

心性肥満), ②2型糖尿病, ③高脂血症, ④高カロリー輸液, ⑤急激な体重減少, ⑥飢餓, ⑦外科手術(小腸短絡術, 小腸切除術, 小腸吻合術, 胃切除術), ⑧薬物(amiodarone, perhexiline maleate, diltiazem, nifedipine, glucocorticoid, synthetic estrogens, tamoxifen)などがあげられる。

NASHの診断は肝生検により, ①肝細胞の大脂肪滴, ②炎症性細胞浸潤, ③pericellular fibrosis(肝細胞を取り囲む線維化), ④マロリー体, を証明することであるが, これらはアルコール性肝炎類似病変であり, アルコールを飲まないということが条件となるが, アルコールを飲むか飲まないかは自己申告のため, ときには近親者にも確認する必要がある。

司会(青柳) 野本先生ありがとうございました。太っているということ自身がいろんな他の生活習慣病だけではなく肝臓などの原因にもなるという最近のevidenceが少しでてきたということだと思いますが。

司会(相澤) 一つだけ質問ですが, 内臓肥満症候群例ではfatty liverはきやすいものか, その辺はどうなっていますか?

野本 内臓肥満とfatty liverの因果関係は必ずしもはっきりしません。

司会(相澤) それから脂肪細胞は種々のサイトカインを出すのは言われておりますけど, fatty liverで特殊なサイトカインを出すかはわかってないんですか?

野本 これからはそれをやっていったほうがいいだろうと思っております。ただ脂肪肝とは通常多々脂肪があるだけで多くの方は普通は何もないのですよね。ですから特別何か要因がないと何にもないのかもしれませんが, 可能性は低いかもしれませんが, そういうことはおっしゃる通りでこれから勉強していかなければと思っています。

司会(相澤) ぜひとも検討していただきたいと思います。

司会(青柳) それではいわゆる生活習慣病の一番メインといわれます糖尿病に関して済生会第二病院の鈴木先生お願いします。

### 3 糖 尿 病

鈴木 克典

済生会新潟第二病院

Diabetes mellitus

Katsunori SUZUKI

*Division of Endocrinology and Metabolism,  
Saiseikai Niigata Second Hospital*

**Key words:** DECODE/A, Funagata study, 大血管障害, IGT, STOP-NIDDM

Reprint requests to: Katsunori SUZUKI  
Saiseikai Niigata Second Hospital  
280-7 Teraji,  
Niigata 950-1104 Japan

別刷請求先: 〒950-1104 新潟市寺地 280-7  
済生会新潟第二病院内科 鈴木 克典

従来 of 糖尿病治療の目標は、網膜症、腎症、神経症などの細小血管障害の発症、進展を防ぐことであった。1993 年の Diabetes Control and complication Trial (DCCT), 1995 年 Kumamoto Study のそれぞれで、1 型、2 型糖尿病患者において、血糖をコントロールすると細小血管障害の発症、進展を阻止できることが示された。しかし、大血管障害の発症進展予防を調査した Kuumamoto study や UK prospective Diabetes Study (UKPDS) では、強化インスリン療法群における大血管合併予防効果が細小血管障害に比しわずかであることが示された。糖尿病患者は大血管障害を高率に合併し、それが患者の生命予後を短縮している。近年、大血管障害は糖尿病病態の進行した時期だけでなく、境界型耐糖能異常の時期に高率に合併することが注目されている。

糖尿病の一般的な病態として、まず食後高血糖が出現し、それから空腹時高血糖へ進展していく。食後高血糖が動脈硬化の危険因子であることが、すでに海外で、Diabetes Intervention Study (DIS), Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnosis criteria in Europe/Asia (DECODE/DECODA) Study, 日本では Hisayama study, Funagata study によって明らかにされている。DECODE/A では、糖尿病、非糖尿病を含む対象において、試験開始時の空腹時および経口グルコース負荷試験 2 時間血糖値がともに高値であるほど冠動脈疾患死を含む全死亡率のリスクが増大するが、その関連性はとくに 2 時間血糖値において顕著であることが示された。また、Funagata Study では IGT (Impaired glucose tolerance) 例が観察期間中に冠動脈疾患で死亡する割合は IFG (impaired fasting glycemia) 例に比べ高率であり、その成因の一つとして食後高血糖の関与が示唆された。

次に、食後高血糖を改善すると動脈硬化の発症・進展が抑止できるかという介入試験がなされた。STOP-NIDDM 試験では、IGT に対して食後高血糖改善薬である  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬 (アカルボース) を投与すると、まず糖尿病への移行が抑えられること、次に動脈硬化による死亡を含

めた全死亡のリスクが低下すること、さらに、動脈硬化の指標である頸動脈内中膜複合体肥厚度 (IMT) を有意に抑制しえたことが報告された。

なぜ食後高血糖が動脈硬化に関与するのか (食後高血糖が直接動脈硬化を引き起こすのか? 動脈硬化病態の一面を食後高血糖が反映しているのか?) は、まだ十分に解明はされていないが、今まで重篤な病気の範疇として考えられていなかった IGT の段階で、すでに著明な動脈硬化が存在することが明らかにされていることから、糖尿病の治療は、細小血管障害に加えて大血管障害をみすえた IGT の段階、またはそれ以前に治療をする必要があるようである。

司会 (青柳) ありがとうございます。先生一つ質問なのですが、食後高血糖の話なんですけど、我々の領域で胃の切除した方がけっこうおられるんですけど、そういう方は最終的にはインスリンが出てくるんですけど食後血糖が急激に上がるんですよ。ああいう方も悪いのでしょうか?

