

原 著

体外循環下開心術における糖代謝の変動

—とくに、インシュリン分泌に及ぼすカテコールアミンの
影響について—

志 田 寛 森 本 雅 己
井之川 孝 一 津 金 次 郎

信州大学医学部第二外科学教室

CHANGES OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN OPEN-
HEART SURGERY UNDERGOING EXTRACORPOREAL CIR-
CULATION

ESPECIALLY, INFLUENCE OF CATECHOLAMINE UPON
INSULIN SECRETION

Hiroshi SHIDA, Masami MORIMOTO, Koichi INOKAWA
and Jiro TSUGANE

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University

Key words: 糖代謝 (carbohydrate metabolism)
血漿インシュリン (plasma insulin)
ドーパミン-β-水酸化酵素活性 (dopamine-beta-hydroxylase activity)
開心術 (open-heart surgery)
体外循環 (extracorporeal circulation)

緒 言

従来、外科侵襲時には耐糖能は低下し、糖代謝は所謂外科的糖尿病状態を示すことが知られている。体外循環下開心術においても、術中高血糖およびインシュリン分泌の抑制が報告されている¹⁾²⁾³⁾。しかしながらその機序は単一ではなく、カテコールアミン分泌の増加⁴⁾、肺血流量の減少¹⁾、人工心肺によるインシュリンの破壊²⁾および低体温の影響³⁾⁴⁾などの関与が報告されているが、未だ一定の見解は得られていない。本研究においては、体外循環下開心術に伴う糖代謝異常の本態を究明するとともに、とくにインシュリン分泌に及ぼすカテコールアミンの影響を知るため、ノルアドレナリンの消長をよく反映するドーパミン-β-水酸化酵素 (DBH) 活性の変動を追求した⁵⁾⁷⁾⁸⁾。

研究対象および方法

体外循環下開心例は19例で、年齢は9才から58才、

平均32才である。麻酔はGOFで行い、充填液は乳酸加リンゲル、新鮮ヘパリン血およびACD血で、充填液中の血糖値は平均373mg/dlであった。全例に17乃至20%の血液希釈を行い、32乃至29°Cの軽度低体温を加味し、気泡型人工肺を使用した。測定項目は血液ガス、血液乳酸、血液ビルビン酸、血糖、血漿NEFA、血漿インシュリン (IRI) および血清dopamine-β-hydroxylase (DBH) で、血液ガスはアストラップ法、血液乳酸およびビルビン酸はKubowitzの自動化変法⁵⁾、血糖はOTB法、NEFAはItaya-Ui法の変法によるNEFAキット、インシュリンは二抗体法によるradioimmunoassayにより測定し、DBHはtyramineを基質としDBHによって生成されるoctopamineを定量する方法により測定し⁶⁾⁻⁸⁾、n moles/0.5ml serum/15minで表現した。採血時点は、循環開始直前、循環開始30分 (回転1)、循環開始60分或は60分以上 (回転2)、循環中止直後および術後24時間とした。

成 績

1) 血液 pH および base excess (B.E.)

体外循環においては、充填液は勿論のこと、循環中も経時的に7% 重曹による血液補正を行っているが、血液 pH は循環30分および60分において有意に低下し ($p < 0.01$, $p < 0.05$), B.E. も同様に低下し ($p < 0.02$, $p < 0.02$), 代謝性アシドーシスを示した。しかしながら、循環中止後は速かに循環前の状態に復した (表1)。

2) 血液乳酸およびピルビン酸

循環中は血液乳酸は増加し ($p < 0.01$), 循環中止直後においてなお高値を続けたが、術後24時間では循環前の値に復した。血液ピルビン酸も乳酸の変動と同様循環中には有意に増加し ($p < 0.05$, $p < 0.01$), 循環中止後もなお高値を示したが、術後24時間においても減少の傾向を示すがなお高値をつづけた (表1)。

