食道癌手術前後における糖代謝と膵内分泌機能に関する研究

近畿大学医学部第2外科

須藤 峻章 白羽 誠 石山 堅司
竹本 雅彦 浅川 隆 泉谷 良
菖蒲 隆治 河村 正生 大西 弘道
梅村 博也 久山 健

CLINICAL STUDY ON THE CARBOHYDRATE METABOLISM AND PANCREATIC ENDOCRINE FUNCTION AFTER ESOPHAGECTOMY

Takaaki SUDO, Sei SHIRAHA, Kenji ISHIYAMA, Masahiko TAKEMOTO,
Takashi ASAKAWA, Ryo IZUTANI, Ryuji SHOBU,
Masao KAWAMURA, Hiromichi OHNISHI,
Hiroya UMEMURA and
Takeshi KUYAMA

Second Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

食道癌患者は、高齢者が多く、大なり小なり糖代謝障害を来しているが、食道癌の手術は、さらに手術侵襲を加えることとなり、また食道切除に伴う幹迷切の結果、糖代謝に関与する膵内分泌機能、とくに、インスリン、グルカゴン分泌に影響をおよぼすものと思われる。術前および術後1カ月にトレラン G150ml を経口負荷し、血糖値、インスリン値、グルカゴン値を測定するとともに、コントロール群と術後1カ月に経静脈的にブドウ糖0.5g/kg を注入し、血糖値、インスリン値、グルカゴン値を測定し、インスリン、グルカゴンの糖代謝におよぼす影響について検討し、次の結果を得た。経口負荷試験では、食道癌患者は、コントロール群にくらべて、インスリン分泌機能は低下していたが、術後は、インスリン分泌機能は、早期には亢進し、後期には低下した。グルカゴン分泌は著明に亢進しており、食道癌手術後の糖代謝障害に高グルカゴン血症が関与していることが示唆された。

経静脈負荷試験では、術後はインスリン分泌反応とグルカゴン分泌抑制反応が低下しており、幹迷切の影響を強く受ける事が判明した。

索引用語：食道癌手術、膵内分泌機能、インスリン、グルカゴン

近年麻酔、輸液、抗生物質、および術前、術後の管理の進歩により高齢者においても、食道癌の手術を積極的におこなうようになり、耐糖能の低下している患者にさらに手術侵襲を加え、高カロリー輸液をおこなう機会が増えているが、糖代謝に関与する、インスリン、グルカゴン分泌の立場より食道癌手術後の糖代謝に検討を加えたものは少ない。

食道癌の手術においては、食道切除に際し左右の全

幹迷走神経切除を行っており、膵内分泌とくにインスリン、グルカゴン分泌に影響をおよぼし、ひいては、食道癌手術後の糖代謝障害を来すものと思われる。

正常人と糖尿病患者の間には、インスリン値のみならず、グルカゴン値に差異が認められ¹⁾²⁾、ある種の糖尿病患者は、相対的グルカゴン分泌過剰下にあるといわれるようになった。Parilla³⁾、Unger⁴⁾らは、血糖値は門脈血中インスリン濃度とグルカゴン濃度により左右

されるとしており糖尿病におけるグルカゴンの役割が強調されている。そこで、私達は術前術後にトレラン G150ml を経口負荷し、糖代謝に関与するインスリン、グルカゴン分泌の立場より食道癌術前、術後の糖代謝について検討した。

対象と方法

対象は食道癌患者で、年齢は52歳より73歳の男女8名とコントロール群、年齢50～70歳の非糖尿病患者10名である。

1) 手術方法

著者の一人である白羽⁵⁾による全胃後縦隔ルート挙上による食道再建術を施行した。

2) 糖負荷試験

コントロール群10名と食道癌患者8名に術前および術後1カ月に、一昼夜絶食後に前腕静脈より採血を行い、トレラン G150ml 経口負荷後15分、30分、60分、120分に採血を行い、血糖値、インスリン値、グルカゴン値の測定に用いた。

3) 血糖値、インスリン値、グルカゴン値の測定

血糖値の測定は O-Toluidine 法にて行った。インスリンの測定は、シオノギキットを使用した2抗体法にて測定した。グルカゴンの測定は、冷却スピッツに血液 1 ml 当り、1,000単位のアプロチニン(Trasylol)と EDTA1.2mg を添加して採集し、4℃以下で3,000r.p.m. で15分間遠沈し、-20℃で凍結保存した。この凍結血清は、アッセイ当日 4℃以下で溶解し、Unger の30 K 抗体を使用した Charcol-dextran 法にて測定した。測定数値は Means±SEM で表わし、有意差検定は Student-test を用いた。

