糖尿病と chronopharmacology

——厳格な血糖制御とインスリン分泌・作用の改善——

鎌田武信・河盛隆造・山崎義光*

Chronopharmacology in diabetes—improvement in insulin secretion and insulin action by strict glycemic control—

Effects of strict glycemic control on insulin secretion and insulin action were studied in non-insulin dependent diabetics who had acute deterioration of glycemic control.

Strict glycemic control was assessed with one-day operation of artificial endocrine pancreas followed by multiple insulin injections. Insulin doses for maintaining perfect daily glycemic control was comparable to these which was given before achievement of strict glycemic control. Oral glucose tolerance test showed an improvement in insulin secretion after strict glycemic control. Euglycemic hyperinsulinemic clamp test elucidated an recovery of insulin resistance after strict glycemic control.

These results indicated that strict glycemic control could improve both insulin secretory ability and insulin sensitivity in acutely-deteriorated non-insulin dependent diabetics.

Takenobu Kamada・Ryuzo Kawamori・
Yoshimitsu Yamasaki*

key words : strict glycemic control, insulin secretion,
insulin sensitivity, artificial pancreas

治療を行ううえで、種々の薬剤の血中濃度やその作用の日内変動を把握することはきわめて重要であり、近年、その血中濃度の測定方法の確立、生体の受容体の解明とその詳細な解析により、薬剤の chronopharmacology が明らかになってきた。しかし、薬剤の血中濃度や作用の日差変動についての検討はいまだ不十分である。さらに、薬剤による治療を加えたあとの作用の変化についての検討はいまだ充分ではない。

筆者らは、インスリン治療患者に厳格な血糖管

理を導入し、以降のインスリン分泌能および作用の変化を検索した。

対象と方法

(1) 対象

対象は、1986年4月以降当科に入院したインスリン治療を要する糖尿病患者で、重篤な合併症を有さず、標準体重 $\pm 20\%$ 以内の22例である。その内訳は、インスリン依存型糖尿病(IDDM)8例、インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)10例、脾全摘後糖尿病患者1例、未確定例3例である。男/女比は19/3、年齢(mean $\pm$ SD)は 40.5 ± 15.9 (12~67)歳、体重は 53.4 ± 8.5 (41~84)kg、糖尿病歴は 7.8 ± 5.6 年(2週間~20年)であった。

(2) 方法

全症例において入院後5~7日間は、厳格な食事療法(30 kcal/kg 理想体重、ただし成長期の症例は40~45 kcal/kg)と従来の治療法と継続、その後人工膵島による血糖日内変動の制御(AP)を行った。AP開始時の早期空腹時血糖(FBG)を正常範囲内とするために、前夜20時より腹部へ持続皮下インスリン注入(CSII)を行った。CSII時のインスリン注入率はIDDMには1B($B=0.225$ mU/kg/min)、その他の例には0.75 Bとした。朝食前30分からAPによる血糖制御を開始した。APのパラメーターは、 $a=1$, $b=4$, $c=-72$ を用いた。APは夕食後血糖値が120 mg/dl以下となるまでとし、以後はAP時の結果から一定のプロトコル¹⁾に従い基礎・追加インスリン投与量を決定、腹部へのCSIIにより血糖制御を行った。追加量は基礎量の注入に加えて各食前30分に皮下注入した。

AP後2~3日目に血糖日内変動を検索し血糖制御の程度を評価した。また入院時、AP直前、

* First Department of Medicine, Osaka University Medical School, 1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka, 553, Japan 大阪大学医学部一内科学教室

図1 厳格な血糖制御経過中のインスリン需要量および尿中Cペプチド排泄量(平均±SD)

AP時, AP直後, およびインスリン投与量が安定したAP後1~2週間経過時に, インスリン投与量, FBG, 24h-尿中CPR排泄量(U-CPR), 24時間尿糖排泄量を求めた。

このうち7名のインスリン非依存型糖尿病患者において血糖制御前後に, インスリン分泌能の検索のため, 75g経口ブドウ糖負荷を行った。さらに, インスリン感受性の検索のため, 人工膵島を用い, euglycemic hyperinsulinemic clamp²⁾を施行した。制御目標血糖値は95mg/dl, 目標血漿インスリン濃度を最初の90分間は100μU/ml, つぎの90分間は1,000μU/mlとし, ブドウ糖注入率はおおのこの血糖クランプ終了30分間の平均値を求めた。

データはmean±SDで示し, 有意差検定にはt-テストを用いた。

結果

AP時およびAP後の血漿ブドウ糖値(mg/dl)はそれぞれ, 朝食前107±23, 111±31, 朝食後1時間150±25, 121±41, 朝食後2時間136±29, 154±54, 昼食前109±27, 114±44, 昼食後1時間154±28, 144±44, 昼食後2時間121±21, 130±41, 夕食前90±18, 114±41, 夕食後1時間160±32, 157±55, 夕食後2時間141±38, 150±40, 眠前119±29, 130±47, 翌日FBG113±29, 109±25と, AP後にもAP時と有意差のない血糖制御を達成した。

1日インスリン投与量(U/day)は, 入院直後20.8±20.9, AP直前31.1±17.3から, AP時59.1±15.4と有意(P<0.05)に増加, 以後AP直

