

---

---

## シンポジウム

---

---

### 糖尿病合併症の治療

“Treatment of Complications of Diabetes Mellitus”

第535回新潟医学会

日 時 平成10年1月17日（土）午後3時～5時  
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 阿部春樹（眼科）

演 者 中川 理（第一内科）、柄澤 良（第二内科）、田中恵子（神経内科）、斎藤和英（泌尿器科）、吉澤豊久（眼科）

発言者 野中共子（看護婦，眼科）

司会 それでは、ただいまよりシンポジウム「糖尿病合併症の治療」を開始致します。近年、生活習慣病の予防が重要視されてまいりまして、その中でも、糖尿病患者は、全国でも500万人を超えると推計されております。特に40歳以上の10人に1人が糖尿病と診断されておりますし、また、糖尿病人口は年々増加の一途をたどっています。さらに近年、内科的治療が進歩していますので、糖尿病患者の生命予後が良くなっています。したがって、罹病期間の長い患者さんが増加しています。これに伴い

まして、糖尿病合併症が確実に増加して、現在その治療と対策が大きな問題となっております。これは、今後大きな社会問題になっていくかと思えます。ちょうど、新潟県医師会では新潟糖尿病検診研究会を設立する準備を進めていらっしゃるようでして、本シンポジウムは時機を得たものと思っております。本日は5人のシンポジストにおいでいただいて討論を行いたいと思っております。それでは、最初に中川先生お願いいたします。

## 1) 新潟大学第1内科における糖尿病外来の現状

新潟大学医学部第一内科学教室 (主任: 相澤義房教授)

中川 理・大山 泰郎・鈴木 克典  
羽入 修・小林 茂・金子 晋  
金子奈々子・平山 哲・上村 宗  
山田 聡子・谷 長行・小田野行雄\*  
相澤 義房

The Present State of the Diabetic Clinic in the First Department of  
Internal Medicine of Niigata University Hospital

Osamu NAKAGAWA・Yasuro OYAMA・Katsunori SUZUKI  
Osamu HANYU・Shigeru KOBAYASHI・Susumu KANEKO  
Nanako KANEKO・Satoshi HIRAYAMA・Takashi KAMIMURA  
Satoko YAMADA・Nagayuki TANI・Ikuro ODANO\*  
Yoshifusa AIZAWA

*First Department of Internal Medicine,  
Department of Radiology\*,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)*

At the symposium on treatment of diabetic complications 1998 we reported;

- I. The present state of diabetic patients,
- II. Diabetic retinopathy from the physicians' viewpoint,
- III. Macroangiopathy and
- IV. Clinical experiences of the new diabetic therapies.

I. We examined approximately 435 patients in our diabetic clinic between November and the middle of December 1997. There were no significant differences in age, BMI, mean blood pressure, glycemic control, or lipids between men and women. With respect to treatment, 23.6% of the patients were treated by dietetic therapy alone, 37.8% were administered with SU drug and, in addition, about 50% were treated by oral antihyperglycemic agents including a glucosidase inhibitor ( $\alpha$  GI) and troglitazone. Insulin was administered to 26.2% of the patients (conventional therapy, 69.2%, multiple injection, 20.6%, continuous infusion, 9.9%).

II. Twenty-three patients (8 males, 15 females) with NIDDM in whom the onset of simple retinopathy could be specified, were divided into 2 groups; Group S, with

---

Reprint requests to: Osamu NAKAGAWA,  
Department of 1st Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, 951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第1内科学教室 中川 理

simple retinopathy without progression and Group P, with progression to preproliferative or proliferative retinopathy. The following items were retrospectively compared: 1. duration of simple retinopathy (prior to study), 2. HbA1c, 3. blood pressure (systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean blood pressure (MBP)), and 4. serum total cholesterol (TC). The results showed significant differences in the period of suffering from simple retinopathy ( $p < 0.005$ ), HbA1c ( $p < 0.05$ ) and TC ( $p < 0.005$ ) between the two groups. The association of the retinopathy with the short period would mean that HbA1c and TC were poorly controlled in these patients.

Ⅲ. We paid attention to 1) silent myocardial ischemia in diabetic patients and 2) significance of cerebral blood flow scintigraphy in diabetic patients. Concerning the results, 1) there was no significant difference regarding the presence or absence of angina pain or incidence of abnormal findings of scintigraphy or coronary angiography. It was difficult to predict the presence of silent myocardial ischemia from the presence or absence of diabetic neuropathy. 2) Cerebral blood flow scintigraphy was performed in 37 diabetic patients, 25 patients were allocated to a group having uneven distribution of RI which never detected normally and an ununiform drop of peripheral blood flow (Micro group) and 12 cases without these findings to another group (Non-micro group). In the Microgroup, HbA1c was significantly higher and the incidence of diabetic nephropathy was also higher.

Ⅳ. 1)  $\alpha$  GI was used to improve postprandial hyperglycemia in 33 patients with NIDDM for 16.1 months on average and HbA1c was improved from  $7.96 \pm 1.16\%$  to  $7.28 \pm 0.91\%$  after  $\alpha$  GI. It was more effective when being used concomitantly with a SU agent although the effect tended to decrease relatively in the cases of long term use.

2) Troglitazone was used as an agent for improving insulin resistance in 29 diabetic patients with NIDDM. In 2.9 months on the average HbA1c was improved from  $8.99 \pm 1.05\%$  to  $8.34 \pm 0.87\%$  after the drug. Improvement was observed in 90% of the patients which showed BMI of 24.2 or above and, thus, it was demonstrated that the drug is more effective if BMI and fasting IRI are high.

---

Key words:

NIDDM, Diabetic retinopathy, Macroangiopathy,  $\alpha$  GI, troglitazone,

無症候性心筋虚血, 脳血流シンチグラフィー

## は じ め に

日本での糖尿病患者は年々増加の一途をたどり、糖尿病の合併症罹患患者も増加している昨今である。新しい経口血糖降下剤も使用されているが、合併症の発症、進展を阻止することは困難で、遺伝子学的アプローチも、盛んに行われているが、日々の外来診療において、治療の難しさを痛感する毎日である。今回、糖尿病合併症の

治療というシンポジウムで、我々は、Ⅰ 糖尿病外来の現状 Ⅱ 内科からみた糖尿病性網膜症 Ⅲ Macroangiopathy について Ⅳ 最新の糖尿病治療薬による臨床データについて報告する。

