

特別掲載

小児のグルカゴンおよび糖負荷における
インスリン分泌について

東京女子医科大学第二病院小児科

福田由美子・長島 杏子・星 まり・
フクダ ユミコ ナガシマ キョウコ ホシ講師 保科 清・講師 森川由紀子・
ホシナ キヨシ モリカワ ユキコ助教授 村田 光範・教授 草川 三治
ムラタ ミツノリ クサカワ サンジ

(受付 昭和52年 7月22日)

Insulin Response to Glucagon Load and Glucose Load in Children**Yumiko FUKUDA, Kyoko NAGASHIMA, Mari HOSHI, Kiyoshi HOSHINA,****Yukiko MORIKAWA, Mitsunori MURATA and Sanji KUSAKAWA**

Department of Pediatrics, The Second Hospital of Tokyo Women's Medical College

The insulin response to glucagon load (0.65 mg/square meter of body surface) and glucose load (1.75 g/kg of body weight) was investigated on younger children group (under 7 years old, n=63) and older children group (above 7 years old, n=18). The subjects were considered to be endocrinologically normal. The peak response time of insulin was 30 minutes after the glucagon load and the glucose load in both groups. The peak value of insulin was significantly lower in the younger group than in the older group, but the blood glucose curves were normal in both groups after these two stimulation for insulin. These results indicate the pattern of insulin response to glucagon and glucose loads were strongly dependent on the age.

緒 言

先天性心疾患児，特にうつ血性心不全を呈する心疾患児では，成長発育障害を伴ってくる例が多い。その原因には種々の因子が関与していると思われるが，Heit らは糖代謝の方面から，心不全の小児では経口糖負荷試験を行なつたところ，インスリン分泌能の低下と血糖値の上昇が認められ，糖代謝異常もその一因ではないかと述べている¹⁾。

私達の教室では，以前から先天性心疾患児の成長発育障害と成長ホルモン分泌能について興味を持ち，グルカゴン筋注負荷によりその検討を行なつてきたが²⁾，Heit¹⁾らの文献をみてグルカゴン筋注負荷時のインスリン分泌能の測定を行なつた。私達の成績でも心不全児のインスリン分泌能の低下は認められたが，たまたま他の症例についても行なつたところ，心不全児にかぎらず乳幼児のインスリン分泌能は，高年齢の小児に比較し低

下しているように思われた。また、Linarelli らはグルカゴン皮下注負荷試験で生後2~4日の新生児のインスリン分泌と7~12歳の小児のインスリン分泌を比較したところ³⁾、7~12歳の小児では約2倍のインスリン分泌を認めたと報告している。そこで私達も年齢によるインスリン分泌能の検討を行なうことにし、7歳未満では特にインスリン分泌が低値を示すようなので、7歳未満と7歳以上の2つのグループに分けて、グルカゴン筋注負荷時のインスリン分泌能および血糖値の比較を行なった。また Heit らと同様に経口糖負荷時のインスリン分泌能と血糖値についても2つのグループの比較を行なった。

その結果、グルカゴン負荷、経口糖負荷のいずれにおいても、7歳未満の小児のインスリン分泌は、7歳以上のものに比較し低値を示していたので、若干の考察を加え報告する。

対象と方法

対象は昭和48年9日から昭和50年3月までに当科に入院、加療した急性感染症の回復期の小児、先天性心疾患児、原発性小人症、クッシング症候群、急性腎炎、腎性糖尿の小児、および健康小児で、いずれも事情を説明し、家族の承諾を得て行なった1カ月~17歳までの100例である。

そのうち、グルカゴン負荷は、1カ月~6歳11か月までの7歳未満のグループ63例と、7~17歳までの7歳以上のグループ18例について行い、経口糖負荷は7歳未満23例、7歳以上17例について行なった。同一症例にグルカゴン負荷と経口糖負荷の両方を行なった症例は、7歳未満では12例、7歳以上では9例であった。

グルカゴン負荷は幼児以上では早朝空腹時に負荷前の採血をおこない、乳児では哺乳後6時間以上の空腹状態のあとに負荷前の採血を行なった。グルカゴン0.65 mg/m² (体表面積) を筋注負荷し、負荷後15分、30分、60分、90分、120分に採血をおこなった。

