

Title	インスリン依存型糖尿病患者における微小残存膵B細胞機能の評価とその血糖コントロールに及ぼす影響についての研究
Author(s)	福田, 正博
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36691
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

氏名・(本籍)	ふく　　だ　　まさ　　ひろ 福　　田　　正　　博
学位の種類	医　　学　　博　　士
学位記番号	第　　8 2 4 9　　号
学位授与の日付	昭 和 63 年 5 月 23 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	インスリン依存型糖尿病患者における微少残存膵B細胞機能の評価 とその血糖コントロールに及ぼす影響についての研究
論文審査委員	(主査) 教 授 熊 原 雄 一 (副査) 教 授 垂 井 清 一 郎 教 授 宮 井 潔

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

糖尿病患者における膵B細胞機能の低下が血糖コントロール状態に影響を及ぼすことは明らかである。特に不安定型糖尿病患者においては血中Cペプチド(CPR)が無反応であることが多く、一様に膵B細胞機能が廃絶していると思なされている。しかしながら、CPR無反応である症例の全てが不安定型を呈するわけではなく、安定したコントロールを示すものも少なくない。現行のCPR測定法の測定感度は必ずしも十分とはいえず、このような症例において真に膵B細胞機能が廃絶しているのか否かは判然としない。本研究においては、高感度CPR測定法を確立し、これら症例について微少残存膵B細胞機能の有無を検索し、血糖コントロール安定性との関係を検討した。さらに、インスリン低血糖に対する抗インスリンホルモン分泌反応との関係も検討した。

〔方 法〕

I 高感度CPR測定法の確立：被検血清3mlに倍量のエタノールを加え、1時間静置した後に遠心分離。その上清を遠心濃縮器で蒸発乾固し、リン酸緩衝液(pH 7.4) 0.3mlで再融解、さらに脂質除去の目的でTrichlorotrifluoroethane 0.5mlを加えて混和後、遠心分離。その水溶層0.1mlをラジオイムノアッセイ(RIA)に用いた。標準曲線は、犬血清3mlにヒト合成Cペプチド0.03~1.0ng/mlを添加し同様の処置の後、RIAを行った。

II 残存膵B細胞機能の検索：現行の測定法(測定感度0.3ng/ml)ではCPR無反応であったインスリン依存型糖尿病患者20名(M/F=11/9;年齢 41±4才;罹病期間8±2年;ヘモグロビンA_{1c} 9.2±0.3% mean±SD)を対象とした。これらにグルカゴン1mgを静注し0, 6, 10分後の検体に

ついて血中CPRを高感度測定法を用いて測定し、その反応増加面積 ($\Sigma \Delta \text{CPR}$) を膵B細胞機能の指標とした。

Ⅲ 低血糖時の抗インスリンホルモン分泌の測定：早期空腹時に速効型インスリン (0.15U/kg/h) を60分間持続静注、15分毎に150分まで採血し各検体について血糖、グルカゴン、エピネフリン、ノルエピネフリン、コルチゾール、GHを測定した。

血糖コントロール不安定性の指標には連続10回の空腹時血糖の標準偏差 (SD_{FPG}) を用いた。

〔結 果〕

I 本測定法の測定感度は 0.03ng/ml 、intra- 及び inter-assay の変動係数は、それぞれ 5.4 ± 2.0 、 $9.4 \pm 3.1\%$ であった。

II 高感度測定の結果、対象とした20名中10名にグルカゴン静注後CPR反応が認められ (CPR反応群)、残りの10名では認められなかった (CPR無反応群) ($\Sigma \Delta \text{CPR} : 22.8 \pm 5.6$ vs $1.0 \pm 0.3\text{ng} \cdot \text{h} \times 10^{-3} / \text{ml}$, $P < 0.01$)。これら2群の臨床的特徴を比較したが年齢、肥満度、罹病期間、HbA1c、インスリン投与量に差はなかった。血糖コントロール状態はCPR反応群では比較的安定していたが、CPR無反応群ではインスリン持続皮下注入療法や瀕回混注療法とintensiveな治療を受けているにも関わらずきわめて不安定であった ($\text{SD}_{\text{FPG}} : 40.5 \pm 3.5$ vs $77.2 \pm 4.5\text{mg/dl}$, $P < 0.01$)。またグルカゴン静注後の $\Sigma \Delta \text{CPR}$ と SD_{FPG} との間に良好な負の相関関係が認められ ($r = -0.74$, $P < 0.01$)、微少残存膵B細胞機能が血糖コントロール安定性に寄与していることが示唆された。

Ⅲ 低血糖試験時の最低血糖値は、CPR無反応群では反応群に比し有意に低値であった (23 ± 5 vs $32 \pm 6\text{mg/dl}$, $P < 0.05$)。また試験中、反応群の2例、無反応群の7例にneuroglycopeniaが出現し、ブドウ糖静注が必要であった。抗インスリンホルモンのうち、グルカゴン分泌は、CPR反応群でインスリン負荷後有意な反応が認められたが、CPR無反応群では認められなかった ($\Sigma \Delta \text{IRG} : 84.6 \pm 14.7$ vs $12.5 \pm 3.5\text{pg} \cdot \text{h/ml}$, $P < 0.01$)。一方、エピネフリン、ノルエピネフリン、GH、コルチゾール分泌においては両群間に著明な差は認められなかった。さらにインスリン低血糖時のグルカゴン反応 ($\Sigma \Delta \text{IRG}$) とグルカゴン静注後の $\Sigma \Delta \text{CPR}$ との間には有意な正の相関が認められた ($r = 0.65$, $P < 0.01$)。このことにより低血糖に対するグルカゴン分泌障害は微少残存膵B細胞機能の低下に密接に関係していることが示唆された。

〔総 括〕

I 今回確立した高感度CPR測定法は現行の測定法に比し約10倍高感度であり、ごく微少な血中CPRの変化を捉えることが可能となった。

II 本法により、従来膵B細胞機能が廃絶しているとされていた症例の中にも微少な膵B細胞機能を有する症例の存在することが明らかとなった。また微少残存膵B細胞機能の多寡とコントロール不安定性との間に負の相関が認められ、膵B細胞機能の完全に廃絶した一群では不安定型糖尿病を呈していた。

Ⅲ インスリン低血糖に対するグルカゴン分泌反応と微少残存膵B細胞機能の多寡との間に良好な正の相関関係が認められた。

IV 以上の結果より、インスリン依存型糖尿病患者において血糖コントロール不安定性を惹起する主

要な原因は微少残存膵B細胞機能の廃絶とそれに伴う膵A細胞機能不全であることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

一般に不安定型糖尿病患者では膵B細胞機能が廃絶していると考えられているが、Cペプチド無反応症例の中にも安定した血糖コントロールを示すものが存在しており、膵B細胞機能の有無と血糖コントロール不安定性との関係は必ずしも明かではなかった。本研究は、高感度Cペプチド測定法を確立することにより、従来Cペプチド無反応であるとされていた症例の中にも微少膵B細胞機能が残存するものが存在し、このような症例では低血糖時のグルカゴン分泌能も障害されていないことを示した。さらに微少残存膵B細胞機能が糖尿病コントロール状態の安定化に寄与していることを明らかにし、不安定型糖尿病の基本的原因が残存膵B細胞機能の廃絶とそれに伴う膵A細胞機能不全であることを示した。不安定型糖尿病を如何に扱うかは臨床上も大きな問題である。本研究でその原因を解明し得たことは、その治療に対しても重要な指針を与えるものであり、学位に値するものと考えられる。