

膵全摘術後の代謝に関する臨床的研究

熊本大学医学部第1外科

田代 征記 後藤 平明 今野 俊光
村田 悦男 横山 育三

CLINICAL STUDIES ON SOME METABOLISMS AFTER TOTAL PANCREATECTOMY

Seiki TASHIRO, Hiraaki GOTO, Toshimitsu KONNO,
Etsuo MURATA and Ikuzo YOKOYAMA

First Department of Surgery, Kumamoto University Medical School, Kumamoto

膵全摘術を4例に施行し、術後の代謝、特に糖代謝と消化管ホルモンの変動とについて検討した。糖代謝に関しては、術後早期の catabolic phase では糖 5~6g に1単位の、anabolic phase になると糖 8~10g に1単位の insulin で control できた。感染時の血糖調節の control は困難であった。消化管ホルモンの動態については30K 抗体に対する IRG の存在は認められたが、血糖上昇作用の有無については不明であった。経口ブドウ糖負荷では IRG 値は上昇した。arginine 負荷では glucagon 分泌は誘発されなかった。食餌負荷による gastrin 分泌反応は全くみられなかった。

索引用語：膵全摘術、膵全摘術後の代謝、膵全摘術後の術後管理、膵 glucagon, gastro-intestinal-glucagon immunoreactivity (GI-GI)

膵癌に対する膵頭十二指腸切除の遠隔成績は極めて不満足なものであるが、その向上をはかるため、近年膵全摘術を推奨する人が¹⁾²⁾³⁾多くなってきた。膵全摘術は技術的には膵頭十二指腸切除よりむしろ容易であるが、膵臓と十二指腸とを全部切除するので、膵の内外分泌機能の完全な欠落をきたし、同時に十二指腸に局在する消化管ホルモン分泌も欠如することになり、消化管ホルモン動態に影響するところが少なくない。膵全摘後の代謝やその術後管理についての報告は従来から行われてきたが、消化管ホルモンの関連についてはいまだ不明な点も多い。そこで膵全摘術後の代謝を消化管ホルモン動態の変化との関連のもとに検討してみた。

I. 自験例の概要

1980年2月までに経験した膵全摘術症例は4例で、3例は膵癌症例で、他の1例は慢性膵炎の症例であった。症例1は膵頭部癌の53歳男で、膵頭部に鶏卵大の腫瘤があり、膵被膜浸潤を認め、膵管は閉塞し、それより尾側膵管の拡張が認められた。所属リンパ節転移は0/29であったが、術後9カ月で転移性肝癌で死亡した。症例2

は膵全体癌の70歳女で、膵頭部に鶏卵大の腫瘤を認め、膵体尾部は全体として硬化が著しく、腫瘤との境界が判然とせず、膵全摘術を施行した。術後の組織検査で膵頭部から尾部まで癌細胞の浸潤を認めた。所属リンパ節転移は1/80で、No. 11脾動脈周囲の転移を認めた。膵全摘術に術中電子線照射 (Linac 8MeV, 8cmφ, 3,000rad) を附加したが、13カ月後癌性胸膜炎で死亡した。症例3は膵体部癌の43歳男で、頑固な背部痛を主訴として入院した。開腹すると膵体部に9×6×5cmの大きな腫瘤を認め、上腸間膜静脈、総肝動脈への浸潤があったため unresectable と判断し、術中電子線照射 (Linac 12MeV, 8cmφ, 4,000rad) を行なった。術後1カ月で全く背部痛がとれ、2カ月後再開腹を行うと腫瘤は4.7×2.5×1.8cmと著明に縮小しており、膵全摘術が可能となった。所属リンパ節転移は0/20であった。膵全摘後、さらに上腸間膜動脈根部を中心に術中電子線照射 (Linac 8MeV, 8cmφ, 3,000rad) を付加し、術後9カ月の現在健在である。症例4は慢性膵炎の61歳男で、上腹部痛、背部痛を主訴に入院した。ERPで膵頭部に限局性狭窄をみと

