

# GLUCOSE AND INSULIN RESPONSES AND INSULIN-GLUCOSE RATIOS FOLLOWING GLUCOSE CHALLENGE

ブドウ糖経口投与後の血糖およびインシュリン反応  
ならびに血糖インシュリン比

JOSEPH L. BELSKY, M.D.  
ROBERT J. CONNOR, Dr. Eng.  
WILLIAM J. HALL, M.D.

with the technical assistance of  
技術的援助

TATSUO MANDAI, B.S. 万代達男  
SHOJIRO SADAMASA, M.T. 貞政昭二郎



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所－原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

## 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。

GLUCOSE AND INSULIN RESPONSES AND INSULIN-GLUCOSE RATIOS  
FOLLOWING GLUCOSE CHALLENGE

ブドウ糖経口投与後の血糖およびインシュリン反応  
ならびに血糖インシュリン比

JOSEPH L. BELSKY, M.D.  
ROBERT J. CONNOR, Dr.Eng.  
WILLIAM J. HALL, M.D.

with the technical assistance of  
技術的援助

TATSUO MANDAI, B.S. 万代達男  
SHOJIRO SADAMASA, M.T. 貞政昭二郎



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

### 謝 辞

The authors are indebted to the ABCC-JNIH staff for valuable assistance. Special thanks is merited by Mr. Kenneth Noble for editorial comments and by Mr. Geoffrey Day for tables and figures.

著者らは、貴重な援助をいただいたABCC－予研職員に対して感謝の意を表明する。編集上の意見をいただいた Kenneth Noble 氏および図表の作成に当たって下さった Geoffrey Day 氏に特に感謝の意を表する。

## CONTENTS

### 目 次

Summary	要 約 .....	1
Introduction	緒 言 .....	2
Methods and Techniques	調査方法および検査法 .....	3
Results	結 果 .....	4
Discussion	考 察 .....	14
References	参考文献 .....	20
Master File Numbers for Study Subjects	調査対象者の基本名簿番号 .....	22
Table		
表	1. Sample classification by sex, weight, & age 調査対象者の分類: 性・体重・年齢別 .....	5
	2. Sample classification by GTT result & DM history 調査対象者の分類: GTT 成績・糖尿病の病歴別 .....	5
	3. Glucose, insulin, & index values during GTT for all subjects 全例に対する GTT における血糖値, インシュリン値および指数値 .....	8
	4. Glucose, insulin, & index values during GTT for nonobese and obese subjects 非肥満者および肥満者に対する GTT における血糖値, インシュリン値および指数値 .....	8
	5. Mean total index for age, GTT results, & DM history for obese subjects 肥満者の平均総指数値, 年齢・GTT 成績・糖尿病の病歴 .....	9
	6. Glucose, insulin, & index values during GTT for nonobese by age 非肥満者に対する GTT における血糖値, インシュリン値および指数値, 年齢群別 .....	9
	7. Glucose, insulin, & index values during GTT by GTT result & age GTT における血糖値, インシュリン値および指数値: GTT 成績・年齢群別 .....	10
	8. Glucose, insulin, & index values during GTT for nonobese age <70 by DM history 年齢70歳未満の非肥満者に対する GTT における血糖値, インシュリン値および指数値: 糖尿病 の病歴別 .....	12
	9. Glucose, insulin, & index values during GTT by DM history & GTT result GTT における血糖値, インシュリン値および指数値: 糖尿病の病歴・GTT 成績別 .....	15
	10. Total index values for age, GTT, & DM history groups 総指数値: 年齢・GTT・糖尿病の病歴別 .....	19
Figure		
図	1. Glucose, insulin, & index values for all subjects 全例に対する血糖値, インシュリン値および指数値 .....	6
	2. Mean total index by sex, weight, age & DM history 平均総指数値: 性・体重・年齢・糖尿病の病歴別 .....	7
	3. Glucose, insulin, & index values for nonobese 非肥満者における血糖値, インシュリン値および指数値 .....	13
	4. Mean total index values for GTT results by age GTT 成績に対する平均総指数値: 年齢別 .....	14
	5. Mean total index values for GTT results by DM history GTT 成績に対する平均総指数値: 糖尿病の病歴別 .....	15

Approved 承認 29 October 1970

## GLUCOSE AND INSULIN RESPONSES AND INSULIN-GLUCOSE RATIOS FOLLOWING GLUCOSE CHALLENGE

### ブドウ糖経口投与後の血糖およびインシュリン反応 ならびに血糖インシュリン比

JOSEPH L. BELSKY, M.D.<sup>1</sup>; ROBERT J. CONNOR, Dr.Eng.<sup>2</sup>; WILLIAM J. HALL, M.D.<sup>1†</sup>;  
with the technical assistance of 技術的援助  
TATSUO MANDAI, B.S. ( 万代達男 )<sup>1</sup>; SHOJIRO SADAMASA, M.T. ( 貞政昭二郎 )<sup>3</sup>

Departments of Medicine,<sup>1</sup> Statistics,<sup>2</sup> and Clinical Laboratories<sup>3</sup>  
臨床部,<sup>1</sup> 統計部<sup>2</sup> および臨床検査部<sup>3</sup>

#### SUMMARY

Glucose, immunoreactive insulin, and incremental insulin/glucose values were obtained for 257 ambulatory Japanese who underwent 3-hour oral (1.75 g/kg body weight) glucose tolerance tests (GTT). The data were evaluated with respect to sex, age, severity of abnormal GTT, and duration of diabetes mellitus. Although postloading differences were found for glucose (elevated in females and older persons) and insulin (elevated in obesity), total insulinogenic index, defined as the ratio of cumulative insulin increase to cumulative glucose increase, showed clearest definition of the four variables mentioned above. There was no significant difference for total index between males and females and between normal and overweight persons. Significant decreases in total index were found with increasing age and longer duration of diabetes mellitus. The interrelationship of severity of response to GTT, age, and duration of diabetes was better defined by total index than by glucose or insulin values. It was also observed that the more diabetic the GTT result, the smaller was the age effect.

#### 要 約

日本人外来受診者 257 名につき、経口法 (体重 1 kg 当たり 1.75 g 投与) による 3 時間糖負荷検査 (GTT) を行ない、血糖値、免疫反応性インシュリン値およびインシュリン増加血糖増加比を測定した。得られた所見は、性、年齢、GTT 異常の程度および糖尿病罹病期間に関して検討した。糖負荷後の差異は血糖値 (女性および高齢者において上昇) およびインシュリン値 (肥満者において上昇) にも認められたが、上記の 4 因子別に最も明確な差を示したのは、総インシュリン生産指数、すなわち、血糖の累積増加量に対するインシュリンの累積増加量の比率であった。この総指数値は、男女間においても、また正常体重者と過重体重者との間においても、有意の差は示さないが、年齢が増加するとともに、また、糖尿病罹病期間が長いほど有意な下降を示すことが認められた。GTT 異常の程度、年齢および糖尿病罹病期間の間の相互関係は、血糖値あるいはインシュリン値によってよりも、この総指数値によっていっそう明白に示された。また、GTT の結果が糖尿病性の存在を強く示唆すればするほど年齢の影響は小さいことが認められた。

† Surgeon, US Public Health Service, Bureau of Radiological Health, Division of Biological Effects, assigned to ABCC  
米国公衆衛生局放射線保健部生物学的影響研究部門所属、ABCC 派遣医師



Even among nonobese subjects with a normal GTT, those with a prior diagnosis of diabetes had a significantly lower mean index than those not previously diagnosed. This and other observations provide the rationale for dividing the entire sample into three functional groups each with similar, though decreasing total index: group A—age <40 negative GTT; group B—aged 40-69 negative GTT and age <60 mild GTT; group C—aged 60-69 mild GTT and all subjects with moderate GTT. Increased duration of diabetes history adds a trend toward further decrease in index within each group. Sex and weight effects on total index are not apparent. The importance of these combined influences in separating normal from mildly diabetic persons is emphasized.

## INTRODUCTION

Concepts regarding diabetes mellitus (DM) have changed since the development of insulin immunoassay procedures first devised by Yalow and Berson.<sup>1</sup> Even with these tools mild DM may be difficult to differentiate from the normal condition when a variety of factors which influence response to glucose loading are considered. Indeed, even the definition of “normal” response is being questioned, especially in the elderly.<sup>2</sup>

Among the many variables which affect the human organism's response to a glucose load are sex, age, obesity, exercise, nutritional status, pregnancy, and drugs. The relative value of each factor in affecting glucose and insulin responses has not been quantitated. The present study, which considers the first three items plus DM duration, suggests that, at least, the variables age and duration of diabetes may have significant additive effects.

The present study is also designed to provide a more specific functional description of insulin and glucose response to challenge in the ABCC-JNIH Adult Health Study population undergoing biennial surveillance for delayed A-bomb radiation effects.<sup>3</sup> No relation to A-bomb radiation was shown on a prior survey.<sup>4</sup> The additional insights into the clinical status of DM gained through these functional tests are expected to assist future interpretation in autopsy studies in the ABCC-JNIH program.<sup>5</sup>

Previous studies show that DM in Japanese differs from Caucasians.<sup>4,6-8</sup> The great majority of ABCC subjects with DM have mild, adult onset type. Juvenile, ketosis prone, and insulin dependent cases are unusual, and the Caucasian female predominance is reversed. The incidence of vascular, retinal, renal, and neuropathic complications

正常GTT所見を呈する非肥満者でも、以前に糖尿病と診断されたことのある者は、既往にそのことのなかった者に比べて平均指数値は有意に低かった。この所見およびその他の観察結果を根拠として、被検者全員を、それぞれの群の総指数は同程度ではあっても、それが減少するような次の三つの機能群に分けた：A群—年齢40歳未満のGTT正常者；B群—年齢40—69歳のGTT正常者ならびに60歳未満のGTT軽度異常者；C群—年齢60—69歳のGTT軽度異常者ならびにGTT中等度異常者の全員。糖尿病罹病期間が長いほど各群における指数がいっそう低くなる傾向がある。この指数に対する性および体重の影響は明白ではない。正常者を軽症糖尿病患者と区別するうえで、上述の種々の影響が組み合わさっていることの重要性を強調した。

## 緒言

Yalow および Berson<sup>1</sup> によって考案されたインシュリン免疫学的測定方法の進展以来、糖尿病の概念は変わってきた。しかも、糖負荷に対する反応を左右する種々の因子を考慮すれば、この検査によったのでは、正常な状態と軽度の糖尿病との鑑別が困難なことがある。事実、「正常」反応の定義さえも、特に高齢者においては疑問視されるに至った。<sup>2</sup>

糖負荷に対する人体の血糖反応を左右する多くの因子の中には、性、年齢、肥満、運動、栄養状態、妊娠および薬品がある。血糖およびインシュリン反応に影響を及ぼす各因子の相対的価値についての定量的評価は行なわれたことがない。上記の最初の三つの因子および糖尿病罹病期間を考慮に入れての今回の調査によると、少なくとも年齢および糖尿病罹病期間の因子は相加的な効果を有することが示唆された。

また、今回の調査は、原爆放射線の遅発性影響の有無に関して2年に1回の診察を受けるABCC—予研成人健康調査対象集団<sup>3</sup>について、糖負荷に対するインシュリンおよび血糖反応をより具体的に機能的に説明するように計画されたものである。以前の調査<sup>4</sup>では、原爆放射線との関係は認められなかったが、糖尿病の診断は、血糖反応のみに基づいて行なわれたものである。糖尿病の臨床状態についてこれらの機能検査から得られる追加知見は、ABCC—予研調査プログラム<sup>5</sup>の一環として行なわれる剖検調査で得られる所見の解釈に役だつことが期待される。

以前の調査結果は、日本人における糖尿病が白人のそれと異なっていることを報告している。<sup>4,6-8</sup> ABCCの調査対象である糖尿病患者の大多数は軽症で成人型糖尿病患者である。若年型、ケトージス性、インシュリン依存性の例はまれで、これは白人女性の場合とは逆になっている。合併症についてみると、脈管性、網膜性、腎性、

are increased compared with nondiabetics. The general practice is to rely on dietary therapy, while oral anti-diabetic treatment is occasionally used over short periods.

