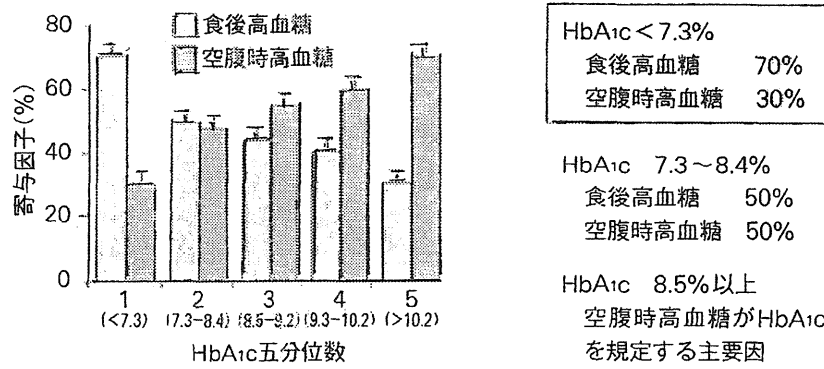


図7 食後高血糖と空腹時高血糖のHbA1cへの寄与率

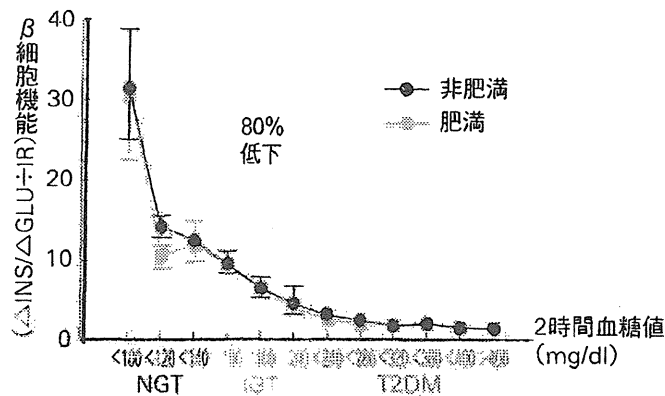


Monnier L et al Diabetes Care 2003

表2

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	10,251人		11,140人		1,701人	
平均観察期間	3.5年		5年		5.7年	
平均年齢	62.2歳		66歳		69.4歳	
平均罹病期間	10年		8年		11.5年	
2次予防の比率	35%		32%		40%	
HbA1c(前)	8.1%		7.5%		9.5%	
HbA1c(目標)	<6.0%	7-7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8-9%
HbA1c(最終)	6.4%	7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%
心血管病変	10%減少 (p=0.16)		8%減少 (p=0.32)		13%減少 (p=0.13)	
細小血管症	ND		14%減少 (p=0.01)		変化なし	
死亡	23%増加 (p=0.04)		7%減少 (p=0.28)		7%増加 (p=0.61)	
重篤低血糖	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.1%	9.7%
体重変化	+3.5kg	+0.4kg	-0.7kg	-1.0kg	+8.2kg	+4.1kg
	強化27.8% (>10kg)					
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

図8 IGTの段階からβ細胞機能は80%低下している



NGT (138例), IGT (49例), T2DM (201例) にOGTTとeuglycemic clamp法を実施し、耐糖能とβ細胞機能の関係を検討した

DeFronzo.R.A.: Diabetologia 47,31, 2004.

▶ Mayo ClinicのButlerらの剖検のデータ

▶ β細胞の量と機能を保つ治療

糖値の正常化と必ずしも同一にはならないことを念頭に置かなければならない。

最近のCGM(持続血糖モニター)のデータをみると、SU薬治療では食後血糖が是正できないだけでなく、思わぬところに低血糖が起きていることがわかる。ACCORDやVADTを見ると、インスリン治療とSU薬を併用している人が8割ほどみられ、その状態で食後の高血糖を是正しようとしたため、低血糖が頻発したのではないかと考えられる。

ではどうすれば、低血糖を起こさずに食後高血糖を是正できるのか。

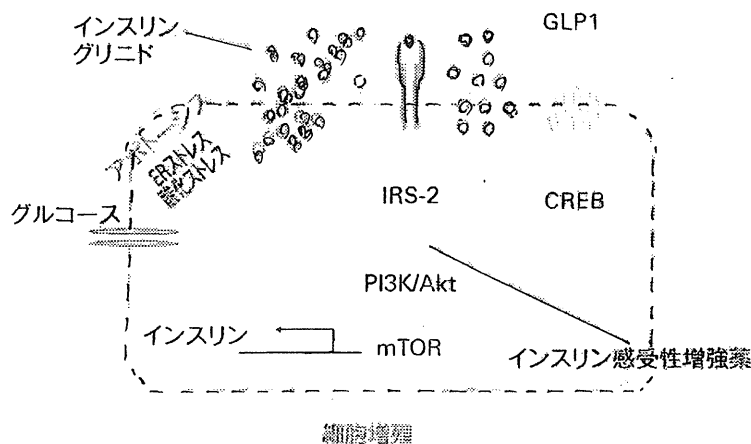
一つの問題として、DeFronzo博士も述べているように、糖尿病が進行すると、β細胞の機能量が減るとい点が挙げられる。IGTの時点でβ細胞はすでに正常の80%ほども低下するといわれており、必ずしもβ細胞量と同じではないが、Mayo ClinicのButlerらの剖検のデータでも、糖尿病の人の3分の1はβ細胞の量が減っているとされている⁷⁾(図8)。

通常は低血糖が起こりそうになると、第1段階として内因性のインスリン分泌の停止が起こる。したがって、低血糖を防ぐには、内因性インスリン分泌をなるべく保つようにすればよい。つまりβ細胞の量と機能を保つ治療が大切で、そのためには、①早期からの介入・予防、②生活習慣の改善、③インスリンの必要量を少なくするためインスリン感受性促進薬を使う、という3点が重要である。

