

II. 急性膵炎時の腹腔内浸出液 (腹水) および、 正常膵液の全身循環動態に及ぼす影響

大阪市立大学医学部第1外科
佐竹 克介 梅山 馨

II. EFFECT OF NORMAL PANCREATIC JUICE AND PANCREATIC EXSUDATE (ASCITES) COLLECTED DURING ACUTE PANCREATITIS ON HEMODYNAMIC CHANGES IN NORMAL DOGS

By

Katsusuke SATAKE and Kaoru UMEYAMA

急性出血性膵炎の shock は hypovolemia によるものであるが、強力な内科的療法を行つてもいまだ死亡率は高く、膵炎 shock には他の因子が関与するものと考えられる。事実、急性膵炎中に vasoactive peptide および specific vasotoxic peptide が遊離することが示唆されている。前論文においても、急性膵炎中の血中に bradykinin が上昇することを報告した。

本実験は、正常膵液および急性膵炎時の腹水の全身循環におよぼす影響を検索した。正常膵液 (2 ml/kg) および腹水 (2 ml/kg) を正常犬に静脈内投与を行つた後に、血圧の一過性下降、大動脈血流量および門脈血流量の増加を認め、これらの物質による vasoactive substance の遊離が示唆された。

これら正常膵液には trypsin および bradykinin は認められないが、大量の kinin-forming enzyme の含有を認めた。また、急性膵炎時の腹水中には、大量の膵外分泌酵素が認められたが、trypsin はほとんど認めず、少量の bradykinin および大量の kinin-forming enzyme を認めたことから trypsin が shock の原因であることは確かであろうが、正常膵液中、腹水中の kinin-forming enzyme が shock の一因とも考えられた。また、近年、膵炎治療に行われる peritoneal lavage の意義について述べた。

急性出血性膵炎時にみられる shock は hypovolemia によるものであるが、強力な内科的保存療法によつてもその死亡率はいまだ高く、膵炎 shock の発生には他の因子が関与するものと想像される。事実、Thal¹⁾らは急性膵炎中に vasoactive polypeptide が血中に増加すると報告し、Anderson²⁾は trypsin と blood の反応によつて炎症を伴う膵臓内に specific vasotoxic substance が遊離することを示唆している。また Ryan³⁾らは急性膵炎中に vasoactive substance として、bradykinin が遊離されると報告し、その発生機序として、trypsin による plasma-kallikreinogen-kininogen system の活性をあげている。

Popieraitis⁴⁾らは実験的急性膵炎経過中に遊離する

bradykinin は膵臓実質で産生されるとし、これら bradykinin 産生には従来から trypsin が大きな役割を持つとの考え方が支配的であつた^{5) 6) 7)}。しかし、Yaucoub⁸⁾らは実験的に trypsin 以外の膵液中に存在する他の蛋白にも hypotensive な作用のあることを示唆している。

われわれは犬の正常膵液の全身循環におよぼす影響を検索するとともに、急性膵炎時に貯溜する腹水の全身循環におよぼす影響をも併せ検索したので、一部治療を加えて述べる。

実験動物および方法

正常膵液は雑種成犬 (体重15~20kg) を nembutal 麻醉下で開腹し、主膵管にビニール catheter を挿入し、

pancreozymin (1.2u/min) および secretin (1.0u/min) を連続刺激下にて水中にて採取した。

腹水は雑種成犬を nembutal 麻酔下で開腹し、主膵管より自家胆汁0.2u/kg を高圧下で注入して作成した自家胆汁性急性膵炎犬の膵炎作成3時間後に腹腔内に貯留した血性渗出液を採取した。

これら腹水および正常膵液の各液2ml/kgを正常成熟犬それぞれ10頭に静脈内注入し、注入後の平均血圧、腹部大動脈血流量および門脈血流量の変動を、Sanborn pressure transducer を用いて、同 recorder によつて持続的に測定した。腹部大動脈血流量および門脈血流量は Biotronex Iab. model BL-610 Pulsed logic flow meter を用いて測定した。

