The Intra-venous Chlorpropamide Response Test in Diabetes Mellitus

**K. YAMADA, Y. SHIBATA, S. ITO, N. SAKAMOTO,
T. KOIDE, K. AOYAMA, A. NIKI, N. KATUMATA,
I. TSUTIDA, N. NONOGAKI, T. KUNO and K. ABE**

The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University

The standard oral glucose tolerance test has been used for many years for the diagnosis of diabetes mellitus. In 1957, the intravenous tolubutamide response test and then the intravenous chlorpropamide response test were introduced as a complement to, or a replacement of, the glucose loading test. These are the test using the hypoglycemic action provoked by sulfonylureas for diagnostic purposes. In the present report we analyze the conclusion arising from the study of the glycemic curves obtained by the intravenous use of chlorpropamide. This test was done in 30 diabetic subjects and 5 normal subjects. After an overnight fasting, chlorpropamide was administered intravenously in dosis of 500mg dissolved in 5.2ml of physiologocal saline solution over a period of 2 minutes. Blood specimens were obtained before injection and at 20, 30, 40, and 60 minutes after the middle of the injection period. Bood sugar levels were determined by the method of Hagedorn-Jensen. The normal subjects showed glycemic curves with the following average percentage decrease with respect to initial values: after 20 minutes 25.4%, after 30 minutes 39.2%, after 40 minutes 21.4%, and after 60 minutes 10.4%.

The diabetic subjects showed glycemic curves with the following average percentage decrease: after 20 minutes 4.3%, after 30 minutes 7.9%, after 40 minutes 10.6% and after 60 minutes 12.7%. There are separation at the level of 30% in glycemic decrease at 30 minutes and 20% at 20 minutes, and the values for the control subjects are above it and the values for the diabetics below it.

Between the chlorpropamide response curves of "control type" and "diabetic type", there seems to be a net difference at 30 minutes. But from a discriminative viewpoint, in addition to the value at 30 minutes, it would be safer to consider the value after 20 minutes. These curves are a certain similarity between glycemic curve of response to insulin and glycemic curve that provoked by tolbutamide. None of the cases showed signs of reactions caused by hypoglycemia and other remarkable side effects. In the result, the intravenous chlorprpamide response test appears to have quality as a new diagnostic procedure for diabetecs mellitus, especially for mild diabetes.

(pp. 489~499)

糖尿病者に於ける Chlorpropamide 静注試験 (Diabinese-Test) に 対 す る 考 察

名古屋大学医学部山田内科

山田 弘三, 柴田 昌雄, 伊藤 清次, 坂本 信夫
小出 忠孝, 青山 克己, 仁木 厚, 勝又 一夫
土田 勇, 野々垣尚彦, 久野 勉, 阿部 和世

(昭和38年5月21日受附)

諸 言

糖尿病の診断には現在では通常耐糖力試験(葡萄糖経口負荷試験, 同静注試験, 飽食試験)によつて行なわれている。之らの方法は試験結果に変化を与える食餌, 運動及び胃腸吸収の様な外部的要素がある為に最善の場合でも完全に満足すべきものではない。或いは又高令者, 肝疾患を有するものでは耐糖力低下を示す場合があり, 又糖尿病域と正常域の中間に位する場合には耐糖力試験と別の基礎による診断法の必要にせまられてくる。この様な時に Mirsky et al¹⁾ は1956年に糖尿病患者と非糖尿病患者とでは経口投与した Na-Tolbutamide に対する低血糖反応が著しく異なる事を報告した。更に Unger et al²⁾ は軽症糖尿病と非糖尿病患者とで静注投与された Na-Tolbutamide に対する反応に相違がある事より, 軽症糖尿病の診断規準を発表した結果 Tolbutamide 静注試験は糖尿病の新しい診断法として注目されるに至つた。一方 Tolbutamide と同様の作用機序を有する Chlorpropamide に関しては Brigante et al³⁾ の Chlorpopamide 静注試験に関する研究があり, 糖尿病と非糖尿病との間に明らかな差を認めている。

