

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10543

研究課題名(和文) 胃癌に対する胃切除術後の持続血糖測定を用いたダンピング症候群の定量的評価

研究課題名(英文) Quantitative analysis of dumping syndrome for patients with gastric cancer who undergo gastrectomy by using continuous glucose monitor device

研究代表者

小林 大介 (KOBAYASHI, Daisuke)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：30635595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：持続血糖測定器を用いて、胃癌患者に対する胃切除術後の持続血糖測定を行いその結果を解析した。28例に測定を行い、総測定可能時間は3266時間であり、低血糖状態(測定値70未満と定義)の観測回数は12症例(46%)に19回見られた。総低血糖状態持続時間は44.5時間(1.4%)であった。胃切除後はそれぞれの持続時間は短いものの、比較的高頻度に低血糖が発生している可能性が示唆された。低血糖状態と食事の関係性は不明な場合が多く、無症状でもありいわゆる後期ダンピング症状とは別のものを捉えている可能性も考えられた。術式別では部分切除よりも胃全摘で低血糖状態が発生しやすい結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃切除後は無症候性低血糖の持続状態に潜在的にさらされていることが示唆され、何らかの治療介入が必要である可能性がある。近年、内分泌学の分野では、低血糖が認知症発症のリスクを増加させるという報告があり、今後胃切除術を施行された患者の高齢化は不可避であり、認知症発症リスクの危険性を考慮すると、胃切除後の低血糖は重要な後遺症の一つと考えられる。頻度は少ないものの、食後の低血糖状態も見られ、胃切除後の後期ダンピング症候群の治療介入に、急速な血糖上昇を抑制する目的で低炭水化物食が有用である可能性が理論上示唆される。

研究成果の概要(英文)：Continuous glucose measurement was performed and analyzed for patients with gastric cancer who underwent gastrectomy by using continuous glucose monitor device. 28 patients were measured, with a total measurable time of 3266 hours, and hypoglycemia (defined as a measured value less than 70) was observed 19 times in 12 patients (46%). Although the duration of each was short after gastrectomy, it was suggested that hypoglycemia may have occurred at a relatively high frequency. The relationship between hypoglycemic status and diet was often unclear, and it was also possible that they were asymptomatic and captured something other than the so-called late-stage dumping symptoms. The results suggest that hypoglycemic conditions are more likely to occur with total gastrectomy than with partial gastrectomy.

