

図1 強化療法群の治療概要—血糖値

(CKD)が大血管症のリスクであることが明らかになってきていることから、J-DOIT3では細小血管合併症の抑制も重視している。定期的な眼底検査、尿中アルブミン、血清クレアチニン値などの測定により、細小血管合併症のフォローを行っており、副次評価項目にて腎症と網膜症の発症・増悪を評価する予定である。

Steno-2 Study⁹⁾では強化療法群にて腎症、網膜症、自律神経障害の悪化が有意に抑制されたという結果であり、ADVANCE試験では、厳格な血糖コントロールにより腎症の発現・増悪が有意に低下しているという結果であった。また、UKPDS36¹⁰⁾では、血圧が下がるほど細小血管障

害の発症も低下するという結果であり、細小血管症の抑制に血圧管理が重要であることが示された。DIRECT試験^{11,12)}ではカンデサルタン32mgの投与にて1型糖尿病患者の網膜症発症の抑制や2型糖尿病患者における網膜症の改善を認めた。熊本スタディでは、HbA1cが6.5%未満であると網膜症発症率のカーブはほぼ水平になるという結果であったが、血圧・脂質コントロールが追加され、かつ症例数を多くすることでHbA1c 6.5%未満の集団であっても発症率に差がみられる可能性もある。血糖・血圧・脂質に対する複合的な強化療法が細小血管合併症に対しどのように影響するか、結果が待たれる。

■ 文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). Lancet 352: 854-865, 1998.
- 2) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). 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.
- 4) Dormandy JA, et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 366: 1279-1289, 2005.

- 5) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5): 383–393, 2003.
- 6) Gerstein HC, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes: *N Engl J Med* 358(24): 2545–2559, 2008.
- 7) Patel A, et al; ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24): 2560–2572, 2008.
- 8) Duckworth W, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129–139, 2009.
- 9) Gaede P, et al: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353(9153): 617–622, 1999.
- 10) Adler AI, et al; Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321(7258): 412–419, 2000.
- 11) Chaturvedi N, et al; DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on prevention (DIRECT–Prevent 1) and progression(DIRECT–Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo–controlled trials. *Lancet* 372(9647): 1394–1402, 2008.
- 12) Sjølie AK, et al; DIRECT Programme Study Group: Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes(DIRECT–Protect 2): a randomised placebo–controlled trial. *Lancet* 372(9647): 1385–1393, 2008.

血糖介入試験と心血管リスク

植木 浩二郎・岡崎 由希子

ポイント

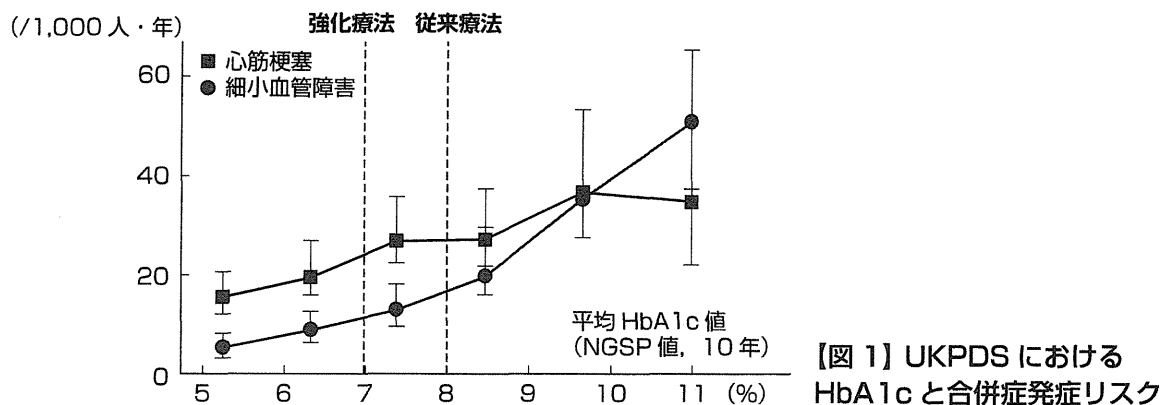
- ★糖尿病は心筋梗塞・脳卒中の危険因子である。
- ★心血管リスクの低減のためには、早期・軽症のうちから積極的に厳格血糖コントロールを図る。
- ★厳格血糖コントロールとは、単なるHbA1cの低下を意味するのではない。
- ★進行した動脈硬化がある場合には、低血糖の防止に注意する。
- ★β細胞の保護を考えた治療を選択する。
- ★生活習慣の改善を柱に血糖・血圧・脂質に対する統合的治療を行う。

糖尿病の血管合併症には、糖尿病に特徴的な細小血管症と血圧・脂質・喫煙などほかの危険因子も関係する大血管症が存在する。前者に関しては、多くの臨床試験から血糖値のコントロールによりその発症や進展が抑制されることが明らかにされている。一方、動脈硬化を基盤とする大血管症については、血糖値のコントロールによりその発症や進展が抑制できるかどうかについては、いまだに確固たるエビデンスは存在しない。最近の血糖コントロールによる大血管症の抑制を目指した3つの大規模臨床試験でも、血糖降下により有意に大血管症を抑制することはできなかった。そのうちの一つであるACCORD試験では、血糖降下療法の副作用と

しての低血糖によりむしろ死亡を増加させる可能性が指摘されている。本稿では、最近の大規模臨床試験の結果をもとに、血糖介入による心血管リスクの低減についてどのように考えるべきかを概説する。

血糖コントロールと心血管リスク

糖尿病において、虚血性心疾患や脳卒中などの心血管リスクが増大することは多くの臨床研究からも明らかにされており、血糖のコントロールが悪化すると大血管症の発症・進展リスクが増加することも知られている。一方で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型糖尿病の場合には、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(試験終了時において、わが国のJDS値に比して0.4%高値であるNGSP値でHbA1c7.4%)によって、従来療法[試験終了時HbA1c(NGSP値)9.1%]に比して有意に抑制されることが明らかにされた。しかしながら、2型糖尿病では新規に2型糖尿病と診断された患者を対象とした試験であるUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)において、スルホニル尿素(SU)薬やインスリンによ

