

総胆管結紮時および解除後の膵ホルモンの 動態に関する実験的研究

山口大学第1外科(指導:毛利 平教授)

小林 修

EXPERIMENTAL STUDIES ON CHANGING OF PANCREAS HORMONE AFTER LIGATION AND RELEASE OF THE COMMON BILE DUCT IN DOGS

Osamu KOBAYASHI

First Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. Hitoshi Mohri)

閉塞性黄疸に対する適正な手術時期を解明するため、雑種成犬20頭を対照群、総胆管結紮解除群に分けて糖負荷試験を行うことにより膵ホルモン(インスリン、グルカゴン)の変動について検討した。総胆管結紮期間が長くなるに従ってインスリン値、インスリン・グルカゴンモル比は次第に低下し、グルカゴン値は次第に上昇し、結紮により糖新生能が亢進することを示した。総胆管結紮解除により膵ホルモンは次第に対照群に復帰したが、その回復は生化学的検査値の回復より遅延し、結紮期間の1.5~2.0倍の期間を要した。また、結紮解除は結紮後2週間以内に行うべきであった。

索引用語: 閉塞性黄疸, 糖負荷試験, インスリン, グルカゴン

結 言

肝から胆道内に排泄された抱合ビリルビンが血中に逆流して発生する閉塞性黄疸はその発生機序, 病態生理に関していまだ十分に解明されていない¹⁾²⁾。しかし, 一度発生すると生体臓器に種々の障害を与えるため死亡率が極めて高い。生体の免疫能が低下することも一因であるが, 特に肝臓が閉塞の影響を最も強く受けるので, 手術に際し黄疸の発生より解除までの時間的経過が予後を大きく左右する。

一方, 肝臓の機能および修復に関しては, 1947年 Christensen および Jacobsen³⁾が肝臓の再生および代謝を体液性因子より検討して以来, 膵臓ホルモンであるインスリンとグルカゴンの役割に関して多くの研究がなされるようになった。今回, 著者は閉塞性黄疸に対する適正な手術時期を解明し, 併せて肝臓修復における膵臓ホルモンの役割を探る目的で異なる期間の急性胆道閉塞時および黄疸消退過程における膵臓ホルモンの変動について検討した。

対象および方法

実験は体重9~16kgの雑種成犬20頭を用いて行った。実験イヌを下記の3群に分けた。

1) 対照群: 4頭に閉塞を行い, 直ちに糖負荷試験を行った。

結紮群: 16頭を用い開腹後, 十二指腸上縁で総胆管を結紮切断し閉腹した。これらを更に4頭ずつ4群に分け, 結紮後1, 2, 3, 4週間目(各々結紮1週群, 結紮2週群, 結紮3週群, 結紮4週群と略す)に糖負荷試験を行った。

3) 解除群: 総胆管結紮群のうち, 結紮1週群, 結紮2週群および結紮4週群を再開腹し, 胆嚢十二指腸端側吻合を行い胆汁路を再建し閉腹した。結紮1週群で結紮解除1週間後(解除1-1週群)に, 結紮2週群では結紮解除1および3週間後(解除2-1週群, 解除2-3週群)に, 結紮4週群では結紮解除1および6週間後(解除4-1週群, 解除4-6週群)にその糖負荷試験を行った。

手術手技: 12時間絶食させた実験イヌを Sodium

pentobarbital 20mg/kgの静脈麻酔下に気管内挿管後、高橋式人工呼吸器にて空気を用いて調節呼吸を行った。一侧の大腿静脈にMDSカットダウンチューブを、他側の正中静脈にベニユーラ静脈留置針をおのおの挿入し採血および輸液に供した。手術操作は無菌的に行い、術中 cefalotin sodium (CET) 2 gを点滴静注した以外に抗生物質は投与しなかった。

生化学試験：ブドウ糖負荷試験（糖負荷と略す）は実験イヌを正中切開にて開腹後、経口的に十二指腸まで挿入したカテーテルより50%ブドウ糖液750mg/kgを注入して行った。ブドウ糖注入前、注入後15, 30, 60, 90, 120, 180分到大腿静脈より採血し、これを血糖、血清インスリン、血漿グルカゴン測定に供した。血清総ビリルビン、血清 glutamic pyruvic transaminase（略して血清 GPT とする）および血清アルカリフォスファターゼ測定用の血液は糖負荷前に大静脈より採取した。血清インスリンと血漿グルカゴン測定用の血液は採取後、直ちに0℃で遠心分離し血漿とし測定するまでマイナス20℃に凍結保存した。血清インスリンはダイナボット社のインスリンキットを用い二抗体法を用いた radioimmunoassay 法により immuno reactive insulin (IRI) を測定した。血漿グルカゴンは Unger らの膵グルカゴン特異抗体30Kを用い dextran charcol 法による radioimmunoassay により immuno reactive glucagon (IRG) を測定した。血糖、血清総ビリルビン、血清 GPT、血清アルカリフォスファターゼは京都第一科学製 Rapid blood analyser RaBA-3010 を用いて測定を行った。

結 果

I. 総胆管結紮による変動

1) 血清総ビリルビン、GPT、アルカリフォスファターゼ値の変動

i) 血清総ビリルビン

血清総ビリルビン値は対照群 0.4 ± 0.20 mg/dlであったが、結紮1週群では 5.7 ± 0.92 mg/dlと上昇し、更に結紮2週群 8.3 ± 2.13 mg/dl、結紮3週群 9.9 ± 2.47 mg/dl、結紮4週群 11.8 ± 2.07 mg/dlと結紮期間が延長するにつれて次第に上昇した。

ii) 血清 GPT

対照群は 28.0 ± 18.55 Karmen 単位（略して K 単位）であったが総胆管結紮期間が長くなるにつれて次第に上昇し、結紮4週群は 623.3 ± 137.81 K 単位となった。

iii) 血清アルカリフォスファターゼ

血清アルカリフォスファターゼ値は対照群 9.6 ± 5.56 King-Armstrong 単位（略して KA 単位）であったが、血清 GPT と同様に総胆管結紮期間が長くなるにつれて次第に上昇し、結紮4週群 491.7 ± 29.66 KA 単位となった（表1）。

2) 糖負荷試験後の血糖、血清インスリン、血漿グルカゴン値の変動

i) 血糖

糖負荷前の血糖値は対照群が 97.5 ± 6.63 mg/dlであったが、総胆管結紮群では対照群に比し血糖値は低下したが、対照群と結紮群の間に統計学的に有意差は認められなかった。糖負荷後の血糖反応曲線のピークは対照群では負荷後60分であったのに対し、結紮群では負荷後90分から120分と遅延し、反応曲線も対照群に比し高値を維持した。しかし、各結紮群の反応曲線間には統計学的有意差を認めなかった（図1）。

ii) 血清インスリン (IRI)

糖負荷前の血清インスリン値は対照群が 10.5 ± 3.73 μ u/ml と最も高値を示し、結紮期間が長くなるにつれて次第に低値となった。特に結紮3, 4週群の値は対照群に比し統計学的有意差 ($p < 0.05, < 0.01$) をもって低下した。糖負荷による血清インスリン反応曲線は対照群では負荷早期に急激な上昇を示したのに対し、

表1 総胆管結紮による肝機能の変動

肝 機 能	対 照 群	結 紮 群			
		1 週	2 週	3 週	4 週
血清総ビリルビン (mg/dl)	0.4 ± 0.20	5.7 ± 0.92	8.3 ± 2.13	9.9 ± 2.47	11.8 ± 2.07
血 清 G P T (K単位)	28.0 ± 18.55	323.8 ± 66.02	472.2 ± 42.28	508.5 ± 122.16	623.3 ± 137.81
血清アルカリフォスファターゼ (KA単位)	9.6 ± 5.56	136.7 ± 42.77	248.0 ± 73.73	381.7 ± 86.72	491.7 ± 29.66

