小児の経口ブドウ糖負荷試験における血糖、インスリンおよび C-ペプチド動態に関する研究

峰田 喬臣

日本医科大学小児科学教室 (主任: 植田 穰 教授)
(指導: 手代木正助教授)

Studies on blood glucose, immunoreactive insulin (IRI) and
connecting peptide immunoreactivity (CPR) during
oral glucose tolerance tests in children

Takaomi Mineda

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

Oral glucose tolerance tests were performed on a total of 167 children in five age groups: group I: infant, group II: 1~3 years, group III: 4~6 years, group IV: 7~11 years, group V: 12~16 years. All children had negative family histories for diabetes and were in good health. Glucose in the amount of 1.75 gm/kg of ideal body weight (maximum dose-100 gm.) was taken by mouth as a 25% solution in water. Levels of blood glucose, insulin, and C-peptide were measured in samples of venous blood, obtained at 0, 30, 60, 120 and 180 minutes of the glucose tolerance. Blood glucose was determined by the Beckman glucose analyzer. Serum insulin (IRI) and C-peptide (CPR) was determined by radioimmunoassay (double antibody technic). The mean blood glucose, IRI and CPR values for each of the five age groups were compared with one another for each of the sampling periods.

In the present study, the author established Criteria for oral glucose tolerance test in children. 0~11 year age group: 1 hour 160; and 2 hour 140 mg/100 ml. 12~16 year age group: 1 hour 170; and 2 hour 150 mg/100 ml. Chemical diabetes is considered to be two values greater than criteria.

The fasting serum IRI and CPR levels in younger children were lower than those in older children. The mean IRI and CPR responses after glucose loading differed significantly between each group at each time point. IRI and CPR responses were increased significantly with age from toddler to adolescent. Serum IRI reached a peak at 30 min, but serum CPR peaked at 60 min. for each group.

The molar C-peptide concentration was higher than insulin. The nadir of the molar CPR: IRI ratios occurred after 30 min. with a gradual return toward the fasting level by the end of the test for each group.

The significant correlation between Σ IRI and Σ CPR could be found in children ($=0.825$). This result confirmed that the insulin secretory capacity of the pancreatic B-cell can be assessed by CPR response.

Δ IRI/ Δ BS (30 min.) and Square IRI/Square BS (60 min.) increased significantly with age from younger groups to older groups. It thus becomes necessary to analyze Δ IRI/ Δ BS (30 min.) and Square IRI/Square BS (60 min.) to oral glucose tolerance test according to the age of the child. Furthermore, the significant correlation between Δ IRI/ Δ BS (30 min.) and Square IRI/Square BS (60 min.) could be found ($=0.8045$). Therefore, Square IRI/Square BS (60 min.) has been proposed as a useful indicator of glucose tolerance.

緒言

糖質代謝に関与する内分泌機能を検査する方法として、経口ブドウ糖負荷試験はもっとも一般的な検査法である。しかしながら、小児を対象とした経口ブドウ糖負荷試験の方法、判定基準は成人におけるごとく¹⁾十分に確立されていない。すなわち、ブドウ糖負荷量についてみて一定しておらず、年齢を考慮せずに体重当り一定量のブドウ糖を負荷する方法²⁻⁴⁾と年齢によりブドウ糖負荷量を加減する方法⁵⁻⁸⁾がある。したがって、各研究者^{5, 8, 9)}によりその成績に多少の相違がみられ、病的状態の判定基準もいまだ一定した値がえられていないのが現状である。

一方、小児の糖尿病は若年型糖尿病が従来より臨床的に注目されていたため、その診断は臨床的にそれほど困難ではなかった。しかしながら、最近、小児においても肥満の検索¹⁰⁻¹³⁾、学童の集団検尿¹⁴⁾などを通して、肥満を伴った成人型糖尿病、無症状の化学的糖尿病が発見されつつあり、これら小児期の糖尿病に対する適格な診断法の必要性が痛感される。また、各種内分泌疾患、代謝性疾患においても糖質代謝異常が認められるとの報告^{15, 16)}が増してきており、この意味からも本邦小児の経口ブドウ糖負荷試験に対する判定基準の確立が早急に望まれるところである。

インスリンの免疫学的測定法が1960年に Berson and Yalow¹⁷⁾により可能になって以来、インスリン分泌能に関する研究もいちじるしく発展した。膵B細胞の分泌能を知ることは糖代謝異常の病態を解明する上にもっとも重要なことであると考えられる。しかしながら、小児期におけるインスリン分泌動態を年齢別に検討した報告はいまだ少なく¹⁸⁻²⁰⁾、本邦小児を対象に研究した報告はない。

インスリンは膵B細胞においてプロインスリンより生成されるが、そのさい等モルの connecting peptide (C-peptide) も作られ血中に放出される²¹⁾。最近、Block ら²²⁾はヒト膵より抽出した C-ペプチドを用いて、また、兼子、矢内原ら²³⁾は合成ヒト C-ペプチドを用いて特異抗体を作り免疫学的測定法を確立した。C-ペプチドはインスリンと免疫学的に交叉性がないので血中インスリン抗体が存在する場合でも測定が可能で、しかも膵B細胞機能を反映するとされている²²⁾。しかし、小児における C-ペプチド動態についての報告は少なく²⁴⁾、したがって小児の C-ペプチド動態の臨床的意義を検討する必要があると思われる。

る。

今回、著者は健康小児を対象に経口ブドウ糖負荷試験をおこない、年齢別に血糖値の推移を検討し、小児の経口ブドウ糖負荷試験の判定基準を試案した。また、同時に血中インスリンならびに C-ペプチドの基礎値および経口ブドウ糖負荷時の分泌動態を年齢別に比較検討したので報告する。

研究対象および方法

(1) 研究対象

対象とした小児は生後2カ月から16歳までの健康小児167例(男84例、女83例)で表1に示した。これらの小児は各種検査の目的で当科外来を受診、ないし入院し異常を認めなかった小児であり、次の条件を満たすものとした。1) 家族歴に糖尿病、内分泌疾患を問診により認めなかったもの、2) 空腹時尿糖(酵素試験紙法で)が陰性であったもの、3) 身長が標準値^{25, 26)}の±20%以内にあり、かつ体重が身長に対する標準値の±20%以内にあったもの、4) ブドウ糖負荷試験の施行にさいし両親と本人、あるいは両親の了解のえられたもの。

表1 対象

Groups	Range of ages	Mean ages	Number of cases		
			Male	Female	Total
I	infant	4.4 months	4	8	12
I a	infant	9.4 months	2	3	5
II	1~3 yrs.	2.7 yrs.	13	10	23
III	4~6 yrs.	5.4 yrs.	17	14	31
IV	7~11 yrs.	9.2 yrs.	36	36	72
V	12~16 yrs.	13.3 yrs.	12	12	24
Total			84	83	167

上記の条件を満足する健康小児をI群(乳児)、II群(1~3歳)、III群(4~6歳)、IV群(7~11歳)、V群(12~16歳)と年齢別に5群に分けた。さらに、ブドウ糖負荷量を変更した乳児5例はI群より除外し、I a群(負荷量変更群)として別に分けた。

(2) 研究方法

経口ブドウ糖負荷試験の負荷量は身長に対する標準体重^{27, 28)}当り一律に1.75 g/kg(最大量, 100 g)のブドウ糖を25%溶液として経口投与した。ブドウ糖液の経口摂取は約3分以内に飲むことを原則とし、乳児に対しては栄養カテーテルを使用して胃内に注入した。負荷前の飢餓時間は乳児では約9時間、幼児以上の年齢群は約12時間とし、午前9時より経口ブドウ

糖負荷試験を施行した。血液の採血はヘパリン加生食水で処置した留置針を静脈内に留置し、負荷前、負荷後 30 分、60 分、90 分、120 分、180 分に採血し、血糖は採血後すみやかに測定した。インスリン、C-ペプチド測定用血清は採血後すみやかに遠心分離し -20°C で凍結保存し、後日の測定に供した。

