

5) 不安定型糖尿病の成因と治療

新潟大学医学部第一内科学教室 (主任: 柴田 昭教授)

津田 晶子・中村 宏志

高木 顕・伊藤 正毅

厚生連刈羽郡総合病院

涌井 一郎

Pathogenesis and therapy of unstable diabetes

Akiko TSUDA, Hiroshi NAKAMURA, Akira TAKAGI and Seiki ITO

Department of 1st Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Akira SHIBATA)

Ichiro WAKUI

Kouseiren Kariwagun general hospital

To elucidate a major factor for poor glycemic control in insulin dependent DM (IDDM) with conventional insulin therapy (CIT), urinary C-peptide excretion (UCPR) was determined as a maker of residual B cell function. UCPR was less than $2\mu\text{g/day}$ in 31 out of 33 unstable DM and more than $2\mu\text{g/day}$ in 5 out of 6 stable DM. The finding suggested that residual B cell function may play an important role in stability of glycemic control in CIT.

The M-value and the SD of 10 serial measured fasting blood glucose (SD of 10 FBG) were remarkably improved with CSII in 28 patients without residual B cell function. But in 7 out of 28 cases, these two markers were not improved inspite of CSII therapy. There is a positive correlation between SD of 10 FBG under CSII therapy and duration of diabetes ($r=0.67$). Diabetic complications especially autonomic neuropathy were more advanced in CSII-unstable group (SD of 10 FBG >50) than CSII-stable group. There are no differences in insulin antibody binding %, subcutaneous insulin absorption and gastric emptying time between two groups. Thus, autonomic neuropathy may be a major factor for instability of glycemic control in CSII therapy.

13 CSII-stable patients were treated with intensive conventional therapy (ICT). The deterioration were seen in the M-value during 2 days and the SD of 10 FBG. More variable fasting blood glucose levels and higher pre dinner blood glucose levels

Reprint requests to: Akiko TSUDA,
Department of 1st Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科教室

津田 晶子

were detected in ICT unstable group than in ICT stable group. Free-IRI levels at fasting and afternoon were lower in ICT unstable group. Free-IRI profile after subcutaneous injection of NPH insulin decreased faster in ICT unstable group than in ICT stable group. Faster decreasing Free-IRI levels is considered as a cause of the instability under ICT. As Total IRI levels and insulin antibody binding were higher in ICT stable group than ICT unstable group, insulin antibody may have a beneficial effect in stability of glycemic control in ICT through gradual dissociation of insulin from insulin antibody.

Key words: Unstable diabetes, CSII, ICT

不安定型糖尿病, インスリン持続皮下注入療法, 強化インスリン療法

不安定型糖尿病とは, 1937年に Woodyatt¹⁾ が血糖値の変動が激しい IDDM を初めて Brittle diabetes と命名して以来, 糖尿病の病態として認められて来た。現在, 臨床的な広義の定義として一般に認められているのは, Tattersall らのいう²⁾, 「頻回に低血糖発作や高血糖を繰り返すために日常生活を全く出来ない IDDM」ということである。

しかし, 最近の考え方の変化として, 次の三点があげられる。その第一は, 血糖の連続測定などの進歩により, IDDM の大部分で血糖コントロールが不安定であることが再認識されるに至ったことである。第二は IDDM のなかでも不安定性の程度に差がみられることから, 不安定型糖尿病の診断に際し, 血糖の不安定性を定量化する種々の試み³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ がなされていることである。たとえば, 馬場らは, 「一定のインスリン治療下で空腹時血糖値の日差変動が 100mg/dl 以上, 尿糖量の日差変動が 30g/day 以上あり, 変動を繰り返すもの」と定義している。しかし, 血糖値の変動は, インスリン治療方法の違いや入院中か外来でのデータかなどの条件によって当然変化する。これらの条件を一定にしたうえでの統一見解は未だないのが現状である。第三に, 検査や治療手段の進歩から, 原因を系統的に検索して原因別治療をする方向⁷⁾⁸⁾ に進んでいる。

血糖調節に最も大きな役割を果たしているのは, 必要に応じて分泌される内因性のインスリンである。血糖の安定性に内因性のインスリン分泌能の残存度が密接に関与していることは以前から指摘されて来た。1977年に島ら⁸⁾ は, インスリン治療者を対象に, 10回の空腹時血糖値の変動係数 (SD) と OGTT 時における C ペプチド増加量 ($\Sigma \Delta$ CRP) との関係を調べ, 有意の逆相関が認められることを報告している。

ところが, 表 1 に示すように, IDDM の多くは発症

後 2~3 年を過ぎるとインスリン分泌が枯渇してくることがわかっている。しかし, これらのインスリン分泌能がほとんど認められない IDDM の中でも血糖が比較的 stable な例と unstable な例とに分かれる。

血糖の安定化に, 微量の内因性インスリン分泌能の残存の有無が関与しているか否かを当科の中村らが検討した。入院直後の 24 時間尿中 C-ペプチド排泄量の微量測定を行い, 通常の測定法では測定感度以下となる $8 \mu\text{g/day}$ 未満の症例を, さらに $2 \mu\text{g/day}$ 未満=A 群と 2 以上 $8 \mu\text{g/day}$ 未満=B 群とに分けて, $8 \mu\text{g/day}$ 以上=C 群との 3 群間で強化インスリン療法後の血糖コントロール状態を比較した。M 値を比較すると, C 群や, 微量でも内因性インスリン分泌能の残存が認められる B 群の方が全く枯渇している A 群に比し有意の差をもって血糖コントロールが良好であった。すなわち, 微量であっても内因性インスリン分泌能が残存していることが血糖の安定化に寄与していることが判明した。

上記の事実より, 不安定型糖尿病の成因は, まずその基本的前提として, 内因性インスリン分泌の枯渇により, 必要に応じたインスリンの供給がなされないことがある。さらに, 増幅する因子として, 精神的問題を含む自己管理上の問題⁸⁾, 不適切なインスリン治療¹⁰⁾, インスリン拮抗ホルモン分泌異常¹¹⁾, 糖尿病性胃麻痺¹²⁾, インスリン皮下注射部位からの吸収障害¹³⁾, インスリン抗体¹⁴⁾, インスリン分解酵素の異常¹⁵⁾ などがこれまでに指摘されているが未だ充分な解明には至っていない。