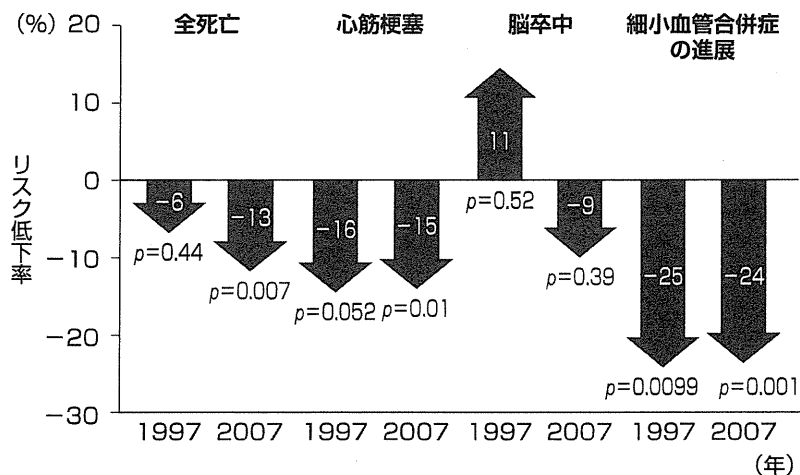


【図1】UKPDSにおけるHbA1cと合併症発症リスク

る強化療法では、10年間の観察で平均HbA1c(NGSP値)が7.0%であったが、食事や運動による従来療法[平均HbA1c(NGSP値)7.9%]に対して、細小血管症は有意に抑制されたものの、大血管症は抑制されなかった¹⁾。この原因として、①血糖値だけではなく大血管症のほかの危険因子である血圧や脂質にも統合的に介入しなくてはならない、②SU薬やインスリンではなくほかの薬剤を用いるべきである、③血糖値のコントロールを正常化するほど厳格にコントロールすべきだった、などの原因が考えられる。①に関しては、Steno2研究において血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって、2型糖尿病の大血管症の発症を50%以上抑制できることが示されたことによっても支持されている²⁾。②に関しては、UKPDSでもメトホルミン治療群では心血管病変を有意に抑制できており、またProActive研究では2次予防ではあるがチアゾリジン薬(ピオグリタゾン)により大血管症を有意に抑制できている。③については、UKPDSの解析でもHbA1c(NGSP値)7%と7.9%の間では、細小血管症では大きな発症率の差があるものの、大血管症ではそれほど大きな差がなく、HbA1c(NGSP値)5%まで発症率は比較的緩やかに下がり続けることが示された(図1)。

ところが、最近UKPDSのその後10年間の

follow-up研究の結果が発表になったが、1998年にUKPDSの強化療法群の細小血管症に対する優位性が証明された後、従来療法群も強化療法と同等のHbA1cレベルになり、その後10年にわたって両群間に差を認めなくなっていた。しかしながら、もともと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によって強化療法群で有意に低下が認められるようになった(図2)³⁾。このことは2つのことを示唆しているように思われる。①糖尿病と診断されて早期に血糖値を良好なコントロールにしておくこと、細小血管症・大血管症に対する抑制効果が長期に維持される。②SU薬やインスリンのようなインスリン値を上昇させる治療では、血糖コントロールの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。①に関しては、前述の1型糖尿病の介入試験であるDCCTのfollow-up研究であるEDIC(Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)/DCCTでも強化療法と従来療法の血糖コントロールの差がなくなった後も最初に強化療法を行った群で細小血管症・大血管症の抑制効果が継続して認められており、legacy effect, metabolic memoryといわれている。その本態は明



【図2】 UKPDSにおける血糖コントロールと血管合併症
強化療法群におけるリスク軽減 (vs. 従来療法群)

らかではないが、血管合併症の形成には、糖尿病発症前後から生じてくる血糖値の異常による血管障害が重要でこの時期に血糖コントロールを良好にしておくことで長く血管障害を抑制できるということを示している可能性もある。

ACCORD, ADVANCE, VADT

一方、糖尿病の病歴が長い患者に対して血糖の厳格コントロールにより心血管リスクが低減できるかどうかを検証する目的で、3つの大規模臨床試験、ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) が行われ、その結果が明らかになった⁴⁻⁶⁾。いずれの試験でも、強化療法群ではこれまでにないほどHbA1cは低くコントロールされたが、いずれの試験においても厳格血糖コントロールによって大血管症を有意に抑制することはできなかった(表1)。

それどころか、ACCORDでは、強化療法群でHbA1c(NGSP値)6.4%、従来療法群でHbA1c(NGSP値)7.4%とHbA1cは著明に改善

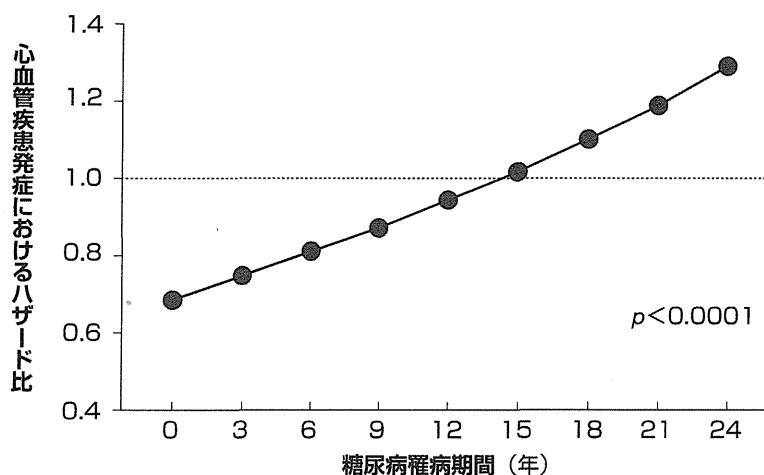
したにもかかわらず、死亡率が1,000人/年あたり従来療法群11に対して強化療法群14と有意に増加していることが判明し、平均観察期間は5年の予定であったが、3年半の時点で血糖値に対する強化療法は中止となってしまった⁴⁾。このように、今回の3つの大規模臨床試験では血糖値の厳格コントロールにより大血管症を抑制できるエビデンスは得られなかったが、ACCORDでは登録時のHbA1c(NGSP値)が8%未満の場合や心血管病変の既往がない患者では大血管症の発症が強化療法で有意に抑制されおり、またVADTでも糖尿病の罹病歴が短いほど強化療法による大血管症の抑制が認められたとされている(図3)。これらのことから、厳格血糖コントロールは早期・軽症の糖尿病患者においては心血管リスクを低減させるのではないかと考えられる。

一方で、これらの試験における治療法が適切であったかどうかとも検討される必要がある。ACCORDでは、目標であるHbA1c(NGSP値)<6%の達成の有無にかかわらず、血糖自己測定値に応じて空腹時血糖値が100 mg/dl以上であったり食後2時間値が140 mg/dl以上であったりした場合に、インスリン量を増やすなどの治療の強化が行われるという、およそ日常臨床とはかけ離れたプロトコールに則った治

【表 1】 ACCORD, ADVANCE, VADT 試験の概要

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	10,251 人		11,140 人		1,791 人	
平均観察期間	3.5 年		5 年		6.3 年	
平均年齢	62.2 歳		66 歳		60.4 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(後)*	6.4%	7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%
心血管病変	10% 減少($p=0.16$)		6% 減少($p=0.32$)		13% 減少($p=0.13$)	
細小血管症	発表予定		14% 減少($p=0.01$)		変化なし	
死亡	22% 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	+3.5 kg +0.4 kg 強化 27.8%(>10 kg)		-0.1 kg	-1.0 kg	+8.2 kg	+4.1 kg
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

*NGSP 値



【図 3】 VADT における糖尿病罹病期間と心血管疾患リスクの関係
強化療法の通常療法に対する心血管疾患発症におけるハザード比

療が行われていた。結果として、強化療法においては重篤な低血糖を経験した患者が 16.2% も存在する。このような治療は低血糖・高インスリン血症を起こしていたであろうと考えられるが、これに伴って強化療法では平均で体重が 3.5 kg 増加し、また 10 kg 以上増加した人も 27.8% 存在した⁴⁾。ACCORD の研究者らは低血糖と死亡との間には関連がなかったと述べているが、低血糖が交感神経の緊張を介して致死的不整脈や急性冠症候群を引き起こすことも知

られており、肥満による動脈硬化促進と併せて、35% の心血管病変の既往患者を含んでいた ACCORD の強化療法群において総死亡が増加した一因であるとも考えられる。また、VADT でも BMI によって定められた経口薬による初期治療で目標の HbA1c に達しなかった場合には、経口薬を変更する前にインスリン療法を開始することになっており、強化療法で 8.2 kg も体重が増加しており、重症低血糖も 21.1% も起きている⁵⁾。VADT も 40% の 2 次予防症例

