

膵全摘術後早期の糖代謝の実験的研究

—アラニンからの糖新生について—

新潟大学医学部第1外科

三科 武 吉川 恵次 川島 吉人 富山 武美
小林 孝 小山 真 武藤 輝一

EXPERIMENTAL STUDY ON GLUCONEOGENESIS FROM ALANINE IN TOTALLY PANCREATECTOMIZED DOGS

**Takeshi MISHINA, Keiji YOSHIKAWA, Yoshito KAWASHIMA,
Takemi TOMIYAMA, Takashi KOBAYASHI, Shin KOYAMA
and Terukazu MUTO**

The 1st Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

膵全摘術後早期の糖代謝について検討した。雑種成犬に膵胃全摘術を行い、術後インスリン非投与群：I群 (n=3)、投与群：II群 (n=3) に分け、sham手術 (脾摘術) 群：III群 (n=6) を対照とした。術後1日目に¹⁴C-アラニン10 μ Ci/kgを投与し経時的に肝静脈より採血、血漿ブドウ糖の放射能を測定した。血糖値はI, II, III群でそれぞれ370 \pm 64, 59 \pm 34, 105 \pm 21mg/dlとI群で高値となった(p<0.05)。肝静脈¹⁴C-ブドウ糖放射能の最高値はそれぞれ24,311 \pm 1,327, 8,231 \pm 2,118, 27,394 \pm 11,994 dpm/mlとII群で低値であった(p<0.05)。膵全摘術後早期ではアラニンからの糖新生は他の一般手術と同程度であるが、インスリンで容易に抑制されること、インスリン単独投与では糖・アミノ酸代謝が正常に営まれていないことが示唆された。

索引用語：アラニン、糖新生、膵全摘術、外因性インスリン

I. はじめに

手術侵襲後早期には糖代謝の特徴として、いわゆる surgical diabetes と呼ばれる耐糖能の低下がみられる。われわれはこれまでこのような変化は、骨格筋由来の糖原性アミノ酸などからの糖新生の亢進によることを明らかにしてきた¹⁾²⁾。この糖新生の亢進の原因としては、ステロイドホルモン、グルカゴン、インスリンなどの内分泌系因子の変化や、交感神経刺激の亢進などが挙げられている^{3)~5)}。これらのうち糖代謝にもっとも大きな影響をおよぼすと考えられるグルカゴン、インスリンが欠如することになる膵全摘術では術後早期の糖代謝にも大きな変化が現れるものと考えられる。われわれは膵全摘術後早期の糖代謝について検討するため、雑種成犬を用い膵胃全摘術を施行し、ア

