肝疾患における糖代謝異常（その2）

肝疾患におけるトルブタマイド負荷試験の意義について

金沢大学医学部内科学第一講座(主任：武内重五郎教授)
沢　田　大　成

（昭和40年9月30日受付）
（本論文の要旨は，昭和39年5月2日第50回日本消化器病学会総会において発表した．）

トルブタマイドの主作用が膵β細胞よりのインシュリン放出であることは膵剔出実験[1)2)3)]，トルブタマイド負荷後の膵β細胞の組織学的検索[4)5)6)7)]および門脈あるいは膵十二指腸静脈内インシュリン様物質の測定[8)9)10)]などの諸研究によりほぼ確認されている事実である．しかしトルブタマイドの他の作用機序として直接的あるいは間接的な肝糖駆出の抑制[11)12)13)14)15)16)]を強調する報告もあり，トルブタマイド負荷試験の解釈には膵のみならず肝の態度も無視するわけにはいかない．

肝疾患とくに肝硬変では肝糖駆出の抑制低下[17)]が認められているので本疾患におけるトルブタマイド負荷試験には膵性因子よりも肝性因子の関与が大きいと考えられる．近年肝疾患についてトルブタマイド負荷試験が行なわれ，比較的に多くの成績[18)19)20)21)22)23)24)]が報告されてきているが，肝疾患におけるこの負荷試験のもつ意義についてはいまなお見解の一致をみていないようである．

そこで著者は肝障害時におけるトルブタマイド負荷試験成績を吟味し，また本試験の成績を静脈内ブドウ糖負荷試験およびインシュリン負荷試験の成績と対比することにより，肝疾患におけるトルブタマイド負荷試験のもつ意義について検討した．さらに本試験による糖尿病，肝疾患，糖尿病と肝硬変合併のそれぞれの鑑別の可能性についても検討したので報告する．

被検対象

代謝正常例12例，慢性肝炎10例，肝硬変19例，糖尿病22例，糖尿病をともなう肝硬変6例，肝硬変をともなうBudd-Chiari症候群3例を対象とした．一部を除き大部分の症例は前編[25)]の研究で用いた被検対象例である．

糖尿病例はいずれも肝・心臓・腎の障害および感染症のない非肥満患者であつた．ただし非肥満患者とは肥満度が標準体重に対し＋20%未満の症例である．空腹時血糖値が120 mg/dl以下の糖尿病例はいずれも抗糖尿病薬の投与を受けていない軽症糖尿病患者であつた．肝疾患の診断は腹腔鏡・肝生検により確認したが，肝硬変および慢性肝炎の各1例は理学的所見および各種肝機能成績のみで診断した．肝硬変例中ヘモクロマトージスの所見を示した症例は1例もみられなかつた．糖尿病の判定法および下記にのべる各種負荷試験の前処置は前編と同様の方法で行なつた．

実験方法

1）トルブタマイド負荷試験（以下ToTTと略す）：早朝空腹時トルブタマイド1g（Hoechist社製5% Rastinon溶液20cc）を肘静脈より正確に2分間で注入し，静注直前および静注終了後60分までは10分ごとに，60分以後180分までは30分ごとに採血し血糖を測定した．代謝正常例・慢性肝炎例および肝硬変例では静注後脱力感・冷感を訴えたものが多かつたが，低血糖昏睡をみた症例はなかつた．

2）静脈内ブドウ糖負荷試験：0.33g/kg ブドウ糖負荷を行ない，Conard法[26)]により血中糖消却恒数値を算出した．術式は前編でのべたので省略する．

3）インシュリン負荷試験：肘静脈より0.1 U/kg インシュリン負荷を行ない，Norgaard & Thaysen法[27)]によりインシュリン感性指数を求めた．術式は前編でのべたごとくである．

血糖の測定はSomogyi-Nelson法[28)]（一部の症例はGlucose oxidase法[29)]）によつた．

Disturbance of Carbohydrate Metabolism In Liver Disease II. Significance of Tolbutamide Loading Test in Chronic. **Taisei Sawada**, The First Department of Internal Medicine, (Director: Prof. J. Takeuchi) School of Medicine, Kanazawa University.

