

閉塞性黄疸における糖負荷時のインシュリン反応と その hepatic extraction

横浜市立大学第2外科

小林 衛 嶋田 紘 佐藤 一美
鬼頭 文彦 新明紘一郎 土屋 周二

RESPONSES AND HEPATIC EXTRACTION OF INSULIN ON GIUCOSE ADMINISTRATION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Mamoru KOBAYASHI, Hiroshi SHIMADA, Kazumi SATO, Fumihiko KITO,
Koichiro SHINMYO and Shuji TSUCHIYA.

Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

閉塞性黄疸35例(対照10例)に経口的ブドウ糖(50g)負荷試験を行い、黄疸例の耐糖能低下とインシュリン低反応を認めた。しかしCPRの測定結果から、膵インシュリン分泌の低下例とともに膵インシュリン分泌が対照と同程度の症例も含まれていることが推測された。総胆管結紮2週後の黄疸犬8頭(対照犬6頭)に十二指腸よりブドウ糖を投与し、門脈血と末梢血のIRIを測定比較したところ、黄疸犬の末梢血インシュリン低反応は、膵インシュリン低分泌あるいはインシュリンのhepatic extraction亢進によるものと考えられ、臨床成績を裏づけることができた。

索引用語：閉塞性黄疸，インシュリン反応，門脈血インシュリン，インシュリンの hepatic extraction，耐糖能

1. 緒言

肝炎や肝硬変時の糖代謝が障害され、耐糖能が低下し、これに伴ってインシュリンの反応は高いといわれている^{1)~6)}。しかし閉塞性黄疸においては耐糖能の低下は認められるものの^{7)~10)}、インシュリン反応は逆に低いと報告されており^{9)~10)}、前述の肝炎や肝硬変時のインシュリン反応とは異なっているようである。そこでわれわれは臨床的に糖負荷時のインシュリン反応を調べるとともに、真の膵インシュリン分泌をみる目的で門脈血中のインシュリン反応を実験的に追求し、閉塞性黄疸における肝のインシュリン調節を検討した結果、興味ある知見をえたので報告する。

2. 方法

1) 臨床

閉塞性黄疸35例(血清ビリルビン3.0~41.5, 平均15.7mg/dl, 胆管癌10例, 膵頭部癌12例, 胆石症13例)を

対象に、経口的ブドウ糖(50g)負荷試験(以下GTT)を行い、120分まで血糖、immunoreactive insulin(以下IRI)、一部の症例にはC-peptide immunoreactivity(以下CPR)を測定した。黄疸のない対照10例にも同様の試験を行い比較した。

2) 実験

雑種成犬を用いて2週間前に総胆管結紮した閉塞性黄疸犬8頭(血清ビリルビン3.4~8.8mg/dl, 平均5.7mg/dl, 以下黄疸犬)を静脈麻酔下で開腹し、十二指腸より25%ブドウ糖液を1g/kgの割合で注入し、180分まで門脈血および末梢静脈血の血糖、IRIを測定した。なお無処置6頭を対照犬として比較した。

3. 成績

1) 臨床

閉塞性黄疸35例および対照10例のGTT時の平均血糖曲線は図1のとおりである。対照例の上昇下降の曲線に

図1. 閉塞性黄疸例の血糖曲線

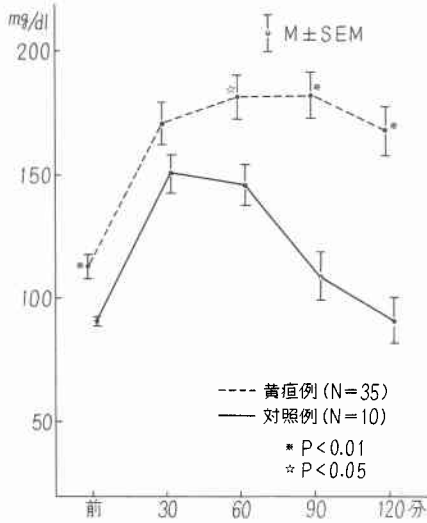


図2. 閉塞性黄疸例の IRI 曲線

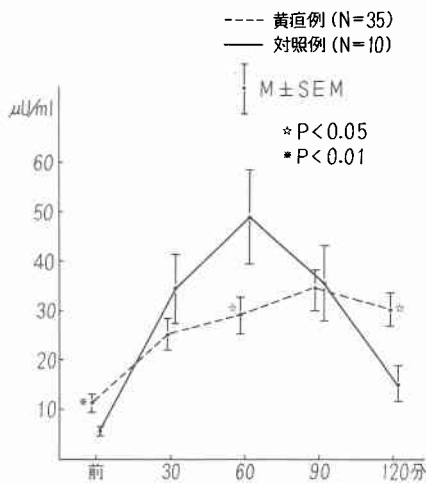


図3. 閉塞性黄疸例の fIRI と ΔIRI (120分)

