

岡山医学会雑誌

第86巻11. 12. 号 (第960, 961号)

昭和49年12月30日発行

ステロイドホルモンの脂質代謝及び 糖質代謝への影響に関する研究

第一編

ステロイド糖尿病の臨床的観察に
ついて

岡山大学医学部第二内科 (主任: 平木 潔教授)

菊池 武久

【昭和49年8月1日受稿】

目次

第1章 緒言	第8節 ステロイド糖尿の50g GTT (葡萄糖負荷試験)
第2章 研究対象	第9節 ステロイド糖尿50g GTTにおけるIRI 値 (Immunoreactive Insulin)
第3章 研究成績	第10節 真性糖尿病, ステロイド糖尿, ステロ イド糖尿病における各脂質値
第1節 ステロイド糖尿発生頻度	第11節 真性糖尿病, ステロイド糖尿病におけ る脂肪酸百分率
第2節 年令別ステロイド糖尿発生頻度	第4章 考案
第3節 投与総量と発生頻度	第5章 結論
第4節 投与期間と発生頻度	
第5節 輸血総量と発生頻度	
第6節 血清カリウム	
第7節 血清鉄	

第1章 緒言

1908年 Bierry¹⁾が, 副腎剝出動物に血糖下降の出現を認め, アロキサンラッテに於て, 副腎剝出を行うと症状の軽快するのを認めた. 次いで, 1909年 Porges²⁾が, Addison病の患者に低血糖発作が起こ

り, また副腎摘出犬にも低血糖が起ることを観察し, Hartman & Brownell³⁾及び Long & Luckens⁴⁾も副腎摘出が糖尿病状態を改善することを証明した. この様に, 既に今世紀初めから糖代謝に副腎が重要な位置を占めていることが知られている. 更に1963年 Kendallに依ってコーチゾンが発見され, 1940年

に Ingle⁴⁾ は, force fed rat に, cortisone を連続投与すると, 糖尿, 高血糖の生ずること報告し, 脾性の実験糖尿病と異なっている点を指摘して, Adrenal Steroid Diabetes と名付けた. 人間における Steroid diabetes は, 1948年 Conn⁵⁾ 次いで, 1953年 Bookmann⁶⁾ に依って報告された. 一方, 脂質代謝の変動については Adlersberg⁷⁾ は膠原病, 白血病, ネフローゼ, 甲状腺機能亢進症などの患者に cortisone を長期間投与する時に, 血清総コレステロール, コレステロールエステル及び燐脂質が著明に増加することを報告している. 本邦に於ては, 1963年の日本糖尿病学会総会のシンポジウムで山形⁸⁾ は, 東北大内科, 小児科教室で副腎皮質ホルモン治療を受けた628例のうち, ステロイド糖尿病は46例(7.3%)に見られると報告し, 西村⁹⁾ は1957年より1962年の間に, 各大学のアンケートより得られた発現頻度の遂年的に漸増の傾向を示し, そしてその6年間の発現頻度の平均は9.5%を示した. 又平田¹⁰⁾ は1957年より1962年の間に九大勝木内科に入院し, ステロイド療法を受けた335例について25例(7.5%)尿糖発生し, 50g GTT を施行し, 糖尿病と診断されたものは18例(5.4%)であった. 脂質面に於ては1965年に篠島¹¹⁾ は健康家兔に cortisone 大量投与を行い, 各臓器の脂質代謝への影響を検討し, 碓井¹²⁾ は肝疾患群, 非肝疾患群, ステロイド糖尿病のステロイド投与前後の各脂質値, 又各脂質分画の脂酸構成の変化を検討した. 1970年後藤¹³⁾ は第13回日本糖尿病学

会シンポジウムで, ステロイド糖尿病は東北大内科にて7.9%の発生頻度も報告している. 以上の如くステロイド糖尿病について色々報告されているが, 当平木内科教室に血液疾患が多い関係上, それに伴うステロイド糖尿病並びにステロイド糖尿について発生機序或いは予防治療の面での問題点を追求したいと考え下記の如く臨床統計をこころみた. 因にかかる方面からの統計的研究は行なわれていない.

