

糖尿病患者における Arginine 負荷後の 成長ホルモン分泌についての研究 特に 糖尿病性網膜症の進展との関連について

東京女子医科大学内科学教室 (主任: 鎮目和夫教授)

高橋 千恵子
タカハシ チエ子

(受付 昭和49年3月18日)

Studies on Human Growth Hormone Secretion after Arginine Infusion in Diabetic Patients, with special reference to the Develop- ment of Diabetic Retinopathy

Chieko TAKAHASHI, M.D.

Department of Internal Medicine (Director: Prof. Kazuo SHIZUME)
Tokyo Women's Medical College

It is generally believed that the development of diabetic retinopathy (DR) has some relation with the secretion of pituitary hormones. In order to elucidate the role of human growth hormone (HGH) in the aggravation of DR, 300 ml of 10% L-arginine monohydrochloride solution was infused intravenously for 30 min to 158 diabetic patients with or without DR and to 10 normal subjects, and the response of serum HGH, immunoreactive insulin (IRI), nonesterified free fatty acid (NEFA), & blood glucose (BG) were determined and compared with each other.

The results were as follows.

- 1) The percentage of low HGH responder (peak HGH level less than 5 ng/ml) after arginine infusion was 15.7% in the diabetic patients with normal body weight.
- 2) There was a tendency of diminished HGH response to arginine infusion in diabetic patients with more than sixty years of age, but no significant sexual difference was observed.
- 3) There was no significant correlation between fasting blood glucose level and the peak level of HGH response after arginine infusion in the diabetic patients.
- 4) The peak level of HGH response after arginine infusion in the group with proliferative and progressive DR (Scott 4-6) was about twice higher than the in the group with non-proliferative and progressive DR (Scott 1-3) or non-progressive DR. The response was almost the same as that in normal control subjects.
- 5) There was no significant correlation between the response of IRI or NEFA after arginine infusion and the progress of DR or the degree of DR. In diabetics, except the group with fasting blood glucose less than 100 mg/dl, lower IRI response and higher fasting level of NEFA were observed in compared with normal subjects.

内容目次

- I. 緒言
- II. 検査対象および検査方法
- III. 検査結果
 - 1. 糖尿病網膜症進行群と非進行群における Arginine 負荷後 HGH 反応の比較.
 - 2. 重症網膜症進行群と軽症網膜症進行群および非進行群における Arginine 負荷時 HGH 反応の比較
 - 3. Arginine 負荷時 HGH 反応に影響を与える因子の検討
- IV. 考 按
- V. 総括および結論
- 文 献

I. 緒 言

1930年 Houssay & Biasottie¹⁾ が、糖尿病動物の下垂体摘出によりその糖尿病状態が改善されることを発見し、1937年 Young²⁾ が下垂体抽出物を犬に反復注射し永久的な糖尿病状態を作ること成功、その後その抽出物の主成分が成長ホルモン(以下 GH と略)であることを証明したことなど、多くの研究³⁾ から GH の diabetogenic な作用が知られるようになった。

一方、糖尿病性網膜症(以下 DR と略)の成因に関しては現在も十分明らかではないが、インスリン作用の不足に基く代謝異常が重要な役割を演じていることは確実と思われる⁴⁾。

GH と DR の関係については、1953年 Poulsen⁵⁾ が、出産後 Sheenan 病に罹患し、以後重症の DR が改善した糖尿病女性の症例を報告した。また Hausler ら⁶⁾ は犬に GH を長期投与し糖尿病を発生、毛細血管瘤と出血を主とした DR の発生をみたことを報告した。これらの事実⁵⁾⁶⁾⁷⁾ は、DR と下垂体ホルモン、とりわけ GH の関与を強く示唆する結果となつた。1955年 Luft ら⁸⁾ は DR に対する治療として下垂体摘除術を行い、視力の改善および DR の進行を抑制し得た症例を報告し、以後全世界で進行性 DR に対する治療のひとつとして下垂体摘除術が行なわれるようになった^{9)~12)}。しかしその改善の機序は未だ明らかでなく、DR の進展の要因としての GH の役割についても、多くの研究がなされていながら一定の意見をみるに

到っていない¹⁴⁾。

著者は、糖尿病患者における GH の血中動態について Arginine を負荷して検索し、特に DR の進展との関連について検討したので報告する。

II. 検査対象および検査方法

検査対象は、当科糖尿病外来へ通院又は入院中の糖尿病患者 158名(男77名、女81名)で、いわゆる二次性糖尿病は除外した。

正常対照者は、平均年齢26.5才の男女各5名ずつで、諸種疾患なく、糖尿病の遺伝負荷もない者を選んだ。

対象とした糖尿病患者についての詳細は、表1に示したとおりであり、年齢は20才代16名(男4名、女12名)、30才代20名(男12名、女8名)、40才代34名(男20名、女14名)、50才代58名(男27名、女31名)、60才代27名(男13名、女14名)、70才代3名(男1名、女2名)であつた。

治療の方法は、食事治療15名、経口糖尿病剤治療85名、インスリン治療44名、インスリンと経口剤の併用が1名で、13名は初診未治療者であつた。

検査方法

表2に示したように、DR を有する者のうち83名について DR の進展と Human Growth Hormon(HGH) の関係をみる目的で、表2に詳記した如き各群に区分し、下記の如き検討を行なつた。

(1) DR 進行群と非進行群における Arginine 負荷時 HGH 反応の比較。

正常体重糖尿病群と肥満糖尿病群について、血糖コントロールの良否も加味して検索。

DR 進行群とは、数カ月から1年以内に急激に DR の発生または進行が確認された者で、DR 非進行群とは、既に存在している DR が数年間にわたり進行しなかつた者である。

コントロール良とは、DR 進行群では DR の進展を認めた時点からさかのぼつた1年間、2週間から4週間に1度検査した空腹時血糖値(以下 FBS と略)の8割以上が 140mg/dl (Hagedorn-Jansen 法)以下の者とし、それ以外の者をコントロール不良とした。DR 非進行群では、同様に検査した FBS が DR の安定していた数年間8割以上 140mg/dl 以下だつた者をコントロール良とし、それ以外を不良とした。

(2) DR の重症度を加味した DR 進行群と非進行群における Arginine 負荷時 HGH 反応の比較。

(1)において一括して DR 進行群とした者のうち、Scott 0 から Scott IV~VI への発生をみた3名、Scott I~III 度から Scott IV~VI 度へ進行した3名および Scott

