

閉塞性黄疸時の耐糖能, 膵内分泌能に関する臨床的研究

順天堂大学第1外科 (指導: 榊原 宣教授)

森 脇 稔

A CLINICAL STUDY ON GLUCOSE TOLERANCE AND PANCREATIC ENDOCRINE FUNCTION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Minoru MORIWAKI

1st Department of Surgery, Juntendo University School of Medicine

(Director : Prof. Noburu Sakakibara)

閉塞性黄疸時の耐糖能, 膵内分泌機能を研究する目的で, 閉塞性黄疸患者18例に経静脈的ブドウ糖負荷試験, 16例に arginine 負荷試験を施行した。これらの症例を血清総 bilirubin 10.0mg/dl 以下と 10.1mg/dl 以上に分け, 比較検討し, また, 10.1mg/dl 以上の3例と10.0mg/dl 以下の4例では, 減黄後の変化についても検討した。その結果, 血清総 bilirubin 10.0mg/dl 以下でも耐糖能の低下と insulin の低分泌を認め, 黄疸が高度になるとこの傾向はさらに著明となったが, 膵 glucagon は血清総 bilirubin 10.1mg/dl 以上になってはじめて高分泌反応を示した。減黄後は膵 glucagon 分泌の正常化に比べて, insulin 低分泌の回復は遅延する傾向がみられた。

索引用語: 閉塞性黄疸時インスリン, 閉塞性黄疸時耐糖能, 膵内分泌機能, 膵グルカゴン

緒 言

慢性肝炎や肝硬変ではしばしば耐糖能異常がみられる¹⁾²⁾。その原因として肝細胞障害, 肝血流量減少などとともに膵内分泌機能の異常, すなわち, insulin, 膵 glucagon の分泌異常があげられている³⁾⁴⁾。また, 近年, 閉塞性黄疸例でも耐糖能, 膵内分泌機能に異常があるとの報告^{5)~9)}がみられるが, これらの多くは経口, 経静脈的糖負荷試験の面からの検討, すなわち, 膵における insulin 分泌能の検討で, 膵 glucagon の面から明らかにした研究はない。

今回, 経静脈的ブドウ糖負荷試験 intravenous glucose tolerance test (IV-GTT), arginine 負荷試験 arginine tolerance test (ATT) を行い, 閉塞性黄疸例における耐糖能, 膵内分泌機能を明らかにしようとした。また, 経皮経肝胆道ドレナージ前後に IV-GTT, ATT を行い, 減黄効果の耐糖能, 膵内分泌機能への影響についても検討した。

対象と方法

1. 対象

<1988年3月9日受理>別刷請求先: 森脇 稔
〒113 文京区本郷3-1-3 順天堂大学医学部第1外科

対象は最近5年間の当教室における閉塞性黄疸例18例である。その内訳は悪性疾患の胆管癌5例, 膵頭部癌4例, 胆嚢癌1例, 胃癌再発5例の計15例と, 良性疾患の胆管結石症3例とである。これらの症例の血清総 bilirubin (T-Bil) は2.5~34.5mg/dl, 平均13.4mg/dl で, 年齢は34~73歳, 平均60.2歳, 男女比は13:5であった。なお, 糖尿病, 肝硬変, 慢性肝炎を合併している例, または既往に持つ例, 胆管炎合併例, 中心静脈栄養施行例, 内視鏡的膵管造影, 超音波, computed tomography (CT) で主膵管の閉塞を認める例は対象から除外した。これら18例を T-Bil 10.1mg/dl 以上の A 群と 10.0mg/dl 以下の B 群に分けた。また, 対照として前述の除外条件を持たない早期胃癌6例を選び, C 群とした。

減黄前後に IV-GTT, ATT を施行しえた症例は7例で, その T-Bil は17.8~2.5mg/dl, 平均9.7mg/dl, 減黄後は全例2.0mg/dl 以下となった。

2. 方法

1) IV-GTT

早朝空腹時採血後, 50%ブドウ糖液 (0.5g/kg) を Seltzer らの方法¹⁰⁾に準じて5分間かけて肘静脈内投与し, 投与後10, 20, 30, 40, 50, 60分に採血, 血糖

blood sugar (BS), immunoreactive insulin (IRI), immunoreactive glucagon (IRG) を測定, また, 糖処理係数 (k 値), insulinogenic index (II), total insulinogenic index (TII) を算出した。

2) ATT

早期空腹時, 採血後, 10%塩酸 arginine 300ml を30分かけて肘静脈内投与し, 投与後15, 30, 45, 60, 90, 120分に対側肘静脈より採血, BS, IRI, IRG を測定した。

3) BS, IRI, IRG の測定

BS は全血を Hoffman 法¹¹⁾で, IRI は血清を RI 固相法¹²⁾¹³⁾で測定した, また, IRG は血液1mlあたり aprotinin 500単位, EDTA-2Na 1.2mg を加え, 4℃で遠心分離, 血清を-20℃で冷凍保存, 豚特異抗体 OAL-123のキットを用いて二抗体法で測定した。

