日消外会誌　19（10）：2138～2141，1986年

特集 14

胃切除術のentero-insular axisにおよぼす影響についての検討
―とくに後期ダンピング症候群について―

東北大学第1外科（主任：佐藤寿雄教授）
佐々木　巌　　加藤　三博　　今村　幹雄
内藤　広郎　　戸田　守彦

INFLUENCE OF GASTRIC SURGERY ON ENTERO-INSULAR AXIS
—WITH SPECIAL REFERENCE TO PATHOGENESIS OF LATE DUMPING SYNDROME AFTER GASTRECTOMY—

Iwao SASAKI, Mitsuhiro KATO, Mikio IMAMURA, Horoo NAITO and Morihiko TODA
Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine

各種胃切除18例と後期ダンピング3例に糖負荷を行い，胃切除後のentero-insular axisについて検討した．胃切除後はいずれの術式においても糖負荷後oxyhyperglycemiaを呈したが，後期ダンピング例では負荷後120～180分で血糖値が50mg/dl以下まで低下した．Insulinogenic indexは後期ダンピング例で高値を示し，胃全摘例ではB-I法に比べ有意に低値を示した．また，後期ダンピング例ではGIPの高反応と膵グルカゴンの反応低下が認められた．以上より，胃切除例のentero-insular axisに及ぼす影響は大きく，後期ダンピングの低血糖の発生には，GIP，インスリン過剰反応に加えてグルカゴンの分泌異常が関与する可能性が考えられた．

索引用語：胃切除術，後期ダンピング症例群，胃切除後の糖代謝

はじめに

胃切除後にみられるダンピング症候群としては早期ダンピングがこれまで広く知られているが，一方では発生頻度は少ないが食後2～3時間に冷感，脱力あるいは意識障害などの低血糖症状が発生することが知られている[1]．これらは後期ダンピング症候群，またはpostgastrectomy reactive hypoglycemiaなどと呼ばれているが，病態の解明についてはこれまで十分な検討がなされていない．著者らは，先に後期ダンピング例における消化管ホルモン分泌動態について報告しているが[2]，今回は各種胃切除術のentero-insular axisにおよぼす影響について，とくに後期ダンピング発生機序に関して，各種糖負荷時の血糖および消化管ホルモン分泌動態について検討を加えた．

I. 対象および方法

教室における胃切除18例と胃切除後に発生した後期ダンピング3例を対象とした．後期ダンピングの3例は，いずれも食後2～3時間に低血糖様症状を主訴とし，採血によりこの時の低血糖が確認されている．発症時期は術後2カ月～5年であり，うちわけは表1のごとくである．また，各種胃切除例のうちわけはB-I法6例，B-II法7例および胃全摘（Roux-Y法）5例で，平均年齢はそれぞれ55.3±4.6歳，59.6±3.6歳，63.6±5.9歳であり，術前および術後約1カ月にて検索を行った．

以上の症例に対し75g-o-GTTおよび0.5g/kg iv-GTTを行い，血糖，ならびに血中インスリン，GIP，膵グルカゴン（以下，GI）およびtotal GLI値を測定しgut GLI値はtotal GLI値とGI値の差として算出し

※第27回日消外会総会シンポII：胃切除（全摘を含む）後症候群
＜1986年6月16日受理＞
別刷請求先：佐々木　巌
〒980　仙台市星陵町1－1　東北大学医学部第1外科

表1　後期ダンピング症候群の概要

	症例1	症例2	症例3
年令，性	57才，男	44才，女	49才，男
原疾患	胃　癌	胃　癌	十二指腸潰瘍
術　式	胃全摘術（ρ吻合）	胃全摘術（Roux-Y法）	胃亜全摘術（BillrothII法）
主　訴	食後のめまい 意識喪失	食後のめまい 動　悸	食後の冷汗 意識喪失
発症時期	術後2年	術後2ヵ月	術後5年

た．測定方法は血糖はグルコースオキシダーゼ法を用い，消化管ホルモンについては，インスリンおよびGIはダイナボット社製kitを，GIPはMoody, A.J, より提供うけた抗体R65を用い，total-GLIは大塚アッセイより提供うけたOAL-196または大根田氏より提供うけた抗体G25を用いてそれぞれradioimmunoassay法にて測定した．

統計学的処理は，実測値については平均値±標準誤差(M±SEM)を用いて表し，有意差の検定はStudent's t-testを用い，危険率$p<0.05$をもって有意差ありと判定した．

