

膵全切除後の糖質代謝—とくに外因性 インスリンの代謝に関する研究 (第1編)

京都大学医学部外科学教室第1講座 (主任: 本庄一夫)

小西 克彦・西村 一郎・麻田 勇
須藤 峻章・中瀬 明・本庄 一夫

〔原稿受付: 昭和50年8月25日〕

Studies on Sugar Metabolism in Totally Depancreatized Dogs with Special Reference to Insulin Metabolism—Insulin Half-Life

KATSUHIKO KONISHI, ICHIRO NISHIMURA, ISAMU ASADA
TAKAAKI SUDO, AKIRA NAKASE and ICHIO HONJO

The 1st Surgical Department, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. ICHIO HONJO)

Diabetes produced by total pancreatectomy has specific clinical findings compared with other diabetes. Its blood glucose levels are unstable and the dogs totally depancreatized have often an attack of hypoglycemic signs by a small dose of insulin. It has been said that these specific features of the totally depancreatized dogs are due to hyporesponsiveness to hypoglycemia.

To clarify the cause of these unstable blood glucose we studied the effects of the total pancreatectomy on insulin sensitivity and insulin metabolism.

Mongrel dogs which survived over 2 weeks after the operation, were injected intravenously a dose of 0.25 u/kg regular insulin, and blood samples were taken for the purpose of measuring blood glucose and serum insulin.

The results are as follows;

1) Blood glucose: The totally depancreatized dogs of which fasting blood glucose levels are high (over 200 mg/dl) have a tendency to a rise of glucose levels from hypoglycemia induced by administration of insulin for a long period postoperatively. Contrary, the dogs of which fasting blood glucose levels are low, lose this tendency shortly after the operation. Separating the totally depancreatized dogs in two groups, one tested at over 5 weeks after the operation, the other within 5 weeks, the first group does not show this tendency, but the second group shows a rise of blood glucose about at 60-90 minutes after injection of insulin. Glucose assimilation indices are 1.33 ± 0.38 (normal dogs) and 0.48 ± 0.13 (the first group),

Key words: Totalpancreatectomy, Insulin sensitivity test, Insulin half-life, Assimilation index.

Present address: The 1st Surgical Department, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto, Japan. 〒606

and there is a difference between them.

2) Blood serum insulin levels in the insulin sensitivity test (0.25u kg regular insulin i. v.) in totally depancreatized dogs are higher than in normal dogs. Examination of the semilogarithmic plots of individual dogs reveals a typical pattern. Calculation of the $t_{1/2}$ ranged from 8.5-8.9 minutes in the totally depancreatized dogs, with a mean of 8.7 minutes and from 5.8-7.6 minutes in normal dogs with a mean of 6.8 minutes.

1. 緒 言

1889年, Mering & Minkowski¹⁾ が, 膵全切除により膵性糖尿病が急速に発現する事を発見して以来, 多くの研究者によって糖尿病の病態生理が解明されてきた. 又臨床においても膵全切除術は, 1943年, Rockey²⁾ により最初におこなわれている. その後, 膵全切除後発生する糖尿病や脂肪肝, 消化吸収障害などの病態やその対策が詳細に研究されている. 特に糖質代謝障害については, 膵全切除後の血糖値の不安定な動揺や, 低血糖ショックに陥りやすい事があげられており, このような特異な臨床像は, インスリン投与後の生体のインスリンに対する感受性の低下³⁾ 4) と低血糖より回復するための糖動員系の機能低下⁵⁾ によると考えられている. 本論文はこうした膵全切除後の血糖値正常域の調節不全⁶⁾ の原因を明らかにするため, 膵全切除犬にインスリンを投与し膵全切除のインスリン感受性やインスリン代謝に及ぼす影響について実験的研究を行なったものである.

2. 実験方法

1. 膵全切除犬の作成

体重 8~15kg の雑種成犬を用いて, 24時間絶食後, Nembutal を体重 1kg あたり 25mg 静注して麻酔し, 膵全切除術を行なった. 犬における膵全切除術は, 膵十二指腸動静脈の膵分枝, 及び, 膵管を結紮, 切離することにより容易に出来た. 術後は牛乳, パン及びドッグ・フードにて飼育し, 経口摂取が可能になり次第 (通常術後 2~3 日目), 毎朝レンテ・インスリン (ノボ社製) 0.5~1.0 U/kg を皮下に注射した.

