

100g

## Glucose-Glucagon-Tolbutamideテストによる糖尿病患者のインスリン分泌能の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 臼倉, 教臣 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/4626">http://hdl.handle.net/2297/4626</a>

## 100g Glucose-Glucagon-Tolbutamide テストによる 糖尿病患者のインスリン分泌能の検討

金沢大学医学部第2内科学講座 (主任指導教授：竹田亮祐)

白 倉 教 臣

(昭和50年5月8日受付)

糖尿病患者ではブドウ糖負荷に対するインスリン初期反応の低下が認められる<sup>1)~3)</sup>。これは膵β細胞のインスリン分泌能の低下を表わし、糖尿病発症の特徴とされている。しかし、重症のケトアシドーシスで発症した若年型糖尿病においてさえ、インスリン注射治療経過中に糖尿病症状が改善し何ら積極的治療を要しない程に膵β細胞の機能が回復する例のあることも事実である<sup>18)~27)</sup>。

かような糖尿病の発症時や経過中に膵β細胞のインスリン分泌能を適確に把握し、糖尿病の治療方針を決め、予後を予測する上の指標を得ることが出来れば臨床的にきわめて有用である。この目的に沿うものとしては従来トルブタミド・テストがあり、また最近 Pfeiffer<sup>4)</sup> はグルコース+グリベンクラマイド投与時の血漿インスリン (IRI と略す) 反応を評価することにより糖尿病の重症度、治療上の目安を立てる事が出来る<sup>18)~27)</sup>と報告している。

今回、著者は Ryan<sup>5)</sup> の 100g Glucose-Glucagon-Tolbutamide テスト(以下 100gGGTT と略す)によって膵β細胞の分泌能を判定し、グルコースおよびグルカゴン、トルブタミドに対する IRI 反応の態度から糖尿病の病型分類および治療方針を予知する可能性を検討し、若干の成績を得たので報告する。

### 研究対象

対象は金沢大学医学部第2内科、ならびに関連病院の入院および外来通院患者である。

#### 1. 正常対照群

糖尿病家族歴や肥満のない健康者男3人(16才~28才)、女4人(23才~49才)計7人を正常対照群とした。

#### 2. 成人発症糖尿病

男31人(32才~69才、平均49.4才)、女20人(32才

~71才、平均54.9才)、計51人を対象とし、次のように分類した。

#### 1) 経口剤治療群

成人発症糖尿病のうち、食事療法と経口剤治療のおこなわれている40人(男25人、女15人)を空腹時血糖(FBS と略す)を基準にして次の3群に分類した。  
i) FBS<120mg/dl: 男14人(32才~69才)、女9人(53才~68才)、計23人。  
ii) 120≤FBS≤180mg/dl: 男9人(35才~70才)、女3人(40才~57才)、計12人。  
iii) FBS>180mg/dl: 男2人(35才~55才)、女3人(42才~58才)、計5人。

#### 2) 経口剤よりインスリン治療への切りかえ群

インスリン注射治療の既往がなく、経口剤による治療の経過中にコントロール不良となり、インスリン治療に切りかえられた男6人(35才~54才)、女5人(32才~57才)、計11人である。

#### 3. 若年発症糖尿病

若年発症糖尿病は上田<sup>6)</sup>に従い発症年齢が30才以下の者とした。(Table 1 および 2)

患者の内訳は男12人(22才~35才、平均27.5才)、女6人(17才~32才、平均22.4才)で、発症年齢は男21才~30才、平均23.8才、女16才~23才、平均18.4才であり、女がより早期発症の傾向にあった。家族歴では両親ともに糖尿病であった例は18人中2人にみられ、遺伝歴のないものは6人であった。受診時のケトン尿陽性は8人、うち6人は後にインスリン治療が行なわれた群に認められた。全例に受診時口渴、多飲、多尿および体重減少をみとめた。Broca の計算式より得られた標準体重の-10%以下のやせを認めた者は、18人中9人で、うち7人は後にインスリン治療が行なわれた群に属した。合併症のうち眼症はインスリン治療が行なわれた群で眼底所見が Scott II 以上ないし、糖尿病性白内障を認めたものが4人、腎症につい

Table 1. Clinical data of juvenile onset diabetics treated with oral anti-diabetic agents.

Case	Sex	Age	Height (cm) / (kg) Weight	Under- weight <-10%	Family History of DM	Age at onset	Keto- nuria	Glyco- suria (gr/day)	Blood Pressure (mmHg)	Complication		
										Retino- pathy	Coronay Angio- pathy	Nephro- pathy
Y. S	M	23	170/70	±	Paternal grandfather Maternal grandmother	23	+	200	112/80	-	-	-
J. K	M	22	177/59	+	Maternal grandmother	22	-	70	120/80	-	-	-
K. M	M	26	170/62	±	-	26	-	90	142/88	-	-	-
M. T	M	26	168/51	+	-	22	-	60	100/50	-	-	-
Y. K	M	18	155/46	±	Mother Maternal grandfather	17	-	20	120/80	-	-	-
M. O	F	17	156/63	-	-	17	-	100	120/80	-	-	-
K. M	F	20	143/37	±	Paternal aunt	18	-	1	108/66	-	-	-
Y. S	F	32	148/45	±	Father Elder brother	19	+	20	112/70	-	-	-

Table 2. Clinical data of juvenile onset diabetics treated with insulin.

