



Title	Analysis of early-phase insulin responses in nonobese subjects with mild glucose intolerance.
Author(s)	米田, 紘子
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38515">https://hdl.handle.net/11094/38515</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 米 田 紘 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 1 0 7 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 6 年 2 月 1 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 Analysis of early-phase insulin responses in nonobese subjects  
with mild glucose intolerance.

(肥満のない軽症耐糖能異常者におけるインスリン初期反応の解析)

(主査)

論 文 審 査 委 員 教 授 荻原 俊男

(副査)

教 授 松沢 佑次 教 授 網野 信行

## 論 文 内 容 の 要 旨

## [目 的]

インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)はインスリン作用とインスリン分泌の両者の障害によって引き起こされる。NIDDMのインスリン分泌はグルコースに対して特異的に低下しており、特に初期反応の欠如が特徴とされている。しかし、このインスリン分泌初期反応の低下がNIDDMの原因であるか結果なのか明らかではない。この点を明らかにするためには、IGT (Impaired glucose tolerance) のような前糖尿病段階におけるインスリン分泌動態を調べることが必要である。欧米における過去の報告ではIGTのインスリン分泌初期反応は増加・正常あるいは低下と必ずしも一致した結果が得られていない。これらの報告の対象者は肥満者を多く含む不均一な集団であり、このことがインスリン分泌反応に不均一な結果をもたらした原因と考えられる。本研究においては、非肥満者のみを対象に、グルコースおよび非グルコース刺激に対するインスリン分泌反応を詳細に解析し、耐糖能低下に及ぼすインスリン分泌初期反応の影響を検討した。

## [方法ならびに成績]

対象はBMI (body mass index)  $27\text{kg}/\text{m}^2$ 以下の80名で、耐糖能の内訳は正常耐糖能41名、IGT18名、NIDDM21名である。これらの対象者に75g 経口グルコース負荷試験 (OGTT), 経静脈グルコース負荷試験 (IVGTT), グルカゴン負荷試験 (GST) に対するインスリン分泌反応を検討した。IGTのOGTTに対する総インスリン反応面積は正常者に比べて有意に小であったが( $388.1 \pm 41.3$  vs.  $540.4 \pm 55.6$ ,  $P < 0.05$ ), NIDDMとは有意差を認めなかった。OGTTの際のインスリン分泌初期反応をInsulinogenic index (負荷後30分のインスリン増加と血糖増加の比)で評価するとIGTでは正常者に比しきわめて低値であった ( $25.7 \pm 7.5$  vs  $98.4 \pm 23.4$ ,  $P < 0.01$ )。一方、IGTとNIDDMの間には有意差を認めなかった。IVGTTに対するインスリン分泌初期反応もIGTでは正常者に比し著明に低下していたが ( $222.6 \pm 66.5$  vs  $635.4 \pm 79.1\text{pM}$ ,  $P < 0.01$ ), NIDDMとの間には有意差を認めなかった。一方、GSTに対するインスリン分泌初期反応はIGTでも比較的保たれており、健常者との間に有意差を認めなかった ( $401.4 \pm 59.5$  vs  $540.6 \pm 49.7\text{pM}$ )。異なる分泌刺激に対するインスリン分泌初期反応の相互関係を比較したところ、

OGTT の際の Insulinogenic index と IVGTT に対するインスリン分泌初期反応との間には良好な相関関係が認められたが ( $r=0.75$ ,  $P<0.001$ ), GST に対する初期反応と OGTT あるいは IVGTT に対する反応との相関は比較的弱かった ( $r=0.51$ および  $r=0.63$ )。

#### [総括]

非肥満者を対象にインスリン分泌反応と耐糖能の相互関係を解析した結果,

- ① IGT の段階で既にグルコースに対するインスリン分泌反応の低下が認められた。
- ② インスリン分泌の中でも, 初期反応の低下が特に顕著であった。
- ③ 非グルコース刺激に対する反応は比較的保たれていた。
- ④ OGTT の際の Insulinogenic index と IVGTT に対するインスリン分泌初期反応との間には良好な相関関係が認められた。

以上の結果より, 非肥満者ではグルコースに対するインスリン分泌初期反応の低下が IGT のような軽症耐糖能異常の段階から認められ, 耐糖能低下の進行に重要な役割を果たしている可能性が示された。また, OGTT の際の Insulinogenic index が IVGTT に対するインスリン分泌初期反応と良好な相関を示したことから, これがインスリン分泌初期反応の簡便な指標となることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は, インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の成因におけるインスリン分泌低下の意義を研究する目的で行われている。NIDDM の成因は, インスリン分泌低下とインスリン抵抗性のいずれかあるいは両者によると考えられているが, 両者によって生じる慢性の高血糖状態は, glucose toxicity によりインスリン分泌をさらに低下させ, インスリン抵抗性をさらに増強させるという悪循環を形成している。従って, NIDDM のインスリン分泌の特徴とされているグルコースに対するインスリン分泌初期反応の低下が, NIDDM の原因なのか結果なのか明らかではない。この点を明らかにするためには, 慢性の高血糖状態になる以前の軽症耐糖異常者におけるインスリン分泌動態を調べる必要がある。従来の報告では, 軽症耐糖能異常者における反応は, 一定の傾向を認めず, むしろ欧米では過反応が多く報告されており, インスリン抵抗性を成因の主体と考える傾向もあった。しかしこれらの解析は, 対象者に肥満者を多く含む不均一な集団であったという問題点があった。本研究では非肥満者のみを対象とし, 軽症耐糖能異常者におけるインスリン分泌動態を詳細に解析した。その結果, グルコースに対するインスリン分泌が低下していること及び, 非グルコース刺激に対してはインスリン反応が保たれていることを示した。この結果は, 非肥満者ではグルコースに対するインスリン分泌初期反応の低下が耐糖能異常の進行に重要な役割をはたしている可能性を示すものあり, インスリン非依存性糖尿病の成因を考える上で, 重要な意義をもつものと思われる。また経口性グルコース負荷試験 (OGTT) の Insulinogenic index が, インスリン分泌初期反応の簡便な臨床的指標として用いることができることを証明したことは, 臨床的にも意義の大きい結果である。したがって, 本研究は学位授与に値すると認める。