

急性膵炎の治療に関する実験的ならびに臨床的研究： 脂肪乳剤高カロリー輸液の効果

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9033

急性膵炎の治療に関する実験的ならびに臨床的研究

—脂肪乳剤高カロリー輸液の効果—

金沢大学医学部第1外科学教室 (主任: 岩 喬教授)

金子 芳 夫

(昭和57年12月7日受付)

急性膵炎における脂肪乳剤併用高カロリー輸液 (intravenous hyperalimentation with fat emulsion, 以下 IVHF と略) の治療効果について実験的ならびに臨床的に検討した。雑種成犬を用いて、胆汁逆流性膵炎を作成した。実験犬を経静脈、経膵十二指腸動脈、経門脈的投与群に分け、各群を更に低カロリー輸液 (low calorie infusion, 以下 LCI と略) および IVHF を持続点滴した群に分けた。経過を追って採血し、血糖値、インスリン値 (immuno-reactive insulin, 以下 IRI と略)、肝機能検査、脂肪成分、血清トリプシン値、血清ガストロン値、血清アミラーゼ値の変化を測定した。一方、体血圧の変化および水素クリアランス組織血流量計を用いて膵・腎における組織血流の変動を測定した。膵ならびに肝の組織を採取し病理組織学的検索も行った。その結果、IVHF 群では LCI 群に比して、貯蔵脂肪の分解を抑制し、血糖およびインスリン分泌調節が容易で、かつ膵外分泌系酵素およびガストリン分泌を抑制した。体血圧および膵組織血流量は減少し、膵炎作成後 5~8 時間に膵組織血流量は約 50% に減少した。IVHF による治療を行うと LCI に比して膵組織血流量の低下が軽度であった。膵動脈へ IVHF を直接輸注した場合も、血糖値、IRI 値のコントロールが容易であり、ガストリンの分泌が抑制され、有効な手段であると思われた。IVHF の経門脈的投与は経静脈的投与よりも貯蔵脂肪の分解を抑制することが可能で、かつ血糖値、インスリン値の変動が少なく合理的な方法であった。以上のように実験的に急性膵炎に対する脂肪乳剤の有効性を確認しえたため、臨床例に応用した。LCI 群に比して、IVHF 群のほうが、絶食期間の短縮、体重の増加、血清蛋白の保持、胃液排出量の減少などが確認され、臨床例においても IVHF の有効性が実証された。

Key words Bile reflux acute pancreatitis, Intravenous hyperalimentation with fat emulsion, Blood flow of pancreatic tissue, Transpancreatico-duodenal arterial infusion, Transportal infusion.

急性膵炎の治療は、病態生理学的特徴を考慮すれば、手術的治療には限界があり、原則として保存的療法が優先されるべきである。

一方、高カロリー輸液法 (intravenous hyperalimentation, 以下 IVH と略) は消化器疾患の治療に大きな進歩をもたらした^{1)~3)}。いまや、急性膵炎の治療には IVH は必須の治療手段となっている。著者らは以前から、急性膵炎に対する保存的治療として脂肪乳剤併用高カ

ロリー輸液 (intravenous hyperalimentation with fat emulsion, 以下 IVHF と略) が有効であると報告して来た⁴⁾⁵⁾。一方では、脂肪乳剤を使用することにまだ疑問を持つ報告もあり⁶⁾、急性膵炎に対する IVHF の効果に関する実験報告もきわめて少ないのが実状である。そこで著者は、成犬を用いて実験的に急性膵炎を作成し、IVHF の基礎的研究を行った。また、その実験成績を基に臨床例に応用した。

Treatment of Acute Pancreatitis —Effects of the Treatment with Fat Emulsion Hyperalimentation— **Yoshio Kaneko**, Department of Surgery (I), (Director: Prof. T. Iwa), Kanazawa University.

材料および方法

I. 基礎的研究

1. 実験動物

体重 10~32 kg の雑種成犬 85 頭を使用した。

2. 急性膵炎作成方法

24 時間絶飲食後、大腿静脈に内径 1.2 mm のポリエチレンチューブを挿入し持続点滴とした。腋窩または外頸静脈より同径のポリエチレンチューブを挿入し、採血用とした。採血時以外はヘパリン生食をチューブに充滿せしめ活栓にて閉鎖した。塩酸ケタミン (5 mg/kg) 筋注後、腹部正中切開にて開腹した。総胆管開口部付近の十二指腸前壁を約 1.5 cm にわたって縦切開を加え、十二指腸乳頭を確認した。乳頭より内径 0.8 mm のポリエチレンチューブを挿入し、胆嚢直接穿刺にて採取した自家胆汁 (0.5 ml/kg) をポリエチレンチューブから約 60 cm 水柱圧で膵管内へ注入した。この際、膵管の結紮は行わなかった。注入後は十二指腸切開創を全層および漿膜筋層縫合にて閉鎖し、腹壁を順層的に閉鎖した。

3. 輸液組成および投与方法

実験犬は実験期間中は完全絶飲食とした。輸液組成は表 1 に示した如く、4 種類とした。すなわち、等張低カロリー輸液群 (low calorie infusion, 以下 LCI 群

Table 1. Infusion components used in experiments

1. Low calorie infusion group (LCI group)	
lactated Ringer' solution	1,500ml
or	
10% glucose electrolytes	1,500ml
2. Low calorie infusion with Trasylol group (Trasylol group)	
lactated Ringer' solution	1,500ml
Trasylol	1 × 10 ⁶ units
3. Intravenous hyperalimentionation without fat emulsion group (IVH group)	
20% glucose solution	700ml
12% amino acid solution	300ml
lactated Ringer' solution	500ml
4. Intravenous hyperalimentionation with fat emulsion group (IVHF group)	
20% glucose solution	700ml
12% amino acid solution	300ml
lactated Ringer' solution	200ml
10% fat emulsion	200ml

と略) とは乳酸 Na 加リンゲル液あるいは 10% 糖電解質液を基本とした群である。トラジロール使用群 (low calorie infusion with Trasylol, 以下トラジロール群と略) とは乳酸 Na 加リンゲル液にトラジロールを加えた液を基本とした群である。脂肪乳剤非使用による高カロリー輸液 (intravenous hyperalimentionation without fat emulsion, 以下 IVH 群と略) とは 20% ブドウ糖, 12% アミノ酸および乳酸 Na 加リンゲル液を混じた液を基本とした群である。また、脂肪乳剤使用による高カロリー輸液群 (intravenous hyperalimentionation with fat emulsion, 以下 IVHF 群と略) とは 20% ブドウ糖, 12% アミノ酸, 乳酸 Na 加リンゲル液および 10% 脂肪乳剤を混じた液を基本とした群である。輸液投与量は原則として 4 ml/kg/時間とし、体重の多少により増減した。投与方法はすべて 24 時間にわたる持続点滴とした。輸液経路として、経静脈、経十二指腸動脈、および経門脈の 3 経路の実験群を設定した。この内、経膵十二指腸動脈内注入群には、胆汁逆流性急性膵炎作成後に膵十二指腸動脈に 21 ゲージ翼状針を刺入し、小児用持続輸液ポンプを用いて輸液した。又、経門脈的投与群には急性膵炎作成後、回結腸静脈より内径 1.2 mm のポリエチレンチューブを挿入し、先端を門脈内に留置した後、輸液投与を行った。

4. 実験群の設定

輸液組成および輸液投与経路により、以下の 5 種類の実験群を設定した。

第 I 群: 末梢静脈から LCI を行った群 (以下 I-A 群) 14 頭, 中心静脈から IVHF を行った群 (以下 I-B 群) 13 頭に分けた。本群では血液生化学的検査値の変動を中心に調べた。

第 II 群: 末梢静脈から LCI を行った群 (以下 II-A 群) 2 頭, 末梢静脈から LCI 組成にトラジロール (バイエル社製) を加えた群 (以下 II-B 群) 3 頭, および中心静脈から IVHF を行った群 (以下 II-C 群) 3 頭に分けた。本群ではガストリン値および膵外分泌酵素の変動を調べた。

第 III 群: 末梢静脈から LCI を行った群 (以下 III-A 群) 15 頭, 中心静脈から IVHF を行った群 (以下 III-B 群) 10 頭に分けた。本群では急性膵炎による循環動態の変化および経時的な組織学的変化を調べた。

第 IV 群: 膵十二指腸動脈から LCI を投与した群 (以下 IV-A 群) 3 頭, 同動脈から IVHF を投与した群 (以下 IV-B 群) 2 頭に分けた。本群では膵十二指腸動脈内に輸液した場合の影響を調べた。

