企業における健康管理と糖尿病**

— 糖尿病をいまどう捉えるか—より早期からの管理を—

How to treat diabetes mellitus

— importance of earlier interventions —

河 盛 隆 造*

RYUZO KAWAMORI, M.D.

糖尿病を発症した直後からの管理が益々重要になることから、早期発見が望まれる。検診で糖尿病を発見するためには、必ず朝食や昼食飽食後の2時間以上たった最初の尿で、尿糖の有無をチェックすべきであろう。そして糖尿病を発見したら、直ちに糖尿病についての教育と治療が必要となることから、“糖尿病と診断した医師の責任は重大”となる。発症の引金となった環境因子を除去することにより、一度水面上にでてきた病気を再び水面下におしもどすことは、この時期においては決して難しいことではない。あるいは、いつまでも軽症でいるように、食事、歩行、薬物療法を駆使することが望まれる。たとえ病状が進展していても、きめ細かく治療を行うことにより、インスリン分泌能もインスリン感受性もダイナミックに変動し、優れた血糖管理が可能となることから、外来診療における緻密な管理（体重・血圧・脂質などを含めて）の継続が、“糖尿病患者を診る”こととなる。

キーワード：糖尿病の診断、早期治療、血糖管理

Key words : diagnosis of diabetes mellitus, early intervention, glycemic control

WHOは、糖尿病を発症させないことを第一次予防、血管合併症の発症を防ぐことを第二次予防、合併症の進展による臓器障害のために非活動状況に陥ることを防ぐことを第三次予防、と呼んでいる。残念なことではあるが、現状の診療では第三次予防に主眼がおかれているといわざるを得ない。しかし、第一次・第二次予防を成し遂げるため、ライフスタイルに早期から介入することが今

や必須のこととなりつつあるのではなかろうか。

糖尿病を発症しても血管合併症や動脈硬化症を発症・進展させないことが、糖尿病管理の目標であることはいまでもない。現在、糖尿病患者が激増していることが問題視されているが、細小血管合併症の終末像、失明や血液透析患者、壊疽による足趾切断患者が数多くなっていることが大問題なのである。この10~20年間、全ての患者で血糖管理が良い状況に維持されたとは言えないため、今後10年間は失明・透析患者は増え続けるものと考えざるを得ない。

血糖管理をいままで考えられていたより、はるかに厳格なレベルに維持しなければならないことを、多くのretrospective・prospective studyは

*順天堂大学医学部内科学教室代謝内分泌学講座教授
Professor of Department of Medicine, Metabolism & Endocrinology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

**第283回順天堂医学会学術集会〔Nov. 15, 1997 開催〕
〔Feb. 23, 1998 原稿受領〕

実証している。本邦では健康保険診療下で、患者の血糖日内変動が手をとるように判る多くの指標（グリコヘモグロビン・グリコアルブミン・血漿1,5AGなど）や、作用機序の異なる薬剤（現時点で臨床応用可能なもののほぼ全て）を適用することが許可されている。したがって、全ての患者において厳格な血糖管理の維持は決して不可能ではないといえよう。

糖尿病の診断について

糖尿病が発症して直後からの管理が益々重要になることから、早期発見が望まれる。検診で糖尿病を発見するためには、必ず朝食や昼食飽食後の2時間以上たった最初の尿で、尿糖の有無をチェックすべきであろう。そして糖尿病を発見したら、直ちに糖尿病についての教育と治療が必要となることから、“糖尿病と診断した医師の責任は重大”となる。発症の引金となった環境因子を除去することにより、一度水面上にでてきた病気を再び水面下におしもどすことは、この時期においては決して難しいことではない。あるいは、いつまでも軽症でいるように、食事・歩行・薬物療法を駆使することが望まれる。たとえ病状が進展していても、きめ細かく治療を行うことにより、インスリン分泌能もインスリン感受性もダイナミックに変動し、優れた血糖管理が可能となることから、外来診療における緻密な管理（体重・血圧・脂質などを含めて）の継続が、“糖尿病患者を診る”こととなる。

日本糖尿病学会の糖尿病の診断に関する委員会報告（1982年）では、糖尿病をOGTTの異常のみで定義すべきでなく、身体的特質を重視するという考えを強調している。すなわち、糖尿病の診断基準は、1) 糖尿病の症状がある場合は、随時血糖値で 200 mg/dl 以上、または空腹時血糖値 140 mg/dl 以上であれば糖尿病と診断してよい、2) 糖尿病の症状があっても1)の基準を満たさない場合、また症状がなくても糖尿病が疑われる場合は75gOGTTを行う、3) OGTTの判定基準

