肝硬変症の耐糖能異常

——血中 IRI, HGH および FFA よりの検討——

土屋 雅 春 亀 谷 麒 与 隆 村 井 三 郎 石 井 裕 正
間 森 坦 高 橋 日 和 近 藤 脩*

肝疾患時には糖代謝異常を伴うことが多く、これらについては多数の研究報告をみる¹⁻¹⁰⁾。

近年、血中インシュリン(IRI)や成長ホルモン(HGH)の免疫学的測定法も容易になり、内分泌学的側面よりの研究も集積され始めている。すでに著者らも石井¹¹⁾、間森¹²⁾により各種肝疾患における糖代謝異常の追及をなしたが、とくに間森の血中 IRI, HGH, FFA 同時測定値の報告は興味深い。

一般臨床ではなお肝疾患時の糖液注射の習慣があり、肝硬変症にては肝性糖尿なのか、一次性糖尿病との合併なのかの判定に苦慮する症例もある。

ここに耐糖能異常を示した肝硬変症を取り上げ、血中 IRI, HGH, FFA 同時測定値より、“いわゆる肝性糖尿病”の成因を追及し、一次性糖尿病との差異を明らかにした成績を報告したい。

対象および方法

肝生検で確認された肝硬変症 17 例(耐糖能正常型 11 例、耐糖能糖尿病型 6 例)、一次性糖尿病 10 例、対照 11 例に 50 g 経口ブドウ糖負荷試験(GTT)を施行し、血糖、IRI, HGH および FFA を同時測定した。

また脾よりのインシュリン分泌状態をみるために、1 mg/kg のトルブタミドを用いて経口トルブタミド試験(TT)を耐糖能正常型の肝硬変症 9 例、一次性糖尿病 8 例、対照 6 例に施行し、血糖、IRI および HGH を測定した。

血糖、IRI, HGH および FFA 測定の検体は負荷前、30 分、60 分、120 分、180 分に肘静脈より採血した静脈血を用いた。血糖値の測定は Smoggy-Nelson 法、IRI および HGH の測定は radio-immunoassay 法、FFA の測定は Novák 法を用いた。

経口 GTT で、最高血糖値が 180 mg/dl 以上、120 分後の血糖値が 130 mg/dl 以上のものを耐糖能糖尿病型。

負荷前の血糖値が 119 mg/dl 以下、最高血糖値が 179 mg/dl 以下、120 分後の血糖値が 129 mg/dl 以下、180 分後の血糖値が 60 から 109 mg/dl のものを耐糖能正常型と判定した。

さらに、肝性昏睡や食道静脈瘤破綻出血などで死亡した肝硬変症 15 例、一次性糖尿病 13 例の剖検例について、脳下垂体重量および下垂体前葉の組織 H-E 染色所見を検索した。

成 績

1) 耐糖能

図 1 に耐糖能正常型の肝硬変症、耐糖能糖尿病型の肝硬変症および一次性糖尿病の耐糖能曲線を示す。空腹時血糖は耐糖能正常型の肝硬変症が 84.9 ± 20.9 (mean and SD) mg/dl、対照が 86.3 ± 10.7 mg/dl である。糖負荷後 60 分に両者共に最高血糖値を呈し、肝硬変症が 144.0 ± 18.0 mg/dl、対照が 131.2 ± 19.4 mg/dl となり、肝硬変症が若干高い。

耐糖能糖尿病型の肝硬変症は空腹時血糖値が 125.2 ± 9.4 mg/dl で、糖負荷後 60 分に 298.0 ± 38.2 mg/dl の最高血糖値を示したが、一次性糖尿病は空腹時血糖が 132.8 ± 32.5 mg/dl で糖負荷後の最高血糖値の出現は遅延し、120 分後に 248.4 ± 50.7 mg/dl であった。なお、肝硬変症の血糖推移曲線は急峻であるという特徴がみられた。

2) 血清インシュリン (IRI)

肝硬変症の空腹時 IRI 濃度は有意の差をもって高値であり、糖負荷後の反応も高い。血糖上昇値(Δ BS)とそれに対応する IRI 上昇値(Δ IRI)との比を IRI 予備能係数として表 1 に示す。これをみると脾 Langerhans (ラ)島の IRI 分泌能を表わす IRI 予備能係数は耐糖能正常型肝硬変症では高く、耐糖能糖尿病型肝硬変症ではやや低い。一次性糖尿病では、早朝空腹時 IRI 濃度が耐糖能正常型肝硬変症とほぼ同程度に高いのに予備能係数はきわめて低いことがわかる。

* M. Tsuchiya, K. Kameya, S. Murai, H. Ishi, T. Mamiya, H. Takahashi, O. Kondo : 慶応義塾大学 三辺内科。

表 1. Responses of serum IRI to 50 g of oral glucose and index of IRI reserves in cirrhosis of liver, diabetes mellitus and control.

