

DIABETES UPDATE

Round Table Discussion

4. 3剤併用で血糖目標値に達しなければインスリン製剤を導入

門脇 インスリン治療は、どういう時期に導入されますか。

綿田 難しい問題ですが、一般的に経口血糖降下薬を3種類ぐらい使っても血糖コントロールが目標値に到達しない場合、何らかの形でインスリンを導入する必要があります。経口血糖降下薬を併用しても血糖値が高いということは、インスリン作用不足があることなので、インスリンを注射し血糖値を下げる必要があります。

その際、経口血糖降下薬を併用したまま、持効型インスリンを打つ療法、あるいは超速効型インスリンなどを足し強化療法にする方法もあります。患者さんが受け入れることができれば強化療法がよいのですが、そうでない場合も、今は1日1回で血糖を下げる手段があるので、患者さんと相談しながら決めていくことになります。

門脇 低血糖を起こさず、体重増加も来さないでHbA1c(NGSP)を6.9%未満に達成することが重要ですが、最近よく言われる「良質なHbA1c」と、そのための薬物治療について、食後高血糖や低血糖との関連も含めてご説明いただけますか。

綿田 「良質なHbA1c」とは、同様のHbA1c値であっても血糖値の変動幅が少ない場合を意味します。最近、持続血糖測定(CGM)システムでの血糖値測定が可能になり、健常人では何を食べても血糖値がほとんど変動しないことがわかってきました。ですから、それになるべく近づけるのが理想で、まずは低血糖を避けることが重要です。

低血糖を避けるためにはインスリン抵抗性改善薬ではビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬ではDPP-4阻害薬がよいのですが、加えて、食後の高血糖を避ける意味では、血糖値の上昇に応じて血糖を下げられるような薬剤、DPP-4阻害薬、また α -GIも適応すると思います。場合によってはこれらを併用してもよいと思います。速効型インスリン分泌促進薬とDPP-4阻害薬を上手に併用すると、かなり良質な血糖コントロールが達成できるというデータもあります。

患者指導のポイント

1. 治療の必要性を理解してもらう

門脇 最後に、個々の患者さんにいかに説明し理解していただき、治療を行うか。血糖コントロールのために患者さんと一緒に努力していく上で、先生方が日常診療で留意されていること、コツなどもあればお願いします。

稲垣 2型糖尿病治療の基本が食事・運動療法であることは、今でも変わりはありません。食事・運動療法が適切に行われなければ薬物治療は成功しません。食事・運動療法を成功させるためには、患者さんの生活やその背景をよく把握し、場合によっては家族も含めて、患者さんの生活を考慮した粘り強い指導が大切だと思います。一方で、そもそも生活習慣にそれほど大きな問題がない患者さんも少なからずおられることも事実で、そのような場合にはできるだけ早く薬物治療の必要性を見極めて導入することが大切だと考えています。

インクレチン関連薬の登場で低血糖を起こしにくい2型糖尿病治療薬の選択肢が増えたことにより、早期からの良好な血糖コントロールが可能になったことは、患者さんにとっても朗報です。ただ、今なおSU薬はしばしば非常に有効な治療薬であり、またSU薬なしで良好な血糖コントロールが得られない場合も少なからずあります。そのような場合には、複数の治療薬をうまく組み合わせることにより、なるべく少量のSU薬を用いるように心掛けています。

綿田 まず親身になって患者さんの病態を説明し、「病態に応じてこういう薬があるんですよ」ときちんと説明して患者さんに納得のうえで服用していただくことが重要です。同様に、食事療法と運動療法がなぜ必要かも、患者さん本人が理解することで治療継続率が向上すると考えています。

NHKがテレビ放映している『ためしてガッテン』などで糖尿病が特集されると、受診患者さんが一気に増えることから、現在の病態を何とかしたいと思っている患者さんが多いことは確かです。まだまだ我々の説明が不足しているのかなと感じることもあり、きちんと時間をとって説明してご理解していただく必要があると思います。

窪田 ご指摘のとおりだと思います。実際の臨床で遭遇する患者さんは、一人として同じ方はいらっしゃいません。もちろん病態も違いますが、生活も違います。例えば夜勤のあるガードマンだったり、タクシーの運転手だったり、あるいは専業主婦であったりと、職業によっても異ってまいりますし、低血糖リスクについても、運動療法ができるかどうかについても、かなり違ってきます。限られた時間の中で、極力患者さんの生活を理解し、現実に行えること、気を付けてほしいことから指導するようにしています。

