

## ◎総説

## 膵性糖尿病の合併症

越智 浩二, 立花 英夫, 松本 秀次, 妹尾 敏伸,  
田中淳太郎, 原田 英雄

岡山大学医学部附属環境病態研究施設成人病学分野

要旨：慢性膵炎が進行すると膵内外分泌不全に対する治療が主体となる。かつては膵疾患に由来する糖尿病（膵性糖尿病）においては糖尿病性合併症の発症が少ないとされていたが、慢性膵炎の長期経過観察例の増加とともにその頻度が一次性糖尿病にくらべて必ずしも低くないことが指摘されるようになった。そこで今回、厚生省難治性膵疾患調査研究班「慢性膵炎の新しい治療法の開発」小委員会の研究活動の一環として膵性糖尿病の治療法を再検討することになったのを機会に、その手始めに膵性糖尿病の合併症に関する従来の報告を整理した。その結果、一次性糖尿病の場合にくらべて、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）はほぼ同程度であるが軽症例が多いこと、大血管症（心筋梗塞、脳硬塞、動脈硬化症）は少ないことが示唆された。そのほか、膵性糖尿病の合併症の発症に関与すると考えられる諸因子についても概説した。

索引用語：膵性糖尿病, 慢性膵炎, 合併症

Key words: Pancreatic diabetes, Chronic pancreatitis, Complications

## 緒言

本邦において慢性膵炎は1960年代には稀な疾患であったが、近年アルコール摂取量の増加および膵疾患診断法の進歩によって急速に増加し、1984年の厚生省難治性膵疾患調査研究班の全国集計<sup>1)</sup>によると、4,917例に達した。慢性膵炎の治療目標は代償期には疼痛の改善と進展の阻止が中心となるが、病期が進行して非代償期に移行すると、膵内外分泌機能不全の補充療法が中心となる。補充療法に際して本邦では欧米にくらべて脂肪摂取量が少ないために膵外分泌不全（消化障害）の治療に苦慮することは少なく、多くの場合膵内分泌不全（糖尿病）の治療・管理が重要な課題となっているのが実情である<sup>2)</sup>。

前述の厚生省難治性膵疾患調査研究班の報告<sup>1)</sup>によると、慢性膵炎の50.8%に糖尿病の合併が見られる。慢性膵炎に由来する糖尿病は膵性糖尿病

といわれ、従来、明らかな疾患の一徴候として出現する二次性糖尿病の一つに分類されていた。かつては二次性糖尿病の場合には一次性糖尿病の場合にくらべて血管合併症がおこりにくいとされていたが、最近一次性糖尿病と二次性糖尿病との間に差を認めないとする報告が見られるようになった。したがって現在、二次性糖尿病と一次性糖尿病との間で合併症出現の様式や頻度に差はないか、また、両者ともに同様の基準でコントロールしてよいのか、ということが大きな問題となっている。筆者らの一人は前述の厚生省研究班の「慢性膵炎の新しい治療法の開発」小委員会の委員長としてこの問題の解明に取り組むことになったので、今回それを機会に現在までの知見の整理を試みた。以下に、糖尿病性細小血管症、大血管症、その他の合併症、および糖尿病性合併症の出現と糖尿病の病態との関連について述べる。

## 糖尿病性細小血管症について

糖尿病合併症のうちでもっとも有名な血管合併症は、細い末梢血管に見られる細小血管症 (microangiopathy) と太い血管に見られる大血管症 (macroangiopathy) とに大別される。細小血管症はさらに網膜症、腎症、神経障害に分類される。従来大血管症は種々の疾患に関連して認められるのに対して、細小血管症は糖尿病にかなり特異的に認められる合併症とされてきた。

しかし、糖尿病性合併症として細小血管症が目されるようになったのはつい最近のことである。1947年にSprague<sup>3)</sup>は膵炎の発症8年後に糖尿病が出現し、その9年後に網膜と腎に細小血管症を認めた症例を報告し、1949年にはKing<sup>4)</sup>が石灰化膵炎に網膜症を合併した症例を報告した。それ以後、糖尿病性細小血管症を合併した症例の報告が次第に増加し、長期観察を含めて種々の検討が行われた。その初期には糖尿病性細小血管症の合併は比較的稀であるとされていた<sup>5-7)</sup>が、1975年Verdonk<sup>8)</sup>は146例の糖尿病性細小血管症の検討において18%に腎症、網膜症を認めた

と報告し、糖尿病性細小血管症においても合併は決して少なくないことを明らかにした。以下、糖尿病性細小血管症と一次糖尿病性細小血管症とを比較しながら糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害の各項について述べる。

