

急性膵炎時における血中 β -glucuronidase の 変動と Cardiac function

大阪市立大学医学部第1外科

佐竹 克介 西村 茂彦 梅山 馨

同 麻醉科

謝 直道 藤 森 貢

STUDIES ON SERUM β -GLUCURONIDASE LEVELS AND CARDIAC FUNCTION DURING EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS IN DOGS

Katsusuke SATAKE, Shigehiko NISHIMURA, Kaoru UMEYAMA

Naomichi SHA* and Mitsugu FUJIMORI*

The First Department of Surgery and Anesthesiology*, Osaka City University Medical School

近年、種々の shock 時にみられる myocardial depressant factor (M.D.F.) の産生は、膵血流量低下による膵の Ischemia および膵障害により遊離される lysosomal enzyme と密接な関係があると推測されている。

われわれは実験的に自家胆汁性急性膵炎を作成した犬について血中 β -glucuronidase 値, cardiac function および膵血流量を中心に検討を加えた。

膵炎作成後の血中 β -glucuronidase 値は amylase 値と同様に経時的に上昇し、腹水中にも多量証明された。平均血圧は100mmHg 以下に低下する例はみられないにもかかわらず、cardiac out-put および stroke volume は著明に減少した。同時に測定した膵血流量も低下した成績から、急性出血性膵炎にみられる cardiac function の低下は膵血流量の低下および血中 β -glucuronidase 値の上昇に関係して、M.D.F. の産生も推測された。

索引用語：急性膵炎, β -glucuronidase 値, cardiac function, 膵血流量。

緒 言

β -glucuronidase は、lysosomal enzyme の1つで、広く体液中や組織中に分布する特異的な細胞内 hydrolase であり、人の膵抽出物¹⁾のほか急性膵炎患者の膵液中²⁾に認められているが、急性膵炎時の血中 β -glucuronidase 値の変動についての報告はみない。一方、出血性 shock や endotoxin shock などの種々の shock 時には腹腔内臓器の循環血流の低下が起これ、これら臓器から shock を増悪する種々の有毒物質が産生されると考えられている³⁾。かかる有毒物質はいわゆる shock factor と呼ばれ、種々の物質が報告されているが、これら shock factor はそれぞれ影響する target organ が異なるものといわ

れている。

近年、かかる種々の shock 時には膵の ischemia あるいは膵障害によって、膵の lysosomal 膜に崩壊が起これ、その結果、lysosomal enzyme が遊離すると同時に、膵酵素特に trypsin, phospholipase A, elastase などが活性化されて、膵の構成基質の蛋白に影響をおよぼし、特異的な peptide 様物質を産生するといわれ、これら peptide 様物質中には、特に心に抑制的に働く作用をもつ myocardial depressant factor (M.D.F.) の存在が注目されている。このような M.D.F. の産生は lysosomal enzyme と密接な関係にあることも問題となつてきている^{4) 5)}。

今回、われわれは犬に実験的急性膵炎を作成した際の血中 β -glucuronidase 値の変動について、amylase の動きとともに検討し、併せて、血圧、hematocrit 値、膵血流量、心機能との関係について検討を加え、2~3の知見について報告する。

実験材料および方法

実験動物は、健康な雑種成犬(体重10~15kg) 15頭を使用した。

急性膵炎の作成は nembutal 麻酔下で開腹し、副膵管を結紮した後、主膵管に自家胆汁(0.5ml/kg)を高圧下で注入して、いわゆる自家胆汁性急性膵炎を作成した。

それぞれの実験犬について、膵炎作成前、ならびに、作成後、1時間、2時間、3時間、5時間と経時的に門脈および末梢静脈から採血し、血中 β -glucuronidase 値を測定した。また、膵炎作成5時間後に腹腔内に貯留する腹水中の β -glucuronidase 値についても測定した。

なお、血中 β -glucuronidase 値は P-Nitrophenyl- β -glucuronide (極東製薬)を基質とし、colorimetric 方法で測定した。Amylase は Blue starch⁷⁾ 法にて測定した。

