

て、主に一般臨床医(GP)レベルでの通常治療、あるいはSteno糖尿病センターでの糖尿病専門医チームによる強化治療のいずれかに無作為に割り付けられました。

4年後には強化治療群で、細小血管エンドポイント(糖尿病性腎症、網膜症、神経障害への進行)のリスクが50%低減していることが観察されました。8年後には全ての危険因子に関して、強化治療群の成績が通常治療群のものより有意に良好でした。心血管系エンドポイントに対する効果をみると(31頁のFigure 1参照)、初期の段階で、2つの試験群の成績は分離し始め、その後次第に差が広がり、8年後には相対リスクが53%低減し、20%の絶対的リスク低減が生じていることがわかります。

Steno-2試験のフォローアップを行い、同様に、興味深い結果がいくつか得られました。例えば、160例の患者のうち60例が死亡するのに13年しかかからず、微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者は実際に高リスクの患者であったことがわかりました。

また、UKPDS試験では、本試験終了後、強化治療群で改善されていた血糖値コントロールや血圧コントロールが短期間で消失することが観察されましたが、Steno-2試験では逆の結果が認められました。なぜなら、Steno-2試験では元の対照群は5年間のフォローアップ期間中、強化ガイドラインに従ったコントロールを受けるためSteno糖尿病センターに移され、元の強化治療群と同様の治療を受けたからです(33頁のFigure 2参照)。

これらの結果がエンドポイントにどのように反映されているのかを調べることは興味深いことです。死亡率に関しては、本試験の5年目には有意差が認められ、この違いは13年後には相当大きくなっていました(33頁のFigure 3参照)。

13年後に、強化治療群80例のうち死亡したのは24例で、通常治療群80例では、40例が死亡しました。心血管疾患(CVD)死亡率に関しては、リスク低減の絶対量が13%であることが認められました。複合エンドポイントに関する結果も極めて興味深いものです(31頁のFigure 1参照)。個別の危険因子の全てが、試験群間で同じになったフォローアップ期間(5年間)であっても



植木 浩二郎先生  
東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 准教授

Dr. Kohjiro Ueki  
Associate Professor, Department of Metabolic Diseases,  
Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan

差は開き続けています。これらの結果から、早期の介入が重要であることは明らかです。

Steno-2試験の主な知見は、強化治療を行うことで、いずれのエンドポイントについても、出現頻度を50%低減できることです。したがって、現行のガイドラインの有効性が高いことは明らかであり、合併症への進行を低減させるためには、ガイドラインに従うことが必須となります。

もう1つ問題となるのは、どの危険因子が最も重要であるかという点です。強化治療群では、脂質レベルの低下が、CHDと脳卒中のリスク低減に最も多く寄与しています。血糖値コントロール、収縮期血圧、喫煙も重要な因子となりました(34頁のFigure 4参照)。

以上をまとめると、Steno-2試験では、現行のガイドラインに沿って複数の危険因子に強力な介入を行うと、合併症を予防することができます。さらに、早期に介入することによって、介入が遅れる場合よりも、有意に治療効果が大きくなります。最も重要な治療法は、脂質異常症と高血圧の治療だと示唆されました。

### 3 J-DOIT3

植木 J-DOIT3は現在進行中の臨床試験であり、4年以内に結果が得られる予定で、Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT) Studyの一部となる試験です。政府当局はJ-DOIT1, 2, 3の3つの臨床試験を実施することに決定しました。J-DOIT1の目的は、前糖尿病段階から糖尿病への移行を低減させること、J-DOIT2試験の目的は、かかりつけ医からの治療中断

eficial than late intervention. The most important treatment modalities may be those for dyslipidemia and hypertension.

### **3** J-DOIT3

**Ueki:** J-DOIT3 is an ongoing study, the result of which will be available in 4 years. It forms part of the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial Study. The Japanese authorities decided to conduct three studies, named J-DOIT1, 2, and 3. The aim of J-DOIT1 is to reduce the conversion of pre-diabetes to diabetes. The aim of J-DOIT2 is to reduce the dropout rate of patients from their GPs. The aim of J-DOIT3 is to reduce macrovascular complications, and it was inspired by and resembles the Steno-2 study in terms of trial design.

Type II diabetic patients with HbA<sub>1c</sub> levels over 6.5% and hypertension and/or dyslipidemia were recruited. The primary endpoints are myocardial infarction, stroke, or any cause of death. In the intensive therapy group, the HbA<sub>1c</sub> target is less than 5.8%, the blood pressure target is less than 120/75 mmHg, and the LDL cholesterol target is less than 80 mg/dL. In the conventional therapy group, the guidelines of the Japan Diabetes Society of a HbA<sub>1c</sub> level of less than 6.5%, blood pressure of less than 130/80 mmHg, and LDL cholesterol of less than 112 mg/dL are used.

The treatment strategy for hyperglycemia begins with patient education, mainly focusing on lifestyle modification. Though we choose drugs according to BMI of the patients, basically we adopted TZD (pioglitazone) as Step 1 of drug treatment on the basis of the results of PROactive study. If this fails to reach a patient's HbA<sub>1c</sub> level to within the target range, combinational therapy which can include TZD plus an insulin stimulating agent like sulfony-

lurea or gliinide are used. If this is unsuccessful, then insulin therapy is adopted, while the pioglitazone treatment is continued.

In the study, hypertension is treated with ARB or ACE inhibitors as the first choice. Then, if necessary, calcium channel blockers are added. At the step 3, beta blockers, diuretics, or other blockers are used. For dyslipidemia treatment, atorvastatin, pitavastatin, or rosuvastatin (so called strong-statin) is used. Then, if necessary, ion-exchange resin or ezetimibe is added.

Although the study is ongoing, current data show that both the intensive therapy group and the conventional therapy group have been nearly achieving the target HbA<sub>1c</sub> levels. Severe hypoglycemic event has rarely occurred among almost the 2,500 patients already recruited.

To date, many patients have received sulfonylurea and TZD, but a small number of patients have received insulin. Both the intensive therapy group and the conventional therapy group have achieved the target blood pressure levels. Most of the intensive therapy group patients have achieved the target LDL cholesterol level. Also, the average of LDL cholesterol level in the conventional therapy group has become under the target. And in the intensive therapy group, average body weight has shown a slight increase, which might be a risk for the cardiovascular events.

One of the reasons why the intensive therapy group could achieve these targets is supposed to be daily physical exercise. The patients in intensive therapy group were physically very active.

The J-DOIT3 study is relatively small compared to mega trials like ACCORD and ADVANCE, although it has certain similarities that the average age is around 60 years and the duration of diabetes is around 8 to 10 years.

率を低減させること、J-DOIT3試験の目的は、血管合併症を低減させることです。本試験はSteno-2試験をヒントに策定されたもので、試験デザインはSteno-2試験によく似ています。

2型糖尿病患者で、HbA<sub>1c</sub>値が6.5%以上で、高血圧ならびに(もしくは)脂質異常症のある患者を登録しました。主要エンドポイントは、心筋梗塞、脳卒中あるいは総死亡です。強化治療群では、HbA<sub>1c</sub>値の目標値は5.8%未満、目標血圧は120/75mmHg未満、目標LDLコレステロールは80mg/dL未満と設定しました。従来治療群では、HbA<sub>1c</sub>値の目標値は日本糖尿病学会ガイドラインの6.5%未満を、血圧は130/80mmHg未満、LDLコレステロールは120mg/dL未満を目指しています。

高血糖の治療戦略は、患者指導から開始します。ここでは主に生活習慣の改善に焦点を絞っています。薬物療法のステップ1として、BMIに応じて薬剤を選択しますが、基本的にPROactive試験の結果をもとに、TZD(ピオグリタゾン)を採用し、それで患者のHbA<sub>1c</sub>値を目標範囲内に下げることができなかったら、TZDおよび、SU薬もしくはグリニド薬などのインスリン刺激薬を含む併用療法を用います。これに奏効しなければ、インスリン療法を採用します。この間ピオグリタゾンは継続します。

この臨床試験では、高血圧に対してARBもしくはACE阻害薬を第一選択薬に用いて治療します。その後、必要なら、Ca拮抗薬を加えます。第3ステップとしてはβ遮断薬、利尿薬その他の遮断薬を用います。脂質異常症の治療は、アトルバスタチン、ピタバスタチンあるいはロスバスタチン(いわゆるストロングスタチン)を用い、その後必要ならイオン交換樹脂薬あるいはエゼチミブを追加します。

