老年者のインスリン分泌と外分泌

—膵内、外分泌の相関について—

清水能人 平松和子 三宅寛治
富山吉久 下野雅通 洵本武文
佐々木雅英 原田英雄 木畑正義*

《要約》 老化と共に膵臓は形態的にも機能的にも変化を受ける。事実、老年者では耐糖能異常を示す症例は増大している。しかし、正常型を示す例も残っており、これらが若年者と同様の膵内分泌(インスリン分泌)、外分泌機能を保有しているか否か興味深い問題である。著者らは、100g GTT 正常型の若年者、老年者と内、外分泌異常の考えられる慢性膵炎例を対象とした。

方法: Ryan らにより最も強力な膵 β 細胞刺激試験として考えられている 100g Glucose, 1mg Glucagon 0.5g Tolbutamide 負荷試験 (Combined Stimulation Test と略) を行なった。また、外分泌検査としては Pancreozymin-Secretin Test を行なった。① 100g GTT では血糖、IRI 若年者、老年者間に有意差を認めなかった。慢性膵炎では著明な高血糖と IRI 分泌低下を認めた。② Combined Stimulation Test では老、若年者間に有意差を認めた。すなわち IRI は Glucagon Tolbutamide 負荷後若年者では急上昇し、35分値で頂値に達し、以後減少し90分で負荷前値に復した。老年者は負荷後の IRI の上昇は鈍く頂値も若年者に比し低く、90分でも高値を示した。慢性膵炎はさらに頂値は低く、平坦な曲線を描いた。血糖は逆に老年者で負荷後、急上昇し、減少もゆるやかであった。慢性膵炎は全経過、高血糖を示した。35分値の Δ IRI/ Δ BS (Insulinogenic Index) は若年者 13.0、老年者 5.5、慢性膵炎 1.4 と三者間に有意差を見た。P-S Test では液量、最高重炭酸濃度、総 amylase 排出量共に、若年者に比し老年者やや低下、慢性膵炎では明らかに低下した。IRI 分泌と外分泌の関連性を検討すると、若年者、老年者、慢性膵炎の三者を1つの Groupe として見た場合、Combined Stimulation Test の Maximal Δ IRI と総 amylase 排出量との間に有意の正の相関を認めた。結論、老年者においては、一見耐糖能正常型を示す症例においても、強度の膵内、外分泌刺激を行なった場合、明らかに若年健康人とは異なり、分泌能の低下を認めた。この事は、加齢と共に膵内、外分泌予備能の低下、膵組織の変化等を示唆するものであり、老化に伴う本質的な現象と考えられる。

I. 緒言

老化の進展と共に身体は形態的にも機能的にも何らかの影響を受ける。膵臓もまた例外ではなく、老年者では膵重量の減少、 β 細胞数の減少など報告されており¹⁾、代謝面においても、 β 細胞の機能低下に基づくインスリン分泌低下^{2,3)} やインスリンに対する組織の感受性の低下⁴⁾、インスリンアンタゴニストの存在⁵⁾ などが報告されており、事実、老年者には高頻度で耐糖能の異常が認められる^{6,7,8)}。しかしその発生機序に関しての説明は未だ確たるものはない。また、老年者の中に少数ではあるが耐糖能異常を示さない例もあり、老年者の糖代謝を論ずる場合、これらに対

する考慮が大切である。そこで著者らは耐糖能異常の見られなかった老年者の糖代謝およびインスリン分泌につき正常若年者を比較対象とし検討した。

膵は内分泌腺と外分泌腺が共存している。特異な臓器である。内分泌障害としては糖尿病、外分泌障害としては慢性膵炎が代表的疾患として知られている。慢性膵炎では糖尿病の発生が高率に認められ⁹⁾、一方糖尿病においては外分泌機能低下がしばしば報告されている¹⁰⁾。このように膵内、外分泌機能はおたがいに強く影響し合うと考えられており、両機能の相関に対する報告も認められるが^{11,12)}、直接的に機能障害の程度を両者の相関で表現したものは非常に稀である。一方、老年者の膵内分泌、外分泌の相関に対する報告もほとんど認められない。そこで著者らは老年者の膵内、外分泌機能のみならず正常若年者や、両分泌機能低下の考えられる慢性膵炎につき両者の相関を検討した。

