

肺結核症における外科療法施行前後の 膵臓機能に関する研究

第 2 編

実 験 的 研 究

岡山大学医学部第二外科教室 (主任: 前 津田誠次名誉教授)
現 砂田輝武 教授)
国立岡山療養所厚生技官 (所長: 市 村 丑 雄 博 士)

専攻生 荒 木 安 彦

[昭和34年5月22日受稿]

目 次

第1章 緒 言	第3節 葡萄糖二重負荷試験について
第2章 実験材料, 実験方法	第4節 組織学的所見について
第3章 実験成績	第4章 総括及び考按
第1節 血液ジアスターゼについて	第5章 結 論
第2節 血糖について	

第1章 緒 言

私は前編において、手術適応として選んだ肺結核患者の術前後の膵機能を生化学的に検索し、術前においては膵の内外分泌機能の障害は軽微か、或はほとんどみられぬに反し、術後においてはその障害が比較的高度にみられ、一定時日の後には術前の状態に復することを述べた。以上の事実から膵機能の障害は主として胸部手術による外科的侵襲の間接の影響によるものであろうと推論した。

文献に徴するに胸部手術と膵機能の関係については、臨床的に中村⁹⁾、中島¹⁰⁾、大塚³⁾、福内¹¹⁾の報告がみられるが、実験的に検索した報告は未だみられない。よつて私は上記の関係を明らかにするため、家兎に肺切除の侵襲を加え、これが膵の内外分泌機能におよぼす影響を生化学的、組織学的に検索し、一定の成績を得たので報告する次第である。

第2章 実験材料, 実験方法

実験材料は一定飼料で飼育した体重1.5~3kgの成熟雄性家兎を用いた。

血液ジアスターゼ及び血糖値測定は前編と同様な方法で行つた。葡萄糖二重負荷試験は坂井⁴³⁾の方

法、すなわちプロキロ0.5gの葡萄糖を10%水溶液とし90分間隔で2回皮下注射を行い、30分毎に血糖を測定しStaub効果を判定する方法で、採血及び糖負荷試験は12時間以上空腹にした後に行つた。而して血液ジアスターゼは術前、術後3日、7日、14日、21日、28日目に、血糖及びStaub効果は術前、術後1日、3日、5日、7日及び10日目に検索した。膵の組織学的検査は対照、術後3日、7日、14日目に空気栓塞により屠殺した家兎の主として膵体部をとり、10%ホルマリン固定後パラフィン切片作製、ヘマトキシリン、エオジン重染色を施して検した。特にラ氏島の検査にはブアン氏液固定後パラフィン切片を作製し、染色はGomori氏法に拠つた⁴⁴⁾。

家兎の肺切除法は、最初 ether の open drop method による麻酔のもとに平圧開胸して行つたが、家兎は ether に弱く、且つ縦隔は菲薄なため死亡するものが多かつたので、後にはカテーテルを気管切開して挿入し自家製の To and Fro 装置に連結し、手術は局所麻酔の下に行い、とくに開胸中は調節呼吸を行う方法を探つた。この方法を用いてから手術は安全に施行出来、死亡も殆んどみなかつた。開胸は側臥位で第4肋間で行い、1或は2葉を切除

した。

第3章 実験成績

第1節 血液ヂアスターゼについて

家兎血液ヂアスターゼ値は Ottenstein-Baltzer 氏法山形氏変法では、正常値 800~1400 mg% とされている¹²⁾。私の正常家兎における測定値は 800~1100 mg% でほぼこれと一致する成績をえた。

家兎肺切除術後の変動は第1図、第1表に示す如く、術後3日目に上昇を示し、以後漸次下降し14~

21日目になると大体術前値に復する。最も著明な上昇を示した例は、術中血管を損傷し約 40 g の出血をきたしたものである。

第2節 血糖について

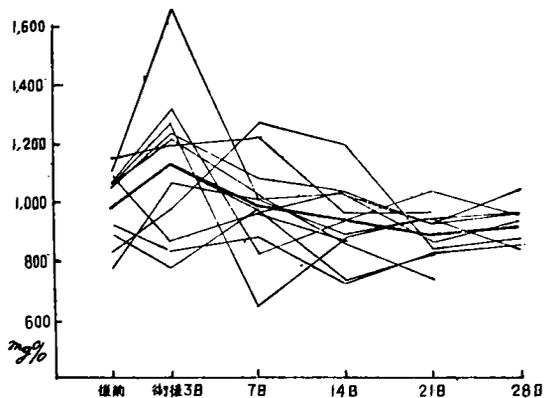
家兎の正常血糖値は大体 100 mg/dl 内外とされている⁴⁵⁾。私の実験でも術前は 75~108 mg/dl を示し諸氏の成績と概ね一致する。

