The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	自家部分移植膵機能に及ぼす外因性ソマトスタチンの影響に関する臨床的研究
Author(s)	江本, 節
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3065843
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

①

主論文

自家部分移植膵機能に及ぼす外因性ソマトスタチンの影響に関する臨床的研究

Study on Effects of Exogenous Somatostatin on Endocrine and Exocrine Functions of Segmental Autotransplanted Pancreas in Man

大阪大学医学部外科学第一講座

Dept. of Surgery I, Osaka Univ. Med. School

江本　節

Takashi Emoto

（主任：松田　暉教授）

【和文抄録】

外因性ソマトスタチンが自家部分移植膵の内外分泌機能に及ぼす影響について抑制効果の相違を中心に検討した。膵全摘兼自家部分膵移植症例6例に、ソマトスタチン誘導体（SMS 201-995: 0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg）を皮下注射し、1時間後に試験食を投与した。経時的に血中インスリン濃度、膵液量、重炭酸イオン濃度、アミラーゼ濃度、リパーゼ濃度を測定した。経口投与前ならびに経口投与後60分間のインスリン分泌は0.156μg/kg以上、膵液分泌は0.625μg/kg以上のSMS201-995の投与により各々有意に抑制された。以上より、自家部分移植膵のインスリン分泌抑制は、膵液分泌抑制よりも低用量の合成ソマトスタチンにより発現することが示された。

【英文抄録】

In an attempt to clarify the effects of exogenous somatostatin on endocrine and exocrine functions after segmental autotransplantation of the pancreas, a long acting somatostatin analogue(SMS201-995:0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg) was given by subcutaneous injections in 6 patients after segmental autotransplantation(SAT) of the pancreas following total pancreatectomy. As a control, saline was injected subcutaneously. Test meal(Ensure Liquid:250ml) was given 1 hour after subcutaneous injection. Plasma levels of glucose (BS) and insulin(IRI), the volume of pancreatic juice(VOL), bicarbonate output(BO), amylase output(AO) and lipase output (LO) in the pancreatic juice were measured. During the basal period before ingestion, insulin secretion, VOL and AO were suppressed with 0.156, 0.625, 0.625, respectively, and BO and LO were suppressed with 2.5 of exogenous somatostatin dose(μg/kg) significantly compared with control. During 1 hour after test meal, insulin secretion was suppressed with 0.156, VOL, BO, AO and LO were suppressed with 0.625μg/kg, respectively with statistical significance compared with control. The results indicate that the endocrine function of the transplanted pancreas may be inhibited by SMS201-995 more sensitively than the exocrine function in terms of dose-dependency.

【Key words】 Somatostatin, Pancreas, Autotransplantation, Endocrine function, Exocrine function, Cholecystokinin

【緒言】

ソマトスタチンは、1973年Brazeauら[1]により、単離、構造決定された14個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンである。その生理作用として、下垂体ホルモン、膵ホルモン、消化管ホルモンの分泌抑制、胃酸分泌や膵外分泌の抑制、消化管運動の抑制等が報告されている[2]。特に、膵に対する作用は、膵内分泌機能[3),4)]ならびに膵外分泌機能[5),6)]のいずれに対しても抑制的に作用する。従って、このソマトスタチンを外から投与することは、かかる臓器の機能を制御する上で有用と考えられるが、その血中半減期が1.1～3分と短く[7)]、臨床応用が困難である。一方、酢酸オクトレオチド（SMS201-995）は、8個のアミノ酸配列からなるソマトスタチン誘導体であり[8)]、その血中半減期は100～105分と長い[9)]。また、各種ホルモンに対する抑制作用もソマトスタチンそのものより強力である為、末端肥大症[10)]や消化管ホルモン産生腫瘍の治療

[11]、[12]に用いられている。またSMS201-995は、その膵外分泌抑制作用を利用して膵炎[13]や難治性膵液瘻[14]の治療にも用いられている。

この様にソマトスタチンは、膵内外分泌機能に対する抑制作用を利用して臨床応用されているが、一般的にはその効果はいずれか一方である事が望まれる。従って、ソマトスタチンの臨床応用を考える場合、膵内外分泌機能それぞれに対する抑制作用の程度の差異を把握する必要がある。しかしながら、これまでその膵内分泌及び外分泌機能に対する抑制作用を、生理的条件下で比較検討した報告はない。

当教室では、血管合併切除を伴う膵頭部癌症例に対して膵全摘後、癌腫が進展していない膵尾部を患者の大腿部皮下に自家移植する事により、膵内分泌機能の温存を計ってきた[15]、[16]。自家部分膵移植症例では、主膵管内にチューブを留置する事により膵液を完全外瘻としているため、膵内分泌機能ならびに膵

外分泌機能に対するソマトスタチンの抑制作用を、別個にかつ同時に観察する事が可能である特徴を有している。

本研究においては、自家部分膵移植症例のインスリン分泌ならびに膵液分泌に及ぼす酢酸オクトレオチド（SMS201-995）の抑制作用を同時に観察することにより、ソマトスタチンの膵の内分泌機能ならびに外分泌機能に対する抑制作用に差異があるか否かについて検討した。

【研究対象】

1989年11月から1990年12月までの間に、大阪大学第一外科において、膵全摘兼自家部分膵移植術を施行した膵頭部癌症例6例を対象とした。年齢は46歳～68歳（平均58歳）、性別は男性5例、女性1例であった。体重は39～58kg（平均43kg）であった。膵全摘ならびに自家部分膵移植術に加え、門脈合併切除術を6例に、肝動脈合併切除術、結腸部分切除術、胃全摘術を各々1例に施行した。

膵全摘後、摘出した膵臓は直ちにアプロチニン（トラジロール®，Bayer薬品株式会社，西ドイツ）1×10^4U/dl、ヘパリン・ナトリウム（ノボ・ヘパリン®，小玉株式会社，東京）200U/dlを加えた0℃の生理食塩水に単純浸漬した。冷生理食塩水中で腫瘍を含む膵頭側ならびに脾臓を切除した。脾動静脈は可及的に中枢側にて切離した。主膵管には、ポリエチレン製チューブを挿入、留置した。作成した膵移植片の脾動静脈の中枢側をそれぞれ左大腿動静

脈に端側吻合し、膵実質を左大腿部皮下に埋入した。主膵管に挿入したチューブは皮膚を通して体外に出し、膵外瘻とした（Figure 1）。消化管の再建はいずれもRoux-en Y法に従って施行した。移植膵として用いられた膵臓の容積は、肉眼的に概算して全膵の25～40％（平均36％）であった。50g-経口ブドウ糖負荷試験による耐糖能は、糖尿病診断基準委員会の判定基準[17]によって評価し、術前は糖尿病2例、境界型4例であり、術後早期（術後72～115日目、平均96日目）は、境界型5例、正常型1例であった。

【研究方法】

上記6症例において、日常生活が支障無く行える状態となった術後3～11ヵ月目（平均5.5月目）の時点で検査を施行した。検査時には、全症例においてインスリン投与の必要は無く、消化剤等の投与は中止した。膵液は、主膵管に挿入されたチューブにより全て体外に排出

され、移植膵に感染兆候は認めなかった。自家移植膵より分泌される膵液量は、検査前1週間の平均で、1日あたり10ml～100mlであった。

全例において本検査についての十分な説明を行い、承諾を得た上で施行した。検査中SMS201-995によると思われる副作用は認めなかった。

1．ソマトスタチン負荷試験の方法

早朝空腹時、ソマトスタチンの誘導体である酢酸オクトレオチド（SMS201-995：サンドスタチン®、サンド社、スイス）を前腕に皮下注射し、皮下注射1時間後に後述する総合経腸栄養剤の経口摂取を行った。SMS201-995を投与した反対側の正中皮静脈より、SMS201-995投与前（-60分）、投与後60分間ならびに経口摂取後180分まで末梢静脈血を採取した。なお、経口摂取時を0分とした。また、仰臥位にて移植膵の主膵管に挿入したチューブより流出す

る膵液を採取した。膵液は、SMS201-995投与前後各1時間と経口摂取後30分毎に180分まで合計8サンプルを採取した。SMS201-995の投与量は、体重1kg当り0.039、0.156、0.625、2.5μgの4用量を用いた。対照として生理的食塩水1mlを皮下注射した。尚、SMS201-995の投与は1日1用量とし、検査は2日以上の間隔をあけて無作為の順序で行った。総合経腸栄養剤として、エンシュア・リキッド®（明治乳業株式会社、東京）250mlを投与した。エンシュア・リキッド250ml中には、蛋白質8.8g、脂肪8.8g、炭水化物34.3gが含まれており、投与カロリーは250kcalであった。

2. 血液ならびに膵液の処理の方法

採取した血液は、直ちに全血1ml当りEthylenediaminetetraacetic acid（EDTA）1mgならびにアプロチニン500KIUを添加した試験管内に移して氷冷した。さらに、4℃、3000rpmにて血漿を遠心分離し、-20℃にて凍結保存し

た。採取した膵液は、直ちに氷冷し4℃にて保存した。

3．測定項目ならびに測定方法

＜血液＞

（1）血糖値：血漿ブドウ糖値は自動測定装置（Glucoroder-E，アナリテイカル・インスツルメント社，東京）を用いたGlucose-oxidase法[18]により測定した。

（2）血漿インスリン値（IRI）：インスリン測定用キット（インシュリン・リアビーズ，ダイナボット社，東京）を用いたradioimmunoassay[19]により測定した。IRI値のintraassay varianceは2.3％、interassay varianceは5.4％であった。

（3）血漿コレシストキニン値（CCK）：コレシストキニンの測定は、OAL-656抗体（大塚アッセイ研究所、徳島）を用いた二抗体法によるradioimmunoassay[20]により測定した。CCK値のintraassay varianceは3.4％、interassay

varianceは10.1%であった。

（4）血漿セクレチン値：セクレチンの測定は、セクレチン測定用キット（セクレチンキット「第一」，第一ラジオアイソトープ，東京）を用いたradioimmunoassay[21]により測定した。セクレチン値のintraassay varianceは11.5%、interassay varianceは23.0%であった。