私共は今回正常人及び糖尿病患者に対して Chlorpropamide 静注試験 (Diabinese Test—静注用 Diabinese は台糖ファイザー社提供) を施行し, その成績を検討する機会をえたので, その成績を発表する。

被験者及び試験法

当内科糖尿病外来受診中及び入院中の糖尿病患者30例及び非糖尿病患者5例, 計35例を被験者とした。糖尿病患者30例中男14例, 女16例で, 年齢は20~66才に及んでいる。体型別では肥満型9, 正常型15, るいそう型6であり, 罹病年数別では1年未満7, 1~4年9, 5~9年9, 10年以上5例であり, 又合併症を有するもの19, 無いもの11例である。病状については空腹時血糖値200mg/dl以上6例, 200~120mg/dl 8例, 120mg/dl以下16例(この中に100mg/dl以下のもの11例を含む)であり, 又既往の治療法についてはInsulinと経口剤の併用19例, 経口剤治療6例, 未治療5例の分類となる。之らの症例に対し早朝空腹時, 静注用 chlorpropamide (以下P607と略す) 500mgを生理的食塩水 5.2cc 中に溶解し, 約2分間かけて静注。注射前及び注射後20, 30, 40及び60分後に採血, Hagedorn-Jensen 氏法にて血糖値を測定した。

成 績

I) 正常者 (Table 1, Fig. 1, 2, 4(a))

正常者にP607 500mg静注後の血糖曲線は Insulin 静注後の反応曲線と似た急激な血糖低下を示した後回復に向つた。血糖値の最大下降率は静注後30分でおき, その平均血糖下降率は39.2%で36~43%の範囲内であつた。20分値の平均下降率は25.4%で21~32%の範囲内であり, 40分値の平均下降率は21.4%で16~27%の範囲内であつた。更に60分値に於ては平均下降率は10.4%で, 3~18%の範囲内で, 可成りの血糖回復を示している。従つてP607静注後の正常な反応は30分で急激な血糖の減少を特徴とし, 又60分後に可成りの程度の血糖回復反応を示す事を特徴とするという事ができる。

Table 1. The intravenous chlorpropamide response test in normals

No.	Name	Age	Sex	Type	Intravenous chlorpropamide Test										max. decrease (%)	Time to reach the nadir (min.)	Sensitivity index	Side effect
					Blood Sugar level (mg/dl)					Blood Sugar decrease (%)								
					0	20	30	40	60分	20	30	40	60分					
1	A.M.	36	♂	n	82	55	48	64	67	23	42	22	18	42	30	1.40	(-)	
2	S.A.	23	♀	n	89	63	56	63	81	29	36	21	9	36	30	1.20	(-)	
3	H.Y.	45	♀	n	90	71	58	71	87	21	36	21	3	36	30	1.20	(-)	
4	K.M.	18	♀	n	93	63	53	68	82	32	43	27	12	43	30	1.43	(-)	
5	K.S.	40	♂	n	81	63	50	68	73	22	39	16	10	39	30	1.30	(-)	
Mean					87	63	53	67	79	25.4	39.2	21.4	10.4	39.2	30	1.31	(-)	

n : normal type

Fig. 1. Mean chlorpropamid response curves in normals and diabetics

Mean curve of :

5 Normals x — x

30 Diabetics • — •

- { A : 6 diabetics with FBS > 200mg/dl
 { B : 8 diabetes with FBS 200~140mg/dl
 { C : 16 diabetics with FBS < 140mg/dl

Fig. 2. Data on the chlorpropamide response tests of 5 normals and 30 diabetics

○ Normals

● Diabetics

Table 2. The intravenous chlorpropamide response test in diabetics (I)

