

膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）術後の糖代謝の経過 についての検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高池, 浩子, 三浦, 順之助, 樋口, 亮太, 山本, 雅一, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031903

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) 術後の糖代謝の経過についての検討

¹東京女子医科大学糖尿病センター (糖尿病・代謝内科)²東京女子医科大学消化器病センタータカイケ ヒロコ ミウラジュンノスケ ヒグチ リョウタ ヤマモト マサカズ ウチガタ ヤスコ
高池 浩子¹・三浦順之助¹・樋口 亮太²・山本 雅一²・内潟 安子¹

(受理 平成29年10月23日)

Glucose Intolerance after Pancreatic Resection in Patients with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm

Hiroko TAKAIKE¹, Junnosuke MIURA¹, Ryota HIGUCHI²,
Masakazu YAMAMOTO² and Yasuko UCHIGATA¹¹Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical University

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) generally has a better prognosis than pancreatic ductal carcinoma. Therefore, postoperative diabetes mellitus (PODM) should be managed effectively. We investigated the glucose intolerance and treatment of diabetes before and after pancreatectomy in patients with IPMN. In our hospital, 160 patients underwent pancreatectomy, and only 96 were followed up. Twenty patients (21 %) had preoperative diabetes. Among the 59 patients who underwent pancreatectomy, 21 (59 %) had newly developed PODM. The preoperative HbA1c level was significantly higher (6.0 [5.8-6.3]% vs. 5.7 [5.6-5.9]%) in the PODM group than in the other groups. The incidence of PODM in patients undergoing pancreatic tail or body and tail resection (distal pancreatectomy) was significantly higher than that in those undergoing pancreatic head, body or body and tail, and uncinated process resection (tail, 60 %; head, 32 %; body or body and tail, 13 %; vs. uncinated process, 0 %). Patients requiring insulin therapy were older and had higher preoperative HbA1c levels. The rate of requiring insulin therapy was higher in patients undergoing tail or body and tail resection (tail or body and tail, 39 %; head, 21 %; body 0 %; vs. uncinated process, 0 %). These results suggest that development of PODM in patients with impaired preoperative glucose tolerance and those who have undergone pancreatic tail or body and tail resection should be closely monitored.

Key Words: intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), pancreatectomy, postoperative diabetes mellitus

緒 言

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) は1980年に大橋らが主膵管拡張、粘液排出、乳頭開大などを特徴とする予後の良い膵癌として世界で初めて症例報告した疾患である¹⁾。その後、症例が蓄積

され、高齢者でやや男性に多い疾患であり、糖尿病の合併が多いことが明らかとなってきた²⁾。組織学的には過形成、腺腫、腺癌(非浸潤癌、微小浸潤癌、浸潤癌)まで様々であり、膵実質浸潤を来すと通常型の膵癌とほぼ同様に強い浸潤・転移傾向を呈す

✉: 高池浩子 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学糖尿病センター

E-mail: kobayashi.hiroko@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2_E192

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

る³⁾。したがって、IPMNと診断された場合は、定期的に画像検査を行い、その形状から悪性のリスクが高い場合には膵切除術、または膵全摘術を行うのが一般的である⁴⁾。近年では画像技術の進歩により、検診や何かのきっかけで受けた超音波検査や腹部CT検査で発見されることが多く、膵実質浸潤前に手術するケースも多い。そして組織学的に腺腫、または非浸潤癌である場合、他の癌を併発しなければ、生命予後は非常に良好である。したがって、術後に膵性糖尿病を発症した場合は、通常の糖尿病と同様に、慢性合併症予防のために良好な血糖コントロールの維持が望ましい。

その一方で、患者は膵臓手術そのものへの不安が大きく、術後の糖尿病の発症・糖代謝の悪化のリスクや、経口血糖降下剤の内服、またはインスリン療法の必要性まで十分にイメージできていない。特に術後にインスリン療法を要する症例では、その必要性を理解しつつも、当初はインスリン療法を継続していくことに戸惑う例もある。中でも膵全摘術施行例では、内因性インスリンと共にグルカゴン分泌も枯渇するため、血糖値のばらつきが大きい。低血糖のリスクも大きく、手術の経過は良好であっても、血糖コントロールに難渋することもある⁵⁾⁶⁾。

本研究の目的はIPMNに対し膵切除術が施行された症例において、術後の糖尿病の発症、および術後にインスリン療法が必要になった例の臨床的特徴を明らかにすることである。