## Ⅰ 糖尿病外来の現状

対象と方法 平成9年11月から12月第2週までの間に、当科糖尿病外来を受診した435名（男性216名、女性

表1 Profiles of diabetic patients

平成9年11月から12月第2週までの間に当科糖尿病外来を受診した435名のプロフィールを示す。

	全体	男性	女性
人数	435	216	219
年齢(歳)	59.94±13.89	60.58±13	59.26±14.97
BMI	23.33±10.21	23.03±3.29	23.66±4.01
Mean BP (mmHg)	92.32±9.86	92.0±9.0	93.0±10.0
HbA1c (%)	7.26±1.3	7.22±1.23	7.36±1.35
T-cho (mg/dl)	197.0±38.3	188.8±36.6	206.6±37.15
TG (mg/dl)	133.2±11.3	138.28±79.61	128.6±71.59
HDL-c (mg/dl)	60.5±17.1	57.07±15.99	62.93±17.45
LDL-c (mg/dl)	111.8±33.2	105.63±33.81	118.17±32.1
網膜症	N 258人 S 76人 PP 28人 P 73人		
腎症	Normo 240人 Micro 130人 Macro 65人		
神経症	いずれかの所見陽性 136人 所見なし 299人		

表2 1997年11月～12月受診時の各治療別におけるHbA1c  
平成9年11月から12月第2週までの間に当科糖尿病外来を受診した際のHbA1c値を示す。

治療	HbA1c
Diet 治療のみ	6.39±0.95
SU 剤 単独	7.31±1.14
SU 剤 + $\alpha$ GI	7.74±0.93
SU 剤 + Troglitazone	8.67±1.61
SU 剤 + Insulin	7.26±0.94
$\alpha$ GI 単独	6.77±0.8
Troglitazone 単独	8.03±1.26
Insulin 治療全体	7.69±1.76
1回注射	6.74±1.08
2回注射	7.56±1.34
3回注射	7.81±1.47
MSII	8.27±0.98
CSII	7.85±1.05
その他	7.36±0.32

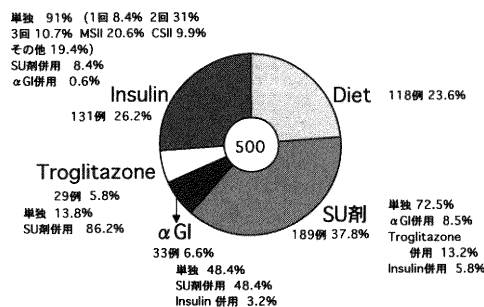


図1 症例の治療内容別の割合

219名)を対象に、外来受診時の臨床データ、合併症の状態、治療内容を調査した。

**結果** 435名のプロフィールを、表1に示す。女性が総コレステロール値(T-Cho)がやや高値であったが、年齢、BMI、平均血圧、HbA1c、T-Cho、中性脂肪(TG)、HDL コレステロール、LDL コレステロール、

に有意差は認めなかった。網膜症に関しては、なしが59.3%、単純型が17.5%、前増殖型が6.4%、増殖型が16.8%、腎症に関しては、なしが55.2%、早期腎症が29.9%、顕性腎症が14.9%。神経症に関しては、しびれ、こむら返り、等の末梢神経障害の自覚症状、起立性低血圧などの自律神経障害、等、ひとつでも有する症例は31.3%。神経障害を認めない症例は68.7%であった(表1)。全症例の治療別の割合は、食事療法のみの症例は、23.6%。SU 剤治療は37.8%、それに $\alpha$ GI, troglitazoneを加えると約50%が内服治療であった。インスリン治療は、全体の26.2%で注射方法としては、2回注射が一番多く31%、Multiple Subcutaneous Insulin Injection (MSII)は20.6%、Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII)は9.9%であった(図1)。また治療別のHbA1cの結果では、食事療法のみは6.39±0.95%とコントロール良好であり、スルホニル尿素剤(SU 剤)単独では7.31±1.14%であった。コントロール不良例では、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤( $\alpha$ GI), troglitazoneの併用治療を施行しているが、コントロール状態はまだ良好とはいえない。インスリン治療例全体としては7.69±1.76%、内訳は1回注射は6.74±1.08%と良好だが注射回数が増すにつれ

表3 単純型網膜症の出現時期を特定できた症例23名

S 群は罹病期間 ( $P<0.005$ ), HbA1c ( $P<0.05$ ), TC ( $P<0.05$ ) において P 群と比し有意に低かった。しかし SBP, DBP, MBP, TG, HDL に関しては両者に有意差を認めなかった。

	人数	M/F	年齢 (Y)	罹病期間 (M)*	HbA1c (%)**	S-BP (mmHg)	D-BP (mmHg)	M-BP (mmHg)	T-cho (mg/dl)*
S 群	15	7/8	53.9±5.5	79.9±24.9	7.5±1.6	131.3±11.0	78.8±6.3	96.3±7.3	200.9±48.1
P 群	8	1/7	55.6±7.9	51.8±20.8	8.6±1.0	132.9±15.6	75.3±8.9	94.3±10.8	247.4±41.5

\* :  $P<0.005$  \*\*  $P<0.05$

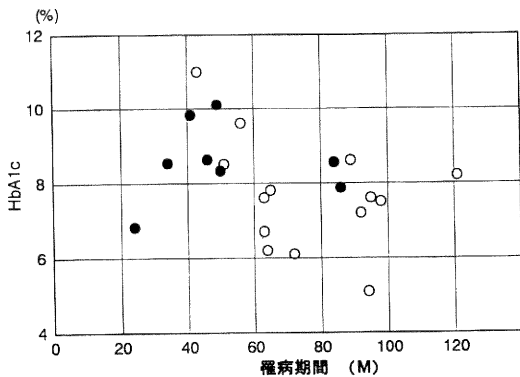


図2a 罹病期間と HbA1c との散布図

横軸に単純型網膜症の罹病期間 (M) を示し、縦軸に HbA1c (%) を示す。○は S 群, ●は P 群を示す。HbA1c 6.8% で増殖型への増悪が 1 例認められたが、この症例は糖尿病としての罹病期間が非常に長く、単純型網膜症としての罹病期間が極めて短く、血糖コントロールも良好である点を考慮すると非常に稀な例と考えられる。この症例を除くと HbA1c 7.8% 以下の血糖コントロールで前増殖型網膜症以降に増悪した例は認められなかった。

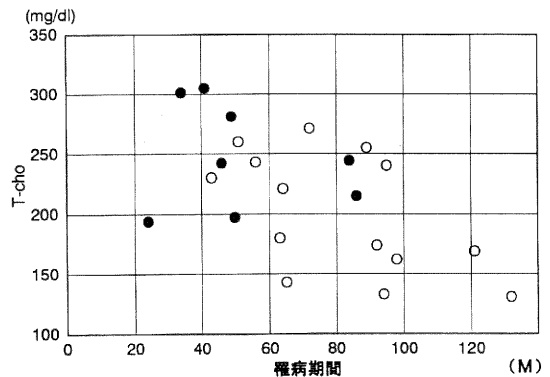


図2b 罹病期間と血清コレステロール値の散布図

横軸に単純型網膜症の罹病期間 (M) を示し、縦軸に血清コレステロール (mg/dl) を示す。○は S 群, ●は P 群を示す。図中の血清コレステロール 300 mg/dl 以上の 2 例は、ネフローゼ症候群を呈してはいなかった。罹病期間が短く増悪している症例は血清コレステロールが高値であり、血清コレステロールが 190 mg/dl 以下にコントロールされている症例は長期間、単純型網膜症を維持可能であることが推測される。