2. インスリン感性テスト

術後 2 週間以上生存した膵全切除犬に前日朝食後インスリンを注射し, その後 24 時間は絶食とした. 検査当日, Nembutal 麻酔下に体重 1kg あたり, 0.25 units の Regular Insulin (日本薬局法, 清水社製) を末梢静脈より, one shot に投与し, 投与前, 投与後 15 分, 30 分, 45 分, 60 分, 90 分, 120 分, 150 分, 180 分, 症例

によってはインスリン注射後さらに, 2.5 分, 5 分, 7.5 分にも, 他の末梢静脈より採血し, 血糖値および血漿インスリン値を測定した.

インスリンに対する生体の感受性を検するためには種々の方法があるが, われわれはインスリン投与後の血糖曲線とともに Norgaard-Thaysen⁴⁾ の糖同化率を計算した. また, その際の血漿インスリン濃度の変化をインスリン代謝の指標とした.

3. 血糖及びインスリンの測定

血糖の測定は O-トルイディン法にて行ない, インスリン値はミドリ十字社キットによる, チャコール・デキストラン法にて測定した. インスリン値が高値 (200 μ U/ml 以上) を予想されるサンプルは phosphate buffer (0.04M, pH7.4, 0.5% BSA) にて希釈し, 測定操作中, phosphate buffer 0.1ml を加えかわりに, bovine serum 0.1ml を加えた. bovine serum の追加は, buffer にてサンプル中の serum 濃度の希釈を補うためである.

3. 実験結果

1. 早朝空腹時血糖値

空腹時における正常犬の血糖値は 68~90mg/dl である. 膵全切除犬の空腹時血糖は各犬の食飼摂取量, 投与インスリン量等により個体差が大きく, 又同一犬においても日々の変動が大きい. (図 1) 全犬とも比較的高血糖で経過した. (平均 290mg/dl)

2. インスリン感性テスト

(i) 血糖値

正常犬におけるインスリン感性テスト (図 2) では血糖値は 30~40 分でその最低値に達する. 以後急速に上昇し 120~150 分後, はゞ前値にもどる.

(a) 膵全切除犬における空腹時血糖の高い群と低い群との比較

いま, 膵全切除犬を空腹時血糖が 200mg/dl 以上の高い群と 200mg/dl 以下の低い群の 2 群に分けそのインスリン感性テストにおける血糖値の変動を比較すると, 図 1 より, 比較的高血糖で経過した No. 6 と低血糖で

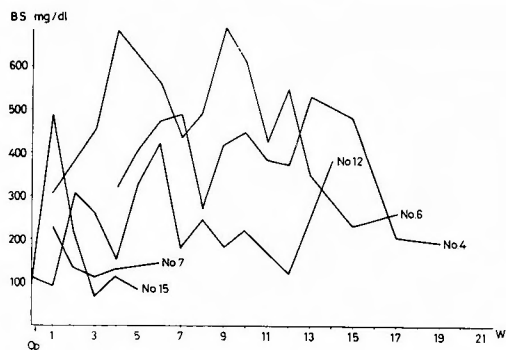


Fig. 1 Fasting Blood Sugar Levels after Operation

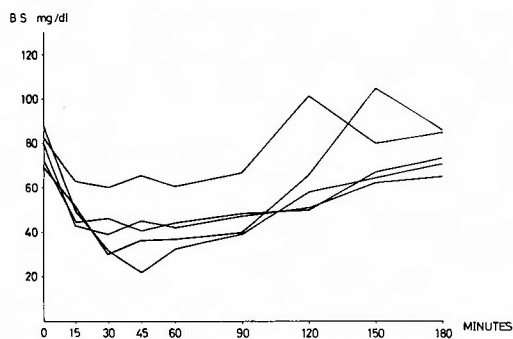


Fig. 2 Blood Sugar Curves after Insulin Injection in Normal Dogs. (0.25 u/kg Regular Insulin i. v.)

