

## 健康者における 100g-OGTT 時の血清インスリン 反応について

川崎医科大学 内科, 内分泌科

中 島 行 正

川崎医科大学附属病院 中央検査部

山 口 司, 為 近 美 栄

(昭和50年2月8日受付)

### Serum Insulin Responses to Oral Glucose Load

Yukimasa Nakashima

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology,  
Kawasaki Medical School

Tsukasa Yamaguchi and Yoshie Tamechika

Central Laboratories of Kawasaki Medical School Hospital

(Accepted on Feb. 8, 1975)

短期人間ドック受診者で異常を認めなかった70例に 100 g-OGTT を実施した。これらは血糖反応及び体重より6群に分けて観察した。血清インスリン値は Radioimmunoassay により測定し次の成績を得た。

1. 血糖反応正常型非肥満群の血中インスリン反応は、前、30分、60分、120分値でそれぞれ  $17 \pm 9$ ,  $83 \pm 34$ ,  $63 \pm 40$ ,  $57 \pm 31 \mu\text{U/ml}$  ( $M \pm SD$ ) であった。
2. 血糖反応正常型非肥満群と境界型非肥満群の30分インスリン値は後者で有意 ( $P < 0.05$ ) の低値を示した。
3. 血糖反応正常型非肥満群と境界型肥満群、糖尿病型非肥満群の間のインスリン反応には有意差を認めなかった。
4. 血糖反応境界型肥満群の30分インスリン分泌反応は境界型非肥満群に対し有意 ( $P < 0.05$ ) に高値であったが、60分値、120分値は有意差を示さなかった。
5.  $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$  (30分) は血糖反応正常群の82%で0.5以上、境界型群の60%、糖尿病型の50%で0.5以下であった。

Oral glucose tolerance tests were performed in 70 cases with no abnormalities by the short-course health check-up system utilized physical and laboratory examinations. All subjects were divided into six groups based on their weight and blood glucose responses to a 100 g oral glucose load. Their serum insulin levels were determined by the specific radioimmunoassay of insulin and following results were obtained.

1. Serum insulin responses to glucose of nonobese normal responders at fasting, 30, 60 and 120 min were  $17 \pm 9$ ,  $80 \pm 34$ ,  $63 \pm 40$ , and  $57 \pm 31$   $\mu$ U/ml respectively (M $\pm$ SD).
2. Serum insulin levels at 30 min of the test of nonobese borderline responders were significantly ( $P < 0.05$ ) lower than that of nonobese normal responder group.
3. Differences in insulin responses to glucose among nonobese normal responders, obese borderline responders and nonobese diabetic responders were not significant statistically.
4. Serum insulin responses at 30 min of the test of obese borderline responders were significantly ( $P < 0.05$ ) greater than that of nonobese borderline responders. Serum insulin responses at 60 and 120 min of the tests among these two groups were not significantly differed each other.
5. Insulinogenic index (4IRI/4BS) at 30 min of the test of 82 percent of normal responders were greater than 0.5. The same insulinogenic indexes of 60 percent of borderline cases and 50 percent of diabetic responders were less than 0.5.

## I はじめに

1960年 Yalow and Berson<sup>1)2)</sup> がインスリンの Radioimmunoassay に成功し、100 g-ブドウ糖経口負荷試験（以下 100 g-OGTT と略す）時の血中 Immunoreactive Insulin（以下 IRI と略す）の上昇が、Early Diabetes の場合しばしば高くかつ遅延していると報告した。Perly<sup>3)</sup> らは糖尿病患者と非糖尿病患者で肥満と非肥満の OGTT 時の血中インスリン反応を調べ、糖尿病、非糖尿病共に肥満者で IRI の反応は高いが、IRI/血糖 (BS) で示すと糖尿病肥満者は低値となり非糖尿病肥満者の高値と明らかに区別出来ると報告した。Seltzer<sup>4)</sup> らは 100 g-OGTT 時の血糖上昇量 (4BS) に対する血中インスリン上昇量 (4IRI) の比を Insulinogenic Index と名づけ、これにより比較すると軽症糖尿病患者のインスリン分泌は低反応であると述べている。現在のところ糖尿病患者の OGTT 時インスリン反応のパターンは、初期分泌の低下と、頂値に達する時間の遅延及び血糖値と関連したインスリン分泌の低下が特徴とされている。

