

## 肝硬変時の耐糖能異常に関する研究

## 第 2 編

## 肝硬変患者における Tolbutamide 負荷試験

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

楠 本 亨

〔昭和43年3月30日受稿〕

## 1. 緒 言

第1編において、肝硬変患者の耐糖能の異常に関する臨床的検討により、肝硬変時の耐糖能の異常が肝障害の程度や臨床経過と必ずしも相関しないこと、および耐糖能異常例における糖尿病に関連のある臨床所見や検査成績が、ブドウ糖負荷試験(以下 GTT と略記)の判定区分別にみると耐糖能の低下する群ほどより diabetic で一次性糖尿病患者の場合と類似の成績および傾向を示すことを指摘し、またこれらの成績から肝硬変時の耐糖能の異常が島性性格を有することが推定されるとともに、肝硬変の耐糖能異常例に膀胱障害または一次性糖尿病の合併例の存在が示唆されることを考察した。

肝硬変時の耐糖能の異常をとりあげる場合、膀胱因子とくに潜在性の一次性糖尿病の合併が関与しているか否かが明らかにされねばならないが、第1編で述べた臨床的検討では、これを明確に鑑別することは困難である。

Creutzfeldt<sup>1)</sup>は耐糖能の異常を有する肝硬変患者と糖尿病患者において、tolbutamide負荷試験(以下 TTT と略記)に対する反応態度が異なることから、肝性耐糖能障害を島性のそれと鑑別する上で、本試験の有用なことを指摘している。しかし、第1編で述べたように、糖尿病に関連するある2、3の検査において、肝硬変の耐糖能異常群は、同程度の耐糖能異常を有する糖尿病群と類似の成績を示すことが観察されるので、本試験についても同様のことが推定される。

そこで、この点を明らかにするために、肝硬変患者における TTT の成績を、GTT の判定区分別に、一次性糖尿病と肝硬変の合併例および糖尿病患者のそれと対比検討し、さらに肝硬変患者の本試験に対

する反応態度と肝の機能的・形態的变化および唾の外分泌ならびに内分泌機能との関係を検討し、肝硬変患者における本試験の意義を明らかにしようと試みた。

## II. 研究対象および研究方法

## 1. 研究対象

第1編に述べたと同じ対象のうち、TTT を実施した80例を対象とし、これを、第1編で述べたように、臨床的に明らかな一次性糖尿病の合併群(24例、以下糖尿病合併群)と、その非合併群(56例)にわけ、後者はさらに GTT の判定区分により、非糖尿病18例(以下 GTT 陰性群と記載)、疑糖尿病17例(GTT 疑陽性群)、糖尿病21例(GTT 陽性群)に群別して検討した。また、健常者17例、肝疾患を伴わぬ疑糖尿病21例、化学的糖尿病26例および臨床的糖尿病26例を対照として検討した。これらの年齢・性・体型構成は表1に示す。

表1 対象の年齢・性・体型構成

		肝 硬 変	健 常・糖 尿 病
年 令	～ 29	9	18
	30 ～ 39	16	13
	40 ～ 49	22	20
	50 ～ 59	21	29
	60 ～	12	10
性	男	66	66
	女	14	24
体 型	や せ	7	13
	正	52	44
	肥 満	21	33
計		80	90

## 2. 研究方法

2.1. tolbutamide 負荷試験：早朝空腹時に tolbutamide 1g (5%溶液20ml.)を2分間かけて静注し、注射終了時より、20, 30, 40, 60, 120分後に肘静脈より採血、血糖測定は Somogyi-Nelson 法によつた。負荷前値より各採血時間の血糖値との差を前値で除し、各時間における血糖下降率として表現した。

2.2. ブドウ糖負荷試験、プレドニゾン・ブドウ糖負荷試験 (以下 PGTT と略記)、尿糖検査、肝機能検査および肝組織学的検査は第1編と同様の方法で行なつた。

2.3. 血中インスリンの測定：血中インスリン (以下 IRI と略記) は RCC の immunoassay Kit を用い、Hales and Randle の Method C<sup>2)</sup> により測定した。なお、検体は血清を使用した。

2.4. Secretin test：当教室渡辺らの方法<sup>3)</sup> により secretin を体重 1kg 当 1 単位 2分以上かけて静注し、12指腸液を60分まで4回に分割採取、その液量、PH、アミラーゼ活性および重炭酸塩濃度を測定した。さらに secretin 静注後2時間と4時間に採血し、血清アミラーゼ活性を測定した。成績の判定は渡辺らの方法によつた。

## III. 研究成績

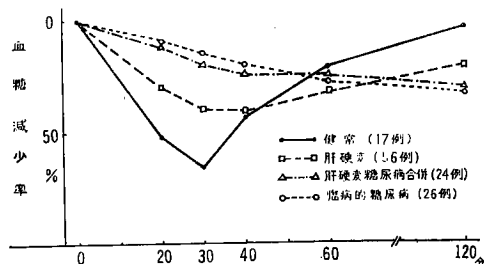
### 1. 肝硬変群における Tolbutamide 負荷試験

1.1. TTT 時血糖曲線ならびに血糖減少率：肝硬変の糖尿病非合併群における TTT 時平均血糖曲線は、図1に平均血糖減少率で示すように、健常群と臨床的糖尿病群の中間を示し、肝硬変の糖尿病合併群のそれは臨床的糖尿病群とほぼ一致した。すなわち、健常群では tolbutamide 負荷後急速に血糖が下降し、30分で最低値に達し (20分、30分の血糖減少率52.2%、66.1%)、以後比較的急速に回復し、120分ではほぼ前値に復した。これに対し、臨床的糖尿病群および肝硬変の糖尿病合併群では、ともに初期における血糖の下降が軽微で (20分、30分の血糖減少率約10%、約15%)、かつ120分まで緩徐に下降した。肝硬変の糖尿病非合併群では初期血糖下降がこれらの中間を示し (20分、30分の血糖減少率30.9%、38.7%)、40分において最低値 (血糖減少率 40.5%) に達し、以後緩徐に回復し、120分においてなお前値に対し20%の低値を示した。

