IDDM 患者と NIDDM 患者における 急性ケトン体代謝の相違

昭和大学藤が丘病院・内科・内分泌代謝科

眞弓克彦, 鈴木晟時, 詫摩哲郎, 五味由加利
近藤弓子, 坂巻隆男, 高慶承平, 井上健
飯野史郎

Difference of Acute Ketone Body Metabolism between Insulin-Dependent
Diabetic and Non-Insulin-Dependent Diabetic Individuals

Katsuhiko MAYUMI, Seiji SUZUKI, Tatsuro TAKUMA, Yukari GOMI,
Yumiko KONDO, Takao SAKAMAKI, Shohei KOKEI,
Takeshi INOUE and Shiro IINO

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama

The difference in the acute metabolic change in ketone bodies between patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) was investigated in this study. The subjects employed were 7 patients with IDDM losing residual insulin secretion and 7 patients with NIDDM matched to the former patients for age, body mass index, duration of diabetes, daily insulin dosage, fasting plasma glucose and HbA_{1c}.

Blood samples were drawn at 3A.M. and 7A.M. on the same day, and plasma glucose, acetoacetic acid (AcAc), 3- β -hydroxybutyric acid (3-OHBA), free fatty acid (FFA), glycerol, cortisol and growth hormone (GH) concentrations were determined.

Plasma total ketone bodies (AcAc and 3-OHBA), 3-OHBA and FFA concentrations at 7A.M. were significantly higher in the patients with IDDM than in those with NIDDM ($p < 0.05$), while there were no significant differences in any other parameters at 3A.M. between the patients with IDDM and those with NIDDM.

The ratios of 7A.M. value/3A.M. value of total ketone bodies, AcAc and 3-OHBA concentrations were also more significantly elevated in the patients with IDDM than in those with NIDDM. It was observed that the ratio of 3-OHBA was more than 2.0 in all of the patients with IDDM and less than 2.0 in all of the patients with NIDDM, the difference being significant with $p < 0.001$. The reason why the concentration of total ketone bodies was elevated in the early morning only in the patients with IDDM but not in those with NIDDM was not certain, but it was thought that it is due to the absence of basal insulin secretion in

the patients with IDDM.

These results indicate that 7A.M. value/3A.M. value ratio of plasma 3-OHBA will become one of the useful tools for differentiating IDDM from NIDDM.

Key words : IDDM, NIDDM, Ketone body,

緒 言

糖尿病においては糖代謝ばかりでなく、脂質、蛋白代謝等種々の代謝の異常が起こることが知られている^{1)~3)}。最近、ケトン体測定法がキット化され、糖尿病の臨床に応用されつつあるが、IDDM患者とNIDDM患者における急性ケトン体代謝にどのような相違があるかについてはいまだ十分明らかではない。そこで、我々はこの問題を、同程度のインスリン治療を行い、かつ、血糖コントロール状態も同程度のNIDDM患者と内因性インスリン分泌能のほぼ完全に消失したIDDM患者において検討し、興味ある結果を得たので報告する。

