

やく臨床に活かされるようになってきたという気はします。

合併症を考えると、現在の治療戦略は血糖管理だけではだめで、血压管理と脂質管理を含めた集約的治療が求められていることは事実です。それはリスクが高い微量アルブミン尿を有する症例を対象にした Steno-2 研究で明らかにされていますし、門脇先生がされている日本人を対象とした J-DOIT3 が終了してポジティブな結果が出れば、日本人において血糖、血压、脂質の3つと生活習慣をいかに改善していくかという方法論も含め、戦略が少し変わってくると思いますが、すべて管理しなければならないということは事実です。それが現在の治療方針であり、それなりの成果がここ数年で出てきているように感じています。

春日 門脇先生、先ほどの話に少し戻りますが、ビグアナイド薬が、がんの発症に促進的に働かないかもしれないというのは、ビグアナイド薬の作用機序との関係からどういうことが推測されるか、教えていただけますか。

門脇 あくまでも推測ですが、疫学的な事実として、肥満や糖尿病では、肝がん、子宮体がん、乳がん、大腸がんなどのがんの合併が多くなっています。そのメカニズムは、高インスリン血症によってインスリン受容体が活性化し、最終的に Akt を活性化します。Akt は活性化されると発がん遺伝子になることが分かっていますので、インスリン自身は変異原性物質ではありませんが、Akt やその下で活性化される mTOR を介して突然変異を起こした細胞増殖を促進する可能性があります。また、過栄養自身が mTOR を活性化し、腫瘍の増殖を促進する方向に導くことも、1つのメカニズムとして仮定されています。

ビグアナイド薬は AMP キナーゼを活性化しますが、腫瘍細胞によって AMP キナー

ゼの発現に違いがあると言われています。AMP キナーゼをよく発現している腫瘍細胞で、ビグアナイド薬が AMP キナーゼを活性化すると、直接 mTOR を抑えるため腫瘍の増殖を抑制します。AMP キナーゼがあまり発現していない場合でも、ビグアナイド薬の主作用によってミトコンドリアの酸化リン酸化が抑えられ、ATP の産生を抑制し、この場合には AMP キナーゼの活性化が起きませんので、ATP の枯渇が起き腫瘍細胞が死んでいきます。このようなメカニズムにより、AMP キナーゼの発現の多寡にかかわらず多くのがんで直接的な抗がん作用があるのではないかということは、*in vitro* あるいは動物実験で分かっています。

羽田 メトホルミンは organic cation transporter (OCT) で取り込まれて作用しますので、OCT が発現しているということが必要です。肝臓は OCT1 がありますから、問題ないと思いますが、がん種や臓器によって少し違ってくると思います。

門脇 そのとおりですね。トランスポーターの問題はあると思います。

羽田 門脇先生がおっしゃったミトコンドリアの酸化リン酸化の抑制に関して、私も、尿細管細胞が OCT2 を持っていますので、虚血に陥った場合メトホルミンがミトコンドリアの作用を抑え ATP 産生を下げることを見えています。また酸素消費も抑えますので、低酸素から細胞を守ることも明らかです。

春日 メトホルミンは糖尿病性腎症にも有効かもしれないということですね。

羽田 まずメトホルミンは OCT が無いと取り込まれないので、すべて調べられているわけではないですが、少なくとも近位尿細管には入りますので、近位尿細管障害に関しては有効です。少なくとも動物では有効性が分かっています。ヒトではあまり研究が進んで

いないのですが、メトホルミンがSU薬に比べてアルブミン尿を少し下げたという研究結果は存在します。あと糸球体上皮細胞のポドサイトにもOCTがあり、取り込まれるのではないかとされています。合併症全体に対して有効である可能性は十分あるのですが、メトホルミンが使われてもう20数年たっており、全世界でメトホルミンがたくさん使われているのに、それほど合併症が減っているわけではないですから、それほど有効だというわけではないと思います。

門脇 ヒトによるメトホルミンの効き方の違いは、羽田先生がおっしゃったようにOCT1ですが、その多型によって効き方が違うという報告があります。それに加えて、スコットランドから出た研究で、メトホルミンの効く、効かないでGWASを行うと、いわゆる血管拡張性失調症の原因遺伝子のATMの遺伝多型が関係するというデータがあります。最近ATMがAMPキナーゼの上流因子の1つであることが分かったようで、今後はメトホルミンについて、ATMやOCT1などの遺伝多型との関連で使用選択するようになるかもしれません。

糖尿病の血圧・脂質管理

春日 先ほど羽田先生から、降圧治療の進歩により糖尿病性腎症が減る方向に向かっているという結果が出てきているというお話がありました。糖尿病の患者さんの血圧管理という観点から見た場合、どういう種類の降圧薬が良いか、また脂質異常症に関しても、腎症あるいは大血管障害との関係でご意見があればお願いします。

羽田 降圧薬に関しては、少なくとも細小血管障害を考えた場合、レニン・アンジオテンシン系阻害薬が第1選択薬であることはこれまでのエビデンスから明らかであり、我が国ではARBが一番使われております。それ



春日雅人先生

と同時に、目標血圧の130/80mmHgを確実にクリアするという、この2つが極めて大事で、大血管障害でも同じことが言えるかもしれません。ただ大血管障害では、臓器によってアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬のほうがARBよりも良いという少し違ったデータが出ていると思います。いずれにしても、糖尿病における第1選択薬はレニン・アンジオテンシン系阻害薬です。目標血圧の130/80というラインは高血圧学会から出ていて、それでよしいのですが、やはり低血糖と一緒に下げすぎると良くないです。Jカーブ現象は一時消えましたが、また再燃しているような感じです。

春日 どのぐらいまで下げると、どういう弊害が起こるのですか。

羽田 Jカーブ現象は、イベントによって異なります。例えば、腎イベントは、UKPDSの再解析では収縮期血圧115mmHgまでは下げるほうが減ると報告されていますし、ADVANCE試験の再解析では106mmHgまでは、Jカーブ現象がないと報告されています。脳イベントもthe lower, the betterと言われてはいますが、心イベントはJカーブの存在が報告されています。ただし、いずれも種々の試験の再解析なので、エビデンスのレ

ベルは低いと思います。また、130/80mmHgの達成率が必ずしも高くないことも事実ですので、まずこの目標値達成が重要だと思います。糖尿病では、神経障害による起立性低血圧も問題点として挙げられます。さらに、夜間や早朝の血圧値も重要な因子なので、可能なら24時間血圧をチェックするほうが良いと思います。

脂質に関するエビデンスが多いのは大血管障害であり、細小血管障害は脂質だけをコントロールすれば予防もしくは進行阻止できるというエビデンスはありません。したがって脂質のコントロールはあくまで大血管障害を考えて行うべきです。危険因子をすべて管理するのが良いというのがSteno-2研究なので、細小血管障害も入ってくると思いますが、Steno-2研究では自律神経障害はポジティブだったのですが、唯一ポジティブに出なかったのが末梢神経障害でした。おそらく使用していたパラメーターがあまりセンシティブではなかったということのようですが、神経障害を研究されている先生の中には、血糖管理が神経障害には最も大切であるという意見もあります。

Legacy effect

春日 UKPDSなどのデータから legacy effect ということが言われていますが、legacy effect のメカニズムに関して、門脇先生お願いします。

門脇 糖尿病合併症の場合、幾つかの可能性が考えられると思いますが、1つは最初にお話ししたエピゲノムの変化があり、もう1つはAGEの蓄積の問題があると思います。3番目の問題として、高コレステロールや高血圧の場合は直接プラークを安定化して、イベントを抑えるということが知られていますから、高コレステロールや高血圧はイベント抑制効果が出るのが非常に早いです。一方、

高血糖を抑制すること自身はプラークの安定化にはあまり関係しませんが、内皮機能障害や血管の炎症といった動脈硬化の initiation に関係するので、最終的には血糖もプラークの縮小に結びつきます。動脈硬化のイベントのプラーク破綻に直接関係するのではなく、高血糖自身は内皮機能障害という initiation に関係するので、イベント抑制に繋がるには時間がかかると思います。

