Studies on Insulin Secretion after the Administration of Sulfonylurea in Normal and Diabetic Subjects

Jun-ichiro OKAJIMA

The 1st Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan
(Director : Prof. H. Yoshida)

After the administration of sulfonylurea (glibenclamide and tolbutamide), insulin and blood glucose were estimated in the normal subjects and diabetics.

In the normal group glibenclamide (5 mg) caused a tendency to decrease more markedly and maintain a lower level on blood glucose than tolbutamide (2.0g) after 120 minutes. While in the mild and moderate diabetic groups the blood glucose gradually lowered within 180 minutes after the administration of both glibenclamide and tolbutamide, although the lowering effect by glibenclamide was more remarkable in the moderate diabetic group. The increase of IRI secretion by glibenclamide was later in reaching a peak and then lasted longer than by tolbutamide in the normal group. In the diabetic groups, no significant increase of IRI was observed both by glibenclamide and tolbutamide. In the normal group glibenclamide caused a tendency to gradually elevate the plasma NEFA value for 180 minutes. On the contrary, in the moderate diabetic group it caused a tendency to continuously decrease during that time. These findings were also observed by the administration of tolbutamide. No qualitative difference between glibenclamide and tolbutamide was observed.

When a 50 g glucose load, preceded by the administration of glibenclamide, was carried out, the increases of insulinogenic index, half an hour after the glucose load, were significantly marked in the normal and mild diabetic groups, in comparison with the insulinogenic index on the glucose load only. A tendency to increase was also observed in the moderate diabetic group. While in the case of tolbutamide, that increase was significantly marked only in the normal group. Judging from these findings, it was suggested that the initial insulin secretion from β -cells to glucose load was increased by the previous administration of glibenclamide or tolbutamide.

It was assumed that the preprandial administration of glibenclamide was effective for the treatment of diabetes mellitus.

(See pp. 19~29)

ズルファニール尿素剤投与時の糖尿病患者

インシュリン分泌動態の研究

京都府立医科大学第一内科学教室（指導：吉田秀雄教授）

岡 島 純 一 郎

（昭和48年9月17日受付）

Sulfonylurea 剤の糖尿病患者に及ぼす作用及び治療効果について検討するため、tolbutamide (2.0g) 及び最近開発された glibenclamide (5mg) を糖尿病患者に経口投与を行ない、その時の血糖 IRI, NE-FA, GH を測定した。その結果従来の tolbutamide と glibenclamide の間には、その作用の強弱によると考えられる血糖降下の程度の差異を認めたが、質的な差は認めなかった。

Glibenclamide 又は tolbutamide を経口投与し、60分後に 50g GTT（それぞれ G-GTT, T-GTT と略す）を行ない、ブドウ糖負荷30分後の insulinogenic index (II と略す) を計算すると、G-GTT 時では正常者、軽症糖尿病患者群でそれぞれ単独 GTT 時のそれと比較して増加した。中等症糖尿病患者群でも G-GTT 時で II の増加する傾向がみられた。T-GTT では正常者群でのみ II の増加がみられた。これらの II の増加は、ブドウ糖負荷前に glibenclamide 及び tolbutamide を前投与することにより、ブドウ糖負荷時の膵からの insulin の放出ないし分泌が亢進されたと解され、言い換えれば、それらの薬剤の前投与が、膵β細胞のブドウ糖に対する感受性を増したものと考えられる。

これらの事より Su 剤特に glibenclamide の食前投与は糖尿病治療に適すると推測される。

緒 言

1942年 Janbon ら¹⁾は sulfonamide 系化合物である P-aminosulfonamide isopropyl thiadiazole (IPTD) が血糖降下作用を有することを報告し、1957年 Loubatieres ら²⁾は IPTD の血糖降下作用は、膵β細胞を刺激してインシュリン分泌を増加する為であるとした。恩師吉田教授が日本内科学会宿題シンポジウムに於て同様の結果を発表したのは翌年春のことである³⁾。以来糖尿病の内服剤が開発され始め、今日抗糖尿病剤として sulfonylurea 剤（以下 SU 剤と略す）及び biguanide 剤が使用されているが、なかでも SU 剤は広く用いられている。

SU 剤については、特に tolbutamide に関する治験成績が多い。即ち、その効果は比較的一定しており、副作用も少なく、Na 塩として静脈内投与も可能であること等の点で、SU 剤を代表するものとされてきた。目下のところ SU 剤の作用機序は、膵β細胞に作用して直接 insulin の放出ないし分泌を行なうことで、ほとんど一致した見解が得られている。その根拠として、膵を全別した動物⁴⁾又はヒト⁵⁾、重症アロキサン糖尿病動物⁶⁾では血糖降下作用が認められないこと、また SU 剤投与後膵インシュリン量が減少し、血中 insulin 様活性が増加する⁷⁾こと、更にβ細胞の脱顆粒現象が認められ、ゴルジ装置は拡大する⁸⁾⁹⁾等の実験的事実に基いている。

一方糖尿病患者においては、SU 剤投与後、末梢血 IRI の増加がほとんど認められないにも拘らず、投与後血糖降下が持続的におこるという事実も時には見られるので、SU 剤の作用機構として膵外作用が考えられる。膵外作用については現在までの報告によると、肝の insulinase の活性を阻害する¹⁰⁾とか、筋及び脂肪組織に働きブドウ糖摂取を促進する¹¹⁾¹²⁾とか、血清蛋白と結合した insulin を free form に変え、insulin

を活性化する¹³⁾等の説明がなされているが、これらについては現在でも一致した見解がみられていない。

さて最近開発された SU 剤の glibenclamide は tolbutamide に比べ微量で作用すること、本剤投与後の insulin 分泌 pattern が tolbutamide のそれと異なる¹⁴⁾点から、その作用機構は従来の SU 剤とは異質のものであるという可能性が示唆されている。著者は両剤の作用機序について臨床的な立場から検討を加えたので、その成績について述べる。

