原 著

糖尿病性壊疽に関する臨床的考察*

小 林 宏** 三 島 好 雄** 大 橋 重 信**
太 田 郁 朗** 岡 田 孝**

Key words : arteriosclerosis abliterans, neuropathic gangrene,
diabetic neuropathy, diabetic microangiopathy.

はじめに

糖尿病に伴う壊疽については、1852年に Marchal (de Calvi)¹⁾ が報告して以来欧米ではかなり頻度の高い^{2)~5)}、また、予後の悪い^{6)~12)}糖尿病合併症の1つとされている。我国においては明治41年熊本病院の症例が第1例とされており¹³⁾、比較的稀有なものと考えられていたが、近年報告例は急激に増加しつつある¹⁴⁾。だが「糖尿病性壊疽」の定義、発生機序については、いまだ一定の見解が得られておらず、感染、阻血、糖尿病性神経症等々が成因として挙げられている¹⁵⁾¹⁶⁾。著者らは罹患肢の主幹動脈閉塞の有無によって、病態、予後、治療などに相違点が見られるので、糖尿病性壊疽としては主幹動脈に閉塞のないものを取りあげるべきだと考え¹⁷⁾、今回糖尿病性壊疽と、閉塞性動脈硬化症（以下 ASO）で糖尿病を合併したもの、および合併しないものとの比較検討し、糖尿病性壊疽の臨床的特徴を考察した。

I. 症 例

1. 対 象

1965年から1975年までの約10年間に教室で経験した糖尿病性壊疽は11例、ASOは259例で、このうち糖負荷試験上、糖尿病学会勧告値⁸⁾によると、糖尿病型38例、境界型6例、明らかな尿糖を認めるも糖負荷試験などの検査¹⁹⁾を施行できないまま糖尿病の疑いとしてあるもの8例で、これらを全て含めると、ASOに合併した糖尿病の頻度は20.1%であり、最近糖尿病合併頻度が増加の傾向を示しているようであ

る¹⁷⁾。

ASO 群の潰瘍壊疽形成例としては、糖尿病性壊疽と比較するために、主幹動脈の急性閉塞例を除くと、非糖尿病群207例299肢中25例29肢(9.7%)、糖尿病群52例70肢中10例13肢(18.6%)に潰瘍壊疽が発生しており、糖尿病群では非糖尿病群に対し約2倍近い発生率であった。

2. 年度別分布

1969年を境いにして、ASOに合併する糖尿病の頻度は急激な増加を示しており、糖尿病性壊疽も前半の5年間3例、後半の5年間8例で、近年増加傾向にある(図1)。

3. 発症年齢

ASOの平均発症年齢は、非糖尿病群61.6歳、糖尿病群58.5歳で、いずれも50歳代から70歳代に全体の80%が発症しており、両群に特に大きな差は認めない。潰瘍壊疽形成例の平均発症年齢は、非糖尿病群61.5歳、糖尿病群61.4歳で、これに対して糖尿病性壊疽群は40歳代から50歳代に発症するものが多く、平均発症年齢は54.5歳であった(図2)。

4. 動脈閉塞部位

ASO 非糖尿病群では骨盤型の閉塞が48.4%と約半数で中枢側閉塞がみられるのに対し、糖尿病群では41.4%が下腿以下の末梢型閉塞を示し、潰瘍壊疽形成肢では図3の如く、末梢型閉塞が圧倒的に多く、非糖尿病群で29肢中21肢(72.4%)、糖尿病群で13肢中11肢(84.6%)が末梢型閉塞であった。これに対して糖尿病性壊疽群では、動脈撮影、oscillometry、脈波などにより、全例で主幹動脈閉塞は否定されてい

* Clinical characteristics of diabetic gangrene. (Received Sept. 24, 1975).

** 東京大学医学部第一外科, Hiroshi KOBAYASHI, Yoshio MISHIMA, Sigenobu OOHASHI, Ikuroo OHTA and Takashi OKADA : First Department of Surgery, University of Tokyo, Tokyo.

