

## EPIDEMIOLOGY OF DIABETES MELLITUS IN JAPAN

日本における糖尿病の疫学

WILLIAM G. BLACKARD, M.D.

YOSHIAKI OMORI, M.D. 大森義昭

LAWRENCE R. FREEDMAN, M.D.



## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

# EPIDEMIOLOGY OF DIABETES MELLITUS IN JAPAN

日本における糖尿病の疫学

WILLIAM G. BLACKARD, M.D.

YOSHIKI OMORI, M.D. 大森義昭

LAWRENCE R. FREEDMAN, M.D.

Department of Medicine

臨床部



**ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION**  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES · NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE  
with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

**原 爆 傷 害 調 査 委 員 会**

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所  
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米国原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による)

## CONTENTS

### 目次

Introduction 緒言.....	1
Historical Background 歴史的背景 .....	1
Detection of Diabetes 糖尿病の探知 .....	2
Prevalence of Diabetes in Japan 日本における糖尿病の有病率 .....	3
Clinical Studies from Japan 日本の臨床調査 .....	6
Summary 要約.....	17
References 参考文献 .....	19

### TABLES 表

1. Prevalence of retinopathy, neuropathy and gangrene in diabetics in Japanese and Western clinical studies 日本および西洋の臨床調査における糖尿病患者の網膜症, 神経症および壊疽の有病率 .....	8
2. Fasting blood ketones in Hiroshima, Japan and Cincinnati, U.S.A. 広島および米国 Cincinnati 州における空腹時血中ケトン値 .....	11
3. Increase in average body weight between ages 25 and 60 years 25歳から60歳までの者の平均体重増加 .....	14

### FIGURES 図

1. Deaths from diabetes mellitus by prefecture 県別糖尿病死亡数 .....	5
2. Standardized mortality rates of diabetes in England and Wales 1912-47 1912-47年の England および Wales における糖尿病患者の訂正死亡率 .....	13
3. Prevalence of diabetes in persons over age 44 in Oxford, Massachusetts and over age 40 in Hiroshima, Japan 米国 Massachusetts 州 Oxford の44歳以上および広島の40歳以上の者の糖尿病有病率 .....	13

# EPIDEMIOLOGY OF DIABETES MELLITUS IN JAPAN

## 日本における糖尿病の疫学

### INTRODUCTION

Diabetes mellitus, one of the oldest known diseases, is prevalent throughout the world. Its high frequency, interrelationships with other diseases, and involvement of all organ systems have stimulated many to investigate its mysteries. A common tendency has been to focus on limited aspects of the disease with the advanced tools available to the modern scientist. Hospital clinic and laboratory studies of diabetes have been extensive and continue to dominate efforts at unravelling pathogenesis. Epidemiology, however, is frequently neglected as an approach to many of the unanswered problems, no doubt due to the difficulties in dealing with large numbers of people. Nevertheless, comparisons of diabetes in different geographic areas and in people of different genetic constitutions and social customs can contribute significantly to our knowledge concerning the role of genetics and environment in diabetes mellitus.

Although there has long been a suspicion that the clinical features of diabetes in the Orient varied from that in the West, the nature of this variation has been difficult to document. The present article is a review of diabetes in Japan, considering clinical and epidemiological aspects of the disease for comparison with diabetes in the West.

### HISTORICAL BACKGROUND

Written knowledge of diabetes dates back many centuries in both Eastern and Western cultures. The first Japanese literature on this subject written in 984 AD was a summary of several Chinese writings.<sup>1</sup> In the 14th century, "shokachi," "shochu," and "jinsho" were known as the three "sho" (diseases in which water is lost). Brief descriptions suggest that "shokachi" referred to true diabetes mellitus and that "jinsho" referred to urinary tract diseases. Not until the late 17th or early 18th century in Japan did Kagawa describe the sweet taste of diabetic urine

### 緒言

糖尿病は最も古くから知られている疾患の一つであって世界各国に存在するものである。この疾患はその頻度が高いこと、他の疾患と相関があることおよび各器官系に影響があるということが多くの医学者の興味をひき、その実態の解明に当らせた。共通な傾向として、現代の科学者は最新的手段を用いてこの疾患のある一分野だけを重点的に研究してきた。今までの病院や研究所における糖尿病の研究は広範囲にわたるものであって、その研究は引き続いて病因の解明に傾注されるであろう。しかし、疫学はこの分野における多くの未解決の問題の解明には余り用いられていないが、これはおそらく大きな集団を対象とすることが困難であるためであろう。しかしながら、異なった地域および異なった遺伝的体質ならびに社会的風習をもつ人々の糖尿病を比較検討すれば、糖尿病における遺伝および環境の役割についての知見に大きく寄与するであろう。

東洋における糖尿病の臨床的特徴は西欧のそれとは異なるのではないかと昔から疑われてきたが、この相違の本質を実証することは困難とされてきた。本論文は、西欧と日本の糖尿病と比較するために日本における糖尿病を臨床的ならびに疫学的に考察したものである。

### 歴史的背景

糖尿病は東西ともに幾世紀も前から文献に記載されている。西暦 984 年に日本で初めて糖尿病について論じた書籍<sup>1</sup> は数冊の支那の著書を要約したものであった。14世紀において、「消渴」、「消中」および「腎消」が3「消」（水分が失われる疾患）としてしられていた。この簡単な記述によれば「消渴」とは真性糖尿病を指し、「腎消」とは尿路疾患を指すものと思われる。日本では、17世紀の後期あるいは18世紀の初期に至って初めて賀川が西暦 752 年の支那の著書に記述されていた糖尿

which is mentioned in Chinese writings as early as 752 AD. The following is an excerpt from one of the first comprehensive clinical descriptions of diabetes in Japan by Gencho Homma in 1864:

"During the early stage, there is no trouble except that tea is drunk to quench thirst. The patient is not even aware of having developed sickness. As days and months elapse, the thirst becomes worse and passing of water becomes frequent which is like pouring water from a bottle. Hunger is great and much food is devoured. Urine is thick and cloudy. An oil-like substance sticks to the urine bucket while a mud-like sediment collects on the bottom. There is a strong offensive odor and the urine appears to be sweet since dogs like to lick it, although they are never seen to lick that of a normal person. No matter how much nourishing food is eaten and how much tea is drunk, they exude immediately making it impossible to nourish the body. The patient becomes emaciated, saliva dries up, and the tongue and mouth become parched. The patient sometimes has impotence, and his legs may become weak. He may develop cataracts or carbuncles. After having the disease for a number of years, fatigue becomes intense and many die with a distended abdomen. There are cases where passage of water decreases, edema develops, and the patient terminates."

Today, many books and articles on diabetes attest to the interest of Japanese physicians in this disorder. *Tonyobyō* (sweet urine disease or diabetes) is a journal devoted strictly to diabetes. In Japanese reports the frequent references to Western studies on diabetes are in contrast to the limited coverage given by English medical literature to diabetes in the Orient.

## DETECTION OF DIABETES

Homma's description of diabetes 100 years ago refers to the characteristics of urine of diabetic persons. Even today, it is common for diabetes to be detected by persons responsible for collecting excreta from the homes. These collectors are familiar with the odor and appearance of excreta from diabetic persons and often inform the afflicted family of their suspicion. In 1941, a survey indicated that 10% of diabetics were detected in this manner.<sup>2</sup> Despite the postwar advent of modern plumbing in many

病性尿の甘味について詳述した。1864年に本間玄調が初めて日本における糖尿病について総括的かつ臨床的に記述したが、その一節を引用する。

「初発ハ何ノ滞モナク、渴シテ渴茶ヲ嗜ムノミ、疾病トモ氣ノツカヌモノナリ。日ヲ積ミ、月ヲ累ヌルニ及ヒテ愈々渴シ、小便モ数ニシテ且多ク快利スルコト壘ヲ傾クルガ如シ、又善ク饑テ食ヲ貪ポリ云々。小便ハ稠厚ニシテ或ハ赤濁、或ハ白濁、或ハ膏ノ如ク、脂ノ如キモノ尿桶ニ粘着シ、桶底ニハ澱泥ノ如クニ溜ル者ナリ。臭氣深ク甜味ノアル者ト見ヘテ、犬ノ好テ舐ル者ナリ。平人ノ小便ヲバ絶テ舐ルコトナシ。常ノ小便ト殊ナルコト是ニテ知ベシ。何ホド滋味ヲ食スルモ、渴茶ヲ飲ムモ直ニ滲出シテ、身体ヲ栄養スルコト能ハズ。漸々ニ羸瘦シ、津液涸竭シテ口舌モ乾キ、或ハ陰痿、或ハ脚弱、或ハ白内障眼ヲ患ヒ、或ハ癰疽ヲ発スルモノ往々コレ有リ。病既二年久シク疲労極ルニ及デハ、多クハ腹脹満シテ死ス。或ハ小便反テ不利ニナリ水氣ニ変ジテ死スル者アリ」

現在、糖尿病に関する書籍および論文が多いことは日本の医学者がこの疾患に関心を持っている証拠である。糖尿病は糖尿病に関する専門雑誌である。日本の報告では糖尿病に関する西欧の研究をしばしば引用しているが、これに反し東洋の糖尿病に言及する西欧医学雑誌は少ない。

## 糖尿病の探知

本間は100年前糖尿病について記述したが、これは糖尿病患者の尿の特徴を取り扱ったものである。現在でも、家庭から糞尿を搬出する人によって糖尿病が発見されることがしばしばある。糞尿汲取人は糖尿病患者の糞尿の匂い・性状をよく知っているので糖尿病の疑いをその家族に知らせることがよくある。1941年のある調査によれば糖尿病患者の10%がこのようにして発見されている。<sup>2</sup> 戦後大都市に近代的衛生設備が普及

large cities, this is still a means of detection particularly in provincial areas. In 2 clinical studies from Japan,<sup>2,3</sup> less than half the diabetic patients had first sought medical advice because of diabetic symptoms. Others had consulted their physicians because of unrelated complaints, diabetes in a relative, advice of sewage collector, or for insurance examinations.

A clinical detection program in Hiroshima<sup>4</sup> revealed that less than half the diabetics had previously detected disease. Since less than half the previously detected diabetics would have sought medical care for symptoms directly referable to diabetes, approximately 25% of Japanese diabetics can be considered to have symptoms of diabetes severe enough to consult a physician. These findings emphasize the need for clinical detection drives to determine the prevalence of diabetes.

Caution should be exercised in comparing results of detection programs either within Japan or among different countries. As age, sex, and occupation are important variables in determining the prevalence of diabetes, it is necessary to be specific about these factors for the population under study. Even sex adjusted comparisons of prevalence are open to criticism because of marked variations in the sex ratio of diabetes between different areas. Much depends also on the screening methods used and the definition of diabetes mellitus which is adopted.

