

血中インスリン動態に関する臨床的研究

— 糖尿病患者におけるブドウ糖負荷, 運動負荷を中心に —

西 沢 啓 治

信州大学医学部第二内科学教室 (主任: 小田正幸教授)

Clinical Studies on Blood Insulin Response

— To Glucose Load and Muscular Exercise in Diabetic Subjects —

Keizi NISHIZAWA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. M. ODA)

緒 言

1890年, Mering, Minkowski ら¹⁾により膵が血糖調節に主役を演じていることが明らかになり, 1921年, Banting, Best によりインスリンが発見され, 生理学的観点から, また臨床的に糖尿病, 低血糖症などの病態生理学的な観点からも, 血中インスリンの動態については多くの関心もたれてきた。インスリンに関しては数多くの研究があり, 1955年 Sanger らによりそのアミノ酸配列が決定され²⁾, また最近では Kastsoyanis³⁾, Zahn⁴⁾, Du, Y. C.⁵⁾ らによってアミノ酸からの完全合成に成功し人工的に合成された唯一の蛋白質となっている。血中の微量インスリンを測定しようとする試みは古くよりなされ, ラット剔出横隔膜⁶⁾⁷⁾, 副臍丸脂肪組織⁸⁾⁹⁾のブドウ糖のとりこみを指標とした生物学的方法が登場したが, 特異性, 精度の点で多くの問題が残された。近年インスリンの抗原性が証明され¹⁰⁾, インスリン結合抗体を利用した免疫学的測定法 radio-immunoassay が Yalow, Berson により開発され¹¹⁾¹²⁾, その後 Morgan, Lazarow¹³⁾, Grodsky, Forscham¹⁴⁾, Meade, Klitgaard¹⁵⁾, Hales, Randle¹⁶⁾, その他¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾により改良が加えられ日常臨床にも利用されるようになってきている。

現在, この方法で測定されたインスリンを IRI (immunoreactive insulin) とよび生物学的方法による ILA (insulin like activity) と区別している。糖尿病の成因がインスリンの絶対的, 相対的欠乏にあるとされている今日²⁰⁾, 糖尿病の種々の病態における血中インスリンの動きは興味ある問題であり, この面の追求は糖尿病臨床に上何らかの示唆を与えるものと考えられる。また他の内分泌疾患, 肝疾患については, 糖代謝の面で糖尿病類似の状態が存在する事実より, これら疾患を血中インスリン動態の面より検索するこ

とが必要と思われる。また, 糖尿病の治療において筋運動の効果が評価されているが²¹⁾, これについて血中インスリンの面からの検索は従来あまりなされていない。今回, 著者は血中インスリン (IRI) 動態を糖尿病を中心にしらべるとともに, 肝疾患, 内分泌疾患, 糖尿病における運動療法等について血中インスリン動態の面から検討を加え, 若干の知見をえたので考察を加えて報告する。

対象および方法

I. 対 象

健康人として18才から25才までの男子22例を対照とし, 昭和41年から43年の間に信大第二内科に入院 (一部通院) した主として糖尿病患者39例を対象とした。その他数種の疾患を対象に加えた。その年齢, 性, ブドウ糖負荷試験の成績等は表1に一括した。

II. 方 法

1. 血中インスリンの免疫学的測定法

(radio-immunoassay) の原理

図1に示した如く初反応は非標識インスリン (或いは検体) にモルモットの抗インスリン血清 (Anti-insulin serum-, G. P.) と一定量の I¹²⁵-インスリンを加えてまず可溶性のインスリン-インスリン抗体の結合物をつくる。次いで第二次反応としてこの系にウサギの抗モルモット血清 (Anti-Guinea Pig serum-, Rabbit) を加え沈降抗体とし沈降反応を起こさせる。この沈降物を濾過により遊離インスリン (free insulin) と分離しその radioactivity を測定する。この沈降物の % ppt の割合は, 加えた非標識インスリンの量の増加につれて下向きの曲線となる。(% ppt とインスリン量の関係)(図1下) この基準曲線からでもインスリンの測定をおこなうことができるが, % ppt

表 1 対 象 と し た 症 例

症例 番号	症例	年 令	性	50g-GTTにおける血中 ^H インスリン(血糖)				備	考
				負荷前	30'	60'	120'		
①	青	○ 14	♂	5 (302)	3 (420)	2 (540)	24 (490)	やせ型糖尿病, アセトン尿(+)	
②	○ 田	50	♂	14 (325)	22 (350)	18 (410)	28 (370)	やせ型糖尿病	
③	岡	○ 30	♂	14 (260)	16 (390)	17 (410)	18 (400)	やせ型糖尿病, アセトン尿(+)	
④	○ 池	21	♂	27 (180)	24 (310)	27 (375)	40 (300)	肥満型糖尿病	
⑤	赤	○ 58	♂	20 (185)	34 (243)	48 (330)	32 (290)	肥満型糖尿病	
⑥	○ 木	43	♀	14 (123)	28 (230)	36 (270)	35 (200)	肥満型糖尿病	
⑦	内	○ 17	♀	(138)	(225)	(270)	(188)	糖尿病 (Brittle 型) ときにアセトン尿(+)	
⑧	○ 内	40	♂	(190)	(250)	(312)	(258)	やせ型糖尿病	
⑨	丸	○ 25	♀	(150)	(230)	(225)	(230)	やせ型糖尿病	
⑩	○ 林	43	♂	(140)	(210)	(263)	(200)	肥満型糖尿病	
⑪	平	○ 20	♂	32 (100)	46 (180)	86 (210)	58 (160)	肥満型糖尿病 (chemical diabetes)	
⑫	○ 沢	57	♂	22 (110)	47 (165)	32 (235)	36 (145)	やせ型糖尿病	
⑬	早	○ 52	♀					やせ型糖尿病	
⑭	○ 泉	50	♀	13	13	14	9	肥満型糖尿病	
⑮	中	○ 42	♂	9	12	8	8	肥満型糖尿病	
⑯	○ 那	50	♀	4	25	16	8	肥満型糖尿病	
⑰	小	○ 35	♀	1	3	5	10	やせ型糖尿病	
⑱	○ 田	58	♂	7	66	75	19	甲状腺機能亢進症 (oxyhyperglycemia)	
⑲	北	○ 30	♀	8	80	22	17	甲状腺機能亢進症	
⑳	○ 玉	20	♀	4	12	22	24	粘液水腫	
㉑	小	○ 46	♀	16	35	25	15	粘液水腫	
㉒	○ 森	69	♂	(20g-ブドウ糖静注) 18	280 (10')	30	22	インスローマ (D860, グルカゴン, ロシイン負荷)	
㉓	深	○ 48	♂	38	95	85	59	ステロイド糖尿病	
㉔	○ 松	46	♂	40	200	120	65	慢性肝炎	
㉕	上	○ 52	♂	690 (118)	650 (210)	700 (262)	570 (200)	肝硬変+糖尿病	
㉖	○ 山	25	♀	(150)	(217)	(225)	(230)	やせ型糖尿病, ときにアセトン尿(+)	
㉗	上	○ 33	♂					肥満型糖尿病	
㉘	○ 味	47	♂					やせ型糖尿病	
㉙	小	○ 45	♂	(20g-ブドウ糖静注) 30	90 (10')	45	10	やせ型糖尿病	
㉚	○ 沢	55	♂	(坂口食) 38	39	54	70	糖尿病	
㉛	犬	○ 50	♂	(パンクレオザイミン 1u/kg 静注) 35 (フォール)	90 (60分)			慢性胃炎 (+糖尿病)	
㉜	○ 沢	61	♂	(パンクレオザイミン 1u/kg 静注) 16 (フォール)	53 (60分)			慢性胃炎	
㉝	中	○ 40	♂					糖尿病 (インスリン使用)	
㉞	○ 村	60	♂					やせ型糖尿病 (インスリン使用中)	
㉟	海	○ 27	♀	(98)		(222)	(200)	chemical diabetes (インスリン使用中)	
㊱	○ 角	52	♂	12				糖尿病	
㊲	金	○ 58	♂	16				糖尿病	
㊳	林	34	♂	(ラスチノン 1g 静注) 21	230	9	10	脂肪肝	
㊴	○ 沢	31	♀					やせ型糖尿病+甲状腺機能亢進(インスリン使用中)	

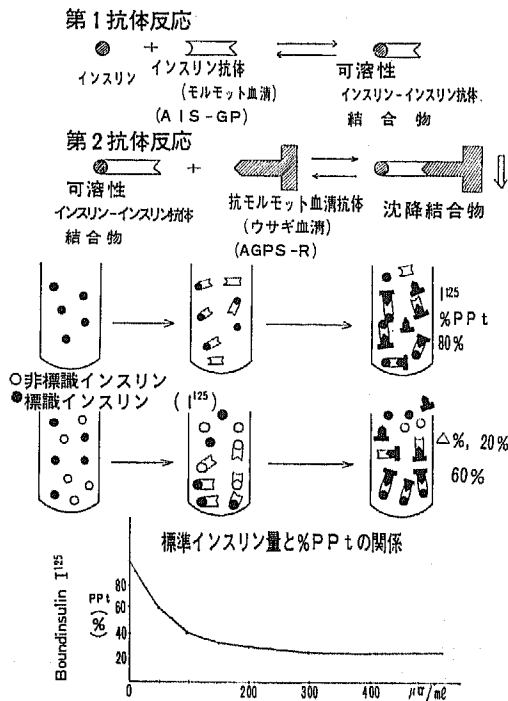


図 1. 血中インスリン測定法の原理

の逆数をとるとインスリン濃度と直線関係にあり²²⁾、これを標準曲線とする。

2. 方法の実際

図2に示すごとく The Radiochemical Center 製の Insulin-immunoassay kit をもちいた。まず小試験管に 0.1ml の insulin-binding reagent (AIS-GP と AGPS-R を結合させたもの) をとり、これに検体 (血清) 0.1ml を加え冷蔵庫に 2~4°C で 6 時間放置する。各管をよく混和し I^{125} -インスリン 250 $\mu\mu\text{g}$ を含

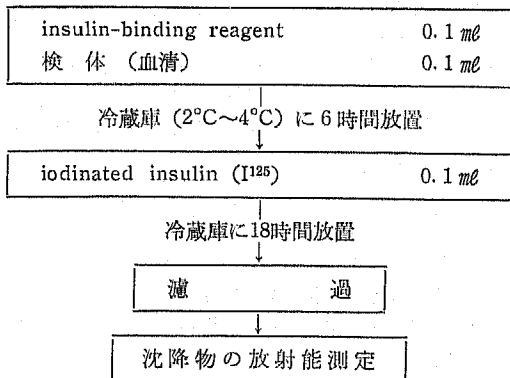


図 2. 血中 I R I 測定法の実際 (R. C. C. 製 Insulin-Immunoassay kit)

む作用液 0.1ml を加え、充分混和し 18 時間冷蔵庫内に放置する。このさい加えた I^{125} -インスリンの radioactivity を正確に測定する。沈降物の濾過は "Millipore" の Cellulose acetate membrane filter disc をもちい Microanalysis filter holder 上で濾過し沈降物を吸着した濾紙をアイソトープ測定用試験管にいれ Well-type のシンチレーションカウンターで count per minute (c. p. m) を測定する。同時に標準曲線をつくるため 10, 20, 50, 100, 200, 500, micro-unit/ml, ($\mu\mu\text{g/ml}$) の標準インスリンを使用して同様の操作をおこなう。えられた標準曲線の 1 例は図 1 の如くである。なお検体 (血液) は肘静脈より採血し、たゞちに速沈し氷室に冷凍保存する。

3. 血糖の測定

耳朶血をもちい Hagedorn-Jensen 法によった。

4. ブドウ糖負荷の方法

50g のブドウ糖を約 300ml の水にとかし経口的に投与した。

5. 運動負荷の方法

30分で 3km の走行をおこなわせる方法、または自転車エルゴメーターを 20km/h で 30分間おこなわせる方法をとった。

6. インスリン感性試験はレギュラーインスリン 4 単位静注法によった。

成 績

I. ブドウ糖負荷による変動

1) 健 常 者

18才から25才の健康男子12例に、早朝空腹時に50g-ブドウ糖を経口負荷した場合の服用前、服用後30分、60分、120分の血中インスリン、血糖の動きは図3の如くである。血中インスリン値の変動の平均値は、服用前 19.6 \pm 9.3 $\mu\mu\text{g/ml}$ 、30分 53.4 \pm 19.5 $\mu\mu\text{g/ml}$ 、60分 42.2 \pm 16.0 $\mu\mu\text{g/ml}$ 、120分値 32.7 \pm 9.6 $\mu\mu\text{g/ml}$ でブドウ糖負荷後30分で最高値に達し 120分後にはほぼ前値に近く下降しており、血糖の動きとの平行関係がみられた。

