

図1 UKPDS：強化療法群と従来治療群における累積発症率

を図1に示す。なお、脳血管障害については、試験終了後10年の時点でも、やはり両群間で明らかな差を認めなかった。

このことは、糖尿病と診断された後、最初の10年間に厳格な血糖コントロールを行うことで、その後10年が経過しても細小血管合併症の抑制効果は持続し、かつその時点でようやく心筋梗塞や総死亡に対する効果が現われてくる、と解釈することができる。

血糖・血圧・脂質の包括的管理

Steno-2試験はデンマークで行われ、微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病症例を対象に、血管合併症の予防効果を解析した臨床試験である。

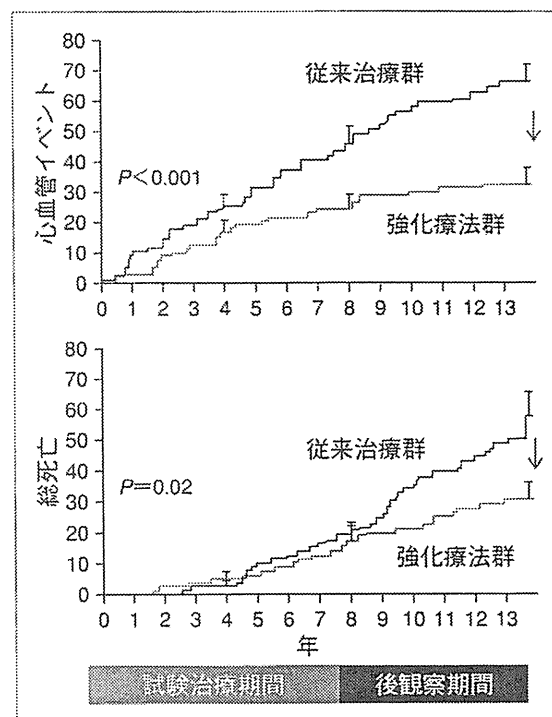


図2 Steno-2試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

この試験では強化療法群と従来治療群に割りつけ、強化療法群では血糖、血圧、脂質の3項目の包括的な管理とともに、生活習慣への介入を行った。なかでも血糖については、目標HbA1cが、強化療法群で6.5%未満、従来治療群で7.5%未満(2000年のガイドライン改訂後は6.5%未満)と定められ、強化療法群での治療は、SU薬とビッグアナイド薬、および中間型インスリンを中心に行われた。被験者の糖尿病罹患期間は、登録時で平均5.8年であり、2001年の試験終了まで、平均7.8年間のフォローがなされた。

強化療法群(平均HbA1c 7.9%)では従来治療群(平均HbA1c 9.0%)に比べ、心血管関連死亡、心筋梗塞、脳卒中などを含む複合心血管イベントが53%、腎症が61%、網膜症が58%、自律神経障害が63%、それぞれ有意に抑制された。ただ血圧と脂質については、目標(血圧140/85mmHg、総コレステロール190mg/dl、中性脂肪150mg/dl)、ガイドライン改訂後は血圧130/80mmHg、総コレステロール175mg/dl、中性脂肪150mg/dl)を達成できた割合が45~70%に達したのに対し、血糖について目標(HbA1c 6.5%)を達成できたのは約15%にとどまった³⁾。

表 1 EPIC-Norfolk研究：HbA1cと相対リスク

HbA1c(%)	<5.0	5~5.4	5.5~6.9	≥7.0
心血管障害	1	2.5	2.5	5.0
総死亡	1	1.4	2.1	2.6

試験治療終了後、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たが、この点はUKPDSと同様である。5.5年が経過した時点で、強化療法群でのHbA1c、総コレステロールは試験治療中と同水準を保っていた一方、収縮期血圧については、強化療法群で試験治療中よりも上昇したが、いずれも両群間の差は縮小した。この結果、心血管イベントは59%、腎症は56%、網膜症は43%、自律神経障害が47%と、依然として有意な低下を示し、さらに総死亡も46%と有意に減少していた⁴⁾。この結果を図2に示す。

本研究からは、新規発症でなく微量アルブミン尿を伴う糖尿病でも、血糖に加え、血圧、脂質を含めた包括的なコントロールを行うことで、血管合併症や総死亡に対する有益な効果が長期的に持続する可能性が示唆された。

正常に近い血糖コントロール

UKPDSとSteno-2試験は、いずれも強化療法群で厳格な血糖コントロールがなされたが、その平均HbA1cは7%前後であり、より低い水準で血糖コントロールを行うことの意義は明らかでなかった。

1. EPIC-Norfolk研究

一方観察研究では、正常に近い血糖コントロールが血管合併症の発症抑制と関連する可能性が示唆されてきた。英国からは一般人口のコホートを6年間追跡した、European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk研究が報告されている。これによれば男性の心血管イベントの発生リスクは、HbA1c 5.0%未満を1とすると、HbA1c 5.0~5.4%で2.5倍に増加し、HbA1c 7.0%以上では5.0倍にまで上昇した。同様に総死亡のリスクも、HbA1c 5.0%未満を1とすると、HbA1c 5.0~5.4%で1.4倍に増加し、HbA1c 7.0%以上では2.6倍にまで上昇した。すなわち、HbA1cが1%上昇するごとに、死亡リスクが28%上昇していた⁵⁾。この結果を表1に示す。

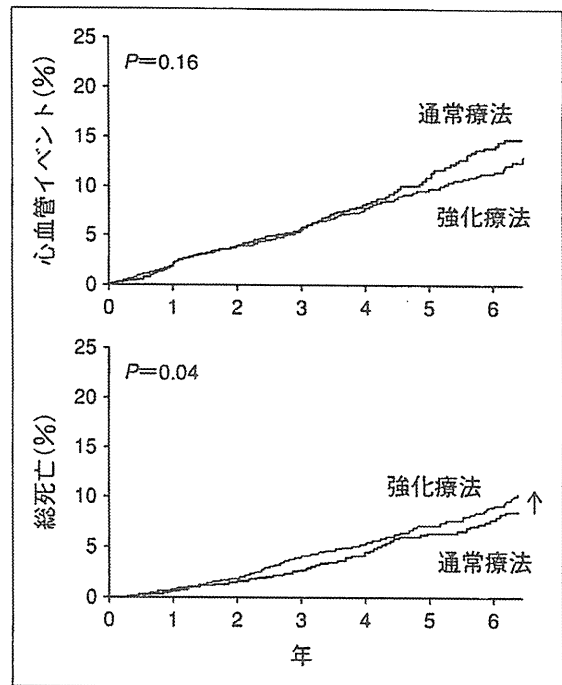


図3 ACCORD試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

これらの結果を踏まえ、正常範囲に近い血糖コントロールを目指して強化療法を行う大規模臨床試験が、相次いで行われた。Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)試験、Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)試験、そしてVeterans Affairs Diabetes Trial (VADT)がこれにあたる。

2. ACCORD試験

ACCORD試験は北米で行われた臨床試験で、対象は大血管障害の既往または高リスクの2型糖尿病症例(HbA1c 7.5%以上)であった。糖尿病の平均罹患期間は約10年で、強化療法群(目標HbA1c 6.0%未満)と従来治療群(目標HbA1c 7.0~7.9%)に割りつけられてフォローされたのであるが、平均3.5年間追跡がなされた2008年2月に中止となった。この理由は、強化療法群で心血管イベントは10%減少したが有意差を認めず、総死亡が有意に22%増加したためであった。この結果を図3に示す。

本試験でのプロトコルでは、糖尿病の治療変更の目安として「HbA1c 6.0%以上」に加え、「空

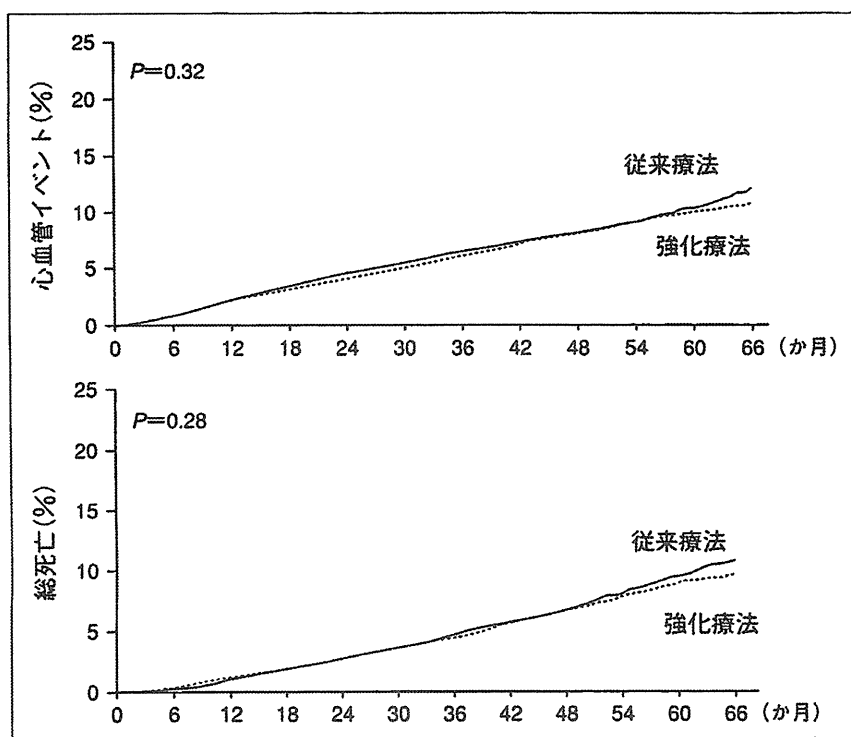


図4 ADVANCE試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

腹時血糖100mg/dl以上」「食後2時間での血糖140mg/dl以上」と定められている。強化療法群では、自宅での血糖値が4日続けてこの値を超えるとすぐに治療が強化され、「インスリン頻回注射+SU薬を含む経口薬2~3剤」というのが典型的な治療となったという。