J-DOIT3は進行中ですが、現在までに得られたデータからは、強化治療群も従来治療群もほぼ目標のHbA<sub>1c</sub>値を達成しつつあります。また、すでに登録されている約2,500例で重篤な低血糖イベントはほとんど生じていません。

現時点ではSU薬とTZDの服用が多く、インスリンを投与された患者は少数です。強化治療群でも従来治

療群でも目標血圧を達成しています。強化治療群の患者のほとんどは、LDLコレステロールレベルの目標値を達成しています。これに対して従来治療群でも目標値以下になっています。CVDのリスクを増大させる体重増加が、わずかではありますが観察されています。

強化治療群において少ない薬剤で目標値を達成できた理由の1つとして、運動療法が考えられます。強化治療群の患者は身体的に非常に活動的でした。

J-DOIT3は、ACCORD試験やADVANCE試験などの大規模試験と比較すると小規模ですが、参加者の平均年齢は60歳前後であり、糖尿病の罹病期間はおよそ8~10年などいくつかの類似点があります。

## 4 ディスカッション

### (1) 遺産効果(legacy effect)の機序

門脇 ありがとうございます。これからUKPDS試験とSteno-2試験の成績について議論したいと思います。J-DOIT3試験の成績についてはまだ最終的には発表されていませんが、この試験やその他の関連する臨床試験についてもディスカッションに加えたいと思います。

まず、血糖コントロールにみられる遺産効果(legacy effect)はどのような機序で生じ、また、血圧コントロールにおいて遺産効果が存在しないように見えるのはなぜでしょうか(Table 1-3)。

Bethel 内分泌学的にみて、高血糖治療と降圧治療は別の機序で奏効しているのではないかと考えられます。高血糖治療に関しては、高血糖から下流に対する効果が、長年にわたって蓄積していくと考えられます。時間をかけて蓄積されただけに、効果もなかなか消失しないでしょう。

一方、血圧のような変数では、介入するとより即時的な効果が得られ、降圧に伴い心血管病についても改善がみられます。降圧とともに内皮機能障害および炎症についてのマーカーに比較的早急な変化がみられます。そして、介入を中止すれば、効果も早急に消失するのです。

## 4

## Discussion

### (1) Mechanism of legacy effects

**Kadowaki:** We will discuss the UKPDS and the Steno-2 results. Although the J-DOIT3 results are not yet published, we would also like to include that and other relevant studies in our discussion.

At first, my question is what may be the mechanism for the legacy effect for glucose control, and the apparent lack of a legacy effect for blood pressure control (Table 1-3).

**Bethel:** In the field of endocrinology we feel that the treatment for hyperglycemia probably works differently than the blood-pressure-lowering treatments. It is most likely that the effects that are downstream from hyperglycemia accumulate over time. It makes sense that if it takes a while to accumulate them then it probably takes a while for them to go away as well.

On the other hand, for a variable like blood pressure, when you intervene there are more immediate effects that may modify the way that hypertension goes on to cause cardiovascular disease. There are relatively rapid changes in markers for endothelial dysfunction and for inflammation that improve when blood pressure is reduced. It may then follow that if you stop the intervention, the benefit disappears quickly.

**Gaede:** In the original UKPDS trials, there was a close correlation between HbA<sub>1c</sub> and patient outcome. For patients in the 10 years of follow-up, HbA<sub>1c</sub> was the same between the two groups (Figure 2). If you compare over the entire period, HbA<sub>1c</sub> level was still lower in the original intensive treatment group than in the conventional treatment

group.

If you look at the variety of interventional trials, both for blood pressure levels and for lipid levels, already within the first six months you can see an immediate effect. For lipid control, we can say that it has a long-term effect, as seen in the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study). Perhaps this is because for glucose, we have these advanced glycation end products; once they are accumulated, they are preserved long time. If we undertook preventative measures earlier on in disease progression, we would observe fewer of these endpoints.

**Kadowaki:** According to the original UKPDS paper, after HbA<sub>1c</sub> level was lowered in the initial couple of years, it went up in general. On the basis of these data, type II diabetes was considered as a progressive beta cell dysfunction disease. But given the decreasing HbA<sub>1c</sub> levels over the 10-year post-trial period, what is your interpretation?

**Bethel:** Remember that the reduction in HbA<sub>1c</sub> level during the 10 years of the follow-up period occurred with the patients in the care of their primary care physician and as the standards for care intensified. Also, that improvement in HbA<sub>1c</sub> did not occur with monotherapy. 77% of patients were receiving combination therapy at the end of the first five years in the follow-up period (Figure 4). We still believe that diabetes is a progressive disease, requiring continuous intensification of therapy to maintain glycemic goals.

### (2) On J-DOIT3

**Kadowaki:** I would like to ask your opinions on J-DOIT3.

Gaede もとのUKPDS試験においては、血糖値と患者のアウトカムの間には高い相関関係がありましたが、10年間のフォローアップ期間のHbA<sub>1c</sub>値は、2試験群間で同じになりました(Figure 2)。しかし、試験期間全体で比較すると、HbA<sub>1c</sub>値は強化治療群の方が通常治療群よりも低くなっています。

様々な介入試験を検討すれば、血圧値と脂質値の両方について、試験開始から早くも6ヵ月以内に、即時効果が生じることが観察されます。脂質コントロールについては、WOSCOPS試験でみられるように、長期効果があるとも言えます。血糖について、糖化最終産物などはいったん蓄積すると、ずっと存在すると思われます。糖化最終産物が蓄積する以前の疾病進行の初期の段階で予防策をとると、エンドポイントの発生率は低下するでしょう。

門脇 UKPDSの本試験の論文によると、最初の2年間でHbA<sub>1c</sub>値が低下した後、全般的にHbA<sub>1c</sub>値は上昇しました。これらのデータをもとにして、2型糖尿病は膵島β細胞の進行性機能障害の疾患であると考えられました。しかし、試験後10年間にHbA<sub>1c</sub>値は低下しています。そのことを先生はどのように解釈しておられますか？

Bethel 10年間のフォローアップ期間にHbA<sub>1c</sub>値が低下したという現象は、プライマリーケア医のケアで、治療の基準が強化された状況で生じたものでした。また、このようなHbA<sub>1c</sub>値の改善は単剤療法では起こらなかったのです。フォローアップ期間の最初の5年間の終了時に、77%の患者は併用療法を受けていました(Figure 4)。ですから、糖尿病は進行性の疾患であり、血糖目標を維持するために継続的な治療の強化が必要であると、今でも我々は考えているのです。

## (2) J-DOIT3試験について

門脇 J-DOIT3試験について、先生方のご意見をお聞かせください。

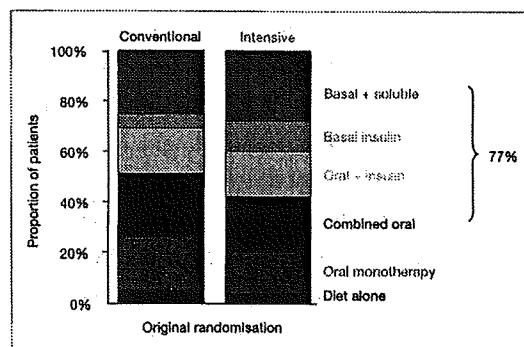


Figure 4 Therapy for Glycaemia at 5 Years  
Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.

Gaede 人種的にも文化的にも、日本人患者は欧米患者とは全く違っている可能性があるため、J-DOIT3のような臨床試験を実施することには大きな意義があります。

最も重要な点は、十分なイベントが生じるようにすることです。何か妥当な理由がない限り、早期の段階で臨床試験を中止すべきではありません。そうでなければ、統計解析で試験群間に統計的有意差がなかったと結論づけられることになるでしょう。

Bethel ある併用療法が他の併用療法よりも優れていると結論付けたいという罠に陥らないようにすることも重要です。こうした違いを見出す統計学的検出力を得ることができないかもしれませんし、予備的なデータからは、多くの患者ではわずかな数の薬剤によって目標血糖値が達成されていることが示されています。このようなことは日本における特徴を反映しており、多くの患者が身体的に非常に活動的である結果なのかもしれません。

Gaede 先ほどの紹介ではJ-DOIT3で重篤な低血糖はわずかです。血糖値の測定はどのようにされているのですか？

植木 患者が受ける治療をもとに、医師は、血糖値を家庭で測定するように患者にアドバイスします。また、低血糖の症状があれば、血糖値の測定をするように患者に推奨します。

**Gæde:** Because Japanese patients might be very different from US, UK or European patients in cultural and ethnic aspects, it is of significance to implement such a trial as J-DOIT3.