そこで, 当科に血糖の不安定性を主訴として入院した IDDM 39 例を対象に原因分析と治療を試みた。

方 法

不安定性の原因として自己管理上の問題を除外するために, まず従来法のまま入院観察を行い, 馬場らのいう

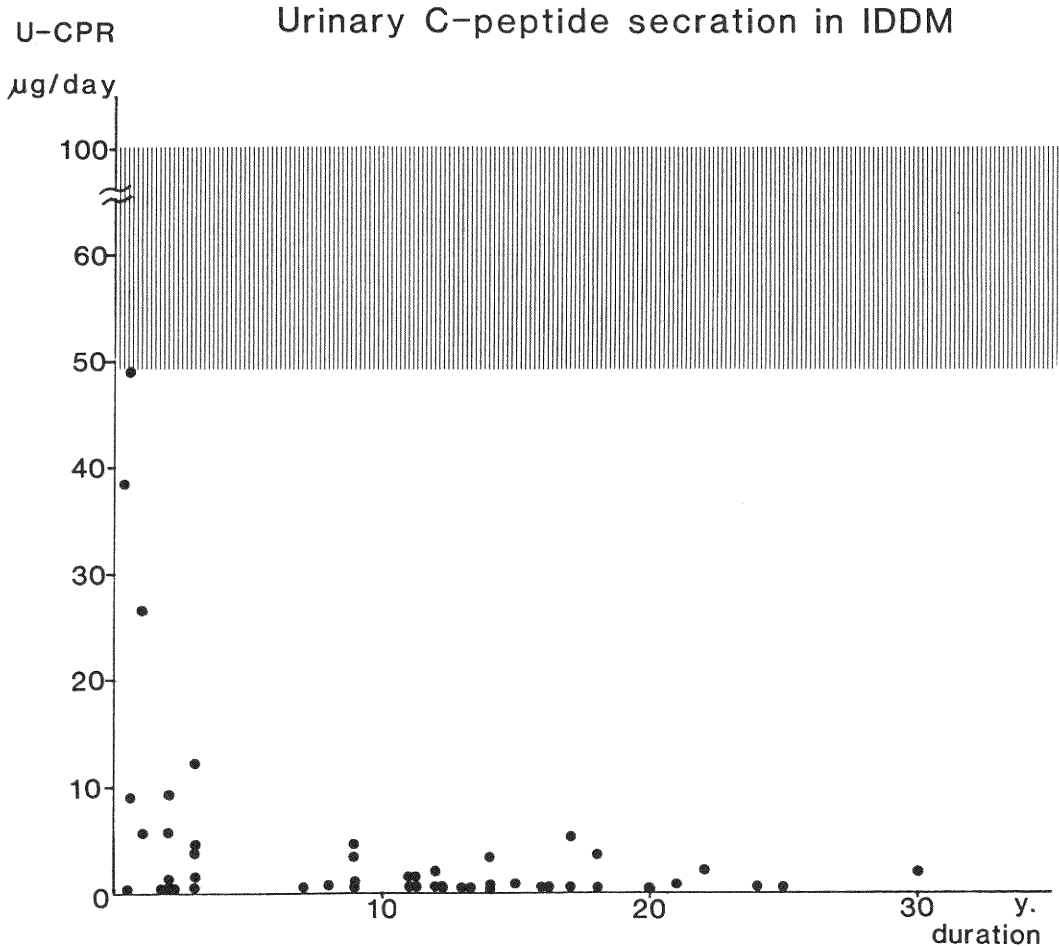


表 1 IDDM の24時間尿中Cペプチド排泄量と罹病期間

空腹時血糖値の日差変動が 100mg/dl 以上の例を不安定型糖尿病と判断した。さらに、原因分析のために下記の検査を実施し比較した。1. 入院直後の24時間尿中Cペプチド排泄量測定 2. 人工膵臓によるインスリン必要量のパターンの解析 3. インスリン皮下注射後の血中FreeIRI 値・TotalIRI 値測定 4. アイソトープ法による胃排泄能検査 5. インスリン抗体測定 6. 深呼吸負荷時の心拍の呼吸性変動検査 (R-R V.). 治療として、まず CSII 療法, 続いて NPH インスリンと速効型インスリンの混合腹壁2回注射またはウルトラレチンインスリン朝1回+速効型インスリン腹壁3回注射を行った。

結 果

39例中33例が入院観察下においても不安定型糖尿病と

判定されたが、そのうち31例は24時間尿中Cペプチド排泄量でみた内因性インスリン分泌が $2\mu\text{g/day}$ 未満と全く欠如し、2例のみが2以上 $8\mu\text{g/day}$ 未満であり、 $8\mu\text{g/day}$ 以上の例はみられなかった。一方、安定型と判定された6例中5例は $2\mu\text{g/day}$ 以上であり、うち2例は $8\mu\text{g/day}$ 以上と少量ではあるが内因性インスリン分泌能が保持されていた(表2)。人工膵臓によるフィードバック・コントロール時のインスリン必要量では、一日総インスリン量も、夜間と日中、食前食後のインスリン必要量の配分も症例による差が大であった。特に、糖尿病性胃麻痺のみられる例では空腹時の基礎需要量に比し食後のインスリン需要量が少なかった。また、従来療法時の夜間低血糖多発例の中で、夜間にインスリン需要量が 0.2u/h と極端に少ない例がみられた。早

表 2 血糖の不安定性を主訴として入院した I D D M 39例における入院観察下の判定結果と24時間尿中Cペプチド排泄量

対象 血糖の不安定性を主訴として入院した I D D M 総数39例
 長期入院, 就業不能, 低血糖昏睡や高血糖による頻回入院など
 日常生活に著しい支障のみられる例 18例

入院観察下において早朝空腹時血糖値の日差変動が100mg/day以上の場合を不安定型と判定	総 数	U - C P R μ g/day		
		< 2	$2 \leq \sim < 8$	$8 <$
不安定型糖尿病	33	31	3	0
安定型糖尿病	6	1	3	2

