膵内分泌の神経体液性調節 交感神経系の Insulin 追加分泌調節機構にかんする研究

東京大学医学部冲中内科教室

金 東 昭 雄

ROLE OF THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN INSULIN SECRETION

BY

Akio Kaneto

Okinaka Clinic, School of Medicine, Tokyo University, Tokyo

With the insulin assay using hypophysectomized-adrenodemedullated rats the following facts were observed in dogs:

1. The transient increase of the plasma insulin concentration in the cranial pancreaticoduodenal vein following intravenous glucose administration was abolished after bilateral sections of the splanchnic nerves, of the sympathetic trunks, of the vertebral nerves, or after bilateral stellate and caudal cervical ganglionectomy.

The rise of the concentration, however, was observed after transection of the upper thoracic spinal cord, after bilateral sections of the ansae subclaviae, of the directly connected branches of the stellate ganglia with the spinal nerves (C7, C8 and Th1), or after bilateral cranial cervical ganglionectomy.

2. The blood flow in the cran. pancreatico-duodenal vein was not significantly changed after bilateral section of the vertebral nerves or transection of the upper spinal cord.

3. No significant increase of the plasma insulin concentration was found following electric stimulation of the distal ends of the splanchnic nerves.

From these results the conclusion is that such sympathetic pathway as the splanchnic nerves, sympathetic trunks, stellate ganglia and vertebral nerves, is indispensable for the elevation of the plasma insulin concentration, and a possibility of the action of the nervous system as a centripetal reflex arc in insulin secretion was discussed.

Through all of these experiments no correlation was found between plasma insulin concentrations in the pancreatic vein and glucose tolerance.

目 次

I. 緒 論

II. 実験方法

実験動物

実験方式

III. 実験成績

A. 糖負荷後の Insulin 追加分泌におよぼす交感神経系の影響

1. 内臓神経の切断
2. 脊髓の切断ならびに星状および下頸神経節の剔出
3. 脊髓のみの切断
4. 星状および下頸神経節の剔出
5. 上頸神経節の剔出
6. 星状神経節連絡枝の切断
 - (1) 胸部交感神経幹の切断
 - (2) 鎖骨下神経係蹄の切断
 - (3) 胸部交感神経幹、鎖骨下神経係蹄以外の連絡枝の切断
 - (4) 脊髓神経と直接連絡する枝の切断
 - (5) 椎骨神経の切断
- B. 内臓神経末梢端電気刺激の前後における上臍十二指腸静脈血漿中の Insulin 濃度
- C. 椎骨神経または第3胸髄の切断後糖負荷を行なった前後の上臍十二指腸静脈血流量ならびに大腿動脈血圧

IV. 考 案

- A. 内臓神経の Insulin 分泌調節について
- B. 交感神経系の Insulin 分泌調節について
- C. 静脈内負荷時の糖同化曲線と Insulin 追加分泌との関連について

V. 結 論

〔附〕文献

I. 緒 論

自律神経と内分泌臓器とは一つの体系を成して生体内代謝の調節機構に重要な役割を演ずるものとされているが、膵内分泌の神経性支配、なかなか、その生理的意義は今日なお全く不明に属する。Insulin 分泌の神経性調節に関しては組織学的検討も試みられてはいるが、内分泌腺組織の細胞像とその分泌機能との関連には現在なお不明の点が多い。またこれを機能的に解明せんとした従来の試みは、殆どすべて Insulin の血糖降下作用に着目し、ある特定の神経に種々な侵襲を加えた際の空腹時血糖値の変動、糖同化曲線の様相、または肝筋糖原量の増減等を観察し、その成績から Insulin 分泌の神経性支配を間接的に論じているに過ぎない。しかしながら、すでに当教室の葛谷および小坂等¹⁾が指摘した如く、Insulin 追加

分泌の有無と血糖降下との間には必ずしも直接不可分の関係が認められず、かゝる方法で Insulin 分泌の神経性調節機構を検索することは方法そのものに欠陥があるものとする。

最近当教室の井出²⁾は下垂体副腎髄質剔出ラッテによる微量 Insulin 測定法を用いて臍静脈血中 Insulin 量を検討することにより、犬の右側迷走神経末梢端の電気刺激が急激な一過性の Insulin 分泌亢進を招くこと、ならびに、糖またはアミノ酸の静注或は成長ホルモンの筋注の後に招来される Insulin 追加分泌の調節機序に、同神経が密接に関与することを明らかにした。

