

## 肝障害とインスリン反応との関連性に関する臨床的、実験的研究

国立横浜病院外科

小林 衛 武藤 正樹 米沢 健

横浜市立大学第2外科

鬼頭 文彦 横井 隆志 呉 宏幸

新明紘一郎 土屋 周二

福井医科大学第1外科

嶋 田 紘

### CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON THE RELATION BETWEEN HEPATIC DAMAGE AND INSULIN RESPONSE

Mamoru KOBAYASHI, Masaki MUTO and Takeshi YONEZAWA

Department of Surgery, Yokohama National Hospital

Fumihiko KITO, Takashi YOKOI, Hiroyuki KURE,

Koichiro SHINMYO and Shuji TSUCHIYA

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

Hiroshi SHIMADA

The First Department of Surgery, Fukui Medical College

臨床例では、急性肝炎、閉塞性黄疸、肝硬変の順に耐糖能は低下し、インスリン反応は閉塞性黄疸のみ低下し、他2者は高かった。実験的には、末梢静脈血インスリン反応は肝障害犬全体に低い傾向にあったが、門脈血インスリン値は、閉塞性黄疸犬と慢性CCl<sub>4</sub>犬で高い時期もあり、肝のインスリン取り込みも亢進していた。劇症肝炎を想定したDMNA犬では門脈血インスリンも肝の取り込みも低く、インスリン・グルカゴン療法の合理性が裏付けされた。前2者は代償性の肝障害、後者は非代償性の肝障害であると推定され、肝障害と門脈血インスリン動態および肝のインスリン取り込みとの関連性が示された。

索引用語：肝障害時の耐糖能、肝障害時のインスリン反応、門脈血インスリン動態、肝のインスリン取り込み、肝の代償性

#### 1. 緒 言

インスリンとグルカゴンが hepatotrophic factor として認められ<sup>1)</sup>、また両者の肝再生に対する共役的作用<sup>2)</sup>が指摘されて以来、肝不全や劇症肝炎<sup>3)~7)</sup>、アルコール性肝炎<sup>8)</sup>、閉塞性黄疸など<sup>9)10)</sup>の肝障害にインスリン・グルカゴン療法がおこなわれるようになってい

一方肝障害時におけるブドウ糖に対するインスリン

反応は、その障害の種類によって異なることが知られている。つまり肝硬変や急性肝炎の例では高反応<sup>11)~13)</sup>、閉塞性黄疸例では低反応<sup>14)15)</sup>とされている。また急性肝炎でも初期と回復期とでインスリンの反応が異なり、さらに閉塞性黄疸<sup>16)</sup>や急性肝炎<sup>17)</sup>ではインスリン反応が高い症例は予後が良いともいわれている。このような観点からみると、障害肝と膵内分泌機能との間には何んらかの相関があると思われる。そこでわれわれは肝障害を肝臓相関、特に肝-インスリン反応の面から、臨床的、実験的に検討してみた。その結果興味ある成績が得られたので、ここに報告する。

表1 血液生化学的肝機能成績 (平均値)

	ビリルビン mg/dl	GOT mU/ml	GPT mU/ml	LDH 単位	Al-P mU/ml	$\gamma$ -GTP mU/ml	TTT 単位	ZTT 単位
閉塞性黄疸 N=50	16.5	121.8	100.2	283.7	686.0	246.3	4.5	6.9
肝硬変 N=14	2.2	79.6	43.8	492.4	233.2	89.0	20.7	19.8
急性肝炎 N=12	2.6	740.5	850.3	669.6	181.3	78.1	3.6	5.2
対 照 N=16	0.7	18.1	15.8	329.8	47.6	11.9	4.9	2.8

## 2. 臨 床

### 1) 対象と方法

閉塞性黄疸50例, 肝硬変14例, 急性肝炎12例を対象に, 早朝空腹時に経口的ブドウ糖負荷試験(50g法, 以下O-GTTと略す)をおこない, 末梢静脈血の血糖値とimmunoreactive insulin (以下IRI)を測定した。O-GTT時の血液生化学的肝機能成績は表1のとおりで, 閉塞性黄疸例では, 血清ビリルビン, Al-phosphatase,  $\gamma$ -GTPが, 肝硬変例ではTTT, ZTTが, 急性肝炎ではGOT, GPTが異常高値を示していた。なお肝硬変例の多くは食道離断術を必要とした症例であり, 急性肝炎例は手術後に発生したもので, 1~2ヵ月後には血液生化学的には正常に復した。肝障害のない16例を対照とした。

