

閉塞性黄疸例における耐糖能とインシュリン反応

横浜市立大学第2外科

小林 衛 嶋田 紘 新明紘一郎
池田 義雄 米沢 健 土屋 周二

GLUCOSE TOLERANCE AND INSULIN RESPONSES IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Mamoru KOBAYASHI, Hiroshi SHIMADA, Kooichiro SHINMYO,
Yoshio IKEDA, Takeshi YONEZAWA and Shuuji TSUCHIYA
Second Department of Surgery, Yokohama City University School of Medicine

閉塞性黄疸25例(対照10例)に経口的 GTT (50g) をおこなった。黄疸例の耐糖能は低下し、糖尿病型を示すものは60%に達し、insulinogenic index, 120分 Δ IRI/ Δ BS は対照例の1/2以下であった。黄疸の原因疾患の種類、血清ビリルビン値、血清K値、年齢の各因子と耐糖能低下、インシュリン反応低下とを関連づけることはできなかった。黄疸例、対照例ともに、GTT 時血中セロトニン、アドレナリン、ノルアドレナリン値は正常範囲以上の変動を示すものがあつたが、とくに黄疸例のセロトニン変動にこの傾向が強かつた。胆管閉塞解除後3週間では、耐糖能およびインシュリン反応の改善はみられなかつた。

語用引索 閉塞性黄疸, 耐糖能, インシュリン反応, セロトニン, カテコールアミン

1. 結 論

肝は生体全体の代謝の中心的役割を果しており、糖代謝は肝に強く依存しているといつてよい。したがつて肝炎や肝硬変など肝障害時に糖代謝が障害されることは当然予測される。実際、肝炎や肝硬変における耐糖能を調べた報告は多い¹⁾⁻¹¹⁾。しかし閉塞性黄疸における耐糖能を検討した研究は少ない¹²⁾¹³⁾。そこでわれわれは閉塞性黄疸例のブドウ糖負荷試験(以下 GTT)による耐糖能、インシュリン反応を検討した。また GTT 時に消化管アミン、カテコールアミンが変化するといわれており¹³⁾、一部の症例には上記アミン類を測定し、若干の知見をえたので報告する。

2. 対象と方法

血清ビリルビン値 3~41.5mg/dl 以上の閉塞性黄疸25例(膵頭部癌11例、胆管癌6例、胆石症8例)を対象として、GTT (50g) をおこない、120分まで末梢静脈より採血し、autoanalyzer 法により血糖、二抗体法により immunoreactive insulin (以下 IRI) を測定した。セロ

トニンは contractor 法、アドレナリン、ノルアドレナリンは trihydroindole 法により測定した。なお肝障害のない良性消化管疾患10例を対照として同様に GTT をおこない、比較した。

3. 成 績

1) 血糖曲線

閉塞性黄疸25例の血糖曲線を日本糖尿病学会勧告値に基づいて分類すると、表1のように正常型1例、境界型9例、糖尿病型15例(60%)である、対照例は正常型2例、境界型8例であり、黄疸例の耐糖能低下が有意に認められた。

表1 閉塞性黄疸例の耐糖能

| | 正常型 | 境界型 | 糖尿病型 |
|-----------------|-----|-----|---------------|
| 閉塞性黄疸 (25例) | 1例 | 9例 | 15例 (60%)* |
| 対 照 (10例) | 2 | 8 | * |

*印, p<0.05

表2 疾患別耐糖能

| | 正常型 | 境界型 | 糖尿病型 |
|------|-----|-----|------|
| 膵頭部癌 | | 3例 | 8例 |
| 胆管癌 | | 3 | 3 |
| 胆石症 | 1 | 3 | 4 |

疾患別に耐糖能をみると、表2のように膵頭部癌11例8例、胆管癌6例中3例、胆石症8例中4例がそれぞれ糖尿病型であり、膵頭部癌の耐糖能が低下しているようにみえるが、統計学的には有意差はなかった。

