— 原 著 —

学童期 (7~11歳), 思春期 (12~16歳) の肥満児
およびインスリン非依存型糖尿病患者児における
インスリン分泌とクリアランスに関する研究
経ロブドウ糖負荷試験による検討

角田 守・大木由加志・峰田 喬臣・手代木 正

日本医科大学小児科学教室

Studies on insulin secretion and clearance in obese and diabetic children
(7~11 years old) and adolescents (12~16 years old)
Investigation by oral glucose tolerance tests (O-GTT)

Mamoru Tsunoda, Yukashi Ohki, Takaomi Mineda and Tadashi Teshirogi

Department of Pediatrics, Nippon Medical School

We analyzed O-GTT obtained from 375 children (group A; 7~11 years old) and adolescents (group B; 12~16 years old), including 96 normal non-obese cases, 266 simple obese cases (172 with normal O-GTT, 79 with border line type O-GTT and 15 with diabetic type O-GTT), 8 obese NIDDM cases and 5 non-obese NIDDM cases.

The results were as follows;

1) The levels of ΣCPR (in terms of total sum of the values measured at 0, 30, 60, 120 and 180 minutes on O-GTT) in the obese children and adolescents were only 1.5 and 1.2 times as high as in the control group. The levels of $\Sigma\text{CPR}/\Sigma\text{IRI}$ molar ratio in the control group were 2.0 and 2.3 times as high as in the obese children and adolescents. These data suggest that hyperinsulinemia in the obese children and adolescents is caused mainly by decreased hepatic insulin extraction rather than by increased insulin secretion.

2) In the non-obese NIDDM adolescents, the levels of ΣCPR decreased to about 3/4 of those in the control group; in contrast, the $\Sigma\text{CPR}/\Sigma\text{IRI}$ molar ratio increased. Therefore, it seems that there is increased hepatic insulin extraction as well as decreased insulin secretion in the non-obese NIDDM adolescents.

3) In the obese NIDDM adolescents, the levels of ΣCPR were nearly the same as in the control group and the $\Sigma\text{CPR}/\Sigma\text{IRI}$ molar ratios were slightly lower as the disease state of NIDDM counterbalanced obesity.

Key words: obesity, NIDDM, insulin secretion, insulin clearance, CPR/IRI molar ratio

緒 言

肥満者に hyperinsulinemia が高率に存在することは良く知られており、当初は臍での insulin 分泌の増加がその主たる原因として漠然と考えられていた^{1,2)}。その後、肥満者でみられる hyperinsulinemia は単に分泌の増加のみならず、肝での clearance の減少

が関与しているのではないかとの疑問が持たれてきたが、未だ一定の見解は得られていない^{3~15)}。また、この点に関する小児科領域の報告はほとんどみられない¹⁶⁾。

今回、経ロブドウ糖負荷試験(以下 O-GTT と略す)の結果より、学童期、思春期肥満児およびこれらと関係の深い肥満 insulin 非依存型糖尿病(以下肥満 NIDDM)患児、さらに非肥満 NIDDM 患児の insulin 分泌と CPR/IRI molar ratio (以下 C/I ratio) からみた insulin clearance につき検討した。

Correspondence to Mamoru Tsunoda, Department of Pediatrics, Nippon Medical School First Hospital, 3-5-5, Iidabashi, Chiyoda-ku, Tokyo 102, Japan

研究対象および方法

(1) 対象 (Table 1)

対象は7～16歳の健康非肥満小児96名 (control, 以下GC), 単純肥満児266名 (group 1: 血糖曲線正常型172名, group 2; 境界型79名, group 3; 糖尿病型15名, 以下G1～G3), 肥満をともなったNIDDM 8名 (group 4, 以下G4) および肥満のないNIDDM 5名 (group 5, 以下G5) の計375名である。

単純肥満児の血糖曲線による分類は, O-GTT の結

果を, 厚生省小児糖尿病研究班判定基準 (Table 2)¹⁷⁾ に基き判定した。肥満児の定義は年齢別性別身長別標準体重 (IBW) 表¹⁸⁾に基き, %IBW が120%以上とした。対象肥満児の%IBW は121%～222%であった。G1～G3の各群間の%IBW に有意差はなかった。NIDDM の判定はWHO の基準¹⁹⁾により, 明らかな臨床症状を有するか, 無症状でも静脈血漿の空腹時血糖が140 mg/dl 以上, または任意の1点で血糖値が200 mg/dl 以上とした。

当教室の峰田の健康小児の結果²⁰⁾によると, 年齢に

Table 1 Number of subjects classified by O-GTT and their percent ideal body weight

Groups	Number of cases			% IBW ±SD
	Male	Female	Total	
A) 7~11 yrs.				
G C : Control	36	36	72	100 ± 11
G 1 : Obese with normal O-GTT	56	34	90	148 ± 12
G 2 : Obese with border line type O-GTT	24	16	40	147 ± 16
G 3 : Obese with diabetic type O-GTT	2	1	3	145 ± 25
G 4 : Obese NIDDM	0	0	0	
G 5 : Non-obese NIDDM	0	1	1	100
Total	118	88	206	
B) 12~16 yrs.				
G C : Control	12	12	24	101 ± 12
G 1 : Obese with normal O-GTT	62	20	82	150 ± 18
G 2 : Obese with border line type O-GTT	27	12	39	151 ± 17
G 3 : Obese with diabetic type O-GTT	9	3	12	162 ± 29
G 4 : Obese NIDDM	3	5	8	147 ± 20
G 5 : Non-obese NIDDM	2	2	4	105 ± 10
Total	115	54	169	

Table 2 Diagnostic criteria for childhood diabetes by the Childhood Diabetes Data Group of Japan Welfare Ministry (Ref. 17)

	Fasting		60 min.		120 min.		180 min.	
	mg/dl	point	mg/dl	point	mg/dl	point	mg/dl	point
Plasma glucose or Capillary whole blood glucose	≥110	1	≥170	1	≥140	2	≥120	1
	109～101	0.5	169～161	0.5	139～121	1	119～111	0.5
	≤100	0	≤160	0	≤120	0	≤110	0
Venous whole blood glucose	≥110	1	≥160	1	≥130	2	≥120	1
	109～101	0.5	159～151	0.5	129～121	1	119～111	0.5
	≤100	0	≤150	0	≤120	0	≤110	0

Glucose load=1.75 g/kg ideal body weight up to 100 g.