＜膵液＞

（1）膵液量（VOL）：外瘻チューブより得られた量を最小単位0.1mlまで計測した。

（2）重炭酸イオン濃度：自動滴定装置（ETS-622，ラジオメーター社，デンマーク）を用いた逆滴定法[22]により計測した。

（3）アミラーゼ濃度：Blocked-G7を基質としたアミラーゼ測定用キット（BG7Pオリエンタル，オリエンタル酵母工業株式会社，東京）を用いた酵素法[23]により計測した。

（4）リパーゼ濃度：1,2-dilinoleoylglycerolを基質としたリパーゼ測定用キット（リパーゼUV〈TOYO〉，東洋醸造株式会社，静岡）

を用いた酵素法[24]により測定した。

4. 膵内分泌機能評価法

SMS201-995のインスリン分泌に及ぼす影響を評価するため、個々の症例の各用量について以下の値を算出した。インスリンの基礎分泌に及ぼす影響は最大抑制量と累積抑制量をもって評価した。経口摂取時のインスリン分泌に及ぼす影響は最大変化量と累積変化量をもって評価した（Figure 2）。

① 最大抑制量：SMS201-995投与前値より投与後60分間における最低インスリン値を減じた値をMAX⊿IRI(-60-0min)とした。

② 累積抑制量：SMS201-995投与前値より血漿インスリン値を減じた値に投与後の時間を乗じた値の60分間の総和を累積抑制量Σ⊿IRI(-60-0min)とした。

③ 最大変化量：経口摂取後の最高インスリン値より経口摂取前値を減じた値を最大変化量MAX⊿IRIとした。

④累積変化量：血漿インスリン値より経口摂取前値を減じた値に摂取後の時間を乗じた値の総和を累積変化量Σ⊿IRIとした。累積変化量は、経口摂取後60分までの初期、60分から120分までの中期、120分から180分までの後期に三分割した。

5．膵外分泌機能評価法

膵外分泌機能の指標として、30分間あたりの膵液量(ml)、重炭酸分泌量(μEq)、アミラーゼ分泌量(U)、リパーゼ分泌量(U)を用いた。SMS201-995の基礎分泌に及ぼす影響は、皮下注前30分間の分泌量に対する皮下注後30分間の分泌量の比をもって評価した。経口摂取後の膵外分泌に及ぼす影響は、SMS201-995投与前値よりの分泌量の総和をもって評価した。分泌量はインスリン分泌の場合と同様に初期、中期、後期に三分割して検討した。但し、重炭酸分泌量に関しては、6例中1例は各サンプルの膵液量が0.1～0.3mlと少なく、検索す

る事が不可能であった為、残りの5例について検討した。

6．ＣＣＫならびにセクレチン分泌の評価法

自家部分膵移植症例におけるソマトスタチンの膵外分泌抑制機序を明かにするため、膵外分泌促進作用を有し、ソマトスタチンの投与により分泌が抑制される消化管ホルモンであるコレシストキニンとセクレチンの血中濃度を測定した。ソマトスタチンの各用量における分泌量はインスリン分泌に準じて評価した。また、経口摂取時のコレシストキニン分泌量とアミラーゼ分泌量との関連について検討するため、個々の症例につき両者の相関性を求めた。

7. 成績の処理

結果は、平均値±標準誤差で表記した。また、経時的変動を示すグラフでは、平均値のみを表記した。各投与量間の有意差検定には、二元配置分散分析法[25]を用い、$P < 0.05$をもって有意の差とした。

【成績】

1．膵内分泌機能ならびに膵外分泌機能の経時的変化

（1）膵内分泌機能の経時的変化

1）血漿ブドウ糖値

経口摂取前の基礎値は各投与量とも対照群に比して有意差は認められなかった。経口摂取後では、0.156μg/kg以上の時は投与後60～90分以降で対照群に比して有意に高値であった（Figure 3）。

2）血漿インスリン値

経口摂取前のインスリン値は、2.5μg/kg投与時には対照群に比して有意に低値であった。経口摂取後では、0.156μg/kg以上の時は投与後15～60分にわたり対照群に比して有意に低値であった（Figure 3）。

（2）膵外分泌機能の経時的変化

1）膵液量

2.5μg/kg投与時には、経口摂取後60分間の

膵液量は、対照群に比して有意に低値であった。その他の投与量では、いずれの膵液量も対照群との間に有意差は認められなかった（Figure 4）。

2）重炭酸分泌量

いずれの投与量においても、各膵液の重炭酸分泌量は対照群との間に有意差を示さなかった（Figure 4）。

3）アミラーゼ分泌量

2.5μg/kg投与時には、経口摂取前1時間より摂取後90分間の膵液のアミラーゼ分泌量は対照群に比して有意に低値であった。0.039、0.156、0.625μg/kg投与時には、いずれの膵液においても対照群との間には有意差は認められなかった（Figure 5）。

4）リパーゼ分泌量

2.5μg/kg投与時には、経口摂取後30分間の膵液のリパーゼ分泌量は対照群に比して有意に低値であった。その他の投与量では、いずれの膵液のリパーゼ分泌量も対照群との間に

有意差は認められなかった（Figure 5）。

2．インスリンならびに膵液量、重炭酸、アミラーゼ、リパーゼの基礎分泌

1）インスリン分泌（Table 1）

①最大抑制量：MAX⊿IRI(-60～0min)

血漿インスリン値の最大抑制量は、0.156、0.625、2.5μg/kg投与時には、いずれも対照群に比して有意に高値であった。

②累積抑制量：Σ⊿IRI(-60～0min)

血漿インスリン値の累積抑制量は、0.156、0.625、2.5μg/kg投与時、いずれも対照群に比して有意に高値であった。

2）膵液分泌（Table 2）

膵液量ならびにアミラーゼの基礎分泌は、0.625、2.5μg/kg投与時、いずれも対照群に比して有意に低値であった。重炭酸ならびにリパーゼの基礎分泌は、2.5μg/kg投与時、対照群に比して有意に低値であった。

3．インスリンならびに膵液量、重炭酸、アミラーゼ、リパーゼの経口摂取後の分泌

1）インスリン分泌

①最大変化量：MAX⊿IRI

血漿インスリン値の最大変化量は、0.156μg/kg投与時には30.0±10.7μU/ml、0.625μg/kg投与時は15.2±5.4μU/ml、2.5μg/kg投与時は8.4±2.4μU/mlであり、いずれも対照値49.9±13.8μU/mlに比して有意に低値であった（Table 3）。

②累積変化量：Σ⊿IRI(0～60min)，Σ⊿IRI(60～120min)，Σ⊿IRI(120～180min)

血漿インスリン値の累積変化量は、初期においては、0.156μg/kg、0.625μg/kg、2.5μg/kg投与において、いずれも対照に比して有意に低値であった（Table 3）。中期および後期における累積変化量は、各投与量間で有意差は認められなかった。

2）膵液量

経口摂取後初期における膵液の分泌量は、

0.625μg/kg投与時-0.3±0.4ml、2.5μg/kg投与時-0.5±0.3mlであり、いずれも対照値1.6±0.7mlに比して有意に低値であった（Table 4）。中期の分泌量は、0.625μg/kg投与時、2.5μg/kg投与時において対照に比して有意に低値であった。後期の分泌量は、各投与量間に有意差を認めなかった。

3）重炭酸分泌量

経口摂取後初期における重炭酸の分泌量は、0.625μg/kgおよび2.5μg/kg投与時に、いずれも対照に比して有意に低値であった（Table 4）。中期の分泌量は、0.625μg/kg、2.5μg/kgでいずれも対照に比して有意に低値であった。後期の分泌量は、各投与量間に有意差は認められなかった。

4）アミラーゼ分泌量

経口摂取後初期におけるアミラーゼの分泌量は、0.625μg/kgおよび2.5μg/kg投与時いずれも対照に比して有意に低値であった（Table 4）。中期の分泌量は2.5μg/kg投与

時、対照に比して有意に低値であった。後期の分泌量は、各投与量間に有意差は認められなかった。

5）リパーゼ分泌量

経口摂取後初期におけるリパーゼの分泌量は、0.625μg/kgおよび2.5μg/kg投与時、いずれも対照に比して有意に低値であった（Table 4）。中期ならびに後期の分泌量は、各投与量間に有意差は認められなかった。

4．コレシストキニンならびにセクレチン分泌に及ぼすSMS201－995の影響

1）コレシストキニン分泌

（1）血漿コレシストキニン値の経時的変動

対照群において、経口摂取後15分（55.5±25.8pg/ml）と45分（51.0±22.5pg/ml）の血漿コレシストキニン値は、経口摂取前0分値（25.3±13.2pg/ml）に比して有意に高値であった。また血漿コレシストキニン値は、いずれの時点においても各投与量間で有意差を認

めなかった（Figure 6）。

（２）基礎分泌

最大抑制量（MAX⊿CCK(-60-0min)）ならびに累積抑制量（Σ⊿CCK(-60-0min)）は、各投与量間で有意差を認めなかった。

（３）経口摂取後の分泌

最大変化量（MAX⊿CCK）は、0.625μg/kgおよび2.5μg/kg投与時いずれも対照に比して有意に低値であった。0.039、0.156μg/kg投与時には、対照群との間に有意差を認めなかった（Table 5）。また累積変化量（Σ⊿CCK）では、経口摂取後の初期分泌において、0.625μg/kgおよび2.5μg/kg投与時にはいずれも対照に比して有意に低値であった。0.039、0.156μg/kg投与時には、対照群との間に有意差を認めなかった（Table 5）。中期ならびに後期の分泌量は、各投与量間で有意差を認めなかった。

２）セクレチン分泌

（１）血漿セクレチン値の経時的変動

血漿セクレチン値は、生理的食塩水投与時、経口摂取により有意な変動を示さなかった（Figure 7）。

5．経口摂取後のコレシストキニン分泌とアミラーゼ分泌との関連性について

個々の症例の経口摂取後60分間のコレシストキニンの累積変化量とアミラーゼ分泌量の間には、全例において有意な正の相関を認めた（Figure 8）。

【考察】

本研究においては、膵内外分泌機能に及ぼすソマトスタチンの抑制作用の差異を明確にするため、自家部分膵移植症例を用いてインスリン分泌能ならびに膵液分泌能に及ぼす外因性ソマトスタチンの影響を同時に観察した。自家部分膵移植症例は、膵内分泌機能と膵外分泌機能を分けて検討できる利点を有するものの、以下に示す問題点も存在している。即ち、本研究対象の自家移植膵症例では、移植膵は①神経支配が消失している、②腫瘍随伴性膵炎により障害を受けている、③大循環系より直接血流を受けている、④部分膵であるという点、で正常膵とは異なる。さらに、自家部分膵移植症例では、膵全摘術に際し、十二指腸および上部空腸が切除されており、膵外分泌促進作用を有するＣＣＫやセクレチンの分泌が低下している可能性がある。本研究においては、以上の相違点を考慮しつつ、ヒトの膵内分泌機能ならびに膵外分泌機能に及

