

膵全切除後の血中グルカゴン分泌動態に関する研究

京都大学医学部外科学教室第1講座（主任：戸部隆吉教授）

須 藤 峻 章

（原稿受付：昭和54年1月9日）

Experimental and Clinical Studies on the Secretory Response of Plasma Glucagon after Total Pancreatectomy

TAKAAKI SUDO

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

Clinical and experimental studies were carried out on plasma glucagon after total pancreatectomy in three patients with carcinoma of the pancreas and in 35 dogs, and following results were obtained.

Results

I. Plasma glucagon levels in totally pancreatectomized dogs.

- 1) After total pancreatectomy, glucagon reacting to 30 K antibody decreased once but increased with the lapse of time when insulin was not administered.
- 2) In the arginine test, glucagon showed a biphasic reaction in normal dogs, but a monophasic reaction in totally pancreatectomized dogs. This reaction declined three weeks after surgery.
- 3) Blood samples were taken from the pancreaticoduodenal, the left gastroepiploic and the mesenteric veins, during and after arginine infusion for 30 minutes. Glucagon in the pancreaticoduodenal vein increased markedly, but there were no such prominent changes in the left-gastroepiploic and mesenteric veins, meanwhile, the level of glucagon in the left-gastroepiploic vein increased remarkably in dogs one week after total pancreatectomy.

II. Plasma glucagon levels in totally pancreatectomized patients.

- 1) After total pancreatectomy, the glucagon reacting to 30K antibody decreased once but increased with the lapse of time when no insulin was administered.
- 2) In the arginine test, plasma glucagon concentration did not increase in insulin

Key words : Totally pancreatectomized dogs, Pancreatectomized patients, Glucagon, Secretin, Arginine test.

Present address : The 2nd Department, Kinki University school of Medicine, Sayama-cho, Osaka 589, Japan.

treated pancreatectomized patients.

Ⅲ. Effects of endogenous and exogenous secretin on plasma glucagon after total pancreatectomy in dogs.

- 1) One clinical unit per kilogram of intravenously administered secretin (Eisai secrepan) caused no significant change in the plasma glucagon levels of normal dogs, but in totally pancreatectomized dogs, slight suppression of glucagon secretion was observed.
- 2) The administration of 7 clinical units of secretin caused a significant suppression of plasma glucagon in normal as well as totally pancreatectomized dogs.
- 3) Intraduodenally infused 0.1N HCl caused a rapid increase in the plasma secretin level, but had no significant effect on the plasma glucagon of normal dogs.
- 4) After total pancreatectomy, basal secretin levels increased gradually, and endogenous secretin released by duodenal acidification brought about a significant suppression of plasma glucagon levels.

Thus, in the totally pancreatectomized dogs, both plasma secretin levels and the suppressive effect of endogenous and exogenous secretin on plasma glucagon were significantly enhanced.

緒 言

膵全切除後の糖質代謝障害として、インスリンの欠落による高血糖と、膵グルカゴンの欠落および糖動員機能不全にもとづく低血糖発作とがしばしばみられる。かかる状態は糖質代謝に関与する各種消化管ホルモンの分泌異常も関連していることが予想される。事実犬において膵全切除後インスリンを投与しないと消化管グルカゴンの過剰分泌がもたらされることが知られている³⁴⁾¹⁹⁾¹⁸⁾。血糖上昇因子であるグルカゴンが膵臓以外の消化管粘膜に存在することを、1964年 Makman と Sutherland¹⁶⁾が示唆し、1966年 Unger 等は、ラジオイムノアッセイにより消化管にグルカゴン様物質の存在することを報告している。又 Vranic³⁴⁾, Matsuyama¹⁹⁾, Mashiter¹⁸⁾等は、犬の膵全切除後なおも、膵特異的抗体に反応するグルカゴンが存在し、これら消化管グルカゴンは、膵全切除後にインスリンを投与しないと異常に増加すると発表した。Polak²⁵⁾, Sasaki²⁸⁾等は蛍光抗体法により犬の胃底部に、膵グルカゴン分泌細胞であるA細胞と区別しえないA細胞類似の細胞を証明しており、いよいよ血糖上昇因子であるグルカゴンが膵臓以外にも存在することが確実となってきた。膵全切除後発生する糖尿病についても、Unger³¹⁾は、インスリンの欠陥とグルカゴン過剰による bihormonal-disturbance によって発生することを

主張している。

一方セクレチンはグルカゴン分泌に大きな影響をおよぼさないとされていたが、最近 Santeusano²⁷⁾等は、グルカゴンの分泌を抑制することを報告している。しかし膵全切除後の消化管グルカゴン分泌に及ぼすセクレチンの作用については全く知られていない。

本論文は膵全切除前後を通じて、30K抗体に反応する血中グルカゴンがいかなる分泌動態を示すかをとくに術後経過との関連において知るために、実験のおよび臨床的研究をおこなった。次にこれら膵グルカゴンおよび膵全切除後の消化管グルカゴンが、内因性セクレチンおよび外因性セクレチンによりいかなる分泌反応を示すかをとも実験的に検索し、併せて、若干の考察を加えた。

対象と方法および成績

I 膵全切除の方法

1) 犬における膵全切除法

体重 8~15kg の雑種成犬を用い、24時間絶食後ネブタール 25mg/kg を静注し、全身麻酔下にて十二指腸動脈の分枝、および膵管を結紮切離し、胃、十二指腸、空腸などは全く温存したまま、膵臓のみの全切除術をおこなった。術後はドッグフードにて飼育し、術後3日目より、1日レンティンスリン 0.5u/kg を朝食前皮下に投与した。なお本実験に用いた膵全切

除犬は、術前より脾全切除術後に亘り同一の実験操作に耐えたものの中で、術後全身状態も良好で、十分実験の目的を果したと判断したもの35頭を選んだ。これらの脾全切除犬を2群に分け、以下Ⅱ.(12頭)およびⅣ.(23頭)の実験に供した。

2) ヒトにおける脾全切除法

症例は、脾癌に対して根治手術の目的で脾全切除術を施行されたものであり、胃幽門側2/3、十二指腸、空腸上部と共に脾を全切除し、BillrothⅡ法方式で消化管再建をおこなった。インスリンは術翌日よりおおむねブドウ糖5gに当り1単位の割合で当分の間点滴静注により管理した。

Ⅱ. 脾全切除犬におけるグルカゴン分泌動態

1). 脾全切除後の血糖値、血中グルカゴン値の経時的変動

体重8~15kgの雑種成犬を24時間絶食したあと、あらかじめ頸静脈内に採血用カテーテルを挿管し、脾全切除術を施行し、同一犬について、切除前、切除後1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、12時間、18時間、24時間、30時間、36時間、1週、2週、3週の各時期に採血し、ただちに氷冷試験管に採集した。これらの血液は血糖値と血清グルカゴン測定に用いた。なお補液は生理食塩水500mlを使用し脾全切除後ただちに点滴静注し、5時間で終了した。インスリンは術後72時間目より1日1回朝食前に皮下に投与しているが、1週、2週、3週の採血は、インスリン注射前の早朝空腹時におこなった。

2). アルギニン負荷試験

正常犬、術後1週生存犬、術後2週生存犬、術後3週生存犬において、実験前日インスリン投与を中止し、24時間絶食とした。

検査当日ネブタール麻酔下にて0.5g/kgのL-アルギニンを生理食塩水に溶解し100mlとして30分間で点滴静注し、投与前、投与開始後5分、10分、20分、30分、40分、50分、60分、に頸静脈より採血し、グルカゴン値を測定した。さらに正常犬、術後1週生存犬において、門脈流入静脈である左胃大網静脈(GV)、脾十二指腸静脈(PV)、腸間膜静脈(MV)より前値、投与開始後1分、3分、5分、10分、20分、30分、40分、50分、60分、と採血し、グルカゴン値を測定した。

3). 血糖値、グルカゴン値、インスリン値の測定

血糖値の測定は、O-Toluidine法にて行った。

グルカゴンの測定は冷却スピッツに血液1ml当り500単位のトラジロール0.1mlとEDTA1.2mgを投与して採集し、4℃以下で3000r.p.mで15分間遠沈し、-20℃で凍結保存した。この凍結血清はアッセイ当日4℃以下で溶解し、Ungerの30K抗体を使用したCharcol-dextran法にて測定した。

インスリンの測定は、ミドリ十字のインスリンラジオイムノアッセイキットによるCharcol-dextran法にて測定した。

実験結果

1). 脾全切除後の血糖値およびグルカゴン値の経時的変動 (Fig. 1)

