Influence of Feeding Pattern and Fasting upon the Serum IRI and HGH Responses in Healthy Subjects

Michiko NAKAJIMA

Department of Internal Medicine, Keio University, School of Medicine, Tokyo, Japan
(Director : Professor Seiichi Asano, M.D.)

It has been shown in animal experiments that changing the time distribution of food intake causes a change in the metabolic state, and gorging is more likely to cause obesity and enhance lipogenesis, compared with nibbling. This effect of gorging has been ascribed to the difference in specific dynamic action (SDA).

The present study was undertaken to clarify the influence of a change in feeding frequency and fasting upon IRI and HGH as well as blood sugar and FFA levels. Five healthy males and three healthy females were used as subjects. A prescribed diet of 2238 calories containing 93 gm of protein, 59.7 gm of fat and 330 gm of carbohydrate was given in two, three and six meals a day. In the study of the fasting state, the subjects were made to fast for 36 hours. The following results were obtained.

1. Blood sugar and IRI increased after each meal, but the increase was greater after the evening meal than morning and afternoon meals. The highest levels were obtained after the evening meal on 2 meals a day schedule. They declined gradually during fasting.

2. There was no difference in the mean 24-hour blood sugar levels regardless of the frequency of food intake, whereas the mean 24-hour IRI levels became higher as the daily intake was divided into fewer portions.

3. FFA declined after each meal and rose thereafter, and remained high during the night. FFA levels tended to be higher as frequency of meals decreased.

4. The fluctuation of HGH varied from one individual to another, but, in general, there was a larger fluctuation during fasting than during the day when the subjects took meals. There was no remarkable difference in the type of HGH changes dependent upon the frequency of meals, however.

The results appear to indicate that an increased release of insulin induced by food intake after a longer interval following the previous meal plays an important role in the mechanism of SDA of the meal and in causing obesity in gorging.

(See pp. 550~560)

血清インスリン及び成長ホルモンに及ぼす 食事回数と絶食の影響

慶大内科 (指導 浅野誠一教授)

中 島 倫 子

(昭和46年6月21日受付)

8名の健康者に対して、同一食事を2, 3, 6回に分割投与し、また36時間絶食を行い血清 IRI, HGH の変化を観察した。食事回数の少いほど IRI は高値を示し、特に朝、昼食後に比し夕食後に著しかつた。HGH には食事回数による差はあまり認められなかつたが、絶食時高値であつた。食事回数を少なくすると肥満しやすいといわれており、従来 SDA の差によると考えられているが、著者の成績からはインスリン反応の差が関与すると考えられる。

序 論

食事回数の変化は代謝に種々の変化を与えることが注目され、普通1日中自由に食事をする (nibbling) rats を、1日に1~2時間のみ食事を摂取する (gorging) ように訓練すると、肥満、高血圧、糖尿病や動脈硬化になりやすいことが知られている^{1)~3)}。

Van Putten ら³⁾は hypothalamic-hyperphagic syndrome の rats は1日に1回で食事をとり、対照に比し2倍の体脂肪の増加を認め、さらに2回に食事を与えるようにすると、体脂肪の増加は1回食ほどではないと述べている。Cohn & Joseph²⁾は1日1回食の rats は、自由に食事を摂取できる rats に比し50~100%の体脂肪増加、lipogenesis に必要な酵素活性の増加、蛋白合成の低下などを認め、食事回数を少なくすると摂取カロリーが経済的に用いられ、また中間代謝課程に変化を及ぼすという。

人間でも食事回数の少いものに耐糖能異常や高コレステロール血症を認め^{3)~9)}、1日の食事が一定であつても、それを少い回数で摂取するとエネルギー代謝が経済的に行われ、対照に比し肥ることが知られている⁴⁾¹⁰⁾。しかし、その機構はまだほとんど解明されておらず、ことにホルモン作用についての知見は少い。

著者は食事回数の変化がインスリン及び成長ホルモンに与える影響をみる目的で、健康者8名に、1日の摂取食事を同一とし、それを6回、3回、2回に分割投与し、さらに36時間の絶食を行い、血清インスリン(以下 IRI と省略)、血清成長ホルモン(以下 HGH と省略)の変動について観察した。同時に血糖、血清遊離脂酸(以下 FFA と省略)を測定し、これら相互の関係について観察した。

対 象

糖尿病家系を有しない健康研究室員男5名、女3名、計8名について観察した。年齢は22~44才(平均27.6才)、身長152~170cm(平均167.4cm)、体重43~68kg(平均54.4kg)で、肥満度は松木の標準体重表¹¹⁾により算出すると、-22%~+11%(平均-8.8%)である。

実 験 方 法

1日に摂取せしめた食事の食品構成は食パン 360gm、牛乳 360gm、卵 150gm、コンビーフ 75gm、チーズ 42gm、ネーブルオレンジ 720gm、苺ジャム 60gm よりなる。1日量として糖質 330gm、蛋白質 93gm、脂