図1 総胆管結紮における血糖反応曲線

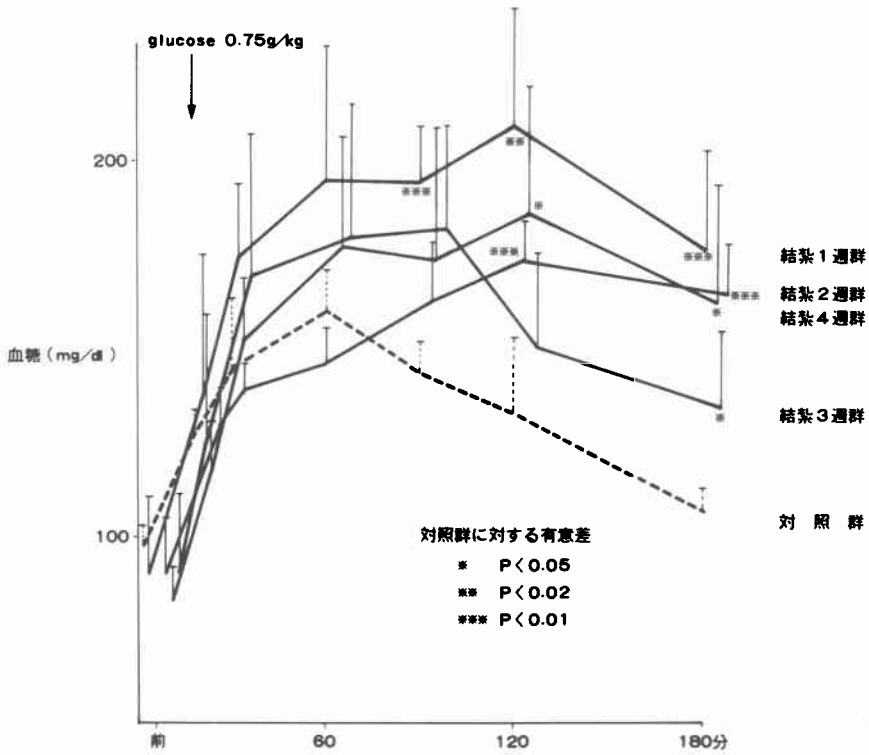


図2 総胆管結紮における血清インスリン反応曲線

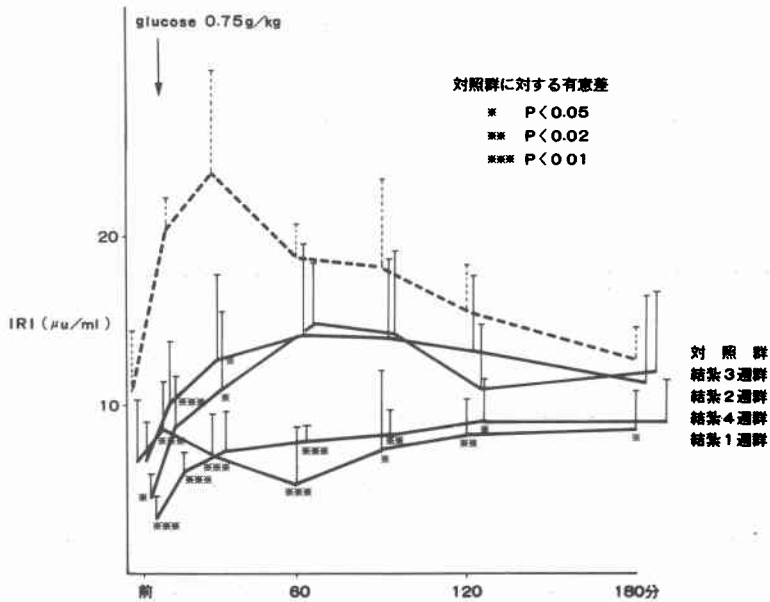


図3 総胆管結紮における血漿グルカゴン反応曲線

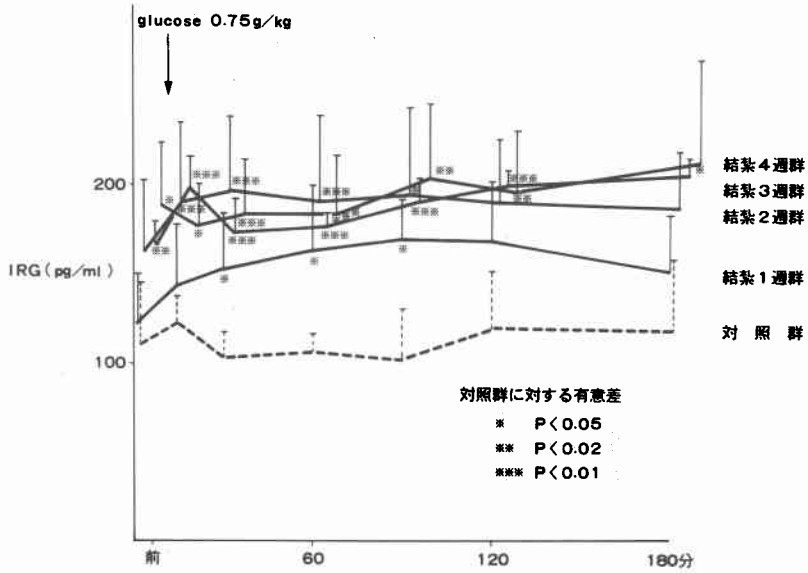
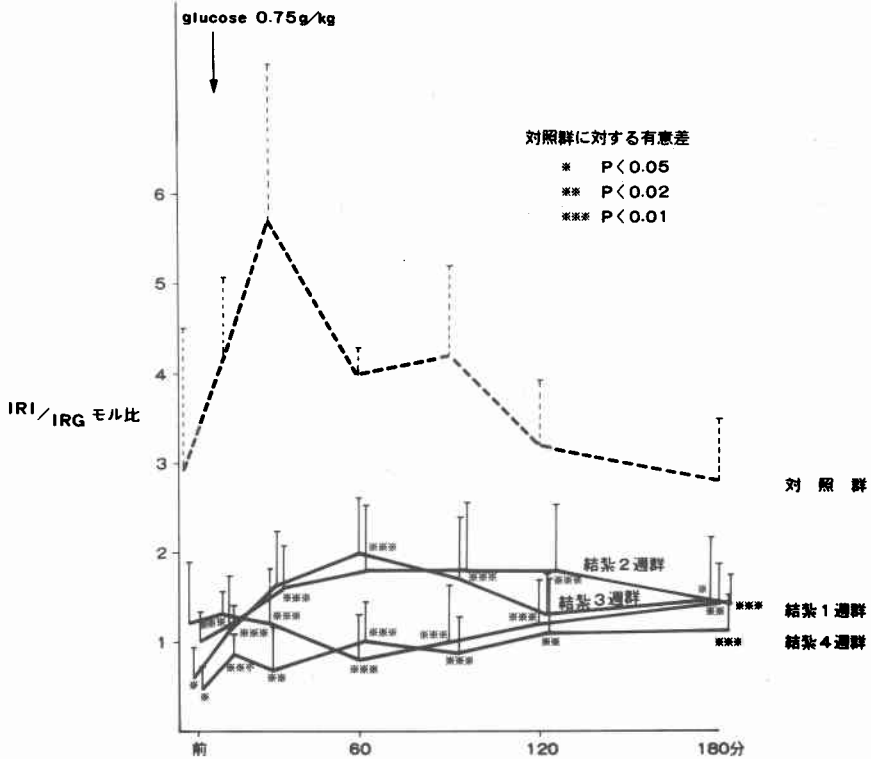


図4 総胆管結紮におけるインスリン：グルカゴンモル比反応曲線



結紮群ではいずれもわずかな上昇を示したのにすぎなかった。特に結紮1, 4週群は対照群に比しIRI値は有意($p < 0.05, < 0.01$)に低値を示し、その反応曲線はLinear型であった。また、結紮2, 3週群も負荷後早期には対照群に比し有意に低下した(図2)。

iii) 血漿グルカゴン (IRG)

