

ガスクロマトグラフィーによる血清並びに 腓液遊離アミノ酸に関する研究

第 2 編

糖尿病・慢性膵炎・膵癌に於ける血清並びに腓液遊離アミノ酸の比較検討

岡山大学医学部第二内科（主任：平木潔教授）

佐々木 雅英

（昭和51年11月19日受稿）

目 次

I. 緒 言	3. 血清アミノ酸濃度
II. 実験方法	i) P-S 負荷前（空腹時）血清アミノ酸濃度
1. 腓外分泌機能検査	ii) P-S test 時の血清アミノ酸濃度の経時的変動
Pancreozymin - Secretin test (P-S test)	4. 腓液アミノ酸
2. 腓内分泌機能検査	i) P-S test 時の腓液アミノ酸濃度の経時的変動
3. Free Amino Acid の Gashromatography	ii) P-S test 時の腓液アミノ酸絶対量の経時的変動
試料作成法 (Gehrke 変法)	iii) $P_1 \sim S_0$ 分画の total での腓液アミノ酸濃度
III. 被験症例	V. 考 按
IV. 実験成績	VI. 結 語
1. 腓外分泌機能検査	VII. 参考文献
i) 腓液量, ii) 重炭酸塩濃度	
iii) アミラーゼ排出量	
2. 腓内分泌機能検査	
i) 血糖, ii) 血中インスリン	

I. 緒 言

教室では従来行われてきたカラムクロマトグラフ法、ペーパークロマトグラフ法、薄層クロマトグラフ法等に比べて分離能がすぐれ試料が少量で分析時間が短時間であるガスクロマトグラフ法で分析を行ってきた。著者は血清での遊離アミノ酸濃度の加齢への影響、又加齢と共に腓外分泌機能（パンクレオザイミン・セクレチン試験）が低下し、腓液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ総排出量が低下することに着眼して第1編で腓液のアミノ酸濃度を若年健常者と加齢で比較検討したが、加齢での腓外分泌機能の低下と共に殆んどの腓液遊離アミノ酸濃度も低下することを報告した。今回著者は糖尿病（コントロ

ール不良・コントロール良好）慢性膵炎・膵癌での P-S test を施行しその時の血清並びに腓液遊離アミノ酸濃度を検討した。今までにも P-S test での糖尿病、慢性膵炎での報告、血清アミノ酸濃度での健常者と糖尿病の比較検討は多くなされているが、その成績はかなり変動があり確固とした定説もなされていない。著者は腓の内外分泌機能がアミノ酸濃度に影響を及ぼしてるかに注目して P-S test での腓液アミノ酸濃度並びに血清アミノ酸濃度を第1編での加齢への影響に続いて今回糖尿病症例を中心として検討した。

II. 実験方法

1. 腓外分泌機能検査

Pancreozymin-Secretin test (P-S test)

採液用ゾンデはDreilingのdouble lumen gastroduodenal tubeを使用した。PおよびSの投与量はそれぞれ体重1kg当り1単位を投与した。投与間隔はP静注後10分にS投与を行い10分間隔で胆汁を採取した。胆汁は液量、最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ総排出量を測定した。最高重炭酸塩濃度はpHの電気的滴定装置を用い titmetric に測定した。アミラーゼ総排出量は各試験管のアミラーゼ濃度を測定し液量をかけ post pancreozymin の総量で表示した。

2. 膵内分泌機能検査

P-S test 施行前, Pancreozymin 1単位/kg静注後5分, 10分, Secretin 1単位/kg静注後5分, 10分, 30分, 60分に採血し, 血糖, 血中インスリンを測定した。尚血糖はAutoanalyzer法, 血中インスリンは二抗体法で測定した。

3. Free amino acidのGaschromatography

試料作成法 (Gehrke変法)

血清1ml (あるいは胆汁1ml) 中に内部標準液として 1×10^{-4} molの ϵ -Amino caproic acid 1mlと1%ピクリン酸5mlを加えて3000回転10分間遠沈して除蛋白を行う。この上澄液をイオン交換樹脂アンバライト1RA400に通しピクリン酸を除去する。1分間に5~6滴の割合でクリーンアップし最後に、1/50N-HClで5回管壁を洗いこれを80℃で減圧乾

固しさらに1/10N-HCl 2mlで溶かしてButyl化用密封反応管に取り80℃で減圧乾燥する。残存する水分は CH_2Cl_2 200 μl を加え2~3回くり返し留去し完全に水分を除去する。次n-BuOH 500 μl 加えHClガスを飽和させよく振拌して100℃30分間加熱により、Butyl ester化を行う。その後 N_2 ガスでn-BuOHを留去し CH_2Cl_2 250 μl とTFAA (無水トリフルオロ酢酸) 100 μl を加えて150℃5分間加熱してトリフロロアセチル化しその中の1~5 μl をGaschromatographyに注入する。

III. 被験症例

健常対照者は22~30才で肝・腎疾患を有せず代謝性疾患の既応のない6名を行った。対象は岡山大学医学部第二内科入院中の糖尿病患者10名で入院時空腹時血糖142~276mg/dl 平均191mg/dl で年令は28~53才であった。これら対象は食事療法1500~1800カロリーで行い、インスリン、経口剤は使用しなかった。P-S test 施行は入院後1~3週目に行い空腹時血糖132~210mg/dl 5名をコントロール不良群 (以後D₁) 104~124mg/dl 5名をコントロール良好群 (以後D₂) とした。慢性膵炎患者 (以後P・C) は日本膵臓病研究会の診断基準によりレ線上腺に確実に石灰化の認められる者5名で年令は32~49才であった。又膵癌患者 (以後P・K) は膵管造影で明らかに膵に病変の認められる者3名で年令は42~49才で

