日消外会誌　13（7）：856～862，1980年

膵切除量と膵内分泌機能の臨床研究

金沢大学第2外科
三輪晃一　米村　豊
萩野　茂　宮崎逸夫

A CLINICAL STUDY ON THE ENDOCRINE FUNCTION OF THE PANCREAS AFTER PARIAL PANCREATECTOMY

Koichi MIWA, Yutaka YONEMURA, Shigeru HAGINO and Itsuo MIYAZAKI
2nd Surgery, School of Medicine, Kanazawa University

ヒトにおける膵内分泌機能よりみた膵切除量の限界を，胃全摘膵尾側合併切除，膵十二指腸切除，膵全摘．胃全摘の51例で，経静脈的糖負荷試験，インスリン，グルカゴン分泌能の面より検討を加えた．

胃全摘膵尾側合併切除42例では，膵切除量に対応してインスリン分泌能の著しい低下がみられ，糖尿病の発生は膵切離腺が腹腔動脈直下（50％切除）の25例では認めなかったが，門脈直前（65％切除）の17例では3例（18％）に Sandmeyer 型糖尿病が発生した．

膵十二指腸切除の腹腔動脈直下膵切離（50％切除）の7例では，糖尿病の発生をみなかった．

3例の Sandmeyer 型糖尿病は6カ月～1年後に発生し，インスリン分泌能は全く欠如していたが，グルカゴン分泌能はよく保持されていた．

索引用語：膵切除量，Sandmeyer 型糖尿病，インスリン，グルカゴン，膵全摘

はじめに

膵切除は膵癌を主とする膵疾患のほかに本邦では胃癌根治手術の合併切除として行われることも多い．対象疾患の多くは癌で，手術の根治性を求めて膵切除範囲は次第に広くなり，膵全摘も積極的に行われる趨勢にある．こうした膵大量切除・膵全摘に伴う膵内外分泌機能の低下・脱落はインスリン・パンクレアチン投与によりある程度補償しうるが，内分泌面では血糖値の変動が激しく，容易に低血糖に陥入り，その管理は難渋することもしばしばである．また Sandmeyer 型糖尿病と呼ばれる膵切除後一定期間経過後に発生する糖尿病も問題となる．

膵切除後のかかる糖代謝の病態の報告の多くは動物実験によるもので，ヒトの切除限界は明確でない．

筆者らは，胃全摘・膵尾側合併切除例，膵十二指腸切除例，膵全摘・胃全摘例を対象に，糖処理能，インスリン分泌能，グルカゴン分泌能を検索し，膵切除後糖代謝の病態を，切除量，術式，切除後日数などより検討を加えたので報告する．

1．膵切離線と膵切除量の関係の吟味

膵疾患，糖尿病を伴わない剖検例の膵を摘出し，10％ホルマリンで約2時間固定後，臨床的に切離線となる門脈直前・腹腔動脈直下で切離し，各々の重量を測定，膵全重量に対する割合を算出した．

検索症例数は16で，膵全重量は26～113g，平均59g，重量比では Mean±S.D. で，門脈直前切離で膵尾側65±9％，膵頭側35±6％，腹腔動脈直下切離で膵尾側49±4％，膵頭側51±5％であった（図1）．この成績は佐藤[1]による Haus-Gürgen Peiper の報告に一致する．

2．膵切除後の膵内分泌機能

1）対象および検査法

胃癌術前16例を対照とし，胃癌胃全摘膵非切除9例，同膵尾側65％切除17例，同膵尾側50％切除25例，また膵頭領域癌・胃癌・胆石症による膵十二指腸切除膵頭側50％切除7例，膵癌・残胃再発癌の膵全摘・胃全摘2例を検索対象とした．それぞれの平均年齢は57歳，62歳，55歳，59歳，57歳　55歳であった．対象は全て術前糖尿病

図1　膵切離線と切除量剖検16例

35±6％　65±9％　　51±5％　　49±4％

がなく，切除膵のヘマトキシリン，エオジン染色による組織学的検索で正常膵と診断されたもので，癌再発の認められないものである．

経静脈的ブドウ糖負荷試験（IV—GTT）は早朝空腹時にブドウ糖0.5g/kg b.w. を2分間で静注，注入前，注入後3，5，10，20，30，40，60分後に採血し，血糖値，インスリン値（IRI），グルカゴン値（IRG）を測定した．

