<原 著>

肝疾患治療薬の作用に関する基礎的研究 (3)

glucagon-insulin 療法による急性, 慢性肝不全の治療

沖田 極 相部 剛 加屋 茂 宮崎 正子
 山口 正智 藤井 良子 野田 健一 富士 匡
 福本 陽平 児玉 隆浩 竹本 忠良* 岡 富子
 牧坂 泰治**

要 旨: 第2報において, 動物実験の成績から glucagon-insulin の同時投与は重症肝炎による急性肝不全の治療に応用しうる可能性を示唆した。そこで, 5例の急性肝不全症例と5例の肝硬変及び肝細胞癌に合併した慢性肝不全症例に glucagon-insulin の投与をおこなったところ, 5例の急性肝不全症例中3例に極めて有効であったと考えられた。特に肝不全時にみられる意識障害にたいして, 1時的覚醒例を含めて全例に改善が認められた。急性肝不全の治療法として血液交換, 人工肝補助装置の応用が有効であるとされているが, glucagon-insulin 療法も理論的にも, また臨床応用の成績からも今後検討されるべき治療法である。

索引用語: glucagon-insulin 療法 肝不全治療 肝再生 肝壊死 α -フエトプロ
 ティン

緒 言

激症肝炎や亜急性肝炎などの急性肝不全を伴う重症肝炎の治療の困難さは大田ら¹⁾の昭和44年, 45年の2年間にわたる全国278教育指定病院での調査からも明らかのように, その死亡率は264例中236例(89.4%)と高く, 救命率は10.6%にすぎない。この調査の時点より, 新しく交換輸血, ヘパリン療法, 人工肝補助装置などの療法が試みられるようになるとともに, 無菌室の使用や早期における診断がある程度まで可能となり, この結果, 昭和52年日本消化器病学会での小坂・高橋の全国調査²⁾による救命率20%という治療成績の向上につながっているものと考えられる。しかしながら, 本症は多くの場合発症時点より重症であり, そのために第一線病院での治療が極めて重要な意味をもっており, この点では交換輸血, 人工肝補助装置といった複雑な治療法は未だ一般

化にほど遠い現状である。著者らは重症肝炎の治療として, 肝細胞壊死の拡大抑制と肝細胞壊死巣の間に残存している肝細胞の賦活ならびに再生能の促進が究極的な治療法と考え³⁾, Bucher らの glucagon-insulin の共役的作用による肝細胞再生促進作用の報告⁴⁾に注目し本法の基礎的なならびに臨床的意義について検討を加え, 既に基礎的検討として, glucagon-insulin の共役作用として, Bucher らの再生促進作用以外に, 肝細胞壊死抑制作用の存在を明らかにし報告したが⁵⁾, さらに, 重症肝炎症例や慢性肝不全症例に本療法を施行し, その効果に関して若干の知見をえたので報告する。

対象および研究方法

対象は山口大学医学部附属病院第1内科および関連病院に入院し, 7日間以上 glucagon-insulin 療法を施行した急性肝不全ならびに肝性昏睡をとまな慢性肝不全症例である。急性肝不全5症例の内訳は4例が激症肝炎で, 1例は亜急性肝炎であった。また, 慢性肝不全の5症例のうち3例が肝硬変症で, 2例は肝細胞癌症例である。

glucagon-insulin 療法は Bucher ら⁴⁾, 著者ら⁵⁾の動

* 山口大学医学部第1内科
 (主任: 竹本忠良教授)

** 小倉記念病院消化器内科

<受付日53年3月31日>

物実験を参考にし、さらに、Walterら⁹⁾の glucagon の胆汁分泌促進作用の研究で検討されたヒトへの glucagon の適用量から、次にしめしたプロトコルを作製した。まず、5%ブドウ糖液 500ml 中に glucagon (Novo 社、デンマーク) 1mg, と regular insulin (Novo 社、デンマーク) 10unit, を混じ、通常速度で点滴静注し、終了後直ちに総合アミノ酸製剤(市販品)を再度点滴静注した。この一連の治療を1回の治療法として、重症例では12時間毎に1日2回施行した。なお、regular insulin 量は原則として 10unit をもちいたが、治療開始後血糖を頻回にわたって測定し、その適量を決定した。

