Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2024-06-03

Correlation of Serum CPR to Plasma Glucose Ratio with Various Indices of Insulin Secretion and Disease Duration in Type 2 Diabetes

Okuno, Yoko

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2013-03-25

(Date of Publication)
2013-08-05

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲5898

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005898

※ 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

Correlation of Serum CPR to Plasma Glucose Ratio with Various Indices of Insulin Secretion and Disease Duration in Type 2 Diabetes

2型糖尿病患者における血清CPR/血糖値比とインスリン分泌指標および罹病期間との関係

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻
糖尿病・内分泌内科学
（指導教員：清野進教授）

奥野　陽子

Correlation of Serum CPR to Plasma Glucose Ratio with Various Indices of Insulin Secretion and Disease Duration in Type 2 Diabetes

2型糖尿病患者における血清CPR/血糖値比とインスリン分泌指標および罹病期間との関係

【背景・目的】

2型糖尿病患者はインスリン分泌能、インスリン感受性が種々の程度に障害されており、適切な治療法の選択にはこれらの病態評価が不可欠である。血清CPR値は内因性インスリン分泌量の指標として用いられるが、血糖値とインスリン分泌は相互に影響しながら変化するため、血清CPR値単独ではインスリン分泌能も感受性も適切に評価できない。一方、CPR値と、同時に測定した血糖値との比であるCPR index(CPI) が、インスリン治療の適応決定に有用とする報告があるが、その理由は明らかではない。そこで我々はCPIのインスリン分泌指標としての臨床的意義、および罹病期間との関係を明らかにすることを目的に検討を行った。

【対象】

対象は、血糖コントロール目的に神戸大学医学部附属病院糖尿病内分泌内科に入院した2型糖尿病患者で、腎機能障害者、重度の肝機能障害者、インスリン抗体が20%以上、インスリン使用者および、糖尿病性網膜症に対する治療歴のある患者を除いた、121名において検討した。

【方法】

血清CPR値と血糖値との比であるCPR index(CPI)は、入院翌日に早朝空腹時と標準食摂取後2時間において、CPR(ng/ml) / 血糖値(mg/dl) × 100 の計算式を用いて算出した（F-CPI, PP-CPI)。対象者がFPG≦130 mg/dlに達した時点で、経口ブドウ糖負荷試験ならびに、非ブドウ糖インスリン分泌刺激としてグルカゴン負荷試験を施行した。インスリン分泌指標は、経口ブドウ糖負荷試験における、初期分泌指標としてのinsulinogenic index(II) と総インスリン分泌指標としてのΣCPRおよび、グルカゴン負荷試験におけるグルカゴン静注6分後のCPR値(CPR_6)を評価項目とした。インスリン抵抗性指標は、定常状態におけるHOMA-R^{-1}および、経口ブドウ糖負荷後のComposite indexを評価項目とし、F-CPI, PP-CPIとそれぞれの指標との関係を評価した。

患者からは詳細な問診を行い、糖尿病罹病期間を年単位で聴取した。

また眼科受診を行い、網膜症の評価を行った。

【結果】

インスリン分泌指標とCPIの関係においては、F-CPI, PP-CPIはともに、経口ブドウ糖負荷試験の初期分泌指標であるInsulinogenic indexとは弱いが相関を認め($r=0.359$, $p<0.0001$; $r=0.457$, $p<0.0001$)、総インスリン分泌指標であるΣCPRとは強い相関を認めた($r=0.582$, $p<0.0001$;

r=0.635,p<0.0001)。また、F-CPI, PP-CPI はともに、グルカゴン負荷後 6 分 CPR 値(CPR6)とも、それぞれ中等度の相関を認めた (r=0.562, p<0.0001; r=0.484, p<0.0001)。

一方、インスリン抵抗性指標と CPI との関係においては、F-CPI と HOMA-R-1 と間に弱いが有意な相関を認めた (r=-0.373, p<0.0001)。また、F-CPI, PP-CPI はともに、Composite Index と弱いが有意な相関を認めた(r=-0.452, p<0.0001; r=-0.354, p=0.0003)。

CPI と糖尿病の罹病期間との関係においては、PP-CPI が罹病期間と有意な相関をみとめ (r=-0.339, p<0.0001)、さらに PP-CPI は網膜症の進行とともに低下が確認された。

