

学位論文

「糖代謝異常の進展と血漿グルカゴン分泌動態の変化の関連について  
の検討」

指導教授名 七里 眞義

申請者氏名 市川 雷師

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 論文要旨

### 背景

1921 年にインスリンが同定されて以降、2 型糖尿病の病態生理はインスリンの作用不足を中心に論じられてきたが、1970 年代以降、2 型糖尿病の病態生理にはグルカゴン分泌過剰も関与していることが指摘されるようになった。しかし、グルカゴンを正確に測定することができず、2 型糖尿病とグルカゴンに関する臨床研究は広く実施されてこなかった。最近グルカゴンを正確に測定できる Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) が確立され、グルカゴンに関する臨床研究が実施できる環境が整った。そこでわれわれは糖代謝異常の進展に伴い、グルカゴン分泌動態がどのように変化するのか日本人を対象に検討することとした。

### 方法

本研究は北里大学、もとみや内科クリニック、群馬大学の共同研究として実施した。20 歳以上の北里大学の教職員、北里大学病院およびもとみや内科クリニックに通院中の患者を対象に 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を実施し、WHO の分類に基づいて対象者を正常 (NGT) 群、境界型 (preDM) 群、糖尿病 (DM) 群に分類し、それぞれの群の血糖値、インスリン、C-ペプチド (CPR)、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) とともにグルカゴンを測定しその分泌動態を検討した。併せてインスリン抵抗性指数、インスリン分泌指数とグルカゴンの関連についても検討した。

### 結果

本研究には 53 名が参加し、NGT25 名、preDM15 名、DM13 名であった。血糖値は有意差をもって NGT 群が最も低く、NGT 群が最も高かった。インスリン、CPR 分泌は類似しており、糖代謝異常を有する群ではこれらはピークを示さず NGT のみピークを有した。GLP-1 は 3 群とも分泌動態は類似し、30 分でピークを示したが 3 群間で有意差はなかった。グルカゴンは糖代謝異常が進展するとともに空腹時グルカゴン値が高くなり、NGT、preDM 群はブドウ糖負荷後早期からグルカゴンが分泌抑制が認められたのに対し、DM 群ではブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴン抑制が認められなかった。空腹時グルカゴン値はインスリン抵抗性指数と、空腹時からブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴン変化はブドウ糖負荷によるインスリン分泌増加と関連を示した。GLP-1 とグルカゴンとの間に関連はみられなかった。対象者個別でグルカゴン分泌を解析すると、糖代謝異常が進展するにつれてブドウ糖負荷 30 分後一過性グルカゴンが増加する症例が増え、NGT3 名 (12%)、preDM4 名 (26.7%)、DM6 名 (46.1%) であった。NGT 群は空腹時グル

カゴン値が概ね 40pg/mL 未満でありブドウ糖負荷後のグルカゴン変動は極めて小さかった。糖代謝異常が進展するにつれ空腹時グルカゴン値が高値を示す症例が増えたが、一方で糖代謝異常を示す症例の中にも空腹時グルカゴン値が低く、ブドウ糖負荷後にグルカゴンが減少するだけでなく、NGT と同様にグルカゴンがほとんど変動しない症例が存在した。

## 考察

糖代謝異常が進展するとともに、空腹時高グルカゴン血症が顕在化し、DM 群ではブドウ糖負荷後早期に本来みとめられるべきグルカゴン抑制が認められない症例が増加することが明らかとなり、糖代謝異常の進展とともにグルカゴン分泌異常が存在することが示唆された。空腹時高グルカゴン血症はインスリン抵抗性と関連し、ブドウ糖負荷後のグルカゴン分泌抑制の欠如はブドウ糖に対するインスリン応答の低下と関連することが示唆されたが、一方で糖代謝異常を有する症例でも正常耐糖能の症例と同様のグルカゴン分泌動態を示す症例が存在し、糖尿病の病態生理はグルカゴン分泌異常が関与する場合と、グルカゴン分泌異常以外の要因が関与している場合とが存在することが示唆された。

## 今後の展望

糖尿病の病態生理にはグルカゴンの分泌異常が関与することが示唆されたが、一方でグルカゴン分泌異常以外の要素が関与する場合があることが示唆され、このことが糖尿病治療薬の臨床効果に差をもたらしている可能性があり、検証すべき課題と考える。本研究は純粋にブドウ糖に対するグルカゴンの反応を検討したものであり、炭水化物、タンパク質、脂質の混合物である通常食物摂取によるグルカゴン変動を検討したものではないため、今後はタンパク質、脂質に対するグルカゴン変動の検証も課題であり、今後これらを明らかにする臨床研究を計画、実行していく方針である。



## 目次

	頁
1. 序論	1
2. 方法	
2-1. 研究対象者	
2-1-1. 研究対象者の募集	4
2-1-2. 研究対象者の適合条件	4
2-1-3. 研究対象からの除外条件	5
2-1-4. 倫理的事項	6
2-2. 75gOGTT	
2-2-1. 75gOGTT 実施要領	7
2-2-2. 糖代謝異常の分類	7
2-3. 評価項目	
2-3-1. 身体計測	8
2-3-2. 血糖値、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、GLP-1 測定	9
2-3-3. インスリン抵抗性指数およびインスリン分泌指数	10
2-4. 統計学的解析	11
3. 結果	
3-1. 研究対象者の臨床的背景	11
3-2. 75gOGTT における血糖値、インスリン、CPR、グルカゴン、GLP-1 の反応	
3-2-1. 血糖値、インスリン、CPR、GLP-1 の経時的変化	12
3-2-2. グルカゴンの経時的変化	13
3-2-3. 空腹時グルカゴンとインスリン抵抗性指数およびインスリン 分泌指数	14
3-3. 対象者個別のブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴン分泌動態	
3-3-1. NGT、preDM、DM 各群の個別のグルカゴン分泌動態	15
3-3-2. 糖代謝異常の進展とブドウ糖負荷後のグルカゴン分泌増加	16
3-3-3. ブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴンの増減とブドウ糖負荷 30 分 後の血糖値、インスリン、CPR、GLP-1 の変化量	16
3-3-4. ブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴンの増減とインスリン抵抗性 指数およびインスリン分泌指数との関連	17

4. 考察	18
5. 今後の展望	23
6. 引用文献	25
7. 図表	33

## 1. 序論

2型糖尿病患者は全世界的に増加の一途をたどっており、1980年から2014年までの間に4倍に増加していることが報告されている<sup>1)</sup>。2型糖尿病は、網膜症による失明、腎症による腎不全、神経障害による疼痛や起立性低血圧による失神などQOLの低下をきたす原因となる<sup>2)</sup>のみならず、虚血性心疾患や脳卒中といった心血管疾患の重要な危険因子<sup>2)</sup>であり、2型糖尿病患者数の増加は心血管合併症を有する患者の増加、さらにはこれら合併症による死亡数の増加につながることから、2型糖尿病患者数の増加をいかに抑制するか、さらに2型糖尿病患者の血糖値を良好に管理し維持することは全世界的課題である。

糖尿病の病態生理の説明は、1921年にバンディングとベストによりインスリンが同定<sup>3)</sup>されて以降、グルコースの利用を促進するインスリンの絶対的、あるいは相対的不足に基づいて展開されてきた。ストレプトゾトシン (STZ) 処理によって膵β細胞破壊を破壊しインスリン分泌を枯渇させた1型糖尿病モデル動物がその実例であったが、1970年代には動物実験や*in vivo*の研究により、2型糖尿病の病態生理にはインスリンの作用低下のみならず、グルカゴン作用の過剰も関与していることも示唆されるようになった (bihormonal-abnormality hypothesis)<sup>4)</sup>。

