

## 肝疾患における糖代謝異常 (その1)

## 糖負荷試験よりみた肝疾患の糖代謝異常

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.)

肝臓は体内における最大の腺臓器であるのみならず代謝の中心の場でもある。

肝疾患では糖代謝の失調があり、酵素および中間代謝の面より検索が進められている。静脈内ブドウ糖負荷試験からみても古くは Thannhauser & Pfitzer<sup>1)</sup>の報告があり、その後多数の研究業績<sup>2)-10)</sup>が発表されてきている。しかしこの負荷試験方法は肝機能の反映<sup>11)</sup>ばかりでなく、膵内分泌機能の表現<sup>12)</sup><sup>13)</sup>でもあるとの報告がある。また近年肝硬変と糖尿病の合併頻度が高い<sup>14-18)</sup>との報告がみられるので肝疾患に行なった静脈内ブドウ糖負荷試験は必ずしも肝障害による糖代謝異常のみを反映しているとはいえなくなっている。ここに新しく肝疾患の糖代謝異常の検索方法が要求される。

1954年 Spellberg<sup>19)</sup>は肝疾患および軽症糖尿病に0.33g/kg, 0.66g/kg ブドウ糖負荷試験を行ない、両糖負荷試験成績から上記両疾患の鑑別が可能であることを強調した。しかし本法は糖負荷後の血糖値が空腹時血糖値に戻るまでの時間で判定する回復時法によるため、空腹時の血糖値に影響されることが多く、また血糖回復までの時間が長いと判定に困難を感じる場合が多い。この欠点を補う方法としては Conard が提唱している Total index 法<sup>20)</sup>を用いるのが最も適していると思われる。

ブドウ糖負荷量を変えて肝疾患の糖代謝異常を検索したのは Spellberg の報告がみられるのみであり、また Total index 法を用いて両糖負荷試験成績を表現し、肝疾患の糖代謝異常を追求した報告はみられない。

そこで著者は肝疾患患者について糖負荷量の血中糖消却恒数値におよぼす影響を観察し、また糖尿病患者

および肝硬変と糖尿病合併患者の成績とを対比することにより肝疾患の糖代謝異常ならびに糖負荷試験の意義について検討したので報告する。

## 被 検 対 象

対象とした症例は肝硬変22例、慢性肝炎12例、肝硬変をともなう Budd-Chiari 症候群3例、肝硬変と糖尿病の合併10例、糖尿病29例、代謝正常例16例である。

肝硬変および慢性肝炎の診断は2例を除きすべて腹腔鏡(大部分は肝生検を併用)により診断を確認した。腹腔鏡および肝生検を施行できなかつた症例は肝硬変および慢性肝炎の各1例であり、臨床所見および一般臨床検査成績により診断した。肝疾患症例で検査時肝性昏睡を呈した症例はなかつた。糖尿病の診断は坂口食試験あるいは飽食試験<sup>21)</sup>を用いて行ない、坂口食試験で最高血糖値が180mg/dl以上(Somogyi-Nelson 法<sup>22)</sup>による。一部症例は Glucose oxidase 法<sup>23)</sup>で血糖を測定したが、Glucose oxidase 法でえられた血糖値は Somogyi-Nelson 法より約10mg/dl低値であつたので、本法によるときは測定値に10mg/dlを加算して Somogyi-Nelson 法に換算した)、2時間血糖値が130mg/dl以上を満足するもの、飽食試験では2時間目および3時間目の血糖値がともに130mg/dl以上を示すものを糖尿病と判定した。糖尿病症例はいずれも肝・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%未満の症例をいう。肝硬変と糖尿病の合併例とは肝生検で肝細胞壊死、肝実質の結節性再生、び慢性の結合織増生、小葉改築像がみられる<sup>24)</sup>他に核空胞化<sup>25)</sup>の所見があり、かつ空腹時血

Disturbance of Carbohydrate Metabolism in Liver Disease I. Carbohydrate Metabolism in Chronic Hepatic Disease Using Glucose Loading Test. Taisei Sawada, The First Department of Internal Medicine, (Director: Prof. J. Takeuchi). School of Medicine, Kanazawa University.

糖値が 130mg/dl 以上を示す症例を指している。肝硬変をとまなう Budd-Chiari 症候群の診断は腹腔鏡、下大静脈撮影および理学的所見により行なつたが、うち 2 例は剖検および手術により確認した。

年齢構成は肝硬変例および慢性肝炎例では 22~70 歳、糖尿病例では 29~68 歳、肝硬変と糖尿病の合併例では 51~74 歳、代謝正常例は 17~57 歳であつた。

### 実験方法

#### I) 静脈内ブドウ糖負荷試験

1) 0.33 g/kg ブドウ糖負荷試験 (以下 0.33-IGTT と略す): 体重 1 kg あたり 0.66 cc の 50%ブドウ糖を肘静脈より正確に 2 分間で注入し、注入終了後 60 分まで 10 分ごとに採血し血糖を測定した。

2) 0.66 g/kg ブドウ糖負荷試験 (以下 0.66-IGTT と略す): 体重 1 kg あたり 1.32 cc の 50%ブドウ糖を肘静脈より正確に 10 分間で注入し、注入後の採血は 0.33-IGTT にならつて行なつた。

両静脈内ブドウ糖負荷試験からえられた血糖値をそれぞれ片対数グラフに点描すると、0.33-IGTT および 0.66-IGTT とも静注後 20 分より 50~60 分までの時間と血糖値との間には直線関係がみられた。上記の所見から血中糖消却恒数値は次式により算出される。

$$K = \frac{(\log_{10} C_d - \log_{10} C_o) \times 2.303}{T}$$

Cd : 外挿法により求めたブドウ糖注入終了時点における血糖値

Co : ブドウ糖負荷直前の血糖値

T : ブドウ糖負荷後の血糖値が負荷前の血糖値に戻るまでの時間

以後 0.33-IGTT および 0.66-IGTT の血中糖消却恒数値をそれぞれ  $K_{0.33}$  および  $K_{0.66}$  と略す。なお両ブドウ糖負荷試験の実施間隔は 2 日間とした。症例によつてはときどき humped curve<sup>29)</sup> を示したり、あるいは静注後 50 分以内に血糖値が空腹時血糖値に戻るがあるが、このような症例は除外することにした。

また一部の症例はブドウ糖負荷後試験前の血糖値に戻るまでの時間で判定する回復時法を用いて検索した。

#### II) インシュリン負荷試験 (以下 ITT と略す):

体重 1 kg あたり 0.1 単位の正規インシュリンを被検対象の肘静脈より注入し、注入前および注入後 60 分までは 15 分間隔で、以後 120 分までは 30 分ごとに計 7 回にわたり採血し血糖を測定した。

