

肝障害時の消化器系手術における耐糖能

金沢大学第1外科 (主任: 岩 喬教授)

川浦 幸光 金子 芳夫 牛島 聡
松本 憲昌 宮下 徹 岩 喬

GLUCOSE TOLERANCE IN GASTROENTEROLOGICAL SURGERY WITH LIVER DAMAGE

Yukimitsu KAWAURA, Yoshio KANEKO, Satoshi USHIJIMA,
Norimasa MATSUMOTO, Tohru MIYASHITA and Takashi IWA

The 1st Department of Surgery, Kanazawa University, School of Medicine

術前の GOT, GPT 値がともに70国際単位以上で, 胃切除16例 (A群), 胆道手術15例 (B群), 大腸・直腸手術20例 (C群), 膵炎4例 (D群), 肝機能異常のない胃切除例52例 (E群) を対象とし, 耐糖能を検討した。術前, 術後に経日的に血糖値, I.R.I. 値を測定した。成犬を用いて黄疸+胃切除群 (F群—4頭), 胃切除群 (G群—4頭) に分け, 糖負荷テストを行って, 末梢血, 門脈血中の血糖値, I.R.I. 値を測定した。成績: 1) A, C 群では耐糖能が保たれているが, B, D 群ではインスリン反応遅延が認められた。2) 肝障害があると術後の耐糖能の回復に1週間以上を要した。3) 実験例では, 門脈, 末梢血中の I.R.I. 較差が小さくなり, 耐糖能の調節に肝でのインスリン捕獲が重要な役割を果していると思う。

肝障害を有する症例について, 術前術後に50gm 糖経口負荷テストを行い血糖値, I.R.I. を測定した。疾患部位の違いによる耐糖能を検討した。一方, 実験的に閉塞性黄疸を作製し, 10gm 糖静脈負荷テストを行い, 末梢血, 門脈血中の血糖値, I.R.I. の変化を測定した。その結果, 次の結論に達した。1) 胃および大腸系疾患では肝の予備能力は比較的よく保たれるが, 肝胆膵疾患ではインスリン反応の遅延がみられた。2) 術前に肝障害があると, 耐糖能の回復に1週間以上を要する。3) 閉塞性黄疸作製群では, 結紮直後ではまだ肝におけるインスリンの捕獲が行われるが, 10日後の検討では, 門脈血中 I.R.I. と末梢血中 I.R.I. の較差が小さく, インスリン捕獲の障害を認めた。

索引用語: 耐糖能, 消化器系手術, 閉塞性黄疸

I. 緒言

肝障害を有する症例に対し, 消化器系の手術を行う場合, 術後の耐糖能の異常例が高頻度に見られる。

消化器手術においては, 種々のホルモンが血糖調節およびインスリン分泌に関与しているため, 病態生理は一層複雑である。消化器系の手術が他の部位の手術に比べて特異的な点は, 門脈を介したホルモンの影響を受けることにある。したがって各臓器の消化管ホルモンの分泌動態によって, 血糖およびインスリン値の変化がみられると推測される。臨床的に, 消化器手術の部位による違いからみた血糖値, インスリン値の変化を検討し, かつ

実験的に, 末梢血, 門脈血における差異を検討した。

II. 対象および方法

1. 臨床例について

術前の GOT, GPT 値がともに70単位以上の症例で, 胃手術の行われた16例 (A群), 胆道系手術の行われた15例 (B群), 大腸および直腸手術の行われた20例 (C群), 膵炎症例4例 (D群) に分けて検討した。術前に肝機能異常がみられなかった胃切除術例52例を対照群 (E群) とした。