最近、自動車の運転中に低血糖を起こして事故が起きたという報道がありました。私の患者さんでも車の運転が不可欠な方がいらっしゃいますが、そうした患者さんに対しては、どういうことに気を付けるべきか、どういう薬剤を使っていくべきかなど、最大限留意しております。糖尿病患者さんには、時として様々な点で本来好きなことを長期間我慢してもらうことになるので、その必要性を理解して納得いただくことも重要です。

臨床試験などから、早期軽症の段階で良好な血糖コントロールを達成しておくこと、その後の合併症の発症を抑制できることもわかってきていますので、早期軽症からしっかり血糖コントロールに取り組むことの重要性を、治療に抵抗を感じている患者さんにもできるだけ理解してもらいながら治療をするように心掛けています。

2. 生きがいへの気付きを促す

門脇 患者さんに糖尿病治療の必要性を理解してもらうためのポイントは何かでしょうか。

窪田 患者さんに健やかに長生きしていきたいという思いがあればあるほど、受け入れてもらえることが多いように思います。息子さん、娘さんのおいくつになる、孫ができる、孫の成長を見たい、そういう思いのある患者さん

には、あなたが長生きすることがみんなの幸せだと言います。逆に、高齢で独身の方などでは治療に難渋するケースが多いですが、何らかの生きがいに気付いてもらうようにしたいと思います。

門脇 それは、いちばん重要な点ではないかと思います。患者さんはみんな夢や生きがいがあるので、糖尿病治療はその達成の手段で大切であることをよくわかっていただくことが重要です。無症状の場合がほとんどなので、この点をご理解していただくことが大切だと思います。

最後に私から1つだけ付け加えたとすれば、定期的な通院の重要性です。きちんと定期的に通院をしている限りは、仮に良好な管理目標値を達成できていなかったとしても、それに向けて努力して全身のチェックを定期的に行うことで、大部分の患者さんが健康寿命を長く保つことができる点です。まず定期的に通院していただくことの重要性を、患者さんに説明することは極めて大切だと思います。重篤な合併症は、通院中断例から起こる場合が非常に多いのです。

日本糖尿病学会が出版している「糖尿病治療ガイド2012-2013」には、最も基本的な知識がアップデートな形で記載されています。糖尿病専門医だけでなく、糖尿病を専門にしていられない先生方にも、ぜひ座右に置いてご活用いただければと思います。日本糖尿病協会が発行している「糖尿病連携手帳」を患者さんに持たせていただき、自己のHbA1cの推移などを定期的に記入していただいて、定期的な通院、また自己管理の一助にしていただくことも有用です。

本誌「DIABETES UPDATE」では、糖尿病を専門にされない先生と専門医との連携をどのように進めていったらよいのかといった実際的な話題も継続的に取り上げていきたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

本日は、どうもありがとうございました。

世界の糖尿病臨床・研究における
日本の位置づけ田中治彦*¹ ● Tanaka, Haruhiko (写真) 植木浩二郎*^{1,2} ● Ueki, Kohjiro門脇 孝*^{1,3} ● Kadorwaki, Takashi*¹ 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科*² 日本糖尿病学会 理事*³ 日本糖尿病学会 理事長

1 DREAMS とは

はじめに

厚生労働省の平成 19 年度 (2007 年度) 国民健康・栄養調査によれば、糖尿病の有病者は 890 万人と推定された。最近の年間増加数は約 30 万人、また戦後 60 年間では患者数が 30 倍以上にも増加しており、その増勢が顕著である。また、世界に目を向けても、国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation: IDF) の報告によれば 2011 年現在の世界の糖尿病人口は約 3 億 6,600 万人に及び、成人人口の 8% 強となっている。なかでも日本を含む西太平洋地区での増加は顕著で、2011 年の成人糖尿病人口は 1 億 3,190 万人にも及び、世界の糖尿病患者数の 36% を占めるに至っている。