1970年日本糖尿病学会は OGTT 時の血糖反応に対する糖尿病の判定基準を勧告した<sup>5)</sup>。これは従来各病院でまちまちに行なわれていた判定基準を統一したもので、糖尿病域を高くして確実な糖尿病を発見しようとする反面、軽症糖尿病が境界型に混入する可能性も多くなった。この判定基準による糖尿病、境界型及び正常型のインスリン反応についてはすでに羽倉<sup>6)</sup>、小坂<sup>7)</sup>、豊田<sup>8)</sup> ほか多数の報告があるが、OGTT 時のパラメーターとして重要とされながらも糖尿病診断に利用するには限界があるとされている。インスリン反応の正常域については未だ一定の基準は示されていない。著者らは人間ドックで 100g-OGTT 時のインスリン反応を知る目的で以下の検討を行なったので報告する。

## II 対象と方法

対象は昭和47年8月より昭和48年9月までの間に川崎病院で実施した国鉄職員の短期集団人間ドック受診者のうち、糖尿病の遺伝負荷のあるもの、胃切除者、胃・十二指腸潰瘍、肝障害を有する者を除いた男61名、女9名計70名で、年齢は35~39歳、9名；40~44歳、23名；45~

49歳, 19名; 50~54歳, 14名; 55~59歳, 5名で平均年齢46歳であった。

100 g-OGTT は12時間絶食後早朝空腹時にブドウ糖100g(トレーランG50, 2本)を飲用せしめた。採血は前, 30分, 60分, 120分に肘静脈より行なった。血糖は弗化ソーダ入り試験管に, IRIは普通試験管に分離して採取した。血糖測定は血清OTB法<sup>9)</sup>, IRIはダイナボット社のKitを用いMorgan and Lazarowの二抗体法<sup>10)</sup>で測定した。OGTTの判定は日本糖尿病学会勧告により血糖反応を糖尿病型, 境界型及び正常型に分けたが, 血清法であるために基準値に15%を加え補正した。肥満度は松木の表<sup>11)</sup>より身長から標準体重を求め115%以上を肥満とした。IRI反応は池田ら<sup>12)</sup>にならい正常型一頂値は負荷後30分, 遅延型一前値に対する増加量 $6 \mu\text{U/ml}$ 以上で頂値は60分以後, 平坦型一前値に対する増加量が $5 \mu\text{U/ml}$ 以内に分けて観察した。

### III 成績

#### 1. 100g-OGTT時の血糖及びインスリン反応

A 血糖反応糖尿病型群: この群の6例は肥満1例(肥満度121%), 非肥満5例である。肥満の1例は血糖値が1時間で頂値を示し, インスリン反応は遅延型を示した。非肥満のうち4例の血糖値は1時間値が他の1例は2時間値が頂値を示した。血糖反応から見ると, 1, 2時間値共に $200 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ 以上の2例とそれ以下の3例に分けられる如くであった(図1)。インスリン反応はいずれも遅延型反応型を示したが, 前者で明らかに低反応を示し, この2例は確実な糖尿病であろうと推定される。

B 血糖反応境界型群: この群の25例は肥満8例(116~145%, 平均121%), 非肥満17例である。この両者の血糖反応は1時間で頂値を示し, 血糖上昇も同じ程度であった。インスリン反応は非肥満群では正常型2例, 遅延型15例, 肥満群では正常型2例, 遅延型6例と正常型反応の占める割合が血糖反応糖尿病型にくらべて

増加の傾向が見られた(図1)。

C 血糖反応正常型群: この群の39例は肥満3例(117~140%, 平均137%), 非肥満36例である。血糖曲線は肥満群, 非肥満群共に30分で頂値に達した。インスリン反応も非肥満群で正常型19例, 遅延型17例であった。肥満群3例はいずれも正常型反応を示し, 血糖反応境界型群に比較して見ると正常型群ではインスリン正常反応を示すものが更に増加した(図1)。

