

ラット胃における内分泌および外分泌 細胞に関する電子顕微鏡的検索

Ⅲ. 迷走神経切離の外分泌および内分泌 細胞におよぼす影響

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

関西電力病院外科（院長：杉本雄三博士）

佐 野 正 博

〔原稿受付：昭和51年7月1日〕

Electron Microscopic Studies on Endocrine Cells and Exocrine Cells in Gastric Mucosa of Rats

III. Effects of Vagotomy on Exocrine Cells and Endocrine Cells

MASAHIRO SANO

The 2nd Surgical Department, Kyoto University, Faculty of Medicine

(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

The Surgical Department, Kansai-Denryoku Hospital

(Director : Dr. YUZO SUGIMOTO)

Light and electron microscopic studies were made on the gastric mucosa of rats until 10 weeks after truncal vagotomy with pyloroplasty.

Light microscopic observations demonstrated that the atrophy of the gastric gland and the thickening of the mucosal muscle occurred following truncal vagotomy.

Electron microscopic observations showed morphological changes in the fine structures of the parietal cells and chief cells in the fundus gland after truncal vagotomy.

The postoperative morphological changes in these cells were as follows. Most of the parietal cells showed increased number of tubulovesicles, narrowed intracellular canaliculi and short microvilli of the cell surfaces and intracellular canaliculi. A few parietal cells showed decreased number of mitochondria and decrease of the electron density of the cytoplasmic matrix. But, there were no degenerating changes to necrosis in the organelles of the parietal cells. Most of the chief cells showed a storage of a large number of zymogen granules in their cytoplasm and dilation of rough endoplasmic reticulum

Key words : Fine structure exocrine and endocrine cells of rat stomach, after vagotomy.

Present address : Surgical department, Shizuoka City Hospital, 10-93 Otemachi Shizuoka, Japan. 〒420

in the earlier postoperative period. Atrophy of the rough endoplasmic reticulum in the chief cells occurred in the later postoperative period. Some chief cells showed degranulation and vesiculation of the rough endoplasmic reticulum, and disaggregation of the polyribosomes. A small number of chief cells showed various degenerating morphological changes to necrosis in the cytoplasm.

These results suggested that postoperative atrophy of the fundus gland might occur by the increased frequencies of the chief cell death and, perhaps, by the inhibition of parietal cell proliferation. Following suggestion was also obtained that truncal vagotomy induced functional damages on the mechanisms of secretion and partly of the synthesis in the exocrine cells.

On the other hand, there were no remarkable morphological changes on the fine structures in most of the endocrine cells in the pyloric gland from 3 to 4 weeks after operation, suggesting that there existed no functional influences on the endocrine cells in the earlier postoperative period. But, some endocrine cells observed in the pyloric region, where the nerve endings showed degenerative changes to necrosis, showed a relatively large number of secretory granules and a few atrophied Golgi complexes in their cytoplasm, and a few endocrine cells in the fundus gland showed an intracisternal myeloid body which might be interpreted as a morphological evidence of the dysfunction in the synthesis of the polypeptide in the endocrine cells. Then, the following possibility was also suggested that truncal vagotomy might induce the dysfunction of the secretory cycle in the endocrine cells at the later postoperative period when the degeneration of the postganglionic fibers of the vagus nerves might occur.

1 緒 言

消化性潰瘍は、胃酸、ペプシンを主とする胃液消化力など攻撃因子の増大と、胃粘膜抵抗など防禦因子の減弱との相互関係によって発生すると解釈されている⁷⁶⁾が、その成因には、種々の複雑な要因が考えられ¹⁴⁾¹⁸⁾⁵⁹⁾、未だ決論を得ていない。

しかしながら、胃酸の分泌機序として知られている脳相（迷走神経相）および胃相が、重要な攻撃因子としての役割を果たしている²⁴⁾ことは問題のない所であろう。すなわち、脳相は、迷走神経性中枢興奮が迷走神経のコリン作動性神経を介して、胃底腺外分泌細胞および幽門洞G細胞を刺激し、胃相は、内分泌されたガストリンが胃底腺外分泌細胞を刺激し、胃液分泌を亢進させる。消化性潰瘍の外科的療法の主目的は、このような攻撃因子である胃液分泌を減弱させることにおかれており、その手術々式は、1) 抵抗力の低下している局所（潰瘍病変）を含めて、胃相ならびに、一部、

胃底腺領域を除去する胃切除術と、2) 胃液分泌の脳相を切断する迷走神経切離術とに二大別される。

このうち、迷走神経切離術は、欧米において発展し、殊に、脳相の関与がその成因として大きな役割を果たしていると考えられている十二指腸潰瘍に対する外科的療法の主流を占めるに至っている²⁴⁾⁷⁴⁾⁸⁸⁾。

迷走神経切離術は、臨床的には、除痛効果を期待して、Exner (1912), Latarjet (1922) らによってなされた¹³⁾が、十二指腸潰瘍の成因を胃液分泌の面から解釈し、これを臨床的に応用したのは、Dragstedt & Owens (1943) ら²⁰⁾による。しかしながら、単なる（幹）迷走神経切離術は、逆に胃潰瘍を発生させ²¹⁾、同時に、胃拡張ならびに胃内容停滞を伴うことから、胃腸吻合術や幽門形成術などのドレナージ術を併用して、十二指腸潰瘍の治療に用いられている²³⁾²⁵⁾⁶²⁾⁸⁶⁾。しかし、なお、その術式は多彩で、より完全な胃液分泌の減弱を期待して、迷走神経切離術に幽門洞切除を併用する術式⁴⁰⁾も行われると同時に、（幹）迷走神経

切離術に伴う胆汁うっ滞や下痢などの副作用を防止するため、胃のみの神経支配を切断する摂捩の迷走神経切離術¹²⁾²⁹⁾³⁵⁾³⁶⁾や壁細胞領域のみの神経支配を切断する摂捩の近位迷走神経切離術¹⁵⁾⁴²⁾などが、幽門形成術と併せて施行されており、さらには、術後のダンピング症状を予防するために、摂捩の近位迷走神経切離術にドレナージを付加せず、幽門輪を温存する術式²⁾³⁾⁴⁹⁾なども行われている。現在、より適正な術式を求めて、さらに検討が加えられている段階ではあるが、その理論的根拠は必ずしも充分とはいえない。

迷走神経切離が、著明な減酸・減ペプシン作用をもつことは周知の事実である¹⁶⁾²²⁾²⁷⁾²⁸⁾³³⁾⁷⁸⁾が、動物の種類によっては、必ずしも、その作用は同一でなく³⁴⁾、また、この作用が、迷走神経切離術後に生じる胃外分泌細胞の崩壊によるためのものか、機能低下によるためのものかは未だ疑問がある³⁷⁾。

一方、Pavlov (1889) 以来、主に、胃底腺領域の役割についてのみ論じられてきた迷走神経性刺激が、同時に、胃相からのガストリン分泌をも惹起させるという知見¹⁰⁾²⁶⁾⁴⁶⁾⁵²⁾⁶¹⁾⁶³⁾⁶⁵⁾⁸²⁾⁹⁰⁾は、迷走神経切離術の胃相におよぼす影響についても考慮する必要性を示しているものの、その関係は、依然、不明のまゝである。

例えば、迷走神経切離に伴う胃潰瘍の発生機序として考えられている胃相の機能亢進は、術後の胃拡張や胃内容の停滞にもとづくものと解釈されている²³⁾²⁴⁾が、近年、発達した Radioimmunoassay 法にもとづく検索では、血中ガストリン値の上昇は、迷走神経切離にドレナージ術を付加しても認められることが知られ⁸⁾⁴⁷⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵⁷⁾⁷⁷⁾、迷走神経切離術後の血中ガストリンの増加は、必ずしも、胃内容停滞にもとづく胃相の機能亢進によるものではないことが示されている。かつまた、胃外性ガストリンの存在⁷⁹⁾や、イヌにおいては、迷走神経切離によっても、血中ガストリンの増加がみられない⁸¹⁾⁸⁴⁾ところから、迷走神経切離によって、果して、胃相の機能亢進が起るか否かが大いに問題となっている。

このような観点と、迷走神経切離の影響についての組織学的立場からの検討が乏しいことをも考慮して、著者は、迷走神経切離が、胃の外分泌細胞（壁細胞および主細胞）と内分泌細胞（主として、G細胞およびEC（細胞）に、いかなる形態学的ならびに機能的影響をおよぼすのかを検討するために、迷走神経切離術を施行したラット胃粘膜を、主として、電子顕微鏡的に検索した。

Ⅱ 実験材料ならびに実験方法

実験動物は、体重 250g 前後のウィスター系雄ラットを使用した。24時間、絶食後、Nebutal (Sodium pentobarbital) 30mg/kg 腹腔内注射で麻酔し、開腹後、前後の迷走神経幹を、横隔膜下で切離し (Truncal vagotomy)、さらに、迷走神経切離の効果を確実にするために、食道を粘膜が露出するまで剝離し、同時に、幽門輪前壁に幽門形成術（筋切開）を加え、閉腹した。

術後、生存例のうち、1週目、2週目、3週目、4週目、7週目、8週目、9週目および10週目のラットを検討対象とした。各群の各々のラットを24～48時間絶食後、断頭屠殺し、直ちに開腹、胃を切除したのち、胃体部および胃幽門部から、各々約5mm径の組織片を採取した。一部の組織片を、光学顕微鏡の検索に用いるため、10%中性ホルマリンで固定したが、残りは、直ちに、4℃、0.2M Cacodylate buffer で調整した、4% Glutaraldehyde (pH7.3) 中で、約1mm³大に細切し、同液中で2時間の固定を行った。その後、0.2M Cacodylate buffer で洗滌した上、同液中に2～3日放置し、4℃、1% Osmic acid で1時間、再固定し、増強アルコール列およびプロピレン酸で脱水後、Epon812⁵⁶⁾にて重合包埋を行った。

超薄切片の作成には、Portor Blum MT II 型の Ultramicrotome を使用し、厚さ、約1μの切片は、Toluidine blue で染色した後、光学顕微鏡下で観察し、厚さ600～800Åの超薄切片は、酢酸ウラニウム⁸⁵⁾およびクエン酸鉛⁶⁸⁾で染色後、日立 HS7D 型電子顕微鏡下に観察した。

なお、10%ホルマリン固定を行った組織片は、パラフィン包埋後、厚さ4～5μの切片を作成し、Hematoxylin-Eosin 染色を施し、光学顕微鏡的観察を行った。

Ⅲ 実験成績

A. 肉眼的観察結果

迷走神経切離術後のラットは、体重の増加が少なく、るいそうを伴っており、開腹時、胃の拡張がみられ、胃内には、2日間の絶食にもかかわらず、完全に胃内容が空虚となることはなく、多くは中等度ないし軽度の食物残渣の貯溜が認められた。