肺切除術後は第1日目に上昇度が最も高く、平均 115 mg/dl であつたが、以後漸次下降し、5~10日目には術前値に復する (第1表、第2図)。

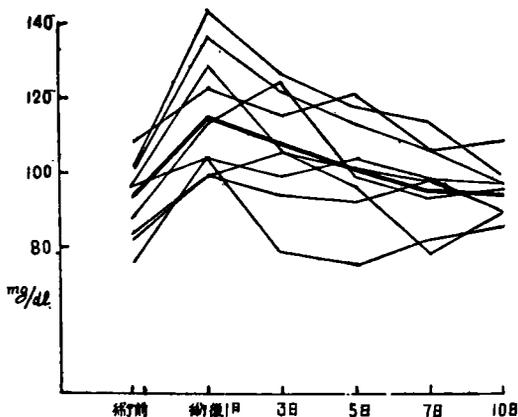
第1表 術後の血液ヂアスターゼ及び血糖の推移

家兎番号	体重	切除部位	血液ヂアスターゼ mg%						血 糖 mg/dl					
			術前	3日	7日	14日	21日	28日	術前	1日	3日	5日	7日	10日
No. 1	1.7kg	右 上 葉	1089	876	964	1047	925	1040	95	128	105	101	98	96
No. 3	1.75	右 上	1075	1221	1019	863	741		96	103	98	104	98	88
No. 5	2.7	右 上 中 葉	1075	1288	659	884	934	960	100	136	121	112	105	96
No. 6	2.05	右 上	1117	1666	1002	885	941	836	101	143	126	118	115	98
No. 7	2.3	右 上 中	678	1071	1002	1033	856	946	83	98	105	96	78	88
No. 8	2.1	右 上	831	969	1280	1200	845	873	75	102	77	74	82	84
No. 9	2.7	右 上	1162	1099	1222	967	963		108	122	114	121	106	108
No. 11	2.0	右 上 中	890	776	974	730	821		87	112	123	98	92	95
No. 12	1.8	右 上	871	1121	969	863	832		81	98	93	91	98	88
No. 13	2.7	右 上	1064	1242	1081	1030	932	960						
No. 15	2.3	右 上	918	832	889	721	830	845						
No. 16	2.5	右 上 中	1085	1321	812	930	1030	948						

第1図 術後血液ヂアスターゼの推移



第2図 術後血糖の推移



第3節 葡萄糖二重負荷試験について

術前はすべて Staub 効果陽性を示すが、術後は陰性に転じ、5~10日後には殆んど陽性に復帰した (第2表)。

第4節 組織学的所見

A) 正常家兎膵の組織学的所見

腺胞構造は明瞭で、腺上皮は骰子形、核は円形ク

ロマチン多量である。腺上皮細胞個々の境界はやや不明瞭である。チモーゲン顆粒は明瞭でない。ランゲルハンス氏島 (以下ラ氏島と略す) は周囲の腺胞と明瞭に区別され、大小種々であるが多くの円形を呈している。H-E 染色では全体が等質性となつてうす赤く染まり、その中に円形の核が散在しているように見える。Gomori 染色によると α , β 細胞は

第2表 術後におけるStaub効果の推移

	体重	切除部	術後1日			3日			5日			7日			10日		
			負荷前	30'	120'	負荷前	30'	120'									
No. 18	2.5kg	右上葉	98 (-)	98	115	103 (-)	110	122	98 (-)	101	123	96 (-)	110	135	88 (+)	110	110
No. 19	2.4	右上中	121 (-)	142	150	106 (-)	121	143	113 (-)	121	150	101 (-)	137	156	98 (+)	131	118
No. 20	2.7	右上	115 (-)	136	148	103 (-)	114	125	111 (-)	132	140	95 (-)	122	156	98 (-)	131	133
No. 22	2.1	右上	98 (-)	103	114	98 (-)	109	121	94 (+)	128	128	93 (+)	138	129			
No. 24	1.9	右上	106 (-)	126	136	93 (-)	112	145	88 (-)	100	122	80 (+)	99	88			
No. 25	2.3	右上中	112 (-)	124	135	106 (-)	122	142	98 (-)	112	118	94 (+)	118	116			