#### 2. 血糖反応判定区別インスリン反応の比較

A 糖尿病型非肥満群: 前, 30分, 60分, 120分の平均血糖値及び標準偏差はそれぞれ $103 \pm 15$ ,  $184 \pm 48$ ,  $233 \pm 48$ ,  $214 \pm 54 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ で, 対応するインスリン値は $13 \pm 6$ ,  $57 \pm 36$ ,  $118 \pm 80$ ,  $117 \pm 85 \mu\text{U/ml}$ であった(図2)。

B 境界型肥満群の血糖値はそれぞれ $99 \pm 7$ ,  $166 \pm 21$ ,  $190 \pm 22$ ,  $130 \pm 28 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ で, 対応するインスリン値はそれぞれ $13 \pm 4$ ,  $67 \pm 34$ ,  $76 \pm 40$ ,  $73 \pm 44 \mu\text{U/ml}$ であった。同じく非肥満群の血糖値はそれぞれ $96 \pm 9$ ,  $168 \pm 22$ ,  $186 \pm 33$ ,  $132 \pm 20 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ で対応するインスリン値はそれぞれ $14 \pm 9$ ,  $37 \pm 14$ ,  $62 \pm 30$ ,  $57 \pm 21 \mu\text{U/ml}$ であった(図2)。

血糖反応境界型の肥満と非肥満群のインスリン反応を比較すると, 30分値のみ危険率5%で有意に肥満群が高いが, 前値, 60分値, 120分値には推計学的に有意差を認めなかった。

C 正常型非肥満群の血糖値はそれぞれ $94 \pm 7$ ,  $136 \pm 21$ ,  $114 \pm 26$ ,  $106 \pm 15 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ で, 対応するインスリン値は $17 \pm 9$ ,  $83 \pm 54$ ,  $63 \pm 40$ ,  $57 \pm 31 \mu\text{U/ml}$ を示した(図2), 正常の血糖反応を示す肥満者は3例で, 平均インスリン値はそれぞれ13, 123, 67,  $80 \mu\text{U/ml}$ であった。

正常型非肥満群のインスリン反応について実際の分布を各時間ごとに見ると, 前値( $5 \sim 48 \mu\text{U/ml}$ ), 30分値( $13 \sim 266 \mu\text{U/ml}$ ), 60分値( $11 \sim 207 \mu\text{U/ml}$ ), 120分値( $4 \sim 118 \mu\text{U/ml}$ )と広い範囲に分布していた(図1)。