表1. 対照群並びに各疾患群での膵外分泌機能

	総胆汁量ml	最高重炭酸塩濃度mEq/L	総アミラーゼ排出量u
対 照 群	202 $\pm$ 57	99.8 $\pm$ 16.4	12.3 $\times 10^4 \pm 6.1 \times 10^4$
糖 尿 病 コントロール不良群	224 $\pm$ 107	95.6 $\pm$ 36.7	11.6 $\times 10^4 \pm 6.0 \times 10^4$
糖 尿 病 コントロール良好群	281 $\pm$ 60	110.1 $\pm$ 19.3	18.2 $\times 10^4 \pm 4.9 \times 10^4$
慢 性 膵 炎	167 $\pm$ 46	67.2 $\pm$ 9.2	8.7 $\times 10^4 \pm 5.1 \times 10^4$
膵 癌	158 $\pm$ 70	96.0 $\pm$ 12.1	8.6 $\times 10^4 \pm 4.1 \times 10^4$

あった。

IV. 実験成績

1. 膵外分泌機能検査 (P-S test)

i) 胆汁量 (表1・図1)

健常対照群 (以後N) では胆汁量の平均は 202ml であり D₁では224ml, D₂では281mlとむしろ上昇し

た。しかしながらP・Cでは167ml, P・Kでは158mlと低下した。又経時的変動は対照群ではSecretin 刺激後徐々に減少するが又D₂でも同様の傾向が見られたがP₁~S₄の各分画で対照群に比し高値を示した。D₁ではS₄でMaximal値となり経時的変動パターンはかなり異っている。P・C, P・Kでは経時的変動は軽度で殊にP・Cでは殆んど分画で対照群に比

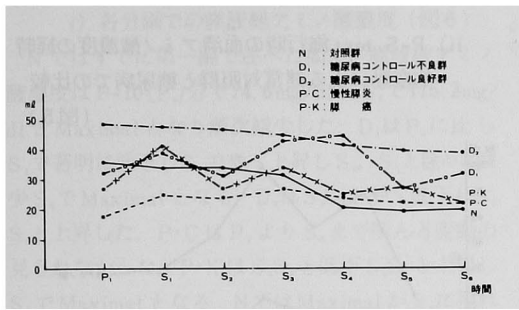


図1 膵液量の経時的変動

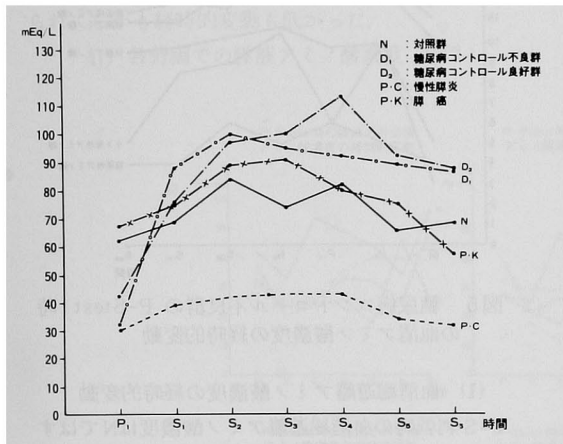


図2 重炭酸塩濃度の経時的変動

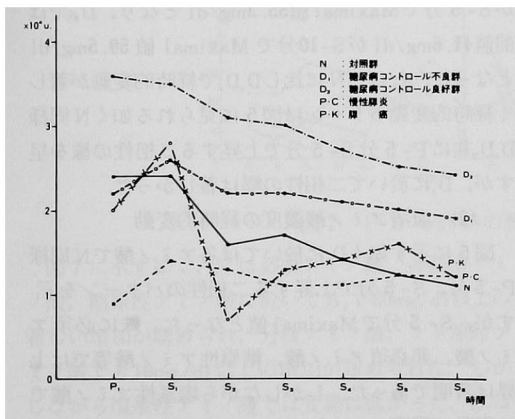


図3 アミラーゼ排出量の経時的変動

表2. P-Stest時の血糖並びにIRI

時 間 (分)	前	P ₅	P ₁₅	S ₅	S ₁₅	S ₃₀	S ₄₅
対 照 群	血糖mg/dl	93±3	103±9	100±8	99±7	98±7	100±4
	IRI μ U/ml	3±0.7	6±2	3±0	17±13	5±0	3±1
糖 尿 病 コ ン ト ロ ル 不 良 群	血糖mg/dl	147±30	153±39	154±38	153±38	144±31	142±27
	IRI μ U/ml	7±4	5±0	5±0	12±0	7±4	6±4
糖 尿 病 コ ン ト ロ ル 良 好 群	血糖mg/dl	116±12	124±2	124±3	125±4	110±15	111±13
	IRI μ U/ml	8±4	9±4	9±0.7	14±12	11±2	6±3

し低下した。

ii) 重炭酸塩濃度 (表1・図2)

Nでは最高重炭酸塩濃度は平均99.8mEq/LでありD₁, P・Kではやや低下したがP・Cでは67.2mEq/Lとかなりの低下を示した。しかしながらD₂ではやや増加した。又経時的変動はNではS₂でMaximalとなりS₃でも上昇する二相性のパターンを示すがD₁ではS₂でMaximalとなり以後漸次減少した。D₂ではS₃でMaximalとなり、P・KではS₃でMaximalとなった。しかしながらP・Cでは経時的変動は殆んど見られなかった。

iii) アミラーゼ排出量 (表1・図3)

Nでは総アミラーゼ排出量は平均12.3×10⁴uでありD₁ではやや低下したがP・Cでは8.7×10⁴u P・Kでは8.6×10⁴uとかなりの低下を示した。しかしながらD₂では18.2×10⁴uとかなりの上昇を示した。又経時的変動はNではSecretin刺激後徐々に減少するがD₁, D₂でも同様の変動パターンを示し、むしろ各分画で対照群に比し高値を示した。しかしながらP・KではS₂で急速に低下し、S₃よりむしろ徐々に増加した。又P・Cでは経時的変動は殆んど見られなかった。