Case	Sex	Age	Height (cm) / (kg) Weight	Under- weight <-10%	Family History of DM	Age at onset	Keto- nuria	Glyco- suria (gr/day)	Blood Pressure (mmHg)	Complication		
										Retino- pathy	Coronay Angio- pathy	Nephro- pathy
Y. E	F	25	151/41	+	Father Mother	23	-	300	114/80	-	-	-
K. T	F	23	155/45	±	-	19	-	80	126/74	-	-	-
T. H	F	22	158/39	+	-	16	+	60	110/70	+	-	-
S. O	M	27	170/47	+	Father Mother	25	-	50	120/80	+	-	-
H. N	M	35	162/51	±	Paternal aunt	26	-	120	118/80	-	-	-
S. K	M	24	160/32	+	-	21	+	30	110/72	+	-	-
T. O	M	25	167/49	+	Paternal grandmother	23	+	120	110/80	-	-	-
T. S	M	35	157/43	+	Elder brother Elder sister	23	+	90	120/80	+	-	-
H. K	M	27	164/43	+	Mother	21	+	80	128/98	-	-	-
T. H	M	32	162/61	-	Maternal grandfather	30	+	100	132/98	-	-	-

ては糖尿病発症後に蛋白尿を認め且つ PSP 15分値が 20%以下の規準をとると該当者はなく、また心血管系では安静時の心電図上で ST, T の変化を認める症例は 1例もなく、受診時の血圧は平均118-78mmHgであった。

## 研究 方法

### 1. 正常対照群および成人発症糖尿病

100g Glucose-Glucagon-Tolbutamide テスト

Ryan の方法<sup>5)</sup>に若干変更を加えた三輪<sup>6)</sup>の記載に従い、まず早期空腹時に100gブドウ糖を経口投与し、投与前および投与後30分、60分、90分、120分まで血糖、血中 IRI 用採血を行ない、そのあと直ちにグルカゴン (Novo 社製品) 1mgおよびトルブタマイド 1gを混注し、5分、10分、20分、40分、60分の各時点で同様の採血を行なった。

ブドウ糖に対する血糖および血中 IRI 反応系を [A]、グルカゴンおよびトルブタマイド注射に対する反応系を [B] とし、[A]、[B] における  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  比について比較検討した。

インスリン治療に切りかえた群の 100gGGTT は、すべてインスリン注射治療開始前に施行された。

### 2. 若年発症糖尿病

#### 1) 100gGGTT

方法および測定成績の評価方法は成人発症糖尿病の 100gGGTT に準じた。(但し、高血糖者はテスト前 3時間まで飲水は自由とした) 更に [B] 相で IRI 反応を認めた例に対しては経口剤治療を、[B] 相 IRI 反応を欠いた例にはインスリン治療を適応した。治療の開始は原則として血中 IRI 測定後に行ない、経口剤治療薬としてはグリベンクラマイド<sup>9)</sup>を使用した。

#### 2) 50g Glucose 負荷テスト (50g GTT)

14例に早期空腹時に50gのブドウ糖を経口投与し投与前および投与後30分、60分、90分、120分、180分の各時点で血糖、血中 IRI 用採血を行ない、30分  $\Delta IRI/\Delta BS$  を求めた。(但し、高血糖者はテスト前 3時間まで飲水は自由とした) 50g GTT、100g GGTT を施行する時点で既にインスリン投与をうけていた男子 2例 (S.O, S.K) については、負荷テスト前日外因性インスリンの投与を中止して検査を施行し、堀内の方法<sup>10)</sup>で血中 IRI を測定した。

#### 3) トルブタマイド・テスト

7例に早期空腹時にトルブタマイド 1gを静注負荷し、前および静注後20分、30分、60分、90分、120分の各時点で血糖、血中 IRI 用採血を行なった。

血糖は glucose oxidase 法により測定した。血漿 IRI は Morgan and Lazarow<sup>11)</sup> 変法による二抗体法 radioimmunoassay (Dainabot 社製 IRI radioimmunoassay kit), connecting Peptide insulin (C-PRと略す)はC-peptide radioimmunoassay kit (第1ラジオアイソトープ研究所製)を使用し 2抗体法で測定した。また、各種検査成績の統計学的有意性検定は Student's "t" テストを施行した。

## 結 果

### 1. 正常対照群および成人発症糖尿病における 100g GGTT

- 1) 正常対照群 (Fig. 1)
- 2) 経口剤治療群: i) FBS < 120mg/dl (Fig. 2)  
ii) 120mg/dl ≤ FBS ≤ 180mg/dl (Fig. 3)  
iii) FBS > 180mg/dl (Fig. 4)
- 3) 経口剤よりインスリン治療への切りかえ群 (Fig. 5)

上記の各群についての結果を  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  比で検討すると、Fig. 6 のように空腹時血糖値の上昇に伴ない、100g GGTT による A, B相における IRI 反応性が低下していくことがわかる。 $\Sigma IRI/\Sigma BS$  比を正常対照群と比較すると A相, B相とも FBS < 120mg/dl で有意に低く ( $P < 0.05$ ), 120 ≤ FBS ≤ 180mg/dl, FBS > 180mg/dl, インスリン治療切りかえ群も有意に低下していた。 ( $P < 0.001$ )

### 2. 若年発症糖尿病における 50g GTT

Table 3, Fig. 7 に示した如く IRI 反応性は 1例にみられたが、他の例は殆んどその反応性は認められなかった。インスリン治療群と経口剤治療群との間の  $\Delta IRI/\Delta BS$  30分の平均値はそれぞれ、 $0.030 \pm 0.008$ ,  $0.082 \pm 0.067$  であり両者の間には有意差は認められなかった。

### 3. 若年発症糖尿病における 100g GGTT

Fig. 8, Fig. 9 および Fig. 10 に示した如く経口剤治療群とインスリン治療群の間に、A相の  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  比には有意差はみられないが、B相の  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  比は 5%以下の危険率でインスリン治療群が低値であった。

### 4. 若年発症糖尿病におけるトルブタマイドテスト

Fig. 11 に示した如く血糖値では経口剤治療群で各時間とも低い傾向をみとめた。IRI 反応では経口剤治療群は弱い反応傾向をみとめ、一方インスリン治療群では無反応であり両者には有意差はみられなかった。

### 5. 若年発症糖尿病の緩解

#### 1) 経口剤治療群

Fig. 1. Results of 100g GGTT in normal subjects (n=7).

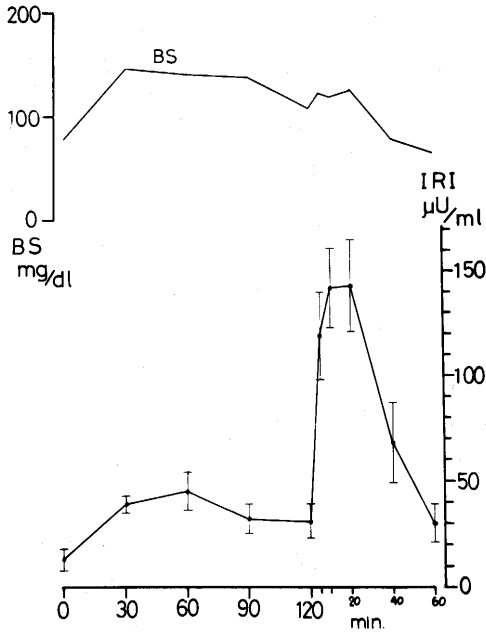


Fig. 3. Results of 100g GGTT in adult onset diabetics (n=12): 120mg/dl ≤ FBS ≤ 180mg/dl.

