

## 経静脈的糖負荷試験による胃癌患者の耐糖能に関する検討

順天堂大学第1外科

近藤 高志 桜井 秀樹 松本 文夫 小出 真  
中川 浩之 松本 俊彦 前川 武男 渡部 洋三

### A CLINICAL STUDY ON GLUCOSE TOLERANCE IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER BY INTRAVENOUS GLUCOSE INJECTION

Takashi KONDOH, Hideki SAKURAI, Fumio MATUMOTO,  
Makoto KOIDE, Hiroyuki NAKAGAWA, Toshihiko MATUMOTO,  
Takeo MAEKAWA and Yohzoh WATANABE

1st Department of Surgery, Juntendoh University School of Medicine

胃癌症例34例に経静脈的糖負荷試験を施行し、その成績を stage 別、癌腫の大きさ別に比較検討した。stage 別では stage I, II, III, IV の4群に、また癌腫の大きさ別では早期癌をA群、進行癌を腫瘍長径が5cm以内をB群、5~10cmをC群、10cm以上をD群の4群に分けた。血糖値は stage III, IV およびC群がそれぞれ stage I, A群にくらべて有意に高値を示した。IRIはC群、D群がA群にくらべて有意に低値を示した。Insulinogenic IndexはC, D群が、 $\Sigma$ IRIはD群がA群にくらべて有意に低値を示した。以上、stage III以上、腫瘍径5cm以上の進行癌で耐糖能低下が認められた。この耐糖能低下の原因として癌患者の栄養低下による影響が大きいと考えられた。

索引用語：胃癌症例の耐糖能、経静脈的糖負荷試験、インスリン

#### 1. 緒 言

消化器疾患を有する患者は栄養状態が低下していることが多い。中でも担癌患者では、腫瘍による食物通過障害、蛋白異化が加わっているため栄養低下が著しい。このような症例では術前高カロリー輸液を要する例も多く、栄養管理は治療の成否をも左右する重要な問題である<sup>1)</sup>。栄養管理においては個々の症例の耐糖能の把握が不可欠であるが、癌患者では前述した低栄養のほかに飢餓、ストレス、出血、また腫瘍の存在自体などが、それぞれの程度により耐糖能低下因子として働くことが多い。このため糖尿病素因のなかった症例でも耐糖能が低下していることもあり栄養管理の上でとくに注意を要する。

今回著者らは胃癌の糖代謝に及ぼす影響を検討する目的で胃癌症例に経静脈的糖負荷試験(iv-GTT)を行ない、いくつかの検討を試みた。

#### II. 対 象

対象は、当科で手術を行った胃癌症例34例で、早期

癌8例、進行癌26例である。糖尿病例、肝転移例、肝障害例、その他耐糖能に影響を及ぼす合併症を有する症例を除外した。

これら34例を胃癌取り扱い規約<sup>2)</sup>の病理組織学的 stage 分類にもとづき stage I : 12例、stage II : 4例、stage III : 8例、stage IV : 10例に分けた。しかし、この stage 分類では、癌腫の大きさがかならずしも stage 進行度に反映されないため、腫瘍の大きさによる分類も行った。すなわち、A群(早期癌 : 8例)、B群(腫瘍径5cm以内の進行癌 : 9例)、C群(腫瘍径5~10cmの進行度 : 8例)、D群(腫瘍径10cm以上の進行癌 : 9例)に分け前述の stage 分類も併せて検討した。

#### III. 方 法

術前の早朝空腹時に50%ブドウ糖20mlを1分間で肘静脈から静注し、採血は対側肘静脈より、負荷前、負荷後2分、5分、10分、30分、60分、90分、に行った。血糖は全血を用い Hoffmann 法(オートアナライザー法)で、インスリンは2抗体法で測定した。

測定数値はすべて平均値±標準誤差で表わし、統計処理は student's t-test にて行った。

<1987年4月15日受理>別刷請求先：近藤 高志  
〒113 文京区本郷2-1-1 順天堂大学医学部第  
1外科

IV. 結果

1. stage 分類による検討

各群の年齢には差はなかった。

体重減少量(健康時体重-入院時体重)は stage IV で最も多く, stage I に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) の減少を示した。肥満度, T-P, albumin も stage IV で低値を示したが, 有意差はなかった(表1)。

各群の負荷前の血糖値は, stage III が最も高く stage I に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に高値を示した。負荷後の血糖値は, stage IV が終始最も高い値となり, 5分, 10分, 30分で stage I に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に高く, 60分でも高い傾向を示した。また stage III は, 10分値で stage I に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に高値となった。