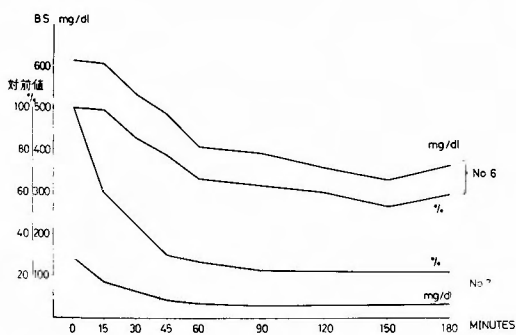


Fig. 3 Blood Sugar of No. 6 & No. 7 mg/dl and % of fasting level

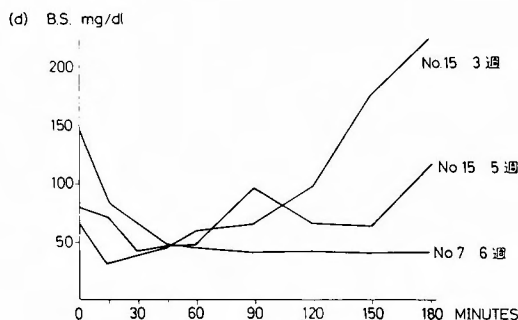
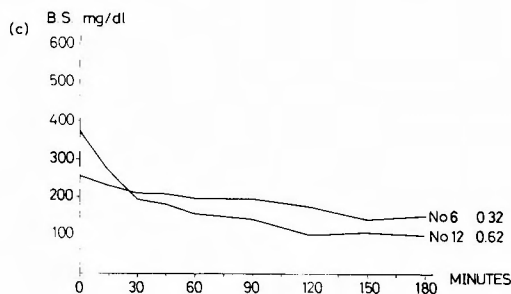
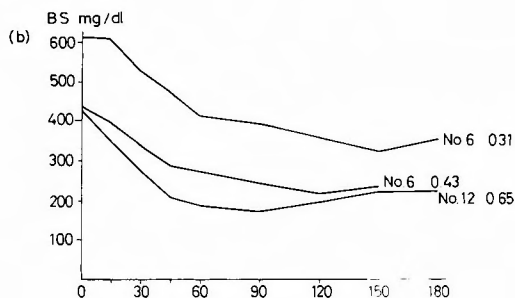
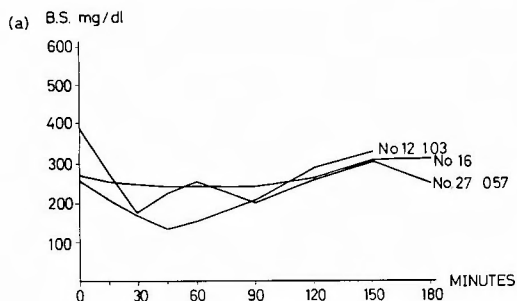


Fig. 4 Blood sugar curves

(a) 高血糖群 術後3～4週目(No.12, No.16, No.17)

(b) " " 5～7週目(No.6, No.12)

(c) " " 10週以上 (No.6, No.12)

(d) 低血糖群 (No.7, No.15)

空腹時血糖及び術後日数による分類。横の数字は糖同化率を示す。

経過した No. 7 とでは (図 3) 両者共術後経過日数はほぼ同一 (約 6 週) であるが, No. 6 はインスリン静注後, 血糖値はゆるやかに下降し 120～150 分で最低値に達した後, 再上昇の傾向を示しているが, 一方 No. 7 は前値に比して急速に下降したまゝ, 50 mg/dl 以下になり再び上昇する傾向がみられなかった。No. 6 は

長期に生存し(17週以上) No. 7 は検査後4日目で死亡した。

空腹時血糖の高いグループ (No. 6, No. 12, No. 16, No. 27) は術後早期(3~4週間)にインスリン感性テストを行なうと(図4-a) 40~90分で最低値に達し、その後急激な血糖の再上昇がある。テスト前値より高値を示すものもある。5~7週では(図4-b) 血糖値の下降はゆるやかになり、最低値に達するのは90~120分で、再上昇の傾向は認められる。10週以上(図4-c) になると血糖値の再上昇は認めがなくなる。一方、空腹時血糖が低い膵全切除犬 (No. 7, No. 15) には術後早期にインスリン感性テストを行なうと、血糖値が一たん 40mg/dl 以下にさがるとその後急激な再上昇があり、血糖値は前値の数倍になる。しかし、5週以上経過すると、その傾向は認めがなくなる。この例は早期に死亡した(図4-d)

すなわち、空腹時血糖が高い膵全切除犬では比較的長期にわたって血糖の再上昇を認めたが、空腹時に低血糖にて経過するものは、症例によっては比較的早期に血糖再上昇の傾向がなくなり、また予後も悪いようである。ただ術後早期において、前値が低血糖にあるものにインスリン静注後血糖値がさらに低下し 40~50mg/dl 以下になると、再上昇の傾向が著明で前値をはるかに超える例も観察された。

(b) 術後日数による変化

膵全切除犬におけるインスリン感性テストの変動を術後日数についてみると、早期(3~4週)ではいずれも血糖値は急速に下降し再上昇の傾向は著明に認められる。しかし、術後5週以上経過すると下降が緩慢となり、再上昇の傾向が認め難い。図5は減少率にて

