

patients with diabetes [17]. Depressive symptoms are associated with poor diabetes self-management, including low adherence to diet, exercise, medication, self-monitoring of blood glucose, and appointment keeping [18]. Although many factors predispose to non- or irregular attendance, ranging from patient health beliefs, attitudes of health professionals, organization of the clinic, and the financial costs of attendance, the potential role of depressive symptoms, as measured for example by self-administered depression screening questionnaires has not been well evaluated, specifically with regard to the association with poor compliance with regular visits. Moreover, in most of studies which evaluated the association between depression and diabetes self-management, subjects who did not complete a questionnaire were removed from the analysis, and the clinical value of not completing has never been evaluated. Not completing a questionnaire might be a sign of non-compliance with physician instructions, and we hypothesized that this sign might be a predictor of poor diabetes self-management.

Here, we explored the association between depressive symptoms as measured using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), or not completing it, and the subsequent risk of poor compliance with regular visits to primary care physicians. We used observational data from the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Pilot Study, a prospective randomized controlled trial conducted at primary care settings.

## Methods



### Participants and follow-up

We used the observational data from Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Pilot Study ([www.umin.ac.jp](http://www.umin.ac.jp) number, UMIN00002186). J-DOIT2 was 1 of 3 strategic studies on diabetes supported by a national fund from the Ministry of Health, Labour, and Welfare budget with a 5-year target of preventing the disease and associated complications [19]. The aims and protocols of this strategic research into the prevention of type 2 diabetes and its complications were classified into 3 research programs: (i) a trial aimed at a 50% reduction in the conversion rate of pre-diabetes to diabetes by moderate education and lifestyle modification; (ii) a trial aimed at a 50% reduction in the dropout rate from diabetes treatment by providing education to patients and an information technology-based treatment-support system to physicians in clinical practice; and (iii) a trial aimed at a 30% reduction in the development and exacerbation of diabetic complications, particularly cardiovascular and cerebrovascular complications, by combining highly aggressive lifestyle modification with drug therapy (for glycemia, blood pressure and hypercholesterolemia). The 3 interventional trials have been designated the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)-1, -2 and -3, respectively. The main aim of J-DOIT2 Pilot Study was to evaluate the feasibility of the study protocol and obtain parameters to calculate sample size for the future study. The main outcome measure was adherence with appointment keeping for diabetes care, while secondary outcome measures included the quality of diabetes care as measured by quality indicators and other patient outcomes, including glycemic control or body-mass index. Poor compliance with appointment keeping was defined as the inability to visit a physician within 2 months after a missed appointment, which had been set 2 months in advance. Indicators used to measure the quality of diabetes care were basically derived

from a subset of the Diabetes Quality Improvement Project (DQIP), a unified set of performance and outcomes measures for diabetes developed by the National Committee for Quality Assurance (NCQA) [20], and partially revised in consideration of specific clinical settings in Japan.

Design of this pilot study was a cluster randomized controlled trial. A convenience sample of 4 single or pairs of city-level districts of the Japan Medical Association comprising 2 urban areas (Adachi ward, population 600 000; Izumi City, 180 000) and 2 rural areas (Kimitsu and Kisaragi cities, total 230 000; Tonami, Nanto and Imizu cities, total 157 000) were randomly assigned to intervention and control groups stratified by area type (urban or rural). Before random assignment, each district medical association enrolled 20–30 primary care physicians who wished to participate in the study, each of whom consecutively enrolled up to 30 patients with type 2 diabetes who met the inclusion criteria. For physicians, inclusion criteria were internists who belonged to a respective medical association district, who were not diabetes specialists, who had the possibility of enrolling up to 20 patients with diabetes, and who consented to participate. For patients, inclusion criteria were men and women aged 20–65 years previously diagnosed with type 2 diabetes in accordance with the diagnostic criteria of the Japanese Diabetes Association, or taking diabetes medication. Exclusion criteria included patients who had type 1 diabetes; were on hemodialysis; were in a hospital or nursery home; had severe functional disability, a recently diagnosed malignancy, or severe diabetic complications such as blindness or leg amputation; were pregnant; visited more than one primary care physician; or were participating in other clinical trials. Finally, 100 primary care physicians and 1 584 patients participated in this pilot study. Written informed consent has been obtained from all participants. This study was approved by Ethics Committee of Office of Strategic Outcomes Research Program, Japan Foundation for the Promotion of International.

Physicians assigned to the intervention group were able to use a disease management system consisting of components for diabetes education, promotion of compliance with physician visits, and monitoring and feedback of the quality of diabetes care as measured by 13 clinical quality indicators. The system was provided by the Diabetes Clinical Practice Support Center, where certified diabetes educators, dietitians, and public health nurses worked together to improve patient care and quality of care. Diabetes education was offered by telemedicine in accordance with physician instructions tailored to the individual patient's state of readiness to adopt lifestyle change and disease status. Patients were reminded to visit physicians at about 1 week prior to the predetermined appointment by phone, mail, or e-mail, whichever method the patient selected; and if they had still failed to visit their physician by 1 month after the appointment, they were again prompted to visit their physician. We used an information technology (IT) system to calculate the compliance rate to predetermined quality indicators of diabetes care and to provide the calculated figure to the primary care physicians assigned to the intervention group. Every month, a well-trained clinical research coordinator (CRC) visited participating physicians and gathered information needed to calculate the compliance rate to quality indicators. After the visit, the CRC input the data into the IT system, and the system automatically calculated the compliance rate to each indicator and overall compliance rate per physician. We initially intended to post the results on a website, with access restricted to own-clinic results of participating phy-

sicians in the intervention group, and also to mail the results to each such physician monthly; due to a delay in system development, however, this feedback actually began at 8 months after the initiation of the study.

### Data collection

At baseline and monthly thereafter, trained clinical research coordinators visited each facility to gather information from medical charts, including gender; BMI; blood pressure; laboratory data, including baseline levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and hemoglobin; and next appointment date.

In addition to medical records, patients completed the short, 10-item version of CES-D for depressive symptoms in the past week [21]. Each response item is coded on a scale of 0–3 points. A CES-D score ranging from 0–30 is calculated by summing the score of each item, with higher scores indicating more severe depressive symptoms. For comparison purposes, the cut-off value for symptoms of depression was set at 10 [21].

### Definition of poor compliance with regular visits

We defined poor compliance with regular primary care clinic visits as the failure to visit a physician within 2 months of missing an appointment which had been set 2 months in advance. Compliance was confirmed by the CRCs at each of their monthly clinic visits.

### Statistical analysis

Compliance with regular visits was analyzed as the time from entry into the study to the first event. Patients were censored from contributing additional follow-up data at the end of follow-up of this trial (1 year). First, we estimated the magnitude of associations between baseline depressive status (CES-D score <10, ≥10, or not completing) and poor compliance with regular visits using Cox proportional hazards models. Statistical models were constructed with consideration to clustering within units of randomization. 2 regression models were constructed: the first controlled for age only, while the second multivariable model controlled for variables considered to be potential confounders of the association between depressive status and poor compliance with regular visits, including age, gender, hemoglobin, HbA1c, type of treatment for diabetes mellitus, systolic and diastolic blood pressure, and assigned intervention. Age- and multivariable-adjusted hazard ratios and the corresponding 95% confidence intervals (CIs) were tested using both models. All analyses were conducted using Stata/SE 10.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

### Results

Of the 1584 patients participating in the DOIT-2 pilot study, we excluded 140 who failed to meet inclusion criteria or declined participation after randomization, leaving data for 1444 patients for the current analysis. Baseline characteristics for all patients stratified by response to the CES-D questionnaire are shown in **Table 1**. Patients characteristics appear similar across categories, except for higher insulin use. The mean number of missing responses to the 10 CES-D questionnaire in those not completing the questionnaire was 9.9 (SD 0.62, range 3–10). Over the 1408 person-years of follow-up (median of 1 year), 90 events were observed (incidence rate 63.9/1000 person-years). The age-adjusted hazard ratio of having depressive symptoms

(CES-D ≥ 10) was 1.18 (95% CI: 0.53–2.64) (**Table 2**). Risk remained statistically insignificant (hazard ratio: 1.23, 95% CI: 0.46–3.31) in a multivariable model adjusted for age, sex, assigned intervention, HbA1c, BMI, blood pressure, and diabetes medication use. Contrary to the case with depressive symptoms, we observed a statistically significantly higher risk of poor compliance with maintaining regular visits in those who did not complete the CES-D questionnaire: while the age-adjusted hazard ratio of having depressive symptoms was 3.25 (95% CI: 2.80–3.76), this risk was slightly attenuated after adjustment for age, sex, assigned intervention, HbA1c, BMI, blood pressure, and diabetes medication use (hazard ratio: 2.26, 95% CI: 1.94–2.63).

### Discussion

We prospectively examined whether depressive symptoms or not completing the CES-D questionnaire was associated with a future risk of poor compliance with maintaining regular visits to primary care physicians. Results showed that not completing the self-administered questionnaire was associated with an increased risk of poor compliance with maintaining regular visits of about 80%, whereas depressive symptoms as defined by a CES-D short version score ≥ 10 was not associated with a decreased risk of poor compliance.

To our knowledge, this is the first study to show that not completing a questionnaire was significantly associated with poor compliance with the maintenance of regular visits. Although much attention has been paid to the results of questionnaires in general, our study suggests that not completing a questionnaire itself had clinical value in terms of predicting poor compliance with the maintenance of regular visits, which might be useful in identifying patients with a high risk of irregular visits. Although we did not have sufficient data to explain this association, we can speculate several possibilities. First, patients with missing values might have been more depressed and had difficulties completing the questionnaire due to concentration deficit or loss of energy. Second, not completing a questionnaire is a sign of non-compliance with physician instructions, and missing values might be an indicator of poor adherence, which together might explain the association between not completing a questionnaire and subsequent poor compliance. Thirdly, the effort of an office to obtain completed depression questionnaires should not be overlooked and may also be an indicator of a good doctor-patient-relationship, which is known to be a relevant factor for compliance. The importance of improving irregular visits to diabetes clinics is highlighted by the consistent association between irregular attendance and adverse clinical outcomes and risk factor status in diabetes care [12–16]. In one study of 307 patients with diabetes in Denmark, for example, frequent contact with a specialized diabetes clinic was associated with an early stage of disease, good metabolic control, low insulin dose, body weight less than ideal, and a mean blood pressure less than 100 mmHg, all of which had significant beneficial effects on survival. It is tempting to interpret this association simply as poor patient prognosis being a direct consequence of reduced health professional supervision for defaulters, but an alternative explanation, that patients discouraged by relapses and negative outcomes are more likely to default from care, might also be a factor [22]. Contrary to our expectation, depressive symptoms as defined by a short version CES-D score ≥ 10 was not associated with a decreased risk of poor adherence to regular visits. Several pos-

