

## おわりに

2010年に日本糖尿病学会は、アクションプラン2010(DREAMS)を発表した。

‘DREAMS’の実現により、糖尿病やその合併症の撲滅という‘夢’の実現につながることを期待したい。

文献

- 1) <http://www.jds.or.jp/>
- 2) 清野 裕ほか：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 53: 450-467, 2010.
- 3) 日本糖尿病学会糖尿病関連検査の標準化に関する検討委員会：日常臨床及び特定健診・保健指導におけるHbA1c国際標準化の基本方針及びHbA1c表記の運用指針. 糖尿病 54(12), 2011.
- 4) 日本糖尿病学会(編)：糖尿病治療ガイド2010, 文光堂, 2010.
- 5) 日本糖尿病学会(編)：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010, 南江堂, 2010.
- 6) Holman RR, et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359: 1577-1589, 2008.
- 7) Skyler JS, et al: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 32: 187-192, 2009.
- 8) Gaede P, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 358: 580-591, 2008.
- 9) Yasuda K, et al: Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 40: 1092-1097, 2009.
- 10) Yamauchi T, et al: A genom-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.
- 11) Yamauchi T, et al: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 423: 762-769, 2003.
- 12) Kadowaki T, et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. J Clin Invest 116: 1784-1792, 2006.
- 13) Iwabu M, et al: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1. Nature 464: 1313-1319, 2010.
- 14) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. Nat Med 12: 73-74, 2006.
- 15) <http://www.jdoit3.jp/>
- 16) Kosaka K, et al: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 67: 152-162, 2005.
- 17) Florez JC, et al: TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. N Engl J Med 355: 241-250, 2006.

## ■ ROUNDTABLE ■

# 脳・心血管系イベントを抑制するための 今から始める新しい糖尿病治療

司会	河盛隆造	順天堂大学大学院スポーツロジックセンター センター長
	植木浩二郎	東京大学大学院糖尿病・代謝内科 准教授
	及川眞一	日本医科大学内分分泌代謝内科 教授
	河合俊英	慶應義塾大学腎臓内分分泌代謝内科 講師
	島田和典	順天堂大学循環器内科 准教授
	西山和利	杏林大学神経内科 准教授
	山科章	東京医科大学内科学第二講座 教授 (五十音順)



前列左より及川氏、河盛氏、山科氏、後列左より河合氏、植木氏、西山氏、島田氏

糖尿病と診断されたときには、かなり進行している血管障害。何が起因しているのか。その原因を明らかにし、その上で、低血糖リスクの小さい薬剤が登場した現在において、心疾患、脳血管疾患、腎疾患を防ぐ最適な糖尿病治療について、専門医が意見を交わした。

**河盛(司会)** 糖尿病が脳・心血管系イベント(CVD)の重大なリスクであることは、多くのデータから疑う余地はありません。しかし、HbA1cを良好にすることがCVDの抑制につながったというエビデンスは、限られます。この矛盾が何に起因しているのか。どのような糖尿

病治療が望ましいのか。専門の先生方のお考えを伺いながら、これからの糖尿病治療のあるべき姿について考えてみたいと思います。

### 血管内皮機能を保護することが重要

**植木** 厳格な血糖管理がCVDの抑制に結びつ

※記載されている薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください

かななかったACCORDやADVANCEの対象患者は、罹病期間も長く、動脈硬化がかなり進行した患者層であり、イベントの発現に低血糖が関与していた可能性が指摘されています。つまり、動脈硬化を伴う糖尿病患者さんに厳格な血糖管理は必要であっても、重症低血糖を起こすような強引な血糖降下療法は絶対に避けるべきことを明確にしたと言えるでしょう。

**山科** 心筋梗塞の予防は、動脈硬化の進行、特に粥腫破綻(プラーク・ラブチャー)をいかにして抑えるかということが重要です。罹病期間が長い場合、病変は多枝に見られ、びまん性であるなど、動脈硬化が非常に進行した状態となっています。このような患者さんに対して、単に血糖値を下げたからと言って、ラブチャーしにくい安定プラークへと改善させることは、非常に難しいのです。交感神経活性の変動がラブチャーの原因となりますから、低血糖のみならず、食後高血糖を含め、血糖の上下変動を抑えることが重要となります。

**及川** 糖尿病の方の脂質代謝異常はさまざまな異常が複合しています。特にTGの代謝異常を中心とした変化が注目されます。それにより、動脈硬化形成を強めるレムナントやスモールデンスLDLが形成されやすいので、コレステロールとTGの両者が高くなるIIb型高脂血症に着目して、脂質代謝異常を是正する必要がありますね。

**河合** 糖尿病と診断されたときには、腎の血管内皮細胞機能もかなり障害されており、微量アルブミン排泄を認める場合も少なくありません。その原因として、血管内皮細胞に保護的に働くグリコカリクス(glycocalyx)が、血糖変動により傷害されてしまうことも一因と考えられています。このような血管障害は腎だけでなく網膜でも、さらに全身の血管で進行していると言えます。

**河盛** たしかに、実地医家に通院中の糖尿病患者さんの約4割にCKDが、また約2割に網膜症が認められるという成績があります。大学病院では半数近くにCKDが、そして、網膜症は実に

約7割にも認められると報告されています。しかも、網膜症のある方に冠動脈造影検査を行うと、1/4に異常病変がみられます。つまり「糖尿病」で受診してきた例では、細小血管障害、大血管障害を問わず、全身の血管機能が障害されていると捉えて、治療に臨む必要がありますね。

**山科** そうですね。脂質異常にスタチンを、高血圧にARBを選択するのと同様に、糖尿病治療薬を選択する際は、プラークの退縮などが報告されているチアゾリジン薬(TZD)を選択し、早くから血管保護をすべきだと思います。

**西山** 脳卒中の場合も同様です。脳卒中で入院した方の6～7割は糖尿病もしくはIGTであるという印象があります。しかし、UKPDSにあるように、血糖管理だけで脳卒中を抑制できるとは思っていません。一方、PROactiveで示されているように、TZDを用いた血糖管理であれば、その可能性が期待されるということです。

#### チアゾリジン薬とDPP-4阻害薬が期待される理由

**河盛** 今までのお話を踏まえて、どのような治療を行っているか。あるいは、今後望まれるのか、うかがってみましょう。

**山科** まずFMD, PWV, 頸動脈エコーやABI等で、血管障害の進行状態を把握することが重要です。もちろん冠動脈疾患を疑わせる病歴や所見があればその精査をします。その上で、血圧や脂質、血糖値の管理を考えます。血糖管理で最も心配なことは低血糖ですから、そのリスクが低いTZDをよく使用しています。最近では、同様の理由からDPP-4阻害薬(DPP-4i)を使う機会が増えてきました。

