日消外会誌　16（5）：869～873，1983年

実験的閉塞性黄疸における糖負荷時門脈血インシュリン変動とそのhepatic extractionの経時的変化

国立横浜病院外科[1)]
横浜市大第2外科[2)]
福井医大第1外科[3)]
小林　衛　武藤　正樹[1)]　鬼頭　文彦
新明紘一郎　呉　宏幸　宮原　研一
阿部　哲夫　土屋　周二[2)]　嶋田　紘[3)]

THE EXPERIMENTAL STUDIES ON THE CHANGES OF PORTAL INSULIN LEVEL AND THE HEPATIC EXTRACTION OF INSULIN FOLLOWING GLUCOSE ADMINISTRATION IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Mamoru KOBAYASHI, Masaki MUTO[1)], Fumihiko KITO, Koichiro SHINMYO
Hiroyuki KURE, Kenichi MIYAHARA, Tetsuo ABE
Shuji TSUCHIYA[2)], and Hiroshi SHIMADA[3)]
Department of Surgery, Yokohama National Hospital[1)]
Second Department of Surgery, Yokohama City University[2)]
First Department of Surgery, Fukui Medical College[3)]

雑種成犬の総胆管結紮による黄疸イヌ16頭について，ブドウ糖投与時の門脈血，末梢血インシュリン変動とそのhepatic extractionを調べた．黄疸1週イヌではブドウ糖投与直後の門脈血インシュリン値は高かったが，そのhepatic extractionは変らなかった．黄疸2週イヌでは門脈血インシュリン上昇は遷延化し，そのhepatic extractionは亢進していた．黄疸3週イヌでは門脈血のインシュリン値は著しく低く，そのhepatic extractionは軽度亢進していた．すなわち総胆管結紮3週後には肝の代償能は限界に近づいていた．肝の代償能からみると，第1期（総胆管結紮後～2週）―肝代償期，第2期（2～3週）―移行期，第3期（3週以降）―肝非代償期に分類され，3週目がcritical pointであると思われた．

索引用語：閉塞性黄疸，門脈血インシュリン，インシュリンのhepatic extraction，肝（非）代償期，閉塞性黄疸のcritical point

1．緒　言

われわれは，閉塞性黄疸では耐糖能が低下しており，糖負荷時の末梢血インシュリン反応も低下していることを観察し[1)~4)]，また耐糖能やインシュリン反応の程度が予後とも関連していることを報告した[5)]．さらに実験的に総胆管結紮2週後の黄疸イヌにブドウ糖を投与した際の末梢血のインシュリン反応が低下しているが，門脈血のインシュリン値は高いことを観察し，これはインシュリンのhepatic extractionが亢進していると推定した[6)~8)]．そこで今回は総胆管結紮後1、3週間におけるインシュリンのhepatic extractionの変化を調べた．

2．方　法

雑種成犬16頭に総胆管結紮を施し，1週後5頭，2週後6頭，3週後5頭および無処置の対照8頭を用いた．これらの実験イヌを静脈麻酔下（ネンブタール0.5 ml/kg）で，径十二指腸的にブドウ糖液（1 g/kg）を投与し，末梢血，門脈血の血糖値とimmunoreactive in-

表1　黄疸イヌの肝機能成績（M±SD）

	ビリルビン mg/dl	GOT U(Karmen)	GPT U(Krmen)	Al−P mU/ml	γ−GTP mU/ml
1週イヌ（N＝5）	3.2±0.4	91.2±25.6	125.7±40.6	351.3±102.5	72.0±20.1
2　〃　（N＝6）	4.6±0.5	104.3±37.8	146.2±45.3	462.8±139.7	89.4±34.5
3　〃　（N＝5）	6.1±0.7	138.7±50.9	184.6±60.2	775.1±120.8	126.5±45.6

sulin（以下IRI，二抗体法）を測定した．

なおこの実験に先きだち，肝機能について血液生化学的検査もおこなった．

3．成　　績

1）肝機能成績

表1のとおりで，経日的に黄疸は増強し，これに伴って，GOT, GPT, Al-p, γ-GTP特に後2者の上昇が著しく，典型的な閉塞性肝障害の型を示していた．

なおGOT, GPTに関しては常にGPT優位であった．

2）門脈血，末梢血の血糖値の変動

図1のように，門脈血では黄疸1週イヌは対照イヌと比べて，30分の時点でやや低く（P＜0.1），2週イヌは対照イヌとほとんど同じレベルにあった．3週イヌは90分の時点で対照よりやや高かった（P＜0.1）．

