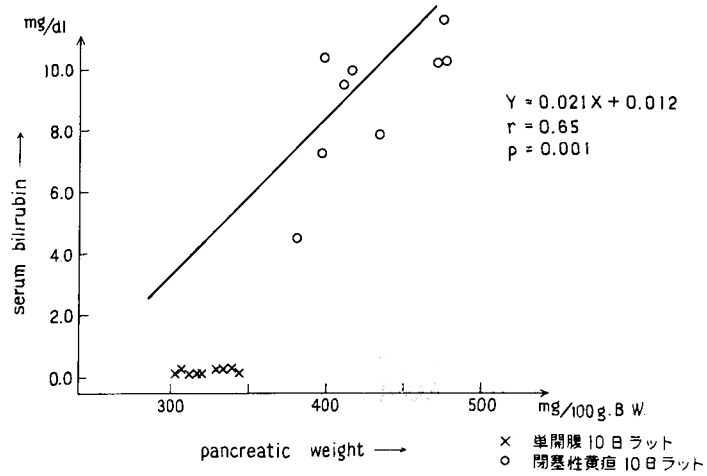


Fig. III-3. Interrelation between serum bilirubin and pancreatic weight at 10 days after operations.

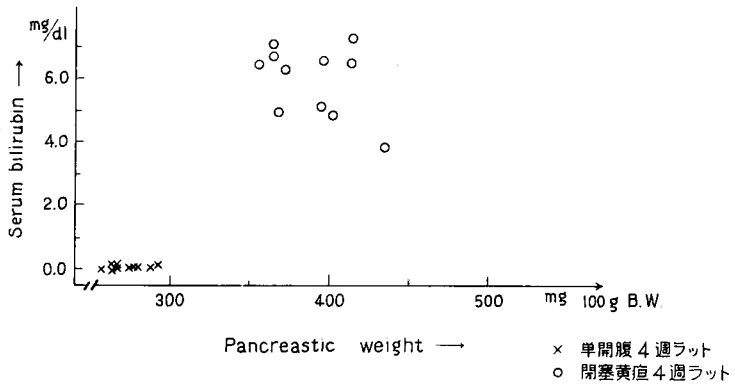


Fig. III-4. Interrelation between serum bilirubin and pancreatic weight at 4 weeks after operations.

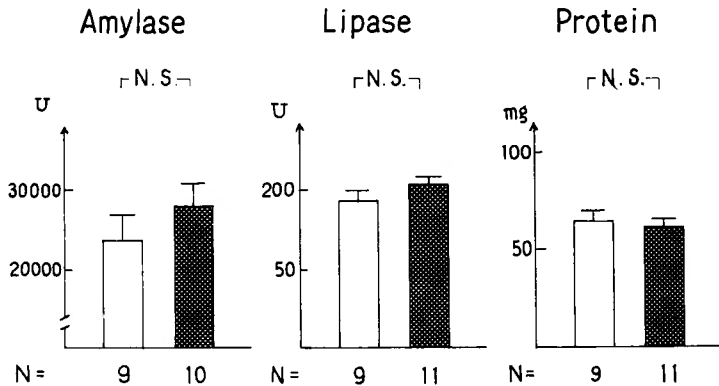


Fig. III-5. Enzyme and protein content per gram pancreas. Open column; control rats. Black column; obstructive jaundiced rats. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals. N. S.: not significant.

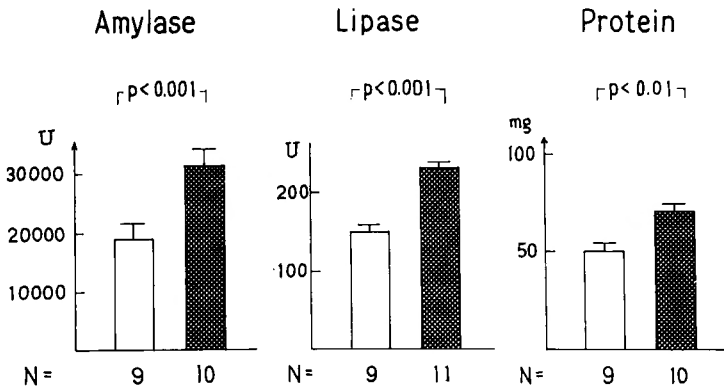


Fig. III-6. Enzyme and protein contents per total pancreas. Open column; control rats. Black column; obstructive jaundiced rats. Vertical bars indicated mean  $\pm$  SE. N; number of animals.

間に有意差はなく、膵内リパーゼ量も単開腹 188  $\pm$  14 U. 黄疸群 209  $\pm$  8 U で有意差はなく、膵内蛋白量も単開腹群 64  $\pm$  6 mg, 黄疸群 59  $\pm$  5 mg と有意差がなかった (Fig. III-5). しかし、上記各成分を全膵当りで比較してみると、膵内アミラーゼ量については黄疸群 31300  $\pm$  3700 U が単開腹群 19000  $\pm$  300 U に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に増加しており、膵内リパーゼ量も黄疸群 231  $\pm$  10 U は単開腹群 147  $\pm$  10 U に比べ有意 ( $p < 0.001$ ) に増加しており、膵内蛋白量も黄疸群 70  $\pm$  4 mg は単開腹群 50  $\pm$  4 mg に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) に増大していた (Fig. III-6).

