



# Relation between serum 3-deoxyglucosone and development of diabetic microangiopathy

楠, 仁美

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2005-01-12

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2787

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002787>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 3 8 】

氏 名・(本 籍) 楠 仁美 (兵庫県)

博士の専攻分野の名称 博士(医学)

学 位 記 番 号 博ろ第1930号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第2項該当

学位授与の 日 付 平成17年1月12日

【 学位論文題目 】

Relation Between Serum 3-Deoxyglucosone and  
Development of Diabetic Microangiopathy  
(血清3-デオキシグルコソン濃度と糖尿病細小血管症  
進展度の関係)

審 査 委 員

主 査 教 授 横山 光宏  
教 授 千原 和夫  
教 授 南 康博

## 【緒言】

糖尿病細小血管症は、持続する高血糖のために発症進展する病態で、糖尿病患者の予後の決定因子の一つである。グルコースから形成する3-deoxyglucosone (3-DG) は、反応性の高い糖化反応の中間産物であり、糖化反応終末産物 (AGEs) の形成を介して糖尿病合併症の進展に関与する事が提唱されている。また最近、3-DG 自体による細胞傷害作用が注目されており、3-DG の形成亢進が糖尿病細小血管症の発症進展を促進する可能性が示唆されている。この仮説を立証するために、我々は、糖尿病患者の血清 3-DG 濃度と糖尿病細小血管症重症度の関係を検討した。

## 【対象と方法】

### 1. 対象

種々の程度の糖尿病合併症を有する 110 名の糖尿病患者と、年齢を適合させた 57 名の非糖尿病患者。

### 2. 臨床検査

全ての糖尿病症例で尿検査を行い、糖尿病性腎症の重症度を分類した。眼底検査や神経伝達速度検査は同意が得られた症例でのみ行い重症度を評価した。

### 3. 血清 3-DG 濃度の測定

血清 3-DG 濃度は、既報のごとく 3-DG を安定誘導体に変換後に高速液体クロマトグラフィーを使用して測定した。

### 4. 統計学的解析

各群の有意差検定は、2 群間の比較は Student's t-test で、それ以外は one-way ANOVA にて行った。

## 【結果】

### 1. 糖尿病群と非糖尿病群での血清 3-DG 濃度

糖尿病患者の血清 3-DG 値は非糖尿病群に比べ有意に ( $P<0.001$ ) 高値であった。概して、HbA1c が高い患者では血清 3-DG 値も高い傾向にあったが、統計学的に有意な相関は認めなかった ( $P=0.14$ )。その理由は、数名の患者が HbA1c 値で示される最近のコントロール状態から乖離した 3-DG 値を示したからである。例えば HbA1c 値が 7%未満と比較的低値にもかかわらず血清 3-DG 値が 600nmol/l 以上と高値を示した一例では、3 年間という

短い罹患期間にもかかわらず、既に微量アルブミン尿が陽性であり神経伝達速度も低下していた。同様な症例が他にも 2 例見られた。一方、血糖コントロールが不良 (HbA1c10%) であるにもかかわらず低い血清 3-DG 値 (166nmol/l) を示した症例は、罹病期間は 7 年間であったが、糖尿病合併症を全く有していなかった。

## 2. 血清 3-DG 濃度と糖尿病合併症

糖尿病合併症を重症度に応じて分類し、各群の血清 3-DG 濃度を検討した。糖尿病性腎症に関しては、血清 3-DG 濃度は、既に正常アルブミン尿群でも非糖尿病群より顕著に上昇していた ( $P<0.001$ )。さらに正常アルブミン尿群に比較し、微量アルブミン尿群および、顕性蛋白尿群では血清 3-DG 濃度は有意に上昇していた(それぞれ  $P=0.027$  および  $P<0.001$ )。