しかし、胃粘膜には、出血・ビランや潰瘍形成などとは認められなかった。

B. 光学顕微鏡的観察結果

胃底腺領域 (Figs. 1A-1C) では、迷走神経切離術後、粘膜の萎縮、粘膜筋板の肥厚が観察され、殊に、術後、長期例ほど著名であった。

胃底腺を構成する個々の腺細胞の変化は、明らかではないが、長期例では、主細胞領域における cytoplasmic basophilia の減少が認められた。

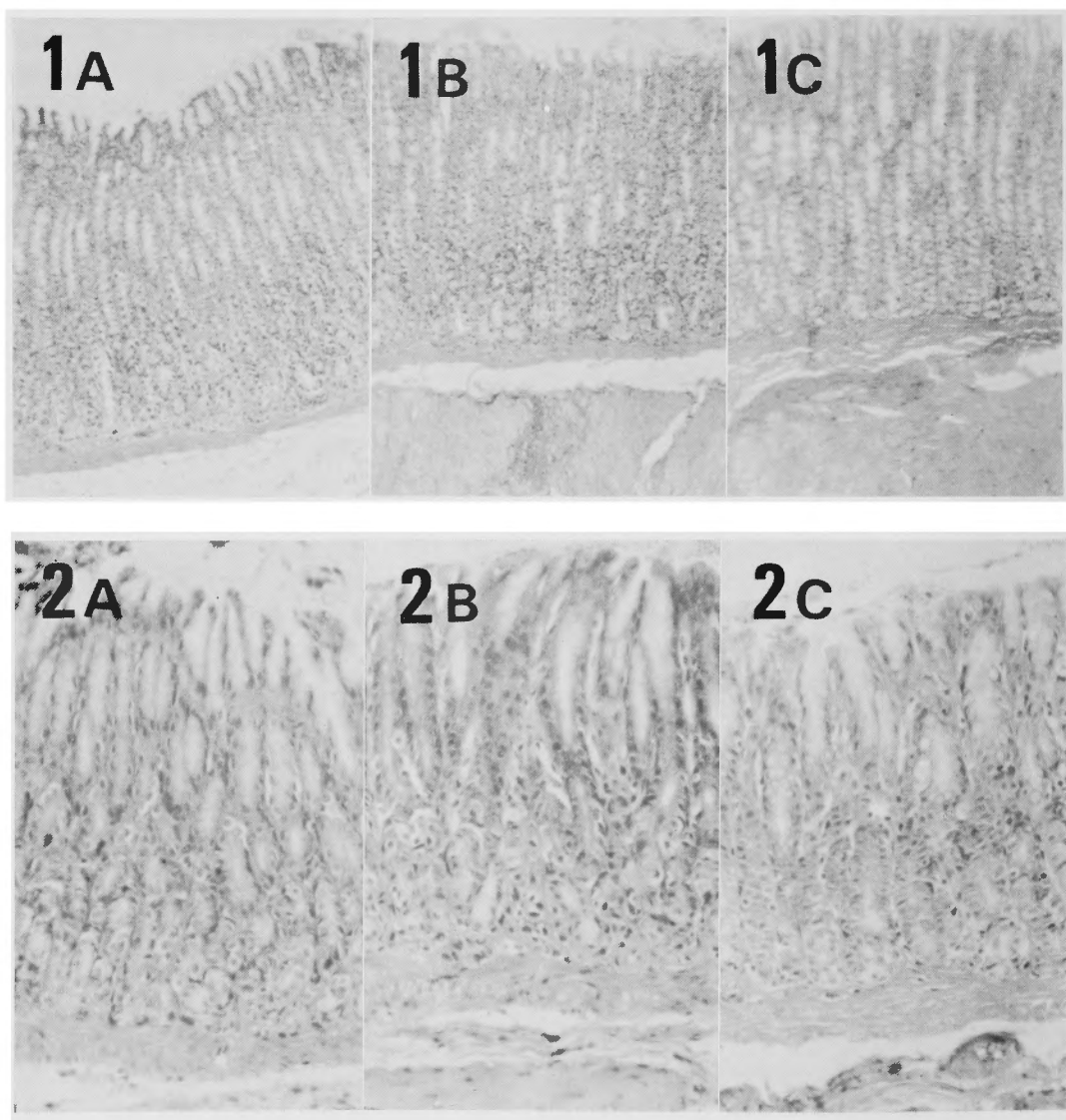
胃幽門腺領域 (Figs. 2A-2C) でも、粘膜の萎縮と粘膜筋板の肥厚が迷走神経切離術後に観察されたが、殊に、幽門腺内分泌細胞の変化を示唆する所見は得られなかった。

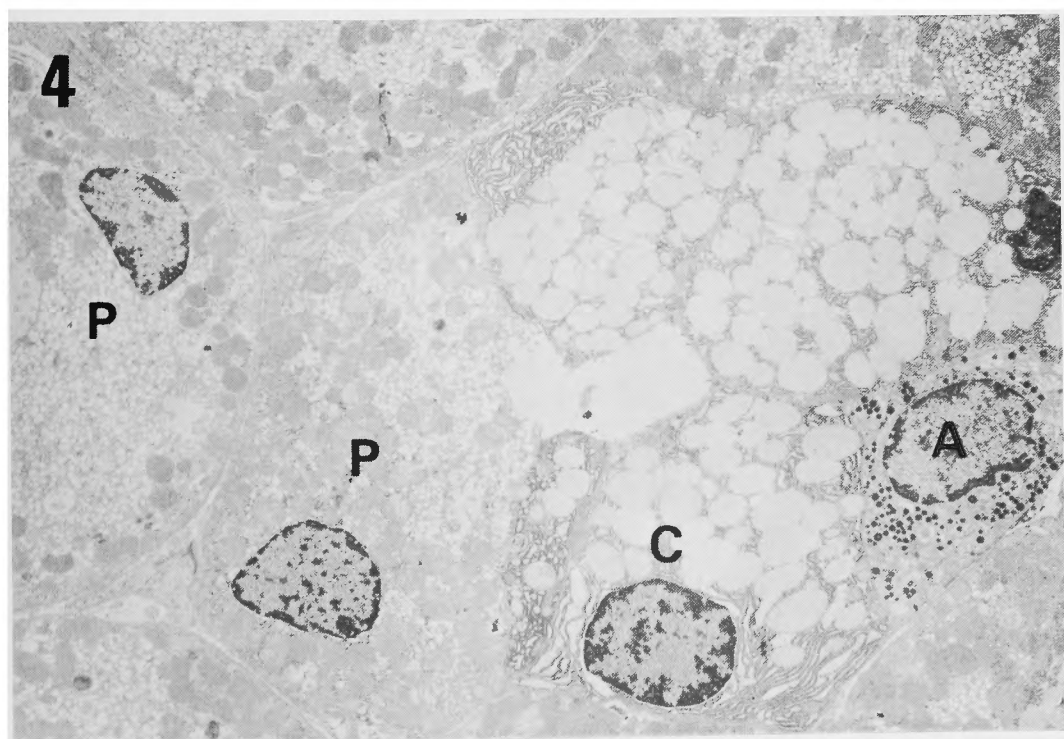
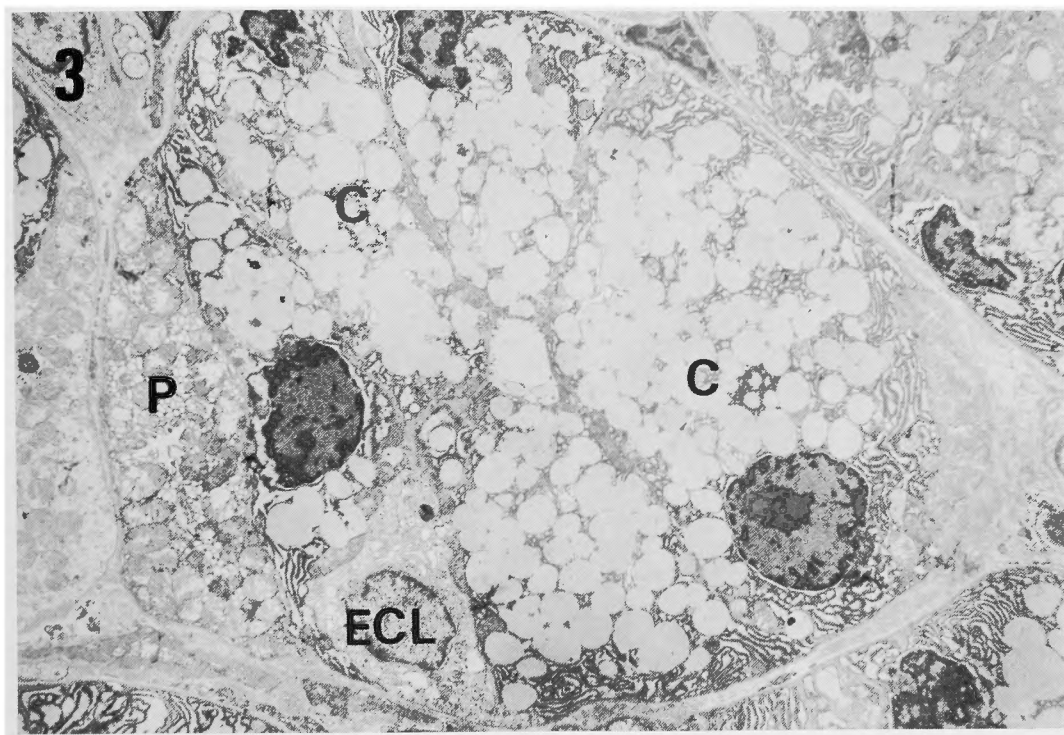
C. 電子顕微鏡的観察結果

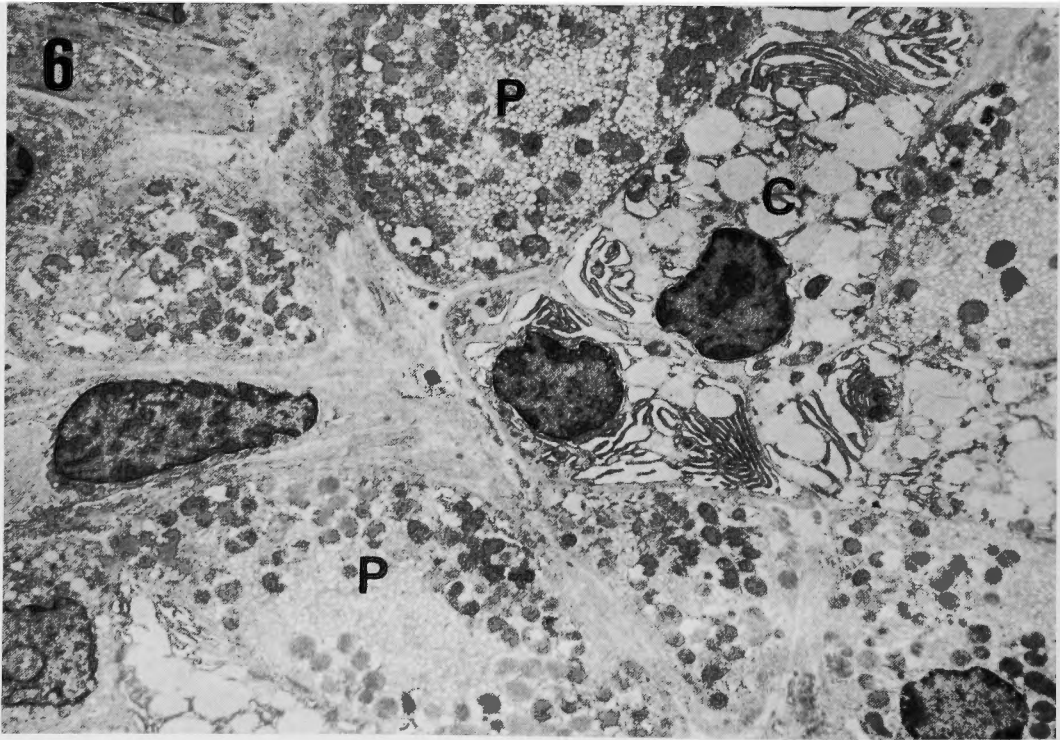
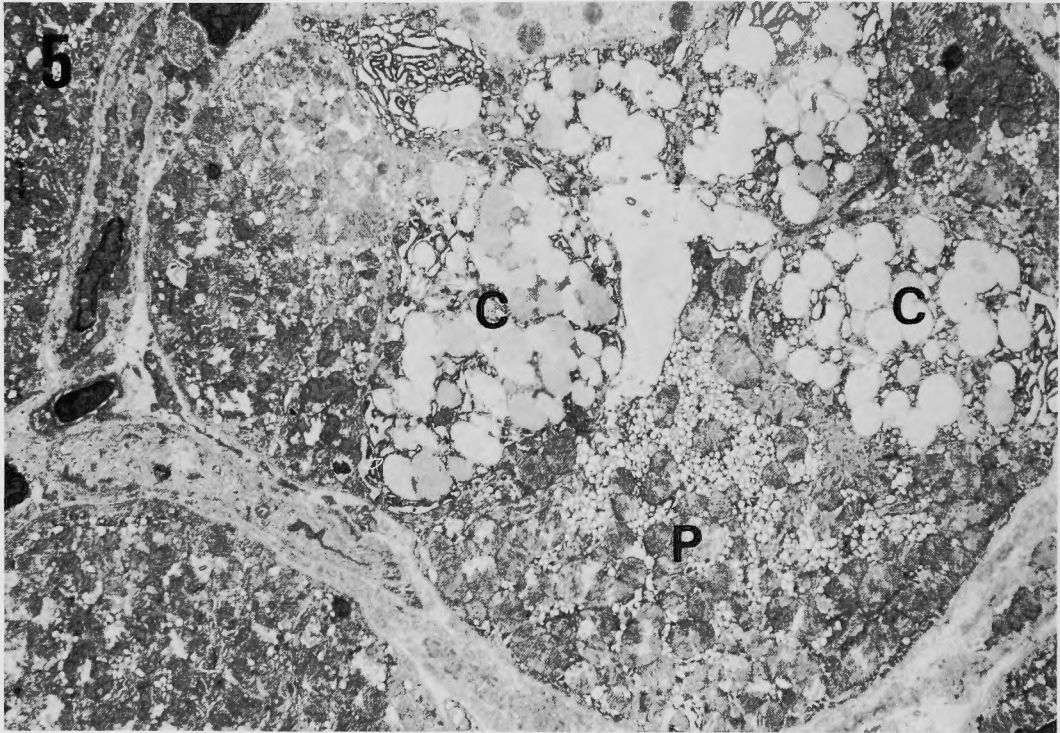
(1) 外分泌細胞