3) 血 糖

充填液中の血糖値を4例について測定すると、358乃至372mg/dl, 平均365mg/dlであり、ほぼ一定し

て高値を示していた。また、輸液として何らかの方法でグルコース投与をうけたものは14例、術中、術後を通じてグルコース投与を全く行わなかったものは4例であるが、ACD 血輸血を施行されており、充填液中の高い血糖値とも考え合せると正確な意味のグルコース非投与例とは云えない。しかしながら一応2群に分けて観察すると、グルコース投与例では、循環開始30分および60分において血糖は有意に増加し ($p < 0.01$), 循環中止後減少を示し、術後24時間ではほぼ前値に近く減少した。一方、グルコース非投与例においても、循環中は血糖は増加し ($p < 0.01$), 循環中止後減少の傾向を示し、術後24時間ではほぼ前値に近く減少し、グルコース投与例と全く同様な変動を示した (表1)。

以上、血液ガス、血液乳酸およびピルビン酸並びに血糖の変動よりみて、嫌気的解糖亢進に起因する乳酸血症および代謝性アシドーシスが種々に組合わさって、糖代謝の異常に対し重要な役割を演じているものと考えられる。

4) 血漿 NEFA

循環30分および60分において NEFA は明らかに増

表 1 体外循環下開心術における血液ガス、糖代謝および血清 DBH の変動

	冷却前	冷却30°C	最低温	加温30°C	復 温	術後24時間	
血液 pH	7.37 ±0.057	7.27 ±0.056 P<0.01	7.24 ±0.086 P<0.01	7.23 ±0.072	7.21 ±0.08 P<0.01	7.40 ±0.06	n = 21
血液 base excess (mEq/l)	-0.2 ±3.2	-4.2 ±6.9 P<0.02	-8.8 ±3.4 P<0.01	-12.6 ±3.6	-11.7 ±4.7	-0.3 ±4.6	n = 20
血液 乳 酸 (mM)	1.7 ±0.6	3.5 ±1.9 P<0.01	5.3 ±2.7 P<0.01	8.6 ±2.7 P<0.01	7.5 ±2.8	1.4 ±0.7	n = 25
血液ピルビン酸 (mM)	0.06 ±0.03	0.11 ±0.05 P<0.01	0.15 ±0.07 P<0.01	0.23 ±0.11	0.27 ±0.14 P<0.01	0.11 ±0.07	n = 22
血 糖 (mg/dl)	105 ±24	159 ±43 P<0.01	214 ±35 P<0.01	273 ±37	227 ±43	131 ±12	n = 22
血漿 NEFA (mEq/l)	0.42 ±0.21	0.40 ±0.18 P>0.05	0.83 ±0.40 P<0.01	0.46 ±0.20	0.31 ±0.20	0.63 ±0.34 P<0.05	n = 17
血漿 I R I (μu/ml)	20.5 ±15.3	30.5 ±18.3 P>0.05	22.5 ±15.2 P>0.05	55.6 ±24.9 P<0.01	77.5 ±41.5	52.0 ±61.0	n = 23
血清 DBH (n moles/0.5ml/15min)	81 ±38	77 ±26	72 ±24 P>0.05	75 ±25	82 ±29	91 ±33 P>0.05	n = 15

加し ($p < 0.01$, $p < 0.02$), 循環中止後はほぼ前値に復し, 術後24時間においても有意の変動は認められない。すなわち, 循環中は高血糖および高 NEFA を示し, 所謂 glucose fatty acid cycle の異常が存在するものと考えられる (表1)。

5) 血漿インシュリン (IRI)

循環中は30分および60分のいずれの時点においても著変を示さず ($p > 0.05$, $p > 0.05$), 循環中止後 IRI は増加し ($p < 0.01$), 術後24時間では低下して前値に近い値を示した ($p > 0.05$) (表1)。また, IRI と血糖との相関をみると, 図1の如く, 循環中高血糖を示す時期には IRI は不変であり, 循環中止後 IRI の増加とともに血糖の低下する所見が認められた (図1)。すなわち, 循環中は高血糖およびインシュリン分泌抑制が認められ, 循環中止後これら糖尿病状態は比較的速やかに改善されるものと考えられる。

6) 血清 DBH

循環30分で DBH の低下を示すが ($p < 0.05$), 循環60分では有意ではなく ($p > 0.05$), 循環中止後は前値に復し, 術後24時間でも著変は認められない (表1)。IRI と DBH との相関々係をみると図1の如く, 循環中 IRI は不変であるが, DBH は循環30分において低下しており, したがって, カテコールアミン分泌増加

