

ステロイド糖尿病に関する臨床的研究

第 2 編

糖代謝に関する検討

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

木 村 健 一

〔昭和40年12月11日受稿〕

I 緒 言

第一編において肝疾患における糖質コルチコイド (以下 GC と略す) 療法実施中に発現するステロイド糖尿病 (以下ス糖尿と略す) の臨床像および肝障害とス糖尿発現との関連性について、臨床統計的に検討を加え、肝疾患ではス糖尿の発現が高率なこと、ならびにその発現頻度や臨床像は生化学的肝機能検査成績や肝生検による組織学的検索結果とはかならずしも有意の相関関係がないが、糖尿病素質や原疾患に伴う糖代謝異常の有無ならびにそれらの軽重とは密接な関連があることを指摘した。

肝疾患に耐糖能の低下や Insulin 感性の減弱, Cortisone・ブドウ糖負荷試験の高い陽性率, Tolbutamide 負荷試験の異常など種々の糖代謝異常があることは周知の事実とされている。1)~20) したがって、このような糖代謝の異常が肝疾患の GC 療法におけるス糖尿の発現に直接・間接に関与することは容易に推定されることである。

しかしながら、肝疾患に GC 療法を実施した場合の糖代謝に対する影響について臨床的に詳細に検討した報告は少ない。

著者はさきに述べた肝疾患における GC 療法実施例およびそのさいのス糖尿発現例を中心に、各種負荷試験 (ブドウ糖, Inanlin, Prednisolone・ブドウ糖, Tolbutamide, 総合アミノ酸の各負荷試験) を施行し、そのさいの糖代謝の動態からス糖尿の成因について検討を試みようとした。

II 研究対象および方法

1. 研究対象

第一編と同じ。なお、対照として GC 療法を実施しなかつた急性・慢性肝炎ならびに肝硬変患者 (い

ずれも腹腔鏡検査および肝生検により診断の確認された症例), 診断の確実な糖尿病患者および健康者について検索した。

2. 研究方法

2. 1. ブドウ糖負荷試験: Conard²¹⁾の方法に従つてブドウ糖静注負試験 (以下 VGTT と略す) を実施し、ブドウ糖同化係数 (以下 KG と略す) を求めた。

2. 2. Insulin 負荷試験: 葛谷²²⁾の方法により実施した。以下本試験を ITT と略記する。

2. 3. Prednisolone・ブドウ糖負荷試験: 早朝空腹時 Prednisolone 20mg を経口投与し、150分後に上記 2. 1 記載の VGTT を実施した。なお、本試験は VGTT 実施後 3~5 日に行なつた。以下本試験を PGTT と略記する。

2. 4. Tolbutamide 負荷試験: Unger & Madison²³⁾の方法により実施した。Tolbutamide は Hoechst 社提供の Rastinon Test 用注射液 (5% 溶液 20ml) を使用した。以下本試験を TTT と略記とする。

2. 5. 総合アミノ酸負荷試験: 早朝空腹時 (10時間以上安静臥床した後) 総合アミノ酸 20ml (ソーマミン 20ml, 有効窒素量 262mg) を静注負荷し、負荷前および負荷後 1 時間と 2 時間の血液ならびに尿 (負荷前尿は負荷前 1 時間の尿) について、血糖、血中および尿中焦性ブドウ酸ならびにアミノ窒素 (以下アミノ N と略す) を測定した。なお、一部の症例では負荷前、負荷後 30分, 60分, 90分, 120分の血液および尿について同様の測定を行なつた。採血は肘静脈より行ない (血糖は耳だより採血), 焦性ブドウ酸は清水一島法²⁴⁾, アミノ N は β -Naph-toquinone²⁵⁾ 法により測定した。

えられた成績の表現は、負荷後 1 時間および 2 時間における実測値の負荷前値に対する増加量を百分

率であらわし、これをその時間における増加率とし、経時的に測定したものでは、各実測値を結んで作る曲線と基線（負荷前値）の囲む面積をもつてあらわし、これを増加度とした。以下本試験を ATT と略記する。

2. 6. 血糖定量：耳だより採血し、Hagedorn・Jensen 法により測定した。

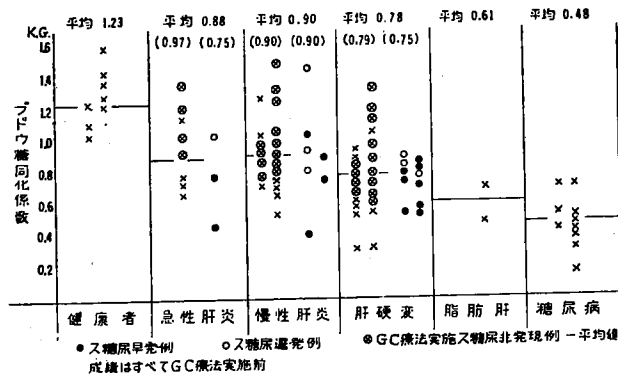
2. 7. 血清無機磷の定量：Fiske-Subbrow²⁶⁾の方法によつた。ブドウ糖負荷時の血清無機磷の変動は、上記 VGTT および PGTT において、それぞれブドウ糖負荷前および負荷後 30分、60分、90分、120分に肘静脈より採血、血清無機磷を測定し、ブドウ糖の負荷前値と負荷後の値の差を百分率であらわし、これをその時間における血清無機磷の減少率とした。

