糖尿病
特集 —今日の考え方—

順天堂医学 41(1)
p. 75 ~ 83 (1995)

血糖コントロールと糖尿病性合併症予防**

Blood glucose control and prevention of diabetes complications

池田 義雄*

YOSHIO IKEDA, M.D.

日常臨床で遭遇する糖尿病の大部分はⅡ型糖尿病 (NIDDM) で、その多くは中高年者によって占められる。Ⅱ型糖尿病を特徴づけるものは、遺伝・インスリン分泌異常・インスリン抵抗性・肥満、特に内臓脂肪型肥満などである。Ⅱ型糖尿病の臨床経過は緩慢で、発症の時期を特定することは困難な場合が少なくない。このため概念的には、前糖尿病・軽症糖尿病、そして顕性糖尿病という3つの病期が考慮される。

顕性糖尿病が示す、空腹時血糖 140mg/dl 以上、随時血糖 200mg/dl 以上の持続性高血糖は、網膜症 (特異的な細小血管瘤の存在)・腎症 (微量アルブミン尿の確認)・神経障害 (腱反射の消失など) などの糖尿病性慢性合併症をもたらす。そこで当然のことながら、このような糖尿病性慢性合併症を予防するためには、厳格な血糖コントロールが必要とされる。しかし、これを達成する上で顕性糖尿病の診断を待っていたのでは遅きに失する。加えて、NIDDM では動脈硬化もすすみやすい。

NIDDM における糖尿病性合併症予防を、動脈硬化をも含めて行っていくためには、軽症糖尿病の早期発見を積極的に行うのと同時に、この時期にみられる高インスリン血症を伴う耐糖能障害のコントロール、血圧・血液脂質、そして内臓脂肪型肥満のコントロールが欠かせない。これにより、顕性糖尿病への移行を防ぐのと同時に、動脈硬化の予防をもはかる。なお、血糖コントロールは、糖尿病に関わるすべての異常に対して、それを防止する基本のアプローチであるが、加えて血圧・血液脂質、そして体重に関するコントロールも併せ行わねばならない。

以上について、北米で行われたⅠ型糖尿病 (IDDM) における DCCT 研究を参考にしながら、血糖コントロールによる合併症予防の手段とその有用性についてとりまとめる。

キーワード：糖尿病，糖尿病性合併症，DCCT 研究，インスリン抵抗性，動脈硬化

Key words: Diabetes, Diabetic complication, DCCT study, Insulin resistance, Atherosclerosis

はじめに

一次性糖尿病の病型は、病因論的にⅡ型糖尿病 (IDDM) とⅠ型糖尿病 (NIDDM) に区分される。前者では、膵ラ氏島 β 細胞の選択的な損傷・破壊

が自己免疫異常を主因としておこしてくるのに対して、後者は膵 β 細胞の機能異常、ならびに末梢組織におけるインスリン感受性低下が、遺伝を背景にもたらされることを特徴とする。いずれの病型も完成された状態は、インスリン作用不足による持続性の高血糖状態を示す。生体は、このような持続性の高血糖状態に対する防衛機能が不備であり、急激かつ高度の高血糖は急性合併症としてケトアシドーシス・糖尿病昏睡をもたらす。幸い、このような病態への対応は、今日ほぼ満足できる

* 東京慈恵医科大学健康医学科

Department of Preventive Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

** 第 271 回順天堂医学会学術集会 (Nov. 19, 1994 開催)

〔Dec. 15, 1994 原稿受領〕

状況にある。問題は長期的な経過でみられる慢性合併症（網膜症・腎症・神経障害）である。加えて特に、我が国糖尿病の大多数を占める NIDDM における動脈硬化（狭心症・心筋梗塞・脳血管障害、下肢動脈硬化症など）である。