## PREVALENCE OF DIABETES IN JAPAN

There have been several diabetes detection studies in Japan.<sup>4-6</sup> All have shown prevalence rates greater than 4% in persons over 40 years of age. None of these studies is completely satisfactory for establishing prevalence in the general population, however, as the ratio of males to females studied did not reflect the national sex distribution. The populations studied by Kobayashi<sup>5</sup> and Nakayama<sup>6</sup> were predominantly male and revealed respectively 4.6% and 4.2% prevalence of diabetes in persons over 40. Results of a more recent unpublished survey by Kobayashi and co-workers<sup>7</sup> disclosed a 7.6% prevalence of diabetes in persons over 40 and only 25% of those afflicted had previously detected diabetes. The detection drive at the Hiroshima Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC) involving 3581 persons (2/3 female) indicated a prevalence of 4.9% in persons over 40.<sup>4</sup>

するようになったにもかかわらず、現在でも特に地方では糞尿が糖尿病を発見する一方法である。日本の2つの臨床研究<sup>2,3</sup>によれば、糖尿病患者の半数以下が糖尿病症状があったので医師の指示を求めたが、その他の患者は糖尿病と無関係な主訴、親戚の糖尿病、糞尿汲取人の勧めまたは保険加入の診察のために主治医の診療を求めた。

広島における糖尿病の集団臨床調査<sup>4</sup>によれば、発見された糖尿病患者の半数以下はすでに糖尿病の罹患をしていた。半数以下の糖尿病患者は糖尿病に直接に起因する症状に対して診療を求めたものと思われるので、日本の糖尿病患者の約25%には医師の診療を受けるほど強度の糖尿病症状があると考えてさしつかえない。これらの所見は、糖尿病の有病率を決定するための臨床探知調査が必要であることを強調するものである。

糖尿病探知を目的とする日本国内または諸外国の臨床調査成績を比較するに際しては注意を要する。年齢、性および職業は糖尿病の有病率を左右する重要な変数であるので、調査対象集団についてはこれらの因子を厳密に取り扱わねばならない。地域によって糖尿病の性比に著しい差があるので、性別に修正した有病率を比較することさえも非難を免れない。また使用された探知法および採択された糖尿病の定義によって成績が違うものである。

## 日本における糖尿病の有病率

日本では糖尿病探知調査がいくつか行なわれてきたが、<sup>4-6</sup> いずれの調査でも40歳以上の者の有病率は4%以上であった。しかし、調査対象集団の性比が全国的性別分布と一致しないので、これらの調査は一般人口の有病率を確定するには十分とはいえない。小林<sup>5</sup>および中山<sup>6</sup>が調査した対象集団では男性が優勢であって40歳以上では糖尿病有病率はそれぞれ4.6%および4.2%であった。小林および共同研究者<sup>7</sup>による比較的最近の未発表調査では40歳以上では糖尿病有病率は7.6%で、探知した罹患者のうち糖尿病の罹患を既にしていただいたものは25%にすぎない。広島原爆傷害調査委員会(ABCC)において行なった3581人(そのうち3%は女性)を対象とした集団探知調査では40歳以上の者の有病率は4.9%であった。<sup>4</sup>

An exact prevalence figure for diabetes in the general population in different parts of Japan cannot be derived. Because of the predilection of the disease for males, Kobayashi's and Nakayama's prevalence figures are falsely high and the ABCC figures too low. The geographical variations in death rates due to diabetes suggest a wide range of prevalence rates for the 46 prefectures.

The map (Fig.1) indicates the number of death certificates listing diabetes as the underlying cause of death per 10,000 death certificates in each of Japan's 46 prefectures. A geographic pattern was observed in the distribution of areas with high and low diabetic death rates. The proportion of deaths attributed to diabetes is highest in western Honshu (shaded area) which is flanked by areas with low diabetic death rates (northern Honshu and Kyushu to the south). Except for one prefecture with a low diabetic death rate in western Honshu, geo-political barriers separated these 3 areas. A water barrier in the south and mountain ranges in central Japan separate western Honshu from the 2 areas with low diabetic mortality.

Although these natural barriers represent no obstacle to travel and communication today, in Japan's not too distant past intermingling of persons in these 3 areas was kept to a minimum. Even travel between prefectures was discouraged so as not to disturb a delicate economic equilibrium.<sup>8</sup> The tendency for children to live in their parents' home or in the same or nearby prefecture is still common. The failure of succeeding generations to leave the environs of the homestead could have encouraged the development of diabetic genetic strongholds over a period of centuries.

Interesting as Figure 1 may appear, the question immediately arises as to what is meant when a physician indicates diabetes mellitus as the principal cause of death on the death certificate. There are many differences in death certification between countries and there is quite likely to be considerable variation according to local customs within a country.

ABCC studies in Hiroshima and Nagasaki suggest that death certificate data by prefecture in Japan reflect the true prevalence of the disease. Using similar detection procedures, it has been found

日本各地における糖尿病の正確な有病率を算出することはできない。この疾患は男に好発するので、小林および中山の有病率は不当に高く、ABCCの有病率は低すぎる。糖尿病による死亡率は地理的に差があるので、46都道府県の有病率には幅広い範囲があると考えられる。

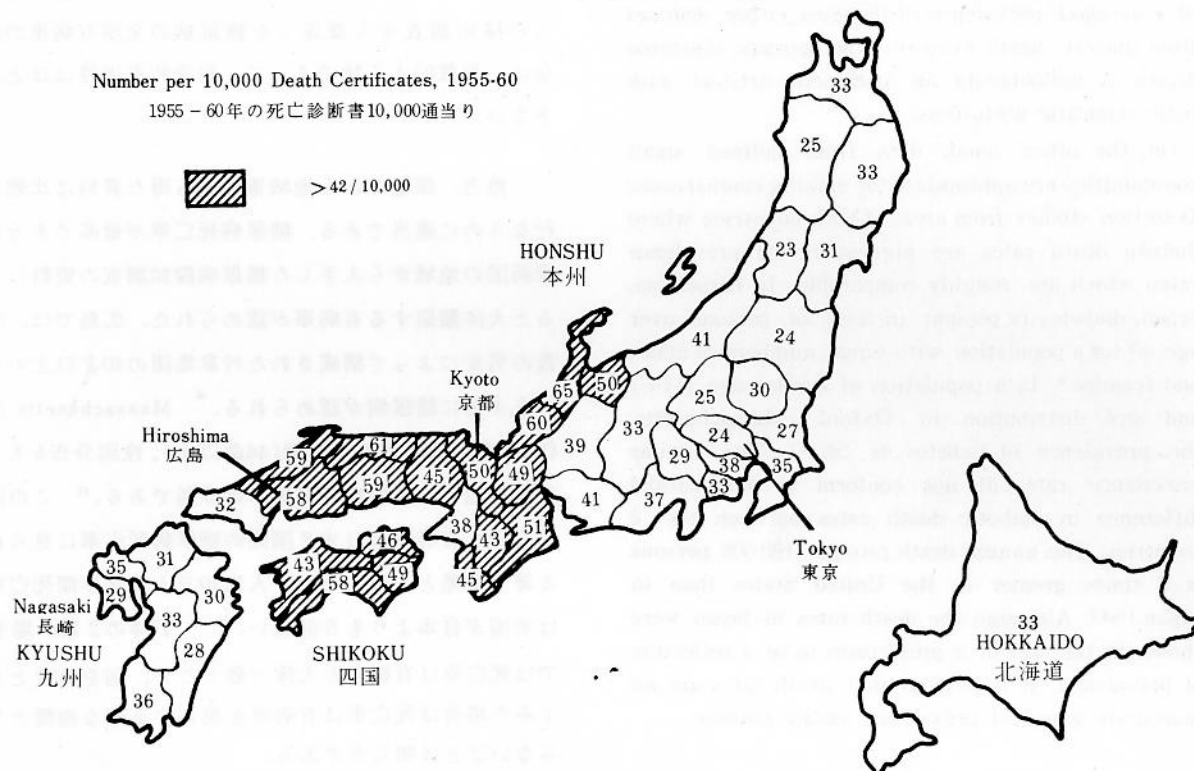
地図(図1)には46都道府県における死亡診断書10,000通のうち糖尿病を原死因として記載してある死亡診断書の数が見えてくる。糖尿病による死亡率が高い地域、低い地域の分布には地理的傾向が認められた。糖尿病による死亡の割合は糖尿病の低死亡率地域(北本州および九州)にはさまれている西本州(斜線地域)において最高である。西本州では糖尿病の死亡率が低い1県を除いては、地理・行政的境界によってこれらの3地域が区分された。南にある海および中部日本における山脈が、糖尿病の死亡率が低い2つの地域から西本州を分離している。

これらの自然の障害は現在の交通および通信の障害とはならないが、日本のあまり遠くない過去の時代においては、これら3地域の人々の交流は最小限度にとどまっていた。微妙な経済的均衡が破れないように各県間の旅行でさえも抑えられていた。<sup>8</sup> 子供が両親の家や同一または隣接の県に居住する傾向は現在でも見られる。何世代もの子孫が郷里の周辺から離れなかったため糖尿病の遺伝的因子が数世紀にわたって発達したとも考えられる。

図1は興味深いものである。しかし、医師が糖尿病を主要死因として死亡診断書に書いた場合いったい何を意味するのであろうか。死亡診断書の記載には各国間に多くの差があるし、一国内の地方的風習によってかなりの変動があろう。

広島・長崎で行なったABCCの調査結果では日本の県別の死亡診断書資料がこの疾患の真の有病率を表わすように思われる。同一の探知方法によって調査し

図1 県別糖尿病死亡数



that diabetes is approximately 4 times as prevalent in Hiroshima as in Nagasaki.<sup>9</sup> Further support for this remarkable difference is derived from family histories taken from nondiabetic subjects in these cities. A family history of diabetes was obtained twice as often in Hiroshima as in Nagasaki.

The wide variation in prevalence of diabetes, particularly the 4-fold difference between Hiroshima and Nagasaki Prefectures, conflicts with the conception of the Japanese people as homogeneous. The differences in diabetes rates, even within areas of Japan of uniform environment, illustrate the hazards in attributing differences in diabetes rates among countries to environmental factors.

Considerable geographic differences in diabetic death rates are also observed in the United States.<sup>10</sup> The annual diabetic death rate decreases from the East Coast to the West Coast and from north to south along the eastern seaboard. These differences have not been fully explained.

