

胃脾静脈下大静脈吻合イヌにおける耐糖能の検討

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

石 井 恵 三

〔原稿受付：昭和55年3月10日〕

Effect of Gastrosplenic Caval Shunt on Glucose Tolerance in Dogs

KEIZO ISHII

The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University.
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Blood glucose, IRI and lipids were studied in gastrosplenic caval shunted dogs. Glucose tolerance was impaired by this shunt when insulin secretion was suppressed by ligation of the both superior and inferior pancreaticoduodenal veins, but it was not impaired when insulin secretion was not suppressed. Lipids were not influenced by this shunt except for triglyceride and phospholipid. A case of improvement of glucose tolerance was observed, following the splenorenal shunt for esophageal bleeding, and the influence of portacaval shunt on glucose tolerance was considered. Necessity is suggested that insulin secretory function of the pancreas must be estimated in case of decompression of portal hypertension with portacaval shunt.

緒 言

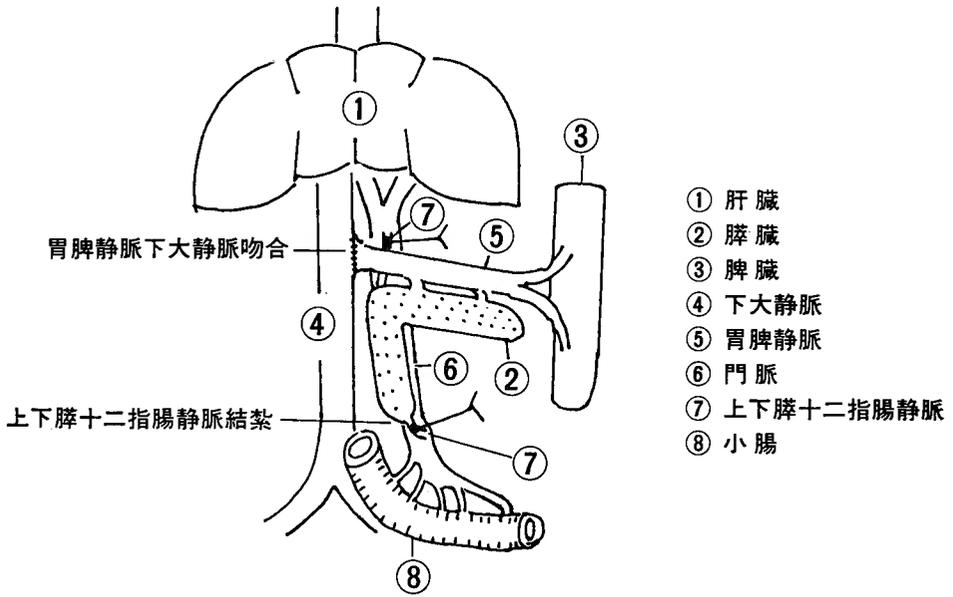
門脈圧亢進症に適用される portacaval shunt (以下 p-c shunt と略する) では、門脈圧減少と同時に、内因性膵インスリンも門脈より肝臓を迂回して体循環系静脈へ変更される。一方、肝臓は生体における血糖の homeostasis に重要な役割をする器官であるばかりでなく^{31,49)}、インスリンの代謝や分解に関与することも広く知られている^{22,29,35)}。従って、門脈血を肝臓から

迂回せしめることは、肝臓でのインスリン代謝を減少せしめることになり、インスリン予備量を増加せしめ、糖代謝にも影響してくることが予測される。この内因性インスリンが、肝臓を迂回して、門脈から体循環系静脈へ変更された状態での耐糖能や Immunoreactive insulin (以下 IRI と略する) の変動については、現在迄に多くの報告がみられるが^{3,21,34,46,58)}、未だ一定の結論を得るに至っていない。p-c shunt により門脈血流量が減少すれば、肝機能障害が生じ、その

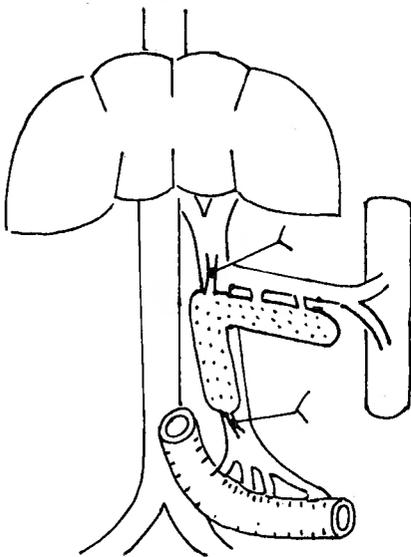
Key words : Insulin, Glucose, Insulin diversion, Glucose tolerance, Pancreas.

索引語：インスリン，血糖，インスリン変更，耐糖能，膵。

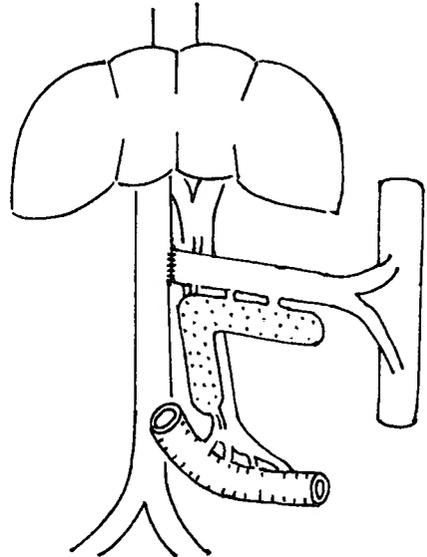
Present address : The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.



(I) 第I群：胃脾静脈下大静脈吻合と上下臍十二指腸静脈結紮の同時実施



(II) 第II群：上下臍十二指腸静脈結紮のみ実施



(III) 第III群：胃脾静脈下大静脈吻合のみ実施

図1 第I群, 第II群, 第III群の手術術式

ために耐糖能が低下するとされるから²⁵⁾、筆者はイヌで胃脾静脈下大静脈吻合を行い、門脈血流量減少をより少なくした状態で内因性膵インスリンを体循環系静脈へ変更して、血糖値、IRI、脂質を測定し、併せて、門脈圧亢進症で p-c shunt を受けた臨床例を検討しつつ、内因性膵インスリンの体循環系静脈への変更が、耐糖能や脂質に与える影響について考察した。

実 験 I

実験方法

第 I 群：胃脾静脈下大静脈吻合と上下膵十二指腸静脈結紮を同時に実施した群 (図 1-1)。

体重 10~13kg の雑種成犬 5 匹に18時間絶食後、ネムブタール 30mg/kg にて麻酔したのち (以下麻酔は全てネムブタール 30mg/kg で実施した)、ブドウ糖 0.5g/kg を2分間に右前腕静脈より注入し、経静脈性糖負荷試験 (以下 IV GTT と略する) を行って、末梢静脈血の血糖、IRI を経時的に測定した。又糖負荷前の脂質も測定した。血糖値はオルトトルイジン亜硫酸法⁵²⁾、IRI はダイナボット社製キットを用いて、

radioimmunoassay 法⁶¹⁾ による 2 抗体法でそれぞれ測定した。Cholesterol は Zurkowski 法⁶²⁾、triglyceride はアセチルアセトン法¹⁶⁾、 β -lipoprotein は Heparin-CaCl₂ 沈澱法¹⁵⁾、phospholipid は Fried-Hoefflmayer 法¹⁹⁾、NEFA は Itaya-Ui 法²⁶⁾ にてそれぞれ測定した。

糖負荷試験 1 週間後、同成犬を麻酔下で開腹し、胃脾静脈、門脈、下大静脈などに変異のないことを確認した後、胃脾静脈を門脈合流部で結紮切離し、その断端を下大静脈に端側に吻合した。吻合には 0-7 血管縫合糸を使用した。吻合終了後に上下膵十二指腸静脈を結紮した。膵右葉は肉眼的に暗赤色を呈し、膵左葉は黄白色を呈していることを確認した。

術後 3 週および 12 週目に麻酔下で IV GTT を行い、末梢血の血糖、IRI を測定し、糖負荷前の脂質も測定した。IV GTT に引き続き開腹した後、胃脾静脈より 76%ウログラフィン 10cc を注入し、レントゲン透視下にて、全例吻合口の開存を確認し得た (図 2ab)。又同時に膵両葉、肝臓の組織を採取し、HE 染色、AFT 染色、PAS 染色をそれぞれ行い、組織学的



図 2 a 胃脾静脈下大静脈吻合口の開存 (術後 3 週)

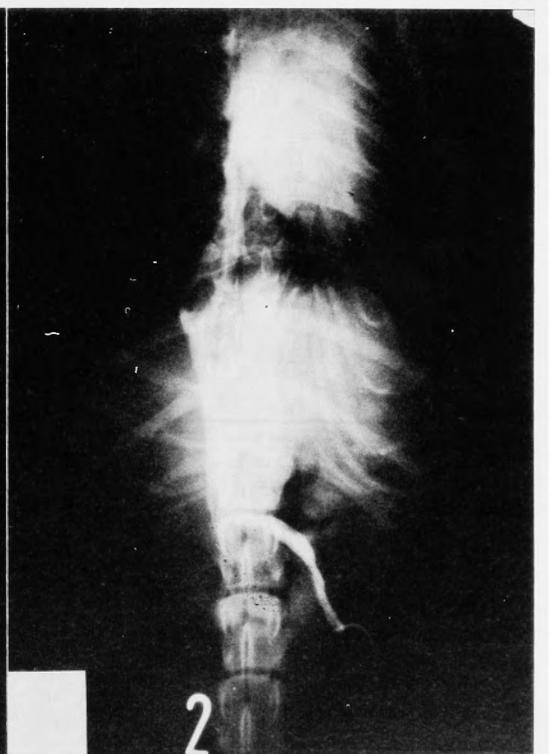


図 2 b 胃脾静脈下大静脈吻合口の開存 (術後 12 週)