羽田 最初にメタボリックメモリーがEDIC研究で言われたときには、AGEが一番可能性があると思われましたが、その後 legacy effect になり、今はエピゲノムが重要視されつつあるというのが事実だと思います。おそらくこれから解決していくと思いますが、AGEには2つ問題点があり、1つはAGEの構造自体ほとんど分かっていないので、なかなか手を出せない領域にあるということと、RAGEという受容体がクローニングされ、ノックアウトマウスも作製されているのですが、本当のRAGEのシグナルを誰も解明していません。RAGEが最も大切な受容体なのかどうかもあまりよく分かっていません。それがAGEの問題点だと思います。

春日 Legacy effect ということであれば、臨床的には今まで以上に早期発見して、早期治療すれば、かなり合併症が抑えられると思います。また早期発見すれば、心血管系が痛んでいる人も少ないですから厳格な血糖コントロールもできると思います。その辺を含めて、門脇先生、将来の治療の在り方についてお話しいただけますか。

将来の治療の在り方

門脇 糖尿病では早期発見、早期治療が重要だと思います。その手段として、2010年の7月1日から糖尿病学会ではHbA1cを診断の第一歩に取り入れることによって、血糖

値と HbA1c が糖尿病型であれば、その日に糖尿病と診断できるという診断法を普及しています。これまでは、一度血糖値で糖尿病と出ても必ず別な日に確認していました。ところが糖尿病は無症状ですから、2回目の検査を受けないまま目が悪くなってから、腎臓が悪くなってから治療を受ける人が多かったので、そういうことをなくす方向に持っていかなくてはなりません。HbA1c の診断適用に当たっては、globalization を目指して実施していきたいと思います。2011年10月13日に厚生労働省の特定健診・保健指導に関する委員会があり、HbA1c の国際標準化について、日常臨床では2012年の4月1日から、国際標準値を主にして JDS 値を併記することが大筋認められました。

将来展望については、1つは EBM という標準治療があり、個々の病態を踏まえて適用するわけですが、介入研究と疫学研究の両方が非常に重要です。介入研究については J-DOIT3 など、日本やアジアでの研究が今後非常に重要になってくると思います。我が国が非常に弱い疫学研究について、コホート研究を既存のコホートと新しいコホートで立ち上げ、糖尿病学会のデータベース事業についても5年で終わりにすることなく将来に向け、久山町のデータのように第1集団、第2集団、第3集団とフォローしていくことで、初めて光ってくると思います。羽田先生におまとめいただいている次の『科学的根拠に基づくガイドライン』の改定は2013年だと思いますが、エビデンスに立脚した内容がだんだん増えてくることを望んでいます。

あとは個別化医療がキーワードだと思います。患者さんの治療を選択するうえでの情報は血糖値、HbA1c、肥満型か非肥満型かと、あとはインスリンレベルくらいだと思います。膵β細胞のイメージングなどにより、β細胞はどれくらいの量が残っているかを調べるこ

とが非常に重要な課題だと思います。合併症から見た早期と、β細胞の量から見た早期の両面で発見しなくてはならないと思います。また個別化医療には遺伝子だけでなく、バイオマーカーの開発やイメージングの開発などを多角的に進めていく必要があると考えます。最後は、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) に基づく再生医療についても、我々としては重要視していかなければいけないと思います。

羽田 早期診断、早期治療というのは合併症にとっても言えることです。まず合併症の早期診断ができていないのが大きな問題点としてあります。今はもう少し改善していると思いますが、日本糖尿病対策推進会議ができた当初は、糖尿病患者さんの眼科受診が1年間に5割、尿のアルブミン測定が3割、医者が直接患者さんの足を診ているというのは1割少しくらいの頻度でした。つまり眼科へ行かないと網膜症は見逃しますし、尿アルブミンを測らないと腎症を見逃します。足の診察はその後改善してきていますが、いずれにしても、早期診断をするための手段がすでにあるにもかかわらず、なかなかできていません。それゆえ日本糖尿病対策推進会議が啓発ポスターを出したわけです。単純網膜症は別として網膜症に関しては、少し進んでも現在は抗 VEGF 抗体やアプタマーを使った治療が日本で行われています。また、炎症を抑える硝子体内へのステロイド投与など、いろいろな局所治療も可能になってきていますので、早めに診断するのは極めて大切です。

腎症も、早期診断、早期治療ができれば寛解することも明らかになっています。我々のところもそうですが、早期腎症では、ADVANCE 試験の再解析でも5割は寛解しています。顕性腎症になっても ADVANCE 試験では25%が正常アルブミン尿に戻っています。したがって早期診断、早期治療というのは、合併症を考えたときに極めて大切な

ことだと思えます。アルドース還元酵素阻害薬は別として、これまで合併症治療薬が存在しなかったことは事実ですが、最近腎症で、Nrf2 を活性化するバルドキシロンメチルが、GFR の落ちた2型糖尿病症例に対する1年間の第II相試験で、投与量依存的にGFR を上げるという成績が『New England Journal of Medicine』に発表され、今米国で第III相試験に入っています。抗酸化薬あるいは炎症調節薬 (antioxidant inflammation modulator) という範疇に入ると思いますが、今後そういった薬剤が出てくれば、通常の糖尿病治療以外の合併症治療薬として、ようやく手に入る可能性はあります。PKC 阻害薬が網膜症でFDA に申請され3年くらい止まっていますが、そろそろ認可されるのではないかとい

う噂もあります。ほかにも治験に入っている薬剤がありますが、まだデータは出ていないと思います。

日本糖尿病学会が糖尿病の治療目標を出していますが、その一番上に書かれているのは、患者さんの寿命の確保やQOLを維持するとなっています。そこに糖尿病および合併症の治癒というのが目標として掲げられるようになるのが、私としても一番の夢です。

春日 お二人の先生から糖尿病とその合併症の治療に対する将来像を伺えたところで、時間になりましたので本日の座談会を終わりたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

(とき：平成23年10月21日 ところ：ヒルトン東京ベイ)

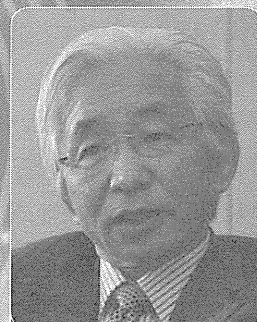
動脈硬化予防における血糖管理



ホスト：門脇 孝
東京大学大学院医学系研究科
代謝病態栄養学教授



ゲスト：河盛隆造
順天堂大学大学院医学系研究科
スポーツロジックセンターセンター長



ゲスト：柏木厚典
滋賀医科大学医学部附属病院
病院長【誌上参加】

(発言順)

糖尿病罹病期間が短くても、心筋梗塞、 脳梗塞が起こっている

【門脇】本日は、順天堂大学の河盛隆造先生にお越し頂きまして、「動脈硬化予防における血糖管理」についていろいろお話を伺い、討論をさせて頂きたく思います。また柏木先生には誌上参加という形でコメントを頂きたいと思っております。

糖尿病が増加して、合併症のなかでも動脈硬化に基づく心筋梗塞あるいは脳卒中が、わが国で非常に大きな問題になってきています。今や糖尿病は、心筋梗塞や脳卒中の最も重要な原因として挙げられるのではないかと思います。高血圧や高コ

レステロール血症に対しては、非常によい治療薬が現在使用可能で、両者のコントロールはかなりできるようになってきています。糖尿病については、治療はまだ大きな課題を抱えているという状況があらうかと思っております。

まず最初に、河盛先生から糖尿病と動脈硬化について2つ3つ話題をご提供いただければと思っております。

【河盛】糖尿病の血管障害とえば、糖尿病性細小血管障害でした。これらの発症・進展状況は眼底検査、尿中アルブミン排泄率、あるいは神経障害の症状や腱反射などから診断できております。しかし、30年ほど前からでしょうか、糖尿病患者さ

