

肝広範切除術後の肝再生と耐糖能に関する実験的研究 —経静脈的ブドウ糖負荷時インスリン分泌の変動—

金沢大学第2外科講座 (指導: 宮崎逸夫教授)

上野 一夫

EXPERIMENTAL STUDY ON LIVER REGENERATION AND GLUCOSE TOLERANCE FOLLOWING MASSIVE LIVER RESECTION —CHANGES OF PLASMA INSULIN RESPONSE TO INTRAVENOUS GLUCOSE ADMINISTRATION—

Kazuo UENO

Department of Surgery II, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. Itsuo Miyazaki)

ラットに70%肝切除を行い、術後の耐糖能およびインスリン反応が肝再生に伴いいかに変化するかを研究した。対照として単開腹群を用い、経時的に術後3週まで経静脈的糖負荷試験を用いて検討した。その結果、肝切除後3日目では耐糖能の低下をみたが、インスリン反応は末梢、門脈血とも低下していなかった。7日目では逆に耐糖能の上昇を認め、さらにインスリン反応も末梢、門脈血とも高分泌反応を示した。14日目以降では肝再生の終了とともに耐糖能およびインスリン反応は対照と差を認めなくなった。以上の事実から肝切除後早期の過剰の糖補給は慎重になされるべきであり、回復期には積極的な糖補給が肝再生促進に合理的であることを示唆した。

索引用語: 肝再生, 経静脈的ブドウ糖負荷試験, 肝切除後耐糖能, 末梢血インスリン, 門脈血インスリン

はじめに

肝の広範切除術後には、他の実質臓器ではみられない著明な再生現象がみられる。この間、生体は残存肝の機能維持および再生のために多くのエネルギーを必要とし、糖代謝に大きな変動をきたすことが予想される。

肝切除後の糖代謝について、単に肝切除後早期の血糖やインスリンの変動をみた報告は多い^{1)~3)}。しかし肝切除後の糖補給を考慮して、その際の糖負荷時の血糖値およびインスリン変動を論じた研究は少なく、また不明の部分が多い。ことにラットにおける肝切除後の糖代謝においては、その観察期間は24時間⁴⁾あるいは48時間⁵⁾と短かく、肝再生の終了時まで観察した報告はみあたらない。

そこで著者は肝切除後における耐糖能の変動とその

際のインスリン分泌について検討した。すなわち実験的に広範肝切除ラットを作成し、肝切除後3週まで経時的に、耐糖能および末梢血と門脈血中のインスリン反応を観察した。その結果、肝再生がまだ十分でない時期に一過性にインスリン分泌が亢進することを示唆する所見を得たので報告する。

対象および方法

I. 実験的動物および作成法

実験動物として、体重270g前後の雄性ウイスター系ラットを用い、室温25±1℃、湿度55±5%の明暗調節環境下に自動給水、固型飼料(日本チャール・リバー株式会社, CRF-1)で飼育した。実験動物の作成は、術前約24時間の絶食後、エーテル麻酔下により次のごとく行った。

1. 対照群: 鎌状靭帯、左三角靭帯を切離し、10分後に閉腹した。

2. 70%肝切除群: Higgins-Andersonの方法⁶⁾により中葉および左葉を切除し、70%の肝切除を行った。

表1 対象群および70%肝切群の体重・肝重量・再生率の変化

		体重(g)	肝重量(g)	Fishback係数**
術前		267±5	8.19±0.35	—
単 開 腹 群	3日	275±9	7.75±0.48	96.3±7.0
	7日	291±10	8.73±0.51	106.1±5.5
	14日	324±18	9.57±0.96	117.5±13.1
	21日	357±25	9.87±0.89	121.3±9.7
70 % 肝 切 群	3日	245±7*	5.36±0.42*	65.7±6.2*
	7日	265±19*	6.69±1.08*	81.3±11.7*
	14日	316±16	8.79±0.66	109.3±8.4
	21日	354±23	9.21±0.65	113.7±6.9

検査匹数は各数値とも n=12 Mean ± S D

*P<0.01 (対照群) **肝切群では再生率を意味する。

II. 測定項目および実施方法

1. 体重および肝重量の測定

術前および術後3, 7, 14, 21日目に12匹ずつ体重と別出肝の重量を測定した。

2. 肝再生率の算定

Fishbackの方法⁷⁾に従い残存肝の再生率(Fishback係数)を算出した。なお対照群および肝切群の作成時に同一週齢ラットを12匹ずつ無作為抽出しそれらの肝重量をもって術前推定肝重量とした。その結果表1のごとく、術前の体重は267±5g, 肝重量は8.19±0.35gで、肝体重重量比は3.07±0.14% (mean±SD)であった。

3. 血液生化学的検査

対照群と肝切群については術前および術後の3, 7, 14, 21日目に8匹ずつ約24時間絶食後、ネンブタール麻酔下に開腹し腹部大動脈より採血し、以下の測定に供した。

1) 血清 glutamic oxaloacetic transaminase 活性値 (GOT)

2) 血清 glutamic pyruvic transaminase 活性値 (GPT)

3) 血清 alkaline-phosphatase 活性値 (Al-P)

4. 経静脈的ブドウ糖負荷試験 (Intravenous glucose tolerance test; IV-GTT)

1) 実施方法

対照群と70%肝切群の術前および術後の3, 7, 14, 21日目に8匹ずつ約24時間絶食し、飲料水の

みを与え、ネンブタール40mg/kgの腹腔内投与による麻酔下で以下のIV-GTTを行った。すなわちブドウ糖0.5g/kgを0.5ml溶液として大腿静脈より約15秒間に注入し、前、5分、30分後に頸動脈より0.5ml採血し、血糖値およびインスリン値を測定した⁸⁾。また、より直接的なインスリン分泌反応を観察するために、門脈血インスリン濃度についても検討した。その際、同一条件の別群をおのおの7匹ずつ作成し、開腹して門脈内にチューブを留置した。大腿静脈より同量のブドウ糖を投与して、前、5分、30分後に門脈血0.5mlを採取した。