質 59.7gm, 熱量2238カロリーで, これを6回食では6等分, 3回食では3等分, 2回食では2等分して与えた。すなわち各実験における1回の糖質は各々 55gm, 110gm, 165gm である。

被験者は実験前日の午後8時より禁食とした。食事時刻は2回食では9時, 19時, 3回食では9時, 13時, 19時, 6回食では9時, 11時, 13時, 15時, 17時, 19時とした。なお飲水は制限しなかった。採血時刻は原則として食前, 食後1時間, 2時間, 午後11時, 翌午前2時, 4時, 8時とし, 肘静脈より採血した。就寝は午後11時とした。前日の食事は自由とし, 実験当日の勤務は平常通りとした。各実験は1週間以上の間隔を置いて行なつた。さらに, 前日午後8時より36時間の絶食を試みた。

血糖は Hoffman 変法, IRI⁽¹²⁾, HGH⁽¹³⁾ は二抗体法, FFA は Itaya-Ui⁽¹⁴⁾ 法で測定した。

結 果

2回食, 3回食, 6回食及び絶食時の血糖, IRI, FFA, HGH の各測定時の平均値を Table 1 に示した。

1. 血糖

血糖は食事摂取時, 毎食後上昇し, その後下降, 夜間にはほとんど変動が認められなかった。

2回食, 3回食, 6回食を比較してみると (Fig. 1), そのいずれにおいても, 朝食後, 昼食後に比し夕食後の血糖上昇が著しい。食後1時間の血糖値でみると, 3回食では朝食後 88.6 ± 11.2 mg/dl, 昼食後 99.8 ± 5.1 mg/dlに比し, 夕食後は 125.2 ± 6.7 mg/dlであり, 前2者より有意に高い ($p < 0.02$, $p < 0.01$)。2回食では朝食後 81.6 ± 6.7 mg/dlに比し, 夕食後 168.7 ± 9.6 mg/dlと ($p < 0.01$)。6回食では昼食後 96.2 ± 3.7 mg/dlに比し, 夕食後 110.1 ± 4.4 mg/dlと ($p < 0.05$)。夕食後の血糖上昇は有意に高い。また, 夕食後の血糖上昇は食事回数の少いほど著しく, 夕食後1時間の血糖についてみると, 2回食は 168.7 ± 9.6 mg/dlであり, 3回食 125.2 ± 6.7 mg/dl, 6回食 110.1 ± 4.4 mg/dlに比し有意に高値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。3回食は6回食に比し高値であるが, 有意差はなかった。

各個人の血糖値をみても3回食及び6回食では, 夕食後血糖は各々 112~166mg/dl, 93~128mg/dl の範囲にあるが, 2回食では132~198mg/dlであり, 8名中4名が180mg/dl以上の高値を示した。

絶食では午前8時の 86.5 ± 1.1 mg/dlから漸減し, 翌午前8時には 63.9 ± 2.9 mg/dlとなつた。

2. IRI

IRI は Fig. 2 に示すように, 6回食では朝食前 7.5 ± 1.2 μU/ml に比し, 朝食後 18.2 ± 0.5 μU/ml, 昼食後 17.1 ± 3.6 μU/ml, 夕食後 30.5 ± 4.9 μU/ml であり, 3回食では朝食後 44.0 ± 6.4 μU/ml, 昼食後 33.5 ± 4.4 μU/ml, 夕食後 54.7 ± 9.2 μU/ml, 2回食では朝食後 46.7 ± 12.7 μU/ml 夕食後 135.0 ± 26 μU/ml と食後上昇した。そのいずれにおいても, 夕食後の IRI 上昇は, 朝食後, 昼食後に比し大である。すなわち, 3回食で昼食後に比し夕食後は有意に高く ($P < 0.02$)。2回食では朝食後に比し夕食後 ($p < 0.01$)。6回食では朝食後, 昼食後に比し, 夕食後の IRI 増加は有意に大である ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。

また, 夕食後1時間の IRI 上昇は, 食事回数の少いほど大きく, 2回食では 135 ± 26 μU/ml を示し, 3回食の 54.7 ± 9.2 μU/ml に比し, また, 3回食は6回食の 30.5 ± 4.9 μU/ml に比し, 各々有意に高値である ($p < 0.01$, $p < 0.05$)。

夜間の変動はいずれにおいても少く 10μU/ml 前後である。絶食では午前8時 11.8 ± 3.2 μU/ml に比し, 翌午前8時は 8.5 ± 2.0 μU/ml であり漸減している。

3. FFA

FFA (Fig. 3) は食後低下し, その後上昇しているが, 食事回数の少いほど昼の変動は大である。その範囲は6回食では 214 ± 12 μEq/L より 324 ± 42 μEq/L, 3回食では 277 ± 16 μEq/L より 548 ± 38 μEq/L, 2回食では 309 ± 20 μEq/L より 806 ± 47 μEq/L である。