Cardiac out-put は Indocian green を用いて、cardiac computer (Lexinton 社)で測定し、血圧は大腿動脈より血圧 transducer (日本光電社)を用いて測定した。また、膵血流は交叉熱電対組織血流測定装置 (Shincorder (TE-202)) を用いて測定した。

実験成績

1) 血清 amylase 値の変動

門脈血中および末梢血中の Amylase 値は、膵炎作成後、1時間で術前値の約1.5倍から2倍に上昇し、膵炎作成5時間後には術前値の約4倍の高値を示した(図1)。

2) 血清 β -glucuronidase 値の変動

門脈血中の β -glucuronidase 値は、術前値平均4,078 u/ml (± 545.3 S.E.) が膵炎作成1時間には4,767u/ml (± 576 S.E.)と上昇し、5時間後には5,239u/ml (± 615 S.E.)と経時的に上昇した。末梢血中の β -glucuronidase 値は、門脈におけるとはほぼ同様に術前値平均3,910u/ml (± 416 S.E.) が1時間後には4,770u/ml(± 534 S.E.)、5時間後では5,456u/ml (± 609.6 S.E.)に上昇した。膵炎作成後、1時間では末梢血中 β -glucuronidase 値は門脈血中より高値を示し、その後、5時間までの観察であるが、末梢血中 β -glucuronidase 値は門脈血中より高値を示していた。しかし、両者の間に有異の差を認めなかった(図2)。

図1 実験的急性膵炎犬の血清 Amylase 値の変動

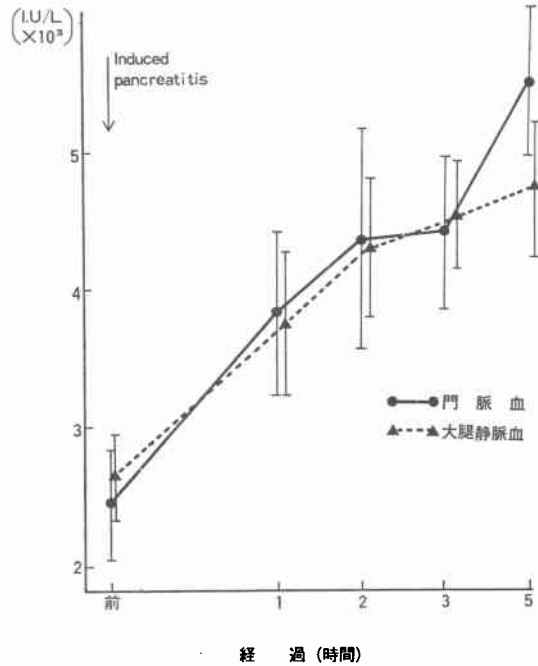


表1 腹水中の β -glucuronidase 値

実験犬 No.	1	2	3	4	5
腹水量 (ml)	290	280	290	270	250
β -glucuronidase (u/ml)	5250	5500	5550	6100	7800
Total β -glucuronidase ($\times 10^4$ u)	152.3	154.0	160.9	164.7	195.0

3) 腹水中の β -glucuronidase 値

膵炎作成5時間後の腹水の量は250ml から290ml であり、平均276ml であった。かかる腹水中の β -glucuronidase 値は5,250u/ml から7,800u/ml で平均6,040u/ml と高値を示し、腹水中の β -glucuronidase 値総量では、 152.3×10^4 u から 195.0×10^4 u と大量に認められた(表1)。

4) Hematocrit 値の変動

膵炎作成前の Ht 値は平均40.6% (± 2.1 S.E.) であったが、膵炎作成1時間後には平均44.6% (± 2.0 S.E.) と上昇し、膵炎作成5時間では平均49.8% (± 2.1 SE.) と経時的に上昇した(図3)。

5) 血圧の変動

膵炎作成前の血圧は、平均133mmHg (± 6.6 S.E.) であったが、膵炎作成1時間後平均112.4mmHg (± 6.5

図2 血中 β -glucuronidase 値の変動 (M \pm S.E)

