

Title	The study of plasma glucose level and insulin secretion capacity after glucose load in Japanese( Abstract_要旨 )
Author(s)	Kondo, Yaeko
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-05-23
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k19892">https://doi.org/10.14989/doctor.k19892</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	近藤 八重子
論文題目	The study of plasma glucose level and insulin secretion capacity after glucose load in Japanese (日本人における糖負荷後の血糖値とインスリン分泌能に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>2型糖尿病は、遺伝や環境因子を背景にインスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性の増加によって正常耐糖能(normal glucose tolerance: NGT)から耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)または空腹時血糖異常(impaired fasting glucose: IFG)を経て発症する。日本人は欧米人と比較して痩せ体型で、日本人の2型糖尿病発症にはインスリン分泌能の低下がインスリン抵抗性の増加より重要である。</p> <p>IFGはNGTと比較して空腹時の血糖上昇を特徴とするのに対して、IGTは糖負荷後の血糖上昇を特徴とする。WHOの診断基準においてIGTは空腹時血糖値7.0mmol/l未満、かつ経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test: OGTT)2時間後血糖値7.8mmol/l以上11.1mmol/l未満と定義されている。よってIGTの診断にはOGTT2時間後血糖値が必須となるが、検査時間や費用の点からIGT診断のためにOGTTをすべての日本人に行うことは不可能である。そこで一般臨床で得られる指標を用いてOGTT2時間後血糖値を予測する推定式を作成し、OGTT2時間後血糖予測値の妥当性を検証した。OGTTを施行した380人を対象にOGTT2時間後血糖値と相関する因子を評価したところ、空腹時血糖値とHbA1cが主要な寄与因子であった。重回帰分析からOGTT2時間後血糖値の推定式は<math>1.66 \times \text{空腹時血糖値}(\text{mmol/l}) + 1.63 \times \text{HbA1c}(\%) - 10.11</math> (<math>R^2=60.2\%</math>)となった。次にROC解析を用いて推定式の精度を検討した。算出したOGTT2時間後血糖予測値のカットオフをIGTの診断基準である7.8mmol/lに設定した場合、感度、特異度、陰性的中率は83.3%, 44.1%, 74.3%であった。そして7.2mmol/lに設定した場合、各値は94.0%, 30.5%, 85.7%と高い感度と陰性的中率を得た。以上から推定式から算出されるOGTT2時間後血糖予測値が7.2mmol/l以下であれば、IGTでないと診断できる可能性が示唆された。</p> <p>インスリン分泌能低下が主体の日本人2型糖尿病患者に対する抗糖尿病薬として、これまでインスリン分泌を促進するスルホニル尿素薬(SU薬)が広く用いられてきた。近年、インスリン分泌を促進する消化管ホルモン(インクレチン)の効果を応用した新たな抗糖尿病薬として、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)阻害薬が上市され、現在臨床で広く用いられている。しかし、インスリン分泌を促進する両薬剤治療後のインスリン分泌能は比較されていない。そこで抗糖尿病薬の治療を受けていない2型糖尿病患者171人に対して、DPP-4阻害薬であるシタグリプチンまたはSU薬であるグリメピリドを用いて薬物治療を行った。そして治療後にOGTTを施行し、糖負荷後のインスリン初期分泌能の指標である</p>			

insulinogenic index(II)の比較を行った。薬物治療前のIIは両群で有意な差を認めなかった。また治療前および治療経過中の体重やHbA1cも有意な差を認めなかった。治療後のIIは、グリメピリド治療群に比較してシタグリプチン治療群で有意に高かった。またinsulinogenic indexが高い患者ほどOGTT2時間後血糖値が低いことが明らかとなった。よってシタグリプチンは、グリメピリドに比較して糖負荷後のインスリン初期分泌を高め、血糖値を低下させる可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

2型糖尿病は、インスリン分泌能の低下とインスリン抵抗性の増加によって正常耐糖能から耐糖能異常(IGT)または空腹時血糖異常(IFG)を経て発症する。

IGTの診断に経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)2時間後血糖値が必須となる。申請者は臨床データからOGTT2時間後血糖値の推定式を作成した。ROC解析から7.2mmol/lをカットオフとして設定した場合に高い感度と陰性的中率が得られた。以上から推定式から算出されるOGTT2時間後血糖値が7.2mmol/l以下であれば、IGTでないと診断できる可能性が示唆された。

日本人2型糖尿病治療にインスリン分泌を促進するスルホニル尿素薬(SU薬)とDPP-4阻害薬が使用されている。しかし治療後のインスリン分泌能は比較されていない。申請者は2型糖尿病患者に対してDPP-4阻害薬シタグリプチンまたはSU薬グリメピリドを用いた52週間の薬物治療を行い、糖負荷後のインスリン初期分泌能の指標であるinsulinogenic index (II)を比較したところ、グリメピリド群に比較してシタグリプチン群で有意に高いことを明らかにした。またIIが高い患者はOGTT1時間後血糖値が低いことも明らかにした。よってシタグリプチンはグリメピリドに比較して糖負荷後のインスリン初期分泌を高め、血糖値を低下させる可能性が示唆された。

以上の研究は、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28年4月28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。