経静脈的アルギニン負荷試験（ATT）は，早朝空腹時に l-Arginine 塩酸塩0.5g/kg b.w. を30分間で点滴静注し，注入前，開始後5，10，15，20，30，45，60分に採血し，血糖値，IRG を測定した．

血清の保存は血液 1ml につき EDTA 2Na 1.2mg. Trasyrol 500単位を加え，4℃，3,000rpm，15分間遠心し，血清を分離，−80℃に凍結保存した．

血糖値の測定は glucose-oxidase[2] により，IRI は Sephadex 固相法による radioimmunoassay[3] で，IRG は膵グルカゴン特異抗体とされる30K を用い，dextran-charcoal 法による radimmunoassay[4] で測定した．

糖処理系数（K値）は IV-GTT の血糖下降カーブを semilogarithmic paper にあらわし，ブドウ糖負荷後10分時の血糖値の1/2になる時間 t 1/2を求め，$K=\frac{0.693}{t\,1/2}\times 100$ の式より算出した[5]．また Insulinogenic Index（I.I.）は糖負荷後3分の IRI 増加量を血糖増加量で除した値（μu・dl/ml・mg）であらわし Total Insulinogenic Index（T.I.I.）はブドウ糖負荷前値より増加した60分間の IRI の総面積を血糖増加総面積で除した値（μu・dl/ml・mg）であらわした．IRG は ATT の Arginine 負荷前値より増加した60分間の IRG総面積（ng・min/ml）とした．

2）同一症例における胃癌胃全摘膵尾側切除後の膵内分泌機能の経時的変化

膵尾側65％切除8例，50％切除6例について，術前，術後4～6週，1年で検索した．

Mean±S.E. でK値は65％切除では術前1.4±0.2，4～6週0.7±0.2，1年0.7±0.1，50％切除では術前1.1±0.2，4～6週1.0±0.1，1年0.9±0.1で，65％切除で，より著明な低下がみられ，両群とも経時的な改善はみられない．

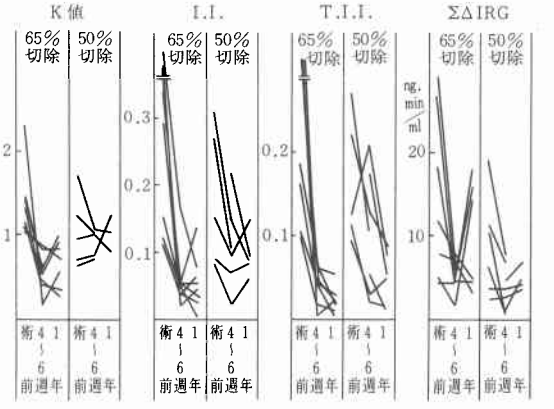
I.I. は65％切除では術前0.41±0.14，4～6週0.07±0.02，1年0.06±0.01，50％切除では術前0.20±0.04，4～6週0.12±0.02，1年0.10±0.01で両群とも術前より明らかな低値をとり（$p<0.01$），65％切除ではより著明な低下（$p<0.05$）がみられ，経過とともに改善する傾向はみられない．

T.I.I. は65％切除では術前0.24±0.04，4～6週0.04±0.01，1年0.03±0.01，50％切除では術前0.17±0.03，4～6週0.10±0.03，1年0.06±0.01で，I.I. と同様両群とも低下し，かつ65％切除で有意の低下を示した（$p<0.05$）．

ΣΔIRG では65％切除で術前14.6±4.1，4～6週4.3±0.8，1年9.6±2.7，50％切除では術前8.5±2.8，4～6週5.6±2.3，1年5.0±0.8で，4～6週で両群低下するも1年後には改善傾向がみられた（**図2**）．

以上をまとめると，膵切除後糖処理能，インスリン分泌能は切除量に対応して低下し，経過を追っても回復しないのに対し，グルカゴン分泌能は術後一時低下するも，1年後には回復傾向があることが示された．