表-1 75 g経口ブドウ糖負荷試験の判定基準
(日本糖尿病学会, 1982)

糖尿病型	空腹時値 $\geq 140\text{ mg/dl}$ または 2時間値 $\geq 200\text{ mg/dl}$
正常型	空腹時値 $< 110\text{ mg/dl}$ および 1時間値 $< 160\text{ mg/dl}$ および 2時間値 $< 120\text{ mg/dl}$
境界型	糖尿病型にも正常型にも属さないもの

血糖値は静脈血漿値のみ示す。

(表-1)により、〈糖尿病型〉であり、かつ糖尿病の症状がある場合は糖尿病と診断してよい、4) 明確な糖尿病性網膜症の存在を確認した場合は、糖尿病と診断してよい、5) 〈糖尿病型〉の判定基準を満足しない場合でも、糖尿病の身体的特質を備えるものは、糖尿病の可能性をつねに考慮して、慎重な対応が必要である。

すなわち、糖尿病の症状があることが糖尿病の確定診断に必須であるように受け取れる。しかし、検診で初めて顕著な高血糖により〈糖尿病〉が強く疑われる例においても、糖尿病の症状は全く認められないことが一般的である。“〈糖尿病〉と診断することができなければ、現時点での健康保険下での診療では定期的な食事療法や運動療法の指導、さらには定期的な採血検査ができない”という苦情を最前線の開業医よりお聞きすることが多い。

いま、本邦において糖尿病性細小血管合併症の終末像を呈する患者が激増していることを考えると、糖尿病の症状や網膜症が出現してから、糖尿病と診断するのではなく、耐糖能障害が発症した直後から介入し、決して重症化させないことが、管理の主眼になるのではなかろうか。さらに、食前血糖値正常、食後高血糖といった〈早期軽症糖尿病〉とでも呼ぶべき患者が激増しており、この

時期を放置することが糖尿病状況を悪化させることが科学的に証明されてきている（後述）こと、かつグリコヘモグロビンが血糖応答状況を的確に反映する指標として確立した現在、このような事情を考慮した診断基準が再考される時期にきているのではなかろうか。

〈境界型〉は、既に糖尿病を発症している例、および将来糖尿病になる可能性の高い例、のほか糖尿病以外の種々の原因のものも含まれる。したがってOGTTの経過だけではなく、糖尿病の症状、所見の出現などを観察することが必要となる。

いつまでも軽症でいるために — 早期からの厳格な血糖管理の重要性 —

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) をはじめとする種々の prospective study の結果が近年次々と発表されるにつれて、未だ糖尿病性細小血管合併症が発症していないか、あるいは軽微である糖尿病患者においては、食前血糖値 110 mg/dl 以下、食後2時間血糖値 160 mg/dl 以下、グリコヘモグロビンでいえば、その正常上限値の1.1倍以内、といった、従来考えられていたより、はるかに厳格な血糖管理が必要とされることが明白となった。すなわち、“糖

尿病だから食後尿糖がでて当たり前”とは言えなくなったと考えたい。一方、グリコヘモグロビンが低ければ低い程、細小血管合併症・動脈硬化症の発症・進展が遅くなること、も明らかにされ、今後の臨床糖尿病学は、あらゆる糖尿病患者において、少しでもより良い血糖管理を維持せんと努力することが糖尿病ケア・チームの責任となろう。いま、朝食前血糖値 110 mg/dl 以下、食後ピーク血糖値 200 mg/dl 以下という状況にある糖尿病患者数は数百万人におよぶと推察されている。糖尿病発症後もせめてこの状況を維持し続けることが、ひいてはグリコヘモグロビンを6.5%未満に維持することとなり、“糖尿病のある人生”を快適に過ごすことができることになる。

食後の軽度高血糖が糖尿病状況を悪化させるか

インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）の発症には、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全が関与する。通常、早期より認められるインスリン抵抗性に対してはインスリン分泌量が増加して代償するが、少なくとも一部の例においては、やがて β 細胞の代償機能が破綻し慢性的に軽度の高血糖がもたらされるようになる。すると、それは β 細胞のさらなる障害とインスリン感受性のさらな

図-1 glucose toxicityの概念

る低下を招来し、結果として高血糖の遷延化・慢性化がもたらされることになる(図-1)。このような慢性高血糖を中心とする「悪循環」こそが、インスリン抵抗性や膵β細胞の脆弱性といった遺伝的・環境的素因を持った個体を糖尿病発症へと誘導する上で極めて大きな意義を有すると考えられている。