4. インクレチン作用増強剤の現状と今後

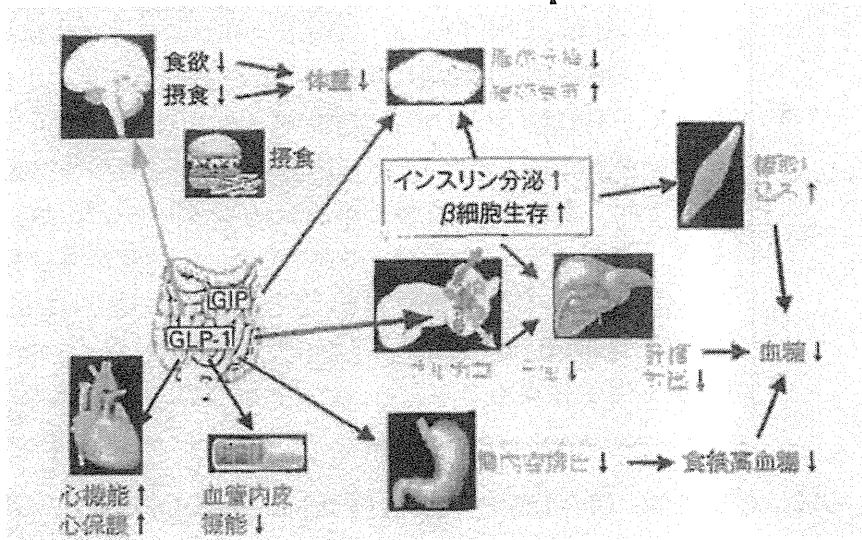
私どもは数年来、β細胞の量を保つうえでβ細胞内のインスリンのシグナルがきわめて重要だということを提唱している。動物実験によるデータではあるが、インスリンが分泌されなくなるほどインスリンのシグナルが弱くなり、そのためにますますβ細胞が減って、糖尿病の悪化につながるのではないかと考えている。β細胞自身はERストレスや酸化ストレスに弱い細胞

図9 膵β細胞数増加をターゲットにした糖尿病治療・予防



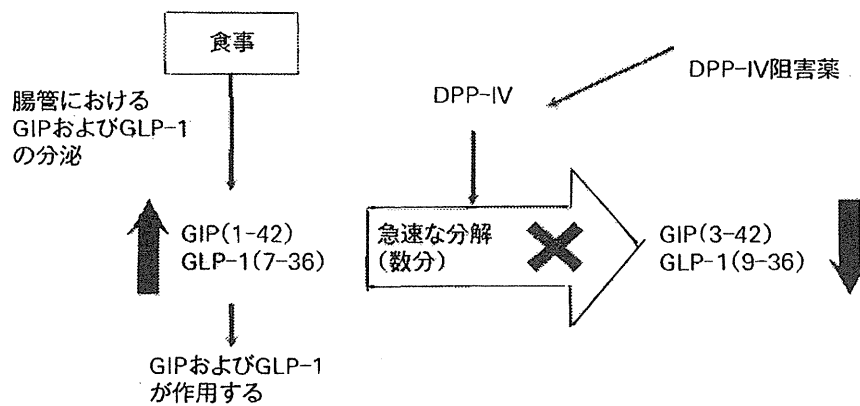
Jhaka et al. Genes Dev 2003
Ueki et al. Nat Genet 2006

図10 インクレチンのさまざまな作用



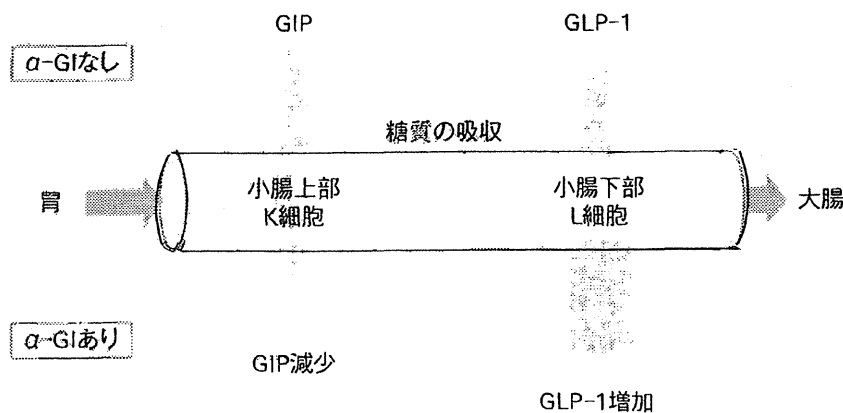
Holst JJ et al. Trends Mol. Med. 14: 161-8, 2008

図11 DPP-IV阻害薬によるインクレチン分解抑制



Adapted from Deacon CF et al Diabetes 1995; 44: 1126-1131; Kieffer TJ et al Endocrinology 1995; 136: 3585-3596; Ahrén B CurrDiab Rep 2003; 3: 365-372; Deacon CF et al J ClinEndocrinolMetab 1995; 80: 952-957; Weber AT J Med Chem 2004; 47: 4135-4141.

図12 α-グルコシダーゼ阻害薬投与とインクレチン分泌の関係



Diabetes Care Progress in Medicine 28(8)1893-1897, 2008

セミナー1

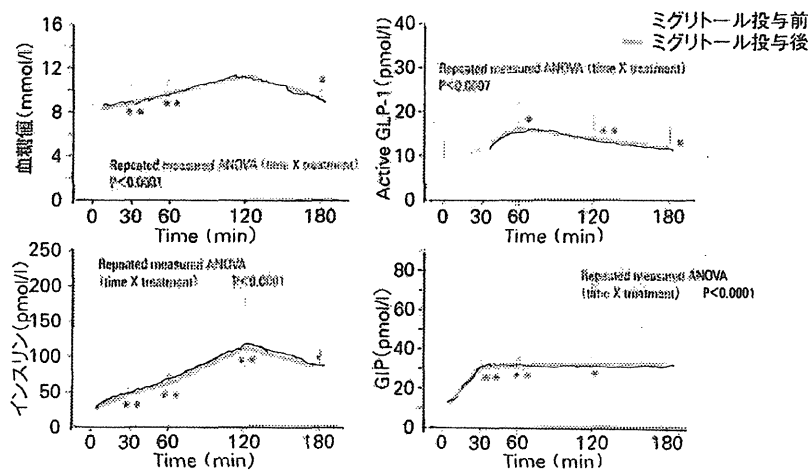
発言2

▷インクレチン

であるため、「インスリンをつくりなさい」という命令が常にあると、アポトーシスを起こしやすい。そこでインスリン感受性増強薬や、外部からのインスリン補給などβ細胞に負荷の少ない薬を使用することになる。それに加えて、今後はインクレチン製剤が導入されると考えている(図9)。

