Studies on Prediabetes

Atsushi NIKI

The 3rd Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan
(Director : Prof. Dr. Kozo Yamada)

Many reports have been presented on the statistics or diagnosis of prediabetes, but fewer studies have been attempted to elucidate the metabolic or hormonal disturbance in prediabetes. The present study was carried out in order to make some of these subjects clear.

The fluctuations of blood inorganic phosphorus and $\Delta 7P$ after the administration of cortisone-glucose or insulin were less marked in prediabetics than that in normal subjects. The phosphorylation rates of vitamin B₁ and B₆ in the blood after the administration of these vitamins were lower in prediabetics than that in normal. Some prediabetics showed a decreased insulin sensitivity, and the plasma insulin level distributed in the wide range in prediabetics, as well as in normal or diabetics. The decreased insulin sensitivity of prediabetics who has the high plasma insulin level was corrected by the use of pyridoxal phosphate, but that of prediabetics who have the low plasma insulin level was not corrected. Furthermore, prediabetics with a high plasma insulin level were found among the family having the diabetic with the high plasma insulin level, and vice versa.

These results suggest that prediabetics, as diabetics, are divided into the two types ; one type, in which the insulin utilization is disturbed, and another type, in which insulin is lacking. In addition to that, the type of diabetes may be decided by the hereditary disposition.

Studies on Plasma Free 17-Hydroxycorticosteroids in Pregnancy and Delivery

Shuetsu SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Keio University, Japan
(Director : Prof. Yoshio Sakakura)

In recent years, with the development of methods for the determination of circulating corticosteroids, major advances have been made on the investigation about the adrenal physiology during pregnancy and during neonatal life.

A relationship between maternal venous blood and cord blood concentrations of 17-Hydroxycorticosteroids (17-OHCS) at normal delivery has been demonstrated by many workers, but reports which compared the values at vaginal delivery with Caesarean section are fragmentary.

It was the purpose of this present study 1) to measure the concentration of circulating free 17-OHCS in normal Japanese women, and their variation during menstrual cycles ; 2) to observe the changes throughout the course of normal pregnancy, and in some cases, levels in toxemia of pregnancy ; 3) to determine the relationship existing between maternal and cord levels of plasma 17-OHCS in cases of vaginal delivery and Caesarean section.

糖尿病前症に関する研究

名古屋大学医学部山田内科 (指導 山田弘三教授)

仁 木 厚

(昭和37年7月7日受付)

緒 言

現今糖尿病の診断は耐糖能の異常に一定の基準を定め、異常の程度がその基準を超えた場合に下される。しかるに一般に糖尿病の発症乃至は病態の発生は、極めて徐々に潜行的に進展する。それ故、糖尿病患者においては一定の基準に基づく臨床的な診断に先立つて、糖代謝は勿論、脂質、蛋白質代謝その他内分泌の動態等が発症後のそれに比して量的、ことによると質的な差異をもつて既存していたであろうことは容易に推定出来る。

糖尿病においても早期に適切なる治療を加えることは、その進展を阻止する意味からも合併症の発生を防止する意味からも必要なことである。かかる見地から糖尿病の極く初期又は発症前の病態を明確に把むことは極めて重要な事である。

一方、糖尿病の成因に関しては現今全く不明という他はない。糖尿病が如何なる代謝異常を、どの様な順序、程度に伴つて発症するかは、その成因を究明する上からも極めて興味ある事実である。

1954年 Fajans and Conn¹⁾ は Cortisone-Glucose Tolerance Test による Prediabetes の診断法を提唱した。以来 Prediabetes に関する報告は数多いが、そのほとんどが診断法の検討と、それを用いての Prediabetes の発生率に関する統計的成績の報告に止まり、そこに見られる代謝異常を追求したものは未だ接することが出来ない。

私は Prediabetes にみられる代謝異常究明の一端として、高エネルギー 磷酸代謝及びインシュリンを中心とする異常を追求し二三の知見を得た。

実 験 対 照

当内科外来及び入院加療中の糖尿病患者を問診し、同一家系中2名以上の糖尿病患者を有する19家系を見出し、その家系者中健常者とみなされる47名を選出した。これら47例につき下記の如くブドウ糖負荷試験 (Glucose-Tolerance Test—以下 GTT と略す) を行なつて、糖尿病及び糖尿病の疑いを除く非糖尿病患者41例を実験対象とした。

GIT の方法並びに基準

被検者に早朝空腹時ブドウ糖を標準体重kg当1.5g経口投与し、投与前及び投与後1時間、2時間の血糖値を測定し、下記の基準に従つて糖尿病、糖尿病の疑い及び非糖尿病患者に分けた。なお採血は全て耳朶より行ない、血糖値測定は Hagedorn-Jensen 法によつた。

1時間血糖値	180mg/dl 以上	} を糖尿病
2時間血糖値	140mg/dl 以上	
1時間血糖値	179mg/dl 以下	} を非糖尿病
2時間血糖値	130mg/dl 以下	

上記以外を糖尿病の疑いとする。

この基準は Fajans and Conn¹⁾ の基準が Somogyi 法による血糖値について定めてあるので、Hagedorn-Jensen 法による血糖値の相異を考慮に入れて、血糖値の基準を全て20mg/dl高くしたものである。

実験方法並びに実験成績

I) 糖尿病前症発症に関する統計的事項

GTT で非糖尿病と判定された41例につき下記の要領でコーチゾン・ブドウ糖負荷試験 (Cortisone Glucose Tolerance Test—以下 CGTT と略す) を行なった。

CGTT の方法並びに基準¹⁾

被検者に検査前8時間半及び2時間に酢酸コーチゾン50mg (市販コートン使用) 宛計 100mg を経口投与し、以下前記 GTT と同じ要領で検査を行ない、次の基準によつた。

- 1 時間血糖値 180mg/dl 以上 } を糖尿病前症
 2 時間血糖値 140mg/dl 以上 }
 1 時間血糖値 179mg/dl 以下 } を正常
 2 時間血糖値 130mg/dl 以下 }

上記以外を糖尿病前症の疑いとする。

なお GTT と CGTT は少なくとも3日の間隔を置いて行なった。又概ね10日以上の間隔は置かなかつた。又検査前の栄養状態は耐糖能に影響を与えるので²⁾、検査前一定期間は一定の食事を摂らせる事が望ましいが、今回はこの様な処置をとる事は不可能であつた。

CGTT の成績は第1表に見られる如く、糖尿病前症者は約半数の20名 (49%) で、糖尿病前症の疑いの者は12名 (29%)、正常者は9名 (22%) であつた。

これを年齢別にみると、第2表に示す如く高令者になる程糖尿病前症の発症率は高い傾向があり、40才以上6名中では正常者が1名あるのみで、他は全て糖尿病前症であつた。

第1表 CGTT の成績総括

症 例 数	糖尿病前症	糖尿病前症の疑い	正 常
41	20	12	9
	49%	29%	22%
		51%	

第2表 年齢よりみたる CGTT の成績

	0～	10～	20～	30～	40～	50～	60才以上	計
正 常	1	6	1	0	1	0	0	9
前症疑	1	5	2	4	0	0	0	12
前 症	0 (0%)	4 (27%)	5 (63%)	6 (60%)	2 (66%)	1 (100%)	2 (100%)	20 (49%)
計	2	15	8	10	3	1	2	41

