

閉塞性黄疸における耐糖能およびインシュリン反応と予後

国立横浜病院外科

小林 衛 武藤 正樹

横浜市大第2外科

嶋田 紘 新明紘一郎 阿部 哲夫

呉 宏幸 鬼頭 文彦 土屋 周二

RELATIONSHIP BETWEEN GLUCOSE TOLERANCE, INSULIN RESPONSES AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Mamoru KOBAYASHI and Masaki MUTO

Surgical Department of Yokohama National Hospital, Yokohama

Hiroshi SHIMADA, Koichiro SHINMYO, Tetsuo ABE, Fumihiko KITO,

Hiroyuki KURE and Shuji TSUCHIYA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Yokohama University, Yokohama

閉塞性黄疸60例に O-GTT を施行し、その成績と術後成績との関連性を追求した。60例中55.0%に合併症が発生し、入院死亡率は25.0%であり、死因の主なもの肝不全であった。黄疸例は全体に耐糖能やインシュリン反応が低下しており、耐糖能やインシュリン反応不良例では56.4~76.5%に合併症が発生し、死亡率は28.2~50.0%に達した。これに反し成績良好例は合併症も少なく、死亡例は殆んどなく、O-GTT 成績と術後成績との関連性がみとめられた。とくに血糖曲線の復元指数と120分 Δ IRI/ Δ 血糖は術後成績とよく相関した。したがって閉塞性黄疸における O-GTT 成績は肝予備力の判定と予後を計る parameter として有用である。

索引用語：閉塞性黄疸，経口的ブドウ糖負荷試験，耐糖能，インシュリン反応

1. 緒言

閉塞性黄疸例はその原因疾患の良悪を問わず、手術後に肝、腎をはじめとする重篤な合併症を併発しその手術成績は必ずしも良好ではない^{1)~3)}。

一方閉塞性黄疸においては、耐糖能およびインシュリン反応が低下していることが報告されている^{4)~12)}。最近肝の予備力として耐糖能が注目され¹³⁾。手術適応の判断に供されている。また膵の内分泌とくにインシュリンやグルカゴンが hepatotrophic factor として重要視されつつある^{14)~22)}。

そこで肝の予備力を表わすといわれている耐糖能と膵内分泌の代表であるインシュリン反応が、閉塞性黄疸例の手術成績とどのような関連があったかを検討し、両者

が閉塞性黄疸の予後判定の一助になりうるということがわかったので報告する。

2. 対象と方法

表1のように、閉塞性黄疸例（以下黄疸例と略す）を対象に、手術前経口的ブドウ糖負荷試験（50g法、以下O-GTTと略す）を行い、末梢静脈血の血糖値と immunoreactive insulin（二抗体法、以下IRIと略す）を測定した。また糖尿病と肝障害のない15症例を対照とした。なお60例に対する外科的処置は表1のようであり、これらの処置後の合併症発生率や入院死亡率と前述した耐糖能、インシュリン反応との関連性を求めた。

3. 成績

1) 黄疸例の経過

表1 症例

閉塞性黄疸	60例
血清ビリルビン値	1.6~41.5 mg/dl
平均値	14.5 mg/dl
良性疾患	24例
胆管癌	19例(胆のう癌含む)
膵頭部癌	17例
外科的処置	
胆管切開術	18例
胆のう摘出術	15例
乳頭形成術	5例
胆道内外瘻造設術	23例
膵頭十二指腸切除術	7例
PTC ドレナージ	17例

60例の経過は表2のように、33例(55.0%)に合併症が発生し、15例(25.0%)が入院中に死亡した。合併症の内訳は急性胆管炎や肝不全が主なものであり、死亡原因では肝不全によるものももっとも多い、とくに肝不全では100%、腎不全では66.7%が死亡し、両者の致命率が高いことがよくわかる。

2) O-GTT 成績

血糖値の変動については、1) 日本糖尿病学会勧告値に基づいた分類、2) 血糖曲線の上昇分に対する下降分の比、すなわち血糖曲線の還元指数の2項目、インシュリン反応については、1) 30分間の増量血糖に対する増量 IRI の比、すなわち insulinogenic index、2) 120分間の増量血糖に対する増量 IRI の比の2項目をとりあげた。成績は図1のように、黄疸例では血糖値分類の糖尿病型が65.0%を占め、対照例の6.7%より有意に高く、また血糖曲線の還元指数も黄疸例の平均0.408は対照例の0.710より有意に低い。insulinogenic index は黄疸例0.327、対照例0.710、120分 Δ IRI/ Δ 血糖も黄疸例0.424、対照例0.914と、ともに黄疸例で有意に低い。