5. DNA 量

術後 4 週における 100  $\mu$ g DNA 当りの膵重量は単

開腹群で 11.7  $\pm$  0.5 mg であり、黄疸群で 14.7  $\pm$  1.1 mg であり、黄疸群では単開腹群の 1.26 倍に有意 ( $p < 0.05$ ) に増加しており、黄疸群において膵腺房細胞の肥大していることが示唆された。しかし、全膵内の DNA 量は、単開腹群で 6.72  $\pm$  0.27 mg であり、黄疸群で 7.76  $\pm$  0.57 mg であり、黄疸群において増加の傾向を認めたが有意差はなかった (Fig. III-7).

6. 組織学的検索

光顕レベルでの組織学的検索では、閉塞性黄疸ラットの膵腺房細胞において肥大の傾向を認めた (Fig. III-8). しかし、チモーゲン顆粒の増加や膵腺房細胞の分裂像はいつれの群においても認めなかった。また、線維細胞の増殖、炎症細胞の浸潤、出血、組織間液の貯

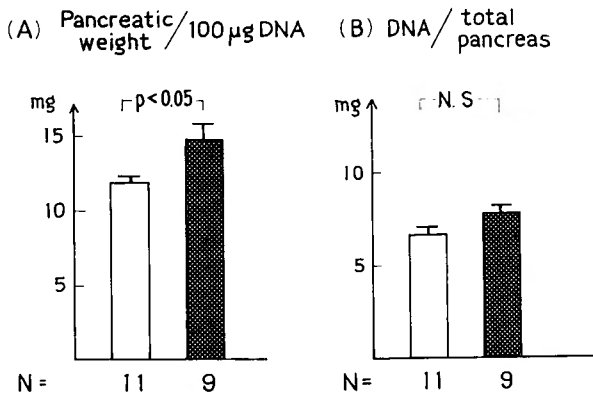
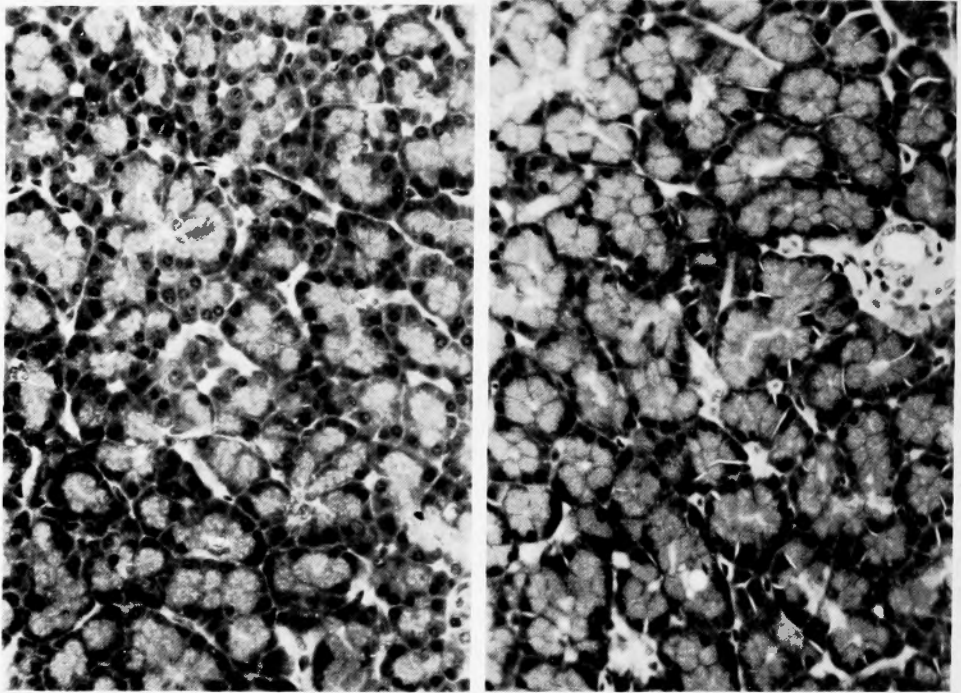


Fig. III-7. DNA content in pancreas at 4 weeks after operations. Open column; control rats. Black column; obstructive jaundiced rats. Vertical bars indicated means  $\pm$  SE. N: number of animals. N. S.: not significant.