表 I 糖尿病対象者の分類

体重別分類	肥満率	性別	症例数	年齢区分		負荷前空腹時血糖値 (FBS)				罹病期間 (d)	網膜症の程度							治療	尿蛋白陽性																	
				20才代	30才代	40才代	50才代	60才代	70才代		FBS < 100mg/dl	100 < FBS < 140	140 < FBS < 180	FBS > 180	Scott 0	Scott I	Scott II		Scott III	Scott IV	Scott V	Scott VI	PSR	ASR												
正糖常尿 体重群	±10% 以内	♂	41	3	9	10	12	7	0	8	17	12	4	9	12	10	6	1	2	12	7	8	8	0	4	2	6	22	9	0	16	14	2	18	1	
		♀	42	9	6	6	13	7	1	5	19	8	10	3	11	16	6	3	0	6	13	12	5	0	6	0	1	21	14	1	7	18	5	19	18	
肥満糖尿 病群	+10% +30% 以上	♂	25	0	3	7	11	4	0	6	13	4	2	3	6	4	8	3	0	7	3	6	7	0	2	0	4	16	4	0	9	13	3	11	5	
		♀	23	1	1	6	12	3	0	2	8	5	8	1	11	10	1	0	0	6	7	3	6	0	1	0	3	15	3	0	6	6	1	8	1	
糖 尿 病 そ う 群	-10% 以下	♂	5	1	0	2	0	1	1	0	2	1	1	1	0	2	1	1	0	1	0	1	3	0	0	0	0	3	2	0	1	3	0	3	0	3
		♀	5	1	1	0	1	2	0	1	3	0	1	3	2	0	0	0	0	3	0	1	0	0	1	0	0	1	4	0	1	1	3	0	3	1
男 女 別 小 計		♂	77	4	12	20	27	13	1	15	34	19	9	13	19	19	15	5	3	20	12	17	19	0	6	2	11	43	18	0	30	34	6	37	6	
		♀	81	12	8	14	31	14	2	8	35	17	21	8	28	28	11	3	0	16	22	22	13	0	8	0	4	42	26	1	17	29	7	32	23	
総計			158	16	20	34	58	27	3	23	69	36	30	21	47	47	26	8	3	36	34	39	32	0	14	2	15	85	44	1	47	63	13	69	29	

表2 網膜症進行群，非進行群の患者内訳

症例数	年令区分					治療	罹病期間				網膜症の程度					平均肥満率						
	20才代	30才代	40才代	50才代	60才代		70才代	1年以内	1~5年	5~10年	10~15年	15~20年	20年以上	Scott 0	Scott ↓		Scott I~III	Scott IV~VI	Scott ↓	Scott I~III	Scott IV~VI	
網膜症進行群	非肥満	6	1	2	3		1	3	2	1	2	3	2	2	3	1				±10%以内		
	コントロール 良	男																				
	コントロール 不良	女		2	1			4	1	2	2		2	2	1							
	肥満	男	4	2				2	2	1	3		1	1	1	1					±10%以内	
		コントロール 良	女	3	1	1		2	5	4	1		1	1	3	1						
		コントロール 不良	男				4	6		2	2	1	1	1	4	1					+22%	
		コントロール 不良	女	6	1		4	3	1	2	1		4	4	2	2						
	網膜症非進行群	非肥満	3	2	1	1		1	2	1	1	1	1			3					±10%以内	
		コントロール 良	男																			
		コントロール 不良	女	1			3	2	2	2						5						
肥満		男	2	1	1			1	1	1	1				2						±10%以内	
		コントロール 良	女				3	1	5	1	3	1	1		6							
		コントロール 不良	男				3	5		2	2				5						+23%	
		コントロール 不良	女	5	1	1	6	5	1	2	1	1			6							
合計		男	83	4	20	39	13	1	4	55	24	1	18	29	25	7	3	12	4	60	4	3
		女																				

IV~VIの中で進行した3名の計9名を重症網膜症進行群とした。その他のScott 0からScott I~III度への発生又はScott I~III度内での進行は、軽症網膜症進行群とした。

これらの重症DR進行群9名と、軽症DR進行群13名、および非進行群16名におけるArginine負荷時HGH反応を比較した。

(3) Arginine負荷時のHGH反応は、正常人でもfalse negativeを示す者が報告されており、肥満、性、年齢、運動、ストレスその他多くのfactorがその反応に影響すると言われているが、糖尿病患者について多数例での報告は少ない。また糖尿病患者では負荷前空腹時血糖値の高低で、その反応が影響されることも考慮され、それらの点を明らかにし、DRの進展に関するHGHの役割をより明確にするために、表1に詳記した糖尿病対象者158名を次の各群に分け、preliminaryの検索を行なった。

(a) 糖尿病患者におけるArginine負荷時のHGH低反応者(頂値の $5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以下)の割合。

表1に示したように、158名の糖尿病患者を体重別に分け、正常対照群と共に低反応者について検索した。

(b) 性差および加齢の影響

表1に示したように、20才代から70才代までの各年代に区分、性別にも分けた正常体重糖尿病患者について検索した。

(c) 負荷前空腹時血糖値の影響。

負荷前空腹時血糖値を表1に示した如く次の4群に区分して、Arginine負荷時のHGH反応に対する影響を検索した。

(1) $FBS \leq 100\text{ mg/dl}$, (2) $100 < FBS \leq 140\text{ mg/dl}$, (3) $140 < FBS \leq 180\text{ mg/dl}$, (4) $FBS > 180\text{ mg/dl}$ 。

検査方法は、被検者は前夜夕食後から絶食として、翌朝8:00~8:30から30分以上安静臥床の後、検査を開始した。肘静脈から10% 1-Argininemonochloride液300mlを30分間で点滴静注し、負荷前、負荷後15分、30分、45分、60分、90分、120分と、経時的に反対側の肘静脈から採血し、採血後直ちに血清を分離、 -20°C に凍結保存し、HGHとともに、血中免疫インスリン(以下IRIと略)、遊離脂肪酸(以下NEFAと略)も同時に測定した。血糖は同時に耳朶より採血した。

HGHはWilhelmi標準品(NIH-GH-HS-1147)(Lot HSG-05)を用いた2抗体法によるRadioimmunoassayで、IRIも2抗体法によるRadioimmunoassayによ

り測定した。血糖はHagedorn-Jansen法、NEFAはNovak法で測定した。

III. 検査結果

1) 糖尿病性網膜症進行群と非進行群におけるHGH反応の比較

(イ) 正常体重糖尿病群における比較。

図1はDR進行群と非進行群をコントロールの良否で分け、Arginine負荷時のHGH反応および血糖の変動をみたものである。

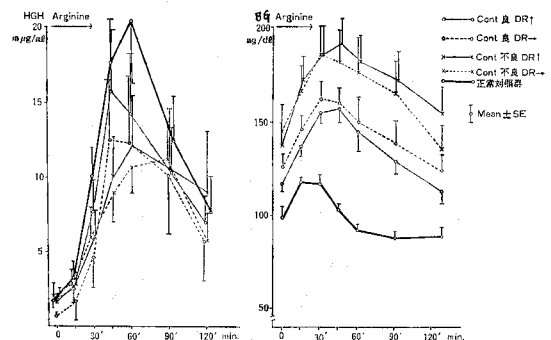


図1 DR進行群と非進行群におけるArginine負荷後のHGHおよび血糖の反応の比較(正常体重糖尿病群)

コントロール良のDR進行群と非進行群の比較では、負荷前HGH値(以下平均値±標準誤差)は、DR進行群 $1.68 \pm 0.49\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、非進行群 $0.67 \pm 0.20\text{ }\mu\text{g/ml}$ で非進行群が低値を示したが、推計学的に有意差は認めなかつた。Arginine負荷後の頂値は、DR進行群、非進行群共に45分で、進行群 $15.75 \pm 4.18\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、非進行群 $12.52 \pm 4.12\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、両群間に推計学的有意差は認めなかつた。

コントロール不良のDR進行群と非進行群の比較では、負荷前HGH値は進行群 $1.80 \pm 0.68\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、非進行群 $1.80 \pm 1.01\text{ }\mu\text{g/ml}$ で差はなく、負荷後の頂値は進行群は60分にあり $12.29 \pm 3.58\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、非進行群は90分でやや遅れ、 $11.26 \pm 2.56\text{ }\mu\text{g/ml}$ で有意差を認めず、コントロール不良でもDR進行群、非進行群間のHGH値に有意差はなかつた。