を含んでおり、有意ではないものの強化療法で7%総死亡が増加している一因になっていた可能性がある。実際VADTでは、心血管死と最も相関のある危険因子は低血糖であったということである。ACCORDやVADTでは80%前後の強化療法症例がインスリン療法を受け、かつそのほとんどがSU薬を併用していたといわれている。このような治療法は、低血糖や高インスリン血症を引き起こしやすく、またもともと平均のBMIが30以上である両試験においては肥満をますます助長する要因になっていたと考えられる。

厳格血糖コントロールとは何か？ ——糖尿病治療の課題

これまでの大規模臨床試験の結果を見ると、現行治療の問題点が浮かび上がってくる。すなわち、HbA1cにのみ目を奪われると、低血糖や体重増加によって、血糖降下によるベネフィットを上回って大血管症の増加を招いてしまう可能性がある。また、現行の薬物療法ではSU薬やインスリンなどHbA1cの低下作用の大きい薬剤ほどこのような副作用の危険を併せ持つ。一方で、2型糖尿病では、経年的に膵β細胞量が減少することが明らかになってきており、糖尿病が進行すれば、このような薬剤が必要となることも多い。したがって、低血糖や体重増加などの副作用を回避しつつ、高血糖も是正するという真の厳格血糖コントロールを達成して、心血管リスクを低減させるには、糖尿病と診断されたらなるべく早期から生活習慣などの改善を図り、膵β細胞の保護を考えながら血糖値の正常化を目指して治療を行うことが重要である。この点では、膵β細胞の保護作用があると考えられているインクレチン関連薬やチアゾリジン薬などを活用することも考慮したい。

一方、進行した糖尿病患者では、前述のように膵β細胞数の減少もあってインスリン分泌が不十分となりSU薬やインスリンなどが必要となることも多く、低血糖や体重増加の危険も大きくなる。特に動脈硬化が進行している場合には、これらの危険を回避するためには、症例によってはHbA1cの目標をJDS値で6.5~7.0%程度にしなければならない場合もあり得ると考えられる。このような場合には、血圧や脂質のコントロールをレニン・アンジオテンシン系の抑制薬やスタチンなども活用してできる限り厳格にするべきであると考えられる。実際、血糖・血圧・脂質の3つの心血管リスク因子に統合的介入した臨床試験Steno2では、血糖コントロールはそれほど良好でなかったにもかかわらず、心血管リスクの抑制や死亡の減少が認められている。また、今回の3つの大規模臨床試験では、血圧やLDLコレステロールのコントロールはこれまでの大規模臨床試験に比して極めて良好であり、大血管症の発生率や死亡率も予測よりも非常に低い数値となっている。

なお、現在わが国では、全国81の施設が参加して2型糖尿病の大血管症を血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって減少させることを目指したJ-DOIT3試験が行われている。強化療法群の目標HbA1c(JDS値)は5.8%であるが、3つの大規模臨床試験と異なりほとんど重篤な低血糖は起こっていない。Steno2が160名のきわめて小規模な試験であるのに対して、J-DOIT3は2,542名の大規模臨床試験であり、統合的介入の重要性を真の意味で証明し、これまでの大規模臨床試験では証明されなかった血糖厳格コントロールによる心血管リスク抑制効果が示される可能性も大いに期待されている。

文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 dia-

- betes(UKPDS 33). Lancet 352 : 837-853, 1998
- 2) Gaede P et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348 : 383-393, 2003
 - 3) Holman RR, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359 : 1577-1589, 2008
 - 4) Gerstein, HC, et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358 : 2545-2559, 2008
 - 5) Patel A, et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358 : 2560-2572, 2008
 - 6) Duckworth W, et al : Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 360 : 129-139, 2009

糖尿病へのアプローチ

その2

実地医家が活用すべき糖尿病診療の新しい展開

最近のエビデンスに基づく糖尿病治療戦略

トータルケアの重要性

門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科／かどわき・たかし

日本人糖尿病と合併症の病態

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、患者数約890万人が相当する。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と遺伝的にインスリン分泌低下の

体質を有している。したがって、空腹時血糖値に比し、食後血糖値が上昇する食後高血糖が特徴的である(図1)。

もう一方、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ボリックシンドロームやインスリン抵抗性が、糖尿病増加の直接の引き金

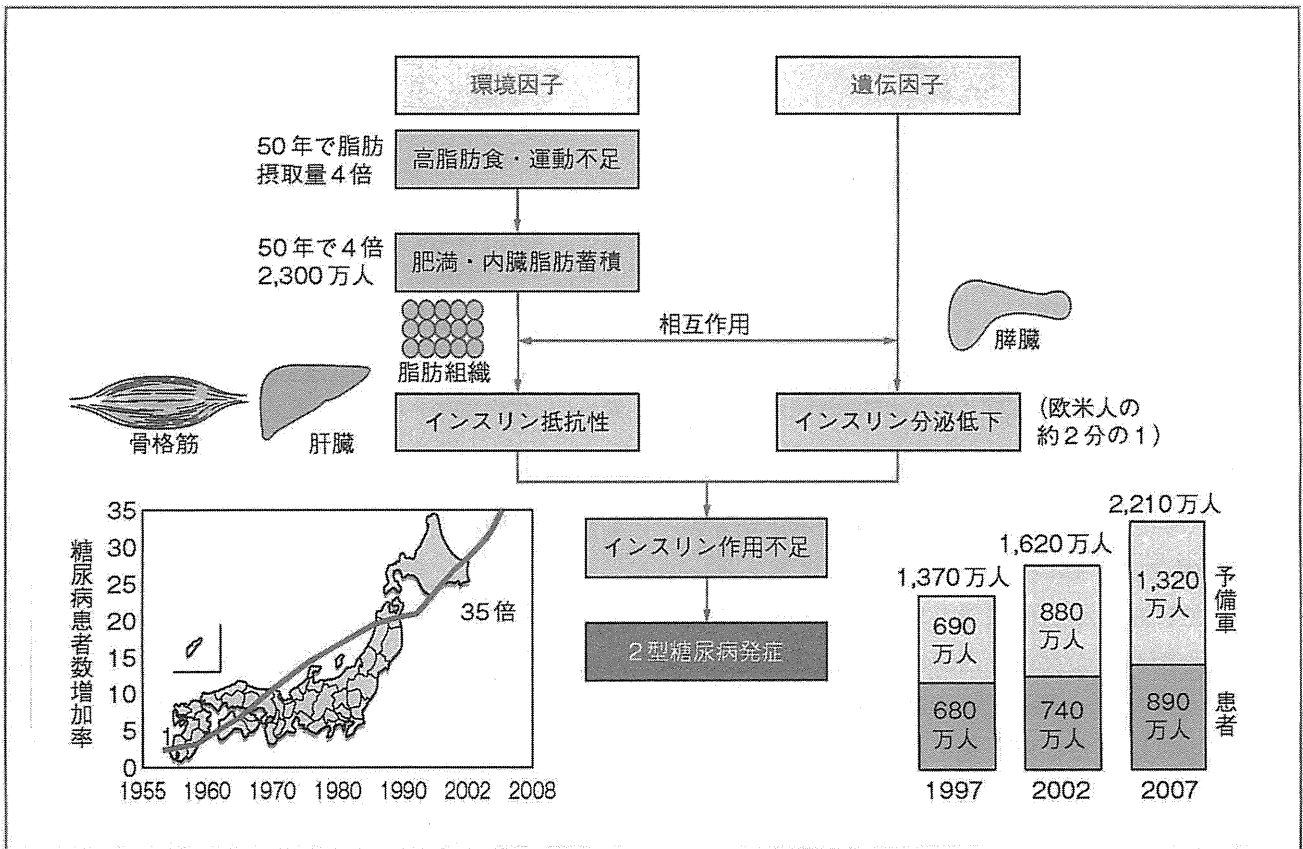


図1 わが国の2型糖尿病急増の病態

- インスリン分泌低下の遺伝因子とインスリン抵抗性を引き起こす環境因子が合わさって糖尿病が急増している。
- 内臓脂肪蓄積は、肝臓や筋肉の異所性脂肪蓄積を伴いやすく、インスリン抵抗性を引き起こす。
- 内臓脂肪蓄積は、アディポネクチン低下などアディポカインの異常によってもインスリン抵抗性を引き起こす。