A. 単開復 4週 ラット

B. 閉塞性黄疸 4週 ラット

Fig. III-8. 膵 腺 房 細 胞 H.E. 染色  $\times 200$   
BにおいてAに比し腺房細胞の肥大の傾向を認む

瘤, 腺房細胞の変性壊死らの変化はいずれのラット膵においても認めなかった。

### 考 案

本実験を通じ閉塞性黄疸ラットにおいては膵栄養効果ともいべき現象の発来するのを新たに確認した。

膵栄養効果をもつホルモンとして(CCK・PZ<sup>1,40,46,47,48,63,63,88,105,109</sup>), ガストリン<sup>12,13,45,65,66,77,85,85</sup>, セクレチン<sup>13,83</sup>が知られている。この中で血中ガストリン値は閉塞性黄疸時には上昇しないと考えられている<sup>21,49,92</sup>。血中セクレチン値は閉塞性黄疸時に上昇するという報告<sup>110</sup>と上昇しないという報告<sup>92</sup>があり一定していない。CCK・PZは現在測定法の確立が試みられている段階であり, 閉塞性黄疸時の血中レベルについては不明である。しかし, CCK・PZはその投与により膵重量および膵内酵素量の増加をもたらすことは良く知られている。すなわち, Rothmanら<sup>88</sup>や Barrowmanら<sup>11</sup>は, CCK・PZの皮下注射をラットにくり返して行うことにより, 膵重量, 膵内アミラーゼ量, 膵内トリプシノーゲン量, 膵内キモトリプシノーゲン量の増加を観察し,

Ihseら<sup>40</sup>は, 合成の Octapeptide CCK・PZの皮下注射によっても天然のCCK・PZと同様に膵重量, 膵内アミラーゼ量, 膵内リパーゼ量, 膵内キモトリプシノーゲン量の増加をみたと報告している。Mainzら<sup>63</sup>は天然のCCK・PZを用い, そして, Johnsonら<sup>46</sup>は Octapeptide CCK・PZを用い, それぞれ H<sup>3</sup>-thymidineの膵細胞内への取り込みの増加を確め, さらに Mainzら<sup>63</sup>はその時の膵内 DNA 量の増加および 100  $\mu$ g DNA 当りの膵重量の増加を観察し, 膵細胞の増殖および膵細胞の肥大がCCK・PZの投与により生じているのであろうと述べている。さらに Johnsonら<sup>47,48</sup>はラットの十二指腸に持続的にアミノ酸を注入するモデルを作成して, 内因性のCCK・PZによっても膵栄養効果が発現することを観認している。そして, 組織学的な検索成績として, Yanatoriら<sup>109</sup>は, CCK・PZを7日間にわたり投与後, コルヒチンを前処置したラットにて膵腺房細胞の肥大および有糸分裂像の増加を観察したと報告している。さらに, Solomonら<sup>100</sup>はCCK・PZと同じ作用をもつといわれるセルレインをセクレチンと同時にラットに投与するとその膵栄養効果は相乗的増強を示

したと述べ、Johnson ら<sup>62)</sup>も内因性セクレチンと内因性 CCK-PZ の持続的放出誘発によりそれらの膵栄養効果が相乗的に増加するのを認めている。

本実験において、閉塞性黄疸ラットでは対照群に比べ膵重量および全膵内アミラーゼ量、リパーゼ量、蛋白量の増加が観察され、100 mg DNA 当りの膵重量の増加と組織学的には膵腺房細胞の肥大の傾向が呈示された。上記文献上に示された諸事実を参照すること、本実験で明らかにした閉塞性黄疸ラットにおける膵栄養効果の発現機序のひとつとして、CCK-PZ やセクレチンらの向膵ホルモンの閉塞性黄疸時における血中レベルの上昇が想定される。

また、CCK-PZ の連続投与は、膵重量と膵内酵素量を増加せしめるだけでなく、その膵の CCK-PZ に対する膵外分泌反応も亢進させるといわれ<sup>63)</sup>。さらに、CCK-PZ と同じ作用を有するといわれているセルレインとセクレチンを同時に連続投与すると、この膵の外分泌機能亢進はさらに増強されることが認められている<sup>64)</sup>。故に、閉塞性黄疸時に発来することがいわれている膵外分泌機能亢進<sup>79)</sup>は、単なる機能的反応性進以外に CCK-PZ やセクレチンなどの向膵ホルモンの持続的血中上昇にもとづく膵腺房細胞の器質的変化を伴って発現しているものと想像される。

つぎに、諸家の報告を参照しつつ、本研究における第Ⅱ章および本章の膵栄養効果発来に関する向膵ホルモンの血中推移を推定すると Fig. Ⅲ-9 のようになる。すなわち、TI 投与ラットでは、Fig. Ⅲ-9 の A のように TI を投与するごとに向膵ホルモンの血中では上昇するもの時間と共に正常レベルにもどり、第Ⅱ章の実験における断首時には正常レベル下にあり、一方、閉塞性黄疸ラットにおいては Fig. Ⅲ-9 の C のように日とともに肝障害が進行するにつれて向膵ホルモンの血中レベルを上昇をつづけ、血中レベルの上昇した状態で断首実験が施行されているものと想定される。いいかえれば、閉塞性黄疸時には常に向膵ホルモンの血中レベル上昇による膵外分泌亢進状態下であって、そのために膵内酵素が十二指腸に持続的に放出される結果単位膵当りの膵内酵素・蛋白量が増加するに至らない。それに対し、間歇的な TI の投与では断首時の血中向膵ホルモンが正常レベルに戻っており、従って膵内酵素の放出現象がみられないので単位膵当りの膵内蛋白量は増加の状態にあったものと考えられるのである。また、第Ⅱ章の黄疸+TI 投与ラットでの向膵ホルモンの血中レベルは、Fig. Ⅲ-9 の B のように Fig. Ⅲ-9

