京都大学	博士（医学）	氏　名	佐々　真理子
論文題目	Glycemic instability in type 1 diabetic patients (1 型糖尿病患者の血糖不安定性)		

（論文内容の要旨）

1 型糖尿病では、膵 β 細胞の破壊により、インスリン依存状態になることが多く、血糖値は非常に不安定になるため、糖尿病の大血管合併症の進展や、生命に危険を及ぼすような無自覚低血糖や頻回のケトアシドーシスを引き起こす。そのため血糖不安定性を適切に評価し、改善することが重要である。

血糖不安定性の指標に MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) と M 値がある。1 型糖尿病患者で血糖不安定性の分布を調べ、分類を作成し、血糖不安定性の因子を調べた。食事療法、運動療法の乱れやインスリンの不適切な使用、家庭や職場のストレスを除くため、少なくとも 1 週間の入院治療後、退院前に評価した。52 人の 1 型糖尿病患者の MAGE、M 値の中央値はそれぞれ 6.6 mM、18.7 であり、2 型糖尿病患者の 5.1 mM、13.4 に比べ有意に高かった。MAGE ≥ 6.6 mM かつ M 値 ≥ 18.7 を不安定群、残りを安定群とした。インスリン強化療法を行っている 51 人の患者で、不安定群では C-peptide が有意に低値であり、発症時のケトーシス又はケトアシドーシスの頻度が著明に高かった。このうちグルカゴン負荷後、尿中の C-peptide が共に感度以下の 32 人の患者では、18 人（56%）が不安定群、14 人（44%）が安定群であり、不安定群では安定群よりも、発症時のケトーシス又はケトアシドーシスの頻度が著明に高かった（$P < 0.0001$）。以上の結果より、C-peptide の低値は、血糖不安定性を引き起こす重要な因子であるが、C-peptide が感度以下でも血糖が安定な症例もあり、発症時のケトーシス又はケトアシドーシスは、後の血糖不安定性の因子の一つである可能性が示唆された。

血糖不安定性の改善策としての膵島移植につき検討した。膵島移植は、複数回の移植によりインスリンからの離脱を目指す、血糖不安定なインスリン依存状態の糖尿病患者に対する有効な治療法である。しかし、ドナー不足が深刻で待機患者が多い本邦では、複数回の移植は困難である。そのため、1 回の膵島移植が血糖コントロールならびに血糖不安定性に与える効果を検討した。京都大学で心停止ドナーから膵島移植を施行した 1 型糖尿病患者 5 例、生体ドナーから膵島移植を施行した膵性糖尿病患者 1 例につき、移植前、移植後 1 ヶ月後で、M 値、MAGE、インスリン必要量、推定 HbA1c を検討した。移植前は、MAGE 8.5 mM (4.8-11.7)、M 値 53.0 (8.9-91.0) で、1 型糖尿病患者の第 3 四分位点よりも高かったが、移植後は、MAGE 3.3 mM (2.0-4.5)、M 値 4.2 (0.6-8.8) と著明に低下し、2 型糖尿病患者の第 1 四分位点よりも低値となり、無自覚低血糖や重症低血糖発作も消失した。推定 HbA1c は、移植前は 7.9% (5.7-10.9) であったが、移植後は 5.4% (4.7-5.9) と改善した。また総インスリン必要量は、移植後漸減した。インスリン追加分泌補充量は有意な変化はなかったが、基礎分泌補充量は、移植前 0.31 単位/kg/日 (0.16-0.37) から、移植後 0.18 単位/kg/日 (0-0.22) と、43% 減少した。以上の結果より、血糖値の安定化、重篤な低血糖発作の回避には、1 回の膵島移植で充分であることが明らかとなった。膵島移植により基礎分泌が補充され、インスリン非依存状態になったためと考えられる。また HbA1c の低下により、糖尿病合併症の発症、進展予防にも有効である可能性がある。

（論文審査の結果の要旨）

1 型糖尿病では、血糖値は非常に不安定で、重篤な合併症を引き起こすが、血糖不安定性の分布や寄与因子、改善策については不明な点が多い。

申請者は 1 型糖尿病患者において、MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) ならびに M 値を用いて血糖不安定性の分布を調べ、分類を作成し、因子を調べた。不安定群では C-peptide (CPR) が有意に低値で、CPR は血糖不安定性の重要な因子であった。患者全体ならびに CPR が感度以下の患者の解析で、不安定群で発症時のケトーシス又はケトアシドーシスの頻度が著明に高く、後の血糖不安定性の因子である可能性が示唆された。

血糖不安定性の改善策としての膵島移植について検討した。ドナー不足が深刻なため、1 回の膵島移植の効果を検討した。京都大学で施行した心停止ドナーからの膵島移植 5 例、生体ドナーからの膵島移植 1 例において、移植後 MAGE、M 値は著明に改善し、無自覚低血糖や重症低血糖が消失し、平均血糖値も著明に低下した。血糖コントロールに必要な、追加インスリン分泌に相当する補充量は有意に変化せず、基礎分泌に相当する補充量は著明に減少した。以上の結果より、1 回の膵島移植が血糖の安定化をもたらすことが明らかとなった。

以上の研究は、1 型糖尿病における血糖不安定性の分布、成因、治療の有効性の解明に貢献し、糖尿病学の発展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 20 年 9 月 29 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