

Q4

生活習慣の改善はどのくらいの寄与因子となりますか

回答：京都医療センター臨床研究センター  
予防医学研究室

さかねなおき  
坂根直樹

point

- 糖尿病の人が行う生活習慣の改善には、減量、運動、節酒、禁煙などがある。
- 2型糖尿病の人に生活習慣介入を行うと、脳卒中になるリスクが低下する。
- 肥満を伴う2型糖尿病の人が減量に成功すると、総死亡率や心血管死が低下する。
- 運動している糖尿病の人（1型糖尿病の人も含め）、総死亡率や心血管死は少ない。
- 糖尿病予備軍の人が生活習慣の改善を行うと、糖尿病はほぼ半減する。長期的にみると、心血管発症が低下する可能性はある。

糖尿病患者の大血管障害の発症率は一般住民に比べて高く、2型糖尿病を対象としたSteno-2試験では、血糖・脂質・血圧の厳格な管理とアスピリン投与のほか、禁煙、運動などの指導を行うことで、大血管障害が予防できることが示されています。しかし、DAWN（2003）の食事療法や運動療法などの自己管理がほぼ実施できているのは3割弱にしかすぎないと報告<sup>1)</sup>されています（図1）。

糖尿病患者が減量、健康的な食事、運動、体重コントロール、飲酒、禁煙などの生活習慣の改善を行うと、糖尿病大血管症の予防につながることを期待できます。糖尿病大血管障害を予防するために、生活習慣の改善はどのくらいの寄与因子となるのでしょうか。糖尿病を対象とした観察研究や介入研究を参考に、目の前の患者に合わせてアドバイスができると思います。

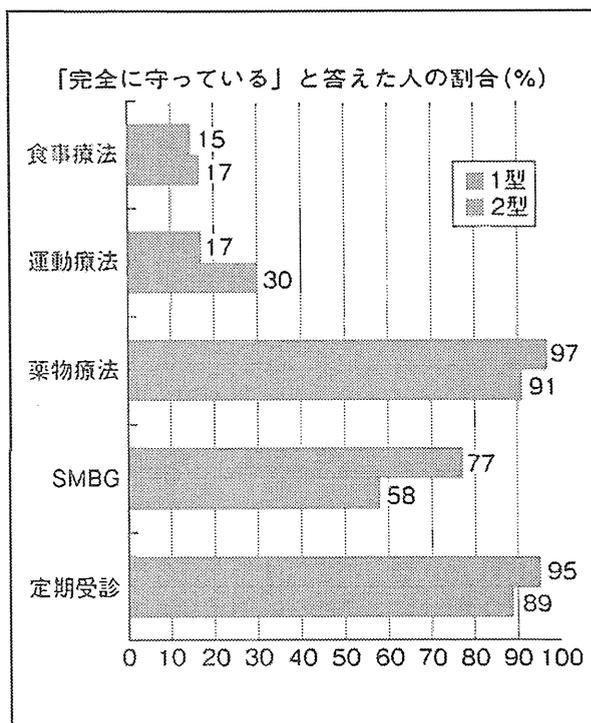


図1 糖尿病患者の自己管理実行度は？  
(<http://www.dawnstudy.jp> より引用)



## 2型糖尿病の人に生活習慣の介入を行うと、糖尿病大血管障害は減りますか？



2型糖尿病の人に生活習慣の介入を行うと、脳卒中になるリスクが少なくなります。その参考になるのがJDCS (Japan Diabetes Complications Study) という介入研究です<sup>2)</sup>。

これは、糖尿病を専門とする59医療機関に通院する2型糖尿病患者を対象としています。血糖コントロール不良 (HbA1c 6.5%以上) の2型糖尿病患者2,205名を「介入群」(1,105名)と「従来治療群」(1,100名)に無作為に割り付けています。ただし、血清クレアチニン値>1.3 mg/dL、ネフローゼ症候群、狭心症および/またはMIの既往、虚血性脳血管イベント、閉塞性動脈硬化、家族性高コレステロール血症などは登録から除外されています。

「従来血両群」には、それまで行われていた専門医による外来治療を継続し、「介入群」には、生活習慣の改善の介入が加えられました。介入内容は、

- ①血糖、肥満度、血清脂質、血圧などの目標達成を目指した主治医による治療・指導の強化
- ②療養指導の専門家が行う電話による定期的な生活指導

③コントロール目標未達成者に対するパンフレット送付や指導強化

などからなります。記録用紙は少数計なども配布されています。大血管障害のエンドポイントは虚血性心疾患 (狭心症、心筋梗塞) または虚血性脳血管イベント (脳梗塞) となっています。

8年間の介入後、細小血管合併症や虚血性心疾患発症率については両群間で有意差がみられませんでした。脳卒中発症率に関しては、従来治療群 (9.52/1,000人年) と比較して、生活習慣介入群 (5.48/1,000人年) では有意に低く、ハザード比(HR)は0.62倍(95%信頼区間0.39~0.98)と有意に低下していました<sup>3)</sup>。

2型糖尿病の人には、「生活習慣の改善を積極的に行うと、寝たきりや認知症の原因である脳卒中になるリスクが下がりますよ」と伝えると良いでしょう。また、2型糖尿病の人の心筋梗塞発症には、中性脂肪が強く関連しているようです<sup>4)</sup>。「心筋梗塞についてはどうですか？」と2型糖尿病の人に尋ねられたら、「2型糖尿病の人の心筋梗塞には、中性脂肪が強く関係しています。中性脂肪を上げる原因となる炭水化物とアルコールに注目し

表1 生活習慣の改善と大血管合併症の関連

対象	生活習慣の改善	心血管リスクファクター	アウトカム	備考
1型糖尿病	運動 禁煙	血圧、血清脂質、血糖など	総死亡率、心血管発症、心血管死	観察研究 介入研究は少ない
2型糖尿病	減量(肥満者) 運動 節酒 禁煙	血圧、血清脂質、血糖など	総死亡率、心血管発症、心血管死	介入研究
耐糖能異常者	減量 運動	血圧、血清脂質など	総死亡率、心血管発症、心血管死	介入研究 (長期的なエビデンスはない)

てみては…」と説明し、炭水化物の重ね食いをやめるなどの減量指導や節酒指導など、中

性脂肪対策について一緒に作戦を練ると良いでしょう (表1)。

## TOPICS

### 《いつから始めたらよいか? (Early ACTID トライアル)》

Early ACTID トライアルは、新規糖尿病患者に対する生活習慣改善介入研究です<sup>5)</sup>。新規に診断された30~80歳の2型糖尿病患者593名を以下の3群〔①食事指導と運動奨励を行う通常治療群99名、②栄養士と看護師による強化食事療法群248名、③強化食事療法に加え歩数計を用いた身体活動プログラム(30分以上の早歩きを週5日以上)を併用する強化食事/運動療法群246名〕に無作為に割り付けました。

強化食事療法は、通常治療に比べ血糖値や体重減少、インスリン抵抗性が有意に改善し、糖尿病治療薬の使用量も少なくなりました。糖尿病と診断された時が一番、患者にとって危機感が強く、やる気が高まっている時です。大血管障害予防のために、上手に生活習慣の改善指導ができるといいですね。



### 肥満を伴う2型糖尿病の人が減量に成功すると、寿命が延びますか?



2型糖尿病の人が肥満を伴う例は約6割程度ですが、肥満合併2型糖尿病の人が減量すると、心血管死や糖尿病関連死が3割程度減り、寿命が延長することが期待できます。Williamsonらは、40~64歳の肥満合併2型糖尿病4,970名を12年間追跡しています。その中で、約1/3(34%)が自分から進んで減量に取り組んでいます。

体重の変化と死亡率の研究をする場合に気をつけなければいけないのは、癌や糖尿病の悪化で体重減少がみられることです。つまり、意図しない体重減少を示す人は、死亡率が増加して当たり前のわけです。元々肥満であった人は減量する可能性も高いので、最初の肥満度(BMI)や死亡率や身体活動量で補正しておくことが必要となります。

最初のBMI、身体活動量などで調整すると意図的な減量は総死亡率を25%(RR=0.75:

95% CI 0.67~0.84)、心血管死と糖尿病関連死を28%(RR=0.72:0.63~0.82)低下させています<sup>6)</sup>。65歳以上の高齢者においても、個人的な理由で意図的に減量することで死亡率が下がります<sup>7)</sup>。9~13kg(20~29lb)の意図的な減量をした場合が死亡率は33%と最も低く、32kg(70lb)以上減量すると、わずかながら死亡率が増加しています。これは米国のデータですが、どうも減量すればするほど死亡率が下がるわけではないようです。どの程度減量すれば一番良いのかは、今後の研究課題のようです。