次に耐糖能に影響をおよぼしていると考えられる黄疸の程度すなわち血清ビリルビン値、血清K値、年齢の各因子について検討してみた。

表3のように、血清ビリルビン15mg/dl未満10例中5例、15以上30mg/dl未満11例中8例、30mg/dl以上4例中2例が糖尿病型であり、ビリルビン値と耐糖能との間には関連はみられなかった。

表3 血清ビリルビン値と耐糖能

| | 正常型 | 境界型 | 糖尿病型 |
|-------------|-----|-----|------|
| <15 (mg/dl) | 1例 | 4例 | 5例 |
| 15 ≤ <30 | | 3 | 8 |
| 30 ≤ | | 2 | 2 |

表4 血清K値と耐糖能

| | 正常型 | 境界型 | 糖尿病型 |
|--------------|-----|-----|------|
| ~3.5 (mEq/l) | | 2例 | 4例 |
| 3.6~4.1 | 1 | 5 | 5 |
| 4.2~ | | 2 | 6 |

血清K値は表4のように、3.5mEq/l以下6例中4例、3.6~4.1mEq/l 11例中5例、4.2mEq/l以上8例中6例が糖尿病型であり、血清K値と耐糖能との間には関連はみられなかった。

年齢別にみると、表5のように49歳以下5例中1例、50~59歳6例中4例、60~69歳8例中6例、70歳以上6例中4例が糖尿病型であり、49歳以下の例の耐糖能が良好のようにみえるが、統計学的には有意差はなく、年齢と耐糖能との間には関連はなかった。

2) インシュリン反応

インシュリン反応をみる一法として、30分ΔIRI/ΔBS (insulinogenic index 以下 I.I) と120分ΔIRI/ΔBS (以

表5 年齢と耐糖能

| | 正常型 | 境界型 | 糖尿病型 |
|-------|-----|-----|------|
| ~49歳 | 1例 | 3例 | 1例 |
| 50~59 | | 2 | 4 |
| 60~69 | | 2 | 6 |
| 70~ | | 2 | 4 |

下 I/G) をとった。

閉塞性黄疸25例の I.I の平均値は表6のように、 0.197 ± 0.056 であり、対照10例の平均値 0.502 ± 0.062 と比べて有意に低かった。

また黄疸25例の I/G の平均値は 0.293 ± 0.074 であり、対照10例の平均値 0.824 ± 0.132 に比べて有意に低かった。

疾患別にみると表7のように、膵頭部癌11例の I.I の平均値は 0.227 ± 0.077 、I/G の平均値は 0.265 ± 0.128 、胆管癌6例は 0.043 ± 0.111 、 0.214 ± 0.079 、胆石症8例は 0.271 ± 0.099 、 0.390 ± 0.132 であり、胆管癌の I.I がやや低いようであるが、統計学的には有意差はなかった。

表6 閉塞性黄疸例のインシュリン反応

| | insulinogenic index (M±SE) | 120分 ΔIRI/ΔBS (M±SE) |
|-------------|----------------------------|----------------------|
| 閉塞性黄疸 (25例) | $0.197 \pm 0.056^*$ | $0.293 \pm 0.074^*$ |
| 対照 (10例) | $0.502 \pm 0.062^*$ | $0.824 \pm 0.132^*$ |

* p < 0.01 * p < 0.01

表7 疾患別インシュリン反応

| | insulinogenic index (M±SE) | 120分 ΔIRI/ΔBS (M±SE) |
|------------|----------------------------|----------------------|
| 膵頭部癌 (11例) | 0.227 ± 0.077 | 0.265 ± 0.128 |
| 胆管癌 (6例) | 0.043 ± 0.111 | 0.214 ± 0.079 |
| 胆石症 (8例) | 0.271 ± 0.099 | 0.390 ± 0.132 |