第 V 群: 静脈から IVH を行った群 (以下 V-A 群) 5 頭, 静脈から IVHF を行った群 (以下 V-B 群) 5 頭, 門脈から IVH を行った群 (以下 V-C 群) 5 頭,

および門脈から IVHF を行った群 (以下 V-D 群) 5 頭に分けた。本群では経門脈的に輸液を行った場合の影響を調べた。

5. 測定項目および測定方法

1) 血液生化学的検査

第 I 群, 第 IV 群, および第 V 群について行った。採血は第 I 群および第 V 群において留置した採血用ポリエチレンチューブから行い, 膵炎作成前, 作成後 4 時間, 24 時間, 1 週間, 2 週間, 3 週間, および 4 週間目に行った。第 IV 群では術中に臍十二指腸静脈に刺入した 19 ゲージ翼状針にて, 膵炎作成前, 作成直後, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 5 時間, 6 時間, および 7 時間目に採血した。

i) 血糖値: グルコースオキシダーゼ法 (mg/dl) にて測定した。

ii) 血清インスリン値 (immuno-reactive insulin, 以下 IRI と略): 二抗体法⁷⁾ (μ u/ml) で測定した。

iii) 肝機能: glutamic oxaloacetic transaminase (以下 GOT 値と略), glutamic pyruvic transaminase (以下 GPT 値と略) は Reitmann - Frankel 変法で測定し, lactate dehydrogenase (以下 LDH 値と略) は Hydrzone 法によって測定した。

iv) 脂肪成分: 中性脂肪 (neutral fat) は東芝社製の micronephrometer (mg/dl), 遊離脂肪酸 non esterified fatty acid (以下 NEFA と略) は Dumcombe 法⁸⁾ (μ Eq/l), β -リポ蛋白 (β -lipoprotein) は Lee 法⁹⁾ (mg/dl), リン脂質 (phospholipid) は永井の方法¹⁰⁾ (mg/dl) で測定した。

2) 血清ガストロン値 (gastrin), 血清トリプシン値 (trypsin) および血清アミラーゼ値 (amylase) の測定

第 II 群および第 IV 群について行った。第 II 群では, 膵炎作成前, 作成後 1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 5 時間, 6 時間, および 7 時間目に採血し, 測定した。第 IV 群では臍十二指腸静脈より, 膵炎作成前, 作成直後, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 5 時間, および 6 時間目に採血し, 測定した。

i) 血清ガストロン値: radio immuno-assay 法 (以下 RIA 法と略, pg/ml) で測定した。

ii) 血清トリプシン値: Benzoyl arginine p-nitro-anilide hydrochloride (BAPA と略) を基質とした Erlanger らの方法¹¹⁾ (units/ml) に準じて測定した。

iii) 血清アミラーゼ値: amylase test wako (Caraway 法¹²⁾ に準ず, Smith - Roe 単位, units/ml) で定量した。

3) 血清リパーゼ値 (lipase) および血漿グルカゴン値 (glucagon) の測定。

第 V 群において行った。採血は, 末梢静脈より膵炎作成前, 作成後 4 時間, 24 時間, 1 週間, 2 週間, 3 週間, および 4 週間目に行った。

i) 血清リパーゼ値: vogel - zieve 変法 (units/ml) によって測定した。

ii) 血漿グルカゴン値: 二抗体法 (pg/dl) によって測定した。

4) 循環動態の測定

第 III 群において行った。大腿動脈にカニューレーションし, 体血圧を持続的に測定した。測定には多用途計測記録装置 RM 6000 (日本光電社製) を用いた。また局所循環動態として水素クリアランス組織血流計 (UH メーター PHG-201, ユニ・メディカル K. K. 社製) を用いて, 膵臓および腎臓の組織血流量の変化を測定した¹³⁾¹⁴⁾。

5) 病理組織学的検査

第 III 群および第 V 群において行った。第 III 群において, 膵炎作成前, 作成後 3 時間, 5 時間, 8 時間, および 12 時間後に膵組織を採取し, ヘマトキシリン・エオジン染色 (haematoxyline and eosin stain, 以下 H・E 染色と略) を行い, 膵炎に伴う膵組織の経時的変化を観察した。第 V 群において, 膵炎作成前, 膵炎作成 1 カ月後に肝生検を行い, H・E 染色後, 肝細胞の変化を観察した。この際, IVHF を行わなかった実験犬の肝組織を対照とした。

II. 臨床的研究

1. 対象

低カロリー輸液を行った群 (以下 LCI 群と略) 10 例, 脂肪乳剤併用高カロリー輸液を行った群 (以下 IVHF 群と略) 10 例を選び以下の検討を行った。各群の詳細は表 2 および表 3 に示した。LCI 群では, 男性 7 例, 女性 3 例であった。年齢は 27 歳から 70 歳で平均 47.4 歳であった。原因別ではアルコール性疾患 2 例, 胆道疾患 4 例, その他 (特発性など) 4 例であった。IVHF 群は, 男性 6 例, 女性 4 例であった。年齢は 26 歳から 65 歳で平均 46 歳であった。原因別ではアルコール性疾患 3 例, 胆道疾患 3 例, その他 4 例であった。

2. 輸液方法および組成

輸液組成および投与方法は原則として, 表 2 および表 3 の下段に示した方法で行った。LCI 群では, 10% 糖電解質液と乳酸 Na 加リンゲル液を用い, 各ボトル内にビタミン剤を混入し, 末梢静脈から持続あるいは間歇的に点滴投与を行った。IVHF 群では 1974 年以来教室で独自に開発し, 金沢大学医学部附属病院注射薬製剤部にて調整した高濃度糖電解質溶液¹⁵⁾ (TCVH-A₁, TCVH-A₂ の 2 種類で組成を表 4 に示した。) を基本液として用いた。これに 12% アミノ酸製剤と各種ビタミ

Table 2. Clinical cases given low calorie infusion

case	age	sex	etiology	infusion term (fasting term)	hospital stay	therapy
1	45y	M	C	19days (13)	32days	conservative
2	36	M	B	34 (19)	56	operation
3	27	M	C	23 (14)	41	conservative
4	64	F	B	21 (15)	45	operation
5	70	M	B	15 (9)	27	conservative
6	47	F	C	27 (13)	52	operation
7	38	M	A	22 (12)	30	conservative
8	39	M	C	30 (16)	62	operation
9	52	F	B	15 (8)	31	conservative
10	56	M	A	17 (13)	37	conservative
mean 47.4y				22.4 (13.2)	41.3days	

M, male; F, female, A, alcohol; B, biliary tract disease; C, others.

infusion components: 10% glucose electrolytes 1,500ml

lactated Ringer' solution 1,000ml

ad. Vitamine in bottle

infusion method: transvenous infusion (continuous or intermittent)

Table 3. Clinical cases given intravenous hyperalimentation with fat emulsion

case	age	sex	etiology	infusion term (fasting term)	hospital stay	therapy
1	38y	M	A	11day (6)	22day	conservative
2	52	M	B	15 (8)	40	operation
3	63	F	C	13 (8)	21	conservative
4	25	M	C	23 (18)	38	conservative
5	47	F	C	17 (10)	28	conservative
6	48	F	B	19 (11)	26	conservative
7	57	M	A	11 (6)	23	conservative
8	64	M	C	12 (7)	19	conservative
9	36	F	B	24 (11)	39	operation
10	30	M	A	31 (23)	43	operation
mean 46y				17.6 (10.8)	29.9days	

M, male; F, female; A, alcohol; B, biliary tract disease; C, others.

infusion components: ① TCVH-A₁ 400ml+12% (w/v) amino acid 200ml

② TCVH-A₂ 400ml+12% (w/v) amino acid 200ml

③ 10% (w/v) fat emulsion 500ml

ad. vitamine and trace elements in bottle

infusion method : continuous infusion through central vein

①→②→①→② and ③

Table 4. Components of TCVH-A₁ and TCVH-A₂

	TCVH-A ₁	TCVH-A ₂
Glucose	100 g	100 g
Fructose	25.0	25.0
Na Cl	1.46	1.46
CH ₃ COOK	1.96	1.96
CaCl ₂ 2H ₂ O	0.33	—
MgSO ₄ 7H ₂ O	0.74	—
K ₂ HPO ₄	—	0.87
Na	25.0 mEq	25.0 mEq
K	20.0	30.0
Mg	6.0	—
Ca	4.5	—
Cl	37.1	37.3
HPO ₄ ²⁻	—	10.0
Volume	400 ml	400 ml
Calorie	500 cal	500 cal
pH	4.5	4.5
Osmotic pressure	2,008mOsm/l	2,058mOsm/l

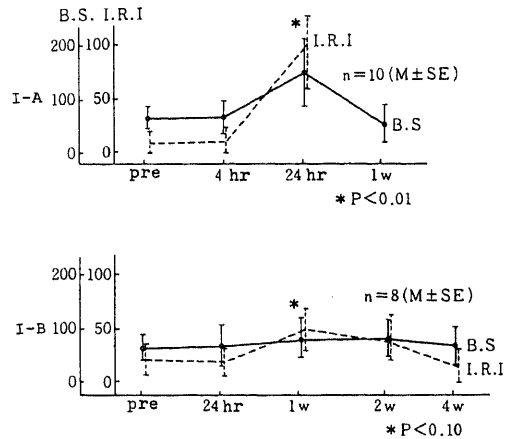


Fig. 1. Changes of blood sugar and serum insulin levels in dogs with pancreatitis. Group I - A, low calorie infusion (LCI); group I - B, intravenous hyperalimentation with fat emulsion (IVHF); B. S., blood sugar; I. R. I., immuno-reactive insulin; pre, before operation; hr, hour; w, week.