ここに、わたくしは同じ生物学的測定法³⁾を用いて臍静脈血中の Insulin を直接定量し、糖負荷後に起こる Insulin 分泌亢進に及ぼす交感神経系切断の影響、ならびに内臓神経末梢端の電気刺激が臍静脈血中 Insulin 量に及ぼす影響を観察し、Insulin 分泌と交感神経との関係について注目すべき成績を得たので以下これについて報告する。

II. 実験方法

実験動物

体重10kg前後の雄の成犬32頭を用い、数日間一定の食餌を与え、実験前18時間は空腹状態に保持した。

実験方式

A. 交感神経に属すると思われる神経の一部を切断し、糖負荷を行なった場合の臍静脈血中 Insulin 濃度を測定する。B. 内臓神経末梢端を電氣的に刺激し、同血中 Insulin 濃度を測定する。C. 交感神経に属すると思われる神経の一部を切断し、糖負荷を行なった場合の臍静脈血流量を測定するという三つの方法を行なった。これらをさらに詳細に述べると、

A. 交感神経系切断実験

Ravonal 麻酔*後直ちに交感神経系の所々に、

*注射用チオペンタール・ナトリウム 0.5g を 20cc の蒸留水に溶かし、始めにその半量を静注し、残りを適時分割追加した。

下記の如き切断ないし剔出の操作を、すべて両側性に加えた後、やく2時間して体重毎kg当り1gの葡萄糖(50%水溶液)を10分かけて大腿静脈内に注入し、その前後経時的に上臍十二指腸静脈血漿*中の Insulin 濃度、ならびに耳静脈血糖値を測定した。血漿中 Insulin 濃度の測定は下垂体副腎髄質剔出ラッテ法⁵⁾で、また血糖値の測定は Hagedorn-Jensen 氏法で行なつた。

1. 内臓神経の切断—3例.

大小内臓神経を腹腔神経節の直上で切断した。

2. 脊髓の切断ならびに星状および下頸神経節の剔出—6例.

第3胸髄を中心とする高さ(Th 4, Th 3—4, Th 3, Th 4—5, Th 2又はTh 2—3)で脊髓を完全に横断するとともに、星状及び下頸神経節の剔出を併わせ行なつた。なお下頸神経節剔出の際には迷走神経を損傷しないよう注意した。

3. 脊髓のみの切断—3例.

Th 4—5, Th 3, またはL 1の高さで横断した。

4. 星状及び下頸神経節の剔出—3例.

5. 上頸神経節の剔出—2例.

6. 星状神経節連絡枝の切断—9例, すなわち(図A参照).

(1) 胸部交感神経幹の切断—1例.

下頸部から同神経幹を露出し、星状神経節の下方約1cmの高さで切断した。

(2) 鎖骨下神経係蹄の切断—2例.

(3) (1)及び(2)以外の連絡枝の切断—2例.

(4) 脊髓神経と直接連絡する枝の切断—1例.

Th 2及びTh 3神経との連絡枝は甚だ短く、手按困難のためC 7, C 8及びTh 1神経との連絡枝のみを切断した。

(5) 椎骨神経の切断—3例.

同神経が椎骨動脈に達する直前で切断した。うち1例(No.28)については40日後再び糖負荷による実験を行なつた。

*採血前約30分に開腹して採血の前処置を行なつた。

Fig. A. The stellate and caudal cervical ganglia. Left side. (From THE ANATOMY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN THE DOG by Nicholas James Mizeres, Am. J. Anatomy, March, p. 298, 1955).

なお以上の切断ないし剔出は全例剖検によつて確認した。

B. 内臓神経末梢端刺激実験

Ravonal 麻醉犬4頭の副腎静脈及び後腹壁の静脈を副腎の近くで両側性に結紮し、大小内臓神経を横隔膜が後腹壁に接着する部位近くで片側性に切断し、やく1時間後その末梢端を1 volt, 1.5 msec, 50cycleの矩形波で電氣的に刺激し、刺激前後の上臍十二指腸静脈血漿中の Insulin 濃度ならびに末梢血糖値を測定した。

C. 上臍十二指腸静脈血流量ならびに血圧の測定

Ravonal 麻醉犬各1頭の椎骨神経または第3胸髄の切断2時間後、Heparin*を静注して凝血を防ぎ、内径やく2mmの細いビニール管の一端を臍静脈に、他端を大腿静脈に挿入して後、糖負荷を行ない、以後随時同管に目盛りした定まれる二点間を、外部から送られた小気泡が通過する時間を秒時計で測定し、臍静脈血流量を算出した。な

*5 ccの中に5,000ヘパリン単位含有の Heparin sodium 注射液の半量を初回に静注し、残りを適時分割追加した。

Fig. B. Sympathetic pathway showing how lesions at various points affect extrasecretion of insulin following glucose administration.
+ preserved, - abolished.