2) 判定指標

糖処理係数 (K値) は、Lundbæk⁹⁾に従い

$$K = \frac{\log b - \log a}{30 - 5}$$

(a, bはそれぞれ5分, 30分の血糖値)の計算式にて求めた。膵β細胞からのインスリン初期分泌能を表わす指標として、糖負荷後5分での前値からのインスリン上昇値(ΔIRI)と血糖上昇値(ΔBS)との比ΔIRI/ΔBS: 5minであるinsulinogenic index (I.I.)を求めた。同様に糖負荷後30分のインスリン上昇値の総和(ΣΔIRI)と血糖上昇値の総和(ΣΔBS)との比ΣΔIRI/ΣΔBS: 30minであるtotal insulinogenic index (T.I.I.)を求めた。さらに、門脈血インスリン値については、ブドウ糖負荷後5分の門脈血インスリン増加量(門脈血ΔIRI(5))および30分間の門脈血インスリンの増加量の総和(門脈血ΣΔIRI(30))を求めた。

5. 肝および膵の組織学的検討

肝は10%ホルマリン液で固定しhematoxylin-eosin (HE)染色を行った。また、新鮮肝の一部で凍結切片を作成し、Sudan IIIにより脂肪染色を行った。膵はブアン液にて固定し、HE染色と藤田変法によるaldehydefuksin (AF)染色を行った。

6. 測定法

1) GOT, GPT, Al-P

GOT, GPTはUV法で、Al-PはKind-King法により測定した。

2) 血糖, インスリン

血糖値はglucose-oxidase法¹⁰⁾により、中外製薬製RaBA-supersystemを用い測定した。インスリン濃度はSephadex固相法¹¹⁾によるradioimmunoassayにて測定した。採取した血液は、血液1ccにつきEDTA-2Na 1.2mg, Trasylol®500単位を加えた氷冷試験管に移し、4℃, 500回転15分間遠心後血漿を分離し、イン

スリン測定まで -80°C で凍結保存した。同一実験群とその対照群の検体は同一アッセイにて測定した。

7. 推計学的処理

成績はすべて $\text{mean} \pm \text{SD}$ で表わし、推計学的処理は paired および two sample t test によった。

成 績

1. 体重および肝重量

表1のごとく、対照群の体重は3日目より21日目まで次第に増加した。一方70%肝切群の体重は3日目に最低となり、7日目にはほぼ術前体重に復し、以後順調に増加した。しかし対照群に比較すると、肝切群の体重は3日目、7日目では有意に小さく ($p < 0.01$)、14日目では同程度に回復していた。肝重量は対照群では3日目より21日目までゆるやかに増加した。これに対し、70%肝切群の肝重量は術直後の推定 $2.46 \pm 0.11\text{g}$ より3日目での $5.36 \pm 0.42\text{g}$ へと急激に増加した。そして14日目には肝切群肝重量は対照群に匹敵し、以後もゆるやかに増加した。

2. 肝再生率 (Fishback 係数)

70%肝切除群の肝再生率は3日目で $65.7 \pm 6.2\%$ 、7日目で $81.3 \pm 11.7\%$ 、14日目 $109.3 \pm 8.4\%$ と急激な増進を示し、14日目以後対照群のそれと差を示さなくなった。特にその中でも最初の3日間での肝再生率は術直後推定30%より約2倍になり、急激な肝再生をみとめた。次の11日間では比較的ゆるやかな肝再生率の増加を認めた (表1)。

3. 血液生化学的検査

1) GOT および GPT

GOT, GPT 値は、3日目において70%肝切群において対照群に比べて有意の高値を示したが ($p < 0.01$, $p < 0.05$)、7日目以降は両群間に差を認めなかった。

2) Al-P

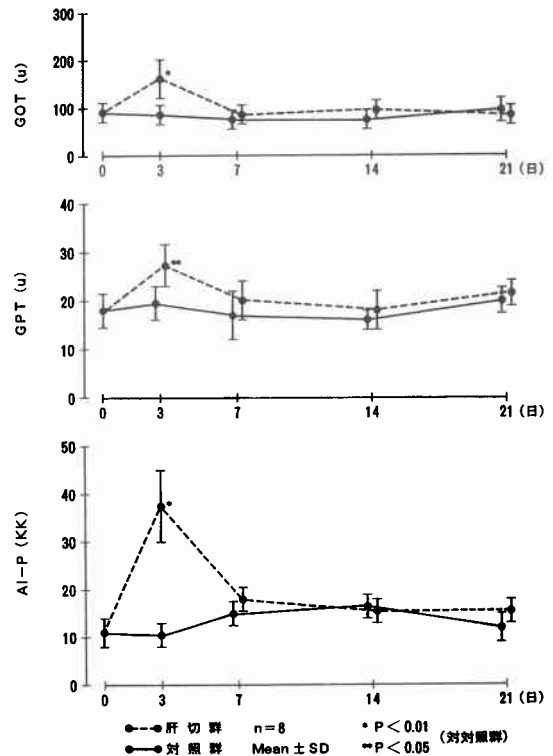
Al-P 値についても、3日目ではやはり70%肝切群において対照群に比べて有意の高値を示したが ($p < 0.01$)、7日目以降は両群間に差を認めなかった (図1)。

