

index；ABI)の役割が確立し、上肢と下肢の血圧を同時に測定して自動的にABIを算出する装置も開発されている。本稿では、日本人の糖尿病患者3906例におけるPAD有病率について、ABIを用いて検討した。また、これまで日本人におけるPAD有病率が低いと考えられてきたことから、ABIを用いてPADと診断された患者における、ABI測定前にすでにPADと診断されていた患者の割合についてもあわせて検討した。

九州動脈硬化研究と本研究の概要

九州動脈硬化研究は現在集計中の多施設研究で、対象は2001年～2003年の間に九州大学病院とその関連17施設、および琉球大学医学部附属病院とその関連5施設を定期受診中の外来患者6603例(うち糖尿病患者1249例)である。登録時に身長、体重、収縮期・拡張期血圧の測定、12誘導心電図、眼底検査および血液・尿一般検査、および心血管イベントの既往、糖尿病治療歴、および降圧薬・脂質低下薬・抗凝固薬を含む他の薬物の治療歴の記録を行った。各関係機関の倫理委員会の承認のもと、医療関係者によるインフォーム

ド・コンセントを患者に実施した。「form PWV ABI」(オムロンコーリン社製)は、ドプラ法で四肢の血圧を同時に測定し、上腕の高い方の血圧に対する左右の下肢血圧の比率、すなわちABIを自動的に算出する装置である。65歳以上の高齢患者1612例を含む糖尿病患者3906例(平均年齢60.8歳)でABIを測定した。アメリカ糖尿病学会(American Diabetes Association；ADA)による糖尿病患者に合併したPADの評価ガイドラインに従い、PADを左右低い方のABIが0.9未満と定義し、さらにABI異常値例を左右低い方のABIが0.40未満(重症)、0.40～0.69(中等症)、0.70～0.89(軽症)、左右高い方のABIが1.30以上(カフによる下肢動脈群の圧迫不十分が疑われる)と階層化した。

眼科専門医がおのおのの症例に対して眼底検査を行い糖尿病網膜症を評価した。蛋白尿は試験紙法で1+以上を陽性と定義した。冠動脈疾患(coronary artery disease；CAD)は冠動脈造影、血管内治療または冠動脈バイパス術の際に有意狭窄を認めた急性心筋梗塞と狭心症の症例と定義した。脳血管疾患(cerebrovascular disease；CVD)は頭部CTまたは頭部MRIによって確認された症候性脳梗塞と定義した。糖尿病神経障害は糖

表1 PAD有病率の比較

	報告年(年)	症例数(例)	年齢(歳)	対照群	人種	性別	PAD(%)
九州動脈硬化研究	2006	3906	60.8±11.9	糖尿病	日本人		7.6
Meijer, et al.	1998	7715	>55	General	オランダ人	男	16.9
						女	20.5
Zheng, et al.	1997	15792	45～64	General	アフリカ系アメリカ人	男	3.3
					白人	女	4.0
						男	2.3
						女	3.3
Criqui, et al.	2005	2343	29～91	General	NHWs		4.9
					NHBs		7.8
					ラテン系アメリカ人		1.8
					アジア系アメリカ人		1.4
Fujiwara, et al.	2003	1398	40～92	General	日本人	男	3.1
						女	2.5
Kweon, et al.	2005	1943	45～74	General	韓国人		2.2
Faglia, et al.	2004	2559	58.7±10.5	2型糖尿病	イタリア人		21.1
Gregg, et al.	2004	2873	≥40	非糖尿病	アメリカ人		17.6
				糖尿病			30.2
					NHWs		19.0
				General	NHBs		29.8
					メキシコ系アメリカ人		23.9

尿病専門医が典型的症状と神経学的所見から診断した。高血圧症は収縮期血圧 >140 mmHg, 拡張期血圧 >90 mmHg, または降圧薬による治療歴で定義した。脂質異常症は総コレステロール >230 mg/dL, 中性脂肪 >150 mg/dL, または脂質低下薬の治療歴で定義した。喫煙は問診で得られた現在の喫煙歴と定義した。

変数は平均 \pm 標準偏差で示している。統計解析にはStatView5.0(SAS社)を使用した。対象患者群の臨床検査データの比較にはYate補正 χ^2 乗検定を用いた。ロジスティック回帰モデルを用いて各危険因子(HbA_{1c}, 性別, BMI, 喫煙, 年齢, 高血圧, 脂質異常症, CAD, CVD, 糖尿病神経障害, 糖尿病網膜症, 糖尿病腎症)とPADとの個別相関を検討し, オッズ比(odds ratio; OR)と95%信頼区間(confidence interval; CI)とで示した。

2 日本人糖尿病患者のPAD有病率と診断率

表2に全糖尿病患者の臨床的特徴を示した。対象となった糖尿病患者3906例(平均年齢60.8歳)には, 65歳以上の高齢患者1612例(平均年齢71.8歳)が含まれていた。この大規模断面調査の結果, 全糖尿病患者のPAD(ABI <0.9)有病率は7.6%で, 階層別にみるとABI 0.4未満が0.2%, 0.4~0.69が2.3%, 0.7~0.89が5.2%であっ

表2 全糖尿病患者の臨床的特徴

	n=3906	性別	
		男性 2317	女性 1589
ABI	1.07 \pm 0.13	1.09 \pm 0.10	1.06 \pm 0.13**
年齢	60.8 \pm 11.9	59.4 \pm 11.6	62.9 \pm 12.0**
BMI(kg/m ²)	24.6 \pm 4.1	24.4 \pm 3.9	24.9 \pm 4.3**
喫煙(%)	900(23.0)	747(32.2)	153(9.6)**
HbA _{1c} (%)	7.8 \pm 2.1	7.8 \pm 2.2	7.8 \pm 2.1
高血圧(%)	51.5	49.4	54.9**
脂質異常症(%)	46.9	41.1	55.5**
CAD(%)	14.9	15.0	14.8
CVD(%)	9.0	8.5	9.7
糖尿病神経障害(%)	26.4	26.1	26.7
糖尿病網膜症(%)	27.6	26.2	29.6*
持続性蛋白尿(%)	19.1	20.5	17.0*

平均値 \pm SD or n(%)

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ vs. 男性

た(図1)。また, PAD有病率に明らかな性差は認められず(男性7.3%, 女性8.1%), 65歳以上の高齢患者(12.7%)では, 65歳未満の患者(4.0%)と比べて有意に高かった(図2)。また, 今回ABIが低いとされた症例において, ABI測定前に実際にPADと診断されていた率はABIが0.9未満の患者全体の24.4%と非常に低かった(図3)。同様に, ABI低値群においてすでに抗凝固療法(PADのみならずCAD, CVDを含めた動脈硬化性疾患)に対しての抗凝固薬, 抗血小板薬の投与)を受けている患者の割合も低率であった(図3)。診断率, 治療率ともにより重症例ほど高くなる傾向にはあったが, もっとも重症である虚血肢の存在が疑われるABI 0.4未満の症例においても診断率は50%, 治療率は3分の2にとどまっていた(図4)。

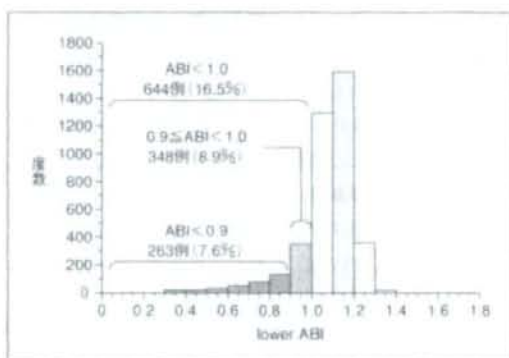


図1 ABIの度数分布表(全糖尿病患者3906例)

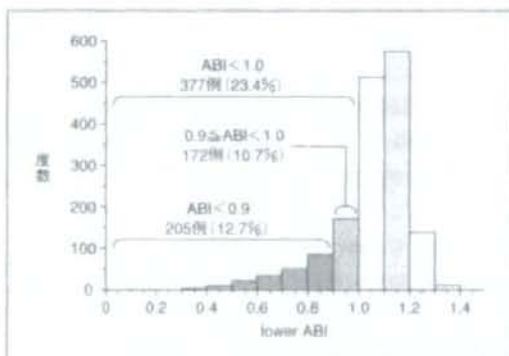


図2 ABIの度数分布表(65歳以上の高齢糖尿病患者1612例)