第2章 研究対象

岡山大平木内科教室にて経験された1966年より1971年迄6年間の入院患者2857名中511名(17.9%)の患者に副腎皮質ホルモン(以下副ホと略す)が使用されている. ステロイド糖尿病とステロイド糖尿を区別したが, この区別の規準はステロイド糖尿病は糖尿も認め, 50g GTT(葡萄糖負荷試験)に於て糖尿病型(日本糖尿病学会判定基準により静脈血の場合, 1時間値160mg/dl以上2時間値130mg/dl以上)を呈し, 且つ自覚症状として臨床的に口渴, 多尿等を認めたものであり, 一方ステロイド糖尿は50g GTTにて糖尿病型を満足しないもので一過性に糖尿を認めるもので, ステロイド糖尿病の様に食事, 薬物, インシュリン療法を要しないものをいう. この511名を対象に以下の如き検討を行った. 第1節 ステロイド糖尿発生頻度(511例副ホ投与例中ステロイド糖尿病40例, ステロイド糖尿24例), 第2節 年令別発生頻度, 第3節 投与総量と発生頻度. 第4

図1 疾患別ステロイド糖尿発生頻度
(昭和41年~46年)

疾患名	投与例数	ステロイド糖尿	発生頻度	ステロイド糖尿病	発生頻度
白血 病	115	7	6.1%	13	11.3
癌	81	3	3.7	0	0
肝 疾 患	53	1	1.9	1	1.9
神 經 疾 患	42	4	9.5	2	4.8
再生不良性貧血	41	2	4.9	12	29.3
紫 斑 病	31	2	6.5	2	6.5
感 染 症	29	2	6.9	2	6.9
気管支喘息	17	0	0	2	11.8
腎 疾 患	16	1	6.3	1	6.3
その他の血液疾患	9	0	0	2	22.2
内分泌疾患	5	0	0	0	0
溶血性黄疸	4	1	25.0	1	25.0
そ の 他	78	1	1.3	2	2.6
	511	24	4.7	40	7.8

節 投与期間と発生頻度, 第5節 輸血総量と発生頻度, 第6節 血清Kの変動, 第7節 血清鉄の変動, 第8節 50g GTT, 第9節 IRI, 第10節 各脂質値の比較, 第11節 脂肪酸百分率

第3章 研究成績

第1節 ステロイド糖尿発生頻度 (図1)

511例中副ホ投与例数順は白血病115例, 癌81例, 肝疾患53例, 神経疾患42例, 再生不良性貧血41例の順に多く, ステロイド糖尿は白血病7例, 神経疾患4例, 癌3例の順に発生を認め, 発生頻度は溶血性黄疸, 神経疾患, 感染症の順であった。ステロイド糖尿病の発生数は白血病13例, 再生不良性貧血12例が他疾患より一段多く, 発生頻度は再生不良性貧血29.3% (41例投与例中12例)と最も高く, 次いで溶血性黄疸25%, その他の血液疾患22.2%, 気管支喘息11.8%, 白血病11.3%, 白血病以上総括するとステロイド糖尿病は511例中40例で7.8%の発生頻度を見た。両者を合わせると511例中64例で12.5%であった。

第2節 年齢別ステロイド糖尿発生頻度 (図2)
ステロイド糖尿では, 51才より60才の年齢層に多く次いで21才より30才で, 次に31才より50才の層の順に高い頻度を示した。ステロイド糖尿病も同じく51才より60才迄に多く, 次に31才より50才迄が多かった。

図2 年齢別ステロイド糖尿発生頻度

年齢(才)	ステロイド糖尿		ステロイド糖尿病	
	例数	発生頻度	例数	発生頻度
10以下	1	4.2%	0	0%
10~20	2	8.3	2	5.0
21~30	4	16.7	6	15.0
31~40	3	12.5	7	17.5
41~50	3	12.5	7	17.5
51~60	8	33.3	11	27.5
61~70	2	8.3	6	15.0
71~80	1	4.2	1	2.5
	24		40	

第3節 投与総量と発生頻度 (図3)

投与総量は投与した各種ステロイドの量を, prednisolone に換算して検討した結果, ステロイド糖尿発生は投与総量201~400mg (発生例数の27.3%) に一番多く, 投与総量400mg迄に発生例数の54.5%を認めた。ステロイド糖尿病発生は投与総量1001~

図3 投与総量と発生頻度

ステロイド投与総量	ステロイド糖尿		ステロイド糖尿病	
	例数	発生頻度	例数	発生頻度
200以下mg	1	9.0%	2	13.3%
201~400	3	27.3	1	6.7
401~600	2	18.2	1	6.7
601~800	0	0	1	6.7
801~1000	0	0	0	0
1001~1500	2	18.2	3	20.0
1501~2000	0	0	1	6.7
2001~25002	2	18.2	2	13.3
2501~3000	0	0	2	13.3
3001~3500	0	0	0	0
3501~4000	0	0	1	6.7
4001以上	1	9.0	1	6.7
	11		15	

1500mg (発生例数の20%)の層に多かった。ステロイド糖尿の平均投与総量は, 1236.4 ± 1364.7 mg (n=11)の平均値並びに標準偏差を示し, ステロイド糖尿病の平均投与総量は, 1667.7 ± 1272.7 mg (n=15)であった。

第4節 投与期間と発生頻度 (図4)

