Experimental Studies of Steroid Diabetes in Rats

Part 2

Ken MIYAGI

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

(Director : Prof. Senji Umehara)

In this report the influence of several glucocorticoids on fasting blood sugar level, urinary glucose excretion, body weight and glucose tolerance were studied in rats with experimental steroid diabetes.

Steroids used in this experiment were cortisone, prednisolone, dexamethasone, and betamethasone. The doses were 10 mg, 2.0 mg, 0.4 mg, and 0.4 mg, respectively.

The experimental period was two weeks. The rats were fed with high carbohydrate diet for 6 days the experiment began and then corticosteroids were administered.

The glucose tolerance was measured just before and on the last day of the experiment.

The results are summarized as follows:

1) Fasting blood sugar level was highest in rats administered with prednisolone, and was followed by rats treated with cortisone, dexamethasone, betamethasone, respectively.

2) Urinary glucose excretion was most remarkable in rats administered with dexamethasone, and was followed by those given prednisolone, betamethasone, cortisone, respectively.

3). The rats treated with prednisolone showed the lowest glucose tolerance, and were followed by those given dexamethasone, cortisone and betamethasone in that order.

4) The decrease in body weight of rats treated with dexamethasone was most remarkable, and was followed in those treated with betamethasone, cortisone, prednisolone in lesser degrees, respectively.

5) Parallel relationship between urinary glucose excretion and glucose tolerance was seen. However, inverse relationship was seen between rise of fasting blood sugar level and decrease of body weight.

(pp. 1531~1544)

実験的ステロイド糖尿病の研究

第二編 実験的ステロイド糖尿病作成における各種皮質ステロイドの diabetogenic activity の比較

東京医科大学内科学教室 (指導: 梅原千治教授)

宮 城 健

(昭和39年8月19日受付)

目	次
緒 言	3) Dexamethasone 注射群
実験動物及び実験方法	4) Betamethasone 注射群
〔I〕実験動物	小 括
〔II〕飼育及び飼料投与法	〔B〕各種皮質ステロイド剤のブドー糖負荷
〔III〕実験方法	試験に及ぼす影響
〔IV〕注射方法	1) Cortisone 注射群
〔V〕観察事項	2) Prednisolone 注射群
〔VI〕観察目的による実験群	3) Dexamethasone 注射群
実験成績	4) Betamethasone 注射群
〔A〕各種皮質ステロイド剤の空腹時血糖,	小 括
尿糖及び体重に及ぼす影響	総括及び考按
1) Cortisone 注射群	結 語
2) Prednisolone 注射群	

緒 言

わたくしは、第一編¹⁾において、高糖質食で飼育したウィスター系雄性白色ネズミに、Cortisone を注射して実験的ステロイド糖尿病を作製した成績を報告した。その際空腹時血糖は後期に上昇する傾向を示し、尿糖出現率も亦後期に於て増加することを観察した。

Cortisone は、副腎皮質ホルモンの中でも最も早くから単離せられたもので、古くから臨床的に用いられ、その生物学的作用は各方面から検討されて来た。しかしその後、Prednisone、Prednisolone を始めとする多くの新しい Glucocorticoid が合成され臨床的に使われて来た。之等の新しい Glucocorticoid の糖代謝に及ぼす効果は Cortisone の 5～50 倍にも達すると云われている。又臨床的にもこれらの新しいステロイドが頻用される為、近年に於ける臨床上的ステロイド糖尿病の過半数は Cortisone 以外の合成ステロイドで発生している。

処で、皮質ステロイドの糖質代謝に及ぼす影響を比較する方法として、副腎摘出動物にステロイドを投与し、肝グリコーゲン量より肝に於ける糖新生の亢進の程度を知る方法がある。しかし、ステロイド糖尿病の発生は必ずしも糖新生の亢進のみでは説明し得ない。そこで、わたくしは、本編に於いて、Prednisolone、Dexamethasone、Betamethasone の如き新合成ステロイドの血糖、尿糖及び糖忍容力に及ぼす影響について観察しこれと Cortisone の効果を比較検討した結果、二、三の成績を得たので報告する。

実験動物及び実験方法

〔Ⅰ〕 実験動物

実験動物は体重 200g~400g のウィスター系雄性白色ネズミを使用した。

〔Ⅱ〕 飼育及び飼料投与法

実験動物は代謝箱にて飼育した。

食飼は第一編¹⁾の高糖質食飼育群に準じ、混合粉乳溶解液10ccの強制経口内注入に加え、オリエンタル固型飼料18.0gを1日投与量とした。即ち1日17.08gの糖質を負荷した。