んから「私の動脈硬化はどの程度ですか」と聞かれることが増えてきました。当時は眼底写真の血管の走行をみて動脈硬化性変化があるよとか、KW (Keith Wagner) 分類でどの程度だとか、その程度しかお答えできませんでした。その当時、大阪大学第一内科の循環器グループや脳卒中グループがエコーで血管の変化を早く把握しようと努力しておられました。私どもは最も簡便な頸動脈Bモードエコーで内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) やプラークの性状を測り始めたのです。そして驚いたことに、糖尿病症例では、健常人に比べて20年も早くIMTが厚くなっていることがわかりました (Diabetes Care 1992; 15: 1290-4.)。50歳の糖尿病の人は、糖尿病のない70歳の人と同じ厚さだったのです。脆弱なプラークも多く見つかりました。HbA1cや血糖値と違って、プラークは画像で一目瞭然ですから、患者さんが関心を持ち、ごらんになります。「プラークが剥がれると、脳梗塞を起こすかもしれません。ひょっとすると同じような変化が心臓冠動脈にもすでにあるかもしれません」とお話しすると、種々の治療に熱心になり始めました。一方で、糖尿病を疑って糖負荷試験 (OGTT) をした際に糖尿病型だったら説明して治療しますが、境界型だったら、「まだ大丈夫ですよ」と言ってしまいがちです。ところが境界型でも平均IMTは糖尿病群と同程度だったのです (Diabetologia 1995; 38: 585-91.)。しかし一例一例みても、インスリン分泌が少なくOGTT境界型である例ではIMTは正常域で、一方遅延過剰インスリン分泌パターンを呈する例、具体的には1時間や、2時間のIRI値が $100 \mu\text{U}/\text{mL}$ 程度の例ではIMTが大でした。それらの例の特徴は、そうでない例と比較すると、BMI 25、中性脂肪 $215\text{mg}/\text{dL}$ 、拡張期血圧 84mmHg 程度で、わずかな異常が重なり合っ

ている血糖値境界型例だったのです (Diabetes Res Clin Pract 1998; 40: 35-42.)。この時期に動脈硬化症が発症・進展し、さらに糖尿病を発症すると、よく臨床的に経験するように、糖尿病罹病期間がわずかに5年にすぎないのに心筋梗塞、脳梗塞が起こってきているのではないのでしょうか。

順天堂大学病院に救急車でやってこられる脳血管障害あるいは心筋梗塞の患者数は多く、脳梗塞入院例は年間約600例です。治療が奏功し退院なさるときに、嚥下障害がない例ではルーチンにOGTTをしました。すると正常血糖応答の方は10%しかいませんでした。60~70%は糖尿病型、30%がIGTでした。この率はアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳梗塞と区別しても同様でした (Stroke 2009; 40: 1289-95.)。同じことが急性冠症候群の患者さんでも言えました。退院時のOGTT正常型例は少なく、たとえそうであっても、冠動脈狭窄がある例では、ない例に比し、IRIの2時間値が有意に高値でした (J Athero Thrombosis 2008; 15: 6.)。すなわちインスリン分泌が高まり、インスリンの働き低下を代償している時期にすら動脈硬化症が進展し始めている、と捉えています。

【門脇】 ありがとうございます。糖尿病で動脈硬化が促進されることに加えて、IGT、軽い脂質異常、軽い高血圧、あるいは肥満などを合併した、その当時“死の四重奏”などとよばれていて、河盛先生が“bad companions”と名付けたメタボリックシンドロームの病態でも、動脈硬化が促進されます。河盛先生は、特にそのサロゲートマーカーとしてのIMTに最も早くから着目されて、糖尿病との関連を明らかにされ、国際的に非常にオリジナリティの高いご研究をなされました。久山町研究も、今年で50年になる研究ですが、特に初期の頃、

第1集団や第2集団では高血圧の割合が多かったわけですが、第3集団、第4集団になると糖尿病の比率が非常に高くなってきます。糖尿病があると、動脈硬化症あるいはそれに基づく疾患のリスクが3倍ぐらいに上がるということが、久山町研究からデータとして出ていると思います。糖尿病と動脈硬化の関係についてはわが国にもたくさんの疫学的なエビデンスがありますね。

高インスリン血症の引き金は？

【門脇】では次に、糖尿病と動脈硬化の関連を病態生理学的にどう考えるかということについてお話を伺いたいと思います。河盛先生の教室でもたくさんのご研究がありますが、1つ2つご紹介頂けますか。

【河盛】糖尿病で動脈硬化が起こる原因を過剰分泌されたインスリンと考えておられる先生方が多いようです。しかし、私どもの成績から考えてみると、高インスリン血症になっているのは膵β細胞の代償性反応の結果だ、と思っています。綿田裕孝教授たちが証明してくれましたが、妊娠中には分泌亢進するホルモンによるインスリン抵抗性に対応して膵β細胞ではセロトニンの合成が高まり、その結果インスリン分泌量が高まることがわかりました（*Nat Med* 2010; 16: 804-8.）。妊娠中エストロゲンや胎盤ホルモンの分泌は胎児に栄養を供給するため分泌亢進し、膵β細胞はこれに代償すべくインスリン分泌を増加させているのです。この代償機構が不良だと血糖値上昇がみられ、妊娠糖尿病を発症することになりますね。妊娠マウスの膵の変化を検査した結果、セロトニンを合成する酵素、トリプトファンヒドロキシラーゼが妊娠中に増加すること、その結果セロトニンの作用で膵β細胞マスが膨大すること、一方、食餌中

のトリプトファンを除去すると、あるいはトリプトファンヒドロキシラーゼの活性を抑えると、インスリン分泌細胞機能が低下することが証明できました。この基礎的研究を2型糖尿病の家族歴を有する例、あるいはそうでない例でも妊娠糖尿病防止のための検討に役立たせたいものです。

もう一つ注目しているのが「オートファジー」です。一般的には人は過食や肥満でインスリンの働きが低下すると、膵β細胞がインスリン分泌を高めて対応しますが、やがてなぜかインスリン分泌の低下をきたし血糖値が上昇します。そこで私どもはマウスを用いた研究結果から、「オートファジー」とよばれる、細胞内の自分自身の構成成分を的確にリサイクルする機構が膵β細胞において活発に機能し、それが膵β細胞の恒常性維持に重要な役割を果たしていることを明らかにしました（*Cell Metab* 2008; 8: 325-32.）。

この機構は進化の過程で保存された現象であり、重要な生命現象です。オートファジーの異常は、異常蛋白の蓄積が生じるアルツハイマー病などの神経変性疾患や、がんなどで報告されつつあります。オートファジーは細胞自らの不要なゴミ蛋白質や小器官を分解処理する現象ですが、高FFA血症などインスリンの働きが低下した際には、膵β細胞のオートファジーが活性化される、すなわちオートファジーを適度に活性化することで糖尿病の発症を抑制しているのでしょうか。しかし、高血糖の持続やそれによる酸化ストレスは膵β細胞のアポトーシスを引き起こします。「アポトーシスはオートファジーが過剰になった状況が続いた結果だ」、と考えております。これら機構の詳細な検索が、2型糖尿病におけるインスリン分泌のnatural historyを解き明かす、と考えています。さらに肥満などインスリンの働きが低下す

る状況が続くと、インスリン分泌不全を招くので、「放置しないで」と話しかけています、このように、インスリンを過剰に分泌せざるを得ない状況が、ますますインスリンの働きを低下させ血糖値を上昇させる一方で、高インスリン血症が高血圧を引き起こしたり、脂質代謝にも異常をきたす、と捉えています。

【門脇】高インスリン血症のベースにはインスリン抵抗性や食後高血糖があると思いますが、河盛先生の教室では、血管内皮細胞を直接観察することによって、食後高血糖がいかに動脈硬化を開始させるかの機序解明に取り組んでいます。そのあたりについての知見はどうでしょうか。

【河盛】動脈硬化発症の最も早期の変化は血管内皮への単球接着であろうと考え、ラットやマウスをモデルとして、*in vivo*の血管内皮細胞面の前面を顕微鏡で実際に観察し、DVDに記録できる系を確立しNew Enface Method for Optimal observation of Endothelial Surface (NEMOes) と名付けました (Biochem Biophys Res Commun 2003; 309: 384-90.)。

