

総説

膵全摘後糖尿病

～ 1 型糖尿病との比較検討～

Post-pancreatectomy diabetes mellitus and type 1 diabetes mellitus

谷 長 行 大 山 泰 郎

Nagayuki TANI and Yasuro OHYAMA

抄 録

膵全摘後糖尿病は、1型糖尿病のインスリン依存状態にある、いわゆる“IDDM”と同様に、インスリン治療なくしては生存不可能である。しかし、当院で経験した膵全摘後糖尿病4例（うち膵臓癌3例）ではインスリンの1日必要量は6～21単位であり、一方“IDDM”11例のインスリン必要量は13～85単位であって、膵全摘後糖尿病のインスリン必要量は“IDDM”と比べて比較的少量にとどまっていた。膵全摘後糖尿病では“IDDM”群と比べて高齢である他、摂食量も少なく下痢など消化吸収機能低下を合併し、Body Mass Indexも低下していた。また、膵全摘後糖尿病では、グルカゴン欠損によりインスリン基礎分泌の補充に相当する中間型インスリン投与量も膵全摘後糖尿病で少なかった。

1) はじめに

従来、糖尿病の病型としてインスリン依存型糖尿病（insulin dependent diabetes mellitus：IDDM,あるいは1型糖尿病）、インスリン非依存型糖尿病（non insulin dependent diabetes mellitus：NIDDM,あるいは2型糖尿病）の分類が用いられてきた。現在では病因による病型分類¹⁾²⁾³⁾が採用され、自己免疫により発症する「1型糖尿病」、体質および誘因によって発症する「2型糖尿病」、さらには遺伝子異常による糖尿病や内分泌疾患などに起因する「その他特定の型」（二次性糖尿病など）、および「妊娠糖尿病」に分けられている。またそれぞれの病型に対して臨床的に、耐糖能正常、食事療法で治療可能、血糖降下剤治療、血糖コントロールにインスリン治療が必要な状態、生存にインスリンが必要な状態（インスリン依存状態）があると病期分類¹⁾²⁾³⁾している。「1型糖尿病」では自己抗体（ラ氏島抗体や抗GAD抗体など）が出現した後、次第にインスリン分泌細胞（B細胞）の破壊が進行し、最終的にはインスリン依存状態に至る場合が多いが、病態によっては食事療法のみ、あるいは食事療法によりコントロール可能な病態が存在する。従って、従来のIDDMは、現在の病型分類・病期分類に従うならば「1型糖尿病でインスリン依存状態」と表現される

ことになる。（表1、図1）

表1 糖尿病の病型分類（1999年日本糖尿病学会²⁾³⁾）

I. 1型
β細胞の破壊。通常は絶対的インスリン欠乏に至る。
1) 自己免疫性
2) 特発性
II. 2型
インスリン分泌低下を主体とするものと
インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある。
III. その他の特定の機序、疾患によるもの
A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
①膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
②インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
B. 他の疾患、条件に伴うもの
①腺外分泌疾患
②内分泌疾患
③肝疾患
④薬剤や化学物質によるもの
⑤感染症
⑥免疫機序によるまれな病態
⑦その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
IV. 妊娠糖尿病^{注)}
妊娠中に発症あるいは初めて発見された耐糖能異常

日本糖尿病学会：糖尿病診断基準委員会報告1999.2.19日用

注) 妊娠時に一時的に耐糖能異常をきたす妊娠糖尿病と糖尿病者か妊娠する糖尿病合併妊娠がある。後者はとくに重篤な胎児奇形を起こす可能性がある（糖尿病の女性の妊娠、64頁参照）。妊娠可能年齢に達した女性は、血糖測定などで積極的に糖尿病の有無を確認することが望まれる。もし耐糖能異常があれば適切な治療を受け、生活改善により「優」（図3 血糖コントロールの指標と評価、19頁参照）の維持に努めるよう指導する。

県立がんセンター新潟病院 内科

Key words：膵全摘、1型糖尿病、インスリン依存状態

(朝食前ペンフィル R 8単位, 昼食前ペンフィル R 5単位, 夕食前ペンフィル R 5単位, 就寝前ペンフィル N 3単位; 総量 21単位。)