でコントロールは不良となる傾向を認めた。また、MSII 治療より CSII 治療のほうがコントロールは良好であった (表 2)。

## II 内科からみた糖尿病性網膜症

**目的** 近年、インスリン依存型糖尿病 (以後 IDDM) を対象とした、DCCT<sup>1)</sup> (Diabetes Control and Complications Trial) やインスリン非依存型糖尿病 (以後 NIDDM) を対象とした Kumamoto Study<sup>2)</sup> が発表され、どちらにおいても、強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールにより、細小血管合併症の発症と、進展が阻止しうることが明らかになった。今回

当科における 5 年間の臨床データを基に、網膜症の増悪因子の検討を行った。NIDDM 症例では、網膜症に限らず、その他の合併症の出現と進展に血糖コントロールは重要であるが、糖尿病の罹病期間も重要である。しかし、NIDDM にとって罹病期間は、はっきりと決めることができない、そこで、ある程度、罹病期間をあわせるという意味で当科通院中にはじめて単純型網膜症の発症を来した症例において、その後 5 年間の経過を追うことで、単純型網膜症の増悪因子について検討した。

**対象と方法** 当科外来における NIDDM 患者で定期的眼底検査により、単純型網膜症の出現時期を特定できた患者 23 名 (男性 8 名、女性 15 名) で単純型網膜症のま

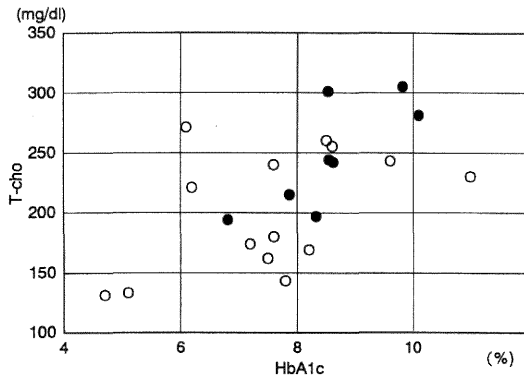


図2c HbA1c と血清コレステロール値の散布図  
横軸に単純型網膜症の罹病期間 (M) を示し、縦軸に血清コレステロール (mg/dl) を示す。○は S 群, ●は P 群を示す。両者は  $R = 0.72$  と強い相関を認め、両者に因果関係のあることが示唆された。

ま検討時も経過している S 群15名 (男性7名, 女性8名) と前増殖型以上に進行した P 群8名 (男性1名, 女性7名) に分け以下の項目について retrospective に比較, 検討した。

1. 単純型網膜症としての罹病期間 (検討時まで) 2. HbA1c 3. 収縮期血圧 (S-BP) 拡張期血圧 (D-BP) 平均血圧 (M-BP) 4. 血清コレステロール (TC) 中性脂肪 (TG) HDL コレステロール (HDL) の4項目。網膜症の病期分類は1989年の新福田分類にしたがって分類した。

結果 S 群, P 群において単純型網膜症の期間 ( $P < 0.005$ ), HbA1c ( $P < 0.05$ ), TC ( $P < 0.005$ ) の3項目で両群間に有意差を認めたが, その他の項目に関しては有意差を認めなかった (表3)。また, 有意差を認めた単純型網膜症の期間, HbA1c, TC の項目に関して全症例の散布図を示す (図2a, b, c)。

### Ⅲ Macroangiopathy について

#### A) 糖尿病患者における無症候性心筋虚血の検討

目的 糖尿病の虚血性心疾患はしばしば無症候性で, その機序に糖尿病性神経障害の関与が示唆されている。しびれなど自覚症状の有無により無症候性心筋虚血を早期に検出しようか検討した。

対象と方法 当科通院中の糖尿病患者で Ergometer 負荷心筋シンチで虚血を疑い, 心臓カテーテル検査を施行された患者83名について (1) 狭心痛症状の有無に

表4 症候性および無症候性症例の臨床所見

症候例61名, 無症候例22名で, それぞれ網膜症, 腎症, 神経障害の合併頻度は網膜症 (90.2% vs 86.4%), 腎症 (34.5% vs 35.0%), 神経障害 (30.7% vs 35.0%) で有意差は認められなかった。両群間で, 年齢, BMI, 平均血圧, HbA1c, TC, TG, HDL コレステロール (HDL), LDL コレステロール (LDL) に関して有意差は認められなかった。

	症候性	無症候性	
症例数 (M/F)	61 (37/24)	22 (14/8)	n.s.
年齢	60.7±8.2	60.5±10.1	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9±2.7	23.2±3.5	n.s.
MBP (mmHg) <sup>1)</sup>	94.7±8.8	94.3±10.0	n.s.
Hb-A1c (%) <sup>1)</sup>	6.6±1.6	6.6±1.0	n.s.
TC (mg/dl) <sup>1)</sup>	204±37	201±31	n.s.
LDL (mg/dl) <sup>1)</sup>	128.6±34.3	124.1±29.3	n.s.
HDL (mg/dl) <sup>1)</sup>	48.6±14.3	43.2±15.8	n.s.
腎症 (%) <sup>2)</sup>	34.5	35.0	n.s.
神経障害 (%) <sup>3)</sup>	30.7	35.0	n.s.
網膜症 (n/s/pp/p/不明) <sup>4)</sup>	(18/16/5/6/16)	(7/3/2/7/3)	n.s.

1) 心カテ検査前一年間の平均

2) microalbuminuria または尿蛋白定性 (±) 以上

3) 腱反射減弱もしくはしびれなど自覚所見を有するもの

4) 心カテ検査時点における眼科医による判定

分け, 合併症の有無, その他の臨床所見を, 比較検討した。(2) 無症候例22名について, 心臓カテーテル検査で冠動脈の有意狭窄の有無から2群に分け, 臨床所見の差についてを比較検討した。

結果 (1) 症候例61名, 無症候例22名で, それぞれ網膜症, 腎症, 神経障害の合併頻度は, 網膜症 (90.2% vs 86.4%), 腎症 (34.5% vs 35.0%), 神経障害 (30.7% vs 35.0%) で有意差は認められなかった。両群間で, 年齢, BMI, 平均血圧, HbA1c, TC, TG, HDL コレステロール (HDL), LDL コレステロール (LDL) に関して有意差は認められなかった (表4)。

(2) 無症候例の中で, 狭窄群では非狭窄群に比して有意に高齢 ( $63.1 \pm 8.8$  y vs  $53.5 \pm 10.9$  y) であった。 ( $P < 0.05$ ) 又, 狭窄群では HbA1c 値が高く ( $6.8 \pm 0.9$  % vs  $6.2 \pm 1.2$  %), HDL 値が低い ( $38 \pm 9$  mg/dl vs  $53 \pm 22$  mg/dl) 傾向を認めた (表5)。

