



Title	Beneficial effects of nateglinide on insulin resistance in type 2 diabetes
Author(s)	狭間, 洋至
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46194
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

氏 名	はざ ま よう じ 狭 間 洋 至
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20067 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学 位 論 文 名	Beneficial effects of nateglinide on insulin resistance in type 2 diabetes (2 型糖尿病患者における速効型インスリン分泌促進薬ナテグリニドのインスリン抵抗性改善効果についての検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 荻原 俊男 教 授 下村伊一郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

2 型糖尿病患者において、インスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性が主たる病態である。特にインスリン初期分泌の低下が病初期より認められ、この結果食後高血糖が惹起される。この食後高血糖は糖毒性を惹起しインスリンの分泌障害および抵抗性を増悪させ慢性高血糖に至ると考えられている。実際に境界型糖尿病患者 (Impaired Glucose Tolerance) において、二糖類分解酵素阻害薬の α グルコシダーゼ阻害薬により食後高血糖を改善させると糖尿病への進展率が低下することが報告されている (STOP-NIDDM)。また、食後高血糖は心血管疾患の独立した危険因子であり、新しい動脈硬化症の一因として注目されている (DECODE study)。これらのことから 2 型糖尿病患者の治療において食後高血糖を改善させることは極めて重要である。近年臨床応用された速効型インスリン分泌促進薬ナテグリニドはインスリンの初期分泌を改善させることにより 2 型糖尿病患者の食後高血糖を改善させる。しかしナテグリニドがインスリン抵抗性に対してどのような影響を及ぼすかは未だ検討されていない。本研究では 2 型糖尿病患者においてインスリン分泌能およびインスリン抵抗性に対するナテグリニドの臨床効果を明らかにせんとした。

〔 方法ならびに成績 〕

対象は大阪大学医学部附属病院に入院中の 2 型糖尿病患者 7 名 (年齢 56.0 ± 3.5 歳、罹病期間 4.7 ± 2.1 年、body mass index 23.0 ± 1.8 、HbA1c $9.0 \pm 2.2\%$ 、空腹時血糖値 117 ± 15 mg/dl)。入院後まず糖毒性の影響を排除するために食事療法 ($27-29$ kcal/kg)・運動療法 (10000 歩/日) および少量のインスリン療法 (7 単位以下/日) を約 3 週間行ったところ、食前血糖値が 130 mg/dl 以下に改善したが食後 2 時間血糖値は 180 mg/dl 以上ある症例を対象として抽出した。75 g ブドウ糖負荷試験では、インスリン初期分泌の指標である insulinogenic index が 0.08 ± 0.02 (正常 0.4 以上) とインスリン初期分泌が著しく低下している症例であった。その後ナテグリニド (270 mg/日) を 7 日間投与した前後に血糖日内変動および 1 日尿中 C ペプチド排泄量を測定し、さらに人工膵島を用いて高血糖クランプ検査および正常血糖高インスリンクランプ検査によりそれぞれインスリン分泌能およびインスリン抵抗性を評価した。また対照群として健常人 6 名 (年齢 52 ± 2.4 歳、body mass index 23.4 ± 1.8 、空腹時血糖値 99 ± 5 mg/dl) に対しても人工膵島による高血糖クランプ検査および正常血糖高インスリンクランプ検査を行った。ナテグリニド治療により食後高

血糖が有意に改善し、また興味深いことに1日のインスリン分泌総量を反映する1日尿中Cペプチド排泄量は約50%に減少した ($53.0 \pm 9.1 \rightarrow 26.7 \pm 4.7 \mu\text{g/day}$)。さらに人工膵島による目標血糖値を200 mg/dlに設定した高血糖クランプ検査では、ナテグリニド投与によりグルコース負荷早期から血中インスリン濃度が有意に増加し、その効果は90分まで持続した。一方、目標血糖値を100 mg/dl、目標インスリン濃度を $100 \mu\text{U/ml}$ に設定した正常血糖高インスリンクランプ検査では、インスリン感受性の指標であるグルコース注入速度 (M 値) がナテグリニド投与により有意に増加した ($6.3 \pm 0.9 \rightarrow 7.6 \pm 0.6 \text{ mg/kg/min}$)。

〔 総 括 〕

速効型インスリン分泌促進薬ナテグリニドはインスリン分泌能のみならずインスリン抵抗性をも改善させることにより、2型糖尿病患者の食後高血糖を改善させることが示された。これらの効果によってナテグリニドは、インスリン分泌促進薬でありながら、1日のインスリン必要量を減少させる効果を有することが示された。

論文審査の結果の要旨

速効型インスリン分泌促進薬ナテグリニドはインスリンの初期分泌を改善させることにより、2型糖尿病患者の食後高血糖を改善させるとされる。しかしナテグリニドのインスリン抵抗性に対する効果はまだ検討されていない。本研究において申請者は、入院中の2型糖尿病患者で少量のインスリン療法にて良好な血糖コントロールが得られた7名を対象にナテグリニド270 mg/日を7日間投与し、その臨床効果を検討した。その結果ナテグリニド治療により、食後高血糖が有意に改善し、1日のインスリン総分泌量を表す1日尿中Cペプチド排泄量は約50%に減少した。さらにインスリン分泌能を評価するための高血糖クランプ検査ではインスリン分泌能が早期から有意に増加し、インスリン抵抗性を評価するための正常血糖高インスリンクランプ検査ではインスリン感受性の指標であるグルコース注入速度が有意に増加した。このことから、ナテグリニドは2型糖尿病患者のインスリン分泌能のみならずインスリン抵抗性をも改善させることが示された。この研究の成果は、2型糖尿病患者におけるナテグリニドの新しい作用を示したのみならず、新たなインスリン抵抗性の機序をも示唆するものと考えられ、学位論文に値する。