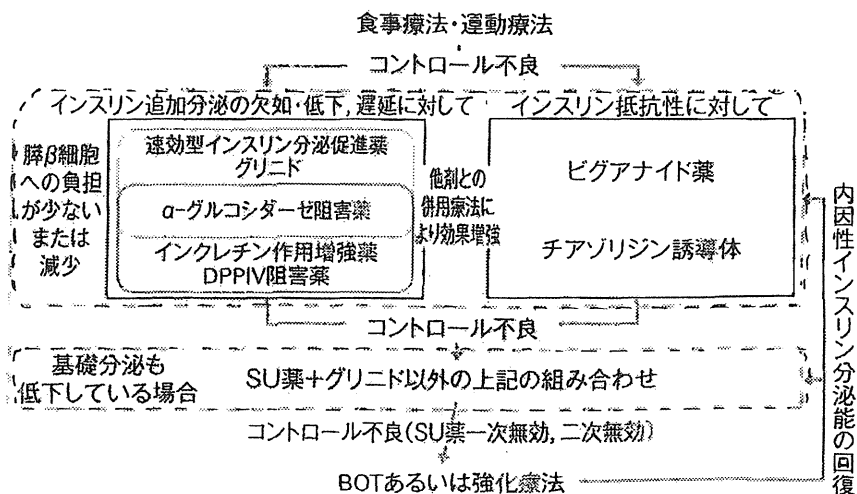
インクレチンはグルコースに反応してインスリンを分泌させるため、低血糖を起こさないという特徴がある。インクレチンにはGLP-1とGIPがあるが、GLP-1はとくに食欲、摂食を抑制して体重を減らすという作用があり、GIPは逆に体重を増やすという作用がある。さらにGLP-1やGIPの受容体は、CREBという転写因子を介してIRSタンパクを増やして、β細胞の増殖を促す作用もあるため、できる限りGLP-1だけを増やしたい⁸⁾(図

図13 ミグリトールによる血糖, IRI, GLP-1, GIPへの影響(テストミール負荷試験)



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 投与前 一標本t検定
日本人2型糖尿病患者9例(平均年齢66.2歳, 平均BMI 24.1, 食事療法 or SU or TZD)
成田琢磨, Progress in Medicine 28(8)1893-1897, 2008

図14 食後高血糖是正のためのフローチャート



セミナー...1
発言2

▶エキセナチド

10). 実際、GLP-1のアナログであるエキセナチド(注射薬)は、食後の高血糖を効果的に抑制できるというデータも得られている。さらに驚くべきことに、ACCORD治験の各薬剤と死亡のハザード比によると、エキセナチドだけが低血糖を起こさず、唯一死亡を減らしたとされている。これは低血糖を起こさずに血糖コントロールを改善させ、かつ体重を増加させなかったためと考えられる。

▶DPP-IV阻害薬

以上は注射薬についてだが、経口薬について述べると、2009年暮れから2010年初頭にかけて、DPP-IV阻害薬が登場した(図11)。これは血糖降下作用もGLP-1アナログに比べるとやや弱く、またGLP-1もGIPも増やすため、体重に関してはニュートラルといわれている。

GLP-1を増やす方法として、先述のミグリトールなどの α -GIは、遠位でグルコースの流入が増えるため、GLP-1だけが増えるのではないかと考えられている(図12)。実際にミグリトール投与後を見ると、GIPは減って、GLP-1は増えており、DPP-IV阻害薬と α -GIの併用によって、GLP-1の作用だけを特異的に増やすことができる可能性が示唆される(図13)。

以上のまとめとして、治療フローチャートを図14に示した。インスリン抵抗性を改善する薬と、インスリン分泌の欠如・低下・遅延を補う薬の組み合わせにより、食後高血糖の是正を推奨することを結論としたい。

文献

- 1) Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397-405, 2001
- 2) Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Sardelli L, Di Tommaso D, Misso L, Saccomanno F, Ceriello A, Giugliano D: Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1345-1350, 2008
- 3) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002
- 4) Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503-2515, 2009
- 5) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008
- 6) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009
- 7) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110, 2003
- 8) Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696-1705, 2006

糖尿病統合治療のエビデンス

Steno-2

Steno-2 Study

岡崎由希子

Steno-2 試験は、心血管病の危険因子のひとつである微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者において、血糖値、血圧、脂質に対する複合的な強化治療が、血管合併症の発症・増悪を抑制することを示した臨床試験である。

目的

いくつかの大規模臨床実験により、高血糖、高血圧、脂質代謝異常などの個々のリスクを強力に治療すると、2 型糖尿病の血管合併症の発症や増悪が抑制できることが示されてきた。Steno-2 試験¹⁾は、心血管病の危険因子のひとつである微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者において、血糖値、血圧、脂質に対する複合的な強化治療が、血管合併症の発症・増悪を抑制することを示した臨床試験である。

対象と方法

Steno-2 試験はデンマークの Steno Diabetes Center において、2 型糖尿病かつ微量アルブミン尿症と診断された患者 160 人(平均年齢 55.1 歳)を、強化療法群 80 人と従来療法群 80 人に分けて平均 7.8 年間追跡したランダム化比較試験である。一次エンドポイントは心血管死、非致死的心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、非致死の脳卒中、虚血による四肢切断、下肢血行再建術、二次エンドポイントは糖尿病腎症の発症、糖尿病網膜症・糖尿病神経障害の発症・増悪である。

強化治療群の食事療法は、1 日の総エネルギー摂取量に占める脂質の割合が 30% 未満、飽和脂肪酸の割合が 10% 未満となるように行われた。強化治療群の運動療法は、軽～中程度の運動を少なくとも 1 回 30 分間、週に 3～5 回行うことを基本とし、また禁煙が推奨された。強化療法群の全例にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(カプトプリル換算 100mg/日)、またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)(ロサルタン換算 100mg/日)、アスピリン 150mg、ビタミン C・E、葉酸、クロミウムが投与された。

食事・運動療法開始 3 カ月後に目標(表)を達成できない場合には、段階的薬物療法が開始された。血糖値については、HbA1c(NGSP 値^{註)}) < 6.5% に達しない場合、BMI > 25 の患者にはメトホルミン、BMI ≤ 25 の患者にはグリクラジドが投与され、高血糖が改善されない場合はそれぞれの薬剤を最大量まで追加・併用された。それでも HbA1c(NGSP 値) > 7.0% の場合は就寝時の中間型インスリン投与が開始となり、改善が認められない場合には速効型インスリンが追加された。

血圧についても目標値(表)に達していない場合には段階的治療が実施された。前述のように ACE 阻害薬および ARB は全例に投与されていたが、必要に応じてサイアザイド系利尿薬、Ca 拮抗薬、β 遮断薬が追加投与された。

脂質に関しては空腹時血清コレステロールが上昇した場合はスタチンを投与され、最大量まで追加された。空腹時中性脂肪(トリグリセリド)高値が存在する場合にはフィブラート系薬剤が投与された(スタチンの併用投与も可)。

従来治療群には各目標値に向けての標準治療が行われた。

結果

血糖値、血圧、脂質のすべてにおいて、従来治療群に比べて強化治療群で有意な改善が認められた。一次エンドポイントの発生は従来治療群で 44% (35/80 例)、強化治療群で 24% (19/80 例)に認められ、強化治療群において有意に低かった(ハザード比 0.47, $p=0.008$) (図)。二次エンドポイントの発生は、腎症は従来治療群 31 例・強化治療群 16 例(ハザード比 0.39, $p=0.003$)、網膜症は従来治療群 51 例・強化治療群 38 例(ハザード比 0.42, $p=0.02$)、自律神経障害は従来治療群 43 例・強化治療群 24 例(ハザード比 0.37, $p=0.002$)に認められ、いずれも強化治療群で有意に低かった。