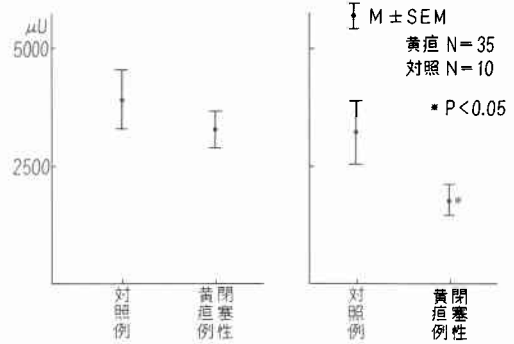


図4. 閉塞性黄疸例および対照例の CPR 曲線

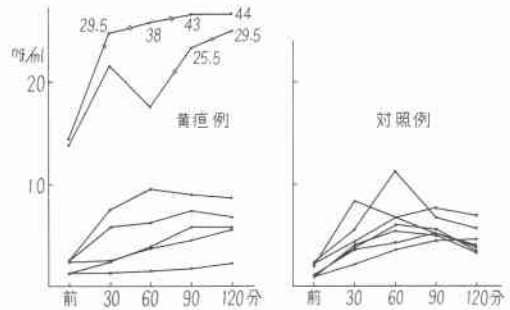
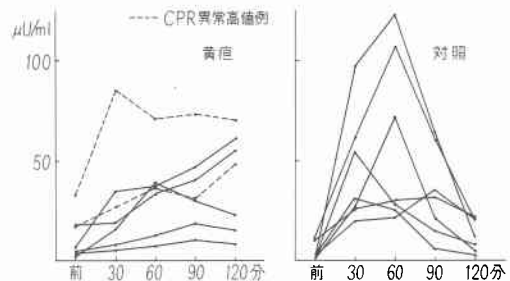


図5. 閉塞性黄疸例および対照例の IRI 曲線 (CPR 測定例のみ)



対して、黄疸例は60分以後の下降があまりみられず、負荷前、60分、90分、120分値が有意に高く、耐糖能低下が明らかに認められた。

IRI 曲線を見ると、図2のように対照例は血糖と同様に上昇、下降の曲線を示しているのに対し、黄疸例では緩慢な上昇型を示し、60分値で有意に低く、また負荷前および120分値で逆に有意に高い。これらの比較を120分間の fIRI と ΔIRI に換算してみると、図3のようになる。fIRI の平均値は黄疸例と対照例とは有意差はないが、ΔIRI は黄疸例 (平均1,750μU) が対照例 (平均

均3,250μU) より有意に低かった。すなわち黄疸例においては糖負荷後の IRI 増量が少ないことが示された。

次に CPR 曲線を見ると図4のとおりである。黄疸例のうち異常高値の2例と低値の1例を除いた4例は対照例と比べてほとんど差はない。しかしこれらの症例の IRI 曲線を見ると、図5のように、CPR 異常高値2例以外の黄疸例 IRI は、対照例 IRI より低い。これらの事実、黄疸例のみかけの IRI は低い、実際には膵臓から対照と同程度のインシュリン分泌がある症例も含まれていることを示唆している。

