

切除再建術式からみた内因性セクレチンの

胆汁分泌作用に関する研究

第1編：膵全摘後再建術式の検討

京都大学医学部外科学教室第1講座（指導：戸部隆吉教授）

小笠原 敬 三

〔原稿受付：昭和57年4月6日〕

Study on Choleretic Effect of Endogeneous Plasma Secretin Based on Reconstructive Procedure of Alimentary Tract (1) Appraisal of Reconstructive Procedure in Total Pancreatectomy

KEIZO OGASAHARA

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

To evaluate the reconstructive procedures of the alimentary tract in the case of total pancreatectomy, secretory responses of the plasma secretin levels to intrajejunal infusion of HCl were measured.

The patients with total pancreatectomy had a significantly impaired secretory responses of the plasma secretin compared to those with partial gastrectomy and pancreaticoduodenectomy. Among the patients with total pancreatectomy, those with Billroth II type anastomosis showed a significantly impaired responses compared to those with Billroth I type anastomosis.

Effects of endogeneously released secretin on the biliary secretion were studied in anesthetized dogs by measuring simultaneously the secretory responses of the plasma secretin and bile to acidification in the various parts of the small intestine. The levels of endogeneously released secretin and biliary secretion had linear relation when localized stimuli were given in the alimentary tract; the level of the plasma secretin responses was highest in the duodenum and gradually lower distalward. Bile flow and biliary bicarbonate output were proportional to the plasma secretin responses.

Key words: Endogeneous plasma secretin, Biliary secretion, Pancreaticoduodenectomy, Total pancreatectomy, Reconstructive procedure of the alimentary tract.

索引語：第1編：内因性セクレチン，胆汁分泌，膵頭十二指腸切除術，膵全摘，消化管再建術式。

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

Thus, biliary secretion is more impaired in the patients with total pancreatectomy than in those with partial gastrectomy or pancreaticoduodenectomy. To improve the impaired biliary secretion after total pancreatectomy, Billroth I type anastomosis for the reconstructive procedure of the alimentary tract is recommended.

は じ め に

膵頭領域癌に対する治療は、1935年 Whipple の提唱⁷⁾以来、膵頭十二指腸切除を基本術式としているが、近年、特に膵癌に対しては、根治性をたかめるため、膵全摘が導入されるようになった^{10,13,18,29,45,49,51)}。この術式は、膵とともに胃幽門前庭、十二指腸、空腸上部、胆嚢、総胆管を切除すると同時に広汎郭清に伴う自律神経切離も加わることとなり、術後の脱落症状は高度である。

例えば、この手術時にはセクレチン産生細胞の高密度分布領域である十二指腸や空腸は除去されることになり、血中に放出されるセクレチンは当然低下することが予想される。

ところで、膵広範切除術においては、膵外分泌機能低下が認められ、特に膵全摘では、完全な膵外分泌機能脱落となる。このような状況下では、上部腸管は胃酸にさらされ、酸性に傾き¹⁶⁾、同時に、胃液内ペプシンの作用により術後経口的に投与される膵酵素剤の作用が減弱したり¹⁴⁾、胆汁酸塩が析出し^{9,40,48,67)}、そのため、高度の脂肪便^{37,47,60)}や吻合部潰瘍^{22,54)}が発生する。

セクレチンによって分泌される胆汁は、重炭酸濃度が高く、アルカリ性であるが、正常では、膵液に比較すればその胃酸中和能は低い³³⁾。しかし、膵広範切除後において、胆汁は脂質を中心とした消化吸収機能において重要な位置を占めると同時に、脂質の消化吸収障害に密接に関連している^{11,28)}とされる胃酸分泌亢進に対し、中和能を有すると予想される。

膵切除時の消化管切除再建の方法によって、摂取した食事が残胃を通過したのち、直接小腸上部に移行したり、あるいはまた、小腸中部に移行したりする。また、胆管消化管吻合をいかに造設するかにより、同じように、胆汁も小腸上部または小腸中部に流入したりするし、更に、この腸管内に流入した胆汁は食物塊と十分に混和したり、不十分な混和に終わったりする。その時のセクレチンをはじめとするパラニューロン分泌、およびこのパラニューロンによって引き起される胆汁分泌がいかに変動するかについては全く知見に乏

しい。

そこで、筆者は、術後多彩な欠落症状が必発する膵全摘術を中心に、切除再建術式からみた内因性セクレチンの分泌態度を検索し、併せて、このセクレチンの胆汁分泌作用およびその意味するところについて、以下のごとき臨床的ならびに実験的研究を試みた。

I 臨 床 研 究

〔1〕 対象と方法

1) 膵全摘例、膵頭十二指腸切除例および胃切除例における血中セクレチン分泌反応

術後経過良好で切除後1～6ヶ月経過した膵全摘14例 (Billroth I型吻合9例, Billroth II型吻合5例)、膵頭十二指腸切除11例 (全例 Billroth II型吻合)、コントロール群として胃亜全摘10例 (全例 Billroth II型吻合)において、空腸内塩酸負荷試験を施行し、血中セクレチン分泌動態を検討した。

膵全摘 Billroth I型吻合は、Treitz 靱帯より空腸を肛側約10 cm 内外まで切除した後、その空腸断端を直接残胃と端々吻合した。胆管は胃空腸吻合部より肛側5～10 cm の空腸と端側吻合した。膵全摘 Billroth II型吻合は、ほぼ同様に空腸を切離した後、上部空腸と胆管を端側吻合した。そして、その吻合部から約40 cm 空腸を曠置したあと空腸と残胃を端側吻合した。すなわち、膵全摘 Billroth I型吻合の場合、食物は残胃を通過し、元来 Treitz 靱帯より約10 cm 側部位にあった空腸に直接流入するのに対し、膵全摘 Billroth II型吻合の場合は、Treitz 靱帯より約50 cm 以上肛側にあった空腸に食物は流入する。

膵頭十二指腸切除後消化管再建方法は、Treitz 靱帯より10ないし20 cm 肛側に空腸を切離して loop を作製し、この loop 内で口側より残存膵、胆管の順にいずれも端側吻合した後、小腸の最肛側で残胃と端側吻合した。この場合、胃空腸吻合部は膵全摘 Billroth II型吻合の場合と同様、Treitz 靱帯より約50 cm 以上肛側にあった空腸である (図1)。

空腸内塩酸負荷試験の方法は、早期空腹時に以下の如く行なった。胃ゾンデを経口的に胃空腸吻合部まで

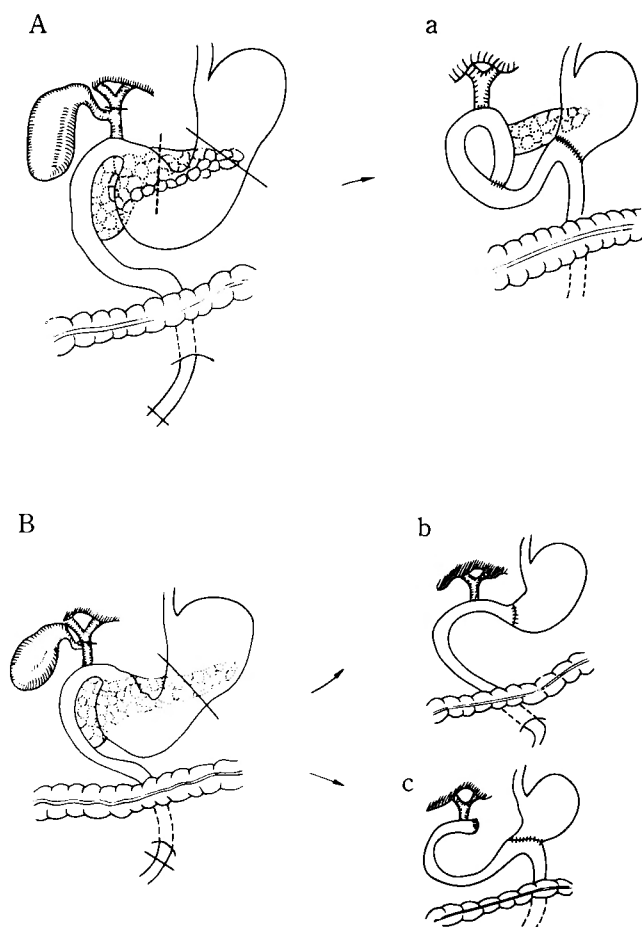


図1. 膵広範切除術における消化管切除範囲と再建術式

A : 膵頭十二指腸切除術, a : Whipple 変法, B : 膵全摘, b Billroth I 型吻合法, c : Billroth II 型吻合法.