Diagnosis: A total sum of points of fasting, 60, 120 and 180 minutes is

≥3.5 : Diabetic type

3.0～1.5 : Borderline type

≤1.0 : Normal type

よる insulin 分泌反応に相異があるため、対象をさらに学童 (7~11 歳; A 群) および思春期小児 (12~16 歳; B 群) の 2 群に分けて検討した。7~11 歳群では NIDDM が 1 名であったため GC および G1~G3 群についてのみ検討した。

(2) 方法

O-GTT は標準体重当り 1.75 g/kg (最大量 100 g) の glucose を経口投与し、0 分、30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、180 分に採血した。GC に関しては 150 分の採血は省略した。Plasma glucose (以下 PG) は glucose-oxidase 法²¹⁾により測定した。Insulin (以下 IRI) および C-peptide (以下 CPR) は RIA 固相法^{22,23)}によった。

(3) 計算および統計

CPR/IRI molar ratio (以下 C/I ratio) は、CPR 1 nM が 3 ng/ml に、IRI 1 nM が 156 μ U/ml に相当することより算定した。 Σ 値は 0 分、30 分、60 分、120 分、180 分値の総和とした。各 group の O-GTT による経時的曲線の比較は、SPSS package の analysis of variance 中の 2-way analysis (二元配置分散分析)²⁴⁾を用い、 Σ 値および基礎値 (basal) の比較には SPSS package の Duncan²⁴⁾の multiple-range test²⁴⁾を用いた。両法ともすべての群間の有意差を検定したが、値の近接した群間の有意差のみを示した。それ以外の群

間では、すべて有意差を認めた。

結 果

1. Plasma glucose (PG)

各群の O-GTT による血糖曲線、平均値 $\pm$ 標準偏差を Fig. 1 および Table 3 に示した。

1) 7~11 歳

血糖曲線は値の高い順に G3>G2>G1(>)GC であり、2-way analysis にてそれぞれの曲線を比較すると、G1 と GC との間以外はすべて有意差を認めた ($p<0.001$) (以下>は有意差あり、(>)は有意差なしとする)。

Σ PG も同様の順番を示し、Duncan の multiple-range test にて G1 と GC との間以外は $p<0.05$ で有意差を認めた。G3, G2 は各々 GC の 1.5 倍、1.2 倍の値を示した。

Basal PG は G3>G2(>)G1(>)GC であった。

2) 12~16 歳

血糖曲線を比較すると G4>G5>G3>G2>G1(>)GC であり、G1 と GC との間以外はすべて有意差を認めた ($p<0.008$)。

Σ PG も同様の順番を示し、G4 と G5 との間および G1 と GC との間以外は有意差を認めた。G4, G5, G3 は各々 GC の 2.0 倍、1.9 倍、1.4 倍の値を示した。

Fig. 1 Plasma glucose responses during O-GTT in controls (GC), obese (G1~G3) and NIDDM (G4, G5) subjects (mean $\pm$ SE).
A; 7~11 yrs., B; 12~16 yrs.

Table 3 Plasma glucose values during O-GTT in controls (GC), obese (G 1~G 3) and NIDDM (G 4, G 5) subjects (mean $\pm$ SD).

(A : 7~11 yrs.)

Groups	Plasma glucose (mg/dl) Time (min) after oral administration of glucose							Σ PG
	0	30	60	90	120	150	180	
Control	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	528.8 $\pm$ 41.0
Group 1	88.6 $\pm$ 6.7	136.4 $\pm$ 21.8	123.9 $\pm$ 21.2	113.8 $\pm$ 16.1	110.2 $\pm$ 12.8	104.6 $\pm$ 16.9	97.7 $\pm$ 21.5	556.5 $\pm$ 47.6
Group 2	89.8 $\pm$ 6.5	148.2 $\pm$ 20.3	151.1 $\pm$ 29.9	126.8 $\pm$ 22.0	129.8 $\pm$ 15.8	122.5 $\pm$ 20.8	114.8 $\pm$ 15.6	633.6 $\pm$ 39.4
Group 3	107.7 $\pm$ 4.7	176.0 $\pm$ 33.8	179.3 $\pm$ 71.3	196.3 $\pm$ 57.3	171.7 $\pm$ 19.3	134.5 $\pm$ 14.8	136.7 $\pm$ 6.7	771.3 $\pm$ 97.0
(Group 1~3)	89.4 $\pm$ 7.2	140.9 $\pm$ 22.7	133.3 $\pm$ 29.1	119.6 $\pm$ 23.2	117.5 $\pm$ 18.4	110.0 $\pm$ 19.8	103.7 $\pm$ 21.7	584.7 $\pm$ 64.8

(B : 12~16 yrs.)

Groups	Plasma glucose (mg/dl) Time (min) after oral administration of glucose							Σ PG
	0	30	60	90	120	150	180	
Control	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	558.4 $\pm$ 46.8
Group 1	89.1 $\pm$ 6.1	134.2 $\pm$ 22.4	126.6 $\pm$ 21.3	114.8 $\pm$ 16.3	111.8 $\pm$ 13.1	110.0 $\pm$ 19.3	102.5 $\pm$ 19.8	564.2 $\pm$ 49.0
Group 2	90.7 $\pm$ 10.7	139.2 $\pm$ 19.5	147.5 $\pm$ 31.4	132.5 $\pm$ 19.7	134.1 $\pm$ 12.0	118.0 $\pm$ 19.3	119.7 $\pm$ 15.9	631.2 $\pm$ 53.2
Group 3	99.9 $\pm$ 10.1	160.3 $\pm$ 12.2	195.5 $\pm$ 29.0	181.5 $\pm$ 36.7	172.3 $\pm$ 44.7	154.8 $\pm$ 35.0	140.8 $\pm$ 16.5	768.8 $\pm$ 83.0
(Group 1~3)	90.5 $\pm$ 8.6	138.0 $\pm$ 22.0	138.9 $\pm$ 32.2	126.0 $\pm$ 27.5	123.8 $\pm$ 25.4	115.2 $\pm$ 23.3	111.0 $\pm$ 22.0	602.3 $\pm$ 80.8
Group 4	151.1 $\pm$ 36.1	237.4 $\pm$ 48.2	281.0 $\pm$ 32.7	287.0 $\pm$ 44.6	259.8 $\pm$ 40.4	231.0 $\pm$ 11.6	215.6 $\pm$ 53.9	1,130.4 $\pm$ 165.8
Group 5	124.5 $\pm$ 21.8	225.0 $\pm$ 26.0	245.8 $\pm$ 50.3	212.3 $\pm$ 56.7	231.0 $\pm$ 61.4	184.0 $\pm$ 49.7	223.7 $\pm$ 105.5	1,068.3 $\pm$ 292.0

Basal PG は G 4>G 5>G 3>G 2 (>) G 1 (>) GC
であった。

2. 血清 insulin (血清 IRI)

各群の O-GTT による血清 IRI 反応を Fig. 2 およ

び Table 4 に示した。

1) 7~11 歳

血清 IRI 曲線を比較すると G 2 (>) G 3 (>) G 1>
GC であり, G 1 と GC との間のみ有意差を認めた ($p<$
0.001)。

Fig. 2 Serum IRI responses during O-GTT in controls (GC), obese (G 1~G 3) and NIDDM (G 4, G 5) subjects (mean $\pm$ SE).

