

原著 糖尿病患者のインスリン需要度判定におけるグルカゴン負荷試験の有用性

亀山 和人 原田 真 市原 寿江 佐藤 幸一 宮 恵子
増田健二郎 長田 淳一

小松島赤十字病院 内科

要 旨

糖尿病における適正な血糖コントロールの第一条件は治療方法の正しい選択であり、そのためにインスリン需要度の判定が必要となる。そこでインスリン需要度判定の指標として グルカゴン負荷時の血中 C ペプチド反応量 (Δ CPR) と一日尿中 C-ペプチド (u-CPR) の二者を比較検討し、更にインスリン需要量と Δ CPR との相関についても検討した。対象は25歳以降に発症し教育入院した糖尿病患者77例で、内訳は食事療法24例、SU 剤25例、インスリン25例、インスリン+SU 剤3例である。早朝空腹時にグルカゴン 1 mgを静注し、前と 6 分後の血中 C-ペプチドを測定しその差 Δ CPR を算定、併せて uCPR も 3 日間の平均値を算出した。CPR は SU 剤群に比してインスリン治療群では有意に低値であった ($P < 0.01$)。インスリン需要状態の境界は Δ CPR=0.9であり、インスリン治療患者のインスリン需要量 (I) と Δ CPR には負の相関がみられ、 $I (U/日) = 22 - \Delta$ CPR $\times 10$ により推測可能である。一方、uCPR は SU 剤群とインスリン治療群で有意差を認めなかった。インスリン+SU 剤併用群での Δ CPR はすべて高めでありインスリン抵抗性の存在が示唆された。

キーワード：グルカゴン負荷試験、血中 C ペプチド、尿中 C ペプチド、インスリン需要度

はじめに

本邦における糖尿病の大多数を占める成人発症糖尿病の予後は悪化の一途を辿っているが、合併症予防のためには適正な血糖コントロールの達成が最重要である。成人発症糖尿病の病型として、遅発インスリン依存型 (IDDM)、インスリン非依存型 (NIDDM) に加えて、東洋人に特有な緩徐進行型 IDDM (SPIDDM) があり、また病期によっても治療法の変更が必要となる。従って正しい病型・病期分類による適切な治療法の選択が血糖コントロールの第一条件であるが、従来

ペプチド反応が潜在 β 細胞機能を示す良い指標となることを報告した。今回我々は、成人発症糖尿病患者にグルカゴン負荷試験を施行し、尿中 C ペプチド排泄量とも比較して、インスリン需要度判定の指標としての有用性について検討したので報告する。

対象と方法

対象は25歳以降に発症し教育入院した糖尿病患者77例で、その内訳は食事療法のみ24例(A群)、スルフォニル尿素剤 (以下 SU 剤) 治療25例 (B群)、インスリン治療25例 (C群)、インスリン+SU 剤併用3例

糖尿病の予後は悪化の一途を辿っているが、合併症予防のためには適正な血糖コントロールの達成が最重要である。成人発症糖尿病の病型として、遅発インスリン依存型 (IDDM)、インスリン非依存型 (NIDDM) に加えて、東洋人に特有な緩徐進行型 IDDM (SPIDDM) があり、また病期によっても治療法の変更が必要となる。従って正しい病型・病期分類による適切な治療法の選択が血糖コントロールの第一条件であるが、従来

ペプチド反応が潜在 β 細胞機能を示す良い指標となることを報告した。今回我々は、成人発症糖尿病患者にグルカゴン負荷試験を施行し、尿中 C ペプチド排泄量とも比較して、インスリン需要度判定の指標としての有用性について検討したので報告する。

には Pearson の積率相関係数を用いた。

結 果

グルカゴン負荷時の血清 CPR 反応を Fig. 1 に示す。ΔCPR 値は、A 群 (Diet) と B 群 (SU) 間には有意差がみられないが、A 群と C 群 (insulin)、B 群と C 群の間にそれぞれ有意差 ($P < 0.01$) がみられた。D 群 (Insulin+SU) は B 群に近い値であった。B 群と C 群の境界値は 0.9 であり、ΔCPR=0.9 がインスリン依存状態の境界と考えられた。