各群とも術前に50g 糖負荷テストを行い, 血糖値ならびに Immunoreactive Insulin (I.R.I. と略) 値を測定

した。術後は経日的に血糖および I.R.I 値を測定した。血糖値は Autoanalyzer 法にて行い、I.R.I は二抗体法にて測定した。

2. 実験例について

体重 10kg 前後の雑種成犬 8頭を実験に供した。総胆管 1/2結紮により閉塞性黄疸を作製した後、5日目に胃切除を行った群 (F群—4頭) と総胆管結紮を行わずに胃切除を行った群 (G群—4頭) に分けた。胃切除後に 10gm ブドウ糖静注負荷テストを行い、末梢血、門脈血とで比較した。採血は負荷前、負荷後30分、60分、90分、120分、180分に行い、血糖値、I.R.I 値を測定した。F群、G群とも10日目に再度、10gm ブドウ糖静脈負荷テストを行った。

III. 成績

(I) 臨床例について

1) 術前の A, C群における空腹時血糖値の平均値はおのおの、 $110 \pm 38 \text{mg/dl}$, $121 \pm 28 \text{mg/dl}$ であった。B, D群ではおのおの $180 \pm 30 \text{mg/dl}$, $160 \pm 28 \text{mg/dl}$ であり、E群では $98 \pm 15 \text{mg/dl}$ であった。すなわち、術前に肝障害を有する肝胆道系及び脾疾患群では血糖値が高かった (図1)。

図1 術前・術後の血糖値及び I.R.I の変化

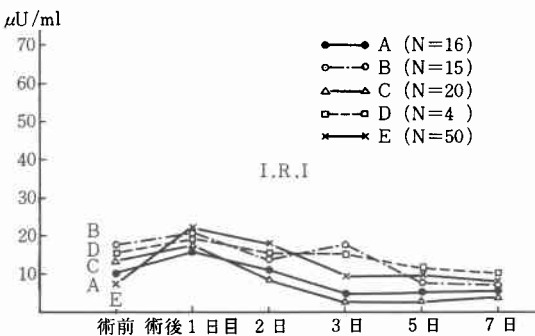
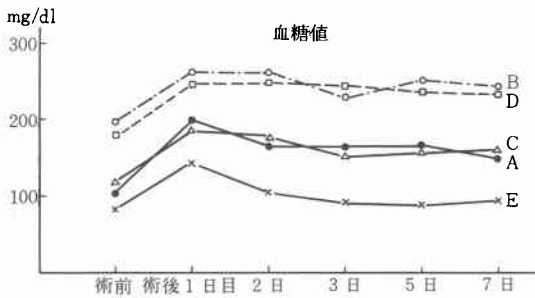
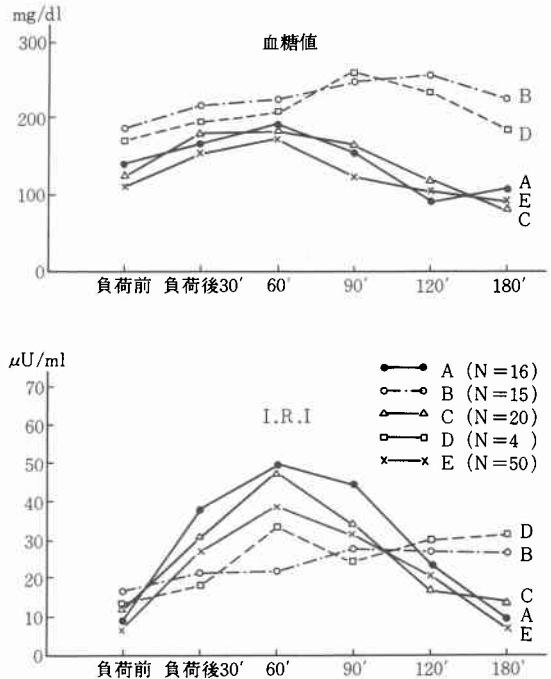


図2 50g GTT による血糖値, I.R.I の変化



2) A, B, C, D, E群について術前に 50g 糖経口負荷テストを行った。A, C, E群では60分に頂値を有する山型の曲線を描くのに反し、B, D群では糖負荷後180分においても有意に高値を示した (図2)。