表5 無症候症例の臨床所見

無症候例の中で、狭窄群では非狭窄群に比して有意に高齢 ( $63.1 \pm 8.8$  y vs  $53.5 \pm 10.9$  y) であった ( $P < 0.05$ )。狭窄群では HbA1c 値が高く ( $6.8 \pm 0.9\%$  vs  $6.2 \pm 1.2\%$ )、HDL 値が低い ( $38 \pm 9$  mg/dl vs  $53 \pm 22$  mg/dl) 傾向を認めた。

心カテ検査所見	有意狭窄なし	有意狭窄あり	
症例数 (M/F)	6 (3/3)	16 (11/5)	n.s.
年齢	$53.5 \pm 10.9$	$63.1 \pm 8.8$	$p < 0.05$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$22.8 \pm 3.1$	$23.4 \pm 3.73$	n.s.
MBP (mmHg) <sup>1)</sup>	$93.2 \pm 13.6$	$94.8 \pm 8.9$	n.s.
Hb-A1c (%) <sup>1)</sup>	$6.2 \pm 1.2$	$6.8 \pm 0.9$	n.s.
TC (mg/dl) <sup>1)</sup>	$220 \pm 21$	$192 \pm 32$	n.s.
LDL (mg/dl) <sup>1)</sup>	$127 \pm 22$	$122 \pm 33$	n.s.
HDL (mg/dl) <sup>1)</sup>	$53 \pm 22$	$38 \pm 9$	n.s.
腎症 (%) <sup>2)</sup>	33	31	
神経障害 (%) <sup>3)</sup>	33	31	
網膜症 (n/s/pp/p/不明) <sup>4)</sup>	(2/0/0/3/1)	(5/3/2/4/2)	

1) 心カテ検査前一年間の平均

2) microalbuminuria または尿蛋白定性 (±) 以上

3) 腱反射減弱もしくはしびれなど自覚所見を有するもの

4) 心カテ検査時点における眼科医による判定

## B) 糖尿病患者における脳血流シンチグラフィでの検討

**目的** 糖尿病患者の脳血流シンチにおいて通常では認められない RI の不均等分布・末梢部の不均一な血流低下などを認めることが多く、これらは、small vessel disease の関与が疑われる。

今回我々はこの small vessel disease の関与が、血糖コントロールや糖尿病合併症などと相関するかを検討した。

**対象と方法** 糖尿病患者37名に対し脳血流シンチ ( $^{123}\text{I}$ -IMP・ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD・ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) を行い、通常では認められない RI の不均等分布・末梢部の不均一な血流低下を有する群 (Micro 群) 25例とこれらの所見を有しない群 (非 Micro 群) 12例とに分け、両群の比較検討をした。また、症例1として、非 Micro 群の典型例、症例2として、Micro 群の典型例を呈示した (写真1, 2)。更に、両群のうち数名に負荷脳血流シンチグラフィを施行し、脳循環予備能について検討した。

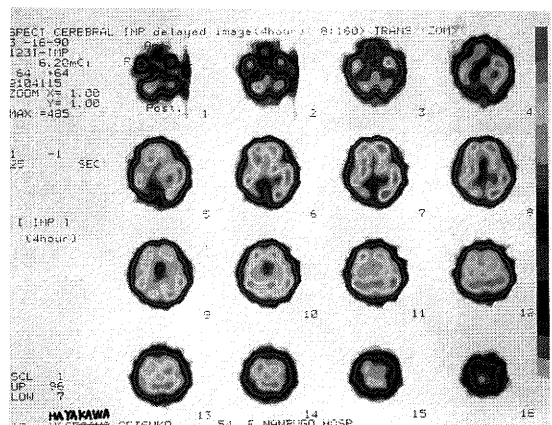
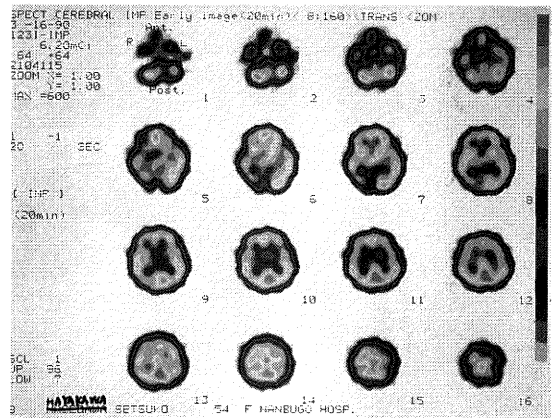


写真1 非 Micro 群の典型例の脳血流シンチグラフィー  
55歳の女性で糖尿病罹病歴20年。

上段： $^{123}\text{I}$ -IMP 脳血流シンチの20分像 (early image)

右後頭葉の血流が著明に低下し欠損状態で他の部位の血流分布は比較的均等。

下段：同症例の4時間像 (delayed image)

右後頭葉の血流欠損部位は再分布も不良で、右後大脳動脈領域の陳旧性脳梗塞と考えられる。しかし他の部位の血流分布は比較的均等。

**結果** 1) Micro・非 Micro 両群間で、患者の年齢・糖尿病罹病期間・BMI・検査施行前1年間の平均血圧及び LDL の各項目に有意差を認めなかった (表6)。2) Micro 群において、HbA1c が有意に高く ( $8.9 \pm 2.00\%$  vs  $7.8 \pm 1.03\%$ ) ( $P < 0.05$ )、糖尿病性腎症の合併も高率 ( $48.0\%$  vs  $25.0\%$ ) に認めた。網膜症の合併率は差なく、喫煙・冠動脈疾患は Micro

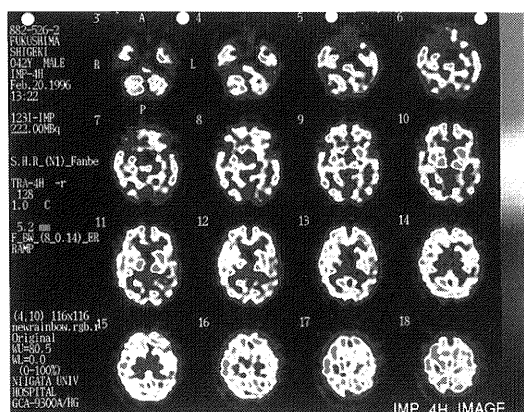
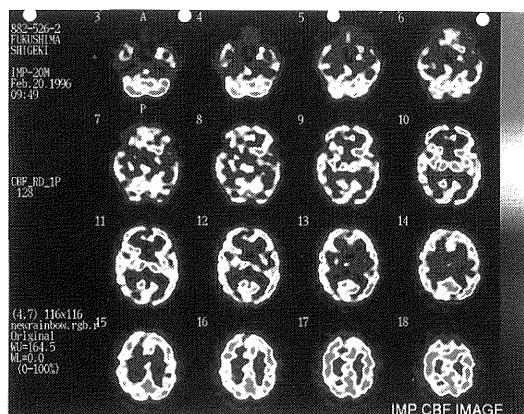


写真2 Micro群の典型例の脳血流シンチグラフィ  
43歳の男性で糖尿病罹病歴11年.

