The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	糖尿病患者における経口ブドウ糖負荷時のグルカゴン奇異上昇の正常化に関する研究 : 人工膵島システムの応用
Author(s)	瀧本, 忠司
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34807
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【51】

氏名・（本籍）	瀧本忠司（たきもと ただし）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6712 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	**糖尿病患者における経口ブドウ糖負荷時のグルカゴン奇異上昇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 鎌田 武信 （副査） 教授 垂井清一郎　教授 坂本 幸哉

論文内容の要旨

（目　的）

糖尿病患者では経口ブドウ糖負荷後の高血糖にもかかわらず，血漿グルカゴン値は低下せず，むしろ奇異上昇を示すことが知られている。かかる異常が従来のインスリン療法により正常化されないことから，糖尿病におけるグルカゴン分泌異常は膵A細胞の一次的異常によるものと考えられてきた。

すでに大阪大学第一内科で開発したベッドサイド型人工膵島システムは，すぐれた治療機器であるのみならず，種々の外乱に対して健常人のインスリン動態を再現しえ，また，ブドウ糖注入プログラムを備えていることより，任意の血糖値にクランプしうることなどの特徴を有し，research tool としても有用である。

そこで著者は，人工膵島システムを research tool として応用，糖尿病患者の経口ブドウ糖負荷時の血糖応答反応，血漿インスリン動態の正常化を試み，その際の血漿グルカゴン動態を検討すると共に高血糖クランプ法を用いて，グルカゴンの奇異上昇の是正に，血糖制御あるいは血漿インスリン動態の正常化のどちらが重要なのかを解明せんとした。さらに，静脈内ブドウ糖負荷時の，グルカゴン動態との対比検討を合わせ行わんとした。

（方　法）

1）使用装置

(イ) 人工膵島システム：大阪大学第一内科にて開発，臨床応用に供しているシステムは，血糖連続測定装置，コンピュータ，インスリンおよびブドウ糖注入ポンプを結合したclosed-loop control system であり，インスリンおよびブドウ糖注入率は，血糖値に対する比例・微分動作として規制した。

(ロ) Preprogrammable insulin infusion pump：人工膵島システムの応用により把握した対象個体に対するインスリン注入率を毎分記憶，実行しうるopen-loop control system である。

2) 対象および実験方法

インスリン非依存性糖尿病患者（NIDDM）9例，インスリン依存性糖尿病患者（IDDM） 8例を対象とし，経口血糖降下剤あるいはインスリン投与を24～48時間中止した状態で，早期空腹時に以下の(1)～(5)の検討を行い，健常人11例における血漿グルカゴン動態と比較検討した。

(1) インスリン非注入時における100g 経口ブドウ糖負荷。

(2) 人工膵島システムを適用，100g 経口ブドウ糖負荷時，健常人にみると同様の血糖応答曲線，血漿インスリン動態を再現した。

(3) Preprogrammable insulin infusion pumpにて，(2)に要したインスリン注入を実行し，一方，100g 経口ブドウ糖負荷に加え，人工膵島システムのブドウ糖注入機構を作動，血糖値を(1)の高血糖状態にクランプした。

(4) 人工膵島システムのブドウ糖注入機構作動下にて，静脈内ブドウ糖注入のみ行い，(1)の高血糖状態にクランプした。

(5) (4)と同様であるが，その際にPreprogrammable insulin infusion pumpにて，(2)に要したインスリンを注入した。

（成　績）

健常人では，経口ブドウ糖負荷時，血漿グルカゴン値は前値110.6±18.0pg/mℓ より60分値83.2±12.9pg/mℓと有意に低下した（P＜0.05）。一方，NIDDMでは血漿グルカゴン値は前値126.3±30.2pg/mℓより90分値164.8±39.0pg/mℓ と有意に上昇（P＜0.05），IDDMでも前値112.1±29.7pg/mℓ より120分値160.4±47.3pg/mℓ と有意の上昇（P＜0.05）を認めた。

生理的インスリン動態再現時には，NIDDM, IDDM とも，血糖制御時（実験(2)），高血糖クランプ時（実験(3)），いずれにおいても血漿グルカゴン奇異上昇は消失，健常人と同一の反応を示した。また，経口ブドウ糖負荷時の血糖曲線を静脈内ブドウ糖負荷にて再現したところ（実験(4)），血漿グルカゴン値は前値よりの有意な変動を認めず，その際，生理的インスリン動態を再現することにより（実験(5)）血漿グルカゴン動態は健常人と同一の反応を認めた。

（総　括）

NIDDM, IDDM における経口ブドウ糖負荷時の血漿グルカゴン値の奇異上昇は，血糖値の高低に関係なく，健常人の血漿インスリン動態を再現することにより完全に正常化しうることを認め，糖尿病患者にみる，かかる異常は，インスリン不足にもとづく二次的結果であることを認めた。

一方，静脈内ブドウ糖負荷時においては，インスリン不足，高血糖であるにもかかわらず，血漿グルカゴン値の上昇を認めなかったことから，経口ブドウ糖負荷時のグルカゴン分泌機序として腸管因子の関与の大なることを示唆しえた。

論文の審査結果の要旨

糖尿病患者では，経口ブドウ糖負荷時，血漿グルカゴン動態は健常人と異なり奇異上昇を示し，かかる異常が従来のインスリン療法で正常化されないことから，膵α細胞の一次的異常によるものと考えられてきた。

本論文は，人工膵島を適用，糖尿病患者の経口ブドウ糖負荷時の血糖応答反応，インスリン動態を生理的に再現することにより，グルカゴン動態の正常化を認め，またこの際，インスリン動態の再現が重要なことを認めたものである。

すなわち，糖尿病患者にみるグルカゴン分泌異常は，一次的異常ではなく，インスリン不足にもとづく二次的結果であることを明確にした。