



Title	糖尿病性膵外分泌機能異常：純粋膵液採取法による検討
Author(s)	石田，成伸
Citation	大阪大学，1992，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37873
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	いし	だ	しげ	のぶ
	石	田	成	伸
博士の専攻分野 の 名 称	博	士	(医	学)
学 位 記 番 号	第	1 0 0 1 1	号	
学位授与年月日	平	成	4 年	2 月 4 日
学位授与の要件	学	位規則第 4 条第 2 項	該	当
学 位 論 文 名	糖尿病性膵外分泌機能異常 —純粋膵液採取法による検討—			
論文審査委員	(主査)			
	教 授	鎌	田	武信
	(副査)			
	教 授	森	武貞	教 授 松沢 佑次

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

糖尿病患者では、無症状の膵外分泌機能異常を伴うことが十二指腸ドレナージ法を用いた検討により知られている。しかし、十二指腸ドレナージ法では胆汁や十二指腸液が膵液に混入すること、再現性に乏しいこと等の理由から、膵液の生化学的性状や糖尿病治療による膵液性状の変化を的確にとらえることは困難である。本研究では、膵液を直接採取し得る内視鏡的純粋膵液採取法を用い、糖尿病にみる膵外分泌機能異常の特質を抽出せんとした。さらに、糖尿病治療による変化を明らかにし、糖尿病性膵外分泌機能異常の病態機序を解明せんとした。

〔対 象〕

血糖管理不良の糖尿病患者18名 (IDDM 2名, NIDDM 16名)、健常人10名 (年齢 41 ± 16 (Mean \pm SD) 才) を対象とした。糖尿病患者の年齢は 55 ± 8 才、罹病期間は 15 ± 8 年、血糖管理状態は空腹時血糖値 166 ± 27 mg/dl, HbA_{1c} $9.8 \pm 1.5\%$ であった。治療内容は食事療法単独2名、経口血糖降下剤療法12名、インスリン療法4名であった。なお、臨床的に膵外分泌障害を認める患者及びアルコール80 g/日 \times 10年以上の大酒家は除外した。NIDDM症例9例においては経口血糖降下剤投与または強化インスリン治療による厳格な血糖管理を1～3ヶ月実行した後、再度純粋膵液採取を行い、治療前後における変化を検討した。

〔方 法〕

純粹膵液採取は以下の方法にて行なった。一晚絶食の後、diazepam静脈内投与下に、十二指腸ファイバースコープを用い、 Vater 乳頭より選択的に膵管内にカテーテルを2～3 cm挿入した。カテーテル内に膵液の逆流を認めた後、100 Uのセクレチンを3分間かけて静注し、刺激後分泌された膵液を10分間毎に30分間分画採取した（第1分画（ S_1 ；0～10分）、第2分画（ S_2 ；10～20分）、第3分画（ S_3 ；20～30分））。採取後、直ちに重炭酸濃度を測定し、amylase, lipase 活性及び蛋白質測定用試料には膵液1 mlあたり500 Uのaprotininを、prostaglandins 測定用試料には膵液1 mlあたり 2×10^{-5} Mのindometacinを加えアッセイまで -20°C で保存した。prostaglandins（ TXB_2 , 6-keto-PGF $_1\alpha$, PGE $_2$, PGF $_2\alpha$ ）は第1分画においてRIA法により測定し、さらに膵組織局所のprostaglandinsの作用特性を表わす指標として、6-keto-PGF $_1\alpha$ /TXB $_2$ を用いた。

データはmean \pm SDで表現し、有意差検定はStudent-t 検定を用いた。

〔結 果〕

I. 血糖管理不良糖尿病患者での検討

① 液量、最高重炭酸濃度

糖尿病群（DM群）における単位時間当りの採取膵液量は、 2.6 ± 0.5 ml/min、最高重炭酸濃度は、 139 ± 2.1 mEq/lであり、健常対照群（C群）の 2.9 ± 0.6 ml/min、 140 ± 1.5 mEq/lに比し有意差を認めなかった。