ン剤, 微量元素を混入し, 中心静脈から持続点滴した. 同時に 10% 脂肪乳剤を側管から持続的に点滴した.

3. 検査項目および方法

原則として入院時から連日早朝採血, 採尿を行った. 検査項目あるいは観察事項は以下の通りである.

- 1) 肝機能, 酵素 (GOT 値, GPT 値, LDH 値, alkaline phosphatase (以下 Al-p 値と略)) の変動.
- 2) 血清アミラーゼ値, 尿アミラーゼ値の変動
- 3) 血清総蛋白質量, 血清アルブミン値, および体重の変動.
- 4) 血糖値, IRI 値の変動.
- 5) 脂肪成分 (総コレステロール, トリグリセライド, NEFA, β -リポ蛋白, リン脂質) の変化.
- 6) 胃液排出量および性状.
- 7) 輸液期間, 入院期間.

成 績

I. 基礎的研究結果

1. 血液生化学的变化

1) 血糖値および IRI 値の変化

I-A 群では血糖値, IRI 値とも 24 時間目に頂値を示し, 術前値の 2~3 倍に上昇した. これに反し, I-B 群では血糖値の変動はほとんどみられなかった. IRI 値は 1 週間目にわずかに増加したが, 正常域内であり, 4 週間目には術前値に復した. (以上図 1). IV-A 群で

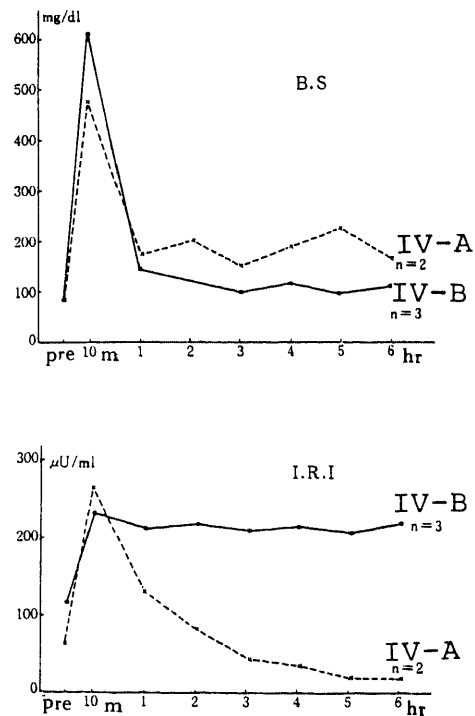


Fig. 2. Changes of blood sugar and serum insulin levels in dogs infused LCI or IVHF through pancreaticoduodenal artery. Group IV - A, LCI was used; group IV - B, IVHF was used; m, minute.

は血糖値は術後 10 分目にピークとなり、時間経過につれてわずかに減少したが、6 時間後も高値を保持した。一方、IRI 値は同様に 10 分目に頂値を示したが、以後徐々に減少し 4 時間目から術前値以下となった。IV-B 群では血糖値は術後 10 分目に頂値を示したが、3 時間目からは正常域に復した。IRI 値は 10 分目に頂値を示し、以後変動は軽度であった(以上図 2)。V-A 群、V-C 群では 1 週間後も血糖値が不規則に上下し、IRI 値も同様であった。V-B 群、V-D 群では 1 週間までは血糖値、IRI 値とも高値を維持したが、1 週間目以後は正常値の上限を維持した。ただし、V-D 群のほうが V-B 群より血糖値はやや低目であった(以上図 3)。急性膵炎の治療として 1 カ月にわたり IVHF を行った結果、血糖値および IRI 値の変動がすみやかに正常域に復した。膵十二指腸動脈内に直接 IVHF を試みたが、血糖値が比較的安定で、インスリン分泌も血糖値によく平行した。また、急性膵炎に対し、IVHF の経門脈内投与は、血糖値およびインスリン分泌の調節という

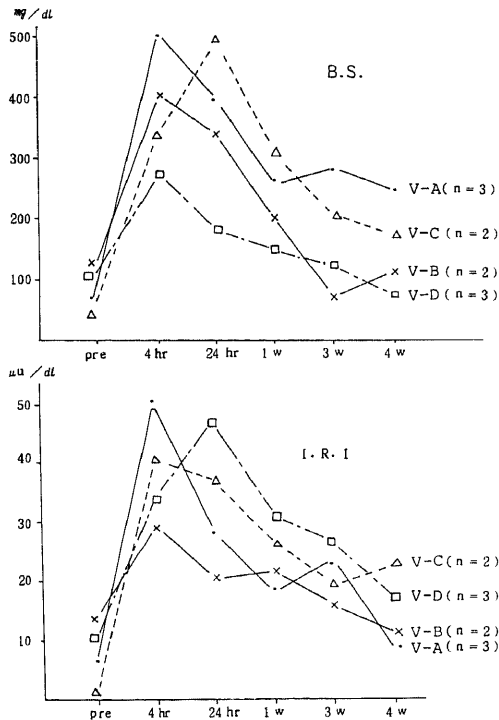


Fig. 3. Changes of blood sugar and serum insulin levels in four groups*. *Group V-A, intravenous hyperalimentation without fat emulsion (IVH) was used through peripheral vein; group V-B, IVHF was used through central vein; group V-C, IVH was used through portal vein; group V-D, IVHF was used through portal vein.

面から経静脈的投与より生理的であった。

2) 肝機能 (GOT 値, GPT 値, LDH 値) の変化

I-A 群では GOT 値が 4 時間目から急上昇し、1 週間後も高値を維持した。GOT 値に比べて GPT 値は正

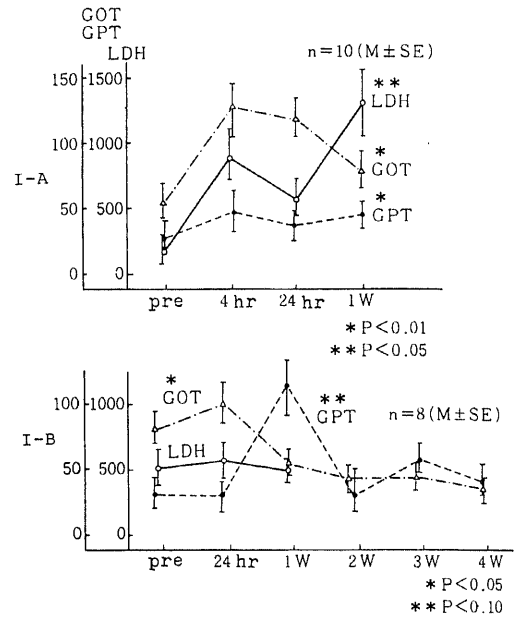


Fig. 4. Changes of serum enzymes in groups I-A and I-B. GOT, glutamate oxaloacetate transaminase; GPT, glutamate pyruvate transaminase; LDH, lactate dehydrogenase.

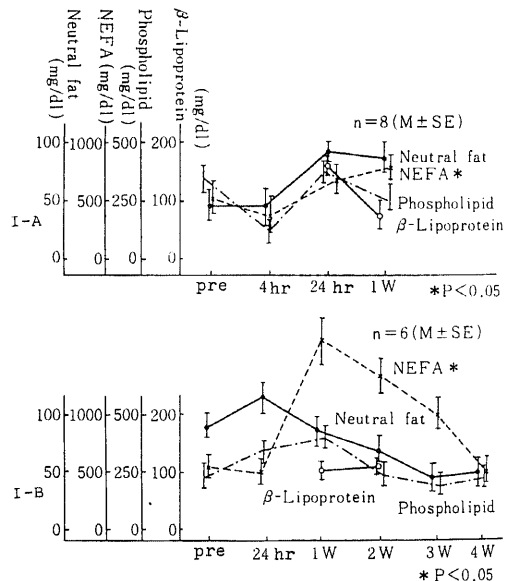


Fig. 5. Changes of fat components in groups I-A and I-B. NEFA, non-esterified fatty acid.