各負荷試験とも施行する前 3 日間は少なくとも糖

質 300g<sup>27)</sup> を患者に投与した。また試験前日の夕食後は禁食とし、前日夕食後 15~17 時間目に各負荷試験を行なつた。両ブドウ糖およびインシュリン負荷後の血糖変動を避けるために試験前 10 分間および試験中は患者に安静臥床をせしめた<sup>28)</sup>。糖尿病および肝硬変と糖尿病の合併例は大部分が未治療患者であつたが、抗糖尿病薬・インシュリン使用例では治療を中止し、3 日間経過を観察した後上記各負荷試験を行なつた。治療中止によりケトン尿を認めた症例はなかつた。

血糖採血時間は 30 秒以内とし長くても 1 分以内にとどめた。

肝の組織学的検索はホルマリン固定後パラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色およびアザン染色を用いて行なつた。

肝機能検査法として黄疸指数・血清膠質反応 (CoR-ZTT・TTT)・血清総コレステロール (ZaK-Henry 法<sup>29)</sup>)・BSP (45 分値)・血清アルカリ性フォスファターゼ (Bessey-Lowry<sup>30)</sup> 法)・血清トランスアミナーゼ (Sigma-Frankel<sup>31)</sup> 法)・血清コリンエステラーゼ (柴田・高橋<sup>32)</sup> 法)・プロトロンビン時間 (Quick I 段法) を測定した。また同時に血清蛋白 (日立蛋白計) および分画 (濾紙電気泳動法<sup>33)</sup> ーベロナール緩衝液 pH 8.6, イオン濃度 0.05, 1mA, 110 V, 14 時間泳動)・血清鉄 (Ramsay<sup>34)</sup> 法)・鉄抱合能<sup>35)</sup> も測定した。

### 実験成績

#### I) $K_{0.33}$ および $K_{0.66}$ の日差変動

慢性肝疾患の同一例に対して 0.33-IGTT および 0.66-IGTT をそれぞれ 2 日間隔で行ない、 $K_{0.33}$  と  $K_{0.66}$  の日差変動を追求した。肝硬変 4 例、慢性肝炎 1 例の  $K_{0.33}$  の日差変動は  $(1.62 \rightarrow 1.67) \times 10^{-2}$ ,  $(0.88 \rightarrow 0.80) \times 10^{-2}$ ,  $(1.19 \rightarrow 1.19) \times 10^{-2}$ ,  $(0.76 \rightarrow 0.86) \times 10^{-2}$ ,  $(1.01 \rightarrow 1.06) \times 10^{-2}$  でその差は、平均  $0.06 (0 \sim 0.10) \times 10^{-2}$  であつた。また肝硬変 3 例、慢性肝炎 1 例の  $K_{0.66}$  の日差変動は  $(1.75 \rightarrow 1.75) \times 10^{-2}$ ,  $(0.80 \rightarrow 0.89) \times 10^{-2}$ ,  $(1.10 \rightarrow 1.10) \times 10^{-2}$ ,  $(3.22 \rightarrow 3.12) \times 10^{-2}$  でその差の平均は  $0.05 (0 \sim 0.10) \times 10^{-2}$  であつた。

#### II) 各疾患における静脈内ブドウ糖負荷試験

1) 0.33-IGTT: 代謝正常群 (以下 C 群と略す) 16 例、慢性肝炎群 (以下 CH 群と略す) 22 例、肝硬変をとまなう Budd-Chiari 症候群 (以下 LC+BC 群と略す) 3 例、肝硬変と糖尿病の合併群 (以下 LC+DM 群と略す) 10 例、糖尿病群 (以下 DM 群と略す) 28 例について 0.33-IGTT を行なつた。空腹時血糖の平均値は C 群  $82 \pm 9$  mg/dl (危険率 5% での信頼限

界, 以下同様), CH群  $75 \pm 9 \text{ mg/dl}$ , LC群  $84 \pm 6 \text{ mg/dl}$ , LC+DM群  $170 \pm 57 \text{ mg/dl}$ , DM群  $129 \pm 18 \text{ mg/dl}$  であつた。この平均値をみるとC群, CH群およびLC群ではDM群にくらべ低値を示しており, これら各群とDM群との間にはいずれも推計学的にみて有意の差が認められたが, DM群とLC+DM群の両群間, C群, CH群, LC群の三者相互の間には推計学的にみて有意の差は認められなかつた。図2は上記ブドウ糖負荷試験よりえられた各疾患群の  $K_{0.33}$  の分布を示している。 $K_{0.33}$  の平均値はそれぞれC群  $(1.73 \pm 0.27) \times 10^{-2}$ , CH群  $(1.78 \pm 0.16) \times 10^{-2}$ , LC群  $(1.13 \pm 0.16) \times 10^{-2}$ , LC+DM群  $(0.80 \pm 0.30) \times 10^{-2}$ , DM群  $(0.93 \pm 0.12) \times 10^{-2}$  であつた。LC群, LC+DM群およびDM群ではいずれもC群にくらべ  $K_{0.33}$  は低値を示しその差は推計学的に有意であつたが, LC群, LC+DM群およびDM群の各群間およびC群とCH群の両群間では推計学的にみて有意の差が認められなかつた。

経過を観察した慢性肝疾患7例(肝硬変5例, 慢性肝炎2例)についてBSPおよび $\gamma$ -グロブリンの変動と  $K_{0.33}$  値の推移と比較した。BSPが10%以上,  $\gamma$ -グロブリンが  $0.5 \text{ g/dl}$  以上の減少を示した場合を改善, 逆にそれぞれ10%以上,  $0.5 \text{ g/dl}$  以上の増加を示した場合を増悪とし, また  $K_{0.33}$  値の変動が  $+0.2$  以上を糖処理能の改善,  $-0.2$  以下を増悪,  $\pm 0.2$  以内を不変と判定すると, BSPの改善2例はともに糖処理能の改善が, またBSP不変4例のうち2例は糖処理能が不変であり, 2例はその改善が認められた。 $\gamma$ -グロブリンの改善をみた2例はともに糖処理能の改善が, また $\gamma$ -グロブリン不変5例のうち2例は糖処理能が不変, 他の3例は増悪を示した。

2)  $0.66\text{-IGTT}$ : C群11例, CH群8例, LC群16例, LC+DM群8例, LC+BC群3例, DM群18例について  $0.66\text{-IGTT}$  を行なつた。疾患別にみると  $K_{0.66}$  の平均値はC群  $(1.83 \pm 0.31) \times 10^{-2}$ , CH群  $(2.14 \pm 0.62) \times 10^{-2}$ , LC群  $(1.34 \pm 0.29) \times 10^{-2}$ , LC+DM群  $(0.63 \pm 0.27) \times 10^{-2}$ , DM群  $(0.93 \pm 0.14) \times 10^{-2}$  であつた。この平均値をみるとLC群, DM群, LC+DM群ではC群にくらべ低値を示し, 各群とC群の間にはそれぞれ推計学的にみて有意の差が認められたが, CH群とC群の間には有意の差は認められなかつた。LC群の  $K_{0.66}$  は  $K_{0.33}$  にくらべ高値に分布する傾向があり, LC群とDM群の  $K_{0.66}$  の平均値の差は推計学的にみて有意であつた(図3)。

