Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Pancreatic volumetric assessment as a predictor of new-onset diabetes following distal pancreatectomy.

白川, 幸代

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2013-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲5870
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005870

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

Pancreatic volumetric assessment as a predictor of new-onset diabetes following distal pancreatectomy.

尾側膵切除後の新規糖尿病発症予測因子としての膵切除量の検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
肝胆膵外科学
（指導教員：具　英成　教授）

白川　幸代

【緒言】

近年の画像診断能の向上と、膵腫瘍の病態の解明の進展により、良性から低悪性度腫瘍に対する膵切除例は増加している。膵切除患者の生命予後が改善されるに従い、膵切除後の膵性糖尿病は重要性を増してきている。

膵の切除量は術後の糖代謝に影響していると考えられるが、具体的な膵実質の切除量と術後糖代謝の関連について、詳細な検討はなされていない。本研究では術前に糖尿病を合併していない尾側膵切除患者において、膵切除量を測定し、術後の内分泌機能について検討した。

【方法】

対象は 2005 年 1 月から 2011 年 12 月に神戸大学医学部附属病院肝胆膵外科で尾側膵切除を施行した 98 例のうち、術前に糖尿病を合併していなかった 61 例とした。糖尿病の定義は WHO の診断基準を満たすもの(別日の検査で 2 回以上空腹時血糖 126mg/dl 以上、または空腹時血糖 126mg/dl 以上かつ 75g OGTT で 120 分の血糖 200mg/dl 以上)、あるいは、すでに血糖降下薬あるいはインスリン製剤での治療が行われているものとした。

術前術後の臨床データはカルテより収集し、MDCT のデータを用いて、膵のボリューメトリーを行い、切除量を測定した。具体的には、術前の MDCT のデータをコンピューターワークステーションで処理し、PRV(Persent Resected Volume)を測定した。

PRV(%) = [腫瘍を除く膵実質切除量(ml) ÷ 腫瘍を除く膵実質全量(ml)] × 100

PRV は 52 例で測定可能であった。

【結果】

患者背景

男女比は 24:37 と女性が多く、平均年齢は 62 ± 14 歳であった。尾側膵切除の適応となった疾患は膵腫瘍が 55 例、90%（悪性 25 例、良性から低悪性 30 例）、慢性膵炎 3 例、自己免疫性膵炎 2 例、急性膵炎後仮性嚢胞 1 例であった。また糖尿病の診断基準は満たさないものの WHO 分類における IFG: Impaired Fasting Glucose (空腹時血糖 110-125ml/dl)を 9 例に認めた。

膵ボリューメトリー

ボリューメトリーでは膵実質、腫瘍、切除量、残膵実質量は幅広い値に分布していた。全例の平均 PRV は 38%(9-85%)で、術後新規糖尿病発症群と非発症群を比較すると、前者で有意に PRV は高かった(49% vs 32%)。

膵内分泌機能および栄養状態の経時的変化

術前および術後 3, 6, 12 ヶ月の時点での、空腹時血糖、HbA1c、血清アルブミン、体重を検討した。

空腹時血糖および HbA1c は、術後 3 ヶ月後には有意に悪化していたが、それ以降は、有意な悪化は認めなかった。中央値 26 ヶ月(3-88 ヶ月)の経過観察期間中に、新規糖尿病発症を 22 例(36%)に認めた(発症までの期間は中央値 8 ヶ月、0.5-42 ヶ月)。非発症群 39 例においても大多数の症例で術後に空腹時血糖および HbA1c の有意な悪化を認める一方で、8 例では HbA1c の変化は 0.1%以下と有意な変化はみられず、1 例では HbA1c の低下を認めた。

また術後新規糖尿病発症群と非発症群において、体重および血清アルブミン値の推移に有意差は認めなかった。

術後新規糖尿病発症の危険因子

単変量解析において、術前 HbA1c5.7%以上、RPV44%以上、および年齢の 3 つの因子が術後新規糖尿病発症の有意な危険因子として抽出された。多変量解析では、術 HbA1c5.7%以上(オッズ比 15.6, 95%信頼区間 2.80-147)、RPV44%以上(オッズ比 11.3, 95%信頼区間 2.12-92.1)が独立した危険因子として抽出された。

【考察】

本研究による主要な知見は 2 点ある。術前に糖尿病を合併していない患者に対する尾側膵切除後には、大多数の患者で糖代謝は障害され、顕性の糖尿病は 36%もの患者に発症したことと、膵実質の切除量と術前 HbA1c 高値(正常範囲内であっても)が、その危険因子として抽出されたことである。

