

糖尿病精密検査該当者における血清ビオチンと血糖との関連についての検討

渡 辺 敏 明¹⁾・福 井 徹²⁾

¹⁾山形大学医学部衛生学教室*・²⁾病体生理研究所

Serum Biotin and Blood Glucose in Subjects with Diabetes Mellitus

Toshiaki WATANABE¹⁾, and Toru FUKUI²⁾

¹⁾*Department of Hygiene and Preventive Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, and*

²⁾*Clinical Laboratory, Byotai Seiri Laboratory, Tokyo.*

To evaluate the relationship between biotin status and blood glucose, we measured the levels of serum biotin, blood glucose and biochemical variables in subjects with diabetes mellitus. The mean of serum biotin level in 284 diabetic subjects was 1.5 ± 0.31 ng/ml, which was significantly lower than 2.3 ± 0.35 ng/ml in 2,004 healthy adults. In these diabetics, the serum biotin was decreased with advancing age, but no sex difference was detected. Although there was no correlation between serum biotin and fasting blood sugar, a positive correlation existed between serum biotin level and blood glucose 60 and 120 min after an oral glucose tolerance test. In addition, on the basis of correlation coefficients among biochemical variables in serum, the biotin level correlated with HDL-cholesterol ($r=0.125$, $P=0.035$). A negative correlation of biotin status with BUN was observed ($r=-0.126$, $p=0.034$). The present findings demonstrate that biotin plays an important role in carbohydrate metabolism as well as gluconeogenesis and fatty acid synthesis.

ビオチンは水溶性ビタミンのひとつで、ビタミンHとも呼ばれている。生体内ではカルボキシラーゼの補酵素として、炭酸固定反応や炭酸転移反応に直接関与している。哺乳動物ではピルビン酸カルボキシラーゼを始め、4種類のカルボキシラーゼが知られている。これらはアミノ酸代謝、糖新生および脂肪酸合成などにおいて、重要な役割を果たしている。このため、ビオチンが不足したり、欠乏すると種々の影響が起こる。たとえば、代謝障害としてはグルコース利用の低下により、血中にピルビン酸や乳酸が蓄積してくる。また生体影響としては、成長抑制のほかに脱毛や皮膚炎などの障害がよく知られている¹⁾。

ヒトでは食事によってビオチン不足になることはほとんどない。最近カルボキシラーゼ欠損症やビオ

*所在地：山形市飯田西2-2-2 (〒990-23)

チニダーゼ欠損症などの先天性代謝異常症が見いだされ²⁾、ビオチンと疾患との関連に興味を持たれるようになった。これまでにビオチンの低下が認められている疾患として、掌蹠膿疱症性骨関節炎がある³⁾。この患者では、血清ビオチンレベルが正常者の半分以下であり、しばしば糖尿病を合併している。しかし、ビオチン投与により皮膚症状と血糖値の改善することが報告されている。このほか、糖尿病や肝疾患などでビオチンの低下が報告されているが、病因との関連はあまり明かではない^{4,5)}。そこで、今回は、ビオチンと糖尿病との関連を知るために、糖尿病精密検査該当者を対象に、血清ビオチンおよび各種の血液生化学的項目の分析を実施した。

対象および実験方法

1. 対象者

小国町は山形県の南西部に位置し、人口約11,000人の農業および林業を中心とした町である。65歳以上の高齢者は2,101人で17.7%と全国平均よりも高くなっている。これまでのスクリーニングで糖尿病患者348名が見いだされ、有病率は3.82%である。有病率は年齢が高くなるにつれ高くなっている。また、最近の罹患率は0.3-0.7%である。今回の対象者は糖尿病精密検査該当者621名であり、前回のスクリーニングで境界型であった者、総合検診などで血糖値、ヘモグロビン Alc (HbA1c) およびフルクトサミン (FRA) が高値の者、以前糖尿病と診断された者などが含まれている。これらの人は、今回の検診前日に行った尿糖検査で、すべて陽性であった。最終的に受診した者は284名（男性149名、女性135名）で、年齢は28-90歳である。

