

氏名(本籍) 小 林 達

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 2058 号

学位授与年月日 平 成 元 年 2 月 22 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 55 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 糖尿病におけるインスリン拮抗ホルモンの異常と
糖新生

(主 査)
論文審査委員 教授 吉 永 馨 教授 涌 井 昭
教授 豊 田 隆 謙

論 文 内 容 要 旨

糖尿病では糖新生が亢進し、糖原性アミノ酸であるアラニンがその基質として重要であるといわれている。そこで、糖尿病のコントロールとアラニンの血中濃度との関係を調べた。さらに、各種インスリン拮抗ホルモンと糖代謝異常との関連について、血中アラニン濃度をマーカーとする糖新生の面から検討した。最初に正常コントロール群17例、耐糖能境界型群18例、空腹時血糖値が140mg/dl未満のDM-I群22例、空腹時血糖値が140mg/dl以上のDM-II群20例を対象として、空腹時の血糖値、IRI、血中アラニン濃度を調べた。また、この中の耐糖能境界型群9例、DM群6例に75gブドウ糖負荷試験を施行し、血糖値、IRI、血中アラニン濃度の変化を調べた。次に、クッシング7例、末端肥大症8例、褐色細胞腫8例、甲状腺機能亢進症22例で、空腹時の血中アラニン濃度を検討した。さらに、高血糖の治療による血中のアラニンと各種ホルモンの濃度の変化を調べた。その際、血糖のコントロールを目的に入院し、空腹時血糖値が200mg/dl以上、あるいは空腹時血糖値が200mg/dl未満でも食後に著しい高血糖が認められ、HbA_{1c}が11%以上またはHbA_{1c}が9%以上の11例の糖尿病患者を対象とした。そして、治療開始時より4週間にわたり1週間毎に早朝空腹時に採血を行ない、血糖値と血中の遊離IRI、アラニン、カテコラミン、コルチゾール、成長ホルモンおよび甲状腺ホルモンの濃度を測定した。その結果、耐糖能別の空腹時の血中アラニン濃度については、コントロール群の $361 \pm 24 \mu\text{M}/\ell$ に対し、耐糖能境界型群、DM-I群、DM-II群ではそれぞれ 378 ± 24 、 333 ± 19 、 $299 \pm 18 \mu\text{M}/\ell$ とDM群では耐糖能の悪化に従い低値を示し、特にDM-II群では有意に低値であった ($P < 0.05$)。また、アラニンと空腹時血糖値、IRIの間にはそれぞれ $r = -0.28$ ($P < 0.02$)、 $r = 0.26$ ($P < 0.05$)の有意な相関を認めた。一方、耐糖能境界型、DMの両群とも75gブドウ糖負荷時の血中アラニン濃度には、変化は認められなかった。しかし、空腹時の血中アラニン濃度と Σ IRIの間には $r = 0.52$ ($P < 0.01$)の有意な正の相関を認めた。次に、クッシング、末端肥大症、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症における血中アラニン濃度であるが、それぞれ 330 ± 43 、 350 ± 45 、 289 ± 33 、 311 ± 21 と末端肥大症を除き、有意ではないがコントロール群より低値をとる傾向を示した。コントロール不良な糖尿病例を治療することによって、空腹時血糖値は $226 \pm 25 \text{mg}/\text{dl}$ から治療後1週目には 134 ± 20 、2週目にはさらに $107 \pm 8 \text{mg}/\text{dl}$ と1週目以降有意な低下を示した。それに対し血中アラニン濃度は、治療開始時は $301 \pm 21 \mu\text{M}/\ell$ と低値であったが、空腹時血糖値の改善に伴い上昇傾向を示し、1週目 326 ± 33 、2週目 $352 \pm 30 \mu\text{M}/\ell$ と2週目以降は治療前に比べ有意に上昇した。一方、空腹時の遊離IRIは全経過を通じて約 $10 \mu\text{U}/\text{ml}$ で変化がなかった。次に、治療によるインスリン拮抗ホルモンの血中濃度

