



Pupillary light reflex in borderline diabetes mellitus

黒田, 信稔

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1989-01-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1240

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001240>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	黒 田 信 稔 （兵 庫 県）
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医博ろ第1040号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	平成元年1月25日
学 位 論 文 題 目	Pupillary light reflex in borderline diabetes mellitus (境界型糖尿病患者の瞳孔対光反応)

審 査 委 員	主査 教授 馬 場 茂 明
	教授 福 崎 恒 教授 山 本 節

論 文 内 容 の 要 旨

〔緒 言〕

糖負荷試験におけるインスリンの初期分泌反応 (Δ IRI/ Δ BS 30分値、insulinogenic index) は糖尿病患者で低下または消失しているが、境界型糖尿病患者でも多くは低反応を示す。このインスリン分泌反応異常の原因として、膵 β 細胞数の減少あるいはインスリン含量の低下、分泌機構の異常などが考えられている。このうち、分泌機構について、自律神経系が重要な役割を果たしていることが知られており、糖尿病におけるこの自律神経障害については既に多くの報告がある。今回、このインスリン分泌機構に及ぼす自律神経の影響を検討するため、ほとんど報告がなされていない境界型糖尿病患者をそのインスリン分泌反応の程度から3群に分類し、自律神経機能の定量的検査法とされる深呼吸時心拍数変動 (cardiac beat-to-beat variation, BBV) と瞳孔対光反応を用い、非糖尿病健常者群および初期糖尿病患者群と比較した。

〔対象と方法〕

41歳から58歳の男性の境界型糖尿病患者17例、非糖尿病健常者9例、初期糖尿病患者6例を対象とした。境界型糖尿病患者群は経口糖負荷試験時のinsulinogenic indexの値から、I群 (>0.5) 4例、II群 ($0.2 < \leq 0.5$) 6例、III群 (≤ 0.2) 7例の3群に分類した。初期糖尿病患者群は罹病期間を3年以下とし、かつinsulinogenic indexの値が0.2以下の者とした。全症例とも食事療法のみで、白内障、糖尿病性網膜症、自律神経症状を有しなかった。

BBVは我々の開発したAutonomic R-105[®]を用いて測定し、1分間あたり6回の深呼吸時に得られる最大心拍数と最小心拍数の差として表した。瞳孔対光反応はopen-loop下でIrisclorder[®] (HTV-C301) を用い、刺激前瞳孔面積 (A1)、縮瞳量 (A3)、最大縮瞳速度 (VC)、最大散

瞳速度 (VD)、潜伏時間 (T1) を測定し、縮瞳率 ($A3/A1 \times 100$) も算出した。得られた値は各群毎に平均値 \pm 標準誤差で表し、統計学的解析は Student の t 検定を用いた。

[結 果]

- (1) BBV は健常者群、境界型糖尿病患者群、初期糖尿病患者群の各群間で有意差を認めなかった。
- (2) 瞳孔対光反応において、
 - (i) T1 は健常者群、境界型糖尿病患者群、初期糖尿病患者群の各群間で有意差を認めなかった。
 - (ii) 初期糖尿病患者群は健常者群に比し、A1 ($p < 0.005$)、VD ($p < 0.05$)、A3 ($p < 0.005$)、VC ($p < 0.005$) の因子において低値を示した。
 - (iii) 境界型糖尿病患者群は初期糖尿病患者群に比し、I 群で A1 ($p < 0.005$) が、II 群で A1 ($p < 0.005$) と VC ($p < 0.005$) が、III 群で A1 ($p < 0.01$) がそれぞれ高値を示した。
 - (iv) 境界型糖尿病患者群は健常者群に比し、I 群の VC ($p < 0.1$) と III 群の VD ($p < 0.1$) で低い傾向を示した。
 - (v) 境界型糖尿病患者の 3 群間では、III 群は I、II 両群に比し、A1 において低い傾向を示した。
- (3) 縮瞳率について、
 - (i) 初期糖尿病患者群は健常者群と差異を認めなかった。
 - (ii) 境界型糖尿病患者群は健常者群に比し、I 群 ($p < 0.005$)、II 群 ($p < 0.005$)、III 群 ($p < 0.05$) とも低値を示し、また、初期糖尿病患者群に対しても I 群 ($p < 0.005$)、II 群 ($p < 0.005$)、III 群 ($p < 0.01$) とも低値を示した。
 - (iii) 境界型糖尿病患者の 3 群間では、III 群が II 群より大きい傾向 ($p < 0.1$) を示した。

[考 察]

近年、自律神経機能の客観的評価法として心電図 R-R 間隔変動、体位変換に伴う脈拍・血圧変動、瞳孔対光反応、および胃排出時間の測定など種々の検査法が開発された結果、明らかな自覚症状を認めない時期でも自律神経の機能異常を捉えることが可能になった。これまでに Pfeifer らは発症早期の糖尿病患者において心電図 R-R 間隔変動と瞳孔対光反応の低下がみられたことを報告している。今回の検討では対象として境界型糖尿病患者と比較的罹病期間が短く血糖コントロールの良好な糖尿病患者を選んだ。更に、自律神経に及ぼす加齢と性の影響を避けるため年齢を 41 歳から 58 歳の男性のみとした。いずれも明らかな糖尿病性合併症を有さず、また自律神経症状もみられなかった。このように対象を限定したうえで、経口糖負荷試験時の初期インスリン分泌反応の低いものほど将来糖尿病を発症する頻度が高いことから、境界型糖尿病患者を insulinogenic index の値により、インスリン分泌の比較的反応良好群、低反応群およびその中間群の 3 群に分けて BBV と瞳孔対光反応について検討した。その結果、BBV の測定では境界型糖尿病患者の 3 群と健常者群および初期糖尿病患者群との差が認められなかったが、瞳孔対光反応においては初期糖尿病患者群と境界型糖尿病患者のあいだで明らかな差が認められ、また健常者群と境界型糖尿病

