

Title	糖代謝是正が肝ブドウ糖取り込みにおよぼす影響 : 臓器別糖代謝動態の in vivo非侵襲解析方法の開発
Author(s)	池田, 雅彦
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39558
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	いけ だ まさ ひこ 池 田 雅 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 2 4 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 2 月 2 2 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	糖代謝是正が肝ブドウ糖取り込みにおよぼす影響 — 臓器別糖代謝動態の in vivo 非侵襲解析方法の開発 —
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌 田 武 信 (副査) 教 授 松 沢 佑 次 教 授 荻 原 俊 男

論 文 内 容 の 要 旨

【 目 的 】

糖尿病の病因は、絶対的および相対的インスリン分泌不全とインスリン作用不全、すなわち、インスリン抵抗性で特徴づけられる。インスリン非依存性糖尿病患者 (NIDDM) ではインスリン抵抗性とその発症ならびに病態に重要な位置を占めている。インスリン抵抗性としてインスリン刺激に対する筋肉や脂肪組織など末梢組織における糖取り込みの低下や肝糖産生抑制不全が報告されているが、肝でのインスリン刺激による糖取り込みは、その重要性にもかかわらず、ヒトでは検索がほとんどなされていない。これは、肝糖取り込みの主たる検索手段が肝静脈カテーテル法ないしラジオアイソトープを用いるトレーサ希釈法であるため、その侵襲性、内部被爆の問題から、同一患者への複数回の検討が困難であることに起因する。そこで、肝および末梢組織の糖代謝動態の in vivo 非侵襲解析手段として、euglycemic hyperinsulinemic clamp 下に経口ブドウ糖負荷を併用することにより、末梢組織および肝における糖取り込みを分別定量する方法を開発した。さらに、その方法を用いて、非肥満 NIDDM に対する糖代謝是正が、末梢組織および肝の糖取り込みに与える影響を検討した。

【 方 法 】

I. 臓器別糖代謝動態の in vivo 非侵襲解析方法

— euglycemic hyperinsulinemic clamp combined with oral glucose load (clamp OGL) —

早朝空腹時、人工膵島 (STG-22, 日機装社製) を用い、目標血糖値 95mg/dl, 目標血漿インスリン濃度 200 μ U/ml にて euglycemic hyperinsulinemic clamp study を開始する。検査開始 120 分後、ブドウ糖注入速度 (GIR) が一定値を継続していることを確認した後、0.2/kg 体重のブドウ糖を経口負荷した。ブドウ糖経口負荷 3 時間後、一旦減少した GIR が経口負荷前のレベルに復していることを確認し、clamp OGL を終了した。

euglycemic hyperinsulinemic clamp 時においては、ブドウ糖経口投与前の糖取り込みは主とし末梢組織でなされるため、検査開始後 90 分から 120 分の 30 分間の平均 GIR をもって末梢組織による糖取り込み速度の指標とした。一方、ブドウ糖経口投与後は、腸管より吸収されたブドウ糖のうち、肝で捕捉されなかったブドウ糖が大循環系に到達し、

クランプに要する GIR を減少させる。したがって肝糖取り込み量 (HGU) は, GIR 減少量を積算した値を経口投与ブドウ糖量 (OGL) から減じた値に相当する。本研究では, HGU の OGR に対する比率 (%) をもって肝における糖取り込みの指標とした。採血はブドウ糖経口負荷前 120 分, 90, 60, 30, 0 分および, 負荷後は 180 分後まで 15 分毎に施行し, 血糖, 血漿インスリン濃度, 血漿 CPR 濃度を測定した。また, ブドウ糖吸収の指標として, アセトアミノフェン法 (20mg/kg 経口投与後, 30 分, 45 分の血漿アセトアミノフェン濃度を測定) の併用により, 対象患者に胃排出機能異常がないことを確認した。

