

氏名(本籍)	山 家 <small>やん べ</small> <small>まこと</small> 誠
学位の種類	医学博士
学位記番号	医第 2101 号
学位授与年月日	平成元年 2 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最終学歴	昭和 54 年 3 月 埼玉医科大学医学部医学科卒業

学位論文題目 十二指腸刺激下の膵, 消化管ホルモンおよび膵外分泌反応における血糖値の影響について

(主 査)
論文審査委員 教授 豊田隆謙 教授 石森 章
教授 佐藤 徳太郎

論文内容要旨

【目的】

経口摂取による消化管の刺激，血糖の変動，膵ホルモンの分泌という経路（Enteroinsular Axis）を，膵外分泌反応も含めて，一連の生体反応として観察し，これらの反応に対する血糖値の影響を検討した。

【対象および方法】

胃・十二指腸外瘻犬に，人工膵STG-11A（日機装）を用い，血糖を空腹時値に維持する Euglycemic clamp（E. clamp），200mg/dlの高値とするHyperglycemic clamp（H. clamp）を行なった。インスリンは，0.22mU/kg/minの定量で注入し，グルコースで血糖維持を行なった。

1）実験A：18時間絶食後，非麻酔下でパブロフ台に固定した。胃・十二指腸外瘻を開放後，十二指腸外瘻よりダブルカフ付きチューブを挿入，十二指腸下部に固定した。E. clampあるいはH. clampとし，血糖安定後，浸透圧290-300mOsm，pH6.5-8.0，37°C，40ml溶液と調整した生理食塩水（Saline），アミノ酸（L-phenylalanine：0.1M，以下L-phe），脂肪（Intrafat：ダイズ油4g）を注入し，10分間留置後吸引した。ホルモン測定のため，末梢静脈よりヘパリン採血を行なった。

2）実験B：膵液を採取するため，膵外分泌刺激作用を有するセクレチン（セクレパン：エーザイ）生理食塩水溶液を輸注ポンプを用いて，1.2CHRU/kg/hrの濃度，13ml/hrの速度で持続注入した。主膵管にベニューラ針を挿入固定し，氷冷した試験管に，5分毎に採取した。E. clampあるいはH. clampとして，実験Aと同様に注腸刺激を行なった。

インスリン（IRI），グルカゴン（IRG），膵ポリペプチド（PP），セクレチン（Secr），コレシストキニン（CCK）をそれぞれのRIA法で測定した。実験Aでは，注入前3点，実験Bでは，注入前2点の平均値に対する注入後10分間の増減面積を算出した。膵液は，液量，重炭酸塩濃度，アマラーゼ濃度を測定後，それぞれ分泌量を算出し，注入前3分画の平均値に対する注入時10分間，2分画の増減量を算出した。有意差検定は，Student's testを用い， $P < 0.05$ で有意差をみた。

【成績】

血糖維持のためのグルコース注入量は，膵液採取の有無，または注入物質の違いによる差はな

かった。注入物質の回収率は、55-75%であった。実験Aでは、血糖値 (mg/dl) は、E. clamp 111±11.5, H. clamp 198±9.9と維持された。注腸刺前値は、IRI (μ U/ml) 15.4±9.7に対し34.9±10.7とH. clampで有意の高値であった。一方IRG (pg/ml) は、53.8±28.4に対し、45.1±19.6とH. clampで軽度低値、PP (pg/ml) には差はなかった。Secrは、108.3±41.9に対し76.4±17.9とH. clampで低値傾向であった。CCK (pg/ml) は、28.0±10.6, 29.3±8.0と等しい値であった。刺激前値に対する増減面積 (M±SEM) は、IRI (μ U・min/ml) では、H. clamp時Intrafat, L-pheそれぞれ111±38, 211±68とSalineに比べ有意の高反応を示した。また、E. clamp, H. clamp間でもL-phe刺激で有意であった。PP, CCKは、L-phe刺激でE. clamp, H. clampともSalineに比べ有意の高反応を示したが、E. clamp, H. clamp間には有意差はなかった。Searは、Intrafat, L-phe刺激ともE. clampに比べH. clampで抑制傾向であった。実験Bでは、血糖値は、108±26.6, 192±23と維持された。注腸刺激前値は、各ホルモンとも実験Aとほぼ同じ傾向であった。刺激前値に対する増減面積は、Intrafat刺激で各ホルモンともSalineに比し有意の変動は認められなかった。一方L-phe刺激では、IRI24.7±13, 191±65であり、E. clampに比しH. clampで有意な高反応を認めた。