II. 成　績

1. 後期ダンピング例におけるiv-GTTとo-GTT

後期ダンピング例におけるiv-GTTおよびo-GTT時の血糖，GIPおよびインスリン値を症例1についてみると図1に示すごとくである．すなわち，iv-GTTではo-GTTの場合と同様に糖負荷後著明な高血糖を呈するが，刺激後120～180分ではo-GTTで認められる低血糖の出現は認められなかった．血中GIP値の変動はiv-GTTでは糖負荷後殆んど変動は認められないが，o-GTTでは負荷後90分まで高反応が認められた．また，血中インスリン値の変動もiv-GTTに比べ，o-GTTにおいて高反応が認められた．症例2，3についても血糖，血中GIPおよびインスリン値の変動は症例1の場合と全く同様の変化であった．

2. 後期ダンピング例および各種胃切除例におけるo-GTTでの血糖および各種消化管ホルモンの変動

(1) 血糖値，血中GIPおよびインスリン値の変動

75g-o-GTTにおける血糖値の変動は図2に示すごとくである．後期ダンピングの3例はいずれも糖負荷後120～180分で低血糖を呈するが，各種胃切除例では刺激後60～90分まで後期ダンピング例と同様に高血糖を示すが，いずれの術式でも負荷後120～180分においては低血糖は認められなかった．

血中GIP値の変動についてみると，胃切除例では胃全摘例において術前に比べ負荷後早期に高値を示すが，B-IおよびB-II法では全体に低反応を呈した．これに対して，後期ダンピング例では症例1，2では負荷後60～90分まで著明な高反応を認め，症例3でも胃全摘例と同様の高反応パターンが認められた（図3）．

図1　GTTにおける血糖，GIPおよびインスリン値の変動

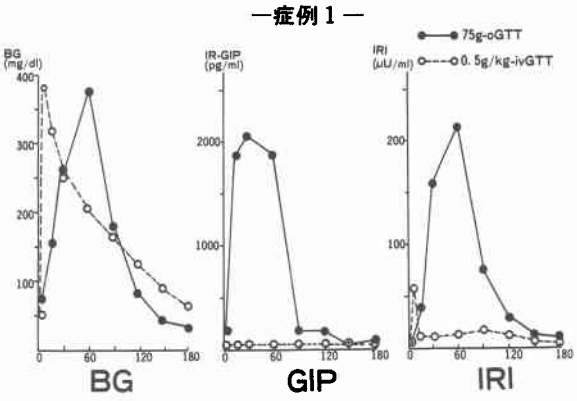
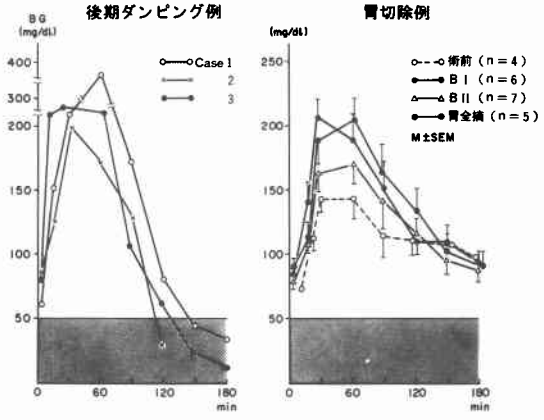


図2　75g-o-GTTにおける血糖値の変動



次に，血中インスリン値の変動についてみると，後期ダンピング例では各種胃切除例に比べていずれの症例も負荷後90分まで高値を示した（図4）．

(2) Insulinogenic index

Insulinogenic indexについてみると表3に示すごとくである．胃切除例では胃全摘例においてB-I法に比べ有意に低値を示したが，その他は術前および術式間において差は認められなかった．一方，後期ダンピング例では症例1は0.52とやや低値を示したが，症例2，3ではそれぞれ2.37，1.56と高値であり，全体の平均値1.48±0.43は各種胃切除のいずれの術式に比べても有意に高値であった．