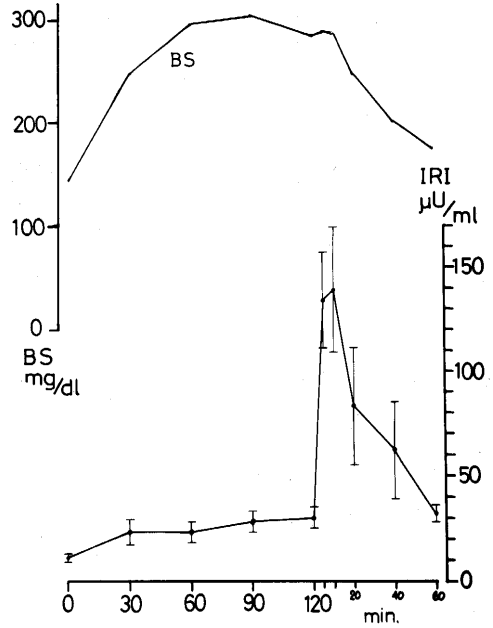


Fig. 2. Results of 100g GGTT in adult onset diabetics (n=23): FBS < 120mg/dl.

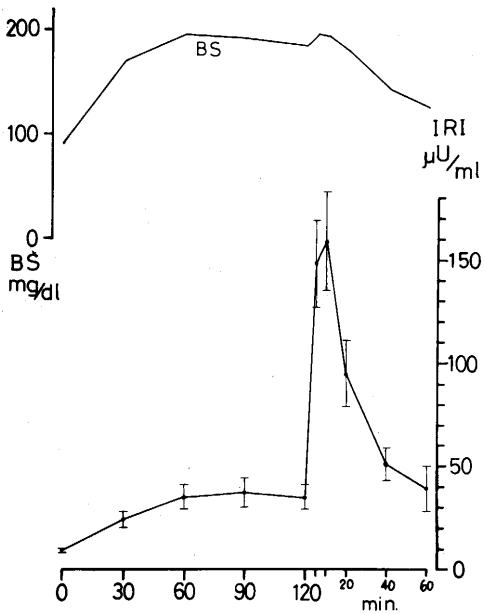


Fig. 4. Results of 100g GGTT in adult diabetics (n=5): FBS > 180mg/dl.

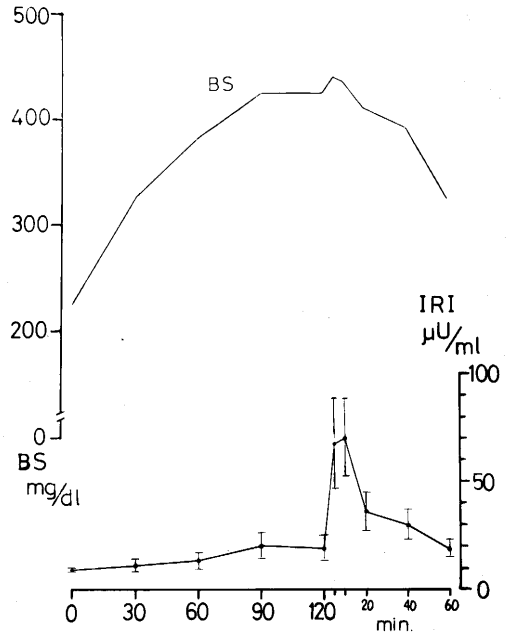


Fig. 5. Results of 100g GGTT in adult onset diabetics treated with insulin. (n=11)

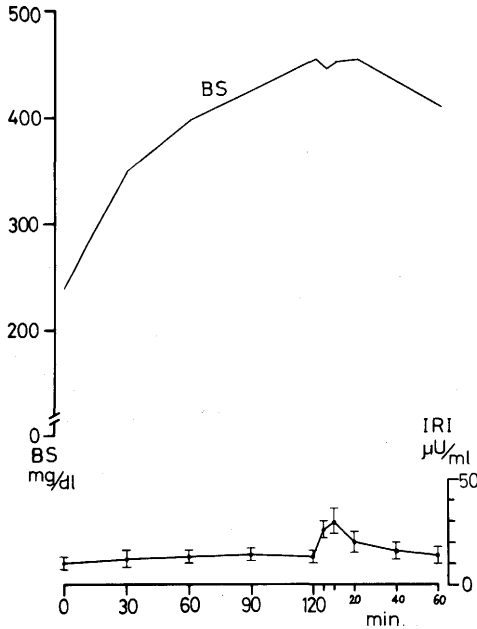


Fig. 6. Results of the ratio of  $\Sigma IRI$  to  $\Sigma BS$  in A (G-stimulation) and B (Gg + Tb-stimulation) phases in normal subjects and adult onset diabetics.

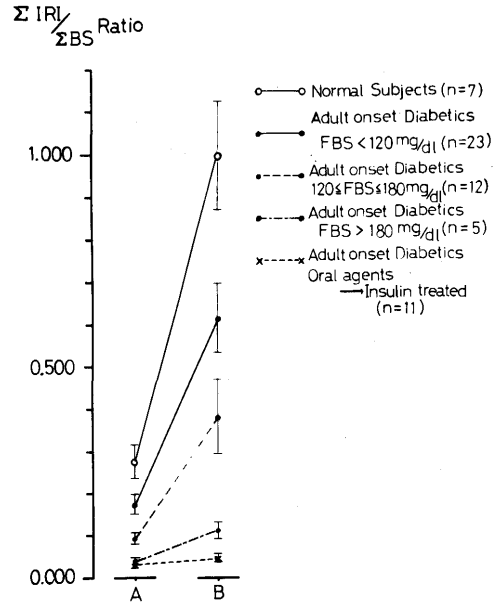


Fig. 7. Results of 50g GTT in juvenile onset diabetics: Seven cases treated with oral anti-diabetic agents are depicted in the left figure and seven cases treated with insulin in the right figure, in the mean value.