* Y. Shimizu, K. Hiramatsu, K. Miyake, Y. Tomiyama, M. Shimono, T. Fuchimoto, M. Sasaki, H. Harada, M. Kibata: 岡山大学第二内科 (主任: 平木 潔教授)
受付: 1975年11月10日

Fig. 1

II. 対象

市内養老院に在住する糖尿病遺伝歴、肝疾患、内分泌疾患、肥満等のない健康と考えられる70~88歳老年者53名に100gブドウ糖負荷試験を行ない、日本糖尿病学会の診断基準により耐糖能正常型を示した者15名の内男4名、女6名の計10名を老年者とした(平均年齢78歳)。若年者としては、同様に糖尿病遺伝歴を有せず、きわめて健康と考えられる男子学生に100gブドウ糖負荷試験を行い、耐糖能正常型を示した者10名を対象とした(平均年齢22歳)。さらに慢性膵炎としては、日本膵臓病研究会の診断基準により、X線上、膵に確実に石灰化の認められる者5名を対象とした(平均年齢52歳)。なお、全例何らの糖尿病治療は行っていない。

III. 研究方法

1. 膵内分泌機能検査

膵β細胞刺激試験として次の検査を行なった。

1) Simple Stimulation Test (100gブドウ糖負荷試験)

12時間以上絶食の後、100gブドウ糖の経口投与し、投与前、投与後30分、60分、120分、180分の静脈血を採取し、血糖、血中インスリンの測定を行なった。

2) Combined Stimulation Test

Ryanらの方法¹³⁾に準じて行なった。すなわち①一夜絶食の後、100gブドウ糖経口負荷を行ない、負荷前および負荷後30分の静脈血を採取す。②採血後直ちに1mg Glucagon (Lilly社製)および0.5g Tolbutamide (Hoechst社製)を反対側肘静脈より注入す。③静注終了時を0分と

Table 1

Maximal Glucose Difference in the Combined and Simple Stimulation

Simple Stimulation			Combined Stimulation		
young n=10	old n=10	C.P. n=5	young n=10	old n=10	C.P. n=5
Mean 45.8	42.8	147.3	44.5	74.4	143.5
S D 7.9	11.4	73.8	13.3	35.1	63.8

p<0.05

Maximal Insulin (IRI) Difference in the Combined and Simple Stimulation

Simple Stimulation			Combined Stimulation		
young n=10	old n=10	C.P. n=5	young n=10	old n=10	C.P. n=5
Mean 72.5	55.3	36.5	489.4	355.4	211.5
S D 22.3	31.7	32.3	153.8	76.2	186.1

C.P.: Chronic Pancreatitis

P<0.05

し、1分、5分、10分、20分、60分後にそれぞれ採血を行ない、血糖、血中インスリンを測定した。なお、血糖はautoanalyzer法、血中インスリンは二抗体法で測定した。

2. 膵外分泌機能検査

Pancreozymin Secretin Testを日本静臓病研究会PS試験委員会試案に基づく方法で行なった。すなわち、早朝空腹時にPancreozymin 1単位/kgを静注し10分間、十二指腸液を採取した後、Secretin 1単位/kgを静注し、10分間隔で60分まで分画採取した。得られた各分画の膵液から液量、最高重炭酸濃度、総amylase排出量を測定した。

IV. 成績

1. 膵内分泌機能検査

1) Simple Stimulation Test

70~80歳の老年者53名の耐糖能は正常15名、境界型16名、糖尿病型22名であった。耐糖能正常型の老年者と若年者との間には血糖、IRI共に負荷前、後共に有意の差を見出し得なかったが、負荷後180分値では血糖、IRI共に老年者がやや高値を示した(Fig. 1)。一方慢性膵炎では、全経過著明な高血糖と低IRI反応を認めた(Fig. 1)。血糖頂値より空腹時血糖を引いたいわゆるMaximal ΔBSとIRI頂値と空腹時との差Maximal ΔIRIの値は、Simple Stimulation TestではTable 1のごとく老、若年者間に有意差を認めなかった。慢性膵炎ではMaximal ΔBSの上昇とMaximal ΔIRIの低下が若年者と比較して見られた。

2) Combined Stimulation Test (Fig. 2)