2) 糖尿病者

イ) 対象全例

糖尿病患者12例の50g-ブドウ糖負荷による血中インスリンと血糖値の変動を示したのが図4である。血糖値からみて、軽症から重症まで種々の段階の症例を含んでいる。これら糖尿病患者症例を全体としてみた血中インスリン値の平均は、服用前 14.5 \pm 8.7 $\mu\mu\text{g/ml}$ 、30分 22.7 \pm 14.8 $\mu\mu\text{g/ml}$ 、60分 25.7 \pm 22.3 $\mu\mu\text{g/ml}$ 、120分 25.5 \pm 15.5 $\mu\mu\text{g/ml}$ で服用前の値はかなりバラツキがある

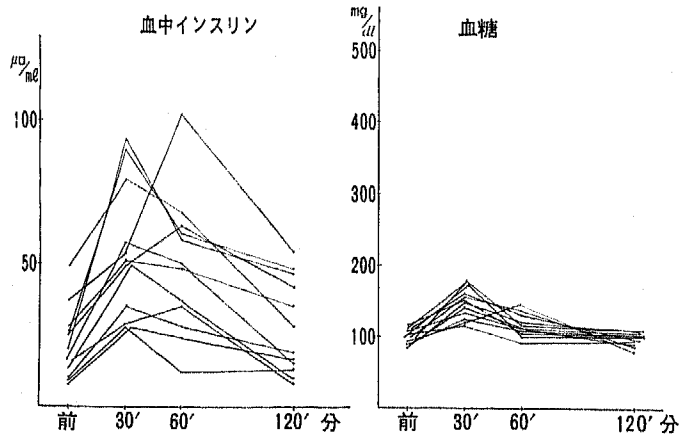


図3. 健常者 50g-GTT時の血中インスリン, 血糖の変動 (12例)

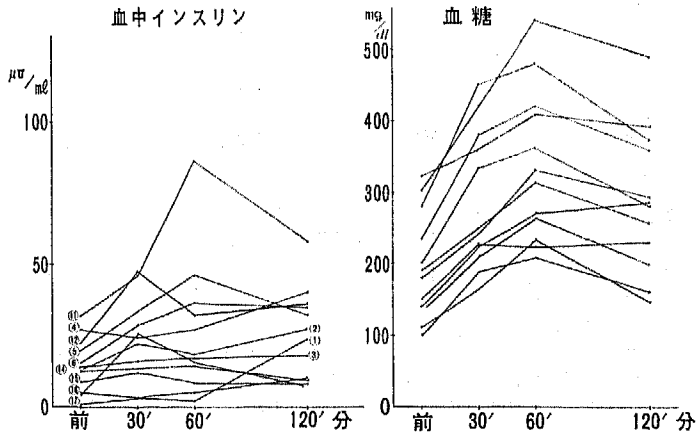


図4. 糖尿病患者 50g-GTT時の血中インスリン, 血糖の変動 (12例)

が、健康人に比しやも低く、最高値に達する時間が60分と遅延し、かつそのピークの値が健康人の半分程度で、120分後もその低下傾向はほとんどみられていないという特徴を有する。しかし、個々の症例について仔細に検討してみると血中インスリンの値のバラツキが大きく、また各曲線の型にもかなりの相異がみられているので以下の如く肥満、重症度、アチドージス、発症年令、治療法等の相異とインスリン反応曲線を検討した。

ロ) 肥満の有無

標準体重を基準にして+20%以上を肥満型群、-20%以下をやせ型群として分類してみると、図5のごとくはっきりした特徴がみられる。すなわち、やせ型群では血中インスリンは常に低くピークの出現がおくれ、また、ピークの値もかなり低値を示している。(low response + delayed response) 肥満群においては血中

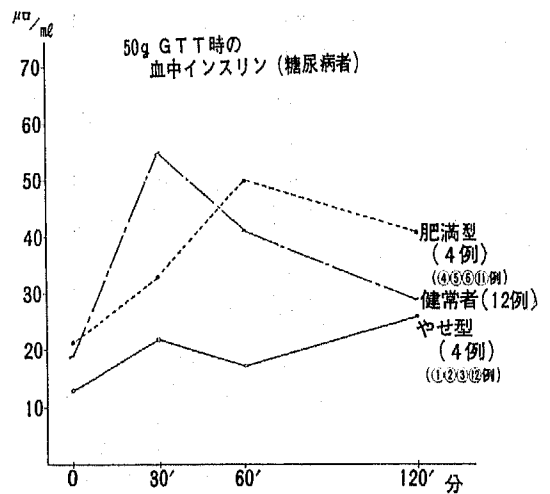


図5. 肥満の有無による分類 (肥満型, やせ型)

インスリン値はやゝ高めでピークの出現は健常人に比し遅れているが、その値はかなり高値を示しており (hyper response+delayed response) やせ型の群との間にはっきりした違いがみられる。

ハ) 重症度

空腹時血糖値 (F. B. S.) により軽症 ($F. B. S. \leq 140 \text{ mg/dl}$), 中等症 ($140 < F. B. S. \leq 200 \text{ mg/dl}$), 重症 ($F. B. S. > 200 \text{ mg/dl}$) の3群に分類してみると図6の如くである。また50g-G. T. T. 際の血糖曲線の最高値で重症度を分類したのが図7である。いずれの分類法をもちいても重症になるにしたがい血中インスリンの動きは一定のパターンをとってくるように思わ

れる。すなわち空腹時レベルは次第に低下しブドウ糖投与に対するインスリン分泌反応が遅延 (delayed reaction) すると共に分泌反応度の低下 (low response or hyporesponse) が顕著になってくることがうかゞわれる。

ニ) Acidosis

尿中ケトン体の有無により分類してみると図8左の如く acidosis の症例には極度の hyporesponse (low response) がみられブドウ糖の刺激にほとんど反応していない。

ホ) 発症年令

30才以前に発症したものを若年型, 30才以後のもの

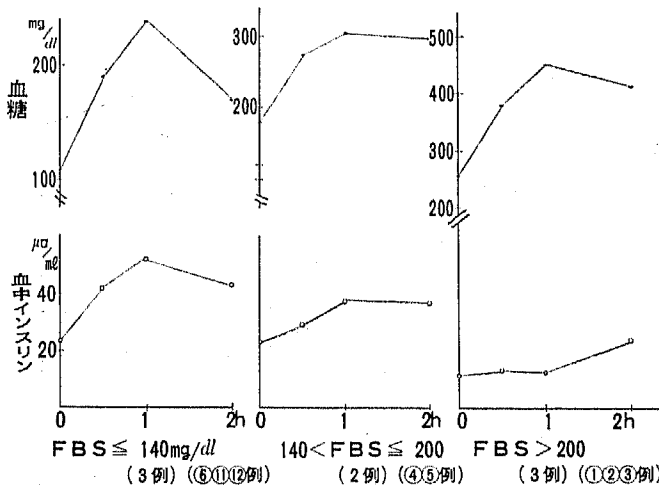


図6. 糖尿病患者 重症度による分類 ①

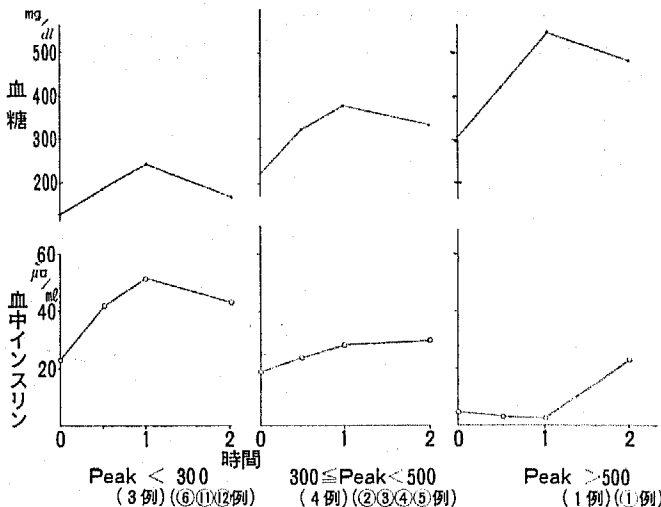


図7. 糖尿病患者 重症度による分類 ②

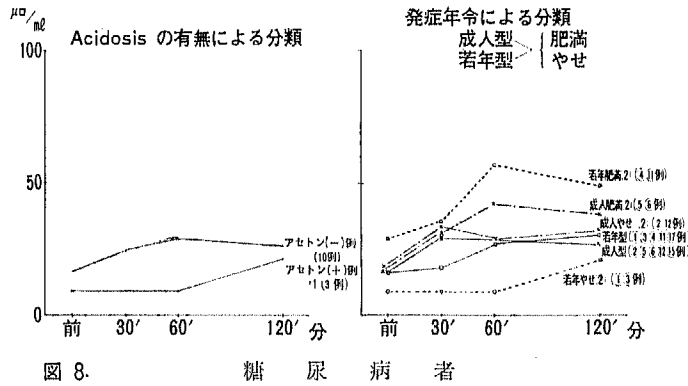


図8. 糖尿病者

を成人型として分類してみると図8の右の如く若年型のもの(○—○)はブドウ糖負荷に対する反応が成人型(×—×)に比しやや遅れる以外顕著な差はみられない。しかし両者各々肥満、やせ型に分類してみると若年者で特にはっきりした特徴が出てくる。すなわち、若年やせ型の2例は共に尿中ケトン体陽性でF. B. S. 300mg/dl以上の重症型であり、血中インスリンは非常に低いレベルでほとんど反応を示さないが(low response)若年肥満例ではインスリンレベルは高く、ブドウ糖にもやや遅延しているが、よく反応しており顕著な相違をみせている。また成人型のものについても、肥満、やせ型にわけてみると同様の傾向がうかがわれたが、若年型におけるほど顕著な差はなかった。

へ) 必要とした治療法 (図9)

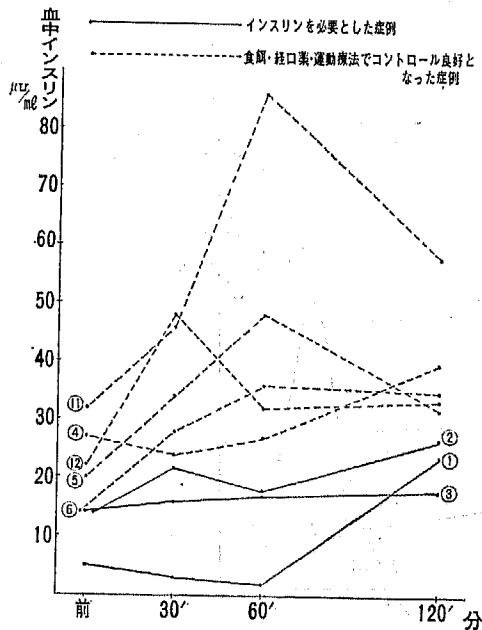


図9. 必要とした治療法による分類

インスリンを必要とした症例は全例、インスリンレベルは低く、ピークも低く遅延し delayed response, low response が顕著であった。

3) 他疾患合併例

イ) 肝疾患 (表1, ㊸・㊹例)

症例㊸の慢性肝炎例は、F. B. S. か当初 300mg/dl 程度で血中インスリンはピークが 200μU/ml にも達して極端な hyperresponse を示している。また肝硬変例(症例㊹)では、常に異常高値を示しており、ともにインスリン治療を必要とした。

ロ) 内分泌疾患 (図10)

甲状腺機能亢進症、ステロイド糖尿病、インスリノーマで hyperresponse を示し粘液水腫で hyporeponse を示した。

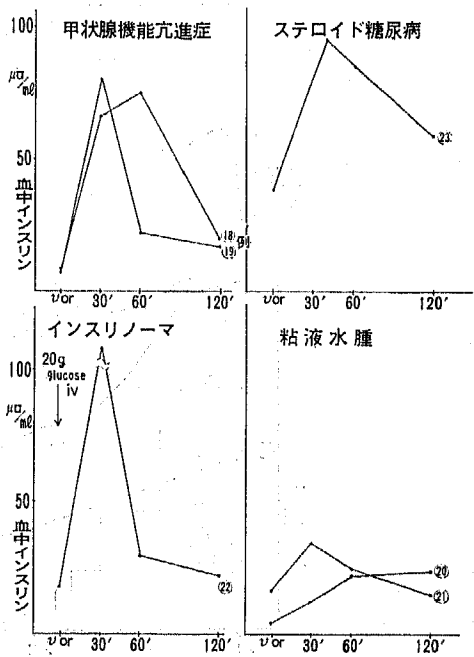


図10. 内分泌疾患

Ⅱ. 糖尿病治療の経過による変動

糖尿病の経過，治療により血中インスリンの反応がどう変化するかを50g-GTT時の反応で各症例について追ってみる。

症例1. 平○ ♂ 20才 (図11)