慢性合併症は持続性の高血糖によって誘導される。それゆえこれの予防には、生体における糖化現象を抑制し得る範囲の血糖コントロールが必須である。これに対して動脈硬化の予防には血糖コントロールもさることながら、特に NIDDM の軽症期にみられる高インスリン血症の是正が欠かせない。以上、糖尿病性合併症予防を意図する時、慢性合併症の予防に役立つ血糖コントロールレベルと、動脈硬化の予防という立場から見た高インスリン血症の抑止に有用な血糖コントロールレベルには、自ずから差のあることに留意しなければならない。

ここで血糖コントロールと糖尿病性合併症予防に関して Glucose toxicity の概念を踏まえて、IDDM と NIDDM のそれぞれについて治療の実際面を中心にとりまとめる。

Glucose toxicity

1. 糖尿病性悪循環の機序

糖尿病による代謝異常は、病型の如何を問わずインスリン作用不足によってもたらされる。インスリン作用不足に基づく高血糖の持続は、生体に Glucose toxicity 状態を生ずる。健常者における一過性の高血糖は、膵β細胞に作用してインスリン分泌動員のシグナルとなり、これにより食後の血糖上昇は速やかに解消される。この際、末梢組織では細胞外液中から濃度勾配によりブドウ糖輸送が起こり、ここでも糖利用の促進がみられる。

これに対して、糖尿病にみられる持続性高血糖は、膵β細胞における初期インスリン分泌動員のシグナル効果を損ね、食直後に必要なインスリン分泌促進が得られにくくなる。また、末梢でのブドウ糖利用も滞りインスリン抵抗性が発現してくる。そして、細胞レベルの糖代謝は細胞外液中の高濃度ブドウ糖存在下でアルドース還元酵素活性

が高まり、ブドウ糖がソルビトールに至るポリオール経路の酵素活性は4倍以上にもなり、細胞内に蓄積されたソルビトールによる異常がみられるようになる。更に、月～年単位でメイラード後期反応がすすみ、生体内の蛋白、コラーゲンなどに不可逆性の糖化生成物——Advanced glycosylation endproducts (AGE)——が蓄積され、これが慢性合併症、更には動脈効果をも促進させることになる。すなわち、インスリン作用不足に起因する持続性高血糖は、これが解消されない限り糖尿病性悪循環 (Diabetes vicious cycle) に陥る。

2. 急性合併症の発現

糖尿病による代謝異常の結果としてみられる急性合併症は、ケトosis・トケアシドーシス、そして糖尿病昏睡という形でみられる。この病態が引き起こされる大部分は、IDDM における絶対的なインスリン不足による。勿論、NIDDM においても急性感染症・脳卒中・心筋梗塞・外傷・外科手術など、高度の身体的・精神的ストレスには注意を要する。また高齢の軽症 NIDDM における高カロリー輸液や、大量の副腎皮質ホルモン投与による急激な高血糖は、著明な脱水下で非ケトン性糖尿病昏睡を起こすことがあり注意しなければならない。しかし、このような急性合併症については十分に予測し得るところであり、このような結果に至らないよう、医療側と患者側双方において日頃からの配慮を怠らないようにすることで防止できる。しかし万一に備えて、緊急時における適切な輸液とインスリン補給法については、プライマリーケアの一環として心得ておかねばならない。

3. 持続性高血糖が誘導する慢性合併症

IDDM・NIDDM いずれのタイプの糖尿病においてもインスリン作用不足の完全な解消は困難であり、糖尿病に完全な治癒のない現在においては全ての糖尿病患者に軽重の差はあるとしても、慢性合併症は発症し得るものと予測すべきである。

図-1に糖尿病性合併症、特に慢性合併症の発症に関わる要因を示した。網膜症・腎症・神経障

図-1 糖尿病性合併症の発症にかかわる要因

害には、図に示す①～⑥に加えて、高血圧・高脂血症・肥満などの要因も深く関わる。合併症の発症と進展はインスリン作用不足がもたらす高血糖の程度と、その持続期間（罹患期間）と密接に関係する。今日一般に認識されている良好な血糖コントロールの範囲であったとしても、罹病期間が15年から20年を越える時点に至ると、何らかの形で慢性合併症はみられるようになる。このような予測において慢性合併症の予防・治療を考える時、糖尿病に治癒がないとするならば、合併症を最小限にいとどめることのできるコントロールを目指さねばならない。