合併症: 網膜症なし。腎症は早期腎症(微量アルブミン尿)の段階。神経障害, なし。

治療状況: HbA1c 6%台。

症例 B) K.A. (F): 1939年生。 Vater 乳頭癌で1999年加茂病院で膵頭部切除術を施行したが再発し, 2000年6月当院外科で手術施行し, 膵全摘状態となった。最終的には同年12月(手術6月後)に死亡した。この間, 糖尿病は当初インスリン持続皮下注射療法(continuous subcutaneous insulin infusion: 以下, CSII)を行った後, MSII療法にて治療を施行した。以下に治療状況を示す。

身体所見(CSII施行時): 157.9cm, 40.1kg, BMI 16.1

CSII療法時: 基礎注入量0.28単位/時, 食前注入量, 各食前に3単位, 間食時1単位(1日総量17単位)。MSII療法時: 朝食前ペンフィル R 4単位+ペンフィル N 4単位, 昼食前ペンフィル R 3単位, 間食時ペンフィル R 1単位, 夕食前ペンフィル R 3単位, 就寝前ペンフィル N 3単位(1日総量 18単位)。

なお, 糖尿病罹病期間が短いため, 糖尿病性合併症は検索していない。

症例 C) Y.Y. (F): 1931年生。98年膵臓癌にて膵全摘を施行され, 膵全摘後糖尿病となった。骨転移が出現し, 照射治療が追加されたが, 最終的には手術2年後に死亡した。この間の治療状況を示す。

身体所見(2000年5月内科入院時): 146cm, 26kg, BMI 12.2

インスリン治療(MSII): 朝食前ペンフィル R 3単位, 昼食前ペンフィル R 3単位, 夕食前ペンフィル R 2単位, 就寝前ペンフィル N 1単位; 総量 9単位。

なお, この症例でも糖尿病罹病期間が短いため, 糖尿病性合併症は検索していない。

症例 D) R.K. (M): 1924年生。89年に膵臓癌の疑いにて膵全摘術施行された(病理診断は慢性膵炎)。以後, 膵全摘後糖尿病となり, 外来にてインスリン治療を続行している。治療状況を示す。

身体所見 168cm, 46kg, BMI 16.3

食事療法: 1,600kcal。

インスリン療法: ペンフィル-N 朝6単位。

合併症: 単純型網膜症と早期腎症(微量アルブミン尿)を合併。自律神経障害により低血糖を自覚できず(無自覚低血糖), しばしば低血糖昏睡に陥る(特に昼間)。

治療状況: HbA1c 6.62% (過去1年間の平均値)。

【“IDDM” 症例】

発症形式, 自己抗体, 現在のインスリン分泌能から“IDDM”として管理している11症例を表2に示した。罹病期間も3年から41年と不均一であるが, 全て尿中Cペプチドは10 μ g/日以下でインスリン依存状態となっている。11例のうち3例がCSII治療, 8例ではMSII治療(1日4回注射)を行っている。BMIは11例のうち9例が20~25の正常範囲であった。血糖コントロールの指標であるHbA1c値は5例で7%未満と良好であった一方, 4例では8%以上であった。

合併症は血糖コントロール状況と罹病期間に依存するため, 罹病期間10年未満の4症例では網膜症は見られなかった。一方, 罹病期間10年以上の7症例では6例で網膜症を発症しており, 5例は既に光凝固治療が施行されていた。

3) 生理的な血糖調節機序について

今回の症例について検討する前に, 生理的な血糖調節機序について述べておきたい。

正常人の空腹時血糖は100mg/dl前後である。血

表2 当院における“IDDM”11症例

Case	Age	Sex	Duration(y)	Bl.(cm)	BW(kg)	BMI	Therapy	Insulindose	HbA1c #	retinopathy	nephropathy
1) T.T.	75	F	14	154.8	53	22.1	CSII	13	7	simple	none
2) M.S.	30	M	15	170.7	61	20.9	CSII	38	8.82	proliferative	macroalbuminuria
3) H.Y.	35	M	21	180	85.5	26.4	CSII	85	8.82	none	none
4) Y.H.	19	F	3	155	35	20.8	MSII	45	6.94	none	none
5) R.K.	76	F	34	151	49	21.5	MSII	43	6.86	proliferative	microalbuminuria
6) J.N.	67	F	16	154	49	20.7	MSII	31	8.17	proliferative	none
7) Y.K.	47	F	7	160	57.5	22.5	MSII	39	6.56	none	none
8) E.H.	29	F	6	159	41.5	16.4	MSII	41	10	none	microalbuminuria
9) H.K.	59	M	28	174	63	20.8	MSII	23	6.76	proliferative	macroalbuminuria
10) I.T.	27	F	3	156	49	20.1	MSII	54	5.38	none	none
11) S.H.	61	F	41	147	46	21.3	MSII	15	7.82	proliferative	microalbuminuria