D 非肥満群で血糖反応が正常型及び境界型のインスリン反応を比較したが, 境界型の30分値についてのみ危険率5%で有意差を認め, 前

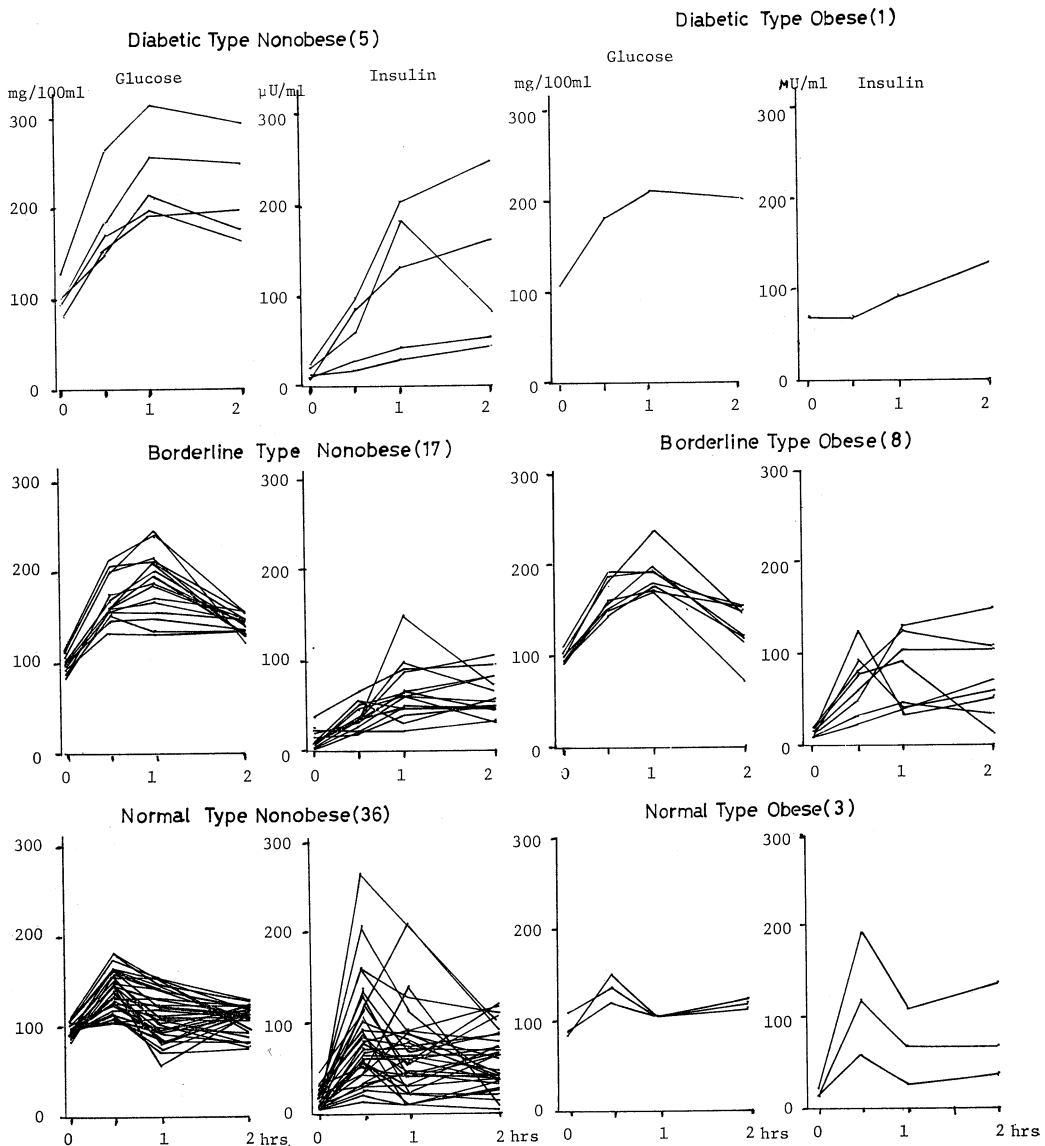


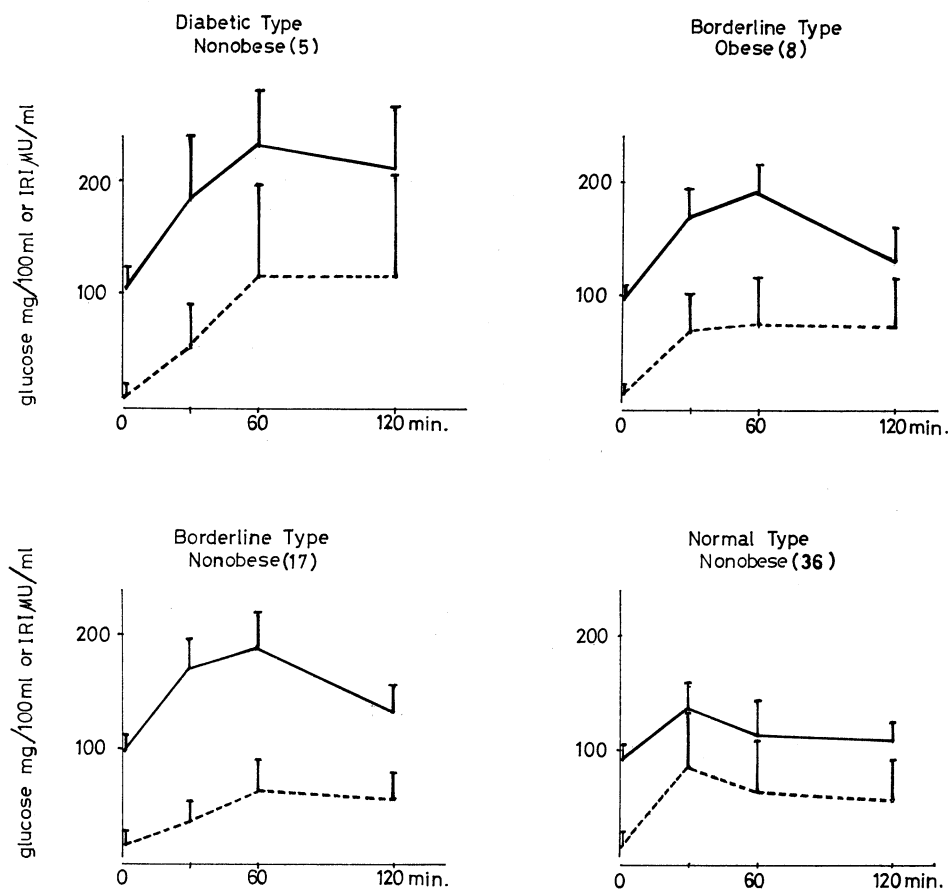
Fig. 1. Effects of an oral glucose load (100g) on serum insulin levels in nonobese diabetic responders, obese diabetic responders, nonobese borderline responders, obese borderline responders, nonobese normal responders and obese normal responders. Blood glucose responses to an oral glucose load were divided into 3 groups (diabetic type, borderline type and normal type). Number of cases studied indicated in parentheses.