正常対照群との比較は、糖尿病の4群のHGH反応頂値は低値であつたが、推計学的有意差は認

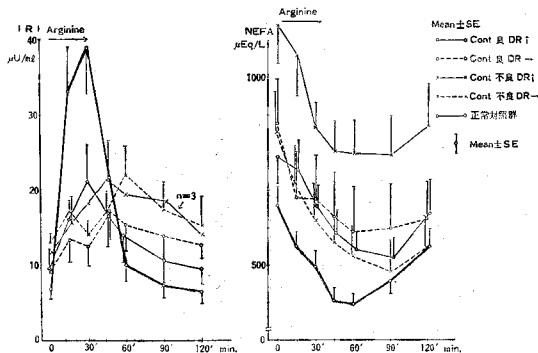


図2 DR進行群と非進行群における Arginine 負荷後の IRI および NEFA 反応の比較 (正常体重糖尿病群)

めなかつた。

血糖値はコントロール良群, 不良群共に DR の進行, 非進行の間で差は認めなかつた。

図2は同様に DR 進行群と非進行群の Arginine 負荷時の IRI (インスリン未使用者のみ) と NEFA の反応を示したものである。コントロール不良 DR 進行群ではインスリン使用者が多く, この群では推計学的検討はできなかつたが, 糖尿病群は正常対照群に比し低い IRI 反応であつた。

NEFA については, コントロール良では DR 進行群, 非進行群間に差は認めなかつたが, コントロール不良では, DR 進行群の負荷前値は $1138.8 \pm 104.4 \mu\text{Eq/L}$ と高く, 非進行群の $860.0 \pm 112.9 \mu\text{Eq/L}$ との間に $P < 0.05$ の有意差を示した。各群の Arginine 負荷後の NEFA の下降率 $\{(\text{負荷前値} - \text{最低値}) \div \text{前値}\} \times 100$ をみると, コントロール良で, DR 進行群 33%, 非進行群 40% で, コントロール不良では, DR 進行群 30%, 非進行群 44% であつた。また正常対照群のそれは 40% であつた。コントロールの良否にかかわらず, DR 進行群の NEFA 下降率は非進行群のそれに比し減弱していた。

(ロ) 肥満群における比較

肥満者の DR 進行群と非進行群を (イ) と同様に検討したものが図3, 図4である。

図3は Arginine 負荷時の HGH および血糖の反応をみたものである。

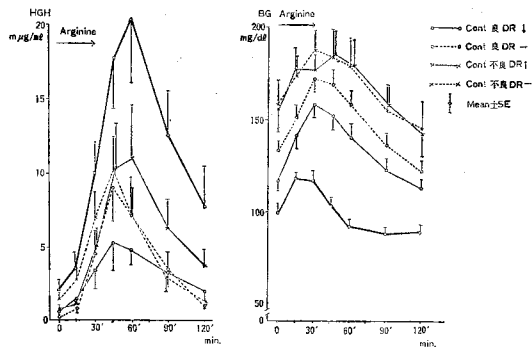


図3 DR進行群と非進行群における Arginine 負荷後の HGH および血糖の反応の比較 (肥満糖尿病群)

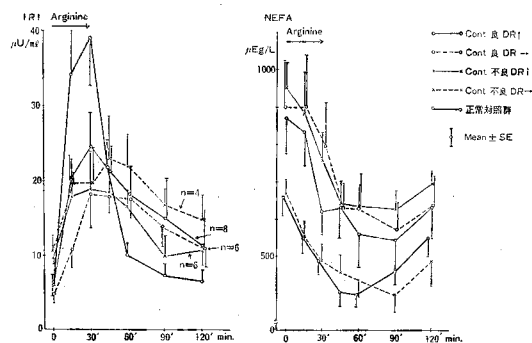


図4 DR進行群と非進行群における Arginine 負荷時の IRI および NEFA 反応の比較 (肥満糖尿病群)

負荷前 HGH 値は, コントロール良の DR 進行群で $0.66 \pm 0.19 \text{ m}\mu\text{g/ml}$, 非進行群で $0.25 \pm 0.09 \text{ m}\mu\text{g/ml}$, コントロール不良の DR 進行群 $0.68 \pm 0.18 \text{ m}\mu\text{g/ml}$, 非進行群で $1.44 \pm 0.63 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ であつた。

頂値はコントロール不良 DR 進行群をのぞき 45 分にあり, コントロール良 DR 進行群では $5.32 \pm 1.82 \text{ m}\mu\text{g/ml}$, 非進行群 $9.05 \pm 2.26 \text{ m}\mu\text{g/ml}$, コントロール不良では DR 進行群 $10.97 \pm 3.74 \text{ m}\mu\text{g/ml}$, 非進行群は $10.37 \pm 2.37 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ で, これらの負荷前値および頂値間に有意差は認めなかつた。

肥満糖尿病群と正常体重糖尿病群の HGH 反応を比較すると, コントロール良 DR 進行群のみ $P < 0.05$ で正常体重糖尿病群が高い HGH 反応を示した。他の 3 群では正常体重糖尿病群と肥満糖尿病群の間で HGH 反応に推計学的有意差は認めな

かつた。

図4は同様にIRIとNEFAの反応をみたものである。コントロール良, 不良共にDR進行群と非進行群の間でIRI反応に相違は認めなかつた。NEFAについては, コントロール不良のDR進行群が非進行群に比し有意に高い値を示した。NEFAの下降率は, コントロール良のDR進行群37%, 非進行群39%, コントロール不良のDR進行群40%, 非進行群34%であつた。

2. 重症網膜症(Scott IV~VI)への発症又は進行群と軽症網膜症(Scott I~III)への発症又は進行群および非進行群におけるArginine 負荷時HGH 反応の比較

図5は上記各群のHGHと血糖の反応である。HGH反応は, 重症DR進行群では負荷前値 $2.36 \pm 0.82 \mu\text{g/ml}$, 頂値は60分にあり 20.38 ± 5.75

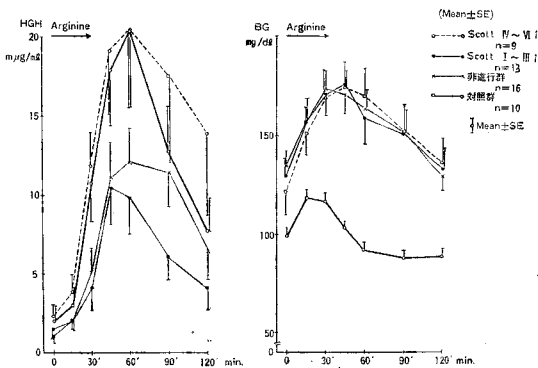


図5 重症DR進行群, 軽症DR進行群およびDR非進行群におけるArginine 負荷後のHGHおよび血糖反応の比較

$\mu\text{g/ml}$ であつた。軽症DR進行群は負荷前HGH値 $1.54 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ で, 頂値は45分にあり $10.05 \pm 2.44 \mu\text{g/ml}$ であつた。非進行群は前値 $1.23 \pm 0.51 \mu\text{g/ml}$, 頂値は60分にあり $12.07 \pm 2.26 \mu\text{g/ml}$ であつた。推計学的にはこれらの3群のHGH頂値間に有意差は認めなかつたが, 重症DRへの進行群は軽症DRへの進行群に比し約2倍の頂値を示し, 正常対照群とほぼ同様のHGH反応であつた。