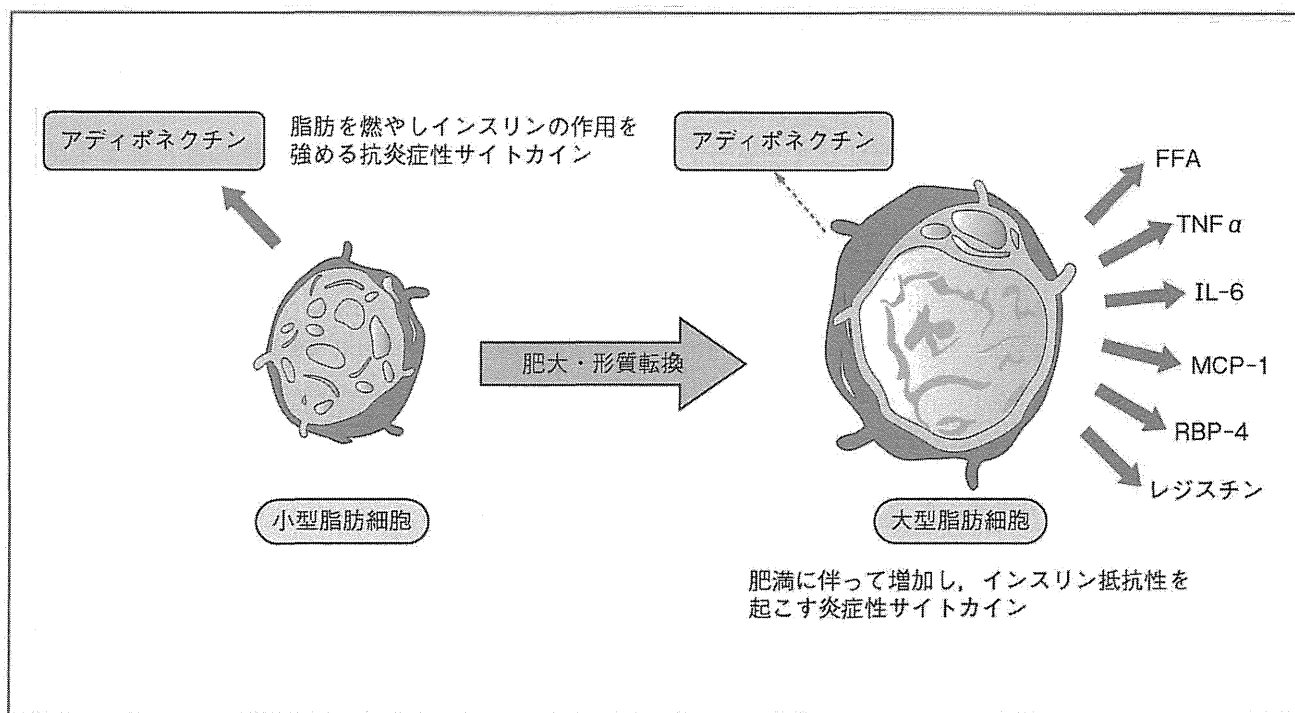


図2 肥満・内臓脂肪蓄積による脂肪細胞肥大に伴いアディポカイン(脂肪細胞から出るホルモン)の分泌異常が起こる

となっている。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、一般に皮下脂肪蓄積能の低い日本人、なかでも男性や閉経後の女性は内臓脂肪として蓄積しやすいことになる。内臓脂肪の蓄積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。この異所性の脂肪蓄積がこれらの臓器でインスリン抵抗性の本態と考えられている。インスリン抵抗性の発症においては、

脂肪細胞から分泌されるアディポカインの役割も重要である。非肥満の小型脂肪細胞は肝臓や筋肉の脂肪燃焼促進などの機序でインスリン感受性亢進作用を有するアディポネクチンを十分に分泌しているが、肥満者の肥大脂肪細胞では脂肪細胞の形質転換が起こり、アディポネクチン分泌が低下し、逆に、TNF α 、MCP-1、FFA(遊離脂肪酸)を過剰に分泌し、インスリン抵抗性が惹起されることになる(図2)。この病態では、インスリン抵

- 内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性を基盤としてメタボリックシンドロームが発症する。
- インスリン抵抗性を有する者の中で、膵β細胞の質的・量的異常の素因のある者が糖尿病を発症する。
- 糖尿病の血管合併症として、細小血管障害に加えて、大血管障害が重要となっている。
- 糖尿病患者の平均死亡年齢から推測すると、糖尿病治療には依然として大きな課題がある。

表1 わが国の糖尿病患者の平均寿命
「糖尿病死因に関する委員会」(堀田饒委員長)の報告より

	1971~1980 (1)		1981~1990 (2)		1991~2000 (3)	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
平均寿命(年) (A)日本人の	73.4	78.8	75.9	81.9	77.6	84.6
死亡年齢(年) (B)糖尿病患者の	63.1	64.9	66.5	68.4	68.0	71.6
(B)-(A)	-10.3	-13.9	-9.4	-13.5	-9.6	-13.0

(糖尿病 50 (1) : 47-61, 2007 より引用)

抗性を基盤に、高血糖・高血圧・脂質異常が1人の患者に重複するメタボリックシンドロームを生じやすい。

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細胞の機能低下あるいは量低下を有するものが、2型糖尿病を発症する。これらのものでは、アディポネクチン低下、炎症、インスリン抵抗性、(食後)高血糖、脂質異常、高血圧などにより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。

わが国では、内臓脂肪蓄積者が増加し、アディ

ポネクチン低下や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。これに加えて、第三の病態ともいえるべきは、インクレチン効果の低下である。その詳細なメカニズムはまだ不明だが、遺伝因子、環境因子、ブドウ糖毒性がいずれも関与している可能性が高い。

わが国では、このような元々日本人に特徴的な病態と欧米型生活習慣による変化が相まって、食後高血糖とメタボリックシンドロームの病態が重積し、それに伴い合併症の病態も変化してきた。すなわち、細小血管合併症は透析導入のさらなる増加など引き続き深刻であるとともに、それに加えて動脈硬化を基盤にした心血管イベント発症が増大し、糖尿病患者の心血管イベントの発症率は欧米に近づいている。したがって、糖尿病治療の目標は、細小血管症のみならず大血管症を十分抑制することが求められている。

糖尿病の治療戦略

2型糖尿病の治療目標は糖尿病でない方と同じ生活の質と健康寿命を確保することである。日本糖尿病学会の委員会の調査の結果、2000年までのデータではあるが、日本人糖尿病の生命予後はいまなお、男性で約10歳、女性で13歳短く、治療がまだまだ大きな課題を抱えていることを示しているといわざるをえない(表1)。