朝のインスリン需要量の増加 (Dawn phenomenon) が見られた症例は分析しえた26例中6例にすぎなかった。

内因性インスリン分泌の欠如した不安定型糖尿病症例 (24時間尿中Cペプチド排泄量 2μ g/day 未満) のうち28例において人工膵臓時のインスリン使用量に基づいて CSII 治療を行った。図 1 に示す如く, 二日分の一日血糖によるM値は 96.9 ± 48.0 から 11.3 ± 9.3 へ, 10回の FBS の SD も 72.3 ± 15.6 から 33.8 ± 20.0 へと著明な改善が認められ, 長期入院例や就職不能例での社会復帰を果たした。CSII 開始直後のインスリン必要量は総量・配分ともに人工膵臓時必要量と良い相関があり, 人

工膵臓によるフィードバック・コントロールを実施することにより, 症例ごとの差の大きいインスリン必要量のパターンの特徴を簡単に把握することが可能であった¹⁶⁾。

CSII 療法下の血中 FreeIRI 値を測定してみると夜間

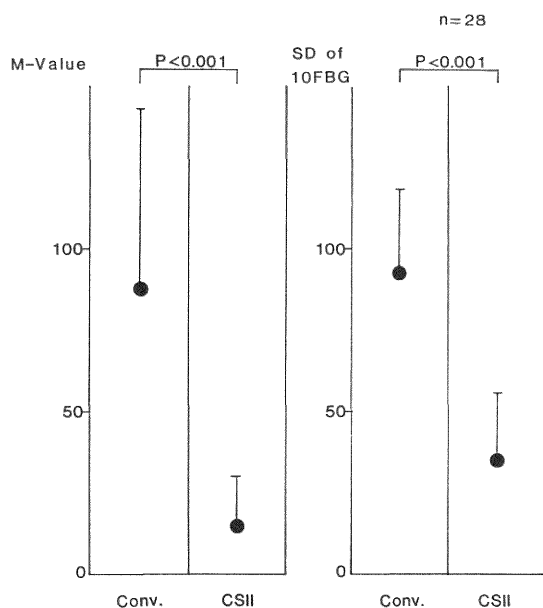


図 1 CSII 治療の血糖コントロールに及ぼす効果
 conv.= conventional therapy 従来療法

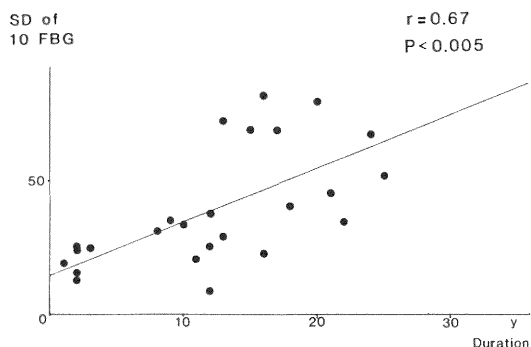


図 2 CSII 治療下における罹病期間と10ヶの空腹時血糖値の SD との相関

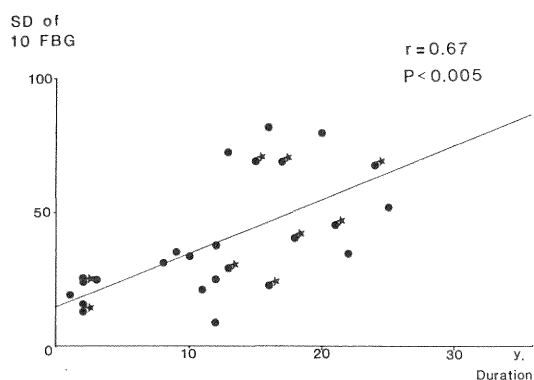


図 3 糖尿病性胃麻痺合併例における CSII 治療下の10ヶの空腹時血糖値の SD
 ★印: 糖尿病性胃麻痺合併例

罹病期間との年齢を合致させた CSII 不安定群と CSII 安定群の臨床像を比較すると (表 3), CSII 不安定群で

自律神経障害事例で、低血糖誘発時にグルカゴンとエピネフリンの分泌不全が見られることはこれまでに報告され⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾、低血糖の重症化や低血糖からの回復の遅延の原因とされている。しかし、これのみから不安定性の全体を説明することは難しく、今後未解決の問題が残されている。

CSII 安定群

	性	経 過	年	網膜症	腎症	R-RV	OH	SD-10FBG	インスリン抗体B%
1.	M	11	31	S	—	N	—	21.0	3.6
2.	M	12	17	S	—	N	—	8.9	2.4
3.	M	16	24	P R O	+	N	—	22.6	23.2
4.	M	18	54	S	—	A B	+	41.3	17.5
5.	M	22	53	S	—	N	—	34.7	—
6.	F	12	44	S	—	N	—	25.0	1.7
7.	F	13	35	S	+	A B	+	28.6	9.1
8.	F	21	24	P R O	—	N	—	34.5	7.9
		15.6±4.0	35.9±13.0					27.1±9.4	9.3±7.6

性	経 過	年	網膜症	腎症	R-RV	OH	SD-10FBG	インスリン抗体B%	
1.	M	15	51	PRE	—	A B	+	69.2	1.5
2.	M	16	48	PRO	+	A B	—	82.7	8.3
3.	M	20	60	PRO	+	N	+	79.2	1.9
4.	M	25	44	PRO	+	A B	+	51.2	35.8
5.	M	13	58	PRO	+	A B	+	72.7	—
6.	F	17	36	PRO	+	A B	+	68.5	25.8
7.	F	24	28	PRO	+	A B	+	67.2	23.7
		18.6±4.2	46.4±10.7					68.1±8.6	16.2±13.0