鈴木 そうなんです。まず食後高血糖が本当にそのまま大血管障害の原因なのだろうか、それとも色々な病態の中のある一面として食後高血糖を私たちはみているのかということがよくいわれるのですが、今のところよくわからないんですよ。先生の言われた案が今の命題にこたえるのにすごく良くて、胃切除後に高血糖になった方は、大血管障害はどうなのかということがわかるのですが、私は読んでないんですけど 1 つだけそれに対する論文があるようです。それによると胃切除後の高血糖患者では大血管障害はあまり変わらないというようです。このことからすると、食後高血糖だけが血管障害を起こすわけではないらしいのですが、まだ絶対かどうかわからないということですね。

司会 (青柳) microangiopathy というのとその大血管障害は基本的には単に時層のずれと見るものなのですか? それとも根本的に質的にでき方が違うとみるものなのですか?

鈴木 難しい問題ですね。ですけど、いろいろの大規模臨床試験から血糖だけコントロールしても大血管障害を抑えられないという結果から、どうも違うものを見ているのじゃないかなと私は思うのですが、どうでしょうか。

司会 (青柳) 先生方どなたかございませんでしょ

うか?どうぞ。

**渡辺** 非常にわかり易い講演ありがとうございました。大血管でも微小血管でもいいのですが、血管障害がなくても糖尿病の人は細胞に障害を与えているのですか?

**鈴木** 高血糖ということですか?

**渡辺** 高血糖が糖尿病のなにか代謝物や酸化ストレスとか、何でもいいのですが、細胞自体に何か糖尿病患者さんでは障害しているのかということを知りたいのですけど。例えば糖尿病の患者さんで心不全で来る人は冠動脈が詰まってない人も結構いるのです。そうすると糖尿病の患者さんは多分アシドーシスかなんかになって心筋のアポトーシスなど起こっているのじゃないかと個人的には考えているんですけど、そういう考え方は正しいのでしょうか?

**鈴木** 合併症がなくてということですか?

**渡辺** 血管が大丈夫な場合ですね。

**鈴木** それは十分考えられると思うのですが、別に血管以外の細胞もちゃんと障害を受けてると思うんですけどね。

**渡辺** 何が障害するのですか?高血糖自体がですか?

**鈴木** 色んなものじゃないでしょうか。血糖だけじゃないと思うのですけど。

**渡辺** それはもう一般的なことでわかっているのですか?

**鈴木** もちろん血糖に晒されるのは血管だけでなく全ての臓器が晒されているわけですから、それが重いか低いかは分かりませんのですけど、どの臓器に対しても良くないことをしているのじゃないかと思えますけど。

**渡辺** 色んな大規模 statisticus でも血管障害にフォーカスを当てていますね。どうもありがとうございました。

**司会(相澤)** これは難しい質問で、血糖が高いこと、それから細胞の中に血糖が入らないこと、それからしばしば糖尿病では酸化ストレスが多いことがあります。細胞障害がはっきりしているのは主に内皮機能と言うことでしょうか。diabetic cardiomyopathy については

あるという人となしという人がいます。他にございませんか?

**会田** 糖毒性という言葉がございますが、これは今お話のように全般的な意見でしょうか?特に糖タンパクについて中心にした意見でしょうか?広く見れば血管障害全部起こりますけど、糖毒性という特に絞った言い方がネタ的にございますでしょうか?

**鈴木** 糖毒性は一応長期でなくて一時的なものというか、総称だと思ふのですけど、高血糖が続いているとインスリンの効きが悪くなってきてしまっていること、それに伴ってインスリンの分泌も悪くなっている状態のことを糖毒性といわれると思うんですね。それでそれがずっと続くと合併症が出てくるだろうということだと思ふのですけど。

**司会(相澤)** 急性の概念ということになりますね。ありがとうございました。他にございませんでしょうか?

**野本** HbA1c の話をしましたよね。ああいう no enzymatic にくっついていったときに蛋白などは恐らく相当形が変わるといふかコンフォーメーションが変わるとか色んな変化がおきると思ふのですが、そういう意味合いから血管がおかしくなることはあるのですか?

**鈴木** AGE, つまり advanced glycation end-products など glycation された蛋白が蓄積されていって悪くなるということも今いわれております。すべての蛋白に glycation が起こってきてそれが合併症を起こすのだろうと言われておまして、例えばフルクトースだとか、ガラクトースなどは、グルコースが糖化した下流の糖で、身体にとって臓器障害があるのでよくないんだという先生もいらっしゃいます。あと余談ですけど、HbA1c も Hb の糖の付くのが7サイトあるらしいんですね。今のところ総称で HbA1c って測ってるんですけど、それがちゃんと glycation された全部のものを的確に拾える測定系がもうすこしで出るらしいのです。そうなりますと HbA1c の正常値が低めに設定されると考えられております。

**司会(相澤)** 鈴木先生ありがとうございました。それでは三井田先生お願いいたします。