対象および方法

東京女子医科大学消化器病センターにおいて、2005年1月から2010年12月までの6年間で、IPMNに対し膵切除術が160名に施行された。その160名中、2013年の時点で、当院にて定期的にHbA1c値を測定し、かつ糖尿病に対する治療内容を診療録にて確認できた96名を対象とし、後ろ向き観察研究を行った。膵臓手術前後での糖尿病の有無と治療法、術前のHbA1c値、術前の75gブドウ糖負荷試験を調査した。また『膵癌取り扱い規約第7版』⁷⁾⁸⁾を参考に、IPMNの形態学的分類、組織型分類、膵切除術式の種類を診療録より調査し、切除部位の確認は必要に応じ手術記録で行った。IPMNの組織型分類は膵管内乳頭粘液性腺腫 (intraductal papillary mucinous adenoma : IPMA)、膵管内乳頭粘液性腺癌、非浸潤性 (intraductal papillary mucinous carcinoma : IPMC, noninvasive)、膵管内乳頭粘液性腺癌、浸潤性 (intraductal papillary mucinous carci-

noma : IPMC, invasive)の3群に分類した。膵切除部位に関しては、膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除、垂全胃温存膵頭十二指腸切除、十二指腸温存膵頭切除を含む膵頭切除 (pancreatic head resection : PHR)は膵頭部切除とし、尾部切除、体尾部切除、尾側膵全摘を含む尾側膵切除 (distal pancreatectomy : DP)は膵尾部または膵体・尾部切除とし、膵中央切除 (middle pancreatectomy : MP)は膵体部切除、その他の膵頭切除として、手術記録から膵鉤部切除に分類した。Insulino-genic indexは75gブドウ糖負荷前と負荷後1時間の血糖値および血中インスリン値より算出した $[\Delta$ 血中インスリン値 (60分-0分値)/ Δ 血糖値 (60分-0分値)]。糖尿病の診断には日本糖尿病学会の診断基準を用いた。消化器病センターのみに通院している症例では、HbA1c値が2回以上6.5%以上、または経口血糖降下剤を内服している場合に糖尿病と診断した。

2群間の連続変数の比較は正規分布するものにはStudent's t-test、非正規分布ではMann-Whitney U testを行い、中央値〔四分位範囲〕を示した。3群間以上の比較にはKruskal-Wallis testを用いた。カテゴリカル変数の比較には χ^2 -testを行い、それぞれ $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。統計解析にはJMP pro 13を用いた。

なお、本研究は東京女子医科大学倫理委員会からの承認を得ている (承認番号4426)。

結 果

IPMNに対して膵臓手術を施行された96名の内訳をFig.1に示す。術前からの糖尿病合併は20名(21%)で術式別の内訳は、全摘例23名中6名、膵切除例73名中14名であった。14名中3名は経口血糖降下剤(OHA)を内服し、インスリン療法中の患者はいなかった。一方、膵切除後5.3〔4.0-6.9〕年の時点で、術後に初めて糖尿病と診断されたのは59名中21名(36%)であった。

術前に糖尿病がなかった59名を対象に、術後糖尿病を発症したか否かに分けて、臨床的背景を検討した(Table 1)。手術時年齢、性別は差を認めなかった。術前のHbA1cは術後に糖尿病を発症した群では有意に高値であった(あり群6.0〔5.8-6.3〕%、なし群5.7〔5.6-5.9〕%、 $p=0.0001$)。膵臓の切除部位別(頭部、体・尾部、体部、鉤部)では尾部切除例に術後糖尿病が多く、IPMNの形態(主膵管型、分枝型、混合型)、IPMNの組織型分類の検討では3群間に差は