No.	Name	Age	Sex	Type	Duration	Complication	Past treatment	G.T.T.			Urine sugar level (mg/dl)	Intravenous Chlorpropamide Test										Time to reach the nadir		Max. decrease (%)	Sensitivity index	Side effect		
								Blood sugar level (mg/dl)				Blood sugar level (mg/dl)			Boold decrease %			min		min								
								0	60	120		分	分	180	0	20	30	40	min	60	20	30	40				min	60
								0	60	120		分	分	180	0	20	30	40	min	60	20	30	40				min	60
1	Y.O.	63	♂	n	1/2	(-)	DBI	85	211	156	146	2	94	90	74	78	92	4	21	17	2	30	21	0.70	General languor			
2	H.T.	41	♀	o	5	N M	Insulin D860, DBI	130	232	217	190	3	105	94	77	58	72	10	27	45	31	40	45	1.12	(-)			
3	A.S.	42	♀	n	2	Tbc	Insulin D860, DBI	124	302	245	202	10	81	82	93	94	81	-1	-15	-16	0	60	0	0.00	(-)			
4	H.Y.	20	♀	n	2	(-)	Insulin D860, DBI	264	385	373	358	80	223	220	193	182	177	1	13	18	21	60	21	0.35				
5	H.I.	25	♀	n	5	(-)	Insulin D860, DBI	221	359	385	488	60	208	175	166	170	153	16	20	18	26	60	26	0.43	(-)			
6	T.S.	48	♂	o	5	H	Insulin D860	82	238	151	77	20	74	85	90	85	83	-15	-22	-15	-12	60	-12	-0.20	(-)			
7	K.Y.	60	♂	o	6	(-)	Diet cure	137	237	253	177	2	125	127	118	111	97	-2	6	11	22	60	22	0.37	(-)			
8	M.H.	62	♀	n	17	N R	Insulin DBI	188	280	254	227	5	131	143	129	140	122	-9	3	-7	7	60	7	0.12	(-)			
9	H.N.	48	♂	n	1/6	C Tbc	DMBG	233	318	330	318	10	122	120	97	101	101	2	20	17	17	30	20	0.67	(-)			
10	Y.S.	27	♀	o	0	(-)	(-)	155	268	298	277	30	232	215	206	187	149	7	11	19	36	60	36	0.60	(-)			
11	H.O.	59	♂	o	6	H M	DBI	149	249	191	93	(-)	89	85	76	51	71	4	15	43	20	40	43	1.07	(-)			

Type : n (normal), o (obese)

Complication : N (Nephropathy), M (Myocardial damage), Tbc (Pulmonary tuberculosis)

H (Hypertension), R (Retinopathy), C (Coronary insufficiency)

糖尿病患者に於ける Chlorpropamide 静注試験 (Diabinese-Test) に対する考察
(山田, 柴田, 伊藤, 坂本, 小出, 青山, 仁木, 勝又, 土田, 野々垣, 久野, 阿部)

Table 3. The intravenous chlorpropamide response test in diabetics (II)

