

氏名(本籍) 久 門 俊 勝

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 1816 号

学位授与年月日 昭和 61 年 9 月 10 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最終学歴 昭和 53 年 3 月
順天堂大学医学部医学科卒業

学位論文題目 各種インスリン投与方法における in vivo インスリン効果の検討

(主 査)

論文審査委員 教授 吉 永 馨 教授 後 藤 由 夫

教授 涌 井 昭

論文内容要旨

目的

皮下注射したインスリンの24時間にわたる in vivo でのインスリン効果の測定は、インスリン治療法の研究においては不可欠である。一定量の食事をとり良好な血糖コントロールの得られた症例における in vivo インスリン効果を、我々が考察した 24 時間 stepwise glucose infusion test によって測定し、インスリン持続皮下注入療法（以下CSII）を中心とする各種インスリン投与方法についてその効果の解析を行なった。

対象

インスリン治療を行なっている糖尿病患者で、第二内科に入院し血糖コントロールが良好に安定した男性 8 例、女性 15 例を対象とした。平均年齢 46.6 ± 15.1 才、平均身長 156.6 ± 9.2 cm、平均体重 51.1 ± 8.9 kg、平均罹病期間 7.3 ± 6.2 年であった。

方法

食事は 1 日総カロリーを標準体重 1 kg 当たり 27~30 kcal の糖尿病食とした。インスリンの投与方法によって以下の 4 群に分けた。①CSII 群 10 例、②中間型インスリン朝 1 回皮下注射群（以下 INT 群）5 例、③中間型インスリンと速効型インスリンの朝 1 回混注群（以下 Mix-I 群）5 例、④朝に中間型インスリンと速効型インスリンを混注し、夕方に速効型インスリンと速効型インスリンを混注する 1 日 2 回注射群（以上 Mix-II 群）3 例。各群の 1 日総インスリン量は CSII 群 38.0 ± 12.2 単位、INT 群 14.6 ± 6.5 単位、Mix-I 群 20.2 ± 6.6 単位、Mix-II 群 21.3 ± 5.0 単位であった。検査当日は絶食としたが、水分および服薬は平常通り摂取させた。インスリンは前日と同じ種類を同じ量皮下注射し、血糖の低下に対しては経静脈的に持続的に 10% グルコース溶液を注入することによって血糖値を一定のレベルに保つようにした。30 分ごとに測定した血糖値をもとに、以下の式でグルコース溶液の注入量 (ml/30 分) を算出した。a; 各時点のグルコース消費量, b; 30 分間の血糖値の変化量とグルコーススペースとの積, c; 次の 30 分間に予測されるグルコース消費量, G; 血糖値, S; グルコーススペースとすると、① glucose infusion 開始時 ($i=0$); $C_0=5$, ② 初めの 30 分 ($i=1$); $C_1=2 a_0$, $a_{i-1}=C_{i-1}-b_{i-1}$, $b_{i-1}=(G_i-G_{i-1}) \times (S \times 0.1)$, ③ 次の 30 分以降 ($i=2, \dots$); $C_i=2 a_{i-1}-a_{i-2}$ 。インスリン効果は 30 分ごとのグルコース消費量を血糖値で割り体重補正して metabolic clearance rate of glucose (以下 MCRG) として表わした。

結 果

①速効型インスリンは注射後90分にMCRGのピークを示した。②中間型インスリンはその効果の発現が緩徐であり、ピークは注射後9～10時間であった。③CSII群、INT群、Mix-I群、Mix-II群の全日のMCRGは各々 126.8 ± 50.5 、 64.1 ± 27.1 、 125.8 ± 38.9 、 136.3 ± 9.5 ml/kg/min であった。各群の夜間のMCRGは各々 16.4 ± 8.2 、 13.2 ± 6.4 、 17.7 ± 6.7 、 21.7 ± 10.9 ml/kg/min とその差は小さかったが、日中では各々 110.4 ± 44.0 、 50.9 ± 24.8 、 108.1 ± 40.0 、 114.7 ± 10.2 ml/kg/min とINT群は他の3群の1/2以下であった。1日の使用総インスリン量がINT群では他の3群の約1/2であったことから、速効型インスリンを必要とせず中間型インスリン1日1回注射でコントロールできる症例においては、内因性インスリンにより食後の血糖上昇が抑えられていることが示唆される。④CSII群において日中のインスリン効果が夜間の6.7倍を示したことは、インスリンをより多く必要とする日中により大きな効果を有することを示している。⑤CSII群では6～7時のMCRGが3～4時のMCRGの80.2%を保持しており、INT群の68.4%、Mix-I群の70.2%、Mix-II群の76.6%よりも高値であった。CSII群では夜間から早朝にかけての効果が他の3群に比してより良好に確保されており、朝方にかけて増加するとされているインスリン必要量の変化に最も近いインスリン投与がCSIIで可能である。⑥CSII群において、全日の単位インスリン当たりのMCRGと3～4時の単位インスリン当たりのMCRGとの間には有意な正の相関 ($Y = 0.333 + 1.156 X$, $r = 0.7498$, $P < 0.02$) を認め、インスリン感受性は24時間のインスリン効果とよく相関することが示された。また、1日総インスリン量と全日の単位インスリン当たりのMCRGとの間に有意な負の相関 ($Y = 10.676 - 0.177 X$, $r = -0.8055$, $P < 0.01$) を認めており、これは1日のインスリンの必要量がインスリン感受性によって規定されることを示していると考えられる。

審査結果の要旨

本論文の著者、久門俊勝の所属する糖尿病研究グループは、glucose infusion test という試験法を開発している。これは、インスリンによって治療を受けている糖尿病患者において、摂食を一時中止し、代わりに glucose を点滴静注し、血糖の変化に応じて点滴量を加減し、インスリンの効果を in vivo で測定しようとするものである。

久門はこの方法を用いて、インスリン持続皮下注入療法 (Continuous Subcutaneous insulin infusion CSII) を始めとするインスリン療法の効果を解析した。

既ち久門は、糖尿病食 (標準体重 1 kg 当り 27~30 Kcal) を摂取し、且つインスリン治療中の患者を対象とし、glucose infusion test を施行した。患者内訳は CSII 10 例、中間型インスリン使用群 5 例、中間型と即効型インスリンを混合して使用中の群 5 例、および混合使用を朝夕 2 回行う群 3 例であった。

久門はこの研究によって次のような結果を得た。

1. 速効型インスリンの最大効果は注射後 90 分に現れる。
2. 中間型インスリンの効果は緩徐に現れ、最大効果は注射後 9~10 時に現れる。
3. 中間型インスリンのみでコントロールできる症例においては、インスリン総使用量は最少であった。これは、内因性インスリンの分泌がまだ保たれているためと考えられる。
4. CSII 群においては、日中のインスリン効果は、夜間のその 6.7 倍に達する。
5. CSII の効果は、早朝の時間帯において、他のインスリン授与方法の効果よりもすぐれている。

久門の得たこれらの結果は、インスリンの授与方法による効果の違い、インスリン製剤の差による効果の違い等を初めて明らかにしたものであり、それ自体新知見であるが、それが実際の治療に役立つものであるから、臨床的価値の高いものであると評価することができる。よって本研究は充分学位に相当するものとする。