2. 膵内分泌機能検査

i) 血糖 (表2)

Nでは負荷前値93±3mg/dlがPancreozymin静注後5分でMaximal値103±9mg/dlとなるが経時的には殆んど変動の見られなかった。D₁では負荷前値147±30mg/dlがPancreozymin静注後10分で、Maximal値154±38mg/dlとなりD₂では負荷前値、116±12mg/dlがSecretin静注後5分でMaximal値125±4mg/dlとなりD₁, D₂共にN同様経時的変動は殆んど見られなかった。

ii) 血中インスリン (表2)

インスリン反応はNでは負荷前値3uU/mlがSecretin静注後5分でMaximal値17±13uU/mlとなるが、糖尿病に於てはD₁では負荷前値7±4uU/mlがSecretin静注後5分でMaximal値12±0uU/ml

表3. 対照群と糖尿病の空腹時血清アミノ酸の比較

血清アミノ酸	対照群 mg/dl	糖尿病mg/dl コントロール 不良群	糖尿病mg/dl コントロール 良好群
総遊離アミノ酸	35.46	29.40	41.64
分枝アミノ酸	6.99	5.40	9.10
塩基性アミノ酸	5.22	4.67	9.21
必須アミノ酸	14.74	11.36	16.80
非必須アミノ酸	16.09	15.73	20.31
糖原性アミノ酸	17.13	17.55	22.22
ケト原性アミノ酸	6.67	3.89	8.30

となりD₂では負荷前値 8 ± 4 uU/ml が Secretin 負荷後5分でMaximal 値 14 ± 12 uU/ml となった. インスリン反応に於いてもD₁D₂共にN同様有意の差はなかった.

3. 血清アミノ酸濃度

i) 空腹時 (P-S負荷前) 血清アミノ酸濃度の健常対照群と糖尿病での比較(表3・図4)

Nでは空腹時の総遊離アミノ酸濃度は35.4mg/dlでD₁では29.4mg/dlとやや低下し, D₂では41.6mg/dlとやや増加した. 又Nに比しD₁では必須アミノ酸, ケト原性アミノ酸, 分枝アミノ酸, 塩基性アミノ酸, 非必須アミノ酸の順にやや低下した. しかしながら糖原性アミノ酸は不変であった. D₂では糖原性アミノ酸, 非必須アミノ酸, 塩基性アミノ酸, 分枝アミノ酸, 必須アミノ酸, ケト原性アミノ酸の順に全てのアミノ酸に於いてやや増加した. 個々のアミノ酸ではNに比しD₁, D₂で増加したのは Glu. Val. Lys. 等で特に Glu. に於いては著明に増加した. Arg. I-Leu. ではD₁でやや低下したがD₂ではかなりの増加を認めた. 又Pro. ではD₁でかなりの低下を認めた. その他のアミノ酸ではNに比しD₁D₂で不変かやや低下した.

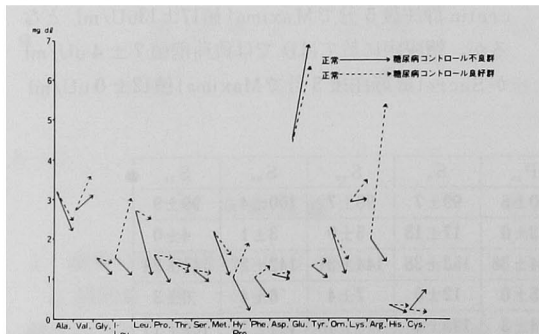


図4 正常対照と糖尿病の血清アミノ酸分画

ii) P-S test 施行時の血清アミノ酸濃度の経時的変動による健常対照群と糖尿病での比較

(図5)

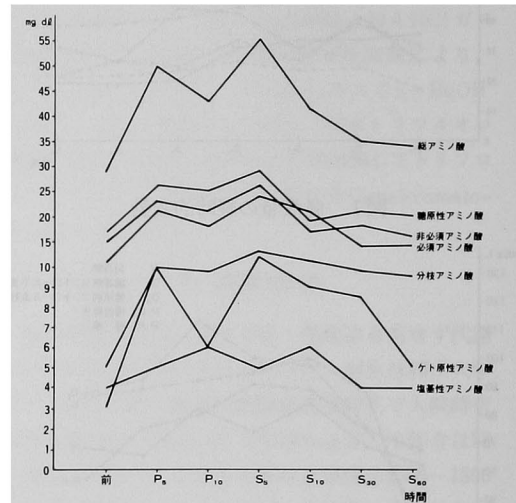


図5 糖尿病コントロール不良群の P-Stest 時の血清アミノ酸濃度の経時的変動

(1) 血清総遊離アミノ酸濃度の経時的変動

P-S 刺激時の血清総遊離アミノ酸濃度はNではすでに第一編で述べた如く前値35.8mg/dlがP-5分でMaximal 値44.2mg/dlに比しD₁では前値29.4mg/dlがS-5分でMaximal 値55.3mg/dlとなり, D₂では前値41.6mg/dlがS-10分でMaximal 値59.5mg/dlとなった. むしろNに比しD₁D₂で経時的変動が著しく経時的変動パターンは図5に見られる如くN同様D₁D₂共にP-5分S-5分で上昇する二相性の像を呈すが, D₁に於いて二相性の幅は著しかった.

(2) 血清アミノ酸濃度の経時的変動

図5に示す如くD₁に於いては各アミノ酸でN同様P-5分, S-5分で上昇する二相性のパターンを示すが, S-5分でMaximal 値となった. 殊に必須アミノ酸, 非必須アミノ酸, 糖原性アミノ酸等では上昇は著明であった. しかしながら塩基性アミノ酸では変動は軽度であった. D₂では各アミノ酸に於いてS-10分でMaximal 値となるがD₁に比し増加の程度は軽度であった. 個々のアミノ酸はD₁D₂両群に於いて経時的変動の著しかったのはVal. Glu. Leu. 等であった.