両群間の差	N S	N S	P<0.01	N S
-------	-----	-----	--------	-----

Counter regulatory hormone response on Insulin infusion test

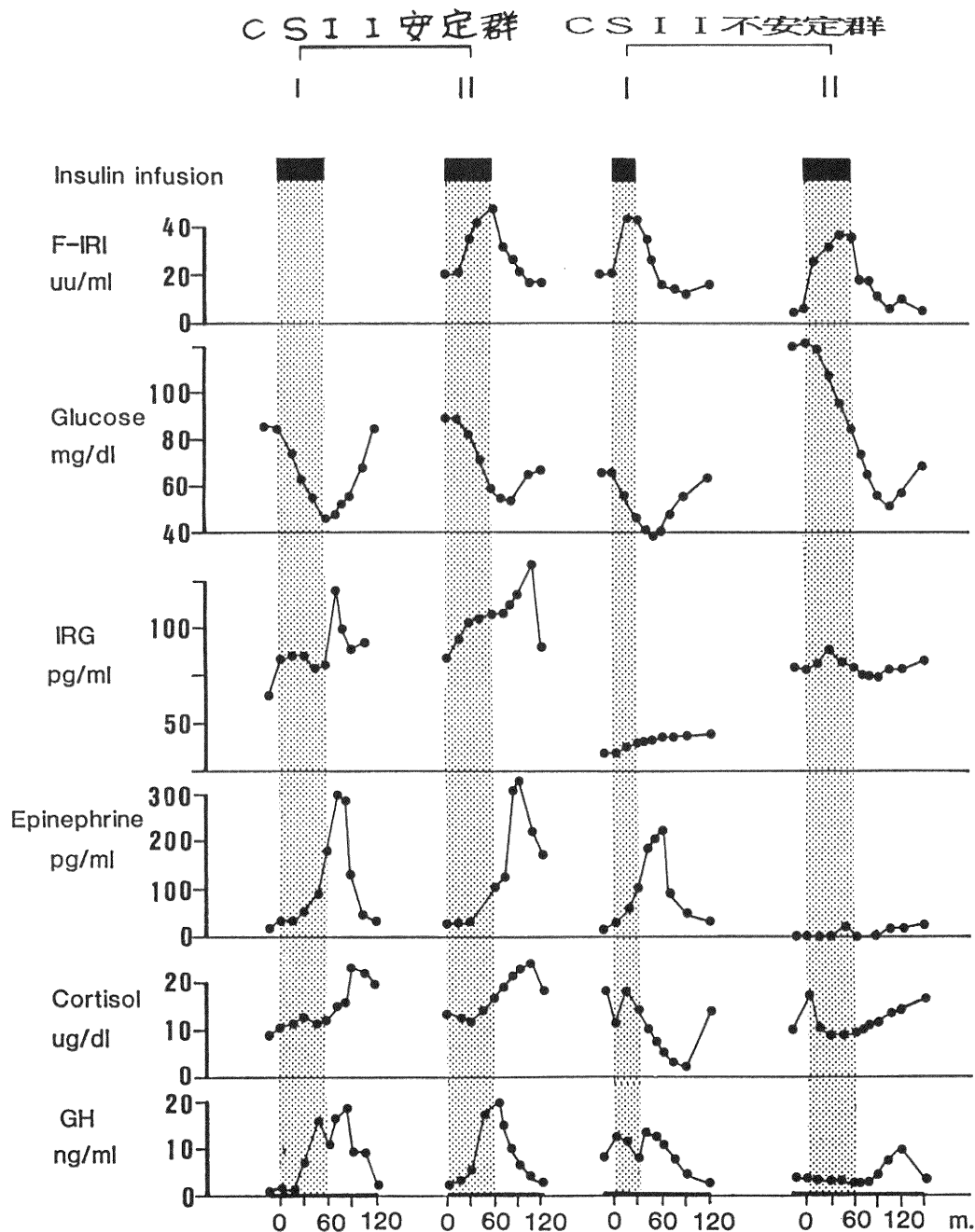


図4 インスリン点滴法による低血糖誘発試験時のインスリン拮抗ホルモン分泌
インスリン点滴速度 1.68u/m²/h

Comparison of blood glucose control between CSII and ICT

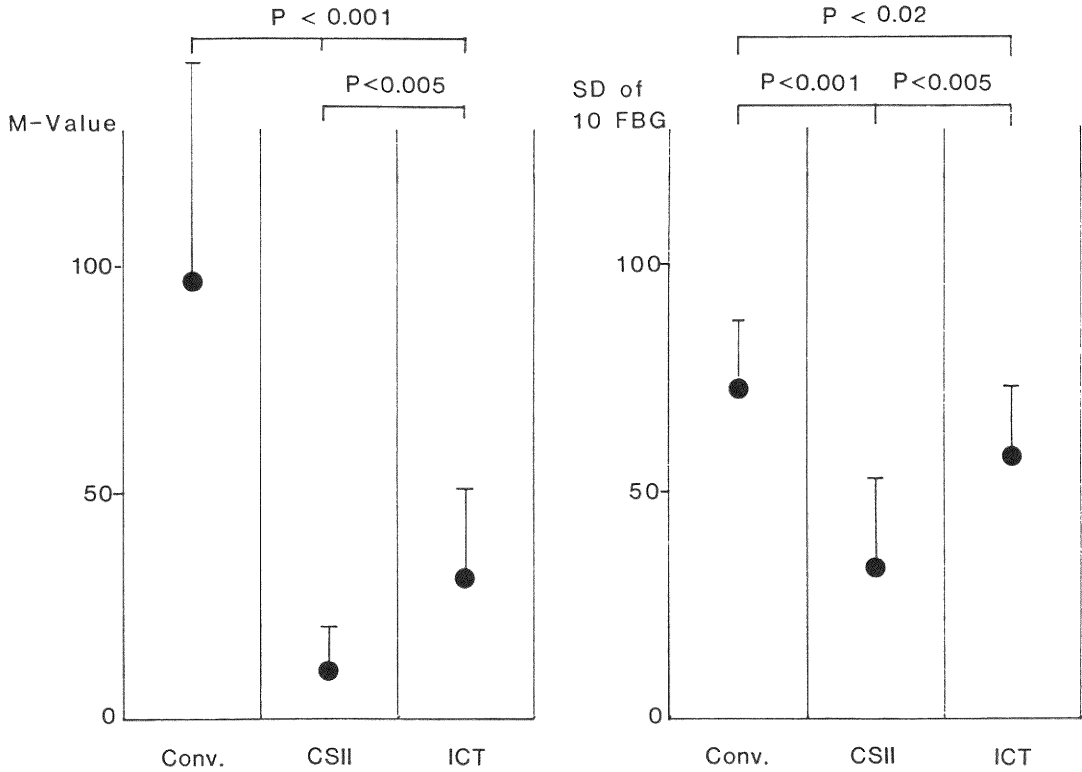


図 5 CSII 療法と ICT の血糖コントロール効果の比較
ICT: NPH インスリンと速効型インスリンの混合腹壁 2 回注射療法

CSII 療法ではポンプ使用にまつわる問題、すなわちポンプの故障・使用の誤り・経済的負担・日常生活上の繁雑さの問題が皆無ではないため CSII 安定群13例において、NPH インスリンと速効型インスリンの混合腹壁 2 回注射療法 (ICT) を、4 例でウルトラレンテインスリン朝 1 回+速効型インスリン 3 回腹壁注射療法 (MIT) を行った。