糖負荷前の血漿グルカゴン値は対照群 110.7 ± 35.74 pg/mlと最も低値を示したのに対し、結紮群では結紮期間が長くなるにつれて高値を示した。結紮3, 4週群の糖負荷前の血漿グルカゴン値と対照群のそれとの間には統計学的有意差($p < 0.05$)が認められた。糖負荷後の血漿グルカゴン反応曲線も結紮期間が長くなるにつれて高値を示し、特に結紮3, 4週群は対照群に比べ有意に高値を維持した。しかし、各結紮群間の反応曲線には統計学的に差は認められなかった(図3)。

iv) インスリン：グルカゴンモル比 (IRI/IRG モル比) IRI/IRG モル比は負荷前、結紮期間が長くなるにつれて低値となった。負荷後のIRI/IRG モル比の反応曲線は対照群が結紮群より統計学的に有意に高値を示し($p < 0.05, < 0.01$)、parabolic型であったのに対し、各結紮群はいずれもlinear型を呈しインスリン反応は不良であった(図4)。

小 括

1. 血清総ビリルビン, GPT, アルカリフォスファターゼは総胆管結紮後次第に上昇し結紮4週後に最高値となった。

2. 糖負荷前の血糖値は総胆管結紮期間が長くなるにつれて低値となった。糖負荷後の各結紮群血糖反応曲線のピークは対照群に比べ遅延したが、総胆管結紮期間別では血糖反応曲線に有意差は認められなかった。

3. 糖負荷前の血清インスリン値は総胆管結紮期間が長くなるにつれて低値となり、負荷後対照群では早期に急激な上昇を示したのに対し、結紮群ではこのような反応は認められなかった。

4. 糖負荷前の血漿グルカゴン値は対照群が最も低値であったのに対し、結紮群では総胆管結紮期間が長くなるにつれて高値となり、結紮3, 4週群と対照群のグルカゴン反応曲線の間には明らかな差が認められた。

v) 総胆管結紮群のIRI/IRG モル比は糖負荷前後でいずれも対照群より低値であった。糖負荷後の対照群のIRI/IRG モル比反応曲線はparabolic型であったのに対し、結紮群はlinear型を呈し結紮期間が延長す

るにつれて反応曲線は低値となった。

II. 総胆管結紮解除による変動

1) 血清総ビリルビン, GPT, アルカリフォスファターゼ値の変動

i) 血清総ビリルビン

対照群の血清総ビリルビン値は 0.4 ± 0.20 であったのに対し、結紮1週群では総胆管結紮解除前 5.7 ± 0.92 mg/dlであったが解除2週間後 0.2 ± 0.04 mg/dlとなった。結紮2週群では解除前 8.3 ± 2.13 mg/dlであったが解除3週間後に 0.4 ± 0.06 mg/dlと結紮前に復帰した。結紮4週群では解除前 11.8 ± 2.07 mg/dlであったが解除6週間後には 0.6 ± 0.16 mg/dlとほぼ結紮前に復帰した。

ii) 血清 GPT

結紮1週群の総胆管結紮解除前の血清GPTは 323.3 ± 66.02 K単位で対照群 28.0 ± 18.55 K単位に比べ著しく高値であったが解除2週間後には 32.6 ± 14.83 K単位となった。結紮2週群では解除前 472.2 ± 42.28 K単位であったが解除3週間後 29.9 ± 8.34 K単位となり、結紮4週群でも解除前 623.8 ± 137.8 K単位であったが解除6週間後には 37.0 ± 17.93 K単位となり結紮前に復帰した。

iii) 血清アルカリフォスファターゼ

結紮1週群では総胆管結紮解除前 136.7 ± 42.77 KA単位であったが解除2週間後 17.1 ± 4.76 KA単位となり、結紮2週群では解除前 248.0 ± 73.73 KA単位であったが解除3週間後 18.7 ± 6.33 KA単位となり、結紮前 9.6 ± 5.56 KA単位に速やかに復帰した。結紮4週群では解除前 491.7 ± 29.66 KA単位であったが、解除6週間後でも 36.2 ± 19.37 KA単位とその下降速度は遅く結紮前より高値を示した(表2)。

2) 糖負荷後の血糖, 血清インスリン, 血漿グルカゴン値の変動

i) 血糖

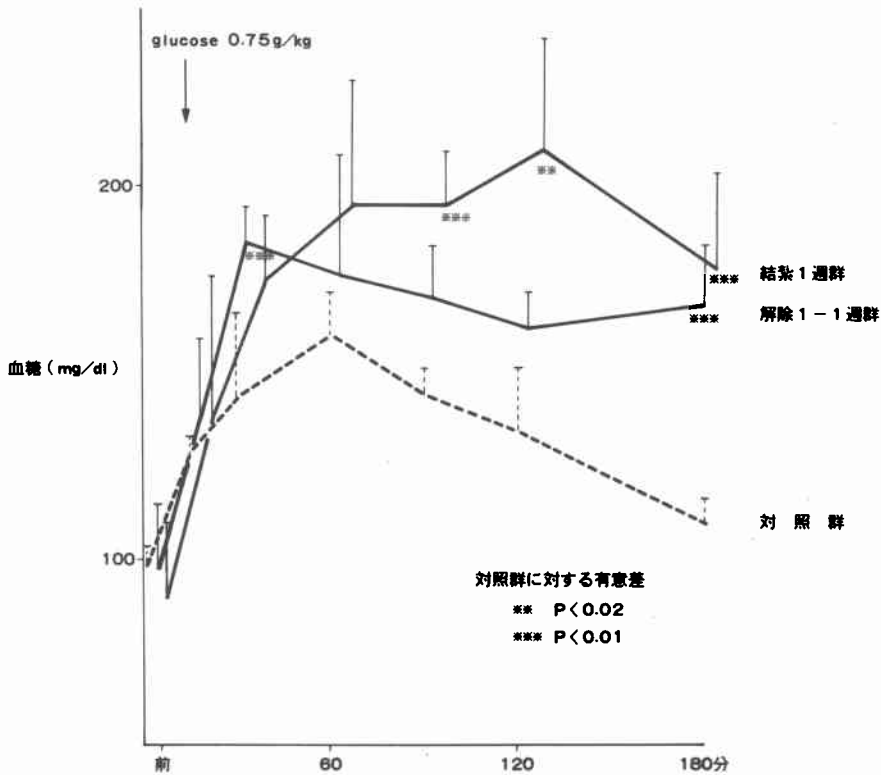
解除1-1週群の糖負荷前血糖値は 97.0 ± 18.41 mg/dlと結紮1週群より高値であったが対照群の値とほぼ同じであった。血糖反応曲線は結紮時に比し低下し、parabolic型であったが対照群に比べ高値を維持した(図5)。解除2-1および2-3週群の負荷前血糖値はおのおの 82.8 ± 16.42 mg/dl, 99.8 ± 8.26 mg/dlで後者は対照群に近似した。解除2-1および2-3週群とも反応曲線は対照群と同様にparabolic型を示し、対照群と同じ曲線に復した(図6)。

解除4-1および4-6週群の負荷前血糖値は各々

表2 総胆管結紮解除後の肝機能の変動

結紮群	肝機能 (血清)	結紮解除前	結紮解除後の期間 (週)					
			1	2	3	4	5	6
1週	総ビリルビン (mg/dl)	5.7±0.92	0.6±0.22	0.2±0.04				
	G P T (K単位)	323.8±66.02	194.9±44.78	32.6±14.83				
	アルカリフォスファターゼ (KA単位)	136.7±42.77	85.8±37.07	17.1±4.76				
2週	総ビリルビン (mg/dl)	8.3±2.14	1.0±0.34	0.6±0.12	0.4±0.06			
	G P T (K単位)	472.2±42.28	274.3±182.12	132.1±44.06	29.9±6.34			
	アルカリフォスファターゼ (KA単位)	248.0±73.73	154.3±79.26	44.2±25.76	18.7±6.33			
4週	総ビリルビン (mg/dl)	11.8±2.07	1.3±0.41	1.1±0.32	0.9±0.14	0.9±0.21	0.7±0.11	0.6±0.16
	G P T (K単位)	623.3±137.81	223.9±30.91	201.4±28.77	179.0±41.16	152.0±66.44	81.2±21.72	37.0±17.93
	アルカリフォスファターゼ (KA単位)	491.7±29.66	93.7±48.45	87.6±30.12	81.3±14.63	78.6±22.32	42.0±10.66	36.2±19.37