インスリン感受性を悪化させる、いいかえればインスリン抵抗性を増強する因子のなかで、比較的軽度の高血糖に関与するものとして、ヘキソサミン系路の活性化が挙げられる。細胞内に取り込まれたグルコースはグルコース6リン酸を経て、フルクトース6リン酸(F6P)からグルコサミン6リン酸(GlcN6P)となる。これ以降をヘキソサミン系路と呼ぶ。最終産物はUDP-Nアセチルグルコサミン、あるいはUDP以外の核酸を含むヘキソサミンであり、糖化蛋白やproteoglycan, gangliosideを構成する。ヘキソサミン系路の活性化はglucose transporter 4のtranslocationを抑制すること、glycogen synthase活性を低下させること、さらにはインスリン受容体チロシンキナーゼ活性を低下させることにより、糖のながれにおけるインスリン作用を低下させることが近年相次いで発表されている。F6PからGlcN6Pへの変換のステップがヘキソサミン系路の律速反応であり、グルタミン:F6Pアミドトランスフェラ

ーゼ(GFAT)と呼ばれる酵素が制御する。

最近、Yki-Järvinenらは、NIDDM患者の筋組織中では正常対照者に比しGFAT活性が約46%増加しており、さらに、この増加はグリコヘモグロビンレベルと相関が認められることを報告した¹⁾。グリコヘモグロビン6%内外の、食後高血糖が認められる程度で、GFAT活性が上昇していた。すなわち、軽度な食後高血糖がインスリン抵抗性に寄与していることを強く示唆するものと考えたい。

軽度高血糖がインスリン分泌能を低下させる点でも科学は確実に進展している。インスリン遺伝子のプロモーターは「glycationやその結果増加する活性酸素に対し弱い」という特徴を有することが示唆されてきた。インスリン遺伝子の転写には複数の転写因子が関与する。その中で、A領域と呼ばれるcis調節領域に結合する転写因子PDX-1/IPF1/STF-1はホメオドメイン構造を有する転写因子で、それを欠くノックアウトマウスでは膵臓が欠失する。私どもは最近、このPDX-1がグルコキナーゼやアミリン遺伝子にも共通する転写因子として機能することを認め²⁾、さらにインスリン遺伝子・グルコキナーゼ遺伝子共通の転写因子であるPDX-1のglycationによる活性低下が、インスリン遺伝子転写活性低下³⁾、あるいは、グルコキナーゼが重要とされるグルコース応答性イ

図-2 食後高血糖管理の重要性

ンスリン分泌の障害、に關与することを証明した。

すなわち、食後の、あるいは空腹時の軽度な高血糖を放置することにより「確実な糖尿病」を成立させることが示唆される（図-2）。

OGTT境界型あるいは早期軽症糖尿病の時期に動脈硬化症が発症・進展する

私どもはBモードエコー法で求めた頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMC：intimal and medial complex）が、動脈硬化症の進展度の定量的指標として有用であることを示してきた。その結果、健常者約300名では年齢と共にIMCは増加したが、検索した健常者では全例IMCが1.1mm以下であった。糖尿病患者約1000名では20歳代から80歳代まで、各年代毎の健常者に比べ有意にIMCが増加した。ことに、20～40歳代の糖尿病患者のIMCは、健常者50～70歳代と同等であり、20～30年早く動脈硬化が糖尿病患者において進展している可能性を認めた^{4) 5)}。

一方、OGTT境界型160例においても糖尿病患者と差がない程度の動脈硬化を呈していることを認めた⁶⁾。これらの症例を血糖応答曲線および血中インスリン動態の面から4群に分け解析したところ、2時間値の血糖値が高いほど、インスリン値が高い（1, 2時間値約100 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ）ほどIMCが肥厚していることが判明した。インスリン値が高い2群では、他の2群に比し、収縮期、および拡張期血圧が高い（134/84 vs. 121/74 mmHg）、BMIが25以上、血中中性脂肪が215mg/dl以上、であった。

すなわち、境界型の範疇に入る症例で、肥満などを合併しているものは、糖尿病性細小血管合併症は発症しないが、動脈硬化症は既に発症・進展しているともいえよう。さらに、NIDDMにおいて、できるだけ詳細に推定した罹病期間別に頸動脈硬化症の有無（IMC 1.1mmで区別）と細小血管合併症の有無を検索した。その結果、糖尿病罹病期間は5年以内であっても、頸動脈硬化症を既に有している例では、糖尿病性腎症・神経障害を