	CES-D score <10	CES-D score ≥10	Not completing the CES-D questionnaire
CES-D score, median (range)	5 (0–9)	12 (10–24)	–
Characteristic	n=963	n=133	n=348
age, y	56.5 (6.7)	53.4 (8.7)	54.8 (7.6)
female, %	38.6	45.9	36.5
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.6 (4.0)	25.7 (4.8)	26.0 (4.4)
HbA1c, %	6.9 (1.3)	7.2 (1.4)	7.3 (1.5)
blood pressure, mmHg			
systolic	134.9 (14.2)	132.5 (14.0)	134.9 4 (14.65.4)
diastolic	78.7 (9.1)	78.3 (8.3)	79.1 (9.7)
diabetes medication, %			
no medication	27.4	21.8	39.7
oral hypoglycemic agent only	65.9	68.4	53.2
insulin	6.7	9.8	7.1
assigned to intervention group, %	42.7	41.4	46.6

\* Figures are presented as mean (standard deviation). CES-D indicates Center for Epidemiological Studies Depression Screening Index

**Table 1** Baseline characteristics of participants according to short version CES-D score category\*.

	CES-D score <10	CES-D score ≥10	Not completing the CES-D questionnaire
	n=963	n=133	n=348
person-years	949	130	329
no. of events	39	7	44
age-adjusted HR (95% CI)	1 (reference)	1.18 (0.53–2.64)	3.25 (2.80–3.76)
multivariable-adjusted HR (95% CI) †	1 (reference)	1.23 (0.46–3.31)	2.26 (1.94–2.63)

\* CES-D indicates Center for Epidemiological Studies Depression Screening Index

† Adjusted for age, sex, assigned intervention, HbA1c, BMI, blood pressure, and diabetes medication use

**Table 2** Association between baseline depressive status by short version CES-D score and subsequent risk of poor compliance with regular visits\*.

sible reasons might explain these results. First, we defined poor compliance to regular primary care clinic visits as the failure to visit a physician within 2 months after missing an appointment rather than missing a scheduled appointment. Previous studies have suggested that diabetic patients with depression had a higher risk of missing scheduled visits than those without depression. Ciechanowski et al. reported that diabetic patients with major depression as defined by the Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) [23] missed more scheduled visits (2.57/10 person-years) than those without depression (1.14/10 person-years). Weinger et al. evaluated the association between depression score as measure by the Brief Symptom Scale and cancelling scheduled visits to physicians or nurse practitioners among 134 patients with type 1 or 2 diabetes, and reported that depression score was higher in cancellers than noncancellers (58.7 vs. 51.6). Interestingly, the number of actual visits per year in the groups was the same in the Weinger’s study [24]. Patients with depression might miss scheduled appointment, but may eventually visit physicians. The second possible reason for this might be because patients included in the analysis all consented to participate in a randomized controlled trial, they may have included a higher ratio of subjects with less severe depressive symptoms than the general diabetes population, and less severe symptoms may have been associated with a lower impact on the risk of irregular visits. The association between more severe depressive symptoms and subsequent risk of poor adherence to regular visits should be evaluated in the future study.

In our study, the incidence rate of poor compliance by patients with diabetes to regular visits to a primary care physician was 63.9/1000 person-years. The reported prevalence of poor compliance with regular visits varies. This might be due to differences in the definition of poor compliance with regular visits, or

in settings under which studies were conducted. In the UK, the reported prevalence of default for at least 1 year from diabetes clinics in English hospitals ranged from 4 to 18% [13,25], with similar levels in Italy [26]. The figures were somewhat higher in North America [22,27]; and in particular instances, greater than 40% non-attendance has been reported from an Irish hospital diabetes clinic and from a retinal screening service in Oxford [14,28].

Several limitations of our study warrant mention. First, due to the observational nature of our data, our findings may be subject to bias or confounding. If present, however, this was likely reduced by our prospective data collection and adjustment for multiple covariates that may have confounded the association between the CES-D questionnaire and risk of poor compliance with regular visits. Second, we did not have sufficient data to explore socioeconomic factors associated with an incomplete questionnaire, such as education level. Patients with a lower educational level might have had difficulties completing the questionnaire. Thirdly, because we used the data of patients who participated in randomized controlled trial, participants might be more interested in their diabetes care than the general population, and thus our result might have limited generalizability. Finally, our sample was limited to a Japanese population, which may limit extrapolation to other regions or ethnic groups. In conclusion, not completing a questionnaire was significantly associated with an increased risk of poor compliance with the maintenance of regular visits to a primary care physician in patients with type 2 diabetes. Patients who do not comply with questionnaire surveys require increased attention to ensure their compliance with regular primary care visits, and thereby ensure better diabetes outcomes.



## Acknowledgement

This study was supported by a Health Science Research Grant (Strategic Outcomes Research Program, Research on Diabetes) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

**Conflict of interest:** We declare no conflict of interest on this manuscript for all authors.

## Affiliations

<sup>1</sup> Department of Epidemiology and Healthcare Research, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

<sup>2</sup> First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toyama University, Toyama, Japan

<sup>3</sup> Office of Strategic Outcomes Research Program, Japan Foundation for the Promotion of International, Medical Research Cooperation, Tokyo, Japan

<sup>4</sup> Department of Diabetes and Metabolic Medicine, Toyama Hospital, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan

<sup>5</sup> Section of Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan

## References

- Harris MI, Hadden WC, Knowler WC et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523–534
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–787
- Ettaro L, Songer TJ, Zhang P et al. Cost-of-illness studies in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 149–164
- Ministry of Health, Labour and Welfare. Medical Economics Survey. In: Council on Medical Service Facilities, 2003 (in Japanese)
- Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes Care* 2002; 25: 1015–1021
- Heisler M, Faul JD, Hayward RA et al. Mechanisms for racial and ethnic disparities in glycemic control in middle-aged and older Americans in the health and retirement study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1853–1860
- Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med* 2005; 118: S20–S26
- Karter AJ, Parker MM, Moffet HH et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1757–1763
- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med* 2001; 111: 1–9
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403
- Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one II. Factors influencing the prognosis. *Diabetologia* 1978; 14: 371–377
- Hammersley MS, Holland MR, Walford S et al. What happens to defaulters from a diabetic clinic? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1330–1332
- Hillson RM, Hockaday TD, Newton DJ et al. Delayed diagnosis of non-insulin-dependent diabetes is associated with greater metabolic and clinical abnormality. *Diabet Med* 1985; 2: 383–386
- Jacobson AM, Adler AG, Derby L et al. Clinic attendance and glycemic control. Study of contrasting groups of patients with IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 599–601
- Irvine AA, Mitchell CM. Impact of community-based diabetes education on program attenders and nonattenders. *Diabetes Educ* 1992; 18: 29–33
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069–1078
- Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2398–2403
- Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 2006; 12: 73–74
- Davidson MB. Diabetes research and diabetes care. Where do we stand? *Diabetes Care* 1998; 21: 2152–2160
- Andresen EM, Malmgren JA, Carter WB et al. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). *Am J Prev Med* 1994; 10: 77–84
- Graber AL, Davidson P, Brown AW et al. Dropout and relapse during diabetes care. *Diabetes Care* 1992; 15: 1477–1483
- Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE et al. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 246–252
- Weinger K, McMurrich SJ, Yi JP et al. Psychological characteristics of frequent short-notice cancellers of diabetes medical and education appointments. *Diabetes Care* 2005; 28: 1791–1793
- Lloyd J, Sherriff R, Fisher M et al. Non-attendance at the diabetic clinic. *Practical Diabetes* 1990; 7: 228–229
- Corsi A, De-Castro A, Ghisoni G et al. Reasons for patient dropout in attendance at diabetes clinics and evaluation of quality of care. *G Ital Diabetol* 1994; 14: 239–242
- Belville R, Florman D, Nechemias C. Health services research in action: explaining a decrease in patient visits at a diabetes clinic. *Mt Sinai J Med* 1985; 52: 702–707
- Kellett J. Diabetes clinic attendance and metabolic control. A pilot pan clinic study. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139: 95–97

# メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の管理の仕方

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

2型糖尿病は、膵β細胞の機能不全とインスリン抵抗性を病態基盤とするが、メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の場合には後者が病態形成に貢献する割合が大きいと考えられ、また生活習慣などによる肥満の解消によって、糖尿病の改善も期待される。一方で、大血管症の高リスクグループであることから、脂質や血圧の管理を厳格に行うことも重要であり、薬物療法を行う際にもこのような視点からの薬剤の選択が必要になってくる。

## メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の病態評価

メタボリックシンドロームにはいくつかの定義があるが、日本やIDF (International Diabetes Federation) が採用している腹囲を指標とした内臓脂肪肥満を必須とするものが、病因や病態を最もよく反映しているものと考えられる。内臓脂肪組織からは、インスリン抵抗性を惹起するTNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )、血圧上昇を促すアンジオテンシノーゲン、血栓形成を助長するPAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) などが豊富に分泌され、メタボリックシンドロームの病態を形成している。糖尿病の合併症のうち、網膜症、腎症、神経障害などの細小血管症は持続的な高血糖によって惹起されるものであるため、早期に血糖値を厳格にコントロールすることによって発症や進展が予防できる。一方、虚血性心疾患や脳卒中などの大血管症は、血糖値のみならず高血圧や脂質異常症もリスクファクターであり、たとえ糖尿病の

罹病歴が短く血糖コントロールが比較的よい場合でも、発症する場合が少なくない。メタボリックシンドロームを合併した糖尿病患者の場合には、BMI、腹囲などによる肥満の評価に加え、身体所見、既往歴、喫煙歴や食事・運動などの生活歴の聴取、心電図、胸部X線、血圧、血糖値やインスリン値、血清脂質などの測定によるリスクの評価が必要である。また、動脈硬化の状態を把握するため、頸動脈エコーや上腕・足関節血圧比(ankle brachial pressure index; ABPI)、脈波伝搬速度 (pulse wave velocity; PWV)などを測定しておくことも重要である。

## メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の心血管リスク管理目標

メタボリックシンドロームの病態を考えると、減量・内臓脂肪の減少が最も根本的かつ効果が期待できる治療法である。体重の最終目標は、BMI 22となるいわゆる理想体重であるが、エネルギー摂取量を理想体重(kg)