グルカゴンは主として膵ランゲルハンス島  $\alpha$  細胞において、前駆体であるプログルカゴンからプロセッシングにより生成、分泌される 29 個のアミノ酸からなる一本鎖ペプチドホルモンである (図 1) <sup>5)</sup>。グルカゴンは生体内において最も強力な血糖上昇作用を有しており、肝臓におけるグリコーゲンの分解およびアミノ酸や乳酸などからの糖新生を促進する一方で、インスリンによるグリコーゲン合成および解糖を抑制する。ヒトにおけるグルカゴンの役割は、グルカゴン受容体を介した血液中へのグルコース、遊離脂肪酸の供給といった絶食状態におけるエネルギー源の供給作用と考えられてきた。

最近、グルカゴン受容体ノックアウトマウスでは、STZ 処理によりインスリン分泌を枯渇させても高血糖が誘発されなかったことが示され<sup>6)</sup>、さらにこのマウスにグルカゴン受容体を遺伝子導入すると高血糖が誘発された<sup>7)</sup> という実験的事実が明らかにされ、インスリン依存状態における高血糖はインスリンの欠乏によりもたらされるのではなく、グルカゴン作用によりもたらされることが示され、糖尿病とグルカゴンの密接な関わりが示唆された。

このような事実が明らかにされる一方で、糖尿病とグルカゴンに関する臨床研究はこれまであまり行われてこなかった。その背景には、グルカゴンの測定系の信頼性の問題があり、従来グルカゴン測定に用いられてきた Radio immune

assay (RIA) による測定結果はグルカゴンを正確に測定できていないことが指摘されていた<sup>8) 9)</sup>。最近になり、グルカゴン特異的な 2 抗体法を用いた Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットが発売された。この ELISA キットは質量分析装置によるグルカゴン測定結果と極めて良好な相関を示し<sup>10)</sup>、現在商用で使用可能なグルカゴン測定法のうちで最もグルカゴン測定精度が高く、従来の RIA 法よりもグルカゴン測定精度が高い。このようにグルカゴンが正確、かつ比較的簡便に測定できるようになったことを背景に、われわれは 2 型糖尿病とグルカゴン分泌との関連について検証することを計画した。

2 型糖尿病の病態生理にグルカゴン分泌異常が関与すると仮定すると、血糖値の異常がない健常者と糖代謝異常を有する患者とではグルカゴン分泌動態に相違があるはずであり、健常者と 2 型糖尿病患者のグルカゴン分泌動態の相違を明らかにすることは、2 型糖尿病の病態生理解明の一助になるはずである。最近の報告によると、2 型糖尿病は糖代謝異常がない状態から、境界型糖尿病を経て最終的に糖尿病へ進展することが示されている<sup>11) 12)</sup>。われわれは、20 歳以上の成人を対象に、糖尿病の有無を評価するために用いられる 75g 経口ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) を行い、糖代謝異常なしの正常型、糖尿病型、正常型と糖尿病型の境界型に分類し、糖尿病型と境界型

では健常者のグルカゴン分泌動態とどのように異なっているのかを比較検討することにした。さらに、75gOGTTにおけるグルカゴンと血糖値およびインスリン分泌との関連、グルカゴン分泌に影響することが知られている glucagon like peptide-1 (GLP-1)<sup>13~19)</sup> とグルカゴンとの関連についても検証するとともに、これまで用いられてきたインスリン抵抗性の指標、およびインスリン分泌の指標とグルカゴン分泌動態についても検討を行うことにした。本研究は北里大学医学部内分泌代謝内科学、もとみや内科クリニック、群馬大学生体調節研究所代謝シグナル研究展開センターの共同研究として実施した。

## 2. 方法

### 2-1. 研究対象者

#### 2-1-1. 研究対象者の募集

本研究は、北里大学医学部に勤務する教職員、ならびに北里大学病院、もとみや内科クリニックに通院中の糖代謝異常を有する患者を対象に研究参加者を募集して実施した。

#### 2-1-2. 研究対象者の適合条件

20歳以上の男性、女性いずれも対象とした。本研究の趣旨に同意い



ただけた、健診で糖代謝異常を指摘されていない北里大学医学部教職員を健常者の候補としてリクルートした。

糖尿病の可能性を疑われ、北里大学病院またはもとみや内科クリニックを受診した患者は、境界型、あるいは糖尿病型の候補としてリクルートした。

既に2糖尿病と診断されている患者を対象とする場合は、以下の項目に合致する場合に限り本研究にリクルートした。

①リクルート直前の HbA1c が $\geq 7.5\%$ 、空腹時血糖値 $\geq 140\text{mg/dL}$ 、随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ のいずれにも該当しない。

②口渇、多飲、多尿、夜間尿、体重減少などの糖尿病に典型的な症状がない。

③糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害に代表される糖尿病慢性合併症が顕著でない。

④食事療法、運動療法のみで管理され、糖尿病治療薬（経口薬、インスリン製剤、GLP-1 受容体作動薬）を使用していない。

### 2-1-3. 研究対象からの除外条件

以下の項目に1項目でも合致する場合は研究対象から除外した。

- ①急性疾患の治療中である症例。
- ②悪性腫瘍合併例。
- ③中等度以上の腎機能障害（日本人推定クレアチニンクリアランス  $<60\text{mL/分} \cdot 1.73\text{m}^2$ ）合併例。
- ④AST(GOT)  $>100\text{ IU/dL}$  もしくは ALT (GPT)  $>100\text{ IU/dL}$  のいずれかに該当する肝機能障害合併例。
- ⑤妊婦または妊娠している可能性のある女性。
- ⑥授乳中の女性。
- ⑦本人の意思確認が困難な症例。
- ⑧内分泌疾患合併例。
- ⑨糖代謝異常をきたす副作用が知られている薬剤（ステロイド剤、インターフェロンなど）使用例。
- ⑩糖尿病と診断されている症例では上記 2－1－2 の①～④いずれか一つでも逸脱が認められた場合。

#### 2－1－4．倫理的事項

対象候補者には、本研究への参加に際し、研究参加前に説明同意文書を用いて研究の内容を十分に説明し、同意を得られた場合に研究対象者

とした。研究参加の同意については、研究参加同意書に署名をいただいた。本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会で審査、承認（承認番号 C14-849）を受け、実施要領について University Hospital Medical Information Network Center（UMIN）に公開した（登録番号 UMIN000016133）。

## 2－2．75gOGTT

### 2－2－1．75gOGTT 実施要領（図 2）

75gOGTT は、北里大学病院またはもとみや内科クリニックで実施した。研究対象者には、75gOGTT 実施前日夜から実施日朝にかけて 10 時間以上の食事摂取中止を指示し来院させた。但し、水分の摂取は可とした。来院後、対象者の前腕の皮静脈、あるいは肘正中皮静脈に血液採取用の静脈路を確保した。対象者にトレラン G 225mL（ブドウ糖 75g 相当）を服用させる前に、ブドウ糖負荷前採血を実施し、トレラン G 服用 30、60、90、120 分後にそれぞれ採血を行った。

### 2－2－2．糖代謝異常の分類（図 3）

WHO の分類<sup>2 1)</sup>に基づき、研究対象者の糖代謝の状態を以下のように分類した。

i) 正常型 (normal glucose tolerance : NGT)

負荷前血糖値<110mg/dLかつ負荷 120 分後血糖値<140mg/dLを満たす場合。

ii) 糖尿病型 (diabetes mellitus : DM)

負荷前血糖値 $\geq$ 126mg/dLまたは負荷 120 分後血糖値 $\geq$ 200mg/dLいずれか、あるいは両者に合致する場合。

iii) 境界型 (pre-diabetes mellitus : preDM)

上記 i)、ii) に合致しない場合。

## 2-3. 評価項目

### 2-3-1. 身体計測

研究対象者の身長、体重を測定し、Body mass index (BMI)を算出した。

BMI は  $\text{体重 (kg)} \div \{\text{身長 (m)}\}^2$  の式で算出した。

### 2-3-2. 血糖動態の指標

血糖動態の指標として糖化ヘモグロビン(HbA1c)を high performance liquid chromatography (HPLC) 法 (Automated Glycohemoglobin Analyzer HLC-723G11, Tosoh Bioscience, Tokyo, Japan) で測定した。HbA1c 測定用検体は NaF 採血管に採取した。