図6 (1). 対照犬の血糖曲線

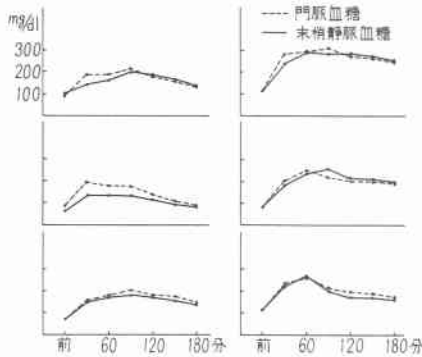


図6 (2). 黄疸犬の血糖曲線

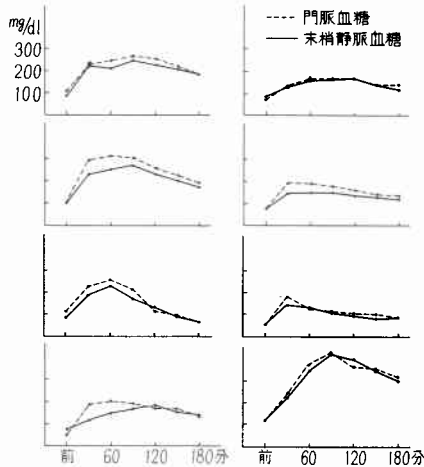


図7 (1). 対照犬の IRI 曲線

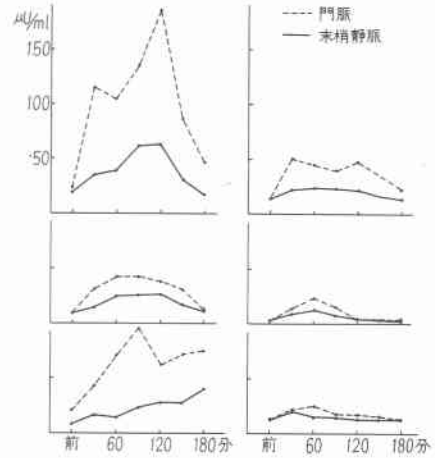
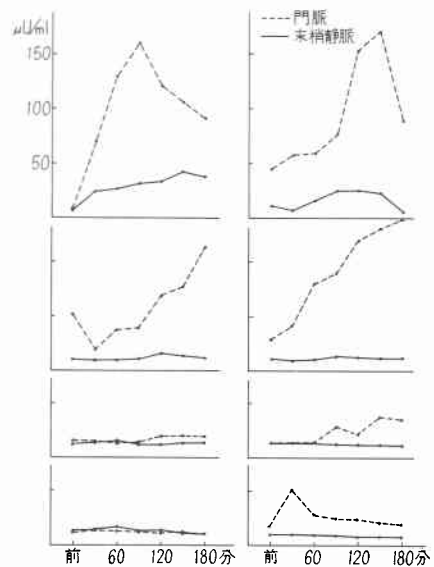


図7 (2). 黄疸犬の IRI 曲線



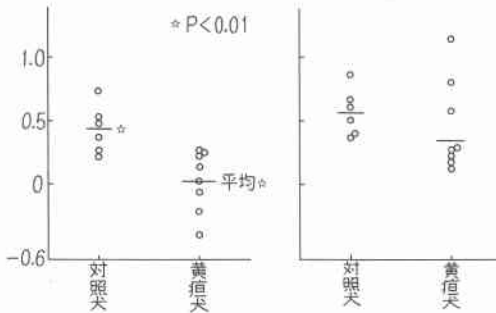
2) 実験

対照犬および黄疸犬の個々の血糖曲線は、図6 (1), (2)のとおりで、門脈血糖曲線が末梢血糖曲線よりやや高いが、両者とも100mg/dl 前後から200~300mg/dl に上昇し、180分には100~200mg/dl に低下した。対照犬と黄疸犬を比較するとわずかに黄疸犬の血糖が高かった。

IRI 曲線は、図7 (1), (2)のようで、対照犬の門脈 IRI は個々の犬で絶対値に差はあるが、負荷後上昇、下降の型を示すものが多く、末梢血 IRI も似たような型をとるものが多い。しかし黄疸犬門脈血 IRI は、上昇下降型3頭、遅発上昇型3頭、上昇のない平坦型2頭、末梢血 IRI は上昇のない平坦型6頭、遅発上昇型2頭と対照犬とは異なり、また末梢血と門脈血の型が似たものが少ない。つまり黄疸犬においては、インシ

ュリンの hepatic extraction が対照犬のそれとは異なっていることが推定された。そこでこれをさらに確める目的で、末梢血と門脈血の IRI 比をとってみた。図8のように180分間の ΔIRI 比は対照犬平均0.43, 黄疸犬0.02と有意に低く ($p < 0.01$), 同時に fIRI 比は対照犬平均0.56, 黄疸犬0.46と差はないが、個々の犬についてみると、対照犬はすべて0.30以上であるが、黄疸犬は0.30未満が8頭中5頭と多かった ($p < 0.05$). すなわち黄疸犬におけるインシュリンの hepatic extraction が亢進しており、肝のインシュリン調節が異なっていること