#: 過去1年間のHbA1c値の平均

液など細胞外液20リットルにブドウ糖が分布しているとすれば、体内のブドウ糖量はたかだか20g(熱量にして80kcal)にすぎない。この熱量では2 kmの散歩、2時間程度の基礎代謝で血中のブドウ糖は枯渇してしまうことになる³⁾。実際には数時間の絶食や散歩で低血糖に陥ることはなく、血糖がほぼ一定に保たれるが、この機序はインスリン基礎分泌とグルカゴンの調節によっている。

食事摂取により門脈血中ブドウ糖濃度が上昇すると膵β細胞からインスリンが分泌される。肝細胞はインスリンに依存することなく門脈内のブドウ糖を取り込みグリコーゲンとして貯蔵し、肝臓をすり抜けた大循環に漏れ出たブドウ糖が血糖値を上昇させることになる。門脈血ブドウ糖濃度の上昇により分泌されたインスリンは細胞内へのブドウ糖の取り込み増加させ、肝・筋でグリコーゲンの合成を促し血糖低下をもたらす。また同時にインスリンは肝における糖新生と糖放出を抑制し、血糖値上昇を抑制する。なお、体内のブドウ糖は約半分が脳で消費され、腎がこれに次ぐが、脳細胞のブドウ糖取り込みにはインスリンは必須ではない。

逆に、絶食時(空腹時)に血糖値が低下すると、インスリン分泌は低下し、肝臓・筋肉・脂肪組織へのブドウ糖の取り込みが減少する。逆にグルカゴンは分泌が刺激され、肝でのグリコーゲンからの糖新生を促進し、更なる低血糖ではカテコラミン、成長ホルモン、コルチゾールが分泌され糖新生を加速することになる。また、インスリンは糖新生を抑制するから、その分泌低下は結果的には糖新生を加速させることになる。このため、インスリン依存状態の糖尿病患者がインスリンを中断すると肝での糖新生が抑制されず高血糖とケトアシドーシスを来すことになる。

“IDDM”では膵β細胞が完全に破壊されている以外にはランゲルハンス氏島の他の構成細胞であるグルカゴン分泌細胞(α細胞)や外分泌機能には異常はないが、膵全摘後糖尿病ではα細胞、外分泌機能とも失われている。インスリン拮抗ホルモンであるグルカゴンが欠如するため膵全摘後糖尿病では肝に対するインスリンの感受性が増していることになる。

4) 膵全摘後糖尿病と“IDDM”の差異について

今回の症例では膵全摘後糖尿病の症例数が少ないため統計的な検討はできないものの、“IDDM”群と比較して、①高齢、②体重(BMI)が少ない、③インスリン量が少ない、ことがわかる。膵全摘後糖尿病が“IDDM”群より高齢であることは、“IDDM”患者に若年発症例が多い一方、膵全摘後糖尿病では原疾患の多くが悪性疾患であり、高齢者に多いことか

ら明らかである。

また、膵全摘後糖尿病で体重(BMI)が少なかった。この理由としては、元々悪性疾患である他、手術後で食欲低下がみられること、腹腔神経叢の障害や膵外分泌機能低下により下痢を来しやすいことが考えられる。

当院での膵手術後の食事は概ね1,400kcalで給食され、脂肪分も約15g程度に制限されている。しかし、看護記録や残飯調査の記録から判断すると手術後、外科病棟入院中の患者では実際には摂食量はその50~70%、すなわち700~1,000kcalに留まっている。退院後、比較的安定している時期でも体重が回復した患者はなく、摂取熱量は1,000~1,200kcalにとどまるものと推定される。一方、“IDDM”群では「標準体重(kg)×30(kcal/kg)」で計算した熱量が食事療法として指示されている。このうち80ないし160kcalが油脂(糖尿病食事交換表⁴⁾で「表5」として区分される)として指示されるが、豚肉・牛肉など交換表の「表3」の食品にも脂肪分が含まれているため、脂肪分の摂取割合は20~25%となっている。すなわち、膵全摘後糖尿病では摂取カロリー、脂肪分とも“IDDM”群より減少していることになる。