常域内で変動した。LDH 値は増加傾向を示し、1 週間目には前値の 8 倍近くに増加した。I - B 群では GOT 値が 24 時間目で、GPT 値は 1 週間目に頂値をとったが、GOT 値は 1 週間目で、GPT 値は 2 週間目で正常値に復した。LDH 値も GPT 値と同様であった。(以上図 4)。すなわち、IVHF 群においては LCI 値に比して、GOT・GPT 値の上昇が軽度で、かつ早期に正常化した。

3) 脂肪成分の変化

I - A 群では NEFA が次第に増加した、リン脂質、 β -リポ蛋白は変動しなかった。I - B 群では NEFA が 1 週間目に頂値を示したが、4 週間目で術前値に復した。リン脂質は 1 週間目に頂値を示したが、次第に術前値に復した(以上図 5)。V - A 群、V - C 群では NEFA の増加がみられたが、V - B 群、V - D 群では 24 時間で頂値を示し、1 週間後には正常域に復した。V - B 群、V - D 群ではリン脂質、 β -リポ蛋白は正常域内の変動であった(以上図 6)。以上の結果より、IVHF が脂肪分解を抑制するとの知見を得た。

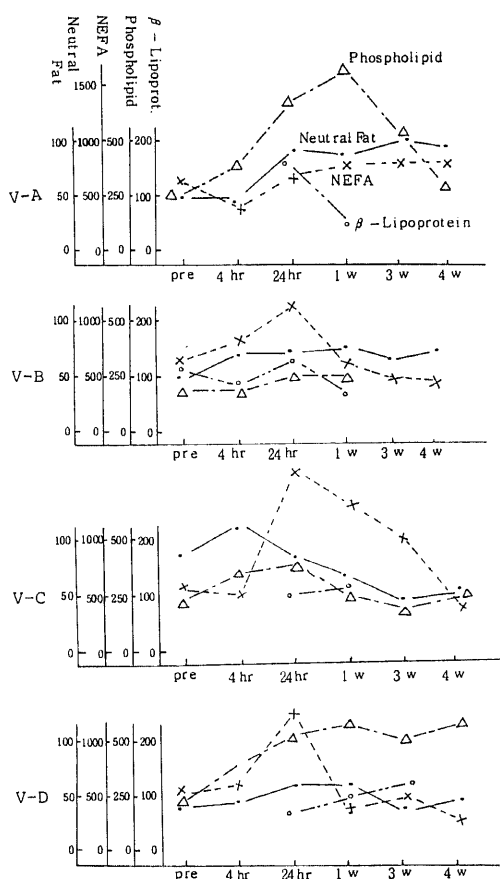


Fig. 6. Changes of fat components in groups V - A, V - B, V - C and V - D.

2. 血清ガストリン値、血清トリプシン活性および血清アミラーゼ値の変化

1) 血清ガストリン値の変化

II - A 群では次第に増加し、7 時間目でも高値を維持した。II - B 群では徐々に増加し、7 時間目でも高値を維持した。II - C 群では 1 ~ 2 時間目に頂値があり、次第に減少傾向を示した(以上図 7 の(A))。IV - A 群では術後 10 分目に頂値を示し、以後わずかに減少を示した。IV - B 群でも術後 10 分目に頂値があり、1 時間目から減少した。IV - A 群、IV - B 群とも、6 時間後には正常値よりやや高値であったが、IV - B 群のほうが IV - A 群に比してガストリン値が低値であった(以上図 8)。

2) 血清トリプシン活性の変化

II - A 群では上下の変動が激しく、一定の傾向はなかった。II - B 群では時間とともにわずかづつ増加した。一方、II - C 群では 3 時間目まで増加したが、以後は次第に減少傾向がみられ、3 頭中 2 頭において 6 時間以内に血中より消失した(以上図 7 の(B))。

3) 血清アミラーゼ値の変化

II - A 群ではゆるやかに増加し、5 時間後から著しい増加を示した。II - B 群ではゆるやかに増加し、5 時間後に急上昇する傾向がみられた。一方、II - C 群ではほとんど変動がなかった(以上図 7 の(C))。すなわち、トラジロールの投与によっても、血清トリプシン活性が抑制されなかったが、IVHF によって血清ガストリン、トリプシン活性、およびアミラーゼ分泌が抑制された。

3. 血性リパーゼ値および血漿グルカゴン値の変化

血清リパーゼ値は V - A 群 ~ V - D 群すべてにおいて、4 時間または 24 時間目に頂値を有し、1 週間目以後は術前値に復した。

グルカゴン値は、V - A 群と V - C 群で 4 時間後に一担低値を示し、4 時間以後も徐々に低下した。V - B 群と V - D 群では 4 時間または 24 時間後に低値を示したが、それ以後は正常域内の変動であった。経門脈投与群 (V - D 群) のほうが経静脈投与群 (V - B 群) に比して変動が大きかった(以上図 9)。

4. 循環動態の変化

1) 低カロリー輸液投与群 (III - A 群) における変化
体血圧は肺炎作成直後に軽度低下したが、1 時間後には前値に回復し、しばらく安定したが、5 時間経過する頃から徐々に低下した(以上図 10 の(A))。

脾組織血流量の変化は、肺炎作成前の平均血流量は $78 \pm 9 \text{ ml/min/100 g}$ であったが、作成 1 時間後には 40 % 以下に低下した。脾壊死が高度な例では 20 % 以下まで減少し、時間を経過しても回復しなかった。7 時間経過後にはさらに減少し、死亡にいたった(以上図 10 の(B))。

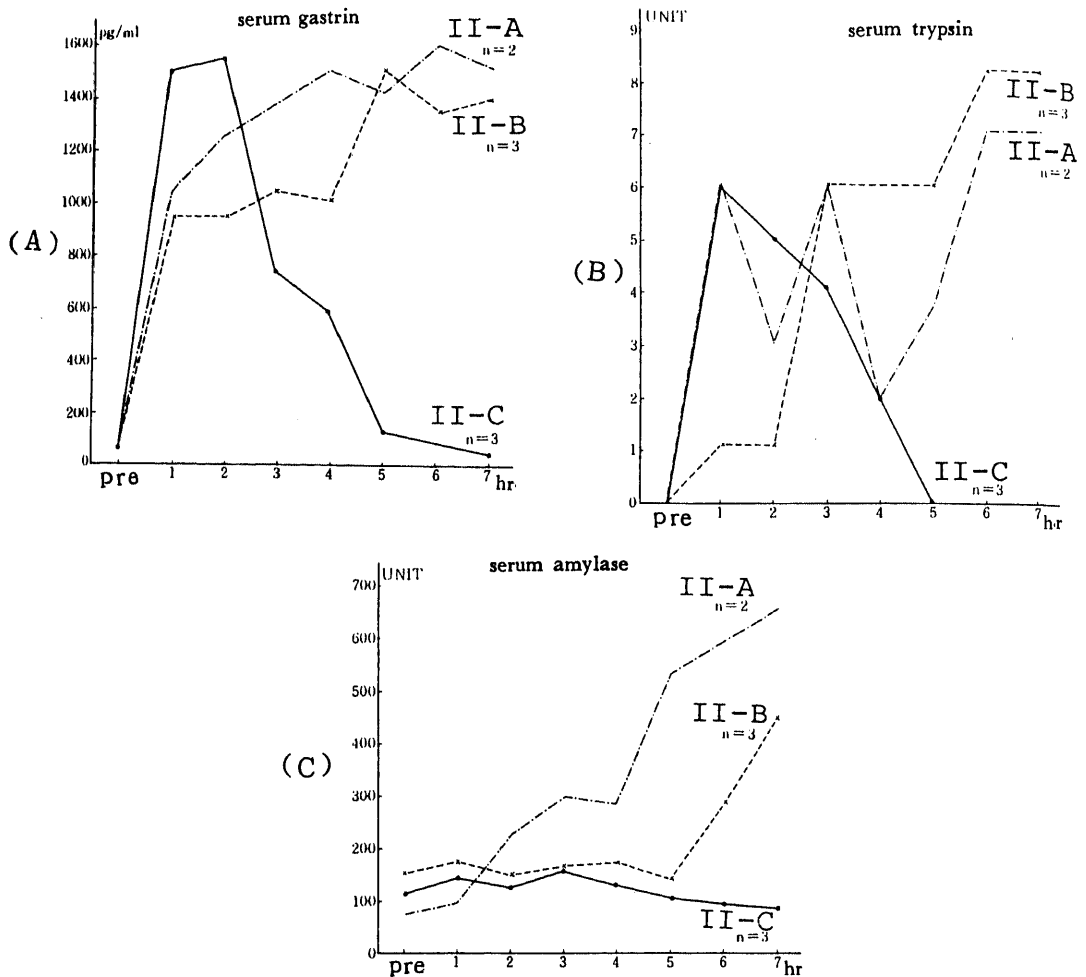


Fig. 7. Changes of serum gastrin levels in three component of infusion contents. Group II - A, LCI (control) was used; group II - B, LCI with trasylol was used; group II - C, IVHF was used. (A), serum gastrin level; (B), serum tryptic activities; (C), serum amylase level.