Diseases	No	Fasting	Time after glucose administration (min)				Index of IRI reserve	
			30'	60'	120'	180'	$\frac{\Delta \text{IRI}}{\Delta \text{BS}}$	(% of control)
Cirrhosis of liver	11	17.1 $\pm$ 12.4*	78.5 $\pm$ 28.2	87.0 $\pm$ 36.8	68.1 $\pm$ 28.2	38.7 $\pm$ 15.4	1.18	(127.7)
Cirrhosis of liver with diabetic GTT	6	26.9 $\pm$ 11.8*	91.9 $\pm$ 30.6	125.3 $\pm$ 42.6	89.3 $\pm$ 31.2	48.6 $\pm$ 27.6	0.64	(69.0)
Diabetes Mellitus	10	16.6 $\pm$ 10.9	37.4 $\pm$ 16.3	42.9 $\pm$ 20.6	55.4 $\pm$ 29.0	45.7 $\pm$ 28.2	0.23	(24.7)
Control	11	7.1 $\pm$ 5.6	47.2 $\pm$ 22.4	48.5 $\pm$ 27.8	31.3 $\pm$ 22.4	9.7 $\pm$ 8.0	0.93	(100.0)

The means and standard deviations ($\mu\text{U/ml}$)

Statistically significant differences are indicated by asterisks (* $P<0.05$)

There is significant difference of IRI response between cirrhosis of liver and diabetes mellitus ($0.001<P<0.01$)

ΔBS =Increment of blood sugar=60 min's blood sugar level minus fasting blood sugar level.

ΔIRI =Increment of serum IRI=60 min's serum IRI level minus fasting serum IRI level.

表 2. Responses of serum HGH to 50 g of oral glucose and index of HGH responses in cirrhosis of liver, diabetes mellitus and control.

Diseases	No	Fasting	Time after glucose administration (min)				Index of HGH responses	
			30'	60'	120'	180'	$\frac{\Delta\text{HGH}}{\Delta\text{BS}}$	(% of control)
Cirrhosis of liver	11	4.9 $\pm$ 3.0*	3.4 $\pm$ 2.6	4.0 $\pm$ 3.7	8.4 $\pm$ 6.4	7.1 $\pm$ 6.2	0.043	(72.9)
Cirrhosis of liver with diabetic GTT	6	6.7 $\pm$ 5.2*	3.8 $\pm$ 2.0	5.5 $\pm$ 5.2	3.5 $\pm$ 2.4	7.2 $\pm$ 5.2	0.013	(22.0)
Diabetes Mellitus	10	1.3 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 0.6	0.8 $\pm$ 0.4	2.7 $\pm$ 2.6	2.2 $\pm$ 2.2	0.013	(22.0)
Control	11	1.4 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 1.2	3.4 $\pm$ 2.6	4.9 $\pm$ 4.2	0.059	(100.0)

The means and standard deviations ($\text{m}\mu\text{g/ml}$)

Statistically significant differences are indicated by asterisks (* $P<0.05$)

Diabetes mellitus is low HGH response to GTT ($P<0.05$)

ΔBS =Decrement of blood sugar=60 min's blood sugar level minus 180 min's blood sugar level.

ΔHGH =Increment of serum HGH=180 min's serum HGH level minus 60' min's serum HGH level.