上段:  $^{123}\text{I}$ -IMP 脳血流シンチの20分像 (early image)

下段: 同症例の4時間像 (delayed image)

写真1と比較して、脳全体に血流が低下、分布も著しく不均等.

群、めまいなどの自覚症状は非 Micro 群の方が高率に認めた (表 6). また、負荷脳血流シンチを施行し、Micro 群では、起立負荷を行った6例中4例で血流の低下を認め、acetazolamide 負荷を行った5例中2例でも血流増加が不十分で、脳循環予備能の低下が疑われた (写真 3, 4). 非 Micro 群では、5例で起立負荷を行い、3例で血流低下を認めた.

#### Ⅳ 最新の糖尿病治療薬での臨床データ

糖尿病の治療には、食事療法、運動療法、経口血糖降下薬療法、インスリン療法があるが、どの治療法を行う

表 6 両群間における臨床所見の比較

Micro・非 Micro 両群間で、患者の年齢・糖尿病罹病期間・BMI・検査施行前1年間の平均血圧及び血清 LDL-コレステロール値の各項目に有意差を認めなかった. Micro 群において HbA1c が有意に高く ( $P<0.05$ ), 糖尿病性腎症の合併も高率 (48.0% vs 25.0%) であった.

	Micro 群	非 Micro 群
症例数 (M/F)	25 (12/13)	12 (1/11)
年齢 (歳)	62.9 $\pm$ 8.43	62.2 $\pm$ 11.8 n.s.
罹病期間 (年)	13.0 $\pm$ 6.94	12.3 $\pm$ 5.36 n.s.
BMI	23.3 $\pm$ 3.38	21.5 $\pm$ 1.64 n.s.
平均血圧(mmHg) #1	93.8 $\pm$ 8.98	94.0 $\pm$ 7.64 n.s.
HbA1c (%) #1	8.9 $\pm$ 2.00	7.8 $\pm$ 1.03 $p<0.05$
LDL-C (mg/dl) #1	131 $\pm$ 43.5	122 $\pm$ 19.8 n.s.
糖尿病性腎症 #2	48.00%	25.00%
糖尿病性網膜症 #3	80.00%	75.00%
冠動脈疾患	16.00%	8.30%
喫煙	32%	16.70%
自覚症状 (めまい)	48.00%	58.30%

# 1 : 検査前1年間の平均値

# 2 : AER で Microalbuminuria 以上

# 3 : 眼科医の判定による

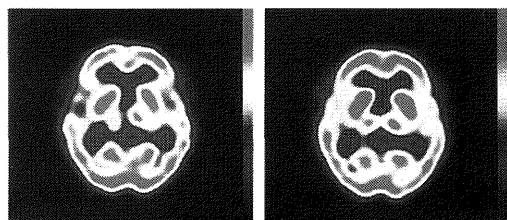


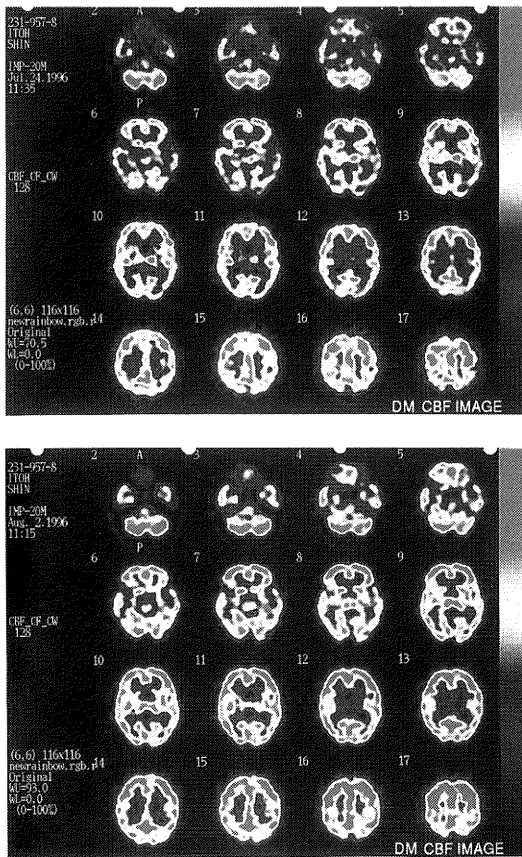
写真3 Micro群の起立負荷陽性例の脳血流シンチグラフィ

46歳の女性で糖尿病罹病歴17年.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD 脳血流シンチで、向かって右が安静背臥位で平均血圧 97 mmHg の時の脳血流シンチグラフィ. 向かって左が起立時で平均血圧 74 mmHg と低下した時の脳血流シンチグラフィ. 起立時、脳血流は前頭葉・基底核・視床で有意に低下している.

にしても、食事療法が基盤となり、症例に応じて、運動療法も適度に行うことが、必要である. 経口血糖降下薬療法に際しては、空腹時血糖、食後2時間血糖、血中イ

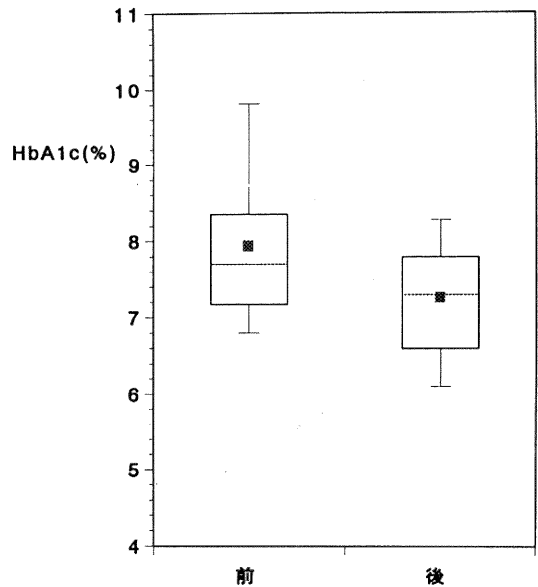




**写真4** Acetazolamide 負荷時の脳血流シンチグラフィー  
67歳の男性で糖尿病罹病歴9年。  
上段： $^{123}\text{I}$ -IMP 脳血流シンチの安静時20分像  
脳全体に血流が低下しており、分布も不均等。  
下段：同症例の Acetazolamide 負荷時の20分像  
安静時と比較して血流増加が認められる。