挿入し、十分内容液を吸引除去した後固定した。胃ゾンデを通じて、0.1 N 塩酸 50 ml を 5 分間かけて注入した。採血は末梢静脈より、注入前と塩酸注入開始後 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60 分に施行し、直ちに、冷凍遠心機にて血漿を分離した。検体は -20°C にて保存した。なお、検査中、被験者は坐位に保させた。血中セクレチンは、第一ラジオアイソトープ研究所の「セクレチンキット」を用い、抗体のみ W. Y. Chey 博士より提供されたものを用いて測定した。ただし、同一被験者の検体は同じロットナンバーのキットを用いて測定した(図 2)。

2) 膵全摘患者の胆汁分泌日内変動

術後経過良好で十分摂食可能な膵全摘患者 1 例にお

いて、胆管空腸吻合部から体外に誘導した胆管ドレナージチューブより排泄される胆汁の日内変動を観察した。本患者は完全外胆汁瘻の状態であり、分泌される全ての胆汁量を測定することが可能であった。なお、この患者は幹迷切を施行されており、胆汁分泌における迷走神経の影響は一応除外できると考える。また、完全外胆汁瘻であるため、胆汁酸の腸肝循環は完全に遮断されており、胆汁中に分泌される胆汁酸はほとんど全て肝で新たにコレステロールから生合成されたものである。従って、腸肝循環性の胆汁酸による利胆作用もまず無視でき、観察された胆汁分泌の変動は、セクレチンをはじめとする体液性因子による胆汁分泌作用が主体となっていると考えてもよい。

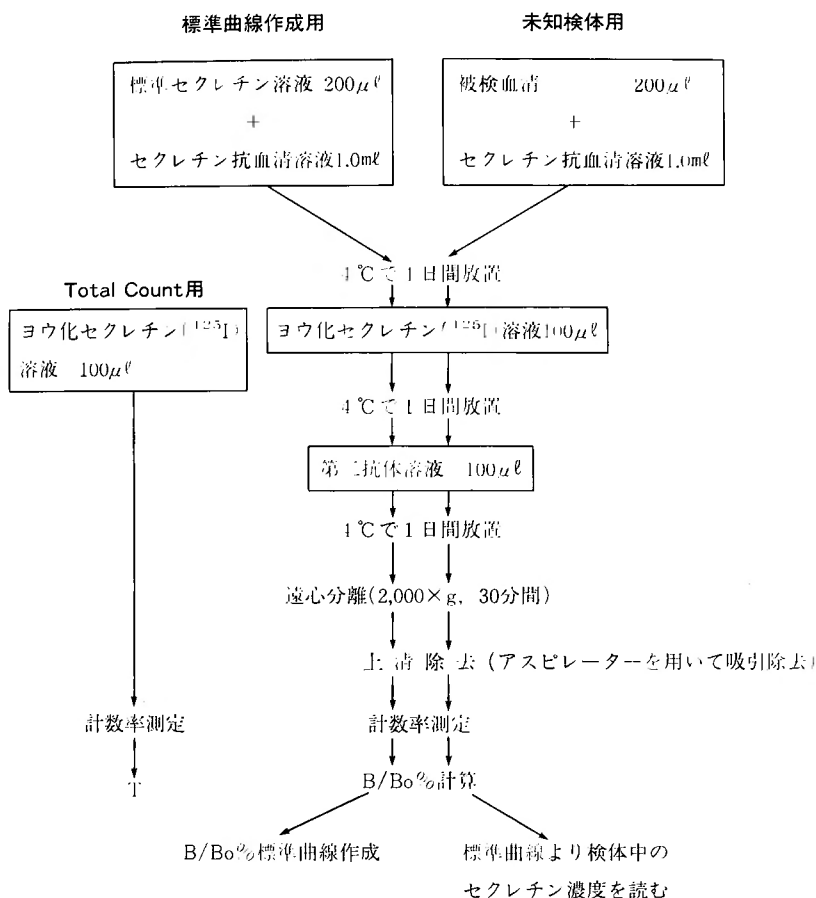


図2. 血中セクレチン測定法

〔2〕成績

- 1) 膵全摘例、膵頭十二指腸切除例および胃切除例における血中セクレチン分泌反応（図3、4、5）

早朝空腹時における血中セクレチン値は、膵全摘群 64.1 ± 7.5 pg/ml、膵頭十二指腸切除群 71.6 ± 11.2 pg/ml であり、コントロール群として測定された胃切除群では、 94.7 ± 22.4 pg/ml であった。つまり、膵全摘群、膵頭十二指腸切除群の血中基礎セクレチンレベルはともに、胃切除群よりも低下傾向が認められたか、統計学的な有意差を認めなかった。

一方、塩酸負荷に対し各群の血中セクレチン分泌反応は全て、塩酸注入開始後10分にピークを示し、注入開始後60分までに基礎分泌値に戻った。これら各群における血中セクレチン分泌反応を詳述すると、まず、膵全摘群では、基礎分泌値 64.1 ± 7.5 pg/ml に対し、

塩酸注入開始後5分 87.2 ± 10.3 pg/ml、10分 98.2 ± 8.6 pg/ml ($p < 0.02$) と軽度上昇にとどまり、以後15分 87.9 ± 8.2 pg/ml、20分 82.3 ± 7.8 pg/ml、30分 86.6 ± 9.8 pg/ml、60分 74.9 ± 7.6 pg/ml と漸減した。一方、膵頭十二指腸切除群は基礎分泌値 71.6 ± 11.2 pg/ml に対し、塩酸注入開始後5分 97.1 ± 15.4 pg/ml、10分 142.7 ± 18.5 pg/ml ($p < 0.01$) に達し、以後15分 125.5 ± 19.5 pg/ml ($p < 0.05$)、20分 116.8 ± 18.9 pg/ml、30分 110.9 ± 18.3 pg/ml、60分 87.0 ± 17.6 pg/ml と下降した。同様に胃切除群では、基礎分泌値 94.7 ± 22.4 pg/ml に対し、塩酸注入開始後5分 143.8 ± 15.4 pg/ml、10分 168.3 ± 20.0 pg/ml ($p < 0.05$)、15分 143.8 ± 15.4 pg/ml、20分 141.8 ± 17.5 pg/ml、30分 118.2 ± 16.9 、60分 110.0 ± 15.0 pg/ml と推移した。

以上のごとく、膵全摘群は、膵頭十二指腸切除群や胃切除群に比し、塩酸刺激に対して有意に低い血中セ

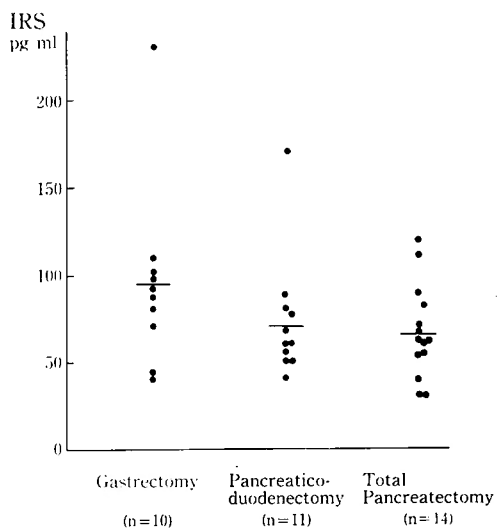


図3. 空腹時血中セクレチン値
横線は平均値を示す。

レチン分泌反応に終わった。

次いで、膵全摘群の中、上部空腸を噴置しない Billroth I 型吻合例と、上部空腸を噴置し Billroth I 型吻合例の場合よりも約 40 cm 以上肛側で胃と空腸を吻合した Billroth II 型吻合例のセクレチン分泌反応を比較した。Billroth I 型吻合例は、基礎分泌値 63.9 ± 9.7 pg/ml に対し、塩酸注入開始後 5 分 93.8 ± 10.6 , 10 分 109.4 ± 13.1 pg/ml に達し、以後 15 分 81.9 ± 10.9 pg/ml, 20 分 76.8 ± 10.3 , 30 分 80.1 ± 13.9 pg/ml, 60

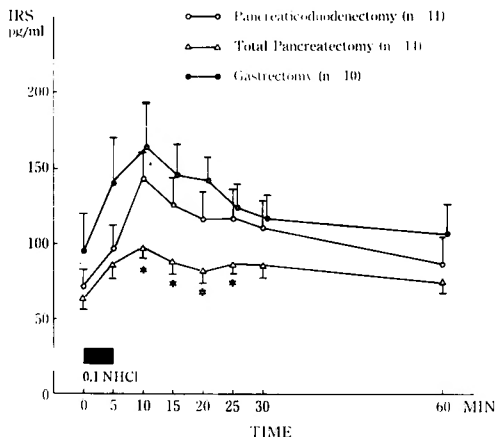


図4. 空腸内塩酸注入後血中セクレチン分泌反応
Mean $\pm$ SEM
*: $p < 0.05$

分 79.8 ± 9.3 pg/ml と漸減したのに対し、Billroth II 型吻合例では基礎分泌値 64.6 ± 13.1 pg/ml に対し、塩酸注入側開始後 5 分 75.4 ± 7.8 pg/ml, 10 分 96.0 ± 7.3 pg/ml, 15 分 98.8 ± 11.5 pg/ml に達し、以後 20 分 92.2 ± 11.7 pg/ml, 30 分 98.2 ± 10.9 pg/ml, 60 分 84.2 ± 13.3 pg/ml と推移した。すなわち、Billroth I 型吻合例では塩酸注入開始後 10 分において最大セクレチン分泌値を示したのに対し、Billroth II 型吻合例は塩酸注入開始後 15 分と前者より遅れてピークに達した。また、そのピーク時における血中セクレチン値は、Billroth I 型吻合例において 109.4 ± 13.1 pg/ml であったのに対し、Billroth II 型吻合例では 98.8 ± 11.5 pg/ml であった。基礎分泌値より上昇した血中セクレチン値 (Δ IRS) を 15 分値まで加算した $\Sigma \Delta$ IRS は、Billroth I 型吻合例では 93.4 ± 8.2 pg/ml であるのに対し、Billroth II 型吻合例では 76.4 ± 5.6 pg/ml であって、Billroth I 型吻合例では塩酸注入に対する血中セクレチン放出が相対的に良好であることが示された。