## (1) 糖尿病性網膜症

糖尿病性網膜症の合併に関する従来報告を表1に示す。1980年以降の報告の多くは25%以上の合併率を示し、40%を越す高い合併率の報告さえ見られる。一次糖尿病性網膜症の合併頻度と比較すると(表2)、Couet<sup>9)</sup>は性、年齢、糖尿病罹病期間、治療内容をマッチさせた検討において、糖尿病性網膜症の41%、一次糖尿病性網膜症の45.5%に網膜症を認めると報告した。本邦では、武部ら<sup>10)</sup>が年齢、性をほぼ一致させた検討において、網膜症の合併率は糖尿病性網膜症の場合の28%に対して一次糖尿病性網膜症の場合には39%であったと報告している。最近の報告では、糖尿病性網膜症の合併頻度は一次糖尿病性網膜症の場合とほぼ同じ程度か、やや少ないとするものが多い。

網膜症の重症度については、糖尿病性網膜症においても増殖性網膜症の重症例が一部で報告されてい

表1 糖尿病性網膜症の合併頻度

報告者	年度	糖尿病性 患者総数	合併頻度	国名
Sprague <sup>3)</sup>	1947	24	4.2%	USA
Osuntokun <sup>20)</sup>	1969	71	2.8%	ナイジェリア
Geevarghese <sup>6)</sup>	1970	400	1.0%	インド
Seve <sup>17)</sup>	1971	27	7.4%	南アフリカ
堀内 <sup>18)</sup>	1971	62	16.1%	
Moorthy <sup>67)</sup>	1972	14	7.1%	インド
松田 <sup>68)</sup>	1974	20	15.0%	
中山 <sup>18)</sup>	1978	23	34.8%	
Maekawa <sup>18)</sup>	1978	45	17.8%	
武部 <sup>10)</sup>	1980	50	28.0%	
Tiengo <sup>18)</sup>	1983	54	31.5%	イタリア
Couet <sup>9)</sup>	1985	88	41.0%	フランス
Mohan <sup>12)</sup>	1985	40	32.5%	インド
Ramachandran <sup>69)</sup>	1986	16	25.0%	インド
Davidson <sup>60)</sup>	1986	12	50.0%	クエート
中村 <sup>29)</sup>	1987	69	40.6%	
若杉 <sup>27)</sup>	1988	26	11.5%	
Briani <sup>17)</sup>	1988	86	37.0%	イタリア
小泉 <sup>34)</sup>	1990	26	26.9%	

表2 糖尿病と一次性糖尿病の合併症の頻度の比較

		糖尿病	一次性糖尿病
網膜症	Geevarghese <sup>9)</sup>	1.0%	28.0%
	武部 <sup>10)</sup>	28.0%	39.0%
	Couet <sup>9)</sup>	41.0%	45.7%
	Ramachandran <sup>6,9)</sup>	25.0%	31.3%
	若杉 <sup>2,7)</sup>	11.5%	18.6%
尿蛋白	武部 <sup>10)</sup>	18.0%	20.3%
	Ramachandran <sup>6,9)</sup>	6.3%	6.3%
	若杉 <sup>2,7)</sup>	23.1%	15.3%
神経障害	Geevarghese <sup>9)</sup>	35%	38%
	Osuntokun <sup>2,9)</sup>	45.2%	48.8%
	Moinade <sup>6,11)</sup>	20.0%	20.0%
	武部 <sup>10)</sup>	36.0%	47.5%
	Ramachandran <sup>6,9)</sup>	37.5%	30.0%
	若杉 <sup>2,7)</sup>	23.1%	8.5%

るが<sup>10-12)</sup>、多くの報告で見られるのはScott II a以下の軽症例である<sup>13-17)</sup>。

糖尿病における細小血管合併症の発症および進展に関係する因子は多いが、そのうち糖尿病の罹病期間と血糖のコントロール状態はとくに重要な因子として知られる<sup>18)</sup>。糖尿病罹病期間との関係については、網膜症合併症例群は非合併症例群にくらべて罹病期間が長く<sup>9,12,16)</sup>、また罹病期間が長くなるほど網膜症の重症例が多いとされている<sup>10,17)</sup>。糖尿病においては糖尿病の発症時期が明らかにできない場合もあるが、糖尿病全例の経過観察で8年目に網膜にmicroaneurysmが発症した症例が報告されており<sup>18)</sup>、糖尿病においても高血糖状態が長期間持続することが網膜症発症の重要な因子と考えられている。