正常膵液中および腹水中の bradykinin 量は Talomo⁹⁾ の方法に準じて radioimmunoassay 法により、また kinin-forming enzyme は Jacobson¹⁰⁾ の方法に準じて行つた抽出物を bradykinogen に作用させて、遊離した bradykinin を radioimmunoassay 法および bioassay 法でそれぞれ測定した。

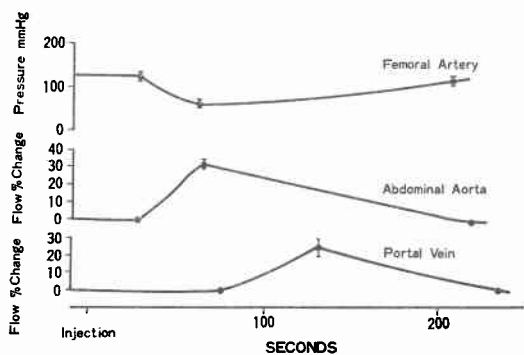
正常膵液中および腹水中の膵外分泌酵素の測定については amylase は Somogi 法¹¹⁾、lipase は Cherry Crandall 法¹²⁾、trypsin および trypsinogen は、benzol-DL-arginine p-nitroanilide を基質¹³⁾としてそれぞれ行つた。

実験成績

I. 血圧ならびに大動脈、門脈血流量の変動

正常膵液を正常成熟犬に注入した10頭の平均血圧、大動脈血流量および門脈血流量の変動は図1の如くであ

図1 Mean changes of blood pressure and blood flow after homoinfusion of normal pancreatic juice.



る。

平均血圧の変動は正常膵液注入平均27.9秒後に注入前血圧の14%から50%の一過性の血圧下降を呈した。

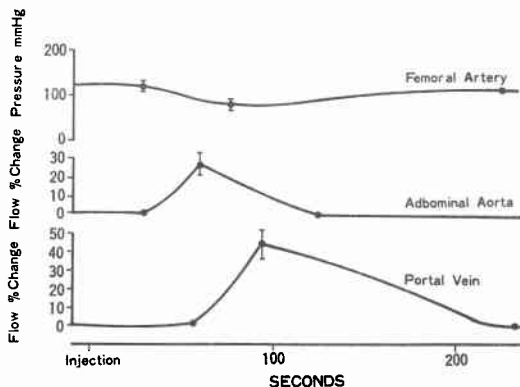
大動脈血流量の変動は平均血圧の下降とほとんど同時期に注入前血流量の平均33.4%の血流増加がみられた。

門脈血流量の変動は平均血圧および大動脈血流量の変動より少し遅れて、注入平均75.5秒後に注入前血流量の約14%から50%の血流増加がみられた。

急性膵炎時に貯留する腹水を正常成熟犬に注入した。

10頭の平均血圧、大動脈血流量および門脈血流量の変動は図2の如くである。腹水注入後の平均血圧の変動は腹水注入平均28.5秒後に注入前血圧の4%から52%の一過性の血圧下降がみられ、大動脈血流量および門脈血流量の変動も正常膵液注入群と同様に腹水注入後それぞれ

図2 Mean changes of blood pressure and blood flow after infusion of ascitic fluid collected from acute pancreatitis.



注入前血流量の平均28.3%および44.7%の血流増加がみられた。

II. 膵液ならびに腹水中の kinin-forming enzyme および膵外分泌酵素

正常膵液中の膵外分泌酵素量は、amylase、lipase、trypsinogen は大量に認められたが、trypsin は認められなかつた(表1)。また、腹水中の膵外分泌酵素量も、amylase 229,000u/100ml (±80.26S.E)、lipase 9.5u/ml (±1.89S.E)、trypsinogen 22.27u/ml (±5.4S.E) と大量に認められたが、trypsin は少なく平均1.22u/ml (±0.65 S.E)であつた(表1)。

正常膵液中の kinin-forming enzyme 量は1.3ng/ml か

表1 Enzymes in Normal Pancreatic Juice and Ascitic Fluid (Mean±S.E)

	Normal pancreatic Juice	Ascitic Fluid
Amylase (Unit/%)	280.000 ± 80.4	229.000 ± 80.26
Lipase (Unit/ml)	155 ± 18.0	9.48 ± 1.89
Trypsinogen (Unit/ml)	6300 ± 60.2	22.27 ± 5.44
Trypsin (Unit/ml)	0	1.22 ± 0.65