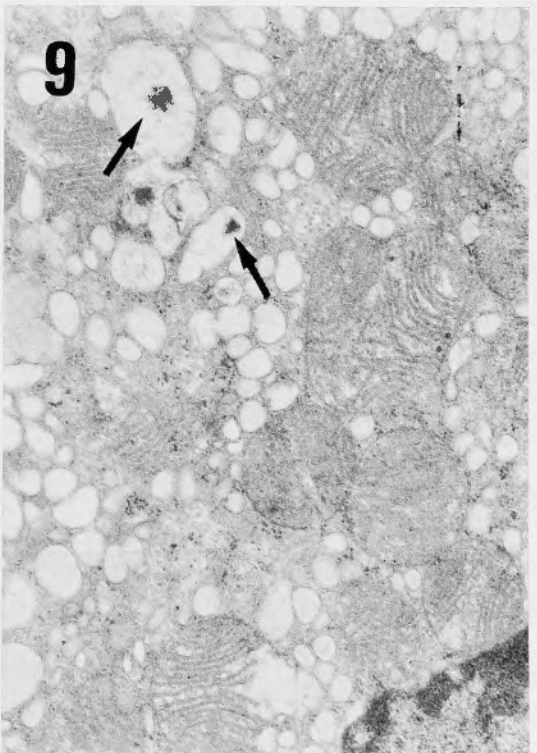
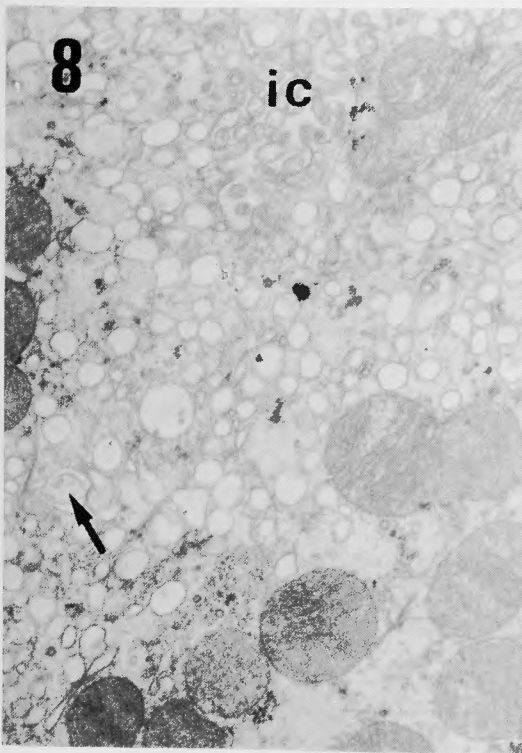
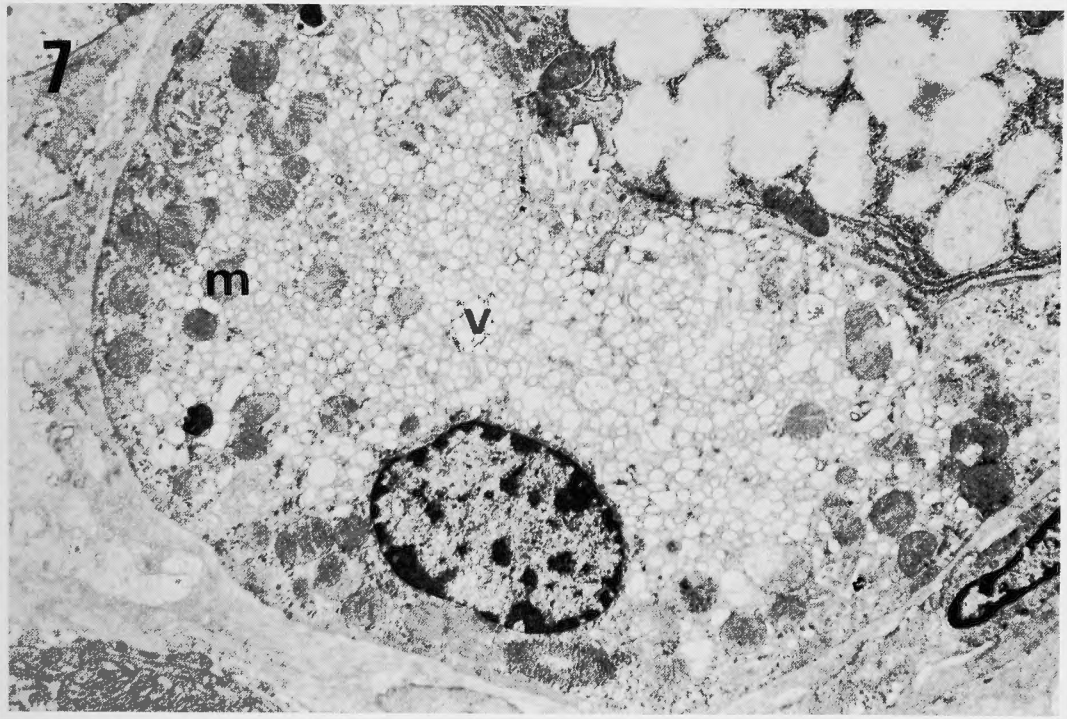
a. 壁細胞

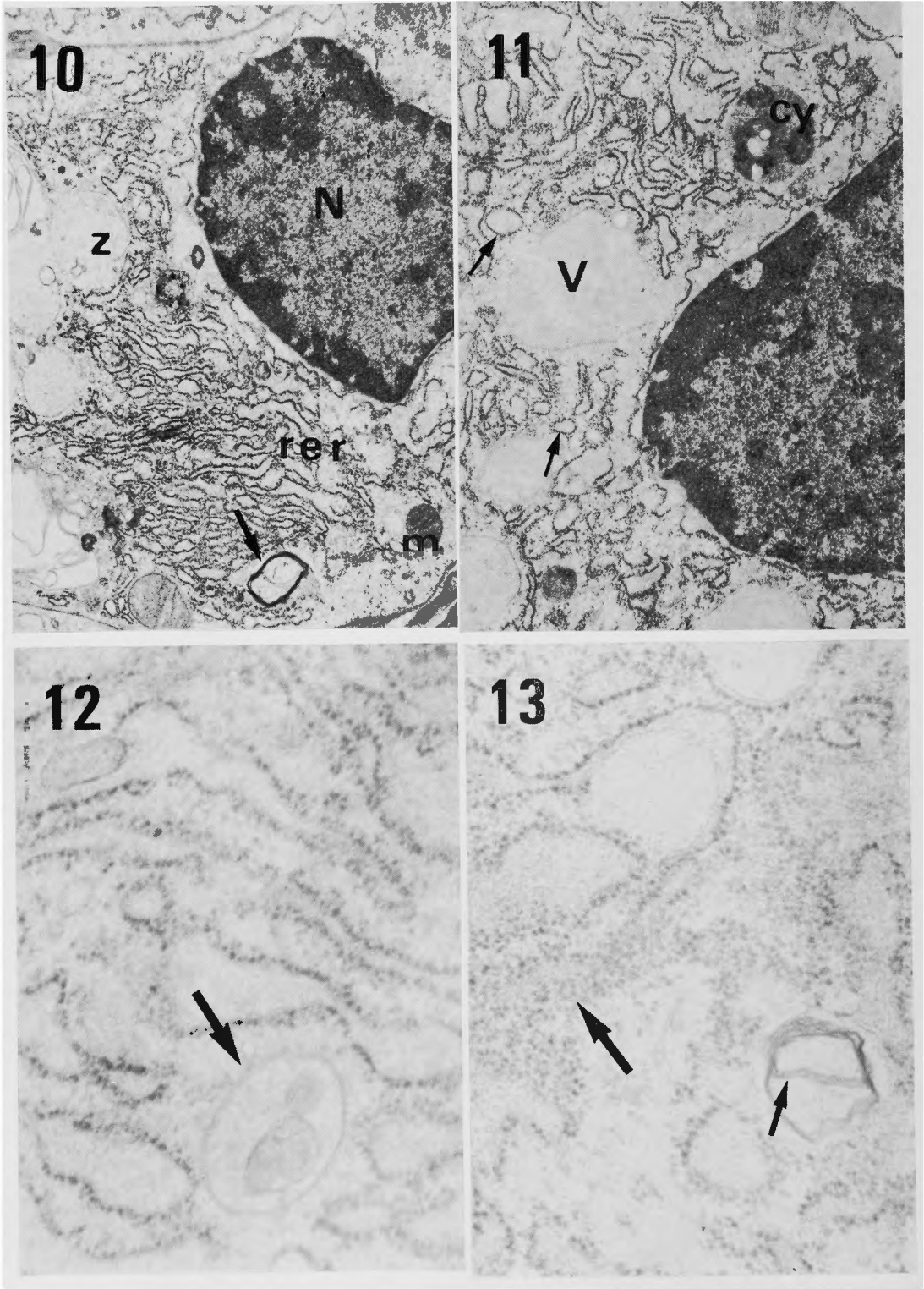
迷走神経切離術後1～2週群の壁細胞では、核はやゝ濃縮しているが pyknosis はみられず、細胞質内には、間質は少なく、多数のミトコンドリアと tubulovesicles が観察された。細胞内分泌細管は、比較的狭少であるが、微絨毛は、細長く蛇行している。vacuole containing body は散見されるが、ライゾゾームは少ない。