4) k 値, II, TII の算出

k 値は Lundbeck らの式¹⁴⁾, すなわち

$$k = 0.693 / t_{1/2} \times 100 \quad (t_{1/2} : \text{半減期})$$

で算出した。

insulin 初期分泌能の指標となる II は Seltzer ら¹⁰⁾に従い, IV-GTT の第一期における $\Delta IRI / \Delta BS$ で算出した。

また, 負荷後60分間の insulin 分泌能をみるために TII, すなわち, IV-GTT において負荷前値より増加した60分間の IRI 総面積を負荷後60分間に増加した BS 総面積で除した値を算出した。

なお, 数値は mean \pm standard error (M \pm SE) で表わし, 有意差の検定には t-検定を用い, p < 0.05 以下を有意の差とした。

結 果

A. 減黄前の IV-GTT, ATT

1. IV-GTT

1) BS

各群とも負荷前値に差はなく, 負荷後は10分で頂値となり, その後, 徐々に低下したが, A 群では20分, B 群では30分以降, C 群に比べて有意に高値となり, 両群における耐糖能の低下を示した (図1)。

2) IRI

負荷前各群間にはほとんど差はなかったが, 負荷後10分値では A 群は $21.9 \pm 3.7 \mu\text{U/ml}$, B 群は $38.9 \pm 4.4 \mu\text{U/ml}$ と C 群の $50.7 \pm 1.4 \mu\text{U/ml}$ に比べて有意に低値で, 初期分泌能の低下が認められた。C 群ではその後, 急速に低値となり, 60分後には $20.5 \pm 2.1 \mu\text{U/ml}$ となったが, A, B 群ではこのような急速な低下傾向はみ

図1 減黄前の経静脈的糖負荷試験による血糖の変化

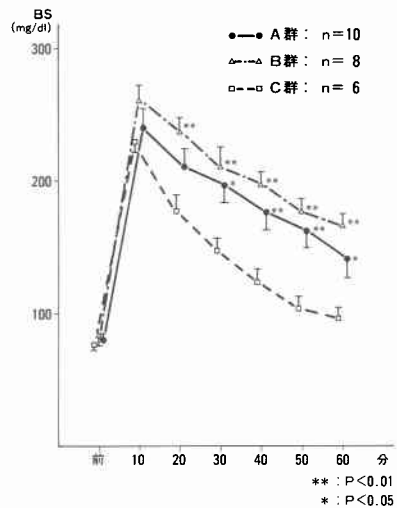
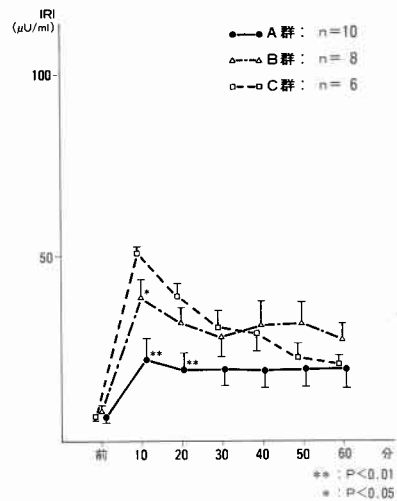


図2 減黄前の経静脈的糖負荷試験による IRI の変化



られなかった (図2)。

3) IRG

B 群は C 群と類似した反応を示したが, A 群は負荷前値が $154.2 \pm 12.4 \text{pg/ml}$ と C 群の $64.8 \pm 10.4 \text{pg/ml}$ に比べて有意に高く, 負荷後も C 群に似た抑制反応をみたものの60分まで C 群に比べて有意に高値を示した (図3)。

4) k 値

k 値は C 群の 1.76 ± 0.13 に比べて A 群で 1.10 ± 0.16 , B 群で 0.92 ± 0.11 と有意に低値を示したが, 黄

図3 減黄前の経静脈的糖負荷試験によるIRGの変化

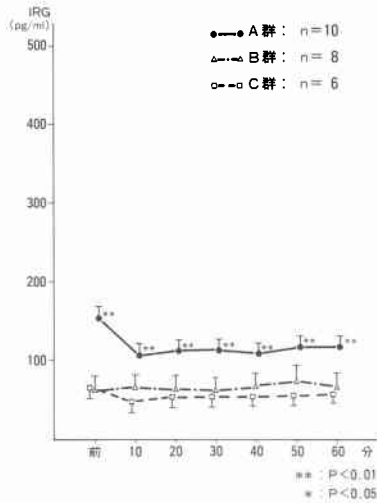


図5 減黄前のInsulinogenic Index (II)

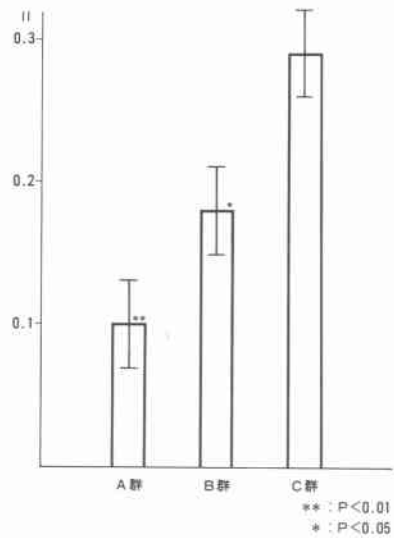


図4 減黄前の糖処理係数 (K 値)