つまり、膵全摘後、上部空腸を長く噴置する Bill-

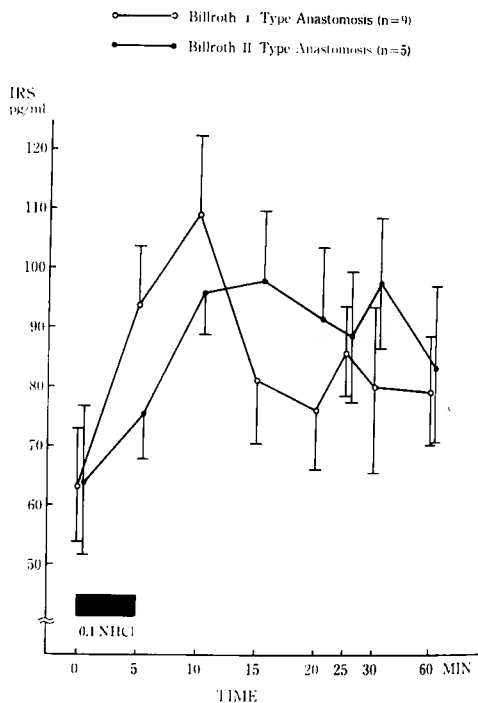


図5. 膵全摘 Billroth I 型再建例と Billroth II 型再建例における塩酸注入後血中セクレチン分泌反応
Mean $\pm$ SEM

roth II 型吻合例よりも、曠置せず直接胃と上部空腸を吻合する Billroth I 型吻合例の方が、塩酸注入後の内因性セクレチン分泌反応は良好であった。

2) 脾全摘患者の胆汁分泌日内変動 (図 6)

幹迷切の附加手術を施行した脾全摘患者において、胆管ドレナージより排泄される胆汁の日内変動は以下のごとくであった。すなわち、胆汁分泌量は、睡眠時にはほとんど変動は認めず、朝食摂取と同時に睡眠時の 5～6 倍に上昇する。次第に漸減し睡眠時のレベルまで下降するが、昼食摂取と同時に再び上昇する。同様に夕食摂取時に胆汁分泌量は上昇するが、朝食摂取時において最大ピークを示した。

胆汁内重炭酸濃度は、胆汁分泌量が増加するのに一致して上昇し、観察された胆汁分泌変動がセクレチンをはじめとする体液性因子によるものであることを強く示唆している。

3) 小括

臨床例において、脾全摘または脾頭十二指腸切除術後に、塩酸注入による血中セクレチン分泌反応を測定し、また、幹迷切兼完全外胆汁瘻が施行された脾全摘例における胆汁分泌日内変動を観察し、以下の事柄が明らかになった。

1) 早朝空腹時の血中セクレチン基礎分泌値は、ともに十二指腸、上部空腸が切除される脾全摘および脾頭十二指腸切除両群において、十二指腸が温存されている胃切除群におけるより、低い傾向がうかがわれた。

(統計学的には有意差はない。)なお、脾全摘群と脾頭十二指腸切除群の血中セクレチン基礎分泌値に差は認めなかった。

2) 空腸内塩酸負荷による血中セクレチン値の変化は、各群とも塩酸注入開始後10分にてピークを示した。

3) 脾頭十二指腸切除群の塩酸負荷後血中セクレチン分泌反応は、胃切除群と同程度に保たれているのに対し、脾全摘群では、血中セクレチン分泌反応は有意に低下していた。

4) 脾全摘群の中でも、Billroth I 型吻合例の方が、Billroth II 型吻合例よりも、血中セクレチン分泌反応のピークは、早期に出現しかつ高値を示した。

5) 迷走神経切離術および完全外胆汁瘻によって、迷走神経の胆汁分泌に与はす作用や胆汁酸自身の利胆作用が除外された脾全摘患者において、食事摂取に一致して胆汁分泌(胆汁量および胆汁内重炭酸塩濃度)が亢進することが観察された。この事実は、脾全摘後においてもセクレチンをはじめとする体液性因子によって胆汁分泌が亢進することを示唆するものである。

以上より、脾全摘後において、ともに障害されながらも空腸を長く曠置する Billroth II 型吻合より曠置しない Billroth I 型吻合の場合に、血中セクレチン分泌反応は良好であり、その放出されたセクレチンが胆汁分泌と密に関与することが推定された。

そこで、小腸各部分から放出される内因性セクレチンが、胆汁分泌にいかに関与するかを系統的に検索すべく、犬を用いて以下の実験を行なった。

II 実験的研究

〔1〕対象と方法

1) 胆汁分泌における腸肝循環遮断の影響

まず、腸肝循環遮断による胆汁分泌の変化を検討するため、外胆汁瘻犬を作製し、有意識下に検索した。

雑種成犬を用い、18時間絶食後、Pentobarbital 30 mg/kg 体重の静脈麻酔下に開腹し、胆嚢を摘出した後、総胆管より肝側に polyvinil 管 (Atom 6 号) を挿入し、左右肝管合流部より約 1 cm の部位に固定した。他端を皮下に通過させ体外に出したあと、再び腹腔内に入れ総胆管腸側に挿入し、その先端が十二指腸内腔にわずかに露出する位置に留置した (図 7)。

術後第 1 日目は水分のみとしたが、以後は市販の dog food を自由に摂食させた。術後10日目、18時間絶食の後、体外に露出している polyvinil 管を切断し、無麻酔有意識下に肝側より流出する胆汁を滴下させ採取

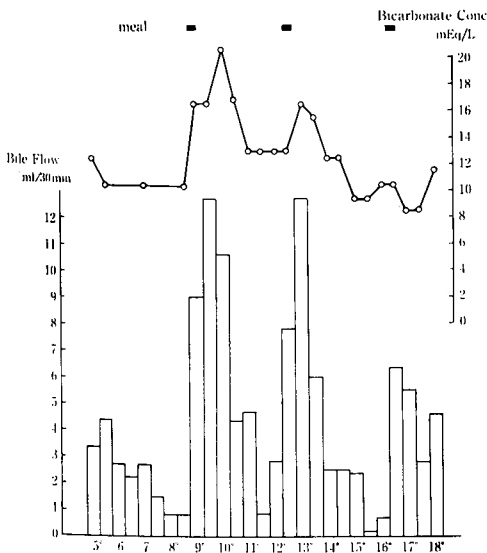


図6. 脾全摘例における胆汁分泌の日内変動

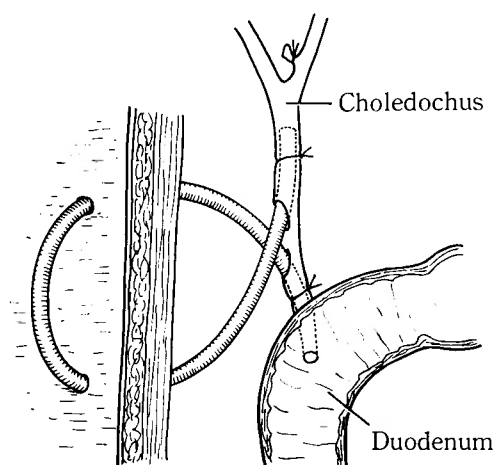


図7. 慢性犬における胆汁採取作製法

し、胆汁および胆汁酸分泌量の経時的变化を観察した。胆汁内胆汁酸は 3α -hydroxysteroid dehydrogenase を用いる酵素法にて測定した。

2) 外胆汁瘻の作製(図8)

雑種成犬42頭を、実験前日より18時間絶食とし、Pentobarbital 30mg/kg 体重の静脈麻酔下で気管内挿管を施行したが、呼吸は自発呼吸を保った。上正中切開にて開腹し、直ちに胃幽門輪、胆嚢管を結紮した。これは胃液および胆嚢胆汁を十二指腸へ流入させないためである。しかるのち、胃体部に胃内にゴムドレーンを留置し、貯留する胃液を体外に導いた。

ついで、肝胆汁を採取するために、総胆管より肝側にむけて polyvinil 管 (Atom 6号) を挿入し、この管の先端は左右肝管合流部より約 1cm 十二指腸側にて固定した。

そして、後述するごとく胆汁酸の腸肝循環を維持するために、上肢静脈より生理食塩水 (80 ml/hour) とともに sodium taurocholate を 18mg/kg 体重・hour の速度にて実験終了まで持続注入した。胆汁は、sodium taurocholate 注入開始後約30分間放置した後、自然滴下法により水冷したメスシリンダーにて15分毎に分画採取した。胆汁分泌量は第8分画までにはほぼ安定し、以下に述べる注入試験を行ない、第15分画まで胆汁分泌反応を検索した。

3) 自家胆嚢胆汁注入試験

消化管内に排泄される胆汁または胆汁酸にセクレチン分泌を介する利胆作用があるか否かを検索するため、雑種成犬12頭を自家胆嚢胆汁注入部位により、十二指腸注入群、空腸注入群、回腸注入群、結腸注入群に分

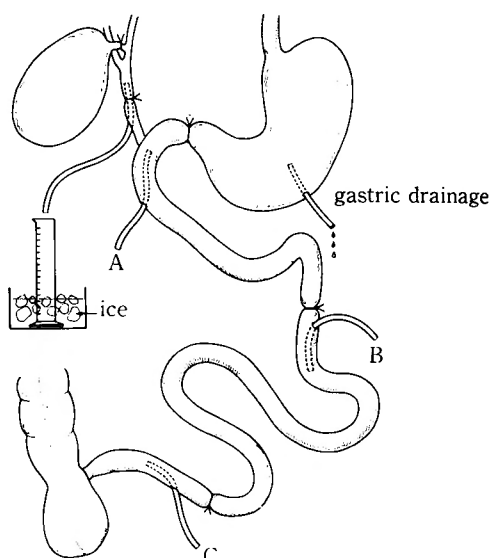


図8. 外胆汁瘻の作製法および注入部位

A: 十二指腸注入群

B: 空腸注入群

C: 回腸注入群

けた。そして、それぞれに前述した外胆汁瘻を作製し、開腹時に胆嚢を穿刺し採取した自家胆嚢胆汁 15 ml を、上記消化管各部位に第8分画採取開始直後より5分間かけて注入し、以後120分間に亘り、胆汁分泌反応を検討した。

