

## 膵切除後発症する糖尿病の病態と管理

### —膵再生因子からの検討—

金沢大学第2外科

米村 豊 橋本 哲夫 高嶋 達  
松田 祐一 宮崎 逸夫

#### THE PATHOGENESIS AND MANAGEMENT OF INSULIN DEPENDENT DIABETES DEVELOPED AFTER PARTIAL PANCREATECTOMY, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE BETA-CYTOTROPHIC FACTORS

Yutaka YONEMURA, Tetsuo HASHIMOTO, Tooru TAKASHIMA,

Yuichi MATSUDA and Itsuo MIYAZAKI

Surgery II, School of Medicine Kanazawa University

索引用語：膵切除後糖尿病，膵再生，B細胞，膵再生促進因子

近年消化器外科領域で胃癌・膵疾患に対し膵大量切除が行われる機会が増加している。そのため術後耐糖能異常や糖尿病が発症し術後管理のうえで問題点も多くなっている。そこで膵大量切除後発症する糖尿病の発症機構，予防ならびに治療法について検討したので報告する。

#### I. 対象および方法

##### 1) 臨床的検討

すでに報告したごとく，門脈直上切離では膵尾側は全膵重量の65%，腹腔動脈直下切離では50%となる<sup>1)~3)</sup>。この切離線で膵が切除された50%膵尾側切除113例，50%頭側切除49例，65%膵尾側切除28例および胃癌術前181例を対象とし残存膵内分泌能を尿糖・経静脈的ブドウ糖負荷試験(IV-GTT)で検討した。

##### 2) 実験的検討

Wistar系雄ラット(180~200g)に90%膵尾側切除<sup>4)5)</sup>を行いpoly(ADP-ribose)合成酵素阻害剤であるnicotinamide, 3-aminobenzamideを投与した<sup>6)</sup>。おのおの薬剤は術前7日から1.0mg/gr・0.1mg/grを腹腔内へ連日97間投与した。また対照は90%切除+生食投与したものとした。これら各群の尿糖を測定し，3

ヵ月後残存膵をPAP法によりinsulin, glucagon, somatostatinを染色した。さらにA, B, D細胞のDNA合成能を検討する目的で<sup>3</sup>H-thymidine(1μCi/gr.)を切除後1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 14, 28日目に腹腔内投与しautoradiographyを行ない，A, B, D細胞のlabelling indexを算出した(flash labeling)。またDNA合成が最も高い切除2~5日の3日間に<sup>3</sup>H-thymidine(1μCi/gr.)を同一ラットに計12回cumulative labelし，その直後・15・30日目に屠殺しautoradiographyを行うpulse labelで検討した。

#### II. 成績

##### 1) 臨床的検討

インスリン依存性糖尿病(IDDM)発症率は表1のごとく50%膵切除群で3.1%であったのに対し，65%切除群では28.6%と有意に高率であった。IDDMにおけるinsulin分泌をIV-GTTでみると，図1のように糖処理能はきわめて不良でinsulin分泌はほとんどみられなかった。図2はIDDMの残存ラットであるが，対照(図2a)にくらべB細胞が減少し，強い水腫変性をみた(図2b)。表2はIDDM 13例の治療経過である。発症時期は切除後1ヵ月から42ヵ月，平均10.5ヵ月で全例insulinにより治療されたが，うち3例は治療後寛解した。

##### 2) 実験的検討

※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：米村 豊  
〒920 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部第2外科

表1 インスリン依存性糖尿病発症率

	n	発症例	発症率
50% 膵尾切	113	1	0.9%
50% 膵頭切	49	4	8.2%
65% 膵尾切	28	8	28.6%★
単純胃切	181	0	0%

術後1~12年経過例

図1 TIIの膵切除量別にみた推移 (IV-GTT)