お同時に大腿動脈血圧を自動描記し、その変動を併せ追究した。

III. 実験成績

A. 糖負荷後の Insulin 追加分泌に及ぼす交感神経系の影響 (図B参照)

正常犬について、実験方法の項に記載した如き糖負荷を行なった際の膵静脈血中 Insulin 濃度の変動ならびに糖同化曲線の様相に関しては、既に沖中等²⁾によつて報告せられ、その成績は第1図に示す如くである。以下示す諸図にはこの平均値が破線で表わされている。

1. 内臓神経の切断

この際の膵静脈血中 Insulin 濃度は第1表第2図の如くで、対照犬において毎常認められる濃度の上昇は認められなかつた。しかも糖同化曲線は3例のうち2例において短縮の傾向を示した。

2. 脊髄の切断ならびに星状および下頸神経節の剔出

この場合にも第2表第3図の如く、糖負荷後の Insulin 濃度の上昇は認められなかつたが、糖同化曲線は全例短縮を示した。

第1表 内臓神経切断の影響

糖負荷前後の膵静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)					
例	前	後60分	90分	120分	150分
No. 1	0.28	0.33	0.32	0.27	—
No. 2	—	—	0.42	—	—
No. 3	—	—	0.28	0.33	0.28

Fig. 1. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein (white columns) and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G).
Dash lines represent mean values respectively.

Fig. 2. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after splanchnectomy.
Dash lines represent control values respectively.

なお No. 9 について、糖負荷 180 分後、右側迷走神経を横隔膜の直上で切断、その末梢端を既述の条件で電氣的に刺激したところ、膵静脈血中 Insulin 濃度は直ちに 1.9mu/ml に上昇した。

第2表 脊髄切断ならびに星状および下頸神経節剔除の影響

糖負荷前後の降静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)									
例	切断位	前	後30分	60分	90分	120分	150分	180分	210分
No. 4	Th 4	0.38	—	0.39	0.47	0.50	1.0 *	—	—
No. 5	Th 3—4	—	—	—	—	—	0.42	0.48	0.39
No. 6	Th 3	—	—	—	—	0.54	0.60	0.37	0.48
No. 7	Th 4—5	0.48	0.46	—	0.42	—	0.48	—	—
No. 8	Th 2	—	—	—	0.39	0.35	0.42	—	—
No. 9	Th 2—3	—	—	—	—	0.43	0.44	—	—

Fig. 3. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after spinal cord transection, and stellate and caudal cervical ganglionectomy.

Dash lines represent control values respectively.

3. 脊髄のみの切断

この場合には、第3表第4図のごとく、糖負荷後の Insulin 濃度の上昇は全例に明らかに認められた。また糖同化曲線は L 1 切断の後でも他と同程度の短縮を示した。

4. 星状および下頸神経節の剔除

かゝる神経節のみを剔除した際には、脊髄単独

第3表 脊髄切断の影響

糖負荷前後の降静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)				
例	切断位	前	後90分	120分
No. 10	Th 4—5	0.33	0.80	2.10
No. 11	Th 3	0.42	—	1.05
No. 12	L 1	0.32	0.84	0.50

Fig. 4. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after spinal cord transection.

Dash lines represent control values respectively.

切断の場合と異なり、第4表(A)第5図のごとく、糖負荷後の Insulin 濃度の上昇は全例において認められなかった。また糖同化曲線は必ずしも一定の傾向を示さなかった。

5. 上頸神経節の剔除

この場合には第4表(B)第6図のごとく、Insulin 濃度の上昇は全例に認められた。また糖同化曲線は一定の傾向を示さなかった。

6. 星状神経節連絡枝の切断

(1) 胸部交感神経幹の切断

この場合には第5表(A)第7図のごとく、糖

* 6例のうち、この一点のみが高い値を示しているが、これは Grubbs の検定法により ($T=2.135 > T_{0.05} = 1.996$), 5%の危険率で棄てられる。

第4表 星状および下頸神経節剔除 (A) または上頸神経節剔除 (B) の影響

		糖負荷前後の脾静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)					
例		前	後60分	90分	120分	150分	180分
A	No. 13	0.29	0.31	0.40	0.29	—	—
	No. 14	—	—	0.31	0.34	—	—
	No. 15	0.27	—	—	0.44	0.39	0.42
B	No. 16	—	—	0.70	1.25	—	—
	No. 17	0.40	—	—	0.85	0.52	—

Fig. 5. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after stellate and caudal cervical ganglionectomy. Dash lines represent control values respectively.