II. 糖代謝是正がインスリン感受性に与える影響

大阪大学第一内科通院中で, 血糖管理が不良な非肥満 NIDDM9 例を対象とした。入院のうえ, 1 週間以内に clamp OGL を施行し, 血糖管理不良時の糖代謝動態を評価した。3 週間の入院治療により, 可能な限り血糖の正常化した後, 再度 clamp OGL を施行し, 臓器別ブドウ糖摂取におよぼす糖代謝是正の効果を評価した。コントロールとして健常男性 6 人を対象に clamp OGL を施行し, 臓器別糖取り込みを測定した。結果は, 平均±標準誤差であらわした。有意差の検定は Student's t-検定を用い, 有意水準は 5% とした。

【成績】

I. clamp OGL 妥当性

clamp OGL 中の血糖値は, 変化せず治療前後にも有意差は認めず, 経口負荷により, 治療前 $93 \pm 3 \text{mg/dl}$, 治療後 $91 \pm 2 \text{mg/dl}$ で良好にクランプされた。血漿インスリン濃度は, 治療前後に有意差は認めず, 治療前後とも経口負荷前後で有意差は認めず治療前 $189.1 \pm 5.5 \mu \text{U/ml}$, 治療後 $199.6 \pm 5.8 \mu \text{U/ml}$ で良好にクランプされていた。血漿 CPR レベルは, 治療前後で有意差は認められず, clamp OGL 開始後, 漸減傾向を示し, ブドウ糖の経口投与により有意の上昇を認めなかった。

II. 糖代謝是正がインスリン感受性に与える影響

- ① 健常人の末梢組織における糖取り込み速度は $10.5 \pm 2.2 \text{mg/kg} \cdot \text{min}$, 肝における糖取り込み率は $35.8 \pm 12.0\%$ であった。
- ② アセトアミノフェンの血漿濃度は, 経口負荷後 30 分値は治療前 $7.8 \pm 0.9 \mu \text{g/ml}$, 治療後 $8.0 \pm 0.7 \mu \text{g/ml}$, 45 分値は治療前 $13.2 \pm 1.8 \mu \text{g/ml}$, 治療後 $15.4 \pm 1.1 \mu \text{g/ml}$ と正常範囲でいずれの間にも有意差を認めなかった。入院時および血糖管理後の血糖日内変動は, 全ての採血ポイントにおいて有意に低下し, Schlichtkrull の M 値は 26.3 ± 3.5 から 12.8 ± 3.1 へ有意の改善を認めた。
- ③ 糖代謝是正により肝におけるインスリン刺激に対する糖取り込み率は, $14.5 \pm 4.8\%$ から $33.1 \pm 9.5\%$ へ有意に改善し, 健常人と有意差を認めなかった。一方, インスリン刺激時の末梢組織における糖取り込み速度は治療前 $6.7 \pm 0.7 \text{mg/kg} \cdot \text{min}$, 治療後 $6.9 \pm 0.9 \text{mg/kg} \cdot \text{min}$ と改善傾向を認めるも有意差を認めなかった。治療後の糖取り込み速度も健常人に比して低値であった。

【総括】

- ① 臓器別糖代謝動態の非侵襲的定量法とし, clamp OGL を開発した。
 - ② 厳格な糖代謝是正は NIDDM の肝糖取り込み率を, すなわち肝インスリン感受性を著明に改善した。
- 以上, 肝における糖取り込みは, 高血糖により障害され, かつ厳格な糖代謝管理により改善する事を証明した。

論文審査の結果の要旨

本研究は, euglycemic hyperinsulinemic clamp 法に経口ブドウ糖負荷を併用する方法 (clamp OGL 法) を考案し, その応用により非肥満 NIDDM では, 肝および末梢組織での糖取り込み率が低下していること, さらに厳格な血糖コントロールが肝における糖取り込み率を有意に改善することを示した。本研究は, in vivo 糖代謝動態の非侵襲的臓器別解析法を考案し, NIDDM では肝のインスリン抵抗性が存在し, 糖代謝是正により改善することを証明したもので

あり, 学位に値すると認めた。