A ; 7~11 yrs., B ; 12~16 yrs.

Table 4 Serum IRI values during O-GTT in controls (GC), obese (G 1~G 3) and NIDDM (G 4, G 5) subjects (mean±SD).
(A ; 7~11 yrs.)

Groups	Serum IRI ($\mu\text{U/ml}$) Time (min) after oral administration of glucose							
	0	30	60	90	120	150	180	ΣIRI
Control	11.0±7.5	39.8±19.2	32.7±18.6	—	24.5±14.2	—	14.4±11.2	122.0±38.9
Group 1	20.0±10.2	123.2±63.0	93.8±55.4	75.4±55.7	79.9±49.1	61.6±37.5	56.1±60.6	373.9±183.9
Group 2	22.3±12.8	122.5±75.4	112.8±50.9	110.1±69.9	124.7±91.8	112.4±100.9	93.1±62.0	475.3±235.2
Group 3	29.7±18.9	117.0±57.7	89.7±66.5	106.5±96.9	97.3±40.2	73.5±55.9	89.3±42.4	423.0±205.6
(Group 1~3)	20.9±11.3	122.8±66.4	99.4±54.6	85.1±61.5	93.7±67.5	74.9±63.7	68.0±62.7	405.7±204.9

(B ; 12~16 yrs.)

Groups	Serum IRI ($\mu\text{U/ml}$) Time (min) after oral administration of glucose							
	0	30	60	90	120	150	180	ΣIRI
Control	10.3±6.4	49.1±24.6	42.5±23.3	—	42.3±25.4	—	25.9±16.9	171.2±66.1
Group 1	23.3±10.2	121.0±63.3	101.6±50.4	94.0±49.4	88.9±48.0	90.2±61.0	65.8±48.4	400.5±166.1
Group 2	27.5±19.8	131.6±76.3	140.8±91.2	128.8±82.7	145.3±78.3	125.0±90.6	116.4±60.8	561.7±247.8
Group 3	29.4±12.1	111.2±38.7	140.6±54.5	170.8±47.5	171.3±74.5	163.8±93.3	165.5±77.2	618.0±199.1
(Group 1~3)	25.1±13.9	123.2±65.5	116.6±67.6	108.5±63.6	112.9±67.9	104.6±74.7	89.6±63.9	467.4±213.0
Group 4	27.4±13.2	45.3±22.6	64.5±38.7	71.0±40.0	64.0±32.8	66.5±37.5	53.0±32.4	244.3±140.7
Group 5	8.5±4.4	26.3±5.9	30.3±12.6	19.0±8.2	23.8±14.1	24.3±15.1	26.3±18.0	116.0±51.2

ΣIRI も同様の順番を示し, G 1 と GC との間のみ有意差を認めた. G 1~G 3 の平均は GC の 3.3 倍の値を示した.

Basal IRI は G 3 (>) G 2 (>) G 1>GC であった.

G 1~G 3 の ΣIRI は basal IRI と高い相関を示した ($r=0.709$, $p<0.001$).

2) 12~16 歳

血清 IRI 曲線を比較すると G 3 (>) G 2>G 1>G 4>GC>G 5 であり, G 3 と G 2 との間以外はすべて有意差を認めた ($p<0.001$).

ΣIRI も同様の順番を示し, G 3 と G 2 との間以外は有意差を認めた. G 1~G 3 の平均, G 4, G 5 は各々 GC の 2.7 倍, 1.4 倍, 2/3 の値を示した.

Basal IRI は G 3 (>) G 2 (>) G 4 (>) G 1>GC (>) G 5 であった.

G 1~G 3 の ΣIRI は basal IRI と有意の相関を示した ($r=0.495$, $p<0.001$).

3. 血清 C-peptide (血清 CPR)

各群の O-GTT による血清 CPR 反応を Fig. 3 およ

Fig. 3 Serum CPR responses during O-GTT in controls (GC), obese (G 1~G 3) and NIDDM (G 4, G 5) subjects (mean±SE).

A ; 7~11 yrs., B ; 12~16 yrs.

び Table 5 に示した。

1) 7~11 歳

血清 CPR 曲線を比較すると G3(>)G2>G1>GC
であり、G3 と G2 との間以外は有意差を認めた (p<

0.001)。

ΣCPR も同様の順番を示し、G3 と G2 との間以外
はすべて有意差を認めた。G1~G3 の平均は GC の
1.5 倍であった。

Table 5 Serum CPR values during O-GTT in controls (GC), obese (G1~G3) and NIDDM (G4, G5) subjects (mean±SD).
(A : 7~11 yrs.)

Groups	Serum CPR (ng/ml) Time (min) after oral administration of glucose							
	0	30	60	90	120	150	180	ΣCPR
Control	1.5±0.2	5.0±1.3	5.1±0.9	—	4.5±1.1	—	2.6±0.8	18.9±4.5
Group 1	2.0±0.8	6.7±2.9	6.6±2.6	6.1±2.6	6.1±2.7	5.4±2.3	4.6±2.1	26.3±8.6
Group 2	2.2±0.8	6.6±2.2	7.6±3.2	6.7±2.7	7.3±2.9	7.1±2.8	6.2±2.3	29.7±9.9
Group 3	2.8±1.2	7.8±1.7	6.8±2.0	7.1±3.8	8.4±1.0	6.4±2.8	6.8±1.2	32.6±6.7
(Group 1~3)	2.1±0.8	6.7±2.7	6.9±2.8	6.3±2.6	6.5±2.8	5.9±2.5	5.2±2.3	27.5±9.1

(B : 12~16 yrs.)

Groups	Serum CPR (ng/ml) Time (min) after oral administration of glucose							
	0	30	60	90	120	150	180	ΣCPR
Control	2.0±0.4	6.1±1.6	6.9±1.7	—	6.8±1.7	—	4.8±1.6	26.9± 7.4
Group 1	2.3±1.1	7.1±2.6	7.2±2.3	7.3±2.3	7.0±2.7	7.1±2.9	5.7±2.5	29.4± 9.0
Group 2	2.5±1.2	7.5±3.6	8.6±3.8	8.8±3.1	8.7±4.0	8.2±2.7	8.0±2.6	35.2±11.5
Group 3	2.4±0.8	6.7±1.6	7.9±2.0	10.6±2.2	9.3±3.4	11.0±3.9	9.0±2.5	35.3± 9.3
(Group 1~3)	2.4±1.1	7.2±2.9	7.7±2.9	7.9±2.7	7.7±3.3	7.7±3.0	6.7±2.8	31.6±10.2
Group 4	3.0±1.0	4.4±1.2	5.9±2.1	6.9±1.7	6.7±2.1	7.0±2.5	5.9±2.1	25.9± 8.0
Group 5	1.7±0.1	4.0±0.9	4.7±1.6	4.9±1.5	4.7±2.0	4.8±2.8	4.7±2.2	20.0± 7.3

Fig. 4 Serum CPR/IRI molar ratio during O-GTT in controls (GC), obese (G1~G3) and NIDDM (G4, G5) subjects (mean±SE).
A : 7~11 yrs., B : 12~16 yrs.