**河盛** DPP-4iは、インスリン分泌促進薬でありながら、正常血糖域ではインスリン分泌を促さず、血糖値が上昇したときに促進するというユニークなメカニズムですね(図1)。

**島田** 虚血性心疾患(CHD)の患者さんにOGTTを行うと7～8割の方に糖代謝異常を認めますから、インスリン抵抗性や食後高血糖を改善する薬剤を選択します。そこで心配になるのは、

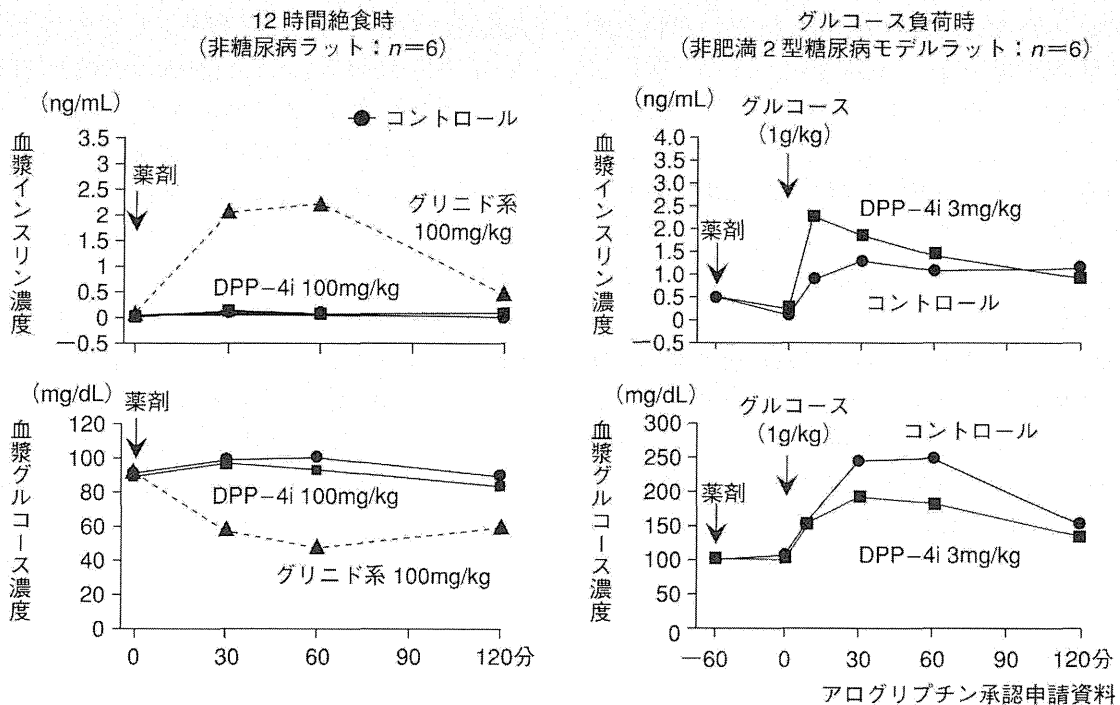


図1 DPP-4阻害薬のインスリン値および血糖値への影響  
DPP-4阻害薬投与後のインスリン値および血糖値の推移：ラット

やはり低血糖ですので、そのリスクの低い薬剤の中からの選択となります。インスリン抵抗性改善にはTZDやBG薬を、食後高血糖の改善には $\alpha$ -GIを使用しています。ただ、今後は、1H1回投与であっても毎食の食後高血糖を改善するDPP-4iを使用する機会が増えていくと思います。

**河盛** DPP-4iは、ランゲルハンス島内でインスリン分泌を高めグルカゴン分泌を抑え、門脈内のインスリン・グルカゴン比を変え、肝・糖取り込み率を上昇させるので、血糖日内変動を是正することが示されています(図2)。血糖日内変動の是正は、血管保護にも重要です。

**植木** グルカゴンの分泌抑制は、長期にわたる血糖値の安定化という点でも非常に重要です。DPP-4iにより長期に安定した血糖推移を得られることが報告されています(図3)。最近の報告では、1型糖尿病モデルマウスでインスリンが分泌されないはずなのに、グルカゴンのシグナルを抑制するだけで、血糖値が完全に正常化しました。このことは、DPP-4iによる $\alpha$ 細胞

からのグルカゴン分泌抑制が、インスリン分泌促進作用とは独立して血糖値の安定化に非常に重要な役割を果たす可能性を示唆しています。  
**島田** DPP-4iには、血糖管理のみならず、すでに報告されているGLP-1を介した内皮機能障害や心機能障害を改善する作用にも期待しています。

**河盛** 最近、DPP-4が動脈硬化を形成する方向に働くアディポカインの一つとして注目されてきました。そして、DPP-4iがGLP-1を介さずにプラーク・ボリュームの増大を抑制する成績も報告されており、今後この分野の研究に目が離せませんね(図4)。

**西山** 脳卒中対策としては、CHDと同様にアテロームを意識した血糖管理が重要です。その際、重視するのは低血糖を起こさないことです。頸動脈にアテロームのあるような状態では、脳血流の予備能も低下しているため、低血糖の発現は重大な問題となります。また、低血糖はvascular dementiaの原因でもありますから、認知症の予防という観点からも、 $\alpha$ -GIやTZDを



森豊. Prog Med 2011;31:615.

図2 DPP-4阻害薬投与後の血糖日内変動への影響  
HbA1c 10.2% (JDS 値) の41歳男性への投与後のCGMの推移

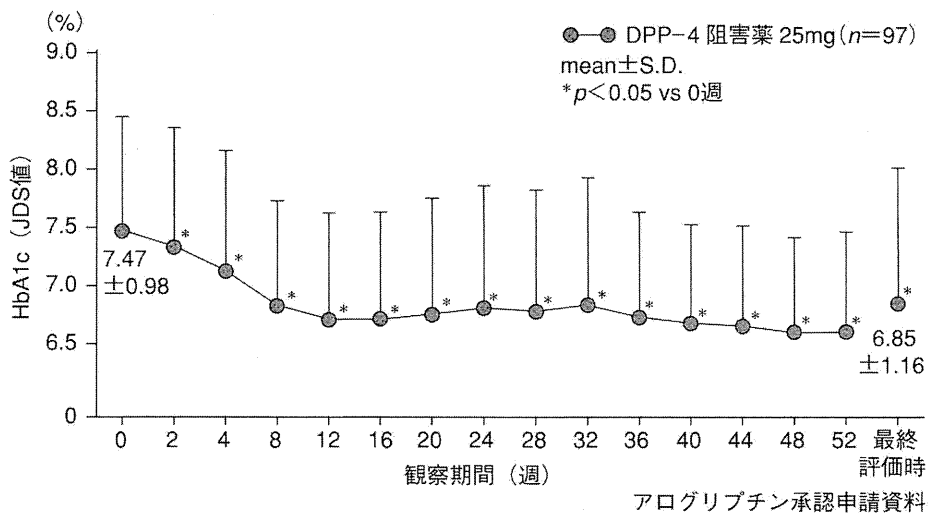


図3 DPP-4阻害薬投与後の血糖推移(長期投与試験)

中心にした治療を行っています。

河盛 過去10年間を振り返ってみて、糖尿病患者さんの脳卒中再発率は変わってきましたか。

西山 印象としては、脳卒中の臨床的再発は確実に減っていると思います。ただ、MRI等、脳の画像検査は進歩が早く、過去には見つからなかった再発病変であっても、簡単に見つかるよ

うになりました。そのため、学会や論文で発表される成績をみても減少したという感覚は出てこないでしょうね。

#### チアゾリジン薬とDPP-4阻害薬の配合剤は？

及川 私もTZDやBG薬が中心で、インスリン抵抗性の改善を目的としています。TZDを中止

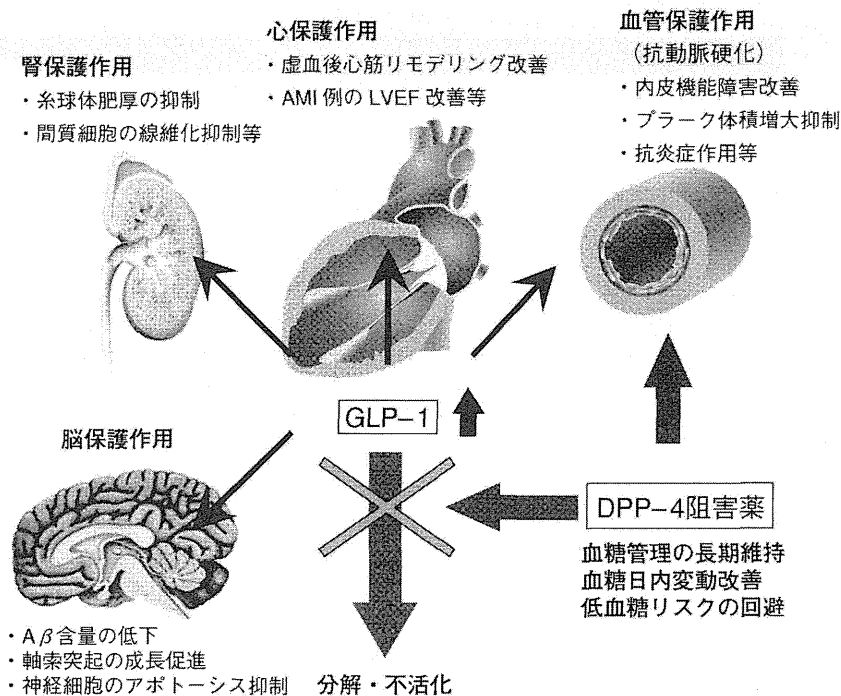


図4 心血管系イベント抑制に対するGLP-1の作用とDPP-4阻害薬との関連 (河盛隆造氏 提供)

すると血糖値が悪化するケースも多く、それを説明することが患者さんのモチベーション・アップにもつながっています。最近、DPP-4iがTG等の脂質を改善する成績が報告されました。DPP-4iがインスリン抵抗性を改善したからなのか、腸管に作用しての結果なのか、注目しています。

**島田** 私もDPP-4iによるカイロミクロンやVLDLの改善には注目しています。特に、DPP-4iにTZDを併用するとVLDL中のTGがさらに低下します。このことは、肝臓でのインスリン抵抗性改善を含めTG代謝をさらに促進し、両薬剤の併用の有用性を意味します。現在はTZD/DPP4-iの配合剤が使えるので、投与条件に適した患者さんに対しては、コンプライアンスの面からも積極的に使用したいと思います。