老、若年者間ではブドウ糖負荷後30分までは血糖、IRI共によく類似したパターンを示した。しかしながら、Glucagon, Tolbutamide負荷後、血糖値は、若年者では1分後(31分値)ないし5分後(35分値)に頂値に達し、頂値も140mg/dlを越えて上昇する事はなく、60分後(90分値)には空腹時の値まで低下した。一方、老年者ではGlucagon, Tolbutamide負荷後、血糖値は急上昇し、35分値に170mg/dlと高い頂値に達し、その後の低下も鈍く、90分値においてもなお125 mg/dlと高値を示した(Fig. 2)。

Fig. 2

Table 2

Insulinogenic index (35-minute value) of the combined stimulation

	Insulinogenic index ($\frac{\Delta IRI}{\Delta BS}$)		
	young n=10	old n=10	chronic pancreatitis n=5
Mean	13.04	5.54	1.39
SD	5.77	3.79	1.60

P < 0.005

インスリン反応をみると、Glucagon、Tolbutamide 負荷後、若年者では急速に上昇し、35分値で頂値に達し、その後急激に減少し、90分では負荷前値以下に低下した。しかしながら、老年者では負荷後頂値に達するのが遅く、頂値も若年者に比し低く、90分においても 200 μ U/ml と高値を示した。慢性膵炎では負荷後、90分まで全経過 200mg/dl 近い高血糖が持続し、インスリン反応は逆に鈍くほぼ平坦な曲線を描いた (Fig. 2)。Combined Stimulation Test における Maximal ΔBS は若年者に比し老年者が有意に高値 (P<0.05) を示した。慢性膵炎では Simple Stimulation Test 同様高値を示した。Maximal ΔIRI では若年能 489.4 $\pm$ 153.8, 老年者 355.4 $\pm$ 76.2, で両者の間に有意の差 (P<0.05) を認めた。慢性膵炎では 211.5 $\pm$ 186.1 とさらに低値を示した (Table1)。

次に Combined Stimulation Test における 35分値の $\Delta IRI/\Delta BS$, いわゆる Insulinogenic Index につき検討した。若年者 13.04, 老年者 5.54 で両者間に明らかな有意差 (P<0.005) を認めた。慢性膵炎では 1.39 とさらに低値を示した (Table2)。

Fig. 3

Relationship between maximal insulin (IRI) differences in the course of a combined stimulation and total volume in P-S test

Fig. 4

2. 膵外分泌機能検査

液量、最高重炭酸濃度、総 amylase 排出量共に若年者に比し老年者では多少の低下が認められたが、慢性膵炎ではさらに低下した (Fig. 3)。

3. 膵内、外分泌の相関

縦軸に Combined Stimulation Test による Maximal ΔIRI を plott し、横軸に P-S Test の液量、最高重炭酸濃度、総 amylase 排出量などを plott し膵内分泌、外分泌の直接的相関を検討した。Maximal ΔIRI と液量、最高重炭酸濃度との間には有意の相関を認めなかった (Fig. 4), (Fig. 5) が、総 amylase 排出量との間には、相関係数 0.4269 で有意に正の相関 (P<0.01) を認めた (Fig. 6)。

V. 考按

1. 老年者の耐糖能とインスリン分泌

老化に伴い高頻度に耐糖能異常の出現する事は、1921年 Spence¹⁴⁾が始めて報告して以来、今日まで数多くの報告が

Relationship between maximal insulin(IRI) differences in the course of a combined stimulation and maximal HCO_3^- concentration in P-S test

Fig. 5

Relationship between maximal insulin(IRI) differences in the course of a combined stimulation and total amylase out put in P-S test

