脳血管障害における糖代謝異常に関する研究

中澤 憲一

日本医科大学第2内科学教室 (指導: 新城之介教授)

Studies on the disturbance of glucose metabolism in cerebrovascular diseases

Kenichi Nakazawa

Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

In order to clarify the incidence mechanism of the disturbance of glucose metabolism recognized during the acute stage of cerebrovascular disease, a study was made by performing an intravenous glucose tolerance test, and the relationship between the clinical symptoms and glucose metabolism disturbance was investigated. Moreover, rabbits were used as experimental animals, and cerebral hemorrhage was produced experimentally by the cold injury method devised by Klatzo. The levels of the blood glucose (B.G.), insulin, and cortisol were examined periodically. Furthermore, the influence of β -adrenergic blockade (propranolol) on the blood glucose level measured on the rabbits with experimental cerebral hemorrhage was investigated, and the following results were obtained.

Through the clinical observations on the cases of cerebrovascular diseases, the disturbance of glucose metabolism was severe in the cases of cerebral hemorrhage, particularly intraventricular hemorrhage, in comparison to that of cerebral infarction. Those with poor prognoses such as severe disturbance of consciousness, high C.S.F.-pressure, and intraventricular hemorrhage revealed severer than all the others. That is, the more intense stress on the brain caused the severer disturbance of glucose metabolism.

In the experimental cerebral hemorrhage, the group of severe injury revealed higher B.G. level, that is hyperglycemic response curve. In the same group, the cortisol level in blood was recognized higher. The hyperglycemic response curve was controlled by administering propranolol. Also, the B.G. level of the internal carotid vein on the damaged hemisphere during the earlier stage of the injury was lower than the other. This means that the glucose uptake in the brain was increasing on the damaged hemisphere.

The above results explain that the disturbance of glucose metabolism in cerebrovascular disease is due to the higher cortisol level resulted from the active function of pituitary adrenocortical system and also to the β -adrenergic receptors by epinephrine. This hyperglycemia is possibly related to biological reaction to repair cerebral injury and the lowered function of the brain.

Key words: Intravenous glucose tolerance test, Cerebral cold injury, Hyperglycemia, Cortisol, β -adrenergic receptor.

緒言

脳血管障害の糖代謝異常について、古くは Aring ら¹⁾が 245 例の臨床的検索から、高血糖、尿糖がしば

しばみられることを指摘した。その後 Jakobson²⁾, 勝木³⁾, Gertler ら⁴⁾, Albanese ら⁵⁾は脳血管障害例にブドウ糖負荷試験経口法を行い、また Hallpike ら⁶⁾, Huff ら⁷⁾, および古徳ら⁸⁾はブドウ糖負荷試験経静脈法 (以下 I.V.-G.T.T.) を行い糖尿類似曲線がみられることを報告し、Meyer ら⁹⁾は脳血管障害例にブドウ糖を静注し、脳のブドウ糖摂取が増加することを

Present address: Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 3-5-5, Iidabashi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102 Japan

述べ、いずれも脳血管障害時には糖代謝異常がみられることを報告している。

動物実験による脳損傷時の糖代謝異常については、Shimizu ら¹⁰⁾、Guth ら¹¹⁾、Watanabe ら¹²⁾ はラットやマウスの脳に実験的に刺傷を与えると、損傷部にグリコーゲンが集中することを報告し、Rivera ら¹³⁾ はサルの胎児を仮死状態にし、その脳にグリコーゲンの集中を認めている。また、堀¹⁴⁾、Ibrahim ら¹⁵⁾ はラットを用いて、総頸動脈結紮法による実験的虚血脳の組織化学的な観察から糖代謝異常を報告している。

しかしながら脳血管障害時の糖代謝異常の発現機序、その際における脳での糖代謝の状態などについては、なお不明な点が少なくない。

著者は脳血管障害時の糖代謝異常の発現機序を解明するために、その臨床症状と糖代謝異常の関係を探索するとともに、ウサギを用いて実験的脳出血時の血糖値、インシュリン、ホルチゾールを測定し、さらに、プロプラノロール負荷時の血糖測定を行ったので報告する。

研究対象および方法

対象は日本医科大学第2内科およびその関連病院に入院した42～83才で平均年齢62.2才の脳血管障害例43名と、61～80才で平均年齢69.1才の健康老年者8名の計51名で、脳血管障害例のうちけは、脳出血18名、脳梗塞22名、くも膜下出血3名であり、いずれも発作後10日以内に入院した症例で、診断は文部省総合研究班の診断基準¹⁶⁾によって診断されたものである。なお、糖尿病の素因があるものは対象としなかった。

実験動物としては、2.5～3kgのウサギ52羽を使用した。

発作後10日以内の脳血管障害例および健康老年者に行ったブドウ糖負荷試験経静脈法(I.V.-G.T.T.)¹⁷⁻¹⁹⁾は、50%ブドウ糖20ccを5分間で静注し、負荷前、静注開始後10分、30分、60分、120分に採血して、血糖値をオートアナライザーを用いた酵素法(酸素電極法)にて測定するとともに、負荷前血糖値への復帰時間を計測した。

ウサギを用いての実験的脳出血の作成は、Klatzoの方法²⁰⁾に準じた凍結損傷法にて行った。すなわち、ウサギの頭頂部の矢状方向に皮膚切開を加え、頭蓋骨を露出させ、矢状縫合の左側、冠状縫合の後方に接し、歯科用ドリルを用いて直径約1cmの骨窓を作成