日本肥満学会では、肥満体重の5~10%の減量が推奨しています。そこで、患者には「減量に成功すると、心血管や糖尿病と関連する死亡率が確実に下がりますよ。まずは5~10%の減量を目標に減量に取り組んでみましょう」と答えると良いでしょう。

### 《Look AHEAD 研究》

減量と心血管死亡の関連報告は、コホート研究によるものがほとんどです。現在進行中の Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) 研究は、45~74 歳で BMI 25 以上 (インスリン使用者は 27 以上) の 2 型糖尿病 5,145 名を対象に、意図的な減量が心血管発症や死亡を減らすことができるか検証する多施設介入試験です<sup>8,9)</sup>。2001 年に始まり、2012 年に終了予定です。1 年後には体重減少や HbA1c, 血圧, 中性脂肪, HDL-コレステロール, 尿中アルブミン, さらには慢性炎症の指標である高感度 CRP の有意な改善がみられています。2012 年に終了予定で、その研究結果が待たれます。

### Q 医師はどのような方法で、減量指導をしたらよいのでしょうか？

**A** 医師が「寝たきりにならないよう、心筋梗塞や脳卒中の予防のために痩せなさい」「寝たきりになったら、誰があなたの面倒をみるのですか！」と医学的に脅したり、心血管リスクを提示して、一方的に減量を指示するだけでは、一部の肥満の人しか痩せません。

医師の態度で減量効果が異なることが、40 名のプライマリケア医と 461 名の肥満者の会話が録音された観察研究により、明らかにされています<sup>10)</sup>。この研究では、医師と患者が会話する時間と減量効果は関連がありませんでした。しかし、指示する医師よりも患者と協調しようとする医師、さらには動機づけ面接を用いている医師のほうが減量効果が高かったようです。

肥満の人は、指示されることや手厳しい医師を嫌います。「1日のうち少しでも運動する時間がとれないのか！」などの言葉は禁物です。肥満の人の気持ちに共感して、やさしく接することで、減量効果が高まることが期待できます。まさに、イソップ物語の「北風と太陽」と同じです。「なるほど、運動する時間を見つけるのはなかなか大変ですね」と答えることで、患者は心を開き、医師に対してより重要な情報を打ち明けます。それが減量成功の鍵となるのです。さらには、コメディカルの力を借りることで、減量効果は高まります<sup>11)</sup>。管理栄養士、保健師、看護師、健康運動指導士などとチームを組むと良いでしょう。

### Q 糖尿病の人が、運動すると大血管障害が予防できますか？

**A** 多くのコホート研究から、体力向上や日常や余暇において身体活動量が増加すると、全死亡率や心血管死が低下することが報告されています。日常の歩数が HDL 増

加と正の相関、中性脂肪と逆相関しています。

CAD を伴わない者を対象とした監視下における 4 介入研究のメタ解析では、運動は HDL-コレステロールを増加させます (10

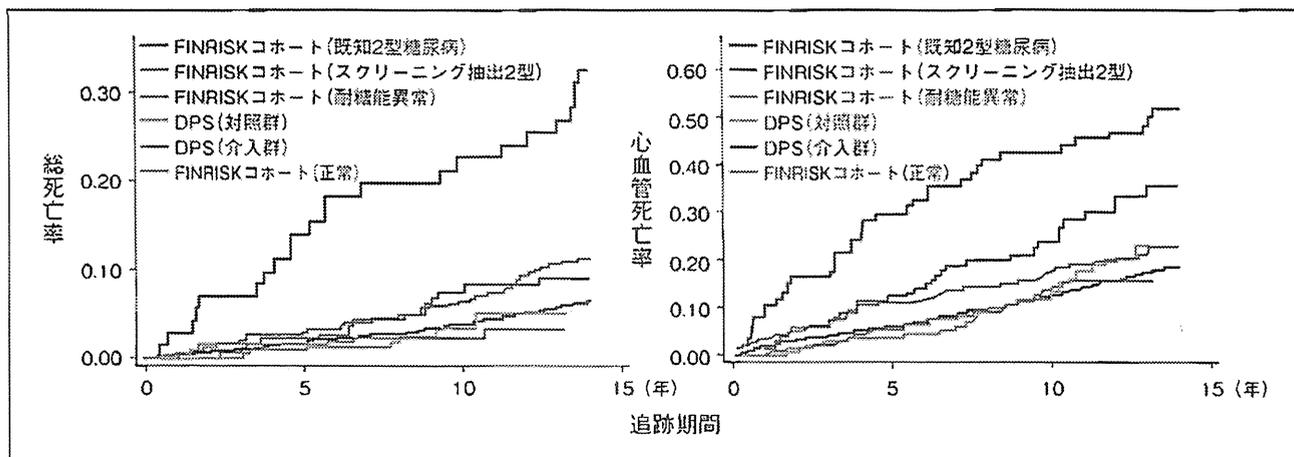


図2 フィンランド糖尿病予防研究における心血管疾患発症率（文献16より引用）

mg/dL)<sup>12)</sup>。しかし、2型糖尿病患者を対象とした運動介入研究は少なく、運動をするなどの程度、大血管障害が予防できるかはわかっておらず、これからの研究テーマの一つです<sup>13)</sup>。運動不足な2型糖尿病の人には、「運動することで、心血管リスクが下がりますよ。歩数を目安にしたり、休みの日にアクティブに活動するといいですよ」と説明してみても良いかもしれません。

また1型糖尿病は、心血管病の危険因子である早期動脈硬化症を起こしやすいことが知

られています。1型糖尿病の人に週に1回の運動セッションに参加してもらうと、BMIの減少だけでなく、血清脂質の改善やインスリン使用量が少なくなったことが報告されています。運動による低血糖の回数は増加していませんでした<sup>14)</sup>。1型糖尿病の人には、「大血管障害予防のために、運動するのはいいことですよ。痩せるだけでなく、インスリン感受性が良くなり、インスリン使用量が減るかもしれません」と説明してみても良いかもしれません。

## Q 糖尿病予備軍の人が生活習慣の修正を行うと、心血管疾患になりにくいですか？

**A** 糖尿病予備軍の人が生活習慣修正を行うと、糖尿病発症率はほぼ半減します<sup>15)</sup>。フィンランド糖尿病予防研究では、肥満合併耐糖能異常者522名が平均4年間の生活習慣修正を受けた後、約10年間を追跡しています<sup>16)</sup>。総死亡率(2.2 vs. 3.8/1,000人年, HR=0.57, 95% CI 0.21~1.58)と心血管死(22.9 vs. 22.0/1,000人年, HR=1.04, 95% CI 0.72~1.51)で両群間に有意差は認められませんでした(図2)。

中国の糖尿病予防研究では、1986~1992年

の6年間にわたり介入が行われ、2006年に20年間の評価が行われています。対照群に比べ、介入群では糖尿病発症率は介入時期には51% (HR=0.49; 95% CI 0.33~0.73)、その後は43% (HR=0.57; 0.41~0.81)低かったのですが、両群間に最初の心血管発症(HR=0.98; 95% CI 0.71~1.37)、心血管死(HR=0.83; 0.48~1.40)、総死亡率(HR=0.96; 0.65~1.41)に有意差はありませんでした。まだ、研究上の統計学的パワーが足りないのではないかと考えられています。

そこで糖尿病予備軍の人には、「生活習慣の修正を行えば、将来糖尿病になる率は少なくなりますし、長い目でみれば、心血管死になる率が少なくなることが期待できますよ」と答えると良いでしょう。現在日本では、糖

尿病予防のための戦略研究 J-DOIT1 が進行<sup>18)</sup>しており、虚血性心疾患や脳卒中の発症が副次評価項目となっています。その結果が待たれます。