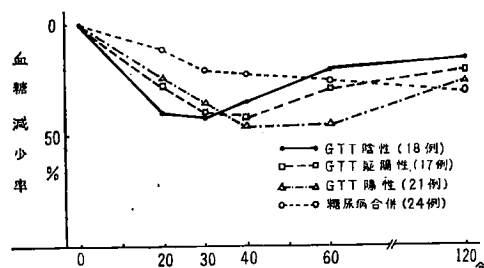
なお、平均値で見ると肝硬変の糖尿病非合併群における負荷後20分および30分の血糖減少率は、健常群あるいは、糖尿病群との間にかかなりの差がみられ

図1 TTT 時平均血糖減少率

健常群、肝硬変群、肝硬変糖尿病合併群、糖尿病群



肝硬変群—GTT 判定区分別



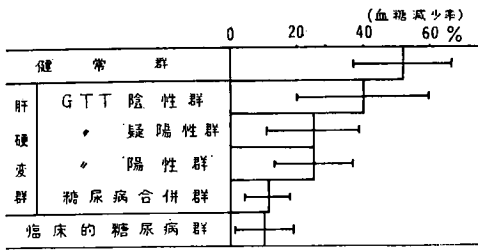
るが、それぞれの群における成績のばらつきが大きく、その差は有意でなかつた。

1.2. GTT の判定区分別にみた TTT 時の血糖曲線ならびに血糖減少率：肝硬変群における TTT 時の血糖曲線を GTT の判定区分別に各群の平均曲線について対比すると、図1に平均血糖減少で示すように、GTT 陰性群より疑陽性群、陽性群さらに糖尿病合併群へと、耐糖能が低下する群ほど tolbutamide 負荷後初期における血糖の下降が順次減少する傾向を認めた、すなわち、負荷後20分および30分における血糖減少率は、図2に示すように、GTT 陰性群平均40.1%、平均41.9%、疑陽性群25.8%、36.9%、陽性群24.9%、34.6%および糖尿病合併群11.1%、18.8%であつた。

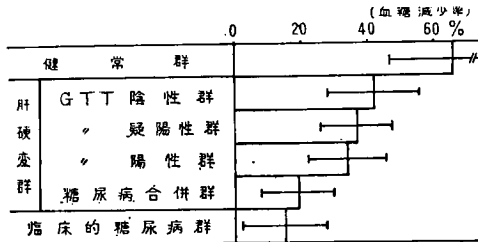
また、最低血糖値到達時間も上記の順にそれぞれ負荷後30分、40分、60分、120分で、耐糖能低下群ほど遅延する傾向にあつた。血糖値の前値への回復についても耐糖能の低下する群ほど緩徐であつた。

tolbutamide 負荷後20分および30分における血糖減少率について肝硬変の各群を対比してみると、図2に示すように、肝硬変の GTT 疑陽性、陽性群および糖尿病合併群と健常群との間には有意の差がみられたが、疑陽性および陽性群と陰性群の間には有意の差がなかつた。しかし、糖尿病合併群と GTT 陰性群との差は有意であつた。GTT 疑陽性群と陽性群との間にはほとんど差がなく、またこれら2群と

図2 TTT 時初期における血糖減少率の対比  
Tolbutamide 負荷後20分値



Tolbutamide 負荷後30分値

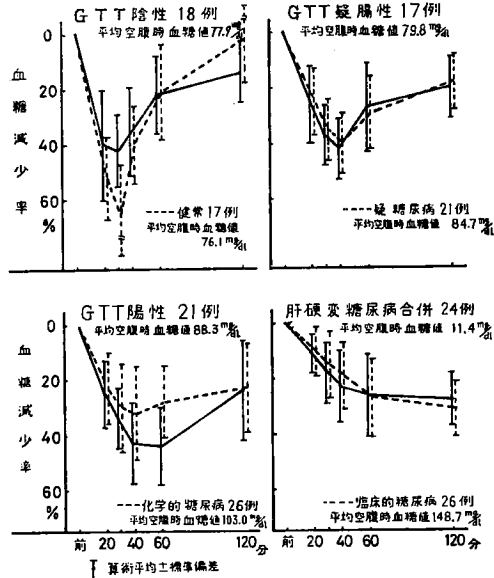


□ 算術平均 ± 標準偏差

糖尿病合併群との間にはかなりの差がみられたが、有意ではなかつた。

つぎに、肝硬変の GTT 陰性、疑陽性、陽性および糖尿病合併の各群における TTT 時の血糖曲線を、図3に示すように、それぞれ年齢、体型および空腹時血糖値が比較的近似し、同程度の耐糖曲線を示す健常、疑糖尿病、化学的糖尿病、臨床的糖尿病の各群におけるそれと対比検討した。その結果、肝硬変各群における TTT 時の血糖曲線は、図3に平均血糖減少率で示すように、それぞれ対照群とほとんど一致し、肝硬変症に特異な反応はみられなかつた。GTT 陰性群における tolbutamide 負荷後 20分、30

