

Title	門脈内インスリンの血糖制御特性
Author(s)	久保田, 稔
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37408">https://hdl.handle.net/11094/37408</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)	くほた 久保田	みのる 稔
学位の種類	医 学 博 士	
学位記番号	第 9 2 8 0 号	
学位授与の日付	平成 2 年 7 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	門脈内インスリンの血糖制御特性	
論文審査委員	(主査) 教 授 鎌田 武信	
	(副査) 教 授 田中 武彦	教 授 垂井 清一郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

静脈内ブドウ糖負荷時の膝摘糖尿病犬の血糖制御を人工膵島によりインスリンを末梢静脈内あるいは門脈内注入する事により行い血糖応答反応, 内因性ブドウ糖産生率 (Rate of glucose appearance, Ra), 及び全身でのブドウ糖代謝率 (Metabolic clearance rate, MCR), 片側後肢のブドウ糖摂取率 (Extraction rate, EX) を求め, インスリン投与経路の差異による血糖制御特性を抽出せんとした。

### 〔対象及び方法〕

#### 1. ブドウ糖負荷時の正常犬の血糖, 血漿インスリン応答

正常犬 5 頭 (9.6 - 13.5 kg) を対象とし, 全麻下で, 早朝空腹時に, 10 mg/kg/min のブドウ糖を末梢静脈より 60 分間投与し, 10 分間隔で採血し血糖 (PG), 血漿インスリン濃度 (IRI) を測定した。

#### 2. ブドウ糖負荷時の膝摘糖尿病犬の人工膵島による血糖制御

成熟犬に膝全摘術を施行, 同時にインスリン注入用シリコンカテーテルを, その先端が門脈内肝門部より約 13 cm 尾側に位置するように設置した。術後, 速効型及び中間型ブタインスリンの混注により糖尿病を管理した。術創が治癒したのち 10 頭 (7.0 - 12.3 kg) を対象とし, 全麻下で実験に供した。実験開始 18 時間前よりインスリン注射と摂食を中止させた。実験当日, ベッドサイド型人工膵島システム (NIKKISO, STG11A) にて 1 時間以上 euglycemia に維持した後, D-〔3-<sup>3</sup>H〕

glucose (Amersham International) を 1.85 KBq/min で注入を開始した。開始 150 分後より 10 mg/kg/min のブドウ糖を 60 分間、末梢静脈内投与し、人工膵島による血糖制御を試みた。インスリン投与経路と人工膵島のパラメータは、下記の 4 通りのプロトコールによった。

- ① Peripheral low dose (n=5) ; 生理的な末梢静脈血漿インスリン応答を、再現すべく人工膵島インスリン注入アルゴリズムのパラメータを (a=0.1, b=0.4, c=0) とし末梢静脈内にインスリンを注入した。この注入パラメータは 1. で得られた IRI, PG, 血漿ブドウ糖濃度変化率 ( $\Delta PG$ ) を  $IRI = a \cdot PG + b \cdot \Delta PG + c$  に従い多変量回帰解析により決定した。
- ② Portal low dose (n=5) ; ①と同パラメータを用いインスリンを門脈内に注入した。
- ③ Portal high dose (n=5) ; 門脈内インスリン注入時に生理的な末梢静脈血漿インスリン応答を再現しうるパラメーター (a=0.4, b=1.2, c=-2.4) を用い、門脈内に注入した。
- ④ Peripheral high dose (n=5) ; ③と同パラメーターを用い末梢静脈内注入を行った。

$^3H$ -glucose は、血漿を Somogyi 法で除蛋白した後、 $^3H_2O$  を Vacuum oven で除き Aquasol 2 (New England Nuclear) を scintillant とし count し、quenching 補正は、外部標準線源法により行い結果はすべて dpm/ml に変換した。Ra, Rd (Rate of glucose disappearance) は tracer dilution technique を用いた two-compartment model analysis により算出した。Rd より Metabolic clearance rate (Rd/PG) を算出した。さらに末梢組織のブドウ糖摂取の指標としては片側後肢のブドウ糖摂取率 (EX) を前肢動脈の PG と大腿静脈の PG の差を前肢動脈の PG で除して算出した。