実 験 対 象

1. 正常者群

認めるべき疾患特に内分泌疾患及び代謝疾患がなく、遺伝的な糖尿病素因のない者を選んだ。

2. 糖尿病患者群

50g 経口ブドウ糖負荷試験において糖尿病型を示し、この様な異常を示す他原因が否定されて糖尿病と診断されたもので、いわゆる成人発症型の者を選んだ。診断基準は日本糖尿病学会勧告値を用いた。更に本実験に於ては、糖尿病患者の中で負荷前空腹時値が 120mg/dl 以下のものを軽症糖尿病患者、130mg/dl 以上で 280mg/dl 以下のものを中等症糖尿病患者とした。

以上、正常者群、糖尿病患者群とも、体重は標準体重の±20%以内の者で年令は40~60才までの者計49名について以下の実験を行なった。

実 験 方 法

試験前日の夕食後は絶食とし、以下の各試験は当日の午前9時から施行した。

1) 50g 経口ブドウ糖負荷試験 (GTT)

ブドウ糖 50g を 300ml の水に溶かし、経口投与をおこなった。投与直前、投与後30, 60, 90, 120, 180分の計6回にわたり採血した。

2) Glibenclamide 又は tolbutamide 単独投与

glibenclamide 5mg 又は tolbutamide 2.0g をそれぞれ粉末にして、重曹 2.0g 及び少量の水と共に経口投与し、投与前、投与後30, 60, 90, 120, 180分の計6回にわたり採血した。

3) 50g ブドウ糖負荷60分前に glibenclamide 又は tolbutamide を投与

GTT を行なう60分前に2)と同様の方法で glibenclamide 5mg 又は tolbutamide 2.0g 投与(以下それぞれ G-GTT, T-GTT と略す)し、ブドウ糖負荷前60分, 30分, 直前, ブドウ糖負荷後30, 60, 90, 120分の計7回にわたり採血した。

採血は肘静脈よりヘパリン採血を行ない、血糖及び NEFA は採血後早急に測定したが、IRI, GH は測定の都合上、一度-20℃で凍結後一定数の検体を一度に測定した。

測定法は、血糖は Hagedron-Jensen 氏法を用い insulin 及び GH は Dainabot 社の insulin 及び成長ホルモン測定 Kit による Radioimmunoassay 二抗体法¹⁵⁾で、NEFA は Duncombe 法¹⁶⁾の変法である Itaya と Ui の方法¹⁷⁾によった。

実 験 成 績

1. GTT (Table 1)

a) 正常者群 (I 群)

i) 血糖: 空腹時値 91 ± 15 (mean $\pm$ S.D) mg/dl で糖負荷30分後 144 ± 16 mg/dl に達し、1時間値 113 ± 37 mg/dl, 2時間値 87 ± 23 mg/dl であった。

ii) IRI: 空腹時値 $20 \pm 7 \mu\text{U/ml}$ で負荷30分後 $78 \pm 23 \mu\text{U/ml}$ まで増加し、60分後 $63 \pm 22 \mu\text{U/ml}$, 90分後 $46 \pm 11 \mu\text{U/ml}$ と漸次減少していったが、前値と比べいずれも有意 ($P < 0.01$) に増加した。

b) 軽症糖尿病患者群 (II 群)

Table 1. Blood glucose and IRI on GTT in normal subjects and diabetics.

		B.S : mg/dl, IRI : μ U/ml					
		0'	30'	60'	90'	120'	180'
normal subjects (n=8)	B.S	91.0 $\pm$ 15.0	144.0 $\pm$ 15.5	112.5 $\pm$ 36.9	89.7 $\pm$ 23.3	87.0 $\pm$ 16.1	72.9 $\pm$ 15.7
	IRI	20.3 $\pm$ 6.5	77.9 $\pm$ 22.8**	63.0 $\pm$ 22.0**	46.1 $\pm$ 11.1**	33.9 $\pm$ 19.7	28.8 $\pm$ 26.3
mild diabetics (n=8)	B.S	102.9 $\pm$ 12.3	91.0 $\pm$ 25.6	242.1 $\pm$ 42.0	229.1 $\pm$ 64.6	208.9 $\pm$ 74.6	138.4 $\pm$ 11.1
	IRI	16.3 $\pm$ 4.9	37.4 $\pm$ 19.6*	43.0 $\pm$ 10.8**	44.3 $\pm$ 25.2*	34.1 $\pm$ 14.6*	20.1 $\pm$ 11.1
moderate diabetics (n=8)	B.S	176.0 $\pm$ 36.6	262.0 $\pm$ 45.2	311.5 $\pm$ 78.6	345.5 $\pm$ 76.2	301.1 $\pm$ 67.1	232.0 $\pm$ 73.6
	IRI	18.9 $\pm$ 4.0	26.9 $\pm$ 6.5*	25.6 $\pm$ 12.4	22.9 $\pm$ 6.4	24.9 $\pm$ 4.2*	26.3 $\pm$ 5.6*

** : $P < 0.01$ * : $P < 0.05$

i) 血糖：空腹時値は 103 $\pm$ 12mg/dl を示し、負荷1時間後最高値 242 $\pm$ 42mg/dl に達し、2時間値 209 $\pm$ 75mg/dl であった。

ii) IRI：空腹時値 17 $\pm$ 5 μ U/ml で 30分後 37 $\pm$ 20 μ U/ml, 60分後 43 $\pm$ 11 μ U/ml, 90分後 44 $\pm$ 25 μ U/ml までいずれも有意に増加した後減少した。

c) 中等症糖尿病患者群 (Ⅲ群)

i) 血糖：空腹時値 176 $\pm$ 37mg/dl で、1時間値 312 $\pm$ 79mg/dl で、負荷90分後で最高値 346 $\pm$ 76mg/dl まで上昇し、2時間値 301 $\pm$ 67mg/dl を示した。

ii) IRI：空腹時値 19 $\pm$ 4 μ U/ml で 30分後 27 $\pm$ 7 μ U/ml と有意 ($P < 0.05$) に増加した。120分, 180分後でもそれぞれ有意 ($P < 0.05$) に増加した。

