



Title	厳格な血糖制御の糖尿病性細小血管合併症におよぼす影響に関するRandomised Prospective Study : 12カ月間の治療効果
Author(s)	中田, 良和
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34932
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	なか 中	た 田	よし 良	かず 和
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6716	号	
学位授与の日付	昭和60年2月26日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	厳格な血糖制御の糖尿病性細小血管合併症におよぼす影響に関する Randomised Prospective Study — 12カ月間の治療効果 —			
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 中馬 一郎 教授 岸本 進			

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

ベッドサイド型人工膵島の臨床応用により、糖尿病患者の生理的な血糖制御には基礎インスリン量と毎食後のインスリン追加量の補充が必須であることが明確となった。今日、インスリン頻回注射療法や携帯型インスリン注入システムを応用したインスリン皮下持続注入療法による厳格な血糖制御下において、代謝、内分泌動態の正常化の報告をみるに至っている。しかし、厳格な血糖制御が、果して糖尿病性細小血管合併症の発症・進展を阻止し得るのかについては問題点も多く未解決といわざるをえない。

本研究では、インスリン頻回注射療法の Randomised Prospective Study を行い、糖尿病治療上、最大の問題点である糖尿病性細小血管合併症の発症・進展におよぼす厳格な血糖制御の影響を検討せんとした。

(方法ならびに成績)

中間性インスリン1日1回注射療法を平均6.4年にわたって行い、かつ、臨床上明らかな糖尿病性細小血管合併症を少なくとも1つ以上有する糖尿病患者50例を無作為に2群に分けた。

インスリン頻回注射療法群28例は、中間性または遅効性インスリンと速効性インスリンを組み合わせ、患者に最も適した投与方法を決定、その有用性を3カ月の入院期間中に確認、以後、外来にてその治療を継続せしめた。対照群は、従来の中間性インスリン1日1回注射療法を継続する22例とした。

両群の血糖制御状況と細小血管合併症の推移を12カ月にわたり追跡、検討した。

なお、合併症として、(1)間歇性または持続性蛋白尿、(2)末梢神経症または自律神経症、(3)background retinopathy または初期の増殖性網膜症のみられる症例を選んだ。また、クレアチニン・クリアランス

30 ml/分以下の腎機能低下例，晩期の増殖性網膜症，糖尿病性胃腸症，または虚血性心疾患のあるものは対象外とした。

1) 血糖制御状況の推移

血糖日内変動の制御状態の指標としてM値，平均血糖値 (MBG 値)，mean amplitude of glycemic excursions (MAGE 値)を，また長期血糖制御状況の指標としてHbA_{1c} 値を用いた。

インスリン頻回注射療法群における各指標の前，3カ月，12カ月の値 (M±SEM)は，M値 (51±9, 18±2, 12±2)，MBG 値 (mg/100 ml) (243±13, 147±7, 139±4)，MAGE 値 (mg/100 ml) (182±19, 101±6, 102±4)，HbA_{1c} 値 (%) (12.5±0.4, 8.2±0.3, 8.4±0.3)と，3カ月以降に有意に低値を示した (p<0.001)。

一方，対照とした中間性インスリン1日1回注射療法群においては各指標とも12カ月を通じ有意の変化を認めず，高値を持続した。

2) 糖尿病性細小血管合併症の推移

(1) 糖尿病性腎症：尿中24時間総蛋白排出量 (mg/日)は，インスリン頻回注射療法群で587±112 (前) 130±39 (3カ月)，128±46 (12カ月)と，3カ月以降に有意の減少を認めた (p<0.001)。対照群では12カ月を通じ有意の変化を認めなかった。

尿中 β_2 マイクロglobulin 排出量は，両群とも有意の変化を認めなかった。

(2) 糖尿病性神経症：右正中神経の運動神経伝導速度 (m/sec)は，インスリン頻回注射療法群で，47.1±1.2 (前)，51.2±1.0 (3カ月)，52.2±0.4 (12カ月)と，有意の改善を認めたが，(p<0.02)，健常者に比し低値であった (p<0.001)。対照群では，いずれの時期においても有意の変化をみず低値であった。自律神経症の指標として測定した起立時収縮期血圧の変化の程度，心電図R-R 間隔のCV 値は，両群とも有意の変化を認めなかった。

(3) 糖尿病性網膜症：蛍光眼底所見上，インスリン頻回注射療法群では，毛細血管透過性の亢進を呈した12例中，3例において透過性亢進の改善を認めた。また，悪化例は認めなかった。一方，対照群では，毛細血管透過性の亢進を呈した13例中，1例に悪化を認め，他は不変であった。また，点状出血および無血管野の増加を各1例に認めた。

(総括)

1) インスリン頻回注射療法群の血糖制御状況は，M値，MBG 値，MAGE 値，HbA_{1c} 値のいずれの指標をとっても，対照とした中間性インスリン1日1回注射療法群に比し，有意に良好な結果を得た。

この際，重篤な低血糖の発生を認めなかった。

2) 厳格な血糖制御において，糖尿病性細小血管合併症の指標としての尿中24時間総蛋白排出量の著明な減少，正中神経の運動神経伝導速度の有意の改善を認めた。一部の症例において網膜毛細血管透過性の改善を認めた。一方，対照群では，いずれの指標においても改善を認めなかった。

以上，インスリン頻回注射療法による厳格な血糖制御により，糖代謝異常に基づくと考えられる機能的変化を呈する糖尿病性細小血管早期合併症の改善が期待し得ることを十分に示唆しえた。

論文の審査結果の要旨

人工膵島を始めとする厳格な血糖制御が、果して、重大な合併症である細小血管合併症の発症，進展を阻止しうるかについては未解決といわざるをえない。

本論文は，現時点で厳格な血糖制御方法の1つと考えられるインスリン頻回注射療法のRandomised Prospective Studyを行い，厳格な血糖制御の細小血管合併症に及ぼす影響を検討，糖代謝異常に基づくと考えられる機能的変化を呈する早期合併症の改善の期待しうることを実証したものである。すなわち合併症の発症，進展阻止には，早期よりの厳格な治療制御の必要なことを十分に示唆している。