

Title	遊離脂酸の動態に関する臨床的並びに実験的研究 : 主として葡萄糖の遊離脂酸放出抑制効果について
Author(s)	島, 健二
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28721
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	島 健 二
	しま けん じ
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5 8 6 号
学位授与の日付	昭和 39 年 9 月 15 日
学位授与の要件	医学研究科内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	遊離脂酸の動態に関する臨床的並びに実験的研究 —主として葡萄糖の遊離脂酸放出抑制効果について— (主査) (副査)
論文審査委員	教授 西川 光夫 教授 山村 雄一 教授 坂本 幸哉

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

遊離脂酸 (Free Fatty Acid, 以下 FFA と略) は葡萄糖と並ぶ空腹時の主要な力源であり, その動態は葡萄糖の代謝と密接に関連していると考えられる。本研究は糖尿病状態において, FFA の動態が糖代謝障害の程度を如何に反映するかを, 臨床的並びに実験的に追求したものである。血中の FFA 値は主として脂肪組織よりの FFA 放出に規制されている事が知られており, 本研究では問題を FFA 放出の変動に絞った。実験材料としてアロキサソ糖尿病白鼠副辜丸脂肪組織 (以下副辜脂と略) を使用し, その FFA 放出に対する葡萄糖の抑制効果が糖尿病の重症度によって如何に変化するかを検索し, 更にこのような実験成績と糖尿病患者において臨床的に見出された FFA 動態の特徴とを対比して考察を行なった。

(方法及び成績)

○糖尿病患者における観察。 研究対象は当科外来通院及び入院の糖尿病患者 105 例で, 早朝空腹時採血後直ちに血清を分離し, 血糖及び FFA をそれぞれ Somogyi-Nelson 法, Dole 法により測定した。糖尿病性昏睡例を除く 103 例では FFA 値と血糖値の間に有意の相関を認めなかった ($\gamma=0.187$, $P>.05$)。即ち重症になると共に FFA が高値をとる傾向は見られなかった。しかし昏睡の 2 例では 2250, 1470 μ Eq/l と極端な高値を示し, これら 2 例に葡萄糖を負荷した場合 FFA の減少反応は全く見られなかった。以上の成績から糖尿病の重症度が一定の限界に達する迄は血糖による FFA 放出の抑制効果が存在し, その限界を超えた場合もはや抑制効果が発現しないという機序が考えられる。そこでこれを確める目的で以下の実験を行なった。

○白鼠副辜脂を用いた実験。 Wistar 系雄白鼠 (体重 120~170 gm) を使用。24 時間絶食後, 副辜脂を取出し, 4% 牛アルブミンを含む Krebs-Ringer bicarbonate buffer にて, 37°C, 90 分

incubate し、medium に放出される FFA を測定した。1) medium に葡萄糖を添加しない場合糖尿病白鼠群では、in vitro における副睾脂よりの FFA 放出と屠殺前の空腹時血糖値との間には有意の相関が見られた ($\gamma=0.634$, $P<.005$)。2) そこで medium の糖濃度の FFA 放出に対する関与を明らかにする為、種々の濃度の葡萄糖を添加して実験を行なった所、正常白鼠群においては 12.5 mg/dl の少量葡萄糖添加により FFA 放出は対照の50%以下に抑制され、200mg/dl 添加により完全に抑制された。一方糖尿病白鼠群では正常白鼠群に比し、いずれの葡萄糖濃度においても FFA 放出抑制効果は低い、更に糖尿病白鼠を空腹時血糖値及び ketosis の程度により4群に分ち、medium の葡萄糖を 200mg/dl と一定にして、各群における FFA 放出を測定すると、葡萄糖を添加しない対照を 1.00 とした場合、血糖値 199mg/dl 以下の群では 0.37, 200~299mg/dl の群は 0.66, 300mg/dl 以上で ketosis が顕著でない群では 0.79, ketosis が顕著な群は 0.95 となり、各群の間の FFA 放出抑制効果に差を生じた。3) 次に medium の葡萄糖濃度を屠殺直前の個々の血糖値と同濃度に調整した場合、ketosis を呈していない白鼠において FFA 放出は血糖値 199mg/dl 以下の群では 0.49, 200~299mg/dl の群では 0.50 となり、その間に有意の差を認めない。しかし血糖値が300~900mg/dl で ketosis の顕著な群では、この様な高濃度の葡萄糖を添加した場合でも、FFA 放出は 0.91 となり殆んど葡萄糖の抑制効果が認められなかった。4) 糖尿病白鼠副睾脂の FFA 放出に対する葡萄糖の抑制効果がインシュリンにより如何に影響されるかを観察した。即ち in vitro に 0.01u/ml のインシュリンを添加した場合又は in vivo に 0.3 u 投与した場合明らかな抑制効果の増加が認められた。