末梢血の各実験群の血糖曲線は，門脈血のそれぞれの血糖曲線に類似していた．3週イヌの90分値が対照イヌよりやや高く（P＜0.1），耐糖能低下の傾向がみられた．

3）門脈血，末梢血のIRIの変動

図2のように，黄疸1週イヌの門脈血IRIは30分の時点で対照イヌより高く（P＜0.05），60分以降は対照イヌとほぼ同程度であった．2週イヌと3週イヌは前2者と異なって，ともに漸次上昇型であり，2週イヌでは180分の時点で対照イヌより高かった（P＜0.05）．しかし3週イヌでは30分の時点で対照イヌより低く（P＜0.05），ブドウ糖投与直後のインシュリン分泌が抑制されていることがうかがわれた．

各実験群の末梢血のIRIは，それぞれの門脈血IRI曲線を圧縮したような曲線を示し，2週イヌ，3週イヌはともに漸次上昇型で，特に3週イヌでは30分の時点で対照イヌより低かった（P＜0.05）．

4）IRIの末梢血・門脈血比

インシュリンのhepatic extractionをみる一法として，IRIの末梢血・門脈血比をとってみた．**図3**のように，対照イヌの比は空腹時0.77から60分以降0.5前後へと減少する曲線であった．1週イヌは対照犬の曲線を上下する変動の激しい曲線であり，2週イヌは空腹時，

図1　血糖値の変動

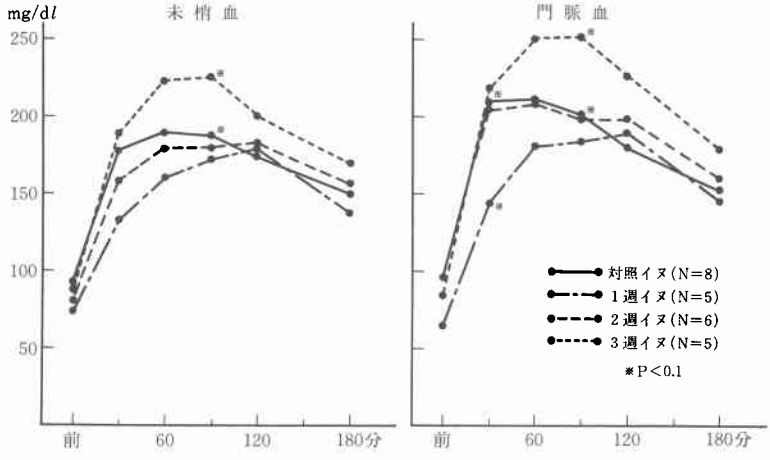


図2　IRIの変動

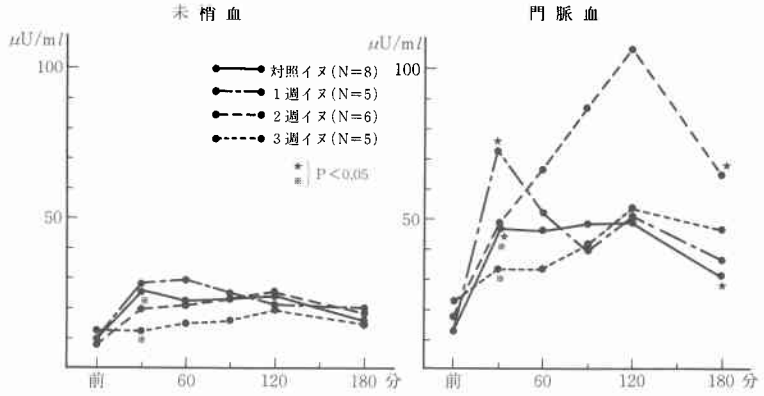
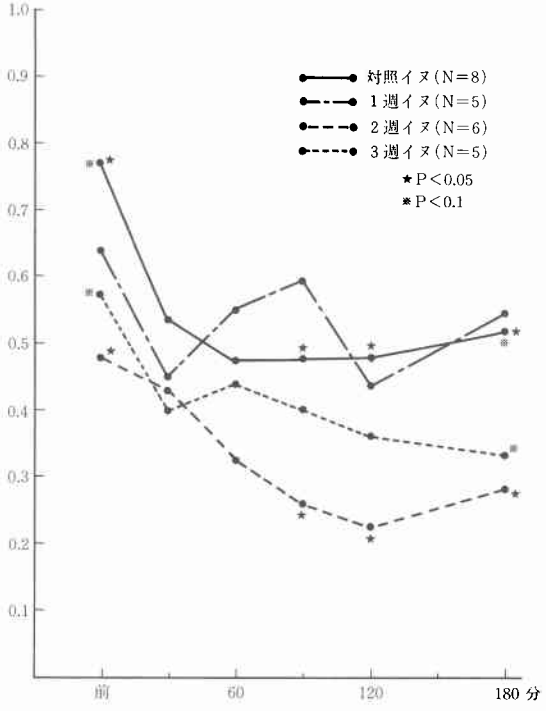


