

## 耐糖能異常を有する原発性肝癌手術症例の検討

北海道大学第1外科

今野 哲朗 樟本 賢首 白戸 博志 能登 啓光  
 柿田 章 中西 昌美 佐野 文男 内野 純一

### CLINICAL ANALYSIS OF HEPATIC SURGERY FOR PRIMARY LIVER CANCER WITH GLUCOSE INTOLERANCE

Tetsuro KONNO, Kenju KUSUMOTO, Hiroshi SHIROTO,  
 Hiromitsu NOTO, Akira KAKITA, Fumio SANO  
 and Junichi UCHINO

The first department of surgery, University of Hokkaido, school of medicine

索引用語: 原発性肝癌, 糖尿病, インスリン分泌能

#### はじめに

原発性肝癌は肝硬変を合併することが多く、耐糖能異常を有する症例をしばしば経験し、その術前・術後管理が問題となる。今回、耐糖能異常を有する原発性肝癌の術前・後術の血糖値変動および術後合併症との関係について検討した。

#### I. 方法および対象

原発性肝癌手術例を、1970年日本糖尿病学会勧告値<sup>1)</sup>(表1)に従い、50g・O-GTTにおいて、空腹時血糖140mg/dl以上、または1時間値160mg/dl、2時間値130mg/dl以上とともに満たすものを糖尿病域とし、空腹時血糖100mg/dl以下、1時間値140mg/dlおよび2時間値100mg/dl以下の全てを満たすものを正常域とし、糖尿病域にも正常域にも属さないものを境界域とし3群に分けた。

また各症例の50g・OGTT時の $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS<sup>2)</sup>30分値、および $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS<sup>3)</sup>180分値を求めて(表1)、インスリン応答能および分泌量を検索し、術後血糖推移および術後合併症との関係について検討した。

対象症例は1975年から1984年までの10年間に当科で経験した原発性肝癌手術症例148例のうち検索可能であった111例である(表2)。

検索症例111例中、非硬変例は52例で硬変合併例は59例であった。耐糖能異常例で糖尿病域を示すものは45例、40.5%であり、境界域は44例、39.6%にみられ、

表1 耐糖能異常の判定基準および検索項目

1) 50gブドウ糖負荷試験(50g・O-GTT)

	正常域	糖尿病域
空腹時値	100以下	140以上
1時間値	140以下	160以上
2時間値	100以下	130以上

2) 検索項目

50g・O-GTT  $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS (30mm)

〃  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS

表2 耐糖能異常と原発性肝癌手術例

硬変	耐糖能				
	糖尿病域	境界域	正常域		
全111例	(-)	13	22	17	52
	(+)	32	22	5	59
		45 (40.5)	44 (39.6)	22 (19.9)	111
肝切除例	(-)	9	11	10	30
	(+)	29	13	3	45
		38 (50.7)	24 (32.0)	13 (17.3)	75

正常域を示すものは22例、19.9%であった。

肝切除症例は75例で、糖尿病域の耐糖能異常を有するものは38例、50.7%にみられ、境界域は24例、32.0%で正常域を示すものは13例、17.3%であった(表2)。

#### II. 成績

##### 1. 耐糖能異常例の術前・術後血糖値

\*第26回日消外総会シンポジウム: 消化器外科と糖尿病  
 <1985年11月12日受理>別刷請求先: 今野 哲朗  
 〒060 札幌市北区北15条西七丁目 北海道大学医学  
 部第1外科

表3 糖尿病域耐糖能異常と空腹時血糖値

硬変	糖尿病域 症 例	空腹時血糖値	症 例	$\Delta IRI/\Delta BS$		糖尿病域 耐糖能異常
				0.5以下 25	0.5以上 27	
(-) 52	13 (25.0)	<100	42	3	3	6
		100 ≤ <140	9	6	0	6
		>140	1	1	0	1
				32	27	
(+) 59	32 (54.2)	<100	41	10	6	16
		100 ≤ <140	16	10	4	14
		>140	2	2	0	2
111	45 (40.5)					