図2　同一症例における胃癌胃全摘膵尾側切除後の膵内分泌機能の経時的変化



3）胃癌胃全摘膵尾側切除後の長期の膵内分泌機能

術後長期の膵内分泌機能の変化を推測するため，症例を4～6週，1～2年，2～5年に別け検討した．

Mean±S.E. で，K値は65％切除で4～6週（8例）で0.7±0.2，1～2年（11例）0.8±9.1，2～5年（4

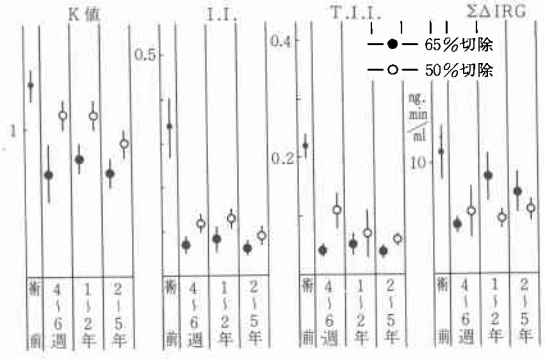
例）0.7±0.1，50%切除で4～6週（7例）1.1±0.1，1～2年（11例）1.1±0.1，2～5年（7例）0.9±0.1で術前（16例）の1.3±0.1に比し両群とも有意に低下し（$p<0.01$），1年以降でも改善がみられなかった．

I.I. は65%切除で4～6週0.07±0.02，1～2年0.08±0.03，2～5年0.06±0.02，50%切除で4～6週0.12±0.02，1～2年0.13±0.02，2～5年0.09±0.02で，術前0.34±0.08に対し術後は切除量に対応し有意に低下（$p<0.01$），1年以降でも改善はみられなかった．

T.I.I. は65%切除では4～6週で0.04±0.01，1～2年0.05±0.02，2～5年0.04±0.01，50%切除では4～6週0.11±0.03，1～2年0.07±0.04，2～5年0.06±0.01で，術前0.22±0.02に対し術後低下がみられ，低下の程度は65%切除群で高度で改善の傾向はみられなかった．

$\Sigma\Delta$IRG は65%切除で4～6週4.3±0.7，1～2年8.7±2.0，2～5年7.3±1.9，50%切除で4～6週5.7±2.3，1～2年5.2±0.8，2～5年5.9±1.0で，術前11.0±2.5に比し4～6週で両群とも低下する（$p<0.05$）も，1年以降では改善する傾向を認めた（**図3**）．

図3　胃癌胃全摘膵尾側切除後の長期の膵内分泌機能



以上をまとめると，膵切除後4～6週では糖処理能・インスリン分泌能・グルカゴン分泌能は低下する．うち糖処理能・インスリン分泌能は1年以降も低下したままで全く改善しないのに対し，グルカゴン分泌能は改善する傾向が認められる．また1年以降では糖処理能，インスリン分泌能・グルカゴン分泌能のいづれの値も一定となることが明らかとなった．

4）膵切除後1年以上経過例の膵内分泌機能

膵切除後1年以上経過すると膵内分泌機能が一定となることより，1年以上経過例について検討を加えた．術式および症例数は胃全摘膵非切除9例，同膵尾側65%切除17例，同膵尾側50%切除25例，膵十二指腸膵頭側50%切除7例である．

Mean±S.E. で，空腹時血糖値は胃全摘膵非切除84±2mg/dl，同膵尾側65%切除78±4mg/dl，同膵尾側50%切除82±4mg/dl，膵十二指腸切除膵頭側50%切除87±3mg/dl で術前87±2mg/dl に比し差はみられなかった．

K値は膵非切除0.8±0.1，尾側65%切除0.7±0.1，尾側50%切除1.0±0.1，頭側50%切除0.9±0.2で術前1.3±0.1にくらべ有意に各群とも低下した（$p<0.05$）．

I.I. は膵非切除では0.21±0.03，尾側65%切除0.07±0.02，尾側50%切除0.12±0.02，頭側50%切除0.01±0.03と術前0.34±0.07より有意に低下した（$p<0.01$）．

T.I.I. では膵非切除0.14±0.03，尾側65%切除0.04±0.01，尾側50%切除0.06±0.01，頭側50%切除0.07±0.02で術前0.22±0.02に比し膵切除群で有意の低下を示した（$p<0.01$）．