また経口糖負荷は上記のような空腹状態のあとに、グルコース1.75g/kg を経口負荷し、負荷後(15分)、30分、60分、90分、120分、180分、240分に採血を行なった。

インスリンの測定は、採血した血液を直ちに遠心分離し、血清は凍結保存し、ダイナボット社のインスリン・リアキットを用いて二抗体法による Radioimmunoassay

で行なった。血糖は glucose oxidase 法で測定した。

成績

1. グルカゴン筋注負荷時のインスリン反応

図1はピークの平均値を年齢別に記したものであるが、7歳未満では38.92 μ U/ml が最高であり、全体的に7歳以上に比較して低値を示していた。

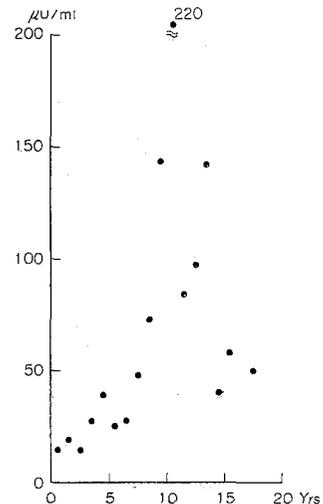


図1 各年齢におけるグルカゴン負荷時のインスリン分泌のピークの平均値

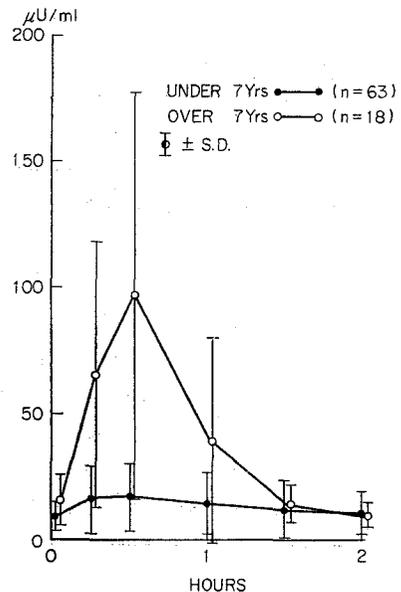


図2 グルカゴン負荷時のインスリン分泌反応

2. グルカゴン負荷時のインスリン分泌能についてみると、図2に示すように、負荷前値は7歳未満では $9.12 \pm 5.79 \mu\text{U/ml}$ で、7歳以上では $13.36 \pm 10.03 \mu\text{U/ml}$ であった。インスリン分泌のピークは両グループとも負荷後30分にあり、7歳未満では $16.50 \pm 13.43 \mu\text{U/ml}$ であり、7歳以上では $96.34 \pm 81.25 \mu\text{U/ml}$ で、両グループ間には負荷後15分、30分のインスリン分泌能で有意差が認められた。

3. 経口糖負荷時のインスリン分泌反応

図3は経口糖負荷試験におけるインスリン分泌能を比較したものであるが、負荷前値は7歳未満では $12.58 \pm 7.09 \mu\text{U/ml}$ 、7歳以上では $10.57 \pm 4.68 \mu\text{U/ml}$ であり、インスリン分泌のピークは7歳未満では、負荷後15分で $26.31 \pm 16.14 \mu\text{U/ml}$ 、7歳以上では、負荷後30分で、 $72.21 \pm 65.95 \mu\text{U/ml}$ であり、両グループ間に負荷後15分、30分、60分、120分で有意差が認められた。

