A Study of Vascular and Liver Disease in Dogs Experimentally Induced Diabetes

Katsumi AOYAMA

The 3rd Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

(Director : Professor Kozo Yamada)

It is a well-known fact that an incidence of vascular and/or liver disease is considerably high in case of diabetes; however, the relationship of diabetes to vascular and liver disease is not yet fully understood. The present study was made to investigate the relationship between vascular & liver disease and diabetes, using pancreatectomized dogs fed by high fat diet over a long time.

The results were as follows,

1) In case of total pancreatectomy, fasting hyperglycemia continued, and serum lipid levels like cholesterol, lipid-P and N.E.F.A. showed also a rise, and plasma insulin like activity was nearly zero. However, there was no marked difference of the said components between controls and subtotally pancreatectomized dogs.

2) In a short time after pancreatectomy pyridoxin phosphorylation was disturbed, then returned to normal by the administration of insulin. However, that was not recovered even by administration of insulin long after the pancreatectomy.

3) In case of total pancreatectomy, the microscopic findings revealed edema and fibrous thickening of the intima, rupture of the internal elastic lamella, and calcification and hyalinization of the media of the aorta. Two out of fifteen dogs showed stenosis of the vessels in the heart muscle.

4) Electrocardiogram revealed abnormality in 50 per cent of diabetic dogs, which was mostly noted in ST and T waves.

5) In case of total pancreatectomy, liver function was markedly disturbed, and microscopic findings showed considerable fatty metamorphosis, abnormal arrangement of liver cells, and focal hemorrhage & necrosis.

These results revealed that high fat loading diet under insulin deficiency play a role of incidence and development of vascular and liver disease. These facts seem to infer the importance of studying the relationship of diabetes mellitus to vascular and liver disease.

(pp. 872~884)

実験的糖尿病犬に於ける血管障害 及び肝障害に関する研究

名古屋大学医学部山田内科教室 (主任 山田弘三教授)

青 山 克 巳

(昭和40年2月19日受付)

I 緒 言

糖尿病患者に於ける動脈硬化症の発生頻度は極めて高率である。従来、糖尿病にとつて最も恐れられていた昏睡、感染等はインスリンの発見と抗生物質など化学療法の進歩の結果、今日一応解決されたが、これに代つて動脈硬化症を中心とする血管障害が問題にされる様になつた。Joslin¹⁾によれば糖尿病の死因の80%が何らかの血管障害によるものであると言う。

糖尿病の際の血管障害の主な病変は、糖尿病性網膜症、腎症及び他の動脈硬化性変化である。糖尿病性動脈硬化は糖尿病に特徴的な性格を持つとした報告もあるが^{2),3)}、一方これを否定するものもある。更にはその成因に関しても、脂質代謝異常はもとより各方面から検討されているが尚不明の点が多い現状である。

他方、糖尿病患者では屢々肝機能障害が認められ、糖尿病に於ける肝障害について多くの報告をみるが、その発現頻度及び病因については必ずしも見解の一致を見ていない。又、近年糖尿病と肝硬変との合併頻度が高いとの報告も有るが、両者の因果関係についても議論の多いところである。

この様に糖尿病時の血管障害及び肝障害に及ぼす原因的要因が何れにあるか、例えば、Controlの良否によるのか、脂質代謝異常の結果招来されるのか、又、インスリンの欠乏によるものなのか等は、未だ明らかにされていない。

私は今回、膵全摘及び垂全摘犬に高脂肪食を投与し比較的長期間飼育することによつて、糖尿病状態が血管障害及び肝障害の発生進展に果す役割を探索し新たな知見を得たので報告する。

II 実験材料及び実験方法

実験動脈は2乃至4才の雑種正常犬で体重8乃至10kgのものを選んだ。オーロパンソーダ静脈麻酔のもとに開腹し膵摘出を行なつた。その際、膵頭部の腸管附着部は鈍的剝離により、膵全摘出を行なつた群は全摘出犬とし、大膵管領域の小断片を残した群は垂全摘出犬とし、対照犬を加えて三群に大別した。これら各群何れも一頭につき、米飯700gm、鯨肉100gm、豚ラード20gm(蛋白質3~4gm/kg、脂肪3~4gm/kg)を朝夕二回に分けて与え、5ヶ月以上8ヶ月に亘つて飼育した。各食餌にはパンクレアチン、ヂェスターゼ、ピオフィェルミン、アミラーゼ、リパーゼ、プロテアーゼ等の消化酵素及びメチオニン、複合ビタミンを混合して投与した。又、各群については、空腹時血糖値、コレステロール、非エステル型脂肪酸(以下 NEFA と略す)血清脂質燐(以下 Lipoid-P と略す)心電図(以下 ECG と略す)を経時的に観察し5乃至8ヶ月後に血中インスリン様活性(以下 ILA と略す)VB₆活性化能を測定し病理組織学的検索を行なつた。尚、膵全摘犬群には糖尿病状態が Poor Control の状態で而も生命を維持するに要する最少量のレンテインスリンを毎日或いは隔日にその時の血糖値に応じて与えた。尚、諸臓器の病理組織学的検索には屠殺直後のものを用いた。採血は肘静脈より行ない、次に示す方法で各種血清学的検査の測定を行なつた。

