

京都大学	博士（医学）	氏名	船越生吾
論文題目	Analysis of factors influencing pancreatic $\beta$ -cell function and utility of indices using C peptide levels for indication of insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes （日本人2型糖尿病患者における膵 $\beta$ 細胞機能への寄与因子とインスリン治療選択における血清Cペプチドを用いた指標の有用性の解析）		
（論文内容の要旨） <b>背景・目的：</b> 2型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌低下により特徴づけられる多因子疾患であり、年余にわたり治療法の変更が必要な進行性疾患である。その一因として糖尿病治療薬投与なしの患者、経口薬治療患者の5年間の観察期間で示された進行性の膵 $\beta$ 細胞機能低下との関連が示唆されている。 $\beta$ 細胞機能に影響する臨床的因子をより長期の糖尿病罹患患者、インスリン治療患者も含めて評価するため、2型糖尿病患者の血清Cペプチド(CPR)を解析した。また、残存内因性インスリン分泌能と、良好な血糖コントロール達成のためのインスリン治療の必要性との関連を評価するため、2型糖尿病患者CPRを用いた指標を評価した。 <b>対象：</b> $\beta$ 細胞機能に影響する臨床的因子を評価するため、700名の日本人2型糖尿病患者を対象とした。また、残存内因性インスリン分泌能と、良好な血糖コントロール達成のためのインスリン治療の必要性との関連を評価するため、入院中に血糖コントロール目標を達成した201名の日本人2型糖尿病患者を対象とした。これらの対象者に対し、横断的解析を実施した。 <b>方法：</b> $\beta$ 細胞機能は空腹時CPR(FCPR)、1mg グルカゴン静注6分後CPR(CPR-6min)、CPR増加分( $\Delta$ CPR)で評価した。FCPR、CPR-6min、 $\Delta$ CPRそれぞれを従属変数、種々の臨床的因子を独立変数として単回帰分析を行い、その後変数増加重回帰分析を行った。また、上記のCPRを用いた $\beta$ 細胞機能指標以外に、SUIT index (SUIT): $1500 \times \text{FCPR (ng/ml)} / [\text{空腹時血糖値(FPG)} - 61.7 \text{ (mg/dl)}]$ 、C peptide index (CPI): $100 \times \text{FCPR (ng/ml)} / \text{FPG (mg/dl)}$ も含めた $\beta$ 細胞機能指標についてインスリンを用いて良好なコントロールが得られた群(インスリン群)と用いずに良好なコントロールが得られた群(非インスリン群)について比較した。各々の指標について、ROC曲線を作成し、最適なカットオフ値と尤度比を決定した。 <b>結果：</b> 診断年数とBody Mass Index (BMI) が $\beta$ 細胞機能を予測する主な独立変数であった。診断年数は、CPR-6minと負の相関 ( $P < 0.0001, r = -0.271$ ) を示し、回帰直線の傾きはCPR-6minにおいては1年あたり、 $-0.050 \text{ ng/ml}$ であった。BMIはCPR-6minと正の相関 ( $P < 0.0001, r = 0.369$ ) を示した。BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) を25未満、25以上で2群に分け、診断年数を(-9.9, 10.0-19.9, 20.0-29.9, 30.0-)で4群に分けた比較では、FCPR、CPR-6min、 $\Delta$ CPRは診断年数20年未満ではBMI25以上群で有意に高かったが、診断年数20年以上ではBMI25未満と25以上群間で有意差はなかった。CPRを用いた全ての $\beta$ 細胞機能指標は、インスリン群のほうが、非インスリン群よりも低値であった。5種の指標の最適値での尤度比〔〕内〕は、FCPR (2.0)、CPR-6min (2.1)、 $\Delta$ CPR (1.6)、SUIT (2.3)、CPI (2.8)であった。CPIの最適値での感度、特異度は各々61%、78%であった。 <b>結論：</b> 数十年以上にわたる糖尿病罹病期間における内因性インスリン分泌能の漸減が横断研究で明らかになった。糖尿病罹病期間とBMIが日本人2型糖尿病患者の $\beta$ 細胞機能における重要な因子であることが示された。またBMIはCPRと正に相関するが、BMIによるCPRへの効果は罹病期間が短期であると観察されるが、長期であると観察されないことが明らかとなった。また、良好な血糖コントロールを達成するためにインスリン治療選択をする際のCPRを用いた指標の中でCPIの優位性が示された。しかし、CPRを用いた指標の予測能は最適値における感度・特異度からも限界があることも考慮するべきである。			

（論文審査の結果の要旨）

2型糖尿病においては年余にわたり治療法変更が必要であり、その一因として進行性 $\beta$ 細胞機能低下が示唆されている。 $\beta$ 細胞機能に影響する臨床的因子をより長期の糖尿病罹患患者、インスリン治療患者も含めて評価するため、日本人2型糖尿病患者700名の血清Cペプチド(CPR)を解析した。また、残存内因性インスリン分泌能と、良好な血糖コントロール達成のためのインスリン治療の必要性との関連を評価するため、入院中にコントロールを達成した201名の2型糖尿病患者の様々なCPRを用いた指標をインスリンで良好なコントロールが得られた群とインスリンを用いずに良好なコントロールが得られた群で比較し、各指標のROC曲線を作成し、最適なカットオフ値と尤度比を決定した。その結果、数十年以上にわたる内因性インスリン分泌能の漸減が明らかとなり、罹病期間とBody mass indexが $\beta$ 細胞機能の重要な寄与因子であることが判明した。また、良好な血糖コントロールを達成するためにインスリン治療選択をする際のCPRを用いた指標の中でC peptide index [ $100 \times \text{空腹時CPR (ng/ml)} / \text{空腹時血漿血糖値 (mg/dl)}$ ]の優位性と最適なカットオフ値が示されたが、CPRを用いた指標の予測能は最適値における感度・特異度からも限界があることも判明した。

以上の研究は2型糖尿病の病態の解明及び $\beta$ 細胞機能評価に貢献し、糖尿病治療法の選択に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成23年5月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降