

氏 名	いち みや まさ と 一 宮 正 人
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1676 号
学位授与の日付	平 成 7 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Insulin and glucagon levels in living related liver transplantation: Their interaction with the recovery of graft liver function (生体肝移植におけるインスリン・グルカゴン値とグラフト肝機能の回復との関係に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 今 村 正 之 教 授 山 岡 義 生

論 文 内 容 の 要 旨

【はじめに】 インスリンとグルカゴンは糖、脂質及び蛋白代謝に対し拮抗する作用を有し、その相対的な作用を表すのに一般にインスリンとグルカゴンの比 (I/G 比) が用いられる。肝エネルギー代謝においても両者は相対する作用を示す。本研究は生体肝移植のグラフト血流再開後の血中インスリン・グルカゴン値の変化と肝ミトコンドリア酸化還元状態を反映する動脈血中ケトン体比 (AKBR) を通して肝機能回復過程を検討した。

【対象と方法】 30例の生体肝移植症例に対し十分な糖負荷を行い執刀時、無肝期、血流再開後1、4、6、12、18、30時間に動脈血を採取し、血糖値、血中インスリン値 (IRI)、血中グルカゴン値 (IRG)、AKBR を測定した。

【結果】 血糖値は執刀時 $103 \pm 8.5 \text{ mg/dl}$ で無肝期以降有意に上昇し、最高値は1時間の $240 \pm 24.7 \text{ mg/dl}$ であった。IRI は執刀時 $25.3 \pm 14.9 \mu\text{U/ml}$ で経過中有意な変化を示さなかった。IRG は執刀時 $368 \pm 101 \text{ pg/ml}$ で1時間で $169 \pm 34.3 \text{ pg/ml}$ に有意に低下した後漸減し30時間で $104 \pm 20.3 \text{ pg/ml}$ となった。I/G 比は執刀時 2.57 ± 1.04 、無肝期 2.52 ± 0.70 、1時間 4.08 ± 0.91 、4時間 3.69 ± 1.07 、6時間 3.67 ± 0.86 、12時間 7.51 ± 1.25 、18時間で有意に上昇し 13.1 ± 4.55 、30時間で同様に 11.7 ± 5.46 となった。AKBR は執刀時 0.62 ± 0.12 、無肝期 0.61 ± 0.19 、1時間 0.57 ± 0.07 、4時間 0.67 ± 0.05 、6時間 0.77 ± 0.06 、12時間 0.91 ± 0.06 、18時間に有意に上昇し 1.31 ± 0.12 、30時間に同様に 1.55 ± 0.13 となった。I/G 比と AKBR は平行して上昇し、血流再開後の両者の間には有意な相関が見られた ($r=0.551$, $p<0.001$)。

【考察及び結語】 インスリンは肝でのエネルギー消費に応じミトコンドリアのエネルギー産生を増大させるのに必須である。例えば alloxan による糖尿病ラットの肝切後は肝エネルギーチャージは大きく低下し、肝再生は起こり難く生存率は低い。またインスリン依存性糖尿病患者の肝切除に際し門脈内インスリ

ン投与により術後肝不全を避け得ることが判明している。一方、家兎にグルカゴンを投与すると肝エネルギーチャージが低下することも判明しており、肝のエネルギー状態を規定する因子としてI/G比の重要性が予想できる。

肝移植後のグラフト機能の回復にはAKBRが2日以内に1.0以上に上昇することが必須で、AKBRが2日以上0.7以下に遷延する場合グラフト不全となることが判明している。移植後のAKBRの上昇には移植肝への酸素供給の回復が必須であるが、肝類洞の酸素飽和度はAKBRより早く回復することが判明しており、酸素飽和度の変化のみでは説明できない。本研究ではグラフト血流再開後AKBRが安全域の1.0以上へ回復するのはI/G比が7.51から13.1へ上昇する12時間から18時間の間で、AKBRの変動はI/G比と密接に関連していることが示唆された。インスリン自体はhepatotrophic factorとして肝のエネルギー状態の回復に大切な役割を果たしていると思われるが、インスリンの絶対値は変化しておらず、むしろエネルギー消費促進因子であるグルカゴンとの相対比(I/G比)がより重要な意義を持つと考えられた。その意味で今後I/G比を上昇させるための移植後のインスリン投与は速やかなグラフト機能の回復の方法として臨床応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

インスリンは肝におけるエネルギーの産生を促進し、グルカゴンは逆に消費を促進する。本論文は生体肝移植における再灌流後の血中インスリン・グルカゴン値の変化と肝エネルギー代謝の回復過程を検討した。生体肝移植での肝機能は良好で、両ホルモンの比(I/G比)は再灌流後上昇し18時間以降10を超えた。この動きはAKBRの上昇と平行し、基質である血中脂肪酸値の変化とは逆であった。また脳死肝移植でのI/G比は肝機能不良群では良好群に較べ再灌流後18時間以降は有意に低かった。このように両ホルモンは肝に対する直接作用と基質の供給とを通じて肝機能の回復過程に大きく関与していることが示された。以上の研究は肝機能に及ぼすインスリン・グルカゴンの作用の解明に貢献し、今後、脳死肝移植でgraft viabilityの低い場合、rescueとしてI/G比に基づいたインスリン投与の可能性を示し、移植医療の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成7年3月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。