### 2) 成績

#### イ) 血糖曲線

O-GTT時の血糖曲線は図1のようで, 閉塞性黄疸と肝硬変例では空腹時より有意に高値を示し, 3者とも明らかに耐糖能が低下していた。耐糖能の低下の順は, 急性肝炎, 閉塞性黄疸, 肝硬変の順であったが, 閉塞性黄疸例でややlinear patternの曲線であるのに対し, 他の3者はparabolic patternの曲線であった。

#### ロ) IRI 曲線

IRI曲線は図2のとおりで, 空腹時に肝硬変と閉塞性黄疸例の値が有意に高かった。しかし閉塞性黄疸例では, 60分の値が有意に低く, 逆に肝硬変や急性肝炎例では60分ないし90分の値が有意に高かった。なお120分の時点では3者とも有意に高かった。

また閉塞性黄疸例の曲線は血糖曲線と同様に漸次上昇型であり, 他の3者の上昇下降型と異なっていた。

図1 血糖曲線

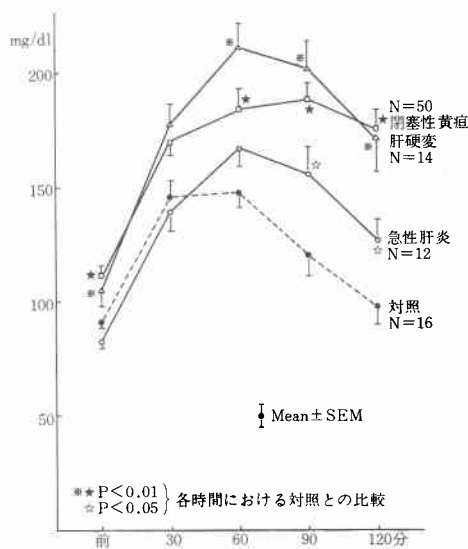


図2 IRI 曲線

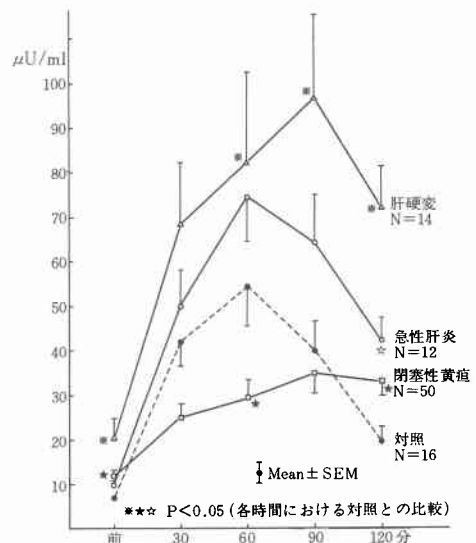


図3 insulinogetic index (Mean±SD)

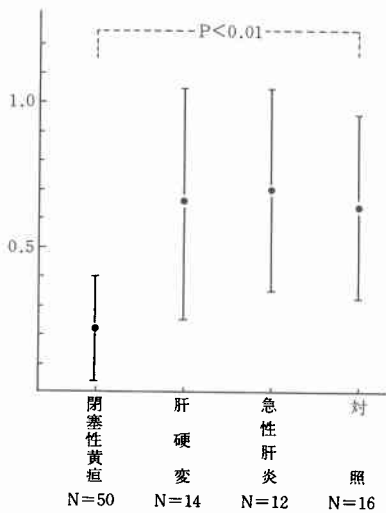


表2 肝障害犬の内訳

1. CCl <sub>4</sub> 肝障害犬	5頭
(CCl <sub>4</sub> 0.3ml/kg 腹腔内注射 3~4日後)	
2. 慢性CCl <sub>4</sub> 肝障害犬	5頭
(CCl <sub>4</sub> 0.15ml/kg 1週1回腹腔内注射)	
(8週継続後3ヵ月放置)	
3. ジメチルニトロサミン肝障害犬	5頭
(DMNA 0.012ml/kg 腹腔内注射 3~4日後)	
4. 閉塞性黄疸犬	5頭
(総胆管結紮 2週後)	
5. 対照犬 (無処置)	5頭