但し、水は自由に与えた。

〔Ⅲ〕 実験方法

尿は代謝箱にて蓄尿し、尿糖はベネデクト氏法²⁾を以て定性反応により測定した。

血糖は、第一編の如く Ferricyanide-Ferric Iron³⁾法に従った。

体重は空腹時に自働秤にて計量した。

〔Ⅳ〕 注射方法

Table 1. Steroids used in this experiment

Common Name	Chemical Name
Cortisone	Cortisone Acetate
Prednisolone	<i>Δ</i> -hydrocortisone-sodium-hemi-succinate
Dexamethasone	16 α -methyl, 9 α -fluoro- <i>Δ</i> -hydrocortisone phosphate
Betamethasone	16 β -methyl, 9 α -fluoro- <i>Δ</i> -hydrocortisone phosphate

注射に使用した皮質ステロイドは Table 1 の如くである。

1日注射量は Cortisone 10.0mg, Prednisolone 2.0mg, Dexamethasone 0.4mg, Betamethasone 0.4mg とし、それぞれ腹腔内に連日注射した。

〔Ⅴ〕 観察事項

観察期間は2週間とした。

6日目までは、高糖質食飼育のみとし、7日目より14日目まで皮質ステロイドを注射した。

各群について空腹時血糖、蓄尿中尿糖及び体重を高糖質食投与前、高糖質食投与後2日目、4日目、6日目、8日目、10日目、12日目、14日目に測定した。

〔Ⅵ〕 観察目的による実験群

各種皮質ステロイドの血糖上昇作用、催尿糖作用及び体重に及ぼす影響を比較するために次の各群につき実験を行った。

- 1) Cortisone 注射群 (4例)
- 2) Prednisolone 注射群 (4例)
- 3) Dexamethasone 注射群 (5例)
- 4) Betamethasone 注射群 (7例)

更に各種皮質ステロイド剤のブドー糖負荷試験に及ぼす影響を以上の各群について検討した。

実験成績

以下、実験成績をA) 各種皮質ステロイド剤の空腹時血糖、尿糖及び体重に及ぼす影響、B) 各種皮質ス

テロイド剤のブドー糖負荷試験に及ぼす影響と、二項目に分け記述する。

〔A〕 各種皮質ステロイド剤の空腹時血糖、尿糖及び体重に及ぼす影響

1) Cortisone 注射群

Fig. 1. Changes in fasting blood sugar level and urinary glucose excretion in rats treated with cortisone

Fig. 2. Changes in body weight in rate treated with cortisone

6日目までは高糖質食のみにて飼育し、7日目より14日目まで Cortisone を注射した4例の平均空腹時血糖は、高糖質食投与前 84.0mg/dl 2日目 63.0mg/dl, 4日目100.0mg/dl, 6日目73.0mg/dlである。

7日目以降 Cortisone 投与後は, 8日目 108.0mg/dl, 10日目 107.0mg/dl, 12日目 110.0mg/dl, 14日目 108.8mg/dl で, 14日目の血糖値は6日目のそれに比べ 35.8mg/dl の上昇を示した.

尿糖は, 2日目25%, 4日目75%に陽性を示したが, 6日目は陰性であった.

7日目以降 Cortisone 投与を行うと, 8日目, 10日目, 12日目は25%の陽性率を示し, 14日目は75%であった.

平均体重は高糖質食投与前253.7g, 高糖質食投与後2日目 265.0g, 4日目258.7g, 6日目 268.7gと漸増

Fig. 3. Changes in fasting blood sugar level and urinary glucose excretion in rats treated with prednisolone

Fig. 4. Changes in body weight in rats treated with prednisolone

の傾向を示した。7日目以降 Cortisone 投与を行うと、8日目258.7g, 10日目255.0g, 12日目245.0g, 14日目238.7gと減少した。

2) Prednisolone 注射群

6日目まで高糖質食のみにて飼育し、7日目より14日目まで Prednisolone を注射した4例の平均空腹

Fig. 5. Changes in fasting blood sugar level and urinary glucose excretion in rats treated with dexamethasone