ぼす外因性ソマトスタチンの抑制作用の差異について検討した。

1、膵内分泌機能への影響

本研究において自家移植膵のインスリン基礎分泌ならびに経口摂取後60分間の初期分泌は、0.156μg/kg以上、即ち0.156、0.625、2.5μg/kgのSMS201-995の投与で有意に抑制されたが、中期および後期分泌は抑制されない事が判明した。経口摂取後の血糖値の変動については、初期の血糖値はいずれの用量の投与においても上昇し、各投与量間で有意差を認めなかった。従って、初期にみられた0.156μg/kg以上投与によるインスリン分泌抑制は少なくとも血糖値の変動の差異によるものではないと考えられる。

SMS201-995を皮下注射した際の血中濃度の推移は、25μg、50μg、100μgのSMS201-995を皮下注射した場合、投与後30分で最高血中濃度に達し、血中半減期はそれぞれ127±7、

100±2、105±2分であったと報告されている[26]。本研究においては、SMS201-995の血中濃度は経口摂取前の基礎分泌時に最高血中濃度となり、それ以降漸減し、経口摂取後初期から中期の段階で最高血中濃度の半分に減少すると考えられる。即ち、SMS201-995のインスリン分泌に対する抑制作用は経時的に変化し、初期までに比し中期以降になると減弱する事が推察される。

ソマトスタチンがインスリン分泌に対して抑制的に作用する事は、1973年Albertiら[27]以来、これまで多数報告されている[3]、[4]が、移植膵のインスリン分泌能に及ぼすソマトスタチンの影響については、これまで明かにされていない。ソマトスタチンのインスリン分泌抑制の作用機序については、ソマトスタチンが膵B細胞に対して直接抑制的に作用する[28]以外に、自律神経系を介して間接的に抑制する[29]事が報告されている。本研究の対象である自家部分移植膵は、神経支配の消失した

状態にあり、ソマトスタチンが膵B細胞に対して直接作用することによりインスリン分泌が抑制されたと考えられる。

このように神経支配が消失した自家移植膵では、ソマトスタチンのインスリン分泌抑制経路の一つが欠落していると考えられる。しかしイヌにおいて、除神経された膵のインスリンの基礎分泌ならびにトルブタミド負荷時の分泌は正常膵と同じであるという報告[30]もみられ、ソマトスタチンの神経を介する抑制作用がインスリン分泌能に対してどの程度関与しているかは明かでない。従って、正常膵のインスリン分泌能がソマトスタチンに対して、移植膵と同程度の抑制を受けるのか、さらに強い抑制を受けるのかは明かではない。

2、膵外分泌機能への影響

ヒトにおいて膵外分泌機能を評価する際、膵液採取の方法が問題となる。即ち、純粋な膵液を完全に採取することは、ヒトにおいて

困難である。従来、経口的に十二指腸に留置したチューブを介して、十二指腸液を採取する方法により膵外分泌に対するソマトスタチンの影響を検討した報告が見られる[31]。しかし、この方法では、被検者が非生理的な状態に置かれ、さらに胆汁や腸液の混入により純粋な膵液の採取は不可能である。一方、内視鏡を用いたり、あるいは乳頭形成術を施行した際に膵管にチューブを留置することにより純粋な膵液を採取し、ソマトスタチンの膵外分泌抑制作用を検討した報告[32]、[33]では、膵外分泌の刺激方法として、ＣＣＫならびにセクレチンの経静脈的投与が行われている。即ち、ヒトにおいて純粋な膵液を採取できる状態で、生理的な経口摂取後の膵外分泌機能についてはこれまで報告されていない。本研究では、自家部分膵移植症例における検討という基本的制約はあるものの、膵液は完全外瘻となっているため、純粋な膵液を採取でき、なおかつ生理的な通常の状態での経口摂取時

の膵外分泌機能を観察する事が可能であった。

本研究の対照群において、自家移植膵の膵液分泌は経口摂取により増加した。食事摂取により膵液分泌が反応した機序としては、移植膵が除神経されていることを考慮すると、消化管ホルモンの関与が示唆される。実際、血漿ＣＣＫ値は経口摂取により有意に増加した。即ち、食事摂取により膵液分泌が反応した機序として、ＣＣＫの分泌亢進が関与している可能性が示唆された。膵外分泌腺は、水や重炭酸塩を分泌する膵腺房中心細胞や膵管上皮細胞と酵素を分泌する膵腺房細胞に大別される。本研究においては、水や重炭酸塩に加え、酵素の中の代表的なアミラーゼとリパーゼを膵外分泌機能の指標とした。この４つの指標でみる限り、ヒト自家移植膵症例の膵外分泌機能は、基礎分泌、経口摂取時の反応のいずれにおいても0.625μg/kg以上のSMS201-995の投与により有意に抑制される事が判明した。

膵外分泌腺は、ＣＣＫやセクレチン等の内因性ホルモンと迷走神経を主とした神経支配により調節されている。ソマトスタチンの膵外分泌抑制機序としては、①膵外分泌腺細胞に対しての直接作用[34]、②膵外分泌に対して促進作用のある内因性ホルモンの分泌の抑制[35]、[36]③自律神経系の興奮伝達の障害[37]、④内臓血流量の減少[38]、等が考えられている。本研究において対象とした自家部分膵移植症例においては、移植膵は①神経支配が欠如していること、②大腿動脈より血流を受けていることより、神経あるいは腹部内臓血流を介しての抑制機序は除外しうる。内因性ホルモンの関与について検討すると、血漿ＣＣＫ値は経口摂取により刺激前値に比し有意に上昇したこと、経口摂取時のＣＣＫ分泌がソマトスタチンにより抑制されたこと、さらに経口摂取後初期のＣＣＫの累積変化量とアミラーゼ分泌量の間に有意な正の相関を認めたことより、自家移植膵におけるソマトスタチンの

膵外分泌抑制機序の一つとして、ＣＣＫの分泌抑制が示唆される。

Garvinら[39]は、イヌの自家移植膵の外分泌機能に及ぼすソマトスタチンの影響を検討し、ソマトスタチンの抑制機序として、ＣＣＫやセクレチン等の内因性ホルモンの分泌を抑制する機序を示唆している。一方、本研究においては、経口摂取時のみならず、膵液の基礎分泌もソマトスタチンにより抑制された。血漿ＣＣＫ値の基礎分泌が抑制されなかったことより、ソマトスタチンの膵外分泌抑制の機序としては、ＣＣＫを介する抑制機序に加え、膵外分泌腺に対して直接抑制的に作用する機序も考えられる。

一般に、神経支配の消失した膵の外分泌機能は、経腸刺激時、神経支配のある場合に比べ低下する事が報告されている[40]。自家移植膵症例では神経支配が欠如しているため、経腸刺激に対する反応性が抑制され、正常膵に比べると膵外分泌機能が低下している。また、

移植膵ではソマトスタチンの膵外分泌に対する抑制経路の一つが欠落することになる。さらに、前述の如く自家部分膵移植症例では膵全摘術に際して十二指腸や上部空腸が切除されるため、ＣＣＫやセクレチンの分泌が健常人に比して低下すると考えられる[41]。即ち、自家部分膵移植症例ではソマトスタチンの膵外分泌機能に対する抑制機序のうち、ＣＣＫやセクレチンの分泌を抑制する経路の関与が健常人に比して少ない事が推察される。

３、膵内分泌機能ならびに膵外分泌機能への影響の差異について

ソマトスタチンの膵内分泌機能に及ぼす影響と膵外分泌機能に及ぼす影響を同時に観察し、両者の差異について言及した報告はGyrの報告[42]をみるにすぎない。本研究においては自家部分膵移植症例のインスリン分泌ならびに膵液分泌に及ぼすソマトスタチンの抑制作用を同時に比較検討した。その結果、自家部

分移植膵の膵外分泌機能は0.625μg/kg以上のSMS201-995の投与により抑制されたのに対し、インスリン分泌能は、さらに低用量（0.156μg/kg）のSMS201-995の投与により抑制されることが明かになった。

Gyrらは、健常人において、膵酵素分泌は、インスリンの基礎分泌よりも低用量のSMS201-995により抑制されたと報告[42]し、また健常人において食後血中に出現するのと同濃度の外因性ソマトスタチンがCCK、セクレチンの経静脈刺激時の膵液分泌を抑制するが、アルギニン負荷時のインスリン分泌を抑制しないと報告[43]している。即ち、膵外分泌腺は膵B細胞に比べ、ソマトスタチンに対する感度が高い可能性があると述べている。しかし、健常人において食後血中に出現するのと同濃度の外因性ソマトスタチンがインスリンやグルカゴンの基礎分泌を抑制するという報告[44]もあり、ソマトスタチンのインスリン分泌ならびに膵液分泌に対する抑制程度の差異に

ついては意見の一致をみていない.