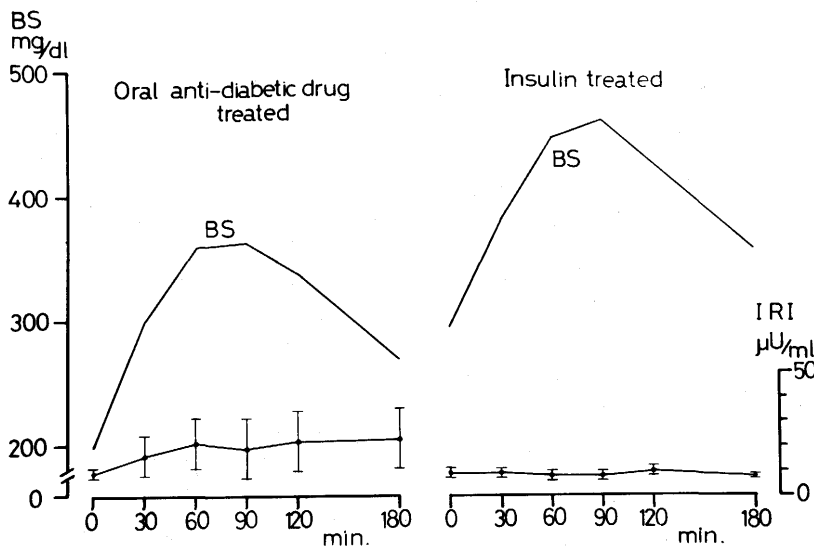


Fig. 8. Results of 100g GGTT in juvenile onset diabetics treated with oral anti-diabetic agents (n=8).

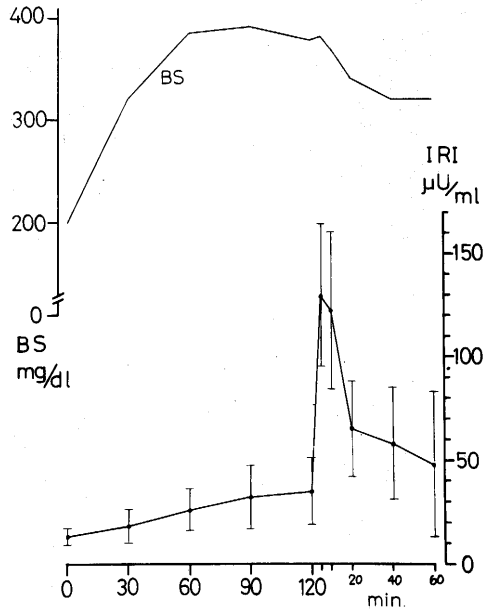
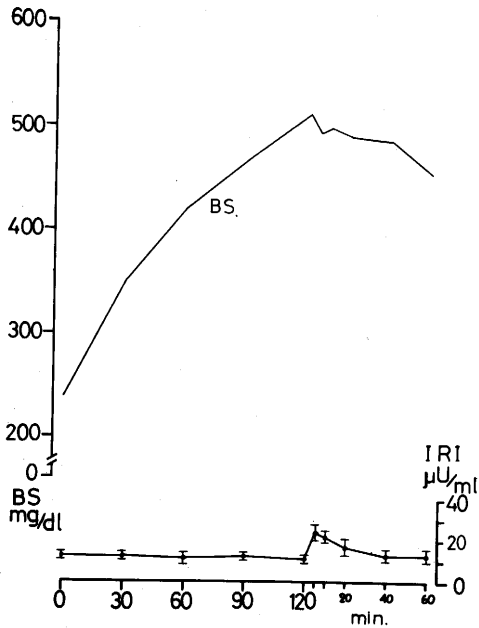


Fig. 9. Results of 100g GGTT in juvenile onset diabetics treated with insulin (n=10).



この群では全例に自覚症状の改善, 尿糖量の減少, 空腹時血糖の低下をみとめた. 緩解時に 100g GGTT を施行した 3 例につき, 緩解前の 100g GGTT と比較してみると, Fig. 12 の如く A 相の  $\Sigma IRI / \Sigma BS$  比は緩解後 1% 以下の危険率で緩解前に比べ明らかに増加していた. しかし, B 相では有意な変化は認められなかった.

2) インスリン治療群

この群は前述の如く 100g GGTT で A 相のみでなく B 相の IRI 反応も低く, インスリン注射の絶対的適応と考えられたが, 10 例のうち 1 例に完全緩解がみとめられた. (Fig. 13) 即ち, 9 月 25 日の 50g GTT では IRI 反応は無反応, 9 月 26 日の 100g GGTT では A, B 両相の IRI 反応は低く,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(A)$  は 0.0089,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(B)$  は 0.0198 でありインスリン治療が適応と考えられた. 緩解後の 12 月 13 日の 100g GGTT および 12 月 20 日の 100g GGTT の血糖は明らかに改善されており, このときの C-PR は緩解前の C-PR とは明らかに異なりその分泌能は改善されていた.

考 按

以上著者の行なった 100g GGTT の成績をまとめ

Fig. 10. Results of the ratio of  $\Sigma IRI$  to  $\Sigma BS$  in A (G-stimulation) phase and B (Gg+Tb-stimulation) phase in juvenile onset diabetics.

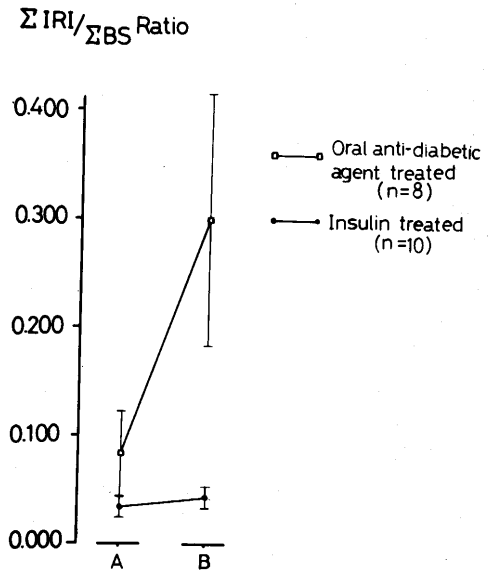


Table 3. Data of 50g GTT in juvenile onset diabetics.