この知見により、症例ごとに、術前により詳細に糖尿病発症リスクを検討して患者に説明することができ、個々の症例にあわせた適切な術後のサーベイランスが可能となる。2 型糖尿病に至る以前の耐糖能異常、空腹時血糖高値など糖代謝の異常がみられた場合、早期からの介入、治療が推奨されている。尾側膵切除患者においても、糖代謝異常の早期の検出と介入が必要である。

本研究では PRV44%以上が術後新規糖尿病発症の独立した危険因子として抽出された。β細胞量は血糖コントロールの重要な要素であるといわれているが、膵の切除量と術後の内分泌機能についての検討はほとんどない。大動物あるいはヒトでは 50%の膵実質の喪失により糖尿病を発症すると報告されており、また、尾側膵切除はしばしば“hemi-pancreatectomy”としておよそ 50%の膵実質を切除するとの見積もりで検討されることが多い。しかし我々の行ったボリューメトリーでは、尾側膵切除における一般的な膵切離部位である上腸間膜静脈(SMV)上での切除 29 例に限っても、PRV は平均値は 46%と 50%に近い数値であるものの、個々の値は 18-67%とひろい範囲に分布しており、おなじ術式でも膵自体や腫瘍のサイズ、形状等により、PRV が大きく異なることが示された。腫瘍学的に問題のない膵切除を前提として、可能な限りの膵実質の温存が望ましい。

術後新規糖尿病の発症時期については、中央値が術後 8 ヶ月で、22 例中 5 例のみが術後 3 ヶ月以内の発症であった。しかし一方で、早期糖尿病発症例、晩期発症例いずれにおいても、HbA1c および空腹時血糖は術後 3 ヶ月目に有意に悪化し、それ以降は有意な悪化は認めていない。このことにより、糖尿病発症にはβ細胞の減少以外の因子も大きく寄与していることが推測される。

内分泌機能の予備能が低く、膵切除によるβ細胞の減少を代償できない症例では、早期に糖尿病が顕性化すると考えられる。予備能は術前の HbA1c 値に反映されると考えられ、これが本研究で、術後糖尿病発症の危険因子として抽出された。

膵島移植の分野でよく研究されているように、β細胞は、肥満等によるインスリン需要の増加に応じて肥大し、インスリン分泌を増加させて代償することができる。膵切除後の状況においても同様の代償が惹起されると推測される。これにより一定期間、血糖は糖尿病のレベル以下に維持される。しかしこの代償期はいわば前糖尿病状態であり、β細胞が疲弊すると破綻して、糖尿病が顕性化する。このβ細胞の代償性肥大と疲弊が、糖尿病の発症時期に深く関与していると我々は考えている。

その他の要素としては、もともと慢性膵炎がある場合には膵炎の自然経過としての糖代謝の障害、また術後の体重増加や加齢による 2 型糖尿病リスクの発生なども関与していると考えられる。

膵切除後の糖代謝には多くの要素が複雑に関連しており、インスリンやグルカゴン、インクレチンなどの血糖調節にかかわるホルモンの分泌量とバランスの変化、インスリン抵抗性の変化、栄養状態の変化、術後合併症の影響なども報告されている。また悪性疾患においては膵切除後に血糖コントロールが改善する例も多数報告されており、腫瘍から糖代謝に関与する物質が分泌されることや、インスリン抵抗性が悪化することなどが機序として言われている。しかし本研究では、悪性例において有意な術後血糖コントロールの改善は認めなかった。

【結語】

術後血糖コントロールを決定する重要な因子は、術前 HbA1c 値と膵切除量である。本研究の知見により尾側膵切除患者において、術後の糖尿病発症リスクの予測と、症例ごとの適切な術後サーベイランスが可能である。晩期の糖尿病発症は尾側膵切除の重要な合併症として認識されるべきであり、ハイリスク例では長期のフォローと適切な介入(体重コントロールや、前糖尿病状態での早期からの投薬等)が必要である。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2319号	氏　名	白川　幸代
論文題目 Title of Dissertation	Pancreatic volumetric assessment as a predictor of new-onset diabetes following distal pancreatectomy. 尾側膵切除後の新規糖尿病発症予測因子としての膵切除量の検討		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 副　査 Vice-examiner 副　査 Vice-examiner		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