3) 血糖値分類と合併症発生率および死亡率との関連性

図1 黄疸例の O-GTT 成績

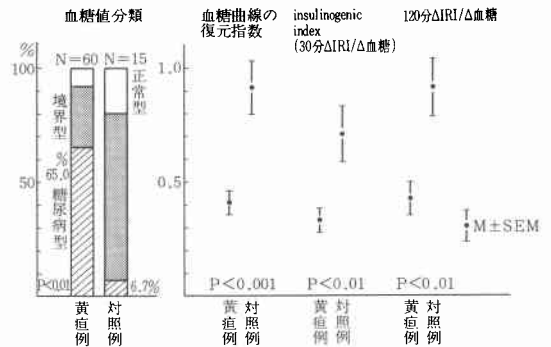


図2 血糖値分類(日本糖尿病学会勧告値による)

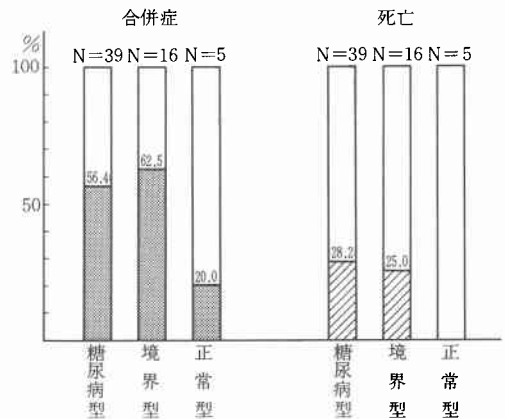


図2のように、糖尿病型と境界型における合併症発生率と死亡率の差はないが、正常型の合併症発生率は低く、死亡率は0である。しかしこの成績からは、血糖値と予後との関連性は明きらかにすることができない。

4) 血糖曲線の還元指数と合併症発生率および死亡率との関連性

図3のように、指数が0.1未満の症例では合併症が76.5%にみられるが、指数が0.3未満と0.6未満になると

表2 黄疸例の経過

合併症	33/60例 (55.0%)	入院死亡	15/60例 (25.0%)
内訳		(播死を除く)	
急性胆管炎	17例	4例 (23.5%)	
肝不全	10例	10例 (100%)	
縫合不全	4例	1例	
腎不全	3例	2例	
後出血	3例		
感染性ショック	2例		
その他	7例	4例	

図3 血糖曲線の復元指数

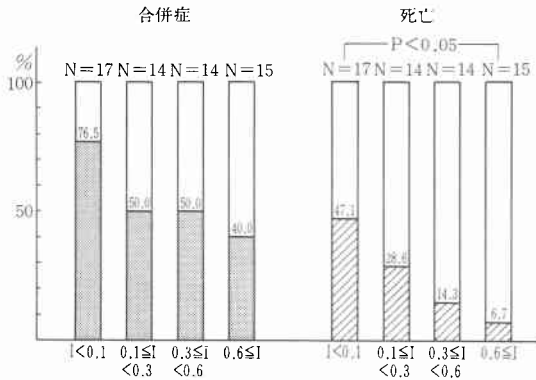
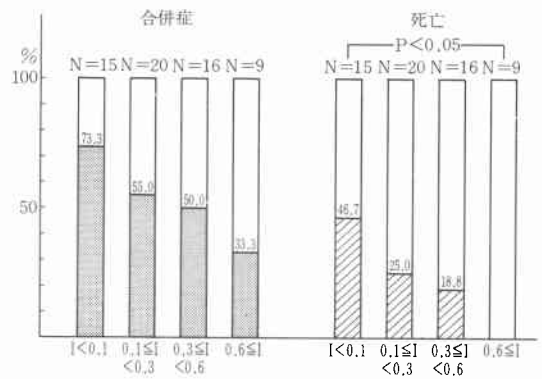


図5 120分 ΔIRI/Δ血糖



ともに50.0%，指数が0.6以上では40.0%に減少している。また死亡率も指数0.1未満で47.1%と高率であるが，指数が増加するにつれて，順次死亡率は低下し，0.6以上になると6.7%となっている。したがって血糖曲線の復元指数と予後との間には関連性はあると思われる。