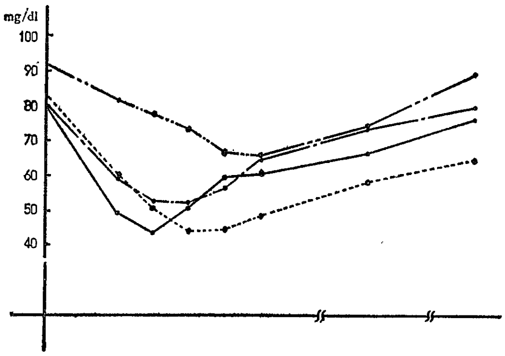
実験成績

表1はトルブタマイド静注後にみられた平均血糖下降率の時間的変動を示している．代謝正常群（以下C群と略す）の血糖下降は20分後および30分後でもつとも大きく，その平均血糖下降率は20分後で 37.3±5.7%（危険率 α=0.05の信頼限界，以下同様とする），30分後で 43.9±7.9% であつた．1例を除いて全例が40分後に血糖の上昇をみているが，180分後でもなお空腹時血糖以下の値を示す症例が半数にみられた．肝硬変群(以下 LC 群と略す）での最大血糖下降は2例を除き全例40分から90分の間にみられ，明らかに初期血糖下降の遅延がみられた．20分後および30分後における平均血糖下降率はおのおの 27.1±4.6% および 39.1±6.5% で，C群と比較した場合20分後の平均血糖下降率は小さく，その差は推計学的に有意であつたが（危険率 α=0.05 以下同様とする)，30分後では有意とはいえなかつた．一方 LC 群では血糖再上昇の遅延があり，60分および120分の各時点でC群にくらべ明らかに血糖下降率は大きく，その差は推計学的に有意であつた．慢性肝炎群（以下 CH 群と略す）では負荷後20分の時点でのみ平均血糖下降率がC群にくらべ有意の低下を示したが，他の各時点における両群の平均血糖下降率間には明らかな差は認められなかつた．CH 群および LC 群の平均最大血糖下降値はおのおの 31.6±6.1mg/dl および 41.8±5.8 mg/d lで，C群の 37.1±9.7mg/dl との間に，また平均最大血糖下降率はおのおの 39.0±6.3% および 52.6±4.5% でC群の 44.8±7.7% との間にいずれも推計学計にみて有意の差は認められなかつた．糖尿病群（以下 DM 群と略す）での血糖下降は50分より180分あるいはそれ以上にわたり緩徐に下降した．負荷後20分および30分の両時点における平均血糖下降率はおのおの10.7±2.3%，16.7±3.4% でC群の値より明らかに小さく，その差はいずれも推計学的にみて有意であつた．LC+DM 群では血糖下降が DM 群と同様緩徐で120分あるいはそれ以上持続していた．負荷後20分および30分の両時点における平均血糖下降率はおのおの11.7±6.2%，15.5±8.6% であつた．トルブタマトド負荷後20分の血糖下降率が16%以内を示す症例は LC 群19例中4例，CH 群10例中2例，DM 群22例中20例，LC+DM 群6例中5例であつた．またこの血糖下降率が16〜20%の間にある症例は CH 群1例，DM 群2例，LC+DM 群1例で，LC 群では1例もみられなかつた．肝硬変をともなう Budd-Chiari 症候群（以下 LC+BC 群と略す）3例の血糖下降率は負荷後20分の時点でそれぞれ 14%，23%，38% であつた．

