

研究

膵疾患における 亜鉛の有用性について

三重大学肝胆膵・移植外科 伊佐地秀司

要 約

亜鉛は多くの金属酵素の機能的構成成分であり、糖質や蛋白、脂質代謝に関与し、また DNA ポリメラーゼなどの構成成分として細胞増殖にも関与しており、生体の発育や発達に不可欠の元素である。各種臓器の中でも膵臓は亜鉛を最も早く取り込み転換する臓器であり、膵臓は亜鉛代謝の中心臓器の一つとして知られている。すなわち、亜鉛は膵ランゲルハンス島 B 細胞に主に存在し、インスリンの合成、貯蔵、分泌および安定性に関与し¹⁾、また膵酵素の合成にも関与している。さらに亜鉛は膵液中に存在する亜鉛結合蛋白 (metallothionein)^{2,3)} と結合して上部空腸から吸収され、またインスリンは亜鉛の腸管内から腸管上皮への移行を促進している⁴⁾。従って膵内外分泌機能の低下は膵における亜鉛代謝を障害し、亜鉛欠乏状態を招来する。

当科では以前から膵臓と亜鉛代謝に注目した基礎的および臨床的研究を行ってきており、亜鉛は膵内外分泌機能に大きく関与していることを明らかにしている。すわち、慢性膵炎や膵広範切除後の膵内外分泌機能低下では、亜鉛の吸収障害や尿中への排泄増加がおこり、血中・膵組織中亜鉛が減少し、さらにこれが膵内外分泌機能の低下を増強して、悪循環を構成する⁴⁾。この悪循環を断ち切るには、膵酵素剤大量補充療法に加えて亜鉛投与が効果的であり、さらに最近では膵広範切除後に発生する脂肪肝 (非アルコール性脂肪肝 NAFLD/非アルコール性脂肪肝炎 NASH) の対策にも効果的であることを明らかにしている⁵⁾。そこで、本稿では膵疾患における亜鉛の有用性につき、当科での成績を中心に概説する。

1. 膵機能低下 (膵広範切除) と 亜鉛代謝

a. 臨床的研究

臨床的に慢性膵炎なかでも膵石症を伴う症例では膵外内分泌機能が著明に低下することが多く、また外科的治療の対象となる膵疾患、例えば膵頭部癌では膵管閉塞や膵線維化を伴っていることが多い。しかし、慢性膵炎患者の亜鉛代謝を検討した報告は少ない。Kondo ら⁶⁾ は慢性膵炎 51 例と

健常人 22 例について、尿中および血中亜鉛と膵機能との関係を検討している。慢性膵炎では膵外内分泌機能障害が重症なもののほど尿中亜鉛が有意に増加していたが、血清亜鉛は逆に重症例ほど軽症例や健常人に比べて有意に高値を示したと報告している。その機序として、膵外内分泌機能低下により亜鉛の膵臓から十二指腸への排泄が減少した結果、腎臓から尿中への亜鉛排泄が増加したが、腎の亜鉛排泄量が不十分なために血中に亜鉛が停滞したためと説明している。慢性膵炎症例では、代償期、移行期、非代償期と病期によって亜鉛代謝

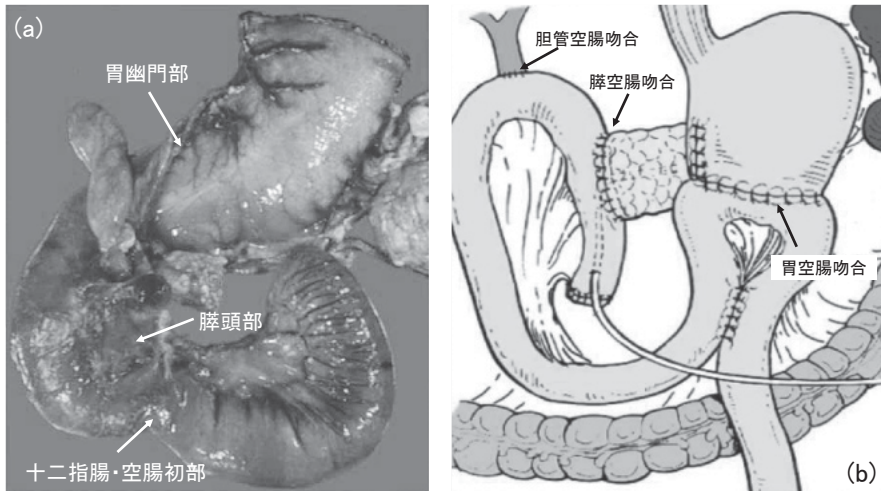


図1 膵頭十二指腸切除 (PD) における切除標本 (a) と当科での膵・胆管・消化管再建図 (b)

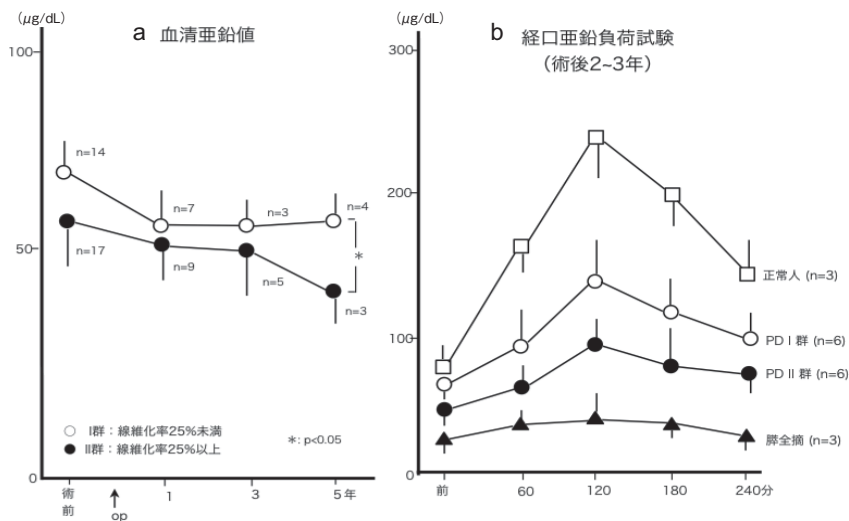


図2 膵広範切除後の血清亜鉛値と経口亜鉛負荷試験 (文献 7, 8 より引用)

は変動し、膵機能不全となった非代償期では亜鉛欠乏状態になると考えられる。Kondo ら⁶⁾も、慢性膵炎で脂肪便を認めた1例では尿中・血中亜鉛のいずれも低値となり、亜鉛欠乏状態になっていたと報告している。

さらに膵切除後の膵機能低下と亜鉛代謝について検討した成績も極めて少ない。そこで、当科で施行された膵広範切除 (1976～1993) のうち、術後経時的に膵内外分泌機能検査や亜鉛代謝を検索できた膵頭十二指腸切除 (PD) 102 例と膵全摘 (TP) 23 例を対象に検討した成績を紹介する^{7,8)}。

図1にPDにおける切除標本と当科で施行している膵・胆管・消化管再建図を示す。PDについては切除膵の線維化率が25%未満のI群 (49例)、25%以上のII群 (53例) に分けて検討した。なお、TPは術後のQOLが極めて不良であることから、当科では1994年以降、膵臓はたとえ少しでも残すようにし、TPは可能な限り回避している。