夕食前, 6回食では 342 ± 42 μEq/L, 3回食では 548 ± 38 μEq/L, 2回食では 806 ± 47 μEq/L であり, 夕食前 FFA 増加は2回食は3回食に比し, また, 3回食は6回食に比し有意に高い。 ($p < 0.05$, $p < 0.05$)。

Table 1. Blood sugar, IHI, FFA and HGH levels during four experimental schedules

Time		8	10	11	13	14	15
6meals (n=8)	Blood sugar	92.0±3.1	↓ 95.0±7.5	91.2±4.0	↓ 92.0±1.6	↓ 96.2±3.7	91.4±3.3
	IRI	7.5±1.2	18.2±0.5	13.6±3.6	12.8±2.1	17.1±3.6	9.7±1.9
	FFA	403±43	214±12	257±20	267±27	277±27	300±54
	HGH	0.3±0.2	0.8±0.2	2.0±1.0	3.0±1.2	1.2±0.5	1.5±0.6
3meals (n=8)	Blood sugar	80.2±3.4	↓ 88.6±11.2	81.6±4.7	88.0±3.0	↓ 99.8±5.1	95.7±7.1
	IRI	10.0±1.5	44.0±6.4	23.5±2.8	12.1±0.7	33.5±4.4	26.7±4.0
	FFA	380±30	276±16	309±15	422±35	323±26	386±36
	HGH	2.2±0.9	1.3±0.3	3.3±1.4	2.8±1.0	1.5±0.3	1.7±0.7
2meals (n=8)	Blood sugar	81.7±1.6	↓ 81.6±6.7	81.6±2.7	93.0±2.5	94.5±1.2	94.8±0.8
	IRI	15.2±6.8	46.7±12.7	34.0±5.7	24.8±5.7	13.0±1.8	8.1±2.7
	FFA	406±46	339±39	309±20	319±24	335±28	478±46
	HGH	2.0±0.2	2.1±0.4	1.7±0.2	2.0±0.2	7.8±4.4	11.6±5.9
Time		8	10	12		14	16
Fasting (n=8)	Blood sugar	86.5±1.1	84.5±1.3	87.7±1.5		84.1±2.2	82.6±2.6
	IRI	11.8±3.2	13.0±3.4	12.6±2.6		11.3±3.0	10.0±1.3
	FFA	500±45	522±55	650±69		801±38	758±55
	HGH	2.5±0.5	4.3±0.9	9.6±5.5		4.2±0.6	5.1±2.4

17	19	20	21	23	2	4	8
↓ 100.6±7.5	↓ 107.5±7.1	↓ 110.1±4.4	100.2±4.1	101.6±1.3	101.2±2.0	100.2±2.2	95.2±2.7
18.7±2.0	17.2±2.8	30.5±4.9	13.7±2.1	8.6±1.7	7.5±1.7	6.6±1.3	7.1±1.4
257±26	324±42	305±31	300±20	559±53	650±59	582±75	430±67
4.0±1.3	2.1±0.8	1.0±1.0	1.8±0.9	14.7±3.4	7.6±2.4	2.5±1.2	1.3±0.8
	87.6±2.8	↓ 125.2±6.7	117.3±8.7	79.7±3.5	84.3±2.3	83.3±2.6	84.3±2.6
	13.1±1.1	54.7±9.2	51.6±8.2	12.6±1.1	10.0±0.7	10.1±1.2	9.6±1.6
	548±36	355±28	379±34	455±43	705±41	646±64	494±60
	6.8±2.8	1.7±0.1	1.6±0.1	13.1±3.6	5.6±1.4	2.6±0.4	1.8±0.3
	94.2±11.9	↓ 168.7±9.6	114.1±5.4	92.6±2.4	88.0±3.1	86.8±3.0	90.1±1.7
	8.1±2.6	135.0±26.0	109.5±21.3	30.8±7.4	9.7±2.3	12.8±4.3	14.8±5.8
	806±47	379±54	356±28	458±49	567±63	569±73	436±42
	1.7±0.3	1.7±0.3	1.5±0.3	10.5±3.3	8.0±1.4	4.6±0.8	5.0±2.3
18		20		23	2	4	8
80.7±2.6		76.8±2.3		74.3±3.5	68.8±3.0	67.1±3.0	63.6±2.9
10.3±2.3		7.1±1.4		9.1±2.0	10.2±2.9	9.7±1.7	8.5±2.0
755±44		775±48		782±24	787±32	853±47	844±38
4.0±0.6		16.1±11.9		19.0±7.8	20.8±3.3	22.0±4.8	12.5±2.3

(Mean±S.E.)

Blood sugar (mg/dl). IRI (μ U/ml) FFA (μ Eq/L) HGH (m μ g/dl) ↓ meal

Fig. 1. Average curves of blood sugar in eight healthy subjects during four experimental schedules. Mean + S.E.

Fig. 2. Average curves of IRI in eight healthy subjects during four experimental schedules. Mean + S.E.