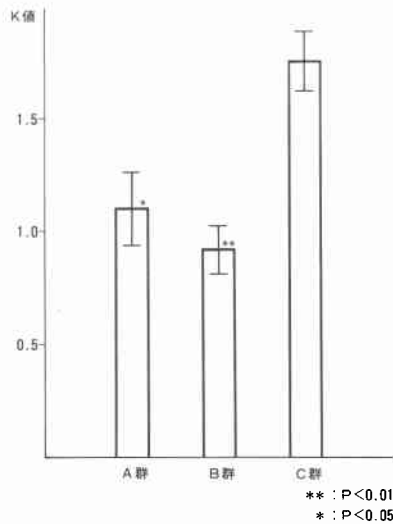
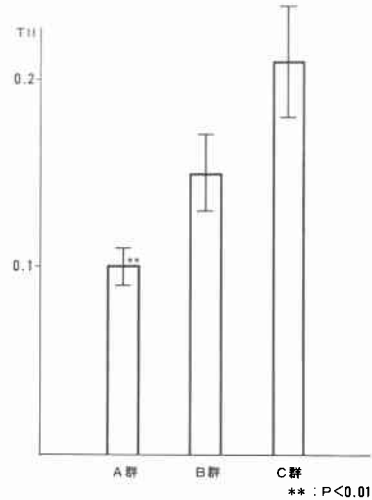


図6 減黄前の Total Insulinogenic Index (TII)



疸の程度とはかならずしも一致しなかった (図4)。

5) II

A群は 0.10 ± 0.03 , B群は 0.18 ± 0.03 と, C群の 0.29 ± 0.03 に比べて有意に低値で, 黄疸の進行に比例してIIは低下する傾向がみられた (図5)。

6) TII

C群の 0.21 ± 0.03 に対してB群は 0.15 ± 0.02 , A群は 0.10 ± 0.01 と低値で, とくに, A群で有意の差がみられた (図6)。

2. ATT

1) BS

負荷前値には3群間でほとんど差を認めなかった。負荷後, A, B群はC群に比べて高値となり, とくに, 45分以後, 有意の差が認められた (図7)。

2) IRI

負荷前値には3群間でほとんど差がなく, 負荷後は各群とも30分, または45分に頂値をもつ parabolic pattern を示した。負荷後の推移をみると, 15分ではC群の $51.6 \pm 4.8 \mu\text{U/ml}$ に比べてA群は $21.6 \pm 5.6 \mu\text{U/ml}$, B群は $28.8 \pm 5.6 \mu\text{U/ml}$ といちじるしい低値を示

図7 減黄前のアルギニン負荷試験による血糖の変化

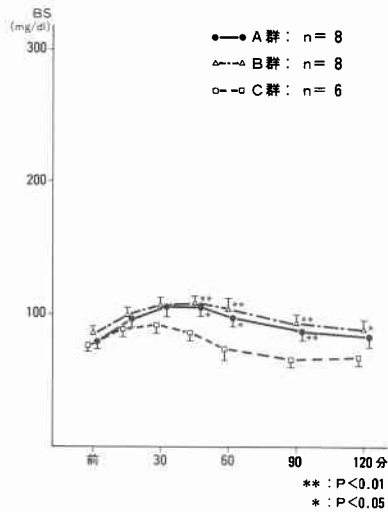


図9 減黄前のアルギニン負荷試験によるIRGの変化

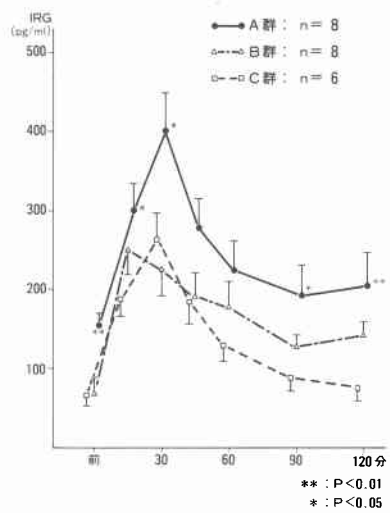


図8 減黄前のアルギニン負荷試験によるIRIの変化

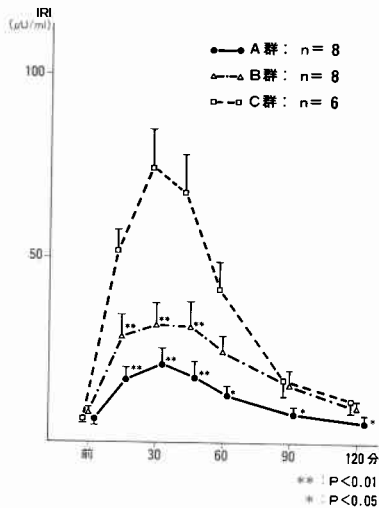
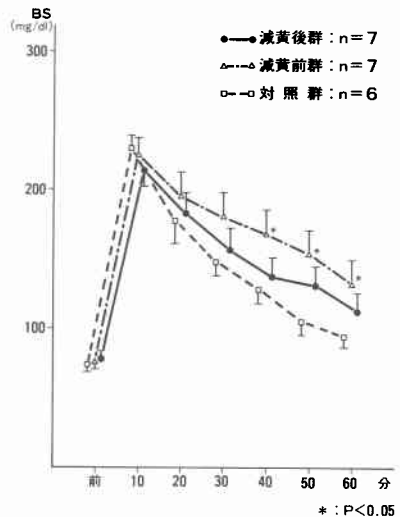


