

## Gastric inhibitory polypeptide の分泌動態を 観察した小腸切除症例の検討

大阪大学第1外科

田中 康博    宮田 正彦    中尾 量保    浜路 政靖  
坂本 嗣郎    橋本 創    竹中 博昭    伊豆蔵正明  
中村 正廣    川島 康生

### GASTRIC INHIBITORY POLYPEPTIDE RESPONSES IN PATIENTS AFTER SMALL BOWEL RESECTION

**Yasuhiro TANAKA, Masahiko MIYATA, Kazuyasu NAKAO,  
Masayasu HAMAJI, Tsuguo SAKAMOTO, Hiroaki TAKENAKA,  
Tsukuru HASHIMOTO, Masaaki IZUKURA, Masahiro NAKAMURA  
and Yasunaru KAWASHIMA.**

The First Department of Surgery, Osaka University Medical School

索引用語 : gastric inhibitory polypeptide, インスリン, 小腸切除

#### 緒 言

Gastric inhibitory polypeptide (GIP) は上部小腸に存在するK細胞<sup>1)</sup>より血中に分泌され<sup>2)3)</sup>, 生理的血中濃度で高血糖下にインスリン分泌促進作用を示すことが確認されている唯一の腸管由来物質である<sup>4)</sup>. 糖, 脂肪, アミノ酸などの経腸粘膜刺激によってGIPの血中への分泌が亢進する. このGIP分泌は上記栄養素の腸管からの吸収に依存する<sup>5)</sup>. 小腸広範切除術後の患者は, 術後長期間を経て, 消化吸収障害が改善された時点においても経口的ブドウ糖負荷後のインスリン分泌は依然として低下していることが報告されている<sup>6)</sup>. この小腸広範切除術後のインスリン分泌低下に, GIPの分泌低下が関与しているのではないかと推測される. 本論文では, われわれが検索しえた小腸切除症例5例を対象とし, 経口的ブドウ糖負荷時のGIP分泌動態を, 血糖値の変動ならびにインスリン分泌動態との関連において, 小腸切除量, 切除部位ならびに術後の経過期間の観点より検討した. 小数例の検討ではあるが興味ある知見を得たので報告する.

#### 症 例

症例1および2は回腸切除症例であり, 症例3, 4,

<1986年5月14日受理> 別刷請求先 : 田中 康博  
〒553 大阪市福島区福島1-1-50 大阪大学医学部第1外科

および5は残存小腸が1m以内の広範切除術症例である. 原疾患はいずれもイレウスである. 症例5は回腸原発の小腸癌のため根治術(回腸部分切除術)を施行した後引き続きイレウスを併発し, 小腸広範切除術を施行した症例である. 術後2年の現在再発の兆候は認められていない. いずれの症例においても糖尿病の家族歴は認められなかった(表1).

健康成人13人を正常対照とした. 年齢は28歳から52歳であり, 男10人, 女3人であった. いずれも糖尿病の家族歴は有しておらず, 体重は標準体重より±10%の範囲内であった.

血中GIPの変動を観察するため一夜絶食後, 早期より50gブドウ糖液の経口負荷を行った. 負荷開始後180分にわたり肘静脈より経時的に採血した. 血糖(BS)

表1 症例概略

Case No.	Age	Sex	Disease	small bowel resected	small bowel remained	after operation
1	48	F	Ileus	Ileum	2.5 m	1 mo.
2	16	M	Ileus	Ileum	2.0 m	1 mo.
3	20	F	Ileus	Jejunum-Ileum	1.0 m	2 mos.
4	64	F	Ileus	Jejunum-Ileum	0.15 m	9 mos.
5	50	F	Carcinoma of the small intestine and Ileus	Jejunum-Ileum	0.50 m	24 mos.

は glucose oxidase 法<sup>7)</sup>, 血漿インスリン (IRI) は 2 抗体法による radioimmunoassay<sup>8)</sup>, 血漿 GIP は Kuzio らの方法<sup>9)</sup> に準じ一抗体法による radioimmunoassay<sup>10)</sup> にて行なった。