Ⅲ 研究成績

1. ブドウ糖負荷試験

1. 1. 肝疾患例におけるブドウ糖同化係数とス糖尿病発現との関係：図1は諸検査群における VGTT の

図1 ステロイド糖尿発現例および非発現例のブドウ糖同化係数



成績を示す（肝疾患群は GC 療法実施前のもの…GC 療法非実施例も含む）。健康10例の平均 KG は1.23（分布範囲1.58~1.01）、空腹時血糖値が120mg/dl 以下の軽症糖尿病患者10例の平均 KG は0.48（分布範囲0.73~0.16）であつた。

肝疾患例（ス糖尿発現例を除く）では、急性肝炎8例の平均 KG 0.97（分布範囲1.33~0.65）、慢性肝炎19例の平均 KG 0.90（分布範囲1.48~0.54）、肝硬変22例の平均 KG 0.79（分布範囲1.33~0.30）で、健康者に比し明らかな低値を示した。とくに、肝硬変例では健康者の最低値1.01以上のものは22例中4例にすぎず、また糖尿病例の最上値0.73以下のものが10例あつた、なお、急性・慢性肝炎例におい

ても糖尿病性数値を示したものが27例中6例あつた。

ス糖尿発現例の GC 療法実施前における KG は、早発型（第1編にのべた）14例（急性・慢性肝炎6例、肝硬変8例）において平均0.75（分布範囲1.03~0.40）であつた。14例中正常範囲のものは1例（慢性肝炎）で、9例は糖尿病性範囲にあつた。一方、遅発型（第1編にのべた）の7例（急性・慢性肝炎4例、肝硬変3例）においては平均0.97（分布範囲1.46~0.80）で、健康者の下限に近い数値を示し、全例が KG 0.80以上であつた。しかし、7例中5例の KG は0.94~0.80で、正常と糖尿病の中間域にあり、正常範囲にあつたのは急性および慢性肝炎の各1例のみであつた。

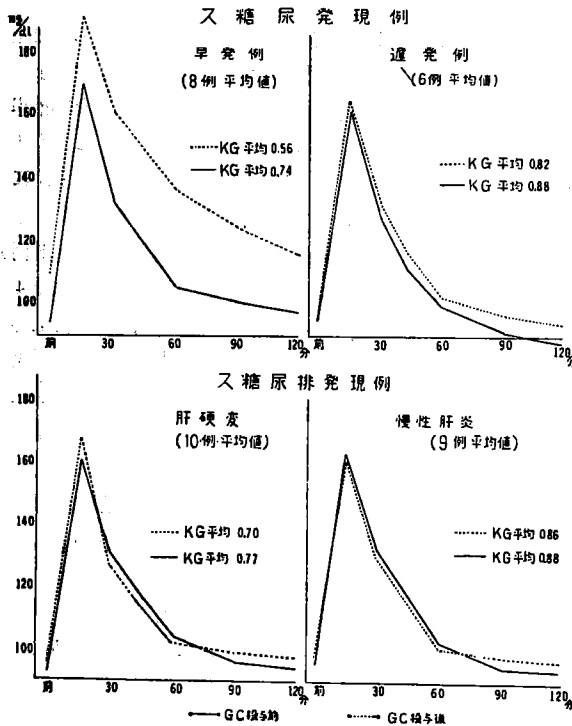
他方、糖尿非発現例29例（急性肝炎4例、慢性肝炎12例、肝硬変13例）の GC 療法実施前における KG（図1 ⊗印）は平均0.97（分布範囲1.48~0.62）で、大多数は正常範囲（10例）ないし中間域（15例）にあつたが、糖尿病性数値を示したのも4例（KG 0.73~0.62）みられ、GC 療法実施前の KG について、ス糖尿発現例と非発現例との間に有意の差が認められなかつた。

1. 2. GC 療法前後における耐糖能の推移：GC 療法の前および GC 療法開始後10~14日に VGTT を実施した症例について、その前後における耐糖能の推移をみると、図2に示すように、ス糖尿の早発型（8例）では GC 投与後における耐糖能の低下が顕著であつたが、遅発型（6例）ではやや低下の傾向にあるも、GC 療法の前において有意の変化を認めなかつた。一方、糖尿非発現例（慢性肝炎9例、肝硬変

10例）においても GC 療法の前後でほとんど差がなかつた。

1. 3. 耐糖能と肝障害との関係：急性・慢性肝炎37例および肝硬変33例（それぞれス糖尿発現例を含む）について KG と生化学的肝機能検査成績ならびに肝生検所見との関係について検討したが、両者の間にとくに密接な相関がみられなかつた。しかし、比較的著明な肝細胞の脂肪変化および核の空胞化がみられた5例（慢性肝炎3例、肝硬変2例）においては、いずれも KG 0.70 以下で、糖尿病性範囲にあつた。

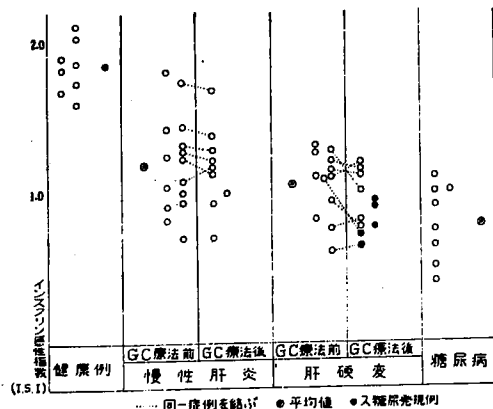
図2 GC療法前後における耐糖曲線の推移
(ブドウ糖静注負荷法)