表1 (第I群) 上下脘十二指腸静脈結紮と胃脾静脈下大静脈吻合の同時実施群の血糖値と IRI (IV GTT)

Glucose (mg/dl M±SE)										
	0	2.5	5	10	15	30	45	60	90	120min
control	87± ₄	281± ₂₅	234± ₁₅	199± ₁₅	180± ₁₂	115± ₁₂	101± ₆	92± ₄	92± ₇	96± ₁₀
3 W	88± ₅	292± ₁₇	243± ₈	217± ₇	200± ₇	151± ₁₀	128± ₁₃	113± ₁₁	91± ₉	87± ₈
12 W	90± ₅	300± ₈	266± ₅	239± ₈	221± ₅	179± ₁₉	146± ₂₈	125± ₂₈		

IRI (μU/ml M±SE)										
	0	2.5	5	10	15	30	45	60	90	120min
control	14± ₅	81± ₂₂	77± ₁₉	90± ₃₁	94± ₃₁	29± ₂	28± ₂	22± ₂	23± ₂	25± ₄
3 W	9± ₂	38± ₇	28± ₆	25± ₅	21± ₄	19± ₃	14± ₁	14± ₁	13± ₁	15± ₄
12 W	8± ₁	29± ₅	23± ₅	26± ₆	33± ₃	28± ₁₀	22± ₃	16± ₄		

表2 (第II群) 上下脘十二指腸静脈結紮のみ実施した群の血糖値と IRI (IV GTT)

Glucose (mg/dl M±SE)										
	0	2.5	5	10	15	30	45	60	90	120min
control	101± ₆	297± ₁₄	271± ₁₅	233± ₁₅	222± ₁₅	183± ₁₉	150± ₁₄	122± ₉	106± ₅	96± ₅
3 W	106± ₅	331± ₂₆	272± ₉	250± ₁₃	231± ₆	193± ₁₄	162± ₁₈	137± ₁₄	115± ₁₂	97± ₉
12 W	89± ₁	297± ₂₀	241± ₂₁	207± ₁₆	186± ₁₇	149± ₁₉	119± ₁₀	101± ₅		

IRI (μU/ml M±SE)										
	0	2.5	5	10	15	30	45	60	90	120min
control	12± ₃	74± ₂₉	63± ₂₇	59± ₂₇	54± ₂₃	45± ₁₄	30± ₇	26± ₇	22± ₅	19± ₄
3 W	7± ₀	25± ₆	27± ₄	26± ₉	25± ₈	21± ₇	19± ₁₄	17± ₃	12± ₃	11± ₂
12 W	8± ₂	30± ₇	24± ₈	22± ₆	29± ₇	18± ₀	13± ₈	14± ₃		

表3 (第III群) 胃脾静脈下大静脈吻合のみ実施した群の血糖値と IRI (IV GTT)

Glucose (mg/dl M±SE)										
	0	2.5	5	10	15	30	45	60	90	120min
control	104± ₅	316± ₁₃	272± ₉	248± ₁₀	223± ₁₀	177± ₁₆	148± ₁₂	122± ₁₁	106± ₇	98± ₆
3 W	95± ₆	318± ₇	258± ₉	226± ₇	206± ₇	177± ₇	154± ₁₀	123± ₉	107± ₇	97± ₉
12 W	101± ₆	331± ₂₅	276± ₁₈	249± ₁₉	219± ₁₄	195± ₁₇	161± ₁₂	137± ₁₅	124± ₁₅	103± ₁₄

IRI (μU/ml M±SE)										
	0	2.5	5	10	15	30	45	60	90	120min
control	9± ₄	36± ₉	39± ₁₂	42± ₁₇	40± ₁₆	27± ₅	26± ₅	17± ₂	16± ₂	14± ₂
3 W	11± ₂	50± ₁₃	47± ₁₄	44± ₁₁	41± ₁₁	35± ₉	32± ₇	27± ₈	23± ₆	17± ₅
12 W	10± ₁	21± ₆	23± ₄	22± ₃	21± ₃	19± ₄	18± ₄	19± ₃	18± ₂	13± ₂

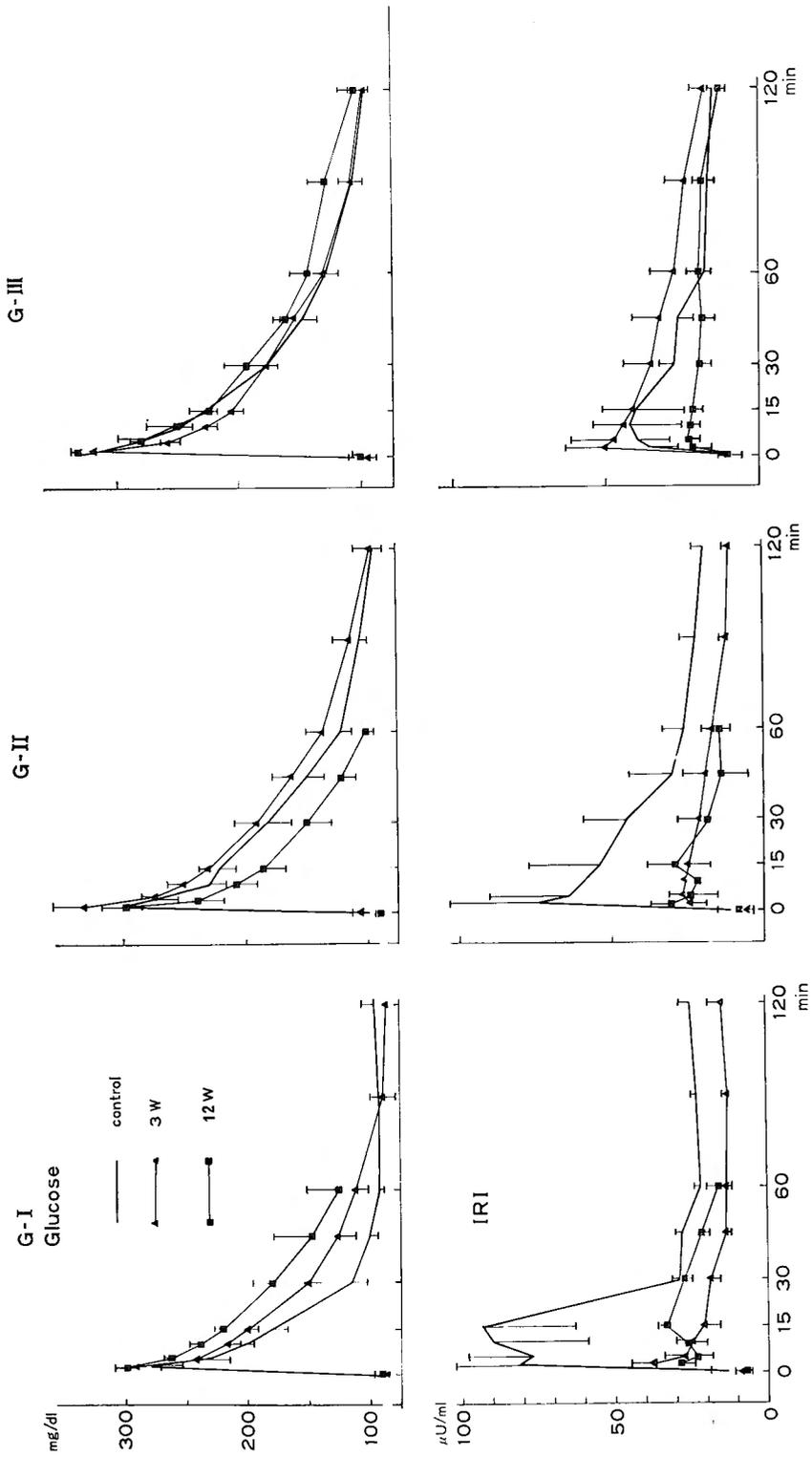


図3 第I群, 第II群, 第III群の血糖値と IRI (IV GTT)

検索を行った。術後12週目の IV GTT 実施1週後に、麻酔下で開腹し、門脈および股静脈から採血し、IV GTT を行って門脈および末梢静脈の血糖値、IRI を測定した。

第II群：上下膵十二指腸静脈結紮のみ実施した群 (図1-II)。

体重8~12kg の雑種成犬5匹に、18時間絶食後、第I群と同じ条件で IV GTT を実施し、1週後に麻酔下で開腹し、上下膵十二指腸静脈結紮のみを行い、胃脾静脈下大静脈吻合は行わなかった。術後3週および術後12週に麻酔下で IV GTT を行い、末梢血の血糖値と IRI を測定した。同時に糖負荷前の脂質も測定した。術後12週目に膵両葉および肝臓の組織を採取して、第I群と同様に組織学的検索を行った。

第III群：胃脾静脈下大静脈吻合のみを実施した群 (図1-III)。

体重 9~12kg 雑種成犬5匹に18時間絶食後、第I群と同じ条件で IV GTT を行い、1週間後に麻酔下で開腹し、胃脾静脈を門脈合流部で結紮切離し、その断端を下大静脈に端側に吻合し、上下膵十二指腸静脈の結紮は行わなかった。術後3週および12週目に IV GTT を行って、末梢血の血糖値、IRI を測定した。同時に糖負荷前の脂質も測定した。吻合口開存は全例、何れも術後12週目の IV GTT 後に確認された。

