The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	High plasma free fatty acids decrease splanchnic glucose uptake in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus
Author(s)	冨田, 忠宏
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41178
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

【 68 】

氏　　名	冨田忠宏（とみた ただひろ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　14124　号
学位授与年月日	平成10年9月17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	High plasma free fatty acids decrease splanchnic glucose uptake in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus （インスリン非依存型糖尿病における高遊離脂肪酸血症の肝臓および末梢組織の糖代謝動態に及ぼす影響）
論文審査委員	（主査） 教授 堀　正二 （副査） 教授 松澤 佑次　教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

［目的］ インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）の病態はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全に特徴づけられる。我々はNIDDMにおけるインスリン抵抗性の臓器別特性を検討し，インスリン抵抗性によりもたらされる糖代謝異常にはインスリン刺激時の末梢組織の糖取り込み（PGU）の低下，および肝糖産生（HGP）の抑制障害のみならず，経口負荷グルコースの肝臓での取り込み（HGU）低下も関与することを報告してきた。NIDDM患者では健常人に比し，空腹時および食後の高遊離脂肪酸（FFA）血症が認められる。近年インスリン抵抗性の原因としてこの高FFA血症の関与が指摘され，健常人およびNIDDM患者において高FFA血症がインスリン刺激時にPGUを低下させ，HGPの抑制障害を来すことが報告されている。さらに我々は健常ラットを用いて，高FFA血症が肝での糖取り込みを低下させることを見出した。そこで本研究においてNIDDMにおける肝糖取り込み低下の一因として高FFA血症が関与するか否かを検討した。

［方法］

1．対象：単純性網膜症を除く明らかな糖尿病性合併症を認めない非肥満NIDDM患者9例（男性6名，女性3名）を対象とした。罹病期間は11.3±2.0年，BMIは21.0±0.4 kg/m²，Hb Alcは9.0±0.3%であった。治療の内訳は食餌療法1名，経口血糖降下剤5名，インスリン療法3名であった。対象は血糖管理状態の影響を除くため，実験2～3週間前に空腹時血糖を8 mmol/l以下になるよう血糖コントロールを行った。同一患者においてイントラリピッド注入実験（L実験）とコントロール実験（S実験）をそれぞれ1週間以内に順不同で施行した。

2．実験プロトコール：実験は12時間絶食後，朝7時より開始した。L実験では－120分より，20%イントラリピッド1.0 ml/minとヘパリン0.4 U/kg/minの持続注入を開始し，S実験では生理食塩水1.0 ml/minとヘパリン0.4 U/kg/minの持続注入を開始し，それぞれクランプ終了まで継続した。人工膵島を使用し，－120分よりインスリンを15.6 pmol/kg/minで注入し，血糖値を5 mmol/lに維持すべく，10%グルコースの注入速度（GIR）を調節した。0分に0.2 g/kgのグルコースを経口投与し，GIRが経口グルコース負荷前値に復し，安定した120分に終了した。－120分～－15分を代謝平衡期，－15分～120分を実験期とした。経時的に血漿グルコース，インスリン，CPR，

FFA，triglyceride，glycerol，β-hydroxybutyrate 濃度を測定した。

3．計算方法：PGU および HGU の評価には我々の開発した euglycemic hyperinsulinemic clamp combined with oral glucose load 法を使用した。Euglycemic hyperinsulinemic clamp では，高インスリン血症により肝糖産生はほぼ完全に抑制され，末梢静脈投与グルコースは肝臓で捕捉されず，主に末梢組織で利用される。従って－15分～0分の平均 GIR をもって PGU とした。Euglycemic hyperinsulinemic clamp 下では経口グルコース負荷後，末梢組織の糖取り込みは一定であり，肝糖産生抑制も継続すると仮定できる。経口グルコース負荷後，腸管より吸収されたグルコースのうち，肝臓で捕捉されなかったグルコースが大循環系に到達し，クランプに要する GIR を減少させる。従って HGU は GIR 減少量を積算した値を経口投与グルコース量（OGL）から減じた値に相当する。本研究では，HGU の OGL に対する比率をもって肝糖取り込み率（% HGU）とした。結果は平均±標準誤差で表記した。経時的変化の比較は分散分析（ANOVA）で行い，実験間比較は pairedt 検定で行った。それぞれ有意水準は5％未満とした。

［成績］

1．空腹時の血漿グルコース（L：7.50±0.63，S：7.97±0.52 mmol/l），インスリン（L：55.2±8.7，S：64.7±17.1 pmol/l），CPR 濃度（L：634±71，S：596±90 pmol/l）は両実験間で差を認めなかった。実験期において平均血漿グルコース（L：5.4±0.2，S：5.1±0.2 mmol/l），インスリン（L：1377±108，S：1328±67 pmol/l），CPR 濃度（L：507±96，S：320±63 pmol/l）はそれぞれ両実験間で差を認めなかった。

2．S 実験で，血漿 FFA，triglyceride，glycerol，β-hydroxybutyrate 濃度は空腹時それぞれ1.30±0.27，1.00±0.18，0.20±0.06，0.32±0.15 mmol/l から実験期0.20±0.08，0.57±0.10，0.11±0.02，0.03±0.08 mmol/l へと有意に低下した。L 実験では血漿 FFA 濃度は空腹時1.56±0.12から実験期1.19±0.08 mmol/l と軽度の低下にとどまった。血漿 triglyceride 濃度は1.00±0.18から4.38±1.21 mmol/l と有意に増加した。血漿 glycerol，β-hydroxybutyrate 濃度は空腹時0.42±0.08，0.41±0.16から実験期0.54±0.05，0.53±0.13 mmol/l と有意な差は認めなかった。実験期において，L 実験の血漿 FFA，triglyceride，glycerol，β-hydroxybutyrate 濃度はそれぞれ S 実験に比し有意に高値となった。

3．GIR は両実験とも実験開始後漸増し，－15分で定常状態に達した。経口グルコース負荷後 GIR は漸減し，両実験とも105分までに経口グルコース負荷前値に復した。PGU は S 実験に比し L 実験で有意に低値であった（S：32.1±3.4 μmol/kg/min，L：26.7±3 μmol/kg/min）。% HGU は S 実験に比し L 実験で有意に低値であった（S：27.5±5.6%，L：12.1±4.2%）。

［総括］

NIDDM 患者において高 FFA 血症は末梢組織の糖取り込みおよび経口負荷グルコースの肝臓での取り込みを低下させた。これらの事実より NIDDM 患者の高 FFA 血症が末梢組織のみならず肝臓でのインスリン抵抗性の一因であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

インスリン非依存型糖尿病の病態の本質はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性にある。かかる症例ではしばしば，空腹時のみならず食後に高遊離脂肪酸血症が認められるが，その病態に及ぼす影響は未だ充分には検討されていない。本研究は，高遊離脂肪酸血症がインスリン抵抗性に及ぼす影響を，経口ブドウ糖負荷併用高インスリンクランプ法を用いて，臓器別に検討した。その結果，高遊離脂肪酸血症は，末梢組織の糖取り込み障害のみならず，肝糖取り込み障害を惹起することを明らかにした。高遊離脂肪酸血症が肝糖取り込みを低下させ，肝臓でのインスリン抵抗性を惹起することを証明した点，学位に値するものと考える。