図4 投与期間と発生頻度

投与期間	ステロイド糖尿		ステロイド糖尿病	
	例数	発生頻度	例数	発生頻度
20以下(日)	8	53.3%	4	26.7%
21~40	3	20.0	4	26.7
41~60	2	13.3	2	13.3
61~80	0	0	2	13.3
81~100	0	0	0	0
101~150	1	6.7	0	0
151~200	1	6.7	1	6.7
201~250	0	0	0	0
251~300	0	0	1	6.7
301以上	0	0	1	6.7
	15		15	

ステロイド糖尿では, 20日以内に発症したもの8例 (発生例数の53.3%)で最も多く, 少なくとも60日以内には発生の可能性が強い。ステロイド糖尿病では20日以内4例 (発生例数の26.7%), 21~40日に4例 (発生例数の26.7%)と多く80日の投与期間迄が大半を占める。平均投与期間はステロイド糖尿では, 44.1 ± 51.2 日 (n=15), ステロイド糖尿病では, 83.5 ± 102.8 日 (n=15)であった。

第5節 輸血総量と発生頻度 (図5)

図5 輸血量と発生頻度

輸血総量	ステロイド糖尿		ステロイド糖尿病	
	例数	発生頻度	例数	発生頻度
1000以下ml	6	60.0%	2	12.5%
1001-4000	2	20.0	10	62.5
4001以上	2	20.0	4	25.5
	10		16	

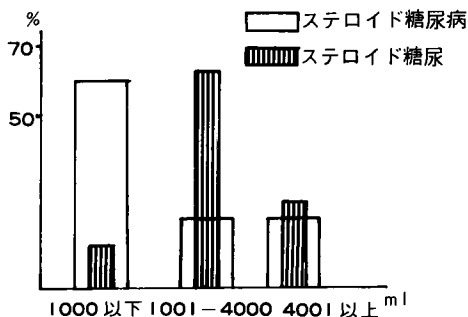
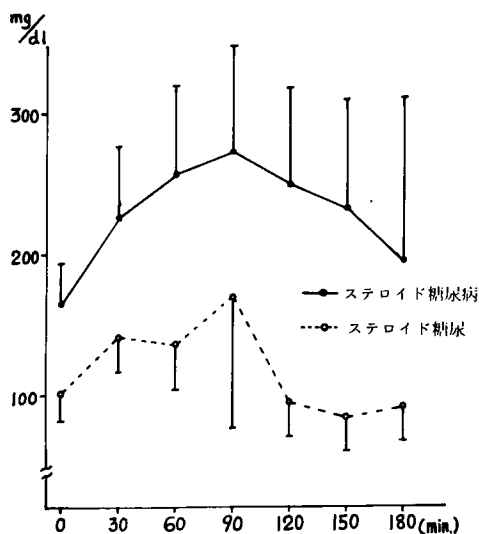


図6 ステロイド糖尿の50g G T T



ステロイド糖尿は、1000cc未満（60%）、ステロイド糖尿病では1001~4000cc未満（62.5%の輸血総量）に高い頻度を示した。平均輸血総量はステロイド糖尿で 2305 ± 2806.5 cc ($n=10$)、ステロイド糖尿病では 4138.8 ± 3444.3 cc ($n=16$)を示した。

第6節 血清カリウム

ステロイド糖尿発症時の血清カリウムの平均は 3.60 ± 0.58 mEq/L ($n=10$)、ステロイド糖尿病では 3.70 ± 0.59 ($n=27$)を示した。

第7節 血清鉄

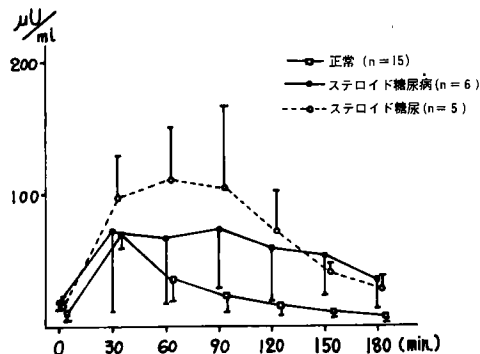
ステロイド糖尿発症時の平均は 128.6 ± 58.4 μ g/dl ($n=15$)、ステロイド糖尿病は 196.8 ± 81.6 ($n=17$)を認めた。

第8節 ステロイド糖尿の50g G T T (図6) 血糖は Autoanalyser 法で測定し、ステロイド糖尿は、空腹時 101 ± 18.8 mg/dl ($n=21$)、30分 141.7 ± 23.9 ($n=6$)、60分 136.7 ± 33.3 ($n=6$)、90分 169.7 ± 94.5 ($n=6$)、120分 94.0 ± 24.8 ($n=6$)、150分 83.7 ± 23.6 ($n=6$)、180分 90.7 ± 22.3 ($n=6$)を示し、ステロイド糖尿病は空腹時 165.6 ± 27 ($n=39$)、30分 227.0 ± 49.2 ($n=21$)、60分 258.4 ± 62.4 ($n=22$)、90分 273.7 ± 75.1 ($n=21$)、120分 250.9 ± 66.5 ($n=22$)、150分 234.1 ± 76.4 ($n=21$)、180分 $198. \pm 115.3$ ($n=22$)、と明らかに耐糖能低下を示した。