註: Staub 効果陽性は(+), 陰性は(-)で示した。120分値は第2回負荷後30分の血糖値を現わす。

明らかに区別され、α細胞は主としてラ氏島周辺に散在し、β細胞は主に中心部に位置しているものが多い。α細胞は円形或は楕円形で細胞形質は赤色等質状に染色されるものが多いが、顆粒が濃密に現われているものもある。核は円形で偏在性のものが多い。β細胞はα細胞よりやや大きく、胞体は多く円形で細胞形質は蜂窠状にやや淡明に青色に染色されているが、顆粒が認められるものがある。

核は円形でα細胞の核とほぼ同様である。β細胞相互間の境界は不明瞭なものが多い。いわゆる第3の細胞の存在は明らかでない。α、β細胞の数は、20個のラ氏島をかぞえて平均すると、α細胞13.4、β細胞33.6であつた(附図1及び附図2)。

B) 肺切除後家兎膵の組織学的所見

実験成績は空胞形成、腺終末部構造、細胞萎縮等につき総括的に記載し表示する(第3表)。α、β細胞数はラ氏島20個をかぞえ平均した(第4表)。

第3表 術後における膵組織所見

術後日数	家兎番号	空胞形成	腺終末部構造	細胞萎縮
3日	No. 2	(+)	不明瞭	(+)
	No. 29	(-)	不明瞭	(+)
	No. 34	(+)	不明瞭	(+)
7日	No. 10	(-)	明瞭	(-)
	No. 28	(-)	明瞭	(-)
	No. 26	(-)	不明瞭	(+)
14日	No. 23	(-)	不明瞭	(-)
	No. 21	(-)	明瞭	(-)
	No. 27	(-)	明瞭	(-)

第4表 術前及び術後におけるα、β細胞数

術後日数	家兎番号	α細胞数	β細胞数
対照	No. 30	11.4	27.6
	No. 38	14.5	35.6
	No. 39	14.2	37.5
	平均	13.4	33.6
3日	No. 2	17.4	58.1
	No. 34	14.3	34.0
	No. 35	10.8	39.3
	平均	14.1	43.8
7日	No. 31	12.4	30.3
	No. 32	12.1	33.3
	No. 33	13.8	28.0
	平均	12.8	30.3
14日	No. 27	10.8	30.5
	No. 36	14.1	32.1
	No. 37	13.7	19.0
	平均	12.8	30.6

i) 術後3日目における変化

対照に比し腺胞はやや萎縮し、腺上皮細胞間の境界は不明瞭となり、核の消失しているものも相当程度にみられる。胞体には空胞形成しているものが多い。ラ氏島においては、β細胞はより青く等質状に染色される傾向があり、α細胞数14.1、β細胞数43.8でβ細胞数の軽度の増加がみられる(附図3及び附図4)。

ii) 術後7日目における変化

腺胞構造は対照に比較するとやや不明瞭であり、

上皮細胞は個々ばらばらに配列しているように見えるものもあるが、空胞形成はもはや見えず3日後における変化に比すと軽微である。ラ氏島の細胞数は平均して α 細胞12.8、 β 細胞数30.3となり、胞体の性状も対照と大差ない。

iii) 術後14日目における変化

腺実質、ラ氏島に変化はみられずもはや旧に復し対照と変りない。

第4章 総括及び考按

私は正常家兎において、肺切除の侵襲を加え、術後に血液ジアスターゼ値の上昇を一時的に来すことを認め、又血糖及び葡萄糖二重負荷試験においてやはり術後一過性に過血糖と、Staub効果の陰性化することを認めた。一方術後家兎膵の組織学的検索にては、術後血液ジアスターゼ値の上昇する時期には、膵実質に小空胞出現を伴う萎縮性変化を認めた。膵ラ氏島では、過血糖、Staub効果陰性の時期及びその後においても、形態学的には著明な変化を認めることは出来なかつたが、術後早期に β 細胞の軽度の増加が認められた。