血糖測定はブドウ糖を glucose oxidase で酸化するさい消費される酸素の消費速度をポーログラフ式酸素電極でとらえてブドウ糖濃度を求めるベックマングルコース分析計 (ERA-2001) を用いて測定した。Insulin (IRI と略す) はダイナボット RI 研究所のインシュリンリアキットを用い指示の方法にしたがって二抗体法で測定した。C-ペプチド (CPR と略す) は第一ラジオアイソトープ研究所の C-ペプチドキットを使用し指示にしたがい二抗体法で測定した。放射能測定は日本無線 automatic well type γ -Scintillation Counter を使用した。

以上よりえられた血糖値、IRI 値、CPR 値、さらに Σ BS (前、30、60、120、180 分の血糖値の総和)、 Σ IRI (前、30、60、120、180 分の IRI 値の総和)、 Σ CPR (前、30、60、120、180 分の CPR 値の総和)、 Δ IRI/ Δ BS (30 分) (負荷後 30 分における IRI 上昇と血糖上昇の比) ならびに Square IRI/Square BS (60 分)²⁹⁾ (負荷後 60 分までの IRI 面積と血糖面積の比。算出方法は IRI 値または血糖値を結ぶ線と基線とによって囲まれる面積をそれぞれ IRI 面積、血糖面積とし、 $1/2 \times \text{空腹時値} + 30 \text{ 分値} + 1/2 \times 60 \text{ 分値}$ の計算値をもって算出³⁰⁾した) (SIRI/SBS と略す) などにつき各群を比較検討した。

成績

1. 血糖曲線

各年齢群の血糖値の成績について平均値、標準偏差、推計学的検討を示すと表 2、図 1 のごとくである。各群ともブドウ糖投与により血糖値は上昇し、

負荷後 30 分で最高値を示した。その後下降し、負荷後 180 分におけるその値はほぼ負荷前値にもどった。これを年齢別に比較検討すると血糖曲線は年長児群ほどやや高い傾向にある。すなわち、推計学的にみると図 1 のごとく、I 群、II 群、III 群、IV 群の間には負荷後のどの時点においても有意差を証明できなかった。しかし、V 群は 30 分で I 群、II 群より、60 分、90 分で II 群より、また 180 分で他の各群より有意に高い値を示した。

図 1 経口ブドウ糖負荷試験時の血糖曲線と各年齢群の推計学的検討

表 2 経口ブドウ糖負荷試験時の血糖値

(Mean $\pm$ SD)

Groups	Blood sugar (mg/100 ml)					
	Time (min) after oral administration of glucose					
	0	30	60	90	120	180
I	88.8 $\pm$ 8.1	124.1 $\pm$ 11.2	123.9 $\pm$ 10.6	107.7 $\pm$ 13.3	105.9 $\pm$ 14.2	86.1 $\pm$ 11.7
II	84.2 $\pm$ 9.8	123.8 $\pm$ 16.5	116.1 $\pm$ 13.1	106.4 $\pm$ 16.8	102.5 $\pm$ 17.5	83.5 $\pm$ 14.6
III	86.3 $\pm$ 7.2	134.3 $\pm$ 20.3	120.9 $\pm$ 15.7	112.5 $\pm$ 15.8	105.2 $\pm$ 14.2	83.8 $\pm$ 13.3
IV	86.7 $\pm$ 5.8	131.9 $\pm$ 17.8	120.4 $\pm$ 17.0	109.1 $\pm$ 13.0	103.5 $\pm$ 16.0	84.5 $\pm$ 13.2
V	86.9 $\pm$ 6.9	133.7 $\pm$ 11.7	127.8 $\pm$ 21.6	117.3 $\pm$ 17.4	110.7 $\pm$ 18.1	94.7 $\pm$ 15.3

表 3 経ロブドウ糖負荷試験時の血清 IRI 値 (Mean±SD)

Groups	Serum IRI ($\mu\text{U/ml}$)				
	Time (min) after oral administration of glucose				
	0	30	60	120	180
I	7.5±3.4	20.5± 8.3	23.3±12.2	14.4± 5.0	8.4± 3.6
II	7.1±5.1	26.4±12.7	22.9±11.4	15.6± 9.2	8.5± 6.5
III	8.1±4.7	35.4±19.6	27.1±16.7	19.9±10.4	10.3± 8.8
IV	10.2±4.5	56.9±23.5	45.3±22.6	32.1±15.4	15.8±10.6
V	9.1±2.7	72.0±32.2	61.3±30.2	61.0±33.6	34.4±19.8

図 2 経ロブドウ糖負荷試験時の血清 IRI 反応と各年齢群の推計学的検討

図 3 経ロブドウ糖負荷試験時の血清 CPR 反応と各年齢群の推計学的検討

表 4 経ロブドウ糖負荷試験時の血清 CPR 値 (Mean±SD)

Groups	Serum CPR (ng/ml)				
	Time (min) after oral administration of glucose				
	0	30	60	120	180
I	1.2±0.6	2.5±0.7	3.3±1.0	2.4±0.7	1.2±0.6
II	1.3±0.4	3.4±1.3	3.7±1.2	3.1±1.2	2.0±0.8
III	1.6±0.7	4.6±1.5	4.6±1.5	4.2±1.4	2.3±0.9
IV	1.8±0.6	5.1±1.6	5.2±1.3	4.6±1.4	2.9±1.2
V	2.3±0.8	6.1±1.9	6.9±2.0	6.8±2.0	4.9±1.9

2. 血清 IRI

各年齢群のブドウ糖負荷時の血清 IRI 反応を表 3、図 2 に示した。空腹時血清 IRI 値は I 群、II 群の乳児、幼児は他群に比し低値を示した。ブドウ糖負荷後の血清 IRI 反応は各年齢群とも負荷後 30 分で頂値を示し、以後低下するが、I 群の乳児においては 60 分後に血清 IRI は頂値を示した。ブドウ糖負荷後の各年齢群の血清 IRI はそれぞれ明らかな差を示し、推計学的に比較した結果を図 2 に示した。

3. 血清 CPR

各年齢群の血清 CPR を表 4、図 3 に示した。空腹時血清 CPR 値は I 群 1.2 ± 0.6 ng/ml (mean $\pm$ S.D.)、II 群 1.3 ± 0.4 ng/ml、III 群 1.6 ± 0.7 ng/ml、IV 群 1.8 ± 0.6 ng/ml、V 群 2.3 ± 0.8 ng/ml と低年齢群ほど低値を示し、血清 IRI よりその傾向は著明であった。各年齢群の血清 CPR の頂値は IRI より遅れ、ブドウ糖負荷後 60 分に頂値を示した。そして、その後の血清 CPR の低下は IRI の低下に比し緩徐で、180 分後においても I 群を除き空腹時血清 CPR 値に比し、明らかに高値にとどまった。この傾向は V 群、IV 群、III 群、II 群の順で高年齢群ほどいちじるしい傾向を示した。各年齢群を推計学的に比較したのが図 3 である。

4 Σ BS, Σ IRI, Σ CPR と年齢との関係

Σ BS は I 群 528.8 ± 29.9 (mg/100 ml) (mean $\pm$

図 4 Σ BS の年齢群別比較

S.D.)、II 群 511.8 ± 32.6 、III 群 530.6 ± 37.3 、IV 群 528.8 ± 41.0 、V 群 558.4 ± 46.8 で V 群がもっとも高く、各年齢群の Σ BS を推計学的に検討したのが図 4 である。すなわち、 Σ BS でみても血糖曲線の結果と矛盾しない。

Σ IRI は I 群 74.1 ± 24.4 (μ U/ml) (mean $\pm$ S.D.)、II 群 83.6 ± 33.7 、III 群 107.0 ± 44.5 、IV 群 159.6 ± 50.9 、V 群 239.4 ± 92.8 であった。各年齢群の Σ IRI を推計学的に検討したのが図 5 である。すなわち、血清 IRI の分泌動態を Σ IRI でみても高年齢群ほど高い値を示した。