糖尿病性網膜症でも同様に、網膜症を認めない群でも、非糖尿病群に比べ血清 3-DG 濃度が有意に ( $P<0.001$ ) 上昇していたが、血清 3-DG 濃度は網膜症重度群でより高くなっていた。網膜症のない群に比べ、非増殖性網膜症群および増殖性網膜症群で有意に ( $P=0.008$  および  $P<0.001$ ) 血清 3-DG 濃度が上昇していた。

糖尿病性神経障害に関しては、血清 3-DG 濃度と神経伝達速度の関連を検討した。運動神経伝達速度(MCV)検査において、伝達速度が中央値よりも低下している群では血清 3-DG 値濃度が有意に ( $P=0.013$ ) 上昇していた。感覚神経伝達速度(SCV)および F 波伝達速度(FCV)でも、統計学的有意差を得られるまでには至らなかったが、MCV の場合と同様の傾向を示した。SCV, MCV, FCV の 3 つの検査のうち、2 つ以上の検査において伝達速度が低下している患者群の血清 3-DG 濃度は、いずれの検査においても低下を認めない患者群に比べて有意に ( $P=0.035$ ) 上昇していた。

## 【考察】

持続する高血糖は、糖化反応やプロテインキナーゼ C 活性化やポリオール代謝亢進を介して糖尿病合併症を引き起こすと考えられている。実際は、これらの機序は相互に関連していると考えられる。今回着目した 3-DG は、グルコースと蛋白質による糖化反応の中間体として形成するだけでなくポリオール代謝産物であるフルクトースからも形成される。従って、3-DG を測定することは、高血糖に関連した代謝異常の包括的な情報を得るのに有用かもしれない。3-DG は糖化反応終末産物 (AGEs) の形成を介して血管組織を傷害するだけでなく、それ自体が細胞機能に直接作用する可能性も指摘されている。今回、糖尿病患者では血清 3-DG 濃度の上昇が、糖尿病性細小

血管症を発症する以前から見られた。また血清 3-DG が高値な症例ほど細小血管合併症の程度が重症であることが示され、3-DG の増加が細小血管合併症の発症および進展の原因物質である可能性が示された。

糖尿病罹患期間が糖尿病性細小血管症の進展と関連している事はよく知られているが、今回の結果からロジスティック解析を行ったところ、血清 3-DG 濃度は、罹患期間よりも有意に糖尿病性腎症や網膜症の進展に影響を与えていた。つまり罹病期間が短くても血清 3-DG 濃度が高ければ、これらの合併症が速く進展することを意味している。

血清 3-DG 濃度は、3-DG の形成と代謝による消失のバランスで規定される。血清 3-DG 濃度と糖化反応初期段階産物である HbA1c 値の間に統計学的に有意な相関がみられなかったことは、3-DG が糖化反応以外の経路からも形成し得ることや、3-DG を代謝する活性に個体差があることと関係していると考えられる。

結論として、3-DG 濃度は高血糖関連の代謝異常や、それに対する生体内防御活性を包括的に反映しており、その測定は糖尿病性細小血管症の予後を判断する上で、血糖値自体の測定よりも有用な情報を提供する可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

受付番号	乙 第 1932 号	氏 名	楠 仁美
論文題目	<b>Relation Between Serum 3-Deoxyglucosone and Development of Diabetic Microangiopathy</b> 血清 3-デオキシグルコソン濃度と糖尿病細小血管症進展度の関係		
審査委員	主 査 橋 山 光 宏 副 査 千 原 和 夫 副 査 南 康 博		
審査修了日	平成 16 年 12 月 15 日		

（要旨は 1,000 字 2,000 字程度）

糖尿病細小血管症は、持続する高血糖のために発症進展する病態で、糖尿病患者の予後の決定因子の一つである。グルコースから形成する3-deoxyglucosone (3-DG) は、反応性の高い糖化反応の中間産物であり、糖化反応終末産物 (AGEs) の形成を介して糖尿病合併症の進展に関与する事が提唱されている。また最近、3-DG 自体による細胞傷害作用が注目されており、3-DG の形成亢進が糖尿病細小血管症の発症進展を促進する可能性が示唆されている。この仮説を立証するために、我々は、糖尿病患者の血清 3-DG 濃度と糖尿病細小血管症重症度の関係を検討した。