表1 胃癌進行度

	年齢	体重減少(kg)	肥満度(%)	T-P(g/dl)	Albumin(g/dl)
stage I	55.3±5	2.0±0.8	106±4	6.6±0.1	4.0±0.1
stage II	52.5±8	3.4±1.7	108±10	6.7±0.3	3.5±0.3
stage III	53.6±4	3.2±1.2	103±3	6.6±0.2	4.0±0.1
stage IV	54.2±3	5.6±1.5	95±4	6.5±0.2	3.7±0.2

(\*P<0.05)

図1 胃癌 stage と IV-GTT 時血糖曲線

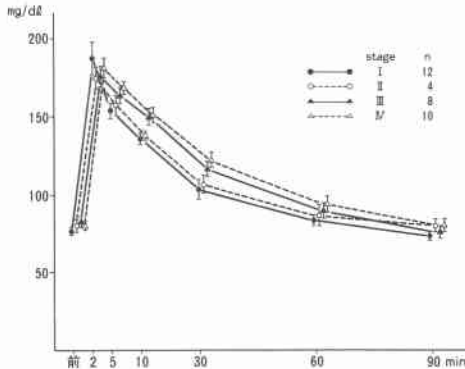
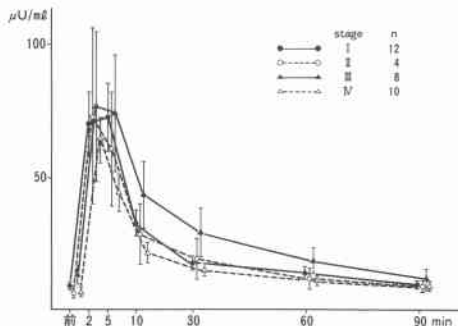


図2 胃癌 stage と IV-GTT 時 IRI 曲線



以上 stage 別の血糖曲線の検討では, stage IV で明らかな耐糖能低下が認められた(図1)。

同時に測定した IRI 値は, 負荷前は各群に差はなかった。負荷後は, stage IV で低値を示したが, 他の3群とほとんど差はなかった(図2)。

2. 胃癌腫瘍径による検討

各群の年齢に差はなかった。

体重減少量は, D群で最も著しく, A群との間に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。肥満度, T-P も D群が最も低く, 肥満度では A群と D群, B群と D群の間に, T-P では B群と C群, B群と D群との間に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。Albumin は C群が最も低く, B群との間に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた(表2)。

負荷前の血糖値は C群が最も高く, A群, B群との間に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。負荷後, 各時点の血糖値は, B群, C群, D群が A群に比べ高値を示し, B群は30分値で有意 ( $p < 0.05$ ) の高値を, また C群は10分, 30分, 90分値で, D群は30分値で A群に比べ高値となる傾向がみられた(図3)。

インスリンは, 負荷前値は各群で差はなかった。負荷後は D群が著しい低分泌で, A群と比べ, 2分値 ( $p < 0.05$ ), 5分, 10分値 ( $p < 0.01$ ) で有意の低下を示した。C群も初期低分泌であり, A群に比べ5分値で有意 ( $p < 0.05$ ) の低下を示した(図4)。

Insulinogenic index ( $\Delta IRI/\Delta BS$ ) は腫瘍径の増大と

表2 胃癌腫瘍径

	年齢	体重減少(kg)	肥満度(%)	T-P(g/dl)	Albumin(g/dl)
A群 早期癌	53±4	1.7±1.0	107±4	6.7±0.2	4.0±0.2
B群 ~5cm	53±5	3.7±1.0	110±6	6.9±0.2	4.0±0.1
C群 5~10cm	58±4	3.2±1.2	104±4	6.5±0.1	3.6±0.1
D群 10cm~	58±3	6.4±1.7	92±3	6.3±0.2	3.8±0.1

(\*P<0.05)

図3 胃癌腫瘍径と IV-GTT 時血糖曲線

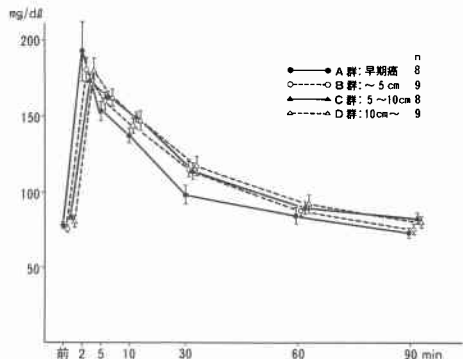


図4 胃癌腫瘍径とIV-GTT時IRI曲線

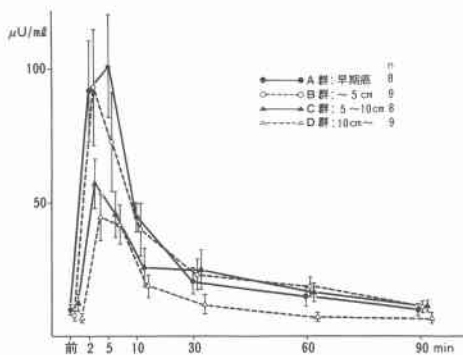
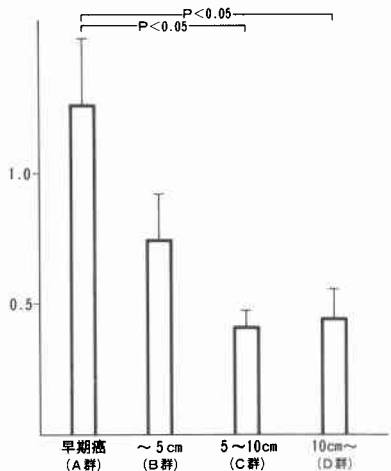