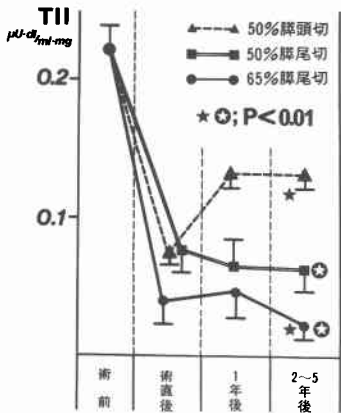


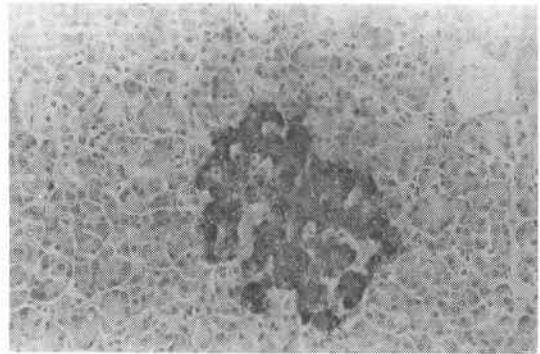
表2 IDDM 発症例

発症期間	発症後の経過
1 6月	不変 → 60月 → PD
2 12月	★寛解 → 2月増悪 → 2月寛解 → 2月増悪 → 60月 → PD
3 14月	★寛解 → 60月 → NG★
4 6月	不変 → 10月 → PD
5 42月	★寛解 → 36月 → NG★
6 12月	不変 → 8月 → PD
7 15月	不変 → 2月 → PD
8 10月	不変 → 42月 → PD
9 13月	★寛解 → 7月増悪 → 10月 → PD
10 10月	★寛解 → 6月 → NG★
11 4月	不変 → 30月 → PD
12 1月*	不変 → 6月 → PD
13 1月*	不変 → 6月 → PD

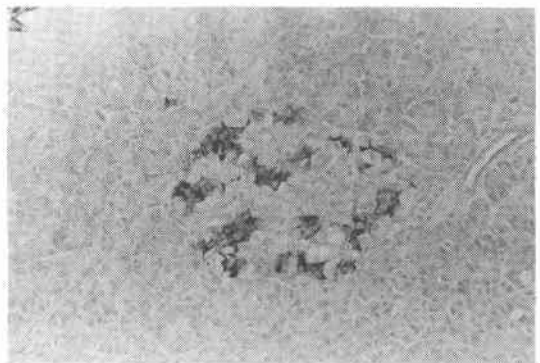
\* Immediate type  
 PD: Permanent diabetes  
 ★NG: Normo-glycemia

糖尿病発症(1日1gr以上)率は対照群で76%であったが, nicotinamide, 3-aminobenzamide 投与群ではおのおの46%・27%で有意に低率であった。3カ月後の残存膵ラ島は図3のように対照ではB細胞の減少, ラ島の萎縮をみたが, poly (ADP-ribose) 合成酵素阻害

図2 a) 対照, b) IDDM 発症例 (表2の症例8)



2 a



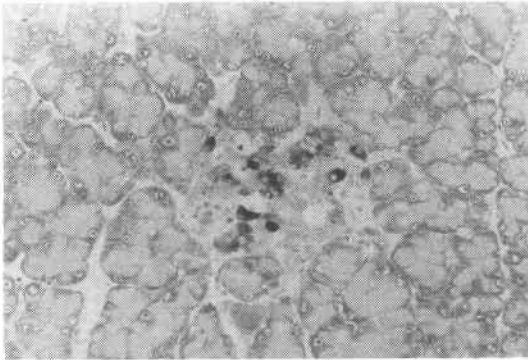
2 b

剤投与ラットではB細胞の過形成によるラ島肥大をみとめた。切除後のB細胞核 DNA 合成能をみると, 図4のように対照群に比ベ有意に labeling index は高値で, DNA 合成期間の延長がみられた。また図5のごとく pulse label 法では, 対照群は15日後のピークの後 labeling index は減少するが poly (ADP-ribose) 合成酵素阻害剤投与群では30日後まで直線的に増加した。また図6のごとく投与を3カ月で中止した群は6カ月後71%が糖尿病を発症したのに対し, 6カ月間投与を続けた群ではまったく糖尿病を発症しなかった。

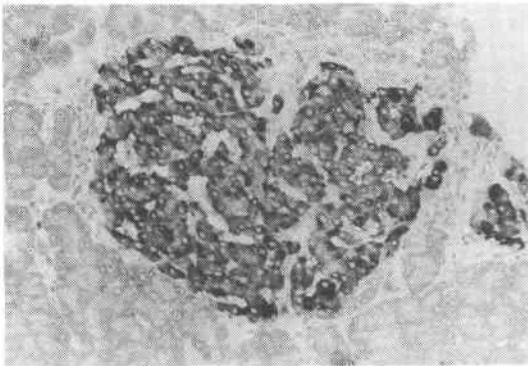
III. 考察ならびに結論

膵部分切除発症する糖尿病には, 1) 膵垂全摘後直ちに発症する immediate type, 2) 一定期間の潜在性糖尿病の後 IDDM への移行する delayed type, および, 3) 潜在性糖尿病のまま経過する transient type の3型がある<sup>3)</sup>。この病型は膵切除量と強い相関があり, ヒトでは delayed type は65%切除により出現する可能性があることが明らかとなった。また, IDDM の一部症例が insulin 投与により寛解することがあり, B細胞

図3 a) 90%単純膵切除3カ月後の残存膵ラ島B細胞. b) 3-aminobenzamide投与3カ月後の残存膵ラ島(インスリンPAP法)