## METHODS AND TECHNIQUES

From April 1968 through April 1969 all ambulatory subjects of the ABCC-JNIH Adult Health Study population who underwent GTT also had serum insulin determinations.<sup>9</sup> This group is made up of subjects with prior DM diagnosis, in addition to others who were suspected of having some disorder of carbohydrate metabolism, and normals. After an initial pilot study, 257 subjects (see appendix for master file numbers) were selected for analysis of glucose and insulin values. During the study period, 180 additional tests were found to have inconsistently variable insulin levels or flat glucose tolerance curves and were not further analyzed. In 27 instances a diagnosis of hepatitis or treatment with insulin was noted and these, too, were not analyzed.

The elimination from final analysis of such a large percentage of the study cohort precluded further examination of the material for radiation effect in the current study.

Subjects fasted on the examination morning. They received orally 1.75g glucose/kg body weight and remained supine during the test. Blood for glucose and insulin determinations was obtained before and at hourly intervals for 3 hours after the glucose challenge. Serum glucose was determined by Autoanalyzer. Circulating insulin was determined by an immunodiffusion method using the Hales and Randle separation technique<sup>10</sup> modified for our use.<sup>11</sup>

While the ratio,  $\Delta\text{insulin}/\Delta\text{glucose}$ , was calculated for the 1-, 2-, and 3-hr value (hourly index), the total insulinogenic index, similar to the definition by Seltzer,<sup>12</sup> is emphasized in the analyses. The index, in essence, expresses the amount of insulin increase per unit of glucose increase. The 3-hr index is calculated only when both the insulin and glucose values are above fasting levels. Thus, there are fewer values for the 3-hr index than at other times; the total index is derived using the last hourly value obtained (i.e., the 2- or 3-hr value).

It is emphasized that the index values are not independent. Indeed, neither are sequential glucose or insulin concentrations independent variables. Each, in some measure, depends on the preceding value. These analyses tested only total index values, and simple "t" tests were used.

神経性のものが、非糖尿病患者に比べると増加している。一般に食餌療法が行なわれており、時に短期間にわたる抗糖尿病経口療法が用いられている。

## 調査方法および検査法

1968年4月から1969年4月までの期間に外来で受診したABCC-予研成人健康調査対象集団の中でGTTを受けた者全員に対して血清インシュリン測定<sup>9</sup>も同時に行なった。この被検者群には、なんらかの炭水化物代謝障害の疑いがある者や正常者のほかに、以前に糖尿病の診断を受けたことのある者も含まれていた。まず試験的調査を行なった後に、257名(その基本名簿番号は付録に示した)を選んで血糖値およびインシュリン値の解析を行なった。これ以外に、インシュリン値の変動に一貫性を欠くもの、あるいは、糖負荷曲線の平坦なものがこの調査期間中に180例認められ、これらは解析から除外された。また、27例は肝炎の診断またはインシュリンによる治療を受けたことがあり、これらも解析から除外した。

調査コホートの中からこのような高い割合で最終解析からの除外が行なわれたために、今回の調査で放射線影響についてさらに検討することは不可能であった。

被検者は、検査当日の朝は絶食し、体重1kg当たり1.75gのブドウ糖投与後、検査完了まで仰臥位を保った。糖負荷前ならびに糖負荷3時間後まで1時間ごとに血糖値およびインシュリン値測定のための採血を行なった。血清中の糖測定は、Autoanalyzerで行なった。血中のインシュリン測定は、HalesおよびRandleの分離技法による免疫拡散法<sup>10</sup>の変法<sup>11</sup>を用いて行なった。

1時間値、2時間値および3時間値について $\Delta\text{インシュリン}/\Delta\text{血糖比}$ (1時間ごとの指数)を計算したが、今回の解析では、Seltzer<sup>12</sup>によって定義された総インシュリン産生指数に重点を置いた。この指数は、簡単に説明すると、血糖増加の単位量当たりのインシュリン増加を示すものである。3時間目の指数値は、インシュリン値および血糖値がともに空腹時の値を越えている場合のみについて計算した。したがって、3時間目における指数値の求められた件数は、他の時間におけるよりも少ない；総指数値は、最後に求められた1時間ごとの測定値(すなわち、2時間値または3時間値)に基づいて計算した。

これらの指数値は互いに独立したものではないことを強調したい。事実、血糖またはインシュリン濃度の連続測定値は独立変数ではない。各測定値は、ある程度その以前の値に依存している。今回の解析では、簡単な「t」検定を用いて総指数値のみを検討した。



## Classifications for Analyses

**Glucose Tolerance Test.** GTT results were classified as negative regardless of prior history of diabetes, except as follows:

Result 結果	Glucose 血糖値 mg/100 ml		
	Fasting 空腹時	1 Hour 1 時間	2 Hours 2 時間
Positive (mild) 陽性 (軽度)	<105	≥160	≥120
Positive (moderate) 陽性 (中等度)	≥105	≥160	≥120

**Diabetes History.** From current GTT tests and biennial clinical evaluations, the following groups were formed:

Never diagnosed — DM never diagnosed, including current tests;

DM short duration — diagnosis made during this study (just diagnosed), or diagnosed previously and within 8 years;

DM long duration — diagnosis made previously and 8 years or more before study (The earliest year of diagnosis possible at ABCC is 1958, the onset of the current cohort study. Subjects diagnosed as DM cases in that year who also gave a history of prior diagnosis are classified in this group).

**Age, Sex, and Obesity.** Composition of the entire sample by sex, obesity, and age group is shown in Table 1, and the net results of classification by severity (GTT result) and history (duration) of diabetes are listed in Table 2. Subjects with undressed weight  $\geq 1.25$  times the median weight for sex-age-height class<sup>13</sup> were labeled obese. All others are nonobese. Since the reference tables for the ABCC population cohort end at age 70, the 70+ group cannot be classified, even though observations show that overweight is unusual in Japanese, including the elderly.<sup>4,14,15</sup> However, this group is not included in weight and some other analyses.

## RESULTS

### Sex

Glucose and insulin concentrations and 1-, 2-, and 3-hr, as well as total insulinogenic indices are shown for each sex in Table 3 and Figures 1 and 2. Other than slightly slower return of glucose values during the 2nd and 3rd

## 解析に用いた分類

**糖負荷検査.** 糖尿病の既往歴があっても、下記の場合以外は、GTTの結果は陰性として分類した。

**糖尿病の病歴.** 今回のGTTの結果および2年に1回の臨床診察の結果に基づいて次の群に分類した:

診断なし—今回の検査を含めて糖尿病と診断されたことがない者;

短期間の糖尿病—今回の調査で診断された者(診断が決定したばかりの者;あるいは、過去8年間に診断された者);

長期の糖尿病—今回の調査の8年以上前に診断された者(ABCCで初めて診断できたのは、現行のコホート調査が開始された1958年である。その時に糖尿病と診断され、かつ、既往にその診断を受けたことのある者をこの群に分類した)。

**年齢、性別および肥満.** 調査対象者全員の性、肥満度および年齢別構成を表1に示した。糖尿病の程度(GTTの結果)および病歴(罹病期間)に基づく分類結果を表2に示した。脱衣後の体重が、その者の性-年齢-身長分類における体重中央値の1.25倍以上であれば肥満者とした。<sup>13</sup> その他は非肥満者とした。ABCC調査コホートに対する参照用の体重表が70歳で終わっているために、70歳以上の者についての分類は不可能であった。しかし、日本人では、高齢者を含めて、過重体重者は少ないことが認められている。<sup>4,14,15</sup> この年齢群の者は、体重およびその他の若干の解析から除外した。

## 結 果

### 性 別

血糖およびインシュリン濃度ならびに1時間、2時間および3時間指数値のほかに総インシュリン産生指数を性別に表3と図1および図2に示した。女性における2時

TABLE 1 SAMPLE CLASSIFICATION BY SEX, WEIGHT, AND AGE

表1 調査対象者の分類：性・体重・年齢別

Male	男	139		
Female	女	118		
Total	計	257		
Nonobese	非肥満	183 *		
Obese	肥満	33 *		
Age	<40	35	Average age	35
年齢	40-59	111	平均年齢	49
	60-69	70		65
	70+	41		74

\* Excluding age 70+ 年齢70歳以上の者は除外した。

TABLE 2 SAMPLE CLASSIFICATION BY GTT RESULT AND DIABETES HISTORY

表2 調査対象者の分類：GTT 成績・糖尿病の病歴別

GTT result	Negative (normal)	陰性(正常)	74		
GTT 成績	Positive (mild)	陽性(軽度)	100		
	Positive (moderate)	陽性(中等度)	83		
DM history	Never diagnosed	診断なし	63		
糖尿病の病歴	Just diagnosed	今回診断決定	82		
	Diagnosed <8 years	8年以内の診断	83	Average duration	4.0 years
	Diagnosed ≥8 years	8年以上の診断	29	平均罹病期間	8.9

hour in females, sex differences in insulin and index values are not significant. No sex differences were found by weight groups and GTT responses for hourly or total indices (data not given). Thus, for the remainder of the analyses, sexes were combined.

## Obesity

Glucose and insulin concentrations and index values for nonobese and obese, sexes combined, are shown in Table 4 and total index in Figure 2. The mean values for all three are higher in the obese, although only the differences for insulin are highly significant. Mean total index values for age, GTT results, and DM history in the obese group are shown in Table 5.

## Age, Diabetes History, and GTT Result

**Age vs GTT.** When all ages are grouped, increasing glycemia and little change in insulin concentration are apparent in nonobese subjects (Table 6, Figure 3). An initial steep decrease in mean total index is seen (Figure 2); but all these parameters show only small differences between the 60-69 and 70+ age groups.

