— 原 著 —

ヒト糖尿病における肺機能異常 および肺末梢組織病変に関する研究

松原 貴規・原 文男

日本医科大学内科学第1教室

The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus

Takanori Matsubara and Fumio Hara

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

The pulmonary function and microscopic change of the lungs of diabetic patients were examined and compared with those of non-diabetic patients to assess the diabetic microangiopathy in lung.

For pulmonary function study, spirogram flow-volume curve, diffusing capacity and arterial blood gas analysis were performed in 52 diabetic patients and 48 age- and sex-matched control subjects. Diffusing capacity, % vital capacity, total lung capacity, residual volume and 25% maximal expiratory flow were significantly less in the diabetic group than in the control group. PaO_2 was also decreased in the diabetic group. There were no significant differences between the two groups in the other parameters.

For histopathological study, the lungs of 35 autopsied cases of a diabetic group and 26 autopsied cases of a non-diabetic group. There were no significant differences in age and sex between the two groups. The two groups were compared and studied by measuring the thickness of alveolar capillary walls, pulmonary arteriolar walls and alveolar walls with a light microscope and an eye piece micrometer. The alveolar capillary walls, the pulmonary arteriolar walls and the alveolar walls had thickened significantly in the diabetic patients.

These studies suggested that histological changes (microangiopathy) in the lungs are a cause of pulmonary function abnormalities.

Key words: diabetes mellitus, pulmonary function, human lung tissue, microangiopathy

緒 言

糖尿病は糖代謝のみならず脂質、蛋白質代謝の異常から全身に細小血管症(microangiopathy)を引き起こすことが知られている。Microangiopathyの出現する部位により網膜症、腎症、神経症の3つに通常分けられるが、さらに皮膚症、心筋症などもmicroangiopathyによるものと考えられている。したがって、糖尿病患者では程度の差はあれ、全身の毛細血管にmicroangiopathyが生ずる可能性があり、肺にも何らかの病変

が存在することが推測される。

糖尿病における肺疾患に関するこれまでの研究をみると、結核菌の易感染性、肺拡散能力低下、肺弾性の変化、adult respiratory distress syndrome (ARDS)における特異性などについて論議されている。この中で須加原ら¹⁻³⁾は、血液ガス分析および肺呼吸機能検査にて動脈血酸素分圧および肺拡散能の低下を報告している。Schuylerら⁴⁾は若年性糖尿病患者で全肺気量と肺弾性収縮力の低下を、Sandlerら⁵⁾はインスリン依存性糖尿病患者において肺拡散能、肺毛細血管血流量の低下および肺弾性収縮力の上昇を報告している。しかしながら、成人糖尿病患者の肺機能異常における報告は知見に乏しく、十分な検討は今だなされていない。須加原ら^{6,7)}はアロキサンによる実験的糖尿病を作製

Correspondence to Takanori Matsubara, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School Second Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku Kawasaki 211. Japan.

し、形態学的に肺毛細血管基底膜の肥厚による拡散距離の延長を、気相面からは肺表面活性物質 (surfactant) の減少による換気血流比不均等を指摘しているが、ヒト糖尿病における肺病変の検討を組織学的に研究した報告はわれわれが調べたところ、Vracko ら⁸⁾の報告があるのみで本邦では見当たらない。

著者は成人糖尿病患者の呼吸機能および動脈血液ガス分析を非糖尿病患者のそれと比較検討し、さらにその成因を知るために肺末梢組織において形態学的に比較検討を行った。

研究対象および方法

(1) 研究対象

1) 呼吸機能および動脈血液ガス分析

糖尿病群 52 例、非糖尿病群 48 例を対象とした。これらはいずれも心および呼吸器疾患の既往がなく、咳、痰、息切れなどの持続した呼吸器症状がなく、胸部理学的所見および胸部レ線写真に明らかな異常を認めないものである。糖尿病の診断は空腹時血糖、随時血糖、あるいは糖負荷試験によって確定され、すでに治療を行っている。非糖尿病群は健康人および胃炎、胃潰瘍など呼吸機能に影響のないと思われるものである。各群の臨床的特徴は Table 1 に示すごとくである。年齢は糖尿病群 58.0 ± 11.9 歳、非糖尿病群 54.2 ± 13.5 歳、性比は糖尿病群男性 29 : 女性 23、非糖尿病群男性 27 : 女性 21 であった。年齢は Student T 検定により、性比は Fisher の正確確率法により検定し、ともに両群間に有意差を認めなかった。肺拡散能に影響を及ぼす体表面積は糖尿病群 $1.54 \pm 0.13 \text{ m}^2$ 、非糖尿病群