The most important thing is to ensure that you have enough events. The study must not be stopped early without good reasons. Otherwise, statistics will tell you there is no difference between the groups.

**Bethel:** It is also important not to fall into the trap of trying to say one combination is better than another one. You are unlikely to have the statistical power to determine those differences. Your preliminary data shows many patients reaching glycemic targets with only a few oral agents. This may reflect a difference in Japan or be a result of the remarkable number of patients who are physically very active.

**Gæde:** You said severe hypoglycemic event has rarely occurred in J-DOIT3. How is the blood glucose measured?

**Ueki:** On the basis of the therapy that they receive, a doctor advises on the time at which they should measure their blood glucose at home. If they have symptoms of hypoglycemia, it is recommended that they measure blood glucose.

**Gæde:** We know that there are a large number of patients who can't feel that they are experiencing hypoglycemia especially if they have neuropathy in the late stages. In those cases, it could be important that at least once a week a seven point profile or something similar is made.

**Bethel:** Is CGMS available in Japan?

**Ueki:** It is not officially approved or commercially available in Japan.

**Bethel:** An interesting result might be obtained if you try CGMS in a small subset of patients, as has been done in the 4T study, where it appears that the rates of biochemical hypoglycemia are many times that of symptomatic hypoglycemia. It would be interesting to see if that is recapitulated in a trial with oral agents as opposed to insulin.

### (3) On other important trials like ACCORD

**Kadowaki:** So, I would like to have your opinions on the cause of the increasing mortality in the ACCORD trial.

**Gæde:** In the ACCORD trial, nothing but hypoglycemia can be related to the increasing mortality. In their discussion the authors state that it is possible that the rapid lowering of glucose level could be one of the reasons for the increasing mortality.

**Bethel:** Hypoglycemic may be particularly problematic in these patients with long duration of disease and with a high prevalence of cardiovascular disease.

**Gæde:** Yes, of course, they are not comparable to general type 2 diabetic patient in any way.

**Kadowaki:** But investigators of the ACCORD trial are reluctant to admit that reason.

**Gæde:** We already know that it has to be bad before it can become good. In the Steno-2 trial, within the first 4 years, over-mortality was observed. This is exactly what we see in the ACCORD trial.

Gaede 後期段階で神経障害があるような患者ではとりわけ、低血糖が生じていることを自身では感じることはできない患者が多数います。このような場合、seven point profile(1日7点測定血糖値プロファイル)やそれに類したチェックを週に1回以上実施することが重要でしょう。

Bethel 日本ではCGMS(持続的血糖モニタリングシステム)は使えるのですか?

植木 正式には認可されておらず市販されていません。

Bethel 4T試験のようにCGMSを少数の患者で試してみられたら、興味深い結果が得られると思います。4T試験では、生化学的低血糖の出現率は、症候性低血糖症よりも何倍も多いものでした。インスリンではなく、経口治療薬を用いた臨床試験でも同様の結果が出るのかどうか調べると、興味深い結果が得られると思います。

### (3) ACCORDなどのトライアルについて

門脇 ACCORD試験で死亡率が上昇している原因について、お考えをお聞かせください。

Gaede ACCORD試験では、死亡率の上昇を低血糖以外の要素と関連付けることができませんでした。そのため、低血糖が極めて重要であると、私は考えています。ACCORD試験の論文の考察でも、血糖値が急速に低下することが、死亡率を高めた理由の1つである可能性があると述べられています。

Bethel 特に、これらの患者群では病歴が長く、心血管病の有病率が高いので、低血糖が問題になるでしょう。

Gaede そうですね。必ずしも2型糖尿病患者全般に言えることではありません。

門脇 しかし、ACCORD試験の研究者たちは低血糖

が原因だと認めたがっていないようです。

Gaede 当初はデータが悪くても、後でよくなることあります。実際、Steno-2試験では、最初の4年間に、死亡率の増加が観察されました。これは、ACCORD試験でみられたものと全く同じです。

Bethel ACCORD試験で留意しておかなければならないもう1つの重要な点は、HbA<sub>1c</sub>値の6.4%と7.5%を比較するような試験ではなかったことです。実際には、2つの治療方針を比較する試験でした。そのため強化治療群の患者は、HbA<sub>1c</sub>値を下げるだけでなく、目標値を達成するために多くの薬剤の併用治療を受けました。複数の薬剤を組み合わせることによってどのような効果が生じるかについては、まったくわかりません。しかし、それが患者を死亡させる素因になった可能性があります。

Gaede ACCORD試験では、血糖降下療法の速度も有害因子の可能性として議論されてきた点の1つです。

門脇 目標HbA<sub>1c</sub>値の80%は、試験開始から6か月の間に達成されています。ACCORD試験は、計画通りに実施されましたが、糖尿病の治療にとって理想的なプロトコルではなかったのかも知れません。もちろん、そのことは予めわかっていたはずでして。米国の糖尿病専門家の多くは、それ以来、ACCORD試験のプロトコルは、通常の糖尿病なら従わないプロトコルであると述べるようになってきています。

Bethel 患者が4-5種の経口薬を服用するのは極めて奇妙なことです。2剤、あるいは最大でも3剤の経口薬を使って効果がなければ、インスリン治療を併用するのが典型的なパターンです。

Gaede 私もそう思います。次のステップはインスリンです。

植木 また、ACCORD試験では、強化治療群で30%近くの患者に10kgの体重増加が生じました。このこと

**Bethel:** Another important issue to remember about ACCORD trial is that it really wasn't a trial based on HbA<sub>1c</sub> level differences of 6.4% versus 7.5%. It was really a trial of two different policies. The patients in the intensive treatment group not only had a lower HbA<sub>1c</sub> level, but they were given combinations of many drugs to achieve glucose targets. Who knows what combination of effects occurred? But it could have predisposed them to mortality.

**Gæde:** For the ACCORD trial, the speed of the glucose lowering therapy is also one of the issues that have been discussed as a possible harmful factor.

**Kadowaki:** Eighty percent of the HbA<sub>1c</sub> level lowering was achieved in the first 6 months the trial was intended to. But it may not have been the ideal protocol to treat diabetes. Of course, this couldn't have been known beforehand. Many American diabetes experts have since said that the ACCORD protocol is a protocol that no diabetic would normally adhere to.

**Bethel:** It is very odd to have a patient on four or five different oral agents. The typical practice pattern is to add insulin after two or, at most, 3 oral agents.

**Gæde:** I think so too. We say it's time for the next injection step.

**Ueki:** And in the ACCORD trial, nearly 30% of the patients gained more than 10 kg in intensive treatment group. So that is another risk factor to increase the cardiovascular event frequency.

**Gæde:** Normally, I am not that concerned about some weight gain by drug treatment, which was seen in the UKPDS and in all trials where you lower

glucose, because we know that we can reduce complications in the long run.

**Bethel:** Initially we stress the importance of diet, exercise, and weight loss. Then we give them medications and say "you may gain weight." It can be confusing to our patients. But fortunately, some of the newer therapies are not associated with weight gain, and sometimes lead to weight loss.

**Kadowaki:** I think that to get strict control in the early stage of diabetes, we have to combat hypoglycemia as well as the progression of obesity. For example, GLP-1 receptor agonists are very good to implement strict control with little risk of hypoglycemia and without an increase in body weight.

**Gæde:** I have further comments on the ACCORD trial. This study is described as a negative trial on CVD but in reality it's not, because the ACCORD trial was stopped before time. A difference in the groups was observed for primary endpoints. It is true that this difference wasn't significant, but that may be because it was stopped after three and a half years.

**Kadowaki:** I totally agree with you. The mortality rate in the ACCORD trial was low compared with a previous intervention trial with the same risk profile of patients. This was probably due to achieved LDL cholesterol 91 mg/dL and achieved blood pressure 126/67 mmHg. The overall mortality rate of the ACCORD trial justifies the multifactorial intervention strategy such as that employed in the Steno-2 study.