Fig. 6

みられる⁶⁾⁷⁾⁸⁾。Porter ら¹⁵⁾によれば健康成人でも40歳以上では糖尿病型と判定される血糖曲線を示す場合が多く、GTTの判定にあたっては年齢を考慮する必要性を強調している。また、Streeten ら⁶⁾によれば糖尿病既往歴、遺伝歴のないきわめて健康な70歳以上の老人に100g GTTを行ない、77%の異常の指摘している。我国においても小坂ら¹⁶⁾は健康老人56名中42名に耐糖能異常を認めており、さらに堀内ら¹⁷⁾もドック受診者に50g GTTを行ない、70歳以上の40%に異常を認めた事を報告している。著者らも70~83歳の老年者53名に100g GTTを行ない、正常型の者わずか15名で諸家の報告と一致した。しかしながら、村地ら¹⁸⁾の指摘するごとく、これらの多くは軽度の糖代謝障害であり、はたしてPrimaryな糖尿病であるか、否か現在もなお大きな問題点となっている。小坂ら¹⁶⁾は耐糖能低下を示す老年者の血中インスリンやNEFAの動態より、これらの代謝位相をDiabeticなものとして指摘している。後藤ら¹⁹⁾も老年者の糖処理能も若年者と同じ基準で判定し、糖尿病の基準を満足するものはChemical Diabetesの立場を取っている。しかし村地ら³⁾¹⁸⁾は糖尿病患者の発症年齢は50歳代を頂点とし、以後急速に減少するのに対し、軽度の糖代謝障害を示す者は、60歳以後も加齢と共に増加しており、糖尿病とは区別しうるのであろうと指摘しており、今だ結論をみない。しかしながら、老年者が等しく耐糖能障害を示すものではなく、Marshallら²⁰⁾によれば、老人の耐糖曲線は遅延型を示すものが最も多く、正常型、糖尿病型、Oxhyperglycemia型を示すもの等多様であり、これらの個々の症例につき検索する事は、老年者の糖代謝をうかがう上に重要であると考えられる。そこで著者らも、老年

者の内、少数ではあるが耐糖能正常を示す例につき検討を行なってみた。100g GTTの結果では老、若年者間に血中インスリン動態には何ら差異を認めなかった。これは小坂ら¹⁶⁾の報告と結果を同じくしており、糖負荷後の老年者のインスリン分泌能力は若年者のそれに匹敵するものであり、Jackson²¹⁾、Langs²²⁾、Chlourvevakis²³⁾らの高齢者の血中インスリンは若年者のそれより高値であるとする報告とは相反するものであった。しかしながら、Ryan ら¹³⁾により脾β細胞最大刺激と考えられるCombined Stimulation Testを行なった場合には100g GTTとは異なり、血糖、血中インスリンの動態は老、若年者間で明らかな差異を認めた。Glucagon, Tolbutamide 負荷後、若年者では血中インスリンは急上昇し、5分後に頂値に達し、その後減少し90分ではほぼ負荷前値に低下した。しかし老年者では、血中インスリンの上昇はゆるやかで頂値も、10分後、20分後と遅れ、若年者に比し低値であった。また、90分においてもなお高い値を示した。血糖値は若年者ではあまり上昇を見なかったが、老年者では170mg/dl 近くまで急上昇し、その低下も鈍かった。これは、Joffe ら²⁴⁾の報告と同じくするものであり、さらに35分値のInsulinogenic Indexが若年者に比し老年者が低値を示す事より、老年者においては、急激な刺激に対する脾β細胞の感受性自体が低下しているものと考えられる。また、Seige ら¹⁾によれば老年者においては脾重量の減少や脾β細胞数の減少なども認められておりこれらも原因の一部となり得るものである。さらに90分においても老年者では高血糖、高インスリン血症が認められた事やFig.7に示すごとく血中インスリンの減少率

Fig. 7

の低下などより、前述の膵 β 細胞の感受性の低下に加え、血中インスリンの活性低下⁴⁾やインスリンアンタゴニストの出現⁵⁾、Rubenstein ら²⁵⁾の言う現在の測定法では分離できない生物学的の不活性なプロインスリンの出現等考えられる。以上、耐糖能正常型の老年者が Combined Stimulation Test では明らかに異なった代謝様式を示した事は前述の膵ラ島より追加分泌しうるインスリン分泌予備能力の低下や急激な刺激に対する臓器の反応性の低下や臓器体積の減少などが指摘しうる。Seltzer ら²⁶⁾によれば、老年者の Combined Stimulation Test におけるインスリン分泌様式は Mild な糖尿病のそれに類似しているとの事であるが、これら老年者の 100g GTT は糖尿病とは異なりすべて正常型であり、Combined Stimulation Test におけるインスリン分泌の低下は、いわゆる老化に伴う本質的な現象と考えられる。