+30%の肥満例で当初 chemical diabetes の耐糖曲線を示し血中インスリン反応もかなりの過剰反応 (hyper response) と軽度の遅延反応 (delayed response) を示していた。食事療法，運動療法により体重が減少するにつれ耐糖能も正常化すると同時に血中インスリン反応も正常化してきた。〈症例番号⑩〉

症例2. ○池 ♂ 21才 (図12)

当初1日尿糖量100g，血糖曲線もかなりの重症型を示していたが，食事療法，運動療法により体重減少，NEFA 減少と共に血糖曲線の改善がみられると同時に，血中インスリン反応は遅延反応からの改善がみられた。〈症例番号④〉

症例3. 赤○ ♂ 58才 (図13)

軽度肥満例で食事療法，運動療法とトルブタマイド経口投与により体重減少と共に血糖曲線は改善し，血中インスリン反応は遅延反応がやゝ軽快してきている。〈症例番号⑥〉

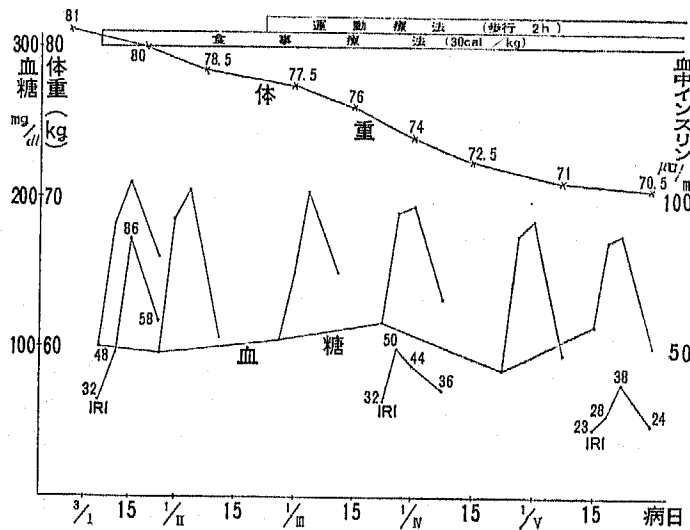


図 11. 症例 1. 平○ 20才 ♂ (171cm 81kg)

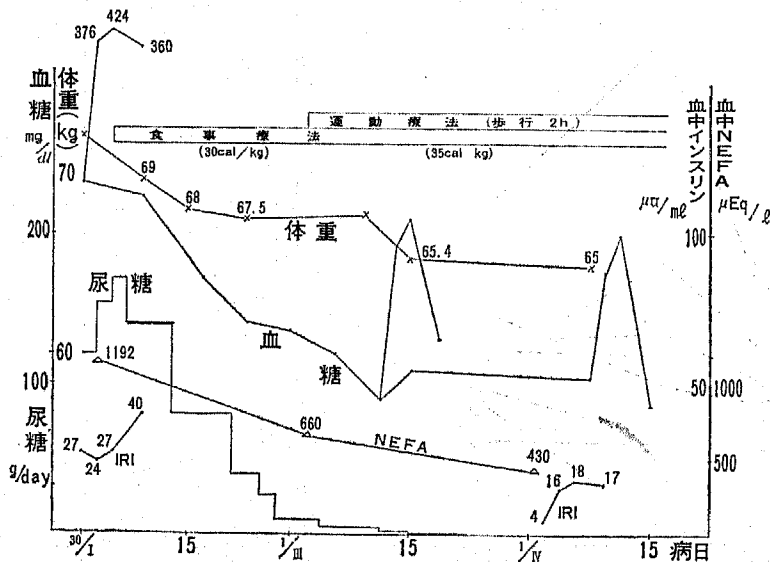


図 12. 症例 2. ○池 21才 ♂ (168 72kg)

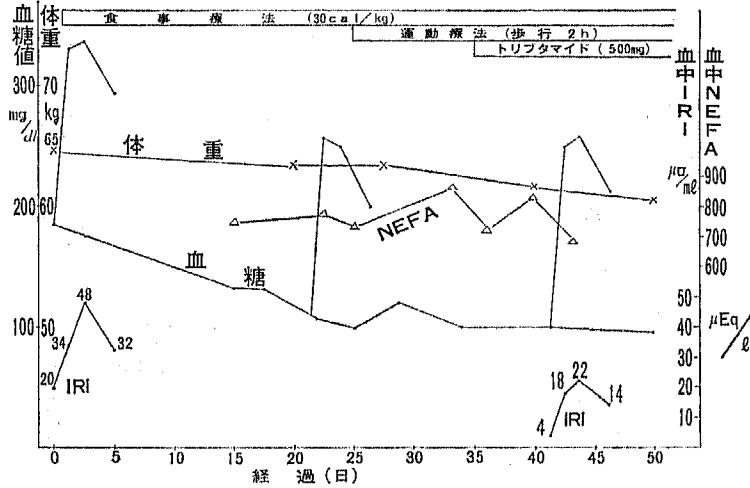


図 13. 症例 3. 赤 ○ 58才 ♂ (160cm 65kg)

症例 4. ○木 ♀ 43才 (図14)

+35%肥満例で食事療法, 運動療法, トルブタマイド経口投与により体重減少と共に血糖曲線の改善と尿糖減少があり, 血中インスリン反応は高度の遅延型からの改善がみられる。〈症例番号⑥〉

症例 5. 青 ○ ♂ 14才 (図15)

若年, やせ型の症例でインスリン治療で改善をみているが, 血中インスリン反応は当初高度の低反応 (low response) と遅延反応 (delayed response) がみられているが, インスリン治療により response そのもの改善はみられなかった。〈症例番号①〉

次にインスリン治療中 (レンテインスリン) の患者, 2例につき, インスリン注射後の血中インスリン濃度の変化を検べた成績は図16である。2例ともにイ

ンスリン注射を開始して2週間以内の症例でそれぞれ24単位, 12単位のレンテインスリンの注射を受けている。最高血中濃度は注射後2時間または3時間後にみられ以後漸時下降している。

Ⅲ. 運動負荷と血中インスリン

運動負荷にさいしての血中インスリン, 血糖値の変動を健常者, 糖尿病患者について検討した。

1) 健常者 (図17, 図18, 図19)

16例の健常男子につき早期空腹時3kmを30分で走行させた場合の血中インスリン, 血糖の動きは図17のごとくで, 血糖値不変, 血中インスリンはやや低下傾向を示す。図18は運動負荷の方法を自転車エルゴメーターにより20km/hで30分間おこなわせたばあいであるが同様に血糖値不変, 血中インスリンの軽度低下傾

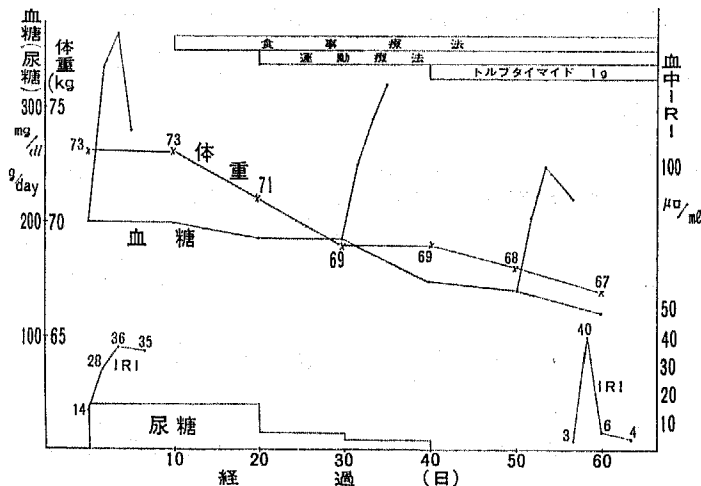


図 14. 症例 4. ○木 43才 ♀ (154cm 73kg)

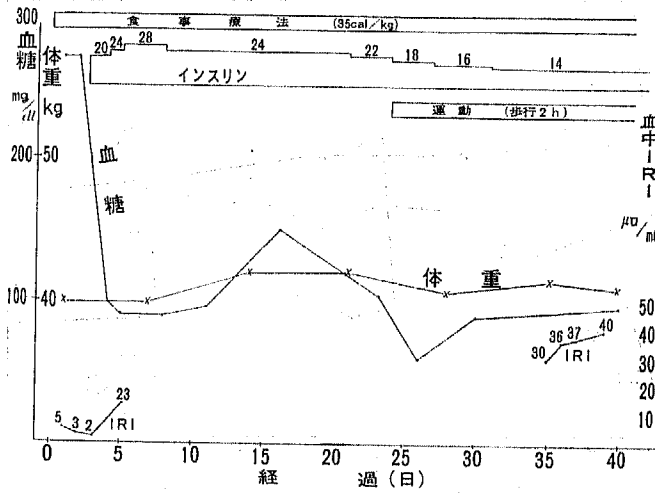


図 15. 症例 5. 青 ○ 14才 ♂ (154cm 40kg)

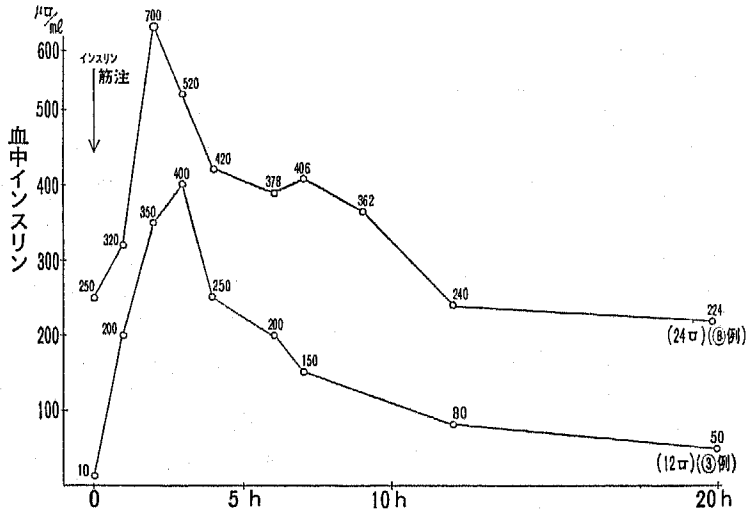


図 16. Lente Insulin 筋注時の血中インスリンの変動

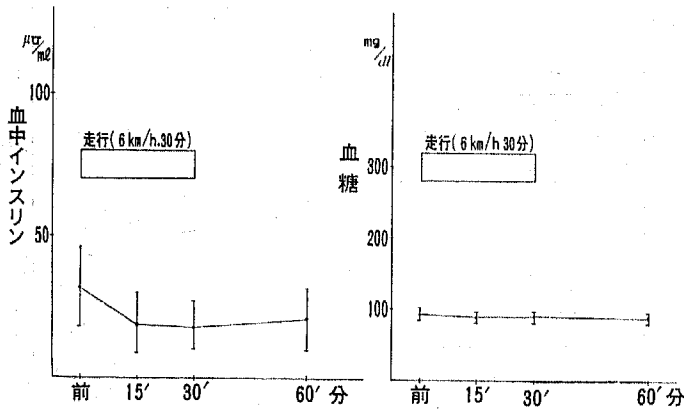


図 17. 血中 I R I 血糖値におよぼす運動の影響 (16例) (健常人)

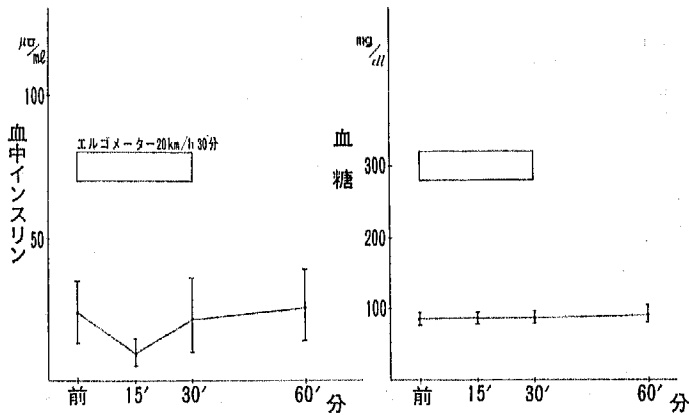


図 18. 血中 I R I 血糖値におよぼす運動の影響 (4 例)
(健 常 人)

