

2) 合併症の進展と血糖コントロールの効果と限界

新潟大学医学部第一内科 谷 長行・山崎 雅俊
宇佐美明男・伊藤 正毅
柴田 昭
南部郷総合病院 佐藤 巖

Effect and Limitation of Glycemic Control
on Diabetic Complications

Nagayuki TANI, Masatoshi YAMAZAKI, Akio USAMI,
Seiki ITO and Akira SHIBATA

*Department of Internal Medicine I,
Niigata University School of Medicine*

Iwao SATO

Nanbugou General Hospital

As to effect of glycemic control on diabetic complication, DCCT (Diabetes Control and Care Trial) research group reported that strict glycemic control could prevent and intervene diabetic retinopathy and nephropathy. Importance of blood pressure control is also recognized in prevention of retinopathy and nephropathy, although it has been well recognized in ischemic heart disease.

We studied the mechanism of endothelial cell damage in diabetic patients using soluble thrombomodulin (sTM) concentration as endothelial cell marker. No correlation was found between sTM and HbA1c in diabetic patients without any complications, although high sTM concentrations were found in patients with HbA1c of more than 6%. Short-term glycemic control could not reduce sTM concentration in the diabetic patients. Oral administration of aldose reductase inhibitor, Eparlestat, for four weeks could not reduce sTM in diabetic patients. In conclusion, hyperglycemia itself does not seem to cause the endothelial cell damage directly in diabetes mellitus.

Key words: Diabetes mellitus, Diabetic retinopathy, Diabetic nephropathy, Thrombomodulin, Endothelial cell damage

糖尿病, 糖尿病性網膜症, 糖尿病性腎症, トロンボモジュリン, 血管内皮障害

Corresponding Author: Nagayuki Tani M.D.
Department of Internal Medicine I,
1-754 Asahimachi-dori, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-754
新潟大学医学部第一内科 谷 長行

今回は糖尿病の慢性合併症の発症・進展における血糖コントロールの重要性について最近の報告を紹介し、また血管内皮細胞障害からみた我々の研究成績をまじえてその有効性と限界を論じる。

I. 血糖コントロールの効果；DCCT の成績から

厳重な血糖コントロールにより合併症の発症や進展が防止できるかについて米国・カナダのグループ（Diabetes Control and Care Trial；DCCT）による疫学調査の結果が1993年に発表された¹⁾。彼らは合併症がないか軽度にとどまる IDDM 患者1,441名を対象として、無作為に1日1～2回注射の通常治療群と3回注射以上あるいはポンプ治療により血糖値の完全正常化を目指した強化治療群にわけ平均6.5年、最長10年にわたり合併症の進展発症を観察した。彼らの HbA1c 正常上限値は

6.05%に対して、通常治療群では HbA1c 9%，強化治療群では7%と、強化治療群では非常に良好な血糖コントロールが得られた。彼らの成績では通常治療群では10年後に約40%の症例で網膜症の発症進展をみたのに対して強化治療群では約10%に抑制できており、少なくとも軽症網膜症の段階までならば血糖コントロールが有効であることを証明している。しかし、同時にかれらの成績は網膜症の発症を完全にゼロにするためには HbA1c を完全正常化しなければならないことも示唆している。腎症についても同様で、やはり強化治療群ではその発症・進展を抑えられていた。

II. 血圧コントロールの影響

網膜症や腎症の発症・進展に対して、血圧のコントロールが重要であることが知られるようになった。Chase ら²⁾は若年 IDDM 患者で血圧が軽症高血圧および正常血圧