図3　IRIの末梢血・門脈血比



および90分以降対照イヌより低く（P<0.05），インシュリンのhepatic extractionは亢進していることが示された．3週イヌは対照犬と2週イヌの中間の曲線であった．

4．総括および考察

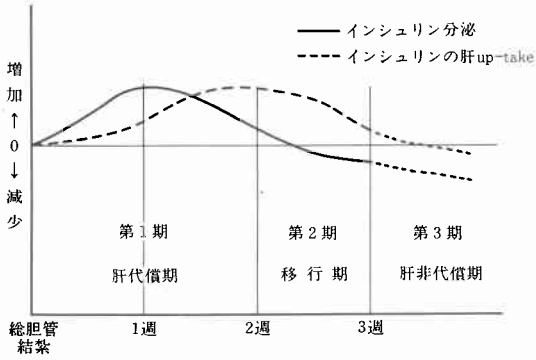
閉塞性黄疸においては耐糖能低下とともにインシュリン反応も低下しているが[1)~4)]，インシュリンと等モルで分泌されているといわれるC-peptide immunoreactivityは必ずしも低くはない[6)]．そこでわれわれは，総胆管結紮2週後の黄疸イヌの門脈血と末梢血のIRIを調べたところ，門脈血からのインシュリンのhepatic extractionが亢進していることが明きらかとなった[6)~8)]．つまり肝におけるインシュリンのup-takeが高まっていることが推定された．この点に関し，川浦ら[9)]も同様の成績を報告している．このインシュリンのup-take上昇は，hepatotrophic factor[10)]の概念を導入すれば，肝細胞の維持や再生にインシュリンが多く利用されていること意味しているのではないかと思われる．したがって総胆管結紮による肝障害に対して，インシュリンのup-takeが経日的にどのように変化するか興味深い．今回はこの点について実験をおこない，次の結論をえた．

すなわち，黄疸1週イヌではインシュリンのhepatic extractionは対照イヌと変らなかったが，2週イヌではhepatic extractionは亢進し，門脈血インシュリン上昇が遷延していた．3週イヌではhepatic extractionが軽度亢進し，ブドウ糖投与直後のインシュリン分泌が著しく抑制されていた．

このような門脈血のインシュリン上昇の遷延化や上昇の抑制は，血液中に上昇したビリルビン[11)]や胆汁酸，あるいはcatabolismに関連した副腎髄質機能異常[3)12)]などの因子により膵β細胞が分泌抑制を受けたものと考えられる．特に3週イヌにおいては，門脈血中のインシュリン絶対量が不足し，肝のインシュリンup-take上昇で償っているものの，肝のviability[13)]が限界に近づきつつあるのであろう．

一方総胆管結紮を施すと，2週以内ならばかなりの侵襲に耐えられるが[14)]，3～4週になると主要臓器や循環系の障害が強くなり[15)~17)]，わずかの侵襲にも耐えられなくなるといわれている．したがって総胆管結紮

