

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2002.07) 60巻 増刊7:724-728.

【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】 糖尿病基礎研究の進歩 糖尿病の病因・発症機序 二次性糖尿病 消化器疾患における耐糖能異常

伊藤博史

D106

9)消化器疾患における耐糖能異常

旭川医科大学第二内科 伊藤博史

はじめに

耐糖能異常を引き起こす主な消化器疾患である肝・膵疾患については、他の項において述べられるので、ここでは、耐糖能異常が引き起こされる消化管疾患、特に臨床的に問題になるダンピング症候群に絞り解説を試みたい。

ダンピング症候群の概念・定義

ダンピング症候群は、胃の手術後に認められる症候群のひとつで、食後早期に現れ、全身症状と腹部症状を有する早期ダンピングと食事摂取後2～3時間後にインスリン過分泌によって生じる低血糖症状を主体とする晚期あるいは後期ダンピングとに分けられるが、両者はしばしば合併する¹⁾。早期ダンピングは、胃切除、幽門形成、胃腸吻合、迷切術を受けた症例で、食後30分以内に発汗、動悸、めまい、失神、頻脈、熱感、顔面紅潮、頭痛などの全身症状と腹鳴、下痢、腹痛、腹満、嘔気などの腹部症状が45分くらい持続するものと定義されている。後期ダンピングは、上部空腸への食物の急速排出によるoxyhyperglycemiaが生じ、その高血糖によりインスリンの著しい分泌が誘導され、2～3時間後になり低血糖が生じるとされる病態である。

病因論的事項

ダンピング症候群の成因は複雑で、いくつかの要素が絡み合って出現すると考えられている。図1に示すように²⁾、早期ダンピングは、食物が胃から小腸へ急速に排出されることに従って、その浸透圧により血管から腸管内へ水分が移動し、上部空腸の拡張、循環血漿量の減少をきたし、また、空腸粘膜刺激による消化管ホルモンの血中への放出が生じる。これらの結果として前述の様々な症状が出現すると考えられている。一方、後期ダンピングは、炭水化物の上部空腸への急速排出により、腸管からの吸収が急速に上昇する結果、oxyhyperglycemiaが生じる。その高血糖により膵ラ氏島でのインスリン分泌が刺激され、インスリンの著しい分泌が誘導され、2～3時間後になり低血糖が生じると考えられている。しかし、同じ高血糖状態でも、ブドウ糖を経静脈的に投与したばあい

には、高インスリン血症、及び、それに引き続く低血糖を再現できないことから^{3)、4)}、最近では、消化管にはインスリン分泌を促進する内分泌機構が存在すると考えられており、その液性因子はインクレチンと総称されている。生理的に重要なインクレチンとして、GLP-1(glucagon-like peptide-1)が挙げられているが、これは小腸粘膜内の L 細胞で産生され、インスリン分泌促進作用、グルカゴン分泌抑制作用、消化管運動抑制作用などを示すと考えられており、胃切除例では、消化管への急速な流入により、GLP-1 をはじめとしたインクレチンの分泌亢進が起これ、インスリン過剰分泌に寄与し、反応性低血糖の一因となることが報告されている^{5)、6)}。