各測定結果はブドウ糖注入開始後 40 分、50 分、60 分値の平均値  $\pm$  SD で表し統計学的有意差検定には、Student's t-test を用いた。

## 〔結果〕

### 1. ブドウ糖負荷時の正常犬の血糖、血漿インスリン応答

ブドウ糖注入後、血糖上昇とともに IRI は上昇し、ブドウ糖注入開始後 40、50、60 分の、末梢静脈平均 IRI は、 $2.4.4 \pm 7.2 \mu U/ml$ 、血糖値  $165 \pm 18 mg/dl$  でありブドウ糖注入中止後、共に低下した。

### 2. ブドウ糖負荷時の膵摘糖尿病犬の人工膵島による血糖制御

#### ① Peripheral low dose

ブドウ糖注入開始後 40、50、60 分の、末梢静脈平均 IRI は  $2.3.8 \pm 6.1 \mu U/ml$ 、血糖値  $175 \pm 19 mg/dl$  であり正常犬の反応と一致した。

Ra ;  $0.57 \pm 0.32 mg/kg/min$ , MCR ;  $4.3 \pm 0.7 ml/kg/min$ , EX ;  $15.7 \pm 3.4\%$  であった。

#### ② Portal low dose

①に比しインスリン注入率、注入パターンに差を認めなかった。末梢静脈 IRI は  $1.3.2 \pm 5.8 \mu U/ml$  であり、①に比し有意に低値であった。しかし、血糖値 ;  $171 \pm 22 mg/dl$ 、Ra ;  $0.52$

$\pm 0.29 \text{ mg/kg/min}$ , MCR ;  $4.8 \pm 0.6 \text{ ml/kg/min}$  は①と不変, 一方 EX ;  $10.3 \pm 2.0\%$  は, ①に比し有意に低値を示した。

③ Portal high dose

末梢静脈 IRI ;  $20.8 \pm 4.0 \mu\text{U/ml}$ , 血糖値 ;  $166 \pm 20 \text{ mg/dl}$  であり正常犬の反応と一致した。Ra ;  $0.24 \pm 0.10 \text{ mg/kg/min}$ , MCR ;  $5.0 \pm 0.4 \text{ ml/kg/min}$ , EX ;  $14.1 \pm 0.7\%$  を示し①と有意差を認めなかった。

④ Peripheral high dose

末梢静脈 IRI ;  $44.5 \pm 4.4 \mu\text{U/ml}$ , 血糖値 ;  $140 \pm 11 \text{ mg/dl}$ , Ra ;  $0.35 \pm 0.10 \text{ mg/kg/min}$ , MCR ;  $5.9 \pm 0.6 \text{ ml/kg/min}$ , EX ;  $20.7 \pm 2.2\%$  であった。①②③に比し, 末梢静脈 IRI, MCR, EX は, 有意に高値で, 血糖応答反応は, 低値を示した。Ra は, 有意差を認めなかった。

〔総括〕

- ① インスリン注入経路によりブドウ糖処理臓器の偏位が認められた。
- ② インスリン門脈内投与では, 末梢静脈内投与に比し, 正常血糖応答を得るインスリン量の許容範囲が大きい。すなわち, 血糖制御の利得が小さく, 安定した血糖応答反応を得る事が容易である事を認めた。

### 論文審査の結果の要旨

インスリン投与経路の血糖制御に及ぼす影響については, 未だ解明されていない。本論文は, 膝全摘犬に人工膵島を適用, インスリンを門脈内及び末梢静脈内に投与し D- $[3-^3\text{H}]$  glucose をトレーサーとして用い, 血糖応答反応, 内因性ブドウ糖産生率, 全身でのブドウ糖代謝率, 片側後肢のブドウ糖摂取率を, 両投与経路で比較検討した。

その結果, インスリン注入経路によりブドウ糖の処理臓器の偏位がある事, 並びにインスリン門脈内投与では, 末梢静脈内投与に比し, 正常血糖応答を得るインスリン量の許容範囲が, 大きい事を証明したもので, 学位論文としての意義は, 大きい。