つぎに、 Σ CPR は I 群 10.1 ± 2.7 (ng/ml) (mean $\pm$

図 5 Σ IRI の年齢群別比較

図 6 Σ CPR の年齢群別比較

S.D), II群 13.7 ± 4.1 , III群 17.5 ± 5.0 , IV群 19.8 ± 4.7 , V群 27.3 ± 7.5 でV群がもっとも高値を示した。各年齢群の Σ CPR を推計学的にみたのが図 6 である。すなわち、年齢が増加するにしたがい、 Σ CPR も高値を示し、 Σ IRI と同様の傾向を示した。

5. 健康小児における血清 IRI と CPR の関係

各年齢群の全症例について血清 IRI と CPR の関係を Σ IRI と Σ CPR について比較検討したのが図 7 である。血清 CPR は血清 IRI に比較し、その反応が遅れるため各時点の IRI と CPR を比較するより Σ IRI と Σ CPR で両者の相関を比較検討するのがより合理的であると考えられたので、血清 IRI と CPR の関係は Σ IRI と Σ CPR をもって検討した。図 7 に示すように Σ IRI と Σ CPR は高い正の相

図 7 健康小児における Σ IRI と Σ CPR の相関関係

関 ($r=0.8250$, $P<0.001$, Σ IRI= 9.475Σ CPR - 36.351) を示した。年齢に関係なく、 Σ IRI と Σ CPR は高い相関値を示すことが証明された。

6. ブドウ糖 2.5 g/kg 負荷時における乳児の血糖, IRI 値, CPR 値について

乳児 5 例にブドウ糖 2.5 g/kg 負荷したさいの血糖, IRI 値, CPR 値を表 5 に示した。血糖値は負荷後 30 分で最高値となり, 180 分で負荷前値にもどった。ブドウ糖 1.75 g/kg 負荷時の血糖値との推計学的検討では 30 分値が有意に高値を示したが, 他のいずれの時点でも有意な差は証明されなかった。血清 IRI は表 5 に示したごとく, 負荷後 30 分で頂値となり, 以後低下したがブドウ糖 1.75 g/kg 負荷時の血清 IRI 値との間にはいずれの時点においても有意差は証明されなかった。血清 CPR は負荷後 60 分で頂値となり, ブドウ糖 1.75 g/kg 負荷時の血清 CPR 値との間にはいずれの時点においても有意差はなかった。

7. Δ IRI/ Δ B/S と年齢との関係

各年齢群の Δ IRI/ Δ B/S の成績を図 8 に示した。I 群 0.38 ± 0.17 (mean $\pm$ S.D), II 群 0.53 ± 0.28 , III 群 0.62 ± 0.36 , IV 群 1.10 ± 0.49 , V 群 1.34 ± 0.66 で V 群がもっとも高値を示し, ついで IV 群, III 群, II 群, I 群の順であった。推計学的に検討した結果を図 8 に示した。

8. SIRI/SBS と年齢との関係

各年齢群の SIRI/SBS の成績を図 9 に示した。I 群 0.155 ± 0.054 (mean $\pm$ S.D), II 群 0.172 ± 0.066 , III 群 0.221 ± 0.095 , IV 群 0.359 ± 0.112 , V 群 0.442 ± 0.148 で, V 群がもっとも高値を示し, ついで IV 群,

表 5 経口ブドウ糖負荷量変更時の乳児の血糖値, IRI 値, CPR 値 (Mean $\pm$ SD)

Groups	Glucose load	Time (min) after oral administration of glucose					
		0	30	60	90	120	180
Blood sugar (mg/100 ml)							
I	1.75 g/kg	88.8±8.1	124.1±11.2*	123.9±10.6	107.7±13.3	105.9±14.2	86.1±11.7
I a	2.5 g/kg	88.4±8.9	137.4±12.3*	130.0±32.0	115.4±16.3	102.0±14.0	87.6±10.3
Serum IRI (μU/ml)							
I	1.75 g/kg	7.5±3.4	20.5± 8.3	23.3±12.2	—	14.4± 5.0	8.4± 3.6
I a	2.5 g/kg	6.6±2.1	22.0± 6.8	19.6± 8.3	—	14.4± 7.0	8.6± 3.0
Serum CPR (ng/ml)							
I	1.75 g/kg	1.2±0.6	2.5± 0.7	3.3± 1.0	—	2.4± 0.7	1.2± 0.6
I a	2.5 g/kg	1.0±0.3	3.0± 1.9	3.4± 1.6	—	3.2± 1.3	1.3± 0.8

* $P<0.05$

図 8 年齢群別の $\Delta IRI/\Delta BS$ の比較

III群, II群, I群の順であった。推計学的に検討した結果を図 9 に示したが, その結果は $\Delta IRI/\Delta BS$ と同様の傾向を示した。

9. $\Delta IRI/\Delta BS$ と $SIRI/SBS$ の関係

各年齢群の全例について $\Delta IRI/\Delta BS$ と $SIRI/SBS$ の関係を図 10 に示した。図に示したごとく, $\Delta IRI/\Delta BS$ と $SIRI/SBS$ は正の相関 ($r=0.8045$, $P<0.01$, $\Delta IRI/\Delta BS=3.11 SIRI/SBS-0.044$) を呈し, $\Delta IRI/\Delta BS$ が高値を示すものは $SIRI/SBS$ も高値を示すことが証明された。

図 9 年齢群別の $SIRI/SBS$ の比較

ΔBS が高値を示すものは $SIRI/SBS$ も高値を示すことが証明された。

10. 乳児のブドウ糖負荷量変更時の $\Delta IRI/\Delta BS$ と $SIRI/SBS$

乳児にブドウ糖 1.75 g/kg, 2.5 g/kg と異なった負荷量を投与したさいにおける $\Delta IRI/\Delta BS$ ならびに $SIRI/SBS$ の比較を図 11, 12 に示した。 $\Delta IRI/\Delta BS$ は I 群 0.38 ± 0.17 (mean $\pm$ S.D.), I a 群 0.31 ± 0.10 で両群の間に有意差はなかった。 $SIRI/SBS$ も I 群

図 10 $\Delta IRI/\Delta BS$ と $SIRI/SBS$ の相関関係

図 11 ブドウ糖負荷量変更時における乳児の JIRI/JBS の比較

図 12 ブドウ糖負荷量変更時における乳児の SIRI/SBS の比較

0.155 $\pm$ 0.054 (mean $\pm$ S.D.), Ia 群 0.144 $\pm$ 0.035 で両群の間に有意の差は証明されなかった。

考案

1. 血糖曲線について

小児における経口ブドウ糖負荷試験についてはこれまでいくつかの報告^{5, 8, 9, 18, 20)}があるが、採血方法、ブドウ糖負荷量、血糖測定法の相違により、その血糖曲線は各研究者により多少の違いが認められる。著者はブドウ糖負荷量に関しては年齢を考慮せず身長に対する標準体重当り一律 1.75 g/kg (最高 100 g) を負荷する方法を使用した。各年齢群とも負荷後 30 分で

最高値を示し、以後低下し、負荷後 180 分で負荷前値に戻る血糖曲線を示した。そして、血糖値の推移を各年齢群別に比較すると年長児ほど高い傾向にあるが、推計学的に有意差を証明できたのは 12 歳以上の年長児が 30 分値で乳児群、1~3 歳群より、60 分値、90 分値で 1~3 歳群の幼児より高く、また 180 分値で 12 歳以下の各年齢群より有意に高かったが、その他の各年齢群の間にはどの時点においても有意な差は認めなかった。

