<症例報告>

抗ウイルス療法によりウイルス学的著効およびインスリン抵抗性の改善を
認めた C 型慢性肝炎の 1 例角田 圭雄^{1)*} 和田 貴子¹⁾ 吉田 直久¹⁾
酒井 恭子¹⁾ 金政 和之¹⁾ 藪田 又弘²⁾

要旨：症例は 43 歳男性。2004 年 7 月 C 型慢性肝炎と診断され当院へ紹介となった。HCV sero-type 1 型, HCV RNA 140 KIU/ml, 肝生検では CH (A1/F2)。ペグインターフェロン α -2b/リバビリン併用療法を開始したところ 4 週目には HCV RNA が陰性化し, 48 週間の標準治療にてウイルス学的著効を得た。治療後の体重は治療前に比べて増加し肥満を呈していたが, 治療前と治療終了後 18 カ月後に 75 g 経口糖負荷試験を施行したところ, とともに“境界型”(日本糖尿病学会基準)ではあるものの血漿グルコース値およびインスリン値の曲線下面積は治療後に著しい改善を認めた。本症例により C 型肝炎ウイルスそのものとインスリン抵抗性との関連が示唆された。

索引用語： C 型慢性肝炎 ペグインターフェロン リバビリン 経口糖負荷試験
インスリン抵抗性

はじめに

C 型慢性肝炎 (chronic hepatitis C : CHC) ではインスリン抵抗性 (insulin resistance : IR) を合併する頻度が多いことが知られているが, その機序は未だ明らかでない。近年, C 型肝炎ウイルス (HCV) そのものが IR を惹起することが認知されるようになってきた¹⁾。

CHC に対する標準的治療として確立されているペグインターフェロン α -2b/リバビリン (Peg-IFN α -2b/RBV) 併用療法によってウイルス学的著効 (sustained virologic response : SVR) を得られた後に 75 g 経口糖負荷試験 (OGTT) によって IR の改善を認めた CHC の症例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：43 歳, 男性。

主訴：倦怠感。

家族歴：祖母に糖尿病。

生活歴：飲酒歴および喫煙歴なし。

既往歴：34 歳時 虫垂切除術。輸血歴なし。

現病歴：1989 年頃より CHC と診断され近医に通院していた。グリチルリチン製剤の投与にても ALT 172 IU/L と高値であり精査加療目的に 2004 年 7 月 6 日当院へ紹介となる。8 月 13 日肝生検を施行し, CH (A1/F2) と診断した。肝組織の脂肪化は 10% 以下であった。血清 ferritin 値が 600 ng/ml と高値で組織でも hemosiderosis を認めたため, 2004 年 9 月 28 日より瀉血療法を開始した。1 回 400 ml の瀉血を 2 週ごとに施行し, 計 3200 ml の瀉血にて ALT 128 IU/L と改善するも SVR を期待し, 2005 年 3 月 1 日 Peg-IFN α -2b/RBV 併用療法目的に入院となる。

入院時現症：身長 161 cm, 体重 63 kg (過去の最高体重は 64 kg), body mass index (BMI) 24.3, 腹囲 88.2 cm, 血圧 112/82 mmHg, 脈拍 68/分・整, 体温 36.7 度。眼瞼および眼球結膜に貧血・黄疸を認めず。胸腹部に異常なし。下肢浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血小板の軽度低下とトランスアミナーゼの上昇を認めた。HCV serotype は 1 型, HCV RNA 140 KIU/ml。また 75 g-OGTT では 120 min の血漿グルコース (PG) が 185 mg/dl と高く, 日本糖尿病学会の基準では“境界型”, WHO の基準では impaired glucose tolerance であった (Fig. 1)。