PD後の遠隔期における膵内外分泌機能の変化をみると、経静脈的糖負荷試験 (IV-GTT) のΣIRIは残存膵の線維化が軽度のI群では術後3年以降でも比較的良好に保たれたが、残存膵の線維

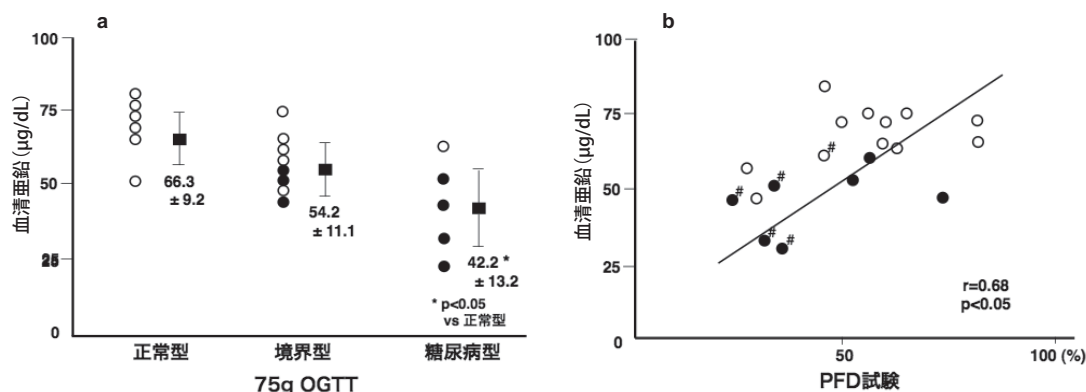


図3 膵頭十二指腸切除 (PD) 後の遠隔期における膵内外分泌機能と血清亜鉛の関係 (文献 8 より引用)

a: PD 後 2～3 年目の血清亜鉛と膵内分泌機能 (75gO-GTT) との関係

b: PD 後 2～3 年目の血清亜鉛と膵外分泌機能 (PFD 値) との関係 # : 75gO-GTT で糖尿病型

○ : 膵線維化率 25% 未満 ● : 膵線維化率 25% 以上

化が高度なⅡ群では術後経時的に低下するものが多く、術後3年以降はさらに低下した。膵外分泌機能検査 (PFD 試験) も同様にⅠ群では遠隔期も術前と大差なく推移したが、Ⅱ群では術後経時的に低下し、術後5年目ではさらに低下した。

PD 後の血清亜鉛の変動をみると、線維化の高度なⅡ群ではⅠ群に比べて術前、術後とも低値を推移し、術後5年目では有意に低値を示した (図 2a)。術後2～3年目に硫酸亜鉛 200mg を経口投与して血清亜鉛値を測定し亜鉛の吸収能をみると、正常人に比べて PD では有意に亜鉛の吸収が低下し、Ⅰ群に比べてⅡ群でより低値であり、また TP では亜鉛の吸収はほとんどみられなかった (図 2b)。

術後2～3年の遠隔期に血清亜鉛と膵機能との関係を検討した。膵内分泌機能として 75gO-GTT による耐糖能を用いて検討してみると、血清亜鉛値は正常型、境界型、糖尿病型と耐糖能の低下につれ低下し、特に糖尿病型では正常型に比し有意に低値を示した (図 3a)。膵外分泌機能 (PFD 値) との関係をみると、血清亜鉛値と PFD 値とは有意の正の相関が認められ (図 3b)、特に PFD 値が 40% 未満の 6 例では 4 例 (66.7%) が血清亜鉛は 50 未満で、うち 3 例は膵線維化が高度なⅡ群で、かつ 75gO-GTT で糖尿病型を示していた。

最近、Yu ら⁹⁾ は当科の論文⁷⁾ を引用しながら、

48 例の PD 症例 (癌再発の所見がなく術後長期経過観察可能例で、術後経過観察期間中央値は 37 カ月) を対象に術後の血清亜鉛値の変動と膵外分泌機能などの関係を検討している。その結果、33 例 (68%) の症例が亜鉛欠乏状態であり、平均亜鉛値は $72.3 \pm 2.9 \text{ mcg/dL}$ (31～120mcg/dL) であり、特に低値を示した症例では皮膚発赤、舌炎などの亜鉛欠乏症状を示し、血清亜鉛値と膵外分泌機能 (便中脂肪量) とは有意の負の相関を認めたが、これらの症状は膵酵素の大量補充により改善されたことから、PD 後には高頻度に亜鉛欠乏をきたすが、その原因として膵外分泌機能の低下が関与していると結論づけている。

b. 実験的研究

当科の中村¹⁰⁾ はイヌの膵管を結紮して線維化膵を作成し、その膵内外分泌機能と亜鉛代謝との関係を検討した。膵管結紮後には、経静脈的糖負荷試験 (IV-GTT) における K 値およびインスリン分泌の低下、膵液分泌刺激試験における総液量、総アミラーゼ排泄量、総重炭酸塩排泄量の 3 因子はいずれも低下し、著明な膵内外分泌機能障害が発生した。一方、血清亜鉛は膵管結紮後 2 週目には一過性に上昇したが、その後漸次低下し、6 週目以降は膵外分泌機能障害やインスリン分泌の低下により亜鉛の吸収障害が顕著となり、血清亜鉛

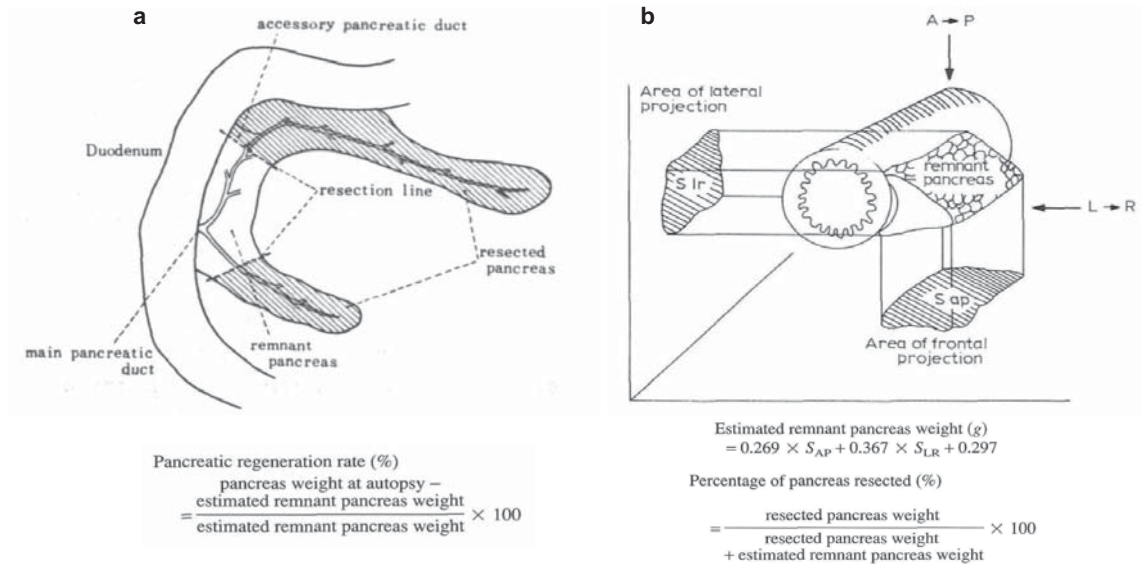


図4 イヌの膵広範切除モデル (a) における残存膵重量の予測方法 (b) と形態的膵再生率の計算方法 (文献 11 より引用)