既に発症している例が非常に多いことを認めた⁷⁾。この事実はNIDDM発症以前、あるいは発症早期に動脈硬化症を呈する症例では、動脈硬化症と高血糖が相乗的に細小血管合併症発症を早めることを意味する。

以上のように、OGTT境界型や早期軽症糖尿病はheterogenousな集団であることから、一例一例の特徴を踏まえて治療方針を決定すべきであろう。今後はprospective studyにより、各種薬物が、インスリン分泌能、臓器のインスリン抵抗性（糖のながれ・脂質のながれ、に対する）、動脈硬化症の発症・進展などにいかなる影響を与えるかを、詳細に追究することが重要である。

これからの臨床糖尿病学は

本邦では定期的に通院している糖尿病患者ではグリコヘモグロビンが毎月のように測定されている。すなわち、対象患者一人一人において血糖管理状況は正しく把握されていることになる。しかし、このデータを活用し、より良い血糖管理を目指す治療法の選択が常に、的確に実行されているとは残念ながらいいがたい。血管合併症の終末像を呈する患者が激増していることは、この10～20年間の血糖管理が甘かったことを証明しているのではなからうか。

では、NIDDMでは血糖応答反応の指標を、どのような頻度で計測することが適切であろうか。

食事・歩行療法のみで観察中、あるいは糖質分解酵素阻害剤の投与で、安定した良好な血糖管理状況下にある場合は、一般的には来院時血糖値・来院時尿糖・グリコヘモグロビン値が1～2ヵ月に一度測定されており、それで十分であろう。来院時血糖値とグリコヘモグロビン値から、血糖日内変動を推察できる。しかし種々の経口血糖降下剤の投与を新たに開始したり、SU剤の投与量を変更した際、来院時採血をして、その結果を次回診察時、4週間後に知るのでは、時間のズレが大きすぎはしないか。だから、血糖管理が予想以上に急速に改善して低血糖が発症しては、と危惧し、

知らず知らずのうちに目標血糖管理が高めに設定されることになる。一滴の血液から、血糖値とグリコヘモグロビン値が数分以内に測定できる現在、このような場合にはその場でデータをみて指導する慎重な態度が必須となろう。

それが無理な際、せめて1週間後に来院させて結果を説明し、投薬内容を再評価するようにしたい。グリコヘモグロビンがgolden standardとなっていることは論を俟たないが、近年多用され始めたグリコアルブミンは約10日前から採血時までの平均血糖応答を正確に反映するメリットがある。グリコヘモグロビン値が7%以下に降下してきた際には、たとえ4週間に一度の受診であってもグリコアルブミン値の方がより直近の血糖応答状況に関する情報をもたらしてくれることになる。さらに、SU剤療法やインスリン療法により、極めて厳格な血糖管理を外来診療にて遂行している場合には2週間に一度のグリコアルブミンが有用な指標である。

しかし、グリコヘモグロビンと同様、いやグリコアルブミンではより一層即時に結果を知ることが要求される。中央検査室からの結果を知ってから、インスリン注射量を調節することなどが理想的である。少なくとも1週後に来院させてデータを検討すべきであろう。グリコヘモグロビン値が7%未満の時に限って、血漿1,5AG測定の意味がある。一日尿糖量の推定、ひいては食後血糖値がどの程度高くなり、200mg/dl以上の時間が何分続くのか、など判断できる。さらに、グリコヘモグロビン値が6%未満であるのに、血漿1,5AGが低いことは食後高血糖があり、かつ夜間、あるいは食前低血糖となっていることを私どもも証明している⁸⁾。

糖尿病専門ケアチームにとって、「糖尿病患者を診る」ことは、いまや体重・血糖値・血清脂質・血圧などを厳格に管理することと同義語となった、といっても過言ではなかろう。血糖管理を良好に維持すれば、細小血管合併症・動脈硬化症の発症・進展が阻止されることが明白となった現在、「糖尿病専門医が長期にわたって患者を診て

いながら、失明や腎不全に陥らせたのは医師の責任である」とする判例が多くみられるにいたっている。

いま、異なる作用機序を有する種々の薬物が糖尿病臨床の場に登場してきたことも考え合わすと、あらゆる患者において良好な血糖管理を維持しうる環境にある、といえよう。治療法の実際に関しては他⁹⁾に詳述した。

糖尿病は決して慢性疾患ではなく、絶えずインスリン分泌能やインスリン抵抗性が変動しているダイナミックな疾患である。外来診療で、より頻回に、きめ細かく管理すべき疾患、と考えている。