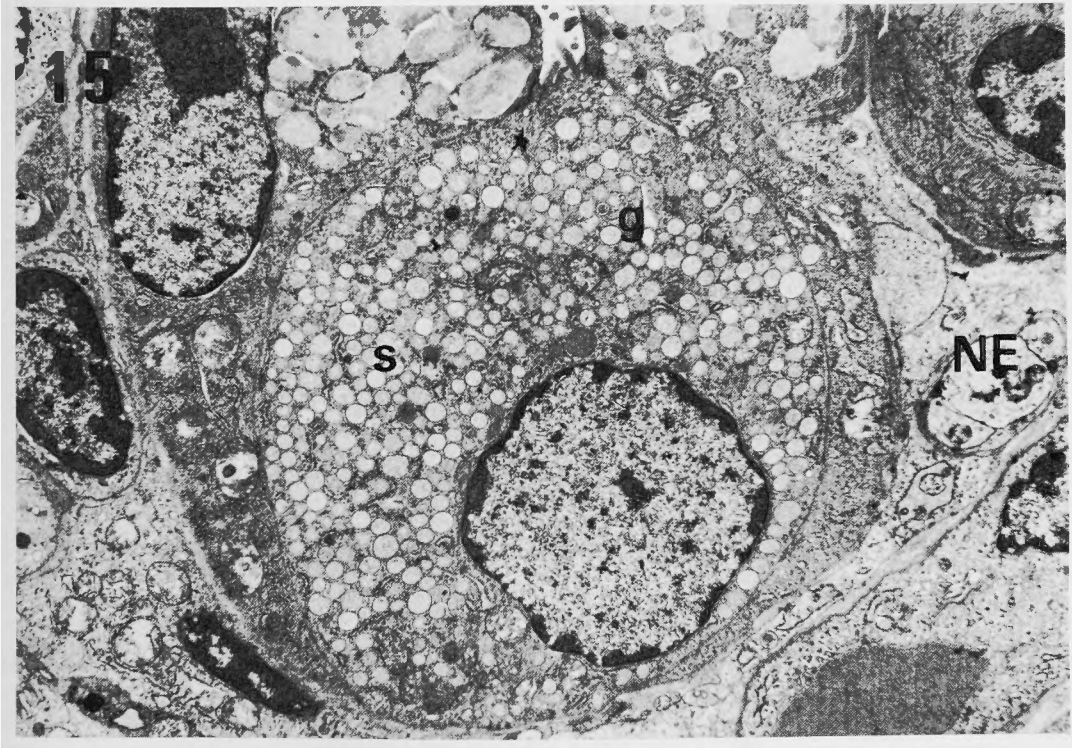
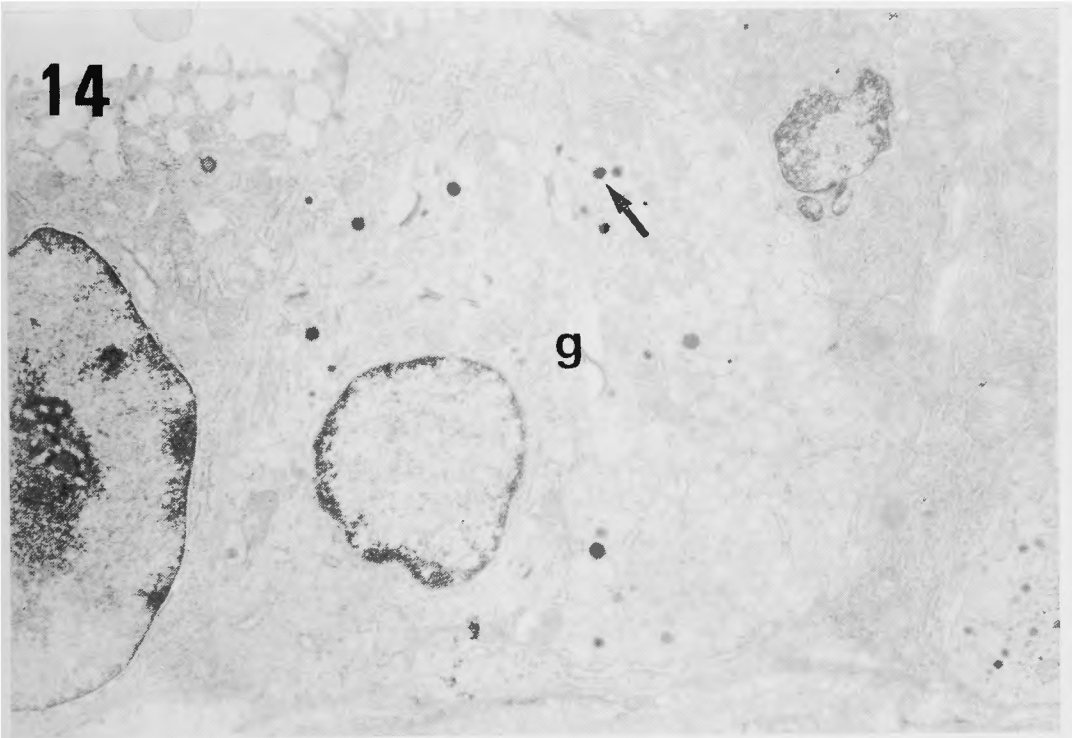


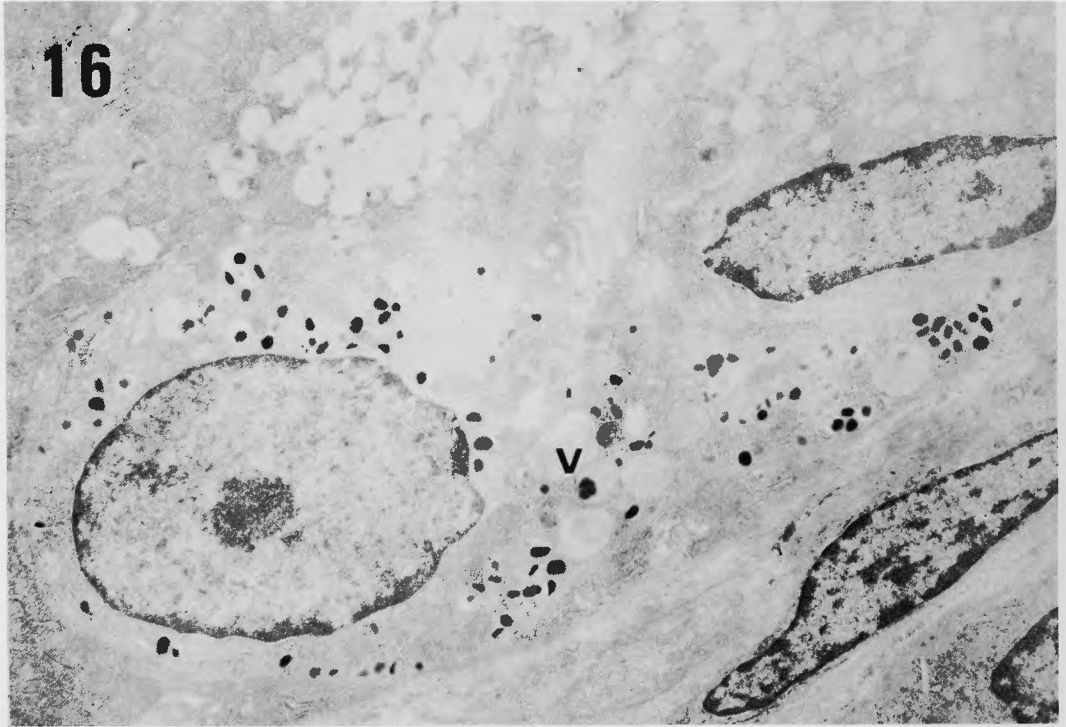


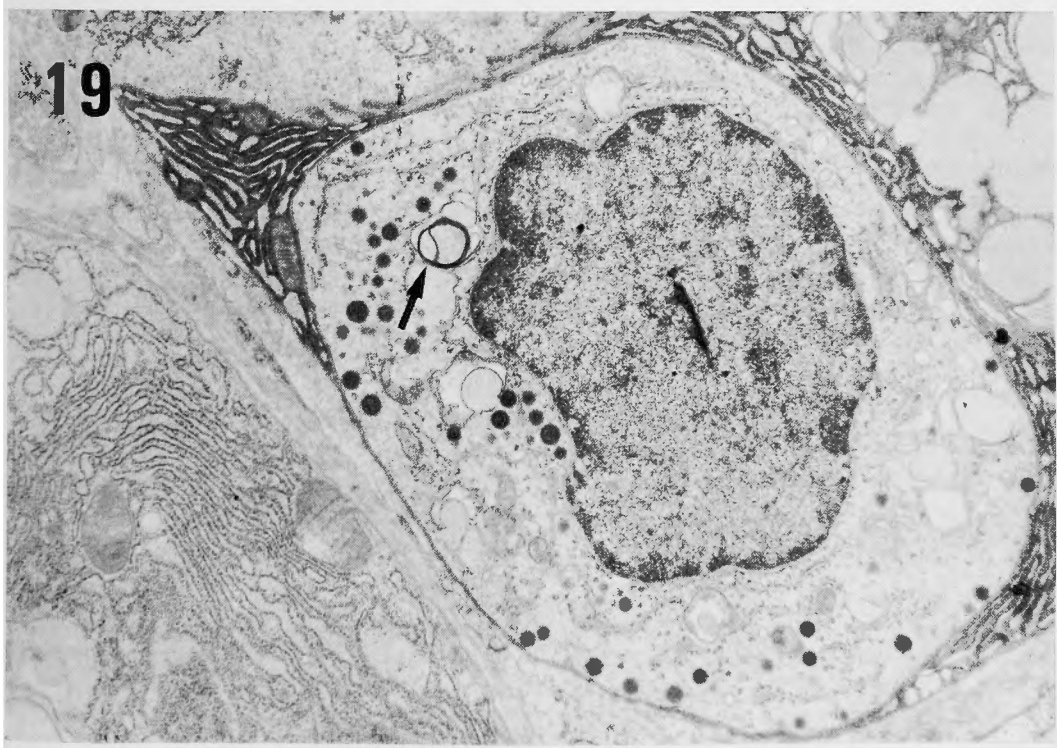
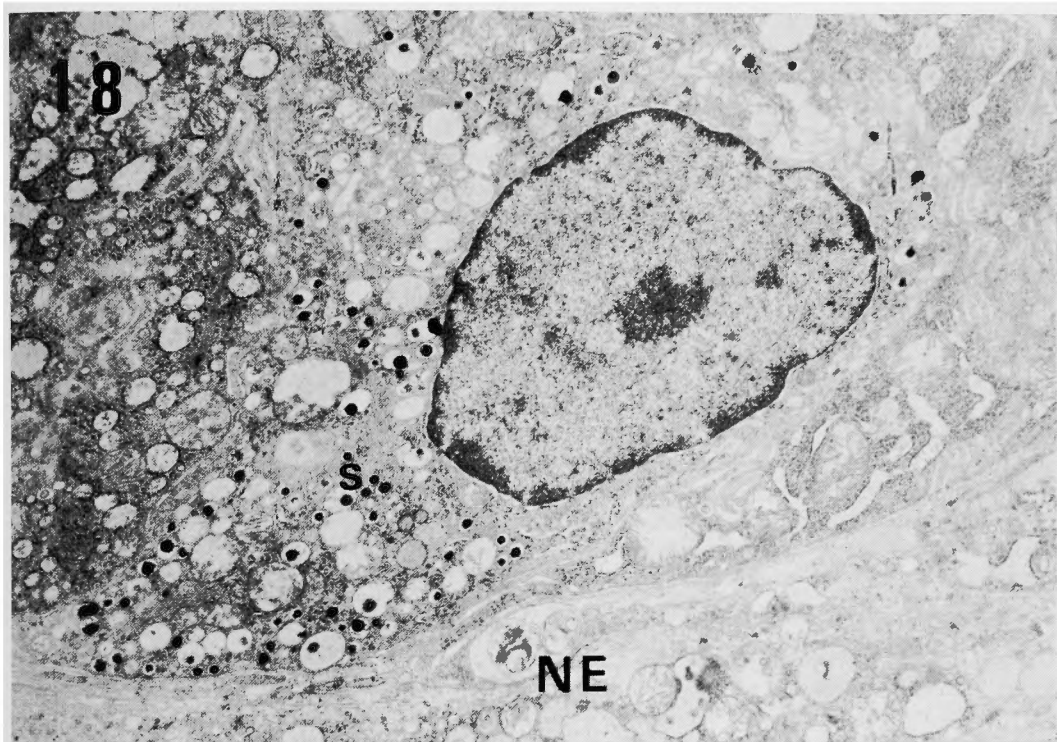