め、それより尾側膵管の拡張、副膵管内に結石様陰影欠損を認めた。諸検査の結果から慢性膵炎と診断したが、膵癌を否定し得ず、pancreatoduodenectomyを予定した。しかし体尾部の残存膵は著明に萎縮硬化し、長さが4cm程しかなく、術前から重症の糖尿病であり膵空腸吻合を行っても、術後良好な膵機能は期待し得ず、脾臓を温存して膵全摘術を施行した。切除標本の病理検索で癌はみられなかった。術後3カ月の現在経過は良好である。

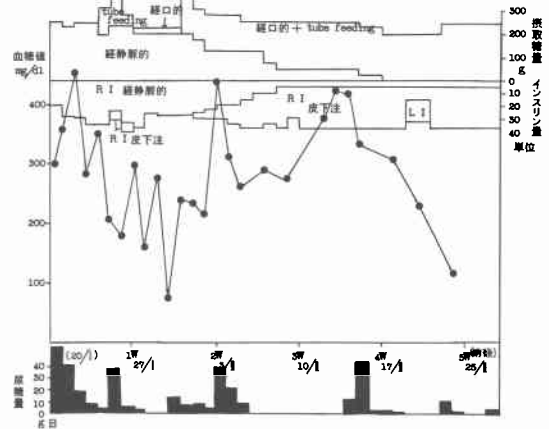
II. 術直後の病態とその管理

症例1, 2, 4は術前のブドウ糖負荷試験で重症diabetic patternを呈し、症例3は境界型を示した。症例1は術前レギュラインスリン(R.I.)51単位で、症例2はR.I.10単位で、症例4はR.I.53単位で、いずれも1日尿糖量10g以下にcontrolして手術を施行した。

症例1の術後1週目までは経静脈的に糖1日平均250gにR.I.40単位(糖6.3gに1単位)を投与し、1日尿排糖量は平均63gであった。経口摂取は術後4日目より開始したが、その頃より血糖値の日内変動が激しくなった。術後1週目から糖250~330gに対しR.I.20単位、レンテインスリン(L.I.)20単位と計40単位を投与したが、術後3週から4週にかけて、3回程早期に血糖値が低下し、臨床的に発汗、無関心、嗜眠などの低血糖症状が認められた。術後6週目から経口摂取のみとし、糖摂取量は約330gでL.I.朝食前16単位、夕食前R.I.12単位の計28単位(糖12gに1単位)に維持し、1日尿排糖量は平均29gにcontrolできた。

症例2では術直後から経静脈的に糖240g, R.I.40単位(糖6gに1単位)を投与し、血糖値は170~330mg/dl, 1日尿排糖量20g以下にcontrolできた。術後5日目より腸瘻からのtube feedingを開始し、経静脈的に糖185gに、tube feedingで糖220gの計約400gに対しR.I.36単位静注、8単位皮下注の計44単位を投与し、血糖値170~220mg/dl, 尿排糖量40g以下にcontrolできた。術後7日からtube feedingを中止し、経口投与のみとしたが、経口摂取が思うようにとれず、術後12日からできるだけ経口投与をとりながら再びtube feedingも開始し、経静脈的投与量とも糖1日275~345gの摂取量となり、R.I.36単位で1日尿排糖量は20g以下にcontrolできた。術後5週目から経腸的(経口、経管食)投与のみとし、摂取糖量300~350gに対しR.I.35単位(糖8.6g~10gに1単位)投与し、1日尿糖20g以下にcontrolができた(図1)。

図1 膵全摘術後経過(症例2)