註：NGSP 値については p332 の用語解説を参照。

表 Steno-2 試験における各目標値

	従来治療群		強化治療群	
	1993~1999年	2000~2001年	1993~1999年	2000~2001年
血圧 (mmHg)	<160/95	<135/85	<140/85	<130/80
HbA1c(NGSP 値)(%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
空腹時 総コレステロール (mg/dL)	<250	<190	<190	<175
空腹時 トリグリセリド (mg/dL)	<195	<180	<150	<150

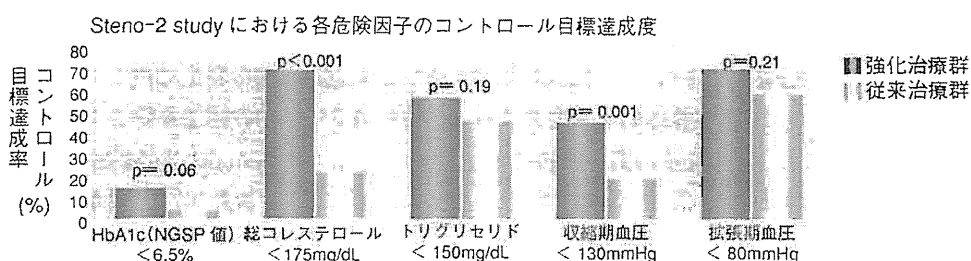
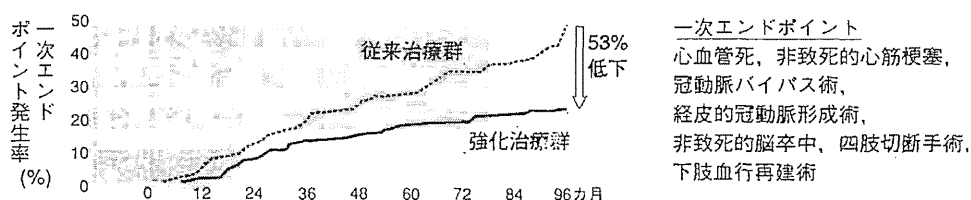


図 Steno-2 試験

結論

血糖値、血圧、脂質に対する複合的な強化治療が、大血管合併症および細小血管合併症の発症・増悪を有意に低下させることが明らかになった。また本研究の終了後さらに5.5年のフォローアップが行われた結果、強化治療群では全死亡率が半減することが示された。

臨床への応用

Steno-2 試験は血圧や脂質に関しては70%前後の目標達成率であったが、血糖値に関してはわずかに15%が目標を達成したにすぎなかった。それにもかかわらず、約8年間で心血管イベントの発生が53%抑制できたという結果は、糖尿病の血管合併症の予防に血圧・脂質のコントロールが重要であることを示しているが、血糖コントロールがどれほど寄与するものなのかどうかについては不明確である。また、この試験は症例数が160人の小規模な試験である。現在わが国では対象患者を約2,500人とする多因子介入臨床試験J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) が進行中である。

References

- 1) Gaede P et al : N Engl J Med 348 : 383-393, 2003
- 2) Gaede P et al : N Engl J Med 358 : 580-591, 2008

関連事項

- 糖尿病血糖管理のエビデンス—UKPDS, UKPDS follow-up study ▶▶▶ 276 頁
- 血糖管理による糖尿病大血管症抑制の試み
—ACCORD, ADVANCE, VADT ▶▶▶ 278 頁
- J-DOIT3 ▶▶▶ 310 頁
- 糖尿病に合併した高血圧の治療 ▶▶▶ 400 頁
- 糖尿病に合併した脂質異常症の治療 ▶▶▶ 402 頁

糖尿病統合治療のエビデンス
—Steno-2

糖尿病診療に必要な知識 1

レクチャー

3 わが国における 2 型糖尿病発症
予防戦略葛谷英嗣¹, 坂根直樹², 岡崎研太郎²

1 東山武田病院

2 国立病院機構京都医療センター

● **Key Words** ● 2 型糖尿病発症予防, 生活習慣介入, プライマリーヘルスケア, 戦略研究, Japan Diabetes Outcome Intervention Trial¹ (J-DOIT¹)

Summary

生活習慣介入が糖尿病発症予防に有効であることについてはこれまで大型臨床介入研究によりかなりのエビデンスが蓄積されてきた。それではプライマリーヘルスケアレベルで、すなわち、現場の人的資源を用いて可能な方法で介入し、どの程度の効果が期待できるのか。さらには国のプロジェクトとして推進していくためにはどのような方法が必要か。まだ多くのエビデンスが必要である。本稿では、わが国の糖尿病発症予防について考えてみる。

糖尿病予防研究のマイルストーンともいえるべき、Diabetes Prevention Study (DPS, フィンランド)¹⁾や Diabetes Prevention Program (DPP, 米国)²⁾では肥満した耐糖能異常 (IGT) 者を対象に食事と運動を中心とした生活習慣の介入により 5%程度の体重減少が糖尿病への移行を約 58%抑制することが示された。しかし、こうした臨床研究で得られた知見をどのようにして現場に取り入れて糖尿病人口の抑制につながるかとなると、まだまだ解決すべき点が残されている。果たして、コミュニティーレベルで、ルーティーンの医療現場で、現場の人的資源を用いて可能な方法で介入し、どの程度の効果が期待できるのか。これで糖尿病人口の抑制につながるのか。介入の目標として何が最も重要か。多人数を対象に、簡単で利用しやすく、しかも効果の高い方法はなにか、等がある。また欧米で得られたエビデンスをわが国にもあてはめることができるのかどうかについても必ずしも明らか

かではない。

糖尿病人口の増加

厚生労働省は 1997 年以來、グリコヘモグロビンの測定と質問表を使って、糖尿病の全国的な住民調査を行ってきている。その結果「糖尿病が強く疑われる人」は 1997 年の 690 万人から 2007 年には 890 万人に増加している。この増加には男性、ことに 60 歳以降の男性での増加が大きい。「糖尿病が強く疑われる人」の人口に占める割合の調査が行われた 1997 年、2002 年、2007 年で比較すると (図 1)、男性では 60 歳以上の年齢層でこの 10 年間増加しているが、女性ではこの間あまり大きな変化はない。さらに特徴的な点として、「糖尿病が強く疑われる人」の割合は男性が女性より高い。40~59 歳の年齢層で見ると女性が約 5%であるのに対