### 2-3-2. 血糖値、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン、GLP-1 測定

血糖値は NaF 入り採血管に血液を採取し、Glucose oxidase 法 (Glucose analyzer GA08II, A&T Corporation, Kanagawa, Japan) で測定した。

インスリン、C-ペプチド (C-peptide immunoreactivity : CPR) は血液をプレイン管に採取し、インスリンについては electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA) 法 (Cobas 8000, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) で測定し、CPR は chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) 法 (Presto II, FUJIREBIO INC, Tokyo, Japan) で測定した。グルカゴン、GLP-1 測定用血液検体は、EDTA-2K、プロテアーゼ阻害剤、エステラーゼ阻害剤、dipeptidyl peptidase-4 阻害剤含有の専用採血管 (P-800, Becton, Dickinson and Company, New Jersey, USA) に採取し、速やかに氷冷したのち、20℃の条件で血漿を遠心分離し-80℃で測定までの間冷凍保存した。グルカゴンは ELISA キット (Mercodia, Uppsala, Sweden) を用いて測定した。このグルカゴン ELISA 測定キットの測定間誤差は 7.3~9.4%、測定内誤差は 3.3~5.1% とされている。さらに、グルカゴンに関しては、新規 ELISA キットとの測定結果の比較を行うため、従来の RIA 法 (GL-32k, Merk Millipore

Billerica, Massachusetts, USA) による測定も併せて実施した。GLP-1 (6-36-GLP-1 and 7-36-GLP-1 amide) の測定には、GLP-1ELISA キット (EGLP-35K, Merck Millipore, Billerica, Massachusetts, USA) を用いた。尚、本研究においては、RIA 法で測定したグルカゴン値は ELISA 法で測定したグルカゴン値との比較にのみ用いることとし、他の項目との関連についての検討には用いないこととした。

### 2-3-3. インスリン抵抗性指数およびインスリン分泌指標

インスリン抵抗性の指標として、75gOGTT における血糖値およびインスリンで算出可能な homeostasis model assessment - insulin resistance (HOMA-IR<sup>2 2)</sup>)、Matsuda index<sup>2 3)</sup> を算出し、インスリン分泌指数として同様に insulinogenic index<sup>2 4)</sup>、HOMA- $\beta$ <sup>2 2)</sup>、oral disposition index (oral DI) をそれぞれ算出した。oral DI については以下の計算式で算出した。

$$Oral DI = Matsuda index \times AUC_{ins}/AUC_{PG}$$

75gOGTT における血糖値の area under the curve (AUC) を AUC<sub>PG</sub> と定義し、同様にインスリンの AUC を AUC<sub>ins</sub> と定義した。それぞれの AUC は台形法を用いて算出した<sup>2 5)</sup>。



## 2-4. 統計学的解析

NGT、preDM、DM の 3 群間の比較には one way ANOVA もしくはカイ二乗検定を使用し、one way ANOVA で統計学的有意性が認められた場合には、Tukey's honestly significant difference test を用いて各群間の差を比較した。本研究の統計学的処理には JMP software ver.10 (SAS Institute Inc., Tokyo, Japan)

## 3. 結果

### 3-1. 研究対象者の臨床的背景

本研究に参加した対象者は、NGT25 人、preDM15 人、DM13 人の計 53 人であり、各群の平均年齢はそれぞれ  $36.7 \pm 14.6$ 、 $54.1 \pm 11.5$ 、 $60.8 \pm 4.6$  歳で NGT 群は preDM 群、DM 群に比し有意に若かった ( $p < 0.01$ )。各群の女性率は NGT 群 13 人 (52.0%)、preDM 群 7 人 (46.7%)、DM 群 4 人 (30.8%) ( $p = 0.45$ )、BMI は NGT 群  $22.6 \pm 6.7$ 、preDM 群  $26.9 \pm 7.6$ 、DM 群  $25.1 \pm 3.8$  ( $p = 0.12$ ) であり、男女比、BMI に有意差はなかったが、HbA1c は NGT 群  $5.5 \pm 0.3$ 、preDM 群  $6.1 \pm 0.3$ 、DM 群  $6.4 \pm 0.2\%$  であり preDM 群と DM 群は NGT 群に比して有意に高かった ( $p < 0.01$ )。インスリン抵抗性指数

については、HOMA-IR が NGT 群  $1.4 \pm 1.2$ 、preDM 群  $2.2 \pm 1.0$ 、DM 群  $2.4 \pm 2.5$  ( $p = 0.05$ ) と NGT 群が他の 2 群に比して低い傾向を示し、Matsuda index は NGT 群  $7.5 \pm 3.4$ 、preDM 群  $3.8 \pm 1.3$ 、DM 群  $4.9 \pm 3.3$  と preDM 群であり DM 群が NGT 群に比べて有意に低値を示した ( $p < 0.01$ )。一方、インスリン分泌指数については、NGT 群、preDM 群、DM 群において HOMA- $\beta$  が  $91.8 \pm 64.6$ 、 $87.4 \pm 57.0$ 、 $56.7 \pm 37.6$  ( $p = 0.19$ )、insulinogenic index が  $1.0 \pm 1.2$ 、 $0.6 \pm 0.4$ 、 $0.3 \pm 0.4$  ( $p = 0.06$ ) といずれも NGT 群、preDM 群、DM 群の順に低下していたものの統計学的有意差はなく、oral DI は NGT 群  $2.1 \pm 0.9$ 、preDM 群  $1.2 \pm 0.3$ 、DM 群  $0.6 \pm 0.2$  であり DM 群は NGT 群、preDM 群いずれよりも有意に低く、preDM 群も NGT 群に比べて有意に低かった ( $p < 0.01$ )。

### 3-2. 75gOGTT における血糖値、インスリン、CPR、グルカゴン、GLP-1 の反応

#### 3-2-1. 血糖値、インスリン、CPR、GLP-1 の経時的変化 (表 1)

血糖値は負荷前から 120 分後までの全測定点において、DM 群が最も高値を、NGT が最も低値を示し、いずれの測定点においても 3 群間で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。血糖値のピークは NGT 群が 30 分後で最も早く、糖

代謝異常の進展に伴い血糖値のピークは遅れていた。インスリンは、NGT 群のみブドウ糖負荷 30 分後にピークがみられたが、preDM 群、DM 群ではインスリンのピークは見られず、ブドウ糖負荷後継続して上昇した。CPR は NGT 群、preDM 群、DM 群ともブドウ糖負荷後インスリンと同様の分泌動態を示した。GLP-1 はすべての群においてブドウ糖負荷 30 分後に最も上昇して頂値を示したのちに低下しており、いずれの群もブドウ糖負荷後の GLP-1 の分泌動態は類似していた。ブドウ糖負荷 30 分後の GLP-1 上昇幅は DM 群で最も大きかったが、NGT 群、preDM 群との間に統計学的有意差はみられなかった。また、ブドウ糖負荷前および負荷 60 分以降の GLP-1 についても、3 群間で有意差はみられなかった。

### 3-2-2. グルカゴンの経時的変化（表 1）

グルカゴン分泌動態については、ELISA 法でのグルカゴン測定結果と、従来の RIA 法のグルカゴン測定結果とは全く異なっていた。RIA 法によるグルカゴン測定結果では、ブドウ糖負荷後のグルカゴン分泌動態は NGT 群、preDM 群、DM 群でほとんど変わらず、それぞれの測定点におけるグルカゴン値も 3 群間で有意差がなかったのに対し、ELISA 法によるグルカゴン測定結果は、すべての群で RIA 法と比較して値が低く、NGT 群、preDM