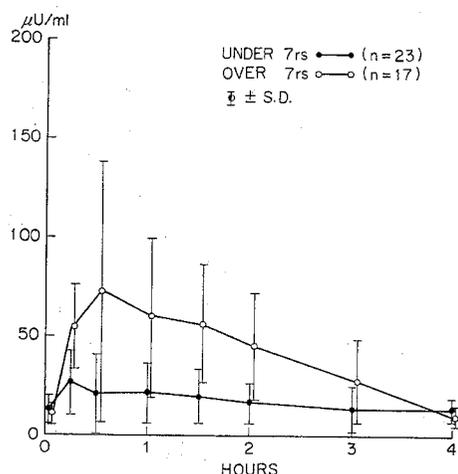


図3 経口糖負荷時のインスリン分泌反応

4. グルカゴン負荷時の血糖値

図4はグルカゴン負荷時の血糖曲線であるが、負荷前値は7歳未満では $84.0 \pm 13.0 \text{mg/dl}$ 、7歳以上では $87.0 \pm 14.9 \text{mg/dl}$ 、血糖値のピークはいずれも負荷後30分で、7歳未満では $135.9 \pm 27.9 \text{mg/dl}$ 、7歳以上では $129.6 \pm 21.4 \text{mg/dl}$ であった。両グループ間に有意差は認められなかった。

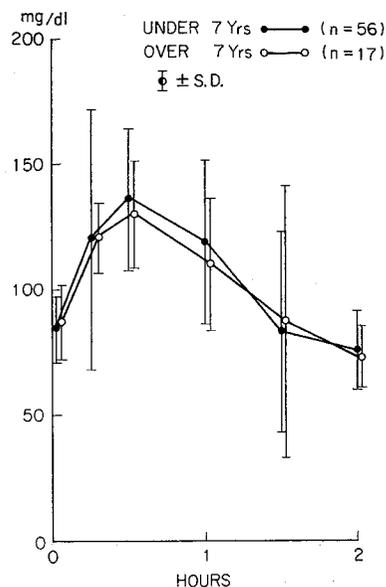


図4 グルカゴン負荷時の血糖値

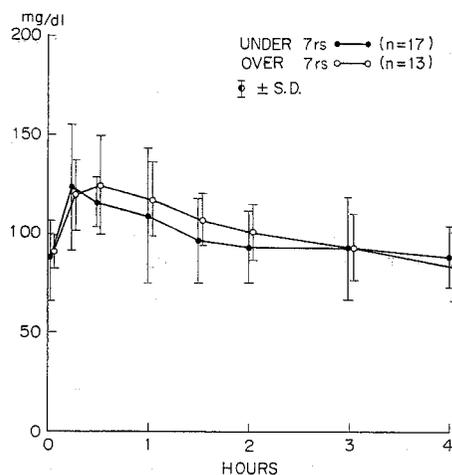


図5 経口糖負荷時の血糖値

5. 経口糖負荷時の血糖値

図5は経口糖負荷時の血糖曲線である。負荷前値は、7歳未満 $86.6 \pm 20.0 \text{mg/dl}$ 、7歳以上 $90.6 \pm 8.2 \text{mg/dl}$ 、血糖値のピークは7歳未満では、負荷後15分で $123.2 \pm 31.5 \text{mg/dl}$ であり、7歳以上では負荷後30分で $124.1 \pm 24.7 \text{mg/dl}$ であった。ピークの出現が7歳以上の方が遅れている他は両グループ間に有意差は認められなかった。

表1 グルカゴン負荷時のインスリン分泌
—心不全中と心不全回復後との比較—

No.	Sex	Age	C.H.D.	With C.H.F.						Without C.H.F.					
				0	15	30	60	90	120 min	0	15	30	60	90	120 min
1	M	1 Y	ECD	10.8	12.5	10.4	13.0	6.8	3.3	12.3	13.8	8.0	8.0	7.0	12.5
2	F	1 Y	ECD	13.0	24.5	17.0	28.5	—	17.0	13.5	13.0	10.0	19.0	18.0	12.5
3	F	11M	ECD	8.5	—	11.0	14.0	11.5	—	8.0	—	9.8	8.0	9.0	7.0

μU/ml

考 察

表1に示したのは、うつ血性心不全で入院してきた時点と、Digitalization, その他のうつ血性心不全の治療を行い、10日～1カ月後の心不全状態から完全に回復したと思われる時点の両方で、グルカゴン負荷試験を行うことができた3例のインスリン分泌反応値である。第3例はデータの不備もあるので除くとしても、第1, 第2例とも心不全中と心不全回復後のインスリン分泌能に差は認められず、回復後もインスリン分泌は低値を示したままであった。