正常ラットにおいて、静脈内ブドウ糖注射により、たった一度の高血糖が単球接着数を顕著に高めた、その際ソマトスタチン注入によりインスリン分泌を抑制しても、単球接着数が高いままだったことから、高インスリン血症を介さず高血糖が直接的に動脈硬化を惹起することを示しました (Diabetologia 2005; 48: 2667-74.)。さらにGKラット (自然発症糖尿病ラット：後藤G-柿崎K) で、1日2回のみ摂餌による高血糖の繰り返し、自由摂食時の持続性高血糖よりむしろマクロファージの内皮細胞への接着を亢進させました (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 10: 2275-80.)。単球・マクロファージの内皮細胞への



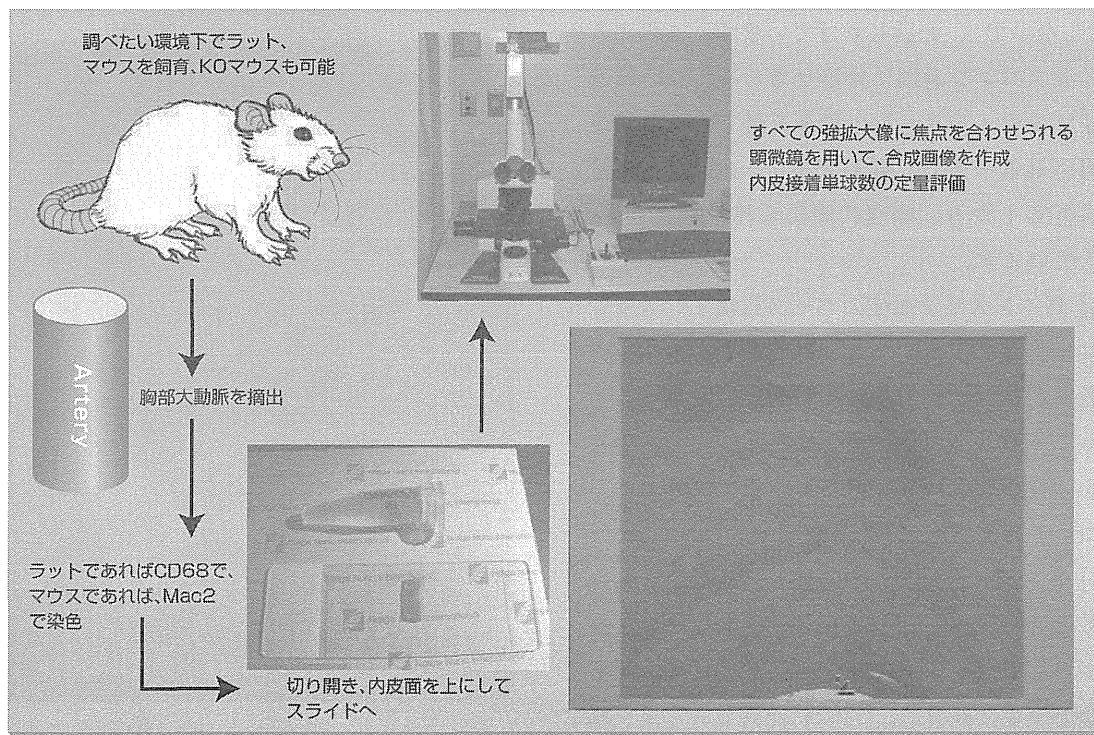
Dr. Kadowaki Takashi

接着が実際に動脈硬化の進展と結びつくことを動脈硬化発症モデルマウスであるApoEノックアウトマウスにて証明できました (Biochem Biophys Res Commun 2007; 358: 679-85.)。食後高血糖が、サイトカイン、転写因子、接着因子、酸化ストレス、炎症などを介して単球・マクロファージの内皮細胞への接着を増加させること、薬剤などにより過血糖を抑制すると、接着を防止できることなど、興味ある結果が多く出てきました。

動脈硬化の発症・進展の最初の引き金が、軽度の食後高血糖の繰り返しである、と捉えています (図1)。

【門脇】そうしますと、食後高血糖に代表されるような高血糖そのものが、動脈硬化のイニシエーションを惹起している。そこに、インスリン抵抗性などに伴う糖尿病に特徴的なdyslipidemiaな

図1 実験動物における早期動脈硬化の指標、内皮接着単球数の定量評価の確立



(Azuma K, et al. BBRC 2003より)

ども加わって、あるいはアディポネクチンが低下して、炎症や酸化ストレスも増えて、非常に atherogenic なリポ蛋白の変化、酸化LDLなども加わって、粥状動脈硬化が進展していく。そのような機序が、最近、河盛先生の研究をはじめとして、明らかになってきたのではないかと思います。

この部分については柏木先生からお話をさせて頂きたいと思っています。

【柏木】 食後高血糖を起こしやすい人は、食後に脂質も上昇します。インスリン抵抗性・高インスリン血症があり、レムナトリポ蛋白の増え方が大きくなります。IGT、耐糖能障害の人達の動脈硬化が約2倍、糖尿病になると3倍から4倍以上に高くなる一つの要因であります。すなわちこの場合

には、食後高血糖は一種のマーカーであって、それが高いのは悪いとは言えますが、血管壁に直接的に病変を起こしているのは、食後高血糖に並行しての脂質の異常、それからインスリン抵抗性がありますから血管内皮の機能、NOの産生が悪くなり、同時に血管壁に酸化ストレスの負荷がかかり、ICAMとかVCAMなどの接着分子が発現してくるような状況を作るわけです。内皮細胞に単球やマクロファージが接着し、血管内皮に潜り込みが起こるような現象とともに、増加したコレステロールの取り込みによるコレステロールエステルが溜まり、マクロファージの泡沫化によるアテロームの形成が進行します。ですから、軽い糖尿病の人が心筋梗塞を起こすというのは、糖

尿病では共存するインスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧や脂質異常、高中性脂肪血症、低HDL血症など、LDLコレステロールだけではなくてそういう複合的なものが影響しているわけです。

長い目でみていくと、血糖コントロールをよくしていくことはとても大事

【門脇】それでは、いよいよ、このような動脈硬化が促進されている糖尿病の状態で血糖管理をすることが、動脈硬化あるいはそれに基づく心筋梗塞や脳卒中の心血管イベントを抑制するかどうかということについては、いかがでしょう。

【河盛】1型糖尿病はインスリンの注射が生存に必須です。DCCT研究（1型糖尿病患者の血糖値を正常近くに維持することで細小血管障害の進展予防が可能かどうか検討した、アメリカ、カナダで行われた研究）は外来投与インスリンが動脈硬化を進行させるか、という観点から興味がありますね。私は毎年のようにトロント大学に短期間出掛けていますが、DCCT参加症例をBernard Zinman教授が多く診ていました。一緒にみていた際の私の印象は、「本当に1型かな？」でした。肥満例が多く、インスリン投与量も1日100単位以上でした。肥満もあり、インスリンの働きが低下している例においてもDCCTの結果は、最初のうちは、動脈硬化進展度に関しては差が付きませんでした。

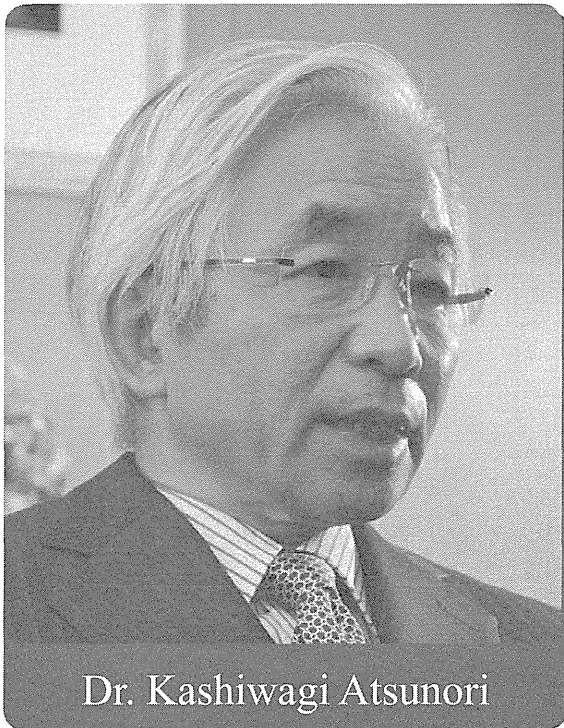
その後DCCT/EDICとして長期間追跡していくと、最初数年間の緻密かつ、より多量のインスリンを投与した血糖強化療法群で頸動脈IMTの肥厚が抑制されましたし、実際に心血管イベントも少なかった。2型糖尿病では、有名なUKPDSなどの研究結果からは、動脈硬化の進展阻止は治療開始後10年間では血糖コントロールの効果が顕著には