2. 慢性膵炎の耐糖能と血中インスリン分泌

慢性膵炎は膵外分泌、膵内分泌の両障害を示すものであるが、その診断基準に関しては昭和46年の日本膵臓病研究会によるものがあり、膵外分泌機能障害の面よりの検討が中心である。Marks ら⁹⁾によれば、慢性膵炎の耐糖能低下は70%近く認められるとしており、特に膵石症のあるものでは全例に何らかの耐糖能低下を認めている。著者らも膵石を確認した5例、全例に 100g GTT の負荷後の過血糖と血中インスリン反応の低下を認めた。さらに Combined Stimulation Test においても Glucagon, Tolbutamide 負荷後も血中インスリン反応は鈍く、刺激に対する膵 β 細胞の反応は見られなかった。この結果は Joffe²⁴⁾、Grabner ら²⁷⁾の報告と一致するものであり、さらに 35 分値の Insulinogenic Index が老年者よりさらに低値を示す事は、慢性膵炎では、膵 β 細胞のインスリン分泌不全を示すよい Parameter であり、この内分泌異常が慢性膵炎の診断基準の一つとなり得るものと考えた。

3. 膵外内分泌機能

加齢により膵外分泌機能が低下する事は、三島ら²⁸⁾によ

りすでに報告されているが、著者らも同様に、若年者に比し、液量、総 amylase 泄出量、最高重炭酸濃度の三因子共に低下が見られた。更に、三因子の各々の分布をみると、若年者では正規分布に近い分布を示すが、老年者では低い値に片寄る対数分布を示すと述べ、老化による膵外分泌予備能の低下が示唆される。慢性膵炎では、日本膵臓病研究会の診断基準は、組織学的診断X線上の膵石の存在と共に、膵外分泌機能低下が大きな Weight を占めており、著者例においても上述の診断基準に合致した結果を得た。

4. 膵内、外分泌相関

膵内分泌腺の血行動態は Thiel ら²⁹⁾によれば、外分泌腺と直接に連絡しており、ラ氏島の動脈は島内の細胞を包むように籠状にあり、血流は各細胞を回って終末は一本となり外分泌腺へ入ると言われる。発生学的にもまた、ラ氏島も外分泌腺もいずれも同じ膵管上皮より再生されたものと考えられる。このように膵内分泌腺と外分泌腺は直接的な結びつきがあり、内分泌の障害は外分泌障害の時に多く見られ、逆もまた同じである。Peters ら³⁰⁾は糖尿病、慢性膵炎例において、何らの膵内、外分泌の相関を認めていないが、Ohlsen³¹⁾、Dechert³²⁾らは慢性膵炎においては血中インスリン反応と膵 amylase との間に相関性を認めた事を報告している。松田ら³³⁾も慢性膵炎において膵外分泌障害の進展と共に耐糖能障害は増悪するが、血中インスリン反応とは相関を認めていなかった。また、1975年の膵臓病研究会においても堀内¹¹⁾、大橋ら¹²⁾の相関性を論ずる報告もあるが、直接的な膵内、外分泌を結びつける報告は認められない。これは P-S Test が膵外分泌腺の Submaximal な刺激であり、これが外分泌予備能を検査するものであるのに対し、内分泌検査としては 50g GTT, 100g GTT などが用いられ、Maximal に近い刺激による内分泌予備能の検索が行われていなかった面に問題がある。そこで著者らは P-S Test に匹敵する内分泌検査として Combined Stimulation Test を用い、直接的に膵内、外分泌の予備能の相関性を検討した。若年者は膵内、外分泌予備能はよく保たれており、老年者では軽度の低下、慢性膵炎では顕著な低下を認めた。そこでこれら若年者、老年者、慢性膵炎を一つのグループとし内、外分泌の相関性を見ると総 amylase 泄出量と Maximal Δ IRI との間に有意の相関を認めた。慢性膵炎は組織学的には膵の線維化を主体とし、膵管の拡張、狭窄、石灰化などにより診断されるものであり、老年者の膵はそれとは本質的に異なるものではあるが、膵の線維化、膵内、外分泌細胞の減少などが示唆され興味深いものである。

Ⅵ. 結語

100g GTT 正常型を示す老年者の膵内、外分泌機能につき、若年者、慢性膵炎を対照させながら検討し次の結果を

えた

1) 100g GTT の血中インスリン反応は老、若年者間に何ら差異を認めなかった。

2) 老年者の Combined Stimulation Test における血中インスリン反応は若年者のそれにくらべ、低下、遅延を認めた。慢性膵炎では、その低下はさらに顕著であった。

3) 老年者の膵外分泌機能は若年者のそれに比し軽度の低下を認めたが、慢性膵炎ではその低下は著しい。

4) 老年者、若年者、慢性膵炎の三者間で、膵内分泌 (Maximal Δ IRI) と膵外分泌 (液量、最高重炭酸濃度、総 amylase 泄出量) の相関性につき検討した所、Maximal Δ IRI と総 amylase 泄出量との間に有意の相関性を認めた。

稿を終るに御指導、御校閲いただきました恩師平木 潔教授に深謝いたします。

§ 文 献

1) Seige, K. & Thierbach, V.: Praktisch Wichtige Besonderheiten des Kohlenhydratstoffwechsels in Alter. Munch. Med. W., **100**:2029, 1958.