また、FFA は夜間に上昇が認められ、6 回食では $650 \pm 56 \mu\text{Eq}/\text{L}$ 、3 回食では $705 \pm 41 \mu\text{Eq}/\text{L}$ 、2 回食では $569 \pm 73 \mu\text{Eq}/\text{L}$ と最高値を示したが、これらの差は有意ではない。

絶食時、午前 8 時 $500 \pm 45 \mu\text{Eq}/\text{L}$ より漸増し、翌午前 8 時には $844 \pm 47 \mu\text{Eq}/\text{L}$ であった。午前 2 時、4 時、8 時の FFA 値は各々 $787 \pm 32 \mu\text{Eq}/\text{L}$ 、 $853 \pm 47 \mu\text{Eq}/\text{L}$ 、 $844 \pm 38 \mu\text{Eq}/\text{L}$ であり、食事摂取時に比し有意に高値である。

4. HGH

Fig. 3. Average curves of FFA in eight healthy subjects during four experimental schedules. Mean $\pm$ S.E.

HGH の各実験における各人の変動を Fig. 4 に、各測定時の 8 名の平均値を Fig. 5 に示した。

HGH の反応には peak が認められた。peak の現れる時刻及びその中には個人差が大きいが、3 回食、6 回食では食後 2 時間、2 回食では食後 5～6 時間で peak を認めた。Peak の中は 6 回食では $6\text{--}13\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、3 回食では $3\text{--}26\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、2 回食では $11\text{--}51\text{m}\mu\text{g/ml}$ と、食事回数の少いほど高い傾向を示した。

各測定時の平均値についてみると、6 回食では午後 1 時に $3.0 \pm 1.2\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、午後 5 時に $4.0 \pm 1.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ と増加、3 回食では午前 11 時に $3.3 \pm 1.4\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、午後 7 時 $6.8 \pm 2.8\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、2 回食では午後 2 時、3 時に各々 $7.8 \pm 4.4\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、 $11.6 \pm 5.9\text{m}\mu\text{g/ml}$ の上昇をみたが、食事回数による有意差は認められなかった。

絶食では午前 10 時より peak を認め、その中は $6\text{--}100\text{m}\mu\text{g/ml}$ と、食事摂取時に比し大である。午前 2 時、4 時、8 時の平均値は $10.2 \pm 2.9\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、 $9.7 \pm 1.7\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、 $8.5 \pm 2.0\text{m}\mu\text{g/ml}$ であり、食事摂取時に比し有意に高値である。

5. 1 日平均値

1 日平均血糖、IRI、FFA、HGH 値を Fig. 6 に示した。

血糖は 6 回食、3 回食、2 回食において各々 $98 \pm 2.5\text{mg/dl}$ 、 $92 \pm 3.1\text{mg/dl}$ 、 $96 \pm 1.1\text{mg/dl}$ であり、食事回数による差を認めなかった。絶食では $78 \pm 1.8\text{mg/dl}$ と食事摂取時に比し有意に低値である ($p < 0.01$)。

1 日平均 IRI 値は食事回数の少いほど高値を示し、2 回食では $35.9 \pm 4.9\mu\text{U/ml}$ と 3 回食 $23.9 \pm 1.8\mu\text{U/ml}$ に比し、また、3 回食は 6 回食の $13.3 \pm 1.5\mu\text{U/ml}$ に比し有意に高値である ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

1 日平均 FFA 値は 6 回食、3 回食、2 回食において各々 $368 \pm 24\mu\text{Eq/L}$ 、 $426 \pm 26\mu\text{Eq/L}$ 、 $455 \pm 35\mu\text{Eq/L}$ と、食事回数の少いほど高値を示した。6 回食と 2 回食の差は有意である ($p < 0.05$)。絶食時の 1 日平均 FFA 値は $742 \pm 37\mu\text{Eq/L}$ であり、食事摂取時に比し高く、2 回食との差は有意である ($p < 0.01$)。

1 日平均 HGH 値は 6 回食、3 回食、2 回食で各々 $3.45 \pm 0.5\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、 $3.5 \pm 0.4\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、 $4.8 \pm 0.8\text{m}\mu\text{g/ml}$ と食事回数の少いほど大であるが、有意差は認められなかった。絶食時 $11.0 \pm 2.4\text{m}\mu\text{g/ml}$ を示し、食事摂取時に比し有意に高い ($p < 0.01$)。なお、いずれの実験においても、HGH 反応に男女差は認められなかった。

6. 各測定値相互の関係

Fig. 4. Plasma GHG levels in 8 healthy subjects during four experimental schedules.

Fig. 5. Average curves of GHG in eight healthy subjects during four experimental schedules. Mean $\pm$ S.E.

Fig. 6. Mean 24 hour blood sugar, IRI, FFA, and HGH levels during four experimental schedules in each of eight healthy subjects and Mean $\pm$ S.E.

血糖と IRI の関係を見ると、両者の間に有意の正相関が認められた ($r=0.4934$, $N=333$, $p<0.01$).