血糖は図示したように糖尿病の3群はほぼ同程度の反応を示した。

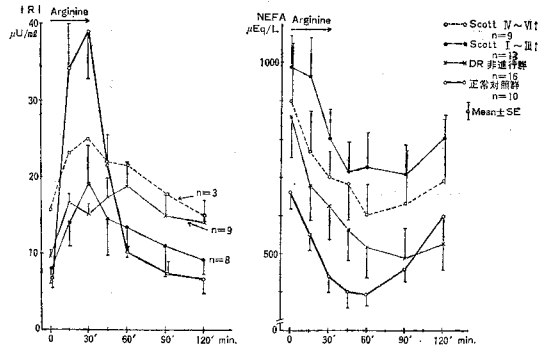


図6 重症DR進行群, 軽症DR進行群およびDR非進行群におけるArginine 負荷後のIRIおよびNEFA反応の比較

図6は同様にIRI反応およびNEFAの反応を経時的に示したものである。重症DR進行群はインスリン未使用者が3名のみで, 推計学的検索は不能であつたが, 糖尿病の3群では正常対照群に比しIRI反応は低反応であつた。

NEFAは軽症DR進行群が軽度に高値であつたが, 糖尿病の3群に有意差は認めなかつた。正常対照群との間では, 軽症DR進行群は負荷前値, 最低値共に $P < 0.01$ で有意に高値であつた。

3. Arginine 負荷時HGH 反応に影響を与える因子の検討

(a) HGH低反応者の割合

表3は体重別に区分した糖尿病対象者158名の年代別, 男女別のArginine 負荷時頂値 $5 \mu\text{g/ml}$ 以下の低反応者を示したものである。各群における検査例を分母に, HGH反応 $5 \mu\text{g/ml}$ 以下の者の数を分子に示してある。

体重別に低反応者の割合をみると, 正常体重糖尿病患者では, 男41名中6名, 14.6%に, 女42名中7名, 16.7%に, また理想体重の+10%以上+30%未満の肥満糖尿病患者では, 男25名中6名24%, 女23名中3名13.0%に, +30%以上の高度肥満者では, 男6名中2名33%, 女11名中8名72.7%に, るいそう糖尿病患者では男女各5名中1名ずつに低反応者があつた。

正常対照群では, 男女各5名中男1名にのみ低反応者があつた。

以上により, 肥満糖尿病患者において, 特に肥満

表3 Arginine 負荷時低反応者 (頂値 5 m μ g/ml 以下) の割合

		20才代	30才代	40才代	50才代	60才代	70才代	計	
正常体重糖尿病患者	♂	0/3	1/9	3/10	1/12	1/7	0/0	6/41 (14.6%)	
	♀	1/9	0/6	1/6	1/13	3/7	1/1	7/42 (16.7%)	
肥満糖尿病患者	+10~+30%	♂	0/0	0/3	1/7	5/11	0/4	0/0	6/25 (24.0%)
		♀	0/1	0/1	1/6	1/12	1/3	0/0	3/23 (13.0%)
	+30%以上	♂	0/0	0/0	0/1	1/4	1/1	0/0	2/6 (33.0%)
		♀	0/1	0/0	2/2	3/5	1/2	1/1	8/11 (72.7%)
るいそう糖尿病	♂	0/1	0/0	0/2	0/0	0/1	1/1	1/5 (20.0%)	
	♀	0/1	1/1	0/0	0/1	0/2	0/0	1/5 (20.0%)	
糖尿病患者男女別合計	♂	0/4	1/12 (8.3%)	4/20 (20%)	7/27 (25.9%)	2/13 (15.4%)	1/1 (100%)	15/77 (19.5%)	
	♀	2/12 (16.7%)	1/8 (12.5%)	4/14 (28.6%)	5/31 (16.1%)	5/14 (35.7%)	2/2 (100%)	19/81 (23.5%)	
総計		2/16 (12.5%)	2/20 (10%)	8/34 (23.5%)	12/58 (20.1%)	7/27 (25.9%)	3/3 (100%)	34/158 (21.5%)	
正常対照群	♂	0/5						1/10 (10%)	
	♀	1/5							

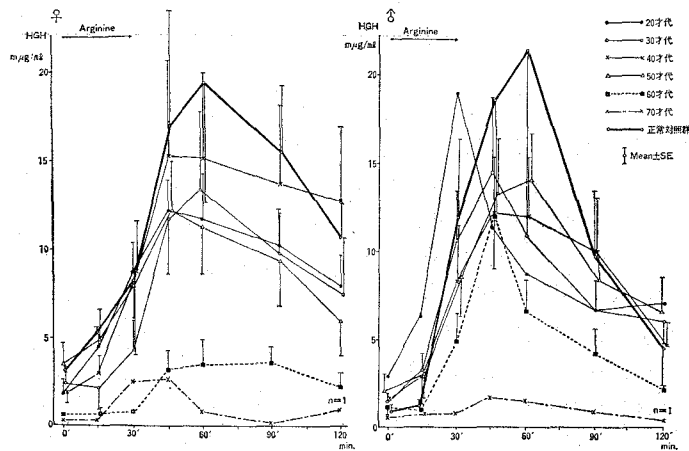


図7 Arginine 負荷後の年代別, 性別, HGH反応の比較

が高度になる程低反応者が増加し, 正常体重糖尿病患者でも14~16%に低反応者を認める結果を得た。

(b) 性差および加齢の影響

図7は20才代から70才代の各年代における正常体重糖尿病患者のHGH反応を男女別に分け, 右に男, 左に女を示したものである。

男性の30才代から50才代, および女性の20才代から50才代では, 各年代間でその負荷前HGH値および頂値に有意差を認めなかつた。20才代男では対象数が少なく, 推計学的検討はできなかつ

た。またこれらの各年代では, 平均年齢が20才代である正常対照群に比し, HGH反応に有意差は認めなかつたが, 低反応であつた。

60才代では男女共に50才代より低反応の傾向を示したが, 男では他年代および正常対照群との間に有意差を認めず, 60才代女は負荷前HGH値 $0.6 \pm 0.9 \text{ m}\mu\text{g/ml}$, 頂値は遅れて90分であり, $3.6 \pm 0.9 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ と低反応であつたが, 50才代までの糖尿病女性との間に有意差は認めなかつた。正常対照女性との間では $P < 0.01$ で有意に低値であつた。