図 1

図 2

図 3

る。

5. 潰瘍壊疽発生部位および性状

ASO 群では趾に潰瘍性病変の発生するものが大部分であり、糖尿病性壊疽群では趾以外にも中足骨頭部や足趾など圧のかかる部位に発生するものが少ない(図3)。

壊疽の性状としては、糖尿病性壊疽において感染を伴う湿性壊死が特徴的で、独特の臭気を有している。

6. 外 因

潰瘍壊疽の発生に直接関連した外的誘因の明らかなものは、糖尿病性壊疽群および ASO 糖尿病群で各々1例ずつ認められたのみであるのに対し、ASO 非糖尿病群では11例(37.9%)で外傷や瘰癧として切開や抜爪を受けた後に難治性潰瘍や壊疽への進展がみられた(図4)。

7. 潰瘍壊疽に伴う疼痛

潰瘍壊疽に伴う疼痛が極めて軽微か、またはこれを欠くものが糖尿病性壊疽群で9例(81.8%)、ASO 糖尿病群で4例(40%)、ASO 非糖尿病群で6例(24%)に認められた(図4)。感染を伴わず、潰瘍壊疽の範囲が小さい時には疼痛が軽

度の場合もあるが、糖尿病性壊疽で、感染が著明で壊疽の範囲も広いにもかかわらず疼痛をほとんど感じないのは、随伴する糖尿病性神経症による知覚鈍麻の関与が考えられる。糖尿病性神経症の概念も一定したものではないが²⁰⁾、著者らの症例では、程度の差はあっても、全例に末梢神経障害がみとめられた。これに対し、ASO 糖尿病群では少なくとも31.6%に糖尿病性神経症の合併をみとめている。

8. 糖尿病罹病期間

ASO 糖尿病群で潰瘍壊疽を形成していないものの糖尿病罹病期間は1年未満から40年で平均13.2年、潰瘍壊疽を形成したものは1年から40年で平均15.6年であった。糖尿病性壊疽群では3年から30年で平均15年であるが、70%は10年以上の糖尿病罹病期間を持っている(図4)。

9. 空腹時血糖

潰瘍壊疽発生時の糖尿病のコントロール状態を空腹時血糖を指標として推察すると²¹⁾、糖尿病性壊疽群では著明な高血糖を示すものが大部分で、9例(81.8%)が200 mg/dl 以上で明らかにコントロールの不良なことを物語っている。ASO 糖尿病群で潰瘍壊疽のないものでは大体において良くコントロールされており、これに比べれば潰瘍壊疽形成例では、やや血糖の高いものが目立つが、有意の差ではなく、糖尿病性壊疽群との間に著明な差がみとめられる(図5)。

10. 治療経過

潰瘍壊疽形成肢の予後は、ASO 糖尿病群で最も悪く、経過の明らかな10肢中7肢で肢切断を余儀なくされている。糖尿病性壊疽群では、糖尿病のコントロール、抗生剤投与、インスリン局所湿布療法、腰部交感神経節切除術などの保存的治療で治癒をみたものが3分の2を占め、4例4肢で切断のやむなきに至った。切断部位は、大腿1例、下腿2例、中足骨1例で、この4例中3例では糖尿病のコントロールが不良で、1例は糖尿病性昏睡で死亡している。これに対し、保存的治療で治癒に至ったものでは、ほとんどの症例で糖尿病のコントロールに成功している点が注目される。ASO 非糖尿病群は、大体において糖尿病性壊疽群に似た経過を示し、17肢(65.4%)が保存的治療で一応治癒に至っている(図6)。

II. 考 按

糖尿病性壊疽の報告例は近年急激な増加を示しているが¹⁴⁾、その定義は一定しておらず、佐藤らの集計¹⁴⁾でも足背動脈拍動の触知されない症例が24%に認められている。今回著者らは主幹動脈に閉塞を認めないものを狭義の糖尿病性壊疽としてとりあげ、閉塞性動脈硬化症(ASO)に糖尿病を合併した症例と分離して