4. IV-GTT

1) 糖負荷前血糖値の変動

負荷前の末梢動脈血血糖値の術後経時的推移についてみると、対照群では全経過を通じてほぼ同じ値を示した。一方、70%肝切群では3日目で $111 \pm 8\text{mg/dl}$ と対照群の $133 \pm 16\text{mg/dl}$ に比べ、有意の低値を示した ($p < 0.01$)。しかし7日目以降の血糖値には両群間で差を認めなかった (図2)。

図1 GOT, GPT, Al-P の経時的変化



2) 糖負荷後血糖値の変動

負荷後の血糖値の術後経時的推移についてみると、対照群は全経過を通じてほぼ同様の傾向を示した。しかし70%肝切群の負荷後の血糖値は、術前値や対照群のそれに比べて、術後3日目の30分値は $249 \pm 27\text{mg/dl}$ と有意の高値を示した ($p < 0.01$)。一方、3日目とは逆に7日目では糖負荷後30分の血糖値は $167 \pm 20\text{mg/dl}$ と低値を示した ($p < 0.01$)。さらに術後14日目以降の負荷血糖値には術前や対照群のそれに比べ差を認めなくなった (図2)。

Lundbæk⁹⁾のK値を比較すると(表2)、対照群は全経過を通じてほぼ一定の値を示したのに対して、70%肝切群のK値は3日目で 1.436 ± 0.346 と有意の低下を示し ($p < 0.01$)、7日目では 2.973 ± 0.375 と逆に上昇を示した ($p < 0.01$)。肝切群の14日目以降のK値は対照群と差がなかった。

3) 糖負荷前末梢血インスリン濃度の変動

負荷前の末梢動脈血インスリン値の術後経時的推移については、対照群は全経過を通じてほぼ同様な値を示すのに対し、70%肝切群では3日目で $16.3 \pm 2.7\mu\text{U/}$

図2 IV-GTTの経時的变化

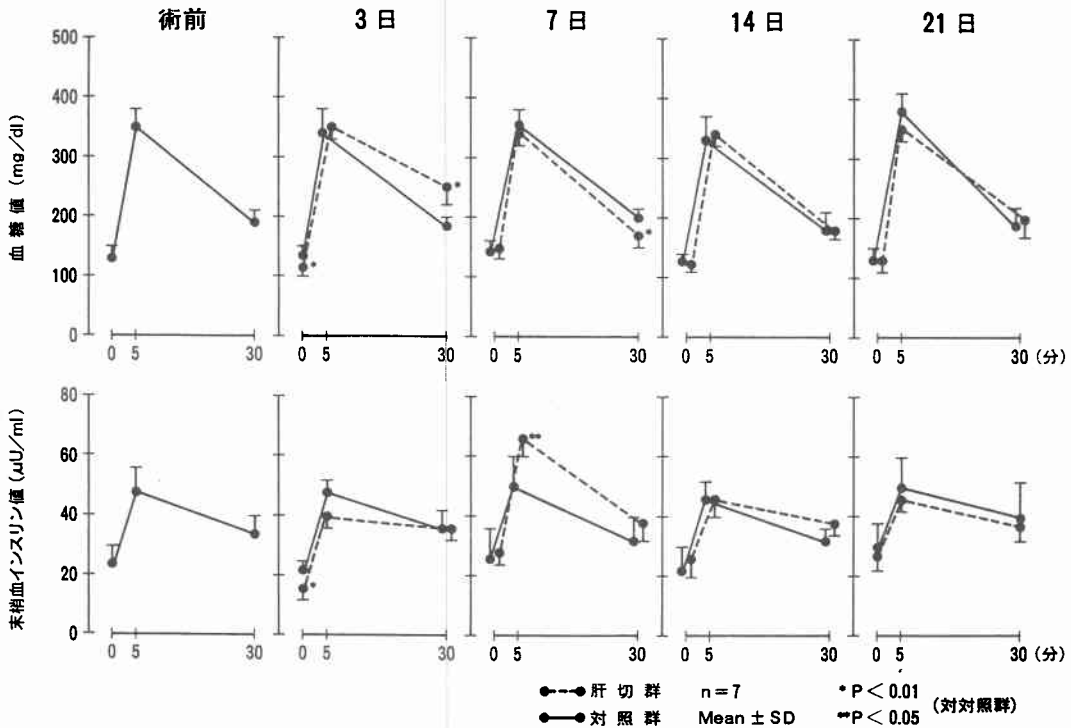


表2 K値の経時的变化

術前	2.473 ± 0.431
対照群 3日	2.456 ± 0.526
7日	2.345 ± 0.324
14日	2.373 ± 0.652
21日	2.731 ± 0.618
肝切群 3日	1.436 ± 0.346*
7日	2.973 ± 0.375*
14日	2.428 ± 0.534
21日	2.569 ± 0.398

検査匹数は各数値とも n = 7
Mean ± SD *P < 0.01 (対照群)

ml と対照群の $22.2 \pm 5.6 \mu\text{U/ml}$ にくらべ有意の低値を示した ($p < 0.01$)。しかし肝切除後の7日目以降の糖負荷前インスリン値には両群間で差を認めなかった(図2)。

4) 糖負荷後末梢血インスリン濃度の変動

負荷後の末梢血インスリン値の術後経時的推移については、対照群は全経過を通じてほぼ同様の糖負荷上昇を示した。しかし70%肝切群は、3日目に糖処理能を示すK値は低値を示すにもかかわらずその際のイン