私は第1編において、胸部手術後においては血液ジアスターゼ値、血清リパーゼ値、抗トリプシン値が上昇し、膵機能が一時的に障害されることを述べた。そしてこの障害は、術前における膵機能障害の有無、或は術前後に使用する薬物等の影響よりも、手術侵襲そのものが大きな影響を与えるのではないかと推論したが、本実験結果より、肺切除の侵襲が膵機能に大きな影響を与えることが証明されえたとする。

開胸、肺切除の侵襲は上腹部手術と異なり、直接膵傷害を招来するものでないので、膵機能に与える影響は何らかの間接的作用と考えられる。外科侵襲に対する諸生体反応を内分泌学的に観察しようとする試みは最近の傾向である。血液ジアスターゼについては、Tribby⁴⁶⁾はACTH40mgを人に筋注し、血清ジアスターゼ値の上昇を認め、Stumpf & Wilens⁴⁷⁾は家兎にコーチゾンを投与して血清ジアスターゼ値の上昇を、Cope⁴⁸⁾は家兎の両側副腎を摘出して血清ジアスターゼ値の低下を報告している。又コーチゾン投与の場合の膵の変化についても報告がみられる⁴⁷⁾。従つてこの下垂体-副腎系は血液ジアスターゼに影響を及ぼしているものと考えられ、侵襲下の膵外分泌機能障害はホルモン性の影響も考えられる。

膵内分泌機能検査においても、家兎に対する術後の変化は、第1編における臨床成績と同様の成績であり、肺切除の侵襲がかかる変化を起す要因と考えられる。しかし組織学的検査では膵ラ氏島には著明な形態学的変化はなく、術後3日目に β 細胞の僅かな増加がみられたのみであつた。

Staub効果については、その陽性はインスリン増加の結果でなく、生体内のインスリン感受性の亢進を示す結果という人や⁴⁹⁾、過血糖によるインスリンの追加分泌は疑わしいと考える人もあるが⁴²⁾⁵⁰⁾、現在一般に膵内分泌機能検査法と信ぜられ、第1回糖投与により過剰のインスリンを分泌するために、第2回糖投与後の血糖は低くなるものと説明されている。最近選択的 β 細胞障害物質が発見され、 β 細胞と糖尿病の関係が明らかにされて来た。正常家兎では α 細胞は大体13、 β 細胞は38で、 β 細胞が11~16個(1/3~1/4)になると糖尿病を起し、5個以下になると(1/8~1/10)重症の糖尿病になるといわれる⁵¹⁾。これらのことからみると、私の家兎実験におけるStaub効果陰性はインスリンの分泌が不十分であることを現わし、 β 細胞の増加はインスリンの分泌が増加していることを示すもので、相反した成績をえたことになるが、この点について考察してみたい。侵襲をうけた際におこる糖代謝の変化は、下垂体-副腎系ホルモンと密接な接関係を有していることは臨床的にも報告されている³⁸⁾³⁹⁾。又実験的にACTH、コーチゾンを投与した場合の糖代謝についても多くの報告がみられる⁵²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾。そしてこれらのホルモンの膵に与える影響については、これらが大量与えられる時にはラ氏島に変化を与え糖尿病を発症さすようである⁵⁴⁾⁵⁵⁾。この原因については従来二つの説が唱えられている。その一つは直接 β 細胞を障害して糖尿病をおこす説であり、他の一つは組織の含水炭素代謝に影響して、インスリン要求量を増大させる結果ラ氏島細胞の過労がおこり、その消耗のために糖尿病が発症するという説であり、現在ではむしろ後者の説が有力である。これらの事から考えてみると、肺切除の侵襲は下垂体-副腎系の機能亢進を惹起して、糖新生を促進、末梢における糖利用を減退せしめる結果、過血糖、糖同化機能の低下及びインスリンに対する要求上昇がおこるものと思われ、多くの場合膵はこの要求上昇に対して追加のインスリンを分泌することによつて代償するものと思われる。それ故にTribby⁴⁶⁾はACTH或いはコーチゾン療法を中止した時に、時々患者はイ

