

BLOOD KETONE RESPONSE TO
NOREPINEPHRINE - INDUCED FREE FATTY ACID
IN DIABETES

糖尿病患者におけるノルエピネフリン誘発性遊離
脂肪酸増加に対する血中ケトン体反応

WILLIAM G. BLACKARD, M.D.
YOSHIAKI OMORI, M.D. 大森義昭



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

BLOOD KETONE RESPONSE TO
NOREPINEPHRINE - INDUCED FREE FATTY ACID
IN DIABETES

糖尿病患者におけるノルエピネフリン誘発性遊離
脂肪酸増加に対する血中ケトン体反応

WILLIAM G. BLACKARD, M.D.
YOSHIAKI OMORI, M.D. 大森義昭

Department of Medicine

臨床部



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米国原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による)

ACKNOWLEDGMENT

感謝の言葉

The authors express sincere appreciation for the assistance of the ABCC Department of Medical Sociology and particularly to Mrs. Aki Kodama, medical social case worker who contributed invaluable services.

著者は、ABCC 医科社会学部の援助、特に医療ソーシャルワーカー 児玉アキ氏の貴重な貢献に対し感謝の意を表する。

CONTENTS

目次

Introduction	緒言	1
Subjects and Methods	調査対象者および方法	2
Results	結果	4
Discussion	考按	14
Summary	総括	21
References	参考文献	22

TABLES AND FIGURES

挿入図表

Table 表	1. Observations on blood FFA and ketones before and during norepinephrine infusion ノルエピネフリン静注前および静注中の血中遊離脂肪酸およびケトン体の観察	8
Figure 図	1. Blood FFA and ketone bodies during norepinephrine infusion ノルエピネフリン静注中の血中遊離脂肪酸およびケトン体	5
	2. Correlation of skinfold thickness and Δ_{\max} blood ketones during norepinephrine infusion in adult-onset diabetics 成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の血中ケトン体最大上昇と皮壁の厚さの相関関係	7
	3. Blood ketones in adult-onset diabetics during norepinephrine infusion 成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の血中ケトン体	8
	4. Blood FFA and ketone response in nonobese adult-onset diabetics during norepinephrine infusion 非肥満成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の血中遊離脂肪酸およびケトン体反応	9
	5. Relationship between fasting blood sugar and blood ketone elevation during norepinephrine infusion in adult-onset, nonobese diabetics 非肥満成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の空腹時血糖および血中ケトン体上昇の関係	11
	6. Blood FFA time curves in adult-onset diabetics during norepinephrine infusion 成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の血中遊離脂肪酸時間曲線	13

BLOOD KETONE RESPONSE TO NOREPINEPHRINE - INDUCED FREE FATTY ACID IN DIABETES

糖尿病患者におけるノルエピネフリン誘発性遊離 脂肪酸増加に対する血中ケトン体反応

INTRODUCTION

Available evidence indicates that diabetic hyperketonemia and ketosis are due to increased ketone production by the liver and decreased ketone utilization by the peripheral tissues.¹⁻³ In turn, hepatic ketogenesis is dependent on the quantity of free fatty acids (FFA) delivered to the liver and the efficiency with which the liver utilizes FFA for ketone production. Severe ketosis is rare in Japan⁴ despite a prevalence of diabetes comparable to that in Western countries.⁵ Further understanding of the relative lack of ketosis in Japanese diabetics was sought through determining the ability of Japanese subjects to mobilize FFA and to form ketone bodies from this substrate.

The ketogenic response of normal individuals to infusions of sodium octanoate, an 8 carbon fatty acid, has been studied⁶ as well as the ketonemic response of normal infants and children to epinephrine-induced FFA elevations.⁷ However, no reports were available concerning similar studies performed in diabetic subjects. The present investigation defines in diabetic subjects the ketonemic response to increased FFA substrate induced by norepinephrine infusion and delineates some of the resultant ketone elevation.

In the analysis of these data two features of diabetes have been given particular emphasis; obesity and the fasting blood sugar level. Although obesity has been associated with depressed ketone levels,⁸ Werk and Knowles⁹ recently were unable to find statistically significant differences in ketone levels between obese and nonobese diabetics. They also demonstrated that diabetic fasting ketone levels have a tendency to increase with blood glucose concentrations and that these elevations are often independent

緒言

今までに報告された知見によれば、糖尿病における過ケトン体血症およびケトージスは、肝臓のケトン体産生の増加ならびに末梢組織のケトン体利用の減少に起因すると認められている。¹⁻³ 一方、肝臓のケトン体生成は、肝臓への遊離脂肪酸供給量および肝臓のケトン体産生のための遊離脂肪酸利用能力に依存している。日本における糖尿病の頻度は欧米諸国と同程度である⁵ にもかかわらず、強度のケトージスはまれである。⁴ 遊離脂肪酸を動員して、この遊離脂肪酸からケトン体を生成する能力を日本人について決定することにより、日本人糖尿病患者にケトージスが相対的に少ないことについて、さらに理解を深めようと思った。

健常者に8炭素原子の脂肪酸であるカプリル酸ソーダを静注して、ケトン体生成反応を調べた研究⁶ や乳児および小児におけるエピネフリン誘発性遊離脂肪酸増加に対するケトン血液反応の研究⁷ が行なわれている。しかし、糖尿病患者に対してこの種の研究を実施した報告書はない。今回の調査では、糖尿病患者においてノルエピネフリン静注により誘発した遊離脂肪酸増加に対するケトン体血症反応を明確にし、その結果生じるケトン体増加を左右すると思われる若干の要因について調べた。

この資料の解析で糖尿病における2つの特徴、すなわち肥満および空腹時血糖値に特に重点を置いた。肥満はケトン体値低下と関係があるといわれていたが、⁸ 最近 Werk および Knowles⁹ は肥満糖尿病患者と肥満していない糖尿病患者の血中ケトン体値に統計学的に有意な差を認めることができなかった。また、糖尿病における空腹時ケトン体値は血糖濃度と共に増加する傾向があり、この上昇はしばしば遊離脂肪酸値

of the FFA level. Under the stress of norepinephrine induced FFA elevations, it was anticipated that a better assessment might be made of the influence of obesity on blood ketone levels and of the intricate relationship between the degree of fasting hyperglycemia and ketonemia.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects were 11 nondiabetic and 41 adult-onset diabetic patients selected from the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) clinic population and the Hiroshima University Hospital wards.

In the clinical evaluation of each subject, particular attention was given to age, sex, age at onset, duration of diabetes, complications, and previous treatment. All diabetics were between the ages of 30 and 65; for the majority, onset of disease had been noted in the 5th and 6th decades. Most of the diabetics had never been treated or had not received treatment for several months. No subject received therapy during the 48 hours prior to testing.

Skinfold measurements were taken by the same observer on all subjects in the right midaxillary line at the level of the xiphoid process. The skin was picked up at 2 points sufficiently far apart in a vertical direction to obtain a complete double layer of skin, the thickness of which was measured by a Lange skinfold caliper.

Weight percentiles based on tables derived from the ABCC clinic populations in Hiroshima and Nagasaki¹⁰ were assigned to all subjects according to age, sex, and height.

Each subject fasted overnight, and the test procedure was started the next morning at approximately 7 AM. After voiding, the subject assumed the recumbent position. A control blood specimen was taken 15 minutes later, after which norepinephrine in 0.9% saline was infused at a constant rate of 4–5 $\mu\text{g}/\text{min}$. Blood specimens of 8 ml were collected in heparin tubes by venipunctures at 15-minute intervals for 90 minutes. Pulse and blood pressure were also recorded every 15 minutes. After the last blood specimen had been obtained, the infusion was discontinued and the subject asked to void again.

とは無関係であることを証明した。ノルエピネフリン誘発性遊離脂肪酸増加のストレスの下では、血中ケトン体値に対する肥満の影響および空腹時過血糖症の程度とケトン血症との間の複雑な関係についてより優れた評価が可能であるかも知れないと予想された。

調査対象者および方法

原爆傷害調査委員会 (ABCC) 受診者および広島大学病院入院患者の中から非糖尿病患者11例および成人期発病糖尿病患者41例を選択した。

各被検者の臨床評価で、年齢、性、発病時年齢、糖尿病持続期間、合併症、および以前の治療には特に注意を払った。糖尿病患者の年齢は30才から65才までで、その大部分は40才台ないし50才台で発病している。糖尿病患者の殆んどは治療を全く受けていなかったか、もしくは数か月間治療を受けていなかった。試験前の48時間中に治療を受けた者はいない。

すべての対象者に対して同一観察者が皮壁の厚さの測定を右腋窩中央線上において剣状突起の高さで行なった。皮膚の完全な二重層を得るため、垂直方向に十分離れた2か所で皮膚をつまみ、その厚さをLange式皮壁計で測定した。

広島・長崎のABCC受診者に基づいて作成された身長体重表¹⁰から各被検者の年齢・性および身長に従って体重百分位数を求めた。

各被検者は一晩絶食し、翌朝7時頃に検査を開始した。排尿後に被検者は横臥位をとった。15分後に対照用の採血を行なった。その後4–5 $\mu\text{g}/\text{分}$ の一定した割合でノルエピネフリン0.9%食塩水の静脈内投与を行なった。合計90分間に亘り15分おきに静脈穿刺を行なってヘパリン添加試験管に静脈血8mlを採血した。脈搏および血圧も15分毎に記録した。最後の採血が完了した後に、静注を中止し患者に再び排尿するよう求めた。

The collection tubes were chilled until the chemical analyses were started. Aliquots for blood glucose, blood ketone, and FFA determinations were taken immediately after the 90-minute test period. Blood glucose, FFA, and total ketones were determined for all 15-minute samples. Fractional ketones (acetoacetate and acetone, β -hydroxybutyric acid) were analyzed on the initial control and 30-minute interval specimens in selected subjects.

Urine ketones were assessed semiquantitatively by Acetest tablets, a nitroprusside reaction sensitive mainly to acetoacetate. Blood glucose was determined by the glucose oxidase method.¹¹ FFA analysis was performed by the method of Dole and Meinert¹² with the modification suggested by Trout, Estes, and Friedberg¹³ for removal of lactic acid.

Blood ketones were determined by a modification of the Greenberg and Lester method employed by Werk and co-workers.⁶ To facilitate comprehension of additional modifications employed for fractional ketone body determinations, an abbreviated description of the ketone analysis follows: Depending on the glucose level, 1 or 2 ml heparinized blood were used in preparation of protein-free filtrates. For blood glucose concentrations below 150 mg%, filtrates were made from 2 ml blood. For higher glucose concentrations which would increase the intensity of the final 2,4 dinitrophenylhydrazine color reaction, only 1 ml blood was employed. Because no subject had a blood glucose value of more than 300 mg%, filtrate dilutions were unnecessary. In glass stoppered tubes 2 ml of filtrate with H_2SO_4 were heated to 110-120°C. Specially constructed metal clips prevented vapor leakage. In this step, acetoacetate was decarboxylated to acetone. After cooling, a 2nd heating with potassium dichromate resulted in oxidation and decarboxylation of β -hydroxybutyric acid to acetone. Anhydrous sodium sulfite was then added to destroy the excess potassium dichromate. The acetone hydrazone chromogen formed in the next step by addition of 2,4 dinitrophenylhydrazine was extracted with carbon tetrachloride. After a series of shakings and washings, the carbon tetrachloride layer was pipetted into small Coleman cuvettes and read at 420 m μ in a Coleman Jr. Spectrophotometer. The optical density readings were compared with known acetone standards and expressed as μM /liter. Total blood

化学的分析を開始するまで採血を行なった試験管を冷蔵保存した。90分間に亘る検査の直後に血液標本から血糖値、血中ケトン体値および遊離脂肪酸測定用の標本をとった。15分ごとに採血した標本全部に対して血糖値、遊離脂肪酸および総ケトン体値の測定を行なった。被検者中の数人について最初の対象標本および30分間ごとの標本に対してケトン体分画（アセト酢酸塩およびアセトン、ベータ・オキシ酪酸）の定量分析を行なった。

尿中ケトン体の半定量的測定は Acetest 錠剤を用いて行なった。この検査は主としてアセト酢酸に敏感なニトロプルシッド反応に基づいている。血糖測定はブドウ糖酸化酵素法を用いて行なった。¹¹ 遊離脂肪酸の分析は、Trout, Estes および Friedberg¹³ が提案した乳酸除去のための変更を加えた Dole および Meinert¹² の方法¹² により行なった。

血中ケトン体値の決定は、Werk およびその共同研究者⁶ が使用した Greenberg および Lester 法の変法によった。ケトン体分画測定に当って検査法に加えられたその他の修正の理解を容易にするため、ケトン体分析について簡単に説明する。血糖値の高低によってヘパリン添加血液を 1 ml ないし 2 ml 使用して除蛋白濾液を作った。血糖濃度が 150 mg% 以下の場合には 2 ml の血液から濾液を作り、血糖濃度がそれ以上であれば最終の 2,4 ジニトロフェニルヒドラジン呈色反応の強さが増強するので血液を 1 ml のみ使用した。血糖値が 300 mg% 以上の被検者はなかったので濾液を希釈する必要はなかった。濾液 2 ml と H_2SO_4 を、気体洩れを防ぐために特別製のメダルクリップをはめたガラス栓つき試験管の中で 110-120°C まで加熱した。この段階ではアセト酢酸の脱炭酸によりアセトンとなる。冷却後、重クローム酸加里塩を加えて再び加熱するとベータ・オキシ酪酸の酸化および脱炭酸が行なわれてアセトンとなる。余剰の重クローム酸加里塩を破壊するため更に無水硫酸ナトリウムを添加した。次に 2,4 ジニトロフェニルヒドラジンを加え、これにより生成されたアセトンヒドラゾン色素原は四塩化炭素で抽出した。振盪および洗浄を何回か繰返した後、四塩化炭素の層をピペットで小さい Coleman クワエットに移して、Coleman Jr. 型分光比色計の目盛を 420 m μ に合わせて測定を行なった。吸光度の表示を既知のアセトン標準と比較し $\mu M/\ell$ として表わした。

ketone analyses were performed in duplicate by this procedure. The recovery of acetoacetate in aqueous solution or added to blood was 100% while that of β -hydroxybutyric acid varied from 85% to 100%.