実験成績

第I群：術後3週の血糖値は、糖負荷後、10分、15分、30分、45分、60分で術前より5%以下の危険率で有意に上昇し(以下有意差は5%以下の危険率とする)、術後12週は糖負荷後10分、15分、30分、45分、60分で、術前より有意な上昇を示した。術後3週

IRI は、糖負荷後 2.5分、5分、10分、15分、30分、60分、術前より有意に低下し、術後12週も2.5分、5分、10分、15分、60分で有意な低下を示した(表1、図3)。脂質では術後12週に、triglyceride の減少と phospholipid の上昇がみられたが、cholesterol や β -lipoprotein、NEFA などは術後3週および術後12週で有意な変化を示さなかった(表4)。組織学的に術後3週および12週の膵右葉には、Langerhans 島のうっ血と萎縮、 β 顆粒貯溜などがみられ、膵左葉でもほぼ同様の所見がみられたが、膵左葉の変化は膵右葉に比較して軽度であった(図4ab)。肝臓では特記すべき所見はなかった。

第II群：術後3週の血糖値は術前に比較して高い傾向がみられたが、糖負荷後の各時点で有意差はなく、術後12週も術前と比較して低い傾向はみられたが有意差はなかった。術後3週の IRI は2.5分、5分、30分、90分、120分で有意な低下を示したが、その他の時点では有意差はなかった。術後12週では、糖負荷後2.5分、30分、45分、60分で低下の傾向を示した(表2、図3)。脂質は術後3週、12週で有意な変化を示さなかった(表4)。組織学的に、術後12週の膵右葉は Langerhans 島のうっ血や萎縮、 β 顆粒貯溜、 α 脱顆粒などの所見を呈し、膵左葉でも同様の所見を呈していたが、変化は膵右葉に比較して軽度であった(図5ab)。肝臓には特記すべき所見はみられなかった。

第III群：術後3週の血糖値は、術前と比較して有意な変化を示さず、術後12週でも有意な変化を示さなかった。術後3週および術後12週の IRI はともに低い傾向を示したが、術前と比較して有意な変化を示さなかった(表3、図3)。脂質は術後3週および術後12週

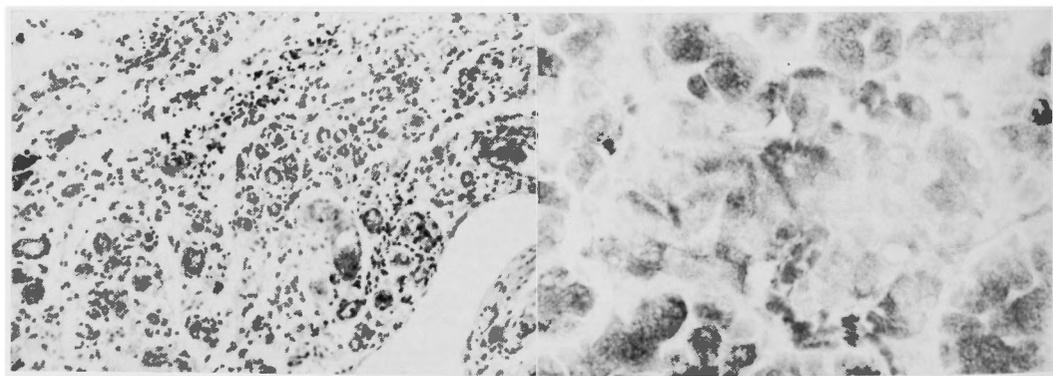


図4a 第1群、術後12週の膵右葉ランゲルハンス島のうっ血と萎縮、HE 染色×100。

図4b 第1群、術後12週のランゲルハンス島、AFT 染色×400。

表4 第I群, 第II群, 第III群の脂質の変動

Group	Lipids M± S,E * Control ** 3W P <0.02, mg/dl, meq/l.					
	T,C	C,E	T,G	β-L	NEFA	P,L
Control	113±13	97±11	149±16	1.2±0.1	0.28±0.05	182±28
I 3 W	122±17	82±10	175±24 ***	1.1±0.1	0.24±0.03	176±27 ***
12 W	154±35	80±15	108±9	1.1±0.2	0.45±0.06	290±10
Control	169±21	115±13	159±13	1.2±0.2	0.32±0.04	229±19
II 3 W	147±9	107±9	117±26	1.7±0.1	0.32±0.03	239±13
12 W	147±10	110±15	159±53	1.3±0.1	0.37±0.11	221±16
Control	112±7	79±7	102±27	0.8±0	0.24±0	188±61
III 3 W	164±63	97±30	87±26	1.5±0.7	0.47±0.02	188±0
12 W	117±3	82±5	65±7	0.8±0	0.4±0	234±21

T,C=Total Cholesterol. C,E=Cholesterol ester. T,G=Triglyceride
β-L=β-Lipoprotein. P,L=Phospholipid.

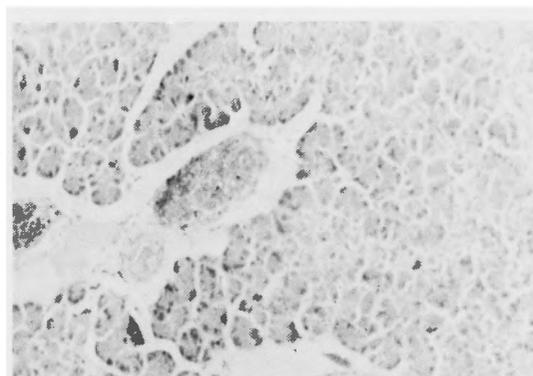


図5 a 第II群, 術後12週の膵右葉ランゲルハンス島のうっ血と萎縮, HF 染色×100.



図5 b 第II群, 術後12週の膵右葉ランゲルハンス島, AFT 染色×400.

ともに, 術前に比較して有意な変化を示さなかった(表4).

小括: 第I群は上下膵十二指腸静脈を結紮し, 胃脾静脈を下大静脈に吻合しているが, 血糖曲線は術後3週, 術後12週でともに術前より有意に上昇し, IRIは術後3週, 12週で有意に低下した. ΣBS(60分以内の血糖値総和)は, 術後3週, 術後12週ともに術前と比較して有意に増加し, ΣIRI(60分以内のIRI総和)は術前に比べて, 術後3週, 12週ともに有意に減少した. Insulinogenic Index(以下I, Iと略する)では, 術後3週, 術後12週は術前より低下の傾向がみられたが, 有意差は生じなかった(表5). ΣIRIは膵インスリン分泌能を表現するものと解釈すれば, この術式では膵インスリン分泌能の低下が生じ, 血糖値が

上昇しているものと推定された. この術式では膵静脈結紮と胃脾静脈下大静脈吻合の2つの操作が同時に行われているが, 2つのうち, どの操作が膵インスリン分泌能の低下に影響をもっているかについて検討するために, 膵静脈結紮と胃脾静脈下大静脈吻合をそれぞれ単独に行って, 血糖値, IRI, 脂質の変動を検討した.

第II群は上下膵十二指腸静脈結紮のみを実施した群であるが, 血糖曲線は術前に比較して, 術後3週, 12週ともに有意な変化を示さず, IRIは術後3週, 12週ともに低下の傾向を示した. 又ΣBSは術後有意な変化を示さなかったが, ΣIRIは術後3週, 12週ともに有意に低下した. I, Iでは術後低下の傾向を示したが有意差は確認出来なかった(表5). つまり膵静脈結紮のみで, 膵インスリン分泌能の低下が生じていること

表5 第I群, 第II群, 第III群での Σ BS, Σ IRI, I, Iの比較

Σ BS mg/dl	第I群	第II群	第III群
コントロール	1282 \pm 69	1579 \pm 94	1610 \pm 75
術後3週	1444 \pm 73	1688 \pm 74	1556 \pm 55
術後12週	1566 \pm 91	1451 \pm 96	1668 \pm 122
Σ IRI μ U/ml			
コントロール	427 \pm 99	350 \pm 107	237 \pm 55
術後3週	168 \pm 24	158 \pm 36	286 \pm 73
術後12週	180 \pm 129	151 \pm 16	171 \pm 27
I, I			
コントロール	0.35 \pm 0.12	0.30 \pm 0.13	0.13 \pm 0.05
術後3週	0.14 \pm 0.04	0.07 \pm 0.02	0.18 \pm 0.05
術後12週	0.10 \pm 0.02	0.09 \pm 0.02	0.08 \pm 0.02

Σ BS : 60分以内の血糖値総和, Σ IRI : 60分以内のIRI総和, I, I : Insulinogenic Index.

