氏名	田村勝洋（たむらかつひろ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第777号
学位授与の日付	昭和54年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Functional Alterarion of Islet Cells after Jejunum or Ileum Resection in Dogs （犬における空腸または回腸切除後の膵ラ氏島機能の変動）
論文調査委員	（主査）教授 井村裕夫　教授 小川和朗　教授 戸部隆吉

論文内容の要旨

消化管粘膜に存在する数種の消化管ホルモンが，膵ラ氏島の内分泌活動を regulate しているとして，Unger らは entero-insular axis の概念を提唱した。そこで犬を用いて空腸または回腸を切除することによりこの axis を遮断して経時的に膵ラ氏島機能の変動を追跡した。

（方法）雑種成犬12頭を用い，空腸切除（以下空切）群，回腸切除（以下回切）群に二分し，各群について腸切前，腸切後3週，3月で以下の方法で膵ラ氏島機能を検索した。0.5 *g/kg* IVGTT における血糖値，インシュリン(IRI)および 0.5 *g/kg* アルギニン静脈内負荷テストにおける IRI，グルカゴン (IRG) を測定した。IRG の測定では Unger らの 30-K 抗体を用いた。また IVGTT における耐糖能 k 値は Lundbaek の数式を用い，insulinogenic index として糖負荷後3分値の ΔIRI/ΔBS を算出した。なお別の5頭を用い，偽手術群として前記二群と同条件下で開腹，小腸中央部で離断再吻合を行い，同様のテストを行った。

（成績）偽手術群における IVGTT およびアルギニン負荷テストの結果は，術前，術後3週，同3月ともに変化はなく，手術操作による影響は除外してよいとの結論を得た。空切群の IVGTT の結果では，空腹時血糖に有意の変化はないが，糖負荷後60分値が腸切前 119±6.7 *mg/dl* に対し，空切後3週 170±15.8 *mg/dl*，空切後3月 196±18.8 *mg/dl* と，それぞれ有意に上昇した（$p<0.01$，$p<0.001$）。また k 値は腸切前 1.72±0.089 に対し，空切後3週 1.24±0.055，同3月 0.92±0.062 となり，それぞれ有意に低下した（$p<0.005$，$p<0.001$）。この時の IRI 反応は空腹時（基礎分泌）に有意差はないが，insulinogenic index は腸切前 0.121±0.0228 に対し，空切後3週で 0.049±0.0088 に低下し，同3月では 0.036±0.0136 と有意に低下した（$p<0.05$）。一方，回切群の IVGTT の結果は回切後3週で k 値，insulinogenic index ともに有意に低下するものの，同3月になるとほとんど腸切前値に回復していた。アルギニン負荷テストにおける IRI 反応では，空切群において peak 値と基礎分泌との差 peak ΔIRI が，腸切前 25.3±4.02 μU/*ml* に対し，空切後3週で 15.8±3.29 μU/*ml* に低下し，同3月では 12.8±1.61 μU/*ml*

と有意差はないものの著明に低下した(0.05<p<0.1)。この時の IRG 反応は空切後3週で低下傾向を示すものの，同3月では術前値とほぼ同レベルにあった。一方，回切群では，回切後3週で，いったん IRI 反応も IRG 反応も低下するものの，同3月では両反応とも腸切前値に回復していた。なお，肝機能に異常を示すものはなく，腸切後3週で，特に回切群に著明な下痢を示すものがあったが，腸切後3月では全動物とも回復していた。体重，血清蛋白は腸切後3月では全動物ともに腸切前値に回復していた。光顕レベルでの組織学的検索では，空切後3月群に膵ラ氏島に空胞変性がみられたが，その形態学的意義についての言及はさけたい。

（考案）腸切後3週での結果は腸切後の吸収不全などの影響を受けているかもしれない。腸切後3月に至って回切群はよく回復するのに，空切群では依然として，IVGTT における k 値，insulinogenic index およびアルギニン刺激に対する IRI 反応が低値を示した。Kremen らによると上部小腸切除後3月では，肥厚した残存腸管よりの栄養の吸収はまったく正常に回復していると報告されており，本実験でも腸切後3月では，空切群，回切群ともに下痢もなく，体重，血清蛋白は術前値に回復しており，従って空切後3月でみられた膵β細胞機能低下は，吸収不全によるものではない。種々の文献によると GIP，secretin，CCK-PZ，IRP などの entero-insular axis を作動する消化管ホルモンは，そのほとんどが上部小腸に分布しており，空切による entero-insular axis の恒久的遮断が膵β細胞機能低下を生じしめたと考えられる。またこの時の IRG 分泌反応は正常レベルにあり，この時点での膵α細胞機能の変化は認められなかった。一方，回切群が回切後3月で正常の膵ラ氏島機能に回復するのは，この消化管ホルモンの分布が回腸に少なく，entero-insular axis の遮断が不十分なためと思われる。

（結論）entero-insular axis は下部よりも上部小腸により強く作動されており，空腸切除後3月でみられた耐糖能低下および糖，アルギニン刺激に対するインシュリン低反応の状態は entero-insular axis の遮断によるものと思われる。これを subclinical な“enterogenic chemical diabetes”と称すべき病態と考えた。

論文審査の結果の要旨

小腸大量切除後の病態生理には未だ不明な点が多い。著者は小腸大量切除後に発生する糖代謝異常を解明する為に，犬の上位小腸½切除および下位小腸½切除群を作成し，膵への影響を検索した。

上位小腸½切除犬では，術後3週で耐糖能低下，インシュリン(IRI)およびグルカゴン(IRG)分泌低下をみ，術後3ヶ月耐糖能，IRI 分泌は更に低下した。一方，下位小腸½切除犬では，術後3週で同様に耐糖能，IRI，IRG 分泌ともに低下したが，術後3ヶ月には全因子正常に復した。術後3週は消化吸収不全による catabolic な影響を否定出来ないが，空腸切除3ヶ月に示された膵β細胞機能低下は entero-insular axis の遮断によるものと考えられる。entero-insular axis は下位小腸より上位小腸で，より強く作動されており，この遮断により生じた膵β細胞機能低下は subclinical な“enterogenic chemical diabetes”とも称し得る病態であり，なお不明な点の多い糖尿病の成因を考える上に，また short bowel syndrome に対処する上にも示唆に富む知見と思われる。以上の研究は腸管大量切除後の病態の解明に貢献し，消化器外科治療に寄与する所が多い。

従って，本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。