Table 1 The clinical characteristics of diabetes and non-diabetes in pulmonary function and blood gas analysis studies

	Diabetes mellitus	Control
Numbers	52	48
Age	$58.0 \pm 11.9^*$	$54.2 \pm 13.5^*$
Sex (M : F)	29 : 23*	27 : 21*
Body surface area (m^2)	1.54 ± 0.13	1.59 ± 0.14
History of DM (years)	7.4 ± 5.1	—
Hemoglobin A ₁ (%)	9.5 ± 2.4	—

*not significant

$1.59 \pm 0.14 \text{ m}^2$ で、両群間に有意差を認めなかった。糖尿病群における糖尿病罹患年数は 7.4 ± 5.1 年、過去 2 ~ 3 カ月の糖尿病のコントロール状態を示すヘモグロビン A₁ (HbA₁) は $9.5 \pm 2.4\%$ であった。

2) 肺末梢組織

昭和 57 年 8 月から昭和 63 年 9 月まで日本医科大学付属病院、付属第一病院、付属第二病院、付属多摩永山病院にて死亡し、病理解剖を行った糖尿病群 35 例、非糖尿病群 26 例の肺組織を対象とし比較検討を行った。ただし、肺組織に明らかに影響を及ぼすと考えられる基礎疾患や肺病変を有するものを除外するために、両群とも肺線維症、慢性閉塞性肺疾患などの慢性肺疾患のある例、また浮腫、出血、炎症、腫瘍など急性変化の著しい標本部位は除外した。

その臨床的特徴は Table 2 に示すごとくである。年齢は糖尿病群 64.6 ± 11.7 歳、非糖尿病群 63.9 ± 11.4 歳であった。性比は糖尿病群男性 17 : 女性 18、非糖尿

Table 2 The clinical characteristics of diabetes and non-diabetes in histopathological study

	Diabetes mellitus	Control
Numbers	35	26
Age	$64.6 \pm 11.7^*$	$63.9 \pm 11.4^*$
Sex (M : F)	17 : 18*	13 : 13*
History of DM (years)	10.2 ± 7.5	—
Hemoglobin A ₁ (%)	9.1 ± 2.1	—
Basal disease (cases)	acute myocardial infarction 12 cerebral infarction 5 liver cancer 4 liver cirrhosis 4 chronic renal failure 2 others 8	gastric cancer 6 esophageal cancer 3 pancreas cancer 3 lung cancer 2 liver cirrhosis 2 malignant lymphoma 2 others 8

*not significant

Fig. 1 Method of measure

病群は男性 13：女性 13 でともに両群間に有意差を認めなかった。糖尿病群における糖尿病歴は 10.2 ± 7.5 年、HbA1 は $9.1 \pm 2.1\%$ であった。糖尿病群の基礎疾患は急性心筋梗塞、脳梗塞症が約半数を占め、その他肝癌、肝硬変症、慢性腎不全などであった。非糖尿病群の基礎疾患はほとんどが悪性新生物(胃癌、食道癌、脾臓癌、肺癌、悪性リンパ腫)であった。

(2) 研究方法

1) 呼吸機能および動脈血液ガス分析

呼吸機能検査は検査前 20 分間安静の後、すべて座位にて Anima R 3500 (Anima 社製) を用い、スパイログラム、フローボリューム曲線、肺拡散能力 (D_{LCO}) を測定し、%肺活量(%VC)、一秒率 ($FEV_1\%$)、全肺気量 (TLC)、残気量 (RV)、残気率 (RV/TLV)、身長に対する 25%最大呼気流量 ($\dot{V}_{25}/HT$)、 D_{LCO} を求めた。動脈血液ガス分析は Radiometer 社製 ABL 3 を用い大腿動脈より採血し、すみやかに測定した。