In 18 subjects, fractional ketone bodies were determined by a modification of the preceding method. Aliquots from the same filtrates used for total ketone analyses were treated identically except for elimination of the 2nd heating with potassium dichromate. Theoretically, this modification should prevent β -hydroxybutyric acid from being converted to acetone and contributing acetone hydrazone chromogen. The final color intensity then should represent only the hydrazone formed from acetone and acetoacetate. To obtain an estimate of the amount of β -hydroxybutyric acid, the value for acetone and acetoacetate was subtracted from the total ketone value. The validity of this method was assessed in several ways. Using this modification, determinations of acetoacetate and β -hydroxybutyric acid in aqueous mixtures were within 10% of values found for the same concentration of individual ketones in separate solutions by the total ketone body method. Comparison of values obtained on aqueous solutions of acetoacetate by the method for acetone and acetoacetate alone and that for total ketones revealed a maximum difference of 5%. Aqueous β -hydroxybutyric acid solutions gave negative readings when determined for acetone and acetoacetate by the shortened method. Using the procedure described by Greenberg and Lester,¹⁴ direct measurements of β -hydroxybutyric acid on several occasions were in close agreement with calculated β -hydroxybutyric acid values obtained with the present modification of the total ketone body method.

RESULTS

Effect of norepinephrine on blood FFA and ketones. Figure 1 demonstrates the blood FFA and ketone elevations in one diabetic subject during 90-minute norepinephrine infusion (4.5 μ g/min). The total ketone response paralleled the FFA elevation with a 15-30 minute lag. Time curves produced from mean values to be shown later, demonstrated that the initial lag was not always present; elevation in total ketones usually occurred to some extent within 15

この方法で各標本について総血中ケトン体分析を2回ずつ行なった。水溶液もしくは血液に加えられたアセト酢酸の回収率は100%で、ベータ・オキシ酪酸のそれは85%から100%までの範囲であった。

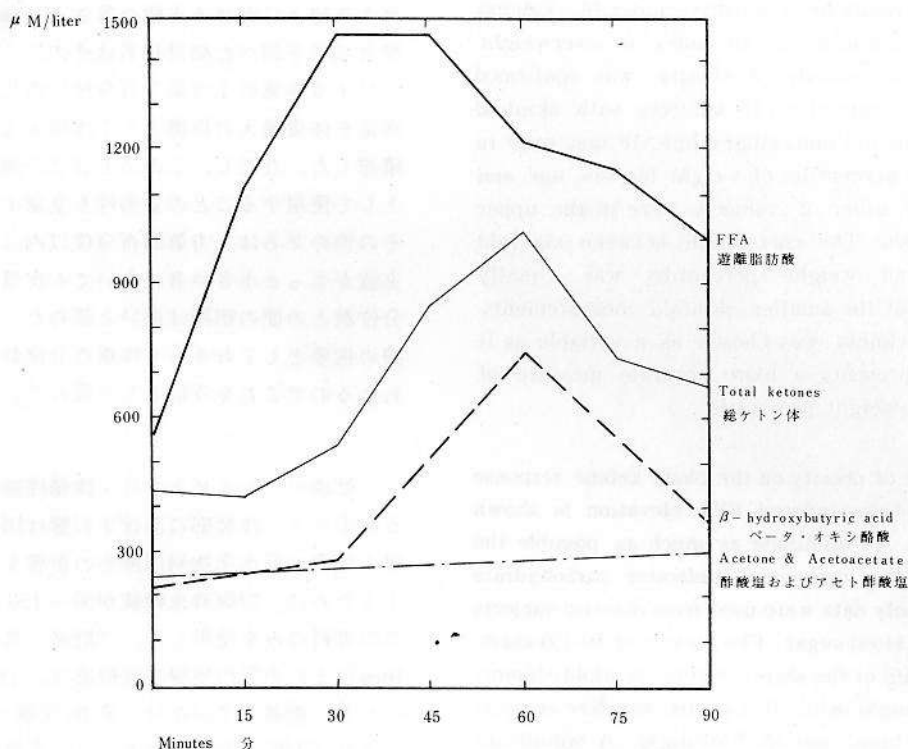
被検者18名に対して前述の方法にある程度の変更を加えてケトン体分画の測定を行なった。この方法では、総血中ケトン体分析に使用した濾液の一部をとり、カリウム重クロム酸塩を加えて行なった第2回目の加熱操作を省略した以外は全く同一方法で処理した。理論的には、この変更でベータ・オキシ酪酸はアセトンに転換されないで、アセトンヒドラゾン色素原生成に寄与しない筈である。そこで、最終的呈色濃度はアセトンおよびアセト酢酸から形成されたヒドラゾンだけを表示することになる。ベータ・オキシ酪酸量を推定するため、総ケトン値からアセトンおよびアセト酢酸値を差引いた。この方法の妥当性をいくつかの面から評価した。この変法を使用して、アセト酢酸およびベータ・オキシ酪酸の水溶液について行なった測定と各ケトン体の同一濃度をそれぞれ別の水溶液にして総ケトン体法によって測定を行なった場合では検査値の差異は10%以内であった。アセト酢酸水溶液についてアセトンおよびアセト酢酸だけに対する測定方法から得た値を総ケトン体測定法で得た結果と比較するとその差異は最高5%であった。ベータ・オキシ酪酸水溶液についてアセトンおよびアセト酢酸に対する簡略法検査を行なった場合陰性の結果を得た。GreenbergおよびLester¹⁴の方法を使用して数回に亘ってベータ・オキシ酪酸の直接測定を行なった結果と総ケトン体測定法にこの変更を加えて得たベータ・オキシ酪酸の計算値は極めて近似していた。

結 果

血中遊離脂肪酸およびケトン体に対するノルエピネフリンの影響。糖尿病患者1名に対するノルエピネフリン90分間静注中(1分間に4-5 μ g)の血中遊離脂肪酸およびケトン体値上昇を図1に示す。総ケトン体反応は、遊離脂肪酸増加より15-30分遅れて現われ、これに平行した変化を示した。後述の平均値に基づいて時間との関係を示す曲線を求めたが、反応の最初のずれは必ずしも存在しないと認められ、通常15分後に

FIGURE 1 BLOOD FFA AND KETONE BODIES DURING NOREPINEPHRINE INFUSION

図1 ノルエピネフリン静注中の血中遊離脂肪酸およびケトン体



minutes. Convincing evidence against a norepinephrine effect on blood ketones dissociated from its FFA mobilizing ability was obtained from studies performed on 2 subjects in whom norepinephrine infusions failed to cause FFA elevations. Neither of these subjects demonstrated an increase in blood ketones.

Fractional ketone body analysis demonstrated that the rise in total ketones was due predominantly to a rise in β -hydroxybutyric acid. The ratio of β -hydroxybutyric acid to acetoacetate elevation (Δ_{\max}) in Figure 1 was approximately 7:1. As will be shown later, factors which modify the ketone response also depress this ratio.

Influence of obesity on induced hyperketonemia. Obesity has been associated with depressed ketone levels in fasting subjects and in those fed high fat diets.¹⁵⁻¹⁷ Association was anticipated between obesity in diabetic subjects and reduced blood ketone response to norepinephrine infusion.

ある程度の総ケトン体上昇が現われた。ノルエピネフリンが遊離脂肪酸動員能力とは無関係に血中ケトン体に影響を及ぼすことがないとの有力な証拠を得た。すなわちノルエピネフリン静注により遊離脂肪酸上昇が認められなかった2例は、いずれも血中ケトン体の増加を示さなかった。

ケトン体分画の分析では、総ケトン体上昇は主としてベータ・オキシ酪酸上昇に起因すると認められた。図1におけるベータ・オキシ酪酸とアセト酢酸上昇 (Δ_{\max}) との比は約7:1であった。後で示すようにこの比率はケトン体反応に影響を及ぼす種々の因子によって低下する。

誘発性過ケトン体血症に対する肥満の影響。空腹時および高脂肪食摂取後のケトン体値低下と肥満度との関係が報告されている。¹⁵⁻¹⁷ 糖尿病患者における肥満とノルエピネフリン静注に対する血中ケトン体反応の低下との間にも関係があるのではないかと予期された。

Although there are no completely satisfactory methods for quantitating obesity, skinfold measurements are considered a sensitive index.¹⁸ Validity of this measurement as an index of overweight, though not necessarily of obesity, was confirmed by the fact that 10 of 12 subjects with skinfold thicknesses in the midaxillary line >16 mm were in the upper 5 percentiles of weight for sex, age, and height. The other 2 subjects were in the upper 25 percentiles. The correlation between skinfold thickness and weight percentile was equally satisfactory at the smaller skinfold measurements. Skinfold thickness was chosen as a variable as it probably represents a more accurate measure of obesity than weight percentile.

The effect of obesity on the blood ketone response to norepinephrine-induced FFA elevation is shown in Figure 2. To eliminate as much as possible the role of varying degrees of defective carbohydrate utilization, only data were used from diabetic subjects with fasting blood sugar (FBS) levels of 90-150 mg%. The mean FBS of the obese subjects (skinfold >16 mm) was 108 ± 17 mg% while that of the nonobese subjects (skinfold <14 mm) was 107 ± 20 mg%. A significant inverse correlation was observed between skinfold thickness and maximal ketone elevation (Δ_{\max} = peak-control ketone level) during the norepinephrine infusion ($r = -0.72$; $p < .01$). An identical correlation coefficient was obtained when peak ketone level was substituted for maximal elevation. As FFA elevations, to be shown later in Figure 5 and Table 1, were comparable in the obese and nonobese diabetics, this inverse relationship between ketone response and degree of obesity can not be attributed to varying amounts of substrate delivery to the liver.