第9節 ステロイド糖尿50g G T TにおけるIRI値 (図7)

IRIは Radioimmunoassay 法 (Dainabot) 2抗体法で測定し、controlは当教室に於いて糖尿病、肝疾患、内分泌疾患を除いた患者に同じ方法で施行した平均値で空腹時 10.5 ± 4.9 uU/ml ($n=15$)、30分 69.4 ± 10.5 、60分 36.1 ± 15.9 、90分 23.9 ± 11.2 、120分 16.8 ± 5.8 、150分 11.1 ± 3.2 、180分 9.8 ± 3.1 、ステロイド糖尿の50g G T T時のIRIは、空腹時 17.8 ± 4.3 ($n=5$)、30分 98.0 ± 30.2 、60分 110.4 ± 40.4 、90分 107.3 ± 60.3 、120分 72.6 ± 31.1 、150分 42.4 ± 3.7 、180分 30.0 ± 6.3 、ステロイド糖尿病では、空腹

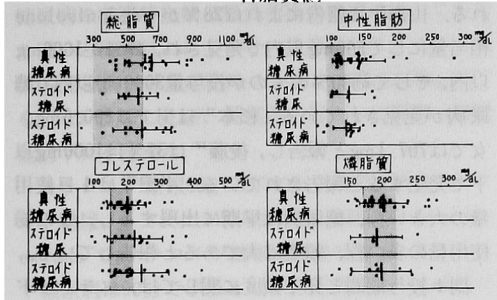
図7 ステロイド糖尿50g G T TにおけるIRI値



時20.0±4.4 (n=6), 30分72.3±60.5, 60分68.0±50.0, 90分73.7±43.8, 120分59.7±39.7, 150分53.7±29.4, 180分35.2±22.0であった。

第10節 真性糖尿病, ステロイド糖尿, ステロイド糖尿病における各脂質値 (図8)

図8 真性糖尿病, ステロイド糖尿における各脂質値



真性糖尿病の各脂質値は, 昭和46年入院患者23名より得た数値で, ステロイド糖尿並びにステロイド糖尿病の各脂質値は過去6年間の内, 脂質を測定したものを図示した。測定は cholesterol は Zak-Henly 変法¹⁴⁾ ¹⁵⁾ Total Lipid は Bragdon 法¹⁶⁾ phospholipid は, H. Haury 法¹⁷⁾ Triglyceride は Van Handel-春日氏変法¹⁸⁾ ¹⁹⁾ ²⁰⁾ を使用した。総脂質は正常平均300~600mg/dl (当教室) に対し, 糖尿病は655.2±181.4 (n=23), ステロイド糖尿は573.8±116.3 (n=9), ステロイド糖尿病は598.2±170 (n=13) を示した。中性脂肪は平均90~120mg/dl に対し, 糖尿病は141.1±40.3 (n=23), ステロイド糖尿は126.0±25.0 (n=7), ステロイド糖尿病は122.8±22.8 (n=14) となり, 燐脂質は平均170~220mg に対して, 糖尿病は203.1±38.3 (n=23), ステロイド糖尿は190.9±39.8 (n=4), ステロイド糖尿病は185.6±44.2 (n=11) を示し, 又総コレステロールは平均150~220mg/dl に対し, 糖尿病は205.6±58.7 (n=20), ステロイド糖尿は224.8±83.8 (n

=15), ステロイド糖尿病は245±82.3 (n=18) を示した。尚ネフローゼは初期よりコレステロール高値のため除外した。

第11節 真性糖尿病, ステロイド糖尿における脂肪酸百分率 (図9)

人血清より Folch ら²¹⁾ の方法で総脂質を抽出し, Gaschromatography に依って面積比より各脂肪酸にわたる百分率を求めた。有意を示したのは, C16:0 (パルミチン酸) は, 教室の人では25.82±3.43 (n=10), 真性糖尿病は29.1±3.12% (n=7), ステロイド糖尿は30.34±2.25% (n=6) と正常と比べ各糖尿病は増加を示した。反面C18:2 (リノール酸) は, 正常人では29.83±4.05%, 真性糖尿病は25.86±4.14, ステロイド糖尿は24.15±4.77 と正常に比べ各糖尿病は減少を見た。