Case	Sex	0	30	60	90	120	180	$\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS(30)
Y. S	m	BS 257 IRI 6.8	386 7.0	450 6.8	427 5.0	390 7.0	336 12.0	0.002
J. K	m	200 4.0	271 5.0	352 7.0	372 6.5	294 5.0	224 7.5	0.014
M. T	m	187 3.0	338 3.5	385 12.0	380 3.0	370 7.5	286 6.0	0.003
Y. K	f	198 5.5	309 8.0	352 5.0	396 6.0	422 18.0	309 5.0	0.023
M. O	f	279 9.5	367 13.0	424 21.0	372 18.0	342 18.5	299 17.5	0.040
K. M	f	139 16.0	240 62.0	303 74.0	290 82.0	264 88.0	257 88.0	0.455
Y. S	f	133 14.0	195 16.5	257 21.0	314 15.0	290 10.5	174 25.0	0.040
Y. E	f	378 6.5	489 8.0	497 8.0	522 8.5	431 8.5	329 11.5	0.014
K. T	f	289 18.0	336 21.0	464 17.0	518 19.0	445 14.0	400 -	0.064
T. H	f	294 4.0	418 8.0	451 5.0	406 5.0	383 7.0	372 8.0	0.032
H. N	m	209 5.5	303 8.0	418 9.0	444 6.0	389 8.5	320 7.5	0.027
S. K	m	265 9.0	344 10.0	344 7.5	358 5.5	389 -	378 -	0.013
T. O	m	250 8.0	367 9.0	424 7.5	424 5.0	400 15.0	299 7.0	0.009
T. H	m	404 3.5	424 4.5	553 4.5	576 5.0	563 4.0	420 4.0	0.050

Fig. 11. Tolbutamide test in juvenile onset diabetics: Three cases treated with oral anti-diabetic agents are depicted in the left figure and four cases treated with insulin in the right figure, in the mean value.

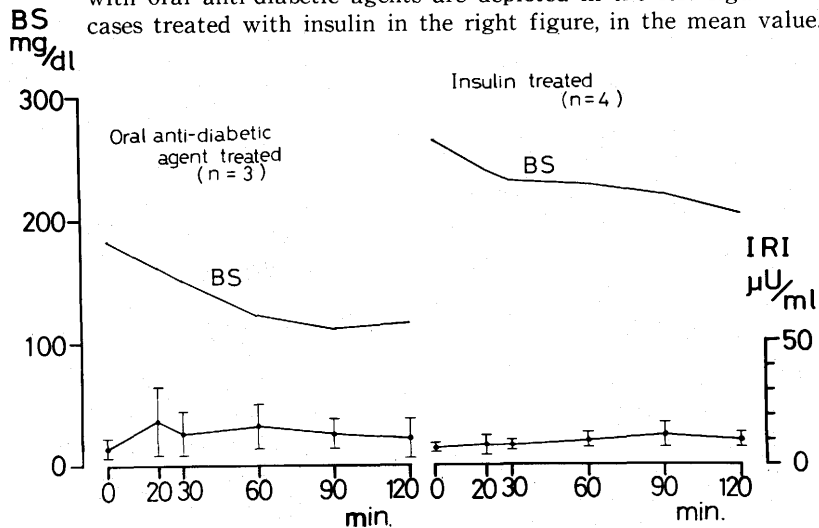




Fig. 12. Juvenile onset diabetics showing remission: Solid lines show the mean values of blood sugar and IRI responses to 100g GGTT before remission and dotted lines after remission in three cases treated with anti-diabetic agents.

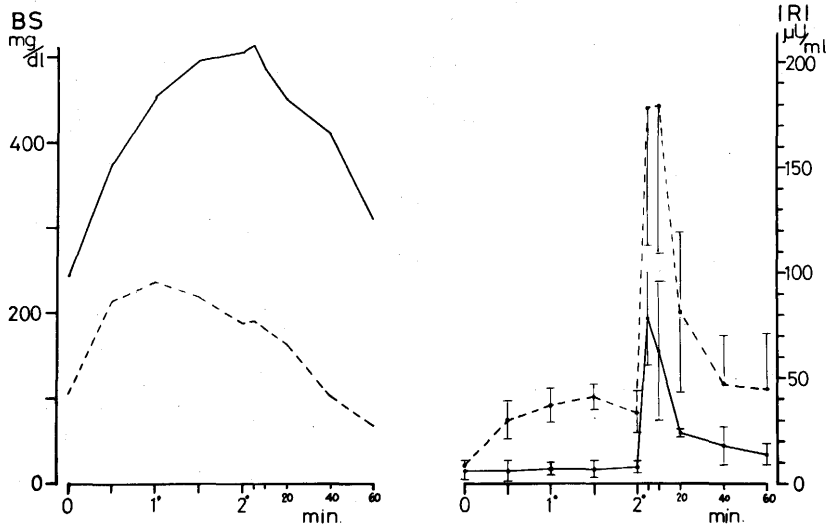
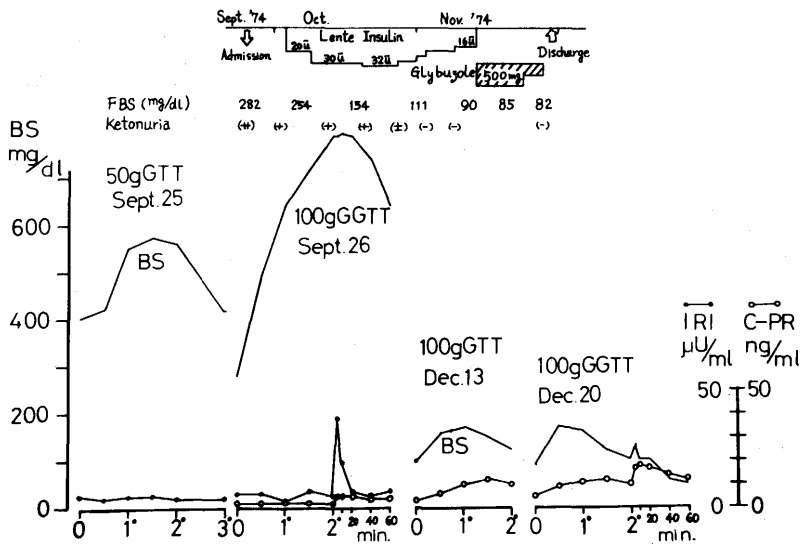


Fig. 13. A case juvenile diabetes showing total remission in insulin treated subgroup.