Blood ketone time curves during norepinephrine infusions. Diabetics were anticipated to respond to norepinephrine infusions with greater ketone elevation than nondiabetics. Blood ketone time curves during infusions (Fig. 3) illustrates the response in nondiabetics and several types of diabetics. Diabetic subjects were grouped according to skinfold thickness and fasting hyperglycemia. The obese diabetics were arbitrarily selected as those with skinfold measurements >16 mm. All nondiabetics were nonobese (skinfold thickness <14 mm). Data from 4 obese diabetics with FBS 150-250 mg% and 8 nonobese diabetics without fasting hyperglycemia are not included in the

肥満度を数量的に示す完全に満足すべき方法はないが皮壁の厚さの測定は鋭敏な指標と思われる。¹⁸ 腋窩中央線上における皮壁の厚さが16mm以上であった被検者12名を調べた結果10名はその性、年齢および身長に対する体重の上方第5百分位以内にあったのでこの測定を体重過大の指標として使用することの妥当性を確認した。ただし、このことはこの測定を肥満の指標として使用することの妥当性を立証するものではない。その他の2名は上方第25百分位以内にあった。皮壁測定値がもっと小さい者においても皮壁の厚さと体重百分位数との間の相関は高いと認めた。皮壁の厚さは肥満の指標としておそらく体重百分位数よりも正確と思われるのでこれを変数として選んだ。

肥満のノルエピネフリン誘発性遊離脂肪酸に対する血中ケトン体反応に及ぼす影響は図2に示した。種類の程度の炭水化物利用障害の影響をできるだけ除去するために、空腹時血糖値が90-150 mg%の糖尿病患者の資料のみを使用した。“肥満”患者(皮壁の厚さ16mm以上)の平均空腹時血糖値は、 108 ± 17 mg%であったが“肥満していない”患者(皮壁の厚さ14mm以下)のそれは 107 ± 20 mg%であった。皮壁の厚さとノルエピネフリン静注中のケトン値の最大上昇値(Δ_{\max} = 最高値 - 対照ケトン値)との間に有意な逆相関関係が認められた($r = -0.72$; $P < .01$)。最大上昇値の代りに最高ケトン値を用いても同一の相関係数が得られた。図5並びに表1に示すように、肥満糖尿病患者および肥満していない糖尿病患者における遊離脂肪酸上昇は同程度であるので、ケトン体反応と肥満度の間の逆相関関係は肝臓への遊離脂肪酸供給量の差に起因すると考えられない。

ノルエピネフリン静注中の血中ケトン体時間曲線。糖尿病患者は非糖尿病患者に比べてノルエピネフリン静脈内投与に対しては著しいケトン上昇を示すであろうと予想された。非糖尿病患者および数種の型の糖尿病患者における反応を静脈内投与中の血中ケトン体時間曲線(図3)で示した。糖尿病を皮壁の厚さおよび空腹時過血糖症に従って分類した。皮壁の厚さの測定値が16mm以上の者を任意に肥満糖尿病患者とした。非糖尿病患者は全員肥満していなかった(皮壁の厚さ14mm以下)。空腹時血糖値が150-250 mg%の肥満糖尿病患者4名並びに空腹時過血糖症のない非肥満糖尿病患者

FIGURE 2 CORRELATION OF SKINFOLD THICKNESS AND Δ_{\max} BLOOD KETONES DURING NOREPINEPHRINE INFUSION IN ADULT-ONSET DIABETICS*

図2 成人期発病糖尿病患者*におけるノルエピネフリン静注中の血中ケトン体最大上昇と皮壁の厚さの相関関係

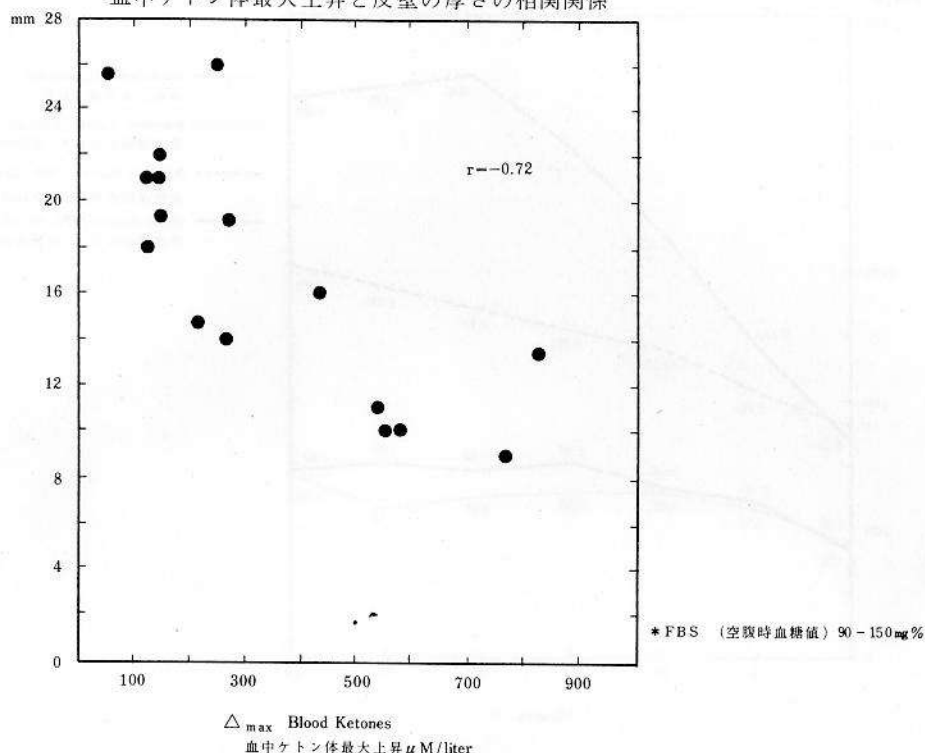


figure but are recorded in Table 1. Except for obese diabetics with FBS 90-150 mg%, whose response was similar to that of nondiabetics, all other diabetic groups exhibited a greater than normal ketone elevation. The 2 groups of nonobese hyperglycemic diabetics demonstrated not only a higher pre-infusion blood ketone value but also a greater increase in ketones during the infusion. Contrary to expected results, the nonobese diabetics with FBS 90-150 mg% had an impressively greater ketone rise than those with FBS 150-250 mg%. Skinfold thicknesses and weight percentiles of the 2 groups were comparable.

Comparison of blood FFA and ketone time curves during norepinephrine infusions in nonobese diabetics with mild and moderate fasting hyperglycemia. The possibility that the paradoxical difference in ketone response between the mildly hyperglycemic (FBS 90-150 mg%) and the moderately hyperglycemic (FBS 150-250 mg%) diabetics could be attributed to quantitative differences in FFA elevations had to be considered. In Figure 4a, blood FFA as well as blood

者8名の資料は図に示していないが、表1に記録した。空腹時血糖値が90-150 mg%の肥満糖尿病患者の反応は非糖尿病患者のそれと同様であったが、その他のすべての型の糖尿病では正常値よりも大きいケトン体上昇を示した。非肥満過血糖症糖尿病における2つの分類のいずれにも静注前の血中ケトン体値が高いばかりでなく静注中にケトン体値はより大きい増加を示した。期待に反し非肥満糖尿病患者において空腹時血糖値が90-150 mg%の者は、空腹時血糖値が150-250 mg%の者よりもケトン上昇が著しいことが印象的であった。この2つの分類群における皮壁の厚さおよび体重百分位数は同程度であった。

軽度ならびに中等度の空腹時過血糖症を有する非肥満糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の血中遊離脂肪酸およびケトン体時間曲線の比較。糖尿病患者の中で軽度の過血糖症(空腹時血糖値90-150 mg%)と中等度の過血糖症(空腹時血糖値150-250 mg%)を有する者のケトン体反応に一見矛盾するように思える相違があるのは、遊離脂肪酸増加量の相違のためである可能性を考慮する必要があった。図4aにおいて

FIGURE 3 BLOOD KETONES IN ADULT-ONSET DIABETICS DURING NOREPINEPHRINE INFUSION

図3 成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の血中ケトン体

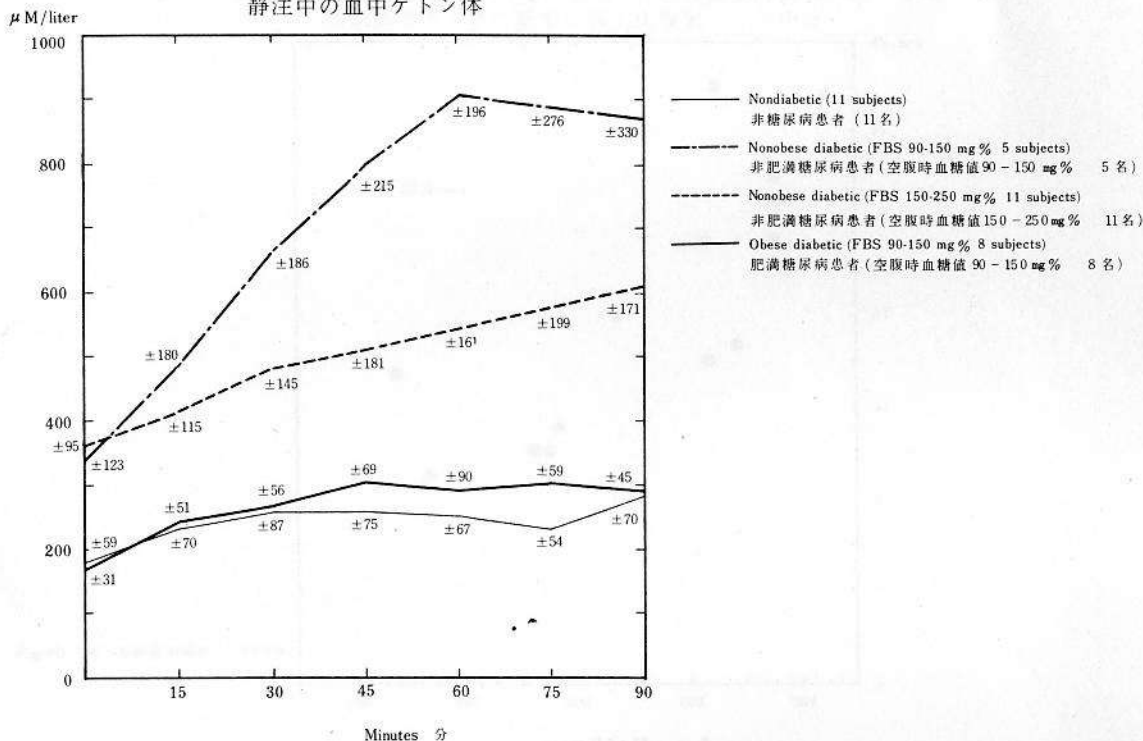


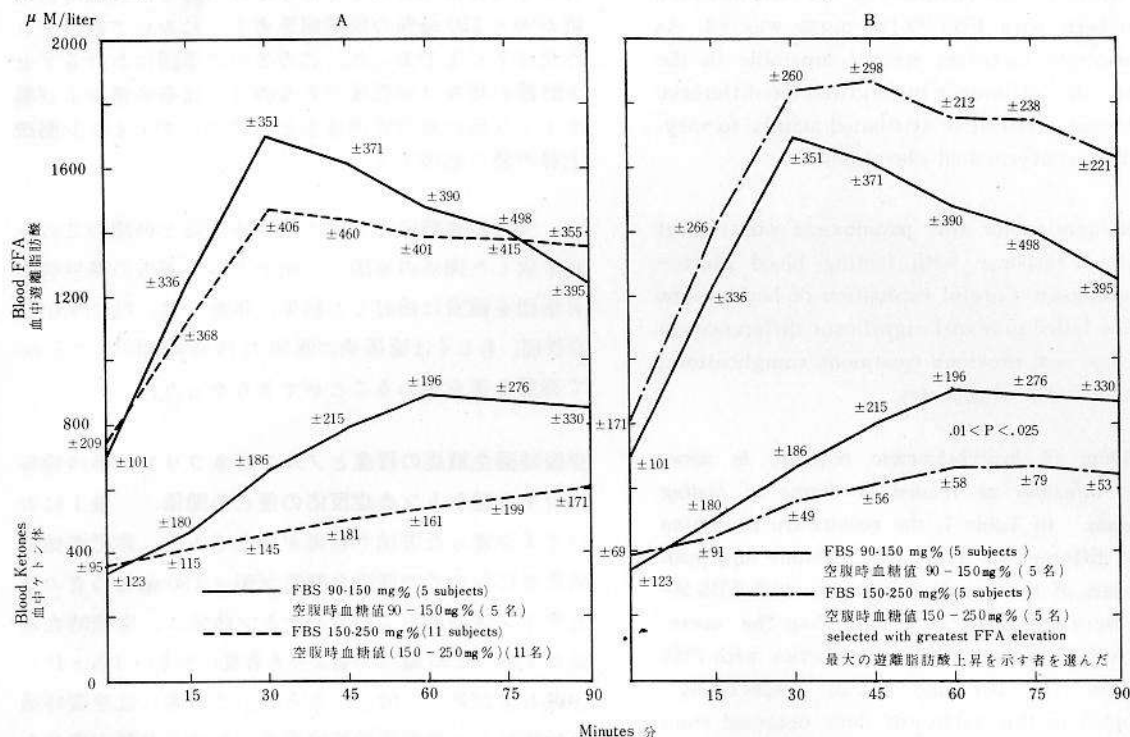
TABLE 1 OBSERVATIONS ON BLOOD FFA AND KETONES BEFORE AND DURING NOREPINEPHRINE INFUSION

表1 ノルエピネフリン静注前および静注中の血中遊離脂肪酸およびケトン体の観察

Type of subjects 対象者の分類	Number 対象者数	Observations 観察					
		FBS 空腹時 血糖値 mg%	Fasting FFA 空腹時 遊離脂肪酸 mg%	Δ_{\max} FFA 遊離脂肪 酸最大上昇値	Fasting Ketones 空腹時ケトン体 μM/liter	Δ_{\max} Ketones ケトン体 最大上昇値	Peak Ketones ケトン体 最高値
Nondiabetics 非糖尿病患者	11	77 ± 7	671 ± 280	838 ± 463	187 ± 59	114 ± 71	305 ± 74
Adult-onset diabetics 成人期発病糖尿病患者							
Nonobese, normal FBS 非肥満, 空腹時血糖値正常	8	80 ± 7	601 ± 108	1132 ± 740	219 ± 43	279 ± 119	498 ± 116
Obese FBS 肥満, 空腹時血糖値 90-150 mg%	8	108 ± 17	741 ± 231	1121 ± 733	179 ± 31	165 ± 68	344 ± 55
Nonobese FBS 非肥満, 空腹時血糖値 90-150 mg%	5	107 ± 20	703 ± 101	1009 ± 335	347 ± 123	663 ± 132	1011 ± 209
Nonobese FBS 非肥満, 空腹時血糖値 150-250 mg%	11	188 ± 23	737 ± 209	856 ± 339	360 ± 95	261 ± 123	624 ± 180
Obese FBS 肥満, 空腹時血糖値 150-250 mg%	4	204 ± 45	849 ± 196	962 ± 159	451 ± 109	220 ± 117	661 ± 61

FIGURE 4 BLOOD FFA AND KETONE RESPONSE IN NONOBESE ADULT-ONSET DIABETICS DURING NOREPINEPHRINE INFUSION

図4 非肥満成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の血中遊離脂肪酸およびケトン体反応



ketone time curves are shown for both groups of non-obese diabetics. Although the FFA elevation in the diabetics with FBS 150-250 mg% was slightly lower than that in the diabetics with FBS 90-150 mg%, this difference is not statistically significant.