2) Crockford, P.M., Harbeck, R.J., & Williams, R.H.: Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immunoreactive insulin. Lancet, **1**:465, 1965.

3) 村地悌二: 老化現象としての糖尿病は考えられるか。日本臨床, **25**:193, 1967.

4) Langs, H.M., Andres, R., Pozefsky, T.: Responses in serum insulin concentration to the cortisone glucose tolerance test. Diabetes, **15**:539, 1969.

5) Vallance-Owen: Synalbumin insulin antagonism. J. Diabetes, **13**:241, 1964.

6) Streeten, D.H.P., M.M. Gestein, B.M. Marmor & R.J. Doisy: Reduced glucose tolerance in elderly human subjects. Diabetes, **14**:579, 1965.

7) Brandt, R.L.: Decreased carbohydrate tolerance in elderly patients. Geriatrics, **15**:315, 1960.

8) Gottfried, S.P., K.S. Pelz & R.C. Clifford: Carbohydrate metabolism in healthy old men and women over 70 years of age. Am. J. Med. Sci., **242**:475, 1961.

9) Marks, I.N. & S. Bank: The aetiology, clinical feature and dianosis of pancreatitis in the South Western Cape. S. A. Med. J., **37**:1039, 1963.

10) 今村憲市, 豊田隆謙, 後藤由夫ほか: 糖尿病患者の膵外分泌機能。糖尿病, **18**:49, 1975.

11) 堀内成人, 北村次男, 中川史子ほか慢性膵炎および糖尿病の内外分泌相関。日本膵臓病研究会プロシーディングス 5 巻 1 号: 83, 1975.

12) 大橋 賢, 小林純二郎, 大塚幸雄: 膵内外分泌相関につ

いて, 日本膵臓病プロシーディングス 5 巻 1 号:73, 1975.

13) Ryan, W.G., A.F. Nibbe, ThB. Schwartz: Betacytotoxic effects of glucose, glucagon and tolbutamid in man. Lancet, **1**:1255-1256, 1967.

14) Spence, J.C.: Some observation on sugar tolerance with special verefence to various found at different ages. Quart. J. Med., **14**:314, 1921.

15) Porter, E. & G.J. Langley: Studies in blood sugar. Lancet, **2**:947, 1926.

16) 小坂樹徳 羽倉稜子, 齊藤玲子: 老年者における糖代謝障害について, 総合臨床, **17**:420, 1968.

17) 堀内 光, 北村信一, 田中剛二ほか: 老人性変化と糖代謝, 日本老年医学会誌, **2**:207, 1965.

18) 村地悌二: 老年者, 糖尿病, **10**:294, 1967.

19) 後藤由夫, 菊池 仁, 豊田隆謙ほか: 老年者の糖代謝と糖尿病, 治療, **50**:919, 1968.

20) Marshall, F.W.: Sugar content of the blood in elderly people. Quart. J. Med., **24**:257, 1930.

21) Jackson, W.P.U.: The cortisone-glucose tolerance test with special reference to the prediabetes. Diabetes, **10**:33, 1961.

22) Langs, H.M., R. Andres, T. Pozefsky & R.I. Gergerman: Responses in serum insulin concentration to the cortisone glucose tolerance test: The importance of age. Diabetes, **15**:539, 1966.

23) Chlouverakis, C., R. J. Jarretl & H. Keen: Glucose tolerance, age and circulating insulin. Lancet, **1**:806, 1967.

24) Joffe, B.I., A.I. Vink, W.P.U. Jackson: Insulin reserne in elder subjects. Lancet, 1292, 1969.

25) Rubbenstein, A.H., S. Cho, & D.F. Steiner: Preliminary communication Evidence for proinsulin in human urine and serum. Lancet, 1353, 1968.