ハ) insulinogetic index

ブドウ糖負荷直後30分間の增量血糖に対する增量インスリンの比 ( $\Delta$ IRI/ $\Delta$ 血糖), insulinogetic index をとると, 図3のように対照例0.64±0.32 (M±SD), 肝硬変例0.66±0.41, 急性肝炎例0.70±0.35とはほぼ同程度の値であるのに対し, 閉塞性黄疸例では0.22±0.18と著しく低く (p<0.01), インスリン分泌が明らかに抑制されていることが示された。

3. 実験

1) 方法

表2のような実験的肝障害犬を作成した。なおDMNA犬は7頭に作成したが, 2頭が1~2日後に死亡したので, 実験当日まで生存していた5頭を実験に供した。

1晩絶食させた後, 空腹状態で実験をおこなった。静脈麻酔下で開腹し, 末梢静脈と門脈にカニューレを留置し, 経十二指腸的にブドウ糖 (1g/kg 体重) 投与

後の門脈血と末梢静脈血の血糖値とIRIを測定した。実験当日の血液生化学的肝機能成績は表3のとおりで, CCl<sub>4</sub>犬ではGOT, GPTが, DMNA犬ではビリルビン, GOT, GPT, LDH, Al-phosphataseが, 黄疸犬ではビリルビン,  $\gamma$ -GTPが異常高値を示していた。なお無処置の5頭を対照犬として用いた。

2) 成績

イ) 血糖曲線

末梢静脈血と門脈血の血糖曲線は図4のとおりであり, 末梢静脈血の空腹時血糖値は, 黄疸犬, CCl<sub>4</sub>犬, 対照犬, DMNA犬, 慢性CCl<sub>4</sub>犬の順に高いが, 有意

図4 血糖曲線 (平均値)

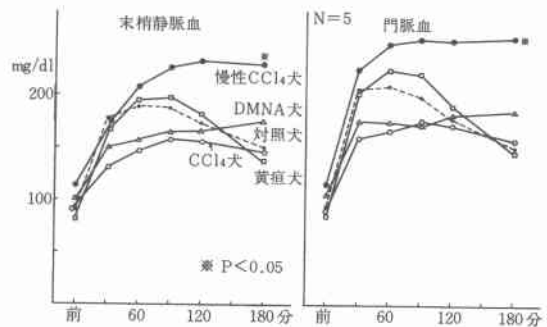


表3 血液生化学的肝機能成績 (平均値)

N = 5

	ビリルビン mg/dl	GOT mU/ml	GPT mU/ml	LDH 単位	Al-P ml/ml	$\gamma$ -GTP mU/ml
CCl <sub>4</sub> 犬	0.6	481.2	4065.0	254.8	394.5	5.5
慢性CCl <sub>4</sub> 犬	0.2	34.5	35.5	220.1	68.0	4.0
DMNA犬	4.3	577.5	5564.5	859.6	1131.4	8.0
黄疸犬	5.2	84.0	118.9	350.3	378.2	69.7
対照犬	0.3	79.0	85.1	230.4	160.7	2.1

の差ではなかった。最高値で比較すると、CCl<sub>4</sub>、DMNA 犬、対照犬、黄疸犬、慢性 CCl<sub>4</sub> 犬の頃に高いが、慢性 CCl<sub>4</sub> 犬の180分値のみが対照犬と比べて有意の差であった。

なお DMNA 犬と慢性 CCl<sub>4</sub> 犬は linear pattern の曲線であり、他の3者と異なっていた。

門脈血の血糖曲線は末梢静脈血のそれぞれより全体にやや高いが、ほぼ同じような曲線であった。

ロ) 血糖値の末梢静脈血・門脈血比

図5のように、5者の曲線とも同様な曲線であり、空腹時0.96前後の値から一旦0.83前後に下降した後、0.95前後へとゆっくり上昇する曲線であり、各群間に有意の差はなかった。したがって各群間では、肝におけるブドウ糖の取り込みにはほとんど差がないことが示された。

図5 血糖の末梢静脈血・門脈血比(平均値)

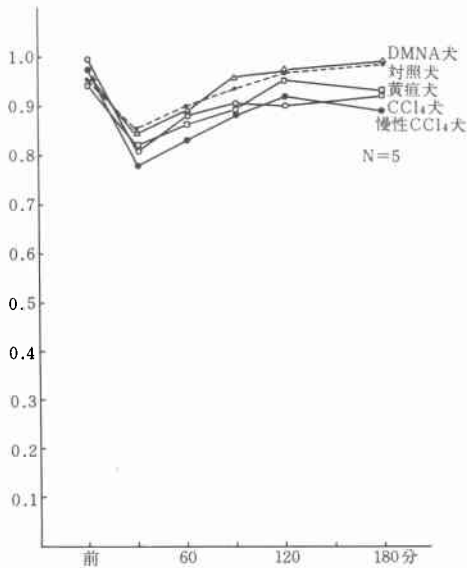


図6 IRI 曲線(平均値)