C 群でのインスリン需要量と ΔCPR の相関を Fig. 2 に示す。両者の間には $r = -0.81$ の負の相関がみられ、一日インスリン需要量 I (U/day) の平

均値は $I = 22 - \Delta\text{CPR} \times 10$ により推測可能と考えられた。

次に各群での uCPR 排泄量について検討した (Fig. 3)。A 群と B 群の間、および B 群と C 群の間には有意差はみられず、A 群と C 群の間に $P < 0.05$ で有意差が認められたが、各群間には 30~100 $\mu\text{g/day}$ の範囲で重なりがみられた。

uCPR と一日インスリン需要量の相関を Fig. 4 に示す。両者には $r = -0.61$ の負の相関が認められた。

次に B 群のうち、本試験の結果から SU 剤に変更した 2 例を提示する (Fig. 5)。症例 KY は ΔCPR = 1.5 と高いため、NPH インスリン 24U から SU 剤に変更したが、血糖コントロールはむしろ改善した。症例 YK は 0.9 と境界値であるが、NPH 12U から

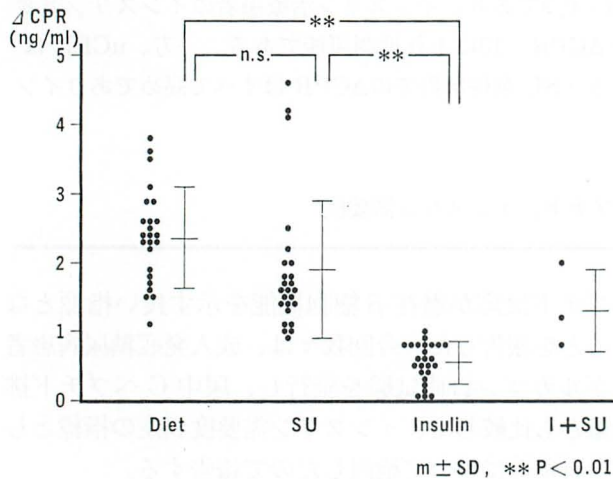


Fig. 1

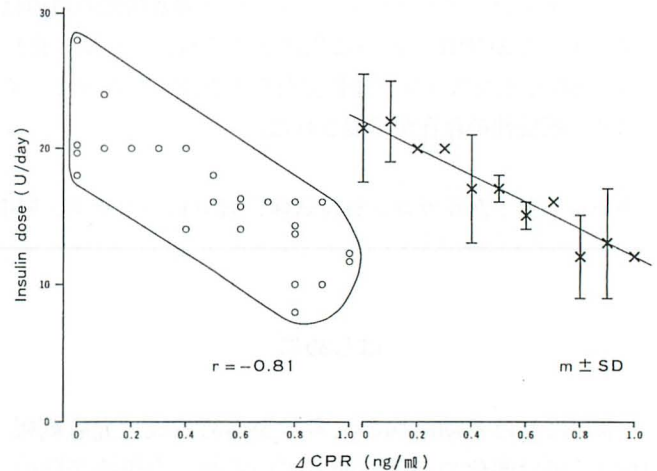


Fig. 2

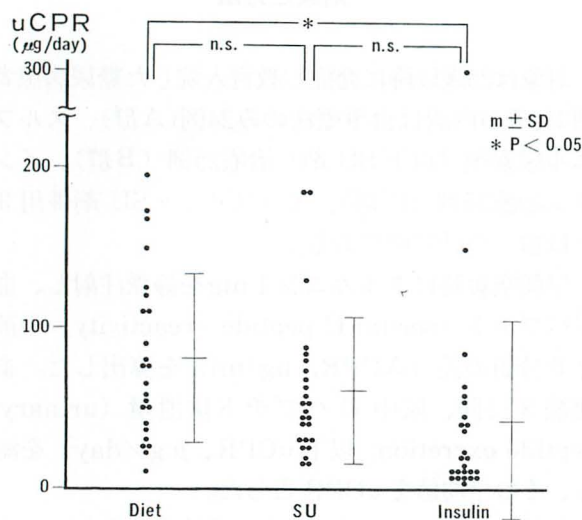


Fig. 3

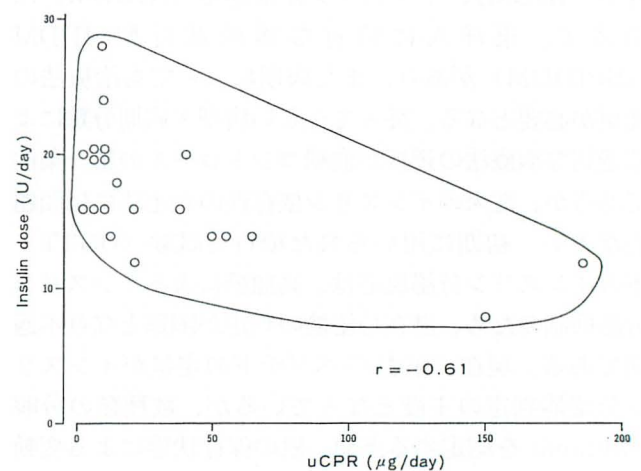


Fig. 4

SU 剤に変更後も血糖コントロールは変化しなかった。この2例とは逆に、SU 剤からインスリンに変更した症例2例でも負荷試験の結果が治療方法の選択に有用であった。

D 群 (併用群) の3例のうち2例をFig. 6 に示す。この2症例はインスリン使用量が一日20U、32U と多いのに較べてΔCPR が1.2、2.0 と高めで、SU 剤の併用により血糖コントロールが著明に改善した。これらの症例ではインスリン抵抗性が疑われ、SU 剤の腓外作用によりインスリンの効果が改善したと考えられる。