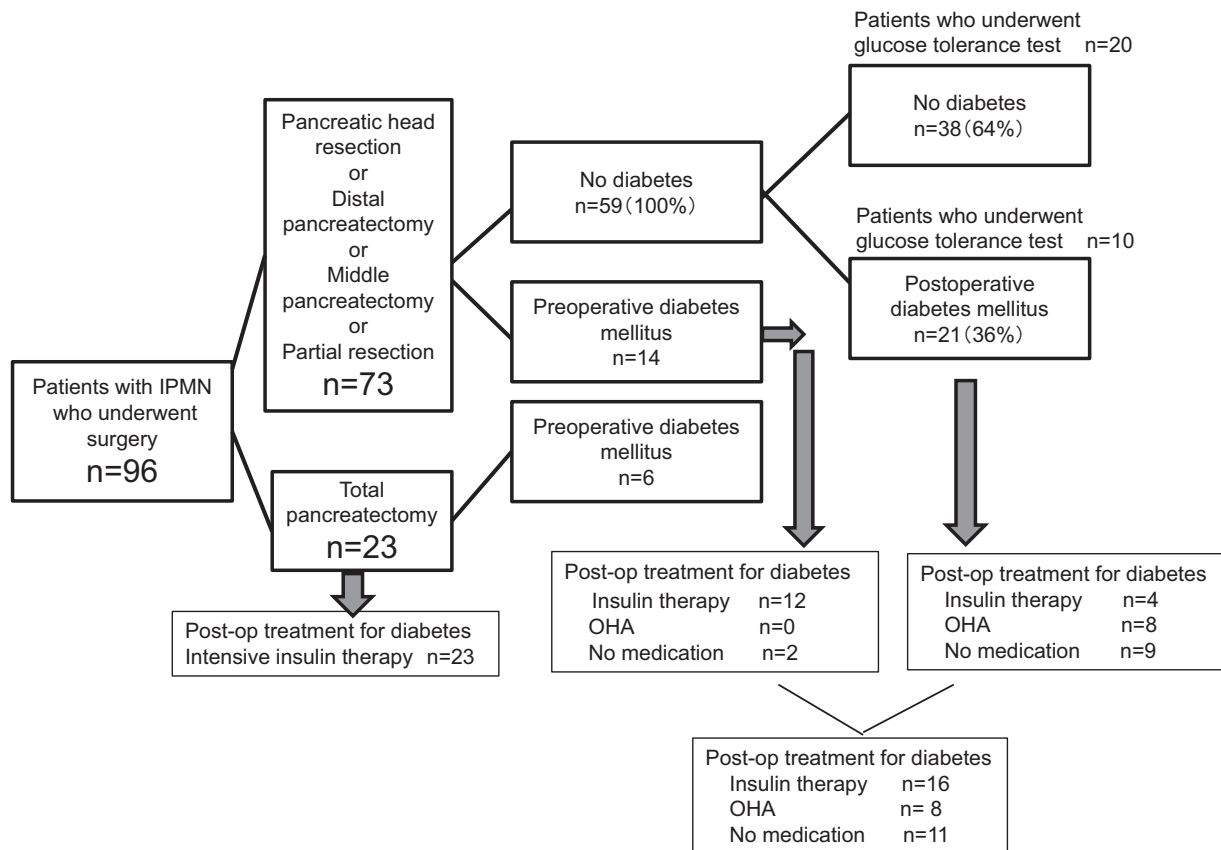


Fig. 1 Glucose intolerance and treatment of diabetes before and after pancreatectomy in patients with IPMN

Of the 96 patients who underwent surgery, 20 (21%) had been diagnosed with preoperative diabetes. Of the 73 patients who underwent pancreatic resection, 59 had no preoperative diabetes. Approximately 5.3 [4.0-6.9] years after pancreatic resection, 21 of the 59 patients (36%) had diabetes.

Post-op, postoperative; OHA, oral hypoglycemic agents.

Table 1 Comparison of clinical backgrounds of patients with and without postoperative diabetes mellitus after pancreatic operation, excluding those who have undergone total pancreatectomy

Postoperative diabetes mellitus	+	-	P
	(n = 21)	(n = 38)	
Age at operation (years)	66 [60-72]	62 [55-68]	0.169
Sex (male/female)	8/14	20/18	0.286
Years after operation	5.4 [4.3-6.7]	5.2 [3.6-7.7]	0.824
Preoperative HbA1c level (%)	6.0 [5.8-6.3]	5.7 [5.6-5.9]	0.0001
Portion of pancreatectomy (head/tail or body and tail /body/uncinanted process)	11/9/1/0	23/6/7/2	0.050
IPMN form (mixed type/main duct type/branch duct type)	2/6/13	5/8/25	0.777
IPMN histological classification (IPMA/noninvasive IPMC /IPMC invasive)	14/4/3	20/14/4	0.362

IPMA; intraductal papillary mucinous adenoma, IPMA noninvasive; intraductal papillary mucinous carcinoma, noninvasive, IPMA invasive; intraductal papillary mucinous carcinoma, invasive.

Age at operation, sex, IPMN form, and histological classification were insignificantly different between patients with and without postoperative diabetes mellitus. Preoperative HbA1c levels significantly increased in patients with postoperative diabetes.

