

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 糖尿病患者における低血糖刺激時のグルカゴン分泌異常の機序解明  |
| Author(s)    | 桂, 賢  |
| Citation     | 大阪大学, 1986, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/35568">https://hdl.handle.net/11094/35568</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。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

|         |                                |           |
|---------|--------------------------------|-----------|
| 氏名・(本籍) | かつら<br>桂                       | まさる<br>賢  |
| 学位の種類   | 医                              | 学 博 士     |
| 学位記番号   | 第                              | 7 4 5 4 号 |
| 学位授与の日付 | 昭 和 61 年 10 月 13 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低血糖刺激時のグルカゴン分泌異常の機序解明 |           |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 鎌田 武信              |           |
|         | (副査)<br>教 授 熊原 雄一 教 授 垂井清一郎    |           |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

糖尿病患者における膵A細胞機能異常として、経口ブドウ糖負荷時のグルカゴン奇異上昇、アルギニン負荷時のグルカゴン過剰反応及び低血糖時のグルカゴン分泌不全が知られている。この内、前二者については、既に人工膵島システムの適用による生理的なインスリン動態再現時に完全に改善することから、これらの異常はインスリン不足に基づく二次的結果であることを実証しえたが、低血糖時のグルカゴン分泌不全の病態機序に関しては未だ解明をみていない。

本研究では、糖尿病患者におけるインスリン低血糖時のグルカゴン分泌に及ぼす厳格な血糖制御及び自律神経機能の影響を検討、糖尿病患者にみる低血糖刺激時のグルカゴン分泌不全の機序を解明せんとした。

#### [方 法]

健常人7例、インスリン依存型糖尿病患者（I D D M）21例、インスリン非依存型糖尿病患者（N I D D M）22例、及び広範な自律神経障害を有するShy-Drager症候群患者5例を対象とした。

#### 1. 糖尿病患者におけるStrict Glycemic Control :

糖尿病患者は全て入院治療を行った。まず、人工膵島システムを適用、得られたデータに基づきインスリン投与方法、投与量を決定、以後インスリン頻回注射療法あるいは皮下持続注入療法にて1 - 3カ月間にわたり厳格な血糖制御を試みた。この際、血糖制御状態の指標として、平均血糖値（M B G）、SchlichtkrullのM値及びHbA<sub>1c</sub>値を用いた。

#### 2. 自律神経機能検査 :

臥位安静時の心電図モニター下で100個のR-R間隔の変動係数(CV値)をAutonomic R-100を用いて測定, CV値2.5%以下を自律神経障害有りとした。

### 3. インスリン負荷試験 (Insulin Tolerance Test: I T T) :

①インスリン負荷量とグルカゴン分泌動態—健常人に0.1及び0.3U/kgのAactrapid Insulinの静脈内パルス負荷を行い, 120分間にわたり血漿インスリン濃度(I R I), 血漿グルカゴン濃度(I R G)を測定した。なお, 低血糖刺激を同一にすべく0.3U/kg負荷時においては人工膵島システムによる血糖クランプ法を応用, 0.1U/kg負荷時の血糖曲線を再現した。

②糖尿病患者のグルカゴン分泌動態—Strict Glycemic Control前後にI T T (0.1U/kg)を施行し, I R G分泌動態を比較検討した。なお, 入院直後でI T T施行前の血糖値が高い(>200mg/dl)場合には, 前日夕食後より基礎インスリン量の持続注入を行い負荷前血糖値を低下させた。またShy-Drager症候群患者においてもI T T (0.1U/kg)を施行した。