ンスリン過生産の結果低血糖を経験することがあるといっている。家兎の術後に一時 β 細胞の増加をみるのは、このようなインスリンに対する要求上昇のためではないかと思われる。そしてこの時期にはインスリンの過分泌を起しても、なお下垂体-副腎系の反応が強いために比較的インスリン欠乏をおこし Staub 効果は陰性になるのではないかと想像される。

第5章 結 論

(1) 血液デアスターゼ値は肺切除後3日目に最も著明に上昇し、血糖値は術後1日目に最高値を示した後漸次下降して、血液デアスターゼ値は14~21日目、血糖値は5~10日目に術前値に復した。葡萄糖二重負荷試験による Staub 効果は術後陰性を示すが5~10日には陽性になった。

(2) 組織学的所見では、術後3~7日目に実質細

胞の萎縮性変化が認められ、ラ氏島では著明な形態学的変化は認められなかったが、術後3日目には β 細胞の軽度の増加を認めた。

これらの所見は7~14日目には正常の状態に復する。

(3) 以上の所見より、家兎における肺切除後には膵内、外分泌機能の軽度の障害が認められる。しかしこれらの変化は一定時日の後には正常に復する。

拙筆するにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った津田誠次名誉教授、砂田輝武教授に深甚なる謝意を捧げると共に、直接御指導を受けた国立岡山療養所長市村丑雄博士、佐藤章医務課長、油原憲一郎病理検査科長及び西純雄外科医長に感謝の意を表する。

文 献

- 1) 岡田：結核，13，609（昭和10年）
- 2) 柳沢：結核，11，265（昭和8年）
- 3) 大塚：名古屋医学，66，245（昭和27年）
- 4) 青山：日消誌，49，（昭和27年）
- 5) 中村：医学研究，28，4024（昭和33年）
- 6) Mahaffey & Howard：Arch. Surg. 70，348（1955）
- 7) Warren：J. A. M. A. 154，803（1954）
- 8) 安藤：東北医誌，57，183（昭和33年）
- 9) 中村：結核，31，増刊号，202（昭和31年）
- 10) 中島：医療，9，531（昭和30年）
- 11) 福内：日消誌，55，682（昭和33年）
- 12) 山形：日本医事新報，1459，1226（昭和27年）
- 13) 芋川：海軍軍医会雑誌，16，（昭和2年）
- 14) Fuld u. Gross：Arch. exper. Path.（1908）
- 15) 藤山：岡医誌，53，1860（昭和16年）
- 16) 三沢ほか：臨床検査の実際，医学書院（昭和31年）
- 17) 山形：日本臨床，10，133（昭和27年）
- 18) 伊藤：東北医誌，38，151（昭和23年）
- 19) 横：日本臨床結核，7，152（昭和23年）
- 20) 西野：大阪大学医学雑誌，7，329（昭和30年）
- 21) Nesawetha u. Hohenschutz：Tbk. Arzt 5，317（1951）
- 22) 谷口：日消誌，49，43（昭和26年）
- 23) 砂田：胸部外科，4，72（昭和26年）
- 24) 八塚：胸部外科，4，72（昭和26年）
- 25) 西：臨床外科，7，275（昭和27年）
- 26) 三上：胸部外科，11，261（昭和31年）
- 27) 鈴木：胸部外科，4，274（昭和26年）
- 28) Katsch：Münch. Med. Wschr. 505（1934）
- 29) 渡辺：名古屋医学，70，242（昭和30年）
- 30) 武下：麻酔，7，156（昭和33年）
- 31) 渡利：日胸外誌，5，730（昭和32年）
- 32) 古賀：胸部外科，7，851（昭和29年）
- 33) Hood：J. Thor. Surg. 36，729（1958）
- 34) 山口：結核研究の進歩，9，119（昭和30年）
- 35) 石田：結核，31，増刊号，29（昭和31年）
- 36) Nuti：Ann. Ist. C. Foranini 13，43（1952）
（結核文献抄録速報による）
- 37) 清水：結核，9，449（昭和6年）
- 38) 渋沢：最新医学，10，260（昭和30年）
- 39) 齊藤：日外誌，56，489（昭和30年）
- 40) Elmann：Ann. Surg. 130，703（1949）
- 41) Evans：Ann. Surg. 134，588（1951）
- 42) 小坂：総合医学，8，916（昭和26年）
- 43) 坂井：神戸医誌，5，1226
- 44) Gomori：Amer. J. Path. 17，397（1941）
- 45) 藤原：岡医誌，54，1819（昭和17年）
- 46) Tribby：Amer. J. Clin. Path. 22，855（1952）
- 47) quoted by Bourne：Lancet 2，1209（1958）
- 48) Cope：Endocrinology 25，236（1939）