表2 Kinin-forming Enzymes in Pancreatic Juice

Experimental No.	Kinin-forming Enzyme
1	1.3
2	25
3	2.9
4	2.5
5	5.5
6	8.6
7	21
8	43
Mean	13.7 (±4.8 SE)

表3 Kinin-forming Enzymes and Bradykinin in Ascitic Fluid

Experiment Number	Kinin-Forming Enzymes ng/ml	Brady kinin ng/ml
1	18.9	0.7
2	10.0	0.3
3	35	0.7
4	75	0.7
5	20	2.4
6	43	1.8
7	20	1.0
8	30	0.3
Mean	31.46	0.99
± SE	± 6.76	± 0.4

ら43 ng/ml, 平均13.7 ng/ml (±4.8S.E) であつて中等量含まれていることが認められた(表2)。

腹水中の kinin-forming enzyme 量は10.0 ng/ml から75 ng/ml で平均31.46 ng/ml (±6.76S.E) と大量に含まれていた(表3)。正常膵液中には bradykinin は認めえなかつたが, 腹水中には0.3 ng/mlから2.4 ng/ml, 平均0.99 ng/ml (±0.4S.E) と少量であるが認められた(表3)。

考 察

急性膵炎にみられる shock は hypovolemia の色彩の濃いものであることは諸家の報告^{14)~16)} やわれわれの実験成績¹⁷⁾ からも明らかである。しかし, 出血性あるいは

壊疽性膵炎に対して強力に内科的療法を行つても, いまだ死亡率が高く, Foster および Ziffran¹⁸⁾ は急性出血性膵炎患者28人中82%が, Kaplan¹⁹⁾ らは69%が死亡したと述べている。近年, Jordan および Spjut²⁰⁾ は急性出血性膵炎患者に内科的および外科的療法を行い, そのおのおのについての死亡率を比較検討しているが, 内科的療法を行つた急性出血性患者30人は全例死亡の転帰を取つており, 外科的療法を行つた急性出血性膵炎患者21人の死亡率は57%であつたと報告している。

これら急性出血性膵炎患者の予後を決定する主要な因子としては, それに伴う shock の発生が大きく関与することは衆知の事実である。これら膵炎 shock は hypovolemia の範中に入るものがあるが, そのほかにも特異的なキニンなどの毒物因子によるものも考えられている。

従来から, 急性膵炎 shock 時に vasoactive substance や vasotoxic substance の存在が知られ, これら物質が膵局所の病態²¹⁾ および全身循環障害の発生に大きく関与すると考えられて来た。ことに急性膵炎時には末梢血中 bradykinin 量の上昇することが, 血中 bradykinogen の減少から, また, radioimmunoassay 法により確かめられている。われわれの成績も前節において述べたごとく血中および胸腔リンパ中の bradykinin 量は膵炎発生3時間で著明に増加している。これら bradykinin は末梢血管拡張²²⁾, 毛細管透過性の上昇²³⁾ を来し血圧下降²⁴⁾ や疼痛²⁵⁾ などの薬理作用を有することが知られており, shock 時にみられる血中 albumin 喪失とも関係し, ことに血管系へのキニン物質の作用は循環障害とくに膵炎 shock に大きな役割を演じているものと考えられている。急性膵炎時の bradykinin 量の増加の原因には trypsin が大きな役割を果していることは明らかであるが, 血中²⁷⁾, 膵液中²⁸⁾ および膵臓実質中²⁹⁾ に大量の inhibitor が存在することも知られており, Yacoub らは trypsin が hypotensive factor の1つには異論ないが, trypsin を含まない正常膵液中にも血圧下降因子の存在することを実験的に観察し, trypsin 以外の膵蛋白にも血圧下降因子の存在することを述べている。事実, 本実験において trypsin を含まない正常膵液を正常成熟犬に静脈内注入を行つた際にも, 一過性の血圧下降, 腹部大動脈ならびに門脈血流量の一過性の血流増加がみられたことから正常膵液中には trypsin 以外の膵蛋白に vasoactive substance の存在することが推測された。この点についてさらに検討したわれわれの成績では, 正常膵液中には trypsin, bradykinin は極めて少ないが bradykinin を遊離する能力のある物