$0.33\text{-IGTT}$  でのべた判定様式を用いBSPおよび $\gamma$ -グロブリンと  $K_{0.66}$  値の時間的変動を追求してみ

ると, BSPの改善をみた2例のうち1例に糖処理能の改善をみたが, 1例は不変であつた。BSP不変5例のうち, 2例は糖処理能が不変であり, 他の3例では増悪がみられた。 $\gamma$ -グロブリンの改善をみた3例のうち2例に糖処理能の改善をみたが, 1例では増悪がみられた。 $\gamma$ -グロブリン不変4例のうち2例に糖処理能が不変であり, 他の2例では増悪が認められた。

図 1

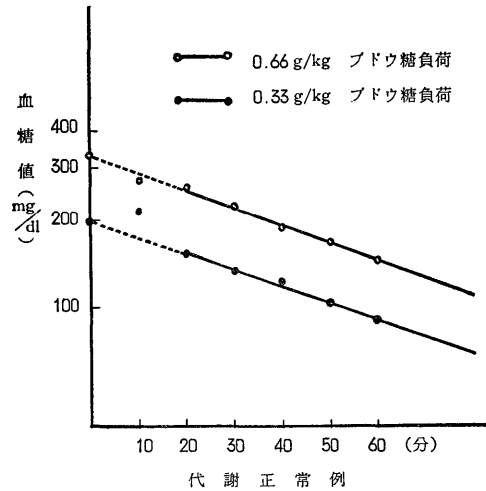
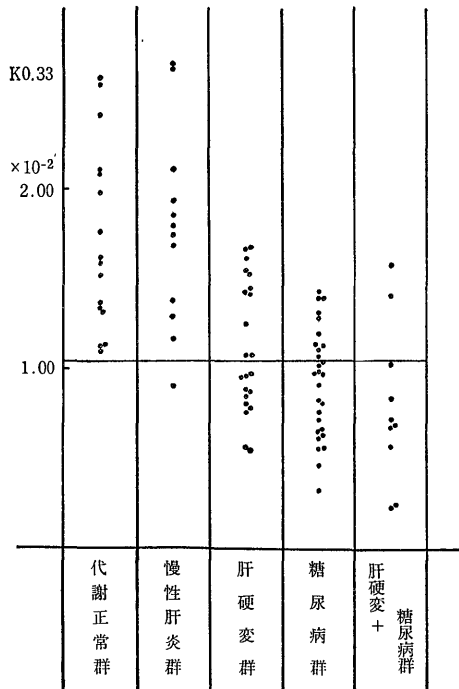


図2 0.33 g/kg ブドウ糖負荷時の血中糖消却恒数値 ( $K_{0.33}$ )



Ⅲ)  $K_{0.66}-K_{0.33}$  (血中糖消却恒数較差と仮称する): C群, CH群, LC群, DM群, LC+DM群の各群ではそれぞれ  $K_{0.33}$  の平均値と  $K_{0.66}$  の平均値との間には推計学的にみて有意の差は認められなかった。しかし両 IGTT の関係を  $K_{0.66}-K_{0.33}$  で表現すると DM 群ではその分布は小さく、全例とも  $\pm 0.3$  以内にとどまつた。慢性肝炎患者群では  $-0.98$  より  $+0.98$  の範囲内に分布していた。すなわち CH 群では  $-0.98$  より  $+0.84$ , LC 群では  $-0.34$  より  $+0.96$  であり、推計学的にみてこの両群と DM 群の各分布間には有意の差が認められた (図4)。  $K_{0.66}-K_{0.33}$  が  $+0.3$  以上を示した肝硬変6例では代謝正常群にくらべ  $K_{0.33}$  の平均値は低値を示し、その差は推計学的にみて有意であつたが、  $K_{0.66}$  の平均値は両群間で明らかな差は認められなかった。

0.33-IGTT で経過を観察した7例のうち BSP および  $\gamma$ -グロブリンが改善した2例の  $K_{0.66}-K_{0.33}$  はそれぞれ  $+0.88 \rightarrow +0.07$ ,  $+0.36 \rightarrow +0.14$  と低値になり、また BSP および  $\gamma$ -グロブリンが不変であつた4例のうち、1例は  $K_{0.66}-K_{0.33}$  が  $+0.17 \rightarrow +0.10$  と変化しなかつたが、他の3例では増加あるいは減少を示し一定の関係は認められなかった。

$K_{0.66}-K_{0.33}$  をその前後に行なつた肝機能検査成績の推移と比較すると LC 群では BSP および  $\gamma$ -グロブリンの両者または BSP の改善がみられた症例は1例を除き全例  $K_{0.66}-K_{0.33}$  が  $+0.3$  以上を示した。CH 群では3例 (4件) に BSP・ $\gamma$ -グロブリンの両者または BSP の改善がみられたが、全例 (3件) ともに  $K_{0.66}-K_{0.33}$  が  $+0.3$  以上の高値を示した。逆に  $+0.3$  以上の  $K_{0.66}-K_{0.33}$  をみた LC 群では6例 (7件) 中5例 (5件), CH 群では3例 (4件) 中3例 (3件) に BSP・ $\gamma$ -グロブリンまたは BSP の改善がみられ、  $K_{0.66}-K_{0.33}$  が  $+0.3$  以下であつた LC 群では10例 (12件) 中8例 (11件) に、CH 群では1例を除き全例 BSP が不変ないし増悪を示した (表1)。

慢性肝疾患21例に肝生検を行ない組織学的検索を行なつたが、表1に示すように肝細胞はいろいろの程度に再生現象がみられた。肝細胞再生の程度を、ほとんどみられない (一), 比較的弱い (+), やや強い (++) , 強い (###) , 非常に強い (####) の5段階に分けてみると LC 群では  $K_{0.66}-K_{0.33}$  が  $+0.3$  以上の症例は (++) と判定された症例1例を除き他はすべて (###) 以上と判定された。一方  $K_{0.66}-K_{0.33}$  が  $+0.3$  以下の症例ではいずれも (+) 以下と判定された。また CH 群でも同様に  $K_{0.66}-K_{0.33}$  が  $+0.3$  以上

図3 0.66 g/kg ブドウ糖負荷時の血中糖消却恒数値 ( $K_{0.66}$ )

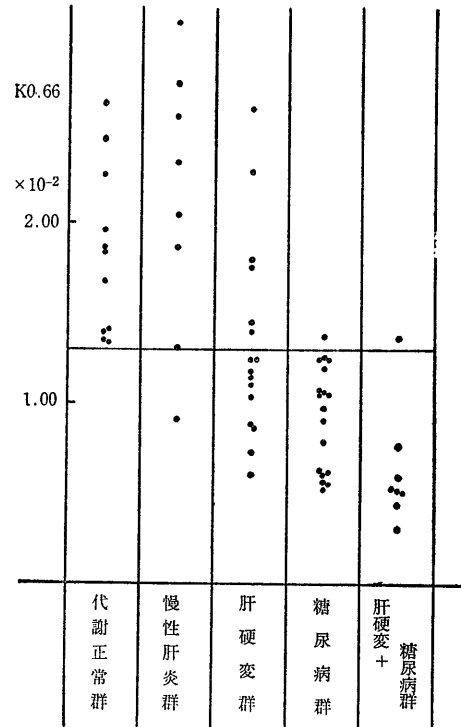


図4 各疾患における血中糖消却恒数較差 (○はLC+BC例)