2. Insulin 負荷試験

2. 1. GC療法前後における Insulin 感性の推移：
葛谷の方法による Insulin 感性試験によりえられた
Insulin 感性指数 (以下 ISI と略す) は、図3 に示

図3 GC療法前後におけるインスリン感性



すように、健康者8例では平均1.84 (分布範囲2.12~1.60)、糖尿病患者8例では平均0.79 (分布範囲1.12~0.40) であった。

GC療法実施前の肝疾患例における ISI は、図3 に示すように、慢性肝炎15例の平均1.19 (分布範囲

1.80~0.69)、肝硬変12例の平均1.04 (分布範囲1.31~0.60) で、健康者に比し明らかに低値を示した。

GC療法開始後10~14日の肝疾患例における ISI は、慢性肝炎9例の平均1.16 (分布範囲1.68~0.70)、肝硬変11例の平均0.91 (分布範囲1.18~0.63) で、GC療法実施前の群とほとんど差がなかった。また、同一症例における GC療法実施前後の ISI についてみても、図3のように、GC投与後軽度低下する例が多いが、上昇する例もあり、一定の傾向はみられなかった。

なお、ス糖尿早発型5例の ISI (GC療法中) は0.93以下で、糖尿非発現例に比し低い傾向にあった。

2. 2. Insulin 感性と肝障害との関係：
慢性肝炎15例および肝硬変12例について、ISI と生化学的肝機能検査成績および肝生検所見との関係について検討したが、とくに有意の相関がなかった。

3. Prednisolone・ブドウ糖負荷試験

3. 1. Prednisolone のブドウ糖負荷試験
に及ぼす影響とス糖尿の発現との関係：ス

表1 Prednisolone の耐糖能に及ぼす影響とステロイド糖尿発現との関係

PGTT	耐糖能	ス糖尿発現例			糖尿非発現例
		早発例	遅発例	計	
	低下	6	0	6	6
	やや低下	1	1	2	1
	不変	5	4	9	12
	計	12	5	17	19

注：耐糖能の低下、やや低下、不変は GTT の成績と対比したもの。

糖尿発現例および非発現例について、GC療法実施前に行なった VGTT と PGTT の成績を対比検討した (表1)。

ス糖尿の早発型では、PGTT において耐糖能がブドウ糖負荷試験 (以下 GTT と略す) 時に比し、明らかに低下したものが12例中6例あったが、遅発型では5例中4例が不変で、明らかな低下例はなかった。しかし、糖尿非発現例においても、耐糖能の明らかに低下したものが19例中6例にみられ、Predni-

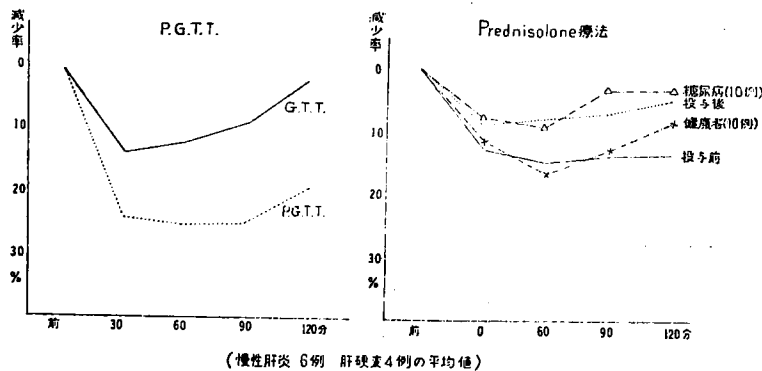
solone の GTT に及ぼす影響の有無とス糖尿の発現との間にはかならずしも密接な関連が認められなかった。

3. 2. Prednisolone・ブドウ糖負荷試験の成績と肝障害との関係：慢性肝炎23例および肝硬変13例について、PGTTの成績と生化学的肝機能検査成績および肝生検所見との関係を検討したが、有意の関連はみられなかった。しかし、比較的著明な肝細胞の脂肪変化および核の空胞化が認められた5例（慢性肝炎3例、肝硬変2例）においては、全例 Prednisolone 負荷により明らかな耐糖能の低下を認めた。

3. 3. ブドウ糖負荷時の血清無機リンの変動に及ぼす Prednisolone の1回投与と長期投与の影響：慢性肝炎6例および肝硬変4例について、Prednisolone を1回投与（PGTT）した場合と長期投与（GC療法）した場合のブドウ糖負荷試験（VGTT）に対する Prednisolone の影響を、そのさいの血清無機リンの変動について検討した。

図4に示すように、PGTT時の血清無機リンの減少

図4 ブドウ糖静注負荷時血清無機リンの変動に及ぼす Prednisolone の影響



率は GTT 時に比し高く、両者の間に有意の差が認められた（健康者10例についてもこれとほぼ同様の成績をえた）。これに反し、同一症例について、GC療法前後における GTT 時の血清無機リンの減少率をみると、図4のように、GC療法実施後は実施前に比し、減少率が低下し、糖尿病例のそれに近似する傾向を認めた。