現在、治療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、

- 糖尿病の病態に対応して、経口血糖降下薬が分類されている。
- インスリン抵抗性改善系には、ビグアナイド薬とチアゾリジン薬がある。
- インスリン分泌系には、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬に、DPP-4 阻害薬が加わった。
- インクレチン関連薬には、DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬がある。

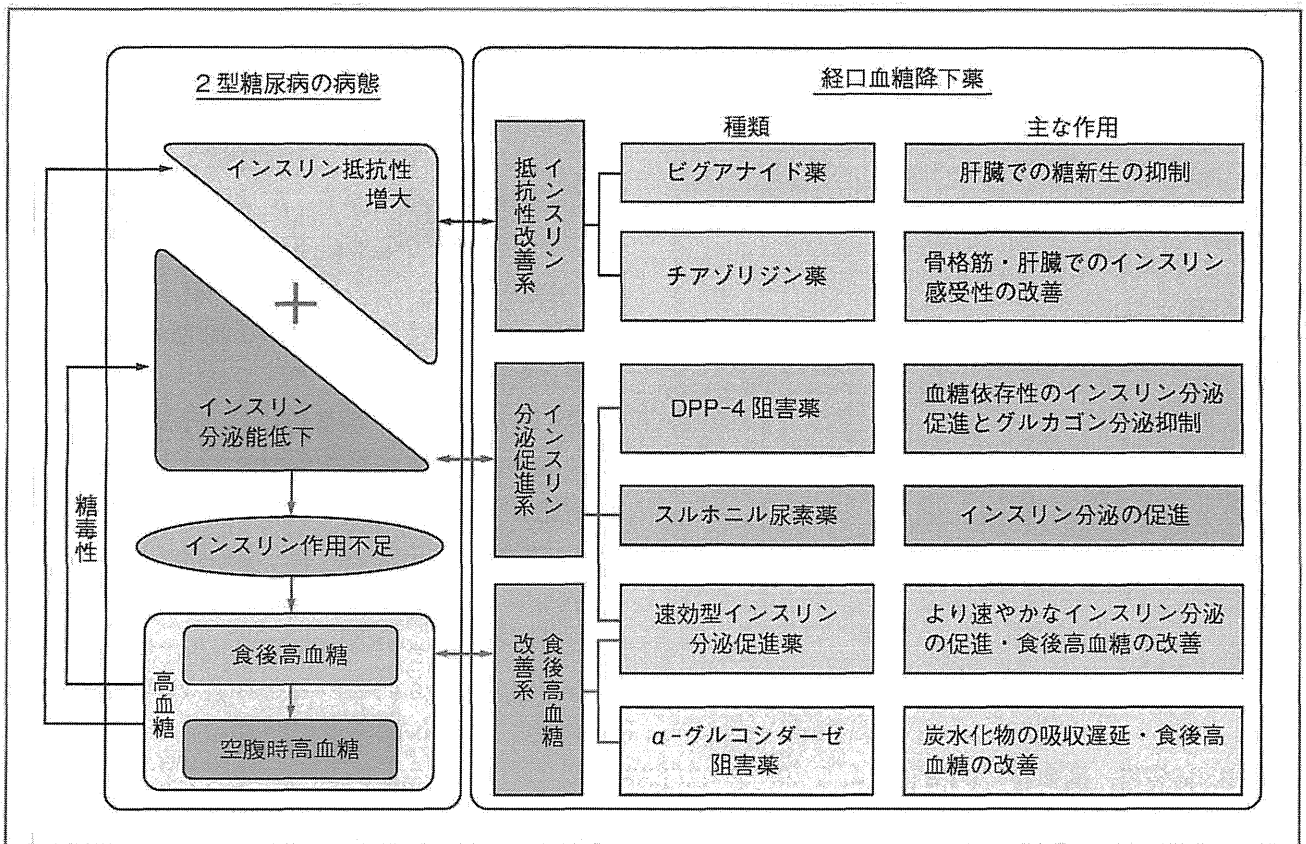


図3 2 型糖尿病の病態と経口糖尿病薬の作用

糖尿病治療薬に関する項目としては、経口血糖降下薬の分類に DPP-4 阻害薬が追加された点が大きなポイントである。2 型糖尿病の 2 大病態の一つであるインスリン分泌能の低下を改善する薬剤に DPP-4 阻害薬が位置づけられた。その主な作用は血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制である。

(日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2010, p.29, 図 9, 文光堂, 2010 より改変引用)

速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)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ビグアナイド薬、食後高血糖を改善す

るグリニド薬や α -グルコシダーゼ阻害薬がある(図 3)。また、インクレチン作用を高める DPP-4 阻害薬(図 3)や注射薬ではあるが、GLP-1 誘体で

- UKPDS や熊本スタディで2型でも血糖管理が細小血管症を抑えることが示された。
- 大血管症抑制のための血糖管理については、その効果発現まで時間がかかるため、遺産効果(Legacy effect)といわれる。
- したがって、血糖管理は“The earlier, the better”といえる。

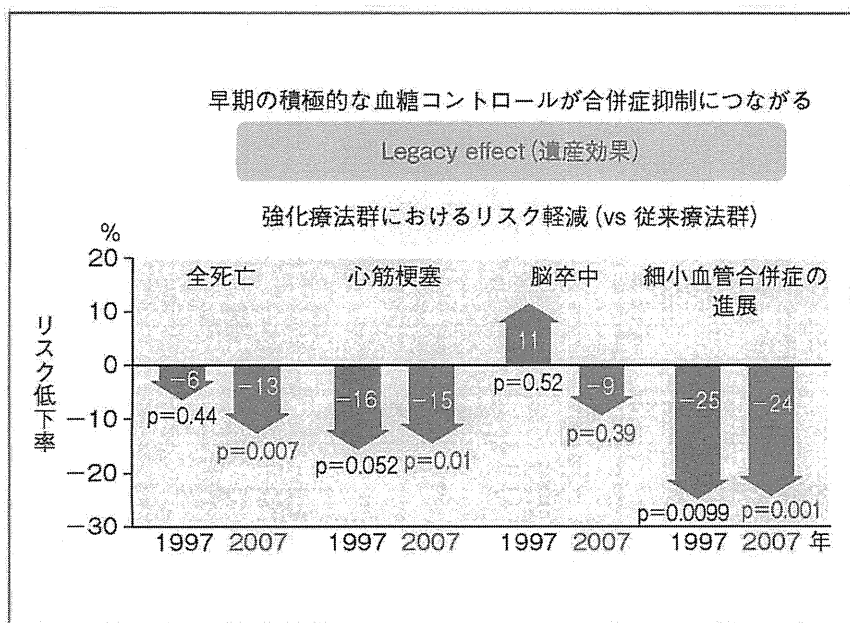


図4 早期の積極的な血糖コントロールが合併症抑制につながる——UKPDS80

(UK Prospective Diabetes Study Group, UKPDS33 : Lancet 352 : 837, 1998, Holman, R.R., UKPDS80 : N Engl J Med 359 : 1577, 2008 より改変引用)

あるリラグリチドなどインクレチン関連薬も臨床使用可能になっている。

1. 血管合併症抑制の治療戦略

細小血管合併症抑制のためには、厳格血糖管理が重要であることは、UKPDS33 また熊本スタディではじめて実証された。細小血管合併症のみならず大血管症抑制のための治療戦略として、早期・軽症の時期からのコントロールが将来遺産効果(レガシー・イフェクト)、として予後に良い効果を有することがUKPDS80で示されている(図4)。言い換えれば、糖尿病治療においては、“The earlier, the better”といえる。UKPDS80や

