The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 血清インシユリン活性並びにインシユリン拮抗因子からみた糖尿病に関する研究 |
| Author(s) | 中村, 幸二 |
| Citation | 大阪大学, 1961, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/28295 |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

【40】

| | |
|---|---|
| 氏　名・(本籍) | 中　村　幸　二（なかむらこうじ） |
| 学位の種類 | 医　学　博　士 |
| 学位記番号 | 第　179　号 |
| 学位授与の日付 | 昭和36年3月23日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科内科系<br>学位規則第5条第1項該当 |
| 学位論文題目 | **血清インシュリン活性並びにインシュリン拮抗因子からみた糖尿病に関する研究** |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 吉田　常雄　(副査) 教授 西沢　義人　教授 宮地　徹 |

## 論文内容の要旨

目　　的

糖尿病には諸種代謝異常が存在することが明らかにされているが，本症の治療に際して屢々血糖，尿糖，ケトン体のみに頼る処が多く，早期の代謝改善・合併症防止の面からも迅速且つ適確な治療方針の決定が望まれる。Bornstein 等は血清インシュリン活性（血清イ活性）が若年性糖尿病では甚だ低いに対し，中年以上の糖尿病では比較的健常人に近いことを報告したが，諸代謝異常と血清イ活性との関連を検討した報告はみられなかった。かかる点より私は種々な病型，病期の糖尿病患者について血清イ活性並びにインシュリン拮抗因子（抗イ因子）を検索し，糖代謝異常及び治療との関連について比較検討し，本症の病態生理解明並びに治療に資せんとした。

方法並びに成績

被検者は健常人10名並びに当科外来及び入院の糖尿病患者61名である。

（I）血清イ活性，早期空腹時及び糖負荷時に肘静脉血を採り，血清を分離して血清イ活性の測定に供した。血清イ活性は体重100～110gの一定条件下で飼育した雄性シロネズミの横隔膜を用い Willebrands 法に従って測定した。

a）健常人の血清イ活性は101±46μU/ml であったに対し，糖尿病患者では29才以下の若年性のもの10±6μU/ml，30～49才では11±8μU/ml，50才以上では27±12μU/ml であった。

b）合併症との関係，認むべき合併症のない患者では29±25μU/ml で可成り変動がみられたが，網膜病変，神経病変，感染等の合併ある例ではいずれも低値14.2±13.9μU/ml であった。

c）諸代謝異常との関連

1）空腹時血糖，血清イ活性は必ずしも空腹時血糖と相関を示さなかった。

2）ブドウ糖負荷試験，経口法（1g/kg）では血清イ活性の低いもの程（殊に 10μU/ml 以下）糖耐性

の低下が著明であった。静注法（0.3 g/kgSoskin 及び Levine 法）では初期高血糖レベルから負荷後約30分迄の血糖下降は指数函数的（$Y=Ce^{-\lambda t}+B$，但し Y：血糖値，B：負荷前血糖値，C 及び $\lambda$：個々の例による係数，t：時間(分)）で，血糖下降指数 $e^{-\lambda}$ と血清イ活性との間に相関が認められた。血清イ活性の極端に低い例では一般に $e^{-\lambda}$ の実測値がイ活性から計算した理論値より低値を示したが，負荷した糖の尿中損失が大きく，$e^{-\lambda}$ が必ずしも糖利用能を忠実に表現しないためと考えられる。又これ等の例ではブドウ糖静注負荷時の血清イ活性や血液無機燐及び7分燐の変動が極めて少なく，in vitro における赤血球の $P^{32}$ 摂取（有機燐酸をペーパークロマトグラフで展開し Actinogram をみた）や7分燐増加も少なかった。

3）ケトン体その他，血清イ活性低下例では24時間尿のケトン体排泄量（Behre の原氏変法）の増加傾向，p-アミノ安息香酸アセチル化能（Bratton-Marshall 法）の低下傾向をみたが，血清コレステロール（Bloor 法）とは相関がなかった。

d）治療との関係

1）血清イ活性 40μU/ml 以上（$e^{-\lambda}<0.7$）の例では一般にスルフアニール尿素剤の如き内服糖尿病剤が有効であった。

2）血清イ活性 40μU/ml（$e^{\lambda}>0.7$）の例には軽症例と重症例が含まれるが，前者ではブドウ糖静注負荷時血液7分燐及び血清イ活性の増加が認められ，内服糖尿病剤の有効なものが多かった。

3）血液7分燐の反応を示さない例では，大低インシュリンによる治療を必要とし，イ感性（Rodoslov 法）が低く，殊に血清にインシュリン添加した場合の回収率（Maarsh の抗イ因子測定法）の低かった例では多量のインシュリン注射を必要とし，且つ変動が大であった。

e）内服剤治療中の変化，内服糖尿病剤治療無効になった例では空腹時血清イ活性増加の僅少となるものがあった。

（Ⅱ）抗イ因子

1）末端肥大症に糖尿病を合併せる例や，シロネズミの実験的ステロイド糖尿病ではイ回収率の著明低下をみた。

2）発熱時の変化，健常及びアロキサン糖尿家兎にチフスワクチン（0.7cc/kg）を静注し発熱させると著明な糖耐性の低下とともに，末梢血のインシュリン拮抗因子の増加をみた。しかるに副腎剔除家兎では発熱による糖耐性並びに抗イ因子の変動は軽微で，副腎は発熱時の抗イ因子増加に関係があるとみられる。