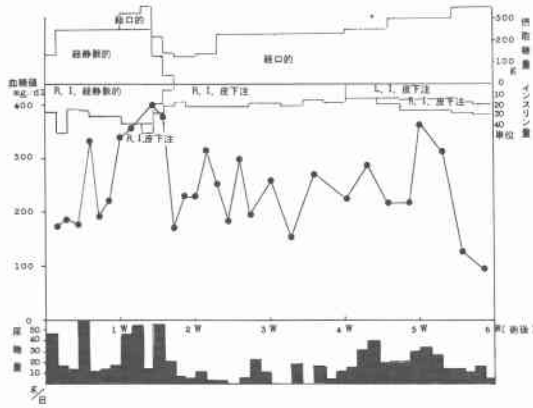
症例3でも前述の2症例と同じく術直後から糖5~6gに1単位の割合でR.I.を使用し、経口投与は術後5日から開始し、その頃からR.I.投与を糖8~10gに1単位の割合にし、1日糖摂取量はなるべく300g以上になるようにし、経口摂取量により徐々に経静脈的投与量を減じた。現在術後9カ月であるが、1日2,300Calの食事摂取(糖350g, 蛋白100g, 脂肪50g)で、朝L.I.20単位、夕方R.I.15単位の計35単位の投与で、尿糖20g以下にcontrolされる。症例4においても術直後から1日摂取糖量250g, 術後2日間は糖5g~6.5gにR.I.1単位の割合で、術後3日以後は糖8.5gにR.I.1単位の割合で投与し、血糖値も200mg/dl前後、1日排糖量も35g前後に維持できた。術後7日目から経口投与を開始したが、5日間は経静脈的に糖250g, R.I.38単位の投与を行い、経口摂取量に応じてR.I.を皮下注をしてcontrolした。術後13日目から経口投与のみに切り換えたが、最初は経口摂取が少なくR.I.も20単位前後で維持したが、経口摂取が充分にとれるようになってくるとinsulin量も増し、術後3カ月の現在では普通食(糖350g, 脂肪48g, 蛋白70g カロリー2,200Cal)を全量摂取し、朝食前L.I.20単位、夕食前R.I.10単位の計30単位で血糖値200mg/dl前後、1日尿排糖量10g以下にcontrolできている(図2)。

術前から重症糖尿病がみられた症例1, 4はともに術前insulin量は51~53単位でcontrolされていたが、膵全摘後にはいずれも28~30単位でcontrolできるようになった。

III. 感染時の糖代謝とその管理

膵全摘によりinsulin分泌も、膵glucagou分泌も脱

図2 膵全摘術経過 (症例4)



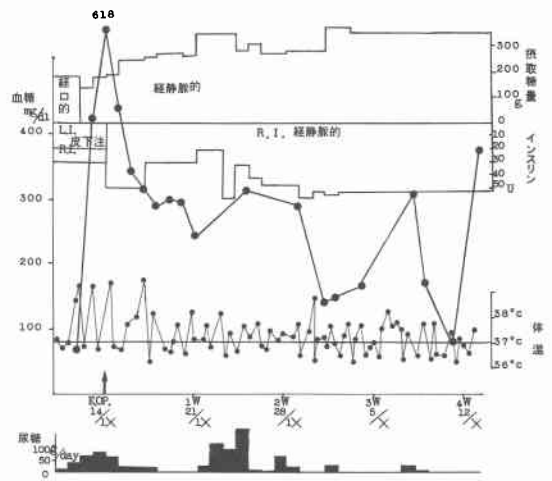
落するので、血糖値の上限のみならず、下限を規制する因子も脱落し、血糖は日内変動も日差変動も大きな振幅をもって動揺する。このような状態のときに感染を併発すると、食欲不振、発熱などのため経口摂取カロリーは低下するとともに、他方ではいわゆるストレスにより糖動員系が刺激され、内因性の血糖上昇因子たとえば epinephrine, cortisol などの上昇により容易に血糖機構の破綻がすすみ、さらには栄養障害や代謝不全が加わり、一層感染増悪に拍車をかけるといった悪循環が成立する。

症例3は術後53日目に回腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎を併発したが、それ以前は1日糖250~300g, 2,000Calの食事摂取下で、L.I. 20単位, R.I. 10単位の30単位で、血糖値の日内変動は77~219mg/dl まで動揺し、尿排糖量30g以下に control されていた。しかし、腹膜炎併発後は血糖値の control は困難で、1時は600mg/dlの高値を示し、これを control するのに糖投与量200g/日に対し、insulin 50~55単位の大量を要するようになった。炎症が落ちついて下熱してくると、insulin に対する感受性が増し、insulin 量を50単位にしていたため低血糖をおこした(図3)。

IV. 消化吸収機能

膵全摘後、一般に糞便は軟らかく、かつ量が増加するが、その消化吸収率はヒトでは脂肪や蛋白の吸収率、特に脂肪のそれが著明に低下しているが、糖質はほとんど正常値を示すといわれている⁴⁾。著者らの症例の膵酵素剤を投与しないで測定した症例1, 2の ¹³¹I-triolein 糞中排泄率は56.3%, 58.5%と悪かった。pancreatin 20gを投与して測定した症例3, 4のそれはそれぞれ18%, 5.9%であった。