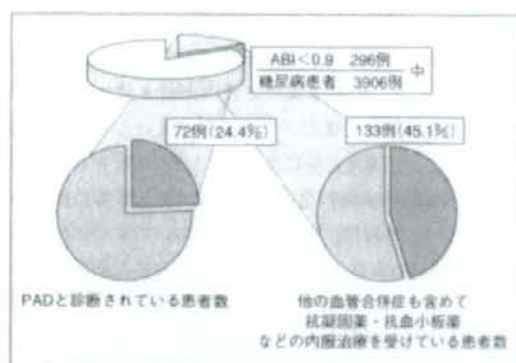


図3 ABI低値症例と測定前の診断率・治療率

今回の結果は、1983年に報告された日本人糖尿病患者におけるPAD有病率1.9%と比較すると、はるかに高い値であった。これら2つの研究結果の違いは、まず近年における日本人の食習慣の変容や身体的活動の減少などのライフスタイルの変化を反映し、糖尿病患者のPAD罹患率そのものが増加している可能性を示唆している。また、もう1つの要因としては、この20年間でのPAD診断方法の進歩が挙げられる。古い研究では、一般的にPADの診断は足背動脈、後脛動脈、膝窩動脈などの触診における脈の欠如、あるいは間歇性跛行の病歴に依存していた。しかし、最近ではPADのスクリーニングにおけるABIの役割が確立している。ABIの信頼性を示すデータとして、PADをABIが0.9未満と定義したとき感度90%、特異度95%であったとする報告がある。またさらに、四肢の血圧を同時に測定できる新しい装置も開発され、測定者の技術に頼らずに、再現性のあるABI測定が誰にでも自動的に施行できるようになった。本研究でもABI測定にこの装置を用いた。本邦で同様の装置を用い、同様の診断基準にて行った最近の報告によると、日本人一般住民のPAD有病率は2.7%、65歳以上の高齢者では3.4%であった¹⁴⁾。したがって、これと比較すると、本研究で示された日本人糖尿病患者におけるPAD有病率は一般住民のおよそ3倍、高齢糖尿病患者ではさらに高くおよそ4倍の結果であったということになる。また、PADの診断には、患者の訴える臨床症状や医師による下肢動脈の触診だけでは全く不十分であることを示唆する過去の報告も

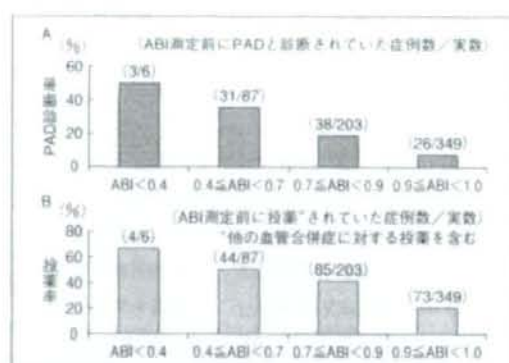


図4 ABI測定前のPAD診断率と治療率

あり¹⁵⁾。ABIを用いた糖尿病患者のスクリーニングは非常に有用であると考えられる。しかし、このように簡便かつ効果的なツールがありながら、いまだABIが臨床の場で十分に活用されているとはいえないのが現状である。PADがまだかなり見逃されており、危険因子の管理が完全ではないとする報告も複数ある。実際本稿で示したように、ABI測定前のPAD診断率は低かった。

3 ABI低値境界例と高値例の危険性

ABI異常高値例も全糖尿病患者中ABIが1.3以上の症例が4.5% (1.4以上が0.6%)、高齢糖尿病患者で1.3以上が0.9%と少なくなかった。多くの研究でABI低値例と心血管イベントおよび全死亡率との関連が示唆されている¹⁶⁾。さらに、PAD境界例(ABI 0.9~1.0)やABI異常高値の糖尿病患者も少なくなかった。過去の報告によると、境界域ABI低値群(ABI 0.9~1.0)とABI異常高値群(ABI 1.4以上)もABI低値群とはほぼ同様に心血管イベントおよび全死亡率との関連を認めため、十分に注意する必要がある¹⁷⁾。今後、本研究に引き続いて日本人糖尿病患者における前向き研究を行い、このようなABI異常が心血管イベントや全死亡率に関連しているかどうかを検討する必要がある。以上のように、多くの研究でABI異常と心血管イベントおよび全死亡率との関連が示唆されている。糖尿病患者に対するABIを用いたPAD患者のスクリーニングと、十分かつ細く

かな管理によって、患者のQOLの維持だけでなく予後の改善も期待できるといえる。

4 糖尿病患者におけるPADの危険因子

各種危険因子とPAD(ABI 0.9未満)の相関をロジスティック回帰モデルを用いて検討した結果を図5に示す。過去のアテローム性動脈硬化疾患に関する研究とはほぼ同様の結果が得られた。年齢、高血圧症、CAD、および持続的蛋白尿とPADとの間に強い関連が認められた。また、男性の方が女性よりもPAD発症のリスクが高いという報告もあるが¹⁰⁾、本研究をはじめとしたいくつかの研究では、糖尿病患者におけるPADの有病率に明らかな性差は認められていない¹¹⁾。さらに、喫煙はPADを含むアテローム性動脈硬化疾患の最も強い危険因子の一つであるが¹²⁾、本研究では喫煙歴とPADに相関を認めなかった。おそらく今回の研究における喫煙歴の定義が現在の喫煙者のみで、以前喫煙しており現在は禁煙している患者を含んでいなかったためと考えられる。もちろん本邦における喫煙率の低下が関与している可能性も否定はできない。また、HbA_{1c}と脂質異常症もPADの存在と有意な相関関係を示さなかった。理由としては断面調査の限界から、今回のワンポイントのみのHbA_{1c}や脂質プロファイルでは長期的疾患コントロールを反映していないためと考えられた。高齢患者でもほぼ同じ結果であったが(図6)、CVDIにおいてPADとの有意な相関を認められた。

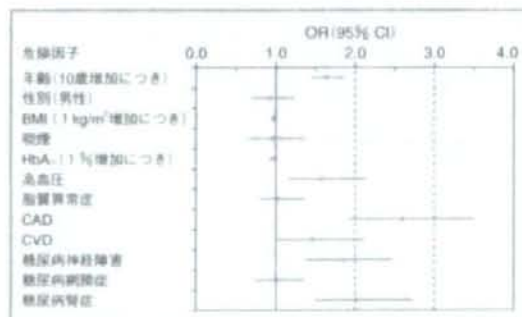


図5 PADの危険因子(全糖尿病患者)

か、神経障害が危険因子から外れた。高齢患者では整形外科的疾患の合併による疼痛や、若年者と比較して日常生活レベルが低下していることなどにより神経症状がマスクされているといった原因が考えられる。

5 国際的PADガイドラインの動向

最後に国際的なPADの診療ガイドラインについて、すでに公開されている主なものを糖尿病患者の管理という視点から紹介する。

1. ADAによるPAD診療ガイドライン

糖尿病患者用のPAD管理ガイドラインとして、2003年にADAが発表した¹³⁾。PADの存在は下肢切断だけでなく、虚血性心疾患および脳血管障害の危険因子でもあるとし、糖尿病合併例に対して一般症例との違いを明確に示したものである。ABIによるPADスクリーニングは非侵襲的診断方法として有用であり、糖尿病患者は最低でも5年に1回はABI測定を行う必要があり、特に50歳以上の糖尿病患者では全例に施行すべきであると指摘している。管理基準としてABIの値による重症度分類を行っているのが特徴であり、本稿でもこれを採用した。他のPADガイドラインとの違いは、ABI高値群をABI 1.3以上に設定しているところである。これは糖尿病患者、特に腎不全期の腎症を合併した患者では石灰化病変を伴った動脈硬化症が多く(メンケヘルグ型)、カフによる圧迫不十分例あるいは測定不能例が多く認められるため、ABI異常高値のカットオ

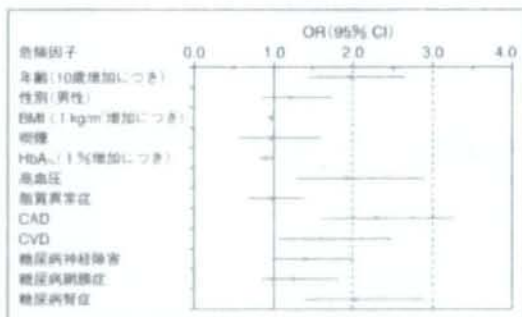


図6 PADの危険因子(65歳以上の高齢糖尿病患者)