そのためのポイントは、

- 1) 適正体重の維持
 - 2) 食前・食後血糖の可能な限りの正常化
(空腹時血糖 120mg/dl 以下, 食後血糖 160mg/dl 以下, HbA_{1c} 正常値の上限 $+1\%$ 以内)
 - 3) 高血圧の是正
 - 4) 血液脂質異常の是正
- を達成させることにある。

IDDM の治療と血糖コントロール

1. 北米で行われた DCCT 研究に学ぶ

1) DCCT 研究の要約¹⁾

糖尿病性合併症と血糖コントロールに関連する

A

B

図-2 強化療法または従来法を受けている IDDM 患者におけるグリコシルヘモグロビンと血糖の測定

パネル A は、年に4回測定されるグリコシルヘモグロビンの全測定値の中央値を示したもので、垂直線は年測定値の25パーセンタイルと75パーセンタイルを表している。

開始後3カ月の時点から最後に至るまで、治療別による統計的有意差 ($P < 0.001$) がみられた。パネル B は年4回の測定日における血糖値の中央値を示している。

この測定日には、各患者は毛細血管の血糖値を24時間の間に7回測定する。垂直線は25パーセンタイルと75パーセンタイルを表している。これら七つの測定時点のいずれにおいても、治療間の差は統計的に有意 ($P < 0.001$) であった。

検討はすでに数多くなされている。モデル動物を用いて行われた研究も含め、血糖コントロールが糖尿病性合併症予防に重要な役割を演ずることについては、すでに誰しもが認めるところとなつて

いる。しかし特定したIDDMを対象に前向き研究による大規模な検討成績はなかった。DCCT研究はこの点に取り組んだもので、しかもその観察期間が最長9年に及んでいるという点が高く評価される。

すなわち、DCCT研究はIDDM患者における長期の血糖コントロールが糖尿病性慢性合併症、特に網膜症を中心に、もしそれが十分に行われた場合その発症や進展を食いとどめられるものかどうかを、血糖自己測定と頻回注射による強化インスリン療法と、尿糖検査と1日1～2回注射による標準法との比較において検討されている。

対象とされたIDDMは、治療開始時点で網膜症を有さない726人（1次予防群）と、軽度の網膜症を有する715人（2次介入群）合計1441人である。これらのIDDM患者を無作為に2分し、強化インスリン療法と標準法が行われた。そして最長9年間、平均6.5年間の追跡により網膜症およびその他の合併症の発現や進展が定期的に評価された。

その結果1次予防群では、強化インスリン療法を用いた方が、網膜症発症の平均危険率が標準法に比べて76%軽減されている。2次介入群では強化インスリン療法によって網膜症の進行が54%遅らせられ、増殖性網膜症、または重度の非増殖網膜症が47%にまで抑えられている。

そしてこれら2群をまとめた条件下で、強化インスリン療法は微量アルブミン尿（24時間尿中アルブミンが40mg以上）の発生を39%減少させ、さらに蛋白尿（24時間尿中アルブミンが300mg以上）の発生54%、また、臨床的な神経障害の発生を60%減少させている。しかしこのような好結果の背景には、強化インスリン療法下で重症低血糖が標準法に比較して2～3倍増えているという事実が認められている。

以上のDCCT研究成績は、IDDMにおける強化インスリン療法による血糖コントロール（図2-A, B）が、糖尿病合併症の発症予防と進展阻止に有効であることを明らかにした。