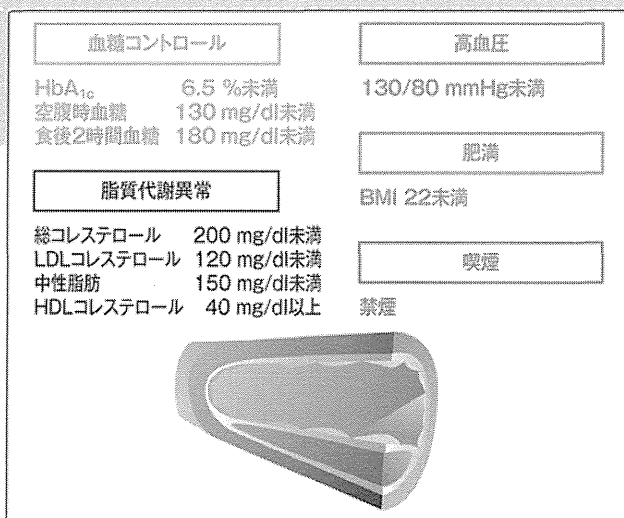


図1 大血管症危険因子の目標値(文献17)

× 25 kcal程度に設定することや、1日30分程度の有酸素運動(散歩など)を組み合わせることによって、当面5%程度の減量を目指すことが実際的であり、かつ血糖・血圧・脂質などのパラメーターの顕著な改善につながる事が明らかにされている。

日本糖尿病学会では、糖尿病患者における血糖・血圧・脂質に関する目標値を定めており、HbA<sub>1c</sub> 6.5%未満、血圧 130/80 mmHg未満、LDLコレステロール(LDL-C) 120 mg/dl未満、HDLコレステロール(HDL-C) 40 mg/dl以上、中性脂肪(TG) 150 mg/ml未満としている(図1)。血圧や脂質に関しては一定のエビデンスが得られているが、血糖値に関してはHbA<sub>1c</sub>をどの程度にコントロールするとよいのかについてはいまだに結論が出ていない。しかし、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 80では、糖尿病と診断されて最初の10年間の平均HbA<sub>1c</sub>が7.0% (日本以外のほとんどの国で用いられているHbA<sub>1c</sub>の測定法National Glycated Hemoglobin Standardization Programによる、いわゆるNGSP値であり、日本のHbA<sub>1c</sub>値に比して約0.4%高値を示す)である強化療法患者では、平均HbA<sub>1c</sub>が7.9% (同じくNGSP値)の従来療法群と比べて、計20年ほどにわたる経過を経ると、心筋梗塞や総死亡が有意に抑制されることが示されている<sup>1,2)</sup>(図2)。したがって、日本の数値でHbA<sub>1c</sub> 6.5%未満を目指してコントロールすることで、少なくとも比較的罹病期間の短い糖尿病患者においては、大血管症の予防が期待できる。一方で、最近の大規模臨床試験の結果をみると、ある程度罹病歴が長い症

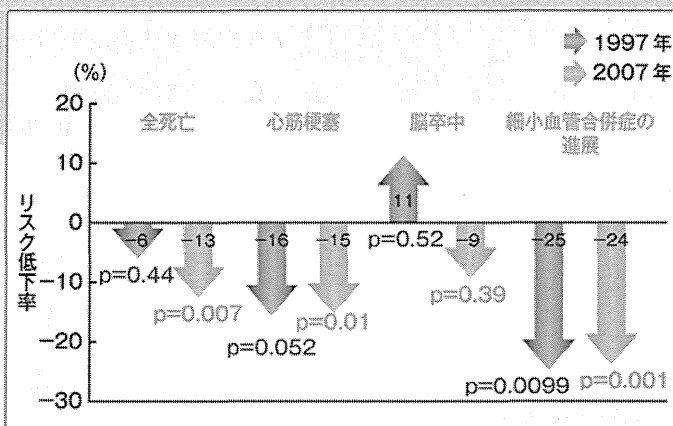


図2 早期の厳格血糖コントロールによる糖尿病合併症の抑制(文献1, 2より作図)

表1 J-DOIT3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) HbA <sub>1c</sub> ≥ 6.5% (N = 2542, 初発予防 89%, 再発予防 11%)
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪, CABG, PCIまたは下肢切断, 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

治療目標	強化療法群 (n = 1271)	従来療法群 (n = 1271)
血糖	HbA <sub>1c</sub> < 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA <sub>1c</sub> < 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) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dl (*LDL-C < 100 mg/dl)

\*CHDの既往  
Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00300976

例では単にHbA<sub>1c</sub>を低下させるだけでなく、低血糖や体重増加などのない「質のよい」HbA<sub>1c</sub>の低下が必要であることが示唆されている。現在、日本では、従来の血糖・血圧・脂質の目標値よりもさらに厳格なコントロールにより、大血管症が有効に抑制されることを検証するための大規模臨床試験J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Intervention Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) が進行している。J-DOIT3では、血糖・血圧・脂質の目標値をHbA<sub>1c</sub> 5.8%未満、血圧 120/75 mmHg未満、LDL-C 80 mg/dl未満などと、日本糖尿病学会の目標よりもさらに厳格にしている(表1)。

## 生活習慣への介入

メタボリックシンドロームの患者は、大血管症のリスク重積者であるため、他の危険因子を低減することは非常に重要である。まず、禁煙・減煙を勧める。自分の意



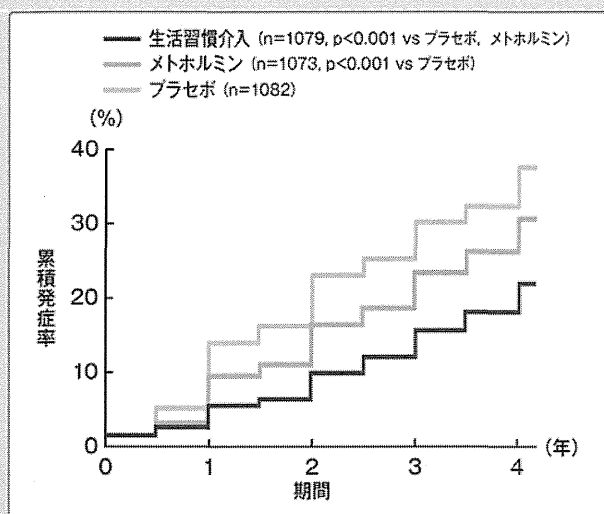


図3 生活習慣改善による糖尿病発症予防効果(文献4より作図)

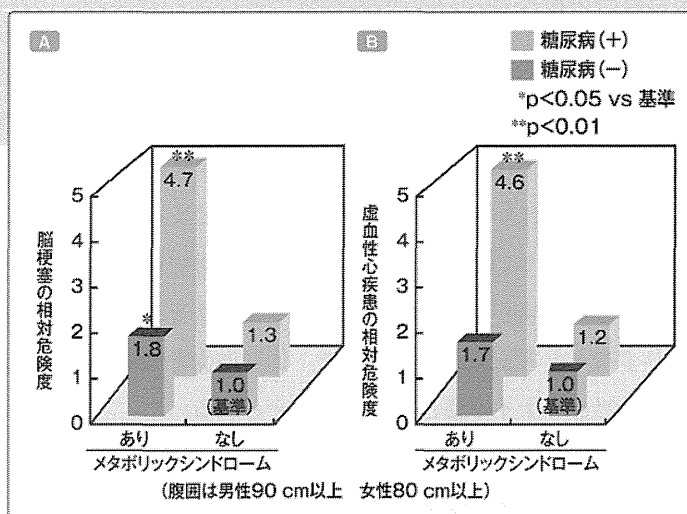


図4 久山町研究第3集団(1988年~2002年)におけるメタボリックシンドロームの有無と心血管病変の相対危険度(文献7より作図)  
久山町第3集団 2452名, 40歳以上, 1988~2002年, 多変量調整†

志だけでは難しい場合も多いが、ニコチンガム、ニコチンパッチ、禁煙外来が設置されている場合にはニコチン受容体作動薬(バレニクリン)などの禁煙補助剤を有効に用いる。ただし、禁煙により平均で3 kg強の体重増加が認められ、しばしば糖尿病のコントロール悪化につながることは留意すべきである<sup>3)</sup>。また、前述のように肥満の解消は、メタボリックシンドロームの病態改善に本質的であり、前述のような食事療法と運動療法を進めていく。米国のDPP (Diabetes prevention Program)<sup>4)</sup>では最終的に4%程度、日本のToranomon study<sup>5)</sup>では2 kg程度の体重減少で、糖尿病の発症予防に効果が認められており(図3)、まずは5%程度の体重減少を目指すことが重要と考えられる。また、食事療法では、摂取エネルギーに加えて減塩も非常に重要である。

## 薬物療法

生活習慣の改善によって、血糖値や他の危険因子が目標に達しなければ薬物療法を開始する。その場合にも生活習慣の改善を続行することはいうまでもない。

### 血糖値

メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病では、基本的には膵β細胞からのインスリン分泌はある程度保

たれていることが多いため、ここでは経口薬の使用について述べる。

### 1)インスリン抵抗性改善薬

前述のように、主にSU (スルホニル尿素)薬を用いたUKPDSでも長期間の観察では大血管症を有意に抑制しているが、肥満のある症例ではメトホルミンが使用され、最初の10年間で有意な大血管症の減少をみている<sup>6)</sup>。日本の久山町研究でもメタボリックシンドロームを合併する糖尿病は非合併の糖尿病と比べても心血管病変の発症率が有意に高く(図4)、また高インスリン血症と心筋梗塞などのリスクは相関することから、とくにメタボリックシンドロームの病態では血中インスリン値を上げない治療のほうが肥満も助長せず、適していると考えられる<sup>7)</sup>。現在、インスリン抵抗性改善薬にはピグアナイド薬とチアゾリジン薬の2種類が存在するが、そのどちらを使うべきかについては薬剤の特性や個々の症例の病態を勘案する。メトホルミンなどのピグアナイド薬は肝臓での糖新生を抑制し、体重増加や低血糖を起こしにくいという特性がある。現在、日本では1日最大用量がメトホルミンとして750 mgと、欧米の1/3以下であることも問題であったが、最近2250 mgまで使用可能となった。チアゾリジン薬は、脂肪組織の形質を変化させてアディポカインの発現パターンを善玉型に変えることや、直接的な抗動脈作用があることなどから、よりメタボリックシンドローム合併糖尿病の治療に適しているとも

考えられるが、浮腫・閉経後女性に多いとされる骨折や、体重増加などの副作用もある。PROActive試験において大血管症の既往がある症例において、有意に大血管症の再発を抑制していることから<sup>8)</sup>、動脈硬化進展例では心不全などの禁忌がないかぎりチアゾリジン薬を積極的に投与すべきと考えられる。一方で、体重増加を抑制するためにピグアナイド薬との併用も考えられる。