図5 総胆管結紮1週間後解除時の血糖反応曲線



87.8±8.84mg/dl, 80.5±18.30mg/dl でいずれも対照群の値より低値であった。負荷後の解除4-1および4-6週群の反応曲線のピークは対照群と同様に負荷

後60分であったが、解除4-6週群でも反応曲線の値は対照群より高値を示した(図7)。

ii) 血清インスリン (IRI)

図6 総胆管結紮2週間後解除時の血糖反応曲線

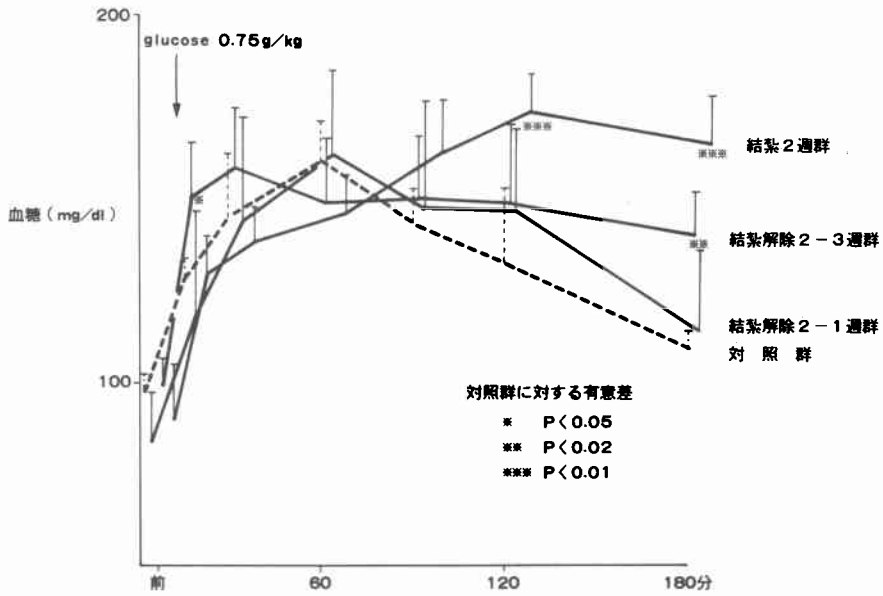


図7 総胆管結紮4週間解除時の血糖反応曲線

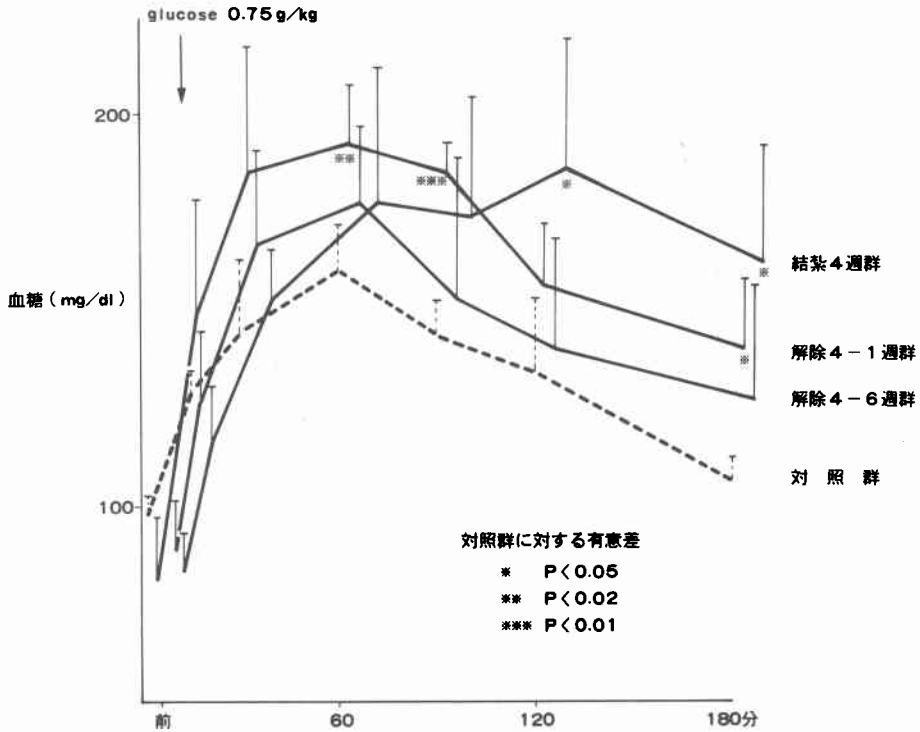


図8 総胆結紮1週間後解除時の血清インスリン反応曲線

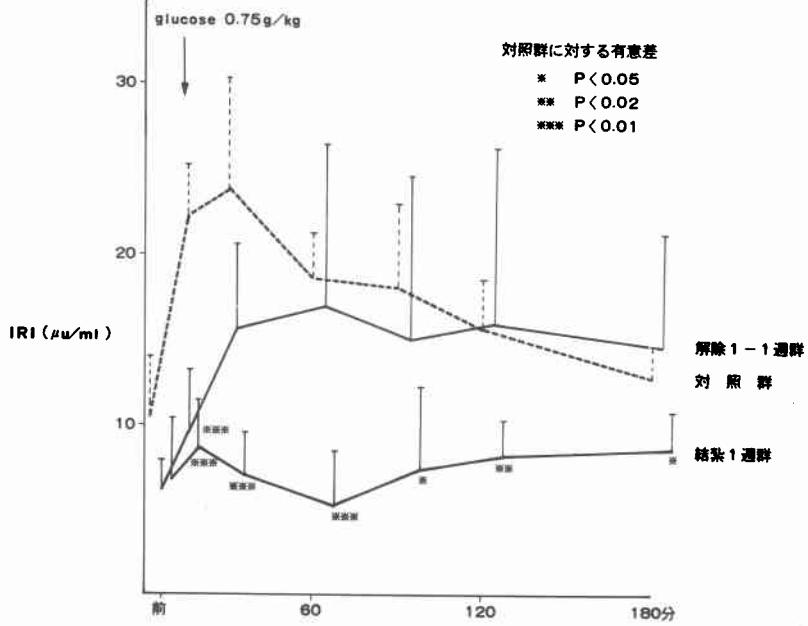
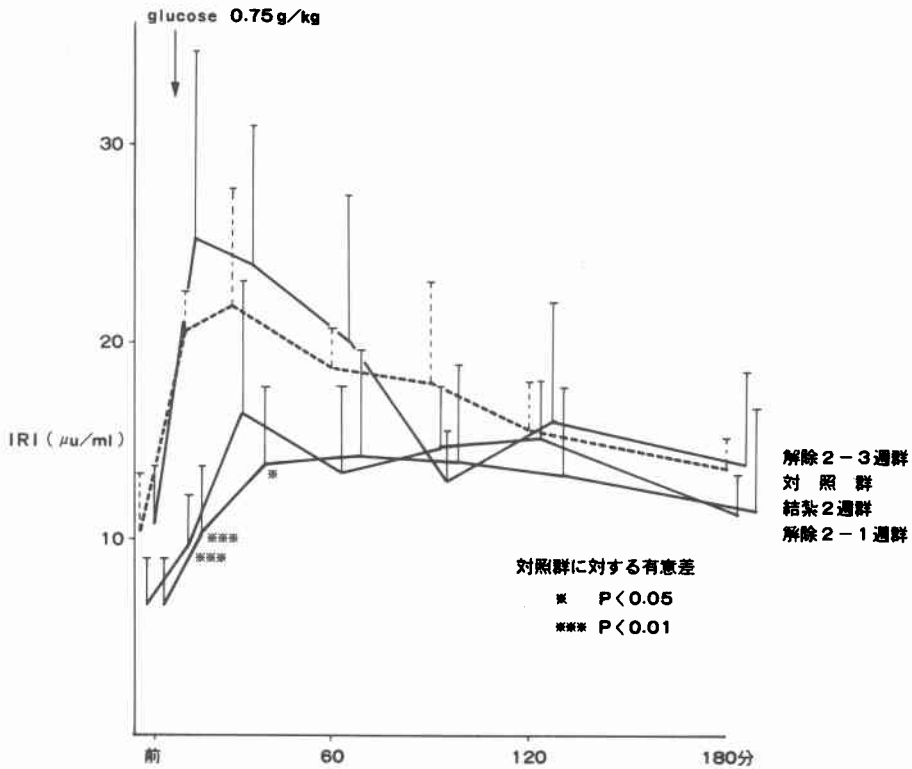