Basal CPR は G 3 (>) G 2 (>) G 1 (>) GC であった。

G 1~G 3 の Σ CPR は basal CPR と高い相関を示した ($r=0.758$, $p<0.001$)。

2) 12~16 歳

血清 CPR 曲線を比較すると G 3 (>) G 2 > G 1 > GC (>) G 4 > G 5 であり, G 3 と G 2 との間および GC と G 4 との間以外はすべて有意差を認めた ($p<0.02$)。

Σ CPR も同様の順番を示し, G 3 と G 2 との間および GC と G 4 との間以外は有意差を認めた。G 1~G 3 の平均値は GC の 1.2 倍であり, G 5 は GC の約 3/4 の値を示した。

Basal CPR は G 4 (>) G 2 (>) G 3 (>) G 1 (>) GC (>) G 5 であった。

G 1~G 3 の Σ CPR は basal CPR と高い相関を示した ($r=0.637$, $p<0.001$)。

4. CPR/IRI molar ratio (C/I ratio)

各群の O-GTT による C/I ratio の推移を Fig. 4 および Table 6 に示した。

1) 7~11 歳

曲線を比較すると GC > G 3 (>) G 1 (>) G 2 であり, GC と G 3 との間のみ有意差を認めた ($p<0.001$)。

Σ CPR/ Σ IRI molar ratio (Σ C/I ratio) も同様の順番を示し, GC と G 3 との間のみ有意差を認めた。GC は G 1~G 3 の平均の 2.0 倍であった。

Basal CPR/basal IRI molar ratio (basal C/I ratio) は GC > G 2 = G 1 (>) G 3 であった。

G 1~G 3 の Σ C/I ratio は basal C/I ratio と高い相関を示した ($r=0.745$, $p<0.001$)。

2) 12~16 歳

曲線を比較すると G 5 > GC > G 4 > G 1 > G 2 (>) G 3 であり, G 2 と G 3 との間以外はすべて有意差を認めた ($p<0.005$)。

Σ C/I ratio も同様の順番を示し, G 1 と G 2 との間および G 2 と G 3 との間以外は有意差を認めた。GC は G 1~G 3 の平均, G 4 の各々 2.3 倍, 1.2 倍であり, 逆に G 5 は GC の 1.2 倍高値を示した。

Basal C/I ratio は G 5 > GC > G 4 > G 2 (>) G 1 (>) G 3 であった。

G 1~G 3 の Σ C/I ratio は basal C/I ratio と高い相関を示した ($r=0.638$, $p<0.001$)。

5. %IBW との相関

G 1~G 3 の Σ C/I ratio および Σ CPR はいずれも肥満度と相関を認めなかった。

Table 6 Serum CPR/IRI molar ratio during O-GTT in controls (GC), obese (G 1~G 3) and NIDDM (G 4, G 5) subjects (mean $\pm$ SD).

(A : 7~11 yrs.)

Groups	CPR/IRI molar ratio Time (min) after oral administration of glucose							Σ C/I ratio
	0	30	60	90	120	150	180	
Control	7.1 $\pm$ 1.4	6.5 $\pm$ 3.5	8.1 $\pm$ 2.5	—	9.6 $\pm$ 4.0	—	9.4 $\pm$ 3.7	8.1 $\pm$ 3.0
Group 1	6.1 $\pm$ 2.2	3.3 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 1.3	4.9 $\pm$ 1.7	4.9 $\pm$ 2.1	5.5 $\pm$ 2.3	5.8 $\pm$ 2.6	4.1 $\pm$ 1.0
Group 2	6.1 $\pm$ 2.9	3.4 $\pm$ 2.0	4.0 $\pm$ 1.7	4.1 $\pm$ 1.9	4.0 $\pm$ 2.1	4.1 $\pm$ 1.7	5.2 $\pm$ 3.6	3.9 $\pm$ 1.9
Group 3	5.8 $\pm$ 2.0	3.8 $\pm$ 1.0	6.0 $\pm$ 4.4	4.5 $\pm$ 2.2	4.9 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 2.0	4.6 $\pm$ 1.9	4.4 $\pm$ 1.3
(Group 1~3)	6.1 $\pm$ 2.4	3.3 $\pm$ 1.4	4.2 $\pm$ 1.6	4.7 $\pm$ 1.8	4.6 $\pm$ 2.1	5.1 $\pm$ 2.2	5.6 $\pm$ 2.9	4.1 $\pm$ 1.4

(B : 12~16 yrs.)

Groups	CPR/IRI molar ratio Time (min) after oral administration of glucose							Σ C/I ratio
	0	30	60	90	120	150	180	
Control	10.1 $\pm$ 3.3	6.5 $\pm$ 3.4	8.4 $\pm$ 3.8	—	8.4 $\pm$ 3.5	—	9.6 $\pm$ 4.9	8.6 $\pm$ 3.8
Group 1	5.5 $\pm$ 1.9	3.3 $\pm$ 1.1	4.2 $\pm$ 1.7	4.6 $\pm$ 1.5	4.4 $\pm$ 1.7	5.0 $\pm$ 2.0	5.5 $\pm$ 2.8	4.1 $\pm$ 1.2
Group 2	5.6 $\pm$ 2.7	3.1 $\pm$ 1.4	3.6 $\pm$ 1.8	4.4 $\pm$ 2.3	3.5 $\pm$ 1.5	4.8 $\pm$ 3.7	4.4 $\pm$ 3.0	3.5 $\pm$ 1.4
Group 3	5.2 $\pm$ 2.6	3.1 $\pm$ 1.3	3.4 $\pm$ 1.6	3.4 $\pm$ 1.1	3.3 $\pm$ 1.8	4.0 $\pm$ 1.8	3.3 $\pm$ 2.1	3.3 $\pm$ 1.6
(Group 1~3)	5.5 $\pm$ 2.2	3.2 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 1.8	4.5 $\pm$ 1.8	4.1 $\pm$ 1.7	4.8 $\pm$ 2.5	5.0 $\pm$ 2.9	3.8 $\pm$ 1.3
Group 4	7.7 $\pm$ 2.3	5.6 $\pm$ 1.9	6.3 $\pm$ 3.1	7.3 $\pm$ 3.0	6.7 $\pm$ 1.3	5.8 $\pm$ 1.3	7.5 $\pm$ 3.0	7.0 $\pm$ 2.5
Group 5	13.3 $\pm$ 7.6	8.2 $\pm$ 2.7	9.0 $\pm$ 3.5	14.4 $\pm$ 3.3	11.5 $\pm$ 3.7	12.1 $\pm$ 5.5	12.1 $\pm$ 6.3	10.4 $\pm$ 3.8