結 果

1) 経口糖負荷後における血糖値の変動 (図1)

コントロール群における空腹時血糖値は、 98 ± 6 mg/dl で糖負荷後15分値 122 ± 6 mg/dl, 30分値 139 ± 4 mg/dl, 60分値 156 ± 4 mg/dl, 90分値 132 ± 11 mg/dl, 120分値 123 ± 10 mg/dl と推移した。

術前食道癌患者では、空腹時血糖値は、 86 ± 1 mg/dl で糖負荷後15分値 131 ± 8 mg/dl, 30分値 158 ± 8 mg/dl で、60分値 176 ± 10 mg/dl, 90分値 163 ± 9 mg/dl, 120分値 129 ± 6 mg/dl と推移した。

術後食道癌患者の空腹時血糖値は 90 ± 4 mg/dl で、糖負荷後15分値 157 ± 7 mg/dl, 30分値 194 ± 8 mg/dl, 60分値 188 ± 7 mg/dl, 90分値 141 ± 5 mg/dl, 120分値 114 ± 5 mg/dl と推移した。

2) 経口糖負荷後における血中インスリン分泌動態

(図2)

コントロール群では、空腹時血中インスリン値は 11 ± 1 μ u/ml で、糖負荷後15分値 45 ± 4 μ u/ml, 30分値 67 ± 4 μ u/ml, 60分値 84 ± 5 μ u/ml, 90分値 65 ± 10 μ u/ml, 120分値 61 ± 12 μ u/ml と推移した。

図1 経口糖負荷後における血糖値の変動 (Means±SEM)

図2 経口糖負荷後における血中インスリン分泌動態 (Means±SEM)

術前食道癌患者では、空腹時血中インスリン値は $10 \pm 1 \mu\text{u/ml}$ で、糖負荷後15分値 $35 \pm 4 \mu\text{u/ml}$, 30分値 $50 \pm 3 \mu\text{u/ml}$, 60分値 $66 \pm 12 \mu\text{u/ml}$, 90分値 $57 \pm 8 \mu\text{u/ml}$, 120分値 $44 \pm 6 \mu\text{u/ml}$ と推移した。

術後食道癌患者では、空腹時血中インスリン値は $10 \pm 1 \mu\text{u/ml}$ で、糖負荷後15分値 $78 \pm 8 \mu\text{u/ml}$, 30分値 $91 \pm 11 \mu\text{u/ml}$, 60分値 $59 \pm 8 \mu\text{u/ml}$, 90分値 $26 \pm 4 \mu\text{u/ml}$, 120分値 $18 \pm 2 \mu\text{u/ml}$ と推移した。

以上のごとく糖負荷後60分までは、インスリン分泌は、術前に比較して有意に増加し ($P < 0.01$) 60分後は、インスリン分泌は低下した ($P < 0.01$)。

3) 術前、術後における insulinogenic index ($\Delta\text{IRI}/\Delta\text{G}$) について (図3)

グルコース負荷後の血糖上昇に対する血中インスリン上昇の割合が非糖尿病に比べ糖尿病で低下していることが Seltzer⁷⁾, Cerasi⁸⁾ らによって認められており、とくに糖負荷後30分間における ($\Delta\text{IRI}/\Delta\text{G}$) は糖尿病を示す指標となると言われている。私達は、コントロール群、食道癌患者術前、術後について検討を加えた。コントロール群では 1.31 ± 0.13 , 術前患者では 0.61 ± 0.11 , 術後患者では 0.75 ± 0.14 となり、コントロール群に比較して術前、術後ともに、insulinogenic index は低下していた。なお insulinogenic index は、正常値は0.8以上であり、確実な糖尿病では0.4以下であると言われている⁹⁾¹⁰⁾。

4) 経口糖負荷後における血中グルカゴン分泌動態 (図4)

図3 術前、術後における insulinogenic Index.

