セクレチンの膵内外分泌作用に関する研究

第1編・十二指腸内塩酸ならびに I-Phenyl-I-Hydroxy-n-Pentane 注入と
合成セクレチン静脈内投与に対する
血中セクレチン濃度と膵外分泌反応の比較

神戸大学医学部内科学第二講座

大槻 真, 坂本 長逸, 前田 光雄, 尤 芳才,
山崎 富生, 岡野 邦泰, 馬場 茂明

The Effect of Secretin on Exocrine and Endocrine Pancreas
Part I: Plasma Secretin Concentration and Pancreatic
Exocrine Secretion after Intravenous Secretin or
Intraduodenal HCl and 1-Phenyl-1-Hydroxy-n-
Pentane Administration

**Makoto OTSUKI, Choitsu SAKAMOTO, Mitsuo MAEDA, Hosai YUU,
Tomio YAMASAKI, Kuniyasu OKANO and Shigeaki BABA**

The Second Department of Internal Medicine,
Kobe University School of Medicine
Kobe, Japan 650

A demonstration of the greater effect of oral glucose administration, as compared with intravenous administration, in stimulating a rise in serum insulin levels led to the hypothesis that during the passage through the gastrointestinal tract ingested glucose induces the release of intestinal factors which augment the beta-cytotropic effect of glucose. Recent work has suggested that secretin, a hormone which can be extracted from duodenal mucosa, has a significant insulinotropic effect in vivo and in vitro.

Intestinal acidification is presently the only recognized stimulus for the secretion of secretin. However, widely different results have been obtained by several laboratories concerning the beta-cytotropic action of endogenous secretin. Furthermore, overestimation of secretin release calculated on the basis of pancreatic bicarbonate secretion after intraduodenal instillation of HCl may indicate that intestinal acidification causes a release of not only secretin but also other stimulators of pancreatic exocrine and endocrine secretion.

In the present study we investigated the effect of intraduodenal infusion of HCl or 1-phenyl-1-hydroxy-n-pentane (PHP) on the concentration of immunoreactive secretin in portal plasma and pancreatic exocrine secretion, and compared it with that of intravenous synthetic secretin to further evaluate the beta-cytotropic effect of endogenous secretin. In addition, the effect of somatostatin on HCl-stimulated secretin and pancreatic exocrine

secretion was investigated.

Male Wistar rats weighing 250~300g and fasted overnight were used in all experiments. Under pentobarbital anesthesia, the abdomen was opened through a midline incision. A polyethylene catheter was inserted into the bile duct at the proximal end to drain out the bile. For measurement of pancreatic exocrine secretion, a calibrated capillary tube was attached to the free end of the pancreatic cannula which was inserted into the distal end of the common bile duct at a point shortly before it entered the duodenum. Every 10 min, the capillary tube was replaced and the rate of flow of the pancreatic juice down the tube was measured for an hour. A sample of the juice was diluted with physiological saline of 500 μ l and stored at -20°C until amylase assay. Blood samples were obtained through a polyethylene catheter placed in the portal vein.

Infusion of the duodenum was accomplished by a catheter inserted through an incision in the stomach into the duodenal bulb and kept in place by means of a tight ligature around the pylorus. Care was taken not to damage or ligate the gastroepiploic vessels. The following solutions were constantly introduced into the duodenum for 2 min (2ml/min): 0.1N-HCl, 200mg/kg/2ml PHP, and 2.5% arabic gum solution (placebo).

Synthetic secretin, dissolved in isotonic saline, was infused into the jugular vein for 20 min with a syringe pump at a rate of 10ng/kg/min. Somatostatin was dissolved in saline and administered intravenously by a syringe pump for 30 min, starting 10 min before the intraduodenal instillation of HCl and continuing for a further period of 20 min (50 μ g/kg/h). Plasma secretin concentrations were determined by radioimmunoassay using the double antibody method. Amylase activity in the pancreatic juice was assayed by the chromogenic method using blue-dyed starch polymer.