図8. 黄疸犬および対照犬の末梢静脈・門脈比
 Δ IRI (180分) fIRI



がわかった。

4. 考 察

一般に肝硬変や肝炎においては耐糖能が低下し、インシュリン反応は高いといわれている^{11)~6)}。しかし閉塞性黄疸においては耐糖能は低下しているが^{7)~10)}、インシュリン反応は低いと報告されている^{9)~10)}。今回われわれは閉塞性黄疸35例についてGTTを行い、耐糖能の低下とインシュリンの低反応を観察し、上述の報告と一致した成績をえた。ここにいうインシュリン低反応はあくまで末梢血液中の反応であって、膵のインシュリン反応を直接表わしているものではない。そこで膵よりインシュリンと等モルで分泌されるといわれているCPRを測定してみた。CPRはIRIとよく相関し¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾インシュリン抗体患者やインシュリン使用患者などの糖尿病例においてインシュリン動態をみるために用いられている^{12)~15)}。われわれの成績では、対照例のCPRは負荷前1~2ng/mlから4~11ng/mlに上昇し、前述の報告者の成績^{11)~15)}と一致した。C-peptideはインシュリンと異なり、主として腎で代謝され、その半減期がインシュリンよりやや長いこと、その曲線のピークはインシュリンのピークより遅れるとされているが^{11)~15)}、われわれの対照例でも同様の傾向を認めた。ついで黄疸例のCPRは異常高値2例と低値1例以外はほぼ対照例と同程度の反応を示した。異常高値の2例は、腎不全患者ではCPRが高い¹⁴⁾と報告されていることから、腎障害に起因したものと推定される。低値の1例は真にインシュリン反応が低いことを示唆しているが、残りの症例はインシュリンが対照例と同じ程度に分泌されていることを暗示している。しかしこれらの症例のIRIをみると対照例より明らかに低反応であった。この事実は、黄疸例においては膵より対照例と同程度にインシュリンが分泌

されているが、末梢血液中には現われにくいことを物語っている。そこで閉塞性黄疸犬を作成して門脈血中のIRIを測定し、末梢血IRIと比較してみた。この糖負荷中の血糖曲線はわずかに黄疸犬の方が対照犬より高く、当然のことながら門脈血糖値が末梢血糖値より高かった。IRI反応をみると、対照犬は門脈血も末梢血も上昇、下降型が多く、黄疸犬では門脈血IRIは遅発上昇型や平坦型が目立ち、末梢血においては平坦型が多くなっていた。つまり黄疸犬においては膵インシュリン分泌が低いかまたは分泌はあっても末梢血には低反応として現われており、先にのべた臨床成績を裏づけていた。また門脈血と末梢血のIRI比をとってみたが、有意に黄疸犬でその比は低かった。Kaden¹⁶⁾によれば門脈血と末梢血のIRI差は主としてhepatic extractionによるとされており、われわれの成績は黄疸犬のインシュリンのhepatic extraction亢進と理解された。インシュリンは1回の肝通過で20~50%が肝によってextractされるといわれており¹⁷⁾、肝によるインシュリン調節とも解釈できる。このextraction亢進の説明として、Wadellら¹⁸⁾は、1) overinsulinizationに対する末梢組織の防衛機序、2) 糖負荷時の糖の肝up takeに関連した機序の2つをあげている。Bittnerら¹⁹⁾は肝の糖up takeが大きいほどインシュリンの門脈末梢血差が大きいことから、2)の説明が妥当としている。さて、以上の実験成績が閉塞性黄疸においてどのような意義をもっているかが問題となる。第一の点は膵からのインシュリン分泌が低い黄疸犬が少数認められたことである。当然このような犬では末梢血インシュリンは低反応であった。実験的にも膵インシュリン分泌能の低下は血清ビリルビンの高さに比例するといわれ²⁰⁾、黄疸犬においてもビリルビンを主とした血清因子がインシュリン分泌を抑制していることが容易に推定される。第二の点は膵インシュリン分泌が対照犬と同じ程度に存在するが、hepatic extraction亢進によって末梢血インシュリンは低反応となっていたことである。最近門脈血のhepatotrophic factor²¹⁾²²⁾が注目され、とりわけ門脈血中のインシュリンが大きなfactorとみなされていることから、われわれは黄疸におけるhepatic extraction亢進がhepatotrophic factorとして働いているのではないかと考えている。一方臨床例においても門脈血のIRI、CPRなどの測定がなされるようになり²³⁾²⁴⁾、空腹状態で肝炎や肝硬変におけるIRIの末梢門脈血比は0.5~0.6²³⁾、対照例における同比は0.38²⁴⁾と異なるといわれている。今後肝障害時の