ラニンからの糖新生について実験的研究を行った。

II. 実験方法

1. 対象

10kg前後の雄性雑種成犬を用い以下の3群に分けた。

I群：膵胃全摘術を行い術後インスリンを投与しないもの (n=3)。

II群：膵胃全摘術を行い術後インスリンを投与したもの (n=3)。

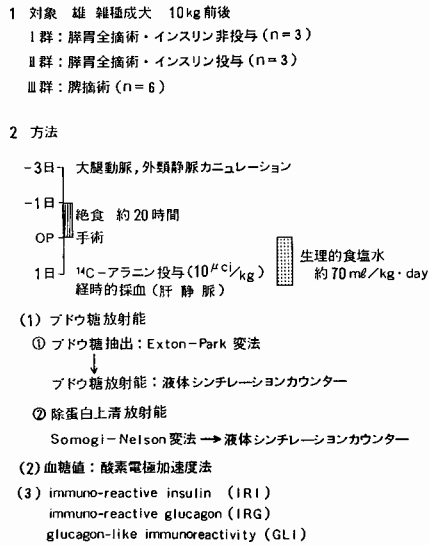
III群：sham手術として脾摘術のみを行ったもの (n=6)。

術後はすべて生理的食塩水のみを70ml/kg/dayで投与し、糖質、アミノ酸、脂肪は投与しなかった。

2. 手術

まず外頸静脈、大腿動脈にカニューレーションを行い、それぞれ輸液路、採血路とした。3日後に前夜より約20時間の絶食とし術前の血糖値と膵ホルモンの測定の

図1 実験方法

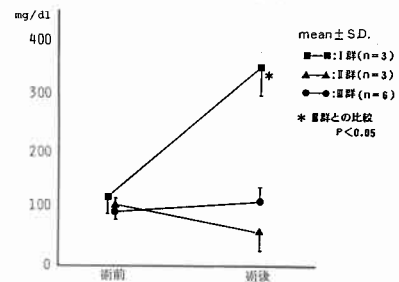


ための採血をした。その後 pentobarbital $25\text{mg}/\text{kg}$ による全身麻酔下に以下の手術を行った。I, II 群では開腹後膵を食道胃接合部より十二指腸下行脚までとともに一塊として切除し、同時に肝静脈カニューレーションを行った。再建としては食道十二指腸吻合、胆嚢十二指腸吻合を行った。膵全摘術に胃全摘術を加えたのは、イヌにおいては胃底部の gastric A cell からのグルカゴン分泌が多くこの影響を除くためである⁶⁾。術後は I 群ではインスリンは投与せず、II 群では $0.15\sim 0.2\text{u}/\text{kg}/\text{day}$ のレギュラーインスリンを経静脈的に持続投与した。III 群では脾摘術のみが行われ、その他のカニューレーションは同様に行われた。

3. アラニンからの糖新生

術後1日目に外頸静脈より L-[U- ^{14}C] アラニン ($150\mu\text{Ci}/\text{mmol}$, Amersham 社) $10\mu\text{Ci}/\text{kg}$ を one shot で投与し経時的に肝静脈より採血した。血漿分離後吉川らの方法にてブドウ糖を抽出し、その放射能を液体シンチレーションカウンター (Tri-Carb, Packard 社) にて測定した⁷⁾。同時に血糖値を酸素電極加速度法にて測定した。 ^{14}C -アラニン投与後60分に大腿動脈より採血し血糖値を測定、固相法により immunoreactive insulin (IRI) を、また 30K 抗体を用いた二抗体法により immunoreactive glucagon (IRG) を、非特異的抗体を用いた dextran-coated charcoal 法により total glucagon をそれぞれ radioimmunoassay にて測定した。glucagon-like immunoreactivity (GLI) は total glucagon と IRG の差とした (図1)。

図2 血糖値の変化



III. 結果

1. 血糖値の変化

I 群, II 群, III 群の術前的大腿動脈血の血糖値はそれぞれ 107 ± 20 , 98 ± 8 , $97 \pm 13\text{mg}/\text{dl}$ と差はみられなかった。術後1日目では I 群 370 ± 64 , II 群 59 ± 34 , III 群 105 ± 21 であり、I 群では II 群, III 群に比べ有意に高値となったが ($p < 0.05$), II 群では III 群に比べ低値を示す傾向がみられた (図2)。また ^{14}C -アラニン投与後2時間まで各群とも血糖値は変化せず steady state と考えられた。

2. IRI, IRG, GLI の変化

IRI は術前 I 群, II 群, III 群でそれぞれ 12.3 ± 1.9 , 13.3 ± 6.9 , $12.5 \pm 4.8\mu\text{u}/\text{ml}$ と差はみられず、術後1日目ではそれぞれ 5.2 ± 1.5 , 6.9 ± 2.0 , 10.4 ± 3.0 と I 群で低下した ($p < 0.05$)。IRG は術前 178.7 ± 159.0 , 133.3 ± 111.5 , $54.5 \pm 21.2\text{pg}/\text{ml}$ とバラツキが大きく差がみられなかった。術後1日目にはそれぞれ 27.3 ± 11.0 , 31.0 ± 18.2 , 259.0 ± 135.3 と III 群では術前に比べ増加傾向を示したが、I 群, II 群では III 群に比べ低値であった ($p < 0.05$)。GLI は個体差が大きく術前 $1,017.3 \pm 907.8$, 271.0 ± 8.5 , $357.8 \pm 166.3\text{pg}/\text{ml}$ であり、術後1日目では 470.7 ± 166.0 , 247.0 ± 91.8 , 300.0 ± 150.8 といずれの群間にも差はみられなかった (図3)。

3. 肝静脈における ^{14}C -ブドウ糖放射能

図4は ^{14}C -アラニン投与後の肝静脈における ^{14}C -ブドウ糖放射能の経時的変化を示したものである。III 群では投与後5分にピークを示し以後低下するが、I 群, II 群でははっきりとしたピークをつくらず低下していくことが特徴であり、I 群では45分以後は III 群に比べ高値のまま推移した。また II 群では ^{14}C -アラニン投与後早期より III 群に比べ低値のまま推移した。各群における放射能の最高値は I 群 $24,311 \pm 1,327$, II 群 $8,231 \pm 2,118$, III 群 $27,394 \pm 11,994\text{dpm}/\text{ml}$ であり、II