**山科** 循環器疾患では降圧薬、スタチン、抗血小板薬等、薬剤の種類がどうしても多くなってしまいます。しかし、TZD/DPP4-iの配合剤は、糖尿病の2大病態を1剤で改善でき、剤数を減らせます。しかも、どちらも過度な血糖低下を

きたしにくい薬剤どうしの配合剤なので、使いやすいと思います。

**西山** 高齢者の糖尿病治療を考える場合、脳卒中の他にも認知機能障害や介護者のQOLも考えて治療に臨まなければいけません。これらのことから、TZD/DPP4-iの配合剤には三つの大きなメリットがあると思います。一つは、過度な血糖低下によるvascular dementiaのリスクも低いことです。そして、1日1回投与なので服薬を確認しやすい。これは、介護者負担の軽減という点でも重要です。さらに、インスリン抵抗性や血糖日内変動性を改善するので脳血管障害や認知機能障害の進行抑制や是正が得られることです。

**河合** 腎障害患者さんに対しても意識するのは、血糖値の変動性を抑えることと低血糖を回避することで、TZDやα-GIが中心です。クレアチニンが1～1.2程度でも、遷延性の低血糖で搬送されてくる患者さんもいますので、インスリン分泌促進薬を処方する際は非常に慎重になります。一方、DPP-4iのインスリン分泌パ

表1 まとめ

- 
- ◆脳・心血管系イベントを抑制するためには血管保護が重要
    - ①交感神経活性の変動を防ぐ(低血糖回避, 血糖日内変動性の是正)
    - ②血管内皮細胞機能を保護する(血糖日内変動の是正)
    - ③脂質代謝異常を改善する(食後高TG血症, レムナント, sdLDL)
    - ④プラークの退縮・安定化をもたらす薬剤を選択する
  - ◆DPP-4阻害薬への期待
    - ①単独投与では低血糖リスクが低く, 良好な血糖管理が期待できる
    - ②血糖日内変動を改善する
    - ③長期にわたって血糖管理を維持できる
    - ④CVDの危険因子に対する多彩な作用が期待できる
  - ◆TZD/DPP-4阻害薬配合剤の利点
    - ①過度な血糖低下をきたしにくい
    - ②1剤で糖尿病の2大成因に対応できる
    - ③1日1回投与なので服薬管理が比較的容易(高齢者介護時でも適する)
- 

ターンなどからすると, 慎重投与ではありますが, 使いやすい薬剤であると思います。

**植木** 前述したように, 私もDPP-4iには期待するところが大きいです。一方で, 高齢者は潜在的な腎機能低下例であり, 分泌されたインスリンがなかなか代謝されず, 体内に留まりやすいことから, 非高齢者よりも低血糖リスクが高まっていることに, 注意を払っておかなければいけません。

**河盛** ありがとうございます。本日のお話を

まとめさせていただくと, 表1のようになるかと思えます。多くの先生方が, 多数の糖尿病患者さんを診察していただけていますが, 低血糖を危惧し, なかなか積極的な血糖管理に踏み切れない先生方も少なくないと思います。本日のお話が少しでも参考になり, 糖尿病による透析導入患者さんが減少し始めたのと同様に, 糖尿病によるCVDが少しでも抑制されることを祈念したいと思います。

### III 糖尿病の疫学と EBM

#### 疫学研究・大規模臨床試験より得られた EBM

## J-DOIT3

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 3

岡崎由希子

植木浩二郎

**Key words** : J-DOIT3, 大血管合併症, 強化療法

#### はじめに

糖尿病の治療の最終的な目標は、健康な人と同等な日常生活の質(QOL)の維持および寿命の確保であり、このためには合併症の発症や進展を抑制することが大切である。血糖コントロールの指標としてHbA1cが重要とされているが、HbA1cの低下ばかりに目を奪われ、急激な血糖値の是正や不適切な血糖降下治療を行うと、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ため、個々の患者の病態を考えて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も忘れてはならない。J-DOIT3(2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験)はこれらのことに重点を置いた我が国の大規模臨床試験である。

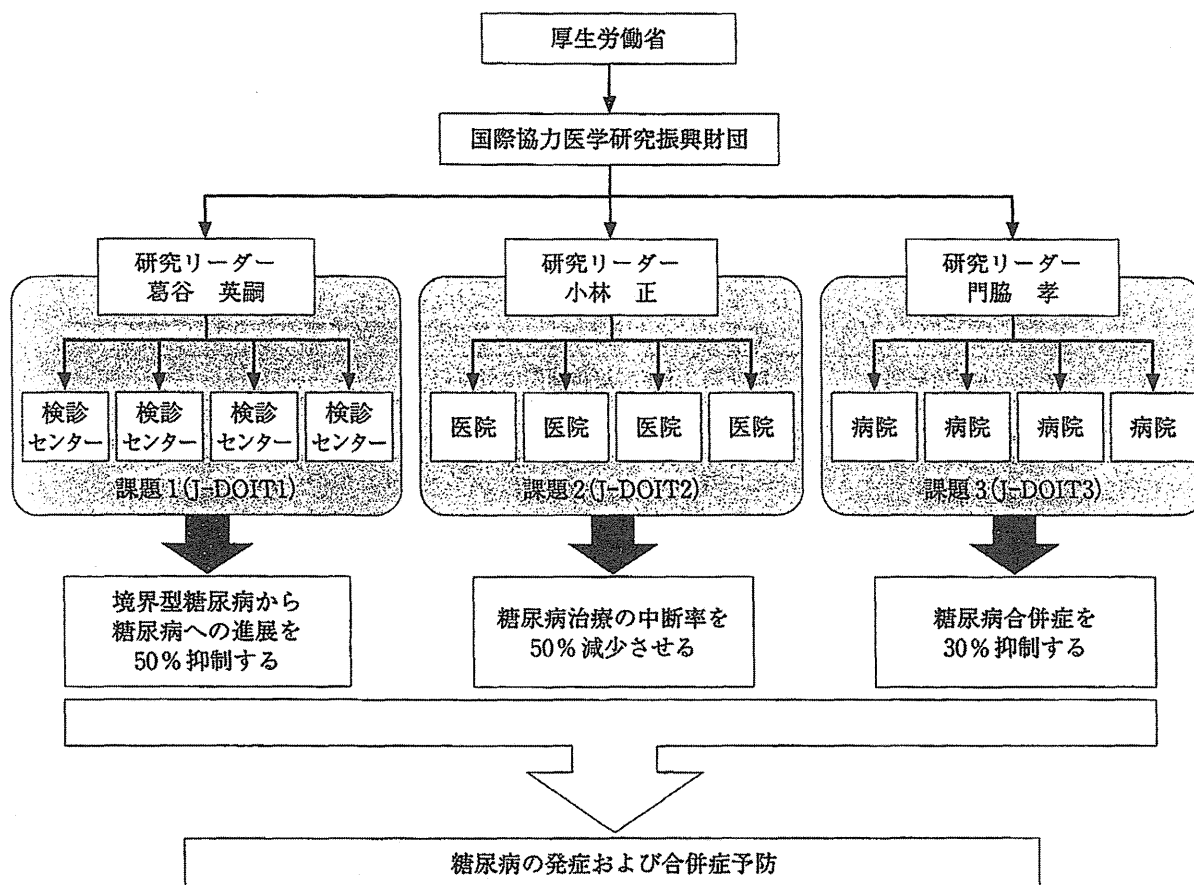
#### 1 J-DOIT3とは

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)は厚生労働省が策定した‘健康フロ

ンティア戦略’の大規模臨床研究の一つであり、‘2型糖尿病発症予防のための介入試験：J-DOIT1’、‘かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究：J-DOIT2’、および‘2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験：J-DOIT3’の3つの研究からなっている(図1)。United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)をはじめとするこれまでの大規模臨床試験から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた<sup>1-3)</sup>。しかし大血管合併症に関しては、UKPDSやそのほかの試験でも血糖値の改善が心筋梗塞や脳卒中などの抑制につながっていないのが実情であった。そこで血糖値、血圧、脂質に統合的に強力に介入する強化療法が、従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることの検証を目標とした大規模臨床試験J-DOIT3が、厚生労働科学特別研究によって立案された。J-DOIT3の主要評価項目は‘心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡、のいずれかの発生’であり、2次評価項目は‘心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生’、‘腎症の発症または増悪’、‘下肢血管イベント(下肢切断、

Yukiko Okazaki, Kohjiro Ueki: Department of Metabolic Disease, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科





III  
糖尿病の疫学とEBM

図1 糖尿病予防のための戦略研究

下肢血行再建術)の発生'および'網膜症の発症または増悪'である(表1)。本試験は2006年度より実質的にスタートし、追跡期間は2013年3月までである。

現在日本では、全国81の施設が参加し、J-DOIT3試験が進行中である。強化療法群の目標HbA1c(JDS値)は5.8%であるが、重篤な低血糖はほとんど起こっていない。