Both 0.1N-HCl and the 200mg PHP infusion elicited a rapid immunoreactive secretin (IRS) increase, reaching a peak value (HCl: 374.6 ± 26.3 , PHP: 335.4 ± 68.9 pg/ml) at 5 min. An acid load of 0.4mEq resulted in pancreatic amylase release about 12 times higher than the value obtained with the PHP instillation and synthetic secretin infusion (HCl: 2130.2 ± 250.9 , PHP: 173.5 ± 22.8 , intravenous secretin: 281.9 ± 62.3 Somogyi Units/10 min), though the portal venous IRS levels and the flow rate of the pancreatic juice were nearly the same.

This discrepancy between IRS levels and pancreatic amylase output may be explained by the release of other stimulators of pancreatic secretions during the HCl instillation. The HCl-stimulated IRS release and pancreatic flow rate were not influenced by somatostatin, though amylase secretion was significantly suppressed. This difference between the suppressive effects of somatostatin on IRS release and pancreatic exocrine secretions may indicate that HCl is a potent stimulant for the release of IRS but not for other stimulants of pancreatic exocrine secretion.

緒 言

膵外分泌, 特に重炭酸と膵液の分泌を促進する作用を有することが知られていたセクレチンに, さらに膵B細胞刺激作用があることが報告されてきた^(5, 7, 9, 10, 12, 14, 22~24, 30). セクレチンの持つ insulino-tropic action に関しては多くの研究がなされてきたが完全に純粋な製品が入手されていない現在, その結論を得ることは不可能と思われる. 一方内因性セクレチン分泌を介するインスリン濃度の変動に関しても, 内因性セクレチン分泌を刺激する方法や, インスリン測定用試料の採血部位などに問題が残されていた.

近年セクレチンの radioimmunoassay 法が開発され^(2, 6, 7, 28, 32), 内因性セクレチン分泌を促進する最も有効な刺激は十二指腸内酸性化であることが明らかにされた. この内因性セクレチン分泌増加を介して, インスリン分泌反応が起るとするもの^(3, 7, 8, 13)あるいはインスリン分泌は起らないとするもの^(5, 24, 25, 29)など種々の報告がある. しかしながら十二指腸内酸性化によってセクレチンのみが分泌されるのか, あるいは他の多くの消化管ホルモンが同時に分泌されるのかは明らかでなく, 十二指腸内酸性化に伴う血中インスリン濃度の変化を直ちに内因性セクレチン分泌増加を介するものであると結論するには問題がある. そこで今回はまず, 内因性セクレチン分泌を介するインスリン反応の研究に用いられている十二指腸内酸性化が, セクレチンのみの分泌をきたすのか, あるいは他の消化管ホルモンも同時に分泌させるのかをラット in vivo の実験で明らかにしようとした.

実 験 方 法

I. ラット標本

体重250~300 gのWistar系雄性ラットを15時間絶食後実験に供した. Pentobarbital (50mg/kg体重)の皮下注射で麻酔し, 背位に固定後腹部を正中切開し, 次いで十二指腸粘膜を損傷しないように注意して, 膵管の十二指腸側に金属針(内径0.5mm, 長さ7mm)を約3mm挿入し固定した. この金属針の遊離端にシリコンチューブを接続し, 10分毎に交換して液量とアミラーゼ分泌量の測定に用いた. 一方膵管の肝臓側は結紮切断し, 胆管にはポリエチレンチューブを挿入して胆汁を流出させた.

セクレチン測定には, 上腸間膜静脈の回腸側細血管よりポリエチレンチューブを挿入し, 先端を門脈内に固定し採血した門脈血を用いた. なお採血にあたってはEDTA (1.2mg/1ml血液)とTrasyol[®] (500 KIE/1ml血液)を使用し, 直ちに永冷し, 冷凍遠沈機にて分離し, セクレチン測定時まで-20℃に保存した.