Explanation of figures

Figs. 1 and 2. Light micrographs of the fundus (Fig. 1) and pyloric (Fig. 2) mucosa of normal and vagotomized rats. 1A; normal fundus mucosa ($\times 40$), 1B; fundus mucosa 4 weeks after vagotomy ($\times 40$), 1C; fundus mucosa 2 months after vagotomy ($\times 40$), 2A; normal pyloric mucosa ($\times 100$), 2B; pyloric mucosa 4 weeks after vagotomy ($\times 100$), 2C; pyloric mucosa 2 months after vagotomy ($\times 100$).

Atrophy of the gastric gland and thickening of the mucosal muscle are seen in Figs. 1B, 1C, 2B and 2C. Decreased cytoplasmic basophilia in the deeper area of the fundus gland is also shown in Fig. 1C.

Figs. 3 and 4. Electron micrographs of the fundus gland 3 weeks (Fig. 3) and 4 weeks (Fig. 4) after vagotomy ($\times 4400$).

Parietal cell (P) with relatively few cytoplasmic matrix showing many tubulovesicles, mitochondria and short microvilli, and chief cells (C) showing a large number of secretory granules and the dilated rough endoplasmic reticulum. An ECL cell (ECL) in Fig. 3 and an A cell (A) in Fig. 4, are not distinguished fine structurally, from those of non-vagotomized rats.

Figs. 5 and 6. Electron micrographs of the fundus gland 7 weeks (Fig. 5) and 10 weeks (Fig. 6) after vagotomy ($\times 4000$).

Parietal cells (P) with few cytoplasmic matrix showing a large number of tubulovesicles, mitochondria and narrow intracellular canaliculi, and chief cells (C) showing a moderate number of relatively electron-lucent secretory granules and a decreased number of dilated rough endoplasmic reticulum.

Fig. 7. A parietal cell observed in the fundus gland 4 weeks after vagotomy, showing a decreased number of mitochondria (m) and a large number of tubulovesicles (v) in the relatively electron-lucent cytoplasm ($\times 7600$).

Fig. 8. Part of a parietal cell taken from the fundus gland 4 weeks after vagotomy, showing the narrow intracellular canaliculi (ic) with short microvilli and a vesicular structure (arrow) containing cytoplasmic matrix within the tubulovesicle ($\times 14000$).

Fig. 9. Part of a parietal cell taken from the fundus gland 7 weeks after vagotomy, showing a dense substance (arrows) within the dilated tubulovesicle ($\times 16000$).

Fig. 10. Part of a chief cell taken from the fundus gland 3 weeks after vagotomy, showing an irregular-shaped dense nucleus (N), degranulation of the rough endoplasmic reticulum (rer), vacuole-like secretory granules (z), condensed mitochondrion (m), and a myeloid body (arrow) containing electron-lucent mitochondria ($\times 12000$).

Fig. 11. Part of a chief cell taken from the fundus gland 8 weeks after vagotomy, showing a cytolysosome (cy), vacuoles (V) and vesiculation (arrows) of the rough endoplasmic reticulum ($\times 14000$).

Fig. 12. Part of a chief cell taken from the fundus gland 3 weeks after vagotomy, containing a double-membrane bound body (arrow) which may be interpreted as a cytolysosome ($\times 48000$).

Fig. 13. Part of a chief cell taken from the fundus gland 3 weeks after vagotomy, showing a myelin-like figure (thin arrow) and disaggregation (thick arrow) of polyribosomes from the vesiculated rough endoplasmic reticulum ($\times 48000$).

Fig. 14. G cell observed in the pyloric gland 4 weeks after vagotomy, showing developed Golgi complexes (g) and a large number of progranules (arrow) near them ($\times 10000$).

Fig. 15. G cell observed in the pyloric gland 3 weeks after vagotomy, showing a large number of secretory granules (s) and an atrophied Golgi complex (g). Note the degenerated nerve ending (NE) at the right portion of the micrograph ($\times 7200$).

Fig. 16. EC cell observed in the pyloric gland 4 weeks after vagotomy, showing a relatively large number of secretory granules and vacuoles (v) in the cytoplasm ($\times 9200$).

Fig. 17. EC cell observed in the pyloric gland 7 weeks after vagotomy, showing a large number of dense polymorphous secretory granules and a vacuole (v) at the apical portion of the cytoplasm ($\times 8600$).

Fig. 18. Type IV cell observed in the pyloric gland 3 weeks after vagotomy, showing a relatively large number of cored-vesicular secretory granules (s). Note the degenerated nerve ending

(NE) at the lower portion of the micrograph ($\times 10000$).

Fig. 19. A cell observed in the fundus gland 3 weeks after vagotomy, showing a relatively decreased number of secretory granules and a myelin-like figure (arrow) within the dilated rough endoplasmic reticulum ($\times 12000$).

迷走神経切離術後3～4週群の壁細胞 (Figs. 3, 4) では、核は、ほぼ正常と変りなく、細胞基質は比較的少なく、細胞内には同様に多数のミトコンドリアと tubulovesicles がみられる。細胞内分泌細管は狭少ではないが、微絨毛は短い。ライゾゾームがしばしば認められる。

迷走神経切離術後7～10週群の壁細胞 (Figs. 5, 6) でも、大部分の壁細胞では、細胞基質が貧で、細胞内には、多数の tubulovesicles とミトコンドリアがみられる。細胞内分泌細管は、比較的狭少で、微絨毛も短い。

しかし、迷走神経切離術後、3週以降の一部の壁細胞 (Figs. 7, 8, 9) においては、細胞基質の電子密度が低下し、ミトコンドリアが少なく、tubulovesicles が極めて多く認められる壁細胞が観察された。これらの壁細胞では、tubulovesicle 内に、細胞質の一部を思わせる舌状の突起や dense substance を認めることがあった。

b. 主細胞

迷走神経切離術後1～2週群の主細胞では、核は、辺縁がやや不規則で、細胞基底部にみられ、核上部には、電子密度の比較的低い分泌顆粒が極めて多く認められる。粗面小胞体は、不規則に蛇行し、腔は軽度には拡張している。ゴルジ装置は拡張し、数も多く、その近傍に、ミトコンドリアが散在している。ライゾゾームはみられない。

迷走神経切離術後3～4週群の主細胞 (Figs. 3, 4) では、核は、基底部に圧排されるように存在し、細胞内には、多数の、時に癒合した分泌顆粒がみられる。粗面小胞体は比較的少なく、腔の拡張がみられるが、ゴルジ装置は正常と区別できない。

迷走神経切離術後7～10週群の主細胞 (Figs. 5, 6) では、核は、しばしば不規則に濃縮しており、電子密度の比較的低い分泌顆粒は、中等度ないしは比較的多くみられる。粗面小胞体は少なく、著明に拡張、蛇行していることが多い。ゴルジ装置も拡張している。

しかし、迷走神経切離術後3週以降の主細胞の一部 (Figs. 10, 11, 12, 13) では、核は、濃縮がつよく、不

規則となり、細胞基質の電子密度が低下し、分泌顆粒が空胞化したり、粗面小胞体の脱顆粒や小胞化、ポリリボゾームの解離、ミトコンドリアの濃縮などの所見や、さらには、細胞内に cytolysosome が認められる主細胞が観察された。

ごく一部の主細胞では、完全に変性した主細胞も認められた⁷⁰⁾。

(2) 内分泌細胞

a. G細胞 (Figs. 14, 15)

迷走神経切離術後1～2週群、3～4週群とも、大部分のG細胞は、正常群と比べて、特に、微絨毛をはじめ、核や細胞基質、また顆粒数、顆粒の形態や電子密度、ゴルジ装置、粗面小胞体やミトコンドリアなどの小器官に、有意の形態学的変化はみられなかった。術後のG細胞の微細構造上の形態は、企一的なものではなかったが、しばしば、顆粒数が比較的少なく、ゴルジ装置の発達が著明で、その近傍に多数のプログラーユールの形成がみられるG細胞がみとめられた。しかし、明らかな開口分泌像を示すG細胞は観察されなかった。

しかし、同時に、術後3週以降の、一部のG細胞、殊に、近傍に、神経末端の変性所見の認められる部位に存在するG細胞では、明らかに正常群のG細胞と異なって、より多数の顆粒がみとめられ、しばしば、ゴルジ装置の萎縮が伴われていた。しかし、これらのG細胞でも、各小器官に変性像を示す所見は観察されなかった。

b. EC細胞 (Figs. 16, 17)

迷走神経切離術後、3～4週までに観察されるEC細胞も、正常時のそれと、微細構造上、区別され得ない細胞が大多数を占めてはいたが、しばしば、細胞内に、空胞の存在がみられるEC細胞が観察された。

また、迷走神経切離術後、7～10週経過した長期例では、比較的、多くの顆粒をもつEC細胞が観察された。

c. その他の内分泌細胞

幽門腺領域では、D, D₁, I 型、胃底腺領域では、ECL, A の各内分泌細胞についての観察をしたが、大

多数の細胞では、有意の微細構造上の変化をみとめられなかった (Figs. 3, 4).

しかし近傍に、神経末端の変性を伴った幽門腺Ⅳ型細胞では比較的多くの顆粒が認められる細胞が観察された (Fig. 18).

また、胃底腺A細胞では、術後、顆粒数が減少し、細胞基質の電子密度が低下し、拡張した粗面小胞体腔にミエリン様の構造が認められる細胞が観察された (Fig. 19).

