

# 膵全摘後脂肪肝の発生に及ぼすインスリン欠乏と食餌性因子の影響に関する実験的研究

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8996">http://hdl.handle.net/2297/8996</a>

## 膵全摘後脂肪肝の発生に及ぼすインスリン欠乏と食餌性因子の影響に関する実験的研究

金沢大学医学部第2外科学教室（主任：宮崎逸夫教授）

沢 崎 邦 広

(昭和57年7月28日受付)

膵全摘後脂肪肝の発生に及ぼすインスリン欠乏と食餌性因子の影響を脂質代謝を中心に、生化学的ならびに病理組織学的に研究した。十二指腸温存膵全摘犬を作成し、一日一回 70 Cal/kg の食餌とパンクレアチン 5 g およびレンテインスリン (lente insulin, 以下 LI と略) 0.7~1.0 u/kg を投与した。脂質代謝は血清脂質(遊離脂肪酸, トリグリセライド, 総コレステロール, コレステロールエステル, リン脂質), post heparin lipolytic activity (以下 PHLA と略), 血清リポ蛋白分画像 (ディスク電気泳動法), 肝のトリグリセライド (triglyceride, 以下 TG と略) 分泌率 (トリトンテスト) により検索した。肝の脂肪化についてはズダンIII染色により観察した。インスリン欠乏の影響は5頭の第I群で検索したが、これらの犬は普通食にて飼育し、膵全摘後2週目まではLIを投与し、以後はLIの投与を中止した。その結果、LI投与中止により血清脂質値の上昇, 血清リポ蛋白分画像で broad  $\beta$  帯の出現, 肝の TG 分泌率の増加がみられ、全例に肝の脂肪化がみられた。またこの脂肪化は小葉中心からびまん性に進展した。一方、食餌性因子の影響は第II群 (高脂肪・低糖質食) 8頭, 第III群 (高脂肪・低蛋白食) 6頭, 第IV群 (高糖質・低蛋白食) 5頭, 第V群 (普通食) 5頭で検索した。各群にはLIを継続して使用した。その結果、第II群の4頭, 第III群の3頭, 第IV群の1頭で肝の脂肪化を認め、第V群では脂肪化は1頭もみられなかった。これらの脂肪化は小葉周辺からびまん性に進展した。また血清脂質値, PHLA, 血清リポ蛋白分画像は膵全摘前後でほとんど変動はみられず、肝の TG 分泌率も無処置犬と差はみられなかった。以上のことから、膵全摘後インスリン欠乏による脂肪肝は小葉中心から始まるのに対し、食餌性因子によるものでは小葉周辺から始まり、いずれの場合にも高度になるにつれ、びまん性に進展していくものと考えられた。さらに膵全摘後脂肪肝の発生を予防するにはインスリン投与のみでは不十分で、バランスのとれた食餌の投与も必要であると結論された。

**Key words** 膵全摘, 脂肪肝, 肝の TG 分泌率, post heparin lipolytic activity, 血清リポ蛋白分画像

膵全摘術は膵癌の手術として、根治性の面では最もすぐれた術式であることは従来より指摘されているが<sup>1)2)</sup>、本術式が標準的な術式として普及するためには、術後の膵内外分泌機能の欠落による代謝異常について十分な説明がなされなければならない。なかでも膵全摘術後に発生する脂肪肝については実験的膵全摘術が行なわれ出した初期より多くの知見が報告されている。しかし、その発生因子については、欧米ではインスリン不足とともに防脂肪物質の欠如が強く関与する<sup>3)と考</sup>

えられているのに対し、本邦ではインスリン投与が適当であれば発生しない<sup>4)</sup>と両者で大きな見解の相違がみられる。一方、現在、脂肪肝の発生機序として脂質代謝上、中性脂肪の代謝を中心に1. 末梢より肝への脂肪酸の動員の増加, 2. 肝における中性脂肪合成の増加, 3. 肝における脂肪酸酸化の減少, 4. 肝よりの脂肪の流出の障害などの機序が考えられている<sup>5)</sup>。そこで著者は膵全摘後脂肪肝の発生に及ぼすインスリン欠乏と食餌性因子の影響を脂質代謝を中心に、生化学的

An Experimental Study on the Influences of Insulin Deficiency and Alimentary Factors on the Occurrence of Fatty Liver after Total Pancreatectomy. Kunihiro Sawasaki, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa University.

ならびに病理組織学的に検討した結果、興味ある知見を得たので報告する。

## 材料及び方法

### I. 実験動物

体重 11~13 kg の雑種成犬を使用した。

### II. 実験方法

手術前一昼夜絶食とし、十二指腸温存脾全摘犬を作成した。術後 3~4 日間は 5%ブドウ糖加電解質液とレギュラーインスリン 10~15 u/day で管理し、経口摂取の安定する 4~5 日目より、レンテインスリン(lente insulin, 以下 LI と略)を一日一回 0.7~1.0 u/kg, パンクレチアン 5 g を以下の実験食とともに投与した。実験食は一日につき 70 Cal/kg とし、普通食はイヌ飼育用オリエンタル固型飼料によって糖質 10 g/kg, 蛋白質 5 g/kg, 脂質 1.2 g/kg を与えた。高脂肪・低糖質食は米飯, ラード, 犬猫用食物缶詰(北越飼料研究所)によって糖質 2.5 g/kg, 蛋白質 5 g/kg, 脂質 5 g/kg とし, 高脂肪・低蛋白食も同様の飼料によって糖質 7 g/kg, 蛋白質 0.5 g/kg, 脂質 5 g/kg とした。また高糖質・低蛋白食も米飯, ラード, 犬猫用食物缶詰によって糖質 15 g/kg, 蛋白質 0.5 g/kg, 脂質 1.2 g/kg の食餌とした。これらの実験食とインスリンの投与方法により以下の実験群を作成した。

第 I 群: 脾全摘後普通食により飼育し, 脾全摘後 14 日目までは LI 0.7~1.0 u/kg/day 投与し, 15 日目以降は LI の投与を中止した 5 頭で, LI 中止後 3~14 日間観察した。

第 II 群: 脾全摘後高脂肪・低糖質食により飼育し, LI 0.7~1.0 u/kg/day を投与した 8 頭で, 8~32 週間観察した。

第 III 群: 脾全摘後高脂肪・低蛋白食により飼育し, 第 II 群と同様に LI を投与した 6 頭で, 8~12 週間観察した。

第 IV 群: 脾全摘後高糖質・低蛋白食により飼育し, 第 II 群と同様に LI を投与した 5 頭で, 8~12 週間観察した。

第 V 群: 脾全摘後普通食により飼育し, 第 II 群と同様に LI を投与した 5 頭で, 8~12 週間観察した。

さらに, これら脾全摘犬の他に無処置犬に高脂肪・低糖質食を与えた第 VI 群, 高脂肪・低蛋白食を与えた第 VII 群, 高糖質・低蛋白食を投与した第 VIII 群のそれぞれ 3 頭につき, 8~12 週間観察した。

### III. 検査項目および方法

1. 血糖: グルコース・オキシダーゼ法により測定し, 第 I 群の脾全摘前, 脾全摘直後, LI 投与後 24 時間目と LI 中止後 24 時間目の空腹時に採血した。第 II 群

~V 群では, 脾全摘前, 脾全摘後 4 週目までは 1 週ごとに, 以後 8 週目までは隔週の空腹時に採血した。

2. 体重: 脾全摘前後の体重を経時的に測定し, 術前体重に対する百分率で示した。第 II~V 群の脾全摘後 4 週目までは 1 週ごとに, 以後 8 週目までは隔週に測定した。

3. 血清総蛋白量および血清アルブミン量: Biuret 法により血清総蛋白量を測定し, 電気泳動法により血清アルブミン量を算定した。第 II~V 群の脾全摘前, 脾全摘後 4 週目までは 1 週ごとに, 以後 8 週目までは隔週に測定した。

### 4. 血清脂質

i) 遊離脂肪酸 (free fatty acid, 以下 FFA と略): 銅塩法

ii) 中性脂肪 (triglyceride, 以下 TG と略): 酵素法

iii) 総コレステロール (total cholesterol, 以下 Chol と略): 酵素法

iv) コレステロール・エステル (cholesterol ester, 以下 Chol-E と略): 酵素法

v) リン脂質 (phospholipid, 以下 PL と略): 酵素法

以上の血清脂質の測定は, 第 I 群では脾全摘前, 脾全摘後 14, 15, 21, 28 日目に行い, 第 II~V 群では, 脾全摘前, 脾全摘後 4 週目までは 1 週ごとに, 以後 8 週目までは隔週の空腹時に行った。

5. 血清リポ蛋白分画像: 米国 Canalco 社製ディスク電気泳動装置 (REDI-DISC 法) を使用し, 第 I~V 群について, 4. の血清脂質測定時の血清でリポ蛋白分画像を求めた。

6. 肝機能: glutamic oxaloacetic transaminase (以下 GOT と略), glutamic pyruvic transaminase (以下 GPT と略), alkaline phosphatase (以下 Al-P と略) をそれぞれ紫外部法により, 第 II~V 群の 4. の血清脂質測定時同時に測定した。