このような世界的な糖尿病の広がりの中、わが国においても糖尿病患者数の増勢を食い止める取り組みが早くからなされてきた。2004 年には日本糖尿病学会が対糖尿病戦略 5 年計画 (門脇孝委員長) を策定し、さらに 2005 年には日本医師会・日本糖尿病協会とともに日本糖尿病対策推進会議が結成された。その他、厚生労働省糖尿病戦略研究や日本糖尿病学会データベース構築事業の遂行、また世界糖尿病デーなど糖尿病啓発への国際的な連携による取り組みも進められた。

しかし、糖尿病患者数の増勢を抑えるためにはいっそうの注力を要する状況にあり、また糖尿病に関与する多くの人材やさまざまなエビデンスの必要性に鑑み、2009 年に日本糖尿病学会は第 2 次対糖尿病戦略 5 年計画 (岩本安彦委員長) を策定し (図 1)¹⁾、次いで 2010 年の日本糖尿病学会年次学術集会において、アクションプラン 2010 (DREAMS) を発表した (表 1)¹⁾。この DREAMS は 5 年計画の行動指針を示しており、DREAMS の実現により第 2 次対糖尿病戦略 5 年計画が目指す成果 (表 2) へ着実に近づけていくことを考えている。

世界的な増勢を示す糖尿病への対策は、内外の潮流をふまえつつわが国固有の状況を十分に考慮し、さらに国際連携を含めた総合的な施策がますます重要となっていくと考えられる。本稿では、その施策の核となる DREAMS について概説し、日本での臨床および研究の位置づけについて触れていきたい。

1 DREAMS とは

前述のように、DREAMS は 2010 年の日本糖尿病学会年次学術集会において発表され、以降 5

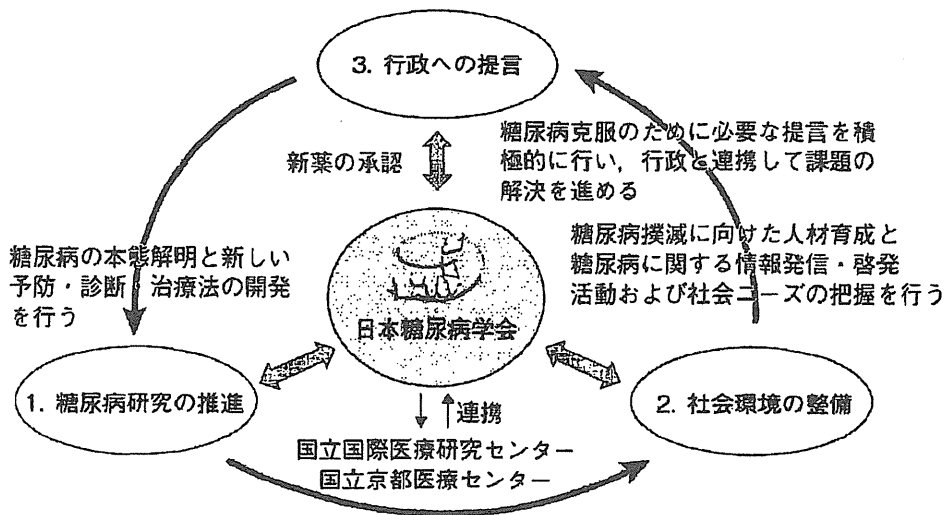


図1 「第2次対糖尿病戦略5カ年計画」における重点と目標—糖尿病の罹患率・合併症の減少と効果的な治療を目指して

表1 「第2次対糖尿病戦略5カ年計画」に基づく日本糖尿病学会のアクションプラン2010 (DREAMS) —今後5年間の活動目標

- ①糖尿病の早期診断・早期治療体制の構築 (Diagnosis and Care)
- ②研究の推進と人材の育成 (Research to Cure)
- ③エビデンスの構築と普及 (Evidence for Optimum Care)
- ④国際連携 (Alliance for Diabetes)
- ⑤糖尿病予防 (Mentoring Program for Prevention)
- ⑥糖尿病の抑制 (Stop the DM)

年間の活動目標として設定されたものである (表1)。そこに掲げられた6項目について以下に述べる。

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

糖尿病のもたらすさまざまな合併症の恐ろしさは、これまでも多くのエビデンスを通じて説明され、患者個々人の負担のみならず国全体の医療経済に及ぼす影響も計り知れないものがある。これらの悪影響は、経済基盤の脆弱な新興国にとっては国家経済のうえからも無視し得ない問題となる可能性が高い。したがって、糖尿病の早期診断・早期治療体制を構築し、糖尿病による細小血管障