2) 米国糖尿病協会（ADA）のDCCT研究に

対する評価

以上のDCCT研究報告を踏まえて米国糖尿病協会（ADA）は1993年6月、この研究に対して次のような評価を加え、ステートメントを発表している²⁾。

以下はその声明分の一部である。

「米国糖尿病協会は、当該試験が統計的・臨床的に有意であると確信する。DCCTは、血糖値を低下させることが糖尿病性合併症の進展を抑制、または予防することを示した最も長期にわたる、大規模なプロスペクティブ試験である。従って、医療従事者、その患者にとって大きな治療的意味を有する。なお多くの検討の余地を残しているが、少なくとも次の結論づけが考えられる。

① インスリン依存型糖尿病（IDDM）の初期治療は、少なくとも、本試験の強化療法群で達成された血糖コントロールレベルを目標とすべきである。勿論、この目標は、IDDM全ての患者に適用されるものではなく、それぞれのケースで臨床的に判断された結果に基づかなければならない。重要なことは、強化療法群では、対照群に比べて低血糖の危険性が3倍高いことである。重篤な低血糖は危険であるので、治療法を修正しても頻回な、または重篤な低血糖を避けることができない患者群では、厳格なコントロールの目標はあきらめなければならない可能性がある。

② インスリン依存型糖尿病患者で得られた今回の試験結果が、インスリン非依存型糖尿病患者（NIDDM）にも適用できるかどうかは、定かではない。しかしながら、高血糖が合併症を引き起こすメカニズムは両糖尿病型で同じであると考えられていることから、NIDDMの多くの患者で厳格な血糖コントロールを推奨することは妥当であると考えられる。しかし、NIDDMの患者では他に医療上配慮すべき状態があると考えられるので、厳格なコントロールがこのタイプの患者の全てに適切ではない。

③ 厳格な血糖コントロールを達成するのに、最も良い治療法というものはない。インスリンポンプに対して、インスリン頻回注射を採用するか

否かの判断は、IDDM患者の好みと、必要な手段やサポートを提供する医療従事者側の体制による。NIDDMにおいて、食事療法・運動療法、および経口糖尿病用剤により、厳格なコントロールが達成できる可能性があるか、インスリンもしばしば必要とされる。」

2. 強化インスリン療法の実際

IDDMの特質は、インスリンの高度な分泌不全によるその絶対的な不足にあることは周知の通りである。この評価は、血中C-ペプチド低下（食後でも 1 ng/ml 以下）、あるいは尿中C-ペプチド排泄量低下（ $30\text{ }\mu\text{g/日}$ 以下）などがある。健常者における血中インスリン動態が、基礎インスリン分泌と毎食後にみられる速やかな追加インスリン分泌によって成り立っていることからすると、IDDMにおけるそれは両分泌とも高度に低下しているものとして理解される。このような状態における治療手段は、唯一インスリン注射療法による。そして、その方法は毎食前に速攻型インスリンを用いて、毎食後にみられるべき速やかな追加インスリン分泌を再現し、基礎インスリン分泌の補充には中間型インスリン、あるいは持続的インスリンを1日1回（または2回）用いることにある。

一般に、1日に必要とするインスリン量は、およそ1単位/kg体重と推定される。身長170cm、体重60kgの男子IDDMを想定すると、インスリン分泌不全が100%であれば1日のインスリン量は60単位ということになる。分泌不全が80%であれば、その場合のインスリン量は48単位ということになる。インスリン分泌不全の程度については、先に述べた血中C-ペプチド値や尿中C-ペプチド排泄量を参考にするが、明確な把握は困難である。そこでインスリン注射の導入に際しては、腰だめのめではあるが0.7単位/kg体重を1つの目安としてインスリン量を決定する。先の例の場合には、42単位となる。これの20~30%をBasalとして、残りはBolusとして朝食前のインスリン量をやや多めにして分割する。一案を示すと、速攻型インスリン（ペンフィルRなど）朝12 昼8