図3 胰ホルモンの変化

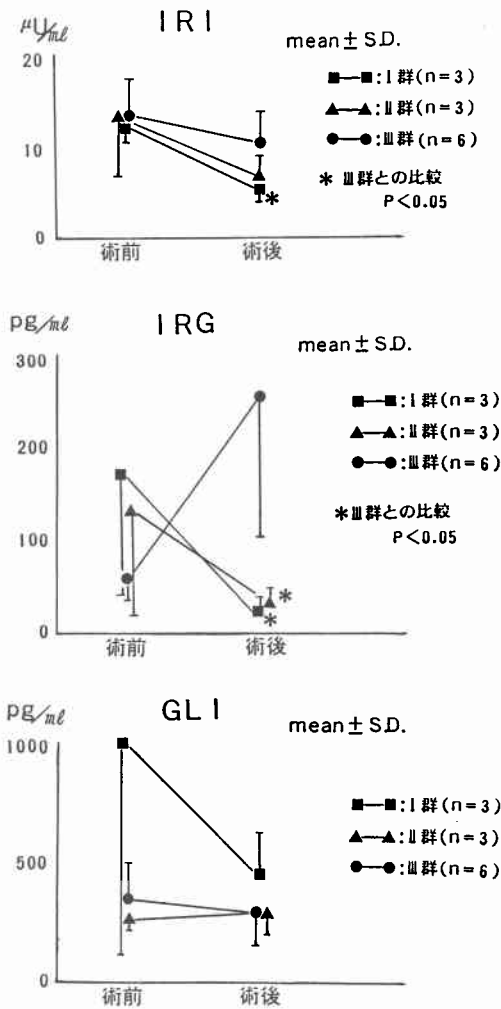


表1 ¹⁴C-ブドウ糖放射能の最高値 (肝静脈)

Group	mean ± S.D. dpm/ml
I群 (n=3)	24311 ± 1327
II群 (n=3)	8231 ± 2118*
III群 (n=6)	27394 ± 11994

* III群との比較 p < 0.05

群で有意に低下した (p < 0.05) (表1)。¹⁴C-アラニン投与後2時間までの¹⁴C-ブドウ糖の累積放射能をみると、I群、II群、III群でそれぞれ肝静脈血漿総放射能の79.7 ± 9.6, 53.8 ± 8.6, 74.3 ± 5.8%であり、II群ではIII群に比べ有意に低下したが (p < 0.05)、I群ではIII群との差はみられなかった (図5)。

図4 ¹⁴C-ブドウ糖の放射能 (肝静脈)

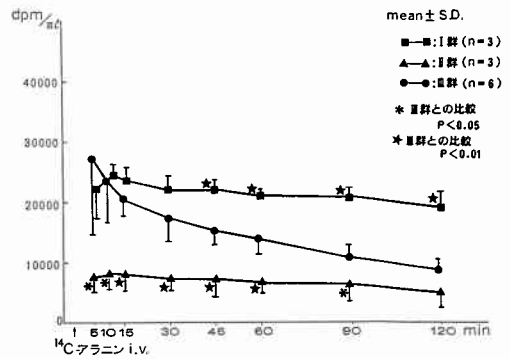


図5 ¹⁴C-アラニン投与後2時間までの¹⁴C-ブドウ糖累積放射能 (肝静脈)

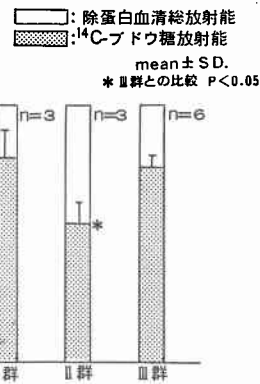
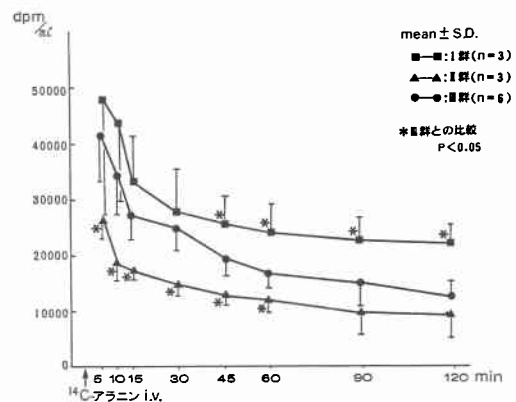


図6 除蛋白血漿総放射能 (肝静脈)



¹⁴C-アラニン投与後の肝静脈における除蛋白血漿総放射能の変化についてみると、I群では¹⁴C-アラニン投与後時間を経るにしたがいIII群に比べ高値を示したが、II群では¹⁴C-アラニン投与後早期でIII群に比べ低