## 2) $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)

糖尿病の初期あるいは軽症の段階では、インスリンの初期分泌の低下・遅延が食後高血糖を引き起こしていることが問題となっていることが多く、メタボリックシンドロームのような病態でも肥満のためにむしろ後期のインスリン分泌は過大となっていて、膵 $\beta$ 細胞への高負荷状態である場合も多い。このような食後高血糖による血糖値の日内変動は、血管内皮の酸化ストレスの増大を介して動脈硬化を促進するともいわれている。 $\alpha$ -GIは、グルコースの吸収を抑制・遅延させることで食後高血糖を抑制するが、最近では単にそれだけではなく、下部小腸でのグルコース吸収が高まることになることから、GLP-1 (glucagon like peptide-1) の放出を促してインクレチン作用を高めているのではないともいわれている。実際の大血管症抑制のエビデンスについては、肥満耐糖能異常の症例に対してではあるが、STOP-NIDDM試験においてアカルボースの投与によって心血管病変の発症を有意に抑制できており<sup>9)</sup>、メタボリックシンドローム併発糖尿病においても有用ではないかと考えられる。

## 3) インスリン分泌促進薬

インスリン分泌促進薬には、SU薬と速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)が存在する。SU薬は血糖降下作用が強力であり、前述のUKPDSやグリクラシドを主要な薬剤として用いたADVANCE試験の結果からも血糖降下により大血管症を抑制しうる可能性がある<sup>10)</sup>、ACCORDやVADTなどの大規模臨床試験からは、ことに肥満や動脈硬化進行例に使用する場合に、高インスリン血症・低血糖・体重増加などにより、大血管症の進展を進めてしまう可能性も懸念される<sup>11,12)</sup>。一方、

グリニド薬は作用時間が短く、インスリン初期分泌の遅延を改善することから、食後高血糖の改善効果が期待される。後者は、体重増加作用や高インスリン血症の懸念が少ないことから、肥満糖尿病患者にも選択肢となりうると考えられる。

## 4) インクレチン作用増強薬

インクレチン作用増強薬には、注射薬であるGLP-1アナログと、経口薬であるDPP-4 (dipeptidyl peptidase IV) 阻害薬が存在し<sup>13)</sup>、日本では昨年末からDPP-4阻害薬であるシタグリプチンが使用可能となり、本年には同じくDPP-4阻害薬であるビルダグリプチンやGLP-1アナログであるリラグルチドも上市される予定である。GLP-1やそのアナログ製剤にはグルコース依存性のインスリン分泌促進作用とグルカゴン分泌抑制作用があり、食後高血糖の是正作用が強く、低血糖を起こしにくいという特性がある。また、食欲抑制による体重減少や心筋・血管内皮に対する保護作用もあるとされ、大血管症抑制作用があるのではないかと考えられている。一方、DPP-4阻害薬はグルカゴン分泌や体重に関してはGLP-1とは逆の作用を持つGIP (gastric inhibitory polypeptide) の血中濃度も高めることもあり、食後高血糖の抑制作用はGLP-1アナログ製剤に比べて弱く、体重減少作用もないが、消化器症状などの副作用も少ないといわれている。現在、日本糖尿病学会では、病態に合わせた経口糖尿病薬の選択の指標として<sup>14)</sup>のような分類を提示しているが、DPP-4阻害薬は、インスリン分泌の促進と食後高血糖の是正を担い、グルカゴンの抑制などを介して一部はインスリン抵抗性の改善にも働く可能性もある新しいカテゴリーの薬剤として分類されるものである。

## 血圧

新しい高血圧ガイドラインJSH2009によると、糖尿病患者の降圧薬の第1選択はアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)となっている。ARBやACEIは、アンジオテンシン受容体を介する酸化ストレスの増大やインスリンシグナルの抑制を低減させ、新規糖尿病の発症を低下させ



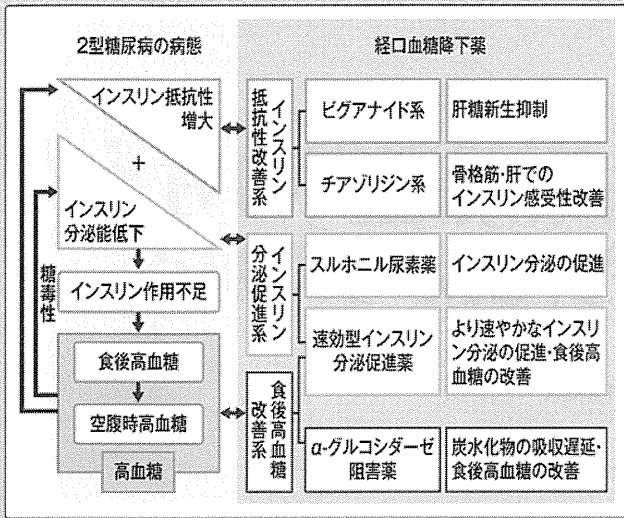


図5 日本における経口薬の分類と特性(文献17)

ることが知られている。また、大血管症の発症とも密接な関連がある糖尿病性腎症の発症や進展も抑制することから、ことにメタボリックシンドローム併発糖尿病では積極的な活用が望ましい。

### 脂質

メタボリックシンドロームが併存している状態であってもLDL-Cはまずは正すべき危険因子であり、生活習慣の改善によっても目標に達しない場合には積極的にスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)を用いるべきである。現在の日本糖尿病学会のLDL-Cの目標値は前述のように120 mg/dl未満であるが、CARDS試験では2型糖尿病患者を対象にアトルバスタチンによって80 mg/dlまでLDL-Cを低下させた場合、120 mg/dlの対照群と比べて有意に大血管症が抑制されており<sup>14)</sup>、メタボリックシンドロームのような大血管症高リスク者の場合には、より

厳格なコントロールが望まれる。また、低HDL-C血症については、禁煙や運動の推奨、あるいはスタチンやチアゾリジン薬による増加が期待される。また、高TG血症については、やはり節酒や運動などの生活習慣改善が最も大きな効果をもたらすと考えられるが、高LDL-C血症を合併している場合にはスタチンによっても低下が期待でき、チアゾリジン薬もTG低下作用がある。必要に応じて、フィブラート薬の投与を考慮する。

### おわりに —統合的な介入の重要性

メタボリックシンドロームを合併した糖尿病の管理は、生活習慣の改善をもとにした内臓脂肪肥満の解消によって、病態の著しい改善が期待される。また、大血管症の高リスク者であるこれらの患者では、血糖・血圧・脂質の統合的管理が重要であって、必要であれば薬物療法によりコントロールを図る。実際に、Steno2研究では、血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって大血管症を有意に抑制できるばかりか、究極のアウトカムである総死亡を40%も抑制できることが示されている<sup>15,16)</sup>。しかも、血糖値の場合と同じように統合的介入の効果も、できるかぎり早期に開始するほうがよいことも示唆されている。さらに、これらの因子の目標値についてもJ-DOIT3によって改めて問い直されており、2013年の試験終了が待たれる。

### 文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Lancet. 1998; 352: 837-53.
- 2) Holman RR *et al.*, N Engl J Med. 2008; 359: 1577-89.
- 3) Eisenberg D *et al.*, Health Serv Res. 2006; 41: 2255-66.
- 4) Knowler WC *et al.*, N Engl J Med. 2002; 346: 393-403.
- 5) Kosaka K *et al.*, Diabetes Res Clin Pract. 2005; 67: 152-62.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Lancet. 1998; 352: 854-65.
- 7) Ninomiya T *et al.*, Stroke. 2007; 38: 2063-9.
- 8) Dormandy JA *et al.*, Lancet. 2005; 366: 1279-89.
- 9) Chiasson JL *et al.*, Lancet. 2002; 359: 2072-7.
- 10) Patel A *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358: 2560-72.
- 11) Gerstein HC *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358: 2545-59.
- 12) Duckworth W *et al.*, N Engl J Med. 2009; 360: 129-39.
- 13) Drucker DJ *et al.*, Lancet. 2006; 368: 1696-705.
- 14) Colhoun HM *et al.*, Lancet. 2004; 364: 685-96.

- 15) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2003; 348: 383-93.
- 16) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358: 580-91.
- 17) 日本糖尿病学会(編), 糖尿病治療ガイド 2008-2009.

### Profile

植木浩二郎 (うえき こうじろう)

1987年 東京大学 医学部 卒

1989年 東京大学 医学部 第三内科 入局

1997～2003年 ハーバード大学 ジョスリン糖尿病センター 留学

2004年 東京大学大学院 医学系研究科 21世紀COE 特任助教授

2007年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授, 現在に至る

# 2

特集 2型糖尿病治療の新時代 —治療薬選択のパラダイムシフト

## 2型糖尿病治療薬選択の考え方 —血管合併症抑制からの視点

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

糖尿病治療の目的は、血管合併症などの予防・進展抑制を介する患者のQOLの向上と健康寿命の延伸にある。血管合併症には、主に高血糖が危険因子となっている細小血管症と、血圧や脂質の影響も強く受ける大血管症が存在する。糖尿病治療薬は、各々血糖降下をきたすメカニズムが異なっており、それによる血管合併症の抑制効果も異なる可能性が示唆されている。したがって、2型糖尿病の治療薬の選択に関しても、単に血糖値の低下効果を目的とするのではなく、血管合併症の抑制に関するエビデンスがある薬剤や薬理作用の点から効果が期待できる薬剤を念頭に置くべきであると考えられる。

### 血糖コントロールと血管合併症

糖尿病の血管合併症のうち、細小血管症の主要な危険因子は血糖値であり、血糖コントロールと細小血管症抑制効果に関しては、1型糖尿病の場合には米国で行われたDCCT (Diabetes Control Complications Trial) において、インスリン頻回注射による強化療法 (試験終了時HbA<sub>1c</sub> 7.4%) で血糖コントロールすることによって、インスリン1~2回注射の従来療法 (試験終了時HbA<sub>1c</sub> 9.1%) に比べて網膜症などの細小血管症が有意に抑制されることが明らかにされた<sup>1)</sup>。また2型糖尿病においても英国でのUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33で、糖尿病と診断された直後の患者をスルホニル尿素 (SU) 薬やインスリンによる強化療法により治療すると (10年間の観察で平均HbA<sub>1c</sub> が7.0%)、食事や運動による従来療法に対して (平均HbA<sub>1c</sub> 7.9%) 細小血管症が25%有意に抑制されることが示された<sup>2)</sup>。日本のKumamotoスタディなどの結果でも、HbA<sub>1c</sub>を6.5%未満に維持することで細小血管症の発症

や進展を阻止できるものと考えられている<sup>3)</sup>。ここで留意しなければならないのは、日本のHbA<sub>1c</sub>はJDS (Japan Diabetes Society) 値であり、日本を除くほとんどすべての国が用いているNGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値より約0.4%低い値を取ることである。UKPDSでもKumamotoスタディでもほぼ同程度の血糖コントロールにより細小血管症が抑制されていることに注目すべきである。以下でも、海外のデータはNGSP値の表示であることに留意されたい<sup>4)</sup>。