し、あらかじめドライアイスとアセトンを入れて-40℃にした先端直径6mmの円錐容器を、硬膜上に20秒間または40秒間あて脳に凍結損傷を加えて、実験的脳出血を作成した。

実験的脳出血ウサギからの経時的採血は、大腿静脈にカテーテルを挿入し、凝固阻止のため随時ヘパリン1,000単位を加えた生理食塩水20ccを少量ずつ注入して行った。

また、プロプラノロール投与は凍結損傷10分前に200μg/kgをワンショットで静注し、凍結損傷後より120分後まで生理食塩水100ccにとかけたプロプラノロールを毎分2μg/kgの割合で点滴静注を行った。

実験動物における血糖値はオートアナライザーを用いた酵素法にて測定し、ホルチゾールはポリエチレングリコール法でラジオイムノアッセイ(榮研)により測定し、インシュリンは第1抗体に抗インスリンモルモット血清、第2抗体に抗モルモットγ-G-ヤギ血清を用いた二抗体法でラジオイムノアッセイ(ダイナボット)により測定した。

I.V.-G.T.T.の判定は、負荷前血糖値(F.B.G.)、負荷10分後血糖値、および負荷後の血糖値がF.B.G.にもどるまでの時間、すなわち復帰時間より行った。

研究結果

1. 臨床成績

(1) 脳血管障害発作後10日以内の疾患別にみた糖代謝(Fig. 1)

1) 負荷前血糖値(F.B.G.)

脳出血、くも膜下出血のF.B.G.はそれぞれ平均値

Fig. 1 Results of intravenous glucose tolerance test within 10 days after stroke

が 121.6 mg/dl, 143.7 mg/dl であって、健康老年者の F.B.G. 91.0 mg/dl とくらべ、いずれも推計学的に有意に高値を示した ($P<0.01$) が、脳梗塞の F.B.G. は 102.1 mg/dl であって、健康老年者に比して有意差を認めなかった ($0.05<P<0.10$)。

また、脳出血、くも膜下出血の F.B.G. は脳梗塞の F.B.G. に比していずれも有意に高値を示した ($P<0.01$)。しかし、脳出血とくも膜下出血の間には有意の差を認めなかった ($P>0.05$)。

2) 負荷 10 分後血糖値

脳出血、くも膜下出血の負荷 10 分後血糖値はそれぞれ 209.4 mg/dl, 198.7 mg/dl であって、健康老年者の負荷 10 分後血糖値 155.5 mg/dl とくらべ血糖上昇が著しく、いずれも有意に高い値を示した ($P<0.05$) が、脳梗塞は 177.0 mg/dl で、健康老年者との間には有意の差を認めなかった ($P>0.05$)。しかし、脳出血と脳梗塞の間では前者で有意に高値であることを認めた ($P<0.01$)。

くも膜下出血と脳梗塞、また脳出血との間にはいずれも有意の差はなかった ($P>0.05$)。

3) 復帰時間

脳出血、脳梗塞の負荷前血糖値への復帰時間はそれぞれ 104.3 分, 93.0 分であって、健康老年者の復帰時間 63.8 分に比し、いずれも有意に遅延していた ($P<0.05$) が、くも膜下出血のそれは 66.0 分で健康老年者との間には有意の差はなかった ($P>0.05$)。

(2) 脳出血部位別にみた糖代謝異常 (Fig. 2)

脳出血例の病巣部位を臨床的に診断すると、外側型 7 名、内側型 6 名、脳室内出血 7 名 (内側型より移行

したもの 2 名を含む) であった。

1) 負荷前血糖値 (F.B.G.)

外側型の F.B.G. は 109.9 mg/dl であるのに比し、脳室内出血の F.B.G. は 144.1 mg/dl で有意に高値を示した ($P<0.05$)。しかし、脳室内出血、外側型と内側型の F.B.G. 122.7 mg/dl の間で有意の差はなかった ($P>0.05$)。

2) 負荷 10 分後血糖値

負荷 10 分後の血糖値は脳室内出血 248.3 mg/dl, 外側型 185.0 mg/dl, 内側型 201.5 mg/dl であって、脳室内出血は外側型、内側型に比して有意に高値であった ($P<0.02$)。しかし、外側型と内側型の間には有意の差はなかった ($P>0.05$)。

3) 復帰時間

負荷前血糖値への復帰時間は外側型 97.3 分、内側型 100.5 分、脳室内出血 115.0 分であって、いずれの間においても有意の差はなかった ($P>0.05$)。

(3) 脳出血の予後と糖代謝異常 (Fig. 3)

脳出血 18 名のうち生存例は 11 例、死亡例は 7 例である。入院後同一症例に何回か I.V.-G.T.T. を行って経過を観察し、これらの検査施行時期を次の様に分類した。1~10 病日, 11~30 病日, 31 病日以後の 3 期間に分け、それをⅠ期, Ⅱ期, Ⅲ期とすると、生存例はⅠ期に 11 例, Ⅱ期に 3 例, Ⅲ期に 4 例であり、死亡例ではそれぞれ 7 例, 2 例, 0 例であった。

