
 シンポジウム

糖尿病の合併症と治療に関する最近の進歩

Recent Advances in the Study of Diabetes Mellitus with
special reference to its complication and therapy

第 426 回新潟医学会

日 時 昭和62年 2月21日 (土) 午後 2時から
会 場 新潟大学医学部研究棟第Ⅲ講義室

司 会 柴田 昭教授 (第一内科)
演 者 荒川正昭教授 (第二内科), 伊藤正毅 (第一内科), 百都 健 (第一内科), 安藤伸朗 (眼科), 津田晶子 (第一内科), 二宮 裕 (第二内科)
発言者 山田幸男 (信楽園病院), 佐藤幸示 (第二内科)

1) 糖尿病の合併症に関する最近の進歩

新潟大学医学部第一内科 伊 藤 正 毅

Recent advances in the research of DM with special
reference to pathogenesis of diabetic complications

Seiki ITO

*Department of Medicine (I), Niigata
University School of Medicine*

It has been reported that metabolic abnormalities which are directly or indirectly related to hyperglycemia play an important roles in the pathogenesis of diabetic compli-

Reprint requests to: Seiki ITO,
Department of Medicine (I), Niigata
University, School of Medicine, Niigata
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町
新潟大学医学部第一内科 伊藤正毅

cations. These abnormalities consist of deficiency of myo-inositol, abnormality of polyol pathway, glycosylation and hemodynamic changes. It was reported that although administration of either aldose reductase inhibitor (Polyol pathway inhibitor) or myo-inositol led to the improvement of peripheral neuropathy in some diabetic patients, it did not give any effect in the other patients.

Thus, significance of aldose reductase and myo-inositol in pathogenesis of diabetic complications is controversial. Since glycohemoglobin has been introduced as a marker of glucose control, many researchers have interests in pathophysiological significance of glycosylated proteins of blood and tissues in diabetic complications. We showed changes of urinary glycosylated albumin excretion in different stages of diabetic nephropathy. As to the hemodynamic change, it was recently reported that strict control of blood pressure gave a fruitful effect in the prognosis of the advanced diabetic nephropathy. Although strict glucose control play important roles in protecting the development of diabetic complications, it did not cause the improvement of the advanced diabetic complications. Therefore, early detection of diabetic complication is necessary to protect the progression of the complications. For this purpose, we established radioimmunoassay for α_1 -acid glycoprotein and urinary β -thromboglobulin and showed the significance of urinary excretions of these two substances in diabetic patients.

Key words: DM. complication, new markers.

糖尿病, 合併症, 新しいマーカー.

血糖が高いことが何故さまざまな組織に障害をもたらすかと言うことに対して, 近年少しずつ科学的な解明がなされてきている. 高血糖と結びついた合併症の成因として, ① Aldose reductase 説, ② Myo-inositol 説, ③ Glycosylation 説, ④ Hemodynamic change 説が主なものとしてあげられている. Aldose reductase は末梢神経 (Schwann 細胞), 網膜の pericyte, 血管四肢, 腎などに存在するとされている¹⁾. この酵素は Glucose を Sorbitol, Fructose に転換する酵素であるが, この代謝系路がいかなる意味を持っているかは現在不明である. 注目すべきことには, これら Aldose reductase を持つ細胞は Glucose の取り込みにインスリンが不要なことで, 高血糖状態では Sorbitol, Fructose が大量に作られる結果, 滲透圧に差が生じ, 水をひきつりこんで膨化して細胞障害に至ると考えられ, 末梢神経障害, 目の Microaneurysma の原因と考えられている Pericyte の消失などはこのためではないかと推定されている. 近年, この Aldose reductase の特異的阻害剤が開発され, 臨床的な効果が報告されるようになってきた. 末梢神経障害に対して伝導速度の改善, 疼痛などの自覚症状

の改善など, 有効とする報告²⁾と全く効果がないとする報告がある. この薬剤の機序から考えると糖尿病のいかなる時期に投与されたかによって効果が異ると考えられること, 前述したようにこの代謝系路が正常ではいかなる役目としているか不明なので, 阻害剤による年余に渡るこの代謝系路の抑制がいかなる事態を生ずるか予測できぬことから, 注意深い臨床観察の上での効果判定が必要であろう. ただ現在まで, この薬剤の投与によって, 進行した合併症が改善したとする報告はないように思われる.