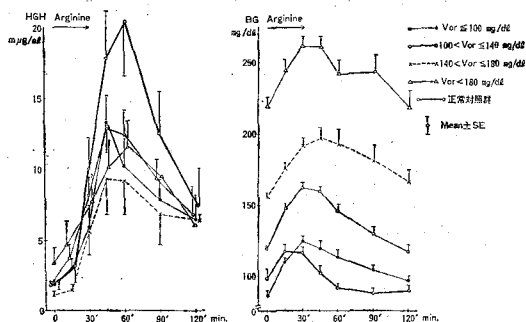


図9 Arginine 負荷後、空腹時血糖値別HGHおよび血糖反応の比較

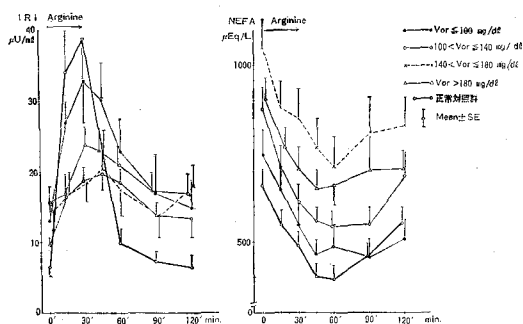


図10 負荷後、空腹時血糖値別IRIおよびNEFAの反応の比較

より有意に低値であった。

図10は同様のNEFAと、インスリン未使用者のIRI反応を示したものである。負荷前のIRI値は糖尿病の4群と正常対照者の間では有意差は認めなかつた。Arginine 負荷後のIRI反応は、 $FBS \leq 100$ mg/dlの群では平均の頂値が30分にあり、 $33.0 \pm 5.94 \mu\text{U/ml}$ で、正常対照者の平均値 $38.88 \pm 6.44 \mu\text{U/ml}$ との間に有意差を認めなかつた。他の糖尿病の3群は頂値は正常対照群に比し $P < 0.05$ で有意に低かつた。糖尿病群相互間では、 $FBS 100$ mg/dl以下の群とIRIが一番低値を示した $100 < FBS \leq 140$ mg/dlの群の間では $P < 0.01$ で有意差を認めたが、他の群との間では頂値に差は認めなかつた。

NEFAは正常対照群、糖尿病群共に負荷前が最高値で、Arginine 負荷後45分から60分に最低値となり、90分から上昇した。糖尿病の4群の中では $140 < FBS \leq 180$ mg/dlの群の負荷前平均値

が最も高値で、 $1053.8 \pm 81.0 \mu\text{Eq/L}$ であり、これは糖尿病群で負荷前NEFAが最低の $FBS \leq 100$ mg/dlの群との間に $P < 0.01$ で有意差をもち高値であった。

Arginine 負荷後のNEFAの下降率は、 $FBS \leq 100$ mg/dlの群39%、 $100 < FBS \leq 140$ mg/dlの群39%、 $140 < FBS \leq 180$ mg/dlの群31%、 $FBS 180$ mg/dlの群28%で、正常対照群では40%で、高血糖群の下降率は軽度に低下していた。

IV. 考 按

1930年 Houssay らの有名な動物実験以後、多くの研究からG-Hのdiabetogenicな作用は認められており、また1953年 Poulsen⁵⁾がSheehan病後のDRの改善の報告をして以後、DRとHGHの関係は多くの注目を集め、糖尿病患者¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、中でもDRを持つ患者におけるHGH分泌動態が多くの刺激試験^{18)~24)}について行われて来た。また下垂体剔除術の前後のGH動態¹²⁾¹⁸⁾²⁵⁾も報告されているが、一致した結果は得られていない。

HGH分泌試験として最も広く用いられているものは²⁶⁾、インスリン負荷試験²⁷⁾とArginine 負荷試験²⁸⁾であるが、本研究ではインスリン低血糖によるDRへの悪影響が考慮され²⁹⁾ Arginine負荷試験を行なつた。

Arginine 負荷試験は、健常者で反復検査すると同一個体で正常反応を呈するが、1回負荷でしばしば頂値が $5 \mu\text{g/ml}$ を越えない低反応を示すことが報告されている²⁶⁾。このため2回負荷を行う研究者もいるが³⁰⁾、糖尿病患者におけるこの問題は多数例では明らかにされていない。正常人のArginine 負荷時のHGH反応については³¹⁾³²⁾、Penny ら³¹⁾は24才から31才の男女に体重1 kg当り 0.5 gのArginine 負荷を行い、男5名中3名に、女5名中1名に低反応を示した者があつたと述べている。鎮目²⁶⁾は1回のArginine 負荷では男4名中2名、女5名中1名で頂値が $5 \mu\text{g/ml}$ を越えなかつたが、2回負荷した場合には男女9名中8名はどちらかで $10 \mu\text{g/ml}$ を越え、1人が $6 \mu\text{g/ml}$ に至る反応を呈したと述べている。

本研究の正常対照群は異女10名1名に低反応者があつた。この研究で2回負荷を行なつた例は極

少数で、年令的にも各年代の正常対照群を持たないため、これらの低反応者が何によるものかの判定は困難であるが、糖尿病患者では、全症例の21.5%に低反応者がみられた。正常体重の糖尿病患者では、男女間では特に男に低反応者が多い事実はなく、60才代までは各年代の低反応者の割合に相違は認めなかつた。70才では女性で1カ月後に再検査したが全く同様の低反応であり、また一般に高反応と言われるるいそう糖尿病の男性も同様の非常な低反応を呈したことから考えると、70才代における低反応は false negative とするより、加齢によるものではないかと思われる。

肥満者の Arginine 負荷に対する低反応は既に報告されており、今回肥満率を+10%以上+30%未満の者と、+30%以上の2群に分けると、軽度肥満群の低反応率は18.5%であつたが、+30%以上の群では52.9%であつた。この肥満者の低反応が全て肥満のためか、false negative なのか明らかでないが、+30%以上の肥満者に低反応が多い事は事実である。以上を考えると糖尿病患者でも低反応率は正常体重の者では15%~20%前後で、正常者に比し特に高い低反応率ではなかつた。

一般に成人では Arginine 負荷時の HGH 反応に年令差は認めないと言われているが³⁶⁾³⁷⁾、高令者を対象とした報告は少ない。Carlson ら⁸⁹⁾は50才代の男1人、女4人、70才代の女1人の計6人中4人の正常者で入眠時の HGH peak が見られなかつたとしている。

糖尿病患者における年令差について武尾⁸⁹⁾は、50才以上19人、50才以下13人における Arginine 負荷時の HGH peak に有意差は認めず、高年令でも重症網膜症の者は高 HGH 反応だつたと述べている。本研究では、男女共に50才代までは他の年代と比較して HGH 反応の減弱は認められなかつたが、60才代では HGH 反応は全体に低反応を呈する傾向があり、70才代では少人数とは言え非常な低反応を示したことは、60才代から低反応を呈するものと思われる。各年代の正常対照群を欠いているため、これが糖尿病に特有なものかどうか不明である。

空腹時 HGH 値は一般に女は男より高いとされ

ている²⁶⁾、また Arginine 負荷時の HGH 反応についても Merimee⁴⁰⁾⁴¹⁾ は性差があるとしており、Menstrual cycle と Arginine 負荷量に関係して詳細な検討を行なつている。すなわち、正常人において体重1ポンド当り $\frac{1}{8}$ g と $\frac{1}{12}$ g の Arginine 負荷では、高 estrogen 相にある月経中間期の女は、低 estrogen 相にある月経出血期の女、および男に比し、高 HGH 反応を呈したが、Arginine 量を体重1ポンド当り $\frac{1}{4}$ g に増加すると、そのような相違は見られなかつたとしている。また武尾も Arginine 負荷時の HGH 頂値に性差を認めなかつたとしている。本研究では、有経女性は月経出血期を避けて検査したが、性差は認めなかつた。