間および3時間血糖値の回復がやや遅い以外は、インシュリン値および指数値に男女間において有意の差はない。1時間ごとの指数値および総指数値は、体重群別およびGTT反応別にみても男女間に差はない(資料は示さなかった)。したがって、以後の解析では男女を合計した。

## 肥 満

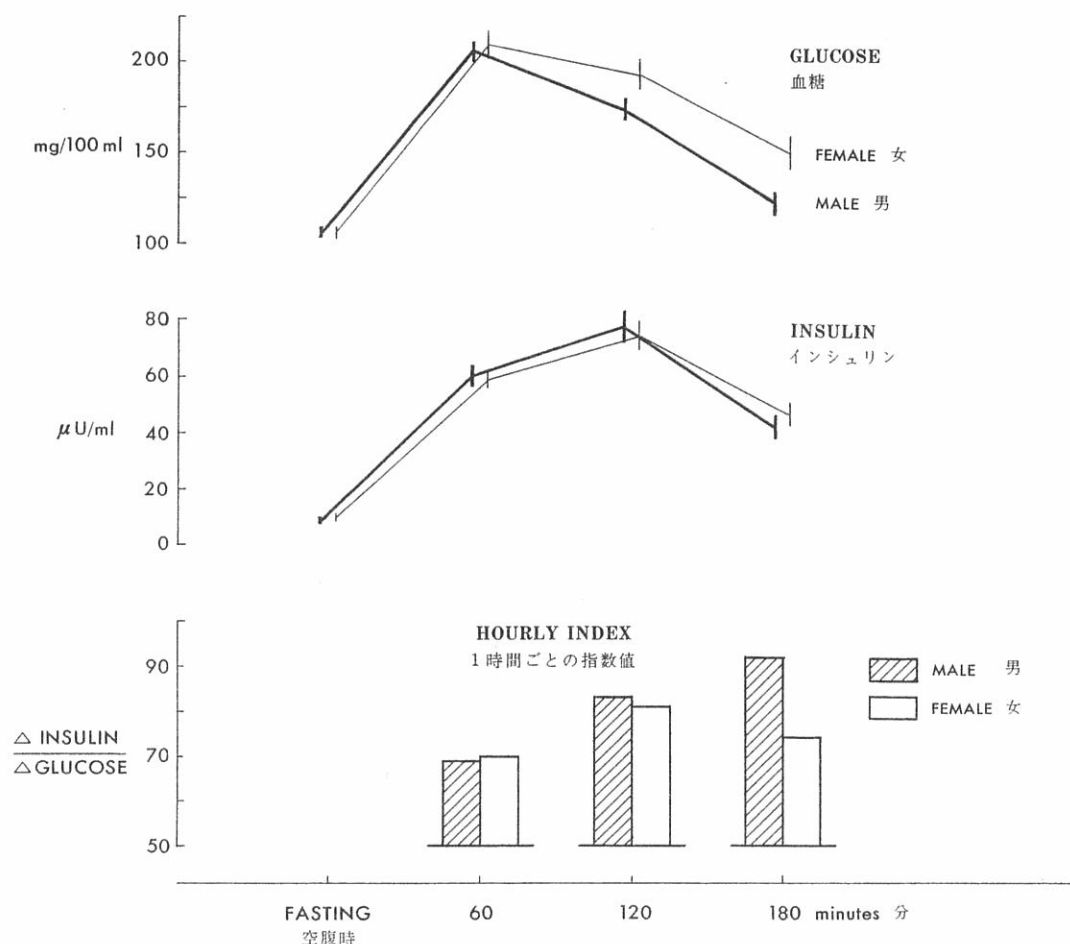
男女を合計して非肥満者と肥満者における血糖およびインシュリンの濃度ならびに指数値を表4に、また総指数値を図2に示した。この3因子に対する平均値はいずれも肥満者が高いが、インシュリンのみがきわめて有意な差を示した。肥満者群における年齢、GTTの結果および糖尿病の病歴別平均総指数値は表5に示した。

## 年齢、糖尿病の病歴およびGTTの結果

**年齢対GTT.** 非肥満者を年齢別に分類してみると、血糖は順次増加し、インシュリン濃度はわずかな変化を示す(表6、図3)。平均総指数値は、最初に急激な下降を示した(図2)。しかし、これらのパラメーターでは、いずれも60-69歳群と70歳以上の群との間にわずかな差があるにすぎない。

FIGURE 1 GLUCOSE, INSULIN, & INDEX VALUES FOR ALL SUBJECTS

図1 全例に対する血糖値, インシュリン値および指数値



Similar results only for index values are noted for severity of glucose intolerance. For the negative GTT subclass (Table 7), change in glucose values with age is not apparent, although an age related decrease in insulin concentration at 1, 2, and 3-hrs is seen in Table 7. A greater effect is seen in the mean total index (Table 7, Figure 4), in which significant decreases are noted when those aged <40 are compared with the 40-59 ( $P < .05$ ) and 60-69 ( $P < .01$ ) age groups. The absence of a significant mean index difference between those aged 40-59 and 60-69 emphasizes, for normal GTT responders, the pivotal period around age 40 in these subjects.

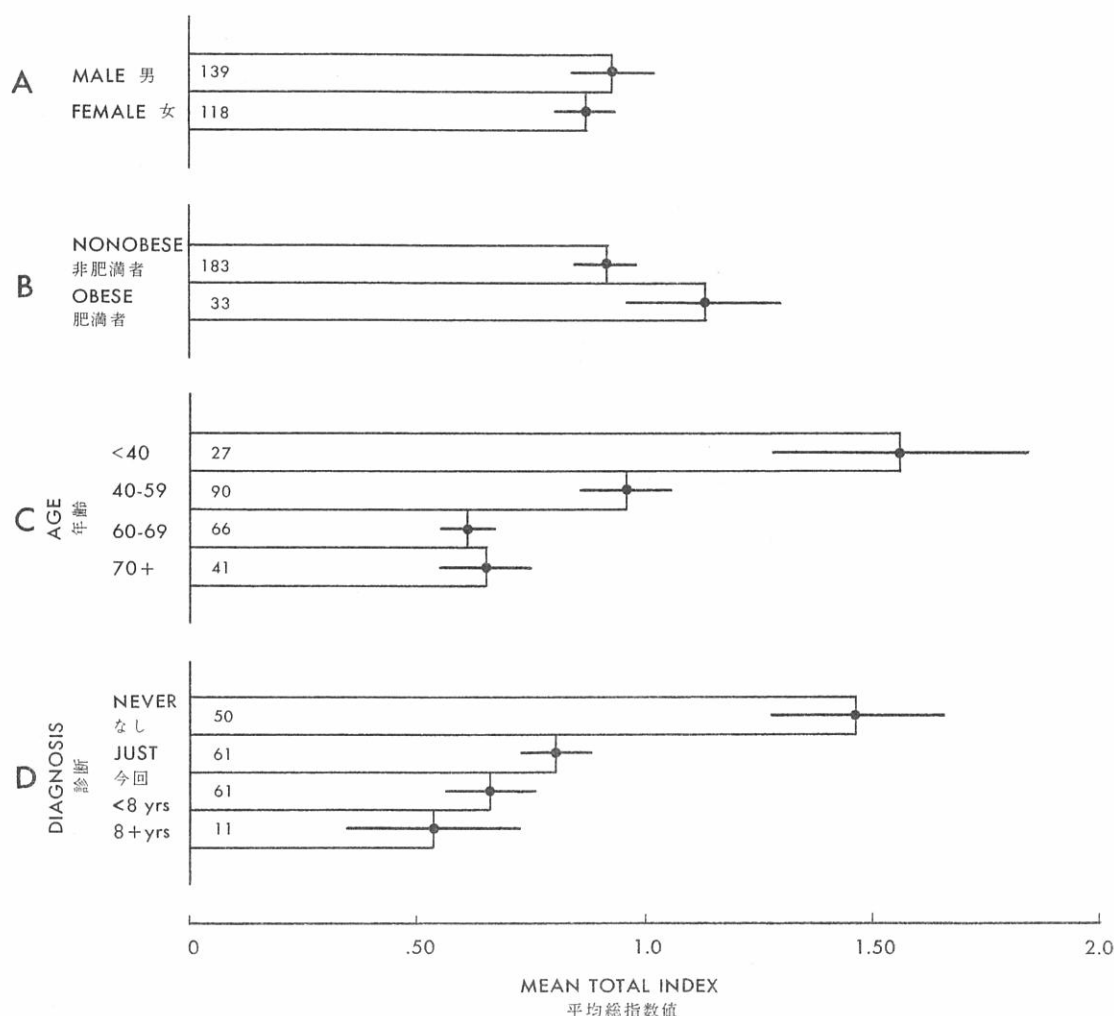
For the mildly abnormal GTT group, glucose and insulin values were similar (Table 7). However, again the mean insulinogenic index fell significantly with age ( $P < .05$ ), but at a later (60-69) decade (Table 7, Figure 4).

糖非耐性の程度に基づく分類では, 指数値のみにこれと同様な結果がみられる. GTT 陰性群では (表7), 血糖値に年齢による差は認められないが, 表7では, 1時間, 2時間および3時間インシュリン濃度が年齢に伴って減少している. 平均総指数値に対する影響はいっそう著しく (表7, 図4), 40歳未満の者では, 40-59歳の者 ( $P < .05$ )あるいは60-69歳の者 ( $P < .01$ )と比べて, 有意な低下がある. GTT 反応の正常な者においては40-59歳群と60-69歳群との間に平均指数値に有意な差のないことは, これらの対象者では40歳ごろに転換期があることを強く示すものである.

GTT 軽度異常者群では, 血糖値およびインシュリン値の差はなかった (表7). しかし, この場合も平均インシュリン産生指数は年齢とともに有意に下降した ( $P < .05$ ). ただし, その低下は, もっと高年齢において現われた (60-69歳, 表7, 図4).

FIGURE 2 MEAN TOTAL INDEX BY SEX, WEIGHT, AGE, & DIABETES HISTORY

図2 平均総指数値：性・体重・年齢・糖尿病の病歴別



Each factor is examined without regard for other factors.

各因子の検討では、他の諸因子は考慮しなかった。

With moderately abnormal GTT results, despite the variation in glucose and insulin values (Table 7), change in mean index with increasing age was not apparent (Table 7, Figure 4).

For the obverse relationship of GTT results within age groups, Table 7 and Figure 4 should again be consulted. Insulin values differ somewhat, but mean index levels decreased generally with severity of GTT abnormality within age groups. These glucose values are necessarily different since the GTT classes are so defined.

**Duration of Diabetes.** When nonobese subjects age <70 are grouped for DM history, regardless of severity of GTT (Table 8, Figure 2), the mean index values tend to decrease among those with longer DM duration.