空腹時血糖値が 120 mg/dl 未満の軽症糖尿病患者と肝疾患患者に行なつた ToTT の成績は図1に示す

図　1

各種疾患にみられる血糖曲線の推移



各種疾患にみるられ血糖下降率の推移

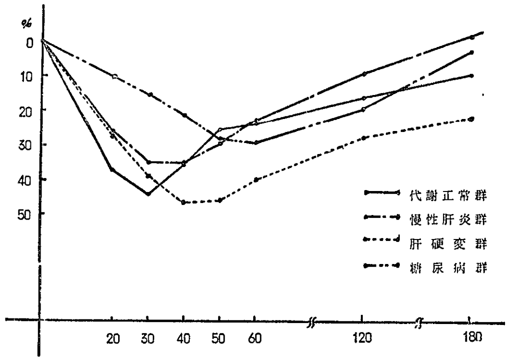


表1　Tolbutamide 静注負荷後にみられる血糖下降率（試験前の血糖値を0%として表わす）

	20 分		30 分		40 分		50 分		60 分		120 分		180 分	
	M.V.	C.L.	M.V.	C.L.	M.V.	C.L.	M.V.	C.L.	M.V.	C.L.	M.V.	C.L.	M.V.	C.L.
代謝正常群（12）	37.3	± 5.7	43.9	± 7.9	35.2	± 6.4	25.1	± 5.5	23.5	± 6.9	15.9	± 6.8	9.0	±10.5
慢性肝炎群（10）	26.1	± 7.5	34.7	± 8.1	35.0	± 5.5	29.2	± 6.5	22.4	± 6.8	9.1	± 7.8	−1.6	±13.0
肝硬変群（19）	27.1	± 4.6	39.1	± 6.5	46.6	± 5.5	45.4	± 5.0	39.7	± 7.0	27.4	± 7.7	21.9	± 9.6
糖尿病群（22）	10.7	± 2.3	16.7	± 3.4	21.9	± 3.8	27.9	± 4.2	30.2	± 4.7	31.1	± 5.7	22.2	±12.1
肝硬変+糖尿病群（6）	11.7	± 6.2	15.5	± 8.6	19.5	± 9.2	23.2	±11.7	26.3	±11.9	39.0	±13.6	45.0	±21.5

M.V.：平均血糖下降率（%）　C.L.：信頼限界

ごとくである．空腹時血糖値は軽症糖尿病群で 91.7±8.1 mg/dl，LC 群で 82.1±9.7 mg/dl，CH 群で 80.6±7.4mg/dl で各群間で有意の差は認められなかつた．しかし負荷後20分および30分の両時点における血糖下降率は DM 群にくらべ LC 群で大きくその差は推計学的に有意であつた．

LC 群，DM 群で最大血糖下降の遅延がみられることより ToTT の判定には血糖下降率のみでなく時間的因子をも考慮する必要がある．そこで著者はその表現法として桜井が提示している下降指数[19]を採用した．

$$\text{下降指数}=\frac{\text{最大血糖下降率}}{\text{最低値に達するまでの時間}}$$

図2は各疾患別よりみた下降指数の分布を示す．C 群では 1.01 より 2.80 の範囲に分布し，平均 1.68±0.33 であつた．DM 群の下降指数は全例 0.76 以下の値で糖負荷後 180 分までに最大血糖下降を示した症例 17例（空腹時血糖値が 170 mg/dl の1例を除き，全例 140 mg/dl 以下の値を示した軽症糖尿病例）の平均下降指数は 0.55±0.30 であつた．LC 群，CH 群の下降指数はそれぞれ 0.64～1.63，平均 1.06±0.28，0.64～1.87，平均 1.07±0.20 であり，C 群と DM 群のほぼ中間に分布していた．また LC+DM 群ではいずれの症例も 0.50 以下の値を示し DM 群の範囲内に分布していた．LC+BC 群では 0.82，1.09，0.76 で C 群の下限界以下に分布した．

この下降指数を血中糖消却恒数値（$K_{0.33}$）と比較してみると DM 群では一定の関係はみられなかつた（図3の1）が，LC 群では相関係数 0.88 で正の相関関係がみられ，この関係は推計学的にみて有意であつた（図3の2）．経過を観察した3例のうち1例は糖処理能の改善とともに下降指数は高値になり，1例は