## 2 J-DOIT3における治療の指標と方法

J-DOIT3はHbA1c(JDS値)6.5%以上であり、かつ高血圧や脂質代謝異常を合併している2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験であり、強化療法群1,271人、従来治療群1,271人にて現在進行中である。強化療法群のコントロール目標は、先行する研究の成果を踏まえ血糖値(HbA1c(JDS値)<5.8%)、血圧<120/75

mmHg、脂質(LDL-C<80mg/dL、TG<120mg/dL、HDL-C≥40mg/dL)と設定されている。治療に際し重点が置かれているのは生活習慣の改善であり、両群ともに目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量などの達成援助のために自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。またDPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を置いている。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない患者には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては、図2に示すように、ステップ1ではBMIに

表 1 ‘糖尿病予防のための戦略研究’ J-DOIT3 概要

a. 対象およびエンドポイントなど

対 象	高血圧または脂質代謝異常のある 2 型糖尿病 (45-69 歳) HbA1c (JDS 値) $\geq 6.5\%$ (n=2,542, 初発予防 89%, 再発予防 11%)
1 次エンドポイント	心筋梗塞, 冠動脈イベント, 脳卒中, 脳血管イベント, 死亡のいずれかの発生
2 次エンドポイント	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生, 腎症の発症 ・増悪, 下肢血管イベントの発生, 網膜症の発症・増悪
試験実施期間	登録期間 2.5 年, 追跡期間は登録終了後 4 年

b. 治療目標

治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,271)
血糖値	HbA1c (JDS 値) $< 5.8\%$ (TZD 誘導体ベース)	HbA1c (JDS 値) $< 6.5\%$
血 圧	$< 120/75$ mmHg (ARB/ACEI ベース)	$< 130/80$ mmHg
脂 質	LDL-C $< 80$ mg/dL (*LDL-C $< 70$ mg/dL) TG $< 120$ mg/dL HDL-C $\geq 40$ mg/dL (ストロングスタチンベース)	LDL-C $< 120$ mg/dL (*LDL-C $< 100$ mg/dL) TG $< 150$ mg/dL

\*冠動脈疾患の既往.

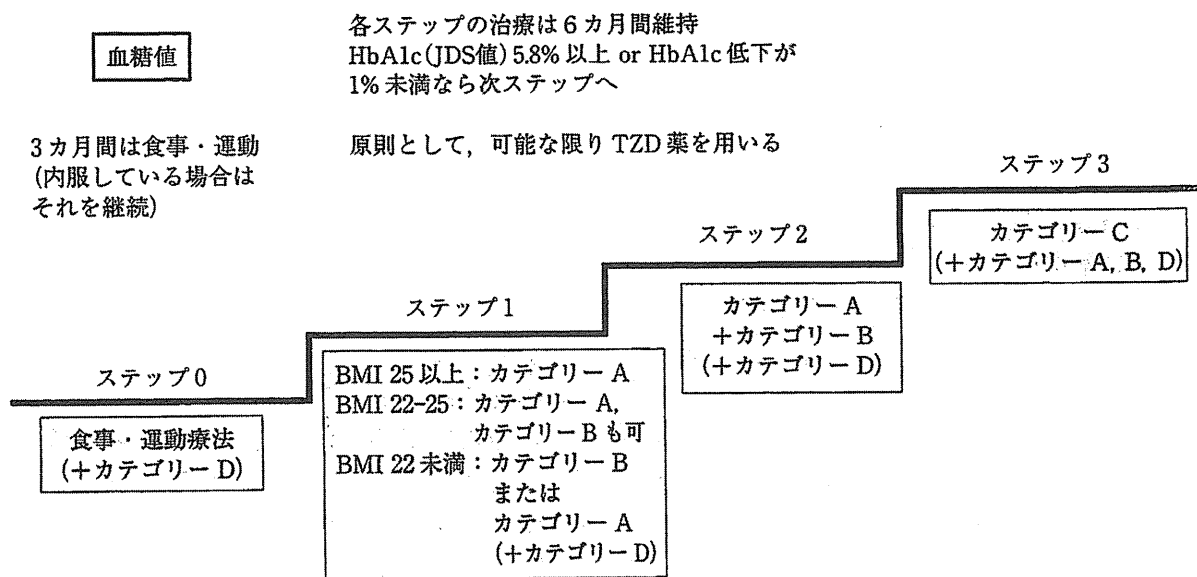


図 2 強化療法群の治療概要: 血糖値

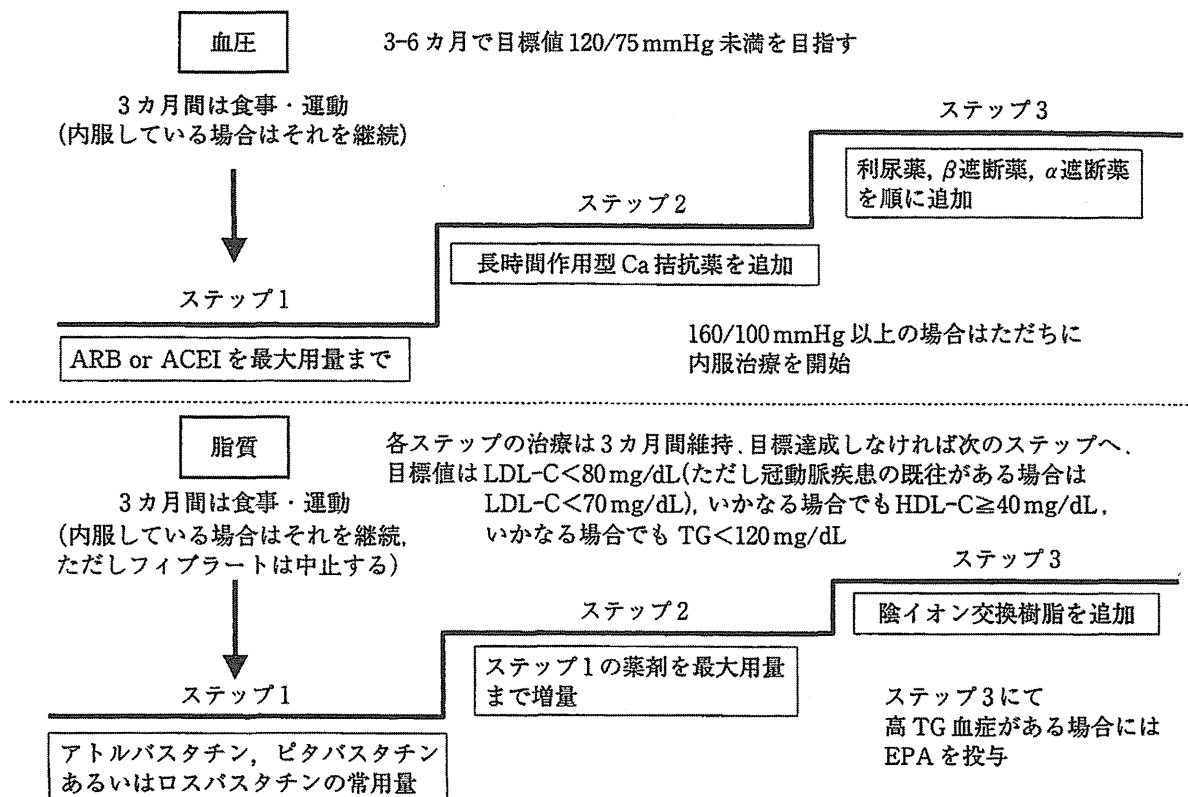
<治療薬の分類>

カテゴリー A: TZD (チアゾリジン薬), BG (ビグアナイド薬), GLP-1 受容体作動薬.

カテゴリー B: SU 薬, グリニド薬.

カテゴリー C: インスリン.

カテゴリー D:  $\alpha$ GI ( $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬), DPP-4 阻害薬.



