

教 育 講 演

内科診療の進歩 糖尿病合併症の成因と対策*

名古屋大学医学部第三内科 坂本信夫

1. はじめに

糖尿病（以下DM）の治療の進歩はDM患者の予後を大きく変えつつあると思われるが、1971年から1980年に至る10年間における日本人DM患者の死因調査によれば、その平均寿命は男63.1才、女64.85才である。これは当時の日本人一般の平均寿命と比べると男性で約10年、女性では約15年の短縮である¹⁾。

日本人DM患者の死因の百分率と日本人一般のそれを比較したものが表1である。両者は驚くべき類似を示している。つまりDM患者は特殊な疾患によって生命の短縮を招いているわけではなく、ごく一般的な疾病によって死亡しているわけである。それにもかかわらず平均寿命が10～15年短い事実は何を意味するものであろうか。

DMが発症すると種々の代謝障害が発現し種々のメカニズムを介して細胞障害が招来される。それに基づいて合併症が進展してゆくことも重要なプロセスであるが、それよりもDMの代謝障害によって発現する細胞障害が生体内外の数々のリスクに対する抵抗力の低下をもたらし、そのために非DM者と同じ疾患でも早期に、かつ高度に発症・進展すると考えた方が合理的である。

それでは最初の細胞障害をもたらすDMの代謝障害は何であろうか。DMにもっとも特異的な高血糖とくに持続性の高血糖が細胞障害をもたらすもっとも重要な因子であるという考えはいちばん素直であろう。

表1. 糖尿病患者の死因

死 因	報告者	日本人一般
	全国集計(坂本) 1971~1980 n=9,737 (男 5,839 女 3,898)	厚生省 1981 n=610,400
血管障害	41.5%	41.4%
糖尿病性腎症	12.8	2.1 (腎炎・ネフローゼ)
虚血性心疾患	12.3	17.5
脳血管障害	16.4	21.8
糖尿病性昏睡	4.1	—
低血糖性昏睡	0.2	—
悪性新生物	25.3	23.1
感染症	9.1	5.5
結核	1.1	—
その他の感染症	8.0	— (老衰 4.1)
肝硬変症	6.8	2.3 (事故 4.0)
その他	13.0	27.7 (自殺 2.8 高血圧 2.1 その他 14.7)

表2. 高血糖の細胞障害性

- ① 機能蛋白の糖化
Glycosylation
- ② 高血糖に直接附随する代謝偏位
 - 1) polyol pathway (sorbitol pathway)
 - 2) myoinositol metabolism
- ③ 高血糖に附随しやすい代謝異常
 - 1) 脱水
 - 2) 血液粘度の亢進
 - 3) 電解質異常
 - 4) 2,3 DPG代謝
 - 5) Crabtree効果

実際高血糖は表2に示すようなさまざまなメカニズムを介して強い細胞障害性を示すことが知ら

*本講演は1989年4月2日京都市左京区宝ヶ池 国立京都国際会館にて行われた。

Educational lecture on causes and treatment of diabetic complications

Nobuo SAKAMOTO, The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine Nagoya University, Nagoya

れている。

2. 高血糖の細胞障害性

数多くのメカニズムの中DMの晩期合併症の発症に重要な役割を果たすとみられるものは蛋白の糖化glycosylationとポリオール代謝異常である。

1) 蛋白の糖化^{2)~4)}

蛋白のN末端あるいは分子内に含まれるリジン残基の遊離アミノ基はグルコースのアルデヒド基と非酵素的にSchiff's base (aldimine)を形成した後Amadoriの転位によって安定なketoamineを形成する。この結合はいったん形成されると自然に解離することはない。この現象をnon-enzymatic glycosylationとよぶ。蛋白の糖化現象は血糖値の高さに比例して高頻度にかかるから寿命の判明している蛋白の糖化度を測定すれば過去のある一定時期の血糖の高さを推定することが可能であり、これを応用してHbA_{1c}やフルクトサミンの測定が臨床的にひろく用いられている。

しかし蛋白の糖化はそのような単純なことではなく重大な生物学的意義をもっている。蛋白はそれぞれ生体にとって重要な機能をもっているが、その特殊な機能はそれぞれの蛋白の特定の立体構造によって維持されている。

したがってグルコースの結合によって立体構造に変化をきたした蛋白はしばしばその機能を失い蛋白としての価値がいちじるしく劣化することになる。例えば糖化ヘモグロビンは酸素解離能を失い、またアポリポ蛋白が糖化を受けると受容体に認識されなくなり正常の分解過程にとり込まれなくなるといった具合である。このような糖化による蛋白の劣化は蛋白のhalf-lifeが短いものについては実際上大きな被害をもたらすことはないが寿命が長い蛋白（コラーゲン・クリスタリンなど）の場合にはその影響は大である。例えば水晶体蛋白クリスタリンは一生を通じて更新されることがないので、経年的に糖化を受けDMではなくても長い間には劣化が進み結局白内障が発症する（老人性白内障）。DMでは血糖が高いのでこのプロセスがより早期に、より高度に進行することになる（若年性白内障）。