図2　各種疾患における Tolbutamide 下降指数
（0 は LC+BC 例）

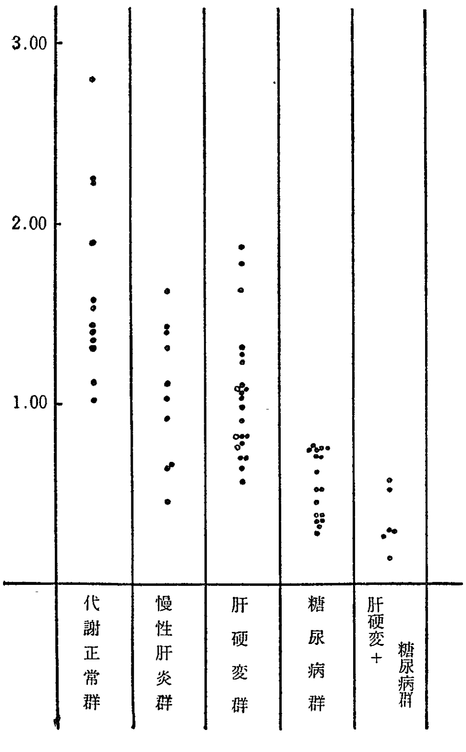


図3の1　血中糖消却恒数値（$K_{0.33}$）と Tolbutamide 下降指数との関係
—糖尿病—

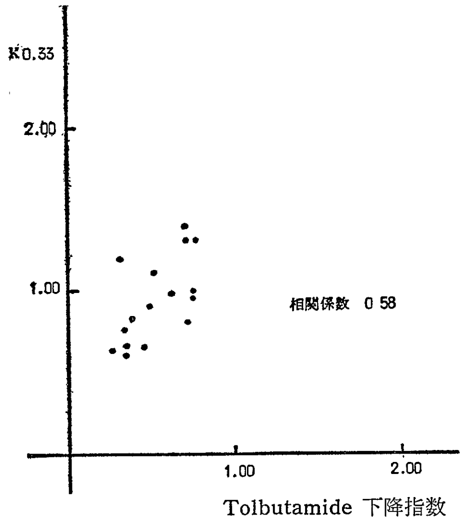
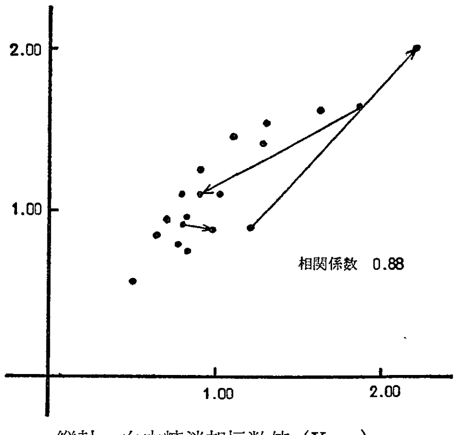


図3の2　血中糖消却恒数値（$K_{0.33}$）と Tolbutamide 下降指数との関係
—肝硬変—

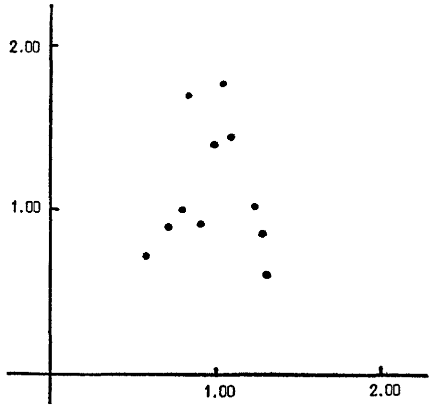


縦軸：血中糖消却恒数値（$K_{0.33}$）
横軸：Tolbutamide 下降指数

糖処理能の増悪とともに下降指数は低値を示すようになつたが，他の1例では両者とも不変であつた．

肝硬変11例についてインシュリン負荷試験を行ない補正下降指数[30]を用いてインシュリン感性を表現するといずれもインシュリン感性が低下していると判定された．しかし ToTT と比較してみると両試験間には明らかな相関関係は認められなかつた．（図4）