対象は種々の程度の糖尿病合併症を有する 110 名の糖尿病患者と、年齢を適合させた 57 名の非糖尿病患者である。

全ての糖尿病症例で尿検査を行い、糖尿病性腎症の重症度を分類した。眼底検査や神経伝達速度検査は同意が得られた症例でのみ行い重症度を評価した。

血清 3-DG 濃度は、既報のごとく 3-DG を安定誘導体に変換後に高速液体クロマトグラフィーを使用して測定した。

各群の有意差検定は、2 群間の比較は Student's t-test で、それ以外は one-way ANOVA にて行った。以下の結果を得た。

1. 糖尿病患者の血清 3-DG 値は非糖尿病群に比べ有意に高値であった。概して、HbA1c が高い患者では血清 3-DG 値も高い傾向にあったが、統計学的に有意な相関は認めなかった。その理由は、数名の患者が HbA1c 値で示される最近のコントロール状態から乖離した 3-DG 値を示したからである。
2. 糖尿病合併症を重症度に応じて分類し、各群の血清 3-DG 濃度を検討した。糖尿病性腎症に関しては、血清 3-DG 濃度は、既に正常アルブミン尿群でも非糖尿病群より顕著に上昇していた。さらに正常アルブミン尿群に比較し、微量アルブミン尿群および、顕性蛋白尿群では血清 3-DG 濃度は有意に上昇していた。

糖尿病性網膜症でも同様に、網膜症を認めない群でも、非糖尿病群に比べ血清 3-DG 濃度が有意に上昇していたが、血清 3-DG 濃度は網膜症重度群でより高くなっていた。網膜症のない群に比べ、非増殖性網膜症群および増殖性網膜症群で有意に血清 3-DG 濃度が上昇していた。

糖尿病性神経障害に関しては、血清 3-DG 濃度と神経伝達速度の関連を検討した。運動神経伝達速度検査において、伝達速度が中央値よりも低下している群では血清 3-DG 値濃度が有意に上昇していた。感覚神経伝達速度および F 波伝達速度でも、統計学的有意差を得られるまでには至らなかったが、運動神経伝達速度の場合と同様の傾向を示した。3 つの検査のうち、2 つ以上の検査において伝達速度が低下している患者群の血清 3-DG 濃度は、いずれの検査においても低下を認めない患者群に比べて有意に上昇していた。

今回着目した 3-DG は、グルコースと蛋白質による糖化反応の中間体として形成するだけでなくポリオール代謝産物であるフルクトースからも形成される。従って、3-DG を測定することは、高血糖に関連した代謝異常の包括的な情報を得るのに有用かもしれない。今回、糖尿病患者では血清 3-DG 濃度の上昇が、糖尿病性細小血管症を発症する以前から見られた。また血清 3-DG が高値な症例ほど細小血管合併症の程度が重症であることが示され、3-DG の増加が細小血管合併症の発症および進展の原因物質である可能性が示された。

糖尿病罹患期間が糖尿病性細小血管症の進展と関連している事はよく知られているが、今回の結果からロジスティック解析を行ったところ、血清 3-DG 濃度は、罹患期間よりも有意に糖尿病性腎症や網膜症の進展に影響を与えていた。つまり罹病期間が短くても血清 3-DG 濃度が高ければ、これらの合併症が速く進展することを意味している。

3-DG 濃度は高血糖関連の代謝異常や、それに対する生体内防御活性を包括的に反映しており、その測定は糖尿病性細小血管症の予後を判断する上で、血糖値自体の測定よりも有用な情報を提供する可能性が示された。

本研究は糖尿病患者の血清 3-DG 濃度と細小血管合併症との関連性について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった血清 3-DG 濃度の上昇が糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症および糖尿病性神経障害の発症、進展および重症度をよく反映していることを明らかにし、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。