



Insulin secretion and computed tomography values of pancreas in the early stage of the development of diabetes

横田, 一樹

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5605

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005605>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Insulin secretion and computed tomography values of pancreas in the early stage of the development of diabetes

糖尿病進展の初期段階におけるインスリン分泌能と
膵臓 CT 値の関係の解析

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

糖尿病・内分泌・腎臓内科学分野

糖尿病・内分泌内科学部門

(指導教員： 清野 進 教授)

横田 一樹

【目的】

糖尿病発症早期における膵臓CT値と耐糖能およびインスリン分泌能、インスリン感受性との関係を解析した。

【方法】

当院にて経口糖負荷試験 (OGTT) を受けた167例 (NGT 53例、IGT 52例、DM 62例) を対象に腹部CTを施行し、膵頭部CT値と膵体尾部CT値より平均膵臓CT値を求めた。3群間における膵臓CT値の関係を比較検討した。インスリン分泌能をinsulinogenic index (I.I.) $[\text{IRI } 30\text{min} - \text{FPI} (\mu \text{ U/ml}) / \text{PG } 30\text{min} - \text{FPG} (\text{mg/dl})]$ 、インスリン感受性をISI composite $[10000 / \text{FPG} (\text{mg/dl}) \times \text{FPI} (\mu \text{ U/ml}) \times \text{mean OGTT glucose concentration} (\text{mg/dl}) \times \text{mean OGTT insulin concentration} (\mu \text{ U/ml})^{0.5}]$ で評価し、全例において膵臓CT値と耐糖能およびI.I.、ISI compositeとの関係を単回帰分析・多変量解析にて検討した。

【結果】

NGT、IGT、DMの各群間を比較すると、年齢、BMI、腹囲など背景因子には有意差を認めなかった。平均膵臓CT値はNGT、IGT、DMの順に有意な低下を示した。またI.I.に関してもNGT、IGT、DMの順に有意に低下した。耐糖能を表すOGTTのarea under the curve of glucose(AUC-G)に関しては単回帰分析ではFFA、I.I.、ISI compositeと有意な相関を示したが、多変量解析ではI.I.が最も強い説明変数であった。一方膵臓CT値はISI compositeとは相関を認めず、I.I.と有意の正相関を示した。

【結語】

膵臓 CT 値は NGT、IGT、DM と有意に段階的に低下していくことが明らかとなった。I.I.は耐糖能を示す AUC-G を最も強く規定する因子であり、膵臓 CT 値はその I.I.と有意に正相関していた。以上より糖尿病発症早期において膵脂肪化を反映する膵臓 CT 値の低下がインスリン分泌能低下と耐糖能低下と関係する可能性が示された。

【序論】

2 型糖尿病の発症進展にはインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の関与が、そのメカニズムに関してはまだ十分に解明されていない。剖検症例の検討から、糖尿病患者では膵臓の脂肪化や線維化が高度であるということが以前より報告されていた。また腹部エコー検査を用いた検討でも、膵臓への脂肪浸潤を表すエコー輝度 (echogenisity) の上昇が糖尿病症例に多いという報告がある。近年では $^1\text{H-MRS}$ を用いた検討で、膵 β 細胞内の脂肪含量が β 細胞機能低下に関与しているという報告も認められた。これらの報告より膵臓への脂肪浸潤が β 細胞機能を低下させ、2 型糖尿病の発症に寄与している可能性が考えられた。

CT 検査は腹部臓器の画像診断に広く用いられており、肝臓 CT 値の減衰は脂肪肝の診断に一般臨床でも既に利用されている。しかし膵臓 CT 値と耐糖能障害、さらにはインスリン分泌能、インスリン感受性との関連を検討した報告はほとんどない。

今回我々は各耐糖能段階における膵臓 CT 値を測定し、膵臓 CT 値と耐糖能異常との関連を調査した。さらにはインスリン分泌能・インスリン感受性と膵臓 CT 値との関連についても検討した。