GTTの結果が中等度に異常な群では、血糖値およびインシュリン値に変動があるにもかかわらず(表7), 平均指数値の年齢とともに変化することは認められなかった(表7, 図4)。

各年齢群におけるGTTの結果の表面的な関係については、表7および図4をあらためて参照されたい。インシュリン値は若干の差を示すが、各年齢群の平均指数値は一般にGTT異常の程度に従って低下した。GTT区分の定義の関係で血糖値に必然的に差がある。

**糖尿病罹病期間。** GTT異常の程度を一応無視して70歳未満の非肥満者を糖尿病の病歴に基づいて分類すると(表8, 図2), 糖尿病罹病期間が長いほど平均指数値が低下する傾向がある。血糖値の正常値との差はしだいに

TABLE 3 GLUCOSE, INSULIN, AND INDEX VALUES DURING GTT FOR ALL SUBJECTS  
(139 MALE, 118 FEMALE)

表3 全例(男139例, 女118例)に対するGTTにおける血糖値, インシュリン値および指数値

			Fasting 空腹時	Minutes 分		
				60	120	180
<b>Glucose 血糖 mg/100 ml</b>						
Male 男	Mean 平均値		106	207	176	123
	SE†		2	5	6	6
Female 女	Mean 平均値		106	209	194	150
	SE		3	7	8	9
<b>Insulin インシュリン <math>\mu</math> U/ml</b>						
Male 男	Mean 平均値		9	61	78	42
	SE		1	4	6	4
Female 女	Mean 平均値		10	59	76	47
	SE		1	3	5	4
<b>Hourly index 1時間ごとの指数値</b>						Total Index 総指数値
Male 男	Mean 平均値			.69	.83	.92(84)*
	SE			.08	.08	.09
Female 女	Mean 平均値			.70	.81	.74(83)*
	SE			.07	.07	.07

\* 3-hr index value (number of subjects with glucose-insulin above fasting value) in all tables, see methods.  
すべての表でこれは3時間指数値である(空腹時よりも高い血糖-インシュリン値を示した例数),  
調査方法を参照.

† Standard error of mean. 平均値の標準誤差

TABLE 4 GLUCOSE, INSULIN, AND INDEX VALUES DURING GTT FOR NONOBESE (183)  
AND OBESE (33) SUBJECTS

表4 非肥満者(183名)および肥満者(33名)に対するGTTにおける血糖値,  
インシュリン値および指数値

			Fasting 空腹時	Minutes 分		
				60	120	180
<b>Glucose 血糖 mg/100 ml</b>						
Nonobese 非肥満者	Mean 平均値		106	204	180	131
	SE		2	6	6	6
Obese 肥満者	Mean 平均値		107	223	199	159
	SE		3	8	12	15
<b>Insulin インシュリン <math>\mu</math> U/ml</b>						
Nonobese 非肥満者	Mean 平均値		9	58	71	41
	SE		1	3	4	3
Obese 肥満者	Mean 平均値		17	90	138	83
	SE		2	10	17	12
<b>Hourly index 1時間ごとの指数値</b>						Total Index 総指数値
Nonobese 非肥満者	Mean 平均値			.74	.85	.81(116)
	SE			.07	.07	.07
Obese 肥満者	Mean 平均値			.68	.93	1.19(26)
	SE			.08	.11	.22

TABLE 5 MEAN TOTAL INDEX FOR AGE, GTT RESULTS, AND DM HISTORY FOR OBESE SUBJECTS

表5 肥満者の平均総指数値, 年齢・GTT成績・糖尿病の病歴

	Category 分類	Subjects 例数	Mean Total Index 平均総指数値
Age 年齢	<40	8	1.28 ± .21 SE
	40-59	21	1.21 ± .25
	60-69	4	.46 ± .17
GTT result GTT 成績	Negative 陰性	5	2.42 ± .86
	Positive, mild 陽性, 軽度	14	.98 ± .10
	Positive, moderate 陽性, 中等度	14	.84 ± .17
DM history 糖尿病の病歴	Never diagnosed 診断なし	4	1.63 ± .41
	Ever diagnosed 診断あり	29	1.07 ± .19
	Just diagnosed 今回診断決定	14	.93 ± .12
	Diagnoses <8 years 8年以内の診断	12	1.28 ± .43
	Diagnoses ≥8 years 8年以上の診断	3	.87 ± .37

TABLE 6 GLUCOSE, INSULIN, AND INDEX VALUES DURING GTT FOR NONOBESE BY AGE GROUP

表6 非肥満者に対するGTTにおける血糖値, インシュリン値および指数値, 年齢群別

Age 年齢	Subjects 例数		Fasting 空腹時	Minutes 分			
				60	120	180	
Glucose 血糖 mg/100 ml							
<40	27	Mean 平均値	99	173	151	104	
		SE	6	13	14	13	
40-59	90	Mean	103	197	169	122	
		SE	3	7	7	7	
60-69	66	Mean	113	227	207	155	
		SE	5	10	11	12	
70+	41	Mean	105	212	192	134	
		SE	3	10	13	14	
Insulin インシュリン $\mu$ U/ml							
<40	27	Mean	11	67	73	35	
		SE	2	6	10	7	
40-59	90	Mean	9	62	74	41	
		SE	1	5	7	4	
60-69	66	Mean	9	48	65	43	
		SE	1	5	6	5	
70+	41	Mean	8	46	55	25	
		SE	1	5	5	3	
Hourly index 1時間ごとの指数値						Total Index 総指数値	
<40	27	Mean		1.51	1.51	1.16(11)	1.56
		SE		.37	.29	.25	.28
40-59	90	Mean		.74	.88	.86(58)	.96
		SE		.08	.09	.12	.10
60-69	66	Mean		.43	.53	.65(47)	.61
		SE		.05	.06	.08	.06
70+	41	Mean		.50	.60	.57(25)	.65
		SE		.08	.09	.12	.09



TABLE 7 GLUCOSE, INSULIN, AND INDEX VALUES DURING GTT BY GTT RESULT AND AGE GROUP

表7 GTTにおける血糖値, インシュリン値および指数値: GTT成績・年齢群別

GTT	Age 年齢	Subjects 例数		Fasting 空腹時	Minutes 分		
					60	120	180
Glucose 血糖 mg/100 ml							
Negative 陰性	<40	15	Mean 平均値	91	135	115	81
			SE	4	7	6	4
	40-59	31	Mean	92	145	121	87
			SE	2	7	4	5
	60-69	12	Mean	89	138	127	87
			SE	4	9	5	8
	<70	58	Mean	91	141	121	85
			SE	2	5	3	3
	70+	11	Mean	93	149	129	95
			SE	3	13	11	6
Mild 軽度	<40	8	Mean	91	203	177	111
			SE	4	19	14	10
	40-59	36	Mean	93	195	161	115
			SE	1	4	5	5
	60-69	24	Mean	93	217	179	118
			SE	2	10	9	8
	<70	68	Mean	93	203	169	116
			SE	1	5	4	4
	70+	18	Mean	95	213	177	101
			SE	2	8	9	9
Moderate 中等度	<40	4	Mean	144	259	237	178
			SE	34	57	75	85
	40-59	23	Mean	135	270	245	181
			SE	9	17	20	19
	60-69	30	Mean	138	271	261	213
			SE	8	14	20	21
	<70	57	Mean	137	270	253	197
			SE	6	11	14	15
	70+	12	Mean	130	268	272	222
			SE	7	17	28	35
Insulin インシュリン μ U/ml							
Negative 陰性	<40	15	Mean	12	69	60	22
			SE	2	7	7	3
	40-59	31	Mean	9	54	57	26
			SE	1	6	8	6
	60-69	12	Mean	7	46	46	19
			SE	2	8	8	5
	<70	58	Mean	9	56	55	23
			SE	1	4	5	4
	70+	11	Mean	6	45	59	22
			SE	2	10	11	6

TABLE 7 表 7

GTT	Age 年齢	Subjects 例数		Fasting 空腹時	Minutes 分		
					60	120	180
Mild 軽度	<40	8	Mean 平均值	13	73	107	66
			SE	3	12	27	21
	40-59	36	Mean	7	75	89	53
			SE	1	10	13	8
	60-69	24	Mean	7	47	70	43
			SE	1	8	11	9
	<70	68	Mean	7	65	84	51
			SE	1	6	9	6
	70+	18	Mean	7	43	50	21
			SE	1	5	5	3
Moderate 中等度	<40	4	Mean	5	46	52	22
			SE	4	11	13	6
	40-59	23	Mean	11	53	75	44
			SE	2	6	10	5
	60-69	30	Mean	11	50	68	54
			SE	1	7	9	8
	<70	57	Mean	11	51	70	47
			SE	1	4	6	5
	70+	12	Mean	11	50	59	36
			SE	3	15	13	9

GTT	Age 年齢	Subjects 例数		Minutes 分			Total Index 総指数値	
				60	120	180		
Hourly index 1時間ごとの指数値								
Negative 陰性	<40	15	Mean	2.28	2.15	1.53(5)	2.17	
			SE	.60	.44	.34	.44	
	40-59	31	Mean	1.04	1.18	.90(11)	1.19	
			SE	.15	.19	.19	.19	
	60-69	12	Mean	.82	.88	1.04(6)	.91	
			SE	.14	.15	.22	.14	
	<70	58	Mean	1.31	1.37	1.08(22)	1.39	
			SE	.19	.17	.14	.16	
	70+	11	Mean	.95	1.12	1.06(7)	1.17	
			SE	.21	.21	.24	.19	
	Mild 軽度	<40	8	Mean	.61	.79	1.00(5)	.93
				SE	.13	.17	.35	.23
40-59		36	Mean	.73	.88	1.03(29)	1.01	
			SE	.12	.15	.21	.17	
60-69		24	Mean	.33	.45	.61(17)	.53	
			SE	.06	.07	.12	.09	
<70		68	Mean	.58	.72	.89(51)	.83	
			SE	.07	.09	.13	.10	
70+		18	Mean	.32	.38	.31(8)	.41	
			SE	.04	.05	.07	.05	

TABLE 表 7

GTT	Age 年齢	Subjects 例数		Minutes 分			Total Index 総指数値
				60	120	180	
Moderate 中等度	<40	4	Mean 平均値	.45	.55	.09(1)	.55
			SE	.17	.19	.00	.19
	40-59	23	Mean	.36	.47	.57(18)	.56
			SE	.06	.08	.12	.10
	60-69	30	Mean	.34	.44	.59(24)	.54
			SE	.07	.08	.12	.10
	<70	57	Mean	.36	.46	.57(43)	.55
			SE	.04	.05	.09	.07
	70+	12	Mean	.37	.46	.43(10)	.53
			SE	.15	.17	.19	.20