スリン値は5分、30分値とも対照群に比べて有意差を示さなかった。ところが肝切除後7日目では、K値は高値を示し糖処理能の亢進を示唆し、その際のインスリン値は糖負荷5分で $63.8 \pm 7.9 \mu\text{U/ml}$ と対照群の $49.2 \pm 12.0 \mu\text{U/ml}$ より有意の高値を示したが ($p < 0.05$)、30分値では両群間に差を認めなかった。肝切除後14日目以降では、負荷後インスリン値には両群間で差を認めなかった(図2)。

次に負荷後の血糖値に対応するインスリン分泌の観点から、I.I.についてみると(図3)、7日目では、肝切群では 0.168 ± 0.021 を示し対照群の 0.102 ± 0.022 より有意に高値であった ($p < 0.01$)。しかし肝切除後3、14、21日目のI.I.では両群間で有意差は認めなかった。

さらに血糖上昇に対する総インスリン分泌量の観点からT.I.I.を求めた(図4)。術後7規目で対照群のT.I.I. 0.105 ± 0.024 に比べ、70%肝切群のそれは 0.183 ± 0.021 と有意の高値を示した ($p < 0.01$)。しかし術後3、14、21日目のT.I.I.には両群間で差は認めなかった。

5) 糖負荷前門脈インスリン濃度の変動

前述の肝切群でみられた末梢動脈血インスリン濃度

図3 I.I ($\Delta IRI/\Delta BS: 5min$) の経時的変化

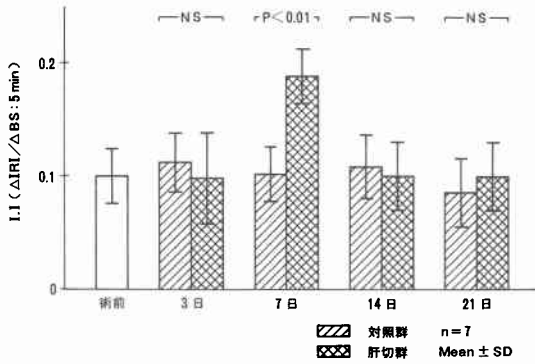
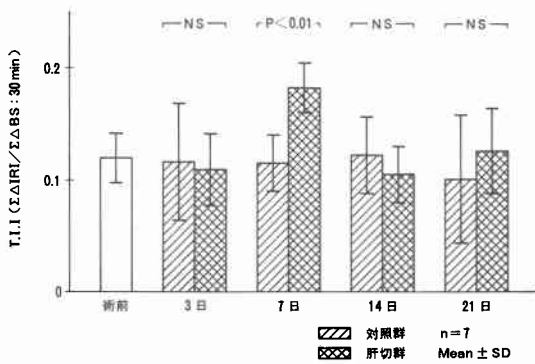


図4 T.I.I ($\Sigma \Delta IRI/\Sigma \Delta BS: 30min$) の経時的変化



の高値が、はたして膵からのインスリン分泌の亢進かあるいはインスリン分解の差に基因するかをより直接的に知る目的で以下のごとく門脈血インスリン濃度を検討した。糖負荷前門脈インスリン値の術後推移についてみると、対照群では全経過を通じてほぼ同じ値を示した。しかし70%肝切除群では、負荷前門脈インスリン値は7日目において $51.4 \pm 15.8 \mu U/ml$ と対照群の $37.1 \pm 7.4 \mu U/ml$ より有意の高値を示した ($p < 0.05$)。術後3, 14, 21日目では門脈血インスリン値に両群間で差をみなかった (図5)。

6) 糖負荷後門脈血インスリン濃度の変動

負荷後の門脈血インスリン値の術後推移をみると、対照群は全経過を通じてほぼ同じ反応を示した。一方、70%肝切除群では術後7日目で糖負荷後5分値が $87.2 \pm 16.6 \mu U/ml$ と対照群の $66.2 \pm 6.4 \mu U/ml$ より有意の高値を示し ($p < 0.01$)、30分値でも高値の傾向を示した (N.S.)。術後3, 14, 21日目では糖負荷後5分, 30分での門脈血インスリン反応はいずれも両群間で有意差を示さなかった (図5)。

門脈血 ΔIRI (5) および $\Sigma \Delta IRI$ (30) についても (図6, 7), 術後7日目の70%肝切除群でそれぞれ $91.2 \pm 16.3 \mu U/ml$, $704.1 \pm 93.0 \mu U/ml$. 30minと対照群の $72.8 \pm 10.2 \mu U/ml$, $590.1 \pm 74.9 \mu U/ml$. 30minより有意の高値を示した (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.05$)。術後