3) 術前の I.R.I 値の変化はA~E群とも、有意の差はなかった (図1)。

4) 50g 糖経口負荷テストを行った際の I.R.I 値の変化は、A, C群では60分に頂値を有し、 $50 \pm 40 \mu\text{U/ml}$ であった。E群でも $42 \pm 35 \mu\text{U/ml}$ と60分に頂値を示し、山型の曲線であった。

一方、B, D群では漸次上昇を続け、180分でも低下はみられず、おのおの $38 \pm 20 \mu\text{U/ml}$, $42 \pm 32 \mu\text{U/ml}$ であった。なお、30分、60分、90分値はA, C, E群に比して有意に低く、インスリン反応の低下を認めた (図2)。

5) 術後の血糖値、I.R.I 値の経過は、E群では術後3日目頃から術前値にもどるが、A, C群では術後1週間を経過した後も血糖値は高値を示すことが多かった。逆に、インスリン値は低値のままであった。この傾向は、B, D群で特に著明であった (図1)。

(II) 実験例について

1) 血糖値の変化は、末梢血、門脈血共に、G群では

図3 実験例における糖負荷時の血糖の変化（胃切除直後）

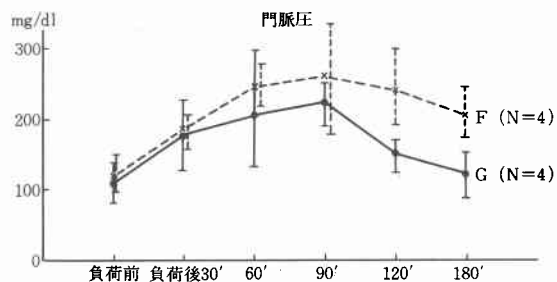
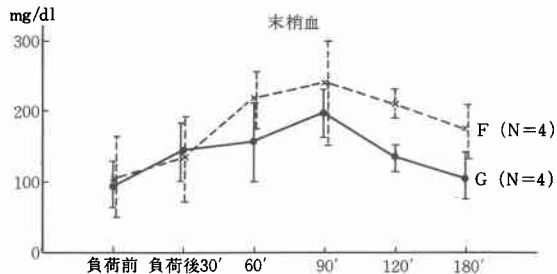


図4 実験例における糖負荷時の I.R.I の変化（胃切除後）

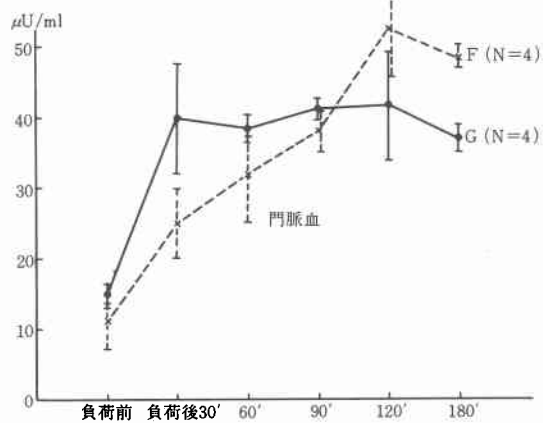
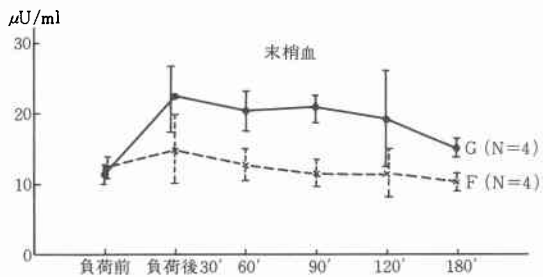