glucagon-insulin 療法の効果の判定には救命率の向上は当然のこととして、さらに肝機能検査(血清アルブミン、トランスアミナーゼ、総ビリルビン)、血清電解質(特に血清 K^+ 値)、および血中アンモニア値について診断時、glucagon-insulin 療法開始時、さらに本療法の終了時点と比較検討した。意識レベルの改善については、Sherlock の肝性昏睡度の分類⁹⁾に基づいて検討をくわえたが、覚醒効果をより客観的に知るために、肝性昏睡をとまう慢性肝不全症例に本療法を施行した。glucagon-insulin 療法に期待している肝再生能を知る指標として、 α -フェトプロテインを選び、各症例について経日的に測定した。

これらの症例は glucagon-insulin 療法以外に通常おこなわれる対症療法、すなわち、出血傾向に対する止血剤やビタミンKの投与、及び、低蛋白血症に対しては凍結血漿の投与をおこなった。ステロイド・ホルモンの投与については Table 1 にしめした症例 1, 3, 4 の場合、入院時よりプレドニン量で 30~60mg/日 を併用した。症例 2 は glucagon-insulin 療法開始日まで 90mg/日のプレドニンが使用されていたが、本療法開始後、急速に漸減中止した。症例 5 は全経過中全くステロイド・ホルモンを使用しなかった。

激症肝炎例のうちの 2 例(症例 1, 2)と、亜急性肝炎 1 例(症例 5)については肝の変化について組織学的検討を加えた。

成 績

救命効果：急性肝不全 5 症例のうち、glucagon-insulin 療法にて救命しえたと考えられるのは Table 1 にしめした症例 1, 2, 5 で 現在、症例 2, 5 は通常の生活に復帰している。症例 1 については、glucagon-insulin 療法開始後、良好な経過をしめしていたが、約 1 カ月後に

突然消化管出血をきたし死亡し、剖検にて胃潰瘍術後の縫合不全によることが確認された。肝性昏睡をとまう慢性肝不全 5 症例は非代償期の肝硬変 3 症例と肝細胞癌の 2 例(症例 6, 9)のうち 2 例(症例 7, 10)が存命中である。症例 7 は食道静脈瘤破裂による吐血後、肝性昏睡に陥り、本療法を施行中覚醒し、食道離断術をおこなえた症例である。症例 10 は頻回の昏睡をおこしていた症例であるが、現在まで 3 カ月以上にわたって glucagon-insulin 療法を施行し、本療法の開始後、昏睡をきたすことなく経過している症例である。

意識レベルの改善に対する効果：Table 1 にしめしたように、死亡例においても本療法開始後意識レベルの改善がみられており、有効である印象を強くもった。

肝機能検査値の改善：肝機能検査として種々のものが存在するが、急性ならびに慢性肝不全状態の指標ということで、GPT、血中総ビリルビン、血中アルブミンおよび血中アンモニア値について主に検討した。GPT については慢性肝不全例では本来あまり高い値をしめさず、為に glucagon-insulin 療法との関係を論じるには困

Fig. 1 Change of GPT in acute hepatic failure

Table 1. Effect of glucagon-insulin therapy in the patients with hepatic failure

case	sex & age	diagnosis	etiologic factor	interval from onset to start of G-I therapy*	effect	
					consciousness***	prognosis
1. Y. S.	m, 47	fulminant hepatitis	halothane	3 (days)	4 → 0	death
2. N. K.	f, 44	"	"	3	3 → 0	alive
3. Y. M.	f, 56	"	virus	8	3 → 2 → 4	death (bleeding)
4. H. H.	f, 61	"	virus	8	3 → 2 → 4	death (bleeding)
5. Y. M.	f, 62	subacute hepatitis	virus (?)	13	1 → 0	alive
6. M. F.	m, 65	hepatoma	? (HB-Ag+)	soon after coma	3 → 0 → 5	death
7. O. I.	m, 63	liver cirrhosis	?	"	2 → 0	alive
8. N. A.	f, 42	liver cirrhosis	?	"	2 → 4	death
9. K. N.	m, 63	hepatoma	? (HB-Ag+)	"	2 → 3 → 5	death
10. Y. A.	m, 66	liver cirrhosis	? (potator)	"	4 → 0	alive