以上の如く血糖値についてみると、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ群の順に、空腹時値、1時間値、2時間値が上昇しているのは勿論であるが、最高値に達する迄の時間は、それぞれ30分、60分、90分と順次遅延していた。IRIは空腹時値ではⅠ、Ⅱ、Ⅲ群で有意の差はなく、ブドウ糖負荷後の早期の insulin 反応を表わすと考えられる30分値ではⅠ群に比べてⅡ群、Ⅲ群ではそれぞれ有意 ($P < 0.01$) に低値を示した。ブドウ糖負荷後30分の血糖増加に対する IRI 増加の比即ち Δ IRI/ Δ B.S もⅠ群では 1.23 $\pm$ 0.60、Ⅱ群：0.25 $\pm$ 0.18、Ⅲ群：0.12 $\pm$ 0.14 とⅠ群に比べてⅡ、Ⅲ群では有意 ($P < 0.01$) に低値であった。

2. Glibenclamide 経口投与時の変化 (Table 2, 3)

a) 正常者群 (Ⅰ群)

i) 血糖：空腹時値 86 $\pm$ 18 (mean $\pm$ S.D) mg/dl で投与後、急激に下降し、60分後では 56 $\pm$ 15mg/dl と前値に比べ有意 ($P < 0.01$) に低下し、以後120分後まではほとんど同じ値を示し、以後前値に復する傾

Table 2. Blood glucose and IRI on glibenclamide test in normal subjects and diabetics

		B.S : mg/dl, IRI : μ U/ml					
		0'	30'	60'	90'	120'	180'
normal subjects (n=7)	B.S	86.3 $\pm$ 17.6	71.1 $\pm$ 10.9	55.9 $\pm$ 14.9**	55.4 $\pm$ 15.5**	54.6 $\pm$ 10.3**	58.7 $\pm$ 15.1*
	IRI	15.4 $\pm$ 6.6	30.7 $\pm$ 19.7	40.4 $\pm$ 27.3*	29.7 $\pm$ 25.0	26.7 $\pm$ 17.6	27.3 $\pm$ 17.5
mild diabetics (n=8)	B.S	88.0 $\pm$ 17.9	80.1 $\pm$ 17.3	67.7 $\pm$ 18.3	59.9 $\pm$ 17.8*	59.0 $\pm$ 14.0**	54.3 $\pm$ 4.8**
	IRI	10.4 $\pm$ 6.3	15.0 $\pm$ 5.8	18.0 $\pm$ 6.1	15.9 $\pm$ 6.6	14.0 $\pm$ 6.3	11.6 $\pm$ 4.2
moderate diabetics (n=8)	B.S	186.3 $\pm$ 41.6	173.5 $\pm$ 44.2	162.5 $\pm$ 51.9	146.6 $\pm$ 52.2	116.4 $\pm$ 24.8**	113.8 $\pm$ 47.6**
	IRI	12.6 $\pm$ 9.0	17.4 $\pm$ 10.4	16.9 $\pm$ 10.3	19.3 $\pm$ 7.8	21.0 $\pm$ 11.0	14.5 $\pm$ 5.2

** : $P < 0.01$ * : $P < 0.05$

Table 3. GH and NEFA on glibenclamide test in normal subjects and diabetics

GH : $\text{m}\mu\text{g/ml}$, NEFA : $\mu\text{Eq/L}$

		0'	30'	60'	90'	120'	180'
normal subjects (n=7)	GH	1.3 $\pm$ 1.4	1.4 $\pm$ 2.6	2.0 $\pm$ 1.2	8.9 $\pm$ 7.3	12.0 $\pm$ 9.4	7.0 $\pm$ 6.8
	NEFA	420 $\pm$ 188	455 $\pm$ 141	379 $\pm$ 138	442 $\pm$ 148	490 $\pm$ 178	510 $\pm$ 216
mild diabetics (n=7)	GH	4.2 $\pm$ 2.9	1.7 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 1.1	4.1 $\pm$ 5.5	6.0 $\pm$ 10.3	4.8 $\pm$ 4.6
	NEFA	577 $\pm$ 203	553 $\pm$ 127	438 $\pm$ 100	448 $\pm$ 67	517 $\pm$ 105	615 $\pm$ 110
moderate diabetics (n=8)	GH	1.6 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 2.9	1.7 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 2.9	4.1 $\pm$ 4.8
	NEFA	623 $\pm$ 140	654 $\pm$ 121	573 $\pm$ 118	527 $\pm$ 95	520 $\pm$ 63	532 $\pm$ 145

向を示したが、180分後においてもなお $59\pm 15\text{mg/dl}$ と有意 ($P<0.05$) に低値を示した。個々の症例につき投与後の各値を前値に対する%として表わしたものが Fig. 1 であるが、投与後の最低値は前値の33~84%と症例によりかなり差があつた。

ii) IRI : 空腹時値 $15\pm 7\mu\text{U/ml}$ を示し、投与後60分で $40\pm 27\mu\text{U/ml}$ と前値に比べ有意 ($P<0.05$) に増加し、のち漸次減少した。

iii) GH : 空腹時値 $1.3\pm 1.4\text{m}\mu\text{g/ml}$ で90分後 $8.9\pm 7.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、120分後 $12\pm 9.4\text{m}\mu\text{g/ml}$ と有意 ($P<0.05$) に上昇した。1例で頂値が $29.3\text{m}\mu\text{g/ml}$ まで上昇したが、これは血糖値が前値の33%まで低下した症例であつた。

iv) NEFA : 空腹時値 $420\pm 188\mu\text{Eq/L}$ を示し、投与後平均値においては、漸次上昇する傾向を示した。個々の症例につき前値を100とした各時間の変動を示したのが Fig. 2 である。

b) 軽症糖尿病患者群 (II群)

i) 血糖 : 空腹時値 88 ± 18 (mean $\pm$ S.D) mg/dl で投与後90分で $60\pm 18\text{mg/dl}$ と前値に比し有意 ($P<0.05$) に低下し、120分、180分後でも有意 ($P<0.01$) に低下した。

Fig. 1. Effect of the oral administration of glibenclamide or tolbutamide on blood glucose

