

膵切除に伴う耐糖能異常と糖尿病発症の実態調査と危険因子の 解明－膵切除術全例登録による前向き観察研究－

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ニリノ ファマル 庭野 史丸
所属等	近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科 医学部講師
プロフィール	平成 23 年に高知大学医学部を卒業後、2 年間の初期臨床研修を経て平成 25 年に近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科に入局。平成 27 年に近畿大学大学院医学研究科へ入学し平成 31 年に医学博士の学位授与とともに同大学院を修了。同年に医学部講師となり現在に至る。大学院在学中から一貫して膵切除術後症例と 1 型糖尿病の耐糖能異常に関する研究をおこなっている。

1. 研究の概要

膵臓は血糖値を制御するインスリンなど複数のホルモンを血液中に分泌する「内分泌機能」と、食事の消化吸収を司るアミラーゼなど複数の消化酵素を膵液として膵管を通じて消化管に分泌する「外分泌機能」を併せ持つ、生体の栄養代謝において極めて重要な役割を担う臓器である。近年、膵臓の手術件数は全国的に増加傾向にあり、また膵切除術後の長期生命予後改善に伴い術後に発症する耐糖能異常や糖尿病の管理が問題となり、これら基盤情報に関する需要が増している。我々は膵全摘後の膵性糖尿病にまず着目し、その血糖管理に特別な治療プロトコルを考慮する必要があることを解明してきた。しかしながら、膵切除術後の耐糖能異常や糖尿病発症に関する情報については不明な点が多い。本研究では、膵切除術前の全症例を対象とした前向き観察研究をおこない、詳細な糖代謝指標・膵内外分泌機能に関する情報を術前後に経時的に収集し、術後長期合併症管理として膵切除術後の耐糖能異常や糖尿病発症に関する基盤情報を構築することを目的としている。

2. 研究の動機、目的

①本研究の着想に至った経緯

膵切除手術により膵実質の一部または全てが取り除かれると、膵内分泌・外分泌機能の両者が障害され、術後合併症として種々の栄養障害とともに糖尿病（膵性糖尿病）が発生することが報告されている（Yun C et al. *Pancreatology* 11:279-294, 2011）。手術適応となる膵疾患としては、膵癌や慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍（Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm : IPMN）などがあげられ、近年積極的な手術加療が行われるようになった。さらに膵疾患以外でも、胆管癌や十二指腸乳頭部癌の手術加療では術式に膵切除を含むことから、膵切除術の適応疾患は拡大しており、その結果として膵臓の手術件数は全国的に増加傾向にある。また、手術技術が向上していることにより膵部分切除後に生じやすかった膵液の漏出などの術後急性期合併症が制御可能となったことから、膵全摘症例よりも部分切除症例が増加する傾向にある。部分切除術により膵実質が一部でも残存すると、膵内分泌・外分泌機能が維持されることが期待されるが、今後の課題として術後長期合併症管理としての耐糖能異常および糖尿病発症に関する基盤情報に関する需要が急速に高まり、その充足が急務となっていることから本研究の着想に至った。