Table 2 Comparison of preoperative glucose tolerance test results between patients with and without postoperative diabetes mellitus

Postoperative diabetes mellitus	+	-	P
	(n = 10)	(n = 20)	
Portion of pancreatectomy (head/tail or body and tail/uncinated process)	7/3/0	15/3/2	0.396
IPMN form (mixed type/main duct type/branch duct type)	1/3/6	2/3/15	0.677
75 g Glucose tolerance test			
Normal/boarderline/DM type	2/3/5	12/8/0	0.286
Fasting blood glucose (mg/dl)	106 [99-114]	96 [90-101]	0.01
1-h blood glucose (mg/dl)	223 [201-239]	167 [140-177]	0.0004
2-h blood glucose (mg/dl)	190 [137-247]	134 [108-164]	0.042
Fasting insulin (μ U/ml)	6.3 [4.1-11.4]	4.4 [3.1-5.7]	0.058
1-h insulin (μ U/ml)	45.6 [38.6-50.3]	52.4 [29.8-95.2]	0.554
2-h insulin (μ U/ml)	52.3 [30.1-96.1]	40.5 [26.3-56.1]	0.253
Insulinogenic index*	0.34 [0.25-0.43]	0.69 [0.45-1.44]	0.0064

*Insulinogenic index (1-hour) = serum insulin (1-h fasting) / Δ Blood glucose (1-h fasting).

In patients with postoperative diabetes mellitus, blood glucose levels were significantly higher. The blood glucose level 1-h after loading was particularly high; and the insulinogenic index was significantly low.

Table 3 Clinical background studied based on the part of the pancreas that underwent pancreatectomy

Part of the pancreas that underwent pancreatectomy	Head (n = 43)	Tail or Body and tail (n = 18)	Body (n = 10)	Uncinated process (n = 2)	p
Age at operation (years)	65 [57-69]	67 [62-71]	60 [55-66]	70 [62-78]	0.260
Sex (male/female)	24/19	6/12	5/5	1/1	0.456
Preoperative HbA1c level (%)	5.9 [5.7-6.3]	5.9 [5.7-6.6]	5.7 [5.5-6.0]	5.9 [5.6-6.1]	0.141
Years after operation	5.4 [4.0-7.1]	4.5 [3.5-5.6]	5.1 [3.9-7.9]	5.8 [3.0-8.5]	0.538
Onset of diabetes (pre-op/post-op/none)	9/11/23	3/9/6	2/1/7	0/0/2	
IPMN form (mixed type/main duct type/branch duct type)	5/9/29	2/6/10	1/2/7	0/0/2	0.822
IPMN histological classification (IPMA/IPMC noninvasive/IPMC invasive)	21/16/6	14/1/3	6/4/0	2/0/0	0.194

Ope, operation.

Differences in age, gender, preoperative HbA1c level, and IPMN form were insignificant based on the part of the pancreas that underwent pancreatectomy.

みられなかった。

膵切除群の術前糖尿病がなかった59名中30名(術後糖尿病あり群の10名, 術後糖尿病なし群の20名)に術前75g糖負荷試験が施行されていた。その結果, 術後糖尿病あり群10名の耐糖能は正常型2名/境界型3名/糖尿病型5名であったのに対し, 術後糖尿病なし群20名は正常型12名/境界型8名/糖尿病型0名であった(Table 2)。術後糖尿病あり群において糖負荷前, 1, 2時間後の血糖値すべてが有意に高値であり, 特に負荷後1時間の血糖値が高値で

あり, insulinogenic index は有意に低値であった。

次に膵切除術後全例73名について, 切除部位別に臨床的背景(Table 3)および術後の新規に糖尿病と診断される頻度(Fig. 2A)とインスリン療法の頻度(Fig. 2B)について検討した。膵頭部, 尾部, 体部, 鉤部切除の4群間において, 年齢, 性別, 術前の糖尿病有病率, 術前のHbA1cには差を認めなかった。一方, 膵切除後の糖尿病の新規発症は, 尾部切除群で最も高く, インスリン療法中の患者が有意に多かった。