5) insulinogenic index と合併症発生率および死亡率との関連性

図4のように，index が0.1未満では72.2%と高率に合併症が発生しているが，index が増加するにつれて発生率は減少し，0.6以上になると33.3%と少なくなる。一方死亡率は index 0.1未満では50.0%と高く，0.6以上では0であるが，0.3未満の15.8%に比べて0.6未満は21.4%とやや高くなる。したがって index と予後との間に明らかな関連性があるとはいえない。

図4 insulinogenic index

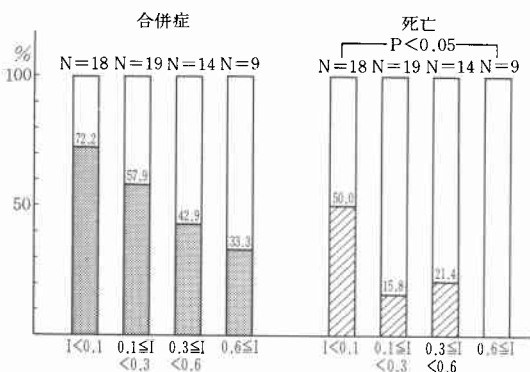
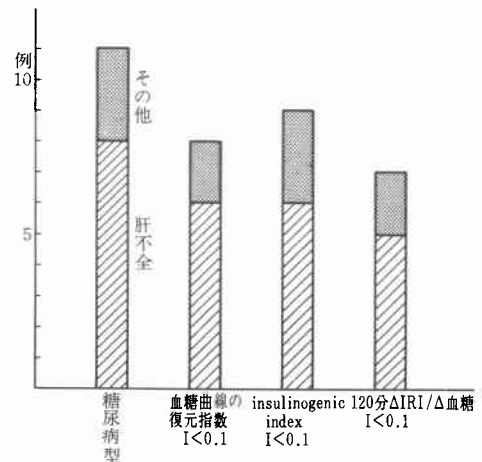


図6 耐糖能，インシュリン反応不良死亡例中の肝不全例



低下，0.6以上になると33.3%となっている。また死亡率も0.1未満で46.7%の高率から，指数の増加につれて低下し，0.6以上になると死亡率は0となっている。したがって120分 ΔIRI/Δ血糖と予後との関連性があると思われる。

7) 耐糖能，インシュリン反応不良死亡例における肝不全例

以上のべた4項目の成績不良で死亡した例をとりあげ，そのうち肝不全が原因となった割合を示すと，図6のようになる。糖尿病型11例中8例，血糖曲線の復元指数0.1未満8例中6例，insulinogenic index 0.1未満9例中6例，120分 ΔIRI/Δ血糖0.1未満7例中5例が，それぞれ肝不全で死亡している。つまり死亡例における肝不全の重要性がうかがわれ，また O-GTT 成績不良例と肝不全との関連性がよくわかる。

6) 120分 ΔIRI/Δ血糖と合併症発生率および死亡率との関連性

図5のように，指数0.1未満では73.3%の高率に合併症が発生しているが，指数が増加するにつれて発生率は

4. 総括および考察

閉塞性黄疸例の治療成績は、その原因疾患の良性悪性を問わず、あまり良好とはいえない^{1)~3)}。その要因をあげてみると、1) 比較的高齢者が多く、既往歴に肝障害や糖尿病がある例がある。2) 内科的黄疸との鑑別に時間が費され、長期かつ高度の黄疸や肝障害をきたしやすい。3) 胆管の閉塞部位によっては減黄処置が効を奏しにくい例がある²⁾。4) 肝門部胆管癌や膵頭部癌では切除困難例が多い。5) 閉塞性黄疸例には循環器系²²⁾や肝¹³⁾腎²³⁾の予備力低下がある。6) 胆汁うっ滞に伴う急性胆管炎が発生しやすい^{25)~27)}。7) 免疫力低下や凝固線溶系異常による菌血症、エンドトキシン血症、DICへと進展しやすい²⁴⁾²⁸⁾、ことなどがあげられる。しかしこの他にも未解決の要因も多く含まれていると思われる。また前述した要因もおのおの独立して生体に影響をおよぼしているのではなく、実際には互いに影響し合っており、一層複雑な病態をつくり出しており、一旦1つの要因の悪化が生じると、悪循環を形成し多臓器障害 (multiple organ failure) を惹起し、遂には死にいたらしめるものと考えられる。