値のまま推移した(図6)。

IV. 考 察

近年、膵癌や慢性膵炎に対し膵全摘術が行われる例がみられるようになってきた。このうち膵癌に対しての膵全摘術の適応に関してはいまだに議論のあるところであるが⁷⁾⁸⁾、実地臨床上、膵全摘術の施行を余儀なくされる症例もみられる。一方、膵全摘術後早期から遠隔期において、代謝栄養管理上多くの問題点が未解決のままであるのが現状である。膵全摘術後の内分泌機能の欠落は、糖代謝の変動を中心として術後代謝変動全般に大きな影響をおよぼすと考えられる。しかし、従来より一般に術後のこのような内分泌機能の欠落に対しては、血糖値のコントロールを主眼にインスリン投与による術後管理が行われてきた⁹⁾¹⁰⁾。今回われわれは膵全摘術後早期の代謝変動に関し、グルカゴン欠落状態での内因性の糖・アミノ酸代謝を把握する目的で、肝におけるアラニンからの糖新生の変化とインスリン投与による影響について検討した。

まず膵ホルモンの変動についてみると、ヒトにおいては膵全摘術後にはIRI、IRGともに低下するが¹¹⁾¹²⁾、イヌでは膵全摘術後はIRIは低下するもののIRGは高値が続くといわれている¹³⁾。これはイヌにおいては膵グルカゴンと同様の活性を示すグルカゴンが胃底部のgastric A cellより多量に分泌されるためといわれている⁶⁾¹⁵⁾。今回われわれはイヌに対し膵全摘術に胃全摘術を加え、IRIのみではなくIRGも低下することを確認した。このことは今回の膵・胃全摘術における内分泌環境がヒトにおける膵全摘術後のそれにより近似していることを示している。

ところで一般に外科手術侵襲後はいわゆる surgical diabetes と呼ばれる耐糖能の低下した状態になることが知られている。これはステロイドホルモン、グルカゴンの分泌増加や、交感神経刺激の亢進のためといわれ、この際骨格筋異化の亢進により末梢組織より遊出したアラニン、グルタミンなどを中心とする糖原性アミノ酸が肝において糖新生の材料となっているということも知られている^{1)~3)}。今回の実験的膵全摘術における血糖値の変動をみると、インスリンを投与しないI群では膵摘術のみを行ったIII群に比べ高血糖状態が続いたが、インスリンを投与したII群ではIRI、血糖値ともに低い傾向がみられた。この結果から膵全摘術後では外因性の膵ホルモンを補充しないかぎり、グルカゴンとインスリンが同時に欠如するため高血糖状態となり、インスリンのみの投与ではグルカゴンが欠如

しているため少量のインスリンで血糖値は容易に低下するものと考えられる。

次に¹⁴C-アラニン投与後の肝静脈血漿中¹⁴C-ブドウ糖へのとりこみをみると、I群ではIII群と差はみられず、II群ではIII群より低下していた。この結果と血糖値の変化を考え合せると、膵全摘術後早期ではアラニンからの糖新生は本来他の手術後と同程度に維持されるが、これは外因性のインスリン投与により容易に低下させられているものと理解され、臨床上膵全摘術後に少量のインスリンにより低血糖発作が容易におこりうることを示唆している。

今回のように tracer の single injection による解析をする場合 precursor pool が一定でなければならず、今回の方法はあくまでも半定量的な解析法と考えられる。一方、膵全摘術後には高アミノ酸血症がみられるといわれており¹⁶⁾¹⁷⁾、precursor pool が膵全摘術後と sham 手術後で異っている可能性もあることから両群での比較は正確ではないかもしれない。今回の実験ではこの precursor pool であるアラニンの測定は行われなかった。しかしながら、われわれが最近行った他の膵胃全摘術におけるアミノ酸分析の結果によれば、インスリン投与、非投与でアラニン濃度にはそれほど大きな差はみられていない。このことより少なくとも膵全摘術後において、インスリン投与によりアラニンからの糖新生は低下すると考えられる。

また¹⁴C-アラニン投与後の¹⁴C-ブドウ糖放射能の経時的变化をみると、明らかなピークを示さないことと、¹⁴C-ブドウ糖の消失が遅いことが膵全摘術後にみられた特徴である。今回の実験における¹⁴C-ブドウ糖放射能一時間曲線は一種の appearance disappearance curve と考えられる¹⁸⁾。膵全摘群でみられた¹⁴C-ブドウ糖放射能の減衰率が緩慢であるという現象はブドウ糖利用の低下および glucose-alanine cycle, Cori cycle などの three carbon unit としての recycling の増大などを反映しているものと考えられる。また、この現象はインスリン欠如によりブドウ糖が末梢組織に uptake されにくく酸化が低下することや、グルカゴンの欠如によりアラニンからの糖新生が円滑にすまないと示唆するものと考えられる。Issekutz らは膵全摘術後に glucose oxidation が低下することを報告しており¹⁹⁾、また膵全摘術後にはアラニンなどの糖原性アミノ酸を中心とした高アミノ酸血症がみられるとの報告もみられ¹⁶⁾¹⁷⁾、今回の膵全摘群での¹⁴C-ブドウ糖放射能の減衰率の低下という結果は、いずれの報告