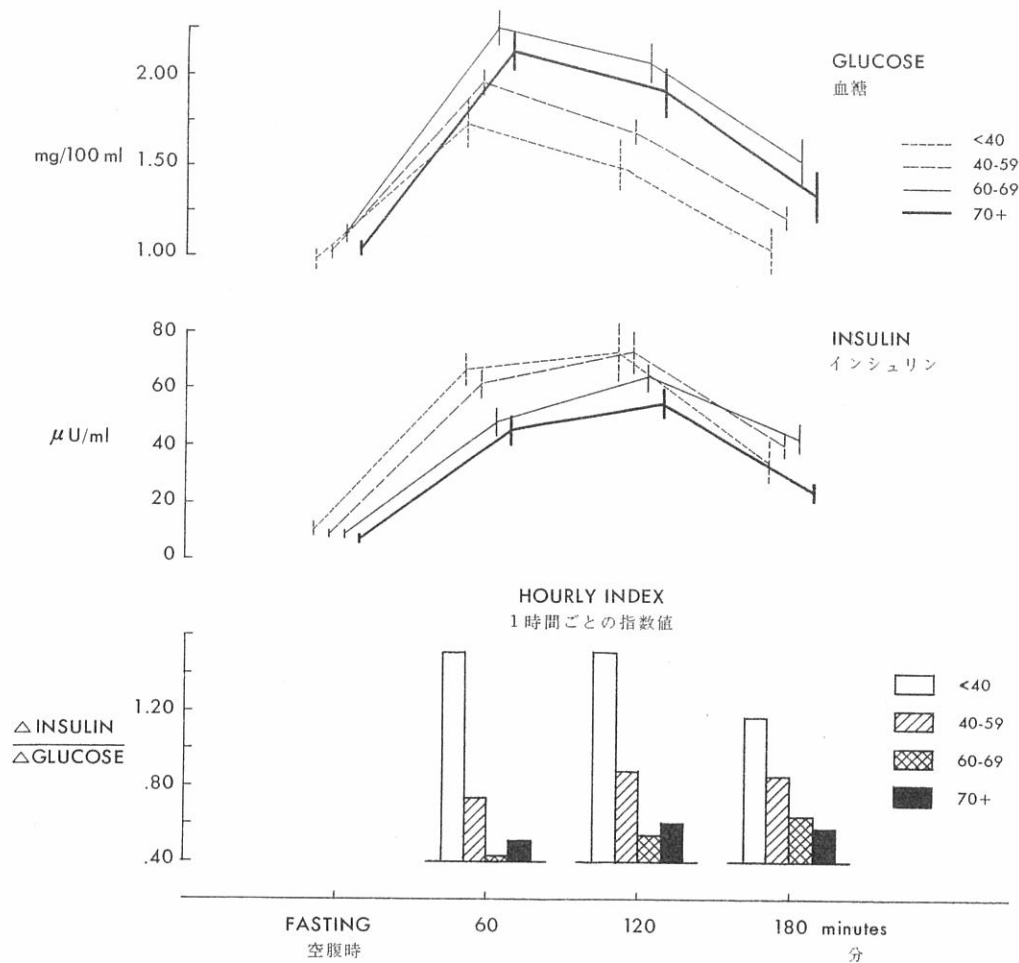
TABLE 8 GLUCOSE, INSULIN, AND INDEX VALUES DURING GTT FOR NONOBESE AGE &lt;70 BY DM HISTORY

表 8 年齢70歳未満の非肥満者に対する GTT における血糖値, インシュリン値および指数値: 糖尿病の病歴別

DM 糖尿病	Subjects 例数		Fasting 空腹時	Minutes 分			
				60	120	180	
Glucose 血糖 mg/100 ml							
Never diagnosed 診断なし	50	Mean 平均値	90	138	121	86	
		SE	2	5	3	4	
Just diagnosed 今回診断決定	61	Mean	97	201	172	122	
		SE	2	5	6	4	
Diagnosed <8 years 8年以内の診断	61	Mean	125	252	224	167	
		SE	6	11	13	13	
Diagnosed ≥8 years 8年以上の診断	11	Mean	123	262	244	191	
		SE	13	26	35	43	
Insulin インシュリン μ U/ml							
Never diagnosed 診断なし	50	Mean	9	56	57	24	
		SE	1	5	6	4	
Just diagnosed 今回診断決定	61	Mean	9	64	82	52	
		SE	1	6	8	6	
Diagnosed <8 years 8年以内の診断	61	Mean	9	55	72	45	
		SE	1	5	7	5	
Diagnosed ≥8 years 8年以上の診断	11	Mean	9	51	66	37	
		SE	2	16	19	11	
Hourly index 1時間ごとの指数値							Total Index 総指数値
Never diagnosed 診断なし	50	Mean		1.40	1.45	1.06(20)	1.46
		SE		.21	.19	.16	.19
Just diagnosed 今回診断決定	61	Mean		.58	.71	.86(44)	.80
		SE		.06	.07	.10	.08
Diagnosed <8 years 8年以内の診断	61	Mean		.44	.56	.68(45)	.66
		SE		.06	.08	.13	.10
Diagnosed ≥8 years 8年以上の診断	11	Mean		.38	.46	.50(7)	.53
		SE		.15	.16	.27	.19

FIGURE 3 GLUCOSE, INSULIN, & INDEX VALUES FOR NONOBESSE

図3 非肥満者における血糖値、インシュリン値および指数値



Glucose deviation from normal is progressive and reflects the inclusion of more severe cases with increasing duration of disease. Mean glucose, insulin, and hourly index values for each GTT response class, ages combined, are shown in Table 9. The elements of diabetes history are compared. Again, the total insulinogenic index conveys the clearest differences.

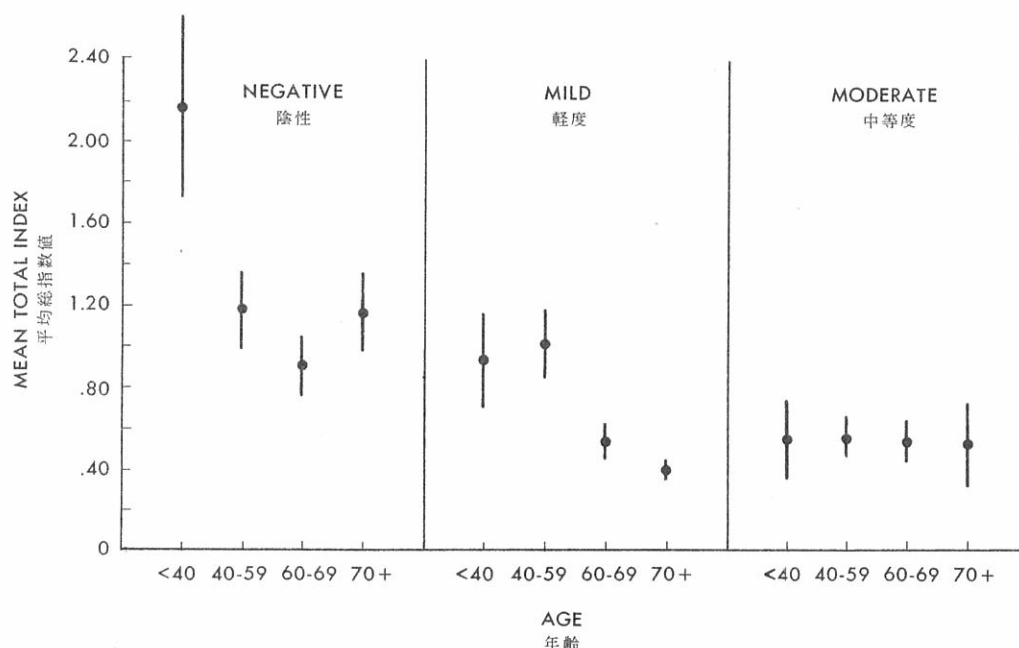
For all negative GTT results (Figure 5), those with a prior DM diagnosis have a significantly ( $P < .05$ ) lower index than subjects never diagnosed. Significant bias is overcome by the fortuitous circumstance of a similar prevalence of previously diagnosed DM subjects among age groups. In the <40 age group, 2 of 15 subjects had prior DM diagnosis, with 6 of 43 for ages 40-69. In the mild GTT group, DM history effects are not evident.

増大し、これは糖尿病罹病期間が長いほど重症例が多いことを反映している。年齢を合計した各GTT結果群の平均血糖値、インシュリン値および1時間ごとの指数値を表9に示した。糖尿病の病歴別比較を行なったが、この場合も総インシュリン産生指数値に最も明白な差がみられる。

GTTの結果の陰性者全員をみると(図5)、既往に糖尿病の診断がある者の指数値は、診断なしの者に比べて有意に低い( $P < .05$ )。既往に糖尿病の診断のある者の頻度が各年齢群において同程度であったという好条件に恵まれたために有意な偏りを回避できた。既往に糖尿病の診断を受けたことのある者は、40歳未満群15例中2例、40-69歳群43例中6例であった。GTT軽度異常者群で

FIGURE 4 MEAN TOTAL INDEX VALUES FOR GLUCOSE TOLERANCE TEST RESULTS BY AGE

図4 GTT成績に対する平均総指数値：年齢別



With moderate GTT subjects, the index for newly diagnosed DM is greater than for DM of short duration (<8 years) and significantly (<.05) larger than the >8 year DM subgroup.

## DISCUSSION

Among the many factors affecting the human response to a glucose challenge, four are considered here: sex, age, obesity, and duration of history of glucose intolerance. In contrast to pregnancy, drugs, and other acute and brief stresses, these factors are long-term, or even lifelong individual attributes. Thus, they represent physiologic milieu whose influences may be predictable though changeable.

Many authors have dealt with one or two of these factors, not always with agreement. The insulinogenic index of Seltzer<sup>12</sup> is emphasized here to quantitatively express the direct relationship of change in glucose level with change in insulin response. The total index provides a useful measure of cumulative insulin output per unit of glucose increase. Seltzer found, as we do, that, despite similar high absolute insulin values for mild diabetics, the ratio of insulin output to glucose level was significantly decreased. Among moderate diabetics, similarly defined, the diminished

は、糖尿病の病歴の影響は認められない。GTT 中等度異常者群では、糖尿病の新症例における指数値は、短期間の糖尿病(8年未満)よりも大きく、また、糖尿病8年以上の群よりも有意に大きい(<.05)。

## 考 察

糖負荷に対する人体の反応を左右する多くの因子の中の次の四つをここで取り上げて考察を加える：性、年齢、肥満および糖非耐性の病歴の期間。妊娠、薬物およびその他の急性あるいは短期間のストレスの場合と異なり、これらは、長期間にわたるものであり、一生にわたって続く個人的特質である。したがって、それは生理学的な環境を示すものであり、その影響は変動しうるとはいえ、予想が可能であろう。

これらの因子の一、二を扱った報告は多いが、意見は必ずしも一致していない。ここでは、血糖値の変化とインシュリン値の変化との間の直接的関係を定量的に示すために、Seltzer<sup>12</sup> のインシュリン産生指数に重点を置いた。総指数値は、血糖増加の単位量当たりの累積インシュリン分泌量の有用な指標である。Seltzer は、われわれの場合と同様、軽度糖尿病においてインシュリン絶対値が高いにもかかわらず、血糖値に対するインシュリン分泌量の比率が有意に低下していることを認めた。同じ定義によって分類された中等度糖尿病では、GTT に