門脈血インシュリンあるいはグルカゴン動態と hepatic extraction との関連が追求されるべきと考えている。

5. 結 語

閉塞性黄疸35例(対照10例)に経口的 GTT を行った。黄疸例の耐糖能低下とインシュリンの低反応が認められたが、CPR の測定から膵インシュリン分泌が低下している症例とともに膵インシュリン分泌が対照と同程度の症例もかなりあることが推定された。総胆管を結紮して作成した黄疸犬8頭(対照犬6頭)に経十二指腸的にブドウ糖を投与し、門脈血と末梢血の IRI を測定比較したところ、黄疸犬の末梢血インシュリン低反応は、膵インシュリンの低分泌もしくはインシュリンの hepatic extraction 亢進によるものと判断され、臨床成績を裏づけることができた。この extraction 亢進は hepatotrophic factor として閉塞性黄疸における肝細胞保持のため利用されているものと推定した。

文 献

- 1) 早川浩之: 肝疾患における血中インシュリン動態に関する研究. 日消会誌, **67**: 457—468, 1970.
- 2) 小笠原徹也他: 肝疾患における膵内分泌機能, とくに α 細胞機能に関する研究. 日消会誌, **74**: 1042—1047, 1977.
- 3) 高森成之他: インスリン動態よりみた肝障害時の糖代謝異常に関する研究. 肝臓, **9**: 615—623, 1977.
- 4) Collins, J.R., et al.: Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. Arch. Intern. Med., **124**: 142—148, 1969.
- 5) 石井裕正他: 肝性糖代謝異常の病態生理. 肝臓, **15**: 103—106, 1974.
- 6) 清野裕他: 二次性糖尿病における insulinogenic index について. 糖尿病, **17**: 35—43, 1974.
- 7) 小沢和恵: 肝障害—肝の代償性からみた肝の機能的予備力の把握. 外科, **36**: 1092—1098, 1974.
- 8) Soler, N.H., et al.: Carbohydrate tolerance and insulin responses in obstructive jaundice, Br. Med. J., **4**: 447—449, 1974.
- 9) 小林 衛他: 閉塞性黄疸における耐糖能とインシュリン反応. 日消外会誌, **11**: 694—700, 1978.
- 10) 小林 衛他: 閉塞性黄疸における経静脈的ブドウ糖負荷試験. 日消外会誌, **11**: 840—846,

- 11) 清野 裕他: 糖尿病患者における糖負荷時の C-ペプチドの変動. ホルモンと臨床, **23**: 907—911, 1975.
- 12) 兼子俊男: プロインスリン, C-ペプチド. 臨床医, **1**: 922—924, 1975.
- 13) 尾山秀樹他: ヒト, C-ペプチドとプロインスリン. 臨床病理, **23**: 850—856, 1975.
- 14) 豊田隆謙他: C-ペプチドキッド「第一」による血中 C-ペプチドの測定とその臨床応用. ホルモンと臨床応用, ホルモンと臨床, **23**: 1043—1049, 1975.
- 15) 金山正明他: 糖負荷時の血中 C-ペプチド反応の診断的意義. 内科, **39**: 306—310, 1977.
- 16) Kaden, M., et al.: Effect of intraduodenal glucose administration on hepatic extraction of insulin in the anesthetized dog. J. Clin. Invest., **52**: 2016—2028, 1973.
- 17) Samols, E., et al.: Studies of tissue up take of insulin in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin. J. Clin. Invest., **40**: 2092—2102, 1961.
- 18) Wadell, W.R., et al.: Plasma insulin after diversion of portal and pancreatic venous blood to vena cava. J. Appl. Physiol., **22**: 808—812, 1967.
- 19) Bittner, R., et al.: Insulin reponse and portal-peripheral insulin difference during the oral glucose tolerance test in patients after abdominal operations. Eur. Surg. Res., **8**: 289—299, 1976.
- 20) 大柳治正他: 閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての検討. 日消外会誌, **8**: 212—219, 1975.
- 21) Ozawa, K., et al.: Role of insulin as a portal factor in maintaining the viability of liver. Ann. Surg., **180**: 716—719, 1974.
- 22) Starzl, T.E., et al.: The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotrophic factors in dogs. Surg. Gynecol. Obstet., **140**: 549—562, 1975.
- 23) Felig, P., et al.: Concentrations of glucagon and insulin: insulin glucagon ratio in the portal and peripheral circulation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **147**: 88—90, 1974.
- 24) 木村 健他: 門脈血と末梢血から検討した肝疾患におけるインシュリン, C-ペプチドの代謝. 医学のあゆみ, **106**: 541—543, 1978.