対 象

対象は当内科入院中の糖尿病患者IDDM 7名およびNIDDM 7名である。IDDM患者としては、発症が比較的急速でケトosis傾向がみられ、早朝よりインスリン注射を必要とした例であり、空腹時血糖値200mg/dl以下の条件で、5例は空腹時(基礎値)の血中CPR 0.1ng/ml未満、2例は0.2ng/mlであったが、1mg グルカゴン負荷試験で6分後の血中CPRは、全例とも、基礎値以上の上昇を示さなかった。一方、NIDDM患者としては、ケトosis傾向は認められないが、インスリン治療が必要であった例であり、空腹時の血中CPRは0.5ng/ml以上で、平均1.2ng/mlであった。尚、対象のすべての患者は、重篤な肝・腎障害および感染症等のストレスを有さず、また極端なやせを示さず、また肥満治療のためのカロリー制限食も行われてはいなかった。IDDMおよびNIDDM患者群のプロファイルを示すと、table 1のごとくで、年齢、性、body mass index、糖尿病罹病期間、一日総インスリン使用量およびHbA_{1c}において、両群間で有意差は認められなかった。表示はしていないが、インスリン使用歴はIDDM群で平均約2倍と長かったが、バラツキが多く、両群間に有意差は認められなかった。インスリン使用方法としては、IDDM患者7例中5例は強化インスリン療法を行い、毎食前速効型ヒトインスリン3回注射と就寝時中間型ヒトインスリン少量注射の計一日4回注射でコントロールし、1例は朝食前に中間型、速効型ヒトインスリン併用および就寝時に中間型ヒトインスリンの一日2回注射、残る1例は長時間持続型、速効型ヒトインスリン併用の朝食前1回注射でコントロールした。一方、NIDDM患者の7例中6例は、中間型ヒトインスリン(一部速効型ヒトインスリン併用)の朝食前1回注射でコントロールし、残る1例は朝食前と就寝時に中間型ヒトインスリン一日2回注射でコントロールした。

方 法

すべての対象患者は入院させ、血糖コントロールが安定した時点で、常用量のインスリン注射を行って同日の3 A.M.と7 A.M.の2回採血を行い、ケトン体分画[アセト酢酸(AcAc)および3-β-ヒドロキシ酪酸(3-OHBA)]をはじめ、血糖(plasma glucose)、血清遊離脂肪酸(FFA)、グリ

セロール (glycerol), コルチゾール (cortisol), 成長ホルモン (GH) を測定した。なお, 3 A.M. 採血で不眠などがみられた例では別の日に再検し, できるだけ7 A.M. にストレスの影響がおよばない条件で検査を行った。各検査の測定法として, ケトン体分画は, ケトンテスト「三和」による自動化された酵素法⁴⁾で3-OHBA と AcAc を分別定量し, 両者の和を総ケトン体 (以下 total ketone bodies) とし, また血糖は glucose oxidase 法, FFA, glycerol は酵素法, cortisol, GH は RIA 法にてそれぞれ測定した。成績は Mean $\pm$ SD で表現し, 統計学的処理は Student-t test で行った。

Table 1 Clinical characteristics of the study subjects.

	Subj. No.	Age (Years)	Sex	B.M.I. (kg/m ²)	Diabetes duration (Years)	Daily insulin dosage (U/day)	HbA _{1c} (%)
IDDM	1	49	M	19.5	14	36	8.9
	2	20	F	16.7	4	46	7.9
	3	31	M	17.7	9	50	10.1
	4	40	F	19.3	10	36	8.2
	5	68	F	21.3	9	24	7.0
	6	65	M	18.4	9	24	8.2
	7	28	F	24.3	20	42	6.6
	mean $\pm$ S.D.	43.0 $\pm$ 18.5		19.5 $\pm$ 2.6	10.7 $\pm$ 5.0	36.8 $\pm$ 10.1	8.1 $\pm$ 1.2
NIDDM	1	40	M	17.1	17	36	8.0
	2	59	M	22.5	6	26	7.8
	3	56	F	19.1	3	22	7.6
	4	48	F	22.4	20	51	9.9
	5	67	F	23.5	15	34	9.5
	6	49	M	23.3	10	24	6.6
	7	60	F	21.8	15	32	8.2
	mean $\pm$ S.D.	54.1 $\pm$ 9.0		21.4 $\pm$ 2.4	12.3 $\pm$ 6.2	32.1 $\pm$ 9.8	8.2 $\pm$ 1.1

結 果

1. IDDM 群および NIDDM 群における3 A.M. および7 A.M. の各検査成績の比較

3 A.M. における各検査値の IDDM 群と NIDDM 群の比較では, table 2に示すごとく, IDDM 群のデータにバラツキが多く, ケトン体分画その他で IDDM 群と NIDDM 群間に有意差が認められるものはなかった。7 A.M. における各検査値の2群の比較では, IDDM 群で NIDDM 群に比し, total ketone bodies ($P<0.05$), 3-OHBA ($P<0.05$) および FFA ($P<0.01$) において有意の高値が認められた。AcAc, 血糖, glycerol, cortisol および GH については, 有意差は認められなかった。