たところ、広島市の糖尿病の有病率は長崎の約4倍であることが判明した。<sup>9</sup> この著しい差は両市の糖尿病に罹患していない調査対象から得た家族歴によって裏付けられる。広島で入手した糖尿病の家族歴の件数は長崎の2倍であった。

糖尿病有病率の変動の幅が広いこと、特に広島県と長崎県との有病率の差は前者が後者の4倍であることは、日本人は均質であるとする概念と矛盾する。日本の同一環境の地域内でさえも、糖尿病有病率に差がある。この事実は諸国間にある糖尿病有病率の差を環境的因子に帰することには危険があることを示している。

米国の糖尿病の死亡率にもかなりの地理的差異がみられる。<sup>10</sup> 糖尿病の年間死亡率は東海岸から西海岸へ向って、また東部海岸では北部から南部へ向って減少する。この差についての十分な説明はない。

Geographic variations make accurate assessments of national prevalence rates difficult. The concept of a national prevalence of diabetes either deduced from diabetic death rates or from sporadic detection drives is undoubtedly an arithmetic artifact with little scientific usefulness.

On the other hand, data from defined small communities are appropriate for making comparisons. Detection studies from areas of both countries where diabetic death rates are highest reveal prevalence rates which are roughly comparable. In Hiroshima, Japan, diabetes is present in 5.4% of persons over age 40 for a population with equal numbers of males and females.\* In a population of similar age (44+) and sex distribution in Oxford, Massachusetts, the prevalence of diabetes is 5%.<sup>11</sup> The similar prevalence rates do not conform to the marked difference in diabetic death rates between the 2 countries. The annual death rate per 100,000 persons is 5 times greater in the United States than in Japan.<sup>10,12</sup> Although the death rates in Japan were shown in the case of 2 prefectures to be a reflection of prevalence, it is obvious that death rates are an inaccurate gauge of prevalence among nations.

## CLINICAL STUDIES FROM JAPAN

Four major differences have been noted between diabetes in Japan and in Western countries: They are infrequent occurrence of ketoacidosis; relative lack of atherosclerotic complications; reversed sex ratio; and rarity of juvenile diabetes in Japan. The existence of a form of diabetes mellitus with such dramatic differences in its manifestations as compared with Western countries provides an important opportunity to further knowledge of the pathogenesis of this disease. However, it is first necessary to establish that the disease is in some respects similar and that the supposed differences are real.

Review of clinical studies from university diabetes clinics in Japan have revealed that the similarities in diabetes between Japan and the West far outnumber the differences.<sup>13</sup> Onset occurs most commonly between ages 40-60 in both populations. The association of excessive weight and diabetes is

全国有病率の正確な評価は、地理的变化があるので困難である。糖尿病の死亡率または散発的に行なった探知調査から推定した糖尿病の全国有病率の概念は、算数的人工物であって、科学的有用性はほとんどない。

他方、限定した小地域集団から得た資料は比較を行なうのに適当である。糖尿病死亡率が最高である日米両国の地域から入手した糖尿病探知調査の資料によると大体類似する有病率が認められた。広島では、同数の男女によって構成された対象集団の40才以上の者の5.4%に糖尿病が認められる。<sup>\*</sup> Massachusetts州Oxfordの同じような年齢(44歳以上)、性別分布をもつ対象集団では糖尿病の有病率は5%である。<sup>11</sup> この同じような有病率は日米2国間の糖尿病死亡率に見られる著しい差と一致しない。人口10万人当り年間死亡率は米国が日本よりも5倍高い。<sup>10,12</sup> 日本の2県の場合では死亡率は有病率と大体一致したが、国を単位としてみた場合は死亡率は有病率を現わす正確な指標とならないことは明らかである。

## 日本の臨床調査

日本と西欧諸国の糖尿病には次のような4つの大差が認められている：日本ではケトアシドーシスがまれであること、アテローム性動脈硬化症の合併症が相対的に少ないこと、性比が逆になっていること、および若年性糖尿病がまれであること。西欧諸国と比較して発現上このような劇的な差を持つ糖尿病が日本に存在するので、この疾患の病原をさらに究明する大切な機会が与えられるわけである。しかし、この疾患は幾つかの点では類似しており、また報告されている差が真実であるか否かを先ず確定する必要がある。

日本の大学の糖尿病研究室が行なった臨床調査の結果によれば、日本と西欧に見られる糖尿病の類似点はその相違点よりはるかに多い。<sup>13</sup> 日本と西欧ともに40-60歳の者に最も頻発する。体重過量と糖尿病との

\*Calculated from data derived from the diabetes detection program at ABCC.<sup>4</sup>

ABCCにおける糖尿病の集団臨床調査から得た資料から算出した。<sup>4</sup>

common in Japan as in the West. In addition, the familial character of diabetes has been established in Japan although family histories of diabetes may not be obtained as frequently as in Western diabetics. Surveys in Japan have shown diabetic family histories in 1.2%-27.1% of patients with diabetes<sup>14</sup> while studies in the West have indicated a familial occurrence in 19%-41% of diabetics.<sup>15</sup> A greater number of undetected diabetics and less knowledge about familial ailments in Japan may be responsible for this difference. In a Japanese study in which 52 members of 20 families of diabetic probands had glucose tolerance tests, 45% of the families had at least 1 other member demonstrating a diabetic curve, whereas by questioning only 19.4% (31 families) of the 160 members (108 males, 52 females; 1 patient from each unrelated family) had a positive family history.<sup>16</sup> All family members must be tested to accurately compare the familial frequency of diabetes in Japan and the West.

Most important in establishing the basic similarity between diabetes in Japan and in the West is a comparison of the prevalence of microangiopathies and certain chronic complications in diabetics of both populations. Microangiopathies, the widespread involvement of small vessels, are the cause of diabetic retinopathy and nephropathy. Other complications often considered with retinopathy and nephropathy are diabetic neuropathy for which a small vessel disease etiology has not been established and peripheral gangrene which is only in part dependent on small vessel disease. These lesions, so commonly associated with diabetes and frequently leading to its detection, are often considered concomitants rather than complications of diabetes.<sup>17</sup> Hiroshima University diabetes clinic studies have shown the occurrence of these lesions to be dependent on sex and disease duration, occurring most frequently in females with long-standing disease.<sup>13</sup> Because reports on the frequency of these complications by sex and disease duration could not be found in the English medical literature, only gross comparisons are possible. Table 1 compares the occurrence of these lesions in the Hiroshima University diabetes clinic with that in Western clinics.<sup>13, 18-21</sup> A more comprehensive review of this problem has shown that the Hiroshima University diabetes clinic results are typical of those in other diabetes clinics throughout Japan.<sup>13</sup> Only Western data obtained by identical or very similar

関係は西欧と同様に日本においてもみられる。なお、糖尿病患者の家族的出現は西欧の糖尿病患者におけるほど多くないが、日本では糖尿病の家族性が確定された。日本の調査では糖尿病患者の1.2%-27.1%に糖尿病の家族歴が認められたが、<sup>14</sup> 西欧の調査ではその比率は19%-41%であると報告されている。<sup>15</sup> 日本では未発見の糖尿病患者がより多いことおよび家族性疾患に対して認識が少ないことがこの差の原因であろう。日本の別の調査によれば、糖尿病発端者がある20家族のうち52人が糖負荷試験を受けたが、これら家族の45%には糖尿病曲線を示すものが少なくとも別に1名あった。しかし家族の病歴について質問したところ160人(男108人、女52人; 1家族から患者1名の割合)の19.4%(31家族)に糖尿病の家族歴があったにすぎないことがわかった。<sup>16</sup> 日本および西欧にみられる糖尿病の家族別頻度を正確に比較するためには家族全員を検査する必要がある。

日本の糖尿病と西洋の糖尿病との基本的類似点を確定するにあたって、双方の人口集団の糖尿病患者の毛細血管異常と慢性合併症の有病率を比較することが最も肝要である。毛細血管異常、すなわち小血管の広範な障害は、糖尿病性網膜症および腎症の原因である。網膜症および腎症にしばしば伴う合併症には、糖尿病性神経症と皮膚壊疽がある。糖尿病性神経症の病因为小血管障害であるということはまだ確定されていないし、また小血管障害は皮膚壊疽の一原因にすぎない。これらの障害は糖尿病ときわめて深い関係があって、しばしば糖尿病発見のいとぐちとなるが、糖尿病の合併症というよりはむしろ随伴症状として考えられる。<sup>17</sup> 広島大学糖尿病研究室の調査によれば、前記障害の発生は性別および疾患の持続期間に左右されるもので、長期の疾患のある女性に最も頻発している。<sup>13</sup> これら合併症の性別・疾患持続期間別頻度を取り扱った研究は英文の医学雑誌に報告されていないので、大まかな比較のみが可能である。表1は広島大学糖尿病研究室が報告した障害の頻度を西欧の成績と比較したものである。<sup>13, 18-21</sup> この問題をさらに検討したところ、広島大学糖尿病研究室の調査成績は日本の他の糖尿病研究室が報告した調査成績と一致することが判明した。<sup>13</sup> 同一またはきわめて類似した探知方法(網膜症につい

TABLE 1 PREVALENCE OF RETINOPATHY, NEUROPATHY AND GANGRENE IN DIABETICS IN JAPANESE AND WESTERN CLINICAL STUDIES (%)

表1 日本および西洋の臨床調査における糖尿病患者の網膜症、神経症および壊疽の有病率(%)

Category 区分	Japan 日本 Hiroshima 広島	U S A 米国 Rochester Philadelphia	Norway ノルウェー Tonsburg
Retinopathy 網膜症			
Total 計	39	30	-
Duration (Years) 持続期間 (年)			
<1	21	11	-
1-10	38	22	-
11-15	57	65	-
16-20	71	67	-
>20	60	73	-
Proteinuria 蛋白尿	26	-	8
Neuropathy (absent reflexes) 神経症(反射欠如)	22	-	19
Gangrene 壊疽	0	-	6

methods of detection (in the case of retinopathy Wagener's criteria rather than Scott's) are tabulated for comparison.

The frequency of retinopathy and increasing occurrence according to disease duration is quite similar in Japan and the West. Severity is also comparable as shown in the previous study comparing stages of retinopathy in the Hiroshima University diabetes clinic with those of Scott's series.<sup>13</sup> These findings in Japanese diabetics on an average 20 g fat diet make it unlikely that the amount of dietary fat has a significant influence on diabetic retinopathy. These data do not contradict 2 reports from the United States,<sup>22,23</sup> since the improvement noted in Western diabetics on a low fat diet was limited mainly to clearing exudates. Diabetic retinopathy in Japan is perhaps characterized by less exudation, but quantitation was not attempted.