【調査設計と方法】

尿糖陽性・HbA1c 5.6% (NGSP 値) 以上・空腹時血糖 100mg/dl 以上など耐糖能異常が疑われ高砂市民病院を受診した患者を対象に調査を行った。HbA1c (NGSP 値) は HbA1c (JDS 値) $+0.4\%$ で算出した。対象は 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) と腹部 CT 検査を同日に行った。OGTT の結果から対象は WHO の診断基準 (1998) により normal glucose tolerance (NGT) 53 例 (空腹時血糖 (FPG) 110mg/dl 未満かつ 2 時間血糖 (2h-PG) 140mg/dl 未満)、impaired glucose tolerance (IGT) 52 例 (FPG 126mg/dl 未満かつ 2h-PG 140mg/dl 以上 200mg/dl 未満)、diabetes mellitus (DM) 62 例 (FPG 126mg/dl 以上および/または 2h-PG 200mg/dl 以上) の 3 群に分けられた。さらにインスリン分泌能を insulinogenic index (I.I.) $[\text{IRI } 30\text{min} - \text{FPI } (\mu\text{U/ml}) / \text{PG } 30\text{min} - \text{FPG } (\text{mg/dl})]$ 、インスリン感受性を ISI composite $[10000 / \text{FPG } (\text{mg/dl}) \times \text{FPI } (\mu\text{U/ml}) \times \text{mean OGTT glucose concentration } (\text{mg/dl}) \times \text{mean OGTT insulin concentration } (\mu\text{U/ml})^{0.5}]$ で評価した。

そして腹部 CT 検査で膵頭部 CT 値と膵体尾部 CT 値より平均膵臓 CT 値を求め、3 群間における膵臓 CT 値の関係を Student's t 検定にて比較検討した。全例において膵臓 CT 値と耐糖能および I.I.、ISI composite との関係を単回帰分析・多変量解析にて検討した。

【結果】

OGTT より得られた NGT、IGT、DM の計 167 例の臨床的特徴を比較した。各群間で年齢や BMI に有意差を認めなかった。また飲酒歴、血圧、肝胆道系酵素、コリンエステラーゼ (ChE) に関しても有意差を認めなかった。しかし遊離脂肪酸 (FFA) に関しては NGT より DM で有意に上昇していた。FPG と平均血糖曲線下面積 (mean AUC-G) に関しては NGT、IGT、DM の順に有意に上昇していた。インスリン感受性指標の ISI composite に関しては NGT、IGT、DM の順に低下を示し、NGT/DM、IGT/DM 間で有意差を認めた。インスリン分泌指標の I.I. に関しても NGT、IGT、DM の順に低下を示し、NGT/DM 間で有意であった。

各群の膵臓 CT 値を比較検討した。膵頭部 CT 値、膵体尾部 CT 値ともに NGT、IGT、DM の順に低下傾向を示し、平均膵臓 CT 値は NGT、IGT、DM の順に有意に低下を示した。以上より耐糖能低下に伴い、膵臓 CT 値が順に低下していく可能性が示された。

そこで耐糖能を示す mean AUC-G と各因子との単回帰分析・多変量解析を行い、日本人の耐糖能への寄与因子を検討した。単回帰分析では mean AUC-G は I.I.、ISI composite、FFA と有意な相関を示した。多変量解析でも I.I. と ISI composite は有意な逆相関を示したが、I.I. が最も強い相関を示していた。

そしてさらにこの I.I. に寄与する因子を調査するため、各因子との単回帰分析・多変量解析を行った。単回帰分析では I.I. は BMI、腹囲、TG、HDL、平均膵臓 CT 値と有意な正相関を示した。さらに多変量解析でも I.I. は平均膵臓 CT 値と有意な正相関を示した。

【結論】

今回の研究で我々は NGT、IGT、DM と有意に段階的に低下していくことを明らかにした。さらに膵臓 CT 値は日本人の耐糖能に最も寄与しているインスリン分泌能の指標である I.I. と有意な相関を示した。以上より糖尿病発症早期において膵脂肪化を反映すると思われる膵臓 CT 値の低下がインスリン分泌能低下と耐糖能低下に関係する可能性が示された。