一方これを出生序列より検討すると第3表の如くなる。即ち、両親又はそのいずれかが糖尿病である10家系の子供25例についてみるに、明らかに出生序列の早い者程、糖尿病前症の発症率は高い。

次に、体型との関連を見るに、第4表に示す如く、肥満型6名中の糖尿病前症者は2名 (33%) で、正常型28名における15名 (54%)、羸瘦型7名における4名 (57%) に比してむしろ低い。しかし逆に正常者は肥満型

第3表 出生序列よりみたる糖尿病前症発症の傾向

	第1子	第2子	第3子	第4子	計
正常	2	3	2	1	8
前症疑	2	4	0	1	7
前 症	6 (60%)	3 (30%)	1 (33%)	0 (0%)	10
計	10	10	3	2	25

の者の中には見出されなかつた。

更に性別と糖尿病前症発症との関連は第5表に見る如く、男性15名中8名(53%)、女性26例中12名(46%)で、男性においてやや高率に見られた。なお妊娠中の耐糖能の減退はよく知られているが³⁾、今回の被検者中には妊娠は一名もなかつた。

II) 糖尿病前症における高エネルギー磷酸代謝

1) 血中無機燐並びに $\Delta 7P$

i) CGTT の血中無機燐並びに $\Delta 7P$ に及ぼす影響

前記の如く CGTT を行なうに際して、空腹時に肘静脈より採血、更にブドウ糖投与30分後に同様に採血して、各々前値、30分値の測定に当てた。即ち、前値は8時間半及び2時間前にコーチゾン各50mg、計100mgを投与された空腹時の状態、30分値はそれにブドウ糖標準体重 kg 当 1.5g が負荷された状態の値を示す。血中無機燐は Fiske-Subbarow 法、血中 $\Delta 7P$ は Lohmann 法によつた。

実験成績を第6表に総括する。血中無機燐の前値では、正常者の平均3.89mg/dlに対し、糖尿病前症、及

第4表 体型よりみたる CGTT の成績

	肥満型	正常型	羸瘦型	計
正 常	0	6	3	9
前症疑	4	8	0	12
前 症	2 (33%)	14 (50%)	4 (57%)	20
計	6	28	7	41

第5表 性別よりみたる CGTT の成績

	前 症	前 症 疑	正 常	計
男	8(53%)	4(27%)	3(20%)	15
女	12(46%)	8(31%)	6(23%)	26

第6表 CGTT の血中無機燐及び $\Delta 7P$ に及ぼす影響

	症 例	年 令	性	体 型	血中無機燐(mg/dl)			血中 $\Delta 7P$ (mg/dl)		
					前 値	後 値	減 少	前 値	後 値	増 加
糖 尿 病 前 症	1	51	♀	正	4.06	3.98	0.08	4.16	4.85	0.69
	2	41	♂	や	3.82	3.71	0.11	3.79	3.87	0.08
	3	33	♂	正	4.25	4.15	0.10	3.80	3.90	0.10
	4	16	♀	正	3.56	3.40	0.16	2.89	3.19	0.30
	5	21	♀	正	3.50	3.32	0.18	3.50	3.86	0.36
	6	39	♂	正	3.75	3.75	0.00	3.20	3.20	0.00
	7	48	♂	肥	3.80	3.80	0.00	3.20	3.80	0.60
	8	32	♂	正	3.78	3.65	0.13	3.32	3.60	0.28
	9	33	♂	肥	4.12	3.90	0.22	3.41	3.62	0.21
	10	27	♂	正	3.03	2.72	0.31	3.01	3.19	0.18
	平 均				3.77	3.64	0.13	3.43	3.71	0.28
糖 尿 病 前 症 の 疑 い	1	15	♀	正	3.72	3.25	0.47	3.85	4.19	0.34
	2	36	♀	肥	3.37	2.45	0.92	3.60	4.11	0.51
	3	14	♀	正	3.85	3.70	0.15	3.51	3.59	0.04
	4	30	♂	肥	3.68	3.46	0.22	3.90	3.95	0.05
	5	32	♀	正	3.08	2.31	0.77	3.40	3.82	0.42
	6	30	♀	正	3.30	3.10	0.20	2.60	3.02	0.42
	7	15	♀	や	3.45	2.84	0.61	2.84	3.80	0.96
	平 均				3.49	3.02	0.48	3.39	3.78	0.39

正 常	1	22	♀	や	4.50	3.60	0.90	4.65	4.92	0.27
	2	17	♀	正	4.04	3.80	0.24	4.03	4.05	0.02
	3	13	♀	や	4.00	3.56	0.44	4.14	4.80	0.66
	4	23	♂	正	4.20	3.60	0.60	3.36	4.28	0.92
	5	24	♂	正	3.00	2.60	0.40	3.22	3.82	0.60
	6	14	♂	や	3.85	3.39	0.46	3.73	4.24	0.51
	7	12	♂	正	3.65	3.13	0.52	3.62	4.09	0.47
平 均					3.89	3.38	0.51	3.82	4.31	0.48

体型——正：正常型，肥：肥満型，や：羸瘦型

びその疑いの者では各々平均3.77mg/dl, 3.49mg/dlとやや低値を示すが著明な差は認められない。前値より30分値への減少量の平均値を比較すると、正常者の0.51mg/dlに対して、糖尿病前症では0.31mg/dlと低値を示し、糖尿病前症の疑いは0.48mg/dlで、両者の中間の値を示す。

一方血中 $\Delta 7P$ の前値では、正常者平均 3.82mg/dl に対し、糖尿病前症及びその疑いは、各々平均 3.43mg/dl, 3.39mg/dl とやや低値を示す。更に前値より30分値への増加量の平均を見るに、正常者の0.48mg/dlに対して、糖尿病前症では0.28mg/dlと低値を示し、糖尿病前症の疑いは0.39mg/dlと両者の中間の値を示した。

なお、第6表に見られる如く、正常者群においては30才以上の者が一名もなく、年齢分布の相異が上記の結果に影響を及ぼしていることも考えられるので、年齢30才を境としてその前後における差を見た。第7表に見られる如く CGTT による血中無機燐の減少、血中 $\Delta 7P$ の増加は29才以下の者に幾分高度に見られる

第7表 年齢層よりみた CGTT の血中無機燐及び $\Delta 7P$ に及ぼす影響

	血中無機燐(mg/dl)			血中 $\Delta 7P$ (mg/dl)		
	前 値	後 値	減 少	前 値	後 値	増 加
29才以下(6例)	3.40	3.09	0.31	3.27	3.64	0.36
30才以上(11例)	3.73	3.48	0.25	3.49	3.79	0.31

が、糖尿病前症者と正常者の間に見られる差に比べればその程度は少なく、年齢による差を考慮に入れてもなお糖尿病前症において高エネルギー燐酸代謝が障害される傾向は認められてよい。

ii) インシュリン投与の血中無機燐並びに $\Delta 7P$ に及ぼす影響

糖尿病前症9例、糖尿病前症の疑い4例、正常者7例について、インシュリン投与による血中無機燐並びに $\Delta 7P$ の変動を見た。

早朝空腹時肘静脈より採血後、インシュリン（市販レギュラーインシュリン使用）体重kg 当0.1単位を皮下注射し、30分後再び肘静脈より採血して、各々前値、30分値の測定に当てた。

