

閉塞性黄疸時の耐糖能および膵ホルモンの変動

山口県厚生連周東総合病院外科

小林 修 善甫 宣哉 藤村 嘉彦
藤原 敏典 新谷 清 守田 知明
兼行 俊博

GLUCOSE INTOLERANCE AND CHANGES OF PANCREAS HORMONES IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Osamu KOBAYASHI, Nobuya ZEMPPPO, Yoshihiko FUJIMURA,
Toshinori FUJIWARA, Kiyoshi SHINTANI,
Tomoaki RORITA and Toshihiro KANEYUKI
Department of Surgery, Syuto General Hospital

閉塞性黄疸患者をI群(総ビリルビン値1.0~5.0mg/dl), II群(5.0~10.0mg/dl), III群(15.0mg/dl以上)各4例と黄疸および肝・膵障害を有しない対照群5例に対し糖負荷試験を行い, 末梢静脈血の膵ホルモンについて検討した。血糖は黄疸が亢進するに従って高値を示し, 糖尿病状態を呈した。インスリンは黄疸が亢進するに従って低下し, 早期の高反応は遅延または欠如した。グルカゴンは黄疸が亢進するに従って高値を示し, その結果, インスリン:グルカゴンモル比は黄疸が亢進するに従って低下し, インスリン優位よりグルカゴン優位となり, 糖新生能の亢進を示唆した。

索引用語: 閉塞性黄疸, インスリン, グルカゴン, インスリン:グルカゴンモル比

はじめに

1947年 Christensen¹⁾が肝の再生および代謝を体液性因子の面より検討して以来, インスリンとグルカゴンの肝への役割について多くの研究が行われてきた^{2)~13)}。近年, 肝疾患に対し, 糖やアルギニンなどの負荷試験を行い, 膵ホルモンの変動に関する研究が広く行われるようになり, 肝疾患では糖負荷試験により末梢血中のインスリンおよびグルカゴン値は上昇するといわれてきた¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁹⁾。著者らは閉塞性黄疸患者に対し糖負荷試験を行ない, 黄疸の程度による膵ホルモンの変動について検討したので報告する。

対象および方法

閉塞性黄疸患者を黄疸の程度により3群に分けた。すなわち, I群は総ビリルビン値が1.0mg/dl以上5.0mg/dl未満の患者(平均総ビリルビン値は 2.3 ± 1.53 mg/dl)で, 総胆管結石2例, 膵頭部癌1例, 原発性硬化性胆管炎1例であった。II群は総ビリルビン値は5.0mg/dl以上10.0mg/dl未満(平均総ビリルビン値 7.2 ± 0.89 mg/dl)で, 膵頭部癌2例, 総胆管結石1例, 肝内結石1例であった。III群は総ビリルビン値が15.0

mg/dl以上(平均総ビリルビン値 18.2 ± 0.68 mg/dl)で, 胆嚢癌2例, 膵頭部癌1例, 肝内部胆管癌1例であった。黄疸高度の患者は飢餓状態による膵ホルモンへの影響を防ぐため, 経口摂取が可能で比較的全身状態で良好な患者を選択した。また, 黄疸および肝, 膵障害を有しない5例を対照群(正常群)とした。

方法は早朝空腹時に50g グルコースを経口的に投与し, 投与前, 投与後30, 60, 90, 120, 180分に末梢静脈より採血し, 血糖, 2抗体法による immuno reactive insulin (IRI) および30K抗体を用いた dextran charcoal法による immuno reactive glucagon (IRG) を測定した。

結 果

1. 血糖

糖負荷試験(略して糖負荷とする)前の血糖値は対照群 87.7 ± 2.92 mg/dl, I群 102.0 ± 12.79 mg/dl, II群 106.8 ± 19.4 mg/dl, III群 135.3 ± 2.28 mg/dlで, 糖負荷後, 対照群は30分に 115.2 ± 17.5 mg/dlとピークに達したのに対し, I群90分(165.0 ± 53.0 mg/dl), II群120分(183.8 ± 44.81 mg/dl), III群90分(223.7 ± 51.85 mg/dl)