図4 経口糖負荷後における血中グルカゴン分泌動態 (Means $\pm$ SEM)

コントロール群では、空腹時血中グルカゴン値は $136 \pm 15 \text{pg/ml}$ で、糖負荷後15分値 $121 \pm 15 \text{pg/ml}$, 30分値 $101 \pm 18 \text{pg/ml}$, 60分値 $87 \pm 13 \text{pg/ml}$, 90分値 $91 \pm 12 \text{pg/ml}$, 120分値 $85 \pm 11 \text{pg/ml}$ と推移した。

術前患者では、空腹時血中グルカゴン値は $98 \pm 11 \text{pg/ml}$ で、糖負荷後15分値 $71 \pm 13 \text{pg/ml}$, 30分値 $73 \pm 14 \text{pg/ml}$, 60分値 $68 \pm 14 \text{pg/ml}$, 90分値 $76 \pm 19 \text{pg/ml}$, 120分値 $88 \pm 13 \text{pg/ml}$ と推移した。

術後患者では、空腹時血中グルカゴン値は $150 \pm 100 \text{pg/ml}$ で、糖負荷後15分値 $198 \pm 6 \text{pg/ml}$, 30分値 $204 \pm 10 \text{pg/ml}$, 60分値 $169 \pm 9 \text{pg/ml}$, 90分値 $135 \pm 10 \text{pg/ml}$, 120分値 $113 \pm 7 \text{pg/ml}$ と推移した。経口糖負荷後30分間における分泌増加および抑制を $\Sigma\Delta\text{IRG}$ で示すと図5のごとくで、コントロール群 $-464 \pm 117 \text{pg} \cdot \text{min/ml}$ 術前 $-616 \pm 110 \text{pg} \cdot \text{min/ml}$ 術後 $+861 \pm 93 \text{pg} \cdot \text{min/ml}$ と術後はグルカゴン分泌は増加していた ($P < 0.01$)。

5) 食道手術前後におけるインスリン、グルカゴンのモル比の推移 (図6)

血糖値は、門脈血中インスリン、グルカゴンのモル比により左右されるといわれており、また、末梢血中インスリン、グルカゴンのモル比がこれに代用しえると言われているので、末梢血中インスリン、グルカゴンのモル比の推移を、コントロール群、術前、術後で検討した。コントロール群では、空腹時血中 I/G 比は、

図5 経口糖負荷後30分間における $\Sigma\Delta\text{IRG}$

図6 食道手術前後におけるインスリン、グルカゴンのモル比の推移 (Means±SEM)

2.0±0.1で糖負荷後60分値29.5±2.4, 120分値18.0±1.5と推移した。術前患者では, 空腹時血中 I/G 比は 2.4±0.4で, 糖負荷後60分値33.1±10.0, 120分値 17.5±5.0と推移した。術後患者では, 空腹時血中 I/G 比は1.5±0.15で糖負荷後60分値8.2±0.9, 120分値 3.9±0.8と推移した。以上のごとく術後 I/G 比は著明に低下した (P<0.01)。

6) 経静脈的糖負荷後における血糖値, 血中インスリ

図7 経静脈的糖負荷後における血糖値, 血中インスリン値, グルカゴン値の変動 (Means±SEM)

ン値, グルカゴン値の変動 (図7)

血糖値について: コントロール群では, 空腹時血糖値は79±2 mg/dlで, 糖負荷後5分で, 333±30mg/dl, 15分値251±11mg/dl, 30分値181±16mg/dl, 60分値117±13mg/dlと推移した。食道手術患者では, 空腹時血糖値は, 90±5 mg/dlで糖負荷後5分で329±38 mg/dl, 15分値269±30mg/dl, 30分値232±27mg/dl, 60分値150±16mg/dlと推移した。

血中インスリン値について: コントロール群では, 空腹時血中インスリン値は13±2 μu/ml, 糖負荷後5分で66±10μu/ml, 15分値56±9 μu/ml, 30分値30±5 μu/ml, 60分値23±4 μu/mlと推移した。食道切除後の患者では, 空腹時血中インスリン値は, 11±1 μu/mlで, 糖負荷後5分で49±7 μu/ml, 15分値31±5 μu/ml, 30分値29±6 μu/ml, 60分値22±3 μu/mlと推移した。コントロール群と比較するとインスリン分泌は低値であった。

血中グルカゴン分泌について: コントロール群では, 空腹時血中グルカゴン値は76±5 pg/mlで, 糖負荷後5分で36±6 pg/ml, 15分値35±5 pg/ml, 30分