図3 回腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎時血糖値の変動 (膵全摘症例3)



V. 消化管ホルモンの変動

イヌの実験で、膵全摘後に、膵 glucagon 抗体に特異的に反応する物質が血中に残存することが知られている⁵⁾⁶⁾。臨床例においても同様なことが観察されているが、この物質の生理作用については充分な解明がなされていない。

症例1で、早朝空腹時の血糖値、30K 抗体を用いる血中の IRG, IRI を術後40日まで経時的に測定したが、IRG 値は最も低い時で50pg/ml, 最高時で450pg/mlの値を得た。血糖値に関しては術後5日目、19日目に一過性に高血糖を呈し、その際 IRI 値は105μU/ml, 190μU/mlで、低下しておらず、IRG 値は血糖が調節されていた時に比べ著しく高値を示し、IRG 上昇が高血糖に連動している印象をうけた(図4)。しかし、症例2, 4においては症例1と同様に経時的に術後早朝空腹時の血

図4 膵全摘症例1の血糖値・血中グルカゴン・インスリンの変動

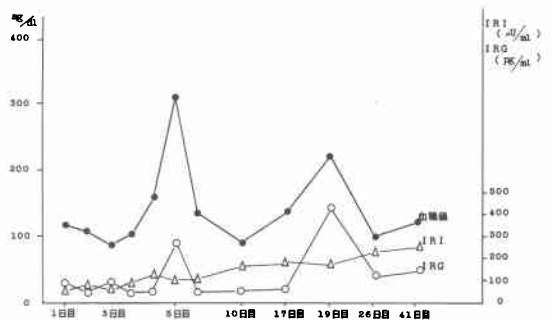


図5 膵全摘症例2の血糖値・血中グルカゴン・インスリンの変動

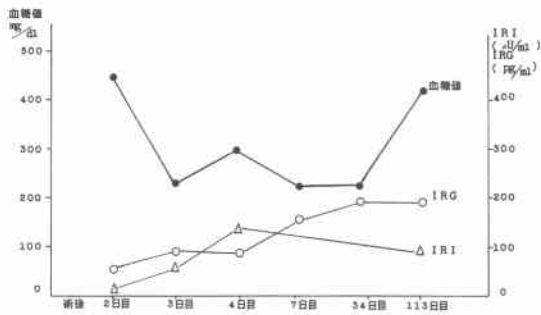


図6 膵全摘症例4の血糖値・血中グルカゴン・インスリンの変動

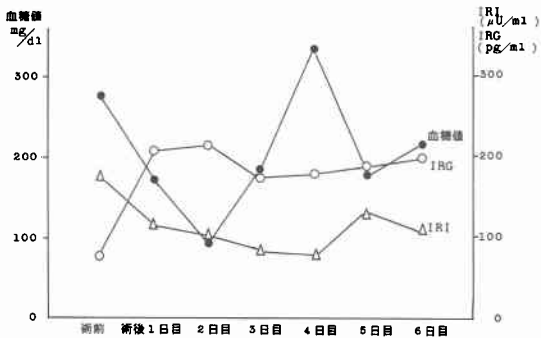


図7 膵全摘症例のブドウ糖負荷試験

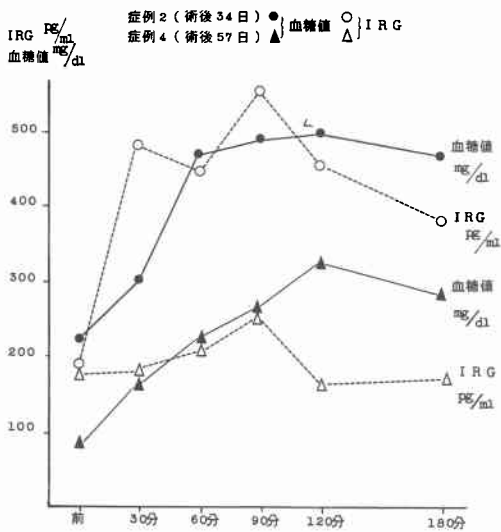
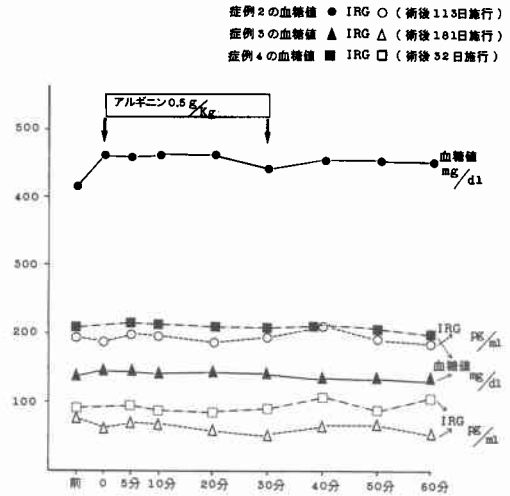