Though unlikely, the possibility remained that the slightly lower FFA concentrations in the diabetics with the higher fasting blood sugar could account for the difference in blood ketone response. To eliminate this possibility, a time curve is included on data from 5 moderately hyperglycemic diabetics (FBS 150-250 mg%) arbitrarily selected from the original group on the basis of the greatest FFA response. As shown in Figure 4b, despite a greater FFA elevation the blood ketone response of this selected group was substantially less than that of the diabetics with FBS 90-150 mg%. Linear regressions on the 2 blood ketone time curves showed a significant difference ($.01 < P < .025$). This P value is particularly convincing as the comparison minimized the difference by using data only from those diabetics with FBS 150-250 mg% who demonstrated the greatest FFA elevations.

非肥満糖尿病患者のこの2つの集団に対する血中ケトン体時間曲線および血中遊離脂肪酸値を示す。空腹時血糖値が150-250 mg%の糖尿病患者における遊離脂肪酸上昇は、空腹時血糖値が90-150 mg%の糖尿病患者のそれよりも僅かに低いがこの差は統計学的に有意ではない。

空腹時血糖値が高い糖尿病患者において遊離脂肪酸濃度が僅かに低いことが血中ケトン体反応における差の原因であるという可能性が僅かながら残る。この可能性を調べるため、最初の集団において最大の遊離脂肪酸反応を示す者の中から中等度の過血糖症糖尿病患者（空腹時血糖値150-250 mg%）5名を任意抽出し、その資料について求めた時間曲線を示した。図4bに示す通り、この選択された者の遊離脂肪酸上昇が一層著しいにもかかわらず、血中ケトン体反応は、空腹時血糖値が90-150 mg%の糖尿病患者のそれよりも実質的に低い。この2つの血中ケトン体時間曲線の線形回帰には有意な差を認めた ($.01 < P < .025$)。この比較では空腹時血糖値が150-250 mg%の糖尿病患者の中で最も大きい遊離脂肪酸上昇を示した者だけからの資料を使用することにより差を最小限度にしたのでこのP値は特に有力である。

In 3 diabetics with FBS 150-250 mg% the mean ratio of β -hydroxybutyric acid to acetoacetate elevation (Δ_{\max}) was 3.3:1. For comparison, the ratio observed in one diabetic with FBS 90-150 mg% was 7:1. As the acetoacetate increases were comparable in the 2 groups, the difference in ratio and the difference in total ketone response is attributed mainly to varying β -hydroxybutyric acid elevations.

The explanation for this paradoxical variation of blood ketone response with fasting blood glucose levels is unknown. Careful evaluation of both groups of diabetics failed to reveal significant differences in terms of age, sex, previous treatment, complications, or known duration of diabetes.

The variation in hyperketonemic response to norepinephrine infusions as related to degree of fasting hyperglycemia. In Table 1, the results are presented somewhat differently. The Δ_{\max} ketone and peak ketone values of the nonobese diabetics with FBS 90-150 mg% were significantly greater than the corresponding values in the nonobese diabetics with FBS 150-250 mg% ($P < .001$ and $P < .01$ respectively). Also included in this table are data obtained from infusions in nonobese diabetics without fasting hyperglycemia. As can be seen by comparing the Δ_{\max} and peak ketones, the response of these diabetic subjects was intermediate between that of nondiabetics and that of the nonobese diabetics with FBS 90-150 mg%. The Δ_{\max} ketone value was significantly greater in the diabetic subjects with FBS 150 mg% ($P < .01$) and significantly less in the nondiabetic subjects ($P < .01$).

Only one adult-onset diabetic with FBS over 250 mg% could be studied. This subject's FBS was 288 mg% and the fasting blood ketone level was the highest observed (1442 μ M/liter). The search in Hiroshima for adult-onset diabetics with fasting hyperglycemia greater than 250 mg% suggested that this type of diabetic is uncommon in Japan. However, a survey of the Japanese literature from 1915 to 1957 by Goto and Muraki⁴ uncovered 101 case reports of severe diabetic ketosis and coma of which 97% were associated with blood sugar levels greater than 200 mg%.*

空腹時血糖値が150-250 mg%の糖尿病患者3名においてベータ・オキシ酪酸とアセト酢酸上昇(Δ_{\max})との平均比は3.3:1であったのに対し、空腹時血糖値が90-150 mg%の糖尿病患者1名において観察された比は7:1であった。この2つの集団におけるアセト酢酸の増加は同程度であるので、比率の差および総ケトン反応の差の原因は主としてベータ・オキシ酪酸上昇の差に起因する。

空腹時血糖値と血中ケトン体反応との間のこの一見矛盾した関係の原因は不明である。双方の糖尿病患者集団を綿密に検討した結果、年齢、性、以前の治療、合併症、もしくは糖尿病の既知の持続期間の点からみて有意な差を認めることができなかった。

空腹時過血糖症の程度とノルエピネフリン静脈内投与に対する過ケトン血症反応の差との関係。表1において多少違った方法で結果が示してある。非肥満糖尿病患者において空腹時血糖値が90-150 mg%の者の最大ケトン体増加および最高ケトン体値は、空腹時血糖値が150-250 mg%の者よりも有意に大きい(各々 $P < .001$ および $P < .01$)。さらに、この表には空腹時過血糖症のない非肥満糖尿病患者における静脈内投与から得た資料を示した。ケトン体の最大増加と最高値との比較で見られるようにこの型の糖尿病患者の反応は、非糖尿病患者の反応と空腹時血糖値が90-150 mg%の非肥満糖尿病患者の反応との中間にあった。空腹時血糖値が150 mg%の糖尿病患者において最大ケトン体増加は有意に大きく($P < .01$)、非糖尿病患者において有意に小さい($P < .01$)。

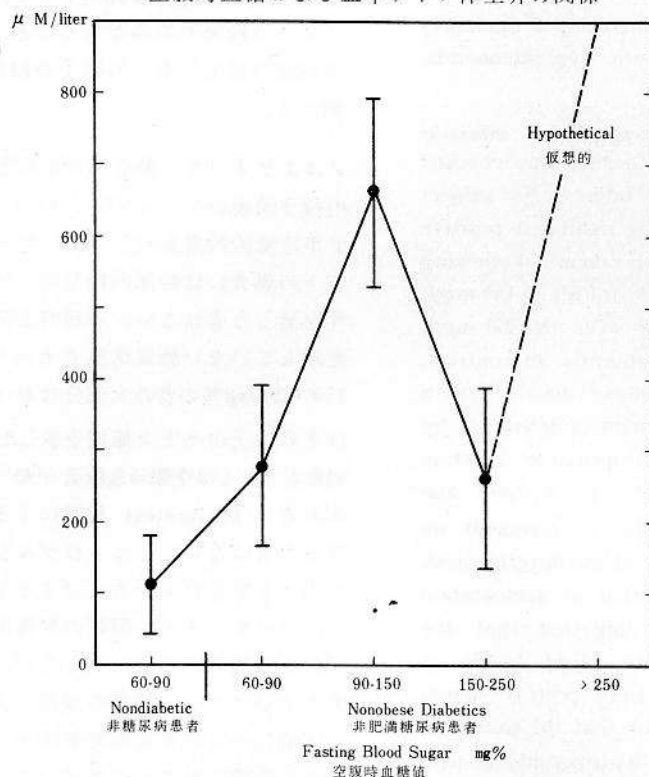
空腹時血糖値が250 mg%以上の成人期発病糖尿病患者を1名だけ調査することができた。本患者の空腹時血糖値は288 mg%で空腹時血中ケトン値は観察したものの中で最高であった(1442 μ M/l)。広島において250 mg%以上の空腹時過血糖症を有する成人期発病糖尿病患者の発見に努めたが、この型の糖尿病患者は日本においてまれであると思われる。しかしながら、後藤および村木⁴は1915年から1957年までの日本の文献の検討を行なって、重症糖尿病性ケトosisおよび昏睡101例の症例報告を認めており、そのうちの97%には200 mg%以上の血糖値があった。*

*Goto and Muraki recorded blood sugar values in 73 of the 101 coma cases. Three were reported to have had blood sugar values less than 200 mg%. The authors reviewed 2 of these 3 case reports, and found 1 had been erroneously reported as having blood sugar of less than 200 mg%.¹⁹

後藤および村木は昏睡患者101例のうち73例の血糖値記録を得た。3例は血糖値が200 mg%以下であったと報告されていた。この3例のうち2例について我々が原著を検討した結果、1例は血糖値200 mg%以下の報告が誤っていることが判明した。¹⁹

FIGURE 5 RELATIONSHIP BETWEEN FASTING BLOOD SUGAR AND BLOOD KETONE ELEVATION DURING NOREPINEPHRINE INFUSION IN ADULT-ONSET, NONOBESSE DIABETICS

図5 非肥満成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の空腹時血糖および血中ケトン体上昇の関係



It would appear, therefore, that factors responsible for maintaining a given FBS level in nonobese diabetics may affect the hyperketonemic response to norepinephrine infusion in a variety of ways. The data plotted in Figure 5 were obtained from Table 1 with the exception of the broken line representing the response of diabetics with FBS over 250 mg%. Because of inability to study a sufficient number of subjects with FBS at this level, this line is hypothetical. Severe ketosis in diabetics cannot be explained, however, if such a response does not occur. The response of nondiabetics is also included for comparison. Although increased hyperketonemia was observed in diabetics without fasting hyperglycemia, greater elevations were seen in diabetics with mild hyperglycemia (FBS 90-150 mg%). However, as noted previously, the response was inhibited somewhat in subjects with FBS levels of 150-250 mg%. Although these data are inconclusive, the association of ketosis and blood sugar values over 200 mg% in Japan suggests that diabetics with severe fasting hyperglycemia (FBS > 250 mg%) would

従って非肥満糖尿病において空腹時血糖値をある一定量に維持する因子は、種々の方法でノルエピネフリン静脈内投与に対する過ケトン体血症反応に影響を及ぼすように思われる。図5に示した資料は、空腹時血糖値が250 mg%以上の糖尿病患者の反応を示す点線以外は表1から入手したものである。空腹時血糖値が250 mg%以上を示す者について十分な例数を調査することができないからこの線は仮想のものである。しかしながら、もしこの種の反応が発生しないならば、糖尿病患者における強度のケトージスを説明することはできない。比較対照のため非糖尿病患者の反応も示した。空腹時過血糖症を伴わない糖尿病患者において過ケトン体血症の増加が観察されたが、軽度の過血糖症(空腹時血糖値90-150 mg%)を有する糖尿病患者においてより大きい上昇が見られた。しかしながら、前述の如く空腹時血糖値が150-250 mg%の患者において反応はやや低い。この資料は決定的ではないけれども、日本におけるケトージスおよび200 mg%以上の血糖値の関係から、強度の空腹時過血糖症(空腹時血糖値250 mg%以上)を有する糖尿病患者は、ノルエピ

exhibit the greatest ketone response to norepinephrine. This triphasic relationship between degree of fasting hyperglycemia and blood ketone response to norepinephrine attests to the interplay of numerous factors in the production of diabetic hyperketonemia.

Ketonuria before and after norepinephrine infusions. Ketonuria before and after infusions was checked semiquantitatively by Acetest tablets. No subject with FBS less than 250 mg% exhibited positive urine ketones on pre-infusion specimens. Following infusion, all nonobese diabetics with FBS 90-150 mg% and the majority of those with FBS 150-250 mg% had trace positive or greater ketonuria. In contrast, none of the nondiabetics or obese diabetics with FBS 90-150 mg% developed ketonuria detectable by Acetest tablets. Since the nitroprusside reaction (Acetest) is sensitive mainly to acetone and acetoacetate, it is not possible to comment on the renal excretion of β -hydroxybutyric acid. However, the increase in excretion of acetoacetate and acetone during infusion suggested that the relatively minor elevation in blood levels of these ketone bodies might falsely portray actual production. It has been shown that the excretion patterns of acetoacetate and β -hydroxybutyric acid differ, the former being excreted more readily at low blood concentrations.²⁰ It is possible that some of the disparity between blood levels of the ketone bodies during norepinephrine infusions is due to the differing excretion patterns.

