



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | インスリン非依存型糖尿病患者の残存膵B細胞機能回復に及ぼすインスリン補充療法の効果   |
| Author(s)    | 坂東, 一雄  |
| Citation     | 大阪大学, 1987, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/35785">https://hdl.handle.net/11094/35785</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">大阪大学の博士論文について</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) | ばん<br>坂                                   | どう<br>東  | かず<br>一 | お<br>雄 |
| 学位の種類   | 医   | 学        | 博       | 士      |
| 学位記番号   | 第   | 7508     | 号       |        |
| 学位授与の日付 | 昭和62年1月7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患者の残存膵B細胞機能回復に及ぼすインスリン補充療法の効果 |          |         |        |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 鎌田 武信                          |          |         |        |
|         | (副査)<br>教授 垂井清一郎                          | 教授 熊原 雄一 |         |        |

### 論文内容の要旨

#### 〔目 的〕

糖尿病の急性発症時および急性増悪時に早期よりインスリン治療を開始し、厳格な血糖制御を行うと、内因性インスリン分泌能が回復し、糖尿病状態の寛解、あるいは改善をもたらすことが知られている。しかし、この機序として、インスリン補充療法、血糖制御状態が如何に関与するか、解明されていない。

本研究では、インスリン非依存型糖尿病患者(NIDDM)の急性増悪時の残存膵B細胞機能回復に及ぼす血糖制御の関与を、インスリン補充療法、殊に基礎分泌量の補充、食後の追加分泌量の補充、及び基礎ならびに追加分泌量の補充の面より検索せんとした。さらに、その際、血糖制御状態、血漿インスリン反応のいずれの因子がその回復に関与するのか、人工膵島システムによるグルコース・クランプ法を応用し、解析せんとした。

#### 〔方 法〕

##### 1. NIDDM急性増悪時におけるインスリン補充療法:

急性増悪時の非肥満NIDDM42例を対象とし、全例入院の上、食事療法の後、無作為に以下の3群のインスリン投与群に分け、4週間のインスリン治療を行った。

A群(n=12): 中間型インスリン朝食前30分1日1回注射による基礎インスリン量補充

B群(n=16): 速効型インスリン毎食前30分1日3回注射による追加インスリン量補充

C群(n=14): インスリン皮下持続注入療法による基礎・追加インスリン量補充

いずれの群においてもインスリン投与量を調整し、血糖制御を試みた。

内因性インスリン分泌能の検索は、インスリン治療開始前、4週後に100g経口ブドウ糖負荷（OGTT）、およびインスリン治療中に血糖日内変動の追究を行い、血糖値、血漿CPR濃度を、さらに頻回の1日尿中CPR排泄量を測定した。

## 2. NIDDMにおけるグルコース・クランプ時の膵B細胞機能：

血糖コントロール良好、膵B細胞機能が比較的保たれている非肥満NIDDM12例を対象にした。早朝空腹時にOGTTを施行、以下の血糖制御状態および血漿インスリン反応時の血漿CPR分泌動態を比較検討した。

- ① インスリン非注入、高血糖時：
- ② 生理的血糖制御、生理的血漿インスリン反応再現時：人工膵島システム適用
- ③ 高血糖クランプ、かつ生理的血漿インスリン反応再現時：②の静脈内インスリン注入をポンプにより実行、一方、人工膵島システム静脈内ブドウ糖注入により①の血糖曲線を再現した。
- ④ 血糖値の生理的制御、かつ血漿インスリン低反応時：40g OGTTを施行、人工膵島により②と同様の血糖制御を得ると共に、インスリン注入アルゴリズムの規制パラメータを小として、血漿インスリン反応を低値に抑えた。
- ⑤ 血糖値の高血糖クランプ、かつ血漿インスリン高反応時：②の1.5倍の静脈内インスリン注入をポンプにより実行、一方、人工膵島システム静脈内ブドウ糖注入により①の血糖曲線を再現した。

[成績]