に起因するインシュリン分泌の抑制は認められないものと推測される (図1)。

考 案

従来, 外科侵襲時には糖代謝の異常を来し, 糖尿, 高血糖およびインシュリン分泌抑制などが起こることが知られている¹⁰⁾⁻¹⁸⁾。また, その主因としてカテコールアミン増加によるインシュリン分泌の抑制が臨床的¹¹⁾⁻¹⁸⁾にも, 実験的¹⁹⁾⁻²⁰⁾にも種々の面より立証されている。体外循環下開心術においては, 循環中は高血糖にも拘らずインシュリン分泌は抑制された状態にあり, その原因としては前述した如く種々の因子が報告されているが²¹⁾⁻²⁴⁾, 最も重要な役割を演じていると考えられるカテコールアミンの消長に関しては, 未だ一定の見解は得られていない。すなわち, Replogle²¹⁾, Stremmel²²⁾および Hill²³⁾らは循環中のカテコールアミンの増加を報告し, 一方, Alexander²⁴⁾は実験的に体外循環中におけるカテコールアミンの有意の変動を認めず, また, Nahas²⁵⁾も臨床的に開心術に伴うカテコールアミンの有意の変動を否定している。

DBH はドーパミンからノルアドレナリンを生成する生合成酵素であり, 主として交感神経終末のカテコールアミン貯蔵顆粒に局在し, ノルアドレナリンとともに放出されて血中に存在すると推測されていたが, 近年, Weinshilboum and Axelrod⁶⁾および Nagatsu⁷⁾らによりその測定法が確立され, これらの推測が実証されるとともに, DBH はノルアドレナリンの如く交感神経終末への取り込みもないことより, 交感神経機能を一層忠実に反映するものであり, したがって, 血中カテコールアミンの変動を間接的に知ることが可能となった。従来, 血中カテコールアミンの測定には大量の血液を必要とし, 最近の radioisotope 法もその煩雑さおよび長時間を要する点などに問題が残されている。したがって, 少量の血液で比較的簡単に測定可能な DBH 活性測定の臨床的意義は大きいと考えられる。我々は Weinshilboum⁶⁾, Nagatsu⁷⁾, 加藤²⁴⁾らの方法を参考とし, 八島⁸⁾, 黒部⁹⁾らの方法に従って, tyramine を基質とし, 血中の DBH によって生成された octopamine をさらに酸化して生じた *o*-hydroxybenzaldehyde を比色測定した。体外循環下開心術における DBH の変動をみると, 我々の成績においては DBH は循環中は低下し, 循環中止後は前値に復したのみで DBH の増加する所見は認められなかった。中村²⁶⁾は開心術における糖代謝と DBH との関

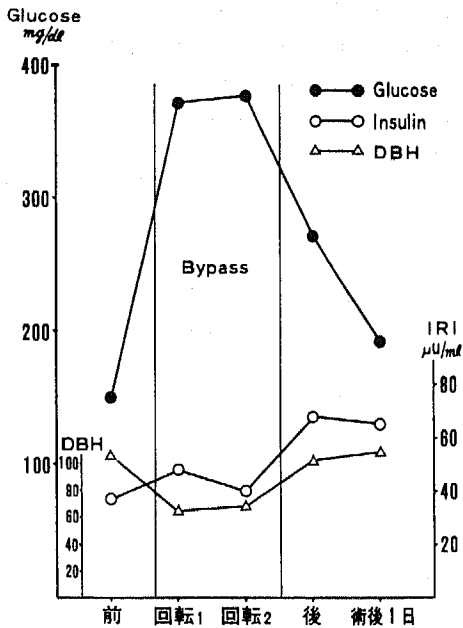


図1 体外循環下開心術における Glucose, IRI および DBH の変動

係につき述べ、開心術中には DBH は著明な変動を示さず、インシュリン分泌抑制、成長ホルモンの増加および血中グリセロールの増加などの変動から想像された交感神経緊張状態とは一致しない所見であると報告している。我々も同様な所見であるが、循環中の DBH の低下に関しては、交感神経機能状態にその関連性を求めるよりはむしろ血液希釈の影響と考えている。