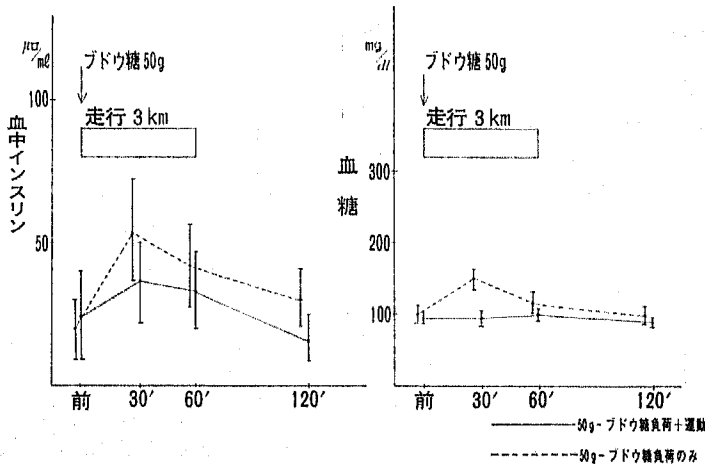


図 19. 血中 I R I 血糖値におよぼす運動の影響 (12 例)
(健 常 人)

向をみる。次に図19は、運動前に50gのブドウ糖を経口投与したばあいの血中インスリン、血糖の動きを示す。同一症例につき運動負荷をしたばあいとしないばあいを一週間の間隔をおいておこなった。図の如く、血糖は50gのブドウ糖摂取後運動(3km 走行30分)をおこなうと、血糖の上昇はほとんどみられず、血中インスリン反応は運動によりやむ低下抑制される傾向がうかがわれる。

2) 糖尿病患者

糖尿病患者については全例自転車エルゴメーター 20 km/h 30分間の運動負荷による変動をしらべた。

イ) 未治療糖尿病患者 (図20)

未治療についてのエルゴメーター試験による血中インスリン、血糖の変動は図20のごとくで、全体とし

てははっきりした傾向をみだすことはできなかったが、血中インスリンはそれほど変動をみず血糖値は上昇する例が少数みられた。つぎに各病型によって分類してみた。図21は、肥満型、やせ型に分類したものであるが、血中インスリンは肥満型ではやむ高いレベルでの変動がみられ、やせ型にくらべると変動の型は健康者のそれに類似している。血糖値はやせ型の症例では運動により上昇することがうかがわれる。つぎにアセトン尿の有無によって分類してみると(図22)アセトン尿(+)例では、血糖は全例上昇し血中インスリンは常に低いレベルを示している。図23は、運動負荷で血糖上昇した例につきその血中インスリン反応をみたものであるが、これらの症例は全例ブドウ糖負荷に対してつよい low response を示し、運動負荷にさい

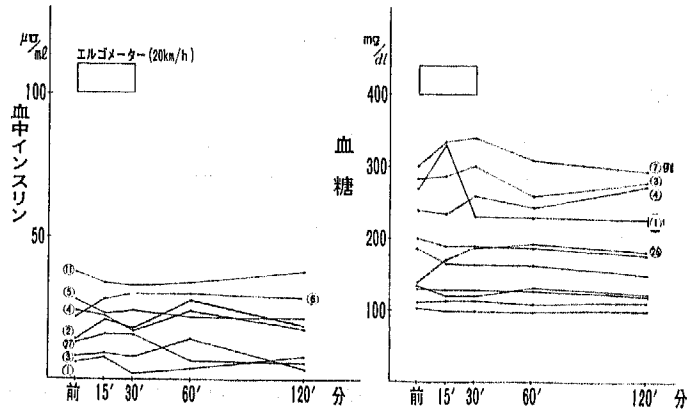


図 20. 血中 I R I 血糖値におよぼす運動の影響
(糖尿病未治療例)

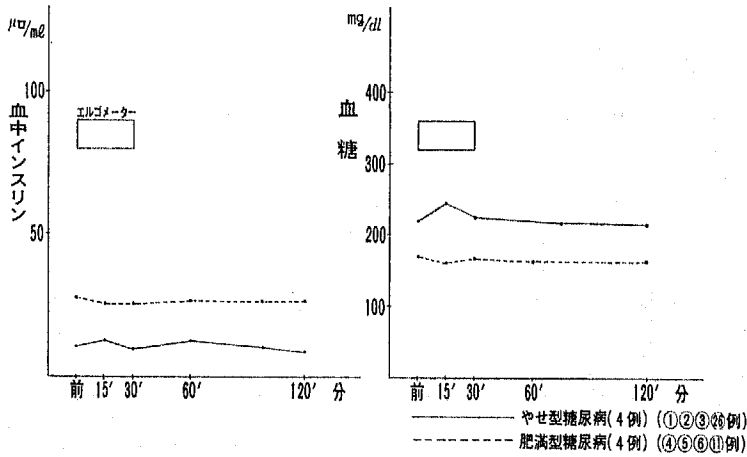


図 21. 血中 I R I 血糖値におよぼす運動の影響

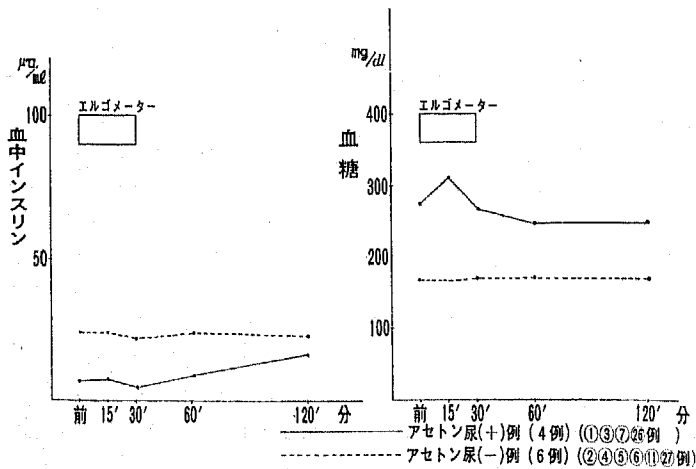


図 22. 血中 I R I 血糖値におよぼす運動の影響

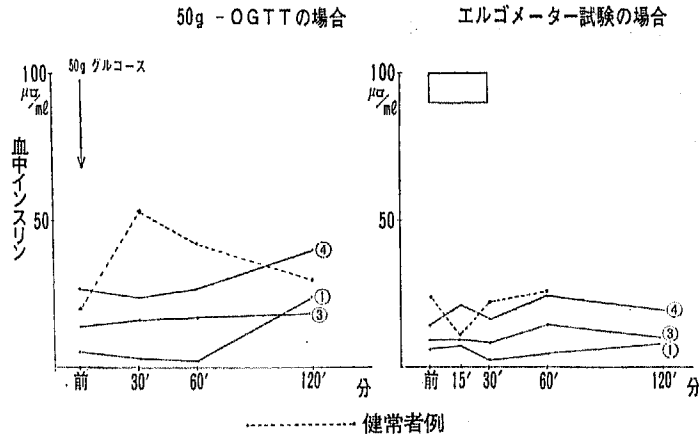


図 23. 運動で血糖上昇した症例の血中インスリンの動き

しても健常人とは異なった変動をみている。

ロ) 治療後の糖尿病

なんらかの治療法により血糖値のコントロールのついた状態で、再び同様のエルゴメーターによる運動負荷をおこなったばあいの血中インスリン、血糖の動きは図24のごとくである。血糖は軽度低下する症例が大部分をしめ、血中インスリンはインスリン治療中のものは高値を示している。つぎに治療前の各病型(肥満型、やせ型)について治療後の変化をみると(図25)、血糖値は未治療時やせ型で上昇したが(図21)治療後はそれをみない。また血中インスリンは、インスリン投与中の症例もふくむため、かなりのバラツキをみた。

ハ) 必要とした治療法による分類

必要とした治療法により3群に分類し、その各群につき未治療時の運動負荷のさいの血糖、血中インスリ

ンを整理したものが表2、図26である。インスリン治療を必要としたものは運動負荷で血糖が上昇したものが多く、インスリン治療を要しなかった症例では血中インスリンの動きは健常人のそれに類似している。

ニ) 50g-G. T. T. と運動負荷 (図27)

糖尿病患者6例につき 50g-G. T. T. のさいに同様のエルゴメーター負荷を併用すると、血糖曲線はやや改善され、血中インスリン反応はやや迅速となる傾向がうかがわれる。

ホ) インスリン感性と運動負荷 (図28, 図29)

糖尿病患者7例につきレギュラーインスリン4単位を静注したさいの血糖、血中インスリンの動きは図28左、のごとくであるが、このさい同様のエルゴメーターによる運動負荷をおこなうと図28右のごとく、血糖の下降は迅速となり、みかけのインスリン感性は感性指数1.8から3.8へと約2倍高くなる。血中インスリ

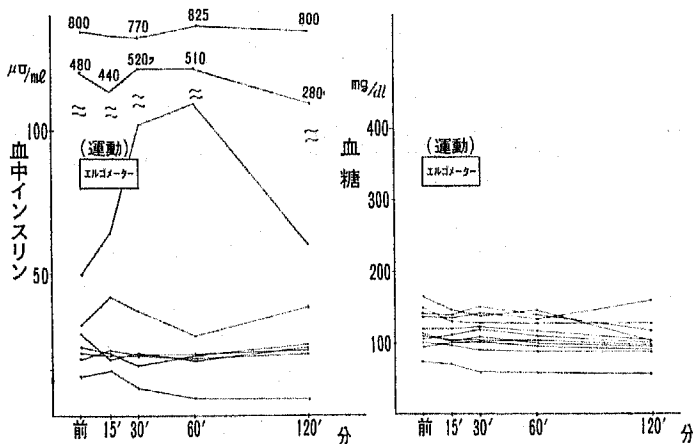


図 24. 血中インスリン 血糖値におよぼす運動の影響 (糖尿病治療後)

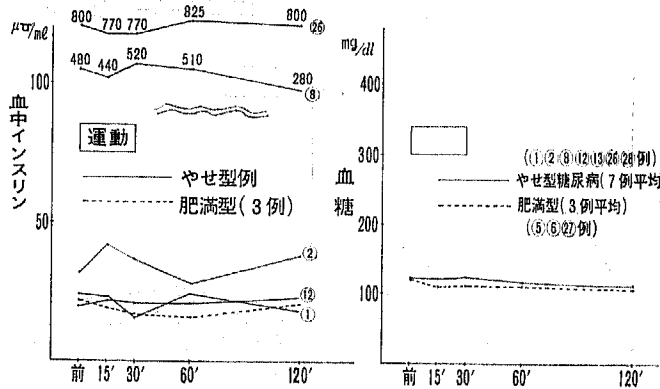


図 25. 治療後の運動負荷 治療前の病型による分類

表 2 エルゴメーター負荷時の血糖 (未治療時)

症 例	前	15分	30分	60分	120分	症例番号
インスリンを必要としたもの						
岡 ○	284	286	300	260	280	③
○ 山	133	170	185	195	180	②⑤
○ 田	200	190	188	190	180	②
青 ○	270	336	230	230	226	①
経口剤を必要としたもの						
赤 ○	130	130	130	130	120	⑤
○ 木	186	167	165	165	150	⑥
運動療法のみでコントロールしえたもの						
○ 沢	102	100	100	100	100	⑫
○ 池	240	236	260	240	280	④
平 ○	130	122	122	130	120	⑪
上 ○	113	115	115	110	115	⑭

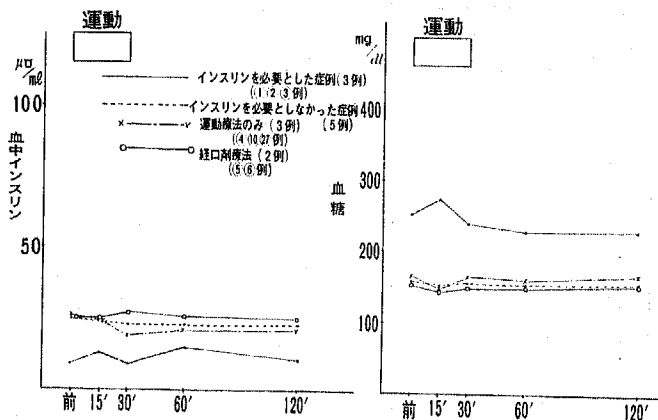


図 26. 血中インスリン 血糖におよぼす運動の影響 (必要とした治療法による分類)