肝臓、骨格筋、心臓などへの異所性脂肪沈着が各臓器の機能障害に関連することが報告されてきている。しかし膵臓への脂肪沈着が β 細胞機能を障害するかどうかはまだ明らかではない。Tushuizen らは $^1\text{H-MRS}$ を用いて膵 β 細胞内脂肪含量を測定し、肥満 2 型糖尿病患者 (BMI 約 30kg/m²) において膵の脂肪化とインスリン分泌能が有意に相関することを示している。これは今回の我々の膵臓 CT 値による検討を支持するものである。

膵ラ氏島は膵全体の約 2% 以下程度しか占めておらず、膵臓の脂肪浸潤による

CT 値の低下は主に β 細胞外の脂肪浸潤を反映しているものと思われる。いくつかのヒト膵臓の病理学的検討では、膵の脂肪浸潤は細胞内よりむしろ細胞外に起こることが報告されている。 β 細胞は膵管近傍より分化するとされており、脂肪浸潤により β 細胞の分化が障害され、インスリン分泌に影響を及ぼしている可能性がある。

脂肪肝患者に糖尿病発症が多いことは以前からよく知られている。今回の我々の研究においても、肝臓 CT 値も NGT、IGT、DM と段階的に低下傾向を示し、NGT/DM 間には有意であった。さらに肝臓 CT 値は I.I. とは有意な相関は示さず、インスリン感受性指標である ISI composite と有意な正相関を示し、肝臓 CT 値はインスリン分泌能よりインスリン抵抗性により密接な関連があることが示された。しかし以前より我々は、日本人の耐糖能異常にはインスリン抵抗性よりインスリン分泌能低下の方が強く寄与している可能性があることを報告している。今回の研究でも耐糖能を示す AUC-G の最も強い寄与因子は ISI composite ではなく I.I. であり、日本人の糖尿病進展機構を考えていく上でも膵臓 CT 値を測定することは意義深い。

今回我々は糖尿病進展における非常に早期の段階から膵臓 CT 値が有意に段階的に低下していくことを示した。さらにこの膵臓 CT 値は日本人の耐糖能の最も強い寄与因子である I.I. と有意な相関を示した。以上より 2 型糖尿病の進展過程において非常に早期の段階から膵への脂肪浸潤が起こり、それによりインスリン分泌が障害され、耐糖能悪化につながる可能性があることが示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2259号	氏 名	横田 一樹
論文題目 Title of Dissertation	Insulin secretion and computed tomography values of pancreas in the early stage of the development of diabetes 糖尿病進展の初期段階におけるインスリン分泌能と膵臓 CT 値の関係の解析		
審査委員 Examiner	主 査 東 健 Chief Examiner 副 査 横野 浩一 Vice-examiner 副 査 木戸 良明 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

2 型糖尿病の発症進展にはインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の関与が指摘されているが、そのメカニズムに関してはまだ十分に解明されていない。剖検症例の検討から、糖尿病患者では膵臓の脂肪化や線維化が高度であるということが以前より報告されていた。また腹部エコー検査を用いた検討でも、膵臓への脂肪浸潤を表すエコー輝度 (echogenisity) の上昇が糖尿病症例に多いという報告がある。近年では膵β細胞内の脂肪含量がβ細胞機能低下に関与しているという報告も認められた。以上より膵臓への脂肪浸潤がβ細胞機能を低下させ、2 型糖尿病の発症に寄与している可能性が考えられた。

CT 検査は腹部臓器の画像診断に広く用いられており、肝臓 CT 値の減衰は脂肪肝の診断に一般臨床でも既に利用されている。しかし膵臓 CT 値と耐糖能障害、さらにはインスリン分泌能、インスリン感受性との関連を検討した報告はほとんどない。

本研究では、各耐糖能段階における膵臓 CT 値を測定し、膵臓 CT 値と耐糖能異常との関連を調査した。また、インスリン分泌能・インスリン感受性と膵臓 CT 値との関連についても検討した。