2) Myo-inositol は自然界に広く存在するもので, Glucose と極めて似た構造を有している. 通常, 食物によって生体内に取りこまれて, Phospholipid に組みこまれ, 細胞内の機能に重要な働きをしていると考えられている. 高血糖が続くことにより, Myo-inositol が Glucose と構造的に類似していることから, 細胞内にとりこまれる折 Glucose と競い合い障害が起こり, 細胞内の Myo-inositol 欠乏が生じて細胞障害を来すと考えられている. この Myo-inositol の欠乏は前述した Aldose reductase inhibitor によって是正されることか

ら、両者の代謝に関連があることも明らかとなっている。この物質の投与も臨床的に効果あり³⁾と効果なし⁴⁾の報告に分れている。3) Glycosylation: 糖が蛋白と酵素を介さずに結合することは、初め Hemoglobin との反応で明らかにされ、現在では1~2カ月前の血糖調節状況の指標、Glycohemoglobin (HbA₁ or HbA_{1c})として臨床的に広く応用されるに至っている。しかしこの反応は単に Hemoglobin にとどまることなく血液中の多くの蛋白に起ることが明らかとなり、そのため蛋白の機能、半限期、構造の変化を来たすことが明らかとなっている。例えば LDL の Glycosylation が起こると LDL の処理ができにくくなり動脈硬化に傾くこと⁵⁾、アルブミンが Glycosylation されると、Carrier protein としての性質が変化し、糖尿病治療剤との結合が変わってくることや、アルブミンの血管透過性が変化することなど⁶⁾が報告されている。さらに Glycosylation は半限期の長い蛋白の場合(例えば Collagen やレンズ蛋白)、蛋白重合、不溶化にまで至る、所謂 Advanced glycosylation endproducts を形成することが明らかとなっている⁷⁾。血糖の是正が臨床的な改善をもたらさないと考えられる進行した合併症の原因の一部がこのような Advanced glycosylation endproducts の形成によって説明されるかもしれない。図1は私達の成績の一部で、種々の stage の腎症の尿中アルブミンを単離し、そのアルブミンの glycosylation の比率をみたものである。横軸に示す尿中アルブミンの排泄が進行するにつれて、TBA 法によって測定した glycosylation された Albu-

min は相対的に低下している。この所見は血中での glycosylated Albumin が各 Stage において余り差が著明でないことを考えると、glomerulus への沈着が起ったことを示唆し、(排泄されない機序は不明なのだが)、少なくとも腎症の悪化の要因となっているのではないかと想像される。4) Hemodynamic change, インスリン依存型糖尿病の初期に GFR が高値であり、かつ腎が腫大していることが明らかになっている。これらの変化は血糖の是正によって正常化するとから血糖の変化に由来すると思われる。高血糖が未知の物質(成長ホルモン、glucagon 説などがあったが否定的とされている。)を介してこれらの変化を起し、これと似た一連の Hemodynamic Change が合併症と関係していることが報告されている。しかし今回の報告では、臨床的に治療に応用されている血圧の関係に関してのみに限定して話を進めたい。Parving⁸⁾らは進行した糖尿病性腎症の腎機能の低下と、尿中アルブミンの排泄の増加が血圧の厳しいコントロールにより腎機能低下のスピードが1/3に落ち、アルブミンの排泄も低下することを認めている。この所見は糖尿病と腎動脈狭窄を合併して、死亡した症例の腎で狭窄側が虚血性変化にとどまったのに対し、狭窄のない血管の腎は糖尿病に特有な組織変化を呈していたという臨床病理学的事実に基づく研究成果である。以上、血圧の上昇が糖尿病の合併症(少なくとも腎症)に大きく関与していると考えられる。糖尿病の合併症の出現の予防のために高血糖の是正が意義あることであるのは広く認められてきている。しかし出現してしまった種々のステ-