図9 総胆管結紮2週間後解除時の血清インスリン反応曲線



解除1-1週群の糖負荷前血清インスリン値は $5.9 \pm 2.16 \mu\text{u/ml}$ で、結紮1週群 $6.8 \pm 4.42 \mu\text{u/ml}$ とほぼ同じ値を示した。糖負荷後血清インスリン反応曲線は対照群よりやや低値であったが、結紮1週群に比べ対照群に近づいた。糖負荷後の早期反応は明らかに認められ結紮1週群がlinear型を呈したのに対し、解除1-1週群はparabolic型を示した(図8)。解除2-1週群の血清インスリン反応曲線は糖負荷後30分にピークに達したが、対照群より低値を示した。解除2-3週群の糖負荷前血清インスリン値は $10.9 \pm 5.83 \mu\text{u/ml}$ で、解除2-1週群より対照群に近づき、糖負荷後の解除2-3週群のインスリン反応曲線は対照群の値に近づいた(図9)。解除4-1週群の糖負荷前血清インスリン値は $4.1 \pm 0.69 \mu\text{u/ml}$ で結紮4週群とほぼ同値であったが、糖負荷後のインスリン反応曲線は結紮4週群とは異なり負荷後30分にピークに達し、対照群に比べ全体に低値であったが対照群の型に近似した。解除4-6週群の糖負荷前血清インスリン値は $15.4 \pm 9.59 \mu\text{u/ml}$ と対照群より高値を示し、負荷後の解除4-6週群の反応曲線は解除4-1週群より対照群に値が近づいた(図10)。

iii) 血漿グルカゴン (IRG)

解除1-1週群における糖負荷前血漿グルカゴン値は $113.0 \pm 22.75 \text{pg/ml}$ で結紮1週群 $122.8 \pm 32.69 \text{pg/ml}$ に比べ低下し対照群に近づいた。負荷後の血漿グル

カゴン値も負荷前と同じ値を維持し、グルカゴン反応曲線は対照群に近似した値を示した(図11)。解除2-1週群の糖負荷前血漿グルカゴン値は結紮2週群よりやや低値を示し、負荷によっても変動しなかった。解除2-1週群のグルカゴン反応曲線は結紮2週群とほぼ同じ値を示した。解除2-3週群では糖負荷前血漿グルカゴン値は対照群とほぼ同値の $118.3 \pm 31.77 \text{pg/ml}$ となり、糖負荷によってもグルカゴン反応曲線は負荷前と同値を示し対照群の反応曲線と同じ値を示した(図12)。解除4-1週群および4-6週群の糖負荷前血漿グルカゴン値はおのおの $148.9 \pm 24.83 \text{pg/ml}$ 、 $107.3 \pm 52.28 \text{pg/ml}$ で後者は対照群と同値になった。糖負荷後、解除4-1週群は結紮4週群と類似したグルカゴン反応曲線を示したのに対し、解除4-6週群の反応曲線は対照群の値に近づいた(図13)。

iv) インスリン：グルカゴンモル比 (IRI/IRGモル比)

解除1-1週群のIRI/IRGモル比は糖負荷前 1.4 ± 0.68 で結紮1週群 1.2 ± 0.77 とほぼ同じ値を示した。解除1-1週群の糖負荷後のIRI/IRGモル比曲線は対照群に近づいたがやや低値であった(図14)。解除2-1週群、2-3週群の糖負荷前IRI/IRGモル比はおのおの 1.1 ± 0.45 、 3.4 ± 0.179 で後者は対照群とほぼ同値となった。糖負荷後、解除2-1週群のIRI/IRGモル比曲線は結紮2週群と同じ値をとり、解除2-3週

図10 総胆管結紮4週間後解除時の血清インスリン反応曲線

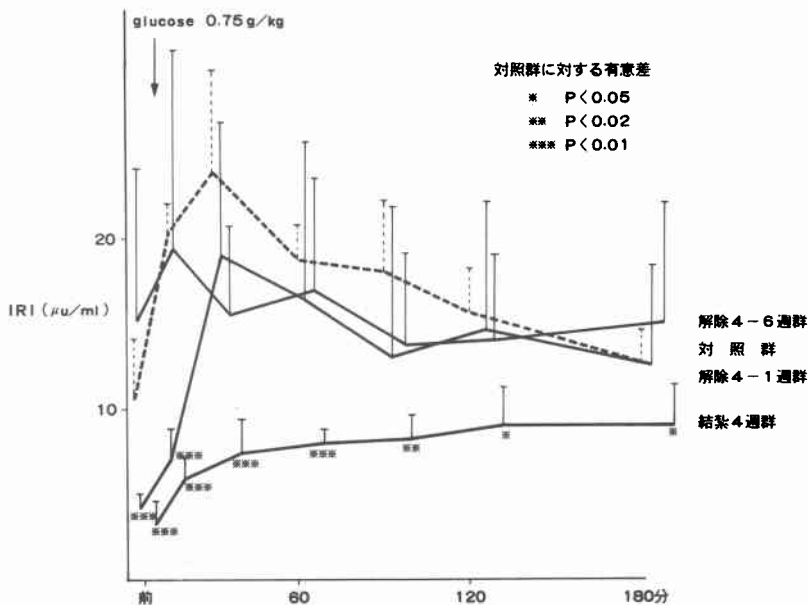


図11 総胆管結紮1週間後解除時の血漿グルカゴン反応曲線

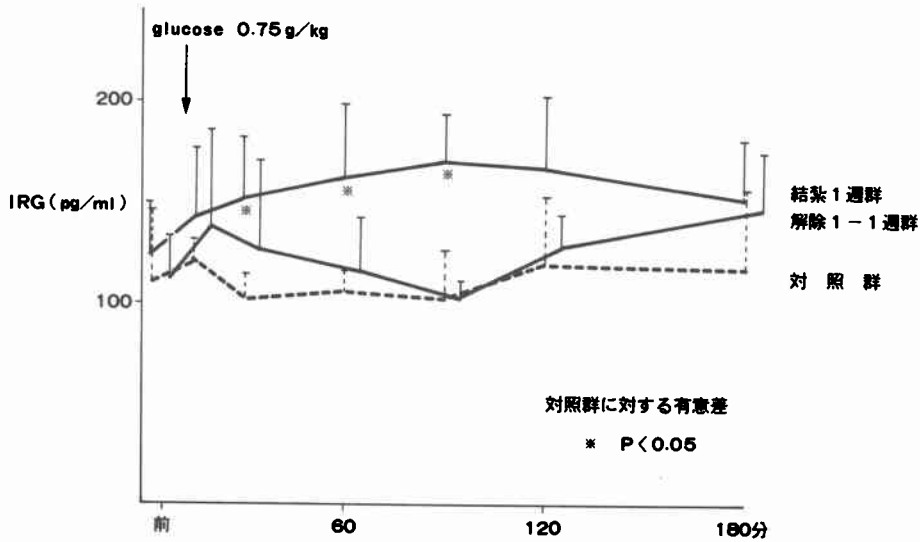
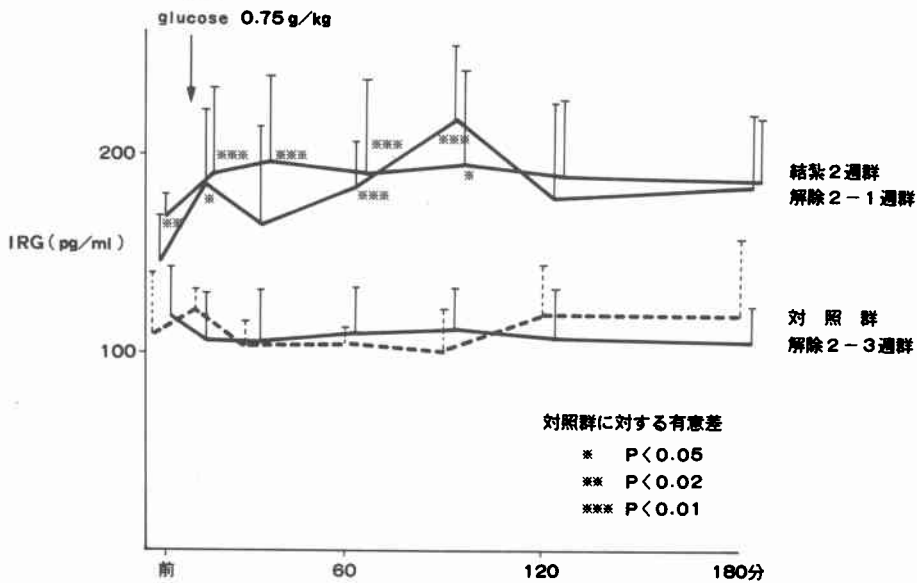