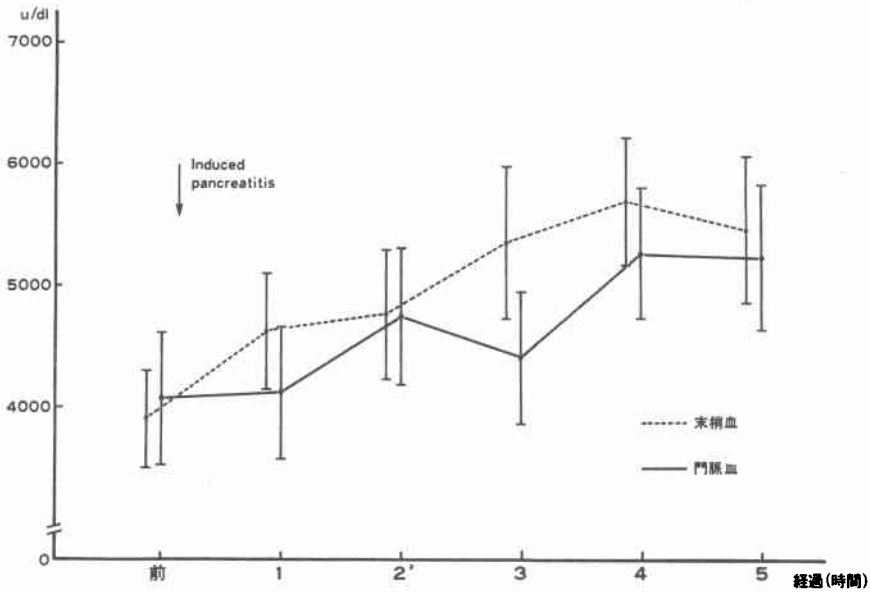
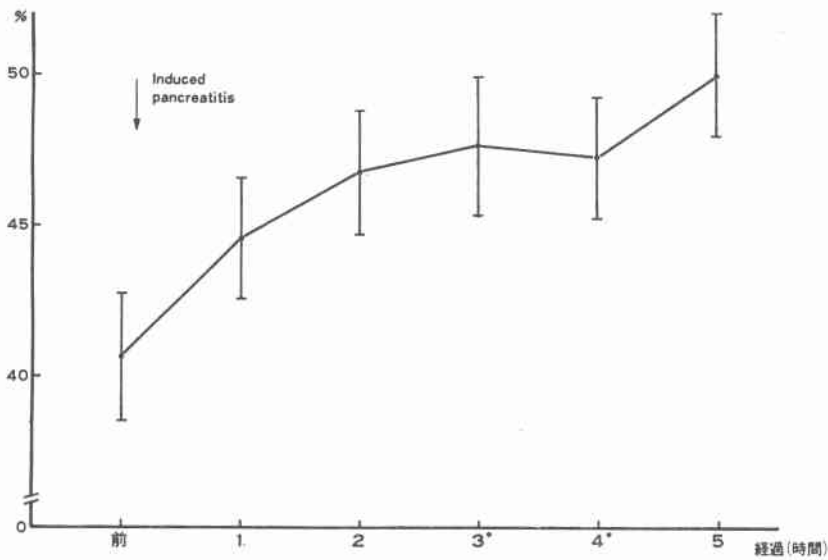


図3 Ht 値の変動 (M \pm S.E)