正常犬における脾全切除前より脾全切除後3週に至るまでの覚醒下の空腹時血糖値およびグルカゴン血中基礎分泌値をFig. 1に示した。

術前空腹時血糖値は 107 ± 14 mg/dlであるが脾全切除後6時間値 177 ± 35 mg/dl、12時間値は 356 ± 144 mg/dlに至った。

一方血清グルカゴン値は、前値 98 ± 35 pg/mlで術後6時間で 37 ± 28 pg/mlと下降し、($p < 0.05$) 24時間で 110 ± 69 pg/mlと増加した。以後、30時間後空腹時血糖値 360 ± 122 mg/dl、血清グルカゴン値 160 ± 40 pg/ml、36時間後空腹時血糖値 380 ± 156 mg/dl、血清グルカゴン値 245 ± 155 pg/mlであった。

術後3日目以後レンテインインスリン0.5u/kgを投与し、インスリン投与前にグルカゴン値を測定したが、術後1週 121 ± 10 pg/ml、術後2週 44 ± 11 pg/ml、3週には測定感度以下と血清グルカゴン値は術後経過とともに下降した。

一方同時期の空腹時血糖値は術後1週 331 ± 114 mg/dl、術後2週 326 ± 58 mg/dl、術後3週 381 ± 48 mg/dlと高値を維持していた。

2). 正常犬におけるアルギニン負荷試験 (Fig. 2)

空腹時血糖値は 107 ± 3 mg/dlであり、アルギニン注入終了時には 154 ± 40 mg/dlと増加傾向が認められた。

門脈血グルカゴンは前値 163 ± 93 pg/mlで、アルギニン注入開始後5分値 473 ± 150 pg/ml ($p < 0.01$)、10分値 297 ± 89 pg/mlで30分値 473 ± 103 pg/mlと図の如く2相性に増加し、末梢血グルカゴンにおいても前値 50 ± 4 pg/mlで5分値 168 ± 221 pg/ml ($p < 0.01$)、20分値 81 ± 25 pg/mlで30分値 133 ± 44 pg/mlと2相性に増加した。

末梢血インスリンも前値 10 ± 3 μ u/ml、5分値 $32 \pm$

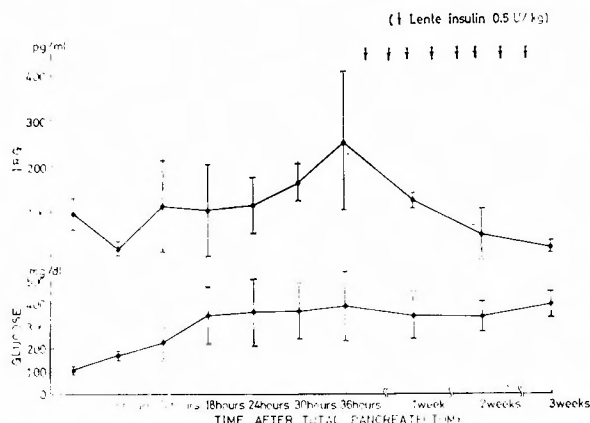


Fig. 1 The changes in glucose and immunoreactive glucagon (IRG) levels after total pancreatectomy.

12 ($p < 0.01$), 10分値 $12 \pm 1 \mu\text{u/ml}$, 30分値 $22 \pm 6 \mu\text{u/ml}$ ($p < 0.05$) と2相性に増加した。

3). 術後1週生存犬におけるアルギニン負荷試験 (Fig. 3)

空腹時血糖値は $331 \pm 14 \text{mg/dl}$ で著明な変動は見られなかった。

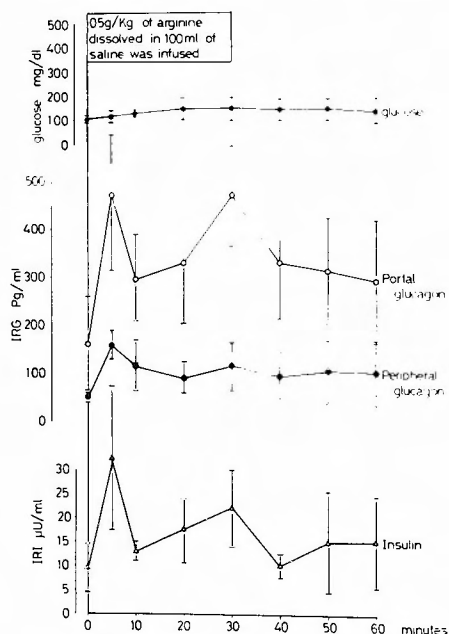


Fig. 2. The effects of arginine (0.5g/kg) infusion for 30 minutes on plasma glucose, glucagon and insulin in normal dogs.

門脈血グルカゴン値は、前値 $225 \pm 32 \text{pg/ml}$ より5分値 $446 \pm 130 \text{pg/ml}$ と急激に増加し ($p < 0.01$), 40分で $576 \pm 224 \text{pg/ml}$ と最高値を示した。末梢血グルカゴン値も、前値 $121 \pm 10 \text{pg/ml}$ より20分値 $240 \pm 120 \text{pg/ml}$ と増加した。

インスリン値は $3 \mu\text{u/ml}$ 以下であった。

4) 術後2週生存犬におけるアルギニン負荷試験 (Fig. 4)

空腹時血糖値 $326 \pm 58 \text{mg/dl}$ で著明な変動は見られなかった。

門脈血グルカゴン値は、前値 $70 \pm 37 \text{pg/ml}$ より30分値 $139 \pm 50 \text{pg/ml}$ と増加し、末梢血グルカゴン値は前値 $44 \pm 11 \text{pg/ml}$ で最高値は30分で $102 \pm 37 \text{pg/ml}$ といずれも1相性に増加した。 ($p < 0.05$)

インスリン値は $1 \mu\text{u/ml}$ 以下であった。

5) 術後3週生存犬におけるアルギニン負荷試験 (Fig. 5)

空腹時血糖値は $381 \pm 48 \text{mg/dl}$ で著明な変動は見られなかった。門脈血グルカゴン値、末梢血グルカゴン

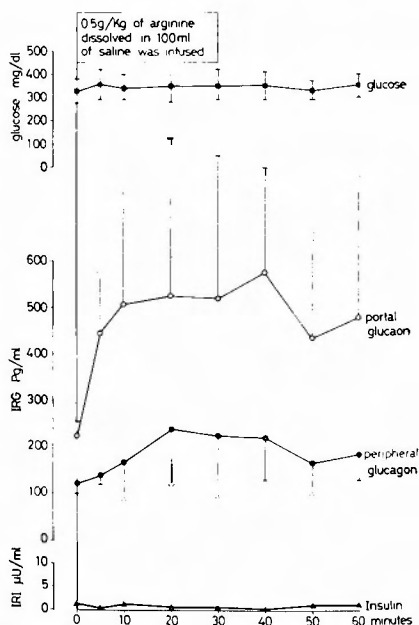


Fig. 3. The effects of arginine (0.5g/kg) infusion on plasma glucose, glucagon and insulin in totally pancreatectomized dogs, one week after surgery.

値とともに測定感度以下の低値を示した。インスリン値は1 μ U/ml以下であった。

6). 正常犬および術後1週, 2週, 3週膵全切除犬におけるアルギニン負荷時の門脈血グルカゴン反応の比較 (Fig. 6)

正常犬では門脈血グルカゴン値は2相性に増加し, 術後1週膵全切除犬では前値 225 ± 32 pg/ml から5分で 446 ± 130 pg/ml と急激に増加し ($p < 0.01$), その反応性は正常犬より高い, 術後3週生存犬では測定感度以下であった。

7) 正常犬および術後1週, 2週, 3週膵全切除犬におけるアルギニン負荷時における末梢血グルカゴン反応の比較 (Fig. 7)

正常犬では門脈血グルカゴンと同様に2相性に増加し, その値は門脈血中グルカゴン値の1/2~1/3であった。術後1~2週膵全切除犬では1相性に増加し, 門脈血グルカゴン値の約1/2であり, 術後3週生存犬ではグルカゴン値は測定感度以下であった。

8). 正常犬およびインスリンでコントロールした膵全切除後1週生存犬において, アルギニン負荷後門脈血中に増加するグルカゴンの分泌領域を知るため, 膵十二指腸静脈 (PV), 左胃大網静脈 (GV), 腸間膜静

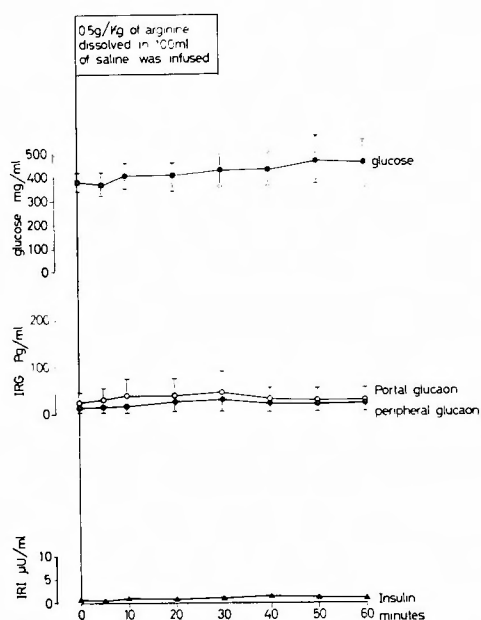


Fig. 5. The effects of arginine (0.5g/kg) infusion on plasma glucose, glucagon and insulin in totally pancreatectomized dogs, three weeks after surgery.