図2 厳格な血糖制御前後における経口ブドウ糖負荷時の血糖応答および血漿インスリン濃度
○—○: 血糖制御前, ●—●: 血糖制御後(平均±SD)

後48.4±14.2, AP後1~2週間経過後37.7±19.1と段階的に減少した。U-CPR(μg/day)は, 入院直後14.6±14.3, AP直前13.3±11.2から, AP時2.6±3.0と有意(P<0.05)に減少, 以後AP直後5.2±4.4と増加, さらにAP後1~2週間経過後6.3±4.0と有意(P<0.05)に増加した(図1)。FBG, 24時間尿糖排泄量はAP時著明に減少, 以後AP時と同様の値を維持した。

血糖制御前の経口ブドウ糖負荷時, 血糖値は200mg/dl以上と明らかな高血糖を認めたが, 制御後高血糖の是正を認めた。インスリン応答は120分に頂値を示し, 分泌応答の遅延を認めたが, 制御後は60分に頂値を示し, 分泌応答の改善をも認めた(図2)。

血糖クランプ検査時の平均ブドウ糖注入率は制御前, 100μU/mlクランプ時2.5±0.7mg/kg/min, 1,000μU/ml時9.2±1.3mg/kg/minと低インスリン濃度でのインスリン抵抗性を認めた。制

図3 厳格な血糖制御前後における血糖クランプ試験時のブドウ糖注入率

○—○：血糖制御前，●—●：血糖制御後(平均±SD)後(平均±SD)

御後, 100 μ U/ml クランプ時 5.2 ± 0.7 mg/kg/min, 1,000 μ U/ml 時 11.1 ± 1.3 mg/kg/min とインスリン感受性の改善(100 μ U/ml クランプ時のみ $P < 0.01$)を認めた(図3).

旅 游

薬剤のなかでもホルモン製剤は、内因性の分泌が存在する症例に投与する場合、その分泌の日内変動およびその作用の日内変動にも十分な配慮が必要である。

インスリン分泌低下により発症する糖尿病の治療に関しては、インスリン分泌およびその作用の生理的な日内変動の詳細が解明されており、筆者らの開発した人工膵島により内因性インスリン分泌能の欠如、あるいは低下した糖尿病患者において、外来性インスリンを投与することにより血中のインスリン濃度の日内変動を健常人と同様にし、したがって血糖の日内変動を健常人の同等に制御しうることを報告してきた³⁾。

近年、高血糖の持続がインスリン分泌のみならずその作用をも低下させる可能性(glucose toxicity: 図4)が論じられている。筆者らは、人工膵島を用い、厳格な血糖制御を遂行するにより、血糖制御後には血糖制御不良時と同じインスリン注射量で、血糖制御が可能であった。この改善の機序を詳細に解析するために、経口ブドウ糖負荷を行い、インスリン分泌能を検索した。血糖応答は血糖制御後明らかに改善し、Cペプチド濃度で検討した内因性インスリン分泌も、その頂値は血糖制御前に比しほぼ同等であり、内因性インスリン

図 4 インスリン非依存型糖尿病患者におけるインスリン感受性(Y軸)とインスリン分泌能(X軸)

代謝不良持続と厳格な血糖制御の効果

分泌の改善を認めた⁴⁾。また、頂値も経口負荷後 60 分に認め、制御前は 120 分であったことより、分泌応答性も改善すると考えられた。

つぎに、インスリン感受性も血糖制御により改善するか否かを血糖クランプ検査により詳細に検索した。血糖制御前、高濃度の薬理的インスリン濃度に比し、低濃度の生理的インスリン濃度においてインスリン感受性の低下がより著明であった。血糖制御後、低インスリン濃度におけるインスリン感受性が有意に改善し、血糖制御時、インスリン分泌能のみならずインスリン感受性も改善することにより、耐糖能が是正することが明らかとなった。

従来、高インスリンによるインスリン受容体の down regulation が知られていたが、他のホルモン受容体の動態が明らかになり、インスリン受容体と同様の病態も存在することが明らかにされつつある。したがって、今回検討されたインスリンの分泌および作用の動態の変動が他のホルモンに関しても明らかになると考えられる。

文献

- 1) 直 克則：強化インスリン療法導入のための algorithm の作成とその評価。—人工膵島の臨床応用—。大阪大学医学雑誌 42：33-42, 1990.
- 2) Shichiri, M., Kawamori, R., Yamasaki, Y., Kamada, T.: Clinical applications of a bedside-type artificial endocrine pancreas—development and application of the control algorithm—Artif. Organs Today 1: 13-22, 1991.
- 3) Kawamori R., Shichiri, M., Goriya, Y., Yamasaki,

3) Kawamori R., Shichiri, M., Goriya, Y., Yamasaki,

Y., Shigeta, Y., Abe, H. : Importance of insulin secretion based on the rate of change in blood glucose concentration in glucose tolerance, assessed by the artificial beta cell. *Acta Endocrinol.* 87 : 339-351, 1978.

4) Kawamori, R., Bando, K., Yamasaki, Y., Kubota,

M., Watarai, T., Iwama N., Shichiri, M., Kawamori, T. : Fasting plus prandial insulin supplements improve insulin secretory ability in non-insulin dependent diabetics. *Diabetes Care* 12 : 680-685, 1989.