3) 血清成長ホルモン (HGH)

肝硬変症群は空腹時に有意に高い HGH 濃度を示すが、糖負荷後の推移も高い血清濃度のままである。しかし HGH 反応には二相性がみられ、糖負荷後 30 分に軽度下降し、120 分または 180 分に二次的上昇をきたす。この反応は血糖推移と逆の関係となる。そこで、最高血糖値からの血糖下降値 (ΔBS) と、これに恰度対応する HGH 上昇値 (ΔHGH) を求め、その比を HGH 反応能係数としてみた。これは下垂体よりの HGH 分泌状態を表現するものと考えられる。耐糖能正常型の肝硬変症も耐糖能糖尿病型の肝硬変症もまた一次性糖尿病も対照に比して低いが、その程度は後 2 者では一層強い。た

だし、一次性糖尿病の早期空腹時 HGH 濃度が対照と同様である点は耐糖能糖尿病型肝硬変症と異なる(表 2)

4) 血中遊離脂酸 (FFA)

耐糖能糖尿病型肝硬変症と一次性糖尿病では空腹時 FFA 濃度は有意の高値を呈した。耐糖能正常型の肝硬変症では 11 例中 6 例では高値であったが、5 例では有意の差を示さなかった。糖負荷後、FFA は減少するが、その低下率は対照に比べ肝硬変症では大きく、一次性糖尿病では小さい(表 3)。

5) Tolbutamide Test (TT)

TT における血糖、IRI および HGH の変動を図 2 に示した。トルブタミド投与後、血糖は減少し、最大

表 3. Responses of plasma FFA to 50 g of oral glucose in cirrhosis of liver, diabetes mellitus and control.

Diseases	No	Fasting	Time after glucose administration (Min)			
			30'	60'	120'	180'
Cirrhosis of liver	7	611.7±426.3	742.0±653.9	275.8±171.5	194.1±118.8	235.0±140.7
Cirrhosis of liver with diabetic GTT	6	915.0±169.2*	607.5±270.5	298.8±146.5	290.0±125.9	242.5±66.8
Diabetes Mellitus	4	901 ±171.7*	790.5±163.5	502.0±146.5	425.6±118.7	399.2±90.8
Control	7	467.1±77.4	451.0±81.4	353.6±84.9	267.1±38.8	390.0±90.8

The means and standard deviations ($\mu\text{Eq/l}$).

Statistically significant differences are indicated by asterisks (* $P<0.05$)

血糖下降率は対照で $39.8\pm7.8\%$ 、肝硬変症で $41.4\pm11.6\%$ であり、その血糖推移がほぼ同様であった。しかし、一次性糖尿病では 180 分後に初めて血糖は最低値をとり、下降率は $31.8\pm3.9\%$ にとどまり、下降率の低下と反応の遅延が明らかにされた。

その時の IRI は上昇する。その最高上昇度をみると、対照では 30 分後に最高値を示し、 $8.7\pm6.4\mu\text{U/ml}$ の上昇度であったが、肝硬変症では 60 分にいたり $29.7\pm12.6\mu\text{U/ml}$ 、一次性糖尿病群では 120 分にいたり $15.7\pm10.4\mu\text{U/ml}$ の上昇度を示した。

HGH は少しく趣きを異にする。すなわち対照の上昇値が 120 分後に $13.2\pm6.2\text{m}\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、肝硬変症群ではむしろ 60 分後に $10.4\pm4.6\text{m}\mu\text{g/ml}$ 、一次性糖尿病群では、120 分後にいたってわずかに $5.0\pm$

$4.0\text{m}\mu\text{g/ml}$ という数値を示したに過ぎない。

以上のごとく、TT 時の IRI 反応は一次性糖尿病と肝硬変症は対照より高く、肝硬変症ではとくに著明である。そこで、IRI 上昇値 (ΔIRI) とそれに対応して生ずる血糖下降値 (ΔBS) との比より、IRI 活性を係数として追及してみると、図 3 のごとく、肝硬変症では有意に低く、糖尿病では予想以上に高いことが明らかにされた。TT における HGH 反応については、対照と肝硬変症との間に差はなく、一次性糖尿病で低値を示した。HGH 反応能をみるためにトルブタミド刺激後の血糖下降値 (ΔBS) とこれに対応する HGH 上昇値 (ΔHGH) との比を係数として追及すると、一次性糖尿病では明らかに低く、肝硬変症では対照との間に差異を示さぬ特徴

表 4. Weight of pituitary gland in cirrhosis of liver and diabetes mellitus. (Retrospective autopsy study)

	Number of subjects	Mean age in years old	Mean±SD (G)	P^*
Cirrhosis of liver	15	56	$0.80\pm0.19^{**}$	<0.05
Male	9	59	0.76 ± 0.21	
Diabetic GTT	4	59	0.60 ± 0.11	
Female	6	51	0.88 ± 0.16	
Diabetes Mellitus	13	57	$0.68\pm0.12^{**}$	<0.05
Male	10	60	0.68 ± 0.13	
Female	3	46	0.68 ± 0.16	<0.05
Normal subjects of Japanese (by Satoh, et al, in 1950)				
Male	60	50-59	0.76 ± 0.02	
Female	17		0.88 ± 0.04	

P^* Indicates statistical significance of difference between means.

