

氏名(本籍)	村山耕子(茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第550号
学位授与年月日	平成元年10月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	体外式人工膵臓 Biostator <sup>2</sup> による糖尿病の病態と治療に関する研究 (dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 大貫 稔
副査	筑波大学教授 医学博士 浅井 克 晏
副査	筑波大学教授 医学博士 岩崎 寛 和
副査	筑波大学教授 医学博士 大野 忠 雄
副査	筑波大学教授 医学博士 三輪 正 直

## 論 文 の 要 旨

### 〈目 的〉

Biostator<sup>R</sup>は、血糖値を連続的に測定し、その値より適正な血糖値を得るのに必要なインスリンやブドウ糖をコンピューターに依って算出し、自動的に患者に投与する体外式人工膵臓である。このBiostator<sup>R</sup>を用いて、

- ① 糖尿病患者の血糖コントロール
- ② 血糖値の連続管理
- ③ 糖尿病病態の解明、診断

に関する解析を行う目的で以下の研究を実施した。

### 〈研究対象と方法〉

研究は次の3項目に大別されている。すなわち、

- (1) フィードバックコントロールの臨床応用
- (2) グルコースクランプ法を用いた膵ホルモン分泌機構に関する研究：外因性インスリンによるインスリンとグルカゴン分泌抑制作用への血糖値の影響
- (3) 糖尿病患者におけるインスリン感受性に対するインスリン前投与の影響である。

これらの3項目の研究対象と方法は夫々以下の如くである。

- (1) フィードバックコントロールの臨床応用：

① 血糖コントロール困難な糖尿病患者の血糖コントロール：32歳女性,68 歳男性の 2 名を対象に, Biostator<sup>R</sup>によるフィードバックコントロールを行って, インスリンの 1 日必要量を検討した。

② 不安定型糖尿病の血糖モニター：41歳男性で, 夜間から早朝にかけて血糖値の激しい変動を来す症例を対象に, 本装置の装着による連続的血糖値の測定, 各種のインスリン拮抗ホルモンの測定を行った。

③ 体外式人工心肺装置を用いた開胸術中の血糖コントロール：61歳女性で12年間の糖尿病内服療法中に, Aorto-Coronary Bypass 術中に本装置を用いて, フィードバックコントロールを実施した。

(2) グルコースクランプ法を用いた膵ホルモン分泌機構に関する研究：

インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の患者22名 (男性10名, 女性12名) を 2 群に分け, 2 種の検査プロトコルを実施した。

① プロトコル 1 (男性 5 名, 女性 8 名)：一夜絶食後, 空腹時血糖値に一定に保つようにブドウ糖を注入し, 150分間の Hyperglycemic clamp を施行した。同時に合成人インスリンを注入し, 薬理的濃度の高インスリン血症下で膵ホルモン値を測定した。その後 Euglycemic clamp を150分間保った。

② プロトコル 2 (男性 5 名, 女性 4 名)：上記と同様にして, 合成人インスリンの注入により生理的範囲での高インスリン血症を維持し, Hyperglycemic clamp を150分間保ったあと, Euglycemic clamp を150分間とした。

なお, 耐糖能が正常な健常人 (男性 4 名, 女性 3 名) についても類似の実験を実施し, 比較検討した。

(3) 糖尿病患者におけるインスリン感受性に対するインスリン前投与の影響：

IDDM 4 名, NIDDM 3 名を対象とした。検査前日の16時間から Biostator<sup>R</sup>を装着し, 目標血糖値 130mg/dlで翌朝までフィードバックコントロールを行ない, 翌日の10時からその時点の空腹時血糖値にてグルコースクランプ検査を120分間施行してインスリン感受性を調べた。続いて12時より 9Kcal/kg相当の昼食を摂取し, この間フィードバックコントロールをかけ, その後再びグルコースクランプを120分間行ってインスリン感受性を求めた。インスリン感受性はブドウ糖代謝速度で現した。

## 〈結 果〉

(1) 血糖コントロールに Biostator<sup>R</sup>を用いた糖尿病患者例からみて, 血糖コントロール困難な症例では, 中間型インスリン 1 回投与ではコントロールの難しい IDDM の女性及び, 膵全摘後の男性について, フィードバックコントロールで血糖の良好なコントロールと, 一日のインスリン必要量が決定できた。

また, 不安定型糖尿病例で, 早朝空腹時血糖が高値となる原因として, 中間型インスリンによる軽度の Somogyi 効果と早朝の Dawn 現象が主因であることを見出し, インスリンの持続注入療法でコントロールし得た。

また、体外式人工心肺装置を用いた開胸術中は、動脈血温や循環動態の急激な変化による著しいインスリン抵抗性の存在を確認した。

(2) グルコースクランプ法を用いた検討により、NIDDM 患者においては、薬理量の外因性インスリン濃度において、内因性インスリン及びグルカゴン分泌は有意に抑制され、その抑制率に血糖値は影響しないことが明らかとなった。一方健常者においては、正常血糖値では高インスリン血症により、内因性インスリン分泌は有意に抑制されるが、高血糖下では抑制されず、インスリン分泌調節因子の第一は、血糖値であると推察された。

(3) NIDDM 3名と IDDM 4名に、一晚のフィードバックコントロールの後、グルコースクランプ法を実施してインスリン感受性を測定し、昼食後に再度インスリン感受性を調べた結果、全例で上昇していた。この上昇度には NIDDM と IDDM との間に差はなかったが、罹病期間が短いほど高値であった。

#### 〈結 論〉

Biostator<sup>R</sup>は、血糖値を連続的に測定し、その値から、適正な血糖値を得るのに必要なインスリンやブドウ糖をコンピューターによって算出し、自動的に患者に投与する体外式人工臓器であるが、本装置を応用することによって、様々な病態の糖尿病患者の血糖値コントロールに極めて有効であることを臨床的に実証するとともに、糖尿病患者の代謝・内分泌面での病態の解析についても、有用な知見を得ることができた。

### 審 査 の 要 旨

Biostator<sup>R</sup>そのものの装置については、米国マイルス社の開発によるのであるが、その臨床的応用と、とくに糖尿病患者の病態解明に関して新しい知見を得た研究であり、その一部は、村山耕子氏を筆頭著者として J. Clin. Endocr. Metab. に掲載されている（副論文）内容を示している。

この成果はきわめて価値があり、十分に博士論文の内容たり得る。

よって著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。