

氏 名（本籍） 菊 地 正 邦

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 2456 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 4 年 9 月 9 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 41 年 3 月 25 日  
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 200mg/dl 以 上 の 空 腹 時 血 糖 値 を 呈 す る イ ン ス リ ン 非 依 存 性 糖 尿 病 患 者 に お け る グ ル カ ゴ ン 負 荷 時 血 清 C P R 反 応 と 1 ～ 2 年 後 の 治 療 法 お よ び コ ン ト ロ ー ル 状 況 と の 関 連 に つ い て

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 阿 部 圭 志 教 授 豊 田 隆 謙

教 授 佐 藤 徳 太 郎

# 論文内容要旨

## 【目的】

糖尿病患者の中で約90%を占めるインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）の治療法には、食事療法のみ、経口剤使用更にインスリン療法とがある。空腹時血糖（FPG）が200mg/ml以下の場合には糖尿病コントロールにインスリンを必要とする頻度は少ないが、200mg/ml以上の場合には約半数の例でインスリン療法が必要となる。治療開始時にインスリン療法の必要性を予測できる指標があれば実地臨床上有用である。しかし、空腹時血糖値や経口ブドウ糖負荷試験時のインスリン反応は、上記の症例の治療法選択に何の示唆も与えない。本研究では、膵B細胞を直接刺激するといわれるグルカゴンを静脈内に負荷した時の血清Cペプチド（CPR）反応が、治療法を予測する上で有用性を持つか否かについて検討した。

## 【対象および方法】

対象は著者が勤務する山形市立病院済生館で1986年7月から1991年8月までの間に診療したNIDDMの患者で入院当初または入院直前のFPGが200mg/ml以上のもの56例である。

グルカゴンテストは入院後数日以内に施行した。グルカゴン1mgを静脈内に負荷し前、3、6、9および15分後の検体でCPRを測定し以下の5項目について検討した。

- ① CPR前値：グルカゴン負荷前のCPR値（FCPR）
- ② CPR最高値：グルカゴン負荷前後、計5検体の最高値（MCPR）
- ③ CPR合計値：グルカゴン負荷前後、計5検体の合計値（ $\Sigma$ CPR）
- ④ CPR最高増加値：CPR最高値とCPR前値との差（ $M\Delta$ CPR）
- ⑤ CPR合計増加値： $\Sigma$ CPR - 5 × FCPR（ $\Sigma\Delta$ CPR）

グルカゴンテスト施行1年後の判定例は12例で、うちインスリン使用者（I群）6例、インスリン非使用者（非I群）6例であり、2年後の判定例は44例（I群20例、非I群24例）であった。

## 【結果】

### 1) グルカゴンテスト時のCPR各指標と判定時の治療法

I群および非I群におけるグルカゴンテスト時のFCPR、MCPR、 $\Sigma$ CPR、 $M\Delta$ CPRそして $\Sigma\Delta$ CPR値はそれぞれ $1.04 \pm 0.40$ ng/mlおよび $1.78 \pm 0.94$ ng/ml、 $2.42 \pm 0.95$ ng/mlおよび $4.21 \pm 1.75$ ng/ml、 $9.48 \pm 3.69$ ng/mlおよび $16.34 \pm 6.94$ ng/ml、 $1.38 \pm 0.66$ ng/mlおよび $2.42 \pm 1.16$ ng/mlそして $4.27 \pm 2.16$ ng/mlおよび $7.38 \pm 3.72$ ng/mlで、それぞれ非I群でI群より高値で両

群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。

#### 2) グルカゴンテスト時の CPR 値による治療法の予測

FCPR で 1.5ng/ml, MCPR で 3.5ng/ml,  $\Sigma$ CPR で 13.0ng/ml, M $\Delta$ CPR で 2.0ng/ml そして  $\Sigma \Delta$ CPR で 6.0ng/ml をそれぞれ境界値とするとそれらの値未満および以上の群において I 群と非 I 群の例数は, FCPR で 21 例 (I 群) と 9 例 (非 I 群) および 5 例 (I 群) と 21 例 (非 I 群), MCPR で 23 例と 9 例および 3 例と 21 例,  $\Sigma$ CPR で 23 例と 9 例および 3 例と 21 例, M $\Delta$ CPR で 21 例と 11 例および 5 例と 19 例そして  $\Sigma \Delta$ CPR で 20 例と 10 例および 6 例と 20 例で, 境界値未満群と以上群との間で I 群と非 I 群の割合に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )。