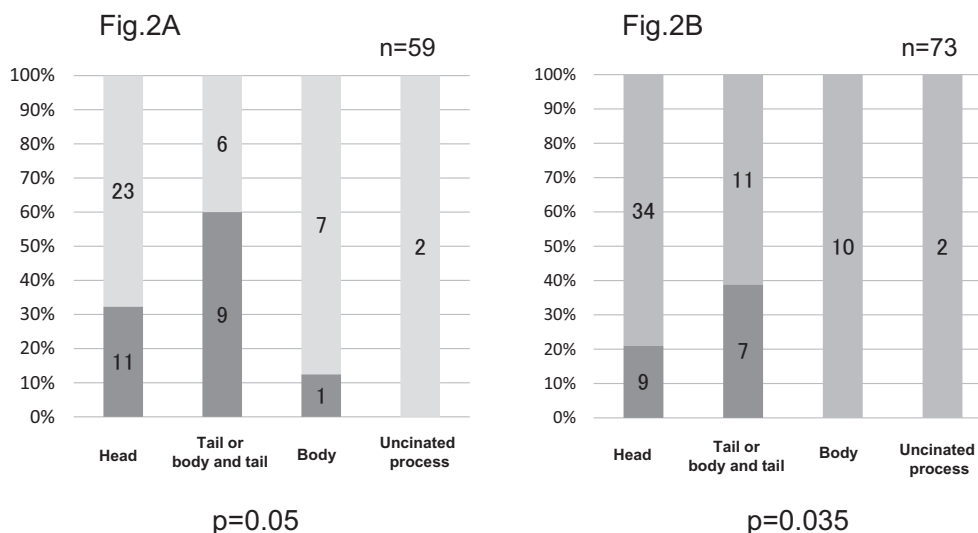


Fig. 2 The incidence of newly onset diabetes mellitus after pancreatic operation (Fig. 2A) and ratio of insulin therapy as postoperative treatment (Fig. 2B), examined based on the part of pancreas that underwent pancreatectomy.

Dark-colored column in Fig. 2A shows the incidence of new onset diabetes mellitus among patients who underwent pancreatectomy, excluding those diagnosed with preoperative diabetes. Dark-colored column in Fig. 2B shows patients taking insulin therapy among those who underwent pancreatectomy. The incidence of new onset diabetes and ratio of insulin therapy were highest among patients who underwent tail or body and tail pancreatectomy (distal pancreatectomy).

Table 4 Comparison of clinical backgrounds of patients with and without insulin therapy after pancreatectomy, excluding those who have undergone total pancreatectomy

Insulin therapy	+	-	p
	(n = 16)	(n = 58)	
Age at operation (years)	70 [68-74]	63 [57-68]	0.002
Sex (male/female)	9/7	28/30	0.572
Years after operation	5.2 [4.2-6.5]	5.3 [3.9-7.5]	1.000
Diabetes before operation (n)	12	2	0.0001
Preoperative HbA1c level (%)	7.2 [6.2-8.1]	5.8 [5.6-6.0]	0.0001
Part of pancreas that underwent pancreatectomy (head/tail or body and tail/body/uncinated process)	9/7/0/0	34/11/10/2	0.059
IPMN form (mixed type/main duct type/branch duct type)	2/5/9	6/12/40	0.616
IPMN histological classification (IPMA/IPMC noninvasive/IPMC invasive)	10/3/3	33/19/6	0.444

In the insulin therapy group, patients were significantly older with high preoperative HbA1c values.

膵切除後5年の時点でインスリン治療となった患者は術前から糖尿病を合併している14名中12名(86%), 術前糖尿病がなかった59名中4名(7%)である(Fig. 1)。インスリン療法の有無で比較すると(Table 4), インスリン療法群では有意に高齢かつ術前HbA1c値が高値であった。

考 察

本研究ではIPMNによる膵切除後の糖尿病新規発症, およびその治療法について切除部位別に検討

した。IPMN症例における膵臓手術前の糖尿病有病率は21%であった。膵切除症例では36%が術後新規に糖尿病を発症した。術後糖尿病発症例では術前HbA1cが有意に高く, 一方IPMNの形態学的分類, 組織型分類とは関連はみられなかった。切除部位による検討では, 膵尾部または膵体尾部切除例において60%と高率に糖尿病を新規発症した。インスリン療法を要する症例は, 高齢で術前HbA1cが高値であり, 術前からの糖尿病合併例, 膵尾部または膵体