注入に使用したチューブは、全て同一のサイズの polyvinil 管 (Atom 8号) であり、十二指腸注入群では十二指腸下行脚より口側にむけてこの胆汁注入管を挿入し、先端が胃幽門輪肛側約 2cm の部位にくるよう留置した。空腸注入群では Treitz 靱帯肛側 5cm の部位を結紮した後、その結紮部より肛側約 5cm の部位にこの管を挿入固定した。回腸注入群では Treitz 靱帯と回腸末端部の中点を結紮した後、その結紮部より肛側約 5cm の部位に管を挿入固定し、結腸注入群では回腸末端部を結紮した後上行結腸内に管を挿入固定した。

4) 塩酸注入試験

雑種成犬30頭を、塩酸注入部位により、十二指腸注入群、空腸注入群、回腸注入群の3群に分け、消化管各部位における塩酸による内因性セクレチンの肝胆汁分泌に与える作用について検討した。

3群とも同一のサイズの polyvinil 管 (Atom 8号) を通じて、0.1 N 塩酸 30 ml を第8分画採取開始直後より10分間かけて、それぞれ、十二指腸、空腸、ま

は回腸へ注入し、その前後における血中の内因性セクレチン分泌反応と胆汁分泌量、胆汁内重炭酸分泌量を同時に測定した。

なお、十二指腸、空腸、または回腸への塩酸注入用チューブの挿入固定は、自家胆嚢胆汁注入試験と同様に施行した。

血中セクレチンの測定は、大腿静脈より塩酸注入前、注入開始後0, 5, 10, 15, 30, 60, 90分の各時期にヘパリン採血し、直ちに冷凍遠心機にて血漿を分離した。検体は、 -20°C にて保存し、第一ラジオアイソトープ研究所の「セクレチンキット」にて測定した。

胆汁内重炭酸濃度は逆滴定法にて求めた。

2 成績

1) 胆汁分泌における腸肝循環遮断の影響 (図9)

胆汁分泌量は、腸肝循環遮断後漸減し、5時間経過した時遮断前の54.7%に低下した。胆汁内胆汁酸分泌量も同様の経過をたどるが、その低下はより顕著であり、遮断後5時間には18.5%に低下し、以後約4時間に亘り追跡したが低値を示したままであった。従って、以下の犬の実験において長時間胆汁分泌反応をみるためには、外因性に胆汁酸を与えることが必要であると判明した。

2) 自家胆嚢胆汁注入試験 (図10)

自家胆嚢胆汁を十二指腸に注入した十二指腸注入群では、胆汁分泌量は何らの変化を示さなかった。胆汁を空腸起始部に注入した空腸注入群では、基礎分泌量 $15.2 \pm 0.8 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ に対し、注入開始後第1分画にて $19.7 \pm 0.9 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ 、第2分画にて $22.9 \pm 0.9 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ ($p < 0.05$) と上昇し、以後漸減した。胆汁を回腸起始部に注入した回腸注入群では、基礎分泌量 $15.8 \pm 0.7 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ に対し、注入開始後第1分画にて $21.7 \pm 0.8 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ ($p < 0.05$)、第2分画で $30.0 \pm 0.8 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ ($p < 0.01$) と上昇し、以後数時間に亘って上昇を持続した。胆汁を上行結腸内に注入した結腸注入群では、基礎分泌量 $14.8 \pm 0.9 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ に対し、注入開始後第1分画にて $17.8 \pm 0.8 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ 、第2分画にて $20.2 \pm 0.8 \times 10^{-2} \text{ ml/kg} \cdot \text{体重} \cdot 15 \text{ 分}$ ($p < 0.05$) と上昇し、以後漸減した。

以上、特に十二指腸注入群で胆汁分泌反応になんら変動がみられなかったことより、犬においては、自家胆嚢胆汁 15 ml を直接消化管内に注入した場合のセクレチンを介する利胆効果はまずないものと思われる。一方、空腸以下の下部腸管内に胆汁を注入した場合には胆汁分泌の増大が示されたが、これは恐らく腸管内

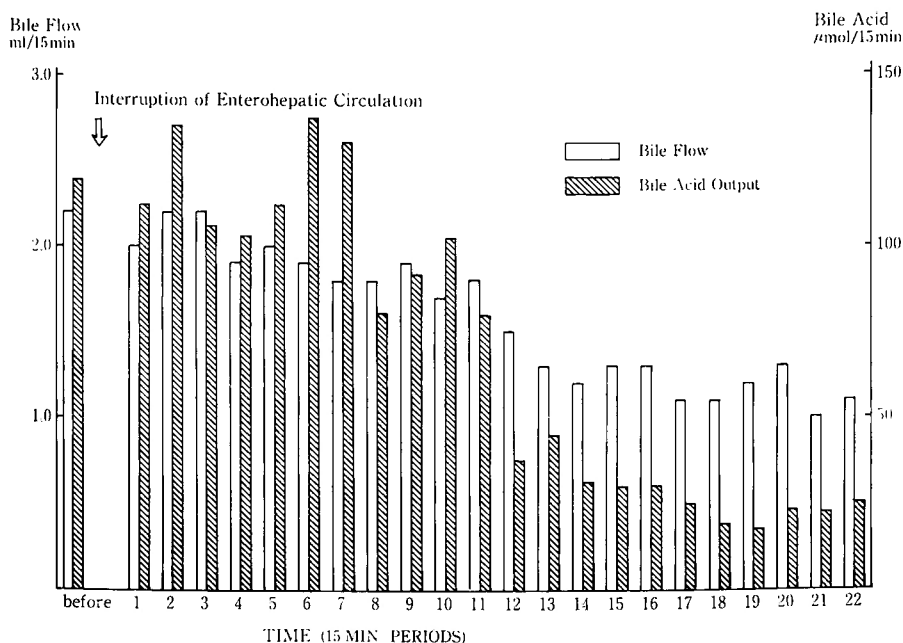


図9. 胆汁分泌における腸肝循環遮断の影響
(有意識下犬)

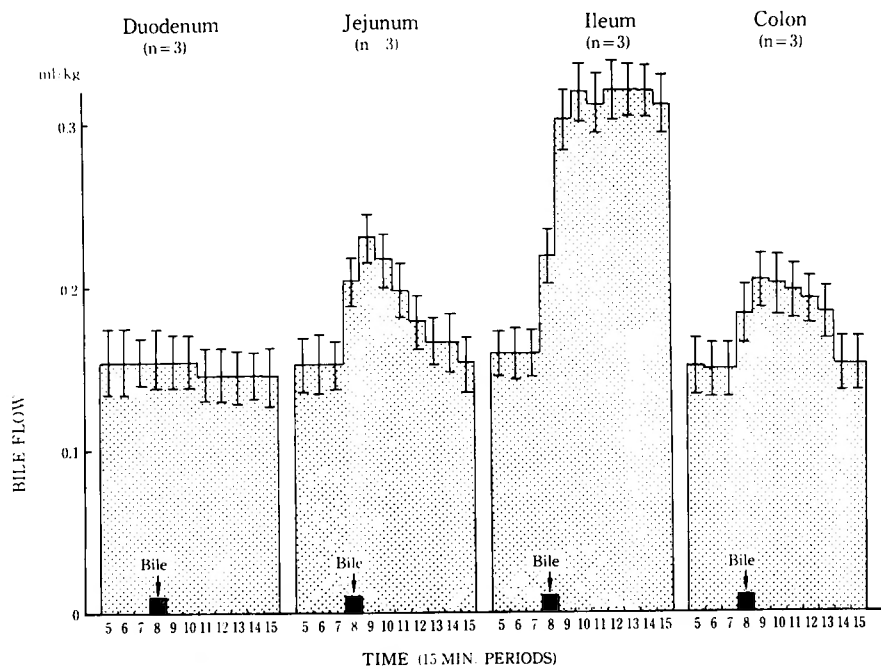


図10. 消化管各部位における自家胆嚢胆汁注入による胆汁分泌反応
Mean±SEM

胆汁酸が再吸収され、胆汁酸依存分画の増加による利胆作用であると思われる。

3) 塩酸注入試験

(a) 血中セクレチン分泌反応 (図11)

十二指腸塩酸注入群では、血中セクレチンは、基礎分泌値 96.0 ± 7.1 pg/ml から注入開始後5分 115.8 ± 7.8 pg/ml, 10分 163.3 ± 10.0 pg/ml ($p < 0.001$) 15分 151.2 ± 11.6 pg/ml ($p < 0.005$) と上昇した。同様に空腸塩酸注入群では、基礎分泌値 85.6 ± 8.3 pg/ml から注入開始後5分 99.5 ± 9.3 pg/ml, 10分 109.9 ± 10.3 pg/ml, 15分 114.8 ± 10.4 pg/ml ($p < 0.05$) と上昇した。一方、回腸塩酸注入群では、血中セクレチンは、基礎分泌値 82.2 ± 6.3 pg/ml から15分値 91.8 ± 7.4 pg/ml へと上昇傾向が示されたが統計学的に有意差は認められなかった。

(b) 胆汁分泌反応 (図12, 13)

胆汁分泌量、胆汁内重炭酸分泌量ともに、十二指腸塩酸注入群、空腸塩酸注入群において、塩酸注入開始後第2分画にて最大のピークを示した。

すなわち、十二指腸塩酸注入群の胆汁分泌量の推移をみると、塩酸注入前の胆汁基礎分泌値 $13.4 \pm 1.0 \times 10^{-2}$ ml/kg・体重・15分に対し、塩酸注入開始後第1分