HGH と FFA の関係を見ると、各測定時の両者の間に相関は認められなかったが、1 日平均値では、有意の正相関が認められた ($r=0.6032$, $N=31$, $P<0.01$).

各測定時の HGH と IRI, HGH と血糖の間に相関はなかった. HGH の peak とその前後の血糖, IRI, FFA の上昇及び下降の間にも一定の傾向はみられなかった.

考 按

著者の実験では 6 回食, 3 回食, 2 回食のいずれにおいても、朝食、昼食後の血糖上昇に比し夕食後の血糖上昇が大であった.

これは午前と午後の耐糖能を糖負荷試験で比較してみると、正常者において午後の耐糖能が低下するという Jarrett 等^{16)~17)}の成績と一致する. その機序は不明であるが、Jarrett¹⁵⁾ は Insulin 分泌に日内変動があり、1 日のうちで午前中に最も多いという Rigas¹⁸⁾ や Freinkel¹⁹⁾ らの報告より、刺激に対する Insulin 分泌の差が耐糖能の差として現れるのではないかと考えている. しかし彼等の実験で Insulin 測定がなされていないので明確ではない.

著者の成績では Insulin 分泌は夕方に多く、血糖との間に有意の正相関が認められた. このことは血糖に日内変動があり、IRI は血糖上昇に従って分泌されることを示している. 血糖に日内変動の生じる原因はこの実験では明かでない. Staub 効果を考慮して食事間隔が影響しているとする、朝食前 13 時間に比し、夕食前は 3 回食で 6 時間、2 回食では 10 時間であるのに、夕食後の血糖上昇が大なることより考えにくい. Hyner ら²⁰⁾は 5 時間以上の食事間隔があれば食事の影響はないという.

成長ホルモンに diabetogenic action があり、成長ホルモン投与は耐糖能を低下させることが知られている²¹⁾. Yalow²²⁾ らは糖負荷試験を 3, 4, 6 時間の間隔をあけてくりかえしたとき、2 回めの耐糖能異常は 1 回めの糖負荷後の成長ホルモン分泌の多いものに認められることより、成長ホルモンの耐糖能に及ぼす影響を重視している. 著者の実験では、夕食前 HGH と夕食後血糖の間に関係はみられず、HGH の影響は不明である.

夕食前 FFA と夕食後血糖の間には有意の逆相関が認められる ($r=0.7324$ $N=23$ $p<0.01$) ので、夕食前 FFA 高値が夕食後の耐糖能低下に関連しているかもしれない。

人間で食事回数の代謝に及ぼす影響が注目されている。Fábbý ら⁶⁾は平常生活をしている人を食事回数によりわけて観察したところ、食事回数の少い群ほど高コレステロール血症、耐糖能異常を高頻度に認めた。Gwinup ら⁵⁾⁸⁾は同一カロリーの1日量を1回、3回、10回に投与し、2週間後に糖負荷試験を施行したところ、食事回数の少い期間後に耐糖能異常と血清コレステロール、リン脂質、FFA の増加を認めた。彼らは食事回数を減らしたことに對する適応として lipogenesis と gluconeogenesis が増加し、血中 FFA 増加が肝における血清脂質の増加をひきおこすと考えている。Bortz ら⁹⁾も同一カロリー食を1回、3回、9回に分割投与すると、1回食で耐糖能低下、FFA 高値を認めた。

著者の実験では、食事回数の少いほど夕食後の血糖上昇著しく、2回食で8名中4名に食後1時間値が180mg/dl 以上の異常を認めた。また FFA も食事回数の少いほど高値を示し、Gwinup らや Bortz らの報告と一致する成績であつた。

食事回数の変化は体脂肪の増加や肥満に影響を与えることは動物実験で多くの報告がある^{1)~3)23)~25)} Cohn ら³⁾²³⁾は自由食の rats と1回食の rats を比較したとき、1回食の rats は自由食の rats と同一または80%の食事摂取量にもかかわらず、2週間後の組織構成は、自由食群では水67.8%、脂肪7.8%、蛋白22.4%、1回食群では水55.8%、脂肪23.8%、蛋白17.7%となり、後者で著しい体脂肪の増加を認めた。Leveille ら²⁴⁾²⁵⁾は自由食と1回食の rats を16週間観察し、1回食群は自由食群の70~75%の食事摂取量にもかかわらず、同程度の体重増加をみている。

人間でも食事回数の少いものほど肥満をきたしやすいこと⁶⁾⁷⁾、また肥満者の多くに食事をぬく傾向のあること²⁶⁾、1日の摂取カロリーの大部分を夕方にとる night eating syndrome のみられることが知られている²⁷⁾。

rats における実験成績及びこれらの報告は、摂取カロリーのみでなく、食事回数の肥満に及ぼす影響の重要性を示している。すなわち食事回数の少いほどエネルギー代謝が経済的に行われ、肥満すると考えられる²⁾⁴⁾¹⁰⁾²⁴⁾²⁵⁾。