FIGURE 5 MEAN TOTAL INDEX VALUES FOR GLUCOSE TOLERANCE TEST RESULTS BY DIABETES HISTORY

図5 GTT 成績に対する平均総指数値：糖尿病の病歴別

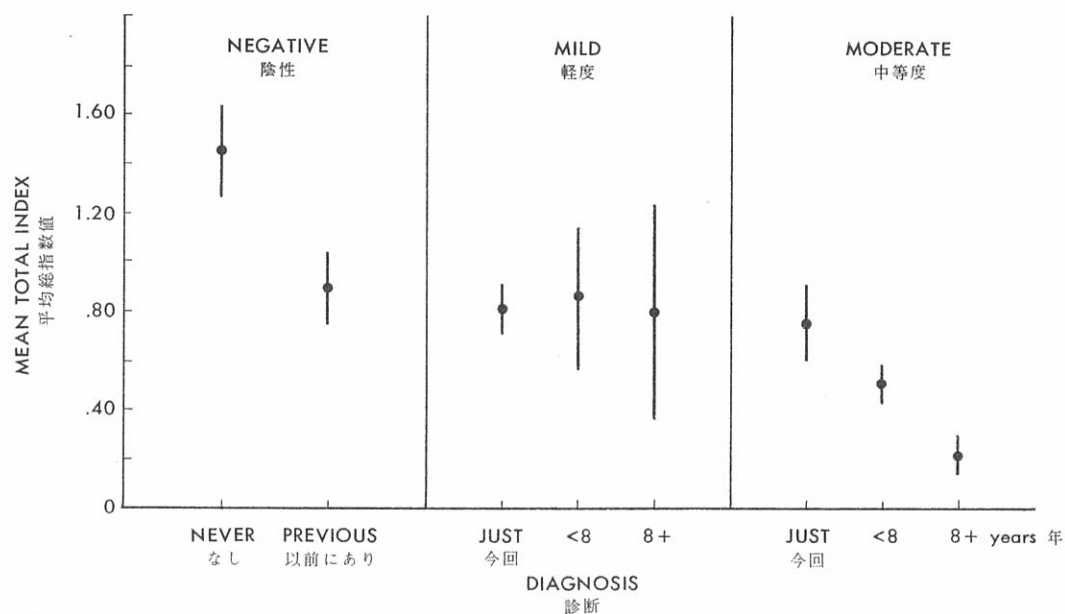


TABLE 9 GLUCOSE, INSULIN, AND INDEX VALUES DURING GTT BY DM HISTORY AND GTT RESULT

表9 GTT における血糖値，インシュリン値および指数値：糖尿病の病歴・GTT 成績別

GTT		DM 糖尿病	Subjects 例数		Fasting 空腹時	Minutes 分		
						60	120	180
Glucose 血糖 mg/100 ml								
Negative 陰性	Never diagnosed	診断なし	50	Mean 平均値	90	138	121	86
				SE	2	5	3	4
	Previously diagnosed*	以前の診断あり	8	Mean	97	163	120	78
				SE	4	14	6	6
Mild 軽度	Just diagnosed	今回診断決定	46	Mean	91	197	166	116
				SE	1	5	6	5
	Diagnosed <8 years	8年以内の診断	18	Mean	97	217	175	119
				SE	1	12	9	8
	Diagnosed ≥8 years	8年以上の診断	4	Mean	91	210	178	92
				SE	2	11	5	7
Moderate 中等度	Just diagnosed	今回診断決定	15	Mean	115	213	190	140
				SE	3	10	14	10
	Diagnosed <8 years	8年以内の診断	36	Mean	144	285	270	209
				SE	8	14	18	19
	Diagnosed ≥8 years	8年以上の診断	6	Mean	149	320	308	273
				SE	19	21	51	63

\* Seven cases diagnosed &lt;8 years, one case diagnosed ≥8 years. 8年以内の診断7例，8年以上の診断1例



TABLE 表 9

GTT		DM 糖尿病	Subjects 例数		Fasting 空腹時	Minutes 分		
						60	120	180
Insulin インシュリン $\mu$ U/ml								
Negative 陰性	Never diagnosed	診断なし	50	Mean 平均値	9	56	57	24
				SE	1	5	6	4
	Previously diagnosed	以前の診断あり	8	Mean	9	56	46	17
				SE	4	9	8	5
Mild 軽度	Just diagnosed	今回診断決定	46	Mean	8	66	84	53
				SE	1	7	10	7
	Diagnosed <8 years	8年以内の診断	18	Mean	6	62	80	46
				SE	1	14	16	11
	Diagnosed $\geq$ 8 years	8年以上の診断	4	Mean	7	66	108	50
				SE	3	43	42	29
Moderate 中等度	Just diagnosed	今回診断決定	15	Mean	11	57	74	47
				SE	2	10	10	8
	Diagnosed <8 years	8年以内の診断	36	Mean	11	50	72	51
				SE	1	5	9	6
	Diagnosed $\geq$ 8 years	8年以上の診断	6	Mean	10	43	42	29
				SE	3	14	13	10

GTT		DM 糖尿病	Subjects 例数		Minutes 分			Total Index 総指数値
					60	120	180	
Hourly index 1時間ごとの指数値								
Negative 陰性	Never diagnosed	診断なし	50	Mean 平均値	1.40	1.45	1.06(20)	1.46
				SE	.21	.19	.16	.19
	Previously diagnosed*	以前の診断あり	8	Mean	.78	.87	1.26(2)	.90
				SE	.15	.14	.06	.15
Mild 軽度	Just diagnosed	今回診断決定	46	Mean	.58	.72	.85(34)	.82
				SE	.08	.09	.12	.10
	Diagnosed <8 years	8年以内の診断	18	Mean	.58	.74	.95(14)	.87
				SE	.19	.24	.37	.29
	Diagnosed $\geq$ 8 years	8年以上の診断	4	Mean	.44	.62	1.02(3)	.80
				SE	.32	.34	.53	.43
Moderate 中等度	Just diagnosed	今回診断決定	15	Mean	.53	.66	.91(10)	.76
				SE	.12	.14	.21	.15
	Diagnosed <8 years	8年以内の診断	36	Mean	.32	.42	.52(29)	.52
				SE	.04	.06	.09	.08
	Diagnosed $\geq$ 8 years	8年以上の診断	6	Mean	.18	.21	.12(4)	.22
				SE	.07	.08	.08	.09

\* Seven cases diagnosed <8 years, one case diagnosed  $\geq$ 8 years. 8年以内の診断 7例, 8年以上の診断 1例

absolute insulin responses to GTT are less striking than the index. Kipnis,<sup>16</sup> using total and incremental insulin areas following GTT, reported that for equivalent glycemic stimuli, the total hormonal effect is less than for normals in maturity onset diabetics, both for normal weight and obese. Our findings tend to agree.

Thus, adult onset diabetics are characterized more clearly by deficient insulin responses in relation to a given glucose stimulus than by comparison of absolute levels of insulin or glucose.

Sex differences among responses to GTT have been reported for younger and middle-aged groups<sup>17</sup> and aged (68-91 years).<sup>2</sup> In a large U.S. survey, females showed higher postchallenge glucose values;<sup>18</sup> in another, there was no sex difference.<sup>19</sup> In a prior ABCC study,<sup>20</sup> which analyzed the 1-hr response to a 50 g glucose challenge, males displayed significantly higher values at all ages over 20 years.

We find no great sex difference in glucose or insulin values following an oral GTT among our study population. While female glucose values appear to return more slowly to fasting levels (Table 3, Figure 1), the effect is insignificant with respect to the total index.

While we have found elevated glucose (not significant) and insulin (highly significant) levels following GTT in obese compared to nonobese individuals, the mean index in 33 obese subjects ( $1.14 \pm .17$  standard error of mean) did not differ greatly from the normal weight group ( $.92 \pm .07$  SE). Within the overweight group, division into subgroups yields small numbers, yet there was a tendency toward decreased mean total index with greater impairment of GTT response, age >60, and prior history of DM (Table 5). Seltzer et al<sup>12</sup> and others<sup>21,22</sup> report similar trends.

Since among five obese subjects with negative GTT the mean index value ( $2.43 \pm .86$  SE) differs slightly from their nonobese counterparts aged <70 years ( $1.39 \pm .16$  SE), some subtle influence of overweight may be operative in augmenting insulin response. Multiple hyperinsulinogenic consequences of obesity are succinctly summarized by Kipnis.<sup>23</sup> These include nutrient, hormone, and drug stimulants of insulin hyperresponsiveness. The importance of judging the effects of obesity per se by comparing groups of similar glucose responsiveness to similar loading is emphasized by Boshell et al.<sup>22</sup> In addition, it may not be valid to compare responses among obese persons of different cultures since adipose tissue composition may vary with diet.<sup>24</sup> Moreover, while Americans generally gain weight with increasing age, most Japanese do

対する絶体的インシュリン反応の低下は、指数値の低下ほどには顕著ではない。Kipnis<sup>16</sup> は、GTT後の総インシュリン値およびインシュリン増加量を調査し、総ホルモン効果は、同程度の糖刺激を受けた正常体重者も肥満者も、成人型糖尿病において健常者より少ないと報告している。われわれの所見も同様である。

したがって、成人型糖尿病は、インシュリンあるいは血糖の絶体値を比較するよりは、特定の糖刺激に対するインシュリン反応の低下によっていっそう明瞭に特徴づけられる。

GTTに対する反応は、若年齢群および中年年齢群<sup>17</sup>と高年齢群(68-91歳)<sup>2</sup>とで男女差があると報告されている。米国における大規模な調査の一つにおいて糖負荷後の血糖値が女性において高いことが認められた;<sup>18</sup>別の調査では、男女差はなかった。<sup>19</sup>ブドウ糖50g負荷1時間後の反応を解析した以前のABCC調査<sup>20</sup>では、20歳以上の全年齢において男性の測定値は有意に高かった。

われわれの調査対象者では、経口法GTT後の血糖値あるいはインシュリン値は男女間に大差はない。女性では、血糖値が空腹時測定値まで回復するのが遅いようであったが(表3, 図1), 総指数値との関係を見ると、その影響は有意ではない。

肥満者は、非肥満者に比べて、GTT後の血糖値(有意でない)およびインシュリン値(きわめて有意)が増加していることが認められたが、肥満者33名の平均指数値( $1.14 \pm .17$  平均値の標準誤差)は、体重正常者( $.92 \pm .07$  SE)と大差はない。過重体重群を細区分してみると、例数が少なくなるが、平均総指数値は、GTT異常が著しい者、年齢60歳以上の者、ならびに糖尿病の既往歴がある者において低下する傾向がある(表5)。Seltzerら<sup>12</sup>およびその他の研究者<sup>21,22</sup>も同様の傾向を報告している。

GTT陰性の肥満者5名の平均指数値( $2.43 \pm .86$  SE)は、GTT陰性を呈した70歳未満の非肥満者( $1.39 \pm .16$  SE)と大差なかったので、過重体重のなんらかの微妙な影響により、インシュリン反応が補われているかもしれない。Kipnis<sup>23</sup>は、肥満による多くの過インシュリン産生性影響について簡単に要約している。この中には、栄養性、ホルモン性および薬物性刺激によるインシュリン過度反応も含まれていた。同一負荷量に対して同程度の血糖反応を示す種々の群を比較して肥満そのものの影響を評価することの重要性は、Boshellら<sup>22</sup>によって強調されている。そのうえ、脂肪組織の組成は食餌によって異なることもありうる<sup>24</sup>ので、異なる文化を有する肥満者について反応の比較を行なうことは有効ではないかもしれない。また、米国人は、一般に年齢の増加とともに体重も増加するが、日本人はそうではないことが多い。<sup>4, 14, 15</sup>

not.<sup>4,14,15</sup> There may be factors associated with weight (e.g., adipose cell size<sup>25</sup>) which complicate interpretation of insulin response in aging normal Caucasians.