質 (kinin-forming enzyme) が大量に含まれていることが認められた。この事実から正常脾液を正常犬の静脈内に注入した際の一過性の血圧下降、腹部大動脈および門脈血流量の増加は正常脾臓中に含まれる kinin-forming enzyme によつて bradykinin が遊離された結果と推測される。一方、急性肺炎時においては大量の脾外分泌酵素が血中に逸脱するが、これと同時に脾液中に含まれる大量の kinin-forming enzyme あるいは trypsin が血中に逸脱することによつて bradykinin の遊離をうながしたとも考えられる。

急性肺炎時に貯溜する腹水には、実験的および臨床的にも多くの脾外分泌酵素が含まれていることが知られており、診断的にも用いられている所見であるが、かかる腹水は肺炎による血管透過性の増加によつて脾液の腹腔内逸脱の結果と考えられる。これらの腹水を正常犬に注入した群では正常脾液注入群と同様に一過性の血圧下降、腹部大動脈および門脈血流量の増加を認めた。かかる腹水中には脾外分泌酵素が多く含まれていたが trypsin は8例中3例にしか認められず、その trypsin 量もほとんど認められないかごくわずかであり、bradykinin 量も 0.99ng/ml と比較的少量であつたことから、腹水注入時にみられる一過性の血圧下降および血流変動が trypsin による bradykinin 遊離とは考え難く、むしろ本実験における腹水中に bradykinin を遊離しうる kinin-forming enzyme が大量に認められたことから、すなわち腹水量全体から換算すると 1570ng の bradykinin 量に比適する量が腹水中に含まれていることから、これら腹水に含まれる kinin-forming enzyme によつて多量の bradykinin が遊離され、腹水注入犬に以上のような hemodynamic change を起したものと考えられる。

Rosato²⁹⁾ らは急性肺炎時には予後に直接関係する種々の毒性物質が放出され、かかる毒性物質は腹腔内に多量に貯溜するため、peritoneal lavage によつてこれら毒物を除去することは意義あると述べている。しかし、これら毒性物質についてはいまだ明らかでない。本実験において認められた腹水中の大量の kinin-forming enzyme あるいは少量ではあるが bradykinin 等が Rosato らの述べる毒性物質の一部ではなからうかとも考えられる。そのほか、Ofstadt³⁰⁾ らが指摘する腹水中に遊離した phospholipase A によつて腹腔内 mass cell により遊離される histamin が、あるいは Anderson らの指摘するヘモクロマトノーゲンなどが toxic な物質とも考えられてはいるが詳細はさらに今後の検討にまたねばならない。

急性肺炎ではアミラーゼをはじめ血中の脾外分泌酵素の上昇がみられる事実はよく知られているが、この経路として Howard³¹⁾ はリンパ管を通して起ると述べ、一方 Dreiling³²⁾ は胸管ドレナージによつて大量の脾液の血中への移行を防止しえたと言っている。われわれの脾液中に含まれる大量の kinin-forming enzyme の血中への移行、あるいは bradykinin の胸管リンパ中での増加などから胸管ドレナージ法によるかかる毒性を除去もある意味では効果的と考えられるが、本法は蛋白や電解質喪失を伴うので臨床応用は今後の問題であろう。

また近年、Waterman³³⁾ らは急性肺炎時に、lesser peritoneal cavity を triple lumen sump drain で drainage を施行し、腹腔内貯溜液を取り除くことによつて急性肺炎の死亡率を改善せしめ、以後多くの実験的³⁴⁾ および臨床的研究³⁵⁾³⁶⁾ が試みられ、急性肺炎時に peritoneal lavage あるいは drainage を実施することは腹腔内に貯溜するこれら毒性物質を除去する点で効果的と考えられる。

従来、急性肺炎の治療としては内科的療法が主体をなしてきたが、最近再び外科的療法も試みられるようになり、単なる drainage 以外に Lawson³⁷⁾ らは徹底した消化管の減圧手術の施行や、さらに Hollander³⁸⁾、Norton³⁹⁾ らの報告にあるような直接脾への侵襲を加えた脾全別、亜全別も行われている。しかしながら、急性肺炎の外科的療法はなお種々の論議があり、一般的にはまずは内科的な保存療法を強力に行うのが常識である。24時間から48時間経過を観察しても病状の改善が認められないものに対しては積極的に外科的療法を行うべきともいわれているが、今後さらに慎重に検討してゆきたい。