7. post heparin lipolytic activity (以下 PHLA と略): ヘパリン 10 u/kg 静注前, 静注後 10, 20, 30 分後の血清を採取し, 久城らの方法<sup>9)</sup>に準じて PHLA を測定した。第 I 群については, 脾全摘前, 脾全摘後 14 日目および 16 日目 (LI 中止後 2 日目) に行い, 第 II~V 群では脾全摘前と脾全摘後 6 週目に行った。

8. 肝の中性脂肪分泌率 (トリトン・テスト)<sup>7-9)</sup>: 空腹時に界面活性剤であるトリトン WR-1339 を体重 1 kg あたり 300 mg 静注し, 静注後 3 時間の血清増加率をもって肝の中性脂肪分泌率とした。第 I 群では脾全摘後 17~28 日目 (LI 中止後 3~14 日目) に, 第 II~V 群では脾全摘後 8~12 週目に行った。また無処置犬の各群についても 8~12 週間の実験食投与後に行い,

各実験犬はこのトリトン・テスト終了後に屠殺した。

9. 肝の病理組織学的検索：ヘマトキシリン・エオジン (hematoxyline eosin, 以下 H.E と略) 染色とズダンIII染色を行い、肝の脂肪化を中心に病理組織学的に観察した。第I群では膵全摘前、膵全摘後14日目およびLI中止後3~14日目の屠殺時に肝組織を採取し、第II~V群では膵全摘前および膵全摘後8~32週目の屠殺時に肝組織を採取し検討した。第VI~VIII群では実験食投与前および8~12週間実験食投与後に肝組織を

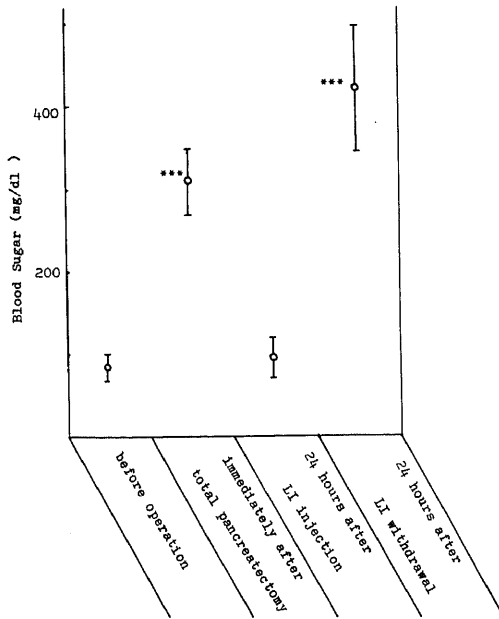


Fig. 1. Effect of lente insulin (LI) on fasting blood sugar level of totally depancreatized dogs of Group I. Dogs of Group I were given 70 Cal/kg of standard food, 5g of pancreatin and 0.7~1.0 u/kg of LI a day until two weeks after total pancreatectomy and thereafter LI withdrawn. Statistical significance of the data was calculated versus before operation. Each value represents a mean  $\pm$  S. D. of 5 dogs. \*\*\*P < 0.01

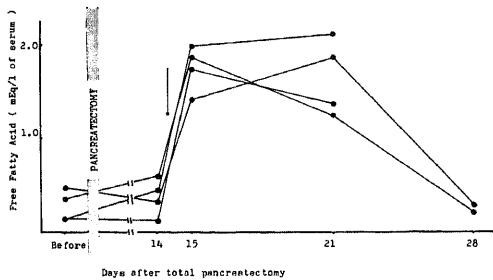


Fig. 2. Effect of LI withdrawal on serum free fatty acid level of Group I. Arrow shows LI withdrawal.

採取した。

(推計学的処理は student's test, F 検定を用いた.)

成 績

1. 空腹時血糖

第I群では膵全摘前の空腹時血糖は平均 82 mg/dl で 100 mg/dl を越えることはなかったが、膵全摘直後には急激に上昇し平均 310 mg/dl となった。しかし、LI 0.7~1.0 u/kg/day の投与により空腹時血糖は 90 mg/dl となり、LI を中止すると 24 時間後には 410 mg/dl となった(図1)。一方、LI 0.7~1.0 u/kg/day を継

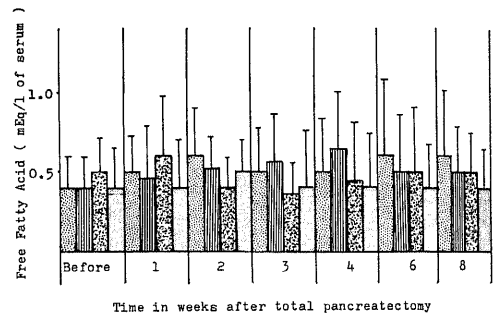


Fig. 3. Changes of serum free fatty acid level of Groups II-V. These dogs were given 70 Cal/kg of food, 5g of pancreatin and 0.7~1.0u/kg of LI a day throughout after total pancreatectomy.

Group II (rich lipid - low carbohydrate food),  
 Group III (rich lipid - low protein food),  
 Group IV (rich carbohydrate - low protein food),  
 Group V (standard food).

Statistical significance of the data was calculated between the corresponding value of each group. Each value represents a mean  $\pm$  S. D. of 5 dogs. Statistical significance was not observed between these values.

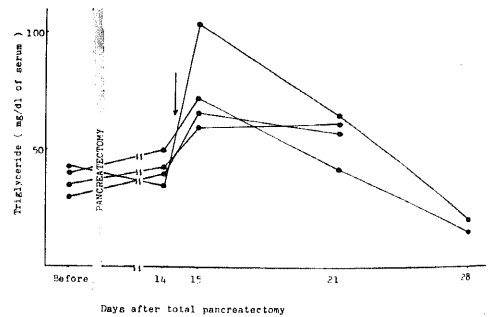


Fig. 4. Effect of LI withdrawal on serum triglyceride level of Group I. Arrow shows LI withdrawal.

続して投与した第II~V群では膵全摘後も90~110 mg/dayと膵全摘前とほとんど変わらず、各群間での差もみられなかった。

2. 体重

膵全摘後第II~V群の各群とも4週目までは一様に減少し、4週目で70%前後となった。しかし、その後8週目まではほとんど変動せず、70%前後の値を維持し、各群間での差もみられなかった。

3. 血清総蛋白およびアルブミン量

第II~V群の膵全摘前血清総蛋白量は5.6 g/dl前後であり、膵全摘後は第II群で5.2~5.5 g/dl、第III群で5.5~6.0 g/dl、第IV群で5.0~6.1 g/dlであり、第V群では5.2~5.5 g/dlであった。各群とも膵全摘前とほとんど変わらず、各群間での差もみられなかった。一方、血清アルブミン量は膵全摘前値は平均3.1 g/dl前後であったが、膵全摘後第II, III群で2.3~2.5 g/dl、

第IV群で2.3~2.9 g/dl、第V群で2.4~2.7 g/dlでいずれの群も術後低下する傾向がみられた。しかし、各群間での差は認められなかった。

4. 血清脂質

i) FFA: 第I群の膵全摘前値は0.2~0.5 mEq/lであり、膵全摘後もLI投与中は0.2~0.6 mEq/lとほとんど差はみられなかったが、LI投与中止後1日目には著明に上昇し、1.4~2.0 mEq/lとなり7日目まで同様の値を維持した。しかし、LI投与中止後14日目には減少し、ほぼ術前値となった(図2)。一方、第II~V群では膵全摘前の平均値は0.4~0.5 mEq/lで、膵全摘後も0.4~0.6 mEq/lと膵全摘前後で有意の変動はみられず、各群間での差もみられなかった(図3)。

ii) TG: 第I群では膵全摘前値は30~43 mg/dlであり、膵全摘後もLI投与中は35~50 mg/dlとほとんど差はみられなかったが、LI投与中止後1日目には60~100 mg/dlと約2倍に上昇した。しかし、LI投与中止後7日目には40~75 mg/dlとなり、14日目には

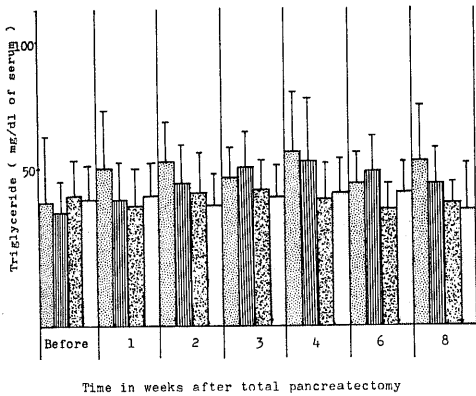


Fig. 5. Changes of serum triglyceride level of Groups II~V. Symbols are the same as in Fig. 3. Each value represents a mean ± S. D. of 5 dogs. Statistical significance was not observed.