** There is significant difference of weight of pituitary gland between cirrhosis of liver and diabetes mellitus.

図 1. Blood glucose response to 50g of oral glucose administration in cirrhosis of liver, diabetes mellitus and control (mean $\pm$ SD).

図 3. Index of IRI activity and HGH response to administration of tolbutamide in cirrhosis of liver and diabetes mellitus.

The means and standard deviations.
—●— Cirrhosis of liver, ---○--- Diabetes mellitus, ---○--- Normal subjects.
There are significant differences between cirrhosis of liver and diabetes mellitus indicated by asterisks. (* $P < 0.05$, ** $P < 0.02$)

図 2. Responses of blood sugar, serum IRI and HGH to oral administration of (50mg/kg). Tolbutamide in cirrhosis of liver and diabetes mellitus.

があることを知った。

6) 下垂体の重量および組織学的検討

昭和39年以降の慶大病院剖検例 1,000 例のうち、下垂体をも検索し得た肝硬変症は 15 例、糖尿病は 13 例である。

これらの下垂体重量と、その組織所見を検討した。

一般に脳下垂体は女性が男性より重い、年齢構成の等しい日本人の脳下垂体平均重量¹³⁾に比し一次性糖尿病では有意に小さく、下垂体萎縮と示唆する所見と考えられるが、表4に示すように、対照と肝硬変症との間では

下垂体重量に推計学的に有意の差はなかった。また、下垂体前葉について光顕的に組織学的検索をしたが、一次性糖尿病の大半例で focal fibrosis および好酸性細胞集簇と空胞化が認められた。一方、糖尿病症状を有した肝硬変症では一次性糖尿病と類似した組織所見をみたが、肝硬変症では好酸性細胞の集簇が目立ったとはいえ、空胞化はみられなかった。

考 案

肝障害に基因する糖尿病状態を肝性糖尿病 “hepato-

genous diabetes”として把握する概念が Naunyn¹⁴⁾により提唱されて以来 Soskin²⁾ Leevy³⁾, Creutzfeldt⁶⁾, Kalk⁷⁾, Megyesi⁸⁾ らにより検討された。本邦にても肝疾患時の耐糖能についての関心は深く、その成因および病態生理の研究は活発である。昭和42年の糖尿病学会総会におけるシンポジウム¹⁰⁾にも取り上げられている。しかし、肝性糖尿病の概念にはなお不明確な点があるとされ、いまだ一定の見解が得られていない。

日常临床上、肝疾患による糖代謝異常が真の原因であるにかかわらず、一次性糖尿病と診断されている例も多く、肝障害に基因する耐糖能異常について認識を新たに必要を感じる。ことに肝硬変症では高頻度に耐糖能低下がみられ、糖代謝異常の面からの研究が必要である。すなわち、Moyer¹¹⁾は19例中13例、Rankin⁴⁾は72例全例に、Megyesi⁸⁾は28例中8例、森ら¹⁰⁾は肝硬変症52例の46.2%に、山吹ら¹⁰⁾は糖尿病非合併肝硬変症112例中47例の42%に、著者ら¹⁵⁾は肝硬変症73例中28例、38%に耐糖能糖尿病型を示したと報告している。以上のごとき耐糖能異常の説明には従来、肝のグリコーゲン合成低下と末梢組織の糖利用障害が考えられていたが、Creutzfeldt⁶⁾の示した下記のごとき諸因子についての詳細な検討が必要である。すなわち、i)肝における血糖調節の恒常性維持機構の障害、ii)インシュリン感受性の低下、iii)肝障害を起こしたNoxeによって同時に脾障害が生じるか、または肝硬変そのものによって二次的に脾障害が発生する可能性。

iii)については大坪¹⁷⁾、山吹ら¹⁸⁾を初め著者ら⁹⁾の研究により、慢性肝障害時の脾臓が追及されている。

すなわち、肝疾患時には同じ年令層の非肝脾疾患剖検例の脾臓直径25~150 μ (平均100 μ)に比して肝硬変症では75~225 μ (平均150 μ)であり、数の増加はないが総容積が増大しており、ラ臓が肥大している。