**Gæde:** Sure. Both J-DOIT3 and the ACCORD trial are not just glucose studies. They also analyze blood pressure. They also analyze lipids. So we will see



が心血管系イベントの発生頻度を高めるもう1つの危険因子です。

Gaede 薬剤による多少の体重増加については、通常、私はあまり気にしません。UKPDS試験でも、他の血糖値降下試験でも見られたことです。結局、長期的には薬剤の効果によって合併症を減少させることができるわけですから。

Bethel 我々は初期段階において、食事療法や運動、そして体重減少が重要であると強調します。その後、薬剤治療を開始するにあたって「体重が増加するでしょう」と言うことは患者を混乱させる可能性があります。しかし幸いなことに、新しい治療法によって、体重増加を伴わず、時には体重が減少させることができる可能性が出てきました。

門脇 糖尿病の初期段階で厳格なコントロールを得るには、低血糖に対処する一方で、肥満の進行に対処しなければならないと思います。例えば、GLP-1受容体作動薬は、厳格なコントロールを実施するのに極めてよい薬剤で、低血糖が生じるリスクがほとんどなく、体重増加を伴いません。

Gaede ACCORD試験について、もう1点指摘したいと思います。この試験はCVDについてnegative trialとされていますが、実際にはそうではありません。というのも、ACCORD試験は予定期間が終了する前に中止されたからです。主要評価項目に関して試験群間に差が認められました。確かにこの違いは有意ではありませんでしたが、試験開始から3年半後に試験を中止したために、有意差が生じなかった可能性があります。

門脇 先生のお考えに全面的に賛成です。ACCORD試験における死亡率は、同じリスクプロファイルを有する患者でそれまでに実施された介入試験と比較しても低いものでした。おそらく、これは達成LDLコレステロール値が91mg/dL、達成血圧値が126/67mmHgであっ

たことなどによるものだと思います。ACCORD試験で総死亡率が低かったことは、Steno-2試験で用いられたような多面的介入戦略が適切であることを示すものです。

Gaede おっしゃる通りです。J-DOIT3試験もACCORD試験も、単なる血糖試験ではありません。血圧も脂質も解析しています。ですから今後、ACCORD試験からより多くのデータが得られるものと思います。

Bethel ACCORD, ADVANCE, VADTの3試験のメタアナリシスも進行中ですので、より多くの情報が得られることになるでしょう。

門脇 VADT試験のメッセージは何でしょうか？

Gaede VADT試験では、罹病期間が長い患者が対象となりましたが、治療開始が遅れるほど治療効果が低くなるということがわかったと思います。

Bethel ここを過ぎると引き返せなくなる地点(a point of no return)というのがあるのでしょうか。アテローム硬化が進行してしまうと、元に戻すために対策は多くはありません。

門脇 心血管死の危険因子を解析して、低血糖が心血管死の最も強力な予測因子であり、心血管イベントの既往歴より強力であることもVADT試験では明らかになりました。VADT試験が対象としたようなハイリスク患者では、低血糖を避けることが極めて重要です。

(4)エビデンスを実地臨床に生かすために

門脇 ところで、臨床試験の結果を実地臨床にどのように活かせばよいか、先生方のご意見をお伺いしたいと思います。また、HbA<sub>1c</sub>値の目標値はどのくらいで、この目標値をどのようにすれば達成できるのでしょうか？

Bethel 血糖値を降下させることで、細小血管アウトカムが改善されることに疑問の余地はないと思います。大

more from the ACCORD trial in the future.

**Bethel:** There is ongoing meta-analysis of the three trials (ACCORD, ADVANCE, VADT) that may provide more information as well.

**Kadowaki:** What is the message of VADT?

**Gæde:** In VADT in which patients have relatively long diabetes duration, it was again shown that the longer you wait before starting the treatment, the lower the effect.

**Bethel:** There is probably a point of no return. You progress so far towards atherosclerosis that there is not a lot you can do to go back.

**Kadowaki:** Analysis of the risk factors for cardiovascular mortalities showed that hypoglycemia was the most potent predictor for cardiovascular mortality, even more so than previous cardiovascular events. VADT recruited patients with very high risk. I think to avoid hypoglycemia in those patients is very important.

#### **(4) How to translate clinical trials into practice**

**Kadowaki:** Anyway, I am interested to hear your opinions on how the clinical trial results can be translated into practice. And what is the target level for HbA<sub>1c</sub> and how can this target level be reached?

**Bethel:** I think there is no question that lowering blood glucose improves microvascular outcomes. For macrovascular outcomes, there is still a lot of uncertainty. The key message to deliver to physicians is that regardless of what you read in the guidelines, you have to make your decision based on the individual patient sitting in front of you. Target

levels of HbA<sub>1c</sub> between 6.5% and 7% are still generally appropriate; however, you might be more cautious in the very elderly or in patients with advanced cardiovascular disease.

**Gæde:** Sometimes we say it's too difficult for this 80 year old patient to take insulin. But it's very easy to take insulin or any of the newer drugs like GLP-1 receptor agonists. So please at least give the patients the opportunity to consider whether they like treatment.

**Ueki:** Based on all of the clinical trials, actually the one convincing thing is that the earlier you start treatment, the better result you will get. As for HbA<sub>1c</sub> level, based on the UKPDS, apparently normalization of HbA<sub>1c</sub> level has the decreased risk of the cardiovascular events. So, if you can achieve the target of HbA<sub>1c</sub> level below normal range without hypoglycemia, you should do that.

**Gæde:** In very rare occasions e.g. rapid lowering of glucose aiming for normalisation of glucose in pregnant diabetic women we experience progression of diabetic retinopathy. In these cases it does appear that lowering of glucose per se has harmful effects.

#### **(5) Postprandial hyperglycemia**

**Kadowaki:** Finally, I would also like to ask your opinions on postprandial hyperglycemia. We usually judge glycemic control by HbA<sub>1c</sub>. However, there is an argument that, independently of HbA<sub>1c</sub>, postprandial hyperglycemia can indicate the risk of cardiovascular disease. Given your involvement in the NAVIGATOR study, in which one of the targets is the amelioration of postprandial hyperglycemia, what is your opinion about the use of postprandial hyperglycemia?

血管アウトカムについては、まだ不明な点が多数あります。医師に伝えるべき重要なメッセージは、どのようなガイドラインに従う場合でも、実際に目の前に座っているそれぞれの患者の状況に基づいて治療方針を決定しなければならないというものです。依然として、HbA<sub>1c</sub>値6.5%から7%の間に目標値を設定するのが一般的に適切だといってよいでしょうが、高齢者や心血管系疾患に罹患している患者では、慎重に判断しなければなりません。

Gaede この患者は80歳だから、もうインスリン治療は難しい、と言うこともあります。しかし、インスリンや、GLP-1受容体作動薬などの新しい薬剤を投与することは容易なことです。ですから、少なくとも患者に治療を望むか望まないかを判断する機会を与えるべきだと思います。

植木 これまでの臨床試験のデータに基づくと、治療を早く始めるほどよい結果が得られるということは確かです。目標HbA<sub>1c</sub>値に関しては、UKPDS試験ではHbA<sub>1c</sub>値が正常化すると、心血管イベントのリスクが明らかに減少しています。ですから、低血糖を起さずに正常域まで到達させることができれば、そうすべきだと思います。

Gaede 例えば妊娠中の糖尿病患者で血糖値を正常化するために急速な血糖値降下を行うような稀な症例で、糖尿病網膜症への進行を経験することがあります。この場合、血糖値の低下自体が有害な作用を持つと考えられます。

#### (5) 食後高血糖について

門脇 最後に食後高血糖についてのご意見を伺いたいと思います。私たちは、通常、HbA<sub>1c</sub>値で血糖コントロールされているかを判断します。しかし、HbA<sub>1c</sub>値とは独立した形で、食後高血糖が心血管系疾患のリスクになるとの議論があります。Bethel先生はNAVIGATOR試験に参加しておられますが、NAVIGATOR試験の目標の1つが食後高血糖の改善です。食後高血糖に対する対策について、どのようにお考えでしょうか？