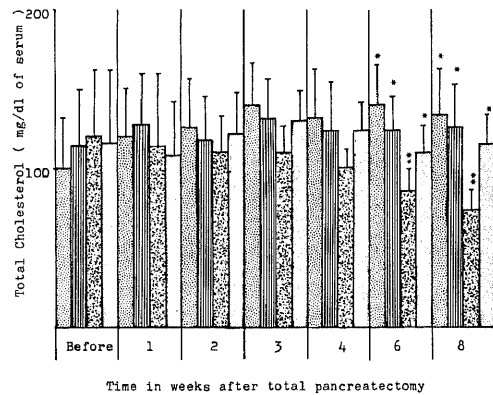


Fig. 7. Changes of serum total cholesterol level of Groups II~V. Symbols are the same as in Fig. 3. Each value represents a mean ± S. D. of 5 dogs. \*\*\*: P < 0.05

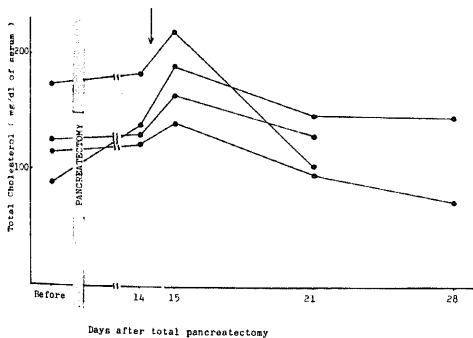


Fig. 6. Effect of LI withdrawal on serum total cholesterol level of Group I. Arrow shows LI withdrawal.

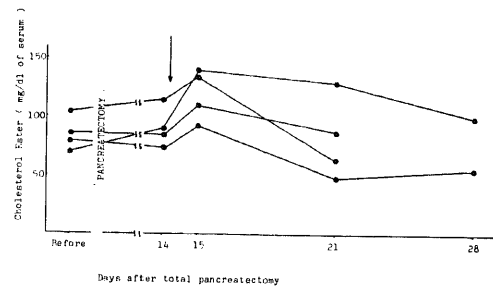


Fig. 8. Effect of LI withdrawal on serum cholesterol ester level of Group I. Arrow shows LI withdrawal.

15~20 mg/dl とかえて術前値より減少した(図4)。一方, 第II~V群の膵全摘前平均値は40 mg/dl前後で, 膵全摘後も40~50 mg/dlと膵全摘前後で有意の変動はみられず, 各群間での差もみられなかった(図5)。

iii) Chol: 第I群では膵全摘前値は90~172 mg/dlであり, 膵全摘後LI投与中は120~184 mg/dlと軽度上昇した。LI投与中止後1日目にはさらに上昇し, 140~220 mg/dlとなった。しかし, LI投与中止後7日目にはほぼ術前値となり, 14日目まで同様の値を維持した(図6)。一方, 第II~V群の膵全摘前平均値は100~120 mg/dlであり, 第IV群を除いて膵全摘後は110~140 mg/dlと軽度上昇した。第IV群では膵全摘後3週目までは全摘前値と変わらない値を示したが, 4週目以降漸減し, 8週目には70 mg/dlとなり他のII, III, V群と異なり, 膵全摘後は時間の経過とともにむしろ減少する傾向を示した。また, 各群間の比較では,

第IV群の6週以降で他の群に比し有意な減少を認めた。(それぞれ  $P < 0.05$ ) (図7)

iv) Chol-E: 第I群では膵全摘前値は70~104 mg/dlであり, 膵全摘後もLI投与中は70~114 mg/dlとほとんど差はみられなかったが, LI投与中止後1日目には上昇し, 90~140 mg/dlとなった。しかし, LI投与中止後7日目にはほぼ術前値となり, 14日目まで同様の値を維持した(図8)。一方, 第II~V群の膵全摘前平均値は70~90 mg/dlであり, 第IV群を除いて膵全摘後も70~110 mg/dlと膵全摘前後でほとんど変動を示さなかった。第IV群では膵全摘後1週目の84 mg/dlをピークに漸減し, 8週目には34 mg/dlとなり膵全摘後は他の群と異なり, 減少する傾向を示した。また各群間の比較では, 第IV群の6週以降で他の群に比し有意な減少を認めた。(それぞれ  $P < 0.05$ ) (図9)

v) PL: 第I群では膵全摘前値は190~300 mg/dlであり, 膵全摘後LI投与中は220~320 mg/dlと軽度上昇した。LI投与中止後1日目にはさらに上昇し, 260~420 mg/dlとなった。しかし, LI投与中止後7日目にはほぼ術前値となり, 14日目まで同様の値を維持した(図10)。一方, 第II~V群の膵全摘前平均値は220~240 mg/dlであり, 第IV群を除いて膵全摘後も220~250 mg/dlと膵全摘前後でほとんど変動を示さなかった。第IV群では2週目の240 mg/dlをピークに漸減し, 8週目には84 mg/dlとなり, 膵全摘後はChol-Eと同様に, 他の群と異なり減少する傾向を示した。また各群間の比較では, 第IV群の6週以降で他の群に比し有意な減少を認めた。(それぞれ  $P < 0.05$ ) (図11)

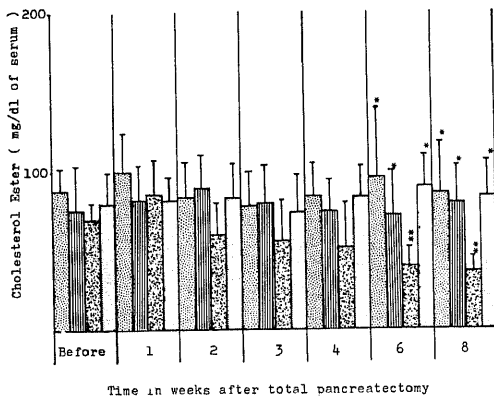


Fig. 9. Changes of serum cholesterol ester level of Groups II~V. Symbols are the same as in Fig. 3. Each value represents a mean  $\pm$  S. D. of 5 dogs. \*~\*\*\*:  $P < 0.05$

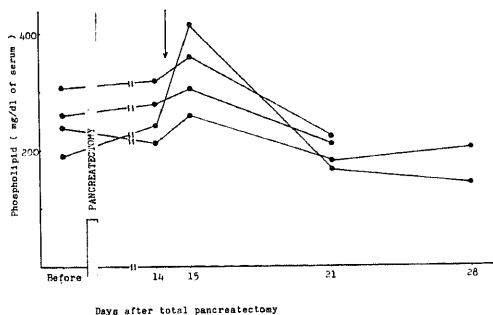


Fig. 10. Effect of LI withdrawal on serum phospholipid level of Group I. Arrow shows LI withdrawal.

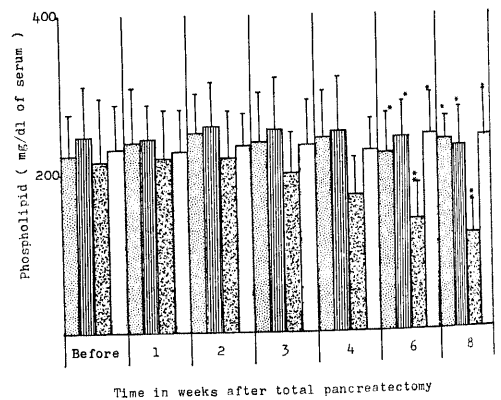


Fig. 11. Changes of serum phospholipid level of Groups II~V.

Symbols are the same as in Fig. 3. Each value represents a mean  $\pm$  S. D. of 5 dogs. \*~\*\*\*:  $P < 0.05$

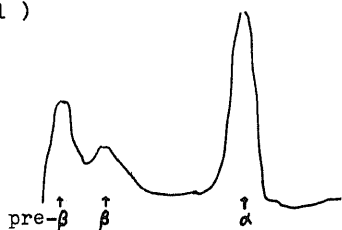
5. 血清リポ蛋白分画像

脾全摘前の血清リポ蛋白分画像は第I~V群とも同一のパターンを示し、陽極側から $\alpha$ 帯( $\alpha$ -リポ蛋白)、 $\beta$ 帯( $\beta$ -リポ蛋白)、pre- $\beta$ 帯(pre- $\beta$ -リポ蛋白)の順に泳動分離され明瞭な3本のbandを形成した。第I群の脾全摘後はLI投与中は脾全摘前と同一のパターンを示したが、LI投与を中止すると $\beta$ -リポ蛋白部分は幅広くなり、かつpre- $\beta$ 帯に接近し、両者の境界は不明瞭となり、いわゆるbroad $\beta$ 帯が出現するようになった(図12)。一方、第II~V群の脾全摘後のリポ蛋白分画像は各群とも脾全摘前と同一のパターンであり、時期の違いによる差もみられなかった。

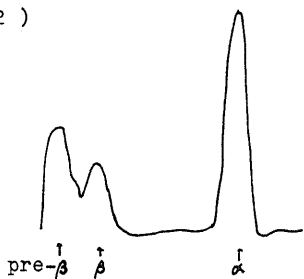
6. 肝機能

第II~V群でGOT, GPT, Al-Pを検索した。各群

(1)



(2)



(3)

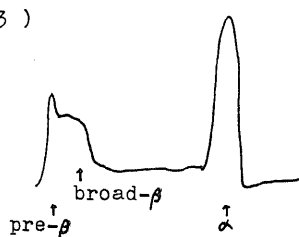


Fig.12. Effect of LI withdrawal on serum lipoprotein pattern of Group I. Lipoprotein pattern was done by disc electrophoresis (REDI-DISC of Canalco). (1): before operation, (2): during LI administration (3): after LI withdrawal.

