The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	インスリン非依存型糖尿病および耐糖能障害（impaired glucose tolerance）における内因性高インスリン血症と高比重リポ蛋白の関連性について
Author(s)	焦, 昇
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35448
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

【46】

氏名・(本籍)	焦(しょう)　昇(のぼる)
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　7417　号
学位授与の日付	昭和61年8月5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	**インスリン非依存型糖尿病および耐糖能障害(impaired glucose tolerance)における内因性高インスリン血症と高比重リポ蛋白の関連性について**
論文審査委員	(主査) 教授　垂井清一郎 (副査) 教授　鎌田　武信　　教授　田中　武彦

論文内容の要旨

［目　的］

近年，糖尿病治療の進歩により患者の寿命が延長するとともに，虚血性心疾患を始めとする動脈硬化性疾患の糖尿病における合併が問題となっている。故に，糖尿病患者において動脈硬化の危険因子である血清リポ蛋白代謝異常を分析し，特に抗動脈硬化作用があるとされる高比重リポ蛋白（以下ＨＤＬと略す）の変化を検討することは重要であると考えられる。しかし，これまでの研究では糖尿病に本質的なリポ蛋白代謝異常は未だ明らかにされていない。また糖尿病と同様，虚血性心疾患との関連が強いとされる耐糖能障害（impaired glucose tolerance，以下ＩＧＴと略す）のリポ蛋白代謝異常についても，これまで検討がなされていなかった。そこで本研究では，合併症を有さない未治療のインスリン非依存型糖尿病（以下ＮＩＤＤＭと略す）とＩＧＴを対象にリポ蛋白代謝異常を分析するとともに，ＮＩＤＤＭやＩＧＴにしばしば伴う内因性高インスリン血症に着目し，リポ蛋白代謝異常との関連性を検討した。

［方　法］

対象は定期検診にて新たに診断された未治療のＮＩＤＤＭ25名（男性15名，女性10名），ＩＧＴ26名（男性15名，女性11名）および健常対照35名（男性21名，女性14名）である。年令，アルコール摂取量は３群でマッチしており，全例で肝機能，腎機能，運動負荷心電図で異常のない事を確認した。採血は絶食下にて行い，血清リポ蛋白の分析は分離超遠心法により超低比重リポ蛋白（ＶＬＤＬ），中間比重リポ蛋白（ＩＤＬ），低比重リポ蛋白（ＬＤＬ）とＨＤＬ亜分画（HDL_2，HDL_3）に分離して行った。各分画のコレステロール（Ｃ）とトリグリセライド（ＴＧ）濃度は酵素法により測定した。アポＡ－Ｉ，

A－Ⅱ，Bは一元免疫拡散法にて定量した。上記のＨＤＬ$_2$分画は100倍濃縮後にてもアポＢを検出せず，dense ＬＤＬの混在がない事が確認された。糖尿病およびＩＧＴの診断は，1980年のＷＨＯ勧告値に基づき，75ｇ経口ブドウ糖負荷試験の所見により行い，内因性インスリン分泌能の判定には空腹時immunoreactive insulin（Ｆ－ＩＲＩ），糖負荷後２時間値（２ｈ－ＩＲＩ），２時間後まで30分毎の総和（Ｓ－ＩＲＩ）の３つを指標とした。血漿ブドウ糖濃度はglucose oxidase法，ＩＲＩはradioimmunoassay（固相法）により測定した。統計学的処理に際し，ＴＧ，ＶＬＤＬ－ＴＧ，ＩＲＩはskewed distributionを示すため常用対数に変換して分析した。