群、DM 群の間でグルカゴン分泌動態に差がみられた。ELISA 法では空腹時のグルカゴンは DM 群、preDM 群、NGT 群の順に高く、DM 群、preDM 群のグルカゴンはそれぞれ NGT 群の 2 倍、1.7 倍であった。さらに、NGT 群、preDM 群ではブドウ糖負荷後にグルカゴン分泌が減少しているのに対し、DM 群ではブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴン分泌が一過性に上昇してから減少に転じていた。ELISA 法におけるグルカゴン測定では、ブドウ糖負荷前、30 分から 90 分後までの各測定点で NGT 群と DM 群の間に統計学的有意差を認め、負荷 30 分から 90 分後にかけて preDM 群と DM 群との間に統計学的有意差を認めた。

### 3-2-3. 空腹時グルカゴンとインスリン抵抗性指数およびインスリン分泌指数

空腹時グルカゴンとインスリン抵抗性指数を、NGT、preDM、DM 群に分けず、研究対象者全例で検討した。空腹時グルカゴンと HOMA-IR との間に有意な正の相関 ( $r^2 = 0.1680$ 、 $p = 0.0162$ ) を、Matsuda index との間には有意な負の相関 ( $r^2 = 0.1704$ 、 $p = 0.0019$ ) を認めた。また、対象者を NGT、preDM、DM の各群に分けて検討すると、空腹時グルカゴンは HOMA-IR および Matsuda index と相関関係を示さなかった。一方、空腹

時グルカゴンとインスリン分泌指数については、対象者全例で検討すると、Oral DI とのみ弱い負の相関 ( $r^2 = 0.1081$ 、 $p = 0.0162$ ) がみられたが、HOMA- $\beta$  および Insulinogenic index との間には相関関係はみられなかった。また NGT、preDM、DM 群に分けて検討すると、いずれのインスリン分泌指数も空腹時グルカゴンと相関関係を示さなかった。

### 3-3. 対象者個別のブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴン分泌動態

#### 3-3-1. NGT、preDM、DM 各群の個別のグルカゴン分泌動態 (図 4)

表 1 に示した通り、DM 群のグルカゴン分泌量がブドウ糖負荷 30 分後に増えていたため、NGT、preDM、DM 群の対象者個別のブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴン分泌量の変化を比較した。NGT 群のグルカゴン値はほぼ全例で空腹時から概ね 40pg/mL 以下の極めて狭い範囲に収まっており、ほぼ全例でブドウ糖負荷後にグルカゴンが減少していただけでなく、グルカゴン分泌量の変動は極めて小さかった (図 4 A)。preDM 群、DM 群では空腹時にグルカゴンが高値を示す症例が増え、preDM 群と比較して DM 群で空腹時グルカゴン値が高値を示す症例が多かった (図 4 B、C)。さらに、ブドウ糖負荷によるグルカゴン値の変動幅も NGT 群に比べて大きくなるとともに、ブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴン値が増加する症例が増えた (図

4 B、C)。糖代謝異常の進展とともにブドウ糖負荷に対するグルカゴン分泌が増加する症例が多くなることが示唆された一方、preDM 群、DM 群にも NGT 群と同様に空腹時グルカゴン値が低く、ブドウ糖負荷後にグルカゴンが低下する症例が存在した。

### 3-3-2. 糖代謝異常の進展とブドウ糖負荷後のグルカゴン分泌増加 (図 5)

NGT、preDM、DM 各群において、ブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴン分泌が減少する例と増加する例とが認められたため、それぞれの群においてブドウ糖負荷後にグルカゴンが増加した症例数を比較した。ブドウ糖負荷後にグルカゴンが増加したのは NGT 群 3 例 (12.0%)、preDM 群 4 例 (26.4%)、DM 群 6 例 (46.1%) であり、糖代謝異常の進展に伴い、ブドウ糖負荷によりグルカゴン増加を示す症例が増えた。

### 3-3-3. ブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴンの増減とブドウ糖負荷 30 分後の血糖値、インスリン、CPR、GLP-1 の変化量 (表 2)

今回の対象者 53 例を、ブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴンが増えた群 (グルカゴン増加群) と減少した群 (グルカゴン減少群) の 2 群に分け、ブドウ糖負荷 30 分後の血糖値変化量 ( $\Delta$ PG(0-30))、インスリン変化量



( $\Delta$  insulin(30-0))、CPR 変化量 ( $\Delta$  CPR(30-0))、GLP-1 変化量 ( $\Delta$  GLP-1(30-0)) に 2 群間で差があるかどうか検討した。 $\Delta$  PG(0-30)と ( $\Delta$  GLP-1(30-0))については、グルカゴン増加群とグルカゴン減少群との間に有意差は見られなかったが、 $\Delta$  insulin(30-0)と  $\Delta$  CPR(30-0)については、グルカゴン増加群がグルカゴン減少群に比べ有意に低値を示した。

#### 3-3-4. ブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴンの増減とインスリン抵抗性指数およびインスリン分泌指標との関連 (表 2)

3-3-3 と同様に、グルカゴン増加群とグルカゴン減少群との間で、HOMA-IR、Matsuda index、および HOMA- $\beta$ 、insulinogenic index、oral DI について比較すると、グルカゴン増加群がグルカゴン減少群に比べ oral DI が有意に低かったが、その他の指標では有意差を認めなかった。

#### 3-3-4. 空腹時の高グルカゴン血漿の有無と空腹時血糖値、インスリン、CPR、GLP-1 の関連 (図 6)

図 4 に示す通り、糖代謝異常の悪化とともに空腹時のグルカゴンが高値を示す症例が増加していたため、今回の研究対象者 53 例を空腹時グルカゴン値  $<40\text{pg/mL}$  未満群 (L-GL) と  $\geq 40\text{pg/mL}$  群 (H-GL) 群の 2 群に分け、空腹時グルカゴン値と空腹時の血糖値、インスリン、CPR、GLP-1

との関連を検討した。H-GL 群は空腹時血糖値が L-GL 群と比較して有意に高く（図 6 A）、空腹時インスリンと CPR についても H-GL 群が L-GL 群に比べて有意に高かった（図 6 B、C）。空腹時 GLP-1 については、H-GL 群と L-GL 群とで有意差はなかった（図 6 D）。併せて、インスリン抵抗性指数、およびインスリン分泌指数についても H-GL 群と L-GL 群とで比較してみたが、いずれの指標も両群間で有意差を認めなかった（図表なし）。

#### 4. 考察

これまで血漿グルカゴンの測定は長らく RIA 法で行われてきた。最も新しい RIA 法ではグルカゴンの C 末端および N 末端それぞれに対する特異的抗体を用いた 2 抗体法で実施されてきたが、その測定結果の信頼性には問題があることが指摘されていた<sup>8)、9)</sup>。新規の ELISA 法によるグルカゴン法は、ヒト血漿対象としてグルカゴンを測定した結果が、同じ血漿を用いた質量分析法によるグルカゴン測定結果と極めて良好な相関を示し、極めて信頼性が高いことが示されている<sup>10)</sup>。事実、本研究においても、表 1 に示す通り、RIA 法で測定したグルカゴン値は ELISA 法に比べておよそ 2 倍高く、さらに NGT、preDM、DM

各群のブドウ糖負荷前後のグルカゴン分泌量、分泌動態にはほとんど差を認めなかった。このことは、従来 RIA 法で用いられていたグルカゴンに対する抗体の特異性が低く、図 1 に示すプログルカゴン由来のグルカゴン関連ペプチドと交叉反応を示しているためと考えられ、グルカゴン以外のペプチドもグルカゴンとして測定していることが原因と考えられる。

新規 ELISA 法によるグルカゴン測定法を用いた 75gOGTT 実施者を対象とする臨床研究としては、欧米の白人を対象とした報告があり<sup>26)</sup>、それによると 2 型糖尿病患者の空腹時グルカゴン値は正常対照者に比べ 1.3 倍高く、さらに 2 型糖尿病患者ではブドウ糖負荷早期のグルカゴン分泌増加が認められたのに対し、正常対照者ではブドウ糖負荷直後からグルカゴン分泌が抑制されたことが報告されている。今回のわれわれの検討でも、preDM 群の空腹時グルカゴンは統計学的有意差を認めなかったものの NGT 群の 1.7 倍高く、DM 群の空腹時グルカゴンは統計学的有意差をもって NGT 群の 2 倍高かった（表 1）。さらに、NGT 群と preDM 群ではブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴン分泌が減少していたのに対し、DM 群ではブドウ糖負荷後にグルカゴン分泌の増加がみられた。このことから、日本人 2 型糖尿病についても、欧米白人と同様に糖代謝異常が進展するとともにグルカゴン分泌に異常が生じていることが示唆された。本研究は軽