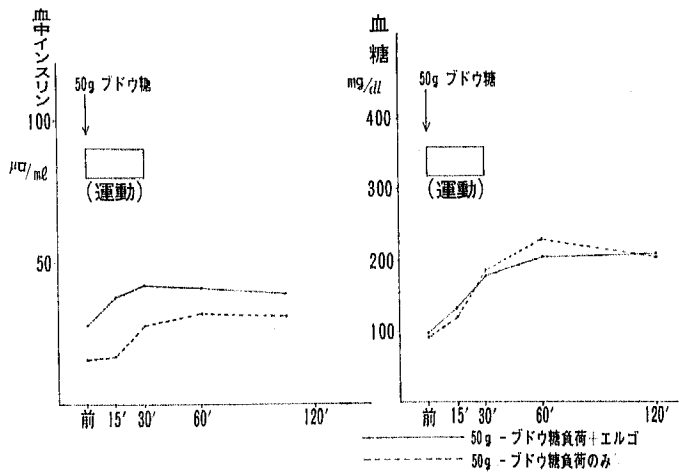


図 27. 50g-GTT 時の運動の影響 (症例 ①⑥⑨)

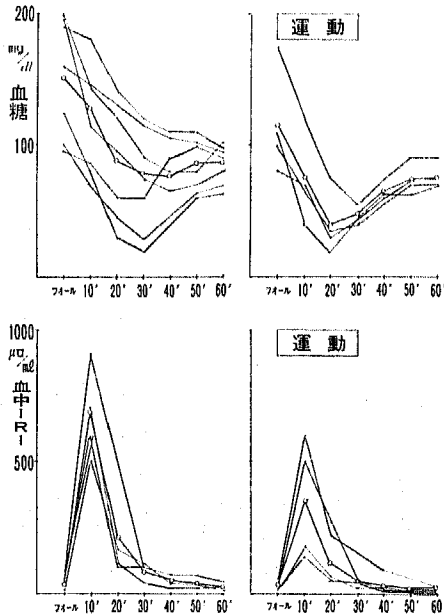


図 28. インスリン静注時(4単位)の血糖, 血中インスリンにおよぼす運動の影響

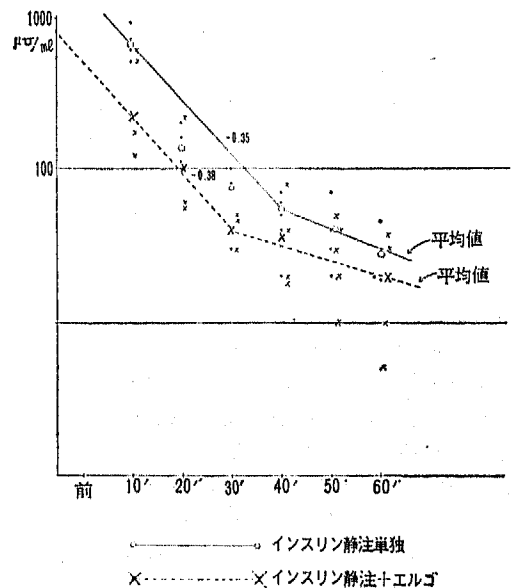


図 29. インスリン静注後(4U)の血中IRI消失曲線

ンはピークが下降し対数目盛にとってみると, 体内でのインスリン処理(腎よりの排泄をふくめて)がより速やかにおこなわれることを示唆している。

へ) 動物実験

2例の雄イヌにつき脾臓全摘出をおこない内因性インスリンの消長をしらべると, 術後24時間で血中インスリンはほぼ無視しうる状態となり, インスリンの絶対的欠乏性糖尿病ができる。この内因性インスリンの0状態の術後48時間にレギュラーインスリン6単位

を筋注すると, 血中インスリンは150分まで上昇をつゞけるが, 注射後30分で15分間の走行をおこなわせると血中インスリンレベルは一旦下降することが観察された。(詳細は第10回日本糖尿病学会総会, 第40回日本内分泌学会総会において発表した。)

考 按

インスリンの化学構造は1955年 Sanger ら²⁾により研究され A-chain, B-chain よりなる分子量 6000 の polypeptide であることが解明された。A-chain は 21 ケのアミノ酸, B-chain は30ケのアミノ酸配列を有し, 両鎖は2ケのS-S結合で結合され⑥, ⑩, ⑭, ⑳位のアミノ酸のみが種属により異なっているとされている。(図30) プタインスリンはヒトインスリンの構造にもっとも近く, A-chain は全く同じで B-chain の⑳位のみが違っている。またウシインスリンはこの4ケのアミノ酸がすべて異っている。現在のところヒトインスリンと同じ構造をもっている動物はみつからない²³⁾。したがってインスリンの抗体産生を化学構造から考えるとヒトに使用する場合は理論的にはプタインスリンが最も抗体産生の可能性が少ないといえる²⁴⁾。

生物学的測定法によってえられる血中インスリン値 (ILA) は, 一般に免疫学的測定法によってえられる血中インスリン値 (IRI) よりはるかに高い値を示す。測定法の理論より考えると, IRIこそ最も特異的な反応を利用したものであり, これこそが真の血中インスリン値を表現するものであると考えられ²⁵⁾たが, ILA としてははかれるものを考えたときに, 血中インスリンの存在様式が問題とされてきた。Antoniades は, free insulin と bound insulin という概念を提唱し²⁶⁾ free insulin は, 脾から抽出した結晶インスリンそのものによく似ており, 分子量は4万以下と推定され, bound insulin は free insulin と他の物質 (塩基性蛋白, β -or γ -globulin) の結合したもので, または free insulin 分子が結合したもので, 分子量は6~10万で試験管内で脂肪組織に活性を示すが, 横隔膜には活性を示さないことが知られている。また Sanaan ら²⁷⁾は typical insulin と atypical insulin を想定し typical insulin とは抗インスリン血清にて失活し, またチステインの添加でも失活し豚摘犬にはみられないという結晶インスリンと全く同じ態度を示すもので, atypical insulin とは, これらの態度を示さずブドウ糖負荷, 血糖レベルの変化に対しても敏感に反応せず脂肪組織にのみ作用し筋肉組織にはその効果を發揮しえず, また酸アルコールの抽出操作で typical insulin に転換し, 分子量は3万以上であると推定されている。typical~atypical の転換は肝を舞台としておこなわれるとされ, 肝疾患においては atypical insulin は低値を示すとされている。また Solomon, Ensinck, Froesch²⁸⁾らは, suppressible ILA と non suppressible ILA の概念を提唱している。かくし

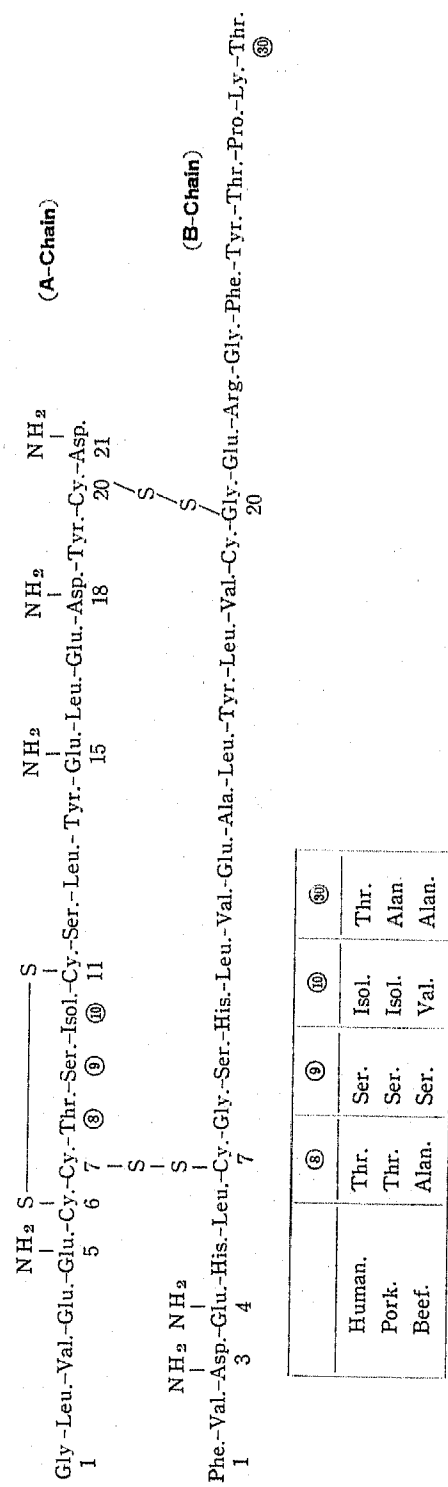
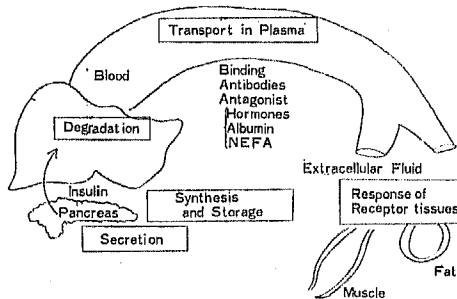


図 30. インスリンの化学構造

て、ILA とくに脂肪組織法によるインスリン測定値には、結晶インスリン以外のインスリン様活性物質も加味されていると考えられている。

こゝでインスリンの体内代謝について考えてみると図31のごとく大略まとめられる²⁰⁾。



(糖尿病学の進歩 第1集 P39'67)より引用

図31. インスリンの代謝 (模型図)

このうち、膵β細胞からのインスリン分泌に関与する因子が血中インスリン濃度を左右する直接の因子と考えられる。現在までの分泌促進因子として数多くのものが知られ、glucose, mannose, fructose, galactose などの六炭糖類²⁰⁾ (その強さは glucose > mannose > fructose の順であるという³⁰⁾)。また、ribose, sorbitol, xylitol などの五炭糖類^{30,31)}、ケトン体、arginine, lysine, leucine などのアミノ酸³²⁾、glucagon³³⁾、secretin, pancreaticozym, gastrin, AC-TH³⁴⁾、下垂体後葉ホルモンなどの peptide hormone, cyclic-AMP, 迷走神経刺激, methacholine, β-stimulater³⁵⁾、α-blocker, sulfonyl urea, などがあ、このうち glucose が最も普遍的かつ強力な分泌刺激因子とされている^{30,127)} また分泌抑制因子としては、epinephrine (α-stimulater), norepinephrin, 2-deoxyglucose³⁶⁾、α-mannoheptulose, diazoxide³⁷⁾、などが知られている³⁸⁾。

インスリン分泌の動態を追求するには glucose, 負荷による方法が最も普通の方法とされている^{39,38)}。こゝで末梢血中のインスリン濃度が膵β-細胞からの分泌状態をそのまま反映しているか否か問題となる。膵β-細胞から分泌されたインスリンは、まず肝を通過するわけであるが (図31)、肝はインスリン除去作用において最も重要な臓器とされている。しかし血中からの除去率は血中濃度に関係なく常にほぼ一定であるとされ⁴⁰⁾、またイヌの実験で末梢血中インスリンの動きと膵静脈血中インスリンの動きは、ほぼ平行

するという事実^{41,42)}より、末梢血中インスリンの動きは、膵β-細胞からのインスリン分泌をほぼ正確に反映しているものと考えられる。

50g-ブドウ糖経口負荷試験による血中インスリンの変動は、健常者、糖尿病患者について著者例では前述したとおりである。糖尿病患者では健常者に比し前値がやゝ低く、ブドウ糖負荷後のインスリン分泌が緩慢でピークの出現がおくれ、120分後においても分泌刺激が続いていることが特徴的である。これらについては、本邦においても、葛谷⁴³⁾、大根田⁴⁴⁾、種瀬⁴⁵⁾、奥村⁴⁶⁾、尾上⁴⁷⁾らが報告しているが、ほぼ同様の結果をえている。また Yalow, Berson¹⁷⁾、Hales, Randle¹⁸⁾、らの成績も数値にはかなりへたたりがあるが、傾向としては同様の結果を報告している。