4. Tolbutamide 負荷試験

4. 1. Tolbutamide 負荷試験の成績とス糖尿発現との関係：ス糖尿発現例と非発現例について、GC療法実施前における TTT の成績を対比検討した。

健康者15例における Tolbutamide 負荷後の血糖減少率（前値に対する）は、全例負荷後20分値20%以

上、30分値30%以上で、120分においてはほぼ前値に回復した。空腹時血糖110~140mg/dlの糖尿病15例においては、全例20分値15%以下、30分値20%以下で、120分においてもなお減少の傾向にあり、血糖再上昇が明らかに遅延した。しかし、潜在性化学的糖尿病および化学的糖尿病（空腹時血糖100mg/dl以下）16例においては、正常の反応を示したものの4例、初期血糖低下が正常で、血糖再上昇の明らかに遅延したものが5例あった。

ス糖尿の早発型8例（慢性肝炎3例、肝硬変5例）においては、4例が上記の糖尿病値を示し、他の4例では初期血糖低下が正常であつたが、血糖再上昇の明らかな遅延がみられた。遅発型4例（慢性肝炎2例、肝硬変2例）では、全例の初期血糖低下が正常であつたが、血糖の再上昇が、慢性肝炎例では軽度、肝硬変例では明らかに遅延した。

ス糖尿非発現例22例（慢性肝炎12例、肝硬変10例）においては、肝硬変の5例が初期血糖低下が正常と糖尿病の中間値を示したほかは、遅発型と同様の成績をえた。

4. 2. Tolbutamide 負荷試験の成績と肝障害との関係：慢性肝炎17例および肝硬変17例について、TTTの成績と生化学的肝機能検査成績ならびに肝生検所見との関係について検討したが、両者の間にとくに密接な関連はなかった。

5. 総合アミノ酸負荷試験

5. 1. 総合アミノ酸負荷時の血糖、血中および尿中焦性ブドウ酸ならびにアミノ窒素の変動に及ぼす糖質コルチコイドの影響：表2および表3は諸検査群における総合アミノ酸負荷後の血糖、血中および尿中焦性ブドウ酸ならびにアミノNの変動をそれぞれ負荷前値に対する増加率ないし増加度で示す。これらの増加率ないし増加度は、健康群、GC非投与肝疾患群（GC療法を実施しなかつた、またはGC療法実施前の症例）、GC投与・糖尿非発現群（GC療法を実施し、その期間中に糖尿の発現をみなかつた症例）、ス糖尿発現群（GC療法を実施し、その期間中に糖尿の発現した症例）、糖尿病群の順にほぼ段階的に高くなる傾向がみられた。

表 2 総合アミノ酸静注負荷試験(1) (平均値単位%)

対象	例数	血糖増加率		尿中焦性ブドウ酸増加率		血中アミノN増加率		尿中アミノN増加率			
		1時間値	2時間値	1時間値	2時間値	1時間値	2時間値	1時間値	2時間値		
健康例	9	11.0	2.2	14.0	13.1	3.8	0.3	10.5	12.4		
肝疾患例	GC非投与例	23	12.1	6.2	31.3	21.0	6.3	-1.5	27.4	14.1	
	GC投与例	糖尿非発現例	24	15.9	9.8	35.7	29.0	9.9	0.7	29.9	20.1
		糖尿発現例	4	27.1	12.7	35.6	32.3	11.7	1.7	28.3	35.9
		遅発例	4	26.8	12.9	48.5	33.2	16.0	9.0	36.0	32.2
	計	8	26.9	12.8	42.1	32.7	13.9	5.4	32.1	34.0	
糖尿病例	8	15.5	19.6	52.8	48.0	12.7	6.4	29.4	36.1		

表 3 総合アミノ酸静注負荷試験(2)

(平均値 単位%)

対象	例数	血糖増加度	血中焦性ブドウ酸増加度	血中アミノN増加度	
健康例	6	4.90	5.60	0.54	
肝疾患例	GC非投与例	10	4.28	8.72	0.32
	GC投与例	12	7.46	18.79	2.83
	糖尿発現例	2	15.30	15.00	6.08

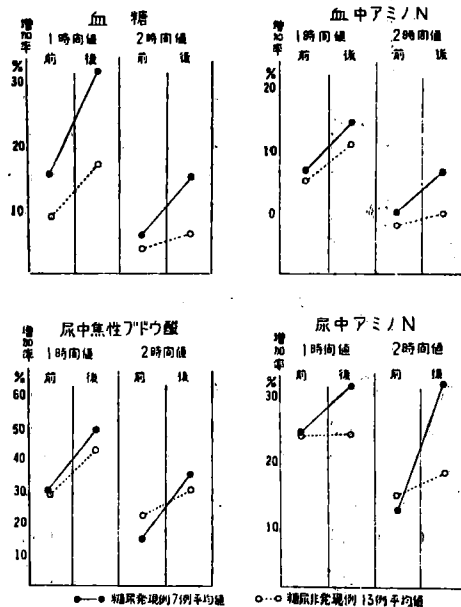
GC 非投与の肝疾患群においては、血糖および血中アミノNの増加率ないし増加度は健康群と有意の差がなかったが、血中・尿中焦性ブドウ酸および尿中アミノNの増加率ないし増加度は健康群に比しかなり高率であった。