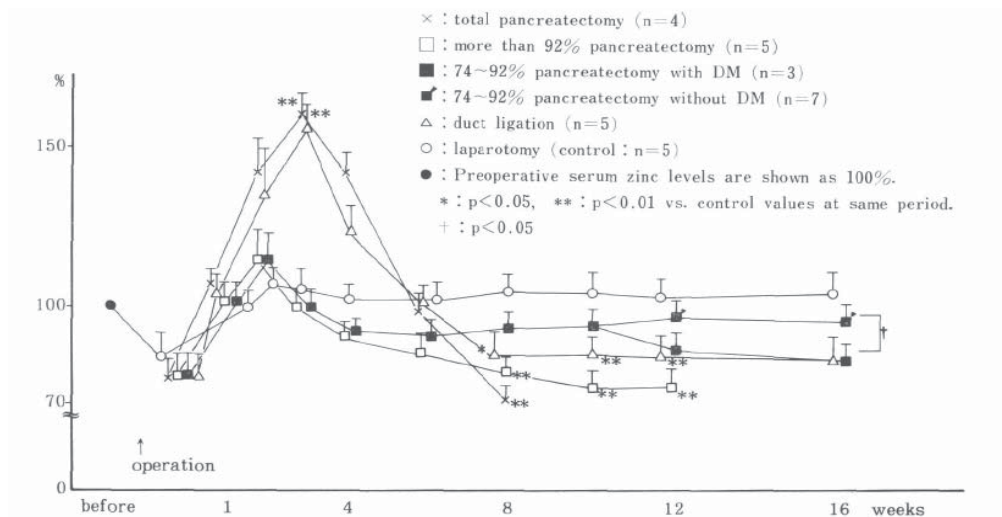


図5 イヌ膵広範切除，膵管結紮，単開腹後の血清亜鉛値の変化—術前値を100%として表示— (文献4より引用)

× 膵全摘，□ 92%以上膵切除，■ 74～92%膵切除DM (+)，
 ■ ↓ : 74～92%膵切除DM (-)，△ : 膵管結紮，○ : 単開腹

は低下し，膵液中や膵組織中亜鉛の低下も招来して亜鉛欠乏状態に陥ることが明らかにされた。

膵広範切除後の膵における亜鉛代謝を明らかにする目的で，当科の木田⁴⁾はイヌを用いて74%以上の膵広範切除（膵全摘，92%膵切除，74～92%膵切除）や膵管結紮を行い，術後の膵機能や血清・膵液および膵組織中の亜鉛を測定し，さらに経静脈的・経口的亜鉛負荷試験により亜鉛のイ

ンスリン分泌に及ぼす効果について検討した。なお，図4にイヌ膵広範切除モデルにおける残存膵重量の予測と形態的膵再生率の計算方法を示す¹¹⁾。

血清亜鉛の変化をみると（図5），いずれの群でも術後2～3日目に一旦低下したものの1週目には術前値に復した。その後単開腹群では術前値とほぼ同様の値を維持した。膵全摘群では術後1週を過ぎると上昇し，3週目には157.5%とピー

クを示し、同時期の単開腹群、92% 臍切除群や 74 ~ 92% 臍切除群に比べ有意に高値を示したが、以後漸減し術後 7 ~ 8 週では 72.1% と同時期の単開腹群に比し有意に低値を示した。92% 以上臍切除群では術後 2 週を過ぎると軽度上昇するものの、その後低下して術後 8 週以降では 80.8 ~ 76.2% と同時期の単開腹群に比し有意に低下した。74 ~ 92% 臍切除群では術後 4 週までは 92% 以上臍切除群とほぼ同様の変化を示したが、術後 8 週目には 93.0% と回復し、術後 12 週以降では DM (-) ではほぼこの値を維持したが、DM (+) では 12 週以降再び低下し術後 16 週目には 81.6% と、DM (-) の 95.1% に比し有意に低値を示した。なお臍管結紮群では臍全摘と同様の推移を示し、術後 3 週目に 153.3% と著増し、以後低下して術後 8 週以降では 83.4 ~ 81.8% と単開腹群に比し有意に低値を示した。

ついで 92% 以上臍切除群、74 ~ 92% 臍切除群および臍管結紮群について、臍切除時に採取した臍組織中の亜鉛含量に対する剖検時における残存臍組織中の亜鉛含量の比率で表し、その変動を検索した。92% 以上臍切除群では術後 8 ~ 12 週では $43.1 \pm 8.4\%$ と著明に低下していた。74 ~ 92% 臍切除群では術後 12 ~ 16 週で DM (+) では 48.3%、DM (-) では 59.0% といずれも著しく低下していたが、DM (-) では 92% 以上臍切除群や DM (+) のものに比しその低下は有意に少なかった。また臍管結紮群では 52.3% と低下したが、74 ~ 92% 臍切除群の DM (-) との間に有意差は認めなかった。

経静脈的亜鉛負荷試験では、各群とも亜鉛負荷後 5 分で血清亜鉛は 689.7% とピーク値をとり、以後次第に低下した。単開腹群では 24 時間目には血清亜鉛は負荷前とほぼ同じ値になったが、74 ~ 92% 臍切除群および 92% 以上臍切除群ではそれぞれ 146.5%、142.4%、158.4% といずれも単開腹群に比し高値を示し、血中に亜鉛が停滞することが認められた。臍全摘群や臍管結紮群ではさらに高値をとり、それぞれ 176.4%、162.7% と単開腹群に比しいずれも有意に高値を示した。また臍全摘群や臍管結紮群では 48 時間目でも有意に高

値をとり、血中に亜鉛が停滞することが認められた。以上より、臍管結紮および臍全摘で術後一過性に血清亜鉛値が上昇する機序として、亜鉛の臍臓から十二指腸への排泄が減少したために血中に亜鉛が停滞したことによると考えられた。

経口亜鉛負荷試験では、単開腹群では負荷後 3 時間目には血清亜鉛は 168.5% とピークを示したのに対して、臍全摘群、92% 以上臍切除群、臍管結紮群や 74 ~ 92% 臍切除群の DM (+) ではほとんど血中亜鉛の上昇が認められず、亜鉛の吸収不全が指摘された。一方、74 ~ 92% 臍切除群の DM (-) では 2 時間目および 3 時間目にそれぞれ 118.2%、110.9% と上昇し、DM (-) のものでも亜鉛の吸収障害が認められた。

血清亜鉛濃度とインスリン分泌との相関を明らかにするために、各群における空腹時末梢静脈血中亜鉛濃度と IV-GTT における門脈血中 Σ IRI との関係をみると、血清亜鉛濃度が低いものでは門脈血中 Σ IRI も低値をとり、両者の間には有意に正の相関が認められた。さらに、臍広範切除後の低亜鉛状態に亜鉛を投与したところ、耐糖能やインスリン分泌の改善が得られ、インスリン分泌における亜鉛の関与とその投与の有用性が示唆された。