## [文 献]

- 1) Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T et al : Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management : results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 22 : 1379-1385, 2005
- 2) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S et al : Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes : the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 34 : 509-515, 2002
- 3) Sone H, Tanaka S, Iimuro S et al : Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes : a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 53 : 419-428, 2010
- 4) Sone H, Tanaka S, Tanaka S et al : Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes : subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 3448-3456, 2011
- 5) Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA et al : Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes : the Early ACTID randomised controlled trial. *Lancet* 378 : 129-139, 2011
- 6) Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al : Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 23 : 1499-1504, 2000
- 7) Wannamethee SG, Shaper AG et al : Reasons for intentional weight loss, unintentional weight loss, and mortality in older men. *Arch Intern Med* 165 (9) : 1035-1040, 2005
- 8) Look AHEAD Research Group ; Wadden TA, West DS et al : The Look AHEAD study : a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity* 14 : 737-752, 2006
- 9) Look AHEAD Research Group ; Pi-Sunyer X, Blackburn G et al : Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes : one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 30 : 1374-1383, 2007
- 10) Pollak KI, Alexander SC, Coffman CJ et al : Physician communication techniques and weight loss in adults : Project CHAT. *Am J Prev Med* 39 : 321-328, 2010
- 11) Wadden TA, Volger S, Sarwer DB et al : A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 365 : 1969-1979, 2011
- 12) Koba S, Tanaka H, Maruyama C et al : Physical activity in the Japan population : association with blood lipid levels and effects in reducing cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb* 18 : 833-845, 2011
- 13) Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A et al : Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus : a randomized controlled trial : the Italian Diabetes and Exercise Study

- (IDES). Arch Intern Med 170 : 1794-1803, 2010
- 14) Salem MA, Aboelasar MA, Elbarbary NS et al : Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. Diabetol Metab Syndr 2 : 47, 2010
  - 15) Sakane N, Sato J, Tsushita K et al : Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting : three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. BMC Public Health 11 : 40, 2011
  - 16) Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J et al : Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. PLoS One 4 : e5656, 2009
  - 17) Li G, Zhang P, Wang J et al : The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study : a 20-year follow-up study. Lancet 371 : 1783-1789, 2008
  - 18) 葛谷英嗣, 坂根直樹 : 糖尿病対策 厚生労働省糖尿病戦略研究 J-DOIT1. 日本医師会雑誌 139 (特別 2) : S326-S329, 2010

# 糖尿病学

はじめに

—日本糖尿病学会のアクションプラン  
2010(DREAMS)—

我が国では、糖尿病や合併症の増加の一方、この数年間糖尿病対策も進んできた。2003年、日本糖尿病学会は糖尿病対策5か年計画(門脇 孝委員長)について、2009年には、第二次糖尿病対策5か年計画(岩本安彦委員長)を策定した。この計画の中では、(1)糖尿病研究の推進、(2)社会環境の整備、(3)行政への働きかけ、の3本柱が示された。そして、2010年の糖尿病学会で、この5か年計画のアクションプランとして、アクションプラン2010(DREAMS)が策定・発表された。その内容は、以下の通りである。

## ①糖尿病の早期診断・早期治療体制の構築 (Diagnosis and Care)

- ・ 日常診療や国民を対象とする検診・健康診断などで血糖値とHbA1cの双方の測定が実施され、糖尿病がより早期に診断されて、ただちに適切な治療が開始されるようにする。
- ・ 糖尿病の早期診断・早期治療の実現のため、行政・医師会などの関連団体と協力して、職域・地域における診療ネットワークの構築と拡充を推進する。
- ・ 全国の一次医療圏ごとに糖尿病専門医が1人以上存在することを旨として、糖尿病専門医を適正に増加させる。

## ②研究の推進と人材の育成 (Research to Cure)

- ・ 糖尿病を根治する薬剤・再生医療などの治療法について、前臨床段階までの研究を遂

行する。

- ・ 本学会や日本糖尿病協会、糖尿病センター(国立国際医療研究センター、国立京都医療センター)がイニシアティブをとって、行政・企業などに対する働きかけや寄付活動などを精力的に進め、糖尿病の病態・病因や治療法に関する公的および民間の研究費を増加させる。
- ・ 効果的な研究費の配分により、効率的な研究成果の達成と、さらなる若手研究者の育成に注力する。

## ③エビデンスの構築と普及 (Evidence for Optimum Care)

- ・ 我が国における糖尿病やその合併症の発症・進展の実態を大規模臨床研究により明らかにする。
- ・ 大規模臨床試験などにより、心筋梗塞・

東京大学大学院医学系研究科  
糖尿病・代謝内科教授

門脇 孝

脳卒中などの合併症の発症を抑制可能な、血糖・血圧・脂質などのコントロール目標を決定する。

・すべての医療従事者と国民に対して、これらのコントロール目標に関する知識の普及を図る。

④ 国際連携 (Alliance for Diabetes)

・海外の糖尿病の研究・診療に携わる団体 (IDF, ADA, EASD, AASD など) と協調・連携して、疫学や治療法に関する国際共同研究、糖尿病に関する国際共同キャンペーンなどの啓発活動を推進する。

・我が国を含めた東アジア地域の糖尿病の特性を明らかにし、東アジア地域の特性に基づいた効果的な治療法・予防法を確立する。

⑤ 糖尿病予防 (Mentoring Program for Prevention)

・個々人に最適化可能な食事・運動などに関する生活習慣改善プログラムを開発し、これを糖尿病患者のみならず国民全体に広く普及させることにより、我が国における糖尿病・メタボリックシンドロームの発症を予防する。

⑥ 糖尿病の抑制 (Stop the DM)

・2015年の時点で糖尿病患者数の増加を減少に転じさせる。  
・2015年の時点で糖尿病関連の死亡者数を現在より減少させる。

このアクションプランは、これから5年間の糖尿病学会の活動の行動指針として、その

実現を目指していきたい。

(門脇 孝)

□□□文 歌□□

(井上の記載が中のはずして2010年—以下同じ)  
1) <http://www.jds.or.jp/>

1. 糖尿病の診断基準とHbA1cの国際標準化

糖尿病治療の目的は、合併症の抑制によって健常者と変わらないQOLや健康寿命を確保することである。現在最も確実な合併症の抑制法は、糖尿病を予防することであり、いったん糖尿病を発症した場合でも、より早期から血糖コントロールを良好に保っておくと、細小血管症であれ大血管症であれ、その発症や進展が抑制できる。一方、病歴が長く動脈硬化が進行している場合、血糖コントロールによる大血管症抑制が困難になることが大規模臨床試験で示されている。2010年7月1日に施行された診断基準の改訂では、糖尿病を見逃さず早期に診断すること、糖尿病の予備群を見出して適切に介入することを目的としている。

糖尿病の診断には、慢性高血糖の確認が不可欠となる。今回の改訂でも、血糖値の基準として、従来通り①空腹時血糖値126mg/dl以上、②75gOGTT2時間値200mg/dl以上、随時血糖値200mg/dl以上、のい

ずれかがあれば糖尿病型としている。さらに、空腹時血糖値126mg/dlやOGTT2時間値200mg/dlに相当するHbA1c値が、現在我が国で用いられているHbA1c (JDS値)で6.1%であることから、HbA1c (JDS値)6.1%以上も糖尿病型として、両者が糖尿病型であればその時点で糖尿病と診断してただちに治療を開始できるようにした<sup>1)</sup>。

このことにより、従来、原則として別の日に行った検査で血糖値がともに糖尿病型である場合に糖尿病と診断していたために、再検査がなされることなく、糖尿病の診断に至らず放置されている場合も多く見られた点が改善されるものと期待される。初回検査で糖尿病と診断できない場合には、なるべく間を空けずに再検査をし、確定診断をする。この基本的診断手順は、最近発表された米国糖尿病学会<sup>2)</sup>やWHO<sup>3)</sup>の診断基準とも合致している。ただし、我が国の診断基準では、HbA1cのみが糖尿病型の場合は糖尿病と診断できず、必ず血糖値の基準を1回は満たしている必要がある。また、これまで以上にOGTTを推奨し、初期の糖尿病や糖尿病の予備群を見逃さないことにも留意している。

我が国のHbA1cの測定精度は諸外国に比べ優れているが、我が国以外のほとんどの国が採用しているHbA1c (NGSP値)に比して0.4%低値であるという特徴がある<sup>1)</sup>。

今後、診療・臨床研究・治験等の分野で国際化がますます進行することを考えると、我が国の糖尿病患者のみが独自の測定値＝HbA1c (JDS値)で診断・治療されていることが不利益を被る可能性があり、近い将来、ある日時をもって全国一斉にNGSP値に相当するHbA1c (国際標準値)＝HbA1c (JDS値) + 0.4%に検査機器からの測定値表示を変更する予定である(国際標準化変更日の日程は、日本糖尿病学会等から十分な余裕を持って告知される)。

(植木浩二郎)

□□□文 献□□□

1) 糖尿病診療指針に関する調剤検査標準化：糖尿病 53 : 450. 2) American Diabetes Association : Diabetes care 33 (Suppl 1) : S62. 3) [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)

## 2. 1型糖尿病の成因解明の進歩

1型糖尿病は、膵ランゲルハンス島β細胞の破壊とインスリンの絶対的欠乏により起こる疾患である。多くは自己免疫によるもの(type 1A)であるが、我が国から報告された劇症1型糖尿病も含めて自己免疫の関与がなると考えられる場合(type 1B)もある。1A型糖尿病は、遺伝因子による疾患感受性リスクと環境因子の相互作用で発症すると考えら