値 36 ± 6 pg/ml, 60分値 46 ± 7 pg/mlと推移した。食道切除後の患者では、空腹時血中グルカゴン値は、 94 ± 13 pg/mlで糖負荷後5分で 67 ± 9 pg/ml, 15分値 67 ± 100 pg/ml, 30分値 63 ± 9 pg/ml, 60分値 71 ± 13 pg/mlと推移し、コントロール群に比較して分泌抑制度は低下する傾向を示した。

考 察

食道癌患者では、高齢者が多く、したがって糖負荷試験では、術前より糖尿病型もしくは、境界型を示すものが大部分を示すと言われている¹¹⁾。食道癌患者では、術前栄養状態が不良であり、術後も長期に経口摂取不能の期間が長いため、高カロリーを行う機会がふえており、糖負荷過剰による高滲透圧性非ケトン性昏睡¹²⁾¹³⁾、糖過剰による肝障害など^{14)~16)}が報告されており、食道癌手術と糖尿病の合併症として、心、腎、血管障害、感染による肺合併症縫合不全などの合併症が増加するといわれている。そこで食道癌手術前後において糖代謝と膵内分泌機能について十分把握し、これに対処すべきであると考えている。

糖尿病の発生については、インスリン分泌機能低下の見地からその多くが検討されてきたが、Unger¹⁾、Müller²⁾らは、正常人と糖尿病患者との間には、インスリン値のみならず、グルカゴン値にも差異が認められ、ある種の糖尿病患者では、相対的グルカゴン過剰下にあると指摘した。食道癌患者の術前術後の糖代謝異常について、インスリン、グルカゴン分泌の面から検討したものは、現在のところ報告されておらず、われわれは、食道癌患者の術前、術後のインスリン、グルカゴン分泌の面から食道癌手術前後の糖代謝について検討を加えた。コントロール群、食道癌患者の経口糖負荷試験における、血糖曲線では(図1)、空腹時血糖値は、いずれも100mg/dl以下であったが、食道癌患者では、術前術後で境界型を示し、コントロール群と比較すると、15分、30分、60分で有意($P < 0.01$)に障害されていた。術前、術後を比較すると、糖代謝は障害される傾向を示した。

インスリン分泌についてみると(図2)、インスリン分泌は、コントロール群に比較すると術前では30分で有意($P < 0.01$)に分泌低下していたが、術後では、糖負荷後60分までは、インスリン分泌は過剰であるが、60分以後は分泌反応は低下していた。その成因については、食道切除後は、食物は直接胃に入り、十二指腸、空腸への流出が早くなり糖吸収が促進される為であると思われる¹⁷⁾。また60分後のインスリン分泌の低

下は60分以後の血糖値の急速な低下によるものと思われる(図1)。

糖負荷後30分間における insulinogenic index は(図3)、糖尿病を示す一つの指標になると言われているが⁷⁾⁸⁾、コントロール群に比較して、食道癌患者では、術前すでに糖尿病もしくは境界型の pattern を示しており、術後はさらに障害される傾向を示した。

次にグルカゴン分泌反応を見ると(図4)、食道癌患者の術前、術後を比較すると、空腹時15分、30分、60分で有意($P < 0.01$)に分泌過剰であり、糖負荷後30分間における $\Sigma \Delta \text{IRG}$ は、コントロール群、術前患者では、グルカゴン分泌は抑制されるのに反し術後は、グルカゴン分泌は促進されている。このことは、食道切除に際し、左右の全幹迷走神経切除を行ったことが、グルカゴン分泌に影響を与えているものと推測される¹⁸⁾。事実私達が行った胃全摘患者においてもグルカゴン分泌過剰をもたらしたのである¹⁹⁾。この様に食道切除患者では、互いに拮抗するインスリン、グルカゴンは過剰に分泌されていたが、糖代謝にいかなる影響をおよぼすかを検討する必要がある。そこで Parilla³⁾、Unger⁴⁾らが指摘するように、インスリン、グルカゴンのモル比について検討してみた(図6)。食道切除患者では、糖負荷後30分以後では、明らかに I/G モル比は低下しており、食道切除患者における糖代謝異常にグルカゴン分泌過剰が関与していることを示唆している。次にコントロール群と食道切除患者に50%ブドウ糖を0.5g/kg 静注した際の血糖値インスリン値、グルカゴン値の変動をみたのが図7であるが、血糖値には差異はないが、糖負荷後の血中インスリン分泌反応は、術後で障害されていた。また、糖負荷後におけるグルカゴン分泌抑制反応は術後で低下していた。以上のごとく、経静脈負荷試験では幹迷切の影響を強く受けることが判明した。