実験成績を第8表に総括する。血中無機燐の前値を見るに、正常者の平均3.88mg/dlに対して、糖尿病前症並びにその疑いの平均値は各々3.76mg/dl, 3.78mg/dlとやや低値を示す。前値より30分値への減少量の平均値を比較すると、正常者の0.43mg/dlに比して、糖尿病前症並びにその疑いは、各々0.16mg/dl, 0.19mg/dlと著明な低値を示す。一方血中 $\Delta 7P$ の前値を見るに、正常者の平均値3.77mg/dlに対して、糖尿病前症並びにその疑いの平均値は、各々3.45mg/dl, 3.22mg/dlとやや低値を示す。且つ前値より30分値への増加量は、正常者の平均 0.40mg/dl に対して、糖尿病前症並びに糖尿病前症の疑いの平均値は、各々 0.29mg/dl, 0.18mg/dl と明らかに低値を示している。

第8表 インシュリン負荷の血中無機燐及び血中 $\Delta 7P$ に及ぼす影響

	症 例	年 令	性	血中無機燐 (mg/dl)			血中 $\Delta 7P$ (mg/dl)		
				前 値	後 値	減 少	前 値	後 値	増 加
糖 尿 病 前 症	1	51	♀	4.06	3.98	0.08	4.16	4.65	0.49
	2	33	♂	3.50	3.30	0.20	3.85	3.88	0.03
	3	32	♂	3.90	3.60	0.30	3.26	3.80	0.54
	4	62	♀	3.85	3.71	0.14	4.17	4.55	0.38
	5	33	♂	4.25	4.15	0.10	3.80	3.90	0.10
	6	21	♀	3.65	3.55	0.10	2.80	2.92	0.12
	7	39	♂	3.60	3.48	0.12	3.55	3.67	0.12
	8	48	♂	4.20	3.95	0.25	2.25	2.52	0.27
	9	38	♀	3.21	3.15	0.06	2.45	2.50	0.05
	10	20	♀	3.77	3.60	0.17	4.06	4.85	0.79
	11	16	♀	3.42	3.21	0.21	3.63	3.91	0.28
	平 均			3.76	3.61	0.16	3.45	3.74	0.29
糖 尿 病 前 症 の 疑 い	1	14	♀	4.20	4.15	0.05	4.10	4.30	0.20
	2	30	♂	2.95	2.70	0.25	3.10	3.33	0.23
	3	32	♀	3.30	3.18	0.12	22.8	2.40	0.12
	4	15	♀	4.65	4.30	0.35	3.40	3.58	0.18
	平 均			3.78	3.58	0.19	3.22	3.40	0.18
正 常	1	43	♀	3.54	2.92	0.62	3.20	3.66	0.46
	2	17	♀	4.00	3.45	0.55	4.00	4.50	0.50
	3	14	♂	4.30	3.96	0.34	3.65	3.95	0.30
	4	12	♂	4.50	4.20	0.30	3.30	3.55	0.25
	5	22	♀	3.43	3.01	0.42	3.82	4.24	0.42
	6	13	♀	3.62	3.24	0.38	4.27	4.63	0.36
	7	11	♀	3.76	3.40	0.36	4.18	4.66	0.48
	平 均			3.88	3.45	0.43	3.77	4.17	0.40

2) B_1 負荷による血中, 尿中 B_1 量の変動と血中 B_1 附燐率

糖尿病前症者6名, 正常者6名につき, サイアミン塩酸塩負荷前後の血中総 B_1 , 結合 B_1 , 遊離 B_1 量, 及び負荷2時間後の尿中 B_1 排泄量を測定した. なお入院加療中の糖尿病患者3名に対しても同様の試験を行ない比較した. この被検患者の糖尿病の程度はいずれも中等症であり, インシュリン並びに経口糖尿病剤により, 血糖, 尿糖検査の上から一応コントロールされたとみなされる状態を保っている者である. 検査前日より全ての薬剤投与を中止した.

早朝空腹時, 被検者に排尿せしめ, 肘静脈より採血, 前値の測定に当てた. 採血後, サイアミン塩酸塩(市販メタボリン使用) 30mgを皮下注射し, 30分後再び肘静脈より採血して30分値の測定に当て, 又注射2時間後に排尿し, 尿中 B_1 排泄量を測定した.

血中, 尿中の B_1 測定はパーマテットによるチオクローム蛍光法⁹⁾によつた.

実験成績を第9表に総括し, 前値及び30分値の附燐率の平均値を第1図に図示する.

第9表に見られる如く, 糖尿病患者の血中結合 B_1 量は, B_1 負荷前においても負荷後30分においても共に正常者より著明に低値を示し, 又糖尿病前症者においては両者の中間の値を示す.

第9表 B₁ 負荷による血中, 尿中 B₁ 量の変動並びに B₁ 附磷率の比較
(サイアミン塩酸塩30mg皮下注)

	症例	前 値				30 分 値				2 時間尿中 B ₁ 排泄量(γ)
		T.T	T. ph	F.T	附磷率 (%)	T.T	T. ph	F.T	附磷率 (%)	
糖尿病	1	6.0	3.6	2.4	60.0	21.6	9.6	12.0	44.4	4200.0
	2	3.6	2.4	1.2	66.7	15.0	9.0	6.0	60.0	3360.0
	3	4.8	2.4	2.4	50.0	18.0	4.0	14.0	22.2	7200.0
	平 均	4.8	2.8	2.0	58.9	18.2	7.5	10.7	42.2	4922.0
糖尿病前症	1	7.2	6.6	0.6	91.7	18.0	12.0	6.0	66.7	1029.0
	2	6.0	4.8	1.2	80.0	18.0	10.8	7.2	60.0	1920.0
	3	7.2	6.0	1.2	83.3	19.2	14.4	4.8	75.0	1152.0
	4	4.8	4.2	0.6	87.6	12.0	9.6	2.4	80.0	1663.2
	5	4.8	3.2	1.2	66.7	19.2	13.8	5.4	71.9	5940.0
	6	4.8	3.9	1.2	81.3	12.0	7.8	4.2	65.0	2428.8
	平 均	5.8	4.8	1.0	81.8	16.0	11.4	5.0	69.8	2355.6
正 常	1	8.4	7.2	1.2	85.7	22.8	16.8	6.0	73.7	2678.4
	2	8.4	7.8	0.6	92.9	12.0	8.4	3.6	70.0	1800.0
	3	6.0	4.8	1.2	80.0	18.0	13.2	4.8	73.3	720.0
	4	7.2	5.4	1.8	75.0	18.0	13.2	4.8	73.3	2400.0*
	5	7.2	6.0	1.2	83.4	15.6	12.0	3.6	76.9	1996.8*
	6	5.4	4.8	0.6	88.9	13.2	10.2	3.0	77.3	1140.0*
	平 均	7.1	6.1	1.1	84.3	16.6	12.3	4.3	74.2	1732.8*