図3 GTT 判定区分別にみた TTT 時血糖減少率  
(肝硬変群と健常・糖尿病群との対比)



分の血糖減少率が健常群に比しやや軽微で、120分における血糖の回復が遅延する傾向にあつたが、有意の差ではなかつた。

1.3. 最低血糖値到達時間: tolbutamide 負荷後の最低血糖値到達時間についてみると、表2に示すように、肝硬変の GTT 陰性群は健常群とほぼ同様の成績を示し、ともに60分以後の例は1例もなかつた。最低値到達時間が60分以後の例は、肝硬変 GTT 疑陽性群において17.6%、陽性群において52.4%、糖尿病合併群では87.5%にみられ、耐糖能の低下する群ほど最低血糖値到達時間が遅延する例が増加する傾向を認めた。この傾向は対照糖尿病糖の場合とほとんど同様であつた。

表2 TTT 時最低血糖値到達時間

肝硬変群

GTT判定区分	最低値到達時間	最低値到達時間					計
		20	30	40	60	120分	
陰性	7	7	4	0	0	18	
	38.9%	38.9	22.2	0	0	100	
	1	6	7	3	0	17	
疑陽性	5.9	35.3	41.2	17.6	0	100	
	0	2	8	8	3	21	
陽性	0	9.5	38.1	38.1	14.3	100	
	0	1	2	9	12	24	
肝硬変糖尿病合併	0	4.2	8.3	37.5	50.0	100	
	計	8	16	21	20	15	80
		10.0	20.0	26.8	25.0	18.8	100

健常・糖尿病群

群	最低値到達時間	最低値到達時間					計
		20	30	40	60	120分	
健常	4	11	2	0	0	17	
	23.5%	64.7	11.8	0	0	100	
疑糖尿病	3	3	9	5	1	21	
	14.3	14.3	42.9	23.8	4.7	100	
化学的糖尿病	1	5	8	7	5	26	
	3.8	19.2	30.8	27.0	19.2	100	
臨床的糖尿病	0	2	0	7	17	26	
	0	7.7	0	26.9	65.4	100	
計	8	21	19	19	23	90	
		8.9	23.3	21.1	21.1	25.6	100



表5 P G T T の成績と T T T の成績  
肝硬変群 糖尿病群

		T T T の成績			計
		正常型	反応遅延型	糖尿病型	
P G T T	陰性	6 85.7%	1 14.3	0 0	7 100
	陽性	14 60.9	8 34.8	1 4.3	23 100
計		20 66.7	9 30.0	1 3.3	30 100

		T T T の成績			計
		正常型	反応遅延型	糖尿病型	
P G T T	陰性	12 75.0%	1 6.2	3 18.8	16 100
	陽性	11 52.4	3 14.3	7 33.3	21 100
計		23 62.2	4 10.8	10 27.0	37 100

3.1. 肝疾患の罹病期間との関係：病歴より推定した肝症状発症より TTT 実施までの期間を肝疾患罹病期間とし、TTT の成績との関係を見ると、TTT 正常群、反応遅延群、糖尿病群の肝疾患罹病期間は、それぞれ平均2年1カ月（最短例1カ月、最長例10カ年）、3年7カ月（4カ月11年8カ月）、1年1カ月（0～6年5カ月）であつたが、かなり

のばらつきがあり、肝疾患の罹病期間と TTT の成績の間には一定の関係を認めなかつた。

3.2. 肝機能検査成績との関係：各種肝機能検査の成績は TTT の成績別に特別の差異がなかつた（図4）。なお、図4に示す以外の肝機能検査成績についても同様であつた。

3.3. 肝組織所見（生検）との関係：糖尿病肝に

図4 肝機能検査成績と TTT の成績（肝硬変80例）

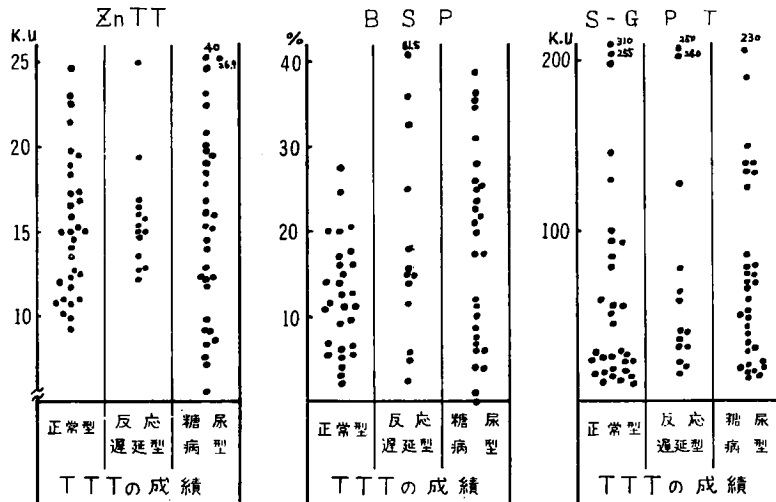


表6 肝組織所見と TTT の成績（肝硬変71例）  
脂肪変化 核空胞化

		T T T の成績			計
		正常型	反応遅延型	糖尿病型	
脂肪変化	(-)	16 44.4%	4 11.2	16 44.4	36 100
	(+)	8 47.1	4 23.5	5 29.4	17 100
	(+~)	6 33.3	4 22.2	8 44.5	18 100
計		30 42.3	12 16.9	29 40.8	71 100