考 察

インスリン分泌予備能の検査法としては一般に尿CPR が用いられており、uCPR < 20 μg/day がインスリン依存状態の目安とされるが、我々のデータではインスリン治療群でも20以上の症例が多くみられ、SU 剤治療群との間に有意差は認められなかった。この原因は様々考えられるが、24時間の保存による変質 (ペプチドの processing) が疑われる。

グルカゴンは膵ランゲルハンス島辺縁部のα細胞から分泌される糖動員ホルモンであるが、血糖値の恒常性を維持するため、インスリンとの間に傍分泌 (paracrine) システムを有しており、グルカゴン試験は生理的かつ強力なインスリン分泌刺激試験と考えられる。NIDDM と IDDM の分類上の分岐点は、

ΔCPR = 0.7 ~ 1.0 とされ、我々の成績でも0.9以下がIDDM の基準値と見なされた。成人発症 IDDM の多くが緩徐進行 IDDM (SPIDDM) の発症様式を示すため、残存するインスリン分泌能には個人差が大きい。今回の成績から、ΔCPR とインスリン需要量にはほぼ直線的な負の相関がみられ、分泌予備能を反映していることが示唆された。またグルカゴン試験は、6分間の短時間で外来でも実施可能であり、蓄尿を必要としない利点もある。

我々はインスリン分泌予備能を正確に測定することで正しい治療法の選択が可能となることを、症例を用い提示した。インスリンを長期にわたり使用している患者でも残存インスリン分泌能が高い場合は、SU 剤に変更してもコントロール状態には影響しなかった。一方、相当量のインスリン投与に拘わらずコントロール不良の症例のうち、残存インスリン分泌能が高い例では、SU 剤の併用によりコントロールが改善し、インスリン抵抗性の存在が推測された。

おわりに

1. グルカゴン負荷試験に基づくインスリン需要 (依存) 状態の境界は ΔCPR = 0.9 と見なされた。
2. インスリン治療患者のインスリン需要量は I (U/day) = 22 - ΔCPR × 10 により推測可能である。
3. 治療法の選択において、ΔCPR の測定は uCPR より有用と考えられた。