Proteinuria and areflexia are common in Japanese diabetics. The only figure found for proteinuria in an unselected Western diabetes clinic population unfortunately seems a little low considering the frequency of kidney disease in diabetics at autopsy.<sup>24</sup> Gangrene occurs less frequently in Japanese than in

ては Scott の規準よりはむしろ Wagener の規準によった) によって得られた西欧の資料のみを製表して比較した。

網膜症の頻度と糖尿病の持続期間に従って網膜症の増発する傾向は、日本、西欧ともにほとんど同様である。広島大学糖尿病研究室における網膜症の重篤度と Scott の症例とを比較した前記の調査で認められる通り、疾患の強度も同等である。<sup>13</sup> 平均20 g の脂肪食を摂取する日本の糖尿病患者にみられるこの所見によれば、食餌中の脂肪量は糖尿病性網膜症に有意な影響を及ぼすものとは考えられない。西欧の糖尿病患者で低脂肪食摂取後認められた症状の軽快は主に滲出液の排泄にすぎないので、米国の2つの報告<sup>22,23</sup>と矛盾しない。日本における糖尿病性網膜症では滲出液が少ないことが特徴であろうが、定量は試みられなかった。

蛋白尿および無反射症は日本の糖尿病患者によくみられる。西欧の糖尿病診療室が非抽出集団に認めた蛋白尿の頻度は、糖尿病患者の剖検で発見した腎疾患の頻度と比較した時やや低いように思われる。<sup>24</sup> 壊疽の頻度は西欧の糖尿病患者よりも日本の糖尿病患者に低

Western diabetics. However, gangrene is often partially, if not wholly, dependent on peripheral vascular disease. The low incidence of gangrene in Japanese clinics (Tokyo, 2%; Keio, 0%; Hiroshima, 0%)<sup>13</sup> suggests that the present tendency to include gangrene as a microangiopathy<sup>25</sup> underestimates the role of large vessel disease since the more commonly considered microangiopathies, such as retinopathy and nephropathy, occur as frequently in Japan as in the West. undoubtedly, gangrene can occur in diabetics without peripheral vascular disease of the large vessel type, but the relatively high frequency of gangrene in Western diabetics seems more reasonably due to a combination of small and large vessel disease.

The similarities in diabetic patients in Japan and the West indicate that diabetes mellitus is basically the same disease in both populations thus supporting Joslin's view of the universality of diabetes.<sup>26</sup> Because of these similarities it is of the greatest importance to try to explain the differences.

*Ketosis* is rare in Japan. A review of the Japanese literature from 1915 to 1957 by Goto and Muraki<sup>27</sup> uncovered only 101 case reports of diabetic ketosis and coma. In addition, results from 8 diabetes clinics<sup>3</sup> in Japan indicate that only 2%-11% of patients had ketonuria before treatment compared to 43% in a British diabetes clinic.<sup>28</sup> The majority of internists interviewed in Hiroshima have never seen a case of diabetic ketoacidosis in their training or practice.

Because of the low occurrence of ketosis, certain studies reported elsewhere<sup>29</sup> were undertaken to determine the ability of Japanese diabetics to mobilize free fatty acids (FFA) and convert them into ketones. The ability of Japanese nondiabetic and diabetic subjects to mobilize FFA was comparable to that of nondiabetic subjects in the West. Although studies on the ketonemic response of Western diabetics to norepinephrine infusions were not available Japanese diabetics demonstrated a greater hyperketonemic response than Japanese nondiabetics. The hyperketonemic response varied inversely with obesity and in an unexpected fashion with the fasting blood sugar (FBS). Paradoxically, the hyperketonemic response in diabetics with FBS 150-250 mg/100 ml was less than in diabetics with lower FBS. Therefore,

い。しかし、壊疽は、全面的ではないとしても部分的に末梢血管疾患によるものである。日本の糖尿病研究室が認めた壊疽の頻度は低い(東京大学2%, 慶応大学0%, 広島大学0%),<sup>13</sup> これは、壊疽を毛細血管異常の範疇に入れる現在の傾向<sup>25</sup> は大血管疾患の役割を軽視するものであることを示す。というのは、一般に毛細血管異常と取り扱われる網膜症および腎症が西欧と同様に日本でも頻発するからである。確かに、壊疽は大血管型の末梢血管疾患を伴わない糖尿病患者に起り得るが、西欧の糖尿病患者の壊疽が比較的に高い頻度を示すのは小血管疾患と大血管疾患とを合計したためであるといった方が適当であるように思われる。

日本および西欧における糖尿病患者は類似している。これは日本と西欧の糖尿病は根本的に同一疾患であることを示し、糖尿病の普遍性を主張した Joslin の見解<sup>26</sup> を裏付けるものである。これらの類似点があるので、差異の説明に努めることが最も肝要である。

ケトージスは日本ではまれである。後藤および村木<sup>27</sup> が1915年から1957年までの日本の文献を調べたところ、糖尿病性ケトージスと糖尿病性昏睡101例の報告があったにすぎない。なお、日本における8つの糖尿病研究室から得た調査成績<sup>3</sup> では、治療前にケトン尿症のあった患者は、英国の糖尿病研究室の患者では43%である<sup>28</sup> のと比べて、日本では2%-11%にすぎない。広島で面接した内科医の大多数は糖尿病性ケトアシドーシスの症例を一度も経験していない。

ケトージスの発生率が低いので、日本の糖尿病患者が遊離脂肪酸を動員してこれをケトン化する能力を調べるために既報の調査<sup>29</sup> を行なった。日本の非糖尿病患者と糖尿病患者にみられる遊離脂肪酸動員能力は西洋の非糖尿病患者のそれに等しい。西欧の糖尿病患者のケトン血症のノルエピネフリン注入に対する反応に関する調査成績は入手し得なかったが、日本の糖尿病患者は非糖尿病患者よりも強い過ケトン血症の反応を示した。過ケトン血症の反応は肥満の程度に反比例し、また空腹時血糖値によって意外に変化する。不思議なことには、空腹時血糖値150-250 mg/100 mlの糖尿病患者の過ケトン血症の反応は空腹時血糖値の低

it seemed unlikely that severe hyperketonemia or ketonuria would occur in patients with FBS less than 250 mg/100 ml. Aikawa reported ketonuria in 2.7% of diabetics with FBS less than 250 mg/100 ml and in 16.6% of diabetics with FBS more than 250 mg/100 ml.<sup>30</sup>

These findings suggest that the relative lack of ketosis in Japanese diabetics might be linked to a lesser degree of hyperglycemia. At least 1 Japanese author has been impressed that FBS values are lower in Japanese than in Western diabetics.<sup>31</sup> In Japan, Kan<sup>2</sup> has reported 4% of untreated diabetics with FBS 300 mg/100 ml while other clinics have reported as many as 6% and 9% of patients with FBS of this magnitude.<sup>32, 33</sup> Appropriate comparison figures from the West are not available.

The low occurrence of ketosis in other countries with a predominantly carbohydrate diet such as Ceylon<sup>34</sup> and East Pakistan<sup>35</sup> tends to implicate the Japanese diet as an explanation for the relative infrequency of ketosis in Japan. Japanese<sup>36</sup> and Western<sup>37</sup> investigators have shown that high carbohydrate diets are associated with better carbohydrate tolerance (presumably less fasting hyperglycemia) and decreased ketonemia and ketonuria. Whether the decrease in ketonemia is due to better carbohydrate tolerance or is related to other changes brought about by the high carbohydrate diet is speculative. A comparison of fasting blood ketones at various FBS levels in Japanese and Western diabetics<sup>38</sup> might answer this question. Such a comparison is shown in Table 2. Because of the influence of obesity on blood ketone levels, overall comparisons of blood ketone values at the different FBS levels have limited usefulness unless the comparisons are made independently in obese and nonobese persons. Also, the standard deviations are too great for a precise comparison. Despite these reservations, the relative magnitude of the ketone elevations shown in Table 2 do not suggest that the rarity of ketosis in Japanese diabetics is due to resistance to hyperketonemia.

**Atherosclerosis** Since the beginning of the insulin era 40 years ago, atherosclerotic complications have been responsible for the majority of diabetic deaths in Western countries. In Japan, on the other hand, coronary artery disease is uncommon.<sup>13</sup> It cannot yet be stated whether diabetes accelerates athero-

id 糖尿病患者のそれよりも小さい。したがって、強度の過ケトン血症またはケトン尿症は空腹時血糖値が 250mg/100ml 以下の患者に起るとは思われない。相川は空腹時血糖値が、250mg/100ml 以下の糖尿病患者の 2.7% および 250 mg/100 ml 以上の糖尿病患者の 16.6% にケトン尿症があると報告した。<sup>30</sup>

これらの所見は、日本の糖尿病患者にケトージス相対的に見られないことは過血糖症がより軽度であることと関係があるであろうことを示唆する。少なくとも日本人の一学者は空腹時血糖値は西欧の糖尿病患者よりも日本の糖尿病患者の方が低いとの印象を受けている。<sup>31</sup> 日本では、韓<sup>2</sup> が未治療糖尿病患者の 4% の空腹時血糖値が 300mg/100 ml であったと報告したが、他の研究室は同程度の血糖値を 6% および 9% の患者に認めたと報告している。<sup>32, 33</sup> 西欧にはこれに対応する数値がないので、比較できない。

セイロン<sup>34</sup> および東パキスタン<sup>35</sup> のような炭水化物にかたよった食餌をとっている国ではケトージスの発生率が低いので、日本におけるケトージスの相対的低率は日本人の食餌によるものと思われる。日本<sup>36</sup> および西欧<sup>37</sup> の研究者は高含水炭素食は含水炭素耐容力の増大(より軽度の空腹時過血糖症であろう)およびケトン血症・ケトン尿症の減少と関係があることを報告している。ケトン血症の減少は含水炭素耐容力の増大によるものであるか、高炭水化物食によって生じた変化と関係があるかは決定しがたい。各種の空腹時血糖値を持つ日本および西欧の糖尿病患者の空腹時血中ケトンと比較すれば、<sup>38</sup> この問題は解明されるであろう。このような比較は表 2 に示した。肥満が血中ケトン値に影響を及ぼすので、異なった空腹時血糖値における血中ケトン値の全面的比較を肥満者と非肥満者について別に行なわなければ、この比較の有用性は限られてくる。なお、正確な比較を行なうにはその標準偏差が大きすぎる。これらの制約があるにもかかわらず、表 2 に示すケトン値上昇の相対的大きさから見て、日本の糖尿病患者のケトージスの希少性が過ケトン血症に対する抵抗によるものであるとは思われない。