糖尿病白鼠の副睾脂は一定条件の medium で観察する限り、血糖値の高い重症例程 FFA 放出の亢進を示すが、屠殺前の個々の血糖値に medium の葡萄糖を調整すると、非 ketosis 群では重軽症にかかわらず FFA 放出が同程度に抑制される。一方臨床的観察においても著明な ketosis を呈を除く糖尿病患者群では、空腹時血糖値の高い重症例程 FFA が高い傾向は認められなかった。即ちした症例糖尿病状態がある限界以内では FFA 放出は過血糖により抑制され重症度と平行せずほぼ同程度となると考えられる。他方著明な ketosis を示す糖尿病性昏睡例では FFA は高血糖にかかわらず、極端な高値をとり又葡萄糖の投与に対しても減少反応を示さない。この事実は著明な ketosis を示す糖尿病白鼠の副睾脂では如何に高濃度の葡萄糖添加によっても FFA 放出が抑制されないという実験的事実に対応すると考えられる。要するに高 FFA 値を示す顕著な ketosis は過血糖によっても、もはや FFA 放出が抑制されない状態と考えられる。

(総括)

1. 昏睡例を除く糖尿病患者群においては FFA 値と血糖値の間に有意の相関を認めなかった。昏睡例においては FFA の極端な上昇をきたし又葡萄糖負荷による FFA の減少反応を認めなかった。
2. medium の条件が一定の場合糖尿病白鼠副睾脂の in vitro の FFA 放出は糖尿病の重症度(空腹時血糖値)と平行する。
3. medium の葡萄糖濃度を個々の血糖値と同濃度にした場合、ketosis を示さない糖尿病白鼠群の FFA 放出は重症度により差を認めない。

4. 著明な高血糖及び ketosis を示す白鼠群では葡萄糖による FFA 放出抑制効果が認め難い。しかしインシュリンの in vivo の投与及び in vitro の添加によって葡萄糖の効果が出現した。

論文の審査結果の要旨

本論文は、FFA の動態が糖代謝障害の程度を如何に反映するかを、糖尿病、糖原病及び甲状腺機能亢進症につき検索し、更に実験的にアロキサン糖尿白鼠副睾丸脂肪組織を用い FFA 放出に関する諸条件を分析し、その結果と糖尿病患者において臨床的に見出された FFA 動態の特徴とを対比考察したものである。

その結果、昏睡例を除く糖尿病患者群においては FFA 値と血糖値の間に有意の相関を認めないが、昏睡例においては FFA の極端な上昇をきたし又葡萄糖負荷による FFA の減少反応は認めない。しかし糖原病、甲状腺機能亢進症においては FFA 値は高値にもかかわらず葡萄糖に対し鋭敏に反応するという結果を得ている。アロキサン糖尿白鼠副睾丸脂肪組織を用いての FFA 放出に関する実験的研究では、medium の葡萄糖濃度が一定の場合には糖尿病白鼠副睾丸脂肪組織の in vitro の FFA 放出は糖尿病の重症度と平行しているが、medium の葡萄糖濃度を個々の血糖値と同濃度にした場合 ketosis でない白鼠群の FFA 放出は重症度により差のない事を認めている。糖尿病患者群において FFA 値が重症度と平行しないのは、それぞれの過血糖により糖代謝障害が代償され FFA 放出が抑制されるためと考察している。一方著明な ketosis を示す白鼠群では葡萄糖による FFA 放出抑制効果が認め難いが、昏睡患者の FFA 値が異常に高く、葡萄糖に対し減少反応を示さなかったのはもはや過血糖によっても糖代謝障害が代償され得なくなった為としている。

以上本研究は、糖尿病における FFA 動態を臨床的に追求すると共に、その際見られた特異な FFA 動態を実験的に裏付け、糖尿病における過血糖を生体の代償作用と考え、この代償作用が破綻した際に ketosis が発現するという ketosis 発生に関する新しい解釈をなしたものである。