Fasting Blood FFA and Ketone Levels. Analysis of the fasting FFA level (Table 1) in the nondiabetics and the various types of diabetics with the exception of the obese moderately hyperglycemic diabetics failed to reveal significant differences. Perhaps had the subjects been under truly basal conditions (i.e. less apprehension) and in greater number, significant differences might have been observed. The fasting FFA level of 671 μ M/liter in the nondiabetic group was somewhat higher than other figures in the literature. This can be attributed in part to failure to relieve apprehension in all subjects before testing. In 2 nondiabetic subjects who had been apprehensive and had had high control FFA levels, repeat fasting FFA determinations resulted in a lower mean value of 572 μ M/liter. A similar

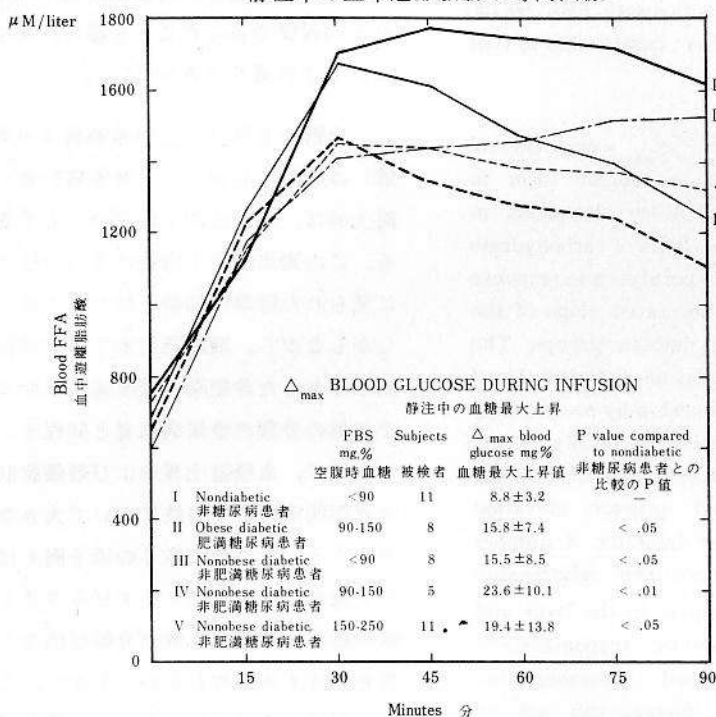
ネフリンに対する最大のケトン体反応を示すであろうことを示唆する。空腹時過血糖症の度合およびノルエピネフリンに対する血中ケトン体反応の間にこのような3つの段階の関係があることは、糖尿病性過ケトン体血症の発生に多くの因子の相互作用があることを証明する。

ノルエピネフリン静脈内投与前後のケトン尿症。静脈内投与前後のケトン尿症について Acetest 錠剤を用いて半定量的検査を行なった。空腹時血糖値が 250 mg% 以下の患者には静脈内投与前に尿中ケトン体反応が陽性を呈した者はない。空腹時血糖値が 90-150 mg% の肥満していない糖尿病患者全員および空腹時血糖値が 150-250 mg% の者の大部分は静注後に痕跡程度もしくはそれ以上のケトン尿症を示した。これに対して非糖尿病患者もしくは空腹時血糖値が 90-150 mg% の肥満糖尿病患者には、Acetest 錠剤による検査でケトン尿症を呈した者はない。ニトロプルシド反応 (Acetest) は主としてアセトンおよびアセト酢酸に敏感であるから、ベータ・オキシ酪酸の腎排泄について言及することは不可能である。しかしながら、静注中にアセト酢酸およびアセトン排泄の増加があることは、血中ケトン体値にみられる比較的軽度の上昇が実際のケトン体生成を正確に示すものではないかも知れないことを示唆する。アセト酢酸およびベータ・オキシ酪酸の排泄の形式はそれぞれ相違しており、血中濃度が低い時には前者がより容易に排泄されることが証明されている。²⁰ ノルエピネフリン静注中の血液における各ケトン体値の間の不均衡はそれぞれ異なった排泄様式に起因すると考えられる。

空腹時血中遊離脂肪酸および血中ケトン体値。非糖尿病患者および各種の糖尿病患者における空腹時遊離脂肪酸値 (表 1) の解析で中等度の過血糖症を有する肥満糖尿病患者以外には有意な差を認めなかった。もし患者が本当に基礎的状态 (すなわち不安感が少ない状態) にあり、もっと多数例あったならば、有意な差が観察されたかも知れない。非糖尿病集団に認められた空腹時遊離脂肪酸値 671 μ M/l は、文献に報告されている数値よりもやや高い。この原因の一部は、試験前に患者全員の不安を除去することができなかったためであろう。非糖尿病患者 2 名において不安感が著しく、対照用遊離脂肪酸値が高かったが、その後の空腹時遊離脂肪酸検査では平均値は 572 μ M/l に低下し

FIGURE 6 BLOOD FFA TIME CURVES IN ADULT-ONSET DIABETICS DURING NOREPINEPHRINE INFUSION

図6 成人期発病糖尿病患者におけるノルエピネフリン静注中の血中遊離脂肪酸時間曲線



explanation, might be given for the slightly greater fasting ketone levels in the nondiabetic subjects compared to others reported in the literature. Comparison of fasting ketone values in the nonobese diabetic subjects were remarkably similar to those recorded by Werk and Knowles in Western subjects with the same degree of fasting hyperglycemia.⁹ However, as the Western figures represent mean values of all subjects, obese and nonobese, an absolute comparison can not be made.

Blood FFA and Glucose Response during Norepinephrine Infusions. Although Δ_{\max} FFA did not differ significantly among subject groups, the time curve patterns observed for these groups are of some interest. Peak FFA levels (Fig. 6) were reached at 30 minutes in nondiabetics and the majority of diabetics. The descent, despite continued norepinephrine infusion, has been attributed previously to the hyperglycemia and presumptive increased re-esterification caused by the glycogenolytic action of norepinephrine.²¹ Therefore, it might be expected

た。文献に報告されているその他のものと比較して、本調査の非糖尿病患者における空腹時血中ケトン体値が僅かに大きいことについて同様な説明ができるかも知れない。非肥満糖尿病患者における空腹時ケトン体値の比較では、同程度の空腹時過血糖症を有する欧米人患者について Werk および Knowles が報告している値と極めて類似している。⁹ しかしながら、この西欧人の数字は肥満患者および非肥満患者の平均値であるから、完全な比較を行なうことはできない。

ノルエピネフリン静注中の血中遊離脂肪酸および血糖反応。各調査群間には遊離脂肪酸最大増加量に有意差はなかったけれども、各集団について観察された時間曲線はかなり興味がある。非糖尿病患者および大部分の糖尿病患者は30分で遊離脂肪酸は最高値(図6)に達した。持続的ノルエピネフリン静注にもかかわらず、降下が認められることの原因は、以前の報告で過血糖症およびノルエピネフリンの糖原分解作用により惹起されると考えられる再エステル化の増加のためであるとされている。²¹ 従って、糖尿病患者ではグルコース

that the descent in diabetic subjects would be less because of decreased ability to utilize glucose. This was the case for all diabetic groups with the exception of the nonobese diabetics with FBS 90-150 mg% who showed a FFA descent comparable to that of the nondiabetic subjects.

The blood glucose elevations (Δ_{\max} = peak-control blood glucose) are recorded in tabular form in Figure 6. The greater blood glucose elevations in diabetics were expected on the basis of carbohydrate intolerance. This accentuated hyperglycemic response is also consistent with the decreased slope of the FFA descent in 3 of the 4 diabetic groups. The validity of this inverse association between blood glucose elevation and FFA descent may be seriously questioned, however, as the nonobese mildly hyperglycemic subjects whose FFA descent was nondiabetic in type, exhibited a blood glucose elevation comparable to that of the other diabetics. A number of other factors might influence this relationship such as the amount of glycogen in the liver and the lipolytic and glycogenolytic responsiveness of the tissues to continued norepinephrine stimulation. However, these factors can not be evaluated adequately. A paradoxical depression of blood glucose during norepinephrine infusions in several diabetic subjects is also unexplained.

In addition to increasing lipolysis and glycogenolysis, the norepinephrine infusions elevated systolic blood pressure and lowered the pulse rate in the majority of cases. The magnitude of these responses was not well correlated.

DISCUSSION

By common usage, ketonemia refers to the presence of β -hydroxybutyric acid, acetoacetate and acetone in blood. The degree of ketonemia is a manifestation of hepatic production and extrahepatic utilization of ketone bodies. Renal excretion of ketones is a reflection of their individual blood concentrations, and each ketone body has a somewhat different excretion pattern.²⁰ Hyperketonemia may be caused by increased hepatic ketogenesis or decreased ketone utilization by peripheral tissues. The relative roles of these 2 factors in diabetic hyperketonemia have not been definitively assessed

利用能力が減少している所以この下降はより少ないであろうと予想される。空腹時血糖値が90-150 mg%の非肥満糖尿病患者の遊離脂肪酸下降が非糖尿病患者のそれと同程度であったことを除けば総ての糖尿病分類においてこの通りであった。

血糖の上昇 (Δ_{\max} = 最高値より対照血糖を引いた値) は図6に記録した。糖尿病患者における著しい血糖上昇は、炭水化物不耐性からも予想されるものである。この過血糖反応増強は4つの糖尿病群のうち3群に見られた遊離脂肪酸下降勾配の減少とも一致する。しかしながら、遊離脂肪酸下降が非糖尿病患者の場合と同じであった非肥満の軽度過血糖症を有する患者が、その他の分類の糖尿病患者と同程度の血糖値上昇を示したので、血糖値上昇および遊離脂肪酸下降の間のこの逆相関関係の妥当性について大きな疑問が持たれるであろう。その他の多くの因子例えば肝臓内グリコーゲン量および持続性ノルエピネフリン刺激に対する組織の脂肪分解並びに糖原分解反応などがこの関係に影響を及ぼすかも知れない。しかし、これらの因子を十分に評価することはできない。糖尿病患者数名におけるノルエピネフリン静注中の血糖の低下は一見矛盾したと思われるがこれもまた説明できない。

脂肪分解および糖原分解増強以外に、大部分の患者においてノルエピネフリン静脈内投与により収縮期血圧は上昇し脈搏は低下した。この反応の程度との相関は低い。

考 按

一般の慣用としてケトン体血症は血液中におけるベータ・オキシ酪酸、アセト酢酸およびアセトンの存在を指す。ケトン体血症の度合はケトン体の肝臓内産生および肝外利用を示すものである。各ケトン体の腎排泄はそれぞれの血液濃度を反映し、各ケトン体の排泄形式はそれぞれやや異なっている。²⁰ 過ケトン体血症は、肝ケトン体生産の増加もしくは末梢組織によるケトン体利用の減少により惹起される。糖尿病性過ケトン体血症におけるこれら2つの因子の相対的役割は

in vivo but both are probably responsible for the increased blood ketone levels.^{1,3} By increasing substrate availability (i.e. fatty acid infusions or norepinephrine-induced FFA elevations) in normal persons and diabetic patients, ketogenesis is increased; however, the degree of hyperketonemia attained is partially dependent on the rate of ketone utilization.

In the present investigation, except for obese diabetics, all groups of diabetics demonstrated a significantly greater ketone rise (Δ_{\max}) during norepinephrine infusion than did nondiabetics. Theoretically, diabetics might be expected to have an increased ketogenic response to FFA substrate. In diabetics, acetyl-CoA formed by β -oxidation of fatty acids does not take part in lipogenesis and may not be metabolized in the tricarboxylic acid cycle as readily as in nondiabetics. Thus, in accordance with current schemes of ketogenesis, increased amounts of acetyl-CoA would be utilized for ketone body synthesis via the β -hydroxy- β -methyl glutaryl-CoA pathway.^{22,23} However, it is entirely possible that the greater than normal ketonemic response of the diabetic subjects in this report is due to decreased peripheral utilization of ketones rather than to accelerated ketogenesis. Without radioisotope studies, this possibility can not be excluded.

In vitro experimentation has produced conflicting results on the ability of diabetic animal tissues to produce ketone bodies. Stadie, Zapp, and Lukens²⁴ observed increased ketogenesis in liver slices from depancreatized diabetic animals.