図10 減黄後の経静脈的糖負荷試験による血糖の変化



した (各 $p < 0.01$, $p < 0.05$)。この低分泌反応は A 群が 120 分まで、B 群が 45 分まで続き、その程度は A 群でとくに著明であった (図 8)。

3) IRG

負荷前では A 群が $176.6 \pm 39.4 \text{ pg/ml}$ と C 群の $64.4 \pm 4.2 \text{ pg/ml}$ に比べて有意に高値を示した。負荷後は各群とも 15 分、または 30 分に頂値をもち、A 群は C 群に比べて有意に高値を持続したが、B 群は C 群に近似した曲線であった (図 9)。

B. 減黄前後の IV-GTT, ATT の比較

1. IV-GTT

1) BS

負荷前値は減黄前群、減黄後群、対照群の 3 群間でほとんど差を認めなかった。負荷後は 3 群とも 10 分に頂値をもち、以後、下降傾向を示したが、減黄前群は対照群に比べてその傾向が弱く、40 分で $168.5 \pm 16.0 \text{ mg/dl}$ と対照群の $127.3 \pm 6.9 \text{ mg/dl}$ に比べて有意に高値で、耐糖能の低下が認められた。一方、減黄後群は減黄前群と対照群との中間値を示し、減黄前群に比べて耐糖能の改善傾向がみられた (図 10)。

図11 減黄後の経静脈的糖負荷試験によるIRIの変化

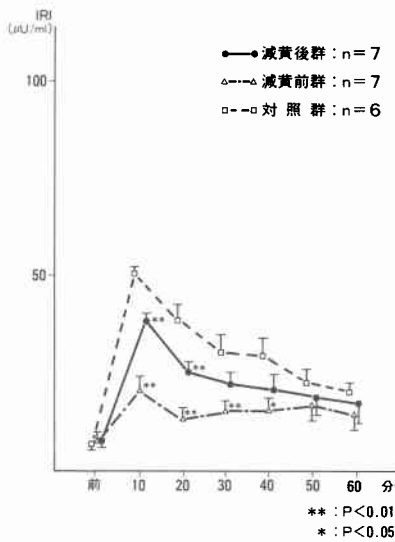


図13 減黄後の糖処理係数 (K 値)

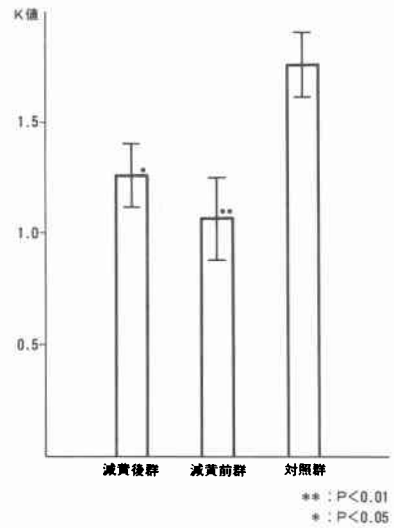


図12 減黄後の経静脈的糖負荷試験によるIRGの変化

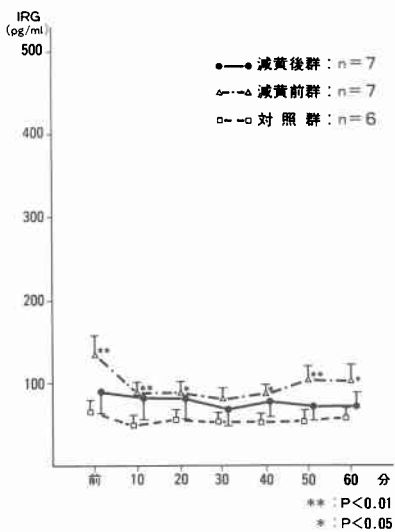
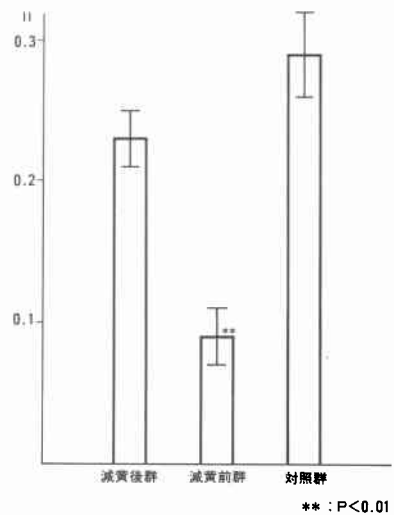


図14 減黄後のInsulinogenic Index (II)



2) IRI

負荷前値は3群間にほとんど差を認めなかったが、負荷10分で対照群は $50.7 \pm 1.4 \mu\text{U/ml}$ と高値を示したのに対して、減黄前群では $20.5 \pm 2.9 \mu\text{U/ml}$ と有意に低値であり、減黄後群は $38.3 \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$ と対照群と減黄前群との中間値を示し、また、減黄前群と減黄後群との間にも有意の差がみられた。その後も減黄前群では著明な低値が続き、負荷40分まで対照群との間に