近年 PTC-ドレナージの導入により術後成績が改善されてはいるものの、その効果は十分とはいえない。Denning ら²⁹⁾は PTC-ドレナージ導入によって合併症を1/2と大幅に減少させることができたが、死亡率はあまり減少させることができなかったとのべている。因みにわれわれの成績をみても、PTC-ドレナージ導入前の死亡率27.3%¹⁾と比べて、導入後の今回の成績25.0%は大差はなかった。そしてその死亡例の多くは肝不全によるものであった。

一方肝臓は代謝の中心臓器であり、肝障害時には糖代謝も障害され耐糖能が低下することはよく知られている^{30)~33)}。したがって耐糖能の低下と肝予備力との間に関連がありそうなことは容易に推察され、臨床的にも肝癌や肝硬変の肝予備力判定の1つに應用されている¹³⁾。しかし閉塞性黄疸における耐糖能やインシュリン反応と術後成績との比較から、予後を検討した研究は殆んどない。われわれは60例の閉塞性黄疸に O-GTT を施行し、その成績と術後成績との関連性をみたところ、耐糖能低下例やインシュリン反応低下例では、合併症が56.4~76.5%の高率に発生し、死亡率も28.2~50.0%に達していた。これに反して耐糖能やインシュリン反応の良好例は合併症も少なく、死亡例も殆んどなく、O-GTT 成績と予後との関連性が認められた。とくに血糖曲線の復

元指数と120分 Δ IRI/ Δ 血糖は術後成績と明らかな関連性があり、肝予備力を把握するのに役立つと思われる。糖尿病学会勧告値に基づいた血糖値分類と insulinogenic index は前2者程の明らかな関連性はみられなかった。この理由について考察すると、糖尿病学会勧告値分類は、正常型、境界型、糖尿病型の3つの大まかな分類であり、閉塞性黄疸例の過半数(65.0%)が糖尿病型に属し、この中には高度の耐糖能低下例や境界型に近い軽度の耐糖能低下例と一緒に含まれている。したがって術後成績との関連性が現われにくくなっていると考えられる。また insulinogenic index は糖尿病領域でよく用いられているが、すでにわれわれが報告しているように^{6)~12)}、閉塞性黄疸例では糖投与後30分のインシュリン上昇が小さく、ピーク形成が90~120分に遷延しているため、insulinogenic index は十分インシュリン反応を反映していないのではないかと推察される。このような観点からすれば、120分 Δ IRI/ Δ 血糖の方が閉塞性黄疸例のインシュリン反応をよく反映し、予後との関連性が強いといえる。

最近膵内分泌の hepatotrophic factor^{14)~21)}としての重要性が云々され、急性肝炎においても O-GTT 時のインシュリン反応良好例は予後良好との報告もある³⁴⁾。これらの見解はわれわれの今回の成績に通じるものであろう。

他方肝予備力判定に、ICG-Rmax が用いられつつあるが、これは施行法がやや複雑で、閉塞性黄疸例の應用には問題がある³⁵⁾のに比べ、O-GTT は安全かつ簡単で、閉塞性黄疸においても用いることができ、今後肝予備力判定や肝不全の指標の parameter の1つになりうると思われる。

5. 結 論

閉塞性黄疸60例に O-GTT を施行し、その成績と術後成績との関連性を追求した。黄疸例は耐糖能やインシュリン反応が低下しており、これらの成績不良では術後合併症が発生しやすく、死亡率も高い。その原因の多くは肝不全であり、O-GTT 成績と術後成績との関連性がみとめられた。特に血糖曲線の復元指数と120分 Δ IRI/ Δ 血糖は術後成績とよく相関した。したがって閉塞性黄疸における術前の O-GTT は肝予備力の判定と予後を計る parameter として有用である。