		T T T の成績			計
		正常型	反応遅延型	糖尿病型	
核空胞化	(-)	19 44.2%	8 18.6	16 37.2	43 100
	(+)	8 42.1	2 10.5	9 47.4	19 100
	(+~)	3 33.3	2 22.2	4 44.5	9 100
計		30 42.3	12 16.9	29 40.8	71 100

比較的特徴的所見とされいる肝細胞の核空胞化および脂肪変化とTTTの成績との関係については、表6に示すように、一定の傾向がみられなかつた。また、肝細胞の変性・壊死、鉄鉄着、間質の細胞浸潤、維線化などの所見と TTT の成績との間にも特別の関係は認められなかつた。

3.4. 腹水貯溜傾向有無との関係：肝硬変患者を腹水貯溜傾向の有無にわけ、これら2群の TTT の成績を比較す例と、表7のように、その貯溜傾向を有する群に TTT の異常頻度が高い傾向がみられた。

表7 腹水貯溜傾向有無と TTT の成績 (肝硬変80例)

		TTT の 成 績			計
		正常型	反応遅延型	糖尿病型	
腹溜 水傾 貯向	無	30 44.8%	11 16.4	26 38.8	67 100
	有	3 23.1	3 23.1	7 53.8	13 100
計		33 41.3	14 17.4	33 41.3	80 100

4. 血糖再上昇率と肝グリコーゲン量

生検肝切片を PAS 染色により、肝グリコーゲン量を増加、正常、軽度減少、高度減少の4群にわけ、これら各群の血糖再上昇率を比較すると、各群の平均血糖再上昇率はそれぞれ39.9%、34.3%、29.9%、25.8%で、肝グリコーゲン量の減少する群ほど血糖再上昇率が低下するようにみえるが、個々の症例間に変動が強く、有意差とはいえなかつた。

5. 膵外分泌機能と Tolbutamide 負荷試験の成績

績

secretin 試験を実施した肝硬変患者30例について、その成績と TTT の成績とを対比したが、両者の間に一定の関係を認めなかつた。

6. Tolbutamide 負荷試験時血清インスリン反応

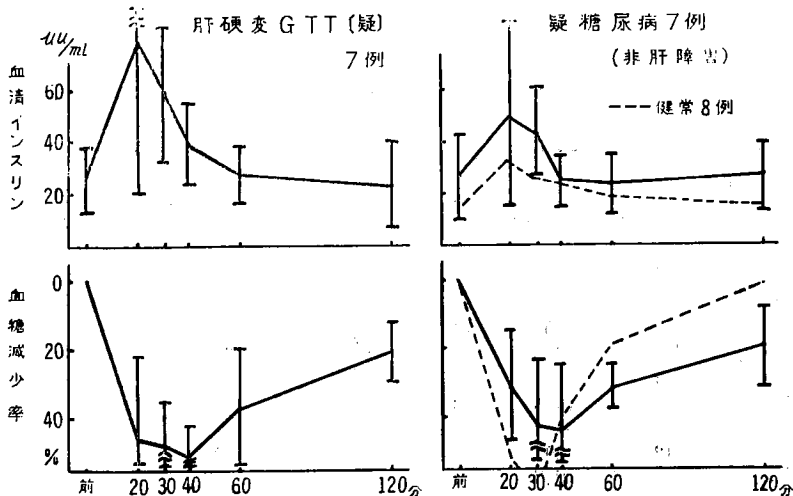
tolbutamide 負荷時、血中 IRI の反応は、図5に示すように、肝硬変の GTT 疑陽性群では対照の健康および疑糖尿病群に比し、やや強い傾向がみられた(肝硬変患者に肥満者が多い傾向はなかつた)。しかし、各症例間にばらつきが大ききく、2群間の差は有意でなかつた(GTT 疑陽性群以外の GTT 判定区分の群においても、同様の傾向がみられた)。

IV. 総括ならびに按考

tolbutamide の作用機序については種々の報告があるが(5-9)、膵ラ氏島β細胞を刺激してインスリンの分泌をうながすというのが(10-16)、現在もつとも広く支持されている。この概念のもとに、tolbutamide 負荷試験は軽症糖尿病の診断法と(17-21)して今日広く臨床的に試みられている。

Creutzfeldt ら(1)は、耐糖能に異常を有する肝硬変患者のうち、本試験において初期(負荷後20分および30分)血糖低下に正常反応を示すものでは、その耐糖能障害の原因が島外性、すなわち肝性因子によるものとし、本試験の初期血糖低下に異常を示すものでは、その耐糖能障害の原因として一種のラ氏島機能不全が推定できるとし、肝疾患のさい、本試験が肝性耐糖能障害を島性のそれから鑑別する上に有用であることを指摘している。彼によると、本試験に