Fig. 6. Changes in body weight in rats treated with dexamethasone

時血糖は、高糖質投与前 67.0mg/dl, 2日目 64.5mg/dl, 4日目 80.0mg/dl, 6日目 74.2mg/dl であり, 7日目以降 Prednisolone 注射後は, 8日目 92.0mg/dl, 10日目 94.8mg/dl, 12日目 117.5mg/dl, 14日目 140.0mg/dl で後期に著明な空腹時血糖の上昇をみた。

尿糖は 4日目 50%, 6日目 25% の出現率を示した。7日目以降 Prednisolone 注射後は, 10日目 25%, 12日目 75%, 14日目 75% と後期に出現率の上昇を示した。

平均体重は, 高糖質食投与前 210.0g, 2日目 221.3g, 4日目 213.8g, 6日目 221.3g で高糖質食投与前に比べ軽度の上昇をみたが, 8日目 215.0g, 10日目 212.5g, 12日目 208.8g, 14日目 212.5g で漸減傾向がみられた。

3) Dexamethasone 注射群

6日目まで高糖質食のみにて飼育し, 7日目より Dexamethasone を注射した 5 例の平均空腹時血糖は, 高糖質食投与前 87.6mg/dl, 2日目 98.2mg/dl, 4日目 106.2mg/dl, 6日目 100.8mg/dl で, 7日目より Dexamethasone を注射すると, 8日目 112.4mg/dl, 10日目 118.8mg/dl, 12日目 124.8mg/dl, 14日目 133.0mg/dl で 14日目の血糖値は 6日目のそれと比べ 32.2mg/dl の増加がみられた。

尿糖は 4日目 60%, 6日目 20% の出現率で, 8日目 20%, 10日目, 12日目, 14日目は 60% の出現率を示し, 増加の傾向を示さなかつた。

平均体重は, 高糖質食投与前 214.0g, 2日目 220.0g, 4日目 225.0g, 6日目 217.0g であつた。

7日目より Dexamethasone を注射した後は, 8日目 213.0g, 10日目 206.0g, 12日目 198.0g, 14日目 178.0g と著明な減少をみた。

4) Betamethasone 注射群 (Fig. 7, 8)

6日目まで高糖質食のみにて飼育し, 7日目より Betamethasone を注射した 7 例の平均空腹時血糖は, 高糖質食投与前 95.0mg/dl, 2日目 98.0mg/dl, 4日目 100.0mg/dl, 6日目 88.0mg/dl, であり, 7日目以降 Betamethasone 投与後は, 8日目 79.9mg/dl と最高値を示し, 10日目 87.3mg/dl, 12日目 92.0mg

Fig. 7. Changes in fasting blood sugar level and urinary glucose excretion in rats treated with betamethasone

Fig. 8. Changes in body weight in rats treated with betamethasone

/dl, 14日目94.7mg/dlと漸次恢復して, 14日目に高糖質食投与前値に近ずいた.

尿糖は4日目57.1%, 6日目28.5%で7日目以降 Betamethasone 投与後は, 8日目陰性で10日目28.5%, 12日目71.6%, 14日目57.1%の出現率を示した.

平均体重は高糖質食投与前 224.0g, 2日目 213.0g, 4日目 225.0g, 6日目 223.0gであつた. 7日目以降 Betamethasone 注射後は, 8日目 235.0g, 10日目 223.0g, 12日目 211.0g, 14日目 190.0g と後期に至り著明な体重減少を認めた.

小 括

以上の実験成績を小括すると次の如くである.

1) 平均空腹時血糖は6日目の血糖値を基準として, それに対する8日目, 10日目, 12日目, 14日目の血糖値を百分比で表わすと, Fig. 9 の如くである.

Fig. 9. Changes in fasting blood sugar level in rats treated with corticosteroids

14日目の増加率をみると Prednisolone 群は88.6%で最も高い増加率を示し、以下 Cortisone 群48.0%, Dexamethasone 群31.9%, Betamethasone 群7.5%の順であつた。

2) 尿糖出現率は、各ステロイド注射群について、7日目以後の糖尿の延べ測定数に対し、陽性を示した回数の百分比を求めて平均出現率とすると Fig. 10 の如くで、Dexamethasone 群は20回中10回50%の出現

Fig. 10. Incidence of glucosuria in rats treated with corticosteroids

率で最も高く、以下 Prednisolone 群16回中7回43.7%, Betamethasone 群28回中11回39.2%, Cortisone 群16回中6回37.5%の順であつた。