夕8、そして就寝前に中間型インスリン（ペンフィルNなど）14単位とするなどである。IDDMでは、このような速攻型と中間型インスリンを組合わせた頻回注射によるBasal Bolus療法が最も適切な治療法となる。これのメリットは生活の自由度（食事時間や運動のタイミングなど）を高め患者のQOLを損なわないこと、そして空腹状態での低血糖の心配も少なく、食後高血糖の抑止による良好な血糖コントロールとGlucose toxicityの解消が他の注射法（中間型インスリン1~2回注射など）に比較して容易に行い得ることにある。

但し、これを運用するに際しては、患者自身の手になる血糖自己測定が不可欠である。また、頻回注射に際してはペン型注射器（ノボペンなど）の使用が有用である。以上にも不安定な血糖コントロールを示すものについては、小型ポンプによる持続皮下インスリン注入療法（CSII）を考慮する。このような形の治療を総括して“強化インスリン療法”と呼ぶ。

3. α -グルコシダーゼ阻害剤による食後過血糖の是正

現在用いられている速効型インスリン製剤の皮下注射後の吸収速度は、30分以上と遅延する。このため、健常者における食直後の速やかなインスリン分泌動態を再現するためには食前30分、あるいはそれ以上のタイムラグを考慮した注射法とすることが必要である。しかし、これを正確に行うことは日常生活の中ではなかなか困難なのが実情である。特に外食の場合など注射をして30分後に食事ができるという保障はない。もう1点、これは食事内容にもよるが糖質の多めな食事を摂取した場合の食後血糖値上昇は、速効型インスリンの皮下注射では制御し得ない高値に至ることも十分予測されるところである。IDDMにおける食後血糖コントロールを毎食前の速効型インスリン注射で対応するのに加えて、腸管からの糖質吸収の抑制ができれば更によい結果が期待される。これにターゲットを絞った形の薬剤として、 α -glucosidase阻害剤の効果が注目される。バイエル薬品が開発

した Acarbose ならびに武田薬品工業による Voglibose について検討した私たちの成績は、僅かではあるが有意なインスリン使用量の節減とともに、血糖コントロールの改善をもたらすことを明らかにしている^{3) 4)}。

NIDDM の病態と治療戦略

1. インスリン抵抗性と高インスリン血症が誘導する動脈硬化

糖尿病による健康障害は、糖尿病性合併症の増悪と動脈硬化性疾患とによってもたらされる。その結果、糖尿病を有するものの生命予後は非糖尿病に比較して短くなっている。そして、後者の動脈硬化に関しては各種の疫学的ならびに臨床的検討成績から、非糖尿病患者に比較しておよそ10年は早いというのが常識となっている。動脈硬化は加齢とともに引き起こされてくるが、実年齢相当以上の動脈硬化の進行は、高血圧・血液脂質異常・糖代謝障害（糖尿病）・高尿酸血症・喫煙・運動不足・肥満などの存在によって加速され、且つこれらの因子の重なり合いが多ければ多いほど、発症の若齢化ならびに重症化がみられる。

図-3は、NIDDMの成因と進み方について示したものである。既に得られている多くの成績の示唆するところは、糖尿病における動脈硬化の温床期は軽症糖尿病期にあると考えるのが妥当である。即ち、NIDDMにおけるこの病期において、先ず筋肉組織を中心にインスリン抵抗性が発現し、やがてそれは肝臓に及ぶが、注目すべきはこのインスリン抵抗性の発現が個々のNIDDMにインスリン需要の増大を喚起し、これに対する膵β細胞の応答は絶対的、あるいは相対的な高インスリン血症、正確には過インスリン血症を招く。

個々人にとって生理的な範囲の血中インスリンレベルは、全ての代謝を正常に保つように働くが、インスリン抵抗性存在下で示される個々人の生理的なレベルを越える血中インスリンレベルは、生体に様々な悪影響を及ぼす。