次に, 各群で3 A.M. と7 A.M. の各検査値を比較すると, IDDM 群では, 各値のバラツキが多いために, FFA ($P<0.01$) のみが3 A.M. 値より7 A.M. 値で有意に高値を示すのが認められた。一方, NIDDM 群では, cortisol ($P<0.01$) のみが3 A.M. 値より7 A.M. 値で有意に高く, その他では有意差は認められなかった。

Table 2 Plasma glucose, total ketone bodies, AcAc, 3-OHBA, FFA, glycerol, cortisol and GH concentrations at 3A.M. and 7A.M. in the patients with IDDM and NIDDM.

	IDDM		NIDDM	
	3 A.M.	7 A.M.	3 A.M.	7 A.M.
plasma glucose (mg/dl)	236.9±85.9	177.7±78.7	169.4±73.6	160.6±16.5
total ketone bodies (μ Mol/l)	83.5±64.3	318.7±307.7	65.4±20.0	48.0±16.4*
AcAc (μ Mol/l)	38.6±14.7	87.3±81.1	40.1±16.9	28.7±10.1
3-OHBA (μ Mol/l)	45.0±53.0	229.3±235.1	25.4±9.8	19.3±14.2*
FFA (mEq/l)	0.21±0.18	0.49±0.16***	0.20±0.08	0.29±0.08**
glycerol (mg/dl)	0.43±0.19	0.56±0.15	0.56±0.26	0.56±0.21
cortisol (μ g/dl)	14.77±8.47	13.47±6.12	9.97±3.53	15.90±2.37***
GH (ng/ml)	3.64±3.50	2.94±2.63	0.96±1.03	2.09±2.16

AcAc: Acetoacetic acid, 3-OHBA: 3- β -hydroxybutyric acid, total ketone bodies: AcAc+3-OHBA

*P<0.05, **P<0.01, vs IDDM

***P<0.01, vs value at 3 A.M.

Table 3 7A.M. value/3A.M. value of concentration of plasma glucose, total ketone bodies, AcAc, 3-OHBA, FFA, glycerol, cortisol and GH in the patients with IDDM and NIDDM.

	IDDM	NIDDM
plasma glucose	0.81±0.33	1.07±0.41
total ketone bodies	3.46±1.76	0.78±0.38**
AcAc	2.29±1.74	0.77±0.26*
3-OHBA	5.47±2.63	0.77±0.57***
FFA	4.06±3.66	1.60±0.49
glycerol	1.48±0.70	1.13±0.45
cortisol	1.40±1.34	1.81±0.80
GH	1.08±1.09	1.91±2.66

AcAc: Acetoacetic acid, 3-OHBA: 3- β -hydroxybutyric acid,

total ketone bodies: AcAc+3-OHBA

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, vs IDDM

2. IDDM 群および NIDDM 群の7 A.M. と3 A.M. の各検査値の比 (7 A.M. 値/3 A.M. 値比) の比較

table 3に示すように, 7 A.M. 値/3 A.M. 値比は IDDM 群では NIDDM 群に比し, total ketone bodies ($P<0.01$), 3-OHBA ($P<0.001$) および AcAc ($P<0.05$) のケトン体分画において有意の高値が認められたが, 血糖, FFA, glycerol, cortisol および GH では両群間に有意差は認められなかった。IDDM 群と NIDDM 群における3-OHBA の7 A.M. 値/3 A.M. 値比を図示すると, Fig.1に示すごとくで, IDDM 群では全例ともこの比の値が2.0より大であり, NIDDM 群では, 全例とも2.0未満であった。

Fig. 1 7 A.M. value/3 A.M. value of plasma 3-OHBA concentration in the patients with IDDM and NIDDM.