第4章 考案

平田²²⁾によると, 従来証明されなかった尿糖をステロイド使用によって認めるようになった場合をステロイド糖尿 (広義) と言う。さらに糖負荷試験を行い, その結果糖尿病であることが判明したものをステロイド糖尿病と定義している。勝²³⁾は副腎皮質ホルモン療法の副作用として“Major” side effect と“Minor” side effect に分け, ステロイド糖尿病を“Major”の中に区分した。その発生機構としては, ①腎糖排泄閾値の低下 (尿細管よりの葡萄糖再吸収の低下), ②副腎皮質ステロイドのインシュリン拮抗作用, ③蛋白異化亢進による糖新生作用促進 (空素負出納), ④糖消費抑制作用 (糖利用阻害), ⑤膵β細胞の障害説 (アロキサン類似物質の出現) を挙げ, 更にステロイド糖尿病は真性糖尿病の素因のあるもの, 肝疾患, 血液疾患に多く見られ, 血液疾患では特に再生不良性貧血で多く見られると述べている。又ステロイド糖尿病では自覚症が少なく, 空腹時血糖は負荷血糖値に比べて低く, また血糖値に比して尿糖量が多い。又一方ステロイド糖尿は多

図9 真性糖尿病, ステロイド糖尿病における脂肪酸百分率

	14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	20:4
教室 正常人 n=10	2.14±0.93	25.82±3.43	5.53±1.68	8.10±1.54	24.58±2.56	29.83±4.05	3.73±1.71
真性糖尿病 n=7	1.54±0.48	29.1±3.12	5.27±1.26	7.88±0.77	25.21±1.29	25.86±4.14	4.46±1.34
ステロイド糖尿病 n=6	2.10±0.94	30.34±2.25	5.54±1.11	8.85±1.10	25.84±4.56	24.15±4.77	3.16±1.58

くは一過性で、副腎皮質ホルモン投与中止により1~2ヶ月後には殆んど尿糖は消失する。副腎皮質ステロイドの投与量については、1日投与量の多い程早期から顔貌円形化、皮膚症状、多汗等の“Minor”の副作用が多発する。“Major”のものも種類によっては早期からくるものもわずかにあるが、“Major”の副作用は4週を過ぎると増加が著明である。すなわち“Major”の副作用は一般に長期投与の場合に多くみられる。尚発生機構の③の糖新生の増加(glyconeogenesis)はin vivo, in vitroで認められ²⁴⁾④に関してはステロイドがin vitroで横隔膜²⁵⁾、副腎丸脂肪組織²⁶⁾の糖消費の低下を来すことが認められている。⑤に関してHansberger²⁷⁾はモルモットのステロイド糖尿病で、初め膵島β細胞の増生を起し、次いで変性の起ることを認めている。

ステロイド糖尿病発生頻度に関しては、当教室ではステロイド糖尿病は、511例中40例で7.8%の頻度を示し、緒言で述べているが、1963年山形⁹⁾は7.3%(628例中46例)、同年に西村⁹⁾は9.5%、1964年に平田¹⁰⁾は5.4%、1971年後藤¹³⁾は7.9%、同年に渡辺²⁸⁾は5.5%(九大第二内科昭和32年より44年までの13年間では、ステロイド使用例669例中37例)と従来との頻度とほぼ近い値を示した。当教室の各々の疾患に於けるステロイド糖尿病の発生の頻度をみると再生不良性貧血が一番多く41例中12例で29.3%、溶血性黄疸4例中1例25%、その他の血液疾患9例中2例22.2%、気管支喘息17例中2例11.8%、白血病115例中13例11.3%を示し、絶対数では圧倒的に白血病13例、再生不良性貧血12例と大半を占めた。1963年に山形²⁹⁾の調査した全国大学内科教室例で、総症例240例の絶対数順は白血病、再生不良性貧血、リウマチ性疾患の順で、東北大内科教室例の疾患別発生頻度は、発作性夜間血色素尿、細網症、再生不良性貧血の順で、なかでも再生不良性貧血が発生例数が多い。他での発生頻度の報告は、西村⁹⁾は肝炎、肝硬変、白血病、血液疾患、再生不良性貧血、上田³⁰⁾は再生不良性貧血、白血病といづれも再生不良性貧血が発生頻度では上位を占めている。その理由としては平田²²⁾勝²³⁾は共に膵の血鉄症、或は線維性増殖が関与されると報告している。

年齢別頻度では、当教室では50才台にpeakを認め、山形⁹⁾は40才を境にして急激に増加を認め、杉本³¹⁾は40才~59才の群の発生率が高いとし、後藤¹³⁾は20才以後は6~8%で、60才以後は10%以上と増加しているが、年齢とともに増加する明らかな傾向は

