

肝膵同時大量切除の研究 特に糖代謝の変動について

三重大学医学部第一外科学教室（指導：水本龍二教授）

中瀬 一郎，川原田嘉文，河村 勝弘，三田 正明，須崎 真

〔原稿受付：昭和63年12月28日〕

Studies on Simultaneous Major Resection of the Liver and the Pancreas, with Special Reference to Carbohydrate Metabolism

ICHIRO NAKASE, YOSHIFUMI KAWARADA, KATSUHIRO KAWAMURA,
MASAAKI SANDA and MAKOTO SUZAKI

First Department of Surgery, Mie University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. RYUJI MIZUMOTO)

Simultaneous major resection of the liver and the pancreas has been recently indicated as radical operation for advanced hepatobiliary carcinomas. In this study, carbohydrate metabolism were investigated after simultaneous major resection of the liver and the pancreas in dogs. I. Resectability: 10 week survival rate after simultaneous resection of 92% or more of the pancreas with 40% of the liver or of less than 92% of the pancreas with 70% of the liver were more than 60%, indicating an upper limit of the resectability.

II. Changes of carbohydrate metabolism and development of diabetes:

- 1) Resection of 92% or more of the pancreas: Hyperglycemia developed immediately after pancreatectomy alone, while development of diabetes definitely delayed and decreased with simultaneous hepatectomy.
- 2) Resection of 74% to 92% of the pancreas: The so-called Sandmeyer's diabetes developed 8 weeks or later after pancreatectomy alone, while did not within 10 weeks with simultaneous hepatectomy.
- 3) Resection of 74% or less of the pancreas: With or without hepatectomy, diabetes did not occur.

Key words: Correlation between the pancreas and the liver, Diabetes mellitus, Insulin, Glucagon, Hepatic extraction.

索引用語：肝膵相関，糖尿病，インスリン，グルカゴン，肝摂取率。

Present address: First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, Tsu, Mie, 514, Japan.

When pancreatectomy was performed with hepatectomy simultaneously, serum insulin was maintained well due to the decrease in the hepatic uptake of insulin while serum glucagon decreased due to the increase in the hepatic uptake of glucagon, and then development of diabetes definitely delayed and decreased.

緒 言

脾頭十二指腸切除や肝切除は腹部外科手術の中でも最も侵襲の大きい術式であるが、近年手術手技の進歩に伴いその安全性は高まり、胆嚢癌のみならずその他の胆道系悪性腫瘍に対しても、根治性を高める目的で肝臓同時大量切除が行われるようになってきている。肝或は脾の単独大量切除後の代謝の変動に関しては、既に広範な研究が行われているが、肝臓同時大量切除後の代謝の変動に関する基礎的な研究は少なく、特に糖代謝の変動に関する病態生理の研究は殆ど行われていない。

本研究は、犬を用いて実験的に肝及び脾を同時に大量切除し、術後10週の長期生存例につき術後の耐糖能や膵内分泌機能並びに肝機能の変化を検索し、肝臓同時大量切除後の糖代謝の変動及びその機序を明らかにする目的で行われた。

実験材料並びに方法

体重 10~20 kg の雑種成犬を雌雄の別なく使用した。まず24時間絶食後、nembutal (25 mg/kg 体重) 静脈麻酔下に、主膵管を損傷しないようにして脾の左右両葉を切除し、全脾の50%以上を切除した。即ち、教室矢野²⁸⁾の脾広範切除に関する研究にもとづいて脾切除率を算出し、これをⅠ群: 92%以上の脾切除、Ⅱ群: 74~92%脾切除、Ⅲ群: 74%以下の脾切除の3群に分類した。これらにそれぞれ70%又は40%の肝切除(それぞれa, b群)を併施し、正常犬(Ⅳc群)、脾単独切除犬(Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ各群につきそれぞれc群)及び肝単独切除犬(Ⅳa, Ⅳb群)を対照として(表1)以下の検索を行った。

尚、肝の切除率は、正常犬10頭の肝左2葉(left lateral lobe, left central lobe)及びpapillary processusを含む肝左4葉(left lateral lobe, left central lobe, quadrate lobe, right central lobe)の全肝に対する重量比がそれぞれ $41.5 \pm 3.2\%$ 、 $71.2 \pm 3.5\%$ (平均値 $\pm$ S.D. 以下同じ)であったため、以下肝左2葉の切除を40%肝切除、papillary processusを含む肝左4葉切

除を70%肝切除とした。術中並びに術後72時間は、5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液 300~500 ml/日の点滴静注と抗生物質 (CMZ 三共 K. K. 1000 mg/日) の筋注を行い、以後は魚、野菜等を煮込んだ米飯及びドックフードを1日1回摂取させた。術後10週で犠牲剖検し、以下の検索はすべて10週生存例を対象とした。また本研究ではいずれの動物にもインスリンの投与は行っていない。

1. 空腹時血糖値 (以下 FBS)

術後毎週早朝空腹時に採血し、0-toluidine 法を改良した和光社のグルコーステスト・ワコーキットを用いて分光光度計にて血糖値を測定した。

2. 経静脈的糖負荷試験 (以下 IV-GTT)

術後1, 3, 6, 9週目の早朝空腹時に nembutal (25 mg/kg 体重, 以下同じ) 静脈麻酔下で50%ブドウ糖を用い、0.5 g/kg 体重のブドウ糖を末梢静脈より急速に注入し、注入前、注入後5, 15, 30, 45, 60, 120分に反対側の末梢静脈より採血して、血糖値並びに血清インスリン値(以下 IRI)を測定した。又、この曲線より O'Sullivan¹⁷⁾らの基準に従ってK値(glucose disappearance constants)を算出したが、これが持続的に1.2以下、FBSが130 mg/dl以上を示すものを糖尿病と判定した。インスリン分泌能は糖負荷後に検索した血清インスリン値の総和(以下 Σ IRI)で表した。尚、血糖値の測定はFBSと同様の方法で測定し、IRIは採血後直ちに4°Cで血清を冷却遠心分離して-80°Cで冷凍保存し、IRIテストシオノギによる一抗体法で測定した。

3. 経静脈的インスリン負荷試験 (以下 IV-ITT)

術後2, 5, 8週目の早朝空腹時に nembutal 麻酔下で、末梢静脈より0.2 U/kg 体重のレギュラーインスリンを急速に注入し、注入前及び注入後15分毎に90分、以後30分毎に4時間間で採血して血漿中の膵性グルカゴン値(以下 IRG)を測定し、インスリン負荷後のIRGの総和(以下 Σ IRG)を求めた。尚、IRGの測定は採血後直ちに血液を1 ml 当り0.1 mlのEDTA-approtinin液を入れた氷冷試験管に採取して混和し、4°Cで血漿を冷却遠心分離した後、-80°Cで

冷凍保存しダイナボット社のグルカゴン測定キットを用い二抗体法で測定した。

4. 肝における IRI 及び IRG 摂取率

術前並びに術後2週目及び10週目の早朝空腹時に、nembutal 麻酔下で開腹し、上腸間膜静脈より肝門脈部門内へ、また大腿静脈より下大静脈を経て肝静脈へそれぞれカテーテルを挿入して採血し、これらより門脈血中インスリン値（以下 pvIRI）、門脈血中グルカゴン値（以下 pvIRG）、肝静脈血中インスリン値（以下 hvIRI）、肝静脈血中グルカゴン値（以下 hvIRG）を測定した。肝における IRI 及び IRG の摂取率は、次式のごとく門脈血中と肝静脈血中の IRI 又は IRG の差をそれぞれ門脈血中の IRI 又は IRG で除して求めた。

$$\text{IRI 摂取率} = \frac{\text{pvIRI} - \text{hvIRI}}{\text{pvIRI}} \times 100$$
$$\text{IRG 摂取率} = \frac{\text{pvIRG} - \text{hvIRG}}{\text{pvIRG}} \times 100$$