測定値は平均値±標準偏差で示し、Student T 検定により 5 % 以下の危険率で有意差のあった場合を有意と判定した。

2) 肺末梢組織

標本はすべてヘマトキシリン-エオジン染色を使用した。糖尿病群 35 例、非糖尿病群 26 例のそれぞれの肺泡毛細血管の内径および壁厚、肺細動脈の内径および壁厚、肺泡壁の厚さを 1 例につき各々 20 カ所測定した。標本部位は切片が垂直に切り出しされているところを無作為に選択し、肺泡毛細血管および肺細動脈の壁厚は Fig. 1 のごとく血管の外径測定値から内径測定値を引き 2 で割ることにより算出した。測定にはニコン XFMTH 3-21 光学顕微鏡およびニコン MBM 12100 MS 接眼マイクロメーター 2 を使用した。

Table 3 Pulmonary function

	Diabetes (n = 52)	Control (n = 48)	P-value
% VC	94.5 ± 10.6	100.3 ± 11.2	$p < 0.01$
$FEV_1\%$	79.8 ± 6.5	80.7 ± 5.6	NS
TLC (l)	4.19 ± 0.99	4.84 ± 1.04	$p < 0.01$
RV (l)	1.46 ± 0.51	1.73 ± 0.50	$p < 0.01$
RV/TLC	35.3 ± 7.2	36.0 ± 7.0	NS
$\dot{V}_{25}/HT$ (l/sec/m)	0.58 ± 0.28	0.77 ± 0.39	$p < 0.01$
D_{LCO} (ml/min/mmHg)	15.0 ± 4.8	18.8 ± 5.8	$p < 0.001$

測定結果はそれぞれの項目について 20 カ所の平均値を Fig. 2~6 のごとくプロットし、糖尿病群と非糖尿病群について Mann-Whitney U 検定により比較検討した。

成 績

1. 呼吸機能および血液ガス分析について

呼吸機能検査の成績は Table 3 のごとくである。糖尿病群の %VC、TLC、RV、 $\dot{V}_{25}/HT$ は非糖尿病群に比べて有意に低下していた ($p < 0.01$)。 D_{LCO} も糖尿病群で有意に低下していた ($p < 0.001$)。 $FEV_1\%$ 、RV/TLV は両群間に有意差を認めなかった。

動脈血液ガス分析の成績は Table 4 のごとくである。PH、 $PaCO_2$ 、 HCO_3^- 、base excess (BE)、酸素飽和度 (SaO_2) では両群間に有意差を認めなかったが、 PaO_2 は非糖尿病群に比べ糖尿病群で有意に低下していた ($p < 0.001$)。

2. 肺末梢組織について

(1) 肺泡壁厚 (Thickness of pulmonary alveolar

Table 4 Arterial blood gas analysis

	Diabetes (n=52)	Control (n=48)	P-value
pH	7.424±0.022	7.421±0.019	NS
PaO ₂	84.0±7.8	91.8±5.8	p<0.001
PaCO ₂	39.3±2.7	38.7±2.9	NS
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	25.4±1.8	25.0±2.1	NS
BE (mEq/l)	1.4±1.5	0.9±1.75	NS
SaO ₂ (%)	96.1±1.0	97.0±0.6	NS

Fig. 2 Thickness of pulmonary alveolar wall

wall) (Fig. 2)

糖尿病群の肺胞壁が非糖尿病群のそれに比べて明らかに肥厚しているのが認められた (糖尿病群 13.1 ± 3.8 vs 非糖尿病群 $8.2 \pm 2.1 \mu\text{m}$) ($p < 0.001$).

(2) 肺細動脈内径 (Internal diameter of pulmonary arteriole) (Fig. 3)

両群間に有意差を認めなかった。これは測定した肺細動脈の太さが同等であったことを示している。

(3) 肺細動脈壁厚 (Thickness of pulmonary arteriolar wall) (Fig. 4)

糖尿病群の肺細動脈壁が非糖尿病群に比べて明らかに肥厚していることが認められた (糖尿病群 5.3 ± 1.0 vs 非糖尿病群 $3.4 \pm 0.4 \mu\text{m}$) ($p < 0.001$)。 (2)(3)の結果より同等の太さの肺細動脈について比較し、糖尿病