1) 負荷前血糖値

生存例Ⅰ期の 11 例の F.B.G. は 117.4 mg/dl で、Ⅱ期の 100.7 mg/dl およびⅢ期の 82.0 mg/dl のいずれに比しても有意に高値を示した ($P<0.05$)。しかし、死亡例ではⅠ期の 7 例の F.B.G. は 129.0 mg/dl であるのに比し、Ⅱ期の F.B.G. は 160.0 mg/dl で、

Fig. 2 Relationship between types in cerebral hemorrhage and Intravenous glucose tolerance test

Fig. 3 Process of I.V.-G.T.T. after stroke about survival and deceased case (cerebral hemorrhage)

後者において高値を示したが、その差は有意ではなかった ($P>0.05$)。また、生存例と死亡例で F.B.G. を比較すると、死亡例では生存例より常に高値を示し、I 期ではその差が有意でなかった ($P>0.05$) が、II 期では有意の高値を示した ($P<0.01$)。

2) 負荷 10 分後血糖値

同様に生存例では、I 期の負荷 10 分後血糖値は 196.6 mg/dl であるのに対し、II 期のそれは 188.6 mg/dl で低値を示したが、その差は有意でなく ($P>0.05$)、III 期の負荷 10 分後の血糖値は 149.3 mg/dl で I 期のそれとくらべて有意の低値であった ($P<0.01$)。死亡例の負荷 10 分後血糖値は、I 期では 229.6 mg/dl であって、II 期では 236.5 mg/dl でやや上昇を認めたが、その差は有意ではなかった ($P>0.05$)。

生存例と死亡例で負荷 10 分後血糖値を比較すると、I 期では有意差はなかった ($P>0.05$) が、II 期では生存例に比し死亡例では有意に高値を示していた ($P<0.05$)。

3) 復帰時間

生存例の復帰時間は I 期では 99.2 分、II 期では 94.1 分で、両者の間に有意の差はなかった ($P>0.05$) が、III 期では 47.0 分で I 期に比し有意の短縮がみられた ($P<0.001$)。死亡例の復帰時間も、I 期は 112.3 分、II 期では 102.5 分で、その間には有意の差はなかった ($P>0.05$)。また、生存例と死亡例の比較では、I 期、II 期とも復帰時間に有意の差はなかった ($P>0.05$)。

(4) 脳梗塞の予後と糖代謝異常 (Fig. 4)

脳出血の場合と同様に脳梗塞を生存例と死亡例に分け、さらに I 期より III 期までに分けて検討した。

Fig. 4 Process of I.V.-G.T.T. after stroke about survival and deceased case (cerebral infarction)

1) 負荷前血糖値

生存例の F.B.G. は、I 期では 100.2 mg/dl、II 期では 101.8 mg/dl、III 期では 90.0 mg/dl であって、それらの間にはいずれも有意の差はなかった ($P>0.05$)。死亡例では I 期 114.3 mg/dl、II 期 119.5 mg/dl で、II 期においてわずかに上昇をみたが有意でなかった ($P>0.05$)。また、生存例と死亡例の間にも有意の差はなかった ($P>0.05$)。

2) 負荷 10 分後血糖値

生存例の負荷 10 分後の血糖値は I 期では 173.5 mg/dl、II 期では 187.8 mg/dl、III 期では 166.6 mg/dl で各期の血糖値には有意の差はなかった ($P>0.05$)。死亡例の負荷 10 分後の血糖値も、各期の間に有意の差はなかった ($P>0.05$)。

生存例と死亡例の間にも同様に有意の差を認めなかった ($P>0.05$)。

3) 復帰時間

復帰時間は Fig. 4 に示したごとくであって、生存例の各期、死亡例の各期、また生存例と死亡例の間にはいずれも有意の差はなかった ($P>0.05$)。

(5) 意識障害と糖代謝異常

意識障害と糖代謝の関係をみるために、脳出血のべ 31 例、以下同様に脳梗塞 39 例、くも膜下出血 7 例を対象として、それらの意識障害の程度を意識清明 clear、まどろみ状態 drowsy state、傾眠 somnolence、昏迷 stupor、昏睡 coma の 3 段階に分類して、各段階における糖代謝について検討を加えた。

1) 負荷前血糖値

Fig. 5 に示すごとく、脳出血の F.B.G. は、まど

Fig. 5 Relationship between disturbance of consciousness and I.V.-G.T.T. with stroke (F.B.G.)

ろみ状態～傾眠例では 113.7 mg/dl, 昏迷～昏睡例では 136.5 mg/dl で、いずれも意識清明例の 92.9 mg/dl にくらべて有意の上昇を示し ($P<0.01$), 意識障害が強くなるにしたがってその値は高値となることを認めた。

脳梗塞でも意識障害時の F.B.G. は、まどろみ状態～傾眠例では 102.7 mg/dl, 昏迷～昏睡例では 115.7 mg/dl で、意識清明例の 96.7 mg/dl にくらべ、意識障害例では有意の上昇を認めた ($P<0.05$)。

2) 負荷 10 分後血糖値

Fig. 6 のごとく、脳出血の負荷 10 分後血糖値は意識清明例の 168.9 mg/dl に比し、まどろみ状態～傾眠例では 192.3 mg/dl, 昏迷～昏睡例では 233.6 mg/dl であって、いずれも有意の上昇を示し ($P<0.05$), 意識障害が強くなるにしたがい血糖値の上昇を認めた。

Fig. 6 Relationship between disturbance of consciousness and I.V.-G.T.T. with stroke (B.G. after 10 min.)

