

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 1日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791709

研究課題名（和文）肝虚血再灌流における急激な血糖上昇の機序の解明とその予防策の検討

研究課題名（英文）Study of mechanism of a rapid and profound transition in glucose concentration during the Pringle maneuver

## 研究代表者

福永 賀予（FUKUNAGA KAYO）

高知大学・教育研究部医療学系・助教

研究者番号：00571035

研究成果の概要（和文）：肝臓手術では、出血量を減少させるために一時的に肝臓の血流を遮断し、その後、再開する Pringle 法を行う。この方法を行うことで、血糖値が急激に上昇することを臨床で報告した。今回の研究において、その血糖変動の機序が虚血中に産生されたグルコースが再灌流時に放出されることで生じることを明らかにした。また、血糖変動が生体に悪影響を及ぼす可能性が注目されているが、グルコース投与による医原性の血糖変動が炎症を引き起こす可能性について検討した。

研究成果の概要（英文）：The Pringle maneuver is performed in hepatectomy due to reduce hemorrhage. Our previous study using a continuous blood glucose monitoring revealed that liver ischemia/reperfusion causes a rapid and profound transition in glucose concentration. Our study showed that glucose release from the hepatic vein and sinusoid leads to a rapid elevation in systemic blood glucose levels after liver ischemia/reperfusion. Furthermore, we investigated whether iatrogenic blood glucose variation cause inflammation.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：肝虚血再灌流，人工臍臓

## 1. 研究開始当初の背景

集中治療領域において、血糖値を厳格に管理することで患者予後を改善できるという報告がなされて以降、血糖管理に対する関心が高まった（van den Berghe G, et al. N Engl J Med. 2001;345:1359-67）。我々は、血糖管理を厳格に行うために、周術期に持続血糖モニタリング装置である人工臍臓を使用している。肝臓手術における血糖管理に使用した際には、出血量減少目的に施行される Pringle 法を行うたびに血糖値が急激に上昇

することを発見した（Maeda H, et al. Am J Surg. 2010;199:8-13）。実際の血糖変化の様子を図1に示す。一方で、集中治療を受ける患者における血糖変動の増大が、好ましくない予後と関連している可能性が後方視研究の結果から指摘された（Egi M, et al. Anesthesiology 2006;105:244-52）。

このような背景から、我々は2つの点に興味を持つようになった。1つ目は、肝臓手術中に著しい血糖変動を引き起こす、肝虚血再灌流に伴う血糖上昇の機序である。これを解

明することができれば、予防や治療に結びつく可能性がある。2 つ目は、血糖変動が良くない可能性は指摘されたものの、前向き試験ではまだ確認されていないことである。そのため、血糖変動が悪いのか、重症の病態の結果として血糖変動が現れるのかについても分かっていない。そこで、人工膵臓を使用することで、これら 2 つの疑問を明らかにしたいと考えるに至った。

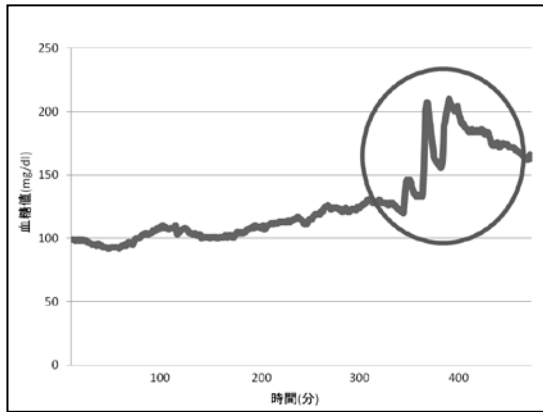


図 1 肝切除術における血糖変化

中央の線が人工膵臓により得られた血糖値である。丸で囲んだ部分が虚血再灌流によって血糖値が急激に変化している部分である。通常、このような血糖値の急激な変動はブドウ糖の急速な投与などを行わない限り、起こらないと考えられていた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、肝虚血再灌流時に生じる著しい血糖上昇の機序を解明することと、血糖変動そのものが悪いのかを明らかにすることの 2 つである。