フ値を1.4にすると血管内腔の狭窄を伴った虚血肢を見落としてしまう危険性を考慮してのことである。

2. ACC/AHAガイドライン2005における

糖尿病患者の取り扱い

腎動脈、腸間膜動脈を含む腹部大動脈以下の動脈硬化症の取り扱いに関して、アメリカ心臓病学会(American College of Cardiology Foundation: ACC)とアメリカ心臓協会(American Heart Association: AHA)が協同で策定した診療ガイドラインである²⁾。PAD患者の診断、治療とその予後までの自然史についてのまとめから始まっている。糖尿病はPADの危険因子の1つとして挙げられており、糖尿病患者のPAD発症リスクは非糖尿病患者と比較して2~4倍であるとしている。また、間歇性跛行、安静時疼痛や足潰瘍の形成などとの関連についても言及し、糖尿病がPADの予後増悪因子であるとして注意を喚起している。治療に関しては、現在のところ厳格な糖尿病治療がPADの発症を有意に抑制するという前向き研究の結果はないものの、ADAの勧告に従い細小血管障害と下肢PADのリスクを低減するためにHbA_{1c}を7%未満にコントロールすべきであるとしている(エビデンスレベルC)。また、さらに重要なのは細やかなフットケアにあるとしている(エビデンスレベルB)。

3 TASC IIにおける糖尿病患者の取り扱い

TransAtlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease(TASC)はPADに対する新しい国際的治療ガイドラインであり、2007年1月に糖尿病との関連についてより重きをおいたTASC IIが発表された³⁾。詳細とその効果については今後評価されていくものと期待される。

おわりに

日本人糖尿病患者、特に高齢者は、その診断率の低きとは対照的にPADを高率に合併していた。結果的に抗血栓薬をはじめとしたPAD治療の恩恵を受けることができる患者がまだ多く残されているといえる。ABIによるPADの診断、そして早期からの疾患管理が、日

本人の糖尿病患者におけるQOLと予後の改善に大きく寄与することは疑いの余地がない。

文 献

- 1) Murabito JM, Evans JC, Larson MG, et al: The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* **163**: 1939-1942, 2003
- 2) Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al: Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 538-545, 1999
- 3) Criqui MH, Langer RD, Fronck A, et al: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* **326**: 381-386, 1992
- 4) Criqui MH, Vargas V, Deneberg JO, et al: Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation* **112**: 2703-2707, 2005
- 5) Matsuda A, Kuzuya T: Arteriosclerosis obliterans in Japanese diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* **141** (Suppl): 569-573, 1983
- 6) Fujiwara T, Saitoh S, Takagi S, et al: Prevalence of asymptomatic arteriosclerosis obliterans and its relationship with risk factors in inhabitants of rural communities in Japan: Tanno-Sobetsu study. *Atherosclerosis* **177**: 83-88, 2004
- 7) Collins TC, Suarez-Almazor M, Peterson NJ: An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral arterial disease. *Fam Med* **38**: 38-42, 2006
- 8) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* **286**: 1317-1324, 2001
- 9) Laing S, Greenhalgh RM: The detection and progression of asymptomatic peripheral arterial disease. *Br J Surg* **70**: 628-630, 1983
- 10) Eason SL, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, et al: Diabetes mellitus, smoking, and the risk for asymptomatic peripheral arterial disease: whom should we screen? *J Am Board Fam Pract* **18**: 355-361, 2005
- 11) Norman PE, Davis WA, Bruce DG, et al: Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* **29**: 575-580, 2006
- 12) McKenna M, Wolfson S, Koller L: The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* **87**: 119-128, 1991
- 13) McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, et al: The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern*

Med 9 : 445-449, 1994

- 14) Sikkink CJ, van Asten WN, van't Hof MA, et al : Decreased ankle brachial indices in relation to morbidity and mortality in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2 : 169-173, 1997.
- 15) Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al : Relationship of high and low ankle brachial index to all cause and cardiovascular disease mortality : the Strong Heart Study. *Circulation* 109 : 733-739, 2004
- 16) Collins TC, Suarez-Almazor M, Bush RL, et al : Gender and Peripheral Arterial Disease. *J Am Board Fam Med* 19 : 132-140, 2006
- 17) Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, et al : Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 180 : 389-397, 2005
- 18) Yataco AR, Gardner AW : Acute reduction in ankle brachial index following smoking in chronic smokers with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 50 : 355-360, 1999
- 19) ADA : Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 26 : 3333-3341, 2003
- 20) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al : ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; TransAtlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 47 : 1239-1312, 2006
- 21) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al : Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33(Suppl 1) : S1-S75, 2007

糖尿病治療のエッセンス—経口薬の使い方を中心に—

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学講師

井口 登與志 先生

(平成19年11月24日)

はじめに

これまでの糖尿病治療の目標は、細小血管合併症（網膜症、腎症、神経症）などの管理が中心であったが、最近では、①大血管合併症（動脈硬化性疾患）の管理が非常に大事で、長期的な予後を考えれば、②膵臓β細胞の保護による糖尿病進展の抑制が必要であるとされている。

これらを踏まえて、糖尿病、特に2型糖尿病の治療について、経口薬の使い方を中心に述べる。

1. 糖尿病治療には動脈硬化予防が大切

1961年から福岡県久山町で継続されている疫学調査（久山町研究）、あるいは1998年からの2型糖尿病患者の診療状況の前向き調査であるJDCS（Japan Diabetes Complication Study）によると、糖尿病の患者さんは、非糖尿病の方に比べて脳血管障害、虚血性心疾患ともに3倍の発現率だと報告されている。さらに、カナダの住民を対象とした大規模疫学研究では、糖尿病のありなしで、心筋梗塞、脳卒中、総死亡の発症年齢に15年ほどの差があることが確認され、「糖尿病は健康寿命を15年短縮させる」というショッキングな結果が2006年に発表された。糖尿病があると、心筋梗塞、脳卒中など血管イベントの発症率が増大することは明白である。

糖尿病によって血管イベントの危険性は増すが、現時点では血管イベントの管理は非常に難しい。そういう中で、早期に動脈硬化性疾患を診断して介入しようという試みがいくつかなされている。その診断方法の一つとして今行われているのが頸動脈エコーである。これは直接、

血管壁の状態を見ることができると診断法で、例えば内膜と中膜の肥厚度（IMT）を観察するものである。また、簡易な診断法として脈波伝導速度（PWV）を測定する方法も盛んに行われている。

糖尿病がない健診群における頸動脈のIMTは年齢と非常に強い相関がある。糖尿病群でも、健診群よりばらつきは大きいですが、年齢とIMTは相関している。両者を比較すると（図1）、年齢が上がるに従いIMTの差が広がっているのが分かる。両群のIMTは40歳ではあまり差がないが、年齢とともに差が拡大し、糖尿病65歳のIMTは、健診群82歳と同等になる。すなわち糖尿病群では、17年早く頸動脈内膜・中膜の肥厚が起こっている。

脈波伝導速度（PWV）においても年齢差の強い相関があり、両者を比較すると（図2）、IMTと同様に年齢とともにPWVの差が増加する傾向にある。糖尿病65歳のPWVは、健診群の85歳に匹敵し、20年も早く血管壁が固くなっ

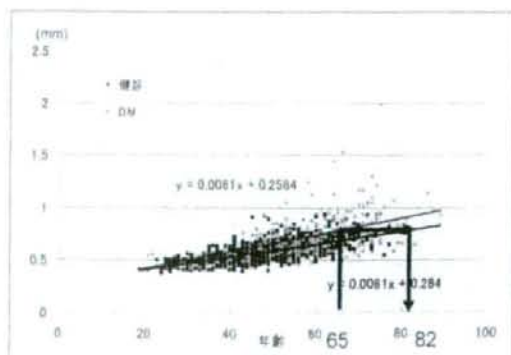


図1 健診群とDM群のIMT

ていることがうかがえる。

このように、糖尿病の治療では早期から動脈硬化症予防を考慮した治療が重要であり、そのための経口薬の選択について述べたい。

2. SU薬が多用される日本の糖尿病治療

2型糖尿病の病態進展(図3)として、まず生活習慣(内臓肥満、過食、ストレスなど)や遺伝因子によってインスリン抵抗性が起こる。このとき、膵臓のβ細胞がインスリンを過剰分泌していれば血糖が上がらない。しかし、インスリン抵抗性が強まってあるレベルまで達すると、β細胞は代償的に血糖を下げるができず、相対的なインスリンの分泌低下が起こり、「食後高血糖」という形で最初の症状が現れる。食後の高血糖が起こると、糖毒性、または分泌ストレスの増大がβ細胞に負荷を掛け、β細胞