Bethel 食後高血糖は非常に興味深い研究領域です。疫学データからは、食後高血糖が心血管系アウトカムの不良や死亡率の増加と強く相関することが示されています。さらに、いくつかの短期間の研究からは、食後高血糖の過度の上昇と、血管内皮機能の悪化や炎症マーカーの増加が関連付けられることが示唆されています。しかし、食後高血糖と心血管アウトカムの間の因果関係がどのようなものかを示すデータはほとんどありません。STOP-NIDDM試験では、アカルボースによって食後血糖値を低下させた後、心筋梗塞が改善することが示唆されましたが、このデータは少数のイベントに基づいています。そして、NAVIGATOR試験(耐糖能異常を呈する患者において、ナテグリニドおよびノルサルタンの心血管系アウトカムに対する影響を検討し、2010年に発表予定)や、中国で始まったばかりのACE試験(耐糖能異常を呈する患者において、アカルボースの心血管系アウトカムに対する影響を検討)などを含む進行中の前向き割り付け試験から、我々はいくつかの非常に興味深い新たな情報を得られることになるでしょう。

Gaede HbA<sub>1c</sub>値が低下した患者では、HbA<sub>1c</sub>値に対して空腹時血糖値よりも食後高血糖の影響が大きいことがわかっています。最新のEASDガイドラインにも食後高血糖の重要性が盛り込まれ、食後高血糖に対するガイドラインが記されています。

門脇 ありがとうございました。

①血糖コントロールについて、早期介入が遺産効果を持つこと、②多面的な介入戦略が重要であること、③テラーメイドの目標設定と治療戦略が重要であること、④インクレチン関連薬剤には大きな可能性があること、という4点について私たちが同意見であることを申し上げて、この座談会を締めくりたいと思います。この分野の3人の最高の専門家を迎えたディスカッションをとりまとめられましたことを大変うれしく思います。このディスカッションが、本誌の医師読者に極めて有用なものとなると確信いたしております。

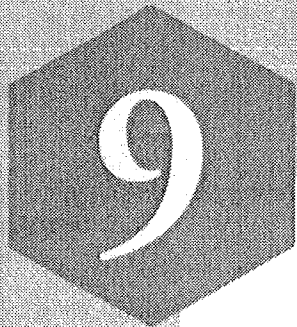
**Bethel:** It is a very interesting field. Epidemiological data shows a strong relationship between postprandial hyperglycemia and adverse cardiovascular outcomes and increased mortality. Additionally, short term studies have shown that excessive postprandial glucose excursions are associated with poor endothelial function and increased markers of inflammation. However, there is little data about what the causal relationship between postprandial glucose and cardiovascular outcomes might be. The STOP-NIDDM trial suggests an improvement in myocardial infarction after lowering post-prandial glucose with acarbose, but that is based on a tiny number of events. A number of ongoing prospective randomized trials, including NAVIGATOR (which examines the impact of nateglinide and valsartan on cardiovascular outcomes in patients with impaired glucose tolerance and should report by 2010) and the ACE trial just starting in China (which examines the impact of acarbose therapy on cardiovascular outcomes in patients with impaired glucose tolerance),

may give us some very interesting new information.

**Gæde:** It is known that the better HbA<sub>1c</sub> level is controlled, the stronger postprandial hyperglycemia becomes to determine HbA<sub>1c</sub> level than fasting blood glucose. The newest guideline from EASD takes this into account and has guidelines for this.

**Kadowaki:** Thank you all so much. I will close by saying we agree on the following points: 1) early intervention regarding glucose control has a legacy effect afterward; 2) multifactorial intervention strategy is more effective; 3) tailor-made target and tailor-made strategy is important; 4) we will be able to enjoy the effect of incretin-based therapy in accomplishing our treatment goals.

I am very happy to host this discussion with the best three experts in the field, and I am sure that this discussion will be enormously helpful to the physicians to which this journal will be distributed.



特集 糖尿病と合併症 - 臨床と研究の進歩 -

# 血糖の厳格なコントロール： 大規模臨床試験からのメッセージ

植木浩二郎

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授

糖尿病の血管合併症には、糖尿病に特徴的な細小血管症と血圧・脂質・喫煙など他の危険因子も関係する大血管症が存在する。前者に関しては、多くの臨床試験から血糖コントロールをすることでその発症や進展が抑制されることが明らかにされている。一方、動脈硬化を基盤とする大血管症については、血糖コントロールをすることでその発症や進展が抑制できるかどうかについては、いまだに確固たるエビデンスは存在しない。最近になって血糖コントロールによる大血管症の抑制効果を検討する3つの大規模臨床試験の結果が発表された。しかしいずれも有意な差をだすことができなかった。それどころか、ACCORD試験では、血糖厳格コントロールが一定の条件下では死亡を増加させる可能性すら指摘されている。本稿では、ACCORDをはじめとする最近の大規模臨床試験の結果をどのように解釈すべきか、また果たして血糖厳格コントロールが大血管症抑制に効果がないのかどうかについて議論する。

## 血糖コントロールと大血管症

糖尿病において、虚血性心疾患や脳卒中などの大血管障害が増加することは Finish 研究やわが国の久山町研究など多くの臨床研究からも明らかにされており、血糖コントロールが悪化すると大血管症の発症・進展リスクが増加することも事実であると考えられている<sup>[2]</sup>。一方で、血糖コントロールを改善したときに大血管症が抑制されるかどうかに関しては、1型糖尿病の場合には、DCCTにおいて、インスリン頻回注射による強化療法(試験終了時HbA<sub>1c</sub> 7.4%)によって、従来療法(試験終了時HbA<sub>1c</sub> 9.1%)に比べて有意に抑制される

ことが明らかにされた<sup>3)</sup>。しかしながら、2型糖尿病では新規に2型糖尿病と診断された患者を対象とした試験であるUKPDSにおいて、スルホニル尿素(SU)薬やインスリンによる強化療法では、10年間の観察で平均HbA<sub>1c</sub>が7.0%であったが、食事や運動による従来療法(平均HbA<sub>1c</sub> 7.9%)に対して、細小血管症は有意に抑制されたものの、大血管症は抑制されなかった<sup>4)</sup>。その他の大規模臨床試験でも、血糖コントロールをすることで大血管症を抑制できるエビデンスはほとんどないといってよい。このように少なくとも2型糖尿病では血糖コントロールによって大血管症が抑制されるということが証明されていない。この原因として、①血糖値だけではなく大血管症の他の危険因子である血圧や脂質にも統合的に介入しなくてはならない、②SU薬やイ

### 略称解説

DCCT: diabetes control complications trial / UKPDS: United Kingdom prospective diabetes study / Explo: European prospective investigation into cancer / EDIC: epidemiology of diabetes interventions and complications / ACCORD: action to control cardiovascular risk in diabetes / ADVANCE: action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicon modified release controlled evaluation / VADT: veterans affairs diabetes trial

図3 図3 Epic-Norfolk 研究

HbA <sub>1c</sub>	HbA <sub>1c</sub>	< 5 %	5 ~ 5.4 %	5.5 ~ 5.9 %	6 ~ 6.4 %	6.5 ~ 6.9 %	≥ 7 %
男性	心血管障害	1	1.23	1.56	1.79	3.03	5.01
	総死亡	1	1.25	1.57	1.80	3.49	3.38
女性	心血管障害	1	0.89	0.98	1.63	2.37	7.96
	総死亡	1	1.02	1.28	1.61	1.70	6.91

※年齢調整した相対危険度

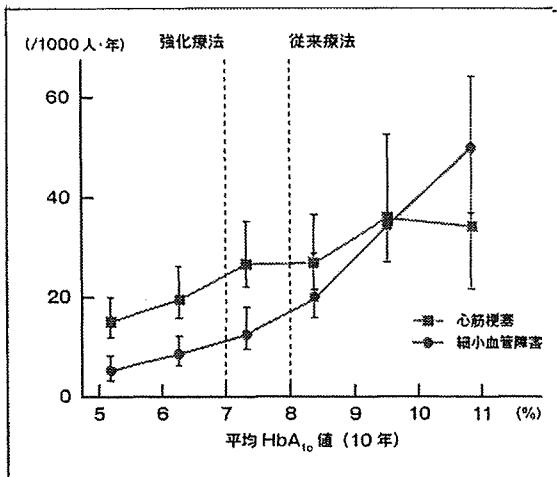


図3 図3 UKPDSにおけるHbA<sub>1c</sub>と合併症発症リスクの相関 (文獻3改変)