2. 血液生化学的分析

一般血液生化学の測定項目としては、総タンパク、トランスアミナーゼ、乳酸脱水素酵素、血液尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、尿酸、トリグリセライド、総コレステロール、HDL コレステロール (HDLc) である。また、スクリーニングにおいては、血糖値、HbA1c および FRA を、それぞれ酸素電極法、HPLC 法および NBT 比色法で測定した。血糖値は、空腹時血糖 (FBS) のほかに、75g 糖負荷 (75OGTT) をした後 1 時間値および 2 時間値を測定した。これらの血糖値は WHO の診断基準に基づいて分類した。また、血清ビオチンは、血清を酸加水分解し、乳酸菌 (*L. plantarum* ATCC8014) を利用した寒天プレート法で総ビオチンとして測定した⁶⁾。

3. 統計学的分析

血清総ビオチンの測定結果は、平均値と標準偏差で表し、統計学的な有意差検定には Student の t 検定を使用した。また、血清ビオチンと血糖値および血液生化学的測定項目との関連は、相関係数を用いて検討した。なお、これらの統計学的分析は、パーソナルコンピュータ用の統計ソフト (StatView II) によって行った。

実験結果

Fig. 1 は今回受診した糖尿病精密検査該当者284名の血清ビオチン値のヒストグラムである。血清ビオチンの最小値は0.9ng/ml、最大値は2.7ng/ml で、平均値は 1.49 ± 0.31 ng/ml であった。血清ビオチ

Frequency (no.)

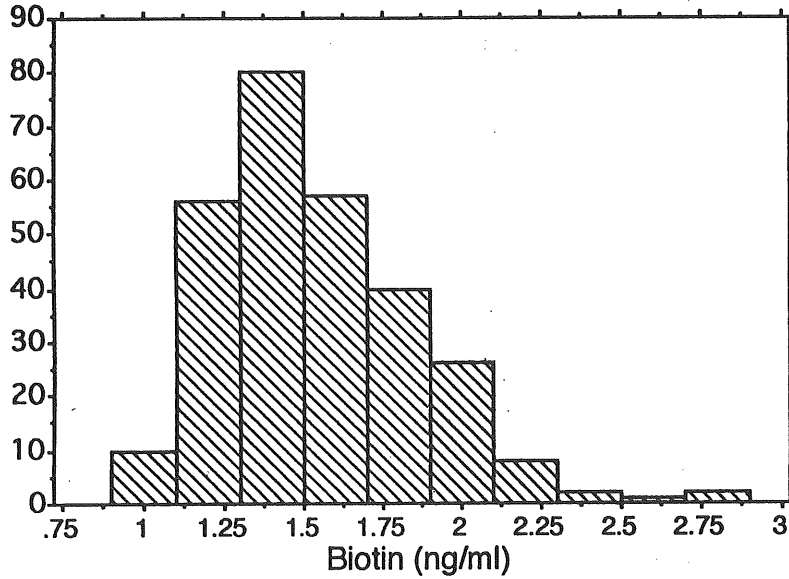


Fig. 1 Histogram of serum biotin distribution in 284 diabetic subjects

ンレベルと年齢との関係を示したものが Fig. 2 である。両者に負の相関がみられ ($r = -0.131$, $p = 0.028$), 年齢が高くなるにつれてビオチン値が減少した。しかし, 男女間で平均値や分布に相違はみられなかった。

Biotin (ng/ml)

