

Title	糖尿病の末梢神経障害に関する研究
Author(s)	七里, 元亮
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28599
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	七 里 元 亮 しち り もと あき
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 499 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	糖尿病の末梢神経障害に関する研究 (主 査) (副 査)
論文審査委員	教 授 吉 田 常 雄 教 授 吉 井 直 三 郎 教 授 岩 間 吉 也

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

糖尿病患者には末梢神経障害の症状を示すものが甚だ多く合併症のなかでも重要なものの一つとされている。従来その成因については諸家の説は尚一致せず不明の点が多い。そこで本症患者の末梢神経障害の検索を行なうとともに実験的糖尿病動物末梢神経の代謝、インシュリンの影響など検討し本病変病態生理の解明に資せんとした。

〔方法並びに成績〕

1. 臨床的研究

検査の対象としては吉田内科糖尿病外来の患者116名をとり、神経学的検査と Biothesiometer による振動覚閾値の測定を行ない、代謝調節状態、他の合併症との関連などを検討した。これらの患者では四肢疼痛、知覚異常など自覚症状を訴えるもの、膝蓋腱反射の減弱乃至消失を示すものがかなりみられた。振動覚閾値は非糖尿病患者でも加齢と共に上昇の傾向があるが、同年令のものを比較すると振動覚障害は明かに糖尿病群に多かった。循環系障害との関連を検討すると振動覚障害は高血圧、心筋障害を思わす心電図所見、網膜病変乃至腎病変の合併と平行する傾向があるに対し、腱反射減退ないし消失では必ずしもそのような傾向はみられなかった。尿糖量、空腹時血糖値、血清コレステロール、尿ケトン体を指標として代謝調節の程度と比較検討した成績でも振動覚障害との間には関連がみられなかったに対し、腱反射異常は代謝調節不良群に頻度が高かった。これらの成績は末梢神経障害について循環系障害以外に本症の代謝異常の関与も大である事を示すものと考えられる。

Ⅱ 動 物 実 験

i) 方 法

120~150g の雄性シロネズミを健常群、アロキササン糖尿群とこれにインシュリン治療を行なった群の 3

群にわけ、18時間絶食後脱血屠殺し坐骨神経を分離摘出し、in vitro にて諸種標識化合物を添加し代謝動向を検索した。尚インシュリン in vitro の添加には結晶インシュリン 10^{-2} U/ml の濃度を用い、インシュリン治療にはアロキサン糖尿発症後5~10日目のネズミにレンテ、インシュリン 2~4U/d を筋注し尿糖 1/10% 程度にコントロールした。使用した標識化合物は Glucose-U- C^{14} 、Glucose-1- C^{14} 、Glucose-6- C^{14} 、Acetate-1- C^{14} 、Palmitate-1- C^{14} 、でそれぞれ濃度が $2.5\mu\text{c/ml}$ になる様に添加し、以下の実験を行った。

- ① インシュリン作用の検討
- ② 糖質利用の検討
- ③ Hexose-monophosphate pathway の検討
- ④ 糖質以外の物質の利用に関する検討

それぞれの測定方法は下記に示す。

	Chemical Method	Tracer Method
O ₂ Uptake	Standard	
CO ₂ Output	Manometric Method	Austin's Method
Glucose	Somogyi-Nelson's Method	Blair's Gluconate Method
Glycogen	Wolf's Method	
Lactate	Barker-Summerson's Method	Brin's Dimedon Method
Lipid	Folch's Extraction	
Others		Van Slyke-Folch's Wet Combustion

ii) 成績

① Glucose-U- C^{14} 添加時の $C^{14}O_2$ 発生及び脂質への取込みは糖尿群で著明に低下した。これに反し、Acetate-1- C^{14} 添加時には脂質への取込みは低下したが $C^{14}O_2$ 発生はむしろ増加傾向を示し、糖尿群では糖質利用の低下と共に脂質合成の低下のあることが認められた。インシュリン 10^{-2} U/ml in vitro 添加では有意な変化を示さなかったが、インシュリン治療群では $C^{14}O_2$ 発生は約24時間後、脂質への取込みは約3日目に正常値に復した。

② in vitro に於ける坐骨神経の糖質摂取は糖尿群で低下し、インシュリン治療群ではその改善を認めた。この際 Glucose-U- C^{14} から CO₂、Glycogen、Lactate、Lipid、への取込みも、糖質摂取の増減に伴ない変動した。一方摂取糖質からこれら物質への取込みの比率をみると糖尿群にて CO₂ 及び Lipid への分布低下と Lactate への分布増加を示した。

③ Glucose-1- C^{14} 及び Glucose-6- C^{14} を用いた実験では末梢神経組織にも Hexose-monophosphate pathway の存在する事を証し得た。本 pathway の関与の比率は健常群、糖尿群とも全糖質利用の $\frac{1}{5}$ ~ $\frac{1}{10}$

とみられ両群の間に著明な差を認めなかった。しかし糖尿群では全体としての糖利用の減少が明かで脂肪酸合成に必要な TPNH の供給不足を介して上述した脂肪合成の低下を来すものと推測された。

④ Glucose-U- C^{14} 使用時 O_2 消費は健常群，糖尿群の間に有意の差をみなかったが， CO_2 発生は糖尿群で低下した。この事実は Palmitate-1- C^{14} の脂質への取込みの低下及び $C^{14}O_2$ 発生増加のあった成績と一致し，糖尿群では糖質以外の物質の異化亢進があるとみられる。

〔総括〕

糖尿病患者の末梢神経障害には血管病変の他に本症代謝異常も関連することを示唆する成績を得た。糖尿動物の末梢神経でも糖質の摂取ないし利用の障害，脂質合成の低下，糖質以外の物質の異化亢進の如き代謝異常が認められインシュリン投与によって是正される事を明らかに示した。かくの如き代謝障害は糖尿病患者にみる末梢神経病変の進展に重要な役割を演ずるものと思われる。

論文の審査結果の要旨

糖尿病患者と同年令の非糖尿病者を比較すると前者には神経障害の症状を示すものはなほ多かった。いわゆる糖尿病性神経病変の場合にしばしば脱髄性変化をみ，かかる神経を分析した場合脂質濃度の低下がある事が知られているが，治療によって代謝是正をはかる時，神経障害の改善を一部に認めた事は神経病変の成因に代謝異常も重要な事を示すものと考えられる。しかるに神経組織の糖尿病状態における代謝については殆んど不明であった。

著者はアロキサン糖尿病動物坐骨神経組織についてその代謝を検索し，糖質摂取の低下を認めると共に摂取糖質の CO_2 ，Lactate，Lipid への分布率より CO_2 ，Lipid への分布の低下と，Lactate への分布の増加があり焦性ブドウ酸酸化抑制の存在を示唆する成績をえ，これら諸変化はインシュリン治療により改善される事を示した。又脂質合成能の著明な低下と Palmitate を用いた実験より糖質以外の物質の異化亢進の存在を認めえた。

要之，著者の研究は糖尿病状態の末梢神経組織に代謝障害が存在する事を実証したもので神経病的に重要な一新知見を加えたものとする。