ンスリンではなく他の薬剤を用いるべきである、③血糖コントロールを正常化するほど厳格にコントロールすべきだった、などの原因が考えられる。①に関しては、Steno2研究において血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって、2型糖尿病の大血管症の発症を50%以上抑制できることが示されたことによっても支持されている<sup>61)</sup>。②に関しては、UKPDSでもメトフォミン治療群では心血管病変を有意に抑制できており、またProActive研究では2次予防ではあるがチアゾリジン薬(ピオグリタゾン)により大血管症を有意に抑制できている<sup>67)</sup>。③については、UKPDSの解析でもHbA<sub>1c</sub> 7%と7.9%の間では、細小血管症では大きな発症率の差があるものの、大血管症ではそれほど大きな差がなく、HbA<sub>1c</sub> 5%まで発症率は比較的緩やかに下がり続けることが示された<sup>61)</sup> (図3)。また、観察研究ではあるがEpic-Norfolk研究ではHbA<sub>1c</sub> < 5%の集団と比較すると男性ではHbA<sub>1c</sub>が5.5~5.9%でも心血管病変

のリスクが50%も高いことが示されている<sup>61)</sup> (図3)。

ところが、最近UKPDSのその後10年間のfollow-up研究の結果が発表になり、血糖コントロールと大血管症の関係について新たな可能性が示唆されることになった。1998年にUKPDSの強化療法群の細小血管症に対する優位性が証明された結果、従来療法群も強化療法と同じ治療内容に移行し血糖コントロールもその後10年にわたって両群間に差を認めなくなった。しかしながら、もともと発症が抑制されていた細小血管症ではその差が維持され、驚くべきことに最初の10年間の観察では有意な差を認めなかった心筋梗塞や総死亡がその後10年間のfollow-upによって強化療法群で有意に低下が認められるようになった<sup>10)</sup>。このことは2つのことを示唆しているように思われる。①糖尿病と診断されて早期に血糖値を良好なコントロールにしておくと、細小血管症・大血管症に対する抑制効果が長期に維持される。②血糖コントロールの大血管症に対する抑制効果が明らかになるには、比較的長い年数が必要である。①に関しては、前述の1型糖尿病の介入試験であるDCCTのfollow-up研究であるEDIC/DCCTでも強化療法と従来療法の血糖コントロールの差がなくなった後も最初に強化療法を行った群で細小血管症・大血管症の抑制効果が継続して認められており、legacy effect, metabolic memoryといわれている<sup>11)</sup>。その本態は明らかではないが、血管合併症の形成には、糖尿病発症前後から生じてくる血糖値の異常による血管障害が重要でこの時期に血糖コントロールを良好にしておくことで長く血管障害を抑制できるということを示している可能性がある。

表 2 ACCORD, ADVANCE, VADT 試験の概要

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	10251 人		11140 人		1791 人	
平均観察期間	3.5 年		5 年		6.3 年	
平均年齢	62.2 歳		66 歳		60.4 歳	
平均罹病期間	10 年		8 年		11.5 年	
2 次予防の比率	35 %		32 %		40 %	
HbA <sub>1c</sub>	8.1 %		7.5 %		9.5 %	
(前)	8.1 %		7.5 %		9.5 %	
(目標)	< 6.0 %	7 ~ 7.9 %	< 6.5 %	各国基準	< 6.0 %	8 ~ 9 %
(後)	6.4 %	7.5 %	6.5 %	7.3 %	6.9 %	8.4 %
心血管病変	10 % 減少 (p=0.16)		6 % 減少 (p=0.32)		13 % 減少 (p=0.13)	
細小血管症	発表予定		14 % 減少 (p=0.01)		変化なし	
死亡	22 % 増加 (p=0.04)		7 % 減少 (p=0.28)		7 % 増加 (p=0.61)	
重篤低血糖	16.2 %	5.1 %	2.70 %	1.50 %	21.1 %	9.7 %
体重変化	3.5 kg 増加	0.4 kg 増加	0.1 kg 減少	1.0 kg 減少	8.2 kg 増加	4.1 kg 増加
	強化 27.8 % (> 10 kg)					
インスリン	77.3 %	55.4 %	40.5 %	24.1 %	85 %	70 %

## ACCORD, ADVANCE, VADT

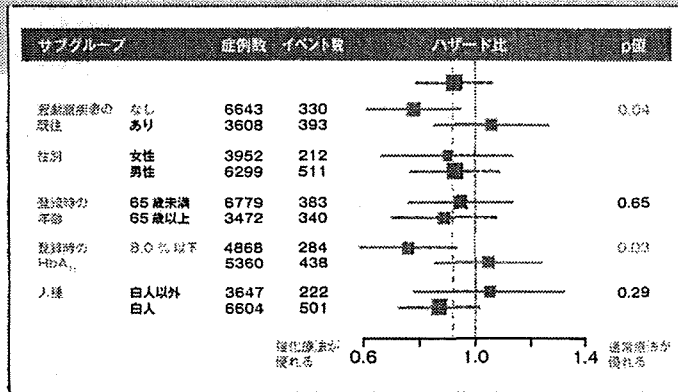
一方、UKPDSのオリジナル研究の結果を受けて、ここでは解答がでなかった血糖コントロールをすることで2型糖尿病患者の大血管症が抑制できるかどうかという間に答えるべく、血糖値を正常値に近づけるような厳格コントロールをすることで大血管症が抑制できるかどうかを検証するいくつかの大規模臨床試験が計画され、2008年になりACCORD, ADVANCE, VADTなどの試験の結果が明らかになった<sup>12-14)</sup>。いずれの試験でも、強化療法群ではこれまでにないほどHbA<sub>1c</sub>は低くコントロールされたが、いずれの試験においても厳格血糖コントロールが大血管症を抑制できるエビデンスは現在までのところ得られていない<sup>(表2)</sup>。しかしながら、これらの試験結果をもって、血糖コントロールが大血管症にとって意味をなさないかのように断定すべきではなく、慎重な解釈のもとにその教訓を日常臨床にも生かすべきであると考えられる。

ACCORDでは米国・カナダにおいて、すでに心血管病変を持っている2型糖尿病患者または心血管病のハイリスクの患者を10251名リクルートし、HbA<sub>1c</sub> 6.0 %未満を目指す強化療法群と7.0 ~ 7.9 %を目指す従来療法群にランダムに割り付けて、非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死を1次エンドポイントとして観察した試験であ

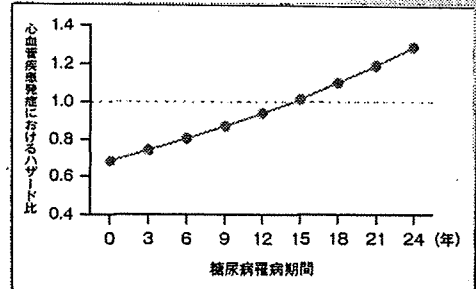
る。試験開始時のHbA<sub>1c</sub>の中央値は8.1 %であったが、1年後には強化療法群でHbA<sub>1c</sub> 6.4 %、従来療法群で7.4 %となり以後試験終了時まで変化はなかった。平均観察期間は5年の予定であったが、死亡率が1000人・年あたり従来療法群11に対して強化療法群14と有意に増加していることが判明し、3年半の時点で血糖値に対する強化療法は中止となった。一方で、非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死という1次エンドポイントは強化療法のほうが10 %低下していたが有意ではなかった<sup>12)</sup>。

ADVANCEは、豪州、欧州、アジア、カナダなどを含む地域で11140名を登録して行われた臨床試験で、大血管障害の既往または高リスクの2型糖尿病症例を対象として行われた。ACCORDと同様、強化療法群(目標HbA<sub>1c</sub> 6.5 %未満)と従来療法群(各国のガイドラインに準拠)に割りつけられてフォローが行われた。平均5年間の追跡の結果、強化療法群の平均HbA<sub>1c</sub>は6.5 %、従来療法群では7.4 %となり、強化療法群によって大血管症と細小血管症をあわせたプライマリーエンドポイントは10 %有意に抑制されたが、これは主に腎症の抑制によるものであり、心血管イベントは6 %の有意差のない抑制にとどまり、総死亡も7 %抑制されたものの有意差はなかった<sup>13)</sup>。