のGOT 脾全摘前平均値は20~30 uで、第V群を除いて脾全摘後2週目まで2~4倍に上昇し、40~110 uとなった。しかし、3週目以降は減少し、ほぼ術前値の20~50 uとなった。第V群では脾全摘後も全摘前値とほとんど変わらなかった。またGPTは各群の脾全摘前平均値は40~50 uであり、第V群を除き、脾全摘後は2ないし3週目でピークに上昇し、40~140 uとなった。第V群ではGOTと同様に脾全摘後も全摘前値とほとんど変わらなかった。一方、各群のAl-P 脾全摘前平均値は5 u前後であったが、脾全摘後は各群とも上昇し、15~50 uとなった。特に第III群の上昇が高度で脾全摘後3週以降で第V群に比し有意な上昇を示した。(それぞれP<0.05)(図13)

7. PHLA

第I群では脾全摘後もLI投与中はほぼ脾全摘前と同様の活性値を示したが、LI投与中止後は有意に低下した。(ヘパリン投与後10分, 20分でそれぞれP<0.01)(図14)一方、第II~V群では脾全摘後も脾全摘前と同様の活性値を示した(図15)。

8. 肝の中性脂肪分泌率(トリトン・テスト)

無処置犬9頭(第VI~VIII群, それぞれ各3頭)の肝のTG分泌率は平均73 mg/dl/3hrであったが、第I群ではLI投与中止後7日目までは無処置犬に比し約2倍に増加し、130~180 mg/dl/3hrとなった。しかしLI投与中止後14日目では8~16 mg/dl/3hrで無処置犬よ

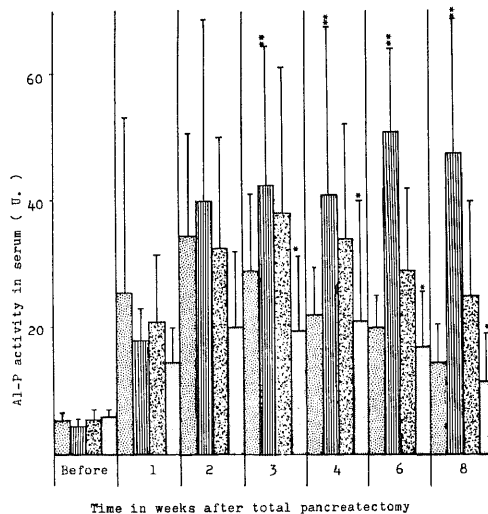


Fig.13. Changes of alkaline phosphatase level of Groups II~V.

Symbols are the same as in Fig.3. Each value represents a mean±S. D. of 5 dogs. \*\*\*: P<0.05

りも低値となった(図 16)。一方、第II~V群では各群とも8週目に行ったが、70~90 mg/dl/3hrであり、無処置犬とほとんど差はなく、各群間での差もみられなかった。(図 17)。

9: 肝の病理組織学的検索

第I群ではLI投与期間中の臍全摘後2週目の肝組織で、H.E染色およびズダンIII染色上術前の組織像と差はみられず、脂肪化も全くみられなかった。しかし、LI投与中止後3日~14日間観察した5頭全例に中等度以上の脂肪化を認めた。LI投与中止後3日目のものでは中等度であり、7日目以降のものでは大半が高度な脂肪化を呈した。またこれらの脂肪の分布は小葉中心性ないしびまん性であり、脂肪滴の大きさも小滴性が主体であった(表1)。写真1は第I群のLI中止後3日目のNo.1犬の肝のズダンIII染色標本で、小葉中心に小滴性の肝の脂肪化を認める。写真2はLI中止後14日目のNo.5犬の同様の標本で、びまん性に小滴性の脂肪化を認める。第II群では8頭で8~32週間観察したが、うち4頭に肝の脂肪化がみられ、特に24週と32週

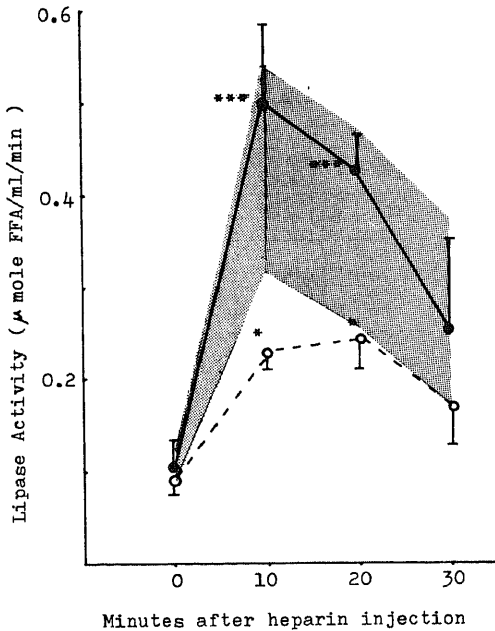


Fig. 14. Effect of LI withdrawal on post heparin lipolytic activity of Group I. ●-●; during LI administration, ○-○; after LI withdrawal, stippled area; the range of before operation. Statistical significance of the data was calculated between during LI administration and after LI withdrawal. Each value represents a mean ± S. D. of 3 dogs of Group I. \*\*\*\*: P < 0.01

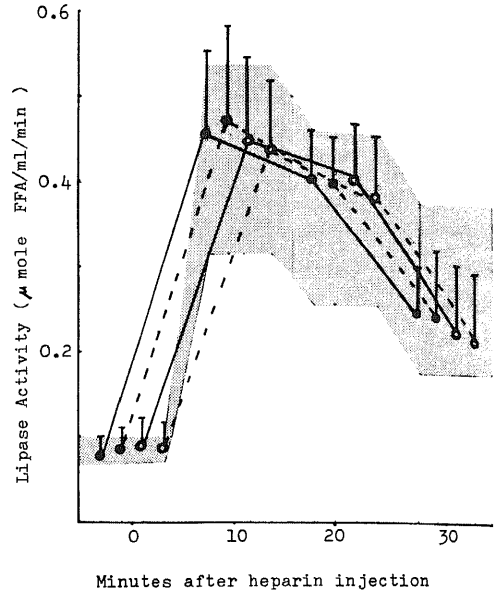


Fig. 15. Post heparin lipolytic activity of Groups II~V. ●-●; Group II, ●-●; Group III, ○-○; Group IV, ○-○; Group V, stippled area; the range of before operation. Statistical significance of the data was calculated between the corresponding value of each group. Each value represents a mean ± S. D. of 3 dogs. Statistical significance was not observed.

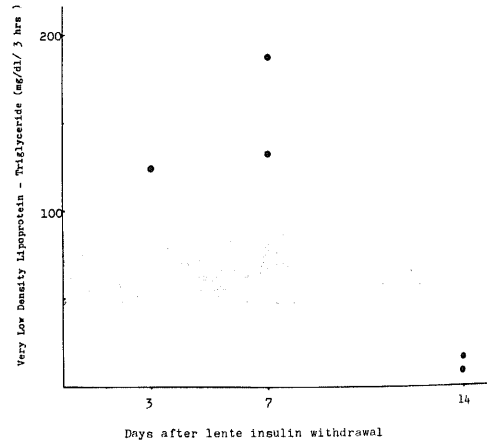


Fig. 16. Effect of LI withdrawal on hepatic triglyceride secretion rate of Group I. Hepatic triglyceride secretion rate was calculated as follows: (serum TG level of 3 hours after 300 mg/kg body weight of Triton WR-1339 injection)-(serum TG level before Triton injection) (mg/dl/3 hrs)



の2頭では高度の脂肪化を認めた。脂肪の分布は小葉周辺性2頭、びまん性2頭であり、その大きさは小滴性3頭、大滴性1頭であった。写真3は第II群の8週目のNo. 3犬の肝のズダンIII染色標本で、小葉周辺に大滴性の脂肪化を認める。第III群では6頭で8~12週間観察したが、うち3頭に肝の脂肪化がみられ、特に12週のものでは高度であった。脂肪の分布は小葉周辺性2頭、びまん性1頭であり、その大きさは小滴性、中滴性、大滴性それぞれ1頭ずつであった。写真4は第III群の12週目のNo. 6犬の肝のズダンIII染色標本で、びまん性に大滴性の肝の脂肪化を認める。第IV群では5頭で8~12週間観察したが、1頭にのみ肝の脂肪化がみられた。写真5はそのズダンIII染色標本で、小葉

周辺性に大滴性の肝の脂肪化を認める。一方、普通食を与えた第V群では5頭で8~12週間観察したが、1頭も脂肪化はみられなかった(表2)。またこれら肝の脂肪化の有無に関係なく、肝細胞索の乱れや肝細胞の壊死、グリソン鞘の線維化や細胞浸潤等はみられなかった。第II, III, IV群と同一の食餌で8~12週間飼育した無処置犬9頭(それぞれ第VI, VII, VIII群で各3頭)では肝の脂肪化はもちろん、実験食投与前後でH.E染色、ズダンIII染色上肝の組織学的変化は認められなかった。

考 察

豚全摘後の脂肪肝については、1923年 Fisher ら<sup>10)</sup>に

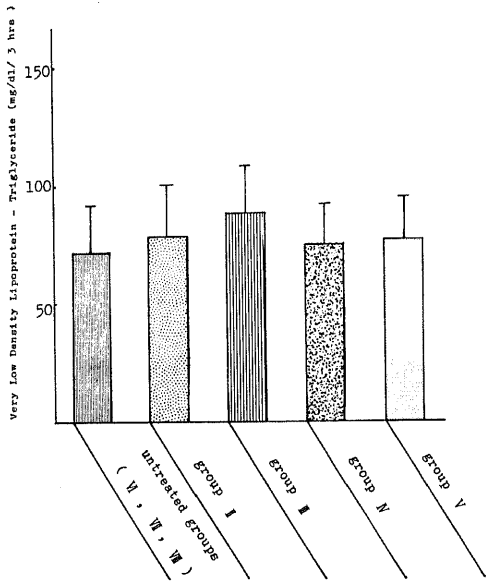


Fig. 17. Hepatic triglyceride secretion rate of Groups II~VIII.