図8 膵全摘症例のアルギニン負荷試験



糖値, 血中 IRG, IRI 値を測定したが, IRG と血糖の間には明確な相関はみられなかった (図5, 6). しかし, 症例2では術後34日目に症例4では術後57日目に経口ブドウ糖負荷試験を行い, 血糖値, IRG を測定したところ, 負荷後血糖値および IRG 値は著明に上昇し, 刺激後症例2では少なくとも3時間, 症例4では90分間両者とも高値を持続した (図7).

症例2, 3, 4において術後113日, 181日, 32日目に arginine test (arginine 0.5/kg 静注) を施行したが, glucagon 分泌は誘発されなかった (図8).

症例3の術後188日目に食事負荷後の gastrin 分泌について検索したが, いずれも gastrin 値は25pg/ml 以下で, gastrin 分泌反応は全くみられなかった.

VI. 考 察

人が生命を維持していくための必要なインスリン基礎分泌量は1時間につき約1単位であり⁸⁾, したがって1日のインスリン投与量は最低限20単位を割ってはならない. 膵全摘術後, もし20単位のインスリン投与で hypoglycemia の状態を来すときは, 飢餓状態と考えるとよく, 糖質の補給が必要である.

膵全摘の場合, インスリン分泌は欠落するのであるから, 術直後からインスリンを用い, 1日糖200~250g とし, R.I. を糖 5g に1単位の割合で投与し, 血糖200~300 mg, 尿糖40g 以下, 尿中ケトン体の排出がないように control すべきである. 経口的に一定のカロリー源が確保されるようになったら, それに相当するインスリンを皮下投与に切り換える必要がある. この切り換え時期に

は経口的に摂取できる量が不安定であるから血糖調節のバランスが崩れる場合が多く、なるべく正確に摂取量を計算して、1日数回の血糖、尿糖、ケトン体などの出現に留意して管理すべきである。この際症例2のように腸瘻を造設していれば feeding tube から強制補給ができるので、この切り換えが容易である。著者らの4例の経験から術直後は糖 5g に対し R.I. 1単位で control しなければならなかったが、catabolic phase をすぎると、大体 8~10g に1単位で control できるようになった。経口投与のみになったら1日2,000Cal~2,500Cal, 糖300~350g, 蛋白100g, 脂肪50g の食事摂取下で L.I. 20単位, RI 10~15単位の30~35単位の投与で、血糖150~300mg/dl, 尿糖1日40g 以下に control できるようにすべきであり、低血糖に注意する必要がある。

膵全摘症例に感染が加わるとストレスにより血糖上昇因子が増加し、血糖調節の control が非常に困難となる。Dahn ら⁹⁾は既往に糖尿病のない sepsis の患者に IV. GTT と血中の IRI, IRG, growth hormone, cortisol, epinephrine などの hormone を測定し、その中で diabetic pattern を示す glucose intolerance の症例では正常人や glucose tolerance の sepsis の症例にくらべ、有意の差で、IRG, cortisol, epinephrine の上昇がみられ、IRI および anabolic hormone と云われる growth hormone は抑制され、その死亡率も60%の高率に認めたと述べている。糖代謝異常のなかった患者でさえ、sepsis というストレスが加わると cortisol, epinephrine などのホルモンの上昇がみられ、glucose intolerance の状態をひき起こし、予後を悪くするのであるから、insulin 分泌が全く欠落した膵全摘の状態では感染によって惹起されるこれらの hormone の影響は大きく、血糖調節の control は困難で、予後も悪くなることは容易に推察できる。頻回の血糖、尿糖、ケトン体のチェックをして、激しく変動する病態に対応するように insulin 量も決め、早く感染源を取り除く以外に方法はないと思われる。