5. 肝機能検査

術後10週間にわたり、一般肝機能検査の他 hepaplastin test や indocyanine green (ICG) 最大除去率 (maximal removal rate; Rmax) 等を検索して、肝機能の推移を観察した。尚、犬の ICG Rmax は、教室の野口¹⁶⁾による ICG 10 mg/kg 体重の1回大量投与法を用いて測定した。

また、推計学的な検索の方法は Student t-test を用い、p<0.05 をもって有意と判定した。

実 験 成 績

1. 10週生存率（表1）

本研究に用いた雑種成犬のうち、正常対照群（IV c 群）10頭を除き、術後1週以上生存した耐術例81頭を対象として10週生存率をみると、術後10週で犠牲剖検したものは56頭、69.1%であった。これを各群別にみると、脾単独切除群では92%以上脾切除群（I c 群、n=5）に1頭、又肝単独切除群でも70%肝切除群（IV a 群、n=6）に1頭の死亡がみられたのみで、それ以外の肝又は脾の単独切除では死亡例はなかった。一方、肝脾同時切除群では74%以下の脾切除に40%肝切除を併施した群（III b 群、n=7）で100%の10週生存率が得られたが、74%以下の脾切除に70%肝切除を併施すると（III a 群、n=8）75.0%、74~92%脾切除に70%切除を併施すると（II a 群、n=8）62.5%と肝脾ともにそれぞれの切除率の増加に伴い10週生存率は低下し、

表1 10週生存率並びに糖尿病 (DM) 発現率

群	脾切除率	肝切除率	No	10週生存例	
				No (%)	DM (+) No (%)
I	92%以上	a. 70%	20	5 (25.0)	2 (40)
		b. 40%	7	5 (71.4)	3 (60)
		c. (—)	5	4 (80.0)	4 (100)
II	74~92%	a. 70%	8	5 (62.5)	0 (0)
		b. 40%	7	6 (85.7)	0 (0)
		c. (—)	4	4 (100.0)	1 (25)
III	74%以下	a. 70%	8	6 (75.0)	0 (0)
		b. 40%	7	7 (100.0)	0 (0)
		c. (—)	3	3 (100.0)	0 (0)
IV	(—)	a. 70%	6	5 (83.3)	0 (0)
		b. 40%	6	6 (100.0)	0 (0)
		c. (—)		正 常 犬 (No = 10)	
		計	81	56 (69.1)	10 (18)

さらに92%以上脾切除に40%肝切除を併施した群（I b 群、n=7）の10週生存率は71.4%と良好であったが、70%肝切除を併施した群（I a 群、n=20）では25%と著明に低下した。すなわち正常対照群（IV c 群）を除いて術後1週以上生存した81頭中10週以内の死亡例は25頭で、いずれも術後8週以内に死亡しており、死因の判明した20頭は肝不全と肺炎によるものであった。肝不全で死亡した8頭はいずれも脾切除に70%肝切除を併施したものであって、肉眼的に黄疸を認め、かつ死亡前の hepaplastin test は10%以下を示し、いずれも術後4週以内に死亡した。肺炎で死亡した12頭はいずれも術後8週までに死亡しており、死亡時の肺は組織学的に気管支肺炎の所見を呈していた。特に70%肝切除に92%以上の脾切除を併施した I a 群 (n=20) 15頭の死因は肝不全が6頭、肺炎が4頭、不明のもの5頭と肝不全による死亡例が多かったが、40%肝切除群で死亡した92%以上脾切除（I b 群）の2頭と、74~92%脾切除（II b 群）の1頭の死因はいずれも肺炎によるものであった。

2. 耐糖能の変化

(1) 空腹時血糖値 (FBS) (図1)

正常犬（IV c 群、n=10）の FBS は 101.3±11.7 mg/dl であり、70%肝単独切除群（IV a 群、n=5）の FBS は術後1週で 81.3±17.6 mg/dl と軽度の低下を示したが以後次第に回復し、40%肝単独切除群（IV b

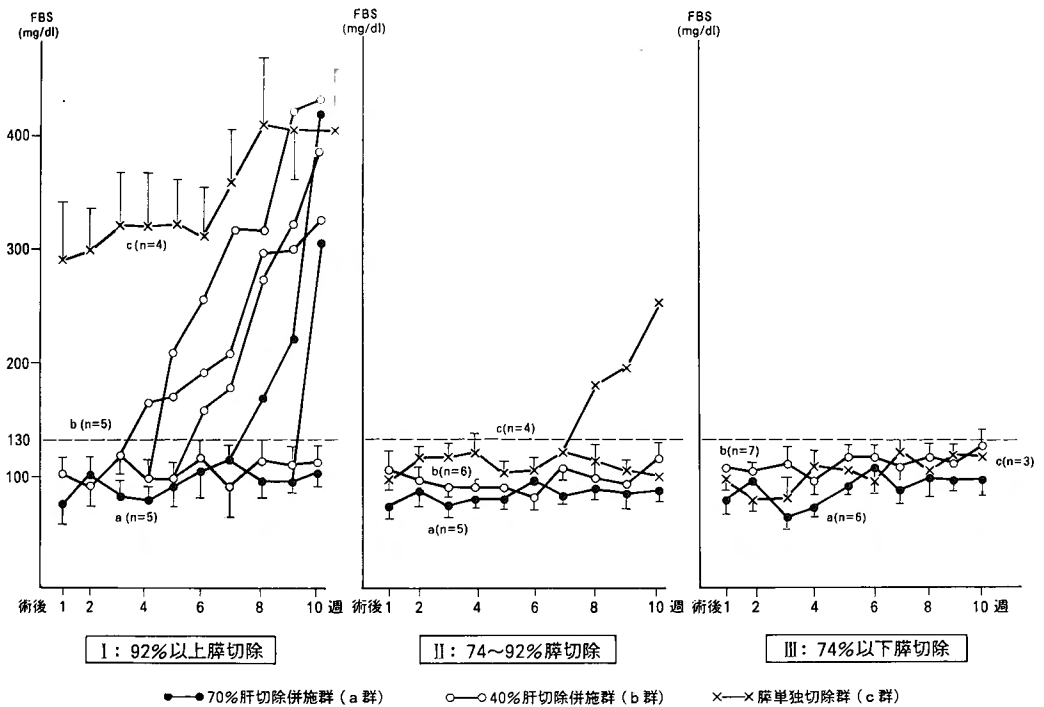


図1 空腹時血糖値 (FBS) の変動

群, $n=6$) ともに術後10週目まで有意の変化はみられなかった。

i) 92%以上脾切除群 (I 群): 92%以上の脾単独切除群 (I c 群, $n=4$) では, 術後1週目の FBS は $284.1 \pm 53.8 \text{ mg/dl}$ と正常値に比べて有意 ($p < 0.05$) に上昇し, 以後も高値を持続した。これに70%肝切除 (I a 群, $n=5$) 又は40%肝切除 (I b 群, $n=5$) を併施すると両群とも FBS は術後3週までは正常値を維持したが, 以後40%肝切除併施群では術後4, 5, 6週目より各1頭ずつ計3頭 (60%) に, 70%肝切除併施群では更に遅れて術後8, 10週目より各1頭ずつ計2頭 (40%) に FBS の上昇が認められた。

ii) 74~92%脾切除群 (II 群): 74~92%脾単独切除群 (II c 群, $n=4$) では89%脾切除の1頭 (25%) の術後8週目に FBS の上昇がみられたが, 70%肝切除併施群 (II a 群, $n=5$) 及び40%肝切除併施群 (II b 群, $n=6$) では, 術後10週までの観察期間中いずれも FBS の上昇は認められなかった。

iii) 74%以下脾切除群 (III 群): 74%以下の脾単独切除群 (III c 群, $n=3$), 70%肝切除併施群 (III a 群, $n=6$), 40%肝切除併施群 (III b 群, $n=7$) ともに術後