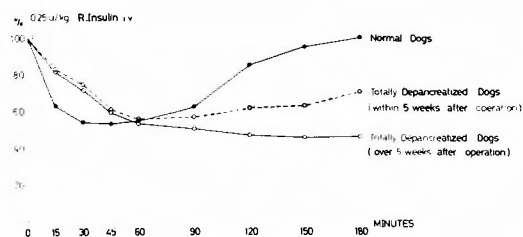


Fig. 5 Blood Sugar % of fasting levels

正常犬と膵全切除後5週以内の犬および5週以上経過犬を比較したものであるが、正常犬はインスリン投与後30分までに急速に血糖値が下降し、前値の約50%になるに比して膵全切除犬では前値の約70~80%値に下降するに過ぎない。その後、正常犬は血糖値の再上昇が

みられるが、膵全切除後5週以上経過した犬は3時間たっても血糖の回復は認められない。5週以内の膵全切除犬は両者の中間の変動を示している。

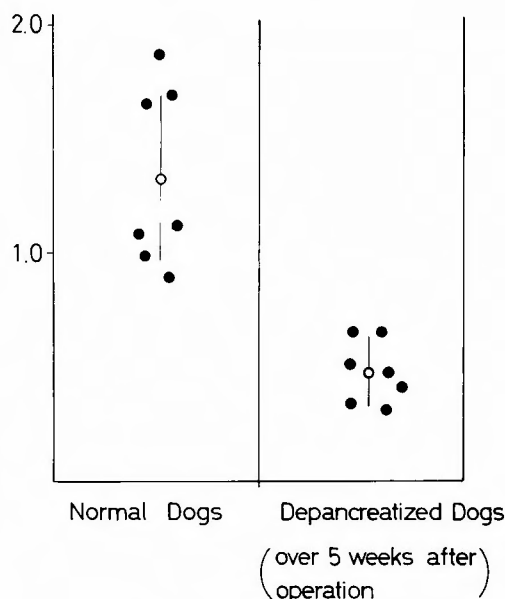


Fig. 6 Glucose Assimilation Indices (0.25 u/kg R. Insulin i. v.)

Table 1. Assimilation indices in totally depancreatized dogs and normal dogs.

Normal Dogs	Totally Depancreatized Dogs	
	within 5 weeks	over 5 weeks
1.08	1.03	0.52
0.95	0.57	0.32
1.66	3.42	0.43
1.68	0.94	0.65
1.88		0.32
0.99		0.65
1.11		0.52

(ii) 糖同化率の変動 (図6, 表1)

インスリン静注後の血糖曲線より, Norgaard-Thay-sen の方法により求めた糖同化率が表1である。正常犬は 1.33 ± 0.38 に対し、5週以上経過した膵全切除犬にては 0.48 ± 0.13 でその差が認められた。全切除後5週以内犬では種々の値をとったが、傾向としては正常犬と類似している。同一犬ではNo. 12が1.03 (3週) $\rightarrow$ 0.65 (6週) $\rightarrow$ 0.65 (14週), No. 6が0.43 (7

週)→0.32 (10週)→0.31 (17週) という経過をとった。

(iii) 血漿インスリン値

(a) インスリン濃度

0.25units/kg のインスリンを経静脈性に投与し血中インスリン値を経時的に測定した。片対数方眼紙に表示すると図7になる。正常犬と術後5週以上経過した膵全切除犬を比較してみると(図8)、個体間のばらつきがあるが、平均の血中インスリン濃度は膵全切除犬の方が正常犬よりも高い。15~60分では約1.5倍、90~120分では約2.4倍であった。(表2)

(b) インスリン半減期

膵全切除犬に0.25units/kg のインスリンを経静脈性

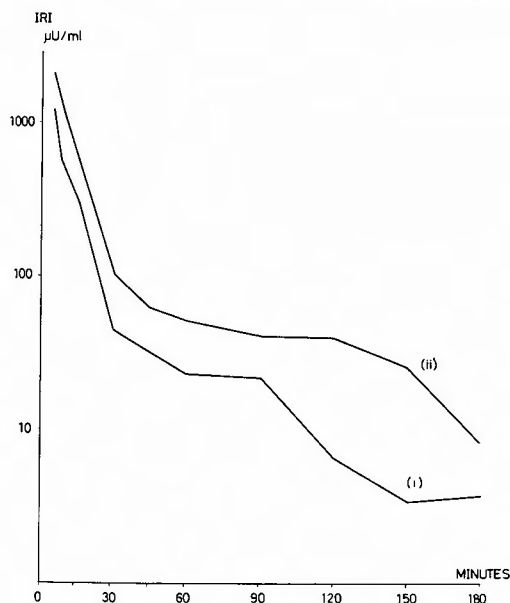


Fig. 7 Blood Serum Insulin in Insulin Sensitivity Test (0.25 u/kg R.Insulin i. v.)
i) normal dog
ii) No.4 (19 weeks after operation)