No.	Name	Age	Sex	Ty- pe	Dura- tion	Compli- cation	Past treatment	G.T.T.				Urine Sugar level (g/day)	Intravenous Chlorpropamide Test										Time to reach the nadir (min.)	Max. de- crease %	Sensi- tivity index	Side effect
								Blood sugar level (mg/dl)					Blood sugar level (mg/dl)					Blood sugar decrease %								
								0	60	120	$\frac{分}{180}$		0	20	30	40	$\frac{分}{60}$	20	30	40	$\frac{分}{60}$					
12	G. I.	36	♂	n	6	(-)	Insulin DBI, P607	170	260	200	168	30	174	178	183	179	172	-2	-10	-2	1	60	1	0.02	(-)	
13	A. N.	59	♀	n	8	R, H, N	Insulin D860, P607	209	291	279	253	10	203	198	204	200	211	2	0	1	-4	30	2	0.07	(-)	
14	K. I.	58	♀	o	7	R	D860 DBI	146	273	260	221	30	160	142	135	140	139	11	16	13	13	30	16	0.53	(-)	
15	M. H.	60	♂	o	10	R, N, C	Diet cure	114	159	239	235	2	107	87	77	75	72	19	28	30	33	60	33	0.55	(-)	
16	R. H.	50	♂	o	2	R, N	D860	96	224	235	176	5	86	71	77	66	71	17	17	23	17	40	23	0.57	(-)	
17	M. M.	66	♂	n	28	R	Insulin DBI	98	204	208	189	20	73	60	60	62	55	18	18	15	25	60	25	0.41	(-)	
18	S. A.	51	♂	n	$\frac{1}{12}$	Tbc	Insulin	116	160	210	196	10	116	109	104	93	93	6	10	20	20	40	20	0.50	(-)	
19	H. M.	59	♀	o	30	R, N, C	Insulin DBI, P607	270	295	380	360	20	122	98	91	111	106	20	25	9	13	30	25	0.83	(-)	
20	A. T.	50	♀	n	1.5	H, C	Insulin DBI D860	100	160	220	212	2	96	107	105	103	87	-11	-9	-7	9	60	9	0.15	(-)	
21	K. S.	55	♂	o	$\frac{1}{1}$	Tbc	Insulin DBI	120	240	255	234	10	116	101	90	76	70	13	22	34	40	60	40	0.67	(-)	
22	S. A.	54	♀	o	10	R	Insulin P607, DBI	268	400	385	384	30	64	66	55	63	54	-3	14	0	15	60	15	0.25	()	

Type : n (normal) o (obese) l (lean)

Complication : R (Retinopathy) H (Hypertension) N (Nephropathy)

C (Coronary insufficiency) Tbc (Pulmonal tuberculosis)

Table 4. The intravenous chlorpropamide response test in diabetics (III)

No.	Name	Age	Sex	Ty- pe	Dura- tion	Compli- cation	Past treatment	G.T.T.				Urin Sugar level (g/day)	Intravenous Chlorpropamide Test										Time to reach the nadir (min.)	Max. de- crease %	Sensi- tivity index	Side effect									
								Blood sugar level (mg/dl)		Sugar level (g/day)	Blood sugar level (mg/dl)		Blood sugar decrease %																						
								0	60		120		180	0	20	30	40	60分	0	20	30	40					60分								
23	A.M.	22	♀	n	4	(-)	Insulin, N NBG, P607	192	348	375	385	20	105	121	125	123	114	-15	-19	-17	-9	60	-9	-0.15	(-)										
24	M.T.	25	♀	1	0	(-)	(-)	86	191	184	175	1.2	68	68	63	63	64	0	7	7	6	30	7	0.23	(-)										
25	M.H.	29	♀	n	3	(-)	DBI	270	354	360	406	20	135	161	164	159	171	-19	-21	-18	-27	40	-18	-0.45	(-)										
26	M.K.	36	♂	1	3	Ch C	Insulin DBI, P607	105	286	231	199	15	127	110	110	99	103	14	14	22	19	40	22	0.55	(-)										
27	T.T.	22	♀	n	3	R	Insulin	226	430	392	324	30	218	208	210	197	180	5	4	12	18	60	18	0.30	(-)										
28	J.Y.	31	♂	1	12	D.I.	Insulin DBI	75	272	282	320	20	98	73	93	86	86	26	6	13	13	20	26	1.30	(-)										
29	Y.H.	22	♂	n	0	(-)	(-)	90	192	154	141	1	84	82	70	84	93	2	17	0	-18	30	17	0.57	(-)										
30	H.Y.	37	♀	1	5	(-)	Insulin P607	200	298	288	243	30	218	208	210	197	180	5	4	12	18	60	18	0.30	(-)										
Mean																													0.45						
</																																			

Type : o (obese) 1 (lean) n (normal)

Complication : Ch (hypercholesterolemia) C (Coronary insufficiency) R (Retinopathy)

D.I. (Diabetes Insipidus)

II) 糖尿病患者 (Table 2, 3, 4, Fig. 1, 2, 4 (b))

P 607 静注後の血糖曲線は正常者と明らかに異なり血糖の低下が緩徐であり, 又血糖回復反応もみられないか或は軽度である. 特に P 607 静注後血糖の上昇を示すものをみる事も又特異的である. 血糖の最低値に達する所要時間は静注20分後が1例, 30分が7例, 40分が6例であり, 最も多いのは60分後迄血糖が下降して回復を示さない16例 (53.3%) である.