図5 IV,GTT: 門脈血インスリン反応の経時的変化

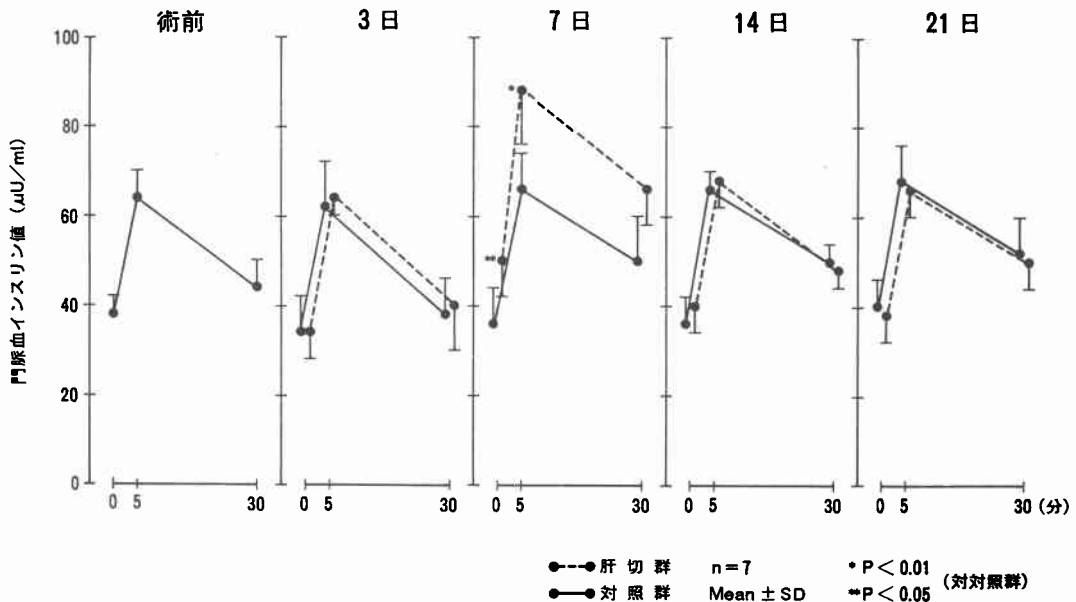


図6 門脈血 Δ IRI (5) の経時的变化

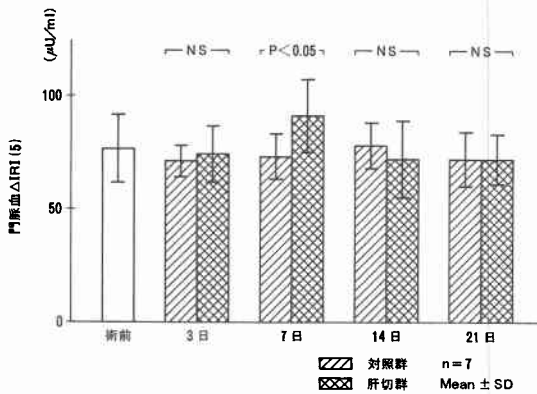
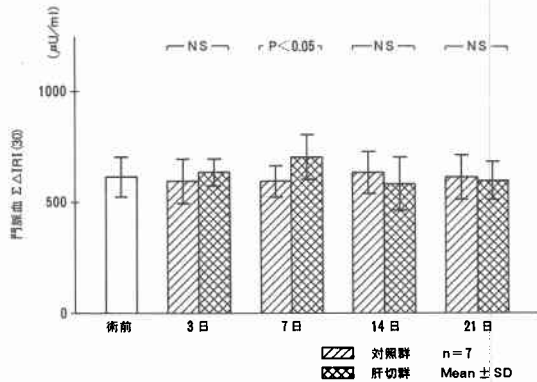


図7 門脈血 Σ Δ IRI (30) の経時的变化



3, 14, 21日目での Δ IRI (5), Σ Δ IRI (30) は、いずれも両群間で有意差を示さなかった。

5. 病理組織学的所見

1) 肝臓

対照群では術後のいずれの観察日においても、肝細胞の大小不同、核濃染像、有糸分裂像は認められなかった。一方、70%肝切除群では術後3日目に肝細胞の大小不同、核や核小体の大型化や濃染像がみられ、小葉辺縁帯から中間帯にかけてかなりの有糸分裂像がみられた。またところどころに門脈を中心とする肝細胞の輪状配列傾向を認めた(図8)。術後7日目では肝細胞の大小不同、核の大型化や濃染像は認められなくなるが、少数の有糸分裂像が存在し、輪状配列傾向も認められた。術後14日目以降では、有糸分裂像は認められず輪状配列傾向も消失した。

2) 膵臓

HE, AF 染色で検討するがぎり対照群および肝切除群

図8 HE染色 \times 200. 70%肝切除群. 3日目. 門脈を中心とする輪状配列傾向.

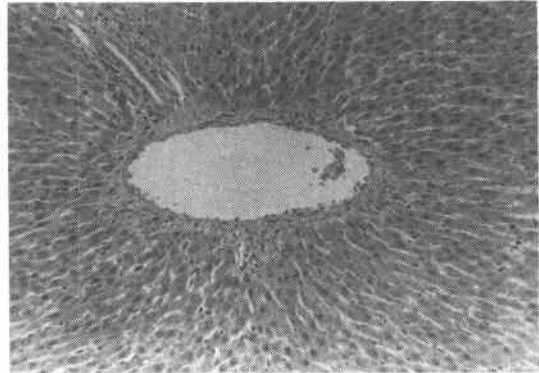
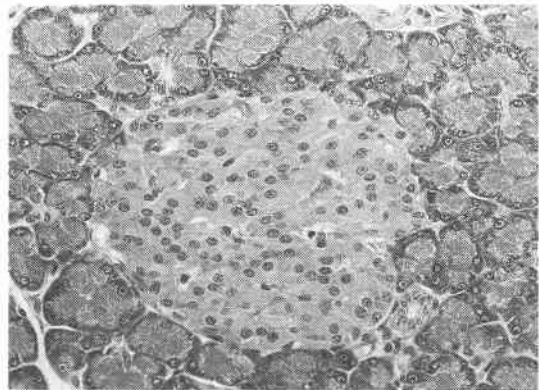


図9 HE染色 \times 200. 70%肝切除群, 7日目. 膵 Langerhans島の α , β 細胞の構成はいずれの観察日においても差を認めない.