i) 血糖値 Hagedorn-Jensen 氏法⁷⁾

ii) NEFA Dole 氏法⁸⁾

iii) コレステロール Kilianin 柴田氏変法⁹⁾

iv) Lipoid-P Fiske Sabarrow 氏法¹⁰⁾

v) VB₆ 活性化能, 市原氏法¹¹⁾

vi) 血中インスリン様活性

教室の柴田¹²⁾が発表した微量インスリン定量法

III 実験成績

a) 空腹時血糖値

腺全摘犬群では術後より急激な血糖上昇を示し, 放置すれば間もなく死亡するのでインスリンを投与して, 空腹時血糖値が200~400mg/dlの範囲内に維持される様に調整した. 亜全摘犬では術後の高血糖はみられず 対照犬と同様に 100mg/dl 前後の血糖値を示すに過ぎないが (Fig. 1), ブドウ糖負荷試験 (50% ブドウ糖 1 ml/kg 静注法) で対照犬と比べて明らかな耐糖能の低下を示した (Fig. 2).

Fig. 1. Blood Sugar Levels in Diabetic Dogs

Fig. 2. Glucose Tolerance Test of Normal and Subtotally Pancreatectomized Dogs

b) 血清コレステロールの推移

腺全摘犬では術後より血清コレステロールの上昇を認め以後 200mg/dl 以上 350mg/dl に至り時には 400mg/dl にも及ぶ高値を持続している. 亜全摘犬では 150mg/dl 以上 200mg/dl と低値であり対照犬のそれと殆んど差は無い (Fig. 3).

c) 非エステル型脂肪酸 (NEFA) の推移

腺全摘犬では術後3週間より上昇傾向を示し, 以後8ヶ月に亘る迄 1500 以上 2500 μ Eq/l, 時には 3000 μ Eq/l 以上にも及ぶ高値で経過する. 亜全摘犬では全期間を通じて 800~1500 μ Eq/l と低く, 対照犬のそれと略々, 同じ値或いはそれより稍々, 高値を示すに過ぎない (図4).

d) 血中脂質燐の推移

腺全摘犬では術後2ヶ月頃迄は 10~15mg/dl で亜全摘犬及び対照犬と著明な差は認められなかつたが, 2ヶ月以後に至り全摘犬では漸次上昇傾向を辿り8ヶ月では20~35mg/dl と極めて高値を

Fig. 3. Serum Cholesterol in Diabetic Dogs

Fig. 4. Plasma NEFA in Diabetic Dogs

Fig. 5. Serum Phospholipid in Diabetic Dogs

示した。亜全摘犬及び対照犬では2ヶ月以後も尚10mg/dl前後の値をもつて経過している。尚亜全摘犬では少々高値を示す傾向がみられた (Fig. 5)。

e) 膵摘犬に於ける心電図学的変化

Table 1 に示す如く対照犬に於ては異常所見は全く見られないが、膵摘犬群では34例中正常17例、異常17

Table 1. E.C.G. in Diabetic Dogs

	No.	Findings of E.C.G.	No.	
Control group	7	Normal	7	
		Abnormal	0	
Group performed pancreatectomy	34	Normal	17	
		Abnormal	17	ST, T change 17 Extrasystol 1

Prognosis of abnormal E.C.G.

Temporal change	5
Permanent change	8
Unknown	4

例であり、50%に何らかの異常所見が認められた。其の変化は主としてST, Tの変化でありSTの低下, Tの平低及び陰性Tとして認められた。内1例に期外収縮を伴ったものがみられた。膵摘犬の心電図で異常を認めたもの17例中その変化が一過性のものは5例、恒久性の変化を示したもの8例であつた。Fig. 6は膵摘犬の術前及び術後8ヶ月(その間 poor control の状態で維持)に於けるECGの一例を示したものである。術前には勿論正常であるが術後II III aVF V₁V₂V₃V₄V₅V₆でST低下がみられ明らかに冠不全の状態を示している。

f) 膵摘犬に於けるVB₆活性化能

ピリドキシン塩酸塩 10mg/kg 静脈内投与前及び15分後の血中ピリドキサル磷酸量の変動はFig. 7に示す如くである。

対照犬ではピリドキサル磷酸量の増加は顕著でその前値に対する上昇率は188.6%と高い。一方膵摘後6~8ヶ月間に亘り高度の糖尿病状態下に飼育せられた犬ではピリドキシン注射後のピリドキサル磷酸量の増加は殆んどみられずその前値に対する上昇率は102.4%と低い。またピリドキシン 10mg とインスリン 0.1u/kg を同時に静脈内注射すれば、対照犬ではピリドキサル磷酸量の増加はピリドキシン単独投与の

場合と同じく顕著で上昇率は187.2%である。これに反し、膵摘犬ではインスリンを併用してもピリドキサル磷酸量の増加は認められず、上昇率も107.2%と低い。即ち、長期飼育膵摘犬ではVB₆活性化能の低下は最早不可逆的で、予想に反してインスリンの附磷能活化効果も發揮されるに至らない。