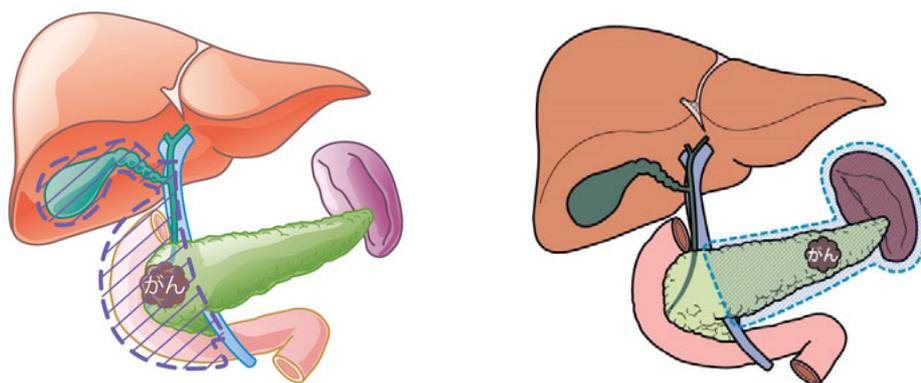
②本研究で何をどのように、どこまで明らかにしようとするのか

膵切除手術が予定されている膵疾患患者 200 名を対象とし、膵手術前後で膵機能に関する検査 (75g 経口ブドウ糖負荷試験など) をおこない、血糖値やインスリン値などの各種データを収集する。主要評価項目は術後 3 年までの新規糖尿病発症または糖尿病悪化とし、副次的評価項目はベースライン (研究開始時点) から術後 3 年までの糖代謝指標を含めた各種臨床指標の変化とした。統計的事項として、患者背景を集計し主要評価項目において術後 3 年までの新規糖尿病発症率を算出する。副次的項目において時点毎の測定値の基礎統計量を算出し、術前後で対応のある 1 票本 t 検定を行う。患者背景別 (年齢、膵切除割合、膵切除部位等) に解析を行う。安全性として有害事象は、その発現率を算出する。

3. 研究の結果

現在、膵疾患患者 377 名がエントリーされており、このうち術後 3 年を経過している症例は 113 名であり、着実に症例数を積み上げている。膵機能に関する検査から得られたデータについては順次データベースに登録をおこなっており、現在 57 名を解析対象として 75g 経口ブドウ糖負荷試験の結果をもとに、膵切除術直前と直後 (それぞれ手術から±1 か月以内) において血糖値やインスリン値の比較をおこなった。比較に際しては術式間 (PD 膵頭十二指腸切除術 vs DP 膵体尾部切除術) で術前後の血糖値やインスリン値に違いがあるかを検討した (図)。75g 経口ブドウ糖負荷試験を施行し血糖値とインスリン値の曲線下面積で比較した結果、PD 群 (41 例) においては手術前と比較し手術後において血糖値は有意に低下し (PD 術前: 26739.2 ± 682.3 vs PD 術後: 24702.4 ± 668.9 mg/dl \times min, $p < 0.05$)、インスリン値についても有意に低下する結果 (PD 術前: 9242.5 ± 792.2 vs PD 術後: 4999.7 ± 629.4 μ IU/mL \times min, $p < 0.05$) となった。DP 群 (16 例) においては手術前と比較し手術後において血糖値は有意に上昇し (DP 術前: 25249.7 ± 1226.6 vs DP 術後: 30446.3 ± 1416.8 mg/dl \times min, $p < 0.05$)、インスリン値については差を認めなかった (DP 術前: 8288.6 ± 988.7 vs DP 術後: 6387.6 ± 799.2 μ IU/mL \times min, NS)。術式間において、膵手術前後で血糖値・インスリン値に大きな変化の違いがあることが明らかとなった。

図 膵頭十二指腸切除術 (PD, 左) と膵体尾部切除術 (DP, 右)、切除範囲は点線部分



日本消化器病外科学会 HP より転載

4. これからの展望

データベース作成完了後、膵切除症例の糖尿病発症に関する発症予知因子についてさらに詳細な統計解析を今後検討している。現在、血液や尿の検査を中心としたデータを収集しているが、今後膵切除体積を手術前後に撮影された CT から計測し術後の血糖変化への影響について調べることや、膵切除標本を用いて膵実質に術後の血糖変化に影響する要因 (膵炎の状態など) について検討する予定である。なお、膵切除術後 6 か月おきに外来で経口ブドウ糖負荷試

験や他の臨床検査をフォローアップしているため、それらのデータについても順次解析をおこない長期的な術後合併症管理として膵切除術後の耐糖能異常や糖尿病発症に関する病態解明と発症予知に関する臨床指標を将来的に検索する。

5. 社会に対するメッセージ

本研究により、膵切除に生じる耐糖能異常・糖尿病発症の危険因子を同定できれば、術後耐糖能障害発症を予知予測することが可能となり、膵切除後糖尿病発症に対する新たなスクリーニング指標として臨床応用可能です。発症早期から糖尿病治療を始めることにより、現在問題となっている膵切除後糖尿病による急性期・慢性期合併症の発症進展を未然に防ぐことができます。また、私たちは1型糖尿病と膵全摘後糖尿病の血糖コントロールが大きく異なり、それぞれ特別な治療プロトコルが必要であることを報告しており (Niwano F et al. *J Diabetes Investig.* 9: 1084-90, 2018)、膵部分切除後糖尿病においても新たな治療プロトコルを構築する必要があると考えていますが、その実現のためには数多くの膵切除症例の集積と長期的なフォローアップが必要となります。今後も増加する膵切除後糖尿病の病態解明と合併症進展予防のために引き続きご支援のほど宜しくお願い致します。