れている。

### (1) 遺伝因子

連鎖解析や候補遺伝子解析によりHLA class IIやインスリン、CTLA4、PTPN22、IL2RA遺伝子などの各遺伝子座の変異・多型が1型糖尿病の疾患感受性と関連する<sup>1)</sup>と示されてきた。その後、全ゲノム関連解析(genome-wide association study; GWAS)により十数カ所の遺伝子あるいは領域が同定された<sup>2)~6)</sup>。さらにGWASのmeta-analysisも行われ<sup>4) 5)</sup>、2011年1月現在、50カ所の遺伝子座が報告されている([http://www.t1dbase.org/page/PosterView/display/poster\\_id/370](http://www.t1dbase.org/page/PosterView/display/poster_id/370))。また、B cellに発る自己認識の閾値調整に携わるとされる糖鎖修飾酵素 sialic acid acetyltransferase (SIA4)の関与も最近、報告された<sup>6)</sup>。

### (2) 環境因子

遺伝因子に加えて環境因子も、自己抗体の発現や1型糖尿病の発症に深く関わっていると考えられている。食物因子に関する知見が近年集積され、牛乳や穀物の早期摂取、ビタミンDの欠乏、ω-3脂肪酸摂取不足などが1型糖尿病の発症に関連する可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。

また、1型糖尿病モデルマウスであるNON-Dマウスの糖尿病発症の環境因子として腸内微生物叢が関与していることが、Toll様受容体シグナルアダプター蛋白質MyD88欠損マ

ウスを用いて示された<sup>8)</sup>。

(矢作 直也)

□□□文 献□□□

1) Todd JA, et al : Nat Genet 39 : 857, '07. 2) Hakonarson H, et al : Nature 448 : 591, '07. 3) Smyth DJ, et al : N Engl J Med 359 : 2767, '08. 4) Cooper JD, et al : Nat Genet 40 : 1399, '08. 5) Barrett JC, et al : Nat Genet 41 : 703, '09. 6) Surdola I, et al : Nature 466 : 243, '09. 7) Bluestone JA, et al : Nature 464 : 1293, '08. 8) Wen L, et al : Nature 455 : 1109, '08.

## 3. 2型糖尿病の成因解明の進歩

文部科学省委託研究「メタボリック・シンドローム関連疾患における個別化医療の実現」プロジェクト(第2期)において、世界的にも最大規模のGWASが行われた。既報の遺伝子に加えて新たにUBE2E2ならびにC2CD4A/B領域が2型糖尿病と関連し、糖尿病のリスクを上昇させる効果はオッズ比でそれぞれ1.21と1.14と軽微であったが、リスクアレルの頻度は0.83、0.56と高く、遺伝素因全体における役割は大きいと考えられた<sup>1)</sup>。

UBE2E2はユビキチン結合酵素で、ユビキチン・プロテアソーム系がERストレス下でもβ細胞がインスリンを産生・分泌するために重要なこと、UBE2E2遺伝子多型のリスクアレル保持者でインスリン分泌指数が

低値で、東アジア人のみで2型糖尿病との関連を示したことなどを考えると、欧米人に比べ軽度の肥満でもインスリン抵抗性を代償でさずに糖尿病を発症するという東アジアの糖尿病の特徴を一部説明していると考えられた。

諸外国からは、複数のGWASのメタ解析の結果が報告され、DIAGRAM<sup>1)</sup>では12もの新規感受性領域が<sup>2)</sup>、MAGIC<sup>3)</sup>では空腹時血糖などの指標に関連する複数の遺伝子座が新たに報告された<sup>3)</sup>。既報と合わせて2型糖尿病ならびに関連形質の遺伝子座は約40にのぼりIRSI, PPARGなど、インスリン感受性を規定するものに比べ、CDKAL1, MTNR1B, TCF7L2などβ細胞量や機能などインスリン分泌を規定するものが数多く同定されている。TCF7L2やKCNQ1などでは発生工学的手法を用いたモデル動物の作製とその表現型の解析により2型糖尿病感受性遺伝子としての機能の解明が進められている。今後はfine mappingによる機能的遺伝子多型の同定や、頻度が低い効果の大きい遺伝子多型の検索が進められ、さらに環境因子を考慮に入れた解析などによって2型糖尿病の成因が解明されていくことが期待される。

(原 一雄)

□□□文 献□□□

- 1) Yamauchi T, et al: Nat Genet 42: 864. 2) Voight BF, et al: Nat Genet 42: 579. 3) Dupuis J, et al: Nat Genet 42: 105.

#### 4. 経口血糖降下薬治療の進歩

2009年12月に約10年ぶりに新しいクラスの経口血糖降下薬「DPP-4 (gipsidev) peptidase-inhibitor」阻害薬「シヤヌビア<sup>®</sup>錠」(MSD)、「グラクティブ<sup>®</sup>錠」(小野薬品工業) (一般名: シタグリプチン) が登場して1年が経過した。この間、2010年4月16日に「エクア<sup>®</sup>錠」(ノバルティスファーマ) (一般名: ビルダグリプチン) が、6月15日には「ネシナ<sup>®</sup>錠」(武田薬品工業) (一般名: アログリプチン) が相次いで上市され、現在我が国では3種類のDPP-4阻害薬が使用可能となっている。当初、その作用メカニズムから低血糖のリスクが少ないと予想されたDPP-4阻害薬であったが、①高齢者、②軽度腎機能低下、③スルホニル尿素(SU)薬の高用量内服、④SU薬ベースで他剤併用、症例の一部においてDPP-4阻害薬内服追加後早期に重篤な低血糖が報告された。

詳細は次項の「インクレチン標的薬の臨床導入」を参照いただきたいが、これを受け、日本糖尿病学会の「インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬)の適正使用に関する委員会(旧「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」)は、2010年4月7日に「recommendationを発表し、高齢者や軽度腎機能低下者にSU薬を使用する場合はきわめて慎重でなければならぬ」と

し、投与して効果が少ない場合、SU薬は安易に増量しないこと、またSU薬にDPP-4阻害薬を追加投与する場合には、グリメピリドは2mg/日まで、グリベンクラミドは1・25mg/日まで、グリクラジドは40mg/日までそれぞれ減量することが望ましい等の勧告を行った<sup>1)</sup>。

こうした中、厚生労働省は2010年7月9日、経口血糖降下薬の承認申請の目的で実施される臨床試験における評価の標準的方法をとりまとめた「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(2012年7月1日より適用)を発表した<sup>2)</sup>。経口血糖降下薬がその性格上、長期間継続投与され、また作用機序の異なる他の薬剤と併用して使用される可能性が高いことを受け、本ガイドラインでは「第Ⅲ相試験」において「併用療法長期投与試験(非盲検併用療法長期投与試験)」が盛り込まれ、医療現場で併用が想定される組み合わせについてまとめて一つの非盲検併用療法長期投与試験として実施することが求められている。

米食品医薬品局(FDA)「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準」ガイダンスでは、糖尿病患者では心血管系疾患発症のリスクが高いことから、心血管系イベントの既往歴のある患者で臨床試験を行うことが定められているが、本ガイドラインの付則では、海外と比較して日本では

心血管系合併症の有病率が低く、「既往歴を有する患者を用いて承認前に心血管系合併症の発症を指標とする臨床試験の実施は、必ずしも容易ではない」と指摘し、国内における第Ⅲ相検証試験では、何らかの代替指標を評価項目とすることが現実的な対応として許容されるとの見解を示している。糖尿病薬物療法では、今後も多くの併用療法が行われる可能性が高く、その安全性が適正にかつ適切に評価されることが求められている。

(窪田 直人)

□□□文 読□□□

- 1) 日本糖尿病学会 [http://www.jds.or.jp/jds\\_or\\_jpo/uploads/photos/666.pdf](http://www.jds.or.jp/jds_or_jpo/uploads/photos/666.pdf) 2) 厚生労働省: <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T100712I0010.pdf>

### 5. インクレチン標的薬の臨床導入

食事摂取量に応じてインスリン分泌を調節する仕組みを担うインクレチン作用を賦活化して、糖尿病治療に用いる新規薬剤が発売されて1年あまり経過する。シタグリプチンが先行して発売され、ビルダグリプチン、アログリプチンと続けて発売され、現在3種類のDPP-4阻害薬が臨床に用いられている。これらはインクレチンの分解酵素DPP-4を阻害し、GLP-1などインクレチンの血中濃度を上昇させて血糖降下作用を発揮する。