② 酵素活性

amylase, lipase 活性ともにC群、DM群のいずれにおいても S_1 が最も高く、以後 S_2 , S_3 の順に低下した。各分画においてamylase 活性, lipase 活性はDM群、C群間で有意差を認めなかった。

③ 膵酵素比活性

amylase, lipase のmg蛋白当りの活性（比活性）はC群、DM群ともに S_1 , S_2 , S_3 間で有意の変動は認められず、一定であった。amylase 比活性（ S_1 ）は、DM群 109.3 ± 17.2 U/mg proteinでありC群 168.3 ± 27.5 U/mg proteinに比し有意（ $p < 0.005$ ）に低値であった。一方lipase 比活性（ S_1 ）はC群 220 ± 32.7 U/mg protein, DM群 220.4 ± 49.4 U/mg proteinと有意差は認めなかった。

④ 膵液中 prostaglandins 濃度

C群、DM群各々 TXB $_2$ 117.8 ± 84.6 , 258.6 ± 199.9 , 6-keto-PGF $_1\alpha$ 38.5 ± 22.6 , 52.6 ± 45.9 , PGE $_2$ 71.7 ± 57.7 , 126.5 ± 88.2 , PGF $_2\alpha$ 216.8 ± 84.7 , 215.4 ± 93.9 pg/mlとDM群ではC群に比しPGF $_2\alpha$ を除くprostaglandins 濃度の上昇を認め、特にTXB $_2$ は有意（ $p < 0.05$ ）に高値であった。

II. 厳格な血糖管理前後での検討

① 1～3ヶ月間の厳格な血糖管理（食事療法単独1名、経口血糖降下剤療法3名、インスリン療

法5名)によりFBG, HbA_{1c}は各々前 $176 \pm 28 \text{ mg/dl}$, $9.6 \pm 1.4\%$, 後 $125 \pm 23 \text{ mg/dl}$, $7.9 \pm 1.3\%$ と有意($p < 0.005$)に低下した。amylase比活性は前 $111.9 \pm 9.8 \text{ U/mg protein}$, 後 $128.1 \pm 19.1 \text{ U/mg protein}$ と有意($p < 0.01$)に上昇したが, C群に比し有意($p < 0.005$)に低値であった。lipase比活性は前 $231.0 \pm 53.0 \text{ U/mg protein}$, 後 $203 \pm 62.2 \text{ U/mg protein}$ と厳格な血糖管理後かえって低下したが, 統計的には有意ではなかった。

- ② 6-keto-PGF₁α/TXB₂は前 0.168 ± 0.054 , 後 0.320 ± 0.109 と有意($p < 0.005$)に上昇し, C群と有意差を認めないレベルに達した。

〔総括〕

内視鏡的純粋膵液採取法を用い, 糖尿病にみる膵外分泌機能異常の特質を抽出せんとした。

糖尿病患者の膵外分泌機能異常の特徴はamylase活性の低下であった。この異常は厳格な血糖管理により有意な改善をみたが, 健常人と比較すると有意の低値を示したことより, その病態機序として膵腺房部のインスリン不足及びインスリン作用不足が関与していることが示唆された。また, 膵液中の6-keto-PGF₁α/TXB₂が低下していたことより, 膵組織でのprostaglandinsの局所作用がTXA₂優位にあること, かかるprostaglandins代謝異常は血糖管理により正常化することを認めた。

論文審査の結果の要旨

糖尿病患者に膵外分泌機能障害が合併することは従来より認められているが, その病態機序は, 未解明である。

本論文では, 糖尿病患者において, 内視鏡的に採取した純粋膵液の性状を検討, 糖尿病性膵外分泌機能異常の特徴はアミラーゼ活性の特異的低下であること, 膵局所でのプロスタグランジン作用がTXA₂優位にあり, その局所作用が膵組織に悪影響を及ぼしていること, これらの異常が厳格な血糖管理により改善することを示したものであり, 糖尿病性膵外分泌機能異常の病態, 機序を明らかにした点で学位論文としての意義は大きい。