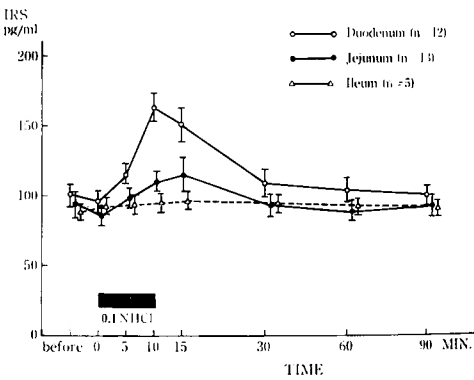


図11. 消化管各部位における塩注入後血中セクレチン分泌反応
Mean±SEM

画にて $21.2 \pm 1.2 \times 10^{-2}$ ml/kg・体重・15分 ($p < 0.001$), 第2分画にて $22.6 \pm 1.4 \times 10^{-2}$ ml/kg・体重・15分 ($p < 0.001$), 第3分画にて $16.1 \pm 1.1 \times 10^{-2}$ ml/kg・体重・15分と増加を示し、第4、5分画にてほぼ基礎分泌値に戻った。

空腸塩酸注入群の胆汁分泌反応は、基礎分泌値 $13.9 \pm 0.9 \times 10^{-2}$ ml/kg・体重・15分に対し、注入開始後第1分画にて $18.0 \pm 1.3 \times 10^{-2}$ ml/kg・体重・15分 ($p < 0.05$),

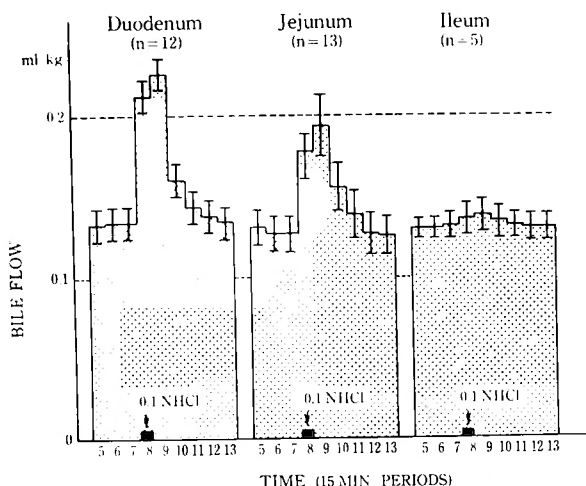


図12. 消化管各部位における塩酸注入後胆汁分泌反応 (胆汁量)
Mean $\pm$ SEM

第2分画にて $19.5 \pm 1.3 \times 10^{-2}$ ml/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分 ($p < 0.05$), 第3分画にて $16.1 \pm 0.9 \times 10^{-2}$ ml/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分と上昇し, 第4, 5分画にてほぼ基礎分泌値に戻った。一方, 回腸塩酸注入群では, 基礎分泌値 $13.6 \pm 0.8 \times 10^{-2}$ ml/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分に対し, 注入開始後第1分画 $13.6 \pm 0.8 \times 10^{-2}$ ml/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分, 第2分画 $14.2 \pm 1.0 \times 10^{-2}$ ml/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分と胆汁分泌量は有意な上昇は示さなかった。

胆汁内重炭酸分泌量も, 胆汁分泌量とほぼ同様な上昇傾向を示した。すなわち, 十二指腸塩酸注入群では,

基礎分泌値 $50.1 \pm 5.1 \times 10^{-1}$ μ Eq/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分に対し, 塩酸注入開始後第1分画にて $78.4 \pm 4.9 \times 10^{-1}$ μ Eq/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分 ($p < 0.005$), 第2分画 $99.6 \pm 2.8 \times 10^{-1}$ μ Eq/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分 ($p < 0.001$) と上昇し, 第3, 4分画にてほぼ基礎分泌値に戻った。

空腸塩酸注入群の胆汁内重炭酸塩分泌量をみるに, 基礎分泌値 $49.1 \pm 5.0 \times 10^{-1}$ μ Eq/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分に対し, 塩酸注入開始後第1分画にて $71.3 \pm 4.7 \times 10^{-1}$ μ Eq/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分 ($p < 0.01$), 第2分画にて $83.5 \pm 4.9 \times 10^{-1}$ μ Eq/kg $\cdot$ 体重 $\cdot$ 15分 ($p < 0.001$) と上昇し, 第3, 4分

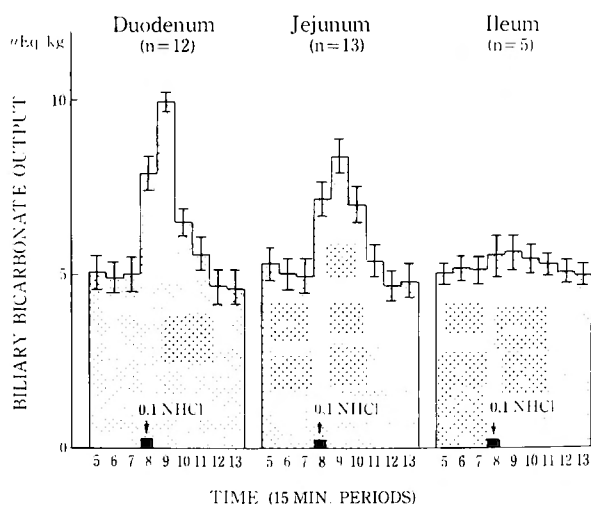


図13. 消化管各部位における塩酸注入後胆汁分泌反応 (胆汁内重炭酸分泌量)
Mean $\pm$ SEM

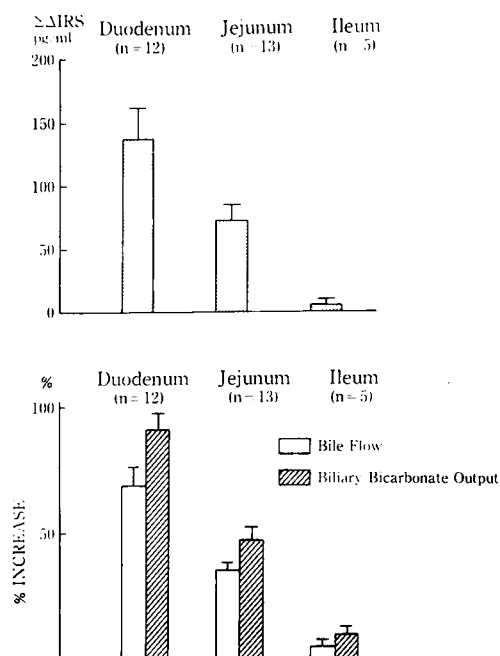


図14. 消化管各部位における塩酸注入後血中セクレチン分泌増加量と胆汁分泌増加率
Mean $\pm$ SEM

画にて基礎分泌値に戻った。

しかし、回腸塩酸注入群の胆汁内重炭酸分泌量の推移には、胆汁分泌量の場合と同様、有意の上昇は認めなかった。

図14は、消化管各部への塩酸注入後30分間における血中セクレチン分泌量 $\Sigma\Delta\text{IRS}$ と、基礎分泌値に対する胆汁分泌量および胆汁内重炭酸分泌量の増加率を示したものである。血中セクレチン分泌量 $\Sigma\Delta\text{IRS}$ は、十二指腸塩酸注入群 138.8 ± 31.6 pg/ml、空腸塩酸注入群 72.3 ± 11.5 pg/ml、回腸塩酸注入群 5.3 ± 7.2 pg/ml であった。一方、胆汁分泌量と胆汁内重炭酸分泌量の基礎分泌値に対する増加率は、それぞれ、十二指腸塩酸注入群 $69.0 \pm 6.8\%$ 、 $92.5 \pm 8.1\%$ 、空腸塩酸注入群 $34.4 \pm 4.5\%$ 、 $47.4 \pm 6.7\%$ 、回腸塩酸注入群 $5.0 \pm 3.4\%$ 、 $10.4 \pm 4.5\%$ であった。塩酸注入後30分間における血中セクレチン分泌量と胆汁分泌量および胆汁内重炭酸分泌量の増加率はほぼ正の相関を示した。

考 案

消化管内に分泌される胆汁は、大別すれば、hepatocyte から分泌される canalicular bile と、ducts and ductules から分泌される ductular bile より構成され

ている。

canalicular bile については、mannitol あるいは erythritol による clearance を測定することにより明らかになっている^{7,8,17,35,68}。この両物質は、hepatocyte より分泌されるが、その後、代謝も再吸収もされずそのまま胆管から十二指腸へ流出する。従って、腎血流量測定時の Inulin と恰かも同様に、mannitol あるいは erythritol を血管内へ注入し、総胆管より流出する両物質の胆汁中濃度を測定することにより、mannitol clearance あるいは erythritol clearance を求めることができる。この値が canalicular bile flow に相当する。胆汁酸による利胆作用の存在⁵⁷はよく知られているが、canalicular bile flow の中に胆汁酸依存性分画と胆汁酸非依存性分画があり、後者は Na-K ATPase と密接に関係していることが報告されている^{41,66}。

一方、セクレチンを初めとする各種消化管ホルモンは、主に ducts & ductules に作用し^{39,52,69}、ductular bile を分泌せしめる。carbonic anhydrase inhibitor によってこのセクレチンの利胆作用は抑制される⁶⁵ので、セクレチンは ducts & ductules の上皮細胞内 carbonic anhydrase の作用を亢進させる機転に直接的あるいは間接的に関与するのであろう。ともあれ、セクレチンは erythritol clearance に何らの変化を与えることがなく ductular bile をのみ分泌すると考えられていた。しかし、近年の一連の研究により、Barnhart¹¹は、より緻密な実験を行ない、セクレチンは erythritol clearance 値を上昇させる作用、つまり、セクレチンが canalicular bile を分泌させる作用もまた有することを報告した。