4. P-S刺激時の健常対照群・糖尿病・慢性肺炎及び膀胱癌での尿遊離アミノ酸

1) P・S各分画での尿遊離アミノ酸濃度の経時的変動

i) 各分画での尿液総アミノ酸濃度 (図6)

Nではすでに第一編で述べた如く、尿液総アミノ酸濃度はP-10(P₁)分で74.6mg/dlがS₂で115.2mg/dlとMaximalとなり漸次減少した。D₁はP₁に比しS₁で著明に低下しS₂でやゝ上昇しS₃、S₄と徐々に減少S₅でMaximalとなる。D₂はS₁、S₂とやゝ低下しS₃、S₄と上昇した。P・CはP₁よりS₅まで殆んど変動の見られなかった。P・KはS₁、S₂と低下S₃、S₄と上昇しS₅でMaximalとなる。NではMaximalがS₂に現れるのに比べD₁はS₅、D₂とP・KはS₅と遅延傾向が見られ、しかも経時的変動も低かった。

ii) 各分画での尿液アミノ酸濃度 (図7)

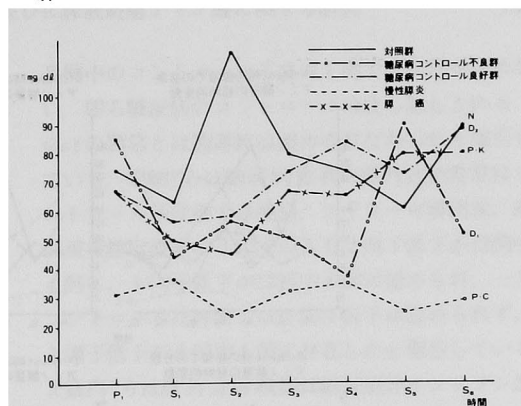


図6 P-Stest時の尿液総アミノ酸濃度の経時的変動

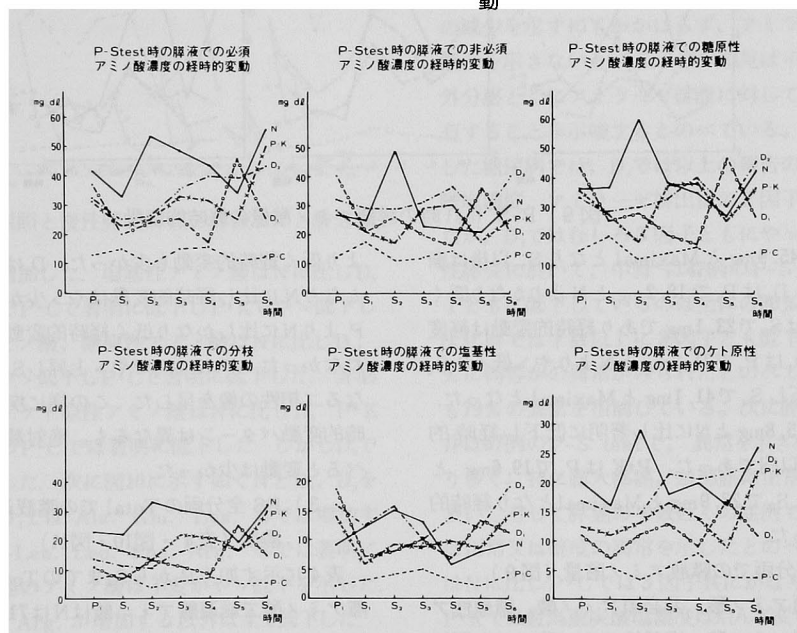


図7 P-S test時の尿液アミノ酸濃度の経時的変動

図7に示す如く、Nは必須アミノ酸、非必須アミノ酸、糖原性アミノ酸に於いてS₂で20mg/dl以上の著しい増加が認められ、分枝アミノ酸、ケトン性アミノ酸でも10mg/dl以上の増加が認められた。しかしながら塩基性アミノ酸では変動は低かった。D₁は各アミノ酸群でS₅に於いてピークを示し、D₂はS₅、S₄でピークを示し、P・Cでは殆んど変動は見られず、P・KはS₅、S₄でピークを示した。経時的変動パターンは各疾患で異りNに比し経時的変動はP・C、P・K、D₁、D₂の順に低かった。

2) P・S各分画での尿液アミノ酸量の経時的変動

i) 各分画での尿液アミノ酸総量 (図8)