これに対し、GC 投与群では、糖尿非発現群において、血糖、血中・尿中焦性ブドウ酸およびアミノNとも、GC 非投与群に比し高い増加率を示した。ス糖尿発現群においては前者よりさらに高く、糖尿病群に近い増加率を示すものが多い傾向にあった。しかし、ス糖尿の早発型と遅発型の間にはとくに有意の差がなかった。

5. 2. 同一症例における GC 療法前後における総合アミノ酸負荷試験：GC 療法を実施した肝疾患例のうち、ス糖尿発現例 6 例（早発型 4 例，遅発型 2 例）と糖尿非発現例 13 例について、それぞれ GC 療法の実施前後における ATT の成績を対比すると図 5 に示す成績がえられた。総合アミノ酸負荷時の血糖、尿中焦性ブドウ酸、血中・尿中アミノNの増加率は、両群とも GC 療法実施前に比し GC 療法実施後におけるものが高値を示したが、その上昇度はス

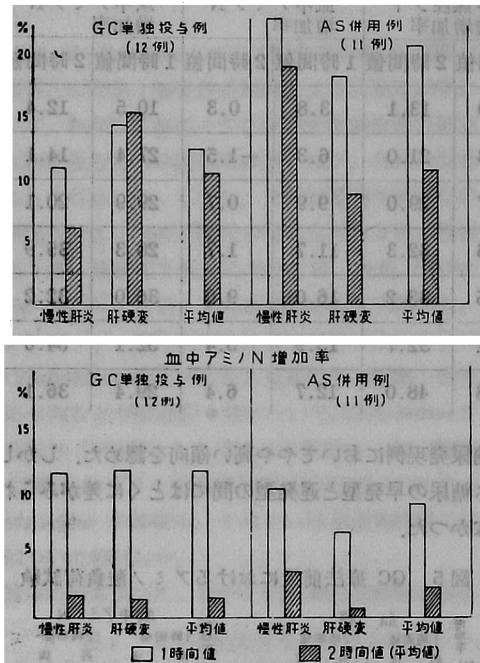
糖尿発現例においてやや高い傾向を認めた。しかし、ス糖尿の早発型と遅発型の間にはとくに差がみられなかった。

図 5 GC 療法前後におけるアミノ酸負荷試験



5. 3. 糖質コルチコイドと蛋白同化ステロイド併用療法例における総合アミノ酸負荷試験：第 1 編に述べた GC と蛋白同化ステロイド（以下 AS と略す）の併用療法を行なった肝疾患 11 例について、その療法実施中の ATT における血糖および血中アミノNの変動をみると、図 6 のように、血中アミノNの増加率は GC 単独療法 12 例（実施中）に比し有意の差がなかったが、血糖増加率は AS 併用例に高い傾向を認めた。

図6 GC単独療法例とGCおよびAS併用療法例の総合アミノ酸負荷試験



5. 4. 総合アミノ酸負荷試験の成績と肝障害との関係: 総合アミノ酸負荷時の血糖, 血中・尿中焦性ブドウ酸およびアミノNの変動と各種生化学的肝機能検査成績および肝生検所見との間にはとくに密接な関連がみられなかつた。

IV 総括ならびに考按

肝疾患とくに肝硬変症における耐糖能の低下については多くの報告がある^{1)~7), 10)~20)}. 小坂ら¹⁰⁾は肝硬変61例のGTT(ブドウ糖100g経口法)について, 糖尿病と判定されたもの26例, 疑糖尿病と判定されたもの23例で, 非糖尿病は12例であつたと報告している. Creutzfeldt⁷⁾は, 肝硬変症において, Conardの方法によるKGが健康者の場合より著しく低く, 19例中8例(42.1%)は典型的な糖尿病性数値を示したことより, KGから判断すると肝硬変症は前糖尿病ないし不顕性糖尿病状態とさえみなしうると述べている。

著者の肝疾患例における検討でも, 肝硬変22例中10例(45.5%), 急性・慢性肝炎27例中6例(22.2%)が糖尿病性のKGを示し, Creutzfeldtとほぼ同様の成績をえた。第1編に述べたように肝疾患ではス糖尿の発現頻度が他疾患に比し高率であるが, その理由として肝疾患におけるこのような耐糖能の低

下があげられよう。

しかしながら, GC療法を実施した肝疾患例について, ス糖尿の早発型および遅発型と非発現例のGC療法実施前におけるKGを対比してみた結果, 早発型には遅発型および非発現例に比しKGの低値を示すものが明らかに多い(14例中9例が糖尿病性KG)が, 非発現例においても糖尿病性KGを示すものもあり(29例中4例), また遅発型と同様, 正常と糖尿病の中間値を示すものが多く存在し, KGとス糖尿の発現との間には必ずしも有意の相関を認めなかつた。

等しく糖尿病性のKGを示しながら, GCによってス糖尿の発現するものと, 発現しないものが存在することは, 肝疾患においてKGにより判断される耐糖能の低下が, 単一の因子によるものでないことを示唆するものと考えられる. Creutzfeldt⁷⁾も, KGによつてみた肝硬変症における耐糖能の低下については, 島性因子のほか, 肝のブドウ糖摂取の低下や血糖調節の恒常性維持機構の障害などの肝性因子の関与も考慮されるので, 肝硬変症における耐糖能低下母状態の本質を解明することは困難であると述べている。