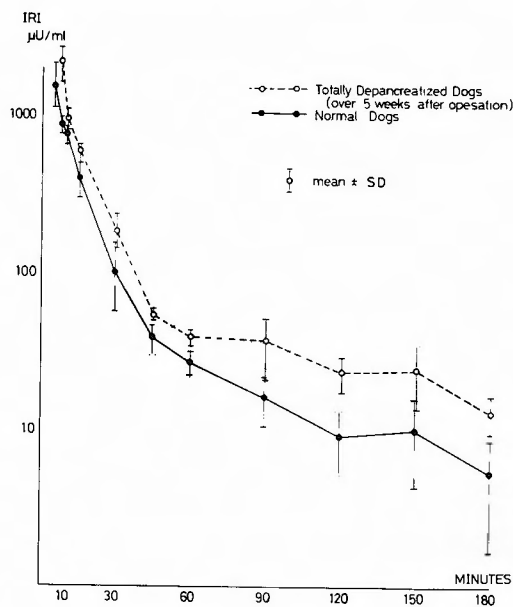


Fig. 8 Blood Serum Insulin in Insulin Sensitivity Test (0.25 u/kg R.Insulin i. v.)

に投与し、血中インスリン濃度を、投与後2.5分、5分、7.5分、10分とさらに詳細に追加して測定し同じく片対数方眼紙に表示すると、図9になる。3つの異なった下降する直線が得られる。まず最初の5~10分までの急峻な下降直線(第1相)、10~30分までの中間の直線(第2相)、45分以後のなだらかな直線部分(第3相)にわかれる。インスリン半減期の計算は第2相で求めた。(表3、図10)膵全切除後5週以上経過した犬のインスリン半減期は 8.7 ± 0.18 分で、正常犬(6.7 ± 0.93 分)に比して遅延する傾向にあった。また、膵全切除犬の術後経過日数と半減期の関係が図11である。術後約7~8週までは経過日数と共に半減期は遅延し、その後はある一定の値をとる。すなわち、術後、経過と共に、半減期が遅延し、長期生存する膵全切除

Tabel 2 Blood Serum Insulin in the Insulin Sensitivity Test.

	μu ml						
Minutes	15	30	45	60	90	120	150
Totally Depancreatized Dogs (over 5 weeks) (D)	587	186	53.5	39.4	38.6	23.2	25.0
Normal Dogs (N)	405	106	37.9	27.1	16.6	9.2	10.2
Ratio D/N	1.45	1.77	1.41	1.45	2.33	2.52	2.45

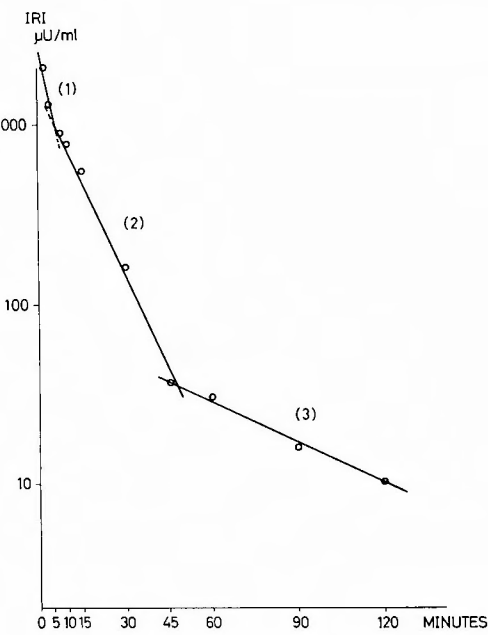


Fig. 9 Blood Serum Insulin in Insulin Sensitivity Test (0.25 u/kg R. Insulin i. v.)