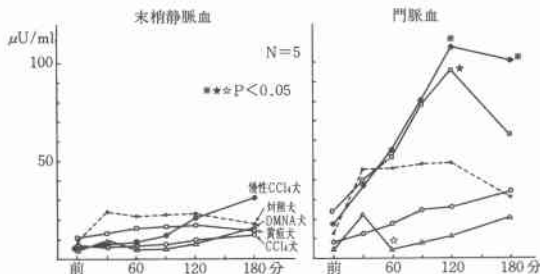
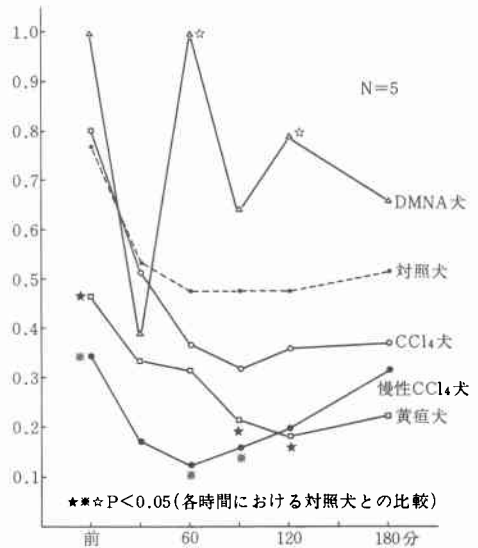


図7 IRIの末梢静脈血・門脈血比(平均値)



ハ) IRI 曲線

IRI 曲線は図6のようで、末梢静脈血は、空腹時では黄疸犬を除いて、他の3つの肝障害犬はやや低値であるが、180分においては慢性 CCl<sub>4</sub> 犬のみ対照犬より高値であった。しかし有意の差ではなかった。肝障害犬は全体として、低いレベルにあることがうかがわれた。

しかし門脈血では DMNA 犬が60分の時点で有意に低く、慢性 CCl<sub>4</sub> 犬と黄疸犬が120分の時点で有意に高値であった。

ニ) IRI の末梢静脈血・門脈血比

図7のように、空腹時では DMNA 犬がやや高値であり、逆に黄疸犬と慢性 CCl<sub>4</sub> 犬は有意に低値であった。糖負荷後は DMNA 犬は60分と120分で有意に高く、黄疸犬は90分と120分で、慢性 CCl<sub>4</sub> 犬は60~120分にかけて有意に低値であった。つまり門脈血中の IRI の低い DMNA 犬では肝におけるインスリン取り込みが抑制され、門脈血 IRI の高い黄疸犬と慢性 CCl<sub>4</sub> 犬では、肝のインスリン取り込みが亢進していることが明らかとなった。

4. 総括および考察

インスリンとグルカゴンの共役的作用が肝再生に有用であることが、Bucher ら<sup>2)</sup>によって証明され、また Starzl ら<sup>1)</sup>によってこれらの門脈性ホルモンが hepatotropic factor として提唱されて以来、肝再生とインスリンやグルカゴンとの関連性が強調されている。現在はインスリンやグルカゴンは、肝再生のひき

がね因子ではないが、調節因子として大きな役割を果たしていると考えられている<sup>18)</sup>。このような考えから種々の肝障害<sup>9)-10)</sup>に対して、インスリン・グルカゴン療法がおこなわれ、ある程度の効果が実証されている。

一方急性肝炎<sup>17)</sup>や閉塞性黄疸<sup>16)</sup>においては、ブドウ糖に対するインスリン反応が高い症例は予後が良いことが知られ、また急性肝炎でも回復期にはインスリン反応が高くなるといわれている。さらに実験的な閉塞性黄疸でも黄疸が長びくにつれてインスリン反応が低下することもわれわれは観察している<sup>19)</sup>。したがって肝障害の種類やその経過とインスリン反応との間にはかなりの相関があることは間違いないと思われる。