結 論

食道癌患者では、術前よりすでに糖尿病ないしは、境界型を示すものが多く、術後は、経口的糖負荷試験では、グルカゴン分泌過剰を来し、糖質代謝に影響をおよぼしていることが判明した。経静脈負荷では、血中インスリン、分泌反応は術後で低下し、血中グルカゴン分泌抑制反応も低下していた。

本論文の要旨は、第22回日本消化器病学会秋季大会(鹿児島)において発表した。

文 献

- 1) Müller, W.A., and Faloona, G.A.: Abnormal

- alpha cell function in diabetes. *New Engl J Med* 283 : 109—115, 1970
- 2) Unger, R.H., Aguillar Paradae, Müller, W.A., et al : Studies of Alpha cell function in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 49 : 839—848, 1970
 - 3) Parilla, R., and Goodman, M.N. : Effect of glucagon, insulin ratio on hepatic metabolism. *Diabetes* 23 : 725—731, 1974
 - 4) Unger, R.H. : Glucagon and insulin, glucagon ratio in diabetic and other catabolic illness. *Diabetes* 20 : 834—839, 1971
 - 5) 白羽 誠, 久山 健 : 全胃後縦隔ルート挙上による食道再建術. *外科診療* 19 : 112—114, 1977
 - 6) Unger, R.H., and Eisentraut, A. : Glucagon. In *Hormones in blood*. C. Grey and A. Bacharach, editors. Academic press, Inc, New York. 2nd ed. 1 : 83—128, 1967
 - 7) Seltzer H.S., and Smith W.L. : Plasma insulin activity after glucose An index of insulinogenic reserve in normal and diabetic man. *Diabetes* 8 : 417—427, 1959
 - 8) Cerasi, E., and Efendic, S. : Dose-Response relation between plasma-insulin and blood-glucose levels during oral glucose loads in Prediabetic and diabetic subjects. *Lancet* 14 : 794—797, 1973
 - 9) 小坂樹徳 : 血中インスリンの臨床的意義. *日医師会誌* 66 : 705—716, 1971
 - 10) 羽倉稜子, 秋田茂夫 : 糖尿病緩解時における血中インスリン動態. *糖尿病* 13 : 440—446, 1970
 - 11) 森 昌造, 渡辺登志男, 酒井信光ほか : 食道癌の外科治療における耐糖能試験の意義. *外科* 40 : 664—670, 1978
 - 12) Sament, S. and Schwartz, M.S. : Severe diabetic stupor without ketosis. *South Africa Med J* 31 : 893—894, 1957
 - 13) Dudrick, S.J., Macfadye, B.V., Vanburen, C.T., et al : Parenteral hyperalimeotation, metabolic problems and solutions. *Ann Surg* 176 : 259—264, 1972
 - 14) Roders, B.M., Hollenbeck, J.I., Donnelly, W.H., et al : Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation. *Amer J Surg* 131 : 149—155, 1976
 - 15) Grant, J.Z., Cox, C.E., Kleinman, L.M., et al : Serum hepatic enzym and Bilirubin elevations during parenteral nutrition. *Surg Gyen Obste* 145 : 573—580, 1977
 - 16) 池田義和, 辻本雅一, 岡田 正ほか : 高カロリー輸液 (V), 高カロリー輸液が肝臓に与える影響について. *外科治療* 30 : 337—244, 1974
 - 17) Williams, R.H. : Textbook of endocrinology, fifth edition, Philadelphia, W.B. Saunder, S.P., 1974, p641—642
 - 18) Sudo, T., Kawamura, M., Umemura, H., et al : Effects of vagotomy and gastrectomy on pancreatic glucagon release. *Ann Surg* 194 : 23—28, 1981
 - 19) 須藤峻章, 河村正生, 西野幹夫ほか : 胃全摘後の再建術式よりみた膵内分泌機能に関する研究. *日外会誌* 82 : 162—168, 1981