これらに関して、図-4に高インスリン血症が

図-3 II型糖尿病（NIDDM）の進み方

図-4 高インスリン血症がもたらすもの

もたらす生体への影響として一括した。重要なのは、高インスリン血症とインスリン抵抗性、および耐糖能障害（IGT）が悪循環を形成することである。インスリン抵抗性が誘発した高インスリン血症は、末梢におけるインスリンの受容体に注目するならば、その数の減少をおこし、受容体の減少は更なるインスリン需要を引き起こすという関係において、耐糖能障害は一段と増悪の方向に向かう。そして、この状況はやがて膵β細胞機能の疲弊を誘導していく。一方、高インスリン血症が特に食後1時間以上を経た時点から持続してみられると、それは肥満、特に内臓脂肪型肥満を助長し、この両者の間にも悪循環が形成され、この病態異常は高血圧や血液脂質異常を誘導する。以上

表-1 インスリン抵抗性と高インスリン血症を伴う病態

Syndrom X (Reaven, G.M. 1988) ¹⁾	インスリン抵抗性症候群 (De Fronzo, R.A. 他 肥満 1991) ³⁾
耐糖能障害	インスリン非依存型糖尿病
高インスリン血症	高血圧
高中性脂肪血症	動脈硬化性心疾患
低HDLコレステロール血症	高インスリン血症
高血圧	
死の四重奏 (Kaplan, N.M. 1989) ²⁾	内臓脂肪症候群 (松沢ら 1993) ⁴⁾
上半身肥満	内臓脂肪蓄積
耐糖能障害	耐糖能障害
高中性脂肪血症	高脂血症
高血圧	高血圧

に加えて、生理的レベルを越える過剰なインスリンの存在は、インスリンのもつ成長因子としての働きが裏目となり動脈血管内皮の障害をもたらすこととなる。加えて、運動不足・ストレス・喫煙などの環境因子が、動脈硬化の促進に拍車をかける。

動脈硬化に起因する健康障害の終末像は、心臓・脳血管障害、および下肢の閉塞性動脈硬化症として捉えられる。糖尿病の存在は、狭心症・心筋梗塞の頻度において、非糖尿病患者に比較して3倍以上だとされている。同様の傾向は、脳血管障害においても認められるところで、アテローム血栓性梗塞ならびにラクナ梗塞はともに多い。このような動脈硬化に関するエンドポイントのもたらされる背景には、インスリン抵抗性症候群が存在するという認識が重要である。飽食と運動不足が肥満を招くという環境の中で、このような症候群を呈するものが既に20代後半からみられる現状を踏まえる時、今後のわが国における大血管障害（動脈硬化性疾患）の増加は憂慮されねばならない。

インスリン抵抗性症候群という認識についてはReavenはSyndrom X⁵⁾として、またKaplanは死の四重奏⁶⁾として、更にDeFronzoらはインスリン抵抗性症候群⁷⁾としてこれを捉えている。又わが国では松沢らが内臓脂肪症候群⁸⁾を提唱

している（表-1）。

2. NIDDM における狭義の一次予防

生理的な範囲以上に加速される動脈硬化を予防するためには、既に示した動脈硬化の危険因子を排除することである。いずれの危険因子も、ライフスタイルと密接である。

一方、NIDDM では、これの一次予防に関心が高まっている。ここでいう糖尿病の一次予防は、顕性糖尿病に至らしめない糖代謝異常の早期発見と管理を意味している。現在、わが国では老人保健法に基づき40歳以上を対象にした健康診断が行われているほか、学校や公的機関・企業などでは、学校保健法や労働安全衛生法に基づいて、定期的な健康診査がなされている。これらの機会は、糖尿病の早期発見に益するものと思われるが、老人保健法に基づく基本健康診査項目をみる限りでは、その実現に困難を感じさせられる。その理由は、基本診査項目中、糖尿病関連のそれは尿糖検査のみによっている点にある。糖尿病の一次予防を可能にするための診査の進め方としては、血糖と血糖マーカー（HbA_{1c} など）の組み合わせ検査を取り入れるべきであり、この成績に基づいて、精密糖負荷試験を実施し、その成績と高血圧・高脂血症・肥満、家族歴・生活歴を参考に、軽症糖尿病期にあるものを見逃さないようにスクリーニングすべきである。糖負荷試験を適用したものの中で境界型を示す例については、インスリン抵抗性、内分泌・代謝性症候群として診断し得るかどうかを考え、し得るのであれば、糖尿病の一次予防を積極的にはかっていく必要がある。