血糖のコントロール状態との関係では、血糖値<sup>9,16)</sup>、HbA<sub>1c</sub><sup>9,12,17)</sup>は網膜症合併群と非合併群との間に差が認められていないが、糖尿病診断時の50g OGTTの際の血糖総和で見ると、糖尿病では血糖総和 1,300mg以上の群に網膜症の合併例が多く<sup>10)</sup>、糖尿病発症時の耐糖能障害が高度なものに多く発症すると考えられている。また治療内容との関係では(表3)、網膜症合併例の半数以上がインスリン使用群でインスリン治療との関連が目されるが、一方、食事療法のみでも網膜症の合併が認められている。

そのほか糖尿病性網膜症の発症に関する危険因子としては、年齢<sup>9)</sup>、喫煙<sup>17)</sup>および収縮期血圧<sup>9)</sup>が挙げられている。

各報告者の間で網膜症の頻度に差が見られる理

表3 糖尿病の合併症がある例の治療内容

合併症	報告者	インスリン	経口剤	食事療法のみ
細小血管症 網膜症	Verdonk <sup>9)</sup>	18	0	2
	中山 <sup>18)</sup>	2	1	1
	武部 <sup>10)</sup>	13	1	0
	Tiengo <sup>18)</sup>	14	3	0
	小泉 <sup>2,4)</sup>	7	0	0
腎障害 神経障害	小泉 <sup>2,4)</sup>	6	1	2
	今村 <sup>2,9)</sup>	13	0	0
	小泉 <sup>2,4)</sup>	11	1	2
	感覚神経 自律神経	5	2	0

由の一つとして診断法（検眼鏡検査のみか、蛍光眼底撮影法か）の差異<sup>16,19)</sup>があげられるが、それ以外に成因の差異も重要である。低栄養状態にあるナイジェリアの糖尿病患者においては糖尿病性網膜症は稀で、糖尿病性網膜症合併頻度はさらに低いとされており<sup>20)</sup>、糖尿病性細小血管症の発症に対する栄養性因子の関与をうかがわせる<sup>21)</sup>。

## (2) 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症は網膜症とともに糖尿病性細小血管症の代表的な病態であるが、その頻度を論じる際に、網膜症の場合とはその意味合いを多少異にする。すなわち、網膜症の場合には眼底鏡検査や蛍光眼底撮影など非侵襲的な手段によって診断することができるが、腎症の場合には蛋白尿・浮腫・高血圧を呈する典型例の診断は容易としても、軽症例の診断は困難なことが多い。蛋白尿に関して、今村ら<sup>22)</sup>は尿蛋白陰性の糖尿病性腎症に対して腎生検を行い、糖尿病性糸球体硬化症の所見（毛細血管基底膜の肥厚、輸入動脈の硝子化）を認め、尿蛋白陰性でも糖尿病性腎症の存在を否定することはできないと報告している。したがって、糖尿病性腎症の確定診断には腎生検が必要ということになるが、実際には困難なことが多い。表4に糖尿病性腎症の合併頻度を示すが、腎障害の有無を判定する基準によってその数値は異なる。剖検例の組織学的な検索ではEnnisら<sup>23)</sup>は24例の糖尿病性腎症の5例に結節型、5例にびまん型の糖尿病性腎症を認めている。また、後藤ら<sup>24)</sup>は糖尿病性腎症剖検例 2,735例中 711例（26.0%）に糖尿病性腎症

球体硬化症を認めたと報告している。これらの報告や尿蛋白陽性所見から判定した腎症合併頻度の比較（表3）を総合すると、糖尿病性腎症における腎症の合併頻度は一次糖尿病の場合とほぼ同じ程度であると考えられる。

重症度に関しても、網膜症の場合とことなり非侵襲的な手段で判定するのは容易でない。糖尿病性腎症の死因の検討においては腎不全による死亡例は少なくないが<sup>25~27)</sup>、今村<sup>28)</sup>は糖尿病性腎症の検討において7例の糖尿病性腎症のうち血液透析を必要としたのは1例で、その他の症例の腎障害の程度は軽度であったと報告している。

腎障害の発生頻度は網膜症の場合と同様に糖尿病罹病期間が長くなればなるほど高くなる<sup>8,10,17,23,27,29)</sup>。血糖のコントロール状態との関係については、HbA<sub>1</sub>値と腎症の発症頻度とは相関しないとの報告がある<sup>17)</sup>。そのほか、糖尿病性腎症の発症に関係する因子として高血圧が指摘されているが<sup>17)</sup>、これは腎障害の発症要因というよりはむしろ結果である可能性も考えられる。

## (3) 糖尿病性神経障害

糖尿病性腎症における神経障害合併頻度を検討する際に問題となるのは、①慢性膵炎の成因としてのアルコールの直接的関与<sup>10,30,31)</sup>、②消化吸收障害の結果としての低栄養状態の関与<sup>30)</sup>である。糖尿病性腎症における神経障害の合併頻度を表5に示す。Bank<sup>32)</sup>は糖尿病性腎症においては血管障害の合併は稀であるが、神経障害の合併は30%にも達すると報告し、その原因として長期間の飲酒や栄養のアンバランスが subclinical に神経障害を惹