脈 (MV) より分割採血をおこなった。 (Fig. 8)

正常犬の各静脈血中の平均グルカゴン値は負荷前値は PV 228 ± 23 pg/ml, GV 181 ± 31 pg/ml, MV 151 ± 45 pg/ml でアルギニン負荷を行うと3分で PV 537 ± 110 pg/ml, GV 313 ± 62 pg/ml, MV 183 ± 87 と膵十二指腸静脈血中のグルカゴンが著明に増加した。

($p < 0.01$)

術後1週生存犬における負荷前値平均は PV 210 ± 34 pg/ml, GV 503 ± 87 pg/ml, MV 243 ± 62 pg/ml でアルギニン負荷を行うと3分で PV 292 ± 93 pg/ml, GV 970 ± 120 pg/ml, MV 235 ± 88 pg/ml と左胃大網静脈血中のグルカゴンが著明に増加した。 ($p < 0.01$)

Ⅲ. 膵全切除患者におけるグルカゴン分泌動態

検査方法

1) 膵全切除後急性期における血中グルカゴン値の推移

膵癌で膵全切除術をうけた2症例について, 術前より術中および手術終了後1時間, 2時間, 3時間, 4時間, 5時間, 6時間, 12時間, 18時間, 1週, 3週

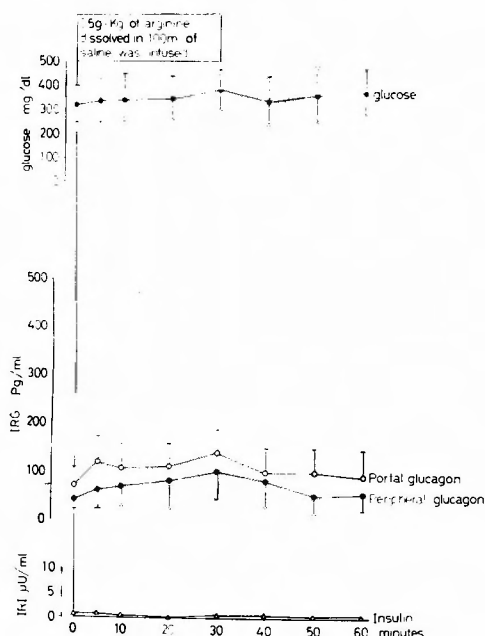


Fig. 4. The effects of arginine (0.5g/kg) infusion on plasma glucose, glucagon and insulin in totally pancreatectomized dogs, two weeks after surgery.

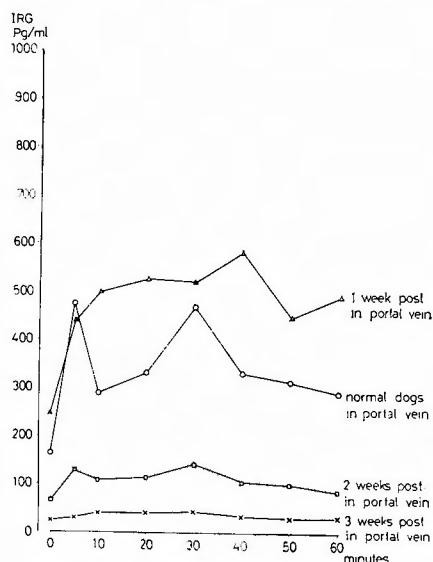


Fig. 6. Comparison of portal plasma glucagon levels in normal and totally pancreatectomized dogs, one, two and three weeks after surgery.

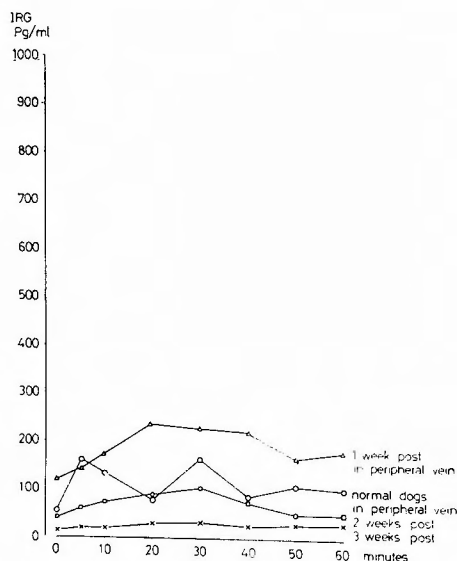


Fig. 7. Comparison of peripheral plasma glucagon in normal and totally pancreatectomized dogs, one, two and three weeks after surgery.

の各時期にかけて、末梢血より採血を行い、30K抗体に反応するグルカゴンの血中レベルの推移を追跡し

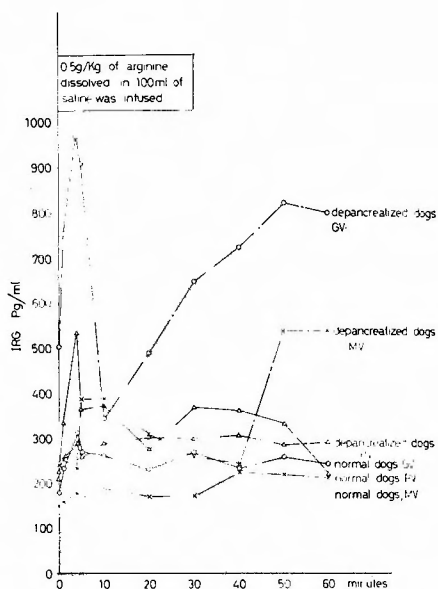


Fig. 8. Comparison of plasma glucagon in the pancreaticoduodenal, left-gastroepiploic and mesenteric veins following arginine (0.5g/kg) infusion in normal and totally pancreatectomized dogs, one week after surgery. GV: gastroepiploic vein, PV: pancreaticoduodenal vein, MV: mesenteric vein.

た。

2) 膵全切除後のアルギニンに対するグルカゴン分泌反応

2症例について術前、膵全切除後1週、3週の各時期、および別の1症例で術後7年の時期においてL-アルギニン 0.2g/kg を1分間で one shot 静注しその後3分、5分、10分、30分、60分の各時期におけるグルカゴンの分泌動態を検討した。なおグルカゴンの測定は前述した方法に準じた。

検査結果

1) 膵全切除後急性期における血中グルカゴン値の推移

症例1において血中グルカゴン値は術前 130pg/ml で術中 190 pg/ml, 術後1時間で 142 pg/ml 術後6時間で 85 pg/ml と下降し、術後18時間後 190 pg/ml と、回復した。術後18時間目にレギュラーインスリン 5単位を静注したところ30分で血中グルカゴン値は 109 pg/ml より 88 pg/ml と下降した。

症例2において血中グルカゴン値は術前 76pg/ml,

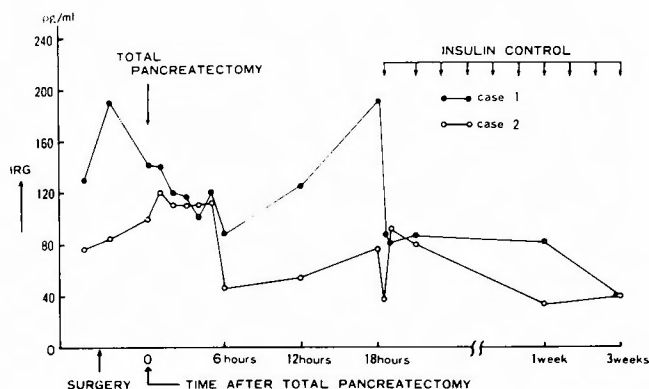


Fig. 9. The changes in immunoreactive glucagon (IRG) levels after total pancreatectomy in men.