考 察

IDDM および NIDDM 患者において, ケトン体代謝などを比較する場合, もっとも重要なことは比較時の条件を可及的に同一に保持することである。また, インスリン分泌能やインスリン抵抗性に影響を与える因子は, これを排除することが必要である。Rosenthal ら⁵⁾および Laakso ら⁶⁾によれば, 年齢, body mass index, 糖尿病罹病期間などは, インスリン分泌能やインスリン抵抗性と正または負の相関を示すという。そこで我々はこれらの因子に関して両群間に有意差が認められないように症例の選択を行った。

また, 採血を3 A.M.と7 A.M.に行った理由は, まず第1に, 深夜から早朝にかけての時間帯は, 食事, 運動, ストレスなどの影響を除外できるという点でケトン体分画測定に関しては適当な時間帯であること, 第2に, 内因性インスリン分泌能の消失した IDDM 患者において, 血中 free insulin は, 朝食前あるいは就寝時ヒトインスリン注射後, 深夜から早朝にかけて徐々に低下して

いくと予想されるので、3 A.M.から7 A.M.までの4時間の時間差でもケトン体分画値の差が明らかになるのではないかとされたことなどからである。

さて、3 A.M.では、血糖値が IDDM 群で NIDDM 群に比し高い傾向を示したが、有意差は認められず、ケトン体分画その他でも両群間で有意差は認められなかった。4時間後の7 A.M.では、血糖値において両群間で有意差は認められなかったが、ケトン体分画の total ketone bodies と3-OHBA および FFA において、IDDM 群で NIDDM 群に比し有意の高値が認められた。しかも、ケトン体分画に関しては、7 A.M.値/3 A.M.値比が NIDDM 群では total ketone bodies が平均0.78、3-OHBA が平均0.77とほとんど上昇しないのに対し、IDDM 群では total ketone bodies が平均3.46、3-OHBA が平均5.47と上昇するのが認められた。しかし IDDM 群における血糖値の7 A.M.値/3 A.M.値比は平均0.81とむしろ低下するのが認められた。すなわち、IDDM 群における血中ケトン体分画の上昇は血糖値の上昇を伴わずにみられたわけである。

しかし、このようなケトン体分画の上昇は IDDM 患者の全例で認められるわけではない。例えば、坂本ら⁷⁾は、持続皮下インスリン注入 (CSII) 施行例では、早朝の血中ケトン体分画値は上昇していないと報告している。また、我々の例で、IDDM 患者で早朝に低血糖を起こした例では、ケトン体分画の7 A.M.値/3 A.M.値比は2.0未満を示した。また、IDDM でも内因性インスリン分泌能が残っている発症1年未満の3例（いずれも膵島細胞膜抗体陽性）では、7 A.M.値 vs 3 A.M.値 ($\mu\text{mol/l}$) で表現すると、第1例（糖尿病罹病期間2カ月）は、total ketone bodies 25 vs 49, AcAc 13 vs 14 および3-OHBA 12 vs 35であり、第2例（同2カ月）は、total ketone bodies 50 vs 27, AcAc 14 vs 10および3-OHBA 36 vs 18であり、第3例（同2カ月）は、total ketone bodies 70 vs 67, AcAc 31 vs 33および3-OHBA 39 vs 35といずれもケトン体分画の7 A.M.値/3 A.M.値比は2.0以下を示した。