Fig. 2. Dynamicus in plasma NEFA after the oral administration of glibenclamide or tolbutamide

ii) IRI : 空腹時 $10 \pm 6 \mu\text{U/ml}$ で、60分後 $18 \pm 6 \mu\text{U/ml}$ と平均値では増加する傾向を示したが、有意ではなかった。

iii) GH : 空腹時値 $4.2 \pm 2.9 \text{ mg/ml}$ で投与後有意な変化をみなかった。

iv) NEFA : 空腹時値 $577 \pm 203 \mu\text{Eq/L}$ で、投与後一旦下降し、のち上昇する傾向を示したが有意な変化ではなかった。

c) 中等症糖尿病患者群 (Ⅲ群)

i) 血糖 : 空腹時値 186 ± 42 (mean $\pm$ S.D) mg/dl で投与後 180 分まで漸減する傾向を示し、120 分後 $116 \pm 25 \text{ mg/dl}$, 180 分後 $114 \pm 48 \text{ mg/dl}$ で前値に比し、それぞれ有意 ($P < 0.01$) に低下した。

ii) IRI : 空腹時値 $13 \pm 9 \mu\text{U/ml}$ で投与後 120 分に $21 \pm 11 \mu\text{U/ml}$ と平均値では増加したが、有意ではなかった。

iii) GH : 空腹時値 $1.6 \pm 0.7 \text{ mg/ml}$ を示し、投与後ほとんど変化しなかった。

iv) NEFA : 空腹時値 $623 \pm 140 \mu\text{Eq/L}$ で投与後漸減する傾向を示したが有意な変化ではなかった。

以上の様に glibenclamide 投与後、血糖はⅠ群では早期に急激に下降し、その後前値に復する傾向をみ、又Ⅱ、Ⅲ群になるに従い早期の血糖降下は軽度となり、投与後漸次低下し続ける傾向がみられた。IRI は投与後Ⅰ群では有意な増加をみ、Ⅱ群では平均値では軽度増加したが有意でなく、Ⅲ群でも有意の変化をみなかった。

NEFA はⅠ群では投与後 180 分まで漸次上昇、Ⅱ群では一旦下降後上昇、Ⅲ群では漸次下降する傾向をみたが、それらの変化は空腹時値と比べ、有意ではなかった。GH はⅠ群で投与後 90 分で有意な増加をみたが、ⅡⅢ群ではほとんど変動しなかった。

3) Tolbutamide 投与時の変化 (Table 4, 5)

a) 正常者群 (Ⅰ群)

i) 血糖 : 空腹時値 74 ± 8 (mean $\pm$ S.D) mg/dl で、投与後急激に下降する傾向を示し、60 分後には $52 \pm 13 \text{ mg/dl}$ まで有意 ($P < 0.05$) に下降し、後やや急激に前値に復する傾向を示したが、180 分後でも $62 \pm 6 \text{ mg/dl}$ と有意 ($P < 0.05$) に低値を示した。

ii) IRI : 空腹時 $14 \pm 6 \mu\text{U/ml}$ で投与後 30 分値 $29 \pm 9 \mu\text{U/ml}$, 60 分値 $20 \pm 2 \mu\text{U/ml}$ と前値と比べてそれぞれ有意 ($P < 0.05$) に増加したが、90 分後には、ほとんど前値に復した。

Table 4. Blood glucose and IRI on tolbutamide test in normal subjects and diabetics

BS : mg/dl, IRI μ U/ml.

		0'	30'	60'	90'	120'	180'
normal subjects (n=6)	B.S	73.7 $\pm$ 7.5	64.7 $\pm$ 10.4	52.0 $\pm$ 13.3*	57.3 $\pm$ 6.0**	62.2 $\pm$ 3.8*	61.8 $\pm$ 5.6*
	IRI	13.8 $\pm$ 6.0	28.5 $\pm$ 9.2*	20.2 $\pm$ 2.1*	16.5 $\pm$ 8.3	16.2 $\pm$ 4.8	11.7 $\pm$ 6.2
mild diabetics (n=7)	B.S	99.0 $\pm$ 12.9	97.7 $\pm$ 22.0	85.7 $\pm$ 17.3	75.0 $\pm$ 17.7*	70.7 $\pm$ 16.9**	67.6 $\pm$ 21.3**
	IRI	9.1 $\pm$ 6.2	14.7 $\pm$ 2.9	14.4 $\pm$ 8.6	12.4 $\pm$ 3.0	11.6 $\pm$ 5.4	11.3 $\pm$ 8.8
moderate diabetics (n=7)	B.S	171.1 $\pm$ 34.6	163.9 $\pm$ 30.6	152.1 $\pm$ 40.9	144.7 $\pm$ 41.6	136.6 $\pm$ 39.2	134.4 $\pm$ 48.7
	IRI	14.1 $\pm$ 6.2	16.9 $\pm$ 7.0	15.0 $\pm$ 7.1	18.9 $\pm$ 7.4	15.9 $\pm$ 6.1	17.0 $\pm$ 5.6

** : P<0.01 * : P<0.05

Table 5. GH and NEFA on tolbutamide test in normal subjects and diabetics

GH : m μ g/ml, NEFA : μ Eq/L

		0'	30'	60'	90'	120'	180'
normal subjects (n=6)	GH	0.7 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 8.0	8.3 $\pm$ 9.4	8.0 $\pm$ 9.6	4.4 $\pm$ 4.6
	NEFA	317 $\pm$ 102	314 $\pm$ 77	317 $\pm$ 51	326 $\pm$ 53	365 $\pm$ 65	454 $\pm$ 223
mild diabetics (n=6)	GH	2.9 $\pm$ 2.9	2.8 $\pm$ 1.8	4.3 $\pm$ 5.0	3.0 $\pm$ 2.2	3.1 $\pm$ 2.1	3.1 $\pm$ 2.0
	NEFA	656 $\pm$ 313	595 $\pm$ 187	512 $\pm$ 185	548 $\pm$ 183	548 $\pm$ 183	717 $\pm$ 133
moderate diabetics (n=7)	GH	1.2 $\pm$ 1.4	1.1 $\pm$ 0.9	6.2 $\pm$ 4.2	2.1 $\pm$ 2.4	1.0 $\pm$ 1.6	1.4 $\pm$ 1.4
	NEFA	623 $\pm$ 184	512 $\pm$ 139	458 $\pm$ 99	501 $\pm$ 58	396 $\pm$ 96	410 $\pm$ 84

iii) GH : 空腹時値 0.7 $\pm$ 0.2m μ g/ml, 投与後90分で 8.3 $\pm$ 9.4mg/dl と平均値では増加したが, 前値に比し有意でなかった.