表 1 糖尿病患者における血中 TM 値と合併症

| 症 例 | 血中 TM 値 | 網膜症 | AER の変化 | 心疾患、心筋シンチ | そ の 他 |
|----------|---------|-----|-------------|-----------|-----------|
| I.E. 68M | 49.3 | N→N | Macro→Macro | シンチ異常なし | |
| C.Y. 73F | 43.0 | N→N | Normo→Macro | 心不全で死亡 | |
| T.K. 44F | 39.6 | P→P | Macro→Macro | シンチで虚血所見 | |
| S.I. 42M | 39.1 | N→N | Micro→Micro | シンチ異常なし | |
| T.O. 70M | 36.4 | N→N | Micro→Micro | 急性心筋梗塞を発症 | |
| K.S. 62F | 34.7 | S→S | Micro→Micro | 検査せず | |
| I.S. 70M | 31.0 | N→N | Micro→Micro | 検査せず | 膀胱癌手術 |
| K.S. 63F | 30.2 | N→N | Normo→Normo | 心筋梗塞の既往あり | 胃癌手術 |
| T.F. 60M | 30.2 | P→P | Micro→Micro | シンチで虚血所見 | 虚血性大腸炎を発症 |
| M.K. 73F | 29.8 | S→S | Micro→Micro | シンチで虚血所見 | |
| M.K. 58F | 21.9 | N→N | Normo→Normo | シンチ異常なし | |
| N.S. 55F | 21.1 | N→N | Normo→Normo | シンチ異常なし | |
| T.H. 46F | 21.0 | N→N | Normo→Micro | シンチ異常なし | |
| T.I. 63M | 20.2 | N→N | Normo→Normo | シンチ異常なし | |
| K.T. 60F | 19.9 | N→S | Normo→Normo | シンチ異常なし | |
| H.I. 61F | 19.9 | N→N | Normo→Normo | シンチ異常なし | |
| N.F. 50F | 18.6 | N→N | Normo→Normo | シンチ異常なし | |
| K.S. 49M | 17.9 | N→N | Micro→Micro | 検査せず | |
| S.T. 73F | 17.5 | ?→S | Normo→Normo | 検査せず | |
| T.K. 60F | 16.5 | N→N | Micro→Micro | シンチ異常なし | |

2年間経過を追った32例中、sTM 値高値例10例（全例正常上限値を超える）と低値例（全例正常域）について糖尿病性網膜症、腎症の変化、Dipyridamole 負荷心筋シンチ所見、動脈硬化性疾患などについて観察結果を示した。

N=no retinopathy. S=simple retinopathy. P=proliferative retinopathy. Normo=normoalbuminuria (AER<20 μ g/min). Micro=microalbuminuria (AER 20～200 μ g/min). Macro=macroalbuminuria (AER>200 μ g/min).

ではあるが年齢に比して血圧の高めの症例 (High Normal 群) で網膜症の進展を比較したところ、血圧 High-Normal 群で有意に網膜症の進展が多かったことを報告している。

腎症についても 1987 年に Parving ら³⁾により血圧コントロールにより腎症の進展を緩徐に示うことが報告された。彼らは平均血圧を 105 mmHg から 98 mmHg に低下させたところ GFR の悪化速度を約 1/10 程度に抑制しえたことを報告している。彼らの報告をはじめとして、現在では腎症早期の段階から血圧コントロールの重要性が示唆される。

III. 血管内皮細胞障害からみた検討

トロンボモジュリン (以下 TM) は血管内皮細胞表面に存在するトロンビン受容体で、内皮細胞障害があると血中に遊離し、肝・腎から排泄させる。このため血中 TM 値は血管内皮細胞障害の指標として注目されている。実際、血管障害を伴う DIC や膠原病で上昇が報告されている⁴⁾。

糖尿病でも合併症の発症・進展に血管内皮障害の関与が推定されている。以下、三菱瓦斯化学(株)で開発した ELISA Kit を用いて検討した我々の成績⁵⁾を紹介する。

糖尿病患者の約半数で血中 TM の異常高値が認められる。網膜症の有無、腎症の程度、ジビリタモール負荷心筋シンチでみた虚血性心疾患の有無によって病期分類した場合、それぞれ合併症が進展するにつれ血中ないし尿中 TM の異常が認められている。

では血中 TM 高値例ではどのような危険性があるのだろうか。表 1 には 2 年間経過を追った 32 名を血中 TM 順に並べ、上段に血中 TM 異常高値を示した 10 名、下段に低値 (全例正常範囲) であった 10 名を示している。血中 TM 高値例では網膜症・腎症・心筋障害など合併症の重篤な例が多く、さらに 2 年間 Follow したところ心筋梗塞や虚血性大腸炎などの発症を経験した。

