



Title	血糖調節能とインスリン分泌・作用特性に関する研究： ブドウ糖静脈内ステップ状負荷試験の制御理論的解析
Author(s)	東堂, 龍平
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34726">https://hdl.handle.net/11094/34726</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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)	とう	どう	りょう	へい
	東	堂	龍	平
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6713	号	
学位授与の日付	昭和60年2月26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	血糖調節能とインスリン分泌・作用特性に関する研究 — ブドウ糖静脈内ステップ状負荷試験の制御理論的解析 —			
論文審査委員	(主査)			
	教授 鎌田 武信			
	(副査)			
	教授 和田 博 教授 宮井 潔			

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

生体の血糖調節機構は、インスリンを介する典型的なfeedback 制御系であるが、その制御特性を規定するインスリン分泌・作用の両特性を、同時に、簡便かつ定量的に解析する方法はいまだ報告をみない。そこで、著者は、インスリン分泌・作用の両特性を組み込んだ血糖調節モデルを設定し、ブドウ糖静脈内ステップ状負荷試験の際に得られた血糖・血漿インスリン応答を、制御理論に基づいて解析することにより、対象個体の両特性を同時に、かつ定量的に把握せんとした。

(方法および対象)

1) 血糖調節モデル:

血糖調節モデルは、血糖値に対するインスリン分泌特性およびブドウ糖代謝におけるインスリン作用特性の各々をモデル化し、組み込んで作成した。

a) インスリン分泌モデル: ブドウ糖刺激に対するインスリン分泌特性は、血糖値の高さに対する比例動作と血糖値の変化率に対する微分動作の加重和として規定し、次式を得た。

$$I(t) = \int_{-\infty}^t (K_p/T_1) \cdot BG(\tau) \cdot e^{-\left(\frac{t-\tau}{T_1}\right)} d\tau + \int_{-\infty}^t (K_d/T_2) \cdot dBG(\tau)/d\tau \cdot e^{-\left(\frac{t-\tau}{T_2}\right)} d\tau \dots\dots(1)$$

ここで、 $I(t)$  [ $\mu U \cdot ml^{-1}$ ] は血漿インスリン値、 $BG(\tau)$  [ $mg \cdot 100 ml^{-1}$ ] は血糖値、 $dBG(\tau)/d\tau$  [ $mg \cdot 100 ml^{-1} \cdot min^{-1}$ ] は血糖値の変化率、 $K_p$  [ $\mu U \cdot mg^{-1}$ ]、 $K_d$  [ $\mu U \cdot min \cdot mg^{-1}$ ] はそれぞれ比例動作係数、微分動作係数、 $T_1$  [min]、 $T_2$  [min] はそれぞれ比例および微分動作係数に対する一次遅れ時定数である。

b) ブドウ糖動態モデル: 外因性ブドウ糖負荷時の生体のブドウ糖利用能は、血糖値の上昇に基づく

ブドウ糖摂取と作用部位でのインスリン濃度の上昇に基づくブドウ糖摂取の両者に依存すると規定し、次式で表わした。

$$dG(t)/dt = L(t) - K_2 \cdot (BG(t) - BG(o)) - K_3 \cdot (X(t) - X(o)) - UG(t) \dots\dots(2)$$

$$dX(t)/dt = K_6 \cdot I(t) - K_4 \cdot X(t) \dots\dots\dots(3)$$

$$ISI = K_6 \cdot K_3 / K_4 \dots\dots\dots(4)$$

ここで、 $G(t)$  ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) は glucose space のブドウ糖量、 $L(t)$  ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) は外因性ブドウ糖負荷率、 $X(t)$  ( $\mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) は作用部位でのインスリン濃度、 $BG(o)$ 、 $X(o)$  はそれぞれの初期値、 $UG(t)$  ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) は尿糖排泄率、 $K_3$  ( $10^{-2} \cdot \text{mg} \cdot \text{ml} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) は作用部位でのインスリン濃度の上昇に基づくブドウ糖組織摂取係数、 $K_4$  ( $\text{min}^{-1}$ ) は作用部位でのインスリン濃度を規定する係数であり、 $K_6$  ( $\text{min}^{-1}$ ) は 1 とした。ISI ( $10^{-2} \cdot \text{mg} \cdot \text{ml} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) はインスリン感受性指数である。

