

氏 名	須 藤 峻 章 す どう たか あき
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 797 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Change of Glucagon Reacting to 30K Antibody in Totally Depancreatized Dogs (膵全切除犬における 30K 抗体に反応するグルカゴン動態に関する 研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 日 笠 頼 則 教 授 井 村 裕 夫 教 授 戸 部 隆 吉

論 文 内 容 の 要 旨

膵全切除後には、インスリンの欠落による高血糖と、膵グルカゴンの欠落にもとづくインスリン投与後の低血糖発作とがしばしば発現し、その術後管理上重要な問題を提起している。一方グルカゴンは膵以外に消化管粘膜からも分泌されていることが最近明らかにされてきたが、その詳細はなお不明である。本研究では膵全切除前後においてこれらグルカゴンがいかなる血中分泌動態を示すかを犬を用いて経時的に追跡し、その病態生理学的意義を検討した。

1. 雑種成犬を用いてインスリンを投与しないで膵全切除前後36時間の門脈血および末梢血中の30K抗体に反応するグルカゴンおよびインスリン値の推移を観察した。

術前門脈血中グルカゴン値は前値 $200 \pm 28 \text{ pg/ml}$ で術後2時間で最底値 $103 \pm 20 \text{ pg/ml}$ に達し、以後12時間で $320 \pm 143 \text{ pg/ml}$, 24時間で $363 \pm 134 \text{ pg/ml}$ としだいに増加傾向を示した。末梢血のグルカゴンも同様の増減を示した。末梢血中インスリン値は2時間で最底値を示した。このように膵全切除後インスリンを投与しないと早期に消化管グルカゴンの分泌亢進が示された。

2. 膵全切除後インスリンでコントロールした犬において、術前、術後1週、2週、3週の各時期における門脈血および末梢血中の早朝空腹時グルカゴン値を測定したところ、これらはそれぞれ $163 \pm 93 \text{ pg/ml}$, $50 \pm 4 \text{ pg/ml}$, 1週後 $225 \pm 32 \text{ pg/ml}$, $121 \pm 10 \text{ pg/ml}$, 2週後 $70 \pm 37 \text{ pg/ml}$, $44 \pm 11 \text{ pg/ml}$, 3週後測定感度以下と一旦増加した消化管グルカゴン値は術後経過と共に低下していった。

3. 正常犬およびインスリンでコントロールした膵全切除後1週生存犬、2週生存犬、3週生存犬のそれぞれにおいて 0.5 g/kg のL-アルギニンを30分間で点滴静注し、投与前5分、10分、20分、30分、40分、50分、60分の門脈血および末梢血中のグルカゴン分泌反応を検索した。正常犬においては門脈血グルカゴン値は前値 $163 \pm 93 \text{ pg/ml}$ より5分で $473 \pm 150 \text{ pg/ml}$, 10分で $297 \pm 89 \text{ pg/ml}$, 30分で $473 \pm 103 \text{ pg/ml}$ と2相性に増加し末梢血グルカゴンも同様2相性に増加した。

術後1週生存犬においては、門脈血中グルカゴン値は前値 $225 \pm 32 \text{ pg/ml}$ より5分で $446 \pm 130 \text{ pg/ml}$ と急

激に増加し、40分で $576 \pm 224 \text{ pg/ml}$ と最高値を示した。末梢血グルカゴン値も前値 $121 \pm 10 \text{ pg/ml}$ で20分で $240 \pm 120 \text{ pg/ml}$ と増加した。術後2週犬においては門脈血中グルカゴン値は前値 $70 \pm 37 \text{ pg/ml}$ より30分で $139 \pm 50 \text{ pg/ml}$ と増加し、末梢血中グルカゴン値も同様1相性に増加した。術後3週犬においては、門脈血および末梢血ともグルカゴンの反応値は測定感度以下の低値であった。

4. 正常犬およびインスリンでコントロールした膵全切除後1週生存犬において前記アルギニン負荷後門脈血中に増加するグルカゴンの分泌領域を知る為、膵十二指腸静脈(PV)、左胃大網静脈(GV)、腸間膜静脈(MV)より分割採血をおこなった。正常犬の各静脈血中の平均グルカゴン値は負荷前 PV 228 pg/ml , GV 181 pg/ml , MV 151 pg/ml で、アルギニン負荷を行うと3分で PV 537 pg/ml , GV 313 pg/ml , MV 183 pg/ml とPV中のグルカゴン値が著明に増加した。術後1週犬における負荷前値平均は、PV 210 pg/ml , GV 503 pg/ml , MV 243 pg/ml でアルギニン負荷を行うと3分で PV 292 pg/ml , GV 970 pg/ml , MV 235 pg/ml とGVが著明に増加した。

以上の結果より以下の結論を得た。

- (1) 膵全切除後インスリンを投与しないと30K抗体に反応する血中グルカゴン値は一旦低下するが、程なく時間とともに増加した。この膵全切除後増加してくるグルカゴンは後述するように胃源性的なものと思われる。
- (2) 膵全切除後インスリンを投与して飼育すると血中グルカゴン基礎分泌量もアルギニンに対する血中グルカゴン分泌反応もともに術後経過とともに低下していき、膵全切除後3週には測定感度以下の低値に著減した。
- (3) このアルギニン負荷により分泌されるグルカゴンは、正常犬では膵および一部胃から、そして膵全切除犬では主として胃から放出されたものと考えられた。
- (4) 膵全切除後一旦増加する消化管グルカゴンはインスリンコントロール下に術後経過と共に分泌機能が低下していくことから、この消化管グルカゴンは膵全切除によって消失する膵グルカゴンの機能を代償しえないものと考えられ、膵全切除後はインスリンのみならず膵グルカゴン投与の必要性も検討すべきことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

膵癌に対する外科治療として積極的膵全切除術の有用性が高く評価されるようになって来たが膵全切除後の最も困難な課題に血糖調節があげられ、膵全切除後の血糖調節にはインスリンのみならずグルカゴンの関与も重要視されている。一方、膵外(胃腸管由来)グルカゴンが、膵全切除後に膵グルカゴンと同様の役割を果たし得るか否かについては全く明らかにされていない。著者はラジオイムノアッセイを用いて実験的膵全切除犬および膵全切除患者血清のインスリン、グルカゴン(30K抗体に反応する)を測定し、更に、セクレチン等に対する反応を検討し、膵外グルカゴンの役割を検討した。

膵全切除後、犬でも人でも胃腸管由来グルカゴンは一旦低下をみても、インスリンを投与しない限り漸増して来る。特に犬では、アルギニン負荷により膵全切除後にも高い反応性増値を示す時期がある。一方、セクレチンに対しての抑制は、膵グルカゴンに比し、膵外グルカゴンの方が影響を受け易いことも明らか

となった。インスリンに対する反応も異なり、膵外グルカゴンは、膵全切除後に脱落する膵グルカゴンの完全な代用を果たし得ないことが明らかで、膵全切除後の複雑な血糖調節には膵グルカゴンの投与も必要なことを明らかにした。以上の研究は膵全切除後の病態の解明に貢献し、膵癌治療に寄与するところが多い。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。