

氏 名 (本籍) こ ばやし たかし
小 林 節

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 4 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 9 年 2 月 2 2 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 4 9 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 血 糖 変 化 に 対 す る 膵 外 性 グ ル カ ゴ ン の 分 泌 反 応 に
関 す る 臨 床 的 お よ び 実 験 的 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 後 藤 由 夫 教 授 石 森 章

教 授 吉 永 馨

論 文 内 容 要 旨

近年、膵全摘犬の実験から膵グルカゴンと免疫学的に区別できないグルカゴン免疫反応物質の存在が明らかにされ、膵外性グルカゴンと呼ばれている。この膵外性グルカゴンは膵以外の消化管に広く存在することが知られ、最近では唾液腺や脳内にも存在することが知られている。しかし、この膵外性グルカゴンの分泌調節に関しては未だ必ずしも明らかにされていない。一方、膵グルカゴンの分泌は血糖の変化により強く影響されることが知られており、血糖値の変化は膵グルカゴン分泌に影響を及ぼす種々の要因のうち最も重要なものの1つと考えられる。そこで、血糖変化が消化管にある膵外性グルカゴンの分泌にどのような影響を与えるかを検討するため、以下のように臨床研究および動物実験を行なった。

実 験 方 法

今日、膵外性グルカゴンと膵グルカゴンは免疫学的に区別して測定できないため、膵外性グルカゴンの分泌動態の研究は膵を全摘した状態で実施した。臨床研究では膵全摘をうけた3症例に対して実験を行なった。症例1は54歳、男で、10年前に膵頭部のインスリノーマの診断で膵全摘をうけた。症例2は49歳、男で、13年前に胃癌の膵浸潤として膵全摘と胃全摘をうけた。症例3は61歳、男で、4年前に膵頭部癌の診断で膵全摘をうけた。これらの症例に、一晚絶食後、50g経口ブドウ糖負荷試験、インスリン負荷試験(0.1単位/kg静注)およびアルギニン負荷試験(10%アルギニン溶液を10ml/minで30分間持続注入)を行ない、経時的に肘静脈より採血した。動物実験では犬を用い、膵全摘の約1時間後(急性実験群)と、膵全摘後約1週間インスリン欠乏下に飼育後(慢性実験群)の2群に分けた。ブドウ糖投与は、急性実験群では20%ブドウ糖5ml急速静注後2ml/minで20分間静脈内持続注入した。慢性実験群では20%ブドウ糖60mlを急速静注したものおよび20%ブドウ糖5ml急速静注後2ml/minで40分間持続注入した。なお別に無麻酔下でブドウ糖2g/kgを経口投与した。インスリン投与は、急性実験群で0.6単位/kg急速静注後0.02単位/kgで120分間持続注入したものと、慢性実験群で0.4単位/kg急速静注後0.04単位/kgで120分間持続注入した群に分けた。その他、2-deoxyglucose(300mg/kg急速静注)投与および門脈一下大静脈吻合し肝動脈も結紮し肝を空置して血糖を下降させる実験も行なった。経時的に門脈より採血し、血漿グルカゴン(IRG)と血漿インスリン(IRI)を測定した。また、大腿動脈より採血し血糖を測定した。ただし、無麻酔下の慢性実験群では経口ブドウ糖負荷試験時に頸静脈より採血し、血漿IRG、IRIおよび血糖を測定した。IRGはグルカゴンに特異的な抗体(G21)を用いdextran-charcoal法により、IRIは二抗体法により免疫学的に測定した。血糖

は glucose oxidase 法により測定した。

成 績

脾全摘の症例での 50g 経口ブドウ糖負荷試験では、2 例中 1 側に血漿 IRG の増加がみられたが、他の 1 例では変化がなかった。次に、インスリン静注により血糖を 50mg/dl 以下に低下させても、またアルギニン静注しても血中 IRG には変化がみられなかった。

次いで、犬を用いた急性実験では、ブドウ糖を静注して高血糖にしても門脈中の IRG には変化がみられなかった。さらに、インスリン投与によって低血糖としたり、2-deoxyglucose 投与による細胞内のブドウ糖を欠乏させたり、門脈-下大静脈吻合に肝動脈結紮を加え肝を空置して血糖を下降させても、いずれの場合でも門脈中の IRG には変動がみられなかった。

さらに、犬の慢性実験において、約 1 週間インスリン欠乏状態でブドウ糖を急速静注あるいは持続投与により高血糖にしても、血中 IRG には変動がみられなかった。また、インスリン静注により血糖を下降させても、2-deoxyglucose を投与しても血中 IRG には変動がみられなかった。

結 論 お よ び 結 語

以上の臨床および動物実験の成績より、脾外性グルカゴンの血糖変動に対する分泌反応は、従来知られている脾グルカゴンの分泌動態とは全く異なることが知られた。これまでの脾外性グルカゴンの分泌に関する報告と考え合わせると、脾外性グルカゴンは血糖の変化よりは、血中アミノ酸の変動、消化管ホルモンやカルシウム拮抗剤などの投与に対して、より敏感に分泌されることが想定された。従って、脾外性グルカゴンの病態生理的意義は脾グルカゴンのそれと甚だ異なっていると考えられる。

審査結果の要旨

膵外性グルカゴンは消化管に広く存在するがその分泌機序については不明の点が多い。この研究は血糖の変化が膵外性グルカゴンの分泌にどのような影響を与えるかを闡明するために行ったものである。研究方法としては膵全摘手術を受けた3症例と膵全摘犬を対象として、グルコース負荷、インスリン負荷試験などを行って血漿グルカゴンの変動を検討した。血漿グルカゴンはグルカゴンに特異的な抗体（G21）を用い dextran-charcoal 法により、血漿インスリンもRIA法により測定しつぎのような成績を得たという。

膵全摘症例2例に50g GTTを行い1例に血漿グルカゴンの増加を認めたが、インスリン静注により血糖を下降させても、またアルギニンも静注しても血漿グルカゴンには全く変動は認められなかった。犬を用いた実験ではグルコース静注による高血糖、インスリンによる低血糖、また2-deoxyglucose投与によっても門脈血中のグルカゴン値には変動は認められなかった。これらの成績より、膵外性グルカゴンの動態は血糖の変動に応じて分泌反応を示す膵性グルカゴンとは異ると結論している。

この研究は膵外性グルカゴンの分泌反応が膵グルカゴンと異なることを明かにしたものであり学位授与に値する。