

氏 名	すず き はる ひこ 鈴 木 春 彦
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1944 号
学位授与の日付	平 成 20 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia (正常耐糖能から負荷後単独高血糖群への進展因子の検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 福 島 雅 典 教 授 福 原 俊 一

論 文 内 容 の 要 旨

<目的>経口糖負荷試験 (OGTT) にて負荷後のみ高血糖を示す IPH (isolated postchallenge hyperglycemia: 空腹時血糖値 [FPG] <126mg/dlかつ2時間値 [2h-PG] \geq 200mg/dl) は、早期糖尿病の重症である。本研究ではIPH群に着目し、NGT群 (normal glucose tolerance: FPG<110mg/dl かつ2h-PG<140mg/dl) およびIGT群 (impaired glucose tolerance: FPG<126mg/dl かつ2h-PG 140-199mg/dl) とその代謝特性を横断的に比較し、糖尿病の発症過程を明らかにすることを試みた。

<方法>対象は健康診査でのOGTTにてNGT, IGT, IPHの3群に分類された20-70歳の成人男性231名 (NGT群89名, IGT群94名, IPH群48名)。3群の年齢, Body Mass Index (BMI), 血圧, 空腹時インスリン値, 血清脂質, インスリン初期分泌能, インスリン抵抗性についてANOVAを用い比較した。インスリン初期分泌能の指標としてInsulinogenic Index = (OGTT負荷後30分時血清インスリン値 - 空腹時血清インスリン値 [μ U/ml]) / (OGTT負荷後30分時血糖値 - FPG [mg/dl]) を, インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IR = 空腹時血糖値 [mg/dl] \times 空腹時血清インスリン値 [μ U/ml] / 405を用いた。IGT群については, 空腹時血糖の違いにより代謝特性が異なることが報告されているため, 空腹時血糖が正常なIsolated IGT群 (FPG<110mg/dlかつ2h-PG 140-199mg/dl) と空腹時血糖が高いIGT/FH群 (IGT with fasting hyperglycemia: FPG 110-125mg/dl かつ2h-PG 140-199mg/dl) にさらに分類し, 検討を行った。最後にIGT群とIPH群において, 空腹時および負荷後2時間血糖値とInsulinogenic Index, 空腹時インスリン値, HOMA-IRに対して回帰分析を行った。

<結果>対象の平均年齢は49.9歳, 平均BMIは24.2kg/m²。BMI, 血圧, 血清総コレステロール値に関しては3群間で有意差は認めなかった。IPH群はNGT群より空腹時インスリン値が有意に高いものの, IGT群とは同程度の値を示した。Insulinogenic Indexについては, IPH群が3群中最も低かった (p<0.001 vs. NGT群)。HOMA-IR指数については, IGT群, IPH群ともに同程度の軽度上昇を示した (p<0.001 vs. NGT群)。IPH群はIsolated IGT群と比較した際も, 有意に低いInsulinogenic Indexを示した (p<0.05)。IGT群とIPH群での回帰分析では, 空腹時血糖値は空腹時インスリン値に有意な関係をもとめたが (p=0.004), Insulinogenic Indexとは関係を認めず (p=0.074), 一方, 負荷後2時間血糖値はInsulinogenic Indexに有意な関係をもとめたが (p=0.03), 空腹時インスリン値 (p=0.394), HOMA-IR (p=0.161) とは有意な関係を認めなかった。

<結論>IPH群は軽度のインスリン抵抗性と明らかなインスリン初期分泌能低下をもつ集団であり, 負荷後血糖値の上昇はインスリン初期分泌能の低下と強く関連する。本研究により, インスリン初期分泌能の低下が正常耐糖能 (NGT) よりIGTを介しIPHに進展する重要な因子であることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

糖尿病の初期状態における負荷後高血糖の成因には不明な点が多い。申請者は、経口糖負荷試験（OGTT）にて負荷後のみ高血糖を示す負荷後単独高血糖群（IPH）を対象として、その病態の解明を試みた。

IPHの代謝特性は、正常耐糖能群（NGT）と比較するとインスリン初期分泌能とインスリン感受性がともに低く、耐糖能異常群（IGT）と比較するとインスリン感受性に有意差は認められず、インスリン初期分泌能が低下していた。一方、耐糖能異常群をOGTTの空腹時血糖値が正常域のIsolated IGTと境界域のIGT/FHの2群に分類した場合、IGT/FHはIsolated IGTより、インスリン感受性が有意に低下していたもののインスリン初期分泌能に有意な差はなかった。耐糖能異常をもつ群での回帰分析では、負荷後血糖値はインスリン初期分泌能と有意な関係のみとめるが、インスリン感受性とは関係を認めず、一方、空腹時血糖値はインスリン感受性とは有意な関係を認めるもののインスリン分泌能とは関係を認めなかった。これらの結果から、正常耐糖能から耐糖能異常を経て負荷後単独高血糖状態に移行するには、インスリン感受性の変化より、インスリン初期分泌の低下が関与していることが示唆された。

以上の研究は、初期糖尿病の発症にかかわる病態の解明に貢献し、糖尿病の発症予防と進展対策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みとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成19年11月19日実施の論文内容とそれに関連した研究分野ならびに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。