一方、NIDDM 患者では、IDDM 患者と同じようなインスリン治療および血糖コントロール状態にありながら、各血中ケトン体分画値の上昇は認められなかった。更に、我々の例で、食事療法と運動療法のみでコントロール中の肥満症のない NIDDM 患者4例でも、7 A.M.値/3 A.M.値比の平均は、total ketone bodies 0.99, AcAc 0.83および3-OHBA 1.11といずれも2.0未満を示した。また、健常人3例では、7 A.M.値 vs 3 A.M.値で表現すると、第1例は、total ketone bodies 63 vs 90, AcAc 20 vs 41および3-OHBA 42 vs 49であり、第2例は、total ketone bodies 38 vs 100, AcAc 18 vs 17および3-OHBA 21 vs 83であり、第3例は、total ketone bodies 44 vs 106, AcAc 9 vs 54および3-OHBA 35 vs 52といずれもケトン体分画の7 A.M.値/3 A.M.値比は2.0未満を示した。また、単純性肥満症で体重減量のためにカロリー制限食療法を行っていた2例では、7 A.M.値 vs 3 A.M.値で表現すると、第1例は、total ketone bodies 1174 vs 923, AcAc 234 vs 292および3-OHBA 941 vs 632であり、第2例は、total ketone bodies 986 vs 944, AcAc 272 vs 272 および3-OHBA 715 vs 673であり、7 A.M.値/3 A.M.値比では両者の平均で、total ketone bodies 1.16, AcAc 0.90および3-OHBA 1.28と血中ケトン体分画値の高値に関係なくいずれも2.0未満を示した。

このように、NIDDM 患者や内因性インスリン分泌能が残存している IDDM 患者においては早朝4時間における血中ケトン体分画値の上昇が認められないのに、内因性インスリン分泌能を喪失した IDDM 患者においては、血糖値の上昇を伴わない血中ケトン体分画値の上昇が認められる理由は、前者においては外因性インスリン効果が僅かに減少しても、これを補う内因性インスリンが

多少なりとも分泌されるのに対し、後者においてはこれを補う内因性インスリンの分泌がほとんど起こらないために、血糖値の上昇は伴わないながらも、ケトン体分画値の上昇が認められるものと考えられた。

我々は早朝の free insulin を測定していないが、Cucinotta ら⁸⁾は、内因性インスリン分泌能の消失した IDDM 患者を対象として、速効型および中間型ヒトインスリン (NPH 製剤) を一日2回混合注射して、血中 free insulin の変動を検討している。その結果、4 A.M. では平均 $15 \mu\text{U/ml}$ 、6 A.M. では平均 $12 \mu\text{U/ml}$ と短時間で free insulin の減少がみられることを報告している。また、Olsson ら⁹⁾も、内因性インスリン分泌能の消失した IDDM 患者を対象として一日4回ヒトインスリン注射を行った結果、1 A.M. では平均 $13 \mu\text{U/ml}$ であったが7 A.M. では平均 $3.4 \mu\text{U/ml}$ と free insulin の減少がみられることを報告している。従って、我々のインスリン分泌能の消失した IDDM 患者例も、3 A.M. から7 A.M. の4時間に血中 free insulin の低下が予想され、このことが血中ケトン体分画値の上昇を招来させたと思われる。

一方、Reaven ら¹⁰⁾は、インスリン治療をしていない NIDDM 患者を対象として24時間のインスリン分泌動態を検討し、血糖コントロールの良、不良に関係なく1 A.M. から8 A.M. まで平均血中インスリン値はほとんど一定であったと報告しており、その7 A.M. 値/3 A.M. 値比をとれば全て2.0未満が予想されるデータであった。従って、我々の対象とした NIDDM 患者でも、この内因性インスリン分泌能の存在が(もちろんインスリン治療者では外因性インスリンも加味されるが)血中ケトン体分画の7 A.M. 値/3 A.M. 値比を2.0未満にしていると思われる。

さて、我々の IDDM 患者で血糖値の上昇が見られないのに血中ケトン体分画値の上昇がみられたことは、インスリンの血糖降下作用と抗脂肪分解作用に解離がある¹¹⁾¹²⁾ことを示唆するものと考えられる。Scheen ら¹³⁾も、CSII 治療の IDDM 患者を対象として、2時間インスリン注入中止の実験を行い、血糖上昇よりも FFA および3-OHBA の上昇が早く起こることを認めている。結局、インスリンによる抗脂肪分解作用は、血糖降下作用に比し微量で調節されており、体内のインスリン不足を敏感に感知する指標は、血糖上昇よりも血中 FFA およびケトン体の上昇であると考えられる。すなわち、我々の血中ケトン体分画値の7 A.M. 値/3 A.M. 値比の検討は、血中インスリンの微量の不足を感知できる方法として有意義と思われる。