図1 糖負荷後の血糖反応曲線

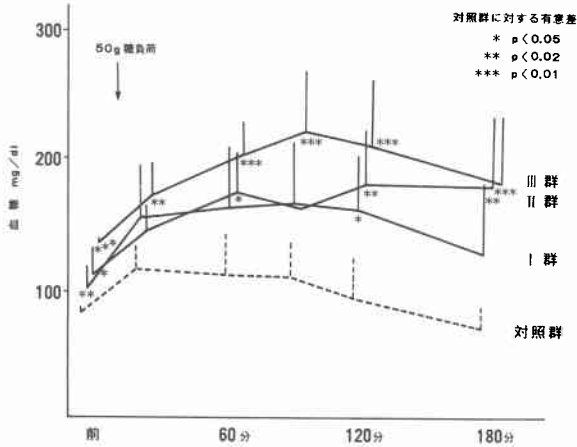
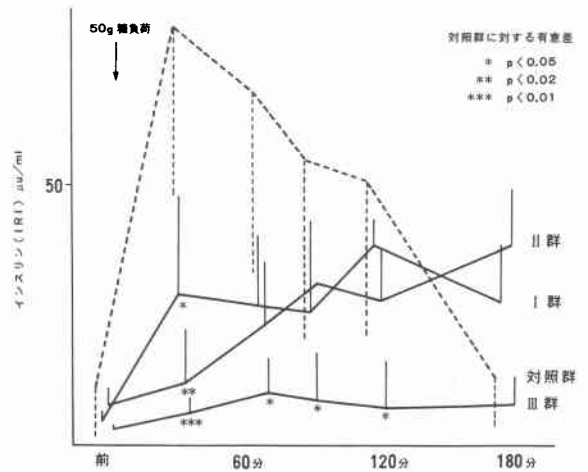


図2 糖負荷後のインスリン反応曲線



dl)にピークに達した。日本糖尿病学会の規準を用いると、I群50% (2/4), II群50% (2/4), III群100% (4/4)に糖尿病型を示した。すなわち、黄疸が亢進するにつれて血糖反応曲線は高値を示し、とくに、II, III群のそれは対照群に比べ有意 ($P < 0.05 \sim 0.01$) に高値を示したが、黄疸群の間には有意差は認めなかった(図1)。

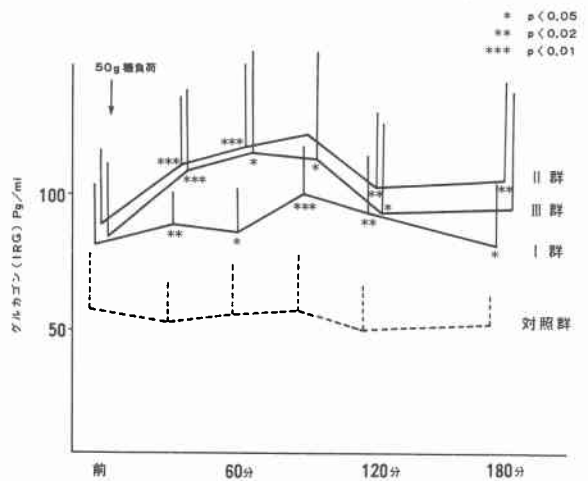
2. インスリン

糖負荷のインスリン値は対照群 $11.4 \pm 9.59 \mu\text{u/ml}$, I群 $5.2 \pm 1.23 \mu\text{u/ml}$, II群 $7.7 \pm 3.93 \mu\text{u/ml}$, III群 $3.5 \pm 0.61 \mu\text{u/ml}$ と、対照群に比べいずれの群も低値を示した。糖負荷後、対照群は30分にピーク ($80.6 \pm 37.58 \mu\text{u/ml}$)に達し、早期の高反応を示したのに対し、I群では120分 ($39.8 \pm 6.24 \mu\text{u/ml}$), II群180分 ($29.3 \pm 11.76 \mu\text{u/ml}$)にピークに達したがいずれも対照群に比し低値であった。III群は糖負荷後60分にわずかにピーク ($10.4 \pm 6.72 \mu\text{u/ml}$)を示したが、II, III群に比べても有意に ($P < 0.05 \sim 0.01$) 低値を示した。すなわち、黄疸が亢進するにつれてインスリン値の推移は平坦化し、対照群のような早期の高反応は認められなかった(図2)。