［成　績］

血清ＴＧ（log）は，男性ＮＩＤＤＭ，ＩＧＴにおいて2.21±0.15mg／dl（平均±標準偏差），2.28±0.31mg／dlで，健常対照1.97±0.13mg／dlに比し有意に高く（各Ｐ＜0.005），女性ＮＩＤＤＭ，ＩＧＴでも2.16±0.26mg／dl，2.14±0.16mg／dlと健常対照1.94±0.17mg／dlに比し有意に高かった（Ｐ＜0.05，Ｐ＜0.01）。血清Ｃは，女性ＩＧＴで239±49mg／dlと健常対照191±35mg／dlより高値であった（Ｐ＜0.01）。リポ蛋白分画において，ＶＬＤＬ－ＴＧ（log）は，男性ＮＩＤＤＭ，ＩＧＴで1.92±0.23mg／dl，1.94±0.50mg／dlと健常対照1.48±0.33mg／dlより高値で（各Ｐ＜0.005），女性ＩＧＴで1.61±0.31mg／dlと健常対照1.40±0.36mg／dlより高値で（Ｐ＜0.05），女性ＮＩＤＤＭでも高い傾向を示した。ＩＤＬ－Ｃは男女ともＮＩＤＤＭ，ＩＧＴで健常対照より高値であった。ＬＤＬ－Ｃは女性ＮＩＤＤＭ，ＩＧＴで各々145±47mg／dl，158±48mg／dlと健常対照112±27mg／dlより高値であった（Ｐ＜0.05，Ｐ＜0.005）。ＨＤＬ－Ｃは男女ともＮＩＤＤＭ，ＩＧＴで低値の傾向を認め，特に男性ＮＩＤＤＭ46±９mg／dlで健常対照57±12mg／dlより有意に低値であった（Ｐ＜0.01）。ＨＤＬの亜分画では，ＨＤＬ$_2$－ＣがＮＩＤＤＭで男性22±９mg／dl，女性28±７mg／dlと健常対照31±13mg／dl，37±12mg／dlより有意に低値で（Ｐ＜0.05），ＩＧＴでも男性26±10mg／dl，女性29±10mg／dlと低い傾向にあった。ＨＤＬ$_3$－ＣはＮＩＤＤＭ，ＩＧＴとも健常対照と差を有しなかった。ＨＤＬの主要アポ蛋白であるアポＡに関しては，アポＡ－Ⅱは男性ＮＩＤＤＭ，ＩＧＴで有意に低く（Ｐ＜0.05），アポＡ－Ⅰは特に差を認めなかった。女性症例でも同様の傾向であった。

経口糖負荷試験における内因性インスリン分泌反応とリポ蛋白との相関を検討すると，ＮＩＤＤＭと，ＩＧＴを加えた男性群でＶＬＤＬ－ＴＧと２ｈ－ＩＲＩ及びＳ－ＩＲＩは正の相関（ｒ＝0.456，Ｐ＜0.001；ｒ＝0.485，Ｐ＜0.001）を，ＨＤＬ－Ｃは，Ｆ－ＩＲＩ，２ｈ－ＩＲＩ，Ｓ－ＩＲＩと各々負の相関（ｒ＝－0.601，Ｐ＜0.001；ｒ＝－0.523，Ｐ＜0.001；ｒ＝－0.396，Ｐ＜0.05）を，ＨＤＬ$_2$－ＣもＦ－ＩＲＩ，２ｈ－ＩＲＩ，Ｓ－ＩＲＩと負の相関（ｒ＝－0.587，Ｐ＜0.001；ｒ＝－0.522，Ｐ＜0.001；ｒ＝－0.482，Ｐ＜0.001）を示した。女性群ではＨＤＬ－ＣとＦ－ＩＲＩとの間に負の相関（ｒ＝－0.496，Ｐ＜0.05）を認めた。空腹時血糖，負荷後血糖総和とリポ蛋白濃度との間には有意な相関関係は認められなかった。このＨＤＬ$_2$－Ｃとインスリン分泌能の負の相関は多重回帰分析により，肥満度とは独立して存在する（β＝－0.488，Ｐ＜0.01）ことが明らかとなった。

［総　括］

１）合併症を有さない未治療症例において，ＮＩＤＤＭおよびＩＧＴではＶＬＤＬ－ＴＧ，ＩＤＬ－Ｃ

の増加，ＨＤＬ－Ｃ，殊にＨＤＬ$_2$－Ｃの低下等の蛋白代謝異常が認められた。

２）ＨＤＬ$_2$－Ｃの低下やＶＬＤＬ－ＴＧの増加の程度は糖負荷試験時のインスリン分泌反応と正の相関を示した。

以上の所見より，ＮＩＤＤＭやＩＧＴでは合併症がなくとも，血清にatherogenic lipoprotein patternの存在することが明らかとなった。この成立には内因性高インスリン血症の関与の大きいことが強く示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は耐糖能が障害された場合（軽症のnon-insulin dependent diabetesおよびimpaired glucose tolerance），高いatherogenesityを示す理由を分析したものである。すなわち，この場合高率にＶＬＤＬ－トリグリセライドの増加，強力な抗動脈硬化因子であるＨＤＬ$_2$－コレステロールの低下を伴うことを証明するとともに，これらの異常の成立に内因性高インスリン血症の関与の大きいことを指摘した。

以上の結果は虚血性心疾患の危険因子としての耐糖能異常と高インスリン血症の意義を明らかにする上で重要な知見と考えられ，学位に値いすると判断される。