表4 糖尿病性腎症の腎障害合併頻度

報告者	年度	糖尿病性腎症患者総数	合併頻度	診断根拠	国名
Ennis <sup>23)</sup>	1969	24	41.7%	剖検	USA
堀内 <sup>12)</sup>	1971	56	5.4%		
中山 <sup>10)</sup>	1978	33	0.0%	蛋白尿	
武部 <sup>10)</sup>	1980	50	18.0%	尿蛋白陽性（3回以上）	
Ramachandran <sup>6)</sup>	1986	16	6.3%	500mg/day以上の蛋白尿	インド
中村 <sup>22)</sup>	1987	69	27.5%	持続性蛋白尿、腎生検	
若杉 <sup>27)</sup>	1988	26	23.1%	持続性蛋白尿	
Briani <sup>17)</sup>	1988	86	23.8%	尿中微量アルブミン	イタリア
小泉 <sup>24)</sup>	1990	25	36.0%	持続性蛋白尿	

表5 膵性糖尿病の神経障害合併頻度

報告者	年度	膵性糖尿病 患者総数	合併頻度	国名
Sprague <sup>3)</sup>	1947	24	4.2%	USA
Geevarghese <sup>6)</sup>	1970	400	35%	インド
Osuntokun <sup>20)</sup>	1970	75	45.2%	ナイジェリア
Moorthy <sup>5,7)</sup>	1972	14	7.1%	インド
Bank <sup>3,2)</sup>	1975		30%	南アフリカ
中山 <sup>1,5)</sup>	1978	28	17.9%	
今村 <sup>30)</sup>	1981	39	33.3%	
Ramachandran <sup>5,9)</sup>	1986	16	37.5%	インド
中村 <sup>2,9)</sup>	1987	69	63.8%	
若杉 <sup>2,7)</sup>	1988	26	23.1%	
小泉 <sup>3,4)</sup>	1990			
	感覚神経障害	12	63.6%	
	自律神経障害	24	29.2%	

起するためであるとしている。各報告者間で神経障害の合併頻度にかかなりの差異が見られるが、これは判定基準の差異によるところが大きいと考えられる（自覚症状か、他覚所見か、神経伝達速度か、筋電図かなど）。また、自律神経障害については、かつては稀なものと考えられていたが<sup>30,33)</sup>、呼気時と吸気時あるいは起立時の心拍数の変動<sup>31,34)</sup>や胃排泄能の検討<sup>35,36)</sup>によると、膵性糖尿病でも自律神経障害が稀でないことが示されている。一般的に、膵性糖尿病においては神経障害の合併頻度は網膜症や腎症にくらべてかなり高いといえる<sup>6,10,27,59)</sup>。

小野らは慢性膵炎に合併する神経障害について検討し、体性神経（知覚神経や運動神経）の障害の発症には飲酒、消化吸収障害、膵性糖尿病など多因子が関与するが、自律神経障害の発症には膵性糖尿病の病態がその主因になるとしている<sup>31)</sup>。小泉ら<sup>34)</sup>はアルコール性と非アルコール性について膵性糖尿病の合併頻度を検討し、網膜症、蛋白尿の出現頻度はことならないが、知覚障害はアルコール性で77%にみられ、非アルコール性（44%）よりも高頻度で、その発症にはアルコールの直接的関与も考えられると報告している。

その他、特殊な神経障害として diabetic amyotrophy<sup>37)</sup>の合併例が報告されている。

#### 糖尿病性大血管症について

大血管症の合併頻度は、一般に膵性糖尿病においては一次性糖尿病の場合にくらべて低いとの報告が圧倒的に多い。Joffeは心電図を用いて虚血性変化の有無を検討し、一次性糖尿病では37%に変化を認めたのに対し、膵性糖尿病では18%と、1/2程度にすぎなかったと報告している<sup>38)</sup>。また、日本病理剖検報に収録されている糖尿病例のうち一次性糖尿病と考えられている例と膵石灰化ありと記載されている例で、脳血栓、心筋梗塞、動脈硬化症の頻度を比較検討すると、前者が7.2%、19.9%、41.4%であるのに対し、後者では0%、7.7%、15.4%と、膵性糖尿病における合併率が低い<sup>10)</sup>。Geevarghese<sup>6)</sup>、今村ら<sup>28)</sup>も同様の報告をしている。あとで述べるように一次性糖尿病では高脂血症をともなっていることが多いのに対して、膵性糖尿病では血清脂質の面からみると抗動脈硬化的な病態をともなっていることが関与していると考えられる。