**アテローム性動脈硬化症** 40 年前のインシュリン時代の初期から、アテローム性動脈硬化症の合併症が西欧諸国における糖尿病患者の死亡の大部分の原因である。他方、日本では、冠動脈疾患はまれである。<sup>13</sup> 西欧と同様に日本においても糖尿病がアテローム性変性を促

TABLE 2 FASTING BLOOD KETONES  $\mu\text{M/L}$  IN HIROSHIMA, JAPAN, AND CINCINNATI, U.S.A.  
(MEAN  $\pm$  SD)

表2 広島および米国 Cincinnati 州における空腹時血中ケトン値 ( $\mu\text{M/L}$ )  
(平均  $\pm$  SD)

Category 区分	Hiroshima, Japan $\mu\text{m/L}$ subjects	Cincinnati, U.S.A. $\mu\text{m/L}$ subjects
Nondiabetics 非糖尿病患者	187 $\pm$ 59 11	143 $\pm$ 89 94
Diabetics 糖尿病患者		
FBS 空腹時血糖値 60-89 mg%	219 $\pm$ 43 8	302 $\pm$ 201 48
FBS 空腹時血糖値 90-149 mg%		
Nonobese 非肥満	347 $\pm$ 123 8	
Obese 肥満	179 $\pm$ 31 5	
FBS 空腹時血糖値 150-199 mg%	331 $\pm$ 85 9	329 $\pm$ 178 30
FBS 空腹時血糖値 200-299 mg%	601 $\pm$ 379 7	692 $\pm$ 1140 19

genesis in Japan as in the West. This is a difficult problem because the low incidence of coronary heart disease and peripheral vascular disease in the nondiabetic population necessitates studying large population samples.

The infrequency of coronary artery disease in Japan has been attributed to the low fat diet.<sup>39</sup> Similarly, the relative freedom from atherosclerotic complications in diabetics may also be related to diet. Whether low calories, low fat, or both are responsible for the apparent beneficial effect of the Japanese diet is unresolved. Albrink, Laviates, and Man,<sup>40</sup> in an analysis of data from diabetic patients over the past 30 years, believe that a low fat diet may paradoxically increase atherosclerosis whereas a low calorie diet reduces atherosclerosis. These conclusions were based partly on a comparison of diabetics taking 40% and 60% of their calories in the form of fat. Such a comparison would not necessarily be relevant to Japanese diabetics who take only 10% of their calories as fat. Previous short-term studies on Western subjects taking isocaloric low fat diets<sup>41</sup> and long-term studies on subjects taking low fat diets with probably reduced calories<sup>22</sup> do not offer a valid assessment of the role of low dietary fat in the

進するか否かはまだ判明していない。非糖尿病集団においては冠動脈性心臓疾患および末梢血管疾患の発生率が低いと、大きい対象集団を調査する必要があるため、これは解明困難な問題である。

日本における冠動脈疾患の希少性は低脂肪食に起因している。<sup>39</sup> これと同様に、糖尿病患者にはアテローム性動脈硬化症の合併症が比較的少ないことも食餌と関係があらう。日本人の食餌の有益な効果の原因が低カロリー、低脂肪またはその双方であるか否かは未解決である。Albrink, Laviates および Man<sup>40</sup> は過去30年間にわたって糖尿病患者から得た資料を解析して、低脂肪食は反対にアテローム性動脈硬化症を増加し、一方低カロリー食はアテローム性動脈硬化症を減少さすと考えた。これらの結論は部分的にはカロリーの40%と60%を脂肪の形で摂取する糖尿病患者の比較に基づいている。このような比較はカロリーの10%を脂肪として摂取するにすぎない日本の糖尿病患者に必らずしも当てはまらない。等熱量の低脂肪食を摂取する西欧人に対して行なった短期調査<sup>41</sup> およびカロリーが減少していると思われる低脂肪食を摂取した者に対して行なった長期調査<sup>22</sup> ではアテローム性変性過程の防止または阻止に低脂肪食がどんな役割を演じているかを適

prevention or retardation of the atherogenic process. Long-term studies of diabetics on isocaloric low fat (20 g/day) and high fat (over 100 g/day) diets might clarify whether low fat or low calories are responsible for the apparent beneficial effect of the Japanese diet.

**Sex Ratio** In contrast to Western countries, diabetes in Japan is predominant in males. Most reports have indicated a male:female sex ratio of 2, 3, or 4 to 1.<sup>13</sup> In the only detection program in Japan suitable for determining the prevalence of diabetes separately for males and females over the age of 40, the prevalence in males was 2.4 times greater than for females.<sup>4</sup>

Theoretically, variations in the sex ratio of diabetes in Western countries as compared to Japan may be due to genetic or environmental differences with virtually no way of distinguishing between these possibilities. There is some evidence to suggest sex limitation in the expression of the diabetic trait, as some investigators have noted that the disorder occurred more commonly in siblings of the same sex.<sup>42</sup> Sex limitation, however, has not received widespread recognition or confirmation as an important phenomenon in diabetic inheritance.

The reversed sex ratio in Japan loses some of its impact when consideration is given to the changing sex ratio in the West over the past half century. In 1912 Osler stated that diabetes was more common in men than women.<sup>43</sup> Figure 2, reproduced from an article by Harris and McArthur,<sup>44</sup> shows the 1912-47 mortality rates from diabetes in England and Wales. Fifty years ago, the sex ratio favored males. After World War I, a period marked by better living conditions, more abundant food, less energy expenditure, and an easier life for women, diabetic mortality appeared greater in females. The 2 precipitous drops in diabetic mortality correspond to war years. Such dramatic changes in sex ratio in 2 different generations suggest environmental rather than genetic causes. Although a genetic explanation for the reversed sex ratio in Japan cannot be excluded, environmental factors seem more likely.

The prevalence of diabetes in persons over age 40 in detection programs in Hiroshima, Japan<sup>4</sup> and

確に評価し得なかった。等熱量の低脂肪食 (20 g/1 日) および高脂肪食 (100 g 以上/1 日) を摂取する糖尿病患者に対して長期調査を行えば、低脂肪または低カロリーが、日本人食餌の有益な効果の原因であるか否かが解明されるであろう。

**性比** 西欧諸国と反対に、日本の糖尿病は男性に多い。大部分の報告書は男女比を 2:1, 3:1 または 4:1 としている。<sup>13</sup> 40歳以上の男女別の糖尿病有病率を決定するのに適当な日本の探知調査では、男性の有病率は女性の有病率の 2.4 倍であった。<sup>4</sup>

理論上、日本と西欧諸国にみられる糖尿病の性比の差は遺伝上または環境上の差異によるであろうが、これらの差異を区別する方法は事実上ない。若干の研究者が認めているように、この疾患が患者と同性の同胞に多く発生している<sup>42</sup> ので、糖尿病の特徴を表わす上に性別制限があるように思われる。しかし、性別制限は糖尿病の遺伝上の重要な現象として広く承認されたり確認されていない。

過去半世紀にわたって、西欧の性比が変化してきたので、西欧と反対である日本の性比の意義が多少失われている。1912年に Osler は糖尿病は女性よりも男性に多いと述べた。<sup>43</sup> Harris および McArthur 共著の論文<sup>44</sup> から引用した図 2 に England および Wales に認められた 1912-47 年の糖尿病死亡率が示してある。50年前には男性の発生率が高かった。第 1 次世界大戦後、生活状態が改善され、食糧が豊富になり、精力の消耗が減少し、婦人の生活が楽になって、糖尿病患者の死亡率は男性よりも女性に高くなった。糖尿病患者の死亡率が 2 度も急激に低下した時期は戦時に相当する。2つの異なった世代の性比にこのような劇的な変化が起きたことは、その原因が遺伝よりはむしろ環境であると思われる。日本にみられる逆性比に対して、遺伝学的説明を度外視することはできないが、環境的因子を考える方が妥当のように思われる。

広島および米国 Massachusetts 州 Oxford における探知調査<sup>4</sup> に現われた 40歳以上の者にみられた

FIGURE 2 STANDARDIZED MORTALITY RATES  
DIABETES IN ENGLAND AND WALES, 1912-47

図2 1912-47年の England および Wales  
における糖尿病患者の訂正死亡率

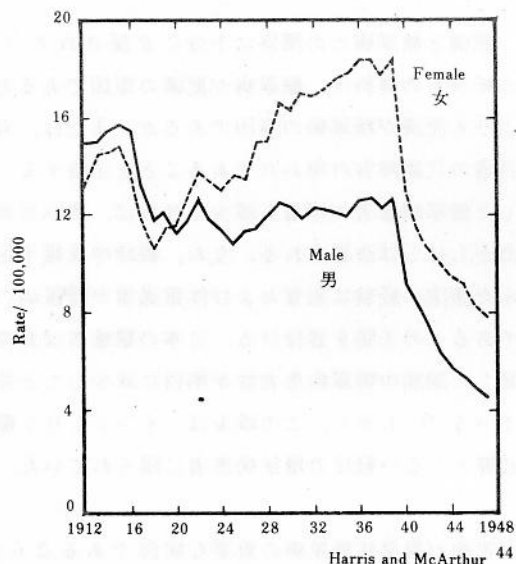
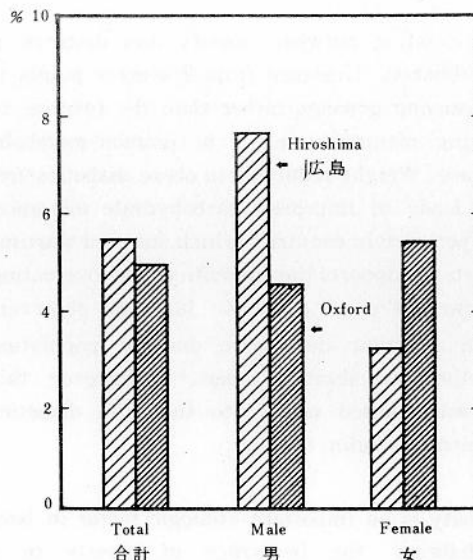


FIGURE 3 PREVALENCE OF DIABETES IN PERSONS  
OVER AGE 44 IN OXFORD, MASSACHUSETTS  
AND OVER AGE 40 IN HIROSHIMA, JAPAN

図3 米国 Massachusetts 州 Oxford の44歳以上および広島  
の40歳以上の者の糖尿病有病率 (Oxford では44歳以上)



Oxford, Massachusetts,<sup>11</sup> are shown in Figure 3.\* The occurrence of diabetes in Hiroshima males is higher and that in Hiroshima females is lower than in their Western counterparts. It should be emphasized that both detection studies were done in areas of their respective countries where annual death rates due to diabetes are greatest. Although detection procedures were not identical, this should not influence sex ratio.