Groups II~V are described in legend of Fig. 3. Group VI: untreated 3 dogs given the same food as Group II, Group VII: untreated 3 dogs given the same food as Group III, Group VIII: untreated 3 dogs given the same food as Group IV.

Statistical significance of the data was calculated between each group. Value of untreated groups represents a mean  $\pm$  S. D. of 9 dogs. Each value of other groups represents a mean  $\pm$  S. D. of 5 dogs. Statistical significance was not observed.

Table 1. Results of fatty change of liver in Group I.

Dog No.	days after interruption of LI	fatty change		size of lipid droplets
		central regions of lobules	peripheral regions of lobules	
1	3	+	-	small
2	7	+	+	small
3	7	##	##	small
4	14	##	##	small & large
5	14	##	##	small

(-); no fatty change, (+); slight fatty change, (++) moderate fatty change, (###) severe fatty change.

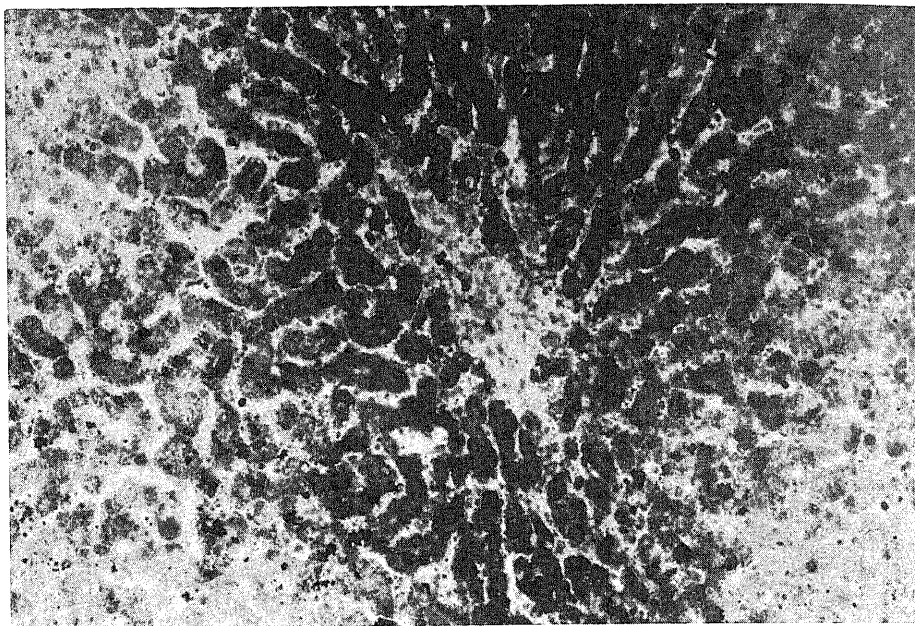


Photo.1. Histological findings of the liver of Group I. Moderate fatty change was observed at centro-lobular regions. Sudan III staining.  $\times 100$

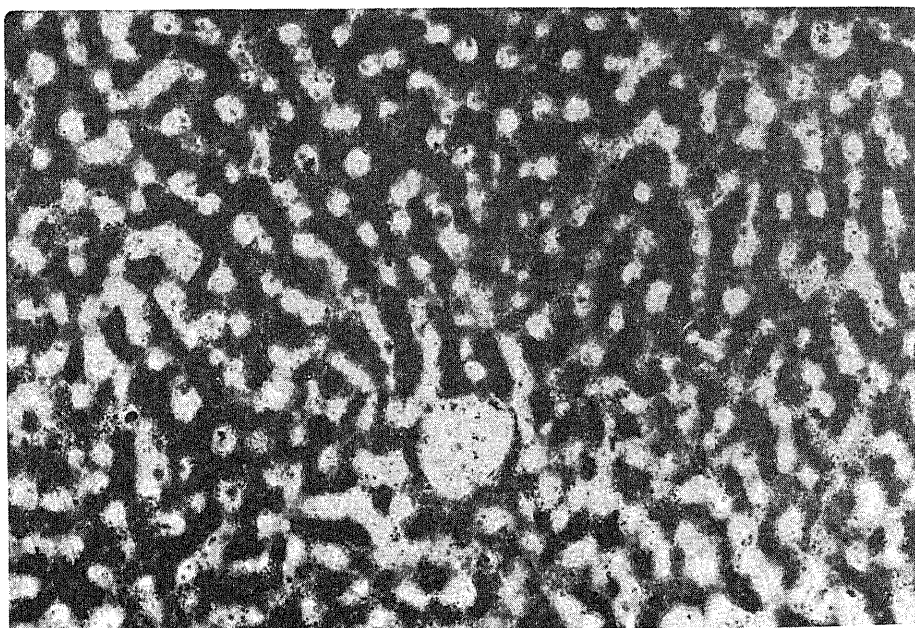


Photo.2. Histological findings of the liver of Group I. Severe fatty change was observed. Sudan III staining.  $\times 100$

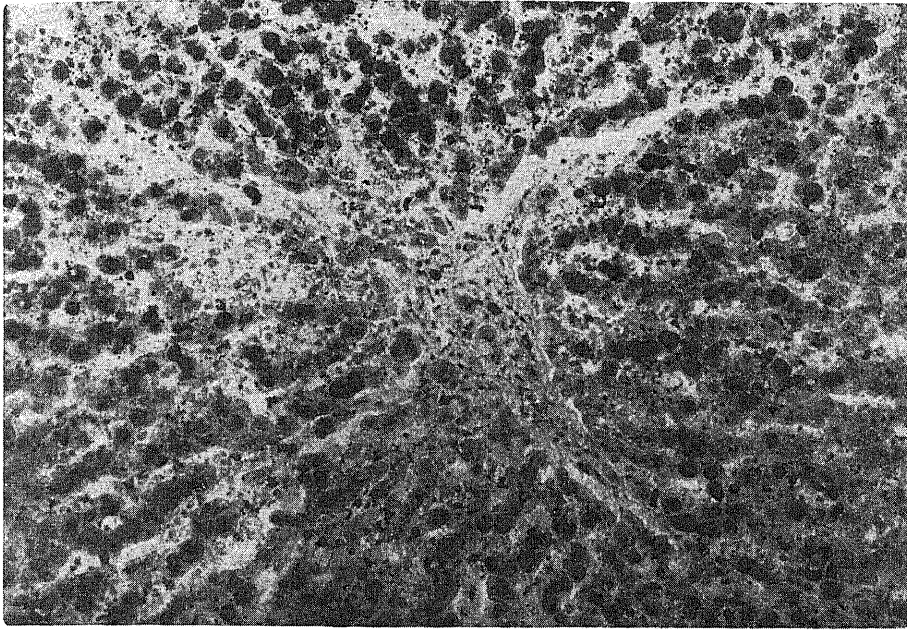


Photo. 3. Histological findings of the liver of Group II. Moderate fatty change was observed at peri-lobular regions. Sudan III staining.  $\times 100$

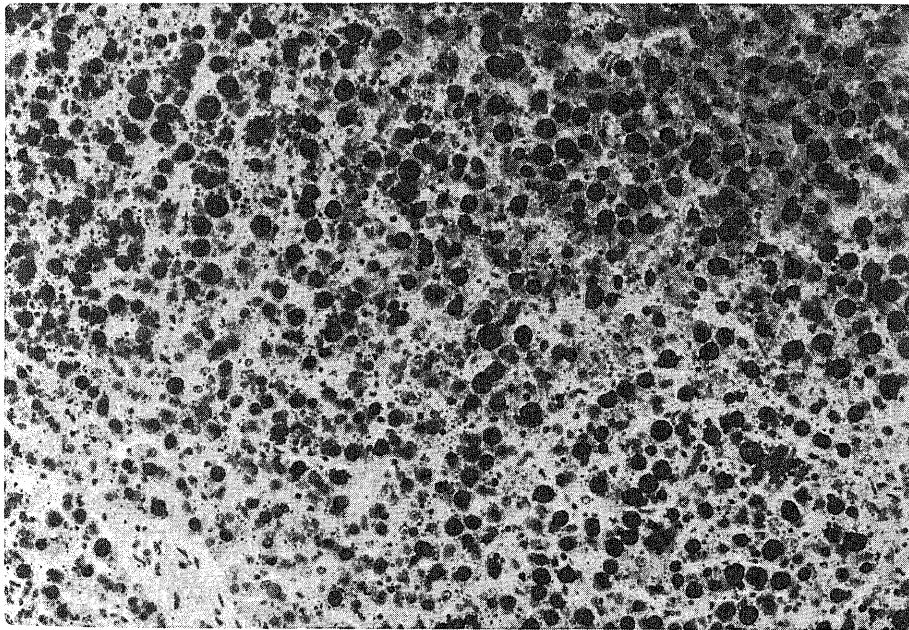


Photo. 4. Histological findings of the liver of Group III. Severe diffuse fatty change was observed. Sudan III staining.  $\times 100$