以上の成績から、臍機能低下と亜鉛代謝についてまとめると (図 6)、慢性臍炎や臍広範切除後などの臍内外分泌機能の低下時には、亜鉛の吸収障害や尿中への排泄増加がおこり血中の亜鉛は減少し、臍組織中の亜鉛含量も減少して亜鉛欠乏状態となり、臍組織中亜鉛含量の低下はさらに臍内外分泌機能の低下を増強し、ここに悪循環が形成される。この悪循環を断ち切るには、臍酵素製剤の大量投与や積極的なインスリン補充療法に加えて亜鉛製剤の投与が有効と考えられる。

2. 臍機能低下時 (臍広範切除後) の亜鉛投与の有用性に関する実験的研究

臍機能低下による亜鉛欠乏状態に亜鉛を補充することの有用性を実験的に検討した成績を紹介する。当科の中村ら¹⁰⁾はイヌで臍管結紮を行い、

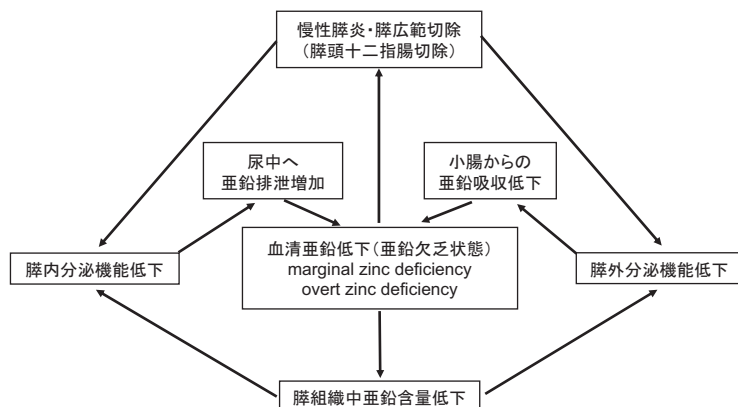


図6 膵機能低下と亜鉛代謝の関係 (文献4を参考に新たな図を作成)

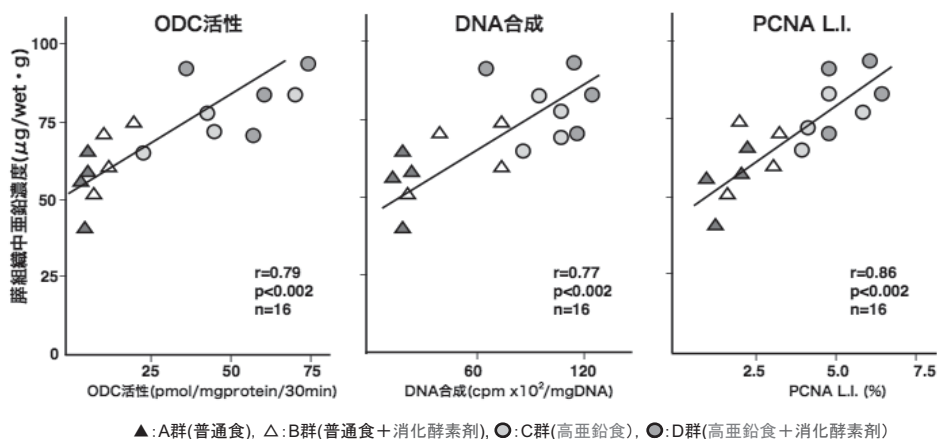


図7 イヌ広範膵切除 (80%膵切除) 後1週目における膵組織中亜鉛濃度と残存膵細胞増殖能の関係
ODC (オルニチン酸脱炭素酵素, PCNA (核内増殖抗原) (文献12より引用)

術後8週目に膵管を再建した後に普通食投与群と高亜鉛食投与群で検討した結果、普通食投与群では血清、膵液、膵組織中の亜鉛や膵内外分泌機能および膵線維化率のいずれも改善がみられなかったが、高亜鉛食投与群では血清や膵液中の亜鉛は早期より回復し、膵組織中亜鉛や膵内外分泌機能も有意に改善し、膵線維化率の改善も比較的良好となることから、膵機能低下時の亜鉛補充が膵機能の快復を促進することを明らかにした。

さらにKatoら¹²⁾は、イヌで80%膵広範切除を施行して、A群 (普通食)、B群 (普通食+膵酵素剤投与)、C群 (高亜鉛食)、D群 (高亜鉛食

+膵酵素剤投与) の4群で、膵酵素および亜鉛補充療法の残存膵に及ぼす効果を膵組織中亜鉛濃度と膵細胞増殖能、膵再生率に注目して検討した。術後1週目の膵組織中亜鉛濃度と膵細胞増殖能との関係をみると (図7)、膵組織中亜鉛濃度は高亜鉛食と膵酵素剤を投与したD群が最も高く、ついで高亜鉛食のC群で、B群やA群に比べて有意に高値を示し、さらに膵組織中亜鉛濃度とODC (オルニチン脱炭素酵素) 活性、DNA合成、PCNA (核内増殖抗原) のいずれの細胞増殖能とも有意の正の相関を認めた。術後12週目の膵組織中亜鉛濃度と膵内外分泌機能 (ΣIRI、総アミ

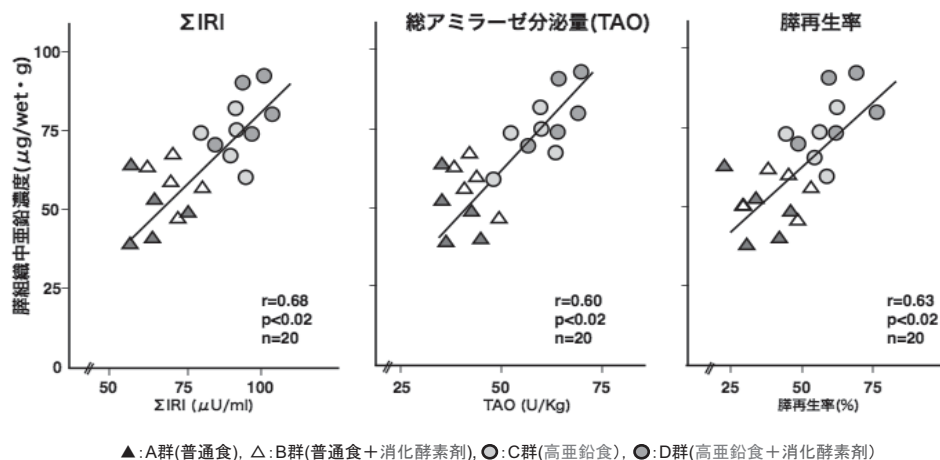


図8 イヌ広範膵切除(80%膵切除)後12週目における膵組織中亜鉛濃度と膵内外分泌機能・膵再生率との関係
ODC (オルニチン酸脱炭素酵素, PCNA (核内増殖抗原) (文献12より引用)

ラーゼ分泌量) および膵再生率との関係をみると(図8), 膵組織中亜鉛濃度は高亜鉛食と膵酵素剤を投与したD群が最も高く, ついで高亜鉛食のC群で, B群やA群に比べて有意に高値を示し, さらに膵組織中亜鉛濃度とΣIRI, 総アミラーゼ分泌量, 膵再生率は有意の正の相関を示した。

以上より, 膵広範切除後に膵酵素剤に加えて亜鉛を経口投与すると, 膵組織中亜鉛濃度が増加し, これにより残存膵の細胞増殖が促進され, 膵内外分泌機能も改善されることが明らかにされた。