血清ビリルビン値からみると、表8のように15mg/dl未満の10例の I.I 平均値は 0.223 ± 0.085 、I/G の平均値は 0.341 ± 0.111 、15以上30mg/dl未満11例は 0.166 ± 0.098 、 0.232 ± 0.131 、30mg/dl以上4例は 0.215 ± 0.072 、 0.339 ± 0.073 であり、3群に統計学的有意差はなかった。

表8 血清ビリルビン値とインシュリン反応

| | insulinogenic index (M±SE) | 120分 ΔIRI/ΔBS (M±SE) |
|--------------------|----------------------------|----------------------|
| < 15 (mg/dl) (10例) | 0.223±0.085 | 0.341±0.111 |
| 15 ≤ < 30 (11例) | 0.166±0.098 | 0.232±0.131 |
| 30 ≤ (4例) | 0.215±0.072 | 0.339±0.073 |

表9 血清K値とインシュリン反応

| | insulinogenic index (M±SE) | 120分 ΔIRI/ΔBS (M±SE) |
|-------------------|----------------------------|----------------------|
| ~3.5 (mEq/l) (6例) | 0.042±0.111 | 0.187±0.085 |
| 3.6~4.1 (11例) | 0.274±0.094 | 0.295±0.107 |
| 4.2~ (8例) | 0.207±0.061 | 0.367±0.163 |

表10 年齢とインシュリン反応

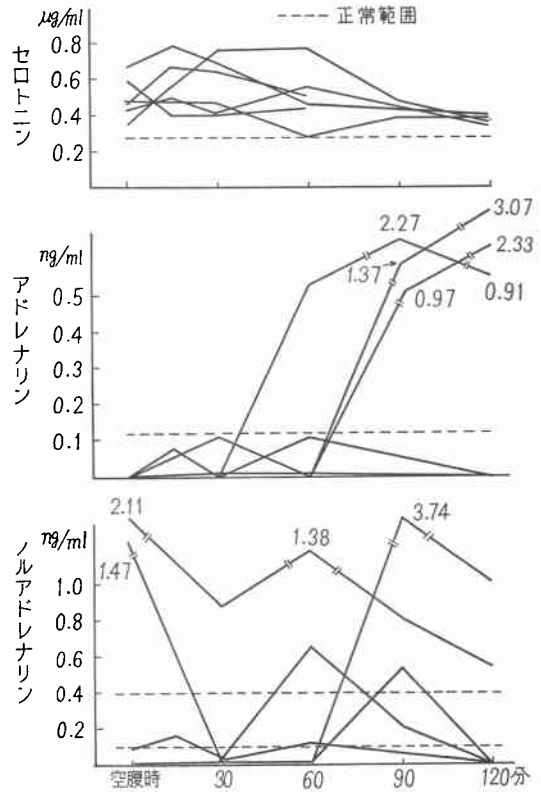
| | insulinogenic index (M±SE) | 120分 ΔIRI/ΔBS (M±SE) |
|-------|----------------------------|----------------------|
| ~49 | 0.371±0.146 | 0.755±0.258 |
| 50~59 | -0.008±0.096 | 0.142±0.048 |
| 60~69 | 0.170±0.096 | 0.093±0.027 |
| 70~ | 0.293±0.040 | 0.337±0.047 |

血清K値からみると、表9のように3.5mEq/l以下6例のI.Iの平均値は0.042±0.111、I/Gの平均値は0.187±0.085、3.6~4.1mEq/l 11例は0.274±0.094、0.295±0.107、4.2mEq/l以上8例は0.207±0.061、0.367±0.163であり、血清K値3.5mEq/l以下のI.Iが低いようであるが、統計学的には有意差はなかった。

年齢別にみると表10のように、49歳以下5例のIIの平均値は0.371±0.146、I/Gの平均値は0.755±0.258、50~59歳6例は-0.008±0.096、0.142±0.048、60~69歳8例は0.170±0.096、0.093±0.027、70歳以上6例は0.293±0.040、0.337±0.047であり、49歳以下のインシュリン反応は高いようであるが、4群に統計学的有意差はなかった。