が判明した。このことは組織学的にも、結紮の加えられた膵右葉ランゲルハンス島に、うっ血や萎縮、 β 顆粒貯溜などの所見が得られることによって推測された。

第III群は上下膵十二指腸静脈結紮を行わなくて、胃脾静脈下大静脈吻合のみを実施した群であるが、血糖値、IRIは術前に比較して、術後3週、術後12週ともに有意な変化を示さなかった。 Σ BS, Σ IRI, I, Iでも、術後3週、術後12週は術前に比較して有意な変化がみられなかった。このことは、膵インスリン分泌能の減少されていない状態での門脈から体循環系静脈への膵インスリン変更は耐糖能を障害させないことを示している。

第I群と第II群は、上下膵十二指腸静脈結紮は同じく行われているが、第I群の胃脾静脈は下大静脈と、第II群の胃脾静脈は門脈とそれぞれ交通し、膵インスリンの流れも第I群では体循環系静脈に、第II群では門脈に入っている。術後3週の Σ BS増加率では両者に有意差はなかったが、術後12週では第I群は第II群より有意に上昇した。 Σ IRI減少率では両者に、術後3週、術後12週ともに有意差はなかった(表6)。このことは、膵静脈結紮により、膵インスリン分泌能が障害された状態での、膵インスリンの門脈から体循環系静脈への変更は、血糖値を上昇せしめ、より顕著に耐糖能を低下せしめることを示している。

次に各群の耐糖能を、術後3週ならびに術後12週での Σ BSの血糖増加率および Σ IRIのIRI減少率に

表6 Σ BS増加率, Σ IRI減少率による第I群, 第II群, 第III群の比較

Σ BS 増加率 (%)	第I群	第II群	第III群
3 W	11 \pm 9	7 \pm 6	-3 \pm 5
12 W	18 \pm 5	-9 \pm 11	3 \pm 1
Σ IRI 減少率 (%)			
3 W	61 \pm 11	55 \pm 6	-21 \pm 47
12 W	58 \pm 8	57 \pm 6	28 \pm 18

よって、比較検討した。術後3週の血糖増加率では第III群が第I群, 第II群に対して有意に低く、第I群と第II群には有意な変化がなかった。術後12週では第I群は、第II群および第III群に対して有意に高く、第II群と第III群との間に有意差はなかった。 Σ IRIの減少率では第III群が第I群および第II群に対し、術後3週、術後12週ともに有意な減少を示し、第I群と第II群の間に有意差はなかった(表5)。従って、第I群および第II群は、術後3週、術後12週ともに、第III群よりも血糖増加率が高く、IRI減少率もより増大して、耐糖能が低下していることが明らかになった。

以上の各群の術前血糖値、IRIに対する術後3週、12週の血糖値、IRIの変動や各群の耐糖能の比較検討により、膵インスリン分泌能が障害された状態での胃脾静脈下大静脈吻合は耐糖能低下をもたらすが、膵インスリン分泌能が障害されていない状態では、耐糖能に影響しないことが明らかになった。どの範囲に、膵インスリン分泌障害が生ずれば、門脈系から体循環系静脈に膵インスリン変更を行うことにより耐糖能が障害されるかについては推測の域を出ない。第I群と第II群の比較で、前者が術後12週で後者よりも血糖増加率が高いこと、および第I群、第II群は第III群より血糖増加率が高く、IRI減少率が大きいことなどの事実は、上下膵十二指腸静脈結紮で影響を受ける範囲、すなわち膵右葉に相当する領域に分泌障害をもたらす操作が加われば、膵インスリンの流入路変更を行うことにより、耐糖能が障害されることを示唆している。

所で、第I群や第II群の術後開腹所見で、上下膵十二指腸静脈結紮の行われた膵臓からは、多数の副血行路が新生して、門脈と交通していることが確認され、この状態での門脈血IRIも末梢血に比較して高値を示していることなどから(表7)、膵インスリンの一部は、体循環系静脈への変更にもかかわらず、門脈に流入している可能性が考えられた。従って、このよう

表7 第I群 術後12週の門脈血および末梢血の血糖値と IRI (IV GTT)

Time	glucose (mg/dl M±SE)						
	control	2.5	5	10	15	30	45
PV	102±9	366±24	319±20	261±18	233±13	177±23	149±19
IVC	110±7	375±36	308±27	237±18	220±18	185±22	154±20
IRI (μU/ml M±SE)							
PV	23±5	183±29	107±14	120±25	97±16	75±21	126±25
IVC	12±2	32±6	42±9	40±5	31±4	25±4	30±11

PV Portal vein IVC : Vena cava inferior

な因子を除外し、的確に脾静脈血流路を門脈から体循環系静脈へ変更するモデルとして、脾右葉切除、胃脾静脈下大静脈シャント犬での耐糖能の変化が考察された。尚、脂質では、triglyceride が第I群の術後12週で有意に低下し、phospholipid は有意に増加した。Cholesterol, β-lipoprotein, NEFA, などは第I群、第II群、第III群で有意な変化を示さなかった。Cholesterol は total p-c shunt で、血中濃度が低下すると報告するものが多いが^{23,48,60)}、門脈から体循環系への脾静脈変更が脂質に与える影響については現在一致した結論はない^{17,57)}。

実 験 II

目的：上下脾十二指腸静脈結紮をうけた胃脾静脈下大静脈吻合犬では、術後脾臓から門脈に多数の副血行路が形成され、門脈血 IRI も末梢血に比較して高値を示すことなどから、この術式により、脾インスリンの門脈から体循環系への変更が耐糖能に与える影響を考察するには、やや不確実であることがわかり、よりに的確に脾インスリンを体循環系に変更するために、脾右葉切除後、胃脾静脈下大静脈シャントを行って、耐糖能を検討した。

実験方法：第I群：脾右葉切除群（対象群）（図6-1）

体重 10~19kg 雑種成犬 4 匹に、18時間絶食後、麻酔下で開腹した後、門脈および下大静脈に採血用カテーテルを挿入留置し、門脈血、末梢血の血糖値、IRI を測定した。次に脾右葉切除後、胃脾静脈末梢から 1cc=100U のヘパリン加生食水を1分間30滴の割合で滴下し、30分後に IV GTT を行い、門脈および末梢血の血糖値、IRI を測定した。血糖値、IRI の測定方法は実験1と同じ方法による。この群を対象群と

した。

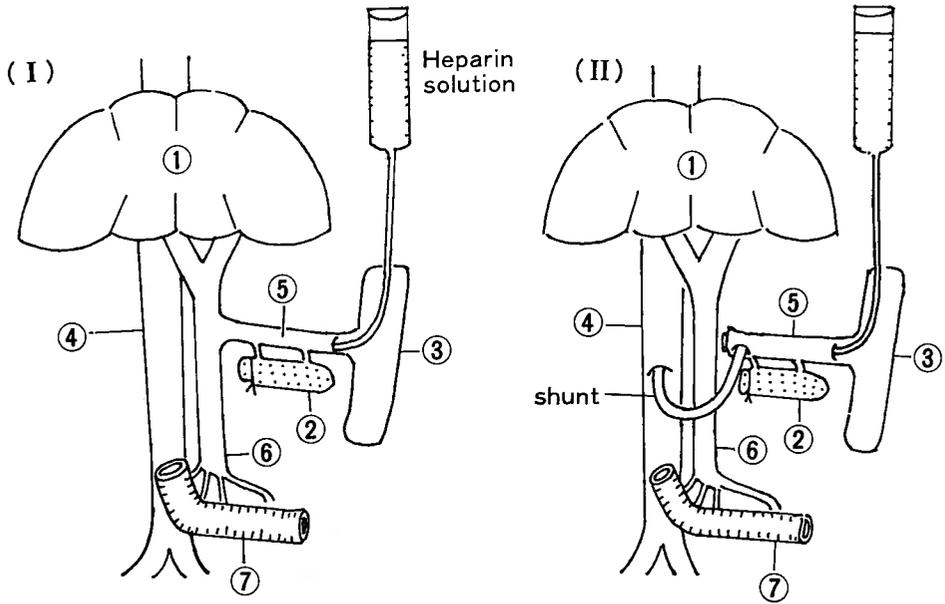
第II群：脾右葉切除後の胃脾静脈下大静脈シャント群（図6-II）。

体重 10~19kg の雑種成犬 5 匹に、18時間絶食後、麻酔下で開腹した後、脾臓および脾静脈に変異のないことを確認し、門脈と下大静脈に採血用カテーテルを挿入留置した。続いて、脾右葉を完全に切除した後、胃脾静脈末梢より第I群と同じ条件で、ヘパリン加生食水を滴下した。胃脾静脈を門脈合流部で結紮切離して、下大静脈と胃脾静脈との間に、内径 0.5cm、長さ 12cm のシリコンチューブを連結せしめて、胃脾静脈血を下大静脈へ流入せしめた。合流部附近での脾静脈の残存は確認された。シャント作成後、脾左葉実質の色調は黄白色を呈し、うっ血のないことを確認し、シリコンチューブの開存も胃脾静脈末梢より生食水 2cc を注入することにより確かめられた。シャント作成後30分して、IV GTT を実施し、門脈血、末梢血の血糖値、IRI を測定した。

実験成績

第I群：脾右葉切除前後で、糖負荷前の血糖値、IRI に変化はなかった。糖負荷後、血糖値は15分以内で、門脈血が末梢血より高値を示したが有意差はなかった。糖負荷後の血糖値は門脈血、末梢血ともに正常犬と同じ傾向を示した。IRI は門脈が末梢血に比較して有意な高値を示した（表8、図7）。

第II群：脾右葉切除後、胃脾静脈下大静脈シャント作成前後で、糖負荷前の血糖値、IRI に有意な変化はなかった。糖負荷後30分以内で、血糖値は門脈血が末梢血より高値を示したが有意差はなかった。糖負荷後血糖曲線は急上昇を示し、負荷終了後1分で、門脈血で 413mg/dl を示した。IRI は門脈血で initial peak をつくり、30分以内の各時点で 40μU/ml 以下の低



① 肝臓 ② 脾左葉 ③ 脾臓 ④ 下大静脈 ⑤ 胃脾静脈 ⑥ 門脈 ⑦ 小腸

(I) 第I群：脾右葉切除

(II) 第II群：脾右葉切除胃脾静脈下大静脈シャント

図6 第I群, 第II群の手術術式

表8 (第I群) 脾右葉切除群の血糖値と IRI (IV GTT)

min	Glucose (mg/dl)										
	C	-1	0	1	2	3	5	10	15	30	60
PV	89±9	214±42	331±14	340±11	314±11	276±9	257±10	215±6	189±7	155±8	119±8
IVC	89±10	150±30	220±28	247±29	241±18	236±14	218±12	203±7	191±9	156±9	121±8
IRI (μU/ml)											
PV	26±6	41±14	49±22	61±23	48±14	47±14	53±14	50±20	83±51	94±39	143±49
IVC	16±1	15±3	23±5	26±7	25±7	30±10	30±9	26±8	26±7	29±12	36±13