血中 TM は肝・腎から排泄されるため、腎不全では上昇が報告されている⁶⁾。糖尿病でも腎症合併例で上昇例の多いことから糖尿病での血中 TM 上昇の一部には排泄障害が関与していることは否定できない。しかし、腎症のない患者においても血中 TM 高値例がみられること⁵⁾、および Cilostazol や Aspirin、EPA などを投与すると尿中 TM 排泄が増加する^{7)~9)} ことなしに血中 TM が有意に低下することから、血中 TM の上昇はやはり糖尿病では血管内皮細胞障害が存在すること、さらに一部の薬剤には防御作用のあることが推定される。

以上のように、糖尿病においては血中 TM は合併症

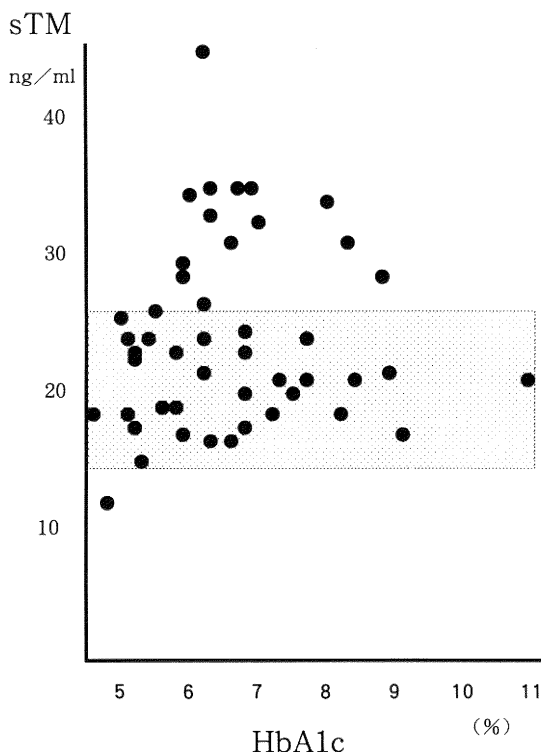


図 1 合併症のない糖尿病患者における血中 TM と HbA1c の関係

臨床的に糖尿病性合併症のない患者における血中 TM と HbA1c 値の関係を示す。HbA1c と血中 TM に相関関係はないが、HbA1c 正常上限値 5.4 % に対して 5.8 % 以上の症例で血中 TM 異常高値例が見られる。

進展の activity を示す指標の 1 つと考えられる。では、糖尿病では高血糖が直接に血管内皮細胞障害を来すのだろうか。図 1 には臨床的に合併症を有しない患者での HbA1c と血中 TM の関係を示す。HbA1c 6 % 以上 (正常上限値 5.4 %) で血中 TM 高値例が出現しているが、HbA1c が高値になれば血中 TM が上昇するわけではなく、高血糖自体が直ちに血管内皮障害を引き起こすとは言えない。また血糖コントロールによる血中 TM の変動を図 2 に示すが、長期的血糖コントロール改善によって血中 TM は低下しうるが、短期的治療によっては変動は認められなかった。

また血管内皮細胞には網膜・神経組織・腎糸球体と同様に Polyol 回路の Key Enzyme である Aldose Reductase が存在することから、高血糖下でのソルビトール蓄積が血管内皮細胞障害に関与する可能性も考え