Fig. 6. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after cranial cervical ganglionectomy. Dash lines represent control values respectively.

第5表 星状神経節連絡枝切断の影響 (1)

- A. 胸部交感神経幹の切断
 B. 鎖骨下神経係蹄の切断
 C. A, B 以外の連絡枝の切断
 D. 脊髄神経 (C 7—Th 1) との間の直接連絡枝の切断

		糖負荷前後の脾静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)				
例		前	後60分	90分	120分	150分
A	No. 18	—	—	0.26	0.27	—
	No. 19	—	—	1.15	0.80	—
B	No. 20	0.35	0.31	—	1.15	—
	No. 21	0.24	—	0.28	0.21	—
C	No. 22	—	—	—	0.23	—
	No. 23	—	—	0.62	1.15	0.68

Fig. 7. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after sympathectomy below stellate ganglion, and electric stimulation (S) of rostral end of sympathetic trunk. Dash lines represent control values respectively.

負荷後の脾静脈血中 Insulin 濃度の上昇は認められなかったが、糖同化曲線は著変を示さなかった。

(2) 鎖骨下神経係蹄の切断

この場合には第5表(B)第8図のごとく、Insulin 濃度の上昇は明らかに認められた。また糖同化曲線は著変なきか、または延長を示した。

Fig. 8. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after section of ansa subclavia. Dash lines represent control values respectively.

Fig. 9. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after section of other rami of stellate ganglion than ansa subclavia. Dash lines represent control values respectively.

(3) 胸部交感神経幹、鎖骨下神経係蹄以外の連絡枝の切断

この場合には第5表(C)第9図のごとく、Insulin 濃度の上昇は認められなかった。また糖同化曲線は著変なきか、または延長を示した。

(4) 脊髄神経(C7-Th1)と直接連絡する枝の切断

この場合には第5表(D)第10図のごとく、Insulin 濃度の上昇は明らかに認められ、糖同化曲線も著変を示さなかった。

Fig. 10. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after section of rami of stellate ganglion directly connected with spinal nerves (C7, C8 & Th 1.) Dash lines represent control values respectively.

Fig. 11. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after section of vertebral nerve, and electric stimulation (S) of rostral end. Dash lines represent control values respectively.

(5) 椎骨神経の切断

この場合には第6表第11図のごとく、糖負荷後の腓静脈血中 Insulin 濃度の上昇は全例において認められず、うち1例(No.26)は40日を経てふたたび糖負荷を行なったが、Insulin 濃度の上昇は依然として認められなかつた。しかも糖同化曲線は対照群のそれに比して、いずれも著しい差異を示さなかつた。

第6表 星状神経節連絡枝切断の影響(2)
椎骨神経の切断

糖負荷前後の腓静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)				
例	前	後90分	120分	150分
No. 24	0.21	0.22	0.28	—
No. 25	0.30	0.36	0.35	0.39
No. 26	—	0.38	0.23	0.39
No. 26を40 日後再検	—	0.32	0.26	0.25

第7表 内臓神経末梢端電気刺激前後の腓静脈血中 Insulin 濃度 (mu/ml)

例	刺激側	前	後10分	30分	60分	90分	120分
No. 27	左	0.22	0.22	0.25	0.21	—	—
No. 28	左	0.24	—	0.27	0.34	0.42	0.27
No. 29	左	0.28	0.25	0.32	0.23	—	—
No. 30	右	0.56	0.34	0.52	—	0.54	0.34

Fig. 13. Circulating blood volume in cran. pancreaticoduodenal vein, blood pressure in femoral artery and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after section of vertebral nerve. 1-18-57

Fig. 12. Plasma insulin concentrations in cran. pancreaticoduodenal vein and blood sugar levels in ear vein following electric stimulation (S) of peripheral end of splanchnic nerves.