$\Sigma\Delta$IRG は膵非切除10.0±2.5，尾側65%切除8.2±1.5，尾側50%切除5.5±1.0，頭側50%切除13.3±3.2で術前9.3±2.5に比し膵切除群で差異を見出し難かった（**図4，5**）．

以上をまとめると，膵切除により糖処理能・インスリン分泌能は切除量に対応して低下するが，グルカゴン分泌能は術後代償される．膵尾側50%切除と膵頭側50%切除では糖処理能，インスリン分泌能・グルカゴン分泌能に有意差はなかった．また胃全摘膵非切除でも糖処理能・インスリン分泌能は低下することが示された．

5）膵切除後糖尿病の発生

糖尿病の発生を膵切除後1年以上経過例で Lundbaek の糖尿病判定基準[5]，すなわち$K>1.1$正常型，$1.1>K>0.9$境界型，$0.9>K$糖尿病型に基づくと，糖尿病型は膵非切除0%（0/9），尾側65%切除82%（14/17），尾

図4　膵切除後1年以上経過例の IV-GTT と IRI

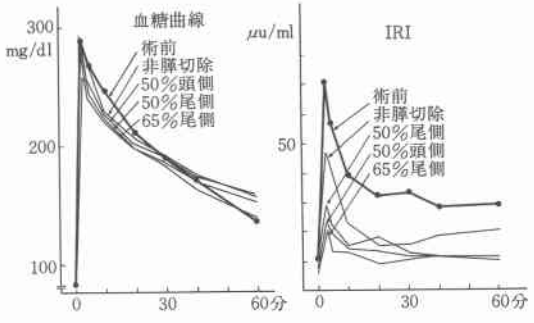


図5　膵切除後1年以上経過例の ATT と IRG

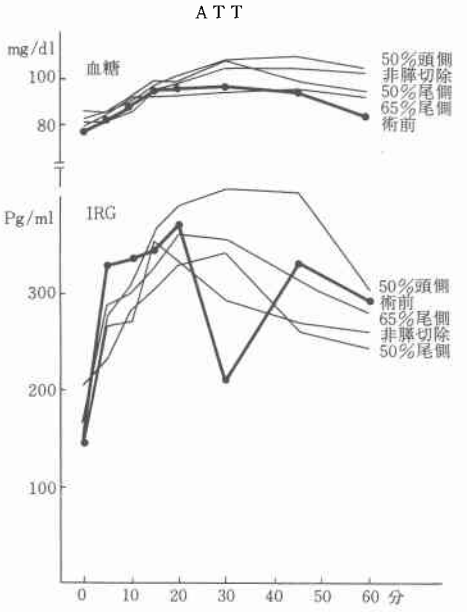


図6　膵切除後糖尿病の発生率

基　準	65% 尾側切除	50% 尾側切除	50% 頭側切除
K＜0.9	82%（14/17）	48%（12/25）	71%（5/7）
空腹時血糖 140mg/dl以上	35%（ 6/17）	0%（ 0/25）	0%（0/7）
Sandmyer型 糖尿病	18%（13/17）	0%（ 0/25）	0%（0/7）

側50%切除48%（12/25），頭側50%切除71%（5/7）にみられた．

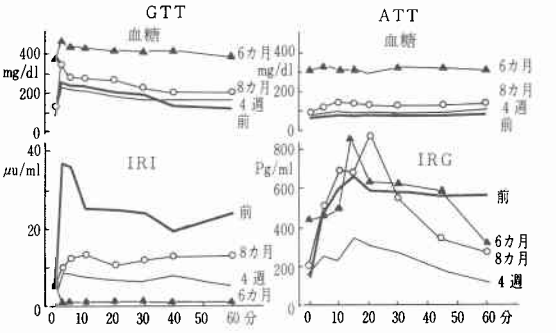
空腹時血糖140mg/dl 以上の顕性糖尿病は7例で，全例尾側65%切除で，うち4例は術直後より発生し，2～3カ月で改善，残り3例は6カ月～1年後に発生し，いわゆる Sandmeyer 型糖尿病であった（**図6**）．