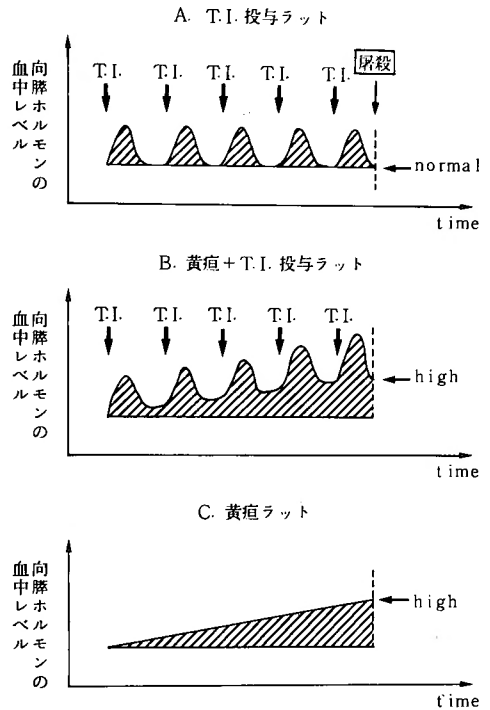


Fig. 111-9. 各実験モデルにおける向膵ホルモンの血中レベルの仮説

の A と C 両者の共存したごとき状態下にあるものと想定される。なお、Rathman ら<sup>80)</sup> や Ihse ら<sup>40)</sup> はラットに CCK-PZ を間歇的に投与し、膵重量の増加を確認すると共に単位膵重量当りの膵内酵素量の増加を指摘しているのは、Fig. Ⅲ-9 の A のごとき状態下での測定によるものと考えられる。

さらに、CCK-PZ やセクレチンらの向膵ホルモンの閉塞性黄疸時における血中上昇のメカニズムを考察するに、第Ⅱ章に述べたように、第 1 に考えられるのは、上記ホルモンの肝での不活性化阻害である。セクレチンは肝で不活性化されるといわれており<sup>78),97)</sup>、また肝障害時にはセクレチンの不活性化阻害が生じることが知られており<sup>7)</sup>。CCK-PZ らの向膵ホルモンも閉塞性黄疸による肝障害のために不活性化阻害が生じていて、その結果これらの向膵ホルモンの血中上昇が招来することが考えられる。閉塞性黄疸時の血中向膵ホルモン上昇の第 2 の機序として考えられるのは、これらホルモンの小腸粘膜よりの産生過剰である。すなわち、閉塞性黄疸には胆汁の十二指腸への流入が途絶するので、Negative Feedback 機構に似た機転が働いて利胆



作用をもつ CCK-PZ やセクレチンが過剰に血中に放出されるに至るとする考え方である。

しかし、われわれの今回の今回の実験で術後10日群に属する閉塞性黄疸初期のラットにおいて、血清総ビリルビン値が高いラット群豚重量の増加が著しいという事実、すなわち、肝障害の強いラット群その豚栄養効果の発現も相対的に大であったことを勘案すると、閉塞性黄疸時における血中の向豚ホルモンが上昇するメカニズムとしては、第1の肝での向豚ホルモンの不活性化阻害による機序の方がより強く想定される。現に豚所<sup>114)</sup>は閉塞性黄疸犬に対して外胆汁瘻を付加して減黄をしたところ、閉塞性黄疸により一疔上昇した血中のセクレチンが下降したと述べている。この実験は、閉塞性黄疸時の高セクレチン血症の原因が十二指腸粘膜よりのセクレチン産生過剰というよりも肝での不活性化阻害であることを示唆している。そして、以上のことより、他の肝疾患時における豚外分泌機能亢進<sup>25,29,34,115)</sup>も豚管上皮の増殖<sup>11)</sup>だけではなく向豚ホルモンの血中上昇に基く豚膵房細胞の変化を伴って発現している可能性が考えられるのである。

以上、本実験で閉塞性黄疸ラットにおいて豚栄養効果が発現することを新たに見出しその機序に関して考察を加えた。しかし、閉塞性黄疸ラットにおいて豚栄養効果の発現するメカニズムに関しては、CCK-PZの測定も確立も含めてさらなる研究が必要であると考えられる。

稿を終るに臨み、懇篤な御指導と御校閲を賜りました戸部隆吉教授に謝意を表わしますとともに、直接御指導協力をいただいた鈴木 敏助教授に厚く感謝いたします。また、御教示いただいた滋賀県成人病センター病理の松本正朗博士に感謝いたします。最後に、合成 TI を供与いただいた小野薬品 K.K. に深謝します。