図 4

潰瘍壊疽発生時の空腹時血糖

図 5

考察した。従って、ここでいう糖尿病性壊疽とは、欧米でいう“neuropathic gangrene^{15) 16) 22)}”に相当するものである。

我が国でも ASO に糖尿病の合併する頻度ならびに糖尿病性壊疽はともに近年増加しつつあるが、発症年齢は糖尿病性壊疽群に若年化の傾向が認められた。純粋な阻血性壊疽に対し、糖尿病性壊疽は10年若く壊疽の発生をみると報告もあり¹⁶⁾、我々の症例でも、ASO 群における壊疽の発生は糖尿病の有無による差

図 6

異がみられなかったが、糖尿病性壊疽では ASO 群に比して約 7 年若く壊疽の発生をみた。主幹動脈に閉塞を認めなかった武田ら²³⁾の 10 例の平均年齢も 52.9 歳であり、Ellenberg²²⁾も 36 例の neuropathic ulcer のうち 16 例は 50 歳以前の発症であったと報告している。

主幹動脈閉塞の有無は、ASO と糖尿病性壊疽との基本的な差異となる訳であるが、Bell²⁾によれば、糖尿病群においては非糖尿病群に比べて男性で 53 倍、女性で 71 倍の壊疽発生率をみるとされている。著者らの ASO 症例では糖尿病群 18.6%，非糖尿病群 9.7%と約 2 倍近い壊疽発生率がみられたが、いずれの群においても末梢型の閉塞が圧倒的に多く、壊疽の発生と末梢閉塞との関連性が示唆された。欧米の報告でも糖尿病を合併した ASO には末梢型の閉塞が多く、Alexander²⁴⁾によれば、非糖尿病群の 22.7%，糖尿病群の 68.7%が末梢型の閉塞であり、著者らの症例では非糖尿病群の 31.8%，糖尿病群の 41.4%が末梢型の閉塞であった。このことは、ASO 糖尿病群に壊疽の発生率が高いことと関連性を持つものかもしれない。

Goldenberg ら²⁵⁾、Blumenthal ら²⁶⁾は、糖尿病では細小静脈における proliferative lesion が microangiopathy として特徴的で、末梢抵抗の増加、あるいは栄養血管が障害されて二次的に動脈系に変化がおよぶとしている。また、この細小動脈の変化が一方で vasa nervosum に起こることにより neuropathy を引き起こし、他方で組織の ischemia を誘起することが壊疽発生の原因であるとするものもある²⁷⁾。さらに糖尿病患者の皮膚生検では、毛細管壁の肥厚、内皮増生、内皮下 PAS 陽性物質の存在などが特徴的で

あるとされ²⁸⁾²⁹⁾、壊疽例は非壊疽例に比してこれらの変化が高度であり³⁰⁾、基底膜の肥厚により血流からの栄養物質のとり入れや、正常の防御機構が障害されて壊死を来たしやすとする説もある³¹⁾。これに対し、microangiopathy は壊疽の発生には主要因とは考えられず、動脈硬化および diabetic neuropathy を主要因とする意見もあり³²⁾、今日まで microangiopathy の壊疽発生における役割については一定した見解が得られていない。Vracko³³⁾³⁴⁾が多少異った観点から、糖尿病患者では、体細胞そのものが素因として脆弱性を有しており、毛細管基底膜の肥厚も内皮細胞の死滅、再生過程の亢進による結果であるとの見解を述べているのは興味深い。

糖尿病性神経症は壊疽発生の基本的要因とされ⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²²⁾³²⁾³⁵⁾、事実糖尿病性壊疽との合併率も高く、佐藤ら¹⁴⁾も 86%に何らかの末梢神経障害のみられることを示しており、著者の症例でも全例に何らかの末梢神経障害が存在していた。糖尿病性神経症により足の intrinsic muscle の麻痺などから変形、さらには荷重のアンバランスが起こり、異常な部位に圧がかかり、また知覚障害により広い意味での外傷を受け易く、壊疽が発生するといわれている。報告例をみても糖尿病性壊疽は趾、足など荷重のかかる部分に多く発生しているが、Lithner³⁶⁾は糖尿病性壊疽と判然とは区別できない下肢の紅斑を伴った潰瘍について論じ、これらの潰瘍は荷重のかからない部位にも発生していることからみると、壊疽が単に神経症による荷重のアンバランス、外傷という物理的要因のみで発生すると単純に考えられない面があると言わざるを得ない。