B. 内臓神経末梢端電気刺激の前後における上 腓十二指腸静脈血漿中の Insulin 濃度

刺激により一過性の過血糖が急激に招来されたのにも拘わらず、腓静脈血中の Insulin 濃度は第7表第12図のごとく著しい変動を示さなかつた。

Fig. 14. Circulating blood volume in cran. pancreaticoduodenal vein, blood pressure in femoral artery and blood sugar levels in ear vein following intravenous glucose administration (G) after transection of spinal cord (Th 3-4). 2-1-58

C. 椎骨神経または第3胸髄の切断後、糖負荷を行なった前後の上臍十二指腸静脈血流量ならびに大腿動脈血圧

第13図ならびに第14図のごとく、血流量はいずれも著変を呈しなかつたが、血圧は脊髓切断の例(No.32)において漸次低下を示した。

IV. 考 案

A. 内臓神経の Insulin 分泌調節について

従来 Insulin 分泌と内臓神経との関係についての検討は必ずしも数少なくない。すなわち Doppler & Steinmetzer(1926)⁴⁾, Sendrail & Cahuzac (1937)⁵⁾, 高橋 (1952)⁶⁾ 等は、犬の臍動脈周囲神経を化学的に腐蝕すれば一定期間後空腹時血糖値の下降することを認め、かゝる現象を主として交感神経線維遮断の結果、臍血流が増し、ラ氏島への抑制効果が除かれて Insulin 分泌が亢進したためと考えた。また久本 (1928)⁷⁾ は家兎の内臓神経切断が Insulin 低血糖を増強することを認め、藤井 (1934)⁸⁾ も同神経切断が二次性低血糖を増強、肝糖原を増量、筋糖原を減量するとし、いずれも Insulin 分泌亢進によつて惹起されるものと説明した。さらに小坂一郎 (1932)⁹⁾ は、犬の胸管リンパ中の血糖降下性物質が Adrenalin, Cocain, Picrotoxin, 甲状腺剤等の投与によつて減少するのは、内臓神経中枢の興奮を介して Insulin 分泌が抑制される結果と想定した。

一方、椋尾 (1932)¹⁰⁾, 中川等 (1932)¹¹⁾ は副腎の上方で内臓神経末梢端を電気刺激した際、心肺臍標本における循環血糖量の時間的減少率が増強し、心筋糖原が増量することを認め、ついで瀬戸・植田 (1934), 植田 (1935)¹²⁾ も同じ方法で家兎血糖降下性物質の増加を見、さらに内臓神経を走る交感神経線維の機能を遮断する目的で内臓神経節および上腸間膜神経節に2% Nicotin を塗布した後、内臓神経を電気刺激することにより臍静脈血中の血糖降下性物質の増量するのを認め、その結果を脊髓副交感神経の刺激によるものと考えた。さらに瀬戸 (1937) は犬の有神経心肺臍標本について、Adrenalin 注射による臍静脈血中の

血糖降下性物質の増量が内臓神経切断後に消失することから、Adrenalin の Insulin 分泌促進効果は自律神経中枢の興奮が臍への神経を介して発来するものと論じている。また谷島 (1934)¹³⁾ は犬の両側迷走神経を切断、副腎静脈を結紮、内臓神経節に2% Nicotin を塗布した後、大内臓神経を電気刺激して末梢血糖値の低下ならびに肝糖原の増量するのを認め、以て脊髓副交感神経の Insulin 分泌促進作用を証明し得たものと述べている。

以上は内臓神経が Insulin 分泌の調節機序に関与するとする従来の見解の主要なものであるが、これに対し否定的立場をとるものもある。すなわち Britton (1925)¹⁴⁾ は犬の片側副腎を剔除、肝神経切断後、同側内臓神経を電気刺激しても血糖は特異な変動を示さないが、肝神経健常時には上昇することから、内臓神経の Insulin 分泌支配を否定し、Colwell (1930)¹⁵⁾ も猫に一定量の糖を一定時間持続注入して血糖および尿糖を一定に保持せしめ、さらに一側副腎を剔除、肝神経切断後、同側内臓神経を刺激したが、血糖および尿糖になんらの変動をも認めないことから、臍動脈周囲交感神経線維には Insulin 分泌機能が認められないと論じた。また Homans (1915)¹⁶⁾ は内臓神経の長期間の電気刺激がラ氏島に特異な組織学的変化を招来しないことを述べ、星 (1926)¹⁷⁾ は家兎の迷走神経刺激によつて血中に正常家兎血糖降下性物質が増量するが、この増量の程度は内臓神経切断によつてなんら影響されないことから、交感神経系は Insulin 分泌に関与しないと結論している。さらに de Takats & Cuthbert (1932)¹⁸⁾ は糖尿病患者の過血糖を抑制する目的で内臓神経を切断、副腎神経を剔除したが、結果は陰性に終つたといい、Simeone & Vavoudes (1948)¹⁹⁾ も人体で内臓神経を切断したが、Insulin 感性の増強を認めなかつたという。