ICT では CSII に比し M 値も SD of 10 FBS も有意に悪化した (図 5)。ICT 安定群と ICT 不安定群の一日血糖時の血糖値と Free IRI 値・Total-IRI 値を比較すると、不安定群では ICT 安定群に比べ ICT 空腹時血糖値が変動しやすく昼食後から夕食前的高血糖が認められた (図 6)。ICT 不安定例において Free-IRI 値は空腹時と昼食後から夕食前にかけて低値を示し血糖変動の原因と考えられた (図 7)。

この差の原因として中間型インスリンの皮下注後の血

Blood glucose levels during ICT

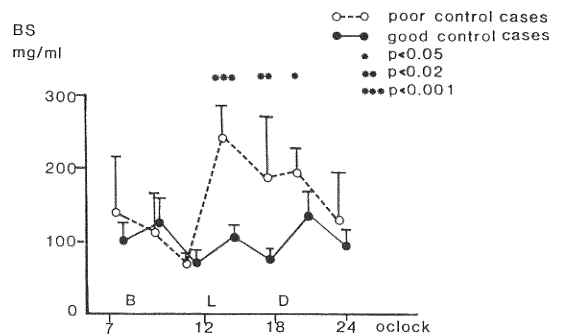


図 6 ICT 不安定群と ICT 安定群の血糖プロファイルの比較

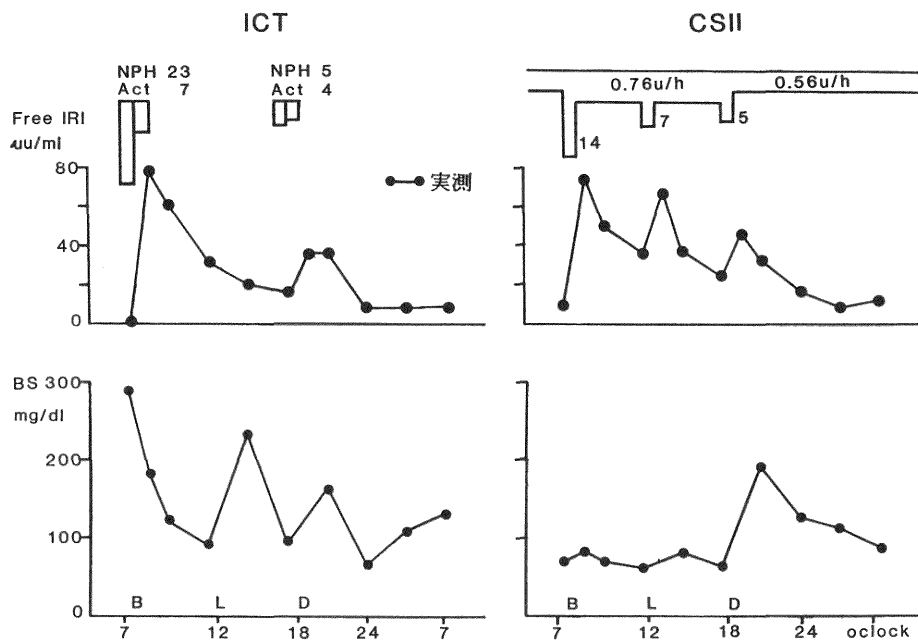


図7 ICT 不安定例における血中 Free-IRI 値. CSII 療法時と ICT 時の比較

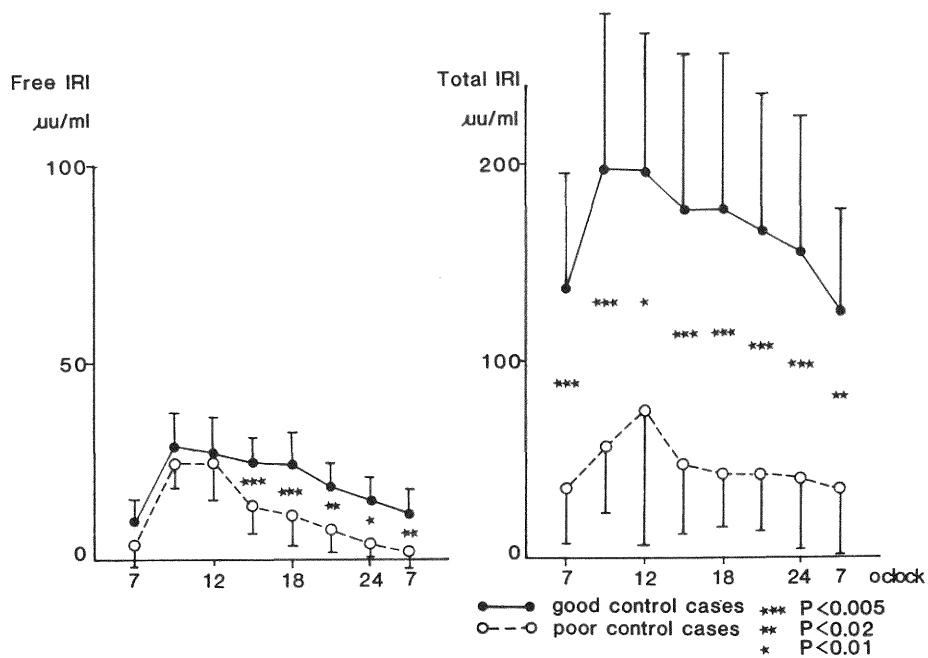


図8 ICT 安定群と ICT 不安定群の NPH インスリン皮下注後の血中 Free-IRI 値と Total-IRI 値の比較

中濃度持続時間の差が考えられたため、NPH インスリン皮下注後の Free-IRI 値・Total-IRI 値を比較した。Free-IRI 値は、ICT 不安定群では ICT 安定群に比べ皮下注後6.5時間から24時間にかけて有意に低値で血中からの消失がより早いことが示唆された。Total-IRI 値は、ICT 安定群に比べ ICT 不安定群ではいずれの時点でも有意に低値であった。ICT 安定群では Total-IRI 値の持続的高値を認めた(図 8)。皮下注後の Free-IRI 値のピークには差がなく、皮下注後早期に Free-IRI の値の急峻な上昇を認めた例でむしろ血中からの消失がよ