ブドウ糖負荷時の血糖値, 血漿インスリン値, 血漿 GIP 値の変動には, 負荷直前値に対する変化量 ( $\Delta$ BS,  $\Delta$ IRI,  $\Delta$ GIP) を用いた。糖負荷後の最大増加量 (Peak  $\Delta$ ) を最大反応能の指標とした。負荷前値からの変化量の 180 分間の総和 ( $\Sigma\Delta$ ) を累積分泌量とし, 正常対照群と比較した。また, インスリン分泌を血糖値との相対的關係において評価するため, 糖負荷開始後 30 分間の insulinogenic index<sup>11)</sup> を各症例について算出した。各症例におけるそれぞれの値は, 正常対照群の平均値  $\pm$  2SD (標準偏差) 以上の偏位をもって, 「高値」あるいは「低値」と表現した。

結果

各症例ならびに正常対照群についての血糖値, 血漿インスリン値ならびに血漿 GIP 値の最大増加量, 累積分泌量および Insulinogenic Index はまとめて表 2 に示した。

1. 症例 1 および 2

空腹時血糖値 (負荷直前値) はそれぞれ, 64mg/dl, 85mg/dl であった。180 分の時点においてもおのおの空腹時よりなお 34 ならびに 3mg/dl の上昇を示した。Peak  $\Delta$ BS は症例 2 においては対照群に比べて低値であった。空腹時 IRI 値はそれぞれ 10 $\mu$ U/ml, 16 $\mu$ U/ml であり, 正常対照群の 11 $\pm$ 4 $\mu$ U/ml と比較して差は認められなかった。Peak  $\Delta$ IRI ならびに  $\Sigma\Delta$ IRI 値は症例 1 においては正常対照群に比べ低値を示す傾向が認められたが, 症例 2 においては著明な差異は認められなかった。空腹時 GIP 値はそれぞれ 143pg/ml, 141pg/ml であり, 正常対照群の 195 $\pm$ 89pg/ml と比較して著明

表 2 経口的ブドウ糖負荷時の血糖値, 血漿インスリン値ならびに血漿 GIP 値の変動

Case	Peak $\Delta$ BS mg/dl	Peak $\Delta$ IRI $\mu$ U/ml	Peak $\Delta$ GIP pg/ml	$\Sigma\Delta$ BS mg $\cdot$ min/dl	$\Sigma\Delta$ IRI $\mu$ U $\cdot$ min/ml	$\Sigma\Delta$ GIP pg $\cdot$ min/ml	I. I. $\mu$ U $\times$ 10 <sup>2</sup> /mg
1	52	16	225	6613	2209	32866	0.62
2	25	62	309	2420	3311	33981	3.89
3	7	3	34	376	184	2753	4.20
4	8	4	120	599	291	5414	0.59
5	39	13	405	3866	1165	44652	0.40
Control (n=13)	65 $\pm$ 14	56 $\pm$ 21	348 $\pm$ 123	5098 $\pm$ 2165	4113 $\pm$ 1387	35138 $\pm$ 11730	0.81 $\pm$ 0.33

Control : 正常対照群, 平均値  $\pm$  SD (N=13)  
I. I. : insulinogenic index.

な差異は認められなかった。Peak  $\Delta$ GIP 値ならびに  $\Sigma\Delta$ GIP 値は症例 1 および 2 のいずれにおいても正常対照群の値と比べて差異は認められなかった (図 1)。

2. 症例 3 および 4

空腹時血糖値はそれぞれ 90mg/dl, 76mg/dl であった。Peak  $\Delta$ BS はいずれもが正常対照群の値に比べて著明に低値であった。空腹時 IRI 値はそれぞれ 11 $\mu$ U/ml, 7 $\mu$ U/ml であり正常対照群の値と比較して差は認

図 1 回腸切除症例 (症例 1, 2)

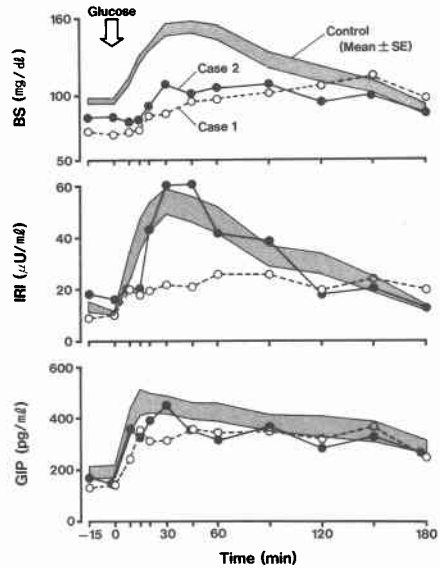


図 2 小腸広範切除症例 (症例 3, 4)