尿糖陽性・HbA1c 5.6% (NGSP 値) 以上・空腹時血糖 100mg/dl 以上など耐糖能異常が疑われ高砂市民病院を受診した患者を対象に調査を行った。HbA1c (NGSP 値) は HbA1c (JDS 値) +0.4% で算出した。対象は 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) と腹部 CT 検査を同日に行った。OGTT の結果から対象は WHO の診断基準 (1998) により normal glucose tolerance (NGT) 53 例 (空腹時血糖 (FPG) 110mg/dl 未満かつ 2 時間血糖 (2h-PG) 140mg/dl 未満)、impaired glucose tolerance (IGT) 52 例 (FPG 126mg/dl 未満かつ 2h-PG 140mg/dl 以上 200mg/dl 未満)、diabetes mellitus (DM) 62 例 (FPG 126mg/dl 以上および/または 2h-PG 200mg/dl 以上) の 3 群に分けられた。さらにインスリン分泌能を insulinogenic index (I.I.) $[\text{IRI } 30\text{min} - \text{FPI } (\mu\text{U/ml}) / \text{PG } 30\text{min} - \text{FPG } (\text{mg/dl})]$ 、インスリン感受性を ISI composite $[10000 / \text{FPG } (\text{mg/dl}) \times \text{FPI } (\mu\text{U/ml}) \times \text{mean OGTT glucose concentration } (\text{mg/dl}) \times \text{mean OGTT insulin concentration } (\mu\text{U/ml}) 0.5]$ で評価した。

そして腹部 CT 検査で膵頭部 CT 値と膵体尾部 CT 値より平均膵臓 CT 値を求め、3 群間における膵臓 CT 値の関係を Student's t 検定にて比較検討した。全例において膵臓 CT 値と耐糖能および I.I.、ISI composite との関係を単回帰分析・多変量解析にて検討した。

OGTT より得られた NGT、IGT、DM の計 167 例の臨床的特徴を比較したところ、各群間で年齢や BMI に有意差を認めなかった。また飲酒歴、血圧、肝胆道系酵素、コリンエステラーゼ (ChE) に関しても有意差を認めなかった。しかし遊離脂肪酸 (FFA) に関しては NGT より DM で有意に上昇していた。FPG と平均血糖曲線下面積 (mean AUC-G) に関しては NGT、IGT、DM の順に有意に上昇していた。インスリン感受性指標の ISI composite に関しては NGT、IGT、DM の順に低下を示し、NGT/DM、IGT/DM 間で有意差を認めた。インスリン分泌指標の I.I. に関しても NGT、IGT、DM の順に低下を示し、NGT/DM 間で有意であった。また、各群の膵臓 CT 値を比較検討したところ、膵頭部 CT 値、膵体尾部 CT 値ともに NGT、IGT、DM の順に低下傾向を示し、平均膵臓 CT 値は NGT、IGT、DM の順に有意に低下を示した。以上より耐糖能低下に伴い、膵臓 CT 値が順に低下していく可能性が示された。そこで耐糖能を示す mean AUC-G と各因子との単回帰分析・多変量解析を行い、日本人の耐糖能への寄与因子を検討したところ、単回帰分析では mean AUC-G は I.I.、ISI composite、FFA と有意な相関を示した。多変量解析でも I.I. と ISI composite は有意な逆相関を示したが、I.I. が最も強い相関を示していた。そしてさらにこの I.I. に寄与する因子を調査するため、各因子との単回帰分析・多変量解析を行ったところ、単回帰分析では I.I. は BMI、腹囲、TG、HDL、平均膵臓 CT 値と有意な正相関を示した。さらに多変量解析でも I.I. は平均膵臓 CT 値と有意な正相関を示した。

本研究により、糖尿病進展における早期の段階から膵臓 CT 値が有意に段階的に低下していくことが示され、さらにこの膵臓 CT 値は日本人の耐糖能の最も強い寄与因子である I.I. と有意な相関が認められた。したがって、糖尿病の進展過程において早期の段階から膵への脂肪浸潤が起これ、それによりインスリン分泌が障害され、耐糖能悪化につながる可能性があることが示唆された。

本研究は、従来解析されていなかった各耐糖能段階における膵臓 CT 値と耐糖能異常との関連について、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。