Using liver slices from alloxan-diabetic animals, other investigators have not observed increased ketogenesis²⁵ or have noted decreased ketone production.^{26,27} Unfortunately, experimental information assessing ketogenesis in diabetic patients is limited. Shreeve and Tocci,²⁸ using C¹⁴ labelled acetate, have demonstrated increased ketogenesis in 2 juvenile diabetics (FBS 362 and 664 mg%) compared with 2 middle-aged diabetics (FBS 181 and 172 mg%) presumably with a milder carbohydrate utilization defect.* However, as nondiabetic subjects were not similarly studied, it is not possible to conclude that ketogenesis is

生体内において明確に評価されていないが、血中ケトン体値の増加は恐らくこの2つのためであろう。¹⁻³ 健常者および糖尿病の疑いある者に基質の増加（すなわち脂肪酸静脈内投与もしくはノルエピネフリン誘発性遊離脂肪酸増加）によってケトン体生成が増大する。しかし惹起される過ケトン体血症の程度はケトン体利用度に一部依存している。

今回の調査において肥満糖尿病患者以外のすべての型の糖尿病患者は、非糖尿病患者に比べてノルエピネフリン静脈内投与中に著しいケトン体上昇(Δ_{\max})を示した。理論的には糖尿病患者に遊離脂肪酸基質に対するケトン体生成反応の増加が期待されるかも知れない。糖尿病患者においては脂肪酸のベータ酸化により形成せられたアセチル基-CoAは脂肪形成に利用されることがなくT.C.A.サイクルにおける新陳代謝は非糖尿病患者の場合のように容易に行なわれなくても知れない。かくて、ケトン体生成について現在認められている模型によれば、アセチル基-CoAの増加量はベータ・ヒドロキシ基-ベータ・メチルグルタリル基CoA経路を経由しケトン体合成に利用されるであろう。^{22,23} しかし、本報告書における糖尿病患者のケトン体血症反応が正常よりも大きいのは、ケトン体生成促進に起因するものではなく、むしろケトン体の末梢部利用の減少に起因している可能性がある。放射性同位元素による研究なしにはこの可能性の有無を確かめることはできない。

糖尿病動物の組織のケトン体を生産する能力に関する試験管内実験の結果はまちまちである。Stadie, Zapp および Lukens²⁴ は脾臓別出を行なった糖尿病動物の肝臓薄片にケトン体生成増強を観察した。

他の研究者は、アロキサン糖尿病動物の肝臓薄片を調べてケトン体生成増強を認めない者も、²⁵ ケトン体産出の減少を観察した者もある。^{26,27} 不幸にして糖尿病患者におけるケトン体生成の評価を行なった実験報告は少ない。Shreeve および Tocci²⁸ はC¹⁴ 標識酢酸塩を使用し、青年期糖尿病患者2名（空腹時血糖値が362および664 mg%）と炭水化物利用障害が恐らくもっと軽度であろうと思われた中年期糖尿病患者（空腹時血糖値が181および172 mg%）との比較を行ないケトン体生成増強を認めた。^{*} しかし非糖尿病患者についてこの種の調査は行なわれていないので、過血糖症が中等度であるに過ぎない被検者においてもケト

*Throughout this discussion, the degree of carbohydrate utilization defect in diabetics will be equated to their fasting blood sugar. In the absence of other factors such as starvation, steroid therapy, renal insufficiency, and hyperthyroidism, the FBS would seem to be a good gauge of the carbohydrate disturbance in diabetics.

この報告では糖尿病患者における炭水化物利用障害の程度は空腹時血糖値に匹敵するものとする。飢餓、ステロイド療法、腎機能不全、および甲状腺機能亢進などその他の因子がない場合は、空腹時血糖値は糖尿病患者における炭水化物障害のよい指標となるだろう。

increased in subjects with moderate hyperglycemia. Appropriate comparison studies between nondiabetics and diabetics with mild carbohydrate utilization defects might well show no difference in ketogenesis despite fasting hyperketonemia in the diabetics. From the data obtained in this investigation of diabetics with mild to moderate hyperglycemia, it is not possible to assess the relative roles of decreased utilization and increased hepatic ketone production in the accentuated hyperketonemic response to norepinephrine.

Many factors such as lipolytic hormones,²⁹ psychic stress,³⁰ alkalosis,³¹ large amounts of dietary carbohydrate,³² and exercise³³ have been shown to influence diabetic hyperketonemia. Whereas the inverse relationship between obesity and ketonemia has been clearly demonstrated in fasting subjects and in those on high fat diets,¹⁵⁻¹⁷ it has not been proven previously that diabetic hyperketonemia is suppressed in obese diabetics. In fact, Werk and Knowles⁹ were unable to find statistically significant differences in the blood ketone levels of nonobese and obese diabetics. The inverse correlation between obesity and blood ketone elevation in response to norepinephrine infusion in the diabetics studied here could not be accounted for by different rates of lipolysis as the FFA response to norepinephrine was as great in the obese as in the nonobese. Difference in the severity of carbohydrate utilization defect was unlikely because fasting hyperglycemia was comparable in both groups. It is also unlikely that increased peripheral utilization or excretion of ketone bodies is responsible for the decreased blood ketone response in obesity as this has been shown not to be a factor in the resistance to ketosis of fasting obese nondiabetic subjects.¹⁵ The most acceptable explanation for these findings is that ketogenesis is depressed in obese diabetic subjects.

The finding that nonobese diabetic subjects with FBS 90-150 mg% had greater blood ketone elevations during norepinephrine infusions than those with FBS 150-250 mg% was unexpected. The lesser hyperketonemic response of the subjects with FBS 150-250 mg% could not be explained by differences in FFA mobilization or degree of adiposity. Because peripheral utilization of ketones is unlikely to be greater in the diabetics with FBS 150-250 mg%,

ン体生成が増加していると結論づけることは不可能である。非糖尿病患者および軽度の炭水化物利用障害を有する糖尿病患者との間の適切な比較調査では、糖尿病患者における空腹時過ケトン体血症にもかかわらずケトン体生成における差がないことが示されるかも知れない。軽度ないし中等度の過血糖症を有する糖尿病患者の今回の調査で入手した資料からは、ノルエピネフリンに対する過ケトン体血症反応増強においてケトン体利用の減少および肝ケトン体生産の増加の果す相対的役割を評価することは不可能である。

脂肪分解ホルモン,²⁹ 精神的ストレス,³⁰ アルカロシス,³¹ 大量の食餌性炭水化物³² および運動³³ など多くの要因により糖尿病性過ケトン体血症が左右されることが証明されている。絶食被検者および高脂肪食餌を摂取している被検者において、肥満とケトン体血症との間の逆相関関係が証明されているが、¹⁵⁻¹⁷ 肥満糖尿病患者において糖尿病性ケトン体血症が抑制されることはこれまでに証明されていない。実際、Werk および Knowles⁹ は非肥満糖尿病患者および肥満糖尿病患者の血中ケトン体値に統計学的に有意な差を見出すことができなかった。今回調査した糖尿病患者における肥満およびノルエピネフリン静注に対する血中ケトン体上昇の間の逆相関関係は、ノルエピネフリンに対する遊離脂肪酸反応が、肥満している者も肥満していない者も同様に大きかったから、脂肪分解率の差異によって説明することができない。両集団において空腹時過血糖症は同程度であるので、炭水化物利用障害の相違はありそうもない。ケトン体の末梢部利用もしくは排泄の増加は、空腹時における肥満非糖尿病患者¹⁵ のケトージスに対する抵抗の因子ではないと証明されているので、これが肥満における血中ケトン体反応の減少の原因である可能性はない。この所見に対する最も満足すべき説明は肥満糖尿病患者においてケトン体生成が抑制されるということである。

非肥満糖尿病患者では、空腹時血糖値が90-150 mg%の者が空腹時血糖値が150-250 mg%の患者よりもノルエピネフリン静注中の血中ケトン体上昇が大きことは予期していなかった。空腹時血糖値が150-250mg%の患者の過ケトン体血症反応がより小さいことを遊離脂肪酸動員もしくは脂肪蓄積の程度の差により説明することができない。空腹時血糖値が150-250mg%の糖尿病患者においてケトン体の末梢利用がより大きい可能性はないので、血中ケトン体反応が小

decreased ketogenesis seems the most plausible explanation for their lesser ketonemic response.

The demonstration by Elwood, Marco, and Van Bruggen^{26,27} that decreased ketogenesis in alloxan-diabetic liver slices was due to diminished β -hydroxybutyric acid formation may be pertinent to the present findings. In the current studies, the blood ketone elevation in response to greater substrate availability could be accounted for predominantly by β -hydroxybutyric acid. As a corollary, the lesser hyperketonemic response of the diabetics with FBS 150-250 mg% compared with those with FBS 90-150 mg% was shown to be due to suppressed β -hydroxybutyric acid levels. The similarity between the present *in vivo* study and the above cited *in vitro* observation suggests by analogy that the cause of the diminished hyperketonemic response of the diabetics with FBS 150-250 mg% is also decreased ketogenesis.

The brisk rise and predominant elevation of β -hydroxybutyric acid during norepinephrine infusion in this study is compatible with the recent suggestion by Bressler and Wakil³⁴ that β -hydroxybutyric acid may be formed originally and converted into acetoacetate. However, it is also possible that acetoacetate is formed initially and converted rapidly to β -hydroxybutyric acid causing only a minimal rise in acetoacetate. Until the pathways of ketogenesis are better defined, speculation should be reserved as to the cause of decreased ketogenesis in the seemingly more severe diabetic.

A survey of the literature failed to reveal previous documentation of this clinical paradox. However, 2 reports contain data pertinent to these findings. A study of the relationship of stress to ketone body levels by Hinkle, Conger, and Wolf³⁰ revealed that during psychic stress diabetics with FBS 90-150 mg% had as great or greater rise in ketones as diabetics with FBS 150-250 mg%. In a paper by Werk and Knowles⁹ showing a correlation between fasting blood ketone levels and FBS in diabetics, the keton levels in patients with FBS 150-199 mg% were not increased above those in the less hyperglycemic diabetics with FBS 100-149 mg%. In fact, there was a slight though insignificant depression of the ketone level. However, in diabetics with FBS over 200 mg%, the fasting ketone

さいのはケトン体産生の減少のためであるとするのが最も妥当な説明と思われる。

アロキサン糖尿病患者の肝臓薄片におけるケトン体生成の減少は、ベータ・オキシ酪酸生成の減少に起因するという Elwood, Marco, および Van Bruggen^{26,27} の報告は、今回の所見に関連があるかも知れない。今回の調査において遊離脂肪酸の供給の増加に応じて血中ケトン上昇が認められたことは、主としてベータ・オキシ酪酸により説明することができる。これから容易にいえることは、空腹時血糖値 90 - 150 mg% の糖尿病患者に比べて空腹時血糖値が 150 - 250 mg% の糖尿病患者の過ケトン血症反応が小さいことはベータ・オキシ酪酸値減少に起因すると認められた。今回の生体内調査と前述の試験管内観察は類似しているので、類推により空腹時血糖値が 150 - 250 mg% の糖尿病患者の過ケトン血症反応の減少はケトン体生成の減少のためであると考えられる。

今回の調査対象者におけるノルエピネフリン静注中のベータ・オキシ酪酸の急速かつ著しい上昇はベータ・オキシ酪酸が初めに形成されそれからアセト酢酸に転換されるという Bressler および Wakil³⁴ の最近の示唆と一致する。しかし、アセト酢酸が最初に形成され、急速にベータ・オキシ酪酸に転換されるために極めて軽微なアセト酢酸上昇が認められるに過ぎないことも可能である。ケトン体生成の経路が更に明示せられるまでは、見かけ上一層重篤な糖尿病患者におけるケトン体生成減退の原因について推測を差し控えるべきである。

文献調査では、この臨床的矛盾についての報告はない。しかし2つの報告ではこの所見に関係のある資料を記載している。ストレスとケトン体値との関係に対する Hinkle, Conger および Wolf³⁰ の調査では、精神的ストレスにより空腹時血糖値が 90 - 150 mg% の糖尿病患者は空腹時血糖値が 150 - 250 mg% の糖尿病患者と比較して同等またはそれ以上のケトン体上昇を示すことが判明した。糖尿病患者において空腹時血中ケトン体値と空腹時血糖値との間の相関関係を認めた Werk および Knowles⁹ の報告では、空腹時血糖値が 150 - 199 mg% の患者におけるケトン体値は、過血糖症がもっと軽く空腹時血糖値が 100 - 149 mg% の糖尿病患者よりも高値に増加することはなかった。実は、有意ではないが軽度のケトン体値低下があった。しかし空腹時血糖値が 200 mg% 以上の糖尿病患者にお

levels were markedly increased and again seemed to correlate well with FBS values. These data are in accord with the present demonstration of partial inhibition of the hyperketonemic response to norepinephrine infusions in diabetics with FBS 150-250 mg%.

Unfortunately, only one subject with FBS over 250 mg% was available for study. This patient (FBS 288 mg%) exhibited marked hyperketonemia. In Japan⁴ as well as in the West,⁸ severe ketosis most commonly occurs in diabetics with blood sugar levels over 250 mg%. Inhibition of blood ketone levels seen in diabetics with FBS 150-250 mg% would appear to be overcome in diabetics with severe hyperglycemia.