ところで、血液 pH、B. E. 血液乳酸、血液ピルビン酸および血糖などの変動よりみて、体外循環下開心術においては、糖の末梢利用の低下、嫌氣的解糖の亢進および乳酸血症由来の代謝性アシドーシスが、高血糖の一要因をなしていると考えられるが、インシュリン分泌抑制の機序に関し、カテコールアミン以外の因子として、Hill¹⁾は臍血流量の減少を指摘し、Stremmel²⁾は低温の影響を述べ、また、Majid²⁰⁾は開心術後低心拍出症候群の進展を示した症例において、NEFA、乳酸およびピルビン酸の増加が著明であり、一方、インシュリン分泌は著しく抑制されており、これらの機序として第 1 に臍血流量の減少をあげている。我々の IRI 変動の分析より、循環中はインシュリン分泌は抑制された状態にあるが、循環中止後はインシュリン分泌は増加し、これにともなって血糖の低下が認められており、循環中の腹部内臓の血流量の減少、軽度低体温の加味およびカテコールアミンの関与が否定的であるなどの諸点より考察すると、インシュリン分泌抑制の機序としては、循環中の臍血流量の減少並びに低温の影響が極めて重要な役割を演じているものと推測される。

開心術における糖代謝異常のもう一つの特徴として、NEFA と血糖との関係がある。体外循環においては、循環中血糖および NEFA は増加しており、所謂 glucose fatty acid cycle の異常が存在している所見が認められた。従来、NEFA は交感神経緊張状態においては増加し、これはノルアドレナリンの増加に由来するものと考えられている²¹⁾。したがって、我々は NEFA の増加している所見より、開心術に伴う DBH 活性の増加を想定したが、測定結果は全く相反するものであった。この循環中における NEFA の増加とヘパリンとの関係をみると、循環中のヘパリン投与に一致して NEFA は増加し、循環中止後硫酸プロタミンによるヘパリン中和後に NEFA は正常値に復するとも解され、NEFA の増加に関しては、ヘパリンによる脂肪分解賦活作用も否定出来ないと考えられ

る²²⁾。

結 論

1) 糖代謝面よりみると、体外循環下開心術においては、嫌氣的解糖亢進に由来する高血糖とインシュリン分泌の抑制が起こるものと考えられる。

2) IRI および DBH の変動よりみると、循環中カテコールアミン増加に由来するインシュリン分泌の抑制は認められない。

3) したがって、インシュリン分泌抑制の機序としては、循環中における臍血流量の減少および低温の影響などに由来する一時的臍機能低下が重要な役割を演じているものと推測される。

文 献

- 1) Hill, D. G., Sonken, P. H. and Braimbridge, M. V.: Levels of plasma insulin and glucose after open-heart surgery. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 67: 712-717, 1974
- 2) Mandelbaum, I. and Morgan, C. R.: Effect of extracorporeal circulation upon insulin. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 55: 526-534, 1968
- 3) Stremmel, W., Schlosser, V. and Koehnlein, H. E.: Effect of open-heart surgery with hemodilution perfusion upon insulin secretion. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 64: 263-270, 1972
- 4) Brown, T. C. K., Dunlop, M. E., Stevens, B. J., Clarke, C. P. and Shanahan, E. A.: Biochemical changes during surface cooling for deep hypothermia in open-heart surgery. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 65: 402-408, 1973
- 5) Richterich, R.: *Clinical Chemistry*, p 21 9, Academic Press, N. Y. 1969
- 6) Weinshilboum, R. and Axelrod, J.: Serum dopamine-beta-hydroxylase activity. *Cir. Res.*, 28: 307-315, 1971
- 7) Nagatsu, T. and Udenfriend, S.: Photometric assay of dopamine-beta-hydroxylase activity in human blood *Clinical Chemistry* 18: 980-983, 1972
- 8) 八島 理: 人血清ドーパミンβ水酸化酵素活性に関する実験的並びに臨床的研究. 日本内分泌学会