一方、DPP-4耐性で1日1回ないし2回投与のGLP-1アナログも、リラグルチド(ノボルディスク)、エキセナチド(イリリ)の2注射薬が使用可能である。

これら薬剤は単剤で使用するには低血糖を起こしにくい特徴があることから、幅広い症例に用いられ、特に高齢患者で高用量のSU剤と併用した症例を中心に重篤な低血糖が報告された。SU剤が一見効果を失っている例でもDPP-4阻害薬の併用で極端な血糖降下が起こる可能性を示唆しているが、同時にDPP-4阻害薬との併用ではSU剤を減量する・最小量から用いるなど、薬剤使用の見直しの機会となった。リラグルチドの発売後に、インスリン使用が必要な症例でインスリンからの切り替えが行われ、高血糖やケトアシドーシスなど重症症例も報告された。残念な事例ではあったが、糖尿病治療には症例個別の病態に見合う薬剤を選択・使用すべきであるという原則を見直す機会となった<sup>1)</sup>。

今後は各薬剤の長期処方が可能となり、併用可能薬も広がって糖尿病治療薬の中でも確かな地位を占めることになると思える。結果は数年後になるが、心血管系イベントを主要評価項目とした臨床試験が進行中である<sup>2) 4)</sup>、前臨床試験の成績から期待される心血管保護効果が臨床でも示されるかが期待される<sup>5)</sup>。同様に、基礎的な検討から期待される $\beta$ 細胞の保護効果ならびに糖尿病病態

の根本改善も、実臨床ではインクレチン関連薬を数年以上使用して初めてその徴候が見られる成績が得られた<sup>6)</sup>。インクレチン関連薬の特徴や糖尿病合併症に対する効果を臨床試験の成績を元に吟味できる時までには、これら薬剤を慎重に用いて副作用を避け、新しい糖尿病治療の効果が多くの症例にもたらされることを願う。

(大杉 満)

□□□文 読□□□

- 1) 日本糖尿病学会 [http://www.jds.or.jp/jds\\_or\\_jpo/uploads/photos/666.pdf](http://www.jds.or.jp/jds_or_jpo/uploads/photos/666.pdf) 2) Bethel MA, et al: *Diabetologia* 52 (Suppl 1): 5480, '09. 3) Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Subjects With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00968708?term=alogliptin&rank=19> 4) Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results — A Long Term Evaluation (LEADER™) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048?term=liraglutide&rank=29> 5) Chilton R, et al: *Am J Med* 124: 535, '11. 6) Bunck MC, et al: *Diabetologia* 53 (Suppl 1): 3338.

### 6. インスリン治療の進歩

2010年、我が国ではノボルディスク社よりノボラピッド50ミックス<sup>®</sup>・70ミックス<sup>®</sup>が上市、また世界的には同じくノボルディスク社より次世代持効型製剤 Degludeg

の第II相臨床試験の結果が米国糖尿病学会にて発表され、今後もアナログ製剤がインスリン治療の中心となることを思わせる。

2009年にはインスリンゲラルギン(ラントス®)と発癌に関する疫学研究の結果が発表され話題となった<sup>1)</sup>。この報告の是非については、その研究方法に対する批判が多く、今後ORIGIN(Outcome Reduction With In-tial Glargine Intervention) Trial(2011年終了予定)などの結果が待たれるが、かかる問題提起を受け、2010年6月、米国糖尿病学会・癌学会は共同で糖尿病と発癌に関する声明を発表するに至った<sup>2)</sup>。この中では、その疫学的根拠は十分ではないとしながらも、一般にインスリン治療に伴う高インスリン血症が発癌を助長しうる可能性について懸念が示されており、インスリン治療と発癌の関連について大規模な臨床試験ISICA(2012年終了予定)も現在進行中である<sup>3)</sup>。

2010年はインクレチン製剤が我が国の糖尿病治療に大きなインパクトを与えた年であった。世界的には持効型インスリンにより基礎分泌を補充し、インクレチン製剤の併用により食後血糖を是正しようとする試みが始まっているが<sup>4)</sup>、我が国においては現時点でインスリンとDPP-4阻害薬との併用によるBOI(basal-supported oral therapy)あるいはインスリンとGLP-1製剤との併用は認められていない。

最後に、現時点で開発が継続されている唯一の吸入型インスリン製剤Athezza®(Mann-Kin社)について、2010年にもその有効性を示す大規模臨床試験が報告されたが<sup>5)</sup>、2011年1月現在、FDAは臨床知見の不足を理由に承認を与えておらず、実地臨床に用いられるには至っていない。

(粟津 元晴)

□□□文 献□□□

- 1) Currie CJ, et al: Diabetologia 52: 1766-1769, 2009.
- 2) Giovannucci E, et al: CA Cancer J Clin 60: 207, 2010.
- 3) Grimaldi-Bensouda L, et al: Lancet 376: 769, 2010.
- 4) Arnolds S, et al: Diabetes Care 33: 1509, 2010.
- 5) Rosenstock J, et al: Lancet 375: 2244, 2010.

## 7. 高血圧治療の進歩

糖尿病患者において、血圧コントロールは腎合併症や動脈硬化性病変などを抑制するためにも非常に重要な問題である。糖尿病合併高血圧患者の降圧目標や降圧薬の選択については「高血圧治療ガイドライン2009」<sup>1)</sup>、ADA recommendation, 米国合同委員会第7次報告(JNCVII)や様々な大規模報告の知見や報告などを踏まえ、2010年に糖尿病学会により「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010」の第14章にまとめられた。

降圧目標は130/80 mmHg未満、1日

尿蛋白1g以上の糖尿病腎症を伴った患者では125/75 mmHg未満である。

ガイドラインではまず生活習慣の改善を行い、3カ月程度で降圧不十分な場合には降圧薬による治療が勧められている。第一選択薬は臓器障害やインスリン抵抗性を改善する観点からACE阻害薬とARBが推奨され、降圧不十分な場合にはその増量や持効型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬・少量のサイアザイド系利尿薬の併用が推奨されている。近年はARBと利尿薬の合剤やARBとCa拮抗薬の合剤も発売され使用され始めている。虚血性心疾患を伴う場合にはβ遮断薬が推奨されている<sup>1)</sup>。

糖尿病と高血圧に関わる近年の知見を記す。ACCORD試験のサブ解析として2型糖尿病における血圧管理を、収縮期血圧(SBP)で120 mmHg以下を目標とした強化治療群と、140 mmHg以下を目標とした従来治療群とで比較した結果が発表された。1年後の血圧は強化治療群で119・3 mmHg、従来治療群で133・5 mmHgとなっており、primary outcomeやその他の主要評価項目においては有意な差は見られなかった<sup>2)</sup>、という結論になっている<sup>2)</sup>。

また、直接レニン阻害薬のアリスキレンが発売され使用され始めており、AVOID試験<sup>3)</sup>では高血圧に蛋白尿を有する2型糖尿病患者に対してロサルタンにアリスキレンの併

用でアルブミン尿が有意に減少したことが示されており、今後の糖尿病腎症の予防・治療において注目される。

(羽田 裕亮)

□□□文 読□□□

1) 日本糖尿病学会 論：並城の糖尿病に勝つへ糖尿病診療ガイドライン(2010, 南江社, 東京). 2) ACCORD Study Group: N Engl J Med 360: 1575, '09. 3) Parving HH, et al: N Engl J Med 358: 2433, '08.