本研究の結果は上述のGyrら[42),43)]の結果とは異なる。この様な相違が生じた要因として、Gyrの報告では、インスリン分泌ならびに膵液分泌に対する刺激方法が、それぞれ別々の非生理的刺激法を用いているのに対し、本研究では、同一の生理的刺激下に、両者への影響を同時に観察している点ならびにGyrの研究対象は健常膵であるのに対し、本研究対象は自家移植膵である点があげられる。自家移植膵症例では神経支配が消失しており、CCK等の消化管ホルモン分泌が低下していることによりソマトスタチンの膵外分泌腺に対する抑制の程度が、健常膵に比べ小さくなっている可能性が考えられる。

自家部分膵移植症例では、移植創部の感染、膵液瘻などの合併症が発生し、膵同種移植症例においては膵液瘻[45)]、電解質異常、アシドーシス[46)]などの重篤な合併症が生じる。かかる合併症が発生した際には、インスリン分泌

を抑制することなく、膵液分泌を抑制することが必要となり、ここでソマトスタチンの投与の役割が生じてくる。しかし、本研究では自家部分膵移植症例のインスリン分泌抑制が、膵液分泌抑制よりも低用量のソマトスタチンにより発現したこと、さらにSMS201-995を長期間使用した際の内分泌機能抑制が可逆的であるか否かは未だ不明であり、自家部分膵移植症例におけるSMS201-995の使用は十分慎重でなければならない。一方、膵同種移植症例においては、自家部分膵移植症例と異なり消化管ホルモンを介する抑制機序が温存されており、本研究の成績をそのまま適用することはできないが、膵液分泌抑制が必要な際には膵内分泌機能低下に注意しながらのソマトスタチンの使用も考慮されるであろう。

【総括】

膵全摘兼自家部分膵移植症例6例において、術後3～11ヵ月（平均5.5ヵ月）に、インスリン分泌ならびに膵液分泌に及ぼす外因性ソマトスタチン（SMS201-995）の影響を同時に観察し、以下の結果を得た。

1、インスリンの基礎分泌は、0.156μg/kg、0.625μg/kg、2.5μg/kgのSMS201-995の皮下注射により有意に抑制された。

2、経口摂取後初期のインスリン分泌は、0.156μg/kg、0.625μg/kg、2.5μg/kgのSMS201-995の皮下注射により有意に抑制された。

3、膵液の基礎分泌は、膵液量、アミラーゼ分泌量よりみて、0.625μg/kg、2.5μg/kg、重炭酸分泌量、リパーゼ分泌量よりみて、2.5μg/kgのSMS201-995の皮下注射

により有意に抑制された。

4、経口摂取後初期の膵液分泌は、0.625μg/kg、2.5μg/kgのSMS201-995の皮下注射により有意に抑制された。

5、経口摂取後初期のCCK分泌は、0.625μg/kg、2.5μg/kgのSMS201-995の皮下注射により有意に抑制された。各症例において、CCK分泌量（ΣΔCCK）とアミラーゼ分泌量との間に有意の正の相関が示された。このことより、ソマトスタチンの膵外分泌抑制の機序の一つとして、CCK分泌抑制を介することが示唆された。

6、以上より、ヒト自家移植膵に於いて、外因性ソマトスタチンによるインスリン分泌抑制は膵液分泌抑制よりも低用量で発現することが示された。

本論文の要旨は、第27回日本移植学会総会（平成3年9月、於東京）、第64回日本内分泌学会秋期学術大会（平成3年11月、於前橋）、第40回日本消化器外科学会総会（平成4年7月、於横浜）にて発表した。

【謝辞】

稿を終えるに当り、御指導、御校閲を賜りました松田暉教授に深甚なる謝意を表します。終始、直接御指導下さいました宮田正彦講師には心より感謝いたします。また本研究に御協力下さいました第一外科関連施設ならびに教室の諸兄各位に厚く御礼申し上げます。

【参考文献】

1) Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science 179 : 77-79, 1973.

2) 三木伸泰，鎮目和夫．成長ホルモン・GRF・IGF．朝倉書店，1989 : 42-57

3) Sakurai H, Dobbs R, Unger RH. somatostatin-induced changes in insulin and glucagon secretion in normal and diabetic dogs. J Clin Invest 54 : 1395-1402. 1974.

4) Devane GW, Siler TM, Yen SSC. Acute suppression of insulin and glucagon levels by synthetic somatostatin in normal human subjects. J Clin Endocrinol Metab 38 : 913-915

. 1974.

5) Boden G, Sivitz M, Owen OE. Somatostatin suppress secretin and pancreatic exocrine secretion. 190 : 163-165. 1975.

6) Creutzfeldt W, Lankisch PG, Folsch UR. Hemmung der secretin- and enzymsekretion des pancreas und der gallenblasenkontraktion beim menschen durch somatostatin. Disch Med Wschr. 100 : 1135-1138. 1975.

7) Sheppard M , Shapiro B, Pimstone B, Kronheim S, Berelowitz M, Gregory M. Metabolic Clearance and Plasma Half-Disappearance Time of Exogenous Somatostatin in Man. J Clin Endocrinol Metab 48 : 50-53, 1979.

8) Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless J. SMS201-995 :

A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. Life Science 31 : 1133-1140, 1982.

9) Kutz K, Nuesch E, Rosenthaler J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in Healthy Subjects. Scand J Gastroenterol 21 : 65-72, 1986.

10) Tauber JP, Babin Th, Tauber MT, Vigoni F, Bonafe A, Ducasse M, Harris AG, Bayard F. Long term effects of continuous subcutaneous infusion of the somatostatin analog octreotide in the treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 68 : 917-924. 1989.

11) Vinik AI, Tsai S, Moattari AR, Cheung P. Somatostatin analogue (SMS 201-995)in patients with gastrinomas . Surg 104 : 834-842. 1988.

12) Santangelo WC, O'Dorisio TM, Kim JG, Severino G, Kreis GJ. Pancreatic cholera syndrome : effect of a synthetic somatostatin analog on intestinal water and ion transport. Ann Intern Med 103 : 363-367. 1985.

13) Usadel KH, Leuschner U, Uberla KK. Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: a multicenter double-blind trial. N Engl J Med 303 : 999-1000. 1980.

14) Prinz RA, Pickleman J, Hoffman JP. Treatment of pancreatic cutaneous fistulas with a somatostatin analog. Am J Surg 155 : 36-42. 1988.

15) Miyata M, Nakao K, Izukura M, Nakamura M, Hamaji M, Hirose H, Kawashima Y. Segmental auto-transplantation of the pancreas. Jpn J Surg 17 : 41-46. 1987.

16) 北川　透．自家部分移植膵の内分泌機能の変化に関する臨床的研究．大阪大学医学誌　41：293-313．1989．

17) 葛谷信貞．糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告（糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告）糖尿病．13：1-7．1970．

18) Saifer A, Gerstenfeld S. The photometric microdetermination of blood glucose with glucose oxidase. J Lab Clin Med 51：448-460．1958．

19) 清野　裕，井村裕夫．インスリン測定の意義に関する新しい考え方とビーズ法を用いた新しいインスリン測定キットの基礎的、臨床的検討．医学と薬学 9：1881-1888．1983．

20) 立石カヨ子、林長蔵、姫野誠一、金山周次、垂井清一郎、浜岡利之、橋村悦郎、今川健一．非交差性抗血清を用いたコレシストキニン特異ラジオイムノアッセイ

の確立. 消化管ホルモンⅢ. 東京 医学図書出版 : 63-71, 1983.

21) 清野 裕、中田成己、森幸三郎、田港朝彦、加藤 譲、松倉 茂、野沢真澄、井村裕夫. Radioimmunoassay kitを用いたセクレチン測定法に関する基礎的検討. ホルモンと臨床 25 : 1147-1150, 1977.

22) 野田愛司、戸田安士、早川哲夫、菊池三郎、安藤久実. 自動滴定装置による十二指腸液中重炭酸塩イオン濃度の測定. 臨床病理 20 : 217-220. 1972.

23) Dupuy G, Hilaire G, Aubry C. Rapid determination of α-amylase activity by use of a new chromogenic substrate. Clin Chem. 33 : 524-528. 1987.

24) Immamura S, Misaki H. A sensitive method for assay of lipase activity by coupling with β-oxidation enzymes of fatty acid. Selected Topics in Clinical Enzymology. 2 : 73. 1984.

25) Zar JH, Biostatistical Analysis. PRENTICE-HALL. New Jersey. USA. 1984 : 185-235.

26) 田中孝司, 熊谷宗士, 守尾一昭, 伊藤祐子, 長谷川光俊, 渡辺敏夫, 堀内敏行, 宮部修司, 清野 裕, 清水直容.ソマトスタチンアナログ: SMS201-995の健常人における単回投与試験. 臨床医薬. 4 : 365-393. 1988.

27) Alberti KGMM, Christensen NJ, Christensen SE, Hansen AP, Iversen J, Lundbaek K, Hansen KS, ϕrskov H. Inhibition of insulin secretion by somatostatin. Lancet 8 : 1299-1301, 1973.

28) Efendic S, Luft R, Claro A. Studies on the mechanism of somatostatin action on insulin release in man. Acta Endocrinologica. 85 : 743

-752. 1976.

29) Smith PH, Woods SC, Porte D. Phentolamine blocks the somatostatin mediated inhibition of insulin secretion. Endocrinology. 98 :1073. 1976.

30) Ruiz JC, Uchida H, Schultz LS Lillehei RC. Function studies after auto-and allotransplantation and denervation of pancreaticoduodenal segments in dogs. Am J. Surg. 123: 236-242, 1972.

31) Kohler E, Beglinger C, Dettwiler S, Whitehouse I, Gyr K. Effect of a new somatostatin analogue on pancreatic function in healthy volunteers. Pancreas. 1 : 154-159. 1986.

32) Domschke S, Domschke W, Rosch W, Konturek SJ, Sprugel W, Mitznegg P, Wunsch E, Demling L. Inhibition by

somatostatin of secretin-stimulated pancreatic secretion in man : a study with pure pancreatic juice. Scand J Gastroent. 12 : 59-63. 1977.

33) Gullo L, Priori P, Scarpignato C, Baldoni F, Mattioli G, Barbara L. Effect of somatostatin 14 on pure human pancreatic secretion. Dig Dis Sci. 32 : 1065-1070. 1987.

34) Esteve JP, Vaysse N, Susini C, Kunsch JM, Fourmy D, Pradayrol L, Wunsch E, Moroder E, Rivet A. Bimodal regulation of pancreatic exocrine function in vitro by somatostatin. Am J Physiol. 245 : G208-216. 1983.

35) Schlegel W, Raptis S, Harvey RF, Oliver JM, Pfeiffer EF. Inhibition of cholecystokinin-pancreozymin release by somatostatin.

Lancet. July 23 : 166-167. 1977.

36) Hanssen LE, Hanssen KF, Myren J. Inhibition of secretin release and pancreatic bicarbonate secretion by somatostatin infusion in man. Scand J Gastroent. 12 : 391-394. 1977.

37) Holst JJ, Schaffalitzky OBM, Fahrenkrug J. Somatostatin inhibits neurally stimulated pancreatic secretion indirectly. Pancreas. 5 : 611-614. 1990.