#### 参 考 文 献

- 1) Barrowman JA and Mayston PD: The trophic influence of cholecystokinin on the rat pancreas. *J Physiol* **238**: 73-75, 1974.
- 2) Bloom SR and Polak JM: Gut hormones. cap 1. Edinburgh, London and New York, Churchill Livingstone 1978, p3.
- 3) Booth AN, Robbins DJ, et al: Effect of raw soybean meal and amino acids on pancreatic hypertrophy in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* **104**: 681-683, 1960.
- 4) Booth AN, Robbins DJ, et al: Prolonged pancreatic hypertrophy and reversibility in rats fed raw soybean meal. *Proc Soc Exp Biol Med* **116**: 1067-1069, 1964.
- 5) Bossak HN, Rosenberg AA, et al: A quantitative turbidimetric method for the determination of spinal fluid protein. *J Ven Dis Inform* **30**: 100-103, 1949.
- 6) Bowman DE: Fractions derived from soy beans and navy beans which retard tryptic digestion of casein. *Proc Soc Exp Biol Med* **58**: 139-141, 1944.
- 7) Chey WY, Hendricks J, et al: Inactivation of secretin by the liver. *Clin Res* **19**: 389, 1971.
- 8) Child III CG, Frey CF, et al: A reappraisal of removal of ninety-five per cent of the distal portion of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* **129**: 49-56, 1969.
- 9) Couture Y, Dunnigan J, et al: Stimulation of pancreatic amylase secretion and protein synthesis by insulin. *Scand J Gastroent* **7**: 257-263, 1972.
- 10) Dreiling DA, Greenstein AJ, et al: Newer concepts of pancreatic secretory patterns. *Mount Sinai J Med New York* **40**: 666-676, 1973.
- 11) Dreiling DA, Greenstein AJ, et al: The hypersecretory states of the pancreas. *Am J Gastroent* **59**: 505-511, 1973.
- 12) Dembinski AB and Johnson LR: Growth of pancreas and gastrointestinal mucosa in antrectomized and gastrin-treated rats. *Endocrinology* **105**: 769-773, 1979.
- 13) Dembinski AB and Johnson LR: Stimulation of pancreatic growth by secretin, caerulein, and pentagastrin. *Endocrinology* **106**: 323-328, 1980.
- 14) Fitzgerald PJ, Herman L, et al: Pancreatic acinar cell regeneration. *Am J Pathol* **52**: 983-999, 1968.
- 15) Fölsch UR and Wormsley KG: The pancreatic secretion of enzymes in rats treated with soybean diet. *Scand J Gastroent* **9**: 679-683, 1974.
- 16) Frey CF, Child III CG, et al: Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* **184**: 403-414, 1976.
- 17) Fry WJ and Child III CG: Ninety-five per cent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* **162**: 543-549, 1965.
- 18) Fujita T: Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch Histol Jap* **35**: 161-171, 1973.
- 19) 藤田恒夫: 胃腸豚ホルモンの栄養効果. *医学のあゆみ* **104**: 399-407, 1978.
- 20) Fujita T, Matsunari Y, et al: Effects of oral administration of trypsin inhibitor and repeated injections of pancreozymin on the insulin and