見られないと報告している。以上より推測するに再生不良性貧血、白血病の発病年齢とは近い年齢別頻度を有すると思われる。

副ホ投与総量は、ステロイド糖尿病では平均1666.7±1272.7mg(n=15)を示し、ステロイド糖尿の投与総量平均1236.4±1364.7mgを上廻り、糖代謝異常は副腎ホルモン使用量の増加と比例するものと思われる。山形⁹⁾の報告によれば26%がprednisolone相当量にして500mg以内で発見され、47%が1000mg以内、そして約80%のものが投与量3000mg以内で糖尿病が発見されている。杉本³¹⁾は男では890.6mg、女では707.1mgと報告し、後藤¹³⁾は37%は1000mg以下で発生すると報告されている。平田²²⁾は1日使用量の大きい程、糖尿病は早期に出現するし、また総使用量の多い程、頻度は大であると報告している。

副ホ投与期間と発生頻度に関しては、ステロイド糖尿は20日以内に約半数(早発型)、ステロイド糖尿病は80日迄に大半が発生する。これは中間型で他の報告の頻度と一致する。従来報告では、1963年山形²⁹⁾の全国内科教室症例で239例中、早発型(1ヶ月以内)が70例29.3%、晩発型(6ヶ月以上)15.4%、中間型132例55.2%となっている。以上投与期間に関しては期日の経過と共にside effectも多くステロイド糖尿病の発生頻度が高くなる。

輸血量と発生頻度に関しては、ステロイド使用例に白血病、再生不良性貧血が絶対的に多く、これらにみられる貧血の対策として輸血をする関係上従来ステロイド糖尿発生に輸血が密接な関係にあると言われ、杉本³¹⁾は輸血量に平行して発生頻度を増す事を示したが、筆者が検討した当教室の成績では必ずしも同じ結果を示さなかった。当教室では4000ml迄は輸血量の増加と平行してステロイド糖尿病発生を認め、それ以上では必ずしも比例しない。輸血の影響としては、hemosiderosisが発生し膵ラウ氏島の鉄沈着が著明な所より、上田³⁰⁾は膵への鉄沈着が強い程、糖尿の程度が強い傾向があると報告している。

血清カリウムについては副ホ剤を投与すると尿中排泄に伴いhypokalemiaになるが、その減少度は長期、大量投与例ほど著明で当調査にては正常値の下限を示し、副ホにカリウム剤を併用すれば、かなり予防出来る事を認めた³²⁾

血清鉄に関しては、ステロイド糖尿病の剖検所見にて見られる全身的なHemosiderosis³³⁾からしても血清中に増加がみられ、副ホないし輸血投与総量が多いステロイド糖尿病においては高値を示した。原

因としては副ホ, ステロイドホルモンが何らかの形で鉄代謝に関与しているのではないかと推測される。

50gGTTで正常型を示したものをステロイド糖尿病とは切り離してステロイド糖尿として分離したが、一方ステロイド糖尿病は明らかに50gGTTが糖尿病型を示し2時間値のもどりが悪く経口糖尿病剤がインシュリンの投与が必要と思わしめる。ステロイド糖尿病の空腹時血糖は糖負荷後血糖値に比べてかなり低いと従来言われている。後藤¹³⁾はステロイド糖尿病発症例と非発症例のステロイド療法前50gGTTを行ない比較した所、発症例に明らかに異常(耐糖能低下)を認めた。

ステロイド糖尿50gGTTにおけるIRI値はステロイド糖尿, ステロイド糖尿病共に正常より hynerr-respons で, ステロイド糖尿は60分で項値, ステロイド糖尿病は90分で項値となり, 正常と比べて項値の遅延を示している。尚, 吉田¹⁴⁾は完全な Steroid Diabetes に50gGTTを行ないIRIにて peak が遅延し又項値は144 μ v/ml及び176 μ v/mlと高値を認めており, 筆者の示したIRI pattern と類似した成績を報告している。尚, 正常と比べ Hyperrespons を示すのは, 後藤¹³⁾の報告するステロイド糖尿病状態時のIRIと同じ反応である。

真性糖尿病, ステロイド糖尿病の各脂質値は, 総脂質で真性糖尿病は655.2mg/dlと平均値より上廻わりますが, ステロイド糖尿並びにステロイド糖尿病は正常値の上限を示した。中性脂肪は真性糖尿病で平均141.4mg/dlで, ステロイド糖尿, ステロイド糖尿病共に正常より軽度高値を得た。総コレステロールは真性糖尿病に比べ共に明らかに高値を示し注目される。磷脂質は三者共に正常域であった。碓井¹⁵⁾は副腎皮質ホルモン療法適応患者を非肝疾患群と肝疾患群に分け29日から34日の間に総量450mg及至820mg投与し, 投与前後の血清について脂質分析を行い総脂質, 総コレステロール, 中性脂肪の増加とNEFAの減少を報告している。ステロイド糖尿病の高脂血症の原因としては肝において3炭糖から葡萄糖を作る作用が促進される事に依って蛋白質, 脂肪を動員し, 糖新生を促進し, 脂肪はその結果血中へ移動する為とされている¹⁶⁾。