考 案

膵臓の proinsulin が膵 β 細胞内で分解すると, insulin と C-peptide は等モルで血中に分泌される^{25,26)}. 分泌された insulin は肝臓でその 50~70% が取り除かれる^{25,27)} のに対し, C-peptide は全く取り除かれない²⁸⁾ ため, 末梢血中での IRI と CPR の molar ratio は後者が 5~15 倍高くなる. したがって血中の C-peptide 濃度は間接的に insulin の分泌量を反映し²⁷⁾, insulin の C-peptide に対する比は insulin の肝での取り込みを反映するとされている^{5,26,29)}.

Faber ら³¹⁾ は, C-peptide の代謝率 (metabolic clearance rate, 以下 MCR) は生理学的変化および血中 CPR 濃度の変化の影響を受けないことを示した. 他にも成人で同様の報告がみられ^{30~32)}, C-peptide の MCR は 3.7~5.2 ml/kg/min とされている.

Eaton ら³³⁾ は, C-peptide を intravascular と extravascular の 2 成分に分けて (two compartment model, 以下 TCM) C-peptide の血中濃度より C-peptide 分泌率を出す計算式を案出し, 絶食, insulin 静注および 100 g O-GTT 後の C-peptide 分泌率は血中 CPR 濃度とほぼ平行した増減を示すことを明らかにした. 膵より分泌された C-peptide は毎分約 15% が plasma pool から消失するとされており, このことから末梢血中 CPR 濃度で insuline 分泌を判断すると過小評価することになると言われている^{34,35)}. しかし, 上記 Eaton らの成績から, 今回の O-GTT における血中 CPR 濃度は間接的に insulin 分泌量を反映していると考えられる.

Hyperinsulinemia と肝の insulin clearance との関係は, 最初, 肝疾患患者で報告された. Johnston ら³⁶⁾ は, 肝硬変患者にみられる hyperinsulinemia は, 肝での insulin clearance の減少によることを示した. その後, insulin は主として肝臓で代謝されるのに対し, C-peptide はほとんど腎臓で代謝されることから, C/I ratio が肝疾患患者では減少し腎疾患患者では増加するとの報告が相次いだ^{37~39)}.

1. 学童および思春期肥満児の insulin 分泌と clearance について

肥満者に hyperinsulinemia が高率に存在し, その原因は当初 insulin 分泌が増加するためと想定されていた^{1,2)}. しかし, 前述の C/I ratio の概念が導入され, 肥満者にみられる hyperinsulinemia の原因は, 単に

insulin 分泌の亢進のみならず, clearance の低下が関与しているのではないかと疑いが持たれてきた.

インスリンが血糖の上昇により刺激分泌されることは良く知られている. われわれは肥満児の O-GTT で血糖およびインスリンの反応が, それぞれ症例により様々であることに着目し, 肥満児のインスリン代謝について検討する際には, 血糖曲線で分類し分析することがより正確な方法であろうと考えた. そこで厚生省小児糖尿病研究班判定基準¹⁷⁾ に基き, O-GTT の血糖曲線を正常型, 境界型および糖尿病型に分類し, 検討を加えた.

その結果, 血清 IRI 曲線は, 学童 (A 群), 思春期肥満児 (B 群) とともに, 血糖曲線糖尿病型群および境界型群が, その両者間に有意差はなしで最も高く, ついで正常型群であり, 正常型群も非肥満健常児群に比べ有意に高値を示し, 明らかに hyperinsulinemia が存在した. 肥満児全体の Σ IRI の平均は control 群に比べ, A 群で 3.3 倍, B 群で 2.7 倍高値を示した.

Basal IRI は各肥満群間では有意差を認めなかったが, 肥満児全体の平均は control 群に比べ A 群で 1.9 倍, B 群で 2.4 倍高値を示した.

Insulin 分泌量を表す血清 CPR 曲線も, A, B 両群とも糖尿病型群と境界型群が, その両者間に有意差はなしで最も高く, ついで正常型群であり, 正常型群も control 群に比べ有意に高値を示した. つまり肥満児では, たとえ血糖曲線が正常でも確かに insulin 分泌は増加している. しかし, control 群に比べ, Σ CPR からみると, その増加率は正常型群で A 群 1.4 倍, B 群 1.1 倍, 境界型群および糖尿病型群で A 群 1.6 倍, B 群 1.3 倍, 肥満児全体の平均で A 群 1.5 倍, B 群 1.2 倍に過ぎない. また, 糖尿病型群の肥満児では control 群に比べ, 血清 CPR 曲線は遅延型の反応を示した.

Basal CPR は A, B 両群とも, 各肥満群間で明らかな差はなく, 肥満児全体の平均は control 群に比べ, A 群で 1.4 倍, B 群で 1.2 倍高値を示したが有意差は認めなかった.

Insulin の total body MCR (以下 tMCRI) は hepatic MCR (以下 hMCRI) と peripheral MCR (以下 pMCRI) との和であるが, pMCRI は肥満者と非肥満者で差がないことが報告されている^{6,7)}. なおかつ, C-peptide の clearance は肥満者でもほぼ一定であることから, 肥満者でも C/I ratio は hMCRI を反映すると考えられる.