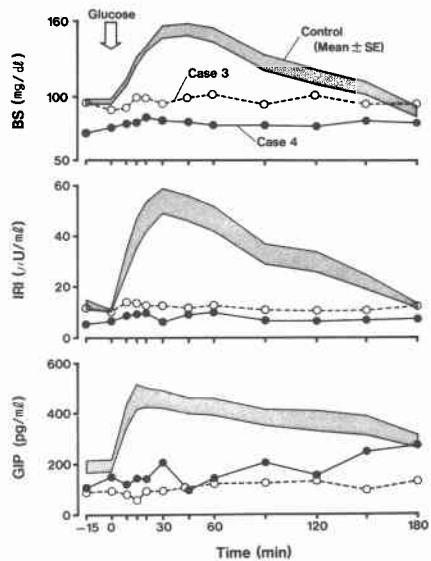
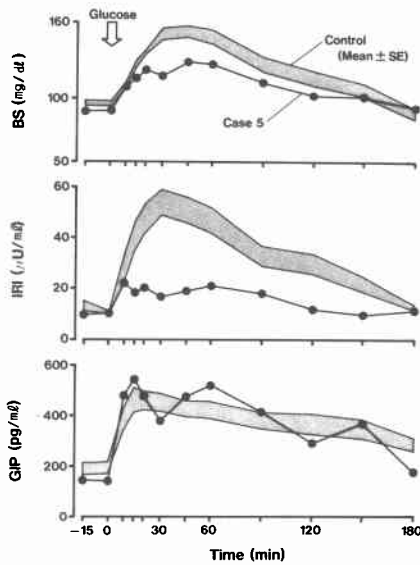


図3 小腸広範切除症例(症例5)



められなかった。糖負荷後の IRI 値に上昇はほとんど認められなかった。空腹時 GIP はそれぞれ 99pg/ml, 155pg/ml であり、正常対照群の値と比較して著明な差は認められなかった。Peak  $\Delta$ GIP 値ならびに  $\Sigma\Delta$ GIP 値は症例 3 においては正常対照群の値に比べて著明に低値であった。症例 4 においても正常対照群の値に比べて低値の傾向を示した(図 2)。

### 3. 症例 5

空腹時血糖値は 91mg/dl であった。Peak  $\Delta$ BS は正常対照群の値に比べて著明な差は認められなかった。空腹時 IRI 値は 10 $\mu$ U/ml であり正常対照群の値と比べて差は認められなかった。Peak  $\Delta$ IRI 値ならびに  $\Sigma\Delta$ IRI 値はいずれも正常対照群の値と比べて低値であった。空腹時 GIP 値は 140pg/ml であり、正常対照群の値と比べて差は認められなかった。Peak  $\Delta$ GIP 値ならびに  $\Sigma\Delta$ GIP 値はいずれも正常対照群の値と比べて差は認められなかった(図 3)。

### 考 察

Becker ら<sup>12)</sup>は空、回腸をそれぞれ 20cm ずつ残す小腸広範切除犬における観察の結果、術後 1 カ月時には空腹時血中 GIP 値は術前に比べて有意に低下していたと報告している。Buchan ら<sup>13)</sup>も、ラットを用いた実験において空腸を 2cm、回腸を 5cm 残す広範切除術後 5 週目には、空腹時血中 GIP は正常対照群と比較して有意に低値であったと報告している。われわれが得た結果ではヒトにおいても小腸切除術後には空腹時血中

GIP は低下する傾向がうかがえた。すなわち、広範切除による大量の K 細胞の欠落が空腹時 GIP 値の低下をじゃっ起せしめたのではないかと推測される。

経口的ブドウ糖負荷時の GIP 分泌は、回腸切除症例においては正常対照群と比較して著明な差異は認められなかった。GIP 分泌細胞である K 細胞は主として上部小腸粘膜に存在する<sup>1)</sup>。したがって、回腸切除術後にも K 細胞の主要存在部位である十二指腸ならびに空腸が温存されているため、GIP 分泌に著明な変化がじゃっ起されなかったのではないかと考えられる。