糖尿病の病因はインスリンの絶対的、相対的欠乏によるとされているが、著者の経験例を全体としてみると、インスリンの上昇が遅延し少数例を除き低いレベルで変動しているものが多い。Buchanan⁴⁸⁾らは、このインスリン反応の型を三型に分類している。すなわち、①インスリン上昇がほとんどみられず、終始低いレベルでの変動しか示さないものを、low response type とし、②インスリン上昇は起るがそのピークの出現がおくれ、60分、120分あるいはそれ以後に出現するものを delayed response type とし、③インスリンの上昇度、すなわちピークが正常以上に高いものを excessive response type (hyperresponse) としている。この観点から著者例をながめてみると、重症度による分類では空腹時血糖を指標にしたものでも血糖の最高値を指標にしたものでも、軽症例では excessive (hyper) + delayed response type を示し、中等症から重症へと進行するにつれて delayed response type から low response type へと進行していくことがうかがわれる。(図6, 7) この low response type は、acidosis を伴う重篤な糖尿病では全例この型を示し (図8) インスリンの欠乏状態を時間的にも量的にも如実に物語っており興味ある所見と思われる。また肥満の有無では、肥満例では hyper-delayed response type を示し、やせ型例では、low response type を呈し (図5)、これは糖尿病の重症度との相関々係が考えられると共に、肥満のためのインスリンの相対的欠乏状態を示唆していると思われる。若年型、成人型の分類では両者ははっきりした差はみられなかったが、両群につき肥満、やせ型にわけると、若年やせ型で最も典型的な low response type を示し、若年肥満型で最も典型的な excessive

delayed response type を示している。(図8) この若年肥満例は高度の肥満があり耐糖能は chemical-latent chemical diabetes の型を示し、若年やせ型例はアセトン尿 (+) で臨床的にもかなり重症な糖尿病であった。かくしてこれらを総括して考えてみると、比較的軽症で肥満を伴った症例では、excessive-delayed response type を示し、耐糖能低下の進行と共に体重の減少を伴って臨床的に重症型になってくると、delayed response から low response へと進行してくることが推定され、インスリンの相対的欠乏から絶対的欠乏への推移と考え合わせて興味ある所見と思われる。最近、肥満を含む prediabetes の状態でこの excessive response type を示す症例が数多く報告され⁴⁹⁾⁵⁰⁾、糖尿病発症と内因性インスリン分泌との関係が論議されているが、糖尿病が各段階を経過し常に進展する慢性疾患と考えたばあい、そのごく初期の段階に excessive response を示す時期が存在することは、インスリンに対する antagonist, inhibitor という面からのインスリンの相対的欠乏状態をも想定しえ、この面の追求も数多くなされている。この肥満を伴う軽症糖尿病における excessive (hyper) response type のものについて I. L. A. を検討してみると、脂肪組織法では I. R. I. と同様にやはり excessive な反応を示すが、横隔膜法では低下してくることが知られている⁴⁹⁾。この I. R. I. 過剰分泌の肥満型軽症糖尿病については以下の解釈がなされている⁴⁶⁾。①組織のインスリンに対する感受性の低下(特に筋肉組織)があるのではないか、②肥満型糖尿病血清中の TCA-ethanol 抽出物に D-ILA (横隔膜法)-antagonist, F-ILA (脂肪組織法)-activator を示す albumin が増量することが知られ⁵¹⁾、Vallance-Owen の提唱する synalbumin⁵²⁾ も一因と考えられ B-chain との関係も考慮されている。③また肥満における NEFA 上昇と考えあわせ Randle 一派の提唱する⁵³⁾ glucose-fatty acid cycle 理論によるインスリン作用阻害、④その他のインスリン拮抗物質の問題(Ex, 成長ホルモン、インスリン抗体⁵⁴⁾、A-chain⁵⁵⁾¹²⁸⁾、B-chain, エピネフリン、グルココルチコイド、グルカゴン、甲状腺ホルモン、インスリナーゼ、hepatic-insulin-glutathion transhydrogenase など)が考えられている。とくに prediabetes において A-chain が増量してきていることが最近注目されている⁵⁵⁾¹²⁸⁾。

現在、糖尿病の発症を一言でいえばインスリンの作用不足と考えられるが、それをインスリンの体内代謝の面から次の様に推論されている¹²⁹⁾。①インスリン

の生成と分泌に関する障害³⁶⁾¹³⁰⁾、②インスリンの肝での分解、ことに glutathion-insulin transhydrogenase をめぐる問題、③血中でのインスリン存在様式²⁰⁾²⁷⁾、④インスリン、アンタゴニストの関与²⁰⁾⁴⁵⁾ (synalbumin antagonist⁵²⁾, NEFA etc)、⑤標的組織のインスリンに対する感受性低下などが考えられ、これらが複雑にからみ合って発症してくるものと考えられる。

この Buchanan による血中インスリン反応の型の分類は血中インスリン反応曲線を大局的に分類しえ、かつ糖尿病の進行度と対応させうる点で有意義な方法であると思われる。

Gerald-Reaven⁵⁶⁾らは、ブドウ糖負荷後、60分から120分にかけての血中インスリン濃度が低下しているものを、Pattern A、不変のものを Pattern B、上昇しているものを Pattern C と分類し、これは血糖曲線の悪化とよく平行していることをみとめている。著者例もこの観点からながめてみると、空腹時血糖値による分類では(図6)軽症例が Pattern A、中等症で Pattern B、重症例で Pattern C を示しており、血糖ピークによる分類(図7)でも重症になるにしたがい Pattern A から Pattern C への推移がうかがわれる。肥満の有無では(図5)肥満群が Pattern A を、やせ型群が Pattern C をとっており、アセトン尿(-)例では(図8) Pattern A を、アセトン尿(+)例では Pattern C を示している。若年型、成人型の別でみると(図8)若年型が Pattern C を、成人型が Pattern A を示しており、とくに若年やせ型では顕著な Pattern C を呈していることがわかる。したがって臨床的な重症度の進行と血中インスリン反応の Pattern A から Pattern C への推移もよく平行していることがうかがわれる。これらは血糖曲線の悪化と共に insulinogenic index, Δ insulin/ Δ glucose の低下をみるとする、Reaven⁵⁰⁾らの見解と一致しており、血中ブドウ糖上昇に対する β -細胞の迅速なインスリン分泌反応が障害されてくることを物語るものと思われる⁵⁷⁾。

肝疾患を伴う糖尿病については、著者例では肝硬変の1例は終始血中インスリンは異常高値を示し、慢性肝炎例では糖負荷にさいしかなりの excessive (hyper) response を示した。文献的にも肝炎、肝硬変例で hyperresponse を示すという報告が多く⁵⁸⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾一致した所見である。この意味づけについては、肝疾患時の糖代謝の面からも考えなければならぬ。Naunyn⁶¹⁾らは、肝性糖尿病の概念を提唱し、Soskin

ら⁶²)は血糖調節に対する肝の役割を検索し報告しているが、Greuzfeld は肝疾患々者における耐糖能異常のメカニズムについて次の様に考えている⁶³)。①肝における homeostatic mechanism の障害、②膵ラ氏島の障害、③インスリン感性の低下、をあげているが、膵ラ氏島の障害という考え方には、肝疾患で膵ラ氏島肥大例も多く血中インスリン高値を示すものがあることより慎重論⁵⁸)もある。また Welsh らは⁶⁴)肝硬変で I³¹-インスリン除去率は健常対照と差がないことより、膵ラ氏島よりのインスリン分泌亢進を考えている。したがってインスリンの需要を増大する因子として体内でのインスリン感受性の低下が考えられ、それには、① Lang らの⁶⁵)いう肝からの末梢性インスリン作用増大因子の減弱、②肝疾患にもとづく dysproteinemia による血中インスリンの結合異常による相対的インスリン抵抗性⁶⁶)、③肝における分解、再合成機転の異常⁶⁷)、④血中インスリンの存在様式、血中の阻害物質の問題⁶⁸)が考えられている⁶⁹)。以上、血中インスリンの面から肝性糖尿病を考えると、まず何らかの機序でインスリン感性の低下→インスリン需要の増大→ラ氏島肥大→相対的代償不全→絶対的代償不全の経過が最も考えられやすい⁵⁸)。

内分泌疾患と血中インスリンについて

甲状腺機能亢進症は著者例でかなりの excessive response を示しており、これは甲状腺ホルモンによるブドウ糖の腸管からの吸収が亢進すること、または、FFA との関連も考えられ同様の報告が多い^{67,68})。また、甲状腺ホルモンは膵ラ氏島に積極的な影響を与えていると考える報告もある⁶⁹)。ステロイド糖尿病は自験例で excessive response がみられたが文献的にも過剰、遅延反応を示すものが多くみられる^{70,71,72})。

この解釈としては、肝での糖新生 (gluconeogenesis) により、あるいは、NEFA 放出による筋肉での糖摂取抑制により血糖レベルが上昇してくるためとも考えられている^{70,71,72,126})。コルチゾンの長期投与により、とくに糖尿病素因のあるものでは耐糖能異常を呈してくるものが多いとされている⁷³)。インスローマ例ではかなりの過乗反応をみているが、空腹状態ではそれ程の高値をみない。報告例をみても空腹時インスリン値は、かなりのばらつきがあるがブドウ糖に対する反応はつよいものが多い^{39,44})。甲状腺機能低下症では hyporesponse をみているが、動物実験でも同様の報告がみられる^{43,68,69})。その他文献的には成長ホルモンのインスリン分泌作用⁷⁴)や pheochromocytoma で low responses または、delayed response がみられ

るという⁶⁷)。

ブドウ糖の静脈内負荷について

ブドウ糖負荷の方法を静脈内投与としたばあい、急激な血糖上昇とともに血中インスリンの上昇がみられるが、消化管を經由して与えたばあいにくらべ血糖上昇率に対する血中インスリン上昇率は軽度であることが観察されており、これはグルカゴンをはじめとするセクレチン、パンクレオザイミン、ガストリンなどの関与が考えられている^{40,75,76})。自験例においてもグルカゴン、パンクレオザイミンのインスリン分泌作用は認められている。

トルブタマイド等の sulfonyl urea 剤、ロイシン等のアミノ酸によるインスリン分泌作用も数多くの報告がなされている^{13,43,44,77,78,130})。

糖尿病治療による血中インスリンの変動

平○例は(図11)入院前かなりの過食があり、高度の肥満と chemical diabetes を示す症例で、当初、血中インスリンはかなりつよい excessive response type を示したが、食事療法(カロリー制限)と運動療法を併用し血糖曲線は改善し、血中インスリン反応も正常な反応にもどっている。これはカロリー制限によるインスリン反応の低下と体重減少によるものと思われる。カロリー制限による血中インスリン反応の低下は動物実験においてもみとめられ、体重減少を伴うものとされている⁷⁹)。また体重減少では血中インスリンの過剰反応が正常化されてくることが報告されており⁸⁰)運動はこれに補助的役割りをはたすものと思われる。また急激な運動そのものに、血中インスリンを抑制する作用があるともいわれ議論の多いところと思われる^{81,82,83})。またカロリー制限が充分であっても、糖質を極度に制限し脂肪摂取量が増加すると血中NEFAが上昇し、糖尿病的パターンをとるようになる^{81,84})⁸⁵)ともいわれ、糖質の中でも単糖類、多糖類によりNEFA、血糖、血中インスリンにおよぼす影響は異なるとされ⁸⁶)これらの点も考慮しなければならないと思われる。経口内服剤の内、SU 剤による変動は自験例では(図13, 14)はっきりした傾向が見出されなかった。Gerald-Reaven ら⁸⁷)によると初期にインスリンの hyperresponse のものは正常反応に、また初期に hyporesponse type のものはインスリン分泌が増加し、ピークの出現が早くなるといわれているが、これには慣れの現象が伴うとされている。したがって、SU 剤による変化は、insulin output の上昇とともに insulin antagonist に対する作用も考えられる⁸¹)。

また biguanide 剤によるものは、血糖低下とともに insulin output も減少してくるとされている⁸⁸⁾⁸⁹⁾⁹⁰⁾。インスリン治療については、長期間投与のさいの内因性インスリンに関する報告はないが、外因性インスリンを注射すると内因性インスリンの分泌は抑制されることが知られている⁹¹⁾。また小坂ら⁹²⁾は、インスリンを数日間投与することによって、インスリンのブドウ糖に対する反応は上昇したと報告している。外因性インスリンは正常者より糖尿病患者の方が血中からの消失速度が減少するという報告もあり⁹³⁾、外因性インスリンの体内での動向は問題のあるところと思われる。

運動負荷と血中インスリン、血糖の動き

健康人のばあい、空腹状態での30分間、3km 走行においては、血糖値は有意な変化をみず、血中インスリンはやや低下傾向をみる。(図18, 19) Hunter らも2時間で6.4km 走行させたばあいに運動終了後に軽度の血中インスリン低下をみたことを報告し⁹⁴⁾、Cochran らも25分間の階段の昇降運動により血糖はほとんど不変、血中インスリンはやや低下傾向のあることをみている⁹⁵⁾。血糖値に関しては26マイルのマラソン競走で血糖値は低下し、なかには低血糖症状を起こしたという報告もあり⁹⁶⁾、運動の強さ、持続時間も考慮しなくてはならないが、一般に中等度の運動では、健康人においては血糖調節の homeostasis は保たれていると考えられる。このさい、筋肉運動につかわれたエネルギー源が問題となるが、まず NEFA が考えられる⁸²⁾⁸⁹⁾⁹⁷⁾。事実、運動により lipolysis 作用のあるホルモンが増量することが多くの研究者により報告されている⁹⁸⁾⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾。また、筋グリコーゲンからカテコールアミンの作用¹⁰¹⁾¹⁰²⁾により glycogenolysis によりグルコースが供給され(グルカゴンによる肝からの供給も問題となる¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾) 全体として血糖値不変の状態が続いている可能性も理論的には考えられる。