図4 Insulin 下降指数と Tolbutamide 下降指数



縦軸: Insulin 下降指数
横軸: Tolbutamide 下降指数

考 察

1961年桜井[19]は肝疾患とくに肝硬変ではトルブタマイド負荷による動脈血糖値の増減が肝糖駆出量の増減とかなりよく相関し，肝障害の重症度に応じて血糖下降の減弱が認められることより，トルブタマイド負荷後の初期血糖下降には肝障害による代謝異常の関与が大きいことを指摘した．一方 Kaplan [18]，Creutzfeldt ら[20]および山形ら[24]は肝疾患患者にトルブタマイド負荷試験を行なつた場合，負荷後にみられる初期血糖下降は肝障害による糖代謝異常が加味されていたとしてもその影響はほとんどなく，主として膵 β 細胞機能の関与が大きいと報告している．このように肝疾患におけるトルブタマイド負荷試験のもつ意味が報告者により異なるのはトルブタマイド負荷試験の血糖曲線が充分に検討されていないためであり，また肝疾患とくに肝硬変にみられる糖代謝異常と本反応との関係についての検索が不充分であつたためと考えられる．以下これらの点について検討する．

肝疾患におけるトルブタマイド負荷曲線の検討: Creutzfeldt ら[20]は肝硬変患者にみられるトルブタマイド負荷曲線を分析し，初期血糖下降・最大血糖下降率および最大血糖下降を示す時間は代謝正常群と変らないが，血糖再上昇の明らかな遅延が肝硬変の特徴であるとしている．桜井[19]は最大血糖下降時間の延長・血糖再上昇の遅延および初期血糖下降の減弱を，また山形ら[22)24]は初期血糖下降の減弱および最大血糖下降時間の延長を報告している．これら諸報告の中で一致しない諸点は初期血糖下降の減弱の有無と最大血糖下降時間の延長の有無である．著者の成績によれば肝硬変群の平均最大血糖下降は代謝正常群と変らなかつたが，最大血糖下降時間の延長および血糖再上昇の遅延が明らかに認められた．また初期血糖下降が肝硬変群とほとんど変らなかつた慢性肝炎群でも大部分の症例に最大血糖下降の遅延が認められた．この所見はほぼ桜井の報告に一致しており，慢性肝疾患でトルブタマイド負荷後にみられる最大血糖下降の遅延はまた肝硬変における初期血糖下降の減弱および血糖再上昇の遅延とともに注目されねばならない所見といえる．

肝疾患におけるトルブタマイド負荷試験の意義について: 肝疾患にみられる糖代謝障害には肝糖駆出の抑制低下[17]，末梢糖利用障害[31]，インシュリン感性の低下[32)33]および膵 β 細胞障害の合併[21)34)35]によるインシュリン分泌量の減少などの諸因子が関与するものと考えられる．またトルブタマイドの作用としては既述のごとく膵 β 細胞よりのインシュリン放出，肝糖駆出の抑制の他に内因性インシュリンの増強作用[12)16]が注目されてきている．したがつて肝疾患におけるトルブタマイド負荷試験ではインシュリン分泌量の減少，インシュリン感性の低下，肝糖駆出の抑制低下およびインシュリン増強作用の抑制による初期血糖下降の減弱が考えられる．これら諸因子のいずれが肝疾患におけるトルブタマイド負荷試験の初期血糖下降の減弱に関与しているかを糖負荷試験およびインシュリン負荷試験の成績から考察してみたい．肝疾患におけるトルブタマイド負荷試験と糖負荷試験との関係についてはいまなお一致した成績はえられていない． すなわち山形ら[24]は糖負荷試験成績とトルブタマイド負荷試験成績とを比較し15例中13例によく一致した成績がみられたとしているが，山吹ら[23]はブドウ糖静注法によりえられた血中糖消却恒数値と下降指数とを比較し，この血中糖消却恒数値が低値を示したものでも約半数は下降指数が正常であつたと報告している．著者も肝硬変群について両者の関係を検討したが，0.33g/kgブドウ糖負荷試験より求めた血中糖消却恒数値と下降指数との間に正の相関が認められ山形らの成績に一致した．一方軽症糖尿病群では両者の間に明らかな相関関係は認められなかつた．また経過を観察した症例3例中2例の下降指数の変化は血中糖消却恒数値の変動とよく相