値, 60分値, 120分値では推計学的に有意差を認めず, 又血糖反応糖尿病型のインスリン反応と血糖反応正常型のインスリン反応の間には有意差を認めなかった。

### 3. 4IRI/4BS (30分) の比較

糖尿病患者インスリン反応の特徴はブドウ糖負

荷後の初期上昇が低いことである。Seltzer らはブドウ糖負荷後のインスリン上昇量 (4IRI) を血糖上昇量 (4BS) で割った Insulinogenic Index が糖尿病の診断に有用であると説き, 羽倉らは明らかな糖尿病の大部分は 4IRI/4BS (30分) が 0.5 以下を示すとしている。著者ら



**Fig. 2.** Serum glucose and insulin responses of nonobese diabetic responders, obese borderline responders, nonobese borderline responders and nonobese normal responders to oral glucose load. Values represent means  $\pm$  SD. Whole lines and hatched lines represent serum glucose and insulin respectively. Number of cases studied indicated in parentheses.

の血糖反応糖尿病型の肥満1例および、非肥満のうち血糖の著しく高い2例の  $4IRI/4BS$  (30分) はともに0.5以下を、他の3例のそれは0.8以上を示した(図3)。

血糖反応境界型肥満の  $4IRI/4BS$  (30分) 値は3例で0.5以下、4例で0.5以上を示した。同じく非肥満12例のそれは0.5以下で残り5例が0.5以上の値を示し、境界型では0.5以下の  $4IRI/4BS$  (30分) 値を示す割合が多いことが注目された(図3)。

血糖反応正常型では非肥満者のうち7例で  $4IRI/4BS$  (30分値) が0.5以下、32例で0.5

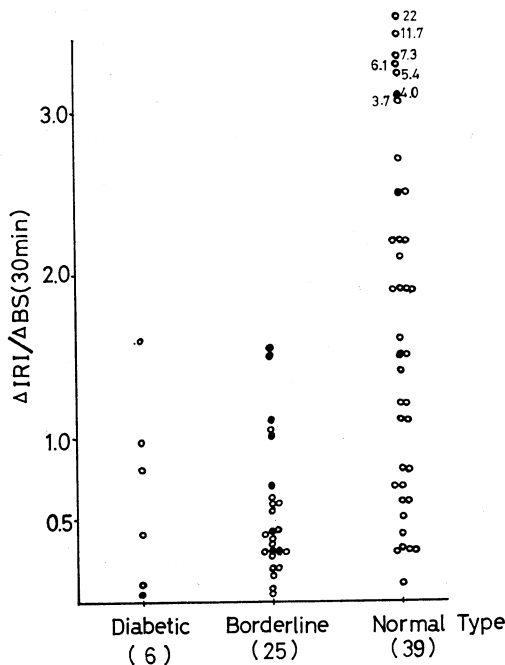
以上を示し、肥満者の全例が1.5以上の値を示した(図3)。

#### 4. 血糖反応判定区分別30分 $4IRI$ と30分 $4BS$

血糖反応正常型の  $4IRI$  (30分上昇量) は平均値  $69 \mu\text{U/ml}$ 、標準偏差  $55 \mu\text{U/ml}$  で  $4BS$  (30分上昇量) は同じく  $41 \pm 20 \text{ mg/100ml}$  であった(図4)。