T.T: 総B₁ T.ph: 結合B₁ F.T: 遊離B₁

* 正常者症例 4, 5, 6 の尿中B₁ 排泄量は 6 時間値。

故に平均値は症例 1, 2, 3, についてのみ計算

一方第9表及び第1図に示す如く, 前値における血中 B₁ 附磷率は, 正常者の84.3%に比して糖尿病患者は58.9%と明らかに低値を示す。糖尿病前症においては81.8%と僅かに減少の傾向を示す。

B₁ 負荷30分後の血中 B₁ 附磷率は, 第1図に見られる如く, 前値におけると全く同様の傾向を示す。即ち正常者の74.2%に対し, 糖尿病患者では42.2%と著明な低値を示し, 糖尿病前症では69.8%とやや低下の傾向を示す。且 B₁ 負荷により, 糖尿病前症と正常との差は幾分か大きくなる。

3) B₆ 負荷による血中 B₆ 附磷の比較

糖尿病前症者12名, 正常者 8 名について, ピリドキシンを投与し, 投与前後における血中ピリドキサル磷酸量の変動を比較した。なお入院加療中の糖尿病患者 4 名にも同様の試験を行ない比較に供した。

早朝空腹時に被検者の肘静脈より採血, 次いでピリドキシン (市販ヘキゼルミン使用) 40mg を皮下注射し, 30分後に再び採血し, 各血中のピリドキサル磷酸量を測定した。ピリドキサル磷酸の測定は大腸菌のトリプトファナーゼを用いる市原氏法⁹⁾によつた。

実験成績は第10表の如くで, 早朝空腹時の血中ピリドキサル磷酸量の平均値は, 糖尿病前症, 正常者共に2.5γ/dlで差はない。糖尿病患者では1.9γ/dlと低値を示す。更にピリドキシン 40mg 負荷後30分の血中ピリドキサル磷酸量を, 早朝空腹時のそれと比較すると, 一例を除く他の全例に増加を見たが, その増加量の平均は, 正常者における1.8γ/dlに対して, 糖尿病前症者は1.1γ/dlと可成りの低値を示し, 糖尿病患者にお

第1図 糖尿病, 糖尿病前症, 正常者における血中B₁附磷率の比較
(前値及びサイアミン塩酸塩30mg皮下注後30分値)

いては0.9γ/dlと更に低い。これら増加量の早朝空腹時における血中ピリドキサル磷酸量に対する割合を百分率により現わすと、正常者における85.7%に比して、糖尿病前症並びに糖尿病患者においては、各々54.5%, 66.4%と低値を示す。

Ⅲ) 糖尿病前症におけるインシュリン感性

糖尿病患者においては、インシュリン感性が正常の者と低下している者があることはよく知られた事実である⁹⁾。糖尿病前症においても、すでにインシュリン感性の低下をみる者があるか否かを知るため、糖尿病前症及びその疑いの者18名と、正常者5名を対象としてインシュリン感性試験を行なった。

早朝空腹時、被検者に体重kg当0.1単位のインシュリンを皮下注射し、注射前及び注射後30分、45分、60分、90分、120分の血糖値を測定し感性曲線を求めた。又

$$\frac{\text{注射前血糖値 (mg/dl)} - \text{最低血糖値 (mg/dl)}}{\text{最低血糖値に到る時間 (分)}}$$

の式よりインシュリン感性指数を求めた。

インシュリン感性曲線は第2図に見られる様に、糖尿病前症及びその疑いの群は各血糖値に相当のぼらつきを示すが、正常群に比して明らかに感性の低下の傾向を示す。個々の症例について感性指数を求めると第3図に示す如く、糖尿病前症及びその疑いの群は正常値を示す者もあるが、著明な低下を示す者も多く、その平均値は0.47で正常群の平均値0.91に比して明らかに低値をとる。

第10表 ピリドキシン負荷による血中ピリドキサル磷酸量の変動
(ピリドキシン40mg皮下注)

	症例	前 値 (γ/dl)	30分値 (γ/dl)	増加量 (γ/dl)	前値に対する増加 量 (%)
糖 尿 病	1	1.0	2.1	1.1	110.0
	2	1.8	1.9	0.1	55.6
	3	2.3	3.4	1.1	47.8
	4	2.5	3.8	1.3	52.0
	平 均	1.9	2.8	0.9	66.4
糖 尿 病 前 症	1	1.7	2.9	1.2	70.6
	2	1.8	2.4	0.6	33.3
	3	1.9	4.4	2.5	131.6
	4	2.2	2.2	0.0	0.0
	5	2.2	4.1	1.9	86.3
	6	2.1	5.6	3.5	166.7
	7	2.4	2.7	0.3	12.5
	8	2.4	3.6	1.2	50.0
	9	2.8	2.9	0.1	35.7
	10	2.9	3.3	0.4	13.8
	11	3.0	4.4	1.4	46.7
	12	4.0	4.2	0.2	5.0
	平 均	2.5	3.6	1.1	54.5
正 常	1	1.6	5.4	3.8	237.4
	2	1.8	4.8	3.0	166.7
	3	2.0	3.8	1.8	90.0
	4	2.2	2.6	0.4	18.2
	5	2.4	3.0	0.6	25.0
	6	2.6	4.5	1.9	73.1
	7	3.5	4.1	0.6	17.1
	8	3.6	5.7	2.1	53.3
	平 均	2.5	4.2	1.8	85.7

第2図 インシュリン感性曲線

インシュリン0.1単位/kg皮下注
 ○—○ 糖尿病前症及びその疑い
 |—○—| 各時間における血糖値の分布範囲
 ×……× 正常者

第3図 インシュリン感性指数

又糖尿病患者においては、通常若年性のものはインシュリン感性が高く、向老性のものはそれが低いことが知られている⁹⁾ので、上述の成績を年齢との関連において見たが、第4図に示す如く両者の間に相関は見られなかった。

なお血中インシュリン量との関連は後述する。

IV) 糖尿病前症における血中インシュリン量

1) 血中インシュリン量

糖尿病患者13名及びその家系者31名（糖尿病前症者13名，糖尿病前症の疑いの者11名，正常者7名）における早朝空腹時の血中インシュリン量を測定した。同時に対照として非糖尿病家系の正常者の血中インシュリン量を測定した。

血中インシュリン量の測定は当教室山田・柴田の方法⁷⁾による。

第5図に見られる如く，糖尿病家系者の血中インシュリン量値は，糖尿病前症，前症の疑い，及び正常者のいずれにおいても，糖尿病患者又は対照正常者と同様極めて広範囲の分布を示し，著明な差異は認められない。但し糖尿病患者にみられる如く測定不能に近い程の低値を示すものはなかった。

糖尿病家系者の血中インシュリン量と年齢との関連は第6図に示す如くで，40才以上の糖尿病前症者では低値を示し，20才以下の糖尿病前症者はいずれも高値を示した。

第4図 糖尿病前症者における年齢とインシュリン感性指数との関連

更に、体型との関連は第7図に見られる如く、羸瘦型の糖尿病前症者はいずれも低い血中インシュリン量を示す。肥満型、正常型の者においては特別の傾向を認めなかった。

2) 血中インシュリン量と高エネルギー磷酸代謝との関連

第5図に示された血中インシュリン量と、第6表に示された CGTT による血中無機磷及び $\Delta 7P$ の変動並びに第8表に示されたインシュリン負荷による血中無機磷及び $\Delta 7P$ の変動値との関連を同一症例について見ると、各々第8図、第9図、第10図、第11図に見られる如くである。即ち、第11図の血中インシュリン量と CGTT による血中 $\Delta 7P$ の変動との間に負の相関の傾向をみるほかは、一定の関連を認めなかった。