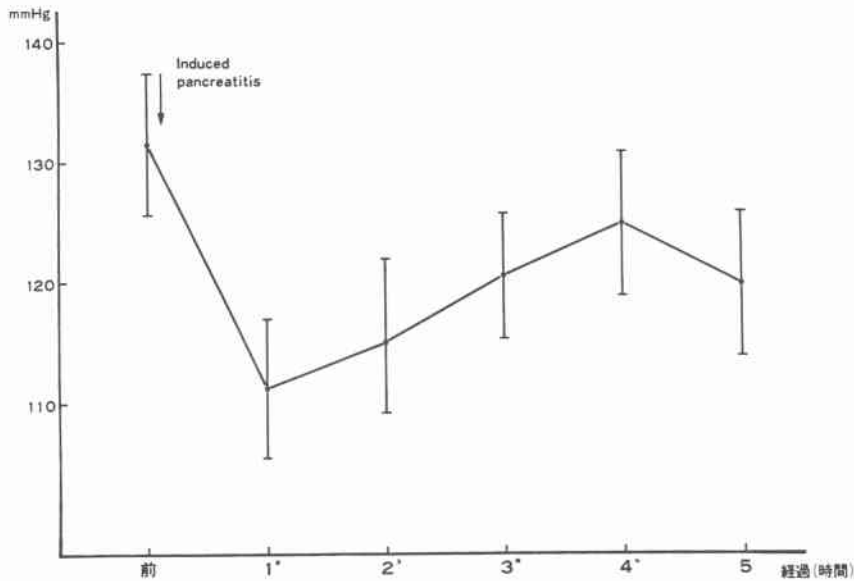
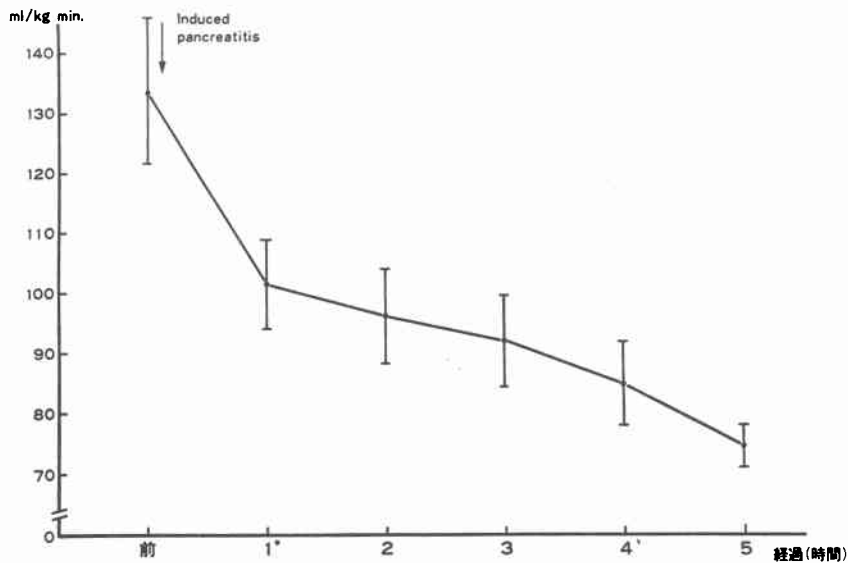
S.E.) と減少し、その後、軽度の回復の傾向がみられたが、作成5時間後には平均119.7mmHg (± 6.9 S.E.) であった。しかし、いずれの時期においても100mmHg以下に低下し、shock 症状を示したものはなかった(図4)。

6) Cardiac out-put の変動

術前 cardiac out-put 値は平均 133.7ml/kg/min (\pm

11.9S.E.) であったが、肺炎作成1時間後には平均101.4 ml/kg/min (± 7.3 S.E.) と術前値の約23%の減少を示し、その後、経時的に減少し、作成5時間後には平均 74.5ml/kg/min (± 3.4 S.E.) と術前値の39%の著明な減少を示した(図5)。

7) Stroke volume の変動

図4 平均血圧の変動 (M \pm S.E)図5 Cardiac out-put 値の変動 (M \pm S.E)

術前の stroke volume の平均値は 0.79ml/kg/P.R. (± 0.22 S.E.) であったが、膵炎作成1時間後には平均 0.60ml/kg/P.R. (± 0.50 S.E.) と術前値の23%の減少を示し、その後、作成3時間後までは著しい動がみられなかったが、3時間後にはやや減少の傾向を示し、5時間後では平均 0.4ml/kg/P.R. (± 0.02 S.E.) と術前値の45%

の著明な減少を示した(図6).

8) 膵血流量の変動

膵炎作成1時間後の膵血流量は術前の膵血流量の22%の減少を示し、その後は膵血流量には著しい減少は認められず、膵炎作成5時間後では術前値の24%の減少を示した(図7).