Thus, the hyperketonemia response of diabetics to hormonally-induced FFA elevations may be influenced in various ways by factors associated with the FBS levels. The triphasic response with increasing fasting hyperglycemia seen in Figure 5 undoubtedly results from an interplay of many different factors. The first increase in response comparing nondiabetics, diabetics with normal FBS, and diabetics with FBS 90-150 mg% is certainly expected. Whatever the cause of the increased response (decreased utilization or increased production of ketones) logically it should be more pronounced in the hyperglycemic diabetics if fasting hyperglycemia at all reflects the carbohydrate utilization defect. The lesser response in diabetics with moderate hyperglycemia (FBS 150-250 mg%) has already been discussed with the suggestion that it is due to decreased ketogenesis. The second peak in ketone response may be attributed, at least in part, to increased ketogenesis. This is supported by the *in vivo* studies of Shreeve and Tocci²⁸ showing that diabetics with severe hyperglycemia incorporated more C¹⁴ labelled acetate into ketone bodies than did the less severely hyperglycemic diabetics.

In diabetics with carbohydrate utilization defects of increasing degree, it would be a rather unusual physiologic sequence for hepatic ketone production to increase, then decrease, before rising again. However, because of the complexity of ketogenesis, this sequence is entirely possible. An alternative hypothesis would be to attribute the hyperketonemia

いて空腹時ケトン体値は著しく増加し、空腹時血糖値との相関関係が高いように思われた。これらの資料は空腹時血糖値が150 - 250 mg%の糖尿病患者におけるノルエピネフリン静脈内投与に対する過ケトン体血症反応の部分的阻害の今回の所見と一致している。

不幸にして、この調査に利用することができた250mg%以上の血糖値を有する被検者は僅か1名だけであった。この患者(空腹時血糖値が288 mg%)は著しい過ケトン体血症を示した。欧米⁸と同じく日本⁴においても重篤なケトージスの発生は殆んど250 mg%以上の血糖値を有する糖尿病患者である。従って、空腹時血糖値150 - 250 mg%の糖尿病患者に見られる血中ケトン体値の阻害は、重篤な過血糖症を有する糖尿病患者において克服されるであろうと思われる。

かくて糖尿病患者のホルモン誘発性遊離脂肪酸上昇に対する過ケトン体血症反応は空腹時血糖値に関連のある因子により色々な影響を受ける。図5に空腹時過血糖症の増強に伴って3つの段階に反応が見られるのは疑いもなく多くの違った因子の相互作用のためである。非糖尿病患者に比べて空腹時血糖値が正常な糖尿病患者および空腹時血糖値が90 - 150 mg%の糖尿病患者における最初の反応増強が認められることは確かに期待されるところである。反応増強の原因がなんであろうとも(ケトン体利用の減少もしくは生産の増加)、空腹時過血糖症が炭水化物利用障害を反映するものであれば、過血糖症糖尿病患者において理論的にはその増強はもっと顕著である筈である。中等度の過血糖症(空腹時血糖値が150 - 250 mg%)を有する糖尿病患者において反応が小さいことについては前述の通りでケトン体生成の減少に起因することを示唆した。ケトン体反応における第2の頂点の原因は、少なくとも一部分はケトン体生成の増加であろう。これを支持するものとしてShreeve および Tocci²⁸の生体内調査の結果、重篤な過血糖症を有する糖尿病患者は、軽度の過血糖性糖尿病患者に比べてより多くのC¹⁴標識酢酸塩をケトン体中に吸収することが認められている。

糖尿病患者において炭水化物利用障害の度合に従って肝臓のケトン体生成増大が認められ、次に減少があって再び上昇するという生理学的順序はかなりまれであろう。しかし、ケトン体生成が複雑であるためこの順序が成立することは全く可能である。もう1つの

of mildly hyperglycemic diabetics (FBS 90-150 mg%) to decreased ketone body utilization alone. Although the moderately hyperglycemic diabetics (FBS 150-250 mg%) probably have the same or greater defect in peripheral ketone utilization, impaired ketogenesis could account for their lesser ketonemic response. Finally, in severely hyperglycemic persons (FBS >250 mg%) unimpeded ketogenesis occurs as might be expected when the metabolic defect becomes severe enough to greatly inhibit lipogenesis and perhaps tricarboxylic acid cycle activity. Further *in vivo* experimentation with radioisotopes is necessary to distinguish between these alternate schemes.

No correlation was noted among the various parameters of norepinephrine response. Although FFA elevation was essential for the hyperketonemic response of subjects to norepinephrine infusion, the blood ketone levels seem more sensitive to the degree of obesity and FBS levels than to the magnitude of the FFA elevations. Pulse, blood pressure, Δ_{\max} FFA, and Δ_{\max} blood glucose seemed to vary independently of one another as was anticipated from the differential responses observed in the latter 2 functions when analogues of norepinephrine have been injected into man.³⁵

The decline in FFA levels after the first 30 minutes of norepinephrine infusion in man has been attributed to the hyperglycemia and presumptive re-esterification induced by this hormone.²¹ With the exception of nonobese subjects with FBS 90-150 mg% the decline in FFA concentration in the diabetics was less sharp than in the nondiabetics. It is tempting to explain this on the basis of impaired re-esterification due to decreased carbohydrate utilization. This would involve a similar explanation for the slow descent of the FFA time curve and the increased hyperglycemic response seen in diabetics. However, the normal FFA descent in nonobese diabetics with FBS 90-150 mg% despite a hyperglycemic response comparable to other diabetics, does not fit this hypothesis. The diabetics with the greatest hyperketonemic response to norepinephrine also exhibited the most impressive fall in FFA after peak levels had been reached. No explanation for this association can be given, but 2 possibilities should be

仮説は、軽度の過血糖性糖尿病患者（空腹時血糖値が 90 - 150 mg%）の過ケトン体血症の原因をケトン体利用減少におくものである。中等度の過血糖性糖尿病患者（空腹時血糖値が 150 - 250 mg%）には恐らく末梢部ケトン体利用にも同等もしくは一層著しい障害があると思われるが、ケトン体血症反応が小さいのは、ケトン体生成障害があるためと考えられる。最後に、重篤な過血糖症患者（空腹時血糖値 250 mg%以上）において、新陳代謝欠損が非常に顕著になり脂肪形成を極めて阻害し且つ恐らく T. C. A. サイクル活動をも阻害するほどになった時に期待されるような無制限のケトン体生成を見る。これらの色々の模型の区別をするために更に放射性同位元素による生体内実験が必要である。

ノルエピネフリン反応における各種パラメーターの間に相関関係を認めなかった。遊離脂肪酸上昇は、ノルエピネフリン静注に対する過ケトン体血症反応に欠くことはできないが、血中ケトン体値は遊離脂肪酸上昇の程度よりも肥満度および空腹時血糖値に一層敏感のようである。脈搏、血圧、遊離脂肪酸の最大上昇値、および血糖の最大上昇値は互に関係なく変動するようで、このことは人間にノルエピネフリン同族体を注入した以前の研究で最後の2つの項目に観察せられた反応の相違から予期した通りである。³⁵

人間にノルエピネフリン静注を行なって最初の30分間後に見られる遊離脂肪酸値下降の原因は、過血糖症およびこのホルモンにより誘発されるであろうと推定される再エステル化であるとされている。²¹ 空腹時血糖値が 90 - 150 mg% の肥満していない患者以外は、糖尿病患者における遊離脂肪酸濃度の下降は非糖尿病患者よりも緩慢であった。これは炭水化物利用減退によって再エステル化が障害されたためであると説明したいところである。さらにこれによって糖尿病患者に見られる遊離脂肪酸時間曲線の緩慢な下降および過血糖症反応増強の説明もできるであろう。しかしながら、空腹時血糖値が 90 - 150 mg% の肥満していない糖尿病患者では、過血糖症反応がその他の糖尿病患者と同程度であるにもかかわらず遊離脂肪酸下降が正常であることはこの仮説に合致しない。さらにノルエピネフリンに対して最大の過ケトン体血症反応を呈した糖尿病患者は遊離脂肪酸値が最高に達した後において最も印象的な下降を示した。この関係について説明はできないが、この原因として2つの可能性を除外すべきであ

excluded because of their bearing on the interpretation of results. The possibility that the livers of these mildly hyperglycemic diabetics are extracting more FFA from the blood and converting them into ketones is unlikely. Animal experiments have shown that the hepatic uptake of FFA under a variety of conditions including diabetes is a function of concentration in the portal blood.³⁶⁻³⁸ Evidence is also lacking for a feedback mechanism in which hyperketonemia inhibits further lipolysis. The high FFA levels in diabetic ketosis would mitigate against this hypothesis.

The original impetus for this investigation was interest in relative infrequency of diabetic ketosis in Japan. Fasting ketone values in the present nonobese Japanese subjects and in Western diabetics reported by Werk and Knowles⁹ are roughly comparable for the same degree of fasting hyperglycemia. However, absolute comparison can not be made as the figures for the Western diabetics represent pooled values from obese and nonobese subjects. A partial explanation for the relative lack of ketosis in Japan may be the suspected, but unproven infrequency of severe fasting hyperglycemia since severe ketosis depends on factors associated with fasting hyperglycemia over 250 mg%. Although suitable statistics are difficult to find for comparison, FBS are suspected to be lower in Japanese diabetics than in Western diabetics.³⁹ Difficulty in finding subjects with hyperglycemia over 250 mg% would be consistent with this impression, but some Japanese clinics have reported as many as 6% and 9% of their untreated patients having FBS over 300 mg%.^{40,41}

If the carbohydrate utilization defect in Japanese diabetics is indeed mild, the reason for this, whether genetic or environmental, remains to be proven. High carbohydrate diets have been associated with improved carbohydrate tolerance in diabetics^{32,42} as well as in nondiabetics.⁴³ In addition, these diets have been shown to reduce diabetic ketonemia and ketonuria.^{32,42} It is conceivable that the high carbohydrate diet (300-500 g daily) consumed in Japan is responsible for better carbohydrate tolerance (lower FBS) and also the infrequent occurrence of ketosis.

る。何故ならばこの2つは結果の解釈に影響を及ぼすからである。すなわち、軽微な過血糖糖尿病患者では、肝臓が血液からより多量の遊離脂肪酸を抽出してそれをケトン体に転換している可能性は少ないと考えられる。動物実験によれば糖尿病を含む種々の疾病で肝臓による遊離脂肪酸吸収は門脈血液中の濃度の関数として表わされることが認められている。³⁶⁻³⁸ また、帰環機構において過ケトン体血症のためにそれ以上の脂肪分解が抑制されることの証拠もまた不十分で、糖尿病性ケトージスにおける遊離脂肪酸が高値を示すことはこの仮説を否定するものであろう。

今回の調査実施の発端は日本において糖尿病性ケトージスが比較的まれなことに関心を抱いたことである。本調査における肥満していない日本人患者および Werk および Knowles⁹ により報告された欧米人糖尿病患者との比較で空腹時過血糖症が同程度の者について空腹時ケトン体値は大体匹敵する結果を示した。しかし欧米人糖尿病患者の数字は、肥満および肥満していない患者を合計したものであるから絶対的な比較はできない。強度のケトージスは250 mg%以上の空腹時過血糖と関係のある因子に左右されるものであり、立証されていないが日本では強度の空腹時過血糖症はまれであると思われ、これによって日本においてケトージスが相対的に少ないことの原因が一部説明できる。比較のための適当な統計を発見することが困難であるけれども、日本の糖尿病患者は欧米人糖尿病患者よりも空腹時血糖値が低いのではないと思われる。³⁹ 今回の調査で250 mg%以上の過血糖症の患者の発見が困難であったことはこの所感と一致する。しかし日本のある診療所では未治療患者の6%ないし9%は300 mg%以上の空腹時血糖値を示すと報告している。^{40,41}

日本人糖尿病患者における炭水化物利用障害が実際に軽微であるとすれば、それが遺伝的なものか環境によるものであるかの立証は今後の問題である。高含水炭素食餌は、糖尿病患者^{32,42} および非糖尿病患者⁴³ における含水炭素耐性の改善と関係が認められている。更にこの種の食餌は糖尿病性ケトン体血症およびケトン体尿症を低下すると認められている。^{32,42} 日本において炭水化物が多い食物が摂取される(1日300-500g)ことのために含水炭素耐性が高く(空腹時血糖値の低下)、ケトージスがまれであると思われる。

SUMMARY

During 90-minute norepinephrine infusions, blood free fatty acid and ketone responses of Japanese nondiabetic and diabetic subjects were determined. Nonobese diabetic subjects with and without fasting hyperglycemia demonstrated significantly greater blood ketone elevations than nonobese subjects.

An inverse correlation between obesity and blood ketone response to norepinephrine was observed in diabetics. This correlation could not be attributed to varying degrees of fasting hyperglycemia or free fatty acid elevation.