研究分野：消化器外科学

キーワード：ダンピング症候群

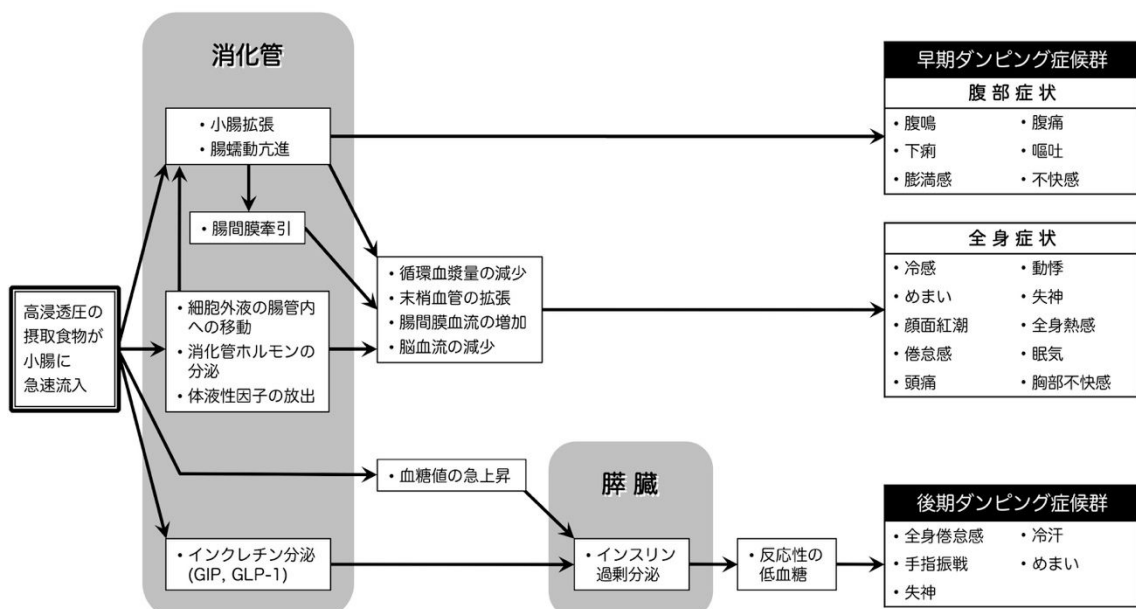
1. 研究開始当初の背景

本邦の部位別がん罹患率において胃癌は第一位であり、日本は世界の中でも胃癌発生数の多い国として知られている。近年、その死亡率は男女とも低下傾向を示し、胃癌全体の5年生存率は約70%まで改善している。死亡率の減少には、早期診断および早期治療、また最近の化学療法の進歩が寄与していると考えられる。胃癌は進行度としてStage から まで分類される。遠隔転移のないStage 、 の胃癌では、胃切除術が唯一治療を得ることのできる治療法であり、定型手術としてリンパ節郭清を伴った胃全摘術もしくは幽門側胃切除術、早期胃癌を対象に縮小手術として幽門保存胃切除術、噴門側胃切除術が行われる。根治を目的とした定型手術では、胃の排出口である幽門輪は切除範囲に含まれることになり、通常の生理的狀態に比較して、食餌内容が急速に小腸内に流入することになる。そのため腸管内の浸透圧が急激に上昇して腸内に水分が移動し、循環血漿量の低下が起こる。また腸管の伸展による蠕動の亢進、消化管ホルモンの過剰放出が発生する。これらの機序により食後30分以内に起こる下痢、悪心、嘔吐、腹痛、腹部膨満感、全身倦怠感、動悸、めまい、しびれ、頭痛などの多彩な症状が早期ダンピング症候群である。

これに対して、食後2~3時間後に起こる後期ダンピング症候群は、小腸から短時間で糖分が吸収されることで一過性の高血糖となった後、反応性にインスリンなどの血糖降下ホルモンの過剰分泌が誘発され、相対的に低血糖となり誘発される種々の症状を呈する状態である。炭水化物の空腸への急速流入により、腸管からの吸収が急速に上昇して血糖値の急上昇 (oxyhyperglycemia) が生じる。その後反応性に膵臓ランゲルハンス島細胞から著しいインスリン分泌が誘導され低血糖が生じる。このインスリン分泌機構では、膵島細胞内に取り込まれたグルコースがミトコンドリアで代謝され、その結果、細胞内カルシウムイオンの上昇からインスリン分泌が促進される (惹起経路)。一方で、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し、その液性因子はインクレチンと総称されている。主なインクレチンとして、GIP (gastric inhibitory polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) が存在する。GIPは上部小腸を中心に存在するK細胞から分泌され、一方GLP-1は下部小腸および大腸を中心に存在するL細胞から分泌される。食事摂取によりGIPとGLP-1は分泌され、膵島細胞上のGIP受容体とGLP-1受容体に結合する。これにより細胞内のサイクリック adenosine monophosphate (cAMP) 上昇からインスリン分泌が増強される (増幅経路)。また、GLP-1分泌亢進により膵島細胞からのグルカゴン分泌が抑制されることも後期ダンピングの発生に関与すると考えられている。

低血糖と生体反応は段階を追って進行することが解明されている。一度の低血糖イベントが生体防御反応のフィードバック機構を惹起することで、中程度の低血糖状態でも中枢神経を含めた全身状態の機能維持が図られることになり、低血糖症状発症の血糖値の閾値が低下する。このような機序で無症候性低血糖の状態が発生することになり、胃切除後は無症候性低血糖の持続状態に潜在的にさらされている可能性がある。しかしながら、胃切除後の後期ダンピング症候群の実態については発生頻度や低血糖の程度など不明な点が多く、また個々の患者できめ細かく血糖測定を行ったデータも乏しい。本研究では胃切除後の患者の持続血糖測定を行い、1日24時間の血糖変動の実態を解明して、将来的に低血糖の抑制を目的とした治療介入につなげることを目標とする。