結 語

正常脾液および急性肺炎時の腹水の全身循環におよぼす影響を検索し、以下の結果をえた。

1) 正常脾液(2 ml/kg)を正常犬に静脈内投与すると、血圧の一過性下降、大動脈血流量および門脈血流量の増加が認められた。また同様に腹水(2 ml/kg)の静脈内投与後にも、正常脾液静脈内投与と同様の反応がみられた。

2) これら正常脾液には trypsin は認められないが、大量の kinin-forming enzyme の含有を認めた。

3) 急性肺炎時の腹水中には、大量の脾外分泌酵素が認められたが、trypsin はほとんど認められなかつた。またこれら腹水中に、少量の bradykinin および大量の kinin-forming enzyme が認められた。

文 献

- 1) Thal, A.P., Kobold, E.E. and Hollenberg, M.J.: The release of vasoactive substance in acute pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, **105**: 708, 1963.
- 2) Anderson, M.C., Nudleman, C.B., Gramatica, L.: Toranto, I.R. and Biggs, D.R.: Further inquiry into the pathogenesis of acute pancreatitis. Role of pancreatic enzyme. *Arch. Surg.*, **99**: 185, 1969.
- 3) Ryan, J.W., Moffat, J.G. and Thompson, A.G.: Role of bradykinin system in acute hemorrhagic pancreatitis. *Arch. Surg.*, **91**: 14, 1965.
- 4) Popieraitis, A.S. and Thompson, A.G.: The site of bradykinin release in acute experimental pancreatitis. *Arch. Surg.*, **98**: 73, 1969.
- 5) Katz, W., Silverstein, M., Kobold, E.E. and Thal, A.P.: Trypsin release, Kinin production and shock. *Arch. Surg.*, **89**: 322, 1964.
- 6) Miller, J.M. and Opher, A.W.: The reaction between trypsin and human blood. *Exp. Med. Surg.*, **23**: 419, 1965.
- 7) Forell, M.M.: The question of originating mechanism of circulating collapse in acute necrosis of the pancreatitis. *Gastroentologia.*, **84**: 225, 1955.
- 8) Yacoub, R.S., Appert, H.E., Pairent, F.W. and Howard, J.M.: Systemic manifestation of acute pancreatitis. Effects of the intravenous infusion of pancreatic juice in dogs. *Arch. Surg.*, **99**: 47, 1969.
- 9) Talomo, R.C., Haber, E. and Austen, F.K.: A radioimmunoassay for brady-kinin in plasma and synovial fluid. *J. Lab. & Clin. Med.*, **74**: 816, 1969.
- 10) Jacobsen, S.: Substrates for plasma kinin-forming enzymes in human, Dog and Rabbit plasma. *Brit. J. Pharmacol.*, **26**: 403, 1966.
- 11) Somogi, M.: A new reagent for the determination of Sugaro. *J. Biol. Chem.*, **160**: 61, 1945.
- 12) Cherry, I.S. and Crandall, L.A. Jr.: The specificity of pancreatic lipase: Its appearance in the blood after pancreatic injury. *Am. J. Physiol.*, **100**: 266, 1932.
- 13) Erlander, B.F., Kokowsky, N. and Cohen, W.: The preparation and properties of two new chromogenic substrate of trypsin. *Arch. Biochem.*, **95**: 271, 1961.
- 14) Dos, Reis, L.: Importance of blood volume changes in acute pancreatitis. *Am. Surg.*, **29**: 605, 1963.
- 15) Elliot, D.W.: Treatment of acute pancreatitis with albumin and whole blood. *Arch. Surg.*, **75**: 573, 1957.
- 16) Facey, F.L., Weil, M.H. and Rosoff, L.: Mechanism and treatment of shock associated acute pancreatitis. *Am. J. Surg.*, **111**: 374, 1966.
- 17) 佐竹克介, 梅山 馨: 急性肺炎時の病態生理, ショック時の循環動態, 投稿中.
- 18) Foster, P.D. and Zifferen, S.E.: Severe acute pancreatitis. *Arch. Surg.*, **85**: 252, 1962.
- 19) Kaplan, M.H., Cothlar, A.M. and Stagg, S.J.: Acute pancreatitis. *Am. J. Surg.*, **108**: 24, 1964.
- 20) Jordan, G.L. and Spjut, H.J.: Hemorrhagic pancreatitis. *Arch. Surg.*, **104**: 489, 1972.
- 21) Anderson, M.C.: Necrotizing properties of human blood following incubation with autologous pancreatic secretion. *J. Surg. Res.*, **5**: 239, 1965.
- 22) Hilton, S.M. and Lewis, G.P.: Relationship between glandular activity, Bradykinin formation, and functional vasodilatation in submandibular salivary gland. *J. Physiol. (London)* **134**: 471, 1956.
- 23) Elliot, D.F., Horton, E.W. and Lewis, G.P.: Action of pure bradykinin. *J. Physiol (London)* **153**: 473, 1960.
- 24) Rocha e Silva, M., Beraldo, W.T. and Rosenfeld, G.: Bradykinin, a Hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and Trypsin. *Am. J. Physiol.*, **156**: 261, 1949.
- 25) Vrmstrony, D.: Pain producing substance in human inflammatory exudates and plasma. *J. Physiol (London)* **135**: 350, 1957.
- 26) Dyce, B. and Haverbeck, B.J.: Serum trypsin inhibitors in the normal and in patients with acute pancreatitis. *Am. J. Gastroent.*, **34**: 481, 1960.
- 27) Haverbeck, B.J., Dyce, B., Bundy, H. and Edmondson, H.A.: Trypsin, Trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic juice. *Am. J. Med.*, **29**: 424, 1960.
- 28) Kunitz, M. and Northrop, J.S.: Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin inhibitor and inhibitor-trypsin compound. *J. Gen. Physiol.*, **19**: 991, 1936.
- 29) Rosato, E.F., Mullis, W.F. and Rosato, F.E.: Peritoneal lavage therapy in hemorrhagic pancreatitis. *Surgery.*, **74**: 106, 1973.
- 30) Ofstad, E., Amundsen, E. and Hagan, P.O.: Experimental acute pancreatitis in dogs: II. Histamin release induced by pancreatic