#### その他の糖尿病性合併症

これまでに述べたもの以外に、糖代謝異常に起因すると考えられる合併症として感染症がある。とくに肺結核については、既往歴を含めると、膵性糖尿病の25%に認めるとBank<sup>32)</sup>は報告し、

Geevarghese<sup>6)</sup>も肺結核と肺膿瘍を糖尿病の42%に認めて一次性糖尿病(38%)の場合よりも高頻度であると報告している。

そのほかに、糖尿病に特異的な皮膚変化とされているリポイド類壊死症(necrobiosis lipoidica diabetorum)<sup>8)</sup>、さらに眼病変として、白内障(5.3%~10.3%)<sup>10,39)</sup>、暗順応の低下<sup>40)</sup>なども報告されている。

#### 合併症発症に関する糖尿病の病態

糖尿病においては糖尿病性細小血管症の合併頻度は一次性糖尿病の場合とはほぼ同程度であるが、重症度の面からみると一次性糖尿病にくらべて軽症であることが特徴といえる。この理由として、①糖尿病では合併症が完成するまで生存できない症例がある<sup>16,17,21,41)</sup>、②遺伝的素因の相違、③血清脂質を中心とする栄養状態の相違<sup>21)</sup>、④成長ホルモンの関与の相違<sup>32,42)</sup>などが考えられる。

慢性膵炎、とくにアルコール性慢性膵炎では発症後平均13年の53歳頃死亡する例が多いとされ<sup>2,43,44)</sup>、細小血管症が完成する以前に死亡する例がかなりあるものと考えられる。糖尿病の家族歴の有無と糖尿病合併症の発症とは関連がないという意見が多い<sup>16,17,30)</sup>。またHLAに関する検討では一次性糖尿病の増殖性網膜症の発症と関連があるとされるHLA-DR 4<sup>45)</sup>の頻度が糖尿病では低く<sup>17)</sup>、遺伝素因の関与が少ないことが示唆されている。

一次性糖尿病では脂質代謝異常が存在し、高脂血症をとまうことが多い。一方、糖尿病では動脈硬化促進因子とされるコレステロール、LDLコレステロール、アポ蛋白Bが健常者にくらべて低値または同程度であるのに対して、抗動脈硬化性因子とされるHDLコレステロールは健常者にくらべて糖尿病では高値を示すとされている<sup>28,46~49)</sup>。すなわち、一次性糖尿病は脂質代謝の面からみて動脈硬化促進的な病態であるのに対して、糖尿病は動脈硬化抑制的な病態であるといえる。このことは、とくに大血管症の合併頻度が糖尿病に少ないことに関与している

と考えられる。

また、糖尿病ではインスリン誘発性低血糖に対する成長ホルモンの反応性の低下が指摘されている<sup>32,42)</sup>。成長ホルモンは網膜症や腎症の発症や進展に影響を及ぼすという報告は少なくない<sup>50,51)</sup>。一次性糖尿病では増殖性網膜症合併例は網膜症非合併例にくらべてインスリン誘発性低血糖に対して成長ホルモンの著明な高分泌反応を示し<sup>52)</sup>、糖尿病と比較して興味深い知見である。しかし他方では、膵全摘後の症例で成長ホルモンの欠如にもかかわらず重症の網膜症、腎症、神経障害を合併した例も報告されており<sup>53)</sup>、これら合併症に関与するのは成長ホルモンではなく、somatomedinを介する作用である可能性が考えられると指摘する報告もある<sup>54)</sup>。

糖尿病には膵外分泌不全による消化吸収障害が存在することも特徴の一つである。成人型糖尿病では肥満型が多いのに対して、糖尿病では明らかにやせ型が多い<sup>55)</sup>。これには消化吸収障害と食事摂取量の減少による栄養障害のほかに、糖尿病の合併によりエネルギー産生低下に起因する脂肪の分解・動員の促進も関与している。肥満は糖尿病合併症発症や進展の危険因子であり、糖尿病と一次性糖尿病の間で合併症を比較検討するうえで興味深い。

糖尿病の細小血管症は糖代謝異常、すなわち、インスリン作用の不足による高血糖が長期間持続することによって発生するという考えが一般的に認められている<sup>56)</sup>。その観点からすると、糖尿病を始めとする二次性糖尿病にも血管合併症は当然発生すると考えられる。しかし、血管合併症がどのような機序を介して発症するかについては不明な点が多く、高血糖以外にも前述のように種々の要因が関与していると推定されている。糖尿病において一次性糖尿病との間で糖尿病合併症の頻度や重症度の差異がみられるのは高血糖以外のこのような諸因子が関与しているためと考えられる。