今回, 肥満児の C/I ratio 曲線は, 低い順に A 群;

境界型群, 正常型群, 糖尿病型群, B 群; 糖尿病型群, 境界型群, 正常型群であり, 両年齢群で順序は異なるが, 各肥満児群のいずれもが control 群に比べ有意に低かった。ΣC/I ratio からみて, control 群は糖尿病型群の A 群 1.8 倍, B 群 2.6 倍, 境界型群の A 群 2.1 倍, B 群 2.5 倍, 正常型群の A 群 2.0 倍, B 群 2.1 倍, 肥満児全体の平均の A 群 2.0 倍, B 群 2.3 倍であった。

Basal C/I ratio は, 各肥満群間では有意差を認めなかったが, control 群は肥満児全体の平均より A 群で 1.2 倍, B 群で 1.8 倍高値を示した。

以上, control 群に対する肥満児群の ΣCPR の増加率に比べ ΣC/I ratio の減少率の方がより顕著であることから, 学童および思春期肥満児にみられる hyperinsulinemia の主たる原因は, 肝での insulin clearance の減少によると考えられた。

肥満児にみられる hyperinsulinemia の原因については, これまでいくつかの報告があるが, いまだ一定の見解は得られていない。

Savage ら⁶⁾は, 肥満者の hyperinsulinemia は肝での insulin clearance の減少よりも膵からの insulin 過分泌によると述べており, 他にも同様の報告がみられる^{6,7)}。

一方, Faber ら⁸⁾は, 肥満者では糖負荷後に C/I ratio が有意に減少すると初めて報告したが, 空腹時の hyperinsulinemia の原因は insulin 分泌の増加のみによるとしている。われわれの結果では両年齢群で多少の差はあるが, 肥満群で basal CPR の増加と basal C/I ratio の減少がみられ, 空腹時の hyperinsulinemia も insulin 分泌の増加と肝での clearance の減少の両者によると考えた。

Meistas ら⁹⁾は, 肥満でみられる hyperinsulinemia の原因の 75% は insulin clearance の減少によるとしている。この結果は, 方法は異なるが, われわれの結果に最も近い値である。しかし, 彼らも空腹時の C/I ratio は両群で差がなかったとしており, 前述のごとく, われわれの結果とは異なる。

近年, Polonsky ら¹⁰⁾は, TCM を用いて, 空腹時および食後に見られる肥満者の hyperinsulinemia の本態は insulin の過分泌であり, basal IRI が $11 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上の肥満者のみ肝での insulin clearance が減少していたと述べている。われわれの結果では, 各肥満児群の basal IRI は control 群に比べて押しなべて高く, そのほとんどが $11 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上であり, control 群の

平均も $10.3 \mu\text{U}/\text{ml}$ であったため, $11 \mu\text{U}/\text{ml}$ を境とした比較検討はできなかったが, control 群の mean basal IRI + 2 SD (A 群; 26.0, B 群; $23.1 \mu\text{U}/\text{ml}$) を normoinsulinemic として検討を加えた。その結果, normoinsulinemic を示す肥満児全体の平均 ΣCPR は A 群; $25.9 \text{ ng}/\text{ml}$, B 群; $28.0 \text{ ng}/\text{ml}$ で control 群の A 群は 1.37 倍, B 群は 1.04 倍にすぎず, ΣC/I ratio は A 群; 4.36, B 群; 4.16 で control 群の方が A 群より 1.9 倍, B 群より 2.1 倍有意に高く, 肥満児では normoinsulinemic であっても, hyperinsulinemic の状態と同様に, 肝での insulin clearance が減少していると推定された。

最近, Asano ら⁴⁰⁾は, O-GTT における肥満者の hyperinsulinemia は, insulin 分泌の増加よりも肝での clearance の減少によるとの, われわれと同じ結果を発表している。

肥満者で肝での insulin clearance が減少する原因について, 肝の insulin が一定濃度を越えると, 肝における insulin の取り込みは飽和状態となり, 減少するとの意見がある。Artenisio ら⁴¹⁾は, 耐糖能正常の肥満成人の O-GTT において, 血中 CPR の basal からの反応が $6 \text{ ng}/\text{ml}$ を境として hyperinsulinemic と normoinsulinemic に分けると, C/I ratio は前者が有意に低値を示し, 後者は健常成人と差がなかったと述べている。われわれの結果では, 糖尿病型群と境界型群が $6 \text{ ng}/\text{ml}$ 以上の反応を示したが, それ以下の反応である正常型群でも C/I ratio は control 群より有意に低値を示した。また, Lockwood ら⁴²⁾は, insulin clearance の減少は肝での insulin receptor の数が減少するためではないかと述べている。

C/I ratio は control 群を含めすべての群で糖負荷後 30 分で最低値を示した。このことは糖負荷による急速な代謝の変化に対応する初期反応状態であっても, 膵での insulin 分泌の増加とともに肝での insulin clearance も減少することを示している。これは肝での insulin clearance は食後減少するとするこれまでの報告と一致する^{3,5,26)}。

2. 思春期 NIDDM 患児の insulin 分泌と clearance について

次に肥満の進行と密接な関係にある肥満 NIDDM, さらに肥満とは無関係な非肥満 NIDDM 患児における insulin 代謝を比較検討した。

NIDDM 群の PG は, 肥満 NIDDM 群の方が非肥満

NIDDM 群より有意に高値を示した。

血清 IRI 値は、非肥満 NIDDM 群では control 群に比べ有意に低く、肥満 NIDDM 群では単純肥満児群よりは有意に低いものの、control 群に比べ有意に高かった。ΣIRI は、非肥満 NIDDM 群では control 群の方が 1.5 倍高かったが、逆に肥満 NIDDM 群では control 群の 1.4 倍高値を示した。つまり肥満 NIDDM 群では、NIDDM であるにもかかわらず依然としてある程度の hyperinsulinemia が存在することを示している。

Basal IRI 値は、非肥満 NIDDM 群では control 群よりやや低値を示したが有意差を認めず、肥満 NIDDM 群では単純肥満児群とは有意差を認めなかったが、control 群より 2.7 倍高かった。

血清 CPR 曲線は、非肥満 NIDDM 群では control 群より有意に低値を示したが、肥満 NIDDM 群では遅延反応を示すものの control 群とほとんど差を認めなかった。ΣCPR 値でみると、control 群は非肥満 NIDDM 群の 1.3 倍であった。

Basal CPR 値は、非肥満 NIDDM 群では control 群と有意差を認めず、肥満 NIDDM 群では単純肥満児群とは有意差がなかったが、control 群より 1.5 倍高値を示した。

一方、C/I ratio は、非肥満 NIDDM 群では control 群より有意に高値を示し、肥満 NIDDM 群では非肥満 NIDDM 群と単純肥満児群のほぼ中間の値を示し、control 群より有意に低値を示した。ΣC/I ratio からみると、非肥満 NIDDM 群は control 群に比べ 1.2 倍、単純肥満児群に比べ 2.7 倍高く、肥満 NIDDM 群では、control 群の方が 1.2 倍高く、単純肥満児群より 1.8 倍高値を示した。

Basal C/I ratio も同様の傾向を示し、非肥満 NIDDM 群は control 群より 1.3 倍、単純肥満児群より 2.4 倍高く、肥満 NIDDM 群では control 群の方が 1.3 倍高く、単純肥満児群より 1.4 倍高値を示した。

これまでに NIDDM 患者の insulin 代謝動態につき、成人でいくつかの報告があるが、これも肥満と同じく、意見の一致を見ていない。

Heding ら²⁹⁾は、非肥満健常成人と NIDDM との C/I ratio を比較し両者に差がなかったと述べているが、彼らの NIDDM 患者には肥満と非肥満が混在していることが、われわれの結果と異なった理由であると思われる。