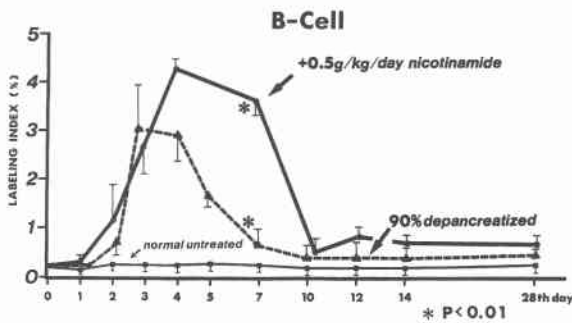


3 a



3 b

図4 Labeling Indexの術後推移



胞の変性が可逆的なものであることも判明した。したがって膵亜全摘後の潜在性糖尿病期では嚴重な糖質制限を行い長期間の膵内分泌能の追跡が必要である。また IDDM が発症したら直ちに insulin 治療を行い B 細胞の変性を抑制することが肝要である。ところでラ島

図5 残存膵内の total labeled B cell 数の推移

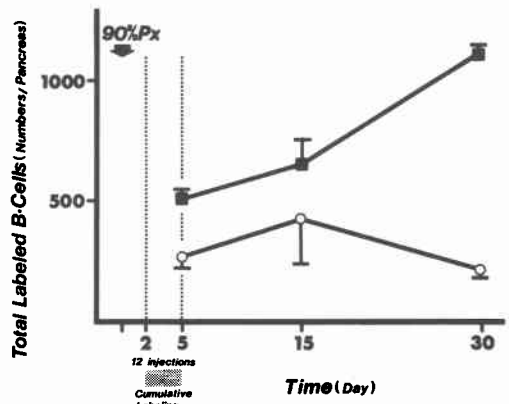
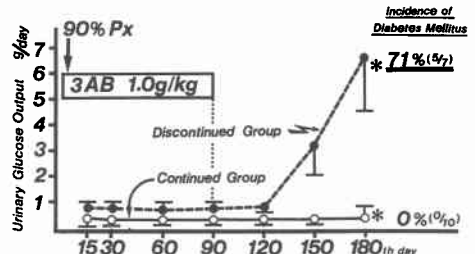


図6 3-aminobenzamide投与中止群と継続群における尿糖排出量の推移



\*continued group: 3-aminobenzamideを6カ月間継続投与した群, discontinued group: 3-aminobenzamideを3カ月間投与後中止し6カ月間観察した群.

の再生に関する研究は現在までほとんど行われていなかった<sup>4)5)</sup>。われわれの実験成績から膵部分切除後には B 細胞核 DNA 合成が切除3日目をピークとし上昇することが明らかとなった。また切除後は少なくとも10%のB細胞が分裂増殖するが、15日以降からB細胞の変性が出現し、30日後にはB細胞数の減少がみられた。すなわち新生B細胞は放置すれば変性・崩壊することが示された。このように膵大量切除後は残存B細胞がまだ明らかにされていない再生促進因子の働きにより cell cycle へ入り、細胞増殖が誘導される。しかし再生力はきわめて弱いため、そのまま放置すれば変性が再生を上回り糖尿病へ移行するものと考えられる。われわれの用いた poly (ADP-ribose) 合成酵素阻害剤は alloxan や streptozotocin による糖尿病の発症を B 細胞内 NAD 含量を維持させる結果、抑制するものである<sup>6)</sup>。この薬剤の糖尿病発症抑制機構は B 細胞

胞 DNA 合成の促進とB細胞変性の阻止にあるものと推測している。今後はB細胞増殖の鍵を握っている遺伝子,あるいは変性阻止機構の検討が行われなければならない。

本論文の要旨は第26回日本消化器外科学会総会において発表した。

#### 文 献

- 1) 米村 豊: 膵切除量と膵内分泌機能. 十全医会誌 88: 307—337, 1979.
- 2) 米村 豊, 宮崎逸夫, 三輪晃一ほか: 膵大量切除後の $\alpha$ ・ $\beta$ 細胞機能および腸管グルカゴン分泌動態. 胆と膵 3: 659—659—666, 1982
- 3) 米村 豊, 宮崎逸夫, 三輪晃一ほか: 膵大量切除後の残存膵内分泌機能. 日外会誌 82: 671—680, 1981
- 4) 米村 豊, 宮崎逸夫, 三輪晃一ほか: ラット膵部清切除後のラ島再生. 医のあゆみ 114: 354—356, 1980
- 5) 米村 豊, 萩野 茂, 宮崎逸夫ほか: ラット膵部分切除後の腺胞細胞再生—特にインスリンこの再生促進効果について. 医のあゆみ 118: 139—141, 1981
- 6) Yonemura Y, Takashima T, Miyazaki I et al: Amelioration of diabetes mellitus in partially depancreatized rats by poly (ADP-ribose) synthetase inhibitors. —Evidence of islet B-cell regeneration. Diabetes 33: 401—404, 1984