これに反して膵摘後96時間の短期膵摘犬では、Fig. 8に示す如くピリドキシン10mg 静脈内負荷した場合、対照犬では15分後にピリドキサル磷酸量は増加し前値に対する上昇率は188.6%と高いが、膵摘犬ではピリドキシン単独負荷の場合にはピリドキサル磷酸量の増加は極めて低く前値に対する上昇率は113.7%に過ぎない。しかしながらインスリン 0.1 u/kg を同時静脈内負荷すると膵摘犬で

Fig. 7. Canine Serum Pyridoxal Phosphate Long Term after Pancreatectomy (6~8 Months after Pancreatectomy)

(increasing ration of before and after Pyridoxin injection)

Control	188.6%	Control	187.2%
Diabetic dog	102.4%	Diabetic dog	107.2%

Fig. 6. E.C.G. in Diabetic Dogs

Fig. 8. Canine Serum Pyridoxal Phosphate Short Term after Pancreatectomy (96 hours after Pancreatectomy)

(increasing ration of before and after Pyridoxin injection)

Control	188.6%	Control	187.2%
Diabetic dog	113.7%	Diabetic dog	205.3%

もその上昇率は205.3%と完全に回復する。即ち短期膵摘犬の場合、VB₆活性化能の障害は存在するがその障害は未だ不可逆の段階に達していない。

g) 膵摘犬に於ける血中インスリン様活性 (ILA)

膵全摘後6~8ヶ月の犬の血中ILAを測定するにFig. 9に示す如く、膵全摘犬群では殆んど皆無に近い血中ILAを示した。一方亜全摘犬では0.8~1.2mu/mlを示し、正常犬(1~1.5mu/ml)に近い血中ILAレベルを維持している。

h) 膵摘犬に於ける肝機能

膵摘後6~8ヶ月の肝機能はTable 2に示す如くである。即ち膵摘犬では肝機能の異常を有するもの18例中8例44%にみられた。この表からも明らかな如く対照犬ではセファリンコレステロール絮状反応(CCF)で5例中2例、血清トランスアミナーゼ(G.O.T.)で5例中1例に異常を認めたにすぎなかったが、膵摘犬で

は血清ビリルビンの増加はみられなかつたが血清膠質反応及び血清トランスアミナーゼの増加が顕著である。其のほかアルカリフォスファターゼ及びコレステロールの増加が認められた。

i) 膵摘犬の病理組織学的所見

血管の変化を中心に検索したがその結果は Table 3 に示す如くである。

心筋肉に於ける血管の栓塞は膵摘犬、対照犬共にみられなかつたが、膵摘犬に於いて15例中2例に心筋内間質血管の硬化像がみられた。この例は ECG に於いて明らかな冠不全の状態を示していたものである。

冠動脈の硬化像は膵摘犬、対照犬共にみられなかつた。主たる変化は大動脈にみられその組織像は Table 4 に示す様に動脈硬化の初期像に一致する。

大動脈の内膜下浮腫(所謂 intimal odema と呼ばれるもの)内膜下粗造化は殆んど全例にみと

Fig. 9. Plasma Insulin Like Activity in Total Pancreatectomy and Control

Table 2. Liver Function in Pancreatectomized Dogs

		Total protein	A/G	T.T.T.	CCF	Total bilirubin	Alkali P-ase	Inorganic-P	G-O-T	G-P-T	Cholesterol
Group performed pancreatectomy	Normal	16	12	18	12	18	13	4	9	11	10
	Abnormal	2	4	0	6	0	5	12	9	7	8
Controls	Normal	5	5	5	3	5	5	5	4	5	5
	Abnormal	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0

められた。一部では更に中膜の硝子化及び石灰化像を認めたが、石灰化像は Kossa 氏硝酸銀法で Ca 沈着であることを確認し得た。これは人動脈硬化症の Menckeborg 型に相当する。一方対照犬では内膜下に軽度の浮腫を認めるものもあつたが、その変化は膵摘犬に比較して明らかに軽度であつた。Fig.10は対照犬の大動脈(PAS 染色)を示し動脈硬化像は認められない。

然るに膵摘犬では Fig.11に示す如く(H.E. 染色)大動脈の内膜粗造化浮腫が認められる。

Fig.12は膵摘犬の大動脈内膜の著明な肥厚例を示し Fig.13は大動脈内膜の石灰化を示す。Fig.14は特殊染色(Kossa 氏硝酸銀法)による Ca 沈着を示し、Fig.15では(Verhoeff の弾力繊維染色法)弾力線維の断裂像が認められる。

また一部には心筋間質内小血管の内膜肥厚及び管腔狭小化がみとめられ Fig.16, 時には Fig. 17 の如く大動脈内膜の肥厚及び該部に於ける出血像を認めたものもある。