セクレチンの利胆作用については、すでに1902年 Bayliss & Starling²¹によって報告されているが、後、Tanturi⁶¹、Grossman²³によって確認された。現在では rabbits, rats を除いて多くの mammals において、セクレチンの胆汁分泌促進作用が明らかになっている。

セクレチン分泌細胞は消化管内に広く分布しているが、bioassay¹⁹、免疫蛍光抗体法^{12,46}、抗セクレチン抗体を用いた組織内セクレチンの定量法³⁸により、主に十二指腸に高密度に分布し、肛側にいくに従って疎となることが確認されている。

ところで、膵頭領域癌に対する外科的治療は、1935年 Whipple の提唱以来、膵頭十二指腸切除が基本術式とされ、近年、拡大根治手術々式として膵全摘の採用に対する妥当性が論じられて久しい。この両術式は

ともに、胃幽門前庭、胆嚢、総胆管、十二指腸、空腸上部を脾とともに切除する。セクレチンの高密度に分布している十二指腸、上部空腸を切除するこれら脾広範切除術後において、脂肪便に代表される脂質の消化吸収障害や吻合部潰瘍が発生する事実は衆目の一致するところである。

脾外分泌機能障害は、脾全摘では必発であるが、脾空腸吻合を施行する脾頭十二指腸切除例では比較的軽度である。しかし、脾管の開口は必ずしも温存されず、次第に閉塞していくような場合には脾外分泌機能は脱落し、脾全摘と同様に高度の脂質消化吸収障害や吻合部潰瘍発生が危惧される。

脂質消化吸収障害や吻合部潰瘍発生の機序として、分泌される脾酵素成分の減少は勿論、脾外分泌機能障害による胃酸中和能低下が挙げられる。胃から上部小腸へ流入する胃酸が十分中和されず、上部消化管内が酸性化することにより、脂質消化酵素であるリパーゼの不活性化が促進され¹⁴⁾、経口的に投与された脾酵素剤も同様に不活性化される。さらに、このようにして引き起された脂質消化過程の障害が、一層胃酸分泌を亢進させる^{11,28)}との報告もあり、ますます脂質の消化吸収障害が増悪する。

このような脾液分泌欠損下にあって、残された今ひとつの分泌機構である胆汁の脂質消化吸収面における生理的作用を考えてみるに、まず第一に、胆汁はその中に含まれる数種の胆汁酸を通じて、消化管内において脂質分解酵素リパーゼの反応速度を促進するとされている⁹⁾。また、リパーゼによって分解された脂肪酸とモノグリセリドのうち、胆汁酸はモノグリセリドとミセルを形成し、脂質が消化管粘膜より吸収されるのを容易にする³⁰⁾。第二に、胆汁は脾液や Brünner 腺液とともに胃酸を中和し、上記リパーゼをはじめとする脾酵素の至適 pH を維持するように作用する。第三に、胆汁は脾外分泌促進作用を有する⁴³⁾。

脾広範切除術後の如く、脾外分泌機能が低下あるいは脱落する異常環境下においては、これら胆汁の有する機能は、より以上顕在化することが予想され、特に脾切除の施行にあたって胆汁分泌の存在とその生理的作用が有効に活用されるような吻合再建法を考慮する必要がある。

筆者は、脾広範切除術後におけるこの胆汁分泌と利胆ホルモン分泌動態を検討する目的で、臨床例において脾全摘および脾頭十二指腸切除術後における内因性セクレチン分泌能を検索した。空腹時、血中セクレチン

値は脾全摘例 64.1 ± 7.5 pg/ml、脾頭十二指腸切除例 71.6 ± 11.2 pg/ml であり、十二指腸が温存されている胃切除例 94.7 ± 22.4 pg/ml に比し共に低下傾向が認められた。しかしながら、塩酸注入後脾頭十二指腸切除例では最高血中セクレチン値 142.7 ± 18.5 pg/ml を示したのに対し、脾全摘例では 98.2 ± 8.2 pg/ml であった。つまり、脾頭十二指腸切除例は胃切除例と同程度の内因性セクレチン分泌反応を呈し、脾全摘例においては内因性セクレチン分泌反応は有意に低下していた。この結果は、脾全摘例のみならず脾頭十二指腸切除例においても内因性セクレチン分泌反応が正常者よりも有意に低下しているという Hanssen らの報告²⁴⁾と若干異なっている。この差異は、血中セクレチン測定方法、脾切除量、コントロール群の違いに由来するのかもしれない。

脾全摘例における内因性セクレチン分泌反応低下の原因については、その詳細は不明であるが、脾頭十二指腸切除例において、十二指腸が温存されている胃切除例と同程度に内因性セクレチン分泌反応が保たれているというわれわれの検索例における事実から推定するならば、残存脾の有無がセクレチンの生成、放出機転に重要な役割をになっているものと考えられる。脾頭十二指腸切除例では、術後、空腸粘膜内小細胞の hypertrophy または hyperplasia 等形態学的もしくは機能的な適応現象が惹起され易いと予想されるのに対し、脾全摘例では、脾内外分泌能の完全な脱落により生体内ホメオスタシスが崩れ、小腸粘膜内セクレチンの生成、放出機転になんらかの障害機序が加わったものと考えられる。

ともあれ、この脾全摘例におけるセクレチン分泌能の低下という事実は、かかる症例において胆汁分泌機能が低下していることを示唆するものである。このことが、脾全摘例における脂質代謝障害や吻合部潰瘍発生の一因を形成していると理解される。

従来、消化管再建術式の選択に際して、手術の安全性とともに、消化吸收機能面より検討がなされている。例えば、胃切除後の消化管再建経路については、生理的な胃十二指腸通過機構を保持する Billroth I 型吻合が秀れていることが消化吸收機能面から主張されている^{34,56)}。セクレチン放出面での検討においても、胃切除後 Billroth I 型吻合群の方が Billroth II 型吻合群より放出良好であることが示され¹⁴⁾、また、胃全摘例でも同様に、食物が十二指腸へ流入し十二指腸粘膜と接触する術式が、良好なセクレチン分泌反応を呈す

ると報告されている⁴²⁾。

しかし、脾臓切除術後の消化管再建術式の検討は、主に安全性の面より論じられ、消化吸收機能面からの検討は全くなされていない。本研究において、脾全摘例の内因性セクレチン分泌反応は胃切除例、脾頭十二指腸切除例と比較して有意に低下していた。ところが、ともに低下しながらも脾全摘後 Billroth I 型再建群の方が、Billroth II 型再建群よりも相対的に良好なセクレチン分泌反応を保持し、しかも、その血中放出セクレチンはより早期にピークに達した。

脾全摘術 Billroth II 型吻合によって消化管が再建される場合には、通常、セクレチンを初めとするパラニューロン密集区域である上部空腸が無批判に大量切除され、しかも残された空腸断端は食物通過路から遠く離れ、胃空腸吻合部はさらに肛側に造設されることになる。脾全摘においてはセクレチン密度の高い十二指腸、上部空腸を解剖学上切除せざるを得ないのであるから、消化管再建術式としては残されたセクレチン分泌能を最大限利用できる吻合再建術式が最も望ましい。従って、セクレチン放出面より検討するならば、脾全摘においても Billroth I 型再建術式が Billroth II 型再建術式よりも秀れていることは想像に難しくなく、事実、本検索の結果でも Billroth I 型再建の有用性が確認されたのである。

生体において放出される内因性セクレチンが胆汁分泌にいかに関与するかを検討する前に、臨床において、果して脾全摘患者の胆汁分泌はいかなる実態を呈しているかを観察してみた。

本患者は、総肝管に挿入したネラトン管によって完全な外胆汁瘻を形成し、分泌される全ての胆汁を体外において観察することが可能であった。回復期ではあったが十分摂食可能であり、ヒトにおける脾全摘後の胆汁分泌日内変動が明らかにされた。すなわち、十二指腸、上部空腸が欠如した生体においても、食事摂取に際し顕著な胆汁分泌亢進が認められ、しかも、胆汁分泌量増加に一致して胆汁内重碳酸塩濃度の上昇が認められた。このことは、脾全摘患者においても内因性セクレチンによる利胆作用が確かに存在することを示唆するものである。

勿論、胆汁内重碳酸濃度上昇を伴う利胆作用は、セクレチン^{21,31)}のみならず、ガストリン^{32,73)}、CCK-PZ^{21,32,55,62)}、vasoactive intestinal polypeptide^{36,63)}等の消化管ホルモンにも存在するとされているが、セクレチンの利胆作用は消化管ホルモン中最も強力であることか

ら、この脾全摘患者における胆汁分泌亢進は主として内因性セクレチンの放出によるものと理解された。

次に、胆汁分泌における内因性セクレチンの作用をさらに詳しく確かめる目的で、雑種成犬を用いて、麻酔下に小腸各部へ自家胆嚢胆汁および塩酸をそれぞれ別個に注入し、内因性セクレチン分泌反応と胆汁分泌反応との相関を検索した。