Rosenbloom ら²⁰⁾は著者と同じ負荷量 (最高 75 g) を用いて検討し、I 群 (1 $\frac{1}{2}$ ~5 $\frac{9}{12}$ 歳)、II 群 (5 $\frac{10}{12}$ ~10 歳)、III 群 (11 歳~成人まで) に分け各年齢群の血糖曲線を比較したところ、負荷前と負荷後 4 時間値で III 群が I 群より高い以外は大きな差がなかったと述べている。Picken ら⁹⁾も正常小児を対象にブドウ糖を一律 1.75 g/kg (最高 100 g) 負荷法で 6 歳以下群と 6 歳以上群の血糖曲線を比較したが、空腹時、30 分値で 6 歳以上群が高い以外は有意な差はなかったと報告している。また、本邦においては玉川¹¹⁾が正常小児 46 例を対象に一律 1.75 g/kg (最高 100 g) 負荷にて経口ブドウ糖負荷試験をおこない、乳児 (0~1 歳)、幼児 (2~6 歳)、年長児 (7~14 歳) の 3 群に分け血糖値の推移を検討したが、各年齢群に有意差はなかったと述べている。

一方、Cole ら⁸⁾は正常小児に対し Bridge の推奨する負荷量⁸⁾ (0~1 $\frac{1}{2}$ 歳 2.5 g/kg, 1 $\frac{1}{2}$ ~3 歳 2 g/kg, 3~12 歳 1.75 g/kg, 12 歳以上 1.25 g/kg) を使用し、年齢別に血糖値の推移を比較したところ、60 分値で 1 $\frac{1}{2}$ ~3 歳群が 3~12 歳群に比し低い以外は各年齢群に差はなく負荷量を年齢により変更することではほぼ等しい血糖曲線がえられたと述べている。著者も乳児 5 例に身長に対する標準体重当り 2.5 g/kg のブドウ糖を負荷し、1.75 g/kg 負荷の血糖曲線と対比してみたところ、血糖曲線は全般に高くなり、1.75 g/kg 負荷の乳児の血糖曲線に比し 30 分値で有意に高かった。しかも、年長児群の血糖曲線より多少高い傾向を示したが、推計学的有意差はなく、Cole の報告をほぼ裏付ける成績を示した。

以上のごとく乳児では負荷量による多少の差異が認められるが、一律 1.75 g/kg のブドウ糖負荷法でもその血糖曲線が各年齢群に大差のないことが著者や Rosenbloom ら²⁰⁾の研究から明らかとなり、小児の経口ブドウ糖負荷試験にあたっては一律 1.75 g/kg のブドウ糖負荷法を規準にしても良いものと思われる。

2. 小児の経口ブドウ糖負荷試験の判定基準の試案について

小児の経口ブドウ糖負荷試験は負荷量、採血法、血糖測定法の違いにより正常血糖曲線に多少の差異があり、その異常の判定基準は十分確立されていない現状である。しかし、欧米においては本邦に比較し小児糖尿病の発生頻度は高く、以前より小児糖尿病に対する関心は高い。そして、1970年にフロリダにおいて小児の chemical diabetes のカンファレンスが開かれ³²⁾、討論がおこなわれている。そして、米国においては USPHS (United States Public Health Service)³³⁾ が経口ブドウ糖負荷試験の判定基準を示し、Drash³⁴⁾ はこの基準を用い糖尿病の診断をおこなっている。負荷量は体重当り 1.75 g/kg (最大量 100 g) で Glucose oxidase 法で測定している。この判定基準はポイントシステムで空腹時 110 mg/100 ml/ 以上 1 point, 1 時間値 170 mg/100 ml/ 以上 0.5 point, 2 時間値 120 mg/100 ml/ 以上 0.5 point, 3 時間値 110 mg/100 ml/ 以上 1 point とし、この point を合計し、これが 2 point 以上であれば糖尿病、1 または 1 1/2 point ならば糖尿病が疑われ、1/2 または 0 point ならば正常と判定している。また、Rosenbloom⁵⁾ は負荷量 1.75 g/kg の経口ブドウ糖負荷試験の判定基準として、空腹時 110 mg/100 ml/、1 時間値 160 mg/100 ml/、2 時間値 140 mg/100 ml/、3 時間値 130 mg/100 ml/、4 時間値 115 mg/100 ml/ とし、このうち 2 つの値が基準値以上であるか、1 つの値が 200 mg/100 ml/ 以上であれば chemical diabetes とし、1 つの値が基準値以上で、かつ 200 mg/100 ml/ 以下であれば境界型としている。

本邦においては小児糖尿病に対する一般の関心は欧米に比較し低く、従来より若年型の overt diabetes のみが臨床的に注目されていた。しかしながら、肥満をともなった成人型糖尿病、無症状の化学的糖尿病が増加傾向にあり^{13,14,35)}、小児糖尿病に対する関心が最近急速に高まりつつある。しかし、本邦小児においては正常小児の血糖曲線の基準についての研究は乏しく、早急に作る必要があるものと思われる。

本邦成人においては日本糖尿病学会勧告値¹⁾として 100 g ブドウ糖負荷試験ならびに 50 g ブドウ糖負荷試験の判定基準が示されている。すなわち、糖尿病および正常と判定する基準値がもうけられており、正常人と考えられる人々に糖負荷試験をおこない測定血糖値の平均値と標準偏差を決め、 $\text{mean} + 2\sigma$ をわずかに

表 6 小児の経口ブドウ糖負荷試験の判定基準の試案

	正常域	異常域
空腹時値	100 以下	—
1 時間値	140 以下	160 以上
2 時間値	120 以下	140 以上
判 定	すべてをみたすものを正常型	ともにみたすものを糖尿病型

注 1) ブドウ糖は 1.75 g/kg 負荷 (最大量 100 g)、血糖値は静脈血、真糖値 (mg/100 ml)。注 2) 12 歳以上の小児は 1 時間値、2 時間値ともにこの基準値より 10 mg/100 ml 高い値を基準値とする。

こえる値を異常とし、 $\text{mean} + 1\sigma$ に近い値を正常とする基準で端数のない数字として表示されている。著者は本研究における成績を基礎にして平均値、標準偏差より本邦小児の経口ブドウ糖負荷試験の判定基準の試案を表 6 に示した。血糖測定は glucose analyzer によったが、本法の血糖値はほぼ真糖値に一致する³⁶⁾とされている。ブドウ糖負荷後の正常域は $\text{mean} + 1\sigma$ に近い端数のない値に基準値をもうけ、異常域は $\text{mean} + 2\sigma$ をわずかにこえる端数のない値に基準値をもうけた。12 歳以上の年長児はそれ以下の小児年齢群に比較し、血糖曲線がやや高いことより 1 時間値、2 時間値ともこの基準値より 10 mg/100 ml 高い値を基準値とした。なお、空腹時正常域は $\text{mean} + 1\sigma$ に基準をおくと約 95 mg/100 ml で、これを端数のない round number で表示すると 90 mg/100 ml または 100 mg/100 ml となる。90 mg/100 ml を基準値とすると非常に厳しい基準値となるため、著者は 90 mg/100 ml よりむしろ 100 mg/100 ml の方がより妥当な値であると考えた。この値は著者の対象とした正常児の 97% をカバーし、これまでに報告されている正常値と矛盾しないため、空腹時正常域の基準値は 100 mg/100 ml とした。

この判定基準における糖尿病型血糖曲線の診断は 12 歳以下の小児では 1 時間値 160 mg/100 ml、2 時間値 140 mg/100 ml の基準値よりいずれも高いもの、また 12 歳以上の小児では 1 時間値 170 mg/100 ml、2 時間値 150 mg/100 ml の基準値よりいずれも高いものを糖尿病型とすることを提案するものである。

著者の試案した基準値と Drash³⁴⁾、Rosenbloom⁵⁾らの基準値と多少の相違があるが、血糖測定法、人種差の問題、また食生活の差を含めた環境因子が耐糖能に差を示す³⁷⁾といわれていることなどより、本邦小児では著者の判定試案が実状により適したものと考えられる。

3. 血清 IRI について

Berson and Yalow¹⁷⁾ が 1960 年にインスリンの免疫学的測定法を開発し、膵B細胞の分泌動態に関する研究が飛躍的に発展してきた。しかしながら、小児期におけるインスリン分泌動態についての研究¹⁸⁻²⁰⁾はいまだ少ない。