### 8. 脂質異常症治療の進歩

1987年にロバスタチンが登場して以来、これまで数多くの大規模臨床試験、メタ解析が行われ、スタチンの動脈硬化性疾患の予防効果、総死亡予防効果等を含めたスタチンの有用性はエビデンスとして確立されてきた。

特に、糖尿病患者において、LDLコレステロール(C)とトリグリセライド(TG)の両方が高値の場合には、スタチン系薬剤にフィブラート系薬剤の併用が効果的と考えられる。スタチンとフィブラート併用の大規模臨床試験 ACCORD Lipid が2010年に発表され<sup>1)</sup>、平均4・7年間追跡した結果、主要評価項目の発症率はスタチン単剤群とスタチンとフィブラート併用群の間に有意差は見られなかったが、高TG(204 mg/dl以上)かつ低HDL-C(34 mg/dl以下)の患者についてのサブ解析では、併用群では31%のイベ

ント発症率の低下が認められた。また、微量アルブミン尿および顕性蛋白尿の発症は、いずれも併用群では有意に抑制されており、糖尿病腎症への効果も期待される成績が得られた。

一方、安全性については、併用群においてスタチン単剤群と同等の安全性が確認された。さらに、ACCORD Eye試験では、併用群で糖尿病網膜症の進展は40%と有意な抑制が認められ<sup>2)</sup>、糖尿病網膜症への効果も期待される。また、FIELD試験においては、フィブラート投与群で2型糖尿病患者の初回下肢切断リスクを36%に低減することが示され<sup>3)</sup>、フィブラート系薬剤の糖尿病合併症抑制効果も期待される。

2型糖尿病患者に見られる脂質異常症の約3割に高TG血症かつ低HDL-C血症が認められ、このような動脈硬化性脂質異常症には、腎機能に配慮しながら、スタチン系薬剤とフィブラート系薬剤の併用が有用であることが示された。さらに、動脈硬化性脂質異常を有する2型糖尿病患者での心血管イベント発症リスク軽減効果の検証のため、Residual Risk Reduction Initiative) 主導の国際臨床試験REALISTで詳細な検討を行うっていく方針が明らかにされ、リスク低減につながる新たな治療戦略が得られることが期待される。

(飯塚 陽子)

□□□文 読□□□

1) ACCORD Study Group: N Engl J Med 362: 1563. 2) ACCORD Study Group: ACCORD Eye Study Group: N Engl J Med 363: 233. 3) FIELD study investigation: Lancet 373: 1780, '09.

### 9. 網膜症の成因と予防・治療の進歩

糖尿病網膜症は、後天性失明および視力低下の原因として、緑内障と並んで重要な位置を占め、糖尿病患者数の増加と相俟って大きな社会問題となっている。

#### (1) 成 因

2005～08年米国国民健康調査における40歳以上の2型糖尿病患者を対象とした断面研究では、男性、HbA1c高値、長期の糖尿病罹病期間、インスリン使用、血圧高値などの要素と網膜症有病率との関連が示唆された<sup>1)</sup>。また、2型糖尿病患者では潜在性甲状腺機能低下症は高度視力障害性糖尿病網膜症と有意に関係があることが報告された<sup>2)</sup>。3) 内皮細胞機能障害との関連が示唆されている。

#### (2) 予 防

1型糖尿病患者を対象としたDCCCT試験に続き実施されたEDICによると、DCCCT期間中強化療法群に属し、その後も強化療法を継続した群と、DCCCT期間中従来療法群でその後強化療法群に転向した群を7年間追跡した結果、前者のほうが後者よりも累積増悪率が有意に低いことが明らかとなった。

網膜症の進行予防のためには厳格なコントロールを可及的速やかに開始すべきであり、ある一定期間継続した悪いコントロールはその後も年余にわたって合併症に悪影響を与えることが示された (metabolic memory, 代謝的記憶) 4)。

2型糖尿病患者を対象としたACCORD試験のサブ解析で、厳格な血糖および脂質管理は網膜症の進行を遅らせることが示された5)。一方で、網膜症の新規発症予防効果はなかったとされており、厳格な血糖管理の際は重篤な低血糖を引き起こさないことが重要と考えられた6)。

(3) 治療

ACCORD試験の横断的研究の結果、チアゾリジン系薬剤と糖尿病性黄斑浮腫との関連は低いことが示された3)7)。

中心窩に及ぶ糖尿病性黄斑浮腫に対しては、レーザー治療と抗VEGF抗体(ラニビズマブまたはベバシズマブ)の硝子体内注入を併用することが、早期のレーザー単独治療よりも視力回復や浮腫の軽減に効果的であることが証明された3)8)9)。白内障術後眼については、レーザーとステロイド(トリアムシノロン)の併用療法がレーザー単独療法より有益であるものの、眼圧上昇の副作用が増加する可能性が示唆された10)。

トリアムシノロンとベバシズマブの硝子体内注入療法は、いずれも汎光凝固術後の黄斑

浮腫や視力低下を最小限にするのに有効な補助療法であることが示された11)。

硝子体手術の安全性が技術の進歩により飛躍的に高まったため、糖尿病性黄斑浮腫や硝子体黄斑牽引症候群に対する硝子体手術が以前より積極的に行われるようになり、視力回復も期待できることが示された3)12)。

(藤城 緑)

□□□文 献 □□□

- 1) Zhang X, et al : JAMA 304 : 649. 2) Yang JK, et al : Diabetes Care 33 : 1018. 3) Cheung N, et al : Lancet 376 : 124. 4) White NH, et al : Diabetes 59 : 1244. 5) ACCORD Study Group : ACCORD Eye Study Group : N Engl J Med 363 : 233. 6) Ismail-Beigi F, et al : Lancet 376 : 419 : 376 : 1466. 7) Ambrosius WT, et al : Arch Ophthalmol 128 : 312. 8) Michaelides M, et al : Ophthalmology 117 : 1078. 9) Nguyen QD, et al : Ophthalmology 117 : 2146. 10) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network : Ophthalmology 117 : 1064. 11) Cho WB, et al : Br J Ophthalmol 94 : 858. 12) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee : Ophthalmology 117 : 1087.

10. 腎症の成因と予防・治療の進歩

日本透析学会の統計では、2009年の新規透析導入のうち糖尿病腎症が44・5%であり、糖尿病腎症の末期腎不全への進展予防が重要課題である。一方、糖尿病腎症は心血管疾患の危険因子でもあり、United Kingdom

Prospective Diabetes Study (UKPDS)の再解析にて顕性蛋白尿患者の心血管イベントによる死亡リスクは4・6%/年と高値である1)。腎機能障害の進展を防ぎ、心血管イベントのリスクを軽減するためにも、糖尿病腎症に対する早期介入が非常に重要である。

糖尿病腎症に対する薬物治療の基本は、レニン・アンジオテンシン系阻害薬である。日本人を対象にした臨床試験としてINNOVATION試験2)、SMART試験3)があり、ARB投与による早期腎症から顕性腎症への移行、尿中アルブミン排泄の減少が示されている。顕性腎症についてのエビデンスはまだ少ないが、RENAAL試験4)5)にてARB投与による腎障害の進行・死亡リスクの抑制が証明されている。また2009年よりレニン阻害薬のアリスキレンが日本でも使用可能となった。欧米のAVOID試験6)で顕性腎症に対しロサルタンへの上乗せで20%の蛋白尿抑制が示されている。

糖尿病腎症の発症機序は、高血糖・高インスリン血症に起因する糸球体過剰濾過のほか、高血糖によるポリオール経路やプロテインキナーゼCの活性化、非酵素化グリケーション、酸化ストレスの亢進などが関与する。またマクロファージやVEGF、TGFβなどの炎症性サイトカインも病態形成に関与しており、炎症性疾患としての側面もある。

糖尿病腎症は患者予後のみならず医療経済

的観点からもその対策が重要な病態である。病因の究明・エビデンスの蓄積により、より適切な予防法・治療法が確立されることを期待したい。

(迫田 秀之)

□□文 献□□

- 1) Adler AI, et al : Kidney Int 63 : 225, '03. 2) Makino H, et al : Diabetes Care 30 : 1577, '07. 3) Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group : Diabetes Care 30 : 1581, '07. 4) Brenner BM, et al : N Engl J Med 345 : 861, '01. 5) Kurokawa K, et al : Clin Exp Nephrol 10 : 193, '06. 6) Parving HH, et al : N Engl J Med 358 : 2433, '08.

## 11. 神経障害の成因と予防・治療の進歩

心血管疾患(CVD)発症ハイリスク2型糖尿病患者を対象としたACCORD試験の中間解析で、厳格血糖管理群の全死亡が増加した「ACCORDショック」に関してサブグループ解析の結果、厳格血糖管理による全死亡増加に対し統計的に最も強い相関を認められたのは「神経障害の既往」であった(ハザード比1.95, P値0.0008)<sup>1)</sup>。

また、心電図で心臓自律神経障害が存在する群では死亡率が約2倍高かった(厳格管理群と標準治療群の間で差はなし)<sup>2)</sup>。現在心臓自律神経障害に対する特異的治療はなく、早期からの血糖是正による予防が重要である

が、高血糖によるROS (reactive oxygen species)産生が上頸部交感神経節のアセチルコリン受容体(C5)残基を酸化しシナプス伝達を阻害するとの報告は、新しい治療標的を提示するものである<sup>3)</sup>。

2010年10月に疼痛治療薬プレガバリンの適応が変更され、我が国でも有痛性糖尿病神経障害に使用可能となった。プレガバリンは抗てんかん薬ガバペンチン同様γアミノ酪酸誘導体で、神経前シナプスにおける興奮性神経伝達物質の放出を抑制する。めまい、傾眠、浮腫など副作用の出現に注意しながら徐々に増量すること、中止時も少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること、腎障害患者には減量することに留意する。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)であるデヌロキセチンは海外で糖尿病患者の疼痛治療に広く使用され、我が国での適応拡大が待たれる。

近年、広義の神経障害として認知機能低下と糖尿病の関連が注目されている。久山町研究においてHOMAIRが高値の群では、低値群と比べ剖検脳においてアルツハイマー病に特徴的な老人斑病変が高頻度に観察され、APOEε4アリルを有する場合はその頻度がさらに著明に増加することが判明した<sup>4)</sup>。1型糖尿病モデル動物の脳でもコレステロール合成が低下しシナプス機能が障害される<sup>5)</sup>。中枢神経でのインスリン作用について研究の

さらなる進展が期待される。

(鈴木 亮)

□□文 献□□

- 1) Calles-Escandón J, et al : Diabetes Care 33 : 721. 2) Pop-Busui R, et al : Diabetes Care 33 : 1578. 3) Campanucci V, et al : Neuron 66:827. 4) Matsuzaki T, et al : Neurology 75:764. 5) Suzuki R, et al : Cell Metab 12 : 567.