Fig. 7 Relationship between disturbance of consciousness and I.V.-G.T.T. with stroke (required to return to F.B.G.)

脳梗塞の負荷 10 分後血糖値も、意識清明例が 166.1 mg/dl であるのに比し、意識障害例ではまどろみ状態～傾眠例で 196.8 mg/dl, 昏迷～昏睡例で 204.8 mg/dl であって、いずれも有意に高値を示した ($P<0.02$)。

3) 復帰時間

Fig. 7 のごとく、脳出血の復帰時間は意識清明なもの 71.1 分に比して、まどろみ状態～傾眠例は 102.2 分、昏迷～昏睡例では 110.3 分で、いずれも有意の遅延を認めた ($P<0.01$)。

脳梗塞の復帰時間は、各意識障害の間に有意の差は認めなかった ($P>0.05$)。

(6) 髄液圧と糖代謝異常

Fig. 8 に示すごとく、髄液圧を 199 mmH₂O 以下と 200 mmH₂O 以上の 2 群に分け、血糖値、復帰時間を比較検討した。

1) 負荷前血糖値

脳出血においては、髄液圧 199 mmH₂O 以下の群の F.B.G. は 107.3 mg/dl で、200 mmH₂O 以上の群の 111.7 mg/dl との間には、有意の差はなかった ($P>0.05$)。

脳梗塞においては、199 mmH₂O 以下の群では 97.2 mg/dl, 200 mmH₂O 以上の群では 110.0 mg/dl で、後者で有意に高値を示した ($P<0.05$)。

2) 負荷 10 分後血糖値

脳出血においては、199 mmH₂O 以下の群では 173.5 mg/dl, 200 mmH₂O 以上の群では 222.5 mg/dl で、後者で有意に高値を示した ($P<0.05$)。

脳梗塞では、髄液圧の高低で負荷 10 分後血糖値の間に一定の関係はなかった。

3) 復帰時間

Fig. 8 Relationship between C.S.F.-pressure and I.V.-G.T.T. with stroke

脳出血、脳梗塞とも髄液圧の高低により復帰時間に有意の差を認めなかった ($P>0.05$)。

2. 動物実験成績

(1) 20 秒間脳凍結損傷ウサギの I.V.-G.T.T.

1) 損傷前と損傷 2 時間後の比較 (Fig. 9)

i) 血糖曲線

Fig. 9 は I.V.-G.T.T. による血糖曲線で、凍結損傷前と 2 時間後の比較では、F.B.G. は後者でやや高値を示したが、他は一定の傾向はなかった。

ii) インシュリン曲線とコルチゾール曲線

I.V.-G.T.T. によるインシュリン曲線は、凍結損傷前と損傷 2 時間後で明らかな差異はなかった。コルチゾール曲線も同様であった。

2) 損傷前と損傷 24 時間後の比較 (Fig. 10)

i) 血糖曲線

損傷 24 時間後の F.B.G. は Fig. 10 に示したごとく、損傷前に比して高値を示し、負荷 10 分後血糖値も損傷前に比し高値を示した。しかし、この I.V.-G.T.T. の血糖値はその後すみやかに低下し、F.B.G. より低い値を示し、復帰時間も損傷前より短縮することを認めた。

ii) インシュリン曲線とコルチゾール曲線

Fig. 9 Relationship between normal and cold injury rabbits with I.V.-G.T.T.

Fig. 10 Relationship between normal and cold injury rabbits with I.V.-G.T.T.

Fig. 11 Relationship between normal and cold injury rabbits with I.V.-G.T.T.

Fig. 10 に示したごとく、インシュリン曲線は損傷前に比し、損傷後は低レベルを示した。コルチゾール曲線は損傷前に比し、損傷後は明らかに高レベルを示した。

3) 損傷前と損傷 48 時間後の比較 (Fig. 11)

i) 血糖曲線

損傷 48 時間後の F.B.G. は Fig. 11 のごとく、24 時間後と同様に損傷前の F.B.G. より高値を示す傾向があった。負荷 10 分後の血糖値は、さらに明らかな高値を示した後徐々に低下し、復帰時間の延長を認めた。

ii) インシュリン曲線とコルチゾール曲線

損傷 48 時間後の I.V.-G.T.T. におけるインシュリン曲線は同じく Fig. 11 に示したごとく、24 時間後のそれと同様に、損傷前にくらべて低下を示した。これに対しコルチゾール曲線は高レベルの曲線を示した。

(2) 脳凍結損傷後の血糖の経時的变化 (Fig. 12)

脳に凍結損傷を 20 秒間加えた 4 羽のウサギと、40 秒間加えた 8 羽のウサギについて損傷後の血糖の経時の変化を追った。

Fig. 12 に示すごとく、これらのウサギの F.B.G. は 20 秒間損傷群では 110~150 mg/dl, 平均 122.3 mg/dl で、40 秒間損傷群のそれは 111~162 mg/dl, 平均 132.4 mg/dl であって、両群に特別な差異を認めなかった。

凍結損傷後いずれも血糖値の上昇を認めたが、3~5 時間後の血糖値の増加が 61 mg/dl 以上のものを血糖高反応曲線、19~41 mg/dl のものを血糖低反応曲線として各群の血糖上昇を比較すると、20 秒間群では 4 羽中 1 羽が血糖高反応曲線を示し、40 秒間群では 8 羽中 6 羽が血糖高反応曲線を示した。