表4  $\Delta IRI/\Delta BS$  と血糖値  
—術当日最高血糖値300mg/dl以上例—

$\Delta IRI/\Delta BS$	肝 切 除	硬 変		最高血糖値300mg/dl以上
		(-)	(+)	
<0.2	肝切なし	0/3	0/14	0/17
	〃 1区域以下	0/3	7/14	7/17
	〃 〃 以上	3/3	3/14	6/17
				13/17 (76.5)
>0.2	肝切なし	0/15	0/24	0/39
	〃 1区域以下	0/15	6/24	6/39
	〃 〃 以上	2/15	5/24	7/39
		5/18 (27.7)	21/38 (55.3)	26/56 (46.4)

糖尿病域を示す耐糖能異常例について検討すると(表3), 非硬変52例中13例, 25.0%であるのに対し, 硬変例では59例中32例, 54.2%と半数以上に糖尿病域の耐糖能異常を示した。

入院時の空腹時血糖において, 100mg/dl以上と正常値を示すものは, 非硬変例では42例で, そのうち6例, 14.3%に耐糖能異常を認め, 硬変例では41例が100mg/dl以下で, そのうち16例, 39.0%に耐糖能異常を認めた。

インスリン初期分泌応答能を表わす  $\Delta IRI/\Delta BS$  30分値において,  $\Delta$ 比0.5以下<sup>4)</sup>のものは非硬変例で25例, 48.1%に, 硬変例では32例, 54.2%と原発性肝癌症例の半数にインスリン分泌応答能異常を認めた。入院時空腹時血糖値と  $\Delta IRI/\Delta BS$  との関係を見ると,  $\Delta$ 比0.5以上のものは全例空腹時血糖値140mg/dl未満であった。

次に術当日の術後血糖値変動検索可能例の56例について, 血糖値300mg/dl以上例を調べてみると(表4), 非硬変例の27.7%に, 硬変例では55.3%に300mg/dl以上の高血糖値を示した。 $\Delta$ 比0.2以下では76.5%,  $\Delta$ 比0.2以上では33.3%に高血糖値を示した。従って術前

$\Delta$ 比0.2以下の症例に術後インスリン使用の必要性が示唆される。

2. 耐糖能異常と合併症

合併症例の内訳を表5に示した。イレウス, 心筋梗塞を除いては, 糖尿病による合併症というよりは肝機能低下による合併症と考えられる。

合併症と  $\Delta IRI/\Delta BS$  との関係を見ると, 非硬変例52例において(表6), 糖尿病域耐糖能異常例のうち, 5

表5 耐糖能異常と合併症  
—糖尿病域の合併症内訳—

合 併 症	硬変 (+)	硬変 (-)
	(肝切)	
呼吸不全	2 (2)	2 (2)
肝不全	1 (1)	1 (0)
消化管出血	3 (2)	1 (1)
術後出血	3 (2)	
食道静脈瘤出血	2 (2)	
腹 水	3 (3)	
イレウス	1 (1)	
心筋梗塞		1 (1)
	15 (13)	5 (4)

例に合併症をみるが、いずれもΔ比が0.2以下のものであった。さらに境界域も含めて検討すると、Δ比0.2以下は50.0%にΔ比0.2から0.8の間には27.3%に合併症をみ、Δ比0.8以上には合併症をみなかった。

一方、糖尿病域の合併症発生は38.5%、境界域は18.2%、正常域は11.8%と少なくなる。すなわち非硬変例では、Δ比が小さい値を示すものほど、また耐糖能異常が糖尿病域に近づくほど合併症発生が多くなる。

非硬変、肝切除例においても(表6)、糖尿病域9例中4例に合併症が生じ、4例ともΔ比0.2以下のものであり、同様な傾向を示した。

次に硬変合併例における合併症とΔIRI/ΔBSとの関係を見ると(表7)、糖尿病域を示す症例の合併症は46.9%である。うちΔ比0.5以下は47.8%、Δ比0.5以