排出された尿液アミノ酸濃度を尿液量で換算した絶対量で表すと尿液アミノ酸総量は図8に示す如くNに於いてはP₁で38.2mgがS₁で18.9mgと著明に

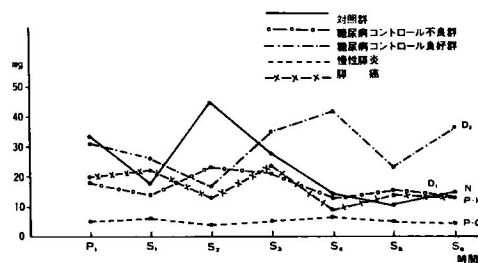


図8 P-Stest時の尿液総アミノ酸量の経時的変動

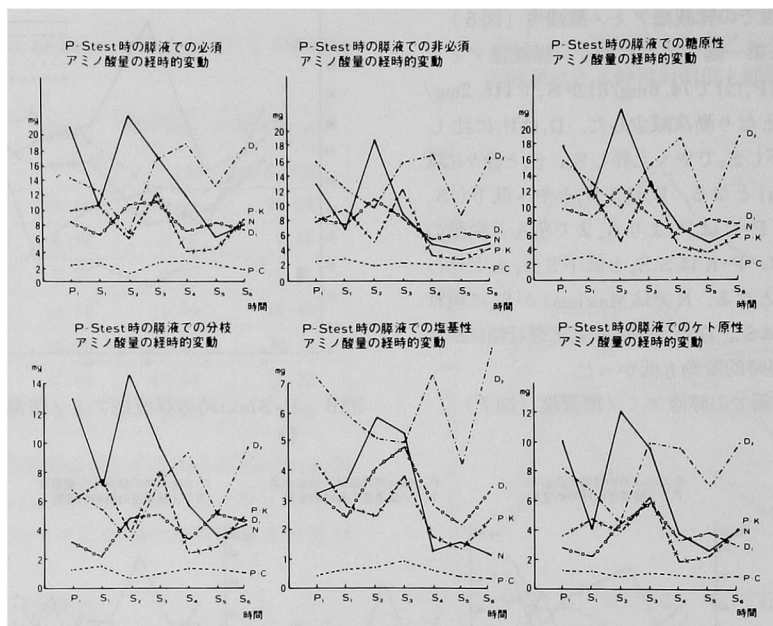


図9 P-S test時の腓液アミノ酸量の経時的変動

減少しS₂で45.9mgとMaximalとなりS₃以後は漸次減少した。D₁はP₁で18.2mgとNよりかなり低くMaximal値はS₂で23.1mgであり経時的変動は軽度であった。D₂はP₁で31.2mgとNよりやや低くS₂と徐々に低下しS₄で41.1mgとMaximalとなった。P・CはP₁で5.8mgとNに比し著明に低下し経時的変動は2mg以内であった。P・KはP₁で19.6mgとNに比し低くS₂で23.9mgとMaximalとなり経時的変動は低かった。

ii) 各分画での腓液アミノ酸量 (図9)

Nでは必須アミノ酸、非必須アミノ酸、糖原性アミノ酸、分枝アミノ酸、塩基性アミノ酸、ケトン性アミノ酸の全てに於いてS₂でMaximal値を示した。又之等のアミノ酸の経時的変動パターンは殆んど類似した。D₁はS₂~S₄でMaximalとなるもNに比しP₁

より低く経時的変動も少かった。D₂はS₄でMaximalとなりNに比し経時的変動はやゝ少かった。P・CはP₁よりNに比しかなり低く経時的変動は殆んど見られなかった。P・KはS₂でやや上昇しS₂でMaximalとなる二相性の像を呈した。この様に疾患によって経時的変動パターンは異なるも、絶対量では濃度に比べると変動は少かった。

3) PS全分画のTotalでの腓液遊離アミノ酸濃度 (表4・図10・図11)

表4に示す如くP₁からS₆までのTotalでの腓液遊離アミノ酸で総遊離アミノ酸はNは71.7mg/dl D₁は55.2mg/dl D₂は56.6mg/dl P・Cは28.8mg/dl P・Kは51.7mg/dlと各疾患で低下している。しかもP・Cでは著明に低下した。分枝アミノ酸はNに比しD₁, D₂でやや低下し、P・Cで著明に低下、しかしP・Kでは

表4. 対照群と各疾患群の腓液アミノ酸の比較

腓液アミノ酸	対照群 mg/dl	糖尿病コントロール 不良群 mg/dl	糖尿病コントロール 良好群 mg/dl	慢性膵炎mg/dl	膵 癌 mg/dl
総遊離アミノ酸	71.76	55.21	56.67	28.86	51.77
分枝アミノ酸	15.97	13.65	12.87	7.07	16.94
塩基性アミノ酸	10.91	10.17	10.43	3.75	7.65
必須アミノ酸	31.96	27.81	27.11	12.54	27.46
非必須アミノ酸	23.76	22.73	25.51	12.41	21.36
糖原性アミノ酸	29.46	27.41	26.82	14.25	27.31
ケトン性アミノ酸	15.01	11.03	15.76	6.25	13.25

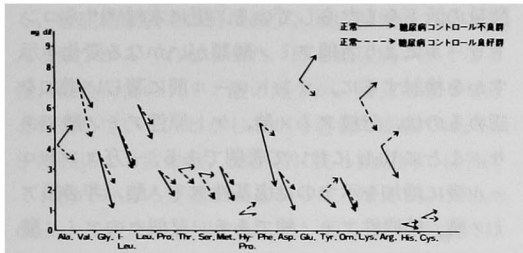


図10 正常対照と糖尿病の尿遊離アミノ酸分離

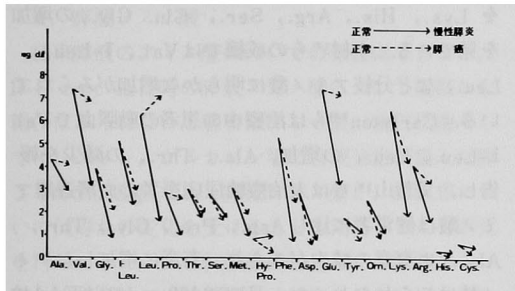


図11 正常対照と慢性膵炎尿遊離アミノ酸分離

むしろやゝ増加した。塩基性アミノ酸はNに比しD₂では不変でP・Cで著明に低下しP・Kでやゝ低下した。必須アミノ酸、糖原性アミノ酸はNに比しD₂、D₃、P・Kでやゝ低下しP・Cで著明に低下した。非必須アミノ酸、ケト原性アミノ酸はNに比しD₂、P・Kでやゝ低下しP・Cでは著明に低下した。しかしD₂ではやゝ増加した。次に図10に示す如くNとD₂、D₃を比較するとD₂ではAla、Glu、Lys、等では増加するがGly、1-Leu、Leu、Phe、Arg、等では著明に低下する。他のアミノ酸は不変かやゝ低下を示した。D₃ではTyr、Arg、が増加する以外は全て低下した。殊にVal、1-Leu、Leu、Lys、等で著明であった。更に図11に示す如くNとP・C、P・Kを比較するとP・C、P・K共にD群より全てのアミノ酸に於いて低下は著明であり、P・CではP・Kより更に低下した。殊にP・Cで低下が著しかったのはVal、1-Leu、Leu、Pro、Phe、Glu、Lys、Arg、等であり、P・KでもLeu、Phe、Lys、等で低下は著明であった。