Fig. 12 Changes in B.G. levels at different times following cold injury in rabbits

この結果は損傷が強いものほど、その後の血糖上昇が著しいことを示した。

(3) 脳凍結損傷後のインシュリンの経時的变化

インシュリンの経時的变化は Fig. 13 のごとく、12 羽中 7 羽のウサギに、損傷 10~60 分後に急激な分泌低下が認められ、とくに血糖高反応曲線を示した 7 羽中 6 羽で、インシュリンの急激な分泌低下がみられた。

(4) 脳凍結損傷のコルチゾールの経時的变化

コルチゾールの経時的变化は Fig. 14 のごとく、20 秒間損傷群では 4 羽中 1 羽が高値を示し、他は不変であったのに対し、40 秒間損傷群では 8 羽中 6 羽が高値を示した。

(5) プロプラノロール負荷による血糖値の変化

(Fig. 15)

プロプラノロール 200 μ g/dl を静注しておき、その脳に凍結損傷を 40 秒間加え、直後からプロプラノロールを毎分 2 μ g/kg の割合で、120 分間点滴静注

Fig. 13 Changes in insulin levels at different times following cold injury in rabbits

Fig. 14 Changes in cortisol levels at different times following cold injury in rabbits

Fig. 15 Changes in B.G. levels at different times following cold injury in rabbits

を行ったウサギ5羽の群と、無処理で凍結損傷のみを加えた12羽の2群について、血糖値の変化を追求した。

その結果プロプラノロール負荷群では、点滴持続中は血糖値の上昇が起らなかった。しかし、プロプラノロール投与中止後は血糖値の上昇を認めた。

(6) 脳凍結損傷後の左右内頸静脈血と動脈血の血糖値の比較

Fig. 16はウサギの左大脳半球に40秒間の凍結損傷を加え、1時間から7日経過後の左右の内頸静脈血および動脈血を採取し、それらについて測定した血糖値を示したものである。

損傷1~18時間後の早期に検索した群の動脈血の血糖値は 148.1 ± 21.2 mg/dl (M $\pm$ S.D.)、損傷側の左内頸静脈血の血糖値は 119.8 ± 15.0 mg/dl、対側の右内頸静脈血の血糖値は 127.1 ± 16.1 mg/dl であって、動脈血にくらべ左右の内頸静脈血の血糖値はいずれも低く、損傷側の内頸静脈血の血糖値は対側にくらべ低値を示した。

Fig. 16の右側に示した損傷2~7日後に採血測定

Fig. 16 Glucose relationship between jugular vein and carotid artery after cold injury in rabbits

した群では、血糖値は動脈血で 110.1 ± 17.6 mg/dl、左内頸静脈血では 96.2 ± 12.7 mg/dl、右内頸静脈血では 99.6 ± 14.9 mg/dl で、動脈血と内頸静脈血の血糖値はいずれも早期測定時よりも低く、また動脈血と左右内頸静脈血との血糖値の差も早期測定の場合より少なくなっている。

考案

脳血管障害において、血糖値の上昇や尿糖などが認められることは一般に知られており^{17,9)}、脳血管障害例の糖代謝異常の検索の報告は多数あるが、血糖上昇の機序もまだ不明な点が多く、臨床症状と G.T.T. の関係を述べた報告は少ない。

著者は脳血管障害例について意識障害例でも施行可能な I.V.-G.T.T. を行い、その血糖値を測定するとともに臨床症状との関係を検索した。

I.V.-G.T.T. による糖代謝異常の判定には復帰時間を求める方法¹⁷⁾、また糖同化係数を求める方法^{18,19)} などがある。いずれの方法も糖の処理能力を判定するものであるが、前者はきわめて簡便な方法であり、後者はやや煩雑である。しかも、両者とも血糖値の高低については判定の資料としていない。しかし、血糖値の高さは糖処理能力の重症度とも関係があるという臨床的事実がある。

そこで著者は F.B.G. 負荷後のはじめの10分の血糖値と復帰時間について検討を加えた。

著者が脳血管障害急性期例について I.V.-G.T.T. を行った結果では、脳出血、くも膜下出血などの出血群では脳梗塞に比し血糖の異常高値や復帰時間の遅延などの糖代謝異常が強いこと、また生存例では経過とともに糖代謝異常が改善され、死亡例では糖代謝異常が悪化することを認めている。これらの結果は、脳の障害がより強いものほど糖代謝の異常が強く、障害が軽快すれば糖代謝異常も改善することを示すものである。

頭蓋内出血は一般に脳梗塞に比して脳実質における侵襲が強く、このことは臨床症状ならびにその予後からも想像されるところである。事実、脳循環の面からみて、脳出血では脳梗塞に比して一般に脳血流障害が著明であり、脳血流量の減少、および脳酸素消費量の減少がより著しいことが認められている²¹⁾。

次に頭蓋内出血例について臨床的に診断した病巣部位、大きさから糖代謝異常の比較を行い、脳室内出血は外側型、さらに内側型の出血よりもその程度が強い

こと、また、脳出血および脳梗塞例について、臨床的に重篤度を示す意識障害の程度や髄液圧の面からの観察で、意識障害の強いもの、また髄液圧の高いものはいずれも糖代謝異常の程度が著しいことを認めた。