- 雑誌, 49: 48-59, 1973
- 9) 黒部佳子, 橋本裕一, 大内 武: Human serum dopamine-beta-hydroxylase activity の測定. 日本内分泌学会雑誌, 49: 769-774, 1973
 - 10) Drucker, W. R., Costley, C., Stults, R., Holden, W. D., Craig, J., Miller, M., Hofmann, N. and Woodward, H.: Studies of carbohydrate metabolism during ether anesthesia. *Metabolism*, 8: 827-846, 1959
 - 11) Allison, S. P., Prowse, K. and Chamberlain, M. J.: Failure of insulin response to glucose load during operation and after myocardial infarction. *Lancet* 1: 478-481, 1967
 - 12) Allison, S. P., Hinton, P. and Chamberlain, M. J.: Intravenous glucose-tolerance, insulin, and free-fatty-acid levels in burned patients. *Lancet* 2: 1113-1116, 1968
 - 13) Allison, S. P., Tomlin, P. J. and Chamberlain, M. J.: Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Brit. J. Anaesth.*, 41: 588-593, 1969
 - 14) Misbin, R. I., Edgar, P. J. and Lockwood, D. H.: Adrenergic regulation of insulin secretion during fasting in normal subjects. *Diabetes*, 19: 688-693, 1970
 - 15) Hamelberg, W., Spruse, J. H., Mahaffey, J. E. and Richardson, J. A.: Catecholamine levels during light and deep anaesthesia. *Anaesthesiology*, 21: 297-302, 1960
 - 16) Hardy, J. D., Corter, T. and Turner, M. D.: Catecholamine metabolism. *Ann. Surg.*, 150: 666-683, 1959
 - 17) Porte, D. Jr.: Sympathetic regulation of insulin secretion. *Arch. intern. Med.* 123: 252-260, 1969
 - 18) Karam, J. H., Grasso, S. G., Wegienka, L. C., Grodsky, G. M. and Forsham, P. H.: Effect of selected hexoses, of epinephrine and of glucagon on insulin secretion in man. *Diabetes*, 15: 571-578, 1966
 - 19) Kris, A. O., Miller, R. E., Wherry, F. E. and Mason, J. W.: Inhibition of insulin secretion by infused epinephrine in rhesus monkeys. *Endocrinology*, 78: 87-97, 1966
 - 20) Altszuler, N., Steele, R., Rathgeb, I. and DeBodo, R. C.: Glucose metabolism and plasma insulin level during epinephrine infusion in the dog. *Amer. J. Physiol.*, 212: 677-682, 1967
 - 21) Replogle, R., Levy, M., DeWall, R. A. and Lillehei, R.: Catecholamine and serotonin response to cardiopulmonary bypass. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 44: 638-648, 1962
 - 22) Alexander, R. W., Kuzela, L., Kerth, W. J., Harrison, J. and Gerbode, F.: Adrenal catecholamine and cortisol secretion during extracorporeal circulation in dogs. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 58: 250-258, 1969
 - 23) Nahas, G. G., Malm, J. R., Manger, W. M., Verosky, M. and Sullivan, S. F.: Control of acidosis and the use of titrated ACD blood in open-heart surgery. *Ann. Surg.*, 160: 1049-1056, 1964
 - 24) 加藤 武, 葛谷博磁, 永津俊治, 岡田 保: 血清, 組織のドーパミンβ水酸化酵素の活性測定法. 臨床化学, 1: 198-204, 1972
 - 25) 中村征矢, 重松昭生, 古川哲二: 開心術中におけるDBH活性. 臨床生理, 5: 448-453, 1975
 - 26) Majid, P. A., Ghosh, P., Pakrashi, B. C., Ionescu, M., Dykes, J. R. W. and Taylor, S. H.: Insulin secretion after open-heart surgery with particular respect to pathogenesis of low cardiac output state. *Brit. Heart J.*, 33: 6-11, 1971
 - 27) 内藤周幸: カテコールアミンと脂質代謝. 代謝, 5: 613-627, 1968
 - 28) 志田 寛, 森本雅己, 菅谷晴彦, 土屋 隆, 関 竜幸: 代謝面よりみた単純超低体温下開心術の病態. 胸部外科, 27: 47-53, 1974

(51. 1. 8 受稿)