患者のあいだでもわずかではあるが差が認められた。更に境界型糖尿病患者の3群間でも有意差はないが違いがみられた。すなわち、境界型糖尿病期および初期糖尿病期における自律神経障害の発見にBBVの測定のみでは困難であり、一方、瞳孔対光反応は鋭敏な検査法と考えられた。

瞳孔対光反応において、刺激前瞳孔面積と最大散瞳速度は主に交感神経障害により低下し、縮瞳量と最大縮瞳速度は主に副交感神経障害により低下すると考えられる。また今回新たな指標として縮瞳率を求めたが、これは刺激前瞳孔面積と縮瞳量から算出されるため、交感神経と副交感神経機能のバランスを反映したものとして捉えることができる。以上のことから今回得られた結果を総合的に評価すると、境界型糖尿病患者群は初期糖尿病患者群に比し軽度ではあるが既に自律神経障害を生じており、境界型糖尿病患者群のうちインスリン分泌の比較的反応良好群では副交感神経障害が交感神経障害よりも生じ易く、低反応群では反応良好群より自律神経機能障害が進展し、副交感神経障害に加え交感神経障害が生じていることが示唆された。また、初期糖尿病患者群はさらに自律神経機能が悪化し、なかでも交感神経障害が優位であることが示唆された。なお、潜伏時間についてはopen-loop下での検討では差が認め難いとされており、今回の検討においても各群間で差が認められなかった。

はじめにも述べたように、インスリン分泌には自律神経も重要な役割を有しており、分泌刺激には副交感神経系が、抑制には交感神経系が直接 β 細胞に影響すると考えられている。今回の検討で境界型糖尿病患者に副交感神経障害が優位に認められたが、このことは境界型糖尿病患者における初期インスリン分泌反応の低下が自律神経機能障害により来たし得る可能性を示唆する。従って、今後、初期インスリン分泌反応の低下した境界型糖尿病患者の病態の理解に自律神経機能障害の関与を考慮する必要性があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

糖尿病における自律神経障害については既に多くの報告がある。本研究者はインスリン分泌機構に及ぼす自律神経の影響を検討するため、ほとんど報告がなされていない境界型糖尿病患者をそのインスリン分泌反応の程度から3群に分類し、自律神経機能の定量的検査法とされる深呼吸時心拍数変動(cardiac beat-to-beat variation, BBV)と瞳孔対光反応を用い、非糖尿病健常者群および初期糖尿病患者群とを対比した。境界型糖尿病にあっても自律神経機能の障害が既に認められることを証明した研究である。

結果と考察

1. BBVの測定では境界型糖尿病患者と健常者群および初期糖尿病患者群との差が認められなかったが、瞳孔対光反応においては、初期糖尿病群と境界型群との間で明らかな差が認められ、また健常者群と境界型群の間にも僅かではあるが差が認められた。更に境界型群のインスリン分泌反応の3群間にも有意差はないが違いが認められた。すなわち、境界型糖尿病期及び初期糖尿病期における自律神経障害の発見にはBBV測定のみでは困難であり、瞳孔対光反応は鋭敏な検査法で

あると考えられた。

2. 瞳孔対光反応において、刺激前瞳孔面積と最大散瞳速度は主に交感神経障害により低下し、縮瞳量と最大縮瞳量は主に副交感神経障害により低下すると考えられる。また、今回新たな指標として縮瞳率を求めたが、これは刺激前瞳孔面積と縮瞳量から算出されるため、交感神経と副交感神経機能のバランスを反映したものとして捉えることができる。以上のことから、得られた結果を総合的に評価すると、境界型群は初期糖尿病群に比して軽度であるが既に自律神経障害を生じており、とくに境界型群のうちインスリン分泌の比較的反応良好群で副交感神経障害が交感神経障害よりも生じ易いこと、低反応群ではその障害が進展し、副交感神経障害に加え交感神経障害が生じていることが示唆された。

今回の検討で境界型糖尿病患者に副交感神経障害が優位に認められたが、このことは境界型における初期インスリン分泌反応の低下は、自律神経機能障害により来たした可能性を示唆する。従って、今後、初期インスリン分泌反応の低下した境界型糖尿病の病態の理解に自律神経機能障害の関与を考慮する必要があると考えられる。

以上の研究は、境界型糖尿病における自律神経障害が、初期インスリン分泌反応の低下と平行してみられること、BBVと共に、きわめて鋭敏な機能検査として瞳孔対光反応があり、computerized infrared videopupillographyの有用性を証明した成績である。従来、糖尿病初期自律神経の病態解析法に、よい指標がなかったことより、本研究はそれらを補充する新しい手法とその有用性を示した価値ある業績と認める。よって本研究の成果を評価し、本研究者が医学博士の学位をうる資格があると判定した。