この結果強化療法群では、試験終了時HbA1cは改善(強化療法群6.4%対従来治療群7.5%)したものの、インスリン使用例の割合が高く(同77%対55%)、かつ重症低血糖が増加し(同16.2%対5.1%)、平均体重が増加し(同+3.5kg対+0.4kg)、特に10kg以上の大幅な体重増加が27.8%を占めるに至った。その一方で、サブグループ解析を行うと、冠動脈疾患の既往のない群、および登録時のHbA1cが8.0%以下の群では、強化療法群での心血管イベントは減少していた⁶⁾。

その後の解析で、重症低血糖と総死亡の関連が明らかとなった。すなわち、治療と補助を要する重症低血糖のエピソードのある場合、死亡率は強化療法群では1.4倍、従来治療群では2.3倍に上昇した⁷⁾。しかしながら依然として、重症低血糖のみでは強化療法群での死亡率の上昇を説明できず、さらなる解析が待たれている。

3. ADVANCE試験

ADVANCE試験は北米に加え、欧州、アジア、豪州を含む地域で行われた臨床試験で、対象は大血管障害の既往または高リスクの2型糖尿病症例であった。糖尿病の平均罹患期間は約8年で、被験者はSU薬を中心とした強化療法群(目標HbA1c 6.5%未満)と従来治療群(各地域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。中央値5年の追跡の結果、強化療法群で心血管イベントは6%減少したものの有意差は認めず、総死亡も7%減少したが有意差は認めなかった。また、細小血管障害は14%有意に減少した。この結果を図4に示す。

なお強化療法群では、試験終了時HbA1cは改善(強化療法群6.5%対従来治療群7.3%)し、インスリン使用例の割合が高かった(同40.5%対27.1%)⁸⁾が、重症低血糖(同2.7%対1.5%)、平均体重増加(同+0.0kg対-1.0kg)に関しては、ACCORD試験のような大きな差はみられなかった⁹⁾。

4. VADT

VADTは北米で行われた臨床試験で、対象は2型糖尿病症例であった。糖尿病の平均罹患期

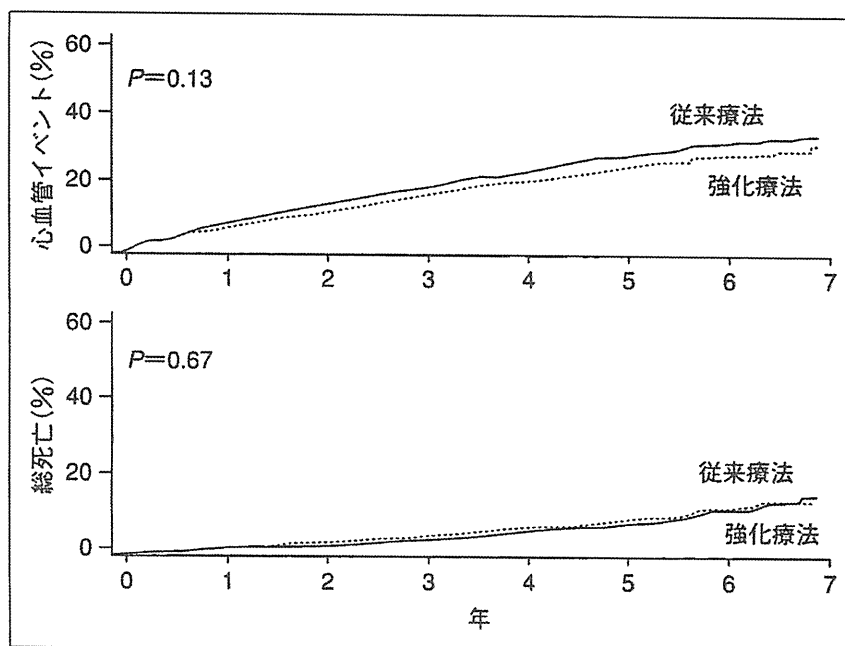


図5 VADT：強化療法群と従来治療群における累積発症率

間は11.5年で、チアゾリジン誘導体であるロシグリタゾンを中心とした強化療法群(目標HbA1c 6.0%未満)と従来治療群(目標HbA1c 8.0~9.0%)に割りつけられてフォローが行われた。平均6.3年の追跡の結果、強化療法群で心血管イベントは13%減少したが有意差は認めず、総死亡はほぼ変化なし、という結果であった。細小血管障害にも変化がなかった。この結果を図5に示す。

なお強化療法群では、試験終了時HbA1cは改善(強化療法群6.9%対従来治療群8.4%)し、インスリン使用例の割合に大きな差はなく(同85%対70%)、しかし重症低血糖は増加した(同8.5%対3.1%)。またサブグループ解析で、罹病期間が短いほうが、強化療法群の従来治療群に対する心血管系イベントのハザード比が低い可能性が示唆された⁹⁾。

このように、正常範囲に近い厳格な血糖コントロールが、特に大血管障害を減らすというエビデンスは、これまで得られていない。その一方で、重症低血糖や体重増加をきたさないような糖尿病治療が、大血管障害予防の観点からは重要である可能性がある。また、糖尿病の発症早期に、あるいは心血管イベントを起こす前に、良好な血糖コントロールを得ることの重要性が示唆されている可能性が考えられる。

進行中の臨床試験

糖尿病治療の新たなエビデンスを得るべく、現在日本でJapan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases(J-DOIT3)が行われている¹⁰⁾。全国81施設が参加するこの試験は、2,542例を強化療法群と従来治療群に割りつけ、今まさに進行中である。

この試験の特色は、血糖、血圧、脂質の3項目に対し、包括的かつ厳格なコントロールを目指している点である。対象は2型糖尿病で、高血圧と脂質代謝異常の少なくとも一方を有する者となっている。強化療法群では最近のエビデンスも踏まえつつ、チアゾリジン誘導体、ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬、ストロングスタチンを中心に、HbA1c 5.8%未満、血圧120/75mmHg未満、LDLコレステロール80mg/dl未満(冠動脈性心疾患の既往がある場合は70mg/dl未満)といった、現行のガイドラインよりも厳しい目標を掲げている。

それだけでなく、生活習慣への介入(頻回の栄養指導、ライフコーダー貸し出しなど)や、血糖や血圧の自己管理(自己血糖測定器と血圧計の貸し出しなど)を重視し、低血糖や体重増加をきたさないよう、また安全に試験を進められるよう、

工夫がなされている。

Steno-2試験と比較しても、より多くの症例数で、より厳しい管理目標を掲げ、また治療戦略、生活習慣への介入にも独自色を打ち出しており、世界的にも類をみない大規模臨床試験といっても過言ではない。

本試験は開始後5年目に入ったが、各危険因子のコントロールや、低血糖など有害事象の発生を含め、今のところ順調に経過している。結果がまとまるのは2013年以降の予定であるが、糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験といえよう。

おわりに

糖尿病の治療を考える上で、良好な血糖コントロールを得ることが重要であり、なおかつ発症初期に介入を行うこと、そして血圧、脂質も含めた包括的な治療を行うことの必要性が示されている。また最近になって、低血糖や体重増加をきたさない糖尿病治療が重要である可能性が示唆され、注目を集めている。

その一方、正常血糖に近い水準まで血糖コントロールを行うことは、本当に有益か、その効果は長期的に持続するのか否かについては、いまだに明らかではない。これに関しては、糖尿病の罹患期間や合併症の有無といった患者背景にも左右される可能性があり、注意深く検討する必要がある。

血糖コントロール目標に関する今後の関心は、「一律に」「どこまで」行うか、ではなく、「個々の症例に応じて」「どのように」進めていくべきかへと移っていくものと予想される。さらなる研究の進展と知見の集積を期待したい。

文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837.
- 2) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577.
- 3) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383.
- 4) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 580.
- 5) Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001 ; 322 : 15.
- 6) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545.
- 7) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes : retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010 ; 340 : b4909.
- 8) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560.
- 9) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 129.
- 10) Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 2006 ; 12 : 73.