Fig. 3 Internal diameter of pulmonary arteriole

Fig. 4 Thickness of pulmonary arteriolar wall

Fig. 5 Internal diameter of alveolar capillary

群の肺細動脈壁が非糖尿病群のそれに比し著しく肥厚していることが明らかになった。

(4) 肺胞毛細血管内径 (Internal diameter of alveolar capillary) (Fig. 5)

両群間に有意差を認めなかった。これは測定した肺胞毛細血管の太さが同等であったことを示している。

(5) 肺胞毛細血管壁厚 (Thickness of alveolar capillary wall) (Fig. 6)

糖尿病群の肺胞毛細血管壁が非糖尿病群に比べて肥厚しているのが認められた (糖尿病群 1.9 ± 0.4 vs 非糖尿病群 $1.3 \pm 0.2 \mu\text{m}$) ($p < 0.001$)。

(4)(5)の結果より同等の太さの肺胞毛細血管について比較し、糖尿病群の肺胞毛細血管壁が非糖尿病群のそれと比較して肥厚していることが認められた。

(6) Photo 1~6 に特徴的な糖尿病患者の肺末梢組織写真および非糖尿病患者の正常肺組織写真を示す。糖尿病患者の肺胞壁 (Photo 1), 肺細動脈壁 (Photo 3) および肺胞毛細血管壁 (Photo 5) は、光学顕微鏡でヘマトキシリン-エオジン染色により均一な無構造組織 (硝子化) として観察されることがわかる。

Fig. 6 Thickness of alveolar capillary wall

Photo 1 The alveolar wall of diabetic case. The arrows point the alveolar wall. The wall is thick and fibrous. H-E Stain, $\times 400$

考 察

糖尿病では腎症、網膜症、神経症、心筋症、皮膚症など種々の合併症を伴うことが知られている。しかし、これまで糖尿病の合併症として肺疾患の存在、重要性についてはあまり注目されていない。Tunbridge⁹⁾はイギリスにおいて糖尿病患者の死因が肺炎であった率が

Photo 2 The alveolar wall of non-diabetic case. The arrows point the normal alveolar wall that is thin. H-E stain, $\times 400$.

Photo 3 The pulmonary arteriole of diabetic case. The arrow points the pulmonary arteriole with the remarkable thickness wall. The wall is hyalinous. H-E stain, $\times 400$.

約5%と報告し、Elford¹⁰⁾は肺の基礎疾患として慢性気管支炎の存在に注目している。わが国では、後藤¹¹⁾が1958年から1965年の日本剖検輯報にもとづいて糖尿病患者の死因のうち肺疾患は14.8%、肺炎は5.5%と報告している。これらの報告は、他疾患と比較して糖尿病における肺疾患の合併が高率であることを示している。このことから糖尿病患者では、感染症に罹患しやすいことはもちろん、肺に潜在的な異常が危険因子として存在するのではないかと推測される。

糖尿病における肺疾患に関する過去の報告を検索すると、結核菌に対する易感染性、肺機能検査における異常、ARDSにおける特異性などを散見することがで

Photo 4 The pulmonary arteriole of non-diabetic case. The arrow points the normal pulmonary arteriole. The pulmonary arteriole wall is thin and not hyalinous. H-E stain, $\times 400$.

Photo 5 The alveolar capillary of diabetic case. The arrow points the alveolar capillary. The alveolar capillary wall is thick, homogenous, and non-structural (hyalinosis). H-E stain, $\times 400$.

Photo 6 The alveolar capillary of non-diabetic case. The arrow points the normal alveolar capillary. The alveolar capillary wall is thin. H-E stain, $\times 400$.

きるが、このなかで特に肺機能異常に着目すると、Sandler⁹⁾はインスリン依存性糖尿病患者において、肺拡散能、肺毛細血管血流量の低下および肺弾性収縮力の上昇を報告している。本邦においては、須加原¹⁻³⁾は肺拡散能、動脈血酸素分圧の低下を、浅沼¹²⁾は肺拡散能、努力性肺活量および一秒量の低下を報告している。しかし、逆に糖尿病患者で拡散能の低下を認めないという報告もあるが、これらは対象を若年性糖尿病に限定しているため除外して考えるべきと思われる。