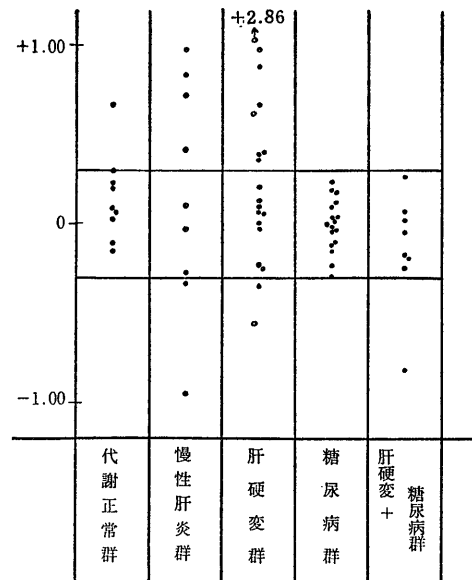


表 1

No.	氏名	年 性 齢	診 断 名	腹 腔 鏡	肝 生 検	肝機能の推移				腹 水	下 腿 浮 腫	肝 再 生 像	K <sub>0.33</sub>	K <sub>0.67</sub>	K <sub>0.66</sub> - K <sub>0.33</sub>
						I. I.	BSP (%)	A/G	r-GL (mg/dl)						
1	T.M.	♂ 62	L. C.	(+)	(+)	5→6	35→23	0.59→0.59	2.15→1.44	(+)	(-)	(###)	0.57 × 10 <sup>-2</sup>	1.45 × 10 <sup>-2</sup>	+0.88
2	T.N.	♂ 34	"	(+)	(+)	9→9	7→12	0.92→0.98	1.54→1.89	(-)	(+)	(##)	0.76 "	1.15 "	+0.39
3	K.A.	♀ 61	"	(+)	(+)	8→9	18→9	0.47→0.90	1.98→1.38	(-)	(-)	(##)	0.89 "	1.25 "	+0.36
						9→9	9→10	0.90→0.87	1.98→1.71	(-)	(-)		1.67 "	1.75 "	+0.08
						7→4	7→13	0.80→1.04	2.09→1.67	(-)	(-)		2.00 "	2.14 "	+0.14
4	S.M.	♀ 35	"	(+)	(+)	9→8	4→4	0.81→0.95	1.99→2.00	(-)	(-)	(+)	1.55 "	1.76 "	+0.21
5	H.N.	♂ 58	"	(-)	(-)	9→6	20→25	0.77→	2.18→	(-)	(-)		0.54 "	0.61 "	+0.07
6	S.H.	♂ 50	"	(+)	(-)	12→12	826→35	0.54→0.59	2.33→2.52	(+)	(-)		0.88 "	0.89 "	+0.01
				(+)	(+)	17→10	28→33	0.96→0.78	1.71→2.04	(+)	(-)	(+)	0.92 "	0.46 "	-0.46
7	S.Y.	♂ 49	"	(+)	(-)	6→4	25→21	0.66→0.63	1.68→1.46	(+)	(#)		1.26 "	1.04 "	-0.22
8	S.K.	♂ 34	"	(+)	(+)	10→11	43→18	→0.48	→2.78	(+)	(+)	(##)	0.85 "	1.25 "	+0.40
9	M.K.	♀ 48	"	(+)	(+)	12→6	41→22	0.50→0.45	3.28→2.98	(-)	(-)	(##)	1.62 "	2.29 "	+0.67
10	K.K.	♂ 54	"	(+)	(+)	5→7	815→11	0.72→0.64	2.75→2.70	(-)	(-)	(#)	1.66 "	2.64 "	+0.98
						7→6	26→14	0.47→0.68	3.55→2.94				1.12 "	2.08 "	+0.96
11	A.N.	♀ 22	"	(+)	(+)	19→8	2439→45	0.93→0.83	—	(-)	(-)	(#)	1.67 "	1.80 "	+0.14
12	H.S.	♂ 50	"	(+)	(+)	8→3	9→6	1.25→0.92	1.74→1.60	(-)	(-)	(+)	1.08 "	1.18 "	+0.10
13	T.H.	♀ 36	"	(+)	(-)	10→10	35→	0.52→	2.82→	(-)	(-)		0.81 "	0.87 "	+0.06
14	T.Y.	♂ 35	"	(+)	(-)	18→18	1420→	0.42→0.73	2.85→2.54	(-)	(-)		0.97 "	0.73 "	-0.24
15	K.N.	♂ 47	"	(+)	(+)	7→7	943→28	0.64→0.59	2.72→2.37	(-)	(-)	(+)	1.42 "	1.40 "	-0.02
16	K.T.	♂ 70	"	(+)	(+)	20→20	25→29	0.39→0.39	4.35→3.69	(+)	(+)	(+)	1.45 "	1.11 "	-0.34
17	S.I.	♂ 53	L.C.+L.Ca.	(+)	(-)	4→5	10→13	0.67→0.52	2.01→2.11	(-)	(-)		1.19 "	1.10 "	-0.09
18	T.O.	♂ 63	"	(+)	(-)	7→7	630→	0.52→0.52	2.73→2.75	(-)	(-)		1.04 "	0.78 "	-0.26
19	M.I.	♀ 40	L.C.+B.C.	(+)	(-)	6→6	8→12	0.92→0.92	2.17→2.31	(-)	(-)		1.42 "	2.04 "	+0.62
20	H.Y.	♀ 25	"	(+)	(-)	4→4	22→17	0.78→0.92	2.11→2.05	(-)	(-)		0.96 "	3.82 "	+2.86
21	S.K.	♂ 64	"	(+)	(-)	11→11	37→	0.90→	1.78→	(+)	(-)		1.61 "	1.06 "	-0.55
22	T.A.	♀ 67	L.C.+D.M.	(+)	(+)	—	13→10	0.69→0.61	2.35→2.20	(-)	(-)	(##)	1.58 "	0.77 "	-0.81
23	S.N.	♂ 60	"	(+)	(+)	20→20	1233→13	0.34→0.67	3.22→2.65	(+)	(+)	(##)	0.68 "	0.51 "	-0.17
24	K.I.	♂ 52	"	(+)	(+)	30→30	35—	0.23→0.22	3.45→3.68	(+)	(+)	(##)	0.57 "	0.60 "	+0.03
25	Y.T.	♂ 62	"	(+)	(-)	8→8	614→12	0.68→0.82	1.80→1.68	(-)	(-)		1.41 "	1.37 "	-0.04
26	T.S.	♀ 74	"	(+)	(+)	7→7	1033→38	0.54→0.64	2.28→1.84	(-)	(-)	(##)	0.72 "	0.53 "	-0.19
27	K.O.	♂ 51	"	(+)	(+)	20→20	1443→40	0.50→0.65	3.02→2.88	(-)	(-)	(#)	0.24 "	0.31 "	+0.07
28	S.K.	♂ 64	"	(+)	(-)	36→36	739→32	0.64→0.67	2.96→2.40	(-)	(-)		0.25 "	0.52 "	+0.27
29	M.T.	♂ 70	"	(+)	(+)	5→5	412→13	0.67→0.72	1.74→2.01	(-)	(+)	(##)	0.69 "	0.45 "	-0.24
30	K.T.	♀ 53	C. H.	(+)	(+)	7→6	533→23	1.00→0.67	2.43→2.30	(-)	(-)	(##)	2.70 "	3.12 "	+0.42
						6→6	26→22	0.57→0.87	2.89→2.59				1.50 "	2.17 "	+0.67
31	T.S.	♂ 33	"	(+)	(+)	6→6	818→15	0.56→0.43	2.84→3.44	(-)	(-)	(-)	1.34 "	1.31 "	-0.03
32	S.N.	♂ 64	"	(+)	(+)	8→8	521→32	0.54→0.86	2.36→1.75	(-)	(-)	(+)	2.12 "	1.87 "	-0.25
33	N.K.	♀ 44	"	(+)	(+)	80→80	932→22	0.74→0.81	2.00→1.97	(-)	(-)	(##)	2.06 "	2.78 "	+0.72
34	Z.K.	♂ 35	"	(+)	(+)	9→9	912→20	0.71→1.13	2.62→2.22	(-)	(-)	(+)	1.94 "	2.05 "	+0.11
35	U.H.	♂ 25	"	(+)	(+)	70→26	3543→26	0.89→1.06	1.34→1.38	(-)	(-)	(##)	1.75 "	2.59 "	+0.84
						26→35	26→26	1.04→1.41	1.39→1.43				1.28 "	1.32 "	+0.04
36	K.N.	♂ 63	"	(+)	(+)	16→16	633→23	0.60→0.75	2.52→1.95	(-)	(-)	(#)	1.86 "	0.91 "	-0.95
37	R.S.	♂ 30	"	(+)	(+)	5→5	36→3	0.75→1.04	1.90→1.82	(-)	(-)	(-)	2.67 "	2.34 "	-0.33
38	T.S.	♂ 33	"	(+)	(+)	6→6	7→	—	—	(-)	(-)	(##)	1.60 "	2.62 "	+0.98