3. 膵機能低下とNAFLD/NASHの病態と対策

a. 臨床的研究

膵広範切除後や慢性膵炎非代償期には膵内外分泌機能低下による様々な代謝障害や栄養障害が発生するため, 膵酵素剤の補充療法は不可欠であるが, さらに亜鉛代謝障害にも注目して経口的に亜鉛補充を行うことが重要である。

ところが, わが国で市販されている消化酵素剤は膵性消化不良, 特に脂肪便改善のために作られたものではないため, 常用量では酵素の力価が低すぎて膵外分泌機能不全の補充療法には適さな

い。膵外分泌機能不全では脂肪の消化吸収障害が高度であることから, リパーゼを多く含む高力価消化酵素剤が理想的で, またリパーゼをはじめ多くの消化酵素はpH<4で失活化するため, 抗酸性製剤や小腸内pHで溶解する腸溶剤が効果的であり, さらに食物と混ざりあって胃から小腸への排出能を考慮すると小粒子であることが望ましい。これまでわが国では高力価消化酵素剤をはじめ, 抗酸性剤や腸溶剤も市販されていないのが現状であったが, 本年(2011年)秋より高力価消化酵素剤が発売になる。

膵広範切除や慢性膵炎では, 膵外分泌機能低下を考慮して常用量の2倍程度の消化酵素剤が必要であり, さらに機能不全例に対しては3~8倍程度を食直前, 食中もしくは食直後に内服するよう指導することが重要である。具体的には, 胃切除を伴うPD症例に対する消化酵素剤としては, プタ由来膵酵素剤(わが国ではパンクレアチンやベリチームなど)が適当であり, 投与量としては膵外分泌機能障害の程度により6~24g/日とすべきである。胃切除を伴わない幽門輪温存PDや亜全胃温存PD症例では, 抗酸性プタ由来膵酵素剤や高力価パンクレアチン製剤が適当であり, さらにH₂ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬などとの併用が有用である¹³⁾。

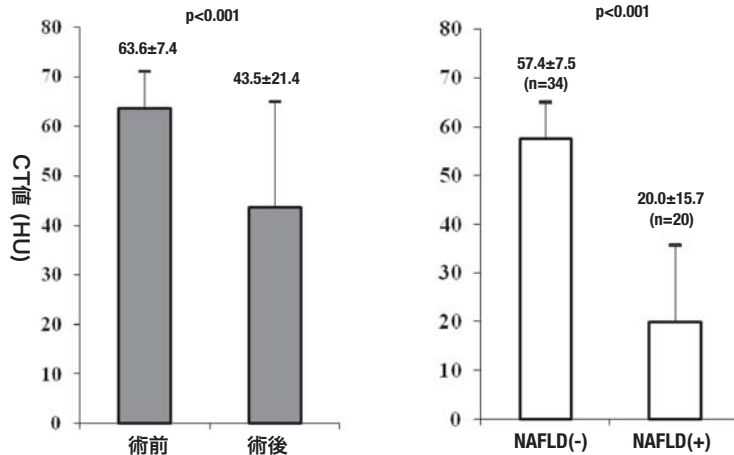


図9 PD術前後におけるCT値と術後NAFLD発生の有無によるCT値（文献16より引用，一部改変）

膵広範切除後に脂肪肝が発生することは，1980年代のCTの普及と，膵頭部領域癌に対するPDやTPが多く施設で行われるようになり注目されるようになった。しかし，脂肪肝がなぜ膵広範切除では30～40%と高頻度にみられ，かつ術後1カ月の早期から発生するのに，他のmajor surgeryではほとんど発生しないのかは全く不明であった。これまで臨床的に脂肪肝により高度の肝障害を来すことが知れておらず，また適当な治療もなかったために，膵広範切除後の脂肪肝の病態について研究した報告はほとんどない。わずかにわれわれがこの問題に取り組み，膵内外分泌機能の低下と栄養障害が関与していることを示唆する報告を過去に行っている⁸⁾。

一方，戦後の日本の食生活の変化にともない，糖尿病や高脂血症などの生活習慣病が急増しているが，非アルコール性脂肪肝（NAFLD）の増加も指摘されている。さらに，非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は1980年にLudwigらが提唱した概念で，非飲酒者にもかかわらず，アルコール性肝炎に類似した病理所見を認め，進行性に肝硬変から肝不全に至ることもある^{14,15)}。このようにNAFLD/NASHの疾患概念は，近年，注目を集めているが，膵機能低下とNAFLD/NASHの発生機序に関する研究はほとんどなされておらず，確立された治療法もないのが現状である。われわ

れはPD後のNAFLD/NASHの機序としては，脂肪吸収障害に加えて，PD後には膵酵素の腸管内への分泌が著明に減少し，腸管粘膜での亜鉛欠乏により腸管透過性が亢進してエンドトキシンが門脈を介して肝内に移行して，Kupffer細胞が活性化されて肝に脂肪沈着を来す機序を想定している¹⁶⁾。

そこで，われわれは膵広範切除後のNAFLDおよびNASHの発生に及ぼす危険因子を同定し，その発症を予測するとともに，さらに治療法を確立することが不可欠であると考え，2008年から新たに研究を開始した。2005年4月から2008年10月までに当科にて施行したPD54例（平均年齢66.9歳，男：女＝38：16，膵癌27例，IPMN13例，胆管癌7例，その他7例）を対象に検討した結果を紹介する¹⁷⁾。なお術後1～12カ月（ 7.7 ± 2.1 月）でCTを行い，肝臓のCT値が40HU以下になったものをNAFLD症例と定義した。

術後NAFLDの発生例は20例（37.0%）と高率であった。極度にCT値が減少した症例や，肝機能異常（AST ≥ 100 IU/L，ALT ≥ 100 IU/L）を認めた4症例に肝生検が施行され，2例でNASHと診断された。NASHを発生した2例の詳細は症例報告¹⁸⁾しているので参照されたい。

術前後におけるCT値の平均を比較すると，術前は 63.6 ± 7.4 HUであったのに対し，術後は

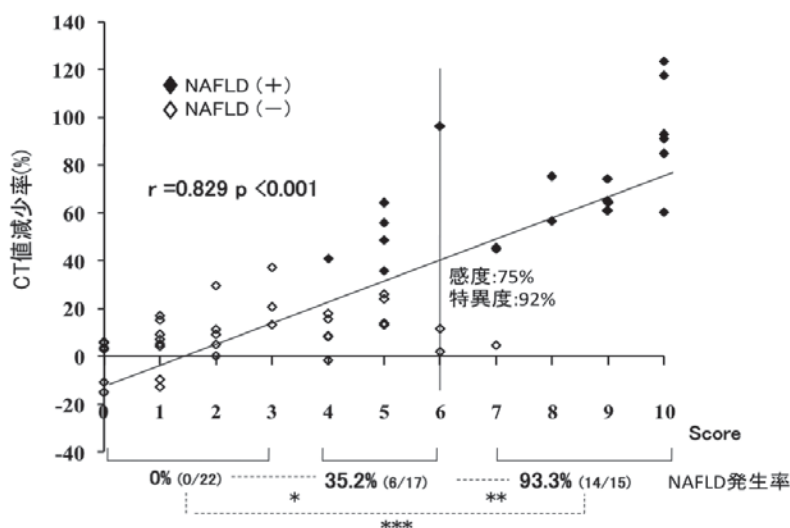


図 10 PD 術 NAFLD スコアと術後 CT 値減少率との相関関係 (文献 16 より引用, 一部改変)

