

的観点からもその対策が重要な病態である。病因の究明・エビデンスの蓄積により、より適切な予防法・治療法が確立されることを期待したい。

(迫田 秀之)

□□文 献□□

- 1) Adler AI, et al: *Kidney Int* 63: 225, '03. 2)
- Makino H, et al: *Diabetes Care* 30: 1577, '07. 3)
- Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group: *Diabetes Care* 30: 1581, '07. 4) Brenner BM, et al: *N Engl J Med* 345: 861, '01. 5) Kurokawa K, et al: *Clin Exp Nephrol* 10: 193, '06. 6) Parving HH, et al: *N Engl J Med* 358: 2433, '08.

11. 神経障害の成因と予防・治療の進歩

心血管疾患(CVD)発症ハイリスク2型糖尿病患者を対象としたACCORD試験の中間解析で、厳格血糖管理群の全死亡が増加した「ACCORDショック」に関してサブグループ解析の結果、厳格血糖管理による全死亡増加に対し統計的に最も強い相関を認められたのは「神経障害の既往」であった(ハザード比1.95、 P 値0.0008)1)。

また、心電図で心臓自律神経障害が存在する群では死亡率が約2倍高かった(厳格管理群と標準治療群の間で差はなし)2)。現在心臓自律神経障害に対する特異的治療はなく、早期からの血糖是正による予防が重要である

が、高血糖によるROS (reactive oxygen species)産生が上頸部交感神経節のアセチルコリン受容体(Cs)残基を酸化しシナプス伝達を阻害するとの報告は、新しい治療標的を提示するものである3)。

2010年10月に疼痛治療薬プレガバリンの適応が変更され、我が国でも有痛性糖尿病神経障害に使用可能となった。プレガバリンは抗てんかん薬ガバペンチン同様γアミノ酪酸誘導体で、神経前シナプスにおける興奮性神経伝達物質の放出を抑制する。めまい、傾眠、浮腫など副作用の出現に注意しながら徐々に増量すること、中止時も少なくとも1週間以上かけて徐々に減量すること、腎障害患者には減量することに留意する。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)であるデユロキセチンは海外で糖尿病患者の疼痛治療に広く使用され、我が国での適応拡大が待たれる。

近年、広義の神経障害として認知機能低下と糖尿病の関連が注目されている。久山町研究においてHOMAIRが高値の群では、低値群と比べ剖検脳においてアルツハイマー病に特徴的な老人斑病変が高頻度に観察され、APOEε4アリルを有する場合はその頻度がさらに著明に増加することが判明した4)。1型糖尿病モデル動物の脳でもコレステロール合成が低下しシナプス機能が障害される5)。中枢神経でのインスリン作用について研究の

さらなる進展が期待される。

(鈴木 亮)

□□文 献□□

- 1) Calles-Escandón J, et al: *Diabetes Care* 33: 721. 2) Pop-Busui R, et al: *Diabetes Care* 33: 1578. 3) Campanucci V, et al: *Neuron* 66: 827. 4) Matsuzaki T, et al: *Neurology* 75: 764. 5) Suzuki R, et al: *Cell Metab* 12: 567.

12. 大血管症の成因と予防・治療の進歩

近年、糖尿病患者の大血管症(CVD)の発症抑制を主要評価項目とした大規模臨床試験が行われている。2010年に発表されたいくつかの試験について簡単に述べる。

NAVIGATOR試験は、耐糖能障害を有しCVD発症リスクを有する9306名をナテグリニド投与群とバルサルタン投与群の2×2に割り付け、糖尿病新規発症およびCVD発症について検討した試験である。ナテグリニド投与ではどちらの抑制も認められず、バルサルタン投与では新規糖尿病発症は抑制されたがCVD発症は抑制されなかった。ナテグリニド試験では両群ともに生活習慣改善指導がなされプラセボ群の体重のほうが0.35kg低く、またバルサルタン試験ではプラセボ群に他のARBやACE阻害薬が多く投与されており、結果の評価が困難である。