有意差を認めた。減黄後群は減黄前群より高値であったが、対照群より低値で負荷20分まで有意の差が認められた(図11)。

3) IRG

負荷前は対照群の $64.8 \pm 10.4 \text{pg/ml}$ に対して減黄前群では $130.7 \pm 20.9 \text{pg/ml}$ 、減黄後群は $118.2 \pm 14.0 \text{pg/ml}$ と高値を示し、とくに、減黄前群と対照群との間に有意の差が認められた。負荷後の抑制反応は3群ともにみられ、減黄後群は対照群と減黄前群の間であった(図12)。

図15 減黄後の Total Insulinogenic Index (TII)

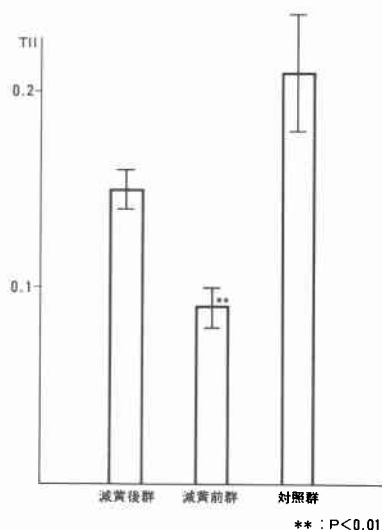


図17 減黄後のアルギニン負荷試験による IRI の変化

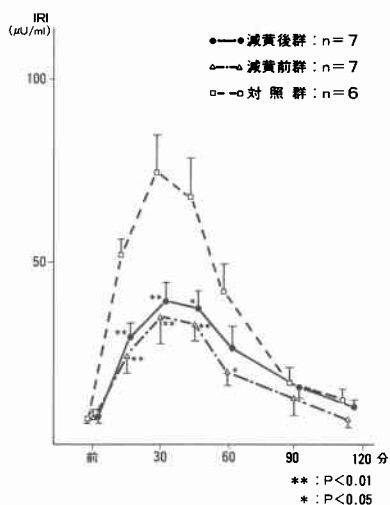


図16 減黄後のアルギニン負荷試験による血糖の変化

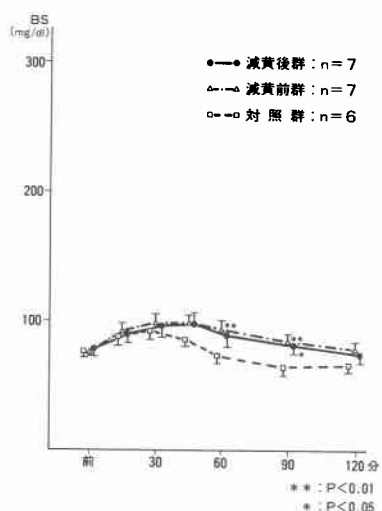
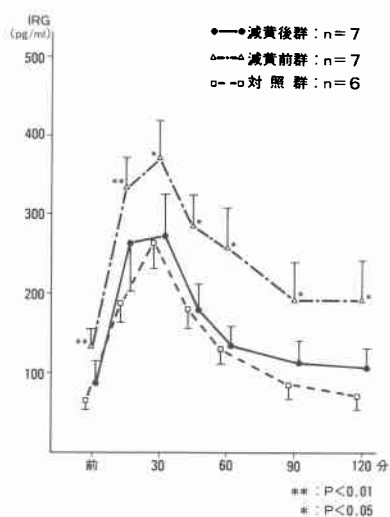


図18 減黄後のアルギニン負荷試験による IRG の変化



4) k 値

対照群の 1.76 ± 0.13 に対して減黄前群は 1.07 ± 0.19 , 減黄後群は 1.26 ± 0.13 と低値であった。減黄後群は減黄前群と対照群との中間値を示した ($p < 0.01$) (図13)。

5) II

減黄前群は 0.09 ± 0.02 と対照群の 0.29 ± 0.03 に比べて有意に低値であった ($p < 0.01$)。しかし、減黄後群は 0.23 ± 0.02 と対照群に近い値まで回復し、減黄前群との間に有意の差が認められた ($p < 0.01$) (図14)。

6) TII

TIIもIIと同じ傾向を示した。すなわち、減黄前群は 0.09 ± 0.01 で、対照群の 0.21 ± 0.03 に比べて有意に低値であったが、減黄後群は 0.15 ± 0.01 と回復傾向が認められた ($p < 0.01$) (図15)。

2. ATT

1) BS

減黄後群は減黄前群とほとんど同じ推移をとり、負荷90分で対照群に比べて有意に高値であった ($p <$

0.01) (図16).

2) IRI

負荷前値は3群間にほとんど差がないが、負荷後、減黄後群は減黄前群と同じように対照群に比べて著しい低分泌反応を示した ($p < 0.01$). 減黄前後を比較してみると、減黄後でやや改善している傾向がみられたが、有意の差はなかった (図17).

3) IRG

負荷前値は対照群の $64.2 \pm 4.2 \text{ pg/ml}$ に比べて減黄前群で $141.2 \pm 22.5 \text{ pg/ml}$ と有意に高値であったが、減黄後群で $87.7 \pm 24.1 \text{ pg/ml}$ に低下していた。負荷後も減黄前群は対照群に比べて有意に高い分泌反応を示したが、減黄後群は対照群に近い推移を示し、とくに、45, 60分では減黄前群に比べて有意に低下していた ($p < 0.05$) (図18).