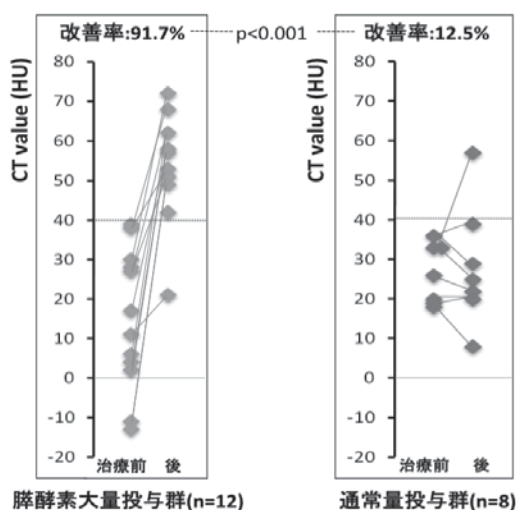


図 11 PD 後 NAFLD 発生例に対する膵酵素大量補充療法の効果：膵酵素大量投与群と通常投与群に分け膵酵素投与前後の CT 値の変化を検討 (文献 19 より引用)

43.5 ± 21.4 HU と有意に低下していた ($p < 0.001$) (図 9)。さらに術後 NAFLD の有無で CT 値を比較すると、無しでは 57.4 ± 7.5 HU に対し、有りでは 20.0 ± 15.7 HU であった。NAFLD 発生の危険因子を術前因子、術中因子、術後因子にわけて単因子分析を行い、さらに多変量解析を行った結果、PD 後 NAFLD 発症の危険因子として、(1) 膵癌か否か、(2) 膵切除線 (膵切除量)、(3) 術後下痢の有無が、有意の独立因子であり、その他に統計学的には有意ではないが危険因子の可能性

が高いものとして、(4) 膵の硬さ、(5) 術後摂食障害の 5 因子があげられた。

これらの因子解析結果から上記の 5 因子をスコア化し、PD 術後 NAFLD スコア ($2 \times 5 = 10$) を策定した。スコアの平均値は 4.85 ± 3.04 で、このスコアと術後 CT 値減少率 (%) との関係を見ると (図 10)、有意な相関関係を示した。スコア 7 点以上では 93.3% (14/15) と極めて高率に NAFLD が発生したが、スコア 0～3 点、4～6 点では発生率はそれぞれ 0% (0/22)、35.2% (6

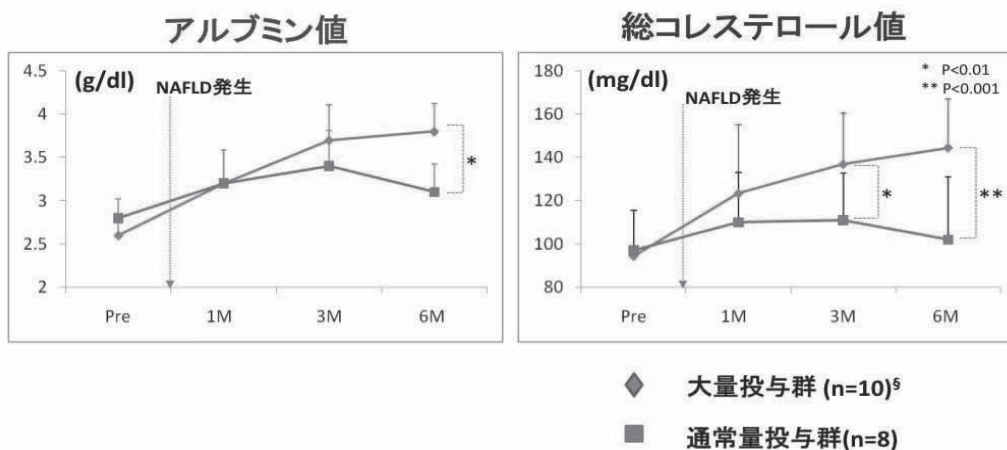


図12 PD 後 NAFLD 発生例に対する膵酵素大量補充療法の効果：膵酵素大量投与群と通常投与群における投与前後のアルブミン値および総コレステロール値の変動（§ 原疾患再発による死亡例や再手術例を除く）（文献19より引用）

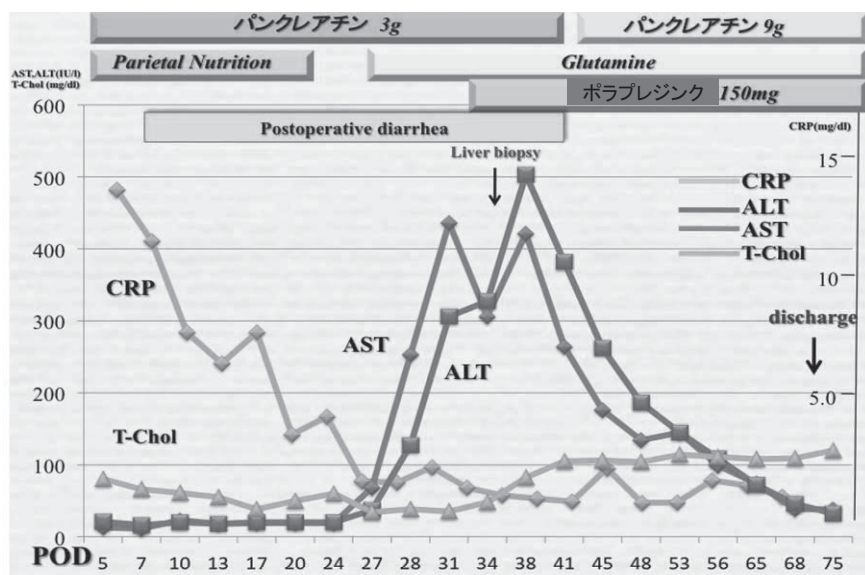


図13 PD 後に NAFLD から NASH を併発し膵酵素大量投与と亜鉛製剤補充が著効した1例：術後臨床経過（文献18より引用）

/17) であった。

PD 症例 54 例のうち NAFLD を発生した 20 例を対象にして、これを膵酵素大量投与群（12 例）と、膵酵素通常量投与群（8 例）に分けて、NAFLD の寛解率（CT 値が 40 以上に改善した率）と治療後の栄養状態を比較検討した¹⁹⁾。膵酵素大量投与群では膵酵素（パンクレアチンまたはベリチーム）の投与量は $8.6 \pm 3.1\text{g}$ （6～12g）で、通

常量投与群では投与量は $2.1 \pm 0.9\text{g}$ （1.5～3g）であった。なお NAFLD 発生例 3 例において、膵酵素補充療法を一旦中止した後 1 週間後に VandeKamer 法を用いて 1 日便中脂肪量を測定したところ、NAFLD 発生例 3 例の便中 1 日脂肪排泄量はいずれも脂肪便の定義である 5g/日を遥かに超える大量（45g, 52g, 68g）の脂肪排泄が認められ、予測カロリー排出に換算すると