血糖コントロールを改善したときに大血管症が抑制されるかどうかに関しては、1型糖尿病ではDCCTで強化療法により有意な抑制をみているものの、2型糖尿病の場合にはUKPDS33では強化療法による有意な抑制が認められなかった。ところが最近、UKPDSのその後10年間のfollow-up研究の結果 (UKPDS80) が発表された。1998年以降、その後10年にわたって、従来療法群と強化療法群の両群間の血糖コントロールの差は認められなくなった。しかし、もともと強化療法群で発症が抑制されていた細小血管症ではその差が維持され、驚くべきことに最初の10年間の観察では有意な差を認めなかった心筋梗塞や総死亡が、その後10年間のfollow-upによっ

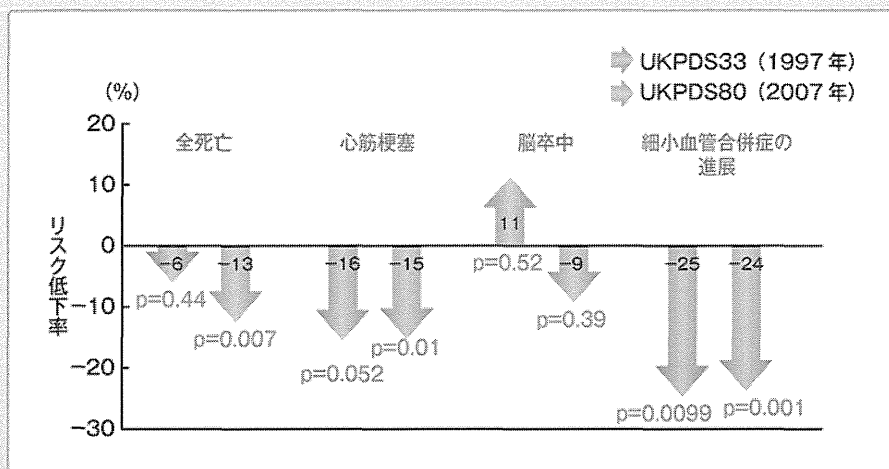


図1 UKPDS33およびUKPDS80における強化療法による血管合併症の相対危険度の低下

て強化療法群で有意に低下が認められるようになった (legacy effect: 遺産効果)<sup>5)</sup> (図1)。これらの結果から、少なくとも新規糖尿病発症患者では、大血管症に対する抑制効果が明らかになるには比較的長い年数が必要であるものの、血糖コントロールによって大血管症が抑制されることが示された。

一方、UKPDSの本研究においても、肥満患者については強化療法の治療としてメトホルミンが用いられ、最初の研究期間内に大血管症を有意に抑制していた<sup>6)</sup>。また、2次予防ではあるがピオグリタゾンを用いたPROactive研究では、3年弱という短い期間内で大血管症が有意に抑制されている<sup>7)</sup>。また、このように大血管症に関しては、同じように血糖値を低下させる薬物療法であっても、インスリン感受性を増す治療のほうが大血管症をより強力に抑制するのではないかと考えられる。実際、インターベンションを必要とするような2型糖尿病患者においては、血中インスリン濃度を高めるようなSU薬やインスリンによる治療よりも、インスリン感受性を高めるチアゾリジン薬やメトホルミンによる治療がイベント抑制に効果的であったことが明らかになっている<sup>8)</sup>。

したがって、血管合併症の抑制に関しては、細小血管症の抑制にはおそらくどのような薬剤を用いても血糖値を低下させることが有効であり、大血管症の抑制には血糖値を低下させるだけでなくインスリン値を上げないことも重要であると考えられる。

## 軽症・初期糖尿病の場合

病歴が比較的短い2型糖尿病、あるいはインスリン分泌が比較的保たれているいわゆる軽症糖尿病では、多くの場合にグルコース刺激による初期分泌が遅延しているが、インスリン分泌の総量は比較的保たれていることが多い。このような場合、血糖値の正常化は食後高血糖を是正することで達成できる場合が多い(図2)。すなわち、グリニド薬により初期分泌を模倣してやったり、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)によって食事の吸収を遅らせインスリン分泌と同期させたりすること、あるいはその両者の組み合わせがしばしば有効である。最近ではグルコース依存性にインスリン分泌を刺激してグルカゴン分泌を抑制するDPP-4阻害薬やGLP-1アナログなども使用可能であり、食後高血糖の是正に有効であると考えられる。

## 進行した糖尿病・動脈硬化の進んだ患者の場合

近年2型糖尿病は、経年的に膵 $\beta$ 細胞が減少してくる疾患であり、それが個々の細胞の機能低下と相まって糖尿病の悪化をもたらしていると考えられている<sup>9)</sup> (図3)。進行した糖尿病では、このような $\beta$ 細胞量の減少もあり、インスリン分泌が高度に低下している場合がしばしば認められ、SU薬やインスリンなどのインスリン値を上げる治療が必要となる場合も多い。これらの治療の場



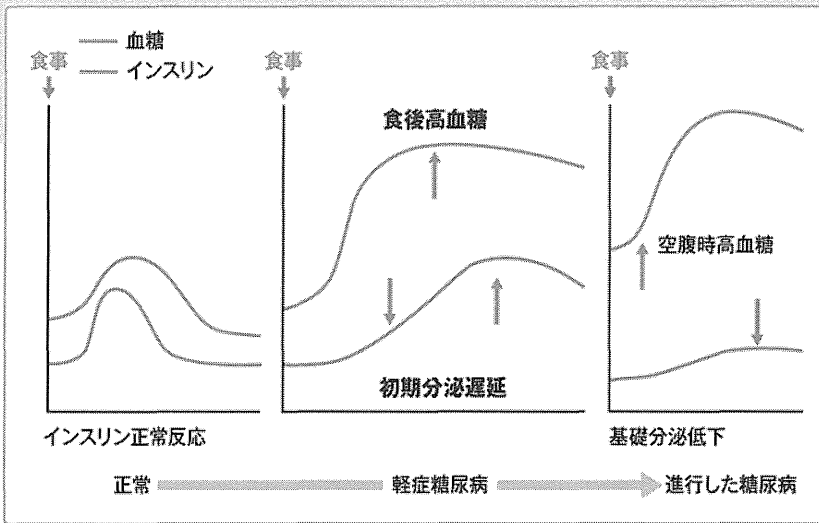


図2 糖尿病の進展と血糖値・インスリン値のパターン変化

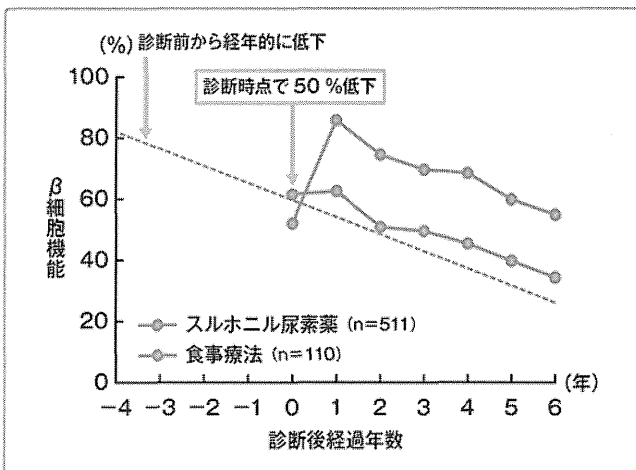


図3 UKPDSにおけるインスリン分泌能の経年的な低下

合に問題となってくるのが、低血糖、高インスリン血症および肥満である。実際、ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験<sup>10)</sup>やVADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 試験<sup>11)</sup>では、強化療法群の80%前後の人がインスリン治療を受け、その多くがSU薬も服用するという、きわめて高インスリン血症をきたしやすい状態にあり、重篤な低血糖や肥満も高率に起こしていた。これらの試験では、強化療法群のHbA<sub>1c</sub>は各々6.4%と6.9% (いずれもNGSP値)と、これまでの研究では認められないほどの低下を達成しながら、ACCORD試験では強化療法群で死亡が22%有意に増加し、またVADTでも糖尿病の罹病歴が長い人では強化療法が逆に心血管病変の発症を上昇させたといわれている。したがって、ことに動脈硬化が進行している場合などは低血糖、高インスリン血症および肥満の防止に留意すべきで、SU薬やインスリンの過剰投与にならないように留意しなければならない。すなわち、単にHbA<sub>1c</sub>の低下にのみ目を奪われ

るのではなく、高血糖や低血糖のないHbA<sub>1c</sub>の低下(質のよいHbA<sub>1c</sub>の低下)を目指すべきである。薬物療法としては、インスリン値を上げず、低血糖を起こしにくく、また血管内皮などへの直接作用も考えられるチアゾリジンや、体重増加をきたさないビグアナイド薬、同じく低血糖・高インスリン血症を起こさずに食後高血糖を是正する $\alpha$ -GIなどを中心に、必要に応じてこれらの薬剤を組み合わせるべきと考えられる。ただし、前述のように病歴の長い糖尿病患者の場合、インスリン分泌が高度に障害されていることも多く、SU薬やbasalインスリンの投与が必要になることもしばしばである。そのような場合にも、インスリン抵抗性改善薬やインクレチン作用増強薬(今のところインスリンとの併用は保険適応となっていないので注意が必要)、 $\alpha$ -GIを併用することによって、インスリン値の上昇、肥満および低血糖の危険の最小化を図るべきである。また、動脈硬化が進行した症例では、血糖値以外の危険因子である血圧・脂質の薬物療法による積極的なコントロール、禁煙指導なども重要であり、血糖コントロールに難渋する場合でもこれらをまず是正する。実際、血糖コントロールが十分でない場合でも、これらの因子への介入によって大血管症が予防できることが、Steno 2スタディなどから推測される<sup>12)</sup>。