著者は本研究で健康小児のインスリン分泌を年齢別に検討したところ、空腹時血清 IRI は乳児、幼児は低値を示した。しかも、ブドウ糖負荷後の血清 IRI は低年齢の乳児、幼児は年長児に比較し有意に低い値を示し、かつ、12 歳以上の思春期の小児はいちじるしく高い血清 IRI 増加を示すという成績をえた。小児の空腹時血清 IRI 値については Grant³⁸⁾、多田³⁹⁾らの報告があり、著者と同様低年齢の乳児、幼児は年長児に比較し低値を示したと述べている。ブドウ糖負荷時のインスリン分泌能については相反する意見がある。Grant⁴⁰⁾ は生後 5 か月から 13 歳の 18 例の小児に体表面積あたりほぼ一定量のブドウ糖を投与したところ、3 歳以下の小児は 3 歳以上の小児に比較し、インスリンは低反応を示したと述べている。また、最近、Rosenbloom ら⁴¹⁾ も経口ブドウ糖負荷時の血中インスリンは成人ならびに年長児に比較し低年齢の小児は低い値を示すと述べ、著者の成績とほぼ一致した報告をした。一方、Cole ら¹⁹⁾ は 3 歳以下の小児にブドウ糖負荷量を増し (Bridge の推奨する負荷量⁴²⁾)、年長児とほぼ等しい血糖曲線がえられたさいの血中インスリンは年齢の差異を示さなかったと相反する成績を報告している。そこで、著者はブドウ糖負荷量の相異を無視できないと考え、乳児に対し Cole と同じ負荷量 (2.5 g/kg) を投与し、血清 IRI を検討してみた。その結果、えられた血糖曲線は乳児が年長児よりやや高い傾向にあったが、それにもかかわらず、血清 IRI は年長児に比し乳児が明らかに低い値を示すという成績をえた。したがって、Cole と異なる成績の原因はブドウ糖負荷量以外の原因にあると考えられる。

ΣIRI と年齢との関係についての検討でも低年齢群の乳児、幼児は ΣIRI は低値を示した。そして、年齢が長じるにしたがいその値は高値を示し、膵B細胞からのインスリン分泌量が年齢とともに高くなることが立証された。

小児期のブドウ糖刺激に対するインスリン分泌能には年齢差があり、低年齢の乳児、幼児は低く、年長児ほどインスリン分泌量が上昇することが著者らの成績で判明したが、低年齢ほどインスリン分泌が少ないと

いう傾向はブドウ糖以外の膵B細胞刺激物質においても報告⁴³⁾されている。すなわち、教室の阪部ら⁴⁴⁾は健康小児に 10% L-アルギニン 5 ml/kg を 30 分間で点滴静注し、血清 IRI を測定したところ、低年齢群は年長児群に比較し血清 IRI は有意に低反応を示し、また ΔIRI (15 分, 30 分) でも有意に低いという成績を述べている。

インスリン分泌量に年齢差があり、年齢とともにインスリン分泌量が増大することの一因として、一定のブドウ糖を消費するのに要するインスリン量が年齢とともに増大するという合目的な考えがある。低年齢の小児においてインスリン分泌量が少量であるにもかかわらず、糖忍耐力が正常に保たれていることは組織におけるインスリン感受性が良好で、インスリンリセプターへのインスリン結合能が低年齢の小児ほど良いことを示しているのではないかと推論である。

年齢別にみた糖代謝に及ぼすホルモンの動態についてはインスリンのみならず、グルカゴンについても考察する必要がある。阪部らの研究⁴⁵⁾でアルギニン負荷時の膵グルカゴン動態を検討し、低年齢の小児は年長児に比較し空腹時ならびに負荷後の血中グルカゴンは高値を示した。このことは年齢別に考察するかぎり、インスリン分泌とはまったく逆の関係にあり、膵A細胞ならびにB細胞機能が年齢とともに変化していくことを示唆している。そもそも、膵A細胞とB細胞機能は密接な関係があり、規則的なエネルギー代謝の上にはインスリン、グルカゴンの一定のバランス変動が重要な役割を演じている⁴⁶⁾といわれており、このことに関しても今後の問題として十分検討する必要があると思われる。

著者の成績においては 12 歳以上の思春期の小児はそれ以下の小児年齢群に比較し明らかに高いインスリン分泌量を示した。この時期は一生を通して非常にエネルギー代謝が活発で、基礎代謝量ももっとも多い時期⁴⁷⁾である。このことから合目的な現象であると考えられる。そして、この年齢に若年型糖尿病発症のピークがみられる⁴⁸⁾こと、および小児糖尿病では年齢とともに治療に要するインスリン量が増大し、この時期には成人よりもかえって多量のインスリンを要する⁴⁹⁾という臨床的経験からも、生体のインスリン需要量がいちじるしく増大していることがうかがえる。この年齢では主として性ホルモンを中心とした各種ホルモンの分泌動態に変化がおり、第二次性徴の明らかとなる時期であり、性成熟による糖代謝の差異も問題

であるが、今回の研究では思春期における性成熟の程度で比較検討していない。

以上、血中インスリン分泌能の年齢差に対し、末梢組織におけるインスリン感受性、ならびにグルカゴン分泌動態について考察をおこなったが、これら以外の要因として肝でのインスリン up take の問題、また growth hormone⁽⁴⁵⁾, catecholamin⁽⁴⁶⁾, ACTH⁽⁴⁷⁾, corticosteroids⁽⁴⁸⁾, secretin⁽⁴⁹⁾, pancreozymin⁽⁵⁰⁾ などの各種ホルモン動態の影響を年齢を考慮に入れて検討していく必要があると思われる。

4. 血清 CPR について

近年、Steiner ら⁽⁵¹⁾によりインスリン前駆物質であるプロインスリンが発見され、インスリンに関する研究が飛躍的に発展してきた。ヒト・プロインスリンは図 13 に示すごとくインスリンB鎖のC末端とA鎖のN末端が約 30 コのアミノ酸により結合されていることが明らかにされた⁽⁵²⁾。この A・B 両鎖を連結しているペプチドを C-ペプチドと呼んでいる。

図 13 ヒト・プロインスリンの一次構造
(Oyer, P.E. et al⁽⁵²⁾ から)

膵B細胞粗面小胞体上でプロインスリンが合成され、これが Golgi 装置に転送され、ここでインスリンに転換され、そのさいインスリン 1 分子に C-ペプチド 1 分子が生ずる。これらは膵B細胞より等モルずつ分泌される⁽⁵¹⁾といわれている。したがって、C-ペプチドの血中動態はインスリンのそれと同様、膵B細胞機能を反映することになる。最近、Block ら⁽²²⁾、兼子ら⁽²³⁾によりヒト C-peptide radioimmunoassay が開発され C-ペプチドの測定が可能となった。

本法を用いて測定した健康小児の空腹時血清 CPR 値はインスリン測定成績から考察すれば当然年齢差があると思われるが、著者の実測では年少児で 1.2 ± 0.6 ng/ml, 年長児では 2.3 ± 0.8 ng/ml であった。一方、成人健常者の空腹時血清 CPR 値は Kaneko ら⁽⁵³⁾ 0.88 ± 0.21 ng/ml, Block ら⁽²²⁾ 1.3 ± 0.3 ng/ml, He-

ding ら⁽⁵⁴⁾ 1.11 ± 0.22 ng/ml, Horwitz ら⁽⁵⁵⁾ は 3.64 ± 1.54 ng/ml であったと報告している。

今回、著者は空腹時およびブドウ糖負荷後の血清 CPR 値を検討したが、血清 IRI と同様に低年齢群の乳児、幼児は低く、年長児ほど高値を示し、思春期の学童はとくに高く、血清 IRI 値よりもその傾向はいちじるしかった。ブドウ糖負荷後の血清 CPR の変動は IRI のそれより遅れ、各年齢群ともそのピークは 60 分値に認められた。そして、負荷後の血清 CPR を年齢別に比較すると低年齢の小児ほど高年齢の小児に比較し各時点での値は低く、血清 IRI と同様の傾向を示した。