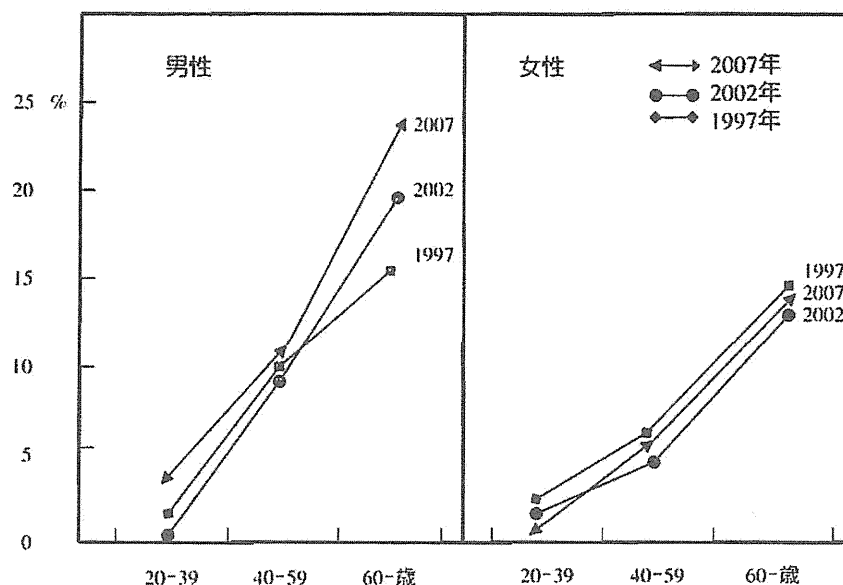


図1. 「糖尿病が強く疑われる人」の年齢別割合

し、男性では10%に達する。このようなデータからいえることは、糖尿病発症予防のターゲットとして特に重要であるのは中高年の男性ということになる。わが国では、欧米人とことなり、BMIが 30 kg/m^2 を超えるようなものは多くはないが、肥満者（BMI 25 kg/m^2 以上）の割合は男性では全ての年齢層で年々増加してきている。

わが国におけるエビデンス

Kosaka ら³⁾は虎ノ門病院外来に通院するIGTの男性を対象に、生活習慣介入による糖尿病発症予防効果をみている。介入群にはBMI $< 22 \text{ kg/m}^2$ 、対照群はBMI $< 24 \text{ kg/m}^2$ を目標に、3~4か月ごとの外来受診時食事と運動に関して指導した。その結果、介入群では平均2.18 kg体重が減少し（対照群では0.39 kg）、4年間の累積糖尿病発症率は、対照群に比して67.4%減少したということである。Kawahara ら⁴⁾は地域でみつかったIGTを対象に新潟労災病院で生

活習慣介入を行いその有効性を報告している。最初に2日間入院し、その後3か月ごとに9回の外来指導を受けたもの（入院+外来）、9回の外来指導のみを受けたもの（外来のみ）、なにもしなかったもの（対照）を比較すると、3年間の体重の変化は平均値で、それぞれ、-2.1, -1.2, +0.4 kg、糖尿病発症率（100人・年あたり）は8.0, 10.7, 13.2であった。発症率は対照群に比し、「入院+外来」で42%、「外来のみ」で27%低下したことになる。最も効果の高かった「入院+外来」では短期間の入院が参加者のモチベーションを高めるのに有効であったと考えられている。わが国では健診などで「境界型」であることが分かると医療機関で生活習慣の指導を受けることは多い。これら虎ノ門病院、新潟労災病院で行われた研究結果は病院ベースでの生活習慣介入が糖尿病発症予防に有効であることを示すもので意義深い。これをさらに広げて非専門医によるクリニックレベルでの介入についての検討が必要であろう。

われわれは1998年日本糖尿病予防研究（Japan Diabetes Prevention Program: JDPP）を、

厚生科学研究健康科学総合研究事業として立ち上げた。地域・職域の保健医療従事者によって可能なレベルの介入でどの程度の生活習慣の改善が達成できるのか、糖尿病発症抑制にどの程度の効果があるのかを明らかにすることが目的である。表に研究の概要を示した⁵⁾。食事と運動習慣調査、身体計測、生化学検査の結果を、ベースラインと開始1年目とで比較すると、介入群では種々の項目で改善を認めた。しかし対照群でも程度は軽い改善がみられたため、2群間の比較で変化に有意の差があったのは、体重と γ GTPのみであった。体重は介入群で、ベースラインから 1.5 ± 2.7 kg (2.3%)の減少、対照群で 0.7 ± 2.5 kg (1.3%)の減少であった。 γ GTPは介入群で減少したが、対照群では逆に増加した。3年間の累積発症率は対照群で14.8%であったのに対して、介入群では8.2%と、介入により51%の発症の減少が認められた。地域・職域の現場で実施可能なレベルでの介入であっても、その有効性は十分であることを示すものといえよう。

これらわが国で行われた研究結果をみると、食事と運動の介入により、体重の減少がわずかであっても予防効果が十分期待できることを示している。JDPPでは、解析対象者数が十分でなく、どこにポイントをおいた生活習慣介入が重要であるかについて結論づけることはできなかった。欧米の研究では体重の減少が最も重要とされているが、わが国では体重というより、食事と運動習慣を含む総合的な生活習慣の改善が糖尿病発症予防につながったのではないかと推測される。

表. JDPP の概要

-
- ◇対象者：地域・職域の健診で発見された IGT (年齢 30~60 歳, 平均 BMI 24) 304 名
 - ◇無作為割り付け (中央)：介入群と対照群
 - ◇介入群：地域・職域の保健医療従事者が研究班で作成したプロトコール・教材を用いて食事と運動の介入を行う。集団指導 (最初の 6 か月に 4 回) と個別指導 (2 回/年)
 - ◇対照群：糖尿病についての一般的知識、運動や食事について留意すべきことを最初に集団指導の形で説明。
 - ◇追跡期間：3 年 (~6 年)
 - ◇エンドポイント：糖尿病の発症
-

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial1, J-DOIT1

2005 年厚生労働省は、行政のニーズにより計画され、政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床介入研究として戦略研究を発足させた。初年度である 2005 年度には、高優先順位課題である糖尿病が取り上げられ、「2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial1: J-DOIT1)」が始まった。

プロトコールの概要を図 2 に示すが、地域・職域健診で抽出されたハイリスク者を対象とした大型研究であること、働き盛りの年齢層が参加しやすいように、介入は電話を中心とした非対面式のツールを用いることが特徴的な点としてあげられる。非対面式介入は利用しやすく、しかも電話を用いることにより、個別性の高い介入が可能である。健診実施団体 (企業保険組合、市町村など) がクラスターとして参加し、ハイリスク者を対象に糖尿病予防支援サービスを実施するグループ (支援群) と実施しないグループ (自立群) の 2 群にクラスターごとに無作為割り付けされた。本研究では健診以外に追