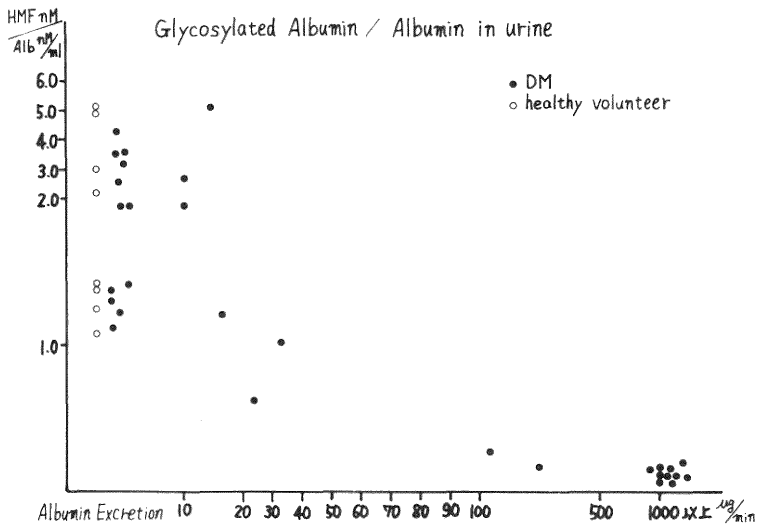


図 1

ジの合併症に対し、通常内科医が行っている Metabolic control はいかなる意義を持ったのであろうか。

今日までに進行した合併症に対し Metabolic control が重要な意味を持っていたとする報告は以下の成績に限定されると言っても過言ではない。即ち、蛋白尿が持続的に出現していた糖尿病患者の腎を2人の Polycystic kidney を持つ患者に移植した成績で、7カ月後、移植された人の蛋白尿は消失し、2回目の biopsy によって糖尿病性腎症の結節性病変が消失したことを確認したとする報告である⁹⁾。この所見は進行した合併症と言えど

も、全く血糖を正常化することが可能であれば、可逆的にもどることを意味し、臨床家を勇気づける。これに対し、CSII 療法 (Contamious subcutaneous insulim infusion) などによる臨床的に行いうる程度の血糖の厳しいコントロールでは悲観的な報告が相次いでいる。持続的蛋白尿の stage では血糖のコントロールではその進行をくい止め得ないとする成績¹⁰⁾、さらにその前の stage での間歇的蛋白尿の stage での血糖の control では腎機能の低下を阻止できないとする成績、さらにその前の stage の Albustex で陰性の Microalbuminuria のス