1) 市立奈良病院消化器科

2) 市立奈良病院内科

*Corresponding author: sumida@nara-jadecom.jp

<受付日2007年12月7日><採択日2008年3月3日>

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		TG	94 mg/dl	Thyroid	
WBC	5400 / μ l	LDL-C	105 mg/dl	FreeT3	2.98 pg/ml
RBC	431×10^4 / μ l	BUN	13.1 mg/dl	FreeT4	0.77 ng/dl
Hb	12.7 g/dl	Cr	1.04 mg/dl	TSH	0.847 μ IU/ml
Ht	39.4 %	Na	143 mmol/l		
PLT	12.8×10^4 / μ l	K	4.2 mmol/l	Cryoglobulin	(-)
Biochemistry		Cl	105 mmol/l		
TP	7.3 g/dl	Fe	116 μ g/dl	Coagulation	
Alb	56.8 %	UIBC	<u>378 μg/dl</u>	PT	112 %
α 1	5.1 %	ferritin	16 ng/ml		
α 2	9.9 %	HbA1c	5.5 %	Tumor marker	
β	9.0 %			AFP	2.8 ng/ml
γ	19.2 %	Serology			
T-Bil	0.50 mg/dl	ANA	$\times 40$	Viral markers	
AST	<u>65 IU/l</u>	CRP	< 0.06 mg/dl	HBsAg	(-)
ALT	<u>127 IU/l</u>	IgG	1470 mg/dl	anti-HBc	(-)
ALP	<u>147 IU/l</u>	IgA	148 mg/dl	anti-HCV	(+)
GGT	50 IU/l	IgM	51.3 mg/dl	HCV serotype	1
LAP	69 IU/l			HCV Ag	247 fmol/l
ChE	314 IU/l	Fibrosis markers		HCV RNA	140 KIU/ml
T-Chol	157 mg/dl	Hyaluronic acid	51 ng/ml	anti-HIV	(-)
		TypeIVcollagen-7S	4.3 ng/ml

Fig. 1 75g-oral glucose tolerance test before and after peg-interferon/ribavirin (Peg-IFN/RBV) combination therapy
(a) plasma glucose (PG) (b) immuno-reactive insulin (IRI)

臨床経過：2005年3月3日より Peg-IFN α -2b/RBV 併用療法を開始したところ4週目には HCV RNA (アンプリコア定性) が陰性化し、48週投与にて終了した。

治療終了後24週後も HCV RNA (アンプリコア定性) が陰性を示し、SVRと判定した。SVRと判定1年後に再度75g-OGTTを施行したところ、治療前と比較して120

minのPGは低下していたものの、0minのPGが111mg/dlとわずかに高く、日本糖尿病学会の基準では“境界型”、WHOの基準ではimpaired fasting glycemiaであった(Fig. 1)。75g-OGTTにおけるPG下面積(AUC-G)は治療前295.5mg h/dlから治療後の270.8mg h/dlへ、immuno-reactive insulin (IRI) 下面積(AUC-I)は治療前143.0μU h/mlから治療後56.9μU h/mlと減少した(Fig. 2)。なおhomeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)は治療前2.16から治療後2.22とほとんど変化なく、HOMA-βは治療前99.4%から治療後60.8%と低下した。Insulinogenic indexは治療前0.80から治療後0.92へと上昇した。IRに関連する臨床パラメーターの変化はTable 2に示した。体重については治療期間中に一時的に減少するも、治療終了後18カ月目には69kgと治療前よりも増加し、BMI 26.6と肥満の基準を満たしていた。なお経過中にサプリメントや健康食品を含む薬剤の摂取はない。

考 察

以前よりCHCでは他の慢性肝疾患と比べて糖尿病を合併する頻度が有意に高いことが知られている²⁾³⁾。当初HCV感染そのものあるいはHCV感染により生じるtumor necrosis factor-α (TNF-α)を介して膵β細胞が破壊され糖尿病が生じるのではないかと推測がなされたが、現在ではインスリン分泌能は保持されIRが惹起されることが糖尿病発症に寄与すると考えられている。一方、NaritaらはIRのみでなく膵β細胞のインスリン初期分泌にも障害があると報告している⁴⁾。その報告では131例のCHC患者に75g-OGTTを施行してIRと膵β細胞機能を詳細に検討し、36例(27.5%)に耐糖能異常を認め、“境界型”が26例、“糖尿病型”が10例であった(Table 3)。耐糖能異常例ではHOMA-βやAUC-Iは“正常型”と差がなく、総インスリン分泌能は保たれているものの初期のインスリン応答を反映するとされるinsulinogenic indexが、“正常型”と比較して低値でありインスリンの初期分泌が障害されていると報告している。Naritaらの報告と対比すると本症例においてもinsulinogenic indexが比較的低値であり(Table 3)、インスリンの初期分泌が障害されていた可能性は否定できない。しかし本症例では治療前の75g-OGTT (Fig. 1)が示すようにインスリン分泌はむしろ亢進しているのに血糖値が十分に低下しないといった典型的なIRを示している。本症例では治療後に治療前よりも体重が増加し、BMI 26.6と肥満の基準を満たし