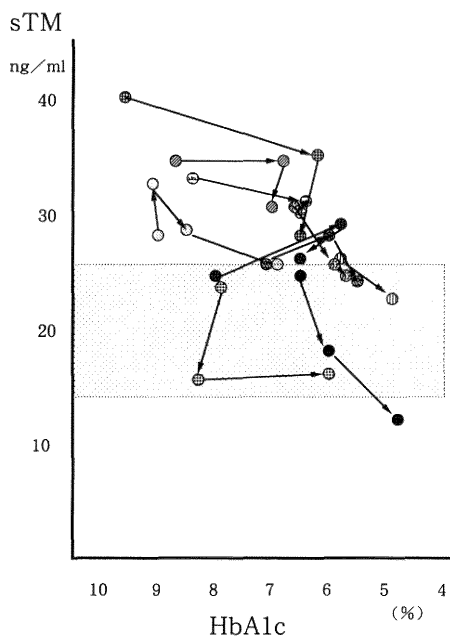
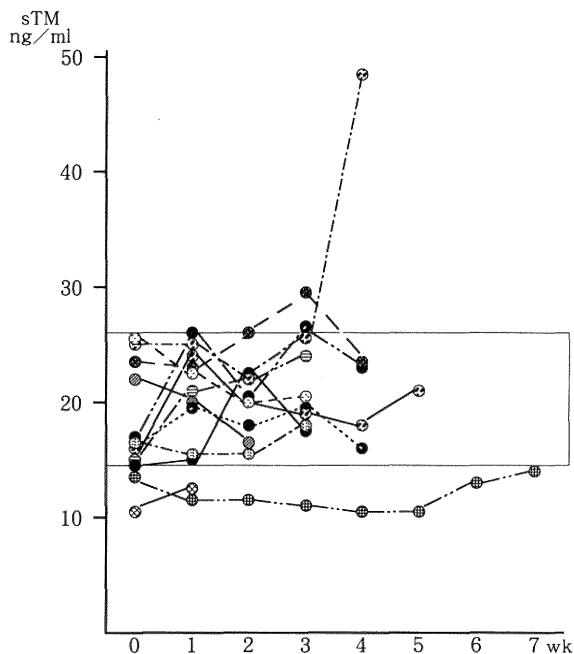


図2 短期的・長期的血糖コントロールによる血中TMの変動

上図は血糖コントロール入院時の1週ごとの血中TMの変化を、下図は半年ごとの変化を示した。

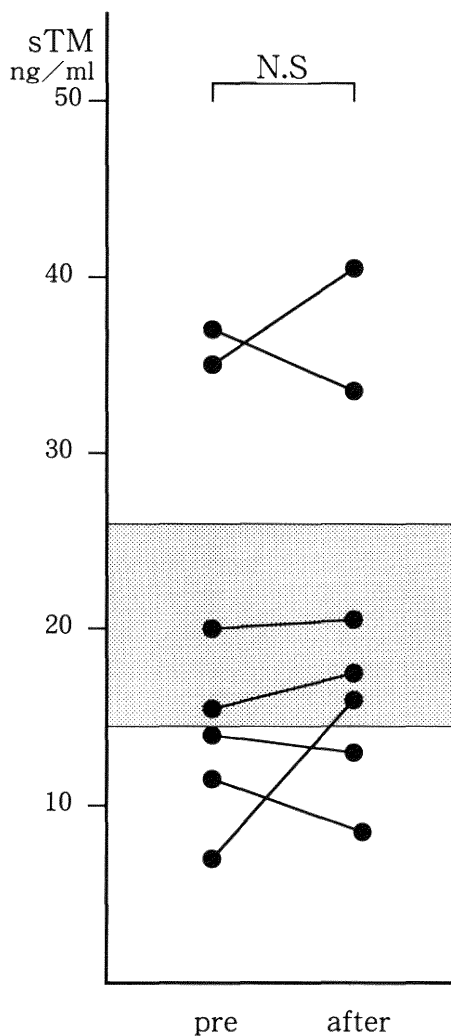


図3 Eparlestat投与による血中TMの変動合併症のない糖尿病患者7名に対して常用量のEparlestatを4週間投与し、その前後で血中TMを測定した。

られる。しかし、Aldose Reductase InhibitorであるEparlestatの常用量を4週間投与しても血中TMに変動は見られず、この可能性を支持する成績は得られなかった(図3)。

以上、血管内皮細胞障害からみた場合、高血糖自体が直ちに血管内皮障害を引き起こすとは言えない。血管内皮細胞障害においても糖尿病に高率に合併する他の病態、たとえば高血圧・高脂血症などによる部分が多いように思われる。