Dr. Kawamori Ryuzo

表れなかったのですが、それ以降ではその効果が出てきました。血糖コントロールは動脈硬化症発症・進展阻止に有効、と思います。

先生がおっしゃった食後高血糖コントロールの重要性ですね。私は日本ほど食後高血糖をきちんと把握している国はない、と言っています。欧米諸国では空腹時血糖値とHbA1cだけで治療しているところが多いですね。しかし日本の実診療では、いつもどおり服薬し食事を摂り、そして来院時採血して、「今日の採血は食後2時間ですか、1時間ですか、昼食の前ですか」と私達は聞いて、それとHbA1cを組み合わせ判断していますね。食後高血糖を意識し、そのコントロールをめざして治療しています。実際に α -グルコシダーゼ阻害薬、グリニド、DPP-4阻害薬など、食後の高血糖をターゲットにした薬が、いま多く用いられている。先



Dr. Kashiwagi Atsunori

生方が食後高血糖のコントロールが動脈硬化症の防止、 β 細胞機能低下防止のうえで重要ということをよく理解しておられるからだと思います。

【門脇】河盛先生から、DCCTで1型、UKPDSで2型、そしてKumamoto Studyも2型で、血糖管理によって、細小血管合併症だけではなくて……。

【河盛】細小血管合併症はもちろんのことですね。

【門脇】より長期的にみていくと動脈硬化症も抑制するというエビデンスが出ているというお話を伺いました。コレステロールや血圧のコントロールは比較的短期間で、心血管イベントを抑制しますが、糖尿病のコントロールは、ある意味ではlegacy effectと言いましょか、実際のイベントの発症を長期間かけて抑制しているということが特徴的ではないか思います。

【河盛】そうですね。

【門脇】これは私見ですが、先ほど河盛先生がおっしゃったように、高血糖を抑制するということは、主に動脈硬化のイニシエーションの部分を抑えるのではないかと。プラークの不安定化を抑えるといった直接のイベント作用効果は、スタチンとか、降圧薬のほうが強いと思うのです。糖尿病のコントロールは、心血管イベントの効果が現れるまでには時間はかかるけれども、動脈硬化を根本のところから抑制していくのではないかと、イベントとの関係ではそのように考えています。

【柏木】糖尿病の早期、IGTから糖尿病の罹病歴も少ない、一般的には、診断されて10年未満の糖尿病の動脈硬化というのは、何に注意しないといけないかという、リスクの集積です。食後高血糖はもちろんです、リスクの集積が重要です。肥満であるかどうか、インスリン抵抗性があるかどうか、食後の高血糖があるか、食後に遅延型の高インスリン血症がないかどうか。空腹時の脂肪が悪くなくても、食後に中性脂肪が上がっていないか、HDLがたまたま低くないか。このようなリスクの集積が重要です。

食後の血糖値のコントロールは、 動脈硬化を防ぐうえできわめて重要

【門脇】それでは、血糖管理法ごとの動脈硬化の抑制の特徴について話を移したいと思います。まず食後高血糖改善について、河盛先生はIMTも含めたエビデンスをもっていらっしゃると思いますが、いかがでしょうか。

【河盛】糖尿病の治療に入院する例は少ないですが、心筋梗塞、脳血管障害、がんの手術や感染症など、他の疾病の治療に入院してこられる例で高血糖がみられると研修医諸君はインスリンを使って、短期間に血糖値を見事にコントロールします。でも、

彼らに私が回診で言っていたことは、「皮下注射インスリンは筋や脂肪細胞に糖を取り込ませ、血糖値を下げた。その結果内因性インスリン分泌能力が改善したに違いない。今後の外来診療では、内因性インスリン分泌を有効利用していくことになる、その際の薬剤は何が最適か、まで考えて外来主治医に提案してください。膵から分泌されたインスリンは肝に流れ込んで血糖応答を安定させるのみならず、インスリンは肝で分解されます。すなわち内因性インスリン分泌を有効利用するのに加え、末梢血の高インスリン血症を防ぐことにもなります。これらがひいては動脈硬化を防ぐ可能性もありますね」と。皮下注射によりインスリンを補充せざるを得ない1型は現時点では残念ながら、肝に十分量のインスリンを補給できません。一方、2型糖尿病の治療目的は内因性インスリン分泌を大切に、維持することにあります。当初はインスリンの働きの低下に対応してβ細胞は過剰にインスリンを分泌しますが、やがてアポトーシスを起こしてしまう。だからこそ、食後の一過性のわずかな高血糖を食事・運動療法で是正することが、高インスリン血症を取り除くためにもきわめて重要と思います。食後の急激な血糖値の上昇を防止すべく、薬剤の選択も大切でしょうね。①肝にブドウ糖が一気に流入させない：α-グルコシダーゼ阻害薬、②門脈に素早くインスリンを流入させる：グリニド、DPP-4阻害薬、③肝でのインスリンの働きを高める：メトホルミン、チアゾリジン薬、などが挙げられます。

【門脇】いま食後高血糖という話題にさせて頂きましたけれども、食後の高血糖を抑制することが動脈硬化を起こすことを直接改善するだけにとどまらず、その根底にあるインスリン初期分泌の遅延、あるいはインスリン抵抗性、そういったものをも

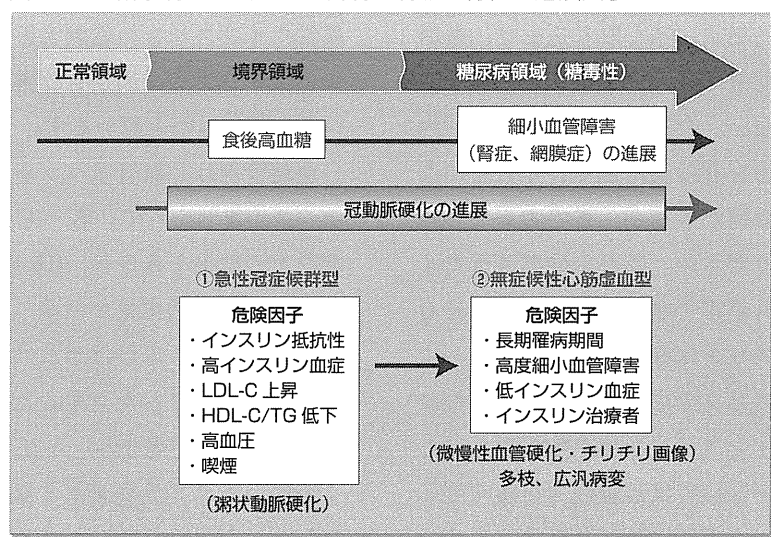
改善していく。食後高血糖に対する治療が、脂質異常やインスリンの過剰状態も含めて、動脈硬化を促進するような因子も改善するのではないかと、というお話だったと思います。

血糖管理は心血管イベントを抑えるというエビデンスが重ねられている一方、最近のACCORD研究などの結果をみると、HbA1cからみた血糖管理がよくても、低血糖が頻発したり、体重が著明に増加したり、あるいはそれに伴う著明な高インスリン血症が起こったりすると、むしろ心血管イベントのリスクが高まる。ACCORD研究はそういうことがバックグラウンドとなって死亡率が上昇してしまったということがあります。先ほどからの河盛先生のお話と合わせると、同じようにHbA1cを改善するにしても、食後高血糖を起こさず低血糖を起こさない、日内変動の少ない、いわゆる上質のHbA1cの改善、それから、肥満やいたづらな高インスリン血症を起こさない、裏を返せばインスリン抵抗性を改善したりインスリン分泌の遅延を改善したりという治療戦略が、大切だということかと思えます。