感染も糖尿病性壊疽の発生、進展に關与する重要な因子とされており⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾³⁵⁾、著者らの症例でも 1 例を

除きすべて感染を伴った湿性壊死であった。糖尿病患者の感染に対する抵抗力の弱いことは良く知られており、Bagdade ら³⁷⁾はコントロール不良時に polymorphonuclear leucocyte の phagocytosis の機能が低下しており、治療によりこの機能が改善されることを報告している。したがって感染の制御という面からも、糖尿病のコントロールは非常に重要な課題となる訳である。Ellenberg²²⁾のように neuropathic ulcer の症例はほとんどが良くコントロールされた状態であったとするものもいるが、一般にはコントロール不良のものに発生しやすく、著者らの症例はほとんどがコントロール不良例で、佐藤ら¹⁴⁾の集計でも 53% が 200 mg/dl 以上の高血糖を示した。著者らの症例で肢切断に至った 4 例中 3 例では入院後も糖尿病のコントロールが不良で、敗血症、骨髓炎などの危険のために切断術を施行したもので、これに対し保存的治療で治癒に至った例は、すべて一応コントロールに成功しており、糖尿病性壊疽の発生、進展は糖尿病の罹病期間よりもコントロール不良なものに多いとする従来の考えを支持するものであった。

Paul³⁸⁾により提示された局所インスリン湿布療法を 5 例に施行し 4 例に効果が認められた。効果の認められなかった 1 例は入院後も空腹時血糖 166 から 250 mg/dl とコントロールが不良で、骨髓炎の発生をみたために足関節上部で切断術を施行したが、治癒に至った 4 例では治療開始後 2 カ月から 5 カ月、平均 2.8 カ月で創の閉鎖をみた。インスリン局所湿布を併用せずに保存的治療で治癒した 3 例は 8 カ月から 14.5 カ月、平均 10.8 カ月で治癒しており、インスリン局所湿布の併用により創閉鎖がより速やかに行われるとの印象を受けた。坪井ら³⁹⁾は糖尿病患者の下肢壊疽 17 例を含めた各種潰瘍計 32 例に局所インスリン湿布療法を施行し効果の発現が速やかで、治癒までの期間が短縮され、平均 1 カ月で治癒したと述べている。しかし著者らの肢切断に至った 1 例に見られる如く、あくまで糖尿病のコントロールに付随する補助療法と考えるべきであるが、肢の犠牲を最小限にとどめる意味でも試みる価値のあるものであろう¹⁷⁾。

糖尿病性壊疽の肢の予後は主幹動脈閉塞のある ASO 糖尿病群に比して良好で、著者らの症例では 66.6% が保存的治療で治癒をみた。本邦例集計報告¹⁴⁾でも 61% が保存的治療で軽快治癒しており、下肢高位切断率は 20% にすぎず、Kramer⁴⁾も動脈閉塞のない群での切断率を 27% としている。これに対し、ASO 糖尿病群では 30% が一応保存的治療で創の閉鎖をみ

るにすぎず、主幹動脈閉塞の存在する例では、適応のあるものについては血行再建が第一義的 중요さをもつものであり、糖尿病性壊疽とは異った病態生理を反映している。

III. 結 論

糖尿病患者にみられる下肢の潰瘍壊疽のうち主幹動脈に閉塞の認められないものを糖尿病性壊疽とし、主幹動脈閉塞のある ASO に糖尿病を合併した群と比較検討し、糖尿病性壊疽の臨床的特徴を考察した。その結果、