膵全摘後、胃空腸吻合部近くの空腸潰瘍発生についてはしばしば報告されている。その発生要因として膵全摘術に際しての十二指腸・上部空腸の合併切除による胃液分泌抑制因子の欠如¹⁰⁾、外因性 insulin の影響¹¹⁾などがあげられているが、われわれの症例の潰瘍穿孔部位は回腸末端から70cm oral の回腸であり、組織検査で cancer cell 陰性の良性潰瘍であった。その発生要因については胃液分泌亢進の影響は考えられず、不明である。

膵全摘術後の消化吸收障害は脂肪、蛋白、糖質のいずれにも認められるが、とくに脂肪の消化吸収能が問題である。自験例で膵酵素剤を投与しないで行った ¹³¹I-triolein 糞中排泄率は56.3%、58.5%と高度の障害を示し、膵十二指腸切除、膵管結紮例で検索した2症例の74%、39%とまば一致する値であった。膵酵素剤 (pancreatin 20g) 投与により膵全摘症例では糞中排泄率の改善を認めたが、なお18%、5.9%にとどまっていたのに対し、膵管結紮例ではほぼ同量の膵酵素剤の投与により4.4%、1.4%と略正常になった。消化酵素投与の消化吸收能の改善度は膵全摘例で悪く、膵全摘術後の消化吸收障害は単に膵酵素剤の補給のみでは解決されない部分があるのかもしれない。

膵全摘後、膵 glucagon 特異抗体に反応する物質が存在する事が知られて以来、その物質の性質について動物実験で種々報告がなされてきた。Sasaki ら¹²⁾により、この物質がヒトの消化管、主として胃底部に存在することが明らかにされ、島ら¹³⁾は、この物質を gastro-intestinal-al-glucagon immunoreactivity (GI-GI) と呼んでいる。GI-GI は膵 glucagon と同様に血糖上昇作用をもっていると云われているが、ブドウ糖負荷によっては、分泌が抑制される膵 glucagon とは逆に分泌が促されるとする報告が多い。また静脈内 arginine 負荷によっては、GI-GI は膵 glucagon と同様上昇すると云われている⁹⁾。しかしこれらの成績は主に動物実験の結果である。われわれの3症例の場合、症例1では IRG が血糖上昇と連動するようなデータであったが症例2、4では IRG と血糖値との間に明らかな相関は見出せなかった。膵全摘術後の IRG が血糖上昇作用をもつかどうかさらに検討が必要である。

症例2の経口ブドウ糖負荷によって IRG は上昇し、動物実験での結果と一致した。しかし arginine 負荷に対しては動物実験と異なり、glucagon 分泌は誘発されなかった。これは鈴木ら¹⁴⁾の臨床例の結果とも一致した。Miller¹⁵⁾や Marco ら¹⁶⁾も膵全摘症例に arginine 負荷試験を行い IRG の上昇がみられなかったと報告している。彼らはわれわれと同様30K抗体を使用しているが、負荷中の IRG 値は0でなく、正常な値を示したと述べており、われわれの結果とよく似ている。Müller¹⁹⁾はヒトの場合、正常に機能を営む膵外A細胞の数が少ないのではないかと推論している。一方、Barnes ら¹⁷⁾は彼ら独自の特異抗体を用いたところ、膵全摘後、血中の IRG 値は 0pg/ml で、arginine を負荷しても値は変らな

かったと述べ、ヒトの場合正常な機能を有する膵外A細胞が欠如しており、30K抗体が特異性に欠けるのではないかと主張している。30K抗体が真に膵 glucagon の特異抗体であるか疑問もあるが、膵外 glucagon というものが実在するとした場合、これが膵全摘症例の術後管理とくに糖代謝の調節の面で如何なる意味をもつか興味ある問題で、今後さらに症例を重ねて詳細な検討をする必要がある。

gastrin 産生細胞は胃幽門前庭部と十二指腸に分布するのみで、食道、唾腺、膵、空腸回腸、大腸などには分布しないといわれており¹⁸⁾、膵全摘術では胃前庭部、十二指腸は合併切除されるので、術後は無 gastrin 血症が惹起されるはずである。われわれの症例でも食事負荷による gastrin 値を測定したが、gastrin 値はいずれも 25pg/ml 以下で、gastrin 分泌反応は全くみられなかった。膵全摘術後の gastrin 欠如がいかなる意義をもつかは今後の問題である。