6）Sandmeyer 型糖尿病症例

65歳男性，60歳男性，52歳男性で，発症は6カ月，1年，1年1カ月後である．

代表症例として65歳男性例を詳述する．胃癌症例で術前K値1.1，I.I. 0.16，T.I.I. 0.16，$\Sigma\Delta$IRG 26.6で，手術は Appleby 法による胃全摘・膵尾側65%切除を施行した．術後4週ではK値0.6，I.I. 0.04，T.I.I. 0.03，$\Sigma\Delta$IRG 4.5と低下を認めたが，尿糖は陰性であった．術後6カ月で多尿を訴え，検査の結果空腹時血糖は350 mg/dl と著明に増加し，K値0.3，I.I. 0，T.I.I. 0とインスリン分泌の欠如がみられ，$\Delta\Sigma$IRG は7.9と増加し，空腹時 IRG も440pg/ml と高値を示した．インスリン治療の開始とともに尿糖排出は減少し，2カ月後の空腹時血糖は98mg/dl と正常化し，空腹時 IRG は168pg/dl と低下した（**図7**）．

図7　Sandmeyer 型糖尿病（65才♂65%膵切除）



インスリン治療中止後2週目のK値は0.7，I.I. 0.03，T.I.I. 0.04で，以後食餌療法で経過観察するも，数カ月後には顕性糖尿病の再発を来し，インスリン治療を余儀なくされている．

7）膵全摘，胃全摘例におけるグルカゴン分泌

筆者らの IRG 測定に使用した膵グルカゴン特異抗体は腸管グルカゴンと交叉反応することが指摘されてお

図8　膵全摘例の ATT

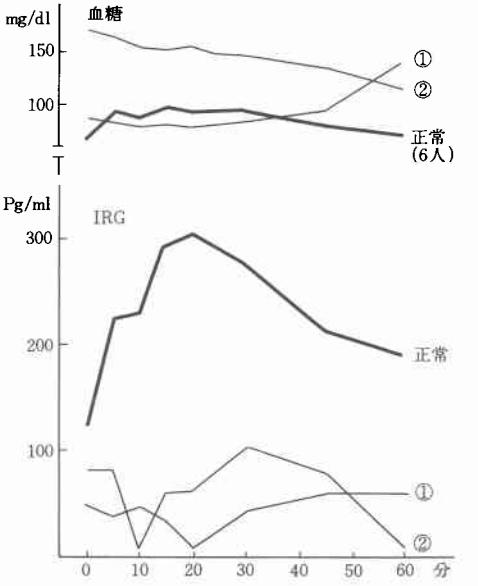


図9　膵切除後残存膵ラ島の組織学的変化

症例	年	性	術後	膵切除量	脱顆粒	水腫様変性	ラ島線維化
Y.H.	57	♀	2M	50%尾切	+	−	−
M.K.	65	♂	3Y	65%尾切	+	+	+
K.N.	75	♀	1Y	50%尾切	+	−	−
K.H.	57	♂	5M	65%尾切	+	+	−
S.Y.	50	♂	3Y	50%尾切	−	−	−
I.T.	63	♂	5D	35%頭切	−	−	−
H.W.	47	♀	2Y	50%頭切	+	−	−
H.K.	51	♂	10M	50%頭切	+	−	−
J.O.	67	♂	2M	50%頭切	−	−	−
M.T.	65	♀	1Y	50%頭切	−	−	−
K.O.	67	♂	4Y	50%頭切	−	−	−

り，ヒトにおける腸管グルカゴン分泌を膵全摘・胃全摘の2例で ATT で検索した．その結果は CRP は全く認められず，IRG は pg/ml で，それぞれ前78；50，5分78；40，10分10；50，15分74；35，20分78；10，30分105；45，45分80；60，60分10；60で全経過にわたり低値を示し，反応はみられなかった（**図8**）．

3．剖検例での膵切除後残存膵ラ島の組織学的変化

胃全摘膵尾例65%切除2例，同膵尾側50%切除3例，膵十二指腸切除膵頭側50%切除1例，同膵頭側35%切除1例の計11で検索した．これら症例の術後期間は4年から5日であった．染色は Gomori の aldehyde-fuchsin による藤田変法[6]を用いた．

その結果11例中6例にβ細胞の脱顆粒，水腫様変性，ラ島の線維化などの変化がみられた．水腫様変性，ラ島の線維化などの高度変化は2例にみられ，いづれも65%尾側切除で術後5カ月・3年死亡例であった．しかしα細胞の形態は良く保持されていた（**図9**）．