V. 考 按

糖尿病、慢性膵炎、膵癌は健康者に比し膵外分泌機能が低下することはすでに報告されているが、藤井¹⁾はP-S testで膵外分泌機能異常を示したのは糖尿病患者7例中コントロール良好の1例がアミラーゼ排出量の減少を、また同じくコントロール良好の2例が最高重炭酸塩濃度の減少を認めており、一方

7例中のコントロール不良の1例では異常を認めない。即ち糖尿病のコントロールの良し悪しとP-S testの異常とは関連性は認められなかったと報告している。原納²⁾らは糖尿病患者の膵外分泌異常はコントロール不良群では液量、アミラーゼ排出量、最高重炭酸塩濃度の3因子のうち2因子低下が12例中4例に、1因子低下が12例中4例に認められ、一方コントロール良好群では2因子低下は認められず、1因子低下が5例中4例に存在したと報告している。又荻内³⁾らは膵外分泌機能は糖尿病非インスリン治療群では3因子とも減少傾向を示し、一方インスリン治療糖尿病群では液量、最高重炭酸塩濃度は有意の減少を示すにもかかわらず、アミラーゼ排出量は減少を示さないという。この知見はインスリンが膵外分泌とくにアミラーゼ排泄に対して密接な関連を有することを示唆するとのべている。著者の対象とした糖尿病では、D₂では以上の報告の如く最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ排出量の2因子でやゝ低下したが、D₃ではむしろ3因子ともにやゝ増加した。慢性膵炎に於いて、中野⁴⁾は47例のP-S testで、3因子ともに低下しているのは全体の30%で、とくに石灰化群では半数以上に3因子とも低下がみられ、77%に何等かの異常がみられたとのべている。又高崎⁵⁾も79%の異常を指摘している。次に膵癌に於いて石井⁶⁾は67例のP-S testで、異常を示さない症例がかなり多く、特に膨大部癌、頭部癌に正常である症例が多い。そして膵癌の半数近くの症例で、外分泌機能は正常又は軽度の異常を示したとのべている。著者はNに比しP・Cでは3因子共にかなりの低下を認めP・Kでは最高重炭酸塩濃度は殆んど変わらず、他の2因子はかなり低下した。次に3因子の経時的変動については中野⁷⁾は膵外分泌機能の異常が最も表れ易いのは、Secretinの静注後30~60分の間、即ちPancreatic Phaseの後半(S₂~S₃)であり、たとえばアミラーゼ排出量は対照群ではPancreatic Phaseの後半で再び上昇してくる場合が多いが、慢性膵炎ではこの上昇が見られないし、重炭酸塩濃度は対照群ではS₂でPeakを呈し、以後徐々に低下していくが、慢性膵炎では数値そのものも高くないが、Pancreatic Phase後半に低下していくのが、早くからみられるといった分泌パターンの特徴がある。これらの分泌パターンの曲線は膵の障害度が重症になればなる程より平坦となっていくとのべている。著者は分泌パターンの曲線は糖尿病では対照群とは類似したが、慢性膵炎では分泌パターンは平坦であっ

た。

2. 膵内分泌機能検査

藪内⁸⁾は対照群ではP-S test施行時の血糖の変動は認められないが、血中|R|はSecretin注射後5分に軽度の上昇を示し、10分には前値にもどり、糖尿病患者（非インスリン治療群）では、Pancreozymin 負荷後に血糖値はきわめてわずかではあるが、上昇を示すも、血中|R|の変動は見られない。しかしSecretin負荷では注射直後に血中|R|はすでに上昇を示し、10分まで持続する傾向を示したと報告している。

著者の成績は、対照群、糖尿病両群共に血糖は、Pancreozymin 負荷後5分に軽度の上昇を示した。血中IRIは藪内の成績と同様であった。油谷⁹⁾は重症糖尿病ではIRIの反応はみられず、軽症例では血中IRIの上昇がみられた。膵石症および膵癌で糖尿病を合併した例では、膵内分泌機能の低下と共に血中IRIの反応も低下した。糖尿病の低インスリン血症はβ-細胞での糖刺激受容体異常か、インスリンのβ-細胞から血流へ放出される量が減少していることのどちらかによると考えられる。この後者の因子が、関与するかどうかを見出すために糖尿病のインスリン分泌に及ぼすセクレチンの効果を検討したのが、T. Deckert⁹⁾であり、彼は糖尿病でβ-細胞からのインスリン分泌がおくれることについての基礎的欠陥は恐らくβ-細胞の異常代謝によると仮定してもよいとのべている。又セクレチンのインスリン分泌に関しては、Gobena¹⁰⁾らは実験ラットにおいて正常なる膵内分泌組織の存在如何がインスリンの分泌パターンに影響を与えることを指摘したが、のちLerner & Porte¹¹⁾は人に於いても同様の成績をおさめセクレチン刺激によるインスリン分泌と膵内分泌能との間には相互依存性の高いことを強調した。阿部¹²⁾等も臨床的に膵内分泌能障害がインスリン分泌能に変化を与える可能性のあるとのべている。著者の成績は上述の諸家の報告とはよく一致するものとみなされる。