Σ CPR は Σ IRI と同じく、年長児が低年齢の小児に比較し有意に高く、かつ Σ CPR と Σ IRI は高い相関性があった成績より、インスリン分泌量と C-ペプチド分泌量は相関していると考えられる。以上のように血清 CPR から小児にあっては年齢とともに膵インスリン分泌量は上昇することが立証された。このことは C-ペプチドが膵B細胞からインスリンと等モルずつ分泌されることを考えれば、インスリンと同じく低年齢小児ほど低値であるのは当然であると考えられる。

一方、血清 CPR が血清 IRI より、そのピークが遅れ、その後の血清 IRI の低下に比し、血清 CPR の低下が緩徐で 180 分におけるその値が空腹時のそれに比し、乳児を除いた各年齢群とも高い値にとどまった。しかも、その傾向は年長児群ほどいちじるしかった。

Horwitz ら⁽⁵⁵⁾は門脈血と末梢血で CPR と IRI を測定し、前者では CPR/IRI 比はほぼ 1.0 となるが、後者では 4.0 以上となると報告しており、Heding ら⁽⁵⁴⁾も同様の結果を認めている。事実、著者の成績も各年齢群で血清 CPR と IRI のモル比を算出すると、3~11 となり、各年齢群とも空腹時または 180 分値にもっとも大きく、負荷後 30 分で最小となり、単位容積当りの分子数は CPR の方が大であった。このことは両ペプチドが膵より等モル分泌されていることを示す Horwitz の成績⁽⁵⁵⁾を考慮するなら、この違いは末梢における clearance の差に由来しているといえる。CPR の半減期が 11.1 分と IRI の半減期 4.8 分⁽⁵⁶⁾に比し明らかに長く、C-ペプチドの分解ならびに排泄が主として腎においてなされている⁽⁵⁷⁾という成績から腎 clearance の影響、また肝での取り込み、末梢での代謝の相違などが考慮され、その反応曲線に差

を示すものと考えられる。

Horwitz ら⁵⁰⁾はインスリンに比べ肝での up take の少ない、また代謝の遅い C-ペプチドの方がむしろインスリンよりも膵B細胞機能を判断するのに都合が良いのではないかの考えを述べている。また、若年型糖尿病でインスリン治療をうけている場合、比較的容易にインスリン抗体を産生してしまう可能性⁵⁰⁾がある。このようにインスリン抗体を産生しているような糖尿病患者においては、この C-ペプチドを測定することによって膵B細胞機能を知ることも可能²²⁾であり、小児においても著者の成績からみると血清 CPR は血清 IRI と同様に膵B細胞機能を推測しうる価値ある検査法、あるいはそれよりすぐれた検査法であると考えられる。

5 $\Delta IRI/\Delta BS$ (30 分), Square IRI/Square BS (60 分) と年齢との関係について

血清インスリン濃度と血糖値の変動を合せて評価する $\Delta IRI/\Delta BS$ は糖忍容力の動的な指標として一般に使用されている。そして、糖忍容力の低下した一次性糖尿病ではブドウ糖負荷後の血清 IRI の初期上昇が健常者に比べ、いちじるしく乏しい⁵⁰⁾といわれている。一般にブドウ糖負荷後 30 分の IRI 絶対値、または ΔIRI で糖尿病と非糖尿病とをある程度区別することが可能であるとされているが、これらの値は 30 分後の血糖上昇の程度にしばしば大きく影響される。したがって、両者の比 $\Delta IRI/\Delta BS$ は血糖上昇の程度による影響を除き、IRI 反応を“普遍化”した指標として表現したもの⁵⁰⁾といえる。

著者の小児期における $\Delta IRI/\Delta BS$ の成績は低年齢の乳児、幼児は低値を示し、年齢が長じるにしたがい、 $\Delta IRI/\Delta BS$ は上昇し、年長児の学童は有意に高値を示すという興味ある結果をえた。前述のごとく、乳児群では血糖値は他群と有意差がないが、IRI 値は明らかに低く、一方、12 歳以上群は他群に比し血糖値および IRI 値のいずれも高かったが、 $\Delta IRI/\Delta BS$ でも乳児群は低く、年長児群は高かった。すなわち、それぞれの群で血糖値を考慮しても、低年齢群では IRI 分泌能が低く、年長児群では高いという結果がえられた。

一方、成人においては糖尿病家族歴のない一般人において加齢とともにインスリン分泌能が低下する傾向にある⁶⁰⁾ことが示されている。羽倉⁶⁰⁾は 100 g ブドウ糖負荷試験時の平均血糖曲線は 10~80 歳代にかけて年齢が進むにつれて上昇する傾向があり、インスリン

分泌反応については年齢別の傾向がそれ程はっきりしないが、 $\Delta IRI/\Delta BS$ は加齢とともに次第に低下し 10~20 歳代にかけての落差がとくにいちじるしいと述べている。したがって、小児期における著者の成績と成人における羽倉の成績を加味して $\Delta IRI/\Delta BS$ と年齢との関係についてみる限り、人の一生を通じ $\Delta IRI/\Delta BS$ は 10 歳代を頂値とする山型をなすものと推論できる。しかしながら、低年齢小児の $\Delta IRI/\Delta BS$ の低値と成人高齢者における低値とはまったく別の意味付けをする必要があるように思われる。すなわち、低年齢健康小児の $\Delta IRI/\Delta BS$ が低値を示すことは成人における解釈のごとく糖忍容力低下を示唆するものではなく、むしろ、年長児ならびに成人に比べ組織におけるインスリン感受性などのインスリン作用が良好なことが大きな要因ではないかと推測するものである。

さらに、負荷後 60 分までの IRI 値の面積と血糖曲線でえられた部分の面積比、すなわち、 $SIRI/SBS$ (60 分値) についても $\Delta IRI/\Delta BS$ と同様、低年齢の小児は年長児に比べ有意に低い値を示した。このように IRI 反応を面積比で動的な指標として表現しても $\Delta IRI/\Delta BS$ と同じ傾向が認められた。そして $\Delta IRI/\Delta BS$ と $SIRI/SBS$ が相関を示すことより、 $SIRI/SBS$ は $\Delta IRI/\Delta BS$ と同じように糖忍容力の動的な指標としてきわめて有用な指標となりうると思われる。したがって、小児期において糖忍容力の指標として $\Delta IRI/\Delta BS$ および $SIRI/SBS$ を論ずる場合には年齢的要因を十分加味し、成人とは異なった基準で糖忍容力の指標として評価する必要がある。

結論

健康小児 167 例を対象に経口ブドウ糖負荷試験をおこないⅠ群(乳児)、Ⅱ群(1~3 歳)、Ⅲ群(4~6 歳)、Ⅳ群(7~11 歳)、Ⅴ群(12~16 歳)に分け血糖、血清インスリン(IRI)、血清 C-ペプチド(CPR)を経時的に測定し、各群の成績を対比し次のような結果をえた。併せて、えられた血糖値を基礎に本邦小児の経口ブドウ糖負荷試験の判定規準を試案した。

1) 年齢群別に検討した血糖曲線は各年齢群ともその最高値は負荷後 30 分にえられ、年長児ほど高い傾向にあったが、Ⅴ群の年長児が 30 分値でⅠ群、Ⅱ群より、60 分値、90 分値でⅡ群よりおのおの高く、また 180 分値でⅤ群が他群より推計学的に高値を示した以外は各年齢群の間で有意差は証明されなかった。

2) 小児の経口ブドウ糖負荷試験の判定基準の試案

を作成した。正常域の値は静脈血糖値として、①空腹時 100 mg/100 ml, ②1時間値 140 mg/100 ml, ③2時間値 120 mg/100 ml とした。また、異常高値の最低値は①1時間値 160 mg/100 ml, ②2時間値 140 mg/100 ml とし、1時間値、2時間値がともにその基準値以上であれば糖尿病型とした。しかし、12歳以上の小児に関しては1時間値、2時間値の基準値はそれぞれ 10 mg/100 ml 高い値を基準値とする。