Case: T.H. 32 y-o male Family History: DM(-) Height:162cm, Weight: 62Kg.



てみると、成人発症糖尿病は一般に言われているように空腹時血糖の上昇とともにグルコースに対する膵 $\beta$ 細胞のインスリン反応は低くなる傾向がみられた。グルコース刺激後にさらにグルカゴン+トルブタマイドを負荷すると、これらに対する $\beta$ 細胞のインスリン分泌能も糖尿病の重症度とともに正常対照群よりも低下をみとめ、とくに経口剤治療よりインスリン治療に切りかえられた群では明らかなインスリン分泌能の低下の存在を示唆した。このことは、糖尿病患者の膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌能を知る上に 100g GGTT とくにグルカゴン+トルブタマイドによるインスリン反応の評価が有意義なように思われた。

そこで、若年発症糖尿病を対象に 100g GGTT を施行してみると、グルコースに対するインスリン反応は殆どの例で無く、トルブタマイド+グルカゴンに対するインスリン反応は無反応のもの、ある程度の反応を示すものに分かれることが示された。著者はこのインスリン反応の無いものをインスリン治療を必要とする群=インスリン治療群、後者のインスリン反応性をわずか温存しているものを経口剤で治療が可能なものと考えられる群=経口剤治療群として考え治療をし、経過観察を行ってきた。その結果、インスリン治療群の中に 1 例だけ完全緩解をみとめたが、経口剤治療群は現在でもインスリン治療を要する状態になった例はみとめられていない。

また、この若年発症糖尿病は全例が高血糖を示しており、しかもこれらのうち 50g GTT 施行例で 1 例を除きインスリン反応は無反応であり、トルブタマイド・テストもインスリン反応は不良であった。これらの成績は、著者が区分したインスリン治療群、経口剤治療群という治療上の分類は 50g GTT、トルブタマイド・テストによるインスリン反応からは不可能と考えられ、従って 100g GGTT を施行して得られたインスリン反応の方が膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌の予備能をより適確に判断し治療上の指針をうる事が出来るものと考えた。

さて、本法を初めて提唱した Ryan ら<sup>5)</sup> は 20 才代から 80 才代の正常者および経口剤投与をうけている糖尿病患者 87 例を対象に検討した結果から、インスリン反応には年齢的な差が認められることを述べているが、糖尿病の程度別には検討していない。Ryan ら<sup>5)</sup> の成績中、刺激方法の再現性についてのデータに著者が試みた A 相の  $\Sigma IRI/\Sigma BS$  比を適応して検討してみると、W.R 例が 0.8627, 1.0391, L.Y 例が 1.4879, 2.0441, A.N 例は 0.3012, 0.5627 であり、著者が得た正常対照群の値  $0.2770 \pm 0.040$  より高く、これらの症例の

膵インスリン分泌能障害は強くないことを示唆している。また、最近 Vague ら<sup>12)</sup> は 0.3g/kg のブドウ糖静注 90 分後にさらに 20mg/kg のトルブタマイドを静注する二重負荷テストを行なうことによりそれぞれのインスリン反応を検討している。これによると、非肥満糖尿病、肥満糖尿病および慢性膵炎を伴う糖尿病ではグルコースに対するインスリン初期反応はそれぞれの対照群より低く、トルブタマイドに対する初期反応については非肥満糖尿病および糖尿病の家族歴の有無に関係なく肥満糖尿病ともそれぞれの対照群と同じ反応を示していた。更に、このトルブタマイドのインスリン反応は膵インスリン分泌反応の感受性を示すものと述べている。

著者も 100g GGTT のとくにグルカゴン+トルブタマイドによる反応性が膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌能を表わしているものとして、これを治療上の指針に利用出来るものと考えた。

ところで、膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌機序については、膵 $\beta$ 細胞内の glycolysis や glucose receptor から adenylyl cyclase により c-AMP の増加が  $Ca^{++}$  の存在下にインスリン分泌を促すものと考えられている。そこで GGTT によるインスリン分泌能評価の意義を考えてみると、グルコースはそれ自体が $\beta$ 細胞内で glycolysis へ移行する系と、glucose receptor から adenylyl cyclase へ移行する系によりインスリン分泌に関与するものとされている。トルブタマイドがインスリン分泌を惹起する必須条件には血糖が少くとも正常であることがあげられている<sup>13)</sup>。またトルブタマイドの作用によりおこるインスリン分泌はプロプラノロールによって阻止されないとの成績から Cerasi<sup>14)</sup> は、トルブタマイドは glucose receptor から adenylyl cyclase へ移行する signal chain に直接作用するのではなく、glycolysis を増強するとともに signal chain へも影響するものとしている。またトルブタマイドが c-AMP phosphodiesterase を阻害するとの報告もある<sup>15)</sup>。

グルカゴンは adenylyl cyclase の刺激物質として知られている<sup>16)17)</sup>。このようなインスリン分泌機序から Cerasi<sup>14)</sup> は糖尿病の病因をグルコースに対する $\beta$ 細胞の glucose receptor の変化に基因するものという仮説を提唱している。

著者の方法はグルコース単独の刺激と、これに上述のような作用機序が推定される薬物刺激が相加された二重刺激と理解される。成人糖尿病では糖尿病が重症になるとグルコースだけでなくグルカゴン+トルブタマイドに対するインスリン反応も低下しており、また

若年発症糖尿病ではグルカゴン+トルブタミドで反応を有するものと無いものがみられた。いずれの糖尿病でもグルカゴン+トルブタミドの刺激に対するインスリン反応の低いものはインスリン治療を必要としたことより、糖尿病ではグルコースによるインスリン産生系や glucose receptor による系の異常が考えられ、さらに重症になると c-AMP 産生系にも異常がみられるようになるものと推定される。