* G-I therapy : abbreviation for glucagon-insulin therapy

** Case # 1-5 : acute hepatic failure

6-10 : chronic hepatic failure with hepatic coma

*** Grade of hepatic coma was classified by Sherlock's criteria.

Fig. 2 Change of total bilirubin

難なため、急性肝不全例について Fig. 1 にしめた。死亡例（症例3, 4）は死亡時極めて低い GPT 値をしめし、生存例（症例1を含む）は本療法の開始後 GPT 値の低下をしめすも、終了時は50~100IU前後で安定化した。総ビリルビンの変動は Fig. 2 にしめたが、急性肝不全例において、生存例は glucagon-insulin 療法開始後漸減傾向をしめたのに対し、死亡例は増加傾向をしめし、Fig. 1 の結果と考え合えると、死亡例はビリルビン-トランスアミナーゼ解離現象が著しく大きいといえる。なお、この現象は慢性肝不全症例においても同様にみられた。血中アルブミン値の変動は急性

Fig. 3 Change of albumin in total cases

Fig. 4 Change of ammonia in chronic hepatic failure

および慢性肝不全症例併せて検討した。まず、全症例の glucagon-insulin 療法施行前・後のアルブミン値をそれぞれ平均値±標準偏差 ($\bar{x} \pm s$) でもとめ、さらに、そのうちの生存例および死亡例について別々にこの値を求め比較検討した (Fig. 3)。全症例の検討では glucagon-insulin 療法前・後でアルブミン値の上昇が明らかにみられ、生存例ではその上昇がさらに著明であった。血中アンモニア値についても同様の検討をおこなったが、急性肝不全症例のほとんどが正常値範囲内であったため、肝性昏睡をとる慢性肝不全症例について Fig. 4 にまとめた。生存例では glucagon-insulin 療法開始後、血中アンモニア値の正常化をせしめたが、死亡例ではむしろ上昇した。

血清 K^+ 値の変動：血清 K^+ 値についても、アルブミンの検討の場合と同様に全症例、生存例さらに死亡例について平均値±標準偏差値を求めた。Fig. 5 にしめたように、glucagon-insulin 療法施行により、肝不全のために生じていた高 K^+ 血症は全般的に改善され、特に生存例では完全に正常化した (Fig. 5)。

Fig. 5 Change of serum K^+ in total cases

Table 2. Appearance of α -fetoprotein during the course in each case with acute hepatic failure

case #	level of α -fetoprotein (ng/ml)		method
	admission	termination	
case 1.	17.9	154.5 → 35.8	RIA*
case 2.	(-)	200~500 → (-)	HA**
case 3.	(-)	(-) → (-)	HA
case 4.	(-)	(-) → (-)	HA
case 5.	200	200~500 → 200~500	HA

* RIA : radioimmunoassay

** HA : heamagglutination method. Quantitative assay is possible, if the level of α -fetoprotein exceeds over 200ng/ml.

血中 α -フェトプロテイン値の変動：Table 2 にしめたように glucagon-insulin 療法が著効をせしめた群では本療法開始後 α -フェトプロテインの一過性の上昇をせしめた。

組織学的検討：症例 1 は発症後30日目に吐血し死亡した症例であるが、その肝組織所見は Fig. 6 にしめたように、門脈域の拡大と線維の増生、さらにそれによる

Fig. 6 Liver specimen from case 1. Photomicrograph reveals broad collagenized septa and the bile thrombi (arrow). ($\times 120$, H.E. stain)

Fig. 7 Liver specimen from case 2. Photomicrograph shows very thin septa with mononuclear cells. ($\times 360$, H.E. stain)

Fig. 8 Liver specimen from case 5. Photomicrograph illustrates mononuclear cell infiltration around the portal area with fibrosis. ($\times 120$, H.E. stain)

bridging の形成が認められ、残存肝細胞の周囲に偽胆管の増生と胆栓がみられた。また、残存肝細胞は全般的に腫大化傾向をしめしたが、肝細胞質内にエオジン好性の顆粒を認め、さらに肝細胞索は2細胞以上で、再生結節の可能性がうかがわれた。症例2 (Fig. 7) は発症後50日目に肝生検を施行したもので、肝小葉は改築傾向なく、グリソン氏鞘に軽度の線維増生と門脈域に軽度の炎症細胞浸潤を認めるのみで、いわゆる慢性肝炎非活動型類似の所見をしめした。症例5 (Fig. 8) は入院後32日目に肝生検を施行したが、その組織所見は症例1にはほぼ同じであったが、cholangitis の像が加味されていた。