Table 3. Histological Changes in Pancreatectomized Dogs

		Heart		Coronary sclerosis	Sclerosis of Aorta	Kidney Sclerosis of glomerulus	Liver		Sclerosis in vessels of adrenal and spleen	Coronary insufficiency in ECG
		Thrombus	Sclerosis of interstitial vessel				Cell degeneration	Fatty metamorphosis		
Pancreatectomized dogs	1	—	—	—	+	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	++	—	+	—	—	+
	3	—	—	—	+	—	—	±	—	+
	4	—	—	—	++	—	++	+	—	+
	5	—	—	—	+++	—	—	±	—	+
	6	—	—	—	+	—	—	±	—	+
	7	—	—	—	+	—	—	±	—	+
	8	—	—	—	+	—	—	±	—	+
	9	—	+	—	+	—	++	+	—	+
	10	—	—	—	±	—	—	+	—	—
	11	—	+	—	+	—	+	—	—	+
	12	—	—	—	+	—	±	—	—	—
	13	—	—	—	+	—	±	—	—	+
	14	—	—	—	++	—	++	+	—	+
	15	—	—	—	+	—	+	—	—	+
Controls	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	—	±	—	±	—	—	—
	3	—	—	—	±	—	±	—	—	—
	4	—	—	—	±	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	±	—	—	—	—	—

Table 4. Microscopic Findings of the Aorta

Pancreatectomized dogs	1	Media hyalinization (+) Calcification (+)
	2	Intima thickening (##), Calcification (+)
	3	Media elastic fiber rupture
	4	Subintimal oedema
	5	Media necrosis and hyalinization (+), Calcification (+)
	6	Subintimal oedema, coarseness.
	7	Media slight oedema
	8	Subintimal coarseness, fibrinization (initial sclerosis)
	9	Media coarseness.
	10	Subintimal oedema
	11	Media thickening, Subintimal coarseness (+)
	12	Subintimal coarseness, slight oedema
	13	Subintimal oedema, coarseness (+), intimal thickening (+)
	14	Subintimal oedema, coarseness (+) deposition of hyalinsubstance
	15	Subintimal slight oedema
Controls	1	No remarkable findings
	2	Slight subintimal oedema
	3	Same
	4	Same
	5	Same

Fig. 10. Control Aorta PAS. Stain 100×

Fig. 11. Pancreatectomized Dog. Intima coarseness and edema H.E. Stain 100×

Fig. 12. Pancreatectomized dog. Thickening of aortic intima. H.E. stain 100×

Fig. 13. Pancreatectomized dog. Calcification of Aortic intima. H.E. stain 100×

Fig. 14. Pancreatectomized dog. Kossa's silver-nitrate stain for calcification of Aorta 100×

Fig. 15. Pancreatectomized Dog. By Verhoeff's elastic fiber stain. abrupture of elastic fiber 100×

膵摘犬, 对照犬共に腎糸球体及び膵の血管硬化像は認められず, 又, 膵摘犬では腎糸球体に於ける糖尿病に特有とされる変化も認められなかつた。

肝に於ける組織学的変化

膵摘犬で肝細胞変性及び壊死を認めたものは15例中8例, 脂肪浸潤をみたものは9例であつた。一方对照犬に於いても肝細胞変性を5例中2例にみとめたが, その変化は膵摘犬に比して明らかに軽度であり, 脂肪浸潤は全くみられなかつた。对照犬では Sudan III 染色により脂肪浸潤はほとんど認められず (Fig.18)

Fig. 16. Pancreatectomized dog. Stenosis and thickening of small vessels in heart muscle. PAS-stain 100×

Fig. 17. Pancreatectomized dog. Hemorrhage and thickening of aortic intima. H.E stain 100×

Fig. 18. Control Sudan III stain 100×

Fig. 19 Control H.E. stain 100×

Fig. 20. Control PAS stain 100×

Fig. 21. Pancreatectomized dog. Central fatty deposition of liver. Sudan III stain 100×

HE 染色及び PAS 染色 (Fig. 19, Fig. 20) によつても肝小葉の著しい変化はみられなかつた。

然るに膝摘犬では (Fig. 21, Fig. 22) 強度の脂肪変性がみとめられその脂肪浸潤は中心性又はピマン性にみられる。

更に肝小葉の中心静脈を中心とした円形細胞浸潤がみられ一部には肝細胞変性及び壊死像がみられた。(Fig. 23, Fig. 24)

尚、副腎髓質皮質は共に変化なく正常の組織像を示した。

Fig. 22. Pancreatectomized Dog. Diffuse fatty deposition Sudan III stain 100×

Fig. 23. Pancreatectomized Dog. H.E. stain 400× degeneration and necrosis of liver cell

IV 考 案

実験的糖尿病犬に関する研究は極めて多数みられるが血管障害との関連について論及したものは甚少ない。Chaikoff¹³⁾は5年間飼育した二匹の膝摘犬で Arteriosclerosis を認めていない。

Allen¹⁴⁾も膝全摘をして12年間毎日インスリン30~40単位注射し control した糖尿病犬について剖検し大動脈、腎、網膜に変化のみられなかつた事を報告している。一方 Lukens, Dohan¹⁵⁾及び Conn¹⁶⁾らは Metapituitary 糖尿病犬を5年間極めて uncontrol の状態下に飼育し Glomerulosclerosis をみとめている。Dragstedt¹⁷⁾も膝全摘後9ヶ月の剖検で、正常犬で1.2%に、インスリンで維持した膝全摘犬では15%に Arteriosclerosis