図5 胃癌腫瘍径とInsulinogenic index  $\Delta IRI/\Delta BS$  (0~5分)



伴に低下し、C群、D群は、A群に比べ有意(p<0.05)に低下した(図5)。

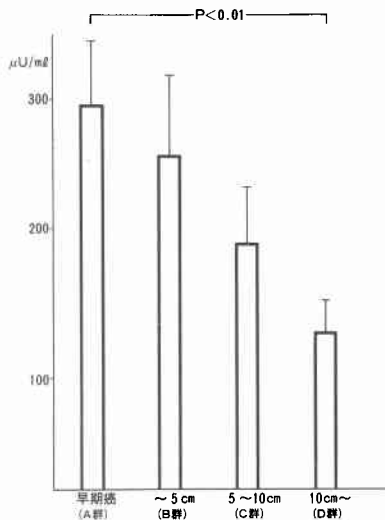
総インスリン分泌量(ΣIRI)も同様にD群はAに比べ有意(p<0.01)に低下した(図6)。

腫瘍径別の検討ではB群、C群、D群で耐糖能低下、C群、D群でインスリン分泌低下が認められた。

V. 考 察

癌患者の耐糖能障害については、古くは1885年に Freund<sup>3)</sup>による癌患者で高血糖の頻度が高いという報告がある。その後 Glicksman<sup>4)</sup>は628例の癌患者と322例の非癌患者に経口糖負荷試験(o-GTT)を行い、癌患者で36.7%、非癌患者では8.3%の症例に糖尿病型血糖曲線がみられたと報告している。またLundholm<sup>5)</sup>は19人の癌患者と12人の非癌患者に経静脈糖負荷試験を行い、癌患者における耐糖能、インスリン分泌能低下を報告している。しかしこれらの検索対象にはあらゆる種類の癌が含まれており、その進行度も不明であ

図6 胃癌腫瘍径と総インスリン分泌量(ΣIRI)



る。一般に耐糖能は栄養状態、出血、ストレス、感染などに影響を受けるが、担癌臓器により、また癌の進行度により上記諸因子の異なる病態が出現し、耐糖能を検討する上で混乱を来すおそれもある。この意味で、担癌体の糖代謝異常を論じる時、対象を同一臓器の癌とし、また進行度別に検討する必要があると思われる。著者らは、検索対象を本邦での頻度が高い胃癌としたが、担癌体の糖代謝に関する研究は主に欧米での報告が多いためか、胃癌についての検討はほとんどない。胃癌患者は、摂食障害から栄養低下を来しやすく、高カロリー輸液を要する症例もあり、胃癌症例の耐糖能を知ることは、術前術後の栄養管理上の観点からも重要である。また同じ胃癌であってもその進行度により早期のものから末期のものまであり、耐糖能にも差があると考えられるが、癌の進行度と耐糖能に関する報告もほとんどない。著者らは、胃癌症例に経静脈糖負荷試験(iv-GTT)を行い、胃癌進行度(stage分類)や癌腫の大きさによる耐糖能の変化を検討した。その結果、血糖値は負荷後各時点で、stageの進行、癌腫の増大とともに耐糖能が低下する傾向がみられた。一方、インスリン分泌は、stage分類においてはほとんど差を認めなかったが、腫瘍径による比較では、腫瘍径の増大とともにインスリン分泌の低下がみられ、また Insulinogenic index, 総インスリン分泌量も、腫瘍径の増大とともに有意に低下した。

進行癌患者の耐糖能低下の原因として、第1にインスリン分泌低下が考えられる。岸ら<sup>6)</sup>は胃癌症例に20g iv-GTTを行いstage別の比較検討で、stage III, IVで著しいインスリン初期分泌低下を認めている。Lun-