からも予想される現象である。

今回の実験結果より膵全摘術後にインスリンのみによる血糖のコントロールを行っても、糖代謝およびこれと関連したアミノ酸代謝が円滑に行われていないことが示唆され、グルカゴンの投与による正常化が期待されるが、今後の検討が必要と考えられる。

V. まとめ

今回の実験的研究より、膵全摘術後早期ではインスリン投与のみで術後の代謝管理が行われてもアミノ酸からの糖新生が著しく抑制されることが明らかとなり、糖・アミノ酸代謝が必ずしも円滑に営まれていることが示唆された。

文 献

- 1) Yoshikawa K, Setsu M, Mishina T et al: Hepatic gluconeogenesis from alanine. *Jpn J Surg* 12: 286-295, 1982
- 2) 薛光明, 吉川恵次, 勝井 豊ほか: 術後早期のアミノ酸代謝の研究. *外科と代謝・栄* 15: 57-64, 1981
- 3) 日置紘士郎, 小山春海: 糖質代謝. 田中大平, 近藤芳夫編, *外科代謝栄養学*, 東京, 文光堂, 1984, p59-67
- 4) Elwyn DH, Kinney JM, Jeevanandam M et al: Influence of increasing carbohydrate intake on glucose kinetics in injured patient. *Ann Surg* 190: 117-127, 1979
- 5) 松原要一: 外科手術患者の糖代謝に関する研究—血漿グルカゴン値の変動を中心に—. *日外会誌* 84: 591-601, 1983
- 6) 佐々木英夫, 蛭谷 功: 膵島のバラニューロン. 菅野富夫編, *胃腸膵のバラニューロン*, 東京, 医歯薬出版, 1979, p71-76
- 7) 鈴木 敏, 真辺忠夫, 谷 友彦ほか: 膵全摘術の妥当性. *胆と膵* 2: 327-333, 1981
- 8) 永川宅和, 米村 豊, 小西孝司ほか: 術式よりみた膵癌の治療成績と膵癌手術の根治性. *日消外会誌* 12: 611-617, 1979
- 9) 松野正紀, 佐藤寿雄: 膵全摘の術後管理. *外科治療* 51: 68-73, 1984
- 10) 鈴木 敏, 松本由郎, 西村一郎ほか: 膵全切除後の術後管理と社会復帰. *外科* 7: 665-671, 1979
- 11) Bloom SR, Barnes AJ, Bryant MG et al: Plasma glucagon in diabetes resulting from total pancreatectomy. *Metabolism* 25: 1481-1482, 1976
- 12) Muller WA, Berger M, Suter P et al: Glucagon immunoreactivities and amino acid profile in plasma of duodenopancreatectomized patients. *J Clin invest* 63: 820-827, 1979
- 13) 後藤満一, 岡村 純, 角田守人ほか: 部分膵切除後における A, B 両細胞の反応性の比較検討. *外科と代謝・栄* 15: 89-95, 1981
- 14) 松山辰男, 難波光義, 垂井清一郎: グルカゴン. *蛋・核・酵* 24: 373-378, 1979
- 15) Ross G, Lickey L, Vranic M: Extrapancreatic glucagon in control of glucose turnover in depancreatized dogs. *Am J Physiol* 234: 213-219, 1978
- 16) Müller WA, Cüppers HK, Zimmermann-Telschow H et al: Amino acid and lipoproteins in plasma of duodenopancreatectomized patient: Effect of glucagon in physiological amount. *Eur J Clin Invest* 13: 141-149, 1983
- 17) Boden G, Master RW, Rezvani I et al: Glucagon deficiency and hyperaminoacidemia after total pancreatectomy. *J Clin Invest* 65: 706-716, 1980
- 18) Lundholm K, Edstrom S, Kalberg I et al: Glucose turnover, gluconeogenesis from glycerol, and estimation of net glucose cycling in cancer patient. *Cancer* 50: 1142-1150, 1982
- 19) Issekutz B Jr, Miller HI, Paul P et al: Effect of lactic acid on free fatty acid and glucose oxidation in dogs. *Am J Physiol* 209: 1137-1144, 1965