38) Wahren J, Eriksson LS. The influence of a long-acting somatostatin analogue on splanchnic haemodynamics and metabolism in healthy subjects and patients with liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 21 : 103-108 1986.

39) Garvin PJ, Burton FR, Reese JC, Lingle D, Pandya PK, Niehoff ML.

The effect of octreotide acetate on meal-stimulated exocrine secretion in canine pancreatic autografts. Transplantation. 52 : 453-457. 1991.

40) Debas HT, Konturek SJ, Grossman MI. Effect of extragastric and truncal vagotomy on pancreatic secretion in the dog. Am J Physiol. 228 : 1172-1177. 1975.

41) 中場寛行．膵頭十二指腸切除術症例におけるCholecystokinin分泌能に関する研究 大阪大学医学誌 42 : 767-776. 1990.

42) Gyr K, Kohler E, Beglinger C, Whitehouse I, Dettwiler S. Effects of graded doses of SMS201-995 on exocrine pancreatic function. Dig Dis Sci. 30 : 974-4. 1985.

43) Gyr K, Beglinger C, Kohler E, Trautzl U, Keller U, Bloom SR. Circulating somatostatin

-physiological regulator of pancreatic function? -. J Clin Invest. 79 : 1595-1600. 1987.

44) Colturi TJ, Unger RH, Feldman M. Role of circulating somatostatin in regulation of gastric acid secretion, gastrin release, and islet cell function-studies in healthy subjects and duodenal ulcer patients-. J Clin Invest. 74 : 417-423. 1984.

45) Tibell A, Tyden G, Brattstrom C, Mainetti L, Groth CG. Surgical complication after segmental pancreatic transplantation with enteric exocrine diversion. Transplant Proc. 21: 2801-2802.1989.

46) Stephanian E, Gruessner RWG, Brayman KL, Gores P, Dunn DL, Surtherland DER. Converting exocrine drainage from bladder to bowel in recipients

of whole pancreaticoduodenal transplants. Transplant Proc. 24: 808-810 1992.

【図表】

Table	5 枚
Figure	8 枚

LEGEND

Table 1.

Maximum decrement of plasma insulin (Max⊿IRI) and sum of plasma insulin secretion (Σ⊿IRI) during 60 minutes after subcutaneous injection of SM201-995 (0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg).
: P<0.05 vs 0 μg/kg

Table 2.

Ratio of basal output of volume, bicarbonate, amylase, and lipase after against before subcutaneous injection of SMS201-995 (0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg). # : P<0.05 vs 0 μg/kg

Table 3.

Maximum increment of plasma insulin (Max⊿IRI) and sum of plasma insulin secretion (Σ⊿IRI) during first (0-60min) period in response to test meal after subcutaneous injection of SMS201-995 (0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg). # : P<0.05 vs 0 μg/kg

Table 4.

Postprandial output of volume, bicarbonate, amylase, and lipase in response to test meal after subcutaneous injection of SMS201-995 (0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg) during first (0-60min) period.
: P<0.05 vs 0 μg/kg

Table 5.

Maximum increment of plasma cholecystokinin (Max⊿CCK) and sum of plasma cholecystokinin secretion (Σ⊿CCK) during first (0-60min) period in response to test meal after subcutaneous injection of SMS201-995(0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg). # : P<0.05 vs 0 μg/kg

Figure 1.

Schema of segmental autotransplantation of the pancreas.

Figure 2.

Method of evaluation about the effect of SMS201-995 on insulin secretion.

Figure 3.

Plasma levels of glucose (BS) and insulin (IRI) in response to subcutaneous injection of SMS201-995 (0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5 μg/kg) and test meal. Values are expressed as mean.

: P<0.05 vs 0 μg/kg

Figure 4.

Volume of pancreatic juice and bicarbonate output in pancreatic juice in response to subcutaneous injection of SMS201-995 (0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg) and test meal. Values are expressed as mean.

: P<0.05 vs 0 μg/kg

Figure 5.

Amylase and lipase output in pancreatic juice in response to subcutaneous injection of SMS201-995 (0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5 μg/kg) and test meal. Values are expressed as mean.

: P<0.05 vs 0 μg/kg

Figure 6.

Plasma levels of cholecystokinin (CCK) in response to subcutaneous injection of SMS201-995 (0, 0.039, 0.156, 0.625, 2.5μg/kg) and test meal. Values are expressed as mean.

Figure 7.

Plasma levels of secretin in response to subcutaneous injection of saline and test meal in each patient.

Figure 8.

Correlation between sum of amylase output and sum of plasma cholecystokinin secretion ($\Sigma \Delta CCK$) during first (0-60min) period after the ingestion of test meal in each patient. # : $P<0.05$

Suppression of Basal Insulin Secretion

SMS201-995 DOSE (μg/kg)	MAXΔIRI(-60-0min) (μU/ml)	∑ΔIRI(-60-0min) (μU•min/ml)
0	1.0 ± 0.2	11.1 ± 3.2
0.039	1.5 ± 0.2	24.8 ± 8.0
0.156	2.7 ± 0.5 #	90.4 ± 18.8 #
0.625	3.6 ± 0.5 #	140.0 ± 25.8 #
2.5	4.3 ± 0.6 #	184.0 ± 31.9 #

Table. 1

Basal Secretion of Pancreatic Juice

SMS201-995 (μg/kg)	Volume (%)	Bicarbonate output (%)	Amylase output(%)	Lipase output(%)
0	102 ± 2	99 ± 2	100 ± 2	101 ± 3
0.039	98 ± 2	97 ± 2	95 ± 6	104 ± 3
0.156	95 ± 3	87 ± 5	90 ± 7	88 ± 9
0.625	78 ± 3 #	77 ± 7	69 ± 4 #	68 ± 5
2.5	81 ± 8 #	70 ± 7 #	68 ± 2 #	67 ± 2 #

Table. 2

Postprandial Insulin Secretion

SMS201-995 (μg/kg)	MAXΔIRI (μU/ml)	∑ΔIRI(0-60min) (μU•min/ml)
0	49.9 ± 13.8	1760 ± 570
0.039	41.4 ± 12.0	1134 ± 365
0.156	30.0 ± 10.7 #	658 ± 208 #
0.625	15.2 ± 5.4 #	295 ± 77 #
2.5	8.4 ± 2.4 #	154 ± 38 #

Table. 3

Postprandial Secretion of Pancreatic Juice

SMS201-995 (μg/kg)	Volume (ml)	Bicarbonate output (μEq)	Amylase output (U)	Lipase output (U)
0	1.6 ±0.7	124 ±42	128 ±65	225 ±123
0.039	1.1 ±0.5	87 ±44	100 ±50	196 ±106
0.156	0.5 ±0.3	21 ±18	52 ±38	75 ± 52
0.625	-0.3 ±0.4 #	-5 ±9 #	20 ±18 #	38 ±27 #
2.5	-0.5 ± 0.3 #	-46 ±22 #	-4 ±5 #	-6 ±14 #

Table. 4

Postprandial CCK Secretion

SMS201-995 (μg/kg)	MAXΔCCK (pg/ml)	∑ΔCCK(0-60min) (pg•min/ml)
0	40.0 ± 13.5	1300 ± 560
0.039	28.9 ± 14.4	700 ± 376
0.156	8.4 ± 3.5	83 ± 86
0.625	3.9 ± 2.4 #	-87 ± 73 #
2.5	5.7 ± 4.0 #	-94 ± 105 #