糖尿病の疫学とEBM

図3 強化療法群の治療概要：血圧・脂質

応じて、インスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にチアゾリジン(TZD)薬を、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し、目標に達しない場合にはステップ2としてTZD薬とインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には、ステップ3としてインスリン療法を開始している。また我が国でも、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬の使用が可能となり、その有効性が多くの糖尿病専門医に認められつつあるため、2011年1月以降DPP-4阻害薬の、2011年7月以降GLP-1受容体作動薬の使用が可能となっている。なお、2011年にフランスにてTZDが膀胱癌のリスクを増加させる可能性が発表されたが、本研究において2012年1月時点ではTZDと膀胱癌との間に明らかな関連は認めておらず、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づくピオグリタゾン製剤の‘使用上の注意’に従いつつTZDを使用している。

血圧に関しては、図3に示すように、ステッ

プ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)を最大用量まで投与し、目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬(CCB)を追加し、更にステップ3ではそのほかの降圧薬を投与する。脂質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂またはエゼチミブを投与するプロトコールとなっている(図3)。

### 3 血糖値の正常化を目指して

J-DOIT3の血糖治療のプロトコールは、食事・運動療法を重視したうえで、幾つかの段階を踏んで緩徐に血糖値を下げ、HbA1c(JDS値)5.8%未満を目指すステップ治療であり、治療薬の中心はインスリン抵抗性を改善させ、低血糖の副作用の少ないTZD薬である。また食後

の高血糖の是正のために  $\alpha$  グルコシターゼ阻害薬 ( $\alpha$ GI) および DPP-4 阻害薬をなるべく多くの患者に使用してもらうために、これらの薬剤はステップ治療とは無関係に使用できるプロトコールとなっている。

血糖変動の把握に関しては、強化療法群においてはインスリンを使用していない患者でも自己血糖測定を行ってもらうことにしている。また、来院ごとに低血糖症状の有無を担当者が確認しており、現時点では重症低血糖はほとんど認めていない。

本試験の血糖降下薬の中心は TZD 薬であり、またステップが進むと SU 薬やインスリンの投

与量も増えるため、常に体重増加の懸念がある。このため、登録患者全員の毎月の体重変化率を把握し、体重増加が目立つ患者に対しては、特に食事療法や運動療法などの生活習慣の指導を強化し、場合によっては薬剤の変更を考慮するよう、参加施設の方々をお願いをしている。

このような方法で血糖値の正常化を安全に目指し、かつ厳格な血糖・血圧・脂質コントロールをモットーとした J-DOIT3 は、研究に患者として参加されている方々はもとより、研究参加施設の担当医師、コメディカルスタッフの多大なご協力のもとに現在進行中である。

## 文献

- 1) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-865, 1998.
- 2) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
- 3) Ohkubo Y, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.



**Dr. Kadowaki**

## 個々の患者さんの 特徴を踏まえた 糖尿病治療の留意点

**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

**出席者** (順不同)

**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

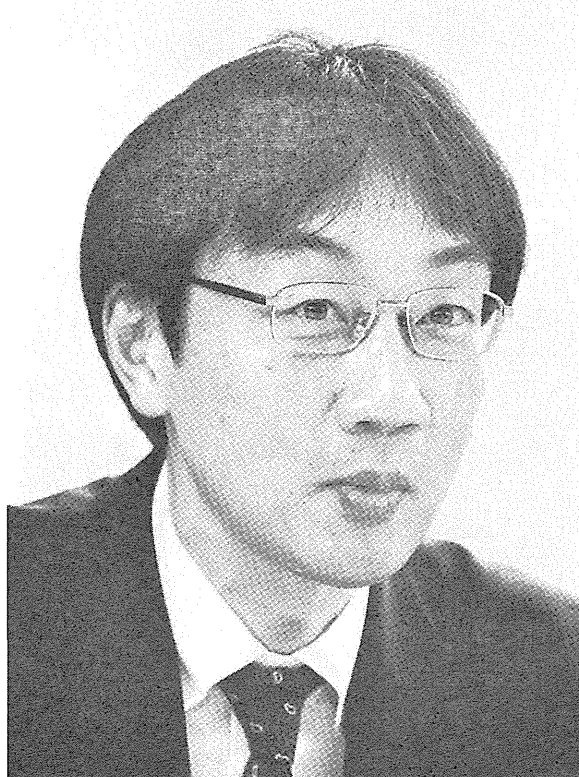
**綿田 裕孝**

順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学 教授

**窪田 直人**

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 特任准教授

**Dr. Watada**



**門脇(司会)** 本日は「個々の患者さんの特徴を踏まえた糖尿病治療の留意点」というテーマで、糖尿病の病態を踏まえながら、それぞれの患者さんに対してどのように治療方針を立案していくべきか、また食事・運動療法のあり方や、最近選択肢が増してきた各種経口血糖降下薬の特徴と、それを踏まえた使い分けなどについて、お話をお伺いしたいと思います。

### どのように治療方針を立案するか

#### 1. 合併症予防には早期診断・治療が不可欠

**門脇** 2007年の厚生労働省「国民健康・栄養調査」によると、我が国の糖尿病患者数は「糖尿病が強く疑われる」有病者が約890万人、「糖尿病の可能性が否定できない」予備群が1,320万人で増加の一途を辿っています。日本人を含めアジア人はインスリン分泌が低下しやすい素因に加え、欧米型の生活習慣の浸透により肥満や内臓脂肪蓄積、いわゆるメタボリックシンドロームの病態に

# 座談会 *Round Table Discussion*

現在、我が国の糖尿病患者は予備軍を合わせると2,000万人を超えると推定されています。インスリン分泌が低下しやすい素因に加え、欧米型の生活習慣が糖尿病の増加に拍車を掛けており、心血管疾患の危険因子としても重要性を増しつつあります。そうした中で、DPP-4阻害薬など優れた新規糖尿病治療薬の登場によって糖尿病の治療は新たな局面を迎えていますが、コントロールはまだ容易ではなく、早期診断・治療が求められているのが現状です。

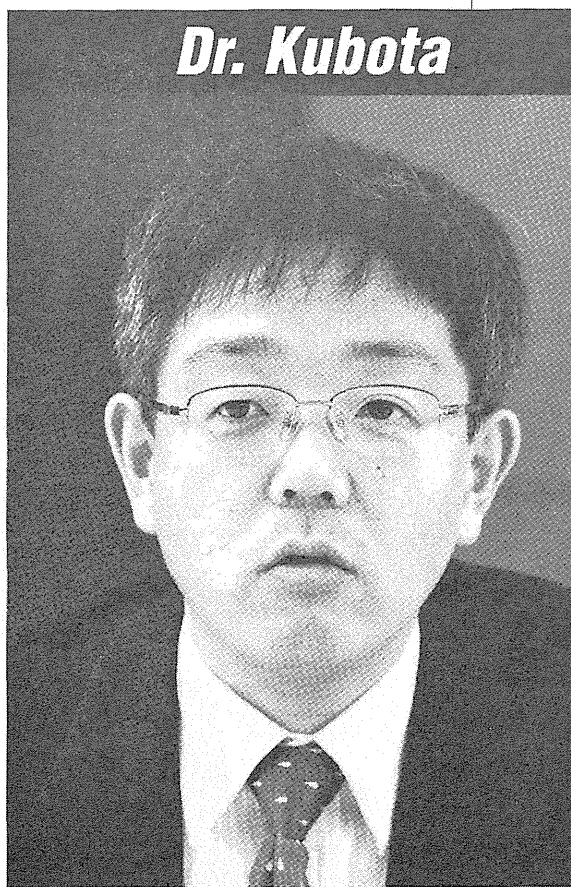
そこで、本座談会では本誌編集委員である糖尿病診療の4人のスペシャリストに、治療方針の立案、食事・運動療法の実際や、選択肢の増す各種経口血糖降下薬の特徴を踏まえた使い分けについて、日常診療での留意点を話し合っていました。

伴うインスリン抵抗性が引き金となって糖尿病の発症が増えているのが重要なポイントです。

最近の久山町研究で、メタボリックシンドローム型の糖尿病では心筋梗塞や脳卒中など心血管疾患の発症率が4倍以上に増加すると報告されています。糖尿病以外の心血管疾患の危険因子のうち、高血圧や脂質異常症については薬物療法によってかなりのところまでコントロール可能になってきました。これに対して糖尿病については、DPP-4阻害薬など優れた薬剤が開発されたとはいえ、まだまだ次世代の治療薬が求められる状況にありますし、食事療法、運動療法がきちんと実施されないと十分な薬物療法の効果が得られず、大きな課題を抱えています。実際、私は糖尿病やメタボリックシンドロームが、心血管疾患の最大の危険因子になっているのではないかと考えています。一方、細小血管障害も、糖尿病性腎症が原疾患の新規透析患者は約1万6,000人と、引き続き深刻な問題です。したがって、合併症抑制には、できるだけ早期軽症の段階から糖尿病を診断し治療を開



**Dr. Inagaki**



**Dr. Kubota**



Takashi Kadowaki

門脇 孝氏

## DIABETES UPDATE Round Table Discussion

理を行うことが大切です。

### 食事・運動療法の留意点

**門脇** では窪田先生に、糖尿病治療における食事・運動療法の意義、その進め方の留意点などについて、お話しいただきたいと思います。

#### 1. 糖尿病治療の根幹を成す食事・運動療法

**窪田** 糖尿病は、血圧や脂質コントロールなどに比べると、“この薬を内服していたら、比較的良好なコントロールができる”という状況になく、患者さん自身による生活習慣の改善への取り組みが重要な柱となっています。なかでも食事療法は、すべての糖尿病患者さんにとって基本となる治療で、発症早期であっても糖尿病歴が長い方であっても欠かせません。