ていたにもかかわらずHCV RNA消失後IRは改善しており、HCVそのものがIRを惹起している可能性が示唆された。

CHCにおけるIRの発現機序は明確にされていないが、これまでにIRを規定する因子として、BMI⁵⁾、HCV RNA量⁶⁾、血清TNF-α⁷⁾、AST値⁸⁾、肝内脂肪化⁹⁾¹⁰⁾、肝内鉄蓄積¹¹⁾¹²⁾、肝線維化¹³⁾などが報告されている。近年は宿主因子よりもHCVそのものがIRを惹起しているとの説が主流になっている。ShintaniらはHCVコア蛋白トランスジェニックマウスにはIRが存在し、TNF-αが関与するとしている¹⁴⁾。臨床例においてもAytugらが肥満や糖尿病の合併のないCHC患者においてインスリン受容体基質(insulin receptor substrate-1: IRS-1)のリン酸化およびphosphatidyl inositol 3-kinase以下のシグナル伝達が阻害されていると報告している¹⁵⁾。またKawaguchiらはHCVコア蛋白によりsuppressor of cytokine signaling 3の発現亢進が起こり、IRS-1の分解が促進されIRに繋がることを示している¹⁶⁾。最近Peg-IFN α-2b/RBV併用療法においてIRを有する例でSVR率が低下するとの報告がなされ¹⁷⁾、IRはインターフェロン(IFN)抵抗性にも関与するが、suppressor of cytokine signaling 3の発現亢進はIFN抵抗性の機序としても注目されており、IRとIFN抵抗性を結びつける因子として興味深い¹⁸⁾。

以前われわれはHCVにおけるIRと血清フェリチン値や肝臓内の鉄蓄積の程度との関連を報告した¹¹⁾¹²⁾。鉄蓄積がIRを惹起するのかIRが鉄蓄積を起こすのかは明らかでないが、近年両者の関係は肝臓領域のみならず¹⁹⁾糖尿病領域においても注目されている²⁰⁾。本症例では当初瀉血療法を行ったが、瀉血療法前にOGTTを施行しておらず、瀉血療法によってIRが変化したか否かは明らかでない。非アルコール性脂肪肝疾患においては瀉血療法によりIRが改善するとの報告²¹⁾がなされているもののCHCにおいては明らかでなく、今後この点を明らかにする必要がある。

一方、IFNとIRとの関連についてはこれまでIFNは糖尿病あるいはIRを惹起または増悪させることが知られていた。ウイルス感染において内因性のIFNがインスリンの作用を抑制するとの報告²²⁾や健康者にIFNを投与すると翌日にIRが発現することが報告されている²³⁾。その機序としてコルチゾール、成長ホルモン、グルカゴンなどのホルモン分泌の亢進を挙げている。肝炎患者においてもIFN投与2週後にIRが悪化するとの報告があり²⁴⁾、肝臓や末梢組織への糖取り込みが低下す

Fig. 2 Areas under the curve of plasma glucose (AUC-PG) and immuno-reactive insulin (AUC-I) in 75g-oral glucose tolerance test before and after peg-interferon/ribavirin (Peg-IFN/RBV) combination therapy
(a) AUC-PG (b) AUC-I

Table 2 Main clinical parameters in relation to insulin resistance before and after Peg-IFN/RBV

Clinical parameters	Before Peg-IFN/RBV	After Peg-IFN/RBV
BMI (kg/m^2)	24.3	26.6
Waist circumference (cm)	88.2	90.2
ALT (IU/L)	127	30
T-CHO (mg/dl)	157	198
TG (mg/dl)	94	81
LDL-C (mg/dl)	105	119
HDL-C (mg/dl)	49	68
Hyaluronic acid (ng/ml)	51	41
TypeIV collagen-7S (ng/ml)	4.3	4.2
HbA1c (%)	5.5	5.1
Ferritin (ng/ml)	16	60.6
US findings	Mild bright liver	Mild bright liver