3) GTT時のセロトニン、カテコールアミンの変動
閉塞性黄疸6例と対照4例に血中セロトニンを測定した。図1のように、黄疸例ではすべての症例が空腹時の値から正常範囲以上の高値を示し、糖負荷後も高値で変動した。対照例は図2のように、半数の症例が正常範囲

図1 閉塞性黄疸例
セロトニン、カテコールアミンの変動



外の変動を示したにすぎなかった。

アドレナリン、ノルアドレナリンは閉塞性黄疸5例、対照4例に測定した。カテコールアミンは黄疸例も対照例も過半数の症例が正常範囲外に逸脱して増減した。なお著しい高値を示す例もあったが、黄疸例に特有のパターンをみいだすことはできなかった。

4) 胆管閉塞解除後の耐糖能、インシュリン反応の変化

25例中11例に胆管閉塞解除後3週前後で、同様のGTTを施行し、解除前と比較した。

血糖曲線の分類は表11のように、解除前11例中7例が糖尿病型を示したが、解除後は3例に減少した。しかし、これは統計学的有意差とはいえなかった。

I.Iの平均値は、解除前0.274±0.078と解除後0.288±0.091で変化はなく、I/Gも0.464±0.145と0.454±0.152で変化は認められなかった。

4. 考 察

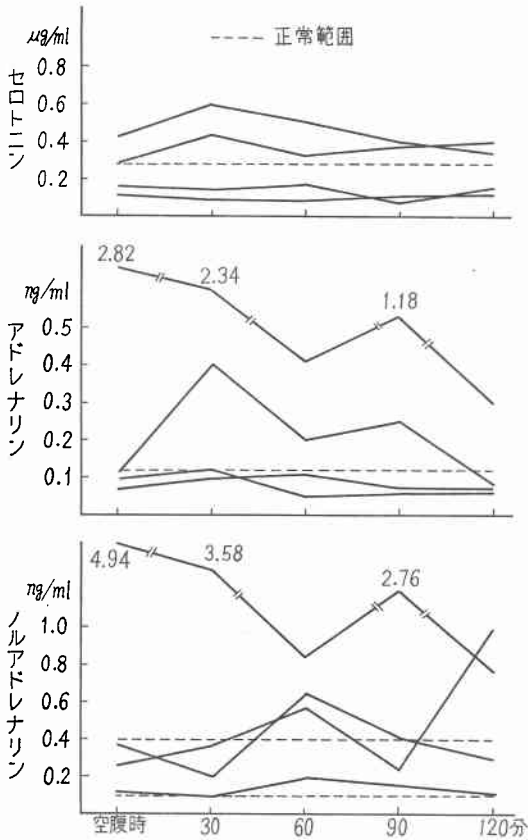
肝臓は生体の糖代謝上重要な役割を果している関係

表11 胆管閉塞解除前後の耐糖能とインシュリン反応 (11例)

| | 正常型 | 境界型 | 糖尿病型 | insulinogenic index (M±SE) | 120分 ΔIRI/ΔBS (M±SE) |
|----------|-----|-----|------|----------------------------|----------------------|
| 解除前 | 1例 | 3例 | 7例 | 0.274±0.078 | 0.464±0.145 |
| 解除後 (3週) | 1 | 7 | 3 | 0.288±0.091 | 0.454±0.152 |

図2 対照例

セロトニン, カテコールアミンの変動



上, 肝障害時には糖代謝に異常をきたすことはよく知られている。事実, 肝炎や肝硬変の肝障害例の耐糖能低下は多く報告されている^{1)~11)}。すなわち急性肝炎, 慢性肝炎では30~70%に, 肝硬変では70~90%に GTT による耐糖能低下が認められている^{2)~8)11)}。しかし外科方面で取扱う閉塞性黄疸における糖代謝の研究は少ない¹²⁾¹³⁾。Soler ら¹³⁾は 50g GTT で閉塞性黄疸例の56%に血糖異常をみている。われわれの25例でも60%と, ほぼ同率の