## 1. NIDDM急性増悪時の各種インスリン治療による膵B細胞機能の変化。

### (1) インスリン治療時の血糖日内変動と膵B細胞機能：

42症例におけるインスリン治療前平均血糖日内変動は常に高値を維持し、血漿CPR濃度も高値であった。インスリン治療中の血漿CPR濃度は、A群では、毎食後高血糖に伴う上昇、B群では、夜間の血糖上昇に伴う上昇、1日を通じて厳格な血糖制御を得たC群では、常に $1.2\text{ng/ml}$ 以下の低値を示した。治療前および治療中の1日尿中CPR排泄量は、A群では $49 \pm 3 \rightarrow 47 \pm 5 \mu\text{g/day}$ と変化しなかったが、B群： $43 \pm 3 \rightarrow 19 \pm 2 \mu\text{g/day}$ 、C群： $47 \pm 3 \rightarrow 13 \pm 1 \mu\text{g/day}$ では有意の減少をみた。

### (2) 治療前後におけるOGTT時の血糖応答反応、血漿CPR動態：

A群では、治療前後で血漿CPR反応、血糖応答反応に有意差を認めなかった。B群では、治療後血漿CPR反応は負荷後60分、120分で有意な上昇を認めたが、頂値は120分であり、delayed responseであった。血漿CPR増加量（ $\Sigma \Delta \text{CPR}$ ）は前 $92 \pm 13 \rightarrow$ 後 $265 \pm 22 \text{ng} \cdot \text{min/ml}$ と改善したが、血糖増加量（ $\Sigma \Delta \text{G}$ ）は前 $22,500 \pm 1,150 \rightarrow$ 後 $21,050 \pm 940 \text{mg} \cdot \text{min/dl}$ と不変であった。C群では、 $\Sigma \Delta \text{CPR}$ は前 $112 \pm 18 \rightarrow$ 後 $314 \pm 25 \text{ng} \cdot \text{min/ml}$ と有意に増加、かつ血漿CPR濃度の頂値は14例中8例で60分に認めた。 $\Sigma \Delta \text{G}$ は、前 $21,900 \pm 1,210 \rightarrow$ 後 $12,450 \pm 1,020 \text{mg} \cdot \text{min/dl}$ と著明に減少した。

一方、インスリン治療中の1日尿中CPR排泄量と治療後OGTT時の $\Sigma \Delta \text{CPR}$ の間には、負の相関関係（ $r = -0.58$ ,  $P < 0.001$ ）を認めた。

## 2. N I D D Mにおけるグルコース・クランプ時の膵B細胞機能。

血漿C P R濃度は、高血糖クランプ時の③、⑤では、①と同様に著明に上昇したが、生理的血糖応答反応再現時の②、④では、血漿インスリン濃度に無関係に、常に低値を維持した。

[総括]

- (1) N I D D M急性増悪時において、基礎インスリン量のみでの補充では、内因性インスリン分泌は抑えられず、その後の膵B細胞機能の改善は認めなかった。
- (2) 追加インスリン量のみでの補充により、内因性インスリン分泌は有意に抑制され、その後の膵B細胞機能の改善をみたが、血糖応答曲線を改善させるには不十分であった。
- (3) 基礎および追加両インスリン量の補充により、はじめて厳格な血糖制御が可能となり、その際、内因性インスリン分泌の抑制を認めた。その結果、膵B細胞機能を回復せしめ、その後の血糖応答反応の改善をもたらした。
- (4) N I D D Mにおける内因性インスリン分泌の抑制は、血漿インスリン反応には関係なく、血糖制御状態に依存した。

以上、糖尿病の急性増悪時において、膵B細胞の疲弊を防ぎ、機能回復をもたらすには、膵B細胞を“resting”の状態に保つ必要があり、そのためには、インスリンの基礎量と追加量を補充し、厳格な血糖制御を行う必要性を認めた。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は、インスリン非依存型糖尿病の急性増悪時の残存膵B細胞機能回復に及ぼす血糖制御の関与をインスリン補充療法の面から検討、インスリンの基礎量と追加量の補充による厳格な血糖制御時において内因性インスリン分泌の抑制を認めること、また、この抑制は血漿インスリン反応には関係なく、血糖制御状態に依存すること、を明確にしたものである。

すなわち、糖尿病の急性増悪時において膵B細胞の疲弊を防ぎ、機能回復を期待するには、厳格な血糖制御により膵B細胞を“resting”の状態に保つ必要のあることを示唆したものであり、博士論文に値すると考える。