10週までの観察期間中いずれも FBS の上昇はみられなかった。

(2) IV-GTT における K 値 (図2)

正常犬 (IV c 群) の IV-GTT の K 値は 1.89 ± 0.42 であり70%肝単独切除群 (IV a 群) の術後1週目の K 値は 1.73 ± 0.51 , 40%肝単独切除群 (IV b 群) のそれは 1.72 ± 0.38 でこれらの間に有意差は認められず, 以後経時的にも有意な変動は認められなかった。

i) 92%以上脾切除群 (I 群): 92%以上脾単独切除群 (I c 群) の術後1週目の K 値は 0.34 ± 0.14 と正常値に比べ有意 ($p < 0.05$) に低下し, 以後も低値を持続したが70%又は40%肝切除併施群 (I a 及び I b 群) の術後1週目の K 値は, それぞれ 0.89 ± 0.17 , 0.95 ± 0.16 と脾単独切除群に比し有意 ($p < 0.05$) に高値をとり良好に維持された。以後空腹時血糖値正常例では経時的な K 値の有意の変動はみられなかったが, FBS 上昇例では70%肝切除併施群の術後9週目の K 値は 0.70 ± 0.14 , 40%肝切除併施群の術後6及び9週目ではそれぞれ 0.66 ± 0.17 , 0.62 ± 0.13 と術後1週目に比べ有意 ($p < 0.05$) に低下した。

ii) 74~92%脾切除群 (II 群): 74~92%脾単独切除

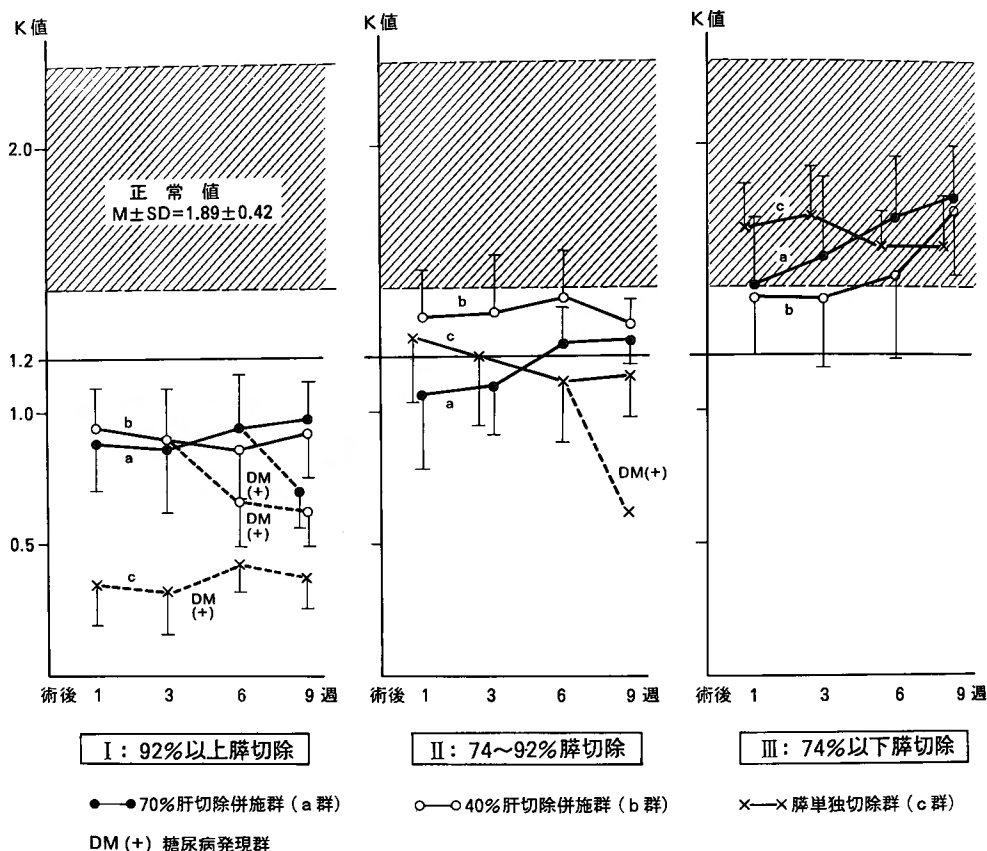


図2 K 値 の 変 動

群 (II c 群) では術後1週目のK値は 1.30 ± 0.25 と正常値に比べ軽度低下したが、有意差は認められず、FBSが上昇した1頭の術後9週目のK値は0.62と著明に低下した。一方、70%又は40%肝切除併施群 (II a 及び II b 群) も術後1週目のK値はそれぞれ 1.08 ± 0.28 , 1.36 ± 0.18 と正常値に比べ軽度の低下を示したが有意差は認められず、以後も経時的な有意の変動は認められなかった。

iii) 74%以下脾切除群 (III群): 74%以下の脾切除 (III a, III b, III c 群) では肝切除併施の有無に関係なくK値はほぼ正常に維持された。

(3) 糖尿病の発現 (表1)

FBSが持続的に130 mg/dl以上、K値が1.2以下を示し糖尿病を発現したと判定されたものは、92%脾単独切除群 (I c 群) では4頭全例 (100%) であり、これに肝切除を併施すると70%肝切除併施群 (I a 群) では5頭中2頭 (40%), 40%肝切除併施群 (I b 群)

では5頭中3頭 (60%) に糖尿病を発現した。また74~92%脾単独切除群 (II c 群) では4頭中89%脾切除の1頭 (25%) に糖尿病の発現を認めたが肝切除併施群では70%肝切除を併施したII a 群5頭及び40%肝切除を併施したII b 群6頭のいずれも糖尿病の発現はなくさらに74%以下の脾切除群では肝切除併施の有無にかかわらず糖尿病の発現はみられなかった。

3. 脾内分泌機能の変化

(1) IV-GTT における Σ IRI (図3)

正常犬 (VI c 群) のIV-GTTにおける Σ IRIは $193.3 \pm 21.2 \mu\text{u/ml}$ であったのに対し、70%又は40%肝単独切除群 (IV a 及び IV b 群) の術後1週目の Σ IRIは、それぞれ $254.7 \pm 20.1 \mu\text{u/ml}$, $228.2 \pm 19.3 \mu\text{u/ml}$ と術後早期には正常値より高値を示し、特に70%肝単独切除群で有意 ($p < 0.05$) に高値を示したが、以後経時的に正常値に回復した。