しかし、このような脾臓の形態学的変化が果して肝疾患時の糖代謝異常の説明に直接結びつくものだろうか。

また、血中IRIが高値であるからといって脾臓の機能亢進状態といえるか等々の多くの疑点が生ずる。たとえばインシュリン作用を阻害する因子のみでも、インシュリン抗体およびインシュリナーゼ、インシュリン拮抗ホルモン(成長ホルモン、ACTH、グルカゴン等)、代謝物質(FFA, Synalbumin)など多数のものが指摘されている。SynalbuminはVallance-Owen¹⁹⁾により血清アルブミン分画にみられ、糖尿病状態で検出される遺伝的因子と考えられるインシュリン阻害物質である。

また、インシュリンに拮抗するホルモンの研究も重視すべきである。Volk^{20,21)}の成長ホルモンに催糖尿病作用を見出した報告やSchalch²²⁾、Sokal²³⁾の成長ホルモン、ACTH、グルカゴンなどに脂肪分解作用と耐糖能低下作用を明らかにした報告である。さらにはRandle²⁴⁾により示された耐糖能低下に及ぼす血中FFAの関与は肝硬変症における糖代謝異常をfatty acid cycleの面から追及する契機となっている。

血中FFAは脂肪組織から放出され、血中総脂質の5%程度を占めるに過ぎないが、半減期が短く、生体のエネルギー代謝上に重要な物質である。血中FFAの上昇機構はWeber²⁵⁾やRandle²⁴⁾により示されているが、肝疾患時に血中FFAが高値をきたす。Wajchenberg²⁶⁾らは対照 $504 \pm 49 \mu\text{Eq/l}$ であるのに対し、肝硬変症では $990 \pm 314 \mu\text{Eq/l}$ と有意の高値を認め、Mortiaux²⁷⁾は各種肝疾患131例の90%に異常高値を見出しているが、これは糖負荷後に対照と同程度に減少するとしている。

Collins²⁸⁾を初め、肝硬変症における耐糖能とIRI反応についての報告は多いとはいえ、FFAや脂肪分解作用を有するHGHなどを同時に追及したものはMegyesi⁸⁾、Berkowitz²⁹⁾のほか二、三をみるに過ぎない。Megyesi⁸⁾によると肝硬変症の50g経口GTT時における血糖、IRIおよびFFAの成績では耐糖能低下があるにもかかわらずIRIの過剰反応がみられるが、予想に反し血中FFA値には対照との差を見出していない。Berkowitzの成績はこれに反しFFA上昇をみている。すなわち、肝硬変症に75g経口GTTを行い、25例中22例に耐糖能異常とIRI過剰反応を認め、同時にその17例にFFA上昇を見出している。

このFFAの問題はこれがHGHとともにインシュリン感受性低下に強く影響するので重要である。

Hernandez³⁰⁾は肝硬変症において血糖、IRI、HGH、FFA三者を同時測定し9例中6例にFFA上昇とHGH上昇を認め、また、Samaan³¹⁾は著者らと同様に肝硬変症をGTT上耐糖能正常型と糖尿病型に分類し、空腹時のHGHは肝硬変症では $5.0 \pm 1.6 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ (対照 $1.5 \pm 0.6 \text{ m}\mu\text{g/ml}$)と高値であり、糖負荷後も高い反応を示したと報告している。

著者らの一次性糖尿病と耐糖能糖尿病型肝硬変症とを比較検討した成績を一括すると次のごとくまとめることができる。すなわち、IRIは、ともに対照に比し早朝空腹時に高く、糖負荷後のIRI反応は肝硬変症では強いが糖尿病では弱い。HGHについては、糖負荷後の反

応状態は両者ともに同程度に悪いが、早朝空腹時濃度は糖尿病は対照と差がなく、肝硬変症では著明に高値を示した。また、FFA についてみると、両者ともに早朝空腹時に高値を呈していたが、糖負荷後の推移が異なり、糖尿病の減少率は少いのに肝硬変症では大きく、これは和田ら¹⁰⁾の成績に一致する。