表2 「第2次対糖尿病戦略5カ年計画」の予測される成果

- ①糖尿病患者数の増加が抑制され、減少に転じる
- ②糖尿病コントロールの改善と合併症の減少により、QOLが向上し、健康寿命が延伸する
- ③糖尿病関連の医療費・死亡者数が減少する
- ④糖尿病の診療・教育に携わる人材が増加し、疫学データが蓄積される

害や大血管障害から引き起こされるさまざまな合併症を防ぐこと、さらには糖尿病の予防につなげていくことは世界的に重要な施策といえよう。

日本糖尿病学会は、糖尿病の早期診断・早期治療を目的とした診断基準改訂を2010年に行い、このなかでHbA1cを積極的に診断基準に取り入れ、糖尿病型の判定にHbA1c基準を新たに設けた。さらに、血糖値とHbA1cの同日測定を推奨し、両者が糖尿病型であれば1回の検査で糖尿病と診断可能とすることで、より早期の診断・治療につながるようにした (図2)²⁾。このような早期診断・早期治療の広範な普及により、合併症進展の抑制が期待される。

また、日本人では、OGTT2時間値のみが高値の糖尿病の割合が欧州人に比して高いことが指摘されており、これに対しては従来から糖尿病診断におけるOGTTの重要性が常に強調されてきた。