結果は平均±標準誤差で表現, 有意差検定はStudent's t testを用いた。

#### [成 績]

#### 1. Strict Glycemic Control 前後の血糖制御状態と自律神経機能 :

糖尿病患者におけるStrict Glycemic Control 前後におけるM B G, M値, HbA<sub>1</sub>値はそれぞれ, I D D Mにおいて $268 \pm 34 : 139 \pm 5 \text{ mg/dl}$ ,  $60 \pm 6 : 12 \pm 4$ ,  $11.3 \pm 0.4 : 8.3 \pm 0.2\%$ , N I D D Mにおいて $253 \pm 22 : 136 \pm 7 \text{ mg/dl}$ ,  $47 \pm 7 : 12 \pm 2$ ,  $10.1 \pm 0.4 : 8.2 \pm 0.2\%$ であり, 治療後有意に低値を示した。この際, 自律神経機能の指標としたCV値はI D D M, N I D D M, いずれにおいても有意の改善を認めなかった。

#### 2. インスリン負荷試験時のグルカゴン分泌動態 :

①インスリン負荷量とグルカゴン分泌動態—健常人におけるインスリン0.3U/kg負荷時のI R Iの頂値は $745 \pm 106 \mu \text{ U/ml}$  (10分値)であり, 0.1U/kg負荷時の $230 \pm 49 \mu \text{ U/ml}$ に比し有意に高値であった。一方, I R Gの分泌増加量( $\Delta$ I R G)の頂値はそれぞれ,  $91 \pm 14 : 154 \pm 34 \text{ pg/ml}$  (40分値)であり, 0.3U/kg負荷時に有意に低値を示し, インスリン負荷量として0.1U/kgの有用性を認めた。

②糖尿病患者におけるI T T時のグルカゴン分泌動態—I D D M, N I D D MのStrict Glycemic Control前後におけるI T T時の低血糖刺激の程度に認めなかった。一方, I T T時のグルカゴン分泌動態に関しては, I D D Mにおいて, 自律神経障害を有さない群(AN(-)群) (n=16)では $\Delta$ I R Gは治療前全経過を通じ $26 \text{ pg/ml}$ 以下であったが, 治療後 $98 \pm 11 \text{ pg/ml}$  (40分値)の頂値を示し有意の改善を認めた。N I D D M, AN(-)群(n=17)において,  $\Delta$ I R Gの頂値は, 治療前 $80 \pm 12 \text{ pg/ml}$  (50分値), 治療後 $120 \pm 20 \text{ pg/ml}$  (30分値)と, 治療後グルカゴン分泌反応は正常化した。それに対し, 自律神経障害を有する群においてはI D D M (n=5), N I D D M (n=5), いずれにおいても治療前後全経過を通じ低反応であり, 改善は認めなかった。

③Shy-Drager症候群患者におけるグルカゴン分泌動態—I T T時の最大 $\Delta$ I R Gは $62 \pm 17 \text{ pg/ml}$  (40分値)と健常人に比し有意に低値であった。

## [総括]

I D D M, N I D D M, いずれにおいても自律神経障害を有さない症例では、厳格な血糖制御下において低血糖刺激時のグルカゴン分泌反応の改善を認めた。一方、自律神経障害を有する症例では、厳格な血糖制御下においても自律神経障害の改善及び低血糖刺激時のグルカゴン分泌反応の改善を認めなかった。この事実はShy-Drager症候群における成績と軌を一にした。

以上、低血糖刺激に対するグルカゴン分泌反応には糖代謝状態及び自律神経機能が重要な役割を果たすことを実証した。さらに、糖尿病患者における低血糖刺激時のグルカゴン分泌異常はインスリン作用不足に基づく二次的結果であることを示唆しえた。

## 論文の審査結果の要旨

糖尿病患者における膵A細胞機能異常の1つである低血糖時のグルカゴン分泌不全の病態機序に関しては、未だ説明をみていない。

本論文は、糖尿病にみる低血糖刺激時のグルカゴン分泌不全の機序説明を、長期にわたる厳格な血糖制御及び自律神経機能の面より検討、低血糖刺激に対するグルカゴン分泌反応には糖代謝状態及び自律神経機能が重要な役割を果たすこと、さらに、糖尿病患者における低血糖時のグルカゴン分泌異常は、インスリン作用不足に基づく二次的結果であることを実証したものであり、論文としてその意義は大きい。