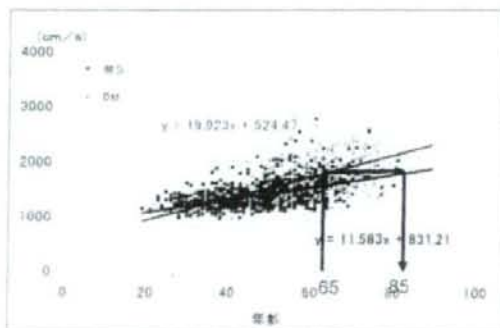


図2 健診群とDM群のPWV

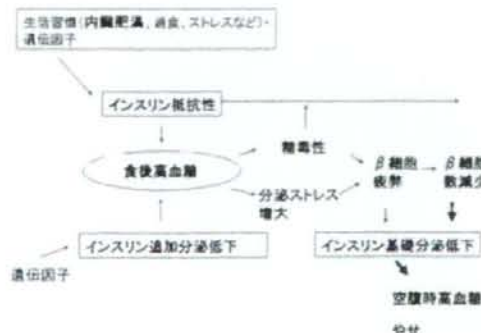


図3 2型糖尿病の病態進展

を疲弊させてインスリンの分泌低下を増幅し、血糖が上昇する悪循環が生じる。β細胞の疲弊がピークに達すると、ある時点でアポトーシス(細胞死)が起こる。この状態に陥ると、空腹時のインスリン分泌(基礎分泌)が低下するという形で2型糖尿病が形成される。2型糖尿病発病後もこの症状は進行し、最終的にはインスリンの治療が必要な2型糖尿病へと進展する。

薬物療法を要する2型糖尿病の治療(図4)は、最近ではさまざまな薬剤が開発されているので、病態に応じた薬剤の選択ができるようになってきた。例えば内臓肥満でインスリン抵抗性が強い症例の場合には、インスリン抵抗性改善薬のアクトス、あるいはメルピン(メトホルミン系)といったもの。食後の血糖だけが高いような初期の患者さんには、α-グルコシダーゼ阻害薬、速攻型のインスリン分泌刺激薬などが使用できる。しかし、β細胞の疲弊が強かったり、β細胞の数が減少して基礎分泌が減った状態では、SU薬(スルホニルウレア剤)を投与しないと血糖のコントロールは難しい。

3. 肥満の有無と経口薬の選択

実際に私たちが外来患者さんを診察する場合は、まず肥満があるかないかで大きく分けて薬を選択する。肥満がある場合には、まだインスリン分泌量が保たれていることが多いので、空腹時血糖を下げるためにピグアナイド剤(メト

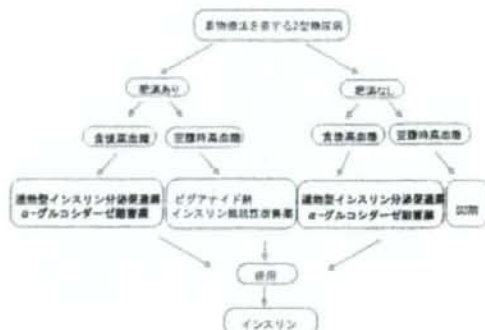


図4 経口血糖降下薬の使い分け

ホルミン)、あるいはインスリン抵抗性改善薬(アクトス)を使う。肥満があり、食後の高血糖だけが低いような症例では、動脈硬化を引き起こすと言われているので、速攻型インスリン分泌刺激薬、あるいは α -グルコシダーゼを使う。

肥満が必ずしも強くない場合には、インスリン抵抗性が強くないことが多いので、空腹時血糖値の上昇によってSU薬が選択される。それでも食後の血糖値だけが低いような状態であれば、速効型インスリン分泌刺激薬、あるいは α -グルコシダーゼ阻害薬を使用し、単独の薬剤でコントロールできない場合には、これらを併用する。それでもコントロールが悪い場合には、できるだけ早くインスリン導入を行う。

4. 日本ではなぜSU薬が使われるのか

「九州動脈硬化予防研究」では、現在約4,300人の糖尿病患者さんの動脈硬化を経過観察しているが(図5)、ここで使用されている糖尿病治療薬の内訳を見ると、SU薬が多用され、続いてBG(ビグアナイド剤)、 α GI(α -グルコシダーゼ阻害薬)、グリニド系、TZ(アクトス)の順になっている。最近アクトス使用が増加

傾向にあるが、最も多く使われているのはSU薬である。

なぜSU薬が最も多く使われているか。日本人の糖尿病が欧米人とはかなり病態が違っていると考えられているからである。このことは、欧米人の糖尿病治療データやガイドラインが、必ずしも日本人に適用できないことを意味する。日本人と欧米人の大きな違いはBMIである(表1)。JDCSのデータで見ると、日本人の糖尿病患者さんのBMIの平均値は23.1で正常値の22からわずかに太っただけの状態にあることが分かる。一方、英・米の糖尿病患者のBMIは32の超肥満で日本より高い。

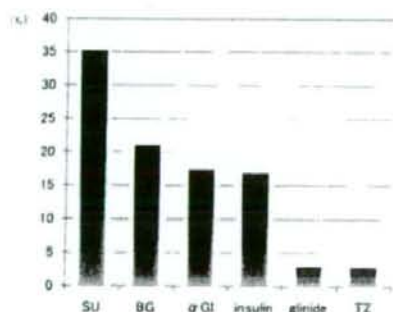
この理由として、両者のインスリン分泌能の

表1 日本人と欧米人のBMI

		日本 JDCS	英国 UKPDS	米国 NHANES
糖尿病患者	症例数(人)	2205	2015	441
	平均BMI (kg/m ²)	23.1	29.4	32.3
一般人口の平均BMI (kg/m ²)		22.7	24.1	28.5

JDCS (Japan Diabetes Complications Study)
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)
NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)

資料提供: 丸井 隆 氏 (2011) 16, 200



Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

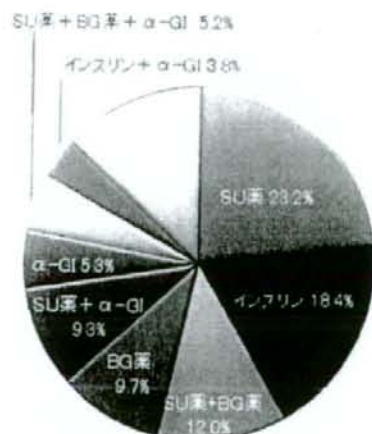
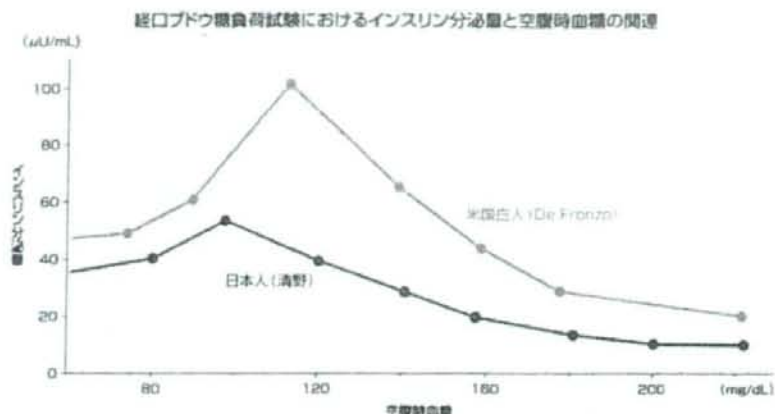


図5 糖尿病治療薬の内訳

(九州動脈硬化予防研究における外来糖尿病患者4321人の解析より)



清野 裕, 最新医学, 50: 639-645, 1995

図6 2型糖尿病の日本人と米国人のインスリン分泌能
〔参考: 海外データ含む〕

違いが挙げられる(図6)。欧米人は、日本人に比べてインスリン分泌能が高く、空腹時血糖値が100を越えて糖尿病との境界にきても、インスリン分泌量は増加を続ける。つまり、欧米人は、糖尿病が完全に発症しているであろう時期においても、β細胞の機能は徐々に低下しているものの、まだインスリンの過剰分泌は起こる。

ところが日本人は、最初からインスリン分泌能がかなり低く、インスリンの過剰分泌が起こっても、欧米人の正常な人のインスリン分泌量くらいまでしか増加せず、早い段階からβ細胞が疲弊する。こういった大きな違いが日本人と欧米人にはある。

日本人の2型糖尿病の特徴として、欧米人の人のように高度の肥満は少なく、インスリン抵抗性の増大はそれほどでもないことが挙げられる。また、糖尿病が発症してしまった状態では、既にインスリン分泌能が低下している症例が非常に多い。