Rubner は(1902年)生体が基礎代謝の状態に摂取した食物が、消化吸収されて体内に貯蔵されるときにエネルギーは熱として測定されることを観察し、これを食物の特異動的作用 (specific dynamic action, 以下 SDA と省略) と呼んだ。SDA は熱として消費され、食物のもつ熱量からこの熱量をひいた残りが実際に生体に利用される熱量であるから、体重調節に際し重要な役割を果たすと考えられる^{28)~30)}。

SDA は食物の各栄養素により異なり、蛋白質で30%、糖、脂肪では各々6%、4%であるといわれるが、混合食を摂取するとき、各栄養素の割合及び摂取量によつて変化することが知られている^{29)31)~35)}。そして蛋白質が SDA に大きな影響を与えたと考えられている³⁴⁾³⁵⁾、それに反対するものもある³¹⁾³²⁾³⁶⁾。また SDA は被験者の栄養状態³⁵⁾³⁶⁾や運動²⁹⁾によつても変化する。

エネルギー代謝について考えるとき、SDA のほかに運動及び基礎代謝についても考慮せねばならない。食事回数とエネルギー代謝に関しては、Leveille は³⁷⁾1回食の rats で運動の減少を認め、従つてエネルギー消費の少いこと Cohn らは1回食 rats で甲状腺の I^{131} 摂取率が自由食 rats の50%と低下していることより、食事回数を少くすることは甲状腺機能低下をひきおこし肥満の原因の1つになると考えている²⁾。また Fábbý ら³⁸⁾は rats で間歇的絶食を行うと、24時間 O_2 消費量は対移に比し少いという。Kekwick らは自由食 rats は1回食 rats に比し、体重及び体脂肪の増加を認めたが、これは運動及び基礎代謝によるエネルギー消費に両者の差がないことから SDA の差であると述べている³³⁾。

人間でも同一カロリーを摂取するとき、食事回数の少いほど lipogenesis の増加及び肥満をきたしやすいことは、SDA が少くてすむことによると考えられている⁴⁾¹⁰⁾²⁹⁾。しかし SDA の直接の機序は現在のところなお不明であり、中間代謝を追求する上で興味ある対移となつて³⁶⁾。

Cohn ら²⁾は1回食の rats で Glucose-6-phosphate dehydrogenase, Leveille ら³⁹⁾は hexokinase, α -gly-

cerophosphate dehydrogenase 等の lipogenesis に必要な enzyme 活性, 及び pyruvate carboxylase 等の glucogenesis に関する enzyme 活性の増加を認め, 食事回数を少なくすることは体内の中間代謝課程に変化をもたらすことを示した。

Insulin の糖代謝のみでなく, 脂質代謝に及ぼす作用, すなわち Insulin により脂肪組織での糖利用が増し, α -glycerophosphate の産生が増加して, 中性脂肪の合成が容易になること, また脂肪組織からの FFA 放出が阻止されること⁴⁰⁾⁴¹⁾, さらに Insulin には蛋白合成促進作用のあること⁴²⁾を考えると, Insulin が energy 代謝に及ぼす影響は大きいと思われる。

Leveille は³⁹⁾ Insulin 分泌増加または Insulin 感受性の増加が glucose 利用を促進し, また lipogenesis 等に関する種々の enzyme 活性を高め, 1 回食 rats における代謝の調節に関与しているのではないかと述べている。

Mosinger によると間歇的に多食をする rats では Insulin-like activity の増加が認められるという⁴³⁾。Braun ら⁴⁴⁾は rats で食事回数を少くすると, Insulin 投与による低血糖が著明にみられることから, Insulin の糖代謝に及ぼす作用が増強されること, また脂肪組織において lipid と glycogen 合成促進のあることから, 脂肪組織での Insulin 感受性が增大しているという。これらの動物実験の結果は人間の肥満にもあてはめて考えることができると思われる^{5)~8)28)}。

しかし, 食事回数の Insulin 分泌に与える影響についての報告はほとんどみられない。Bortz ら⁹⁾及び Glick ら⁴⁵⁾は食事回数による Insulin 分泌に差が認められなかったという。

著者の実験では食事回数の少いほど IRI 増加を認め, 特に夕食後その差は有意であり, 1 日平均 IRI 値からみても食事回数の少いほど有意に高値を示した。この成績は食事回数の少いほど肥満になりやすいことと関係するのではあるまいか, すなわち生理的な状態で Insulin 分泌が多いということは, エネルギー代謝が経済的に行われることと関連すると思われるからである。また朝食及び昼食後に比し夕食後に血糖と IRI 増加が大きいという著者の実験結果は, 夕食に 1 日の多くの摂取カロリーをとるという食習慣が, さらに肥満や耐糖能低下を生じやすくすると思われる。

成長ホルモンは末梢での糖利用を抑制して脂肪を動員し, また蛋白合成的に作用して代謝に重要な役割を有するものと考えられている²¹⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