-1: 糖負荷開始1分後 0: 糖負荷終了

表9 (第II群) 脾右葉切除後胃脾静脈下大静脈シャント群の血糖値と IRI (IV GTT)

min	Glucose (mg/dl)										
	C	-1	0	1	2	3	5	10	15	30	60
PV	109±12	214±38	395±53	413±41	380±35	351±33	316±28	288±25	258±25	209±22	178±28
IVC	107±10	122±8	199±6	273±20	269±25	271±23	252±19	241±17	226±16	208±17	181±19
IRI (μU/ml)											
PV	22±4	14±4	15±3	18±3	23±5	26±8	29±8	35±9	37±11	42±15	56±23
IVC	25±4	20±3	20±5	18±4	21±5	27±6	28±8	32±9	36±12	41±17	56±28

-1: 糖負荷開始1分後 0: 糖負荷終了

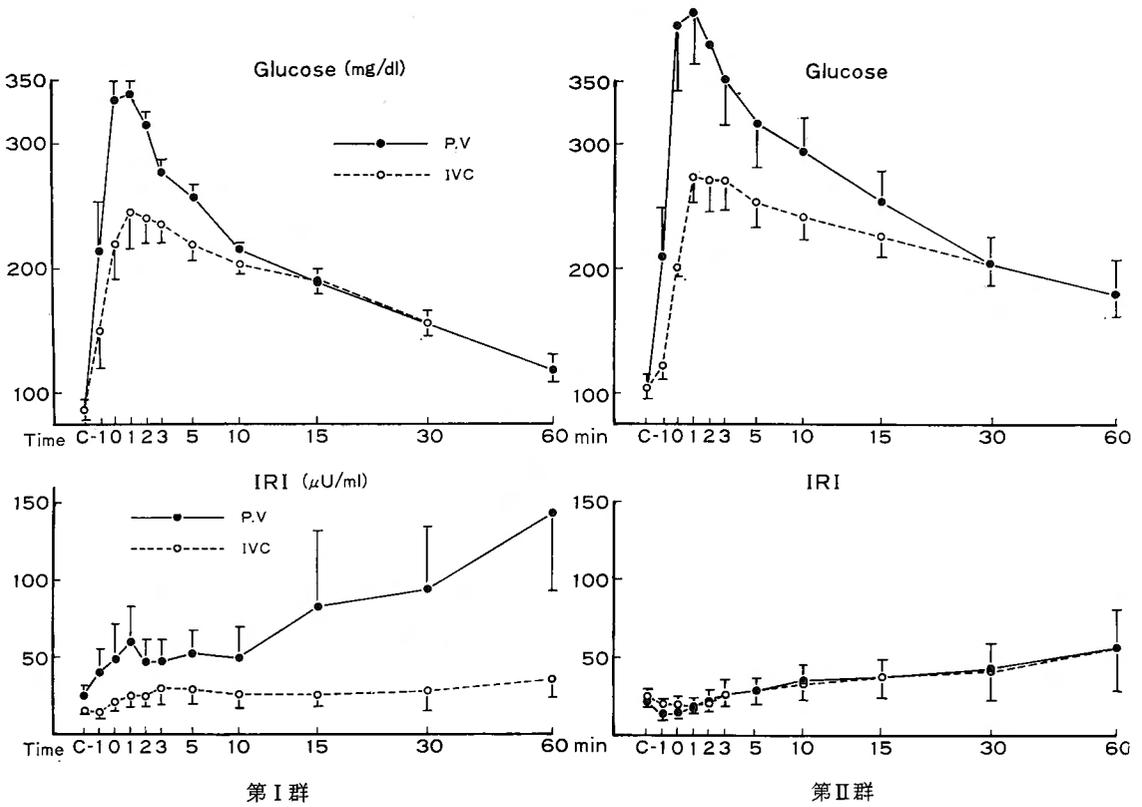


図7 第I群, 第II群の血糖値と IRI の比較 (IV GTT)

値を示し、門脈血と末梢血との間に有意な濃度差はみられなかった (表9, 図7)。

第I群と第II群の比較 (図7)

糖負荷前では第I群と第II群の血糖値, IRIに門脈血, 末梢血ともに有意な変化がなかった。糖負荷後, 第II群は第I群より血糖値は, 門脈血の全時点で2%以下の危険率で有意な上昇を示し, 末梢血でも, 糖負荷後3分, 5分, 10分, 15分, 30分, 60分の時点で, 5%以下の危険率で有意な上昇を示した。門脈血のIRIは, 第I群は第II群より, 糖負荷後の各時点で有意に高く, 末梢血では第I群と第II群との間に有意差はなかった。

小括: 第I群は脾右葉切除のみが行われ, 脾左葉が残存されているから, 脾左葉のインスリンは門脈に流入している。IV GTTで門脈血IRIは, 正常犬の場合と同様に, 末梢血に比較して高値を示している。しかし, 末梢血の初期インスリン分泌反応は正常犬とくらべて, 低い傾向を示し, 脾右葉切除の影響が考えら

れた。血糖値では変化がみられなかった。この実験では, シャントの閉塞を防止するために胃脾静脈から, ヘパリン加生食水を微量滴下した。ヘパリンの one shot 使用は 100 U/kg 前後で, 門脈血 IRI を低下せしめるとの報告⁴³⁾に基いて, 1cc=100U を1分間30滴の割合で微量点滴セットから滴下して, ヘパリン使用の影響を最小にとどめた。第II群では脾右葉を切除し, 脾左葉を残存せしめて, 胃脾静脈と下大静脈の間にシリコンチューブを連絡して, 脾左葉静脈血をほぼ完全に下大静脈へ変更し得た。この操作で, 脾左葉から胃脾静脈と門脈との合流部附近に流入する静脈の温存に細心の注意を払い, 連結チューブの開存も生食水を流すことによって確認され, 脾左葉実質も黄白色を呈し, うっ血のないことが確かめられた。糖負荷後の門脈血 IRI 濃度は末梢血 IRI 濃度とほぼ等しい値となり, 胃脾静脈の体循環系への変更がほぼ完全であることがわかった。血糖値は門脈血, 末梢血ともに, 第II群が第I群より有意な上昇を示した。第II群が第I

表10 第I群, 第II群の Σ BS, Σ IRI, I, I. での比較

	Σ BS mg/dl	Σ IRI μ U/ml	I, I.
Group I			
P.V	2499 \pm 117	695 \pm 204	0.10
IVC	2072 \pm 164	281 \pm 64	0.06
Group II			
P.V	3111 \pm 328	317 \pm 85	0.00
IVC	2349 \pm 163	324 \pm 87	-0.02

P.V=Vena portae, IVC=Vena cava inferior.

Σ BS 60分以内の血糖値総和, Σ IRI 60分以内のIRI 総和 I, I. Insulinogenic Index.

群より血糖値が高いことを示す可能性として, 第1に, 第II群の手術操作の延長と, それにもとづく失血ショックなどによる血糖値上昇が考えられる. しかし筆者の予備実験で, 第II群の手術操作の失血に相当する脱血を行っても, 門脈血, 末梢血の血糖値やIRIに変動がみられず, さらに犬の脱血ショック状態では, 門脈血IRI濃度は上昇し, 高血糖をとまなうという報告²⁴⁾もみられることから, 手術侵襲や失血ショックによる高血糖とは考えられない. 第2に, グルカゴン, ゼクレチン¹²⁾などの消化管ホルモンも血糖値に影響を与える可能性をもち, とりわけグルカゴンは肝臓での糖産生に重要な影響をもつとされている^{9,53)}. しかし, p-c shuntでのグルカゴンの血糖値への影響は少ないものと推定され^{6,21)}, しかも筆者はIV GTTを実施しているから, 消化管ホルモンの影響による結果とは考えがたい. 第3に, total p-c shuntでは門脈血流量の減少にもとづく肝機能障害が高血糖を生ぜしめる可能性があるが, 筆者のp-c shuntでは胃脾静脈下大静脈シャントが採用されていることから, 門脈血流量減少はtotal p-c shuntにくらべて, より少なくされている. 従って, 肝機能障害による影響は, それ程大きくないものと推定される. 第4に, シャント形成により, 門脈血インスリンが体循環系静脈に変更されたために, 肝臓への到達量が減少し, 肝臓でのインスリン不足が生じ, glycogenolysisやglyconeogenesisの障害が生じたために, 高血糖が出現した可能性も考えられる.

次に Σ BS, Σ IRI, I, Iにおける比較では, 末梢血では第II群が第I群より, Σ BSで高い傾向を示し, Σ IRIでは有意な変化を認めなかった. I, Iでは第II群が負の値を示したが, 第I群との間に有意差は確認

出来なかった. 門脈血では, 第II群は第I群より, Σ BSで有意に増加し, Σ IRIでは有意に低下した. I, Iは第II群で0を示したが第I群との間に有意差は確認出来なかった(表10). 以上の考察により, 脾右葉切除による脾右葉インスリン分泌機能脱落後の胃脾静脈下大静脈シャントは耐糖能低下をもたらすことが明らかになった.

考 案

肝臓は門脈血の一回通過で, そのインスリンを約20~50%除去するとされ^{22,29,35,41,45)}, Insulinase³⁶⁾, GIT⁴²⁾などのインスリン代謝に関与する酵素活性も高くみられ, 又インスリン分泌刺激後の門脈血IRIと末梢血IRIとの間に濃度較差が生じていることなどから^{4,14)}, 肝臓がインスリン代謝に重要な役割を果たしていることが推定される.