とも術後いずれの観察日においても Langerhans島の分布、数および α , β 細胞の構成について差を認めなかった(図9)。

考 察

肝再生時の門脈内因子中、特にインスリンは Hepatotropic factor として重要視され、多くの方面からの報告がある^{12)~18)}。しかし広範肝切除後の静脈内糖負荷時の耐糖能とその際のインスリン分泌自体が、肝再生の進行完成とともに、いかなる推移を示すかについてはまだ研究も少なく不明の点が多い。また、肝切除後のインスリン分泌態度と耐糖能の推移を理解することは、臨床的に術後の栄養管理のみならず術後の肝不全対策の観点からも重要である。そこで著者は実験的に広範肝切除ラットを作製し、経時的に静脈内糖負荷試験を施行し、その耐糖能と血中インスリン分泌を

検討した。

肝切除方法として Higgins-Anderson⁹⁾の方法に従い中葉および左葉を切除し、70%肝切除(肝切)を行った。ラットにおける肝切後の肝再生の進行についての報告は多い。すなわち、肝切後肝細胞における DNA 合成のピークは24時間¹³⁾から36時間¹⁹⁾にかけてみられ、mitotic activity を指標とすれば2日から3日にかけてそのピークがみられる¹⁴⁾とされている。また肝湿重量の増加速度は術後2日で最高になると共に、乾燥肝重量では術後3日目がその増加速度が最高となる²⁰⁾。さらに術後7日目で湿肝重量は術前推定重量の80~90%に回復して10~20日には術前重量に戻るといふ報告が多い²¹⁾。これらの報告をふまえ、著者は本実験での70%肝切除術後の観察目を3, 7, 14, 21日目とした。

本実験における体重および肝重量の変化をみると、肝切群の体重は3日目に最低となって以後次第に増加傾向を示し、14日目で対照群と差がなくなった。肝重量については肝切群は3日目まで急激に増加した後、以後も順調に増加して14日目では対照群と差がなくなり、この時点で肝再生が終了したものと考えられた。本実験での肝重量の回復過程は、Leong^ら²²⁾や後藤²³⁾の報告と一致した。肝切後の血液生化学的検査の GOT, GPT, Al-P についての報告は Leong^ら²²⁾, Rikkers^ら²⁴⁾など数多くみられるが、著者の成績もこれらとはほぼ一致した。

従来の肝切後血糖および血中インスリン濃度の変化を観察した報告はいずれも単に末梢血レベルの変化をしかも24¹⁾~48時間²⁵⁾という早期においてのみ観察したものがほとんどで、インスリンについて末梢および門脈血レベル両方の変化を肝再生完成期まで観察した報告は著者の調べた範囲ではない。Junge^ら¹⁾はラットの70%肝切除後24時間まで観察し、末梢血の血糖値、インスリン値の低値を認めるが、門脈血インスリン値は術後12時間まで低下し、それ以降24時間までは術前値を示すと報告している。Watanabe^ら²⁵⁾は同じくラットの70%肝切除後48時間まで観察し、末梢血インスリン値は次第に低値を示すが、門脈血インスリン値は高値を示すと報告している。

さて著者の肝切除後3日目の成績では糖負荷前の末梢動脈血血糖値およびインスリン値は対照群に比べて低値を示し、糖負荷後のインスリン値は両群で同様の変動を示した。さらに糖処理能を示すK値は肝切群では対照群に比べて低値を示すが、その際の糖に対する

インスリン分泌反応は、門脈血インスリン濃度において対照群にくらべ差を示さなかった。また、両群間で I.I., T.I.I., および Δ I.R.I (5), Σ Δ I.R.I (30) にも差はなかった。この現象は次の2点から論ずることができよう。すなわち第一に、肝切後に肝重量の急速な回復期における残存肝のインスリン代謝の面からである。この点 Leffert^ら²⁶⁾はラットの肝切後¹²⁵I-insulin を用いて実験し残存肝細胞のインスリンリセプターの増加を認めている。一般に末梢動脈血と門脈血とのインスリン濃度差または比は、肝でのインスリン removal rate すなわち hepatic extraction を示す²⁷⁾。しかしこれには肝切群で門脈血流量が対照群と同じであることが前提となる。事実70%肝切ラットでは、24時間以降肝血流量や門脈血流量はほとんど変化しないという報告²⁸⁾がある。したがって著者は負荷前の門脈血インスリン濃度と末梢動脈血インスリン濃度の平均値の比を求めた。その結果、対照群では術後3日目を含め全経過を通じて1.50前後に一定していた。一方肝切群では術後3日目にはこの門脈・末梢血インスリン濃度比は2.15と高値を示した。このことより、肝重量が約2倍と急激に増加する3日目ではもっともインスリンの hepatic extraction が大きくなり、糖負荷前末梢動脈血インスリンレベルの低下を導いたと考えられる。

第2に肝切3日目の血糖値の変動の観点から論じてみたい。すると、肝切群の術後3日目にみられる糖負荷前血糖値の低値とK値の低下が注目される。まず肝切3日目にみとめられるK値の低下すなわち糖処理能の低下は、術後早期における stress と adrenalin, glucocorticoid, growth hormone などのインスリン作用に拮抗するホルモンの増加に伴う末梢での糖利用の低下を反映していると考えられる²⁹⁾³⁰⁾。術後3日目の肝切群での糖負荷前血糖値の低値についても、この時期の再生中の肝はまだ GOT, GPT, Al-P の高値を示すことと肝重量も術前の65%にしか回復していないことより、再生肝細胞での糖新生などの glucose metabolism の低下もその原因のひとつと推察される。事実、木田³¹⁾は肝切犬を用いてランダム糖負荷を行い、血糖値、インスリン値、グルカゴン値の4次元自己回帰分析より肝切後早期では血糖制御活動の不良性を認めるが、その原因は両ホルモンの作用部位での障害であり、肝の絶対量不足による糖代謝異常に起因すると報告している。