i) 92%以上脾切除群 (I 群): 92%以上脾単独切除

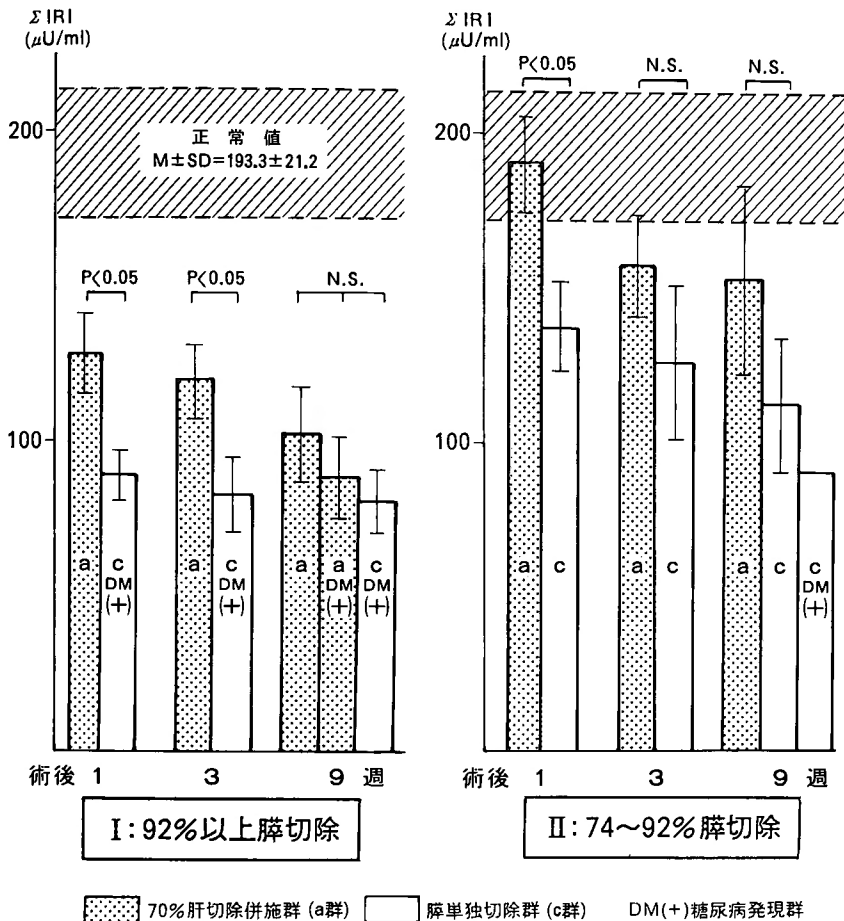


図3 Σ IRI の 変 動

群 (I c 群) の Σ IRI は、術後1週目で $88.1 \pm 9.2 \mu\text{U/ml}$ 術後3週目で $81.8 \pm 13.6 \mu\text{U/ml}$ と有意 ($p < 0.05$) に低下し術後9週目でも $79.3 \pm 8.7 \mu\text{U/ml}$ と低値を持続したが、70%肝切除併施群 (I a 群) では術後1週目で $129.3 \pm 13.1 \mu\text{U/ml}$ 、術後3週目で $120.3 \pm 10.2 \mu\text{U/ml}$ 、40%肝切除併施群 (I b 群) ではそれぞれ $122.1 \pm 18.5 \mu\text{U/ml}$ 、 $111.6 \pm 10.9 \mu\text{U/ml}$ と比較的良好に維持され両群とも術後3週までは脾単独切除群 (I c 群) との間で有意の差 ($p < 0.05$) が認められた。以後肝切除併施群の Σ IRI は経時的に低下し、特に糖尿病発現例ではその低下が著明で、術後9週目には70%肝切除併施群 (I a 群) で $88.4 \pm 11.2 \mu\text{U/ml}$ 、40%肝切除併施群 (I b 群) で $83.3 \pm 9.1 \mu\text{U/ml}$ と脾単独切除群 (I c 群) との間に有意差は認められなくなった。

ii) 74~92%脾切除群 (II 群) : 74~92%脾単独切除群 (II c 群) の Σ IRI は、術後1週目より $136.1 \pm 15.3 \mu\text{U/ml}$ と正常値より有意 ($p < 0.05$) に低下したのに対し、70%又は40%肝切除併施群 (II a 及び II b 群) ではそれぞれ $190.6 \pm 14.1 \mu\text{U/ml}$ 、 $176.7 \pm 20.5 \mu\text{U/ml}$ とほぼ正常値近くに維持され、脾単独切除群 (II c 群) との間に有意の差 ($p < 0.05$) が認められた。以後各群ともに Σ IRI は経時的に低下し、特に脾単独切除群 (II c 群) 中で糖尿病を発現した1頭の術後9週目の Σ IRI は $89.5 \mu\text{U/ml}$ と著しい低値を示したが、肝切除併施群 (II a 及び II b 群) では、 Σ IRI は比較的良好に維持されていた。iii) 74%以下脾切除群 (III 群) : 74%以下の脾切除では、肝切除併施の有無にかかわらず術後の Σ IRI に有意の変動は認められなかった。

(2) IV-ITT における Σ IRG (図4)

正常犬 (N c 群) の IV-ITT における Σ IRG は 1807 ± 420 pg/ml であり, 70%又は40%肝単独切除群 (IV a 及び IV b 群) の術後2週目ではそれぞれ 1992 ± 413 pg/ml, 1930 ± 207 pg/ml と, 術後早期にはやや高値を示したが有意の差ではなかった。

i) 92%以上膵切除群 (I 群): 92%以上膵単独切除群 (I c 群) における術後2週目の Σ IRG は, 910 ± 181 pg/ml と正常値に比し有意 ($p < 0.05$) に低下し, 70%又は40%肝切除併施群 (I a 及び I b 群) ではそれぞれ 813 ± 131 pg/ml, 860 ± 125 pg/ml と更に低値を示したが膵単独切除群 (I c 群) との間で有意差はなかった。以後各群ともに Σ IRG は経時的に回復に向かったが, なかでも糖尿病発現群で回復の傾向が強かった。

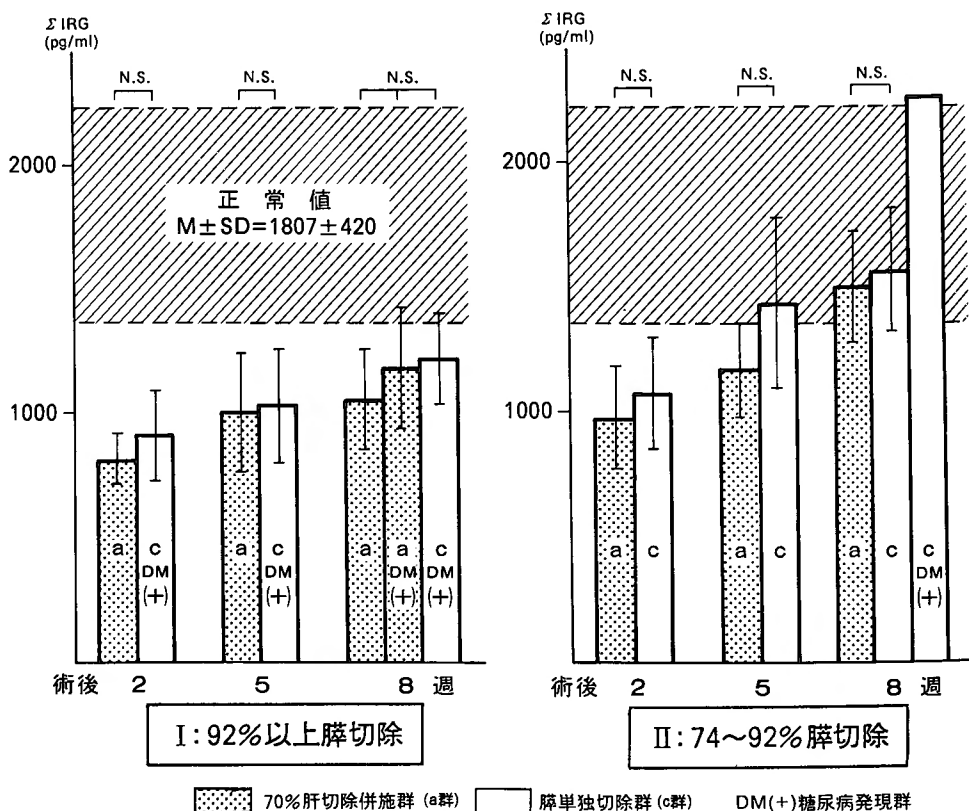
ii) 74~92%膵切除群 (II 群): 74~92%膵単独切除群 (II c 群) の術後2週目の Σ IRG は, 1073 ± 232