り早かったことや Total-IRI 値に空腹時から大きな差があったことから、皮下吸収不全は原因とは考えられず、インスリン抗体の関与が疑われた。両群間でインスリン抗体結合率を比較すると ICT 安定群 $28.5 \pm 13.7\%$ に対し ICT 不安定群 $6.8 \pm 7.2\%$ と ICT 安定群で有意の高値が認められた。すなわち ICT 安定群では NPH インスリン皮下注後の持続が長い理由としてインスリン抗体の関与が考えられた(図 9)。

MIT では、M値は CSII 時 11.8 ± 3.1 に対し 18.3 ± 9.3 と差が見られなかったが空腹時血糖値の SD は CSII 時 38.6 ± 21.6 に対し 53.6 ± 12.8 ($P < 0.05$)と変動が大きい傾向が認められた(図10)。

Comparison of insulin antibody binding between good control cases and poor control cases with ICT

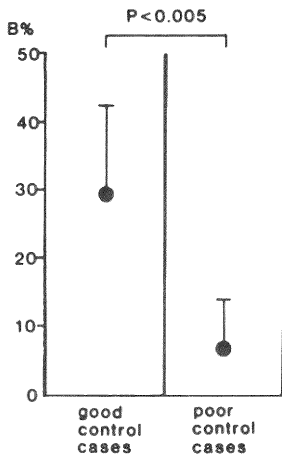


図 9 ICT 安定群と ICT 不安定群のインスリン抗体結合率の比較

結 論

- 1) 微量の内因性インスリン分泌能も血糖の安定性に寄与している。
- 2) 内因性インスリン分泌が全く欠如している症例でも、罹病期間の短い症例では、CSII により比較的安定したコントロールが可能である。
- 3) CSII により比較的安定したコントロールが可能な例でも、ICT (NPH+速効型インスリン混合腹壁2回注射) では過半数で不安定となった。ICT 不安定群では ICT 安定群に比べて NPH インスリンの血中からの消失がより早く、不安定性の原因と考えられた。ICT 安定群では NPH インスリン皮下注後の持続が長い理由としてインスリン抗体の関与がかんがえられた。
- 4) 罹病期間の長い、CSII でもコントロール困難な症例の成因分析と治療が今後の課題である。

参 考 文 献

- 1) Woodyatt, R.T.: Diabetes mellitus. A Textbook of medicine, 3rd ed (ed. by Cecil R. L.), p. 623, W.B. Saunders company (Philadelphia), 1934.
- 2) Tattersall, R.: Brittle diabetes. Clin. Endocrinol. Metab., 6: 403, 1977.
- 3) 馬場茂明: Brittle diabetes. 日本臨床, 26: 2926, 1968.
- 4) Alivisatos, J.G., et al.: Brittle diabetes. Amer. J. Med., 21: 344, 1956.
- 5) 河盛隆造, 他: 不安定型糖尿病. 日本臨床, 44: 843, 1986.
- 6) Pickup, J.C., et al.: Clinical features of brittle diabetic patients unresponsive to op-

Comparison of blood glucose control between CSII and MIT

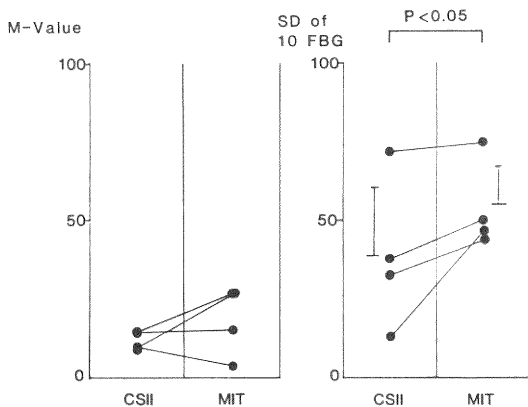


図 10 CSII 療法と MIT の血糖コントロール効果の比較

- timised subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Care*, **6**: 279, 1983.
- 7) Schade, D.S., et al.: A clinical algorithm to determine the etiology of brittle diabetes. *Diabetes Care*, **8**: 5, 1985.
 - 8) Schade, D.S., et al.: The etiology of incapacitating brittle diabetes. *Diabetes Care*, **8**: 12, 1985.
 - 9) Shima, K., et al.: Relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve. *Diabetes*, **26**: 717, 1977.
 - 10) Bloom, M.E., et al.: Insulin induced post hypoglycemic hyperglycemia as a cause of "Brittle" diabetes. *Amer. J. Med.*, **47**: 891, 1969.
 - 11) Reynold, C., et al.: Abnormalities of endogenous glucagon and insulin in unstable diabetes. *Diabetes*, **26**: 36, 1977.
 - 12) Walsh, C.H., et al.: Diabetes mellitus and coeliac disease: a clinical study, *Q.J. Med.*, **47**: 89, 1978.
 - 13) Pickup, J.C., et al.: Management of severely brittle diabetes by continuous subcutaneous and intramuscular insulin infusion: evidence for a defect in subcutaneous insulin absorption. *Brit. Med. J.*, **282**: 347, 1981.
 - 14) Dixon, K., et al.: Insulin antibodies in etiology of labile diabetes. *Lancet*, **1**: 343, 1972.
 - 15) Williams, G., et al.: Subcutaneous aprotinin causes local hyperemia. A possible mechanism by which aprotinin improve control in some diabetic patients. *Diabetologia*, **24**: 91, 1983.
 - 16) 津田晶子, 他: 人工膵臓によるインスリン治療計画の検討(第1報) CSII のためのインスリン量決定方法の検討. *糖尿病治療研究会報*, **6**: 31, 1985.
 - 17) 津田晶子, 伊藤正毅: インスリン持続皮下注入療法(CSII)の臨床, *糖尿病学の進歩*, **18**: 65, 1984.
 - 18) Bolli, G., et al.: Abnormal glucose counterregulation in insulin dependent diabetes mellites, *Diabetes*, **32**: 134, 1983.
 - 19) Cryer, P.E.: Glucose counter regulation in man. *Diabetes*, **30**: 261, 1981.