図5 実験例における糖負荷時の血糖値の変化（術後10日目）

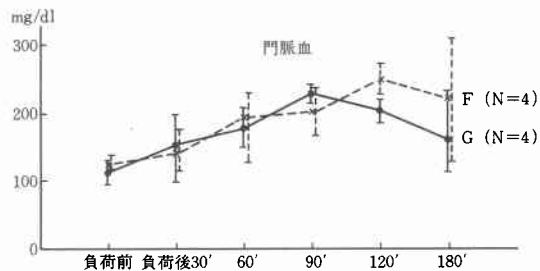
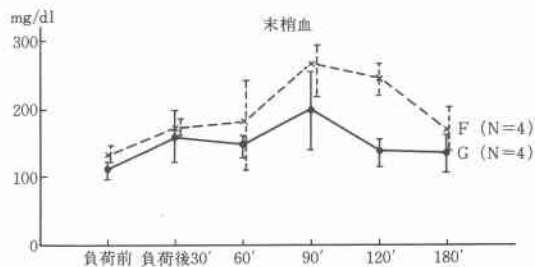
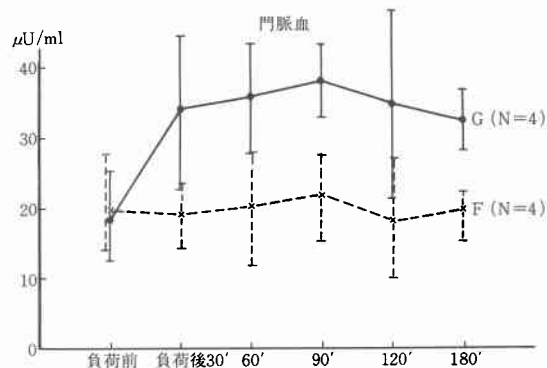
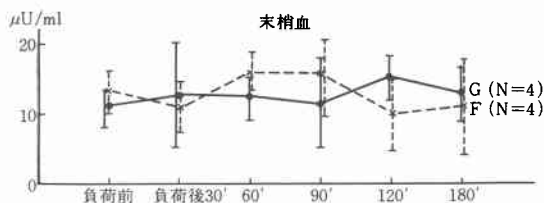


図6 実験例における糖負荷時の I.R.I の変化（術後10日目）



糖負荷テスト90分に頂値を有し、F群では60分以降から増加をつづけた（図3）。

2) I.R.I 値は末梢血では、F、G群とも有意差はないが、G群では、F群より高かった。しかし、門脈血では

差が生じ、F群では120分に頂値を有し、山型の曲線を描いたが、G群では60分に $45 \pm 30 \mu\text{U/ml}$ に達し、180分でも平坦であった(図4)。

3) 10日目に再度10g 糖精注負荷テストを行ったところ、F群では門脈血、末梢血とも、血糖値が時間の経過につれて増加した。G群では胃切直後の負荷テストと同様であった。I.R.I 値は、F群において、門脈血、末梢血とも同様なパターンをとり、60分から平坦もしくは低下を示した。G群では胃切直後の負荷テストと同様であった(図5, 6)。

IV. 考 察

肝障害時に糖代謝が障害されることは、一般的に認められている^{1,2)}。血糖調節は膵内分泌機能のみならず、肝でのグリコーゲン合成能、糖新生に要する酵素系、脂肪代謝などにより、直接の影響を受ける³⁾。手術時には外科的侵襲のみならず、麻酔そのものにより、肝血流量が低下し、肝機能障害が生じる⁴⁾。手術が肝に与える影響として考慮すべきことは、① 手術の対象となる臓器がいかなるホルモンあるいは酵素を分泌するか、そして、消化器にどのような影響を与えるか。② 手術操作によって、肝動脈あるいは門脈血流がどう変化するか、という点である。①に関しては、ホルモンにはフィードバック機序が存在するため、血糖調節は一層複雑な過程を通して行われる。膵の手術では、インスリン分泌の欠落もしくは抑制が生じ血糖は高値となる。肝切除では、解糖系酵素の機能低下や、インスリンの分解能低下などに基づく糖調節の障害が生じやすい⁵⁾。

臨床例に対する私どもの検討では、糖負荷テストを行うと、肝胆道系、膵疾患において、高血糖とインスリン反応の低下が認められた。それに反し、胃および大腸の疾患では、術前に軽度の肝障害があるにもかかわらず、糖負荷テストでは、血糖およびインスリン反応は対照群とはほぼ同様な経過をたどり、刺激に反応する予備力が肝に残されていることを示唆した。ただし、術後の検討では、対照群が3日以内に耐糖能が回復するのに反し、1週間以上も高血糖が続いた。肝胆膵疾患ではさらに高血糖の持続期間が延長した。このことは、肝での糖新生能の低下などに基づくものと推定される。