pg/ml と正常値よりも有意 ($p < 0.05$) に低値を示したが, 以後回復の傾向を示し, 特に糖尿病を発現した1頭の術後8週目の Σ IRG は 2270 pg/ml と正常値よりも高値を示した。一方, 70%又は40%肝切除併施群 (II a 及び II b 群) でも術後2週目の Σ IRG はそれぞれ 972 ± 205 pg/ml, 1017 ± 231 pg/ml と正常値に比し有意 ($p < 0.05$) に低下したが, 膵単独切除群 (II c 群) との間で有意差はなかった。以後経時的に回復の傾向を示したが, 膵単独切除群における糖尿病発現例のような正常値を上回る著しい増加はみられなかった。

iii) 74%以下膵切除群 (III 群): 74%以下の膵切除では, 肝切除併施の有無にかかわらず術後 Σ IRG は軽度の低下を示したが, 有意の変動ではなかった。

4. 肝における IRI 及び IRG 摂取率の変化

92%以上膵切除に70%又は40%肝切除を併施して, 肝での IRI 並びに IRG 摂取率の変化を正常犬や肝単

図4 Σ IRG の変動

独切除群と比較した。

(1) IRI 摂取率 (図5)

正常犬 (IV c 群) の pvIRI は $43.3 \pm 4.7 \mu\text{u/ml}$, hvIRI は $26.2 \pm 3.5 \mu\text{u/ml}$ で, 肝での IRI 摂取率は $39.6 \pm 9.2\%$ であった。70% または 40% 肝単独切除群 (IV a 及び IV b 群) の術後 2 週目の pvIRI はそれぞれ, $48.5 \pm 3.2 \mu\text{u/ml}$, $46.3 \pm 4.0 \mu\text{u/ml}$, hvIRI はそれぞれ $36.3 \pm 4.2 \mu\text{u/ml}$, $32.3 \pm 4.2 \mu\text{u/ml}$ と正常値に比し軽度の上昇を示し, IRI の摂取率はそれぞれ $25.1 \pm 5.5\%$, $30.3 \pm 6.3\%$ と正常値に比し有意 ($p < 0.05$) に摂取率の低下が認められた。又 92% 以上脾単独切除群 (I c 群) の術後 2 週目の pvIRI は $16.3 \pm 5.3 \mu\text{u/ml}$, hvIRI は $7.7 \pm 4.1 \mu\text{u/ml}$ でともに正常値に比し著しく低下し, IRI 摂取率は $52.8 \pm 7.5\%$ と高値を示

し, これらと正常値との間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。一方, 92% 以上脾切除に 70% 又は 40% 肝切除を併施すると (I a 及び I b 群) 術後 2 週目の pvIRI はそれぞれ $23.7 \pm 4.7 \mu\text{u/ml}$, $21.6 \pm 4.7 \mu\text{u/ml}$, hvIRI もそれぞれ $16.5 \pm 2.5 \mu\text{u/ml}$, $13.9 \pm 3.1 \mu\text{u/ml}$ と正常値より低下したが脾単独切除群 (I c 群) に比しやや高い値を示しており, IRI 摂取率はそれぞれ $30.4 \pm 7.1\%$, $35.6 \pm 10.1\%$ と脾単独切除群 (I c 群) に比し, 有意 ($p < 0.05$) に低下して正常値に近ずいた。術後 10 週目では, 92% 以上脾単独切除群 (I c 群) は術後 2 週目の成績と大差なく, 又肝単独切除群 (IV a 及び IV b 群) では pvIRI, hvIRI, IRI 摂取率ともにほぼ正常値 (IV c 群) に復した。一方, 92% 以上脾切除に 70% 又は 40% 肝切除を併施した群 (I a 及び I b

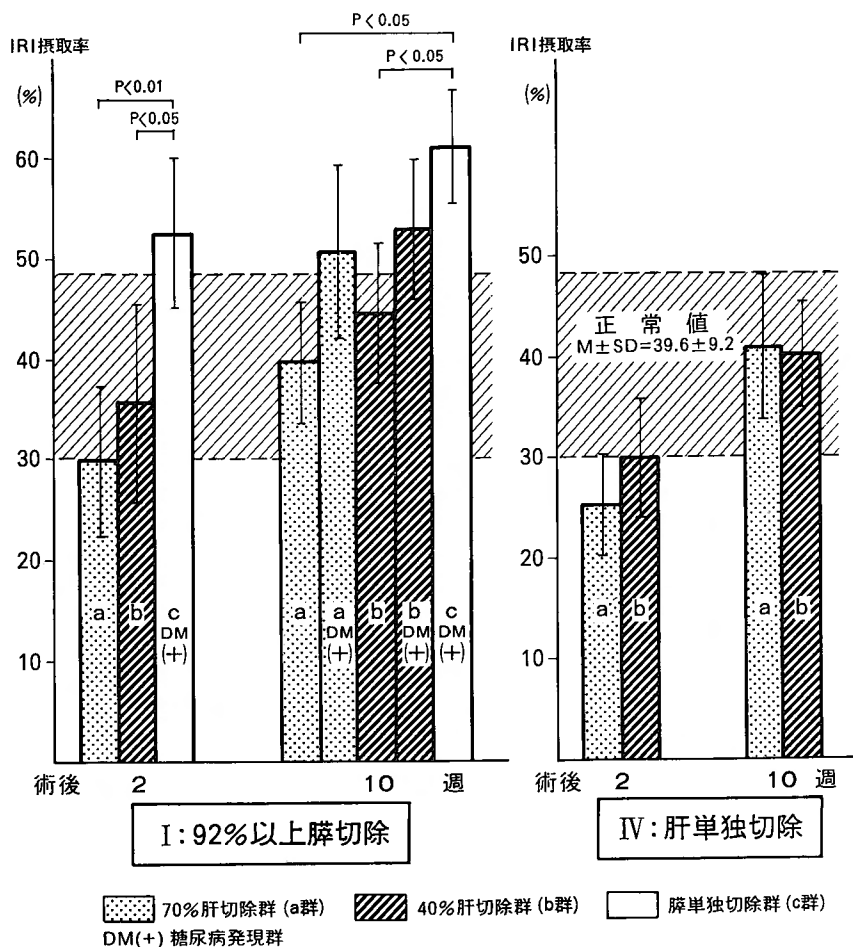


図5 肝の IRI 摂取率の変動

群)でも術後10週目の IRI 摂取率はほぼ正常値に回復し、糖尿病を発現したものでは IRI 摂取率がそれぞれ 51.1 ± 8.6 , $53.3 \pm 6.6\%$ と正常値よりやや高値をとったが有意ではなかった。

(2) IRI 摂取率 (図6)