つぎに, GC投与後耐糖能が低下することは周知の現象である^{27)~30)}. しかし, 著者のGC療法の実施前後におけるVGTTについての検討では, ス糖尿の早発型においてはGC投与後(GC療法開始10~14日後)耐糖能の明らかな低下がみられたが, 遅発型および非発現例においては, 耐糖能の軽度低下あるいは亢進するものもあつたが, 大多数はほとんど不変で, GC療法の前後において有意の差がみられなかつた。これは, 第1編で述べた, ス糖尿発現後早発型(19例)ではGTT(坂口法)によつて糖尿病と判定されたものが15例あつたが, 遅発型(14例)には糖尿病の判定例がなかつたことも一致する成績である. Bastenie³¹⁾らは糖代謝障害のない症例のCortisone療法の前後におけるVGTTについて糖代謝の変動を検討し, 耐糖能はCortisone投与1週後では投与前に比し低下するが, 以後しだいに改善され, 3週後には亢進することを報告している。また, 涌井³²⁾らは動物実験で, Prednisolone投与3週後においては血中Insulin様活性が投与前に比し高いことを報告している。これによると, ス糖尿の遅発型および非発現例においては糖尿病素質ないし島性因子にもとづく糖代謝異常が軽微であつたため, 上記報告例にみられるような反応を示し, 早発例では

のような要因が強度であつたため、上述の反応を示すにいたらず、耐糖能の低下をきたしたものと解される。

つぎに、肝疾患とくに肝硬変症では *Insulin* 感性の低下があることは多くの報告より明らかである^{7)~11)}。Creutzfeldt⁷⁾ は肝硬変症において *Insulin* 注射後の初期血糖低下が健康者に比し有意の減弱がみられると述べている。著者の検査成績においても、慢性肝炎および肝硬変症とくに後者における *ISI* は健康者に比し明らかに低値を示した。このような *Insulin* 感性の低下は肝疾患における耐糖能の低下と密接に関連し、このことが肝疾患時におけるス糖尿病の発現に直接・間接に関与することが推定される。

ところで、*GC* が *Insulin* と拮抗作用を有するので、ために *GC* 投与により *Insulin* 感性が強く影響されることが考えられる。しかし、著者の検討では、*GC* 療法の実施前後における *ISI* に有意の差がなかった。したがつて、*Insulin* 感性の低下がス糖尿病の成因に直接的な関連があるとは断定しがたい。

つぎに、*Cortisone*・ブドウ糖負荷試験では Conn³⁰⁾ も述べているごとく、生体のある場合の代謝相の糖同化能の異常を知る検査法である。したがつて、*GC* に対してのみ糖同化能異常を示す特異的な代謝相を有するものでは、ス糖尿病が発現しやすいことが推定される。そこで、*GC* 療法実施前に *PGTT* を行なつた症例について *Prednisolone* の *GTT* に及ぼす影響（耐糖能の低下、不変、亢進）とス糖尿病の発現との関係を検討したが、ス糖尿病発現例と非発現例との間に一定の傾向はみられなかつた。これは、葛谷¹⁵⁾³⁴⁾ も述べているように、糖尿病においても *CGTT* ないし *PGTT* により血糖曲線の悪化をみないものもあり、*CGTT* の異常には島性因子のほか種々の因子の関与が考慮されるので、*PGTT* 異常がス糖尿病の成因につながる異常代謝相のみを表示しているとは限らないことから推察されるところである。

著者はこれに関連して、ブドウ糖負荷 (*VGTT*) 時の血清無機磷の変動に及ぼす *Prednisolone* の一回投与 (*PGTT*) と長期投与 (*GC* 療法) の影響を検討した結果、ブドウ糖負荷時の血清無機磷の減少率は、*PGTT* 時には *GTT* 時に比し有意に高いが、これに反し *GC* 長期投与後には投与前に比し減少率が低下し、糖尿病例のそれと近似することを認めた。

Prednisolone の糖代謝に対する影響についても、その負荷法の違いによりこのような差異がみられる

ことから、上述の *PGTT* の成績とス糖尿病の発現が必ずしも相関しないことがうかがわれる。

肝疾患患者では、健康者に比し *KG* が有意に低値を示すが、これとス糖尿病の発現とは必ずしも相関がないことから、肝疾患における *KG* の異常は単一の因子によるものでないことはさきに述べた。ところで、Kaplan¹²⁾ や Creutzfeldt⁷⁾ は肝硬変患者において、耐糖能や *Insulin* 感性が有意に低下するが、*TTT* では正常に反応するものが多いことを指摘し、*TTT* によつて肝性糖代謝障害を島性代謝障害から鑑別しうる可能性を示唆している。そこで、ス糖尿病発現例と非発現例の *GC* 療法実施前の *TTT* の成績を対比検討した。その結果、ス糖尿病の早発型において *TTT* を実施した 8 例中 4 例に糖尿病性の反応を認めたが、遅発型 (4 例) および非発現例 (22 例) の大多数において初期血糖低下が正常範囲内であつた。上述の Kaplan や Creutzfeldt の報告にしたがうと、本試験に異常を示した早発型 4 例におけるス糖尿病の発現には島性因子が、正常の反応を示した残りの早発型および遅発型においては、肝性因子とその他の島外性因子が関与することが想定される。

つぎに *GC* が糖新生あるいは糖原新生作用を有し、その素材に蛋白中間代謝物質が利用されることについては多くの研究がなされ、ほぼ見解の一致をみている³⁾、^{35)~38)}。ス糖尿病の発生に関するいくつかの機序のうち、*GC* による糖新生の亢進が重要な因子としてあげられている。