ることが影響する。他方、IFN 投与後に islet cell antibody が出現し自己免疫学的機序により 1 型糖尿病を発症することも既に知られている²⁵⁾²⁶⁾。しかし、そのような場合を除いては IFN 投与後 4 週目以降には IR は改善するとの報告が多く^{27)~30)}、Tanaka らは IFN 投与による AST の改善と 75 g-OGTT での 30 分値の改善が良好に相関することから肝炎の改善が糖代謝の改善に繋がったと推測している²⁷⁾。Maeno らも肝炎の程度が IR に寄

与すると報告しており⁸⁾、本症例においても IFN 治療による肝炎の沈静化が IR の改善をもたらした可能性は否定しえない。IFN/RBV 併用療法においてウイルス学的治療効果が無効であっても糖尿病が著しく改善したとの症例報告もあるが³¹⁾、それによると 5 kg の体重減少を認めており治療効果に関係なく IFN/RBV 併用療法そのものが IR 改善作用を有するかは疑問である。

IR の評価法について本来はグルコスクランプ法で

Table 3 Insulin resistance and β -cell function in our case and chronic hepatitis C patients with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and DM according to Narita R, et al.⁴⁾

Index	Our case		According to Narita R, et al.		
	Before Peg-IFN/RBV	After Peg-IFN/RBV	Normal glucose toleranc (N=95)	Glucose intolerance Impaired glucose toleranc (N=26)	DM (N=10)
Insulin resistance					
HOMA-IR	2.16	2.22	2.01 $\pm$ 0.98	2.35 $\pm$ 1.00	1.33 $\pm$ 0.67
β -cell function					
HOMA- β	99.4	60.8	164.1 $\pm$ 109.7	136.7 $\pm$ 83.7	124.8 $\pm$ 64.9
AUC-I	143.0	56.9	193.5 $\pm$ 128.8*	212.1 $\pm$ 179.8*	281.3 $\pm$ 178.1*
Insulinogenic index	0.80	0.92	1.26 $\pm$ 0.86	0.76 $\pm$ 0.50	0.61 $\pm$ 0.44

*Area under the curve of immuno-reactive insulin (AUC-I) was calculated as the total area under the response curve for 3 h after OGTT

評価すべきであるが日常臨床の現場では一般的ではなく、簡便な IR の指標として Matthews らが提唱した HOMA-IR がしばしば用いられる³²⁾. Peg-IFN α -2b/RBV 併用療法においては 6 カ月の治療後に血糖の低下傾向はあるものの HOMA-IR に有意な変化を認めないと報告されている³³⁾. 一方、是永らは Peg-IFN α -2b/RBV 併用療法中に 75 g-OGTT を施行し、AUC-G が 4 週目に、AUC-I が 12 週目に有意な低下を認めたと報告している³⁴⁾. IFN 療法の SVR 例においては Kawaguchi³⁵⁾や Romero-Gomez ら¹⁷⁾が HOMA-IR の改善を示しているものの、75 g-OGTT にて SVR 例の IR の改善を確認した報告はない. HOMA-IR はグルコースクランプ法と良好に相関し空腹時 1 回のみの採血で算出できる簡便な指標で疫学的研究には適しているものの、食後高血糖を示すことが多い肝疾患においては糖負荷後の血糖値やインスリン値の評価が必要であり HOMA-IR のみでは限界がある. また HOMA-IR は空腹時血糖が 140 mg/dl 以上といった高血糖になるとグルコースクランプ法との相関性が失われるといった欠点も知られている. 本症例では HOMA-IR に変化を認めないことから、IR の改善を評価するには HOMA-IR のみでなく 75 g-OGTT での確認が必要であることが示唆される. 今後は肝疾患における IR を評価するためのより簡便でかつ有用な指標の開発が期待される.

結 語

Peg-IFN α -2b/RBV 併用療法により SVR となり、IR の改善が得られた CHC の 1 例を経験し、HCV そのも

のが IR を惹起している可能性が示唆された.