考 察

種々の肝疾患で耐糖能の低下がみられることは1900年の Naunyn¹⁵⁾以来、数多く報告¹²⁾されている。この際の耐糖能低下は肝における糖代謝の障害ばかりでなく膵内分泌能の異常も関与しているといわれている¹⁶⁾¹⁷⁾。奥村ら¹⁸⁾は慢性肝炎や肝硬変の際の insulin, 膵 glucagon の高分泌反応を指摘し、岡ら⁹⁾は高 insulin 血症の原因として肝細胞の量的減少や機能低下、肝血流障害による肝での insulin の摂取、分解能の低下などをあげている。これに対して高 glucagon 血症の原因は急性肝障害と慢性肝障害とでその発現機序が異なると考えられている。すなわち、肝硬変などの慢性肝障害時にみられる高 glucagon 血症の機序としては門脈一下大静脈結紮によると考える説¹⁹⁾²⁰⁾や肝細胞の機能低下による代謝障害と考える説²¹⁾がある。

一方、四塩化炭素による肝障害や部分肝切除などの急性肝障害時にみられる高 glucagon 血症の本体はその大部分が glucagon like immunoreactivity (GLI) によるみせかけの高値であるといわれている²¹⁾。閉塞性黄疸時の耐糖能、膵内分泌能に関しては1974年の Soler²²⁾の研究以来いくつかの研究が報告されている。本邦においても1978年、小林ら⁵⁾が閉塞性黄疸例における耐糖能低下と糖尿病に似た糖負荷後の insulin 初期分泌能低下、それに続く低反応を報告して以来、いくつかの報告²³⁾²⁴⁾がみられる。しかし、閉塞性黄疸時の膵 glucagon の変化についての研究はほとんどなく、いまだ不明な点が多い。耐糖能、膵内分泌能の研究において糖負荷試験が重要であることは勿論であるが、膵 glucagon の分泌能を測る上で ATT も不可欠であ

ろうと考えられる。しかし、膵 glucagon の測定にはいくつかの問題点があるため糖負荷試験による研究に比べてはるかに少ないようである。

そこで閉塞性黄疸例を T-Bil 10.0mg/dl 以下と 10.1mg/dl 以上の群に分け、IV-GTT と ATT を施行し BS, IRI, IRG を測定、k 値、II, TII を算出して黄疸の程度による耐糖能、膵内分泌能の差異について比較検討した。既往に糖尿病、慢性肝炎、肝硬変を有する例、胆管炎などの感染症を合併している例、中心静脈栄養施行例、内視鏡的膵管造影などの画像診断法で主膵管の閉塞している例などは耐糖能、膵内分泌能に影響を及ぼすと考えられるので対象症例から除外した。また、閉塞性黄疸時に行われる経皮経肝胆道ドレナージにより減黄した後の耐糖能、膵内分泌能の変化について検討することは、閉塞性黄疸後の病態生理をしるうえできわめて重要なことであると考えられる。

まず、黄疸の程度と耐糖能、膵内分泌能との関係について検討した。小林ら²⁵⁾は閉塞性黄疸例に経口的糖負荷試験を行った結果、黄疸が進行すると耐糖能低下、insulin の低分泌反応が著明になったと述べている。著者の成績でも IV-GTT において閉塞性黄疸例の耐糖能低下がみられた。そこで、IRG と IRI について検討してみたところ、黄疸が軽度の例では IRG の分泌亢進に比べ IRI の分泌抑制がより著明であった。このことから、耐糖能低下の機序としては、まず、IRI 分泌抑制が原因となって耐糖能低下が起り、黄疸が進行してくると IRI 分泌能の一層の低下に IRG の高分泌反応が加わり、耐糖能低下がさらに著明になるであろうと考えられる。ATT における IRG の分泌反応をみても IRG が高分泌反応を示すのは黄疸がかなり進行してからであった。これらの結果から、閉塞性黄疸時の IRI, IRG の分泌反応は IRI の分泌抑制が IRG の分泌亢進に先行すると考えられる。

また、笠原ら²⁶⁾は閉塞性黄疸初期における肝機能障害による insulin の高分泌反応を指摘し、黄疸の進行とともに Langerhans 島が障害されて低分泌反応になると述べている。一方、沈ら²⁷⁾は胆管結紮ラットの膵を電顕的に観察し、結紮2週後では A 細胞、B 細胞ともに機能亢進の所見であったが、結紮4週後では A 細胞は2週後と同じように機能亢進の所見であったが、B 細胞は逆に機能低下の所見であったと述べている。IRI 低分泌反応の原因としては B 細胞の機能低下とともに小林ら⁵⁾は空腹時の catecholamine, glucocorticoid の関与をあげている。また、胆管結紮犬の IRI は末梢