図6 Stroke volume 値の変動 (M±S.E)

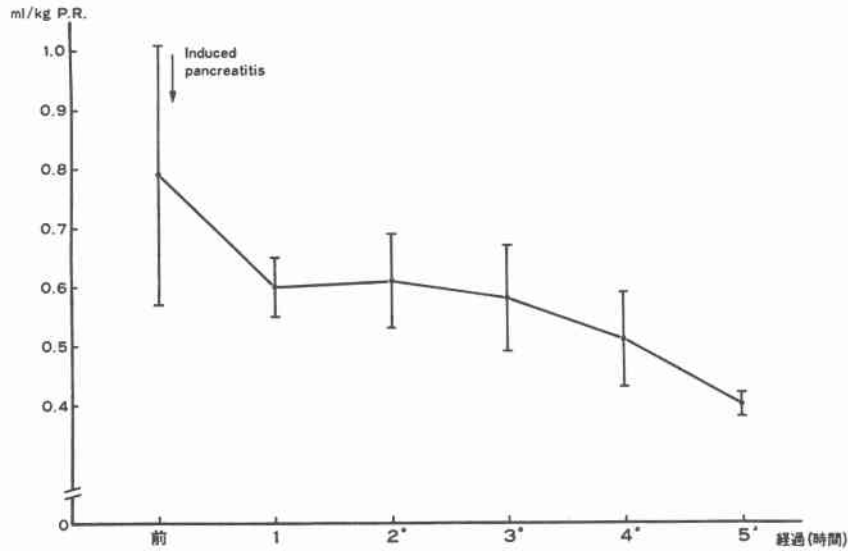
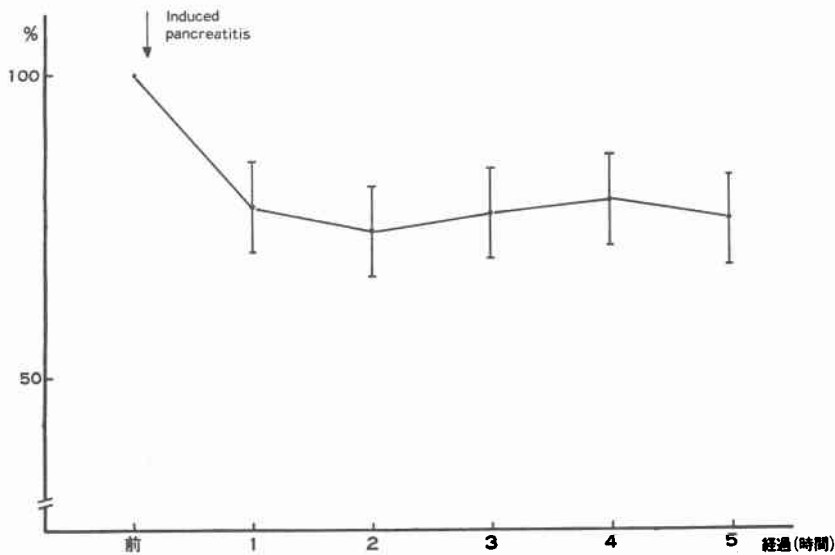


図7 脾血流量の変動 (M±S.E)



考 察

急性膵炎にみられる循環障害ことに膵炎 shock の発生は、膵炎患者の予後に影響するところ極めて大きく、その病態生理に影響することは治療にもつながる重要な問題である。

一般に出血性あるいは壊疽性膵炎の死亡率は、今日においてもなおかなり高率であって Lawson⁹⁾ が諸家の報

告をまとめた成績によると50から90%である。本邦においても水本⁹⁾らは急性膵炎患者の35%に shock 症状が合併したとのべている。

これら重症急性膵炎に伴う shock の病因には、全身の循環血液量の減少、ことに plasma loss が大きく関与するといわれており、Dos Reis¹⁰⁾ らは急性膵炎に合併する plasma loss は30%から40%におよぶとのべ、われわ

れの成績¹¹⁾でも41%の plasma loss がみられている。かかる重症急性膵炎時の plasma loss は bradykinin¹²⁾ や histamin¹³⁾ などの血管作動物質の血中への遊離が大きく影響するものと推測されている。