【河盛】おっしゃるとおりだと思います。

【柏木】血糖管理に対する考え方がちょっとシフトしてきています。重症ケースと、まったく合併症のないケースの人の血糖管理を同じようにやっていいかというのは、問題があります。そういう方向で来ていると思います。細小血管障害をもっている人は長期の慢性高血糖で、インスリンが高い人もいますけど、慢性になるとインスリンのレベルはだいたい下がってきていますね。だからインスリンを打たないといけない。そういう状況下での病変は、初期の頃の、高インスリン血症で、インスリンも高く、しかし食後高血糖という病態とは、まったく様変わりしています(図2)。長期

図2 2型糖尿病の進展と心血管病～病態の特性と危険因子～



間の糖尿病罹病期間を有する低インスリン分泌で、インスリン治療者には細小血管症（網膜症や腎症）を合併している症例が増加します。このような症例の大血管症の特徴は、血管石灰化病変で、細胞外マトリックス蛋白の増加、基底膜が肥厚し、起始部から末梢に広がる広範な硬化病変（造影検査で血管のチリチリ画像とよばれる）がみられません。多くの場合、無症候性心筋虚血を示します。これら病変は細小血管症の重症度と並行します。これら患者さんの血糖管理での重要なメッセージとして、血糖管理に関しては長期間糖尿病に罹患している人に対して、もともと虚血病変のある症例の厳格な管理を行うときには低血糖を誘発しないよう十分注意深くやって頂きたいと思えます。しかし、早期糖尿病患者の食後高血糖は、食後高血糖を管理し、インスリン抵抗性を管理し、LDLコレステロールを管理し、マルチプルにリスクを

管理することが非常に重要であって、リスクの集積のない糖尿病患者さんのためには初期の頃はあまり低血糖を心配せずに血糖管理をされたらよいと思えます。しかし、リスクが集積している症例では、糖尿病が軽いからといって心筋梗塞が起こらないということではありませんので低血糖を起さない治療薬の選択が望ましいと思えます。

チアゾリジン薬のearly benefit

【門脇】血糖管理法ごとの動脈硬化抑制について、私のほうから、インスリン抵抗性改善薬のお話を少しさせて頂きたいと思えます。

UKPDSで、すでに、ビグアナイド薬を使ったスタディで、同じようにHbA1cが改善されているけれどもビグアナイド薬を使わない治療と比べて、心血管イベントが抑制されたという論文が出たことが走りだったと思えますが、インスリン抵抗性

を改善することが心血管イベントを抑えるというエビデンスが、ビッグアナイド薬によって最初に出されたのですね。

もう一つ私が注目しているのは、チアゾリジン薬です。チアゾリジン薬は脂肪細胞に働いて、アディポネクチンを上昇させ、あるいは悪玉のサイトカインの過剰を正常化します。血管壁でも抗炎症効果などの作用をもつことによって、血糖値とは独立して、直接に動脈硬化を抑制するのではないかという動物実験などの多くのデータがあります。PROactive研究は、心筋梗塞や脳卒中を一度起こした患者さんに対しての二次予防の研究ですが、2.9年という短期間で16%、NNT48という非常にインパクトの強い形で、心血管イベントの再発を抑制しました。脳卒中の再発抑制が40%以上得られて、日本の脳卒中学会のガイドラインにも用いられています。

早期軽症の糖尿病は、血糖を厳格にコントロールすることによって長期の心血管イベント抑制効果が期待できます。このことはUKPDSではlegacy effectとよばれています。また、動脈硬化が進んだからといって血糖コントロールはほどほどでいいのかというと、私は決してそうは思っていないのです。低血糖を起こすような治療は、非常に心血管イベントを誘発しやすいと思いますので、低血糖を起こさない形で血糖値を正常に近づけていく。その一つの手段が、チアゾリジン薬などインスリン抵抗性改善薬の作用ではないかと思っています。特にチアゾリジン薬ではearly benefitというものが認められたと思っています。もちろん、チアゾリジン薬のいくつかの副作用、そのリスクについては十分に配慮しながら、benefitが勝ると考える症例では積極的に使っていく必要があるかと思っています。

β細胞機能の維持が、GLP-1やインクレチンに一番期待されている作用

【門脇】最近、河盛先生の研究室から、インクレチン関連薬で心血管イベント抑制や動脈硬化抑制についての非常に素晴らしい研究成果が出されていますが、そのことも含めて、最近話題のインクレチン関連薬、および、その心血管病抑制効果についてお話し頂ければと思います。

【河盛】トロント大学のDaniel Drucker教授らは、GLP-1受容体のノックアウトマウスをつくってみるとGLP-1が多彩な細胞で多彩な働きを有していることを示してきました。GLP-1は、心筋梗塞後の梗塞巣の減少、左室機能の改善をもたらすことが臨床で証明されています。私どものデータは、ApoEノックアウトマウスで、高血糖にすると単球やマクロファージの内皮細胞への接着数が増え、炎症性反応が増強され、短期間に動脈硬化が進行します。そこにエキセナチド、GLP-1受容体アゴニストを使うと、同じ条件なのに、単球・マクロファージの接着、炎症反応が抑えられて、ApoEノックアウトマウスの病的な変化が顕著に抑えられたのです（Diabetes 2010; 59: 1030-7.）。次は大腿動脈をカニューラで傷つけると4週間で新生内膜肥厚が見られますが、エキセナチド注射により抑制されました（Biochem Biophys Res Commun 2011; 405: 79-84.）。

さらに、順天堂大学脳神経外科、脳神経内科の研究ですが、マウスの中大脳動脈を60分縛り、再開通させる。そして7日間脳梗塞巣の体積やマウスの麻痺の程度を測定しました。エキセナチドを再開通後に静注した群では、梗塞巣が有意に小さくて、マウスの麻痺度も抑えられました。β細胞にGLP-1を作用させるとcyclic-AMPが増え、

CREB (cAMP response element binding protein) のリン酸化が起こり、PDX-1 (pancreatic-duodenal homeobox factor-1) が活性化されて、 β 細胞の機能維持、アポトーシス防止を調整していますが、この成績では、エキセナチド投与群の脳でcyclic-AMPが増え、CREBも増えていました (J Cereb Blood Flow Metab 2011; 8: 1696-705.)。このような多くの基礎研究から、臨床の場では、DPP-4阻害薬を使ったりGLP-1アナログを注射して、単に β 細胞の機能維持・回復だけではなくて、抗動脈硬化作用が期待されるのではないのでしょうか。動脈硬化の臨床指標、頸動脈IMT、心エコー、flow-mediated dilatation、high-sensitive CRPなどをみていきたいですね。

それからもう一つは、薬の組み合わせです。進行してから受診する例が多く、 α -GIだけ、DPP-4阻害薬だけ、チアゾリジンだけで、うまくいかないケースが多いですね。薬の相乗効果を発揮させるような選択がなされています。

【門脇】 組み合わせで使うということですね。

【河盛】 作用の異なる薬剤の組み合わせにより、1+1の効果が3、1+1+1の効果が6、にもなります。血糖応答状況をよくするだけではなくて、究極の目的はあくまで心血管イベントの防止です。特に、先生がおっしゃったように、チアゾリジンでは短期間によいというエビデンスが出ましたので、循環器の先生方、脳血管障害を診てくださっている先生方は、イベントの再発抑制をめざして使っておられて、日本の臨床の場で効果が出てきていると聞いています。このように治療の目標が変わってきたということを実感いたします。

【門脇】 河盛先生からたいへん重要なお話を伺ったと思います。特にインクレチン関連薬は、糖尿病治療の今の考え方である上質のHbA1c改善を達成

する、そして低血糖や体重増加をきたさない。そういう点で非常に有用性が高いと考えられます。内因性のインスリン分泌がどんどん低下していくような状態だと、治療がだんだん困難になって、合併症も防ぎにくくなります。 β 細胞を保護するといった点でもインクレチン関連薬は期待されています。それに加えて、直接の心血管イベント抑制効果、動脈硬化抑制効果もあるかもしれない。あるいは、心血管イベントや脳梗塞が起こったときの軽減効果もあるかもしれません。今後、河盛先生のお話にあったようなインクレチン関連薬とかインスリン抵抗性改善薬、あるいは食後高血糖改善薬を組み合わせることで、より一層、軽症から病態に介入して、 β 細胞機能を維持する、河盛先生が今日ずっと強調されてきた内因性のインスリン分泌を保つことが、結局は、心血管病などの合併症を起こさない治療の極意であるということでしょうか。われわれは、そういった新しい治療戦略を患者さんに適用していかなくてはいけないと思いました。