血では低分泌であったが、門脈血では遅延型の高分泌反応を示した²⁸⁾²⁹⁾とのべ、この両者の差は肝における hepatic extraction によるものであろうとのべている。さらに、大柳³⁰⁾は高 bilirubin 血症が、insulin 分泌を抑制すると報告しており、閉塞性黄疸時の insulin 低分泌反応には複数の因子が関与していると考えられる。一方、膵 glucagon は radioimmunoassay の測定では現在のところ正確に膵 glucagon のみを測定しているとはいえない³¹⁾が、糖および arginine 負荷にて分泌刺激をうけるのは膵 glucagon であると考えられる³²⁾。したがって、OAL-123測定系での glucagon の変動は膵 glucagon によるものと考え、軽度黄疸例ではほとんど変化しないが、黄疸が進行するにともないなぜ高分泌になるのか。その機序としては、糖尿病のように insulin の低分泌が関与しているのか、または、肝障害による glucagon receptor の減少、glucagon の代謝障害、肝血流の異常によるものかなどについては現在のところ不明である。最近、肝切除の際の hepatotrophic factor としての insulin、膵 glucagon が注目されており³³⁾³⁴⁾、黄疸が高度の場合には、これによる肝障害を代償するために膵 glucagon が何らかの役割を果たしているのかもしれない。

つぎに、経皮経肝胆道ドレナージにより T-Bil 2.0 mg/dl 以下に減黄された症例の耐糖能、膵内分泌能を減黄前の成績と比較し、減黄の効果について検討した。減黄後の IV-GTT では耐糖能、IRG 分泌能はともに減黄前に比べて改善傾向にあったが、IRI は対照群に比べると有意な低下が持続した。一方、ATT による IRG 分泌能の検討では減黄後は減黄前に比べて有意に改善し、対照群に近い値であった。以上の結果より減黄後の耐糖能改善の機序を推察すると、まず、IRG の高分泌反応が改善され、これにおくれて IRI の分泌能改善が徐々にみられて耐糖能が改善するのであろうと考えられる。

つぎに、閉塞性黄疸時と減黄後の耐糖能、膵内分泌機能の結果を併せて考察してみよう。小林ら^{5)~9)}によると、閉塞性黄疸時にみられる耐糖能低下は中等度以上の糖尿病のごとく、まず IRI 分泌能の低下によって起こり、黄疸の進行とともに IRG 高分泌反応が加わって耐糖能はさらに低下するのであろう。これに経皮経肝胆道ドレナージによる減黄を行うと、IRI の低分泌、IRG の高分泌はともに正常化に向かうが、IRG の変化が IRI の変化に先行すると考えられる。小林ら⁵⁾⁶⁾は IRI 低分泌は閉塞性黄疸解除後3週では改善せず、正

常化には2カ月を要したと述べ、また、胆管結紮犬でみられる IRI 低分泌が結紮解除後正常化するのに要する期間は結紮した期間の1.5~2.0倍であったとのべている³⁵⁾が、著者の結果もこれを支持する結果であるように考えられる。

以上の結果より、閉塞性黄疸時の耐糖能低下の機序は、まず、IRI 分泌能の低下によって起こり、黄疸の進行とともに IRG の高分泌反応が加わってさらに著明となると考えられる。一方、減黄後の耐糖能改善の機序は IRI の低分泌、IRG の高分泌反応の正常化によると考えられるが、IRG の変化が IRI の変化に先行する傾向がみられた。

結局、閉塞性黄疸時、膵 A 細胞機能は障害されにくく、黄疸解除後の回復も速やかであるが、膵 B 細胞機能は早期から容易に障害され、黄疸解除後の回復も遅延する傾向があると考えられる。

結 語

閉塞性黄疸18例に IV-GTT、ATT を施行し、その耐糖能、膵内分泌能について検討した。このうち、7例では経皮経肝胆道ドレナージによる減黄後にも同じ検査を行い、減黄の効果についても検討した結果つぎのような結論をえた。

1. 閉塞性黄疸では耐糖能の低下がみられた。IRI 分泌能は比較的早期から障害され、黄疸の進行とともにその傾向は著明となった。

一方、IRG は黄疸が高度になると高分泌反応を示したが、その発現は IRI の低分泌反応より遅延する傾向にあった。

2. 減黄後、BS、IRG は比較的速やかに正常化した。IRI の低分泌反応の改善は遅延してあらわれる傾向がみられた。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った榊原宣教授に深遠なる謝意を表するとともに、御協力いただいた前川武男講師、中川浩之博士、近藤高志博士をはじめ順天堂大学第1外科教室の諸兄に深く感謝する。

なお、本論文の要旨は第27回日本消化器外科学会総会(1986年3月)において発表した。

文 献

- 1) 増田政典, 葛谷寛元, 森 克巳ほか: 肝障害と糖代謝異常に関する臨床的研究. 糖尿病 55: 569-570, 1966
- 2) 和田正久: 肝障害時の糖代謝異常. 糖尿病 11: 263-267, 1968
- 3) 岡 博: 肝硬変における耐糖能異常. 胆と膵 1: 1173-1179, 1980
- 4) 岡 博: 肝疾患におけるインスリン・グルカゴ