図4　インシュリン分泌およびその肝 up-take と肝代償能との関係



による黄疸イヌでは3週目が critical point といえる．

以上の成績および考察から，総胆管結紮後のインシュリンからみた肝膵相関にはこの stage があると思われる．すなわち図4のように

第1期（総胆管結紮後～2週）：門脈血中へのインシュリン分泌が高まり，肝での up-take が亢進している時期―肝代償期

第2期(総胆管結紮2～3週)：第1期と第2期おの移行期

第3期（総胆管結紮3週以降）：門脈血中へのインシュリン分泌が著明に減少し，肝でのインシュリン up-take が亢進しなくなる時期―肝非代償期

さて，われわれは臨床例においてインシュリン反応の低いものは，術後肝不全などの重篤な合併症をおこし，致命的になることを観察してきたが，これらの予後不良例は先きにのべた第3期つまり肝非代償期に相当していたのではないかと考えられる．一般には臨床的に経験する閉塞性黄疸例は黄疸発生後3～5週の例が大部分であるが，この中には第1期から第3期までの症例が混在しているということができる．したがってこれらの stage の判別には経口的ブドウ糖負荷試験による血糖曲線やインシュリン反応の判定が有用である．

また臨床例では，原疾患の良悪，胆管閉塞の形態の差，胆道感染の有無，治療の有無などの種々の因子が加わっているので，第1期，第2期，第3期をある時期をもって定めることは難しいが，実験的閉塞性黄疸よりも遅れるであろうと思われる．

なお胆管閉塞解除後の膵内分泌機能の回復には，その閉塞期間の1.5倍の期間が必要であるとする実験的研究もあり[18]，臨床例についても少なくても第2期すなわち移行期のうちに減黄処置による膵内分泌機能の回復を計るべきである．

以上，肝の代償能に関連づけて総胆管結紮後の門脈血中インシュリン変動とその hepatic extraction の変化を検討した．

5．結　論

雑種成犬の総胆管結紮により作成した閉塞性黄疸イヌ16頭について，ブドウ糖投与時の門脈血，末梢血インシュリン変動とその heptic extraction を経日的に調べた．

黄疸1週イヌではブドウ糖投与直後の門脈血インシュリン値は対照犬より高かったが，インシュリンの hepatic extraction はあまり変らなかった．黄疸2週イヌでは門脈血インシュリン上昇は遷延化し，その hepatic extraction は亢進していた．黄疸3週イヌでは門脈血のインシュリン値は著しく低く，その hepatic extraction は軽度亢進していた．すなわち総胆管結紮3週後には肝の代償能が限界に近づいていると推定された．肝の代償能からみると，第1期（総胆管結紮後～2週）―肝代償期，第2期（2～3週）―移行期，第3期（3週以降）―肝非代償期に分類され，3週目が critical point であると思われた．

文　献

1) 小林　衛，嶋田　紘，新明紘一郎ほか：閉塞性黄疸例における耐糖能とインスリン反応．日消外会誌 11：694―700，1978
2) 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
3) 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．日消病会誌　77：609―615，1980
4) 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スリン・グルカゴンモル比の変動．肝臓　22：46―51，1981
5) 小林　衛，武藤正樹，嶋田　紘ほか：閉塞性黄疸における耐糖能およびインスリン反応と予後．日消外会誌　15：484―490，1982
6) 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スリン反応とその heptic extraction．日消外会誌　12：324―328，1979
7) 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スリン調節．肝臓 21：23―27，1980
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スリン，グルカゴン反応とその hepatic extraction．日外会誌　81：1468―1475，1980

9) 川浦幸光, 金子芳夫, 牛島　聡ほか：肝障害時の消化器系手術における耐糖能．日消外会誌　15：459—463, 1982
10) Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N, et al: The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotrophic factors in dogs. Surg Gynecol Obstet 140：549—569, 1975
11) 大柳治正, 白川　勝, 山下修一ほか：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 8：211—219, 1975
12) Muto M, Kobayashi M: An ultrastructual observation of adrenal chromaffin cells under obstructive jaundice. Clin Electron Microscopy 15：71—76, 1982
13) Ozawa K, Yamada T, Honjo I: Role of insulin as portal factor in maintaining the viability of liver. Ann Surg 180：716—719, 1974
14) 永本龍二, 川原田嘉文, 山脇武敏ほか：閉塞性黄疸における肝切除限界．医のあゆみ　106：773—775, 1978
15) 永川宅和, 浅野栄一佐々木紘昭ほか：閉塞性黄疸と胆道感染．日消外会誌　13：843—849, 1980
16) 上甲幸夫：閉塞性黄疸時に発生する急性腎不全に関する研究．日外会誌　83：297—307, 1982
17) 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
18) 小林　修, 江里健輔, 守田信義ほか：総胆管結紮および解除後の膵ホルモンの動態に関する実験的研究．外科治療　45：570, 1981