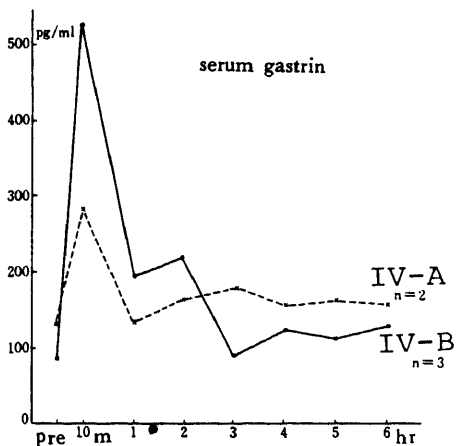


Fig. 8. Changes of serum gastrin levels in groups IV - A and IV - B.

腎組織血流量の変化は、膵炎作成前は 160 ± 18 ml/min/100 g であるが、作成直後には前値の 2 倍に増加し、その後急激に減少し、3~5 時間後には術前値に復し、8 時間前後からさらに減少し、40% 以下となり死亡した (以上 10 の(C))。

2) 脂肪乳剤併用高カロリー輸液群 (III - B 群) における変化

IVHF を早期から開始した III - B 群では、血圧低下の程度が少なく、5 時間経過する頃からやや低下傾向がみられたが、9~12 時間目から術前値に回復した (以上図 11 の(A))。

膵組織血流量をみると、III - B 群では 3~5 時間目で術前値の 50% 以下まで低下したが、III - A 群にみられた如く 20% 以下まで低下する例はなかった (以上図 11 の(B))。

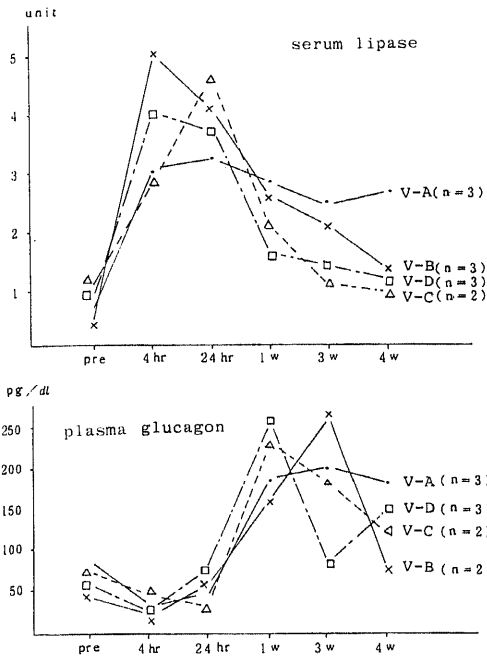


Fig. 9. Changes of serum lipase and plasma glucagon levels in groups V-A, V-B, V-C, and V-D.

腎組織血流量をみると、III-B群では5時間後までIII-A群と同様の変動を示したが、8時間経過しても極端に減少する例はなかった(以上図11のC)。III-A群15頭の内12頭が膵炎作成後12時間以内に死亡した。一方、III-B群10頭の内、死亡した例は1頭のみであった。

5. 病理組織学的検査結果

膵炎作成後1時間以内にすでに被膜下に好中球浸潤がみられた。一方、実質細胞の変性、壊死は認められず、浮腫性膵炎の像であった(図12のA)。作成後3時間経過した膵は膵管の第3次分枝を中心に壊死(focal necrosis)が多発した(図12のB)。さらに5~8時間後にはほとんど全域にわたりmassiveな壊死像がみられ、典型的な出血性壊死性膵炎の像を呈した(図12のC)。

肝の組織学的変化について第V群で調べたが、V-A群~V-D群とも高度の肝小葉中心性壊死と脂肪変性が著明であった。しかし、細胞浸潤はなく、輸液による影響とは考えにくく急性膵炎が原因と考えられた。各群間の組織学的差異は見い出せなかった。門脈内投与群でも経末梢静脈投与群に比して組織学的に差異はなく、一方、脂肪乳剤投与を行っても脂肪肝などの組

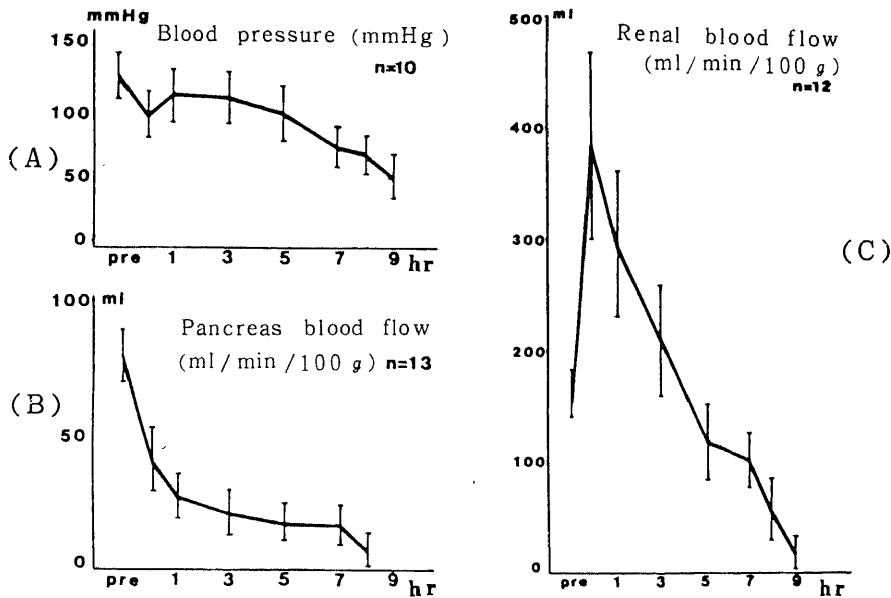


Fig. 10. Changes of hemodynamics in LCI group (III-A). (A), blood pressure; (B), regional blood flow of pancreatic tissue; (C), regional blood flow of renal tissue. Blood pressure decreased rapidly three hours after and the animal became shocked seven hours later. Regional blood flow in the

pancreatic tissue became about 40% of normal level in 1 to 7 hours and thereafter decreased rapidly. Regional blood flow in renal tissue increased twice as much as preoperative level in 30 minutes but returned to preoperative level at three hours, and there after decreased rapidly.

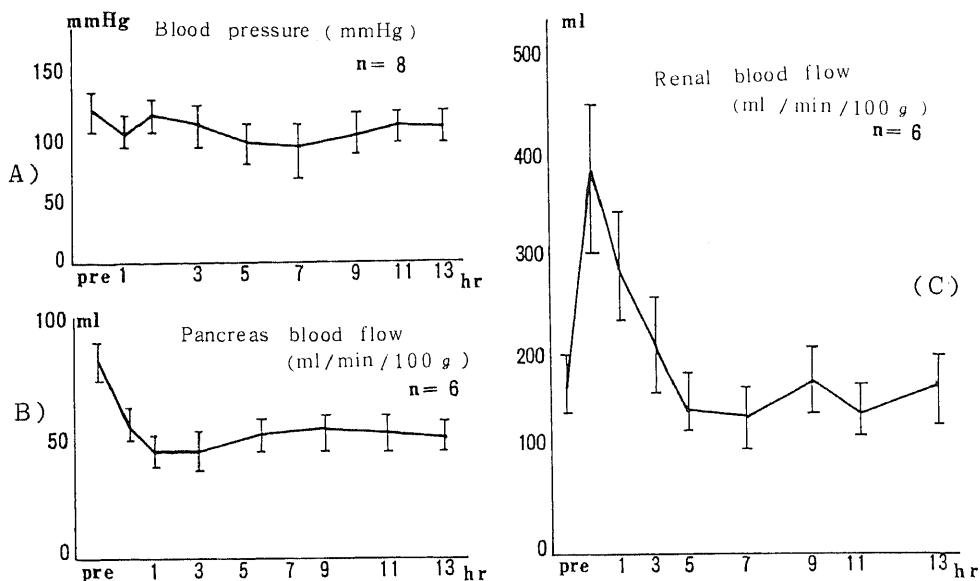


Fig. 11. Changes of hemodynamics in IVHF group (III-B). Blood pressure was more stable and regional blood flow of pancreatic tissue maintain-

ed value more than 50% of preoperative level. Regional blood flow in renal tissue became stable in three hours later.

