



糖尿病発症におけるインクレチン効果の疫学的研究
(第3報) 妊娠糖尿病のスクリーニングからのアプ
ローチ 平成25年度 神緑会研究事業年間報告書(一般
社団法人神緑会事業報告)

田守, 義和
田中, 裕子
高橋, 哲也
岡田, 十三

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 30:7-9

(Issue Date)

2014-08

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/81008265>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81008265>



平成25年度 神緑会研究事業年間報告書

糖尿病発症におけるインクレチン効果の疫学的研究 (第3報) —妊娠糖尿病のスクリーニングからのアプローチ—

研究代表者 千船病院代謝内分泌内科 田 守 義 和 (昭和63年卒)

研究協力者 千船病院代謝内分泌内科 田 中 裕 子 (島根大, 平成18年卒)

千船病院代謝内分泌内科 高 橋 哲 也 (平成元年卒)

千船病院産婦人科 岡 田 十 三 (平成6年卒)

概 要

糖尿病は網膜症, 神経障害, 腎症に代表される特有の合併症を引き起こすだけではなく, 動脈硬化, 感染症, がんといった疾患の発症にも密接に関連する。このため世界レベルで進む生活習慣の変化に伴った2型糖尿病の増加は大きな社会的懸念となっている。2型糖尿病はインスリン分泌とインスリン感受性で規定される相対的なインスリン作用の低下によって発症する。近年, 栄養素の吸収に伴い腸管から分泌され, インスリン分泌を刺激するとともにグルカゴン分泌を抑制するインクレチンが注目を集め, インクレチンの効果を増強する薬剤が糖尿病治療薬として脚光を浴びている。しかしインクレチンが糖尿病の発症に実際どの程度関与しているのか, 今後解明しないといけない点が多い。

インスリン抵抗性を引き起こす最も代表的な病態は肥満であろう。肥満に伴うインスリン抵抗性には脂肪組織や肝臓の炎症が深く関わっている。妊娠もインスリン抵抗性や耐糖能異常を増大させる病態であるが, そのメカニズムがどの程度肥満と共通性があるのか不明な部分が多い。妊娠糖尿病 (GDM) は様々な周産期合併症の原因となること, 母体が将来2型糖尿病を発症する可能性が高いこと, また胎児期・新生児期の環境異常が児の将来の生活習慣病の発症要因になり得ることから, その発症メカニズムを解明することは極めて重要である。肥満は程度や年齢といった背景因子が多様であるが, 一般的に妊娠は対象が比較的若年の女性であり集団として均一性が高いことから, GDMは2型糖尿病の発症基盤を解析するうえで理想的なモデルとも言える。以上から, 我々はGDMを対象として, 耐糖能悪化に及ぼすインスリン抵抗性とインスリン分泌能の効果と特徴を検討した。加えて, このモデルで, インスリン分泌を促進し, グルカゴン分泌を抑制するインクレチンであるGLP-1の効果を解析し,

GDMの発症におけるGLP-1の意義を明らかにした。

研究方法

2011年11月から2012年4月まで, 産婦人科と協力し, 当院へ来院した全妊婦を対象にGDMのスクリーニング検査を行った。妊娠初期 (妊娠8-12週) または中期 (妊娠24-28週) に随時血糖を測定し, 100mg/dl以上をスクリーニング陽性とした。スクリーニング陽性妊婦には栄養指導と診断検査 (75g経口ブドウ糖負荷試験: 75gOGTT) を施行した。75gOGTTに際し, 血糖値0・30・60・120分, インスリン値 (IRI) 0・30分, Cペプチド濃度 (CPR) 0分, 総GLP-1濃度0・30分, HbA1c, LDL-C, HDL-C, 中性脂肪, 血圧, GOT, GPT, 血清クレアチニン値を測定した。総GLP-1濃度測定に際しては, 採血後のDPP-4による分解を最小限にするため, DPP-4阻害薬入りの真空採血管 (BD社) を使用した。GDMの診断は日本産婦人科学会の診断基準 (2010) に従い, ①空腹時血糖92mg/dl以上, ②1時間値180mg/dl以上, ③2時間値153mg/dl以上のいずれか1つを満たしたものとした。ただし, ①空腹時血糖126mg/dl以上, ②HbA1c 6.5%以上, ③随時血糖値200mg/dl以上, ④確実な糖尿病網膜症の存在につき評価し, 1項目でも満たした場合は overt diabetes in pregnancy として除外した。