度の糖代謝異常（軽度の糖尿病含む）を有する患者と正常対照者を比較したものであるが、空腹時の血糖値には明らかな差が認められている一方で、空腹時のインスリンおよび CPR には有意差が認められなかった。このことは空腹時における NGT、preDM、DM 群の血糖値の差が、空腹時のグルカゴン過剰分泌に起因する肝からの過剰な糖放出によってもたらされている可能性を示唆していると考えられる。さらに、インスリン抵抗性指数である HOMA-IR と Matsuda index と空腹時のグルカゴン値との間には有意な相関がみられ、空腹時のグルカゴンが高い群ではグルカゴンが低い群と比べインスリンと CPR が有意に高値であり（表 2）、軽症 2 型糖尿病と境界型糖尿病に認められるインスリン抵抗性の形成には、空腹時のグルカゴン過剰分泌が関与していることが示唆された。GLP-1 はグルカゴン分泌に影響することが報告されているが<sup>13) - 19)</sup>、空腹時の GLP-1 はインスリン、CPR と同様 3 群間に有意差はみられず（表 1）、今回の検討において GLP-1 は空腹時のグルカゴン分泌動態に影響していないと考えられ、軽度の糖代謝異常では空腹における GLP-1 はグルカゴン分泌に関与しない可能性が示唆された。

ブドウ糖経口摂取による刺激後、DM 群ではグルカゴン分泌量が増え、NGT 群、preDM 群ではブドウ糖負荷によりグルカゴン分泌が減っており、グルカゴ

ン分泌動態が NGT と preDM 群と比べ DM 群で異なっていることは興味深い。

このことは、本来ブドウ糖の摂取後に抑制されるグルカゴン分泌が、糖代謝異常が進展し糖尿病の状況にまで至ると、グルカゴン分泌を制御する機構が破綻しグルカゴン分泌を抑制できなくなっていることを示唆するものと考えられる。

そして、このグルカゴン分泌の制御には、ブドウ糖摂取により増加するインスリン分泌が関与していることが示唆された。本研究では、従来から指摘されている通り、糖代謝異常の進展とともに当初はインスリン分泌増加による代償で維持されていた血糖値が、インスリン分泌が低下することで代償しきれなくなり、結果としてブドウ糖負荷後の血糖値上昇が惹起されたことが示されているが(表1)、インスリン分泌指標である HOMA- $\beta$ 、insulinogenic index、oral DI は糖代謝異常が進展するほど低下していた。今回ブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴンが増加した群では、グルカゴンが減少した群に比べ有意にインスリンと CPR の分泌量が少なく、HOMA- $\beta$ 、insulinogenic index では有意差を認めなかったものの、oral DI はグルカゴン増加群で有意に低かった(表2)。これらの結果は、ブドウ糖の経口摂取後のグルカゴン分泌制御にインスリンが関与していることを示唆しているものと考えられた。一方、グルカゴン分泌に関与するとされている GLP-1 については、ブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴンが増加



した群と減少した群とで、ブドウ糖負荷前から 30 分後の GLP-1 の変化量を比較したが、両群間で有意差はみられず、空腹時のグルカゴン分泌への関与と同様、本研究においてブドウ糖負荷後の GLP-1 増加はグルカゴン分泌量に影響していないことが示された。

本研究では 75gOGTT で糖尿病型を示す群において、空腹時の高グルカゴン血漿とブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴンが増加する“奇異反応”が認められ、グルカゴン分泌異常が糖代謝異常の病態生理に関わっていることが示唆された。しかし、対象者を個別で解析してみると、75gOGTT で糖尿病型を示す対象者全例が空腹時の高グルカゴン血症やブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴン分泌増加を示しているわけではなく、境界型や糖尿病型を示す対象者でも空腹時の高グルカゴン血症を示さない例が存在し（図 4）、また約半数ではブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴン分泌が抑制されていた（図 5）ということから、2 型糖尿病の成因にグルカゴン以外の要素が大きく関与している症例が存在する可能性が示唆された。さらに、75gOGTT で正常型を示す対象者の中にもブドウ糖摂取後にグルカゴンが増加する例が存在しており、このような例が糖尿病に進展しやすいのかどうかについても検討する余地があると考えられる。但し、75gOGTT で正常型を示す症例は、空腹時の高グルカゴン血症は示さず、ブドウ糖負荷に対



するグルカゴンの変動も極めて小さいことが示され、正常耐糖能におけるグルカゴン分泌はブドウ糖負荷ではほとんど変化しないことが明らかとなった。

今回の検討により、われわれは日本人において糖代謝異常が進展し正常から軽度の糖尿病の状態に至るに従い、空腹時グルカゴンが上昇すること、ブドウ糖負荷後に一過性にグルカゴンが増加することを明らかにし、空腹時高グルカゴン血症はインスリン抵抗性と、ブドウ糖負荷後の一過性グルカゴン増加はインスリン分泌低下と関連していることを見出した。また、75gOGTTで境界型や糖尿病型を示す症例においても、そのすべてが空腹時高グルカゴン血症やブドウ糖負荷後の一過性グルカゴン増加を示すわけではなく、75gOGTTで正常型を示す症例と同様空腹時からグルカゴンが低く、ブドウ糖負荷でもグルカゴン分泌にほとんど変動がみられない症例が存在することも明らかにした。75gOGTTで糖代謝異常を示す症例におけるグルカゴン分泌動態の違いが何によってもたらされているのかは今後明らかにすべき課題である。

## 5. 今後の展望

新たな ELISA 法を用いたグルカゴンに関する臨床研究はまだ多くはない。本研究では軽症 2 型糖尿病患者において、必ずしもブドウ糖に対するグルカゴン

分泌制御の異常や、空腹時の高グルカゴン血症が存在するとは限らないことが示され、2型糖尿病の病態生理がグルカゴンの分泌異常だけで成立しているわけではないことが明らかとなった。そしてこのことは、実臨床で使用可能な糖尿病治療薬の血糖改善効果が個々の2型糖尿病患者で異なる可能性があることを示唆しているものと考ええる。事実、2型糖尿病治療薬として使用されている dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 阻害薬)は、グルカゴンの分泌を抑制して2型糖尿病患者の血糖管理を改善させることが報告されている<sup>27) - 32)</sup>が、実臨床において DPP-4 阻害薬を投与しても血糖管理が大きく改善しない症例が存在する。また、同様に GLP-1 受容体作動薬についても、奏効する例とそうでない症例があることが指摘され、GLP-1 受容体作動薬が奏効する要素について検討がなされているが、グルカゴンが GLP-1 受容体作動薬の有効性に影響するかどうかについては検討されていない<sup>33)</sup>。2型糖尿病治療薬の有効性の相違については、対象患者のグルカゴン分泌動態の違いによってもたらされている可能性があり、今後解明すべき課題であると考えられ、われわれは2型糖尿病患者を対象とした臨床研究を計画、実施している。また、今回の研究では純粋にブドウ糖経口摂取に対するグルカゴンの反応を検討したものであったが、日常的にわれわれが摂取する食事は、炭水化物、タンパク質、脂質の混合物であり、

今回のブドウ糖刺激のみのグルカゴン分泌動態の解析がヒトのグルカゴン分泌動態の全てを反映しているものとは考えられず、今後はこれらの栄養素に対するグルカゴン分泌動態の解析も必要であると考え、こちらの臨床課題についても臨床研究を計画、実施中である。今後われわれはグルカゴンと糖尿病の関連について様々な観点から検討を行い、将来の新たな糖尿病診療の展開に有用となりうるグルカゴンに関する臨床的エビデンスの構築を行うべく引き続き臨床研究を計画していく方針である。

## 6. 引用文献

1) NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980:

A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet 2016; 387:1513-30.