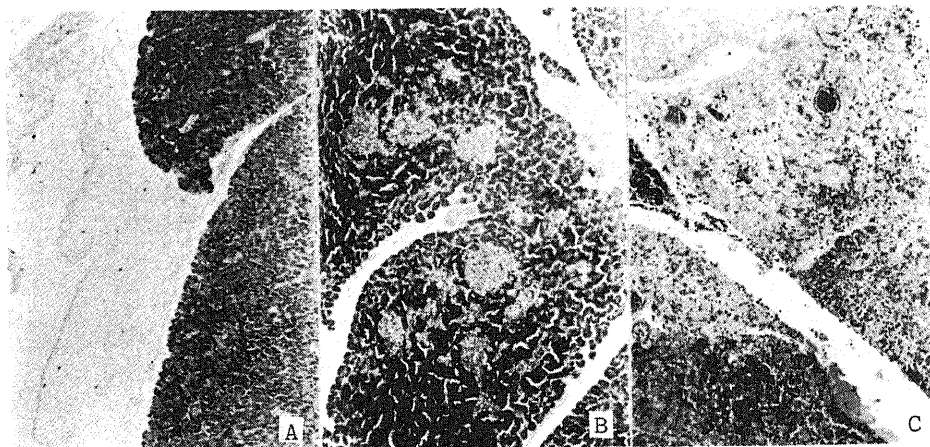


Fig. 12. Histological findings of pancreatic tissue after infusion of bile juice into pancreatic duct (H-E stain $\times 100$). A: one hour after infusion. In the subcapsular layer of pancreas, neutrophil infiltration was observed. B: three hours after infusion. Focal necrosis was observed. C: five to eight hours after infusion. Massive necrosis was observed.

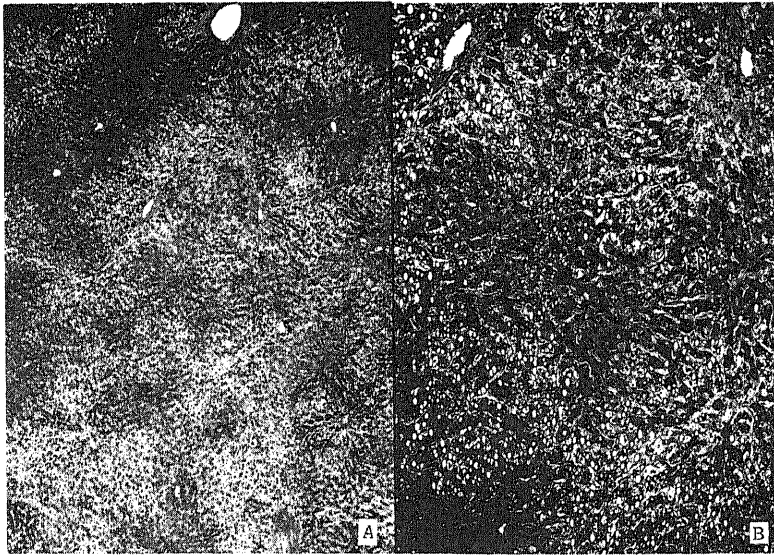


Fig. 13. Histological findings of liver in bile reflux acute pancreatitis. A: group using LCI (H - E stain $\times 40$). B: group using IVHF (H - E stain $\times 100$). In both groups, there was seen mild central lobular necrosis with neither cell infiltration nor sign of fatty liver.

織学的変化はみられず、肝に対し何ら害にはならないことがわかった (図 13)。

II. 臨床的研究結果

1. 肝機能検査値の変動

LCI 群では GOT 値, GPT 値, LDH 値, Al - P 値の上昇が激しくみられた。IVHF 群では GOT 値, GPT 値とも発症早期に上昇がみられたものの LCI 群に比して、早期に正常域に復した。また, LDH 値, Al - P 値に関しても同様で, IVHF 群は LCI 群に比して変動は軽度であった。

2. 血清および尿中アミラーゼ値の変動

LCI 群, IVHF 群の全例において, 血清アミラーゼ値は発症早期に上昇がみられた。発症後早期から IVHF を開始した症例ほど上昇の程度が軽かった。LCI 群では経過中 1 時的に減少しても再度上昇する例もみられた。尿中アミラーゼ値は発症早期から上昇したが, 血清アミラーゼに比して長期にわたり高値を示した。特に LCI 群では長期に高値を維持し, 変動が激しかった。IVHF 群では LCI 群に比して数日早く正常域内に復した。

3. 血清総蛋白質量, 血清アルブミン値および体重の変動

LCI 群では血清総蛋白質量, 血清アルブミン値および体重の変化は経過とともに減少した。そのため, プラズマネート, アルブミン, 凍結血漿などの追加投与

が必要であった。IVHF 群では血清総蛋白質量, 血清アルブミン値ともに発症早期に軽度の減少をみた症例があったが, ほとんどの症例において徐々に増加し正常範囲内を変動した。また体重減少も軽度で, ほとんどの症例に体重増加がみられた。

4. 血糖値および IRI 値の変動

LCI 群では 12 時間以後より血糖値, IRI 値ともに上昇し, 調節が困難であった。IVHF 群では血糖値および IRI 値の変動が少なく, 調節も比較的容易であった。しかし, 中には重症例で血糖値, IRI 値とも上昇し, インスリン投与を必要とした例もみられた。

5. 脂肪成分の変動

LCI 群において, NEFA は徐々に増加し, リン脂質はほとんど変化がみられなかった。IVHF 群ではコレステロールが徐々に増加したが, 正常域内の変動であった。また, NEFA, リン脂質は軽度上昇する例もみられたが早期に正常化した。

6. 胃液排出量の変化

鼻腔ゾンデからの 1 日胃液排出量の変化をみると LCI 群では, 当初 1 日 21~31 の排液があったが, 1 日平均 300 ml 以下になるまで平均 1 1 日を要した。一方, IVHF 群では当初 LCI 群と同様に排出量が多かったが, 輸液投与カロリー増加とともに減少し, 鼻腔ゾンデは平均 8 日で抜去可能であった。

7. 輸液期間, 入院期間の検討

LCI群とIVHF群の輸液期間および入院期間と比べると、LCI群ではそれぞれ13.2日、22.4日であった。一方、IVHF群ではそれぞれ10.8日、17.6日であり、IVHF群のほうが、輸液期間、入院期間とも短かった。しかし、症例によって差があり、IVHF群のほうに重症例が多かったこともあり、有意差とはいえなかった。さらに、IVHF群では腹痛、嘔気、発熱などの臨床症状の持続期間は平均8日で、LCI群の平均10日に比して短かった。

考 察

急性膵炎の発生機序に関する研究は数多く報告されており^{19)~18)}、実験モデルについての検討もなされている。今回の一連の実験では自家胆汁逆流性膵炎を用いた。この方法を用いると膵炎が確実に作成できると、進行状態が経時的に把握できることがわかった。すなわち、胆汁注入直後から膵実質は浮腫状となり、一部にfocal necrosisを認めるが、実質は比較的良く保たれており、実質内、小葉内などに出血は認められない。作成3時間後にはfocal necrosisが多発し、実質細胞の変性、壊死が認められるが、出血は軽度である。5~8時間後には実質細胞の変性、壊死が増強し、出血像も認められ、出血性壊死性膵炎の像が完成する。臨床的には、胆石症などによる膵管内圧の上昇に基因する急性膵炎が多く、本実験モデルは臨床に一番近いものであろう。

