



Title	糖尿病者のいける膵A・B細胞機能障害の不均質性に関する研究
Author(s)	豊島, 博行
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33050">https://hdl.handle.net/11094/33050</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="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

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	とよ 豊	しま 島	ひろ 博	ゆき 行
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	5403	号	
学位授与の日付	昭和	56	年	8月1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	糖尿病者における膵A・B細胞機能障害の不均質性に関する研究			
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎			
	(副査) 教授 阿部 裕 教授 和田 博			

### 論文内容の要旨

#### [目的]

糖尿病では一般に膵A細胞の相対的機能亢進が存在するとみなされている。しかし、糖尿病の成因のひとつとして、ウィルス感染または自己免疫機作の関与する膵島炎が注目されており、この場合は膵のA・B細胞の障害度が平行する可能性が推定される。一方アルギニン刺激と異なり、低血糖刺激時には膵由来のグルカゴンのみが分泌促進を受けることを私共は提唱した。そこで、種々の病型の糖尿病者に対し、高血糖・低血糖連続刺激を施行し、高血糖時のC-ペプチド分泌能、低血糖時のグルカゴン分泌能を観察することにより、膵A・B両細胞機能障害の相関を検討し、膵内分泌機能よりもみた糖尿病のHeterogeneityの有無を明らかにせんとした。

#### [方法]

10名の健常対照者と、29例の糖尿病者を対象とした。糖尿病者は9例がインスリン依存型（以下Ⅰ型）糖尿病、20例がインスリン非依存型（以下Ⅱ型）糖尿病である。さらにⅡ型糖尿病者を糖尿病家族歴陽性群（10例）と陰性群（10例）に分類した。

体重1kg当たり0.5gのグルコースを急速静注し、30分後に体重1kg当たり健常者0.2単位、糖尿病者0.2～0.4単位のMC-アクトラピッドインスリンを急速静注し、低血糖を惹起せしめ、負荷後150分まで経時に、血糖、血漿免疫反応性C-ペプチド（以下CPR）、血漿免疫反応性グルカゴン（以下IRG:30K抗血清を用いた一抗体法にて測定）を検討した。

#### [成績]

1) 血糖反応：負荷前血糖値は健常者、糖尿病者それぞれ $96 \pm 3$  (mean  $\pm$  SE) mg/dl,  $141 \pm 9$  mg/

/dl で、頂値は負荷後 2 分で  $368 \pm 7 \text{ mg/dl}$ ,  $391 \pm 17 \text{ mg/dl}$  であった。最低値は健常者が負荷後 75 分で  $30 \pm 2 \text{ mg/dl}$ , 糖尿病者が 120 分で  $43 \pm 3 \text{ mg/dl}$  と、全例が低血糖症状を呈した。なお、I 型、II 型糖尿病者間には血糖反応曲線に差異がみられなかった。

2) 血漿 CPR 反応：健常者の CPR 前値は  $1.4 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$  で、負荷後 2 分に  $4.2 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$  の頂値を示し、90 分以降は低血糖を反映し、前値より有意な低下を示した。糖尿病者では健常者にみられたような明瞭な反応が得られなかった。I 型糖尿病者は前値が  $0.6 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$  で、高血糖・低血糖に対する反応が欠如しており、II 型糖尿病者では、前値の  $1.6 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$  より負荷後 30 分に  $2.4 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$  の頂値を示して、90 分以降は前値に比し有意に低下した。

3) 血漿 IRG 反応：健常者の負荷前値は  $55 \pm 11 \text{ pg/ml}$  で、低血糖の出現した負荷後 60 分に  $93 \pm 30 \text{ pg/ml}$  の有意な上昇を示し、75 分に  $177 \pm 39 \text{ pg/ml}$  の頂値を示した。また平均最大値は  $235 \pm 41 \text{ pg/ml}$  であった。これに対し糖尿病者の IRG 反応は鈍く、I 型糖尿病者では前値が  $54 \pm 17 \text{ pg/ml}$  で負荷後殆んど変化を示さなかった。II 型糖尿病者においても、 $76 \pm 12 \text{ pg/ml}$  の前値より負荷後 120 分の  $133 \pm 28 \text{ pg/ml}$  の頂値を示すにすぎなかった。

4) CPR, IRG 反応の相関性：膵 A・B 両細胞の機能障害の相関性を検討するため、CPR 頂値の前値よりの差  $\text{Maximal} \Delta \text{CPR}$  と、低血糖刺激による IRG 頂値とそれ以前の最低値との差  $\text{Maximal} \Delta \text{IRG}$  を各例において算出し、各病型間で比較した。I 型糖尿病者は  $\text{Max} \Delta \text{CPR}$ ,  $\text{Max} \Delta \text{IRG}$  共に健常者に比し著明な低下を示したが、II 型糖尿病者では、 $\text{Max} \Delta \text{CPR}$  の有意な低下がみられたに対し、 $\text{Max} \Delta \text{IRG}$  は健常者と有意な差を示さなかった。そこで、II 型糖尿病者を糖尿病家族歴陽性群と陰性群に分け検討すると、 $\text{Max} \Delta \text{CPR}$  は同程度の低下を示したが、 $\text{Max} \Delta \text{IRG}$  は陰性群のみが有意な低値を呈した。健常者、I 型糖尿病者、家族歴陰性の II 型糖尿病者の計 29 例において  $\text{Max} \Delta \text{CPR}$  と  $\text{Max} \Delta \text{IRG}$  との相関をみると、 $r=0.63$ ,  $P<0.001$  の正相関が得られた。

#### 〔総括〕

- 1) 糖尿病者の膵 A・B 両細胞機能障害の程度、平行性を検討すべく、高血糖・低血糖連続刺激試験を施行した。
- 2) 膵 B 細胞機能 (CPR 反応) は I 型、II 型糖尿病者共に著明に低下していた。
- 3) 膵 A 細胞機能 (IRG 反応) は I 型糖尿病者においては著明な低下がみられたが、II 型糖尿病者では有意な低下がみられなかった。しかし、遺伝歴陰性の II 型糖尿病者では A 細胞機能低下がみられた。
- 4) I 型、遺伝歴のない II 型糖尿病者では、膵 A・B 両細胞機能の障害度に正相関がみられた。
- 5) I 型糖尿病、遺伝負荷のない II 型糖尿病には、例えば膵島炎のような共通の糖尿病成因の存在の可能性が、遺伝負荷のある II 型糖尿病には膵 B 細胞の選択的な障害の可能性が示唆された。

#### 論文の審査結果の要旨

糖尿病の成因と膵内分泌機能異常との関連を検索するため、糖尿病者をインスリン依存型、非依存

型に分類し、後者をさらに遺伝歴陰性群と陽性群に分ち、3群の膵A・B細胞機能障害度を高血糖・低血糖連続刺激時のC-ペプタイド、膵グルカゴン分泌能をみるとことにより比較検討した。インスリン依存型では高度の、非依存型遺伝歴陰性群では中等度の膵A・B両細胞機能低下が存在し、非依存型遺伝歴陽性群では膵B細胞のみに限局した機能低下が存在することが判明した。

この成績は糖尿病成因解明に関わる重要な新知見と思われる。