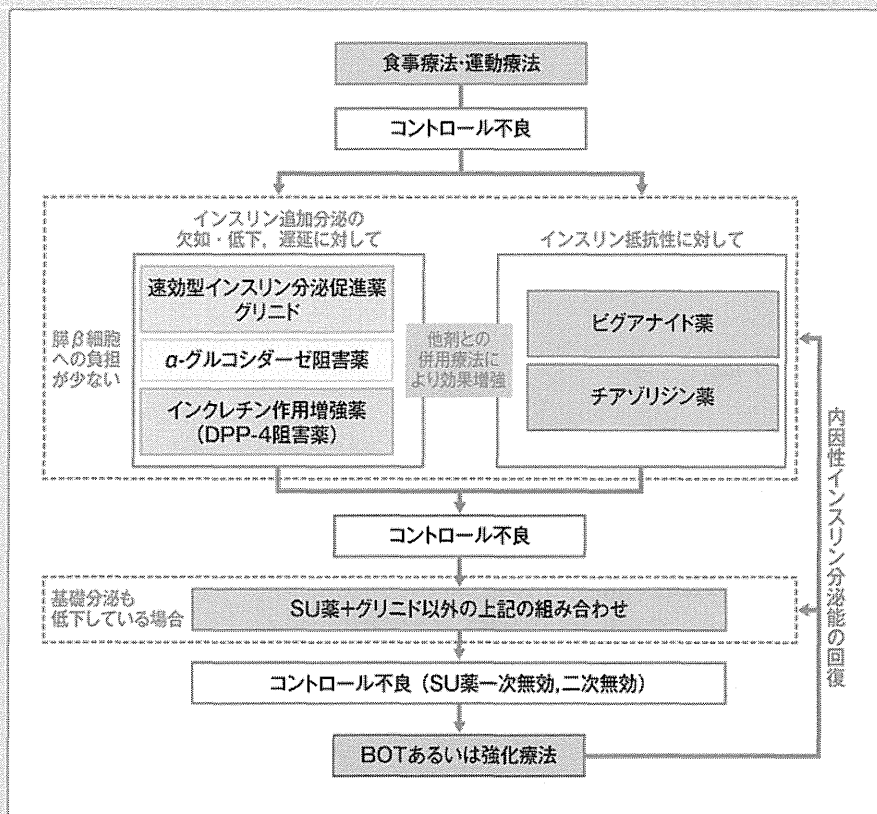


図4 血管合併症抑制を旨とした薬物療法のモデル

## おわりに

血管合併症の発症や進展を抑制するための治療を考える場合、細小血管症については薬物の種類にあまり依存することなく血糖降下による発症予防・進展抑制作用があると考えられる。一方、大血管症の予防については、治療法によっては血糖値の低下による大血管症抑制効果が低血糖、高インスリン血症および肥満などにより打ち

消されてしまう、あるいはむしろ悪化してしまう場合があるのではないかと考えられる。糖尿病がβ細胞の経年的減少などによりインスリン分泌能が低下していく疾患であることを考慮すると、細小血管症と大血管症を同時に抑制するためには、早期から生活習慣の改善や薬物療法などβ細胞の保護作用やβ細胞に負荷がかからない治療により内因性インスリン分泌を保持できるように努め、治療により血中インスリンを過剰に増やし、低血糖・高インスリン血症・肥満の危険を生じることがないようにすることが大切である(図4)。

## 文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86.
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet.* 1998; 352: 837-53.
- 3) Ohkubo Y *et al.*, *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28: 103-17.
- 4) 柏木厚典 他, *糖尿病.* 2009; 52: 811-8.
- 5) Holman RR *et al.*, *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-89.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet.* 1998; 352: 854-65.
- 7) Dormandy JA *et al.*, *Lancet.* 2005; 366: 1279-89.
- 8) Frye RL *et al.*, *N Engl J Med.* 2009; 360: 2503-15.
- 9) Butler AE *et al.*, *Diabetes.* 2003; 52: 102-10.
- 10) Gerstein HC *et al.*, *N Engl J Med.* 2008; 358: 2545-59.
- 11) Ray KK *et al.*, *Lancet.* 2009; 373: 1765-72.
- 12) Gaede P *et al.*, *N Engl J Med.* 2003; 348: 383-93.

## Profile

植木浩二郎 (うきこうじろう)

1987年 東京大学 医学部 卒  
 1989年 東京大学 医学部 第三内科 入局  
 1997～2003年 ハーバード大学 ジョスリン糖尿病センター 留学  
 2004年 東京大学大学院 医学系研究科 21世紀COE 特任助教授  
 2007年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授、現在に至る

## 概 論

糖尿病大血管症発症・進展制御のための  
糖尿病治療戦略

門脇 孝

Diabetic treatment strategies to control the onset and development of  
diabetic macrovascular disease

Takashi Kadowaki

Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine,  
the University of Tokyo

## Abstract

Patients with type 2 diabetes are increasing due to obesity-linked insulin resistance and they are developing cardiovascular diseases (CVDs). In order to prevent CVDs, tight blood glucose without hypoglycemia as well as multifactorial intervention strategies are required.

**Key words:** insulin resistance, metabolic syndrome, thiazolidinedione, UKPDS 80, J-DOIT3

## 1. 日本人糖尿病の病態と糖尿病大血管症

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、患者数は約890万人である。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とインスリン分泌低下の体質を有している<sup>1)</sup>(図1)。最近、日本人と東アジア人の主要な2型糖尿病遺伝子として*KCNQ1*(6回膜貫通型のカリウムチャネル)が同定された<sup>2)</sup>。*KCNQ1*の多型はインスリン分泌低下と関連する。

一方、2型糖尿病の増加の直接の引き金は、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リックシンドローム・インスリン抵抗性である(図1)。同じ肥満でも、内臓脂肪型肥満は皮下脂肪型肥満に比しインスリン抵抗性が強く2型糖尿病との関連が強い。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、エストロゲンが少なく、皮下脂肪蓄積能の低い男性や閉経後の女性では内臓脂肪として蓄積しやすい(図2)。内臓脂肪蓄積の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。この異所性の脂肪沈着がこれらの臓器でインスリン抵抗性を惹起する(図2)。それに加えて、非肥満時の小型の脂肪細胞は肝臓や筋肉の脂肪を燃焼し、インスリン感受性を亢進させるアディポネクチンを分泌しているが、肥満者の肥大脂肪細胞では形質転換が起こり、アディポネクチン分泌が低下し、逆に、インスリン抵抗性を惹起するTNF $\alpha$ 、MCP-1、FFA(遊離脂肪酸)などが過剰に分泌され、インスリン抵抗性が惹起される<sup>3)</sup>。その結果、メタリックシンドロームに特徴的な、高血糖・高血



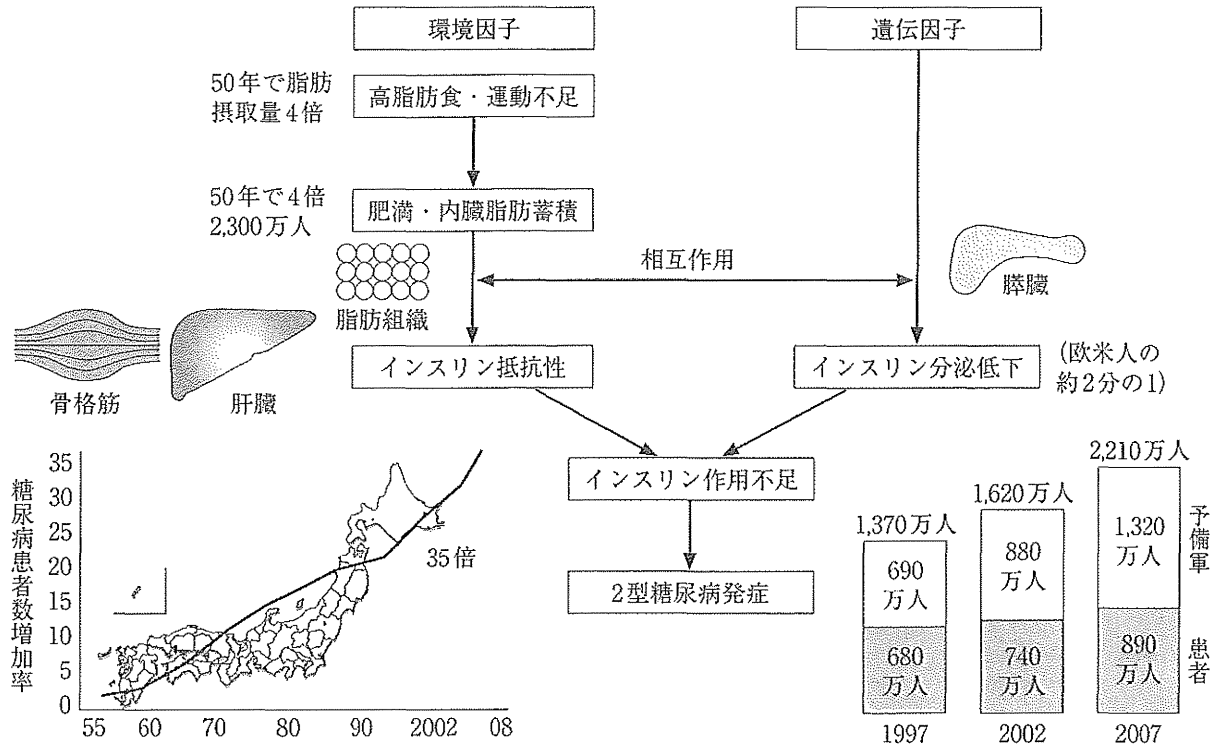


図1 我が国の2型糖尿病の病態

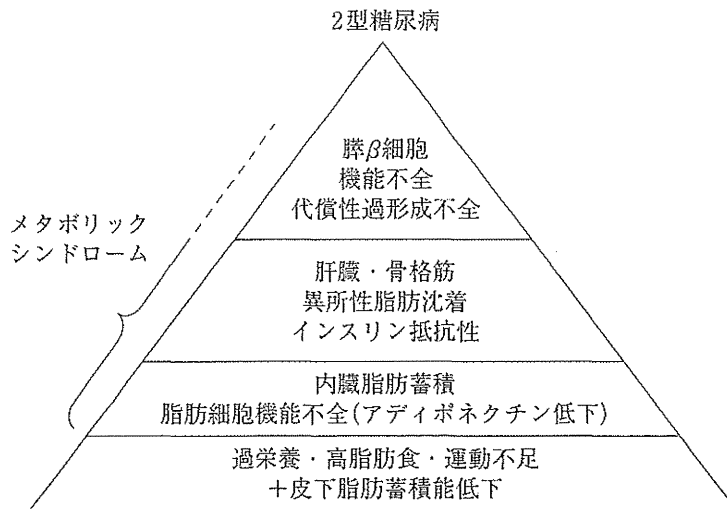


図2 メタボリックシンドロームと2型糖尿病発症の分子機構

圧・脂質異常の重積が起こりやすい。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、膵β細胞の機能不全あるいは代償性過形成不全を有する者が2型糖尿病を発症する<sup>4)</sup>(図2)。これらの者では、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。我が国では、肥満・内臓脂肪蓄積者が増加し、アディポネクチン低下や心血

管病の危険因子が重積するいわゆる‘メタボ型’糖尿病が増加している。このように、日本人に特徴的な食後高血糖の病態と欧米型生活習慣によるメタボリックシンドロームの病態が相まって動脈硬化を基盤にした心血管イベントが増大し(図3)、糖尿病患者の心血管イベント発症率は欧米に近付いている<sup>5)</sup>(図4)。したがって、糖尿病治療において、大血管合併症を十分抑制す