一方近年、種々の shock において血中へ遊離される lysosomal enzyme が shock の病態生理に大きな役割を持つとの報告^{4) 5) 6) 14) 15)} がみられるが、これら hydrolase 自身あるいはその end product が shock 時の血流うっ滞や白血球の浸潤、あるいは点状出血を起こすであろうと推測されている¹⁶⁾ことから、本実験では、自家胆汁による実験的急性膵炎時における lysosomal enzyme の1つである β -glucuronidase 値の変動を検討した。

その結果、膵炎作成1時間後の血中 β -glucuronidase 値は門脈血中、末梢血中ともに上昇し、その後も、経時的に上昇する傾向がみられ、膵炎作成5時間後には門脈血中、末梢血中ともに術前値に比べてそれぞれ28%, 39%の上昇がみられた。また、膵炎作成5時間後に貯溜した腹水中の β -glucuronidase 値を測定した結果は平均6,040 u/ml と高値を示し、腹水量を考慮した総 β -glucuronidase 量は平均 165.2×10^4 u と非常に高値を示した。このような腹水中に含まれる多量の β -glucuronidase は膵由来のものと推測される。本実験にみられた血中 β -glucuronidase の高値を示す機序については明らかでないが、一般に急性膵炎時の血中への膵酵素逸脱の原因として、血管作動物質の影響による膵実質の細胞膜透過性増大による periacinar space あるいは腹腔内浸出液への膵酵素の逸脱が lymphatic pathway¹⁷⁾ を通って血中への逸脱が起こると推測されていると同様の機序によるものと想像されるが、この点検討中である。

これらの血中の lysosomal enzyme の増加は種々の shock、ことに出血性^{18) 19)}のほか endotoxin¹⁴⁾ や心原性 shock²⁰⁾ にみられ、かつ shock の程度は血中 lysosomal enzyme の値と関係があるとの報告がみられるが、かかる lysosomal enzyme の shock 時の病態生理に与える影響については明らかでない。しかし主として心機能に対する抑制、末梢血管抵抗の著明な増強および myocardial depressant factor (M.D.F.) の産生などがあげられている。

本実験においては、いずれの犬にも平均血圧が100 mmHg 以下に低下する例は認めないにもかかわらず、膵炎作成1時間後の cardiac out-put は術前値に比べて23%の減少がみられ、3時間後では31%、5時間後では39%の著明な cardiac out-put の減少が認められた。ま

た、stroke volume についても cardiac out-put と同様に膵炎作成1時間後には術前値の約23%の減少を、4時間後には37%、さらに5時間後には57%の著明な減少がみられた。このことから、血中 β -glucuronidase の増加は心機能障害と密接な関係にあることが示唆された。このように本実験は急性膵炎作成後5時間までの平均血圧は、100mmHg 以上を示していたが、Anderson²¹⁾ および Lefer²²⁾ の実験でも平均血圧は10時間までは100mmHg 以上を維持するとのべられている。ただ、かかる平均血圧が100mmHg 以下に低下する例は認めないにもかかわらず、心機能の著明な低下を認めた事実は、重症膵炎の病態の発展を知るには大変興味ある所見と考えているが、その機序についてはなお明らかでない。

Shock 時にみられる M.D.F. 産生機序については現在なお明らかでなく多くの問題を残しているが、lysosomal enzyme が何らかの役割を果しているものと推測される。一般に lysosomal enzyme は、肝、脾、腸に大量含まれており、shock 時にはこれらの臓器より大量の lysosomal enzyme が遊離される可能性が大きい、これら臓器では M.D.F. の産生がみられないとの報告が多い。むしろ Gleen および Lefer⁹⁾ らは M.D.F. 産生臓器として膵をあげている。すなわち、shock 時の膵血流の低下により起こる膵の ischemia が膵臓内に大量の lysosomal enzyme を遊離させ、M.D.F. の産生ならびに活性が起こると報告している。このように M.D.F. の産生には膵障害とくに膵血流の低下が大きな役割を持つと推測しているが、われわれの実験犬において測定した膵血流量は膵炎作成1時間後には術前値の22%の減少、5時間後には24%の減少がみられ、同時に腹腔内に貯溜した腹水中には lysosomal enzyme の1つである β -glucuronidase が多量に認められたことから膵炎障害による lysosomal enzyme の遊離、M.D.F. の産生ひいては心機能の抑制を引き起こしたと想像される。