次に、若年発症糖尿病の自然緩解を本テストによって得た知見から考察したい。

若年発症糖尿病のインスリン分泌については多くの報告<sup>18)~21)</sup>があるが、いずれも発症時には GTT, トルブタミド・テストで IRI が低値無反応を示す事が特徴とされている。しかし、緩解時にはインスリン分泌が改善されるので膵β細胞に起った障害は可逆性の変化と考えざるを得ない。

Johansen<sup>26)</sup> は若年発症糖尿病をそれぞれの臨床像とインスリン分泌パターンの特徴から ①juvenile glucose tolerance test diabetes (j-GTT-D と略す) ②mild juvenile diabetes (m-JD と略す) ③classic juvenile diabetes (c-JD と略す) に分類している。この分類によると、j-GTT-D は IRI 反応が i. v. GTT, o-GTT, 二重 o-GTT のいずれにも正常より低値であるが IRI 反応がみられるものとし、m-JD は o-GTT で無反応、二重 o-GTT で後半の glucose に対して軽い IRI 反応を認めるものとし、c-JD はいずれのテストに対しても IRI 反応は低値、無反応であるものとしている。著者の例でトルブタミド・テストを行なった例は7例で、うち4例はインスリン治療群でありいずれも IRI 反応はみられず、経口剤治療群では3例であり1例は良好反応であるが他は2例とも無反応であった。以上の IRI 反応から、著者のいう経口剤治療群はほぼ Johansen<sup>26)</sup> のいう m-JD に相当し、インスリン治療群は c-JD に相当するものと考えたい。従って、著者の経口剤治療適例はもともとβ細胞のインスリン分泌能がまだ期待される糖尿病であり、これらの群は成人型糖尿病とほぼ同様なインスリン分泌状態にあるものと推測される。他方、著者のいうインスリン治療群は少くとも発症の時期にはβ細胞インスリン分泌能の高度の低下をみとめているので、その治療経過中にインスリン治療投与量の明らかな減少あるいは薬物治療、食事療法のみコントロールが可能となった場合は、糖尿病の真の自然緩解と考えることが出来る。

一方、成人発症糖尿病においても、糖尿病性昏睡後にインスリン感受性や膵インスリン分泌能が改善した

例が報告されている<sup>28)29)</sup>。また、c-peptide insulin assayの成績から Block<sup>30)</sup> は最近多くの成人発症インスリン治療糖尿病では残存するβ細胞がインスリン分泌能を温存することを示し、また成人発症糖尿病のケトアシドーシスでも膵β細胞の一過性の分泌休止のあと、再び分泌能の回復がみられた例が報告されている<sup>31)</sup>。著者も同様な現象を示した症例を経験している<sup>32)</sup>。

## ま と め

成人病発症糖尿病51例、若年発症糖尿病18例および正常対照群7例を対象に、100g GGTT を施行して次のような結果を得た。

1) 正常対照群では、A, B両相とも IRI 反応は良好であり、 $\Sigma IRI / \Sigma BS(A)$ 比=0.2770±0.040,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(B)$ 比=0.9977±0.1272 であった。

2) 成人病発症糖尿病について空腹時血糖別に IRI 分泌を検討すると、

i) FBS<120mg/dl では、A相の IRI 反応は遅延型でありB相の IRI 反応は良好であった。 $\Sigma IRI / \Sigma BS(A)$ 比=0.1752±0.0244,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(B)$ 比=0.6153±0.0812 でA, B相とも正常対照群より有意に低かった。(P<0.05)

ii) 120mg/dl≤FBS≤180mg/dl では、A相の IRI 反応は弱、遅延型、B相はほぼ良好であり  $\Sigma IRI / \Sigma BS(A)$ 比=0.0939±0.0141,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(B)$ 比=0.3823±0.0893 で正常対照群より有意に低かった。(P<0.001)

iii) 180mg/dl<FBS では、A相の IRI は無反応B相は中等量反応であり  $\Sigma IRI / \Sigma BS(A)$ 比=0.0394±0.0100,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(B)$ 比=0.1119±0.0200 で正常対照群より有意に低かった。(P<0.001)

iv) 経口剤からインスリン治療に切りかえられた群ではA相は無反応、B相は低値であった。 $\Sigma IRI / \Sigma BS(A)$ 比=0.0336±0.0100,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(B)$ 比=0.0470±0.0100 で正常対照群より有意に低かった。(P<0.001)

3) 若年発症糖尿病では、B相の IRI 反応の有無により治療方法の選択を行ない、

i) 経口剤治療群のA相の IRI 反応は低、遅延型でB相はほぼ良好反応であった。 $\Sigma IRI / \Sigma BS(A)$ 比=0.0825±0.0387,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(B)$ 比=0.2993±0.1161 であった。

ii) インスリン治療群のA相は無反応、B相は低反応であり  $\Sigma IRI / \Sigma BS(A)$ 比=0.0343±0.0100,  $\Sigma IRI / \Sigma BS(B)$ 比=0.0434±0.0100 であった。経口剤治療群とはB相で有意に低かった。(P<0.05)

4) 若年発症糖尿病の50g GTT, トルブダマイド・テストでは IRI 反応は無反応例が殆んどであり, 各治療群間には有意差を認めなかった。

5) 若年発症糖尿病の緩解について, 経口剤治療群で検討すると症状の上では全例が改善をみとめ, 改善時に再び 100g GGTT を施行した3例でA相の IRI 反応の改善を認めた。

一方, インスリン治療群では1例に完全緩解がみられ緩解時に行った 100g GGTT に対する c-Peptide insulin 反応はA, B相ともに改善がみられ膵β細胞のインスリン分泌能の回復が示唆された。

以上の成績結果から, 100g GGTT による膵β細胞インスリン分泌能の知見から糖尿病の分類および治療に有用な指針を与えるものと結論された。

本論文の要旨は, 第17回(昭和49年), 第18回(昭和50年)日本糖尿病学会総会で発表した。

稿を終るにあたり, 御校閲と終始御指導を頂きました竹田亮祐教授, また森本真平助教授, 三輪梅夫博士, 中林肇助手, 内田健三助手, 川東正範, 細島弘行両学士ならびに内分泌研究室の諸先生の御協力を感謝致します。また, 貴重な症例提供を頂きました関連病院諸先生方に心から感謝致します。