HGH 分泌に血糖が大きな影響を及ぼすことは良く知られた事実⁴⁸⁾である。糖尿病患者における Arginine 負荷時の HGH 分泌が、負荷試験時の空腹時血糖値の高低により影響を受けるか否かを検査する目的で、空腹時血糖値を前述した4段階に分け検査したが、糖尿病患者では空腹時血糖値別に分けた4群の間ではその HGH 反応の空腹時値および頂値に差は認めなかつた。正常対照群とその頂値を比較すると、空腹時血糖値 100mg/dl 以下の群は有意差を認めなかつたが、他の3群は有意に低反応を示しており、また FBS \leq 100mg/dl 以下の群も有意差こそ認めなかつたが、正常対照群の頂値に比しはるかに低値であつた。

Burday⁴⁹⁾ は正常人10人、インスリン依存性糖尿病患者10人、肥満成人発生糖尿病9人で、正常血糖と高血糖の状態での Arginine 負荷を行い、正常者では高血糖時 Arginine 負荷による HGH の頂値は著明に減少したが、糖尿病患者では正常血糖時でも高血糖時でもその HGH 反応に差はなく、糖尿病患者では高血糖によつてもその HGH 反応は抑制されなかつたとしている。また中川ら⁴⁴⁾も未治療の成人型糖尿病患者19例に 100g GTT、インスリン試験、Arginine 試験、Arginine による GH 分泌の glucose による抑制などを行い、糖尿病患者では各種の刺激に対する GH 分泌の減少、すなわち予備能の低下がみられるが、これは少なくとも直接的には高血糖状態そのものに

よる見かけ上の低下ではなく、glucoseのGH分泌に対する抑制力の減少があると述べている。

アミノ酸がインスリン分泌を刺激することは知られている⁴⁵⁾。これらの4群のIRI反応は、空腹時値は4群とも正常対照群と差を認めず、Arginine負荷後はFBS \leq 100mg/dlの群は正常対照と差を認めなかつたが、他の3群は低値を示していた。

NEFAについては、 $140 < \text{FBS} \leq 180$ mg/dlの群でNEFAが高値であつたが、下降率は空腹時高血糖の群ではいくぶん鈍化していた。島ら⁴⁶⁾正常人の空腹時FFA値は平均 $614 \pm 262 \mu\text{Eq/L}$ で、糖尿病患者の空腹時FFA値は $840 \pm 293 \mu\text{Eq/L}$ と正常人のそれより高値を示したが、糖尿病では、糖尿病状態がある限界内では空腹時血糖値とFFA値の間に有意の相関はなく、糖尿病では一般に脂質の動員は亢進しているが、高血糖による抑制がある程度受けるため、必ずしも重症度に比例したFFA値が示されないと述べている。

今回の研究の目的は、DRが急激な進行過程にある患者と、数年間進行しない時点にある患者のHGH動態を検索し、DRの発生、進行に対するHGHの関与を検討することにあるが、そのDRの進行の程度を考慮せず重症DRも軽症DRも一括して進行群とすると、コントロールの良否にかかわらずそのHGH反応は、正常体重糖尿病群でも肥満糖尿病群でもDR進行群と非進行群の間で差は認めなかつた。

DRとHGHの間に特別な関係を認めないという報告は多く、Powellら¹⁸⁾は31人の進行性DRの患者の空腹時HGH値およびインスリン低血糖時のHGH反応を検査し、その中の18人については、下垂体茎切除術後も同様の検査を行なつたが、茎切除術による眼の変化とGHの反応に相関はなかつたとしている。鎮目³⁸⁾は35人の正常体重糖尿病患者で、DRの程度とArginine負荷時のHGH反応を検索したが、両者の間に相関は認めなかつたとしている。

Waldhäuse¹⁹⁾は増殖性DR10人を含む糖尿病患者35人、正常対照7人、Acromegalie6人に、Arginine30gを2回負荷したが、増殖性DRの

患者はHGH反応が遅延し、減弱していたと述べている。またKonczら⁸⁰⁾は15人の糖尿病女性と、同年令、同体重の7人の正常女性でArginine2回負荷を行なつたが、対照との間でHGH分泌に量的な差は認めなかつたとしている。また各5名のDRを有する群と有しない群の比較では、DRを有する群が有意に低いHGH反応を呈したとしている。このようにDRを合併するもので必ずしもHGH過分泌は認められなかつたとする研究者²⁰⁾⁴⁷⁾は多い。

本研究でも、DRの程度を考慮しなかつた時には前述の如き結果であつたが、DR進行群を重症(ScottIV~VI)と軽症(ScottI~III)の2群に分け、retrospektiveな所見も含めて区分した比較では、重症DR進行群は、軽症DR進行群や非進行群に比し、約2倍のHGH反応の頂値を示した。この3群間では、血糖値はFBS、頂値共にほぼ同様であり、NEFA、IRIについても糖尿病の3群では相違は見られなかつた。このようにHGH以外の条件はほぼ同様でありながら、重症DR進行群が他の糖尿病群の約2倍で、正常対照群とほぼ同様の高いHGH反応を呈したことは、HGHの重症DRの進展における関与を示唆する興味ある知見と思われる。

武尾は²¹⁾DRの進行した3例の糖尿病患者で、Arginine負荷時のHGH反応が、DRの進行した時期では安定した時期の約2倍に上昇したと述べている。Knopfらは²²⁾315人の糖尿病患者における空腹時HGH levelを測定し、DRのある患者の空腹時HGH値の平均は、それのない患者のものより有意に高値であつたとしている。Beaumontら²³⁾はInsulin低血糖によるHGH分泌は活動性の増殖性DRの者はそれのない者より大きく、GHの過分泌が正常のglucose代謝を障害してSolbitolの蓄積を招き、このためのosmoticimbalanceが糖尿病性毛細血管病変の原因となるという仮説を提唱している。Lundbekら²⁴⁾は、若年糖尿病患者では24時間の平均 $\bar{\text{plasma}}^{\text{GH}}$ が非糖尿病若年者に比し約3倍で、この高GHは臨床的にコントロール良好という程度では改善されず、運動に対しても異常に反応する、このGHの

過分泌が糖尿病性DRの原因であろうと推量している。Hansen⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾も若年糖尿病の男女は、運動負荷や日常生活時のHGH値が正常対照に比し3~4倍の高値を呈したことを報告している。彼らは非常に厳重なコントロールによりこの高HGHが消失するため、代謝障害によるものであろうとしている。

Merimeeら⁵¹⁾は38人の糖尿病患者と、31人のGH単独欠損症のSexual Ateliotic Dwarfismにおいて、その代謝異常の型、インスリン分泌、血中の脂質は糖尿病患者と非常に類似していたが、糖尿病患者では38人中16人に網膜の病的変化が存在したが、31人のGH単独欠損症の小人では網膜の変化を示した者はなかつたと述べている。また同様に彼ら⁵²⁾はこれらの小人で大腿四頭筋の生検を行い、糖尿病患者に見られたような基底膜の肥厚は認められなかつたとしており、これらの事実からHGHがDRの進展に何かSupportiveな働きをしているのではないかと推測している。また最近彼ら⁵³⁾は同様の小人31人中24人と性、年齢、が適合した糖尿病患者および正常対照の3群において、大血管での動脈硬化その他の病変を5年間follow upした結果、GH欠損小人では大血管での病変も非常に少ないことを発表し、これらの事実はGHの慢性的欠如における正常の蛋白合成の減少の結果であろうと推論している。

糖尿病性網膜症は、重症DRと軽症DRに大別され、その進展の仕方が異っており、5年前後でほとんど失明まで進行するものと、10年以上放置しても進展しないものがあるが、現在それらへの進展の因子は明らかでない⁵⁴⁾。