まず、腸肝循環遮断による胆汁分泌の影響を、慢性外胆汁瘻犬において有意識下に確認した。腸肝循環を遮断しそのまま放置していると、胆汁分泌量は漸減し5時間後には遮断前値の約1/2に減少し、胆汁中に分泌される胆汁酸は約1/5になる。従って、胆汁分泌反応を検索する実験においては胆汁酸を持続注入して腸肝循環を維持する必要があるが、文献上、腸肝循環を維持する目的で sodium taurocholate を用いている最初の試みは、Wheeler ら⁷⁰⁾によってなされた。以後、sodium taurocholate を用いることが通例となったが、その注入量については種々である。本実験では18 mg/kg・体重・hour の注入量であるが、これ以上の高濃度では胆汁酸による利胆作用が出現し、逆に、あまり低濃度であれば腸肝循環を維持し得ないという^{52,70)}。

このように胆汁酸の腸肝循環を維持した外胆汁瘻犬において、消化管各部に自家胆嚢胆汁15 ml の注入を試みた。これは、胆汁酸が注入部位またはその肛側に流れながら、いかに内因性セクレチン放出を介して胆汁分泌に関与するかを観察したものである。すなわち、ヒト^{25,13)}、ネコ²⁶⁾において、胆汁酸によるセクレチン分泌作用についての報告があり、犬においても同様な作用が存在するか否かみようとしたのである。

結果として、回腸における胆汁注入が最大の胆汁分泌作用を呈し、空腸あるいは上行結腸内胆汁注入によっても肝胆汁分泌量は軽度上昇した。胆汁酸の消化管からの再吸収は回腸において最も大であるが、空腸、上行結腸においても存在することが確認された。しかし、十二指腸内胆汁注入によって胆汁分泌量増加は認められず、ヒトやネコでの報告のように、この量の自家胆嚢胆汁注入下では胆汁酸がセクレチン分泌を介し胆汁分泌を刺激するという事実は、犬を用いた本実験においては認められなかった。この差異は種属の差あるいは胆汁注入量などに依るものかもしれない。

次いで、内因性セクレチンによる胆汁分泌反応を検索するために、小腸各部に塩酸注入を試みた。酸注入によって胆汁が分泌される事実は、最初1879年 Rutherford⁵³⁾ が観察し報告したが、1902年 Bayliss &

Starling がセクレチンを発見するまで長く無視されていた。その後, Fritz & Brooks²⁰⁾, Sum ら⁵⁹⁾ が塩酸を消化管に注入して胆汁分泌を観察している。1971 年 Konturek³³⁾ は, セクレチンと塩酸注入に対する胆汁分泌を比較検討するとともに, pentagastrin 刺激後胃酵が十二指腸内へ移行することにより胆汁分泌が増大することを, 胃瘻犬を用いて観察し報告している。

1973 年 Boden & Chey¹⁾ は, 抗セクレチン血清をウサギにて作秘し, 血中セクレチンを定量的に測定することを確立した。本邦においても, 1976 年 Yanaihara ら⁷²⁾ の努力により血中セクレチン測定が可能となった。

従来, セクレチンの消化管内分布は, 蛍光抗体法によって小腸粘膜内 S 細胞数を算定し比較したり, 小腸粘膜内セクレチン含有量を測定して検索されている。本実験においては, 塩酸注入時の血中の内因性セクレチン分泌反応と胆汁分泌反応とを同時測定し, 消化管各部におけるセクレチン分泌能およびその放出されたセクレチンによる胆汁分泌を検索しようと試みた。

予想通り, 塩酸注入による消化管粘膜セクレチン分泌能は十二指腸で最も良好であり, 肛側に至るに従い次第に減少することが判った。胆汁分泌反応もセクレチン分泌反応と正の相関をなし, すなわち, 十二指腸内塩酸刺激によって最大の分泌反応を呈し, 肛側に至るに従って次第に低下する。その時の胆汁内重炭酸分泌量も同様であった。

つまり, 内因性セクレチンによる利胆作用に主眼を置く場合, 胃内容が幽門輪から最も近位の消化管に直接に流入する場合に, 最も良好な胆汁分泌が期待される。脾全摘のごとき十二指腸合併切除を伴う場合の消化管再建術式の決定にあたっては, この事実を考慮すべきであろう。特に, 胆嚢摘出術を受けた場合には, 胆汁酸は空腹時回腸内に約 85% 存在し^{3,6)}, 摂食時に腸管運動が亢進すると同時に, 胆汁酸は腸管から再吸収されて^{15,27)}, 門脈を通過し, 肝より分泌される。この胆汁酸の腸肝循環は, セクレチンを初めとする消化管ホルモンや自律神経の作用によって回転速度が加速される^{50,58,64)}。

摂食時における内因性セクレチン分泌亢進は, アルカリ性に富む胆汁を消化管内に排泄させるとともに, 胆汁中に含まれる胆汁酸が摂食された食事塊と有利に混和するよう作用する。内因性セクレチン分泌が良好であればある程, 胆汁分泌は亢進し, 生体における脂質を中心としたその消化吸收上に有利に働くのである。

結 語

脾全摘臨床例において胆汁分泌反応や内因性セクレチン分泌反応を観察し, それにより得た知見をふまえて外胆汁瘻犬を用い, 消化管各部の内因性セクレチン分泌能およびそれによる胆汁分泌反応を検討した。

脾全摘例の空腹時血中セクレチン値は, 胃切除例のそれより低下傾向にあった。脾頭十二指腸切除例の空腹時セクレチン値も同様低下傾向にあった。しかし, 空腸内塩酸注入による内因性セクレチン分泌反応をみると, 脾頭十二指腸切除例は胃切除例と同程度に良好な分泌反応を呈したのに対し, 脾全摘例では著しく障害されていた。これら脾全摘例の中でも, Billroth II 型吻合例のセクレチン分泌反応は特に低下していた。すなわち, Billroth II 型吻合例は Billroth I 型吻合例より塩酸注入後遅れてしかも低いピークを有する血中セクレチン放出にとどまった。

実験的に外胆汁瘻犬を作製し, 消化管各部における自家胆嚢胆汁および塩酸による内因性セクレチン分泌を介する胆汁分泌反応を検索した。その結果, 自家胆嚢胆汁の十二指腸内注入時においては内因性セクレチン分泌は捉えられず, そして胆汁分泌増加も認められなかった。一方, 塩酸注入の場合には, 消化管粘膜各部より内因性セクレチンが分泌された。この内因性セクレチン分泌とそれによる胆汁分泌とは正の相関をなし, 十二指腸内注入にて最も顕著なセクレチンおよび胆汁分泌亢進が認められ, この両者の分泌反応は肛側にいくに従い低下した。

以上, 内因性セクレチンを介する胆汁分泌面より検討すれば, 脾全摘後消化管再建術式の選択にあたって, 可及的上部空腸に直接食事塊が通過するように残胃との間に Billroth I 型吻合をするのが合理的である。そして, 胆汁排泄路はその空腸の食事塊通過路上に直接に造設付加するのが望ましいと思われる。

稿を終るにあたり, 御指導と御校閲を賜った戸部隆吉教授に深甚なる感謝の意を表しますと共に, 終始御指導, 御鞭撻を頂いた鈴木敬助教授に深謝致します。又セクレチンの測定にあたり御指導頂いた核医学科安達秀樹先生に, 終始実験に御協力頂いた福山訓生先生, 嶋 廣一先生, 橋田修平先生, 河野保先生に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Barnhart JL and Combes B: Erythritol and mannitol clearances with taurocholate and secretin-induced cholereses. *Am J Physiol* **234**: E146-E156, 1978.