さらに厄介なことは糖化蛋白は分子内のcross-linkage生成を介して互に重合し、次第に巨大な分子に生長し、もとの蛋白とは生理学的活性はもちろん物理化学的性質もまったく異なったもの（advanced end-product）に変化する。この最終産物は水に難治で蛍光を発しいっそう分解されがたく、生体にとってはなほ厄介な物質である。

蛋白の糖化は高血糖による細胞障害性の基本をなすものであることに異論はないが、正常血糖でも程度は弱いながら同様の現象が生じうること、また臓器組織による選択性に乏しいことなどからDM性の晩期合併症の原因というよりは、むしろ個体の老化現象の一側面とみなす方が妥当であろう。

2) ポリオール代謝異常

DM合併症の発症と関連して重視されているポリオールはソルビトールとミオイノシトールである。

a) ソルビトール代謝異常^{5)~8)}

種々の組織にソルビトール経路sorbitol pathwayの存在が知られている（図1）。この経路は本来グルコースとフルクトースの相互転換機構であるがその生理的意義については分っていない。グルコースをソルビトールに転換するアルドース還元酵素aldose reductase（以下AR）が律速の役割を担うとみられるが、ARのKmはきわめて大きい。つまり正常血糖値ではその活性はきわめて低いが血糖が上昇するにつれて活性化され盛にソルビトールを生成するようになる。ソルビトールは

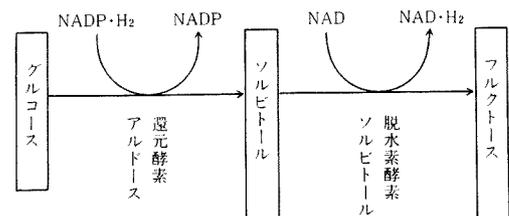


図1. ソルビトール経路

アルドース還元酵素(Aldose Reductase) Km: 20~40 mM

正常血糖ではほとんど活性がない。高血糖になるにつれて急速に活性化

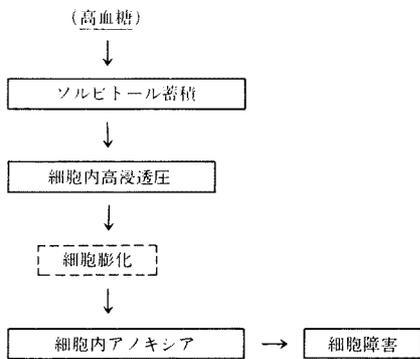


図2. ソルビトール蓄積による細胞障害のメカニズム

まったく細胞膜を通過しない上 sorbitol dehydrogenaseの活性は終始一定でAR活性と連動しないのでAR活性が亢進するにつれてソルビトールが蓄積することになる。その蓄積は細胞内浸透圧の亢進を介して細胞の膨化を招くが、水はO₂の拡散をつよく阻害するので細胞はアノキシアに陥りいちじるしいダメージを受ける(図2)。またソルビトール経路の活性亢進は細胞内NADP・H₂の著減とNAD・H₂の著増を招くからピリジヌクレオチド依存性の合成系・分解系に大きな影響を与え、これも細胞障害性の有力な一因となると思われる。

ソルビトール経路の活性亢進が高血糖による種々の組織障害の少なくとも初期病変の発現にもっとも重要なメカニズムであることは今や疑ないところで、これを支持する実験的・臨床的成績は枚挙にいとまがない程である。

ソルビトール経路の活性亢進によるDM晩期合併症としてはmicroangiopathy (retinopathy, nephropathy), neuropathyおよびcataractが重視されている。

もしAR活性亢進が実際DM性合併症の発症・進展に重要な役割を果たすとすればAR阻害薬AR inhibitor (ARI)の投与は上述の種々の病変の発症予防ないしは進展防止に有効のはずである。

動物実験ではストレプトゾトシン糖尿病でみられる種々の初期病変(網膜血管のmicroaneurysm・non-perfusion areaの形成, pericyteの消失,

腎糸球体メサンギウムの増生, 神経伝導速度の低下, 白内障発症など)がARIの投与によって明らかに抑制されることが認められている。

一方臨床的にも神経障害・網膜症に対する有効性を報ずる成績が蓄積されつつあり、本邦においても目下種々の治験が進行中である。

b) ミオイノシトール代謝異常^{9)~11)}

ミオイノシトールは天然にひろく分布するポリオールで細胞内においてphosphatidyl inositide cycleを中心に代謝され、エネルギー産生・細胞膜機能の維持など重要な機能を担う。分子式はC₆H₁₂O₆でグルコースとまったく等しい上、立体構造もグルコースに酷似しているため細胞内とり込みにさいしてはグルコース転入機構によってとり込まれている。したがって高血糖の状況下ではミオイノシトールの細胞内とり込みは競争的に阻害されることになり細胞機能はミオイノシトール欠乏によっていちじるしく阻害される。ミオイノシトール欠乏は興奮性の細胞(神経・心筋)機能をとくに障害するという。