(3) 血中GI値およびgut GLI値の変動

血中GI値の変動についてみると図5に示すごとくである．各種胃切除例ではとくに糖負荷後後期の120～180分においてやや上昇傾向が認められたが，後

図3　75g-o-GTT における血中 GIP 値の変動

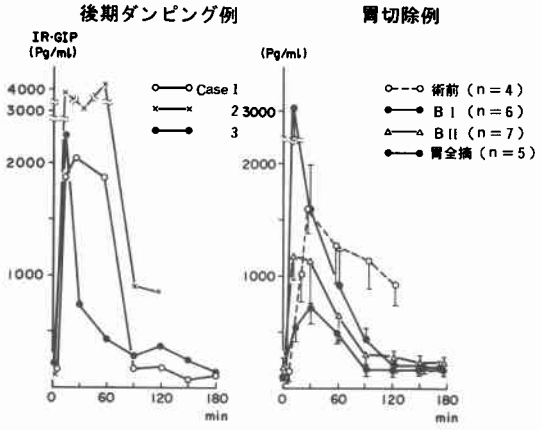


図4　75g-o-GTT における血中インスリン値の変動

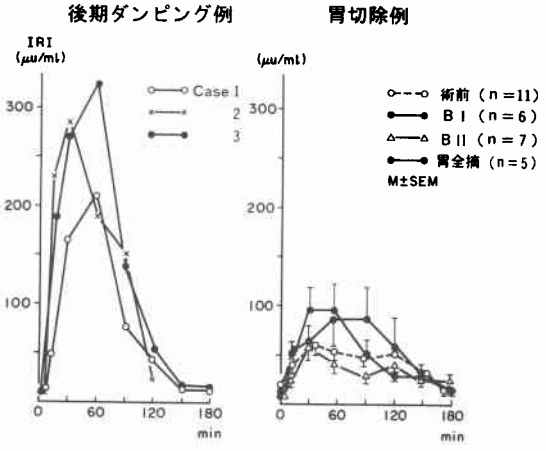


表2　各種胃切除例の概要

術　式	B I	B II	胃全摘
症例数(例)	6	7	5
男：女	5：1	6：1	3：2
平均年令(才)	55.3±4.6	59.6±3.6	63.6±5.9
原疾患			
胃癌	5	7	5
潰瘍	1	0	0

期ダンピング例では糖負荷後60分までの早期に上昇傾向を認めるが，後期において血糖値が低値を示す120～180分では各種胃切除例に比べ低反応であった．

一方，gut GLI 値についてみると，胃切除術式別では胃全摘例において B-I 法および B-II 法に比べ，より著しい高反応が認められた．また，後期ダンピング例においても各種胃切除例と同様に高反応を呈した．

表3　75g-o-GTT における Insulinogenic Index

		ΔIRI／ΔBS	
後期ダンピング	症例1	0.52	1.48±0.43 M±SEM
	2	2.37	
	3	1.56	
胃切除例	術前（n＝11）	0.84±0.18**	
	B I（n＝6）	0.93±0.21**	*
	B II（n＝7）	0.75±0.15**	
	胃全摘（n＝5）	0.63±0.14**	

*：P<0.05
**：P<0.05
(gastric resection vs late dumping)

図5　75g-o-GTT における血中 GI 値の変動

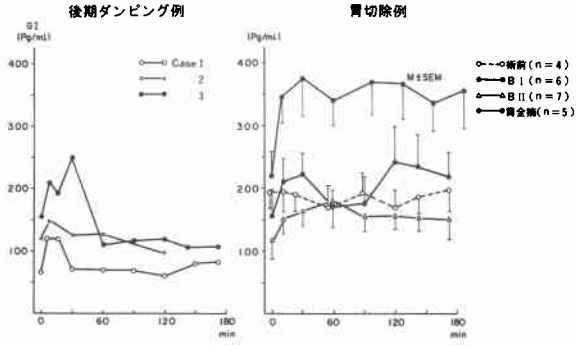
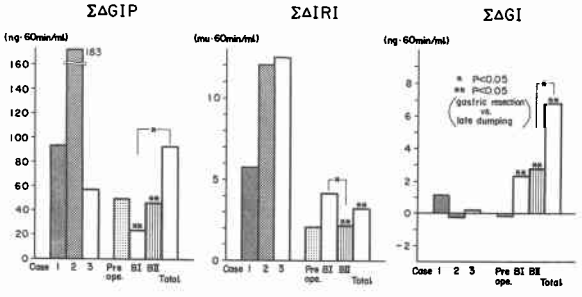


図6　75g-o-GTT における GIP, IRI, GI 反応量



(4) GIP, インスリンおよび GI の糖負荷に対する反応量

経口糖負荷後60分までの GIP, インスリンおよび GI の反応量についてみると図6に示すごとくである．すなわち，各種胃切除例に比べ後期ダンピング例では，GIP およびインスリンの反応量は高値を示したが，GI の反応量は逆に著しく低値を示した（$p<0.05$）．各種胃切除例では，とくに胃全摘例では GIP 反応量は B-I 法に比べ有意に高値であり，後期ダンピング例に近い値を示したが，GI 反応量も同様に高反応を示した．

III. 考　　察

胃切除後における経口糖負荷時の血糖および各種消化管ホルモンの変動についてはこれまで多くの報告がなされているが，いわゆる後期ダンピング症候群の病態については十分な説明がなされていない．後期ダン