【考察】

近年、CPR index が臨床上有用な指標であるという、文献が散見される。

F-CPI は、経験的にインスリン治療の適応判定に有用であるという、いくつかの報告があり、浅野らは「F-CPI≦0.8 でインスリン治療が必要、かつ≧1.8 でインスリン治療は不要である」とすると、特異度は約 90%となると報告している。我々も 132 人の 2 型糖尿病患者において、同様の検討をしたところ、F-CPI≦1.17 でインスリン治療が必要とすると、感度は 69%, 特異度は 79%と、過去の報告と矛盾しない結果であった。また、ROC curve を用いた検討では、F-CPI よりも PP-CPI の方が、インスリン治療の適応判断に有用な指標であるという報告もある。

一方で、膵β細胞機能という観点においても、CPR index は注目されている。Meier らは、F-CPI が、切除膵標本の膵β細胞面積と相関し、さらに OGTT を施行した際の負荷後 15 分における CPR と同時に測定した血糖値から算出される CPR index は、F-CPI よりも、膵β細胞面積と強く相関していたと報告している。また、PP-CPI が糖尿病の罹病期間とともに低下し、膵β細胞機能 β-cell function の評価に有用な指標であるという報告もある。

以上のように、CPR index に関する報告が増えているものの、なぜ、この simple な指標がインスリン治療の適否判断に有用であるのか、なぜ膵β細胞面積や膵β細胞機能と関係するのかは、明らかにされていない。

我々の結果から、CPR index は F-CPI, PP-CPI ともに、経口ブドウ糖負荷試験におけるインスリン総分泌量や、非ブドウ糖インスリン分泌刺激であるグルカゴン負荷試験におけるインスリンの最大分泌量と、強い相関を認めた。F-CPI は空腹時における基礎状態で得られる指標にも関わらず、2 型糖尿病患者においては負荷後のインスリン分泌能を強く反映することが明らかとなった。

また興味深いことに、分泌指標のみならず、CPI はインスリン感受性指標とも、弱いが相関をみとめ、F-CPI と感受性指標との関係は、PP-CPI と感受性指標との関係より、より強い相関関係を認めた。

今回、CPR index とインスリン分泌との関係を検討することで、CPR index におけるインスリン分泌指標としての意義を明らかにすることができた。なぜ、CPR index が 2 型糖尿病患者におけるインスリン治療選択の基準として、有用であるとされるのか、なぜ CPR index が膵β細胞面積と関係したのかの根拠の一つとなりうる。

さらに、PP-CPI は糖尿病の罹病期間と有意な相関を認めた。2 型糖尿病は、進行性の疾患であり、発症する前からβ細胞機能の低下が始まると考えられており、PP-CPI はβ細胞機能を反映する可能性が考えられる。また、PP-CPI は網膜症の進行とともに低下を認めた。網膜症の進行が高血糖暴露の期間と相関すると言われていることから、PP-CPI と罹病期間との相関関係をさらに裏付ける結果が得られた。一方、F-CPI と罹病期間および、網膜症の程度においては、明らかな相関関係とは言えなかった。

本研究は CPI のインスリン分泌指標としての意義を明らかにし、さらに F-CPI と PP-CPI の特性の違いを明らかにした最初の報告である。

【結語】

F-CPI、PP-CPI とも比較的簡便に測定可能な指標であるが、ブドウ糖刺激や非ブドウ糖刺激におけるインスリン分泌指標と相関を認めるのみならず、抵抗性指標とも弱いが相関を認めることが明らかとなり、臨床上有用な指標であることがわかった。また、進行性の疾患である 2 型糖尿病患者の罹病期間とも相関を認めたことから、耐糖能障害の度合いや進行度を反映する指標であることが明らかとなった。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第2346号	氏　名	奥野　陽子
論文題目 Title of Dissertation	2型糖尿病患者における血清CPR/血糖値比とインスリン分泌指標および罹病期間との関係 Correlation of Serum CPR to Plasma Glucose Ratio with Various Indices of Insulin Secretion and Disease Duration in Type 2 Diabetes		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 副　査 Vice-examiner 副　査 Vice-examiner	木戸　良明 東　健 平田　健一	