## 12. 大血管症の成因と予防・治療の進歩

近年、糖尿病患者の大血管症(CVD)の発症抑制を主要評価項目とした大規模臨床試験が行われている。2010年に発表されたいくつかの試験について簡単に述べる。

NAVIGATOR試験は、耐糖能障害を有しCVD発症リスクを有する9306名をナテグリニド投与群とバルサルタン投与群の2×2に割り付け、糖尿病新規発症およびCVD発症について検討した試験である。ナテグリニド投与ではどちらの抑制も認められず、バルサルタン投与では新規糖尿病発症は抑制されたがCVD発症は抑制されなかった。ナテグリニド試験では両群ともに生活習慣改善指導がなされプラセボ群の体重のほうが0.35kg低く、またバルサルタン試験ではプラセボ群に他のARBやACE阻害薬が多く投与されており、結果の評価が困難である。

ACCORD試験は、CVD発症リスクを有する2型糖尿病患者1万251名を厳格血糖管理群と通常血糖管理群に割り付け、さらに脂質管理または血圧管理を2重に検討した2×2デザインの試験である。先述したようにACCORD Lipidではシンバスタチンとフェノフィブラートの併用でもCVD発症は抑制されず、TG204mg/dl以上かつHDL-C34mg/dl以下の症例では併用群でCVD発症が31%抑制されていた。ACCORD BPではSBP120mmHg未満を目指す厳格な血圧管理でもCVD発症は抑制されなかったが、脳卒中発症は有意に抑制されていた。

2型糖尿病患者の大血管症抑制に関する今後の大規模臨床試験の結果が待たれる。

(岡崎由希子)

□■□文 敬□■□

- 1) NAVIGATOR Study Group : N Engl J Med 362 : 1463.
- 2) NAVIGATOR Study Group : N Engl J Med 362 : 1477.
- 3) ACCORD Study Group : N Engl J Med 362 : 1563.
- 4) ACCORD Study Group : N Engl J Med 362 : 1575.

### 13. 肥満・メタボリックシンドロームの

#### 成因と治療の進歩

#### (1) 肥満に伴うアディポネクチン作用低下が

##### ミトコンドリア機能低下の一因

肥満に伴うインスリン抵抗性において、ミ

トコンドリアの量や機能の低下が原因となっている可能性が示唆されてきたが、そのメカニズムは未解明であった。2010年、肥満においてアディポネクチンとその受容体ADPORAが低下していることが原因になっている可能性に関して、骨格筋特異的なAdiporinを介して、AMPキナーゼと長寿遺伝子SIRT1を活性化し、ミトコンドリアの合成に重要な転写共役因子PGC1αを活性化しているのみならず、細胞内Ca濃度上昇を介して、PGC1αの量も増加させており、これらは運動療法と同じ効果であった<sup>1)</sup>。

運動療法は、心不全や腎不全、あるいは高度肥満に伴う関節症等を合併した場合は実施が困難であり、運動模倣薬の開発が望まれているが、成功例はない。Adiporinの作用薬の開発等により、運動模倣薬開発にも大きな道が拓かれるものと期待される。

#### (2) 肥満によるCDK5活性化とPPARγ

リン酸化がインスリン抵抗性原因の可能性

インスリン抵抗性改善薬としてリガンド応答性の核内受容体型転写因子PPARγの作用薬が実地臨床で使用され効果が認められているが、PPARγ活性化の程度とインスリン抵抗性改善の程度が必ずしも相関しないことが知られていた。

2010年に、肥満の病態においてはCDK5が活性化されてPPARγの273番目のセリンがリン酸化されることが、アディポネクチンを含めたPPARγのごく一部の限られた標的遺伝子の発現制御に影響を及ぼし、このことがインスリン抵抗性惹起の原因になっている可能性が報告された<sup>2)</sup>。実臨床で使われているPPARγ作用薬は、水分貯留を含めた体重増加や特に高齢女性における骨折リスク増加の可能性等が議論されてきたが、CDK5によるPPARγのリン酸化を特異的に阻害する化合物の開発は、これらの懸念を低減できる可能性があり、今後の展開が大いに期待される。

#### (3) 一遺伝子多型のみならずゲノムコピー数多型も肥満の遺伝因子となりうる

生活習慣病は、遺伝素因と環境因子の相互作用によって発症する。これまで、HapMapプロジェクトに基づいた標識SNPs(一遺伝子多型)を用いたGWASにより、FTO遺伝子等を筆頭に、肥満症の疾患感受性遺伝子領域が欧米において明らかにされてきた。日本人においてもメタボリックシンドロームに対するGWASが実施され、2010年には、最初にまず糖尿病に関する結果が報告され、FTOを含む13カ所が、日本人の2型糖尿病の疾患感受性遺伝子領域を形成していることが初めて明らかとなった<sup>3)</sup>。

さらに、2010年に欧米においては、ゲ

ノムコピー数多型(CNVs)がヒト肥満の遺伝因子になりうるかどうかを検討され、染色体16p11.2における欠失などが、実際になりうる<sup>4)</sup>ことが示されている<sup>5)</sup>。これらのSNPsやCNVsが、肥満症やメタボリックシンドロームを発症・増悪させるメカニズムが解明され、予防や治療に役立てられることが期待される。

(山内 敏正)

□□□文 献□□□

- 1) Iwabu M, et al : Nature 464 : 1313. 2) Choi JH, et al : Nature 466 : 451. 3) Yamauchi T, et al : Nat Genet 42 : 864. 4) Bochukova EG, et al : Nature 463 : 666. 5) Walters RG, et al : Nature 463 : 671.

#### 14. 糖尿病の予防の進歩

糖尿病は早期からの介入が予後に大きく影響するため、予防に各国が注力している。我が国でも日本糖尿病学会により「第2次対糖尿病戦略5カ年計画」が策定され、アクションプラン「DREAMS」の柱の一つが「予防の促進」である。生活習慣への介入で体重を減らす重要性は、国内外の臨床研究により明らかである。また糖尿病の発症予防効果は、介入から10年以上持続することも明らかとなった<sup>1)</sup>。現在厚生労働省による戦略的アウトカム研究のJ-DOTTER<sup>2)</sup>で、生活習慣の介

入について検討中である。

薬物に関しては、ピグアナイド薬、チアゾリジン薬、αグルコシダーゼ阻害薬は発症抑制効果があるが、速効型インスリン分泌促進薬のナテグリニドは、SU薬と同様に糖尿病発症を抑制しなかった<sup>2)</sup>。我が国では、ベイスン<sup>®</sup>錠が耐糖能異常に対して、高血圧や脂質異常症を伴っている場合に保険適用がある。ACE阻害薬とARBは糖尿病発症を抑制する効果があるが、スタチンは議論が分かれており<sup>3)</sup>、ピタバスタチンの効果についてPREDDICT試験の結果が待たれる。また、インクレチン関連薬は、血糖値に応じてインスリン分泌を増強し、体重増加を起さず、膵β細胞の保護作用の報告もあり、期待される。

介入の対象の選定では、糖尿病の診断基準<sup>4)</sup>を活用したい。「空腹時血糖110～125 mg/dl、随時血糖140～190 mg/dl、HbA1c (JDS値) 5.6～6.0%」では糖負荷試験の実施が強く推奨される。また「空腹時血糖100～109 mg/dl、HbA1c (JDS値) 5.2～5.5%」で高血圧や脂質異常症など動脈硬化のリスクを持つ者や糖尿病家族歴がある者でも、糖負荷試験を実施することが望ましい。

今後は、遺伝子の情報や、遺伝子が環境因子と作用する結果を示すアディポネクチンなどのバイオマーカーを活用した予防的診断が

行われ、血糖値が上がり始める前や膵β細胞の機能が低下する前に、早期に介入を行うことで糖尿病が予防できるであろう<sup>5)</sup>。

(庄嶋 伸浩)

□□□文 献□□□

- 1) Diabetes Prevention Program Research Group : Lancet 374 : 1677, '09. 2) NAVIGATOR Study Group : N Engl J Med 362 : 1463. 3) Sattar N, et al : Lancet 375 : 735. 4) 糖尿病診断基準に關する調査検討委員会 : 糖尿病 53 : 450. 5) Unwin N, et al : Lancet 375 : 2204.