Glick ら⁴⁵⁾は健康者 4 名につき一定の食事を 1 日 3 回及び 30 分毎に投与し, HGH の変動を観察し, また絶食時の成績についてもふれている。その結果, 絶食では HGH 分泌増加を認めたが, 食事回数による差は認めなかった。著者の実験でも, 各測定時及び 1 日平均値において, 絶食では HGH 増加をみたが, 食事回数による差は認められなかった。この事実は HGH が食事回数による energy 代謝にあまり関与しないことを意味するものであろう。

成長ホルモンの脂肪動員作用は, 絶対的, 相対的 energy substrate 不足時に発揮されるという⁴⁷⁾⁴⁸⁾。Hunter⁴⁹⁾らは絶食状態における HGH の FFA 動員に対する役割を重視し, HGH は FFA 動員に際して triggering action をもつと考えている。しかしこれには Guabbe ら⁵⁰⁾, Cahill⁵¹⁾らの反論もみられる。

著者の実験では各測定時における HGH と FFA の間に相関はなかったが, 1 日平均 HGH 値と 1 日平均 FFA 値の間には有意の正相関が認められるので, HGH の FFA 動員に対する作用は一既に否定できないと思う。将来症例及び採血回数を増してこれらの関係を明確にしようと思う。

以上, 著者の実験から Insulin 分泌が食事回数の少いほど増加することが明確となった。これは食事回数の少いほどエネルギー代謝が経済的に行われ, SDA が少いことと関連すると思われる。

従来, ホルモンの SDA に関する知見は少い。Adrenalectomy, thyroidectomy, hypophysectomy は SDA を消失させると考えられていたが, 現在では否定されている³⁵⁾⁵²⁾。epinephrine の熱生産作用は既知の事実であり, 肉摂取後尿中 epinephrine, noradrenaline 増加をみるという報告があるので, これは SDA に一部関与するかもしれない⁵²⁾。

そのほか, 近年, Dawkin ら⁵³⁾は熱産生の機序として “lipolysis-fatty acid theory” を述べている。すな

わち lipolysis によつて生じた fatty acid の酸化及び中性脂肪再合成の課程で熱産生があるという。Stirling ら³⁰⁾は食事による熱産生を lipolysis-fatty acid theory に求めることができようとして述べている。さらに、 α -glycerophosphate の酸化亢進が熱産生をますという報告もあり³⁰⁾⁵³⁾、熱産生における糖や脂肪の中間代謝及びホルモン作用は今後追求されるべき分野であろう。

著者の成績は1日だけ食事回数を変えた実験観察であるが、これを長期持続したときには IRI 及び GHG の作用についてあらたな知見が得られることであろう。

結 論

健康者8名について同一カロリーを1日2回、3回、6回に摂取した場合及び36時間の絶食を行い、血糖、IRI、FFA、GHG に差があるかどうか検討した結果、次の如き知見を得た。

1. 食事摂取時、食後の血糖及び IRI 増加は朝食後、昼食後に比し夕食後に大きく、また食事回数の少いほどその上昇は大であつた。1日平均血糖値は食事回数による差は認められなかつたが、1日平均 IRI 値は食事回数の少いほど高値を示した。

2. 絶食時、血糖及び IRI は漸減した。

3. FFA は食事回数の少いほど昼の変動大きく、特に夕食前の増加は、その差が著明であつた。1日平均 FFA 値は食事回数の少いほど大であつた。絶食時 FFA は漸増した。

4. GHG は食事回数により差は認められなかつたが、絶食では著明な分泌増加をみた。

以上の成績から、夕食後の IRI 増加は朝食、昼食後に比し大であり、食事回数の少いほど著しく、また1日平均 IRI 値よりみても食事回数の少いほど大である。このことは、1日のカロリーの大部分を夕食に摂取する人や、食事回数の少い人ほど肥満をきたしやすいことと関連すると思われる。従来その差は SDA であろうとされているが、著者の成績からはこのインスリン反応の差が大きく関与すると思ふ。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導を賜つた浅野誠一教授、松木駿助教授、片岡邦三講師に深甚な謝意を捧げます。また種々の御援助をいただいた厚治秀行博士はじめ内分泌代謝研究室各位に心から感謝いたします。