考 案

激症肝炎や亜急性肝炎症例における急速に発現する肝不全に対する治療の困難さは、その救命率の低さからも明らかである。本疾患の多彩な症状もすべて広範囲にわたる肝壊死の進展に起因していると考えるのは当然のことであり、その治療の根本はまず進展している肝細胞壊死を停止させ、さらに肝再生の促進をはかり救命することにある。その意味において、従来からおこなわれている食事療法、ビタミン K₁ の投与、抗生物質、電解質補正、血液膠質滲透圧補正、胃腸管出血に対する予防および処置、アルギニン・グルタメートの投与、意識レベルの改善のための L-DOPA の投与などのいわゆる一般療法以外に、根本療法として ACTH および糖質コルチコイド⁷⁾、交換輸血^{8,9,10)} さらに人工肝補助装置¹¹⁾ 等がおこなわれ、その各々の治療効果について検討がなされてきた。なかでもステロイド大量投与についてはその効果を疑問視する報告^{1,6,12)} が数多くみられるようになり、現在は交換輸血が広く推奨されている。本療法は重症肝障害のために血中に増えた中毒性物質を体外に排除し、生体に代謝産物や凝血因子などの必須物質を補給し、生体の肝細胞機能の回復を促すことを目的とした、極めて論理的な治療法といえる。しかしながら、大量の新鮮血の確保や Scribner シャントの作製といった面で、患者がまず受診する第一線病院では困難なことが多く、発症早期における開始が難しい。また、人工肝補助装置の使用例も報告¹¹⁾ されるようになったが、その評価については将来における装置の改良をふくめて、今少し時間が必要であろう。

さて、著者らは重症肝炎にともなう急性肝不全の治療の根本方針は先にも述べたように、進展する肝細胞壊死を停止させ、さらに、肝細胞の再生を促進させること

にあると考えている。この意味において Bucher らの glucagon-insulin の共役作用によると考えられる肝再生能の促進に関する研究⁴⁾は極めて重要である。Bucher らは部分肝切除ラットに glucagon-insulin ならびにアミノ酸を経静脈的に投与し、著しい残存肝における DNA 合成の著しい促進を観察し、さらに、ラットに murine hepatitis virus を感染させ、ラットに激症肝炎を惹起させ、glucagon-insulin を投与したところ、著明な死亡率の減少と肝の再生能の促進がみられることを報告¹³⁾した。著者らは本研究の第2報³⁾において、D-galactosamine 投与激症肝炎ラットに glucagon-insulin を投与し、進展する肝細胞壊死が抑制されることを知り、動物実験ではあるが、glucagon-insulin 療法は著者らの考えている激症肝炎や亜急性肝炎の治療方針に極めて合致するといえる。glucagon および insulin のそれぞれの作用については第2報でも触れたが、この両者の共役作用による肝細胞壊死抑制や肝再生促進作用のメカニズムについては未だ不明であるが、再生過程の規制機構とこの両者のホルモンの関係が極めて密接であろうと推測されている。

急性肝不全5症例と慢性肝不全5症例に glucagon-insulin 療法を施行し、特に急性肝不全5症例のうち3症例に著効が認められた。意識レベルの改善は著効例は当然のことながら、急性および慢性肝不全にて死亡した症例においても一時的であったが改善がみられた。肝機能検査の glucagon-insulin 療法前・後における変化は表に示したように満足 of the いくものであった。本療法の導入以前に著者らの経験していた急性肝不全症例の場合、多くは高ビリルビン血症にもとづくと考えられる腎不全を併発して、その際、高 K^+ 血症がしばしばみられたが、本療法の場合、投与前・後の比較において、血清 K^+ 値は総体的に低下傾向をしめした。高アンモニア血症に対する本療法の効果をみるため、肝性昏睡をとまなう慢性肝不全症例に glucagon-insulin 療法を施行したが、開始前よりその値が低下した症例は生存するという結果をえた。しかしながら、原疾患が肝細胞癌の場合、いずれ死の転帰をとるため、その判定は困難である。ただし、Snodgrass ら¹⁴⁾は glucagon による尿素サイクル酵素 (carbamyl phosphate syntatase, ornithine carbamyl transferase, argininosuccinate synthetase, argininosuccinyl lyase, arginase) の誘導作用を報告しており、尿素サイクル障害と高アンモニア血症の観点から興味深い。肝不全時の意識障害の原因について、アンモニア代謝