20分値に於ける平均血糖下降率は4.3%で, その範囲は19%の上昇から26%の低下迄であり, 30分値の平均血糖下降率は7.9%でその範囲は22%の上昇より28%の低下迄であり, 40分値の平均血糖下降率は10.6%で, その範囲は18%の上昇より45%の低下であり, 更に60分値の平均下降率は12.7%でその範囲は27%の上昇より40%の低下迄であつた. 即ち30例の糖尿病の平均下降率に於ては60分後迄緩徐な血糖低下を示している. 30分値の血糖下降率では全例28%以内の低下で正常人の36%以上の低下と明らかに区別しうるに対して, 20分値の下降率では1例のみが正常域により, 他の29例は30%を境界として正常人と区別し得る. 之に対して40分値では6例 (20%) が正常人の平均下降率より低く, 又60分値では19例 (63.3%) が正常の平均下降率より低くなる. 従つてこの場合は正常人と糖尿病患者との重複がみられる. 従つて P 607 静注後の糖尿病群の血糖反応の特徴は, 血糖低下が徐々におこり73%が40分以後に最大に達し著しい血糖回復反応を示さない事である.

次に血糖下降率と症状との関係 (Fig. 1, Fig. 3 (c)) についてみると, 空腹時血糖値により 200mg/dl以

Fig. 3. Blood sugar percentage decrease at 30 minutes after chlorpropamide intravenous injection in diabetics

Fig. 4. The intravenous chlorpropamide response test in normals and diabetics

上, 200~120mg/dl, 120mg/dl 以下の三段階に分類し各群の血糖下降率曲線を比較するに, 3群とも緩徐な血糖の低下と, 回復反応を示さないという特徴を示し, 各群の血糖降下率の間には大きな差異を認めない. 30分値の下降率の病状別の分布をみても各群の間に著明な差がみられない.

年齢との関係 (Fig. 3 (a)) では30才以下, 30~50才, 50才以上の若年性, 壮年性, 向老性の3群に分つと, 若年性, 壮年性の間には有意の差を認めないが向老性の群では血糖低下が大であり, 前の2群と著明な差を認める.

体型との関係 (Fig. 3 (b)) では標準体重の+10%以上, -10%以下の肥満型, るいそう型の間に有意の差を認めず, 正常型のみが之ら2群と異なり血糖下降率が小である.

罹病年数との関係では (Fig. 3 (d)) 1年以内, 2~5年, 6~10年, 11年以上の4群に分つと1~5年群は血糖低下が小であるが, その他の群では有意の差を認めない.

合併症との関係では (Fig. 3 (e)) 糖尿病性網膜症, 腎症, 心疾患及び高血圧症等血管系の合併症を有する群は, 合併症のない群より血糖低下が小である. 又既往の Insulin 注射の有無との関係では (Fig. 3 (f)) Insulin 治療歴を有する群に血糖下降率が少である.

$$\text{又感性指数} \left(= \frac{\text{最大血糖下降率}(\%)}{\text{最低値に達する所要時間(分)}} \right)$$

Fig. 5. Chlorpropamide sensitivity index in normals and diabetics

Fig. 5) についてみると糖尿病患者は1.30~0.43の範囲内にあり平均0.45で正常者の1.31 (1.44~1.20) と著明な差を認める. 之と病状との関係では軽症0.48, 中等症0.46, 重症0.34で重症に於て感性指数の低下を認める.