著者も成績の項に示したごとく糖尿病患者 52 例、健康人 48 例に対して呼吸機能および動脈血液ガス分析を行い、肺拡散能は糖尿病群 15.0 ± 4.8 ml/min/mmHg、コントロール群 18.8 ± 5.8 ml/min/mmHg、動脈血酸素分圧は糖尿病群 84.0 ± 7.8 mmHg、コントロール群 91.8 ± 5.8 mmHg と、ともに糖尿病群において有意に低下している ($p < 0.001$) という結果を得た。この成績は須加原¹⁻³⁾の成績にほぼ一致するものである。

また、末梢気道病変の指標となる $\dot{V}_{25}$ は糖尿病群がコントロール群に比し有意に低下していた。Schuyler⁴⁾は若年性糖尿病で肺弾性収縮力の低下と、わずかであるが気流速の低下、気道抵抗の増加があったことから肺気腫、あるいは加齢に伴う変化に類似していると評価している。しかし、われわれの成績からは肺弾性構築の変化が末梢気道機能異常の主たる原因であるかどうか確認できなかった。

また、糖尿病群における%肺活量、全肺気量、残気量の低下および減少は、糖尿病患者に胸郭や肺の動きを制限する拘束性障害が存在することが示唆された。Schnapf¹⁴⁾は肺活量、全肺気量の減少は糖尿病によるコラーゲンの変化により肺や胸壁のコンプライアンスが低下するためではないかと推察している。

過去の報告において、成人糖尿病患者を対象とした肺機能異常でほぼ共通するのは拡散能力の低下である。肺拡散能力を規定する因子は膜性因子と血液因子に大別され、膜性因子としては肺胞毛細血管壁厚（拡散距離）の肥厚、肺胞毛細血管の表面積（ガス交換面積）の減少などがあげられる。糖尿病の合併症としての細小血管症(microangiopathy)は糖尿病に特異的病変であるとされ、現在臨床的に確認されている microangiopathy として、組織学的に確立されているのは腎における糸球体基底膜の肥厚であり、皮膚、筋においても同様である。須加原^{6,7)}はアロキサン糖尿病ラットにおいて、肺胞 2 型上皮細胞の粗面小胞体とゴ

ルジ装置の著明な拡張、肺表面活性物質(surfactant)の貯蔵場所といわれる層状封入体の減少と、肺胞毛細血管の基底膜肥厚を認め、これら肺末梢組織の変化が動脈血酸素分圧の低下および拡散能の低下の一因であると報告し、動物実験により組織学的に裏づけた。

このように動物実験による他の報告および糖尿病による他臓器の組織変化を肺拡散能を規定する因子と結びつけて考えると、ヒト糖尿病肺末梢組織においても肺胞毛細血管壁、肺細動脈壁、肺胞壁に同様の変化のおこる可能性がある。本研究は同等の内径を有する肺胞毛細血管および肺細動脈において、有意に糖尿病群の血管壁の肥厚を認めた。また、肺胞壁においても有意に糖尿病群が肥厚しているという成績であった。Vracko⁸⁾は糖尿病では肺胞上皮と肺胞毛細血管の基底膜の肥厚が他疾患に比べて強いと報告しており、本研究結果と一致するものである。これらの結果は他臓器と同様に肺末梢組織に糖尿病性 microangiopathy が存在することを示唆し、膜性因子に関与する肺胞壁の肥厚、肺胞毛細血管壁の肥厚が、肺機能異常（肺拡散能の低下および動脈血酸素分圧の低下）を引き起こす一因であると考えられる。さらにこのことから、後藤¹¹⁾の報告のごとく糖尿病患者に肺疾患の合併が高率であるのは、潜在的な肺機能異常が危険因子としてなんらかの影響を及ぼしているためではないかと考えられる。

ヒト糖尿病肺において、肺胞毛細血管壁および肺胞壁のいかなる構成成分が肥厚しているのか、またいかなる機序で肥厚するのかという疑問があるが、これに対する明確な説明はなされていない。構成成分については、microangiopathy の病変のうち腎糸球体が主として研究されている。腎糸球体基底膜は IV 型コラーゲンが主成分で、最近の研究¹⁵⁻¹⁷⁾ではプロテオグリカン、ラミニン、フィブロネクチンの存在が確認されており、肺末梢組織も同様であることが示唆される。