文 献

- 1) 小林 衛, 嶋田 紘, 米沢 健ほか: 閉塞性黄疸死亡例の検討. 日臨外会誌, 36: 74-81,

- 1975.
- 2) 香月武人: 閉塞性黄疸の臨床. 外科治療, 44: 215—219, 1981.
 - 3) Pitt, H.A., Cameron, J.L., Postier, R.G., et al.: Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Amer. J. Surg.*, **141**: 66—72, 1981.
 - 4) Soler, N.G., Exon, P.D. and Patn, A.: Carbohydrate tolerance and insulin respons in obstructive jaundice. *Brit. Med. J.*, **4**: 447—449, 1974.
 - 5) Ozawa, K., Ida, T., Yamada, T., et al.: Oral glucose tolerance in patients with jaundice. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **140**: 582—588, 1975.
 - 6) 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.
 - 7) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 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, 1978.
 - 8) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 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. 日消外会誌, **12**: 324—328, 1979.
 - 9) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 閉塞性黄疸における糖代謝異常. 日消誌, **77**: 609—615, 1980.
 - 10) 小林 衛, 嶋田 紘, 米沢 健ほか: 閉塞性黄疸における耐糖能と肝によるインシュリン調節. 肝臓, **21**: 23—28, 1980.
 - 11) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 閉塞性黄疸における糖負荷時のインシュリン, グルカゴン反応とその hepatic extraction. 日外会誌, **81**: 1468—1475, 1980.
 - 12) 小林 衛, 嶋田 紘, 米沢 健ほか: 閉塞性黄疸における耐糖能とインシュリン・グルカゴンモル比の変動. 肝臓, **22**: 46—51, 1981.
 - 13) 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, 1975.
 - 14) Price, J.B. Jr., Takeshige, K., Max, M.H., et al.: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surg.*, **72**: 74—82, 1972.
 - 15) Bucher, N.L.R. and Swaffield, M.N.: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **72**: 1157—1160, 1975.
 - 16) Ozawa, K., Yamada, T. and Honjo, I.: Role of insulin as a portal factor in maintaining the viability of liver. *Ann. Surg.*, **180**: 716—719, 1974.
 - 17) Leffert, H., Alexander, N.M., Falona, G. et al.: Specific endocrine and hormonal receptor changes associated with liver regeneration in adult rats. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **72**: 4033—4036, 1975.
 - 18) Starzl, T.E., Porter, K.L., Kashiwagi, N., et al.: The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotrophic factors in dogs. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **140**: 549—562, 1975.
 - 19) Bucher, N.L.R. and Weir, G.G.: Insulin glucagon liver regeneration and DNA synthesis. *Metabolism*, **25** (Suppl): 1423—1425, 1976.
 - 20) Sarzl, T.E., Fancavilla, A., Porter, K.A., et al.: The effect of splanchnic viscera removal upon canine liver regeneration. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **147**: 193—207, 1978.
 - 21) 長尾 恒: 肝再生における膵ホルモンの有効性に関する実験的研究. 日外会誌, **80**: 685—700, 1979.
 - 22) 斉藤英昭: 閉塞性黄疸の hyperdynamic な循環の病態とその意義に関する研究. 日外会誌, **82**: 483—497, 1981.
 - 23) 金沢信三: 閉塞性黄疸症例における血漿レニン活性と有効腎血漿流量の変動. 日消外会誌, **11**: 513—520, 1978.
 - 24) 嶋田 紘, 新明紘一郎, 佐藤一美ほか: 胆道感染症におけるエンドトキシン血症. 臨床外科, **32**: 1445—1450, 1977.
 - 25) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 閉塞性黄疸における急性胆管炎発生について. 日消外会誌, **12**: 131—138, 1979.
 - 26) 山口健次: 急性閉塞性膿性胆管炎に関する臨床的ならびに実験的研究. 日外会誌, **81**: 766—781, 1980.
 - 27) 永川宅和, 浅野栄一, 佐々木敏昭ほか: 閉塞性黄疸と胆道感染. 日消外会誌, **13**: 843—849, 1980.
 - 28) 阿部要一: 閉塞性黄疸における凝固, 線溶系, 補体系の変動. 日外会誌, **82**: 469—481, 1981.
 - 29) Denning, D.A., Ellison, E.C. and Carey, L.C.: Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice. *Amer. J. Surg.*, **141**: 61—65, 1981.
 - 30) 野尻雅美, 佐野一郎, 日野佳弘ほか: 肝疾患時の糖代謝に関する臨床的研究. 糖尿病, **18**: 608—617, 1975.
 - 31) 高森成之, 滝野辰郎, 金網隆弘ほか: インシュ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, **18**: 615—623, 1977.
 - 32) 菊地 晃, 鬼原 彰: 肝疾患における糖代謝異常と血中インシュリンおよびグルカゴンの相互関係に関する研究. 日消誌, **75**: 1744—1755, 1978.
 - 33) 加藤治大, 中村昌男, 武井 毅: 慢性肝疾患時の耐糖能異常に関する臨床的検討—とくに膵障害の関与について. 肝臓, **19**: 270—277, 1978.
 - 34) 滝野辰郎, 中島一益, 中村富雄ほか: 糖代謝からみた急性肝炎の予後. 日消誌, **76**: 914—923, 1979.
 - 35) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究. 日外会誌, **80**: 931—940, 1979.