3. グルカゴン

糖負荷前のグルカゴン値は対照群 $56.2 \pm 22.49 \text{pg/ml}$, I群 $81.3 \pm 25.41 \text{pg/ml}$, II群 $89.5 \pm 30.07 \text{pg/ml}$, III群 $85.3 \pm 31.51 \text{pg/ml}$ と対照群に比べ高値を示した。糖負荷後、対照群の反応曲線は時間とともに次第に低値を示したのに対し、I群は90分 ($101.0 \pm 19.14 \text{pml}$), II群90分 (123.0pg/ml), III群60分 ($118.3 \pm 41.92 \text{pg/ml}$)にピークを示した。また、対照群に比べ

図3 糖負荷後のグルカゴン反応曲線

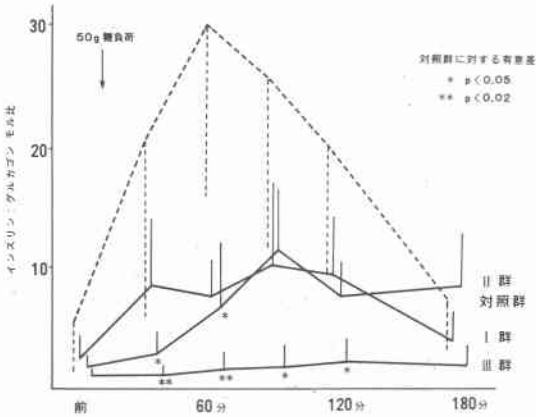


I, II, III群は有意 ($P < 0.05 \sim 0.01$) の高値を示したが、黄疸群の間には有意の差は認められなかった(図3)。

4. インスリン：グルカゴンモル比

糖負荷前のインスリン：グルカゴンモル比は対照群 5.4 ± 2.03 , I群 2.6 ± 2.08 , II群 1.9 ± 0.72 , III群 1.1 ± 0.38 と黄疸が亢進するに従って低値を示した。糖負荷後、対照群が60分にピーク (31.9 ± 19.99)を示したのに対し、I群では90分 (10.4 ± 8.00), II群90分 (11.5 ± 5.00)とピークは遅延し、低値を示した。III群のインスリン：グルカゴンモル比は糖負荷後120分にわずかにピーク (2.3 ± 1.81)を示したが、対照群, I群, II群に比し有意 ($P < 0.05 \sim 0.01$) に低値を示した(図4)。

図4 糖負荷後のインスリン：グルカゴンモル比曲線



考 察

膵ホルモンについて多くの研究が行われてきたが、膵ホルモンのうちインスリンが肝再生にとって重要な体液性因子とする報告⁸⁾¹²⁾や、インスリンに対し拮抗作用を有するグルカゴンの方がより重要とする報告⁴⁾のほか、両ホルモンとも重要とする報告⁹⁾¹⁵⁾がある。さらに、Starzlら⁶⁾、Parillaら⁷⁾、Menahanら⁹⁾およびFeligら¹³⁾は肝機能の調節にとってインスリンやグルカゴンの濃度よりインスリン：グルカゴンモル比の方が重要であると述べている。

肝炎や肝硬変などの肝障害時には糖代謝異常を引き起こすことは数多く報告されてきた^{10)15)~20)}。同様のことは閉塞性黄疸の時にもいえ^{14)21)~23)}、今回の検索でも同じであった。肝疾患では糖負荷後、インスリンは過剰反応を示し、グルカゴンも高値を示すといわれてきた¹⁰⁾²⁰⁾。しかし、閉塞性黄疸では糖負荷後、インスリンの過剰反応は弱く、早期のインスリン反応は欠如するといわれてきた²²⁾²³⁾。今回の成績では黄疸が亢進するに従ってインスリン値は次第に低下し、糖負荷によるインスリンの早期反応も遅延または欠如した。逆に、グルカゴン値は黄疸が亢進するに従って高値を示し、対照群が糖負荷後漸減型を示したのに対し、黄疸群は漸増漸減型を示した。しかし、黄疸の程度による明らかな異差は認めなかった。南條¹⁴⁾によると、黄疸および糖尿病の時のみ糖負荷後、グルカゴンは漸増漸減型を示し、これをグルカゴンの奇異反応と呼び、肝硬変、慢性肝炎および正常者ではグルカゴンは漸減型を示すという。