血中インスリンは運動中には増加せず、むしろ低下傾向を有することは、運動筋のエネルギー補給にとって血中インスリンの増量を必要としないと考えられる。静止筋においては、筋のブドウ糖摂取にはインスリンは不可欠であり、かつ強い影響をもっている¹⁰⁶⁾ ことから、運動筋においては成長ホルモンなどのブドウ糖摂取抑制物質の作用も想定されている¹⁰⁷⁾。また運動時の血流促進作用の面からインスリン作用の増大、ブドウ糖摂取の増加も考えられているが確証はえられていない¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾。Goldstein らは豚摘犬の運動においても血糖が低下する事実より、hypoglycemic

effect のある humoral factor の存在を推論している¹¹⁰⁾¹¹¹⁾¹¹²⁾。これには相反する事実の報告もあり⁹⁷⁾、一定の見解に達していない。また、カテコールアミンのインスリン分泌抑制作用もよく知られた事実であり¹¹³⁾¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾、Randle らの glucose-fatty acid cycle 理論による⁵³⁾ NEFA の干渉も考えられ、運動による hypoxia, anoxia¹⁰³⁾¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾ も問題となる。

ブドウ糖投与と運動を同時におこなわせると、安静時にみられる血糖上昇はまったく起らず平坦な曲線を描くことは(図19) 筋運動にさいし、腸管から吸収されたブドウ糖が利用されたと考えるのが最も妥当と思われるが、dilution の問題もあり NEFA 利用の可能性は否定できないと考えられる。Ingle らも C¹⁴ グルコースをもちいた動物実験により、筋運動は外来性のブドウ糖をエネルギー源としているという実験結果をえている¹⁰⁴⁾。また Sanders らは、健康人において自転車エルゴメーターで、外来性のブドウ糖を利用し肝からの glucose-output は減少することを報告している¹¹⁶⁾。Whichelow らも健康人において50g-ブドウ糖投与に筋運動負荷をおこなわせたばあい、運動時の glucose uptake の上昇することをみている¹⁰⁸⁾。Nikkilä らはブドウ糖の静脈内投与によるその血中消失率は、運動により上昇することをみている¹¹⁷⁾。また、内因性インスリンが充分の状態ではブドウ糖負荷で肝からの glucose release が抑制されている¹¹⁸⁾ という事実を考えあわせると、運動筋が外来性ブドウ糖をエネルギー源として利用していると考えことはほとんど間違いのない推論といえよう。運動負荷時、ブドウ糖投与による血中インスリンの上昇がやや抑制されている如き結果をえているが(図19) これを末梢血におけるブドウ糖濃度の上昇がみられないことより腓ラ氏島に対する刺激の欠如によるとも考えられるが、軽度ながら上昇をみることはブドウ糖の消化管内投与によるグルカゴンその他の消化管ホルモンの影響を考慮にいれなくてはならない⁴⁹⁾⁷⁶⁾⁷⁸⁾。筋運動はいづれにしる、末梢血中インスリンレベルに対して抑制的にはたらくという事実は、インスリンの体内代謝のどの過程(分泌、循環、消費、排泄)でもっともよく作用するかは重要な問題と思われる。なお、coronary heart disease を有する症例において、運動は血中インスリンを高度に上昇させたという報告もあり¹¹⁷⁾ 運動時の循環動態の因子も考慮されなくてはならない。

糖尿病患者における運動時の血糖の動きはまちまちであり、健康人ほどはっきりした傾向を示していない。(図20, 27) これはエネルギー源としてブドウ糖を充分利用しえないことと glucose pool の増大、体内での

glucose production の亢進のメカニズムの関与が考えられる¹¹⁰⁾。また糖尿病患者における血中インスリンの動きも健常人ほどはっきりした傾向がみられず、糖尿病患者のインスリンの代謝遅延作用があるという報告⁶⁴⁾もあり興味のあるところである。また、運動により正常人ではみられなかった血糖上昇の症例があり、これらの症例は全例、[1] 血糖値は 250mg/dL 以上、[2] アセトン尿陽性、[3] やせ型、若年型、重症型であるという顕著な特徴をもっていることは注目に値する。これらの症例の 50g-GTT のさいの血中インスリン反応は全例 low response type で、しかも pattern-C を示しており、内因性インスリンの絶対的欠乏状態と密接な関係がみられた。Whichelow ら¹⁰⁸⁾ は、insulin-dependent の糖尿病でインスリン投与をしないと exercising muscle と resting muscle の glucose uptake に顕著な差はみられないが、インスリンの投与により exercising muscle の glucose uptake の上昇が起こることを報告しており、インスリンの絶対的欠乏状態における特異な所見と考えられる。また Sanders らは¹¹⁰⁾ 若年性糖尿病においては、筋運動は血糖上昇と肝からの glucose output の増加を観察しており、筋運動がエネルギー消費の面よりカテコールアミン、成長ホルモン、コルチゾンを経しての stress としての作用 (gluconeogenesis) を優位にしている可能性も考えられる⁶⁹⁾⁷¹⁾⁹⁹⁾¹⁰³⁾。また lipolysis による NEFA の干渉¹²⁰⁾ も考慮する必要があると思われる。豚摘犬の実験において筋運動で血糖は上昇し、筋の FFA の uptake ratio が極度に上昇するという事実が報告されている⁹⁷⁾。筋運動で血糖上昇を示すこれらの症例も、治療により (全例インスリン) コントロールされてくると同じ運動で血糖は下降するようになり、インスリンの欠乏がやはり主役を演じているものと考えられる。(図25) 他のコントロール良好群も血糖低下傾向を示しており、良好なコントロールによりブドウ糖が必要に応じ迅速に利用され、他の内分泌平衡の乱れの是正により gluconeogenesis の機能の正常化もはかられてくると考えられる。血中インスリンの運動時の変化は治療前と著変をみないが、インスリン投与中の高インスリン血症を示す症例では、ごく軽度ながら運動中低下傾向を示すものがあることが注目される。(図24) かくして糖尿病患者における運動の影響を血中インスリン反応の面からみると、ブドウ糖投与に対し low response, pattern-C、を示すインスリンの絶対的欠乏型においては、運動は血糖を上昇させる作用を有すること、したがってこれらの型の糖尿病患者には運動は好ましくないと考えられ

る。また血中インスリン反応が excessive (hyper) response type, pattern-A を示す症例においては、運動は血糖のコントロール、体重是正¹²¹⁾の面で好影響をもたらすといえる。インスリンの絶対的欠乏型糖尿病患者における運動の血糖上昇作用の事実は Goldstein らのいう筋運動自体の hypoglycemic effect のある humoral factor の存在とは矛盾していると考えられ、運動それ自体は決して根本的な治療法となりえないことを物語っている。運動療法の適応が血中インスリンの面から、ある程度見通しをつけうる可能性のあることは非常に意義のあることと思われる。

つぎに、インスリン効果と運動との関係については (図28) 運動はみかけ上のインスリン感性を高める作用をもち、感性指数は倍加するが血糖降下率よりも最低値に達する時間が短縮されており、血中インスリンの動向をみても、体内でのインスリン処理が早められたと解釈するのが妥当と考えられる。著者の動物実験における成績も外因性インスリンは運動により血中から迅速に消失してゆくことを示しており、運動によるインスリン作用の迅速化を考えさせる所見をえた。運動時の循環亢進状態により、末梢組織でのインスリン作用発現が早まると同時に腎での処理も問題となる^{64) 119)122)123)124)125)}。動物実験 (豚摘犬) による外來性インスリンの血中濃度が運動によりやむ抑制される事実は、インスリン分泌抑制ホルモン (カテコールアミン) の作用のみでは説明できず、分泌以後の代謝過程に (運搬、分布、分解、排泄) につよく作用をおよぼしている可能性を示唆しているものと思われる。

結 語

血中インスリン動態を健常者ならびに糖尿病患者を主とした患者についてブドウ糖負荷、運動負荷により検討し次の結果をえた。

1. ブドウ糖負荷 (50g-G. T. T.) による変動

① 健常者では、負荷後30分で最高値に達し (前値の3倍程度)、以後漸時下降し120分でほぼ前値に復する。

② 糖尿病患者では、最高値に達するまでの時間が遅れ (60分以後)、かつ120分を経ても前値に復さない。病型別にみると軽症から重症に進行するにつれて excessive or hyperresponse から delayed or low response type へと移行する。肥満軽症例では顕著な hyper or excessive response type を示し、若年、やせ型、重症例、アセトン尿陽性例では顕著な low response type を示した。この low response type

の症例では全例インスリン治療を必要とした。

③ 肝疾患合併例で hyperresponse を示し、甲状腺機能亢進症、ステロイド糖尿病、インスローマでも hyperresponse がみられ、甲状腺機能低下症で hyporesponse がみられた。

④ 糖尿病患者で各種治療により血糖のコントロールが良好になってくると delayed response, excessive (hyper) response の改善がみられた。

2. 運動負荷による変動

① 健常者では、運動により血糖値は不変で、血中インスリン濃度は軽度ながら抑制傾向にある。ブドウ糖投与に運動負荷を併用すると正常の血糖上昇は起らず血中インスリン反応も軽度抑制される。

② 糖尿病患者では

イ) 未治療例で血中インスリンは全体として一定の傾向がみられず、血糖は上昇する症例もみられた。この血糖上昇例は全例やせ型、若年型、アセトン尿陽性の重症例にみられ、それらのブドウ糖負荷時の血中インスリン反応は顕著な low response と pattern-C を示し、インスリンの絶対的欠乏状態の所見がみられ、治療にインスリンを必要とした。肥満型、やせ型により運動負荷時の血中インスリンの変動に差をみないが、肥満者については一般にやゝ高いレベルで変動した。

ロ) 各種の治療によりコントロールのえられた状態での運動負荷においては、顕著な血糖上昇を示す症例はなくなったが、血中インスリンの動きには一定の傾向はみられなかった。

ハ) ブドウ糖負荷に運動を加えると、血中インスリン反応がやゝ迅速になる傾向がある。血糖値は健常者ほど差をみない。

ニ) インスリン静注時、運動をおこなわせると、血中インスリンは急速に上昇し、インスリン感性指数は2倍となった。

③ 脾摘犬について、外来性インスリンの運動による変動をしらべると、運動時血中インスリンレベルはやゝ低下傾向をみた。

稿を終るにのぞみ御指導、御鞭撻を賜った小田正幸教授、荻原洋三助教授、峯村直講師、藤山正夫博士に感謝の意を表するとともに、共同研究者として終始御協力をいただいた当科糖尿病研究班、肝研究班の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨の一部は第10回日本糖尿病学会総会、第40回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Mering, J. : Arch. Exp. Path. Pharm., 26 : 371, 1890.
- 2) Sanger, F. : Biochem. J., 60 : 535, 1955.
- 3) Katsoyanis, P, G. : Amer. J. Med, 40 : 652, 1966.
- 4) Zahn, H. et al. : Z. Naturforschung, 186 : 1120, 1963.
- 5) Du, Y, C. et al. : Sci. Sin., 10 : 84, 1961.
- 6) Gemmil, C, L. : Jones. Hopk. Hosp. Bull., 68 : 329, 1941.
- 7) Stadie, W, C. and Zapp, J, A. : J. Biol. Chem., 170 : 55, 1947.
- 8) Renold, A, E. et al. : Endocrinology, 46 : 55, 1950.
- 9) Krahl, M, E. : Ann. NY. Acad. Sci., 54 : 649, 1951.
- 10) Moloney, P, J. and Coval, M. : Biochem. J., 59 : 179, 1955.
- 11) Berson, S, A. and Yalow, R, S. : J. Clin. Invest., 35 : 170, 1956.
- 12) Yalow, R, S. and Berson, S, A. : Diabetes, 9 : 254, 1960.
- 13) Morgan, M, A. and Lazarow, A. : Diabetes, 12 : 115, 1963.
- 14) Grodsky, G, M. and Forsham, P, H. : J. Clin. Invest., 39 : 1070, 1960.
- 15) Mead, R, C. and Klitgaard, H, M. : J. Nuclear. Med., 3 : 40L, 1962.
- 16) Hales, C, N. and Randle, P, J. : Biochem. J., 88 : 137, 1963.
- 17) Yalow, R, S. and Berson, S, A. : J. Clin. Invest., 39 : 1157, 1960.
- 18) Goetz, F, C. et al. : J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 23 : 1237, 1963.
- 19) Jergensen, K, R. : Acta Endocrin, 51 : 400, 1966.
- 20) 小田正幸・他 : 糖尿病の動向, 内科, 17 : 61, 1966.
- 21) Joslin. : Treatment of D. M. p 290.
- 22) Stimmler. : Lancet, 23, 1963.
- 23) Burnet, F, M. : New. Eng. J. Med., 264 : 24, 1961.
- 24) 森脇 健 : 綜合臨床, 17 : No. 3, 481, 1968.
- 25) Berson, S, A. and Yalow, R, S. : Diabetes, 14 : 549, 1965.