を認め全摘犬ではそれより稍々少なかつたと報告しているが犬の年齢については記載していない。Henry¹⁸⁾らは Atheromatous type より fibrous な type の軽い Atherosclerosis を control の良い全摘犬では31%に control の悪い膝全摘犬では63%に、対照犬では100%に認めているが対照犬は膝摘犬より3年以上長く生存したものであつた。その際4.5年以内に死んだ膝摘犬について control の良否でみた場合、control の良かつた糖尿病犬では7例中1例に Arteriosclerosis を認めたに反し、Control の悪い糖尿病犬では11例中5例に Arteriosclerosis をみたという。

しかしその同年令に於ける対照犬との比較はなされていない。Hueper¹⁹⁾及び Fox²⁰⁾らも言う如く犬の場合5才以上の成犬では Arteriosclerosis の自然発症も当然考慮されねばならないであろう。

著者が特に4才以下の成犬を選び動脈硬化の自然発症の要因を除外することに努めた所以である。

扱て本実験の如く高脂肪食投与8ヶ月という比較的長期の飼育による膝摘犬では大動脈の内膜下浮腫、粗造下等の初期硬化像を認めた。特に一部では中膜に於ける硝子化と石灰化がみられ、人体に於ける、所謂 Mencke-berg 型に相当する像がみられた。更に一部では、心筋内小動脈に硬化像と管腔狭窄が認められ ECG で ST, T の異常即ち冠硬化が50%にみられた。

之に対し対照犬では同一の高脂肪食投与に拘らず、殆んどこれらの異常が認められなかつたことより、血管障害の発生には膝全摘特にインスリン欠乏が、直接に関与していると考えられる。

他方 Chaikoff 及び Allen¹³⁾らの如く膝摘犬では動脈硬化をみないという報告は少なくない。しかるに本

Fig. 24. Pancreatectomized Dog. PAS stain 100×

実験で5~8ヶ月後に Arteriosclerosis を認めることの出来た原因は、インスリン欠乏と共に高脂肪食投与による脂質代謝異常が密接なる関係を有すると考えられる。近年に於ける各種代謝検査法の日ごましい進歩は種々の異論にも拘らず、脂質代謝異常が動脈硬化の発生に一つの重要な因子である事が漸次明らかにされつつある。糖尿病に於いて高脂血症、高コレステロール血症のみられることは周知の事実である。Adlersberg,²¹⁾ Duff²²⁾ らは糖尿病動物に高脂血症を Goldner,²³⁾ Kendall²⁴⁾ らはアロキサン糖尿病犬に血中脂質の増加を報告している。又 Adlersberg²⁵⁾ は血管合併症を伴い空腹時血糖値 150mg/dl 以上の糖尿病患者では脂酸及び Triglycerides の増加が特徴的でコレステロール及び燐脂質の増加は軽度であるとしている。Albrink²⁶⁾ らによれば血管障害を有する患者の Triglyceride 値は、合併症を有しないものに比し高値を示すが、コレステロール値には有意の差は無かつたと言う。Barach²⁷⁾ は血管障害のある糖尿病患者は、血管障害を有しない者より高コレステロール値を示すとしている。一方これらとは別に血清脂質の増加に動脈硬化発症上一次的意義を認めないものも少なくない。例えば Duff²²⁾ はアロキサン糖尿病家兎に於いて、高コレステロール血症は認められたが、粥状硬化症は認められなかつた事より、高コレステロール血症は粥状硬化の唯一の要素ではないという。又 Introzzi²⁸⁾ によれば Arteriosclerosis 合併例と非合併例との間には、血清総脂質、コレステロール、燐脂質、 β -Lipoprotein, c/p に有意の差は認められない。New²⁹⁾ らも血清 Triglyceride 値は31~50才の糖尿病患者血管合併例では、非合併例より上昇しているが、糖尿病患者の大部分を占める51才以上の老人、及び30才以下の若年者では、血管障害の有無と関係なく、更にコレステロールは全年令を通じて、血管合併症の有無との間に、有意の相関を認め得なかつたとしている。然るに、私の実験によれば、高脂肪食投与の豚全摘犬に於ける血清脂質の変動をみると、同じく高脂肪食を投与した対照犬に比して、著明な高コレステロール血症、NEFA の上昇、脂質燐の上昇が認められ、この豚全摘犬に於ける動脈硬化の発症の一因として、脂質代謝異常による高脂血症が、重要な役割を果しているものと推察出来る。一方豚全摘犬では耐糖能で明らかに糖尿病状態を認めるが、高脂肪食投与後も高脂血症はみられなかつたことより、全摘犬に於ける脂質代謝異常もインスリン欠乏に由来するものと考えるべきであろう。実際にこれら豚全摘犬の血中イ量測定により、血中 ILA の絶対的欠乏を立証し得た。

当教室の成績³⁰⁾によれば血管合併症を有しない患者群では血中 ILA の低値のものは全く認めない。これに反して心電図異常、網膜症、腎症などの血管合併症の種類と程度の増加に伴い、血中 ILA の低値の者が多く高値のものが減少する。Kimmelstiel-Wilson 症候群の患者に於いては最も顕著である。又若年性糖尿病患者に於いても、その体型を問わず血管合併症を伴うものは血中 ILA が甚だ少ない。更に血管障害を有するものの中でも、脂質代謝異常のあるものでは、脂質正常群より血中 ILA の低い傾向を示す。Rodriguez³¹⁾ はアロキサン糖尿ラット、豚全摘糖尿ラットの腎症はインスリンで予防し得るとした。Bornstein³²⁾ は血管合併症を有する糖尿病患者では合併症を有しないものに比して血中インスリン拮抗因子が特に著明に認められるとし、Duncan³³⁾ はインスリン欠乏こそ腎症、網膜合併症の最大原因であるとした。