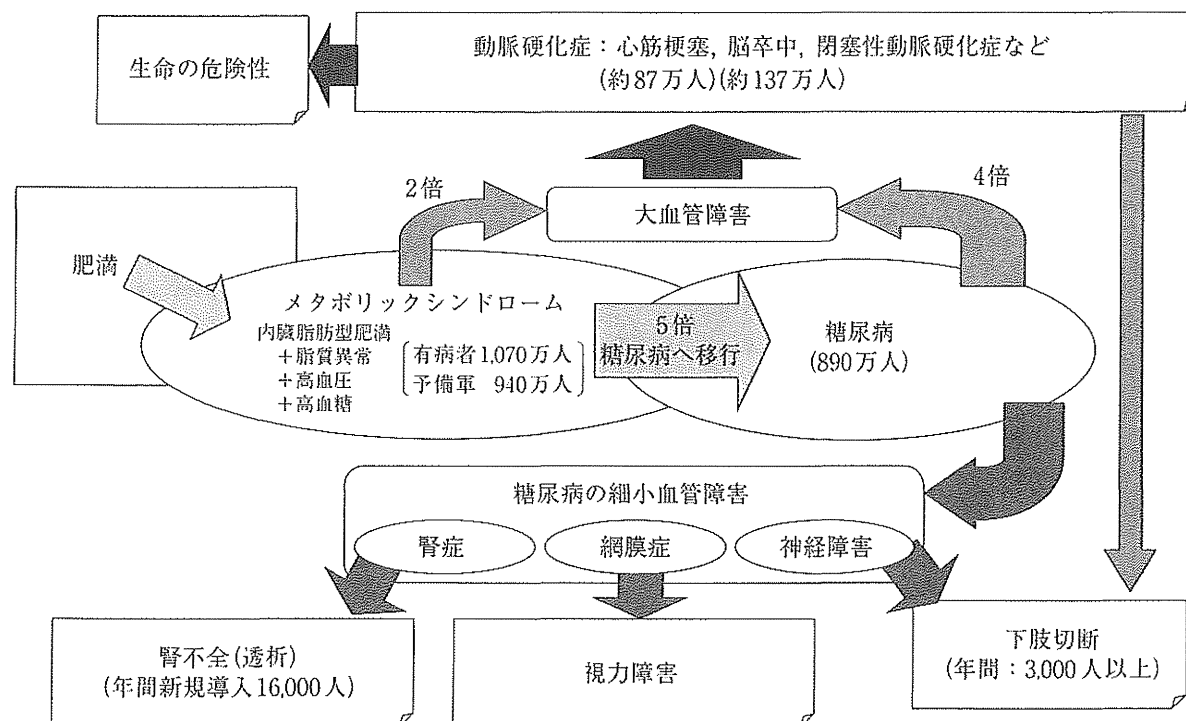


図3 我が国における糖尿病と合併症発症の病態と実態

ることが求められている。

## 2. 大血管症を抑制する糖尿病の治療戦略：血糖値の管理

大血管合併症を十分抑制するためには，Steno-2研究で示されたように<sup>6)</sup>，血糖のみならず，血圧・脂質を正常に近づけ，肥満を改善し，禁煙が必要になる。また，血糖値については，平均血糖値に相当するHbA1c 6.5%未満だけでなく，食後血糖値の是正と血糖変動を平坦にすることが重要であり，一つの指標として2時間血糖値を180mg/dL未満とすることが推奨されている<sup>7)</sup>。

現在，血糖値のコントロールに利用できる薬物としては，主にインスリン分泌不全を補うスルホニル尿素(SU)薬やインスリン製剤，インスリン抵抗性を改善するチアゾリジン薬やピグアナイド薬，食後高血糖を改善するグリニド薬や $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬がある。また，インクレチン作用を高めるDPP-4阻害薬やGLP-1の受容体作動薬であるGLP-1誘導体リラグリチドも，発売あるいは製造承認された。これらは，総称してインクレチン関連薬と呼ばれる

(図5)。これらの経口薬を選択する際には，インスリン分泌低下が主なのかインスリン抵抗性が主なのか病態をふまえた選択が求められる。もちろん，HbA1cがどれくらい低下するかは選択のうえで重要なポイントだが，長期間の血糖降下が重要となる。更に，大血管合併症を含めた糖尿病合併症の抑制は糖尿病治療の目標そのものである。最近，これらの点でエビデンスが集積されており，これをふまえた薬剤選択が重要となっている。

### a. 長期の血糖管理に関するエビデンス

糖尿病では，一般に膵 $\beta$ 細胞機能が糖尿病発症の時点で少なくとも正常の約50-70%に低下しており，発症後も多くの症例でインスリン分泌が進行性に低下する<sup>8)</sup>。長期にわたり厳格血糖コントロールを達成するためには，膵 $\beta$ 細胞の機能を保護し，その低下を抑制することが重要である。この観点からは，チアゾリジン薬が期待される。糖尿病の進行の抑制では，ADOPT<sup>9)</sup>やRECORD<sup>10)</sup>など多くの研究でチアゾリジン薬がSU薬に比し長期にわたって血糖管理が可能になる割合が高いことが示され，糖尿病の進行抑制効果が期待されている。チアゾリ

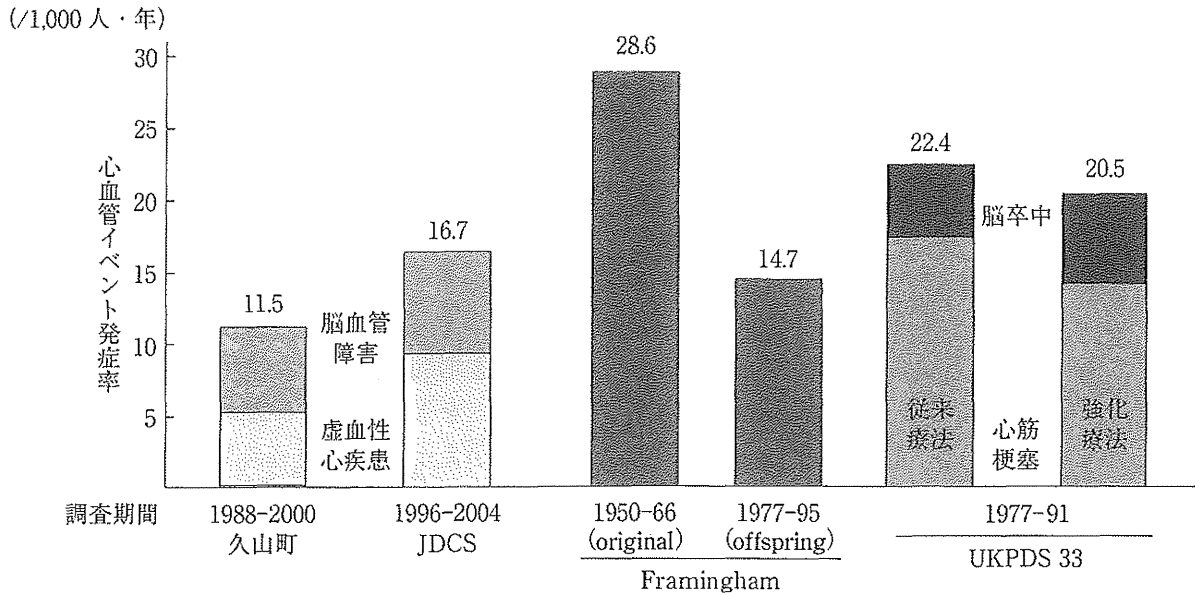


図4 我が国における糖尿病患者の心血管イベント発症率は欧米並み

心血管イベントの定義：虚血性心疾患・脳血管障害(久山町, JDCS), 心筋梗塞・冠動脈疾患死・脳卒中(Framingham), 心筋梗塞・脳卒中(UKPDS)

Fujishima M, et al: Diabetes 45: S14-16, 1996.

JDCSグループ：第38回糖尿病学の進歩, 2004.

Fox CS, et al: JAMA 292: 2495-2499, 2004.

UKPDS Group: Lancet 352: 837-853, 1998.

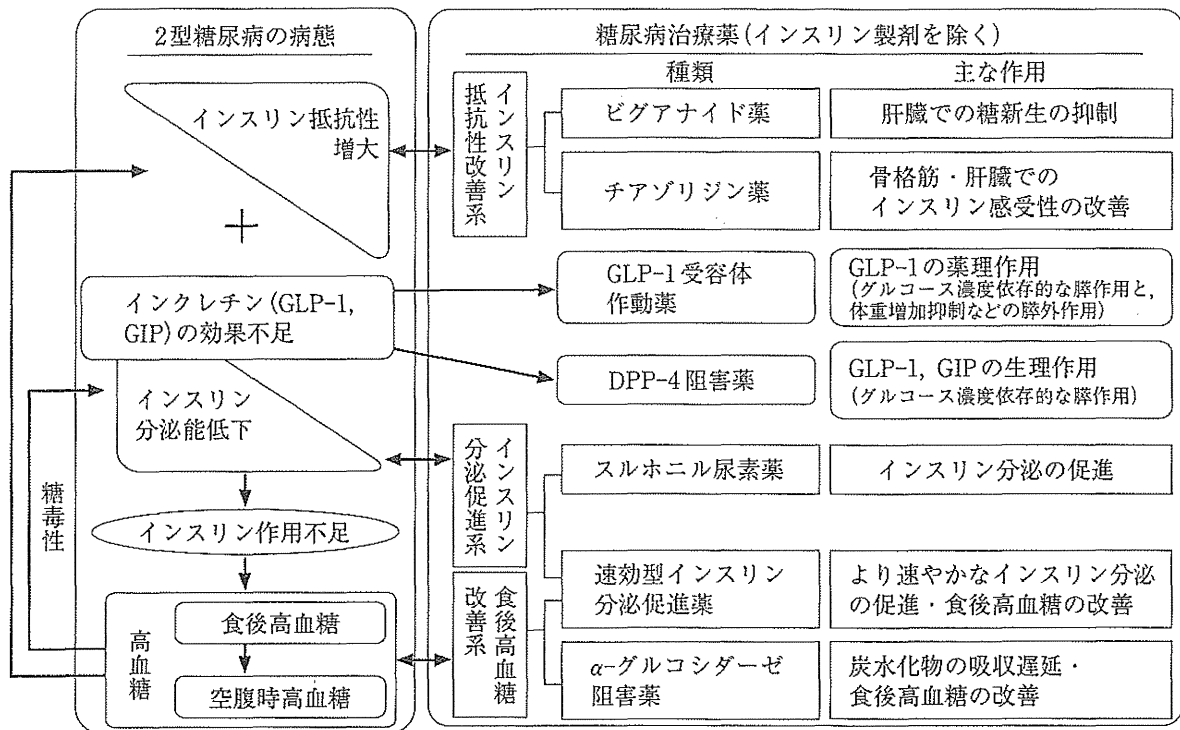


図5 2型糖尿病の病態と薬物治療



ジン薬の膵β細胞保護効果には、末梢のインスリン抵抗性や脂肪毒性の改善などの間接作用に加え直接作用も検討され、膵β細胞のアポトーシス抑制などが知られている。一方、GLP-1標的薬は、*in vitro*や動物実験のデータから、膵β細胞のアポトーシス抑制など膵β細胞容量を増加させる作用が知られている<sup>11)</sup>。今後、ヒトにおけるエビデンスの集積が期待される。