Nonobese diabetics with mild fasting hyperglycemia (90-150 mg%) exhibited an unexpected greater increase in blood ketones than nonobese diabetics with moderate fasting hyperglycemia (150-250 mg%). Differences in free fatty acid elevations were not responsible for this apparent paradox.

The magnitude of the hyperketonemic response, though dependent on free fatty acid elevation, seemed more sensitive to the degree of obesity and the fasting blood glucose level. Fractional ketone body measurements attributed the blood ketone elevations predominantly to β -hydroxybutyric acid increases.

総 括

日本人非糖尿病患者および糖尿病患者に対し90分にわたるノルエピネフリンの静脈内投与中に、血中遊離脂肪酸および血中ケトン体反応の定量分析を行なった。肥満していない糖尿病患者の血中ケトン体上昇は、空腹時過血糖症の有無にかかわらず非糖尿病患者よりも有意に大であった。

糖尿病患者において肥満とノルエピネフリンに対する血中ケトン体反応との間には逆相関関係を観察した。この関係は空腹時過血糖症もしくは遊離脂肪酸上昇の差のためではなかった。

肥満していない糖尿病患者では、軽度の空腹時過血糖症 (90-150 mg%) を有する者は、中等度の空腹時過血糖症 (150-250 mg%) を有する者に比べて血中ケトン体の増加が高くこれは予期しないことであった。一見矛盾した結果は遊離脂肪酸上昇における差異のためではなかった。

過ケトン体血症反応は、遊離脂肪酸上昇に依存するとはいえ、肥満度および空腹時血糖値に対し一層敏感であるように思われた。ケトン体分画検査では血中ケトン体上昇は主としてベータ・オキシ酪酸の増加によるものであった。

REFERENCES

参考文献

1. Wakil SJ, Bressler R: Fatty acid metabolism and ketone body formation. *Metabolism* 11:742-61, 1962
(脂肪酸代謝とケトン体生成)
2. Scow RO, Chernick SS: Hormonal control of protein and fat metabolism in the pancreatectomized rat. *Recent Progr Hormone Res* 16:497-545, 1960
(膵臓切除ラットにおける蛋白および脂肪代謝のホルモン性調節)
3. Beatty CH, Marco A, *et al*: Acetoacetic acid metabolism by skeletal muscle fibers from control and diabetic rats. *J Biol Chem* 235: 2774-7, 1960
(糖尿病ラットおよび対照ラットの骨格筋線維によるアセト酢酸代謝)
4. 後藤由夫, 村木忠雄: 本邦に於ける糖尿病性昏睡の統計的観察. *最新医学* 12: 1358-68, 1957
(Goto Y, Muraki T: Statistical observations on diabetic coma in Japan. *Saishin Igaku-Mod Med*)
5. Rudnick PA, Anderson PS Jr: Clinical Survey to detect diabetes mellitus, Hiroshima. ABCC TR 16-61
(広島における真性糖尿病の集団臨床調査)
6. Werk EE Jr, McPherson HT, *et al*: Studies on ketone metabolism in man. 1. A method for the quantitative estimation of splanchnic ketone production. *J Clin Invest* 34:1256-67, 1955
(人間におけるケトン代謝に関する研究. 1. 内臓ケトン生成の定量的評価の方法)
7. Kaye R, Davidson MH, *et al*: The response of blood glucose, ketones, and plasma nonesterified fatty acids to fasting and epinephrine injection in infants and children. *J Pediatr* 59:836-47, 1961
(乳児および小児における絶食およびエピネフリン静注に対する血糖, ケトン, および非エステル化血漿脂肪酸反応)
8. Williams RH: Textbook of Endocrinology. 3d Ed, Philadelphia, Saunders, 1962
(内分泌学)
9. Werk EE Jr, Knowles HC Jr: The blood ketone and plasma free fatty acid concentration in diabetic and normal subjects. *Diabetes* 10:22-32, 1961
(糖尿病患者および健常者における血中ケトン並びに血漿遊離脂肪酸濃度)
10. Seigel D: ABCC-NIH Adult Health Study Hiroshima and Nagasaki 1958-60 Height-weight tables. ABCC TR 19-62
(ABCC-予研 成人健康調査, 広島・長崎, 1958-60, 身長・体重表)
11. Saifer A, Gerstenfeld S: The photometric microdetermination of blood glucose with glucose oxidase. *J Lab Clin Med* 51:448-60, 1958
(ブドウ糖酸化酵素による血糖量の光度計微量定量)
12. Dole VP, Meinertz H: Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. *J Biol Chem* 235:2595-9, 1960
(血漿および組織中の長連鎖脂肪酸の微量定量)
13. Trout DL, Estes EH Jr, Friedberg SJ: Titration of free fatty acids of plasma: a study of current methods and a new modification. *J Lip Res* 1:199-202, 1960
(血漿遊離脂肪酸の滴定法. 現在の方法と新しい変法の研究)
14. Greeberg LA, Lester D: A micromethod for the determination of acetone and ketone bodies. *J Biol Chem* 154:177-90, 1944
(アセトンおよびケトン体測定の微量検査法)
15. Kekwick A, Pawan GLS, Chalmers TM: Resistance to ketosis in obese subjects. *Lancet* 2:1157-9, 1959
(肥満対象者におけるケトージスに対する抵抗)
16. Kekwick A, Pawan GLS: Metabolic study in human obesity with isocaloric diets high in fat, protein, or carbohydrate. *Metabolism* 6: 447-60, 1957
(人間における肥満について脂肪, 蛋白, もしくは含水炭素含有量の多い等カロリー食餌による代謝の研究)
17. McKay EM, Sherrill JW: A comparison of the ketosis developed during fasting by obese patients and normal subjects. *Endocrinology* 21:677-80, 1937
(肥満患者と正常者における空腹時ケトージスの比較)
18. Keys A, Brozek J: Body fat in adult man. *Physiol Rev* 33:245-324, 1953
(成人における体脂肪)
19. 横田素一郎: 糖尿病性昏睡患者の2例. 治療及処方. 8: 899-906, 1927
(Yokota M: Two cases of diabetic coma. *Chiryo to Shoho-J Therapy and Prescription*)
20. Johnson RE, Passmore R, Sargent F II: Multiple factors in experimental human ketosis. *Arch Intern Med* 107:43-50, 1961
(人間における実験的ケトージスにおける多重因子)

21. Klein RF, Estes EH Jr, Bogdonoff MD: Effect of norepinephrine on plasma free fatty acids level in man. *J Appl Physiol* 16:342-4, 1961
(人間の血漿遊離脂肪酸値に対するノルエピネフリンの影響)
22. Van Itallie TB, Bergen SS Jr: Ketogenesis and hyperketonemia. *Amer J Med* 31:909-18, 1961
(ケトン体産生および過ケトン血症)
23. Siperstein MD: Inter-relationships of glucose and lipid metabolism. *Amer J Med* 26:685-702, 1959
(グルコースおよび脂質代謝の相互関係)
24. Stadie WC, Zapp JA Jr, Lukens FDW: The effect of insulin upon the ketone metabolism of normal and diabetic cats. *J Biol Chem* 132:423-43, 1940
(糖尿病性ネコおよび正常ネコのケトン代謝に対するインシュリンの影響)
25. Beatty CH, West ES, Bocek RM: Effect of succinate, fumarate, and oxalacetate on ketone body production by liver slices from nondiabetic and diabetic rats. *J Biol Chem* 230:725-33, 1958
(非糖尿病ラットおよび糖尿病ラットの肝臓薄片のケトン体生産に対する琥珀酸塩、フマル酸塩、およびオキサロ酢酸の影響)
26. Elwood JC, Marco A, Van Bruggen JT: Lipid metabolism in the diabetic rat. 4. Metabolism of acetate, acetoacetate, butyrate, and mevalonate in vitro. *J Biol Chem* 235:573-7, 1960
(糖尿病ラットにおける脂質代謝. 4. 酢酸塩, アセト酢酸塩, 酪酸塩およびメヴァロン酸塩の試験管内代謝)
27. Elwood JC, Van Bruggen JT: Lipid metabolism in the diabetic rat. 3. Acetate metabolism and acetoacetate synthesis in vitro. *J Biol Chem* 235:568-72, 1960
(糖尿病ラットにおける脂質代謝. 3. 試験管内の酢酸塩代謝およびアセト酢酸塩合成)
28. Shreeve WW, Tocci PM: Conversion of 1-C¹⁴ acetate to ketone bodies in diabetics. *Metabolism* 10:522-34, 1961
(糖尿病における 1-C¹⁴ 酢酸塩のケトン体への転換)
29. Pearson OH, Dominguez JM, et al: Diabetogenic and hypoglycemic effects of human growth hormone. *Trans Ass Amer Physicians* 73:217-26, 1960
(人間生長ホルモンの糖尿病発生および低血糖発生効果)
30. Hinkle LE Jr, Conger GB, Wolf S: Studies on diabetes mellitus: The relation of stressful life situations to the concentration of ketone bodies in the blood of diabetic and non-diabetic humans. *J Clin Invest* 29:754-69, 1950
(糖尿病の研究: ストレスの多い生活状況と糖尿病および非糖尿病人間の血液中のケトン体濃度との関係)
31. Lipsky SR, Alper BJ, et al: The effects of alkalosis upon ketone body production and carbohydrate metabolism in man. *J Clin Invest* 33:1269-76, 1954
(人間におけるアルカローシスのケトン体産生および炭水化物代謝に及ぼす影響)
32. Mirsky IA, Franzblau AN, et al: The role of excessive carbohydrate in the etiology of diabetic coma. *J Clin Endocr* 1:307-13, 1941
(糖尿病性昏睡の病因における過剰炭水化物摂取の役割)
33. Errebo-Knudsen EO: Diabetes Mellitus and Exercise: A physiopathologic study of muscular work in patients with diabetes mellitus. Copenhagen, GEC Gad, 1948
(糖尿病と運動)
34. Wakil SJ, Bressler R: Studies on the mechanism of fatty acid synthesis. 10. Reduced triphosphopyridine nucleotide-acetoacetyl coenzyme A reductase. *J Biol Chem* 237:687-93, 1962
(脂肪酸合成の機序に関する研究. 10. 還元酵素, 三磷酸ピリジン核酸 - アセトアセチル補酵素の減少)
35. Mueller PS, Horwitz E: Plasma free fatty acid and blood glucose responses to analogues of norepinephrine in man. *J Lip Res* 3:251-4, 1962
(人間におけるノルエピネフリン類似薬品に対する血漿遊離脂肪酸および血糖反応)
36. Fine MB, Williams RH: Effect of fasting, epinephrine, and glucose and insulin on hepatic uptake of nonesterified fatty acids. *Amer J Physiol* 199:403-6, 1960
(絶食, エピネフリン, グルコースおよびインシュリンの非エステル化脂肪酸の肝臓吸収に及ぼす影響)
37. Armstrong DT, Steele R, et al: Regulation of plasma free fatty acid turnover. *Amer J Physiol* 201:9-15, 1961
(血漿遊離脂肪酸転換の調制)
38. Spitzer JJ, McElroy WT Jr: Some hormonal influences on the hepatic uptake of free fatty acids in diabetic dogs. *Diabetes* 11:222-6, 1962
(糖尿病犬における遊離脂肪酸の肝臓吸収に対するホルモンの影響)
39. 吉田常雄: 日本人糖尿病屍の剖検所見 1. 日本人糖尿病患者の合併症と死因について. *糖尿病* 4:3-10, 1961
(Yoshida T: Autopsy findings in Japanese diabetics. 1. Cause of death and complications of Japanese diabetics. *Tonyobyō-J Diabetes Mellitus*)

40. 上田英雄, 前沢秀憲, 他: Salfonylurea 剤による糖尿病治療. 内科 8: 367-77, 1961
(Ueda H, Maezawa H, et al: Treatment of diabetes mellitus by sulfonylurea drugs. Naika-Jap J Intern Med)
41. 片岡邦三, 白滝文男: 入院糖尿病 (最近10年間) の統計的観察. 診断と治療 45: 243-51, 1957
(Kataoka K, Shirataki F: Statistical observations on diabetic inpatients. Shindan to Chiryō-Diagn and Treatm)
42. 齊藤達雄: 糖尿病の治療. 2. 糖尿病食餌療法における含炭豊富・脂肪制限食の再検討と蛋白質の意義.
日本内科学会雑誌 47: 864-87, 1958
(Saito T: Re-evaluation of high carbohydrate low fat diet treatment of diabetes mellitus and the significance of dietary protein. Nippon Naika Gakkai Zasshi-J Jap Soc Intern Med)
43. Himsworth HP: The dietetic factor determining the glucose tolerance and sensitivity to insulin of healthy men. Clin Sci 2: 67-94, 1935
(健康者の糖負荷検査およびインシュリン感受性を左右する食餌上の因子)