正常犬 (N c 群) の pvIRG は 149.1 ± 24.7 pg/ml, hvIRG は 126.4 ± 33.6 pg/ml で肝の IRI 摂取率は $15.2 \pm 13.0\%$ であった。70%又は40%肝単独切除群 (IV a 及び IV b 群) の術後2週目の pvIRG はそれぞれ 163.1 ± 20.0 pg/ml, 152.7 ± 31.6 pg/ml と正常値に比し肝の切除量に応じて軽度の上昇がみられたが有意差はなく, hvIRG はそれぞれ 11.7 ± 13.5 pg/ml, 114.1 ± 4.3 pg/ml と低下し, IRI 摂取率はそれぞれ $31.5 \pm 7.2\%$, $25.3 \pm 5.7\%$ と上昇したが、これらの成績でも有意差は認められなかった。又92%以上脾単独切除群 (I c 群) の術後2週目の pvIRG は, 103.1 ± 19.9 pg/ml, hvIRG は 78.3 ± 13.1 pg/ml と著しく低

く, IRI 摂取率は $24.1 \pm 5.2\%$ と高値を示し、それぞれ正常値との間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。一方, 92%以上脾切除に70%又は40%肝切除を併施した群 (I a 及び I b 群) の術後2週目の pvIRG は、それぞれ 129.6 ± 22.3 pg/ml, 120.3 ± 27.7 pg/ml と軽度低下し, hvIRG はそれぞれ 67.1 ± 20.2 pg/ml, 72.8 ± 15.1 pg/ml と正常値に比し有意 ($p < 0.05$) に低下し、肝での IRI 摂取率はそれぞれ $48.2 \pm 9.1\%$, $39.5 \pm 10.3\%$ と有意 ($p < 0.05$) に増加した。術後10週目では92%以上脾単独切除群 (I c 群) では術後2週目と大差なく、肝単独切除群 (IV a 及び IV b 群) では pvIRG, hvIRG, IRI 摂取率ともに正常値に復した。又, 92%以上脾切除に70%又は40%肝切除を併施した群 (I a 及び I b 群) でも術後10週目の肝での IRI 摂取率はほぼ正常値に回復した。

5. 肝機能の変化 (図7)

一般肝機能検査, hepaplastin test 及び ICG Rmax

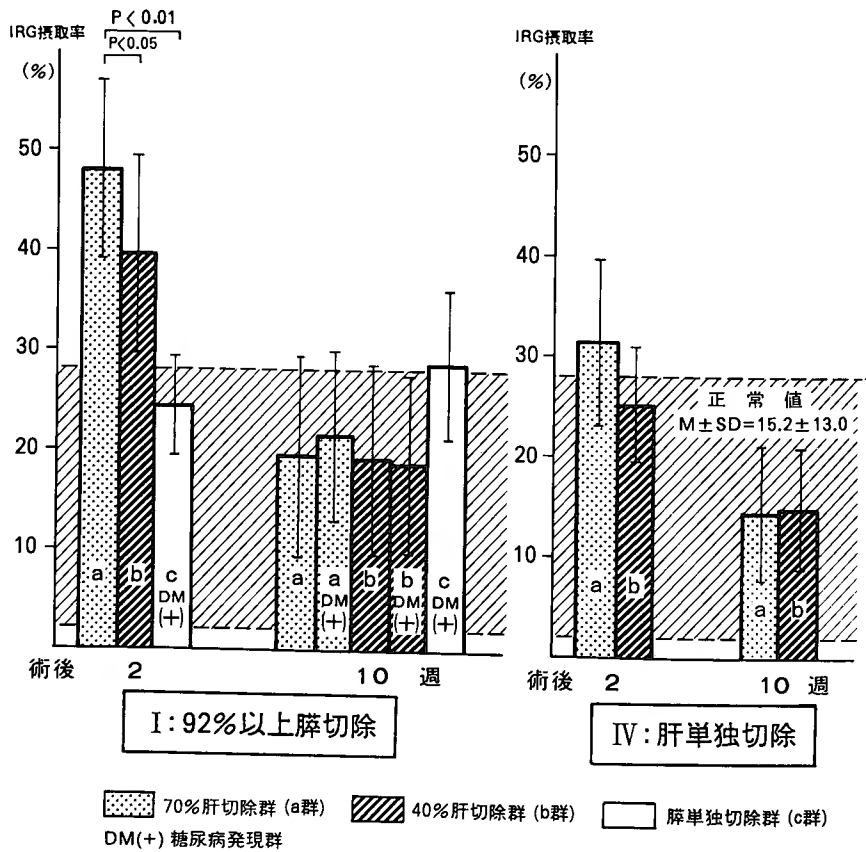


図6 肝のIRI摂取率の変動

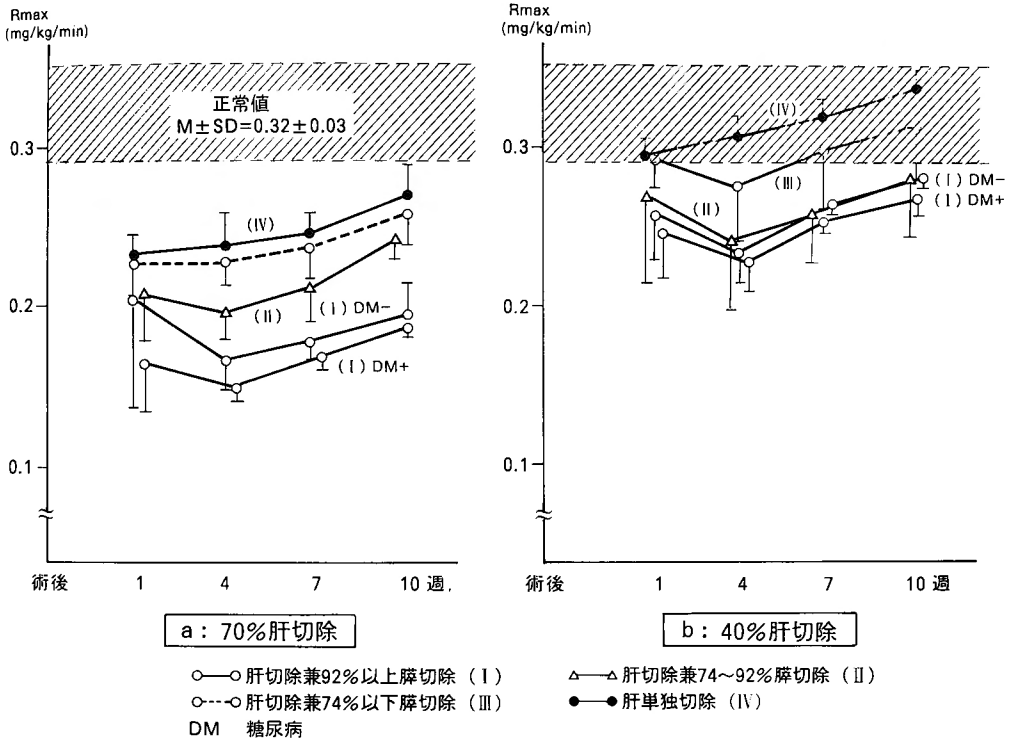


図7 ICG R_{max} の 変 動

はともに正常犬に比べ術後早期より肝の切除量に応じて低下した。ICG R_{max} をみると肝単独切除群 (IV a 及び IV b 群) に比べ、肝臓同時切除群 (I a, II a, III a 群及び I b, II b, III b 群) では回復の遷延がみられた。この傾向は糖尿病発現例 (I a 及び I b 群の DM(+)) で著明で、特に92%脾切除に70%肝切除を併施した群 (I a 群) では ICG R_{max} の低下及び回復の遷延が著しかった。

考 察

肝及び脾の単独切除に関する研究は古くより行われている。肝の広範切除に関しては、1951年 Wangenstein³⁰⁾ らによる falciform ligament より右側のいわゆる解剖学的肝右葉切除成功例の報告に始まり、その切除限界や術後の病態に関する報告も多い。現在、一般的には Starzl²²⁾ らの言う trisegmentectomy が一期的切除の限界とされており、教室でも各種条件下での肝切除限界に関する一連の研究を行ってきた^{16,27)}。又、脾切除に関しては1944年 Priestley¹⁹⁾ により脾全摘の最初の成功例が報告され、本邦でも1949年本