前記の2つの試験より規模は劣るが、血糖値の厳格コントロールをすることで血管合併症が抑制できるかどうかを検討する目的で、米国の在郷軍人病院で1791名の退役軍人を対象に行われたのがVADTである。登録



ACCORDにおける心血管病発症リスクと背景因子(文献12改変)



強化療法の標準療法に対する心血管疾患発症におけるハザード比  
\*p<0.0001

時の平均HbA<sub>1c</sub>は9.4%で、5～6年の追跡後強化療法では平均HbA<sub>1c</sub>6.9%となり、従来療法では平均HbA<sub>1c</sub>8.4%となったが、心筋梗塞・脳卒中・心血管死を含む1次エンドポイントは強化療法で12%減少したが有意ではなく、総死亡は7%増加したがこれも有意ではなかった<sup>11)</sup>。

## 血糖厳格コントロールによる大血管合併症の抑制効果

このように、今回の3つの大規模臨床試験では血糖厳格コントロールをすることで大血管症を抑制できるエビデンスは得られなかった。しかしながら、ACCORDでは登録時のHbA<sub>1c</sub>が8%未満の場合や心血管病変の既往がない患者では大血管症の発症が強化療法で有意に抑制されていた<sup>(12)</sup>。VADTでも糖尿病の罹病歴が短いほど強化療法による大血管症の抑制が認められたとされている<sup>(13)</sup>。また、ADVANCEでは、大血管症や心血管病変の発症に関して強化療法群と従来療法群の差は今後開いてくると推測されており、UKPDSのfollow-up試験の結果もそれを支持しているように思われる。

一方で、これらの試験における治療法が適切であったかどうかは検討される必要がある。ACCORDでは、目標であるHbA<sub>1c</sub><6%の達成の有無にかかわらず、血

糖自己測定値に応じて空腹時血糖値が100 mg/dl以上であったり食後2時間値が140 mg/dl以上であったりした場合に、インスリン量を増やすなどの治療の強化が行われるという、およそ日常臨床とはかけ離れたプロトコルにのっとり治療が行われていた。結果として、強化療法においては重篤な低血糖を経験した患者が16.2%も存在する。このような治療は低血糖・高インスリン血症を起こしていたであろうと考えられるが、これに伴って強化療法では平均で体重が3.5 kg増加し、また10 kg以上増加した人も27.8%存在した<sup>12)</sup>。ACCORD研究者らは低血糖と死亡との間には関連がなかったと述べているが、低血糖が交感神経の緊張を介して致死的不整脈や急性冠症候群を引き起こすことも知られており、肥満による動脈硬化促進とあわせて、35%の心血管病変の既往患者を含んでいたACCORDの強化療法群において総死亡が増加した一因であるとも考えられる。また、VADTでもBMIによって定められた経口薬による初期治療で目標のHbA<sub>1c</sub>に達しなかった場合には、経口薬を変更する前にインスリン療法を開始することになっており、強化療法で8.2 kgも体重が増加しており、重症低血糖も21.1%も起きている<sup>14)</sup>。VADTも40%の2次予防症例を含んでおり、有意ではないものの強化療法で7%総死亡が増加している一因になっていた可能性がある。実際VADTでは、心血管死と最も相関のある危険因子は低血糖であったということである。ACCORDやVADTでは80%前後の



強化療法症例がインスリン療法を受け、且つそのほとんどがSU薬を併用していたといわれている。このような治療法は、低血糖や高インスリン血症を引き起こしやすく、またもともと平均BMIが30以上である両試験においては肥満をますます助長する要因になっていたと考えられる。一方で、32%の2次予防例を含んでいたADVANCEでは、強化療法におけるインスリン使用率は40%と他の試験の半分程度であり、体重増加もほとんどみられていない<sup>13)</sup>。これが、他の試験に比べて低い重症低血糖の発現率や体重増加が認められなかったことにつながっていると考えられる。また、このことが有意ではなかったものの、総死亡の低下につながった可能性もある。

## おわりに 一大規模臨床試験からのメッセージ

UKPDSのfollow-up試験も含めた今回結果が発表された大規模臨床試験の結果をみると、なによりも糖尿病と診断されたらなるべく早期に血糖値を含めた代謝異常をできるかぎり正常化するよう努力することが、大血管症を抑制するのに有効であることを示している

と考えられる。このことは本年発表された前述の統合的介入試験Steno2のfollow up試験において強化療法と従来療法のコントロールの差をなくしてさらに5年観察したところ、オリジナルの強化療法群で死亡が40%も抑制されることから支持されることが考えられる<sup>14)</sup>。しかしながら、その効果をはっきりと現れるのには比較的長い期間が必要なかもしれない。また、心血管病変の既往を持った糖尿病患者には、低血糖や高インスリン血症、体重増加を起こさないような慎重な治療が望まれる。ことにそのような患者には、血圧や脂質のコントロールをできるかぎり厳格に行うことも重要と考えられる。今回の3つの大規模臨床試験では、血圧やLDLコレステロールのコントロールはこれまでの大規模臨床試験に比べてきわめて良好であり、大血管症の発生率や死亡率も予測よりも非常に低い数値となっている。

なお現在わが国では、全国81の施設が参加して2型糖尿病の大血管症を血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって減少させることを目指したJ-DOIT3試験が行われている。強化療法群の目標のHbA<sub>1c</sub>は5.8%であり、今回の3つの試験では証明されなかった血糖厳格コントロールによる大血管症抑制効果が示される可能性も大いに期待されている。

## 参考文献

- 1) Hafner SM *et al.*, N Engl J Med. 1998 Jul 23;339(4):229-34.
- 2) Fujishima M *et al.*, Diabetes. 1996 Jul;45 Suppl 3:S14-6.
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- 5) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2003 Jan 30;348(5):383-93.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
- 7) Dormandy JA *et al.*, Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
- 8) Turner RC *et al.*, BMJ. 1998 Mar 14;316(7134):823-8.
- 9) Khaw KT *et al.*, Ann Intern Med. 2004 Sep 21;141(6):413-20.
- 10) Holman RR *et al.*, N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
- 11) Nathan DM *et al.*, N Engl J Med. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
- 12) Gerstein HC *et al.*, N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- 13) Patel A *et al.*, N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.

- 14) Duckworth W *et al.*, N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129-39.
- 15) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2008 Feb 7;358(6):580-91.

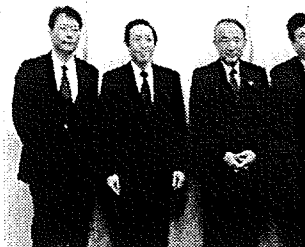
## Profile

植木浩二郎 (けいき こうじろう)  
 1960年 生まれ  
 1987年 東京大学 医学部 卒  
 1989年 東京大学 医学部 第三内科 入局  
 1997～2003年 ハーバード大学 ジョスリン糖尿病センター 留学  
 2004年 東京大学大学院 医学系研究科 21世紀COE 特任助教  
 2007年～ 現職

座談会

# 糖尿病と合併症

## 糖尿病の成因と治療, 合併症をめぐる話題



【司会】

門脇 孝

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

羽田 勝計

旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授



稲垣 暢也

京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授

植木浩二郎

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授



### 2型糖尿病の成因と病態についての最近の進歩 ～遺伝因子と環境因子～

門脇 「月刊糖尿病」の創刊号の座談会をはじめたいと思います。

創刊号のテーマは「糖尿病とその合併症－臨床と研究の進歩」で、この「月刊糖尿病」を創刊するにあたって、「糖尿病」の進歩と各領域の今後展開について取り上げられています。今日はそのなかでもいくつかトピックスを絞り、編集委員の先生方にご参加いただいて座談会を行います。

最初に糖尿病の成因と病態についての最近の進歩についてお話を伺いたいと思いますが、とくに糖尿病のなかでも、わが国で90%をしめる2型糖尿病に焦点を合わせていきたいと思っています。

2型糖尿病はインスリン分泌低下に

インスリン抵抗性が加わって、インスリン作用不足の結果、持続性の高血糖が起こる病態と考えられます。ここには遺伝子と環境因子が関与しますが、稲垣先生「インスリン分泌低下についての最近の進歩」について要点をお願いします。