食事療法では、個々の患者さんの標準体重と身体活動量を考慮した、適正なカロリー摂取量が求められます。軽労作の場合は標準体重kg当たり25~30kcal、普通の労作、立ち仕事が多いレベルでは標準体重kg当たり30~35kcal、力仕事の多い方で35kcal以上です。また、バランスの取れた食品を摂取することも重要です。

**門脇** 炭水化物の中でも、お菓子などの単純糖質は急激に血糖を上げやすく、動物性脂肪よりも植物性脂肪や魚の脂肪の方が良いと考えられています。「健康日本21」では1日350gの野菜摂取を推奨していますが、日本人では300gにも達していない状況です。

窪田先生、運動指導についてはどうですか。

**窪田** 運動療法も食事療法と並び、患者さんにとって重要で基本的な治療法です。運動療法の効果は、1つには有酸素運動を行うことにより、急性効果として糖質の利用、脂肪酸利用が促進され、血糖値、脂質異常の改善が見込めることがあります。また、運動を定期的に長期間持続することで肥満が改善され、インスリン抵抗性の改善が見込めます。筋萎縮や骨粗鬆症の予防、また心肺機能、運動能力の維持の点でも、運動療法は食事療法と並んで糖尿病の治療の重要な柱になっています。

しかし、血糖コントロールが悪く、特にケトン体が出てい

始することが必要です。

#### 2. HbA1cはNGSP値へ移行

—診断6.5%以上、管理目標は6.9%未満に

**門脇** そこで日本糖尿病学会(JDS)では、2010年にHbA1cを診断基準に取り入れた新しい診断基準を策定しました。さらに、2012年4月1日からHbA1cを、現在国際的に用いられているNGSP値に統一しました。その結果、糖尿病の診断はHbA1c(NGSP)6.5%以上となり、治療目標も良好なコントロールはこれまでのJDS値6.5%未満からNGSP値6.9%未満へ移行されました。

糖尿病治療の目標は、健常人と同じQOLの維持と、健康寿命を延伸させることです。そのためには合併症の抑制が不可欠であり、個々の患者さんの特徴、病態を踏まえた治療を進め、血糖コントロールをはじめとする管

るような状態では運動は控えるべきですし、合併症、特に増殖網膜症などがある場合や、心疾患、腎不全、骨関節疾患を合併する場合は、専門医の先生とよく相談して進めるべきです。

**門脇** 誰でも日常的にできる運動として、具体的にどのような運動がお勧めですか。

**窪田** ウォーキングが最も基本です。例えば1日15～30分でも十分に効果があります。できるだけ日常生活の中に継続的に取り入れていくことが大切です。

## 2. 課題として浮かび上がった食事時間の問題

**門脇** 最近では、社会が複雑化して患者さんごとに食習慣が多様化していて、朝食を食べない方の比率が上がってきています。

窪田先生、食習慣の問題について教えていただけますか。

**窪田** 以前行った糖尿病専門医を対象としたアンケート調査で、糖尿病患者さんの食習慣が多様化しており、食事の質的、量的、あるいは時間的な問題が浮き彫りになりました。

そこで私どもは、糖尿病患者さんを対象にアンケート調査を行いました。対象は40歳以上で直近1年間に2型糖尿病で医療機関を受診し、現在通院中の糖尿病患者3,810名です。インターネットを用いたアンケート調査で、生活習慣に対する考え方などを尋ね、数値化してみました。その結果(図1)、糖尿病患者さんの特徴として、やはり甘いもの、炭水化物が好きな方が大多数を占めるという質的な問題が明らかになりました。量的な問題では、1週間単位で8割近くの患者さんが間食を摂っており、つい食べ過ぎてしまう方が多いこともわかりました。

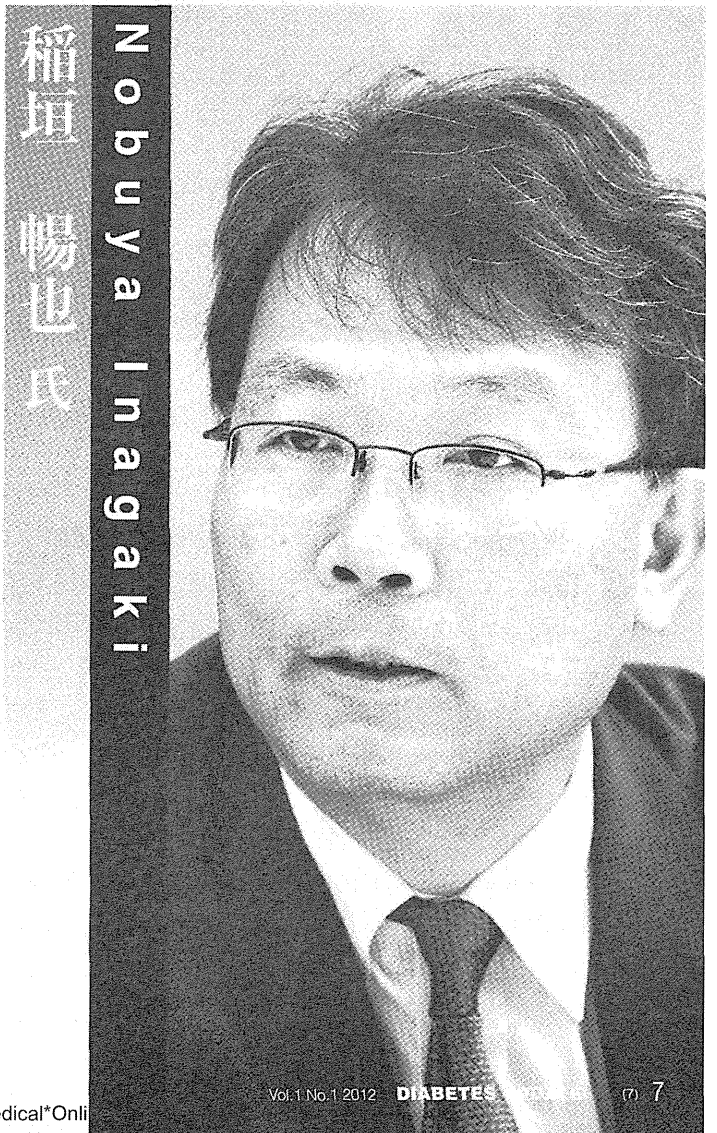
質的・量的な問題に加え、今回新たな課題と考えられたのが時間的な問題です。1日に2食、あるいは特に夕食の時間が日によってかなり異なっており、同じタイミングで食事を取れていないことも課題として浮かび上がってきました。

薬物治療を行う場合、患者さんがある程度規則的に食事を摂っていることが前提です。食事の時間がずれることで、インスリンを打つタイミング、経口薬服用のタイミン

グがばらばらになり、さらには食事自体が抜けると思われぬ低血糖を起こす危険性が出てきます。食事の時間的な問題も重要課題です。

## 薬物療法 —病態に合わせた使い分け

**門脇** 薬物療法についてお伺いしたいと思います。食事・運動だけでは不十分なコントロールが続きますと、薬物療法も実施しなくてはいけない可能性は大きいと思います。綿田先生は、どのような時期に経口血糖降下薬を導入されますか。各種経口薬の特徴と、患者さんごとどのように薬剤を選んでいくのか、ご説明をお願い致します。







Hiroataka Watada

綿田 裕孝氏

### 1. 主体はインスリン抵抗性か、インスリン分泌低下か

**綿田** まず、どういう時期に経口血糖降下薬を開始するかについては、図2のフローチャートに基づいて治療を開始します。すなわち、代謝失調でない限り、患者さんが来院されると薬物療法は当然行わずに、まず食事療法、運動療法を中心とした患者教育をメインに行います。これは一生続いていくものですから、非常に重要です。そして、HbA1cを見ながら下げ止まりを観察し、食事療法、運動療法だけでの個々の患者さんの血糖目標値、これは個々の患者さんと異なりますが、標準的にはHbA1c (NGSP) 6.9%に達しない場合、薬物療法を開始すべきだと考えます。

その場合、どの薬剤を投与するかですが、患者さんの病態を見極めながら治療を組み立てる必要があります

(図3)。糖尿病は簡単に言うとインスリン作用不足に基づく高血糖です。インスリン自体が血糖を下げる唯一のホルモンですから、高血糖であることはインスリン作用不足を意味します。すなわち、インスリン分泌能が低下しているか、インスリン抵抗性があるかのどちらかですが、2型糖尿病患者のおそらく全員がこの両方の特徴を持っています。では、2型糖尿病患者の治療は均一でよいかというと、そうではありません。インスリン抵抗性が主な人とインスリン分泌能の低下が主な人がいるので、個々の患者さんの病態を見極めながら治療を組み立てなければならぬわけです。