If the susceptibility to diabetes were the same in Hiroshima and Oxford, responsible environmental factors must necessarily have increased male prevalence and decreased female prevalence. This effect of environment is unlikely although the genetic susceptibility to diabetes in the 2 communities cannot be estimated. A more feasible supposition would be that different environmental factors are causing either an increase in male diabetics or a decrease

糖尿病の有病率を図3\*に示した。広島男性の糖尿病の発生率は西欧のそれよりも高く、女性の発生率は西欧のそれよりも低い。これら2つの探知調査は糖尿病による年間死亡率が最高であるそれぞれの国の地域で行なわれたことを強調したい。探知方法は同一ではなかったが、これが性比に影響を与えるはずはない。

糖尿病罹病性が広島およびOxfordにおいて同一であったならば、その原因である環境的因子が男性の有病率を上昇させ、女性の有病率を低下させたに相違ない。これら2つの地域における糖尿病の遺伝的罹病性を評価することはできないが、この環境の影響はないものと思われる。より可能な仮定としては、種々の環境的因子がOxfordと比較して広島の男性糖尿病患者

\*Age-adjusted prevalence rates for Hiroshima compared with Oxford can only be approximated since the number of persons in the Oxford sample is given for each 10-year interval from mid-decade to mid-decade while Hiroshima data are presented for each full decade. As the age distributions in persons over 40 are roughly comparable in both cities, age adjustment should not alter significantly the rates in Figure 3.

広島の年齢訂正有病率とOxfordのそれを正確に比較することはできない。というのはOxfordの場合は15-25歳という10歳年齢階級を用いたに反して広島では10-20歳という10歳年齢階級区分を用いたからである。40歳以上の者の年齢分布は上記両市においてほとんど同様であるので、年齢訂正は図3に示す有病率に有意に変化を与えないはずである。

in female diabetics in Hiroshima compared to Oxford. Of the environmental factors which might lead to alteration in diabetic prevalence, dietetic, economic, and cultural ones causing obesity are the most important to consider.

An association between obesity and diabetes is well established. Evidence from 2 sources points to obesity causing diabetes rather than the reverse, or both being manifestations of a common metabolic disturbance. Weight reduction in obese diabetics frequently leads to improved carbohydrate tolerance. Also, experience in countries which suffered wartime food shortage supports the contention that overeating and overweight cause diabetes. Japanese observers noted an apparent decline in diabetic population during the food shortage years.<sup>45</sup> However, this decline was limited mainly to the mild diabetics not requiring insulin therapy.

If obesity is an important etiologic factor in late-onset diabetes, the frequency of obesity in a population should affect its prevalence of diabetes. A comparison of changes in body weight during adult years in Japan and Western countries may give insight into the reasons for the variation in sex ratio. Unlike people in the United States and European countries, Japanese gain very little weight during adult years. In addition, Japanese women do not surpass men in terms of percentage weight gained during adult years as is the case in Western societies. These relationships are shown in Table 3.<sup>46</sup>

者の増加または女性糖尿病患者の減少を引き起こしていると考えられる。糖尿病有病率を変更させられる環境的因子のうち、肥満の原因となる食餌、経済および文化的因子が最も重要なものであると考えられる。

肥満と糖尿病との関係は十分に立証されている。2か所からの資料は、糖尿病が肥満の原因であるというよりも肥満が糖尿病の原因であるか、または、双方が共通の代謝障害の現われであることを示唆する。肥満した糖尿病患者の体重を減少させれば、含水炭素耐容力がしばしば改善される。なお、戦時中食糧不足に悩んだ諸国の経験は過食および体重過重が糖尿病の原因であるとの主張を裏付ける。日本の観察者は食糧が不足した期間中糖尿病患者数が明白に減少したと報告している。<sup>45</sup> しかし、この減少は、インシュリン療法を必要としない軽度の糖尿病患者に限られていた。

肥満が晩発性糖尿病の重要な病因であるならば、人口集団に見られる肥満の頻度はその集団の糖尿病有病率に影響を及ぼすはずである。日本および西欧諸国における成人期の体重の変化を比較すれば、性比の差異に対する理由の解明に資するであろう。米国および欧州諸国の国民とは違って、日本人の体重は成人期にほとんど増加しない。なお、西欧の場合とは異なって、日本の女性の成人期における体重の増加率が男性を凌駕することはない。これらの関係は表3に示してある。<sup>46</sup>

TABLE 3 INCREASE IN AVERAGE BODY WEIGHT BETWEEN AGES 25 AND 60 YEARS

表3 25歳から60歳までの者の平均体重増加

Country 国名	Weight Increase 体重増加率	
	Male 男	Female 女
	%	%
Japan 日本 .....	0.4	0.4
England 英国 .....	3.6	15.5
Canada カナダ .....	4.6	19.3
United States 米国 .....	8.1	15.0

HUNDLEY JM<sup>46</sup>

It is of interest to speculate that the predominance of female diabetics in the Occident is due to the tendency of Western women to gain more weight than men. Because of the minimal and equal weight gains of both sexes in Japan, low but equal diabetes prevalence rates for males and females might be predicted rather than the observed greater occurrence in men. To consider obesity further as the responsible variable for the reversed sex ratio, it is necessary to postulate a greater natural predisposition of males to diabetes.

The slight preponderance of males with early-onset diabetes in detection programs in the West argues for a greater predilection of the disease for males.<sup>11,47</sup> However, the susceptibility of the sexes to late-onset diabetes cannot be precisely assessed. Other factors such as obesity, parity, aging, and hormonal changes associated with menopause make prevalence a poor reflection of predisposition in late-onset diabetes. Perhaps in Western countries, a greater susceptibility to diabetes in males is offset by the greater tendency of females to become obese, resulting in a sex ratio favoring females. In Japan, on the other hand, the relative lack of obesity and equal weight gains in males and females may have allowed the natural predisposition to be disclosed more accurately.

Although the relative absence of obesity should lower the prevalence of diabetes in Japanese women, there is no proof that this factor alone accounts for the difference in sex ratio between Japanese and Western countries. However, environmental factors which might lead to less obesity in Japanese women such as the low calorie, high carbohydrate diet and less leisure time are also common in other Oriental peoples with a similar diabetic sex ratio. Male diabetics apparently predominate in China, Ceylon, East Pakistan, and India.<sup>34,35</sup> The sex ratio of diabetic Indians in a Trinidad detection drive favored males, but the number of persons examined was small and the females were younger as a group.<sup>48</sup> In contrast, a Durban report on Natal Indians indicated that female diabetic inpatients outnumbered males.<sup>49</sup> However, neither of these studies is satisfactory for determining the prevalence of disease for each sex. Studies on Orientals living in the West would determine if the male diabetes predilection is an inherent Oriental characteristic regardless of diet

西欧で女性の糖尿病患者が男性のそれよりも多いことは、西欧の女性の体重が男性のそれよりも増加する傾向によるものであると推定することができる。日本では観察される糖尿病発症率は男性が大であるが、男女の体重が共にきわめて軽度に、しかも同程度に増加するので、男女の糖尿病有病率はともに低く、同率であると予想される。さらに、肥満が逆性比を起す変数であると考えするためには、男性の糖尿病にかかる自然的素因がより大きいことを仮定する必要がある。

西欧の探知調査において早発性糖尿病が男性にやや多いことは、この疾患が男性により多く好発することを示唆するものである。<sup>11,47</sup> しかし、晩発性糖尿病の罹患性が男女のいずれに強いかを正確に評価することはできない。肥満、分娩回数、加齢および閉経期と関係のあるホルモンの変化のような要因があるので、晩発性糖尿病の有病率は糖尿病の素因を十分に反映しない。西欧諸国では、女性の肥満化傾向が強いので男性の糖尿病易罹患性が相殺され、その結果、女性にその頻度が高くなる。一方日本では、男女の肥満が相対的に少なく、男女の体重が等しく増加しているので、糖尿病の自然的素因がより正確に現われるであろう。

肥満が相対的にみられないので、日本の女性の糖尿病有病率は低下するはずであるが、この因子だけによって日本と西欧諸国との性比の差異が引き起されるという証拠はない。しかし、低カロリー、高含水炭素食および余暇の不足などの日本の女性に肥満を起させないと思われる環境的要因は、同様の糖尿病性比のある他の東洋諸国民にも一般にみられる。男性の糖尿病患者は中国、セイロン、東パキスタンおよびインドに多いように思われる。<sup>34,35</sup> Trinidad の探知調査で認めたインド人糖尿病患者の性比では男性が優勢であるが、被検者数は少なかったし、女性は男性よりも若年であった。<sup>48</sup> これに反し、Natal のインド人に関する Durban 報告書では女性の糖尿病入院患者は男性のそれよりも多いことがわかった。<sup>49</sup> しかし、これら調査のいずれも性別糖尿病有病率を決定するには十分でない。食餌およびその他の環境的要因を別にして、男性の糖尿病素因は東洋人固有の特徴であるか否かは西欧に居住する東洋人についての調査によって決定される

and other environmental factors. An investigation of the sex ratio of diabetic Japanese in Hawaii and California would be of great importance.

Preliminary results of a detection drive on wage-earners in Hawaii indicate that the sex ratio of crude diabetes prevalence rates was the same for Japanese as Caucasians (1.2:1 in favor of males). Admittedly, suboptimal cooperation of the groups studied and the lack of age-adjusted prevalence rates make this finding less definite, but it does support the contention that environmental differences might explain the sex ratio variation between Japan and the West.<sup>50,51</sup>

**Juvenile Diabetes** It has been stated that juvenile diabetes is infrequent in Japan.<sup>52</sup> Although data are meager the low percentage (1%) of juvenile patients in the Hiroshima University diabetes clinic is consistent with this contention.<sup>13</sup> In Western diabetes clinics juvenile diabetics comprise 5%-10% of patients.<sup>53</sup> In Isoda's monograph<sup>52</sup> *Diabetes in Children*, published in 1942, a Kyoto pediatrics professor was quoted as having seen only 5 cases of juvenile diabetes in over 30 years. An assistant professor of pediatrics at Hiroshima University found only 3 juvenile diabetics in 20,000 pediatric inpatients and outpatients over the past 10 years.<sup>54</sup> Although these observations do not precisely reflect the disease prevalence, an apparent difference in the juvenile diabetes frequency in the 2 populations is indicated.