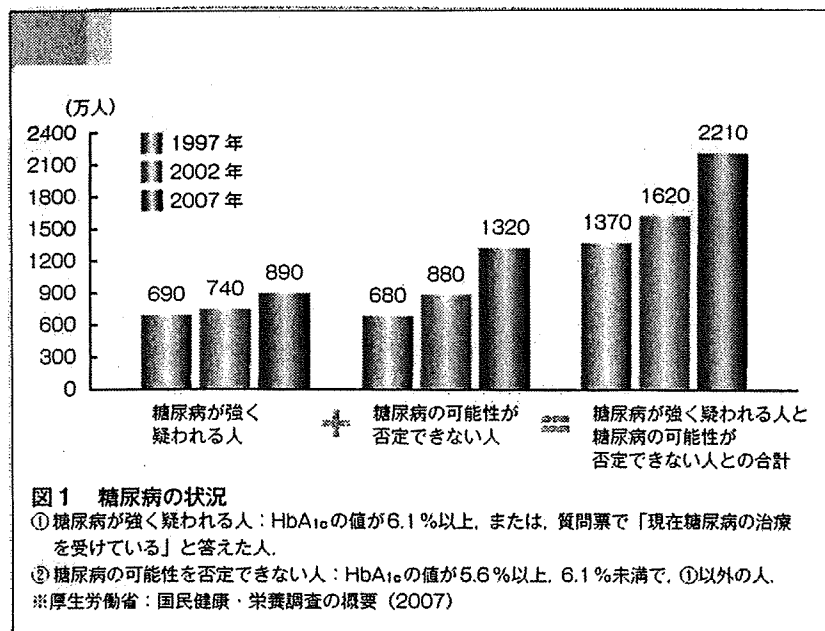
#### インスリン分泌低下について

稲垣 最近のわが国における糖尿病患者さんの数はいまだにとどまることなく増えています。平成19年の厚生労働省の実態調査によると、糖尿病患者の数は890万人。5年前の平成14年と比較しても150万人増加し、平成9年

と比較しても200万人増加しています(図1)。

わが国での糖尿病患者さんのBMIはだいたい24ということで、これはアメリカ人で32、ヨーロッパ人で30程度ですので、欧米と比較して考えると「日本人の糖尿病は相対的に痩せ型である」といえます。しかしながら、人口における糖尿病患者の比率は、日本と欧米においてほとんど変わりません。

これまでの小坂樹徳先生、清野裕先生らのご研究によりますと、日本人ではインスリン分泌が欧米人と比べてかなり低く、大体半分程度であるといわれています。一方でインスリン抵抗性は欧米人に比べ比較的痩せ型というこ



ともあり、相対的に少ない。基本的に日本人はインスリン分泌がよくない人種だといわれています。それに加えて、先程門脇先生からもお話がありました。遺伝因子に、最近における食生活の欧米化、運動不足、ストレスの増加など、環境因子が加わり、糖尿病が増加していると考えられます。

次に遺伝因子に関して述べます。もともと単一遺伝子の異常で糖尿病が起こるのは、2型糖尿病の数%だと考えられており、そのような原因遺伝子として、これまでに10種類程度の遺伝子が知られています。それ以外の多くの場合は多因子異常によるものと考えられておりますが、とくにトピックスとしましては、最近のgenome wide association study (GWAS) によって、ここ数年の間に次々と2型糖尿病に関

連する遺伝子が明らかとなってきています。

そのなかで日本人ではKCNQ1という遺伝子が2型糖尿病の発症に大きく寄与しているということが春日雅人先生、安田和基先生、門脇孝先生らのグループによって明らかにされています。とくに欧米人に比べて日本人においてKCNQ1の遺伝子がとくに強く関連しているといわれており、「なぜ日本人でインスリン分泌が相対的に悪くて、糖尿病を発症しやすいのか」という疑問に対するひとつの道筋がみえてきたのではないかと思います。ただ、KCNQ1ですべてが説明がつかないわけではないので、今後とくに日本人の2型糖尿病発症にかかわる遺伝子をさらに明らかにしていく必要があります。

門脇 日本人のインスリン分泌低下の

体質がベースにあって、肥満はそれほど強くなくても糖尿病が欧米並みの有病率となっているのです。また、インスリン分泌低下の原因遺伝子の一端も解明されました。一方、糖尿病がこの何十年かの間に著しく増加しているのは、環境因子が直接の引き金になっているように考えられます。

次に植木先生から、そのインスリン抵抗性のメカニズムについて内臓脂肪やアディポカインのことも含めてお話いただければと思います。

## インスリン抵抗性のメカニズム：内臓脂肪・アディポカイン

植木 先程稲垣先生からお話がありましたように、日本人は比較的BMIは大きくなく、いわゆる「小太りタイプ」が多いのですが、小太りタイプとはいえ肥満が増えているという事実が糖尿病増加の原因となっており、とくに「内臓脂肪の増加」が糖尿病の重要な誘因と考えられています。

肥満状態では、内臓脂肪からさまざまな生理活性物質・いわゆる「アディポカイン」の分泌が増えますが、そのなかでも「インスリン抵抗性を惹起するような炎症性サイトカインいわゆる「悪玉アディポカイン」が増え、逆にやせているときは多く分泌されていた「アディポネクチン」のような「糖・脂質代謝を良好にコントロールする善玉アディポカイン」が減っ



ていきます。「そのメカニズムがなにか」が糖尿病治療にとって非常に重要だと思いますが、いま考えられているのは、太ってくると、たとえば酸化ストレスなどが脂肪組織に生じて、マクロファージが脂肪組織に浸潤してきて、そこから出てくるさまざまなサイトカインが、脂肪細胞あるいは脂肪組織におけるアディポカインの分泌パターンを変える、それが肝臓や骨格筋で「インスリン抵抗性」が変化してくる端緒ではないかというように考えられていると思います。

もう一方で、肥満の人でも皮下脂肪が溜まってくるタイプの人はあまりインスリン抵抗性が出てこないという

ことも知られております。つまり皮下脂肪型にエネルギーを蓄える人があまりインスリン抵抗性がなく、内臓脂肪に溜まってくる人あるいは内臓脂肪からさらに肝臓や骨格筋に脂が溜まってくる人というのが、インスリン抵抗性を起こすひとつの原因ではないかと考えられています。このような皮下脂肪への脂肪蓄積の抵抗性が、なにによって規定されているのかというのも今非常にホットなところですが、多くわかっているとはいえません。

それから実際に、糖を処理する場としては肝臓と骨格筋が非常に重要です。分泌されたアディポカインがインスリンシグナルを、たとえばインスリン受容体の基質であるIRSプロテインのセリンのリン酸化を増加させたり、IRSプロテインの量を減らすことで、インスリン抵抗性を起こしているというメカニズムもあります。しかし、とくに最近「肝臓などでは小胞体ストレスによってインスリン抵抗性が起きてくる」ということが米国のHotamisligilらによって提唱されています。なぜ小胞体ストレスが起きるとインスリン抵抗性になるかというのは、詳しくわかっているわけではないと思いますが、たとえばJNK

のようなセリン・スレオニンキナーゼが活性化されIRSプロテインのセリンのリン酸化を亢進させるということが、ひとつの機序として考えられています。

一方で骨格筋ではおそらくミトコンドリア機能が非常に大事なのではないかというように考えられています。たとえば長距離ランナーのように長期的に有酸素運動をいたしますと骨格筋の繊維の質を決めているPGC-1 $\alpha$ が活性化をされまして、ミトコンドリアに富んだType1ファイバーが増えてきます。Type1ファイバーは非常にインスリン感受性がよく、全身のインスリン感受性を保つのに役立っているということがいわれておりますけれども、米国などで行われた研究などでは2型糖尿病の素因を持った人はPGC1の発現も低下しているし、一般的にミトコンドリア機能が低下しているということが、糖尿病の素因ではないかといわれています。

もうひとつ、最近いわれているのは、このような直接の各インスリン感受性臓器の機能あるいは質の変化だけではなくて、中枢でのインスリン抵抗性があると、肝臓でも神経を介したインスリンの感受性の低下が起きるということも知られています。

門脇 今お話のあった環境因子が加わった場合の、 $\beta$ 細胞におけるストレス応答として、最近小胞体ストレスやオートファジーとインスリン分泌不全との関連が注目されていますが、その辺りを稲垣先生お願いします。