

論文審査の結果の要旨

氏名：吉 田 圭

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：日本人小児 1 型糖尿病におけるインスリン分泌能の予測に関する研究

—診断早期のグルカゴン負荷試験での C-ペプチドの頂値と膵 β 細胞の残存能の経時的変化について—

審査委員：（主 査） 教授 石 原 寿 光

（副 査） 教授 越 永 従 道 教授 阿 部 雅 紀

教授 中 山 智 祥

1 型糖尿病は、インスリン分泌細胞である膵 β 細胞が破壊されることによって、絶対的なインスリン欠乏に至ることによって発症する疾患であり、発症は全年齢層にわたるが、思春期にピークがある。膵 β 細胞破壊の原因としては、免疫学的機序が明らかな場合と不明な場合がある。また、膵 β 細胞破壊の進行は、数週間の経過で急激におこる症例（劇症 1 型糖尿病）と、10 年以上かけて徐々に起こる症例（緩徐進行 1 型糖尿病）がある。インスリン欠乏による高血糖は、インスリン注射による補充で治療可能であるが、血糖濃度を感知してインスリン分泌量を調節できる膵 β 細胞の残存量が少ないほど血糖変動が大きくなるため、残存 β 細胞量は血管合併症などの発症に影響を及ぼすと考えられる。

吉田圭氏は、発症時の膵 β 細胞残存量とその後の減少の推移をより早く把握できれば、将来の合併症の発生を予防あるいは遅延させ、予後の改善につながると考え、残存 β 細胞量とその減少の予測指標の探索を目指した。グルカゴンは膵 α 細胞から分泌されるホルモンであるが、β 細胞からのインスリン分泌を惹起する。グルカゴン負荷試験は、瞬間的にインスリン分泌を最大限に誘発する試験で、これにより残存膵 β 細胞量：インスリン分泌予備能を評価することが可能である。そこで、吉田氏は、1999 年から 2018 年までの間に、駿河台日本大学病院、日本大学病院を受診した新規発症 1 型糖尿病の日本人小児 65 人の発症早期（1 か月以内）のグルカゴン負荷試験の成績とその後 10 年間のインスリン分泌能の推定量としての食後 C-ペプチド値の推移との関係を検討した。

その結果、発症早期のグルカゴン負荷試験における血清 C-ペプチドの頂値が 0.20 ng/mL 未満であることが、発症 12 か月以内に食後 C-ペプチド値が 0.20 ng/mL 未満になることの有意な予測因子であることを明らかにした。また、診断時の糖尿病ケトアシドーシスの合併や、診断時年齢と HbA1c も、食後 C-ペプチド値が 12 か月以内に低下することと関連が認められた。

これらの成績は、診断早期のグルカゴン負荷試験の頂値が、インスリン分泌予備能の減少の予測指標として有用であることを示し、1 型糖尿病診療の進歩におおいに貢献するものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3 年 2 月 17 日