また、BMIが少ないことは肝臓・筋肉・脂肪組織など体内での貯蓄熱量が減少していることを示す所見である。絶食時の糖新生能力が低下しているため、食事時間の遅れや多少運動量が増加した場合などで容易に低血糖に陥る。

5) 膵全摘後糖尿病と“IDDM”のインスリン量について

次に、膵全摘後糖尿病でインスリン必要量が少ないことを、インスリン分泌動態にあわせて考えてみたい。前述したようにインスリン分泌には食事摂取時の血糖上昇(特に門脈血中のブドウ糖濃度)による追加分泌のほか、絶食時にも血糖安定化のために一定のインスリン分泌が必要である(基礎分泌)。このインスリン基礎分泌は肝臓での糖新生を抑制しており、インスリン分泌能の欠如している膵全摘後糖尿病、“IDDM”ではインスリン投与の中断により容易にケトアシドーシスに陥ることになる。実際、当院の症例では“IDDM”の全例、および膵全摘後糖尿病でも症例A、Dでケトアシドーシスの既往を有していた。

CSIIでは基礎注入量の24時間積算量を、MSIIでは眠前の中間型インスリン量を基礎注入量とし、今回提示した膵全摘後糖尿病、および“IDDM”のインスリン治療を基礎注入量、追加注入量に分けて表3に示した。なお、膵全摘後糖尿病の症例4ではインスリン投与法は朝食時のペンフィルN 6単位のみで、基礎注入・追加注入の判別がし難い。しかし、

表3 膵全摘後糖尿病と“IDDM”のインスリン必要量の比較

Case	BW(kg)	BMI	インスリン総量	基礎注入量	追加注入量
【膵全摘後糖尿病】					
A) T.T	43	17.4	21	3	18
B) K.A.	40.1	16.1	18	3	15
C) Y.Y	26	12.2	9	1	8
D) R.K	46	16.3	6	0~1	6~5
【“IDDM”】					
1) T.T.	53	22.1	13	4	9
2) M.S.	61	20.9	38	14	24
3) H.Y.	85.5	26.4	85	24	61
4) Y.H.	55	20.8	45	24	21
5) R.K.	49	21.5	43	12	31
6) J.N.	49	20.7	31	8	23
7) Y.K.	57.5	22.5	39	12	27
8) E.H.	41.5	16.4	41	7	34
9) H.K	63	20.8	23	3	20
10) I.T.	49	20.1	54	12	42
11) S.H.	46	21.3	15	4	11

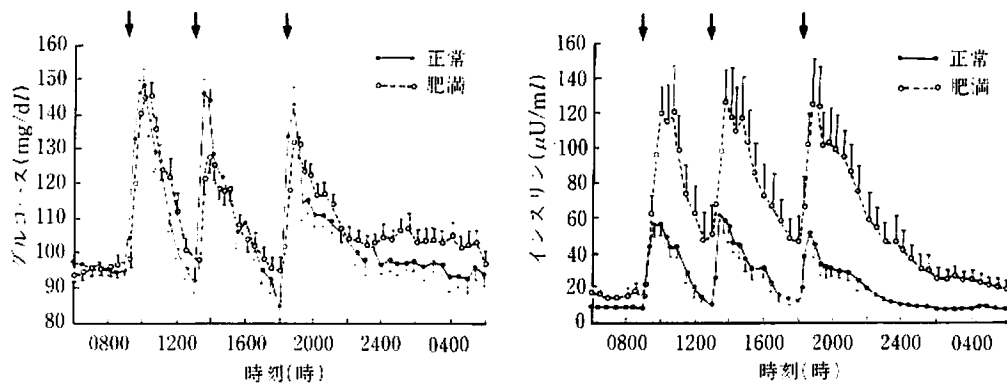


図3 健常者と肥満者の血糖とインスリン濃度の日内変動（文献5より）

ペンフィル N の持続時間が18時間程度であり、24時間持続しがたいにもかかわらず、朝食前の血糖自己測定値が安定していること、1単位の増量で昼頃に低血糖昏睡繰り返したことから便宜的に基礎注入を0~1、追加注入量を6~5として表示した。

