

Title	糖尿病患者におけるアルギニン負荷時のグルカゴン過剰分泌反応の正常化に関する研究：人工膵島システムの応用
Author(s)	菊池, 幹雄
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33549
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	菊池幹雄
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5879 号
学位授与の日付	昭和 58 年 1 月 31 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	糖尿病患者におけるアルギニン負荷時のグルカゴン過剰分泌 反応の正常化に関する研究 —人工膵島システムの応用—
論文審査委員	(主査) 教授 阿部 裕 (副査) 教授 垂井清一郎 教授 坂本 幸哉

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

糖尿病患者ではアミノ酸（アルギニン）静注負荷時の血漿グルカゴンは過剰分泌反応を示し、その機序としてインスリン不足による二次的な結果であることが示唆されてきた。しかし、これらの研究ではアルギニン負荷時の血糖応答曲線あるいは血漿インスリン反応の是正が不十分でありグルカゴン過剰分泌反応の完全な正常化が認められず、またこの際、いずれの因子がグルカゴン過剰分泌反応正常化に重要な役割を演じるか未解決である。

著者らの開発した人工膵島システムは、各種外乱負荷に対し糖尿病患者において生理的インスリン分泌動態を再現することが出来、さらにブドウ糖注入機構により血糖値を任意の値にクランプすることが可能である。そこでこの人工膵島システムを応用、糖尿病患者のアルギニン負荷時の血漿グルカゴン過剰分泌反応が、1) 健常人にみる生理的インスリン分泌動態を再現し、かつ血糖制御を正常化した場合、果して正常化されうるか、2) この正常化に血糖制御状態あるいは血漿インスリン反応の正常化のいずれが重要な役割を演じるのか、について、説明を加えんとした。

〔方 法〕

非肥満(肥満指数 115 %以下)のインスリン非依存性糖尿病患者 7 例、インスリン依存性糖尿病患者 8 例に早朝空腹時に以下のプロトコールに従いアルギニン静注負荷(0.5g/kg/30min)を施行、グルカゴン分泌動態を健常人(9例)のそれと比較検討した。

1) 高血糖、インスリン非注入時——早朝空腹時高血糖状態、かつインスリン非注入下でアルギニン負荷を施行した。

- 2) 生理的血糖制御, 血漿インスリン反応再現時——早朝空腹時に人工膵島システムを装着, 血糖値を正常域に下降せしめた後, 人工膵島システム作動下でアルギニン負荷を施行した。
- 3) 血漿インスリン低反応時——2)と同様人工膵島システムを応用, 但しインスリン注入率規定パラメータを小に設定, インスリン注入量を少量とした。
- 4) 血糖値の高血糖域クランプ, かつ生理的血糖インスリン反応再現時——早朝空腹時高血糖状態で人工膵島システムのブドウ糖注入機構を作動, アルギニン負荷後の血糖値を1)と同様高血糖域にクランプ, かつpreprogrammable insulin infusion pumpを用い, 2)で得たインスリン注入率でインスリンを注入, 生理的なインスリン反応を再現した。尚, 人工膵島システム及びpreprogrammable insulin infusion pumpは大阪大学医学部第一内科で開発したclosed-loop及びopen-loop control systemを用いた。血糖値はglucose oxidaseを用いるAutoAnalyzer法及び人工膵島血糖モニター法, 血漿インスリン値はHales & Randle法, 血漿グルカゴン値は30Kを用いるimmunoassayで測定した。

[成績]

インスリン非依存性 (NIDDM) およびインスリン依存性 (IDDM) 糖尿病患者において, 以下の成績をえた。

- 1) 高血糖状態, インスリン低反応時におけるアルギニン負荷時のグルカゴン分泌反応は, NIDDM, IDDMとも健常人に比し有意な過剰反応を示した。
- 2) 人工膵島システム作動下で, 健常人にみる血糖応答曲線, 血漿インスリン分泌反応を再現した場合, アルギニン負荷時のグルカゴン分泌反応は, NIDDM, IDDMとも正常化しえた。
- 3) 人工膵島システムのインスリン注入率規定パラメータを小に設定した場合, 血漿インスリン反応は低反応を示したが, 血糖制御状態はインスリン非注入時に比し有意に改善した。しかし, この際のグルカゴン分泌反応は, NIDDM, IDDMとも1)と同様の過剰分泌反応を示した。
- 4) 人工膵島システムのブドウ糖注入機構作動下で血糖値を高血糖域にクランプし, かつ健常人のインスリン分泌動態を再現した場合, グルカゴン分泌反応はNIDDM, IDDMとも正常化した。

[総括]

人工膵島システムをresearch toolとして応用することにより, インスリン非依存性およびインスリン依存性糖尿病患者におけるアルギニン負荷時の血漿グルカゴン過剰分泌反応は, 血糖値に関係なく, 健常人の血漿インスリン分泌動態を再現することにより正常化しうることを認め, 糖尿病患者にみられるかかる異常は, インスリン不足による二次的な結果であることを実証しえた。

論文の審査結果の要旨

人工膵島システムは, 糖尿病患者において各種外乱に対して健常人にみる生理的インスリン分泌動態を再現しうる特徴をもつのみならず, さらにブドウ糖注入プログラムを備えることにより, 任意の

血糖値にクランプすることが可能である。

本研究では、糖尿病患者におけるアルギニン負荷に対するグルカゴン過剰分泌反応の機序解明を人工膵島システムを用いて追求，その結果，この過剰反応が血糖値に関係なく，インスリン不足にもとづく二次的な結果であることを明確に解明したものであり，学位論文に価する。