次に肝再生がかなり進行した肝切後7日目では、糖負荷前の末梢動脈血血糖値およびインスリン値は両群

間で差を示さなかった。しかし、肝切群において糖負荷前の門脈血インスリン値は高値を示すのみならず、糖負荷後のそれも高値を示した。このインスリン動態は I.I., T.I.I., Δ IRI (5), および Σ Δ IRI (30) を指標としても、肝切群は対照群に比べ有意の高値を示した。一般に血中インスリン濃度を規定するものとして、(i) 膵からの分泌状態³²⁾, (ii) 肝やその他の臓器でのインスリン分解状態²⁷⁾が関与する。前述の著者の成績における門脈血インスリン濃度の態度は、定常状態およびブドウ糖刺激時において膵からのインスリン分泌の明らかな亢進を示唆する。したがってこの時期における K 値の増加と糖負荷後30分の血糖値の低値は、この亢進したインスリン分泌が生物学的効果を発揮したものと考えられた。さらに肝重量が術前の約80%に回復した7日目では肝細胞の機能的分化が進んで肝のインスリンに対する反応性や糖代謝がかなり正常化していることも一因と考えられた。この時期の肝細胞の分化について、Braun³³⁾はラットを用い、肝切後24時間には肝重量は約15%増加するにもかかわらず albumin 合成は回復せず7日目に肝重量が90%に回復するところになって初めて albumin 合成が盛んになることを指摘している。このことは著者の成績と時期的に一致しており興味深い。また、イヌにおいては肝切後肝重量が90%に回復する2週目で耐糖能の改善と糖利用の亢進が存在し、2カ月目以降血糖曲線は対照と差がなくなるとの報告もみられる³⁴⁾。さて何故にこの時期にインスリン分泌が亢進するかは興味のあるテーマであるが、今回の実験ではこれを明らかにできなかった。しかし、少なくとも HE, AF 染色でみるかぎり肝切群において対照群と比較して Langerhans 島の β 細胞数の増加は認めなかった。ところが中嶋³⁵⁾の電顕による検討では、肝切ラットにおいて膵 Langerhans 島の β 細胞の糸粒体の球形化や数の増加、粗面小胞体の発達、Golgi complex の拡大、芯を有しない顆粒限界膜の増加などの細胞機能の亢進による変化を認めたと報告している。一方、インスリン分泌刺激因子の観点から、肝切後7日目において血中 alanine, leucine, arginine の高値が認められるという報告³⁶⁾がある。したがって今回著者が観察した分泌亢進の成因には、これらの血中アミノ酸の上昇が関与している可能性も考えられる。

さらに肝再生が完成した肝切後14日目、21日目では対熱群と肝切群の間には K 値のみならずインスリン分泌反応においても差は認められなくなった。

肝再生に関する諸家の報告によると、ラットでは肝切直後から核酸の合成が盛んであり、細胞分裂は2~3日でピークとなり¹⁴⁾急激に肝重量が回復し7日目では手術前の80~90%に達する。さらに12日から20日前後で肝再生が完了するという²¹⁾。しかし残存肝重量が順調に回復するのに対して代謝機能も回復するわけではない。Braun³³⁾は、肝切後24時間で肝重量は約15%増加するが、albumin 合成は盛んでなく、7日目に肝重量が90%に回復するところになって初めて albumin 合成は盛んになってくることを指摘している。同様に本実験結果から肝切後3日目では耐糖能の低下が生じ、7日目では耐糖能の亢進とインスリン分泌亢進に移行し、このことが再生肝細胞の形態的機能的分化を円滑に促進し、肝再生が終了する14日目以降で耐糖能が正常化すると考えられた。すなわち、肝切後の代謝機能は早期では手術侵襲による代謝機能の低下とそれに対する緊急的代償の状態にあり、その後形態的な回復がおこるとともに代謝機能も盛んになり、肝再生が進行完成するものと考えられた。

以上より広範肝切除術後の糖補給は手術侵襲期と回復期に分けて行うべきであり、耐糖能の低下がみられる手術侵襲期では、過剰の糖補給は容易に異常高血糖や, hyperosmolar dehydration におちいる危険性があり、慎重になされるべきであり、耐糖能の亢進している回復期では積極的な糖補給が肝再生を促進する上で有効であると考えられた。

結 論

広範肝切除後の耐糖能のインスリン分泌反応をみるために、実験的に肝切除ラットを作成し、ブドウ糖負荷試験を術後3週まで経時的に施行した。その結果、以下のような結論をえた。

1. 肝切除後最初の3日間で急激な肝重量の増加を示し、引続きゆっくりとした肝重量の増加を示しながら14日目で対照群と肝重量の差がなくなって肝再生終了へと移行した。
2. 肝切除後3日目では糖処理係数 K 値の低下を示したが、インスリンレベルは末梢・門脈血とも低下していなかった。
3. 肝切除後7日目ではインスリン分泌の亢進をみとめ同時に K 値の上昇を認めた。
4. 肝切除後14日目以降、肝再生の終了とともに糖負荷時の耐糖能とインスリンレベルの正常化をみた。

これらの事実は、肝再生時糖代謝のみならず膵島機能とくにインスリン分泌が肝細胞の形態的機能的分化

に密接に関連することを示し、臨床的には肝切後早期において過剰の糖補給は慎重になされるべきであり、回復期には積極的な糖補給が肝再生促進に合理的であることを示唆した。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究にあたり終始御指導と御助言を頂きました永川宅和博士、倉知 圓博士、並びに本学第2内科中林 肇博士に深謝します。なお、本論文の要旨は第23回日本消化器病学会秋季大会において発表した。