一方、急性膵炎時の shock factor として知られている bradykinin は、とくに急性膵炎時にみられる plasma loss ひいては hypovolemin shock をひき起こす因子と考えられているが、近年 bradykinin の新しい1つの作用として M.D.F. の心機能抑制作用に拮抗する作用を有することも報告されている^{23) 24)}。もし、急性膵炎時にこれら拮抗作用がみられるならば circulatory collapse の改善および遅延を引き起こし、膵炎作成後一定時間平均血圧の低下が起こらないことも考えられる。このように急性膵炎時にみられる心血管系の異常は、膵炎の進展の

中で遊離される lysosomal enzyme のほか, M.D.F. や bradykinin が大きく関与すると考えられるが, その詳細な課程は明らかでなく, 今後の研究課題と考えている。

従来より, 急性膵炎の増悪因子として, ことに shock の予防に膵の血流低下が大きく関与することの立場から Heparin²⁹⁾, などを使用し効果をあげているが, 以上の成績から推測されるような M.D.F. 産生の立場からの膵血流の改善は, 腹水の除去とともに急性膵炎治療に意義あるものと考えられる。

結 語

われわれは急性膵炎時の心機能に与える影響を検討するため, 実験的に犬に自家胆汁性膵炎を作成し, その際の血中 β -glucuronidase 値を測定するとともに膵血流量, 心機能について2~3検索した結果, 以下の成績をえた。

1) 膵炎作成後の門脈血および末梢血中の amylase 値はともに経時的に著明に上昇するが, 同時に測定した門脈血および末梢血中の β -glucuronidase 値も経時的に上昇した。

2) 膵炎作成5時間後に貯溜した腹水中にも多量の β -glucuronidase が認められた。

3) これら膵炎犬での平均血圧は100mmHg 以下に低下する例は認めなかったにもかかわらず cardiac out-put および stroke volume はおのおの39%, 45%と著明に減少した。

4) 同時期に測定した膵血流量は24%の低下がみられた。

以上, 本実験成績より, 急性膵炎においては血中の β -glucuronidase 値の上昇および膵血流量の低下があるいは M.D.F. の産生, cardiac function の低下をきたすと推測された。また, 急性膵炎時の膵血流の改善は, 腹水の除去とともに本症治療に意義あるものと考えられた。

文 献

- 1) Geokas, M.C. and Rinderknecht, H.: Plasma arylsulfate and β -glucuronidase in acute alcoholism. *Clin. Chem. Acta.*, **46**: 29-32, 1973.
- 2) Geokas, M.C., Carmark, C.R. and Rinderknecht, H.: Elevated β -glucuronidase in plasma of alcoholics and patients with acute alcoholic pancreatitis. *Gastroent. (Suppl)*, **60**: 665, 1971.
- 3) Lefer, A.M.: Blood-borne humoral factors in the pathogenesis of circulatory shock. *Cir. Res.*, **32**: 129-139, 1973.
- 4) Ferguson, W.W., Glenn, T.M. and Lefer, A.M.:

Mechanism of production of circulatory shock factors in isolated perfused pancreas. *Am. J. Physiol.*, **222**: 450-457, 1972.