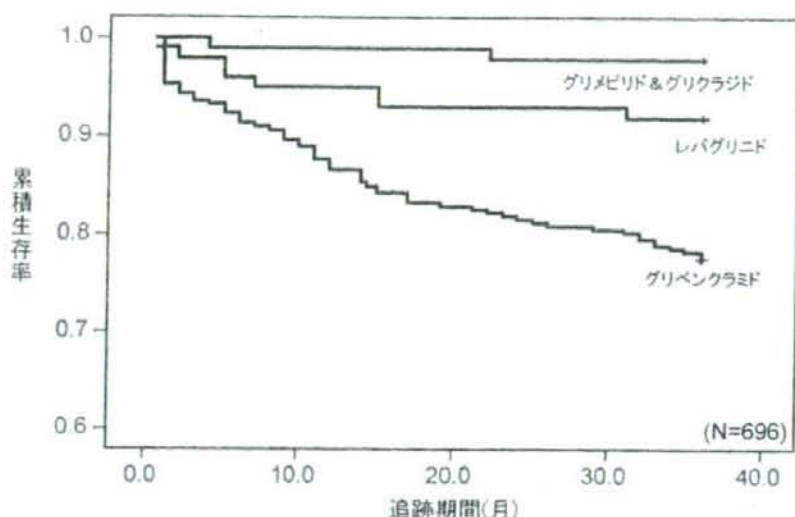
こういったことを考慮すると、食事療法・運動療法で血糖コントロールが得られない場合は、SU薬の適応となる症例は多いと考えられ

る。これが日本の糖尿病治療でSU薬が最も多く使われている理由ではないかと考えている。

5. 安心して使用できる新世代のSU薬

しかし、SU薬の使用にはいくつかの懸念もある。日本人の糖尿病を治療する場合にSU薬を使って血糖コントロールをすれば血管合併症を抑制できるが、アクトスのような抗動脈硬化作用は期待できないのではないかと考えている。ところが最近ではアマリール、グリミクロンといった新世代のSU薬に抗動脈硬化作用があることを示す事例が、いくつか報告されてきた。アマリールには、善玉ホルモンのアディポネクチン、あるいは、血管内皮細胞のNO(一酸化窒素)産生を刺激することによって、抗動脈硬化作用があるのではないかとということが実験的に報告されている。グリミクロンには、ラジカルスカベンジ(抗酸化)作用があることも証明されている。

2006年に発表された欧米の疫学データ(図7)では、メトホルミンとインスリン分泌促進薬であるSU剤、あるいはグリニド系の薬剤を投与されている患者さんの累積生存率を比較す



Matteo Monami et al. Diabetes Metab. Res. Rev. Published Online 24 Apr. 2006

図7 メトホルミン/インスリン分泌促進薬併用療法
累積生存率 (kaplan-Meier法)

ると、グリベンクラミド（オイグルコン、ダオニール）を投与した群は累積生存率が非常に悪い。ところが、レパグリニド、ナテグリニド系の薬を投与した群は、ずっと累積生存率がいい。アマリール、グリミクロンといった新世代のSU薬を投与した群は、さらに累積生存率がいいというデータがある。

SU薬は動脈硬化性疾患をなかなか抑制できないという多くのデータが出ているが、それらは旧世代のSU薬であるオイグルコン、ダオニールを使ったデータである。したがって、新世代のSU薬は、動脈硬化に悪い影響を与えない可能性を示唆している。

また、心筋梗塞発症後30日以内の生存率の違いを見ても（表2）、旧世代のSU薬の死亡（非生存）率を1として、新世代のグリメピリドが0.78、グリクラジドが0.82と有意に低く、新世代のSU薬の成績がよいことが分かる。

心筋梗塞時には、いったん虚血に陥った心筋が次の虚血を防御するプレコンディショニングという機構が働く（表3）。この機構に影響を

与えるミトコンドリアK-ATPチャネルの開口を旧世代SU薬のオイグルコンは閉じるが、新世代SU薬のグリクラジド、グリメピリドはミトコンドリアK-ATPチャネルに影響を与えないので、プレコンディショニングを消失することはないというのが理由である。

6. 新ISU薬のPWV値に及ぼす影響

私たちは、九州動脈硬化予防研究の中で、2000年から2005年に登録した4,321例を含む6,603例を4年にわたり追跡し、糖尿病患者における脳および心血管イベントとPWVの関連を解析した。その結果、脳血管障害と関連がある因子として、PWV値を診断に利用できることが分かったので、SU薬間で脳血管障害に及ぼす影響の差があるのかを検証した。

PWVの変化（図8）は、グリベンクラミド（GBC）投与群121例では2年間に83.7cm/s早くなり、血管が硬くなっていることが分かるが、グリミクロン（GCZ）、アマリール（GMP）では2年間で40cm/sほどしか早くならず、計測の

表2 SU薬投与中の2型糖尿病患者における心筋梗塞発症後の生存率
—Danish nationwide population based study—

● 心筋梗塞発症後の非生存率の比較

SU薬の種類	症例数	非生存率 (%)	粗非生存率比 (95%信頼区間)	補正後非生存率比 (95%信頼区間)
新世代SU薬				
グリメピリド	778	40.7	0.78 (0.69~0.89)	0.76 (0.64~0.89)
グリクラジド	167	47.9	0.82 (0.65~1.02)	0.78 (0.61~1.00)
旧世代SU薬				
グリベンクラミド	877	61.7	1.00 (基準値)	1.00 (基準値)
Glipizide	412	60.9	1.11 (0.97~1.27)	0.90 (0.77~1.05)
トルブタミド	436	61.5	1.08 (0.94~1.23)	0.98 (0.84~1.13)

Henriette Thisted et al : 42nd EASD 2005

表3 SU薬の心筋細胞K-ATPチャネルに対する作用とプレコンディショニング

グリベンクラミドはプレコンディショニングの心筋保護作用に必要な心筋細胞ミトコンドリアK_{ATP} (Miss K_{ATP})チャネルの開口を遮断する。

SU薬	Miss K _{ATP} チャネル抑制	Sarc K _{ATP} チャネル抑制	プレコンディショニング
トルブタミド	-	-	消失しない
グリベンクラミド	+	+	消失する
グリクラジド	-	-	消失しない
グリメピリド	-	+	消失しない

引用文献: 薬理作用と薬理学的基礎 (2007)

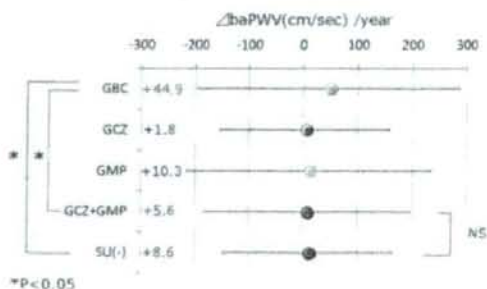


図9 PWV年間変化率の新旧SU薬比較

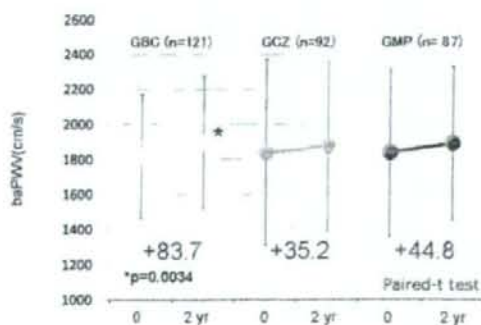


図8 PWV変化から見た新旧SU薬の比較

前後で有意差が出たのはグリベンクラミドだけである。

年間のPWV変化率を見ると(図9)、グリベンクラミド投与群ではプラス44.9cm/sで、SU薬を投与していない群の8.6cm/sと比べて、有意に血管壁が硬くなっているのが分かる。新世代SU薬のアマリール、グリミクロンを使っている群は、プラス5.6cm/sしか年間PWV値が増加しないので、新旧SU薬で有意に差があることが分かる。

新世代のSU薬は、上手に使えると血糖コント

ロールが容易で、かつ薬剤そのものに動脈硬化を進展させる作用はないので、動脈硬化の抑制を考慮しながら安心して使用できることが、私たちの調査でも明らかになった。

7. β細胞保護には血糖コントロールが必要

次に糖尿病の治療を膵β細胞保護の観点から検討する。

膵臓のβ細胞に分泌ストレスや糖毒性が加わると、β細胞の疲弊・細胞死が発生する。分泌ストレスの要因はインスリン抵抗性、高血糖、SU薬などであるが、今、その分子機序として注目されているのが酸化ストレスである。酸化ストレスの要因としては、糖化反応（グリケーション）、グルコースの自動酸化、あるいは、名古屋大学の堀田饒先生が研究されたポリオール代謝などが挙げられる（図10）。

ところが、最近になって新しい仮説が提唱されている。一つは、酸化ストレス源のミトコンドリアで、血糖が高いと、ここの酸化ストレスが増加するというもの。もう一つは、私たちが今提唱しているProtein kinase C(PKC)という細胞内の調節酵素で、糖尿病の血管壁でPKCが活性化されるというものである。PKCは細胞内の調節酵素であるので、NAD(P)H oxidaseという酸化酵素を活性化して酸化ストレスが増えるようである。こういった検討が血管壁を中心にずっとなされてきた。