文 献

- 1) Junge U, Creutzfeldt W: Hepatotrophic effects of pancreatic and gastrointestinal hormones in the rat in vivo and in vitro. Edited by Portor R, Whelan J: Hepatotrophic Factors (CIBA Foundation Symp 55). New-York, Elsevier, 1978, p269—283
- 2) Pezzino V, Vigneri R, Cohen D et al: Regerating rat liver: Insulin and glucagon serum levels and receptor binding. *Endocrinology* 108: 2163—2169, 1981
- 3) Morley CGD, Kuku S, Rubenstein AH et al: Serum hormone levels following partial hepatectomy in the rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 67: 653—661, 1975
- 4) Sakamoto Y, Mori K, Takagi K et al: Changes in glucose metabolism and plasma pancreatic hormones during liver regeneration after major hepatectomy. *Kumamoto Med J* 33: 23—34, 1980
- 5) Robert PC: Hyperinsulinemia and hyperglucagonemia in fasted rats during liver regeneration. *Am J Physiol* 240: E112—118, 1981
- 6) Higgins GM, Anderson RM: Experimental pathology of the liver. I Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol* 12: 186—202, 1931
- 7) Fishback FC: A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal. *Arch Pathol* 7: 955—977, 1929
- 8) Matschinsky FM, Ellerman JE, Krzanowski J et al: The dual function of glucose in islets of Langerhans. *J Biol Chem* 246: 1007—1011, 1971
- 9) Lundbæk K: The intravenous glucose tolerance test. *Triangle* 6: 194—198, 1964
- 10) 馬場茂明, 奥田 清: 血糖, 山村雄一監修: 医化学実験講座第3巻B, 臨床化学II第一刷, 東京, 中山書店, 1973, p118—128
- 11) 井出健彦: Sephadex 固相法によるインスリンの簡易測定キット. *臨成人病* 2: 209—210, 1972
- 12) Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG et al: The origin, hormonal nature and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. *Surgery* 137: 179—199, 1973
- 13) Price JB, Takeshige K, Max MH et al: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surgery* 72: 74—82, 1972
- 14) Whittemore AD, Kasuya M, Voorhees AB et al: Hepatic regeneration in the absence of portal viscera. *Surgery* 77: 419—426, 1975
- 15) Bucher NLR, Swaffield MN: Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc Nat Acad Sci USA* 72: 1157—1160, 1975
- 16) Fisher B, Szuch P, Fisher ER: Evaluation of a humoral factor in liver regeneration utilizing liver transplants. *Cancer Res* 31: 322—331, 1971
- 17) Broelsch CE, Lee S, Charters AC III et al: Regeneration of liver isografts transplanted in continuity with splanchnic organs. *Surg Forum* 25: 394—396, 1974
- 18) Strecker W, Silz S, Ruhstroth-Bauer G: Insulin und glukagan im blutplasma teilhepatektomierter ratten. *Z Naturforsch* 35: 65—71, 1980
- 19) 森 道夫, 伊林至洋, 高橋弘毅ほか: 部分切除後における肝臓の再生と肝小葉の再構築. *医のあゆみ* 109: 616—617, 1979
- 20) 中島敏郎: 再生肝の病理. *肝臓* 10: 110—112, 1969
- 21) 三浦義彰: 肝再生の機転. *肝臓* 10: 106—107, 1969
- 22) Leong GF, Pessotti RL, Brauer RW: Liver function in regenerating rat liver. CrPO₄ colloid uptake and bile flow. *Am J Physiol* 197: 880—886, 1959
- 23) 後藤明彦: 実験的肝硬変に於ける肝の再生に就いて. *日外宝* 29: 1598—1614, 1960
- 24) Rikkers LF, Moody FG: Estimation of functional hepatic mass in resected and regenerating rat liver. *Gastroenterol* 67: 691—699, 1974
- 25) Watanabe A, Higashi T, Hayashi S et al: Insulin and glucagon concentrations in the portal and peripheral blood in liver-injured and partially hepatectomized rats. *Gastroenterol Jpn* 17: 36—41, 1982
- 26) Leffert HL, Koch KS, Moran T et al: Hormonal control of rat liver regeneration. *Gastroenterology* 76: 1470—1482, 1979
- 27) Kaden M, Harding P, Field JB: Effect of intraduodenal glucose administration on he-

- patic extraction of insulin in the anesthetized dog. *J Clin Invest* 52 : 2016—2028, 1973
- 28) Blumgart LH: Liver atrophy, hypertrophy and regenerative hyperplasia in the rat. The relevance of blood flow. Edited by Portor R, Whelan J: *Hepatotropic Factors* (CIBA Foundation Symp 55). New York, Elsevier, 1978, p181—205
- 29) 谷口棟一郎, 安斉徹男, 平井明文ほか: 術中術後のインスリン動態と耐糖能の変化. 術後代謝研究会誌 14 : 170—175, 1980
- 30) 橋原徳之: 手術侵襲における血漿 Immunoreactive insulin 変動とその意義. 日外会誌 72 : 321—334, 1971
- 31) 木田栄郎: 広範肝切除後における血漿調節機構の動的解析—ランダム糖負荷, 血糖値, インスリン値, グルカゴン値の4次元自己回帰分析—. 肝臓 22 : 244—253, 1981
- 32) 高森成之, 滝野辰郎, 金網隆弘ほか: インスリン動態よりみた肝障害時の糖代謝異常に関する研究. 肝臓 18 : 615—623, 1977
- 33) Braun GA, Marsh JB, Drabkin DL: Synthesis of plasma albumin and tissue proteins in regenerating liver. *Metabolism* 11 : 957—966, 1962
- 34) 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
- 35) 中嶋文行: ラット肝再生時の膵ランゲルハンス島の形態学的変化の観察. 日消病会誌 79 : 2243—2251, 1982
- 36) Strecker W, Silz S, Salem A et al: Metabolic changes in the serum of partially hepatectomized rats. *Horm Metab Res* 12 : 604—608, 1980