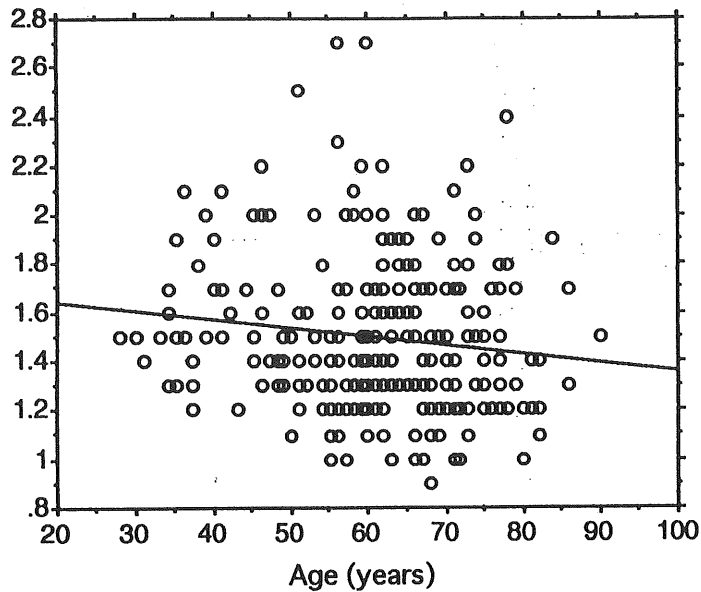


Fig. 2 Plots of serum biotin level by age in diabetic subjects

血糖値によって血清ビオチン値をみると、空腹時血糖120mg/dl未満256名の平均値は1.50ng/mlと、120mg/dl以上26名の平均値1.48ng/mlに比べて、差異は認められなかった。Fig. 3は、糖負荷試験1時間値と血清ビオチン値を表したものである。140mg/dl未満51名および140mg/dl以上200mg/dl未満103名の平均値は1.46ng、200mg/dl以上128名の平均値は1.54ngと、血糖値の高い群でビオチンの高い傾向がみられた ($p=0.07$)。2時間値でも同様の結果が観察された。

一般生化学測定項目とビオチンとの関連をみると、ビオチンとHDLCとの間には正の関係 ($r=0.125$, $p=0.035$) があり、ビオチン濃度が高くなると、HDLCが高くなっていた (Fig. 4)。これは糖尿病精密検査該当者においてもビオチンが脂質代謝と関連していることを示している。一方、BUNは腎臓機能の指標のひとつである。ビオチンとBUNとは相関係数 $r=-0.126$ ($p=0.034$) と、血清ビオチン濃度が低くなると、BUNが高い傾向にあった (Fig. 4)。これはビオチンの低下による腎機能への影響があるのかもしれない。なお、一般生化学的測定項目において、HDLCおよびBUN以外には、ビオチンと有意な関連は見られなかった。

考 察

糖尿病精密検査該当者の血清総ビオチン値は1.49ng/mlであり、男女によって相違は認められなかった。これは、これまでに著者らが測定した健常成人2,004名のビオチン値 2.28 ± 0.35 ng/mlと比較して、低い値であった。また、健常成人においては、年齢によってビオチン値に違いは認められないが、糖尿病精密検査該当者では高齢者で低い値を示した。一方、ビオチン値と血糖値との関連を見ると、糖尿病精密検査該当者において、空腹時では両者に明白な関連はなかった。しかし、糖負荷をすると、血糖値の増加にともなって、ビオチンの増加がみられた。これらの詳細な機序は明かではないが、ビオチンが

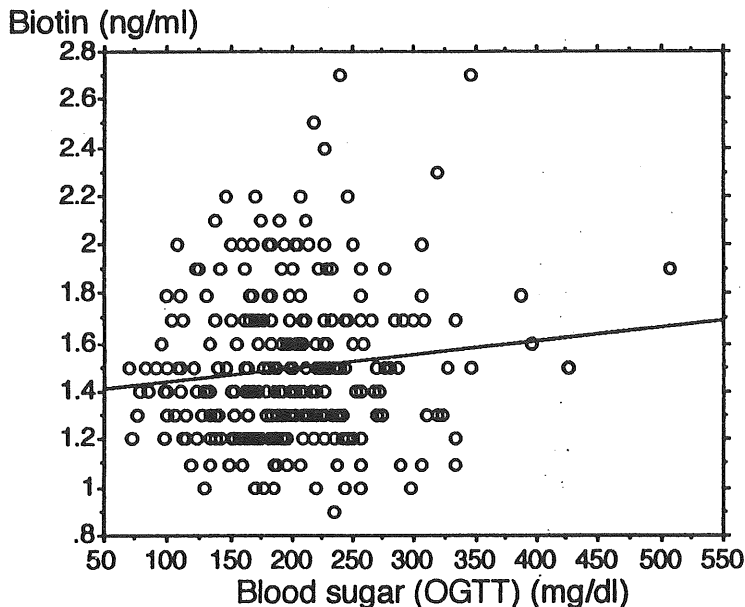


Fig. 3 blood glucose and biotin concentration 60 min after an oral glucose tolerance test in diabetic subjects