3) 血中インシュリン量とインシュリン感性との関連

糖尿病前症者においては、インシュリン感性の低下を示す者のあることは既に述べた。

又教室小出の報告³⁾によれば、糖尿病患者を血中

第5図 糖尿病家系者の血中インシュリン量

第6図 糖尿病家系者の血中インシュリン量と年齢との関連

第7図 糖尿病家系者の血中インシュリン量と体型との関連

第8図 血中インシュリン量と CGTT による血中無機磷の変動との関連

第9図 血中インシュリン量と CGTT による血中 $\Delta 7P$ の変動との関連

第10図 血中インシュリン量とインシュリン負荷による血中無機磷の変動との関連

第11図 血中インシュリン量とインシュリン負荷による血中 $\Delta 7P$ の変動との関連

インシュリン量の面より検討する時、血中インシュリン量の低いいわゆるインシュリン欠乏型と、血中インシュリン量は正常である、いわゆるインシュリン利用障害型があり、後者に Pyridoxal phosphate (以下 PAL-P と略す) を投与する時、インシュリン利用障害に基づく諸代謝異常の是正が見られる者が多い。インシュリン感性に関しては、インシュリン単独投与において感性の低下、感性指数の低値を示す者が、PAL-P を同時に投与すると、これらの増加を見るという。

糖尿病前症及びその疑いの者14名についてかかる見地から検討を加えた。

即ち前述のインシュリン感性試験にてインシュリン感性指数を求め、数日後、同一症例に全く同様の条件でインシュリン感性試験を行なう時、インシュリン皮下注射と同時に、PAL-P (市販ピドキサル使用) 10mg を静脈内注射して感性指数を求め両者を比較した。血中インシュリン量とを総括して表示すると第11表の如くである。

これらの成績より、先ず血中インシュリン量とインシュリン感性指数との関連を見ると第12図の如くであり、インシュリン単独投与の場合には何らの相関を認めないが、インシュリンと PAL-P 同時投与の場合においては正の相関を示す傾向が認められる。

そこで PAL-P を併用することによるインシュリン感性指数の変化と血中インシュリン量との関連を見ると第13図の如くである。即ち第11表において PAL-P による感性指数の変化が +0.4 以上のものを感性増加

第11表 糖尿病家系者のインシュリン感性指数に及ぼす PAL-P の影響

インシュリン0.1単位/kg皮下注, PAL-P 10mg静注

症例	インシュリン感性指数			感性の変化	血中「イ」量 (mu/ml)
	インシュリン単独	PAL-P 併用	PAL-Pによる変化		
1	0.30	0.96	+0.66	増加	2.5
2	1.14	1.82	+0.68	〃	3.0
3	0.74	1.31	+0.57	〃	4.8
4	0.40	0.94	+0.54	〃	3.8
5	0.41	0.93	+0.52	〃	4.4
6	0.37	1.07	+0.70	〃	3.0
7	0.31	0.72	+0.41	〃	2.0
8	0.30	0.47	+0.17	不変	3.6
9	0.40	0.52	+0.12	〃	0.5
10	0.22	0.44	+0.22	〃	1.0
11	1.13	1.03	-0.10	〃	1.4
12	0.36	0.40	+0.04	〃	2.4
13	0.22	0.17	-0.05	〃	
14	0.56	0.59	+0.03	〃	0.5

第12表 血中インシュリン量の傾向よりみた糖尿病家系者と CGTT の成績

	人員	CGTT の成績		
		糖尿病前症	糖尿病前症の疑い	正 常
血中「イ」量の多い糖尿病者の家系 (7家系)	17人	6人 35.3%	6 35.3	5 29.4
血中「イ」量の少ない糖尿病者の家系 (6家系)	16人	7人 43.8%	5 31.2	4 25.0

群, ± 0.4 以内のものを感性不変群とし, 両群における血中インシュリン量を比較すると, 第13図の如くであり, 前者においては後者に比して明らかに血中インシュリン量の高い値を示す傾向を認める。

4) 糖尿病患者とその家系者に見られる血中インシュリン量の傾向

糖尿病患者を血中インシュリン量の多い群と少ない群に分け, その両群の患者の家系者における血中インシュリン量を検討した。

被検対象を第12表に総括する。

糖尿病患者を血中インシュリン量が 1.0mu/ml 以上の者と以下の者に分け, 前者を血中インシュリン量の多い患者, 後者を少ない患者とすると夫々7名及び6名の患者が該当した。これら各患者の家系者それぞれ

第12図 血中インシュリン量とインシュリン感性指数との関連

第13図 糖尿病患者の PAL-PO₄ によるインシュリン感性の変化と血中インシュリン量との関連

第14図 血中インシュリン量よりみた糖尿病患者とその家系との関連

17名, 16名について CGTT の結果をみると, 第12表の如く, 糖尿病前症, 及びその疑い, 正常者の割合はほぼ同じである。

これら2群の患者及びその家系者の血中インシュリン量を比較すれば, 第14図に示す如くで, 血中インシュリン量の多い糖尿病患者の家系の非正常者の血中インシュリン量は, 正常又はそれ以上の高値を示す。一方インシュリン量の少ない糖尿病患者の家系の非正常者のそれはやはり低値を示す。又両家系中の正常者については, この傾向は見られなかった。

総括並びに考按

本報告にいう糖尿病前症とは Prediabetes の意であり, 将来糖尿病に発展する前段階の状態を意味する。糖尿病前症の診断法として本報告に用いた CGTT は1954年 Fajans and Conn により提唱された¹⁾。これより先に ACTH が正常人に一過性の糖尿病状態を起すことが見られ⁹⁾, 続いて Cortisone も同様な作用を有する事が報告された¹⁰⁾。CGTT は, かかる Cortisone の diabetogenic effect を耐糖能試験に組合わせることにより, 耐糖能の障害をより鋭敏に見出そうとするものである。

以来, この方法及びその変法に関する追試, 検討は数多くなされた^{11)~23)}。これらの報告に用いられた条件は種々の点で多少の差異はあるが, CGTT の糖尿病前症に対する診断的価値に関しても又必ずしも一致した意見を見ていない。

糖尿病の素因が遺伝性であることはよく知られており, 前記諸報告も CGTT の家系者中の健常者と, 非家系者中の健常者に対する態度から, その診断的価値を論ずるものが多く, 且つ家系者にその陽性率が大きいとするものが多いが¹¹⁾¹¹⁾¹⁸⁾¹⁷⁾²¹⁾, 有意の差を認めないものもある¹⁸⁾²³⁾。他方, 巨大児出産又は死産をな

した婦人が糖尿病前症である確率は高く、殊にその死産児の臍う氏島に肥大が見られる事実は興味を持たれている²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。これらの婦人を対象とした CGTT の結果も必ずしも陽性にはならないとする報告もある²⁷⁾。