図5 TTT 時血清インスリン反応



において耐糖能に異常を認める大多数(33例中28例)が、本試験の初期に健常とほとんど変らぬ反応を示し、糖尿病患者とは明らかに異なる反応を示すという。

著者の検討でも、本試験で肝硬変の糖尿病非合併群(GTTの異常有無を考慮せず)の初期における平均血糖曲線は、健常群と臨床的糖尿病群ないし肝硬変糖尿病合併群の中間を示し、それぞれとかなりの差がみられた。しかし、肝硬変の糖尿病非合併群をGTTの判定区分によつて、GTT陰性、疑陽性、陽性の各群に群別し、これら各群および糖尿病合併群について、それぞれ同程度の耐糖曲線を示す健常群、肝疾患を伴わぬ疑糖尿病、化学的糖尿病および臨床的糖尿病の各群を対照に、本試験時の血糖曲線を比較検討した結果、肝硬変群と対照群とはそれぞれほとんど一致する成績を示すことを認めた。Creutzfeldt<sup>1)</sup>の成績は、対象とした肝硬変患者を、GTT異常有無とは関係なく(糖尿病合併例は除外)、全体として平均したもので、かつその対照糖尿病患者も軽症例のほか中等症以上のものも含まれており、著者が肝硬変の糖尿病非合併群を全体として検討した場合と同様である。すなわち、肝硬変患者における本試験の成績は、GTTの異常有無や異常度を考慮せずに、検用例全体を平均し、また対照とする糖尿病患者について、同様の考慮をはらわないと、肝硬変患者と糖尿病患者との間に一見有意差がみられるが、著者の検討のように、両者をともにGTTの判定区分に群別し、それぞれ同じGTTの判定に相当する対照と比較すると、各群ごとにかわめて類似の成績を示し、ほとんど差がみられなくなる。したがつて、本試験によつて、肝硬変患者における耐糖能の異常が肝性因子によるか、あるいは腭性因子とくに潜在性の一次性糖尿病の合併が関与しているかについての鑑別は困難であると考えられる。

つぎに、本試験時の血糖曲線ならびに血糖減少率および最低血糖値到達時間や血糖再上昇率についてGTTの判定区分別に検討した結果、tolbutamide負荷後初期における血糖減少率は、GTT陰性群より疑陽性、陽性群さらに糖尿病合併群へと、耐糖能の低下する群ほど順次低下し、また、最低血糖値到達時間およびその後の血糖再上昇も同様に順次遅延することを認めた。この傾向は対照糖尿病群の場合とまったく類似し、第1編で述べたように、PGTTの陽性率、肝細胞核空胞化の有所見率、糖尿病性合併症の合併率についての観察とも一致する。

tolbutamideの作用機序を、はじめに述べたよう

に解するならば、耐糖能の低下する群ほど本試験の異常度が増強することは、耐糖能の低下群ほどラ氏島の機能が減弱していることを示すもので、これは、肝硬変患者における耐糖能の異常が島性性格を有するという、第1編の成績にもとづく推定を強く支持するものといえる。

肝疾患患者の本試験時初期血糖低下における異常頻度について、Kaplan<sup>18)</sup>は耐糖能の低下した肝疾患26例中14例に、Creutzfeldt<sup>1)</sup>は肝硬変33例中5例に異常を認めているが、Fajans<sup>22)</sup>らの肝疾患17例では全例が正常反応を示したという。

著者は本試験の成績Unger<sup>4)</sup>の基準によつて判定したが、さきに述べたように、肝硬変患者では最低血糖値到達時間およびその後の血糖の回復が遅延する傾向がみられるので、初期の血糖減少率がUngerらの基準では正常(非糖尿病)と判定されるもののうち、最低血糖値到達時間が60分以後のものを反応遅延型(仮称)として検討した。このようにして判定した本試験の異常頻度は肝硬変の非合併群56例において反応遅延型19.6%、糖尿病型21.5%であつた。これをGTTの判定区分別にみると、本試験の異常頻度はGTT陰性群11.1%、疑陽性群47.0%、陽性群61.9%、また糖尿病合併群では全例異常で、耐糖能の低下する群ほど本試験の異常頻度が増加することを認めた。このことから、本試験の異常頻度が報告者によりかなりの差があるのは、判定基準の相異のほか、対象における耐糖能異常率の差異によることも考えられる。

なお、肝硬変各群における本試験の異常頻度はGTTの同じ判定区分に相当する対照糖尿病群に比し、それぞれ10%前後高い傾向にあつたが、これは肝硬変各群における反応遅延型の頻度が約10%高いことによるもので、Ungerらの判定どうりこれを正常型とみなせば、肝硬変各群の成績はそれぞれ糖尿病群のそれとほとんど一致する。

本試験の反応遅延型は疑糖尿病および化学的糖尿病群においても約10%にみられるので、この異常が肝硬変に特有なものではなく、これによつて肝硬変の耐糖能の異常例と軽症糖尿病例とを鑑別することはできない。岡部<sup>21)</sup>も疑糖尿病群の約1/3において最低値到達時間が60分以後に遅延することを報告している。