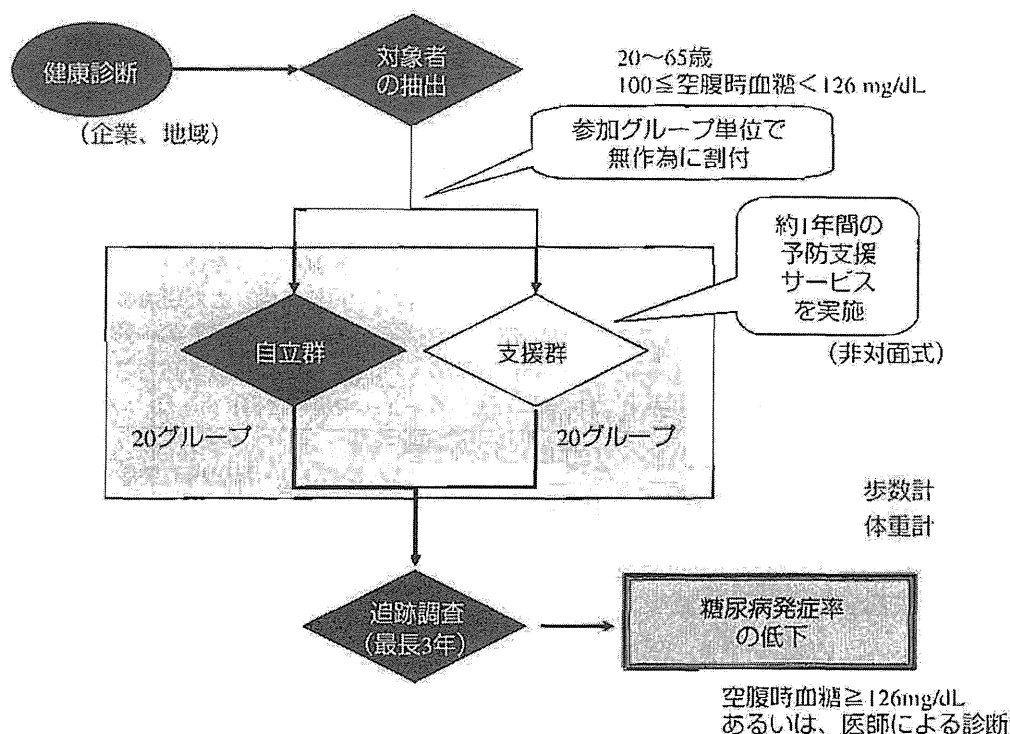


図 2. 「2 型糖尿病発症予防の介入試験」の概要

加の検査をしないことから、2006 年度の健診で空腹時血糖値が 100~125 mg/dL のものをハイリスク者とした。食事・運動に関する調査結果に基づいて、健診実施施設の医師や保健師が被験者ごとに、①運動、②体重、③食物繊維の摂取、④飲酒に関しての到達目標を設定した。支援群に対しては、予防支援センター（民間会社に委託）が電話等を用いた非対面式方法にて、定期的にサービスを 1 年間にわたって提供し目標達成を支援した。一方、自立群は到達目標を設定後は自立し、支援サービスは受けない。支援サービス終了後、1 年ごとの健診とアンケート調査により 3 年間追跡し、3 年間の累積糖尿病発症率を 2 群間で比較し予防支援サービスの効果を検証する。

2007 年 10 月の時点で、全国から 17 の健診実施施設の参加が決まり、43 のクラスターがつけられた。健診実施施設としては企業保険組合の参加が多かった。2,903 名が被験者として登録

された。約 85%が男性で、専門職・技術職、管理職、事務職が約 70%を占めた。2009 年 5 月に支援群への予防支援サービスが終了し現在追跡調査中である。

おわりに：J-DOIT1 への期待

2008 年度からメタボリックシンドロームをターゲットとした「特定健診・特定保健指導」が 40~74 歳を対象に導入された。この「特定健診・特定保健指導」は、2 型糖尿病をはじめとする生活習慣病対策としてうちだされたものである。メタボリックシンドロームは「メタボ」と呼ばれ、国民の大きな関心を呼び流行語大賞にも選ばれた。2009 年度の特定健診受診対象者は全国で 5,220 万人に上り、その 40.5%が受診した。健診の結果、メタボリックシンドロームないしは予備群と診断され特定保健指導が必要

とされたものは400万人に達した。しかし残念なことに、指導プログラムを最後まで終えたものはわずか13.5%の52万人にとどまったと報告されている。健診は受けてもその後の指導にはつながりにくいことが分かる。この点を改善していくためには利用しやすいサービスの開発が是非必要であろう。J-DOIT1は非対面式介入の有効性の検証とともに、「特定保健指導」に関して多くのエビデンスを提供することが期待される。わが国の糖尿病対策の成功の鍵となるのは、先ず健康管理を行うことの優先度が高い社会の構築、糖尿病の予防の重要性や意義について国民への十分な情報発信、そして誰にも利用されやすくエビデンスに基づいた保健指導の確立であろう。

文献

- 1) Tuomilehto J, *et al* : Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1343-1392
- 2) Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 393-403
- 3) Kinori Kosaka, *et al* : Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention : a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005 ; 67 : 152-162
- 4) Tetsuya Kawahara, *et al* : Reduced progression to type 2 diabetes from impaired glucose tolerance after a 2-day in-hospital diabetes educational program. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 1949-1954

Essential Points

- ◆生活習慣介入が糖尿病発症予防に有効であることについてはこれまで大型臨床介入研究によりかなりのエビデンスが蓄積されてきた。次のステップとして、糖尿病予防をプライマリーヘルスケアレベルで、さらには国のプロジェクトとして推進していくためにはどのような方法が必要か。まだ多くのエビデンスが必要である。
 - ◆厚生労働省は2005年、政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床介入研究として戦略研究を発足させた。その1つに「2型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1)」がある。これは地域・職域健診で抽出されたハイリスク者を対象とした研究であり、電話等の非対面式のツールを用いた生活習慣支援サービスが糖尿病発症予防にどの程度有効であるか検証しようとするものである。
 - ◆J-DOIT1によって、2008年に導入された「特定健診と特定保健指導」に関して多くのエビデンスを提供できるものと期待される。
- 5) Sakane N, *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* 2011 ; 11 : 40