図12 総胆管結紮2週間後解除時の血漿グルカゴン反応曲線



小 括

群の曲線は対照群と同じであった(図15)。解除4-1週群の糖負荷前 IRI/IRG モル比は 0.7 ± 0.16 で対照群 2.9 ± 1.70 と明らかな差を認め、糖負荷後の解除4-1週群 IRI/IRG モル比曲線は早期反応を認めたが対照群に比べると依然低値であった。解除4-6週群では糖負荷前 IRI/IRG モル比は 3.1 ± 1.21 で対照群と同じ値を示し、糖負荷後の IRI/IRG モル比曲線も対照群に近づいた(図16)。

1. 総胆管結紮解除の血清総ビリルビン値および血清 GPT 値の回復は総胆管結紮期間が長くなるにつれて遅延した。すなわち、1週間結紮では解除後2週目、2週間結紮では解除後3週目、4週間結紮では解除後6週目に結紮前値に復帰した。血清アルカリフォスファターゼ値は回復が遅れ、同一観察期間内には結紮前値に復帰しなかった。

2. 糖負荷による血糖反応曲線は1週間結紮では解

図13 総胆管結紮4週間後解除時の血漿グルカゴン反応曲線

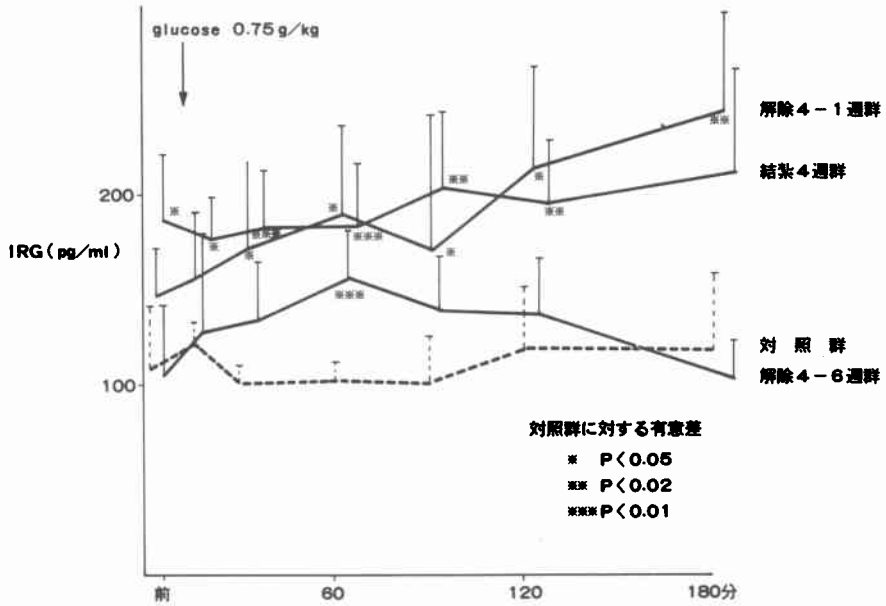


図14 総胆管結紮1週間後解除時のIRI/IRGモル比反応曲線

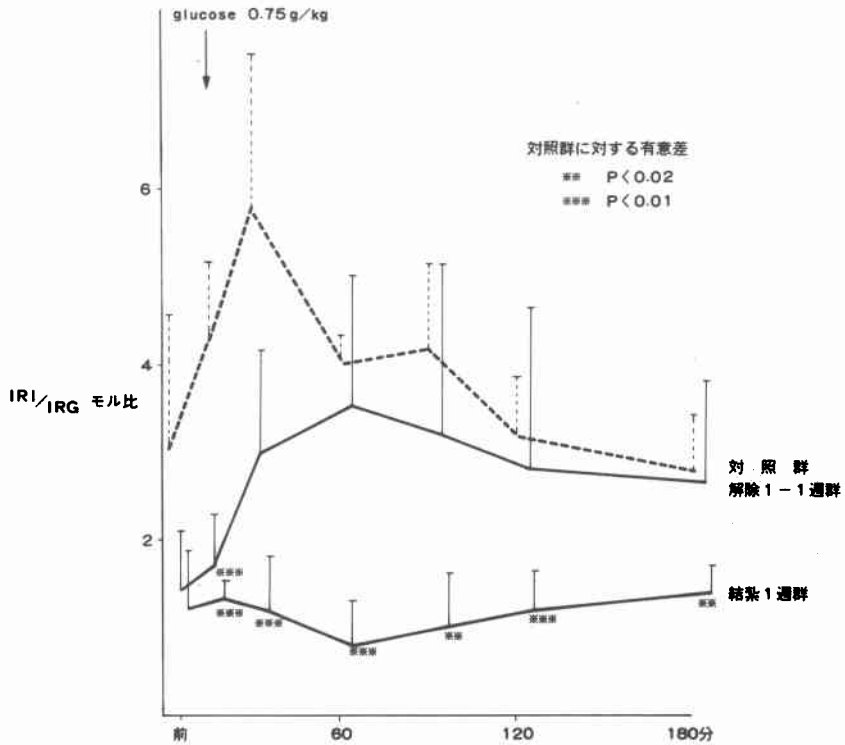
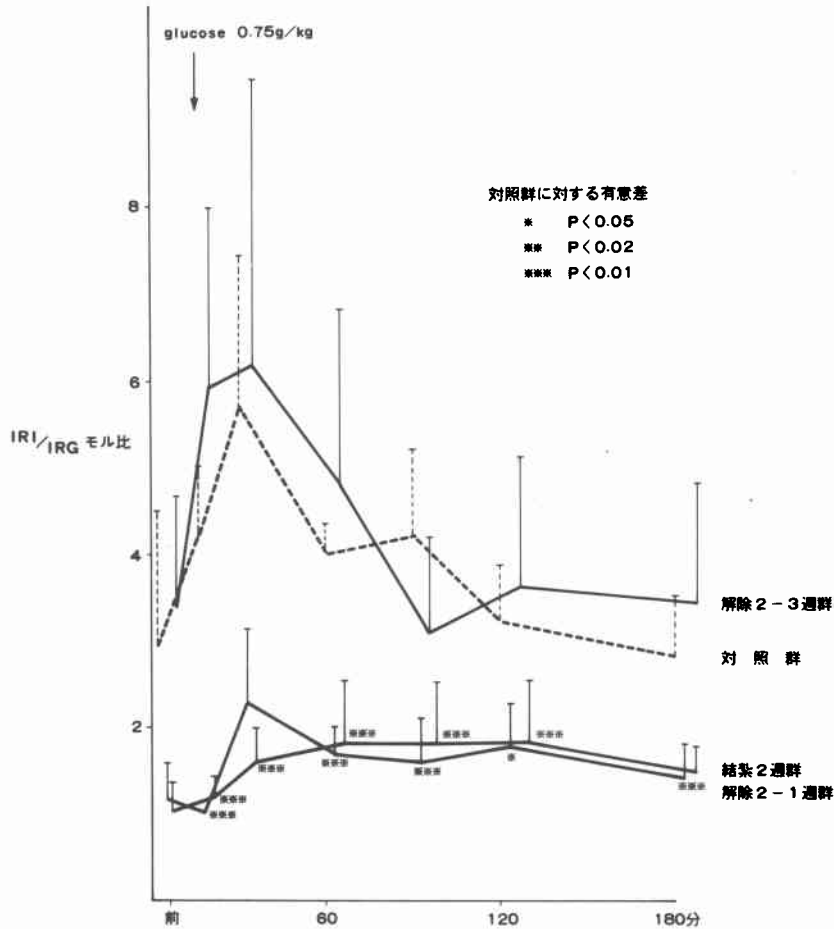