以上述べたごとく、内臓神経と Insulin 分泌との関係については、あるいは内臓神経の興奮は Insulin 分泌を抑制するとし、あるいは同神経中

に分泌促進線維が存在するとし、また、あるいは Insulin 分泌調節における内臓神経の関与を全面的に否定する等、従来の諸家の主張は全く一致していない。かゝる不一致を招いた主な原因は、Insulin 分泌を肯定し、あるいは否定した判断の指標が適切ではなかつたためと考えられる。すなわち、まず、血糖値の変動を以て直ちに insulin 分泌の有無を結論することが誤りであることは、すでに緒論に指摘した通りである。とくに最近井出²⁾は、犬の右側迷走神経刺激により膵静脈血中 Insulin 濃度が極めて高度に上昇するにも拘わらず、血糖値は有意の変動を示さないこと、逆に Sulfanyl 尿素剤は正常犬の血糖を下降せしめるが、Insulin 分泌には特異な影響を与えない事実を確認している。これらの成績は、血糖値の変動を追究することのみによつて Insulin 分泌の亢進または抑制の有無を論断する方法が極めて危険であり、ある場合には全く不可能であることを明示した事実として注目されねばならない。

次に、一部の学者は各自の方法により測定した血中またはリンパ中の血糖降下性物質の変動に基づいて、Insulin 分泌の有無を判定した。かゝる方法は、血糖値の変動から Insulin 分泌の様相を推定せんとする方法に比すれば、より直接的な判定基準を有するものとはいひ得るが、かゝる諸家の血糖降下性物質の測定は、測定に使用された動物の Insulin 感性の観点から甚だしく疑義深いものといわねばならない。

わたくしは Adrenalin 等の分泌亢進の影響を除去する目的で、まず副腎静脈を副腎の近くで両側性に結紮し、各側大小内臓神経の末梢端を一定の条件で電気刺激したが、末梢血糖値の急激な上昇にも拘わらず Insulin 分泌の亢進を認め得なかつた。すなわち、この実験からは、内臓神経中に膵に到つて Insulin 分泌を促進する下行性線維が存在するとする一部の主張を支持する成績を得なかつた。しかし単に末梢端電気刺激の結果が陰性なるを以て、直ちに Insulin 分泌調節における内臓神経の関与を全面的に否定し得ないことは

当然である。

B. 交感神経系の Insulin 分泌調節について
わたくしは生理的と考えられる Insulin 追加分泌に及ぼす交感神経系の関与について検索した。すなわち大小内臓神経を切断した後に所定の糖負荷を行なつても、対照群において毎常認められる膵静脈血中 Insulin 濃度の上昇が認められなかつたので、次に腹部臓器と脳との間の神経性連絡を迷走神経を除いて完全に遮断する目的で、第3胸髄の切断と下頤および星状神経節の剔出とを併せ行なつたが、この場合にも糖負荷後の膵静脈血中 Insulin 濃度の上昇は認められず、さらに胸部交感神経幹や椎骨神経の各切断の際にも同様な結果を得た。これに反し第3胸髄のみの切断、鎖骨下神経係蹄の切断、上頤神経節の剔出、または星状神経節と脊髄神経との間の直接連絡枝の切断の後では、いずれの場合にも糖負荷に際して、膵静脈血中 Insulin 濃度は明らかに上昇を示した。一方、椎骨神経、または胸髄の切断の後で糖負荷を行なつても膵静脈血流に著変のなかつた事実から、膵静脈血中 Insulin 濃度の上昇または不変はそれぞれ Insulin 分泌亢進の有無を示すものと考察する。以上の諸成績から、糖負荷によつて Insulin 追加分泌が発現するには、大小内臓神経、胸部交感神経幹、星状神経節および椎骨神経の健在が不可欠であることを知つた。この事実は未だその報告を見ない注目すべき知見と考える。とくに星状神経節連絡枝のうち、椎骨動脈周囲神経叢を形成する椎骨神経が、Insulin 追加分泌の発現に重要な意義を有する点は甚だ興味深い。

いま、もし上述の一連の神経系が同一の機序によつて Insulin 追加分泌の調節に関与するものと仮定すれば、次の二通りの可能性が想定されよう。すなわち

(1) 糖負荷によつて惹起される代謝過程の亢進が腹腔内臓器(例えば肝)で感受され、その刺激を本神経系が求心性に中枢に伝達し、最後に右側迷走神経を介して遠心性に Insulin 分泌が増強される場合、あるいは