現在行われているJ-DOIT3は、そういったコンセプトも取り入れながら、あと1年半で結論の出る研究です。河盛先生の順天堂大学にも牽引者となってご協力頂いている研究ですが、2,542名に参加して頂いて、従来治療群と強化治療群に分けて、強化治療群では、安全な治療によって血糖・血圧・脂質を正常化しよう、特に血糖のコントロールについては、低血糖を起こさないことに重点を置きつつ、インスリン抵抗性改善薬と、この1月より長期処方できるようになってからはインクレチン関連薬も積極的に取り入れながら、行っています。

血圧や脂質については、平均としてはターゲットを達成しており、血糖値についても、インクレチン関連薬を1月に導入する前はターゲットの

5.8%に比べて6.3～6.4%と少しギャップがありましたが、インクレチン関連薬を導入してからは、低血糖や肥満をあまりきたさずに薬剤も増量できますので、血糖のコントロールがさらによくなってきている状況ではないかと考えています。

血糖をはじめとして脂質、血圧にも介入する統合的な治療のパワーは、Steno-2研究によって示されていますが、Steno-2研究は非常に小規模な研究で、かつ、血糖値についてはあまりうまくコントロールできていない研究です。J-DOIT3に参加されている多くの先生方の協力を得ながら、糖尿病における心血管イベントの抑制というエビデンスをはじめとしっかりと出して、治療に役立てていきたいと考えています。

【河盛】J-DOIT3に世界中の先生方がとても期待しておられます。門脇先生がプロトコルをつくられたときは、ACCORDの結果は出ていませんでしたね。昔から低血糖を起こさないと、食後の血糖応答も良好に保つ、というプランを練っておられま

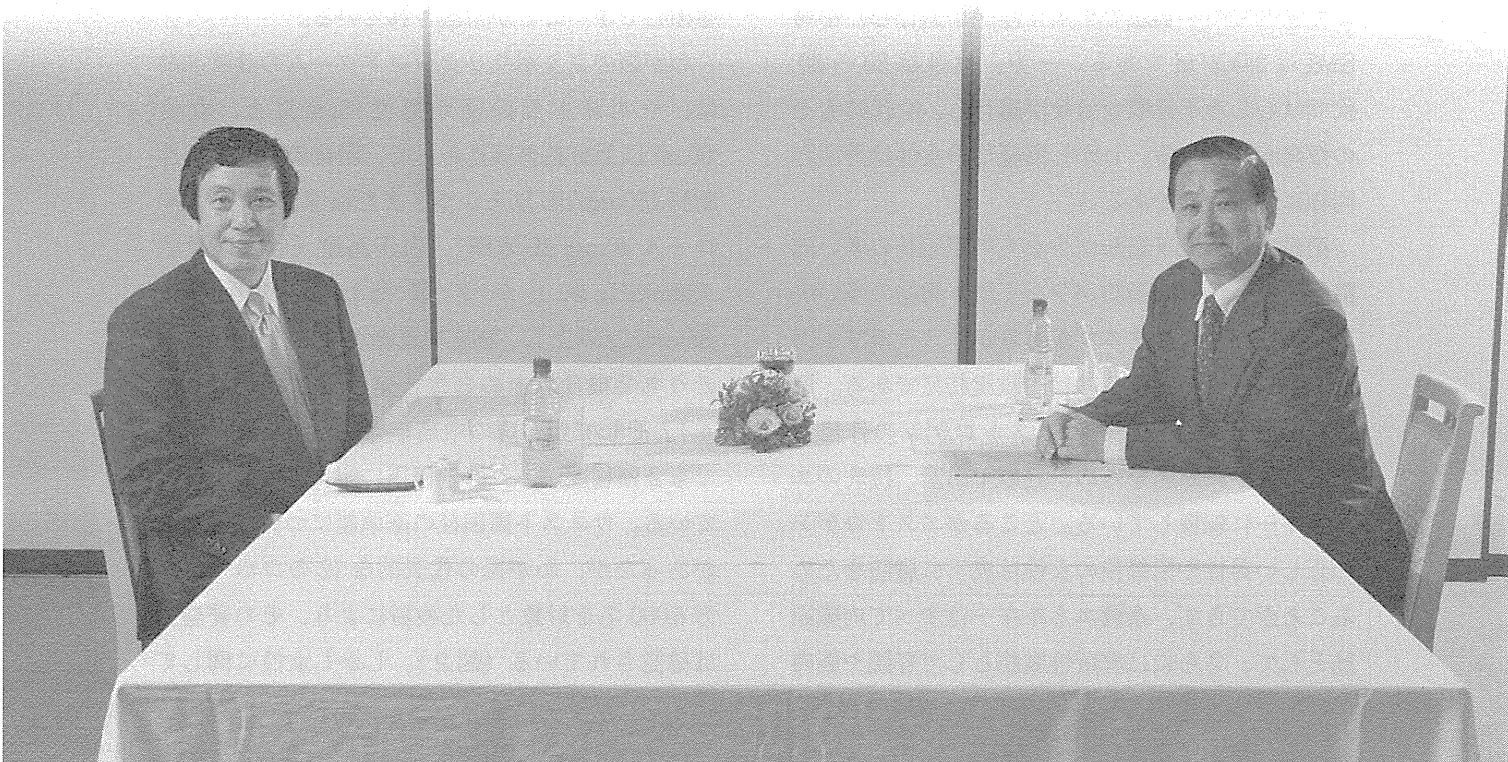
した。

【門脇】そうですね(笑)。

【河盛】国際委員会の場でも、外国の友人からのメールでも、「とてもよいコントロール状況が続いていますか?」「いつ最終結果が発表されるの?」と質問が多いですね。世界中が最も注目している素晴らしい研究ですね。

【門脇】今日は河盛先生とお話しさせて頂いて、糖尿病と動脈硬化の結びつきについて、その病態的な意義を最初にお話し頂きました。そして、血糖管理の重要性、なかでも内因性インスリン分泌を保持し、インスリン抵抗性を改善して、食後高血糖やインクレチン作用を改善する。そういった新しいコンセプトによる治療を患者さんに還元できるという素晴らしいお話をして頂きました。また柏木先生には誌上参加という形で、糖尿病と動脈硬化の関連を病態生理学的に解説して頂きました。本当にありがとうございました。

【河盛】どうもありがとうございました。



日本医師会生涯教育講座

開催日：平成 23 年 10 月 13 日（木）
会 場：新宿明治安田生命ホール

共催 東京都医師会
株式会社三和化学研究所

テーマ 「メタボと糖尿病対策」

座 長：東京都医師会理事 弦 間 昭 彦

1. メタボ・2型糖尿病の病態と 管理・初期治療の重要性

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

はじめに

—わが国のメタボリックシンドロームの現状—

現在、わが国の男性は、若年から中年に至るまですべての年齢層で小太り傾向が進行し、平均 BMI は $24\text{kg}/\text{m}^2$ である。一方、女性は 20～30 代ではむしろ不健康な痩せが進行し、40 代にもその傾向がみられる。しかし閉経後の女性は男性と同様に肥満傾向である。

肥満には、皮下脂肪が少なく内臓脂肪の多い内臓脂肪型と、内臓脂肪が少なく皮下脂肪の多い皮下脂肪型の 2 つのタイプがあるが、メタボリックシンドロームに関わるのは内臓脂肪型である。閉経前の女性は、一般的にエストロゲンの作用によって皮下に脂肪をため、妊娠や出産、授乳のエネルギーに転換している。ところがエストロゲンの乏しい男性や閉経後の女性は皮下に脂肪をためることができず、余剰エネルギーはすべて内臓脂肪として、さらには異所性脂肪として肝臓や筋肉

に蓄積され、インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームを引き起こす原因となっている。また日本人は、体質的に欧米人と比較して内臓脂肪を蓄積しやすいことが指摘されている。