ADVANCE から厳格血糖コントロールが細小血管障害を抑制し、長期的には大血管障害抑制を抑制する可能性も示唆されている。しかし、厳格血糖コントロールを目指そうとする際に、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研究やVADT研究などから、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(表2)。

一方、比較的短期間にも大血管障害を抑制する

- 血糖管理に伴う低血糖や体重増加は大血管症や死亡の危険因子となった。
- チアゾリジン薬は、大血管症抑制について“Early benefit” (早期からの恩恵) を有する可能性がある。
- チアゾリジン薬やビグアナイド薬には、異所性脂肪を減少させる作用が期待される。

表2 比較的進展した糖尿病の血糖コントロールの合併症抑制への効果

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	10,251 人		11,140 人		1,791 人	
平均観察期間	3.5 年		5 年		6.3 年	
平均年齢	62.2 歳		66 歳		60.4 歳	
平均罹病期間	10 年		8 年		11.5 年	
二次予防の比率	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)		6% 減少 (p=0.32)		13% 減少 (p=0.13)	
細小血管症	ND		14% 減少 (p=0.01)		変化無し	
死亡	22% 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	+3.5 kg +0.4 kg 強化 27.8% (>10 kg)		-0.1 kg -1.0 kg		+8.2 kg +4.1 kg	
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

本表のHbA1cはNGSP値であり、JDS相当値は0.4%低値である

という点ではインスリン抵抗性改善系薬、とりわけ脂質改善効果、抗炎症効果、アディポネクチン上昇効果を有するチアゾリジン薬がすぐれている。肥満に伴う糖尿病の治療では、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などのインスリン分泌薬を処方することは肥満をさら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ビグアナイド薬を投与する。いずれも血糖

コントロールの改善につながる。チアゾリジン薬は、小型の皮下脂肪細胞を増やし結果として内臓脂肪の減少効果、さらには、肝臓や筋肉の異所性の脂肪蓄積をも改善すると考えられる。また、糖尿病そのものの進展抑制効果やアディポネクチン増加作用などによる動脈硬化進展抑制も期待される。チアゾリジン薬とビグアナイド薬の併用も良い組み合わせと考えられる。

また、肥満型糖尿病の場合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多く症例で合併していることから、インクレチン関連薬は、

- インクレチン薬は従来のインスリン分泌薬と違い、単独では低血糖や体重増加をきたしにくい。
- BOT (basal-supported oral therapy) はインスリン導入を容易にした。
- 糖尿病薬の選択にあたって膵β細胞保護効果を考慮する。

従来のインスリン分泌薬で起こりやすい体重増加や低血糖がないことから併用に適している、インクレチン関連薬への第一の期待は、低血糖や肥満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である。インスリン注射療法については、適切な導入の時期やその方法についてエビデンスが集積されつつある。インスリン製剤の進歩により、BOT (basal-supported oral therapy)、各種二相性インスリンアナログ1日2(3)回投与方法、Basal-Bolus法など多様な選択肢が可能となっている。インスリン注射法についても、病態生理学的考察やエビデンスへの考察から、①食後高血糖を含めた厳格血糖管理、②低血糖や体重増加の回避、③患者の病態や治療への認容性、④治療に対する反応や経過、などを勘案し、個々の患者にそれぞれの時期にベストな選択がされることが望ましい。

2. 糖尿病進行抑制の治療戦略

糖尿病の病態で忘れてはならないのが膵β細胞機能は糖尿病発症の時点で約50～70%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ことである。治療の観点からみれば、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、いかに膵β細胞機能の低下を抑制し、その機能を保護・温存するかが問題となる。膵β細胞保護の観点からはチアゾリジン薬と間もなくわが国でも臨床使用可能となるGLP-1標的薬

が期待される。糖尿病の進行の抑制では、ADOPTや最近発表されたBARI2およびRECORDなど多くの研究でチアゾリジン薬の優位性が示唆されている。長期の血糖管理を考えた場合、インスリンをできるだけ早期から導入することも有用であり持効型を経口薬に上乘せするBOTも良い方法である。

インクレチン関連薬への第二の期待は、膵β細胞保護効果による長期にわたる良好な血糖管理における有用性である。同様の膵β細胞保護効果はチアゾリジン薬にも期待されている。すなわち、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、単なる“高血糖治療薬”から、真の“糖尿病治療薬”と見なすことができるかも知れない。臨床における科学的な検討が期待される。

3. 糖尿病の統合的治療戦略

血糖に加えて血圧・脂質をできるだけ厳格に管理することの大血管障害抑制における重要性はSteno 2などで示されている。また、RAS阻害薬を含めた降圧療法は細小血管障害抑制にも重要である。

J-DOIT3は、糖尿病の血管合併症抑制に向けて、血糖、血圧、脂質の厳格コントロールを、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をベースにして行うという治療戦略による大規模介入研究で、現在2,500名以上が登録を終了し、4年後の結果が期待される(表3)。現在、全国、81医療機関の参加

- 大血管障害抑制には血糖に加えて、血圧・脂質などの統合的管理が重要である。
- 糖尿病合併症の予防のための戦略研究—J-DOIT3が現在進行し世界的に注目されている。
- 大規模臨床研究のエビデンスや病態生理学的考察をふまえて個々の患者に最適の糖尿病治療を。

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 (JDS 値) ≥ 6.5% (n = 2,542 初発予防 89%, 再発予防 11%)
一次エンドポイント	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
二次エンドポイント	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

治療目標	強化療法群 (n = 1,271)	従来治療群 (n = 1,271)
血糖	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) (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

の下, このようなコンセプトも踏まえた2型糖尿病の治療研究, J-DOIT3を実施中であり, 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ものと期待される。

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β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を両立させる糖尿病治療, ⑥ 肥満(内臓脂肪蓄積)を起こさない糖尿病治療, ⑦

表4 合併症抑制のための糖尿病治療戦略

- 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
- 低血糖を起こさない血糖コントロール
- 肥満を起こさない血糖コントロール
- 長期的にわたる血糖コントロール(膵β細胞保護)

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4)。

本稿では, 合併症抑制に向けた糖尿病治療戦略について, 従来の経口血糖降下薬, インクレチン標的薬, インスリンに至るまで, 多角的な視点から具体的なアプローチを紹介した。

VI. 予防・管理・治療

治療法開発の今後の展望

シグナル伝達分子を標的とした治療の展望

Development of the treatment of metabolic syndrome by targeting modification of signaling molecules

植木浩二郎

Key words : マクロファージ, MCP-1, PI3K, ERストレス, XBP-1

はじめに

メタボリックシンドロームの病態においては、脂肪組織や肝臓における炎症・酸化ストレス、ERストレスなどのストレス応答の破綻が、インスリン抵抗性を惹起し、糖尿病などの病態を形成することが想定されている。

本稿では、脂肪組織の炎症抑制、肝臓におけるERストレス抑制を介したメタボリックシンドロームの新しい治療法の可能性について概説する。

1. 脂肪組織における炎症とインスリン抵抗性

肥満の状態では、CD8陽性のTリンパ球の脂肪組織への浸潤が起これ、引き続いてマクロファージの浸潤が生じて、それらの細胞が分泌する生理活性物質(アディポカイン)により、脂肪細胞、肝臓、骨格筋などの糖脂質代謝・インスリンシグナルが障害されることで、インスリン抵抗性が惹起されると考えられる^{1,2)}。また、インスリン抵抗性による高血糖・高インスリン血症あるいは直接的なアディポカインによる血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に対する刺激により、動脈硬化が進行する(図1)。したがって、メタ