糖負荷後の IRI 反応の不全が膵β細胞の機能によるものかどうか、内因性インシュリン刺激試験を施行する必要がある。これについて具体的に検討した報告は少ない。

著者らもこれに関してはとくに肝硬変症を耐糖能より2型に分けて施行していないとはいえ、本論文で示した成績は一次性糖尿病と肝硬変症との差を知るのに参考となると考える。すなわち、トルブタミド投与後の血糖、IRI の変動は明らかに両者で異なる。糖尿病では血糖下降は180分後にもっとも著明であるのに反して、肝硬変症では120分後であり、IRI の変動は肝硬変症では著明な上昇を示したのに反し、糖尿病では著変をきたさなかった。

以上のごとく、肝硬変症で耐糖能低下をきたす場合にも同じく尿糖陽性となるが、一次性糖尿病とははなはだ異なった機構によることが知れよう。この機転の差を生ぜしめる鍵は何であろう。いまだなお追及すべき問題が多いとはいえ、現時点では血中 FFA にその原因を求めることが可能であろう。すなわち、肝硬変症の耐糖能糖尿病型では一次性糖尿病と異なり、肝グリコーゲン合成能低下が糖質供給不足をつくり、これが FFA 上昇の契機となる。さらに、上昇している HGH は脂肪分解作用により FFA 上昇に拍車をかけてくる。このように上昇した FFA は HGH と協同して、インシュリン効果の発現作用を抑制し、耐糖能低下状態をつくり上げていくものといえよう。

以上のごとき見解に立つとき、肝硬変症における血中インシュリン値過剰、膵ラ島の反応性亢進、耐糖能低下という一見矛盾した状態に一応の説明が成り立つものと思われる。しかし、肝硬変症では HGH がなぜに高値を示すのだろうか。この周辺を説明する根拠は乏しい。そこで、著者らは Fraley³²⁾に習い、下垂体を形態学的に追及してみたわけである。Fraley は一次性糖尿病では下垂体に萎縮と血管性変化があることを明らかにしているが、著者らの成績もほぼ同様であった。しかし、予想に反し、肝硬変症では肥大はみられず、わずかに好酸性細胞の集簇が目立ったに過ぎない。

今後さらに詳細な組織学的追及の必要性を感じることはもちろんであるが、Hernandez²⁹⁾のごとく、estrogen 上昇の関与など他の末梢ホルモンによるフィードバック機構よりの研究とともに、HGH の肝や脾³³⁾による不活性化障害の面からの検討も必要となる。

いずれにせよ、Leevy らが提唱してきた hepatogenous diabetes の診断基準は一考されるべきである。すなわち、肝硬変症においては HGH の異常がある点よりすると、“糖尿病素因のないこと、下垂体・甲状腺・副腎に異常のないこと”を条件としている診断基準とは合わない。

おわりに 肝性糖尿の成因の一端を述べてきたが、さらに異なった視野よりの研究が集積されることを期待したい。

文 献 1) Moyer, J. & Womach, C.: Glucose tolerance, II evaluation of glucose tolerance in liver disease and comparison of the relative value of the three type of tolerance test, *Amer. J. Med. Sci.*, **216**: 446, 1948. 2) Soskin, S. & Levine, R.: Carbohydrate metabolism, The University of Chicago Press, Chicago, 1952. 3) Leevy, C. M. & Fineberg, J. C., White, T. J. & Gnassi, A. M.: Hyperglycemia and glycosuria in the chronic alcoholic with hepatic insufficiency, *Clinical observations in 10 patients*, *Amer. J. Med. Sci.*, **223**: 88, 1952. 4) Rankin, T. J., Jenson, R. L. & Delp, M.: Oral glucose tolerance as a test of liver function, *Gastroenterol.*, **25**: 548, 1953. 5) Kaplan, N. M.: Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation, *Arch. Intern. Med.*, **107**: 212, 1961.

6) Creutzfeldt, W., Wille, K. & Kaup, H.: Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insuline und Tolbutamiden, bei Gesunden Diabetikern, Leberzirrhosikern und Insulomträgern, *Deutsch. Med. Wschr.*, **87**: 2189, 1962. 7) Kalk, H.: Über die Fettleber, *Münch. Med. Wschr.*, **107**: 1141, 1965. 8) Megyesi, C., Samols, E. & Marks, V.: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease, *Lancet*, **11**: 1051, 1967. 9) 三辺謙, 土屋雅春, 大久保忠成, 山崎栄竜, 小谷田チエ子, 岩村健一郎, 桐生恭好, 亀谷麒与隆, 小林信正, 野崎学, 村井三郎, 石井裕正, 朝倉均, 鈴木紘一, 織田正也, 高木桂三: 臓器相関に関する研究 (第2報), 肝障害と膵および糖代謝, 日内会誌 **55**: 570, 1966.