3) 体重変動をみると Fig. 11 の如くで、6日目の体重を基準として、それに対する8日目、10日目、

Fig. 11. Changes in body weight in rats treated with corticosteroids

12日目, 14日目の体重を百分比で表わすと, Betamethasone 群が12日目に5.3%の増加を示す以外は全部減少を示した。

14日目の減少率をみると Dexamethasone 群17.9%と最高の減少を示し, 以下 Betamethasone 群14.7% Cortisone 群11.1%, Prednisolone 群3.8%の順であつた。

〔B〕 各種皮質ステロイド剤のブドー糖負荷試験に及ぼす影響

各実験群共, 高糖質食投与前にブドー糖負荷試験を行い, 6日間高糖質食を投与し, 7日目よりステロイド剤を注射し, 14日目にブドー糖負荷試験を行つた。

ブドー糖負荷方法としては, 20%ブドー糖液10.0ccをゴム管にて胃内に投与し, 負荷前, 負荷後1時間, 2時間, 3時間目の血糖値を測定した。

1) Cortisone 注射群 (Fig. 12)

Fig. 12. GTT in rats treated with cortisone

高糖質食投与前の負荷平均値は, 負荷前84.0mg/dl, 負荷後1時間120.0mg/dl, 2時間99.2mg/dl, 3時間85.2mg/dlであつた。14日目の負荷平均値は, 負荷前108.7mg/dl, 負荷後1時間136.7mg/dl, 2時間150.0mg/dl, 3時間117.5mg/dl, を示し高糖質食投与前の負荷時に比較し明らかな糖忍容力の低下を示した。

2) Prednisolone 注射群 (Fig. 13)

高糖質食投与前の負荷平均値は, 負荷前69.0mg/dl, 負荷後1時間137.5mg/dl, 2時間117.7mg/dl, 3時間84.3mg/dlであつた。

14日目の負荷平均値は, 負荷前 140.2mg/dl, 負荷後1時間 217.2mg/dl, 2時間 137.2mg/dl, 3時間 137.7mg/dl を示し, 高糖質食投与前の負荷時血糖値に比較して, 負荷前値, 負荷後1時間値の上昇が目立つた。

3) Dexamethasone 注射群 (Fig. 14)

高糖質食投与前の負荷平均値は, 負荷前 92.7mg/dl, 負荷後1時間 160.0mg/dl, 2時間 162.0mg/dl, 3時間117.0mg/dlであつた。

14日目の負荷平均値は, 負荷前 149.5mg/dl, 負荷後1時間 255.0mg/dl, 2時間 195.0mg/dl, 3時間 135.5mg/dl で2時間値の上昇が著明で糖忍容力低下が認められた。

Fig. 13. GTT in rats treated with prednisolone

Fig. 14. GTT in rats treated with dexamethasone

4) Betamethasone 注射群 (Fig. 15)

高糖質食投与前の負荷平均値は、負荷前 114.0mg/dl, 負荷後 1 時間 124.2mg/dl, 2 時間 109.0mg/dl, 3 時間 96.5mg/dl であった。

14日目の負荷平均値は、負荷前 104.5mg/dl, 負荷後 1 時間 164.5mg/dl, 2 時間 139.5mg/dl, 3 時間 96.0mg/dl を示した。

高糖質食投与前と14日目の負荷時血糖値を比較すると、負荷前値、負荷後 3 時間値は両者共殆んど変わらないが、負荷後 1 時間値及び 2 時間値に於いて、Betamethasone 投与後に血糖値上昇がやや著明であつた。

小 括

以上の実験成績を小括すると次の如くである。

- 1) Cortisone 注射後は高糖質食投与前に比較し、負荷後 2 時間目の血糖上昇が著明であり、糖忍耐力

Fig. 15. GTT in rats treated with betamethasone

低下がみられた。

2) Prednisolone 注射後は高糖質食投与前に比較し負荷前値，負荷後1時間目の血糖上昇が著明であるが，2時間値では，ほぼ負荷前値に復した。

3) Dexamethasone 注射後は高糖質食投与前に比較して，負荷前，負荷後1時間，2時間，3時間値共に著しく上昇したが，負荷前値への恢復遅延はみられなかった。