上は44.4%に合併症をみている。肝切除例に限ると、糖尿病域を示す症例のうち、合併症はΔ比0.5以下で47.6%、Δ比0.5以上で37.5%に発生している。

以上、硬変合併例はΔIRI/ΔBSと合併症例数との相関関係は薄いだが、これは硬変例では、非硬変例と異なり、肝機能低下例が大部分を占め、合併症発生に肝機能低下が影響をおよぼしているためと考えられる。

そこで、糖尿病域および境界域の耐糖能異常を伴う肝癌切除症例を、縦軸にICG Rmax、横軸にΔIRI/ΔBSをプロットした図表にあてはめてみた(図1)。ICG Rmaxが0.8以上と肝機能良好であるにもかかわらず合併症例をみるが、これらはΔ比が0.2以下の領域に多く、Δ比0.8以上では1例を除き合併症をみない。

表6 耐糖能異常と合併症例  
—ΔIRI/ΔBSとの関係—

硬変(-)	全 52例			
	ΔIRI/ΔBS	糖尿病域	境界域	正常域
	<0.2	5/8	1/4	6/12 (50.0)
	0.2≤<0.8	0/2	3/9	3/11 (27.3)
	≥0.8	0/3	0/9	0/12 (0)
		5/13 (38.5)	4/22 (18.2)	9/35 (25.7)
				2/17 (11.8)
肝切除 30例	全 30例			
	ΔIRI/ΔBS	糖尿病域	境界域	正常域
	<0.2	4/7	0/0	4/7 (57.1)
	0.2≤<0.8	0/1	3/5	3/6 (50.0)
	≥0.8	0/1	0/6	0/7 (0)
		4/9 (44.4)	3/11 (27.3)	7/20 (35.0)
				2/10 (20.0)

分子は合併症例

表7 耐糖能異常と合併症例  
—ΔIRI/ΔBSとの関係—

硬変(+)	全 59例			
	ΔIRI/ΔBS	糖尿病域	境界域	正常域
	<0.2	6/14 (47.8)	0/4 (26.7)	6/18 (39.5)
	0.2≤<0.5	5/9 (47.8)	4/11 (26.7)	9/20 (39.5)
	0.5≤<0.8	4/6 (44.4)	0/2 (14.3)	4/8 (31.3)
	>0.8	0/3 (44.4)	1/5 (14.3)	1/8 (31.3)
		15/32 (46.9)	5/22 (22.7)	20/54 (37.0)
				0/5 (0)
肝切除 45例	全 45例			
	ΔIRI/ΔBS	糖尿病域	境界域	正常域
	<0.2	5/13 (47.6)	0/1 (42.9)	5/14 (46.4)
	0.2≤<0.5	5/8 (47.6)	3/6 (42.9)	8/14 (46.4)
	0.5≤<0.8	3/5 (37.5)	0/2 (0)	3/7 (21.4)
	>0.8	0/3 (37.5)	0/4 (0)	0/7 (21.4)
		13/29 (44.3)	3/13 (23.1)	16/42 (35.7)
				0/3 (0)

分子は合併症例

図1 耐糖能異常例の肝切除と合併症—ICG Rmax との関係—

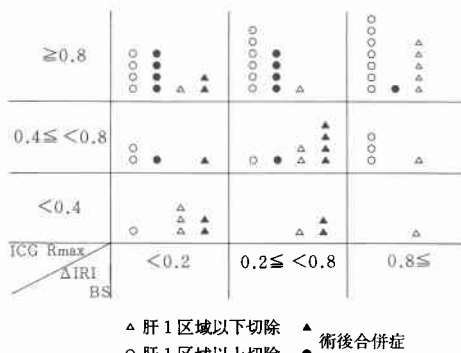
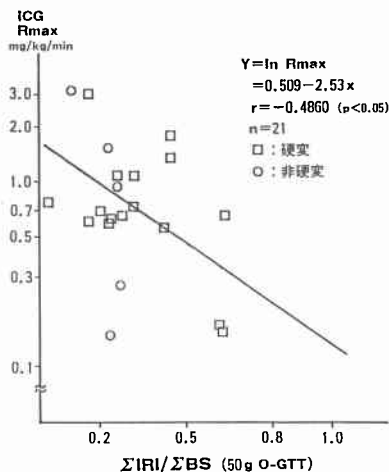