術中 90 pg/ml, 術後1時間値 120 pg/ml であったが, 術後6時間で 45 pg/ml, と最低値となり, 18時間で 76pg/ml とほぼ前値に回復した。術後18時間目にレギュラーインスリン 8 単位を静注したところ30分で, 血中グルカゴンは 76pg/ml から 39pg/ml と下降した。その後1日ブドウ糖 350g にレギュラーインスリン70単位でコントロールした術後1週目の血中グルカゴン値は 33 pg/ml で血糖値は 260 mg/dl であった。その後経口摂取を開始し, インスリン40単位前後でコントロールした術後3週目の血中グルカゴン値は 42pg/ml, 血糖値は 280mg/dlであった。(Fig. 9)

2) 膵全切除後のアルギニンに対するグルカゴン分泌反応

術後いずれもインスリンでよくコントロールされた3症例に, アルギニン負荷試験を施行した。(Fig. 10)

症例1においては, 術前のグルカゴン前値は122 pg/ml でアルギニン負荷後3分で 148pg/ml, 5分で 160 pg/ml, と増加し10分で 137 pg/ml と下降し, 以後60分で 123 pg/ml と下降した。膵全切除後1週では, グルカゴン前値は 82 pg/ml でアルギニン負荷後3分で 68 pg/ml, 5分で 79 pg/ml, 10分で 71pg/ml, 30分で 80 pg/ml, 60分で 70 pg/ml とアルギニン負荷後も有意の反応は見られなかった。膵全切除後3週では, グルカゴン前値 50 pg/ml でアルギニン負荷後3分で 86 pg/ml と軽度増加し, 以後5分で 74pg/ml, 10分で 67 pg/ml, 30分で 69 pg/ml, 60分で 77 pg/ml と推移した。

症例2では術前の血中グルカゴン前値は 120 pg/ml

でアルギニン負荷後3分で 380 pg/ml と増加し10分で230 pg/ml と下降し以後漸次下降した。膵全切除後1週ではグルカゴン前値 33 pg/ml で, アルギニン負荷後3分で 43 pg/ml, 5分で 42pg/ml, 10分で 25pg/ml, 30分で 20pg/ml, 60分で 42pg/ml といずれも測定限界以下の推移にとどまり, アルギニンに対する反応は認められなかった。膵全切除後3週では血中グルカゴン前値は 42pg/ml でアルギニン負荷後3分で 34 pg/ml, 5分で 38 pg/ml, 10分で21 pg/ml, 30分で 34 pg/ml, 60分で 50 pg/ml とやはり測定限界以下の推移にとどまり, アルギニンに対する反応は認められなかった。

症例3は膵全切除後7年経過した症例でグルカゴン前値 55pg/ml でアルギニン負荷後3分で 42pg/ml, 5分で 37pg/ml, 10分で 48pg/ml, 30分で 50pg/ml, 60分 68pg/ml とアルギニンに対する反応は認められなかった。

以上のごとく, ヒトの膵全切除例において, 膵全切除後急性期におけるグルカゴンの推移をみると膵全切除後6時間目で最低値となりインスリンを投与しない

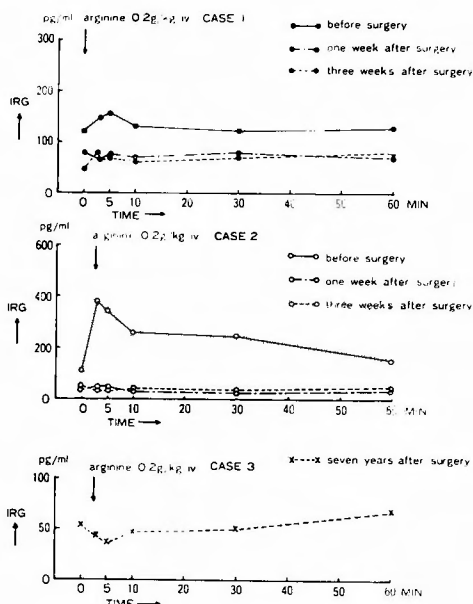


Fig. 10. Plasma glucagon response to arginine before and after total pancreatectomy in men.

と以後漸増し、前項Ⅱに示した犬における実験と同様の推移を示した。

一方アルギニン負荷試験においては、ヒトでは膵全切除後1週ですでに血中グルカゴン値は低値を示し、アルギニンに対する反応性も認められなかった。

Ⅱ. 内因性および外因性セクレチンに対するグルカゴン分泌反応

実験方法

1) 外因性セクレチン投与試験

正常犬および、膵全切除後1週生存犬において24時間絶食とし、検査当日ネブタール麻酔にて、セクレチン(ニーザイセクレパン) 1u/kg を5mlの蒸留水に溶解し、1分間で頸静脈内に静注し投与前、投与終了後3分、5分、10分、20分、30分、40分、50分、60分に反対側の頸静脈より採血を行い、氷冷試験管にただちに採集した。つぎに別の正常犬を用いて膵全切除前、膵全切除後1週において、セクレチン 7u/kg を5mlの蒸留水に溶解し、1分間で頸静脈内に静注し同様の間隔で採血した。これらの血液はグルカゴン、セクレチン、インスリンの測定に用いた。

なを別の正常犬を用いてネブタール麻酔下を開腹し膵管開口部附近の膵十二指腸静脈内に5号のカテーテルを挿管し、ついで前回同様セクレチン 7u/kg を頸静脈内に投与し、投与前、投与後3分、5分、10分、20分、30分、40分、50分、60分の各時期に採血し、膵から直接流出する静脈血中の血清グルカゴン値の測定用に用いた。

2). 0.1 N 塩酸十二指腸内注入試験

正常犬を用いて24時間絶食後ネブタール麻酔下で、アトム多用途チューブ8Frを膵管開口部附近の十二指腸前壁より小切開を加え挿入し、幽門輪から約1cm 肛門側の十二指腸内腔にチューブの先端がくるように固定し、ついで5時間後に十分麻酔の覚醒を確認したあとオートインジェクターで0.1 N塩酸を2.2 ml/Min の速度で30分間注入し、この塩酸注入前、注入開始後3分、5分、10分、15分、30分、45分、60分の各時期に頸静脈より採血し、氷冷試験管にただちに採集した。これらの血液は血清グルカゴン、セクレチン、インスリンの測定に用いた。

採血終了後ネブタール麻酔下にて胃、十二指腸を温存して膵のみの全切除術を施行し

た。

膵全切除後1週および3週において前回同様の操作で採血をおこなった。なおインスリンは術後72時間目より1日1回朝食前に皮下に投与しているが、1週および3週において実験当日のインスリン注射を中止した。

3) 血糖値、グルカゴン値、セクレチン値、インスリン値の測定

血糖値の測定は前回同様 O-Toluidine 法でおこなった。

グルカゴンの測定は前回同様 Unger の30K抗体を使用した Charcol-dextran 法にて測定した。

セクレチンの測定はグルカゴンと同様に4℃以下で溶解し、第一アイソトープ研究所のキットによる2抗体法にて測定した。

インスリンの測定はシオノギキットによる2抗体法にて測定した。

実験結果

1). 膵全切除前後の血中セクレチン基礎分泌量の経時的変動 (Fig. 11)

膵全切除前のセクレチンの基礎分泌量は 132 ± 37 pg/ml で、膵全切除後1週では平均 218 ± 26 pg/ml、膵全切除後3週では平均 318 ± 77 pg/ml と、術後経過とともに増加した。(p<0.05)

2). 正常犬にセクレチン 1u/kg を静注した際のセクレチン値、グルカゴン値、血糖値、インスリン値の血中動態 (Fig. 12)

正常犬にネブタール麻酔下においてセクレチン 1u/kg を静注すると、セクレチン値は、前値 61 ± 15 pg/ml から3分で 514 ± 87 pg/ml と増加し、(p<

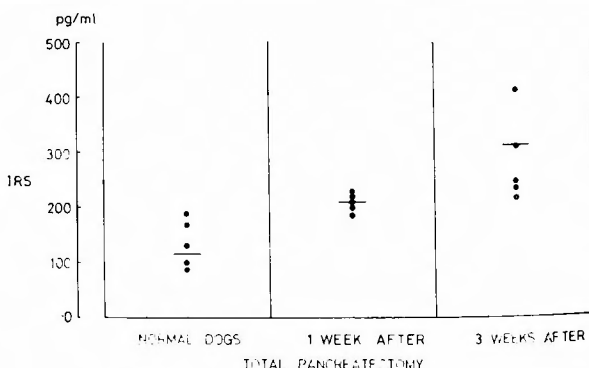


Fig. 11. The changes in secretin levels before and after total pancreatectomy.

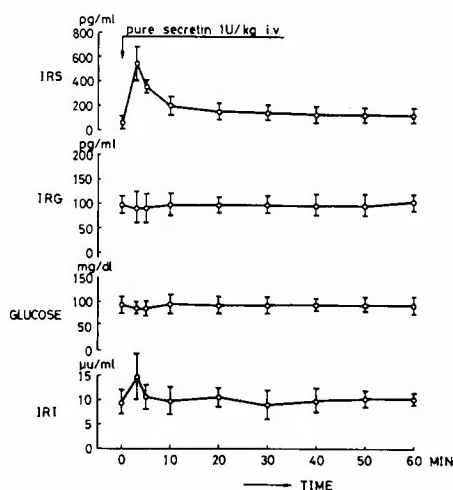


Fig. 12. The effect of 1 clinical unit per kilogram of secretin injected intravenously into normal dogs.