(2) 本神経系が未知の何等かの機構で、右側迷走神経の *Insulin* 分泌支配機作に遠心性に補助的協調を行なう場合。

すでに述べたごとく、内臓神経末梢端を電氣的に刺激しても臍静脈血中 *Insulin* 濃度の上昇を認めず、また胸髄切断ならびに頸神経節剔出を併せ行なつた後でも (No. 9), なお右側迷走神経末梢端の電気刺激により急激な *Insulin* 分泌の亢進を認めたので、これらの実験からは (2) の可能性を支持する成績を得なかつた。

次に (1) の可能性を検討する目的で、各側の大小内臓神経、交幹神経幹ならびに椎骨神経の各中枢ないし吻側端の電気刺激を一定の条件で試みたが、いずれの場合にも臍静脈血中の *Insulin* 濃度は有意の上昇を示さず、また末梢血糖値も著変を呈しなかつた (未発表)。

しかしながら自律神経の求心性刺激条件の選択は必ずしも容易ではなく、任意の条件の成績のみから直ちに本神経系を通る求心性線維の存在を否定し去ることは妥当性を欠くものといえよう。今後、さらにその刺激条件を改良し、あるいは神経切断後の末梢および中枢の組織学的変性反応等を加味検討して、本想定の正否を追究する必要があるものと考えらる。

糖負荷による *Insulin* 追加分泌の調節機序に上述の一連の交感神経系が重要な意義を有することは確認したが、その機構の詳細は現在なお不明といわねばならない。

C. 静脈内負荷時の糖同化曲線と *Insulin* 追加分泌との関連について

交感神経系の所々を切断ないし剔出し、一定時間後、体重当り一定量の葡萄糖を静注した後の臍静脈血中 *Insulin* 濃度の変動と、同時に追究した糖同化曲線の様相との間には特異的な関係が存在しないことを確認した。この事實は、過血糖が刺激となつて *Insulin* 分泌が亢進し、過血糖は多量に分泌された *Insulin* によつて抑制されるとする従来一般の考えが極めて疑義深いことを明示している。とくに胸髄切断の際には、*Insulin* 分泌亢進の有無に拘わらず、糖同化曲線の過血糖

持続時間が短縮する事實を認めた。胸髄切断後のかゝる糖同化能の亢進は Anderson 等 (1957)²⁰⁾ も観察したところであり、氏等はその原因を *Adrenalin* 分泌支配神経線維の脱落に求めているが、この点は今後の検討を要する問題と考える。

V. 結 論

臍内分泌の神経体液性調節研究の一環として、右側迷走神経が糖負荷後の *Insulin* 追加分泌の調節機序に密接に関与することがすでに明らかにされたので、今回は同機構における交感神経系の関与についての研究を行なつた。すなわち

Ravonal 麻酔犬32頭について、下垂体副腎髓質剔出ラッテによる微量 *Insulin* 測定法を用い、上臍十二指腸静脈血漿中の *Insulin* 濃度に及ぼす交感神経性影響ならびに糖同化能と *Insulin* 追加分泌の有無との間の関係を観察し、次の結論を得た。

A. 高張葡萄糖の静脈内負荷後招来される *Insulin* 追加分泌は、

(1) 第3胸髄の切断、鎖骨下神経係蹄の両側性切断、上頸神経節の両側性剔出、または星状神経節と脊髄神経 (C 7-Th 1) との間の直接連絡枝の両側性切断の後でも、すべて対照群のそれと同程度に認められたのに対し、

(2) 大小内臓神経の両側性切断、胸部交感神経幹の両側性切断、星状および下頸神経節の両側性剔出、または椎骨神経の両側性切断の後では、いずれの場合にも消失した。

B. 大小内臓神経末梢端を一定の条件で電気刺激した際、急激な過血糖が一過性に招来されたのにも拘わらず、臍静脈血中 *Insulin* 濃度の上昇は認められなかつた。

以上の諸点から、内臓神経、胸部交感神経幹、星状神経節および椎骨神経の一連の神経系が糖負荷による *Insulin* 追加分泌の機序において求心性経路を形成する可能性を想定した。