司会 早期の発見ということで、後で荒川教授がお触れになったことに絡んで第一席の演者は α_1 -acid glycoprotein という問題を取り上げましたけれども、これについて荒川教授からコメントいただけますでしょうか。

荒川 実際にタンパク尿が出る前からわかるということで意義のあることだと思ひ、microalbuminuria と同じくらいに意義があるのではないかと思います。問題はその時に見つけて次に何をやるかということで、四王も血糖もコントロールしてなおかつ進行するというのが一番の悩みでして、そこをどういうふうに考えるかお聞きしたいと思います。

伊藤 先生のおっしゃる通りですが、現在一番わかっていないのは、代謝をコントロールするといっても、いろんなコントロールのグレードと合併症の改善の関係であると思います。ヘモグロビン A1c でどのくらいの状態にしたら microalbuminuria のどのステージが戻ったり、 α_1 -acidglycoprotein 排泄量の増加のどのステージが戻ったりするのかを明らかにしていくことが大切と考えております。私達が α_1 -acidglycoprotein を測定したのは、アルブミンと α_1 -acidglycoprotein の間には PI で2の差がありますので、尿中の両者の排泄量を測定することにより、basementmembrane のチャージの変化をとらえるのではないかと考えるのです。変化のある症例に対してベルサンチンみたいな薬剤をもっと早期に使ってみたらという考えです。つまり、蛋白が massive に出る前に種々の薬剤を使って、アルブミンや α_1 -acidglycoprotein などの測定を行ってみたらということを考えています。先生のおっしゃるように今までの血糖や血圧のコントロールでは、それでも進行していくということは報告されていますし、進行した症例に確立した有効な治療が現在ないわけですので、薬剤も、もう少し早めに使っていったらどうかと考えています。

荒川 チャージの問題は今日は触れませんでした、確かにあると思います。この膜の障害に有効な薬物があるかという、なかなかないわけですが。先程、二宮先生が話したプロスタグランジンは確かに糸球体内血流に影響するので、ある意味では良いのではないかと思います。今一つは、膜に関係するのはヘパリンです。しかし、ヘパリンを使って蛋白尿が減少したという成績はありませんし、長期間は使えません。膜のチャージの問題を考えると、膜の機能を賦活するような薬剤がよいわけで、今後、探索しなければならないと思います。

司会 第一席の演者が触れられた aldose reductase inhibitor の問題は今の問題と絡めてどうでしょうか。

伊藤 advance のステージに使って効いたという報告はないように思います。aldosereductase が本来持っている機能がわかりませんので、それを何年も押え続けた時にどんな副作用が出るかわかりませんので、みんな、おっかなびっくりやっているのが現状ではないかと思います。

山田 turn over の短いものは、アマドリン反応までしかいかないのではないかとおっしゃいましたが、合併症を起こすのは、endproduct だと考えた方がよろしいのでしょうか。ヘモグロビン A1 を血糖の目安にしているのですけれど、一週間くらい血糖の高い状態が続かないとヘモグロビン A1 には影響を及ぼさないと考えてもよろしいでしょうか。

伊藤 非常に長い半減期を持ったものが悪いのだろうという想像はついているのですけれども、臨床に導入する方法がまだ確立していないので、まだ研究の段階だと思います。それから半減期の短いものでどうかという問題ですが、アルブミンなんかは、実際、我々が計ってみますと、尿中に出てくるアルブミンのグリコシレーションされたパーセントは、逆に end stage になると減ってきたりしまして、血中のグリコシレーションされたアルブミンが変りませんので、血管壁におそらくひっかかっているのではないかと思います。

司会 最初の内科の立場からの百都先生の御発表では、血糖などのコントロールも良好で、発症からの期間も短いにもかかわらず、網膜症を発症する例があるということですが、それについてどう考えますか。

百都 グリコヘモグロビンのレベルが9%以下という症例で、なおかつ推定罹病期間が5年前後で網膜症が発症してきたというのが3例ございましたが、この3例はいずれも、比較的若年であるという以外にこれといった臨床的特徴はありません。ただ、1例はこの経過中に、気管支喘息を合併しておりまして、そちらの方の治療をある程度 intensive に受けていた症例です。もう1例は、網膜症が発症してからですが、breast cancer を合併しております。もう1例につきましては、そういったこともありませんでしたので、なぜそういったことになるのか現在ではわかりません。

安藤 なぜ糖尿病で網膜症の合併が多いのかということと考えますと、まず1つは網膜という組織が人体の中でもかなり酸素の需要度が強い組織だということが言われております。それは、視細胞・ganglion cell・bipolar cell といったものが網膜の1mmもない所に密集しているということがひとつあるのでありますが、実際によく

見てみますと網膜症にもおのおの分布によってタイプがあります。今回はまったく触れませんでしたですが、例えば、視神経乳頭とか黄斑部を中心とした所が悪くなる症例と、もっと周辺が悪くなってくる症例、そして網膜症のタイプにも、血管が非常に閉塞するというのが主体になるタイプと、血管の透過性の亢進が主体になってくるタイプといったものがございます。短期間のうちに悪くなるものは、網膜の中でも中心に近い領域にできるものが多く、そのタイプは透過性の亢進が強いというものでありますから、おそらく酸素の需要度は網膜の中心部にかなり強いものと思われますので、かなり軽度な hypoxia であっても、その影響は網膜の中心部に強いと思われます。同じように網膜症のステージを分けておりますが、場合によっては、網膜症の分布というものも、もう少し見直して再検討すると、もう少し別の見方ができるのではないかと思います。

司会 その分布の相違はどうしてくるのでしょうか。

安藤 その辺の所は今検討中ではございますが、例えば、type I の場合に、非常に rush に悪くなってくるものは、中心部が悪くなってくるものが多いです。type I であっても、非常に長期間コントロールが良いというものであって、現在3歳で発症して23歳の IDDM の人がいるのですが、その人の場合は、かなり周辺部のみが冒されておりまして、周辺部のしかも血管の閉塞でくるといふものであります。網膜症と関係するものとして、type I・type II などの糖尿病のタイプがございまして、あるいは、rush にくるのか、あるいは mild に進行していくのかといったものも少し関係するのではないかと思います。