真性並びにステロイド糖尿病における脂肪酸百分率については, 当教室の平木¹⁶⁾木畑¹⁷⁾の報告する高脂血症のパルミチン酸(C16:0), パルミトオレイン酸(C16:1), オレイン酸(C18:1)が増加し, リノール酸(C18:2)の減少という pattern

とほぼ近い成績で, 今回の成績では真性, ステロイド糖尿病共にパルミチン酸増加, オレイン酸軽度増加, リノール酸低下の像を示し注目される。

遺伝に関してはステロイド糖尿病40例の家族歴から第一, 二親等に糖尿病患者を見いだせ得なかった。

ステロイド糖尿病の経過として Idiosteroid diabetes (糖質コルチコイド投与中止によって糖尿症状の消失するもの)と Metasteroid diabetes (投与中止後も糖尿病症状の継続するもの)があるが, 今回の調査ではステロイド糖尿24例, ステロイド糖尿病40例の中で, Idiosteroid diabetes は4例, Metasteroid diabetes は3例で後の37例のステロイド糖尿病は長期若しくは退院迄副腎皮質ホルモンを必要とした。

治療に関しては根本的に食事療法を base として, 普通インシュリン若しくは持続インシュリン併用として Biguanide 剤が有効と考えられる。今回の調査ではステロイド糖尿病40例に対して, インシュリン使用は20例でその内普通インシュリンは3例に使用し, Biguanide 剤使用は2例であった。後20例は, ほぼ食事療法で control できた。その他の対策としては蛋白同化ホルモンが考慮されるが, 蛋白異化作用防止, 高脂血症低下作用の面からは良好と思われるが, 耐糖能の面からは少し懸念されるので今後検討されるべきものと思われる。

第5章 結 論

1) ステロイド糖尿病は岡大平木内科教室に於て昭和41年から46年迄の6年間に入院患者2857名のうち7.8% (511例中40例)の頻度に認められた。発症数は白血病13例, 再生不良性貧血12例が多く, 各疾患別の頻度は再生不良性貧血29.3% (41例中12例), 溶血性黄疸25% (4例中1例), その他の血液疾患22.2% (9例中2例), 気管支喘息11.8% (17例中2例), 白血病11.3% (115例中13例)の順である。

2) 51~60才の年令層に発生頻度の peak を認めた。

3) 副腎皮質ホルモン投与総量は1000~1500mgに peak を示し, 平均は1666.7mgであった。

4) 投与期間は80日迄に大半がステロイド糖尿病となり, 平均は83.5日である。

5) 輸血総量は1000~4000ccの間に peak を示し平均は4138.8ccである。

6) 血液カリウムは平均3.7mEq/Lと正常域の下限を示した。

- 7) 血清鉄は平均196.8 μ g/dlと上昇していた。
- 8) ステロイド糖尿病は50g GTTで糖尿病型を示した。
- 9) IRIは、ステロイド糖尿、ステロイド糖尿病共にhyperresponseで項値の遅延を示した。
- 10) ステロイド糖尿病に於ける血清脂質値については、総コレステロールにおいては高値を示した。
- 11) 総脂肪酸百分率に於てパルミチン酸の増加、リノール酸の低下を認めた。

本論文の要旨は、第七回日本糖尿病学会中国四国地方会（昭和44年10月）、第27回国立病院療養所総合医学会（昭和47年10月）、並びに日本内科学会中国四国地方会第27回総会（昭和47年11月）に於いて発表した。