ダンピング症候群の病態



2. 研究の目的

これまでに、欧米からの病的肥満と糖尿病に対する減量目的の胃縮小手術や胃小腸バイパス術に対する、治療効果を検証するための持続血糖測定の結果報告は散見されるものの、胃癌に対する胃切除後の持続血糖測定を行った報告は非常に少なく、その詳細は不明である。胃癌に対して広範囲の胃切除術および種々の消化管再建法を行った後の血糖変動の実態を把握して、低血糖発生の状況、頻度やその程度を解明する。引き続き、低血糖の抑制を目的とした食餌療法による治療介入とその評価につなげることを目標とする。

定型手術である胃全摘、幽門側胃切除術では幽門機能の消失により後期ダンピングを発症する背景を備えている。特に、経口摂取に伴う急激な血糖上昇、および、その後の反応性低血糖の有無とその程度を検証することが重要である。

後期ダンピング症候群の発症は胃切除術に伴い起こり得る後遺症との認識は古くからあるものの、日常診療では、患者より低血糖症状を類推する、悪心、倦怠感、冷汗、動悸、顔面蒼白、振戦などの発生報告を散発的に聞くのみである。それが真に低血糖による症状であったのかどうか、血糖値を測定しているわけではないので、疑診のまま、低血糖の可能性を推測するのみである。その点、持続血糖測定機は、患者に大きな侵襲を付加することなく装着可能であり、血糖値を連続的に評価することができる。そのため、症状と照らし合わせた血糖値の推移を検証できること、それに加え無症候性低血糖の発生の有無を評価できることが1日数回をみの定期的な実測血糖値測定では成し得ない、持続血糖測定を行う意義である。

3. 研究の方法

胃切除後の患者の24時間連続した血糖値を測定する。持続血糖測定機の皮下に挿入した専用のグルコースセンサにレコーダを接続すると、レコーダはグルコースセンサに電源を供給し、グルコースセンサからの信号電流を計測する。このようにして得られた皮下脂肪組織の間質液中のグルコース濃度を連続的に記録することが可能である。合わせてこの間、実際の簡易血糖測定を1日数回施行する。収集されたデータは、インターネットを経由してサーバーにアップロードすることにより可視化され、実測された血糖値と補正、連動することで持続血糖値の変動パターンとしてグラフ化される。

当科における胃癌に対する胃切除術を施行した患者を対象（術直後の患者のみならず、胃切除術を既往に持つ患者で当科に入院した患者も対象）として、経口摂取の開始を目的に持続血糖測定を開始する。測定終了後、グルコースセンサは抜去し、レコーダをドッグステーションを介してインターネットに接続し、データを専用サーバーにアップロードして、実測の血糖測定値を入力し、連動した持続血糖測定の変動グラフおよび、測定サマリが作成、保存される。患者情報については連結匿名化とし、患者個人が特定されるような情報は入力しない。胃癌に対する胃切除後の持続血糖測定とその結果について、多くの知見があるわけではないので、まずは実際の血糖変動について調査する。その中で、低血糖の発生頻度やその程度を検証する。無症候性低血糖の発現頻度についても合わせて検討する。術式の違い（胃全摘、幽門側胃切除、噴門側胃切除術）での血糖変動の傾向や低血糖の発症割合、無症候性低血糖の頻度について比較検討を行い、術式選択の可能性についても検証する。