1

糖質代謝異常の概念と血糖管理の意義

笹子敬洋, 門脇 孝 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

key words : 糖尿病, インスリン分泌低下, インスリン抵抗性, 大規模臨床試験

はじめに

厚生労働省による 2007 年度の国民健康・栄養調査によれば, 糖尿病が強く疑われる人が約 890 万人, 糖尿病の可能性を否定できない人が約 1,320 万人で, その合計は 2,210 万人にもものぼる。わが国で罹患者数が増加の一途をたどっている糖尿病には, さまざまな血管合併症が知られているが, その病態と治療について, ここでまとめてみたい。

なお本項では, 2012 年 4 月からの HbA1c 国際標準化に伴い, HbA1c は NGSP 値と JDS 値を併記とした¹⁾。

I. 糖尿病の成因・病態

糖尿病の成因としては, 膵 β 細胞の破壊によって絶対的インスリン欠乏に至る 1 型, インスリン作用の相対的不足による 2 型, その他の特定の機序, 疾患によるもの, そして妊娠糖尿病, の四つに大きく分けられる (表 1)²⁾。

わが国での糖尿病患者の約 90% は 2 型糖尿病と考えられているが, その成因として重要なのが, インスリン分泌不全とインスリン抵抗性である。個々の 2 型糖尿病症例では, インスリン分泌不全が中心のもの, インスリン抵抗性が主体のもの, 両者の関与が同程度にみられるものなど, さまざまであるが, いずれも相対的なインスリン作用不足をもたらし, その結果として高血糖が導かれる。

高血糖状態では, インスリン分泌が低下するとともにインスリン抵抗性が惹起されることが知られており, これを糖毒性とよぶ。これにより, インスリン分泌低下とインスリン抵抗性に拍車がかかることで, 高血糖がさらに進行する, という悪循環に陥るのである。この高血糖には空腹時高血糖と食後高血糖があるが, 多くの糖尿病患者では後者がより初期からみられることが明らかとなってきた。そして, 当初は食後のみの高血糖でも, 糖毒性によって次第に空腹時高血糖も出現する, と考えられている (図 1)³⁾。

インスリン分泌能は, 遺伝要因の影響を強く受けることが知られている。とくに日本人では,

表1 糖尿病とそれに関連する耐糖能低下の成因分類 (文献2より引用)

I. 1型 (β 細胞の破壊, 通常は絶対的インスリン欠乏に至る)
A. 自己免疫性
B. 特発性
II. 2型(インスリン分泌低下を主体とするものと, インスリン抵抗性が主体で, それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある)
III. その他の特定の機序, 疾患によるもの
A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
1) 膵 β 細胞機能にかかわる遺伝子異常
2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
B. 他の疾患, 条件に伴うもの
1) 膵外分泌疾患
2) 内分泌疾患
3) 肝疾患
4) 薬剤や化学物質によるもの
5) 感染症
6) 免疫機序によるまれな病態
7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
IV. 妊娠糖尿病

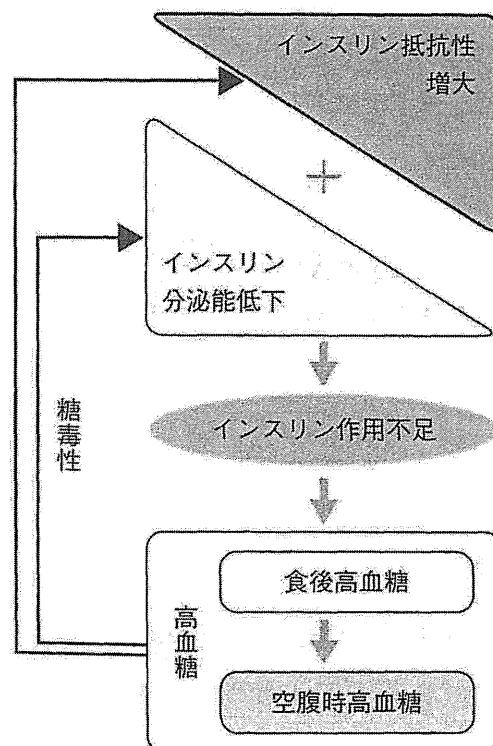


図1 2型糖尿病の病態 (文献3より引用)

遺伝的に膵β細胞の脆弱性が指摘されており、なかでも初期インスリン分泌低下が特徴的といわれている。

一方インスリン抵抗性は、血中のインスリン濃度が保たれているにもかかわらず、その作用が損なわれた状態であるが、この原因として、臨床上圧倒的に多いのは肥満、とりわけ内臓脂肪の蓄積である。近年の生活習慣の変化、とりわけ食事の脂肪摂取の増加と運動不足が、肥満の増加に大きく寄与していると考えられている。

II. 糖尿病の合併症

糖尿病にはさまざまな合併症がある。急性に出現するものとしては、糖尿病ケトアシドーシスや高浸透圧高血糖症候群や、各種の感染症があげられる。

一方糖尿病の慢性合併症としては、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害の、いわゆる三大合併症が細小血管障害の代表である。また動脈硬化性疾患の合併も多く、冠動脈心疾患、脳血管障害、下肢閉塞性動脈硬化症の三者が、高率にみられる大血管障害といえる。

その他に、糖尿病足病変、歯周病、認知症などが、糖尿病に多い合併症として知られている。

III. 糖尿病の治療目標

糖尿病治療の目標は、短期的には「血糖、および血圧、脂質、体重の良好なコントロールの維持」である。これは長期的には、「糖尿病細小血管合併症や動脈硬化性疾患の発症や進展の予防」につながり、このことはすなわち「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」に寄与するといえよう。

細小血管症の発症予防や進展抑制のために、「血糖コントロール指標と評価」の「優または良」を目指すことが求められる（表2）³⁾。過去1～2ヵ月間の平均血糖値を反映するとされるHbA1c、空腹時血糖値、食後2時間血糖値、などの指標を総合的に判断し、まずは生活指導、そして必要に応じて薬物治療を行う。

その他、血圧、脂質、体重を含めた包括的な管理が必要であり、また合併症評価のために種々の検査を進めることが肝要である。

IV. 新規発症糖尿病と血糖コントロールのエビデンス

糖尿病のなかでも2型糖尿病において、血糖管理が血管合併症をいかに予防するかについては、さまざまなエビデンスが得られている。なかでも英国で行われた United Kingdom Prospective

表2 血糖コントロールの指標と評価

指標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c(NGSP) (%)	6.2 未満	6.2 ~ 6.9 未満	6.9 ~ 7.4 未満	7.4 ~ 8.4 未満	8.4 以上
HbA1c (JDS) (%)	5.8 未満	5.8 ~ 6.5 未満	6.5 ~ 7.0 未満	7.0 ~ 8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80 ~ 110 未満	110 ~ 130 未満	130 ~ 160 未満		160 以上
食後2時間血糖値 (mg/dL)	80 ~ 140 未満	140 ~ 180 未満	180 ~ 220 未満		220 以上