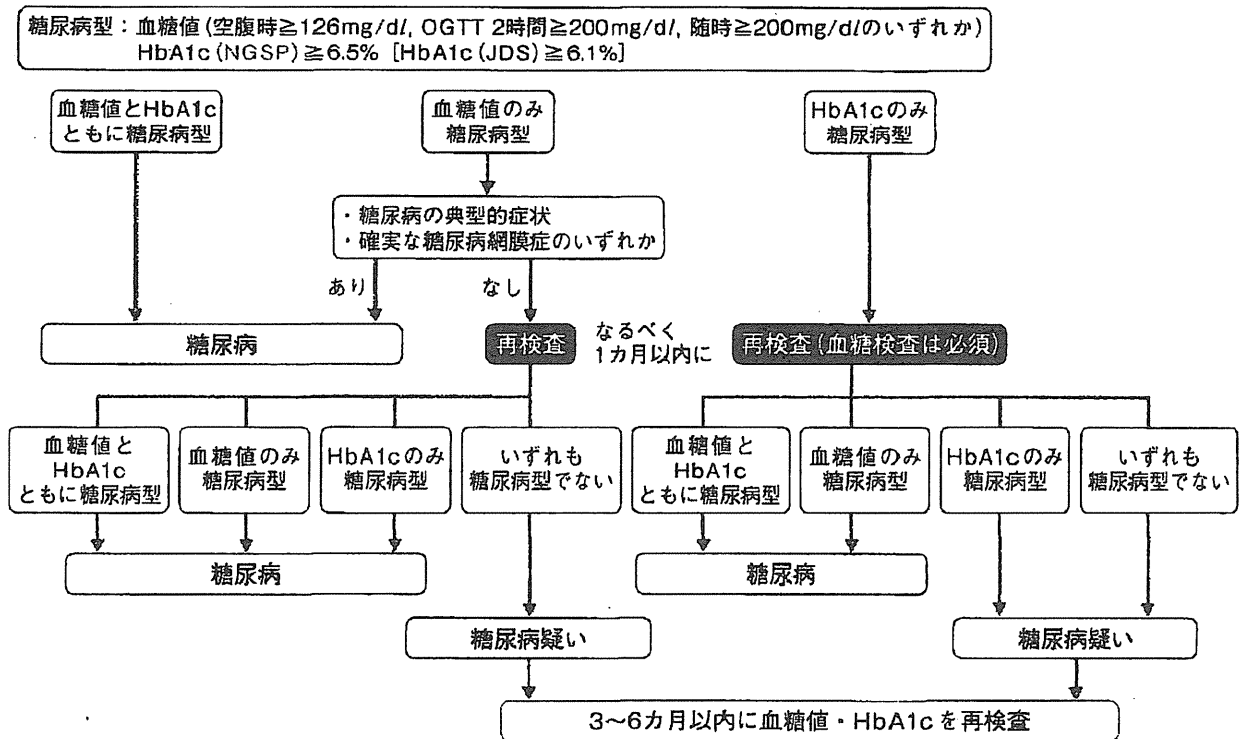


図2 糖尿病の臨床診断のフローチャート

今回の2010年改訂では、糖尿病型の判定に至らないHbA1c値の場合にも、HbA1c (NGSP) 6.0～6.4% (HbA1c (JDS) 5.6～6.0%) ではOGTT実施を強く推奨、HbA1c (NGSP) 5.6～5.9% (HbA1c (JDS) 5.2～5.5%) ではOGTT実施が望ましいとするなど、具体的に記述し、日本人の病態を考慮して早期診断の漏れを最小限にとどめるよう配慮した内容となっている。また、このような配慮は、「5) 糖尿病予防」にもつながるものである。

さらに、これらとあわせて、日本糖尿病学会ではHbA1cの国際標準化を進め、海外との情報交換や国際共同研究・治験の円滑化を図り、さらには日本からのエビデンス発信の促進につながることを期待している。2010年7月1日からはまずJDS値表記のHbA1cに0.4%を加えたものを「国際標準値」と定義し、世界で広く用いられているNGSP値に相当する国際標準化された新しいHbA1cとして、英文論文や国際学会での発表で

使用することとした。その後、2011年10月にわが国の測定法がNGSP認証を受けたことから、測定値を直接NGSP値と呼ぶことが可能となった。それに基づいて2012年4月1日から日常臨床でも「NGSP値で表記されたHbA1c」を用いることとなった。ただし、当面は「JDS値で表記されたHbA1c」も併記される。なお、特定健診・特定保健指導の結果報告では平成24年度(2012年度)はJDS値のみが使用されるので注意が必要である(図3)。

早期治療の重要性は、英国UKPDSで示された遺産効果³⁾にも示されたとおりであるが、近年の大規模臨床試験の結果は、糖尿病の治療方針に注意が必要であることを示唆している。米国を中心に行われた、ACCORD、VADT、ADVANCEの大規模介入臨床試験では、低血糖や体重増加が、特に高リスクの糖尿病患者の生命予後や心血管合併症に有意な悪影響をもたらした⁴⁾。よって、低血糖や体重増加を回避しつつ安全な血糖管理を進

