

論文内容要旨

【目 的】

糖尿病にともなう下部消化管合併症としては便秘、下痢、失禁などが挙げられているが、その詳細については不明の部分が多い。糖尿病性便通異常の原因として、自律神経障害によって消化管運動異常が生じているという考え方が主流となってきている。しかし、糖尿病患者の便通異常に関して、大腸運動機能の観点から検討した報告は非常に少ない。

そこで本論文では、糖尿病性便通異常の原因として自律神経障害に注目し、自律神経機能と腸管運動の検討を試み、便通異常の病態生理について解明することを目的とした。

【対 象】

糖尿病患者29例（便通正常群11例、便秘群13例、下痢群5例）を対象とし、貧血精査などの目的で下部消化管の検索を施行した9例を正常対照群とし比較検討を行った。

【方 法】

1. 自律神経機能の評価

自律神経機能の評価は、心拍数変動検査により行い、深呼吸時の心拍数の最大変動幅の5つの平均値（以下、I-E difference）、及び最大心拍増加数（以下、 Δ HR max）を指標として用いた。

2. 末梢神経伝導速度

末梢神経伝導速度は神経伝導速度計を用い、運動神経伝導速度（以下、MCV）は、上肢は正中神経、下肢は脛骨神経で測定した。知覚神経伝導速度（以下、SCV）は正中神経のみで測定を行った。

3. 直腸およびS状結腸内圧測定

腸管内圧測定は、肛門輪より5cmの直腸と15cmのS状結腸にトランスデューサーを留置し、2カ所で同時測定を行った。60分間の基礎運動測定の後、コリンエステラーゼ阻害剤である塩化エドロフォニウム（以下 Edr）を投与し、30分間腸管運動を記録した。さらに、約590kcalの試験食を摂取させた後60分間の腸管内圧の変化を記録し、胃-結腸反射について検討を行った。

【成 績】

1. 自律神経機能

I-E difference については、便秘群及び下痢群は便通正常群よりも低下していたが、便秘群と

下痢群との間には差がみられなかった。

ΔHR_{max} はいずれの群の間でも有意差が認められなかった。

2. 末梢神経伝導速度

下痢群では上肢および下肢の MCV は、便通正常群に比較して、有意に低下していた。また、下痢群の下肢の MCV は便秘群よりも低値を示した。SCV は、3群間に有意な差が認められなかった。

3. 直腸及び S 状結腸内圧

糖尿病性神経障害の程度から便秘患者を神経障害が軽度あるいは認められない便秘患者群（便秘群 TYPE 1）、高度の神経障害を合併した便秘患者群（便秘群 TYPE 2）の 2 群に分類し検討を行った。安静時には S 状結腸運動では、下痢群は他の群より著明な運動亢進を示したが、直腸では 5 群間に差がみられなかった。Edr 負荷後の S 状結腸運動の変化をみると、5 群全てに Edr 投与後に運動亢進がみられた。また、下痢群では他の群よりも大きい反応を示した。直腸においては、一定の傾向がみられなかった。試験食摂取後の S 状結腸運動では、正常対照群、便通正常群、便秘群 TYPE 1 の 3 群では、食前よりも運動が亢進したが、糖尿病性神経障害を高度に合併した便秘群 TYPE 2 及び下痢群では、有意な亢進が認められなかった。直腸運動ではこの傾向は認められなかった。

4. 糖尿病性神経障害と腸管運動の相関

糖尿病患者全体では、S 状結腸運動において、上肢の SCV と Edr 負荷後の PA の平均値との間に負の相関 ($P < 0.05$) が認められた。また、上肢の MCV と試験食摂取後の 3 つの運動パラメーターの間にも有意の負の相関がみられた。しかし、I-E difference 及び ΔHR_{max} と各運動パラメーターの間には有意な相関は認められなかった。

【考察及び結語】

糖尿病患者にみられる便通異常の病態生理に関して以下の要因の関与が考えられた。高度の自律神経障害を有する糖尿病便秘患者では、主として胃-結腸反射の障害に代表される副交感神経系の機能低下が便通異常に関して重要な役割を担っていると推察された。さらに、糖尿病性下痢症の腸管運動異常は他の糖尿病にともなう便通異常とは全く異なり、安静基礎時において強い収縮を主体とする著しい運動亢進状態が出現しており、これが本症の下痢に関与しているものと推測された。このような強い収縮をともなった腸管運動異常の一因として、腸管運動を調節する機序の障害が推測された。しかし、糖尿病性便通異常の病態生理に関して、ペプチド作動性神経系といった他の因子や液性因子の面を含めた検討が今後の課題と考えられた。

審査結果の要旨

糖尿病は長期経過に伴い、種々の合併症をきたす。そのひとつとして便通異常があげられている。糖尿病性便通異常の原因としては、自律神経障害による消化管運動異常に起因するという考え方が主流を占めている。しかし、その病態に対して、大腸運動機能の観点から検討した報告は非常に少ない。本論文では、糖尿病性便通異常の原因として自律神経障害に注目し、自律神経機能と腸管運動の相関を検討し、便通異常の病態生理について解明を試みたものである。

対象は糖尿病患者 29 例（便通正常群 11 例、便秘群 13 例、下痢群 5 例）であり、9 例の正常対照群と比較検討した。

深呼吸時の心拍数の最大振幅の 5 つの平均値 (I-E difference) と最大心拍増加数 (Δ HR max) により自律神経機能を評価すると、I-E difference は便秘群および下痢群で便通正常群よりも低下していたが、 Δ HR max はいずれの群でも差はみられなかった。末梢運動伝導速度は下痢群で有意に遅延していた。肛門輪より 5 cm の直腸と 15cm の S 状結腸にトランスジューサーを留置し、二カ所同時に腸管内圧を測定した。安静基礎時の S 状結腸運動は、下痢群が他の群に比し著明な亢進を示したが、直腸運動は各群間に差を認めなかった。コリンエステラーゼ阻害剤である塩化エドロフォニウム (Edr) 負荷後の変化をみると、S 状結腸ではいずれの群においても運動亢進を認めたが、下痢群ではとくに顕著であった。直腸では一定の傾向はみられなかった。さらに胃-結腸反射を評価するために、590kcal の試験食摂取後の変化をみると、正常対照群、便通正常群、神経障害が軽度あるいは認められない便秘群では、食前よりも S 状結腸運動の有意な亢進がみられたが、高度の神経障害を合併した便秘群と下痢群では有意な亢進はみられなかった。直腸運動ではこの傾向はみられなかった。

以上の成績より、糖尿病性便通異常の病態生理に関して次の要因の関与を推察した。つまり、高度の自律神経障害を有する糖尿病便秘患者では、主として胃-結腸反射の障害に代表される副交感神経系の機能異常が便通異常に関して重要な役割をになっている。一方、糖尿病性下痢症の発症機序は、他の糖尿病性便通異常とはまったく異なり、安静基礎時においてすでに強い収縮を主体とする著明な運動亢進状態が出現しており、これが下痢の発症に強く関与していることが想定された。また、Edr 負荷には反応するものの、試験食摂取後には胃-結腸反射が減弱～消失していたことより、下痢の一因として、腸管運動調節機序の障害が存在することが考えられた。

本研究は、糖尿病性便通異常の病態生理について、今までほとんど検討されていなかった下部大腸の運動と自律神経障害の関連について検討し、便秘症や下痢症の発症機序の一部を明らかにした研究であり、学位に値するものと判断する。