Table. 5

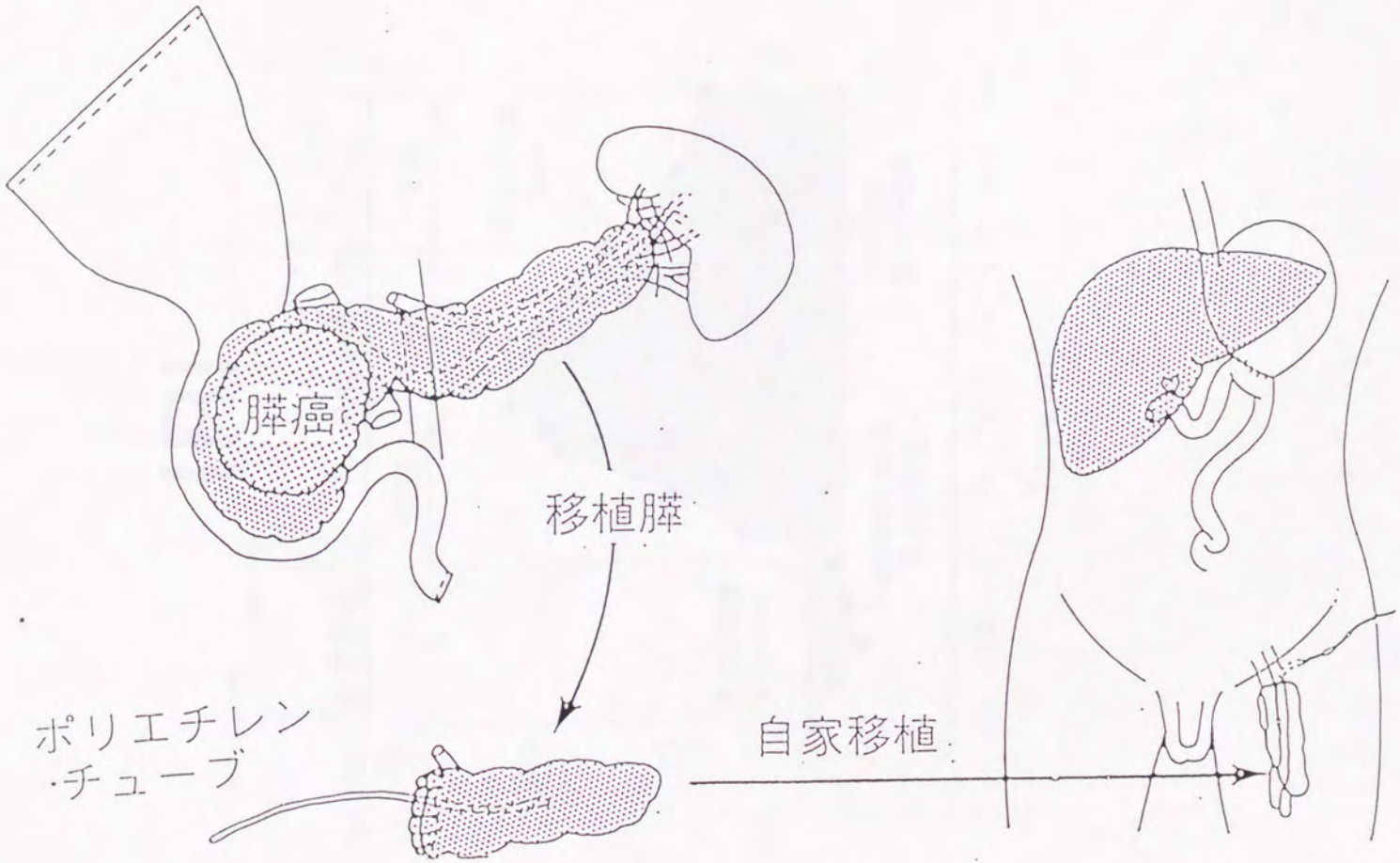


Fig. 1

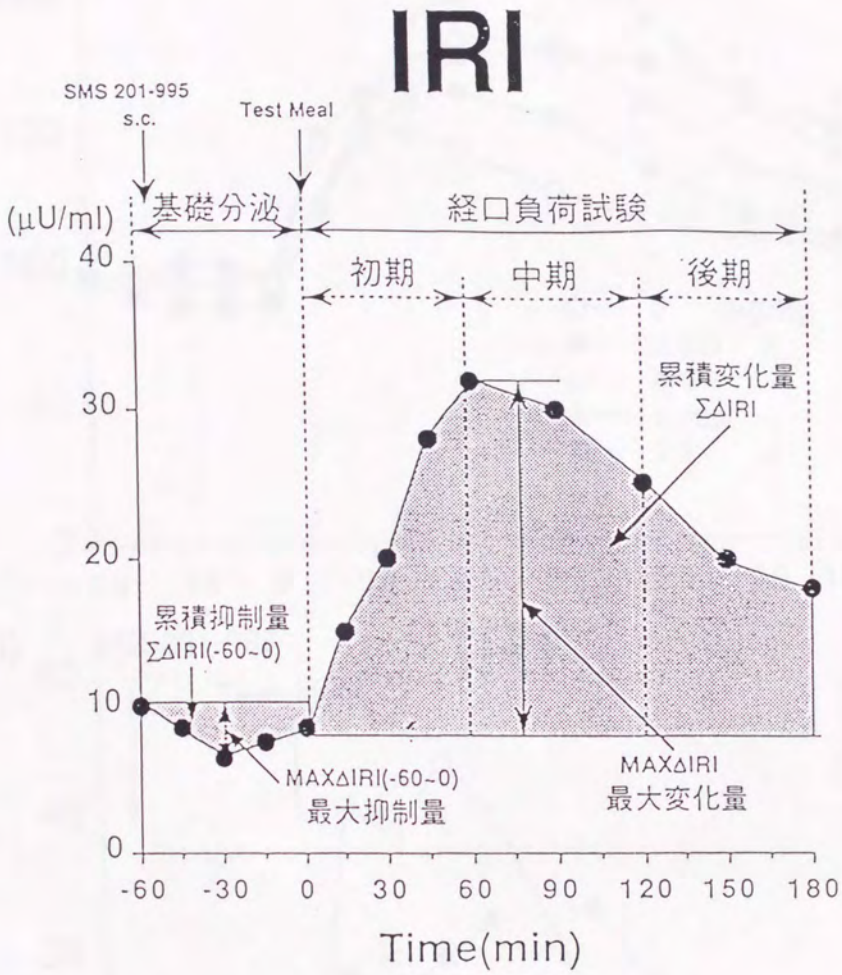

IRI
SMS 201-995
s.c.
Test Meal
(μU/ml)
基礎分泌
経口負荷試験
初期
中期
後期
累積変化量
ΣΔIRI
累積抑制量
ΣΔIRI(-60~0)
MAXΔIRI(-60~0)
最大抑制量
MAXΔIRI
最大変化量
40
30
20
10
0
-60
-30
0
30
60
90
120
150
180
Time(min)

Fig. 2

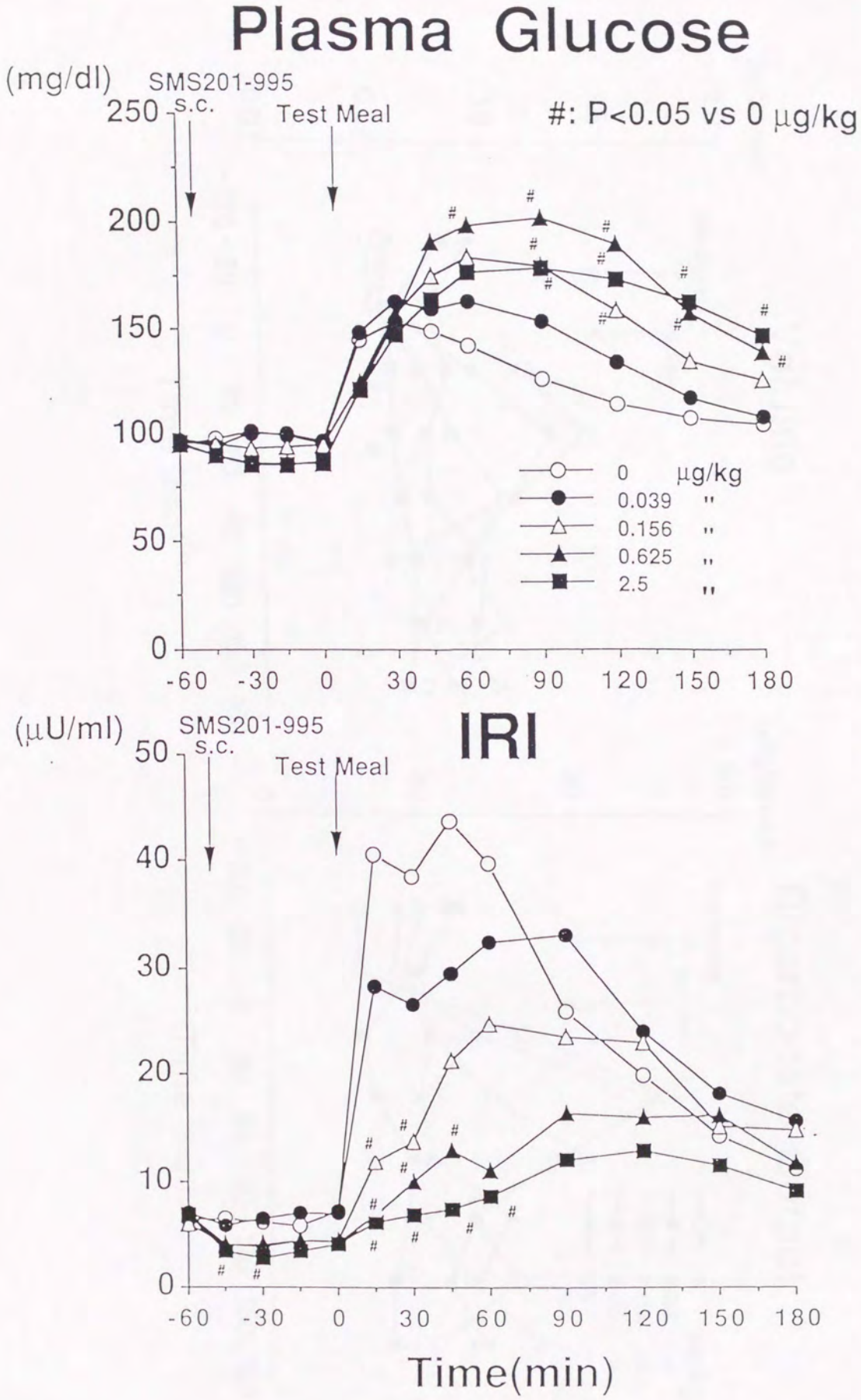

Plasma Glucose
(mg/dl)
SMS201-995
s.c.
Test Meal
#: P<0.05 vs 0 μg/kg
250
200
150
100
50
0
-60
-30
0
30
60
90
120
150
180
0 μg/kg
0.039 "
0.156 "
0.625 "
2.5 "
(μU/ml)
SMS201-995
s.c.
IRI
Test Meal
50
40
30
20
10
0
-60
-30
0
30
60
90
120
150
180
Time(min)