このように、大血管合併症を含め糖尿病合併症を抑制するためには長期にわたる血糖管理が重要であり、血糖値の改善のみならず、2型糖尿病の病態・自然歴そのものを良い方向に修飾しうる、‘高血糖治療薬’から、‘糖尿病治療薬’への転換が求められている。この点における更なるエビデンスの集積が必要である。

#### b. 大血管症の抑制をめざす治療戦略

早期・軽症の時期からの食後高血糖を含めて厳格に血糖をコントロールすることにより、動脈硬化症によるイベントは短期間では必ずしも抑制されないものの、長期でみた場合には抑制が認められるという遺産効果(legacy effect)がUKPDS80で示された<sup>12)</sup>。逆に、UKPDSで用いられたSU薬をベースにした治療は細小血管障害は比較的短期間で抑制するものの、大血管障害抑制には時間を要するともいえる。比較的短期間で大血管障害を抑制する糖尿病薬としてという点では、PROactive研究などでチアゾリジン薬に一定のエビデンスがある<sup>13)</sup>。チアゾリジン薬には、皮下脂肪で小型脂肪細胞を増やし、それに伴い内臓脂肪を減少させ、更には、肝臓や筋肉の異所性の脂肪沈着をも改善することが報告されている。その結果、抗炎症効果、アディポネクチン上昇効果を有し、血糖低下とは独立の動脈硬化進展抑制効果が期待される<sup>14)</sup>。

厳格血糖コントロール自体も冠動脈疾患や心筋梗塞を抑制することが、最近発表された大規模臨床研究のメタ解析によって示された(図6)<sup>15)</sup>。UKPDS 33で初めて厳格血糖コントロールが細小血管合併症を抑制することが明らかになったが、それから約10年後の2009年になって、血糖コントロールが大血管症を確かに抑制するという重要なエビデンスが得られた。一方、

脳卒中や死亡は、血糖だけでは有意な抑制は認めず、血糖のみならず血圧や脂質コントロールなど統合的治療の重要性を示している可能性がある。

厳格血糖コントロールをめざす際に、しばしばハードルとなってきたのが、血糖低下療法に伴う低血糖・体重増加の問題である。実際、ACCORD研究<sup>16)</sup>やVADT研究<sup>17)</sup>などから、低血糖や体重増加を伴う治療法は、血糖降下のベネフィットを大きくキャンセルしてしまうのみならず、かえって死亡のリスクを増加させてしまう場合のあることが報告された。したがって、厳格な血糖コントロールをめざしつつ治療に伴う低血糖・体重増加を回避する必要がある。インクレチン関連薬は、インスリン分泌を促進し血糖を低下させるにもかかわらず、低血糖や体重増加を認めにくいことから、早期・軽症からの食後高血糖も含めた厳格血糖コントロールの達成における有用性が期待できる。

現在増加が著しく動脈硬化症を促進する肥満・内臓脂肪蓄積を伴うメタボ型糖尿病の治療では、食事・運動療法による減量が治療の基本であり、最も強力な治療法でもある。いたずらにSU薬などのインスリン分泌薬を処方することは肥満を更に助長することになり治療を困難にするので、厳に戒めるべきである。食事・運動療法による減量を励行しながら、インスリン抵抗性に対し、チアゾリジン薬あるいはピグアナイド薬を投与することが勧められる。チアゾリジン薬には前述のように、糖尿病進行抑制効果や動脈硬化抑制効果も期待される。しかし、皮下脂肪が主とはいえ体重増加をきたしやすく、食事や運動の再教育が必要である。また、肥満を伴った糖尿病でも、インスリン抵抗性に加えてインスリン分泌の低下が存在することから、治療による体重増加をきたしにくいインクレチン関連薬も良い適応になる。

### 3. 大血管症を抑制する糖尿病の統合的治療戦略

厚生労働省の糖尿病戦略研究であるJ-DOIT3<sup>18)</sup>は、糖尿病の血管合併症抑制を目的と

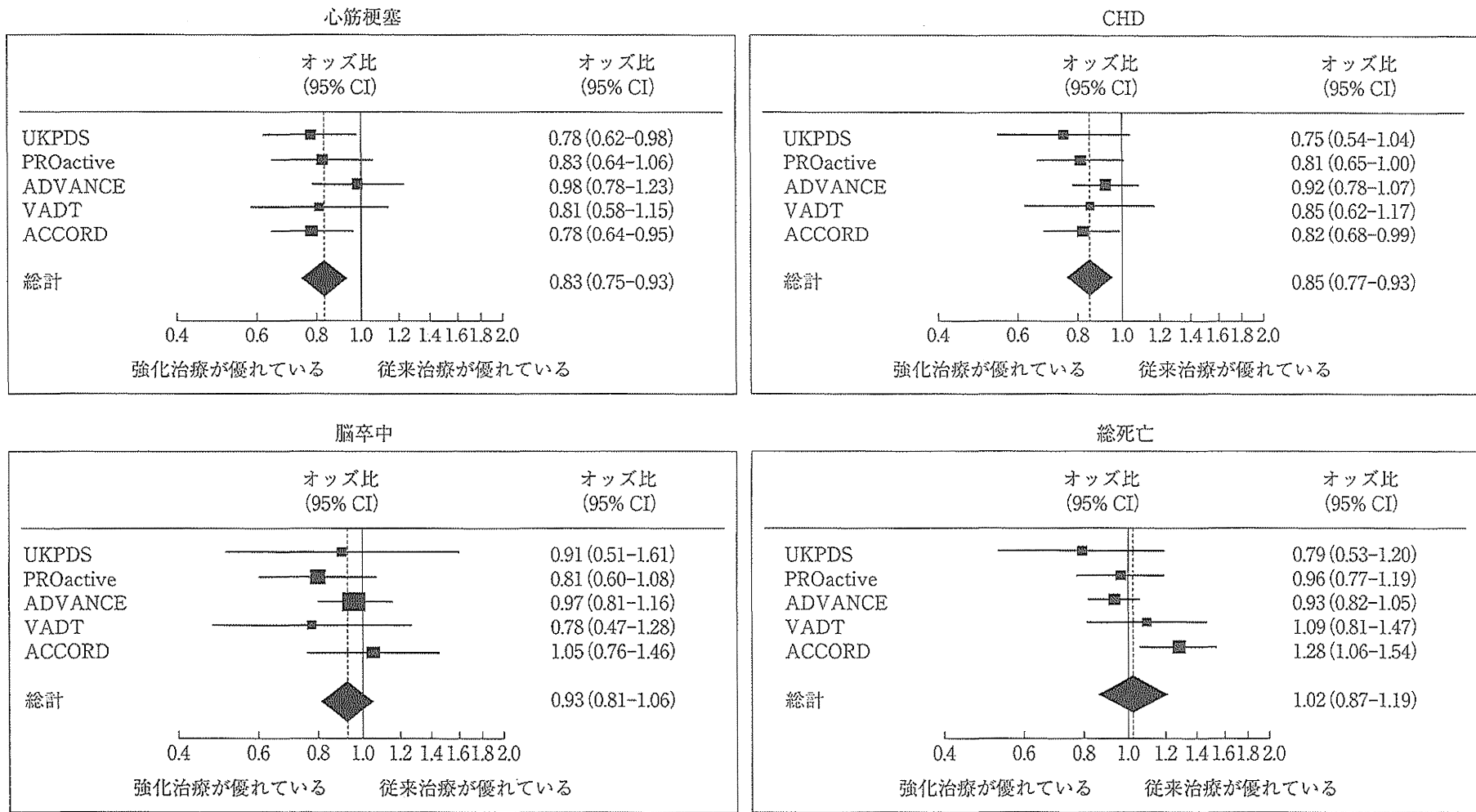


図6 インテンシブな治療により心血管イベントリスクは減少する  
 (UKPDS・PROactive・ADVANCE・VADT・ACCORDのメタ解析)  
 (文献<sup>15)</sup>より引用)

表 1 ‘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 $\geq$ 6.5 % (n=2,542 初発予防 89%, 再発予防 11 %)	
1 次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中	
2 次エンドポイント	腎症の発症・増悪, CABG, PCI または下肢切断, 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	
治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,271)
血 糖	HbA1c < 5.8 % (TZD 誘導体ベース)	HbA1c < 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)* (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dL (LDL-C < 100 mg/dL)*

\*CHD の既往.

表 2 合併症抑制をめざした糖尿病の治療戦略

- 1) 生活習慣介入と自己管理をベースにした糖尿病治療
- 2) 早期からの厳格血糖コントロール  
食後高血糖是正をはじめとして
- 3) アディポネクチン作用を改善する血糖コントロール
- 4) early benefit と legacy effect
- 5) 低血糖リスクを最小限にしつつ良好な血糖コントロール (特に進行例)
- 6) 肥満 (内臓脂肪蓄積) を起こさない血糖コントロール
- 7) 血糖・血圧・脂質管理を進める統合的糖尿病治療

する大規模介入研究で, その 1 次エンドポイントは死亡・心筋梗塞の抑制である (表 1). そのために, ①血糖, 血圧, 脂質の厳格コントロール, ②低血糖などの副作用なく心血管イベント抑制のエビデンスのあるクラスの薬物の使用, ③低血糖・体重増加の回避, という治療戦略を採用している. 81 医療機関の参加の下, 2,542 人が登録され, 血糖, 血圧, 脂質の各治療目標を達成しつつある. 合併症を明確に抑制するエビデンスを世界に発信する研究になると 4 年後の結果が期待される.

#### 4. ま と め

大血管症を含めた糖尿病合併症抑制の治療戦

略は, 病態生理学的考察や最近の大規模臨床研究の考察から, ①生活習慣へのきめ細かい療養指導, ②食後高血糖を含めた早期からの厳格血糖管理, ③アディポネクチン作用を改善する糖尿病治療, ④糖尿病進行抑制のため膵  $\beta$  細胞を保護する糖尿病治療, ⑤特に動脈硬化進行例では低血糖回避と良好な血糖管理の両立, ⑥肥満 (内臓脂肪蓄積) を起こさない糖尿病治療, ⑦血糖・血圧・脂質を管理する統合的糖尿病治療, の 7 点に集約される (表 2).

本稿では, 動脈硬化を中心とした合併症抑制に向けた, 糖尿病治療戦略と具体的なアプローチを紹介した.