いうまでもなく CGTT の目的は、将来の糖尿病への発展の予言にあるが、これを裏付けるべく被検者の糖尿病への発展の有無を経時的に追求した報告は少なく²⁸⁾、本法の提唱者の Conn 等も言う如く²⁸⁾²⁹⁾、この方法が妥当であるか否かの結論は、なお将来の統計の集積を待たなければならない。

以上の如く、糖尿病前症の診断には未だ決定的な方法が確立されていないが、本報告では現今比較的多くの承認を得ていると思われる CGTT をもって診断に当てた。

1) 糖尿病家系者における CGTT の陽性率を見るに、Eajans and Conn は家系者75名中24%¹⁾、更に215名の家系者中非糖尿病である76%の者のうちの25%¹¹⁾に陽性者を見たとしている。又 West¹³⁾ は20%、後藤等¹⁷⁾は17名中6名(35%)の陽性者を見ている。Sanders 等²¹⁾は家系者42名中25名(58%)に陽性者があるとし、本報告における41名中陽性者20名(49%)とほぼ近い値を報告している。これらの報告は対象の選び方、条件、判定の基準等において多少の差異はあるが、いずれにしても Sanders 等の報告、及び本報告における陽性者発見率は、他のそれに比して極めて高い。

又年令と CGTT との関連を見ると、高令者程 CGTT 陽性者が多く出る傾向がある。この知見は West,¹³⁾ Jackson²⁰⁾, Sanders²¹⁾, Klimt 等¹⁹⁾の報告と一致する。年令の CGTT に及ぼす影響については、種々の因子が考えられ²⁹⁾、なかには耐糖能と本質的には関係のないと思われる因子も含まれる。Sanders²¹⁾ は40才以上の者に対する CGTT の診断的価値は、40才以下の者に対するそれに比して低下することを主張している。

又年令層と無関係に、出生序列と糖尿病前症発症との関連を見た私の成績では、出生序列の早い者程発症率が高い。換言すれば糖尿病の発症には相当の期間を必要とすることを意味する。しかし糖尿病そのものの発症が出生序列に関係があるという報告は未だ見ない。この点からも CGTT の陽性と糖尿病発症との関連について、なお検討を要する事項が残されている。

更に体型と CGTT との関連について、German¹⁵⁾ は40名の肥満者と、40名の非肥満者を対象として、両者の間に有意の差がないとしている。糖尿病が肥満者に多く発症するという事実と、上記の知見とが相反することから West¹³⁾ は、CGTT が糖尿病前症者に必ずしも陽性に出るものではないという理由の一根拠にしている。私の成績では糖尿病前症者は肥満者にも羸瘦者にも見られるが、逆に正常者は肥満型の者には見られなかつた。故に糖尿病前症者及びその疑いの者は肥満型において高率に見られるともいえるが、異常体型者は少数であつたので、この事項に関する結論を下すに到らない。

更に性と CGTT の関連に関して、Klimt 等¹⁹⁾は一般に男性よりも女性の方が CGTT において高い血糖値を示すことを報告し、女性においては、男性とは異なつた基準の下に診断すべき生理的性格があるかも知れないと推定しているが、私の成績ではかかる傾向は見られず、CGTT 陽性者発生率はむしろ男性においてやや高かつた。

2) 糖尿病においては糖代謝の異常のみならず、脂質、蛋白代謝等多岐に亘る代謝異常がみられることが近時漸く明らかとなつた。しかし現在までの知見では、やはり糖の代謝異常がその根幹であり、その他の代謝異常は糖代謝異常による二次的現象として説明されるものが多い。脂質、蛋白質共に生体内においてエネルギー源となり得ることは周知の事実であるが、糖質の生体内エネルギー生成における役割はその占める割合という量的な面からも、必須であるという質的な面からも、脂質、蛋白質に比して独自の位置にある³⁰⁾。

かかる糖代謝に異常をみる糖尿病において、エネルギー生成の低下の見られる事は容易に推論出来る。この方面に関する現在までの知見は甚だ多い。

糖尿病患者の高エネルギー 燐酸の生成は、多くは血液 $\Delta 7P$ が指標となつている。その空腹時血液 $\Delta 7P$ については正常者と変りがないとする者が多い。Meier and Thoenes³¹⁾ は重症糖尿病患者でも血液 $\Delta 7P$ は正常と変りがないとし、伊藤³²⁾も健康体、糖尿病体共に平均 $4.3mg/dl$ と両者に差異を見ていない。しかし

万代³²⁾は健常者平均4.4mg/dlに対して糖尿病患者では平均2.7mg/dlと有意の差をもつて低値を示すと報告している。

糖尿病前症における血液 $\Delta 7P$ に関する報告には未だ接しない。私の成績では、空腹時及びコーチゾン 50mg 2 回投与と空腹時の血液 $\Delta 7P$ は、糖尿病前症者においてやや低値を示す傾向は見られるが著明な差は認められない。

一方血中無機燐に関しては、伊藤³²⁾、万代³²⁾は糖尿病患者において低値を示すとしているが、清野³⁴⁾は健常者との間に有意の差を認めていない。糖尿病前症と正常者を比較した私の成績でも、前者においてやや低値を示す傾向はあるが顕著な差は認めなかった。

以上の如く、空腹時血中無機燐及び $\Delta 7P$ 値のみでは糖尿病又は糖尿病前症者と正常者の間に明確なる差を見出すことは困難であるので、これらの値に変化を起す物質乃至は薬物を負荷して、その前後の値の変動を比較することが、潜在的な異常を見る上からも有意義なことであると思われる。かかる見地から私は CGTT の前後及びインシュリン投与前後の血中無機燐及び $\Delta 7P$ 値の変動を比較し、糖尿病前症者においては正常者に比して、その変動の少ないことを認めた。

ブドウ糖負荷が血中無機燐の減少をきたす理由としては、解糖のための燐の利用³⁵⁾、高エネルギー燐酸化化合物の形成の関与³⁶⁾等があげられている。同じ理由により血中 $\Delta 7P$ は増加する。糖尿病に際しては、この減少の低下が見られる³³⁾のは当然である。

コーチゾンの血中無機燐に対する影響に関しては、伊藤³²⁾は健康体におけるコーチゾン投与による血中無機燐の減少を報告しており、更に糖尿病患者においてはその減少が健常者に比して少ないとしている。又血中 $\Delta 7P$ はコーチゾン投与により減少し、更にこの減少は糖尿病患者では健常者に比して明らかに高度であると報告している。

以上、ブドウ糖並びにコーチゾンの健常者並びに糖尿病患者の高エネルギー燐酸代謝に及ぼす影響を合わせ考えると、コーチゾン・ブドウ糖の同時負荷は、両者を個々に投与した場合より、血中無機燐及び $\Delta 7P$ 値の変動に及ぼす影響はより一層大であると考えられる。従つて糖尿病前症における如く、その潜在性高エネルギー燐酸代謝障害が軽度であると考えられる場合、上述の如くコーチゾン・ブドウ糖同時負荷による検索は有意義なものと思われる。