そのアプローチはライフスタイルの改善にあり、飽食者に対しては腹7、8分目を、また食事内容については3大栄養素のバランスとビタミン・ミネラル、それに食物繊維を豊富に摂らせる指導が欠かせない。一方、運動については1日1万歩以上の歩行と筋力トレーニング、体操の組み合わせを勧め、1日に少なくとも1時間はその気になって運動を実践するよう指導する（多動）。このほか、禁煙・節酒、質のよい休養（多休）、多くの

人・事・物に接することで豊かな趣味を育み、創造的な生活をするなどの指導（多接）が有用となる。これらを取りまとめると「一無（禁煙のすすめ）」「二少（小食・少酒のすすめ）」「三多（多動、多休、多接のすすめ）」となる。このようにしてライフスタイルの改善が得られるならば、それは糖尿病の一次予防をもたらすのと同時に、動脈硬化の予防をも促す。

3. 肥満防止のための体重監視の強化

日本肥満学会は、肥満の判定を Body Mass Index (BMI) によることを提言している。体重 $kg \div 身長(m)^2$ で算出される BMI は、22 を標準値とし、+26 以上は肥満と判定する。個々の糖尿病患者診療において大切なのは、単に診断の時点の BMI にとらわれることなく、その個人の体重歴を重視するよう心掛けたい。即ち、20 代前半の BMI 値はどの位であったのか、そしてそれがどのように変化して診療の時点に至ったのかを把握しなければならない。今後における糖尿病の一次予防と動脈硬化の予防に際して、特にインスリン抵抗性の糸口が 20 代前半との対比における体重の変化、すなわち、体脂肪量の増加であることに留意し、青年期から肥満に至らしめない体重監視を強化すべきである。そして、飽食と運動不足を容認させないライフスタイルの維持をはからねばならない。

NIDDM では、その多くが顕性糖尿病と診断された時点から振り返って、数年前に最大体重を示している。糖尿病の一次予防のためには、このような体重増加の原因となる体脂肪量の増加、特に内蔵脂肪蓄積を防止することが肝要である。

4. 非インスリン分泌系薬剤による介入の必要性

糖尿病の一次予防が動脈硬化の予防に直結するということを前提にすると、インスリン抵抗性症候群を呈するものについては、早期からの薬物療法による介入も考慮すべきである。これまで経口血糖降下剤として用いられてきたスルフォニール尿素剤については、この時期での適応はない。もし、用いた場合には低血糖の惹起が予測されるほ

図-5 II型糖尿病の段階的治療

か、それを回避するための過食が肥満を加速させることになるからである。

これまで軽症糖尿病期の薬物療法は、高血圧に対する降圧療法、血液脂質異常に対する抗高脂血症剤以外には適応を考慮することができなかった。しかし、今日 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース・ボグリボース）の登場によりこの局面は大きく変わってきた。すなわち、インスリン抵抗性発現の初期のサインは、食後の高血糖によって認識される。この状態で高インスリン血症が生じ、このような生体条件が軽症糖尿病期をして動脈硬化の温床期たらしめると理解するならば、 α -グルコシダーゼ阻害剤による小腸内における糖質分解の遅延効果による食後過血糖の是正は、インスリン抵抗性症候群における悪循環を断ち切る有力な手段としてみることができる。

加えて、これまでスルフォニール尿素剤による効果不十分例に併用することが原則とされていたビグアナイド剤（メトホルミンなど）も非インスリン分泌系薬剤として見直してみると、本剤もこの時期に適用してこそ、その薬効が発揮されるものと考ええる。