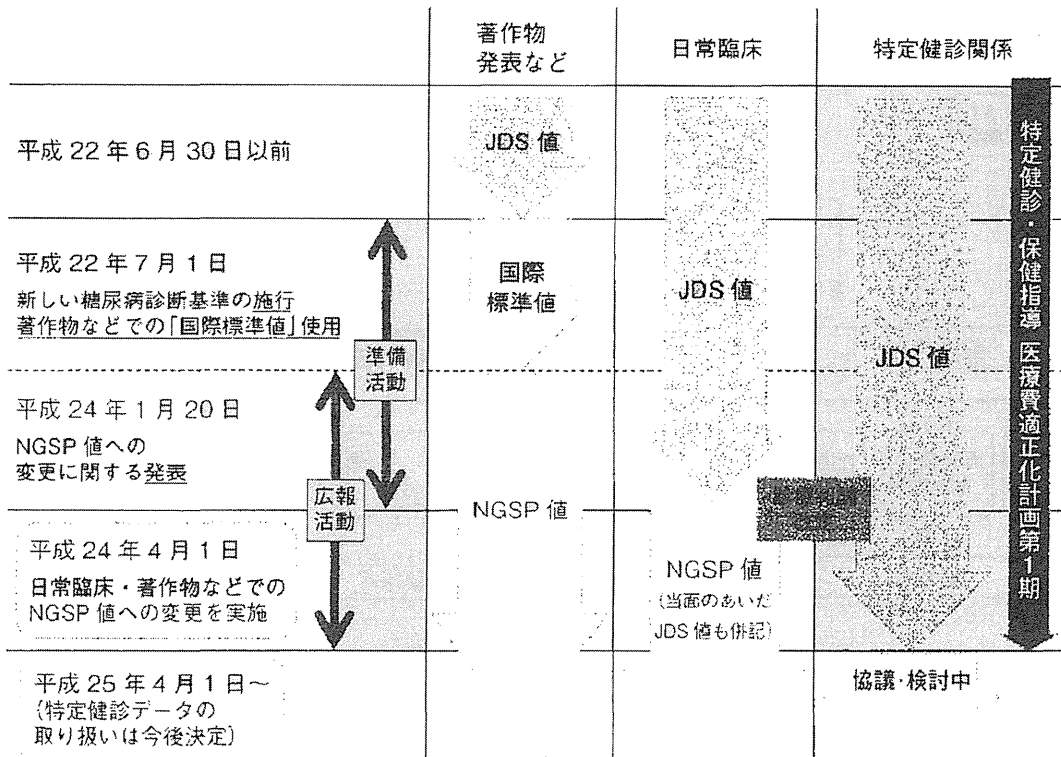


図 3 HbA1c 国際標準化の工程表

める必要があるが、この視点からは近年臨床使用が可能になったインクレチン標的薬が非常に有用であると考えられる。血糖値上昇に応じたインスリン分泌を促す点で安全な血糖コントロールに資するだけでなく、グルカゴン相対分泌過剰や膵β細胞機能低下などの防止作用の面からも糖尿病治療に有効であるという多面的効果があり、今後に期待が寄せられている。

2) 研究の推進と人材の育成 (Research to Cure)

糖尿病に関する研究が全世界的に行われているなか、その潮流をふまえてわが国に特徴的な問題に対する研究や治療法の開発を諸団体・機関と協力して推進する必要がある。

最近の全ゲノム相関解析 (GWAS) による日本人や東アジア人の2型糖尿病遺伝子の解析では、6回膜貫通型カリウムチャンネルKCNQ1遺伝子とユビキチン化に関連するUBE2E2遺伝子の多型

がインスリン分泌と関連し、重要な2型糖尿病遺伝子であることが示された^{5,6)}。このほか計13個の2型糖尿病遺伝子が確認され、2型糖尿病リスクを約6倍程度まで説明できることが判明した。欧米人とは異なる、日本人などアジア人が有するインスリン分泌低下素因が、生活習慣の変化によるインスリン抵抗性上昇と相まって糖尿病発症数の増勢に寄与していることが考えられる。

また、わが国での生活習慣の変化に伴って増えている肥満・内臓脂肪蓄積は、メタボリックシンドロームや2型糖尿病発症を引き起こすが、その過程ではアディポネクチンの作用不足が主要な要因となっている⁷⁻⁹⁾。一方、カロリー制限や運動は2型糖尿病の病態改善に有効であるが、そのメカニズムの一部はアディポネクチン経路の活性化に基づくことが示されている。したがって、アディポネクチン経路を活性化できる経口薬の開発により新たな糖尿病薬の可能性が生まれる。特に、アディポネクチン経路の骨格筋での作用を考慮する

表3 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3 概要

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 (NGSP) $\geq 6.9\%$ (n=2,542 初発予防 89%, 再発予防 11%)
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 冠動脈血行再建術, 脳動脈血行再建術
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪, 下肢切断, 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

と、運動の困難な肥満2型糖尿病患者向けの運動模倣薬としての位置づけが期待されよう。

3) エビデンスの構築と普及

(Evidence for Optimum Care)

日本の治療や研究を世界のなかに位置づけていくうえで、日本発のエビデンス、特に欧米人とは異なる特徴を有する日本人・アジア人の糖尿病やその合併症の発症・進展に関するエビデンスを打ち立てていく必要がある。

日本糖尿病学会では厚生労働省と協力し、糖尿病データベース事業として JDCP study (Japan Diabetes Complications and Prevention Study)¹¹⁾ を行っており、わが国の糖尿病発症と合併症進展に関するコホート研究を継続実施している。また、厚生労働省による戦略研究として実施されている J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Study)¹⁰⁾ にも全面的に協力し、そのなかの J-DOIT3 では、大血管症リスクの高い2型糖尿病を対象に、血糖値だけでなく血圧・脂質も含めた3因子に強力かつ複合的に介入する強化療法群と通常の水準に管理する従来治療群とを無作為に割り付け、大血管症や死亡が強化療法群でより抑制されるか否かを調べることを主要目的としている (2013年3月終了予定) (表3)。

前述のように、米国を中心に行われた複数の大規模介入臨床試験では、低血糖や体重増加が、特に高リスクの糖尿病患者の生命予後や心血管合併症に有意な悪影響をもたらした。J-DOIT3では、低血糖防止に意を払ったプロトコールとしており、また最新の治療薬である DPP-4 阻害薬や GLP-1

