



Title	Insulin pretreatment protects the liver from ischemic damage during Pringle's maneuver
Author(s)	森本, 芳和
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41060
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	もり 森 もと 本 よし 芳 かず 和
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 4 4 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 11 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Insulin pretreatment protects the liver from ischemic damage during Pringle's maneuver (プリングル法施行時インスリン前投与の肝虚血障害緩和に関する実験的研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松田 暉 (副査) 教 授 門田 守人 教 授 高井 義美

論 文 内 容 の 要 旨

【背景ならびに目的】

肝外科手術において、術中出血量を減少させる目的でプリングル法、すなわち肝門部一括遮断(portal triad clamping, PTC)が頻用されている。PTCは安全な手技ではあるが、虚血肝に及ぼす影響あるいは安全な遮断時間については未だ論議のあるところである。

一方、肝細胞内のエネルギー状態、すなわちアデノシン-三リン酸(ATP)の維持が、虚血再灌流後の肝機能の回復に重要であることは周知である。虚血中のATPの減少を抑制する試みは諸家により報告されているが、ATP産生量を増加させる試みはいまだなされていない。肝虚血中のATP供給は、解糖系によってのみなされるが、解糖系は栄養状態(摂食、絶食)あるいはホルモン(インスリン、グルカゴンなど)により制御されている。解糖系で最も重要な律速酵素はphosphofructo-1-kinase (PFK-1)であり、この酵素はインスリンにより賦活化されることが報告されている。

本研究では、PTC施行前のインスリン投与が解糖系を賦活化し、虚血肝のATPの減少を緩和し得るか、また再灌流後の肝機能の回復に寄与しうるか否かにつき検討した。

【方法】

至適インスリン投与量および時間の決定：ブドウ糖にインスリンを溶解したGlucose/Insulin (G/I) 液 (G/I比それぞれ1/4, 1/8 および 1/16) を摂食ラット(体重200-250 g)に投与し、経時的に血糖値(BG)を測定した。また、PFK-1活性の指標であるfructose 2,6-bisphosphate (F-2,6-BP)を測定し、至適インスリン投与量および時間を決定した。グループ：ラットを以下の3群、すなわち24時間の絶食を行った絶食群、自由摂食させた摂食群、自由摂食させたラットにインスリンを前投与したインスリン投与群に分類した。インスリン投与は、G/I=1/16液を用い、その投与量は12 U/kg/30分である。各群のPTC施行前のF-2,6-BPを測定した。

PTC：肝動脈を結紮離断後、血管クリップにて門脈血流を30分遮断した。PTC施行中およびPTC解除後30分までの胆汁流量、ATP量、乳酸量を測定した。さらに、PTC解除30分後の血清AST、LDHおよびICGクリアランスを

測定した。

【成績】

1. $G/I=1/4$ および $1/8$ では、注入10分以内に BG が 400 mg/dl 以上となった。 $G/I=1/16$ では BG は 300 mg/dl 以下に維持された。 $G/I=1/16$ 投与により、F-2,6-BP 値は30分でプラトーに達した。
2. PTC 施行前の F-2,6-BP は、絶食群、摂食群、インスリン投与群の順に、 6.2 ± 3.8 , 55.6 ± 10.6 , $122.2 \pm 31.3\text{ nmol/g}$ 肝であった（インスリン vs. 摂食： $P < 0.01$, インスリン vs. 絶食： $P < 0.001$ ）。
3. PTC 施行30分後の肝組織内の乳酸値は絶食群、摂食群、インスリン投与群の順に 50 ± 4 , 128 ± 5 , $182 \pm 20\text{ }\mu\text{mol/g}$ 肝であった（インスリン vs. 摂食： $P < 0.01$, インスリン vs. 絶食： $P < 0.001$ ）。
4. PTC 前の ATP 量は3群間に差はなかった。PTC10分後では ATP 値はインスリン群で有意に高く維持され、絶食群、摂食群、インスリン投与群の順に、 $2.71 \pm 0.74\text{ }\mu\text{mol/g}$ 肝（PTC 前の25.8%）、 3.37 ± 0.88 （32.1%）、 4.73 ± 1.08 （45.0%）であり（インスリン vs. 摂食： $P < 0.05$, インスリン vs. 絶食： $P < 0.01$ ），再灌流後 ATP レベルはすぐに虚血前の値に回復した。
5. 再灌流後の胆汁の回復はインスリン投与群、摂食群、絶食群の順に良好であった（インスリン vs. 摂食： $P < 0.005$, インスリン vs. 絶食： $P < 0.0001$, 摂食 vs. 絶食： $P < 0.0005$ ）。
6. ICG クリアランスにおいてもインスリン投与群は、他の2群に比べ、 k 値, R_{15} （%）それぞれにおいて有意に肝機能が維持されていた（インスリン vs. 摂食： $P < 0.05$, インスリン vs. 絶食： $P < 0.01$ ）。
7. 血中逸脱酵素 AST および LDH においてはインスリン投与群は絶食群に比べ障害が緩和されていた（インスリン vs. 絶食： $P < 0.05$ ）。

【総括】

- 1) 摂食肝へのインスリン投与により、F-2,6-BP の有意の上昇が見られ、解糖系を賦活化することが示された。2) PTC 施行前のインスリン投与は、虚血肝の ATP の減少の程度を緩和した。3) インスリンの PTC 前投与は、再灌流後の胆汁排泄量、ICG クリアランス、逸脱酵素において、インスリン非投与摂食群、絶食群より良好な結果を示した。4) 以上より、プリングル法施行における肝虚血前のインスリン投与は、虚血後の肝機能の回復ならびに肝障害の緩和に寄与しうると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、肝切除時に頻用されるプリングル法施行後の肝機能障害の緩和を目的とした基礎的研究である。プリングル法、すなわち portal triad clamping (PTC) は術中出血量を減少させる目的で頻用されているが、PTC の施行が細胞内のエネルギー状態、とりわけアデノシン-三リン酸 (ATP) を枯渇させ、その結果、術後の肝不全を惹起する一因と考えられている。そこで、虚血時の唯一の ATP 産生系である解糖系がインスリンにより賦活化されることに着目し、インスリンの PTC 前投与が虚血中の肝障害の緩和ならびに再灌流後の肝機能の回復に寄与しうるか否かにつき検討した。その結果は、摂食肝へのインスリン投与により、解糖系の活性化の指標である Fructose-2,6-bisphosphate の有意な上昇が見られ、解糖系を賦活化することが示された。また、PTC 施行前のインスリン投与により、虚血肝の ATP の減少の程度が緩和された。さらに、インスリンの PTC 前投与は、再灌流後の胆汁排泄量、ICG クリアランス、肝逸脱酵素において、インスリン非投与に比し良好な結果を示した。

以上の結果は、プリングル法施行における肝虚血前のインスリン投与が、虚血中の肝障害の緩和ならびに虚血後の肝機能の回復に寄与しうる可能性を示したものと考えられ、虚血再灌流障害の研究における新しい知見であり、本研究は学位に値するものとする。