#### 結 語

慢性膵炎は近年の症例数の増加とその難治性の

ために注目されている疾患である。慢性膵炎が進展して非代償期に移行すると、膵内外分泌不全の補充療法が治療目標となる。かつては膵性糖尿病には糖尿病性合併症は少ないとされていたが、知見の蓄積によりその頻度は決して低くはなく、また患者の予後を支配する重要な因子であることがわかってきた。そこで本稿においては膵性糖尿病の新しい治療法・管理法を開発する手始めとして膵性糖尿病の合併症に関する従来の知見のreviewを行った。

文 献

1. 慢性膵炎全国集計。厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班昭和60年度報告書, p 5~41, 1986.
2. Miyake, H., Harada, H., Ochi, K., Kunichika, K., Tanaka, J. and Kimura, I. : Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 34 : 449-455, 1989.
3. Sprague, R. G. : Diabetes mellitus associated with relapsing pancreatitis. *Mayo Clin. Proc.*, 22 : 553-560, 1947.
4. King, S. E. : The syndrome of chronic relapsing pancreatitis. the frequency of insular deficiency (pancreatic diabetes) in the fibrocalcific state. *Med. Clin. N. Amer.*, 33 : 883-897, 1949.
5. Marks, I. N., Bank, S. : The aetiology, clinical features and diagnosis of pancreatitis in the South Western Cape. *S. A. Med. J.*, 37 : 1038-1053, 1963.
6. Geevarghese, P. J. : The differentiation of pancreatic and maturity-onset diabetes. *J. Indian. MA.*, 54 : 52-55, 1970.
7. Sevel, D., Bristow, J., Bank, S., Marks, I. and Jackson, P. : Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Arch. Ophthalmol.*, 85 : 245-250, 1971.
8. Verdonk, C., Palumbo, P., Gharib, H., Bartholomew, L.G. : Diabetic microangiopathy in patients with pancreatic diabetes mellitus. *Diabetologia*, 11 : 395-400, 1975.
9. Couet, C., Genton, P., Pointel, J. P., Louis, J., Gross, P., Saudax, E., Debry, G. and Douin, P. : The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 8 : 323-328, 1985.
10. 武部和夫, 今村憲市 : 合併症を中心として膵性糖尿病の特徴と治療。胆と膵, 1 : 1295-1301, 1980.
11. 福田雅俊, 山崎篤己 : 二次性糖尿病に合併した進行性の糖尿病性網膜症の1例。臨床眼科, 23 : 1407-1412, 1969.
12. Mohan, R., Rajendran, B., Mohan, V., Ramachandran, A., Viswanathan, M. and Kohner, E. M. : Retinopathy in tropical pancreatic diabetes. *Arch. Ophthalmol.*, 103 : 1487-1489, 1985.
13. 堀内成人, 北村次男, 中川史子, 佐々木陽, 乾久朗 : 膵癌および膵石症に合併した糖尿病の臨床像について。日本臨床, 29 : 2146-2151, 1971.
14. Maekawa, N., Ohneda, A., Kai, Y., Saito, Y. and Koseki, S. : Secondary diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 85 : 835-840, 1978.
15. 中山健二 : 慢性膵炎における糖代謝異常に関する臨床的研究。福岡医誌, 69 : 146-155, 1978.
16. Tiengo, A., Segato, T., Briani, G., Setti, A., Prato, S.D., Devidè, A., Padovan, D., Virgili, F. and Crepaldi, G. : The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis. *Diabetes Care*, 6 : 570-574, 1983.
17. Briani, G., Riva, F., Midena, E.,