ピング例でみられる低血糖発生の機序に関しては，古くよりインスリン過剰分泌によると考えられているが[3]，Hedji-Georgopoulus ら[4]は，GIP の異常分泌を介したインスリン過剰分泌が原因としている．今回の著者らの成績においても後期ダンピング例では，経口糖負荷時にインスリンおよび GIP の過剰反応が認められ，症例 2，3 では Insulinogenic index は極めて高値を示し，諸家の報告と同様の成績であった．すなわち，胃切除後においては一般に oxyhyperglycemia を呈するが，後期ダンピング例では何らかの原因で GIP 過剰反応状態にあり，Unger ら[5]のいう entero-insular axis に大きな変調を来しているものと考えられる．

このように，後期ダンピング例では経口糖負荷に対するインスリン過剰分泌の存在が確かめられたが，これらの反応は糖負荷後早期における変化であり，後期の低血糖発生にはインスリン拮抗ホルモンとして血糖調節に重要な役割を有するグルカゴンの変動についても検討する必要がある．

胃切除後には gut-glucagon の経口糖負荷に対する高反応がこれまで報告されているが，Bloom ら[6]は，後期ダンピング例で有意に高反応を呈したとしている．gut-glucagon の作用については，これまで腸管の hypertrophy に関与するものと小腸通過時間を遅延させるものが考えられているが，entero-insular axis に関係する作用として，肝での解糖作用に対して膵グルカゴンと競合作用を有する可能性[7]や，膵 β 細胞に対する抑制作用など[8]を示唆する意見があり，これらを後期ダンピングの発生機序として考える意見もみられる．しかし，gut-glucagon の生理作用については不明な点が多く，後期ダンピングの低血糖発生について直接的な因果関係を求めることは困難と思われる．著者らの成績では，経口糖負荷後の gut-GLI 値の変動は各種胃切除例においても，後期ダンピングとほぼ同様に高反応が認められ，両者間で差は認められなかった．一方，血糖調節機構に深く関与している膵グルカゴンについては，今回の成績では後期ダンピング例においては，経口糖負荷後において低血糖の出現にもかかわらず血中レベルの上昇は認められず，反応量についても各種胃切除例に比べ有意の低値を示すことが確かめられた．このことより，後期ダンピングの発生に関しては，前述した GIP，インスリンの過剰反応のほかにも，糖負荷後とくに後期における膵グルカゴンの分泌異常が存在する可能性が示唆された．

胃切除後においては食事内容物の通過経路や通過時間が正常な場合に比べて大きく変化することから，entero-insular axis にも大きな影響を及ぼしていると考えられる．しかし，多くの症例ではこれらの変化に対して対応可能な状態にあるが，後期ダンピング例では種々の点において対応に障害を来していることが推測された．

IV. 結　語

各種胃切除18例と後期ダンピング症候群 3 例に糖負荷試験を行い，胃切除術の entro-insular axis について検討し，以下の成績を得た．

1）胃切除術後はいずれの術式においても経口糖負荷後に oxyhyperglycemia を呈した．

2）後期ダンピング例では経口糖負荷後 oxyhyperglycemia に続いて負荷後120～180分で低血糖の発現を認めたが，静脈内糖負荷では oxyhyperglycemia 後の低血糖は認められなかった．

3）Insulinogenic Index は後期ダンピング例で高値を示し，胃切除術別では胃全摘例で B-I 法に比べ有意の低値を示した．

4）後期ダンピング例では経口糖負荷後に GIP の高反応と膵グルカゴンの反応低下が認められた．

以上より，胃切除術の entero-insular axis におよぼす影響は大きく，後期ダンピングの低血糖発現には GIP およびインスリンの過剰反応に加え，膵グルカゴンの分泌障害が関与することが示唆された．

文　献

1）Muir A: Postagastrectomy syndromes. Br J Surg 37：165—178, 1949

2）加藤三博，亀山仁一，今村幹雄ほか：後期ダンピング症候群における消化管ホルモン分泌動態．消化管ホルモン(IV)．医学図書出版，1984，p535—541

3）Holdsworth CD: Pathophysiology of postagastrectomy hypoglycemia. Br Med J 4：257—259, 1969

4）Hadji-Georgopoulus A, Schmidt MI, Elahi D et al: Increased gastric inhibitory polypeptide levels in patients with symptomatic postprandial hypoglycemia. J Clin Endocronol Metab 56：648—652, 1983

5）Unger RH, Ketterer H, Dupre J et al: The effect secretin, pancreozymin andgastrin on insulin and glucagon secretion in anesthetised dogs. J Clin Invest 46：630—645, 1967

6）Bloom SR: Enteroglucagon release in the dumping syndrome. Lancet 14：789—791, 1972

7）Rehfeld JF, Heding LG, Holst JJ: Increased gut glucagon release as pathogenetic factor in reactive hypoglycemia. Lancet 20：116—118, 1973

8）Shultz KT, Neelon FA, Nilson LB et al: Mechanism of postgastrectomy hypoglycemia. Arch Intern Med 128：240—246, 1971