

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
金網 規夫	主査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 谷 川 允 彦 副査 教授 勝 健 一 副査 教授 林 秀 行 副査 教授 森 浩 志
主論文題名 糖尿病患者における膵外分泌機能低下に関する研究 (Pancreatic exocrine dysfunction in patients with diabetes mellitus)	
学位論文内容の要旨	
<p>(研究目的)</p> <p>当教室では、インスリン分泌能が低下した糖尿病患者では、ヘリカルCTを用いて正確に推計した膵体積が健常者に比べ減少していることを報告してきた。膵体積の減少は、その大半を占める膵外分泌組織が萎縮していることを示唆し、さらには膵外分泌機能の低下を示唆する。膵外分泌組織の機能的評価においては、十二指腸にゾンデを挿入して膵液を採取する有管法が gold standard として用いられているが、侵襲的で患者に対する負担が大きい。これに対し、膵リパーゼ分泌が健常者の 10%以下に低下したとき脂肪便が出現すると報告されている。膵外分泌機能の著しい低下は、糖尿病患者において高頻度に認められる便通異常の原因の一つと考えられ、患者の QOL に大きな影響を与える。しかし、糖尿病患者において、膵内外分泌機能の相関を脂肪便の有無を用いて検討した報告はない。そこで今回、糖尿病患者における膵内外分泌機能相関を明らかにすることを目的とし、特に脂肪便の有無に注目して検討を行った。</p> <p>(対象と方法)</p> <p>対象は 1991 年 1 月～2003 年 4 月の間に大阪医科大学附属病院あるいは市立枚方市民病院を受診し同意が得られた糖尿病患者 56 名(男性 27 名、女性 29 名)である。血清クレアチニン 2 mg/dl 以上の慢性腎不全患者、慢性膵炎、膵摘後、消化管・胆道系疾患を合併した患者は除外した。年齢は 51.4 ± 16.0 歳、糖尿病罹病期間は 8.8 ± 6.5 年、BMI は 22.5 ± 4.3 kg/m²、HbA1c は 9.4 ± 2.6 % (Mean ± SD) であった。対象患者にグルカゴン負荷試験を施行し、負荷 6 分後の血清 C-ペプチドの値が 1 ng/ml 未満のインスリン分泌能低下群と 1 ng/ml 以上のインスリン分泌能残存群の 2 群に分類し、便ズダンⅢ検査により評価した膵外分泌機能との関連を解析した。また、アルギニン負荷試験を施行し、グルカゴン分泌能との関連を解析した。さらに、神経障害の指標としてアキレス腱反射を用い、便ズダンⅢ検査により評価した膵外分泌機能との関連を解析した。</p> <p>(結果)</p> <p>グルカゴン負荷試験の結果、インスリン分泌能低下群では、便ズダンⅢ陽性が 9 名、陰性が 8 名、インスリン分泌能残存群では陽性が 6 名、陰性が 33 名であった。インスリン分泌能低下群では、インスリン分泌能残存群に比べ、便ズダンⅢ検査陽性者が有意に高頻度であった(P= 0.006)。</p> <p>アルギニン負荷試験の結果、負荷 5 分後のグルカゴンが 170 pg/ml 未満の群では、便ズダンⅢ陽性</p>	

が2名、陰性が17名、170 pg/ml以上の群では陽性が10名、陰性が10名であった。グルカゴン分泌が高値の群において、より高頻度に脂肪便を認め、グルカゴン分泌能と膵外分泌機能の関連が示唆された。(p=0.009)。

神経障害とズダンⅢ検査を用いて評価した膵外分泌機能との関連を解析した結果、アキレス腱反射正常群では、便ズダンⅢ陽性が8名、陰性が17名、アキレス腱反射低下または消失群では、便ズダンⅢ陽性が4名、陰性が13名であり、神経障害と膵外分泌機能の間には有意な相関が認められなかった。

(考察)