近年の画像診断能の向上と、膵腫瘍の病態の解明の進展により、良性から低悪性度腫瘍に対する膵切除例は増加している。膵切除患者の生命予後が改善されるに従い、膵切除後の膵性糖尿病は重要性を増してきている。膵の切除量は術後の糖代謝に影響していると考えられるが、具体的な膵実質の切除量と術後糖代謝の関連について、詳細な検討はなされていない。本研究では術前に糖尿病を合併していない尾側膵切除患者において、膵切除量を測定し、術後の内分泌機能について検討した。

対象は 2005 年から 2011 年に神戸大学医学部附属病院肝胆膵外科で尾側膵切除を施行した 98 例のうち、術前に糖尿病を合併していなかった 61 例とした。糖尿病の定義は WHO の診断基準を満たすもの、あるいは、すでに血糖降下薬あるいはインスリン製剤での治療が行われているものとした。MDCT のデータを用いて、膵のボリューメトリーを行い、切除量を測定し、PRV(Persent Resected Volume)(%) = [腫瘍を除く膵実質切除量(ml) ÷ 腫瘍を除く膵実質全量(ml)] × 100　を算出した。

尾側膵切除の適応となった疾患は膵腫瘍が 55 例、慢性膵炎 3 例、自己免疫性膵炎 2 例、急性膵炎後仮性嚢胞 1 例であった。全 52 例の平均 PRV は 38%(9-85%)で、術後新規糖尿病発症群と非発症群を比較すると、前者で有意に PRV は高かった(49% vs 32%)。中央値 26 ヶ月(3-88 ヶ月)の経過観察期間中に、新規糖尿病発症を 22 例(36%)に認めた(発症までの期間は中央値 8 ヶ月、0.5-42 ヶ月)。単変量解析において、術前 HbA1c5.7%以上、RPV44%以上、および年齢の 3 つの因子が術後新規糖尿病発症の有意な危険因子として抽出された。多変量解析では、術 HbA1c5.7%以上(オッズ比 15.6, 95%信頼区間 2.80-147)、RPV44%以上(オッズ比 11.3, 95%信頼区間 2.12-92.1)が独立した危険因子として抽出された。

本研究による主要な知見は 2 点ある。術前に糖尿病を合併していない患者に対する尾側膵切除後には、大多数の患者で糖代謝は障害され、顕性の糖尿病は 36%もの患者に発症したことと、膵実質の切除量と術前 HbA1c 高値(正常範囲内であっても)が、その危険因子として抽出されたことである。この知見により、症例ごとに、術前により詳細に糖尿病発症リスクを検討して患者に説明することができ、個々の症例にあわせた適切な術後のサーベイランスが可能となる。尾側膵切除患者においても、糖代謝異常の早期の検出と介入が必要である。本研究では PRV44%以上が術後新規糖尿病発症の独立した危険因子として抽出された。腫瘍学的に問題のない膵切除を前提として、可能な限りの膵実質の温存が望ましい。術後新規糖尿病の発症時期については、中央値が術後 8 ヶ月で、22 例中 5 例のみが術後 3 ヶ月以内の発症であった。しかし一方で、早期糖尿病発症例、晩期発症例いずれにおいても、HbA1c および空腹時血糖は術後 3 ヶ月目に有意に悪化し、それ以降は有意な悪化は認めていない。このことにより、糖尿病発症にはβ細胞の減少以外の因子も大きく寄与していることが推測される。内分泌機能の予備能が低く、膵切除によるβ細胞の減少を代償できない症例では、早期に糖尿病が顕性化すると考えられる。予備能は術前の HbA1c

値に反映されると考えられ、これが本研究で、術後糖尿病発症の危険因子として抽出された。膵島移植の分野でよく研究されているように、β細胞は、肥満等によるインスリン需要の増加に応じて肥大し、インスリン分泌を増加させて代償することができる。このβ細胞の代償性肥大と疲弊が、糖尿病の発症時期に深く関与していると我々は考えている。

術後血糖コントロールを決定する重要な因子は、術前 HbA1c 値と膵切除量である。本研究の知見により尾側膵切除患者において、術後の糖尿病発症リスクの予測と、症例ごとの適切な術後サーベイランスが可能である。晩期の糖尿病発症は尾側膵切除の重要な合併症として認識されるべきであり、ハイリスク例では長期のフォローと適切な介入(体重コントロールや、前糖尿病状態での早期からの投薬等)が必要である。

以上、本研究は、術前に糖尿病を合併していない尾側膵切除患者において、膵実質の切除量と術前 HbA1c 高値が、術後糖尿病発症の危険因子となることを明らかにしており、ハイリスク例に対する長期のフォローと適切な介入の必要性を示唆する重要な知見を得たものと認める。よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。