これらの結果は、脳室内出血は外側型や内側型などの出血から統一的に発生したものが多く、その脳侵襲はより大きく、脳循環の面からみても同様に、脳血流量の減少、脳酸素消費量の減少が著しいこと²¹⁾からも明らかである。意識障害の強い場合、髄液圧が高い場合に糖代謝異常が強いことも同様に説明できる。

これらの脳血管障害急性期にみられる糖代謝異常は、急激な脳の障害とそれに伴う脳浮腫の発生などの急激なストレスが加わることが糖代謝異常の一因をなしていることを示唆するものと考ええる。

Sowton²²⁾, Ravid ら²³⁾は心筋梗塞例にブドウ糖負荷試験経口法を行い、糖尿病類似曲線が得られることを報告している。脳血管障害も心筋梗塞も生体に起った同じ血管障害であり、Sowton は心筋梗塞時の糖代謝異常の原因として、1) ストレス反応としてのコルチゾールの増加、2) 視床下部機能の変化、3) アドレナリン増加による glycogenolysis、4) 負荷試験施行前の糖摂取の不足、5) ショックによる肝での糖代謝の変化、6) 潜在性糖尿病の顕性化などの可能性をあげているが、この他に考えられる因子としては、加齢による糖代謝機能の低下などがある。

加齢による糖代謝機能の低下に関しては、古くは Spence²⁴⁾により指摘され、その後多くの報告がある^{25,26)}。しかし、脳血管障害急性期の糖代謝異常は、著者が対象とした 40 才代から 80 才代までのいずれの年代においても認め、さらに同年代の健康老年人に比して著しい糖代謝の異常を認めていることから、加齢による糖代謝機能の低下が、その原因に関与しているとは考えられない。

潜在性糖尿病の顕性化に関しては、著者の対象は既往歴、家族歴を詳細に聴取して、糖尿病素因のあるものは除外しているので否定できる。

検査施行前の長期間の糖摂取の不足については、著者の成績は脳血管障害発作後、数時間～12 時間の短期間の絶食で、かつ、糖類を含まない薬剤で加療された後、I.V.-G.T.T. を施行した結果である。したがって、これは通常行われているブドウ糖負荷試験経口法の絶食時間とほぼ同じであり、これによる説明は当たらない。

前述したごとく、脳血管障害急性期にみられる糖代

謝異常の原因としてもっとも考えられるのはストレスがある。これは、臨床症状と糖代謝異常の関係をみた成績でも、脳室内出血例、意識障害の強いもの、髄液圧の高いものなど予後不良であったもの、すなわち、脳への侵襲が強いものほど糖代謝の異常が強いことから考えられることである。

この点を明らかにするために、ウサギの脳に凍結損傷を加えてその後の血糖値を追求した結果、血糖値は損傷 60 分後にはすでに損傷前値より高値を示し、3～5 時間後では平均 46% の上昇がみられた。この際著しい血糖増加を示したものは、大部分が 40 秒間の凍結損傷を加えたウサギであり、20 秒間の短時間の損傷群ではこれがほとんどみられず、侵襲の強い場合に血糖の増加が著しいことを示している。

同時に測定したコルチゾール曲線は、この血糖高反応曲線のものにおいて明らかな上昇を示していることより、脳血管障害という侵襲に対して、下垂体・副腎皮質系の機能が亢進してグルココルチコイドであるコルチゾールの分泌増加が起り、血糖上昇をもたらしたものと考えることができる。

他に考えられる因子として、Sowton²²⁾ も述べているごとく、視床下部機能の変化、エピネフリンの増加、肝での糖代謝の変化などがある。古くは清水²⁷⁾がウサギの間脳に電気刺激を与えると、血糖値に変化が起ることを指摘し、その後 Kurotsu ら²⁸⁾、その他多くの者²⁹⁻³¹⁾は視床下部、とくにその内側核の刺激により、血糖上昇と肝グリコーゲン含有量の低下を認め、これは交感神経系の作用によるものであろうと述べている。さらに DeBodo ら³²⁾はイヌにエピネフリンを注射し高血糖が起ること、また下垂体前葉摘出イヌでは、その際の血糖の上昇が少ないことを述べている。また、Rosenberg ら³³⁾、Ezdinli ら³⁴⁾は第 4 脳室にエピネフリンを注入すると強い高血糖が起ることから、この近接部位に血糖上昇中枢がある可能性を指摘している。

著者が脳室内出血や内側型脳出血では外側型脳出血にくらべ、糖代謝の異常がより強く認めたことは、これらの部位の出血による高血糖は、この血糖上昇中枢の刺激がもたらした可能性を考えることができる。

エピネフリンは副腎髄質から分泌されるホルモンで、交感神経末端を刺激興奮させ、その β -作用として肝臓でグリコーゲンを分解し、ブドウ糖を生成することはよく知られている。

Rosenberg ら³³⁾はストレスとエピネフリンの関係

について、動物がストレスを受けると内因性のエピネフリンが分泌され、ブドウ糖が血中に放出されると述べ、Ceremuzynski ら³⁹⁾は心筋梗塞の急性期ではエピネフリンが著しく増加し、急性期をすぎると正常値にもどり、このエピネフリン増加期には、インシュリン分泌の低下を認めている。