ところで、総合アミノ酸静注負荷時における血糖、血中および尿中焦性ブドウ酸ならびにアミノ N の変動からみた糖新生に及ぼす *GC* の影響について検討した著者の成績でも、*GC* 投与後には投与前に比し明らかな糖新生の亢進が認められた。そのさいのス糖尿病発現例における糖新生の亢進傾向は早発型および遅発型とも非発現例に比しさらに明らかで、糖尿病例に近似の傾向がみられた。

この場合、糖新生亢進の程度について早発型と遅発型の間に有意の差がみられなかつたが、上述のごとく、早発型においては糖尿病性代謝異常を有するものが多いので、その糖新生の亢進には糖尿病性因子の関与も考慮されねばならない。しかし、糖尿病性素質の軽微な遅発型においても、早発型と同様の明らかな糖新生の亢進を示したことは、本例におけるス糖尿病の発現に対しては、*GC* による糖新生の亢進が重要な要因となることが考察される。

なお、*GC* 療法に *AS* を併用した例においては、

総合アミノ酸負荷時の血糖増加率が、GC 単独療法例に比しかなり高い傾向を認めた。この機序については明らかでないが、これについては第1編に述べたス糖尿の発現頻度がGC 単独療法例に比しGC とAS 併用療法例に高いことと関連があるものと考えられる。

つぎに、糖尿病や肝疾患における各種糖代謝の異常と生化学的肝機能検査成績および肝生検所見により判断される肝障害の程度とはとくに有意の相関がないことについては多くの報告があるが⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽³⁰⁾⁻⁴³⁾、上述したVGTT, ITT, PGTT, TTT およびATTの成績についても両者の間に有意の相関が認められなかった。このことは、第1編に述べた、肝疾患患者におけるス糖尿の発現とその臨床像が肝障害の程度とは必ずしも密接な関連がないことをさらに裏付ける結果と考えられる。

Ⅴ 結 論

糖質コルチコイド療法を実施した急性・慢性肝炎および肝硬変患者を対象として、同療法の実施前後にブドウ糖(静注法)、Insulin, Prednisolone・ブドウ糖, Tolbutamide および総合アミノ酸の各負荷試験を施行し、そのさいの糖代謝の動態からステロイド糖尿の成因について検討を試み、次の結果がえられた。

1. ステロイド糖尿の早発型には糖質コルチコイド療法実施前におけるブドウ糖同化係数が糖尿病性数値を示すものが多く(14例中9例)、遅発型には正常と糖尿病の境界値を示すものが多い(7例中5例)傾向が認められるが、糖尿非発現例においても異常値を示すものが多く(29例中19例)、ブドウ糖同化係数とステロイド糖尿の発現との間には必ずしも密接な相関が認められない。

2. 早発型には糖質コルチコイド投与後ブドウ糖同化係数の明らかに低下するものが多いが、遅発型

および糖尿非発現例では糖質コルチコイド投与前後において有意の変動がみられない。

3. Insulin 感性は糖質コルチコイド投与後やや低下する傾向があるが、投与前に比し有意の差がない。ステロイド糖尿発現例の糖質コルチコイド投与後における Insulin 感性は糖尿非発現例に比しやや低い傾向がある。

4. Prednisolone の静注法耐糖試験に及ぼす影響とステロイド糖尿の発現との間には必ずしも密接な相関がない。

5. 早発型には Tolbutamide 負荷試験において糖尿病性の反応を示すものがあるが、遅発型および糖尿非発現例には糖尿病性の反応を示すものはみられない。

6. 総合アミノ酸負荷時における血糖、血中および尿中焦性ブドウ酸ならびにアミノ窒素の増加率はGC 投与後上昇する。このさい、ステロイド糖尿発現例では、早発型および遅発型とも糖尿非発現例に比し、その上昇度が高く、糖尿病例の総合アミノ酸負荷時に近似の増加率を示す。

7. 糖質コルチコイドと蛋白同化ステロイド併用療法例においては、総合アミノ酸負荷時の血糖増加率が糖質コルチコイド単独療法例に比し高い傾向がある。

8. ブドウ糖, Insulin, Prednisolone, ブドウ糖, Tolbutamide および総合アミノ酸の各負荷試験の成績と生化学的肝機能検査成績ならびに肝生検所見との間には必ずしも有意の相関がない。

(本論文の要旨は第6回日本糖尿病学会総会シンポジウムにおいて発表した)

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長島秀夫助教授ならびに山吹隆寛講師に深謝する。

文

- 1) Moyer, J. & Womack, C.: Arch. Intern. Med., 4:75, 1938.
- 2) Soskin, S.: J. Clin. Endocrinol., 4:75, 1944.
- 3) Soskin, S. & Levine, R.: Carbohydrate Metabolism, The University of Chicago Press, Chicago, 1952.
- 4) Rankin, T. J. et al.: Gastroenterology, 25:548, 1953.

献

- 5) Köhler, R.: Z. ges. inn. Med., 12:458; 1957.
- 6) Creutzfeldt, W.: Acta Hepat-splenol., 6:156, 1959.
- 7) Creutzfeldt, W. et al.: Dtsch. med., Wschr., 87:2189, 1962.
- 8) Boller, R. & Überraek, K.: Klin. Wschr., 11:671, 1932.