1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

* * *

これからの糖尿病薬物治療、 求められる理念

日本人にあった糖尿病治療 (ガイドラインの理念)

岡崎由希子 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

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)

Point

- 2型糖尿病患者では経年的に膵β細胞量が減少していくため、なるべく早期の段階から膵β細胞の機能維持を念頭においた治療を行うことが大切である。
- 日本人は遺伝的にインスリン分泌低下の体質を有しているため、欧米人の糖尿病患者に比較してさほど体重増加がなくても糖尿病が発症・増悪しやすい。
- 日本人2型糖尿病患者の病態は、もともとの遺伝的な要因から発生するインスリン分泌低下の病態と欧米型生活習慣によるインスリン抵抗性が相まっているため、個々の患者によってさまざまである。患者のインスリン分泌能とインスリン抵抗性を考慮したうえでの真のインスリン分泌能を念頭に、長期に渡り膵β細胞を疲弊させない治療方法を選択することが大切である。

糖尿病の治療の最終的な目標は、健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持および寿命の確保である。このためには糖尿病症状を起こさせないことはもとより、合併症の発症

や進展を抑制することが大切である¹⁾。血糖コントロールは可能な限り正常に近づけることが大切であるが、急激な是正や不適切な血糖降下方法は時に重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突

然死などを起こしうるので、個々の患者の病態を考えた治療を行うことが重要である。また、糖尿病の慢性合併症の発症・進展抑制のためには、食事・運動療法や薬物療法による血糖コントロールのみならず、肥満の解消や、血圧や脂質代謝の良好なコントロール、禁煙も重要である。また、これらの継続的治療のためには患者教育の重要性も忘れてはならない。

日本人における糖尿病の特徴

最近の大規模臨床試験の結果から、HbA1cの低下のみに注目すると、血糖降下によるベネフィットを上回って、低血糖や体重増加による急性冠動脈疾患や不整脈などを介した死亡のリスクの増加を招く可能性があることがわかってきた。また低血糖や体重増加による死亡のリスクは、糖尿病の罹病歴の長い動脈硬化進行例で特に多い傾向であった。日本人の2型糖尿病は特に経年的に膵β細胞量が減少していくため、糖尿病が進行するとインスリンやスルホニル尿素薬(SU薬)などの低血糖や体重増加を起こしやすい薬が必要になってしまう。このためなるべく早期の段階から膵β細胞の機能維持を考えた血糖値正常化を行うことが大切である。

2型糖尿病は特に海外ではインスリン抵抗性が病態の中心であると理解されている。しかし日本人と欧米人ではインスリン分泌パターンに違いがあり、日本人の2型糖尿病患者では膵β細胞のインスリン分泌障害が大きく関

与していると考えられる。IGT(impaired glucose tolerance)および2型糖尿病患者を対象に行った経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test; OGTT)による血中インスリン濃度の検討²⁾では、欧米人ではNGT(normal glucose tolerance)に比べてIGT、糖尿病での食後のインスリン分泌は亢進しているが、日本人ではNGT、IGT、糖尿病と病態が進むに従って食後のインスリン血中濃度は低下していたと報告されている。このことから欧米人の2型糖尿病はインスリン抵抗性が主病態であり、日本人の2型糖尿病はインスリン分泌不全が重要と考えられる。

また欧米人では肥満の2型糖尿病患者が多く、日本人には非肥満や軽度肥満の患者が多い³⁾。欧米人は著明な肥満によってインスリン抵抗性が増加することで糖尿病になるが、日本人はインスリン分泌不全そのものにより、もしくは軽度肥満となりインスリン抵抗性がわずかに増加しインスリン分泌の相対的低下が起こることにより糖尿病になる。すなわち日本人は遺伝的にインスリン分泌低下の体質を有しており、欧米人の糖尿病患者に比較してさほど体重増加がなくても糖尿病が発症・増悪するということを念頭に置いた治療戦略が重要である。

日本人2型糖尿病患者では、インスリン追加分泌の低下により空腹時血糖値の上昇に先立ち食後血糖値がまず上昇してくる。DECODA study⁴⁾などの結果から、アジア人において食後高血糖は独立した心血管イベントのリスクファクターであることが示されており、

食後血糖値のコントロールも重要である。

一方で、欧米型生活習慣の普及による脂肪摂取量や運動不足に伴う肥満・内臓脂肪蓄積によるメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性も、日本人2型糖尿病増加の直接の引き金となっている。

このように、日本人2型糖尿病患者の病態はもともとの遺伝的な要因から発生するインスリン分泌低下の病態と欧米型生活習慣によるインスリン抵抗性が相まって、個々の患者によってさまざまである。このため日本人の2型糖尿病治療は肥満・インスリン抵抗性が病態の中心である欧米人の2型糖尿病の治療とは異なってくる。欧州糖尿病学会(EASD)や米国糖尿病学会(ADA)では2型糖尿病の治療のアルゴリズムがあり、最初はビッグアナイド薬から始めることが推奨されているが、患者の病態が多様なわが国においては、現時点ではアルゴリズムは存在しない。

日本人における糖尿病の治療戦略

糖尿病の治療開始においては、1型糖尿病、膵全摘後糖尿病、糖尿病合併妊娠、糖尿病昏睡、重篤な感染症、外科手術時などのインスリンの絶対適応がある場合にインスリン治療を開始する。また、インスリン非依存状態でも、著明な高血糖、ステロイド治療による高血糖、進行した合併症、肝機能低下、腎機能低下時に伴う場合にはインスリン治療を考慮する。その他の

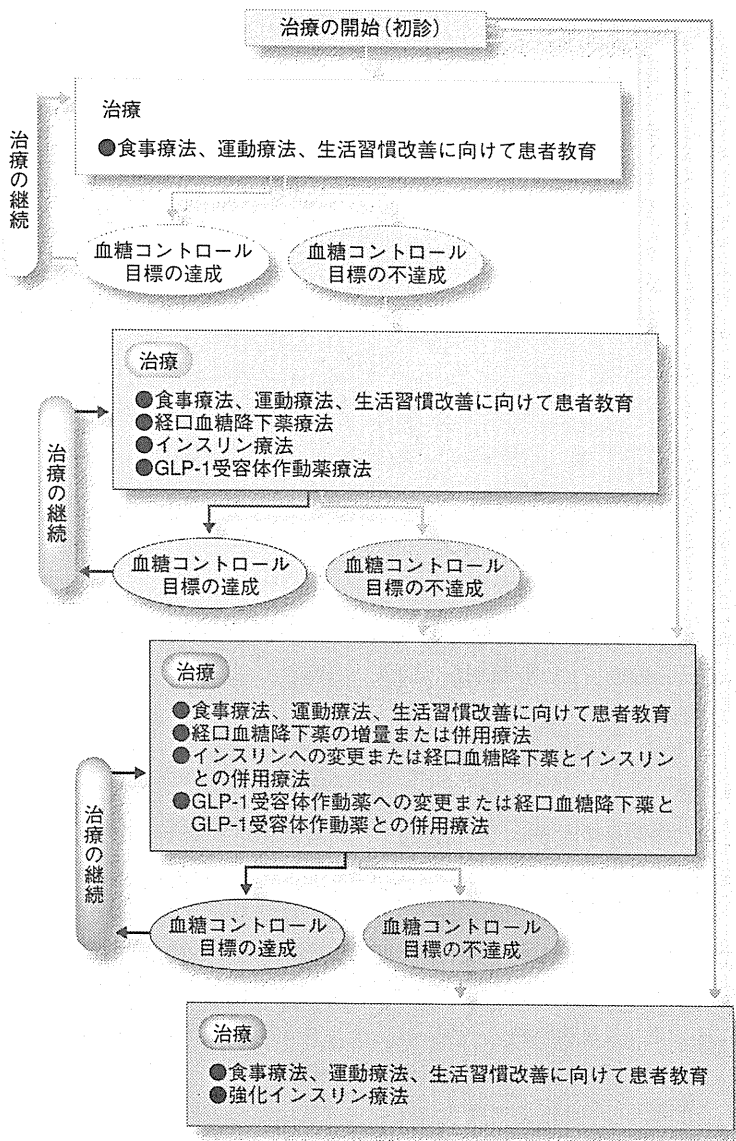


図1 糖尿病治療のフローチャート(文献1より引用)

インスリン非依存状態の場合には、食事・運動療法に加え、経口血糖降下薬の適応となる。

経口血糖降下薬は、患者の血糖値の程度のみならず、年齢、罹病期間、家族歴の有無、肥満歴、慢性合併症の程度、肝・腎機能、インスリン分泌

能、インスリン抵抗性の程度を評価して、合併症抑制のエビデンスを考慮して選択する。どの製剤も少量から開始し、患者の血糖コントロールの推移と症状をみながら徐々に調節していく。また、1種類の経口薬だけでは良好な血糖コントロールが得られない

場合には、薬の増量や作用機序の異なる薬の追加、基礎インスリンの併用、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬への変更、または強化インスリン治療への変更などによって、血糖コントロールの改善を目指す(図1、2)。

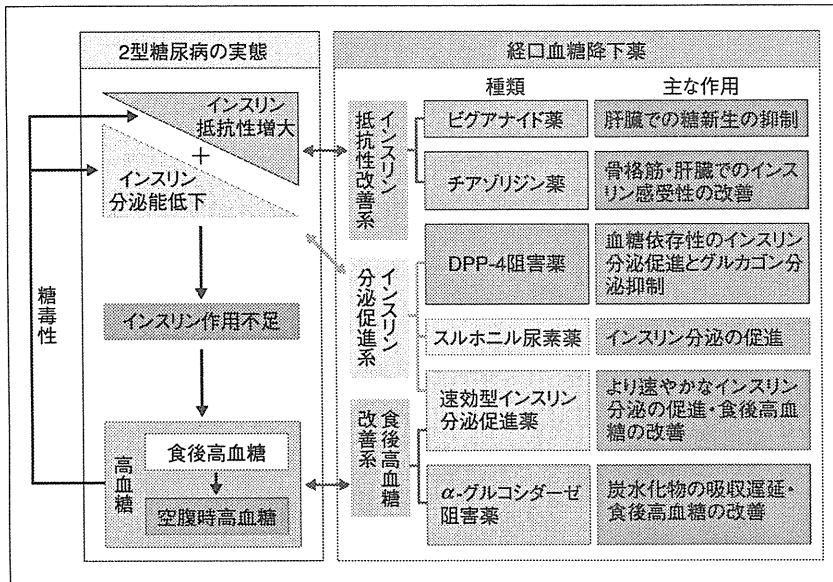


図2 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択 (文献1より引用)