荒木論文附図

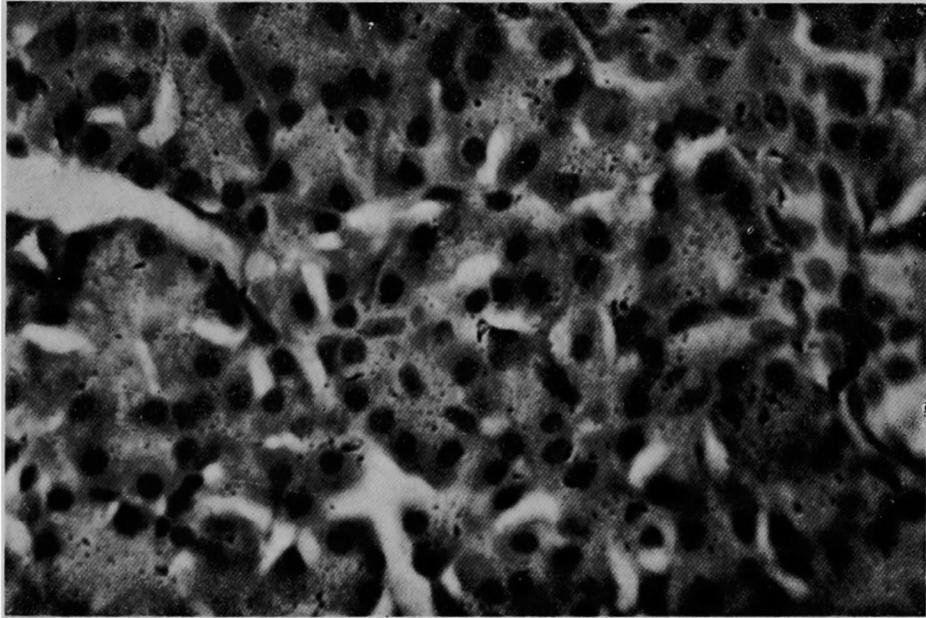


写真 1

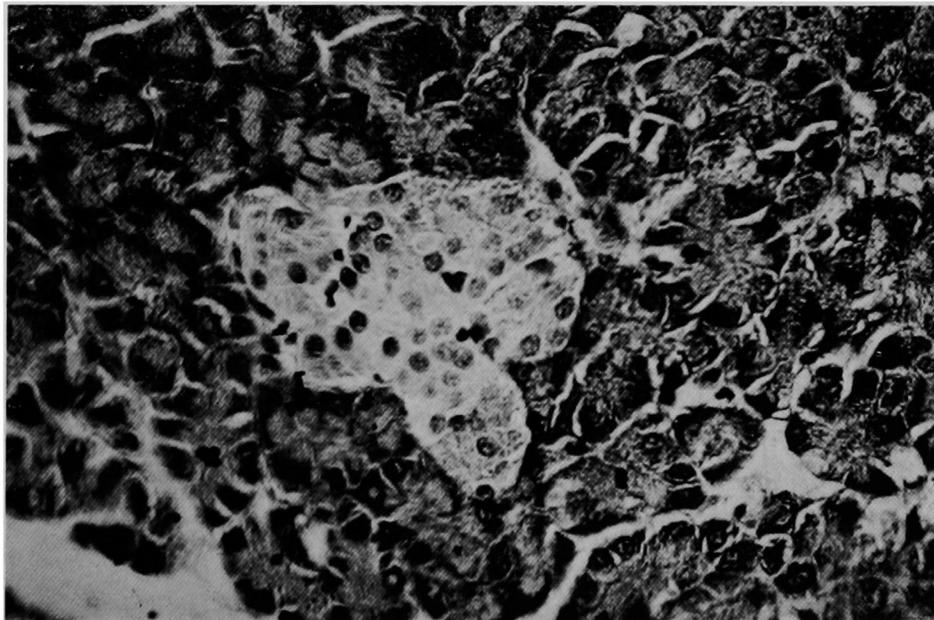