関した．これらの成績を総括すると次のように推論される．すなわち肝硬変群においてトルブタマイド負荷後にみられる血糖下降の減弱が膵β細胞機能の表現であるとすれば，血中糖消却恒数値と下降指数との関係は糖尿病群と同態度を示す筈である．しかし前編でのべたごとく肝細胞機能の変動に応じて変化する血中糖消却恒数値と下降指数とが相関すること，また下降指数が肝障害の重症度に応じて変化する症例のみられることより，肝硬変におけるトルブタマイド負荷試験時の初期血糖下降の減弱には膵β細胞障害よりも肝障害による代謝異常がより大きく関与しているものと推察される．

上記成績より肝硬変におけるトルブタマイド負荷後の初期血糖下降の減弱には膵β細胞障害の関与する可能性が少ないとするならば，肝疾患ではインシュリン放出というトルブタマイドの作用よりしてインシュリンに対する肝の態度が問題となつてくる．そこで著者は肝硬変11例にインシュリン負荷試験を行なつたが全例ともインシュリン感性の低下が認められた．この成績より肝硬変におけるトルブタマイド負荷後の初期血糖下降の減弱には一見インシュリン感性の低下が関与しているとの印象を受ける． しかし Norgaard & Thaysen 法により求めたインシュリン下降指数とトルブタマイド負荷試験より求めた下降指数との間には明らかな相関関係が認められないことより，この初期血糖下降の減弱にはむしろインシュリン感性の低下以外の機構の関与を考慮すべきであろう．

以上，ブドウ糖負荷試験，インシュリン負荷試験および上述したトルブタマイドの作用機序から次のように推論される．すなわち肝疾患におけるトルブタマイド負荷後の初期血糖下降の減弱は膵β細胞障害およびインシュリン感性の低下により生ずると考えるよりは肝糖駆出の抑制低下あるいはトルブタマイドのインシュリン増強作用の抑制が単独あるいは同時に関与しているのではないかと考えられる．

トルブタマイド負荷試験よりみた糖尿病，肝疾患，糖尿病をともなう肝硬変の相互鑑別の可能性について：1958年 Unger & Madison[36] は糖尿病の診断法としてトルブタマイド負荷試験法を考案し，トルブタマイド負荷後20分の血糖下降率が試験前血糖値の84%またはそれ以上を糖尿病，80～84%を糖尿病の疑い，80%以下を非糖尿病と判定すると報告している．著者の成績ではトルブタマイド負荷後20分の時点における血糖下降率は代謝正常群12例ではすべて25%以上であり，糖尿病群22例はすべて20%以内でうち20例は16%以内であつた．この成績はほぼ上記 Unger & Madison の成績に一致している．また下降指数を用いると代謝正常群12例はいずれも1.00以上を，糖尿病群22例はいずれも0.76以下の値を示した．したがつてトルブタマイド負荷後20分の血糖下降率および下降指数がそれぞれ16%以内，0.80以下を糖尿病と診断するのが妥当である．著者の被検糖尿病例はいずれも非肥満型糖尿病例であるので，肥満型糖尿病例についての検索が必要であるが，少なくとも上記判定基準を用いる限り糖尿病は確実に診断されるといえる．

肝疾患における本試験の陽性率については，その判定方法・基準には多少の相違はあるものの，報告者によりかなりの差がみられる．すなわち Creutzfeldt ら[20]は肝硬変33例中3例に，山吹ら[23]は肝疾患17例中9例に，また山形ら[24]は肝疾患15例中13例に本試験が陽性であつたと報告している．負荷後20分の血糖下降率よりみた著者の成績では，CH 群10中2例，LC 群19例中4例に本試験が陽性であつた．また下降指数を用いると CH 群10例中3例，LC 群19例中5例に本試験が陽性であつた．以上の成績より肝疾患の大部分は非糖尿病と診断されるといえる．両判定基準を用いてトルブタマイド試験が陽性と判定された肝硬変例はいずれも血中糖消却恒数値が糖尿病をともなう肝硬変と同様 1.05×10^{-2} 以下の値を示したことより本試験陽性の肝硬変例では糖尿病の合併が疑われるが，前述したごとく肝疾患とくに肝硬変における初期血糖下降の減弱には肝性因子の関与が大きいと考えられるので，肝疾患で本試験が陽性を示す場合には経過を追つてトルブタマイド下降指数の変化を追及する必要がある．また本試験を用いて糖尿病と診断するには肝疾患とくに肝硬変の存在しないことを確認することが必要である．