VII. まとめ

膵全摘術を膵癌の3例と慢性膵炎の1例に行い、膵全摘術後の代謝、とくに脂肪、糖代謝と消化管ホルモンの変動について自験例を中心に述べた。

1. 術後の栄養素の代謝のうち

a) 糖の代謝に関しては、術後早期の catabolic phase では糖 5~6g に1単位の、anabolic phase になると糖 8~10g に1単位の insulin で control できた。感染時の血糖調節の control は困難であった。

b) 脂肪吸収試験では高度障害を示し、膵酸素剤である程度代償できた。

2. 膵全摘、術後の消化管ホルモンの動態については

a) 30K抗体に対する IRG の存在は認められたが、この IRG の血糖上昇作用の有無については不明であった。

b) 経口ブドウ糖負荷では IRG 値は上昇した。

c) arginine 負荷では glucagon 分泌は誘発されなかった。

d) 食事負荷による gastrin 分泌反応は全くみられなかった。

参考文献

1) Collins, J.J., et al.: Rationale for total pancreatectomy for carcinoma of the pancreatic head. *New Eng. J. Med.*, **274**(11): 599—602,

1966.
 2) Hicks, R.E. and Brooks, J.R.: Total pancreatectomy for ductal carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **133**(1): 16—20, 1971.
 3) ReMeine, W.H., et al.: Total pancreatectomy. *Ann. Surg.*, **172**: 595—604, 1970.
 4) 浜野研蔵: 膵臓手術—特に膵臓全剝後の消化吸収能力に就て—。日外宝, **22**: 500—508, 1953.
 5) Vranic, M., et al.: Increased “glucagon immunoreactivity” in plasma of totally depancreatized dogs. *Diabetes*, **23**: 905—912, 1974.
 5) Matsuyama, T., et al.: Plasma glucose, insulin, pancreatic and enteroglucagon levels in normal and depancreatized dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **147**: 97—102, 1974.
 6) Mashiter, K., et al.: Persistent pancreatic glucagon but no insulin response to arginine in depancreatized dogs. *Endocrinology*, **96**: 678—693, 1975.
 8) Levine, R.: Mechanism of insulin secretion. *New Eng. J. Med.*, **283**: 522—526, 1970.
 9) Dahn, M., et al.: The sepsis-glucose intolerance riddle: A hormonal explanation. *Surg.*, **86**(3): 423—428, 1979.
 10) Bloom, S.R.: Progress report. Radioimmunoassay of intestinal hormones. *Gut*, **15**: 502—510, 1974.
 11) 本庄一夫: 膵臓全切除について。日本医師会雑誌, **55**: 9—22, 1966.
 12) Sasaki, H., Unger, R.H., et al.: Identification of glucagon in gastrointestinal tract. *J. Clin. Invest.*, **56**: 135—145, 1975.
 13) 島 健二, 松山辰男, 田中亮一: Enteroglucagon, 山田隆司, 伊藤 漸編「消化管ホルモン」医歯薬出版, 東京。
 14) 鈴木 敏, 他: 膵全切除と消化管ホルモンの変動。外科, **41**(8): 797—801, 1979.
 15) Muller, W.A., et al.: Studies of glucagon secretin in pancreatectomized patients. *Diabetes*, **23**(6): 512—516, 1974.
 16) Marco, J., et al.: Presence of big plasma glucagon in the plasma of a totally pancreatectomized patient. *Diabetes*, **24**: 411, 1975.
 17) Barnes, A.J. and Bloom, S.R.: Pancreatectomized man: A model for diabetes without glucagon. *Lancet*, **I**: 219—221, 1976.
 18) Tobe, T., et al.: Distribution of gastrin in human digestive organ demonstrated by direct immunofluorescence. *Arch. Histol. Jap.*, **37**: 59—72, 1974.