インシュリンの作用機序に関しては現在まで数多くの研究報告がなされており、それらの成績の全てを総括し得る定説は未だ見られない。しかし、インシュリンが酸化的燐酸化を高め、従つて ATP の合成を増加し、このことが蛋白質、糖質、脂質の合成等に関与する事実は認められている。伊藤³²⁾は糖尿病患者及び健常者にインシュリンを投与し、血中無機燐の減少並びに ATP の増加が糖尿病患者では正常者よりいずれも少ない事を報告している。又万代³²⁾は糖尿病患者における血中無機燐の高値、 $\Delta 7P$ の低値がインシュリン治療により是正される事を報告している。本報の成績は、糖尿病前症者も又上述の糖尿病患者と同様の傾向を有することを示した。

B_1 は生体内でピロ燐酸エステルとなり活性化され³⁷⁾ Carboxylase の補酵素となる。附燐の際の燐酸供与体としては、最近 Inosinetriphosphate, Guanosinetriphosphate も関与する事が報告されているが³⁷⁾、主なる供与体が ATP である事³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾ は種々の事実より間違いない。いずれにしても、高エネルギー燐酸供与体が必要である。

前述の如く、糖尿病においては高エネルギー燐酸代謝の障害が認められるので、それに伴つて B_1 活性化の障害が見られるであろう事は容易に推定出来る。この点に関する研究はインシュリンとの関連において、現在までに数多くの報告がなされている。Foa 等⁴³⁾は正常犬に注射された B_1 は直ちに燐酸化されるが、脾摘犬ではこの燐酸化が障害されていることを認め、この障害はインシュリンを投与することにより取除かれることを報告した。以来、実験的糖尿病動物を用いて同様の事実を見た報告は多い⁴⁴⁾~⁵⁰⁾。一方臨床的にも糖尿病に見られる B_1 利用障害がインシュリンにより改善されることが認められている⁵¹⁾⁵²⁾。

私の実験においても、糖尿病患者の血中結合 B_1 量は正常者のそれに比して著明に低く、 B_1 附燐能は高

度に障害されている。これらの事実は B_1 を負荷することにより一層著明となる。同時に B_1 負荷後尿中 B_1 排泄量は糖尿病患者では正常者より遙かに多く、 B_1 の利用障害のある事を示しており、軽度ではあるがこれと全く同様の傾向が糖尿病前症者においても認められた。

B_6 も又生体内で磷酸エステルとなり活性化され、主として Pyridoxal phosphate として、Amino acid decarboxylase, Transaminase 等の Co-Enzyme となる事はよく知られている。又この活性化の際にも ATP が必要である⁵³⁾。それ故 Pyridoxine を投与して血中 Pyridoxal Phosphate の消長をみた本報告の成績は、糖尿病前症における高エネルギー 磷酸代謝の一標示となりうる事は前述の B_1 の場合と同様である。それに加えて、 B_6 は現今その欠乏が動物に糖尿病を起す唯一のビタミンであると考えられるので、糖尿病前症におけるその動態は特に興味を持たれる。即ち古武は B_6 欠乏状態における Tryptophan の異常代謝産物である Xanthurenic acid が diabetogenic action を有し、Xanthurenic acid 糖尿白ネズミに見られる高血糖、尿糖、膵ラ氏島の β 細胞の萎縮を報告した⁵⁴⁾。又当教室においてこの際における血糖値と末梢血インシュリン活性の逆相関を見た⁸⁾。更に実験的アロキサン糖尿を発症させるに必要なアロキサンの最少至適量は、 B_6 欠乏白ネズミにおいては健常白ネズミのそれに比し少ない⁵⁵⁾等、糖尿病発症と B_6 との関連に関する知見は多い。

本報告においては糖尿病前症に見られる B_6 附機能低下の傾向を、一応高エネルギー 磷酸代謝障害の一標示として取扱ったが、この事実が糖尿病発症又は進展に何らかの原因的意味を有しているか、或いは単に結果であるかは、なお検討を要する興味ある問題である。

3) 血中インシュリン量は、採血の条件、検体とするまでの処理法、及び測定法の相異により種々の値が出され、又出された値に対する解釈も全く異なったものとなり得る。

本報に用いた方法は、末梢静脈血よりインシュリンを抽出して検体となし、下垂体副腎剔除白ネズミを用いて測定する in vivo の方法⁷⁾である。

糖尿病前症者の血中インシュリン量に関しては、Steinke 等⁵⁶⁾の正常者よりも高値をとるという報告があるが、私の成績では特別な傾向を認めず、値の分布範囲も正常者とはほぼ同じで、分布において正常者のそれよりやや低値をとるものが多かった。且つ羸瘦型の者は低値をとるという事実は糖尿病患者についての知見⁷⁾と同じである。

又血中インシュリン量と、インシュリン感性に及ぼす PAL-P の影響に関する本報の知見は、当教室小出⁹⁾が糖尿病患者について得た結果と全く同一の傾向を示す。この事実は、糖尿病はその発症当初より既にインシュリン利用障害型とインシュリン欠乏型とを示すもののある事を推定せしめる。

B_6 欠乏白ネズミの糖尿病の経過と、その血中インシュリン量に関する当教室の報告⁹⁾によれば短期 B_6 欠乏糖尿白ネズミの血中インシュリン量は正常値よりもむしろ高く、長期 B_6 不足糖尿白ネズミのそれは著しく低値を示し、それぞれインシュリン利用障害型、インシュリン欠乏型を示す。人の糖尿病においてもインシュリン利用障害又は過剰需要をもたらす様な何らかの生体の変化がインシュリン過剰分泌を促し、遂には膵ラ氏島を疲弊に陥入らせるという病態の推移は、上記 B_6 欠乏白ネズミの経過と考え合わせ容易に推定出来るところであるが、一方人においてはこのような病態の推移とは別に、本報の知見は発症当初から既に2型がそれぞれ独立して発症する可能性を示唆する。

更に糖尿病患者とその家系者が、血中インシュリン量において同じ傾向を示す事は、もし家系者中の前症者が糖尿病に発展した場合その家系に見られる患者と同じような病型を形成するとすれば、未だ種々検討を要する点はあるが一応次の仮説を立てることが出来る。即ち、少なくとも可成り多くの糖尿病は発症当初より全経過を通じてインシュリン利用障害型とインシュリン欠乏型の2群に分けられる。更にいずれの型の糖尿病になるかは、遺伝的に受け継がれた素因に基づいて決定される。

但し、前述の如く本報の血中インシュリン量の測定は末梢静脈血を用いているので、同じくインシュリン量が低値を示すとしても、それが膵のインシュリン産生の低下によるものか、末梢におけるインシュリンの過剰消費によるものかはなお検討を要する。糖尿病患者とその家系中の前症者に見られる血中インシュリン

量が同じく低値を示す場合、その機序の差異の有無を究明することは、糖尿病成因に関する上述の仮説の当否を決める上に極めて重要な事である。又 Owen 等⁵⁷⁾は糖尿病前症者の血清アルブミン分画に抗インシュリン因子のあることを指摘し、糖尿病の発症の原因は抗インシュリン因子を過剰に形成する遺伝的要因と、これに対する膵ラ氏島β細胞のインシュリン産生能力の優劣によるとしている。本報に用いられた測定法は抽出過程において一応抗インシュリン因子は除かれていると考えてよく、又抗インシュリン因子そのものに関する検索は行なっていないので、この点には触れない。

