

Title	強化インスリン療法導入のためのアルゴリズムの作成とその評価：人工膵島の臨床応用
Author(s)	直, 克則
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36972">https://hdl.handle.net/11094/36972</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">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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</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)	直	克	則
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8926	号
学位授与の日付	平成2年1月11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	強化インスリン療法導入のためのアルゴリズムの作成とその評価 —人工膵島の臨床応用—		
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 宮井 潔		

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

糖尿病性細小血管合併症の発症・進展阻止には、長期間の厳格な血糖制御が必要であり、頻回の血糖測定を前提とした強化インスリン療法が有効である。しかし、インスリン投与方式を決定する方法は未だ無い。人工膵島を適用し、強化インスリン療法導入時の最適投与量を決定するアルゴリズムを retrospective に求め、その臨床的有用性を prospective に検討した。

#### 〔方 法〕

##### 1. retrospective study

人工膵島 (AP) による血糖日内変動制御後ただちに持続皮下インスリン注入療法 (CSII) を試みたインスリン依存性糖尿病患者 (IDDM) 17例、インスリン非依存性糖尿病患者 (NIDDM) 16例のインスリン投与方式を retrospective に検索した。この際CSII時のインスリン投与量はAPの成績を元にしつつ主治医の判断により決定された。

AP後3日以内に良好な血糖制御を得た17例 (51.5%) の、AP時の各食事開始後120分間のインスリン注入量 (U/kg : X) とCSII時の各食事毎のインスリン追加投与量 (U/kg : Z) を比較、次の一次関係式を得た ( $Y = 100 \times Z / X$ )。

朝食時 :  $Y = -274X + 167$  ( $r = -0.8639$ ,  $P < 0.001$ ), 昼食時 :  $Y = -231X + 147$  ( $r = -0.6922$ ,  $P < 0.01$ ), 夕食時 :  $Y = -271X + 143$  ( $r = -0.7401$ ,  $P < 0.001$ )

基礎量としてIDDMに1B (1B = 0.225mU/kg/min), NIDDMに0.75Bを用い、良好な早朝空腹時血糖制御を得た。

## 2. prospective study

対象：対象はインスリン治療中の糖尿病患者で、重篤な合併症を有さず、標準体重 $\pm 20\%$ 以内のIDDM 18例、NIDDM 17例である。

方法：全例入院後7～10日間は厳格な食事療法と従来の治療法を継続、AP前夜20時よりCSIIを開始した。朝食前30分から夕食後2時間まではAPを施行、以後CSIIを再開した。CSII時のインスリン投与量は、追加量はAP時の各食後120分間の注入量から前述の関係式により算定し、基礎量はIDDMには1B、NIDDMには0.75Bとした。自覚的低血糖症状が無い限り、CSII開始後3日間インスリン投与量は不変とした。以後頻回の血糖測定により投与量を調整した。更に1～2週間後に1日2～4回注射の頻回インスリン注射療法(MIT)に変更した。

入院後3日以内(stage 1)、AP前3日間(stage 2)、AP当日(stage 3)、AP後1～3日目(stage 4)、及び退院前(stage 5)に、血糖制御状態の指標としてSchlichtkrullのM値、平均血糖値(MBG値)、ServiceのMAGE値、一日尿糖排泄量、一日尿中C-peptide排泄量(U-CPR)を求めた。またAP前日、当日及び翌日にmetanephrine(MN)、normetanephrine(NM)の24時間尿中排泄量を測定した。

### 〔成績〕

stage 2ではM値 $37.2 \pm 27.3$ 、MBG値 $190 \pm 58$  (mg/dl)、MAGE値 $141 \pm 58$  (mg/dl)と血糖制御不良であった。stage 3ではM値 $7.7 \pm 2.9$ 、MBG値 $127 \pm 15$ 、MAGE値 $65 \pm 20$ と良好な血糖応答反応を認めた。stage 4ではM値 $10.5 \pm 4.9$ 、MBG値 $131 \pm 24$ 、MAGE値 $85 \pm 40$ であり、stage 5ではM値 $18.0 \pm 13.5$ 、MBG値 $143 \pm 38$ 、MAGE値 $91 \pm 52$ とAP後良好な血糖制御を維持し得た。