しかし、Hypophysectomieが特に増殖性網膜症の新生血管を著明に改善するとの報告¹⁸⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾があり、Kohnerら¹⁸⁾は完全な下垂体機能の抑制を認めた者に新生血管の消失が高率であつたとしている。

本研究では、重症のDR進行群はそのArginine負荷時の血糖、NEFA、IRI等の反応は、軽症DR進行群や、DR非進行群に比し大差を認めなかつたにもかかわらず、そのHGH反応のみが他群の約2倍の高反応を呈し、正常対照群とほぼ

同程度であつたことは興味ある事実である。

糖尿病では一般に減弱しているHGH反応が、重症網膜症への進行群では正常対照者と同様の高反応を呈したことは、HGHが重症DRの進展に何らかの影響を及ぼしていることを示唆する事実と思われる。

V. 総括および結論

158人の糖尿病対象者および10人の正常対照者において、10% -l-Arginine 300mlを静脈内投与し、そのHGH、NEFA、IRI、血糖の反応を検索した。

特にDRが急激な進行過程にある者と数年間DRが安定した時点にある者のHGH分泌動態の比較を行なつた。

またDRの進行の程度により重症DR(Scott IV~VI)への進行群と、軽症DR(Scott I~III)への進行群に分け、そのArginine負荷時のHGH動態を検索した。

Arginine負荷試験の結果に影響する因子として、性差、加齢、肥満、負荷前空腹時血糖値などが考慮され、これらについて次の結果を得た。

- 1) 正常体重糖尿病患者83名におけるArginine 1回負荷後の低反応者(頂値5 m μ g/ml以下)は13人15.7%であつた。正常対照者は10人中1人10%であつた。高度肥満糖尿病患者(+30%以上)では17人中10人59.2%に低反応者があつた。
- 2) 60才以上の糖尿病患者ではArginine負荷時のHGH反応は減弱の傾向を示した。各年代間でHGH反応に性差は認めなかつた。
- 3) Arginine負荷時の空腹時血糖値の高低により、糖尿病患者のHGH反応は影響を受けなかつた。

上記の成績をふまえ、DRを有する糖尿病患者については次の結果を得た。

- 4) DRが数カ月から1年以内に急激に進行した者についての結果を一群として取扱うと、数年間にわたり安定していた者との間では、Arginine負荷時のHGH反応に差は認めなかつた。
- 5) DR進行群を、重症DR進行群、軽症DR進行群に区分し、DR非進行群と共にそのArginine負荷時のHGH反応を比較すると、それらの

3群では、血糖、IRI、NEFAなどの反応に差はなかつたが、HGH反応は重症DR進行群では、他の糖尿病群に比し約2倍のHGH反応頂値を示し、この値は正常対照群のそれとほぼ同様であつた。

6) DRの進行、非進行、およびDRの程度と、Arginine 負荷時のNEFA、IRI反応に差は認められなかつた。

以上の結果より、重症DRへの進展に対してHGHが何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。

稿を終るにのぞみ、鎮目と夫教授のご指導、ご校閲に深謝いたします。ご指導頂きました小坂樹徳前教授に感謝いたします。終始ご指導頂き、またご校閲頂きました大森安恵助教授に感謝いたします。なおご協力頂きました教職員各位に感謝いたします。

(本論文の要旨は昭和47年第15回糖尿病学会総会において発表した。)

参考文献

- 1) **Houssay, B.A.** and **A. Biasotti**: Hypofsectomia diabetes pancreatica en el sapo. *Rev Soc Argent Biol* **6** 8 (1930)
- 2) **Young, F.G.**: Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections. *Lancet* **2** 372 (1937)
- 3) **Cotes, P.M., E. Reid** and **F.G. Young**: Diabetogenic action of pure anterior pituitary growth hormone. *Nature* **164** 209 (1949)
- 4) 小坂樹徳: 糖尿病の治療と細小血管症. *綜合臨床* **22** 818~825 (1973)
- 5) **Poulsen, J.E.**: Recovery from Retinopathy in a Case of Diabetes with Simmonds' Disease. *Diabetes* **2** 7~12 (1953)
- 6) **Hausler, H.R., T.M. Siby** and **J. Campbell**: Retinopathy in a Dog Following Diabetes Induced by Growth Hormone. *Diabetes* **13** 122~126 (1964)
- 7) **Poulsen, J.E.**: Diabetes and Anterior Pituitary Insufficiency. *Diabetes* **15** 73~77 (1966)
- 8) **Luft, R., H. Olivecrona., D. Ikkos., T. Kornerup** and **H. Liunggren**: Hypophysectomie in Man: Further Experience in Severe Diabetes Mellitus. *Brit Med J* **2** 752 (1955)
- 9) **Adams, D.A., R.W. Rand., N.H. Roth., A.M. Dashe., G. Heuser., J. Hanly.** and **M. Parker**: Caryoblation of the Pituitary in the Treatment of Progressive Diabetic Retinopathy. *Diabetes* **17** 634~640 (1968)
- 10) **Hardy, J.** and **I.S. Critic**: Selective Anterior Hypophysectomy in the Treatment of Diabetic Retinopathy. *JAMA* **203** 73~78 (1963)
- 11) **Ray, B.S., A.G. Pazianos., E. Greenberg., W.L. Peretz** and **J.M. Malean**: Pituitary Ablation for Diabetic Retinopathy, 1 and 2. *JAMA* **203** 101~109 (1968)
- 12) **Kringer, D.T., D.K. Sirota** and **T. Liberman**: Cryohypophysectomy for Diabetic Retinopathy. *Ann Inter Med* **72** 309~316 (1970)
- 13) **Kohner, E.M., C.T. Dollery., T.R. Franser** and **C.J.**: Effect of Pituitary Ablation on Diabetic Retinopathy Studied by Fluorecence Angiography. *Diabetes* **19** 703~714 (1970)
- 14) **Tchobroutsky, G.**: Plasma growth hormone levels after lunch in diabetic and non-diabetic subjects. *Acta Endocr* **74** 67~78 (1973)
- 15) **Paeker, D.C.** and **L.G. Rossman**: Sleep Release of Human Growth Hormone in Treated Juvenile Diabetics. *Diabetes* **20** 691~695 (1971)
- 16) **Molnar, G.D., W.F. Taylor, A. Mlangorothy** and **V. Fatourechhi**: Diurnal Growth Hormone and Glucose Abnormalities in Unstable Diabetics. *J Clin Endocr* **34** 837~846 (1972)
- 17) **Yed, H.**: The immunoreactive growth hormone in serum from patients with various types of diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica* **64** 339~346 (1970)
- 18) **Powell, E.D.U., A.G. Frantz., M.T. Rabkin** and **R.A. Field**: Growth hormone in relation to diabetic retinopathy. *New Eng J Med* **275** 922~925 (1966)
- 19) **Waldhäusel, W.**: Stimulation of immunoreactive insulin and human growth hormone release by administration of arginine in patients with diabetic retinopathy. *Acta Endocrinologica* **70** 719~730 (1972)
- 20) **Powell, E.D.U., A.G. Frantz., M.T. Rabkin** and **R.A. Field**: Growth hormone in diabetic retinopathy. *Diabetes* **15** 543~544 (1966)
- 21) 武尾喜久: 糖尿病性網膜症における血中成長ホルモン動態に関する研究. *日眼会誌* **74** 247~259 (1970)
- 22) **Knopf, R.F., S.S. Fajans., J.C. Floye., S. Pek** and **J.W. Conn**: Elevated "Casual" Fasting Plasma Levels of Growth Hormone (GH) in Patients with Diabetic Retinopathy