「インスリン基礎注入量」

本邦における空腹時インスリン濃度（すなわち基礎分泌量）は正常範囲は5~10IU/mlである。空腹時血糖を正常に保つために高いインスリン濃度を必要とする病態はインスリン抵抗性とも表現されている。インスリン抵抗性には体質（遺伝的要因）の他、高脂肪食など環境要因が関与している。例えば、肥満者では血糖を正常に維持するために非肥満者に比して基礎分泌、追加分泌ともインスリン濃度が約3倍になっている⁹⁾(図3)。人種間でも差異が見られ、欧米人の空腹時インスリン濃度および糖負荷時のイ

ンスリン分泌頂値は日本人の約3倍⁹⁾であるが、日本人でも高脂肪食摂取時には米国人程度に上昇することが知られている⁷⁾。また、過去50年間に摂取カロリーは変化しないもののエネルギーの栄養素別摂取構成比で見ると脂肪分のしめる割合は約2倍に増えており⁸⁾、糖尿病患者増加の原因の一つとされている。我々の“IDDM”群でも基礎分泌量にかなりの幅が見られており、日常生活における食事摂取内容による影響が大であると推察される。

一方、膵全摘後糖尿病では基礎分泌に相当するインスリン量は“IDDM”群より少なかった。この理由としては膵全摘後糖尿病ではグルカゴンによる糖新生が起こらないこと、および術後間もない膵全摘後糖尿病患者では脂肪摂取量が少ないことが考えられる。

「インスリン追加注入」

食事摂取後の血糖上昇に対して必要なインスリン量は当然食事摂取量と関係する。“IDDM”群では症例7を除いて体重は正常範囲(BMI 20)以上で安定しており、食事摂取量も十分であったものと考えられる。一方、膵全摘後糖尿病では前述したように食事摂取量が少なく、さらにインスリン抵抗性を少なくしているものと考えられる。

6) 予後について

いわゆる“IDDM”はベストラによりインスリンが発見され臨床応用される以前は死の病であって、発症後1年以内に全例死亡していた。“IDDM”がインスリン治療により長期生存可能になったことにより、網膜症などの合併症が臨床的問題となったと言える。さらに現在では、CSIIやMSIIなど治療方法の進歩、自己血糖測定的应用により“IDDM”症例でも厳格な血糖コントロールが可能となった。今回の我々の“IDDM”症例でも11例中5例ではHbA1c値は7%未満に留まっていた。

膵全摘後糖尿病では、特に臓癌の場合には手術可能な段階で診断されることを前提としているため、より新しい疾患と言える。このため、本邦、海外とも単発の治療報告がほとんどである。多数例を扱った報告としてはAssanら⁹⁾が膵癌16例を含む36例について報告している。彼らによれば慢性膵炎による切除例では死亡症例はなかった一方、膵癌16例中10例が再発により短期に死亡していた。

当院の症例では、慢性膵炎である症例D以外は膵臓癌による症例である。残念ながら海外の報告例同様、症例B・Cは膵臓癌の再発により死亡している。

しかし、症例Aのように術後10年以上生存した例の存在は我々の闘志をかきたてるものと言える。

“IDDM”に対する治療法の進歩を膵全摘後糖尿病にも役立てたい。

文 献

- 1) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997.
- 2) 日本糖尿病学会：糖尿病診断基準委員会報告，1999.
- 3) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2002-2003，文光堂，東京，2002.
- 4) 日本糖尿病学会編：糖尿病食事療法のための食品交換表（第6版），2002.
- 5) Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E: Twenty-four-hour profile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J. Clin. Invest.* 81: 439-444, 1988.
- 6) DeFronzo RA, et al.: Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care* 15: 318-368, 1992.
- 7) 中井継彦：脂質代謝異常とインスリン抵抗性，*内科* 78(4)：689-694，1996.
- 8) 厚生省保健医療局編：国民栄養の現状，第一出版，2001.
- 9) Assan R, Alexandra JH, Tiengo A, et al.: Survival and rehabilitation after total pancreatectomy. A follow-up of 36 patients. *Diabetes Metab.* 11(5): 303-309, 1985.