Fig. 3

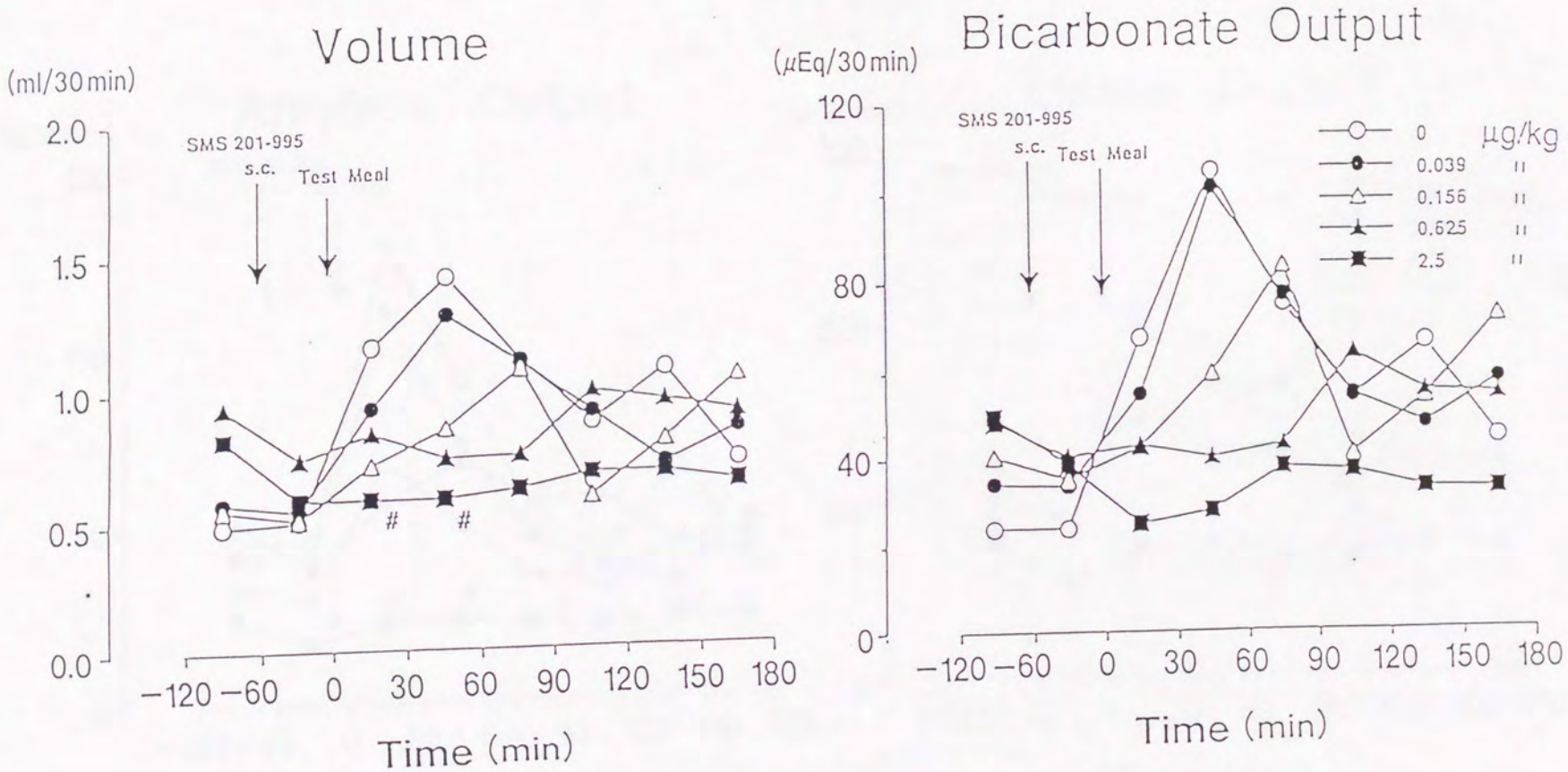

Volume
(ml/30 min)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
SMS 201-995
s.c.
Test Meal
#
#
−120 −60 0 30 60 90 120 150 180
Time (min)
Bicarbonate Output
(μEq/30 min)
120
80
40
0
SMS 201-995
s.c.
Test Meal
0 μg/kg
0.039 "
0.156 "
0.625 "
2.5 "
−120 −60 0 30 60 90 120 150 180
Time (min)

Fig. 4

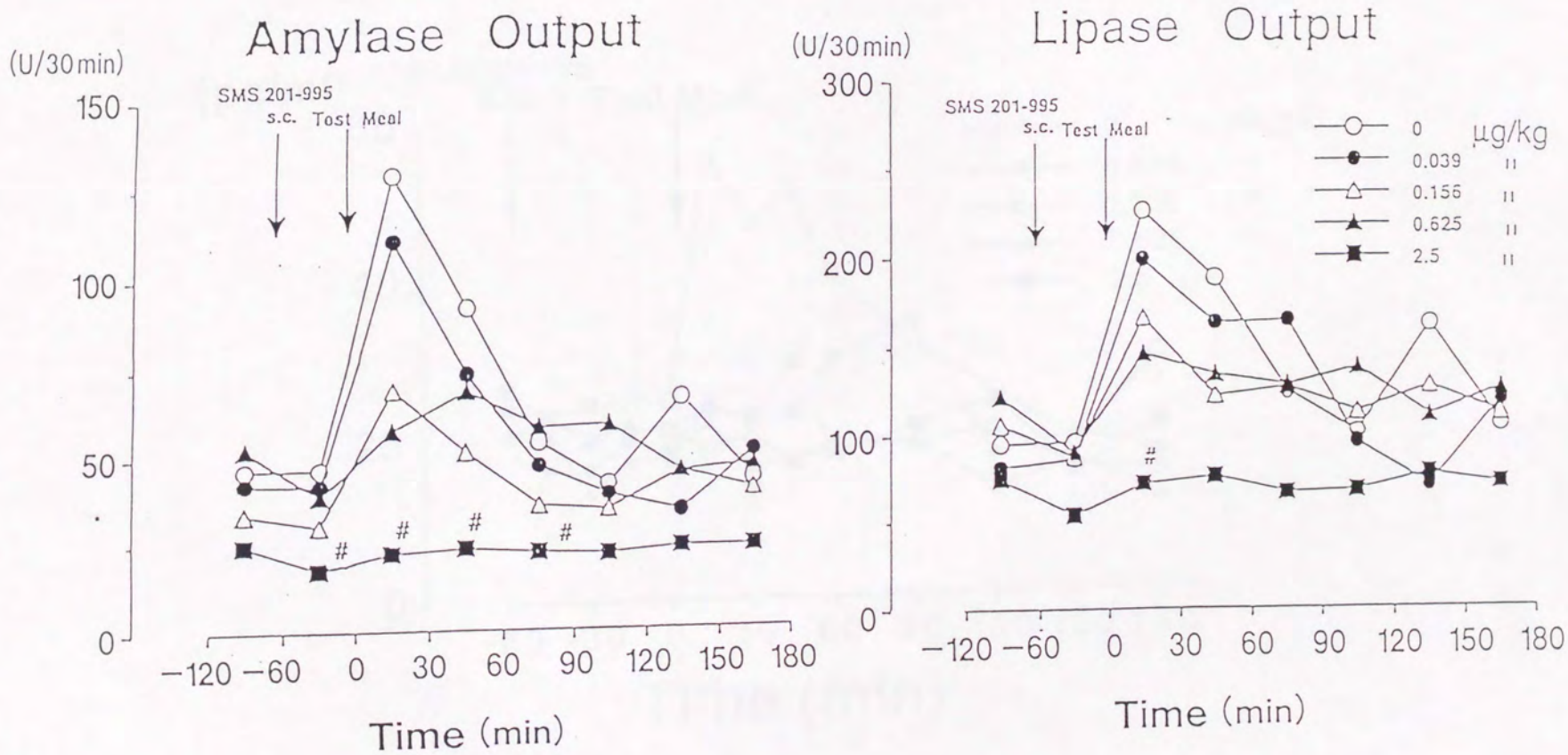

Amylase Output
(U/30min)
150
100
50
0
SMS 201-995
s.c.
Test Meal
#
#
#
#
−120 −60 0 30 60 90 120 150 180
Time (min)
Lipase Output
(U/30min)
300
200
100
0
SMS 201-995
s.c.
Test Meal
#
0 μg/kg
0.039 "
0.156 "
0.625 "
2.5 "
−120 −60 0 30 60 90 120 150 180
Time (min)

Fig. 5

CCK

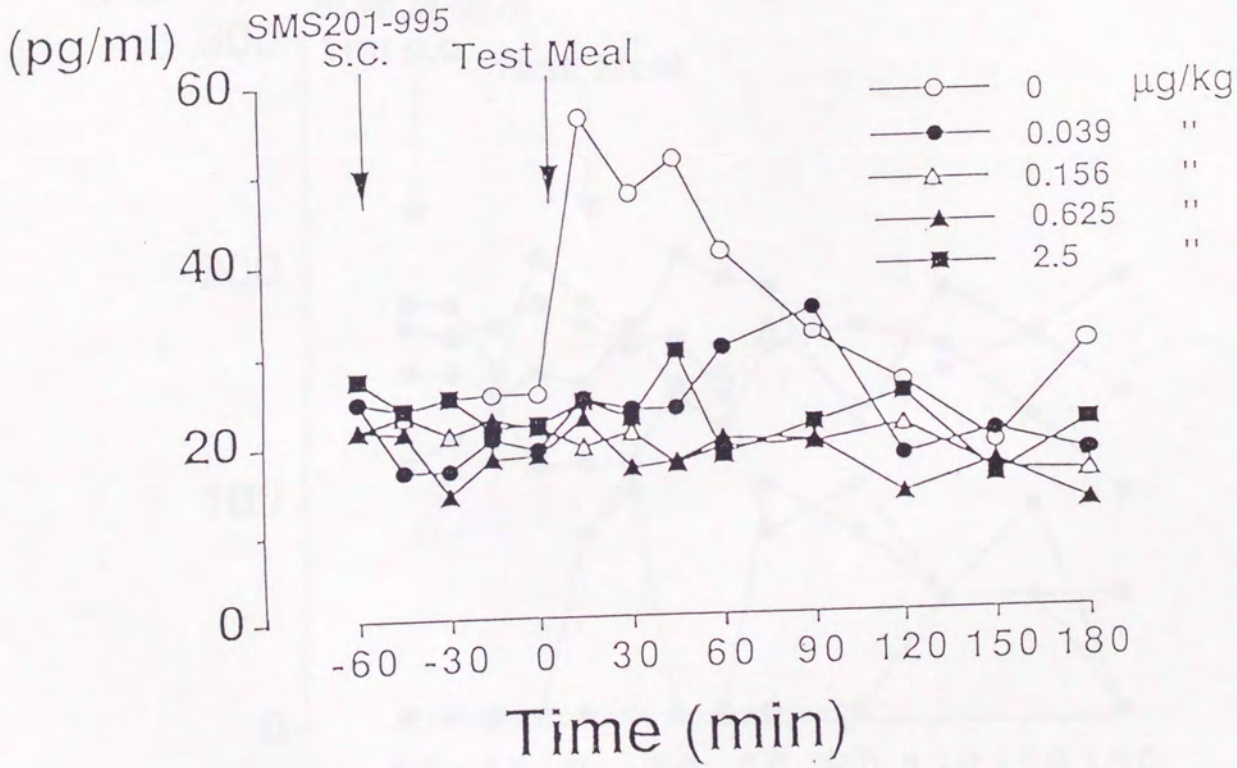

(pg/ml)
SMS201-995
S.C.
Test Meal
60
40
20
0
0 μg/kg
0.039 "
0.156 "
0.625 "
2.5 "
-60 -30 0 30 60 90 120 150 180
Time (min)