耐糖能低下を示した。

一方, GTT 時のインシュリン反応をみる方法として, Seltzer ら¹⁵⁾は120分間に増量した血糖に対する増量 IRI の比を insulinogenic index として表わしたが, 最近では30分の ΔIRI/ΔBS が糖尿病と非糖尿病の鑑別に有用であり, これを insulinogenic index と表現することが多い^{11)16)~19)}。この表現法による insulinogenic index を文献的にみると, 急性肝炎0.93~1.006, 慢性肝炎0.9~1.891, 肝硬変0.59~0.891, 軽度糖尿病0.142~0.44, 重症糖尿病0.09, 正常0.8~1.656とされている^{10)11)17)~19)}。われわれの対照例の insulinogenic index は0.501と前述の報告者の値と比べて低値である。この理由は不明であるが, 閉塞性黄疸25例の平均値は0.197と有意に低かった。肝炎や肝硬変においては正常例の insulinogenic index とあまり変わらない値を示しているのに対し, 閉塞性黄疸例の index は非常に低値で, 糖尿病に似ており。前述の肝炎, 肝硬変と異なった型といえる。

次に120分ΔIRI/ΔBS についてみると, Seltzer ら¹⁵⁾は軽度糖尿病2.43, 正常4.93としており, 前者は後者の約1/2である。われわれの成績でも正常0.824に対して, 閉塞性黄疸例は0.292と有意に低く, インシュリン反応低下が示された。

次に閉塞性黄疸例の疾患別に耐糖能, インシュリン反応をみると, Soler ら¹³⁾は膵癌はその他の閉塞性黄疸例に比べて耐糖能は同程度であるが, インシュリンは低く, またその反応も遅いと述べている。しかしわれわれは膵頭部癌, 胆管癌, 胆石症の3群に分けて検討したが, 耐糖能, インシュリン反応に有意差はみられなかった。

糖代謝は年齢に関係し, 50歳以上では耐糖能が低下するといわれているが¹³⁾, われわれの閉塞性黄疸例においては, 年齢と耐糖能, インシュリン反応との間に関係はみられなかった。一方実験的には, 血清ビリルビン値の高さに比例して, インシュリン分泌能は低下するといわれているが²⁰⁾, われわれの閉塞性黄疸例では血清ビリル

ビン値から3群に分けて検討したが、耐糖能およびインシュリン反応に有意差はみられなかった。

他方、肝硬変例では血清K値は正常でも、全身のK値は低いことがあると述べられている²¹⁾。われわれの閉塞性黄疸25例中6例のみが低K血症を示したが、潜在的にはもっと多くの症例に低K血症が存在する可能性はある。また血清Kがインシュリン分泌を刺激することは実験的に認められており²²⁾²³⁾、さらに臨床的にも低K血症を呈する肝硬変症にKClを投与することより、血清K値の上昇とともに耐糖能、インシュリン反応の改善がみられたという²⁴⁾。そこでわれわれも、血清K値から閉塞性黄疸例を3群に分けて検討したが、耐糖能、インシュリン反応と血清K値との間に関連をみいだすことはできなかった。

次にGTT時の血中セロトニン、カテコールアミンの変動を観察したが、セロトニンはGTT時に正常範囲以上に変化することが認められ、特に閉塞性黄疸例において、この傾向が著明であった。セロトニンの前駆物質である5HPTはインシュリン分泌を刺激するが²⁵⁾、セロトニンは逆にインシュリン分泌を抑制するといわれている¹⁴⁾²⁵⁾。しかしこの作用はカテコールアミンを介しての間接的作用であることも考えられる。いずれにしてもGTT時のセロトニン変動がインシュリン分泌に影響を与えて、インシュリン反応を抑制している可能性がある。