われわれの検索では閉塞性黄疸の時のインスリン値は低下し、グルカゴン値が上昇する結果、インスリン：

グルカゴンモル比は対照群に比べ低値を示した。Unger⁹⁾は正常人の末梢血のインスリン：グルカゴンモル比を測定し、空腹時は2.5~3.8(平均3.0)、24時間絶食で0.4、グルコース点滴時には16.0であったという。インスリン：グルカゴンモル比の低下はグルカゴンの優位を示し、肝において糖原分解、糖新生、脂肪分解の促進を意味する。菊地は¹⁹⁾によると、インスリン：グルカゴンモル比は糖負荷後、肝炎で60分、肝硬変で90分にピークに達し、対照群に比べ遅延したという。今回の成績では黄疸が亢進するにつれてインスリン：グルカゴンモル比は低下した。とくに、III群(総ビリルビン値15.0mg/dl以上)ではインスリン：グルカゴンモル比は強く反応が抑制された。

グルカゴンは肝細胞のadenyl cyclaseと結合しATPからc-AMPの産生を促進する。c-AMPはsecond messengerといわれ、細胞内の多くの代謝酵素を誘導し種々の生物作用を発現さす²⁴⁾。今回はこのc-AMPを測定していないが、著者らは四塩化炭素による肝障害犬でグルカゴン負荷時のc-AMPを測定し、肝細胞障害がすすむにむれてc-AMPの反応は抑制され障害の程度の判定の可能性を示唆した²⁵⁾。近藤²⁶⁾はラットで閉塞性黄疸時のc-AMPを測定し、基礎値は上昇するが、グルカゴン負荷後の値は黄疸が亢進するに従って低下すると報告した。また、近藤はc-AMP基礎の上昇は肝障害によるグルカゴン濃度の上昇を理由に上げているが、著者らの今回の成績では黄疸時には糖負荷後グルカゴン値は上昇を示すのでc-AMPも上昇が推測され、グルカゴン負荷試験と異なる反応が示唆された。

今回の成績は末梢静脈血中の膵ホルモンの動態であって門脈血中の膵ホルモンを反映しているとは必ずしも言えない。この末梢静脈血のインスリン低下、グルカゴン増加が閉塞性黄疸時の合目的な反応であるか、補正すべき病態であるかについては不明である。Feligら¹³⁾は門脈血中の膵ホルモンを測定し、門脈中のインスリン濃度は末梢静脈中の2.5倍、グルカゴン濃度は1.3倍で、肝における分解能はグルカゴンよりインスリンの方が大きいことを示唆した。したがって、肝障害時には末梢静脈中ではインスリンが相対的に増加することが予想されたが、今回の成績では逆の結果であった。小林ら²⁷⁾は黄疸犬で門脈および末梢静脈中のインスリン：グルカゴン比を求め、この末梢静脈血・門脈血比は対照犬より黄疸犬に低下が著しく、閉塞性黄疸では相対的にインスリン不足、グルカゴン優位の

状態であることより、肝でインスリンの捕捉が相対的に亢進し、肝細胞の修復、維持に与与する可能性を述べた。また、高崎²⁸⁾は肝硬変では機能的肝細胞量の減少により耐糖能は低下し、一時的にインスリン分泌の亢進が起こるが、この状態が長く続くとランゲルハンス島の疲弊を招き、血糖値に比べ相対的なインスリン分泌の低下とグルカゴン分泌の亢進を示すという。著者らも今後、黄疸の程度による門脈血中の膵ホルモンと膵ランゲルハンス島の組織学的異差を検討し、病態の解明に努めたい。