まず、肝虚血再灌流に生じる血糖上昇の機序に関してである。肝臓が虚血になると、肝内での糖新生が亢進し、グルコースが産生されるようになることが知られている。そこで、我々は、肝虚血中に肝内でのグルコース産生が高まり、産生されたグルコースは類洞や肝静脈内に蓄積されると考えた。そして、再灌流で肝内血流が再開すると同時に、蓄積されたグルコースが一気に放出されることで血糖値が上昇するという仮説を立て、これをビーグル犬虚血再灌流モデルにおいて検討する。

もう 1 点が、血糖変動そのものがよくないのかを明らかにすることである。つまり、栄養投与など医原性に生じた血糖変動と、敗血症など炎症状態にある中で生じる血糖変動は別のものと我々は考えた。そして、グルコース投与によって生じる血糖変動は炎症を惹起しないという仮説を立て、ビーグル犬脾

全摘モデルにおいて検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 肝虚血再灌流に生じる血糖上昇の機序

①対象：雌ビーグル犬

②方法：ビーグル犬の腸管は血液のうっ滞に弱いため、まず、全身麻酔下に脾静脈-大腿静脈にシャントチューブを挿入した。肝静脈、門脈、頸静脈にそれぞれ持続血糖モニタリング装置である人工膵臓を接続した後、固有肝動脈と門脈の遮断を行い、肝虚血状態を作った。30 分後に遮断解除し、再灌流を行い、それぞれのグルコースの変化を再灌流後 60 分まで観察した。血糖測定を行った箇所を図 2, 3 に示す。

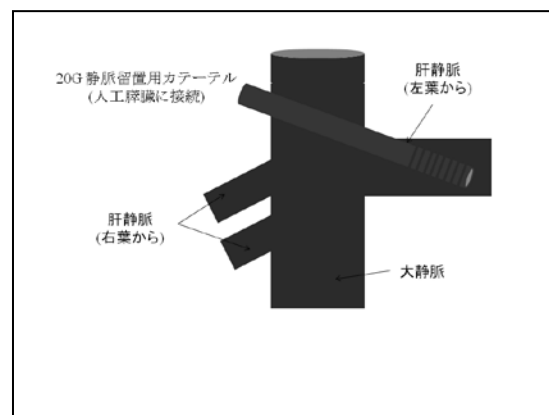


図 2 肝静脈での持続血糖測定

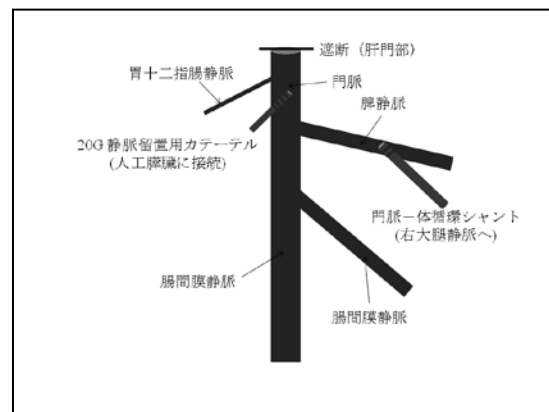


図 3 門脈での持続血糖測定

図 2, 3 で示したように 20G の静脈留置カテーテルを挿入し、人工膵臓に接続し、持続血糖測定を行った。腸管血流のうっ滞による影響を取り除くために、門脈-体循環シャントを図のように留置した。

③評価項目：人工膵臓より得られた3カ所の血糖値。またインスリン、グルカゴン、IL-6、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインをそれぞれ経時的に採血を行い評価した。

#### (2) 血糖変動に関する検討

①対象：雄ビーグル犬

②方法：全身麻酔下にて大腿静脈にカテーテルを留置し、持続血糖モニタリング装置である人工膵臓を接続した。さらに、反対側の大腿静脈にカテーテルを挿入し、血糖管理を行うための別の人工膵臓に接続した。血糖変動を容易にするために、膵全摘を行った。膵全摘後、1時間の安定化の後に、7時間にわたってグルコースの投与、インスリンの投与を繰り返し、医原性の血糖変動を行った。