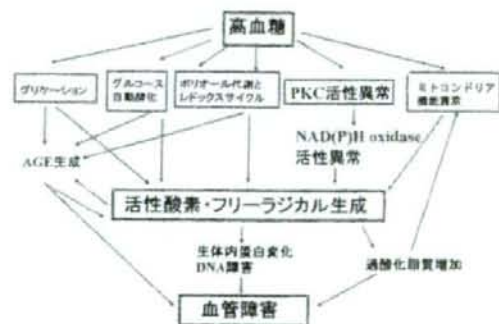


図10 高血糖と酸化ストレス亢進機序

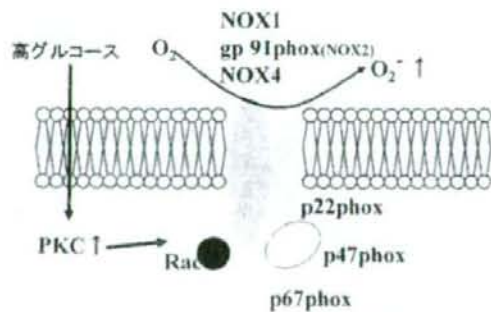
NAD(P)H oxidaseは、複合タンパク質からなる酵素で、好中球や食細胞に存在して、活性酸素を作って殺菌に働く酵素として知られていたものである。この酵素はいろいろな細胞・組織に存在することが分かり、特に血管壁に存在して血管壁の酸化ストレスに非常に大事な役割を果たしていることが、最近判明した。

私たちは、血糖が高いとPKCが活性化され（図11）、それに連動してNAD(P)H oxidaseが活性化することを発見した。糖尿病では、高グルコース→PKC→NAD(P)H oxidase→活性酸素の増加ということである。

8. β細胞での酸化ストレス

これは血管壁の話であるが、これと同じようなことが膵臓のβ細胞でも起こっているのではないかと考えて実験を行った。その結果、血糖値が高い状態のままオイグルコン、ダオニールを長期間投与すると、非常に強い酸化ストレスを引き起こしてβ細胞の障害を起こす可能性があることが判明した。

血糖値が高いと（図12）、β細胞には糖が多量に流入し、ミトコンドリアでATPが作られ、ATP依存性のK-ATPチャンネルが閉じ、細胞内のカルシウム濃度が上昇して、インスリンが分泌される。同じように、SU薬は直接SU受容体に結合してK-ATPチャンネルを閉じること



T. Inaguchi et al. Diabetes, 2000

図11 糖尿病酸化ストレス亢進における血管壁 NAD(P)H oxidaseの役割

で、細胞内のカルシウム濃度を上げてインスリンを分泌させるのだが、PKCという酵素は細胞内のカルシウムによって制御されている。したがってインスリン分泌が起こるような状態では必ずPKCが活性化され、NAD(P)H oxidaseが活性化されて酸化ストレスが起こる。インスリン分泌と同時に、酸化ストレスも発生せざるを得ない。

インスリン分泌を刺激する高血糖とかSU薬

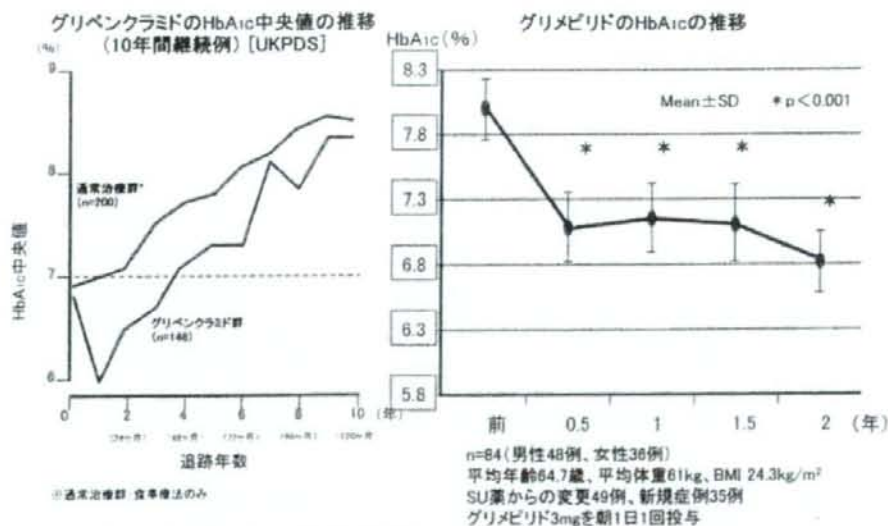


図12 SU薬はインスリン分泌を刺激すると同時に膵β細胞の酸化ストレス亢進を惹起する

自体がβ細胞の酸化ストレスを亢進させて、β細胞の障害を促進している可能性があることが分かった。したがって、β細胞の保護には、「インスリン分泌の節約」が重要な意味を持つ。この機序で、SU薬の二次無効という現象が説明できる。例えばUKPDSの有名なデータにあるが(図13)、オイグルコン・ダオニール(グリベンクラミド)使用で、血糖がうまくコントロールできていても、経年使用で血糖のコントロールができなくなる。ところが、同じようなSU薬であっても、アマリール(グリメピリド)の場合では、2年間の変化を見ても血糖コントロールがうまく維持できている。

9. アマリールの長所

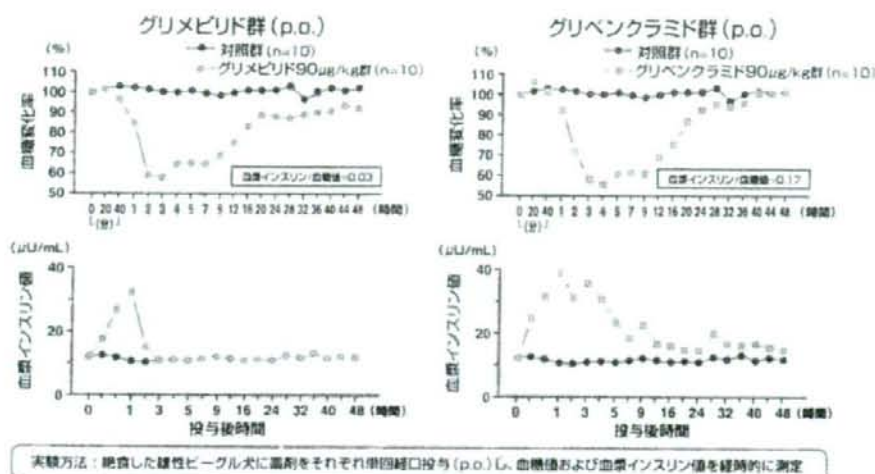
アマリールの開発当時のデータで、インスリン分泌量を他の薬剤と比較したのを見ると、オイグルコン、ダオニールの場合には、強いインスリン分泌が起こり、長くこの状態が続いている。ところが、アマリールの場合には、同じように血糖が低下するにもかかわらずインスリ



UK Prospective Diabetes Study Group, Lancet, 352, 854-865, 1998

提供: 太田西ノ内病院 清野弘明 先生

図13 SU薬による血糖コントロール



Müller G. et al.: Diabetes Res Clin Pract. 28 (Suppl.): S115-S137, 1995

図14 グリメピリドおよびグリベンクラミドの血糖値およびインスリン値に及ぼす影響(イヌ)

ン分泌量が少ない。両者では、インスリン分泌量が全然違う（図14）。すなわち、アマリールは少ないインスリン分泌量で血糖を下げている。それが、アマリールがオイグルコンに比べて二次無効が少なく、β細胞に対する障害が少ない大きな原因ではないかと考えられる。もう1つの理由として説明されるのは、アマリールがインスリン抵抗性改善作用を併せ持っているということである。すなわち、アマリールの投与により、アディポネクチンが増加し、TNF-αやPAI-1が減少すると報告されている。

したがって、β細胞保護を考える場合に適切な血糖コントロールが大切であるが、いくらアマリールでも、血糖コントロールができない場合にはβ細胞が障害を引き起こすので、漫然と経口薬を使用せず、早期にインスリン導入が必要となる。

10. BOT療法

2型糖尿病の患者さんの中には、ただ単にインスリンが嫌だという理由で忌避される方が多いので、どのようにインスリンを導入すればよいか重要な。最近ではBOTという、2

型糖尿病のインスリン導入の仕方として非常に注目を集めている治療法が出てきている。これは、経口薬を投与しても血糖コントロールが悪い人に、経口薬（OHA）を服用しながら持効型の基礎インスリン（Basal）であるランタスをそのままオンする方法で、Basal supported Oral Therapy（BOT療法＝OHA+Basal）と言われている。

今までの糖尿病治療は、まず経口薬の単独投与を行い、コントロールが悪い場合には経口薬の併用投与へ移行するが、ここでも成績が悪いときには、インスリン療法に切り替えるという方法が行われてきた。BOT療法は、経口薬の併用投与で成績が悪い場合に、基礎インスリンであるランタスを単にオンするというものである。それで血糖のコントロールができればそのままよいが、食後の高血糖がコントロールできない状態であれば、さらに追加インスリンを投与することになる。