更に Rifkin³⁴⁾ はインスリン治療により血管合併症を有する糖尿病患者の代謝異常が改善されることより、糖尿病血管合併症の成因に、インスリンが直接或いは間接に原因していると述べている。この事は私の実験成績に於いて、豚全摘犬をインスリン欠乏の状態で長期間飼育すると、動脈硬化症の発生を認め得た事と符合しており、糖尿病時の血管合併症の発生に、インスリン欠乏が重要な因子の一つで有る事を暗示している。

一方糖尿病に於いて、高エネルギー燐酸代謝の障害のあることは確実であり、それに伴つて VB₁ B₆ 等ビタミンの活性化障害の存在が推定される。Foa³⁵⁾ は正常犬に注射された VB₁ は直ちに燐酸化されるが、豚摘犬ではこの燐酸化が障害され、この障害はインスリン投与により恢復すること、Alloxan 糖尿病犬に於いて低下した VB₁ 附燐能がインスリン投与で恢復することを報告しており、蘭田³⁶⁾ も又、豚摘犬の肝内 VB₁ 量の変動から、燐酸化能の著減及びそのインスリン投与による恢復を報告している。須用³⁷⁾ は VB₆ も又生体内で活性化され、ピリドキサル燐酸となるが、この活性化の際に ATP が必要であるという。従つてピリドキシン負荷後のピリドキサル燐酸の消長を追及することにより、高エネルギー燐酸代謝と同時に VB₆ 欠乏状態の存否が推定出来る。高橋³⁸⁾ は豚摘犬で血中 VB₆ 量の減少、GOT, GPT の活性低下を

認め、インスリン投与による正常化を報告している。私は除腺後96時間ではピリドキシン負荷後の附屬障害及びそのインスリン投与による活性化能の恢復を認めた。しかるに除腺後8ヶ月以上経過した時にはVB₆活性化能の低下はインスリン投与によつても恢復され得なかつた。

私共の教室³⁹⁾では長期間VB₆欠乏下に飼育した幼若猿に関する研究に於いても、VB₆欠乏が動脈硬化症に重要な位置を占めていることを認めた。糖尿病とVB₆との間には密接な関係があり、小出⁴⁰⁾は2ヶ月前後のVB₆欠乏白ネズミ及び9ヶ月前後の長期VB₆欠乏白ネズミに於いて高血糖及び尿糖を認めるが、前者での血中ILAは高くインスリン利用障害型糖尿病に類似し、後者では血中ILAは減少し人のインスリン欠乏型糖尿病と一致する。何れの場合も耐糖曲線は糖尿病状態を呈しインスリン感受性の減弱を認めたことを報告している。

私の実験に於いて脾摘犬に於ける動脈硬化症の発症にもインスリン欠乏によるVB₆活性化能の著明な低下が認められており、これらの事実より、糖尿病時のインスリンの欠乏がVB₆との関連に於いて、間接的に動脈硬化症の発症に影響を及ぼしていることも考えられる。更に前記高エネルギー燐酸の不足は主としてKrebscycleの不円滑に基づくが、この事自体が動脈硬化症の原因となる事は、新井ら⁴¹⁾の主張であり、これまた糖尿病時の動脈硬化症の発症に好適な場を提供するものであろう。

次に糖尿病と肝疾患の相互関係については従来より多数の報告があるがその成績は必ずしも一致していない。Meade⁴²⁾によれば糖尿病時には高頻度に脂肪肝の合併することが報告されており、Goodman⁴³⁾は糖尿病のコントロール良好な症例では、9%に肝腫大を認めるのみであるが、コントロール不良群では、60%に極めて高率に、又ケトージスの続いた場合100%に肝腫大を認めたといひ、この肝腫大の原因は、脂肪肝によるものであるとしている。この脂肪肝発生頻度は、報告者により夫々異なり、Robbins⁴⁴⁾は50% Jimmerman⁴⁵⁾は57%、小坂⁴⁶⁾は60%、武内⁴⁷⁾は53.2%、Kovacs⁴⁸⁾は50%という。又、糖尿病時の肝硬変の合併頻度は1%から30%と非常に大きな差がみられる。例えばJoslin¹⁾によれば0.7%に、Kalk⁴⁹⁾は32%に、Poche,⁵⁰⁾武内⁴⁷⁾らは10.6%に、小坂⁴⁶⁾は24%に認めるという。これら脂肪肝、肝硬変の合併頻度の差異は、対照とした糖尿病患者に依ると思われるが糖尿病に脂肪肝及び肝硬変の合併することは注目に値する。この糖尿病にみられる脂肪肝が、肝硬変に移行することは、Connor,⁵¹⁾ Chaikoff⁵²⁾及びPopper⁵³⁾等によつて既に指摘せられており、最近Kalk⁴⁹⁾は糖尿病患者の肝生検により脂肪肝及び肝硬変との間に夫々移行型を認め脂肪肝より肝硬変に移行することを明確に論説した。又Jaquesら⁵⁴⁾も糖尿病にみられる脂肪肝の肝硬変への行程を説明し脂肪肝の時期に適当な治療をすれば肝硬変への移行を防ぐばかりでなく脂肪肝も改善されるとしている。