文 献

- 1) Koike K. Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance. *Intervirology* 2006; 49: 51—57
- 2) Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2001; 133: 592—599
- 3) Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 50—56
- 4) Narita R, Abe S, Kihara Y, et al. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004; 41: 132—138
- 5) Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis implications for therapy. *J Hepatol* 2003; 39: 1042—1048
- 6) Yoneda M, Saito S, Ikeda T, et al. Hepatitis C virus directly associates with insulin resistance independent of the visceral fat area in nonobese and nondiabetic patients. *J Viral Hepatitis* 2007; 14: 600—607
- 7) Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, et al. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2751—2756

- 8) Maeno T, Okumura A, Ishikawa T, et al. Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1358—1363
- 9) Zekry A, McHutchison JG, Diehl AM. Insulin resistance and steatosis in hepatitis C virus infection. *Gut* 2005; 54: 903—906
- 10) Camma C, Bruno S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 64—71
- 11) Furutani M, Nakashima T, Sumida Y, et al. Insulin resistance/beta-cell function and serum ferritin level in non-diabetic patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2003; 23: 294—299
- 12) Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, et al. Hepatic iron accumulation may be associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007; 37: 932—940
- 13) Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, et al. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2752—2759
- 14) Shintani Y, Fujie H, Moyashi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126: 840—848
- 15) Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/PI 3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 1384—1392
- 16) Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499—1508
- 17) Romero-Gomez M, Del Mar Vioria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636—641
- 18) Persico M, Capasso M, Persico E, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 1009—1015
- 19) Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155—1163
- 20) Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2348—2354
- 21) Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 931—939
- 22) Shimizu F, Shimizu M, Kamiyama K. Inhibitory effect of interferon on the production of insulin. *Endocrinology* 1985; 117: 2081—2084
- 23) Kovisto VA, Pelkonen R, Cantell K. Effect of interferon on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes* 1989; 38: 641—647
- 24) Imano E, Kanda T, Ishigami Y, et al. Interferon induces insulin resistance in patients with chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1998; 28: 189—193
- 25) Waguri M, Hanafusa T, Itoh N, et al. Occurrence of IDDM during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Diabetes Res Clin Prac* 1994; 23: 33—36
- 26) Fabris P, Betterle C, Floreani A, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 1992; 340: 548
- 27) Tanaka H, Shiota G, Kawasaki H. Changes in glucose tolerance after interferon- α therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Med* 1997; 28: 335—346
- 28) Ito Y, Takeda N, Ishimori M, et al. Effects of long-term interferon- α treatment on glucose tolerance in patients with patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 215—220
- 29) Tai TY, Lu JY, Chen CL, et al. Interferon-alpha reduces insulin resistance and beta-cell secretion in responders among patients with chronic hepatitis B and C. *J Endocrinol* 2003; 178: 457—465
- 30) Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4months therapy with interferon-alpha. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 111—121
- 31) Tahrani A, Bowler L, Singh P, et al. Resolution of diabetes in type 2 diabetic patient treated with

- IFN- α and ribavirin for hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 291—293
- 32) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412—419
- 33) Mello V, Cruz T, Nunez G, et al. Peripheral insulin resistance during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon plus ribavirin. *J Med Virol* 2006; 78: 1406—1410
- 34) 是永匡昭, 是永圭子, 内田耕一, 他. C型肝発癌 high risk group に対する IFN 治療は糖代謝能を改善させるか? *肝臓* 2007; 48: A558
- 35) Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570—576

A case of chronic hepatitis C with sustained virologic response as well as improvement in insulin resistance after antiviral treatment

Yoshio Sumida^{1)*}, Takako Wada¹⁾, Naohisa Yoshida¹⁾,
Kyoko Sakai¹⁾, Kazuyuki Kanemasa¹⁾, Matahiro Yabuta²⁾

A 43-year-old man with chronic hepatitis C was referred to our hospital. On admission, his hepatitis C virus (HCV) was of serotype-1 with a viral load at 140 KIU/ml, and a liver biopsy indicated CH (A1/F2). Serum HCV RNA became undetectable at week 4 after starting the combination therapy with pegylated interferon α -2b plus ribavirin, and sustained virologic response was obtained after the standard 48-week treatment. His body weight increased to an extent of obesity after the therapy. Though 75 g-oral glucose tolerance test before and 18 month after the therapy revealed "borderline" in both occasions according to the criteria of the Japan Diabetes Society committee, the areas under the curves of the plasma glucose and immuno-reactive insulin of the post-treatment were significantly smaller than those of the pre-treatment. Thus, this case suggests the direct association of HCV infection with insulin resistance.

Key words: chronic hepatitis C pegylated interferon α -2b ribavirin
oral glucose tolerance test insulin resistance

Kanzo 2008; 49: 159—165

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Nara City Hospital

2) Department of Internal Medicine, Nara City Hospital

*Corresponding author: sumida@nara-jadecom.jp