急性膵炎にみられる代謝異常の中でも糖質代謝異常は最も高率にみられる^{19)~21)}。今回の実験では、膵炎作成直後に血糖値およびIRI値が一過性に上昇する例もあったが、変動巾が大きい例、あるいは逆に低下する例もあった。LCI群では血糖値が24時間目に2~3倍に上昇したが、1週間目にはむしろ低血糖となった。一方、IVHF群では血糖値が一過性に増加したが、早期に安定化した。さらに、血糖値とIRI値の相関をみると、血糖値の増加につれてIRI値が増加した。すなわち、インスリン分泌が血中ブドウ糖に依存して変化するという相関が保たれていた。一方、急性膵炎で糖代謝異常が生じる一因として膵循環不全を考慮する必要がある。すなわち、循環不全が起こればインスリンの運搬が障害され、各組織での糖代謝に異常をきたすことになる。膵炎発症早期より膵組織血流量は減少し、膵炎の増悪、進展に大きく関与することが報告されており²²⁾²³⁾、今回の実験Ⅲにおいても同様の結果であった。LCI群では低血糖をきたす例も多くみられた。このような症例では肝グリコーゲンが欠乏し、さらに糖質含有量の少ない輸液が投与されたため、糖新生が不十分なためと考えられる。一方、IVHF群では早期から十

分な糖質、脂質が与えられたため、血糖、インスリン分泌の調節が容易であったと推測できる。

従来から脂肪代謝の異常のみならず、脂肪の投与が膵リパーゼの分泌を刺激するので、急性膵炎においてはその使用は禁忌であるとされていた。しかし、経静脈的に与えられた脂肪乳剤は膵臓を刺激することなく、肝細胞に捕獲されるといわれている²⁴⁾。さらに、脂肪は蛋白節約作用を有し²⁵⁾、又、脂肪乳剤の投与は糖からの脂肪酸合成を抑制して糖節約作用をも有するとされている²⁶⁾。このことは第I群の実験で裏付けられた。IVHF群ではNEFAが減少し、リン脂質、 β -リポ蛋白が増加している。これは脂肪乳剤の投与によってエネルギーが補給され貯蔵脂肪の分解が抑制されたためと考えられる。

LCI群では血清蛋白質量の低下が著明であった。これは血漿成分の漏出による結果と考えられる。ところが、IVHF群では十分なエネルギー補給が可能のため血漿成分の漏出が防止でき、血清蛋白質も増加したと考えられる。急性膵炎時にはアドレナリン、成長ホルモン、副腎皮質ホルモンなどが脂肪分解の亢進を惹起し、遊離脂肪酸の増加など高脂血症をきたすことが指摘されている^{27)~29)}。遊離脂肪酸の増加の次の段階にはアミノ酸の分解が起こる。この時期に脂肪乳剤を経静脈的に補給することは異化作用の悪循環を断ち、膵細胞の修復に役立つと考えられる。また、必須脂肪酸の欠乏が膵炎発生準備状態を醸し出すといわれている³⁰⁾。さらに消化液の分泌は脂肪乳剤の投与により抑制されるといわれている³¹⁾。このように脂肪代謝の面からもIVHFは有意義な治療法といえる。

急性膵炎時には血清トリプシン活性、血性ガストリン値、および血清アミラーゼ値の上昇がみられるといわれており、著者はこのことを第II群の実験において検討した。IVHF群では時間の経過と共にトリプシン活性の低下がみられ、血清ガストリン値も時間の経過にしたがって低下した。これは急性膵炎の治療として望ましいことである。

IVHFが膵に及ぼす影響をより明確にするために、膵十二指腸動脈に輸液を行い検討した。第IV群の実験において、血糖、ガストリン、アミラーゼ分泌の調節が可能で、インスリンは血糖値によく平行して変化すると結果を得た。これによりIVHFを膵動脈内に直接投与しても何ら障害がなかった。

次に輸液投与経路について考察する。通常は末梢あるいは中心静脈から行われているが、経門脈的に投与すると、膵ホルモンはじめ、消化管ホルモンの影響を直接受ける可能性があり、経静脈的投与とは異った代謝が営まれるであろうとの観点から実験を行った。第

V群の実験において、経静脈的投与と経門脈的投与との間に差がみられたのは血糖値、IRI値、脂肪成分、グルカゴン値の変動であった。IRI値の増加に伴ってグルカゴン分泌の抑制が生じ、膵内分泌機能の相関はいずれもほぼ保たれていることが証明された。脂肪成分の変化をみると、ブドウ糖中心の高カロリー輸液では、経門脈投与であれ、経静脈投与であれ、遊離脂肪酸が高値であった。投与ブドウ糖のみではエネルギー補給が不足し、貯蔵糖のみならず、貯蔵脂肪が分解されたからであろう。経門脈的に脂肪乳剤投与を行った群では、経静脈的投与に比して貯蔵脂肪の分解が抑制された。さらには、血糖値、IRI値の変動が軽度であった。よって、今後急性膵炎に対する治療として、経門脈的に脂肪乳剤を用いた高カロリー輸液を臨床に応用することは、より有意義な方法であることが示唆された。

最近の術前術後管理の進歩により、急性膵炎に手術を行っても合併症や手術死亡率の増加がないこと、さらに出血性壊死性膵炎では積極的保存療法にもかかわらず死亡率が減少しないことなどから、積極的に外科治療をすすめるものも多くなっている^{32)~34)}。しかし、急性膵炎の病態生理を考えた場合、積極的保存療法が原則である³⁵⁾³⁶⁾。膵炎の保存的療法としては膵外分泌の抑制、抗ショック療法、抗生物質や抗酵素剤の投与、輸液療法などが中心となる。急性膵炎の発症早期には急激な体液喪失、循環血量の不足、電解質の喪失によるショックおよび循環障害をきたすため、十分な輸液が必要である。さらに、急性膵炎時には異化作用の亢進のため貯蔵糖および貯蔵脂肪が使いはたされ低栄養状態となる。従って、栄養状態の改善を測ることも必要である。高カロリー輸液法は重要な栄養法の1つとして広く臨床に応用されているが¹⁾³⁷⁾、急性膵炎の治療法としてもなくてはならないものとなっている³⁸⁾³⁹⁾。この際、前述した糖代謝、脂肪代謝の項でも強調したが、単なる高張糖液とアミノ酸液による高カロリー輸液よりも、さらに脂肪乳剤を併用することが好結果をもたらす。一方、急性膵炎患者の臨床症状および生化学的検査所見は脂肪乳剤を用いた高カロリー輸液開始と同時に好転した。

結 論

急性膵炎の治療に関する実験的ならびに臨床的検討から次の結論をえた。

1. 実験結果から、脂肪乳剤併用高カロリー輸液(IVHF)は膵内外分泌系酵素、血清ガストリン分泌を抑制した。
2. IVHF群は低カロリー輸液群(LCI群)に比して脂肪分解を抑制し、血糖値およびIRI値の調節を容

易とした。

3. 経時的に膵組織の変化をみると、膵炎作成1時間以内に浮腫性膵炎が、3時間以内に出血性膵炎が、5~8時間後には壊死性膵炎の像を呈した。

4. 上記の膵臓の組織学的変化につれて膵組織血流は $78 \pm 9 \text{ ml/min/100 g}$ から1時間後には50%以下に減少した。IVHF群ではLCI群に比して膵組織血流の低下が軽度であった。

5. 膵動脈内にIVHFを行っても何ら障害はなく、血糖値、インスリン値の調節が容易であり、ガストリンの分泌をも抑制した。

6. IVHFの門脈内投与は、経静脈内投与よりも、脂肪の分解を抑制し、血糖値、インスリン値の変動が少なく、より合理的な方法であると思われた。

7. 臨床的検討で、IVHF群では、絶食期間の短縮、体重の増加、血清蛋白の保持、胃液排出量の減少が得られた。

以上より、脂肪乳剤併用高カロリー輸液は急性膵炎の治療として、きわめて有用な治療手段であると結論された。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師岩喬教授、ならびに本研究に御協力くださった川浦幸光博士はじめ教室員一同に深謝いたします。

文 献

- 1) 岡田正：消化器外科における高カロリー輸液一適応と限介。日消外会誌，13，1297 - 1309 (1980)。
- 2) 金子芳夫・川浦幸光・大村健二・神林清作・岩喬：消化器系悪性腫瘍患者に対する高カロリー輸液—抗癌剤あるいはアミノ酸インバランス輸液とその併用効果—。外科と代謝・栄養，15，291 - 298 (1981)。
- 3) Dudrick, S. J., Wilmore, D. W., Vars, H. M. & Rhoads, J. E.: Long term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. Surgery, 64, 134 - 142 (1968)。
- 4) 川浦幸光：脂肪乳剤高カロリー輸液による急性膵炎の治療。日外会誌，76，119 - 131 (1977)。
- 5) 金子芳夫：実験的急性膵炎における脂肪乳剤高カロリー輸液の治療効果に関する研究。日消病会誌，78，81 - 90 (1981)。
- 6) 久保田義弘：急性膵炎の内科的療法，内科シリーズNo. 29，膵炎のすべて(石井兼央編集)，261 - 269頁。東京，南江堂，1977。
- 7) Samolis, E. & Bilkus, D.: A comparison of insulin immunoassays. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 115, 79 - 84 (1964)。