iv) NEFA : 空腹時値 317 $\pm$ 102 μ Eq/L で投与後漸次増加する傾向をみたが, 前値と比べ有意でなかった.

b) 軽症糖尿病患者群 (Ⅱ群)

i) 血糖 : 空腹時値 99 $\pm$ 13 (mean $\pm$ S.D) mg/dl で投与後やや急激に下降する傾向を示し, 90分後 75 $\pm$ 18mg/dl と前値に比べて有意 (P<0.05) に低下し, 以後軽度ながら180分まで下降を続ける傾向を示した.

ii) IRI : 空腹時値 9 $\pm$ 6 μ U/ml で投与後30分で平均値 15 $\pm$ 3 μ U/ml を示したが, 有意な増加ではなかった.

iii) GH : 空腹時値 2.9 $\pm$ 2.9m μ g/ml で投与後有意な変化はみられなかった.

iv) NEFA : 空腹時値 656 $\pm$ 313 μ Eq/L で投与後一旦下降し, のち上昇する傾向を示した.

c) 中等症患者群 (Ⅲ群)

i) 血糖 : 空腹時値 171 $\pm$ 35 (mean $\pm$ S.D) mg/dl で投与後漸減する傾向を示し, 180分後 134 $\pm$ 49mg/dl であったが, 前値に比し有意でなかった.

ii) IRI : 空腹時値 14 $\pm$ 6 μ U/ml で投与後ほとんど変化しなかった.

iii) GH : 空腹時値 1.2 $\pm$ 1.4m μ g/ml で投与後有意な変化をみなかった.

iv) NEFA : 空腹時値 623 $\pm$ 184 μ Eq/L で投与後低下をつづける傾向があつたが有意な変化でなかった.

以上の様に tolbutamide 投与時, 血糖はⅠ群では最も早期に低下した後前値に復する傾向があつた. Ⅱ, Ⅲ群では投与後漸次する傾向がみられた. IRI はⅠ群では投与30分及び60分後で有意の増加をみたがⅡ, Ⅲ群では有意でなかった. 空腹時 IRI 値は3群間で有意な差はなかったが, 投与30分後の insulin 値はⅠ, Ⅱ, Ⅲ群でそれぞれ 29 $\pm$ 9 μ U/ml, 15 $\pm$ 3 μ U/ml, 17 $\pm$ 7 μ U/ml で, Ⅰ群と比べてⅡ群は有意 (P<0.01) に

又Ⅲ群も有意 ($P<0.05$) に低値を示した。NEFA はⅠ群では投与後180分まで連続的に増加, Ⅱ群では初期に低下し, のち上昇, Ⅲ群では連続的に180分まで低下する傾向をみたが, 有意な変化ではなかった。

GH はⅠ群では90分後より上昇する傾向をみたが有意ではなく, Ⅱ, Ⅲ群ではほとんど変化しなかった。

〔Glibenclamide 及び tolbutamide 投与時の変化の比較〕

血糖値では, 投与後の変動を各症例につき前値に対する%として表わすと tolbutamide 投与時に比し, glibenclamide 投与時には, Ⅰ群では120分後に有意 ($P<0.05$) に低値を示し, Ⅲ群では120分, 180分後でそれぞれ有意 ($P<0.01$ 及び $P<0.05$) に低値を示した (Fig. 1) 他は IRI, GH, NEFA 値は各群とも両剤間に有意な差はなかった。投与後の血糖, IRI, GH, NEFA の変動のパターンも各群とも両剤間で類似していた。

4. 50g ブドウ糖負荷60分前に Glibenclamide を投与した場合 (G-GTT) (Table 6)

a) 正常者群 (Ⅰ群)

血糖は前値 82 ± 7 (mean $\pm$ S.D) mg/dl で Glibenclamide 投与60分後即ちブドウ糖負荷直前には 63 ± 15 mg/dl でブドウ糖負荷60分で 103 ± 30 mg/dl であった。

IRI は空腹時値 $15 \pm 4 \mu\text{U/ml}$, ブドウ糖負荷直前 $28 \pm 14 \mu\text{U/ml}$, 負荷30分後に頂値 $81 \pm 22 \mu\text{U/ml}$ まで増加した。

b) 軽症糖尿病患者群 (Ⅱ群)

空腹時血糖値 100 ± 10 mg/dl でブドウ糖負荷直前 74 ± 14 mg/dl を示し, ブドウ糖負荷90分後頂値 146 ± 24 mg/dl であった。

IRI は空腹時値 $12 \pm 9 \mu\text{U/ml}$ であり, ブドウ糖負荷直前 $29 \pm 23 \mu\text{U/ml}$ であり, ブドウ糖負荷60分後, 90分後でそれぞれ 58 ± 33 , $58 \pm 19 \mu\text{U/ml}$ であった。

c) 中等症糖尿病患者群 (Ⅲ群)

空腹時血糖値 163 ± 36 mg/dl でブドウ糖負荷直前 143 ± 35 mg/dl でブドウ糖負荷90分後に頂値を示し, 234 ± 51 mg/dl であった。

IRI は空腹時値 $19 \pm 11 \mu\text{U/ml}$, ブドウ糖負荷直前 $25 \pm 11 \mu\text{U/ml}$, ブドウ糖負荷90分後で $55 \pm 36 \mu\text{U/ml}$ を示した。

Table 6. Blood glucose and IRI on GTT after glibenclamide administration in normal subjects and diabetics