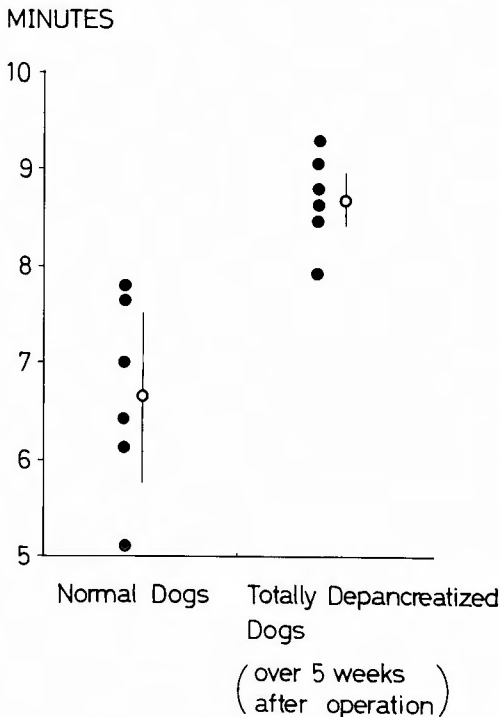


Fig. 10 Insulin half-lives

Tabel 3 Insulin half-lives (0.25 u/kg R. Insulin i. v.) Minutes

Normal Dogs	Totally Depancreatized Dogs	
	within 5 weeks	over 5 weeks
6.4	6.7	9.3
7.8	5.6	8.7
5.1	6.3	8.8
7.0		7.9
6.2		8.5
7.7		9.1

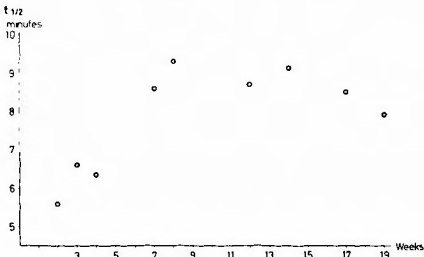


Fig. 11 Insulin Half-Life after Operation

犬ではその後ある一定の半減期を得るものと思われる。

(c) 血漿インスリン値と血糖値

No. 12 は長期生存し、インスリン感性テストの変動を追求しえたが、(図12)術後3週目ではインスリン投与後、45分までに血糖値は前値の約 $\frac{1}{2}$ に下降し、その間、インスリンは急激に血中より消失している。(糖同化率: 1.03, 半減期: 6.7分)その後血糖値の再上昇が認められている。術後14週目になるとインスリン静注後45分では血糖値は前値の約 $\frac{1}{2}$ まで下降しているが、インスリン消失速度は遅延している。(糖同化率: 0.62, 半減期: 9.1分)血糖値はその後再上昇することなく減少している。インスリン注射後60分以後の血漿インスリン濃度は、術後の経過と共に高濃度に残存している。

(d) インスリン半減期と糖同化率

図13は各犬の糖同化率とインスリン半減期の関係を見たものである。正常犬と膵全切除後5週以上経過犬とでは、その糖同化率、インスリン半減期に明らかな相違が認められた。膵全切除犬ではインスリン半減期の延長と糖同化率の低下が特徴的で、膵全切除犬においては外因性インスリンの利用が阻害される病態の存

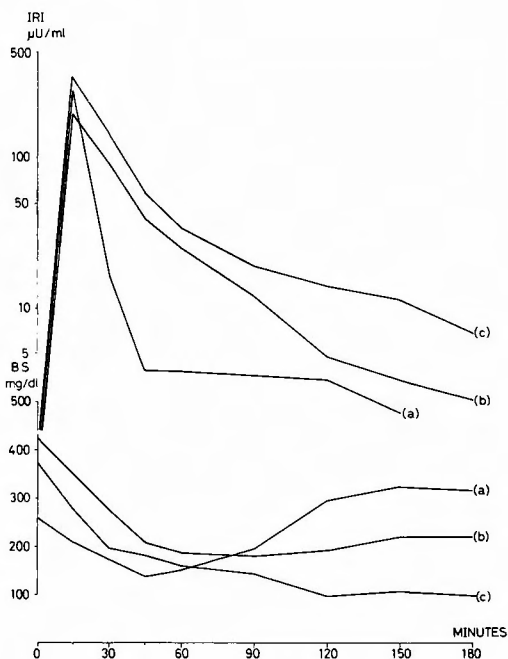


Fig. 12 Blood Sugar & Serum Insulin of No. 12
(a) 3 weeks after operation
(b) 6 "
(c) 14 "

