

氏 名 西 村 一 郎
 にし むら いち ろう
 学 位 の 種 類 医 学 博 士
 学 位 記 番 号 論 医 博 第 773 号
 学 位 授 与 の 日 付 昭 和 54 年 1 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 EFFECT OF EXOGENOUSLY ADMINISTERED
 GLUCAGON ON PLASMA GLUCOSE LEVELS
 IN TOTALLY DEPANCREATIZED DOGS
 (膵全摘犬における外因性グルカゴンの血糖へ及ぼす影響について)

論文調査委員 (主 査)
 教 授 日 笠 頼 則 教 授 戸 部 隆 吉 教 授 内 野 治 人

論 文 内 容 の 要 旨

研究目的：膵全切除後のインスリンの作用機序に関しては、術後に発続する糖尿病の治療とも関連して豊富な知見が報告されている。反面、膵全切除後の病態生理に及ぼすグルカゴンの作用については、いまだ不明な点が極めて多い。膵グルカゴンの主な生理作用は肝解糖および糖新生による血糖上昇作用で、他に脂肪分解作用やインスリン分泌促進作用等、多様な作用が知られている。しかし、膵全切除により、膵グルカゴンが脱落した個体に対して、多因性に投与されたグルカゴンが、いかなる働きをするかについては、ほとんど知られていない。また実際面において、膵全切除後の低血糖ショックに対するグルカゴン投与の有効性についても、十分な検討がなされていない。そこで、本論文は、膵全切除犬を用いてグルカゴンを種々の方法で投与し、その血糖上昇効果を中心に検討し、併せて外因性グルカゴンの膵全切除犬における血糖上昇機序につき糖代謝面よりの考案を加えた。

実験方法及び結果：膵全切除を施行し、インスリンでコントロールした雑種成犬に、外因性にグルカゴンを皮下投与し、その血糖値に及ぼす作用を中心に検索を加えた。その結果①グルカゴン 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単独皮下投与したあと、90分後の血糖値を、投与前空腹時血糖値との比率でみると、投与前血糖値 100 mg/dl 以下の膵全切除犬は、 5.13 ± 0.48 倍 ($M \pm \text{SEM}$) の血糖上昇率を示したのに反し、投与前血糖値 100～400 mg/dl の群は、 1.62 ± 0.40 倍、そして投与前血糖値 400 mg/dl 以上の群は 0.90 ± 0.07 倍の血糖上昇率にとどまった。②レギュラーインスリン 0.25 U/kg を静注、90分後にグルカゴン 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与して血糖値の推移を検索したところ、インスリン投与後の糖同化率の大きい膵全切除犬ほど、グルカゴン投与後の血糖上昇率は著明であった。③ブドウ糖とインスリンの混合静脈内注入下に、グルカゴンを 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与したところ、一過性の血中インスリン値の上昇をみた。④皮下投与されたグルカゴンの血中消失速度は、正常犬と膵全切除犬との間に有意差を認めなかった。

考 案：膵全切除後には Brittle 型糖尿病の様相を呈し、かかる患者の術後管理上、最も留意すべきは、インスリン投与後の低血糖ショックである。本実験の結果、十分なるインスリンで管理された膵全切除犬

については、インスリンによる注射後の血糖値の低いもの程、外因性グルカゴンにより著明な血糖上昇作用が発現するのを明らかにすることができた。すなわち、膵全切除後に頻発する低血糖ショックから離脱するのに、グルカゴン投与は極めて有用なる手段と考えられた。通常、低血糖ショックから離脱するためには、ブドウ糖の静脈内投与または経口投与が用いられているが、グルカゴンは簡単に家庭や職場内でも皮下注射できるのも特徴である。またインスリン投与後の糖同化率とグルカゴンの血糖上昇作用との間にも密接な関係があることが判明した。とくに、糖同化率が正常に近い膵全切除犬では、肝内のグリコーゲン蓄積量や解糖・糖新生機序などが正常に保たれていた。一方、インスリンによる bad control 下の膵全切除犬では糖同化率も悪く、グルカゴン投与後の血糖上昇率も低く、かかる例においては肝内グリコーゲン量や糖代謝に関連する肝内諸酵素活性に異常のあることなどを組織化学的に追加確認した。以上、十分なるインスリンで管理された膵全切除例における低血糖治療の有力な手段として、グルカゴン投与が効果的と想定される。

論文審査の結果の要旨

膵全切除術後の糖質代謝障害を研究するために、膵全切除犬を用いて、グルカゴンを種々の方法で投与し、血糖動態や肝内酵素の変動を検索し、併せてインスリンとの相関を追求検討した。

実験および結果：1) 膵全切除犬にグルカゴン $40 \mu\text{g/kg}$ を皮下投与した結果、投与前血糖値の低いもの程、血糖上昇率が高いことが判明した。2) インスリン投与後90分にグルカゴンを投与し血糖の推移を検討すると、糖同化率の高い犬程グルカゴンの血糖上昇率が高く両者の間に正の相関がみられた。3) インスリンと糖の持続点滴投与中にグルカゴンを投与すると、外因性インスリンの血中への再放出現象を認めた。4) 肝グリコーゲンは適正なインスリン管理下に貯蔵される。5) インスリン欠乏状態で肝内糖新生系酵素は亢進した。

結論：グルカゴン皮下投与は、膵全切除後に生ずる低血糖ショックに有用な手段であり、併せてインスリン管理の重要性を再確認した。

以上の研究は膵全切除後の病態生理の解明に貢献し、膵癌治療に寄与するところが多い。

したがって、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。