後期ダンピング症候群の臨床病態

ダンピング症候群自体の発生頻度は、術式の差による影響が大きく、胃切除の場合、食物の通過する吻合口の大きい Billroth II 法が Billroth I 法に比べ多く発生するとの報告が多く、切除範囲が大きくなり残胃が小さい程発生頻度が高く、症状が重いとされている。後期ダンピング症候群は本邦では胃切除後の 5～10%に見られるとされ、八幡ら⁷⁾の報告では、上部消化管切除症例 55 例の検討で、8 例 (14.5%) において脱力感、冷汗、めまいなどの後期ダンピング症例が存在していた (表 1)。さらに、75g-oGTT における血糖反応は、全例において負荷後 30～60 分後で血糖値が大きく上昇する oxyhyperglycemia を呈しており、さらに、無症状群に比べて、有症状群において、負荷後 30～60 分後において血糖、IRI 反応共に有意に高値であり、最低血糖値は有意に低かった (図 2)。このように、上部消化管切除例においては、oxyhyperglycemia と反応性低血糖を生じやすい状態にあると考えられる。さらに、このような病態が長期にわたれば、oxyhyperglycemia 自体による食後の高血糖による糖毒性、また、それによって引き起こされるインスリンの過分泌がラ氏島を疲弊させ、これが糖尿病発症に結びつく可能性があるといえる。片桐ら⁸⁾は、胃切除患者 9 例の検討から、胃切除後の長期にわたる oxyhyperglycemia が術後の糖尿病の出現または増悪に関与した可能性を指摘している。

診断

早期ダンピングと後期ダンピングの発生は併存することが多い。前述したように、臨床症状としては、上部消化管切除例において、食事中あるいは食後 30

分以内の発汗、動悸、顔面紅潮、熱感、脱力感などの血管運動性の全身症状と、腹鳴、腹痛、下痢、悪心、膨満感などの腹部症状を呈する。症状は、10～30分くらい続き、自然に消失することが多いが、重症例では、30～40分くらいの臥位安静を必要とする。他覚所見としては、頻脈傾向、血圧の変化、体温上昇、呼吸促迫、腸管運動亢進などを認める。これらの臨床徴候により診断可能であるが、診断困難例には、50%ブドウ糖100～200mlを座位で経口投与するダンピング誘発試験が行われる。症状発現や循環血漿量、血中セロトニン、血中ヒスタミン、血糖などを測定、分析する。後期ダンピング、特に低血糖の発生を確認するためには、経口負荷後、3時間くらいまでの血糖およびIRIの推移を測定する。

治療

治療の原則は食事療法である。これにより80%の症例でダンピング症状は改善するといわれる。糖分と水分を制限して1日5～6回の少量ずつに分けてゆっくりと時間をかけて食べる。食事が高張にならないように、食事中、食後の水分摂取はできるだけ控えるようにする。

最近になり、糖尿病治療薬のひとつである α -glucosidase阻害剤を本例の治療に用いた報告が蓄積されつつある。炭水化物は、二糖類、さらに単糖類へと分解されて小腸絨毛上皮から体内に吸収されるが、 α -glucosidase阻害剤は、小腸刷小縁膜に存在するマルターゼ、スクラーゼなどの α -glucosidaseの活性部位に結合することにより、二糖類の水解を競合阻害し、糖質の消化吸収を遅延させることで、食後血糖の上昇を抑制し、二次的に血中インスリンの上昇を抑える薬剤である。

1979年にMcLoughlinらが10例のダンピング症候群の患者についてAcarboseを用いて検討し、早期と後期を含めたダンピング症状の改善を報告している⁸⁾。我が国においては、1995年以降になり、おもに後期症状の改善についてのAcarboseとVogliboseを用いた報告が散見される^{8)、10)–12)}。すなわち、Oxyhyperglycemiaが軽減され、血中インスリンの急峻な上昇が抑制され、3時間後の低血糖が抑制される(図3)。さらに、切除後のOxyhyperglycemia症例でのインスリン分泌は、血糖ではなく、主にインクレチンに依存するという報告もみられる^{13)、14)}。宮村らは¹⁵⁾、低血糖昏睡を来す程の著しい症状を呈した後期ダンピング症候群の症例に対して、Acarboseを投与し、その投与前後における75g-oGTTの結果よ

り、Acarbose 投与による Oxyhyperglycemia の若干の改善がみられる一方で、インスリン分泌の著しい改善を認め、Acarbose が、二糖類の分解遅延以外にインクレチン過分泌の軽減に関与している可能性を報告している。