膵液量 (ml/10min) は、Intrafat刺激で、E. clamp, H. clampそれぞれ2.5±1.8, 5.2±1.5, L-pheでは、2.5±3.2, 6.7±2.6であり、いずれもH. clampで高反応であった。重炭酸塩分泌量 (μ Eq/10min)は、Intrafatで255±310, 647±210, L-pheでは、175±221, 564±407とH. clampで高値を示し、アミラーゼ分泌量 (IU/10min)は、Intrafatで2916±3222, 10495±5820, L-pheで16740±1909, 18993±8507とL-pheで有意の分泌亢進が観察された。

【ま と め】

胃・十二指腸外瘻犬を意識下で用い、正常血糖、高血糖の2段階の一定血糖値を維持した状態で、十二指腸注腸刺激時の膵内外分泌、消化管ホルモンの変動を観察した。①正常および高血糖間で、L-phe, Intrafat注腸刺激に対するCCK, Secr分泌には、大きな差はなかった。②L-phe, Intrafat注腸刺激に対するインスリン反応は、高血糖下で高反応であった。③L-phe, Intrafat注腸刺激に対する膵外分泌反応も、高血糖下で高反応であった。以上より、血糖は、種々の刺激に対する反応を含めたインスリン分泌反応全体を調整している。さらに、膵外分泌反応へも影響を与えることより、膵外分泌を含めたEnteroinsular Axisに対し、直接的にインスリン分泌を通じ、一定の意義を有すると考えられた。

審査結果の要旨

本論文は腸膵相関 (Enteroinsular Axis) および膵内外分泌相関が、経口摂取後の一連の生体反応に有する役割を明らかとすることを目的に、消化管の刺激による膵内外分泌、消化管ホルモン分泌に対する血糖の影響を検討したものである。

胃十二指腸外瘻犬を意識下で人工膵B細胞を用い一定量のインスリンを持続注入し正常血糖クランプ、高血糖クランプ (200mg/dl) を 135分間以上にわたって施行した。18時間絶食後十二指腸瘻よりチューブを挿入、十二指腸下部に閉塞区域を設け、アミノ酸 (L-Phenylalanine 0.1M, L-Phe)、脂肪 (Intrafat)、対照として生理食塩水40mlを浸透圧、pHを揃えて注入10分間留置その後吸引した。グルコース注入量、血中CCK、セクレチン、インスリン、膵グルカゴン、Pancreatic Polypeptide (PP) 値を測定し注腸後10分間の増減面積を算出した。

血糖維持のためのグルコース注入量は注腸物質の違いによる差は認められなかった。L-PheとIntrafatの注腸刺激に対する消化管ホルモンの分泌反応では、生理食塩水に比し有意の亢進は、L-Pheに対するCCKで認められた。またCCK、セクレチンは血糖の違いによる刺激前値、刺激後の増加面積に大きな差はなく、血糖の影響は少ないと考えられた。膵ホルモンの内CCKの影響を受けるとされるPPは、刺激前値は血糖による差はなく、L-Pheに対して有意な分泌増加を示したが、血糖の影響は明らかでなかった。

血中インスリンは正常血糖クランプ下の注腸刺激に対する血中濃度の上昇は有意ではなかったが、高血糖クランプでは刺激前すでに高値であり、注腸刺激に対しても高反応であった。一方グルカゴンは高血糖で刺激前値が低下していたが注腸刺激による反応に血糖値の違いによる差はなかった。

次にこの実験犬において膵管に主乳頭より直接カニューレーションし膵液を採取した。膵および消化管ホルモンの反応に膵液非採取実験との間の差はなかった。IntrafatとL-Pheに対する膵液量は生理食塩水に比し増加しており、高血糖クランプ下でより著明であった。しかしアミラーゼ分泌量はL-Pheで増加するものの血糖による差はなかった。

これらの実験成績からは、血糖は種々の注腸刺激に対するホルモン分泌、膵外分泌反応に明らかな影響を与えていることが確認された。また食後の一連の生体反応において、CCK、インスリンの関与が大きな役割を果たしていることが示された。

以上、本論文は新しい技術の応用であり、血糖を一定に維持することにより腸膵相関 (Enteroinsular Axis) および膵内外分泌相関を検討した研究で新知見が見られ、学位に値するものと考えられる。