- Trevisan, R., Sgnaolin, E., Jori, E., Munari, R., Bruttomessa, D., Segato, T. and Tiengo, A. : Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease. *J. Diabetic Complications*, 2 : 50-52, 1988.
18. 田中史郎, 丸毛和男, 田中航志郎: 膵全摘並びに慢性膵炎における糖尿病の臨床像. *日膵研プロシーディング*, 10 : 24-25, 1980.
19. 前川暢男, 大根田昭, 甲斐泰介, 斎藤洋一: 慢性膵炎による糖尿病性網膜症. *眼科*, 20 : 57-61, 1978.
20. Osuntokun, B. O. : Diabetic retinopathy in Nigerians. *Brit. J. Ophthalmol.*, 53 : 652-663, 1969.
21. Creutzfeldt, W. and Perings, E. : Is the frequency of vascular complication in the human secondary diabetes related to nutritional factors? *Acta diabet. lat.*, (supp 1.1), 432-445, 1972.
22. 今村憲市, 江村洋弘, 佐藤信一郎, 豊田隆謙, 高橋元, 平井一郎, 増田光男: 膵石と糖尿病性細小血管障害. *臨床と研究*, 51 : 443-449, 1974.
23. Ennis, G., Miller, M., Unger, F. M. and Unger, L. : Intercapillary glomerulosclerosis in diabetes secondary to chronic relapsing pancreatitis. *Diabetes*, 18 : 333, 1969.
24. 後藤由夫, 柿崎正栄, 増田光男: 糖尿病性腎症. *診断と治療*, 61 : 423-428, 1973.
25. 中村光男, 対馬史博, 笠井富喜夫: 非石灰化膵炎の糖尿病性合併症, 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班. *昭和63年度研究報告書*, 206-208, 1989.
26. 小泉勝, 鹿志村純也, 阿部直司: 慢性膵炎の経過と合併症-慢性膵炎の糖代謝異常の経過. *肝胆膵*, 20 : 261-266, 1990.
27. 若杉英之, 横田昌樹, 山田幸生, 原泰寛, 安部宗顕: 慢性膵炎の血管障害にかんする研究. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班. *昭和62年度研究報告書*, 236-239, 1988.
28. 今村憲市, 中村光男, 阿部泰久, 宮沢正, 町田光司, 筒井武夫, 大平誠一, 武部和夫: 慢性膵炎に合併した糖尿病の病態と治療. *日膵研プロシーディング*, 10 : 28-29, 1980.
29. 中村光男, 笠井富喜夫, 川岸隆彦, 対馬史博, 関野圭一, 武部和夫: 石灰化慢性膵炎の糖尿病性合併症. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班. *昭和61年度研究報告書*, 167-169, 1987.
30. 今村憲市, 中村光男, 宮沢正, 阿部泰久, 成田祥耕, 大平誠一, 武部和夫, 八木橋操六: 糖尿病性末梢神経障害を併発した石灰化慢性膵炎の臨床像について. *糖尿病*, 24 : 663-668, 1981.
31. 小野利夫, 小泉勝, 後藤由夫: 慢性膵炎に合併した神経障害の分析-定量的検査法を用いて-膵臓, 2 : 11-18, 1987.
32. Bank, S. and Mark, I. N. : Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am. J. G.astroenterol.*, 64 : 13-22, 1975.
33. 今村憲市, 中村光男, 武部和夫: 慢性石灰化膵炎の病態と治療. *日医新報*, 3098 : 3-12, 1982.
34. 小泉勝, 森泉茂樹, 鹿志村純也, 豊田隆謙: 膵性糖尿病. *臨床医*, 16 : 200-206, 1990.
35. 中村光男, 武部和夫, 今村憲市: 膵性糖尿病の特徴と治療. *診断と治療*, 11 : 2658-2663, 1987.
36. 中村光男, 笠井富喜夫, 武部和夫: 慢性膵炎の長期経過-膵内分泌機能の変動. *胆と膵*, 11 : 153-159, 1990.
37. Clarke, S. W. : Pancreatic failure with calcification, steatorrhea, diabetes mellitus and diabetic amyotrophy. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 59 : 856-857, 1966.
38. Joffe, B. I., Novis, B., Seftel, H. C., Krut, L. and Bank, S. : Ischaemic heart-disease and pancreatic diabetes. *Lancet*, 2 : 269, 1971.
39. Olurin, E. O., Olurin, O. : Pancreatic calcification: a report of 45 cases. *Brit. Med. J.*, 4 : 534-539, 1969.