総　　括

(1) 空腹時血糖と血清イ活性とは明らかな相関を示さなかった。

(2) 血清イ治性 40μU/ml 以上，ブドウ糖静注負荷試験での血糖下降指数 $e^{-\lambda}$ が0.7より小さい例では内服糖尿病剤によく反応した。

(3) 血清イ活性が低値で血糖下降指数$e^{-\lambda}$が0.7より大なる例でも，ブドウ糖静注負荷時血液7分燐の増加傾向ないし血清イ活性の増加をみるものでは内服糖尿病剤の奏効するものが多かった。

(4) 内服糖尿病剤の無効になった例では糖負荷後の血清イ活性の増加が僅少で，尿中の糖損失が長時間にわたってみとめられた。

(5) イ感性の低下ないし糖耐性低下には抗イ因子も大きな役割を演ずるものと考えられ，明らかに抗イ因

子の存在するとみられる患者ではインシュリン需要が多く且つ変動が大であった。

## 論文の審査結果の要旨

従来インシュリン代謝の面から糖尿病患者に就いて検索した成績は甚だ少なく，僅かに Bornstein 等が血漿インシュリン活性の殆んど証明されない若年型糖尿病とインシュリン活性の正常人に近い脂肪過多性糖尿病の2型に大別しているにすぎない。

しかし本症がインシュリンの絶対的乃至相対的欠乏を中心とする代謝異常疾患である以上，当然その治療方針はインシュリン代謝の面から検討さるべきである。

本研究はかかる目的で行われたもので，糖尿病治療法の選択に際し，患者の血清インシュリン活性並びにインシュリン拮抗因子を考慮に入れる必要のあることを示し，さらに臨床上比較的応用しやすい選択法を提唱した。

即ち病型との関連をみると，若年型乃至るいそう型に血清インシュリン活性の著明な低下を認め，また合併症別では感染症・ケトン体増加傾向を示す型に著明な低値を示すものが多かった。

次に諸種代謝異常との関係を比較検討すると，ケトン体排泄量，アセチル化能，経口ブドウ糖負荷試験2時間値と血清インシュリン活性との間に高い相関関係があったのに対し，空腹時血糖については一部異常に高い症例で例外なく血清インシュリン活性が低かったほか，必ずしも平行関係を認めなかった。

血清インシュリン活性による病型分類と糖尿病治療剤の効果との関係を長期に亘って検討した成績ではインシュリン及び Biguanide 系製剤がインシュリン活性の正常に近い群と低値群の何れかにおいても夫々一定度有効であった。

Sulfonylurea 系製剤は空腹時血清インシュリン活性の正常に近い群では有効で，インシュリン低値群では追加分泌機能の証明される症例でも有効率が高かったが，追加分泌機能の証明出来ない群では概ね奏効しなかった。さらに Sulfonylurea 系製剤治療の長期成績では空腹時血清インシュリン活性低値群において3ケ月以内に Secondary failure が出現したのに対し，高値群ではその出現がさらに長期に亘り少ないことから，Sulfonylurea 系内服糖尿病剤の適用範囲は血清インシュリン活性と追加分泌の有無を考慮して決定すべきことを示した。

次いで従来糖質代謝異常の優れた検査法の一つとして用いられている静注ブドウ糖負荷試験の血清インシュリン活性の面から検討した。

健常人及び軽・中等症糖尿病患者では血清インシュリン活性と静注ブドウ糖負荷試験の血糖下降指数との間に平行関係をみるに対し，重症糖尿病患者ではかかる関係は認められず，膵β細胞機能検査としての静注ブドウ糖負荷試験法の限界が示された。

他方尿中 17OHCS 排泄量の増加せる患者では全例に血清インシュリン感性の低下が存在した。また感染を合併せる糖尿病患者ではインシュリン需要量の増加することが知られているが，副腎剔出家兎では発熱による糖耐性の低下並びにインシュリン拮抗因子の変動の軽微である成績から，発熱時のインシュリン拮抗因子増加の原因には副腎機能が重要な役割を演ずるものと考えられた。

これを要するに本研究は糖尿病患者の治療法選択に際し血清インシュリン活性並びにインシュリン拮抗因子を考慮すべきこと，実際臨床にあたっては単に体型や空腹時血糖のみによることなく，経口ブドウ糖負荷試験2時間値，静注ブドウ糖負荷試験の血糖下降指数，ケトン体排泄量，インシュリン感性試験及び尿中17OHCS などをも適宜併用すべきことを示したもので，糖尿病研究の進歩に寄与すること極めて大と考える。