B.S : mg/dl, IRI : $\mu\text{U/ml}$

		-60'	-30'	0'	30'	60'	90'	120'
normal subjects (n=7)	B.S	81.7 $\pm$ 6.8	62.9 $\pm$ 9.5	62.7 $\pm$ 15.3	90.1 $\pm$ 16.5	103.0 $\pm$ 30.0	66.4 $\pm$ 13.7	65.4 $\pm$ 11.0
	IRI	15.3 $\pm$ 4.2	25.1 $\pm$ 11.4	28.0 $\pm$ 14.4	81.3 $\pm$ 21.6	68.7 $\pm$ 21.3	52.4 $\pm$ 18.1	46.7 $\pm$ 30.3
mild diabetics (n=7)	B.S	100.4 $\pm$ 9.6	95.6 $\pm$ 11.5	74.4 $\pm$ 13.6	104.0 $\pm$ 7.9	137.3 $\pm$ 25.2	145.6 $\pm$ 24.1	118.7 $\pm$ 41.0
	IRI	12.1 $\pm$ 9.2	15.4 $\pm$ 12.0	28.7 $\pm$ 22.5	54.1 $\pm$ 27.9	58.3 $\pm$ 33.0	58.1 $\pm$ 19.2	54.1 $\pm$ 24.7
moderate diabetics (n=6)	B.S	163.0 $\pm$ 35.8	159.2 $\pm$ 31.4	142.8 $\pm$ 34.5	205.5 $\pm$ 51.1	231.8 $\pm$ 47.6	234.3 $\pm$ 51.4	209.2 $\pm$ 53.4
	IRI	19.0 $\pm$ 11.0	23.8 $\pm$ 12.1	24.8 $\pm$ 11.0	48.3 $\pm$ 21.2	37.5 $\pm$ 15.1	54.7 $\pm$ 35.6	51.0 $\pm$ 26.7

5. 50g ブドウ糖負荷60分前に tolbutamide を投与した場合 (T-GTT) (Table 7)

a) 正常者群 (Ⅰ群)

空腹時血糖値 82 ± 11 mg/dl でブドウ糖負荷直前 66 ± 13 mg/dl を示し, ブドウ糖負荷60分後に頂値 100 ± 17 mg/dl を示した。

IRI は空腹時値 $19 \pm 12 \mu\text{U/ml}$ でブドウ糖負荷直前 $22 \pm 12 \mu\text{U/ml}$ で, ブドウ糖負荷30分後に $83 \pm 26 \mu\text{U/ml}$ まで増加した。

Table 7. Blood glucose and IRI on GTT after tolbutamide administration in normal subjects and diabetics

B.S : mg/dl, IRI : μ U/ml

		-60'	-30'	0'	30'	60'	90'	120'
normal subjects (n=6)	B.S	82.4 $\pm$ 11.3	78.3 $\pm$ 17.4	66.3 $\pm$ 13.2	98.3 $\pm$ 11.7	99.8 $\pm$ 16.6	81.7 $\pm$ 14.4	87.8 $\pm$ 10.0
	IRI	19.3 $\pm$ 11.5	36.3 $\pm$ 10.6	22.3 $\pm$ 12.1	83.0 $\pm$ 25.8	55.3 $\pm$ 16.2	41.2 $\pm$ 10.2	32.3 $\pm$ 11.8
mild diabetics (n=6)	B.S	92.2 $\pm$ 19.5	82.8 $\pm$ 19.1	71.0 $\pm$ 14.8	122.3 $\pm$ 32.6	149.8 $\pm$ 34.6	195.7 $\pm$ 33.0	165.5 $\pm$ 32.4
	IRI	12.5 $\pm$ 7.4	20.3 $\pm$ 6.7	17.2 $\pm$ 6.4	29.2 $\pm$ 8.0	35.3 $\pm$ 4.1	49.5 $\pm$ 21.0	29.5 $\pm$ 17.9
moderate diabetics (n=5)	B.S	189.4 $\pm$ 46.7	177.6 $\pm$ 48.5	171.6 $\pm$ 45.4	250.0 $\pm$ 55.9	307.6 $\pm$ 65.6	326.6 $\pm$ 43.7	289.6 $\pm$ 33.9
	IRI	22.8 $\pm$ 5.5	29.4 $\pm$ 4.8	24.8 $\pm$ 6.4	35.6 $\pm$ 14.1	44.8 $\pm$ 19.6	49.2 $\pm$ 20.2	34.0 $\pm$ 16.9

b) 軽症糖尿病患者群 (Ⅱ群)

空腹時血糖値は 92 ± 20 mg/dl でブドウ糖負荷値前 71 ± 15 mg/dl でブドウ糖負荷90分後で頂値 196 ± 33 mg/dl であった。

IRI は空腹時値 $13 \pm 7 \mu$ U/ml で、ブドウ糖負荷直前 $17 \pm 6 \mu$ U/ml を示し、ブドウ糖負荷90分後で $50 \pm 21 \mu$ U/ml まで増加した。

c) 中等症糖尿病患者群 (Ⅲ群)

空腹時血糖値は 189 ± 47 mg/dl で、ブドウ糖負荷直前 172 ± 45 mg/dl、ブドウ糖負荷90分後で頂値 327 ± 44 mg/dl まで上昇した。

IRI は空腹時値 $23 \pm 6 \mu$ U/ml でブドウ糖負荷直前 $25 \pm 7 \mu$ U/ml を示し、ブドウ糖負荷90分後に $49 \pm 20 \mu$ U/ml となった。

以上の成績をもとに、GTT, G-GTT, 及び T-GTT 時におけるブドウ糖負荷30分後の insulinogenic index (I.I) を計算した。(Table 8) その結果 I.I は正常者群で GTT 時と G-GTT 時を比較すると、それぞれ 1.23 ± 0.60 , 2.02 ± 0.47 で G-GTT 時で有意 ($P < 0.05$) に高値を示した。軽症糖尿病患者群でも GTT 及び G-GTT 時の I.I はそれぞれ 0.25 ± 0.18 , 0.90 ± 0.45 で G-GTT 時において有意 ($P < 0.05$) に高値を示した。中等症糖尿病患者群ではそれぞれ 0.12 ± 0.14 , 0.44 ± 0.34 と、G-GTT 時において、有意ではなかったが GTT 時より高値を示す傾向がみられた。又 GTT 時と T-GTT 時の I.I を比較すると、正常者群でそれぞれ 1.23 ± 0.60 , 1.94 ± 0.50 で T-GTT で有意 ($P < 0.05$) に高値を示したが、軽症、中等症糖尿病患者群では、それらの差は認められなかった。

Table 8. Insulinogenic index half an hour after the glucose loads in normal subjects and diabetics in each cases.