3) 血清 IRI 基礎値は低年齢群ほど低い傾向を示し、I 群、II 群の乳児、幼児はIV群の年長児に比較し有意に低値を示した。

4) 血清 IRI はブドウ糖負荷後一般に 30 分で頂値となり、小児の年齢により異なり、低年齢の乳児、幼児は高年齢の小児に比較し血清 IRI は有意に低応を示した。

5) 血清 CPR 基礎値は低年齢群ほど低く、低年齢群は高年齢群に比し推計学的にも有意に低い部分があった。

6) ブドウ糖負荷後の血清 CPR は血清 IRI より遅れ、各年齢群とも 60 分に頂値を示し、その後の低下も血清 IRI に比し緩徐であった。血清 CPR を各年齢群別にみると血清 IRI と同様低年齢の小児は高年齢の小児に比し有意に低値を示す部分があった。

7) Σ IRI, Σ CPR についても低年齢群の乳児、幼児は高年齢群の小児に比較し有意に低かった。

8) Σ IRI と Σ CPR は年齢に関係なく高い正の相関を示した。したがって、インスリン分泌量と C-ペプチド分泌量は相関していると考えられ、小児期においても血清 CPR を測定することにより膵B細胞のインスリン分泌能を推定しうることを示した。

9) 血清 CPR と血清 IRI のモル比 (CPR/IRI) は3~11で、各年齢群とも空腹時または180分値にもっとも大きく、負荷後 30 分値で最小となった。このモル比の違いはインスリン、C-ペプチドの代謝の相違によるものと考えられる。

10) Δ IRI/ Δ BS (30 分) は小児の年齢により異なり、乳児群が一番低く、年齢が長じるにしたがい有意に高値を示した。したがって、小児期に Δ IRI/ Δ BS を糖忍容力の指標とする場合には年齢的要因を十分加味して判定しなければならないことを示した。

11) Square IRI/Square BS (60 分) は低年齢群は低く、高年齢群の小児は有意に高値を示した。そして、Square IRI/Square BS と Δ IRI/ Δ BS が相関することより Square IRI/Square BS も糖忍容力の動的

な指標として、有用な指標となることを示した。

上述した成績は標準体重あたり 1.75 g/kg のブドウ糖を負荷したさいの成績であるが、乳児群においてはブドウ糖 2.5 g/kg 負荷群とブドウ糖 1.75 g/kg 負荷群の血糖、血清 IRI, 血清 CPR を比較検討した。ブドウ糖 2.5 g/kg 負荷群が負荷後 30 分値で血糖が有意に高い以外はいずれの時点においても血糖値、血清 IRI, 血清 CPR に有意の差を認めなかった。また、 Δ IRI/ Δ BS (30 分) ならびに Square IRI/Square BS (60 分) も両群に有意な差は認めなかった。

小児期の膵B細胞機能はインスリンの変動から考察すると年齢とともに変化することが推論されるが、それにもかかわらず、糖忍容力が正常に保たれている機序に関し、著者は組織におけるインスリン感受性、グルカゴン分泌動態の重要性を強調し、併せてその他の要因についても考察した。

稿を終るにあたり、ご指導、ご鞭撻をいただいた細井宏益講師に深謝するとともに本研究にご協力いただいた教員各位に心より深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 78 回日本小児科学会総会 (昭和 50 年 5 月)、第 79 回日本小児科学会総会 (昭和 51 年 5 月)、第 19 回日本糖尿病学会総会 (昭和 51 年 6 月) にて発表した。

文献

- 1) 葛谷信貞, 阿部正和, 上田英雄, 葛谷覚元, 葛谷健, 小坂樹徳, 後藤由夫, 繁田幸男, 馬場茂明, 平田幸正, 堀内光, 山田弘三, 和田正久: 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告 (糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての 勧告). 糖尿病, 13, 1, 1970.
- 2) DiGeorge, A.M., and Auerbach, V.H.: Textbook of pediatrics. ed. Nelson, W.E., 9th. Edition, p. 1170, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1969.
- 3) Garfield, G.D.: Diseases of metabolism. ed. Garfield, G.D., 5th. edition, p. 960, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1964.
- 4) Dahlquist, A.T., Meeuwisse, G., and Akerman, M.: Intestinal dipeptidases and disaccharidases in children with malabsorption. Acta Paediat. Scand., 59, 621, 1970.
- 5) Rosenbloom, A.L.: Criteria for interpretation of the oral glucose tolerance tests in children and insulin responses with normal and abnormal tolerance. Metabolism, 22, 301, 1973.
- 6) Rapaport, M.: Textbook of pediatrics. ed. Nelson W.E., 8th. Edition p. 754, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1964.
- 7) Paulsen, E.P., and Velasco, M.S.A.: The response of infants of diabetes women to tolbutamide and