- exudate. *Scand. J. Gastroent.*, **4**: 75, 1969.
- 31) Howard, J.M., Smith, A.K. and Peters, J.J.: Acute pancreatitis: Pathways of enzymes into the blood stream. *Surgery.*, **26**: 161, 1949.
- 32) Dreiling, D.A.: The lymphatics, pancreatic ascitis and pancreatic inflammatory disease. A new therapy for pancreatitis. *Am. J. Gastroent.*, **53**: 119, 1970.
- 33) Waterman, H.G., Walsky, R., Kasda, M.L. and Abrams, B.: The treatment of acute hemorrhagic pancreatitis by sump drainage. *Surg. Gynecol & Obstet.*, **129**: 963, 1968.
- 34) Rodgers, R.E. and Carey, L.C.: Peritoneal lavage in experimental pancreatitis in dogs. *Am. J. Surg.*, **111**: 792, 1966.
- 35) Gjessing, J.: Peritoneal dialysis in severe acute hemorrhagic pancreatitis. *Acta. Chir. Scand.*, **133**: 645, 1967.
- 36) Bolski, H. and Gliedmen, M.L.: Peritoneal dialysis in treatment of acute pancreatitis. *Surgery.*, **64**: 466, 1968.
- 37) Lawson, D.W., Daggert, W.M., Civetta, J.M., Corry, R.J. and Bartlett, M.K.: Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Ann. Surg.*, **172**: 605, 1970.
- 38) Hollander, L.F., Gillet, M. and Kohler, J.J.: Die dringliche Pancreatectomie bei der Acuten Pancreatitis. *Langenbecks Arch. Chir.*, **328**: 314, 1971.
- 39) Norton, L. and Eiseman, B.: Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis. *Am. J. Surg.*, **127**: 191, 1974.
-