0.01) 以後漸次下降した。

グルカゴン値は前値 91 ± 13 pg/ml で著明な変動は見られなかった。

インスリン値は前値 9 ± 3 μ u/ml で 3 分で 15 ± 5 μ u/ml と軽度増加した。

血糖値は 88 ± 14 mg/dl で有意の変動は見られなかった。

3). 正常犬にセクレチン 7 u/kg を静注した際のセクレチン値、グルカゴン値、インスリン値、血糖値の血中動態 (Fig. 13, 14)

正常犬においてセクレチン 7 u/kg をネブタール麻酔下において静注すると血中セクレチン値は 70 ± 20 pg/ml から 3200 pg/ml 以上となり以後漸次下降した。(Fig. 13)

グルカゴン値は前値 82 ± 18 pg/ml から 5 分で 46 ± 11 pg/ml と下降した。(p<0.05) (Fig. 13)

一方末梢血中のインスリン値は前値 9 ± 2 μ u/ml からセクレチン投与後 3 分で 32 ± 12 μ u/ml と増加し、(p<0.001) その後漸次下降した。(Fig. 13)

血糖値は、前値 73 ± 5 mg/dl でセクレチン投与後も著明な変動は見られなかった。(Fig. 13)

正常犬において膵グルカゴンが膵より分泌されていること、およびその外因性セクレチンに対する反応を確認するため、腓流出静脈である膵十二指腸静脈より採血をおこなった。その血清グルカゴン基礎分泌値は 190 ± 40 pg/ml と明らかに末梢血より高値を示し、ま

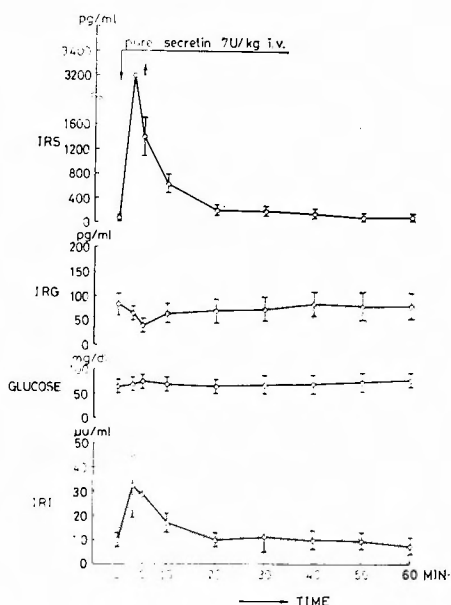


Fig. 13. The effect of 7 clinical units per kilogram of secretin injected intravenously into normal dogs.

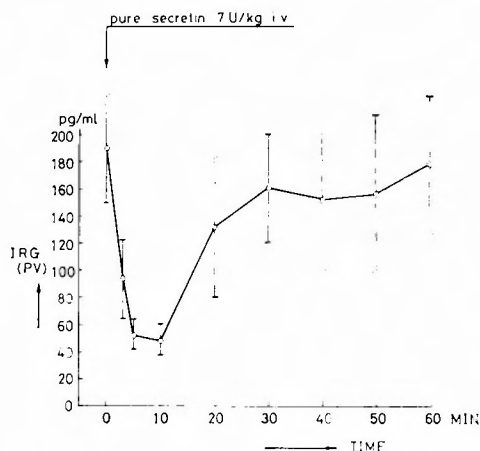


Fig. 14. The changes in glucagon in the pancreaticoduodenal veins of normal dogs after injection of 7 clinical units of secretin.

たセクレチン 7 u/kg 投与後 10 分で 49 ± 12 pg/ml と著明に下降した。(p<0.01) (Fig. 14) 以後 20 分, 30 分, 40 分, 50 分, 60 分, と漸次投与前に回復していった。

以上のごとく正常犬においては、セクレチン 1 u/kg 投与では末梢血中のグルカゴン値は変動しないが、同

7u/kg 投与でこのグルカゴン値は抑制されることが判明した。

4). 膵全切除後1週犬にセクレチン 1u/kg を静注した際のセクレチン値, グルカゴン値, 血糖値の血中動態 (Fig. 15)

膵全切除後1週を経た犬においてネブタール麻酔下にセクレチン 1u/kg を投与すると, 末梢血中セクレチン値は前値 80 ± 29 pg/ml から3分で 504 ± 106 pg/ml と急激に増加し, ($p < 0.01$) 以後漸次下降した。消化管グルカゴン値は, 前値 158 ± 31 pg/ml で, セクレチン投与後3分で 101 ± 31 pg/ml と軽度には下降し, 以後前値に回復した。

血糖値は, 前値 184 ± 31 mg/dl でセクレチン投与後も有意の変動は見られなかった。

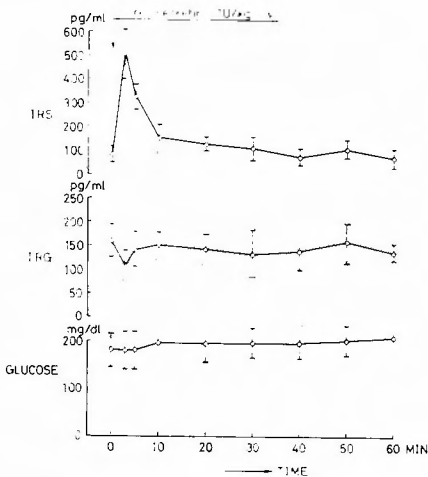


Fig. 15. The effect of 1 clinical unit of secretin injection in totally pancreatectomized dogs.

5). 膵全切除後1週生存犬にセクレチン 7u/kg を投与した際のセクレチン値, 消化管グルカゴン値, 血糖値の血中動態 (Fig. 16)

膵全切除後1週生存犬においてセクレチン 7u/kg を静注すると末梢血中セクレチン値は, 前値 143 ± 52 pg/ml から3分で 3200 pg/ml 以上となり, 以後漸次下降した。 (Fig. 16)

膵全切除後の消化管グルカゴン値は, 前値 170 ± 19 pg/ml からセクレチン投与後3分で 157 ± 16 pg/ml, 5分で 109 ± 19 pg/ml と下降し, ($p < 0.01$) 以後10分で 153 ± 18 pg/ml とほぼ前値に回復し, 以後60分に

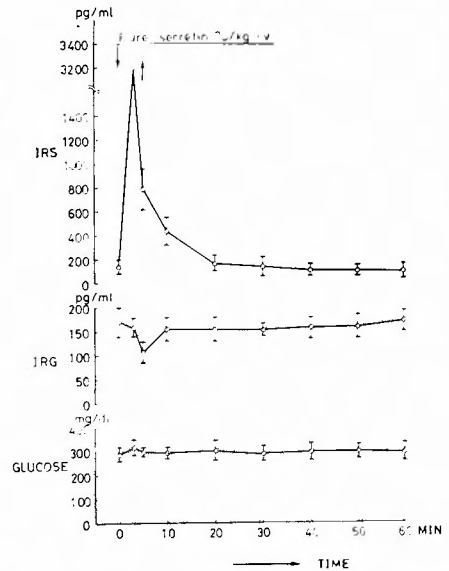


Fig. 16. The effect of 7 clinical units of secretin in totally pancreatectomized dogs.

至るまで有意の変動を示さなかった。

以上のごとく, 膵全切除犬においては, 消化管グルカゴン値は, セクレチン 1u/kg 投与ですでに軽度には下降傾向を示し, 正常犬における膵グルカゴンよりも, 膵全切除犬における消化管グルカゴンのほうがセクレチンによりよく抑制されることが判明した。またセクレチン 7u/kg 投与でも消化管グルカゴンのほうが膵グルカゴンよりも, よりよく抑制されることが示された。

6). 正常犬の十二指腸内 0.1 N塩酸注入時におけるセクレチン値, グルカゴン値, インスリン値の血中動態 (Fig. 17)

正常犬において, 覚醒下に十二指腸内塩酸注入前後の末梢血中セクレチンの推移をみたところ, 前値は 132 ± 37 pg/ml で注入開始後10分で 376 ± 81 pg/ml, 15分で 534 ± 77 pg/ml と増加し, ($p < 0.01$) 以後漸次下降した。

血清グルカゴン値は前値 145 ± 41 pg/ml で塩酸注入後も有意の変動は見られなかった。

インスリン値は注入前値 11 ± 1 μ u/ml であり, 注入開始後15分で 35 ± 21 μ u/ml と増加した。 ($p < 0.05$)

7). 膵全切除後1週生存犬の十二指腸内 0.1 N塩酸注入時におけるセクレチン値, 消化管グルカゴン値の

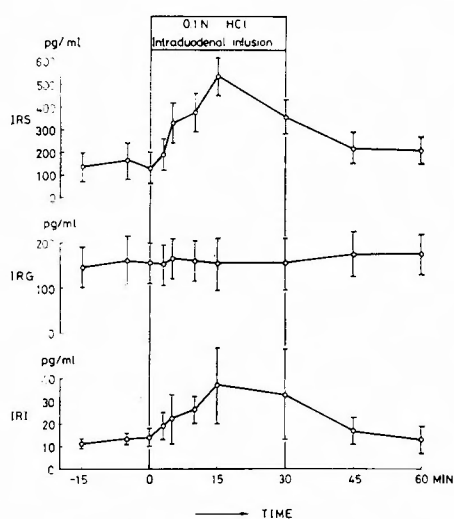


Fig. 17. The effect of intraduodenal infusion of HCl (0.1N HCl 2.2 ml/Min for 30 minutes) in normal dogs.