26) Seltzer, H.S., E.W. Allen, A.L. Herron Jr., & M.T.F. Erennon: Insulin secretion in response to glycemic stimulus, relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. Clinic Invest, **46**:323, 1967.

27) Grabner, W.J. Phillip, & P. Strigl: The diagnostic value of oral glucose tolerance test and combined β -cell stimulation in chronic pancreatitis. Digestive Diseases, **18**:1055, 1973.

28) 三島邦基: 青年群, 壮年群, 老年群の正常値と生理値, 膵機能検査法, 57, 1973.

29) Thiel, A.: Untersuchungen Über das Gefäß-system des Pankrealäppchen bei verschiedenen Säugern mit besonderer Berücksichtigung der Kapillaknäuel der Langer-

hansschen Inseln. Z. Zellforsch, **39**:339, 1954.

30) Peters, N., A.P. Dick, C.N. Hales, D.H. Orrell & M. Steiner: Exocrine and endocrine pancreatic function in diabetes mellitus and chronic pancreatitis. Gut, **7**:277, 1966.

31) Ohlén, P: Endocrine and exocrine pancreatic function in pancreatitis. Acta Med. Scand. (Suppl), **484**:1,

1968.

32) Dechert, T., K. Klendorf, I. Persson & H. Worning: Insulin secretion after tolbutamide and after secretin in patients with pancreatic disease. Acta Med. Scand., **192**:465, 1972.

33) 松田 清: 慢性膵炎の内分泌機能. 糖尿病, **17**:345, 1974.

Abstract

Insulin Secretion and Pancreatic Exocrine Secretion in the Aged

Yoshito Shimizu, Kazuko Hiramatsu, Kanji Miyake,
Yoshihisa Tomiyama, Masamichi Shimono, Takefumi Fuchimoto,
Masahide Sasaki, Hideo Harada and Masayoshi Kibata*

The pancreas changes morphologically as well as functionally in aging, with the corresponding increase of abnormal glucose tolerance. In a few cases with a normal pattern, it is very interesting to investigate if the endocrine as well as the exocrine function is preserved. Endocrine and exocrine functions of the pancreas was therefore studied in the following three groups; the young, the aged with a normal pattern of the 100g glucose tolerance test and the patients who with chronic pancreatitis.

The combined stimulation test which was established as the strongest stimulation to B cells by Ryan et al. was conducted using 100g of glucose, 1mg of glucagon and 0.5g of tolubutamide. The pancreozymin secretion test was also conducted to examine the pancreatic exocrine secretion. Results are as follows.

(1) With the 100g glucose tolerance test, no significant difference was noted in the blood sugar and serum insulin level between the aged and the young. On the other hand, a marked hyperglycemia and a decline of serum insulin secretion were noted in the group of chronic pancreatitis. (2) With the combined stimulation test, a significant difference was noted between the aged and the young. In the young, the serum insulin (IRI) showed a sharp rise up to the maximal level in 35 minutes after the stimulation of glucagon and tolubutamide and then returned to the level before the stimulation in 90 minutes. In the aged, the IRI rose slowly after the stimulation up to the maximal level which was lower than that of the young and stayed there in 90 minutes. In the group of chronic pancreatitis, the maximal level was much lower

with a rather mild response curve. On the other hand, blood sugar response curve showed a sharp rise and then a slow decline after the stimulation in the aged. In the group of chronic pancreatitis, hyperglycemia was noted throughout the whole course. Δ IRI/ Δ BS showed significant differences among the three groups; the young 13.0, the aged 5.5 and the group of chronic pancreatitis 1.4. With the P-S test the pancreatic secretory volume, the maximal bicarbonate concentration and the total amylase excretion were equally diminished in the aged and furthermore, highly decreased in the group of chronic pancreatitis. In these three group, a positive significance was exhibited in the correlation between the maximal IRI and the total amylase output on the combined stimulation test.

Conclusion: In contrast to healthy young people, the aged with a normal pattern of glucose tolerance test, reveals a decline of endocrine and exocrine secretion in response to the strongest stimulation to the pancreas. This seems to be an essential phenomenon with aging suggesting the functional decline of exocrine and endocrine secretion due to the deteriorative changes of pancreatic tissue occurring in the course of aging.

*Department of Internal Medicine,
Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)