研究評価項目

年齢, 家族歴, 妊娠出産歴, 非妊娠時Body Mass Index (BMI), 75gOGTTにおける前述の項目に加え, インスリン分泌能力の指標としてhomeostasis model assessment β (HOMA)- β ($\frac{\text{空腹時血中インスリン濃度}(\mu\text{U/ml}) \times 360}{\{\text{空腹時血糖}(\text{mg/dl}) - 63\}}$), insulinogenic index (II) ($\frac{\Delta\text{血中インスリン濃度} (30\text{分値} - 0\text{分値}) (\mu\text{U/ml})}{\Delta\text{血糖値} (30\text{分値} - 0\text{分値}) (\text{mg/dl})}$), C-peptide reactivity (CPR) index ($\frac{\text{空腹$

時血中 C ペプチド濃度 (ng/ml) / 空腹時血糖 (mg/dl) } × 100), Oral Disposition Index (Oral DI) (II / 空腹時血糖 (mg/dl)) を, またインスリン抵抗性の指標として homeostasis model assessment ratio (HOMA-R) (空腹時血中インスリン濃度 (μU/ml) × 空腹時血糖 (mg/dl) / 405) および quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) (1 / {log 空腹時血中インスリン濃度 (μU/ml) + log 空腹時血糖 (mg/dl)}) を算出した. GLP-1 の評価には血中総 GLP-1 濃度を, 糖負荷後 0 分値 (空腹時血糖) および 30 分値として測定した (Meso Scale Discovery 社のキットを使用).

結 果

2011年11月～2012年4月に, GDM スクリーニング検査を受けた548人の妊婦を対象にした. そのうちスクリーニング陽性 (随時血糖値100mg/dl 以上) で, 随時血糖100～199mg/dl となったのは110人であった. この患者に75g ブドウ糖負荷試験を行った. その

結果, overt diabetes in pregnancy は認めず, 10人が GDM で100人が非 GDM と診断された. このうち, 上記の研究評価項目データをすべて得られた, GDM 群10名と非 GDM 群90名を対象に各種指標を比較検討した. 詳細は昨年度に第2報として報告したが, 改めて表1にまとめた. このうち特徴的な点はインスリン抵抗性の指標 (HOMA-R, QUICKI) やインスリン分泌能の指標 (HOMA-β) には有意差を認めなかったが, インスリン抵抗性を考慮したインスリン分泌能の指標である Oral DI が GDM 群で有意な低下が認められたことである (非 GDM 群0.16, GDM 群0.07, $p < 0.0001$) (表1). 尚, 血圧, GOT, GPT, 血清クレアチニン値には両群間で有意差を認めなかった.

今回はさらに血清総 GLP-1 濃度を測定し, GLP-1 の分泌能を検討した. GLP-1 分泌能をグルコース負荷前から負荷後30分までの血中濃度増加量と考えると (Δ GLP-1), GDM 群 (8.63pg/mL) は非 GDM 群 (15.94pg/mL) に比し低い傾向にあったが有意差には至らなかった.

表1 非 GDM 群および GDM 群の背景および糖脂質代謝

	非GDM (n=90)		GDM (n=10)		p value
	mean	SD	mean	SD	
年齢	30.7	5.4	31.2	4.5	0.733
糖尿病家族歴 有 (%)	37.7		60.0		0.192
妊娠出産歴	1.79	0.09	2.22	0.28	0.143
非妊娠時BMI	21.0	3.1	24.8	1.08	0.054
随時血糖 (mg/dl)	114.2	15.2	117.6	10.3	0.49
OGTT 0分値 (mg/dl)	78.0	5.2	91.3	10.5	0.003
OGTT 30分値 (mg/dl)	128.0	2.2	159.2	6.6	<0.0001
OGTT 60分値 (mg/dl)	131.2	2.9	185.2	8.7	0.0021
OGTT 120分値 (mg/dl)	108.4	16.4	156.7	28.6	0.0004
Glucose - AUC	236.5	31.6	319.7	55.9	0.001
HbA1c (%)	5.2	0.37	5.8	0.19	<0.0001
CPR 0分値 (ng/ml)	1.18	0.43	1.76	0.29	0.078
Insulin 0分値 (μU/ml)	6.36	0.37	10.6	1.12	0.11
Insulin 30分値 (μU/ml)	154.8	60.2	114.4	56.0	0.20
CPR index	1.50	0.05	1.86	0.17	0.220
Insulinogenic Index (II)	0.85	0.05	0.80	1.08	0.894
HOMA-β	164.9	8.42	128.1	19.9	0.114
HOMA-R	1.24	0.59	2.51	2.00	0.076
QUICKI	0.38	0.029	0.35	0.047	0.11
Oral Disposition Index (DI)	0.16	0.083	0.07	0.045	<0.0001
Total Cholesterol (mg/dl)	246.6	52.8	264.9	52.7	0.324
LDL-C (mg/dl)	84.5	16.4	80.9	21.5	0.533
HDL-C (mg/dl)	139.9	46.00	150.9	54.4	0.506
TG (mg/dl)	191.5	104.0	269.4	120.6	0.0371

た ($p=0.067$) (表2). そこで、 Δ GLP-1をグルコース負荷後30分間の血糖上昇 (Δ BS) に対する割合で検討したところ (Δ GLP-1/ Δ BS), GDM 群では非GDM 群に比し有意に低下していた (表2). またグルコース負荷後30分間のGLP-1濃度増加に対するインスリン濃度の増加 (Δ IRI/ Δ GLP-1) には有意差を認めなかった (表2).