BOTでは、経口薬ではうまくコントロールできないときに、基礎インスリンを1日1回投与する（図15）。ここがポイントで、「とにかく1回だけの注射で、うまくいけば糖毒性が取れ、

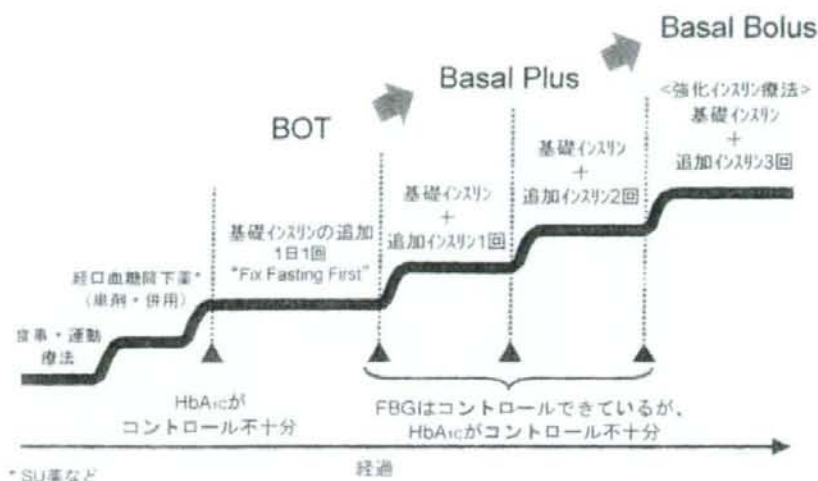


図15 Stepwise TherapyとBasal Plus Concept

投与を必要としないまでに回復することもある」と話すことで患者さんを説得しやすい。少量の投与量から始めて、まず空腹時の血糖を目標に (Fix Fasting First)、ゆっくりと基礎インスリンの量を増やし、食後の血糖値がうまくコントロールできていればそのままよい。このように、1回の基礎インスリンを追加するだけでコントロールできる2型糖尿病の方が日本には多い。

11. 持効型インスリンは安全で有効な治療法

こういう療法は昔からあったが、NPHインスリンには作用にピークがあり、例えば夜に1回インスリンを打って朝の血糖を下げようとすると、夜中に低血糖を起こす可能性があった。また、空腹時血糖値がばらついていたということで、あまり普及はしなかった。ところが、NPHのBOT療法の問題点をすべてクリアしている持効型インスリン (グルルギン) が開発され、効果のピークがほとんどないために、空腹時血糖をターゲットとしてインスリンを少しずつ増やしていても、夜中の低血糖が起きにくくなった。また、効果が24時間持続するので、

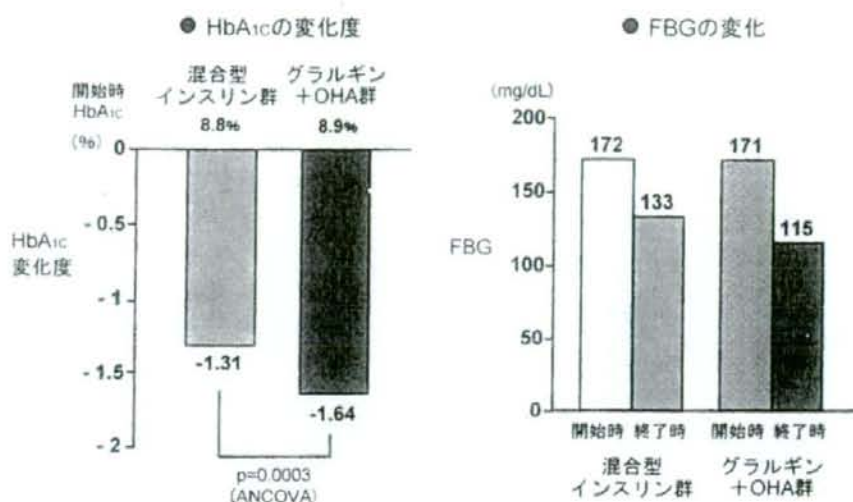
表4 2型糖尿病治療の原則

- Treat to Target
 - 治療目標をあらかじめ設定する
 - 容認できない低血糖をおこさずに治療目標に向かって積極的に治療を行う
- 段階的な治療法 (Stepwise Therapy)
 - 可能であれば切り替えは遅く、追加する治療を行う

個々の患者に合った最適な治療を行う

空腹時血糖値のばらつきが少なくなり、血糖値120をターゲットにして少しずつ量を増やしていけば、目標が達成できる可能性が十分にあるので、治療法の明快さも利点になってBOT療法が今また注目を集めている。2型糖尿病治療の原則 (表4) は、treat to targetと言われるが、低血糖を起こさないで積極的に治療できるようになった。

例えば、経口血糖降下薬でコントロールの悪かった場合に、今まで私たちが行っていた経口薬を止めて混合型インスリンの2回注に変えてしまうやり方と、単に持効型インスリン (ランタス) を経口薬にオンした場合とを比較した



Janka HU, et al. Diabetes Care 2005. 28. 254-259

図16 グラルギン+OHAと混合型インスリン1日2回投与の比較
HbA_{1c}とFBGの変化

データを見ると(図16)、ヘモグロビンA1cの
変化率から見ても、経口薬にランタスをオンシ
ト群の結果の方が良好である。しかも空腹時血
糖も、同じようにランタス群の成績がよいこと
が分かり、血糖コントロール自体も持効型オン
の方がいいという結果が出ている。

同時に、ランタスを追加した群の方がより多
くヘモグロビンA1cが減少したにもかかわらず、
夜間低血糖も少なかったということで、非常に
有効なインスリンの導入方法であることが分か
る。

おわりに

このように血糖コントロールを適度に制御す
ると、中には糖毒性が取れて、元の経口薬に戻
すことのできる患者さんも現れる。Basal supp
orted Oral Therapy (BOT療法)が開発された
ことで、私たちは、単純な方法でインスリン導
入ができ、かつ、安全で有効な治療法を手に入
れたと言えるのではなかろうか。

(記録作成 中村区 大野 鈴弘)

総 説

糖尿病血管合併症における酸化ストレスの役割

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

井口 登與志, 高柳 涼一

はじめに

糖尿病患者数は、近年急速に増加しており、厚生労働省の試算では、1997年の調査で690万人であった本邦における糖尿病患者数は2010年には1000万人を超えることが推定されている。患者数の増加に伴うその合併症の増加は、国民の健康はもちろん医療経済両面においても極めて重要な問題となっている。糖尿病関連医療費は総医療費32兆円の約10%と試算されている。しかしながら、その重要性にも関わらず、糖尿病合併症の成因および治療法については未だ確立されていないのが現状である。糖尿病血管壁機能異常の機序として、高血糖に起因する代謝異常すなわち非酵素的糖化亢進、ポリオール代謝亢進、細胞内調節酵素であるプロテインキナーゼC (PKC) 活性化が推定されている。さらに近年、これらの代謝異常に密接に関連して生体内活性酸素種 (ROS) 産生が増加することが明らかとなり、酸化ストレスの血管合併症への関与が注目される。本稿においては、糖尿病血管合併症の成因としての酸化ストレス亢進とその分子機序について自験成績を中心に概説し、さらにこの機序をターゲットとした糖尿病血管合併症に対する抗酸化療法の可能性について考察する。

1. 糖尿病における酸化ストレス亢進

糖尿病患者や糖尿病動物において酸化ストレス亢進を示唆する多くの成績が報告されている。DNA酸化傷害の指標である8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) 含量の単球での増加、血中濃度や尿中排泄量の増加、糖尿病患者血清中の過酸化脂質、酸化LDLやリポ蛋白中のリゾホスファチジルコリン含量の増加、アラキドン酸の過酸化物質である8-iso-prostaglandin F_{2a}の血中濃度や尿中排泄量の増加などが報告されている。著者らは、非侵襲的かつ特異的に生体内フリーラジカル産生を測定出来るin vivo electron spin resonance (ESR)/スピンプローブ法を用い糖尿病動物におけるフリーラジカル産生亢進を確認した¹⁾。