よって始めて報告されて以来、その発生因子を中心として種々論議されてきたが、今日に至ってもなお一定の見解に達していない。即ち、1930年代にはレシチンに含まれるコリンのもつ防脂肪肝効果(lipotropic action)を重視した Best<sup>11)</sup>らの Toronto 学派と臍に含まれる未知の lipocaic ホルモンを想定した Chicago 学派の Dragstedt<sup>12)</sup>らによって活発に論議されている。その後臍外分泌液の欠落によるコリンやメチオニンなどの消化吸収障害を重視した報告がなされ、最近でも臍ラ氏島移植によって内分泌環境を良好にコントロールした臍全摘犬でも、脂肪肝の発生をみるという Mirkovitch<sup>13)</sup>の報告に代表されるように、欧米では臍全摘後脂肪肝発生因子に関して、臍外分泌液の欠落による脂肪肝物質の消化吸収障害を重視する意見が主流をなしている。

一方、本邦では本庄<sup>4)</sup>らによる一連の研究の結果、臍全摘後脂肪肝はインスリン欠乏による糖尿病性脂肪肝の範ちゅうに属するものであり、食餌性因子(防脂肪肝物質の投与の有無や食餌の種類)の関与するものではないと理解され、最近の赤木<sup>14)</sup>の報告も同様の見解をとっている。このように脂肪肝の発生因子をめぐり、内外で大きな見解の相違がみられ、その発生機序についても充分な解明はなされていない。

臍全摘術が臨床に於て積極的に行われている現在、脂肪肝の発生をめぐる問題は長期生存例を管理していく上で重要な課題となっている。著者はこのような観点より、臍全摘後脂肪肝の発生に及ぼすインスリン欠乏と食餌性因子の影響を生化学的および病理組織学的に検討した。

70 Cal/kg/day の普通食で飼育した臍全摘犬は、LI 0.7~1.0 u/kg/day とパングレアチン 5 g/day 投与下に管理すると、空腹時血糖、血清脂質(FFA, TG, Chol, Chol-E, PL)、血清リポ蛋白分画像、PHLA は臍全摘前とほとんど変わりなくコントロールされ、肝の脂肪化もみられなかった。しかしこの状態で LI 投与を中止すると、全例に肝の脂肪化をみた。しかも3日間という比較的短期間の中止で既に中等度の脂肪化を認め、従来報告されて来た如く、臍全摘後の脂肪肝発生因子の一つとしてインスリン欠乏は無視できない要因であることが確認された。またこの際認められる脂肪化は組織学的には小葉中心性ないしびまん性であり、脂肪滴は小滴性のものが主体であった。赤木<sup>14)</sup>は臍全摘後肝の脂肪化は小葉周辺より発生すると報告しているが、臍全摘犬に少量のインスリン投与を行った青山<sup>15)</sup>や笹屋<sup>16)</sup>の報告では著者と同様の傾向を示しており、また糖尿病性脂肪肝の多くも同様の組織学的特徴を呈する<sup>17)</sup>

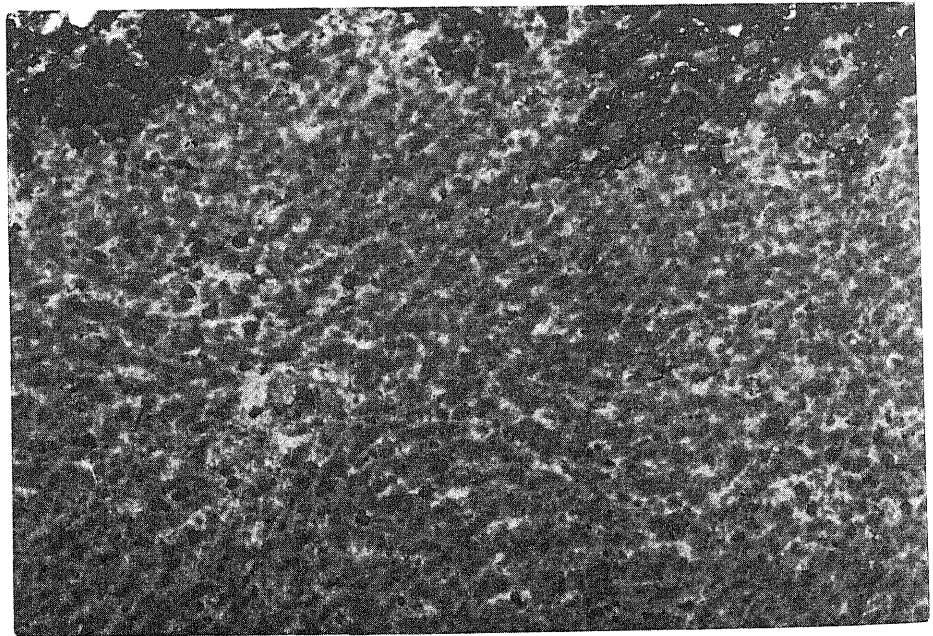


Photo. 5. Histological findings of the liver of Group IV. Slight fatty change was observed at peri-lobular regions. Sudan III staining.  $\times 100$

ことよりインスリン欠乏による脾全摘後脂肪肝は小葉中心性に発生し、高度になるにつれてびまん性に進展することが推測された。

一方、糖尿病における脂肪肝の発生機序については、脂質代謝の面より主として末梢における超低比重リポ蛋白トリグリセライド (very low density lipoprotein triglyceride, 以下 VLDL - TG と略) の利用障害と末梢からの大量の FFA 動員に基づく肝への脂質の流入亢進が肝での TG 合成を異常に増加させるためと考えられている。即ち、末梢ではインスリン欠乏によってリポ蛋白分解酵素 (lipoprotein lipase, 以下 LPL と略) の作用が抑制され、VLDL - TG の末梢組織へのとり込みが阻害されるとともに、インスリンの脂肪酸動員阻止作用の欠如によってホルモン感受性リパーゼ (hormone sensitive lipase, 以下 HSL と略) 活性が亢進し、脂肪組織の lipolysis が刺激され、大量の FFA が肝に流入する。この FFA は糖利用障害を代償するため主としてエネルギー産生に利用されるが、過剰な FFA

の一部は TG 合成の基質になり脂肪肝が発生するとされている。著者の脾全摘犬でもインスリン投与を中止すると空腹時血糖は著明に上昇し、各血清脂質も一斉に上昇し、脾全摘時における脂質代謝に関してインスリン欠乏の影響が極めて大きいことを示している。特に FFA の上昇は 3 倍を越え、末梢の脂肪組織における lipolysis が非常に亢進していることを示している。ところで FFA を除く血清脂質の大部分はアポ蛋白と呼ばれる lipid carrier protein と結合しリポ蛋白として存在しており、血清脂質の値はリポ蛋白代謝と深い関連をもち、肝でのリポ蛋白の放出と末梢における利用のバランスの結果に基づくものと考えられている。著者はこの点を考慮し、脂肪肝発生に重要な意義をもつ TG について、血清リポ蛋白分画像、PHLA の測定、さらにトリトン WR - 1339 負荷後の VLDL - TG を測定することによって、肝の TG 分泌と末梢での利用の両面より検討した。現在リポ蛋白分画の測定には、超遠心法やいろいろな電気泳動法が行われているが<sup>18)</sup>、著者は

Table 2. Results of fatty change of liver in Groups II ~ V. Symbols are the same as in Table 1.

group	Dog No.	life time (weeks)	fatty change		size of lipid droplets
			central regions of lobules	peripheral regions of lobules	
II	1	8	—	—	small
	2	8	—	+	
	3	8	—	+	large
	4 - 6	8	—	—	small
	7	24	+	+	
	8	32	+	+	
III	1 - 2	8	—	—	small
	3	8	—	+	
	4	8	—	+	inter-mediate
	5	8	—	—	large
	6	12	+	+	
IV	1	8	—	+	large
	2 - 4	8	—	—	
	5	12	—	—	
V	1 - 4	8	—	—	
	5	12	—	—	