結 論

① 厳格な血糖コントロールは重要であるが完全な正常化は困難であり、またこれ単独では不十分である。

② 共存する高脂血症、高血圧などに対する十分な治療が必要である。

参 考 文 献

- 1) The Diabetes Control and Care Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on The Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New Eng. J. Med.*, **329**: 977~986, 1993.
- 2) Chase, H.P., Garg, S.K., Jackson, W.E., Thomas, M.A., Harris, S., Marshall, G. and Grew, M.J.: Blood pressure and retinopathy in type I diabetes. *Ophthalmology*, **97**(2): 155~159, 1990.
- 3) Parving, H.H., Andersen, A.R., Smidt, U.M., Hommel, E., Mathiesen, E.R. and Svendsen, P.A.: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.*, **294**(6585): 1443~1447, 1987.
- 4) Takahashi, H., Ito, S., Hanano, M., Wada, K., Niwano, H., Seki, Y. and Shibata, A.: Circulating thrombomodulin as a novel endothelial cell marker: comparison of its behavior with von Willebrand factor and tissue-type plasminogen activator. *Am. J. Hematol*, **41**: 32~39, 1992.
- 5) 谷 長行, 北見明美, 羽田久美子, 五十嵐一雅, 中村宏志, 中澤朝生, 山崎雅俊, 伊藤正毅, 佐藤 巖, 柴田 昭: 糖尿病におけるトロンボモジュリン測定の意義. *ホルモンと臨床*, **39**: 1121~1125, 1991.
- 6) Takano, S., Kimura, S., Ohdama, S. and Aoki, N.: Plasma thrombomodulin in health and disease. *Blood*, **76**(10): 2024~2029, 1990.
- 7) Tani, N., Hada, K., Kitami, A., Nakano, M., Takahashi, H., Ito, S., Sato, I. and Shibata, A.: Effect of Acetyl Salicylic and Cilostazol Administration on Serum Thrombomodulin in Diabetic Patients. *Thromb Res.*, **69**: 153~158, 1993.
- 8) 高橋芳右, 谷 長行, 伊藤正毅, 柴田 昭: 薬剤投与による血中トロンボモジュリンの変動; 糖尿病における検討. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班平成4年度研究報告書 p. 78 ~80, 1993.
- 9) Tani, N., Hada, K., Kitami, A., Nakamura, H., Yamazaki, M., Chiba, Y., Usami, A., Nakagawa, O., Takahashi, H., Ito, S., Sato, I. and Shibata, A.: Effect of Ethyl Icosapentate Administration on Soluble Thrombomodulin in Diabetic Patients. (in press)

司会 ありがとうございました。どうぞ。

鈴木 腎症のポイント・オブ・ノーリターンという点が一番問題だとは思いますが、DCCT のデータでプライマリー・プレベンションとセカンダリー・インターベンションのいずれでも、インテンシブに血糖をコントロールしても、マイクロアルブミニアはオバート化することがございます。そうしますと、今日の先生のポイント・オブ・ノーリターンの根拠が今一つははっきりいたしません。先生はどの時点でポイント・オブ・ノーリターンと考えるのか、またその根拠は何でしょうか。

谷 まだこの事にはっきりとしたデータはないのですが、いろんな学会で見ても、100なんてデータもありますし600なんてデータもあります。はっきりしたことは分からないのですが100くらいだと思います。

鈴木 アルブミン排泄率で 100 $\mu\text{g}/\text{min}$ ということでしょうか。

谷 はい。

鈴木 私どもの微量アルブミン尿の腎生検の結果を後で御説明しますけれども、症例によって腎病変はかなり違います。現在、私どもが厚生省の班会議で検討中ですが微量アルブミン尿の時期でも、ポイント・オブ・ノーリターンの症例がかなりあると思っています。

谷 完全な血糖コントロールとなりますとかなりきついので、100%完全に血糖が正常化したときにどうなるのかということが問題であると思います。

司会 ありがとうございました。引き続きまして糖尿病性網膜症について、大学眼科の安藤先生お願い致します。