- 1) 平均発症年齢が ASO 例に比して 7 年若い。
- 2) 程度の差はあるが全例に糖尿病性神経症の合併を認め、潰瘍壊疽による疼痛が極めて軽微か、これを欠くものが多い。
- 3) 潰瘍壊疽は趾端以外にも、足の圧のかかる部位に認められる。
- 4) 潰瘍壊疽の性状としては、感染を伴った湿性壊死で、独特の臭気を有する。
- 5) 潰瘍壊疽発生時の空腹時血糖は著明な高値を示すものが大部分で、糖尿病のコントロールの不良な例が目立つ。
- 6) 病変が余り進展しないうちに早期に治療を開始し、糖尿病コントロールに成功すれば、肢の予後はそれ程不良ではないと考えられた。

以上のように、この両群は病態、予後、治療などの点でかなりの相違が見られ、特に、糖尿病のコントロール状態との関連性、diabetic neuropathy や microangiopathy との関連性などの問題と密接にかかわりあっていると考えられることからしても、糖尿病性壊疽としては、主幹動脈に閉塞のないものをとりあげることが適切であると考えられた。

(恩師石川浩一教授の御指導に深謝する。)

文 献

- 1) Marchal, D. J. (de Calvi) : Gaz. de hôp., **25**; 178, 1852.
- 2) Bell, E. T. : Amer. J. Clin. Pathol., **28**; 27, 1957.
- 3) Lopez, J. E. : Lancet, **1**; 1199, 1968.
- 4) Kramer, D. W. : Am. J. Med. Scie, **183**; 503, 1932.
- 5) Wheelock, F. C. and Root, H. F. : The treatment of diabetes mellitus, 10th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1959, p. 584.

- 6) Viskum, K. : Acta. Med. Scand., **185**; 319, 1969.
- 7) Ecker, M. L. and Jacobs, B. S. : Diabetes, **19**; 189, 1970.
- 8) Cameron, H. D. et al. : Lancet, **2**; 605, 1964.
- 9) Hoar, C. S., Jr. and Torres, J. : N. Eng. J. Med., **266**; 440, 1962.
- 10) Smith, B. C. : Surg. Gynec. Obst., **103**; 625, 1956.
- 11) Otto, K. et al. : Diabetes, **23**; 287, 1974.
- 12) Marks, H. H. and Krall, L. P. : Joslin's Diabetes Mellitus, 11th ed., edited by Marble, A., White, P., Bradley, R. F. and Krall, L. P., Lea & Febiger, Philadelphia, 1971, p. 230.
- 13) 古宇田徹太郎 : 皮泌誌, **17**; 933, 1917.
- 14) 佐藤祐造, 他 : 糖尿病, **18**; 114, 1975.
- 15) Cotterall, R. C. F. : Clinical Diabetes and its Biochemical Basis, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1968, p. 577.
- 16) Eastcott, H. H. G. : Arterial Surgery, 2nd ed., Pitman Medical, New York, 1973, p. 113.
- 17) 三島好雄 : 綜合臨床, **22**; 869, 1973.
- 18) 葛谷信貞, 他 : 糖尿病, **13**; 1, 1970.
- 19) 小坂樹徳 : 糖尿病, **16**; 89, 1973.
- 20) 鬼頭昭三 : 糖尿病学の進歩, **7**; 179, 1973.
- 21) 小坂樹徳 : 内科, **35**; 1289, 1975.
- 22) Ellenberg, M. : J. Mt. Sinai Hospital, **35**; 585, 1968.
- 23) 武田 倬, 他 : 糖尿病, **16**; 514, 1973.
- 24) Alexander, K. : Münch. Med. Wschr., **15**; 690, 1970.
- 25) Goldenberg, S. A., et al. : Diabetes, **8**; 261, 1959.
- 26) Blumenthal, H. T., et al. : Circulation, **33**; 98, 1966.
- 27) Pedersen, J. and Olsen, S. : Act. Med. Scand., **171**; 551, 1962.
- 28) Handelsman, M. B., et al. : Arch. Int. Med., **110**; 70, 1962.
- 29) Aagaens, O., et al. : Diabetes, **10**; 253, 1961.
- 30) Moore, J. M., et al. : Brit. Med. J., **2**; 19, 1965.
- 31) Banson, B. B., et al. : Am. J. Patho., **45**; 41, 1964.
- 32) Nielsen, P. E. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., Suppl. 128, **31**; 229, 1973.
- 33) Vracko, R. : Diabetes, **23**; 94, 1974.
- 34) Vracko, R. and Benditt, E. P. : Federation Proc., **34**; 68, 1975.
- 35) Ellenberg, M. : Nyst. J. Med., **1**; 2778, 1973.
- 36) Lithner, F. : Acta. Med. Scand., **196**; 333, 1974.
- 37) Bagdade, J. D., et al. : Diabetes, **23**; 9, 1974.
- 38) Paul, T. N. : Lancet, **2**; 574, 1966.
- 39) 坪井修平, 大西泰憲 : 糖尿病学の進歩, **7**; 191, 1973.