3. 血清アミノ酸濃度

i) 対照群と糖尿病（コントロール不良・コントロール良好）群での空腹時血清アミノ酸濃度
糖尿病患者の血清中の総アミノ酸量は一般には増加するとの報告が多いが減少するとの報告もある。木村¹³⁾¹⁴⁾・高山¹⁵⁾¹⁶⁾らの報告では、むしろ減少しているが、とくに血糖値の高い例に減少の傾向がみられている。一方インスリン、経口剤の治療は総アミノ

酸量の低下をもたらしている。更に木村¹³⁾¹⁴⁾らコントロールにより各種アミノ酸類がいかなる変化を示すかを検討するに、コントロール前に著しい増加を認めるのは、分枝アミノ酸、ケト原性アミノ酸であり、ことにVal.において著明である。一方コントロール後に増加を示すのは塩基性アミノ酸、非必須アミノ酸、糖原性アミノ酸である。又個々のアミノ酸では木村らはAsp., Thr., Pro., Ala., Cys., Val., Met., 1-Leu., Leu., Tyr., Phe. の減少をLys., His., Arg., Ser., Glu. Gly.,の増加を見ている。中村¹⁷⁾らの成績ではVal., 1-Leu., Leu., など分枝アミノ酸に明らかな増加がみられている。Carlsten¹⁸⁾らは治療中の患者の動脈血でVal., 1-Leu., Leu., の増加, Ala., Thr., の減少を報告し、又若山¹⁹⁾らは未治療糖尿病患者の血清遊離アミノ酸は健常者に比しAsp., Pro., Gly., Thr., Ala., に有意の減少がみられ、有意に増加したアミノ酸はみられなかった。又FBS139mg/dl以下と140mg/dl以上に分け比較すると、後者において、His., Arg., Phe., に有意の減少がみられたと報告している。更に後藤²⁰⁾らは18種のアミノ酸を測定し、有意の変化を認めたのは、TaurinとArg.,であり、Arg.は血糖値と逆相関を示し、血糖値の高いもので低下が著しかったとのべている。著者の成績では各アミノ酸群でコントロール不良群では健常者に比し、不変か軽度低下するが、コントロール良好群ではやや増加した。個々のアミノ酸ではコントロール不良群で増加したのは、Glu., Val., Lys., 等で、他のアミノ酸ではやや低下した。コントロール良好群では、Val., 1-Leu., Glu., Arg., Lys., 等で増加した以外、他のアミノ酸は不変かやや低下した。この成績は上述の木村、中村、若山らの成績とはよく一致した。又著者の対象とした糖尿病患者は軽症例であり、重症度の程度によっても差がある様に思われる。

ii) 健常対照群と糖尿病でのP-S test 施行時の血清アミノ酸濃度

越村²¹⁾らは糖負荷前後の血中アミノ酸の変化を検討しているが、ケト原性アミノ酸、必須アミノ酸、分枝アミノ酸は、対照群では糖負荷後著明な減少を示したのに対し、糖尿病群では軽度の減少を示したのみであった。このことは糖尿病におけるインスリン不足と関連するのであろうとのべている。又三宅²²⁾らも、糖負荷後の血清遊離アミノ酸は、健常者程減少が著明であり、特にLeu., 1-Leu., Val., は著し

く、軽症糖尿病では軽度減少、重症糖尿病では、殆んど減少がみられなかった。即ち糖尿病が重くなる程、糖負荷後のアミノ酸の減少が、目立たなくなると報告している。しかしながら著者の成績では、P-S 刺激による変動は、健常者に比し糖尿病では各アミノ酸でむしろ変動が大きかった。殊に Val., Leu. Glu., で変動が著明であった。即ち P-S 負荷では糖負荷による変化とは異なる機序が存在すると思われる。

4. 膵液アミノ酸

従来膵液のアミノ酸についての報告はもとより、P-S test 施行時の膵液アミノ酸について観察した報告はみられない。著者はアミノ酸、蛋白代謝そしてインスリン、グルカゴン等の合成分泌が盛んな膵よりの外分泌液である膵液アミノ酸が、膵疾患において何等かの変化を受けることを期待してこの研究を行ってきた。P-S 刺激後の各分画での膵液アミノ酸の総濃度並びに総量の経時的変動は対照群では S₁ で Maximal となり、糖尿病、膵癌では S₄~S₅ と遅延する。しかしながら慢性膵炎では P₁ より著明に低下し、経時的変動はほとんどみられなかった。又各分画の total での膵液アミノ酸濃度は、対照群に比し糖尿病、膵癌、慢性膵炎の順に殆んどが低下した。特に慢性膵炎では低下が著明であった。このことは慢性膵炎、膵癌では膵外分泌機能の低下、殊にアミラーゼ排出量、最高重炭酸塩濃度の低下と膵液アミノ酸濃度の低下は、関連しているように思われる。又

糖尿病では膵外分泌機能のみならず、膵内分泌機能、特に血中 IRI が膵液アミノ酸濃度に影響を及ぼしている。又膵の内外分泌機能だけで膵液アミノ酸濃度を説明するには不十分で、他の色々の諸因子が加わっていることも充分考えられる。

VI. 結 語

比較的軽症の糖尿病、慢性膵炎、膵癌患者において膵内外分泌機能と血清及び膵液遊離アミノ酸の変化について観察した。慢性膵炎、膵癌では外分泌系の異常を又糖尿病患者では内分泌およびアミノ酸の動きに対照と異なる変化を示した。即ち