以上を考慮し、図-5 に示すような段階的治療を展開する。すなわち、NIDDM ではライフスタイルの改善を基盤に、必要場合は軽症糖尿病期からの、積極的な非インスリン分泌系薬剤による介入をはかる。そして顕性糖尿病期を迎えたもの

についてはインスリン分泌系薬剤, 更にはインスリン注射療法により対応する. これにより軽症糖尿病期における空腹時血糖は 110mg/dl 以下に, そして顕性糖尿病期については, これを 120mg/dl 以下とすることで, 動脈硬化と糖尿病性慢性合併症の予防が可能となる.

ま と め

糖尿病に特有とされる慢性合併症は, その主たる要因が高血糖によることは疑いの余地がない. しかし, 個々の生体は高血糖に対する許容度が異なり, 慢性合併症の発症・進展・増悪は, 個体特性 (遺伝的素因ほか) に支配される面が無視できない. この点を十分に留意しつつ血糖コントロールをはかるわけであるが, これが慢性合併症の予防と進展抑制に真に有用であることについての証明が, 最長9年にわたって行われた IDDM, 1,441 例を対象とした DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) 研究によってなされたことは称賛に値する. しかし, 慢性合併症予防に耐え得る血糖コントロールレベルの維持は, IDDM の場合, 低血糖という代謝環境の一過性の破壊と背中合わせであることを忘れてはならない. それゆえ, IDDM の慢性合併症対策におけるインスリン供給の手段の新たな工夫と, 新たな技法の開発が待たれる.

一方, 慢性合併症の予防・治療をはかる上で, モデル動物による研究も欠かせない. 特に, 慢性合併症の成因に迫る新しい薬物療法の開発において WBN/Kob ラットなどのモデル動物の果たす役割は大きなものがある. モデル動物を用いた私たちの一連の研究の中で注目すべき知見は, 食物繊維豊富飼料の有用性, アルドース還元酵素阻害剤による合併症予防硬化, アミノグアニジンによる合併症治療効果などである⁹⁾. 合併症予防の未来において, 厳格な血糖コントロールとともに特異的な慢性合併症予防ならびに治療薬の開発が望まれる.

最後に, わが国における糖尿病人口の増加と発症の若齢化のなかで, 高血糖によって誘導される糖尿病性合併症に先行して進展する動脈硬化に起

因する合併症が, インスリン抵抗性症候群として増加してくることに注目しておきたい. これの予防を達成していくためには, 軽症糖尿病期にあるものの早期発見が欠かせない. そして, これに対する介入はライフスタイルの改善, 肥満防止のための監視を厳しくするなどに加えて, 非インスリン分泌系薬剤の早期導入も積極的に行われるべきである. 以上のような方向性において, ここでは動脈硬化をも含めた糖尿病性慢性合併症予防に対する厳格な血糖コントロールの必要性和重要性を解説した.

文 献

- 1) The DCCT 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.*, **329** : 977, 1993
- 2) American Diabetes Association: Position statement, Implications of diabetes control and complications trial. *Diabetes*, **42** : 1555~1558, 1993
- 3) 池田義雄, 他: Acarbose のインスリン依存型糖尿病による血糖コントロールに及ぼす効果. *プラクティス*, **6** : 327~333, 1989
- 4) 池田義雄, 他: AO-128 のインスリン依存型糖尿病の血糖コントロールに及ぼす効果. *新薬と臨床*, **41** : 20~28, 1992
- 5) Reaven, G.M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37** : 1595~1605, 1988
- 6) Kaplan, N.M.: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, **149** : 1514~1520, 1989
- 7) DeFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin Resistance. *Diabetes Care*, **14** : 173~194, 1991
- 8) Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, *et al.*: Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension*, *et al.* **16** : 484~490, 1990
- 9) 森 豊: 糖尿病モデル動物に学ぶ——治療への夢. 別冊プラクティス, 医歯薬出版, 東京: 6~56, 1994