われわれはまず最初に、臨床例において各種肝障害時のブドウ糖に対するインスリン反応を調べたわけである。その結果耐糖能は、急性肝炎、閉塞性黄疸、肝硬変の順に低下していたが、インスリン反応は閉塞性黄疸のみ低下がみられ、逆に急性肝炎、肝硬変は高反応であった。しかし糖負荷後最初の30分間の insulinogenic index をみると、閉塞性黄疸の0.22を除いては、対照0.64、急性肝炎0.70、肝硬変0.66とほとんど差はなかった。末梢血のインスリンのレベルは、膵β細胞からの分泌と肝や末梢組織による取り込み一すなわち代謝によって規定されているわけであるが、閉塞性黄疸の insulinogenic index の著しい低値はβ細胞からの初期分泌が抑制されていることを示しているといえる。

一方急性肝炎や肝硬変とくに肝硬変ではインスリン高反応であることは周知のことであるが、これがインスリンの過剰分泌であるのか、代謝の遅延であるのか議論の分れるところである。われわれの IRI 曲線と insulinogenic index から推察すると、代謝の遅延の方が大きく関与しているように思われる。

先にのべたように、末梢静脈血のインスリンのレベルは分泌と代謝によって規定されているが、後者は末梢組織と肝によるインスリンの取り込みによるわけである。しかし末梢静脈血と門脈血のインスリン格差は大部分肝により extraction によるといわれている<sup>20)</sup>ので、肝によるインスリン取り込みの方が末梢組織によるインスリン取り込みより重要であるといえる。このような考えかたをすると、肝硬変症例では肝内外のシャントがあるために、門脈血のインスリンは肝によって取り込まれ難く、したがって末梢静脈血中にインスリンが高く現われるのではないかと想像される。

いずれにしても肝によるインスリンの取り込みをみ

るためには、門脈血のインスリン動態を調べる必要があり、次にわれわれは、実験的に種々の肝障害を作成したわけである。

肝障害犬の血糖曲線は、慢性 CCl<sub>4</sub> 犬と DMNA 犬で linear pattern であったが、耐糖能からみると前者のみ低下していた。

門脈血中のインスリンは、肝障害全体に30分以内の上昇は悪いが、黄疸犬と慢性 CCl<sub>4</sub> 犬では120分の時点で有意に高く、両者とも肝におけるインスリン取り込みも亢進していた。黄疸犬の肝におけるインスリン取り込み亢進については、川浦ら<sup>21)</sup>も同様の成績を報告している。反対に門脈血中のインスリンが著しく低い DMNA 犬では肝におけるインスリン取り込みは少なかった。つまり門脈血中のインスリンが低い肝障害の場合は、肝によってインスリンは取り込まれにくく、門脈血のインスリンが高い肝障害の場合は、肝によって取り込まれやすいことになる。前者の場合は、Ozawa ら<sup>2)</sup>が指摘しているように、肝の viability がそこなわれていると考えられ、非代償性の肝障害一予備力のない肝障害を示唆しているといえよう。一方 DMNA 肝障害を劇症肝炎と想定すると、インスリン・グルカゴン療法の合理性が裏付けされよう。逆に後者の場合は、hepatotrophic factor の概念を導入すると肝細胞の維持や再生にインスリンが多く利用されていることであり、肝の代償性障害一予備力のある肝障害を意味していると思われる。われわれは肝切除後の肝再生期に一致して、門脈血インスリン値は高く、肝におけるインスリン取り込みも亢進していることを実験的に認めている。

結局、肝障害と門脈血中のインスリンやその肝による取り込みとの間には、担当の関連性一とりわけ肝の代償性、予備力、再生などの病態とのかかわり合いがあることがわかった。しかし、このインスリンの反応や肝の取り込みの変化が、肝障害を引き起した原因そのものの直接的な影響なのか、あるいは引き起された肝障害による間接的な影響なのか、問題点は残っている。今後この方面の研究の発展が期待される。

## 5. 結 論

肝障害と膵内分泌の代表者であるインスリン反応との関連性を、臨床的、実験的に研究した。

耐糖能は、急性肝炎、閉塞性黄疸、肝硬変の順に低下し、インスリン反応は閉塞性黄疸のみが低下し、肝硬変や急性肝炎では高反応であった。しかし insulinogenic index でみると、閉塞性黄疸の0.22を除い