1. 空腹時及び P-S 刺激による血清アミノ酸の変動はコントロール不良糖尿病で対照と異なる変動を示す。

2. P-S test での膵液アミノ酸の変動は膵癌、糖尿病では頂値が遅れるが、慢性膵炎では、何れのアミノ酸も著しく低下した。

3. 膵液アミノ酸はコントロール不良の糖尿病では、Ala. Glu. Lys. が増加する以外は全て低下する。

稿を終えるに当たりご懇篤なるご指導とご校閲をいただいた恩師、平木潔教授に心から感謝いたします。また直接ご指導いただいた木畑正義講師に厚く御礼申し上げます。

尚本論文の要旨は第16回日本老年医学会総会、第18回日本糖尿病学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 藤井千秋：糖尿病における膵外分泌機能検査について、日本糖尿病学会総会、8：1176、1966。
- 2) 原納 優：糖尿病患者の膵外分泌機能（第5報）糖尿病における膵外分泌機能異常に対するインスリン治療の効果、日本膵臓病研究会、第3巻、1973。
- 3) 薮内信治：膵内外分泌相関に関する研究（第1報）日本膵臓病研究会、第3巻、1973。
- 4) 中野 哲：慢性膵炎、診断と治療、1969。
- 5) 高崎 健：種々膵疾患の P-S 試験成績、膵機能検査法、日本膵臓病研究会編、1973。
- 6) 石井兼史：膵癌の膵外分泌機能、膵機能検査法、日本膵臓病研究会編、1973。
- 7) 中野 哲：パンクレオザイミン、セクレチン試験の診断的意義—第2報特に分泌パターンによる判定について、日誌会誌、71：1974。
- 8) 油谷友三、膵内分泌と膵外分泌との関係について、糖尿病、第13巻、第3号、1970。
- 9) T. Deckert Insulin Secretion Following Administration of secretin in patients with Diabetes Mellitus Acta endocrinologica., 59(1): 150—158, 1968。
- 10) Gobena, R, RD Fussanger, S. Raptis, M Telib & E. F. Pfeiffer 1971, The role of exocrine Pancreas in the Stimulation of in Secretin by intestinal hormones II Insulin responses to Sec-retin & Pancreozymin in experimentally.

- 11) Lerner, R. L. & D. Porte, Jr 1970 Uniphasic insulin responses to Secretin Stimulation in man J. clin Invest. 49: 2276, 1972.
- 12) 阿部道夫: インスリン分泌と膵外分泌能について, 日本糖尿病研究会, 第3巻, 1973.
- 13) 木村栄一: 糖尿病のアミノ酸代謝, 第11回日本糖尿病学会総会シンポジウム, 1968.
- 14) 木村栄一: 糖尿病のアミノ酸代謝, 糖尿病, 12: 232, 1969.
- 15) 高山弘平: 実験的糖尿病における食餌性因子の脂質, アミノ酸代謝に及ぼす影響, 日本内分泌学会雑誌, 44: 319, 1968.
- 16) 高山弘平: 糖尿病のアミノ酸代謝, とくに食事性因子と血管障害について, 高令医学, 7: 19, 1969.
- 17) 中村栄一: アミノ酸代謝にたいする内分泌性調節, 1. 内分泌疾患におけるアミノ酸代謝, 日内泌会誌, 45: 495, 1969.
- 18) Carlsten Amino acids and free fatty acids in plasma in diabetes 1. The effect of insulin on the arterial levels Acta Med. Scand, 179: 361, 1966.
- 19) 若山栄司: 糖尿病のアミノ酸代謝に関する研究, 糖尿病, 16巻, 5号, 1973.
- 20) 後藤由夫: 糖尿病患者の血漿遊離アルギニン, 糖尿病, 12: 241, 1969.
- 21) 越村 修: 糖尿病のアミノ酸代謝, 第8報糖負荷試験におけるアミノ酸類の推移について, 日本糖尿病学会総会, 117: 61, 1966.
- 22) 三宅清兵衛: 糖尿病における血漿遊離アミノ酸の研究, 日本糖尿病学会総会, 1966.
- 23) Leutscher, J. A. Jr: The metabolism of amino acids in diabetes mellitus J. clin Invest, 21: 275 1942.
- 24) Lotspeich, W. D. : The role of insulin in the metabolism of amino acids J. Biol. chem, 179: 175, 1949.
- 25) Floyd, J. C. Jr Fajans, S, S, Conn, J. W. Knorf. R. F. and Rull, J: Stimulation of insulin Secretin by amino acid J. clin. Invest, 45: 1487, 1966.
- 26) Horace H. Zinne man, M, D. Frank Q Nuttall M. D, and Fred C. Goetz : Effect of Eudogenous Insulin on Human Amino Acid Metabolism. Diabetes, 15: 5, 1966.

**Studies on the gaschromatographic analysis
of the free amino acids in serum and pancreatic juice
Part Two : Comparative study on the free amino acid in serum
and pancreatic juice among the diabetics,
the chronic pancreatitis and the pancreas cancer
Masahide SASAKI**

The Second Department of the Internal Medicine, Okayama University Medical School
(Director : Prof. Dr. Kiyoshi Hiraki)

The concentration and its dynamics of the amino acid in serum and pancreatic juice were observed comparatively among the diabetics the chronic pancreatitis and the pancreas cancer, together with the endocrine and exocrine function of pancreas. Patients with the chronic pancreatitis and/or the pancreas cancer were pointed out their abnormal exocrine function of the pancreas. On the contrary, the diabetics was proved to have an abnormal endocrine function and a disorder of the free amino acid metabolism in serum and pancreas juice, as followed.

1. Glutamic acid, valine and lysine were highly increased in the fasting serum amino acid of the diabetics. The dynamic change of amino acid concentration fluctuated more strongly in the course after P-S stimulation of the diabetics than of the normal control.
2. The time at which the concentration of amino acid would reach the maximal level, delayed significantly in the pancreas cancer as well as in the diabetics. Alternatively, in the chronic pancreatitis all the amino acids diminished their concentration in pancreas juice.
3. In regard with the concentration of the free amino acid recovered from pancreas juice after P-S stimulation, the diabetics reduced all of them other than alanine, glutamic acid and lysine which were inversely increased.