

## 学校検尿で発見されたインスリン非依存型糖尿病の インスリン分泌・感受性に関する検討

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：菊池 信行

共同研究者：志賀 健太郎、徳弘 悦郎

要旨 学校検尿で発見された小児期発症インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) を対象に頻回採血ブドウ糖静注負荷試験 (FSIGT) を実施し、インスリン分泌能・インスリン感受性を Bergman のミニマル・モデルで解析し、肥満と病態との関連を検討した。その結果、小児期発症 NIDDM に共通してインスリン抵抗性の関与が示唆され、インスリン抵抗性に対するインスリン分泌代償機構が非肥満 NIDDM では肥満 NIDDM に比べ、より低下しているために肥満が軽度にもかかわらず NIDDM を発症していると考えられた。

見出し語：小児発症 NIDDM、ミニマルモデル、インスリン分泌能、インスリン感受性

研究目的：日本人インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) は従来、インスリン分泌不全が主な病因として説明されていた。しかし、近年のライフスタイルの変化は肥満を助長し、インスリン抵抗性を背景とする NIDDM が増加しているとする報告が増加している。小児においても肥満の増加が認められ、NIDDM の若年発症との関連が関心をあつめている。しかし、学校検尿等で発見される小児期発症 NIDDM の約 20% は肥満を伴っておらず肥満によるインスリン抵抗性の増大だけでは小児期発症 NIDDM の病態を必ずしも説明できない。

そのため、学校検尿で発見された NIDDM 患児の病態を頻回採血ブドウ糖静注負荷試験 (FSIGT) と Bergman のミニマルモデルによる解析を用い、肥満と病態との関連を明らかにすることを目的とした。

対象および方法：学校検尿で発見された 10 歳以上の糖尿病患児のうち、経口糖尿病薬内服中および自己抗体 (ICA、抗 GAD 抗体、抗インスリン抗体) が証明されたものは除外した。さらに高血糖による糖毒性の影響を除外するために良好に管理中 (空腹時血糖値 110mg/dl 未満) の糖尿病患児 11 名 (男児 5 名、女児 6 名) のみを対象

表1 対象

肥満度(%)	<130	≥130
診断時肥満度(%)	113.5±7.0	154.1±10.4
症例数 (男/女)	4 (0/4)	7 (5/2)
診断時年齢 (歳)	11.2±1.4	15.8±1.6
検査時年齢 (歳)	12.4±1.4	15.8±1.6
検査時 HbA1c(%)	6.2±1.8	4.9±0.6
検査時 FPG(mg/dl)	90.5±7.1	97.0±9.2
検査時 fasting IRI( $\mu$ U/ml)	64.5±25.8	115.1±75.1

とし解析を行った。

頻回採血ブドウ糖静注負荷試験 (FSIGT) と Bergman's Minimal Model の解析法を用い、NIDDM 患児のインスリン感受性 (SI)、インスリン非依存のブドウ糖感受性 (SG)、初期インスリン分泌反応性 (FPIR)、ブドウ糖消失率 (KG) を算出した。FSIGT は雨宮らの簡略法にて実施した。すなわち、検査前日の夕食後は絶飲食とし、午前9時より前採血を施行後、グルコース 0.3g/kg を1分以上かけ静注し静注終了時を0分とした。さらに20分後にインスリン 0.03U/kg を5分間で静注した。採血は-6, -3, 2, 6, 10, 14, 19, 26,

30, 36, 40, 50, 80, 120, 180 分の計 16 点ですみやかに経時的に血中インスリン値と血糖値を測定した。測定値をミニマルモデル算出される連立微分方程式に代入し前述のように SI、SG、FPIR、KG を求めた。各々の解析結果を対象を肥満度 130%で2群に分け比較検討した。統計は Mann-Whitney の U 検定を用いた。対象の検査値を表1に示した。

結果：2群間の空腹時血糖値、空腹時インスリン値、FPIR、KG、SG、SI の解析結果を表2に示した。また、健常者では一定になるはずの FPIR と SI の関係を図1に、肥満度と SG の関係を図2に示した。