の症例では4例中3例は肝細胞の再生が盛んで(++)以上あり、のこり1例も(+)の再生像を呈した。+0.3以下の値を示した症例のうち1例は(++)の再生肝であったが、のこり4例はいずれも(+)の再生像を示した。

肝硬変と糖尿病の合併例では、 $K_{0.66}$ - $K_{0.33}$ は糖尿病と同様+0.3以下であった。肝生検を施行した6症例では肝細胞の再生像が(++)以上を示したが、うち1例でBSP・ $\gamma$ -グロブリンの改善がみられるにもかかわらず $K_{0.66}$ - $K_{0.33}$ の増加がみられなかった。

## II) インシュリン負荷試験

C群6例, LC群12例, LC+DM群7例, DM群29例にインシュリン負荷試験を行なった。各群の平均空腹時血糖値はそれぞれ $94 \pm 3$  mg/dl,  $84 \pm 7$  mg/dl,  $165 \pm 36$  mg/dl,  $154 \pm 20$  mg/dlであり, C群とLC群との間には推計学的にみて有意の差は認められなかった。C群における血糖下降は15分ないしは30分で最低となり, 以後血糖は回復過程をたどり, 120分ではほぼ空腹時血糖値にまで回復した。インシュリン負荷後15分の平均血糖下降率は $25.2 \pm 8.7\%$ で, C群の $55.8 \pm 15.0\%$ にくらべて明らかに小さく, その差は推計学的にみて有意であったが, 30分後では各々 $43.8 \pm 10.5\%$ ,  $57.8 \pm 14.4\%$ で有意の差はみられなかった。またLC群における最大血糖値は静注後45分で最低値を示し, C群にくらべ初期血糖下降が遅延する傾向がみられたが, 推計学的にみると有意の差があるとはいえなかった。また負荷後60分, 90分, 120分の平均血糖下降率はLC群で $41.3 \pm 7.8\%$ ,  $28.6 \pm 8.7\%$ ,

$13.2 \pm 13.1\%$ , C群で $33.7 \pm 16.1\%$ ,  $17.8 \pm 17.0\%$ ,  $1.8 \pm 18.3\%$ でLC群ではC群にくらべて血糖回復が遅延する傾向がみられたが, 推計学的にみるとやはりその差は有意ではなかった。DM群では45分および60分を除く各時点でそれぞれC群にくらべ平均血糖下降率が有意の低値を示した。

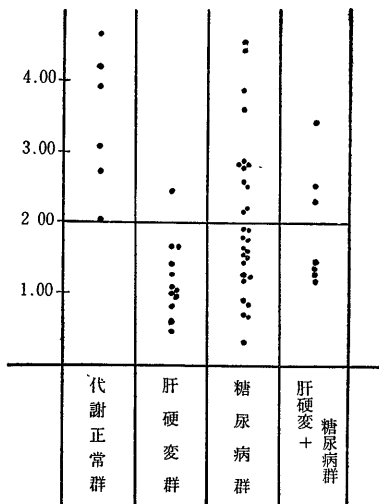
インシュリン感性指数として補正下降指数<sup>36)</sup>を用いると, C群ではすべて2.00以上であり, LC群では1例を除きすべて2.00以下の値であった。またDM群では29例中15例(59%)が2.00以下の値であった(図5)。

## 考 察

静脈内ブドウ糖負荷試験の判定様式として種々の方法が考案されているが, 比較的良好に利用されているのはTotal index法<sup>20)37)</sup>およびIncrement index法<sup>38)39)40)</sup>であろう。この両者の表現方法は経験的なものであり, いずれの方法が糖同化能のよりよい指標であるかについては種々の論議にもかかわらず未だ決定的な見解はえられていないようである。最近Franchonら<sup>41)</sup>はConardらの提唱したTotal index法を分析し, 最初の十数分間は自由ブドウ糖がその分布領域へ混入および拡散する時間であり, 糖負荷後15分~60分の間に糖の同化がみられるとのべ, 本法がよく糖同化現象を表現しているとの見解を発表している。実際に0.33-IGTTおよび0.66-IGTTではいずれも静注後20分までの血糖値に一定の関係が認められなかったことより, West & Wood<sup>37)</sup>およびFranchonら<sup>41)</sup>のべているごとく, この期間内の血糖値を除外して求めたTotal index法は糖処理能の指標として用いるのにより生理的な方法であり, また評価を1指標で表現できる利点があると考えられる。そこで著者は0.33-IGTTおよび0.66-IGTTを肝疾患患者に行ない, Total index法で求めた血中糖消却恒数値について検討した。