ディスク電気泳動法によった。その結果インスリン投与の中止により血清 TG の明らかな上昇が認められ、血清リポ蛋白分画像では pre- $\beta$  帯と  $\beta$  帯の境界が不明瞭となり、かつ  $\beta$  帯が幅広くなるのが観察された。このような幅広い  $\beta$  帯の出現は、本態性高脂血症の Fredrickson 分類の III 型でみられ broad  $\beta$  帯と称され、リポ蛋白代謝上では VLDL より低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein, 以下 LDL と略) へ移行していく過程での中間比重リポ蛋白 (intermediate density lipoprotein, 以下 IDL と略) の蓄積によるものとされている<sup>19)</sup>。一方、末梢における VLDL の分解は LPL によって行われその活性は PHLA として測定される<sup>9)</sup>が、この時点での PHLA は著明に低下しており、脾全摘後インスリン欠乏により VLDL の利用が低下することを確認した。以上の結果は脾全摘後インスリン投与中止による血清 TG 上昇の一因として、VLDL-TG の末梢組織へのとり込みが阻害された結果、電気泳動上特異的な broad  $\beta$  帯に位置する IDL の蓄積が関与していることを示すものである。またこの IDL は再び肝にとり込まれる<sup>20)</sup>ため、肝への脂質の流入は lipolysis による FFA の流入と相まってさらに増加することになる。一方、肝の TG 分泌率は LI 投与中止後 1 週目までは無処置犬に比し、約 2 倍に増加していることが判明したが、このことは脾全摘後インスリン欠乏の際には、肝での TG 合成および分泌が盛んに行われていることを示している。

以上、脾全摘後インスリン投与を中止した際の著者の成績を要約すると、HSL の作用によって末梢の脂肪組織より大量の FFA が肝に動員され糖代謝障害を代償するためエネルギー産生に向うが、処理しきれない FFA は肝において TG を中心とした脂質の合成に利用される。このように過剰に合成された内因性 TG は肝より VLDL-TG となって分泌されるが、末梢においても LPL の活性が低下しているため VLDL-TG は十分に処理しきれず IDL-TG として血中に蓄積し、一部肝へ再流入することになる。その結果肝での脂質合成はさらに亢進し、肝の TG 分泌能を上回り、肝に脂質が蓄積し脂肪肝の発生にいたるものと推定される。

また脾全摘後インスリン投与を中止するとケトアシドーシスの増悪によって 2~3 週間の経過で死亡するといわれている<sup>21)</sup>。同一犬によって LI 投与中止後 2 週間の血清脂質の推移をみると、血清 FFA では LI 投与中止後 1~7 日目までは著明に上昇しているが、14 日目は術前値まで減少する。血清 TG も LI 投与中止後 1 日目には著明に上昇するが、7 日目にはほぼ術前値となり、14 日目にはかえって術前値より減少する。一方、肝の TG 分泌率は LI 投与中止後 7 日目までは亢進

しているが、14 日目には著明に減少する。このような脂質代謝上の変動は肝細胞内の脂肪蓄積によってさらに肝細胞の代謝障害を惹起するという一種の悪循環の関与が考慮されるが、血清 FFA の低下がみられることから末梢から肝への FFA 動員の減少も影響をおよぼしていることが推定される。いずれにしても 1 週間を越える長期間のインスリン投与の中止は生体内で糖質、脂質、蛋白質などの広範で高度な代謝障害によって二次的に種々の臓器機能障害をもたらす、一層病態を複雑にしていることは想像にかたくないが、脂質代謝上のこのような変動をもたらす機序については不明である。

ついで外因性の糖質、蛋白質、脂質のバランスを変えて、食餌性因子の脂肪肝発生、脂質代謝におよぼす影響について検索した。これらの因子のうち、糖質と脂質は脂質合成の基質として、また蛋白質は lipid carrier protein であるアポ蛋白の形成に関与しており、肝におけるリポ蛋白合成と輸送に重要な意味をもつとされている<sup>22)</sup>。高脂肪食によって 8 週間飼育した第 II、III 群ではそれぞれ 6 頭中 2 頭、5 頭中 2 頭に中等度の肝の脂肪化がみられ、飼育期間が第 II 群の 24、32 週、第 III 群の 12 週と長期におよんだ 3 頭では高度の脂肪化がみられた。また高糖質食を与えた第 IV 群の 1 頭にも軽度の脂肪化がみられた。これら実験犬のインスリンによる血糖調節は比較的良好に保たれており、また普通食で飼育した第 V 群および第 II、III、IV 群と同一の食餌を投与した無処置犬 (第 VI、VII、VIII 群) では肝の脂肪化が全くみられなかったことなどを考えあわせると、脾全摘後高脂肪食、高糖質食といった栄養バランスの変化が加味されて発生した食餌性脂肪肝の範ちゅうに属するものと推定される。またこれら第 II、III、IV 群にみとめられた脂肪化は中等度までのものは小葉周辺性であり、高度のものでびまん性であり、インスリン投与中止後短期間にみられる小葉中心性脂肪化とは明らかな相違が認められた。このように肝の脂肪化が小葉周辺性に発生するのは極めて稀なこととされているが、蛋白摂取不足の際の Kwashiorkor 病でも同様な所見がみられる<sup>23)</sup>。笹川<sup>24)</sup>は脾外分泌不全時の蛋白消化吸收障害に起因した二次性 Kwashiorkor 病の発生を報告しているが、脾全摘後脂肪肝でもこのような蛋白質の消化吸收障害の関与が考慮されねばならない。しかし、現在では脾全摘後の脂質を中心とした高度の消化吸收障害も大量の消化酵素剤を投与することでコントロール可能であるとの報告が多く<sup>25)26)</sup>、著者の実験犬でもパンクレアチン 5 g/day の投与によって経過中高度の下痢や脂肪便は認めなかった。また食餌中の蛋白質を極端に減らした第 III、IV 群でも特に低蛋白血症が他の群に比し高度となり、脂肪化が増加することも

なかったことなどより、著者の実験における食餌性脂肪肝の発生因子としては蛋白摂取不足よりむしろ高脂肪食や高糖質食投与の影響が強いことが示唆された。前述した如く、欧米では豚全摘後脂肪肝の発生因子として、豚外分泌機能の欠落による防脂肝物質の消化吸収障害を重視する傾向にあるが<sup>10)~13)</sup>、これに対して本邦では豚全摘後の実験的な食餌性脂肪肝の発性はみられなかったとの報告<sup>27)28)</sup>があり、防脂肝物質の不足による豚全摘後脂肪肝の発生については否定的見解がとられている。内外におけるこのような見解の相違は著者の実験的成績より推定すると、投与された食餌成分について詳細に記載されたものは少ないが、脂肪の投与量と飼育期間の長短に帰される可能性が高いと考えられる。一方、各群の血清脂質は第IV群の Chol, Chol-E, PL が6週以降で他の群に比し低下した点を除けば豚全摘後の変動はほとんど認められなかった。このように豚全摘後もインスリンの投与を続けると食餌性因子の血清脂質代謝におよぼす影響は比較的軽微であると推定される。このような傾向は血清リポ蛋白分画像やトリトン・テストでもみられ、蛋白投与量の少ない第III, IV群でも肝の TG 分泌率は減少しておらず、肝内での TG 輸送障害は発生し難いと推定される。即ち、第III, IV群においても肝内 TG の増加に対して相対的にアポ蛋白形成も増加し、Kwashiorkor 病に類似した機序での脂肪肝が形成される可能性は少ないことが示唆された。このように豚全摘後も脂質代謝上の変化がほとんど指摘されない第II, III, IV群でも肝の脂肪化がみられたことは、代謝上のわずかな変化でも長期間持続的に作用すると脂肪肝の発生する危険性のあることを示している。また第IV群の如く、高糖質食でも肝の脂肪化がみられたことは豚全摘後の臨床例においても長期間の管理を行う際に、低血糖を恐れる余り高糖質食に片寄ると脂肪肝の発生する可能性のあることを示唆している。

以上の結果より豚全摘後はインスリン欠乏により脂質代謝は著明に変動し、短期間に脂肪肝が発生するが、それに対して食餌性因子の影響は比較的ゆっくりとした作用によって脂肪肝の発生をうながし、またその程度も徐々に進展する傾向のあることが確認された。

## 結 論

実験的豚全摘犬を作成し、脂肪肝の発生に及ぼすインスリン欠乏と食餌性因子の影響を脂質代謝を中心に生化学的ならびに病理組織学的に検討した結果、以下の結論を得た。

1) 第I群(普通食を与え、豚全摘後2週目まで LI 0.7~1.0 u/kg/day を投与し、以後 LI 投与を中止)

ではインスリン投与の中止により、5頭全例に肝の脂肪化がみられ、その発生部位は最初に小葉中心性に発生し、高度になるにつれびまん性に進展する傾向を認めた。血清脂質値(FFA, TG, Chol, Chol-E, PL)はインスリン投与中止後一斉に上昇し PHLA の低下、血清リポ蛋白分画像で broad  $\beta$  帯の出現がみられ、肝の TG 分泌率は無処置犬に比し約2倍に増加した。

2) 第II群(高脂肪・低糖質食を与え、LI 0.7~1.0 u/kg/day を継続投与)では8頭中4頭に肝の脂肪化がみられ、その発生部位は最初に小葉周辺性に発生し、高度になるにつれびまん性に進展する傾向を認めた。血清脂質値, PHLA, 血清リポ蛋白分画像は豚全摘前後でほとんど差はみられず、肝の TG 分泌率も無処置犬と変わらなかった。