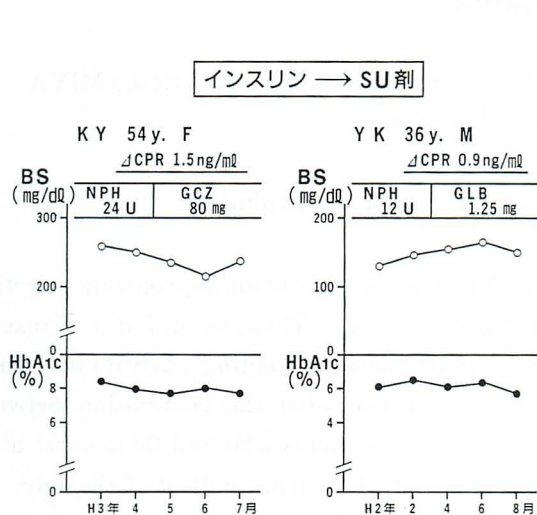


Fig. 5

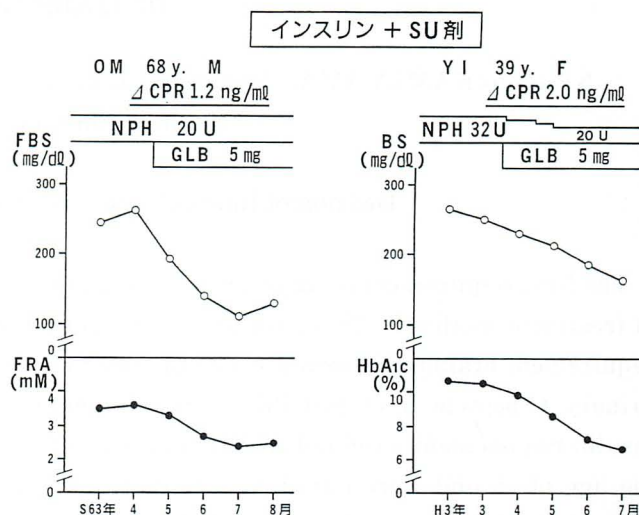


Fig. 6

4. インスリン需要量に較べて Δ CPRが高値の例ではインスリン抵抗性が示唆され、SU剤との併用が血糖コントロールの改善に有効であった。

本論文の要旨は第29回日本糖尿病学会中国四国地方会にて発表した。

文 献

- 1) Faber OK, Binder, C : C-peptide response to glucagon. *Diabetes* 26 : 605-610, 1977
- 2) Kuzuya T, Matsuda A, Saito T, Yoshida S : Human C-peptide immunoreactivity(CPR) in blood and urine-evaluation of a radio-immunoassay and its clinical applications. *Diabetologia* 12 : 511-518, 1976
- 3) Horwitz DL, Rubenstein AH, Katz AI : tiansen C, Faber OK, Transbol I, Binder C : Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 210 : 153-156, 1981
- 6) 松田文子, 葛谷 健 : 糖尿病患者のインスリン依存性判定と24時間尿Cペプチド排泄量. *糖尿病* 27 : 65-71, 1984
- 7) 鎌田郁子, 岩本安彦, 松田文子, 葛谷 健 : 糖尿病患者のインスリン依存性判定の指標としてのグルカゴン負荷時血清Cペプチド反応. *糖尿病* 28 : 827-831, 1985
- 8) Gjessing, H.J., Matzen, L.E., Froland, A. and Faber, O.K. : Correlations between fasting plasma C-peptide, glucagon-stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in insulin-treated diabetics. *Diabetes Care* 10 : 487-490, 1987

before the infusion as well as six minutes after the infusion, and the difference, Δ CPR and mean uCPR level for three days was calculated. The Δ CPR level in insulin treatment group was significantly lower than that in SU drug group ($p < 0.01$). The boundary of insulin requirement condition was Δ CPR = 0.9, and there was a negative correlation between insulin requirement level (I) and Δ CPR in insulin treated patients. Thus, it can be estimated by $I \text{ (U/day)} = 22 - \Delta\text{CPR} \times 10$. On the other hand, no significant difference was seen in uCPR levels between the SU drug group and the insulin treated group. All Δ CPR levels in insulin + SU drug combined group were high and the presence of insulin resistance was indicative.

Keywords : glucagon tolerance test, serum C-peptide, urinary C-peptide, insulin requirement

Komatushima Red Cross Hospital Medical Journal 3 : 7-11, 1998