The observed insulin hyperresponsiveness in overweight does not explain the mechanism(s) involved nor the interaction of nongenetic factors. However, hormone levels achieve approximately normal incremental relations to changing glycemic stimulus, thus suggesting that weight per se, or some function associated with overweight, affects the magnitude but not the effectiveness of secreted insulin in Japanese. Successful weight reduction is reported to be associated, in nondiabetic obese, both with normalization<sup>26,27</sup> and with little change<sup>22</sup> in hyperinsulinemia. Such persons may not be "diabetic", despite glucose induced augmented glucose and insulin levels similar to mild diabetics, when the index is considered.

Analysis of the remaining factors, GTT, age, and duration of diabetes history in nonobese clearly shows that the total index provides a better insight into their interrelationship than either glucose or insulin values. This is seen in the effect of age in each GTT class. The age division is not especially notable if only glucose and insulin values are considered.

Age-associated increasing glycemic response to oral glucose challenge is reported for large nondiabetic groups in the U.S.,<sup>18,19</sup> Great Britain,<sup>17</sup> and Japan.<sup>20</sup> Seltzer et al<sup>12</sup> and Boyns et al<sup>17</sup> reported age did not modify insulin responses to glucose loads. Our findings are similar; however, the index does show an age effect, in that the mean values decrease with age and are related, at the same time, to the severity of GTT result. Moreover, the more diabetic the GTT, the smaller the age effect (Figure 4).

Comparing both sides of the age vs GTT sets, there appear 3 functional groups using the mean total index as the major criterion (Table 10). The age <40 negative GTT group has the highest index ( $2.17 \pm .44$  SE). The 40-69 negative GTT and <60 mild GTT groups are intermediate ( $1.05 \pm .14$  SE); and the 60-69 mild GTT and moderate GTT groups are lowest ( $0.55 \pm .07$  SE). Similar, but less revealing, relationships are seen for insulin values.

The third factor, diabetes history, shows little evidence of effect on the mean index when the functional groupings mentioned above are compared. Regarding Table 10, since group A had only two subjects previously diagnosed as DM, no history effect could be evaluated. For group B, the never diagnosed, newly diagnosed, and previously diagnosed DM cases had mean indices of 1.14, 0.95, and 1.04 respectively. Index values for classes by history of

高年齢の正常な白人では、体重に関連した要因(たとえば、脂肪細胞の大きさ)<sup>25</sup>があるであろうことのためにインシュリン反応の解釈が複雑である。

過重体重の場合に観察されるインシュリン過度反応は、本症に関与する機序についても、また非遺伝的因子の相互作用についても説明するものではない。しかし、ホルモン値は、変動する血糖刺激に対してほぼ正常な関係を保ちながら増加する。したがって、このことは、体重自体、あるいは、過重体重に関連したなんらかの作用が、日本人におけるインシュリン分泌の量に影響を及ぼすが、その効果を左右するものではないことを示唆している。非糖尿病性の肥満者では、体重減少により、過インシュリン血症の正常化ができる場合と、<sup>26,27</sup>ほとんど変化のない場合<sup>22</sup>がともに報告されている。このような者では、ブドウ糖投与によって軽度の糖尿病と同様に血糖値およびインシュリン値の増加があっても、指数値を考慮すれば、「糖尿病」でないかもしれない。

非肥満者におけるその他の因子、すなわち、GTT、年齢および糖尿病罹病期間についての検討では、血糖値あるいはインシュリン値よりは総指数値が、それらの相互関係についていっそう明白な洞察を可能にする。このことは、各GTT分類群における年齢の影響にみられる。血糖値およびインシュリン値のみを考慮する場合には、年齢区分に特別なことは認められない。

米国、<sup>18,19</sup> 英国<sup>17</sup> および日本<sup>20</sup> における大規模な非糖尿病患者群の調査では、経口的糖負荷に対する血糖反応は年齢とともに増大することが報告されている。Seltzerら<sup>12</sup> および Boyns ら<sup>17</sup> は、糖負荷に対するインシュリン反応は年齢によって変わらないと報告している。われわれの所見も同様である。しかし、指数値には年齢の影響があり、その平均値は年齢とともに低下し、かつGTT異常の程度とも関係している。また、GTTにおける糖尿病所見が著しいほど、年齢の影響は小さい(図4)。

平均総指数値を主要基準にして各年齢と各GTT区分との両者についての比較を行なうと、三つの機能群があると思われる(表10)。年齢40歳未満のGTT陰性群では指数値が最も高い( $2.17 \pm .44$  SE)。40-69歳のGTT陰性群と60歳未満のGTT軽度異常者群は中間値を示した( $1.05 \pm .14$  SE)；60-69歳のGTT軽度異常者群とGTT中等度異常者群は最も低値を示した( $0.55 \pm .07$  SE)。これほど明確ではないが、同様の関係がインシュリン値にも認められた。

第3の因子である糖尿病の既往歴に関しては、上記の各機能群を比較すると、平均指数値に対するその影響はほとんどみられない。表10では、A群中に既往に糖尿病の診断のあった者は2名にすぎないので、病歴の影響についての評価はできなかった。B群では、診断なしの者、新たに診断された者および既往に糖尿病と診断された者における平均指数値はそれぞれ1.14、0.95および1.04で

TABLE 10 TOTAL INDEX VALUES FOR AGE, GTT, AND DM HISTORY GROUPS—A FUNCTIONAL CLASSIFICATION

表10 総指数値：年齢・GTT・糖尿病の病歴別—機能的分類

	Group 群		Subjects 例数	Mean Total Index 平均総指数値		
				Subgroup 小区分群	Functional Group 機能群	P
A	<40 negative GTT	40歳未満のGTT陰性者	15		2.17±.44 SE	
B	1. 40-69 negative GTT	40-69歳のGTT陰性者	43		1.05±.14	<.001 (A vs B)
	2. <60 mild GTT	60歳未満のGTT軽度異常者	44			
	1 and 2 combined	1および2を合計				
	DM never diagnosed	糖尿病の診断なし	37	1.14		
	DM just diagnosed	糖尿病の診断が今回決定	32	.95		
	DM previously diagnosed	以前に糖尿病の診断あり	18	1.04		
C	1. 60-69 mild GTT	60-69歳のGTT軽度異常者	24		.55±.07	<.05 (B vs C)
	2. <70 moderate GTT	70歳未満のGTT中等度異常者	57			
	1 and 2 combined	1および2を合計				
	DM just diagnosed	糖尿病の診断が今回決定	29	.64		
	DM <8 years	8年未満の糖尿病	42	.50		
	DM ≥8 years	8年以上の糖尿病	10	.45		

DM among group C are 0.64, 0.50, 0.45, which are also not appreciably different, although a small trend of diminishing index with longer DM duration may be seen.

On the other hand, a lower mean total index is revealed for effect of diabetes history among GTT classes (Table 9, Figure 5). For nonobese negative GTT subjects (all ages combined), those with a prior diagnosis of DM (8 subjects) have a lower index ( $P<.05$ ) compared with those never diagnosed (50 subjects).

Among those with moderate results from GTT, evidence of a positive effect of history of DM is also seen. Here the mean index for newly diagnosed is somewhat higher than short duration DM (<8 years), but is significantly greater ( $P<.05$ ) than long duration DM (>8 years).

For the mild GTT group there is no statistical evidence for a decrease in mean index with increased duration of DM. While this weakens conclusions regarding the DM duration effect, the evidence among the negative and moderate GTT groups remains strong. Thus, while it is tempting to hypothesize that duration of DM history is associated with decreased index values for all groups, the evidence is still inconclusive. Further study is indicated to determine how this factor might influence the index with respect to increasing age and worsened glucose tolerance, both of which appear to be potent harbingers of a reduced capacity to maintain incremental insulin levels *pari passu* with changing glucose stimulus.

For glucose and insulin values, again we note less evidence, especially in the latter, of DM history effect.

あった。C群では、糖尿病既往歴に基づく各区分における指数値はそれぞれ0.64、0.50および0.45であり、大差はないが、糖尿病罹病期間が長いほど指数値は下降するという傾向がわずかにみられた。

他方、各GTT区分では、糖尿病既往歴の影響による平均総指数値の低下がある(表9、図5)。GTT陰性の非肥満者(すべての年齢を合計)では、既往に糖尿病の診断がある者(8名)は、診断なしの者(50名)に比べて、指数値が低い( $P<.05$ )。

GTT中等度異常者では、糖尿病既往歴の明確な影響がみられる。この場合、新たに診断された者における平均指数値は、短期間(8年未満)の糖尿病例よりはやや高く、長期間(8年以上)の糖尿病例よりも有意に高い( $P<.05$ )。

GTT軽度異常者では、糖尿病罹病期間による平均指数値の低下は統計的に証明できなかった。このために糖尿病の罹病期間の影響についての結論は弱められるとはいえ、GTT陰性群および中等度異常者群における証拠は依然として強力である。したがって、すべての群において糖尿病罹病期間と指数値の低下との間に関係があると仮定したいが、確定的な証拠はまだない。この要因が、年齢の増加および糖耐容性の悪化の二つの因子と関連して、いかにして指数値を左右するかについてさらに調査を行なう必要がある。この後者の二つの因子は、変動する糖刺激に応じて生ずるインシュリン値の増加を維持する能力の低下が起こる可能性を示す前ぶれであると考えられる。

血糖値およびインシュリン値に関しては、特に後者では、糖尿病既往歴の影響はあまり認められない。平均総指数

Mean total index values seem quite different, but standard errors are so large that, relatively, the differences are small. Still, these observations suggest an apparent ineffectiveness of similar concentrations of insulin with longer DM duration as well as more abnormal GTT response.

That a negative, or normal, GTT is not incompatible with a prior diagnosis of DM is also apparent. Invariably, only glycemic response to glucose challenge was the basis for past diagnoses. Our finding that among negative GTT responses, those subjects with prior diagnoses of DM showed a significantly lower mean index, suggests the index reveals a chronic, stable state of diminished hormone response despite variation in glucose, and possibly insulin values. Such patients might be expected to demonstrate also variable glucagon responses.<sup>28</sup>

Thus, there is doubt that, in cases previously diagnosed mild, adult DM, normalization of "tolerance" to a glucose load surely indicates a reversal of this condition.

