

氏 名	葛 谷 英 嗣
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 693 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	糖尿病におけるインスリン分泌異常の研究

論文調査委員 (主査) 教 授 内 野 治 人 教 授 亀 山 正 邦 教 授 河 合 忠 一

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病においてあらゆる病期に共通して存在する基本的な遺伝的異常が何かを検索するため、糖尿病のブドウ糖に対するインスリン分泌異常について研究を行った。

〈方法・結果〉 I. 経口ブドウ糖負荷試験で軽度糖尿病型・境界型を呈するもの、及び正常人を対象に静脈内ブドウ糖負荷試験を行い、インスリン分泌反応を調べた。(i) ブドウ糖急速負荷 (0.5g/kg 体重のブドウ糖を2分で静注) ; 正常人では血漿インスリンは速かに上昇し、静注開始5分には頂値に達した。軽度異常群ではインスリン反応は不良で、遅れて頂値に達する傾向を認めた。インスリン反応を5分めのインスリンの前値よりの増加量と血糖の前値よりの増加量の比 ($5'\Delta\text{IRI}/5'\Delta\text{BS}$) で表わすと、正常群では15名中12名が0.3以上を呈したのに対し、異常群 (17名) では0~0.21であった。すなわち軽度耐糖能異常群ではブドウ糖経口負荷に対してかなりよく反応するが、静脈内負荷に対する反応は明らかに不良であった。(ii) ブドウ糖0.5g/kg 体重を静注後、引き続き10mg/kg体重/分で60分注入を行い、持続する高血糖に対するインスリン分泌動態をみたところ、正常者、軽度異常者ともに、血糖上昇に速かに反応する初期分泌と、20~30分頃より緩徐に上昇してくる後期分泌との2相性の分泌パターンを示した。大部分の異常者ではこれらの反応はともに低下していた。

II. 静脈内ブドウ糖急速負荷に対するインスリン反応 ($5'\Delta\text{IRI}/5'\Delta\text{BS}$) がどのような因子の影響を受けているかを、 $5'\Delta\text{IRI}/5'\Delta\text{BS}$ が0.3未満の低反応者、0.3以上の正常反応者を対象に検索した。(i) 膵β細胞のCyclic AMP濃度を増すことが知られている、トルブタミド (100mg)、グルカゴン (12μg)、及びノルエピネフリン・(0.55mg)・フェントラミン (10mg)・アミノフィリン (300mg) の3者混合液を30分で静注した後、静脈内ブドウ糖投与を行ったところ、低反応者で $5'\Delta\text{IRI}/5'\Delta\text{BS}$ の改善傾向を認めた。同様の傾向はトルブタミド前投与の場合を除いて、正常反応者でも認められた。(ii) ノルエピネフリンの前投与 (150μgを30分で静注) では正常反応者で $5'\Delta\text{IRI}/5'\Delta\text{BS}$ の抑制傾向を認めたが、低反応者では明らかでなかった。セロトニンの前駆体である 5-hydroxy tryptophan の前投与 (総量 300mg

を検査前夜より分割経口投与) はインスリン反応に著明な影響を及ぼさなかった。抗セロトニン剤である methysergide maleate の前投与 (総量 16mg を 2 日で分割経口投与) は 5 名の低反応者のうち 1 名で著明な改善をもたらした, 他の例では不変であった。(iii) 低反応者に 90 分の間隔をおいて 2 度, 静脈内ブドウ糖急速負荷を行うと, 2 度めの投与に対する $5'/\Delta\text{IRI}/5'/\Delta\text{BS}$ は改善傾向を示した。

〈結論〉 (i) 糖尿病においては軽度の耐糖能異常を示す時期でも, すでにブドウ糖静注に対するインスリン分泌が特に不良であることが, その特徴であることが示唆された。(ii) このブドウ糖によるインスリン分泌は膵 β 細胞内の Cyclic AMP の増量をきたす薬物の前投与により促進され, ノルエピネフリンで抑制されるが, セロトニン効果は明らかでなかった。またブドウ糖に対するインスリン分泌障害を有する低反応者において, Cyclic AMP を増量させる薬剤, ブドウ糖, および抗セロトニン剤の前投与により, インスリン分泌障害が改善される可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本論文は糖尿病におけるインスリン分泌異常を明らかにし, この異常が膵 β 細胞のいかなる障害に基づくものかを見出す目的で, 糖尿病の疑いのもとに来院した患者のうち, 軽度の耐糖能異常を呈するもの 38 例を対象に行なった。

まず軽度異常群の大部分は経口ブドウ糖負荷に対して比較的良好なインスリン分泌を呈する場合でも, 静脈内投与に対する反応は不良であり, ブドウ糖を持続注入した際の初期及び後期インスリン分泌は共に低下していることを示し, 糖尿病の早期において, 既にブドウ糖静注に対するインスリン分泌障害が存在することを明らかにした。次にブドウ糖静注に対する初期インスリン反応に影響する因子として, Cyclic AMP, 活性アミン, ブドウ糖について検索した。その結果, 膵 β 細胞の Cyclic AMP を増量させる薬剤, ブドウ糖, 抗セロトニン剤の前投与により, ブドウ糖に対するインスリン分泌障害が改善される可能性を明らかにした。

以上, 本論文は糖尿病における膵 β 細胞の異常とその対策に関し有益な基礎的資料を提供するものである。

よって, 本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。