Juvenile diabetes differs from adult-onset diabetes by its severity and the relative ineffectiveness of treatment other than insulin. In addition, juvenile diabetes is not dependent on diet and excessive weight gain as is often the case in adult-onset diabetes. Therefore, it seems unlikely that environmental factors can prevent the clinical emergence and recognition or be responsible for differences in juvenile diabetes frequency.

Genetic differences are the likely explanation for less juvenile diabetes in Japan compared with the West. Unfortunately, the current working hypothesis of recessive inheritance for diabetes does not consider the clinical variations of disease. Available data fail to indicate a greater frequency of diabetes in parents of juvenile diabetics than in those of

であろう。Hawaii および California における糖尿病の日本人の性比の調査はきわめて重要であろう。

ハワイにおける給与所得者に対して行なった探知調査の予備的成績では、糖尿病の粗有病率の性比は日本人も白人と同様(1.2:1で男性が高い)であった。被調査群の協力が最適以下であり、また年齢訂正有病率がないので、この所見の明確性は減少するが、環境上の差が日本と西欧との間の性比の変動の原因であるという主張<sup>50,51</sup>を支持する。

**若年性糖尿病** 若年性糖尿病は日本ではまれにしか見られないといわれている。<sup>52</sup> 資料は乏しいが、広島大学糖尿病研究室における若年患者の割合が低い(1%)ことはこの主張と一致している。<sup>13</sup> 西洋の糖尿病研究室では、若年性糖尿病患者は患者の5%-10%を占めている。<sup>53</sup> 1942年に出版された磯田の単行本小児の糖尿病<sup>52</sup>には、京都大学小児科学の1教授が30年以上の間に若年性糖尿病は5例を認めたにすぎないと述べている。他方、広島大学小児科学の1助教授は過去10年間に小児科の入院患者および外来患者合計20,000名中、若年性糖尿病患者をわずか3人発見したにすぎない。<sup>54</sup> これらの観察は有病率を正確に表わすものではないが、西欧と日本の若年性糖尿病の頻度には明らかな差が認められる。

若年性糖尿病はその重篤度およびインシュリン療法以外の治療法が効かないという点において、成人性糖尿病と異なる。その上、若年性糖尿病は成人性糖尿病にしばしばみられるような食餌および過度の体重増加に左右されるということがない。したがって環境的因子が若年性糖尿病の臨床症状の発現および認識を阻止したり、あるいは頻度の差の原因となり得るようには思われない。

西欧と比較して日本では若年性糖尿病が少ないが、その原因として遺伝上の差異が有力である。あいにく、糖尿病について現在考えられている劣性遺伝の仮説では疾患の臨床的差異が考慮されていない。入手した資料では成人性糖尿病患者の両親よりも若年性糖尿病患者の両親に糖尿病の頻度が高いことを示してい

adult-onset diabetics thereby detracting from the theory that a homozygous and heterozygous state might account for the clinical differences. Studies by Saito and co-workers<sup>14</sup> have shown that for Japanese diabetics the frequency of positive family histories does not vary with the age at onset of the disease.

The approximately equal occurrence of adult-onset diabetes and the discrepant frequency of juvenile diabetes in 2 populations with presumably different genetic constitutions such as Japan and the United States would seem to support a hypothesis that more than 1 gene locus is responsible for diabetes. Were a single locus involved, assuming that the age of onset is not determined by environmental factors, a similar proportion of juvenile diabetics might be expected in both countries. The clinical variants, i.e., juvenile or adult-onset diabetes, may be determined by different gene loci or by the interaction of several different genes to produce the metabolic defect. It can be speculated that a single common gene is responsible for diabetes predisposition, but that other rarer genes determine the severity and age at onset. The varying frequency of juvenile diabetes in 2 genetically different populations is consistent with rarer genes having a modifying effect on the severity and age of onset of diabetes. Also consonant with this hypothesis is the increased consanguinity among parents of early-onset diabetics in Western studies.<sup>55</sup> Despite the high incidence of consanguinity in Japan, the prevalence of juvenile diabetes is apparently low.

## SUMMARY

The clinical and epidemiological features of diabetes mellitus in Japan have been compiled and compared with data from other countries. Diabetes is basically the same in Japan as elsewhere; however, consideration of important differences has led to the following conclusions:

The rarity of ketoacidosis in Japan is due to the mild carbohydrate defect present in most diabetics. The mild carbohydrate intolerance in diabetics is probably in part due to a high carbohydrate intake;

ないので、同型接合体または異型接合体のある状態が臨床上の差異の原因であろうとの説を裏付けない。斉藤ら<sup>14</sup>の調査によれば、日本の糖尿病患者では糖尿病のある家族歴の頻度は発病年齢によって異ならない。

日本人および米国人のような遺伝的素質が異なっていると思われる2つの集団において、成人性糖尿病の発生率はほとんど同等であるが、若年性糖尿病の頻度が異なっていることは2つ以上の遺伝子座が糖尿病の原因であるとの仮説を裏付けるように思われる。発病年齢が環境的因子によって決定されないと仮定して1個の遺伝子座が原因であると考えた場合、日米両国の若年性糖尿病患者の割合は同様であろうと期待される。臨床的に異なる病型、すなわち若年性または成人性糖尿病は異なった遺伝子座または代謝異常を起す数個の異なった遺伝子の相互作用によって決定されるであろう。ただ1個の共通遺伝子は糖尿病素因の原因であって、他のまれな遺伝子は糖尿病の強度および発病年齢を決定すると推定することができる。遺伝的に異なった2つの集団における若年性糖尿病の異なった頻度は、糖尿病の重篤度および発病年齢を変更するまれな遺伝子の作用による。西欧の調査に見られた早発性糖尿病患者の両親には高い血族結婚率が認められること<sup>55</sup>もこの仮説と一致している。日本では血族結婚率が高いにもかかわらず、若年性糖尿病の有病率は明らかに低い。

## 要 約

日本における糖尿病の文献を網羅し、その臨床的、疫学的特徴について、外国文献と比較検討した。日本における糖尿病は諸外国の糖尿病と本質的に同一のものであるが、重要な差異について考察した結果、下記が認められた。

ケトアシドーシスは日本では比較的まれであるが、これは大部分の糖尿病患者で認められる軽度の含水炭素代謝障害によるものである。その原因の一つとして高含水炭素食摂取傾向が考えられる。

Diabetic retinopathy is more common in women than in men in Japan; there are limited and conflicting data from the West on this point, but retinopathy, nephropathy and neuropathy occur about as frequently in Japan as in the West. Because of marked dietary differences between Japan and Western countries, these findings suggest that dietary fat has no significance in the pathogenesis of these lesions;

Peripheral gangrene is distinctly unusual in Japanese diabetics. This suggests that either: the responsible vascular lesions are different from those responsible for nephropathy and retinopathy; or that small vessel lesions are the same but the lack of large vessel atherosclerosis in the population accounts for the decreased incidence of gangrene;

Men have diabetes 2 or 3 times as commonly as women in Japan. If sex-limited inheritance is discarded as a possible reason, it is likely that adult-onset diabetes is more common in men than women except in those countries (the West) where women gain relatively large amounts of weight;

The rarity of juvenile diabetes in Japan is best explained by the infrequency of responsible genetic factors. As a consequence, it is likely that juvenile diabetes is caused by different or additional genetic factors which are not significant in adult-onset diabetes;

Diabetes prevalence varies sufficiently between different localities in the same country to render the concept of national prevalence of doubtful usefulness.

糖尿病性網膜症の頻度は、日本では男性に比較して女性により大である。この点を論及した西欧の文献は乏しく、必ずしも一定の傾向を示していない。ところで、糖尿病性網膜症、腎症および神経症の頻度は、日本と西欧とはほとんど同じである。日本と西欧諸国との食事内容は著しく違っているのに、発生頻度に差がないことはこれらの疾患の発生に脂肪摂取量の影響が非常に大きいとは考えられない。

糖尿病性皮膚壊疽は、日本では明らかにまれである。この事実から次のことが示唆される。すなわち、糖尿病性皮膚壊疽の原因となる血管障害が、糖尿病性腎症、網膜症の原因となる血管障害とは性質を異にしているか、糖尿病患者の小血管障害である点では同様であるが、大血管のアテローム変性が少ないために糖尿病性皮膚壊疽の頻度が希少なのであろうかという2点がこれである。

男性の糖尿病罹患率は、日本では女性の約2倍ないし3倍である。もしその原因としての伴性遺伝を度外視すれば、女性の体重が著しく増加する西欧諸国を除き、成人期に発病する糖尿病は男性により多いはずである。

若年性糖尿病は日本ではまれであるが、それは、遺伝因子の存在が少ないためであると考えられる。したがって若年性糖尿病は、成人期の糖尿病には重要な関係を持たない別な遺伝因子によって惹起されると思われる。