III) 軽症糖尿病患者と正常者との比較 (Fig. 4, Table 5)

空腹時血糖値100mg/dl以下の正常値を有するが, GTTに於て糖尿病と診断される11例と, 正常者とを比較すると, 空腹時血糖値が大体同じ範囲内にあるにも拘らず, P 607 静注後の血糖曲線は著明な差を有し, 糖尿病群では極めて緩徐な血糖低下を来すにすぎない. 血糖下降率についてみると正常者の20分値25.4%,

Fig. 6. Comparison with the intravenous chlorpropamide response test and the intravenous tolbutamide response test

Table 5. The mean blood sugar percentage decrease after intravenous chlorpropamide injection in normals and diabetics

		No. of Case	Fasting blood sugar	Intravenous chlorpropamide test : Blood sugar decrease %				Sensitivity index
				20	30	40	60min.	
Normals		5	87mg/dl	25.4	39.2	21.4	10.4	1.31
Diabetics	Fasting blood sugar							
	>200mg/dl	6	217	6.0	8.7	13.3	19.5	0.34
	200~120mg/dl	8	162	2.5	6.0	5.6	6.9	0.46
	<120mg/dl	16	91	4.6	8.6	12.0	13.0	0.48
	(<100mg/dl)	(11)	(83)	(3.7)	(6.3)	(7.3)	(7.0)	(0.46)
Mean		30	146	4.3	7.9	10.6	12.7	0.45

Table 6. The mean blood sugar percentage decrease after intravenous tolbutamide injection in normals and diabetics

Normals	6	88mg/dl	40.3%	33.0%	/	10.0%	2.01
Diabetics	21	150	9.4	9.9	/	17.7	0.43

30分値39.2%に比し、軽症糖尿病患者は20分値3.7%、30分値6.3%と明瞭な差を認める。又感性指数を求めても正常者の1.31に比し0.46と明らかに小であり、正常者との鑑別診断に本試験が有効である事を示している。

IV) D860静注試験とP607静注試験との比較 (Fig. 6, Table 5, 6)

D860静注試験を正常者6例、糖尿病患者21例に行ない、P607試験の成績とを比較すると、正常者では最低値に達する時間がD860の20分に比しP607では30分と少し遅延するが最大下降率は40.3%、39.2%とほぼ同様であり、又60分後の血糖回復も10%、10.4%と同値を示し、血糖の急激な低下と60分後の血糖の回復という同じ型の反応曲線を示す。一方糖尿病に於いては20分、30分、60分値がP607の4.3%、7.9%、12.7%に對し、D860は9.4%、9.9%、17.7%とやや低下の率が大であるが静注後60分迄血糖の緩徐な低下という同じ反応曲線を示す。

同一症例に行なつたD860、P607静注試験の比較に於ても、多少兩者の間で差を認めるが、大体に於て同じ傾向の反応曲線を示している。

V) 副作用

正常者に於てP607静注後、全身倦怠感3例を認めたが低血糖症状はみられず、他の2例は全く異常はなかつた。糖尿病患者では静注後血管痛を2例訴えた他に、全身倦怠感を1例認めたのみで、それ以外に全く副作用は認められなかつた。

考 按

P607静注後の血糖曲線についてはJ.C. Brigante etc⁹⁾の報告がある。彼は既知の糖尿病遺伝のない正常血糖値を有するもの15名(空腹時平均血糖値86mg/dl)にP607 500mg静注後、血糖曲線は20分で25.7%、30分で31.7%、40分で30.2%、60分で16.8%の平均血糖下降率を示し、静注後の急激な血糖低下、30分後より血糖の回復するのを認めた。之に對しGTTによつて診斷された糖尿病20名(空腹時平均血糖値175mg/dl)の血糖曲線は、一般に正常と明らかに異なり、平均下降率に於て20分で5.8%、30分で8.6%、40分で10.0%、60分で12.6%と血糖低下が極めて少ない。症例の95%を含む統計的分類は、その各々のベルトに各曲線を含み、之らのベルトを比較すると、20、40、60分の所で部分的に重複しているが、30分値に於て18%の血糖下降率の處で分離されており、正常者は18%以上、糖尿病は18%以下の血糖低下を示す事を認め、糖尿病の判定規準に30分値18%の下降率を提唱している。又40分値については20%以上の下降率の場合正常、12%以下の場合は糖尿病、12~20%の時は糖尿病の疑いとし反復して検査を要すると判定規準を設けている。更に又彼等は糖尿病遺伝のある正常血糖値を示す27名に對し本試験を施行し、糖尿病型曲線が高い比率を占める事を認め、之がConn etc¹⁾のCGTTの成績とよく一致する事より、本Testが糖尿病の診断のみならず、潜在性糖尿病或いは糖尿病前症の診断にも有意義である事を強調している。