結 語

閉塞性黄疸患者を総ビリルビン値の程度により3群に分け、経口的50g糖負荷試験を行い、末梢静脈血中の血糖、インスリンおよびグルカゴン値を測定し、下記の結論を得た。

1. 血糖は黄疸が亢進するに従って高値を示し、ピークも遅延し糖尿病状態を示した。
2. インスリンは黄疸が亢進するに従って低下し、早期の高反応は遅延または欠如した。逆に、グルカゴンは黄疸が亢進するにつれて高値を示し、正常者と異なる漸増漸減型の曲線を示した。
3. インスリン：グルカゴンモル比は黄疸が亢進するに従って低下し、インスリン優位からグルカゴン優位に変化し、糖新生能の亢進を示した。

本論文は第24回日本消化器学会(山形市)において発表した。

文 献

- 1) Christensen BG, Jacobsen E: Studies on liver regeneration. *Acta Med Scand Suppl* 234: 103-108, 1949
- 2) Whittemore AD, Kasuya M, Voorhees AB et al: Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. *Surgery* 77: 419-426, 1975
- 3) Unger RH: Glucagon and insulin: Glucagon rate in diabetes and after catabolic illness. *Diabetes* 20: 834-838, 1971
- 4) Price JB, Takeshige K, Max MH et al: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surgery* 72: 74-82, 1972
- 5) Bucher NLR, Swaffield MN: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc Nat Acad Sci* 72: 1157-1160, 1975
- 6) Starzl TE, Watanabe K, Porter KA 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
- 7) Parrilla R, Goodman MN, Toews CJ: Effect of glucagon: Insulin ratios on hepatic metabolism. *Diabetes* 23: 725-731, 1974
- 8) Starzl TE, Francavilla A, Porter KA et al: The effect upon the liver of evisceration with or without hormone replacement. *Surg Gynecol Obstet* 146: 524-532, 1978
- 9) Menahan LA, Wieland O: Interaction of glucagon and insulin on the metabolism of perfused liver from fasted rats. *Eur J Biochem* 9: 55-62, 1969
- 10) 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. *日消病会誌* 74: 1042-1047, 1979
- 11) Leffert H, Alexander NM, Faloona G et al: Specific endocrine and hormonal receptor changes associated with liver regeneration in adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 4033-4036, 1975
- 12) Yamada T, Yamamoto M, Ozawa K et al: Insulin requirements for hepatic regeneration following hepatectomy. *Ann Surg* 185: 35-42, 1977
- 13) Felig P, Gusberg R, Hendler R et al: Concentrations of glucagon and the insulin: Glucagon ratio in the portal and peripheral circulation. *Proc Soc Exp Biol Med* 147: 88-90, 1974
- 14) 南條輝志男: 胆管閉塞時の耐糖能異常について. *日消病会誌* 79: 1603-1611, 1982
- 15) Collins JR, Crofford OB: Glucose intolerance and insulin resistance in patient with liver disease. *Arch Intern Med* 24: 124-148, 1969
- 16) Marco J, Diego J, Villanueva M et al: Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the the liver. *New Engl J Med* 22: 1107-1111, 1973
- 17) 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
- 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) 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. *日消外会誌* 75: 1744-1755, 1978
- 20) 橋本修治, 山之内隔, 高原篤重ほか: 糖代謝を中心として見た肝疾患の病態. *臨病理* 20: 24-28, 1972
- 21) Soler NG, Exon PD, Paton A: Carbohydrate tolerance and insulin responses in obstructive jaundice. *Br Med J* 23: 447-449, 1974
- 22) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 閉塞性黄疸に

- 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
- 23) 小林 修: 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. 日消外会誌 15: 1770—1784, 1982
- 24) 梶沼 宏: 作用機序. 阿部正和, 奥野嶺一編. グルカゴン—基礎と臨床—. 東京, 医歯薬出版, 1980, p48—56
- 25) Kobayashi O, Morita N, Esato K et al: Cyclic AMP response to glucagon in liver damaged by CCL₄: Its usefulness in evaluation of liver function. Eur Surg Res Suppl 12: 29—30, 1980
- 26) 近藤正道: 閉塞性黄疸における血中cAMPに関する実験的研究. 日消病会誌 80: 76—84, 1983
- 27) 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・グルカゴン比の変動. 肝臓 22: 46—51, 1982
- 28) 高崎幸治: 肝硬変症例における膵原性ホルモン分泌動態と経門脈的インスリン補充療法. 日消病会誌 78: 1720—1730, 1981
-