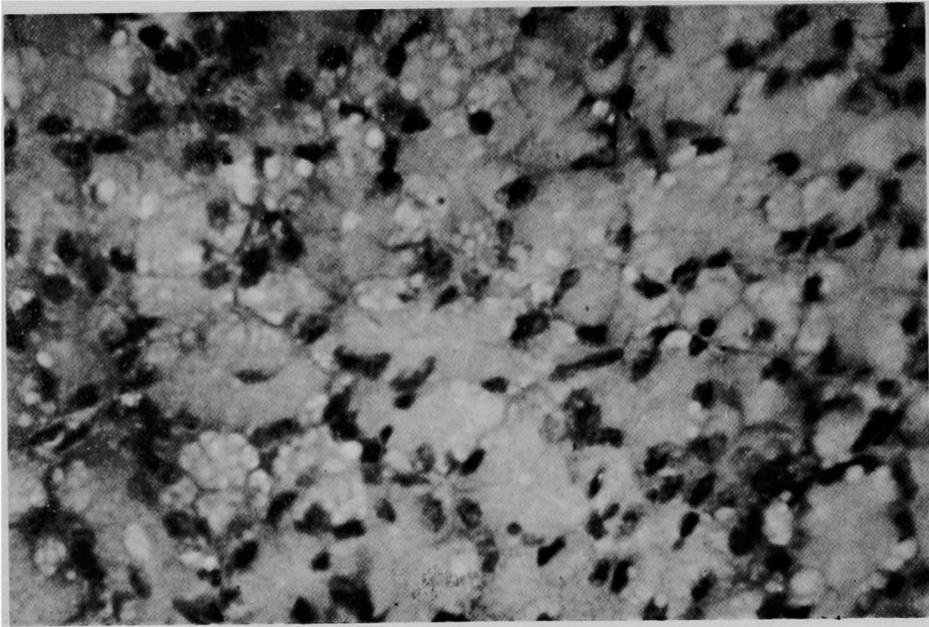
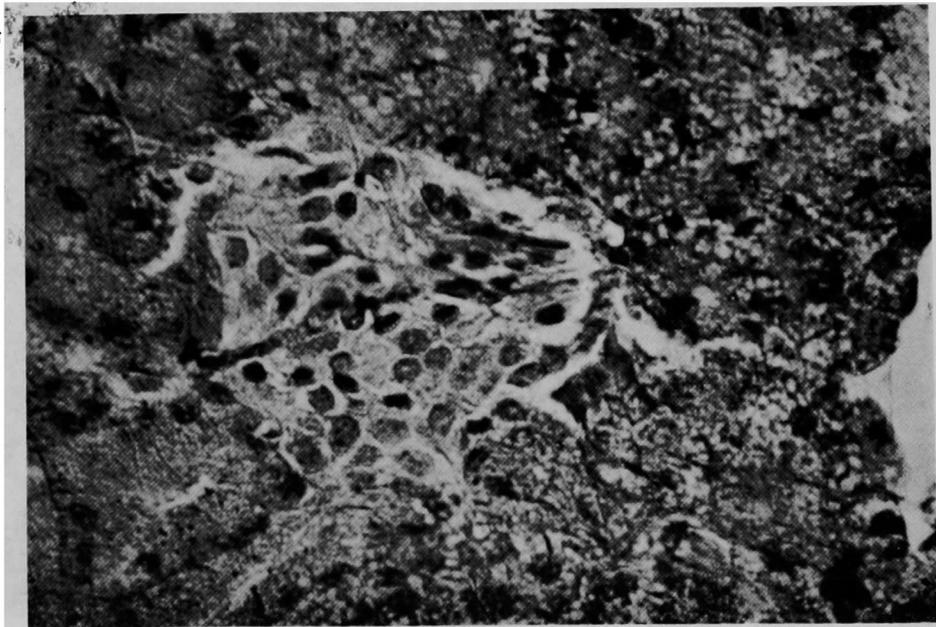


写真 2

荒 木 論 文 附 図



写 真 3



写 真 4