一方P607と同じ作用機序を有するD860の静注試験に関してはUnger²⁾、Yallow³⁾、West⁴⁾、Fajans⁵⁾、Kaplan⁶⁾、桜井⁷⁾etcの報告をみる。Ungarの成績によると、D860 1.0g静注後100例の非糖尿病患者に於ては20分後で40%、30分後で47%、60分後で28%の血糖低下を示すに對し、75例の軽症糖尿病群(空腹時血糖115mg/dl以下が45例)に於ては20分10%、30分17%、60分23%と徐々に血糖が低下するにすぎない事を認めた。そして20分値に於て16%以下の血糖減少を糖尿病域、20%以上を正常域とした場合、被験者の95%に於てその判定が適中し、又30分値については23%以下を糖尿病域とすると、99%に判定が適中する事を認め、D860静注試験が軽症糖尿病の鑑別診断に極めて有効である事を報告している。

私共のP607静注試験の成績をみると平均血糖下降率に於て正常人では30分後に39.2%の血糖低下を示して最低となり、以後60分値に10.4%の減少に迄回復する事及び糖尿病患者では静注後血糖が徐々に下降し60分後に12.7%を示す血糖曲線を示す事は何れもBriganteの成績と全く一致している。しかしながら糖尿病の判定規準についてみると、Briganteは30分値に於て18%を境界として正常群と完全に分離している事より18%を判定規準に提唱しているが、之の規準に従うと正常者は100%正常域に属するが、糖尿病では7例

(23.3%) が正常と判定される. 又40分値に於て20%以上を正常, 12%以下を糖尿病とする判定規準に従うと, 正常者の80%は正常と診断され, 20%が糖尿病の疑いとなる. 又糖尿病患者では50%が糖尿病, 8例 (26.7%) がその疑, 7例 (23.3%) が正常と判定される. 私共の成績から考えると先ず20分値に於ては20%以下を糖尿病とすると糖尿病の29例 (96.7%) に判定が適中し, 21%以上を正常とすると正常者の100%に判定が適中する. 又30分値に於ては30%以下を糖尿病, 35%以上を正常とすると両者とも100%に診断が適中する. そして20分値に於て20%以上の血糖下降率を示した糖尿病の1例も30分値に於ては30%以内であり糖尿病と診断され得る. 40分, 60分値については, 糖尿病患者と正常者とが重複して分離し得ず鑑別点を決める事が出来ない. 以上より私共は30分血糖下降率に於て “30%以下を糖尿病, 35%以上を正常, 30~35%は糖尿病の疑いとして反復検査を必要とする” という判定規準が適当であると考え. 又診断の補助として “20分値に於て20%以下は糖尿病, 21%以上を正常とする” という判定規準を併用するは一層診断を適確にすると思われる. この規準に従うと GTT と本 test の成績は完全に一致する.

次に病状と P607 test との関係をみると正常者と糖尿病患者とは明らかに区別し得るが, 糖尿病患者間では病状の軽重と一定の関係がなく, 略々同率の血糖下降曲線を示す. この事は30分の血糖下降率と病状との関係に於てもみられる. かかる点より血糖下降率より糖尿病の病状を判定する事は不適当である. しかしながら軽症の糖尿病に於ても正常と明らかに異なる血糖曲線を描く事より, 正常者と鑑別困難な軽症糖尿病の診断に本 test が極めて有効である事が理解される. この様に軽症糖尿病の診断に本 test が有効である事は, 本 test の最大の長所である.