血糖反応境界型の  $4IRI$  (30分) は  $34 \pm 25 \mu\text{U/ml}$ 、 $4BS$  (30分) は  $70 \pm 18 \text{ mg/100ml}$  であった(図4)。

血糖反応糖尿病型の  $4IRI$  (30分) は  $44 \pm 34$



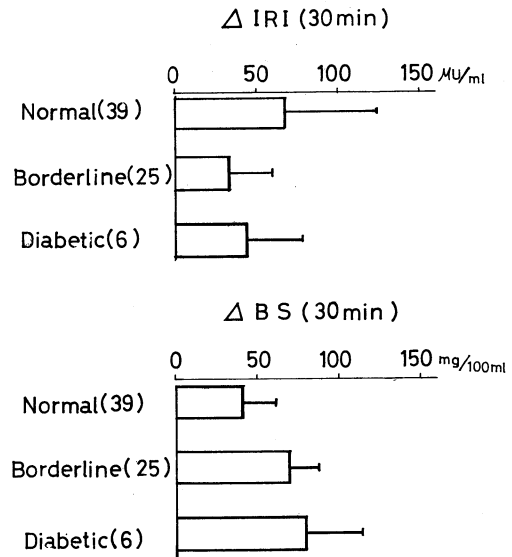
**Fig. 3.** Serum insulin secretory responses of diabetic, borderline and normal responders to oral glucose load (100g) expressed as insulinogenic index at 30 min of the test. ○ represent nonobese subjects, ● represent obese subjects. Number of cases studied indicated in parentheses.

μU/ml, ΔBS (30分) は 80±34 mg/100ml であり、境界型が糖尿病への移行型であることがうかがえる (図 4)。

#### IV 考 案

著者らは人間ドックで異常所見の認められなかった症例に 100 g-OGTT を施行し、その血糖反応を糖尿病学会の判定基準に従い糖尿病型、境界型及び正常型に分け更に境界型は肥満と非肥満に分類し、これらのインスリン反応を検討した。

人間ドックの場合異常所見がなく健康と考えられる人を直ちに健康者とするには問題があるが、100 g-OGTT で正常の血糖反応を示した非肥満群のインスリン反応は前値 17±9, 30分値 83±54, 60分値 63±40, 120分値 57±37



**Fig. 4.** Serum insulin secretory responses and serum glucose augmentation at 30 min of the test following oral glucose tolerance test expressed as insulin secretion ( $\Sigma$  insulin). Values represent means  $\pm$  SD. Number of cases studied indicated in parentheses.

μU/ml であり諸家の報告とはほぼ一致した成績であった。これらのなかには前値がやや高く、又全体として高いインスリン反応を示すものも認められた。人間ドックは短期集団検診で短時間に諸種の検査が集中する傾向があり、受診者も検査に不馴れであるため十分な精神的安静の検査を行ない難い欠点がある。さらに一夜の絶食が時に守り難いこともあると思われる。これらの理由により短期ドックにおけるインスリン反応が一定の傾向を示し難いこともあって考えられる。

血糖反応の正常型群と境界型群のインスリン反応を非肥満者で比較した場合、境界型群の30分値が有意に低いことからすれば、境界型群は正常者群より糖尿病者に近い集団と考えられる。北村は<sup>18)</sup>境界型から糖尿病へ移行する頻度は  $\Delta IRI/\Delta BS$  (30分), 0.49 以下では 41.5%

で0.5以上では16.7%であると報告しているが、小田桐ら<sup>14)</sup>は境界型非肥満群で4IRI/4BS(30分)が0.4未満である例から糖尿病に移行する例はなく、肥満例は1/3が糖尿病に移行したとしている。境界型の管理は今後の重要な研究目標である。血糖反応糖尿病型についてはドックの場合あらかじめ既知糖尿病は除いてあるので、未発見の糖尿病か或は何らかの原因による糖代謝異常の存在を示すことになる。この場合一次性糖尿病か否かが問題になるが、インスリン反応より見ると一次性糖尿病では初期上昇の低下と、頂値に達する時間の遅延が特徴とされ、4IRI/4BS(30分)の低下がその指標となり得る。著者らの例でも肥満の1例と血糖の高い非肥満の2例は4IRI/4BS(30分)が0.5以下であったが、他の3例は0.8以上で今後の検査により糖尿病か否かの決定をする必要があるものと考えられる。