庄⁸⁾ が脾癌に対して初めて脾全摘に成功して以来、最近では脾癌のみならず良性の脾疾患に対しても積極的に脾広範切除が行われるようになってきている。しかるに、肝臓両臓器の同時切除に関する研究の報告は少なく、しかも肝再生の研究の一端として門脈因子の関与、特に肝再生における脾ホルモンの役割を解明する目的で行われてきたにすぎない^{1,6,18,23)}。最近、肝臓同時切除が注目をあびるようになったのは胆嚢癌の進展様式の研究に伴い、その根治術式としてこれら両臓器の同時大量切除の必要性が指摘されるようになってからのことであって^{14,26,29)}、これら両臓器の同時切除の限界並びに術後の病態生理に関する研究は未だ殆ど行われていない。肝臓同時切除に際しては、それぞれの単独切除に比しその手術侵襲は著しく増加するものと考えられ、本研究でも犬を用いた実験的研究であるため、術後管理は必ずしも十分とは言えないが、92%以上脾切除兼72%肝切除では肝不全で死亡するものが多く、25%の10週生存例を得たにすぎない。一方、92%以上脾切除兼40%肝切除あるいは92%以下脾切除兼70%肝切除では60%以上の10週生存率が得られたことから、

これらが肝臓同時大量切除の許容限界と考えている。最近、臨床的に胆嚢癌などに対して行われている根治術式としての拡大肝右葉切除兼脾頭十二指腸切除もこの条件内のものであり、積極的な術中並びに術後管理により比較的安全に行いうる術式と考えられる。

本研究の目的は更にこれら肝臓同時切除後における病態生理、特に糖代謝の変動を明らかにすることである。肝障害時における糖代謝の異常については、1906年 Naunyn¹⁵⁾ が肝性糖尿の概念を報告して以来広く研究され、現在では慢性肝疾患、特に肝硬変症では耐糖能異常が存在することはよく知られており、又、Conn⁴⁾ は広汎かつ高度の肝障害がある場合には低血糖をきたしやすいと報告している。一方、肝切除後の血糖値の変動についても、Caruana²⁾ 及び Itatsu⁹⁾ らの実験動物を用いた報告があり術後早期には急激な血糖値の低下がみられるとしており、臨床的にも肝大量切除後に低血糖のみられることがある。

一方、脾切除後の糖尿病に関する研究は1889年 Von Mering と Minkowski¹¹⁾ の研究に始まり、1895年 Sandmeyer⁶¹⁾ は犬の脾広範切除後4カ月たって初めて糖尿病の発現を認めたことを報告している。その後、水本¹²⁾ らは犬を用い脾広範切除後の糖代謝の変動を、脾の切除量と糖尿病の発生時期により次の3型に分けている。即ち、Ⅰ型：全脾の88%以上の脾切除では術後早期より糖尿病の発生をみ、Ⅱ型：70%～88%脾切除では術後6週以後になって初めて糖尿病を発現していわゆる Sandmeyer 型糖尿病を現し、Ⅲ型：70%以下の脾切除では糖尿病の発現をみなかった。更に教室の矢野²⁸⁾ はこれら犬脾切除後の残存脾にも再生のみられることを明らかにし、水本らの報告した脾の切除量による分類のⅠ、Ⅱ、Ⅲ型がそれぞれ92%以上、74～92%、74%以下の脾切除に相当することを報告しており、本研究でも矢野らの方法に従って分類した。又、脾広範切除後の糖尿病の本態についても、教室における一連の研究があり^{7,10,13,21,25)} Ⅰ型では術後早期よりインスリンのみならずグルカゴン分泌も著しく低下するが、Ⅱ型では術後経過を追って次第にインスリン分泌や耐糖能の低下が著明となりグルカゴン分泌はかえって亢進していわゆる Sandmeyer 型糖尿病を発現してくることが明らかにされている。

このように血糖調節の主なホルモンであるインスリン及びグルカゴンを分泌する脾と、その標的臓器である肝のどちらか一方を切除しても糖代謝は多様な変動を示すが、これら両臓器の同時切除に際しては、糖代

謝は更に複雑な変動を示すものと考えられる。事実、Cornell⁵⁾ は実験的に rat を用い67%の肝切除を施行したところ、門脈中の高インスリン、高グルカゴン血症を認め、これは acute liver injury に対する脾ホルモン分泌の亢進であると報告している。この事については、脾広範切除後の肝グリコーゲン含有量低下による血糖の低下、あるいは肝再生因子としての脾ホルモン分泌反応等の様々の考察がなされている。本研究でも肝単独切除の術後早期には門脈血中のこれら両ホルモンの上昇が認められた。しかるに Caruana³⁾ らは肝切除の前後には脾よりのインスリン及びグルカゴン分泌に有意差はみられず、72%肝切除後の残存肝ではインスリン及びグルカゴン摂取率が増加し、血糖値は低下したと報告している。

インスリンは正常の肝を一回通過することによりその40～50%が分解されるとされているが、肝でのインスリン分解酵素は主に肝細胞内に存在しており、インスリンの分解にとって個々の肝細胞膜との接触が最初の過程であるならば、大量肝切除を行うこの過程が阻害され、肝でのインスリン分解能が低下するものと考えられる。本研究の肝臓同時切除群においても、術後早期には脾単独切除群に比し門脈血中インスリン値の増加と肝でのインスリン摂取率の低下がみとめられ、肝静脈並びに末梢静脈血中インスリン値は比較的良好に維持されており、これによって術後早期には血糖が正常に保たれ、糖尿病の発現が遅延あるいは減少したのと考えられる。

一方、グルカゴンに関しては、Itatsu⁹⁾ らは実験的に犬の脾広範切除直後より急激な血糖値の低下と、門脈血中 IRG の増加を認め、肝切除量が広範になるほど門脈血と肝静脈血中の IRG 隔差が増大することを指摘し、残存肝のグルカゴン需要増加を指摘している。本研究でも脾広範切除後、術後早期には門脈血中グルカゴン値の上昇と肝での摂取率の増加が認められ、肝静脈血中グルカゴン値は低下したが、これは脾広範切除による糖新生の障害や血糖値の低下に対してグルカゴンが残存肝に積極的に取り込まれる事によって糖新生を促し、血糖値の維持のために作用したものと考えられる。

尚、肝臓同時切除におけるかかるインスリンやグルカゴン動態の変動が肝再生に如何に影響を及ぼすかは興味ある問題であり、共同研究者の須崎²⁴⁾ は70%肝切除に92%以上の脾の大量切除を併施すると、肝再生は著明に抑制され、術後の肝機能の増悪と回復の遷延を

きたし、肝不全で死亡するものが多いことを明らかにしており、さらにこのような変化は特に糖尿病発現例で著しいことを報告している。

以上、本研究では膵の切除量に応じてインスリン及びグルカゴン分泌の低下が認められたが、肝切除の併施により、残存肝におけるグルカゴン摂取率は増加し、末梢血中グルカゴン値は低下する。一方、残存肝におけるインスリン摂取率は低下して末梢血中インスリン値は比較的良好に維持され、膵単独切除群に比し糖尿病の発現が遅延あるいは減少するものと考えられた。