内因性インスリン分泌能の低下した糖尿病患者では、高頻度に脂肪便を認めることが初めて明らかとなった。対象患者ではズダンⅢ検査と有管法による膵外分泌機能との相関については検討し得なかったが、脂肪便の存在から、膵外分泌機能の低下が示唆された。当教室では以前、同様に内因性インスリン分泌能の低下した糖尿病患者の腹部CTにおいて、膵萎縮を認めることを報告している。したがって、内因性インスリン分泌能の低下した糖尿病患者においては、形態・機能両面から膵外分泌組織が障害されていると考えられる。

糖尿病自律神経障害の一つである消化管機能障害は、脂肪便の原因となり得る。対象患者において直接自律神経機能の評価することはできなかったが、神経障害の指標をアキレス腱反射とし、神経障害とズダンⅢ検査を用いて評価した膵外分泌機能との関連を解析したところ、有意な相関を認めなかった。糖尿病患者において、アキレス腱反射により評価した末梢神経障害と自律神経障害の程度は有意に相関することが報告されていることより、今回対象とした集団は、自律神経障害による脂肪便出現の影響を除外でき、膵外分泌機能異常と脂肪便の関係を評価し得る集団であると考えられた。

また、アルギニン負荷によるグルカゴン分泌が高値の群において、より高頻度に脂肪便を認め、グルカゴン分泌能と膵外分泌機能の関連が示唆された。

脂肪便の評価に用いたズダンⅢ染色は、その簡便さから、外来患者を含め、広く糖尿病患者への適応が可能であり、糖尿病患者における外分泌機能低下の評価法として有用であると考えられた。

(結論)

内因性インスリン分泌能の著しく低下した糖尿病患者では、高頻度に脂肪便を認めた。以上より、糖尿病患者において膵内外分泌機能の相関が明らかになった。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	金網 規夫
論文審査担当者		主 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 林 秀 行 副 査 教授 森 浩 志	
主論文題名 糖尿病患者における膵外分泌機能低下に関する研究 (Pancreatic exocrine dysfunction in patients with diabetes mellitus)			
論文審査結果の要旨			
<p>膵外分泌機能の著しい低下は、糖尿病患者において高頻度に認められる便通異常の主な原因と考えられ、患者の QOL に大きな影響を与える。申請者は、糖尿病患者における膵内外分泌機能相関を評価することを目的とし、簡便に評価可能な脂肪便の有無に注目してインスリン分泌能との関連を検討し、以下の結果を得ている。</p> <p>グルカゴン負荷試験にてインスリン分泌能を評価するとともに、便ズダンⅢ検査にて脂肪便の有無を評価し、インスリン分泌能と脂肪便の関連を検討したところ、インスリン分泌能と脂肪便の有無は有意な関連を示した(p=0.006)。アルギニン負荷試験にてグルカゴン分泌能を評価し脂肪便との関連を検討したところ、アルギニン負荷後の血中グルカゴン濃度と脂肪便の有無は有意な関連を示した。(p=0.009)。すなわち、内因性インスリン分泌能の低下した糖尿病患者では、高頻度に脂肪便を認めることを明らかにし、さらに、グルカゴン分泌能と脂肪便の有無に関連があることを含め、糖尿病患者において膵内外分泌機能が相関することを明らかにした。また、便ズダンⅢ検査と神経障害の有無には関連を認めなかったことより、自律神経障害による脂肪便出現の影響を除外し、膵外分泌機能異常と脂肪便の関係を評価し得る集団での検討であると結論した。</p> <p>本研究は、内因性インスリン分泌能が低下した糖尿病患者では、膵外分泌機能異常を高率に合併していることを示し、膵内外分泌機能相関の存在を明らかにしたもので、本研究の臨床的意義は大きいと考えられる。</p> <p>以上より、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>主論文公表誌 大阪医科大学雑誌 64(3): 143-147, 2005</p>			