Fig. 6

Secretin

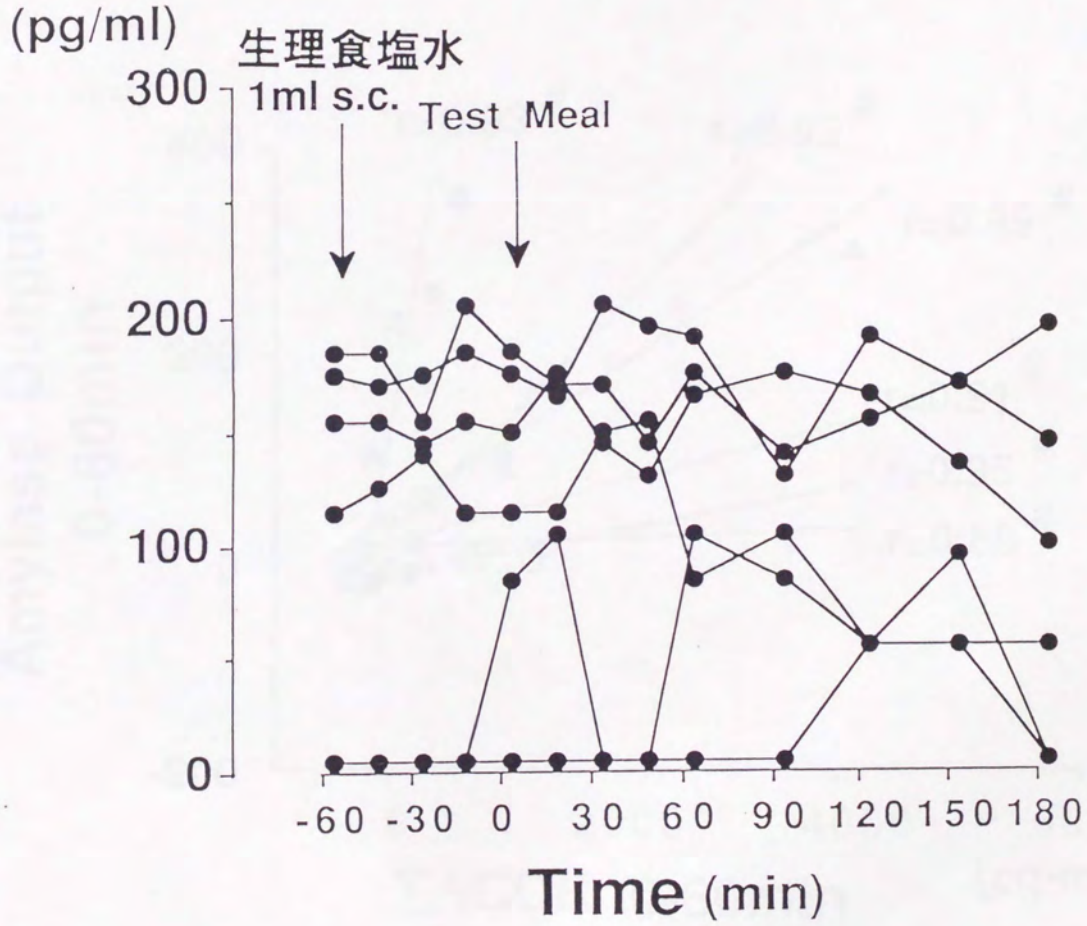


Fig. 7

Correlation between CCK Secretion and Amylase Output

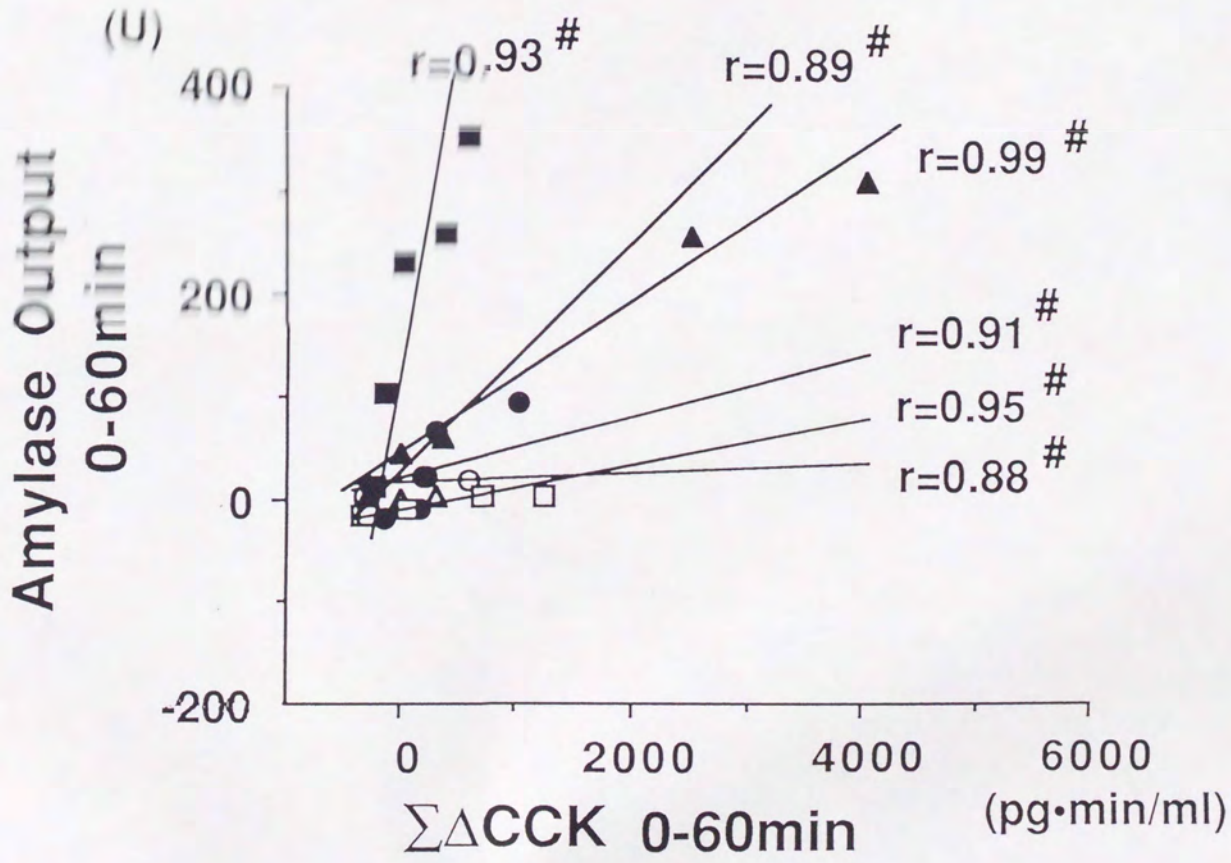
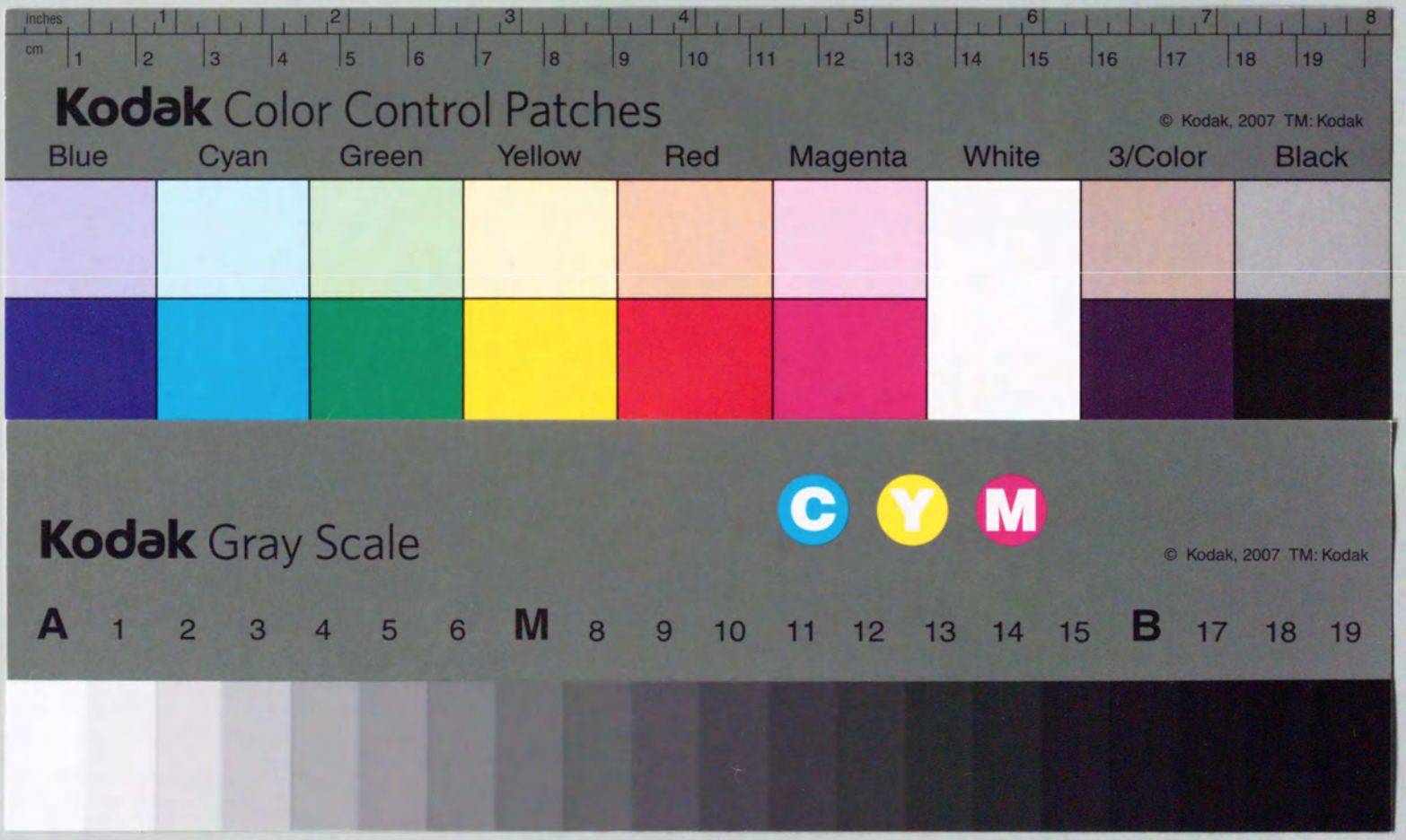


Fig. 8


inches
cm
Kodak Color Control Patches
© Kodak, 2007 TM: Kodak
Blue
Cyan
Green
Yellow
Red
Magenta
White
3/Color
Black
Kodak Gray Scale
C
Y
M
© Kodak, 2007 TM: Kodak
A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19