て、肝硬変や急性肝炎では、対照の0.64とほとんど変らなかった。

実験的には、CCl<sub>4</sub>犬、慢性CCl<sub>4</sub>犬、DMNA犬、閉塞性黄疸犬を作成したが、耐糖能に関しては慢性CCl<sub>4</sub>犬のみが低下していた。末梢静脈血のインスリン反応は肝障害犬全体に低い傾向にあったが、門脈血インスリンは閉塞性黄疸犬と慢性CCl<sub>4</sub>犬の120分時の値が高く、これに相応して肝におけるインスリン取り込みも亢進していた。DMNA犬は劇症肝炎が想定されるが、門脈血インスリン値は著しく低く、また肝におけるインスリン取り込みも低下していた。この病態は肝の非代償性一予備力の欠如を物語っており、インスリン・グルカゴン療法の合理性が裏付けされた。逆に閉塞性黄疸犬と慢性CCl<sub>4</sub>犬の場合は、代償性の肝障害一予備力のある障害を物語っていると推定した。

結論として、肝障害と門脈血インスリン動態とその肝における取り込みとの間には関連性があることが明らかにになった。

#### 文 献

- 1) Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N et al: The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotropic factors in dogs. *Surg Gynecol Obstet* 140: 549—562, 1975
- 2) Bucher NLR, Wwaffield MN: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc Nat Acad Sci* 72: 1157—1160, 1975
- 3) 沖田 極, 相部 剛, 加屋 茂ほか: 肝疾患治療薬の作用に関する基礎的研究(B). glucagon-insulin療法による急性、慢性肝不全の治療。肝臓 19: 854—860, 1978
- 4) 田中延善, 野田八嗣, 平井信行ほか: 急性肝炎における insulin-glucagon療法の効果。肝臓 21: 1626—1630, 1980
- 5) 藤島 彰, 藤田英雄, 齊藤美和子ほか: glucagon-insulinによる肝性脳症の治療。日消病会誌 77: 1948—1954, 1980
- 6) 渡辺明治, 東 俊宏, 林 正作ほか: インスリンとグルカゴンの同時投与を試みた劇症肝炎の生存例。肝臓 21: 1044—1053, 1980
- 7) 成生宏一, 竹崎英一, 中西敏夫ほか: 急性肝不全に対する insulin-glucagon大量療法の試み。医のあゆみ 113: 167—168, 1980
- 8) Baker AL, Jaspan JB, Haines NW et al: A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: progres report in 50 patients. *Gastroenterology* 80: 1410—1414, 1981
- 9) 小林 衛, 武藤正樹, 鬼頭文彦ほか: 閉塞性黄疸におけるインスリン・グルカゴン療法の応用。医のあゆみ 124: 1182—1185, 1983
- 10) 小林 衛, 武藤正樹, 横井隆志ほか: 肝硬変症手術におけるインスリン・グルカゴン療法。医のあゆみ 129: 551—554, 1984
- 11) 高森成之, 滝野表郎, 金網隆弘ほか: インスリン動態よりみた肝疾患時の糖代謝異常に関する研究。肝臓 18: 615—623, 1977
- 12) 加藤活大, 中村昌男, 武井 毅ほか: 慢性肝疾患時の耐糖能異常に関する臨床的検討—とくに隣障害の関与について—。肝臓 19: 270—277, 1978
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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(経静脈的ブドウ糖負荷試験成績を中心に)。日消病会誌 77: 609—615, 1980
- 16) 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シュリン反応と予後。日消病会誌 15: 486—490, 1982
- 17) 瀧野辰郎, 中島一益, 中村富雄ほか: 糖代謝からみた急性肝炎の予後。日消病会誌 76: 914—923, 1979
- 18) 藤原研司, 林 茂樹, 三代俊治: 血中肝再生促進因子と抑制因子の性状。肝胆脾 3: 673—680, 1981
- 19) 小林 衛, 武藤正樹, 鬼頭文彦ほか: 実験的閉塞性黄疸における糖負荷時門脈血中インシュリン変動とその hepatic extractionの経時的変化。日消外会誌 16: 869—873, 1983
- 20) Kaden M, Harding P, Field JB et al: Effect of intraduodenal glucose administration on hepatic extraction of insulin in the anesthetized dog. *J Clin Invest* 52: 2016—2028, 1973
- 21) 川浦幸光, 金子芳夫, 牛島 聡ほか: 肝障害の消化器系手術における耐糖能。日消外会誌 15: 459—463, 1982
- 22) Ozawa K, Yamada T, Honjo I: Role of insulin as a portal factor in maintaining the viability of liver. *Ann Surg* 180: 716—719, 1974
- 23) 小林 衛, 武藤正樹, 鬼頭文彦ほか: 肝再生におけるブドウ糖の利用と肝のインスリン取り込みに関する実験的研究。日消外会誌 17: 729—735, 1984