ンスリン値、HbA1c、体重などを参考にして、種類、用量が決定され、種類としては、SU 剤が中心で、最近、効果が見直されているビグアナイド剤は、当科で使用している症例は、1例もない。SU 剤を長期間使用していると、有効性が減少し、HbA1c が増加する二次無効の現象がしばしばみられ、インスリン治療への変更が余儀なくされる。近年、SU 剤治療中で、血糖コントロール不良例に、1)  $\alpha$ GI、2) インスリン抵抗性改善剤の併用療法が行われている。そこで、今回当科での両薬剤の使用経験を報告する。

**結果** 1)  $\alpha$ GI: NIDDM 症例33名(男性18名、女



**図3**  $\alpha$ GI 投与前後の HbA1c の変動  
NIDDM 症例33名(男性18名、女性15名)で、 $\alpha$ GI 単独治療16名、SU 剤との併用療法17名において、平均16.1ヶ月使用。HbA1c は、内服前  $7.94 \pm 1.16\%$  から、内服後  $7.26 \pm 0.91\%$  と改善を認めた。

**表7**  $\alpha$ GI 使用別の HbA1c に対する影響

	服用前 HbA1c-検討時 HbA1c 服用期間 (%/M)
$\alpha$ GI 単独	$0.045 \pm 0.08$
$\alpha$ GI+SU 剤	$0.093 \pm 0.2$
16M 未満服用群	$0.091 \pm 0.19$
16M 以上服用群	$0.034 \pm 0.06$

性15名)で、 $\alpha$ GI 単独治療16名、SU 剤との併用療法17名において、平均内服期間16.1ヶ月で、HbA1c は、内服前  $7.94 \pm 1.16\%$  から、内服後  $7.26 \pm 0.91\%$  と改善を認めた(図3)。また、服用1ヶ月毎の HbA1c を検討したところ、 $\alpha$ GI 単独治療では  $0.045\%$ 、SU 剤との併用では、 $0.093\%$ と SU 剤との併用療法の方が、より良好な血糖低下効果を認めた。また、16ヶ月以上、すなわち長期使用例では、比較的效果が減弱される傾向を認めた(表7)。

2) troglitazone: NIDDM 症例29名(男性11名、女性18名)で、troglitazone 単独治療3名、SU 剤と

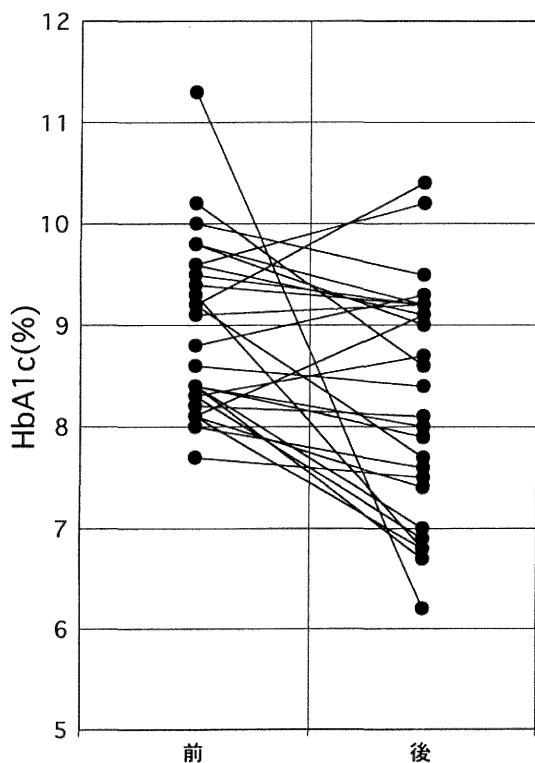


図4 troglitazone 投与前後の HbA1c の変動  
NIDDM 症例29名（男性11名，女性18名）で，troglitazone 単独治療3名，SU 剤との併用療法26名において，平均2.9 ヶ月使用．HbA1c は，内服前  $8.99 \pm 1.05\%$  から，内服後  $8.34 \pm 0.87\%$  と改善を認めた．

の併用療法26名において，平均内服期間2.9 ヶ月で，HbA1c は，内服前  $8.99 \pm 1.05\%$  から，内服後  $8.34 \pm 0.87\%$  と改善を認めた（図4）．HbA1c が1%以上低下したものを，著明改善，1%未満であるが低下したものを軽度改善，悪化したものを効果なし，として，有効率を BMI 別に検討したところ，BMI 24.2 以上では90%以上に改善を認めており，BMI が高いほど，有効であると考えられた（図5）．測定し得た，空腹時インスリンの変動をみると，HbA1c 同様に低下傾向を示し，インスリン抵抗性が軽快したと考えられる（図6）．有効率を空腹時 IRI 別に検討したところ，IRI 5 IU/ml 未満，5 から 10 IU/ml 未満，10 IU/ml 以上にわけると，空腹時 IRI が高いほど有効率が高い傾向を認めた（図7）．また，現在，肝機能障害の副作用

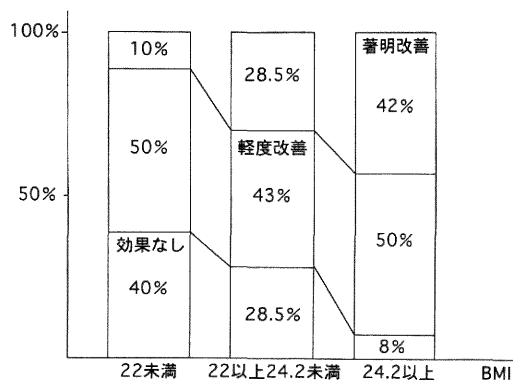


図5 BMI からみた troglitazone の効果  
HbA1c が1%以上低下したものを著明改善，1%未満低下を軽度改善，悪化を効果なし，として判定し有効率を BMI 別に検討．BMI 24.2 以上では90%以上に改善を認め，BMI が高いほど有効である傾向を認めた．

で問題になっているが，当科の29症例では，1例も副作用を認めなかった．

## 考 察

I 今回の報告は，あくまでも，平成9年11月から12月第2週までの間に，当科糖尿病外来を受診した435名（男性216名，女性219名）を対象に行ったものであり，問題点としては，合併症の防止に目標である HbA1c 6.5%以下の値到達の難しさである．インスリン治療で，注射回数が増すにつれてコントロールは不良となった点に関しては，食事時間と注射時間の関係など，種々の因子が関与していると考えられる．正しい患者教育という点から，近年，生活習慣病という疾病概念が確立され，糖尿病に関するチーム・リング理論<sup>3)</sup>によるチーム医療が必要とされており，その点では大学病院という特殊な場においても，今後改善に向けて，各部局間の協力が必要であると考えられる．

II 網膜症の進展の増悪因子として臨床上最も問題となるのは，罹病期間<sup>4)5)</sup>と血糖コントロール<sup>6)7)</sup>であろう．本邦では IDDM 症例は少なく，発症時期の不明瞭の NIDDM 症例の検討に頼らざるを得ない．そこで，Kumamoto Study は，NIDDM 症例で DCCT と同様の調査を行い，強化インスリン療法により，血糖コン