肝硬変群における本試験の異常頻度は、上記のように、GTTの判定区分別にみると、糖尿病群ときわめて類似の成績を示すので、本試験が糖尿病型を

示す例においてはラ氏島の機能不全の疑が濃厚であるが、一方本試験が正常ないし反応遅延型の例においても隣性因子の関与は否定できない。

つぎに、肝硬変群の PGTT 陽性例における本試験の異常頻度は、陰性例に比し明らかに高率であったが、これは対照の糖尿病群の場合とまったく同様で、また岡部<sup>21)</sup>も疑糖尿病患者において本試験の成績と PGTT の成績がよく一致すると述べている。したがって、本試験の意義から肝硬変患者における PGTT の異常には隣性因子の関与も推定される。

本試験の成績と肝の病態との関係について検討したが、本試験の異常有無は肝の罹病期間や各種肝機能検査および肝組織所見(生検)より判断した肝障害の程度とは特別の関係がなく、また糖尿病肝に比較的特徴的所見とされている核空胞化および脂肪変化についても同様であった。しかし、腹水貯溜傾向を有するものでは、ないものに比し、本試験の異常頻度が高い傾向が観察された。これらの関係は、第1編で述べた耐糖能の異常と肝の病態との関係についての検討成績とまったく同様で、肝障害の程度と本試験の成績ととくに関連がないことについても、同じ理由が考えられるが、本試験の性格からラ氏島の機能状態が強く影響することも考えられる。

肝硬変患者の本試験において、初期における血糖低下の異常は比較的少ないが、血糖再上昇の遅延することが多くの人<sup>1)18)22)-24)</sup>より指摘されている。Creutzfeldt<sup>1)</sup>によると肝硬変患者の血糖再上昇は健常より明らかに遅延し、tolbutamide 2g 負荷法では有意の差を示すという。著者の検討においても、肝硬変群の GTT 陰性群における血糖再上昇率は明らかに低下していた。肝硬変患者におけるこのような血糖再上昇の遅延の原因として、肝グリコーゲン量の減少がもつとも重視されるが、そのほか肝における tolbutamide 代謝の遅延(インスリン分泌刺激が長く持続)、および tolbutamide によつて分泌されたインスリンの代謝あるいはその感受性に対する肝障害の影響などが考えられる。著者の成績では血糖再上昇率とグリコーゲン量との間に一定の関係が認められなかったが、肝グリコーゲン量は非常に labil であり、本試験実施時と肝生検時の患者の条件(とくに絶食時間)が異なつていたので、その結論はさしひかえたい。上田ら<sup>25)</sup>は tolbutamide の代謝が肝硬変で遅延するといひ、また Welsh<sup>26)</sup>らは <sup>131</sup>I インスリンの代謝が肝硬変と健常者とで差がないと報告しているが、これらの点については今後の検討

にまたねばならぬことが少なくない。

肝硬変時には隣とくに外分泌系に種々の機能的・形態的变化を伴う頻度の高いことが知られている<sup>27)-30)</sup>。Creutzfeldt<sup>1)</sup>は、肝硬変時の耐糖能の異常ないし糖尿病状態の発現因子として、この隣障害を重視し、隣の硬化性変化がラ氏島におよぶことを推定している。しかし、著者の検討では、Secretin 試験の成績と本試験の成績との間には密接な相関がみられなかつたので、隣の外分泌系の障害よりその内分泌機能の障害を推測することは、慎重を要すると思われる。

この点に関し、肝硬変患者における tolbutamide 負荷時のインスリンの反応は、きわめて興味ある問題である。著者の検討では、肝硬変患者の tolbutamide 負荷時の血清 IRI は、健常者および糖尿病患者に比し、やや強い反応を示すことが認められた。この成績は、現在広く信じられている tolbutamide の作用機序から、肝硬変患者ではラ氏島の機能が亢進状態にあることを推定させる。すなわち、機能亢進にあるラ氏島は tolbutamide の刺激により過剰の反応を示すであろう。また、これは肝硬変患者について報告されているラ氏島の肥大像<sup>28)-31)</sup>や、糖負荷時の血中 IRI の hyperresponse<sup>32)-33)</sup>とも一致する成績である。

第1編で述べたように、肝硬変時に体内インスリン作用の不足、需要の増大をもたらすなんらかの条件が生じ、これに対しラ氏島が代償性機能亢進を起こしているとすれば、上記の成績も容易に理解される。また、その代償不全によつて耐糖能の異常が招来されるとすれば、当然その耐糖能の異常は島性性格を有することになるので、tolbutamide 負荷時の血糖の反応が一次性糖尿病の場合と類似の態度を示すことは当然で、本試験により肝硬変時の耐糖能異常が肝性因子によるか、あるいは隣性因子によるかの鑑別が困難なことも同時に理解される。上述のように推論すると、本検討における成績はこれを支持するものであるが、同時に肝硬変の耐糖能異常例に、一次性糖尿病の素因(合併)に由来するものの存在をも示唆していると考えられる。

## V. 結 論

肝硬変患者80例を臨床的に明らかな一次性糖尿病合併群(24例)と非合併群(56例)にわけ、後者を GTT の判定区分に群別し、これら各群における tolbutamide 負荷試験の成績について、健常者および



肝疾患を伴わぬ疑糖尿病, 化学的糖尿病, 臨床的糖尿病各群のそれと対比検討し, また本試験の成績と肝の病態との関係を検索し, つぎの結果がえられた.

1. 肝硬変の糖尿病非合併群56例における本試験の異常頻度は, 糖尿病型12例, 21.5%, 反応遅延型11例, 19.6%, 正常型33例, 58.9%, 糖尿病合併群24例では正常型はなく, 反応遅延型3例, 12.5%, 糖尿病型21例, 87.5%である.