- 9) Brühl, W.: *Z. Klin.*, 135:1, 1939.
- 10) Waife, S. O. et al.: *Gastroenterology*, 17: 236, 1951.
- 11) Danowski, T. S. et al.: *Yale J. Biol. Med.*, 29:361, 1957.
- 12) Kaplan, N. M.: *Arch. intern. Med.*, 107: 212, 1961.
- 13) 前沢秀憲ほか：内分泌と代謝，3：197，1962.
- 14) 山形敏一ほか：肝臓，4：10，1962.
- 15) 葛谷覚元：糖尿病，6：35，1963.
- 16) 山形敏一ほか：糖尿病，6：12，1963.
- 17) 楠本亨ほか：糖尿病，7：56，1964.
- 18) 高野俊男ほか：糖尿病，7：56，1964.
- 19) 小坂淳夫ほか：糖尿病，7：137，1964.
- 20) 山吹隆寛：糖尿病，7：101，1964.
- 21) Conard, V. et al.: *Arch intern. pharmacodyn.*, 93:277, 1953; *Metabolism*, 11:482, 1962.
- 22) 葛谷信貞ほか：内分泌のつどい，2：325，1952.
- 23) Unger R. H. & Madison L. L.: *Diabetes*, 7: 455, 1958.
- 24) 清水泰二：医学と生物学，17：102，1950.
- 25) Frame et al.: *J. Biol. chem.*, 149: 225, 1943.
- 26) Fiske, C. H. & Subbarow, Y.: *J. Biol. chem.*, 66: 375, 1925.
- 27) Boutwell, F. K. & Chang, R.: *Arch. Biochem. & Biophysics*, 50:461, 1954.
- 28) 中山光重・大森安恵：臨床と研究，40：513，1963.
- 29) 和田正久・王子亘由：総合臨床，12：769，1963.
- 30) Bookmann, J. J. et al.: *Diabetes*, 2:100, 1953.
- 31) Bastenie, P. A. et al.: *Diabetes*, 3:205, 1954.
- 32) 涌井昭ほか：内分泌と代謝，3：176，1962.
- 33) Conn, J. W. & Fajans, S. S.: *Diabetes*, 3:296, 1954.
- 34) 葛谷覚元ほか：内分泌と代謝，3：192，1962.
- 35) Koep, G. F. et al.: *Am. J. physiol.*, 135: 175, 1941.
- 36) Chiu, C. Y. et al.: *Biochem. J.*, 46:114, 1950.
- 37) Welt, I. D. et al.: *J. Biol. chem.*, 197:57, 1952.
- 38) 王子亘由：日内分泌誌，36：1945，1960.
- 39) 小坂淳夫ほか：日本臨床，19：581，1961.
- 40) 山吹隆寛ほか：肝臓，5：95，1963.
- 41) 武内重五郎ほか：肝臓，5：89，1963.
- 42) 増田正典ほか：肝臓，5：93，1963.
- 43) 古川一彦ほか：肝臓，5：94，1963.

Studies on Steroid Diabetes

Part II Studies on Glucose Metabolism in Steroid Diabetes

By

Kenichi Kimura

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

A comparative study was undertaken to examine the relationship between the cases with steroid diabetes developed after treating with glucocorticoids and the cases not developed after the same treatment, by means of various loading tests including glucose, insulin, prednisolone-glucose, tolbutamide and compound multiple amino acids performed before and after the treatment. The cases studied included of acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis. The results obtained are as follows.

1) Nine out of 14 case with the early developed type of steroid diabetes showed glucose assimilation index (KG) of diabetes mellitus before the treatment with glucocorticoids. Five

out of 7 cases with the lately developed type showed KG indicated borderline value between normal healthy person and diabetes mellitus. On the other hand, abnormal KG was also seen in 19 out of 29 cases not developed steroid diabetes. From these results it was found that there was no significant correlation between KG and development of steroid diabetes.

2) KG after glucocorticoid administration decreased in many of cases with the early developed type of steroid diabetes. On the other hand, KG in cases with the lately developed and not developed showed no significant change between before and after glucocorticoid administration.

3) Insulin sensitivity tended to decrease after glucocorticoid administration, but it was no significant difference as compared with that before glucocorticoid administration. Insulin sensitivity after glucocorticoid administration in cases with steroid diabetes developed tended to decrease as compared with that in cases not developed.

4) There was not always close relation between the influence of prednisolone on intravenous glucose tolerance test and the appearance of steroid diabetes.

5) Some of cases with the early developed type showed diabetic response in tolbutamide tolerance test, but no diabetic response was found in cases with the lately developed and not developed type.

6) The rate of increase in blood sugar, pyruvic acid and amino-N in blood and urine after giving glucocorticoid. Its rate was found to be higher in cases with steroid diabetes developed either early or lately as compared with cases not developed, showing the similar rate to that after administration of the compound multiple amino acid in diabetes mellitus.

7) The rate of increase in blood sugar after administration of the compound multiple amino acids tended to be higher in cases treated with the combination of glucocorticoid and anabolic steroid as compared with cases treated with glucocorticoid alone.

8) There was no significant correlation between the results of various loading tests including glucose, insulin, prednisolone-glucose, tolbutamide and compound multiple amino acids and the findings of biochemical liver function tests and liver biopsy.