慢性肝疾患患者の静脈内ブドウ糖負荷試験でまず問題になるのは本試験の再現性である。健康人に関してはDuncan<sup>38)</sup>, 八川<sup>42)</sup>らの報告があり再現性のあることが確認されている。しかし慢性肝疾患では代謝の変動が予想されるので本試験の再現性について疑問がもたれるが, この点に関しての検索は未だ行なわれていない。そのため著者は肝硬変4例, 慢性肝炎1例について0.33-IGTTを2日間隔で行ない, 両負荷試験より求めた $K_{0.33}$ を比較したが両値ともよく一致する所見がえられた。同様に0.66-IGTTでも2日間隔で行なう限り再現性のあることを確認した。この成績

図5 インシュリン補正下降指数



は肝疾患における糖負荷試験を同一時点で比較できる可能性を示している。

ついで問題となるのは肝疾患におけるブドウ糖負荷量の血中糖消却恒数値におよぼす影響についてである。代謝正常群における両者の関係についてはいまなお見解の一致をみていない<sup>8)38)42)43)44)45)</sup>。著者の成績では 0.33-IGTT および 0.66-IGTT より求めた  $K_{0.33}$  および  $K_{0.66}$  の差が大部分の代謝正常群で  $\pm 0.3$  以内の値を示し、両血中糖消却恒数値の間には推計学的にみて有意の差が認められなかった。慢性肝疾患群でも代謝正常群と同様に  $K_{0.33}$  と  $K_{0.66}$  との間には推計学的にみて有意の差は認められなかった。しかし個々の症例よりみると慢性肝炎群および肝硬変群では代謝正常群にくらべ明らかに高値あるいは低値を示す症例が多くみられた。この所見より慢性肝疾患群の糖負荷試験には代謝正常群と異なった作用機序が関与していることが示唆される。

Spellberg<sup>49)</sup> は 0.33g/kg および 0.66g/kg ブドウ糖負荷を用いた場合、肝疾患では糖尿病と異なりブドウ糖負荷を増すことにより血糖回復時間が短縮することを観察し、その原因を肝糖原形成に求めた。しかし現在の考え方からすればこの血糖回復時間の短縮は肝糖原形成のみによつて起つたとはいえないようである。すなわち静脈内ブドウ糖負荷試験よりえられる血糖曲線は肝糖原排出の抑制<sup>41)46)</sup>、肝内糖収容<sup>41)46)</sup>および末梢糖利用<sup>41)</sup>の表現と考えられているためである。したがつて肝疾患にみられる血糖回復時間の短縮は上記三者の表現すなわち肝および末梢の糖処理能の増大と考えるのが妥当であろう。一般に慢性肝疾患では、1)肝糖原排出の抑制低下<sup>46)</sup>、2)肝内糖収容率の減少<sup>46)</sup>、3)末梢糖利用の低下<sup>47)</sup>、4)インシュリン効果の減弱<sup>48)49)</sup>などにより糖処理が低下するといわれている。しかし肝疾患で倍量糖負荷により糖処理能の増大がみられることは注目されねばならない事象と考えられる。そこで著者は肝疾患でこのような糖処理能の増大する状態がみられるか否かを Total index 法を 0.33-IGTT および 0.66-IGTT に用いて追求してみた。また糖尿病患者の成績と対比することにより慢性肝疾患における血中糖消却恒数較差のもつ意味について検討した。糖尿病患者にみられる血中糖消却恒数較差は全例とも  $\pm 0.3$  の範囲内にあり、倍量糖負荷による変化は軽微であつた。しかし慢性肝疾患患者の血中糖消却恒数較差の分布は糖尿病の分布にくらべ明らかに大きく、両群の間には推計学的にみて有意の差が認められた。慢性肝疾患群を血中糖消却恒数較差よりみて増加型 (+0.3以上)、中間型 ( $\pm 0.3$ 以内)、減少型 (-0.3以下)

に分類し、各型の特徴を検討してみるとつぎのごとくである。

増加型：肝硬変初期では糖処理能が一過性に増大する<sup>50)</sup>との報告がみられるので、その疑いのある慢性肝炎例を除外した肝硬変 6 例について  $K_{0.33}$  値の分布をみると、糖尿病群と同様低値に分布し、両群の平均値に有意の差は認められなかった。一方  $K_{0.66}$  値の分布は糖尿病群と異なり代謝正常群と同様の分布を示し、肝硬変例 6 例と代謝正常群の  $K_{0.66}$  の平均値に有意の差は認められなかった。この所見は増加型肝疾患では糖負荷を増すことにより糖処理能が代謝正常人とはほぼ同程度に行なわれるようになることを示している。なお糖処理能が倍量糖負荷により増大している増加型慢性肝疾患ではインシュリン効果が代謝正常人と変らない可能性も考えられる。増加型肝硬変例で  $K_{0.33}$  が正常値以下を示した 3 例についてインシュリン負荷試験を行なつたが、いずれもインシュリン効果の減弱が認められた。糖処理能の増加した症例でインシュリン効果の減弱が認められたのは一見理解に苦しむ所見であるが、著者の見解としてはインシュリン効果の減弱をみたのは従来よりいわれている肝および末梢のインシュリン感性低下の他に dysproteinemia によるインシュリン不活性化の可能性をも考慮する必要を示唆するものと考えている。

血中糖消却恒数較差と肝生検所見および肝機能成績とを対比してみると、増加型慢性肝疾患ではほとんどの例に肝再生像が強くみられ、逆に肝の再生現象の強い例は全例 +0.3 以上の血中糖消却恒数較差を示した。また肝機能検査の面からみると  $\alpha$ -グロブリンで表現される間葉系機能よりも、BSP で表現される肝細胞機能と相関する傾向がみられた。すなわち増加型慢性肝疾患群では肝細胞障害が改善される傾向を示し、逆に肝細胞機能の改善をみた症例はほとんど増加型慢性肝疾患であつた。また増加型肝硬変 2 例で経過を観察してみると肝細胞機能の改善がみられるとともに血中糖消却恒数較差が小さくなつた。以上の所見より慢性肝疾患例では肝細胞の再生現象が強くと、肝細胞機能の改善がみられる症例においては糖負荷を増すことにより糖処理能の増大がみられると結論される。

中間型：この群に属する慢性肝疾患の肝生検所見は再生像が比較的弱いのが特徴であり、肝細胞機能障害が不変あるいは増悪を示す症例が大部分であつた。また本症例中 7 例にインシュリン負荷試験を行なつたが、1 例を除きすべてインシュリン効果の減弱が認められた。中間型慢性肝疾患で  $K_{0.33}$  が正常以下を示す症例ではインシュリン感性の低下により糖処理能