稿を終わるに臨み校閲の労をお取り頂いた恩師平木潔教授に深甚なる謝意を捧げます。また、直接御指導頂いた木畑正義講師に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Porges, O : Zeit. f. klin. Med. **69**, 341, 1909.
- 2) Hartman, F. A & Brownell, K. A ; proc. soc. Exp. Biol. Med. **31**, 834, 1933~34.
- 3) Long, C. N. H & Luckens, F. D. W : J. Exp. Med. **63**, 465, 1936.
- 4) Ingle, D. J : Endocrinology, **29** : 649, 1941.
- 5) Conn, J. W, Louis, L. H & Wheeler, C. E ; J. Lab. Clin. Med. **33**, 651, 1968.
- 6) Bookmann, J. J. : Diabetes, **2** : 100, 1953.
- 7) Adlersberg, D, Schaefer, L. & Drachman, S. R : J. Am. Med. Asc. **144**, 909, 1950.
- 8) 山形徹一：糖尿病, **1** ;12, 1963.
- 9) 西村敏夫：糖尿病, **6**, 1963.
- 10) 平田幸正：臨床と研究, **41**, 1746, 1964.
- 11) 箆島四郎, 綿田紀孝, 喜々津良胤, 影浦桂一, 南野健, 隅田達男, 神崎清, 加藤泰孝, 豆谷源一郎, 浜崎勝幸：日本消化器病学会雑誌, **62**, 1396, 1965.
- 12) 碓井静照：広島大学医学雑誌, **16**, 99, 1968.
- 13) 後藤由夫：糖尿病, **14**, 1, 1971.
- 14) 吉川春寿, 米山良昌, 北村元仕, 大山ハルミ, 有松芳子, 高橋善弥太, 友野隆, 斉藤正行, 八杉忠男, 石井暢, 春日誠次, 荻野耕一, 国府達明, 小林六郎, 森文信, 関本博, 篠原恒樹, 片山哲二, 伊藤良雄, 医学のあゆみ, **33**, 375, 1960.
- 15) 柴田進, 北村元仕, “日常臨床化学定量法”137~146, 中山書店, 東京, 1963.
- 16) Bragdon, J. H : Extraction of Lipids from serum. Sunderman, F. W. & Sunderman F. W. Jr. Lipids and Steroid Hormones in Clinical Medicine. p6~8. Lippencott, philadelphia Montn-eal. 1960.
- 17) Hoeflmayer, J. & Fried, R. : Med. & Ern. **7** : 9, 1966.
- 18) Van Handel, E. & Zilversmit, D. B : J. Lab. Clin. Med. **50** : 152, 1957.
- 19) Van Handel, E : Clin. Chem, **7** : 249, 1961.
- 20) 春日誠次, 青砥玉江, 米山良昌, 吉川春寿, 動脈硬化研究班報告, 1965.
- 21) Folch, J., Lees, M., & SLoan-Stanley, G. H : J. Biol. Chem. **226**, 497, 1957.
- 22) 平田幸正：糖尿病診療の実際, 金原出版株式会社, **92**, 1966.
- 23) 勝 正義：副腎皮質ステロイドの臨床, **130**, 1966.
- 24) Forsham, P. H : In Text book of Endocrinology ed. by Williams, R. H, W. B. Saunders, philadelphia. 1962.
- 25) Villa, C : A. ; J. Biol. Chem, **179** : 673, 1949.
- 26) 一島：糖尿病, **7** ;10, 1964.
- 27) Hansberger, F. X. : Endocrinology, **53** : 423, 1953.

- 28) 渡辺信子：糖尿病, 14, 200, 1971.
- 29) 山形徹一：ホルモンと臨床, 11, 249, 1963.
- 30) 上田英雄：内科, 14, 964, 1964.
- 31) 杉本民雄：治療, 46, 1287, 1964.
- 32) 石上隆一, 塩谷茂, 吉田著, 河田利延, 名取弘道, 大本潤子, 岡田博行, 下千佐子, 門田一郎 ; 糖尿病, 7, 263, 1965.
- 33) 大森安恵：東女医大誌, 31, 395~402, 1961.
- 34) 吉田秀雄：糖尿病, 12, 377, 1969.
- 35) 平田幸正：臨床と研究, 41, 1746, 1964.
- 36) 平木潔, 木畑正義：広島医学, 21, 113, 1968.
- 37) 木畑正義, 尾崎幸成, 水川士郎, 藤井靖久, 平木 潔：高令医学, 7, 43, 1969.

ABSTRACT

Studies on the effects of glucocorticoid hormon on lipid and carbohydrate metabolisms

Takehisa Kikuchi

Part 1 : Clinical and statistical observations of steroid diabetes
Steroid diabetes (SD) was studied on the patients admitted to the Second Medical Clinic, Okayama University Medical School, during the period of five years from 1966 to 1971.

SD was seen in 40 (7.8%) out of the 511 Patients who had been treated with glucocorticoid hormon (GCH) ; most frequently in the patients with leukemia (13 cases) followed by aplastic anemia (12 cases) . Incidence of SD was 29.3% in aplastic anemia, 25.0% in hemolytic jaundice, 22.2% in other blood dyscrasias, 11.8% in bronchial asthma and 11.3% in leukemia.

The following factors were apparently related to elicit high incidence of SD ; the age ranged from 51 to 60 years old, an averaged total dose given corticosteroids was 1666.7mg, an averaged period during which GCH has been given was 83.5 days and an averaged total amount of blood transfusion was 4138.8 mg

In the cases manifesting SD, 50g glucose tolerance test (GTT) has shown always diabetic type and (immuno-reactive insulin (IRI) has displayed usually hyperresponse and delayed type of response curves. Concerning the serum lipids, level of the cholesterol was often elevated and an increase of palmitic and a decrease of linoleic acid were revealed in percentage composition of total fatty acids.