文 献

- 1) Yki-Järvinen H, *et al.* : Increased glutamine : fructose-6-phosphate amidotransferase activity in skeletal muscle of patients with NIDDM. *Diabetes*, 1996 ; **45** : 302~307.
- 2) Watada H, *et al.* : The human glucokinase gene β -cell-type promoter : An essential role of insulin promoter factor 1 (IPF1)/PDX-1 in its activation in HIT-T15 cells. *Diabetes*, 1996 ; **45** : 1478~1488.
- 3) Matsuoka T, *et al.* : Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J. Clin. Invest.*, 1997 ; **99** : 144~150.
- 4) Kawamori R, *et al.* : Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetics-Ultrasound high resolution B-mode imaging on the carotid arteries-. *Diabetes Care*, 1992 ; **15** : 1290~1294.
- 5) Yamasaki Y, *et al.* : Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high resolution B-mode imaging. *Diabetes*, 1994 ; **43** : 634~639.
- 6) Yamasaki Y, *et al.* : Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of carotid artery. *Dia-*

betologia, 1995 ; **38** : 585~591.

7) 河盛隆造, 他 : Diabetic angiopathy の臨床像
— 血糖コントロールの重みと限界. 糖尿病記録
号, 1994 ; 193~194.

8) Kishimoto M, *et al.* : 1,5-Anhydro-D-Glu-
citol evaluates daily glycemc excursions

in well-controlled NIDDM. Diabetes Care, 1995 ; **18** : 1156~1159.

9) 河盛隆造 : インスリン非依存型糖尿病 (NID
DM) — 糖の流れからみた治療の理論と実際.
日本医事新報, 1997 ; **3817** : 1~6.

「ハイテク機器に振り回される」の愚

ここ数年パソコンの普及はめざましいが、パソコンが持つ機能を十分に活用している人は比較的少なく、人によってはワープロ専用機を使った方が故障も少なく、部屋のスペースも有効に使えて能率的ではないかと思われる場合がある。パソコンがtrendだからといって飛びついて、その結果、パソコンに振り回されるというのは避けたいものである。

さて、パソコン程のハイテク機器ではないにしても、多くの最新の機器が病院中にあふれている。そのひとつの例が、手術室の手洗いブラシ送り装置である。形成外科は現在、1号館の小手術室、2号館手術室を使わせていただいているので、今では旧式となっている足踏み式ブラシ送り装置を使用している。最近、ブラシが詰まりやすい傾向が著明となり、担当委員会で検討していただいたところ、「ブラシ送り装置に問題はなく使い方に問題があるようだ。すなわち、足踏みをしたままブラシをとると次のブラシが引っかかってしまうので、まず、足踏みスイッチを押してブラシを出したあと、一旦足踏みスイッチを離してブラシを抜くようにしましょう」という結論がでたそうである。今までは、その様な面倒な使い方をしなくても何ら問題にならなかったの、どうも納得がいかず、良く調べたところ、何と、その原因のひとつとして、今まで使っていたブラシとは形の違うブラシに変えたために詰まりやすくなっていることが判明した。足踏み式スイッチを押すと、ブラシの後ろからT字型の棒が押し出さ

れてブラシが前方に押し出され、足踏みスイッチを押したままだとT字型の棒が押し出されたままとなり、その上に、次のブラシがおりてくる仕組みになっている。従来のブラシは底の部分（握りの部分）が平らになっているので、ブラシを抜いたあとで足踏みスイッチを離しても、T字型棒はブラシの底の平らな部分を滑るようにして、neutral positionに収まるが、最近のブラシの一部にはブラッシングの時に握り易いように底の部分が波形にギザギザになっていて、その様なブラシが上からおりてくると底のギザギザの部分にT字型棒が確実に引っかかる仕掛けになっていたのである。また、この様な構造を理解すると、たとえ底の部分が平らなブラシでも古くなって底の部分のすべりが悪くなってしまうと、詰まりやすいということが分かる。なお、足踏み式のものには既に古い型式で、1号館手術室では光センサー装置付きのものが使われ、足踏み式のものとは機構上の違いから、波形底のブラシでも詰まらないようになっているようである。

パソコンが故障してしまうと、その修復法が分からず、仕事は全てストップというようなことを良く耳にするが、日常診療で使われる各種器械については、器械に振り回されることなく、その機構を十分に理解して積極的に器械を使いこなそうとする努力が必要と思われる。

(形成外科研究室 梁井 皎)