チアゾリジン薬は肝臓・骨格筋への糖の取り込みの増加と、肝臓からの糖新生の抑制をすることでインスリンの感受性を高め、血糖改善効果を発揮する。肥満、高インスリン血症のある場合、薬剤の効果は大きい。また、膵β細胞の保護作用があると考えられているため、早期、軽症の段階からの使用も望ましい。PROactive試験にて⁵⁾、大血管障害の既往を有する2型糖尿病患者に対して、大血管イベントの抑制を示唆するデータがある。体液貯留作用があるため、心不全既往の患者には禁忌である。また、体重が増加しやすくなるため食事療法を実行することが大切である。

インクレチン関連薬にはdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬とGLP-1受容体作動薬があり、食前・食後血糖を低下させるといわれている。血糖降下作用はブドウ糖濃度依存性であるため、単剤では低血糖を起こしにく

い。また体重増加を起こしにくいという特徴もある。体重増加や低血糖を起こしにくいインクレチン関連薬は、大血管症抑制を目指した治療に置いて重要な位置づけとなる可能性がある。

αグルコシダーゼ阻害薬は腸管の二糖類加水分解酵素の糖分解作用を抑制して糖の吸収を遅らせる。日本人の2型糖尿病患者ではインスリンの初期分泌反応が低下しているために、αグルコシダーゼ阻害薬は有用である。単独投与でのHbA1cや空腹時血糖の改善度は他の薬剤に比べて小さいが、他の薬剤との併用もしやすい薬である。食後血高糖を抑制することで、IGTから2型糖尿病への進展の抑制、また、心血管イベントの発症の抑制が示されている^{6,7)}。

速効型インスリン分泌促進薬も食後の高血糖が認められる軽症患者により適応である。食事ごとの追加インスリン分泌の総量は増加させずに、分

泌の時間を早めさせる働きがある。

ビグアナイド薬は体重増加を起こしにくく、また、血糖低下作用は肥満・非肥満者ともに認められる。欧米では、肥満のある場合の第一選択薬として用いられている。UKPDS34ではメトホルミン投与群にて糖尿病関連エンドポイントの低下や糖尿病関連死、全死亡率の低下が示されている⁸⁾。

SU薬はインスリン分泌低下が主病態で、空腹時血糖値が上昇している患者に対して血糖降下作用が大きい。また、製剤も数種類あり、力価調整のしやすい薬である。UKPDSではSU薬を用いた強化療法の細小血管合併症の予防、進展抑制に有効であることが示されている。低血糖を起こしやすい製剤であるため、初回投与量は少量から開始し、コントロールが不十分な場合に徐々に増量する。高齢者や腎機能障害のある患者においては特に低血糖が起りやすい。重症低血糖は交感神経

を介して致死的不整脈を誘導することもあり、また、低血糖による認知機能の低下の報告もなされているため、高容量のSU薬を使用する際には注意すべきである。また肥満を助長することもあるため、患者の病態をよく考えて使用する。

インスリン分泌能が低値であるにも関わらずSU薬などを投与し続けると、患者の膵β細胞の残存機能がさらに低下する恐れがあるため、なるべく早期にインスリンを導入することが望まれる。インスリン使用時には、低血糖や体重増加のリスクを十分に考慮して、インスリンの種類や必要量を決め

る必要がある。インスリン分泌がある程度保たれている症例には、基礎インスリンを持効型インスリンで補い、追加分泌の補助を経口血糖降下薬で行うBOT療法で旅行なコントロールが得られる場合もある。インスリン療法時にも、食後血糖値をも改善するような薬剤選択が大切である。

おわりに

日本人2型糖尿病の治療を考える際には、患者のインスリン分泌能とインスリン抵抗性を考慮したうえでの真の

インスリン分泌能を念頭に、長期に渡り膵β細胞を疲弊させない治療方法を選択することが大切である。また、糖尿病治療の大きな目的である細小血管合併症および大血管合併症の抑制を常に念頭に置くことが大切である。なお、現在わが国では全国81の施設が参加して、2型糖尿病の大血管病を血糖、血圧、脂質の統合的な介入によって減少させることを目指したJ-DOIT3研究が行われている。統合的介入の重要性、および厳格血糖コントロールによる心血管リスク抑制効果が示される可能性も大いに期待されている。

文献

- 1) 日本糖尿病学会, 編. 糖尿病治療ガイド. 東京: 文光堂; 2010. p21.
- 2) Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66 Suppl 1: S37-43.
- 3) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N.; Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 248-9.
- 4) Nakagami T.; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004; 47: 385-94.
- 5) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
- 6) Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-35.
- 7) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-6.
- 8) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.

生活習慣病の分子機構と治療戦略

門脇 孝*

要 旨

- 2型糖尿病をはじめとする生活習慣病は、肥満・内臓脂肪蓄積の増加と相まって増加が著しい。
- 2型糖尿病は、インスリン分泌低下の遺伝素因に環境因子によるインスリン抵抗性が加わって発症する。
- 全ゲノム解析により、インスリン分泌低下と関連する KCNQ1 や UBE2E2 をはじめとして13の2型糖尿病遺伝子が同定された。
- 肥満や内臓脂肪蓄積は、アディポネクチン低下などの脂肪細胞機能不全を引き起こし、肝臓や骨格筋の異所性脂肪蓄積を惹起し、インスリン抵抗性・メタボリックシンドロームが起こる。
- このインスリン抵抗性の病態が、遺伝的に膵β細胞の機能不全や容量低下の素因を有する者に加わると、2型糖尿病を引き起こす。
- 今後、このような体質や病態に応じた2型糖尿病のテーラーメイドの治療法・予防法の開発が期待される。

糖尿病は年々増加し、2007年の厚生労働省の国民・健康調査では、患者数約890万人となっている。日本人などアジア人は、インスリン分泌が欧米人の約1/2と遺伝的にインスリン分泌低下の体質を有している(図1)。もう一方、欧米型生活習慣の普及による肥満・内臓脂肪蓄積によるメタボリックシンドロームが、糖尿病増加の直接の引き金となっている。この病態では、インスリン抵抗性を基盤に、軽度の高血糖・高血圧・脂質異常を合併することも多い。インスリン抵抗性・メタボリックシンドロームを有する者の中で、インスリン分泌低下の素因を有する者が、2型糖尿病を発症する(図2)。これらの者では、細小血管障害はもとより、動脈硬化が進展しやすく、心筋梗塞、脳卒中、CKDなどのリスクが高まっている。

本稿では、2型糖尿病の遺伝素因、環境因子(肥

満・内臓脂肪蓄積)の両面から分子機構と治療戦略を述べる。

2型糖尿病遺伝子

糖尿病には、遺伝素因が深く関与している。最近、全ゲノム相関解析(GWAS)により、日本人と東アジア人で主要な2型糖尿病遺伝子としてインスリン分泌低下と関連する KCNQ1(6回膜貫通型カリウムチャンネル)、UBE2E2(ユビキチン化に関連)などの多型が同定された。これらをはじめとして、現在までに13の2型糖尿病遺伝子が同定され、これらを合わせると6倍程度まで糖尿病のリスクを予測できる^{1,2)}(図3)。