Ⅳ 考 察

(1) 外分泌細胞に関して

著者が行った両側幹迷走神経切離 (以下、迷切と略す) 術後の胃体部粘膜についての光学顕微鏡の観察結果は、術後、胃底腺の萎縮および粘膜筋板の肥厚が生じることを示している。

Melrose ら (1964)⁵⁸⁾は、迷切後のヒト胃における光学顕微鏡の検索からは、術後も胃底腺萎縮などの組織学的変化はみられなかったとしたが、近年、Holle ら (1972)⁴²⁾は、迷切術後のヒト胃において、壁細胞数の減少がみられることを報告している。

また、Crean ら (1969)¹⁷⁾も、迷切後のラット胃粘膜の光学顕微鏡の観察で、著者の成績と同様に、胃底腺萎縮を認めており、その大きな原因として、主細胞数の減少をあげている。

迷切に伴って生じるこのような胃底腺萎縮や細胞数の減少がどのようにして起ってくるものであり、かつまた、迷切が残存している胃底腺外分泌細胞の機能にどのような影響を与えているのかは未だ疑問である。

著者が観察した、術後の胃底腺外分泌細胞の微細構造上の変化から、これらの点について検討してみた。

先づ、壁細胞についてみると、迷切術後、3週以降においては、一部の壁細胞では、リボゾームの減少によると思われる細胞基質の電子密度の低下や、ミトコンドリアの減少など、明らかに、壁細胞の機能低下が存在することを推測させる形態学的変化がみられたが、これらの所見を直ちに壁細胞における細胞変性の1過程として考えることはできない。事実、この時期でも、他の大多数の壁細胞では、後述のような種々の形態学的変化は示したものの、細胞基質をはじめ、他の小器官は温存されており、特に変性像を示す所見は観察されなかった。

このことから、迷切によって生じる壁細胞数の減少

は、細胞変性に起因するものであると解釈することはできない。

著者の観察では、迷切術後のラット胃底腺で、幼若型壁細胞³⁹⁾を観察す頻度が、正常群のそれに比して稀であったとの確証は得られなかったものの、これは著者の壁細胞に関する検索が胃底腺深層に限られたための結果であることも否定できず、迷切によって生じる壁細胞数の減少の原因に関しては、現時点では、Ley ら (1973)⁵⁴⁾の指摘する幼若型細胞の増生が術後、阻害される結果生じるものと考えざるを得ない。

次に、壁細胞の形態学的変化を、機能との関連性から、経時的に検討してみると、術後1～2週の壁細胞では、細胞内のミトコンドリア数は、むしろ多く認められ、エネルギー代謝の亢進を推測させる。しかしながら、他の小器官についてみると、細胞基質の減少と tubulovesicles の増加が主な所見であり、壁細胞における酸分泌亢進時にみられるような特徴的な形態学的変化である、細胞内分泌細管の拡張や tubulovesicles の減少傾向など⁷²⁾はみられなかった。このことから、この時期にみられるミトコンドリアの増加は、壁細胞における迷走神経性の分泌刺激が除去されたための、代償的な反応による細胞内の変化を示しているものと解釈され、酸分泌の面では、むしろ障害されているものと考えられる。

迷切後3～4週以降、7～10週までに観察される壁細胞では、核、細胞基質、ミトコンドリアに著明な変化はみとめられず、tubulovesicles の増加や狭少な細胞内分泌細管、および短い微絨毛が観察されることが主とした形態学的変化である。これらは、壁細胞における non acid-secreting の機能状態として知られる形態学的変化⁷²⁾⁸³⁾とほぼ同様の所見であり、迷切後の大部分の壁細胞では、酸分泌が減弱していることを示している。

同時に、著者⁷²⁾が先に、迷走神経電気刺激時の壁細胞で観察し、分泌機構の障害が示唆される形態学的所見とした、tubulovesicle 内の dense body を、迷切後の一部の壁細胞においても認めたことは、単に、迷切が迷走神経性刺激の欠如に伴う分泌障害だけでなく、壁細胞における酸分泌機構そのものにも障害を与えている可能性を示唆している。

さらに、前述したように、殊に、迷切後3週以降の一部の壁細胞ではあるが、Holle ら (1972)⁴²⁾が、迷切後のヒト胃で観察したような脂肪滴の沈着を伴う壁細胞は認めなかったものの、エネルギー代謝の低下を

推定させるミトコンドリアの減少した壁細胞を、観察したことは、迷切が壁細胞の酸産生能に対しても何らかの障害を与えている可能性を示唆している。

すなわち、著者の迷切後の壁細胞に関する検索結果からは、胃底腺萎縮の1因と考えられる壁細胞数の減少は、術後、細胞の増殖能が障害されたために起ることが推測され、さらに、壁細胞の機能面に対しては、迷切は主として、酸の分泌機構に障害をおよぼすが、一部では、酸の産生面にも障害を与えることが示唆された。

次に、迷切後の主細胞数の減少についてみると、術後3週以降では、その一部ではあるが、cytolysosomeの出現など、明らかに細胞変性を示す所見や壊死細胞などが観察され、殊に、このような変性所見を示す主細胞は、迷切後長期例で著明であった。このことから、迷切後にみられる主細胞数の減少は、迷切に伴う細胞変性が、その1因をなしていることが考えられる。しかし、これだけで、迷切後の主細胞数の減少を説明できるか否かは疑問であり、壁細胞の場合と同じく、主細胞の増生能に対して、迷切が阻害的な影響を与えていることも完全には否定できない。

次に、残存した主細胞について、機能との関連性から迷切による影響を経時的に検討してみると、迷切後1～2週、3～4週を通じての主たる形態学的変化は、細胞内における分泌顆粒の蓄積と、粗面小胞体の蛇行、拡張、哆開などの所見である。このような形態学的変化は、主細胞における分泌活動が十分にはなされていないことを示す所見と考えられ、この時期における主細胞からのペプシノーゲンの分泌機構に障害があることがうかがわれる。術後7～10週では、これらの所見と共に、光学顕微鏡的観察結果からも推測されることではあるが、粗面小胞体が明らかに減少している主細胞が多数確認され、さらに、一部では、ゴルギ装置の萎縮や、蛋白合成の障害を示すと考えられている³²⁾、種々の形態学的変化、脱リボゾームやホリリボゾームの解離など、がみられる主細胞が観察されている。

これらの所見から、迷切は術後、早期では、主として、主細胞におけるペプシノーゲンの分泌障害をもたらすにすぎないが、術後、長期になると、その合成面での障害をも伴ってくることを示唆している。

すなわち、迷切後の胃底腺萎縮のもう1つの1因であると考えられる主細胞数の減少は、術後の細胞変性が、その1因をなしていることが示唆され、また、残

存した主細胞の機能面に対しては、迷切は、術後早期では分泌障害、長期では、一部、合成能へも障害を与えていることが示唆された。

以上のように、迷走神経切離は、主細胞ならびに壁細胞数の減少をきたし、胃底腺萎縮を生じさせると同時に、残存した外分泌細胞にも機能的障害をもたらすことが示された。

すなわち、迷走神経切離術後にみられる胃底腺萎縮（外分泌細胞数の減少）や外分泌細胞の機能障害が、ラットでもよく知られている¹⁹⁾⁷⁵⁾ような、迷切後における胃液分泌減弱効果の大きな原因をなしているものと考えられる。

しかしながら、著者の成績から推測されるような、迷切が、形態学的には、壁細胞に対してより、主細胞に対して、より大きな影響を与えるということ、また同時に、外分泌細胞の感受性の低下を含めた機能低下をきたすということは、著者の実験対象であるラットにおいては、分泌生理学的になお立証されていない。

すなわち、各種の動物において、迷切のペプシン分泌に対する影響が、酸分泌に対するそれより大であるとする実験結果²⁷⁾²⁸⁾⁴¹⁾⁶⁹⁾⁷³⁾はラットでは知られていない。

また、迷切後における壁細胞の、ヒスタミンやガストリンなどといった胃液分泌刺激剤に対する反応性の欠如を示唆する実験結果¹⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾¹¹⁾¹⁵⁾³¹⁾⁴⁸⁾⁶⁴⁾も、以前は示唆されていた⁵³⁾⁵⁵⁾ものの、近年の Heidenhein pouch による実験結果⁸⁰⁾からは、イヌの場合⁴⁾²⁷⁾³⁸⁾⁸⁴⁾と同様、示されていない。

このことから、前述のような主細胞における変性所見をはじめ、外分泌細胞の機能障害を示す所見が、迷切自体による影響以外にも、著者の実験成績からも知られたように、ラットの場合、迷切にドレナージを付加しても、胃拡張が伴われ、かつ、完全に胃内容を除くことが困難であったことや、迷切に伴う胃運動の低下、さらには、血流量の変化などといった、種々の環境にもとづく二次的な影響をうけたための変化であったという可能性も否定はできない。

(2) 内分泌細胞に関して

迷切後のラット胃幽門腺領域における光学顕微鏡的観察からは、幽門腺萎縮と粘膜筋板の肥厚が、胃底腺と同様に、観察されたが、幽門腺萎縮に、同部の内分泌細胞が関与していることを示唆する所見は得られなかった。

そこで迷切が内分泌細胞の機能面におよぼす影響について、微細構造上の変化から、検討してみたい。

微細構造上の検索からは、迷切後3～4週までのラット胃幽門腺領域で観察された大部分の内分泌細胞は、正常群幽門腺領域でみられるそれと⁷¹⁾区別することはできなかった。すなわち、ラット胃幽門腺内分泌細胞では、幹迷切を施行しても、細胞内小器官に、殊に、変性を示唆する所見もみられず、かつまた、微細構造上、一定の傾向をもった特徴的な形態学的変化を示す所見も観察されなかった。

このことは、迷切によって、幽門腺内分泌細胞は、全くその機能面においても、影響されないということを推測させるが、同時にまた、内分泌細胞のもつ本来の機能から推定される予備能力の大きさが、多くの内分泌細胞で、形態学的に一定の傾向をもった特徴ある所見を示さなかったということをも示唆している。

事実、これら内分泌細胞が、産生し放出する消化管ホルモンの血中動態に関する検索結果は、緒言でも触れたように、迷切と内分泌細胞との間に複雑な関連性があることを示している。

G細胞から放出されるガストリンについての、迷切後のラットの血中動態はなお知られていないが、迷切後のラット胃の組織に存在するガストリンは増加することが知られている⁹⁾。

また、EC細胞から、産生、放出されるセロトニンについては、イヌおよびラットでは、迷切後の胃腸管組織では、不変もしくは減少する⁴³⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁸⁷⁾ことがいわれていたものの、著者の協同研究者である泉川⁴⁴⁾は、螢光組織化学と定量法を同時に行った検索から、迷切後のラット胃では、組織中のセロトニンが有意に増加することを立証している。

内分泌細胞の微細構造上の形態学的特徴から、その時点における機能状態を知ることは、困難ではあろうが、例えば、細胞内のリボゾームの増減、粗面小胞体やゴルジ装置の発達程度、プログラニルの有無などからは、産生面での機能状態が、また、開口分泌像や透出分泌像、ひいては、脱顆粒などの所見からは、分泌面での機能状態が推定されよう。

迷切後にしばしば観察されたような、顆粒が少なく、ゴルジ装置の発達が著明で、プログラニルの増加が著明にみとめられるG細胞では、ガストリンの産生、ひいては放出が活発に行われていることを示す形態学的所見と解釈され、迷切後の組織中ならびに血中におけるガストリンの増加の動態は、これらのG細胞

の所見を反映しているとも考えられる。そして、このことは、迷切後に生じる血中ガストリンの増加が、Extragastric source のガストリン放出によるための結果である⁸⁾⁽⁷⁹⁾とか、胃以外の迷走神経支配が、ガストリン放出に抑制的な結果を与える結果による⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁷⁷⁾ものであると解釈されるまでもなく、単に、迷切に伴う幽門洞酸度の低下にもとづく酸抑制機構⁸⁹⁾の欠如の結果であるとして考えても妥当であることを示している。

また、迷切後EC細胞でみられたような、顆粒数が比較的多く、ゴルジ装置の発達がわるく、空胞や脂肪滴の沈着などがみられる所見は、セロトニンの産生、放出機構の制限を示唆する形態学的変化であると考えられ、局所の酸による放出機構⁶⁶⁾の欠如の結果であるというふうにも解釈され得よう。