- (DR). *Diabetes* **21** 322 (1972)
- 23) **Baumont, P., F.C. Hollows., P.G. SchVeld and J.F. Williams:** Growth hormone, sorbitol, and diabetic capillary disease. *Lancet* **20** 579~581 (1971)
- 24) **Lundback, K., N.J. Christensen., V.A. V.A. Jensen., K. Johansen., T.S. Olsen., A.P. Hansen., H. Ørshov and R. Østerby:** Diabetes, Diabetic Angiopathy and Growth Hormone. *Lancet* **18** 131~138 (1970)
- 25) **Teuscher, A., F. Escher., König and G. Zahnd:** Long-term Effects of Transphenoidal Hypophysectomy on Growth Hormone, Renal Function and Eyeground in patients with Diabetic Retinopathy. *Diabetes* **19** 502~518 (1970)
- 26) 鎮目和夫: GH (成長ホルモン). *日本臨床* **31** 405~410 (1973)
- 27) **Raitis, S., W.T. Davis and R.M. Blizzatd:** A comparison of the effects of insulin hypoglycemia and arginine infusion on release of human growth hormone. *Lancet* **2** 1182~1183 (1967)
- 28) **Merimee, T.J., D. Rabinowitz., L. Riggs., J.A. Burgess., D.L. Rimoin and V.A. Mckusick:** Plasma growth hormone after arginine infusion. *New Eng J Med* **276** 434~439 (1967)
- 29) 福田雅俊: 眼と糖尿病. 金原出版 東京(1968)
- 30) **Koncz, L., J.S. Soelder., M.C. Balodimos., G. Boden., R.E. Gleason and D. Younger:** Humane Growth Hormone Secretion after Double Stimulation with Arginine in Normal and Insulin-dependent Diabetic Women. *Diabetes* **22** 694~705 (1973)
- 31) **Penny, R., R.M. Blizzard and W.T. Davis:** Sequential Study of Arginine Monochloride and Normal Saline as Stimuli to Growth Hormone Release. *Metabolism* **19** 165~169 (1970)
- 32) **Best, J., K.J. Catt and H.G. Burger:** Non-specificity of Arginine Infusion as a Test for Growth-hormone Secretion. *Lancet* **20** 124~126 (1968)
- 33) 鎮目和夫: 成長ホルモン. *診断と治療* **57** 1293~1300 (1969)
- 34) **Yalow, R.S., S.M. Glik., J. Roth and S.A.: Berson:** Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes. *Ann N.Y. Acad Sci* **131** 357~373 (1971)
- 35) **El-Kohdary, A.Z., M.F. Ball., B. Stein and J.J. Canary:** Effect of Weight Loss on the Growth Hormone Response to Qrginine Infusion in Obesity. *J Cli End* **32** 42~51 (1971)
- 36) 岩坪治雄・土井 啓・天方義邦・大森清彦: 人成長ホルモン—高年令における血中HGHの動きについて— *日老医誌* **5** 183 (1968)
- 37) 松倉 茂・吉本祥生: 特集 / 老年者の内分泌機能・下垂体ホルモン. *ホルモンと臨床* **21** 1 (1973)
- 38) **Carlson, H.E., J.C. Gillin., P. Gorden and F. Snyder:** Absence of Sleep-Relat-Growth Hormone Peak in Aged Normal Subject and in Acromegaly *J Clin Endocrinol Metab* **34** 1102~1105 (1972)
- 39) 武尾喜久代: 糖尿病性網膜症における血中成長ホルモン動態に関する研究. *日眼会誌* **73** 153~171 (1969)
- 40) **Merimee, T.J. and S.E. Fineberg:** Studies of the Sex Based Variation of Human Growth Hormone Secretion. *J Clin Endocr* **33** 896~902 (1971)
- 41) **Merimee, T.J., S.E. Fineberg and D. Rabinowitz:** Arginine-initiated release of human growth hormone. *New Eng J Med* **26** 1434~1438 (1964)
- 42) **Roth, J., S.M. Glick., R.S. Yalow and S.A. Berson:** Secretion of Human Growth Hormone: Physiologic and Experimental Modification. *Metabolism* **12** 577~579 (1963)
- 43) **Burday, S.Z., P.H. Fine and D.S. Schaich:** Growth hormone secretion in response to arginine infusion in normal and diabetic subjects: Relationship to bloodgiucose leveles. *J Lab & Clin Med* **71** 897~911 (1968)
- 44) 中川光二・入山操郎: 第12回日本糖尿病学会総会シンポジウム (Ⅱ), 成長ホルモンと糖代謝, (5) 糖尿病における成長ホルモン分泌. *糖尿病* **13** 182~187 (1970)
- 45) 金東昭雄: 糖尿病研究 医学書院 (1970) 26~40頁
- 46) 島 健二・垂井清一郎: Glucose Fatty Acid Cycle と糖尿病. *最新医学* **24** 527~533 (1969)
- 47) **Hanssen, K.F.:** Immunoreactive growth hormone in plasma and ujin in long term insulin treated diabetics in rela ion to diabetic retinopathy. *Acta Endocrinologica* **75** 64~74 (1974)
- 48) **Hansen, A.P.:** Abnolmal Serum Growth Hormone Response to Exercise in Juvenile Diabetics. *J Clin Investig* **49** 1467~1478 (1970)
- 49) **Hansen, A.P.:** Normalization of Growth Hormone Hyperresponse to Exercise in Juvenile Diabetics after "Normalization" of Blood Sugar. *J Clini Investiga* **50** 1806~1811 (1971)
- 50) **Hansen, A.P.:** Serum Growth Hormone

- Hormone Patterns in Female Juvenile Diabetics. *J Clini Endocrinol Metab* **36** 638~646 (1973)
- 51) **Merimee, T.J., S.E. Fineberg, V.A. Mckusik and J. Hall:** Diabetes Mellitus and Sexual Ateliotic Dwarfism: a Comparative Study. *J Clini Investiga* **49** 1096~1102 (1970)
- 52) **Merimee, T.J., M.D. Siperstein, J. Hall and S.E. Fineberg:** Capillary Basement Membrane Structure: a Comparative Study of Diabetics and Sexual Ateliotic Dwarfs. *J Clini Investiga* **49** 2161~2164 (1970)
- 53) **Merimee, T.J., S.E. Fineberg and W. Hollander:** Vascular Disease in the Chronic HGH-deficient State. *Diabetes* **22** 813~819 (1973)
- 54) **福田雅俊:** 進行性網膜症の病態と治療. *綜合臨床* **22** 862~868 (1973)
- 55) **Wright, A.D., E.M. Kohner, N.W. Oakly, M. Hartog, G.F. Joplin and T.R. Franser:** Serum Growth Hormone Levels and the Response of Diabetic Retinopathy to Pituitary Ablation. *Briti Med J* **10** 346~348 (1969)
- 56) **Panisset, A., E.M. Kohner, H. Chenge and T.R. Franser:** Diabetic Retinopathy: New Vessel Arising from the Optic Disc. 11. Response to Pituitary Ablation by Yttrium 90 Implant. *Diabetes* **20** 824~833 (1971)