2. 糖尿病における酸化ストレス亢進の機序

糖尿病における酸化ストレス亢進の機序として、高血糖を介した種々の代謝異常すなわちadvanced glycation end product (AGE)生成、グルコース自己酸化、ポリオール代謝異常、キサンチンオキシダーゼ活性化、ヘキソサミン代謝亢進、ミトコンドリアよりのスーパーオキシド産生亢進およびPKC活性化を介したNAD(P)Hオキシダーゼ活性化などが報告されている²⁾。特にミトコンドリアは酸化的リン酸化によって生体に必要なATPの産生をおこなっており、定常状態においてもミトコンドリア内の電子伝達系から逸脱した電子が酸素分子と反応しスーパーオキシドアニオンが生成される。高血糖状態においてこの経路が亢進し、酸化ストレスが亢進するという仮説が提唱されている³⁾。すなわち高グルコース下で培養した血管内皮細胞内のROSが増加し、ミトコンドリア電子伝達系における複合体II阻害薬および脱共役剤にて抑制されることが示された。さらにこれらの阻害剤によりミトコンドリアからのROSを抑制することにより、PKC活性、NF κ -B活性、およびAGEs産生がすべて低下することが示されている。一方、

Toyoshi ISOGUCHI and Ryoichi TAKAYANAGI
Department of Medicine and Bioregulatory Science, Postgraduate School of Medical Sciences, Kyushu University
The Role of Oxidative Stress in Diabetic Vascular Complications

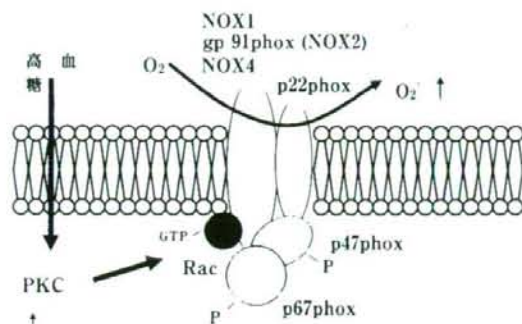


図1 血管壁細胞 NAD (P) H オキシダーゼと糖尿病における活性化機序

鎖の阻害薬 rotenone では抑制されなかった。さらに、PKC 阻害薬である calphostin C および GF109203X はこのフリーラジカル産生増加を有意に抑制した。以上の成績より、高グルコース培養により PKC 活性化を介し、血管壁細胞の NAD (P) H オキシダーゼよりのスーパーオキシドの産生が増加することが推定された。血管壁細胞 NAD (P) H オキシダーゼの酵素活性を担うのは細胞膜貫通型の蛋白質であるチトクローム b558p であり、p22phox と NOX ファミリー蛋白の2つのサブユニットより構成される。NAD (P) H オキシダーゼの活性化は、細胞質に存在する特異的蛋白質 p47phox と p67phox および低分子量 GTP 結合蛋白である Rac が細胞膜に移行し、チトクローム b558 と複合体を形成することによって引き起こされる。著者らは、NAD (P) H オキシダーゼの活性化の重要な調節因子である Rac に対する高グルコース培養の効果を検討し、高グルコース培養により血管平滑筋細胞の活性化型 Rac が増加すること、またこの Rac の活性化は PKC 阻害薬により是正されることを示した⁵⁾。高グルコースによる血管壁細胞 NAD (P) H オキシダーゼ活性化の機序として、PKC による低分子量 GTP 結合蛋白 Rac の活性化が推定された。著者らは、非侵襲的生体外計測法 *in vivo* ESR 法を用いて糖尿病モデル動物における酸化ストレス亢進の機序についても検討した。糖尿病ラットで上昇したフリーラジカル産生亢進は staurosporine アナログである CGP41251 の投与および NAD (P) H オキシダーゼ阻害薬である apocynin 投与により有意に抑制された⁶⁾。すなわち、糖尿病ラットを用いた検討においてもフリーラジカル産生亢進に PKC 活性化を介した NAD (P) H オキシダーゼよりのスーパーオキシド産生増加が重要な役割を果たしていることが示された (図1)⁷⁾。

3. 酸化ストレス亢進と macroangiopathy

動脈硬化症進展の一成因として活性酸素 (ROS) やそれに由来するフリーラジカル、過酸化脂質などの酸化ストレスの関与が示唆されている。酸化ストレス亢進によって生成された LDL はマクロファージに取り込まれて泡沫化し、不安定プラークを形成して急性心筋梗塞や不安定狭心症の発症誘因となる。また、酸化 LDL やスーパーオキシドを含めたフリーラジカル自身が血管内皮細胞を傷害し、さらに NO 産生低下や血管壁での炎症を惹起し動脈硬化の進展に関与することが推定されている。

自然発症糖尿病モデルである OLETF ラットの動脈において NAD (P) H オキシダーゼ膜構成蛋白 p22phox の発現が増加していること、また同時に NAD (P) H オキシダーゼ活性も増加しており内皮依存性血管弛緩反応の異常と関連していることが報告された⁸⁾。また近年、食後高血糖と心血管イベントの密接な関係が明らかにされ、その機序として食後高血糖に起因する酸化ストレス亢進が注目されている。Ceriello らは、高炭水化物食と低炭水化物食による食事負荷試験を行い、食後2時間において過酸化脂質の指標である MDA (malondialdehyde) の増加、抗酸化能の指標である TRAP (total radical trapping antioxidant parameter) の低下、LDL oxidation の増強を認め、特に高炭水化物食摂取後の高血糖状態で顕著であったと報告し、食後高血糖は酸化ストレスを介して2型糖尿病における動脈硬化症促進に関与する

著者らは、高血糖により活性化された細胞内調節酵素である PKC が血管壁細胞 NAD (P) H オキシダーゼを活性化しスーパーオキシド産生を増加させることを報告した⁴⁾。すなわち、3日間の高グルコース (400mg/dl) 培養により培養動脈血管内皮細胞と平滑筋細胞よりのフリーラジカルの産生は有意に増加し、この増加は NAD (P) H オキシダーゼ阻害薬である diphenylene iodonium 投与により完全に抑制された。一方、その他のフラビン蛋白阻害薬であるキサンチンオキシダーゼ阻害薬 oxypurinol、NO 合成酵素阻害薬 l-N-monomethyl arginine、ミトコンドリア呼吸

可能性を示唆した⁹。さらに、Cerielloらのグループは高グルコース培養によりヒト臍帯静脈内皮細胞のPKC β 活性化とそれに続くNAD(P)Hオキシダーゼ構成蛋白の発現増加、酸化ストレス亢進およびアポトーシスの増加を示し、高グルコースと正常グルコース条件を交互に繰り返すと、これらの変化はさらに顕著化することを明らかにした。変動する血糖状態は持続的高血糖よりも内皮細胞傷害性が強い可能性が推定された¹⁰。また、動脈硬化に関与する重要な接着分子であるICAM-1が酸化ストレスを介して食後増加することも報告されている。

4. 酸化ストレス亢進と microangiopathy

糖尿病腎においても酸化ストレスの亢進を示唆する報告がなされている。HaらはSTZラットの腎組織における酸化ストレス指標である8-OHdG含量の増加を報告した¹¹。著者らもELISA法による検討において、尿中8-OHdG排泄量の増加とともに腎組織のミトコンドリアDNAの8-OHdG含量が有意に増加する成績を認めた(図2)¹²。そこで著者らは、腎臓における酸化ストレス亢進におけるNAD(P)Hオキシダーゼの役割を検討するため腎における主要な構成蛋白であるNOX4とp22phoxの発現についてストレプトゾトシン糖尿病ラットを用い検討した¹³。糖尿病ラット腎におけるNOX4とp22phoxのmRNA量

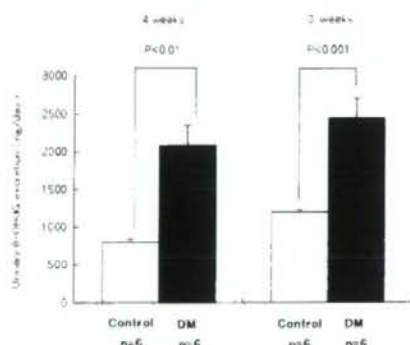


図2A 糖尿病ラット尿における8-OHdG排泄量の増加(文献12より)

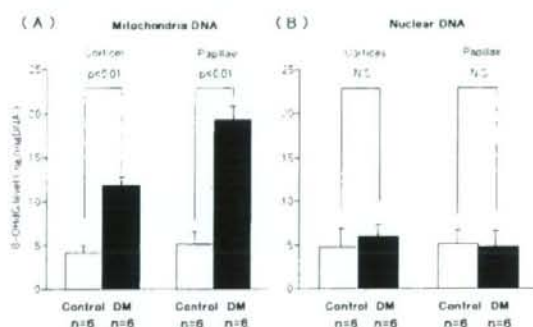


図2B 糖尿病腎組織ミトコンドリアDNAにおける8-OHdG含量の増加(文献12より)

8-OHdG染色 対照 糖尿病 インスリン治療

尿細管

糸球体

NOX4染色

尿細管

糸球体

図3 糖尿病ラット腎組織における8-OHdG染色とNOX4染色(文献13より改変)