アドレナリン、ノルアドレナリンは α -受容体機構を介してインシュリン分泌抑制、 β -受容体機構を介して分泌刺激するといわれているが²⁶⁾²⁷⁾、一般には α -受容体の方が強力で、インシュリン分泌抑制作用がある。Robertsonら²⁸⁾は α -blockerであるphenolamineの使用により、インシュリン反応のなかった糖尿病症例にインシュリン反応をみており、その間の血中カテコールアミン値は正常群より有意に高かったと報告している。このようにカテコールアミンがインシュリン分泌に影響をおよぼしているのは事実であろうが、われわれの閉塞性黄疸、対照例ともにGTT時にカテコールアミンのかなりの変動をみたものの、黄疸例に特異な所見をみつけることはできなかった。

さて、耐糖能とは負荷された糖がいかに利用されて、血糖上昇が防がれるかということの意味している。この糖の利用とは、1) エネルギー獲得系、2) 肝グリコーゲン合成系、3) 脂肪酸合成系の3者であり²⁹⁾、この3者はいずれも嫌気性解糖系を経由しなければならない。こ

の解糖系酵素のなかの律速酵素は、hexokinase (glucokinase)、phosphofructokinase、およびpyruvate kinaseの3つであり、慢性肝炎、肝硬変においてはglucokinaseの低下が報告されている³⁰⁾。また急性肝炎時にはphosphohexoisomerase、aldolase、lactate dehydrogenaseなどの酵素および、isocitrate dehydrogenase、malate dehydrogenaseなどTCAサイクル酵素低下がみとめられている³¹⁾。一方糖新生系酵素は解糖系酵素ほどの強い変化はないとされている³¹⁾。以上のべたように、肝障害時の耐糖能異常は解糖系酵素の低下に一因を求めることはできる。しかし前述の糖利用には直接、間接的にインシュリンが関与している。肝炎や肝硬変例のinsulinogenic indexが正常例とあまり差がないことは、インシュリンの絶対量は増加していることを意味している⁹⁾¹¹⁾³²⁾。この絶対量の増加の説明としては、1) 膵からのインシュリン分泌亢進、2) インシュリンの肝などにおける分解能低下、の二つが考えられる。1)については、なんらかの原因によるインシュリン抵抗性亢進または解糖系酵素低下に対する膵インシュリン分泌の代償性反応とみることができる。事実、肝硬変症の膵組織検索上、ラ島の肥大¹⁹⁾³³⁾、 β 細胞優位の所見⁹⁾が認められている。一方2)については、肝障害時の肝内外における門脈副血行による短絡や肝のインシュリン分解酵素の低下によって、インシュリンが血中高値を保っている解釈もある³⁴⁾。Johnstonら³⁵⁾はc-ペプチドの定量から、肝硬変症の高インシュリン血症は肝での分解能低下によると説明しているが、現在のところ、どちらの説明が当をえたものか断言はできない。われわれの閉塞性黄疸例の120分 Δ IRI/ Δ BSは対照例に比べて非常に低く、絶対量も低下したことは、肝炎や肝硬変症とは異なった型のインシュリン反応といえることができる。

なおインシュリン分泌には、視床下部腹内側核に始まる交感神経、外側核に始まる副交感神経をはじめ、消化管アミン、カテコールアミンとグルココルチコイド、セクレチンやPZ-CCKなど消化管ホルモン³⁶⁾³⁷⁾や膵外分泌機能³⁸⁾、成長ホルモンや甲状腺ホルモン、ソマトスタチン³⁹⁾やグルカゴン、プロスタグランジンE₁⁴⁰⁾、ACTH電解質のK、CaとP⁴¹⁾などが直接、間接的に作用しており、またインシュリン分解酵素であるglutathion-insulin transhydrogenase、insulinase、肝や脂肪組織の細胞膜インシュリン分解活性⁴²⁾、遊離脂肪酸などのインシュリン拮抗物質、インシュリン抗体などが関与し、複雑なメカニズムで統御されているようである。最近、各種細

