

氏 名 (本籍) なか しま よう いち ろう
 中 島 陽 一 郎

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 0 7 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 9 年 9 月 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 1 年 3 月
 東 京 医 科 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 糖 尿 病 者 の コ ン ト ロ ー ル 指 標 と し て の 集 中 維 持 機
 能 検 査

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 後 藤 由 夫 教 授 吉 永 馨

 教 授 石 森 章

論文内容要旨

目 的

糖尿病コントロールの指標には血糖、HbA_{1c}、M値などが用いられている。しかし糖尿病コントロールの良否と合併症の発現、進展とは必ずしも一致しない場合がある。またインスリン、経口血糖降下剤で治療する症例では低血糖が起こる事が少ない。特に近年、持続皮下インスリン注入療法（CSII）により血糖のコントロールを厳密にする事が可能になった反面、突然死や網膜症の進展などが問題になってきている。また低血糖時に低血糖症状が出現せず直ちに昏睡に陥る例もあり、その対策は重要な問題となっている。このように糖尿病の治療においては高血糖、低血糖ともに各種の障害をきたし有害であると考えられている。現在、高血糖に対するコントロールの基準は画一的であるが、生体機能の維持に最適な血糖の上限が各症例、時期、状態によって異なる可能性が考えられる。また低血糖についても同様の事が考えられるので疲労を客観的に評価するとされる高桑らの集中維持機能測定法（TAFテスト）を用い最適血糖域を求める事ができないであろうかと考えこの研究を行った。

方 法

TAF測定装置はALOK-TAF 101型を使用した。まず被検者を測定装置の前に坐わらせ照準器を持たせ、装置内にある標的の十字線に照準器内の十字線を常に一致させる様に努力させ1分間測定、10秒間休みをとり計3回くり返す。完全に一致した時を100点としその間を100等分し、2.5秒間隔で読みとる。その2.5秒毎の値の平均値をTAF-Lと表わし集中の水準を示し、標準偏差をTAF-Dと表わし集中における動揺を示す。

対象者96名（20～74才）と糖尿病患者67名について、高血糖や糖代謝異常とTAFの関係を見るために各食事前、食後2時間と就寝前の合計7回の血糖日内変動を行い、同時にTAFも測定した。日内変動の3日以内にHbA_{1c}も測定した。又、急激な血糖上昇の影響を見る為に75g OGTTを行い、TAFと血糖を測定した。低血糖とTAFの関係を見る為に持続インスリン静注を行い、経時的に血糖、TAFを測定した。

結果および考察

- 1：対照者は加齢に伴いTAFが悪化し、特に60才を境に急激に悪化した。
- 2：糖尿病患者は入院時にTAF-L、TAF-Dはそれぞれ16.1、7.4であったが退院時は11.1、4.4と改善し正常化した。

- 3：TAF悪化と関係する糖尿病コントロールの指標はHbA_{1c}が最も関係し、特にHbA_{1c} 12%を境にTAFが悪化した。
- 4：糖尿病性合併症は糖代謝異常が軽微な時期はTAFに影響を与えなかった。
- 5：急激に血糖を上昇させた時、TAFが悪化する症例が存在したが高令者ほど同程度の血糖上昇でもTAFの悪化が出現しやすかった。TAFが悪化した症例の平均血糖は309 mg/dlであった。
- 6：血糖を低下させるとTAFは悪化するがその時の血糖値はHbA_{1c} 11%を境に上昇し、HbA_{1c} 11%以上はHbA_{1c}が高値であればあるほどTAFの悪化する血糖値が上昇し、低血糖に対する適応力が低下していた。
- 7：低血糖症状がTAF悪化時に出現しない症例が存在した。特に自律神経障害を有す症例が多かったが、自律神経障害を有しない症例でも代謝状態が悪い時に低血糖症状が出現しなかった例が存在した。
- 8：TAFが対照者より入院経過中に悪化を認めた例に合併症が進展していた。

以上の結果よりTAFは検査時の血糖値より、HbA_{1c}に代表される検査時までの糖尿病コントロール状態に応じ正常範囲より悪化まで認められ、HbA_{1c} 11～12%でTAFの悪化が出現し、TAFより見た最適血糖コントロールの上限はHbA_{1c} 11%未満と思われた。下限については、インスリンを用い血糖を低下させた時、TAFの悪化する血糖値が良好なコントロールと考えられるHbA_{1c} 10%未満の糖尿病患者において46.5±6.8 mg/dlであることより、M+2SDの60 mg/dlと考えられた。コントロール不良時はさらに下げうる血糖値の下限は上昇すると考えられた。

低血糖症状がTAF悪化時に認められない症例が存在し、低血糖症状のみを指標にした低血糖の判断は危険を伴い、自己血糖測定の重要性が存在すると考えられた。

TAFが対照者以上に悪化する症例は、そうでない症例に比し合併症が進展しており、TAFが合併症の発症、進展の基準たりえるかさらに今後の検討を要すると思われた。

審 査 結 果 の 要 旨

糖尿病コントロールの基準は画一的であるが、生体機能の維持に最適の血糖の上限が各症例、時期、状態によって異なる可能性が考えられる。この研究は疲労を客観的に判断する集中維持機能(TAF)を指標として用い、症例毎の最適血糖域を求める試みを行ったものである。著者は対象として健常成人および入院糖尿病患者を選び、血糖の日内変動に伴うTAFの変化、グルコースおよびインスリン負荷による血糖変動時のTAFの変化を検討しつぎのような成績を得ている。健常者ではTAFは加齢に伴い悪化し、特に60才を境に急激に悪化した。糖尿病患者では入院時のコントロール不良時は退院時に比し有意に悪化しており、コントロール改善に伴い正常域に回復した。糖尿病コントロールの指標の中でHbA_{1c}が最もTAF悪化と関係し12%を境にTAFが悪化した。糖尿病性合併症の有無は糖代謝異常が軽微な時期はTAFに影響を与えなかった。グルコース負荷により急激に血糖を上昇された時にTAFが悪化する症例があったが、高齢者ほど同程度の血糖上昇でもTAFの悪化が出現しやすく、TAFが悪化した症例のTAF悪化時血糖値は309 mg/dlであった。インスリンにより血糖を低下させるとTAFは悪化するがその時の血糖値はHbA_{1c} 11%を境に高値であり、HbA_{1c} 11%以上はHbA_{1c}が高値であればあるほどTAFの悪化する血糖値が高レベルであった。低血糖症状がTAF悪化時に出現しない症例が存在した。このような例は特に自律神経障害のある症例が多かったが、自律神経障害のない症例でも代謝状態が悪い時に低血糖症例が出現しない例が存在した。TAFが入院経過中に悪化を認めた例に合併症が進展していた。

以上の結果よりTAFは検査時の血糖値より、HbA_{1c}に代表される検査までの糖尿病コントロール状態に応じて正常範囲より悪化まで認められ、HbA_{1c} 11~12%でTAFの悪化が出現し、TAFより見た最適血糖コントロールの上限についてはHbA_{1c} 11%未満と思われた。下限については、インスリンによる血糖低下時のTAFの悪化する血糖値がHbA_{1c} 10%未満の糖尿病患者において46.5 ± 6.8 mg/dlであることより、60 mg/dlと考えられた。コントロール不良時は血糖値下限は上昇すると考えられた。低血糖症状がTAF悪化時に認められない症例が存在し、低血糖症状のみを指標にした低血糖の判断は危険を伴うと思われる。

この研究は糖尿病の治療時の血糖維持目標について示唆を与えるものであり学位授与に値する。