- 2) Bayliss WM and Starling EH: The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* **28**: 325-353, 1902.
- 3) Bergström S and Danielsson H: On the regulation of bile acid formation in the rat liver. *Acta Physiol scand* **43**: 1-7, 1958.
- 4) Boden G and Chey WY: Preparation and specificity of antiserum to synthetic secretin and its use in a radioimmunoassay (RIA). *Endocrinology* **92**: 1617-1624, 1973.
- 5) Borgström B: Influence of bile salts, pH, and time on the action of pancreatic lipase physiological implication. *J Lipid Res* **5**: 522-531, 1964.
- 6) Boyd GS and Eastwood MA: Studies on the quantitative distribution of bile salts along the rat small intestine under varying dietary regimes. *Biochim Biophys Acta* **152**: 159-164, 1968.
- 7) Boyer JL and Klatskin G: Canalicular bile flow and bile secretory pressure: Evidence for a non-bile salt dependent fraction in the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* **59**: 853-859, 1970.
- 8) Boyer JL and Bloomer JR: Canalicular bile secretion in man: Studies utilizing the biliary clearance of [^{14}C] Mannitol. *J Clin Invest* **54**: 773-781, 1974.
- 9) Boyle BJ, Long WB, et al: Effect of cimetidine and pancreatic enzymes on serum and fecal bile acids and fat absorption in cystic fibrosis. *Gastroenterology* **78**: 950-953, 1980.
- 10) Brooks JR and Culebras JM: Cancer of the pancreas; Palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy? *Am J Surg* **131**: 516-520, 1976.
- 11) Chey WY and Lorber SH: Influence of pancreas on gastric secretion in dogs. *Am J Physiol* **212**: 252-260, 1967.
- 12) Chey WY and Escoffery R: Secretin cells in the gastrointestinal tract. *Endocrinology* **98**: 1390-1395, 1976.
- 13) Collins JJ, Craighead JE, et al: Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head. *N Eng J Med* **274**: 599-602, 1966.
- 14) DiMaggio EP, Malagelada JR, et al: Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency; Comparison of two dosage schedules. *N Eng J Med* **296**: 1318-1322, 1977.
- 15) Dowling RH, Mack E, et al: Effects of controlled interruption of the enterohepatic circulation of bile salts by biliary diversion and by ileal resection on bile salt secretion, synthesis, and pool size in the rhesus monkey. *J Clin Invest* **49**: 232-242, 1970.
- 16) Dutta SK, Russell RM, et al: Influence of exocrine pancreatic insufficiency on the intraluminal pH of the proximal small intestine. *Dig Dis Sci* **24**: 529-534, 1979.
- 17) Forker EL: Two sites of bile formation as determined by mannitol and erythritol clearance in the guinea pig. *J Clin Invest* **46**: 1189-1195, 1967.
- 18) Forrest JF and Longmire WP: Carcinoma of the pancreas and periampullary region. A study of 279 patients. *Ann Surg* **189**: 129-138, 1979.
- 19) Friedman MHF and Thomas JE: The assay and distribution of secretin. *J Lab Clin Med* **35**: 366-372, 1950.
- 20) Fritz ME and Brooks FP: Control of bile flow in the cholecystectomized dog. *Am J Physiol* **204**: 825-828, 1963.
- 21) Gardiner BN and Small DM: Simultaneous measurement of the pancreatic and biliary response to CCK and secretin: Primate biliary physiology XIII. *Gastroenterology* **70**: 403-407, 1976.
- 22) Grant CS and van Heerden JA: Anastomotic ulceration following subtotal and total pancreatectomy. *Ann Surg* **190**: 1-5, 1979.
- 23) Grossman MI, Janowitz HD, et al: The effect of secretin on bile formation in man. *Gastroenterology* **12**: 133-138, 1949.
- 24) Hanssen LE, Karesen R, et al: Immunoreactive secretin release in patients after duodenectomy and partial or total pancreatectomy. *Scand J Gastroent* **14**: 997-1000, 1979.
- 25) Hanssen LE: Pure synthetic bile salts release immunoreactive secretin in man. *Scand J Gastroent* **15**: 461-463, 1980.
- 26) Hanssen LE, Hotz J, et al: Immunoreactive secretin release following taurocholate perfusions of the cat duodenum. *Scand J Gastroent* **15**: 89-95, 1980.
- 27) Heaton KW and Lack L: Ileal bile salt transport: mutual inhibition in an in vivo system. *Am J Physiol* **214**: 585-590, 1968.
- 28) Hein MF, Silen W, et al: Mechanism of canine gastric hypersecretion after complete pancreatic ductal ligation. *Am J Physiol* **205**: 89-93, 1963.
- 29) Hicks RE and Brooks JR: Total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Surg Gyn Obst* **133**: 16-20, 1971.
- 30) Holt PR: The roles of bile acid during the process of normal fat and cholesterol absorption. *Arch Intern Med* **130**: 574-583, 1972.
- 31) Jones RS and Grossman MI: Choloretic effects of secretin and histamine in the dog. *Am J Physiol* **217**: 532-535, 1969.
- 32) Jones RS and Grossman MI: Choloretic effects of cholecystokinin, gastrin II, and caerulein in the dog. *Am J Physiol* **219**: 1014-108, 1970.

- 33) Konturek SJ: Stimulation of biliary secretion by duodenal acidification and secretin. *Scand J Gastroent* **6**: 577-582, 1971.
- 34) 神前五郎, 岩永 剛, 他: 胃全切除後の消化吸収(病態生理). *外科治療* **24**: 161-171, 1971.
- 35) Lindblad L and Schersten T: Influence of cholic and chenodeoxycholic acid on canalicular bile flow in man. *Gastroenterology* **70**: 1121-1124, 1976.
- 36) Makhlof GM, Yan WM, et al: Comparative effects of synthetic and natural vasoactive intestinal peptide on pancreatic and biliary secretion and on glucose and insulin blood levels in the dog. *Scand J Gastroent* **13**: 759-765, 1978.
- 37) 松井征雄, 今岡真義, 他: 脾全摘術とその術後管理. *外科治療* **37**: 589-597, 1977.
- 38) 蓑田俊二, 三澤 正, 他: 消化管ホルモン研究の動向. *医学図書出版* 昭55, p 7-13.
- 39) Nahrwold DL: Secretion by the common duct in response to secretin. *Surg Forum* **22**: 386-387, 1971.
- 40) 中村光男, 今村憲市, 他: 慢性脾炎患者における胆汁酸吸収不良および糞便中水酸化脂肪酸について. *日消病誌* **77**: 1770-1776, 1980.
- 41) Nemchausky BA, Layden TJ, et al: Effects of chronic choleretic infusions of bile acids on the membrane of the bile canaliculus: A biochemical and morphologic study. *Lab Invest* **36**: 259-267, 1977.
- 42) 小田原良治, 西 満正, 他: 負荷試験によるセクレチン放出の検討—胃切除術後再建術式の比較—. *日消外会誌* **12**: 844-852, 1979.
- 43) Osnes M, Hanssen Le, et al: Exocrine pancreatic secretion and immunoreactive secretin (IRS) release after intraduodenal instillation of bile in man. *Gut* **19**: 180-184, 1978.
- 44) 大柳治正, 関田幹雄, 他: 消化管切除後の代謝的变化とその対策. *日消外会誌* **13**: 920-932, 1980.
- 45) Pliam MB and ReMine WH: Further evaluation of total pancreatectomy. *Arch Surg* **110**: 506-512, 1975.
- 46) Polak JM, Bloom S, et al: Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. *Gut* **12**: 605-610, 1971.
- 47) Priestley JJ: Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet-cell adenoma. *Ann Surg* **119**: 211-221, 1944.
- 48) Regan PT, Malagelada JR, et al: Reduced intraluminal bile acid concentrations and fat maldigestion in pancreatic insufficiency: Correction by treatment. *Gastroenterology* **77**: 285-289, 1979.
- 49) ReMine WH, Priestley JT, et al: Total pancreatectomy. *Ann Surg* **172**: 595-604, 1970.
- 50) Roda E, Aldini R, et al: Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut* **19**: 640-649, 1978.
- 51) Ross DE: Cancer of the pancreas: A plea for total pancreatectomy. *Am J Surg* **87**: 20-33, 1954.
- 52) Russell TR, Searle GL, et al: The choleretic mechanisms of sodium taurocholate, secretin, and glucagon. *Surgery* **77**: 498-504, 1975.
- 53) Rutherford W: The biliary secretion of the dog: With reference to the action of cholagogues. *Brit Med J* **1**: 177-179, 1879.
- 54) Scott HW, Dean RH, et al: The role of vagotomy in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* **191**: 688-696, 1980.
- 55) Show RA and Jones RS: The choleretic action of cholecystokinin and cholecystokinin octapeptide in dogs. *Surgery* **84**: 622-625, 1978.
- 56) 白相光康: 脾管ドレナージ法による脾外分泌機能の検討. *日消病会誌* **70**: 658-672, 1973.
- 57) Soloway RD, Hofmann AF, et al: Triketocholanoic (Dehydrocholic) acid; Hepatic metabolism and effect on the flow and biliary lipid secretion in man. *J Clin Invest* **52**: 715-724, 1973.
- 58) Soloway RD and Schoenfield LJ: Effects of meals and interruption of enterohepatic circulation on flow, lipid composition, and cholesterol saturation of bile in man after cholecystectomy. *Am J Dig Dis* **20**: 99-109, 1975.
- 59) Sum PT, Chun RSK, et al: Biliary secretion in response to acid perfusion of the distal duodenum and jejunum. *Gastroenterology* **56**: 1264, 1969.
- 60) 鈴木 敏, 松本由朗, 他: 脾全切除後の術後管理と社会復帰. *外科* **41**: 665-671, 1979.
- 61) Tanturi CA, Ivy AC, et al: Secretin is a true cholagogue. *Am J Physiol* **120**: 336-339, 1937.
- 62) Thulin L: Comparison in dogs of the choleretic effects of pure natural cholecystokinin and its synthetic c-terminal octapeptide. *Acta Chir Scand* **139**: 645-646, 1973.
- 63) Thulin L and Hellagren M: Choleretic effect of vasoactive intestinal peptide. *Acta Chir Scand* **142**: 235-237, 1976.
- 64) Wagner CI, Soloway RD, et al: Effects of meals and fasting on biliary lipid output and frequency of enterohepatic circulation of bile salts in cholecystectomized man. *Gastroenterology* **66**: A138/792, 1974.
- 65) Waitman AM, Dyck WP, et al: Effect of secretin and acetazolamide on the volume and electrolyte composition of hepatic bile in man. *Gastroenterology* **56**: 286-294, 1969.
- 66) Wannagat FJ, Adler RD, et al: Bile acid-induced increased in bile acid-independent flow

- and plasma membrane NaK-ATPase activity in rat liver. *J Clin Invest* **61**: 297-307, 1978.
- 67) Weber AM, Roy CC, et al: Relationship between bile acid malabsorption and pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *Gut* **17**: 295-299, 1976.
- 68) Wheeler HO, Ross ED, et al: Canalicular bile production in dogs. *Am J Physiol* **214**: 866-874, 1968.
- 69) Wheeler HO and Mancusi-Ungaro PL: Role of bile ducts during secretin cholangiogenesis in dogs. *Am J Physiol* **210**: 1153-1159, 1966.
- 70) Wheeler HO and Ramos OL: Determinants of the flow and composition of bile in the unanesthetized dog during constant infusions of sodium taurocholate. *J Clin Invest* **39**: 161-170, 1960.
- 71) Whipple AO, Parsons WB, et al: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* **102**: 763-779, 1935.
- 72) Yanaihara N, Sato H, et al: Radioimmunoassay for secretin using Na-tyrosylsecretin and [Tyr¹]-secretin. *Endocrinol Japon* **23**: 87-90, 1976.
- 73) Zaterka S and Grossman MI: The effect of gastrin and histamine on secretion of bile. *Gastroenterology* **50**: 500-505, 1966.