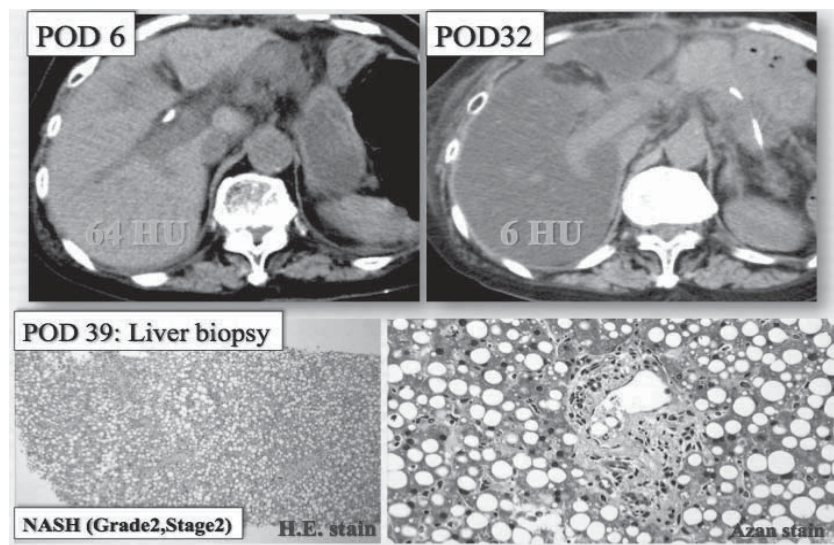


図 14 PD 後に NAFLD から NASH を併発し膵酵素大量投与と亜鉛製剤補充が著効した 1 例：術後臨床経過 (文献 18 より引用)

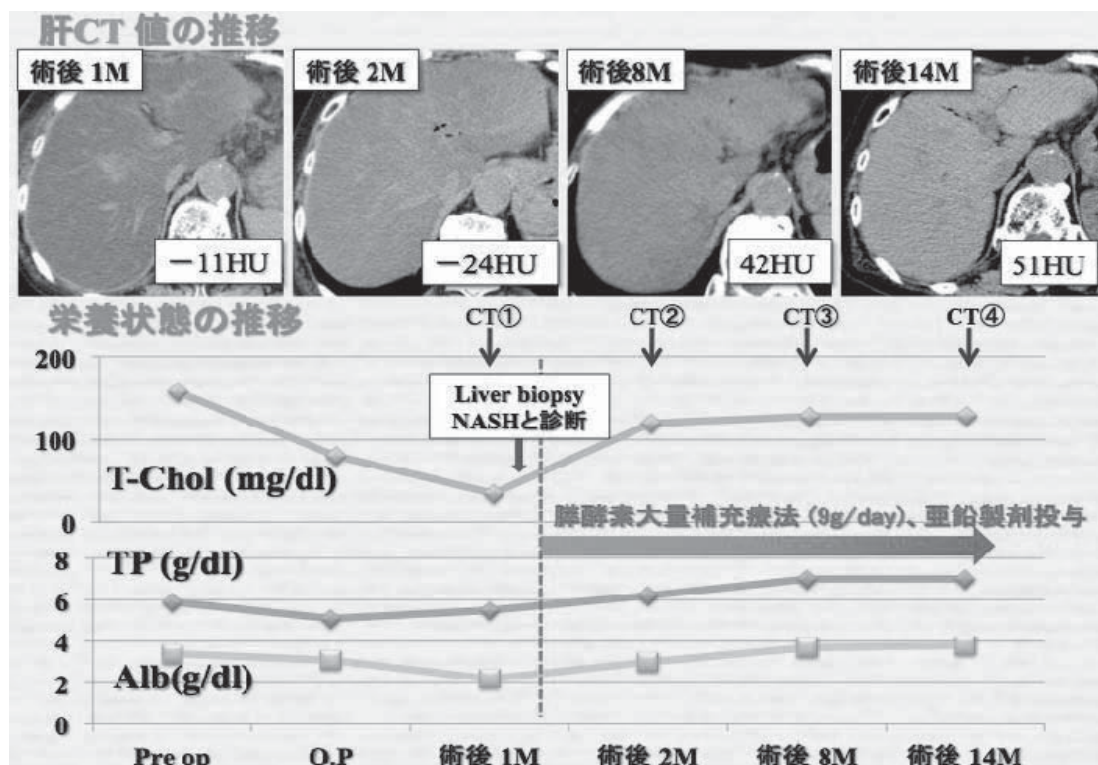


図 15 PD 後に NAFLD から NASH を併発し膵酵素大量投与と亜鉛製剤補充が著効した 1 例：術後臨床経過 (文献 18 より引用)

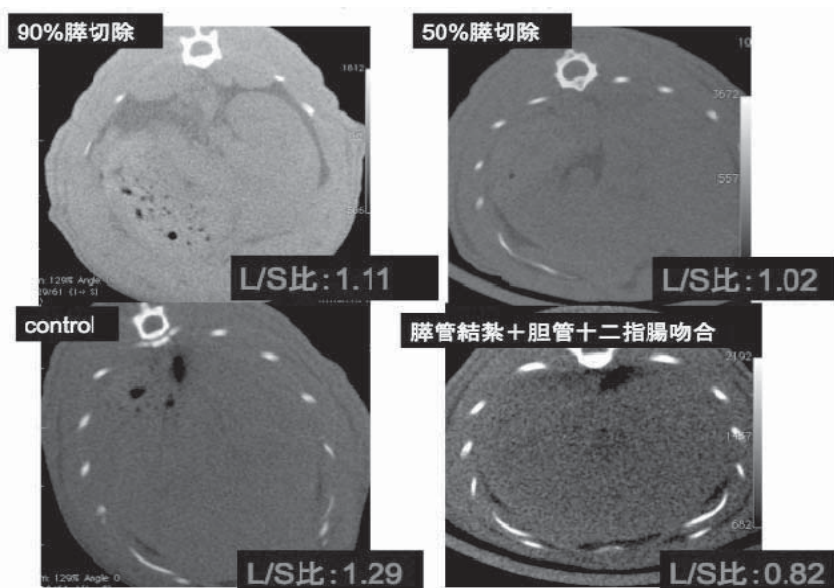


図 16 ラット膵切除および膵管結紮・胆管十二指腸吻合モデルを用いた脂肪肝発生の研究
術後 1 カ月目の肝 CT：脂肪肝の程度を肝 CT 値と脾臓 CT 値の比（L/S 比）で検討

500kcal/日前後にも及んでいることが判明した。

膵酵素大量投与群と通常投与群における投与前後の CT 値の変化をみると、膵酵素大量投与群では CT 値が 40 HU 以上に改善した症例は 11 例であり、すなわち、NAFLD 寛解率は 91.7%と高率であった。一方、通常量投与群では NAFLD 寛解率は 12.5%にすぎなかった（ $p < 0.001$ ）（図 11）。さらに総アルブミン値、総コレステロール値などの栄養学的指標について検討したところ、大量投与群では有意な改善が得られたが、通常投与群では投与前後でほとんど改善がみられなかった（図 12）。

PD 後に NASH を併発したが、膵酵素剤の大量投与と亜鉛製剤の補充が著効した症例を示す¹⁸⁾。膵頭部の膵管内乳頭粘液性腫瘍に対して PD を施行したが、術後 5 日目より 39 度の発熱と下痢症状が認められるようになり、便の Clostridium difficile toxin が陽性となり、偽膜性腸炎と診断しバンコマイシンの内服治療を開始した。抗生剤投与で CRP は低下してきたが下痢症状は継続し、術後 31 日目には肝機能障害が著明となった（図 13）。術後 32 日目の CT では、肝 CT 値が術前の 61 HU から 6 HU と著明に低下しており、CT 所