- 8) **Duncombe, W. G.**: The colorimetric micro-determination of non esterified fatty acids in plasma. *Clin. Chem. Acta*, **9**, 122 - 125 (1964).
- 9) **Lees, R. S. & Hatch, F. T.**: Shaper separation of lipoprotein species by paper electrophoresis in albumin containing buffer. *J. Lab. Clin. Med.*, **61**, 518 - 528 (1963).
- 10) **永井諄爾・樋口かをる**: 薄層クロマトグラフィーによる血清リン脂質の分離。臨床病理, **18**, 9 - 12 (1970).
- 11) **Erlager, E. F., Kokowsky, N. & Cohn, W.**: The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin. *Arch. Biochem. Biophys.*, **95**, 271 - 278 (1961).
- 12) **Carawy, W. T.**: A stable starch substrate for the determination of amylase in serum and other body fluids. *Amer. J. Clin. Path.*, **32**, 97 - 99 (1959).
- 13) **Aukland, K., Bower, B. F. & Berliner, R. W.**: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ. Res.*, **14**, 164 - 187 (1964).
- 14) **Neely, W. A., Hardy, J. D. & Godfrey, W. D.**: The use of hydrogen electrode to measure tissue blood flow. *J. Surg. Res.*, **5**, 363 - 369 (1965).
- 15) **金子芳夫・佐藤日出夫・林外史英・川浦幸光・深谷月泉・岩喬・打波寿子**: 高カロリー輸液組成の検討。基礎と臨床, **14**, 245 - 251 (1980).
- 16) **Creutzfeldt, W.**: Aetiology and pathogenesis of pancreatitis (current concepts). *Scand. J. Gastroent.*, **5** (suppl.), 47 (1970).
- 17) **Facey, F. L., Well, M. H. & Rosoff, L.**: Mechanism and treatment of shock associated with acute pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, **111**, 374 - 381 (1966).
- 18) **Richman, A.**: Acute pancreatitis. *Amer. J. Med.*, **21**, 246 - 274 (1956).
- 19) **Schmacker, H. S.**: Acute pancreatitis and diabetes. *Amer. Surg.*, **112**, 177 - 200 (1940).
- 20) **Calzadva, D.**: Die akute hochgradige Hyperglykämie als charakteristisches Früksymptom bei experimentale rezenten Pankreas nekrosen. *Zentralblatt Chir.*, **26**, 1405 - 1406 (1924).
- 21) **Bergman, G.**: Internistisches Korreferat zur chirurgie des Pankreas. *Arch. F. Klin. Chr.*, **148**, 388 - 397 (1968).
- 22) **井上一知・河野保・嶋廣一・鈴木敏・戸部隆吉・矢島治明**: 膵血行動態と膵機能に関する実験的研究。日消病会誌, **77**, 1413 - 1423 (1979).
- 23) **諸角強英・尾形佳郎・阿部会彦**: Photoelectric 法による膵血行動態の検討: 急性及び慢性膵炎に於ける膵血行動態と外分泌能。日消病会誌, 第 67 回総会抄録集, 575 (1981).
- 24) **Cornell, R. P. & Saba, T. M.**: Vascular clearance and metabolism of lipid by the reticuloendothelial system in dogs. *Amer. J. Physiol.*, **221**, 1511 - 1516 (1971).
- 25) **Katorski, B., Delaney, P. F. & Fenton, P. F.**: Growth hormone effect on the role of fat in nitrogen metabolism. *Amer. J. Physiol.*, **209**, 910 - 912 (1965).
- 26) **弓狩康三**: 糖・脂肪代謝に及ぼす不飽和脂肪酸の効果。蛋白質・核酸・酵素, **14**, 1308 - 1309 (1969).
- 27) **Balasse, E.**: Influence of norepinphrine, growth hormone and fasting on FFA mobilization and glucose metabolism in lean and obese subjects. *Diabetologia*, **4**, 20 - 25 (1968).
- 28) **Hollobaugh, S. L., Tzagournis, M., Folk, R. L., Kruger, F. A. & Hamwi, G. J.**: The diabetogenic action of human growth hormone: Glucose fatty acid interrelationships. *Metabolism*, **17**, 485 - 491 (1968).
- 29) **Schimmel, R. J. & Knobil, E.**: Insulin, free fatty acids, and stimulation of hepatic gluconeogenesis during fasting. *Amer. J. Physiol.*, **218**, 1540 - 1547 (1970).
- 30) **Tanimura, H., Shioda, R., Muraya, H., Takenaka, M. & Nagase, M.**: Initiating factors of the formation of cholesterol gallstones and acute pancreatitis. *Arch. Jap. Chir.*, **45**, 3 - 16 (1976).
- 31) **Hamilton, R. F., Davis, W. C., Stephenson, V. & Magill, D. F.**: Effects to parenteral hyperalimentation on upper gastrointestinal tract secretions. *Arch. Surg.*, **102**, 348 - 352 (1971).
- 32) **Anderson, M. C.**: Surgical intervention in acute pancreatitis. *Surg. Gynec. Obst.*, **120**, 1301 - 1302 (1965).
- 33) **Norton, L. & Eiseman, B.**: Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, **127**, 191 - 195 (1974).
- 34) **Herman, R. E. & Hertzner, N. R.**: Time of biliary surgery after acute pancreatitis due to biliary disease. Report of six illustrative cases. *Arch. Surg.*, **100**, 71 - 75 (1970).
- 35) **Lawson, D. W., Daggett, W., Ciretta, J., Corry, R. & Bartlett, M.**: Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Ann. Surg.*, **172**, 605

- 617 (1970).

36) 築山義雄: 膵臓病の治療指針, 第4章急性膵炎, 78-108頁. 大阪, 永井書店, 1977.

37) Dudrick, S. J., Mac Fadyen, B. V., Sonchon, E. A. & Copeland, E. M.: Parenteral nutrition techniques in cancer patients. *Cancer Res.*, **37**, 2440-2450 (1977).

38) White, T. T. & Heimbach, D.: Sequestrec-

tomy and hyperalimentation in the treatment of hemorrhagic pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, **27**, 196-201 (1974).

39) Feller, J. H., Brown, R. A., Toussaint, G. P. & Thompson, A. G.: Changing method in the treatment of severe pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, **27**, 196-201 (1974).

Treatment of Acute Pancreatitis – Effect of the Treatment with Fat Emulsion Hyperalimentation Yoshio Kaneko, Department of Surgery (1) (Director: Prof. Takashi Iwa), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920—*J. Juzen Med. Soc.*, **91**, 1023—1037 (1982)

Key words: Bile reflux acute pancreatitis, Intravenous hyperalimentation with fat emulsion, Blood flow of pancreatic tissue, Transpancreatico-duodenal arterial infusion, Transportal infusion.

Abstract

Effects of intravenous hyperalimentation with fat emulsion (IVHF) as the treatment of acute pancreatitis were studied in animals and in patients. Acute pancreatitis in adult mongrel dogs was produced by an infusion of 0.5 ml/Kg under 60 mmH₂O pressure of autologous bile into the pancreatic duct. The animal experiments were grouped into three classes according to the pathways of infusion, such as the axillar or jugular vein, the pancreatico-duodenal artery and the portal vein. Each animal group was then divided into two subgroups, low calorie infusion (LCI) and IVHF. From the samples of blood taken in certain stages, changes in blood sugar, immunoreactive insulin (IRI), fat component, serum tryptic activity, serum gastrin, serum amylase and the value of serum transaminase were measured. The blood flow of the tissue in the pancreas and kidney was examined by the H₂-clearance method. Histological examination was also made on the materials taken from the pancreas and liver. The following results were obtained. Catabolism of stored fat was much more inhibited in IVHF group than in LCI group. Blood pressure and blood flow of pancreatic tissue decreased up to fifty percent within five to eight hours after induction of acute pancreatitis. The treatment with IVHF could inhibit lowering of blood flow of the pancreatic tissue much more than that treated with LCI. In addition to the intravenous administration, IVHF was infused in the pancreatico-duodenal artery and the portal vein. By these ways of administration, controlled blood sugar level, IRI level, Inhibition of gastric secretion, or inhibition of catabolism of the stored fat was also confirmed. According to the findings of animal experiments, IVHF was administered to patients of pancreatitis. The results showed that the period of fasting was shortened, and an increase of body weight, maintaining of serum protein and a decrease of the volume of gastric juice were much more apparent in the IVHF group than the LCI group.