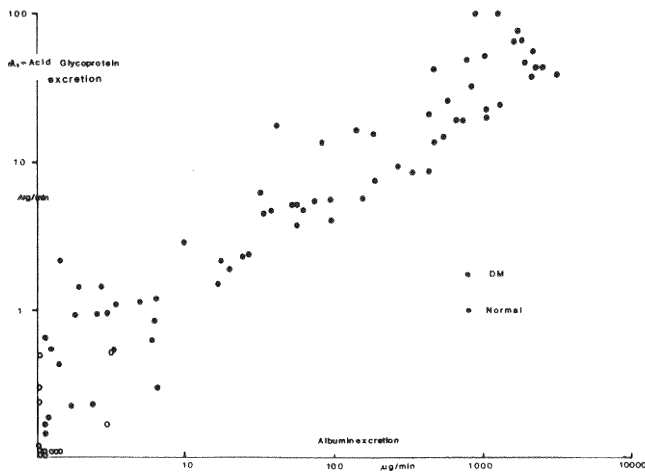


図2 アルブミン排泄量と α_1 -Acid Glycoproteinの排泄量

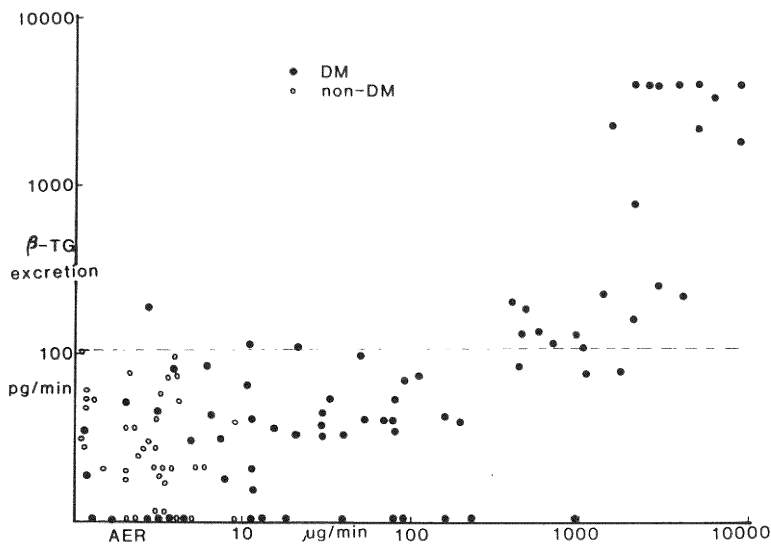


図3

テージでは血糖のコントロールは Microalbuminuria を正常化できないとする成績がなされ¹¹⁾、糖尿病の合併症(腎症)の検出法に対し、従来の検出法ではもはや、ほとんど予防意義を失っていることが明らかにされつつある。ではいかなる方法によってより早期に糖尿病の合併症(腎症)を検出することが可能であろうか。糖尿病性腎症の進行の Marker となる蛋白尿は以下の機序によって出現すると確定されている。① Transglomerular hydraulic pressure の変化, ② Glomerulus の基底膜の陰性荷電の喪失, ③ Pore size の選択性の喪失。糖尿病性腎症において①と②が初めに③は後期に加わってくると考えられている¹²⁾。これらの機序を考慮し、私達は $\alpha 1$ -Acid glycoprotein が新しい Marker となるのではないかと推測した。現在、腎症の Marker として広く用いられているアルブミンは分子量69000。等電点が4.7である。これに対し、 $\alpha 1$ -Acid glycoprotein は分子量が44100で、等電点が2.7と低いことに特徴があり、腎の陰性荷電の喪失をより早く検出できるのではないかと考えたからである。図 2 は夜間尿を材料に、横軸にアルブミンの分あたりの排泄量を、縦軸に $\alpha 1$ -Acid glycoprotein の排泄量をみたものである。アルブミンの排泄量が正常 $10 \mu\text{g}/\text{min}$ を超えると $\alpha 1$ -Acid glycoprotein 排泄量は平行して増加していくことが明らかとなった。増加はグループをつくらず一直線にあたかも連続して病気が進行していくごとくであった。さらに興味あることには、アルブミンの排泄量が $10 \mu\text{g}/\text{min}$ の正常内であっても $\alpha 1$ -Acid glycoprotein の排泄量が増加していた症例が認められたことである。これらの関係は $\alpha 1$ -Acid glycoprotein のクリアランスでも同様であり、腎症の早期の検出にこの物質の測定が有効であること示唆された。今後、この物質の尿中排泄が Metabolic control, 血圧の是正などによりどのくらい可逆的なのかを検索していきたいと考える。

腎症の早期検出の方法はさておき、進行した腎症のアルブミン排泄量, GFR の低下を阻止する方法は血圧の是正, 低蛋白食などの他有効な方法がないのが現状である。糖尿病の腎症の GFR の低下と glomerulus の hyaline 様物質の閉塞に関係があるとの報告がみられる¹³⁾。私達はこれらの閉塞に血小板の凝集が関与していないか

否かを検索してみた。図 3 は横軸にアルブミンの排泄量を、縦軸に尿中 β -Thromboglobulin (β -TG) の排泄量をみたものである。尿中アルブミン排泄量が $1000 \mu\text{g}/\text{min}$ を越える頃より著明な尿中 β -TG 排泄量が認められる。これらの症例の多くは GFR が低下していたが、GFR が低下していないものも認められ、尿中 β -TG 排泄が GFR の低下のみに由来するのではないと考えられた。今後これらの症例に血小板凝集阻害剤の治療を行って、その効果を調べていきたいと考える。

以上、糖尿病の合併症は治療の面からみると、Stage で異っており、各 Stage の病態を分析し、それぞれの Stage での治療法の確立していくことが臨床的な課題と考える。

参 考 文 献

- 1) Clements, R. S. Jr., et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 37: 347, 1969.
- 2) Jundzewitsh, R. G., et al.: New Eng. J. Med., 308: 119, 1983.
- 3) Clements, R. S. Jr., et al.: Metabolism, 28 (Supple 1): 477, 1979.
- 4) Gregersen, G., et al.: Acta Neurol. Scand., 58: 241, 1978.
- 5) Witzum, J. L., et al.: Diabetes, 31: 283, 1982.
- 6) Stuart, K., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 78: 2393, 1981.
- 7) Ulrich, P., et al.: Fed. Proc., 43: 1487, 1984.
- 8) Parving, H. H., et al.: Lancet, 1: 1975, 1983.
- 9) Abouna, G. M., et al.: Lancet, 2: 1274, 1983.
- 10) Viberti, G. C., et al.: Br. Med. J., 286: 598, 1983.
- 11) BO Feldt-Rasmussen, et al.: New. Eng. J. Med., 314: 665, 1986.
- 12) Viberti, G. C., et al.: Diabetes, 32 (Supple 2): 92, 1983.
- 13) Osterby, R., et al.: Acta Endocrinol, 97 (Supple 242): 63, 1981.