地方別の糖尿病有病率に大きな差が認められるので、国を一つの単位としてその有病率を論ずることはあまり有意義でないように思われる。

## REFERENCES

### 参考文献

1. 富士川 游: 日本医学史. 東京, 日新書院, 1943年. p 785  
(FUJIKAWA Y: Japan Medical History. Tokyo, Nisshin Shoin, 1943)
2. 韓 龍杓: 糖尿及び糖尿病の統計的觀察. 日本消化器病学会雑誌40: 502-17, 1941年  
(KAN R: Statistical observations on glycosuria and diabetes mellitus. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi-J Jap Soc Dig System)
3. 佐々木周一, 原 次男, ほか: 糖尿及び糖尿病の統計的觀察. 日本消化器病学会雑誌36: 412, 1937年  
(SASAKI S, HARA T, *et al*: Statistical observations on glycosuria and diabetes mellitus. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi-J Jap Soc Dig System)
4. RUDNICK PA, ANDERSON PS, Jr: Diabetes mellitus in Hiroshima, Japan: A detection program and clinical survey. Diabetes 11:533-43, 1962  
(広島における糖尿病. 集団臨床調査)
5. 小林芳人: 日本における糖尿病の頻度と早期治療. 日本の医学の1959年, 第15回日本医学会総会学術集会記録, 東京, 第15回日本医学会総会. 第1巻, 1959年. pp 641-7  
(KOBAYASHI Y: The frequency of diabetes and early treatment in Japan. Nippon no Igaku no 1959 nen-Medicine of Japan in 1959, Proceedings of the 15th general assembly of Japan Medical Congress)
6. 中山光重: 糖尿病の早期発見. 日本臨床 16: 45-50, 1958年  
(NAKAYAMA M: Early detection of diabetes mellitus. Nippon Rinsho-Jap Clin)
7. 小林芳人: 未発表研究  
(KOBAYASHI Y: Unpublished)
8. BENEDICT R: The Chrysanthemum and the Sword. Tokyo, Charles E Tuttle, 1962. p67  
(菊と刀)
9. FREEDMAN LR, FUKUSHIMA K, SEIGEL D: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 4. 1960-62 Cycle of Examinations, Hiroshima and Nagasaki. ABCC TR 20-63  
(ABCC-予研 成人健康調査 第4報. 1960-62年周期診察, 広島・長崎)
10. Recent statistics on diabetes. Diabetes 7:403-8, 1958  
(糖尿病に関する最近の統計)
11. WILKERSON HLC, KRALL LP: Diabetes in a New England town: A study of 3516 persons in Oxford, Mass. JAMA 135:209-16, 1947  
(New England のある町における糖尿病. Massachusetts 州 Oxford における3516人の調査)
12. 村地悌二, 山本英夫, ほか: 糖尿病の頻度. 内科 1: 657-67, 1958年  
(MURAJI T, YAMAMOTO H, *et al*: The incidence of diabetes mellitus. Naika-Jap J Intern Med)
13. WADA S, TODA S, *et al*: The clinical feature of diabetes mellitus in Japan as observed in a hospital outpatient clinic. Diabetes 13:483-91, 1964  
(某病院外来で観察した日本人糖尿病患者の臨床的特徴について)
14. 斉藤達雄, 内山 樹: 糖尿病と遺伝. 内科 11: 490-6, 1963年  
(SAITO T, UCHIYAMA T: Diabetes mellitus and heredity. Naika-Jap J Intern Med)
15. WILLIAMS RH: Textbook of Endocrinology. 3rd Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1962. pp 607-8  
(内分泌学概論)
16. 斉藤達雄, 村川 裕, ほか: 糖尿病家系における糖代謝機能の調査について. 日本臨床 15: 1854-8, 1957年  
(SAITO T, MURAKAWA Y, *et al*: Investigations on glucose tolerance in diabetic families. Nippon Rinsho-Jap Clin)
17. FREEDMAN LR: Inapparent diabetes as a cause of renal insufficiency due to Kimmelstiel-Wilson lesions. Bull Johns Hopkins Hosp 100:132-9, 1957  
(Kimmelstiel-Wilson 疾患による腎臓機能不全の原因としての非症状性糖尿病)
18. WAGENER HP: Retinopathy in diabetes mellitus. Proc Amer Diabet Ass 5:201-16, 1945  
(糖尿病における網膜症)

19. MacNEAL PS, ROGERS J: Symposium on diabetes and obesity; complications of diabetes mellitus. *Med Clin N Amer* 39:1607-29, 1955  
(糖尿病と肥満に関するシンポジウム, 糖尿病の合併症)
20. KRAMER DW, Perilstein PK: Peripheral vascular complications in diabetes mellitus. A survey of 3600 cases. *Diabetes* 7:384-7, 1958  
(糖尿病における末梢血管性合併症. 3600例の調査)
21. BROCH OJ, KLOVSTAD O: Polyneuritis in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 127:514-42, 1947  
(糖尿病における多発性神経炎)
22. VAN ECK WF: The effect of a low fat diet on the serum lipids in diabetes and its significance in diabetic retinopathy. *Amer J Med* 27:196-211, 1959  
(糖尿病における血清リポイドに及ぼす低脂肪食の影響と糖尿病性網膜症に対する意義)
23. KEMPNER W, PESCHEL RL, SCHLAYER C: Effect of rice diet on diabetes mellitus associated with vascular disease. *Postgrad Med* 24:359-71, 1958  
(血管疾患を伴う糖尿病に及ぼす米食の影響)
24. LAMBIE AT, MacFARLANE A: A clinico-pathological study of diabetic glomerulosclerosis. *Quart J Med* 24:125-42, 1955  
(糖尿病性糸球体硬化症の臨床病理的調査)
25. WILLIAMS RH: Textbook of Endocrinology. 3rd Ed, Philadelphia, WB Saunders, 1962. pp 669-70, 676-7  
(内分泌学概論)
26. JOSLIN EP, ROOT HF, *et al*: The Treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia, Lea and Febiger, 1959. p 18  
(糖尿病の治療)
27. 後藤由夫, 村木忠雄: 本邦に於ける糖尿病性昏睡の統計的観察. 最新医学12:1358-68, 1957年  
(GOTO Y, MURAKI T: Statistical observations on diabetic coma in Japan. *Saishin Igaku-Mod Med*)
28. FREEMAN AG: Symptoms and clinical aspects of diabetes mellitus. *Brit Med J* 1:1149-54, 1958  
(糖尿病の症状および臨床様相)
29. BLACKARD WG, OMORI Y: Blood ketone response to norepinephrine-induced free fatty acid in diabetes. *Diabetes* 13:518-26, 1964  
(糖尿病患者におけるノルエピネフリン誘発性遊離脂肪酸増加に対する血中ケトン体反応)
30. 相川達一: 糖尿病の統計的観察. 診断と治療 23:108, 1936年  
(AIKAWA T: Statistical observations on diabetes mellitus. *Shindan to Chiryō-Diagn and Treatm*)
31. 吉田常雄: 日本人糖尿病屍の剖検所見. 1. 日本人糖尿病患者の合併症と死因. 糖尿病 4:3-10, 1961年  
(YOSHIDA T: Autopsy findings in Japanese diabetics. *Tonyobyō-Diabetes*)
32. 上田英雄, 前沢秀憲, ほか: Sulfonyleurea 剤による糖尿病治療. 内科 8:367-77, 1961年  
(UEDA H, MAEZAWA H, *et al*: Treatment of diabetes mellitus by sulfonyleurea drugs. *Naika-Jap J Intern Med*)
33. 片岡邦三, 白滝文男: 入院糖尿病(最近10年間)の統計的観察. 診断と治療45:243, 1957年  
(KATAOKA K, SHIRATAKI F: Statistical observations on diabetic inpatients. *Shindan to Chiryō-Diagn and Treatm*)
34. De ZOYSA VP: Clinical variations of the diabetic syndrome in a tropical country (Ceylon). *Arch Intern Med* 88:812-8, 1951  
(熱帯地方にある国(Ceylon)における糖尿病症候群の臨床的型)
35. IBRAHIM MD: Diabetes in East Pakistan. *Brit Med J* 1:837-9, 1962  
(東パキスタンにおける糖尿病)
36. 齊藤達雄: 糖尿病の治療. 2. 糖尿病食餌療法における含蛋豊富・脂肪制限の再検討と蛋白質の意義.  
日本内科学会雑誌47:864-87, 1958年  
(SAITO T: Reevaluation of high carbohydrate, low fat diet treatment of diabetes mellitus and the significance of dietary protein. *Nippon Naika Gakkai Zasshi-J Jap Soc Intern Med*)
37. MIRSKY IA, FRANZBLAU AN, *et al*: The role of excessive carbohydrate intake in the etiology of diabetic coma. *J Clin Endocr* 1:307-13, 1941  
(糖尿病性昏睡の病因に対する含水炭素過剰摂取の役割)
38. WERK EE, Jr, KNOWLES HC, Jr: Blood ketone and plasma free fatty acid concentration in diabetic and normal subjects. *Diabetes* 10:22-32, 1961  
(糖尿病患者と健常者における血中ケトンおよび血清遊離脂肪酸濃度)
39. KEYS A: Diet and coronary heart disease. In *World Trends in Cardiology*. 1. Cardiovascular Epidemiology, ed by A Keys and PD White. New York, Hoeber-Harper, 1956. pp 135-49  
(食餌と冠状心臓疾患. 心臓学における世界の傾向. 1. 心臓血管の疫学)

40. ALBRINK MJ, LAVIETES PH, MAN EB: Vascular disease and serum lipids in diabetes mellitus: Observations over thirty years (1931-1961). *Ann Intern Med* 58:305-23, 1963  
(糖尿病における血管疾患および血清脂質, 30年(1931-1961)にわたる観察)
41. HATCH FT, ABELL LL, KENDALL FE: Effects of restriction of dietary fat and cholesterol upon serum lipids and lipoproteins in patients with hypertension. *Amer J Med* 19:48-60, 1955  
(高血圧患者の血清脂質および脂肪蛋白質に及ぼす脂肪食の制限とコレステロールの影響)
42. HARRIS H: Heredity in diabetes mellitus. *Proc Roy Soc Med* 42:326-30, 1949  
(糖尿病における遺伝)
43. OSLER W: *The Principles and Practice of Medicine*. 8th Ed, New York, D Appleton-Century, 1912. p 430  
(医学の原理と実際)
44. HARRIS H, McARTHUR N: Changes in sex incidence of diabetes mellitus (1912-1947). *Ann Eugen* 16:109-18, 1951  
(糖尿病の性別発生率の変化, 1912-1947年)
45. GOTO Y, NAKAYAMA Y, YAGI T: Influence of the World War II food shortage on the incidence of diabetes mellitus in Japan. *Diabetes* 7:133-5, 1958  
(日本における糖尿病の発生率に及ぼす第2次世界大戦中の食糧不足の影響)
46. HUNDLEY JM: Diabetes; overweight: U.S. problems. *J Amer Diet Ass* 32:417-22, 1956  
(糖尿病と体重過重, 米国の問題)
47. WALKER JB: The detection of latent diabetes. *Postgrad Med J* 35:302-7, 1959  
(潜在性糖尿病の発見)
48. WRIGHT HB, TAYLOR B: The incidence of diabetes in a sample of the adult population in South Trinidad. *W Indian Med J* 7:123-33, 1958  
(South Trinidadにおける成人集団標本の糖尿病発生率)
49. COSNETT JE: Diabetes among Natal Indians. *Brit Med J* 1:187-92, 1959  
(Natalのインド人における糖尿病)
50. SLOAN NR: Ethnic distribution of diabetes mellitus in Hawaii. *JAMA* 183:419-24, 1963  
(Hawaiiにおける糖尿病の人種的分布)
51. SLOAN NR: Personal communication  
(私信)
52. 磯田仙三郎: 小児の糖尿病. 東京, 日本医書出版, 1947年  
(ISODA S: *Diabetes in Children*. Tokyo, Nihon Isho Shuppan, 1947)
53. JOSLIN EP, ROOT HF, *et al*: *The Treatment of Diabetes Mellitus*. 10th Ed, Philadelphia, Lea and Febiger, 1959. p 656  
(糖尿病の治療)
54. 中本明良, 広島大学医学部小児科: 私信  
(NAKAMOTO A, Pediatrics, Hiroshima University Medical School: Personal communication)
55. HARRIS H: The incidence of parental consanguinity in diabetes mellitus. *Ann Eugen* 14:293-300, 1949  
(糖尿病における血族結婚の頻度)