## 文 献

- 1) Yalow, R. S. and Berson, S. A. : J. Clin. Invest. 39, 1157 (1960).
- 2) Seltzer, H. S., Allen, E. W., Herron, A. L., Jr., A. L., and Brennan, M. T. : J. Clin. Invest. 46: 323 (1967).
- 3) Colwell, J. A. and Lein, A. : Diabetes 16, 560 (1967).
- 4) Pfeiffer, E. F. and Raptis, S. : Diabetologia 8: 41 (1972).
- 5) Ryan, W. G., Schwartz, T. B. and Nibbe, A. F. : Diabetes 20, 404 (1971).
- 6) 上田英雄, 前沢秀憲, 太田明生, 原田 尚, 野村益世, 桜井忠司, 上井一男, 中島 明 : 内科, 10, 340 (1962).
- 7) Ryan, W. G. and Nibbe, A. F. : Lancet 1, 1255 (1967).
- 8) 三輪梅夫 : 糖尿病, 15, 78 (1972).
- 9) Mehnert, H. and Karg, E. : Deut. Med. Wschr. 16, 819 (1969).
- 10) 堀内淑彦 : 日内分泌誌, 42, 467 (1966).
- 11) Morgan, C. R. and Lazarow, A. : Diabetes 12, 115 (1963).
- 12) Vague, P., Ramahandridona, G. and Gerolami, A. : Diabetes 23, 896 (1974).
- 13) Cerasi, E., Chowers, I., Luft, R. and Widstrom, A. : Diabetologia 5, 343 (1969).
- 14) Cerasi, E. and Luft, R. : Horm. Metab. Res. 2, 246 (1970).
- 15) Goldfein, I. D., Perlman, R. and Roth, J. : Nature 234, 295 (1971).
- 16) Turtle, J. R. and Kipnis, D. M. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 28, 797 (1967).
- 17) Levey, G. S., Schmidt, W. H. and Mintz, D. H. : Metabolism 21, 93 (1972).
- 18) Fajans, S. S. and Conn, J. W. : Diabetes 9: 83 (1960).
- 19) Parker, M. L., Pildes, R. S., Chao, K., Cornblath, M. and Kipnis, D. M. : Diabetes 17, 27 (1968).
- 20) Kosaka, K., Hagura, R., Saito, R., Tsukamoto, F. and Kuzuya, T. : Diabetes 18, 487 (1969).
- 21) Johansen, K. and Ørskov, H. : Brit. Med. J. 1, 676 (1969).
- 22) Johansen, K. : Arch. Intern. Med. 127, 139 (1971).
- 23) Weber, B. : Diabetologia 8, 189 (1972).
- 24) Foucar, E. and Field, J. B. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 288 (1972).
- 25) Menzel, R., Michaelis, D., Neumann, I., Schulz, B., Wilke, W., Wulfert, P., Michael, R. and Bibergeil, H. : Endokrinologie 62, 100 (1973).
- 26) Johansen, K. : Acta Med. Scand. 193, 23 (1973).
- 27) Park, B. N., Soeldner, J. S. and Gleson, R. E. : Diabetes 23, 616 (1974).
- 28) Genuth, S. M. : Diabetes 19, 116 (1970).
- 29) Alford, F. P., Martin, F. I. R. and Pearson, M. J. : Diabetes 20, 246 (1971).
- 30) Block, M. B., Mako, M. E., Steiner, D. F. and Rubenstein, A. H. : Diabetes 21, 1013 (1972).
- 31) Block, M. B., Mako, M. E., Steiner, D. F. and Rubenstein, A. H. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 402 (1972).
- 32) 竹田亮祐, 中林 肇, 能登康夫, 細島弘行, 白倉教臣, 村上元孝 : 内科, 30, 750 (1972).

## Abstract

In order to evaluate the insulin-secretory function in diabetics, responses of plasma immunoreactive insulin (IRI) to the double-stimulation by the first oral load of glucose (100g G), followed by intravenous injection of 1 mg of glucagon (Gg) plus 1 g of tolbutamide (Tb) were measured in juvenile onset (age under 30y-o, n=18) and adult onset diabetics (n=51) in comparison with those in normal subjects (n=7).

As an indicator of insulin-secretory function, the ratio of the sum of IRI by it of blood sugar (BS) on each of the stimulations G and Gg+Tb, which were abbreviated as  $\Sigma\text{IRI}/\Sigma\text{BS (G)}=A$  and  $\Sigma\text{IRI}/\Sigma\text{BS (Gg+Tb)}=B$ , respectively, were employed. The results were as follows :

(1) In the adult onset diabetics, both A and B values were lower than those in normal controls and showed a tendency to decrease as the levels of fasting blood sugar increased in subgroups of patients whose FBS were  $< 120\text{mg/dl}$ ,  $120\text{mg/dl} \leq \text{FBS} \leq 180\text{mg/dl}$  and  $\text{FBS} > 180\text{mg/dl}$ . A and B values were lowest in diabetics who absolutely required insulin therapy.

(2) Juvenile onset diabetics were classified into two groups according to the pattern of insulin response to GGTT. One group failed to show any significant insulin response to G but responded to Gg+Tb stimuli with insulin increase, the other one completely lost the ability to release insulin to both stimuli.

B value was significantly lower in the latter than in the former ( $P < 0.05$ ).

Based on these results, insulin therapy was to be inevitably indicated in the latter group, while oral anti-diabetic agent was recommendable in the former group. The final results of therapy according to this principle were proven to be rational.

(3) In the juvenile onset diabetics, no insulin response to oral glucose load (50g) and tolbutamide (i.v.) were observed.

(4) In juvenile onset diabetics, one patient showed a complete remission of the diabetic state. In this case, plasma levels of immunoreactive C-peptide were fairly improved in A and B value after the remission.

From these results, it is suggested that the glucose glucagon tolbutamide test gives us a more reliable rationale for the classification of the types of diabetics, and also for the indication of therapy of diabetics.

---