- 26) Antoniadou, H. N. et al. : *Diabetes*, 11 : 261, 1962.
- 27) Sanaan, N. et al. : *Diabetes*, 12 : 339, 1963.
- 28) Froesh, E. R. et al. : *J. Clin. Invest.*, 42 : 1816, 1963.
- 29) Kotoulas, D. B. and Recant, L. : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 122 : 1228, 1966.
- 30) Grodsky, G. M. et al. : *Amer. J. Physiol.* 205 : 638, 1963.
- 31) Boda, J. M. : *Amer. J. Physiol.*, 206 : 419, 1964.
- 32) Fajan, S. S., Floyd, J. C., Knopf, R. F. and Conn, J. W. : *Rec. Prog. Hormone. Res.* 23 : 617, 1967.
- 33) Crockford, P. M. and Williams, R. H. : *Metabolism*, 15 : No. 2, 114, 1966.
- 34) Love, T. A. et al. : *Metabolism*, 14 : No. 5, 1965.
- 35) Daniel. Porte, Jr., M. D., Seattle : *Diabetes*, 16 : 150, 1967.
- 36) Chales Kilo, M. D. et al. : *Diabetes*, 16 : 377, 1967.
- 37) Howell, S. L. and Taylor, K. W. : *Lancet*, 15 : 128, 1966.
- 38) Williams, R. H. and Ensinnck, J. W. : *Diabetes*, 15 : 623, 1966.
- 39) Colwell, J. A. and Furey, W. L. : *Diabetes*, 17 : 83, 1968.
- 40) Mirsky, I. A. : *Diabetes*, 13 : 225, 1964.
- 41) 葛谷 健 : *糖尿病学の進歩*, 1 : 24, 1967.
- 42) Kanazawa, Y., Kuzuya, T., Ide. and Kosaka, K. : *Amer. J. Physiol.*, 211 : 442, 1966.
- 43) 葛谷 健 : *糖尿病学の進歩*, 1 : 26, 1967.
- 44) 大根田昭 : *糖尿病*, 9 : No. 6, 354, 1966.
- 45) 種瀬富男・池田義男 : *糖尿病*, 9 : No. 6, 350, 1966.
- 46) 奥村賢太郎 : *糖尿病学の進歩*, 2 : 46, 1968.
- 47) 尾上久吾・小橋邦雄・藤中真一 : *日本臨牀*, 23 : No. 5, 23, 1965.
- 48) Buchanan, K. D., et al. : *Diabetes*, 16 : No. 7, 466, 1967.
- 49) Malaisse, W. J. and Coleman, D. L. : *Metabolism*, 17 : No. 9, 802, 1968.
- 50) Deckert, T. and Hagerup, L. : *Acta, Med. Scand.*, 182 : 225, 1967.
- 51) 吉田秀雄 : *日内分泌誌*, 43 : 574, 1967.
- 52) Vallance-Owen, J. : *Britisch. Med. J.*, 16 : 214, 1960.
- 53) Randle, P. J. and Hales, C. N. : *Lancet*, 1 : 785, 1963.
- 54) 藤山正夫 : *信州医誌*, 15 : No. 3, 277, 1966.
- 55) Valandani, P. T. et al. : *Diabetes*, 17 : 547, 1968.
- 56) Gerald, Reavon, M. D. and Rupert, Milla, Ph. D. : *Diabetes*, 17 : 560, 1968.
- 57) Seltzer, H. S. et al. : *J. Clin. Invest.*, 46 : 323, 1967.
- 58) 山吹隆寛 : *糖尿病学の進歩*, 2 : 72, 1968.
- 59) 中川昌一・他 : *糖尿病*, 10 : 466, 1967.
- 60) Leibush, B. N. : *Terapevticheskii Arkhiv*, 38 : 1041, 1966.
- 61) Naunyn, B. : *Der. D. M.*, 2. Aufl. Wien, 1906.
- 62) Soskin, S. et al. : *Amer. J. Physiol.*, 124 : 558, 1938.
- 63) Crezfeldt, W. : *Acta Hepato-Splenol.* 6 : 156, 1959.
- 64) Welsh, G. W. et al. : *Amer. J. Med.*, 21 : 324, 1956.
- 65) Lang, S. T., Goldstein, M. S., and Levine, R. : *Amer. J. Physiol.*, 177 : 447, 1954.
- 66) 小田正幸・本間達二 : *内科*, 18 : 51, 1966.
- 67) 井村裕夫・八幡三喜男 : *糖尿病学の進歩*, 2 : 64, 1968.
- 68) Lamberty, B. A. : *Acta. Med. Scand.*, 178 : 351, 1965.
- 69) Mallaisse, W. J. et al. : *Diabetes*, 16 : 643, 1967.
- 70) De Bodo, R. C. and Altsuler, N. : *Physiol. Rev.*, 38 : 389, 1958.
- 71) Morgan, H. E. et al. : *J. Biol. Chem.*, 236 : 2162, 1963.
- 72) Basett, J. M., and Wallace, A. L. C. : *Diabetes*, 16 : 566, 1967.
- 73) Mc Kiddie, M. T., Buchanan, K. D. et al. : *Metabolism*, 17 : No. 8, 730, 1968.
- 74) Merimee, T. J., Rabinowitz, D. et al. : *Diabetes*, 16 : 478, 1967.
- 75) Samols, E. et al. : *Diabetes*, 15 : 855, 1966.
- 76) Unger, R. H. et al. : *J. Clin. Invest.* : 46 : 630, 1967.
- 77) Fajans, S. S. et al. : *Proc. Prog. Hormone. Res.*, 23 : 617, 1967.

- 78) Javier, Z, M. D. and Gerschberg, H, M. D. : Amer. J. Med., 41 : 638, 1966.
- 79) Hackei, D, B., Lebowitz, H, E. and Frohman, L, A. et al. : Metabolism, 16 : No. 12, 1133, 1967.
- 80) Kalam, J, H., Grodsky, G, M. and Forsham, P, H. : Diabetes, 12 : 197, 1963.
- 81) 尾上久吾 : 糖尿病学の進歩, 2 : 127, 1968.
- 82) 小田正幸 : 糖尿病, 12 : No. 1, 3, 1969.
- 83) 小田正幸・他 : 治療, 51 : No. 4, 37, 1969.
- 84) Hales, C, N. and Randle, P, J. : Lancet, 1 : 790, 1963.
- 85) Far-Quhar, J, W., Gross, R, C. and Gerald, M, Reaven. : J. Clin. Invest, 45 : 1648, 1966.
- 86) Swan, D, C., Davidson, P. and Albrinck, M, J. : Lancet, 1 : 60, 1966.
- 87) Gerald-Reaven, M, D. and Jan Dray, M, D. : Diabetes, 16 : 487, 1967.
- 88) Danowski, T, S. : Diabetes, 16 : 600, 1967.
- 89) Hackel, D, B. and Frohman, L, E., Mikat, A, B. and Labowitz, H, E. : Diabetes, 15 : 105, 1966.
- 90) Abramson, E. and Arky, R, A. : Metabolism, 16 : 204, 1967.
- 91) Boshell, B, R. and Roddam, R, F. et al. : Ann. NY. Acad. Sci. 148 : 756, 1968.
- 92) 小坂樹徳・他 : 糖尿病, 11 : 50, 1968.
- 93) Stimmler, L. and M. R. C. P. Denver. : Diabetes, 16 : 652, 1967.
- 94) Hunter, W, M. and Sukkar, M, Y. : J. Physiol., 196 : 110, 1968.
- 95) Burt Cochran, Jr., M, D., Edward, P., Marbach, Ph. D., Russell Poacher, M, D., Terry Steinberg, M, D. and Grant Gwinup, M, D. : Diabetes, 15 : 838, 1966.
- 96) Levine, S, A, M. D., Gordon, B, M, D. and Derick, C, L, M, D. : J. Amer. Med. Assoc., 82 : 1778, 1924.
- 97) Issekutz, B, Jr., Miller, H, I. and Rodahl, K. : Amer. J. Physiol., 205 : 645, 1963.
- 98) Humter, W, M., Fonseka, C. C. and Passmore, R. : Biochem. J., 96 : 75, 1965.
- 99) Schalch, D, S. : J. Lab. and Clin. Med., 69 : No. 2, 256, 1967.
- 100) Long, C, N, H., Katzin, B. and Ery, G, E. : Endocrinology, 26 : 309, 1940.
- 101) Nikkilä, E, O., Torsti, P., and Pentilla, O. : Life Sci., 4 : 27, 1965.
- 102) Vendsalu, A. : Acta Physiol. Scand, 49 : Suppl, 173, 57, 1960.
- 103) Reichard, G, A., Issekutz, B., Jr, et al. : J. Applied. Physiol., 16 : 1001, 1961.
- 104) Ingle, D, J., Morley, E, H. and Stetten, D, Jr. : Amer. J. Physiol., 182 : 263, 1955.
- 105) Edzini, E, Z. and Sokal, J, E. : Endocrinology, 78 : No. 1, 47, 1966.
- 106) Christensen, N, J. et al. : J. Clin. Invest, 47 : 1262, 1968.
- 107) Frohman, L, A., Mac Gillivray, M, H. and Aceto, T, Jr. : J. Clin. Endocrin., 27 : 561, 1967.
- 108) Wheichelow, M, J., Butterfield, W, J, H., Abrams, M, E., Sterky, G. and Garrat, C, J. : Metabolism, 17 : No. 1, 84, 1968.
- 109) Friedemann, T, E., Haugen, G, E. and Kniecjak, T, C. : J. Biol. Chem., 157 : 673, 1944.
- 110) Goldstein, M, S., M. D. : Diabetes, 10 : No. 3, 232, 1961.
- 111) Goldstein, M, S. : Amer. J. Physiol 200 : 67, 1961.
- 112) Goldstein, M, S., Mullick, U., Huddlestun, B. and Levine, R. : Amer. J. Physiol., 173 : 212, 1953.
- 113) Porte, D, Jr., Graber, A, L., Kuzuya, T., Williams, R, H. : J. Clin. Invest, 45 : No. 2, 228, 1966.
- 114) Kris, A, O., Miller, R, E., Wherry, F, E., Mason, J, W. : Endocrinology., 78 : No. 1, 87, 1966.
- 115) Wright, P, H., and Malaisse, W, J. : Amer. J. Physiol., 214 : No. 5, 1031, 1968.
- 116) Sanders, C, A., M. D. et al. : New. Eng. J. Med., 271 : 220, 1964.
- 117) Nikkilä, E, A., M. D., Tashiuen, M, R, M. D. et al. : Diabetes, 17 : 209, 1968.
- 118) Steele, R, Ph. D., Clara Bjercknes, B, A. et al. : Diabetes, 17 : 415, 1968.
- 119) Nicholas Forbath, M, A., M. D., and Geza Hetueyi, Jr. M. D. : Diabetes, 15 : 778, 1966.
- 120) Larsson, Y, M. D., Sterky, G, M. D. et al. : Lancet, February, 15 : 350, 1964.

- 121) Issekutz, B, Jr. et al.: *Metabolism*, **16** : No.6, 492, 1967.
- 122) Rubenstein, A, H. et al. : *Diabetes*, **17** : 161, 1968.
- 123) Zaharko, D, S. et al. : *Diabetes*, **15** : 680, 1966.
- 124) Rubenstein, A, H., Long, C., Welborn, T, A. and Fraser, T, R. : *Metabolism*, **16** : No. 3, 234, 1967,
- 125) O'Brien, J, P. and Sharpe, A, R., Jr : *Metabolism*, **16** : No.1 76, 1967.
- 126) Perley, M. and Kipnis, D, M. : *New. Eng. J. Med.*, **274** : 1237, 1966.
- 127) Coore, H, G. and Randle, P, G. : *Biochem. J.*, **93** : 66, 1964.
- 128) Meek, J, C. et al. : *Diabetes*, **17** : 61, 1968.
- 129) 阿部正和 : *糖尿病学の進歩*, **1** : 33, 1967.
- 130) Gerasi, E. and Luft, R. : *Diabetes*, **16** : 615, 1967.

(昭和44年9月29日 受付)