わが国のメタボリックシンドロームの診断基準は、ウエスト周囲径が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上を必須項目として、脂質異常症（中性脂肪 $150\text{mg}/\text{dL}$ 以上かつ/または HDL コレステロール $40\text{mg}/\text{dL}$ 未満）、血圧高値（収縮期血圧 130mmHg 以上かつ/または拡張期血圧 85mmHg 以上）、空腹時血糖値 $110\text{mg}/\text{dL}$ 以上のうち 2 項目以上の合併と定義されている（図 1）。そしてわが国の中高年男性の約半数、女性でも 2 割程度が、この予備軍に相当するといわれている。ウエスト周囲径の基準値については議論があったが、わが国の代表的な 12 のコホート 3 万 6,000 名を対象とした検討により、その妥当性は確認されている（図 2）。しかし女性に関して

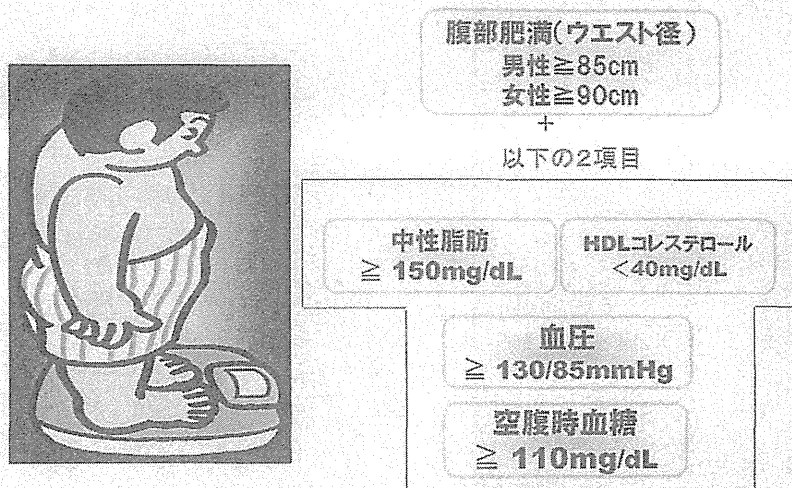


図1 メタボリックシンドローム（我が国の基準 2005年4月策定）

ウエスト周囲径(cm)		<70	70-75	75-80	80-85	85-90	90-95	94-100	≥100
人数(人)	男性	1076	1598	2833	4078	3937	2362	1019	554
	女性	3362	3178	3447	3394	2717	1660	796	546
平均リスクファクター数	男性	0.55	0.73	0.85	1.05	1.28	1.44	1.62	1.78
	女性	0.43	0.55	0.67	0.83	1.00	1.12	1.28	1.38
リスクファクター2個以上の者の割合(%)	男性	7.3	15.1	19.0	27.6	38.3	46.6	56.5	63.4
	女性	5.5	9.7	13.2	18.4	25.7	30.1	38.1	42.7

ウエスト周囲径が増加するに伴い、メタボリックシンドロームの平均リスクファクター数・リスクファクター重積者の割合は増加した。平均リスクファクター数が1を超えるのは男性では80-85cmから、女性では85-90cmからであり、内臓脂肪面積から求めた知見とほぼ合致した。

図2 ウエスト周囲径カテゴリー別の人数・平均リスクファクター数・リスクファクター重積者の割合

は、80cmを超えると相対的リスクが高まることから、80cm台は境界型とし、90cmにならないように早期から介入を試みるのが望ましい。

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積からインスリン抵抗性やアディポネクチンの低下などを介して高血糖、高血圧、脂質異常症などの発症を招来し、虚血性心疾患や脳卒中のリスクファクターを重積させる病態である。虚血性心疾患、脳卒中は患者の生命予後に大きく影響するだけでなく、生活機能の低下や要介護状態をもたらし、患者の健康寿命にも大きく影響する。メタボリックシンドロームのような生活習慣病の予備軍に早期から介入し、本格的な生活習慣病の発症を予防

することが重要となる。このような考えのもと、わが国では2008年4月から特定健診・特定保健指導、いわゆるメタボ健診が実施されている。

糖尿病患者の心血管疾患発症リスク

2007年度の厚生労働省による国民健康・栄養調査の報告によると、わが国の糖尿病およびその予備軍は2,210万人にも及び、近年その急激な増加に対する対策が非常に重要となっている（図3）。

糖尿病は、インスリン分泌低下の遺伝的素因のうえに肥満や内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性などのメタボリックシンドロームの病態が重なるこ

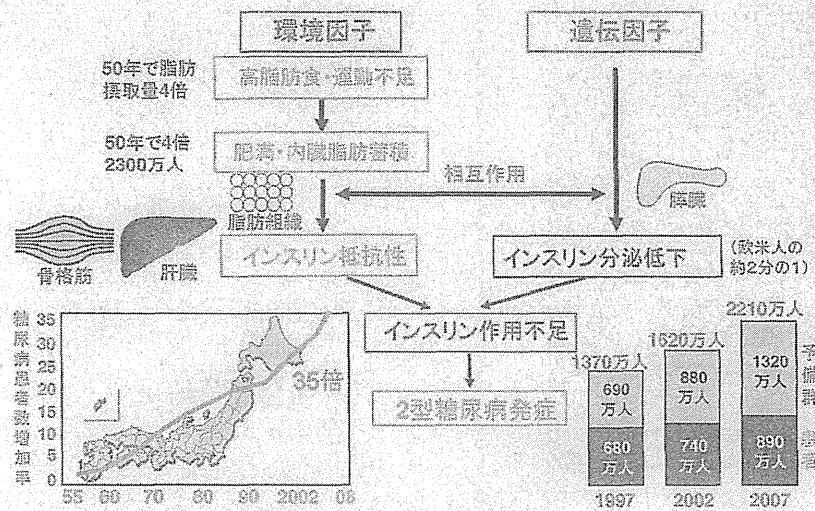


図3 わが国の2型糖尿病急増の背景

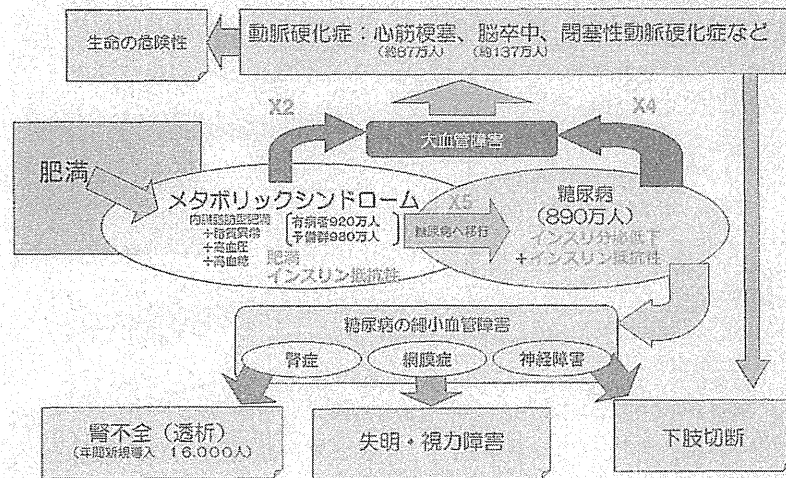


図4 我が国における生活習慣病(メタボリックシンドローム・糖尿病)の病態

とによって直接引き起こされる。そしてメタボリックシンドローム型の糖尿病は心血管疾患の重大なリスクとなることがさまざまなエビデンスより明らかになっている(図4)。

久山町研究のデータによると、メタボリックシンドロームも糖尿病もない人のリスクを1とすると、糖尿病患者の脳梗塞の発症リスクは1.2倍、虚血性心疾患のリスクは1.3倍と、それほど高くはないが、メタボリックシンドロームがあるとそれらのリスクは各々1.7倍と1.8倍となった。さらにメタボリックシンドロームと糖尿病を併発すると各々4.7倍と4.8倍にまで高まることがわ

かった¹⁾。

また欧州の13のコホート研究をもとに検討したDECODE Studyでは、空腹時血糖値に関わらず、食後2時間の血糖高値が心血管死の独立した危険因子であることが示された²⁾。したがって、血糖の日内変動が大きい、グルコーススパイクが認められる患者は、心血管イベント・心血管死のリスクが高いことが示唆される。

早期介入の必要性

糖尿病患者は、遺伝的素因により発症前から膵β細胞の減少と機能低下が認められる。そこへメ