2. 肝硬変患者における本試験の異常頻度をGTTの判定区分別にみると, GTT陰性群18例中11.8%, 疑陽性群17例中47.0%, 陽性群21例中61.9%で, 糖尿病合併群では24例中全例に異常を認める. これら各群における異常頻度は糖尿病群より約10%高率であるが, 肝硬変の各群では群尿病群に比し, 反応遅延型の頻度がそれぞれ約10%高い傾向がある.

3. 本試験時, 肝硬変の糖尿病非合併群の平均血糖曲線は健常群と臨床的糖尿病群の中間値を示すが, GTT判定区分別に検討すると, 肝硬変のGTT陰性, 疑陽性, 陽性および糖尿病合併群の平均血糖曲線は, それぞれ健常, 疑糖尿病, 化学的糖尿病, 臨床的糖尿病各群とほとんど一致する曲線を示す.

4. 本試験時の初期血糖減少率, 最低血糖値到達時間ならびに血糖再上昇率は, 肝硬変および糖尿病両群とも, GTT判定区分別に耐糖能の低下する群

ほど減少ないし遅延する.

5. 本試験成績と肝疾患の罹病期間および各種肝機能検査成績ならびに肝組織所見(生検)との間には特別の関係が認められないが, 腹水貯溜傾向を有するものではその傾向のないものより本試験の異常頻度が高い.

6. PGTT陽性例における本試験の異常頻度はPGTT陰性例に比し明らかに高い.

7. 本試験の成績と Secretin test の成績との間にはとくに関係がみられない.

8. 肝硬変患者における本試験時の血清 immunoreactive insulin の反応は健常者および糖尿病患者に比しやや強い.

9. 以上の成績から, 本試験により肝硬変時の耐糖能の異常が勝性因子に由来するか否かを明確に鑑別することは困難である.

(本論文要旨は第2回日本肝臓学会西部会において発表した.)

終りに臨み, ご指導, ご校閲いただいた岡山大学医学部第一内科教室山吹隆寛助教授に深謝する. また, 本研究はエーザイ株式会社の研究補助費によっておこなわれた, 記して謝意を表する.

## 文

- 1) Creutzfeldt, W., Wille, K. and Kaup, H.: Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulomträgern. *Deutsch. med. Wschr.*, **87**: 2189, 1962.
- 2) Hales, C. N. and Randle, P. J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem. J.*, **88**: 137, 1963.
- 3) 渡辺明治, 普天間稔, 川口正光: 腺外分泌機能に関する研究. *日消誌*, **63**: 402, 1966.
- 4) Unger, R. H. and Madison, L. L.: A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus. Evaluation of an intravenous tolbutamide test. *Diabetes*, **7**: 455, 1958.
- 5) Recant, L. and Fischer, G. L. &: Studies on the mechanism of tolbutamide hypoglycemia in animal and human subjects, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **71**: 62, 1957.
- 6) Tyberghein, J. M., Halsey, Y. D. and Williams,

## 献

- R. H.: Action of butyl-tolylsulfonylurea on liver glycogenolysis, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **92**: 322, 1956.
- 7) Rafaelson, O. J.: Action of carbutamide on isolated diaphragma of alloxan diabetic rats, *Metabolism*, **8**: 195 1959.
- 8) Colwell, A. R. Jr.: Potentiation of insulin action on the liver by tolbutamide. *Metabolism*, **13**: 1310, 1964.
- 9) Gundersen, K.: Effect of tolbutamide on "free" and "complexed" serum insulin. *Diabetes*, **15**: 663, 1966.
- 10) Williamson, J. R., Lacy, P. E. and Grisham, J. W.: Ultrastructural changes in islets of the rat produced by tolbutamide. *Diabetes*, **10**: 460, 1961.
- 11) Yallow, R. S., Slack, H., Villazon, M. and Serson, S. A.: Comparison of plasma insulin levels following administration of tolbutamide and