#### 15. 患者教育・療養指導の進歩

糖尿病治療では他の疾患と異なり、食事療法や運動療法など患者自身による生活習慣の自己管理(セルフケア)が重要である。我が国では、糖尿病とその療養指導全般に関する正しい知識を有し、医師の指示の下で患者に熟練した療養指導を行うことのできる医療従事者(看護師、管理栄養士、薬剤師、臨床検査技師、理学療法士)は、日本糖尿病療養指導士認定機構により日本糖尿病療養指導士として認定され、全国で1万5961名が活躍している(2010年6月15日)<sup>1)</sup>。

2010年は厚生労働省予算案の主要事項「生活習慣病対策」の「糖尿病重症化予防対策の強化」の中で、初めて日本糖尿病療養指導士が取り上げられた<sup>2)</sup>。日本糖尿病療養指導

士が発足してから10余年になるが、日本糖尿病療養指導士の活動の重要性に対する社会的な認識の高まりを示す。

糖尿病自己管理教育において、最近、米国糖尿病教育者協会(AADE)の学術誌に、9万3674人の糖尿病患者のコホートにおける医療費の検討が報告された<sup>3)</sup>。糖尿病自己管理教育を受けている患者は、そうでない患者と比較して医療費が私的保険、Medicareでそれぞれ5.7%、14%少なかった。個々の患者のみならず、医療費高騰への対策においても今後糖尿病患者教育がより重みを増すエビデンスになると考えられる。

2011年は新しい治療法としてインクレチン関連製剤が本格的に糖尿病治療に導入され、今後HbA1cの国際標準化に伴う単位の変更が行われる。糖尿病療養指導においても最新の情報を随時入手し対応していく必要がある。また今後注目を集める分野として第37回AADE年次集会のハイライトで取り上げられた通り<sup>4)</sup>、糖尿病自己管理教育における携帯端末などの最新の情報技術の応用が挙げられる。

(脇 裕典)

□□□文 献□□□

- 1) 日本糖尿病療養指導士認定機構 <http://www.cdelf.jp/sidousitoha/kenbetu.html> 2) http://www.mhlw.go.jp/wpp/yosan/yosan/11syokan/shu

you.html 3) Duncan J, et al : Diabetes Educ 35 : 752, '09. 4) AADE : http://www.diabeteseducation.org/About/Media/08.05.10\_Release2010

### 16. 膵移植・再生治療の進歩と展望

1966年に世界で初めて膵・腎同時移植が施行され、2000年には高い生着率を誇る膵ランゲルハンス島移植法(エドモントン・プロトコール)により、世界中で重症1型糖尿病患者への臨床応用が始まり移植療法の有効性が示されてきた<sup>1)</sup>。我が国でも2010年、臓器移植法改正により臓器提供の門戸がさらに開かれ、膵ランゲルハンス島移植が厚生労働省で高度先進医療に承認されるなど、政府支援が整備されてきているが、構造的な移植臓器不足は払拭できない。そうした中で、膵β細胞を再生させる試みは、四つの転写因子(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)から誘導されるiPS(人工多能性幹細胞)<sup>2)</sup>が樹立されてからも詳細に検討が重ねられてきた。近年では、①特定の増殖因子を添加した微小環境(niche)で培養すること、②ES/iPSがβ細胞様に分化すること<sup>3,4)</sup>、③三つの転写因子Ngn3, PDX1, MafAを導入すると、成熟膵腺房細胞が直接膵β細胞へ形質転換すること<sup>5)</sup>などが報告された。

また、PDX1欠損マウスの胚盤胞へラットiPSを補充すること<sup>6)</sup>、ラット由来の膵臓

を持つキメラマウスが作成されることが報告され<sup>6)</sup>、iPSからの分化誘導で問題となる癌化<sup>7)</sup>、あるいは体細胞に特徴的なDNAメチル化・ヒストン修飾に伴う分化障害<sup>8)</sup>の影響は少なく、正常に近い分化・発生形態が得られたという。将来的に、ブタなどの大型動物と患者iPS由来膵臓とのキメラ動物作成により、拒絶反応のない自家移植細胞が作成できる可能性が広がり、臨床応用も期待される結果である。今後も再生医学・幹細胞生物学の研究基盤に基づいたトランスレーショナル・リサーチの発展が期待される。

(泉田 欣彦)

□□□文 献□□□

- 1) Shapiro AM, et al : N Engl J Med 355 : 1318, '06. 2) Takahashi K, et al : Cell 126 : 663, '06. 3) René M, et al : PNAS 106 : 15768, '09. 4) Kroon E, et al : Nat Biotechnol 26 : 443, '08. 5) Zhou Q, et al : Nature 455 : 627, '08. 6) Kobayashi T, et al : Cell 142 : 787, '07. 7) Hong H, et al : Nature 460 : 1132, '09. 8) Kim K, et al : Nature 467 : 285.

## 特集

## 糖尿病診療においてよく出くわす疑問点と考慮のポイントupdate

# 血糖コントロールは どこまで厳格にすべきか？\*

笹子 敬洋\*\*\*  
植木 浩二郎\*\*  
門 脇 孝\*\*

**Key Words** : cardiovascular event, glycemic control, clinical trial, hypoglycemia, body weight gain

## はじめに

糖尿病治療の大きな目的の1つは、細小血管障害や大血管障害などの血管合併症の予防にある。この観点から、2型糖尿病の症例に対して、どのような方法を用いて、何を目標に治療を進めていけばいいのか、これまでに得られているエビデンスを基に考えてみたい。

## 新規発症糖尿病と血糖コントロール

英国で行われたUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)は、2型糖尿病治療のエビデンスを考える上で欠かせない臨床試験である。本試験の対象は、新規発症の2型糖尿病症例である。被験者を、スルホニル尿素薬(SU薬)とインスリンを中心とした強化療法群(目標空腹時血糖値108mg/dl)と、食事療法を中心とした従来治療群(目標空腹時血糖値270mg/dl)に割りつけを行い、1997年の試験終了まで平均10年間の追跡がなされた。

強化療法群(平均HbA1c 7.0%)では従来治療群(平均HbA1c 7.9%)に比べ、すべての糖尿病関連

エンドポイントは12%、細小血管障害については25%、それぞれ有意な抑制がみられた。しかし、心筋梗塞に関しては16%の低下がみられたものの、統計学的に有意ではなく、また総死亡と脳血管障害にも差がみられない、という結果であった(UKPDS33)<sup>1)</sup>。

このことは、2型糖尿病に対してより厳格な血糖コントロールを行うことで、少なくとも細小血管合併症は有意に抑制することができることを示している。しかし総死亡や大血管合併症をいかに防ぐか、という課題は残った。

試験終了後、被験者は強化療法群と従来治療群の区別なく診療を受け、年1回の定期フォローのみ継続となった。HbA1cや体重などのデータは2002年まで追跡され、その後もエンドポイントに関する調査が2007年まで続けられた。

試験終了後1年で、両群の血糖コントロールには差がなくなり、体重にも明らかな差はみられなかった。しかしながら、試験終了後10年が経過した時点でも、すべての糖尿病関連エンドポイントは9%、細小血管障害については24%、いずれも強化療法群に割りつけられた群で、有意な抑制が依然として認められた。さらに、試験終了時点では明らかな差がみられなかった心筋梗塞と総死亡についても、前者は15%、後者は13%、それぞれ有意な抑制を示した(UKPDS80)<sup>2)</sup>。この結果

\* Optimal glycaemic control in type 2 diabetes mellitus.

\*\* Takayoshi SASAKO, M.D., Ph.D., Kohjiro UEKI, M.D., Ph.D. & Takashi KADOWAKI, M.D., Ph.D.: 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科[〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1]; Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, JAPAN

\*\*\* 東京大学保健・健康推進本部