

Title	移植膵の血糖制御機構に関する基礎的検討－A, B両細胞の分泌動態からの解析
Author(s)	後藤, 満一
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33491
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	後藤 満一
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5766 号
学位授与の日付	昭和 57 年 7 月 29 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	移植膵の血糖制御機構に関する基礎的検討 —A, B 両細胞の分泌動態からの解析
論文審査委員	(主査) 教授 神前 五郎 (副査) 教授 熊原 雄一 教授 垂井清一郎

論文内容の要旨

重症糖尿病の主な死因は腎不全で代表される microangiopathy に起因し、しかもこの microangiopathy の発症進行は血糖の不完全なコントロールによるものとされている。そこでより完全な replacement treatment の 1 つとして膵移植が臨床的にも試みられるようになった。手術手技は 1978 年以降、主として膵体尾部を腸骨窩に異所性に移植する方法がとられている。本術式では膵は 1) 神経遮断 2) 大循環灌流 3) 膵容量の減少という非生理的な状態になる。しかし、この術式の妥当性、ならびに拒絶反応にともなう変化について内分泌学的な観点からの詳細な検討はなされていない。

したがって著者は血糖制御機能がこれらの非生理的な状態でどのように影響されているかをまず自家移植犬で検討し、ついで同種移植犬を用いて拒絶反応の過程での変化を検討した。

[方法]

8—24kg の雑種成犬 35 頭を単開腹群 (n=5)、膵切除群 (n=10)、自家移植群 (n=7)、同種移植群 (n=13) の 4 群にわけ実験をおこなった。膵切除群では膵右葉を切除して左葉のみを残し、自家及び同種移植群では膵全摘後、膵左葉のみを右腸骨窩に移植した。血管吻合は移植膵脾動脈を recipient の総腸骨動脈と端々に、脾静脈を総腸骨静脈と端側に吻合した。膵管は右腎を摘出した後、尿管と吻合した。免疫抑制剤は一切使用しなかった。

内分泌反応の検索は一晩絶食後、ペントバルビタール麻酔下に 0—60 分にわたる経静脈的ブドウ糖負荷試験 (IVGTT, 0.3g/kg) とひきつづいておこなう 60—180 分のインスリン負荷試験 (ITT, 0.5—2.0U/kg) をおこない、IVGTT におけるインスリン (IRI) 及び C-ペプチド (CPR) 分泌反応と ITT におけるグルカゴン (IRG) 分泌及び CPR 分泌抑制反応を検討した。この検査を単開腹群では術前、

術後1週目に、膵切除及び自家移植群では術前、術後1、2、4、8、12週目にまた同種移植群では術前にdonorで、術後1、2週目にrecipientで施行した。血糖はOTB法で、IRIはPhadebas kit、CPRは犬C-ペプタイド特異抗体（矢内原）を用い、またIRGは膵グルカゴン特異抗体AGS18を用いRIAにて測定した。耐糖能はAmatuzioらの方法によりK値で示した。

〔結果〕

1. 単開腹群、膵切除群及び自家移植群における膵内分泌機能の比較

単開腹群では術前、術後膵内分泌機能に有意の差はなかった。膵切除群と自家移植群では術後1週目におこなったIVGTTにおいて $\Sigma\Delta\text{IRI}$ 、 $\Sigma\Delta\text{CPR}$ もまたK値も術前の約50%に低下したが両群間に有意の差は認められなかった。また同時におこなったITTではCPR分泌抑制とIRG分泌増加が認められた。IRGの最大変化量及び $\Sigma\Delta\text{IRG}$ は両群において術前値と差なくグルカゴン分泌能は温存された。両群において早期に低下したインスリン分泌能は12週を経ても改善されなかったが、K値でみた耐糖能は術後8週目に術前値に復した。

2. 同種移植群における膵内分泌機能の推移

術後1週目までは全例においてFBSは正常に維持されたが2週目にはいり急峻なFBSの上昇とともに拒絶された群（ $n=8$ ）と2週目にはいりFBSは軽度上昇したが比較的長期機能を保持した群（ $n=5$ ）にわかれた。両群とも1週目では同時期の自家移植群と同様にインスリン分泌能は低下し、グルカゴン分泌能は保持された。これらの反応は移植膵の急性拒絶とともに完全に消失した。一方、慢性拒絶反応群ではIVGTT時の $\Sigma\Delta\text{IRI}$ は術前816、1週目236、2週目 $62\mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{ml}$ と漸減したのに対し、ITT時の $\Sigma\Delta\text{IRG}$ は4940、7660、13650 $\text{pg}\cdot\text{min}/\text{ml}$ と漸増した。すなわち移植初期及び慢性拒絶時においてインスリン分泌能とグルカゴン分泌能に解離が認められた。

〔総括〕

1. 異所性部分膵自家移植における膵内分泌機能を血糖変化に対応するインスリン、グルカゴン分泌の面から検討した結果、インスリン分泌能は移植膵の体積の減少に応じて術前値（全膵）の約50%に低下したがグルカゴン分泌能は術前値と同等で維持されることが明らかとなった。この低下したインスリン分泌能は長期にわたり回復しなかったがK値でみた耐糖能は術後8週頃より回復した。これらの変化は同容量を温存し膵切除をおこなった群でも観察され、異所性移植にともなう変化ではないことがわかった。

2. 異所性部分膵同種移植におけるインスリン、グルカゴン分泌能を検索した結果、インスリン分泌能は拒絶反応の進行にともない低下したが、グルカゴン分泌能は維持された。すなわち、拒絶反応におけるA、B両細胞の反応性に差がみられた。

以上の結果から免疫抑制手段の問題は残るが、異所性移植にともなう神経遮断、移植膵静脈大循環灌流は血糖制御に関して重要な因子ではなく、本術式は内分泌学的に充分臨床応用出来るものと結論された。

論文の審査結果の要旨

本研究は異所性部分膵移植における問題点をインスリン及びグルカゴンのbihormonalな分泌動態よりあきらかにしたものである。すなわち自家移植，同種移植のいずれにおいても移植膵の神経遮断および移植膵静脈の大循環灌流は血糖調節機能に障害をあたえないこと，および同種移植において拒絶反応でのA，B両細胞の反応性に解離のあることをあきらかにした。したがって本研究は現行の臨床膵移植手技の一応の妥当性をあきらかにした点で極めて有意義で価値が高い。