いづれにせよ、著者の幽門腺内分泌細胞の微細構造との検討からは、迷切後3～4週に限れば、幹迷切を施行しても、その時の局所の状態(酸度や胃拡張、胃内容など)によって、内分泌細胞のもつホルモン産生、放出の機能が左右される可能性を示した。

しかしながら、迷走神経は、解剖学的に節前、節後の神経線維を介して幽門腺に到達していることから推定されるように、たとえ幹迷切を行っても、完全な意味で、幽門腺領域の脱神経をきたしていないということも考えられる。

著者の迷切後3週までの幽門腺領域における電子顕微鏡的観察でも、変性などの形態学的変化の乏しい自律神経末端がしばしば観察された。

このことから、著者の迷切3～4週までの検索結果が、節後線維になお影響がおよばされていない段階のものである可能性も十分考えられる。

事実、迷切3週以降からは、一部の内分泌細胞、殊に、周辺に神経の変性を伴った領域に存在する幽門腺内分泌細胞では、極めて多くの顆粒を含む内分泌細胞が観察されている。このような内分泌細胞は、正常群では観察されておらず、迷切群において特異的であった。

これらの所見は、内分泌細胞の機能面で、殊に、節後線維の存在が重要であることを示唆する所見とも考えられる。すなわち、内分泌細胞から、ホルモンを放出させる刺激として存在する局所的刺激や機械的刺激も、節後線維の温存下にも、適正な刺激として、内分泌細胞に影響を与えているということを示唆し、厳密には、内分泌細胞におけるホルモン放出機構には、

迷走神経の存在が必要であることも示唆している。

かつ、胃体部の一部の内分泌細胞で観察されたように、顆粒数が少なく、拡張した粗面小胞体腔に、myelin 様物質を認める細胞は、ホルモンの合成面でも障害がおよぼされていることを示唆する所見とも考えられ、この意味では、幹迷切によって、幽門腺領域の完全な脱神経が生じるものか否かも、改めて疑問として胎される。

このことから、迷切後の血中ならびに組織におけるホルモンの動態は、前述したような、内分泌細胞のもつ予備能力の大きさが、これら一部の内分泌細胞の動態を表面にださないでいるための結果であることも十分考えられると同時に、迷切後におけるホルモンの動態が、不完全迷切やそれに伴う神経再生⁶⁰⁾などによる影響をうけているための結果であるということも完全には否定できない。

著者の迷切後の内分泌細胞の検索結果からは、迷切後、短期例と長期例とでは、前述のように一部の内分泌細胞についてのみしか、有意の差をみとめることができなかったが、迷切後に生じる内分泌細胞の動態の検索は、より長期にわたる、完全な脱神経の状態での検討が必要であることも示された。

V. 結語ならびに総括

ラットに、幹迷走神経切断術を施行し、術後、経時的に、胃粘膜（胃底腺および胃幽門腺）を、光学顕微鏡的ならびに電子顕微鏡的に研究した。

光学顕微鏡的観察では、術後、胃粘膜の萎縮と粘膜筋板の肥厚が認められた。

微細構造上の検索では、術後の壁細胞では、tubulovesicles の増加や、狭少な細胞内分泌細管、短い微絨毛がみられることが主な所見であったが、一部の壁細胞では、同時に、細胞基質の電子密度の低下やミトコンドリア数の減少も観察された。

術後の主細胞では、微細構造上、分泌顆粒の蓄積と、粒面小胞体の拡張、哆開ならびに萎縮が主として観察されたが、一部の主細胞では、さらに、粗面小胞体の脱顆粒、小胞化、ポリリボゾームの解離などがみとめられ、かつ、壊死に陥った主細胞も観察された。

術後の内分泌細胞の微細構造上の検索では、術後3～4週までの大多数の内分泌細胞は、正常群で観察されるそれと区別することができなかったが、特に、術後3週以降では、一部ではあるが、神経末端の変性を伴った部位にみられる内分泌細胞では、顆粒の蓄積、

ゴルジ装置の萎縮などの所見が観察された。

以上の成績から迷切術後の胃底腺萎縮の原因として、外分泌細胞数の減少が考えられ、かつ、その1因として、壁細胞の場合では、術後の細胞増殖能の阻害が推測されたが、主細胞の場合では、術後の細胞変性に関与していることが示された。

同時に、迷切は、残存した外分泌細胞の機能面に（主として、分泌機構に、一部では、合成能に対して）障害を与えていることが示唆された。

一方、術後の内分泌細胞の機能面に関しては、少くとも、術後早期では、迷切は、内分泌細胞に全く影響をおよぼさないことが示唆されたが、術後3週以降、恐らく、節後腺線の変性が生じてくれば、ホルモンの放出機構などに障害を与えてくる可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第13回日本組織細胞化学会、第73回日本外科学会総会、第3回迷切研究会で発表した。

本研究は、京都大学医学部外科学教室日笠頼則教授御指導の下に、文部省総合研究班「胃腸脾内分泌系の細胞生理学的研究（班長：新潟大学医学部解剖学教室藤田恒夫教授）」班員京都大学医学部外科学教室戸部隆吉助教授および泉川文彦学士、金盛彦学士、山口孝之学士らと行った協同研究の一部である。諸先生らに心からの謝意を表すると共に、有益な示唆と御教示をいただいた新潟大学医学部解剖学教室藤田恒夫教授、名古屋市立大学医学部解剖学教室渡仲三教授、および本学医学部病理学教室翠川修教授、また、種々の便宜を与えていただいた関西電力病院 杉本雄三院長、同院外科大津章、丸山泉、吉永道生の諸先生方、同院電顕室金戸三枝氏らに深謝する。

なお、本研究の一部は、文部省科学研究費総合研究(A)の援助を受けた。付記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) A Multicentre Study : The effect of vagotomy on gastric secretion elicited by pentagastrin in man. *Lancet*, 2 : 534-536, 1967.
- 2) Amdrup, E. and Jensen, H. E. : One hundred patients five years after selective gastric vagotomy and drainage for duodenal ulcer. *Surg.*, 74 : 321-325, 1973.
- 3) Amdrup, E. and Jensen, H. E. : Selective vagotomy of the parietal cell mass preserving innervation of the undrained antrum. A preliminary report of results in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 59 : 522-527, 1970.
- 4) Andersson, S. and Grossman, M. I. . Effect

- of vagal denervation of pouches on gastric secretion in dogs with intact or resected antrums. *Gastroenterology*, **48** : 449-462, 1965.
- 5) Aubrey, D. A. and Forrest, A. P. M. : The effect of vagotomy on human gastric secretion. *Brit. J. Surg.*, **57** : 332-338, 1970.
 - 6) Bank, S., Marks, I. N. and Louw, J. H. : Gastric secretory patterns after vagotomy. *Lancet*, **2** : 548-549, 1966.
 - 7) Bank, S., Marks, I. N. and Louw, J. H. : Histamine and insulin stimulated gastric acid secretion after selective and truncal vagotomy. *Gut*, **8** : 36-41, 1967.
 - 8) Becker, H. D., Reeder, D. D. and Thompson, J. C. : Effect of truncal vagotomy with pyloroplasty or with antrectomy on food-stimulated gastrin values in patients with duodenal ulcer. *Surg.*, **74** : 580-586, 1973.
 - 9) Becker, H. D., Reeder, D. D. and Thompson, J. C. : Influence of vagotomy on tissue gastrin levels in stomach and pancreas in rats. *Surg.*, **74** : 778-782, 1973.
 - 10) Becker, H. D., Reeder, D. D. and Thompson, J. C. : Direct measurement of vagal release of gastrin. *Surg.*, **75** : 101-106, 1974.
 - 11) Bell, P. R. F. : The long-term effect of vagotomy on the maximal acid responses to histamine in man. *Gastroenterology*, **46** : 387-391, 1964.
 - 12) Burge, H. W., Rizk, A. R., Tompkin, A. M. B., Barth, C. E., Hutchinson, J. S. F., Longland, C. J., McLennan, I. and Miln, D. C. : Selective vagotomy in the prevention of post-vagotomy diarrhea. *Lancet*, **2** : 897-899, 1961.
 - 13) Burge, H. : Vagotomy. Edward Arnold Publishers LTD., London, 1964.
 - 14) Bynum, J. E., Hartsuck, J. and Jacobson, E. D. : Gastric ulcer. *Gastroenterology*, **62** : 1052-1060, 1972.
 - 15) Clarke, R. J., Allan, R. N. and Alexander-Williams, J. : The effect of retaining antral innervation on the reductions of gastric acid and pepsin secretion after vagotomy. *Gut*, **13** : 894-899, 1972.
 - 16) Cowley, D. J. : Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin : Response to a cholinergic drug in man. *Gut*, **13** : 99-102, 1972.
 - 17) Crean, G. P., Gunn, A. A. and Rumsey, R. D. E. : The effects of vagotomy on the gastric mucosa of the rat. *Scand. J. Gastroenterology*, **4** : 675-680, 1969.
 - 18) Delaney, J. P. : A hypothesis regarding the pathogenesis of gastric and duodenal ulcers. *Gastroenterology*, **62** : 1100-1101, 1972.
 - 19) Donald, D. E. : A study of gastric secretion in fasting rats. *Gastroenterology*, **20** : 298-303, 1952.
 - 20) Dragstedt, L. R. and Owens, F. M. Jr. : Supradiaphragmatic section of the vagus nerves in the treatment of duodenal ulcer. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **53** : 152-154, 1943.
 - 21) Dragstedt, L. R., Camp, E. H. and Fritz, J. M. : Recurrence of gastric ulcer after complete vagotomy. *Ann. Surg.*, **130** : 843-851, 1949.
 - 22) Dragstedt, L. R., Woodward, E. R., Storer, E. H., Oberhelman, H. A. Jr. and Smith, C. A. : Quantitative studies on the mechanism of gastric secretion in health and disease. *Ann. Surg.*, **132** : 626-640, 1950.
 - 23) Dragstedt, L. R. : Section of the vagus nerves to the stomach in the treatment of duodenal ulcer. In *Surgery of the Stomach and Duodenum*, p.461-472, edited by Harkins, H. N. & Nyhus, L. M., Little Brown, Boston, 1962.
 - 24) Dragstedt, L. R. : The physiology of gastric secretion and its relation to surgery for gastric and duodenal ulcers. *Surgery Annual*, **1** : 289-304, 1969.
 - 25) Eisenberg, M. M., Woodward, E. R., Carson, T. J. and Dragstedt, L. R. : Vagotomy and drainage procedure for duodenal ulcer. The results of ten year's experience. *Ann. Surg.*, **170** : 317-328, 1969.
 - 26) Emås, S. and Fyrö, B. : Vagal release of gastrin in cats following reserpine. *Acta physiol. scand.*, **63** : 358-369, 1965.
 - 27) Emås, S. and Grossman, M. I. : Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to histamine and gastrin in dogs. *Am. J. Physiol.*, **212** : 1007-1012, 1967.
 - 28) Emås, S. and Grossman, M. I. : Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to histamine and gastrin in conscious cats. *Am. J. Physiol.*, **213** : 657-662, 1967.
 - 29) Franksson, C. : Selective abdominal vagotomy. *Acta chir. scandinav.*, **96** : 409-412, 1948.
 - 30) Fyrö, B. : Reduction of antral and duodenal gastrin activity by electrical vagal stimulation. *Acta physiol. scand.*, **71** : 334-340, 1967.
 - 31) Gelb, A. M., Baronofsky, I. D. and Janowitz, H. D. : The effect of vagotomy and pyloroplasty on the maximal acid response to histamine. *Gut*, **2** : 240-245, 1961.