10) 和田正久, 森克己, 石井裕正, 山吹隆寛, 後藤由夫,

涌井和夫：第 10 回糖尿病学会シンポジウム。—糖尿病と肝臓—，糖尿病 11 : 263, 1968.

11) 石井裕正：肝傷害時の糖代謝異常に関する研究，日消会誌 66 : 361, 1969. 12) 間森坦：IRI, HGH および FFA よりみた肝性糖尿病の検討，糖尿病 13 : 6 1970. 13) 佐藤文一，相見三郎：変死者を材料とする日本人内臓重量の正常値に関する研究，日病会誌 29 : 339, 1950. 14) Naunyn, B. : Der Diabetes Mellitus, 2 auf 1, Wiena, Holder, 1906. 15) 高橋日和，間森坦，近藤脩，石井裕正，亀谷麒与隆，土屋雅春，三辺謙：IRI および HGH の動態よりみた“Hepatogenous Diabetes”の検討，日内泌会誌 45 An Extra : 1313, 1970.

16) Creutzfeld, W. : Wechselbeziehungen zwischen Leber und Diabetes Mellitus, Arztl. Forsch., 15 : 252, 1961. 17) 大坪守：肝硬変，肝臓死における膵の組織学的研究，日消会誌 62 : 1089, 1965. 18) 山吹隆寛，木村健一：肝機能障害とステロイド糖尿，糖尿病 6 : 21, 1963. 19) Valance-Owen, J. : Insulin antagonists, on the nature and treatment of diabetes, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 340, 1965. 20) Volk, B. W. & Lazarus, S. S. : The structure and metabolism, Brolin, S. E. Knuston, 1964.

21) Volk, B. W. & Lazarus, S. S. : The effect of various diabetogenic hormones on the structure of the rabbit pancreas, Amer. J. Path., 34 : 121, 1958. 22) Schalch, D. S. & Kipnis, D. M. : Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma non-esterified fatty acid, J. Clin. Invest., 44 : 2010, 1965. 23) Sokal, J. E. : Effect of glucagon on gluconeogenesis by the isolated perfused rat liver, Endocrinol., 78 : 538, 1966.

24) Randle, P. J., Hales, C. N., Garland, P. B. & Newsholms, E. A. : The glucose fatty acid cycle; its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus, Lancet, 1 : 785, 1963. 25) Weber, G., Convery, H. J. H., Lea, M. A. & Stamm, N. B. : Feedback inhibition of key glycolytic enzymes in liver-action of free fatty acid, Science, 154 : 1357, 1966.

26) Wajchenberg, B. L., Hexter, G., Mello, E. H. & Ulhoacina, A. B. : Non-esterified and esterified fatty acid in hepatocellular disease, Lancet, 1 : 1218, 1960. 27) Mortiaux, A. & Dowdon, A. M. : Plasma free fatty acid in liver disease, Gut, 2 : 304, 1961.

28) Collins, J. R., Corffard, D. B. & Term, N. : Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease, Arch. Intern. Med., 124 : 142, 1969. 29) Berkowitz, D. : Glucose tolerance, free fatty acid and serum insulin responses in patients with cirrhosis, Amer. J. Dig. Dis., 14 : 691, 1969. 30) Hernandez, A., Zorrilla, E. & Gerohberg, H. : Decreased insulin production, elevated growth hormone and glucose intolerance in liver disease, J. Lab. & clin. Med., 73 : 25, 1969.

31) Samaan, N. A., Stone, D. B. & Eckhardt, R. D. : Serum glucose, insulin and growth hormone in chronic hepatic cirrhosis, Arch. Intern. Med., 124 : 149, 1969. 32) Fraley, D. S. & Totten, R. S. : An autopsy study of endocrine organ changes in diabetes mellitus, Metabolism, 17 : 891, 1968. 33) 山口与市：多腺性障害，現代内科学大系，内分泌疾患 1, 1966.

*

*

*

*

*

*

*

*

*