見からは NAFLD と診断されたが、高度の肝機能異常がみられたことから術後 39 日目に経皮的肝生検を施行したところ、NASH（Brunt 診断基準で grade 2, stage 2）と診断された（図 14）。そこで、膵酵素剤の量を 3g/日から 9g/日に増量するとともに、亜鉛製剤（プロマック：ポラプレジンク）の補充を行ったところ、下痢症状の改善と肝機能の正常化が得られた。その後も膵酵素剤大量投与と亜鉛製剤補充を継続することにより、肝 CT 値は徐々に改善され術後 14 カ月では CT 値 51 HU と正常化した（図 15）。

b. 実験的研究

ラットを用いて膵機能低下モデルとして、90%尾側膵切除、50%尾側膵切除、膵管結紮+胆管十二指腸吻合を作成し、単開腹術をコントロールとして脂肪肝の発生の有無を検討した²⁰⁾。術後 1 カ月目に CT にて肝 CT 値と脾臓 CT 値の比（L/S 比）を計測し、これが 1 以下を脂肪肝の指標としたところ、膵管結紮+胆管十二指腸吻合モデルでのみ L/S 比が 0.82 と低下し（図 16）、犠牲剖検での肝組織所見でも脂肪肝の発生が確認できた。

当科ではイヌを用いた動物実験にて膵切除と脂肪肝の発生に関する研究を 20 年前に行っていたが²¹⁾、管理の煩雑さと機序研究の解明方法が困難であり、これまでには報告のないラットを用いたモデルの作成を試みた。結果は 90% 尾側膵切除モデルの術後 1 カ月目の腹部 CT では脂肪肝の発生を確認することは出来なかったが、膵外分泌機能の完全な廃絶と胆管炎の存在が必要と考え、膵管結紮+胆道再建モデルを作成したところ脂肪肝の発生が確認された。今後は、さらに各種脂質代謝関連物質を測定して、脂肪肝の形成機序について考察を加える予定である。なお、Yu ら²²⁾の臨床研究によると PD 症例と体尾部切除症例を比較したところ、体尾部切除症例で NAFLD の発生が有意に少なかったと報告しており、体尾部切除のみでは何らかの膵臓の代償機能が働くのではないかと考えている。したがって、膵広範切除後

の脂肪肝の発生には膵大量切除だけでなく、消化管再建などの他因子も深く関与している可能性があると考えられる。

おわりに

膵臓は亜鉛代謝の中心臓器の一つであり、膵内外分泌機能、特に外分泌機能の低下は膵における亜鉛代謝を障害し、亜鉛欠乏状態を招来することを、われわれのこれまでの臨床的並びに実験的研究成績を紹介しながら概説した。さらに最近、NAFLD/NASH が膵広範切除などの膵機能低下により発生することや、その危険因子につきわれわれの臨床成績を中心に紹介し、このような膵機能低下に基づく亜鉛代謝や脂質代謝異常を改善するためには、膵酵素剤の大量補充療法に加えて亜鉛製剤の投与が有効であることを強調した。

◆ 文 献

- 1) Taylor CG : Zinc, the pancreas, and diabetes : insights from rodent studies and future directions. *Biometals* 18 : 305-312, 2005
- 2) De Lisle, Robert C, Michael P, et al : Metallothionein is a component of exocrine pancreas secretion : implications for zinc homeostasis. *Am J Physiol* 271 (Cell Physiol 40) : C1103-C1110, 1996
- 3) Lee DK, Geiser J, Dufner-Beattie J, et al : Pancreatic metallothionein-I may play a role in zinc homeostasis during maternal dietary zinc deficiency in mice. *J Nutr* 133 : 45-50, 2003
- 4) 木田英也 : 膵広範切除後の亜鉛代謝の研究・膵臓 6 : 15-27, 1991
- 5) 加藤宏之, 伊佐地秀司, 信岡 祐, 他 : 膵切除後 NAFLD および NASH の発生危険因子の解析と術後積極的栄養療法の効果について. *膵臓* 24 : 309, 2009
- 6) Kondo T, Hayakawa T, Shibata T, et al : Urinary and serum zinc levels in chronic pancreatitis. *Pancreas* 4 : 79-82, 1989
- 7) 喜多豊志, 中村菊洋, 木田英也, 他 : 膵広範切除後の遠隔期における病態. *日外会誌* 89 : 1426-1429, 1988
- 8) 世古口務, 伊佐地秀司 : 膵切除後の代謝と病態. 水
- 本龍二編 : 肝臓・胆道・膵臓の外科－研究と臨床－. 医学図書出版, 東京, pp496-501, 1994
- 9) Yu H-H, Yang T-M, Shan Y-S, et al : Zinc deficiency in patients undergoing pancreatoduodenectomy for periampullary tumors is associated with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Surg* 35 : 2110-2117, 2011
- 10) 中村菊洋 : 膵管閉塞線維化膵における亜鉛代謝と膵内分泌機能の研究. *膵臓* 6 : 1-13, 1991
- 11) Mizumoto R, Yano T, Sekoguchi T, et al : Resectability of the pancreas without producing diabetes, with special reference to pancreatic regeneration. *Int J Pancreatol* 1 : 185-194, 1986
- 12) Kato K, Isaji S, Kawarada Y, et al : Effect of zinc administration on pancreatic regeneration after 80% pancreatectomy. *Pancreas* 14 : 158-165, 1997
- 13) 伊佐地秀司 : 術後遠隔期の栄養障害と対策. 膵切除術後 (膵頭十二指腸切除と膵全摘術) (1) 医師サイドから. *栄養評価と評価* 23 : 338-342, 2006
- 14) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al : Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55 : 434-438, 1980
- 15) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al :

- Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116 : 1413-1419, 1999
- 16) 伊佐地秀司, 加藤宏之, 堯天一亨, 他 : 臍機能低下とNAFLDおよびNASHの発生機序に関する研究. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服事業. 難治性臍疾患に関する調査研究平成20年度総括・分担研究報告書. 175-179, 2009
- 17) Kato H, Isaji S, Hamada T, et al : Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy : proposal of postoperative NAFLD scoring system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17 : 296-304, 2010
- 18) Murata Y, Mizuno S, Kato H, et al : Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy : association of pancreatic exocrine deficiency and infection. *Clin J Gastroenterol* 4 : 242-248, 2011
- 19) 伊佐地秀司, 加藤宏之, 種村彰洋, 他 : 臍機能低下とNAFLDおよびNASHの発生機序に関する研究. 難治性臍疾患に関する調査研究班平成21年度総括・分担研究報告書. 180-184, 2010
- 20) 伊佐地秀司, 加藤宏之, 小林基之, 他 : 臍機能低下とNAFLDおよびNASHの発生機序に関する研究. 難治性臍疾患に関する調査研究班平成20～22年度総合研究報告書. 242-246, 2011
- 21) Kawarada Y, Sanda M, Kawamura K, et al : Simultaneous extensive resection of the liver and the pancreas in dogs. *Gastroenterol Jpn* 26 : 747-756, 1991
- 22) Yu H-H, Shan Y-S, Lin P-W : Effect of pancreaticoduodenectomy on the course of hepatic steatosis. *World J Surg* 34 : 2122-2127, 2010