今後は、2型糖尿病のリスクの数や内容による、糖尿病発症の高リスク者の同定とその情報に基づ

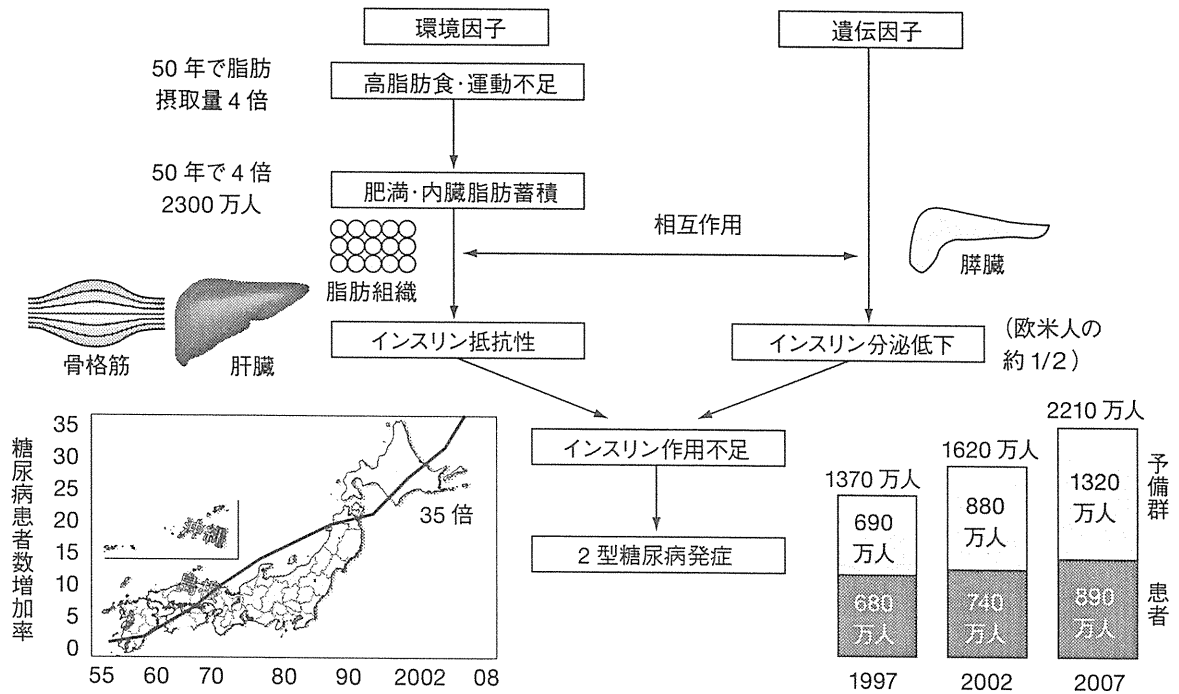


図1 日本人糖尿病の成因

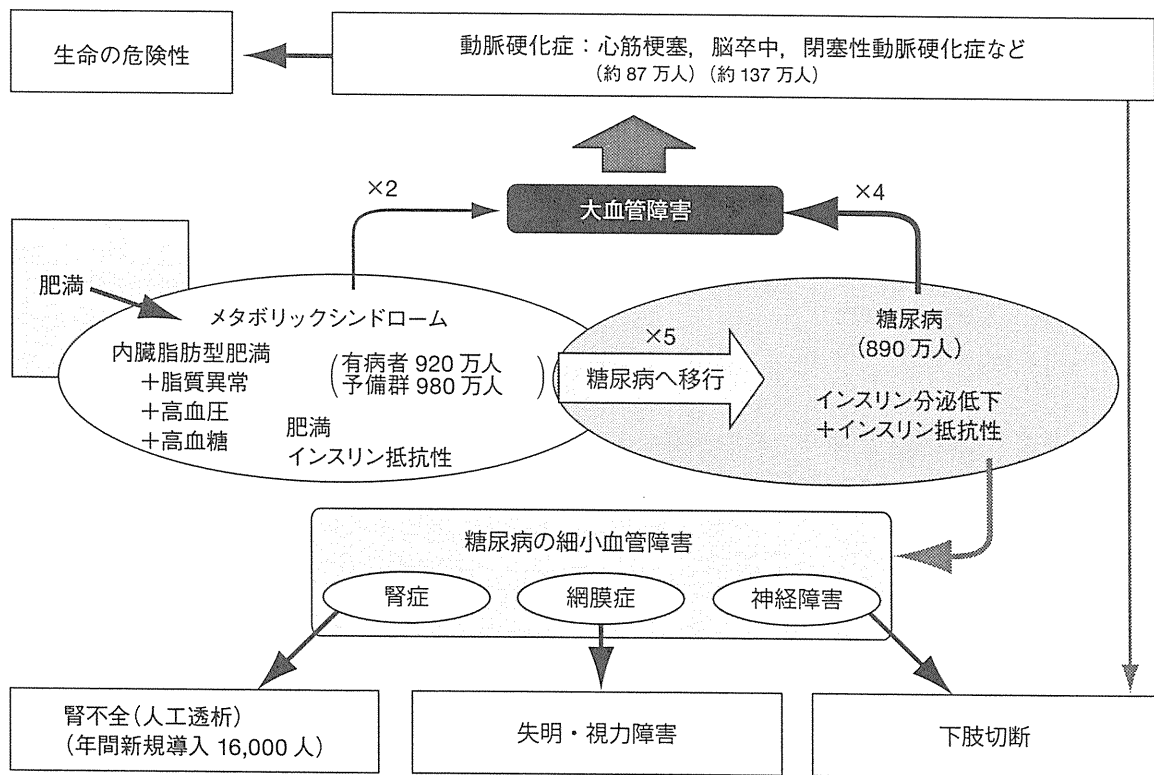


図2 日本におけるメタボリックシンドロームと2型糖尿病の病態と実態

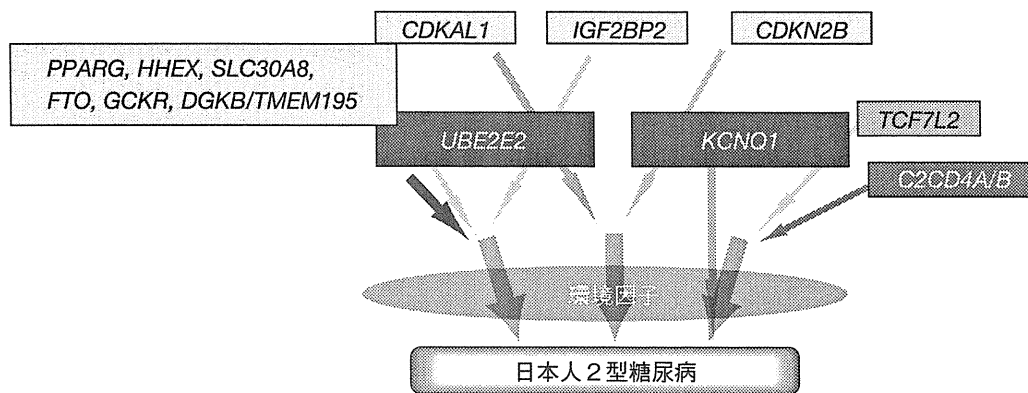


図3 日本人2型糖尿病の遺伝素因

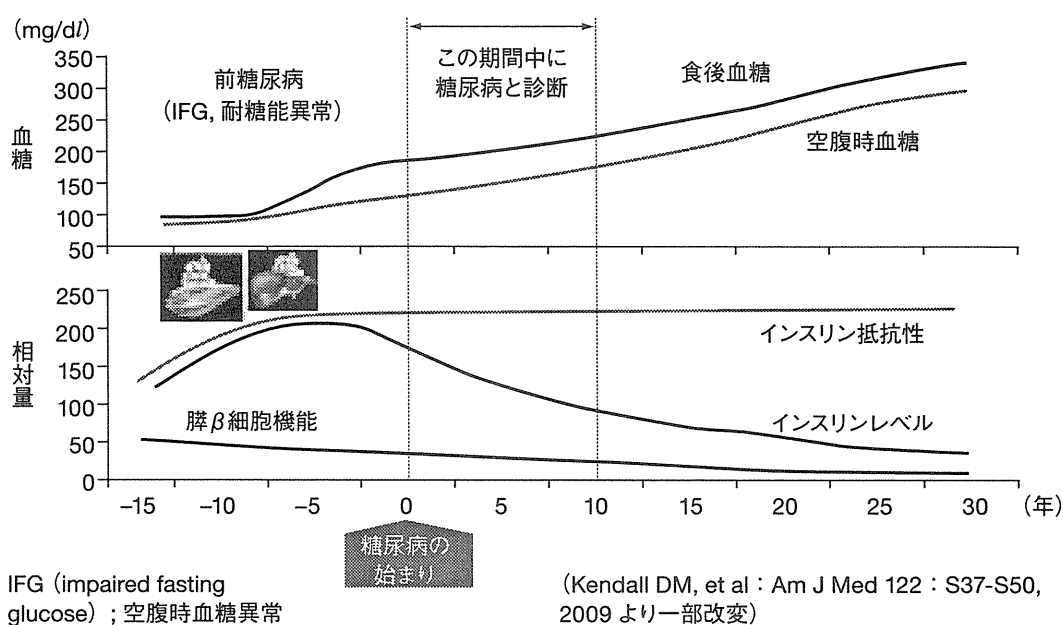


図4 2型糖尿病の自然歴

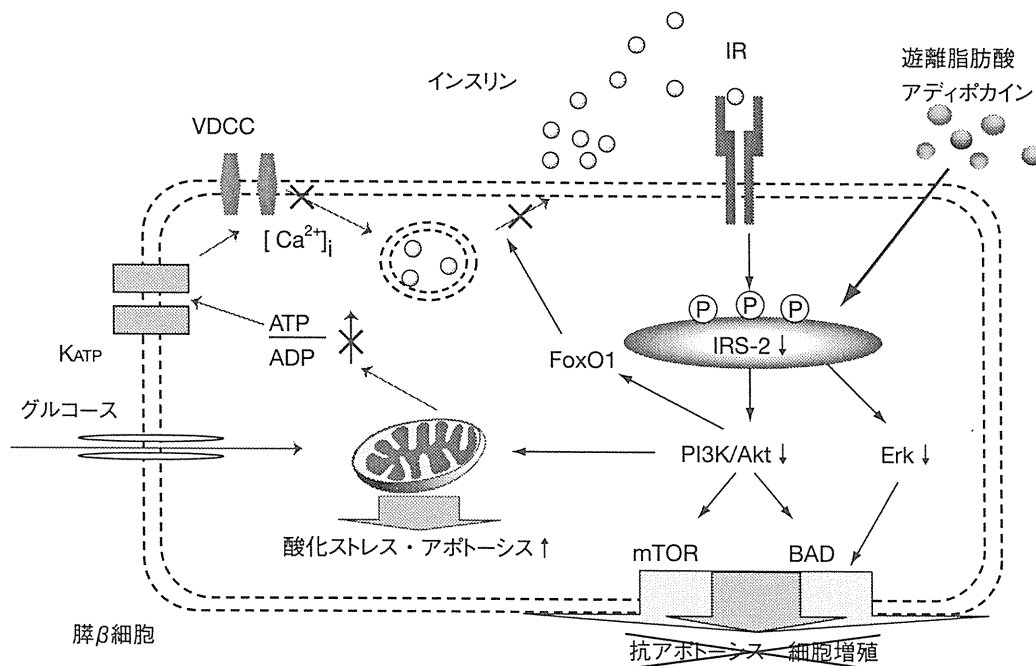
くテーラーメイドの医療・予防や、機能解明による新薬の開発につながる事が期待される。