表2 結果

肥満度(%)	<130	≥130	p=0.0082
検査時 FPG(mg/dl)	90.5±7.1	97.0±9.2	p=0.9286
検査時 fasting IRI( $\mu$ U/ml)	64.5±25.8	115.1±75.1	p=0.2986
FPIR (pM·min)	1062±813	3024±1316	p=0.0233
KG (%/min)	1.23±0.1	1.51±0.2	p=0.0890
SG (/min)	0.011±0.01	0.020±0.01	p=0.1306
SI ( $\times 10^{-5} \text{min}^{-1} \cdot \text{PM}^{-1}$ )	8.73±3.1	13.1±18.3	p=0.4497

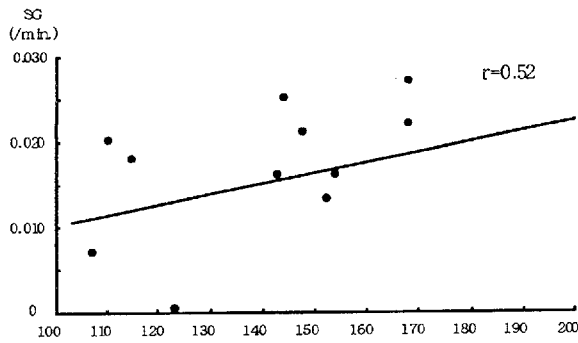


図1 肥満度とSGの関係

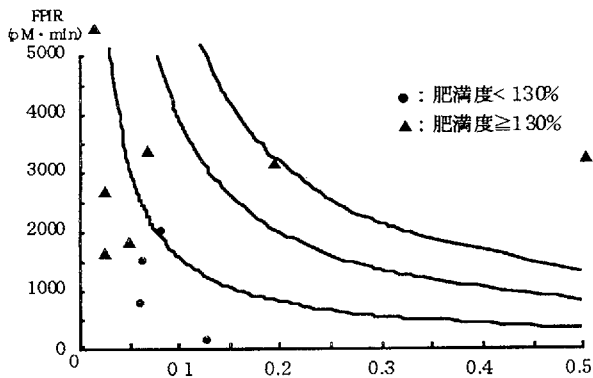


図2 FPIRとSIの関係

双曲線は健常成人男性での  $m \pm SD$  を示す。

考察 小児期発症 NIDDM で薬物や糖毒性の影響を排除し、詳細にインスリン分泌能、感受性を検討した報告は少ない。今回のみの解析結果は小児期発症の NIDDM も成人の報告と同様に病因としてインスリン感受性低下を代償するインスリン分泌増加不全が重要であると考えられた。さらに、インスリン抵抗性に対するインスリン分泌代償機構が非肥満 NIDDM では肥満 NIDDM に比べ、より低下しているために NIDDM を発症している可能性を示唆していた (図 1)。さらに、SG が明らかに低値の症例が認められ、小児期の NIDDM 発症に SG が関与している可能性

が示唆された (図 2)。

小児期発症 NIDDM についての諸外国の報告は皆無に等しく、その病因については不明の点が多い。また、治療法も確立したものは存在しない。FSIGT とミニマルモデルによる検討はグルコースクランプ法に比べ簡便で患者への負担が少ない事に加え、インスリン感受性以外の糖代謝に関わる因子の解析が同時に可能なため、小児期発症 NIDDM の病因や治療方法の検討に有用な手段になると考えられた。

#### 謝辞

ミニマルモデルの解析をしていただきました山梨医科大学小児科 雨宮伸先生、小林浩司先生に深謝致します。

#### 文献

- 1) Bergman RN, et al.: Am J Physiol 236: E667, 1979
- 2) Bergman, RN, et al.: J Clin Invest 79: 790, 1987
- 3) 小林浩司ほか: ホルモンと臨床 43:887, 1995
- 4) Henriksen JE, et al.: J Clin Invest 94: 1196, 1994
- 5) Taniguchi A et al.: Diabetes 41:1540, 1992
- 6) 菊池信行ほか: ホルモンと臨床 45:823, 1997



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨 学校検尿で発見された小児期発症インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)を対象に頻回採血ブドウ糖静注負荷試験(FSIGT)を実施し、インスリン分泌能・インスリン感受性をBergmanのミニマル・モデルで解析し、肥満と病態との関連を検討した。その結果、小児期発症NIDDMに共通してインスリン抵抗性の関与が示唆され、インスリン抵抗性に対するインスリン分泌代償機構が非肥満NIDDMでは肥満NIDDMに比べ、より低下しているために肥満が軽度にもかかわらずNIDDMを発症していると考えられた。