4) Betamethasone 注射後は高糖質食投与前に比較し，負荷前値，負荷後3時間値共，ほぼ同値を呈したが，負荷後1時間，2時間値は，やや高値を示した。

総括及び考案

副腎皮質ステロイドの生物学的活性を比較する方法としては多くの方法が行われているが，糖代謝について比較する方法としては，Kendall等⁴⁾の肝グリコーゲン法が最も一般的に行われている方法であろう。実際に Glucocorticoid の臨床的応用の第一は，抗炎症効果であるが，これと糖質効果は略々平行すると云われている。その抗炎症効果は，Prednisolone 以降の新しい皮質ステロイドについても，大凡の基準が確認され，今日では Cortisone 25mg に対して Prednisolone 5mg, Dexamethasone 1~0.5mg, Betamethasone 1~0.75mg に略々相当するとされている。

しかしながら，之等ステロイドの相当量を実際に動物に投与した場合，略々等しく糖尿病状態を惹起するとは云えない。

その理由としては，電解質代謝作用における差異も考慮されなくてはならない。何故なら Cortisone と Prednisolone, 或は Dexamethasone 及び Betamethasone 等の各相当量間でNa及びK排泄効果が異なることは周知の事実であり，その電解質の動向がステロイド糖尿病の発生に関与しているとの報告もあるからである。

即ち Kinsell⁵⁾ は Cortisone によるヒトのステロイド糖尿病に於て，血清カリウムの減少を指摘し，KCl 投与により糖尿病の軽快した症例を報告している。従つてこれ等の事実を考えると，抗炎症効果に於て略々等しい量のステロイドもその電解質効果の如何が糖尿病発生に影響し得る可能性も想像される。

更に電解質効果如何のみならず，ステロイドの蛋白異化作用を始めとする多方面の生物学的作用は，抗炎症効果の基準がそのまま適用されるか否かは疑問である。

この他にもステロイド糖尿病自体が肝に於ける糖の新生亢進のみならず、組織に於ける糖消費抑制や、膵ラ氏島機能不全等多くの因子が関与して発生すると云われており、抗炎症効果によるステロイドの換算基準がそのまま糖尿病発生の基準として通用するとは思われない。

糖尿病発生率が各種ステロイドでいかに異なるかは、もっぱら臨床的観察よりなされて来た。即ち9-fluoro-steroid にその発生率の高いと云う報告もあるが、山吹等⁶⁾の肝疾患患者における比較では、Paramethasone に発生率の高い事を報告している。しかし、西村⁷⁾はステロイド療法を行つた全患者について集計し、Prednisolone 9.1%, Paramethasone 3.4%, Hydrocortisone 6.3%, Betamethasone 13.3% で Paramethasone はむしろ低率であるとしている。また著者等⁸⁾の行つた臨床調査の成績では、Cortisone 3.3%, Prednisolone 6.7%, Triamcinalone 25.0%, Dexamethasone 10.5% の結果であつた。

即ち臨床的ステロイド糖尿病発生に於けるステロイド間の差異については尚成績が一定していない。それは臨床的に検討された対象が年令、投与量、原疾患に差異があるためと思われる。これらステロイド間の糖尿病発生の差異に関する実験的研究はまだみられない。わたくしは Ingle⁹⁾の方法による実験的ステロイド糖尿病について、血糖値の上昇、尿糖出現率及び糖忍容力を指標とし、二、三のステロイド間の diabetogenic activity を比較した。ここではその結果を総括し、これに少しく考案を書き加えておきたい。

A) 空腹時血糖の増加率をみると、14日目の上昇の最も著明なのは Prednisolone で、6日目の血糖値に対して88.6%の増加率を示し、最も低い増加率を示したのは Betamethasone で7.5%であつた。Cortisone と Dexamethasone はその間で Cortisone 48.0%, Dexamethasone 31.9% であつた。即ち空腹時血糖増加率の点で観察すると Prednisolone は diabetogenic activity が最も強く、次で Cortisone, Dexamethasone, Betamethasone の順であつた。

B) 尿糖出現をみると、出現率の最も高いのは Dexamethasone で、最も低いのは Cortisone であり、Prednisolone と Betamethasone はその中間を示した。即ち尿糖出現率の点で diabetogenic activity を比較すると Dexamethasone が最も強く、次で Prednisolone, Betamethasone Cortisone の順であつた。

C) 一方、ブドー糖負荷試験の成績をみると、Prednisolone 及び Dexamethasone に於て糖忍容力低下が著明で Cortisone 及び Betamethasone の糖忍容力低下は軽度であつた。これらの成績を例へば後藤等¹⁰⁾の基準にもとづいて、即ちステロイド注射前、注射後の負荷試験に於ける各時間毎の血糖値の差の総和を求め、それを Response Index として比較すると、Fig. 16 の如くである。即ち Prednisolone が最も大で、次で Dexamethasone, Cortisone, Betamethasone の順であつた。