考　察

膵切除後の糖尿の発現形式には次の4型がある．即ち

1．膵切除後一過性の糖尿をみるも，数週後に正常化する型．

2．膵切除直後は軽度であるが，数カ月後に高度の糖尿となる型

3．膵切除直後より高度の糖尿を呈する型

4．膵全摘により直ちに糖尿を発生する型

である．

このうち1は一過性であり遠隔時では問題とならなく，膵切除後の糖尿病として重要なのは2～4であろ．

実地臨床上，正常膵を単独に切除する機会は少なく，膵切除単独の膵内分泌機能への影響をみた報告は少ない．Weitzmans ら[7]は膵外傷による膵尾側75%切除の3例では糖尿病を発生しなかったとし，また Norton ら[8]は急性出血性膵炎の尾側85%切除例にインスリン依存性糖尿病発症をみたが，80%切除以下では発症しなかったとしている．また Frey[9]も慢性膵炎患者の膵切除ではインスリン依存性糖尿病の発生は膵尾側80～90%切除で79%，40～80%切除では18%であったとし，膵尾側切除量は80%以下に止めるべきとしている．

胃全摘に伴う膵尾側切除の場合，鈴木[10]は中結腸動脈の膵下縁交叉部での切離，すなわち2/5～3/5切除22例の空腹時血糖・糖二重負荷試験による検索では，術後4週で耐糖能の低下をみるも遠隔時には回復するとし，本橋[11]は門脈左縁切離による膵尾側2/3切除を行う Appleby 手術例で，O-GTT による血糖曲線および血中インスリン動態を IRI で検索し，40例中8例20%に糖尿病型血糖曲線がみられたとしている．

膵頭側切除は術式が幽門側胃部分切除・十二指腸切除を合併する膵十二指腸切除術となるが，Miyata ら[12]，Fish ら[13]は膵頭側1/3切除では耐糖能・インスリン分泌能の低下を認めるものの，糖尿病の発症をみなかったとし，山崎[14]は膵頭側2/3以上切除で，空腹時血糖120mg/dl以上の症例を11例中2例に認めている．

筆者らは膵内分泌機能をできるだけ直接的に検索せんと，インスリン分泌検査は経静脈的糖負荷により行い，また近年測定法の確立されたグルカゴンの分泌能をも検査した．

まず膵非切除の胃全摘例では顕性糖尿病はみられないものの，K値，I.I.，T.I.I. の有意の低下がみられ，胃全摘そのもので膵内分泌機能の低下を来すことが示された．このことは前述の膵切除後の膵内分泌機能の諸家の報告で，膵切除単独で糖尿病を発生する切除量は80%以上とするのに対し，胃全摘・胃切除を伴う膵切除では2/3以上と若干少ない傾向と一致する．胃全摘単独でも膵内分泌機能が低下する機序は迷走神経切断，リンパ節廓清による自律神経切断，潜在的な癌再発の影響など複雑な因子が関与することも考えられるが，胃全摘後のOxyhyperglycemia による膵β細胞の疲弊を最重要視すべきであろう．

膵尾側切除を伴う胃全摘ではK値，I.I.，T.I.I. いずれも低下し，胃全摘・膵非切除の I.I.：T.I.I. を100%とすると，それぞれ65%切除では34%：31%，50%切除では45%：40%とほぼその切除量に対応した低下がみられ，かつ経時的な回復は認められなかった．グルカゴン分泌能は膵切除後一担低下するも，65%・50%いずれも1年後には回復傾向がみられ，膵全摘・胃全摘例では30Kに反応するグルカゴン分泌がみられないことより，残存膵のグルカゴン分泌能が回復するものと推則された．

Sandmeyer 型糖尿病は65%切除の3例にみられたが，これらではインスリン分泌が全くみられず，逆にグルカゴン分泌は過剰とも思える値を示しており，両ホルモン分泌に解離がみられることが特徴的であった．また Sandmeyer 型糖尿病は治療により可逆的であり，インスリン分泌能が回復することも明らかとなった．