ボリックシンドロームの根本治療は、このような脂肪組織における一連の炎症反応過程を抑制することであり、肥満の解消が最も重要である。しかしながら、生活習慣の改善などによる肥満の解消は現代社会の中では困難を伴う場合が多く、薬物療法により脂肪組織の炎症を抑制できれば、大きな努力を必要とすることなくメタボリックシンドロームの病態改善を達成することができる。

この一連の炎症過程においては、MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)が炎症惹起性のM1タイプの単球に結合して、その脂肪組織へ遊走をうながし、M1マクロファージに分化した細胞から悪玉アディポカインが分泌されるようになるというステップが重要であると考えられている(図2)。また、このMCP-1によるM1マクロファージの浸潤は動脈硬化巢の形成にとっても非常に重要と考えられている。

2. マクロファージの浸潤を抑制することによるメタボリックシンドローム治療の可能性

上記のメカニズムを考えると、マクロファージの浸潤を抑制することによって、生活習慣改善を要しないメタボリックシンドローム治療の

Kohjiro Ueki: Department of Diabetes and 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

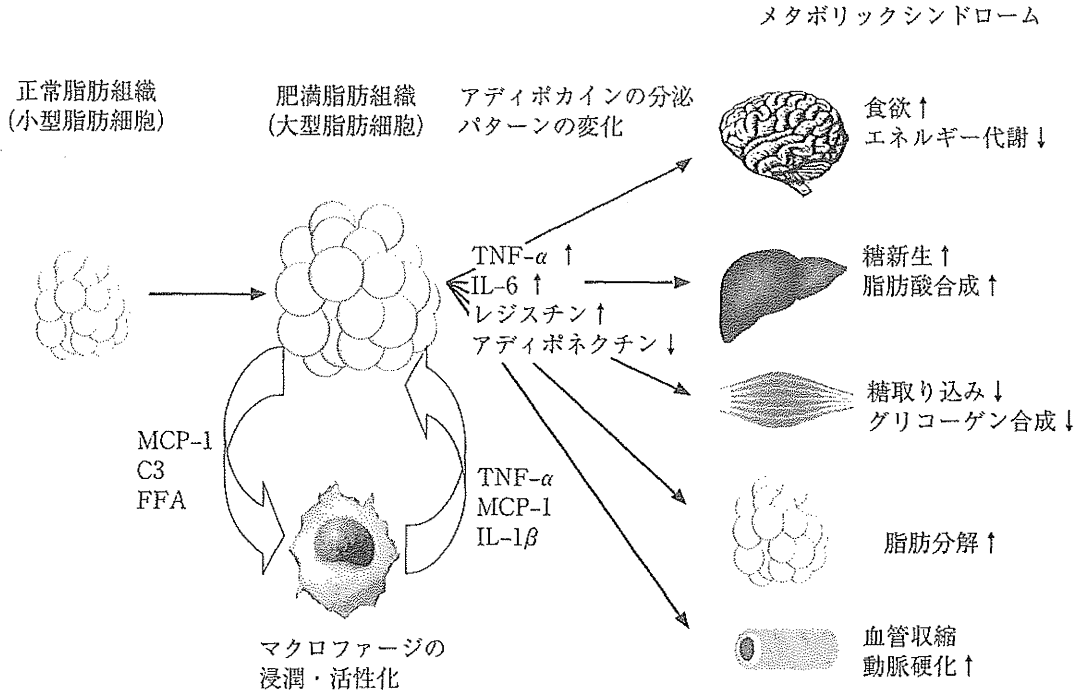


図1 脂肪組織の慢性炎症によるメタボリックシンドロームの病態形成のメカニズム

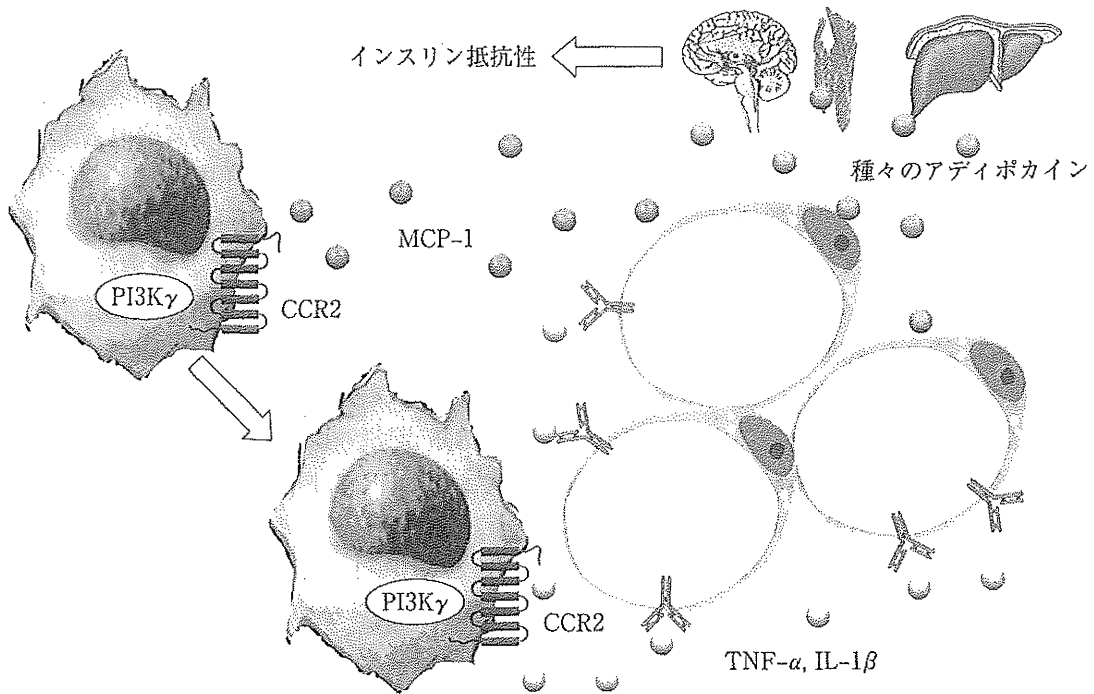


図2 肥満状態における脂肪組織へのマクロファージ浸潤とインスリン抵抗性のメカニズム

可能性がある。

MCP-1ノックアウトマウスでは、肥満状態でもインスリン抵抗性が軽減されており、また動脈硬化モデルマウスでMCP-1を欠損させると動脈硬化が軽減する^{3,4)}。また、MCP-1の受

容体である CCR2の欠損マウスでも、肥満状態でのインスリン抵抗性は軽減している⁵⁾(図2)。したがって、MCP-1のシグナル伝達経路抑制を治療に応用する場合、可能性としては、MCP-1やCCR2の発現を抑制する薬剤や、MCP-1

の抗体療法などが考えられるが、CCR2の阻害薬が最も現実的であると思われる。実際、CCR2の阻害薬を肥満マウスに投与することによって、インスリン抵抗性や脂肪肝が改善することが報告されている⁶⁷⁾。