- 5) Lefer, A.M. and Barenholz, Y.: Pancreatic hydrolases and the formation of a myocardial depressant factor in shock. *Am. J. Physiol.*, **223**: 1103-1109, 1972.
- 6) Glenn, T.M. and Lefer, A.M.: Role of lysosomes in the pathogenesis of splanchnic ischemia shock in cats. *Cir. Res.*, **27**: 783-797, 1970.
- 7) Ceska, M., Birath, K. and Brown, B.: A new and rapid method for the clinical determination of α -amylase activities in human serum and urine. Optimal conditions. *Clin. Chem. Acta.*, **26**: 437-444, 1969.
- 8) Lawson, D.W., Dagget, W.M., Civetta, J.M., Corry, R.J. and Barlet, M.K.: Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Ann. Surg.*, **172**: 605-615, 1970.
- 9) 水本竜二, 倉塚 均: 急性膵炎の診断. *日本臨床*, **31**: 96~102, 1973.
- 10) Dos Reis, L.: Importance of blood volume changes in acute pancreatitis. *Am. Surg.*, **29**: 605-609, 1963.
- 11) 佐竹克介, 梅山 馨: 急性膵炎の病態生理. 1. ショック時の循環動態. *日本消化器外科学会誌*, **8**: 477~484, 1975.
- 12) Satake, K., Rozmanith, J.S., Appert, H.E., Carballo, J. and Howard, J.M.: Hemodynamic changes and bradykinin levels in plasma and lymph during experimental acute pancreatitis in dogs. *Ann. Surg.*, **178**: 659-662, 1973.
- 13) Ofstad, E., Amundsen, E. and Hagen, P.O.: Experimental acute pancreatitis in dogs: II. Histamin release induced by pancreatic exudate. *Scand. J. Gastroent.*, **4**: 75-79, 1969.
- 14) Jamsón, P.M.C., Kühn, S.H. and Geldenhys, J.J.: Lysosomal disruption during the development of endotoxin shock in the baboon. *SA. Med. J.*, **21**: 1041-1047, 1975.
- 15) Glenn, T.M., Lefer, A.M., Beaidisley, A.C., Ferguson, W.W., Lopez-Rasi, A.M., Sarate, T.S., Morris, J.R. and Wangenstein, S.L.: Circulatory responses to splanchnic lysosomal hydrolases in the dog. *Ann. Surg.*, **176**: 120-127, 1972.
- 16) Janoff, A. and Zweifach, B.W.: Production of inflammatory changes in the microcirculation by cationic proteins extracted from lysosomes. *J. Exp. Med.*, **120**: 747-762, 1964.
- 17) Howard, J.M., Krehl-Smith, A. and Peters, J.J.: Acute pancreatitis: Pathways of enzymes into the blood. *Surgery.*, **26**: 161-165, 1949.
- 18) Fisher, W.D., Heimbach, D.K., McAdele, C.S., Hutcheson, M.M. and Ledingham, I. McA.: A circulatory depressant effect following canine

- haemorrhagic shock. *Br. J. Surg.*, **60**: 392–394, 1973.
- 19) Lefer, A.M. and Glenn, T.M.: Interaction of lysosomal hydrolases and a myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock. In: *Shock in high and low flow state*, edited by R.C. Lillehei and S.S. Tubbs. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1972, p. 94–111.
- 20) Spath, J.A., Reed, E.A. and Lefer, A.M.: Influence of increase circulating levels of splanchnic lysosomal enzymes on the response to myocardial ischemia. *Ann. Surg.*, **181**: 813–818, 1975.
- 21) Anderson, M.C., Schoenfeld, F.B., Iams, W.B. and Suwa, M.: Circulatory changes in acute pancreatitis. *Surg. Clin. N. Amer.*, **47**: 127–140, 1967.
- 22) Lefer, A.M., Glenn, T.M., O'neil, T.J., Lovett, W.L., Geisinger, W.T. and Wagensteen, S.L.: Inotropic influence of endogenous peptides in experimental hemorrhagic pancreatitis. *Surgery.*, **69**: 220–228, 1971.
- 23) Lefer, A.M. and Martin, J.: Relationship of plasma peptides to the myocardial depressant factor in hemorrhagic shock. *Cir. Res.*, **26**: 59–69, 1970.
- 24) Montague, D., Rosas, R. and Bohr, D.F.: Bradykinin: Vascular relaxant, cardiac stimulant. *Science.*, **141**: 907–908, 1963.
- 25) Wright, P.W. and Goodhead, B.: Prevention of hemorrhagic pancreatitis with fibrinolysin or heparin. *Arch. Surg.*, **100**: 42–46, 1970.
-