の変化であるがコルチゾールは、治療前は $22.9 \pm 1.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ と異常高値を示したが、治療開始後1週目には $18.0 \pm 1.2 \mu\text{g}/\text{dl}$ となり、1週目以降有意な低下を示した。また、成長ホルモンも治療開始前の値が $2.2 \pm 1.1 \text{ng}/\text{ml}$ と正常範囲内ではあったが、治療開始後はやや低下する傾向を示した。カテコラミンに関してはエピネフリンの平均値は $25 \sim 43 \text{pg}/\text{ml}$ で、期間中殆ど変化を示さなかったが、ノルエピネフリンは治療前の値が $270 \pm 88 \text{pg}/\text{ml}$ と正常よりも高く、治療開始1週目以降に低下する傾向を認めた。 T_3 および T_4 の治療開始前の値は、それぞれ $80 \pm 8 \text{ng}/\text{dl}$ 、 $7.5 \pm 0.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ とやや低値を示していたが、治療による有意な変化は認められなかった。しかし、 T_3/T_4 比をみると、治療開始後1週目から上昇傾向を示し、3週目、4週目の値はそれぞれ 12.5 ± 0.8 、 13.2 ± 1.0 で、治療前の 10.5 ± 0.6 に対し有意に上昇していた。次に、各ホルモンとアラニンの血中濃度との相関についてみるとアラニンとコルチゾールとの間には $r = -0.29$ ($P < 0.05$)の有意な負の相関を、アラニンと T_3 および T_3/T_4 比との間にはそれぞれ $r = 0.51$ ($P < 0.01$)、 $r = 0.42$ ($P < 0.01$)の有意な正の相関を認めた。また、個々の値の変動が大きいノルエピネフリンに関しては、その平均値と血中アラニン濃度の平均値とを比較してみると $r = -0.64$ ($P < 0.05$)の有意な負の相関を認めた。以上より、糖尿病のコントロールが著しく不良な場合、コルチゾール、カテコラミンの過剰が認められ、アラニンの血中濃度が低下するが、治療により糖尿病のコントロールが改善すると、1~2週間でコルチゾール、カテコラミンの血中濃度は低下し、血中アラニン濃度は上昇することが明らかとなった。また、過剰なコルチゾール、カテコラミンは糖新生系を介してインスリン抵抗状態をもたらすが、甲状腺機能は、糖尿病の悪化時には低下し、その改善により回復することが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

近年、本邦においても糖尿病が著しく増加し、種々の合併症を伴う重症例も増えている。糖尿病の病態を明らかにし、その発症要因、進展要因を研究することは大切なことである。

このような状況の中で、小林 達は、糖尿病における糖新生の亢進に焦点を当て、糖尿病進展因子を解析しようとした。

小林は、糖新生の基質として最も重要視されているアラニンに着目し、糖尿病患者における血中アラニン濃度を研究した。さらに小林は、糖代謝に関与する内因性ホルモンとしてカテコラミン、コルチゾール、成長ホルモン、甲状腺ホルモンについても研究を行い、これらのホルモンとアラニンとの関係についても解析を加えた。

血中アラニン濃度は耐糖能の低下と共に減少し、重症患者ではかなり低値を示した。空腹時血糖の高さと、血中アラニン濃度との間には有意の負の相関が認められた。

インスリン療法、その他の治療によって糖尿病がよくなり、血糖値も下がってくると、血中アラニン濃度は正常化した。

コルチゾールは重症糖尿病では高値を示し、治療によって糖尿病が軽快すると有意に低下した。成長ホルモンもコルチゾールと同様の態度をとっていたが、変動幅が小さく、有意の変化とは言い難かった。

カテコラミンについては、エピネフリンは糖尿病と有意の関係を示さなかったが、ノルエピネフリンはコルチゾールと同様、未治療の糖尿病で高く、治療後正常化する傾向を示した。

甲状腺ホルモンに関しては明瞭な関係が証明されなかったが、 T_3/T_4 比は、治療後上昇を示した。

糖尿病のコントロールが悪いと、コルチゾールやカテコラミンが増加し、アラニンの血中濃度が低下し、糖新生が明らかに亢進することが示された。

小林 達のこの研究は、糖尿病における糖新生の面を明らかにしたものである。よってこの論文は学位に相当するものと認める。