また、ケトン体分画の7 A.M. 値/3 A.M. 値比を7 A.M. 値のみと比較してみると、table 2に示すごとく7 A.M. 値のみでも、total ketone bodies ($P<0.05$) および3-OHBA ($P<0.05$) において両群間に有意差が認められたが、個々の症例を検討すると、就寝時中間型ヒトインスリンの注射量の相対的過剰や過少に応じてケトン体分画値のバラツキが多く、IDDM 群でも低値を示す症例が認められた。一方、7 A.M. 値/3 A.M. 値比では、total ketone bodies ($P<0.01$) および3-OHBA ($P<0.001$) において両群間に有意差が認められ、特に3-OHBA では fig. 1に示すごとく、両群のそれぞれ全例が2.0を境界として図示された。よって、7 A.M. 値/3 A.M. 値比は、7 A.M. 値のみ比し就寝時中間型ヒトインスリンの注射量による影響を除外できる点でも意義があると思われる。

さて、臨床応用としては、まず第1に、IDDM 患者の内因性インスリン分泌能の消失の程度判定に役立つ可能性がある。つまり、血中3-OHBA の7 A.M. 値/3 A.M. 値比が2.0よりも大なら内因性インスリン分泌能は消失している可能性が高いと判定できる。現在、IDDM 患者の内因性インスリン分泌能の有無の検査として、血中 CPR の基礎値測定¹⁴⁾、グルカゴン1mg 静注6分後の血中 CPR 値測定¹⁵⁾、24時間尿中 CPR 排泄量測定¹⁶⁾などが臨床応用されているが、我々の方法も臨床応用

が可能と考える。第2の応用は、当然のことながら、IDDM と NIDDM の鑑別に利用できないかということである。もちろん、まだ内因性インスリン分泌能を有する IDDM と NIDDM を鑑別することは我々の方法では不可能であるが、血中3-OHBA の比の値が2.0より大であれば内因性インスリン分泌能の消失した IDDM の可能性が濃厚である。第3の臨床応用は、CSII 治療の基礎インスリン注入量の適切量の決定や、IDDM 患者の夕食前または就寝時の中間型インスリン注射の適切量の決定に利用できないかということである。しかし、現在のところ、糖尿病に特有の慢性合併症の成因は糖化蛋白質の増大が根本であり、血糖値が高いことそのものが問題とされているので、血糖値がまだ上昇しない微量のインスリン欠乏時に合わせて、即ち、血中ケトン体分画の7 A.M. 値/3 A.M. 値比を 2.0未満に維持するようインスリン投与適切量を決定してよいのかどうかについては今後の更なる検討が必要である。

なお、NIDDM 群で3 A.M. 値と7 A.M. 値の比較では、後者で cortisol のみに有意の上昇がみられたが、生理的日内リズムの結果であり当然であるといえる。また、GH に関しては、絶対値では NIDDM 群に比し IDDM 群で高い傾向を示したが、7 A.M. 値/3 A.M. 値比では IDDM 群に比し NIDDM 群で有意差を認めないながらも高い傾向を示し、dawn phenomenon との関係で意味づけは不明である。