ラット体温を一定に保つように注意し, 以下の実験を行った. (1) Placebo (2.5%アラビアゴム溶液) 注入群 (n=8) (2) I-phenyl-l-hydroxy-n-pentane (PHP: Pancoral[®] 200mg/kg/min 注入群 (n=12) (3) 0.1 N-HCl 2ml/rat/min 注入群 (n=10) (4) Somatostatin (GIF) 5 µg/kg/h 持続投与下で0.1 N-HCl 2ml/rat/min 注入群 (n=10) (5) 合成セクレチン10ng/kg/min 持続投与後 (n=8), なお, 各実験は麻酔開始後3時間目より行った^(17, 18).

II. 薬剤投与方法

(1) 0.1 N-HCl, PHP, Placebo 投与方法

胃大湾側に加えた小切開口よりポリエチレンチューブを十二指腸内へ入れ, 幽門部で結紮固定した. このチューブを通して37℃に加温した塩酸, PHP およびアラビアゴム溶液を定流ポンプで十二指腸内へ注入 (2 ml/rat/min, 2分間) し, 注入前, 注入後5, 10, 15, 20, 30, 45, 60分にセクレチン測定用採血を行い, 同時に10分毎に膵液を採取した. なお, PHP 溶液は200mg/kg/2mlになるように2.5%アラビアゴム溶液で希釈した.

(2) セクレチン投与方法

合成セクレチン (静岡薬大矢内原 昇教授合成, Lot NY-MK-5-73) を自動注入器を用いて10ng/kg/

min の濃度で頸静脈より20分間持続投与し、投与前、投与開始後5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60分に門脈血を採取しセクレチンを測定し、同時に10分毎に膵液を採取した。

(3) GIF 投与法

GIF (ペプチド奨励会提供, cyclic GIF No.50625) を、自動注入器を用いて $5 \mu\text{g/kg/h}$ の濃度で頸静脈より30分間持続投与した。この場合には GIF 投与開始10分後より塩酸 2 ml/rat/min を 2 分間十二指腸内へ注入した。

III. アミラーゼ活性測定

採取した膵液を 6% 牛アルブミン溶液で希釈した後、blue-dyed starch polymer を用いた色素澱粉法でアミラーゼ活性を測定した。アミラーゼ活性は、膵液量も計算に入れ、10分間当りの分泌量 (Somogyi Unit/10 min) で表わした。

VI. 血中セクレチン濃度測定

血中セクレチン濃度 (immunoreactive secretin: IRS) は、セクレチンキット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所) を用いた RIA 法によった。この方法での最低測定感度は、 25 pg/ml であった⁽²⁶⁾。

Fig. 1. Pancreatic flow rate and amylase output during intra-duodenal instillation of 0.1N-HCl (2 ml/rat/min; 2 min), PHP (200 mg/kg/2 ml/min; 2 min) and placebo (2.5% arabic gum solution 2 ml/rat/min; 2 min). Values are given as mean $\pm$ SE.

Fig. 2. Effects of intra-duodenal instillation of HCl, PHP and placebo on portal venous immunoreactive secretin (IRS) concentrations. Values are given as mean $\pm$ SE.

Fig. 3. Effect of intravenous infusion of GIF (5 ug/kg/h; 30 min as shown by the shaded area) on the concentration of IRS in portal venous blood and on the pancreatic flow rate during intraduodenal instillation of HCl. Shown are mean $\pm$ SE.

Fig. 4. Effect of intravenous infusion of GIF (shown by the shaded area) on pancreatic amylase output during intraduodenal instillation of HCl. Shown are mean $\pm$ SE.

Fig. 5. Concentration of IRS in portal venous blood and pancreatic flow rate and amylase output during intravenous infusion of synthetic secretin (10 ng/kg/min; 20 min, indicated by the shaded area). IRS levels and pancreatic flow rate and amylase output in response to intraduodenal instillation of HCl are shown in the right half, for comparison. Shown are mean $\pm$ SE.