Our data suggest that DM severity, increasing age, and DM duration are highly interrelated in their association with reduced insulinogenic index, but the mechanism(s) is not revealed. Our studies also reveal that, in general, sex and weight effects on the index are minimal, though there is some suggestion of an effect of obesity per se.

More complete understanding of the patient lies in increased knowledge of the many factors that influence the results of the GTT. Consideration of the influences, separate and combined, discussed above may modify treatment trends among the elderly, especially those with mildly abnormal GTT. Indeed, it seems reasonable to calculate the insulinogenic index, or a similar relationship between glucose and insulin, before embarking on lifelong treatment of such patients.

値にかなりの差があるように見えるが、標準誤差があまりにも大きいために、相対的には、大差はない。しかし、これらの観察結果は、インシュリン濃度が同程度であっても、糖尿病罹病期間が長いほど、また、GTT異常反応が著しいほど、非効果的であることが示唆される。

GTTが陰性、あるいは、正常であることが、既往における糖尿病の診断と矛盾しないことも明らかである。以前の診断は、いずれの場合も、糖負荷に対する血糖反応のみに基づいて行なわれたものである。GTT陰性者のうち、既往に糖尿病の診断がある者の平均指数値が有意に低いことが認められたことは、血糖値およびたぶんインシュリン値の変化がある場合においても、慢性の安定したホルモン低下状態の存在が指数値によって示されることを示唆している。このような者では、グルカゴン反応の変動も認められると予想されるであろう。<sup>28</sup>

したがって、以前に軽度の成人型糖尿病と診断された者において糖負荷に対する「耐性」の正常化があったことは、病状の可逆性を示すものに違いない。

われわれの資料では、糖尿病の程度、年齢の増加および糖尿病罹病期間は互いに高い相関をもってインシュリン産生指数の低下に関係していることが示唆されるが、その機序は明らかでない。われわれの調査では、肥満そのものによる影響が若干示唆されたが、全般的には、指数値に対する性および体重の影響はきわめて軽度である。

患者についてより完全に理解するためには、GTTの結果に影響を及ぼす多くの因子に関していっそうの知識が必要である。前記の諸影響を、それぞれ単独に、または合計して考慮することにより、高齢者、特にGTT軽度異常者に対する治療傾向が変更されることがあるかもしれない。事実、このような患者に対して一生にわたる治療を開始する前に、インシュリン産生指数、あるいは、血糖とインシュリンとの間のこれに類似した関係を計算することは合理的であるように思われる。

## REFERENCES

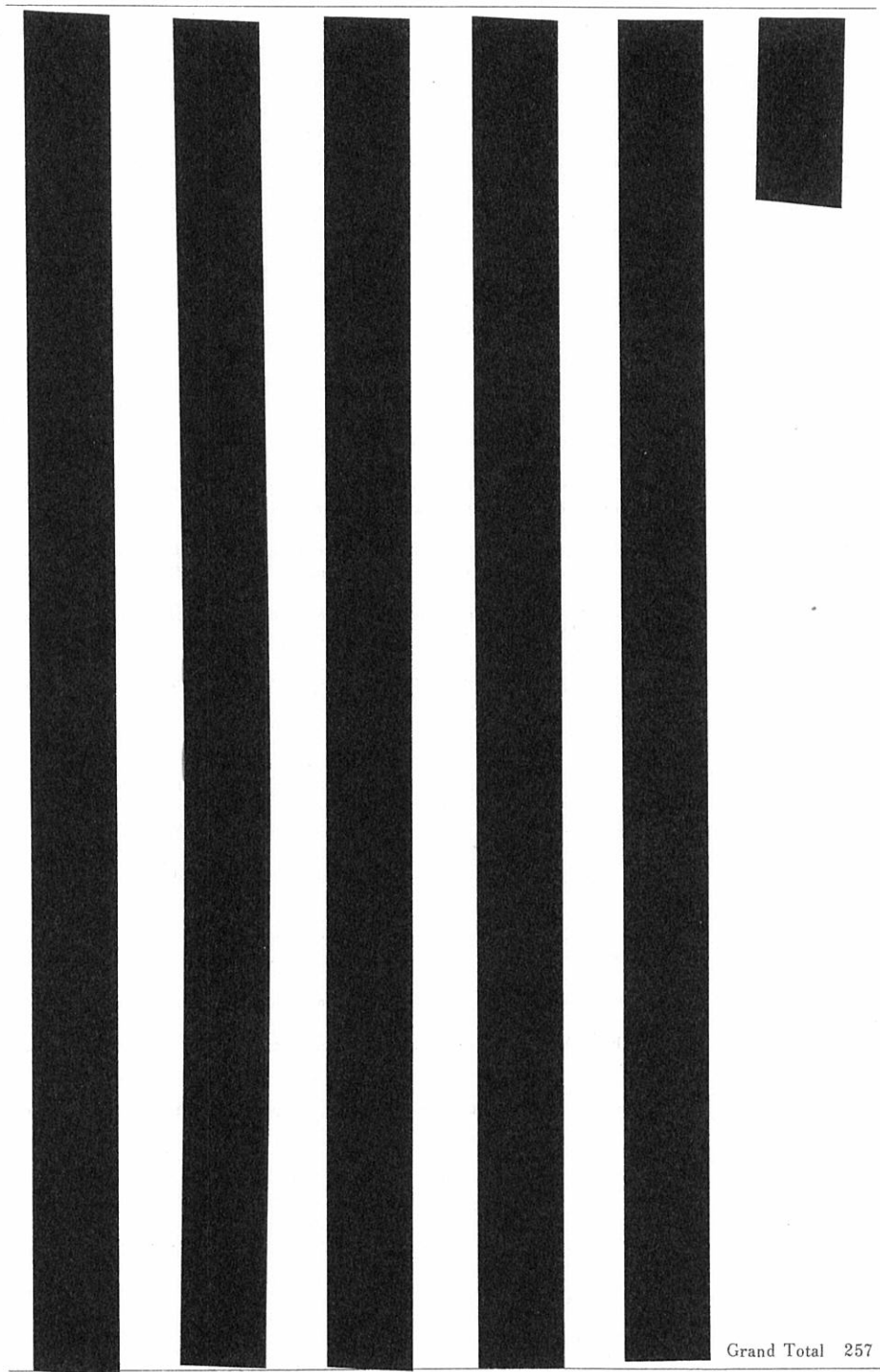
### 参考文献

1. YALOW RS, BERSON SA: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 39:1157-75, 1960
2. ZEYTINGLU IY, GHERONDACHE CN, PINCUS G: Process of aging: serum glucose and immunoreactive insulin levels during oral glucose tolerance test. *J Amer Geriatr Soc* 17:1-14, 1969
3. BEEBE GW, USAGAWA M: Major ABCC samples. ABCC TR 12-68
4. FREEDMAN LR, BLACKARD WG, et al: Epidemiology of diabetes mellitus in Hiroshima and Nagasaki. *Yale J Biol Med* 37:283-99, 1964-65
5. BEEBE GW, YAMAMOTO T, et al: ABCC-JNIH pathology studies, Hiroshima and Nagasaki. Report 2, October 1950-December 1965. ABCC TR 8-67

6. WADA S, TODA S, et al: Clinical features of diabetes mellitus in Japan as observed in a hospital outpatient clinic. *Diabetes* 13:485-91, 1964
7. RUDNICK PA, ANDERSON PS: Clinical survey to detect diabetes mellitus, Hiroshima. *ABCC TR* 16-61
8. BLACKARD WG, OMORI Y, FREEDMAN LR: Epidemiology of diabetes mellitus in Japan. *J Chronic Dis* 18:415-27, 1965
9. SCHREIBER WM, HALL WJ, et al: An appraisal of diabetes mellitus using insulin immunoassay. *ABCC RP* 4-69
10. HALES CN, RANDLE PJ: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem J* 88:137-46, 1963
11. AOKI TT, AOKI SK: Radiochemical Centre immunoassay for insulin. A modification. *ABCC TR* 16-68
12. SELTZER HS, ALLEN EW, et al: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest* 46:323-35, 1967
13. SEIGEL D: ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima-Nagasaki 1958-60. Height-weight tables. *ABCC TR* 19-62
14. FREEDMAN LR, ISHIDA M, FUKUSHIMA K: ABCC-JNIH Adult Health Study, Hiroshima 1958-60. Mortality and body weight. *ABCC TR* 20-64
15. BELSKY JL, TACHIKAWA K, JABLON S: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 5. Summary of examinations 1958-1968, Hiroshima-Nagasaki (In preparation)
16. KIPNIS DM: Insulin secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 69:891-901, 1968
17. BOYNS DR, CROSSLEY JN, et al: Oral glucose tolerance and related factors in a normal population sample. 1. Blood sugar, plasma insulin, glyceride, and cholesterol measurements and effects of age and sex. *Brit Med J* 1:595-8, 1969
18. GORDON T: Glucose tolerance of adults, United States, 1960-62: Diabetes prevalence and results of glucose tolerance test, by age and sex. *Vital and Health Statistics, Series 11, No. 2.* Washington DC, US Government Printing Office, 1964
19. HAYNER NS, KJELSBERG MO, et al: Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh, Michigan: 1. Effects of age, sex, and test conditions on one-hour glucose tolerance in adults. *Diabetes* 14:413-23, 1965
20. BIZZAZERO OJ Jr, OMORI Y, et al: Relation of oral glucose tolerance to age and sex in the Japanese, Hiroshima. *ABCC TR* 21-67
21. PERLEY M, KIPNIS DM: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 15:867-74, 1966
22. BOSHELL BR, CHANDALIA HB, et al: Serum insulin in obesity and diabetes mellitus. *Amer J Clin Nutr* 21:1419-28, 1968
23. KIPNIS DM: Insulin secretion in normal and diabetic individuals. *Advances Intern Med* 16:103-34, 1970
24. INSULL W Jr, LAND PD, et al: Studies of arteriosclerosis in Japanese and American men. 1. Comparison of fatty acid composition of adipose tissue. *J Clin Invest* 48:1313-27, 1969
25. SALANS LB, KNITTLE JL, HIRSCH J: Role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in carbohydrate intolerance of human obesity. *J Clin Invest* 47:153-65, 1968
26. FELIG P, MARLISS E, et al: Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *New Eng J Med* 281:811-6, 1969
27. FARRANT PC, NEVILLE RWJ, STEWART GA: Insulin release in response to oral glucose in obesity: Effect of reduction of body weight. *Diabetologia* 5:198-200, 1969
28. MÜLLER WA, FALOONA GR, et al: Abnormal alpha-cell function in diabetes: response to carbohydrate and protein ingestion. *New Eng J Med* 283:109-15, 1970



## 調査対象者の基本名簿番号



Source 資料 : IBM #3406 (A-274)