また、いかなる機序により上記のごとく組織変化をきたすのかという点についてもいくつかの仮説が論じられている。糖尿病性病変の検索が広汎に行われている腎症について考察すると、Spiro¹⁸⁾や Williamson¹⁹⁾は hydroxylysine-galactose-glucose disaccharide unit の増加に成因を求め、これに対して Kefalides²⁰⁾や Westberg²¹⁾は基底膜の組成のうちチステインとシアル酸の減少が主因との説を出している。

著者らの組織学的検討から、ヒト糖尿病の肺末梢組

組織における変化は糖尿病が大きな影響を及ぼしていることが示唆された。Microangiopathy が糖尿病のコントロール状態および罹患期間に相関すると一般に言われているが、コントロール良好な糖尿病患者が高度な合併症を有していたり、逆にコントロール不良な患者にはほとんど合併症を認めない例など、臨床においてしばしば経験することである。本研究においても、非糖尿病群の中に著明な毛細血管壁の肥厚を認める例、または部位を散見した。このことから糖尿病性 microangiopathy の病因にかかわるその他の因子の相互関係を否定することはできない。最近の WHO の調査²²⁾では、網膜の microangiopathy は罹患期間、血圧、肥満度、および治療法に相関しており、また腎症としてのタンパク尿も罹患期間、血圧、血漿コレステロール値と相関していると報告している。また、一部には毛細血管基底膜の肥厚に遺伝的素因が関与するのではないかという説もある。今回、本研究においては、これらのいろいろの因子を考慮して糖尿病群と非糖尿病群を比較検討していないので、糖尿病のみにより肺末梢組織における基底膜の肥厚 (microangiopathy による変化) をきたしたとは断言できず、今後さらに詳細な研究をすすめるべきであると考えらる。

また、本研究のうち組織学的に軽度の変化については、PAS あるいは PAM 染色などでの検討を要すると考えられるが、糖尿病性肺病変の変化はかなり強いものであり、H-E 染色のみにもて概括的には十分観察しうるものと思われたが、さらに電顕的研究などで確認することが必要であろう。

結 論

糖尿病患者と非糖尿病患者に対して、呼吸機能および動脈血液ガス分析を行い、その成因につき組織学的に比較検討した。

1) 血液ガス分析および呼吸機能について

i) 動脈血酸素分圧 (PaO_2) は糖尿病患者で有意に低下していた ($p < 0.001$)。

ii) 肺拡散能 (D_{LCO}) は糖尿病患者で有意に低下していた ($p < 0.001$)。

iii) 25%最大呼気流量 ($\dot{V}_{25}$) は糖尿病患者で有意に減少していた ($p < 0.01$)。

iv) %肺活量 (%VC)、全肺気量 (TLC)、残気量 (RV) は糖尿病患者で有意に減少していた ($p < 0.01$)。

2) 肺末梢組織について

日本医科大学で病理解剖を行った糖尿病患者と非糖

尿病患者の肺末梢組織における肺胞壁の厚さ、肺細動脈壁および肺胞毛細血管壁を光学顕微鏡および接眼ミクロメーターをもちいて測定し、両群について比較検討した。

i) 肺胞壁は糖尿病患者で有意に肥厚していた ($p < 0.001$)。

ii) 肺細動脈壁は糖尿病患者で有意に肥厚していた ($p < 0.001$)。

iii) 肺胞毛細血管壁は糖尿病患者で有意に肥厚していた ($p < 0.001$)。

以上より、肺末梢組織において他臓器 (腎、網膜、皮膚、心筋、骨格筋など) と同様に、糖尿病の合併症である細小血管症 (microangiopathy) による変化があることが示唆された。これは過去に報告のあった実験的糖尿病ラットでの肺の組織変化 (肺胞毛細血管基底膜の肥厚) が、ヒト糖尿病肺にも存在することを証明するものである。また、糖尿病患者における肺機能検査および血液ガス分析の異常 (肺拡散能および動脈血酸素分析の低下) は、糖尿病による肺末梢の組織学的変化が一因であることが示唆された。

本論文につき、御指導いただいた日本医科大学内科学第1教室奥村英正主任教授、また肺組織につき御指導いただいた日本医科大学第二病院病理部川並一助教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は昭和63年4月、第85回日本内科学会総会 (仙台) において発表した。