実験結果

血中セクレチン濃度は塩酸および PHP の十二指腸内注入により各々注入前値 90.0 ± 10.3 pg/ml, 78.8 ± 4.5 pg/ml から注入 5 分後には頂値 374.6 ± 26.3 pg/ml, 335.4 ± 68.9 pg/ml に達し、以後漸減して、30 分後には注入前値にまで復した (Fig. 1)。一方 Placebo (2.5%アラビアゴム溶液) 注入では、血中セクレチン濃度は注入前値 65.8 ± 17.3 pg/ml であり、注入後有意の変動は示さなかった。

塩酸および PHP 注入に対する内因性セクレチン分泌反応には全く差を認めなかったが、この際の膵外分泌反応は、液量、アミラーゼ分泌量共塩酸刺激に対する反応の方が大きかった (Fig 2)。すなわち両刺激に対し、膵液増加反応の頂値は共に注入開始後の 10 分から 20 分までの 10 分間に認められ各々塩酸注入で 26.8 ± 5.8 μ l/10min, PHP 注入で 10.4 ± 1.0 μ l/10min であった。またアミラーゼ分泌反応も、観察期間 60 分を通じて、塩酸注入に対する反応が PHP 注入に対する反応に比し、著明に高く、頂値は各々 2130.2 ± 250.9 S.U./10min, 173.5 ± 22.8 S.U./10min であった。

そこで内因性セクレチンあるいはパankoレオザイミンの分泌を抑制することが知られている GIF^(4, 21, 31) 持続投与下で十二指腸内へ塩酸を注入したところ、血中セクレチン濃度の増加反応は低下傾向 (頂値 292.4 ± 84.2 pg/ml) を示したが有意差はなく、反応様式も GIF 非投与群と同じであった。膵液分泌反応にも、GIF 持続投与による変化は全く認められなかった (Fig 3)。しかしながら膵アミラーゼ分泌量は、塩酸注入開始 10 分後から 20 分後まででは 1004.3 ± 206.6 S.U./10min, 20 分後から 30 分後まででは 686.0 ± 165.7 S.U./10min と GIF 非投与群に比べ有意に低下した (Fig 4)。

塩酸十二指腸内注入に対する膵外分泌反応が内因性セクレチン分泌増加のみを介しているのか否かを検討するために、合成セクレチン投与に対する膵外分泌反応を検討した。塩酸注入に反応して 20 分間に分泌されたセクレチン量に等しい血中セクレチン濃度が得られるように合成セクレチンを 10 ng/kg/min の濃度で頸静脈より自動注入器で 20 分間持続投与したところ、膵液分泌反応は頂値 23.4 ± 2.8 μ l/10min と塩酸注入に対する反応 (頂値 26.8 ± 5.8 μ l/10min) と有意差を認めなかったが、膵アミラーゼ分泌量は頂値が 281.9 ± 62.3 S.U./10min と塩酸注入に対する反応 (頂値 2130.2 ± 250.9 S.U./10min) に比べ著明に低くかった。 (Fig 5)。

考 案

1902 年 Bayliss と Starling⁽¹⁾ が、神経を切断した小腸内へ塩酸を注入すると膵外分泌が刺激されることを発見し、消化管ホルモンとしてのセクレチンの存在を始めて明らかにした。以来、十二指腸内酸性化が内因性セクレチン分泌をきたす最も有効な刺激であるとされてきた。Fahrenkrug ら⁽¹⁵⁾ も豚十二指腸内へ生理的食塩水、ブドウ糖、アミノ酸、脂肪乳液、塩酸および pH を 1.0 から 7.0 に調整した食物を投与し、門脈血中のセクレチン濃度を RIA 法で測定し、pH 1.0 に調整した食物と塩酸を注入した場合のみ、内因性セクレチン分泌が増大することを報告し、十二指腸内酸性化のみが、内因性セクレチン分泌を刺激するものであるとしたが、私達の今回の実験結果では、十二指腸内酸性化だけではなく、PHP (pH 5.0) 注入時にも、同程度の内因性セクレチン分泌が認められ、その反応様式並びに時間経過もほぼ一致していた。しかしこのような内因性セクレチンの分泌量と膵外分泌反応の程度は一致せず、塩酸注入に対する膵外分泌反応は PHP 注入に対する反応よりも大きく、その頂値でみると、膵液量は 2.5 倍、膵アミラーゼ分泌量は 10 倍の反応を示した。