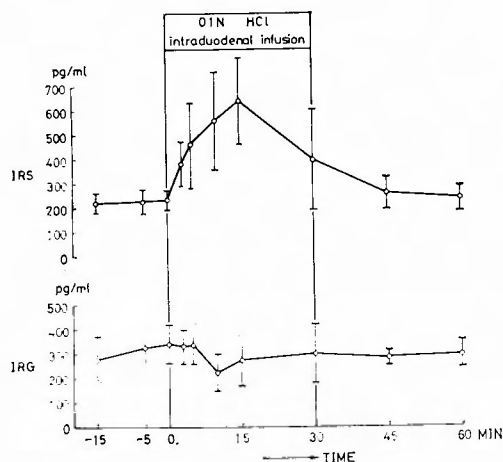


Fig. 18. The effect of intraduodenal HCl infusion one week after total pancreatectomy.

血中動態 (Fig. 18)

膵全切除後1週生存犬において、覚醒下における十二指腸内注入後の末梢血中セクレチン値およびグルカゴン値の推移をみた。

セクレチン値は、注入前値 218 ± 26 pg/ml から塩酸注入開始後3分で 384 ± 82 pg/ml, 5分で 462 ± 184 pg/ml, 10分で 562 ± 210 pg/ml, 15分で 638 ± 175 pg/ml と増加し, ($p < 0.01$) 消化管グルカゴン値は、前値 346 ± 78 pg/ml から注入開始後3分で 334 ± 68 pg/ml,

5分で 336 ± 70 pg/ml, 10分で 220 ± 68 pg/ml と低下した。 ($p < 0.05$)

以上のごとく、内因性セクレチンによっても、膵全切除後の消化管グルカゴンは、正常犬の膵グルカゴンよりも抑制されやすいことが示された。

8). 膵全切除後3週犬の十二指腸内 0.1 N塩酸注入時におけるセクレチン値, グルカゴン値の変動 (Fig. 19)

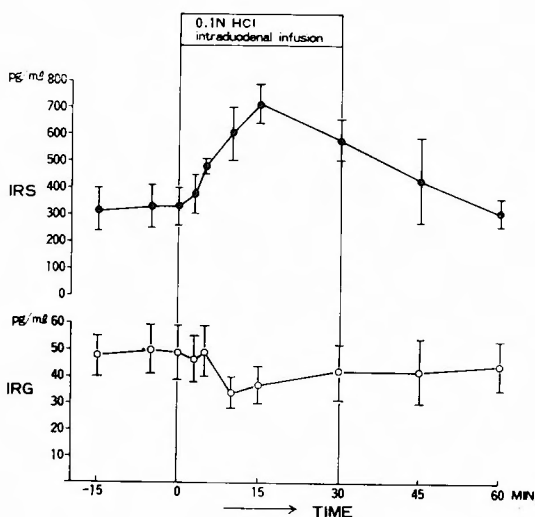


Fig. 19. The effect of intraduodenal HCl infusion three weeks after total pancreatectomy.

膵全切除後3週生存犬に同様覚醒下に十二指腸内に塩酸を注入すると末梢血中のセクレチン値は、前値 318 ± 77 pg/ml から注入開始後3分で 378 ± 69 pg/ml, 5分で 484 ± 18 pg/ml, 10分で 602 ± 105 pg/ml, 15分で 712 ± 73 pg/ml と急激に上昇し, ($p < 0.01$) 以後30分で 580 ± 85 pg/ml, 60分で 302 ± 32 pg/ml とほぼ前値に下降した。グルカゴン値は低値を示し、有意の変動はみられなかった。

Fig. 20 に膵全切除前、膵全切除後1週および3週のそれぞれ十二指腸内塩酸注入前後の血中セクレチン動態を示した。このセクレチン反応を十二指腸内に塩酸を注入した30分間における血中セクレチン分泌量 $\Sigma \Delta \text{IRS}$ で算出すると術前 6.94 ± 1.08 ng/ml, 術後1週 7.96 ± 4.21 ng/ml, 術後3週 7.65 ± 1.59 ng/ml となった。このように膵全切除後はセクレチン基礎分泌量は増加し、十二指腸内塩酸注入に対する血中セクレチン反応も切除前と同様に維持されていた。

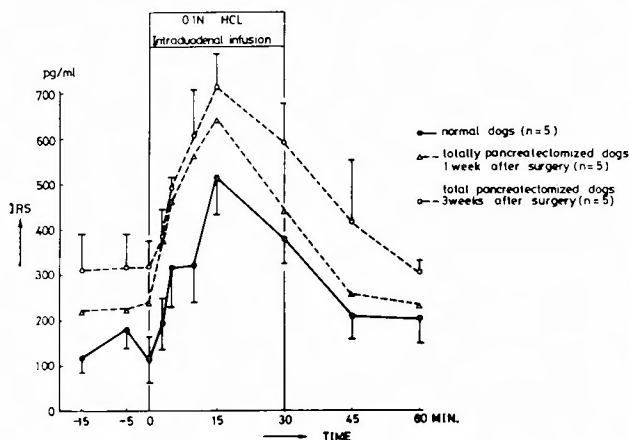


Fig. 20. Comparison of secretin response in normal and totally pancreatectomized dogs.

考 按

膵全切除後は膵内外分泌機能の脱落により多彩な病態²¹⁾がもたらされる。なかでもインスリン、膵グルカゴンその他 pancreatic polypeptide や膵内ソマトスタチンなどの欠如にもとづき、各種消化管ホルモンの分泌異常、および相互間調節異常の惹起されることが考えられる。従来膵全切除後の糖尿病の発生については、インスリン欠落の見地からその多くが検討されてきたが、Aguilar¹⁾, Shima²⁶⁾, 等による膵グルカゴン特異抗体の開発により、正常人と糖尿病患者の間にはインスリン値のみならず、グルカゴン値にも差異が認められ²⁰⁾³²⁾, ある種の糖尿病患者は相対的グルカゴン過剰下にあると言われるようになった。

また、また Parilla²⁴⁾, Unger³³⁾ 等は、血糖値は門脈血のインスリン濃度とグルカゴン濃度により、左右されるとしており、糖尿病におけるグルカゴンの役割が強調されている。Vranic³⁴⁾, Matsuyama¹⁹⁾, Mashiter¹⁸⁾ 等は、膵グルカゴン特異抗体に反応するグルカゴンが消化管に存在し、膵全切除後インスリンを投与しないとこの消化管グルカゴンが異常に増加することを報告した。

一方、インスリン感性テストでは、膵全切除後5週以上では、インスリンの半減期は、正常犬に比し延長する事が知られている¹²⁾。インスリンの投与は、胃底部より分泌されるグルカゴンを抑制するので⁷⁾, ますます低血糖よりの回復能の低下をもたらすのであろうと考えられる。

犬を用いた本実験では、Fig 1 に示すごとく膵全切除後、末梢血中のグルカゴンは一旦低下し、その後インスリンを投与しないと、この血中グルカゴンレベルは増加の一途をたどった。同様の傾向はFig. 9 に示すごとく臨床例においてももうかがわれた。膵全切除後、膵以外の他臓器からも30K 抗体に反応するグルカゴンが分泌されることを示すものであるが、膵全切除後1週犬では、Fig. 3 に示す如くアルギニンにたいするグルカゴン分泌反応は正常犬よりも高い。これは術後の手術侵襲、ストレス¹⁵⁾²²⁾なども関与するものと考えられる。

そこで、胃、腸、膵など固有の臓器より直接流出する静脈血を採取検索したところ、正常犬においては、アルギニンに反応して放出される30K 抗体に反応するグルカゴンは、おもに膵臓および一部胃からであり、そして膵全切除犬では主として胃から放出されたものと考えられた。この事は、Polak²⁵⁾, Sasaki²⁸⁾ 等が螢光抗体法を用いて、胃底部にラ氏島内のA細胞と鑑別しえないほど類似の細胞を証明した事実と一致している。