- glucagon contents of rat pancreas. *Endocrinol Jap* **26**: 35-39, 1979.
- 21) 深井泰後, 米沢 望, 他: 閉塞性黄疸と術後消化管出血. *日外会誌* **76**: 35-36, 1975.
  - 22) Guilbault GG and Rietz EB: Enzymatic, fluorometric assay of  $\alpha$ -amylase in serum. *Clin Chem* **22**: 1702-1704, 1976.
  - 23) Geratz JD: Growth retardation and pancreatic enlargement in rats due to  $p$ -aminobenzamidine. *Am J Physiol* **214**: 594-600, 1968.
  - 24) Geratz JD and Hurt JP: Regulation of pancreatic enzyme levels by trypsin inhibitors. *Am J Physiol* **219**: 705-711, 1969.
  - 25) Goidsenhoven GEV, Henke WJ, et al: Pancreatic function in cirrhosis of the liver. *Am J Dig Dis* **8**: 160-173, 1963.
  - 26) Green GM and Lyman RL: Chymotrypsin inhibitor stimulation of pancreatic enzyme secretion in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* **136**: 649-654, 1971.
  - 27) Green GM and Lyman RL: Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* **140**: 6-12, 1972.
  - 28) Green GM, Olds BA, et al: Protein, as a regulator of pancreatic enzyme secretion in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* **142**: 1162-1167, 1973.
  - 29) Gross JB, Comfort MW, et al: External pancreatic function in primary parenchymatous hepatic disease as measured by analysis of duodenal contents before and after stimulation with secretin. *Gastroent* **16**: 151-161, 1950.
  - 30) Gyr K, Wolf RH, et al: Exocrine pancreatic function in protein-deficient patas monkeys studied by means of a test meal and an indirect pancreatic function test. *Gastroent* **68**: 488-494, 1975.
  - 31) 荻野 茂: 膵切除後の膵内・外分泌能の相関に関する実験的研究, *十全医会誌* **89**: 433-452, 1980.
  - 32) Ham WE and Sandstedt RM: A proteolytic inhibiting substance in the extract from unheated soy bean meal. *J Biol Chem* **154**: 505-506, 1944.
  - 33) Higuchi A, Yasugi H, et al: Changes of pancreatic exocrine function after major resection of the pancreas in dogs. *Gastroent Jap* **14**: 316-326, 1979.
  - 34) 広瀬昭一郎: 肝疾患における膵障害に関する研究(その2) 肝硬変ならびに慢性肝炎における膵外分泌機能について. *日消誌* **65**: 351-361, 1968.
  - 35) 細田四郎, 衣笠勝彦: キモトリブシン活性の in vivo test (PFD テスト). *治療* **58**: 1563-1568, 1976.
  - 36) Hotz J, Goberna R, et al: Reserve capacity of the exocrine pancreas. *Digestion* **9**: 212-223, 1973.
  - 37) Ihse I, Arnesjö B, et al: Glucose-induced insulin secretion and pattern of exocrine pancreatic enzymes in the rat following oral and parenteral trypsin inhibitor administration. *Scand J Gastroent* **9**: 719-724, 1974.
  - 38) Ihse I, Arnesjö B, et al: Studies on the reversibility of oral trypsin inhibitor induced changes of rat pancreatic exocrine enzyme activity and insulin secretory capacity. *Scand J Gastroent* **10**: 321-326, 1975.
  - 39) Ihse I: Abolishment of oral trypsin inhibitor stimulation of the rat exocrine pancreas after duodeno-jejunal resection. *Scand J Gastroent* **11**: 11-15, 1976.
  - 40) Ihse I, Arnesjö B, et al: Effects on exocrine and endocrine rat pancreas of long-term administration of CCK-PZ (cholecystokinin-pancreozymin) of synthetic octapeptide-CCK-PZ. *Scand J Gastroent* **11**: 529-535, 1976.
  - 41) Ihse I, Lundquist I, et al: Oral trypsin-inhibitor-induced improvement of the exocrine and endocrine pancreatic functions in alloxan diabetic rats. *Scand J Gastroent* **11**: 363-368, 1976.
  - 42) Imamura K, Nakamura T, et al: Oral administration of cymotrypsin labile peptide for a new test of exocrine pancreatic function (PFT) in comparison with pancreozymin-secretin test. *Am J Gastroent* **69**: 572-578, 1978.
  - 43) Imondi AR, Stradley RP, et al: Synthetic peptides in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in animals. *Gut* **13**: 726-731, 1972.
  - 44) 岩月 淳, 河野信博, 他: ラットでの肝外閉塞性黄疸の実験モデルに関する研究. *日消誌* **11**(2): 178-182, 1978.
  - 45) Johnson LR, Lichtenberger LM, et al: Action of gastrin on gastrointestinal structure and function. *Gastroent* **68**: 1184-1192, 1975.
  - 46) Johnson LR and Guthrie P: Effect of cholecystokinin and 16, 16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> on RNA and DNA of gastric and duodenal mucosa. *Gastroent* **70**: 59-65, 1976.
  - 47) Johnson LR, Dudrick SJ, et al: Stimulation of pancreatic growth by intraduodenal amino acids and HCl. *Am J Physiol* **239**: G400-G405, 1980.
  - 48) Johnson LR: Effects of gastrointestinal hormones on pancreatic growth. *Cancer* **47**:

- 1640-1645, 1981.
- 49) 荻部徳郎, 志賀知之, 他: 閉塞性黄疸と消化管の急性潰瘍. 日消会誌 **74**: 986, 1977.
  - 50) Khayambaski H and Lyman RL: Secretion of rat pancreas perfused with plasma from rats fed soybean trypsin inhibitor. *Am J Physiol* **217**: 646-651, 1969.
  - 51) 衣笠勝彦: N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid を用いた新しい膵外分泌機能検査 第I編 基礎的検討および診断的意義について. 日消会誌 **74**: 1323-1336, 1977.
  - 52) 衣笠勝彦: N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid を用いた新しい膵外分泌機能検査 第II編 PS 試験時における chymotrypsin output との関係について. 日消会誌 **74**: 1337-1346, 1977.
  - 53) 木住野 皓: FOY-305 経口投与による膵内分泌に対する影響. 現代医療 **11**: 247-251, 1979.
  - 54) Kraut H, Frey F.K. et al: Über ein neues Kreislaufhormon. *Z Physiol Chem* **175**: 97-114, 1928.
  - 55) 久保保彦, 桑原靖直, 他: PFD 合成ペプチド BT-PABA による膵外分泌機能検査. 日本臨床 **38**: 45-50, 1980.
  - 56) Lehv M and Fitzgerald PJ: Pancreatic acinar cell regeneration. *Am J Pathol* **53**: 513-535, 1968.
  - 57) Lundbaek K: Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. *Br Med J* **1**: 1507-1513, 1962.
  - 58) Lundquist I: Acid amyloglucosidase and carbohydrate regulation. 1. Effect of exogenous amyloglucosidase on tissue glycogen, blood glucose and plasma insulin. *Horm Metab Res* **4**: 151-158, 1972.
  - 59) Lundquist I, Ihse I, et al: Carbohydrate metabolism in normal and diabetic rats following long-term oral trypsin inhibitor administration. *Scand J Gastroent* **11**: 369-375, 1976.
  - 60) Lyman RL and Lepkovsky S: The effect of raw soybean meal and trypsin inhibitor diets on pancreatic enzyme secretion in the rat. *J Nutr* **62**: 269-284, 1957.
  - 61) Lyman RL, Wilcox SS, et al: Pancreatic enzyme secretion produced in the rat by trypsin inhibitors. *Am J Physiol* **202**: 1077-1082, 1962.
  - 62) Martin JM, Lacy PE, et al: The prediabetic period in partially pancreatectomized rats. *Diabetes* **12**: 238-243, 1962.
  - 63) Mainz DL, Black O, et al: Hormonal control of pancreatic growth. *J Clin Lab Invest* **52**: 2300-2304, 1973.
  - 64) 松尾靖司: 閉塞性黄疸肝における核酸代謝について. 肝臓 **14**: 442-453, 1972.
  - 65) Mayston PD and Barrowman JA: The influence of chronic administration of pentagastrin on the rat pancreas. *Q Jl Exp Physiol* **56**: 113-122, 1971.
  - 66) Mayston PD and Barrowman JA: Influence of chronic administration of pentagastrin of the pancreas in hypophysectomized rats. *Gastroent* **64**: 391-399, 1973.
  - 67) Melemed RN and Bouchier IAD: A further physiological role for naturally occurring trypsin inhibitors: the evidence for a trophic stimulant of the pancreatic acinar cell. *Gut* **10**: 973-979, 1969.
  - 68) Melmed RN, Turner RC, et al: Intermediate cells of the pancreas. II. The effects of dietary soybean trypsin inhibitor on acinar- $\beta$  cell structure and function in the rat. *J Cell Sci* **13**: 279-295, 1973.
  - 69) Meulemans O: Determination of total protein in spinal fluid with sulphosalicylic acid and trichloroacetic acid. *Clin Chim Acta* **5**: 757-761, 1960.
  - 70) 三輪晃一, 米村 豊, 他: 膵切除量と膵内分泌機能の臨床研究. 日消外会誌 **13**: 856-862, 1980.
  - 71) 宮本 力, 杉原幹人, 他: Solid Phase Radioimmunoassay Kit (Phadebas Insulin Test) による血中インシュリン測定 of 基礎的検討. 基礎と臨床 **6**: 1439-1448, 1972.
  - 72) 森下寿々枝, 黒田耕作, 他: 固相法によるインシュリン測定. 最新医学 **27**: 1037-1042, 1972.
  - 73) 水野重樹: 核酸の一般的分離・定量法. 東京, K.K. 学会出版センター 1974, p 81.
  - 74) 向井憲重: 膵再生に関する実験的研究. 日消外会誌 **14**: 133-140 1981.
  - 75) Muramatu M and Fujii S: Inhibitory effects of  $\omega$ -guanidino acid esters on trypsin, plasmin, plasma kallikrein and thrombin. *Biophys Acta* **268**: 221-224, 1972.
  - 76) 内藤聖二, 男全正三: II Sestetin 5 生理作用“消化管ホルモンの臨床”. 東京, 金原出版 1974, p. 69.
  - 77) Majumdar PAN and Goltermann N: Chronic administration of pentagastrin. *Digestion* **19**: 144-147, 1979.
  - 78) Necheles H, Ogawa T, et al: Effect of secretin given into portal or peripheral vein. *Proc Soc Exp Biol Med* **102**: 110-112, 1959.
  - 79) 西田良夫, 渡辺公男, 他: 胆道閉塞時における膵の外分泌機能 (第1報). 日胰研プロシーディング Vo **13**: 116-118, 1973.
  - 80) Norton L, Colorado D, et al: Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis. *Am J Surg* **127**: 191-195, 1974.
  - 81) 大木 篤, 大規 貞, 他: 合成トリプシンインヒビター 経口投与ラットの膵外分泌反応. 日消会誌 **77**: 1102-1107, 1980.