膵β細胞の機能・容量の分子機構と2型糖尿病での異常

2型糖尿病ではインスリンの分泌、特にグルコースに対する初期分泌の低下が発症前から認められる(図4)³⁾。また、インスリンの分泌の進行性低下や膵β細胞の容量低下も認められる(図4)³⁾。インスリン抵抗性だけでは2型糖尿病の発症には至らず、膵β細胞の機能低下や代償性過形成障害があつて初めて2型糖尿病を発症する⁴⁾。膵β

細胞の機能低下では、グルコースによるインスリン分泌低下は膵β細胞のグルコース代謝障害によるATP産生障害が関与し、特に膵β細胞ではグルコース代謝においてNADHシャトルの役割が重要である⁵⁾。

また、膵β細胞の代償性過形成障害では、インスリン受容体を出発点とするインスリンシグナル、特に第一段階のインスリン受容体基質(insulin receptor substrate; IRS)であるIRS-2やその下流のPI3キナーゼは、グルコースやインスリン抵抗性による膵β細胞の容量増加に必須の役割を果たしている^{6~9)}。肥満・2型糖尿病モデルでは、インスリン分泌低下に加えて、膵β細胞における



Kubota et al: JCI 2004, Ueki et al: Nat Genet 2006, Terauchi et al: JCI 2007, Assmann and Ueki et al: MCB 2009, Kaneko et al: Cell Metabolism 2010

図5 膵β細胞のインスリンシグナルと2型糖尿病の異常

インスリン受容体-IRS-2-PI3 キナーゼシグナルが相対的に低下し、膵β細胞の量的・機能障害が惹起され、さらなるインスリン分泌低下・膵β細胞のインスリンシグナル低下の悪循環が起こっていると考えられる⁹⁾(図5)。

肥満に伴うインスリン抵抗性の分子機構 —2型糖尿病の環境因子

過食・高脂肪食・運動不足などの生活習慣により体内に蓄積する余剰エネルギーは、一般に皮下脂肪蓄積能の低い日本人、なかでも男性や閉経後の女性は内臓脂肪が貯まりやすいことになる。内臓脂肪の蓄積予備能を超えて収容しきれなくなった余剰エネルギーは、その先の肝臓や筋肉に蓄積する。この異所性の脂肪蓄積がこれらの臓器でインスリン抵抗性の重要な原因と考えられている(図6)。

インスリン抵抗性の発症においては、脂肪細胞から分泌されるアディポカインの役割も重要である。非肥満の小型の脂肪細胞は肝臓や筋肉の脂肪燃焼促進などの機序でインスリン感受性亢進作用

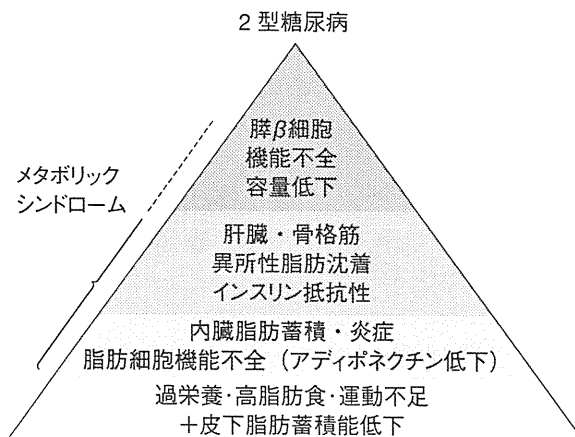
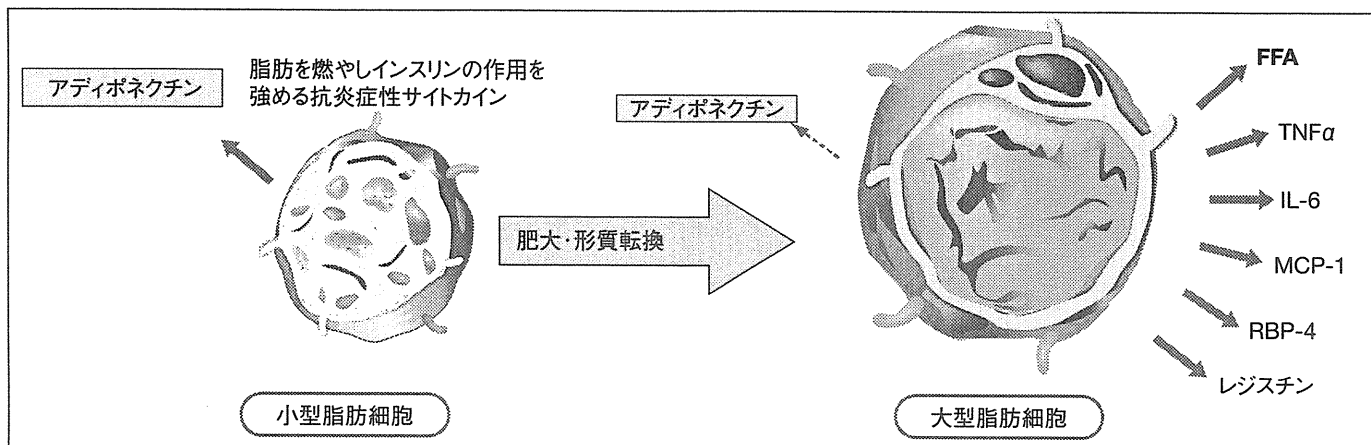


図6 メタボリックシンドロームと2型糖尿病の分子機構

を有するアディポネクチンを十分に分泌しているが、肥満者の肥大脂肪細胞では脂肪細胞の形質転換が起こり、アディポネクチン分泌が低下し、逆にTNF α , MCP-1, FFA(遊離脂肪酸)を過剰に分泌し、インスリン抵抗性・高インスリン血症が惹起されることになる(図7)。

2001年、われわれはアディポネクチンがインスリン感受性を亢進させ、抗糖尿病作用を有するこ



肥満に伴って増加し、インスリン抵抗性を起こす炎症性サイトカイン

図7 肥満・内臓脂肪蓄積とアディポカイン異常

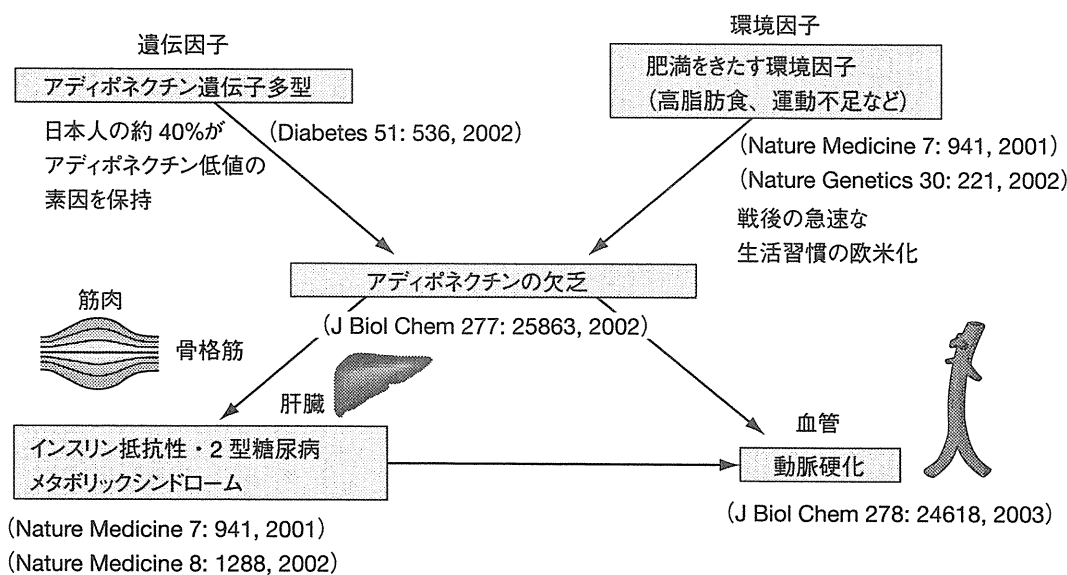


図8 アディポネクチン仮説

と、脂肪細胞由来のホルモンであることを見いだした⁹⁾。また、肥満に伴うアディポネクチンの低下が、肥満に伴うインスリン抵抗性として重要であることが示された⁹⁾。これらのデータや、その後の臨床データなどから、われわれは遺伝素因(アディポネクチン遺伝子 SNP など)と環境因子(肥満・内臓脂肪蓄積)の相互作用により、アディポネクチン低下が起こり、それが肥満に伴うインスリン抵抗性・メタボリックシンドローム・2型糖尿病の成因または動脈硬化の成因として重要であるという“アディポネクチン仮説”を提唱してきた