2) 2. 糖尿病治療の目標と指針. 糖尿病診療ガイドライン 2016. 日本糖尿病

学会編・著, 南山堂, 東京, 2016, pp23-35.

3) Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin

Med 1922; 7: 251-66.

4) Unger RH, Orci L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of

diabetes mellitus. Lancet 1975; 1:14-16.

- 5 ) Habener JF, Timothy JK: Chapter 11 Glucagon and glucagon-like peptides. Joslin's Diabetes Mellitus 14<sup>th</sup> ed, Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, Lippincott Williams & Wilkins, Boston, pp180-193.
- 6 ) Lee Y, Wang MY, Du XQ<sup>2</sup>, Charron MJ, Unger RH. Glucagon Receptor Knockout Prevents Insulin-Deficient Type 1 Diabetes in Mice. Diabetes 2011; 60: 391-7.
- 7 ) Lee Y, Berglund ED, Yu X, Wang MY, Evans MR, Scherer PE, et al. Hyperglycemia in rodent models of type 2 diabetes requires insulin-resistant alpha cells. PNAS 2014; 111: 13217-22.
- 8 ) Wewer-Albrechtsen NJ, Hartmann B, Veedfald S, Windelov JA, Plamboeck A, Bojsen-Mølleret KN, et al. Hyperglucagonaemia analysed by glucagon sandwich elisa: Nonspecific interference or truly elevated levels? Diabetologia 2014; 57: 1919-26.
- 9 ) Bak MJ, Albrechtsen NW, Pedersen J, Hartmann B, Christensen M, Vilsbøll T, et al. Specificity and sensitivity of commercially available

assays for glucagon and oxyntomodulin measurement in humans. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 529-38.

- 1 0 ) Miyachi A, Kobayashi M, Mieno E, Goto M, Furusawa K, Inagaki T, et al. (2017) Accurate analytical method for human plasma glucagon levels using liquid chromatography-high resolution mass spectrometry: Comparison with commercially available immunoassays. *Anal Bioanal Chem* 2017; 409: 5911-18.
- 1 1 ) Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: An analysis from the whitehall II study. *Lancet* 2009; 373: 2215-21.
- 1 2 ) Mason CC, Hanson RL, Knowler WC. Progression to type 2 diabetes characterized by moderate then rapid glucose increases. *Diabetes* 2007; 56: 2054-61.
- 1 3 ) Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man. *Metabolism* 1994; 43: 104-8.

- 1 4) Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual  $\beta$ -cell function. *Diabetes* 2011; 60:1599-607.
- 1 5) Orskov C, Holst JJ, Nielsen OV. Effect of truncated glucagon-like peptide-1 [proglucagon-(78-107) amide] on endocrine secretion from pig pancreas, antrum, and nonantral stomach. *Endocrinology* 1988; 123: 2009-13.
- 1 6) Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept* 2003; 114: 115-21.
- 1 7) Hare KJ, Knop FK, Asmar M, Madsbad S, Deacon CF, Holst JJ, et al. Preserved inhibitory potency of glp-1 on glucagon secretion in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4679-87.
- 1 8) Lund A, Vilsboll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. The separate and combined impact of the intestinal hormones, GIP, GLP-1, and GLP-2, on glucagon secretion in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol*



Metab 2011; 300: E1038-46.

- 1 9) Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. Diabetologia 2002; 45: 1111-19.
- 2 0) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Niita K, et al. Revised equations for estimated gfr from serum creatinine in japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-992.
- 2 1) World Health Organization: Report of WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999.
- 2 2) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 412-9.
- 2 3) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from

- oral glucose tolerance testing: Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-70.
- 2 4 ) Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma Y, Kajinuma H, Kazuya K, et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1984; 26: 44-9.
- 2 5 ) Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990; 300: 230-5.
- 2 6 ) Faerch K, Vistisen D, Pacini G, Torekov SS, Johansen NB, Witte DR, et al. Insulin resistance is accompanied by increased fasting glucagon and delayed glucagon suppression in individuals with normal and impaired glucose regulation. *Diabetes* 2016; 65: 3473-81.
- 2 7 ) Murai K, Katsuno T, Miyagawa J, Matsuo T, Ochi F, Tokuda M, et al. Very short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on the secretion of insulin, glucagon, and incretin hormones in japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Analysis of meal tolerance test data. *Drugs R D* 2014; 14: 301-8.
- 2 8 ) Zhang Y, Chi J, Wang W, Hong J, Gu W, Wang B, et al. Different effects

of two dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glimepiride on beta-cell function in a newly designed two-step hyperglycemic clamp. *J Diabetes* 2015; 7: 213-21.

2 9 ) Foley JE, Ligueros-Saylan M, He YL, Holst JJ, Deacon CF, Dunning BE, et al. Effect of vildagliptin on glucagon concentration during meals in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2008; 40: 727-30.

3 0 ) Ahren B, Schweizer A, Dejager S, Dunning BE, Nilsson PM, Persson M, et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1236-43.

3 1 ) Sjostrand M, Iqbal N, Lu J, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycemic control by modulating postprandial glucagon and c-peptide levels in chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 185-91.

3 2 ) Zhang Y, Wu M, Htun W, Dong EW, Mauvais-Jarvis F, Fonseca VA, et al. Differential effects of linagliptin on the function of human islets

isolated from non-diabetic and diabetic donors. *Sci Rep* 2017; 7: 7964.

3 3) Monami M, Dicembrini I, Nreu B, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E.

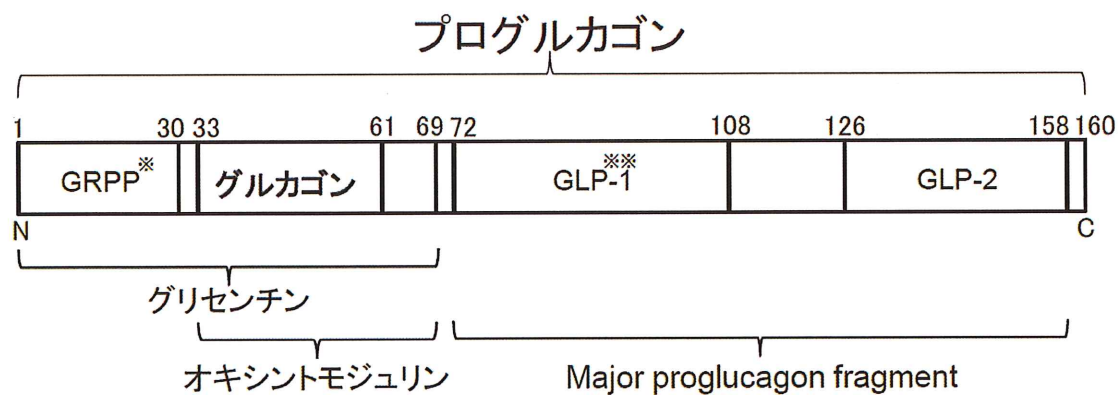
Predictors of response to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A

meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials.

*Acta Diabetol* 2017; 54: 1101-14.