インスリン抵抗性の決定に最も大きく関与するのは肥満や内臓脂肪蓄積なので、一番簡単な方法はBMIを参考にすることです。BMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上であれば確実にインスリン抵抗性がメインで、隠れ肥満のタイプでは $23\text{kg}/\text{m}^2$ 以上でもおそらくインスリン抵抗性がメインと考えられます。

**門脇** 隠れ肥満とは、BMI  $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満と肥満の基準に達していなくても、腹囲が男性85cm、女性90cm以上と、内臓脂肪蓄積を認める人ですね。

**綿田** そうですね。BMIが $20\text{kg}/\text{m}^2$ で糖尿病になる人がいれば、インスリン分泌能の低下が主であると考えます。経口血糖降下薬の選択は、インスリン抵抗性が増大している人にはインスリン抵抗性改善薬としてピグアナイド薬やチアゾリジン薬を選択し、インスリン分泌能低下が主と考えられる場合にはDPP-4阻害薬、スルホニル尿素(SU)薬、速効型インスリン分泌促進薬が選択肢になります。これらからどれを選ぶかには、「病態+患者さん個人の習慣+合併する病態」が最も重要になってきます。

病態に合わせることは欠かせませんが、最も肝要なのは実は投与してはいけない例に投与しないことです。個々の患者さんに、その薬剤が禁忌であるかないかが最も重要な選択ポイントになり、安全性を守る上で大切です。ピグアナイド薬は、クレアチニン上昇例には投与しませんし、75歳以上の患者さんには新薬としては投与しません。またチアゾリジン誘導体は、心不全の可能性がある方には投与しないことが重要です。後は合併する症状により、まずどちらを選択するかになります。

インスリン分泌促進系薬に関しては、一般的に速効型インスリン分泌促進薬は毎食前に飲めば、最も初期の分泌能低下として現れる食後の追加分泌を補ってくれるわけですから、理論的によい薬剤です。ただし、窪田先生が指摘されたように、実際3回食事を摂っているのかという問題や、飲み忘れの多い患者さんでは医師の評価ほどには実際には効いていないこともあるだろうと思います。それは $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)も同じで、もし脂質を中心とした食事を摂っていれば、ほとんど効かないこともあります。患者さんの食生活に応じて、薬剤を投与することが重要です。

SU薬もインスリン分泌を促進しますが、欠食があったりすると24時間作用持続型の薬剤が多いので、思わぬ低血糖を起こしてしまいます。以前はSU薬しか経口血糖降下薬がなかったわけですが、今は他にも選択肢がありますから、低血糖のリスクは避けるべきだと思います。

DPP-4阻害薬は、ある程度血糖値に応じインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する作用があります。ですから患者さんの生活習慣が様々でも、血糖値が高い時に下げ、低い時には下げない利便性が期待できると思われます。しかし新薬なので、今後安全性の検証が必要です。このように各薬剤の特性を理解して患者さんの「病態+バックグラウンド」を考えながら、投薬を決定することが重要ではないかと思ひます。

## 2. 理想は体重増加なく低血糖を避ける薬剤

**門脇** 国内外の大規模臨床試験より、できるだけ早期軽症の時期からHbA1c(NGSP)6.9%未満にコントロールすることの重要性が明らかとなり、早期発見、早期介入の重要性が強調されています。それと同時に、治療に伴い低血糖が起こったり体重が増加したりすると、十分な合併症抑制効果が得られないばかりか、低血糖は心血管イベントを増やすとの報告もあります。

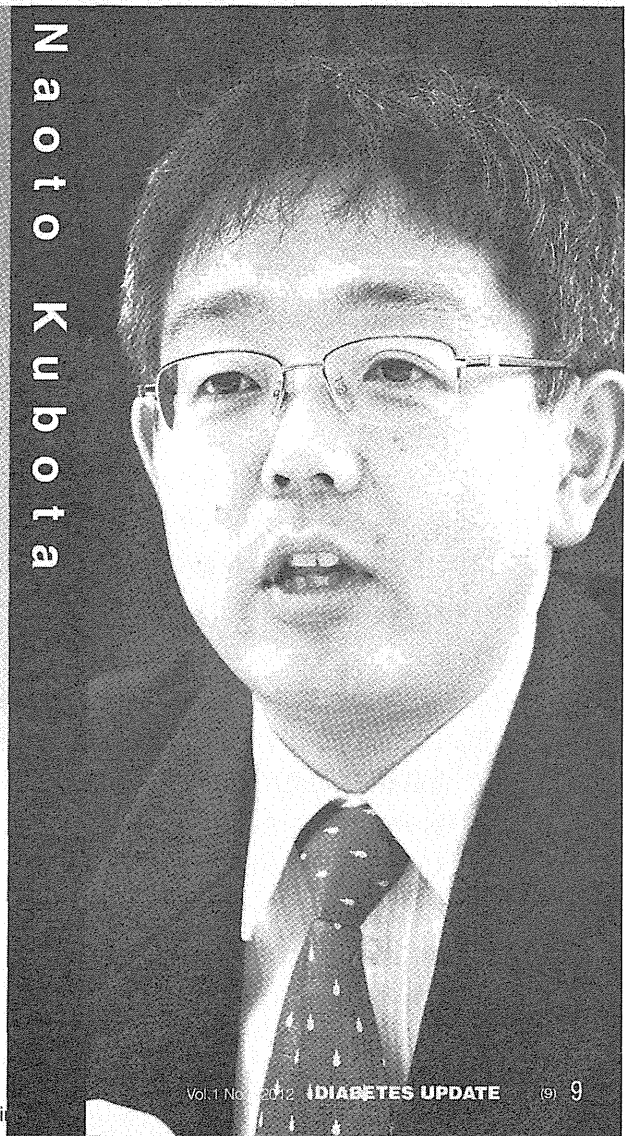
そうした観点から、低血糖、体重増加といった問題を生じることなくHbA1cを目標値まで下げていく上で、どのような薬剤が第一選択薬になるのかを綿田先生に解説していただければと思います。

**綿田** 体重増加があまりなく、低血糖を避けながら血糖

値を下げることは、まさしく今後の重要課題です。インスリン抵抗性改善薬では、あまり体重を増やさないという意味ではビッグアナイド薬がよいと思われます。チアゾリジン薬は体重が増えるというデータがありますが、一方で、内臓脂肪量や中性脂肪が増えているわけではないというデータもあります。

インスリン分泌促進薬は、不必要な時にインスリンが分泌されると、どうしても体重増加に繋がりますが、DPP-4阻害薬は血糖依存性に $\beta$ 細胞に機能してインスリン分泌を促進するので、体重増加を最も起こしにくいと考えられます。ただ、食事療法、運動療法を守った上での効果である点を認識しておくべきです。

窪田 直人氏  
Naoto Kubota



# DIABETES UPDATE

## Round Table Discussion

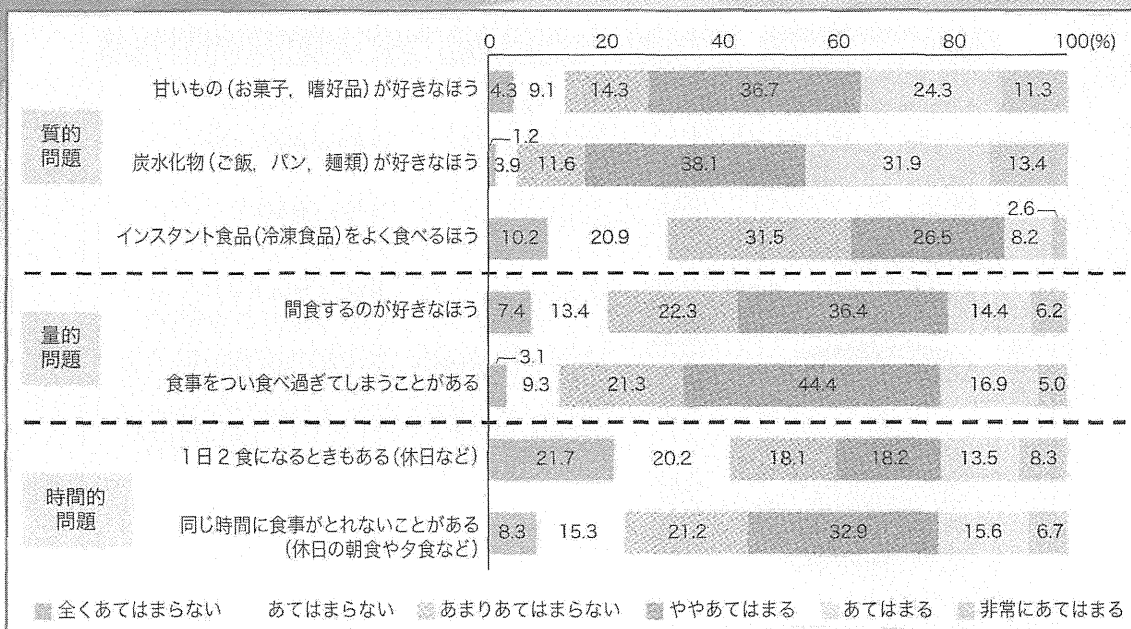


図1 2型糖尿病患者の食習慣に関する調査結果 (n=3,810)  
 (窪田直人, 門脇 孝: 医学と薬学 68(1): 53-64, 2012より引用)