司会 それからもう1つは、非常に有名になってしまいましたが、急激に血糖をコントロールすると、かえって悪いというのも一般に染み込んでいるように感じますけれども、今日の御発表のデーターでは1例だけです。

それをどのように評価されているのか眼科の立場から御発言いただきたいと思います。

安藤 大変大事な問題だと思います。確かに、急激に血糖をコントロールすると悪くなるということがあまりにも宣伝されすぎたのではないかという感じがありまして、私が今日スライドで示した症例で一番価値があるのではないかと考える症例は、網膜症がない場合に良好な血糖コントロールをすると、むしろ網膜症の影響は硝子体蛍光所見で見限りでは非常にいい方向に動いてまいります。やはり糖尿病に関しては、血糖のコントロールはごく早期においては、第一義に考えるものだと思いますが、

ただ、長期間に渡って未治療であって、しかもある程度網膜症が進行したというような場合、血管の閉塞が主体であるような網膜症の場合には、慎重に血糖をコントロールする必要があるということでもあります。高血糖を急に下げることがすべて悪いということではないと思います。

司会 腎症の問題は最初に荒川教授から主に形態学あるいは免疫形態学の立場から話されまして、一番最近の学説までお話いただきました。続きまして第2内科の二宮先生からは、診断の問題を少し触れられまして、その後、いくつかの新しい治療薬の問題に触れられたわけですが、この腎症についてどなたか御発言ございますでしょうか。

安藤 荒川先生にお聞きしたいのですが、先生のお示しになりました、メサンギウムが lysis を起こすというのが、かなりの初期の変化で現れるという原因はどう考えたらよいのでしょうか。

荒川 よくわかりませんが、少くともそういった変化は non specific なのです。糸球体腎炎でも起きます。やはり、糖尿病自体の代謝障害、あるいは hypenfiltration も含めた糸球体内の血流障害などが関係していると思いますので、そのこと自体がどうということは今はよくわかりません。

佐藤 荒川教授のお話では初期には non-specific な変化が主体であるとのことですが、腎生検が診断に役立つのでしょうか。

荒川 少くとも糖尿病性腎症と一般に考えている中に、原発性糸球体腎炎があることは間違いないと思います。そうしますと、薬物療法の対象となりますので、疑わしい症例は、biopsy をやるべきであると考えています。現在、有効と思われる薬剤が2・3現れていますので、やはり病態を明らかにして、それに従って治療する意味で、可能な限り biopsy するべきであると思います。biopsy の評価に基づいて薬剤を使い、またその結果を評価すべきであると考えております。

百都 荒川先生にお聞きしたいのですが、mesangiolysis の起きてくる時間というのは、臨床的にはどの辺の時間なのでしょう。

荒川 これは絶えず起きていると思います。出来上がった直後、また新しいものが繰返しておきます。

百都 その場合、例えば腎症の最初の時期に hyperfiltration の時期があるとかいうふうなことが言われていますし、そういうものとは何か関係があるのでしょうか。

荒川 もちろん、最初の時期に hyperfiltration があると思います。実際には、進行しますと、糸球体濾過値は落ちていきます。ところが、ネフロン数も減っていますか

ら、個々のネフロンの hyperfiltration は少しも治っていないわけです。最初は、ネフロンは全てつぶれておらず、全部 hyperfiltration の状態であったのが、末期になると GFR が落ちてきますが、個々のネフロンでは hyperfiltration の状態が続いている状態です。これを治すにはどうするかという、現段階では難しいと考えています。

佐藤 症例の中にエラスターゼとペルサンチンを使って非常によかったという症例がありましたが、腎生検で形態的によくなっている所見があるのでしょうか。

二宮 Serial biopsy をしているわけではありませんので蛋白尿が減った時に形態学的にここがこういうふうに変ったということは現在申し上げられません。先程スライドで示しました症例は結節性病変の症例でした。

荒川 実験的には、明らかに基底膜は薄くなってきます。ラット・マウスの糖尿病が人と同じかどうかは別にしましても、エラスターゼで明らかに肥厚した基底膜が薄くなったことは、注目したいと思います。

司会 これは臨床上お困りになっている人も多いと思いますが、不安定糖尿病の診断と対策についてどなたか御発言ございますでしょうか。

佐藤 私も日頃、非常に困っておりまして、先程グルコレギュレートリーホルモンということでグルカゴンとエピネフリンが出ていたのですが、インスリンと一緒にグルカゴンを少量用いてみようかと思っはいるのですが、実際に患者さんに投与するとなるとちゅうちょしているのですが、その辺は臨床的にいかがなものでしょうか。

津田 確かに、低血糖時にグルカゴンやエピネフリンの分泌が不全ですと、低血糖の重症化ということが起こるわけで、低血糖からの回復能という点では非常に大事なファクターであるということは、はっきりしております。グルカゴンを投与してどうだったかということについては、低血糖誘発試験時に、グルカゴンの intravenous infusion を併用したところ、低血糖の程度が軽くなり、回復が早かったという報告はございます。ただ、グルカゴンの基礎値と言いますか、低血糖でない時のグルカゴンの値につきましては、低いとする報告と差がないとする報告、また、高いとする報告がありまして、持続的にグルカゴンを投与する効果についてはまだ問題が残されているのではないかと思います。

司会 それでは今日の糖尿病の最近の進歩についてのシンポジウムをこれで終りたいと思いますが、結論としては、やはり早期の発見とその対策というものが非常に重

要であろう、腎臓にしても眼の合併症にしても、早期の診断と staging の問題が非常に重要だろうということを今日ご指摘になったように思います。それから、血糖のコントロール・血圧のコントロールというものは、やはり有用である。私の親しい友人で、これは立派なお医

者さんですけど、糖尿病でありますけれどもまったく治療しないで食べたいものを食べていながらあまり進行しない人もいるのですが、しかし原則的には早期からコントロールすべきだというような結論であったと考えます。ではこれで終らせていただきます。