結　　論

肝疾患患者に1gトルブタマイド負荷試験，静脈内ブドウ糖負荷試験，インシュリン負荷試験を行ない，下記のごとき所見がえられた．

1) 肝硬変群ではトルブタマイド負荷により初期血糖下降の減弱，最大血糖下降および血糖再上昇の遅延が認められた．慢性肝炎群では初期血糖下降の減弱および最大血糖下降の遅延傾向がみられたが血糖再上昇の遅延は認められなかつた．

2) トルブタマイド負荷試験成績の判定には血糖下降率のみでなく時間を加味した下降指数を用いるのが適当である．

3) 肝硬変群ではトルブタマイド下降指数と静脈内ブドウ糖負荷試験より求めた血中糖消却恒数値との間には有意の相関関係が認められた．一方糖尿病群では

この関係は明らかでなかつた．また肝硬変群では血中糖消却恒数値と平行してトルブタマイド下降指数が変化する症例がみられた．以上の所見より肝硬変例のトルブタマイド負荷試験には肝性因子の関与が大きいことが示唆された．

4） 肝硬変群ではトルブタタマイド負荷試験とインシュリン負荷試験との間に相関関係は認められなかつた．

5） トルブタマイド負荷試験で糖尿病と診断するには慢性肝疾患の存在しないことを確認する必要がある．

稿を終るに臨み，終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜つた恩師武内重五郎教授に心から感謝の意を表します．さらに高田昭助教授，杉岡五郎講師ならびに教室諸先生のご助援に謝意を表します．