脂肪肝より移行する肝硬変は門脈性肝硬変の像を示すのが通常であるがPopper⁵³⁾は壊死後性肝硬変は門脈性肝硬変の終末像であると述べている。他方McDonald⁵⁵⁾は糖尿病患者に壊死後性肝硬変の多くみられることを報告した。

私共の教室の成績⁵⁶⁾によれば糖尿病患者65例の肝生検所見で肝硬変の合併は13例、肝線維症を合併したものは14例で両者合計41%である。又脂肪肝を合併したものは30例46%にみられたが、正常肝は8例に過ぎなかつた。私の実験成績によれば、脾摘犬の肝機能検査で44%に何らかの異常を認め、且つ組織学的に、肝小葉中心性又はビマン性脂肪沈着、肝細胞索の不整を、又一部には出血壊死像を認めた。このことより糖尿病状態に於ける肝硬変の合併には、脂肪肝より肝細胞壊死を経て壊死後性肝硬変へ移行するものと理解せられる。

又血中ILAと肝生検所見との関連に就いて、私共の教室の成績⁵⁷⁾によれば糖尿病患者の肝生検所見で異常の認められなかつたものは、血中ILAは正常値であるのに反し、脂肪肝を有する者の血中ILAは高値を、肝線維症を伴つた者では、血中ILAは少々減少傾向を示し、肝硬変を合併した者の血中ILAは明らかに低値を示す事が認められている。このことはインスリンとの関連に於いて脂肪肝より肝硬変に進展することを示唆しており、この成績が脾摘犬をインスリン欠乏下に、高脂肪食にて長期間飼育した場合、脂肪肝の発生更に肝線維症を経て壊死後性肝硬変へ移行する可能性を示すものと推論し得る。Kalk⁴⁹⁾は肝硬変に

糖尿病の合併頻度の高いこと、又、肝の変化は糖尿病治療によつて組織学的にある程度可逆性であること、脂肪肝を伴つた糖尿病前症でその治療によつて糖尿病の発症を減少せしめ得ることを報告している。又 Cajal ら⁵⁸⁾の糖尿病が良好にコントロールされていれば肝機能障害は改善され脂肪沈着もインスリン治療に良く反応して改善されるとする成績、或いは Sherlock,⁵⁹⁾ Jimmerman⁴⁴⁾らのインスリン抵抗性と脂肪肝の程度との間に相関性がみられるという成績等はインスリンの肝障害に対する密接な関連を暗示して興味深い。

即ち糖尿病時の肝障害とインスリン欠乏とは密接な関係が有り糖尿病性脂肪肝或いは肝硬変の発症及び進展に関してインスリンが直接或いは間接に重要な役割を演じている事を示唆している。

V 結 語

脾摘犬を高脂肪食で飼育すると共に糖尿病状態が poor control の状態で而も生命を維持するに要する最少量のインスリンを投与して5〜8ヶ月後に血管障害と肝障害の発生を検討して次の成績を得た。

- 1) 脾摘犬に於ては高血糖と共に高脂血症即ちコレステロール、NEFA、血清脂質燐等の上昇が見られる。
- 2) 脾摘後短期間のもものではVB₆活性化能の障害を認めるがインスリンの添加で正常化される。長期間経過した場合にはインスリンの恢復効果はみられない。
- 3) 脾全摘犬では大動脈内膜下浮腫、内膜下粗造化等動脈硬化の初期像に一致する変化を認めた。尚一部に心筋内間質血管狭窄像を認めた。
- 4) 心電図学的には対照犬では異常は全く認められなかつたが脾摘犬では50%に異常を認め、その主たる変化はST、Tの変化であつた。
- 5) 脾摘犬の肝機能は高度に障害され組織学的にも高度の脂肪浸潤、肝細胞索の不整、一部には出血壊死像を認めたが対照犬では著明な変化は認めなかつた。

以上の諸成績は実験的糖尿病犬にみられる血管障害及び肝障害の発症、進展にインスリン欠乏下の高脂肪負荷が基本的要因をなすことを示すものである。これらの事実は人糖尿病時の血管障害と肝障害の発症に対しても重要な意義を有するものと推論される。

稿を終るに臨み御指導と御校閲を賜った恩師山田弘三教授、御協力頂いた柴田昌雄博士、坂本信夫博士、小出忠孝博士、久野勉学士及び糖尿病研究班各位に御礼申上ます。

(本論文の要旨は昭和38年第16回日本医学会総会、第6回日本糖尿病学会総会、国際肝臓研究会日本支部第5回総会に於いて発表した。)