異常¹⁴⁾の他に、神経伝達物質 (神経アミン) の生成異常¹⁵⁻¹⁹⁾、血中低級脂肪酸の上昇²⁰⁻²²⁾ など諸説が唱えられており、もし glucagon-insulin 療法が意識レベルの改善の面でも有効であれば、肝不全時の意識障害発現のメカニズムを知る手掛りになるかも知れない¹⁹⁾。さて、肝不全症例の救命には肝再生が極めて重大な意味をもつであろうということを先に述べたが、その意味では生存例で一過性の α -フェトプロテインの上昇をみたことは興味深い所見である。著者らは先に肝再生の機構を検討するため、ラットに gal, 750mg/kg・体重、を投与し、肝細胞壊死後の再生を血中 α -フェトプロテイン濃度の推移ならびに mitotic index で検討したところ、両者が相関することを知り報告²⁴⁾したが、その意味でも生存例に α -フェトプロテイン濃度の一過性上昇をみたことは肝再生能の促進を反映したものと考えられ、Redeker ら²⁵⁾の重症例肝炎の予後判定における α -フェトプロテインの意義を確認したといえる。組織学的な検討は著効例と考えられる症例について、特に再生像を中心に検討したが、通常の光顕レベルでは再生像を明らかにすることは困難であった。

glucagon-insulin 療法について著者らの成績はある程度満足のいくものであったが、北島ら²⁶⁾も重症肝炎3症例に本療法を施行し、2例の救命例を経験しており、今後の諸家の追試による公正な評価を期待したい。

結 論

「肝疾患治療薬の作用に関する基礎的研究 (2). 重症肝炎の治療を目的とした glucagon-insulin 療法の基礎的検討」において、著者らは glucagon-insulin の共役作用の中に肝細胞壊死阻止能と肝再生促進能の2つが存在することを知り、急性肝不全の治療に応用しうる可能性を指摘した。そこで、5例の急性肝不全症例ならびに慢性肝不全5症例に本療法を施行した。その結果、他疾患で死亡した1例を含む3例の急性肝不全症に対して極めて有効であった。また、本症に随伴する意識レベル低下の改善は一次的改善例を含めれば全例に改善がみられ、肝性昏睡の発生要因を知るうえにも、これらのホルモンの作用を検討することは有意義であることが示唆された。著者らの使用した glucagon 及び insulin の量では何等副作用と思われる所見はえられなかった。