一日尿糖排泄量(g/day)は、 $24.6 \pm 27.0$  (stage 2)から $1.3 \pm 1.9$  (stage 3)、 $2.0 \pm 3.7$  (stage 4)、 $2.2 \pm 5.1$  (stage 5)とAP後有意な減少を認めた( $P < 0.005$ )。

1日インスリン投与量(U/day)は、 $33.0 \pm 12.6$  (stage 2)から $53.4 \pm 16.7$  (stage 3)と有意に増加、その後 $41.6 \pm 15.8$  (stage 4)、 $36.0 \pm 15.7$  (stage 5)と有意に減少した。インスリンの日内配分は、stage 2で各食事毎にインスリン追加投与を行った15例では朝食時20～34%、昼食時19～27%、夕食時15～27%、基礎量10～59%とバラツキを認めたが、stage 4では朝食時26～28%、昼食時22～23%、夕食時19～20%、基礎量29～32%と、ほぼ一定となった。各stageともIDDMとNIDDMの間にインスリン投与量の差を認めなかった。

U-CPR ( $\mu\text{g/day}$ )は、NIDDMでは $17.2 \pm 11.1$  (stage 2)から $5.1 \pm 2.9$  (stage 3)と有意な抑制を認め、以後 $8.6 \pm 6.5$  (stage 4)、 $17.8 \pm 15.1$  (stage 5)と有意に増加した。IDDMは常に10以下であった。

尿中カテコラミン排泄量は、AP施行時に強化インスリン療法導入時の1.2倍以上のインスリン投与を必要とした症例( $n=20$ )では、MN・NMともにAP時有意( $P < 0.005$ ,  $P < 0.025$ )に大であったが、1.2倍未満の症例( $n=15$ )では有意差を認めなかった。

35例中30例で強化インスリン療法導入時(stage 4)良好な血糖制御を得た。これはretrospective study時(17/33)に比し有意( $P < 0.01$ ,  $\chi^2$ 検定)に高率であった。

## 〔総括〕

A P直後のCS I I時に良好な血糖制御を得た33例中17例を retrospective に解析，A P時の成績から強化インスリン療法時の最適インスリン療法のためのアルゴリズムを作成した。

本アルゴリズムに基づき prospective study を実施，35例中30例に良好な血糖制御を得，その維持によりインスリン必要量の減少とN I DDMにおけるU-C P Rの増加を認め，インスリン抵抗性の改善並びにN I DDMにおける膵β細胞機能回復の可能性を示唆し得た。

A P時のインスリン抵抗性の一原因としてカテコラミン分泌亢進関与の可能性を認めた。

以上，本アルゴリズムは糖尿病患者における厳格な血糖制御導入・維持に有用であることを認めた。

## 論文の審査結果の要旨

糖尿病の合併症の進行阻止あるいは改善には，長期間にわたる血糖値の正常化が重要である。この目的を達成するためには，頻回の自己血糖測定とその結果に基づきインスリン投与量の調節を行う強化インスリン療法が有効とされている。この強化インスリン療法時のインスリン投与量及び投与法は，従来糖尿病専門医が経験に依って決定，その後血糖制御の程度に応じて修正，試行錯誤を繰り返し確定してきたのが現状である。

本研究は，人工膵島時のデータからその後のインスリン療法時の最適インスリン投与量を求めた過去の成功例（ $n=17/33$ ）の解析により，一定のアルゴリズムを抽出，prospective にその有用性を追究せんとしたものである。その結果，35例中30例（86%）の症例で人工膵島後ただちに厳格な血糖制御を達成することが可能となり，人工膵島後の入院必要期間も約2週間短縮し得た。以上，本アルゴリズムは臨床的に有用であり，学位論文としての意義を認める。