結 語

- 1) インスリン分泌能消失の IDDM および NIDDM の両群で血中ケトン体分画その他の早朝4時間の急性代謝について比較検討したが、NIDDM 群に比し IDDM 群で血中ケトン体分画の7 A.M. 値/3 A.M. 値比で有意の上昇が認められた。
- 2) 内因性インスリン分泌能を有する IDDM および NIDDM では、血中3-OHBA の7 A.M. 値/3 A.M. 値比は2.0未満であり、内因性インスリン分泌能が消失した IDDM (CSII 治療例や早朝の低血糖発作例は除く) では、その比は2.0より大の値を示した。
- 3) IDDM 群でのこれらの上昇は、血糖値の上昇を伴わずに認められ、血中インスリンの微量の減少を反映するものであると考えられた。
- 4) 以上の結果より、血中ケトン体分画の7 A.M. 値/3 A.M. 値比は次のような病態の解明に有用と考えられる。
 - ① IDDM 患者の内因性インスリン分泌能の有無の検査に利用できる。
 - ② 内因性インスリン分泌能消失の IDDM と NIDDM の鑑別に利用できる。
 - ③ CSII 治療時の基礎インスリン注入量の適切量の決定および IDDM 患者での夕食前あるいは就寝時の中間型インスリンの適切注射量の決定に利用できる可能性がある。

本論文の要旨は第64回日本内分泌学会学術総会において発表した。

文 献

- 1) Saudek, C.D. and Eder, H.A.: Lipid metabolism in diabetes mellitus. Am. J. Med. 1979; 66: 843-852
- 2) Jefferson, L.S.: Role of insulin in the regulation of protein synthesis. Diabetes 1980; 29: 487-494

- 3) Felig, P.: Aminoacid and protein metabolism in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1977; 137: 507-511
- 4) Harano, Y., Ohtsuki, M., Ide, M., Kojima, H., Harada, M., Okanishi, T., Kashiwagi, A., Ochi, Y., Uno, S. and Shigeta, Y.: Direct automated assay method for serum or urine levels of ketone bodies. *Clin. Chim. Acta* 1985; 151: 177-183
- 5) Rosenthal, M.J. and Woodside, W.F.: Nocturnal regulation of free fatty acids in healthy young and elderly men. *Metabolism* 1988; 37: 645-648
- 6) Laakso, M., Ronnemaa, T., Sarlund, H., Pyorala, K. and Kallio, V.: Factors associated with fasting and postglucagon plasma c-peptide levels in middle-aged insulin-treated diabetic patients. *Diabetes care* 1989; 12: 83-88
- 7) 坂本美一, 吉岡成人, 熊倉 忍, 伊東康男: インスリンポンプ治療患者における血中ケトン体の日内変動. *糖尿病* 1986; 29: 1207-1208
- 8) Cucinotta, D., Di Benedetto, A., Gigante, A., Di Cesare, E., Musolino, C. and Squadrito, G.: Different daily blood glucose control and free insulin levels during treatment with mixtures of soluble and lente or soluble NPH semisynthetic human insulins. *Diabete. Metab.* 1989; 15: 182-187
- 9) Olsson, P.O., Arnqvist, H.J. and von Schenck, H.V.: Free insulin profiles during intensive treatment with biosynthetic human insulin. *Diab. Metabol.* 1988; 14: 253-258
- 10) Reaven, G.M., Hollenbeck, C., Jeng, C., Wu, M.S. and Chen, Y.I.: Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 1020-1024
- 11) Schade, D.S. and Eaton, R.P.: Dose response to insulin in man: Differential effects on glucose and ketone body regulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 44: 1038-1053
- 12) Brown, P.M., Tompkins, C.V., Juul, S. and Sonksen, P.H.: Mechanism of action of insulin in diabetic patients: a dose-related effect on glucose production and utilisation. *Br. Med. J.* 1978; 1: 1239-1242
- 13) Scheen, A., Castillo, M., Jandrain, B., Krzentowski, G., Henrivaux, P., Luyckx, A.S. and Lefebvre, P.J.: Metabolic alterations after a two hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984; 7: 338-342
- 14) Welborn, T.A., Garcia-Webb, P. and Bonser, A.M.: Basal C-peptide in the discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 616-619
- 15) Faber, O.K., Binder, C.: C-peptide responds to glucagon. *Diabetes* 1977; 26: 605-610
- 16) 松田文子, 葛谷 健: 糖尿病患者のインスリン依存性判定と24時間尿Cペプチド排泄量. *糖尿病* 1984; 27: 65-71

(受付日: '91.10.30)

(採択日: '92. 5.18)