受容体作動薬を使用可能として、体重増加を防止しつつ血糖コントロールの日標達成を図っている。これにより、海外で行われていた大規模臨床研究では得られなかった、新たな日本発のエビデンス提示が期待されている。

4) 国際連携 (Alliance for Diabetes)

わが国の治療・研究を国際的に位置づけていくうえで、さまざまな国際連携が重要である。現在、糖尿病診療や研究に関与する海外の団体 (IDF, ADA, EASD, AASD) と協調・連携して、疫学や治療法に関する国際共同研究や糖尿病啓発を目的とする国際共同キャンペーンを行っている。IDF-WPR (西太平洋地区) の議長はわが国から選出の清野 裕先生 (関西電力病院) であり、また日本糖尿病学会は AASD 発足にあたり主要な役割を果たしてきた。さらに EASD とのあいだでは 2011 年の日本糖尿病学会年次学術集会において第1回 East-West Forum を開催しており、欧米人とアジア人との糖尿病の差異と共通性について今後も検討を進める予定である。加えて、EASD の英文誌である Diabetologia と日本糖尿病学会の英文誌である Diabetology International の相互無料閲覧や、相互の人材交流も開始している。

日本を含む東アジア地域の糖尿病が、欧米とは異なる特徴を有するという観点からは、東アジア地域の糖尿病の特徴を把握し、それに基づく治療・予防法を考える必要がある。2012年11月24日から京都で開催される第9回 IDF-WPR の総会は、東アジアの糖尿病に関する研究発表や人材

交流の場として有意義なものとなろう。

5) 糖尿病予防

(Mentoring Program for Prevention)

糖尿病の患者数の増勢を食い止めるうえで、糖尿病予防の役割が重要なことは言うまでもない。日本では、特定健診・特定保健指導などにより肥満・メタボリックシンドロームのスクリーニングを広く行い、対象者に食事・運動を含む総合的な生活習慣改善指導による予防対策を施すことを行っている。このような生活習慣改善による糖尿病発症予防の有効性は、日本¹¹⁾のみならず、海外でも多くのエビデンスが報告されており、医療経済上の検討も考慮しつつ、今後もいっそう推進する必要があると考えられる。

また、「2) 研究の推進と人材の育成」で述べたような2型糖尿病遺伝子の情報に基づいた、より早期からの個別的糖尿病発症予防策も、今後重要となろう。米国のDPP研究でも、欧米人で糖尿病発症に強く関連すると考えられるTCF7L2の多型を有するものも、生活習慣改善、具体的には体重減少によって糖尿病発症が著明に抑制されている¹²⁾。アジア人に特有な糖尿病発症関連遺伝子の情報からリスクを推定し、リスクの高い対象者にはより早期から介入することで効果的な発症予防が期待されよう。

6) 糖尿病の抑制 (Stop the DM)

現時点では、「5) 糖尿病予防」で述べたような糖尿病の予防策を広く確実に進めていくことが、糖尿病発症者数を減少に転じさせるうえでの基本となろう。また、今後は、根拠に基づく治療・個別適合的な治療・根治を目指した治療を患者の負担少なく行って糖尿病の予後を改善することが大切である。

糖尿病の抑制は、日本・海外を問わず、糖尿病にかかわる医療従事者・研究者の日標とするところであろう。日本糖尿病学会は、この大きな日標の達成に向けてDREAMSに基づいた活動を幅広く推進しており、海外の動向と日本の立ち位置に

常に配慮しつつ、今後も着実に前進していきたいと考えている。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会.
<http://www.jds.or.jp>
- 2) 清野 裕, 南條輝志男・他. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病*, 53(6) : 450~467, 2010.
- 3) Holman, R. R., Paul, S. K. et al. : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359 : 1577~1589, 2008.
- 4) Skyler, J. S., Bergenstal, R. 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.
- 5) Yasuda, K., Miyake, K. et al. : Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*, 40(9) : 1092~1097, 2008.
- 6) Yamauchi, T., Hara, K. 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(10) : 864~868, 2010.
- 7) Yamauchi, T., Kamon, J. et al. : Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 423 : 762~769, 2003.
- 8) Kadowaki, T., Yamauchi, T. et al. : Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 116 : 1784~1792, 2006.
- 9) Iwabu, M., Yamauchi, T. et al. : Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature*, 464 : 1313~1319, 2010.
- 10) Yazaki, Y., Kadowaki, T. : Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med*, 12(1) : 73~74, 2006.
- 11) Kosaka, K., Noda, M. et al. : Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention : a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*, 67(2) : 152~162, 2005.
- 12) Florez, J. C., Jablonski, K. A. et al. : TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*, 355(3) : 241~250, 2006.