dholm, 和田ら<sup>7)</sup>もそれぞれ iv-GTT, o-GTT の成績で、癌患者でインスリン分泌の低下を報告しており、進行癌において、糖負荷に対するインスリン分泌能は低下するとの報告が多い。しかし、Carter ら<sup>8)</sup>は体重減少のない乳癌患者に100g o-GTT を行い、耐糖能低下を認めたが、インスリン分泌は、正常対照に比べむしろやや増大していたと報告している。著者らの成績でも stage 分類による検討では、stage の進行とともに耐糖能は悪化するがインスリン分泌は低下せず、その成績はかならずしも一致していない。その理由を著者らは検索対象の栄養度による差ではないかと考えている。栄養と耐糖能、インスリン分泌について、Smith ら<sup>9)</sup>はインドの高度低栄養患者に o-GTT を行い、耐糖能、インスリン分泌ともに著しく低下していると報告しており、また Weinkove<sup>10)</sup>は、iv-GTT, トルブタマド試験による検討で、低栄養食で飼育した rat でインスリン初期分泌の低下を報告している。以上のごとく低栄養はインスリン分泌を低下させるが、担癌体のインスリン分泌について、諸家の報告を栄養度の良悪に着目してみると、進行癌症例であっても Carter ら<sup>8)</sup>の報告のように対象が乳癌で経口摂取も可能で、栄養が保たれている場合には、インスリン分泌は低下せず、岸<sup>6)</sup>, Lundholm ら<sup>5)</sup>の栄養障害の強い症例を対象とした検討ではインスリン分泌は低下しているようである。著者らの腫瘍径別の検討でも、腫瘍径の増大とともにインスリン分泌は低下し、また各種栄養指標も著しい低下を示し、癌に伴う栄養障害とインスリン分泌低下は密に関連していると推察された。

担癌体の耐糖能低下の第2の原因として、癌患者におけるインスリン感受性低下があげられる。Lundholm ら<sup>5)</sup>は、10名の癌患者のインスリン注射後の血糖値の変化から、癌患者ではインスリン注射に対する血糖の反射が弱まっており、健常者に比べインスリン抵抗性が高まっていると報告している。われわれの結果でも、負荷前の血糖値と IRI 値を対比してみると、IRI 値には各群で差はないが、血糖値は胃癌 stage の進行とともに、また腫瘍径の増大と共に有意に高値を示し、間接的ながら進行癌患者におけるインスリン感受性低下を示唆するものと考えられる。

以上のごとくインスリン分泌低下は栄養度と密に関連し、またインスリン抵抗性増大も加わり、癌患者の耐糖能障害の原因となりうる可能性について述べた。

担癌体の糖代謝異常の解明にはこの他蛋白、脂質代

謝も含めた検討が必要であり、なお多くの問題が残されている。今後、担癌体の詳細な代謝経路、ホルモン動態の解明により悪液質に陥るのを防ぐ有効な治療が生まれれば、癌に対する直接の治療とともにその予後の改善に貢献するものと期待される。

#### おわりに

胃癌症例の摘出標本の検索により stage 分類、腫瘍径による分類を行い iv-GTT による耐糖能を比較検討し、stage III 以上、腫瘍径5cm 以上の症例で耐糖能低下、インスリン分泌低下が認められた。stage 分類は術前に把握できないが、腫瘍径は胃 X 線、内視鏡検査で把握可能で、術前に知りうる1つの目安としては、腫瘍径が5cm 以上の症例で耐糖能低下例が多いことに留意すべきであろう。また来院時すでに栄養障害に陥っている症例では、術前から高カロリー輸液が必要であるが、低栄養はまた耐糖能悪化の原因となるため、高カロリー輸液施行時の血糖管理には十分な注意を要すると思われる。

#### 文 献

- 1) 佐藤 真：胃癌患者の栄養評価に関する臨床的研究—術前栄養状態の計量化による術後合併症予測指数の作成—。日外会誌 83：66—77, 1982
- 2) 胃癌研究会編：胃癌取り扱い規約。改訂第11版。東京、金原出版、1985
- 3) Freund E: Zur diagnose des carcinoms. Wien Med B1 8 : 268—269, 1885
- 4) Glicksman AS, Raouf RW: Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patient with cancer. Cancer 9 : 1127—1134, 1956
- 5) Lundholm K, Holm G, Schersten T: Insulin resistanse in patient with cancer. Cancer Res 38 : 4665—4670, 1978
- 6) 岸 清志, 河野菊弘, 澄川 学：胃癌患者の耐糖能。外科診療 58 : 1012—1015, 1984
- 7) 和田武雄, 鬼原 彰, 野尻義男：担癌生体と内分泌環境異常とくに血中膵ホルモン動態の検討。癌と化療 5 : 128—134, 1978
- 8) Carter AC, Lefkon BW, Farlin M: Metabolic parameters in women with metastatic breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 40 : 260—264, 1975
- 9) Smith SR, Edger PJ, Pozesky T et al: Insulin secretion and glucose tolerance in adults with protein-calorie malnutrition. Metabolism 24 : 1073—1084, 1975
- 10) Weinkove C, Weinkove EA, Pimstone BL: Glucose tolerance and insulin release in malnourished rats. Clin Sci Mol Med 50 : 153—163, 1976