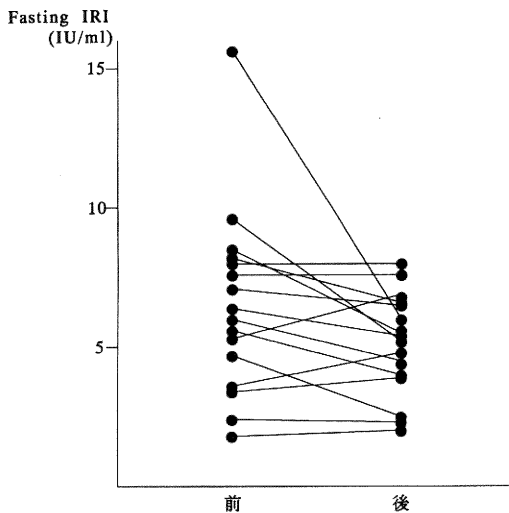


図6 troglitazone 治療における空腹時 IRI の変動  
troglitazone 使用全例ではないが、空腹時インスリンの変動をみると、HbA1c 同様に低下傾向を示した。

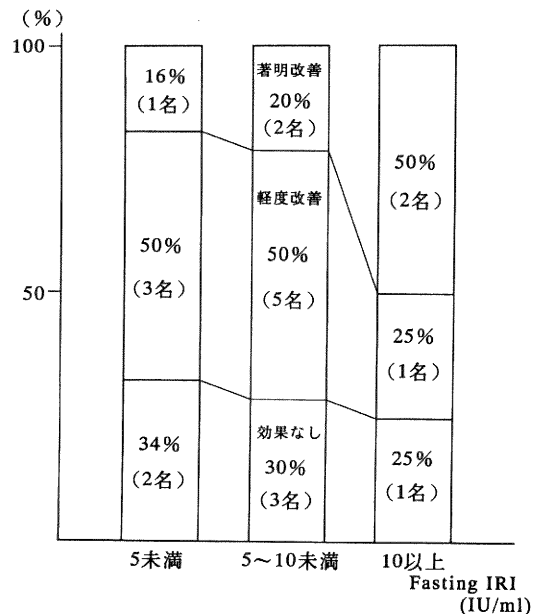


図7 空腹時 IRI から見た troglitazone の効果  
HbA1c が1%以上低下したものを著明改善, 1%未満低下を軽度改善, 悪化を効果なし, として判定し有効率を空腹時 IRI 別に検討. IRI 5 IU/ml 未満, 5 から 10 IU/ml 未満, 10 IU/ml 以上にわけると, 空腹時 IRI が高いほど有効率が高い傾向を認めた。

コントロールが改善し、網膜症の累積危険率が有意に低下を示した。今回は、単純型網膜症の出現時期を特定でき得る症例に限って増悪因子の検討を行った。結果からは、罹病期間の影響が増悪因子として大きいことは間違いないが、同程度の罹病期間の症例であっても血糖コントロールの違いによって合併症の程度が、変動していることを考えると、臨床では、血糖コントロールの重要性のほうが、はるかに大きい。問題点として、1) 血糖コントロールの目標値と、どの程度の合併症にまで有効なのか、すなわち Point of no return<sup>8)</sup> はどの時点なのか、また、その検証方法が困難なこと。2) インスリン治療による弊害はないのか等が考えられる。1) に関しては今後の検討と、多施設における Prospective Study が必要である。2) に関して大きなものは、低血糖と急速な血糖コントロール治療に伴う網膜症の増悪<sup>9)</sup> である。しかし、低血糖を危惧するあまり、血糖コントロールの不良な状態が続き、最終的に網膜症が増悪することもある。DCCT でも報告されたように、インスリン強化療法の初期には網膜症の1次的な悪化がみられたが一過性であり、3年程度の長期的にみると、インスリン強化療法による増悪は認められない。当検討においても、数例入院中にインスリン強化療法を施行した例はあるが、急

速な血糖コントロール治療に伴う網膜症の増悪例は認められなかった。高脂血症は、糖尿病患者の大血管合併症の危険因子であることは、いうまでもなく、細小血管合併症にも関与することはすでに多くの報告<sup>10)11)</sup> がある。HbA1c と TC の間に正の相関が認められることから、TC 高値は血糖コントロールが不良である2次的なものである可能性がある。高脂血症の網膜症の増悪への関与については、症例を集積し HbA1c を対応させた改善群、増悪群において検討する必要があるかもしれない。

Ⅲ A) 糖尿病患者で無症候性心筋虚血が多い<sup>12)</sup> のは糖尿病性自律神経障害によるとされている報告<sup>13)14)</sup> が多いが、異論<sup>15)</sup> もあり病態に関して注目されている。今回の検討では、狭心痛症候の有無で、神経障害の合併頻度に有意差は認められず、各臨床データでも有意差は認められなかった。しかし、今後は、交感神経と副交感神経障害に分類して検討する必要もあると考えられる。狭心症症状を欠いても糖尿病患者の40%近くに負荷心筋シンチで虚血を疑われ<sup>16)</sup>、冠動脈造影所見で25%近くに

冠動脈病変を認められたとの報告が多く、両者の頻度に不一致がある。この原因として糖尿病患者においては、macroangiopathyのみならず microangiopathy による small vessel disease の関与が考えられる。実際、今回の検討で無症候例の中で、狭窄群では非狭窄群に比して HbA1c 値が高い傾向を認めた。また、近年インスリン抵抗性という概念が確立し、このインスリン抵抗性が基盤<sup>17)18)</sup> となり、糖尿病、冠動脈疾患が発症すると考えられている。

B) 糖尿病患者における脳血流シンチグラフィーでの検討に関しては、今回脳血流シンチを施行した症例の多くで RI の不均等分布など正常者ではみられない異常を認められた。この“Micro 群”では血糖コントロールが不良で糖尿病性腎症の合併率も高く、その発症機序に、無症候性心筋虚血と同様に、糖尿病性 microangiopathy として共通のものがあるのではないかと示唆された。なお、脳循環予備能を評価する方法の1つとして、acetazolamide 負荷試験<sup>19)</sup> による脳血流 SPECT 検査の有用性<sup>20)</sup> が知られており、今回、負荷脳血流シンチにて血管反応性の低下を認めた症例は、脳循環予備能の低下が示唆され、脳梗塞発症のリスクが高いと考えられ、慎重な経過観察を要するとともに、今後、糖尿病患者における脳血管障害の進展の程度を定量できる有意義な検査と考える。