先天性心疾患児は7歳未満のグループに21例含まれており、うつ血性心不全状態で負荷を行なったものは、そのうちの7例であり、いずれの症例も2歳未満の例であった。同年齢の心不全を呈していない心疾患児は9例で、心不全中のもと同様、低値を示していた。

Heitらのデータは経口糖負荷によるものであり¹⁾、糖とグルカゴンではインスリン分泌の作用機序も異なるので同一に論ずることはできないが⁴⁾、インスリン分泌の低値はうつ血性心不全に特異的なものとは思われない。

グルカゴン負荷時のインスリン分泌能について Vanderschueren-Lodeweyckxらは26例の正常小児に0.1mg/kgの筋注負荷を行なった結果⁵⁾、インスリン反応のピークは負荷後30分にあり、92.8±13.5μU/mlであったと報告している。この負荷量は私達の量の約3～4倍に相当するが、私達の7歳以上の小児のインスリン分泌とほぼ同様の結果である。

また、Linarelliらは新生児と7～12歳の小児を対象にしてグルカゴン30μg/kgの皮下注負荷を行なったところ³⁾、生後2～4日の新生児のインスリン分泌は低く、7～12歳の小児の約半量であり、新生児に対する負荷量を10倍の300μg/kgにした場合には、7～12歳の小児の分泌と同程度のインスリン分泌を認めたと報告している。このように7歳以上のインスリン分泌と比較し、7歳未満の小児に認められたインスリン分泌の低値は、負荷量が相対的に少ないためもあると思われる。

Cuttilloらは肥満小児にグルカゴン1mg/m²(体表面積)を静注負荷したところ⁶⁾、正常対象群に比較し、著明なインスリン分泌を認めたと報告している。同様の成績は成人でも報告されているが^{7,8)}、私達の症例の7歳以上の中に2例の肥満が含まれていたが、特に著明なインスリン分泌は認められなかつた。また、インスリン治療をおこなっていない糖尿病の2例(11歳女児, 13歳男児)ではインスリン分泌はやや多めであった。

7歳未満では7歳以上に比較し、インスリン分泌の低値が認められたが、血糖曲線は正常反応を呈していた。Linarelliらのインスリンが低値を示していた新生児例でも血糖曲線は正常パターンを示しており³⁾、負荷量を10倍にしても血糖曲線には変化がなかつたと述べている。これらの機序は明らかではないが、成長ホルモンとインスリンの末梢における拮抗作用や肝臓レベルでのインスリンによるCyclic AMPの低下とグリコーゲン合成の促進、グルカゴンによるグリコーゲン分解と糖新生というインスリンとグルカゴンとの反作

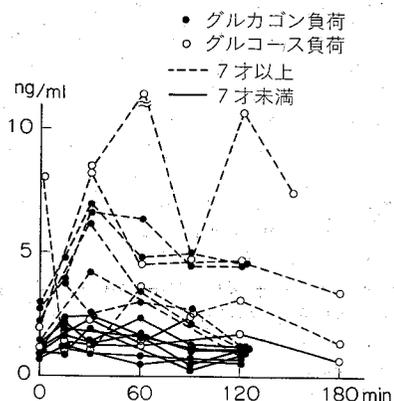


図6 グルカゴン負荷および糖負荷時の C-ペプチド

用によるのかもしれない⁹⁾¹⁰⁾。グルカゴン/インスリン比の方が実際のホルモン量よりも重要であり¹⁾、この比が変化することによつて大量負荷をおこなつても期待されたほどの高血糖反応はおきなかつたのではないかという報告もある¹²⁾。

7歳以上に比較して7歳未満のインスリン分泌の低値は、グルカゴン筋注負荷ばかりでなく、経口糖負荷でも認められ、また図6に示すようにC-ペプチドの測定でも同様の結果を得た。保科らはLHRH負荷によるLH分泌は男女とも7歳以降では急に増加すると報告している¹³⁾。インスリンはこれら性ホルモンの影響もあると思われ、他のホルモンでも同様のことが推測されるので、これらの反応形式の違いは年齢による生理的なものと思われた。