- lucine at birth and to glucose and tolubutamide at 2 years of age. *Pediatrics*, **43**, 546, 1969.
- 8) Cole, H.S., and Bilder, J.H. : Capillary blood sugar values in infants and children during oral glucose tolerance tests. *Diabetes*, **19**, 176, 1970.
- 9) Pickens, J.M., Burkholder, J.N., and Womack, W.N. : Oral glucose tolerance test in normal children. *Diabetes*, **16**, 11, 1967.
- 10) Paulsen, E.P., Reichenderfer, L., and Ginsberg-Feller, F. : Plasma glucose, free fatty acid and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. *Diabetes*, **17**, 261, 1968.
- 11) Chiumello, G., Delguercio, M.J., Canelutti, M., and Bidone, G. : Relationship between obesity, chemical diabetes and beta pancreatic function in children. *Diabetes*, **18**, 238, 1969.
- 12) Martin, M.M., and Martin, A.L.A. : Obesity, hyperinsulinism and diabetes mellitus in childhood. *J. Pediatrics*, **82**, 192, 1973.
- 13) 日比逸郎, 田苗綾子 : 小児期における肥満と糖耐性. 総合臨床, **24**, 1845, 1975.
- 14) 真野敏明, 小島知彦, 北川照男 : 学童集団検尿により発見された小児糖尿病の経過と病態について. 糖尿病, **19**, 42, 1976.
- 15) Fernandes, J., Koster, J.F., Grose, W.F.A., and Sordedra, N. : Hepatic phosphorylase deficiency, its differentiation from other hepatic glycogenoses. *Arch. Dis. Childh.*, **49**, 186, 1974.
- 16) 八幡三喜男, 井村裕夫, 森田昂, 平川教二, 桜井英雄, 池田正毅, 森本昌親, 加藤譲, 深瀬政市, 鳥塚亮爾 : 甲状腺疾患による糖怠力異常と糖尿病の関係. 糖尿病, **10**, 302, 1967.
- 17) Yalow, R.S., and Berson, S.A. : Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. Clin. Invest.*, **39**, 1157, 1960.
- 18) Grant, D.B. : Serum-insulin levels in children during glucose tolerance tests. *Acta Paediat. Scand.*, **57**, 297, 1968.
- 19) Cole, H.S., and Epel, R. : Serum insulin and growth hormone values in children during the oral glucose tolerance test. *Diabetes*, **21**, 16, 1972.
- 20) Rosenbloom, A.L., Wheeler, L., Bianchi, R., Chin, F.T., Tiwary, C.M., and Grgic, A. : Age-adjusted analysis of insulin responses during normal and abnormal glucose tolerance tests in children and adolescents. *Diabetes*, **24**, 820, 1975.
- 21) Rubenstein, A.H., Clark, J.L., Melanli, F., and Steiner, D.F. : Secretion of proinsulin C-peptide by pancreatic beta cells and its circulation in blood. *Nature*, **224**, 697, 1969.
- 22) Block, M.B., Mako, M.E., Steiner, D.F., and Rubenstein, A.H. : Circulating C-peptide immunoreactivity. *Diabetes*, **21**, 1013, 1972.
- 23) 兼子俊男, 岡博, 山下竜次郎, 鈴木晨時, 細田敏次, 矢内原昇, 橋本忠, 矢内原千鶴子, 宗村正英 : ヒト・ブレインスリン. C-ペプチドの radioimmunoassay. 糖尿病, **16**, (Suppl) 46, 1973.
- 24) 真野敏明, 藤田英広, 橋原優, 北川照男 : 小児におけるブドウ糖負荷時の C-ペプチド分泌能についての検討. 糖尿病, **20**, (Suppl) 46, 1977.
- 25) 乳幼児身体発育調査委員会 : 昭和 45 年度乳幼児身体発育値 (満年月齢値). 小児保健研究, **31**, 106, 1972.
- 26) 文部省 : 学校保健統計調査報告書. 昭和 46 年度. 厚生 の 指標 (国民衛生の動向), **19**, Suppl 285, 1972.
- 27) 日比逸郎 : 肥満症, “現代小児科学大系”. **4**, 栄養障害と代謝障害 (荒川, 永山, 山田編), p. 330, 中山書店, 東京, 1968.
- 28) 日比逸郎 : 肥満とその程度を判定する方法, “肥満児”. p. 71~73, 創元社, 大阪, 1969.
- 29) 漆原彰, 板垣晃之, 盤若博司, 銅直利之, 光永弥蔵 : 糖負荷時の血糖曲線およびインスリン動態の年齢的 研究 (第 2 報). 糖尿病, **18**, (Suppl) 66, 1975.
- 30) Reaven, G., and Miller, R. : Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man. *Diabetes*, **17**, 560, 1968.
- 31) 玉川公子 : 小児期における cortison, ブドウ糖負荷試験に関する研究, 第 1 編. 健康小児における cortison, ブドウ糖負荷試験. 日児誌, **73**, 1906, 1969.
- 32) Chemical Diabetes Mellitus in Childhood, Proceedings of a Conference held at port Vedra Beach, Florida, December 5-6, 1970. *Metabolism*, **22**, No. 2, part 11, 1973.
- 33) The Report of the Committee on Statistics of the American Diabetes Association, June 14, 1968 : Standardization of the oral glucose tolerance test. *Diabetes*, **18**, 299, 1969.
- 34) Drash, A. : Chemical diabetes mellitus in the child. *Metabolism*, **22**, 255, 1973.
- 35) 阪部嶺夫, 峰田喬臣, 細井宏益, 手代木正 : Early diabetes 7 例のインスリン, グルカゴン分泌動態について. 日児誌, **81**, 264, 1977.
- 36) 八島弘昌, 竹久元彬, 富浦茂基, 門田宏, 村上郁子, 小川保一 : グルコース分析計 (Beckman ERA-2001) による新しい血糖測定法 : 広島県立病院年報, **4**, 103, 1971.
- 37) 西本幸男, 宮西通博, 勝田静知, 川手亮三, 山木戸道郎, 風呂中弘, 重信卓三, 野間興二, 高科成良, 野島直樹, 伊藤千賀子 : 日系ハワイ人島在住者とその広島県在住の血縁者に対する医学的比較調査, 第 6 報, ハワイ島在住者の 50 g ブドウ糖負荷試験の成績. 広大医誌, **22**, 595, 1974.
- 38) Grant, D.B. : Fasting serum-insulin levels in childhood. *Arch. Dis. Child.*, **42**, 375, 1967.
- 39) 多田裕 : 血漿インスリンの radioimmunoassay (二抗体法) による測定法の基礎的検討と年齢別健康小児早期空腹時値について. 日児誌, **73**, 236, 1969.
- 40) 阪部嶺夫, 峰田喬臣, 琴寄義雄, 細井宏益, 手代木正 : 小児期のアルギニン負荷における血糖, インスリン及びグルカゴン動態に関する研究. 日児誌, **80**, 942, 1976.
- 41) Unger, R.H. : Alpha-and beta-cell interrelationships in health and disease. *Metabolism*, **23**, 581, 1974.
- 42) 美濃真 : 代謝機能, “小児の正常値”. (中尾, 馬場, 鈴木, 寺脇編), p. 309, 第 1 版, 医学書院, 東京, 1976.
- 43) Oakley, W.G., Pyke, D.A., and Taylor, K.W. : *Clinical diabetes*. 1st. Edition, p. 590, Backwell,

- Oxford, 1968.
- 44) Kelly, H.G., Rao, P.T., and Jackson, R.L. : Insulin requirements of children with diabetes mellitus maintained in good control. *Am. J. Dis. Child.*, **89**, 31, 1955.
 - 45) Lopins, S., Rubenstein, A.H., and Wright, A.D. : Measurements of serum growth hormone and insulin in gigantism. *J. Clin. Endocr.*, **28**, 393, 1968.
 - 46) Port, D.J., and Williams, R.H. : Mechanisms for the regulation of serum insulin levels by catecholamines in man. *J. Clin. Invest.*, **45**, 1057, 1966.
 - 47) Ohsawa, N., Kuzuya, T., Tanioka, T., Kanazawa, Y., Ibayashi, H., and Nakao, K. : Effect of administration of ACTH on insulin secretion in dogs. *Endocrinology*, **81**, 925, 1967.
 - 48) Bassett, J.M., and Wallace, A.L.C. : Influence of cortisol on plasma insulin in the sheep. *Diabetes*, **16**, 566, 1967.
 - 49) Kraeger, E.W., Chisbolm, D.J., Young, J.D., and Lazarus, L. : The gastrointestinal stimulus to insulin release, II. Dualaction of secretin. *J. Clin. Invest.*, **49**, 524, 1970.
 - 50) Unger, R.H., Ketterer, H., Dupre, J., and Eisentrant, A.M. : The effects of secretin, pancreozymin and gastrin upon insulin and glucagon secretion in anesthetized dogs. *J. Clin. Invest.*, **46**, 630, 1967.
 - 51) Steiner, D.F., and Oyer, P.E. : The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **57**, 473, 1967.
 - 52) Oyer, P.E., Cho, S., Peterson, J.D., and Steiner, D.F. : Studies on human proinsulin. Isolation and aminoacid sequence of the human pancreatic C-peptide. *J. Biol. Chem.*, **246**, 1375, 1971.
 - 53) Kaneko, T., Oka, H., Munemura, M., Oda, T., Yamashita, K., Suzuki, S., Yanaihara, N., Hashimoto, T., and Yanaihara, C. : Radioimmunoassay of human proinsulin C-peptide using synthetic human connecting peptide. *Endocrinol. Jap.*, **21**, 141, 1974.
 - 54) Heding, L.G., and Rasmussen, S.M. : Human C-peptide in normal and diabetic subjects. *Diabetologica*, **11**, 201, 1975.
 - 55) Horwitz, D.L., Starr, J.I., Mako, M.E., Blackard, W.G., and Rubenstein, A.H. : Proinsulin, insulin and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J. Clin. Invest.*, **55**, 1278, 1975.
 - 56) Horwitz, D.L., Steiner, J.I., Rubenstein, A.H., and Steiner, D.F. : Serum connecting peptide. An indicator of beta cell secretory function. *Diabetes*, **22** (Suppl. I), 298, 1973.
 - 57) Katz, A.I., and Rubenstein, A.H. : Metabolism of proinsulin, insulin and C-peptide in the rat. *J. Clin. Invest.*, **52**, 1113, 1973.
 - 58) Berson, S.A., Yalow, R.S., Bauman, A., Rothshied, M.A., and Newerly, K. : Insulin I-131 metabolism in human subjects. Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J. Clin. Invest.*, **35**, 170, 1956.
 - 59) 小坂樹徳 : 糖尿病とはいかなる疾患か, 疾患概念の変遷と最近の考え方. p. 22, “糖尿病学 1976”, 診断と治療社, 東京, 1976.
 - 60) 羽倉稜子 : 糖尿病の成因に関する研究, とくに老年者における糖代謝に障害ついて. *東女医大誌*, **30**, 418, 1969.

(受付: 1977年6月7日)