著者の成績で、脳凍結損傷後の長時間の観察で血糖値とインシュリン値の間に一定の関係を認めなかったことから、血糖値の上昇は損傷に対する反応としてのエピネフリン分泌増加が直接的な役割をはたしていることが想像される。

著者の実験的脳出血ウサギにおいて、プロプラノロール投与中は血糖上昇が認められず、投与中止により血糖上昇が認められたことは、プロプラノロールによりエピネフリンの β -作用が抑制され、血糖値の上昇を抑えたものと考ええる。この著者の成績は Kaneto ら³⁶⁾がイヌについて内臓神経刺激のさいの血糖上昇がプロプラノロール投与により抑制されると述べているのと一致する。

さらに著者は実験的脳出血ウサギにおいて、凍結損傷後の早期の、損傷側である左内頸静脈の血糖値は対側のそれとくらべ明らかに低値であることを認め、急性期をすぎた群ではこれらの差は明らかでなくなることを認めた。

このことは、損傷早期には生体反応として脳半球での損傷修復のためブドウ糖の取り込みが増大し、急性期をすぎると脳におけるブドウ糖の消費が損傷前の状態にもどると考えることによって説明できる。

以上より、脳血管障害初期における血糖上昇の機序は、ストレスにより副腎皮質の機能亢進がおり、グルココルチコイドであるコルチゾールの分泌が増加し、さらにエピネフリンの β -作用が加わり、肝グリコーゲンに由来するものと思われるブドウ糖が血中に増加することによると考える。そして、この血糖上昇は脳損傷と脳の機能低下を修復するための生体反応と考えることができる。

結論

脳血管障害の初期において、血糖上昇などの糖代謝異常が認められることから、臨床面から検討を行うとともに、その発現機序を解明するため、ウサギを用いた実験的脳出血時の血糖、インシュリン、コルチゾールなどの測定を行い次の結果を得た。

1) 脳血管障害、とくに脳出血、くも膜下出血で

は、その急性期には血糖上昇などの糖代謝異常が強く、臨床症状の改善に伴い糖代謝異常も改善される。

2) 脳室内出血では、外側型、内側型の出血に比して糖代謝異常が強い。

3) 意識障害が強いもの、髄液圧が高いものほど糖代謝異常が強い傾向がある。

4) 血糖上昇の機序を明らかにするため、実験的に作成した脳出血ウサギの観察でも、損傷初期に血糖上昇を認めた。

5) この脳出血ウサギで、血糖高反応曲線を示したものはコルチゾールも高値を示し、この際の血糖上昇はプロプラノロール投与により抑制されることを認めた。

6) 実験的脳出血ウサギにおいて、凍結損傷後早期の損傷側内頸静脈の血糖値は対側とくらべ明らかに低値で、急性期をすぎた群ではこの差は明らかではなかった。

7) 以上の結果より、脳血管障害における血糖上昇の機序は、ストレスにより副腎皮質の機能亢進が起り、グルココルチコイドであるコルチゾールの分泌が増加し、さらにエピネフリンの β -作用が加わり、肝グリコーゲンが分解されてブドウ糖となり血中に放出されるためと考える。そして、この血糖上昇は脳損傷と脳の機能低下を修復するための生体反応と考える。

稿を終るに臨み、ご指導とご援助を賜った新 城之介教授、赫 彰郎助教授に厚くお礼を申し上げるとともに、ご協力をいただいた永積 惇講師、伊与田浩介学士を始めとする研究班の方々に感謝いたします。

本論文の要旨は、第 17 回、第 19 回日本老年医学会総会、第 1 回、第 2 回、第 3 回日本脳卒中学会総会、第 75 回日本内科学会講演会で発表した。

文献

- 1) Aring, C.D., and Merritt, H.H.: Differential diagnosis between cerebral hemorrhage and cerebral thrombosis. Arch. Intern. Med., **24**, 435~456, 1935.
- 2) Jakobson, T.: Glucose tolerance and serum lipid levels in patients with cerebrovascular disease. Acta, Med. Scand., **182**, Fasc. 2, 233~243, 1967.
- 3) 勝木司馬之助: 日本人の脳卒中. 臨床と研究, **44**, 2129~2146, 1967.
- 4) Gertler, M.M., Rusk, H.A., Whiter, H.H., Leetma, H.E., and Ehrenkranz, M.: Ischemic cerebrovascular disease. Geriatrics, **23**, 135~141, 1968.
- 5) Albanese, A.A., Lorenze, E.J., Orto, L.A.: Effect of strokes on carbohydrate tolerance. Geriatrics, **23**, 142~150, 1968.
- 6) Hallpike, J.F., Claveria, L.E., Cohen, N.M., and