- 32) Ghadially, F. N. : Ultrastructural Pathology of the Cell. Butterworths, London & Boston, 1975.
- 33) Gillespie, I. E., Clark, D. H., Kay, A. W. and Tankel, H. I. : Effect of antrectomy, vagotomy with gastrojejunostomy, and antrectomy with vagotomy on the spontaneous and maximal gastric acid output in man. *Gastroenterology*, **38** : 361-367, 1960.
- 34) Gillespie, I. E. : Pathophysiology of vagotomy ; the stomach. In *After Vagotomy*, p.15-37, edited by Williams, J. A. and Cox, A. G. Butterworths, London, 1969.
- 35) Griffith, C. A. and Harkins, H. N. : Parietal gastric vagotomy : An experimental study. *Gastroenterology*, **32** : 96-102, 1957.
- 36) Griffith, C. A. : Selective gastric vagotomy. In *Surgery of the Stomach and Duodenum*, p. 505-512, edited by Harkins, H. N. and Nyhus, L. M. Little Brown, Boston, 1962.
- 37) Grossman, M. I. : Does vagotomy reduce maximal acid secretion in man ? *Gastroenterology*, **63** : 383-384, 1972.
- 38) Heathcote, B. V., Daly, D. W. and Gillespie, I. E. : Secretory responses before and after vagal denervation of a gastric pouch. *Gastroenterology*, **48** : 463-471, 1965.
- 39) Helander, H. F. : Ultrastructure and function of gastric parietal cells in the rat during development. *Gastroenterology*, **56** : 35-52, 1969.
- 40) Herrington, Jr. J. L. : Vagotomy and antral resection. In *Surgery of the Stomach and Duodenum*, p. 487-504, edited by Harkins, H. N. and Nyhus, L. M. Little Brown, Boston, 1962.
- 41) Hirschowitz, B. I. : Kinetics of gastric secretion after highly selective fundic vagotomy in dogs. *Gastroenterology*, **64** : 744, 1973.
- 42) Holle, G., Schauer, A. and Fellner, K. : On the effect of selective proximal vagotomy on the parietal cells in duodenal and gastric ulcers. *J. J. S. S.*, **73** : 6-8, 1972.
- 43) Hutson, D. G., Zeppa, R. and Lerrine, V. : Effect of vagotomy on the content of serotonin and histamine in the gastrointestinal tract. *Surg. Forum*, **20** : 315-317, 1969.
- 44) Izumikawa, F. : to be published
- 45) Jackson, R. G. : Anatomic study of the vagus nerves, with a technique of transabdominal selective gastric vagus resection. *Arch. Surg.*, **57** : 333-352, 1948.
- 46) Jaffe, B. M., McGuigan, J. E. and Newton, W. T. : Immunochemical measurement of the vagal release of gastrin. *Surg.*, **68** : 196-201, 1970.
- 47) Jaffe, B. M., Clendinnen, B. J., Clarke, R. J. and Williams, J. A. : Effect of selective and proximal gastric vagotomy on serum gastrin. *Gastroenterology*, **66** : 944-953, 1974.
- 48) Jepson, K. and Johnston, D. : Effect of vagotomy on human gastric acid secretion stimulated by gastrin pentapeptide and by histalog. *Gastroenterology*, **55** : 665-669, 1968.
- 49) Johnston, D. and Wilkinson, A. R. : Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer. *Brit. J. Surg.*, **57** : 289-296, 1970.
- 50) Korman, M. G., Hansky, J. and Scott, P. R. : Serum gastrin in duodenal ulcer. Part III. Influence of vagotomy and pylorotomy. *Gut*, **13** : 39-42, 1972.
- 51) Korman, M. G., Hansky, J. and Scott, P. R. : Serum gastrin in duodenal ulcer. Part IV. Effect of selective vagotomy. *Gut*, **13** : 163-165, 1972.
- 52) Lanciault, G., Bonoma, C. and Brooks, F. P. : Vagal stimulation, gastrin release, and acid secretion in anesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, **225** : 546-552, 1973.
- 53) Lane, A., Ivy, A. C. and Ivy, E. K. : Vagal gastric secretory nerves in the rat demonstrated with insulin. *Am. J. Physiol.*, **191** : 262-264, 1957.
- 54) Ley, R., Williams, G. and Kiste, Y. V. : Influence of vagotomy on parietal cell kinetics in the rat gastric mucosa. *Gastroenterology*, **65** : 764-772, 1973.
- 55) Lin, T. M. and Alphin, R. S. : Cephalic phase of gastric secretion in the rat. *Am. J. Physiol.*, **192** : 23-26, 1958.
- 56) Luft, J. H. : Improvements in epoxy resins embedding methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **9** : 409-414, 1961.
- 57) McGuigan, J. E. and Trudeau, W. L. : Serum gastrin levels before and after vagotomy and pyloroplasty or vagotomy and antrectomy. *N. Eng. J. Med.*, **286** : 184-188, 1972.
- 58) Melrose, A. G., Russell, R. I. and Dick, A. : Gastric mucosal structure and function after vagotomy. *Gut*, **5** : 546-549, 1964.
- 59) Menguy, R. : Pathophysiology of peptic ulcer. *Am. J. Surg.*, **120** : 282-288, 1970.
- 60) Murray, J. G. : Regeneration of the vagus. In *After Vagotomy*, p. 77-89, edited by Williams, J. A. and Cox, A. G. Butterworths, London, 1969.
- 61) Nilsson, G., Simon, J., Yalow, R. S. and

- Berson, S. A. : Plasma gastrin and gastric acid responses to sham feeding and feeding in dogs. *Gastroenterology*, **63** : 51-59, 1972.
- 62) Oberhelman, H. A. and Dragstedt, L. R. : New physiologic concepts related to the surgical treatment of duodenal ulcer by vagotomy and gastroenterostomy. *Surg. Gyn. Obst.*, **101** : 194-200, 1955.
- 63) Olbe, L. : Significance of vagal release of gastrin during the nervous phase of gastric secretion in dogs. *Gastroenterology*, **44** : 463-468, 1963.
- 64) Payne, R. A. and Kay, A. W. : The effect of vagotomy on the maximal acid secretory response to histamine in man. *Clin. Sci.*, **22** : 373-382, 1962.
- 65) PeThein, M. and Schofield, B. : Release of gastrin from the pyloric antrum following vagal stimulation by sham feeding in dogs. *J. Physiol.*, **148** : 291-305, 1959.
- 66) Resnick, R. H. and Gray, S. J. : Chemical and histologic demonstration of hydrochloric acid induced release of serotonin from intestinal mucosa. *Gastroenterology*, **42** : 48-55, 1962.
- 67) Reichle, F. A., Goodman, P. M., Brigham, M. P., Reichle, R. M., Labinsky, L. and Rosemond, G. P. : Intestinal serotonin content following gastric resection or pyloroplasty with vagotomy. *Arch. Surg.*, **101** : 205-210, 1970.
- 68) Reynolds, E. S. : The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, **17** : 208-211, 1963.
- 69) Rosato, E. F., Rosato, F. E. and MacFayden, B. : Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin responses to histamine in duodenal ulcer subjects. *Ann. Surg.*, **173** : 63-66, 1971.
- 70) Sano, M., Izumikawa, F., Tobe, T. and Tanaka, C. : Effects of vagotomy on exocrine and endocrine cells in the rat stomach. An electron microscopic study (Japanese). *J. J. S. S.*, **74** : 1213-1215, 1973.
- 71) Sano, M. : Electron microscopic studies on endocrine cells and exocrine cells in gastric mucosa of rats. I. Endocrine cells in the gastric mucosa of fasting rats (Japanese with English abstracts). *Arch. Jap. Chir.*, **45** : 243-264, 1976.
- 72) Sano, M. : Electron microscopic study on endocrine cells and exocrine cells in gastric mucosa of rats. II. Morphological changes in chief cells and parietal cells after fasting, refeeding and electric vagal stimulation (Japanese with English abstracts). *Arch. Jap. Chir.*, **45** : 265-278, 1976.
- 73) Schofield, B. : The pattern of pepsin secretion in innervated and in Heidenhain gastric pouches in dogs. *Gastroenterology*, **33** : 714-729, 1957.
- 74) Schrock, T. R. : Vagotomy in the elective treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterology*, **68** : 1615-1628, 1975.
- 75) Shay, H., Kamarov, S. A. and Gruenstein, M. : Effects of vagotomy in the rat. *Arch. Surg.*, **59** : 210-226, 1949.
- 76) Shay, H. and Sun, D. C. H. : Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In *Gastroenterology*, vol. 1, p. 420-465, edited by Bockus, H. L. W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1963.
- 77) Stadil, F. and Rehfeld, J. F. : Gastrin response to insulin after selective, highly selective, and truncal vagotomy. *Gastroenterology*, **66** : 7-15, 1974.
- 78) Stein, I. F. Jr. and Meyer, K. A. : Studies on vagotomy in the treatment of peptic ulcer. III. Physiological aspect. *Surg. Gyn. Obst.*, **87** : 188-196, 1948.
- 79) Stern, D. H. and Walsh, J. H. : Gastrin release in postoperative ulcer patients : Evidence for release of duodenal gastrin. *Gastroenterology*, **64** : 363-369, 1973.
- 80) Svensson, S. E. : The secretory pattern of three stomach preparation in the rat. *J. Physiol.*, **207** : 329-350, 1970.
- 81) Tepperman, B. L., Walsh, J. H. and Preshaw, R. M. : Effect of antral denervation on gastrin release by sham feeding and insulin hypoglycemia in dogs. *Gastroenterology*, **63** : 973-980, 1972.
- 82) Uvnaes, B. : Gastrin and vagus. *Gastroenterology*, **56** : 812-815, 1969.
- 83) Vial, J. D. and Orrego, H. : Action of 2, 4-dinitrophenol and indoacetate on the ultrastructure of the oxyntic cells. *Exp. Cell Res.*, **30** : 232-235, 1962.
- 84) Walsh, J. H., Csendes, A. and Grossman, M. I. : Effect of truncal vagotomy on gastrin release and Heidenhain pouch acid secretion in response to feeding in dogs. *Gastroenterology*, **63** : 593-600, 1972.
- 85) Watson, M. L. : Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **4** : 475-478, 1958.
- 86) Weinberg, J. A. : Vagotomy and pyloropl-

- asty for the surgical treatment of duodenal ulcer. In *Surgery of the Stomach and Duodenum*, p. 473-486, edited by Harkins, H. N. and Nyhus, L. M. Little Brown, Boston, 1962.
- 87) Weichert, R. F., Ellison, J. P., Woolverton, W. C. and Drapanas, T. : Postvagotomy serotonin depletion in mucosal mast cells of the rat stomach. *Surg. Forum*, **21** : 318-320, 1970.
- 88) Wise, L. and Ballinger, W. F.. The elective surgical treatment of chronic duodenal ulcer: A critical review. *Surg.*, **76** : 811-826, 1974.
- 89) Woodward, E. R., Lyon, E. S., Landor, J. and Dragstedt, L. R. : The physiology of the gastric antrum : Experimental studies on isolated antrum pouches in dogs. *Gastroenterology*, **27** : 766, 1954.
- 90) Woodward, E. R., Robertson, C., Fried, W. and Schapiro, H. : Further studies on the isolated gastric antrum. *Gastroenterology*, **32** : 868-877, 1957.