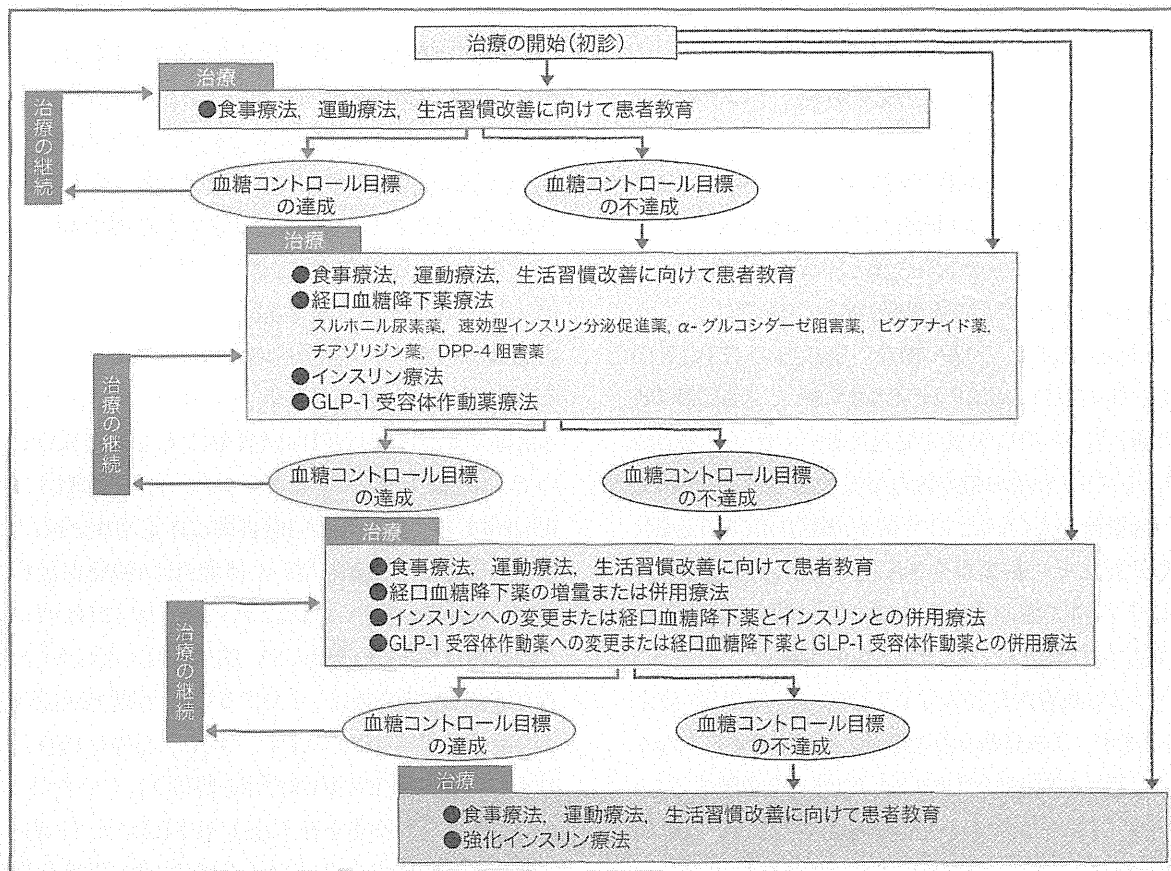
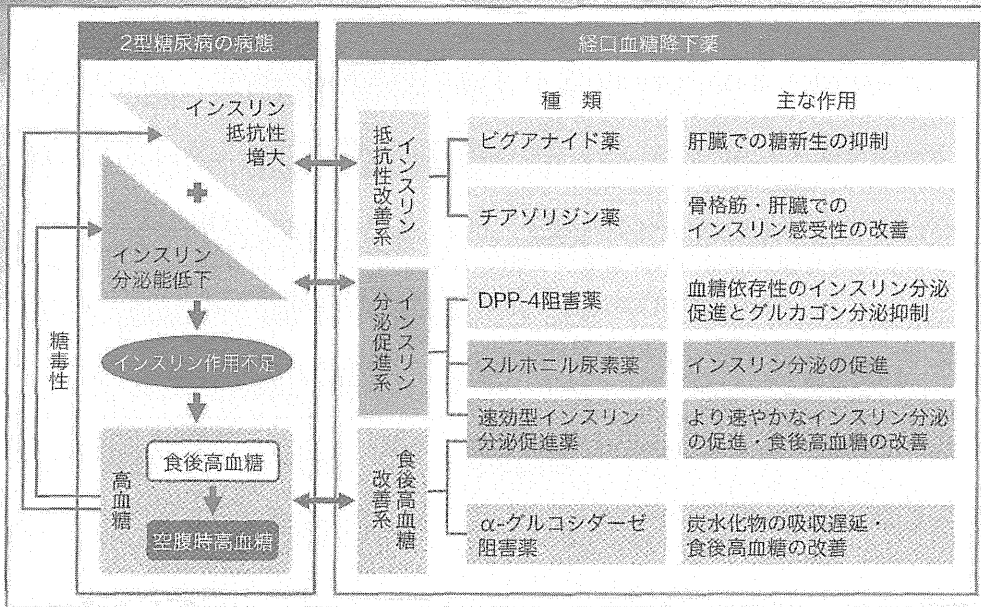


図2 糖尿病の治療方針  
 (日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド2012-2013. 東京, 文光堂, 2012, p28より引用)



【図3】 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択  
(日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド2012-2013, 東京, 文光堂, 2012, p29より引用)

### 3. DPP-4阻害薬の特徴とその使い分け

**門脇** 稲垣先生, DPP-4阻害薬の特徴やその使い分けについて, もう少しご説明していただけますか。

**稲垣** DPP-4阻害薬が我が国で登場してからすでに2年半が過ぎ, 現在では4種類のDPP-4阻害薬が用いられています。インクレチン関連薬と呼ばれ, 消化管から分泌されるインクレチンの効果を高める薬剤です。

インクレチンには, 上部小腸から分泌されるGIPと下部小腸から分泌されるGLP-1がありますが, これらは膵β細胞に働いてインスリン分泌を促進します。そもそも膵β細胞のインスリン分泌の最も強力な促進因子はブドウ糖です。血糖値が高くなるとブドウ糖がβ細胞内に取り込まれて代謝され, その結果産生されたATPがATP感受性カリウムチャンネルを閉鎖することによって, 細胞膜が脱分極し, 電位依存性カルシウムチャンネルが活性化し, カルシウムイオンがβ細胞内に流入することによってインスリン分泌が起きます。この経路は惹起経路と呼ばれます。ちなみに, SU薬はATP感受性カリウムチャンネルを閉鎖することによって, インスリン分泌を促進する薬剤ですが, 血糖値と無関係にインスリン分泌を促進するために低血糖を起しやすという問題がありました。一方, インクレチンは

β細胞内のcAMPレベルを上昇させることにより, 血糖値依存性の惹起経路を増幅します。この経路は増幅経路と呼ばれ, 原理的には低血糖を起さないのが特徴です。ただしSU薬との併用では重症低血糖を起すこともあるのでSU薬を減量するなどの注意が必要です。

インクレチンは生体内でDPP-4と呼ばれるペプチダーゼによって数分以内に速やかに分解されます。DPP-4阻害薬はこのDPP-4の活性を阻害することによって, 血中のインクレチンレベルを上昇させ, インクレチン作用を増強する薬剤です。さらにDPP-4阻害薬には, 2型糖尿病においてしばしば上昇しているグルカゴン分泌を抑制する作用もあります。また, DPP-4阻害薬は体重増加を起しにくく, さらに, げっ歯類を用いた研究ではβ細胞保護作用が認められています。これについては, ヒトにおいては未だに証明はされていませんが, DPP-4阻害薬は多くの利点を併せ有するために, すでに多くの2型糖尿病患者さんの治療に用いられています。さらに, 心筋保護作用や骨粗鬆の抑制などの弊外作用も期待されています。ただ, 50年以上の歴史を有するSU薬やビグアナイド薬と比べればまだまだエビデンスは十分ではなく, 今後長期的安全性を含めた様々なエビデンスが必要だと思えます。