結 論

生後1カ月～17歳までの急性感染症の回復期の小児、先天性心疾患児、原発性小人症、クッシング症候群、急性腎炎、腎性糖尿の小児および健康小児を対象に、グルカゴン $0.65\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積)の筋注負荷を行い、7歳未満と7歳以上のグループに分けて、インスリン分泌と血糖の動態を検討した。さらにグルコース $1.75\text{g}/\text{kg}$ の経口糖負荷による2つのグループのインスリン分泌と血糖の動態についても検討した。

1) 先天性心疾患のうつ血性心不全中と、心不全から回復した時点での、グルカゴン負荷による

インスリン分泌には差はなく、いずれもインスリン分泌は低値を示した。

2) 心不全を呈した例はいずれも2歳未満であり、7歳未満では特にインスリン分泌は低値を示すようなので、7歳未満と7歳以上の2つのグループに分けて、グルカゴン負荷時のインスリン分泌を検討してみると、7歳未満では7歳以上に比較し、インスリン分泌は低値を示し、負荷後30分におけるピークの平均値は、7歳未満では $16.50 \pm 13.43 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、7歳以上では $96.34 \pm 81.25 \mu\text{U}/\text{ml}$ で、両グループ間に有意差が認められた。

3) 経口糖負荷のインスリン分泌についても、7歳未満と7歳以上では反応に差が認められ、7歳未満のピークは負荷後15分で平均値 $26.31 \pm 16.14 \mu\text{U}/\text{ml}$ 、7歳以上のピークは負荷後30分で $72.21 \pm 65.95 \mu\text{U}/\text{ml}$ であり、両グループ間の反応には有意差が認められた。

4) 血糖値については、グルカゴン負荷でも経口糖負荷でも、両グループ間に有意差は認められなかつた。

本論文の要旨は、第8回日本小児内分泌学研究会および第48回日本内分泌学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Heit, G., Gruskin, Alan B. and Paulsen, Elsa P.: Insulin suppression in children with congestive heart failure. *Pediatrics* **50** 451 (1972)
- 2) 森川由紀子: 人成長ホルモン測定における負荷方法に関する研究—特に glucagon 負荷について (第二編). *日児誌* **77** 65 (1973)
- 3) Linarelli, L.G., C. Bobik, J. Bobik, A.L. Drash and H.M. Rubin: The effect of glucagon on adenosine 3',5'-monophosphate (cyclic AMP), glucose, insulin and growth hormone in the full term newborn and children. *JCE & M* **39** 411 (1974)
- 4) 金沢康徳: インスリンの分泌機構. *代謝* **10** 1260 (1973)
- 5) Vanderschueren-Lodeweyckx, M., R. Wolter, P. Malvaux, E. Eggermont and R. Eeckels: The glucagon stimulation test: Effect on plasma growth hormone and on immunoreactive insulin, cortisol, and glucose in children. *J Pediatrics* **85** 182 (1974)

- 6) **Cutillo, S., V. Ansanelli, G. Stoppoloni, V. Pacelli and F. D'Onofrio:** Insulin response to glucagon in obese children. *Lancet* November **30** 1188 (1968)
- 7) **Simpson, R.G., A. Benedetti, G.M. Grodsky, J.H. Karam and P.H. Forsham:** Early phase of insulin release. *Diabetes* **17** 686 (1968)
- 8) **Crockford, P.M., W.R. Hazzard and R.H. Williams:** Insulin response to glucagon. *Diabetes* **18** 216 (1969)
- 9) **Sutherland, E.W. and G.A. Robison:** The role of cyclic AMP in the control of carbohydrate metabolism. *Diabetes* **18** 797 (1969)
- 10) **Menahan, L.A. and O. Wieland:** Interactions of glucagon and insulin on the metabolism of perfused livers from fasted rats. *Eur J Biochem* **9** 55 (1969)
- 11) **Unger, R.H.:** Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* **285** 443 (1971)
- 12) **Hunter, D.J.S. and T.E. Isles:** The insulinogenic effect of glucagon in the newborn. *Biol Neonate* **20** 74 (1972)
- 13) 保科 清・村田富恵・福田由美子・星 まり・森川由紀子・村田光範：：成長に伴う反応性の変化—特に内分泌学的な反応性の変化—。日児誌投稿中