- ン代謝. 肝・胆・膵 6: 545—551, 1983
- 5) 小林 衛, 嶋田 紘, 新田紘一郎ほか: 閉塞性黄疸例における耐糖能とインスリン反応. 日消外会誌 11: 694—700, 1978
 - 6) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 閉塞性黄疸における経静脈的ブドウ糖負荷試験. 日消外会誌 11: 840—846, 1978
 - 7) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 閉塞性黄疸における糖代謝異常. 日消病会誌 77: 609—615, 1980
 - 8) 小林 衛, 武藤正樹, 嶋田 紘ほか: 閉塞性黄疸における耐糖能およびインスリン反応と予後. 日消外会誌 15: 486—490, 1982
 - 9) 小林 衛, 武藤正樹, 米沢 健ほか: 肝障害とインスリン反応との関連性に関する臨床的, 実験的研究. 日消外会誌 18: 2323—2328, 1985
 - 10) Seltzer HS, Allen EW, Herron AL et al: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J Clin Invest 46: 323—335, 1967
 - 11) Hales CN, Randle PJ: Immunoassay of insulin with antibody precipitate. Biochem J 88: 137—146, 1963
 - 12) 野村武則, 小田桐玲子, 出村黎子ほか: 二抗体固相法によるインスリン RIA キットの基礎的検討および臨床的応用. ホルモンと臨 32: 85—90, 1984
 - 13) 野村武則, 小田桐玲子, 明石弘子ほか: 固相化抗体ビーズ法を用いた Insulin RIA Kit II の基礎的検討および臨床的応用. 医と薬学 9: 225—233, 1983
 - 14) Lundbeck K: Intravenous glucose tolerance as a tool in definition and diagnosis of diabetes mellitus. Br Med J 1: 1507—1513, 1962
 - 15) Naunyn B: Glykosurie und Diabetes durch experimentelle Insulte und krankheiten der Leber. Der Spezielle Pathologie und Therapie. VII. Bd 1. Hölder A, Wien, 1900, p38—49
 - 16) 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—329, 1966
 - 17) 高森成之, 滝野辰郎, 金綱隆弘ほか: 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 10: 615—623, 1977
 - 18) 奥村信義, 早川哲夫: アルギニン経静脈負荷時の血中インスリン, C-ペプチドおよび膵グルカゴンの動態からみた慢性肝疾患における膵内分泌機能. 肝臓 22: 837—847, 1981
 - 19) Marco J, Diego J, Villanueva ML et al: Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. N Engl J Med 289: 1107—1111, 1973
 - 20) Sherwin RS, Joshi P, Hendler R et al: Hyperglucagonemia in Laennec's cirrhosis. The role of portal-systemic shunting. N Engl J Med 290: 239—242, 1974
 - 21) 橋本修治, 坪内博仁, 上別府篤行ほか: 肝障害時におけるインスリン・グルカゴン動態. 肝・胆・膵 8: 325—338, 1984
 - 22) Soler NG, Exon PD, Path A et al: Carbohydrate tolerance and insulin responses in obstructive jaundice. Br Med J 4: 447—449, 1974
 - 23) 白川 勝: 総胆管結紮(ラット, イヌ)による実験的閉塞性黄疸の解除の時期に関する生化学的検討. 日消外会誌 11: 359—368, 1978
 - 24) 南條静雄: 胆管閉塞時の耐糖能異常について. 日消病会誌 79: 1603—1611, 1982
 - 25) 小林 修, 善甫宣哉, 藤村喜彦ほか: 閉塞性黄疸時の耐糖能および膵ホルモンの変動. 日消外会誌 16: 1790—1794, 1983
 - 26) 笠原小五郎, 安田是知, 普天間朝夫ほか: 閉塞性黄疸の耐糖能障害におけるインスリン反応に関する臨床的研究. 日外会誌 86: 160—172, 1985
 - 27) 沈 敬補, 康 市損, 金 義哲ほか: 総胆管結紮ラットにおける膵内外分泌組織の形態学的変化, とくに電顕学的検討. 日消病会誌 81: 91—100, 1984
 - 28) 小林 衛, 嶋田 紘, 佐藤一美ほか: 閉塞性黄疸における糖負荷時のインスリン反応とその hepatic extraction. 日消外会誌 12: 324—328, 1979
 - 29) 小林 衛, 嶋田 紘, 新田紘一郎ほか: 閉塞性黄疸におけるブドウ糖およびグルカゴン刺激時のインスリン反応とその hepatic extraction. 日消病会誌 78: 1226—1230, 1981
 - 30) 大柳治正, 白川 勝, 山下修一ほか: 閉塞性黄疸の病態生理と手術時期についての検討. 日消外会誌 8: 211—219, 1975
 - 31) 矢内原昇: グルカゴンファミリーの生化学. ホルモンと臨 34: 3—10, 1986
 - 32) 小川 淳, 須田克幸, 若杉和義ほか: 血中グルカゴン測定値の評価. ホルモンと臨 34: 11—18, 1986
 - 33) Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N et al: The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotropic factors in dogs. Surg Gynecol Obstet 140: 549—562, 1975
 - 34) 小林 衛, 武藤正樹, 鬼頭文彦ほか: 肝再生におけるブドウ糖の利用と肝のインスリン取り込みに関する実験的研究. 日消外会誌 17: 729—735, 1984
 - 35) 小林 修: 総胆管結紮時および解除後の膵ホルモンの動態に関する実験的研究. 日消外会誌 15: 1770—1784, 1982