次に30分の血糖下降率と年齢との関係では30才以下の若年性が, 50才以上の向老性患者に比して下降率が小で, P607が向老性に有効である事と一致している. 又血管合併症或いは Insulin 治療歴を有する症例に下降率が小である事も P607 の作用機序より考えて当然の事であるが, 体型或いは罹病年数との間には一定の関係がみられない事より本 test が個体の P607に対する感性を最も適切に表わしているとはいえない.

一方 P607と同じ作用機序の D860の静注試験との比較については Brigante は, Ungar の D860静注試験の成績と比較して正常人に於てはD860の方が血糖の下降が著しいと述べている. 私共の成績によるとD860に於ては最低値に達する時間が20分であるのに対し P607 では30分とやや遅れるが最大下降率及び60分後の血糖の回復は全く一致しており, 本質的に同じ曲線を示すものと考え. 又糖尿病患者に於ても静注後両者とも徐々に血糖が低下し大体同様の血糖下降率を示す. この事は個々の同一症例に両 test 施行後の血糖曲線に於てもみられ, P607とD860が同じ作用機序を有している事を実証している.

以上正常人と糖尿病患者に対する P607静注試験の成績について検討したが, この test の原理はP607により膵より Insulin の放出が促され, 従つて血糖が低下すると考えられている. それ故に十分な Insulin自己生産によつて代償しうる非糖尿病性の糖同化能障害と島β細胞分泌機序に障害のある潜在性或いは軽症糖尿病とを鑑別する事が出来るのを特異的とされている. しかしここに於て P607による低血糖の作用機序について考えてみると P607が作用を営むにはβ細胞の健在が前提条件である事が一般に認められているが, 低血糖が肝の glucose 放出の減少の結果であるか, 或いは同時に又独立に末梢に於ける糖利用の増大によるものであるかは今日尚不明であり, 更に P607による低血糖を純粹に膵の Insulin 放出のみに帰せしめうるかは今日尚疑わしい. しかしながら作用機序の問題は別として P607静注後の血糖低下に正常者と糖尿病患者との間に明らかな差のある事も私共の成績より確かである. この点より本 test が正常人と糖尿病患者との鑑別に極めて有力であると考えられる. 更に本 test が30分間3回の採血で終了しうる事は医師及び患者にとつて負担が少なく, 又検査法として臨床的に安全で容易に実行できる事もこの test の長所の一つであろう. 以上より本 test は糖尿病の診断に対して充分な感度と特異性をもっており, この目的の為に今日一般に用いられている他の検査法に十分匹敵するものであると考える.

結 論

- 1) 糖尿病30名, 正常人5名に対してP607静注試験を行ない, その血糖曲線について検討を行なつた.

- 2) 正常者に於ては血糖下降率が20分後20%以上, 30分後35%以上であり, その後血糖の回復を示す.
 - 3) 糖尿病患者に於ては血糖下降率が20分後20%以下, 30分後30%以下であり, その後も血糖は徐々に低下し回復傾向は少ない.
 - 4) 副作用として全身倦怠感を3名訴えた他, 特記すべき副作用はみられなかった.
- 以上より本試験は正常人と糖尿病患者との鑑別に対して臨床的に使用しうる検査法と考える.

文 献

- 1) MIRSK et al : Metabolism, 5 : 875, (1956).
- 2) UNGAR, H. etc : J. Clin. Invest., 37 : 627, (1958).
- 3) BRIGANTE, J.C. et al : Prensa Med-Argent., 48 : 3345, 15, Dec. (1961).
- 4) CONN, J.W. : Diabetes, 3 : 296, (1954).
- 5) YALLOW, R.S. : Diabetes, 9 : 356, (1960).
- 6) WEST, K.M. : Diabetes, 9 : 454, (1960).
- 7) FAJANS, S.S. : Metabolism, 21 : 371, (1961).
- 8) KAPLAN, N.M. : Arch. Intern. Med., 107 : 212, (1961).
- 9) 桜井 : 東京医学誌, 69 : 242, (1961).