の低下が惹起されたと考えられる。しかしこのような症例では血中糖消却恒数較差が糖尿病群にみられると同様  $\pm 0.3$  以内に分布していることより膵  $\beta$  細胞障害の存在を否定するわけにはいかない。

減少型：本群 4 例の肝生検所見はいずれも肝細胞の再生が弱かつたが、肝細胞障害の推移については例数が少ないため一定の関係を見出すことはできなかった。前述したごとく糖尿病群の血中糖消却恒数較差が  $\pm 0.3$  の範囲内に分布していることより、本群で  $K_{0.33}$  が正常以下の値を示す症例では膵  $\beta$  細胞障害の存在を否定することが一見可能のように思える。しかし糖尿病を合併した肝硬変の 1 例で血中糖消却恒数較差が  $-0.3$  以下の値を示したことよりその存在を完全に否定するわけにはいかない。更に検討を必要とすると思われる。

糖尿病を合併した肝硬変 8 例の血中糖消却恒数較差は 1 例を除き糖尿病群と同様  $\pm 0.3$  の範囲内に分布していた。また肝生検を行なった 6 例のうち 1 例を除き全例肝細胞の再生が強くみられ、うち 1 例に糖倍量負荷により肝細胞機能障害の改善がみられたが、血中糖消却恒数較差の増加がみられなかつたことは注目されねばならない。すなわちこの成績は肝硬変による糖代謝異常よりも糖尿病による肝糖調節機構の失調が優位であることを示唆している。

最近静脈内ブドウ糖負荷により内因性インシュリン分泌増加<sup>11),12)</sup>の起ることが注目されてきている。また耐糖能が内因性インシュリン分泌の表現<sup>13)</sup>であるとの見方もある。肝硬変をとまなう Budd-Chiari 症候群では門脈血の多くが直接大循環系に入るので本症の  $K_{0.33}$  の低下には膵  $\beta$  細胞障害の関与が大きいと考えられる。事実本症候群のうち 1 例は  $K_{0.33}$  が  $0.96 \times 10^{-2}$  と正常以下の値を示しており一見膵  $\beta$  細胞障害の存在が疑われたが、血中糖消却恒数較差が  $+2.86$  と異常増加を示していることより、本例では膵  $\beta$  細胞に異常なく、むしろ肝障害による糖代謝異常が糖処理能の低下を惹起したと考えるのが妥当であろう。なお本例を含む 2 例では  $K_{0.66}$  が  $K_{0.33}$  にくらべ大きく血中糖消却恒数較差が  $+0.3$  以上であつたことより、この較差の増加にはブドウ糖負荷による内因性インシュリン分泌の増量が加味されているのではないかとの印象を受けた。

最近 Moorhouse ら<sup>4)</sup>は静脈内ブドウ糖負荷試験がブドウ糖負荷量によつては糖代謝異常の鋭敏な指標になりうると報告している。

0.33-IGTT および 0.66-IGTT より求めた  $K_{0.33}$  および  $K_{0.66}$  は代謝正常例ではそれぞれ  $(1.10 \sim$

$2.62) \times 10^{-2}$ ,  $(1.34 \sim 2.66) \times 10^{-2}$  の範囲内に分布していた。代謝正常例における  $K_{0.33}$  および  $K_{0.66}$  の下限界をそれぞれ  $1.05 \times 10^{-2}$  および  $1.30 \times 10^{-2}$  とし、それ以下を糖処理能の低下と判定すると、両糖負荷試験を行なった糖尿病 18 例の糖処理能異常発見率は 0.33-IGTT では 61%, 0.66-IGTT では 94% で、0.33-IGTT にくらべて 0.66-IGTT の方がより高率に糖処理能低下を発見しうることが明らかになつた。また上記の判定基準を用いて肝疾患の糖負荷試験成績をみると両糖負荷試験を行なった肝硬変 16 例の 0.33-IGTT および 0.66-IGTT の異常発見率はのおおの 50% および 63% であり、慢性肝炎 9 例の異常発見率は 0% および 11% であつた。以上のごとく肝疾患では 0.66-IGTT より求めた糖処理能低下の発見頻度が 0.33-IGTT のそれを上廻る傾向がみられたが、糖尿病群におけるほど著明ではなかつた。肝疾患では糖負荷量を増すことにより糖処理能の増大する症例のあることがその一因であろう。しかし糖尿病群の成績からして糖処理能低下の診断に対する感度は 0.33-IGTT よりも 0.66-IGTT が高いことは確実である。

## 結 論

慢性肝疾患患者を対象として静脈内ブドウ糖負荷 ( $0.33\text{g/kg}$  ブドウ糖負荷および  $0.66\text{g/kg}$  ブドウ糖負荷)を行ない、慢性肝疾患の糖代謝異常を追求し、また両糖負荷試験の意義についても検討した。その結果は下記の通りである。

1) 肝疾患では両ブドウ糖負荷試験とも 2 日間隔で行なう限り満足すべき再現性がえられた。

2) 両糖負荷試験より求めた血中糖消却恒数較差は糖尿病群では各症例とも  $\pm 0.3$  の範囲内に、また糖尿病を合併した肝硬変群では全例  $+0.3$  以下の値を示した。慢性肝疾患群を血中糖消却恒数較差よりみて増加型 ( $>+0.3$ )、中間型 ( $\leq \pm 0.3$ )、減少型 ( $<-0.3$ ) に分類すると増加型は 40%、中間型は 48%、減少型は 12% であつた。増加型慢性肝疾患では糖尿病の合併を否定することができる。

3) 肝細胞の再生が強く、肝細胞機能の改善をみた慢性肝疾患は血中糖消却恒数較差の面からみると増加型数慢性肝疾患であり、比較的再生が弱く、肝細胞機能障害が不変ないしは増悪を示す症例は中間型および減少型の慢性肝疾患であつた。

4) 慢性肝疾患にみられる血中糖消却恒数較差の増大は肝細胞機能改善の一指標になる可能性がある。

5) 糖処理能を検索する場合には  $0.33\text{g/kg}$  ブドウ糖負荷法よりも  $0.66\text{g/kg}$  ブドウ糖負荷法を用いた方がその異常発見率が高い。



稿を終るに臨み、終始ご懇篤な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方のご助援に謝意を表します。