一方, 正常の肝臓は, 高血糖の状態では糖取込みを生じ, 低血糖では糖産生を生じることから, 生体の血糖のhomeostasisに重要な影響をもちいるとされ^{31,49)}, この場合の肝臓の血糖調節は, 糖そのものにより影響を受けているとする見解もみられるが¹⁾, インスリンが関与していることも, Madisonらによって明らかにされてきた³⁹⁾. 従って, 肝臓におけるインスリンの取込みは, 糖, 脂質, 蛋白, その他の代謝に消費されてゆく過程と, インスリンそのものが, 代謝や分解を受けてゆく過程を含んでいるものと解釈されるが, 現在インスリン消費量とインスリン代謝量との間に, 直接関係があることを証明する報告はみられない⁶⁾.

このような肝臓から, 内因性脾インスリンを体循環系へ変更せしめた場合, 肝臓へのインスリン到達量の不足から, glyconeogenesisの障害やglycogenolysisなどによる糖産生のために, 高血糖が生じ, 耐糖能が低下することが予測されるが, 一方では, 体循環系へ変更されたインスリンは肝臓での代謝や分解を避けられることになり, インスリン予備量は増加し, 末梢の筋や脂肪組織での糖代謝に影響を与えつつ, 逆に肝臓の糖代謝にも影響してくることが予測される. 肝臓でのこのようなインスリン処理作用を考慮して, p-c shuntの耐糖能に与える影響を各術式別に考察すると, total p-c shuntのうち, Eck fistelでは耐糖能低下を報告するものが多くみられるが^{30,32,34,37,47)}, 一方, 耐糖能に変化がないとするものもみられる^{3,51)}. Eck fistelで耐糖能が低下する原因としては, 肝臓へのインスリン到達不足による血糖産生の増大³⁹⁾や hepatotropic

hormon としてのインスリンの不足による肝機能障害⁴⁸⁾、肝血流量減少にもとづく肝機能障害などが考えられている。p-c transposition では耐糖能に変化がないとされている。

胃脾静脈合流部より腸管側で行われる mesocaval shunt では¹³⁾、門脈血の一部はシャントを通して体循環系に流入しているとされ⁵⁶⁾、膵インスリンも体循環系に移動していることが予測される。従って、耐糖能への影響も無視出来ないものをもっていることが考えられるが、この術式の耐糖能への影響について報告したものはみられない。

膵静脈の門脈から体循環系静脈への変更では、血糖値低下や、血糖曲線の平坦化を報告するものがあるが⁵⁶⁾、一方では血糖値低下がみられなかったことを報告するものもあり⁴⁰⁾、一定の結論を得るにいたっていない。この術式は、門脈血血流量の減少がより少なく、膵内因性インスリン流入経路の変更による耐糖能への影響を考察するには適切な方法と考えられるが、吻合口開存の確認が困難であることや副血行路が

膵臓から門脈系に形成されることに問題点を残している。従って、これらの状態の差違によって、異った結果が生じてくる可能性があるが、血糖曲線の低下する原因の1つとして、肝臓でのインスリンの代謝や崩壊が避けられることも関係しているものと考えられる。

筆者は胃脾静脈を下大静脈に吻合することによって、膵インスリンを門脈から体循環系へ変更し、耐糖能に与える影響を検討した。その結果、膵インスリン分泌障害がない状態でのインスリン変更は耐糖能に変化を与えなかったが、膵インスリン分泌障害がある状態では、インスリン変更は耐糖能を障害せしめることが明らかになった。又筆者の方法によれば、膵インスリンの門脈から体循環系への変更により、耐糖能が障害される場合の膵インスリン分泌障害の範囲は、膵右葉に相当する領域であることも明らかになった。

門脈から体循環系静脈に変更されたインスリンが、血糖の homeostasis や耐糖能の改善に積極的な役割をするかどうかについては、今回の実験データからは確認するに至らず、何らかのより鋭敏な検索方法によ

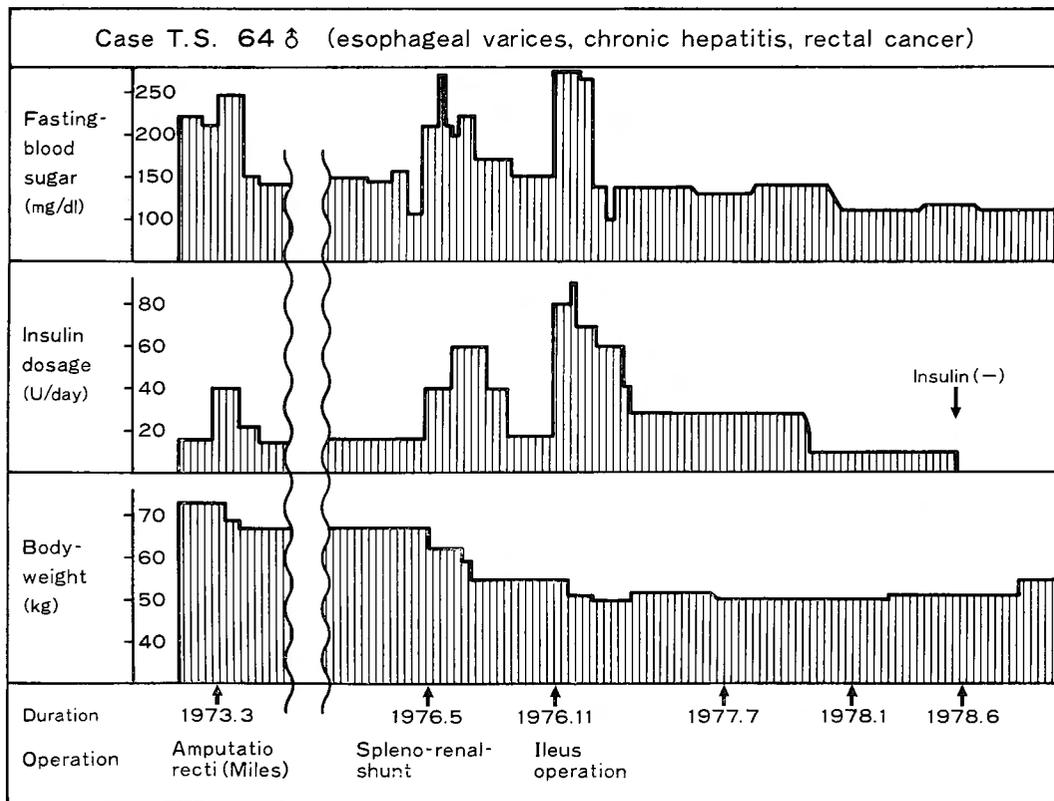


図8 左脾腎静脈シャント症例の空腹時血糖、インスリン必要量、体重の変化

り今後検討されるべき余地を残しているが、体循環系に変更されたインスリンが耐糖能に有利に作用している可能性も否定されない。次に門脈圧亢進症で p-c shunt を受け、耐糖能が改善されたと考えられる症例を報告し、門脈圧亢進症での p-c shunt が耐糖能に与える影響について考察する。

症例 (図8) : 64才男性で、昭和40年3月、尿糖量 104 gr (1日量) が認められ、糖尿病と診断されて、内服薬やインスリン注射によりコントロールをうけていたが、尚尿糖は証明されていた。昭和48年3月28日、直腸癌にて直腸切断術をうけ、人工肛門を造設された。肝シンチグラフィで肝転移は証明されなかったが、肝血流検査で、肝疾患の可能性を疑われた。術後経過は順調であったが、昭和49年11月、大量吐血を生じ、食道透視や内視鏡により、食道静脈瘤の存在を指摘されて経過を観察されていたが、静脈瘤が赤色化したので、昭和51年5月21日、splenorenal shunt (end to side) を実施した。術後腹腔内膿瘍が生じたためか、術後1カ月から2カ月間はインスリンを1日量60単位を必要とすることもあったが、徐々に必要量は減少していった。肝臓の組織像は慢性肝炎であった。同年11月29日、腸閉塞となり開腹術を受けたが、術後1週目に nonketotic hyperglycemia となり、最高血糖値 1100mg/dl を記録し、インスリン必要量も1日80単位を要したこともあったが、全身状態の改善とともに、インスリン必要量も減少して、術後4カ月目には28単位となり、昭和53年6月にはインスリンを中止しても尿糖は証明されなくなった。直腸癌手術後6年目の現在、再発なく健在であり、splenorenal shunt 手術後2年目にインスリンを必要としなくなり、現在空腹時血糖は 119mg/dl で、尿糖も陰性である。

この症例の問題点は第1に、糖尿病が一次性であるか、肝疾患にもとづく二次性の糖尿病であるか否かである。この症例は糖尿病の経過が長く、家族歴も証明され、日本糖尿病学会の判定基準からも、一次性糖尿病の条件を備えているが、血中 IRI についてのデータが不足しているため、I, I も判らず、尚肝疾患にもとづく二次性糖尿病である可能性を残している。第2に、体重減少はインスリン感受性を増大せしめることは広く知られている。この症例は初回手術より3回目の手術後迄に約 20kg の体重減少がみられ、このことがインスリン必要量減少の大きな要因となっていることは否定出来ない。第3に、吻合口開存については臨

床上の制限があり、確認されていない。これらの問題点は残しているが、この症例は高血糖の状態での splenorenal shunt が耐糖能を悪化させることがなく、むしろ有利に影響したことを示している。