## 7. 図表

図1. グルカゴン関連ペプチド<sup>5)</sup>



※ GRPP: glicentin-related pancreatic peptide

※※ GLP: glucagon-like peptide

図2. 75gOGTT 実施要領

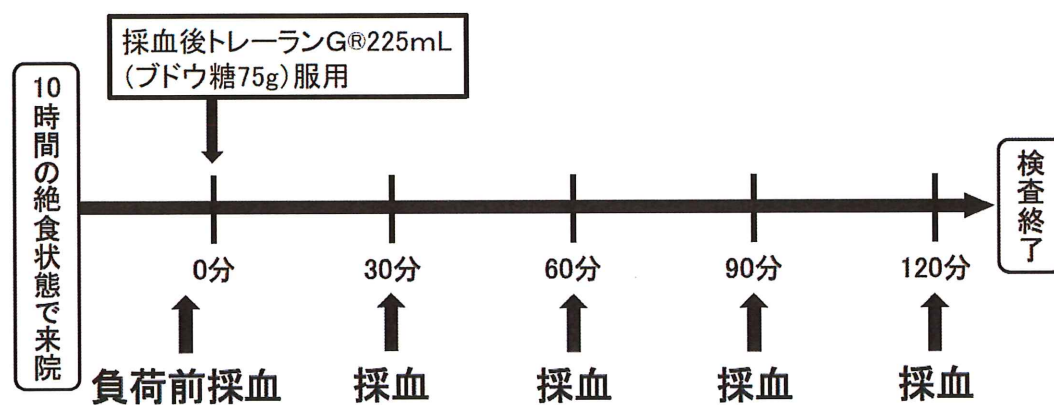


図3. 75gOGTTによる糖代謝異常の分類<sup>2,1)</sup>

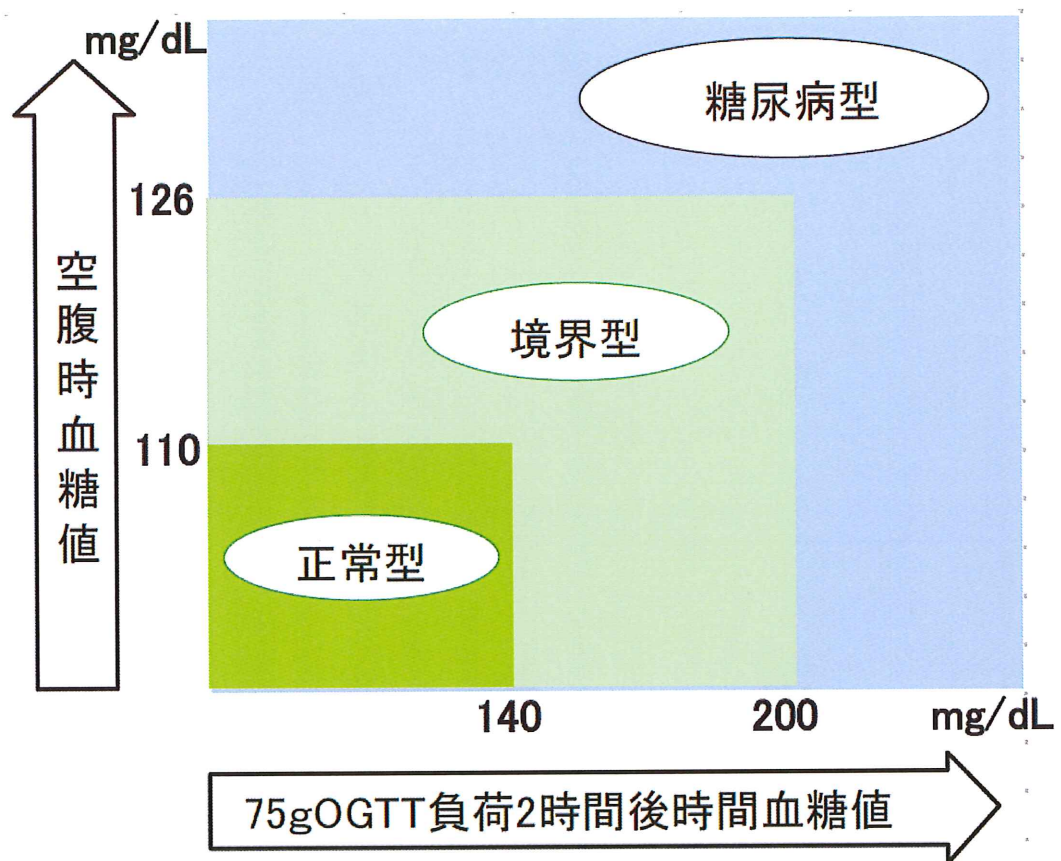




表 1. 75gGOTT における血糖値、インスリン、CPR、GLP-1、グルカゴンの経

時的推移

		0分	30分	60分	90分	120分
血糖値 (mg/dL)	NGT	90±2	143±4	135±7	121±4	111±3
	preDM	102±3	172±7 <sup>†</sup>	201±8 <sup>†</sup>	191±6 <sup>†</sup>	173±6 <sup>†</sup>
	DM	118±4	206±9 <sup>†‡</sup>	261±15 <sup>†‡</sup>	268±17 <sup>†‡</sup>	253±11 <sup>†‡</sup>
インスリン (μU/mL)	NGT	6.4±0.9	52.1±7.2	53.5±7.8	39.3±4.2	34.9±4.8
	preDM	8.7±1.1	48.7±9.9	66.3±8.9	82.0±13.4 <sup>†</sup>	86.8±10.8 <sup>†</sup>
	DM	8.4±1.6	29.4±7.5	37.9±7.6	52.7±11.1	56.2±13.1
CPR (ng/mL)	NGT	1.3±0.1	5.1±0.4	6.1±0.4	5.8±0.5	5.1±0.4
	preDM	1.8±0.2	4.7±0.6	6.9±0.6	8.9±0.7 <sup>†</sup>	9.7±0.6 <sup>†</sup>
	DM	1.8±0.2	3.5±0.6	4.9±0.6	6.4±0.7 <sup>‡</sup>	7.3±0.6 <sup>†‡</sup>
GLP-1 (pg/mL)	NGT	6.1±3.1	15.4±3.4	13.1±3.2	11.3±3.0	12.3±3.0
	preDM	5.6±2.8	16.7±3.8	14.0±4.7	11.6±3.1	12.1±3.5
	DM	2.7±1.2	20.1±7.5	11.0±2.7	7.8±2.2	7.5±1.6
グルカゴン (ELISA) (pg/mL)	NGT	22.6±2.7	13.8±1.6	12.3±1.9	11.6±1.1	12.9±1.3
	preDM	34.4±5.6	27.1±4.7	17.2±2.9	13.7±2.4	13.1±2.3
	DM	44.1±6.9 <sup>†</sup>	45.1±8.8 <sup>†‡</sup>	30.5±5.8 <sup>†‡</sup>	23.5±4.6 <sup>†‡</sup>	12.3±3.2
グルカゴン (RIA) (pg/mL)	NGT	75.9±3.5	58.4±3.5	58.4±3.6	51.2±2.7	68.7±2.9
	preDM	80.7±7.0	58.8±5.9	56.4±4.4	49.4±5.5	69.0±4.6
	DM	96.7±9.4	77.5±11.1	73.2±8.6	55.7±9.3	81.1±9.4

<sup>†</sup>  $p < 0.05$  vs ブドウ糖負荷後同一時間NGT群

(Mean±SEM)