一方、実験的に、閉塞性黄疸を作製し、耐糖能を検索した成績につき考察すると、糖負荷による門脈中のI.R.I 値と末梢血でのI.R.I 値が相関しないことが特徴的であった。閉塞性黄疸群(F群)では、I.R.I 値が血糖値の上昇についてゆけず、遅延がみられた。一方、G

群では、門脈中I.R.I 値は門脈中の血糖値の変化に伴って変動した。したがって、膵β細胞のブドウ糖に対する反応の遅延が推測できる。Bittner⁶⁾の報告によれば、末梢血I.R.I と門脈血I.R.I との隔差が大きくなるのが閉塞性黄疸の特徴であるという。Samols⁷⁾によれば、インスリンが門脈血中に入ると、肝で20~50%捕獲され、肝がインスリン調節に積極的な役割を果していると報告している。10日目に再度10g 糖負荷テストを行った成績では閉塞性黄疸群(F群)では門脈血I.R.I 値と末梢血I.R.I 値の較差が小さくなった。このことは、肝におけるインスリンの捕獲が行われなくなり、インスリンが肝を素通りして、門脈中のインスリンがそのまま末梢血に出現したものと解釈できる。したがって、私どもの成績はBittnerの報告と矛盾するものである。

さらにF群においてみられる血糖値の上昇とインスリン値の低下は膵β細胞のブドウ糖に対する反応の低下が考えられ、肝のみならず膵内分泌機能の低下も生じている可能性が考えられる。

V. 結 論

(I) 術前に肝機能障害を有する症例で疾患部位の違いによる耐糖能について検討した。その結果、1) 胃及び大腸系疾患では、糖負荷テストにより、インスリン値は血糖の変動によく相関した。これに反し、肝胆膵疾患では、インスリン反応の遅延がみられた。2) 術後の検討では、術前に肝機能障害のない症例では、3日以内に耐糖能が回復するが、術前に肝障害があると、胃及び大腸系の手術であっても耐糖能の回復に1週間以上を要した。

(II) 実験例では、1) 閉塞性黄疸作製群で、作製直後に糖負荷を行った結果、門脈血、末梢血共に血糖値が増加した。一方、I.R.I 値は、門脈血、末梢血とでは較差が生じ、黄疸作製直後では、まだ肝におけるインスリンの捕獲が行われていることを示した。2) 10日後の糖負荷では、門脈中I.R.I 値と末梢血中I.R.I 値の較差が小さくなり、肝におけるインスリン捕獲の障害を示唆した。

以上のように術前に肝機能障害を有する場合、胃、大腸系の手術であっても、術後は耐糖能が対照群に比して低下し、肝胆膵の手術ではより一層低下することがわかった。その大きな原因の1つに、肝におけるインスリンの捕獲の障害があることを実験で示唆した。

文 献

- 1) Ozawa, K., Ida, T., Yamada, T., et al.: Oral

- glucose tolerance in patients with jaundice. *S.G. O.*, **140**: 582—588, 1975.
- 2) 小林 衛, 嶋田 紘, 新明紘一郎ほか: 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.
 - 3) 宇井理生 ほか: 糖代謝のホルモン調節. *代謝*, **13**, 731—740, 1976.
 - 4) 佐藤太一郎 ほか: 術後の肝機能(第2報). *麻醉*, **22**: 1248—1254, 1973.
 - 5) 河村知矩: インシュリンの化学と代謝. *代謝*, **3**: 242—251, 1966.
 - 6) Bittner, R., Beger, H.G., Kraas, E., et al.: Insulin response and portal-peripheral insulin difference during the oral glucose tolerance test in patients after abdominal operations. *Eur. Surg. Res.*, **8**: 289—299, 1976.
 - 7) 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.
-