まとめ

以上、ダンピング症候群、とくに後期ダンピングにおける耐糖能障害について概説し、その対策として α -glucosidase 阻害剤の有用性について示した。しかし、現在においては、まだ、ダンピング症候群に対する α -glucosidase 阻害剤の保険適応は認められておらず、又、副作用として、腸閉塞様症状が出現するばあいがあることも念頭におかなければならず、今後の課題である。

図 1. ダンピング症候群の発生機序²⁾

表 1. 上部消化管切除例における後期ダンピング症状⁷⁾

RY:Roux-en Y, JP-RY:jejunal pouch Roux-en Y,
B I:Billroth I, B II:Billroth II, PPG:幽門保存胃切除術,
回結腸再建:回結腸を用いた interposition

図 2. 後期ダンピング症状の有無による

75g-oGTT における血糖、IRI の推移⁷⁾

図 3. Voglibose 投与前後における 75g-sucrose

負荷テストにおける血糖、IRI の推移⁷⁾

参考文献

- 1) Aldersberg D, Hammerschlag E: The postgastrectomy syndrome. *Surgery* 21: 720-729, 1947
- 2) 渡部洋三: ダンピング症候群. 胃手術後障害のすべて. 青木照明 他共著, 南光堂, 東京: p.126-166, 1987
- 3) Shultz KT, Neelon FA, Nilsen LB et al: Mechanism of postgastrectomy hypoglycemia. *Arch Intern Med* 128: 240-246, 1971
- 4) Holdsworth CD, Turner D, McIntyre N: Pathophysiology of post-gastrectomy hypoglycemia. *BMJ* 4: 257-259, 1969
- 5) Andreasen JJ, Orskov C, Holst JJ: Secretion of glucagon-like peptide-1 and reactive hypoglycemia after partial gastrectomy. *Digestion* 55: 221-228, 1994
- 6) Toft-Nielsen M, Madsbad S, Holst JJ: Exaggerated secretion of glucagon-like peptide-1(GLP-1) could cause reactive hypoglycemia. *Diabetologia* 41: 1180-1186, 1998
- 7) 八幡 浩、内田一徳、丸林誠二ほか: 上部消化管切除症例における後期ダンピング症候群と α -glucosidase inhibitor (ボグリボース) の使用経験. *臨床外科* 53: 1603-1607, 1998
- 8) 片桐健二、宮本忠寿、岡田源義ほか: 胃切除後のダンピング症候群と Oxyhyperglycemia に対する α -グルコシダーゼ阻害剤(voglibose)の効果. *新薬と臨床* 46: 132-138, 1997
- 9) McLoughlin LC, Buchaman KD, Alan MJ: Aglycoside-hydrolase inhibitor in treatment of dumping syndrome. *Lancet* 1: 603-605, 1979
- 10) 小森克俊、萬田直紀、松園尚生ほか: ボグリボースを試みた胃切除後反応性低血糖症 (後期ダンピング症候群) の1例. *Diabetes Journal* 23: 107-110, 1995
- 11) 伊藤鉄英、石川裕章、山田幸生ほか: 胃全摘術後の後期ダンピング症候群に α -glucosidase 阻害剤(Voglibose)が有効であった一症例. *臨床と研究* 77: 2860-2862, 1995
- 12) 長谷川岳尚、牧野 勲: ダンピング症候群を伴った胃切後糖尿病に対する α -glucosidase 阻害薬 acarbose の効果. *日消誌* 92: 267, 1995
- 13) 大野真司、杉町圭蔵: 胃切除後症候群 (ダンピング症候群、食後低血糖症候群など) 別冊日本臨床 消化管症候群 (上巻): 454-457, 1994
- 14) 吉川貴己、野口芳一、牧野達郎ほか: 胃切除後の Oxyhyperglycemia にお

けるインスリン過剰分泌のメカニズム. 日外会誌 96:587, 1995

15) 宮村菜穂、板橋直樹、草鹿育代ほか：低血糖昏睡を認めた後期ダンピング症候群にアカルボースが奏功した一例. 日本内分泌学会雑誌 77: Suppl I: 86-88, 2001