3) 第III群(高脂肪・低蛋白食を与え、LI 0.7~1.0 u/kg/day を継続投与)では6頭中3頭に肝の脂肪化がみられ、その発生部位は第II群と同様に最初に小葉周辺性に発生し、高度になるにつれびまん性に進展する傾向を認めた。血清脂質値, PHLA, 血清リポ蛋白分画像は第II群と同様に豚全摘前後でほとんど差はみられず、肝の TG 分泌率も無処置犬と変わらなかった。

4) 第IV群(高糖質・低蛋白食を与え、LI 0.7~1.0 u/kg/day を継続投与)では5頭中1頭に小葉周辺性の肝の脂肪化がみられた。血清脂質値は Chol, Chol-E, PL の6週以降で他の第II, III, V群に比し低下したが、FFA, TG や PHLA, 血清リポ蛋白分画像は豚全摘前後でほとんど差はみられず、肝の TG 分泌率も無処置犬と変わらなかった。

5) 第V群(普通食を与え、LI 0.7~1.0 u/kg/day を継続投与)では5頭中肝の脂肪化は1頭のみみられなかった。血清脂質値, PHLA, 血清リポ蛋白分画像は第II群と同様に豚全摘前後でほとんど差はみられず、肝の TG 分泌率も無処置犬と変わらなかった。

以上より豚全摘後脂肪肝の発生にはインスリン欠乏だけでなく、高脂肪食や高糖質食の投与といった食餌性因子も関与することが判明した。このことから豚全摘後脂肪肝の発生防止にはインスリン投与のみでは不十分で、バランスのとれた食餌の投与も必要であるとの結論に達した。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った宮崎逸夫教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり、終始直接御指導、御教示を頂いた佐々木誠博士に厚く御礼申し上げます。併せて多大な御協力を頂いた教室諸兄に感謝致します。

なお本論文の要旨は第14回日本消化器外科学会総会(昭和54年、東京)において発表した。

## 文 献

- 1) 本庄一夫・中瀬明・内田耕太郎：日本における膵癌治療の現況。日癌治療会誌, 10, 82 - 87 (1975).
- 2) **Pliam, M. B.**: Further evaluation of total pancreatectomy. Arch. Surg., 110, 506 - 512 (1975).
- 3) **Montgomery, M. L., Entenman, C. & Chaikoff, I. L.**: Antifatty liver activity of crystalline trypsin in insulin treated depancreatized dogs. H. J. Biol. Chem., 185, 307 - 310 (1950).
- 4) 本庄一夫：膵臓全切除について。日医会誌, 55, 9 - 22 (1966).
- 5) 深沢俊男：臨床脂質化学 (原・細谷・高橋・内藤編), 第1版, 577 - 600頁, 東京, 医学書院, 1972.
- 6) 久城英一・高野圭以・曾山浩吉：血漿リポ蛋白質リンパーゼに関する研究(第1報)。臨病理, 19, 622 - 626 (1971).
- 7) **Brown, R. K., Boyle, E. & Anfinsen, C. B.**: The enzymatic transformation of lipoprotein. J. Biol. Chem., 204, 423 - 434 (1953).
- 8) **Schotz, M. Z., Scanu, A. & Page, I. H.**: Effect of triton on lipoprotein lipase of rat plasma. Am. J. Physiol., 188, 399 - 402 (1957).
- 9) 有村貢：脂肪肝に関する臨床的ならびに実験的研究。鹿児島大医誌, 26, 213 - 242 (1974).
- 10) **Fisher, N. F.**: Attempts to maintain the life of totally pancreatectomised dogs indefinitely by insulin. Am. J. Physiol., 67, 634 - 643 (1923).
- 11) **Best, C. H., Hershey, J. M. & Huntsman, M. E.**: The effect of lecithine on fat deposition of the liver of the normal rats. J. Physiol., 75, 56 - 66 (1932).
- 12) **Dragstedt, L. R., Prohaska, J. V. & Harms, H. P.**: Observations on a substance in pancreas (A fat metabolizing hormone) which permits survival and prevents liver change in depancreatized dogs. Am. J. Physiol., 117, 175 - 181 (1936).
- 13) **Mirkovitch, V.**: Successful intrasplenic auto-transplantation of pancreatic tissue in totally pancreatectomised dogs. Transplantation., 21, 265 - 269 (1976).
- 14) 赤木正信・守旦孝・白石幸明・松金秀暢・志賀俊介・坂本泰雄：膵全切除。外科, 36, 999 - 1004 (1974).
- 15) 青山克己：実験的糖尿病犬における血管障害及び肝障害に関する研究。日内分泌会誌, 41, 872 - 884 (1965).
- 16) 笹屋昌文：除膵犬における脂質代謝と肝及び腎の組織学的変化。日内分泌会誌, 48, 512 - 526 (1972).
- 17) 赤沼安夫・横山信治・岩本安彦：病気の生化学 (II), 糖尿病における脂質代謝の異常。代謝, 31, 505 - 514 (1976).
- 18) 内藤周幸：血漿リポ蛋白質代謝-総論。代謝, 12, 1173 - 1190 (1975).
- 19) 馬淵宏：broad- $\beta$ 病。Medicina, 15, 2386 - 2387 (1978).
- 20) 村勢敏郎：リポ蛋白質代謝とリパーゼ。クリニカ, 7, 693 - 696 (1980).
- 21) **Mering, J. v. u. Minkowski, O.**: Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Arch. f. Exp. Path. u. Pharm., 26, 371 - 387 (1889).
- 22) 古賀俊逸：アポ蛋白の構造と機能。代謝, 12, 1191 - 1200 (1975).
- 23) **Truswell, A. S., Hansen, J. D. L., Watson, C. E. & Wannenburg, P.**: Relation of serum lipid and lipoproteins to fatty liver in Kwashiorkor. Am. J. Clin. Nutr., 22, 568 - 576 (1969).
- 24) 笹川力：胃切除後症候群 (二次性 Kwashiorkor を中心として)。日消病会誌, 64, 574 - 577 (1967).
- 25) 松本由郎・小野博道・山本剛史・中瀬明・永松良夫・本庄一夫：膵全摘患者の術後管理に関する研究。日消病会誌, 73, 143 - 150 (1976).
- 26) 佐藤寿雄・松野正紀・中嶋康之・斉藤浄一：膵全摘術後の病態とその管理。外科治療, 41, 81 - 86 (1979).
- 27) 押谷貞亮：膵臓全摘後の早期脂肪肝 (特にインスリン投与量に就いて)。日外宝函, 28, 2028 - 2041 (1959).
- 28) 山本善和：膵臓全摘後の後期脂肪肝に関する研究。日外宝函, 28, 1613 - 1630 (1959).



**An Experimental Study on the Influences of Insulin Deficiency and Alimentary Factors on the Occurrence of Fatty Liver after Total Pancreatectomy** Kunihiro Sawasaki, Department of Surgery (II), School of Medicine, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **91**, 574–589 (1982)

**Key words:** Total Pancreatectomy, Fatty Liver, Hepatic Triglyceride Secretion Rate, PHLA, Serum Lipoprotein Pattern

**Abstract**

The influences of insulin deficiency and alimentary factors on the occurrence of post-pancreatectomized fatty liver were biochemically and pathohistologically investigated mainly in relation to lipid metabolism. Totally-depancreatized dogs with intact duodenum were prepared and given once a day 70 Cal/Kg of food, 5 g of pancreatin and 0.7~1.0 $\mu$ /Kg of lente insulin (LI). Lipid metabolism was scrutinized on the basis of serum lipid levels (free fatty acid, triglyceride, total cholesterol, cholesterol ester and phospholipid), post heparin lipolytic activity (PHLA), serum lipoprotein pattern (by disc electrophoresis) and hepatic triglyceride (TG) secretion rate (by Triton test). Fatty change of liver was observed by Sudan III staining. The influence of insulin deficiency was investigated in Group I of 5 dogs; These were fed on standard food and LI was injected up to the 2nd week after total pancreatectomy and then withdrawn. Consequently, LI withdrawal caused elevation of serum lipid levels, the appearance of broad  $\beta$  band of serum lipoprotein pattern, the augmentation of hepatic TG secretion rate and hepatic fatty changes. In addition, these fatty changes developed from centrolobular region to diffuse region. The influences of alimentary factors were investigated in Group II (rich lipid-low carbohydrate food) of 8 dogs, Group III (rich lipid-low protein food) of 6, Group IV (rich carbohydrate-low protein food) of 5 and Group V (standard food) of 5. The each group LI was continuously administered. As a result, hepatic fatty changes were noticed in 4 of Group II, 3 of Group III and 1 of Group IV, but in none of Group V. These fatty changes developed from perilobular region to diffuse region. Furthermore, their serum lipid levels, PHLA and serum lipoprotein patterns scarcely showed changes before and after total pancreatectomy, and their hepatic TG secretion rates were not different from those of the untreated dogs. From the above-mentioned results, it was supposed that fatty liver due to insulin deficiency might start from centrolobular region, while one due to alimentary factors from perilobular region, but that it would develop to diffuse region with the deterioration. In addition, it was concluded that for the purpose of prevention of post-pancreatectomized fatty liver administration of insulin alone would be insufficient and that supply of well-balanced food should be also necessary.