図15 総胆管結紮2週間後解除時のIRI/IRG モル比反応曲線



除後1週目, 2週間結紮では解除後3週目, 4週間結紮では解除後6週目に結紮前値に近づいたが, 回復は不充分であった。

3. 血清インスリン反応曲線は1週間結紮では解除1週目, 2週間結紮では解除後3週目, 4週間結紮では解除後6週目に対照群に類似した反応曲線を示したが, 回復は不充分であった。

4. 血漿グルカゴン反応曲線は1週間結紮では解除後1週目, 2週間結紮では解除後3週目, 4週間結紮では解除後6週目に結紮前値には回復した。

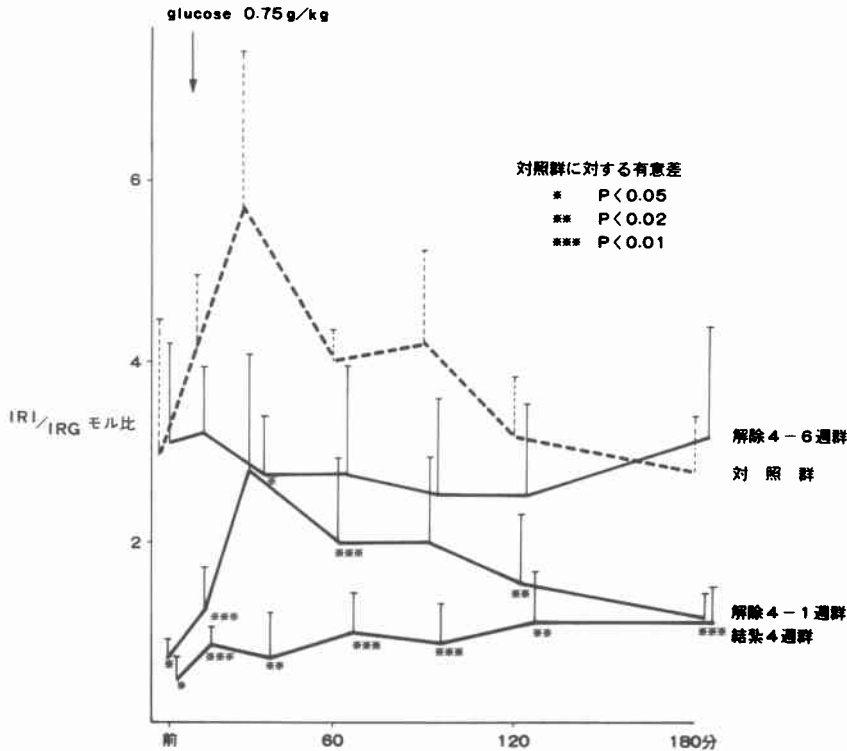
5. IRI/IRG モル比反応曲線はいずれの結紮解除期間においても測定した期間内には結紮前値に回復しなかったが, 反応曲線の型は対照群に近づいた。

考 察

肝臓機能障害患者の術前術後の管理は困難で, 特に高度黄疸症例では単なる試験開復術や黄疸軽減術の施

行にとどめても種々の合併症が発現し不帰の転帰を迎ることが多い。従来, 肝臓機能障害の程度は血清ビリルビン, GOT 値などの血液生化学的検査によって判断されてきた。しかし, これらの因子の変動は障害の度合を反映するものであり, 肝臓の機能的予備力を適確に示すものではない。1949年, Christensen ら³⁾は併体結合のラットを用いた肝再生実験で一匹の肝切除ラットが対の一匹の肝臓に細胞増殖をもたらす事実を報告した。また, Firedrich-Frekxa ら⁴⁾は肝切除ラットの血清を注入することにより, 正常ラットの肝に細胞増殖が起こることを報告した。以来, 肝再生を支配する体液性因子の存在が注目されるようになり, 体液性因子の役割り究明のため多くの実験がなされた。Starzl⁵⁾⁶⁾らは門脈, 下大動脈短絡路の作成による門脈血流変更実験, Yamada⁷⁾は肝細胞のミトコンドリア機能測定, Leffert⁸⁾, Ozawa ら⁹⁾は肝ミトコンドリア燐

図16 総胆管結紮4週間後解除時のIRI/IRG モル比反応曲線



酸化機能測定によってインスリンが肝再生にとって重要であると報告した。また、Priceら¹⁰⁾、Whittemore¹¹⁾らは門脈域臓器全摘動物の完全静脈栄養維持実験より肝再生における膵グルカゴンの重要性を強調した。

一般に、グルカゴンは標的臓器である肝臓、筋肉、脂肪組織などで体液中に取り込まれた栄養素を徐々に cyclic AMP を介して生体のエネルギーに変換する。すなわち、肝臓内では糖原分解、糖新生、蛋白分野、尿素産生などに関与し、脂肪組織内では脂肪分解に関与する^{12)~15)}。インスリンは肝臓では cyclic AMP を減少させ糖原分解、糖新生、蛋白分解、尿素産生を抑制し、所謂グルカゴン拮抗作用を示すホルモンである。Parrilla¹⁶⁾らは肝臓代謝機能の調整はインスリン：グルカゴンモル比によって行われ、インスリンおよびグルカゴンの協調作用が肝臓の代謝および再生にとって重要であると報告した。

閉塞性黄疸時に耐糖能が低下することは古くから知らされている。小林ら¹⁷⁾は耐糖能の低下に加えインスリン値の有意低下と早期インスリン反応の欠如がみられるが、黄疸解除2カ月後には耐糖能およびインスリン値低下は改善し早期インスリン反応も正常に復した

と今回の実験と同様の報告をした。しかし、小関¹⁸⁾は50%四塩化炭素オリーブ油溶液0.3mlの筋注により作成した肝障害犬の糖負荷試験では対照犬に比ベインスリン値は有意に高値を示したと報告し、肝障害犬における糖負荷試験後の過剰反応は膵臓よりのインスリン分泌過剰と肝臓でのインスリン不活性化障害によると述べた。今回の実験では結紮期間の延長により漸次低値となったインスリンは糖負荷後も存続し、早期インスリン反応も欠如ないし遷延し諸家の報告と異なった。この原因として、黄疸のための膵β細胞障害によるインスリン分泌の低下のほか、小林ら¹⁹⁾のいう肝のインスリン extraction の亢進が考えられた。

今回の実験では総胆管の結紮期間が延長するにつれて糖負荷前グルカゴン値は次第に上昇し、糖負荷後もこの傾向が認められたが、結紮期間別では有意な差異は認められなかった。小笠原ら²⁰⁾によればグルカゴンは肝疾患患者では正常者に比べ有意に増加するといひ、菊地ら²¹⁾も糖負荷後グルカゴンは肝疾患患者で増加するがその度合は肝硬変、慢性肝炎、急性肝炎の順であり、肝硬変が最も著明であったと報告した。肝障害時のグルカゴン増加の原因として、肝細胞のグルカ

ゴン分解能の低下や門脈・大循環路形成によるグルカゴン分解の減少、グルカゴン分泌を引き起こす血中アミノ酸上昇、膵細胞のブドウ糖利用障害などが考えられた²⁰⁾。Leffertらは肝障害が生じると、一方では肝再生が著しくなり、この際肝細胞膜に存在するグルカゴン受容体がグルカゴンに対して抵抗性を持つためグルカゴンが増加すると述べた。総胆管結紮期間が延長すると肝障害は益々助長されるので、Leffertらの説に従えばグルカゴン値は次第に増加することになるが、今回の実験では結紮期間の相異による差は認められなかった。

