



Title	不安定型糖尿病の成因に関する研究特に、残存膵B細胞機能との関連
Author(s)	田中, 亮一
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31975">https://hdl.handle.net/11094/31975</a>
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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">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

氏名・(本籍)	田 中 売 一
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4188 号
学位授与の日付	昭和53年3月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	<b>不安定型糖尿病の成因に関する研究 特に、残存脾B細胞機能との関連</b>
論文審査委員	(主査) 教授 熊原 雄一 (副査) 教授 西川 光夫 教授 山村 雄一

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

インスリン治療糖尿病患者のなかに、特別の理由なく、血糖および尿糖値が比較的短時日に激しく変動し、コントロール困難な症例が存在する。このような患者にみられるコントロール不安定性の発現機序について、種々検索がなされているにもかかわらず、いまだ一定の見解に達していないのが現状である。これはひとつには、インスリン治療患者血中に存在するインスリン抗体により、免疫学的測定法を用いての内因性インスリン測定が不可能であったことに由来している。さらに、不安定性を表現する適当な定量的指標に欠けていたことも原因となっていた。しかし、最近開発されたCペプチド測定法は、インスリン抗体あるいは外因性インスリン存在下においても、B細胞機能の検索を可能にし、本症病態解明に曙光をもたらした。

そこで、本研究では、コントロール不安定性の機序を解明すべく、Cペプチド測定法を用いて、経口ブドウ糖負荷試験時の血中 C-peptide immunoreactivity (CPR) 反応より、インスリン治療糖尿病患者の残存脾B細胞機能を求め、これと空腹時血糖値の標準偏差で定量化した不安定性の程度との関係を明らかにしようとした。さらに、不安定型糖尿病における、インスリン拮抗ホルモン分泌動態、インスリン低血糖時の脾B細胞抑制能についても検索した。

#### 〔方法および成績〕

対象は、1年以上インスリン治療をうけ、明らかな腎障害のない糖尿病患者46名と、これとほぼ等しい年令分布の対照正常人15名である。コントロール不安定性の指標は、経口ブドウ糖負荷試験施行前6ヶ月以内に得られた10回の空腹時血糖値 (FBS) の標準偏差 (SD)，および10回のFBSの最高，

最低値の差を用いた。

これら対象者に、経口100g ブドウ糖負荷試験（OGTT）を行い、血糖、血中CPRを測定した。また、一部対象者に、アルギニン負荷試験（AT）、インスリン負荷試験（ITT）（MCアクトラピッドインスリン正常者0.1u/kg、糖尿病者0.2—0.3u/kg 静注）を行い、血糖、血中CPR、グルカゴン、コチゾールを測定した。さらに、血中IgGのインスリン結合能を、空腹時検体を用いて測定した。

インスリン治療糖尿病患者の最近10回のFBSのSDは、それらの最高、最低値の差と相関( $r=0.96$ ,  $p<0.005$ )したため、以下の検討において、コントロール不安定性の指標としてSDを用いた。OGTT 3時間までのCPRの分泌総和 $\Sigma\Delta$ CPRとSDの間に逆相関 ( $r=-0.69$ ,  $<0.005$ )を認めた。一方、血中IgGのインスリン結合能とSDの間に相関はなかった。SDは、17.3~115mg/100mlに分布し、その平均土標準偏差は、 $50.8\pm27.6\text{mg}/100\text{ml}$ であった。SDの大小より糖尿病患者を2群にわけた。即ち、SDがその平均より1標準偏差小さい23.2mg/100ml以下の7人を安定群（D<sub>1</sub>）、1標準偏差大きい78.4mg/100ml以上の7人を不安定群（D<sub>2</sub>）とし、それぞれの特徴をより詳細に検索した。2群間に、肥満度、年令、罹病期間、インスリン治療期間、インスリン投与量、血中IgGのインスリン結合能に有意差はなかった。

OGTT時の血糖値は、D<sub>2</sub>で実験終了まで上昇を続け、全ての時点でD<sub>1</sub>より高値を示した。血中CPRは、D<sub>2</sub>において全く上昇反応を示さなかった。ついで、ATにおいて、血中グルカゴンは、D<sub>1</sub> D<sub>2</sub>共に反応し、正常対照と有意差を認めなかった。血中CPRは、D<sub>2</sub>においてOGTT同様有意の変動を示さなかった。ITTにおいて、D<sub>1</sub> D<sub>2</sub>共に血糖は下降したが、D<sub>1</sub>は60分、D<sub>2</sub>は120分にて最低値に達した。血中CPRは、正常対照、D<sub>1</sub>に比し、D<sub>2</sub>において有意な下降を示さなかった。血中グルカゴンは、正常対照、D<sub>1</sub>で低血糖に反応し、有意な上昇を認めたが、D<sub>2</sub>において上昇しなかった。グルカゴンに比し、血中コチゾールは、D<sub>2</sub>においても、低血糖に対して反応した。

#### 〔総括〕

1. 任意期間中の連続10回のFBSのSDは、その間の最高、最低値の差と正に、また、OGTT時の血中CPR反応（ $\Sigma\Delta$ CPR）と負に相関した。
2. アルギニンに対する血中グルカゴン反応は、安定、不安定両群間に有意差を認めなかつたが、インスリン低血糖に対し不安定群の反応性が有意に僅少であった。
3. インスリン低血糖時、血中CPRは、安定群で低下したが、不安定群では不変であった。
4. インスリン低血糖に対する血中コチゾールの反応は、両群間で有意差を認めなかつた。
5. 年令、肥満度、罹病期間、インスリン使用量、使用期間、血中インスリン抗体価には、両群間に有意差を認めなかつた。

以上より、糖尿病コントロール不安定性に、残存胰B細胞機能低下による自律的なインスリン調節巾の狭少化、また、低血糖時の胰A細胞反応性の低下などが、関与していることを明らかにした。

## 論文の審査結果の要旨

インスリン治療糖尿病患者の中にみられるコントロール不安定性の機序解明を目的としてなされた臨床的研究である。不安定性の指標は、最近10回の空腹時血糖値の標準偏差で定量化し、膵B、A細胞機能は、経口ブドウ糖負荷、インスリン負荷、アルギニン負荷の各試験に対する血中C-peptide immunoreactivity (CPR) およびグルカゴン動態より検索した。その結果、不安定性の指標としての上記標準偏差値は、ブドウ糖負荷時のCPR反応よりみた残存膵B細胞機能と逆相関した。標準偏差の大きい不安定型において、血中CPRは、分泌増加のみならず抑制刺激に対しても反応せず、さらにインスリン低血糖に対する血中グルカゴン上昇反応も欠如した。残存膵B細胞機能低下による自律的なインスリン調節巾の狭少化、およびインスリン低血糖時の膵A細胞反応性低下が不安定性の要因あることを明らかにした業績であり、不安定型糖尿病の解析に新知見を加えたものと認められる。