考 察

我々はインスリン抵抗性を伴う代表的病態の1つであるGDMをモデルにして、耐糖能異常に対するインクレチン (本研究ではGLP-1) の効果を検討してきた (神緑会学術誌28巻:5-7 (2012), 29巻:7-10 (2013)). この過程で明らかになった主な点は、HbA1cはGDMの診断に簡便かつ有用な指標であること、インスリン抵抗性を加味したインスリン分泌能の指標であるOral DIがGDMで有意に低下していること、糖負荷に対するGLP-1分泌能がGDMでは低下傾向にあり、しかも血糖変動の割合から見たGLP-1分泌能はGDMで有意に低下していることである。GDMは妊娠時に認められる軽度の糖代謝異常であり、糖負荷時の耐糖能異常をもって診断される。耐糖能異常の基盤にはインスリン抵抗性とインスリン分泌不全があり、妊娠というインスリン抵抗性が加わったとき、遺伝的にインスリン分泌能に予備能がない妊婦にGDMが発症する。これを考えると、HOMA-RやHOMA- β 自体に有意差が無くてもインスリン抵抗性を加味したインスリン分泌能の指標であるoral DIが有意に低下するのは理に適っている。GIP受容体欠損マウスやGLP-1受容体欠損マウスでは糖負荷後のインスリン分泌の低下や耐糖能の悪化が認められる。しかしヒトで内因性インクレチンの分泌低下が実際に2型糖尿病の成因となっているか否かは未だ解明されていない。我々はこの研究でGLP-1の分泌能を75gOGTTにおける、グルコース摂取で誘導された前値から30分後にかけての血

中総GLP-1濃度の増加量 (Δ GLP-1) で評価した。GDM 群では非GDM 群にくらべ Δ GLP-1が低下傾向にはあったものの有意差には至らなかった。これはGDM 群と非GDM 群間でインスリン分泌能自体 (HOMA- β やinsulinogenic index) には有意差を認めなかった結果と合致する。しかし、この間の血糖値の上昇量を考慮に入れると、GDM 群では血糖値の増加に比べGLP-1の増加 (Δ GLP-1) は有意に少なく、血糖増加に対する相対的な分泌低下が伺われる。もちろん、インスリンの分泌にもっとも強く影響するのは β 細胞内へのグルコースの流入で活性化される惹起性経路であることを考えると、絶対的なインスリン分泌に対するGLP-1の寄与は薄いかも知れない。しかしインスリン抵抗性を考慮に入れたインスリン分泌の相対的低下などGDMで認められる相対的なインスリン分泌低下の1部を説明する要因にはなる可能性がある。また本研究ではGDM 群10例、非GDM 群90例と症例数が少なかったことも両群間で Δ GLP-1に有意差がつかなかった原因になったと考えられる。さらに今回は血中総GLP-1濃度を測定したが、耐糖能やインスリン分泌に及ぼす影響を検討する場合、活性型GLP-1濃度を測定するのがより適切かも知れない。

ここ数年でインクレチン製剤は糖尿病治療薬として確固たる地位を築くに至ったが、糖尿病発症に対する生理的意義は未だ不明な点が多い。今後も引き続きGDMの発症要因、さらには2型糖尿病の発症要因としてGLP-1をはじめインクレチンの役割に関する研究結果が待たれる。

謝 辞

血中GLP-1濃度の測定に関して、神戸大学大学院医学研究科生理学・細胞生物学講座分子代謝医学部門の清野進先生および南幸太郎先生にご協力を頂きました。心より感謝申し上げます。

表2 非GDM 群およびGDM 群における血中GLP-1 レベルの検討

	非GDM (n=90)		GDM (n=10)		p value
	mean	SD	mean	SD	
総GLP-1 0分値 (pg/ml)	10.12	3.19	11.77	3.87	0.154
総GLP-1 30分値 (pg/ml)	26.07	11.92	20.40	10.57	0.175
Δ GLP-1 (30分値-0分値) (pg/ml)	15.94	11.32	8.63	10.36	0.067
Δ GLP-1 / Δ BS	0.37	0.32	0.13	0.12	0.034
Δ IRI / Δ GLP-1	3.71	2.87	20.73	31.57	0.145