興味深いのはミオイノシトールの細胞内欠乏はARIの投与によって回復する事実である。

これはソルビトール代謝とミオイノシトール代謝がなんらかの関連をもつことを示すものであるが、その詳細は不明である。

3. 晩期合併症の対策¹²⁾¹³⁾

以上DM晩期合併症の発症における高血糖の役割について略述した。蛋白の糖化にしろポリオール代謝の異常にしろ本来高血糖によってもたらされるものであるから、これらの異常の発現を防止するには血糖のコントロールそれも大ざっぱなものではなく24時間にわたる厳密なコントロールが要求されることになる。これを目指していわゆるインスリンの強化療法insulin therapyが広く行われるようになった。insulin強化療法の実施には患者にとっても医師にとっても多大の労力と忍耐が要求されるが、果してその価値があるかどうかの最終評価にはなおしばらく時間と経験の蓄積が必要である。今のところ強化療法の意義を認める報告が多い。

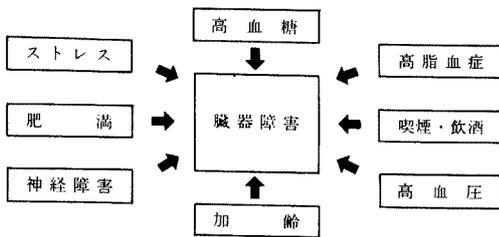


図3. 細胞・臓器障害を招く危険因子

24時間にわたる厳密な血糖コントロールの価値は上述のように理論的には最良の合併症予防策といえるが、厳密なコントロールを長期にわたって維持することは実際上不可能である。ここにARIやミオイノシトール療法の臨床的価値が存在する。おそらく近い将来これらの薬物が日常臨床に使用されることになるとされるし、その有効性に大きな期待がもたれるわけであるが、反面いくつかの問題も指摘することができる。

ARIはその性質上必然的に長期連用されるべきものであるが、ソルビトール経路の生理的意義はまだに明確でなく、その長期阻害によって予想外の副作用が発現する危険のあることがその第一である。つぎにARIは高血糖の初期病変の発現予防には絶大の効果が期待できるが、ある程度以上進展した病変の正常化には期待が持てないこと…つまりARIは治療薬というよりも予防薬としての性格が強いことである。またARIの登場によって血糖のコントロールの重要性が軽視される風潮が生まれる恐れのあることも具体的な問題点であろう。

DM合併症の発症・進展には上述の他数々の非特異的な細胞障害性のリスクが関与している(図3)。DM患者ではこれらのリスクに対する抵抗性が非DM者に比べていちじるしく低下しているためこれらに対する配慮は合併症の治療上きわめて重要なことである。

ことに中高年のNIDDM患者では図3に示したようなもろもろのリスクによってすでに多臓器障害をもっていることが多い。したがって血糖のコントロールの意義は相対的に小さく、あらゆるリスクに対する適切な処置と相俟ってはじめて有効

である。これに対して若年のIDDMでは組織障害性をもつリスクは高血糖のみである。したがってこの場合には全力をあげて高血糖の抑制に努めるべきである。

文 献

- 1) Sakamoto N, et al: The features of causes of death in Japanese diabetics during the period 1971-1980. *Tohoku J Exp Med* 141(Suppl): 631, 1983.
- 2) Kennedy L, Baynes JW: Non-enzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: An over view. *Diabetologia* 26: 93, 1984.
- 3) Brownlee M: The role of non-enzymatic glycosylation in the pathogenesis of diabetic angiopathy. In "Complications of Diabetes Mellitus", ed, Draznin B, et al, p9, Alan R Liss, New York, 1989.
- 4) Cohen MP: Non-enzymatic glycosylation of proteins. *Diabetes Ann* 4: 469, 1988.
- 5) Kinoshita JH, et al: The accumulation of dulcitol and water in rabbit lens incubated with galactose. *Biochim Biophys Acta* 62: 176, 1962.
- 6) Hotta N, et al: Effects of a fructose-rich diet and the aldose reductase inhibitor, ONO-2235, on the development of diabetic neuropathy in streptozotocin treated rat. *Diabetologia* 28: 176, 1985.
- 7) Cogan DG, et al: NIH conference, aldose reductase and complications of diabetes. *Ann Intern Med* 101: 82, 1984.
- 8) Gabbay KH: Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Ann Rev Med* 26: 521, 1975.
- 9) Farese RV: The phosphatidate-phosphoinositide cycle: An intracellular messenger system in the action of hormones and neurotransmitters. *Metabolism* 32: 628, 1983.
- 10) Greene DA, Lattimer SA: Sodium- and energy dependent uptake of myo-inositol by rabbit peripheral nerve: Competitive inhibition by glucose and lack of an insulin effect. *J Clin Invest* 70: 1009, 1982.
- 11) Greene DA, et al: Glucose induced alterations in nerve metabolism: Current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions for research and therapy. *Diabetes Care* 8: 290, 1985.
- 12) Deckert T: Glycemic control and complications. *Diabetes Ann* 4: 496, 1988.
- 13) Shade DS, et al: Intensive Insulin Therapy, p1, Excerpta Medica, 1983.