図2 肝切除と術後合併症例 ICG Rmax と  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS との関係



次に肝切除例の合併症例に限り、縦軸に ICG Rmax の対数、横軸に  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS<sup>9)</sup> をプロットした図表にあてはめてみると、合併症例の ICG Rmax と  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS は 0.05% 以下の危険率で逆相関関係を示した (図 2)。

### III. 考 察

耐糖能異常を伴った肝癌手術症例を検討すると、肝機能低下に由来すると考えられる合併症が多いが、これはエネルギー代謝を介して肝予備力の低下によると考えられる。肝臓手術、とりわけ肝切除後は、残存肝に代謝的負荷がかかっている時点であるが、それに対処するため、肝ミトコンドリアの ATP 生成能は代償的に亢進する。その亢進は門脈内インスリンの増加に

よって生ずるが<sup>9)</sup>、インスリン分泌能低下があると、この代償的亢進が不十分なため、肝の機能的予備力の低下がひき起される。ところが、耐糖能異常でひき起されるこの予備力の低下は、ICG Rmax などの一般的肝機能検査には反映されない肝の機能異常を示していると言える。

耐糖能と肝機能予備力の研究におおて、小沢らは<sup>5)</sup>、OGTT による血糖曲線が energy charge を反映するとし、血糖曲線の解析 (parabolic 型か linear 型か) が、肝の予備能判定に有効と報告している。また平良らは<sup>6)</sup>、OGTT においてインスリン分泌動態を反映する  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS を求め、ICG Rmax および手術予後との関係を検討し、肝切除例の耐糖能異常群では ICG Rmax と  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS の間に負の相関を認め、これら二つの検査によって肝切除の適応判定が可能としている。

今回、同様な検討を加えたが、母集団を肝切除例の合併症例 21 例に限ると、ICG Rmax と  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS との間に逆相関関係が認められ、一般肝機能検査の他に  $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS は肝予備能の評価に有用と考えられた。

### IV. 結 論

1. 原発性肝癌手術症例において、入院時空腹時血糖値が正常なものであるにもかかわらず OGTT において多く耐糖能異常を認めた。
2. 糖尿病域の耐糖能異常を示す症例は 40% と多く、また  $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS 0.5 以下のインスリン分泌低下例も半数にみられた。
3. 肝機能予備能の判定において、従来の肝機能検査による方法のほかに  $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS、 $\Sigma$ IRI/ $\Sigma$ BS 測定によるインスリン分泌能の検査が有用である。

### 文 献

- 1) 葛西信貞, 阿部正和, 上田英雄ほか: 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告. 糖尿病 13: 1-7, 1970
- 2) Seltzer HS, Allen EW, Herron AL et al: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J Clin Invest 46: 323-335, 1967
- 3) 阿南郷一郎: 慢性肝疾患における耐糖能異常—ICG 排泄試験からみた肝機能障害度とインスリン分泌—. 滋恵医大誌 91: 380-394, 1976
- 4) 金井 泉: 膵内分泌負荷試験. 金井正光編, 臨床検査法提要, 第29版, 東京, 金原出版, 1983, p625-629
- 5) 小澤和恵, 木村健一, 浅野元和ほか: 肝機能予備力の評価—機能面から: エネルギー代謝—. 肝胆脾 3: 815-819, 1981
- 6) 平良健康, 及野健一, 榎本賢首ほか: 肝切除耐術能の判定—血中インスリン糖面積比 (GTT) と ICG Rmax の相関. 肝臓 21: 273, 1980