- Lascelles, P.T. : Glucose tolerance and plasma insulin levels in subarachnoid hemorrhage. *Brain*, **94**, 151~164, 1971.
- 7) Huff, T.A., Lebovitz, H.E., Heyman, A., and Davis, L. : Serial change in glucose utilization and insulin and growth hormone secretion in acute cerebrovascular disease. *Stroke*, **3**, September-October, 543~552, 1972.
 - 8) 古徳利光, 丹野慶紀, 香沢尚之 : 脳卒中急性例における糖代謝異常. *臨床神経*, **13**, 166~173, 1973.
 - 9) Meyer, J.S., Sawada, T., Kitamura, A., and Toyoda, M. : Cerebral oxygen, glucose, lactate, and pyruvate metabolism in stroke. *Circulation*, **37**, June, 1036~1048, 1968.
 - 10) Shimizu, N., and Hamuro, Y. : Deposition of glycogen and changes in some enzymes in brain wounds. *Nature*, March **15**, 781~782, 1958.
 - 11) Guth, L., and Watson, P.K. : A correlated histochemical and quantitative study on cerebral glycogen after brain injury in the rat. *Exp. Neurol.*, **22**, 590~602, 1968.
 - 12) Watanabe, H., and Passonneau, J.V. : The effect of trauma on cerebral glycogen and related metabolites and enzymes. *Brain Res.*, **66**, 147~159, 1974.
 - 13) Rivera, A., Brann, A.W., and Myers, E.R. : Brain glycogen of the recovering asphyxiated monkey newborn. *Exp. Neurol.*, **26**, 309~315, 1970.
 - 14) 堀正治 : 脳損傷における糖質代謝に関する組織化学的観察. *脳と神経*, **21**, 1113~1123, 1969.
 - 15) Ibrahim, M.Z.M., Pascoe, E., Alam, S., and Miguel, J. : Glycogen and phosphorylase activity in rat brain during recovery from several forms of hypoxia. *Am. J. Pathol.*, **60**, September, 403~415, 1970.
 - 16) 沖中重雄 : 脳卒中中の疫学的研究. *日本医事新報*, **2221**, 19~28, 1966.
 - 17) 金井泉, 金井正光編 : 糖同化能試験. 臨床検査法提要, 改訂増補第25版, XV-27~31, 金原出版, 東京, 1941.
 - 18) Ellenberg, M., and Rifkin, H. : Intravenous glucose tolerance tests. *Diabetes Mellitus*, p. 467~472, Mc Graw-Hill Book Co., New York, 1962.
 - 19) Oakley, W.G., Pyke, D.A., and Taylor, K.W. : Intravenous glucose tolerance tests. *Clinical Diabetes*, p. 298~301, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968.
 - 20) Klatzo, I., Piraux, A., and Laskowski, E.J. : The relationship between edema, blood-brain-barrier and tissue element in a local brain injury. *J. Neuro-path.*, *Exp. Neurol.*, **17**, 548~564, 1958.
 - 21) 新城之介, 大村益一, 岩根弘明, 北島淳 : 脳の器質的疾患における意識障害. *綜合臨床*, **33**, 583~592, 1963.
 - 22) Sowton, E. : Cardiac infarction and the glucose tolerance test. *Br. Med. J.*, January, **13**, 84~86, 1962.
 - 23) Revid, M., Berkowicz, M., and Sohar, E. : Hyperglycemia during acute myocardial infarction. *JA MA.*, August, **18**, **233**, 807~809, 1975.
 - 24) Spence, J.C. : Some observations on sugar tolerance, with special reference to variations founds at different ages. *Quart. J. Med.*, July, 314~326, 1921.
 - 25) 小坂樹徳 : 老人と糖質代謝. *内科*, **30**, 52~57, 1972.
 - 26) O'Sullivan, J.B. : Age gradient in blood glucose levels. *Diabetes*, **23**, 713~715, 1974.
 - 27) 清水信夫 : 家兎における糖代謝中枢について. その2. 間脳における電気刺激の血糖に及ぼす影響. *大阪医誌*, **40**, 1472~1488, 1941.
 - 28) Kurotsu, T., Tabayashi, C., and Ban, T. : Influence of endocrine organs upon changes of blood sugar induced by electrical stimulation of the hypothalamic nucleus. *Med. J. Osaka Univ.*, **3**, January, 529~546, 1953.
 - 29) Shimazu, T., Fukuda, A., and Ban, T. : Reciprocal influence of ventromedial and lateral hypothalamic nuclei on blood glucose level and liver glycogen content. *Nature*, June, **11**, 1178~1179, 1966.
 - 30) Shimazu, T., and Ogasawara, S. : Effects of hypothalamic stimulation on gluconeogenesis and glycolysis in rat liver. *Am. J. Physiol.*, **228**, June, 1987~1793, 1975.
 - 31) Frohman, L.A., and Bernardis, L.L. : Effect of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin, and glucagon levels. *Am. J. Physiol.*, **221**, 1596~1603, 1971.
 - 32) De Bodo, R.C., Bloch, H.I., and Gross, I.H. : The role of the anterior pituitary in adrenaline hyperglycemia and liver glycogenolysis. *Am. J. Physiol.*, **137**, 124~135, 1942.
 - 33) Rosenberg, F.J., and Distefano, V. : A central nervous system component of epinephrine hyperglycemia. *Am. J. Physiol.*, **203**, 782~788, 1962.
 - 34) Ezdinli, E.Z., Javid, R., Owens, G., and Sokal, J.E. : Effect of high spinal cord section on epinephrine hyperglycemia. *Am. J. Physiol.*, **214**, 1019~1024, 1968.
 - 35) Ceremuzynski, L., Kuch, L., Markiewicz, L., Laweck, J., and Taton, J. : Patterns of endocrine reactivity in patients with recent myocardial infarction. *Br. Heart J.*, **32**, 603~610, 1970.
 - 36) Kaneto, A., Kajinuma, H., and Kosaka, K. : Effect of splanchnic nerve stimulation on glucagon and insulin output in the dog. *Endocrinology*, **96**, 143~150, 1975.

(受付: 1978年12月25日)