4. 研究成果

周術期管理の一環として持続血糖測定器を用いて、糖尿病を基礎疾患に持つ胃癌に対する胃切除術施行後の患者の持続血糖測定を行いその結果を解析した。28例に測定を行い、26例が解析可能であった。術式の内訳は胃全摘10例、幽門側胃切除術13例、噴門側胃切除術3例であった。総測定可能時間は3266時間であり、低血糖状態（測定値70未満と定義）の観測回数は12症例（46%）に19回見られた。3症例で複数回の低血糖状態を観測した（4回、4回、2回）。総低血糖状態持続時間は44.5時間（1.4%）であった。低血糖発生時刻は食後に3回観測されたものの、残り16回は食事との関係性は不明であった。そのうち10回は深夜帯から早朝にかけて観測された。低血糖状態の測定中央値は57（42-68）であった。いずれの場合も自覚症状の訴えはなかった。胃切除の術式別で検討を行った。胃全摘と部分切除（幽門側胃切除術、噴門側胃切除術）の2群で比較した。低血糖状態の観測回数は胃全摘で7症例（70%）14回、部分切除で5症例（31%）5回であり胃全摘群が高頻度であった。総低血糖状態持続時間は胃全摘で25.0時間（2.0%）、部分切除で19.5時間（1.0%）であり胃全摘群で長い結果であった（ $p=0.075$ ）。また食後の低血糖状態3回はすべて胃全摘症例であった。胃切除後はそれぞれの持続時間は短いものの、比較的高頻度に低血糖が発生している可能性が示唆された。低血糖状態と食事の関係性は不明な場合が多く、また無症状でもあり、いわゆる後期ダンピング症状とは別のものを捉えている可能性も考えられた。術式別では部分切除よりも胃全摘で低血糖状態が発生しやすいことが示唆された。

近年、内分泌学の分野では、糖尿病治療におけるインシュリン強化療法に伴う有害事象として誘発される低血糖が、認知症発症のリスクを増加させるという報告がある。胃切除後は無症候性低血糖の持続状態に潜在的にさらされていることが示唆される結果であり、何らかの治療介入

が必要である可能性がある。わが国が高齢化社会を迎える中で、胃癌の罹患年齢そのものが高齢化の傾向にあること、および、胃癌の診断法、治療法の進歩も相まって、今後、胃切除術を施行された患者の高齢化は不可避であり、同時に認知症発症リスクも増加することを考えると、胃切除後の低血糖は重要な後遺症の一つと考えられる。

頻度は少ないものの、食後の低血糖状態も見られた。食後の反応性低血糖が本質であるダンピング症候群に対して、現時点では決定的な治療法はない。食事をゆっくりと摂取する、頻回の経口摂取を行うなど、糖質が急速に小腸内に流入することを予防することが推奨されているのみであり、患者コンプライアンスに大きく左右され、その対応のみでは限界がある。保険適応外であるが、糖尿病治療薬の一つである α -グルコシダーゼ阻害薬が後期ダンピングの治療に有効であったとの報告もある。炭水化物は、二糖類から単糖類に分解されて小腸絨毛上皮から体内に吸収されるが、 α -グルコシダーゼ阻害薬は二糖類の水解を阻害して糖質の消化吸収を遅らせる。その結果、食後の急激な血糖上昇を抑制し、インスリンの過剰分泌が抑えられる。また近年、糖尿病やメタボリック症候群に対して、高血糖を抑制する目的で糖質制限による低炭水化物食が有効な治療戦略として注目されている。低炭水化物食は、糖質を除去し、その代価として摂取エネルギーを脂質摂取で補う食餌療法であり、食後の血糖上昇の抑制から、体重減少効果、血清脂質の改善効果が明らかにされている。胃切除後の後期ダンピング症候群の治療介入に、急速な血糖上昇を抑制する目的で、同様の低炭水化物食が有用である可能性が理論上示唆される。将来的には、低炭水化物食などの治療効果についても、その有効性について持続血糖測定、患者報告型質問票を使用した QOL 調査、体組成測定などによる複数の方法で評価を行っていくことが有用であると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 小林 大介、小寺 泰弘	4. 巻 81
2. 論文標題 特集 消化管術後合併症-発症要因と対応 4. 胃術後ダンピング症候群の発症要因, 予防対策と対応	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 外科	6. 最初と最後の頁 721 ~ 724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15106/j_geka81_721	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	後藤 資実 (GOTO Motomitsu) (00621632)	名古屋大学・医学部附属病院・講師 (13901)	
研究分担者	小寺 泰弘 (KODERA Yasuhiro) (10345879)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	