塩酸注入に対して分泌される内因性セクレチン量に匹敵する量として、血中セクレチン濃度が 200 pg/ml になるように合成セクレチン (10 ng/kg/min, 20 分) を持続投与した際の膵外分泌反応をみると、膵液分泌量は、塩酸注入群と外因性セクレチン持続投与群で有意差を認めなかったが、膵アミラーゼ分泌量は、塩酸注入群の方が外因性セクレチン投与群に対し著明に大きかった。

以上のごとき，内因性あるいは外因性セクレチン量と，それに対する膵外分泌反応との間の解離は，十二指腸内塩酸注入によって分泌されてくる膵外分泌刺激物質がセクレチンだけではないことを示している。ここには神経系やセクレチン以外のホルモン刺激（例えばパankレオザイミン）機構が関与しているものと思われる。セクレチンの膵外分泌に対する作用はパankレオザイミンやVIPなど他の消化管ホルモンによって相乗作用を示すことはよく知られており^(15, 20, 28)種々の消化管ホルモンが塩酸注入によって同時に分泌されるために，膵アミラーゼ分泌量が，セクレチン単独投与時よりも大きいものと推察される。

このような事実から，塩酸注入時のインスリン分泌^(3, 7)や，耐糖能の上昇^(10, 12)を直ちに内因性セクレチンの作用であると結論すること^(3, 7)は危険である。

外因性セクレチンやパankレオザイミンの作用に対するGIFの効果に関しては未だ一定していないが，^(4, 11, 16, 21, 31)塩酸注入時や摂食後の内因性セクレチンやパankレオザイミン分泌を抑制することは一般に認められている^(4, 21, 31)。Bodenら⁽⁴⁾は塩酸注入時にGIFを投与し，内因性セクレチン分泌が完全に抑制され，膵外分泌も部分的に低下することを示しているし，Wilsonら⁽³¹⁾もまた，摂食刺激による膵外分泌反応がGIFで完全に抑制されるとしている。ところが私達の実験結果では，GIF持続投与下でも塩酸注入に対する内因性セクレチン分泌反応はほとんど抑制されなかった。内因性セクレチン分泌量は，十二指腸内へ注入する塩酸溶液の量や塩酸の濃度とは関係なく，単位時間当りの酸注入量（mEq/min）と関係しており^(19, 27)，今回の実験に用いた0.1 mol 塩酸 2 ml/min（0.2 mEq/min）が，内因性セクレチン分泌の最大反応をきたす以上の量であった⁽²⁷⁾ために，GIFで抑制されなかったものと考えられる。あるいは，投与したGIF量が5 μ g/kg/hと低濃度であったために内因性セクレチン分泌を抑制出来なかった可能性も考えられるが，この濃度のGIF投与により，膵アミラーゼ分泌量が有意に低下しており，セクレチン以外の膵アミラーゼ分泌に関与している因子は十分抑制しているといえる。このような観察結果からして，塩酸注入は内因性セクレチン分泌に対しては強い刺激作用を有しているが，膵酵素分泌を促進する因子に対しては比較的弱い刺激作用しか有していないものと思われる。