尚本論文の要旨は第44回日本内分泌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Hollifield, G. and W. Parson : J. Clin. Invesl. 41 : 250, (1962).
- 2) Cohn, C. and D. Joseph : Metabolism, 9 : 492, (1960).
- 3) Van, Putten, L.M., D.W. Van Bekkum and A. Querido : Metabolism, 4 : 68, (1955).
- 4) 浅野誠一, 松木 駿 : 日本医事新報, 2128 : 23 (1965).
- 5) Gwinup, G., R.C. Byron, W.H. Roush, F.A. Kruger and G.J. Hamwi : Amer. J. Nut. 13 : 209, (1963).
- 6) Fábby, P., J. Fodor, Z. Hezl and T. Braun : Lancet 2 : 614, (1964).
- 7) Fábby, P. : Amer. J. Clin. Nut. 18 : 358, (1966).
- 8) Gwinup, G., R.C. Byron, W.H. Roush and G.J. Hamwi : Lancet 2 : 165, (1963).
- 9) Bortz, W.M., P. Howat and W.L. Holmes : Metabolism, 18 : 120, (1969).
- 10) 松木 駿, 厚治秀行 : 内科, 19 : 647, (1967).
- 11) 松木 駿, 谷田良作, 関屋 寛 : ホルモンと臨床, 3 : 625, (1955).
- 12) 厚治秀行 : 慶応医学, 46 : 161, (1969).
- 13) Morgan, C.R. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121 : 62, (1966).
- 14) 小山勝一 : 臨床病理, 13 : 474, (1968).
- 15) Jarrett, R.J. and H. Keen : Brit. Med. J. 2 : 341, (1969).
- 16) Robert, H.J. : J. Amer. Geriat. Soc. 12 : 423, (1964).
- 17) Bowen, A.J. and R.L. Reeves : Arch. Int. Med. 119 : 261, (1967).
- 18) Rigas, A.N. : Brit. Med. J. 4 : 25, (1968).
- 19) Freinkel, N. : J. Lab. Clin. Med. Med. 71 : 171, (1968).
- 20) Hayner, N.S. : Diabetes, 14 : 413, (1963).
- 21) Luft, R. and E. Cerasi : Diabetologia, 4 : 1,

- (1968). 22) Yalow, R.S., S.J. Goldsmith and S.A. Berson : *Diabetes*, 18 : 402, (1969).
- 23) Cohn, C. and D. Joseph : *Amer. J. Physiol.* 196 : 965, (1959). 24) Leveille, G.A. and E.K. O'Hea : *J. Nutrition*, 93 : 541, (1967). 25) Leveille, G.A. and R.W. Hansen : *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 43 : 857, (1965). 26) Monello, L.F. : *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 131 : 593, (1965). 27) Stunlard, A.J., W.J. Grace and H.G. Wolff : *Amer. J. Med.* 19 : 78, (1955). 28) 内藤周幸 : : 最新医学, 22 : 1742, (1967). 29) Miller, D.S. and P. Mumford : *Proc. Nutr. Soc.* 25 : 100, (1966). 30) Stirling, J.L. and M.J. Stock : *Nature*, 220 : 801, (1969). 31) Miller, D.S. and P. Mumford : *Amer. J. Clin. Nut.* 20 : 1212, (1967). 32) Miller, D.S. and P. Mumford : *Amer. J. Clin. Nut.* 20 : 1223, (1967). 33) Kekwick, A. and G.L.S. Pawan : *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 131 : 519, (1965). 34) Keeton, R.W. : *Nut. Rev.* 7 : 22, (1949). 35) Wilhelmj, C.M. : *Physiol. Rev.* 15 : 202, (1935). 36) 柳金太郎 : 代謝, (1958), 50, 医学書院, 東京. 37) Leveille, G.A. and K. Chakrabarty : *J. Nutrition*, 93 : 546, (1967). 38) Fábby, P., R. Petràsek, E. Horáková, E. Konopásek and T. Baum : *Brit. J. Nut.* 19 : 295, (1963). 39) Leveille, G.A. and K. Chakrabarty : *J. Nutrition*, 96 : 76, (1968). 40) 福崎 恒 : 臨床科学, 4 : 197, (1968). 41) Williams, R.H. : *Diabetes*, 1st ed. 1968, 129, Dokutaru Co. Ltd., London. 42) Williams, R.H. : *Diabete*, 1st ed. (1968), 121, Dokutaru Co. Ltd., London. 43) Tepperman, H.M. and J. Tepperman : *Fed. Proc.* 23 : 73, (1964). 44) Braun, T., A. Vràna and P. Fábby : *Experientia*, 23 : 468, (1967). 45) Pecile, A. and E.E. Muller : *Growth Hormone*, 1st. ed. (1968), 84, Amsterdam. 46) Rabinowitz, D., G.A. Klassen and K.L. Zierler : *J. Clin. Invest.* 44 : 51, (1965). 47) 井村裕夫, 加藤 譲 : ホルモンと臨床, 18 : 803, (1970). 48) Glick, S.M., J. Roth, R.S. Yalow and S.A. Berson : *Rec. Prog. Hormone Res.* 21 : 241, (1965). 49) Hunter, W.M., J.A.R. Friend and J.A. Strong : *J. Endocr.* 34 : 139, (1966). 50) Quabbe, H.J., E. Schilling and H. Helge : *J. Endocr.* 26 : 1173, (1966). 51) Cahill, G.F., Reichard, and D.M. Kipnis : *J. Clin. Invest.* 45 : 1751, (1966). 52) Duncan, G.G. : *Diseases of Metabolism*, 5th ed. (1964), 27, Saunders Co., Philadelphia. 53) Dawkins, M.J.R. and D. Hull : *J. Physiol.* 172 : 210, (1964). 54) Bray, G.A. : *Lancet*, 2 : 397, (1969).