2) 対象：

対象は健康人15例 (N群) および50g 経口ブドウ糖負荷試験による境界型12例 (B群)、糖尿病型を呈し、内因性インスリン分泌の残存する軽症のインスリン非依存型糖尿病患者 (NIDDM) 20例 (D<sub>1</sub>群)、内因性インスリン分泌の欠如する NIDDM 10例 (D<sub>2</sub>群) および慢性膵炎患者13例 (P群) で、全例とも肥満指数 120%以下である。

3) ブドウ糖静脈内ステップ状負荷試験 (GIT)：

N、B、D<sub>1</sub>、P群のそれぞれにGIT ( $0.2\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  を2分間に静注、以後  $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  を118分間持続注入) を施行し、150分後の検査終了時点までに23回の採血を行い、血糖値、血漿インスリン値を、また検査終了後採尿、尿糖排泄量を計測した。また、N群中6例、D<sub>1</sub>群中6例およびD<sub>2</sub>群にGIT 施行時、外因性インスリンを同時静脈内負荷 ( $3 \sim 6 \times B$  量を120分持続注入、 $B = 225 \mu\text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) を行い、モデルの妥当性を検討するとともに、D<sub>2</sub>群のインスリン作用特性を抽出した。

(成 績)

1) いずれの症例においても、インスリン分泌モデル、ブドウ糖動態モデルの計算値と、実測した血糖値および血漿インスリン値はよく一致した。

2) インスリン分泌特性：

N群、B群、D<sub>1</sub>群の比例動作係数は  $77.5 \pm 7.9$  ( $M \pm \text{SEM}$ )、 $35.7 \pm 8.1$ 、 $24.5 \pm 3.3$  と耐糖能障害の重症度に平行した低下を認めたが、微分動作係数はN群 ( $52.8 \pm 8.8$ ) に比しB群 ( $6.5 \pm 2.1$ )、D<sub>1</sub>群 ( $3.8 \pm 1.2$ ) とともに著しい低下を認めた。P群はN群に比し、比例動作係数の低下 ( $43.1 \pm 3.1$ ) を認めたが、微分動作係数 ( $38.6 \pm 4.0$ ) は有意差を認めなかった。また、両動作の一次遅れ時定数は、いずれの群においても有意差を認めなかった。

3) インスリン作用特性：

a) 外因性インスリン同時負荷によるブドウ糖動態モデルの妥当性の検討：外因性インスリン負荷による血漿インスリン値変動時においても、モデルより得たパラメータおよびISI に有意の変動を認めず、内因性インスリン分泌欠如例においても外因性インスリン同時負荷により、本モデル適用の

妥当性を確認した。

- b) 各種耐糖能障害時のインスリン作用特性：ISI はN群 ( $11.37 \pm 1.08$ ), B群 ( $8.92 \pm 0.70$ ), D<sub>1</sub>群 ( $4.98 \pm 0.75$ ), D<sub>2</sub>群 ( $4.92 \pm 0.75$ )であり, N群, B群に比しD<sub>1</sub>群, D<sub>2</sub>群において有意な低下を認めた。またP群 ( $15.09 \pm 1.92$ )はN群に比し上昇する傾向を認めた。

(総括)

- (1) 個体のインスリン分泌・作用両特性を, 同時に, 普遍的, 定量的に解析可能な血糖調節系のモデルを開発, その妥当性を確認した。
  - (2) 糖尿病患者ではインスリン分泌および作用の低下により高度の耐糖能障害が, 境界型症例ではインスリン分泌の低下により軽度の耐糖能障害が, 発現することを認めた。一方, 慢性膵炎患者にみる耐糖能障害は, 糖尿病患者と異なるインスリン分泌特性の変化によるものと考えられた。
- 以上, 血糖調節モデルを用いた本法は, 臨床的に容易に実施可能であり, 種々の病態の耐糖能異常の機序解明に有用な手段であることを示唆した。

## 論文の審査結果の要旨

生体の血糖調節機構は典型的なフィードバック制御系であるが, その制御特性を規定するインスリン分泌・作用の両特性を, 同時にかつ定量的に解析する方法は未だ報告をみない。

本論文は, インスリン分泌・作用の両特性を組み込んだ血糖調節モデルを設定, そのモデルの妥当性を検討, 本モデルの適用により対象個体の両特性を同時に, かつ普遍的, 定量的に把握しうる事を認めたものである。

本法は, 臨床的に容易に実施可能であり, 種々の病態の耐糖能異常の機序解明に極めて有用な手段といえる。