	GTT	G-GTT	T-GTT
normal subjects	1.23 ± 0.60	$2.02 \pm 0.47^*$	$1.94 \pm 0.50^*$
mild diabetics	0.25 ± 0.18	$0.90 \pm 0.45^*$	0.29 ± 0.15
mod. diabetics	0.12 ± 0.14	0.44 ± 0.34	0.15 ± 0.13

*: $P < 0.05$

上記 I.I は G-GTT, 及び T-GTT の際には、ブドウ糖投与後の血糖値及び IRI 値は、前もつて投与した glibenclamide 又は tolbutamide による血糖下降と IRI 上昇が合わせて表現されていると考えられるので、先に行つた glibenclamide 又は tolbutamide 単独投与時の血糖、IRI の変化を差引いてみた。計算方法は 2, 3 で示した glibenclamide 又は tolbutamide 投与時の血糖及び IRI の変化の差を G-GTT 及

び T-GTT 時のブドウ糖負荷後の血糖及び IRI の変動の差から差引いて計算した。I 群 G-GTT 時を例にとると、

$$\begin{array}{rcl} \text{IRI } (\mu\text{U/ml}) : & \cdots(81.3 - \cdots 28.0) - (\cdots 29.7 - \cdots 40.4) & \\ \text{血糖 (mg/dl)} : & \cdots(90.0 - \cdots 62.7) - (\cdots 55.4 - \cdots 55.9) & = 2.29 \\ & \begin{array}{l} \cdots \text{G-GTT} \cdots \quad \quad \quad \text{glibenclamide} \cdots \\ \quad \quad \quad \text{の30分値} \quad \quad \quad \text{0分値} \quad \quad \quad \text{投与時の} \quad \quad \quad \text{90分値} \quad \quad \quad \text{60分値} \end{array} & \end{array}$$

と計算した。(Table 9) その結果 G-GTT ではブドウ糖負荷30分後の I.I は、単独 GTT 時のそれと比較して正常者群、糖尿病患者群とも高値を示したが、T-GTT では正常者群のみ高値を示しており糖尿病患者群では殆んど不変であり、Table 8 にみられたのと同様の結果であり、上記の影響を差引いても引かなくても同結果であつた。

Table 9. Insulinogenic index half an hour after the glucose loads, in normal subjects and diabetics in each case when the blood glucose and IRI changes by the administration of glibenclamide or tolbutamide were deducted.

	GTT	G-GTT	T-GTT
normal subjects	1.09	2.29	2.43
mild diabetics	0.24	0.74	0.22
mod. diabetics	0.09	0.27	0.08

考 按

Loubatieres²⁾ らが IPTD の血糖降下作用が、膵β-細胞を刺激してインスリンを分泌することにあるとして以来、SU 剤の作用機序について数多くの報告がある。特に1959年 Berson & Yalow¹⁸⁾ が Radioimmunoassay を開発して以来、insulin の測定が容易になり、種々の条件下における SU 剤の insulin 分泌動態が詳しく報告されている。

著者は SU 剤の作用を検討するため、糖尿病患者に glibenclamide 及び tolbutamide を経口投与して検討した結果、両剤間に一部その作用の強弱¹⁹⁾ によると考えられる血糖降下度に差をみたが、IRI, GH, NEFA 値は各群において両剤間に有意な差はなく、投与後の血糖、IRI, GH, NEFA の変動 pattern も各群において両剤間で類似しており本質的な差異は認めず、glibenclamide も従来の SU 剤と同一の作用をもつものと考えられる。しかし insulin 分泌 pattern が従来の SU 剤と異なる¹⁴⁾、又 in vivo で血糖の変動を認めずとも脂肪分解作用を示すとして質的に異なった作用をもつ可能性²⁰⁾ を示唆するものがある。しかし SU 剤投与後の末梢血 IRI 濃度及び insulin 分泌 pattern は投与量、投与後の血中薬剤濃度の経時的な差により影響され得るものであるし、insulin は糖代謝に及ぼす影響以上に脂肪分解作用が強力であり²¹⁾²²⁾、従つて血糖の変動を示さない少量の insulin が脂肪分解抑制作用を示し得るものである。

糖尿病は insulin の相対的不足に基く代謝異常と考えられているが、Berson & Yalow²³⁾ は Radioimmunoassay を用いて、糖尿病患者では 50 g 経口負荷後の insulin 反応が、負荷後早期において遅延反応を示すことを見出した。Seltzer²⁴⁾ らは静脈内ブドウ糖注入時でも同様の傾向を見出し、これが糖尿病の根本的要因と考え、ブドウ糖投与後の血糖上昇と血中 IRI 増加の比 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ を insulinogenic index として表わすと糖尿病患者では低下していると報告した。同様の成績は著者の成績でも 50g GTT 時、負荷後30分で認められた。

insulinogenic index は血糖上昇に対して、膵 β -細胞が早期に如何に対処し得るかを示す指標と考えられるが、長期には時間の経過と共に分泌された insulin が、血糖低下に働くことは当然であり、血糖上昇による insulin 分泌を純粹にみることは難しくなると思われる。これらの事より著者は、糖尿病状態の改善を示す指標としてブドウ糖負荷30分後の I.I を測定し、以下の検討をおこなった。

臨床的立場より SU 剤の作用及び効果を研究する目的で、食事摂取前に抗糖尿病薬を服用する日常の糖尿病患者の治療状況にかんがみ、50 g ブドウ糖経口負荷60分前に glibenclamide 及び tolbutamide を経口投与した。その結果 glibenclamide 前投与時には、正常者群、軽症糖尿病患者群とも、ブドウ糖投与後の I.I はブドウ糖単独負荷時の I.I より有意 ($P<0.05$) に増加した。中等症糖尿病患者においても同様の傾向がみとめられた。Tolbutamide 前投与時の場合は、正常者群で、ブドウ糖単独負荷時より、I.I は有意 ($P<0.05$) に増加したが、糖尿病患者群では増加しなかつた。これらの増加は SU 剤の前投与によりブドウ糖投与後早期にみられる insulin 分泌が亢進されたと理解される。言い換えれば glibenclamide 及び tolbutamide は膵 β -細胞から単に insulin を放出しない分泌するのみならず、ブドウ糖負荷時に膵 β -細胞から insulin をより放出しやすい状況を準備するもので、ブドウ糖に対する膵 β -細胞の感受性を増す作用を有することを示唆する。繁田²⁵⁾らは Acetohexamide を前投与した時、ブドウ糖負荷時の insulin 分泌総量を測定し、膵 β -細胞の感受性が増すことを示唆し、著者と同様の所見を見出しており、Acetohexamide の有効判定に利用し得ることを報告している。又長期投与時においてもそれらの傾向を示す報告²⁶⁾がみられる。