40. Toskes, P. P., Dawson, W., Curington, C., Kevy, N. S. and Fitzgerald, C. : Non-diabetic retinal abnormalities in chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.*, 300 : 942 - 946, 1979.
41. Wellmann, K. F., Volk, B. W. : Pancreatitis, pancreas lithiasis, and diabetes mellitus. *The diabetic pancreas.* ed Volk BW, Wellmann KF. Plenum Press, New York p291, 1977.
42. Vinik, A. I., Joffe, B. I., Joubert, S. M. and Jackson, W. P. U. : Growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in diabetes secondary to chronic calcific pancreatitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 31 : 86-88, 1970.
43. Hayakawa, T., Kongo, T. and Shibata, T. : Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 34 : 33 - 38, 1989.
44. 早川哲夫, 近藤孝晴, 柴田時宗: 慢性膵炎の長期経過 - 成因面からみた慢性膵炎の長期経過. *胆と膵*, 11 : 188 - 137, 1990.
45. Cudworth, A. G. and Bodansky, H. J. : 糖尿病の合併症の頻度と重症度における遺伝および代謝因子の関係. 1. 遺伝的・免疫的因子の関係. *糖尿病の合併症とその管理* (ed. by Keen H, Jarrett J, 星充訳), p 1 - 20, 医学書院, 東京. 1984.
46. Joffe, B. I., Krut, L., Bank, S., Marks, I. N. and Keller, P. : Serum lipid levels in diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism*, 19 : 87 - 90, 1970.
47. 小泉勝, 遠藤克博, 金沢義彦, 金谷峻汎, 後藤由夫: 膵石症と糖尿病. *Daibetes J.*, 6 : 73-82, 1978.
48. 筒井理裕, 小沼富男, 武部和夫: 膵性糖尿病の脂質代謝. *胆と膵*, 9 : 801-806, 1988.
49. Joffe, B. I., Ou Tim, L., Mendelsohn, D. and Seftel, H. C. : Serum lipoproteins in diabetes secondary to chronic calcific pancreatitis. *Horm. Metab. Res.*, 13 : 298 - 299, 1981.
50. 堀田鮎, 角田博信, 坂本信夫: 糖尿病性細小血管症の生化学. *糖尿病学1985年* (小坂樹徳, 赤沼安夫編) p 308 - 341, 診断と治療社, 東京, 1985.
51. Wardle, E. N. : Mesangial cell dysfunction detected by accumulation of aggregated protein in rats with streptozotocin induced diabetes. *Biomedicine*, 23 : 299 - 302, 1975.
52. Beaumont, P., Schofield, P. J., Hollows, F. C. and Williams, J. F. : Growth hormone, sorbitol, and diabetic capillary diseases. *Lancet*, 1 : 579 - 581, 1971.
53. Rabin, D., Bloomgarden, Z., Feman, S. and Davis, T. : Nephropathy, neuropathy, and retinopathy in a patient with post-pancreatectomy diabetes and growth hormone deficiency. (Abstr) *Diabetes*, 28 : 412, 1979.
54. Winter, R. J., Phillips, L. S., Klein, M. N., Traisan, H. S. and Green, O. C. : Somatomedin activity and diabetic control in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 28 : 952-954, 1979.
55. 安部宗顕, 原泰寛, 若杉英之, 中山健二: 慢性膵炎にみられる糖尿病の臨床像. *臨床と研究*, 52 : 1960-1965, 1975.
56. 池本卓, 磯貝行秀: 糖尿病性 microangiopathy. *日本臨床*, 44 : 620-627, 1986.
57. Moorthy, S. S., Sankaran, K., Varghese, C. V. J., Jeyamitra, D. and Sen, S. B. : Pancreatic lithiasis and diabetes. *J. Indian Med. Assoc.*, 59 : 57 - 59, 1972.
58. 松田精: 慢性膵炎の膵内分泌機能. *糖尿病*, 17 : 345 - 353, 1974.
59. Ramachandran, A., Mohan, V., Kumaravel, T. S., Velmurugendran, C. U., Snehalatha, C. Chinnikrishnudu, M. and Viswanathan, M. : Peripheral neuropathy in tropical pancre-

atic diabetes. *Acta Diab. Lat.*, 23 : 135-140, 1986.

60. Davidson, J.C. and Smith, G. W. :  
Retinopathy in pancreatic diabetes in  
Qatar. *Diabetes Care*, 9 : 432, 1986.

61. Moinade, S. and Meyrand, G. : Diabetes  
and chronic pancreatitis. Report of twenty  
cases. *Sem. Hop. Paris.*, 55 : 1883-1886,  
1979.

#### Diabetic complications in the advanced stage of chronic pancreatitis.

Koji Ochi, Hideo Tachibana,  
Shuji Matsumoto, Toshinobu Seno,  
Juntaro Tanaka and Hideo Harada

Institute for Environmental Medicine,  
Okayama University Medical School

Exocrine dysfunction (maldigestion) and endocrine dysfunction (diabetes) are main clinical features in the advanced stage of chronic pancreatitis. Diabetic complications were previously considered to be infrequent in diabetes secondary to chronic pancreatitis (pancreatic diabetes). However, the recent improvement in life expectancy and closer observation of the clinical course of patients with chronic pancreatitis have revealed that

diabetic complications are not infrequent in pancreatic diabetes as compared with primary diabetes mellitus and that diabetes is one of the most important prognostic factors in chronic pancreatitis. We, therefore, reviewed recent articles on the topics before beginning a national survey of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes. It has been suggested that : (1) diabetic microangiopathy (retinopathy, nephropathy and peripheral neuropathy) is almost as frequent in secondary diabetes as in primary diabetes, although the severity is less in secondary diabetes : (2) peripheral neuropathy is frequent in alcoholic chronic pancreatitis : (3) macroangiopathy (myocardial infarction, cerebral thrombosis, atherosclerosis) is less frequent in pancreatic diabetes. We also discussed various factors which may precipitate the diabetic complications.