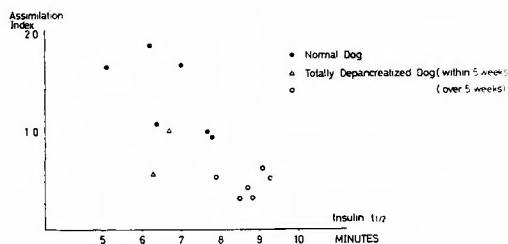


Fig. 13 Insulin Half-Life and Glucose Assimilation Index

在が示唆される。また術後5週以内犬よりも5週以上生存犬でその傾向がいちじるしい。

4. 考案及び結論

膵全切除後の多彩な病態生理はすべて解明されているわけではないが、近年 Priestley^{7,8)} の islet cell adenoma に対する術後27年半健在例をはじめ10年以上⁹⁾ の生存例が2, 3報告されており、膵全切除後の欠落症状に対し現在ある程度までは臨床的に対処できるようになっている。

膵全切除後の糖質代謝障害は直接的には膵ランゲルハンス島細胞の全面的な欠落によるものであるが膵全切除に起因する他のさまざまな病態によって多彩に影響される。本実験はこの膵全切除後の糖質代謝障害のうち血糖値正常域の調節不全について、膵全切除後のインスリン感受性やインスリン代謝の面から検討したものである。

インスリンは膵全切除後、必要欠くべからざるものであり、インスリンにより、長期にコントロールされた状態で発生する病態生理の解明は膵全切除後の術後管理上とくに重要であり、また最も適切なインスリン投与法の解明の基礎になるものである。

インスリン静注後の血糖曲線より、糖同化率を計算するとその値は正常例に比して膵全切除犬においてはその値が低く、膵全切除後の生体はインスリンに対し感受性が低い³⁾。本実験でも膵全切除後5週以上生存した犬で、インスリン感性テストを行うと糖同化率は著しく低下していた。(正常犬 1.33 ± 0.38 , 膵全切除犬 0.48 ± 0.13)

そこで外より投与されたインスリンは組織において不活性化・分解されるがこのインスリンの代謝が膵全切除後はどのように変化しましたそれが、膵全切除後の病態生理にどのような影響をおよぼしているかが問題である。I¹³¹-インスリンをラット尾静脈に投与しインスリンの臓器分布を検討した Elgee¹⁰⁾の実験成績では投与インスリンは腎皮質にもっとも高度にあつまり、肝、血液、肺などがこれについている。臓器への分布比率をみると、肝、腎、筋肉で投与されたインスリンの50%が占められている。血中においては、組織にとりこまれてインスリンが消失していくが、その消失速度がインスリンの代謝の1つの指標となる。

ヒトの糖尿病の場合、羽倉¹¹⁾らはインスリン濃度を片対数方眼紙上に表示した濃度曲線を3つの直線にわけ、I, II相において有意の差でインスリン消失速度が遅延すると報告している。又、Stimmler¹²⁾らは成人と小児の糖尿病で、それぞれ健康人と比較し、小児の場合の方が、健康人に比してインスリンの消失速度が遅いとしている。Tomas¹³⁾らはインスリンの半減期を求めている。すなわち、2単位のウシ結晶インスリン静注後の血中IRI濃度を片対数方眼紙上に表示すると2つの勾配の直線が得られるが、注射後初期の10分間は投与された結晶インスリンが血液から細胞外液へと拡散する時間で血中IRIは急傾斜で降下し、10分以後はそれより勾配がゆるやかな直線となり、注

明後30分位で注射前値に復する。この直線がインスリンの代謝される速度を反映するのであってこの直線からインスリン半減期が計算される。Tomasi らによるとインスリン治療をうけていない糖尿病患者は 6.5~8.5分 (平均7.4分)、正常人6.5~9.0分 (平均8.1分) で、両者の間に有意の差を認めていない。

本実験では膵全切除犬はインスリン半減期は正常犬に比して遅延していた。(膵全切除犬: 8.7 ± 0.18 分、正常犬: 6.7 ± 0.93 分) すなわち膵全切除犬は糖同化率よりみるとインスリンに対する感受性が低下していると同時にそのインスリン半減期が遅延し、いつまでも血中に高濃度に存在する。

ただ、Berson & Yalow¹⁴⁾は、糖尿病患者がインスリン注射をうけインスリン抗体を保有している場合は血中インスリンの半減期は長びくと報告しており、膵全切除後はインスリンの必要量が、ヒトの糖尿病のように増大することはないが、インスリン抗体が産生しているかどうかが問題となる。