結 語

1. ラット十二指腸内塩酸注入時の内因性セクレチン分泌反応と膵外分泌反応を同時に測定し，他のセクレチン分泌刺激物質PHP注入時や，合成セクレチン投与時の反応と比較検討した。
2. 内因性セクレチン分泌反応は，塩酸注入時とPHP注入時では差がなかった。
3. 膵外分泌反応，特にアミラーゼ分泌量は塩酸注入時がPHP注入時や合成セクレチン投与時より著明に大きかった。
4. GIF投与により塩酸注入時の膵アミラーゼ分泌量は有意に低下したが，セクレチン分泌反応と膵液分泌反応は全く変化しなかった。
5. 十二指腸内塩酸注入は，内因性セクレチンだけではなく，膵外分泌を促進する他の多くの因子を分泌させるものと思われた。

本稿の一部は第25回日本内分泌学会西部部会総会で発表した。

合成セクレチンを御提供していただいた静岡薬科大学，矢内原昇教授，合成Somatostatinを御提供していただいたペプチド奨励会榊原俊平博士に深謝いたします。

なを，本研究の一部は文部省科学研究費によった。

文 献

- 1) Bayliss, M.W. and Starling, E.H.: The mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol. (London)* 28: 325–353, 1902.
- 2) Boden, G. and Chey, W.Y.: Preparation and specificity of antiserum to synthetic secretin and its use in a radioimmunoassay (RIA). *Endocrinol.* 92: 1617–1624, 1973.
- 3) Boden, G., Essa, N., Owen, O.E. and Reichle, F.A.: Effect of intraduodenal administration of HCl and glucose on circulatory immunoreactive secretin and insulin concentration. *J. Clin. Invest.* 53: 1185–1193, 1974.
- 4) Boden, G., Sivitz, M.C., Owen, O.E., Essa, N. and Landor, J.H.: Somatostatin suppresses secretin and pancreatic exocrine secretion. *Science*, 190: 163–164, 1975.
- 5) Boyns, D.R., Jarrett, R.J. and Keen, H.: Intestinal hormones and plasma insulin: an insulintropic action of secretin. *Brit. Med. J.* 1: 676–679, 1967.
- 6) Byrnes, D.J. and Marjason, J.P.: Radioimmunoassay of secretin in plasma. *Horm. Metab. Res.* 8: 361–365, 1976.
- 7) Chisholm, D.J., Young, J.D. and Lazarus, L.: The gastrointestinal stimulus to insulin release I. Secretin. *J. Clin. Invest.* 48: 1453–1460, 1969.
- 8) Czyzyk, A., Szadkowski, M., Rogala, H. and Lawecki, J.: Effect of phenformin on the exocrine function of the pancreas and on insulin secretion after intraduodenal infusion of HCl and intravenous injection of secretin. *Diabetes* 22: 932–937, 1973.
- 9) Danielsson, A. and Lernmark, A.: Effects of pancreozymin and secretin on insulin release and the role of the exocrine pancreas. *Diabetologia* 10: 407–409, 1974.
- 10) Deckert, T.: Stimulation of insulin secretion by glucagon and secretin. *Acta Endocrinol (Kbh)*. 57: 578–584, 1968.
- 11) Dollinger, H.C., Raptis, S. and Pfeiffer, E.F.: Effects of somatostatin on exocrine and endocrine pancreatic function stimulated by intestinal hormones in man. *Horm. Metab. Res.* 8: 74–78, 1976.
- 12) Dupre, J.: An intestinal hormone affecting glucose disposal in man. *Lancet*, i: 672–673, 1964.
- 13) Dupre, J., Curtis, J.D., Unger, R.H., Waddell, R.W. and Beck, J.C.: Effects of secretin, pancreozymin or gastrin on the release of the endocrine pancreas to administration of glucose or arginine in man. *J. Clin. Invest.* 48: 745–757, 1969.
- 14) Enk, B.: Secretin-induced insulin release II Dose-response relation. *Acta Endocrinol (Kbh)*. 82: 312–317, 1976.
- 15) Fahrenkrug, J., Schafflitzky de Muckadell, O.B. and Host, J.J.: Plasma secretin concentration in anesthetized pigs after intraduodenal glucose, fat, amino-acids, or meals with various pH. *Scand. J. Gastroenterol.* 12: 273–279, 1977.
- 16) Foelsch, U.R., Landkisch, P.G. and Creutzfeldt, W.: Effect of somatostatin on basal and stimulated pancreatic enzyme secretion and on stimulated volume and bicarbonate output in the rat. *Eur. J. Clin. Invest.* 6: 314, 1976.
- 17) Heatley, N.G.: Assay of secretin in the rat. *J. Endocr.* 42: 535–547, 1968.
- 18) Heatley, N.G.: The assay of pancreozymin, and of secretin and pancreozymin simultaneously, in the rat. *J. Endocr.* 42: 549–557, 1986.
- 19) Konturek, S.J., Tasler, J. and Obtulowicz, W.: Pancreatic dose response to synthetic secretin and intraduodenal acid in dogs. *Digest. Disease*, 15: 987–991, 1970.
- 20) Konturek, S.J., Thor, P., Dembiniski, A. and Kroi, R.: Comparison of secretin and vasoactive intestinal peptide on pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterol.*