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【背景・目的】

２型糖尿病患者はインスリン分泌能、インスリン感受性が種々の程度に障害されており、適切な治療法の選択にはこれらの病態評価が不可欠である。血清 CPR 値は内因性インスリン分泌量の指標として用いられるが、血糖値とインスリン分泌は相互に影響しながら変化するため、血清 CPR 値単独ではインスリン分泌能も感受性も適切に評価できない。一方、CPR 値と、同時に測定した血糖値との比である CPR index(CPI) が、インスリン治療の適応決定に有用とする報告があるが、その理由は明らかではない。本研究では CPI のインスリン分泌指標としての臨床的意義、および罹病期間との関係を明らかにすることを目的としている。

【対象と方法】

対象は、血糖コントロール目的に神戸大学医学部附属病院糖尿病内分泌内科に入院した２型糖尿病患者で、腎機能障害者、重度の肝機能障害者、インスリン抗体が 20%以上、インスリン使用者および、糖尿病性網膜症に対する治療歴のある患者を除いた、121 名において検討している。

血清 CPR 値と血糖値との比である CPR index(CPI)は、入院翌日に早朝空腹時と標準食摂取後２時間において、CPR(ng/ml) / 血糖値(mg/dl) × 100 の計算式を用いて算出している（F-CPI, PP-CPI)。

【結果】

インスリン分泌指標と CPI の関係においては、F-CPI, PP-CPI はともに、経口ブドウ糖負荷試験の初期分泌指標である Insulinogenic index とは弱いが相関を認め($r=0.359$, $p<0.0001$; $r=0.457$, $p<0.0001$)、総インスリン分泌指標であるΣCPR とは強い相関を認めた($r=0.582$, $p<0.0001$; $r=0.635$, $p<0.0001$)。また、F-CPI, PP-CPI はともに、グルカゴン負荷後 6 分 CPR 値(CPR_6)とも、それぞれ中等度の相関を認めた ($r=0.562$, $p<0.0001$; $r=0.484$, $p<0.0001$)。

一方、インスリン抵抗性指標と CPI との関係においては、F-CPI と $HOMA\text{-}R^{-1}$ と間に弱いが有意な相関を認めた（$r=-0.373$, $p<0.0001$）。また、F-CPI, PP-CPI はともに、Composite Index と弱いが有意な相関を認めた($r=-0.452$, $p<0.0001$; $r=-0.354$, $p=0.0003$)。CPI と糖尿病の罹病期間との関係においては、PP-CPI が罹病期間と有意な相関を認め（$r=-0.339$, $p<0.0001$)、さらに PP-CPI は網膜症の進行とともに低下が確認された。

【考察】

本研究の結果から、CPR index は F-CPI, PP-CPI ともに、経口ブドウ糖負荷試験におけるインスリン総分泌量や、非ブドウ糖インスリン分泌刺激であるグルカゴン負荷試験におけるインスリンの最大分泌量と、強い相関を認めた。F-CPI は空腹時における基礎状態で

得られる指標にも関わらず、2 型糖尿病患者においては負荷後のインスリン分泌能を強く反映することが明らかとなった。

また分泌指標のみならず、CPI はインスリン感受性指標とも、弱いが相関を認め、F-CPI と感受性指標との関係は、PP-CPI と感受性指標との関係より、より強い相関関係を認めたことは、興味深い知見である。

今回、CPR index とインスリン分泌との関係を検討することで、CPR index におけるインスリン分泌指標としての意義を明らかにすることができた。まぜ、CPR index が 2 型糖尿病患者におけるインスリン治療選択の基準として、有用であるとされるのか、なぜ CPR index が膵β細胞面積と関係したのかの根拠の一つとなりうる。

本研究から、F-CPI、PP-CPI とも比較的簡便に測定可能な指標であるが、ブドウ糖刺激や非ブドウ糖刺激におけるインスリン分泌指標と相関を認めるのみならず、抵抗性指標とも弱いが相関を認めることが明らかとなり、臨床上有用な指標であることがわかった。また、進行性の疾患である 2 型糖尿病患者の罹病期間とも相関を認めたことから、耐糖能障害の度合いや進行度を反映する指標であることが明らかとなった。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。