文 献

- 1) JOSLIN, E.P. : Lea & Febiger Philadelphia (1959).
- 2) GOODMAN, J.I., S. WASSERMAN : Am. J. Med. Sci., 220 : 30, (1959).
- 3) BÜRGER, M. : Georg Thieme (Stuttgart), R9, (1954).
- 4) HINES, E.A., & N.W. BARKER : Am. J. Med. Sci., 200 : 717, (1940).
- 5) LISA, J.R., M. MAGIDARY, and J.E. HART : J.A.M.A., 118 : 1353, (1942).
- 6) ROBBINS, S.L., J. ROGERS, and O.J. WALLENMAN : Am. J. Med., 12 : 700, (1952).
- 7) HAGEDOLN, and JENSEN : Bioch. Ztschr., 46 : 469, (1923).
- 8) DOLE, J. Clin. Invest., 35 : 150, (1956).
- 9) 柴田進 : 内科, 3 : 598, (1963).
- 10) FISKE, SABARROW : J.B.C., 66 : 375, (1925).
- 11) 市原 : 生化学, 28 : 824, (1957).
- 12) 柴田昌雄 : 日内分誌, 36 : 93, (1960).
- 13) CHAIKOFF, I.L. and KAPLAN : J. Nutrition, 14 : 459, (1937).
- 14) ALLEN, F.M. and LISA, J.R. : Endocrinology, 46 : 282, (1950).
- 15) LUKENS, F.D.W. and DOHAN, F.C. : Arch. Path., 41 : 19, (1946).
- 16) CONN, J.W. : Personal Communication.
- 17) DRAGSTEDT, L.R. : Biol. Symposia, 11 : 118, (1945).
- 18) HENRY, T.R., PETERSON, and LINTS : Diabetes, 8 : 298, (1959).
- 19) HUEPER, W.C. : Arch. Path., 39 : 375, (1945).
- 20) FOX, H. : edited by

- E.V. Cowdry, New York, The Macmillan Company, (1933). 21) ADLERSBERG, D : Science, 130 : 126, (1959). 22) DUFF, G.L. : J. Exp. Med., 89 : 611, (1949). 23) GOLDNER, M.G. : Endocrinology, 33 : 297, (1943). 24) KENDALL, F.E. : Proc. Soc. Exp. Biol & Med., 80 : 190, (1945). 25) ADLERSBERG, A.D. : J.A.M.A., 170 : 1261, (1959). 26) ALBRINK, M.J. : Ann. Int. Med., 58 : 305, (1963). 27) BARACH, J.H. : Diabetes., 1 : 441, (1952). 28) INTROZZI, P. BERNASCONI, C. & BUSCARINI, K. : Acta. Med. Scand., 160 : 47, (1958). 29) NEW, M.I., ROBERTS, T.N., BIERMAN, E.L., and READER, G.G. : Diabetes., 12 : 208, (1963). 30) 山田弘三, 他 : 日内科誌, 52 : 1200, (1964). 31) RODRIQUEZ, R.R. : Rev. Asoc. Med. Arg., 70 : 118, (1956). 32) BORNSTEIN, J. and HYDE, D. : Diabetes, 8 : 92, (1959) 33) DUNCAN, L. J.P., Mc, FARLANE, A. and ROBSON, J.S. : Lancet., 3 : 822, (1958). 34) RIFKIN, H. : Diabetes, 12 : 31, (1963). 35) FOA : Arch. Biochem., 13 : 449, (1947). 36) 藺田 : ビタミン, 14 : 48, (1958). 37) 須田 : 酵素化学の進歩 : 第1集 (1949). 38) 高橋 : 糖尿病, 4 : 58, (1961). 39) 山田弘三, 葛谷文男 : 第4回日本老年医学会討議記録 : 92, (1963). 40) 小出忠孝, 日内分誌, 38 : 4, (1962). 41) 新井恒人, 他 : 綜合臨床, 9 : 1976, (1960). 42) MEADE : 上田英雄肝臓病学大巻 : 498 : 1962より引用 43) GOODMAN, J.I. : Ann. Int. Med., 39 : 1077, (1953). 44) ROBBINS, S. : New Engl. J. Med., 231 : 865, (1944). 45) JIMMERMAN, H.J. : J. Lab. & Clin. Med., 36 : 912, 922, (1950). 46) 小坂 : 日本臨床, 19 : 581, (1961). 47) 武内 : 第5回国際肝臓病学会日本医学会総会 : (1963). 48) KOVACS, K., and TISZAI : Ztschr. Inn. Med., 15 : 1010, (1960). 49) KALK, H. : Dtsch. Med. Wschr., 42 : 1898, (1959). 50) POCHE, R. : Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr., 16 : 68, (1956). 51) CONNOR, C.L. : Ann. J. Path., 14 : 347, (1938). 52) CHAIKOFF, I.L. : Ann. J. Path, 14 : 101, (1938). 53) POPPER : Gastroenterology, 39 : 669, (1960). 54) JAQUES, W.E. : New. Engl. J. Med., 249 : 442, (1955). 55) Mc.DONALD, R.H. : Am. J. Med., 24 : 434, (1958). 56) 山田弘三, 他 : 第6回国際肝臓病学会, (1964). 57) 山田弘三, 他 : 日内分泌誌, 40 : 606, (1960). 58) CAJAL, P. : Pres. Med., 58 : 1077, (1958). 現代内科学大系II, p.55より引用 59) SHERLOCK, S. : Diabetes of the Liver and Biliary System, Black weel, Oxford. p. 431, 2ed, (1958).