(図8)¹⁰⁾。また、アディポネクチンの作用機序については、アディポネクチンが骨格筋や肝臓でAMPキナーゼを活性化することを見いだした¹¹⁾。

さらに、2003年、アディポネクチンの作用を伝達するアディポネクチン受容体(AdipoR1, AdipoR2)を発現クローニング法により同定した¹²⁾。AdipoR1, AdipoR2はGPCR(G蛋白質共役受容体)と同様、7回膜貫通型の受容体であるが、GPCRとは異なり、N末端細胞内、C末端細胞外の新規のレセプターファミリーであった¹³⁾(図9)。糖代謝臓器では、肝臓にはAdipoR1とAdipo

アディポネクチンの受容体のクローニング (Nature 423 : 762-768, 2003)
 アディポネクチン受容体 AdipoR1 および AdipoR2 は N 末側が細胞内に、
 C 末側が細胞外に存在する 7 回膜貫通型蛋白と予測される

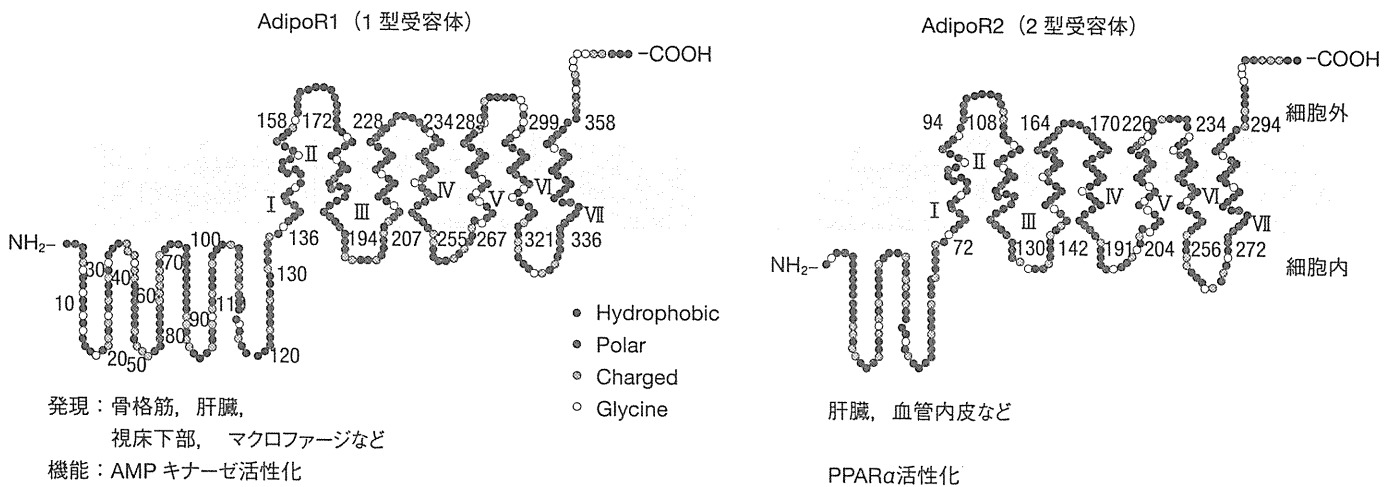


図 9 アディポネクチン受容体の構造と機能

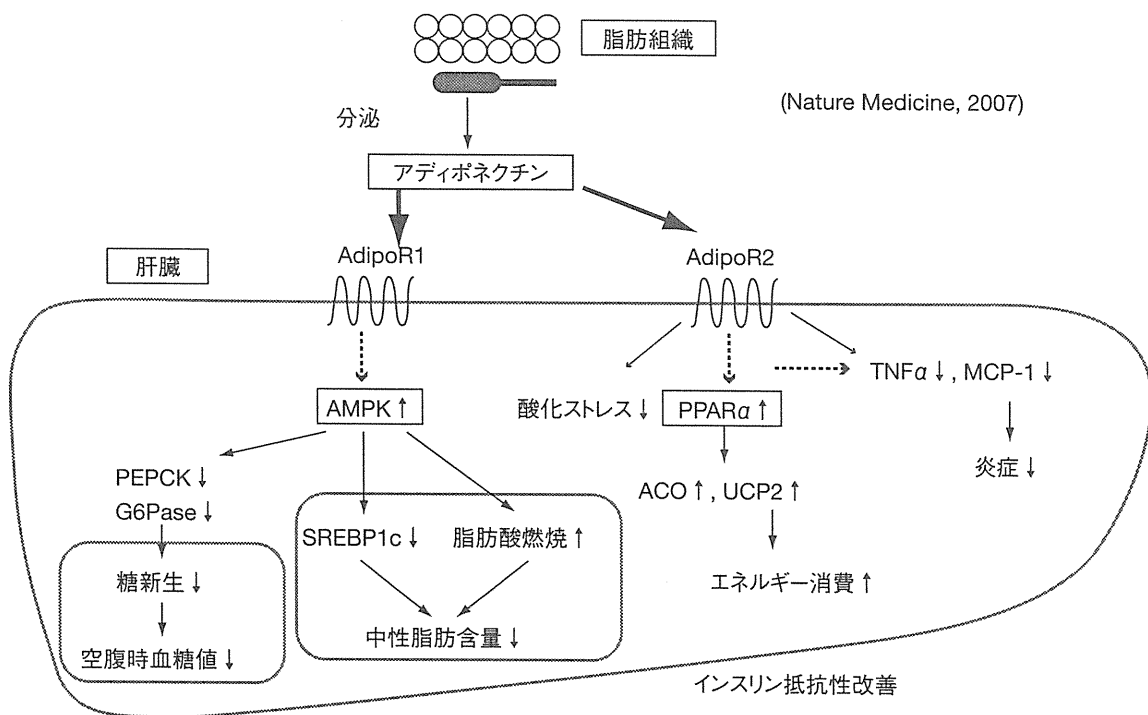


図 10 肝臓におけるアディポネクチン受容体を介する作用

R2 が, 骨格筋には AdipoR1 が主に発現している。AdipoR1 は AMP キナーゼを活性化し, AdipoR2 は PPAR α を活性化する¹³⁾。AdipoR1, AdipoR2 ダブル欠損マウスを作製すると, 肝臓のアディポネクチンの結合やアディポネクチンの血糖降下作用

が消失し, またこのマウスでインスリン抵抗性と耐糖能異常が起こることから, AdipoR1 と AdipoR2 はアディポネクチンの主要な受容体であること, また AdipoR1 と AdipoR2 は個体レベルで感受性や糖代謝調節に生理的に関与していることが

アディポネクチンは AMP キナーゼ /SIRT1 を介して PGC-1 α を活性化する

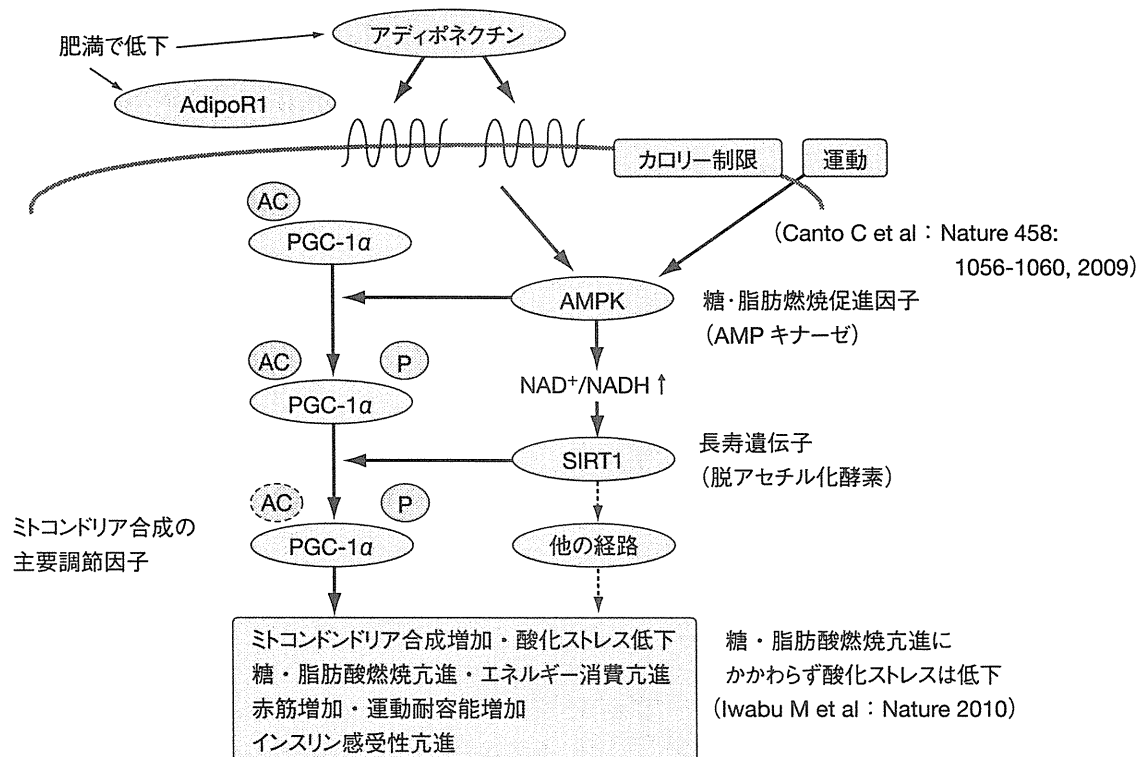


図 11 骨格筋におけるアディポネクチン受容体を介する作用

アディポネクチンは AMPK と SIRT1 を活性化するとともに寿命を延長し、糖尿病・癌も抑制する (Nature Medicine 2001, Nature Medicine 2002, Nature 2003, Nature Medicine 2007, Nature2010)