しかしながら、最近では、MCP-1以外にも肥満で誘導されるケモカインがインスリン抵抗性の形成に貢献することが報告されており、MCP-1/CCR2経路の遮断だけでは治療として不十分である可能性がある⁹⁾。一方、ケモカイン受容体は、3量体Gタンパク共役型受容体(GPCR)であり、マクロファージなどの免疫担当細胞の膜表面のケモカイン受容体にケモカインが結合すると、class 1B phosphoinositide-3 kinase(PI3K)であるPI3K γ が活性化され、細胞の遊走が起きると考えられる⁹⁾(図2)。したがって、PI3K γ の活性化抑制がメタボリックシンドロームの治療として活用できる可能性がある。実際に、著者らはPI3K γ を欠損させると肥満マウスのインスリン抵抗性が改善することを見いだしている。また、他のグループから、動脈硬化モデルマウスにおいてPI3K γ を欠損させたり、PI3K γ 阻害薬を投与することなどにより、動脈硬化が抑制されることも報告されている¹⁰⁾。

ただし、これらの治療法の潜在的な問題点は、細菌感染などに対する免疫反応が障害されるなどの副作用が起らないかどうかであるが、MCP-1やCCR2欠損マウスや、PI3K γ 欠損マウスでも、通常条件下で飼育していても易感染性とはならないようであり、阻害薬の活性を調節することによって、解決可能な問題であると考えられる。実際、PI3K γ 阻害薬は、抗アレルギー薬などとして開発が進んでいるという。ただし、PI3K γ 阻害薬の場合、構造が類似するPI3K α やPI3K β はインスリン作用を媒介する鍵分子であり、これらの活性に影響を与えないPI3K γ に対して特異性の高い阻害薬の開発が求められる。

3. 肥満状態における肝臓での小胞体ストレスとインスリン抵抗性

肥満はしばしば過食の結果として起きるが、摂食することによって、肝臓では吸収されたアミノ酸や摂食に反応して分泌されたインスリンの作用によってタンパク合成が亢進しそれが小胞体ストレス(ERストレス)を生じると考えられる。ERストレスは、JNKの活性化や酸化ストレスの惹起により、IRSタンパクのセリンリン酸化の増加などを介して、インスリンシグナルを障害し、インスリン抵抗性を惹起するといわれている。

Hotamisligilらは、肥満状態の肝臓においてERストレスが亢進しており、分子シャペロンの誘導やタンパク分解の促進によりERストレスを軽減させるXBP-1の誘導や分子シャペロンの投与により、インスリン抵抗性が改善することを示している^{11,12)}。一方、最近著者らは、肝臓におけるERストレスは、生理的な状態でも摂食による栄養素の吸収やインスリン刺激を契機とするタンパク合成負荷により惹起されていることを見いだした¹³⁾。更に、インスリンシグナル伝達分子であるclass 1A PI3Kの調節サブユニットp85がインスリン刺激によりXBP-1と結合し、p85-XBP-1複合体が核内に移行することによってシャペロンの発現が誘導され、ERストレスを軽減することを明らかにした^{13,14)}(図3)。肥満インスリン抵抗性状態では、過食のためにERストレスは亢進しているものの、インスリンシグナルの減弱のため、摂食時でもp85とXBP-1の結合が増加せず、シャペロンの誘導が起らないため、ERストレスが更に亢進してインスリンシグナルが更に抑制されるという悪循環が生じている。一方、肥満モデルマウスの肝臓にp85を発現させると、XBP-1との結合が促進されてシャペロンの誘導が亢進し、耐糖能が改善する。

この経路を治療に応用する場合、p85を単純に過剰発現する方法は、リン酸化IRSタンパクに単量体として結合してPI3K活性を抑制するなどして、インスリン作用を抑制する可能性も

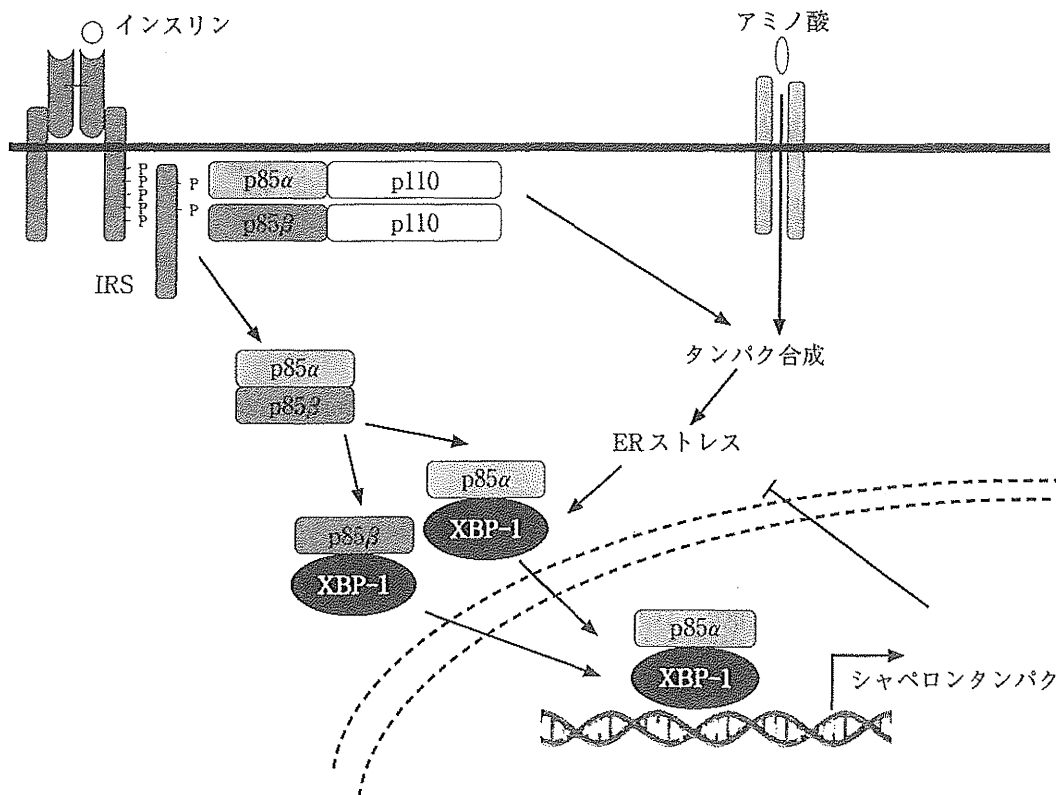


図3 摂食によるERストレスの惹起とインスリンシグナルによるその抑制のメカニズム

あることから、p85のXBP-1への結合モチーフのみをもつ小分子を利用することが考えられる。この分子の細胞内への吸収により、XBP-1と結合し核内移行を促して、シャペロン誘導を促進することによって、インスリン抵抗性を改善することが期待できる。また、XBP-1は視床下部でのレプチン感受性を亢進させることも知られており、肥満の改善・防止にも効果が期待できるかもしれない¹⁵⁾。

おわりに

現在、メタボリックシンドロームの病態に関

与する多くのシグナル伝達経路が解明されつつあるが、多くのシグナル伝達経路は、negative feedback機構を備えていることや、複数の生理作用を媒介していることなどから、その活性化や抑制が予想に反する結果を招くことも考えられる。したがって、実際の治療に応用する際には、drug deliveryに関して組織特異性を高めることや、ある種の作用特異的な部分的活性化薬・阻害薬の開発が求められるものと考えられる。

文献

- 1) Wellen KE, Hotamisligil GS: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1785-1788, 2003.
- 2) Nishimura S, et al: CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 15: 914-920, 2009.
- 3) Kanda H, et al: MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 116: 1494-1505, 2006.
- 4) Gu L, et al: Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 2: 275-281, 1998.