Fig. 16. Response index in rats treated with corticosteroids

D) 体重増減率の推移をみると、14日目の減少率の最も大きいのは Dexamethasone で、次で Betamethasone, Cortisone, Prednisolone の順であった。

以上の成績をまとめると Table 2 の如くである。この成績に従うと催糖尿作用と糖耐容力低下作用に於

Table 2. Differences of diabetogenic activities in several corticosteroids

Order	1	2	3	4
Diabetogenic activity				
Fasting blood sugar level	P	C	D	B
Urinary glucose excretion	D	P	B	C
Glucose tolerance	P	D	C	B
Body weight	D	B	C	P

1 Most remarkable activity P : Prednisolone
 2 C : Cortisone
 3 D : Dexamethasone
 4 Lowest activity B : Betamethasone

ては、Dexamethasone 及び Prednisolone に強く、Cortisone 及び Betamethasone では前二者に劣り、この二つの作用面に於ける成績は、ほぼ平行するものの如くである。これは催糖尿作用の一部は糖耐容力の低下の結果的現象と考えられるからである。

これに反し、空腹時血糖の上昇作用は Prednisolone 及び Cortisone に強く、催糖尿作用、糖耐容力低下作用の成績とは殆んど相関を見出し得ない。

一方、空腹時血糖の上昇が体重減少作用とはほぼ逆相関を示すことがみとめられる。即ち、空腹時血糖上昇作用の強い Prednisolone 及び Cortisone ではかえつて体重の減少が少く、空腹時血糖の上昇作用の弱い Dexamethasone, Betamethasone では体重減少作用が強い。

Glucocorticoid の体重減少作用はその蛋白に対する catabolic 又は antianabolic action の表現であることは周知の事実である。これを正しいとするならば glucocorticoid の血糖上昇作用が蛋白の catabolic 及び antianabolic action により促進されると云う説も必ずしも正しいとは云えない。

いずれにしても、ステロイド糖尿病発生に関する各 Glucocorticoid 製剤の作用上の差異は、一元的に説明出来るほど簡単なものではないことが明らかである。これら糖新生、糖消費の面ばかりでなく当然腎細尿管機能による影響も考慮されなくてはならないであろう。またこれら短期にみられるネズミのステロイド糖尿病の成因と glucocorticoid 長期投与に由来する人のステロイド糖尿病とも一様に論ずることは出来ないと考ええる。

結 語

雄性白色ネズミに Ingle の方法に準じ Cortisone, Prednisolone, Dexamethasone 及び Betamethasone について、空腹時血糖上昇、尿糖出現率及び糖耐容力低下作用等の点から各々の diabetogenic activity を比較し次の如き成績を得た。

1) 空腹時血糖上昇作用は Prednisolone が最も強く、次で Cortisone, Dexamethasone 及び Betamethasone の順であった。

2) 尿糖出現作用では Dexamethasone が最も強く、次で Prednisolone, Betamethasone, Cortisone の順であった。

3) 糖耐容力低下作用では Prednisolone が最も強く、次で Dexamethasone, Cortisone, Betamethasone

の順であつた。

4) 体重減少作用は Dexamethasone が最も強く、次で Betamethasone, Cortisone, Prednisolone の順であつた。

5) 使用したステロイドの尿糖出現作用と糖忍耐力低下作用との間には平行関係がみられたが、空腹時血糖上昇作用と体重減少作用の間には逆相関が認められた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師梅原教授及び種々御教示戴いた杉本講師に衷心から謝意を捧げます。

文 献

- 1) 宮城 健：日内分泌誌, 40 : 1448, (1965).
- 2) 金井泉：臨床検査法提要, 19 (1958), II-19, 金原出版株式会社, 東京.
- 3) 斉藤正行：光電比色計による臨床化学検査, 3 (1953), 153, 南山堂, 東京.
- 4) KENDALL, E.C. : Endocrinology, 31 : 573, (1942).
- 5) KINSEL, L.W. : Metabolism, 2 : 421, (1953).
- 6) 山吹隆寛他：糖尿病, 6 : 21, (1963).
- 7) 西村敏夫他：糖尿病, 6 : 21, (1963).
- 8) 杉本民夫他：治療, 7 : 71, (1964).
- 9) INGLE, D.J. : Endocrinology, 29 : 649, (1941).
- 10) GOTO, Y. et al : Lancet, 2 : 461, (1960).