Glibenclamide 及び Tolbutamide は共に SU 剤であり、前述した如く glibenclamide も tolbutamide と同様の作用をもつと考えられる。しかし glibenclamide 前投与時には、正常者群、及び軽症糖尿病患者群とも GTT 時より有意に I.I が上昇し、中等症糖尿病患者でもその I.I が上昇する傾向がみられたが、tolbutamide 前投与時では、正常者群でのみ I.I の上昇をみ、糖尿病患者群では、その上昇が認められなかつた。この糖尿病患者群の両剤間の作異は、その薬剤のもつ本来の作用の強弱¹⁹⁾によるもので、tolbutamide ではその作用が弱いため、膵 β -細胞の機能不全の強い糖尿病患者では、I.I の増加がみられなかつたものと考えられる。葛谷²⁷⁾らは tolbutamide を静脈内に前投与した場合にはブドウ糖静脈内注入後の早期の insulin 反応が糖尿病患者でも増加する傾向を認めている。

これらの事より SU 剤特に glibenclamide は糖尿病治療に食前投与が適すると推測される。

結 語

Sulfonylurea 剤 (glibenclamide 及び tolbutamide) の血糖降下作用及び insulin 分泌動態を検討した。

- 1) 糖尿病患者の insulin 分泌はブドウ糖のみならず、sulfonylurea 剤である tolbutamide による刺激に対してもその反応の速効性を欠く。
- 2) 最近開発された glibenclamide は従来の SU 剤である tolbutamide と質的に同一の作用を有する。
- 3) Glibenclamide 及び tolbutamide はそれらを前投与することにより、ブドウ糖負荷後の早期の insulin 分泌が増強され、膵 β -細胞のブドウ糖に対する感受性を高めるものと考えられる。
- 4) SU 剤特に glibenclamide の食前投与は糖尿病の治療に適すると推測される。

本論文の要旨は、第44回日本内分泌学会総会及び第19回日本内分泌学会西部々会総会にて発表した。

稿を終るにあたり、御懇切な御指導、御校閲を戴いた恩師吉田秀雄教授に深甚なる謝意を表します。また御協力戴いた服部宏博士に深謝いたします。

文 献

- 1) Janbon, M., J. Chaptal, A. Vedel & J. Schaap : Montpellier méd, 21-22 : 441, (1942).
- 2) Loubatieres, A. : Ann. N.Y. Acad. Sci., 71 : 4, (1957).
- 3) 吉田秀雄 : 日本内科学会雑誌, 47 : 888, (1958).
- 4) 吉田秀雄, 他 : 日本内分泌学会雑誌, 34 : 705, (1958).
- 5) Houssay, B.A., J.C. Penhos, J. Bowkett & J. Apelbaum : Ann. N.Y. Acad. Sci., 71 : 12, (1957).
- 6)

- Mirsky, A., G. Perisutti & S. Gitelson : Ann. N.Y. Acad. Sci., 71 : 103, (1957). 7) Colwell, A.R., R. Jr & Metz : Diabetes, 11 : 504, (1962). 8) Creutzfeld, W. & H. Fintes : Dtsch. Med. Wochr., 81 : 892, (1956). 9) 吉田秀雄, 他 : 日本内分泌学会雑誌, 34 : 758, (1958). 10) Mirsky, I.A., G. Perisutti & D. Diengott : Metabolism, 5 : 156, (1956). 11) Rafaelson, O.J. : Metabolism, 8 : 195, (1959). 12) Rafaelson, O.J. & K. Lundbeck : Metabolism, 8 : 757, (1959). 13) Antoniadis, H.N., J.A. Bougas, R. Camerini-Davalos, H.M. Pyle, S.J. Mazurkie, O. Lazano-Castaneda & A. Marble : The New Engl. J. Med., 2 : 386, (1963). 14) Raptis, S., R.M. Rau, K.E. Schröder, J.D. Faulhaber & E.F. Pfeiffer : Horm. Metab. Res., Suppl. ad Vol. 1 : 65, (1969). 15) Morgan, C.R. & A. Lazarow : Diabetes, 12 : 115, (1963). 16) Duncombe, W.G. : Biochem. J., 83 : 6, (1962). 17) Itaya, K. & M. Ui : Journal of lipid Reseach, 6 : 16, (1965). 18) Berson, S.A. & R.S. Yalow : Nature, 184 : 1648, (1959). 19) 吉田秀雄 : 糖尿病の早期発見と治療 (1972), 126. 中外医学社 20) Stork, H., E.H. Schmidt, A. Bänder & W. Pfaff : Arzneim.-Forsch., 19 : 1373 (1969). 21) Mirsky, I.A. : Endocrinology, 73 : 63, (1963). 22) Yalow, R.S., S.M. Glick, J. Roth, & S.A. Berson : Ann. N.Y. Acad. Sci., 131 : 357, (1965). 23) Yalow, R.S. & S.A. Berson : J. Clin. Invest. 39 : 157, (1960). 24) Seltzer, H.S., E.W. Allen, Jr Herron & M.T. Brennen : J. Clin. Invest., 46 : 323 (1967). 25) 唐崎健吉, 七里元亮, 繁田幸男, 大歳 誠 : 糖尿病, 15 : 104, (1972). 26) Landau, B.R., J.R. Leonards, J.W. Craig, C.R. Shephardson, T. Moriwaki & M. Miller : Metabolism, 10 : 464, (1961). 27) 葛谷英嗣, 他 : 日本内分泌学会雑誌, 第20回日本内分泌学会西部々会総会講演抄録 49 : 965, (1973).