胞膜にインシュリン受容体が証明されて、これによって細胞内に情報が伝わり、インシュリンの生理作用が発現されると考えられている⁴³⁾。さらにこの受容体抗体の存在によるインシュリン抵抗性が報告されている⁴⁴⁾。今後の研究によって、この方面の機序が解明されることを期待したい。

5. 結 語

閉塞性黄疸25例(対照10例)に GTT をおこない、以下の結論をえた。

1. 閉塞性黄疸例の耐糖能は低下し、糖尿病型を示すものが60%を占めた。insulinogenic index, 120分 Δ IRI/ Δ BS は対照例の1/2以下であった。
2. 閉塞性黄疸の原因疾患、血清ビリルビン値、血清K値、年齢の各因子と耐糖能低下、インシュリン反応低下とを関連づけることはできなかった。
3. 閉塞性黄疸例、対照例ともに、GTT 時血中セロトニン、アドレナリン、ノルアドレナリン値は正常範囲を越えて変動する例が認められた。特に閉塞性黄疸例のセロトニン変動にこの傾向が強かった。
4. 胆管閉塞解除後3週間では、耐糖能およびインシュリン反応の改善はみられなかった。

文 献

- 1) Megyesi, C. et al.: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet*, **2**: 1051—1055, 1967.
- 2) 増田正典他: 肝障害と糖代謝異常に関する臨床的研究, 日本内科学会雑誌, **55**: 569—570, 1966.
- 3) 川村耕造他: 肝障害の進展と膵内分泌異常に関する研究. 肝臓, **7**: 320—329, 1966.
- 4) 和田正久: 肝障害時の糖代謝異常, 糖尿, **11**: 263—267, 1968.
- 5) 森 克己: いわゆる肝性糖尿病に関する2, 3の検討, 糖尿病, **11**: 267—274, 1968.
- 6) 小坂淳夫他: 肝疾患時にみられる糖代謝異常, 糖尿病, **11**: 275—282, 1968.
- 7) 石井裕正: 肝障害時の糖代謝異常に関する研究 1. 血糖調節異常におよぼす肝性ならびに脾性因子の臨床的検討. 日本消化器病学会雑誌, **66**: 361—371, 1969.
- 8) 早川浩之: 肝疾患における血中インシュリン動態に関する研究, 日本消化器病学会雑誌, **67**: 457—468, 1970.
- 9) 小笠原徹也他: 肝疾患における膵内分泌機能, とくに α 細胞機能に関する研究, 日本消化器病学会雑誌, **74**: 1042—1047, 1977.
- 10) 中牟田健他: 慢性肝疾患時の糖代謝に対する糖質コルチコイドの影響, 肝臓, **11**: 838—845, 1977.
- 11) 高森成之他: インスリン動態よりみた肝障害時の糖代謝異常に関する研究, 肝臓, **9**: 615—623, 1977.
- 12) 小沢和恵他: 肝障害—肝の代償性からみた機能的予備力の把握—, 外科, **36**: 1092—1098, 1974.
- 13) Soler, N.G. et al.: Carbohydrate tolerance and insulin responses in obstructive jaundice. *Brit. Med. J.*, **4**: 447—449, 1974.
- 14) 池田義雄他: 消化管アミンからみた術後糖代謝異常, 術後代謝研究会誌, **11**: 109—113, 1976.
- 15) Seltzer, H.S. et al.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Intolerance in mild diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, **46**: 323—335, 1967.
- 16) 羽倉稜子他: 糖尿病および非糖尿病における glucose 負荷後の Δ IRI/ Δ BS に関する検討, 糖尿病 (Suppl) **15**: 51, 1972.
- 17) Collins, J.R. et al.: Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. *Arch. Intern. Med.*, **124**: 142—148, 1969.
- 18) 清野 裕他: 二次性糖尿病における insulinogenic index について, 糖尿病, **17**: 35—43, 1974.
- 19) 石井裕正他: 肝性糖代謝異常の病態生理. 肝臓, **15**: 103—106, 1974.
- 20) 大柳治正他: 閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての検討, 日本消化器外科学会雑誌, **8**: 211—219, 1975.
- 21) Soler, N.G. et al.: Potassium status of patients with cirrhosis. *Gut*, **17**: 153—157, 1976.
- 22) Grodsky, G.M. et al.: Cation requirements for insulin secretion in the isolated perfused pancreas. *Diabetes*. **15**: 910—913, 1966.
- 23) Howell, S.L. et al.: Potassium ions and the secretion of insulin by islet of Langerhans incubated in vitro. *Biochem. J.*, **108**: 17—24, 1968.
- 24) Podolsky, S. et al.: Potassium depletion in hepatic cirrhosis: A reversible cause of impaired growthhormon and insulin response to stimulation. *New Eng. J. Med.*, **288**: 644—648, 1973.
- 25) Gylfe, E. et al.: Amino-acid conversion into 5-hydroxy tryptamine in pancreatic β -cells. *Endocr.*, **93**: 932—937, 1973.
- 26) Porte, D. Jr. et al.: Inhibition of insulin release by norepinephrine in man. *Science*, **152**: 1248—1250, 1966.
- 27) Porte, D. Jr. et al.: A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J. Clin. Invest.*, **46**: 86—