文 献

- 1) 須加原一博, 辻 邦明, 荒木康雄, 森岡 亨: 糖尿病患者の PaO_2 について. 麻酔, 25, 1100~1101, 1976.
- 2) 須加原一博, 辻 邦明, 荒木康雄, 外山 望, 森岡 亨: 糖尿病患者の PaO_2 が低いことへの一考察. 麻酔, 27, 473~478, 1978.
- 3) 須加原一博, 牛島一男, 森岡 亨, 加藤陽士, 川口憲司: 糖尿病患者の PaO_2 が低いことへの気相検査からの考察. 麻酔, 28, 1722~1725, 1979.
- 4) Schuyler, M.R., Niewoehner, D.E., Inkley, S.R. and Kohn, R.: Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. Am. Rev. Respir. Dis., 113, 37~41, 1976.
- 5) Sandler, M., Bunn, A.E. and Stewart, R.I.: Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Am. Rev. Respir. Dis., 135, 223~229, 1987.
- 6) 須加原一博, 森岡 亨: 糖尿病と肺, 呼吸と循環, 31, 1287~1294, 1983.
- 7) 須加原一博, 宇都宮高憲, 山城健一, 森岡 亨, 上田みち子, 緒方知行, 宇宿源太郎: 実験的糖尿病における肺微細構造. 医学のあゆみ, 109, 608~610, 1979.
- 8) Vracko, R., Thorning, D. and Huang, T.W.: Basal lamina of alveolar epithelium and capillaries. Am. Rev.

- Respir. Dis., 120, 973~983, 1979.
- 9) Tunbridge, W.M.G.: Factors cotributing to death of age. *Lancet*, 12, 569~572, 1981.
 - 10) Elfold, J., Goldblatt, P. and Fuller, J.H.: Cancer, circulatory and respiratory disease mortality in diabetics. *Diabetologia*, 19, 559~560, 1980.
 - 11) 後藤由夫, 福原則夫: 糖尿病患者の死因; 剖検例933例についての統計的観察. *糖尿病*, 11, 197~206, 1968.
 - 12) 浅沼義英, 藤屋秀一, 井手 肇, 阿岸祐幸: 糖尿病患者の肺機能異常. *日胸疾会誌*, 23, 430~435, 1985.
 - 13) Schernthaner, G., Haber, P., Kummer, F. and Ludwig, H.: Lung elasticity in juvenile-onset diabetes mellitus. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 116, 544~546, 1977.
 - 14) Schnapf, B.M., Banks, R.A., Silverstein, J.H., Rosenbloom, A.L., Chesrown, S.E. and Loughlin, G.M.: Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130, 930~932, 1984.
 - 15) Kanwar, Y.S. and Farquhar, M.G.: Presence of heparan sulfate in the glomerularbasement membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 76, 1303~1307, 1979.
 - 16) Courtoy, P.J., Kanwar, Y.S., Hynes, R.O. and Farquhar, M.G.: Fibronectin localization in the rat glomerulus. *J. Cell Biol.*, 87, 691~696, 1980.
 - 17) Courtoy, P.J., Kanwar, Y.S., Timpl, R., Hynes, R.O. and Farquhar, M.G.: Comparative distribution of fibronectin, type 4 collagen and laminin in the rat glomerulus. *J. Cell Biol.*, 87, 124, 1980.
 - 18) Spiro, R.G.: Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy. *Diabetologia*, 12, 1~14, 1976.
 - 19) Williamson, J.R. and Kilo, C.: Capillary basement membranes in diabetes. *Diabetes*, 32, 96~100, 1983.
 - 20) Kefalides, N.A.: Biochemical properties of human glomerular basement membrane in normal and diabetic kidneys. *J. Clin. Invest.*, 53, 403~407, 1974.
 - 21) Westberg, N.G. and Michael, A.F.: Human glomerular basement membrane; Chemical composition in diabetes mellitus. *Acta. Med. Scand.*, 194, 39~47, 1973.
 - 22) Diabetes Drafting Group: Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetes patients from 14 centres. *Diabetologia*, 28, 615~640, 1985.

(受付: 1991年1月11日)