参考文献

1) **Fritz, I. B., Morton, J. V., Weinstein, M. & Levine, R.** : Metabolism, 5,744 (1956). 2) **Houssay, J. B. & Penhos, J. C.** : Metabolism, 5, 727 (1956). 3) **Shambye, P.** : Diabetes, 6, 146 (1957). 4) **Kracht, J., Rausch-Stroomann, J. G.** : Naturwissenschaften, 43, 180 (1956). 5) **Kracht, J., v. Holt, C. & v. Holt, L.** : Endocrinologie, 34, 129 (1957). 6) **Volk, B. W., Goldner, G. M., Weisenfeld, S. & Lazarus, S. S.** : Ann. N. Y. Acad. Sc., 71, 141 (1957). 7) **Creutzfeldt, W., Detetering, L. & Welte, O.**: Dtsch. med. Wschr., 82, 195 (1957). 8) **Pfeifer, E. F., Steingerwald, H., Sandritter, W., Bänder, A., Mayer, A., Becker, V. & Retiene, K.** : Dtsch. med. Wschr., 82, 1568 (1957). 9) **Goetz, F. C. & Egdahl, R. G.** : Fed. Proc., 17, 55 (1958). 10) **Pfeifer, E. F., Pfeifer, M., Ditschunit, H. & Chang-Su. Ahn** : Klin. Wschr., 37, 1293 (1959).
11) **Frawley, T. F., Segal, S., Camus, M. M. & Foley, J.** : Ann. N. Y. Acad. Sc., 71, 81 (1957). 12) **Frawley, T. F., Shelley, T. F. & Runyan, J. W., Jr., Margulies, E. J. & Cincotti, J. J.** : Ann. N. Y. Acad. Sc., 82, 460 (1959). 13) **Anderson, G. E., Perfetto, A. J., Termine, C. M. & Monaco, R. R.** : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 92, 340 (1959). 14) **Reichard, G. A., Jr., Jacobs, A. G., Friedmann, B., Kimbel, P. R., Hochella, N. J. & Weinhouse, S.** : Metabolism, 8, 486 (1959). 15) **Shambye, P. & Tarding, F.** : Ann. N. Y. Acad. Sc., 74, 557 (1959). 16) **Colwell, A. R., Jr.** : Metebolism 13, 1310 (1964). 17) **前沢秀憲** : 日内会誌, 42, 167 (1953). 18) **Kaplan, N. M.** : Arch. int. Med., 107, 212 (1961).
19) **桜井忠司** : 東京医誌, 69, 242 (1961).
20) **Creutzfeldt, W., Wille, K. & Kaup, H.**: Dtsch. med. Wschr., 87, 2189 (1962). 21) **Creutzfeldt, W.** : Aerztl. Forschg., 15, 252 (1961). 22) **山形敞一・後藤由夫・涌井和夫・涌井 昭・幕田慶司・但木 博・笹野伸昭** : 肝臓, 5, 94 (1964). 23) **山吹隆寛・木村健一・楠木享・高野 俊・壇上 博** : 糖尿病, 6, 158 (1964).
24) **山形敞一・後藤由夫・涌井和夫・大根田昭・久保田奉幸・安斎盛敏・丸浜喜亮** : 糖尿病, 7, 137 (1964). 25) **沢田大成** : 十全医学会雑誌 (印刷中). 26) **Conard, V., Franckson, J. R. M., Bastenie, P. A. & Kestens, J.** : Arch. internat. Pharmacodyn., 93, 277 (1953).
27) **Norgaard, A. & Thaysen, T. E.** : Acta. med. Scand , 72, 492 (1929). 28) **Nelson, N.** : J. Biol. Chem., 153, 373 (1944). 29) **Saifer, A. & Gerstenfeld, S.** : J. Lab. Clin. Med., 51, 448 (1958). 30) **宍戸辰男** : 東北医誌, 50, 377 (1954). 31) **Lang, S., Goldstein, M. & Levine, R.** : Amer. J. Pyisiol., 177, 447 (1954). 32) **Boller, R. & Uberrack, K.** : Klin. Wschr., 11, 671 (1931).
33) **Waife, S. O. Brenner, L.O. & Thompson, C. M.** : Gastroenterology, 17, 236 (1951).
34) **押見倬至** : 名古屋医学, 78, 670 (1959).
35) **大坪守・大津留信** : 日消会誌, 60, 153(1963).
36) **Unger, R. H. & Madison, L. L.** : Diabetes, 7, 455 (1958).

Abstract

Certain factors influencing the tolbutamide loading test were investigated in chronic hepatic disease and it was also studied whether this test could differentiate mild diabetics from the patient with chronic hepatic disease disordering carbohydrate metabolism.

The results obtained were as follows:

1) In the hepatic cirrhosis group, both decrease of blood glucose and its return to the initial level after tolbutamide administration were slower than in the control group, and the time of maximal decrease of blood glucose was prolonged against the control group.

In the chronic hepatitis group, decrease of blood glucose was slower than in the control group and the time of maximal decrease of blood gluose tended to be delayed, whereas prolonged recovery of blood glucose level was not observed.

Therefore, tolbutamide decrease index, i. e., the maximal glucose decrease rate divided by the time of maximal decrease, might be useful in evaluating the result of the tolbutamide loading test as well as the decrease rate of blood glucose 20 minutes after tolbutamide adminstration.

2) There was parallel correlation between 0.33 g/kg glucose and tolbutamide loading test in cirrhotics, but not in the patient with chronic hepatitis and diabetics. There were some cirrhotics in whom tolbutamide decrease index changed in parallel with blood glucose decay constant ($K_{0.33}$).

From the above-mentioned results, it was suggested that the hepatic factor played an important role in the tolbutamide loading test in cirrhotics.

3) No correlation was observed between the tolbutamide and the insulin loading test in cirrhotics.

4) Ruling-out of chronic hepatie diseases was needed beforehand for a diagnosis of diabetes mellitus through the tolbutamide loading test.