一方、広範切除術後における経腸刺激時 GIP 分泌の低下は前出の Becker ら<sup>12)</sup>はイヌにおける混合食刺激により、Buchan らは<sup>13)</sup>ラットにおけるブドウ糖刺激により確認している。今回の臨床例のうち小腸広範切除術後早期の 2 例(症例 3, 4)において明らかに経口的ブドウ糖負荷時の GIP の分泌低下が観察された。ところが、広範切除術後 2 年を経過した症例 5 においては、糖負荷後の GIP 分泌は症例 3 ならびに症例 4 に比べて明らかに高値であった。また、正常対照群と比較しても差異が認められなかった。この事実はわれわれがイヌの実験にて確認しているごとく<sup>14)</sup>、ヒトにおいても小腸広範切除術後にいったん低下した GIP 分泌が術後の経過に伴い回復してくる可能性を示唆するものである。

Lauritsen ら<sup>15)</sup>の報告によると、incretin effect と残存小腸の長さとの間に相関を認めており、GIP 分泌とインスリン分泌との間には相関を認めていない。われわれの観察結果でも残存小腸の長さ GIP 分泌との間に相関は認め難い。しかし、インスリン分泌ならびに insulinogenic index が単に残存腸管の長さによって決定されるとは考え難い(表 1, 2)。小腸大量切除術後の消化管の形態的機能的順応は術後の経過に従って変化する<sup>16)</sup>。事実、われわれは空腸切除犬においてインスリンおよび GIP 分泌動態が術後半年にわたり変化することを確認している<sup>14)</sup>。ところが、Lauritsen らの報告は術後の経過期間のさまざまなものが混在しており、それらを一括して集計されているため、われわれの観察結果との違いを生じたのではないと思われる。

### 結 語

小腸切除症例 5 例の臨床的観察の結果、小腸広範切除により低下した GIP 分泌は可逆性を有していることが示唆された。

本論文の要旨は第 25 回日本消化器外科学会総会(昭和 60

年2月, 横浜)において発表した。

文 献

- 1) Buffa R, Polak JM, Pearce AGE et al: Identification of the intestinal cell storing gastric inhibitory peptide. *Histochemistry* 43 : 249—255, 1975
- 2) Andersen DK, Elahi D, Brown JC et al: Oral glucose augmentations of insulin secretion. Interaction of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. *J Clin Invest* 62 : 152—161, 1978
- 3) Pederson RA, Schubert HE, Brown JC: Gastric inhibitory polypeptide. Its physiological release and insulinotropic action in the dig. *Diabetes* 24 : 1050—1056, 1975
- 4) Creutzfeldt W: The incretin concept today. *Diabetologia* 16 : 75—85, 1979
- 5) Andersen DK: Physiological effects of GIP in man. Edited by Bloom SR, Polak JM *Gut Hormones*. Second Edition. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981, p 256—263
- 6) Kajiwara T, Suzuki T, Tobe T: Effect of massive bowel resection on enteroinsular axis. *Gut* 20 : 806—810, 1979
- 7) Sayer A, Gernstenfeld S: The photometric microdetermination of blood glucose with glucose oxidase. *J Lab Clin Med* 51 : 448—460, 1958
- 8) Morgan CR, Lazarow A: Immunoassay of insulin: Two antibody system. *Diabetes* 12 : 115—126, 1963
- 9) Kuzio M, Dryburgh JR, Malloy KM et al: Radioimmunoassay for gastric inhibitory polypeptide. *Gastroenterology* 66 : 357—364, 1974
- 10) Miyata M, Nakao K, Tanaka Y et al: Gastric inhibitory polypeptide secretion after radical pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 199 : 281—285, 1984
- 11) 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
- 12) Becker HD, Smith NJ, Borger HW et al: Role of the small bowel in regulating serum gastrin and gastric inhibitory polypeptide (GIP) levels and gastric acid secretion. In *Gastrointestinal Hormones and Pathology of the Digestive System*. Edited by Grossman MI, Speranza V, Basso N et al. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 6. New York, Plenum Press, 1977, p 105—110
- 13) Buchan AMJ, Pederson RA, Chan CB et al: The effect of massive small bowel resection (MSBR) and small intestinal bypass (SIB) in the rat on the enteroinsular axis. *Reg Pep* 7 : 221—232, 1983
- 14) 田中康博: 空腸切除後にみられるインスリン分泌異常の発現機序に関する実験的研究—GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) の関与について。大阪大医誌 38 : 15—25, 1986
- 15) Lauristen KB, Moody AJ, Christensen KC et al: Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small bowel resection in man. *Scand J Gastroenterol* 15 : 833—840, 1980
- 16) Trier JS: The short bowel syndrome. Edited by Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, WB Saunders 1978, p 1137—1143