しかし、松田²³⁾は、非肥満未治療 NIDDM 患者の

O-GTT で、IRI, CPR とともに control 群に比べ低値を示すが、C/I ratio には変化がなかったと、われわれの結果と異なる報告をしている。

一方、Kajinuma ら³⁷⁾は、control 群に比べ非肥満 NIDDM 群の C/I ratio は空腹時では差を認めないが、O-GTT 負荷後では有意に高いことを報告している。

今回のわれわれの結果では、非肥満 NIDDM 群の血清 CPR 値は control 群に比べ約 3/4 に減少しているが、C/I ratio は逆に増加している。つまり思春期非肥満 NIDDM 群では、膵での insulin 分泌不全とともに肝での insulin clearance の増加が存在すると考えられた。思春期肥満 NIDDM 群では肥満と NIDDM の病態が相殺されて単純肥満児群と非肥満 NIDDM 群との中間型を取り、結果として血清 CPR 値は control 群とほぼ同じ値を示し、C/I ratio は control 群よりやや低値を示したものと思われる。

なお、今回、単純肥満児群の耐糖能の分類には厚生省小児糖尿病研究班判定基準¹⁷⁾を用い、NIDDM の判定には WHO の基準¹⁹⁾を用いた。単純肥満児群の糖尿病型群および境界型群のほとんどは、WHO 基準の impaired glucose tolerance (IGT) に含まれると思われるが、上述のごとく、糖尿病型群および境界型群は、WHO 基準の NIDDM 群とは、明らかに異なる insulin 動態を示した。このことは小児肥満 NIDDM の病態解析にあたり、非肥満 NIDDM との選別の必要性はもちろんのこと、厚生省小児判定基準の糖尿病型肥満とも区別して観察する必要性を明らかに示しており、注目すべき結果が得られたと考えている。

O-GTT に際し血清 IRI と CPR の両者を同時に測定することは一般に行われていない。

今回の結果からみて、両者の同時測定は重要であり、また ΣC/I ratio および ΣCPR が各々 basal C/I ratio および basal CPR と相関することより、O-GTT の全ポイントの測定が無理な場合でも、少なくとも基礎値または任意の一点でも血清 IRI と CPR を同時に測定することは、insulin の分泌と代謝を考える上で意味のあることと思われる。

結 論

学童 (7~11 歳) と思春期 (12~16 歳) の健康非肥満小児、単純肥満児 (血糖曲線正常型、境界型、糖尿病型に分類)、肥満 NIDDM および非肥満 NIDDM 患児、計 375 名の O-GTT の結果を分析し、以下の結論を

得た。

1) 学童および思春期肥満児の血清 IRI 曲線は、血糖曲線正常型群も含め、control 群に比べて有意に高値を示し、明らかな hyperinsulinemia が存在した。

2) Control 群に対する肥満児群の ΣCPR 増加率に比べ、 $\Sigma\text{CPR}/\Sigma\text{IRI}$ molar ratio の減少率の方がより顕著であることから、学童および思春期肥満児にみられる hyperinsulinemia の原因は、主として肝での insulin clearance の減少によると思われる。

3) 思春期非肥満 NIDDM 群では、control 群と比べ ΣCPR は有意に低く、 $\Sigma\text{CPR}/\text{IRI}$ molar ratio は有意に高いことから、肝での insulin 分泌不全とともに肝での insulin clearance の増加が存在すると思われる。

4) 思春期肥満 NIDDM 群の ΣCPR および $\Sigma\text{CPR}/\Sigma\text{IRI}$ molar ratio は、単純肥満児群と非肥満 NIDDM 群との中間の値を示した。

5) O-GTT を施行する際、血清 CPR および IRI の同時測定は insulin の分泌と代謝を考える上で重要であり、少なくとも基礎値または任意の一点でも同時に測定することが望まれる。

稿を終えるに当たり、ご校閲を賜りました当教室平山恒夫教授に深謝申し上げます。

本論文の一部は第 24 回日本小児内分泌学会 (1990 年 10 月) および第 94 回日本小児科学会 (1991 年 4 月) において発表した。

文 献

- 1) Karam, J.H., Grodsky, G.M. and Forsham, P.H.: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes*, 12, 197~204, 1963.
- 2) Perley, M. and Kipnis, D.M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and normal subjects. *Diabetes*, 15, 867~874, 1966.
- 3) Faber, O.K., Hagen, C., Binder, C., Markussen, J., Naithani, V.K., Blix, P.M., Kuzuya, H., Horwitz, D.L., Rubenstein, A.H. and Rossing, N.: Kinetics of human connecting peptide in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, 62, 197~203, 1978.
- 4) Faber, O.K., Christensen, K., Kehlet, H., Madsbad, S. and Binder, C.: Decreased insulin removal contributes to hyperinsulinemia in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53, 618~621, 1981.
- 5) Savage, P.J., Flock, E.V., Mako, M.E., Blix, P.M., Rubenstein, A.H. and Bennett, P.H.: C-peptide and insulin secretion in Pima Indians and Caucasians; Constant fractional hepatic extraction over a wide range of insulin concentrations and in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48, 594~598, 1979.
- 6) McGuire, E.A., Tobin, J.D., Berman, M. and Andres, R.: Kinetics of native insulin in diabetic, obese, and aged men. *Diabetes*, 28, 110~120, 1979.
- 7) Elahi, D., Nagulesparan, M., Hershecopf, R.J., Muller, D.C., Tobin, J.D., Blix, P.M., Rubenstein, A.H., Unger, R.H. and Andres, R.: Feedback inhibition of insulin secretion by insulin; Relation to the hyperinsulinemia of obesity. *N. Engl. J. Med.*, 306, 1196~1202, 1982.
- 8) Meistas, M.T., Margolis, S. and Kowarski, A.A.: Hyperinsulinemia of obesity is due to decreased clearance of insulin. *Am. J. Physiol.*, 245, E155~E159, 1983.
- 9) Rossell, R., Gomis, R., Casamitjana, R., Segura, R., Vilar-dell, E. and Rivera, F.: Reduced hepatic insulin extraction in obesity; Relationship with plasma insulin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56, 608~611, 1983.
- 10) Polonsky, K.S., Given, B.D., Hirsch, L., Shapiro, E.T., Tillil, H., Beebe, C., Galloway, J.A., Frank, B.H., Karison, T. and Van Cauter, E.: Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J. Clin. Invest.*, 81, 435~441, 1988.
- 11) Ritzl, F. and Tislar, U.: The plasma clearance rate of ^{131}I -insulin in diabetic and obese patients and healthy persons. *Nucl. Med. Commun.*, 9, 417~422, 1988.
- 12) Roust, L.R., Stesin, M., Go, V.L., O'Brien, P.C., Rizza, R.A. and Service, F.J.: Role of gastric inhibitory polypeptide in postprandial hyperinsulinemia of obesity. *Am. J. Physiol.*, 254, 767~774, 1988.
- 13) Jimenez, J., Zuniga, G.S., Zinman, B. and Angel, A.: Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics; Sequential changes in insulin production, clearance, and sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64, 661~668, 1987.
- 14) Cohen, P., Barzilai, N., Barzilai, D. and Karnieli, E.: Correlation between insulin clearance and insulin responsiveness; Studies in normal, obese, hyperthyroid, and Cushing's syndrome patients. *Metabolism*, 35, 744~749, 1986.
- 15) Karnieli, E., Cohen, P., Barzilai, N., Ish, S.Z., Armoni, M., Rafaelov, R. and Barzilai, D.: Insulin resistance in Cushing's syndrome. *Horm. Metab. Res.*, 17, 518~521, 1985.
- 16) Knip, M., Lautala, P. and Puukka, R.: Reduced insulin removal and erythrocyte insulin binding in obese children. *Eur. J. Pediatr.*, 148, 233~237, 1988.
- 17) 日比逸郎, 一色 玄, 江木晋三, 北川照男, 高田五郎, 田苗綾子, 武田 倬, 土屋 裕, 手代木正, 松浦信夫, 丸山 博, 三木英司, 三村悟郎, 渡辺紀明, 真野敏明: 小児糖尿病の診断と経口ブドウ糖負荷試験の標準化. *日医誌*, 83, 1499~1502, 1979.
- 18) 村田光範, 山崎公恵, 伊谷昭幸, 稲葉美佐子: 5 歳から 17 歳までの年齢別身長別標準体重について. *小児保健研*, 39, 93~96, 1980.
- 19) Diabetes Mellitus, Report of a WHO Study Group: Technical Report Series 727, WHO, Geneva, 1985.
- 20) 峰田喬臣: 小児の経口ブドウ糖試験における血糖, インスリンおよび C-ペプチド動態に関する研究. *日医大誌*, 45, 52~65, 1978.
- 21) 茂手木皓喜: 血糖, 尿糖の測定法. *小児内科*, 10, 1673~1680, 1978.
- 22) 野村武則, 小田桐玲子, 明石弘子, 出村黎子, 出村 博: 固相抗体ビーズ法を用いた Insulin RIA Kit II の基礎的検討