糖尿病の発生は Lundbaek の基準で，65%切除82%，50%切除48%で，Sandmeyer 型糖尿病でみると65%切除18%，50%切除0%の発生率となった．65%切除の成績は本橋[11]の Appleby 手術40例中8例20%の糖尿病型GTT 曲線をみたとする報告と一致するものであった．

膵頭側50%切除では膵尾側50%切除と変らぬ膵内分泌機能の成績が得られた．Wittingen ら[15]は膵臓のラ島の分布を組織学的に検索し，頭部・体部・尾部・鈎状突起では尾部にラ島が有意に多いとし，同量の膵切除では尾側切除より頭側切除の方が糖尿病の発生が少なかろうと述べているが，自験例では膵頭側50%以上の切除例がないので言及できない．

まとめ

膵切除量と膵内分泌機能の関係を胃全摘，膵非切除例，同・膵尾側合併切除例，膵十二指腸切除例，膵全摘・胃全摘例で，耐糖能・インスリン分泌能・グルカゴン分泌能より検討した．

膵切離部位と膵切除量の関係を剖検例で検索したところ，腹腔動脈直下で頭側・尾側50%，門脈直前切離で頭側35%，尾側65%であった．

胃全摘単独でも膵内分泌機能は低下し，膵尾側合併切除例ではインスリン分泌は切除量に対応した低下がみられ，かつ経過を追っても回復しないのに対し，グルカゴン分泌能は術後一過性に低下するも，1年以降で改善傾向がみられる．Sandmeyer 型糖尿病の発生は65%切除例で18%に認めたが，50%切除例では未だみられていない．

頭側50%切除例の膵内分泌機能は尾側50%切除例と差異はなく，糖尿病の発生をみなかった．

以上の成績より，胃切除を伴う膵切除は尾側，頭側とも腹腔動脈直下の切離線まで安全で，これを超えた場合は Sandmeyer 型糖尿病の発生を考慮に入れ，厳重な術後追跡と管理が必要と考える．

文献

1) 佐藤寿雄：膵体尾部切除．消化器外科，**2**：131—143，1979．
2) 馬場茂明，奥田 清：血糖，山村雄一監修，医化学実験講座，第3巻B，臨床化学Ⅱ，第1刷：118—125，中山書店，1973．
3) 井出健彦：Sephadex 固相法によるインスリンの簡易測定 Kit (S-8530) 臨床成人病，2：209—210，1972．
4) Unger, R.H., Eisentraut, A.M., et al.: Measurement of endogenous glucagon in plasma and the influence of glucagon antibodies and this use for radioimmunoassay for glucagon. Proc. Soc. Expel. Biol. Med., **102**: 621—623, 1959.
5) Lundbaek, K.: The intravenous-glucose tolerance test. Triangle, **6**: 194—198, 1964.
6) 藤田恒夫，渡辺雪子：ランゲルハンス島のA・B・D細胞の染色法．臨床検査，**16**：29—32，1972．
7) Weitzman, J.J. and Rothschild, P.D.: The surgical management of traumatic rupture of the pancreas due to blunt trauma. Surg. Clin. North. Amer., **48**: 1347—1353, 1968.
8) Norton, L. and Eisenman, B.: Near total pancreatectomy for hemorrhagic pancreatitis. Amer. J. Surg., **127**: 191—195, 1974.
9) Frey, C.F.: Pancreatic pseudocyst, operative strategy. Ann. Surg., **188**: 652—662, 1978.
10) 鈴木次郎：膵尾側合併切除に就て．日本外科学会雑誌，**55**：836—852，1954．

11) 本橋久彦：胃全摘後の糖代謝について．横浜医学，**27**：87—97，1976．
12) Miyata, M., Takao, T., et al.: An appraisal of radical pancreaticoduodenectomy based on insulin secretion. Amer. J. Surg., **133**: 577—581, 1977.
13) Fish, J.C., Smith, L.B., et al.: Digestive function after radical pancreatoduodenectomy. Amer. J. Surg., **117**: 40—45, 1967.
14) 山崎又次郎：膵頭切除の予後ならびに術後遠隔時の膵肝機能検査成績について．日本外科学会雑誌，**68**：374—394，1967．
15) Wittingen, J. and Frey, C.F.: Islet concentration in the head, body, tail and uncinate process of the pancreas. Ann. Surg., **179**: 412—414, 1974.