門脈圧亢進症の外科的治療として、現在、直達式食道離断術⁵⁴⁾や選択的脾腎静脈シャント⁵⁵⁾などの部分的門脈体循環静脈シャントが広く行われ、それぞれに好成績が報告されている。門脈圧亢進症の原因となっている疾患として、成人では肝硬変症や肝線維症および慢性肝炎などの慢性肝疾患があげられる。これら慢性肝疾患では、耐糖能が障害されていることが多く^{8,38)}、いわゆる肝性糖尿病とも呼称されている。同時に血中 IRI 濃度は高く、hyperinsulinemia を呈していることも報告されている^{8,38)}。この原因としては、肝実質障害からくる糖蓄積障害や糖利用障害、及びインスリン抵抗性増大^{8,34)}やインスリン破壊の減少²⁷⁾などが考えられている。このような肝疾患にもとづく門脈圧亢進症に p-c shunt が実施された場合、耐糖能が悪化するとの報告は、Hunt¹⁸⁾や Hearn²⁰⁾らによってなされたが、一方 Megyesi³⁸⁾や Holdsworth²¹⁾らは慢性肝疾患で p-c shunt を受けた患者に糖負荷試験を行い、p-c shunt により耐糖能は影響されないと報告し、又 Hunt も耐糖能が改善された症例を認めていることなどから、現在一致した見解はみられない。p-c shunt で耐糖能が低下したとの報告のうち、Hunt の述べた2例は門脈血栓が耐糖能低下の原因であったとされ、Hearn の報告した2例では原因が明らかにされていない。よって門脈圧亢進症での p-c shunt が耐糖能を悪化するという見解は症例数が少なく、根拠に乏しい。しかも耐糖能の悪化は門脈血栓による吻合口の閉塞が原因である可能性も考えられ、尚 p-c shunt は耐糖能に影響しないとするものも多いことなどから、今後検討する余地を多分に残している。筆者の症例では、耐糖能が影響をうけなかったというより、むしろ改善されたことが示された。

筆者の実験成績は、膵インスリン分泌が障害されていない状態での膵インスリンの門脈から体循環系静脈への流入経路の変更は、耐糖能に影響しないことを示している。従って、膵インスリン分泌が障害されていない状態での p-c shunt は耐糖能を悪化させず、或は改善させる可能性をもつことが推測される。肝疾患による門脈圧亢進症では、hyperinsulinemia がみられるが、膵インスリン分泌能が実際亢進しているか否かについては未だ定説はみられない²⁷⁾。しかし、イン

スリン分泌能が障害されているとする報告は少ない¹⁸⁾。従って、この状態での p-c shunt は耐糖能に影響しないことが、実験結果からも推定されるに至った。尚今後、症例を重ねて検討してゆく予定である。

次に p-c shunt の耐糖能への影響を、実験的糖尿病犬での報告から検討する。アロキサン糖尿病犬での Eck fistel^{30,37)} や p-c transposition⁵⁹⁾ 及び pancreatic vein diversion⁵⁷⁾ では、耐糖能が悪化するものが多い。したがって、門脈から体循環系へのインスリン変更は、耐糖能に不利な結果をもたらすように考えられるが、LeVeen³⁹⁾ は脾切除糖尿病犬における splenorenal shunt で5匹中4匹に耐糖能や全身状態の改善が得られたとし、その理由として、シャントにより、肝臓でのインスリン抵抗性が減少したためであるとしたことは注目される。アロキサンは膵島β細胞を強く障害し、膵インスリン分泌障害も高度に生じているものと推定される。筆者の実験は、膵インスリン分泌障害がある状態での門脈から体循環系静脈へのインスリンの変更は、耐糖能を悪化せしめることを示しているの、アロキサン糖尿病犬での p-c shunt が耐糖能を悪化させることは容易に理解される。LeVeenの成績は、筆者の実験Ⅱの結果と相反しているが、この理由の1つとして、彼の実験では左腎剔出が行われ、腎臓は動脈血の1回通過で約30%のインスリンを除去するとされているから^{11,44)}、1側腎剔出によりインスリン予備量が増加しているものと推定され、このことが耐糖能改善に影響を与えているものと考えられる。しかしその他に、p-c shunt の術式の相違や実験条件の差が関係している可能性もあり、今後解明すべき問題と考えられる。ヒトの一次性糖尿病に対して、肝臓のインスリン処理作用を考慮して、p-c shunt を試み、耐糖能への影響を報告したものはない。ヒトの一次性糖尿病は、病因や病態生理において尚解明すべき問題を残しており、p-c shunt が試みられる段階に至っていない。

インスリンが門脈経路と体循環経路のどちらで耐糖能に有効であるかについても議論が多い。両者の間に、特に耐糖能に差がないとするもの^{21,47)}、門脈系が有効であるとするもの²⁸⁾、体循環系がより有効であるとするもの^{2,7,33)}などがみられる。これと関連して、脾移植の部位に関して、門脈系が耐糖能に有効であるとするもの²⁸⁾、又体循環系がより有効であるとするもの⁵⁾などがみられ、未だ一定の結論を得るに至ってい

ない。それぞれの実験方法や実験条件の差によっても違った結果を生ずる可能性も考えられる。筆者の実験結果は、膵インスリン分泌が障害されていれば、門脈から体循環系へのインスリン変更は耐糖能を障害し、インスリン分泌が障害されていない場合は耐糖能に影響がないことを示している。このことは、膵インスリン分泌能が低下している状態では、門脈系にインスリンが存在していることが、耐糖能に有利であることを示し、一方、膵インスリン分泌能が低下していない場合は、門脈系、体循環系のどちらにインスリンが存在しても、耐糖能に差が生じないことを示唆している。従って、インスリン投与経路が耐糖能に与える影響を考察する場合にも、膵インスリン分泌能を評価することが重要であると考えられる。

p-c shunt の脂質への影響に関しては、コレステロールの血中濃度は、ヒト、サル、イヌ、ブタなどでは低下するといわれるが^{23,48,60)}、ラットやウサギなどでは変わらないとするものもあり¹⁷⁾、動物の種類による差違もみられる。mesocaval shunt では血中濃度に変化がみられないとされ^{17,48)}、胃脾静脈下大静脈シャントでは、高コレステロール血症が生ずるものとするものもあるが^{40,57)}、有意な変化がないとするものもある¹⁷⁾。筆者の実験でも有意な変化はみとめられなかった。この mesocaval shunt や胃脾静脈下大静脈シャントを、再び total p-c shunt に変更すれば、血中コレステロールは有意に低下するともいわれ¹⁷⁾、インスリンを含む門脈血の体循環系への変更がコレステロール低下に重要であることが示唆されるが、内因性インスリンの体循環系への変更が、どの程度に、又どのような機序で血中コレステロール低下に関与しているかについては現在明らかではない。p-c shunt が肝臓のコレステロール合成能を低下させるという報告⁴⁸⁾もみられるが、一方肝臓のコレステロール合成に変化がないとする報告¹⁰⁾もあり、現在では一致した見解は得られていない。臨床的には、glycogen disease や hypercholesterolemia に対して p-c shunt が試みられ、良好な成績を報告するものがみられる^{46,50)}。Triglyceride は p-c shunt で血中濃度が低下するとの報告があるが¹⁷⁾ 有意な変化がみられないとするものもある⁴⁸⁾。筆者の成績では術後有意に低下したが、その機序は明らかでない。Phospholipid も筆者の成績では術後有意な上昇を示したが、その原因や機序については明らかでない。門脈から体循環系への脾静脈血流入経路の変更が、脂質代謝に与える影響については、現在明らかで

ないことが多く、今後の研究に待たなければならぬ。

結 語

胃脾静脈下大静脈吻合犬を用いて、内因性膵インスリンを門脈から体循環系静脈へ変更し、耐糖能に与える影響を検討して、p-c shunt の耐糖能への影響を考察した。

1) 実験結果として、上下膵十二指腸静脈結紮と胃脾静脈下大静脈吻合の同時実施では、耐糖能が低下し、胃脾静脈下大静脈吻合のみでは耐糖能に変化がみられなかった。上下膵十二指腸静脈結紮のみでも膵インスリン分泌能の低下がみられた。膵右葉切除後の胃脾静脈下大静脈シャントでは、耐糖能が低下した。

2) 従って、以上の実験成績から、膵右葉に相当する範囲に膵インスリン分泌障害が生ずれば、膵インスリンの門脈から体循環系静脈への変更は、耐糖能を低下せしめ、分泌障害のない場合は、耐糖能に影響しないことが明らかになった。

3) 肝疾患による門脈圧亢進症に p-c shunt を実施し、耐糖能に好影響がみられた症例を報告し、門脈圧亢進症での p-c shunt が耐糖能に与える影響を考察した。

4) 実験的糖尿病犬で、p-c shunt が耐糖能に与える影響や、インスリン投与経路についても考察した。

5) 脂質では、triglyceride, phospholipid, を除いて変化を示さず、p-c shunt による膵インスリンの変更が脂質代謝に与える影響は明らかでなかった。

6) 以上の考察により、門脈圧亢進症の減圧手術や移植膵などが耐糖能に与える影響を考察する場合は、膵インスリン分泌能を評価することが重要であることを強調した。

(本論文の要旨は、第20回日本消化器病学会秋季大会(岐阜, 1978年)および第65回日本消化器病学会総会(東京, 1979年)で発表した。稿を終るにあたり、本研究の御指導を戴いた京都大学医学部外科学教室第2講座 日笠頼則教授、ならびに現大和郡山総合病院外科 室家大久博士および共同研究者の現日本バプテスト病院外科 小林展章先生に対して、深甚なる感謝の意を捧げます。また臨床例の御教示を戴いた京都大学外科学教室第2講座の各位に対して厚く感謝の意を表します。)

文 献

1) Bergman RN, Bucolo RJ : Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose

balance. *Am J physiol* **227** : 1314-1322, 1974.

2) Botz CK, Leifel BS : Comparison of peripheral and portal routes of insulin infusion by a computer-controlled insulin infusion system. *Diabetes* **25** : 691-700, 1976.