- および臨床の応用. 医学と薬学, 9, 225~233, 1983.
- 23) 松田文子: 血中 C-ペプチド. 日本臨床 (夏期臨時増刊号), 44, 150~158, 1986.
- 24) 米澤勝衛, 佐々木義之, 今西 茂, 藤井宏一: 生物統計学, p. 46~118, 朝倉書店, 東京, 1990.
- 25) Field, J.B.; Extraction of insulin by liver. *Ann. Rev. Med.*, 24, 309~314, 1973.
- 26) 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, 1278~1283, 1975.
- 27) Blackard, W.G. and Nelson, N.C.; Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion. *Diabetes*, 19, 302~306, 1970.
- 28) Stoll, R.W., Toubert, J.L., Menahan, L.A. and Williams, R. H.: Clearance of porcine insulin, proinsulin, and connecting peptide by the isolated rat liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 133, 894~896, 1970.
- 29) Heding, L.G. and Rasmussen, S.M.: Human C-peptide in normal and diabetic subjects. *Diabetologia*, 11, 201~206, 1975.
- 30) Polonsky, K.S. and Rubenstein, A.H.: Current approaches to measurement of insulin secretion. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 2, 315~329, 1986.
- 31) Polonsky, K., Frank, B., Pugh, W., Addis, A., Karrison, T., Meier, P., Tager, H. and Rubenstein, A.: The limitations to and valid use of C-peptide as a marker of the secretion of insulin. *Diabetes*, 35, 379~386, 1986.
- 32) Kruszynska, Y.T., Home, P.D., Hanning, I. and Alberti, K.G.M.M.: Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia*, 30, 16~21, 1987.
- 33) Eaton, R.P., Allen, R.C., Schade, D.S., Erickson, K.M. and Standefer, J.: Prehepatic insulin production in man; Kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51, 520~528, 1980.
- 34) Kanatsuka, A., Makino, H., Sakurada, M., Hashimoto, N., Iwaoka, H., Yamaguchi, T., Taira, M., Yoshida, S. and Yoshida, A.: First-phase insulin response to glucose in non-obese or obese subjects with glucose intolerance; Analysis by C-peptide secretion rate. *Metabolism*, 37, 878~884, 1988.
- 35) 浅野 喬, 片伯部広太郎: Glucose, glucagon および dibutyl c-AMP 静注負荷による C-peptide 分泌率の解析. *Peptide Hormones in Pancreas*, 8, 248~252, 1988.
- 36) Johnston, D.G., Alberiti, K.G.M.M., Faber, O.K., Binder, C. and Wright, R.: Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis; Diminished degradation or hypersecretion? *Lancet*, 1, 10~12, 1977.
- 37) Kajinuma, H., Kanazawa, Y., Sando, H., Hayashi, M., Kawazu, S. and Kosaka, K.: Human plasma C-peptide immunoreactivity; Its correlation with immunoreactive insulin in diabetes, and chronic liver and renal diseases. *Endocrinol. Japon*, 26, 65~73, 1979.
- 38) 遠山杏子: 慢性肝, 腎疾患における血中 CPR の動態. 長崎医学会誌, 54, 228~243, 1979.
- 39) Nygren, A., Adner, N., Sundblad, L. and Wiechel, K.: Insulin uptake by the human alcoholic cirrhotic liver. *Metabolism*, 34, 48~52, 1985.
- 40) Asano, T., Futata, T., Handa, K., Sasaki, J. and Shindo, M.: Hepatic extraction of insulin in obesity; Kinetic analysis using peripheral C-peptide and insulin responses after glucose ingestion. *Int. J. Obesity*, 14, 72 (Abstract), 1990.
- 41) Arterisio, A.C., Ragonese, F., Forte, F., Saitta, G., Campisi, R. and Consolo, F.: Insulin and C-peptide in obesity; Relationship with insulin receptors and insulin sensitivity. In: *Recent Advances in Obesity and Diabetes Research* (ed. by Melchionda, N.), p. 35~48, Raven Press, New York, 1984.
- 42) Lockwood, D.H., Hamilton, C.L. and Livingston, J.N.: The influence of obesity and diabetes in the monkey on insulin and glucagon binding to liver membranes. *Endocrinology*, 104, 76~81, 1979.

(受付: 1991年 9月25日)