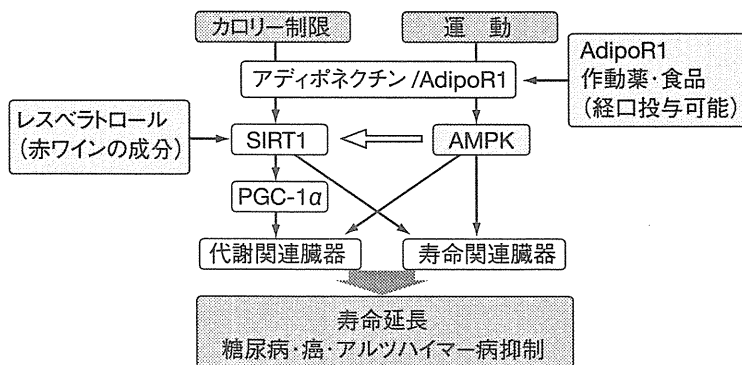


図 12 アディポネクチンと長寿・生活習慣病

示された。

また、AdipoR1 や AdipoR2 は肥満でダウンレギュレーションされる¹⁴⁾。このように、肥満では肥大脂肪組織からのアディポネクチン分泌低下と、骨格筋や肝臓での AdipoR1 や AdipoR2 など

の受容体低下と相まって、アディポネクチン作用不足が惹起され、肥満に伴うメタボリックシンドロームが 2 型糖尿病など代謝異常の主因となっている。例えば、肝臓では、AdipoR1 を介し、AMP キナーゼを活性化し糖新生抑制と脂肪含量低下、

タイプ・ステージに応じた糖尿病予防法・治療法の開発

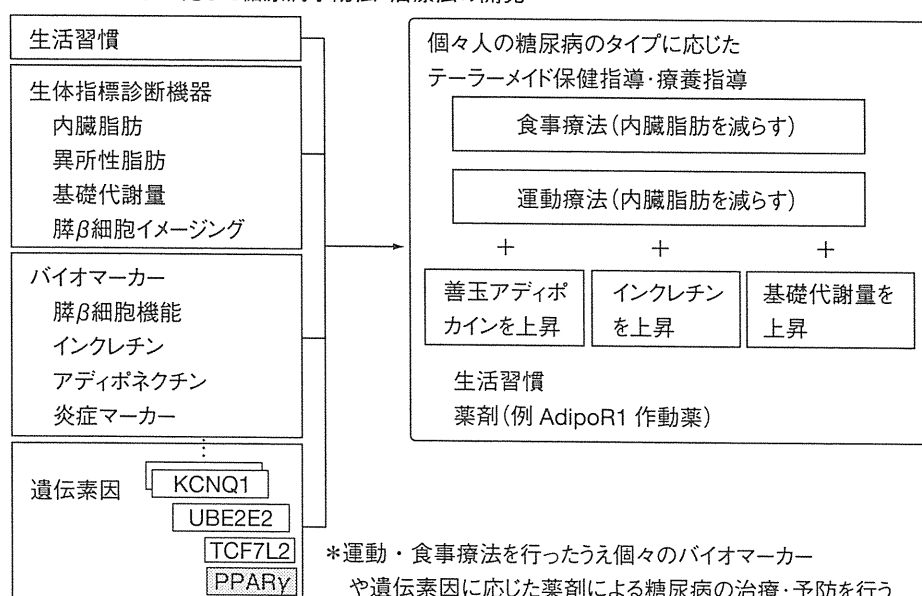


図 13 体質と病態に基づく 2 型糖尿病の治療戦略

AdipoR2 を介し、PPAR α を活性化し、脂肪酸燃焼促進、酸化ストレス、炎症を抑制する。これらの作用は、いずれも肥満で低下し、インスリン抵抗性の原因となる¹³⁾(図 10)。

最近、われわれは、骨格筋でアディポネクチン-AdipoR1 が、AMP キナーゼ活性化を介して長寿遺伝子 SIRT1・ミトコンドリアの主要転写調節因子 PGC- α を活性化することを見いだした。これは、骨格筋でカロリー制限や運動が活性化する経路そのものである¹⁵⁾(図 11)。これらの作用は肥満で低下し、インスリン抵抗性の原因となる。この点でのアディポネクチン受容体を介するシグナル伝達経路は、最近の原著¹⁵⁾や総説¹⁶⁾をご覧ください。

これまで、カロリー制限や運動は、AMP キナーゼや長寿遺伝子 SIRT1 を介して、長寿に関連すると考えられている(図 12)。今回のわれわれのデータから、この経路の一部は、アディポネクチン-AdipoR1 の制御の下にあると考えられる。同時に、この経路は、糖尿病のみならず、癌・アルツハイマー病も抑制する経路ではないかと考えられる。すなわち、アディポネクチン-AdipoR 経路の活性化は、生活習慣病全体に対する治療戦略となりうることから、現在われわれは AdipoR アゴニ

ストの開発を行っている。

病態と分子機構に立脚した 2 型糖尿病の根本的治療法・予防法の開発(図 13)

以上のように、生活習慣病の代表として、2 型糖尿病はその遺伝素因や病態形成機序が解明されてきた。今後、遺伝素因、バイオマーカー、新規生体計測、生活習慣のより定量的把握のどの情報を統合して、もっとも効果的な生活習慣改善の方策を立てるテーラーメイドの治療法・予防法の開発が重要である。さらに、 β 細胞の保護、脂肪細胞の機能改善、アディポネクチン作用の改善などを図る分子標的創薬により、病態や分子機能に立脚した治療法・予防法を確立したい。

文 献

- 1) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al : Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 40 : 1092-1097, 2008
- 2) Yamauchi T, Hara K, Maeda S, et al : A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. Nat Genet 42 : 864-868, 2010
- 3) Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, et al : Risk factors

- for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* **26** : 44-49, 1984
- 4) Kadowaki T : Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. *J Clin Invest* **106** : 459-465, 2000
 - 5) Eto K, Tsubamoto Y, Terauchi Y, et al : Role of NADH shuttle system in glucose-induced activation of mitochondrial metabolism and insulin secretion. *Science* **283** : 981-985, 1999
 - 6) Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, et al : Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* **372** : 182-186, 1994
 - 7) Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N, et al : Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory β cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest* **117** : 246-257, 2007
 - 8) Kaneko K, Ueki K, Takahashi N, et al : Class I A phosphatidylinositol 3-kinase in pancreatic β cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metab* **12** : 619-632, 2010
 - 9) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* **7** : 941-946, 2001
 - 10) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al : Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome—Adiponectin hypothesis—. *J Clin Invest* **116** : 1784-1792, 2006
 - 11) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al : Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* **8** : 1288-1295, 2002
 - 12) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al : Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* **423** : 762-769, 2003
 - 13) Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al : Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* **13** : 332-339, 2007
 - 14) Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al : Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* **279** : 30817-30822, 2004
 - 15) Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al : Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature* **464** : 1313-1319, 2010
 - 16) Kadowaki T, Yamauchi T : Adiponectin receptor signaling : a new layer to the current model. *Cell Metab* **13** : 123-124, 2011

新たな 糖尿病治療の幕開け

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

糖尿病の増加と早期発見・早期治療の重要性

.....

糖尿病は年々増加し、2007年の厚生労働省の国民健康・栄養調査では、有病者数約890万人と推定されています。糖尿病患者数は戦後60年余りで30倍以上に増加しています。

もともと日本人などアジア人は、インスリン分泌が欧米人の約2分の1とインスリン分泌低下の体質を有しています。その主要な要因は、遺伝的素因と考えられますが、現在までに13の2型糖尿病遺伝子が同定され、これらを合わせると6倍くらいまで糖尿病のリスクを予測できるようになりました。

このような体質に加えて、糖尿病増加の直接の引き金となっているのは、欧米型生活習慣の一般化による肥満・内臓脂肪蓄積の増加と、それにもなうメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性です。メタボリックシンドロームは、糖尿病のリスクを約5倍に上昇させます。また、久山町研究によれば、メタボリックシンドロームは、それだけで心筋梗塞や脳卒中など大血管症のリスクを約2倍に増加させますが、糖尿病を発症すると、そのリスクが5倍近くになります。実際、最近のJDACS (Japan Diabetes Complications Study) によれば、糖尿病患者における虚血性心疾患と脳卒中を合わせた心血管疾患の発症率は1000人年あたり16.7と、最近の欧米の報告に近づいています。したがって、わが国においても糖尿病患者の管理のなかで大血管症管理はますます重要性を増しているといえます。

また、糖尿病に特有の細小血管症については、糖尿病が原因となる透析導入が毎年1万6000人以上となるなど、ひきつづき重大です。

このようななかで、糖尿病の早期発見・早期治療の重要性がますます重要になっています。

以上を十分に考慮したうえで、日本糖尿病学会は新たな糖尿病の診断基準を策定し、