- glucose. *Diabetes*, 9: 356, 1960.
- 12) Pfeiffer, E. F., Pfeiffer, M., Ditschuneit, H. and Ahn, C. S.: Clinical and experimental studies of insulin secretion following tolbutamide and metahexamide administration. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 82: 479, 1959.
  - 13) Creutzfeldt, W. and Finter, H.: Blutzucker und histogische Veränderungen nach D-860 bei normalen Kanichen. *Deut. Med. Wschr.* 81: 895, 1956.
  - 14) Volk, B. W. and Lazarus, S. S.: Pathogenesis of Orinase-induced beta-cell degranulation. *Diabetes*, 7: 125, 1958.
  - 15) Fritz, J. B., Morton, J. B., Weinstein, M. and Levine, R.: Studies on the mechanism of action of the sulfonylurea. *Metabolism*, 5: 744, 1956.
  - 16) Mirsky, I. A., Perisutti, G. and Jinks, R.: Ineffectiveness of sulfonylureas in alloxan diabetic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 91: 475, 1956.
  - 17) Zarowitz, H.: The role of a tolbutamide tolerance test in the detection of the mild diabetic state. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 74: 662, 1959.
  - 18) Kaplan, N. M.: Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation. *Arch. Intern. Med.*, 107: 212, 1961.
  - 19) Oberdisse, K., Blank, H. und Hüter, K. A.: Die Erfassung prediabetischer Zustände. *Klin. Wschr.*, 40: 446, 1962.
  - 20) 山田弘三: Pre-diabetesの診断法としてのTolbutamide 静注試験の意義, 総合臨床, 13, 710, 1964.
  - 21) 岡部元美: Tolbutamide test の臨床的検討. 日内会誌, 56: 109, 1967.
  - 22) Fajans, S. S., Schneider, J. M. and Schteingart, D. E.: *J. Clin. Endocr. Metabolism*, 21: 371, 1961.
  - 23) 川村耕造: 肝障害の進展と膵内分泌異常に関する研究. 肝臓, 7: 320, 1966.
  - 24) 武内重五郎: 糖尿病と肝障害: 最新医学, 19: 329, 1964.
  - 25) Ueda, H.: Disappearance rate of tolbutamide in normal subjects and in diabetes mellitus, liver cirrhosis and renal disease. *Diabetes*, 12: 414, 1963.
  - 26) Welsh, G. W., Henley, E. D., Williams, R. H. and Cox, R. W.: Insulin-I metabolism in man. *Am. J. Med.*, 21: 234, 1956.
  - 27) Stinson, J. C., Baggenstoss, A. H. and Morlock, C. G.: Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver, *Am. J. Clin. Path.*, 22: 117, 1952.
  - 28) Popper, H. and Schaffner, F.: *Liver: Structure and function*. McGraw-Hill Book Company, N. Y., 1957.
  - 29) 大坪守: 肝硬変, 肝臓屍における膵の組織学母研究, 日消誌, 62: 1089, 1965.
  - 30) 三辺謙: 臓器相関にかんする研究(第2報) 肝障害と膵および糖代謝, 日内会誌, 55: 570, 1966.
  - 31) 小坂淳夫, 山吹隆寛: 第10回日本糖尿病学会シンポジウム, 糖尿病と肝臓-肝疾患時にみられる糖代謝異常, 1967.
  - 32) 楠本亨, 大西泰憲, 有道德, 山吹隆寛: 肝疾患時の糖代謝に関する検討—とくに各種負荷試験時血中 Insulin の変動について, 糖尿病, 9: 244, 1966.
  - 33) Megyesi, C., Samols, E. and Marks, V.: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet*, 18: 1051, 1967.

## Studies on Abnormality of Glucose Tolerance in Subjects with Liver Cirrhosis

### Part 2. Studies on Tolbutamide Test in the Patients with Liver Cirrhosis

By

Tôru KUSUMOTO

The First Department of Internal Medicine Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

80 subjects with liver cirrhosis selected for this study were divided into 2 groups, 24 cases were considered to have combined with primary diabetes and the remaining 56 cases were not. The latter was classified into groups of probable diabetics, chemical diabetics, clinical diabetics, and non-diabetics according to the diagnosis from GTT.

The results of tolbutamide test obtained were compared not only with each group with and without primary diabetes, but also with pathologic stage of the liver. The results were as follows:

1. Of 56 cases of liver cirrhosis without primary diabetes, 12 cases (21.5%) revealed the diabetic curve in the tolbutamide test, and remaining 33 cases (58.9%) were normal, on the other hand, of 24 cases combined with primary diabetes, 21 cases (87.5%), 3 cases (12.5%), and no cases, respectively.

2. Observing the incidence of the abnormality of TTT in the subjects with liver cirrhosis from the view of the diagnosis of GTT, 11.8% of 18 cases with non-diabetic GTT, 47.0% of 17 cases with probable GTT, 61.9% of 21 cases with diabetic GTT, showed no abnormality, while, 24 cases combined with primary diabetes were all found to be abnormal.

Although the incidences described were high by about 10% than that found in each group of primary diabetics without liver cirrhosis, the frequency of the cases with delayed recovery in each group of liver cirrhosis was high by about 10% than those of primary diabetics.

3. Although the mean blood glucose curve following tolbutamide infusion in the subjects with liver cirrhosis without combination of primary diabetes situated between those of normal controls and of clinical diabetics, however, no significant difference could be observed in the mean blood glucose curve comparing the groups of liver cirrhosis with non-diabetic, probable, chemical diabetic GTT, and of combination with primary diabetes with those without liver cirrhosis.

4. Not only initial fall and subsequent rise in the blood glucose level, but also the duration requiring for reaching the minimum value following tolbutamide infusion were similarly delayed in both subjects with liver cirrhosis and primary diabetics without liver cirrhosis, and these delays became greater proportional to the grade of the impairment of their GTT.

5. It was impossible to find any significant correlation between the results of TTT and the duration of liver disease, the results of liver function test, or the histological changes in the liver, however, the frequency of impairment of TTT was greater in the subjects with ascites as compared to that without it.

6. The incidence of abnormality of tolbutamide test (TTT) in the subjects with impaired prednisolone-primed glucose tolerance was significantly greater than that of the cases without impairment of the test.

7. No significant correlation was observed between the results of TTT and of secretin test.
  8. The response of immunoreactive insulin following tolbutamide infusion in the subjects with liver cirrhosis was higher than those of diabetics or normal subjects.
  9. It was concluded from these results that the abnormal glucose tolerance found in the subjects with liver cirrhosis could not be distinguished by using the TTT from that derived from pancreatic factors.
-