前述の様に、Parrillaらはインスリン、グルカゴンは互いに拮抗作用を有するので一方の変動のみで肝障害時の糖代謝を論じることは妥当ではないとし、インスリン：グルカゴンモル比を用いることを提唱した、Unger²²⁾は正常人のインスリン：グルカゴンモル比を測定し、この比の低下はグルカゴン優位を示し肝臓において糖原分解、糖新生、脂肪分解が促進されていることを示唆した。今回の実験では糖負荷前インスリン：グルカゴンモル比は対照群が最も高値であり、総胆管結紮期間の延長につれて低下したので黄疸期間の延長に従って糖新生能はますます亢進するものと考えられた。

総胆管結紮解除後の肝臓機能の回復は結紮期間および解除時の病態により異なるが、小山²³⁾およびOhlssonら²⁴⁾の実験では総胆管結紮による総ビリルビン、GPT、アルカリフォスファターゼの上昇は結紮2週間後に最高値となり以後この値を維持したという。今回の実験では総胆管結紮後徐々に上昇し、結紮4週後に最高値となり諸家の報告と異なった。また結紮解除を行うとこれらの生化学的検査値は急激に下降するが正常値に復するには結紮期間の1.5倍を要した。この点に関し、Aronsen²⁵⁾らは生化学的検査の完全復帰には結紮期間と同程度の解除期間が必要とし、岩月²⁶⁾はラットの実験で総ビリルビン値が結紮前に復するには1.5~2.0倍の解除期間が必要であると述べた。小山²³⁾ら²⁷⁾は総胆管結紮解除により肝障害は種々の程度に改善されるが正常に復するには7週間以上を要すると述べた。また、菅原らは総胆管結紮解除後の生化学的検査の正常化のみで肝臓の病態が治癒したと判断するのは極めて危険であると報告した。今回の実験でも生化学的検査値の早期正常復帰にも拘らず、膵ホルモンの回復は遅延する傾向が認められた。白川²⁸⁾は閉塞性黄疸の持続期間の影響を実験的に検討し、結紮後1

~2週目までは肝ミトコンドリア、ミクロゾーム機能、ビリルビン代謝およびエネルギー代謝の漸次低下にも拘らず肝再生能は増大するが、結紮期間が3週以上では肝再生能の存在は期待できないとした。

以上の実験結果より、閉塞性黄疸の解除の時期は黄疸発生より2週間以内が望ましく、黄疸解除後に正常化に要する期間は結紮期間の1.5~2.0倍を必要とするものと考えられた。

結 語

イヌを用いて実験的に総胆管結紮時および解除後に経時的にインスリン、グルカゴンの膵ホルモンを測定し以下の結論を得た。

1. 総胆管結紮後、結紮期間が長くなるにつれて血清インスリン値は低下し、血漿グルカゴン値は上昇し、インスリン・グルカゴンモル比は次第に低下していた。すなわち、総胆管結紮により糖新生能が亢進することが示唆された。

2. 総胆管結紮解除後の膵ホルモンの変動をみると、総胆管の結紮解除は2週間以内が望ましく、正常に回復する期間は結紮期間の1.5~2.0倍を要し、血清総ビリルビン、GPTの回復より遅延した。

3. 閉塞性黄疸症例に外科手術を行う場合、術前の血液生化学的検査値のみで肝機能を判断することは妥当でなく、糖負荷試験を行い膵ホルモンを測定することは有用であった。

稿を終るに当り、御指導ならびに御校閲を賜った毛利平教授、江里健輔助教授ならびに守田信義講師に深甚なる謝意を表するとともに、膵ホルモン測定の際に御援助を頂いた内科学第三講座小林勝昌講師に深謝する。

なお、本論文は第79回および82回日本外科学会にて発表した。

文 献

- 1) 亀田治男：閉塞性黄疸の発生機序。医のあゆみ 86：478—483, 1973
- 2) 菅原克彦, 三谷 進, 岩月 淳ほか：肝外胆汁うっ滞の病態。最新医 32：1888—1894, 1977
- 3) Christensen, B.G. Jacobsen, E.: Studies on liver regeneration Acta Med Scand Suppl 234：103—108, 1949
- 4) Friedrich-Freksa, H. and Zaki, F.G.: Spezifische Mitose-auslösung in normaler Rattenleber durch Serum von partiell hepatectomierten. Ratten Z Naturforschung 9B：394—397, 1954
- 5) Starzl, T.E., Watanabe, K., Porter, K.A., et al.: Effects of insulin, glucagon and insulin/

- glucagon infusion on liver morphology and cell division after complete portacaval shunt in dogs. *Lancet* 17 : 821-825, 1976
- 6) Starzl, T.E., Francavilla, A., Porter, K.A., et al.: The Effect upon the liver of evisceration with or without hormone replacement. *Surg Gynecol obstet* 146 : 524-532, 1978
 - 7) Yamada, T., Yamamoto, M., Ozawa, K., et al.: Insulin requirements for hepatic regeneration following hepatectomy. *Ann Surg* 185 : 35-42, 1977
 - 8) Leffert, H., Alexander, N.M., Faloona, G., et al.: Specific endocrine and hormonal receptor change associated with liver regeneration in adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 72 : 4033-4036, 1975
 - 9) Ozawa, K., Kitamura, O., Yamaoka, Y., et al.: Role of portal blood on the enhancement of liver mitochondrial metabolism. *Am J Surg* 124 : 16-20, 1972
 - 10) Price, J.B., Takeshige, K., Max, M.H., et al.: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surgery* 72 : 74-82, 1972
 - 11) Whittmore, A.D., Kasuya, M., Voorhees, A.B., et al.: Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. *Surgery* 77 : 419-426, 1975
 - 12) 野中共平, 吉田隆司, 垂井清一郎: グルカゴンの生理作用. *最新医* 87 : 891-903, 1973
 - 13) Margo, J., Diego, J., Villanueva, M., et al.: Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *New Engl J Med* 22 : 1107-1111, 1973
 - 14) Foa, P.P., Bajaj, J.S. and Foa, N.L.: Glucagon: Its role in physiology and clinical medicine. New York, Springer-Verlag, 1977, p403-458
 - 15) 奥野巍一: 作用とその臨床応用, 阿部正和, 奥野巍一編, *グルカゴン—基礎と臨床—*, 東京, 医歯薬出版, 1980, p117-159
 - 16) Parrilla, R., Goodman, M.N. and Toews, C.J.: Effect of glucagon: Insulin ratios on hepatic metabolism. *Diabetes* 23 : 725-731, 1974
 - 17) 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
 - 18) 小関亮一: 肝障害における糖代謝異常について. *日内会誌* 64 : 318-327, 1975
 - 19) 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
 - 20) 小笠原徹也, 鬼原 彰: 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(第1報). *日消病会誌* 74 : 1042-1047, 1977
 - 21) 菊地 晃, 鬼原 彰: 肝疾患における糖代謝異常と血中インスリンおよびグルカゴンの相互関係に関する研究. *日消病会誌* 75 : 1744-1755, 1978
 - 22) Unger, R.H.: Glucagon and insulin: glucagon rate in diabetes and other catabolic illness. *Diabetes* 20 : 834-838, 1971
 - 23) 小山研二, 山内英生, 高木 靖ほか: 閉塞性黄疸解除後の肝の病態について. *日外会誌* 76 : 1052-1054, 1975
 - 24) Ohlsson, E.G., Rutherford, R.B., Boitnott, J.K., et al.: Changes in portal circulation after biliary obstruction in dogs. *Am J Surg* 120 : 16-22, 1970
 - 25) Aronsen, K.F., Nylander, G. and Ohlsson, E.G.: Liver blood flow studies during and after various period of total biliary obstruction. *Acta Chir Scand* 135 : 55-59, 1969
 - 26) 岩月 淳: 肝外閉塞性黄疸時および閉塞解除後の肝細胞ミトコンドリア機能に関する研究. *日消外会誌* 9 : 622-630, 1976
 - 27) 小山研二, 山内英生, 高木 靖ほか: 悪性閉塞性黄疸の肝の病態とその治療. *日外会誌* 78 : 1052-1054, 1975
 - 28) 白川 勝: 総胆管結紮(ラット, イヌ)による実験的閉塞性黄疸解除の時期に関する生化学的検討. *日消外会誌* 11 : 359-368, 1978