また、一たん低下した血糖値が、正常犬では再上昇するのに対して、術後かなり経過すると(5週以上)その傾向が認めがたくなる。この低血糖よりの回復傾向の乏しい(hypoglycemia unresponsiveness⁵⁾)のは血糖を動員する抗インスリン系の機能低下の時にみられるといわれており、実験的¹⁵⁾にも膵全切除後、下垂体-副腎皮質系に機能低下のくることが示唆されている。本実験で術後早期の例ではインスリン投与後、一たん下降した血糖値が前値以上に上昇したのは、このような血糖動員系がまだ健在で、血糖を上昇しえたが、正常域以上に上昇したものを下降させる系が働かず、逆に高血糖を示したのではないかと推察される。最近の研究¹⁶⁾によると正常では血糖が低下すると血中エピネフリンが上昇し、それにつれて血清ガストリンの上昇がみとめられたという。膵全切除後は膵グルカゴンも完全に欠落していると考えられ、膵全切除後、早期にみられる血糖再上昇の原因の1つとしてエピネフリンの直接作用も考えられる。しかし、膵全切除後、インスリンの不足の状態にあると膵グルカゴンに類似したグルカゴン様物質の血中での増加がみられたとの報告¹⁷⁾もあり、今後この膵全切除後のグルカゴン動態も問題であろう。

膵全切除後5週以上経過した犬ではインスリン投与後、血糖値は緩慢な下降をつまけ、しかも血糖値の再上昇がみられないが、同時に投与されたインスリンの半減期が延長し、血中にインスリンが高濃度に存在す

ることが本実験で明らかとなり、膵全切除後の経過中に発生する特異な糖代謝障害と何らかの関係があるものと考えられた。

文 献

- 1) Mehring, J. V. and Minkowski: Diabetes Mellitus nach Pankreas Extirpation. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., **26**: 371, 1889
- 2) Rockey, E. W.: Total pancreatectomy for carcinoma. Ann. Surg., **118**: 603, 1943
- 3) Yao, E.: Studies on relations between insulin sensitivity and liver glycogen in totally depancreatized dogs. Arch. Jap. Chir., **23**: 2992, 1959.
- 4) Norgaard, A. and Thaysen, Th. H.: Clinical investigation into the effect of intravenous injection of insulin. Acta. Med. Scand., **72**: 492, 1929.
- 5) Fraser, R., Albright, F. and Smith, P. H.: Carbohydrate Metabolism. J. Clin. Endocrinol., **1**: 297, 1941.
- 6) 本庄一夫: 膵臓全切除について. 日本医師会雑誌. **55**: 9, 1966.
- 7) ReMine, H. W., Priestley, T. J., Judd, S. E. and King, N. J.: Total Pancreatectomy. Ann. Surg., **172**: 595, 1970.
- 8) Priestley, T. J., Comfort, M. W. and Rodcliffe, J. Jr.: Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet-cell adenoma: survival and cure at sixteen months after operation. presentation of metabolic studies. Ann. Surg., **119**: 211, 1944.
- 9) F. Kümmerle, K. Beck und R. Tenner: Leben ohne Pankreas. Deutsche Medizinische Wochenschrift. **14**: 4 April. 691, 1969.
- 10) Elgee, N. J., Williams, R. H. and Lee, N. D.: Distribution and degradation studies with insulin-¹³¹I. J. Clin. Invest., **33**: 1251, 1954.
- 11) 羽倉稜子, 長谷川智子, 小田桐玲子, 小坂樹徳: インスリン代謝に関する研究(第2報) 糖尿病 **12**: 151, 1969.
- 12) Stimmeler, L., Mashiter, K., Snodgrass, G. J. A. I., Boucher, B. and Abrams, M.: Insulin disappearance after intravenous injection and its effect on blood glucose in diabetic and non diabetic children and adults. Clinical Science, **42**: 331, 1972.
- 13) Tomasi, T., Sledz, D., Wales, J. K. and Recant, L.: Insulin half-life in normal and diabetic subjects. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **126**: 315, 1967.
- 14) Berson, S. A., Yallow, R. S., Bauman, A., Rothshild, A. and Newerly, K.: Insulin-¹³¹I

- metabolism in human subjects ; Demonstration of insulin binding globulin in circulation of insulin treated subjects. J. clin. Invest., **35** : 170, 1956.
- 15) Hasegawa, M. : Histologic changes of the anterior hypophysis after total pancreatectomy. Experiments in dogs. Arch. Jap. Chir., **24** : 154, 1955.
- 16) Brandsborg, O. and Christensen, N.J. : Plasma adrenalin and serum gastrin ; Studies in insulin-induced hypoglycemia and after adrenalin infusion. Gastroenterology, **68** : 455, 1975.
- 17) Vranic, M., Pec, D.Sc. S. and Kawamori, R. ; Increased " glucagon immunoreactivity " in plasma of totally depancreatized dogs. Diabetes **23** : 905, 1974.