<Abstract>

Clinical Characteristics of Diabetic Gangrene

by

Hiroshi KOBAYASHI, Yoshio MISHIMA,
Shigenobu OOHASHI, Ikuroo OHTA and
Takashi OKADA.

from

First Department of Surgery, Faculty of
Medicine, University, of Tokyo

The frequent association of foot gangrene with diabetics is a well recognized fact. Various types of gangrene may be found in this group of individuals and there has been considerable discussion as to what should be termed diabetic gangrene. Present study is performed to clarify the clinical characteristics of gangrene on the foot of diabetics with palpable peripheral pulses, comparing with that of arteriosclerosis obliterans (A. S. O.) patients with and without diabetes.

The followings are concluded characteristic of diabetic gangrene without peripheral arterial occlusion :

- 1) It occurs in patients who, on the average, are seven years younger than A. S. O.

patients.

- 2) It is painless, as a rule, because of the sensory loss due to diabetic neuropathy which is found in all of our cases.
- 3) It occurs at pressure points of the foot; the tips of the toes, the undersurface of the middle metatarsal heads, and heel.
- 4) It is a infected wet type with the decisive smell.
- 5) It is closely related to the lack of control of the diabetes. Most patients had fasting blood sugar levels higher than 200 mg/dL.
- 6) This condition is easier to treat than that due to arterial occlusion. Early treatment

and successful control of diabetes may avoid the amputation.

Thus, many clinical differences exist between the two groups of gangrene, with arterial occlusion and without it. Furthermore, lack of the control of diabetes, diabetic neuropathy, microangiopathy, decreased resistance against infection, and some other complications or disturbances associated with diabetes are considered to have close relation to the pathogenesis of diabetic gangrene without arterial occlusion.

In conclusion, it is reasonable to establish an entity of diabetic gangrene, consisting of such cases without any obvious arterial occlusion.

血液と脈管シリーズ ①

血液細胞の分化と増殖—基礎と臨床—

編集 中尾喜久 高久史磨

第1章 幹細胞研究の歴史的展望／第2章 骨髓増殖性疾患における幹細胞の変動／第3章 小児血液疾患における造血幹細胞の動態／第4章 Erythropoietin 研究の最近の進歩／第5章 赤血球系細胞の分化／第6章 造血幹細胞の増殖分化機構の異常としての白血病発症機構の実験的研究／第7章 尿エリトロポエチンの免疫化学的研究／第8章 造血幹細胞の増殖に及ぼす各種異種抗血清の影響／第9章 無形成骨髓の造血回復機構／第10章 造血の“場”の概念とその役割／第11章 造血細胞のピリミジン代謝調節／第12章 造血細胞のDNA合成の調節／第13章 T-リンパ球の分化／第14章 ヒトリンパ系細胞の分化と成熟—臨床例の検討からの考察—

●A5 頁252 図126 1975 ¥4,800(〒200)

科学評論社 101 東京都千代田区神田司町2-10 電話(03)252-7768 振替東京102026