IV  $\alpha$ GI は、NIDDM の特徴の一つである食後過血糖を、炭水化物の消化、吸収を遅延させることで、是正する薬剤として開発された。今回の当科の結果と同様に、 $\alpha$ GI 単独治療よりも、SU 剤との併用療法において、SU 剤の減量が可能であった報告<sup>21)</sup>、SU 剤による肥満効果の減弱を認めた報告<sup>22)</sup>、HbA1c の改善とともに、空腹時 IRI の低下、血中 C-peptide の減少を認め、インスリン感受性が改善したという報告<sup>23)</sup> など、効果を認める報告が多い。今後、SU 剤の二次無効を招く前の早期からの、 $\alpha$ GI 併用療法を考慮すべきと考える。

troglitazone は、NIDDM の病態として、インスリン抵抗性がインスリン分泌不全と並ぶ主要な病態としてとらえられてきており<sup>24)</sup>、そのインスリン抵抗性を是正する薬剤として開発された。分子レベルでのインスリン作用増強の機序は不明だが、肝臓、骨格筋、脂肪組織におけるインスリン作用を改善し、末梢組織での糖の取り込み、代謝を促進し、肝臓からの糖放出を減少させ、血糖低下作用を発現すると考えられている。今回の検討結果は、現在考えられている、BMI 24以上、空腹時 IRI 5 IU/ml 以上の症例で有効率が高いことが確認さ

れた。インスリン抵抗性を空腹時血糖と空腹時 IRI より求める HOMA 指数<sup>25)</sup> で表し、troglitazone の有効性を推測した報告<sup>26)</sup> もあるが、全ての症例にはあてはまらず、今後症例を増やし検討していきたいと考える。 $\alpha$ GI、troglitazone により NIDDM の経口薬治療の幅が広がったことは間違いないが、利点、欠点を十分に考慮して使用しなくてはならない。

この稿を終えるにあたり、脳血流シンチグラフィーで御指導頂いた、放射線科小田野行雄助教授と教室の内分泌班スタッフに感謝いたします。

## 参考文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 14: 977~986, 1993.
- 2) 大久保康生, 岸川秀樹, 浦幸子, 宮村信博, 宮田高雄, 榎田典治, 矢野智彦, 竹田晴生, 七里元亮: 厳格な血糖制御による網膜症の Primary prevention, secondary intervention—5年間の prospective study より. *糖尿病合併症*, 7: 62~69, 1994.
- 3) 糖尿病教育研究会: 糖尿病教育のてびき. 9~25, 1991.
- 4) Klein, R., Klein, B. E. K., Moss S. E., Linton K.L.P.: Th Beaver Dam Eye Study: Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 99: 58~62, 1992.
- 5) Agardh, E., Agardh, C.D. Koul, S. and Torffvit, O.: A four-year follow-up study on the incidence of diabetic retinopathy in older onset diabetes mellitus. *Diabetic Med*, 11: 273~278, 1994.
- 6) Q.Z. Liu, D.J. Pettitt, R.L. Hanson, M.A. Charles, R. Klein, P.H. Bennett and W.C. Knowler.: Glycated haemoglobin, plasma glucose and diabetic retinopathy: Cross-sectional and prospective analyses. *Diabetologia*, 36: 428~432, 1993.
- 7) Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Miyata, T., Ohtani, T., Araki, E., Sakakida, M., Yano, T. and Shichiri, M.: Optimal glycemic control for diabetic patients with advanced retinopathy. In *Current Status of Diabetes Mellitus in East Asia* (edited

- by Mimura G, Quian R. L and Murakami K): Elsevier Science B. V., Amsterdam: 289~292, 1994.
- 8) 河盛隆造: 長期糖管理と糖尿病細小血管合併症. 内科, **64**: 9, 1989.
  - 9) Jorgensen, D. K., Hansen, B. O., Hanssen, K. F., Sandvik, L., and Aagaes, O.: Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br. Med. J.*, **290**: 811~815, 1985.
  - 10) Klein, B.E.K., Moss, S.E., Klein, R. and Surawicz TS: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIII Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*, **98**: 1261~1265, 1991.
  - 11) Lee, E.T., Lee, V.S., Lu, M. and Russell, D.: Development of proliferative retinopathy in NIDDM. *Diabetes*, **41**: 359~67, 1992.
  - 12) Scheid-Nave, C.: Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation*, **82**: 899~906, 1990.
  - 13) Langer, A., Freeman, M.R., Josse, R. G., Steiner, G. and Armstrong, P. W.: Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, **67**: 1073~1078, 1991.
  - 14) Shakespeare, C.F., Katritsis, D., Crowther, A., Cooper, I.C., Coltart, J.D. and Webb-Peploe, M.M.: Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischemia. *Br Heart J*, **71**: 22~29, 1994.
  - 15) Koistinen, M.J., Heikkila, J., Airaksinen, K. E.J., Tornainen, P., Huikuri, H. V., Ahonen, A. and Linnaluoto, M.M.K.: No difference in cardiac innervation of diabetic patients with painful and asymptomatic coronary artery disease. *Diabetes Care*, **19**: 231~235, 1996.
  - 16) Koistinen, M.J., Huikuri, H.V., Pirttiah, H., Linnaluoto, M.K. and Takkunen, J.T.: Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patients. *Br Heart J*, **63**: 7~11, 1990.
  - 17) Inchiostro, S., Bertoli, G., Zanietto, G. and Donadon, V.: Evidence of higher insulin resistance in NIDDM patients with ischemic heart disease. *Diabetologia*, **37**: 597~603, 1994.
  - 18) Stern, M.P.: Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes*, **44**: 369~374, 1995.
  - 19) Vorstrup, S., Henriksen, L. and Paulson, O.B.: Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. *J. Clin. Invest*, **74**: 1634~1639, 1984.
  - 20) 小田野行雄, 大久保真樹, 高橋 誠, 野口栄吉, 大滝広雄, 柴木充朗, 土橋幸雄:  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT を用いたマイクロフェアモデルに基づく非侵襲的な脳血流測定. 核医学, **34**: 1121~1127, 1997.
  - 21) 鹿児島糖尿病研究会: インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)におけるベイスン錠と SU 剤の長期併用の有用性に関する臨床研究—鹿児島ベイスン STUDY. 臨床と研究, **74**: 245~253, 1997.
  - 22) T. Inoue, K. Nishino, O. Koshimura and Y. Sako.: Long-term effects of voglibose in NIDDM patients. *Diabetologia*, **40**: A316, 1997.
  - 23) M. Taniyama, Y. Suzuki, C. Murata, E. Sugita and Y. Ban.:  $\alpha$ -glucosidase inhibitor (voglibose) saves endogenous insulin and improves insulin sensitivity. *Diabetologia*, **40**: A308, 1997.
  - 24) Taylor, S.I., Accili, D. and Y. Imai.: Insulin resistance or insulin deficiency, which is the primary cause of NIDDM?. *Diabetes*, **43**: 735~740, 1994.
  - 25) Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S. and Naylor, B.A.: Treacher DF and Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man *Diabetologia*, **28**: 412~419, 1985.
  - 26) Nagasaka, S., Iwamoto, Y., Ishikawa, S., Kuzuya, T. and Saito, T.: Efficacy of troglitazone measured by insulin resistance index. *Lancet*, **350**: 184, 1997.