かかるアルギニンに対するグルカゴン分泌反応が膵全切除後、術後経過により、どの様に推移していくかを検討したのがFig. 6, 7 であるが、膵全切除後1週で著明に反応したグルカゴンは、膵全切除後3週で、前値のみならず、反応性も低下した。長谷川¹⁰⁾の実験によれば、膵全切除後には下垂体副腎皮質機能の低下、とくに成長ホルモン分泌機能が低下するとされており、また吉田³⁷⁾は膵全切除後インスリンを投与しないと3日目に消化管グルカゴンが著明に増加するが、下垂体を切除すると低下したといい、この成長ホルモン分泌低下を介してグルカゴン分泌も低下していく可能性も否定できない。また膵全切除後には胃液分泌抑制因子の廃絶に伴う過酸がもたらされるとの報告もあり、この過酸がセクレチン分泌を高め、そこで後述のごとくグルカゴン分泌反応低下に関与することも考えられる。小西¹²⁾等はインスリン感性テストを行い、インスリンの半減期が、膵全切除後5週以上では正常犬にくらべて遅延していると述べており、膵全切除後長期生存犬ではインスリンの代謝が遅延していつまでもインスリンが体内にとどまりそのために消化管グルカゴン分泌が抑制される事も考えられる。膵全切除に関する実験的研究では、術後の食餌管理が困難なこと

から比較的小量のインスリンで管理され、また胃、および十二指腸は切除されていないことなどより、この実験成績をそのまま臨床成績に応用することは出来ないが、胃源性グルカゴンは、術後経過によりその分泌機能が次第に低下していく事実により、膵全切除によって消失する膵グルカゴンの機能を代償しえないものと考えられた。

一方膵全切除患者における血中グルカゴン分泌動態に関する研究は少なく、とくに術中および術後急性期のその消長に関しては全く不明である。Müller²⁰⁾等は2症例において膵全切除後9ヶ月後にアルギニン負荷を行いグルカゴン分泌反応性がないと報告している。また Marco¹⁷⁾等は1症例において同様術後3年目にアルギニン糖負荷試験を行い、血中グルカゴンに変化は見られなかったとしている。又 Barnes²⁾等は、膵全切除患者5名においてアルギニン負荷試験を行い、グルカゴン分泌反応は認められなかったとしているが、いずれもインスリンにてコントロールされた術後慢性期の知見である。

膵全切除患者の術前、術中をへて術後急性期に至る血中グルカゴン分泌動態を同一症例で追跡したものは無いが、この点に関するわれわれの検索では、Fig. 9に示す如く30K抗体に反応する血中グルカゴン値は、膵全切除後6時間で一旦低下し、以後インスリンを投与しないと漸増していった。しかもこの増加した膵外グルカゴンは、インスリン投与により抑制されたのである。また術後慢性期においてインスリンでコントロールされた症例のアルギニンに対するグルカゴン分泌反応は、前述した諸家の報告と同じように欠如していた。このことは膵全切除患者においても、膵全切除犬同様にインスリンのコントロールがなければ、膵以外の臓器よりのグルカゴン分泌過剰が惹起されることを示している。事実 Werner³⁵⁾等は膵全切除後慢性期の症例において、インスリン投与を24時間おこなわないと4例中2例にアルギニン負荷試験、糖負荷試験によって膵外グルカゴン分泌反応を認めたと報告している。この膵全切除後一旦増加した消化管グルカゴンの分泌反応性が術後経過と共に低下していく事実は、後述するようにセクレチン分泌亢進と関連しているかもしれない。

最近 Boden³⁾等によるセクレチンのラジオイムのアツセイの確立により、セクレチンの作用、特に糖質代謝におよぼす影響が次第に解明されるに至った。例えば Boden⁴⁾等は十二指腸内にブドウ糖および塩酸を注

入したところ、ブドウ糖では血中セクレチン値は変化は見られないが、塩酸注入でセクレチン値に増加し、それにともないインスリンが血中に放出されることを報告している。

一方血糖上昇因子であるグルカゴンについてみると、Santeusano²⁷⁾等は、セクレチン投与実験により、膵グルカゴンの血中放出が抑制されることを報告している。

他方、White 等は外因性セクレチンはグルカゴン分泌に大きな影響をおよぼさないと述べている。

そこで、われわれは、内因性および外因性セクレチンに対して、膵全切除前後の血中グルカゴンがいかなる反応を示すかを検討してみた。まず外因性セクレチンに対する反応についてみると、Fig. 12に示す如くセクレチン 1u/kg 投与では正常犬のグルカゴン値は、大きな変動は見られなかった。このセクレチン 1u/kg 投与は最大生理量とみなされているが、次に薬理学的量 7u/kg のセクレチンを正常犬に投与すると、Fig. 13に示す如く末梢血中グルカゴン値は前値 $82 \pm 18 \text{ pg/ml}$ から5分で $46 \pm 11 \text{ pg/ml}$ と下降した。 ($p < 0.05$)

そこで、この場合のグルカゴン値の変動に関して、膵グルカゴンのみについての推移を検討するため、直接膵より流出する静脈血中グルカゴン反応動態を検討したところ、Fig. 14に示す如く膵静脈血中グルカゴンは、前値 $190 \pm 40 \text{ pg/ml}$ からセクレチン 7u/kg 投与後10分で $49 \pm 12 \text{ pg/ml}$ と著明に下降した。 ($p < 0.01$) このように正常犬のラ氏島から分泌されるグルカゴンは、間違いなく薬理量の外因性セクレチンにより抑制されるのを確認した。

前述の如く膵全切除後には、膵源性的膵グルカゴンが1過性に大量に血中に放出されるが、この消化管グルカゴンに対するセクレチンの影響についての報告はいまだみあたらない。

そこでわれわれは膵全切除犬を作成し、内因性および外因性セクレチンの消化管グルカゴンにおよぼす作用について検索した。

その結果膵全切除犬の消化管グルカゴン値は、Fig. 15に示す如くセクレチン 1u/kg 投与により、すでに軽度の抑制をうけ投与後3分で有意の下降を示した。このように正常犬における膵グルカゴンに比し、膵全切除犬における消化管グルカゴンは外因性セクレチンによりよく抑制された。また Fig. 16に示す如く、セクレチン 7u/kg 投与でも、消化管グルカゴンは前値 $170 \pm 19 \text{ pg/ml}$ から5分で $109 \pm 19 \text{ pg/ml}$

と正常犬における膵グルカゴン以上の著明な分泌抑制を受けた。

そこで次に内因性セクレチンによる、これらグルカゴン分泌の影響を検討した。まず正常犬では Fig. 17 に示す如く 0.1N 塩酸十二指腸内注入により血中セクレチン値は増加するにもかかわらず血中グルカゴン値は大きな変動を示さなかった。なおこの時の内因性セクレチンの頂値は 1 u/kg セクレチン静注時の血中セクレチンの頂値に類似していた。一方膵全切除犬では図に示す如く、十二指腸内塩酸注入により消化管グルカゴン値は軽度抑制されるのを確認した。

このように、膵全切除犬において、正常犬以上にセクレチンのグルカゴン分泌抑制が顕著であるのは、恐らく膵全切除下では、セクレチン基礎分泌量の増加していることや高血糖状態下では、セクレチンのグルカゴン分泌抑制能が増強されることなどによるのかもしれない。

胃、十二指腸を温存して膵全切除のみを施行すると、Fig. 11 に示す如くセクレチン基礎分泌量は切除後1週、3週と次第に増加していき、また十二指腸内塩酸注入実験によるセクレチン分泌反応は膵全切除後も維持されていた。この膵全切除後のセクレチン基礎分泌量の増加の機序として、まず第1に塩基性である膵液の欠如により十二指腸内の酸度が高まりセクレチン分泌を促進することが考えられる。

第2に Elliott⁸⁾ が膵全切除犬の酸分泌について報告しているごとく、リパーゼの欠如にもとづき、摂取した脂肪の吸収障害により長鎖の脂肪酸が十二指腸内を通過するため、CCK などと共にセクレチンの過剰分泌が惹起されることが想定される。Feng⁹⁾ 等によると経口脂肪摂取は胃酸分泌を抑制するが、胸腺リンパ液を静注しても胃酸分泌抑制が起こらないことを報告しており、この酸分泌抑制因子が消化管ホルモンであることを示唆している。この場合脂肪は直接的にはセクレチン分泌を促進しないとしても脂肪酸によるCCK分泌の亢進は胆汁分泌をうながし、この胆汁が Osnes²³⁾ 等の指摘するごとくセクレチンの分泌亢進をうながすことも考えられる。

第3の機序として、Boden⁵⁾ 等のいうようにソマトスタチンがセクレチン分泌を抑制するとすれば、膵臓内に存在するソマトスタチンの欠如により、ソマトスタチンのセクレチン分泌抑制機構が破綻することなども考えられる。第4の機序として、Trimble²⁹⁾等は糖尿病では血清セクレチン値は高値を示し、又 Henry¹¹⁾