(文献3より改変)

Diabetes Study (UKPDS) は、重要な臨床試験である。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）に割り分け、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%、おのおの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)⁵⁾。

これにより、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が示された。

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)⁶⁾。これらの結果を図2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、

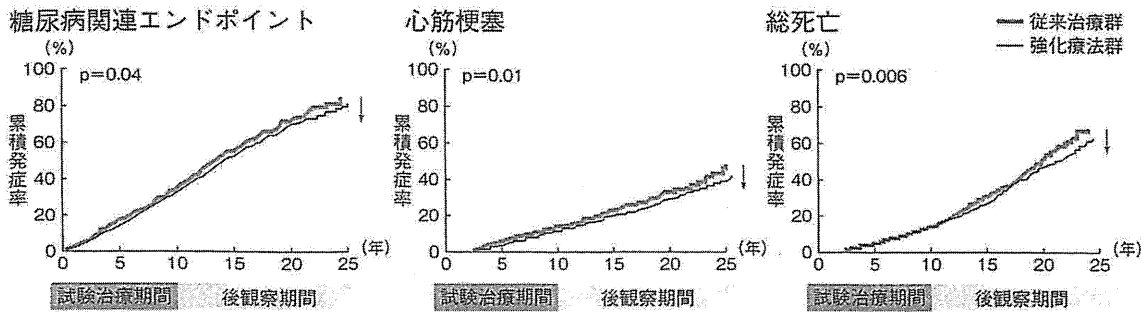


図2 UKPDSの結果（文献5, 6より引用）

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。

V. 血糖・血圧・脂質の包括的管理のエビデンス

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。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、スルフォニル尿素とビグアナイド薬、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⁷⁾。

このことは、2型糖尿病に対して、血圧・脂質も含めた包括的な治療を行うことで、細小血管合併症だけでなく、総死亡や大血管合併症についても抑制できることを示している。

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

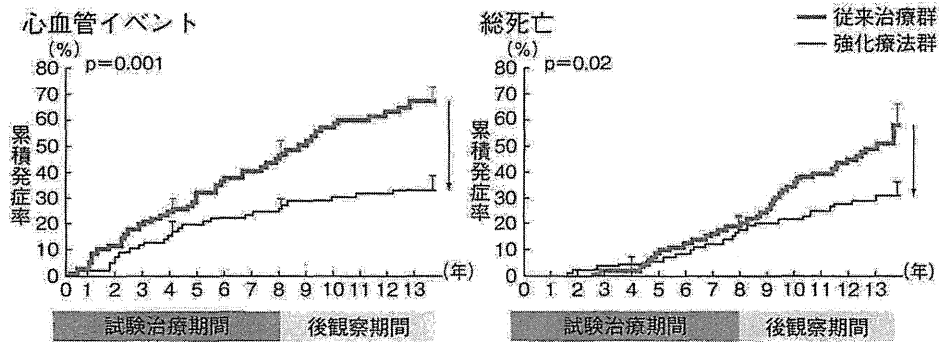


図3 Steno-2 試験の結果 (文献 7, 8 より引用)

上昇したが、いずれも両群間の差は縮小した。この結果、総死亡が46%と有意な減少を示した他、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すことが明らかとなった⁸⁾。これらの結果を図3に示す。

この結果からは、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。

VI. 正常に近い血糖コントロールのエビデンス

より生理的範囲に近い血糖コントロールを目指して強化療法を行った大規模臨床試験のうち、代表的なものが Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 試験である。これは北米で行われた臨床試験で、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) を対象として行われた。糖尿病の平均罹患期間は約10年と Steno-2 試験よりさらに長く、強化療法群 (目標 HbA1c 6.0%未満) と従来療法群 (目標 HbA1c 7.0~7.9%) に割りつけられてフォローされたのだが、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、強化療法群にて心血管イベントは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 (図4)。

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 従来療法群 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)、とくに10kg以上の大幅な体重増

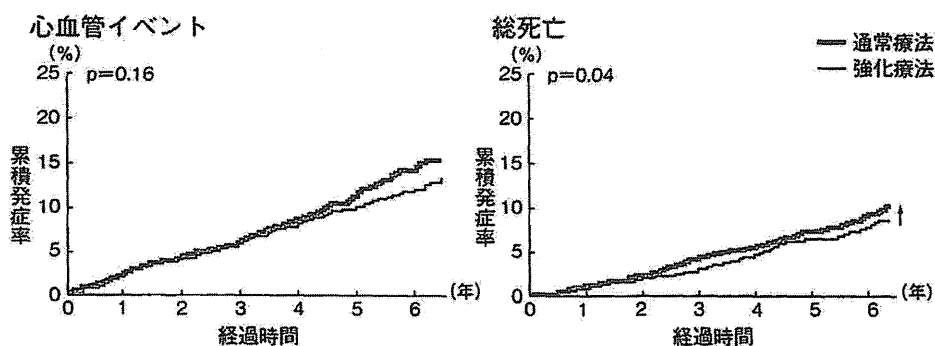


図4 ACCORD試験の結果（文献9より引用）

加が27.8%を占めるに至った。その後、重症低血糖が心血管イベントと強い関連を示すことも明らかとなった。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、とく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。

○ VII. 新しいエビデンス

糖尿病治療の新たなエビデンスを得るべく、現在日本でJ-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases) 試験が行われている^{10, 11)}。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(表3)。また生活習慣への介入や、血糖や血圧の自己管理を重視し、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。

本試験は開始後6年目に入っており、結果がまとまるのは2013年以降の予定である。糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として、非常な注目を集めている。

1. 糖質代謝異常の概念と血糖管理の意義

表3 J-DOIT3 試験の概要

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%, HbA1c (JDS) \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
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, 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

治療目標	強化療法群 (n = 1,271)	従来治療群 (n = 1,271)
血糖	HbA1c (NGSP) < 6.2%, HbA1c (JDS) < 5.8% (チアゾリジン誘導体ベース)	HbA1c (NGSP) < 6.9%, HbA1c (JDS) < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACE 阻害薬ベース)	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL (* LDL-C < 70mg/dL) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120mg/dL (* LDL-C < 100mg/dL) *虚血性心疾患の既往

(文献 10, 11 より引用)

○ おわりに

糖尿病の病態はさまざまであるが、なかでも大部分を占める2型糖尿病には、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両方の要素がある。その治療の目的は合併症の予防であり、そのためには発症早期から、血圧や脂質も含めた包括的なコントロールを実現することが必要と考えられている。その一方で、近年では低血糖や体重増加をきたさない治療の重要性が示唆されているものの、血糖の管理目標や治療法の詳細についてはいまだにコンセンサスが得られておらず、さらなる研究の進展が期待される。