- 68: 1527–1535, 1975. 21) Konturek, S.J., Tasler, J., Obtulowicz, W., Coy, D.H. and Schally, A.V.: Effect of growth hormone-release inhibiting hormone on hormones stimulating exocrine pancreatic secretion. *J. Clin. Invest.* 58: 1–6, 1976.
- 22) Kraegen, E.W., Chisholm, D.J., Young, J.D. and Lazarus, L.: The gastrointestinal stimulus to insulin release II A dural action of secretin. *J. Clin. Invest.* 49: 524–529, 1970.
- 23) Lerner, R.L.: The augmentation effect of secretin on the insulin response to known stimuli: specificity for glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 1–9, 1977.
- 24) Mahler, R.J. and Weisberg, H.: Failure of endogenous stimulation of secretin and pancreaticozym release to influence serum insulin. *Lancet*, i: 448–451, 1968.
- 25) O'Connor, F.A., Buchanan, K.D., Connon, J.J. and Shahidullah, M.: Secretin and insulin: response to intraduodenal acid. *Diabetologia*, 12: 145–148, 1976.
- 26) 大槻 眞, 坂本長逸, 前田光雄, 岡野邦泰, 尤 芳才, 山崎富生, 馬場茂明: 1-Phenyl-1-hydroxy-n-pentane の十二指腸内注入によるセクレチン分泌と膵外分泌反応, 日本消化器病学会雑誌, 75: 359–365, 1978 予定. 27) Preshaw, R.M., Cooke, A.R. and Grossman, M.I.: Quantitative aspects of response of canine pancreas to duodenal acidification. *Am. J. Physiol.* 210: 629–634, 1966.
- 28) Rhodes, R.A., Tai, H.H. and Chey, W.Y.: Observations on plasma secretin levels by radioimmunoassay in response to duodenal acidification and to meat meal in humans. *Digest. Disease*, 21: 873–879, 1976. 29) Schaffalitzky de Muckadell, O.B., Fahrenkurug, J. and Holst, J.J.: Plasma secretin concentration and pancreatic exocrine secretion after intravenous secretin or intraduodenal HCl in anesthetized pigs. *Scand. J. Gastroenterol.* 12: 267–272, 1977.
- 30) Unger, R.H., Ketterer, H., Eisentraut, A. and Dupre, J.: Effect of secretin on insulin secretion. *Lancet*, ii: 24–26, 1966.
- 31) Wilson, R.M., Boden, G., Shore, L.S.: and Essa-Koumar, N.: Effect of somatostatin on meal-stimulated pancreatic exocrine secretions in dogs. *Diabetes*, 26: 7–10, 1977.
- 32) Young, J.D., Lazarus, L., Chisholm, D.J. and Atkinson, F.F.: Radioimmunoassay of secretin. *J. Nucl. Med.* 9: 641–642, 1968.