- 94, 1967.
- 28) Robertson, P. et al.: A role for alpha-adrenergic receptors in abnormal insulin secretion in diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, **57**: 791—795, 1976.
- 29) 宇井理生他: 糖代謝のホルモン性調節, 代謝, **13**: 731—740, 1976.
- 30) 武田和久他: 肝疾患の耐糖能と肝 glucokinase および hexokinase 活性の関連について, 肝臓, **15**: 115—117, 1974.
- 31) 高橋忠雄, 織田敏次編集: 肝臓病 (医学書院), 東京, 64, 1973.
- 32) 小坂樹恵他: 血中インスリン測定 of 糖尿病診断への導入とその基礎, 日本臨床, **31**: 2218—2226, 1973.
- 33) 大坪 守: 肝硬変, 肝癌における膵組織学的研究, 日本消化器病学会雑誌, **62**: 1089—1103, 1965.
- 34) 河村知矩: インシュリンの化学と代謝, 代謝, **3**: 242—251, 1966.
- 35) Johnston, D.G. et al.: Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: Diminished degradation or hypersecretion? *Lancet*, **1**: 10—13, 1977.
- 36) Danielsson, A. et al.: Effects of pancreozymin and secretin on insulin release and the role of the exocrine pancreas. *Diabetol.*, **10**: 407—409, 1974.
- 37) 藤田恒男: 胃腸膵ホルモンの栄養効果, 医学のあゆみ, **104**: 399—407, 1978.
- 38) 仙波大右他: 膵外—膵内分泌相関に関する実験的研究, 外科治療, **38**: 70, 1978.
- 39) Wahren, J. et al.: Influence of somatostatin on splanchnic glucose metabolism in post-absorptive and 60-hour fasted humans. *J. Clin. Invest.*, **59**: 299—307, 1977.
- 40) Bressler, R. et al.: Tranylcypromine: A potent insulin secretagogue and hypoglycemic agent. *Diabetes*, **17**: 618—624, 1968.
- 41) Harter, H.R. et al.: The relative roles of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone in glucose and tolbutamide-mediated insulin release. *J. Clin. Invest.*, **58**: 359—367, 1976.
- 42) Freychet, P. et al.: Insulin interactions with liver plasma membranes. Independence of binding of the hormone and its degradation. *J. Biol. Chemist.*, **247**: 3953—3961, 1972.
- 43) Bur, R.S. et al.: Insulin receptors status in disease status of man. *Arch. Int. Med.*, **137**: 474—481, 1977.
- 44) 河西浩一他: Sjögren 症候群を合併し antiinsulin receptor autoantibodies によるインスリン抵抗性糖尿病の1例と免疫抑制治療法の効果, 糖尿病, **19**: 528—538, 1976.