尾部切除例が多かった。

一般的に膵切除後の耐糖能異常の出現は、切除範囲と術前の膵における線維化の程度により決まるといわれている。本研究では、切除部位ごとの切除範囲体積が異なるため、切除部位別の糖尿病の発生を比較するには限界がある。また、正常膵の膵尾部切除で5~9%に、慢性膵炎では同手術で25~50%に糖尿病の発症を認めたとの報告もあり⁹⁾、術後の耐糖能の変化は、術前の膵組織の状態にかなり影響を受けると予測される。本研究でも術前糖尿病なし群から36%の症例で術後新規に糖尿病が発症した。特に膵尾部切除では60%の新規発症率であり、その約40%がインスリン治療を行っていた。過去の報告によるとPHRでは14~26%、DPでは32~64%に術後の耐糖能異常が生じると報告されている^{10)~12)}。Wittingenらは、膵ランゲルハンス島は膵尾部に多く存在すると報告し、膵尾部を残すことで術後の糖尿病の発症を減らせる可能性がある^{と報告した}¹³⁾。また、膵頭十二指腸合併切除術で施行されるRoux-en-Y法はインクレチンを介してインスリン分泌能を改善させることが報告されている¹⁴⁾。膵尾部切除ではβ細胞数の低下のみならず、消化管再建法の違いによっても、膵頭部切除と比較して耐糖能異常を来しやすい可能性がある。

また今回の検討では、IPMN術前から21%の症例で糖尿病を合併しており、さらに術前に糖尿病と診断されていなくとも、75gブドウ糖負荷試験を実施できた半数以上に耐糖能異常を認めた。IPMNの膵臓は、膵管内の粘液の充満により、膵実質の萎縮が著明であり、膵外分泌機能のみならず、膵内分泌機能低下を伴うことが多いことが示唆される²⁾。

本研究の結果から、膵切除を施行する症例には、術前に耐糖能を評価することの意義が確認できた。そして、耐糖能異常を認める症例、膵尾部または膵体尾部切除症例では手術前に術後糖尿病が発症する可能性、また耐糖能異常の悪化により、新たに経口血糖降下剤やインスリン療法が必要となる可能性を十分に説明し、術後注意深く観察していく必要性がある。

本研究に開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 大橋計彦, 田尻久雄, 権藤守男ほか: 総胆管~膵管瘻を形成した膵嚢胞状腺癌の1切除例. *Prog Dig Endosc 消内視鏡の進歩* **17**: 261-264, 1980
- 2) 山口幸二: IPMNの治療方針. 2008年度後期日本消化器外科学会教育集会. *日消外会誌* **17-25**, 2008 <http://www.jsogs.or.jp/cgi-html/edddb/pdf/20081017.pdf> (参照 2017年10月)
- 3) Nakata K, Ohuchida K, Aishima S et al: Invasive carcinoma derived from intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with minimal invasion, colloid carcinoma, and less invasive behavior, leading to a better prognosis. *Pancreas* **40**: 581-587, 2011
- 4) 国際膵臓学会ワーキンググループ: 「IPMN/MCN 国際診療ガイドライン2012年版(日本語版・解説)」, 医学書院, 東京(2012)
- 5) Suzuki S, Miura J, Shimizu K et al: Clinicophysiological outcomes after total pancreatectomy. *Scand J Gastroenterol* **51**: 1526-1531, 2016
- 6) 三浦順之助: そこが知りたい! がん患者の糖尿病マネジメントー糖尿病とがんの「危険な関係」膵切除・膵全摘後の糖尿病マネジメント. *月刊糖尿病* **7**: 51-60, 2015
- 7) IV. 外科的治療 2. 膵切除術式の記載. 「膵癌取扱い規約第7版」(日本膵臓学会編), pp54-55, 金原出版, 東京(2016)
- 8) VII. 膵腫瘍の組織所見 8. 組織学的分類の説明[1] 上皮性腫瘍 3. 膵管内腫瘍. 「膵癌取扱い規約第7版」(日本膵臓学会編), pp68-69, 金原出版, 東京(2016)
- 9) Slezak LA, Andersen DK: Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg* **25**: 452-460, 2001
- 10) Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y et al: Long-term pancreatic endocrine function following pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Surg Oncol* **97**: 519-522, 2008
- 11) DiNorcia J, Ahmed L, Lee MK et al: Better preservation of endocrine function after central versus distal pancreatectomy for mid-gland lesions. *Surgery* **148**: 1247-1254, 2010
- 12) 志和亜華, 米田真康, 大野晴也ほか: 膵切除術式別による術後インスリン分泌能および耐糖能異常の比較. *糖尿病* **59**: 149-155, 2016
- 13) Wittingen J, Frey CF: Islet concentration in the head, body, tail and uncinata process of the pancreas. *Ann Surg* **179**: 412-414, 1974
- 14) Laferrère B, Heshka S, Wang K et al: Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30**: 1709-1716, 2007