C. 全実験を通じて、糖同化曲線と *Insulin* 追加分泌の有無との間には特異的関連性の存在が認められず、とくに上位胸髄切断の場合には、追加

分泌の有無に拘わらず、糖同化曲線は短縮を示した。

(なお本研究成績の要旨はすでに第 103 回内科学会関東地方会に発表した)。

文 献

1) 葛谷信貞, 小坂樹徳, 八川宗一: 膵臓内分泌と血糖の調節. 最新医学, 8: 61, 1953. 小坂樹徳他: Insulin 分泌の神経性調節. 最新医学, 12: 2965, 1957; 13: 9; 13: 288; 13: 560, 1958. — 2) 沖中重雄, 葛谷信貞, 小坂樹徳, 尾形安三, 石丸安世, 井出健彦: 膵内分泌の神経体液性調節に関する研究—迷走神経の調節機構について. 日本内分泌学会雑誌, 32: 181, 1956. 沖中重雄, 葛谷信貞, 小坂樹徳: 膵内分泌の神経体液性調節. 日本内分泌学会雑誌, 34: 401, 1958. — 3) 小坂樹徳: 下垂体副腎髄質剔除ラットによる微量 Insulin 測定法. 日本内分泌学会雑誌, 33: 571, 1957. — 4) K. Doppler & K. Steinmetzer: Die Senkung des Blutzuckers nach Ausschaltung der sympathischen Innervation des Pancreas durch Phenol. Wien. klin. Wschr. 1: 441, 1926. — 5) M. Sendaril & M. Cahuzac: Action des sympathectomies péripncreatiques expérimentales sur la glycémie basale. Compt. r. Soc. Biol. 124: 1088, 1937. — 6) 高橋善三郎: 膵臓動脈周囲自律神経破壊の血糖に及ぼす影響. 長崎医学誌, 28: 81, 1952. — 7) 久本実三: 植物性神経切断の血糖に及ぼす影響. 岡山医学誌, 40: 2476, 1928. — 8) 藤井昌展: 植物神経の含水炭素新陳代謝に及ぼす影響について, 第 1 報. 交感神経の含水炭素新陳代謝に及ぼす影響について. 岡山医学誌, 46: 2609, 1934. — 9) 小坂一郎: 膵臓内分泌に対する薬物的影響. 実験薬物学雑誌, 6: 1, 1932. — 10) 椋尾舜吉: 膵臓内分泌の神経主宰について. 大阪医学誌, 32: 3197, 1932. — 11) 中川知一, 久保秀雄, 石井要, 保田哲太郎, 佐谷春隆, 椋尾舜吉: The regulation of the internal secretion of pancreas. Part III. The nervous regulation of the internal secretion of pancreas. Japan J.M. Sci. III Biophysics 3: 41*, 1934—36. — 12) 瀬戸隆,

植田廉一郎: 呉教授の脊髄副交感神経と中川教授の膵内分泌説. 大阪医学誌, 33: 4104, 1934. 植田廉一郎: Beitrage zur inneren Sekretion des Pancreas (I). 大阪医学誌, 37: 237, 1938. T. Seto: Die zentrale Wirkung des Adrenalins auf die innere Sekretion des Pancreas. 大阪医学誌, 36: 1317, 1937. — 13) 谷島辰男: 脊髄副交感神経刺激の膵内分泌に及ぼす影響. 東京医学雑誌, 48: 1371, 1934. — 14) S.W. Britton: Studies on the conditions of activity in endocrine glands. XVIII. The nervous control of insulin secretion. Am. J. Physiol. 74: 291, 1925. — 15) A. R. Colwell: The use of constant glucose injections for the study of induced variations in carbohydrate metabolism. II. The effect of insulin, pancreatectomy and nervous manipulations of the pancreas. Am. J. Physiol. 91: 679, 1930. — 16) J. Homans: A study of experimental diabetes in the canine and its relation to human diabetes. J. Med. Res. 33: 1, 1915. (20 から引用). — 17) 星騰吾: 膵臓内分泌と迷走神経. 東北医学雑誌, 9: 95, 1926. — 18) G. de Takats & F.P. Cuthbert: Surgical attempts at increasing sugar tolerance. Arch. Surg. 26: 750, 1933. — 19) F.A. Simeone & H. Vavoudes: The early effect of lumbodorsal sympathectomy upon the response to insulin in man. Surgery 24: 326, 1948. — 20) E. Anderson, R.W. Bates, E. Hawthorne, W. Haymaker, K. Knowlton, D. Mck. Rioch, W.T. Spence, and H. Wilson: The effects of midbrain and spinal cord transection on endocrine and metabolic functions with postulation of a midbrain hypothalamicopituitary activating system. Recent Progress in Hormone Research XIII 21, 1957. K. Knowlton, W.T. Spence, D. Mck. Rioch, W. Haymaker, A. Laskey, L. Kedda, R. Bahn and E. Anderson: Metabolic changes following transection of the spinal cord in dogs. Acta neurovegetativa XV (4—5): 374, 1957.