③評価項目：人工膵臓より得られた血糖値の標準偏差を血糖変動の指標とした。またIL-6、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインをそれぞれ経時的に採血を行い評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) 肝虚血再灌流に生じる血糖上昇の機序

血糖値の結果を図4に示す。実験開始時の血糖値に、肝静脈、門脈、頸静脈の3カ所に有意差はなかった。30分間の肝遮断中に肝静脈内のグルコース濃度が著しく上昇したが、門脈、頸静脈のグルコース濃度に変化はなかった。しかし、再灌流によって肝血流が再開すると同時に、門脈、頸静脈内のグルコース濃度が著しく上昇した。この結果から、我々の仮説の通り、肝虚血中がトリガーとなって、糖新生が亢進し、類洞、肝静脈内のグルコース濃度が高まり、再灌流とともにそのグルコースが放出されることで、門脈、頸静脈のグルコース濃度が急速に上昇することが分かった。

また、この際、サイトカインに特徴的な変化はなかったものの、インスリン、グルカゴンは遮断中から変化を生じ、臓器間相互作用の存在を示唆する可能性が示された。

#### (2) 血糖変動に関する検討

人工膵臓の自動血糖管理機能を用いて、一定までグルコースを投与して、血糖値を上昇させた。そして、規定値に達した段階で、インスリンを投与し、血糖値を下降させた。また規定値を下回った段階でグルコースを投与するという一連の操作を、実験時間内に繰り返し行った。その結果、十分な血糖変動を作り出すことができた。

サイトカインについては現在、測定結果を待っている段階であり、結果が出そろう次第、解析を行う。

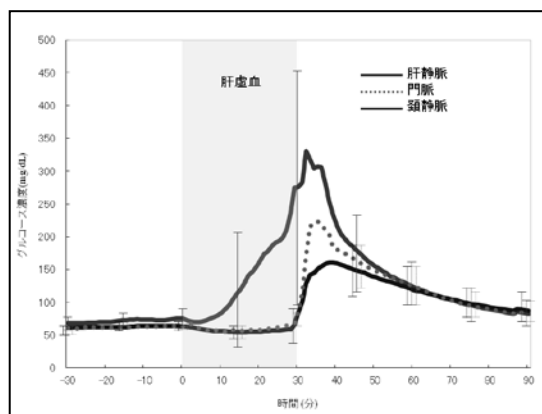


図4 持続血糖測定の結果

肝静脈の血糖値のみ肝虚血中に上昇し、他の2つは上昇していない。再灌流と同時に、門脈、頸静脈での血糖値が著しく上昇している。

#### (3) 2年間の研究の総括

血糖管理、特に血糖変動に関して注目が集まっているが、エビデンスが少ないのが現状である。この中で、今回、肝切除中に血糖変動を引き起こす機序について明らかにでき、また、医原性の血糖変動が炎症に及ぼす影響について検証できたことは重要な意味を持つと考える。

肝切除術における肝虚血再灌流時の血糖値の急激な変化はこれまであまり認識されていなかった。今回、先の我々の臨床での観察研究と合わせて、基礎研究で明確な機序を示すことができたことは、今後の肝切除術の血糖管理を効果的に行う方法を検討する重要な知見となる。

一方、血糖変動が悪いのか、それとも重症病態の結果なのかはいまだ、結論の出ない課題である。本研究において、医原性の血糖変動を起こすことによって炎症マーカーがどう変化するかを検討できた。短期的な研究ではあるが、少なくとも短期間の医原性の血糖変動に関して、その影響を示す十分なエビデンスを創出できるものと考えている。今後、炎症モデルを作成し、炎症によって起きた血糖変動を治療することで、炎症マーカーを下げるができるかを検討することで、血糖変動について有用な知見を得ることができると期待する。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計1件)

① 宗景匡哉, 福永賀予, 岡林雄大, 矢田部智昭, 北川博之, 竹崎由佳, 花崎和弘. 肝

虚血再灌流後の急激な血糖上昇に関わる因子に関する検討. 第112回日本外科学会定期学術集会 2012.4.12-14 幕張

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福永 賀予 (FUKUNAGA KAYO)  
高知大学・教育研究部医療学系・助教  
研究者番号：00571035