肥満者のブドウ糖負荷後のインスリン反応は糖尿病、非糖尿病患者共に高値を示すが、血糖と関連したインスリン指数が参考にされる。著者らも境界型群で肥満と非肥満につき検討したが、30分インスリン値のみ肥満者の方が有意に高値を示した。これは恐らく肥満度が少ないため十分な差が出なかったものと思われる。

インスリン分泌に対する指標としてはインスリン上昇面積を血糖上昇面積で除した4IRI/4BSや、インスリン値の総和を血糖値の総和で割った $\Sigma IRI/\Sigma BS$ などがあるが、今回の検査で

は90分と180分値を利用出来なかったので30分値についてのみ論じた。人間ドックのOGTT時血中インスリン反応の意義については今後更に検討す可き問題であると考えられる。

## V 結 語

人間ドック受診者で明らかな異常所見を認めたものを除外して、100g-OGTTを行ない、次の結果を得た。

1. 血糖反応正常型非肥満群の血中インスリン反応平均値と標準偏差は前値 $17 \pm 9$ , 30分値 $83 \pm 34$ , 60分値 $63 \pm 40$ , 120分値 $57 \pm 31 \mu U/ml$ であった。

2. 血糖反応正常非肥満群と境界型非肥満群の30分インスリン値は境界型の方が危険率5%で有意に低値であった。

3. 血糖反応正常型非肥満群と境界型肥満群、糖尿病型非肥満群の間のインスリン反応は有意差を認めなかった。

4. 血糖反応境界型非肥満群と肥満群のインスリン反応は後者が30分値のみ危険率5%で有意に高値であった。

5. 4IRI/4BS(30分)は血糖反応正常型群の82%で0.5以上、境界型群の60%で0.5以下、さらに糖尿病型群の50%で0.5以下を示した。

稿を終るに当たり、ご指導をたまわった川崎医科大学内科、内分泌科堀野正治教授に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Yalow, R. S. and Berson, S. A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.*, 39: 1157—1175, 1960.
- 2) Yalow, R. S. and Berson, S. A.: Plasma insulin concentration in nondiabetic and early diabetic subjects. *Diabetes*, 9: 254—260, 1960.
- 3) Perley, M., and Kipnis, D. M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes*, 15: 867—874, 1966.
- 4) Seltzer, H. S., Allen, E. W., Herron, A. L., and Brennan, M. T.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus; relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 46: 323—335, 1967.
- 5) 葛谷信貞: 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告(糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告). *糖尿病*, 13: 1—7, 1970.

- 6) 羽倉稜子, 葛谷信貞, 小坂樹徳：糖尿病および非糖尿病におけるグルコース負荷後の  $\Delta$ IRI/ $\Delta$ BS に関する検討. 糖尿病, Suppl., 15: 51, 1972.
- 7) 小坂樹徳, 梶沼 宏, 山東博之, 羽倉稜子：血中インスリン測定 of 糖尿病診断への導入とその基礎. 日本臨床, 31: 2218—2226, 1973.
- 8) 豊田隆謙, 工藤幹彦, 吉田秀一郎, 佐藤信一郎, 甲斐之泰, 梁盛 強：OGTT および IVGTT 時のインスリン反応とその診断的価値. 糖尿病, 16: 459—464, 1973.
- 9) 佐々木匡秀：オルトトリイジン硼酸法による血糖超微量定量法. 臨床病理, 12: 434—437, 1964.
- 10) Morgan, C. R. and Lazarow, A.: Immunoassay of insulin: Two antibody system. Diabetes, 12: 115—126, 1963.
- 11) 松木 駿：肥満について. ホルモンと臨床, 3: 625—633, 1955.
- 12) 池田義雄, 安沢龍徳：治療前血中インスリン反応と糖尿病の臨床経過. 糖尿病, 16: 464—469, 1973.
- 13) 北村信一ほか：境界型例の経過と 100g GTT 30 分  $\Delta$ IRI/ $\Delta$ G 値. 糖尿病, Suppl., 17: 63, 1974.
- 14) 小田桐玲子ほか：血中インスリン反応からみた糖代謝境界患者の長期経過. 糖尿病, Suppl., 16: 40, 1973.