### 参 考 文 献

- 1) Thannhauser, S. J. & Pfitzer, H. : Münch. med. Wschr., 40, 2155 (1913).      2) Soskin, S. : J. Clin. Endocr., 4, 75 (1944).
- 3) Moyer, J. & Womach, C. : Amer. J. Med. Sc., 212, 446 (1948).      4) 伊藤 博 : 東北医誌, 38, 151 (1948).      5) 桑原敬三 : 福岡医誌, 42, 53 (1951).      6) Leevy, C. M., Fineberg, J. C. & White, T. J. : Amer. J. Med. Sc., 223, 88 (1952).      7) Rankin, T. J., Jenson, R. L. & Delp, M. : Gastroenterology, 25, 548 (1953).      8) 石野 隆 : 福岡医誌, 47, 1842 (1956).      9) 増田真一郎 : 横浜医学, 10, 626 (1960).      10) Creutzfeldt, W., Whille, K. & Kaup, H. : Dtsch. med. Wschr., 87, 2189 (1962).      11) Hlad, C. J., Elrick, H., Jr. & Witten, T. A. : J. Clin. Invest., 35, 1139 (1956).      12) 本間 彰 : 東北医誌, 64, 301 (1960).      13) Moorhouse, J. A., Grahame, G. R. & Rosen, N. J. : J. Clin. Endocr., 24, 145 (1964).      14) Frankel, J. J., Asbury, C. E. & Baker, L. A. : Arch. int. Med., 86, 376 (1950).      15) Poche, R., Schumacher, K. Th. : Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr, 16, 68 (1956).      16) Kalk, H. : Dtsch. med. Wschr., 84, 1896 (1959).
- 17) Bloodworth, J. M. B. Jr. : Arch. int. Med., 108, 695 (1961).      18) Creutzfeldt, W. : Aerztl. Forschg, 15, 252 (1961).      19) Spellberg, M. A. : Disease of the Liver, P-20, New York, Grune & Stratton, (1954).
- 20) Conard, V., Franckson, J. R. M., Bastenie, P. A. & Kestens, J. : Arch. internat. Pharmacodyn., 93, 277 (1953).      21) 小林芳人 : 第15回日本医学会総会会誌, 188 (1959).
- 22) Nelson, N. : J. Biol. Chem., 153, 375 (1944).      23) Saifer, A. & Gerstenfeld, S. : J. Lab. Clin. Med., 51, 448 (1958).
- 24) Fifth, Pan-American Congress of Gastroenterology : Lahabana, Cuba, January 20-27, 1956, Report of the Board for classification and nomenclature of cirrhosis of the Liver, Gastroenterology, 31, 213 (1956).      25) Popper, H. & Schaffner, F. : Liver, P 642, New York, Mc Graw-Hill Book Company. Ins., (1957).      26) Tumbridge, R. E. & Allibone, E. C. : Quart. J. Med., 33, 11 (1940).      27) Conn, J. W. : Amer. J. Med. Sc., 199, 555 (1940).      28) 舟橋祐二 : 福岡医誌, 50, 2954 (1959).      29) 柴田 進・長谷川錦三郎 : 医学と生物学, 39, 21 (1956).      30) Bessey, O. A., Lowry, O. H. & Brock, M. J. : J. Biol. Chem., 161, 321 (1949).      31) Sigma chemical company : Technical Bulletin No. 505, Feb (1960).      32) 高橋 浩・柴田 進 : 医学と生物学, 20, 96 (1951).      33) Grassmann, W. & Hannig, K. : Hoppe-Seyler's Zschr, f, physiol. Chem. J., 290, 1 (1952).      34) Ramsay, W. M. N. : Biochem. 53, 227 (1953).      35) Ramsay, W. M. N. : Clin. Chim. Acta., 2, 221 (1957).      36) 央戸辰男 : 東北医誌, 50, 377 (1954).      37) West, K. M. & Wood, D. A. : Amer. J. Med. Sc., 238, 26 (1959).
- 38) Amatuzio, D. S., Statzman, F. L., Vanderbildt, M. J. & Nesbit, H. S. : J. Clin. Invest., 32, 428 (1953).      39) Duncan, L. J. P. : Quart. J. Exper. Physiol., 41, 85 (1956).
- 40) Baird, J. D. & Duncan, L. J. P. : Clin. Sc., 16, 147 (1957).      41) Franckson, J. R. M., Bellens, O. R., Conard, V. & Bastenie, P. A. : Metabolism, 11, 482 (1962).      42) 八川宗一 : 浴風園調査紀要, 22, 33 (1951).
- 43) 今泉真澄 : 総合医学, 10, 20 (1953).
- 44) Jenny, E. : Schw. med. Wschr., 82, 291 (1950).      45) Moorhouse, J. A., Steinberg, J. & Rosen, N. J. : J. Clin. Endocr, 23, 1074 (1963).      46) 前沢秀憲 : 日内会誌, 42, 167 (1953).      47) Lang, S., Goldstein, M. & Levine, R. : Amer. J. Physiol., 177, 447 (1954).      48) Waife, S. O., Brenner, L. O. & Thompson, C. M. : Gastroenterology, 17, 236 (1951).      49) Boller, R. & Uberrack, K. : Klin. Wschr, 11, 671 (1931).      50) 押見俣至 : 名古屋医学, 78, 670 (1959).      51) Karam, J. H., Grodsky, G. M. & Forsham, P. H. : Diabetes, 12, 197 (1963).      52) Sheps, M. C., Nickerson, R. J., Dagenais, Y. M., Steinke, J., Martin, D. B. & Renold, A. E. : J. Clin. Invest., 39, 1499 (1960).

## Abstract

An attempt was made to demonstrate the disturbance of carbohydrate metabolism in chronic hepatic disease, using intravenous glucose (0.33 g/kg and 0.66 g/kg) loading tests and the significance of the tests in chronic hepatic disease was also discussed. The results obtained were as follows:

1) In the hepatic cirrhosis and chronic hepatitis groups, blood glucose decay constants ( $K_{0.33}$ ,  $K_{0.66}$  calculated according to Conard's formula) obtained by both intravenous glucose loading tests were reproducible respectively, when each of the tests was repeated at 2-day interval in the same individual.

2) The differences between the two blood glucose decay constants ( $K_{0.66}-K_{0.33}$ ) distributed within a range of  $\pm 0.3$  in any case of the diabetes mellitus group. The differences, on the other hand, in the hepatic cirrhosis and chronic hepatitis groups were distributed more widely than in diabetes mellitus group and were less than  $+0.3$  in hepatic cirrhosis associated with diabetes mellitus. Chronic hepatic diseases without complication of diabetes mellitus were divided into three types by blood glucose decay constant difference, i. e. : increase type ( $>+0.3$ ), intermediate type ( $\leq \pm 0.3$ ) and decrease type ( $<-0.3$ ). Incidence of the increase, intermediate and decrease type were 40%, 48% and 12% respectively.

The increase type in chronic hepatic diseases was clearly differentiated from diabetes mellitus and hepatic cirrhosis associated with diabetes mellitus by glucose decay constant difference.

3) Blood glucose decay constant difference showed above  $+0.3$  in the patient either with hepatic cirrhosis or with chronic hepatitis, having pronounced hepatic cell regeneration and improvement of hepatic cell function in the clinical course, but the difference was below  $+0.3$  in the patient with chronic hepatic disease in whom hepatic cell regeneration was not remarkable and hepatic cell function showed exacerbation.

4) It seemed that the difference between blood glucose decay constants more than  $+0.3$  was indicative of possible improvement of the hepatic cell function.

5) In the study of glucose disposal ability, 0.66 g/kg glucose loading test gives a better detectability of this abnormality than 0.33 g/kg glucose loading test.