等は正常人を3日間絶食すると血清セクレチンは高値を呈することを報告しているが、糖尿病、絶食はエネルギー源として糖が利用出来ない状態であり、その脂肪組織より脂肪酸を動員する必要がある、Lazarus¹⁴⁾ 等が指摘するようにセクレチンに強力な脂肪分解作用があるとすれば、さらに詳細な研究が必要であろうが、エネルギー源として脂肪酸を動員するためにセクレチン分泌亢進をきたすことなども考えられる。

結 論

I. 膵全切除犬におけるグルカゴン分泌動態

1). 膵全切除後、インスリンを投与しないと30K抗体に反応する血中グルカゴン値は一旦低下するが、程なく時間とともに増加した。この膵全切除後増加してくるグルカゴンは後述するように胃源性のものと思われる。

2). 膵全切除後インスリンを投与して飼育すると血中グルカゴン基礎分泌量もアルギニンに対する血中グルカゴン分泌反応も術後経過とともに低下していき、膵全切除後3週には測定感度以下の低値に著減した。

3). このアルギニン負荷により分泌されるグルカゴンは、正常犬では膵および一部胃から、そして膵全切除犬では主として胃から、それぞれ放出されたものと考えられた。

4). 膵全切除後一旦増加する消化管グルカゴンはインスリンコントロール下に術後経過と共に分泌機能が低下していくことから、この消化管グルカゴンは膵全切除によって消失する膵グルカゴンの機能を代償しないものと考えられ、膵全切除後にはインスリンのみならず膵グルカゴン投与の必要性も検討すべきことが示唆された。

II. 膵全切除患者におけるグルカゴン分泌動態

膵全切除後急性期において30K抗体に反応する血中グルカゴン値は膵全切除後6時間で一旦低下し、以後インスリンを投与しないと漸増した。この増加した膵外グルカゴンは、インスリンにより直ちに抑制された。また術後慢性期においてインスリンでコントロールされた症例のアルギニンに対するグルカゴン分泌反応は欠如していた。この臨床成績は膵全切除犬における実験と同様の推移を示した。

III. 内因性および外因性セクレチンに対するグルカゴン分泌反応

正常犬の血中グルカゴン値は生理量の外因性セクレチンにより大きな影響を受けなかったが、薬理量のセ

クレチンにより抑制された。一方胃十二指腸温存膵全切除犬の血中消化管グルカゴン値は生理量の外因性セクレチンによっても軽度¹⁾に抑制された。

0.1 N 塩酸十二指腸内注入によって分泌される内因性セクレチンは正常犬の血中グルカゴン値に大きな影響をおよぼさなかったが、膵全切除後の血中消化管グルカゴン値を軽度¹⁾に抑制した。膵全切除前に比し、膵全切除後ではセクレチンの血中基礎分泌量は増加し0.1 N 塩酸十二指腸内注入によるセクレチンの血中分泌反応も維持されていた。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました、戸部隆吉教授ならびに島根医科大学教授中瀬 明教授に深謝すると共に直接御教示、御助言をいただいた鈴木 徹講師に感謝致します。

文 献

- 1) Aguilar-Parada E, Eisentraut A et al : Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects. *Am J Med Sci* **275** : 415-418, 1969.
- 2) Barnes AJ, Bloom SM : Pancreatectomized man.: A model for diabetes without glucagon. *Lancet* **31** : 219-221, 1976.
- 3) Boden G, Chey WY et al : Preparation and specificity of antiserum to synthetic secretion and its use in radioimmunoassay. *Endocrinology* **92** : 1617-1624, 1973.
- 4) Boden G, Essa N et al : Effects of intraduodenal administration of HCl and glucose on circulating immunoreactive secretion and insulin concentrations. *J Clin Invest* **53** : 1185-1193, 1974.
- 5) Boden G, Sivitz M et al : Somatostatin suppresses secretion and pancreatic exocrine secretion. *Science* **190** : 163-165, 1975.
- 6) Chey WY and Stanley HL : Influence of pancreas on gastric secretion in dogs. *Am J Physiol* **212** : 252-260, 1967.
- 7) Dobbs R, Sakurai H et al : Role in hyperglycemia of diabetes mellitus. *Science* **187** : 544-547, 1975.
- 8) Elliot DW : Effect of lost pancreatic juice on gastric acid and peptic ulcer. *Am J Surg* **127** : 658-662, 1974.
- 9) Eeng TP, Hou HC et al : On the mechanism of the inhibition of gastric secretion by fat. *Chin J Physiol* **3** : 371-378, 1929.
- 10) Hasegawa M : Histologic changes of the anterior hypophysis after total pancreatectomy, experiment in dogs. *Arch Jap Chir* **24** : 154-167, 1955.
- 11) Henry RW and Flanagan RW : Secretin: High plasma levels in diabetes mellitus. *Lancet* **2** : 202-203, 1975.
- 12) Konishi K, Nishimura I : Studies on sugar metabolism in totally depancreatized dogs with special reference to insulin metabolism-insulin half-life. *Arch Jap Chir* **44** : 465-473, 1975.
- 13) Kyle KF and Welbourn RB : The mechanism of gastric hypersecretion following pancreatic duct ligation. *Brit J Surg* **53** : 380-384, 1966.
- 14) Lazarus NR, Voyles NR et al : Extra-gastrointestinal effects of secretin, gastrin and pancreozymin. *Lancet* **3** : 248-250, 1968.
- 15) Lindsay CA, Faloona GR et al : Plasma glucagon levels during rapid exsanguination with and without adrenergic blockade. *Diabetes* **24** : 313-316, 1975.
- 16) Makmann M and Sutherland E : Use of liver adenyl cyclase for assay of glucagon in human gastro-intestinal tract and pancreas. *Endocrinology* **75** : 127-134, 1964.
- 17) Marco J, Hedo J et al : Presence of big plasma glucagon in the plasma of a totally pancreatectomized patient. *Diabetes* **24** : Suppe 2, 411, 1975.
- 18) Mashiter K, Harding P et al : Persistent pancreatic glucagon but no insulin response to arginine in depancreatized dogs. *Endocrinology* **96** : 678-693, 1975.
- 19) Matsuyama T and Foa PP : Plasma glucose, insulin, pancreatic and enteroglucagon levels in normal and depancreatized dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* **147** : 97-101, 1974.
- 20) Muller WA, faloona GA : Abnormal alpha cell function in diabetes. *New Engl J Med* **283** : 109-115, 1970.
- 21) Nakase A : Total pancreatectomy. *Jap J Gastroenterol Surg* **8** : 457-462, 1975.
- 22) Orton CI, Segal AW et al : Hypersecretion of glucagon and gastrin in severely burnt patients. *Brit Med J* **2** : 170-172, 1975.
- 23) 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.
- 24) Parilla R, Goodman MN : Effect of glucagon, Insulin ratio on hepatic metabolism. *Diabetes* **23** : 725-731, 1974.
- 25) Polak JM, Bloom S et al : Immunofluorescent localization of enteroglucagon cells in gastrointestinal tract of the dogs. *Gut* **12** : 311-318, 1971.
- 26) Shima K and Foa PP : A double antibody

- assay for glucagon. *Clin Chim Acta* **22** : 511-520, 1968.
- 27) Santeusano F, Faloona GR et al : Suppressive effect of secretin upon pancreatic alpha cell function. *J Clin Invest* **51** : 1743-1749, 1973.
- 28) Sasaki H, Rubalcaual B et al : Identification of glucagon in gastrointestinal mucosa. *J Clin Invest* **56** : 135-145, 1975.
- 29) Trimple ER, Buchanan KD et al : Secretin: High plasma levels in diabetes mellitus. *Acta Endocrinologia* **85** : 799-805, 1977.
- 30) Unger RH and Eisentrant AM : Distribution of immunoassayable glucagon in gastrointestinal tissue. *Metabolism* **15** : 865-867, 1966.
- 31) Unger RH : The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet* **1** : 14-16, 1975.
- 32) Unger RH, Aguillar-Parada EE et al : Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* **49** : 87-847, 1970.
- 33) Unger RH : Glucagon and Insulin, Glucagon ratio in diabetic and other catabolic illness. *Diabetes* **20** : 834-837, 1971.
- 34) Vranic M, Pek S et al : Increased "glucagon immunoreactivity" in plasma of totally depancreatized dogs. *Diabetes* **23** : 905-912, 1974.
- 35) Werner PL, Palmer JP et al : Immunoreactive glucagon responses to oral glucose, insulin infusion and deprivation, and somatostatin in pancreatectomized man. *Diabetes* **27** : 1005-1012, 1978.
- 36) White JJ, Dupre J et al : Regulation of insulin secretion by the intestinal hormone, secretin: Studies in man via transumbilical portalvein catheterization. *Surgery* **64** : 204-213, 1968.
- 37) Yoshida T : The effects of hypophysis upon gut glucagon. *Folia Endocrinol Jap* **53** : 1118-1128, 1977.