結 語

雑種成犬を用いて全膵の50%以上の膵広範切除を行い、同時に70%又は40%の肝切除を併施して10週生存したものにつき経時的に耐糖能、膵内分泌機能、肝でのIRI及びIRG摂取率並びに肝機能の推移を検索して糖代謝の変動や糖尿病の発現について検討し、次の結果を得た。尚、本研究ではいずれの動物にもインスリンの投与は行っていない。

1) 10週生存率：92%以上膵切除兼40%肝切除あるいは92%以下膵切除兼70%肝切除で、60%以上の10週生存率が得られており、これが肝膵同時大量切除の許容限界と考えられた。

2) 肝膵同時切除後の糖代謝の変動と糖尿病の発現：

i) 92%以上膵切除：92%以上の膵単独切除では術後早期より糖尿病が発現し、膵のIRI及びIRG分泌量は著明に低下したが、これに70%又は40%肝切除を併施すると末梢血中のIRGは低下したが、IRIは比較的良好に維持され糖尿病の発現は明らかに遅延した。

ii) 74~92%膵切除：74~92%の膵単独切除では術後早期の耐糖能は良好に維持されていたが、経時的に低下して術後8週以後にいわゆるSandmeyer型糖尿病を発現した。しかし、これに70%又は40%肝切除を併施すると、術後10週までの観察では糖尿病の発現がみられなかった。

iii) 74%以下の膵切除：肝切除併施の有無に関係なく耐糖能は良好に維持された。

以上肝膵同時大量切除後には、膵単独切除後に比し糖尿病の発現が遅延あるいは減少することが明らかにされたが、その機序として、肝の同時切除により、肝でのIRG摂取率は増加し、血漿グルカゴン値は低下するが、肝でのIRI摂取率は低下して血清インスリン値は比較的良好に維持され、これによって糖尿病の発現率が低下したのと考えられた。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜った水本龍二教授に深甚なる謝意を表しますとともに、御協力戴いた三重大学第1外科の諸先生に感謝いたします。

尚、本論文の要旨は第85回日本外科学会総会、第25回日本消化器病学会総会及び第27回日本糖尿病学会総会にて発表した。又、本研究の一部は昭和58年度科学研究費補助金（一般研究C、課題番号58570533）によった。

参 考 文 献

- 1) Bucher NLR, Swaffield MN : Regulation of hepatic regeneration in rats by synergic action of insulin and glucagon. *Proc Natl Acad Sci*, **72** : 1157-1160, 1975.
- 2) Caruana JA, Goldman JK, Gage AA, et al : Insulin, glucagon and glucose in the regeneration response of the liver. *Surg Gynecol Obstet*, **153** : 726-730, 1981.
- 3) Caruana JA, Gage AA : Increased uptake of insulin and glucagon by the liver as a signal for regeneration. *Surg Gynecol Obstet*, **150** : 390-394, 1980.
- 4) Conn JW : The spontaneous hypoglycemia importance of etiology in determining treatment. *JAMA*, **115** : 1669-1675, 1940.
- 5) Cornell RP : Hyperinsulinemia and hyperglucagonemia in fasted rats during liver regeneration. *Am J Pathol*, **240** : E112-118, 1981.
- 6) Duguay LR, Orloff MJ : Role of the pancreas in regulation of liver regeneration in dogs. *Surg Forum*, **28** : 387-390, 1977.
- 7) 五島博道 : 膵広範切除後糖尿病の病態生理の研究、特に Sandmeyer 型糖尿病における糖代謝並びに膵島の変化について。 *日外会誌*, **80** : 542-551, 1979.
- 8) 本庄一夫 : 膵全摘手術に就いて。 *手術*, **4** : 399-403, 1950.
- 9) Itatsu T, Kishimoto T, Ukai M, et al : The release and metabolism of pancreatic hormones after major hepatectomy in the dog. *Endocrinol Jpn*, **26** : 319-324, 1979.
- 10) 岩崎 誠 : 膵広範切除後糖尿病の特性、特に Sandmeyer 型糖尿病におけるインスリン代謝と膵グリカゴン分泌について。 *日内泌会誌*, **58** : 248-258, 1982.
- 11) Mering JV, Minkowski O : Diabetes Mellitus nach Pancreasexstirpation. *Arch Exptl Pathol Pharmacol*, **26** : 371-387, 1889.
- 12) 水本龍二, 八杉八郎, 本庄一夫 : 膵広範切除後の糖代謝と膵内分泌機能の変動—特に Sandmeyer 型糖尿病。 *医学のあゆみ*, **86** : 847-848, 1973.
- 13) Mizumoto R, Kawarada Y, Goshima H, et al : Carbohydrate metabolism and endocrine function in the pancreas remnant after major pancreatic

- resection. *Am J Surg*, **143**: 237-243, 1982.
- 14) 永川宅和, 磯部次正, 宮崎逸夫: 胆嚢癌の根治術式について, 特に術式の選択を中心として. *消化器外科*, **4**: 1117-1122, 1981.
 - 15) Naunyn B: *Der Diabetes Mellitis*. 2 Aufl Holder Vienna, **128**, 1906.
 - 16) 野口 孝: 閉塞性黄疸における肝予防備力と肝切除限界の研究. *日外会誌*, **80**: 931-940, 1978.
 - 17) O'Sullivan JB, Snyder PJ, Sporter AC, et al: Intravenous glucose tolerance test and it's modification by pregnancy. *J Clin Endocrinol*, **31**: 33-37, 1970.
 - 18) Price JB, Takeshige K, Martin HM, et al: Glucagon as the portal factor modifying hepatic regeneration. *Surg*, **72**: 74-82, 1972.
 - 19) Priestley JT, Comfort MW, Randcliffe J: Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet cell adenoma. *Ann Surg*, **119**: 211-221, 1944.
 - 20) Sandmeyer W: Unter die Folgen der Partiellen Pankreasextirpation beim Hund. *Zeitschrift Biol*, **31**: 12-85, 1895.
 - 21) 世古口努: 脾広範切除後の糖代謝と残存脾島の変化, 特に Sandmeyer 型糖尿病における脾島D細胞について. *日内泌会誌*, **57**: 891-902, 1981.
 - 22) Startzl TE, Beart RW, Putnam CW, et al: Hepatic trisegmentectomy and other liver resections. *Surg Gynecol Obstet*, **141**: 429-437, 1975.
 - 23) Startzl TE, Porter KA, Jones AF, et al: The effect of splanchnic viscera removal upon canine liver regeneration. *Surg Gynecol Obstet*, **147**: 193-207, 1978.
 - 24) 須崎 真: 肝脾同時大量切除の研究, 特に手術許容限界と肝機能の変化並びに造再生について. *日外宝*, **56**: 46-61, 1987.
 - 25) 玉置久雄: 脾広範切除後の糖代謝と残存脾内分泌機能の変化, 特に Sandmeyer 型糖尿病における抗インスリン系機能の変動について *日内泌会誌*, **56**: 962-972, 1980.
 - 26) 高崎 健, 小林誠一郎, 羽生富士夫: 拡大肝右葉切除兼脾頭十二指腸切除により切除し得た胆嚢癌5例の検討. 胆嚢癌5例の検討. 胆と脾, **7**: 923-932, 1980.
 - 27) 山崎芳生: 出血ショック下肝切除限界の研究. *日外宝*, **51**: 144-158, 1982.
 - 28) 矢野隆嗣: 脾再生の実験的研究, 犬脾広範切除後残存脾の形態的再生と機能的回復. *日外会誌*, **86**: 470-481, 1985.
 - 29) 横山育三: 胆嚢癌. *日消外会誌*, **12**: 381-386, 1979.
 - 30) Wangenstein OH: Cancer of the esophagus and stomach. In: *Proceedings 3rd Natl. Cancer Conference*, **94**. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1951.