#### 3) グルカゴンテスト時の CPR 各指標と治療法判定時の HbA1c との相関

治療法判定時の糖尿病コントロール状況を HbA1c で表し, グルカゴンテスト時の各指標との相関を検討した。相関係数  $r$  は FCPR において  $-0.260$  ( $p > 0.05$ ), MCPR および  $\Sigma$ CPR において  $-0.319$  および  $-0.329$  ( $p < 0.02$ ), M $\Delta$ CPR および  $\Sigma \Delta$ CPR において  $-0.297$  および  $-0.308$  ( $p < 0.05$ ) と FCPR を除いて判定時の HbA1c との間に有意の相関が認められた。

### 【結 語】

空腹時血糖値が 200mg/ml 以上の NIDDM において

1) グルカゴンテスト時の I 群の各指標は非 I 群のそれらより有意に低値であった。

2) FCPR で 1.5ng/ml, MCPR で 3.5ng/ml,  $\Sigma$ CPR で 13.0ng/ml, M $\Delta$ CPR で 2.0ng/ml および  $\Sigma \Delta$ CPR で 6.0ng/ml 未満の群ではそれら以上の群に比し I 群の割合が有意に高かった。

3) MCPR および  $\Sigma$ CPR は  $p < 0.02$  で M $\Delta$ CPR および  $\Sigma \Delta$ CPR は  $p < 0.05$  でコントロール状況と有意の相関を示した。

4) MCPR 値および  $\Sigma$ CPR 値はインスリン治療の必要性判定およびコントロール状況を予想する指標として最も有用であることが示唆された。

## 審査結果の要旨

近年糖尿病患者の増加は著しく、成人病の中心になってきている。糖尿病患者の中の大多数を占めるインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）の治療法には、食事療法のみ、経口剤、さらにはインスリン療法がある。空腹時血糖（FPG）が余り高くないものではインスリンを必要とする頻度が少ないが、200mg/ml以上の場合は約半数の例でインスリン療法が必要となる。治療開始時にインスリン療法の必要性を予測できる指標があれば実地臨床上有用である。本研究は膵B細胞を直接刺激するといわれるグルカゴンを静脈内に負荷した時の血清Cペプチド（CPR）反応が、治療法を予測する上で有用性を持つか否かについて検討したものである。

対象はNIDDMの患者で入院当初または入院直前のFPGが200mg/ml以上のもの56例である。入院数日以内にグルカゴン1mgを静脈内に負荷し、前、3、6、9および15分後の検体でCPRを測定し①CPR前値（FCPR）、②CPR最高値（MCPR）、③CPR合計値（ $\Sigma$ CPR）、④CPR最高増加値（ $M\Delta$ CPR）、⑤CPR合計増加値： $\Sigma$ CPR-5 $\times$ FCPR（ $\Sigma\Delta$ CPR）の5項目について検討した。グルカゴンテスト施行1年後の判定例は12例で、うちインスリン使用者（I群）6例およびインスリン非使用者（非I群）6例であった。2年後の判定例は44例でI群20例、非I群24例であった。この研究から次の結果を得ている。

### 1) グルカゴンテスト時のCPR各指標と判定時の治療法

I群および非I群におけるグルカゴンテスト時のFCPR、MCPR、 $\Sigma$ CPR、 $M\Delta$ CPR、 $\Sigma\Delta$ CPR値はそれぞれ非I群でI群より高値で両群間に有意差を認めた（ $p<0.01$ ）。

### 2) グルカゴンテスト時のCPR値による治療法の予測

FCPRで1.5ng/ml、MCPRで3.5ng/ml、 $\Sigma$ CPRで13.0ng/ml、 $M\Delta$ CPRで2.0ng/mlそして $\Sigma\Delta$ CPRで6.0ng/mlをそれぞれ境界値とすると境界値未満と以上群との間でI群と非I群の割合に有意差を認めた（ $p<0.01$ ）。

### 3) グルカゴンテスト時のCPR各指標と治療法判定時のHbA1cとの相関

治療法判定時の糖尿病コントロール状況をHbA1cで表し、グルカゴンテスト時の各指標との相関を検討したところ、MCPR、 $\Sigma$ CPR、 $M\Delta$ CPRおよび $\Sigma\Delta$ CPRが判定時のHbA1cに有意に相関した。

以上、本研究の成績から空腹時血糖値が200mg/ml以上のNIDDMにおいてグルカゴンテスト時の血清ペプチド反応がインスリン治療の必要性判定およびコントロール状況を予想する指標として有用であり、又各指標の中ではMCPRおよび $\Sigma$ CPRが最も有用であることが明らかにされた。本論文は学位に値するものと考えられる。