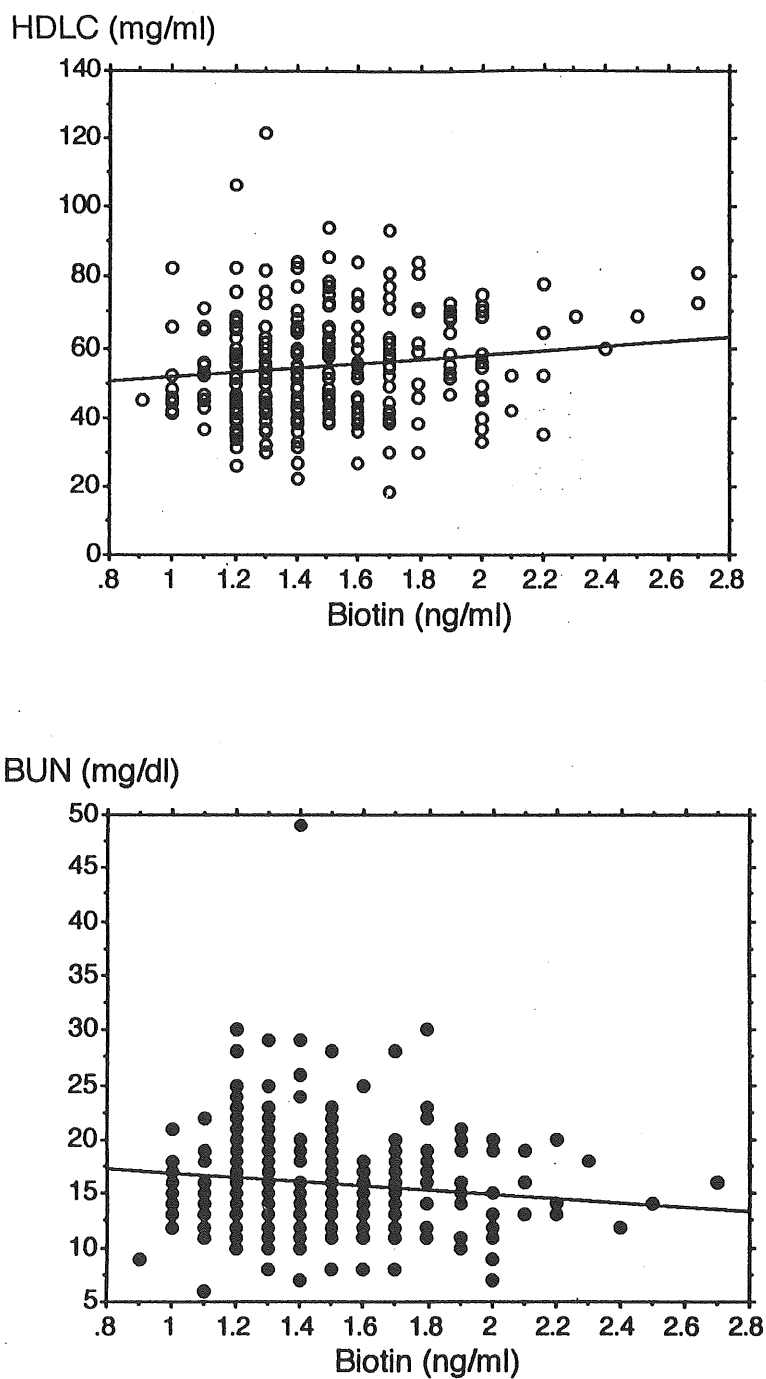


Fig. 4 Correlation between biotin and biochemical variables in serum in diabetic subjects
Top, HDL cholesterol ; bottom, BUN (blood urea nitrogen).