<sup>‡</sup>  $p < 0.05$  vs ブドウ糖負荷後同一時間preDM群

図 4. NGT、preDM、DM 各群の対象者個別のブドウ糖負荷前から 30 分後の

グルカゴン分泌の推移

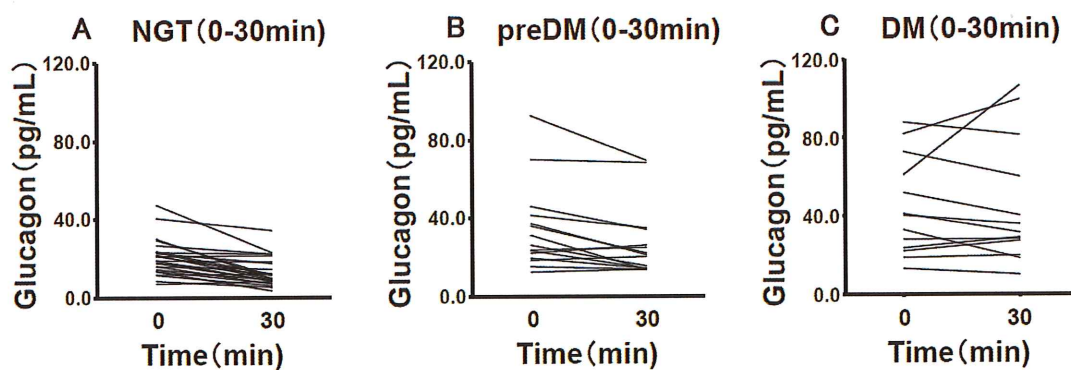


図 5. NGT、preDM、DM 各群におけるブドウ糖負荷 30 分後にグルカゴンが

増加または減少を示した症例数の比較

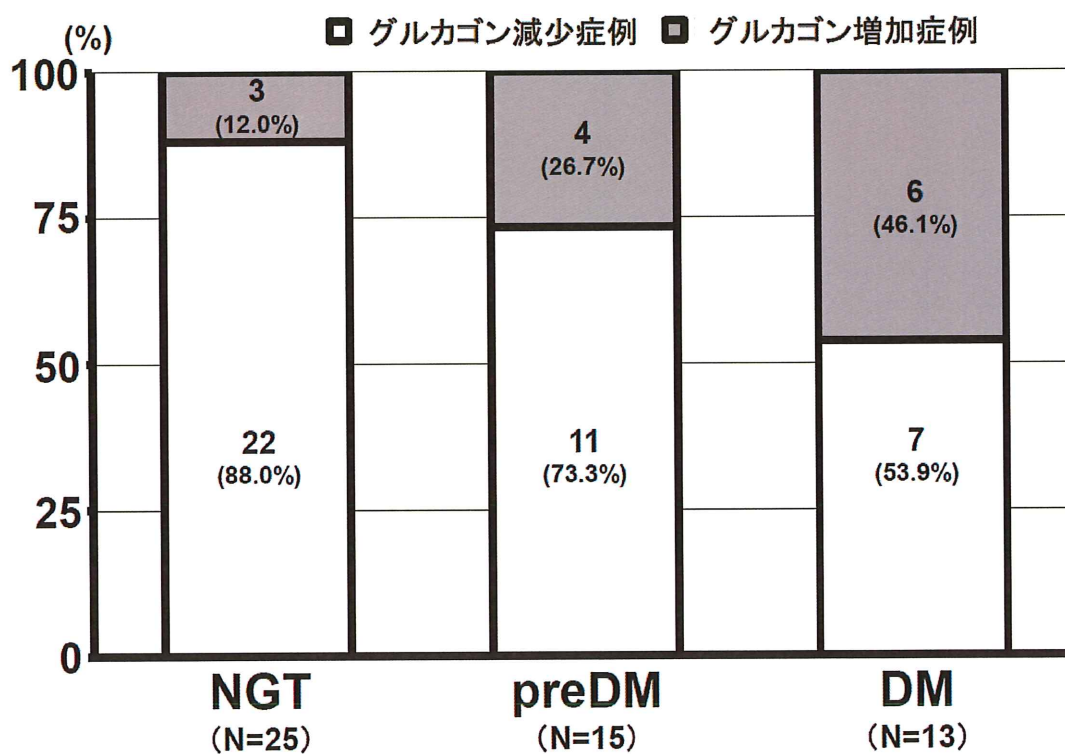
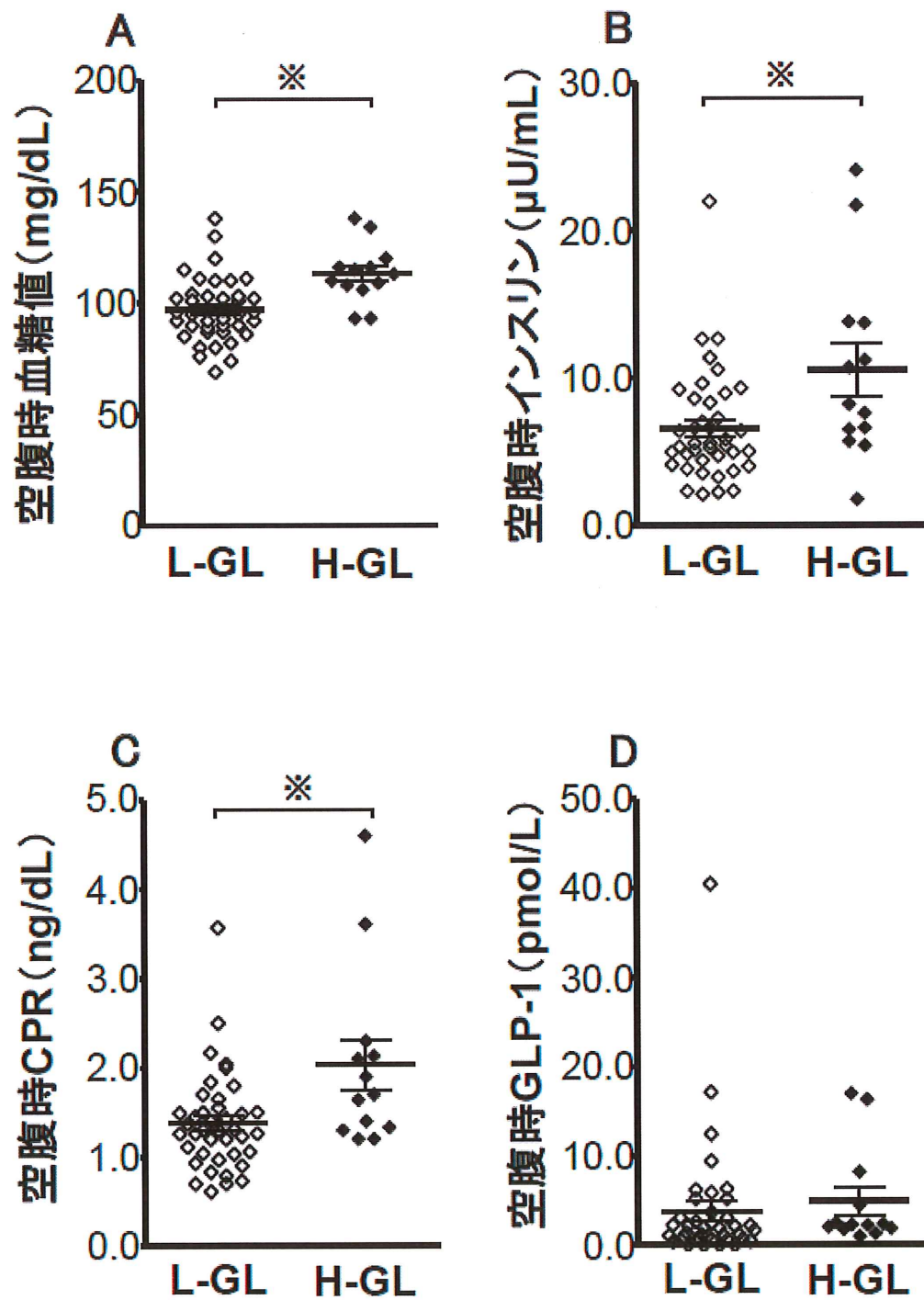


表 2. ブドウ糖負荷 30 分後のグルカゴン増加群と増加群における血糖値、イ

ンスリン、CPR、GLP-1 変化量およびインスリン抵抗性・分泌指数の比較

	グルカゴン 増加群	グルカゴン 減少群	p値
ΔPG (30-0)	67±28	67±26	0.77
Δインスリン (30-0)	21.9±16.0	43.5±36.1	0.03
ΔCPR (0-30)	1.9±1.2	3.4±1.9	0.01
ΔGLP-1 (30-0)	14.4±23.9	10.6±9.8	0.87
HOMA-IR	1.8±1.0	1.9±1.4	0.85
Matsuda index	5.6±3.3	5.9±3.3	0.67
HOMA-β	63.3±36.3	88.0±62.4	0.19
Insulinogenic index	0.4±0.2	0.8±1.1	0.06
oral DI	1.1±0.5	1.6±0.9	0.04

図6. 空腹時の高グルカゴン血漿の有無による空腹時血糖値、インスリン、CPR、GLP-1の比較



※  $p < 0.05$