本論文の要旨は第1回急性肝不全治療談話会 (1977, 東京) および、第19回日本消化器病学会秋期大会 (1977, 奈良) において発表した。

文 献

- 1) 大田康幸, 鈴木邦次郎: 劇症肝炎の治療—病態生理学的にみた治療法の原理と現況. 臨床と研究, **13**: 305, 1974.
- 2) 小坂淳夫, 高橋善弥太: シンポジウム「劇症肝炎をめぐる諸問題」, 第63回日本消化器病学会総会, 1977.
- 3) 沖田 極他: 肝疾患治療薬の作用に関する基礎的研究(2), 重症肝炎の治療を目的とした glucagon-insulin 療法の基礎的検討. 肝臓, **19**: 848, 1978.
- 4) Bucher, N.L.R. & Swaffield, M.N.: Regeneration of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., **72**: 1157, 1975.
- 5) Dyck, W.P. & Janowitz, H.D.: Effect of glucagon on hepatic bile secretion in man. Gastroenterol., **60**: 400, 1971.
- 6) Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system. 5th edition. Blackwell, Oxford, 1975.
- 7) Katz, R. et al.: Corticosteroids in the treatment of acute hepatitis in coma. Gastroenterol., **21**: 258, 1962.
- 8) 大田康幸, 横井 理: 劇症肝炎における交換輸血—治療成績と問題点. 日本臨床, **31**: 2943, 1973.
- 9) Mckechnie, J.C. & Hersh, T.: Exchange transfusion in hepatic coma. A review of 19 cases. Amer. J. Gastroenterol., **56**: 17, 1972.
- 10) Redeker, A.G. & Yamahiro, H.: Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis. Lancet, **I**: 3, 1973.
- 11) Williams, R. & Murray, L.: Artificial liver support. Pitman Medical. Kent, 1975.
- 12) 急性肝不全治療談話会(第1回, 東京, 第2回, 岐阜), 1977.
- 13) Shiff, L.: The use of steroids in liver disease. Medicine, **45**: 565, 1966.
- 14) Snodgrass, P.J. & Lin, R.C.: Induction of urea cycle enzymes of rat liver by glucagon and cyclic AMP. Abstracts of papers submitted to the American Gastroenterological Association, 1976.
- 15) Vanamee, P. et al.: Respiratory alkalosis in hepatic coma. A.M.A. Arch. Int. Med., **97**: 762, 1956.
- 16) 木谷威夫: 日内誌, **49**: 341, 1960.
- 17) Read, A.E.: The medical treatment of hepatic coma. The Liver, ed. by Read, A.E. Butterworth, London, 1967, p. 191.
- 18) Fischer, J.E. & Baldessarini, R.J.: False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet, **1**: 75, 1971.
- 19) Parkes, J.D. et al.: Levodopa in hepatic coma. Lancet, **2**: 1341, 1970.
- 20) Soeters, P.B. & Fischer, J.E.: Insulin, glucagon, amino acid imbalance, and hepatic encephalopathy. Lancet, **2**: 880, 1976.
- 21) Takahashi, Y. et al.: Volatile fatty acid in hepatic coma. Recent advances in Gastroenterology, in the proceeding of 3rd World congress of gastroenterology, Nankodo Co., Tokyo, 1966, p. 510.
- 22) 武藤泰敏他: 低級脂肪酸の新旧脳皮質におよぼす影響. 脳と神経, **16**: 668, 1964.
- 23) 武藤泰敏: 肝性脳症における血漿低級脂肪酸測定とその臨床的意義に関する研究. 日消誌, **63**: 19, 1966.
- 24) 野田健一他: D-galactosamine 肝炎における α -fetoprotein の出現と産生機序について. 肝臓, **19**: 633, 1978.
- 25) Gerasimos, G. et al.: Relation of α -fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis. Ann. Int. Med., **80**: 156, 1974.
- 26) 北島和彦, 私信.

**A Study on the Interaction of the Therapeutic Agents for
Hepatitis to the Damaged Liver Cells (3). Application
of Glucagon-Insulin Therapy to the Treatment of
Acute and Chronic Hepatic Failure**

**Kiwamu OKITA, Tsuyoshi AIBE, Shigeru KAYA, Masako MIYAZAKI, Masatomo YAMAGUCHI,
Ryoko FUJII, Ken-ichi NODA, Tadashi FUJI, Yohei FUKUMOTO,
Takahiro KODAMA, Tadayoshi TAKEMOTO*, Tomiko OKA and
Yasuharu MAKISAKA****

Theoretically, the therapy for acute hepatic failure aims at the protection of progressive hepatic necrosis and promotion of hepatic regeneration. In the 2nd report of this series, we confirmed that glucagon-insulin therapy will be satisfactory in this meaning and suggested possible application of this therapy for fulminant hepatitis. Therefore, we treated the cases of acute and chronic hepatic failure with glucagon-insulin therapy. As the conclusion, glucagon-insulin therapy improved apparently severe liver dysfunction and the mortality in these cases in comparison with our experiences before application of glucagon-insulin therapy. However, the biochemical mechanism of synergistic action of glucagon and insulin to protection of liver cell necrosis and promotion of hepatic regeneration is still unknown.

* 1st Division, Department of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine (Ube)

** Department of Gastroenterology, Kokura Memorial Hospital (Kokura)