血糖の調節と関連のあることを示していると考えられる。

ビオチンと糖尿病との関連については、これまでにいくつかの報告がある。Coggeshall ら⁷⁾はインスリン依存型糖尿病 (IDDM) 患者と健常者で血清ビオチン濃度に相違のないことを認めている。しかし、IDDM 患者にビオチン (16mg/日) を経口投与すると、空腹時血糖値が低下することをみている。真野⁸⁾は糖尿病患者にビオチンを2ヶ月間服用させたところ、血糖のコントロールが改善傾向にある患者は、そうでない患者に比べて、血中ビオチン濃度が高い傾向にあることを報告している。また Maebashi ら⁹⁾は掌蹠膿疱症性骨関節炎患者の6割が糖尿病を合併していたが、ビオチンと活性酪酸菌製剤の併用により、血糖値の改善を観察している。また、インスリン非依存型糖尿病患者においても食事療法や薬物療法を行わなかったにもかかわらず、血糖値は低下し、正常域内に維持されたとしている。これらの作用機序は明かではないが、ビオチンが肝臓のグルコキナーゼや cGMP を活性化することから、グルコースの利用が亢進されることが考えられている¹⁰⁾。Fukui¹¹⁾は糖尿病 (HbA1c 12%以上) 患者では、血清ビオチンレベルに差異はみられないが、赤血球のビオチンレベルが有意に低下していることを報告している。今回の調査でも糖尿病精密検査該当者での血清ビオチンの低下していることが観察された。これはこれまでの知見と一致している。

動物実験においても、インスリン非依存性糖尿病マウスでは、飼料中にビオチンを添加しておく、グルコース耐性やインスリンレスポンスの低下が改善されることが報告されている¹²⁾。また、ビオチン欠乏にすると、初期には血漿インスリン濃度が著しく低下することから、グルコース耐性やインスリン分泌が抑制されることが示唆されている¹³⁾。しかし、ビオチンを経口投与するとインスリン分泌の上昇がみられる。

これらの結果は、ビオチンが糖代謝や脂質代謝とばかりでなく、血糖の調節、たとえばインスリンの分泌や糖輸送とも関与している現れかもしれない。今後さらにビオチンが、糖尿病の病態にどのように関与しているのか検討していきたい。

本研究は山形大学医学部内科学第3教室の協力によって行われた。

文 献

- 1) 渡辺敏明 (1996) ビタミンの事典, ビタミン学会編, 朝倉書店, 東京. (印刷中)
- 2) Sweetman, L. (1981) *J. Inherited. Metab. Dis.* 4: 53.
- 3) 牧野好夫, 前橋賢, 古川勇次, 佐藤隆夫 (1985) 皮膚科 MOOK 2: 237.
- 4) Nagamine, T., S. Saito, S. Yamada, T. Arai, K. Takehara and T. Fukui (1993) *Scand. J. Gastroenterol.* 28: 899.
- 5) Krause, K.-H., W. Kochen, P. Berlit and J.-P. Bonjour (1983) *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 54: 217.
- 6) Fukui, T., K. Iinuma, J. Oizumi and Y. Izumi (1994) *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 40: 491.
- 7) Coggeshall, J. C., J. P. Hegggers, M.C. Robson and H. Baker (1985) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 447: 389.
- 8) 真野徹 (1990) 第4回日本ビオチン研究会, 演題番号10.

- 9) Maebashi, M., Y. Makino, Y. Furukawa, K. Ohinata and T. Sato (1993) J. Clin. Biochem. Nutr. 15 : 65.
- 10) Spence, J. T. and A. P. Koudelka (1984) J. Biol. Chem. 259 : 6393.
- 11) Fukui, T. (1990) 第4回日本ビオチン研究会, 演題番号3.
- 12) Reddi, A., B. DeAngelis, O. Frank, N. Lasker and H. Baker (1988) Life Sci. 42 : 1323.
- 13) 古川勇次, 木村修一 (1995) ビタミン68 : 316.