4) 以上各項目について、糖尿病前症に見られる異常を主として糖尿病との比較において考察したが、全体を通じて言える事は、本報に見られた知見に関する限りでは、糖尿病前症に見られる異常は糖尿病に見られるそれと著しく類似しており、その差異は量的なものであるという事である。この事実は糖尿病成因の究明に一つの示唆を与えるとともに、現今未だ検討の余地を残している糖尿病の診断法及びその基準に関する考察に一つの資料を提供するものと考えらる。

結 言

1) 糖尿病家系者中の非糖尿病患者41名に CGTT を行ない20名 (49%) の糖尿病前症者をみた。前症者発症率は高令者、出生序列の早い者に高く、体型別では著明な差はなく、男性にやや高率に見られた。

2) CGTT, 及びインシュリン負荷前後の血中無機燐, 47P を測定してその変動を比較した結果、糖尿病前症者では正常者に比してその変動が少なかった。又 B₁, B₀ を負荷して、それに対する附燐能を比較し、糖尿病前症者では正常者に比して附燐能が低下している事を認めた。

以上の結果より糖尿病前症には既に高エネルギー磷酸代謝に障害のあることがうかがわれる。

3) 糖尿病前症者では正常者に比してインシュリン感性の低下の傾向が見られた。又糖尿病前症者の血中インシュリン量値は正常者、糖尿病患者と同様広い分布を示すが、血中インシュリン量とインシュリン感性に及ぼす PAL-P の影響との関連を見ると、糖尿病患者に見られるそれと全く同じ傾向を示す。この事実は糖尿病前症の時期において既にインシュリン利用障害型とインシュリン欠乏型の2型が存在することを示唆する。又糖尿病家系中の非正常者の血中インシュリン量は、同一家系中の糖尿病患者のそれと同じ傾向を示す。従って上記2型のうちのいずれの型の糖尿病になるかは遺伝的素因に左右される事が推定出来る。

終りに臨み御指導並びに御校閲を賜りました恩師山田弘三教授に深甚なる感謝を捧げます。又研究を共にして頂いた糖尿病研究班の各位に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は昭和36年第12回日本体質学会総会及び昭和37年第5回日本糖尿病学会総会において発表した。

文 献

- 1) FAJANS, S.S. and J.W. CONN : Diabetes, 3 : 296, (1954).
- 2) CONN, J.W. : Am. J. Med. Sc., 199 : 555, (1940).
- 3) WILKERSON, H.L.C. and Q. R. REMEIN : Diabetes, 6 : 324, (1957).
- 4) 藤井 : 生化学実験法, 定量編 (昭33).
- 5) 市原 : 生化学, 28 : 824, (1957)
- 6) JOSLIN, E.P., et al : The Treatment of Diabetes Mellitus, 10th Edition, (1959).
- 7) 柴田 : 日内誌, 36 : 93, (昭35).
- 8) 小出 : 日内誌, 38 : 4, (昭37).
- 9) CONN, J.W., et al : J. Lab. Clin. Med., 33 : 651, (1948).
- 10) CONN, J.W.J. : Clin. Endocrinol., 10 : 825, 1950.
- 11) FAJANS, S.S. and J.W. CONN : Clin. Res. Proc., 3 : 122, (1955).
- 12) PAPPER, S. et al. : J. Lab. Clin. Med., 48 : 13, (1956).
- 13) WEST, K.M. : Diabetes, 6 : 168, (1957).
- 14) HOLTEN, C., et al : Acta Med. Scandinav., 157 : 257, (1957).
- 15) GERMAN, J.L. : Diabetes, 7 : 261, (1958).
- 16) WEST, K.M. : Diabetes, 8 : 22, (1959).
- 17) GOTO, Y., et al : Lancet, 2 : 461, (1960).
- 18) WEST, K.M. : Diabetes, 9 : 379, (1960).
- 19) KLIMT,

- C.R., et al : Diabetes, 10 : 351, 1961. 20) JACKSON, W.P.U. : Diabetes, 10 : 33, (1961).
 21) SANDERS, M.J. : Diabetes, 10 : 41, (1961). 22) GOUDIE, R.B., et al : J. Clin. Path.,
 11 : 428, (1958). 23) LAMBERT, T.H. et al : Ann. Int. Med., 54 : 916, (1961). 24)
 JACKSON, W.P.U. : Brit. M.J., 2 : 690, (1952). 25) JACKSON, W.P.U. and N. WOOLF :
 Lancet. 1 : 614, (1957). 26) JACKSON, W.P.U. and N. WOOLF : Diabetes, 7 : 446, (1958).
 27) JACKSON, W.P.U. : Diabetes, 9 : 373, (1960). 28) CONN, J.W. : Diabetes, 7 : 347, (1958).
 29) FAJANS, S.S. and J.W. CONN : Diabetes, 10 : 1, (1961). 30) SOSKIN, S. and R.
 LEVINE : Carbohydrate Metabolism, 2nd Edition, (1952). 31) MEIER and THOENES ;
 Arch. Exp. Path. Pharm., 161 : 119, (1931). 32) 伊藤 : 東北医誌, 56 : 592, (昭32). 33)
 万代 : 日内分泌誌, 34 : 472, (昭33). 34) 清野 : 東北医誌, 54 : 205, (昭31). 35) THORN,
 G.W., et al : Diabetes Mellitus, in Principles of Internal Medicine edited by Harrison. (1954).
 36) LOHMAN, K. and Ph. SCHUSTER : Biochem. Z., 294 : 183, (1937). 37) 島菌 : ビタミ
 ン, 13 : 71, (1957). 38) 堀田 : ビタミン, 2 : 88, (1949). 39) 桂 : ビタミン, 7 : 897,
 (1954). 40) 井上 : ビタミン, 7 : 599, (1954). 41) 山村 : 第78回ビタミンB研究協議会
 報告 (1955). 42) 島菌 : ビタミン, 9 : 69, (1955). 43) FOR, P.P. et al : Arch.
 Biochem., 13 : 449, (1947). 44) SMITH, J.A., et al : Biochem. Biophys. Acta, 5 : 535, (1950).
 45) SMITH, J.A. et al : Arch. Biochem., 40 : 323, (1952). 46) 町田 : ビタミン, 8 : 320,
 (1955). 47) 町田 : ビタミン, 8 : 324, (1955). 48) FOA, P.P. et al : Arch. Biochem.,
 40 : 323, (1952). 49) SILIPRANDI, D., et al : Nature, 169 : 329, (1952). 50) 菌田 :
 ビタミン, 14 : 481, (1958). 51) 沢田 : ビタミン, 10 : 447, (1956). 52) 山口 : ビタミ
 ン, 8 : 479, (1955). 53) 須田 : 酵素化学の進歩, 第1集, (昭24). 54) 古武 : 生化学,
 28 : 1, (1956). 55) 神崎 : 名医誌, 81 : 497, (1960). 56) STEINKE, J. et al :
 Metabolism, 10 : 707, (1961). 57) Owen, J.V. et al : Lancet, 1 : 806, (1961).