



Title	Short-term effect of buformin, a biguanide, on insulin sensitivity, soluble fraction of tumor necrosis factor receptor and serum lipids in overweight patients with type 2 diabetes mellitus
Author(s)	大原, せつ
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48963
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	おおはら せ っ
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 3 1 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 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	Short-term effect of buformin, a biguanide, on insulin sensitivity, soluble fraction of tumor necrosis factor receptor and serum lipids in overweight patients with type 2 diabetes mellitus (肥満を合併した 2 型糖尿病患者における、ブホルミンの短期効果について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎 (副査) 教 授 金 倉 讓 教 授 大 藁 恵一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) で肥満の糖尿病症例にビグアナイドを投与した結果、糖尿病の合併症の発症や死亡率が減少することが報告された。またビグアナイドの効果として、インスリンの分泌を刺激せず、肝臓のインスリン抵抗性を改善することで血糖値を低下させることが報告されている。しかし、その作用機序はまだ不明である。最近では、tumor necrosis factor α (TNF- α) が、インスリン抵抗性に関与している可能性が示され、また TNF- α が、脂質代謝、糖代謝において影響を与えていることも証明されている。今回我々は、肥満を伴う 2 型糖尿病患者において、ビグアナイドのブホルミンを短期間内服したときの効果について検討した。

〔方法ならびに成績〕

Body mass index (BMI) が 25 kg/m^2 以上の肥満を伴う 2 型糖尿病の患者 13 例 (男 10 : 女 3) を対象とした。入院加療にて理想体重 $\times 20 \text{ kcal/kg}$ の食事療法と運動療法を実施し血糖コントロールが安定した状態で対象を無作為に 2 群にわけた。食事療法と運動療法に加え Buformin 150 mg を内服する群を Buformin 群 (B 群) 6 例、食事療法と運動療法のみを継続する群を Diet 群 (D 群) 7 例とした。治療期間を 2 週間としその効果について前後で同様の検査を施行し比較検討した。

インスリン抵抗性は euglycemic hyperinsulinemic clamp 法 (目標血糖値 100 mg/dL 、目標血清インスリン値 $100 \mu \text{ U/mL}$) にて評価した。DeFronzo の方法に準じてインスリンを投与し glucose disposal rate が一定になった時点よりさらに 30 分間検査を継続し、その平均値より glucose infusion rate (GIR) mg/kg/min を求めた。

さらに石田らの方法に準じて GIR 測定後に 0.25 mg/kg の糖を経口負荷し、このときに GIR の減少量から門脈より肝臓に達した糖の肝臓での取り込み率 hepatic glucose uptake (HGU) % を計算より求めた。

その他の血液検査は早朝空腹時におこなった。血清インスリン値および C ペプチドは ELISA 法にて、総コレステロール (T-chol) と中性脂肪 (TG) は酵素法にて、HDL コレステロール (HDL-chol) はヘパリン Ca 法にて測定し、LDL コレステロール (LDL-chol) は Friedewald の式より求めた。また TNF- α および soluble fraction of tumor necrosis factor receptor1 (sTNFR1)、sTNFR2 は EUSA 法にて測定した。

すべての結果は mean±S.E. で表記し、統計処理は two-way ANOVA および post hoc test は Scheffe にて検定した。

症例の治療前の状態は両群間で有意な差を認めなかった。治療前後の HGU は B 群で $32\pm 7\%$ から $42\pm 7\%$ となり、D 群の $27\pm 2\%$ から $28\pm 3\%$ に比較して有意に上昇した ($P<0.01$)。一方 GIR は B 群で 4.9 ± 0.5 mg/kg/min から 5.5 ± 0.7 mg/kg/min、D 群で 5.9 ± 0.4 mg/kg/min から 6.2 ± 0.6 mg/kg/min で両群ともに前後で有意な変化を認めなかった。また、T-chol は B 群で 193 ± 9 mg/dL から 150 ± 2 mg/dL、LDL-chol. は B 群で 131 ± 8 mg/dL から 96 ± 2 mg/dL と D 群に比較して有意に低下した (ともに $P<0.001$) が、TG には両群で有意差を認めなかった。sTNFR2 は B 群で 5.5 ± 0.8 ng/Dl から 4.4 ± 0.5 ng/dL と、D 群の 3.3 ± 0.4 ng/Dl から 3.3 ± 0.5 ng/dL に比較し有意に低下した ($P<0.05$) が、TNF- α および sTNFR1 は有意な変化を認めなかった。

〔総括〕

今回の研究ではブホルミンが、肝での糖とりこみ率を増やしたことにより、ブホルミンは主に肝で作用して、肝でのインスリン感受性を高めることで血糖降下作用を示すと考えられた。また、我々の研究で、B 群で sTNFR2 が低下していること、TNF- α は肥満症におけるインスリン抵抗性の指標とされていること、さらに、ビアグナイドは、肥満糖尿病患者の TNF- α の過形成を阻害するとの報告もあることから、TNF- α が肝に何らかの作用を来した結果、肝のインスリン抵抗性を改善したと考えられる。

論文審査の結果の要旨

UKPDS でビアグナイド薬の効果が報告されたが、今までメトホルミンのみの報告に限られるため、肥満を伴う 2 型糖尿病患者を対象に、ブホルミンを短期投与したときの効果について検討した。

肥満を伴う 2 型糖尿病の患者を対象に、Buformin 150 mg を投与する Buformin 群と、食事療法のための Diet 群にわけ 2 週間での治療効果を検討した。インスリン抵抗性は euglycemic hyperinsulinemic clamp 法にて評価し、さらに経口糖負荷検査を施行し、肝臓での取り込み率 (HGU) % を求めた。

治療後、HGU は Buformin 群で 32% から 42% と有意に上昇したが、GIR 有意な差を認めなかった。また、T-chol および LDL-chol. は Buformin 群で有意に低下した。さらに sTNFR2 は Buformin 群で有意に低下したが、TNF- α および sTNFR1 は有意な変化を認めなかった。

ブホルミン投与により、TNF- α の作用が抑制された結果肝臓での糖の取り込みが改善し、糖代謝が改善すると考えられた。またこの糖・脂質改善作用が心血管イベントの減少につながることが示唆された。

以上の内容は学位に値するものと考えられる。