Discussion 座談会

糖尿病患者における 心血管イベント抑制を考慮した 集約的治療の意義



門脇 孝 (司会)

東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科 教授



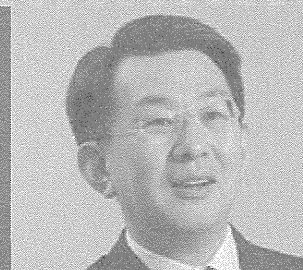
植木 浩二郎

東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科 准教授



小室 一成

大阪大学大学院医学系研究科
循環器内科学 教授
東京大学大学院医学系研究科
循環器内科学 教授



横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学 教授

(敬称略・五十音順)

大血管障害の原因は高血糖だけではない

門脇 近年では心血管イベントのリスクとして、糖尿病やメタボリックシンドロームの重要性が非常に大きなものになりつつあります。米国では、ストロングスタチンの登場によって虚血性心疾患がかなり減少しましたが、一方では糖尿病や肥満への対策が不十分であり、これを放置していると心筋梗塞が再び増加するのではないかと懸念されています。最初に植木先生から、糖尿病を有すると心血管イベントが増加するメカニズムについてご解説をお願いしたいと思います。

植木 糖尿病は心血管イベントの非常に重要なリスクであり、多くの疫学研究により血糖コントロールが悪くなるほど心血管イベントが増加することが報告されています。こうした心血管イベントの原因としてまず考えられるのは、高血糖が最も重要な危険因子ではないかということです(図1)。具体的には糖化産物であるAGE(advanced glycation endproducts)が血管内皮を傷つけて、合併症を巻き起こすという説が提唱されていまして、この場合は慢性高血糖が非

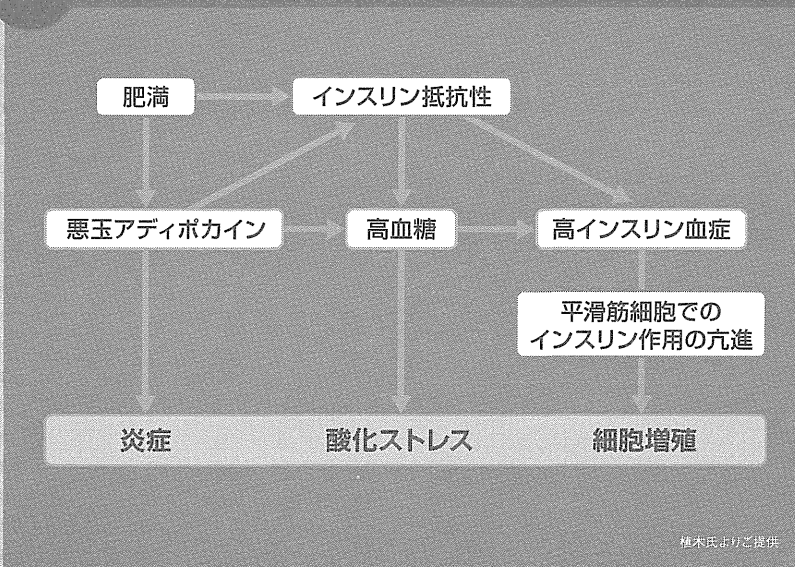


常に悪いということになります。それから、食後高血糖が問題であるという説も広く受け入れられています。その根拠となっているのがDECODE(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe)などの疫学研究で、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)の2時間値が高いと死亡リスクが上昇するという成績が示されたことであり、一過性

の高血糖が酸化ストレスを増大させて、血管内皮を障害することが考えられています。いずれにしても1型糖尿病患者を対象としたDCCT/EDIC(Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)では、血糖コントロールの改善に伴って心血管イベントが減少していますので、高血糖の是正が重要であるのは確かなことと考えられます。

それから高血糖以外の要因として高インスリン血症も有力な

図1 糖尿病における動脈硬化症の促進因子



植木氏よりご提供