- 82) 鬼原 彰, 藪内信治, 他: 膵内外分泌の相関性に関する研究 第2報 Streptozotocin 糖尿病ラットにおける膵外分泌機能と血中インシュリンおよびグルカゴン動態. 日消会誌 **73**: 911-916, 1976.
- 83) Petersen H, Solomon T, et al: Effect of chronic pentagastrin, cholecystokinin, and secretin on pancreas of rats. *Am J Physiol* **234**: E286-E293, 1978.
- 84) Petersen H, Solomon TE, et al: Pancreatic secretion in rats after chronic treatment with secretin plus caerulein. *Gastroent* **76**: 790-794, 1979.
- 85) Pearson KW, Scott D, et al: Effects of partial surgical pancreatectomy in rats. *Gastroent* **72**: 469-473, 1977.
- 86) Reber HA, Johnson F, et al: Trophic effects of gastrin on the exocrine pancreas in rats. *J Surg Res* **22**: 554-560, 1977.
- 87) Richards C, Fitzgerald PJ, et al: Segmental division of the rat pancreas for experimental procedures. *Lab Invest* **13**: 1303-1321, 1964.
- 88) Rothman SS and Wells H: Enhancement of pancreatic enzyme synthesis by pancreozymin. *Am J Physiol* **213**: 215-218, 1967.
- 89) Rothman SS and Wells H: Selective effects of dietary egg white trypsin inhibitor on pancreatic enzyme secretion. *Am J Physiol* **216**: 504-509, 1969.
- 90) 酒井芳紀, 渡辺清, 他: 新生 Chinese Hamster における Monosodium Glutamate 誘発高血糖症に対する合成 Trypsin Inhibitor の効果. 糖尿病 **24**: 77-79, 1981.
- 91) Sandmeyer W: Über die folgen der partiellen Pancreasextirpation beim Hund. *Zeitschrift Für Biologie Bd. XXXI, N. F. XIII*, 12-85.
- 92) 佐々木 蔵, 関根 毅, 他: 閉塞性黄疸兼膵外分泌障害時における胃酸分泌についての実験的研究. 日外会誌 **81**: 247-255, 1980.
- 93) Schaffner F, Bacchin PG, et al: Mechanism of cholestasis. *Gastroent* **60**: 888-897, 1971.
- 94) 白川 勝: 総胆管結索 (ラット, イヌ) による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討. 日消外会誌 **11**: 359-368, 1978.
- 95) Schneeman BO and Lyman PL: Factors involved in the intestinal feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* **148**: 897-903, 1975.
- 96) Scow RO: "Total" pancreatectomy in the rat: operation, effects, and postoperative care. *Endocrinol* **60**: 359-367, 1957.
- 97) Skillman JJ, Silen W, et al: Role of the liver in secretin inactivation. *Am J Physiol* **202**: 347-348, 1962.
- 98) Snook JT: Factors in whole-egg protein influencing dietary induction of increases in enzyme and RNA levels in rat pancreas. *J Nutr* **97**: 286-294, 1969.
- 99) Soling HD and Unger KO: The role of insulin in the regulation of  $\alpha$ -amylase synthesis in the rat pancreas. *Europ J Clin Invest* **2**: 199-212, 1972.
- 100) Solomon TE, Petersen H, et al: Interaction of caerulein and secretin on pancreatic size and composition in rat. *Am J Physiol* **235**: E714-E719, 1978.
- 101) Tamura Y, Hirado M, et al: Synthetic inhibitors of trypsin, plasmin, kallikrein, thrombin,  $C_{1\gamma}$ , and  $C_1$  esterase. *Biochim Biophys Acta* **484**: 417-422, 1977.
- 102) 富川一郎: 膵広範切除後の脂質代謝の変動, 特に Sandmyer 型糖尿病について. 日外会誌 **82**: 86-95, 1980.
- 103) Vogel WC, Zieve L, et al: A rapid and sensitive turbidimetric method for serum lipase based upon differences between the lipases of normal and pancreatitis serum. *Clin Chem* **9**: 168-181, 1963.
- 104) Warren WD, Leite CA, et al: Clinical and metabolic response to radical distal pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Am J Surg* **113**: 77-84, 1967.
- 105) Webster PD, Tyor M: Effect of intravenous pancreozymin on amino acid incorporation in vitro by pancreatic tissue. *Am J Physiol* **211**: 157-160, 1966.
- 106) 藪内信治, 稲辺靖仁郎, 他: 膵内外分泌の相関性に関する研究 第1報 糖尿病の膵外分泌機能. 日消誌 **73**: 903-909, 1976.
- 107) 山本英嗣, 堀井一敏, 他: Nikon-RA-270 (Rate Assay) による  $\alpha$ -アミラーゼの測定. 臨床検査機器・試薬 **2**: 275-278, 1979.
- 108) Yamato C and Kinoshita K: A simple assay for measurement of urinary p-aminobenzoic acid in the oral pancreatic function test. *Analytical Biochem* **98**: 13-17, 1979.
- 109) Yanatori Y and Fujita T: Hypertrophy and hyperplasia in the endocrine and exocrine pancreas of rats fed soybean trypsin inhibitor or repeatedly injected with pancreozymin. *Arch Histol Jap* **39**: 67-78, 1976.
- 110) Yasugi H, Mizumoto R, et al: Changes in carbohydrate metabolism and endocrine function of remnant pancreas after major pancreatic resection. *Am J Surg* **132**: 577-580, 1976.
- 111) 米村 豊: 膵切除量と膵内分泌機能. 十全医学誌 **88**: 307-337, 1979.
- 112) 米村 豊, 宮崎逸夫, 他: 膵大量切除後の残存

- 膵内分泌機能. 日外会誌 **82**: 671-680, 1981.
- 113) 吉田秀雄, 前田敏雄, 他: Solid Phase Method  
による Insulin Radioimmunoassay の基礎的条  
件の検討. 京府医大誌 **81**: 233-240, 1972.
- 114) 膳所富士男, 山口 建, 他 Secretion の Radio-  
immunoassay で得られた膵に関する新しい情報.  
日膵研プロシーディング Vol. **8**: 118-119, 1978.
- 115) Zieve L and Mulford B: Secretion of pancreatic  
enzymes. Am J Dig Dis **12**: 303-308, 1967.