3) Brown H, Covelli VH : Insulin, ammonium, and glucose after portacaval shunting. *Surgery* **66** : 383-391, 1969.

4) Blackard WG, Nelson NC : Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion. *Diabetes* **19** : 302-306, 1970.

5) Bergan JJ, Hoehn JC : Total pancreatic allografts in pancreatectomized dogs. *Arch Surg* **90** : 521-526, 1965.

6) Camu F : Hepatic balances of glucose and insulin in response to physiological increments of endogenous insulin during glucose infusion in dogs. *Europ J clin invest* **5** : 101-108, 1975.

7) Colwell JA, Lein A : Effect of site of administration of insulin on blood glucose and fatty acid concentrations. *Diabetes* **12** : 319-322, 1963.

8) Collins JR, Lacy WW, et al : Glucose tolerance and insulin resistance in patients with liver disease. *Arch intern Med* **126** : 608-614, 1970.

9) Cherrington AD, Chiasson JL : The role of insulin and glucagon in the regulation of basal glucose production in the postabsorptive dog. *J clin invest* **58** : 1407-1418, 1976.

10) Coyle JJ, Schwarz MZ, et al : The effect of portacaval shunt on plasma lipids and tissue cholesterol synthesis in the dog. *Surgery* **80** : 454-460, 1976.

11) Chamberlain MJ, Stimmler L : The renal handling of insulin. *J clin invest* **46** : 911-919, 1967.

12) Diaco JF, Miller LD, et al : Effects of secretin on serum immunoreactive insulin and insulin-like activity. *Ann Surg* **173** : 578-582, 1971.

13) Drapanas T : Interposition meso-caval shunt for treatment of portal hypertension. *Ann Surg* **176** : 435-448, 1972.

14) Erwald R, Hed R, et al : Immunoreactive insulin in the portal and the peripheral venous blood after intravenous tolbutamide administration. *Diabetes* **20** : 686-690, 1971.

15) Fried R, Hoeflmayer J : Eine einfache indirekte Bestimmungsmethode der β -lipoproteide. *Klin Wschr* **41** : 246-248, 1963.

16) Fletcher MJ : A colorimetric method for estimating serum triglycerides. *Clin chem acta* **22** : 393-397, 1968.

17) Guzman IJ, Coyle JJ, et al : The effect of

- selective visceral caval shunt on plasma lipids and cholesterol dynamics. *Surgery* **82** : 42-50, 1977.
- 18) Hunt AH : Diabetes and portacaval anastomosis. *Brit med J* **2-1** : 320, 1963.
 - 19) Hoeflmayer J : Eine Methode zur routinemäßigen Bestimmung des Lipid-phosphors und der Phosphatide. *Medizin und Ernährung* **7** : 9-10, 1966.
 - 20) Hearn GW, Paton A : Development of diabetes mellitus after portacaval anastomosis. *Brit med J* **2-1** : 96-97, 1963.
 - 21) Holdsworth CD, Lynne N, et al : The effect of portacaval anastomosis on oral carbohydrate tolerance and on plasma insulin levels. *Gut* **13** : 58-63, 1972.
 - 22) Harding PE, Bloom G, et al : Effect of infusion of insulin into portal vein on hepatic extraction of insulin in anesthetized dogs. *Am J physiol* **228** : 1580-1588, 1975.
 - 23) Horak W, Gangl A : Effect of portacaval shunt and arterialization of the liver on bile acid metabolism. *Gastroenterology* **69** : 338-341, 1975.
 - 24) Hiebert JM, Kieler C : Species differences in insulin secretory responses during hemorrhagic shock. *Surgery* **79** : 451-455, 1976.
 - 25) Hallett EB, Holton GW, et al : Liver blood flow, hepatic glucose production and splanchnic oxygen consumption in normal dogs and following Eck fistula. Liver blood flow before and after splenectomy. *Surg Gyn Obst* **95** : 401-406, 1952.
 - 26) Itaya K, Ui M : Colorimetric determination of free fatty acid in biological fluids. *J lipid research* **6** : 16-20, 1965.
 - 27) Johnston DG, Alberti KGMM : Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis. Diminished degradation or hypersecretion?. *Lancet* **1** (8001) : 10-12, 1977.
 - 28) Kemp CB, Knight MJ, et al : Effect of transplantation site on the results of pancreatic islet isografts in diabetic rats. *Diabetologia* **9** (6) : 486-491, 1973.
 - 29) Kaden M, Harding PE, et al : Effect of intraduodenal glucose administration on hepatic extraction of insulin in anesthetized dog. *J clin invest* **52** : 2016-2028, 1973.
 - 30) Koide S, Freeman S : Effect of Eck fistula formation on alloxan diabetic dogs. *Am J physiol* **167** : 193-200, 1951.
 - 31) 小坂樹徳, 井出健彦 : 肝における糖代謝調節とその機構. *最近医学* **20** : 363-379, 1965.
 - 32) Loeweneck M, Wachsmuth W : Weitere Untersuchung zur Frage der alimentären Hyperglykämie beim Eckfistelhund. *Klin Wschr* **9** : 396-397, 1930.
 - 33) Le Vein HH, Diaz CA, et al : A surgical approach to diabetes mellitus. *Am J surg* **117** : 46-54, 1969.
 - 34) Lickley HLA, Chisholm DJ, et al : Effect of portacaval anastomosis on glucose tolerance in the dog : Evidence of an interaction between the gut and the liver in oral glucose disposal. *Metabolism* **24** : 1157-1168, 1975.
 - 35) Mortimore GE, Tietze F : Metabolism of Insulin-¹³¹I. *Diabetes* **8** : 307-314, 1959.
 - 36) Mirsky IA : Metabolism of insulin. *Diabetes* **13** : 225-229, 1964.
 - 37) Meyer WH, Starzl TE : The effect of Eck and reverse Eck fistula in dogs with experimental diabetes mellitus. *Surgery* **45** : 760-764, 1959.
 - 38) Megyesi C, Samol E, et al : Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* **18** : 1051-1055, 1967.
 - 39) Madison LL : Role of insulin in the hepatic handling of glucose. *Arch intern Med* **123** : 284-292, 1969.
 - 40) Miller LD : quoted from discussion of LeVein : A surgical approach to diabetes mellitus. *Am J surg* **117** : 46-54, 1969.
 - 41) Navalesi R, Pilo A, et al : Insulin kinetics after portal and peripheral injection [¹²⁵I] insulin(II) Experiments in the intact dog. *Am J physiol* **230** : 1630-1636, 1976.
 - 42) Narahara HT, Williams RH : Reduction of insulin by extracts of rat liver. *J biol chem* **234** : 71-77, 1959.
 - 43) Oroz L, Fischer U : Effect of heparin on insulin secretion induced by glucose in dogs. *Acta endocr* **75** : 531-538, 1974.
 - 44) Rabkin R, Rubenstein AH : Glomerular filtration and proximal tubular absorption of insulin ¹²⁵I. *Am J physiol* **223** : 1093-1096, 1972.
 - 45) Samols E, Ryder JA : Studies on tissue uptake of insulin in man using a differential immunoassay for endogenous and exogenous insulin. *J clin invest* **40** : 2092-2102, 1961.
 - 46) Starzl TE, Marchioro TL : The effect of portacaval transposition on carbohydrate metabolism : Experimental and clinical observations. *Surgery* **57** : 687-697, 1965.
 - 47) Starzl TE, Butz GW, et al : Effect in dogs of various portal vein shunt on response to insulin. *Am J physiol* **203** : 275-277, 1962.
 - 48) Starzl TE, Lee IY, et al : The influence of portal blood upon lipid metabolism in normal and diabetic dogs and baboons. *Surg Gyn Obst*

- 140 : 381-396, 1975.
- 49) Soskin S, Essex HE : The mechanism of regulation of the blood sugar by the liver. *Am J physiol* **124** : 558-567, 1938.
- 50) Stein EA, Pettifar J : Portacaval shunt in four patients with homozygous hypercholesterolaemia. *Lancet* **1** : 832-835, 1975.
- 51) Smith GW, Mouzas GL : The metabolic response of the liver to portacaval shunt. *Surgery* **68** : 341-349, 1970.
- 52) 佐々木匡秀 : オルトトルイジン硼酸法による血糖超微量定量法. *臨床病理* **12** : 434-437, 1964.
- 53) Unger RH, Orci L : The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet* **1** (7897) : 14-16, 1975.
- 54) Walker RM : Esophageal transection for bleeding varices. *Surg Gyn Obst* **118** : 323-329, 1964.
- 55) Warren WD, Zeppa R, et al : Selective transsplenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg* **166** : 437-455, 1967.
- 56) Warren WD : Physiology and results of the selective distal splenorenal shunt. *Surg Liver Pancreas and Biliary Tract* : 637-642, Minnesota University Press, U. S. A. 1975.
- 57) Waddell WR, Sussman KE : Hyperlipidemia and hypercholesterolemia after diversion of pancreatic venous drainage into vena cava. *Metabolism* **15** : 1059-1067, 1966.
- 58) Waddell WR, Sussman KE : Plasma insulin after diversion of portal and pancreatic venous blood to vena cava. *J Appl physiol* **22** : 808-812, 1967.
- 59) Waddell WR, Hurley N : Reduction of serum lipid following portacaval transposition in diabetic dogs. *Metabolism* **13** : 562-571, 1964.
- 60) Winter IC, Van Dolah JE : Lowered serum lipid levels in the Eck fistula dog. *Am J physiol* **133** : 566-571, 1941.
- 61) Yalow RS, Berson SA : Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J clin invest* **39** : 1157-1175, 1960.
- 62) Zurkowski P : A rapid method for cholesterol determination with a single reagent. *Clin chem* **10** : 451-453, 1964.