ACCORD試験は、CVD発症リスクを有する2型糖尿病患者1万2511名を厳格血糖管理群と通常血糖管理群に割り付け、さらに脂質管理または血圧管理を2重に検討した2×2デザインの実験である。先述したようにACCORD Lipidではシンバスタチンとフェノフィブラートの併用でもCVD発症は抑制されず、TG 204 mg/dl以上かつHDL-C 34 mg/dl以下の症例では併用群でCVD発症が31%抑制されていた。ACCORD BPではSBP 120 mmHg未満を目指す厳格な血圧管理でもCVD発症は抑制されなかったが、脳卒中発症は有意に抑制されていた。

2型糖尿病患者の大血管症抑制に関する今後の大規模臨床試験の結果が待たれる。

(岡崎由希子)

□□□文 敬□□□

- 1) NAVIGATOR Study Group : N Engl J Med 362 : 1463. 2) NAVIGATOR Study Group : N Engl J Med 362 : 1477. 3) ACCORD Study Group : N Engl J Med 362 : 1563. 4) ACCORD Study Group : N Engl J Med 362 : 1575.

13. 肥満・メタボリックシンドロームの

成因と治療の進歩

(1) 肥満に伴うアディポネクチン作用低下が

ミトコンドリア機能低下の一因

肥満に伴うインスリン抵抗性において、ミ

トコンドリアの量や機能の低下が原因となっている可能性が示唆されてきたが、そのメカニズムは未解明であった。2010年、肥満においてアディポネクチンとその受容体AdipoRが低下していることが原因になっている可能性に関して、骨格筋特異的なAdipoRの欠損マウスが解析され、報告された¹⁾。

アディポネクチンは骨格筋においてAdipoRを介して、AMPキナーゼと長寿遺伝子SIRT1を活性化し、ミトコンドリアの合成に重要な転写共役因子PGC1αを活性化しているのみならず、細胞内Ca濃度上昇を介して、PGC1αの量も増加させており、これらは運動療法と同じ効果であった¹⁾。

運動療法は、心不全や腎不全、あるいは高度肥満に伴う関節症等を合併した場合は実施が困難であり、運動模倣薬の開発が望まれているが、成功例はない。AdipoR1の作動薬の開発等により、運動模倣薬開発にも大きな道が拓かれるものと期待される。

(2) 肥満によるCDK5活性化とPPARγ

リン酸化がインスリン抵抗性原因の可能性

インスリン抵抗性改善薬としてリガンド応答性の核内受容体型転写因子PPARγの作動薬が実地臨床で使用され効果が認められているが、PPARγ活性化の程度とインスリン抵抗性改善の程度が必ずしも相関しないことが知られていた。

2010年に、肥満の病態においてはCDK5が活性化されてPPARγの273番目のセリンがリン酸化されることが、アディポネクチンを含めたPPARγのごく一部の限られた標的遺伝子の発現制御に影響を及ぼし、このことがインスリン抵抗性惹起の原因になっている可能性が報告された²⁾。実臨床で使われているPPARγ作動薬は、水分貯留を含めた体重増加や特に高齢女性における骨折リスク増加の可能性等が議論されてきたが、CDK5によるPPARγのリン酸化を特異的に阻害する化合物の開発は、これらの懸念を低減できる可能性があり、今後の展開が大いに期待される。

(3) 一遺伝子多型のみならずゲノムコピー数多型も肥満の遺伝因子となりうる

生活習慣病は、遺伝素因と環境因子の相互作用によって発症する。これまで、HapMapプロジェクトに基づいた標識SNPs(一遺伝子多型)を用いたGWASにより、FTO遺伝子等を筆頭に、肥満症の疾患感受性遺伝子領域が欧米において明らかにされてきた。日本人においてもメタボリックシンドロームに対するGWASが実施され、2010年には、最初にまず糖尿病に関する結果が報告され、FTOを含む13カ所が、日本人の2型糖尿病の疾患感受性遺伝子領域を形成していることが初めて明らかとなった³⁾。

さらに、2010年に欧米においては、ゲ

ノムコピー数多型(CNVs)がヒト肥満の遺伝因子になりうるかどうかを検討され、染色体16p11.2における欠失などが、実際になりうる⁴⁾と示されている⁵⁾。これらのSNPsやCNVsが、肥満症やメタボリックシンドロームを発症・増悪させるメカニズムが解明され、予防や治療に役立てられることが期待される。

(山内 敏正)

□□□文 献□□□

- 1) Iwabu M, et al: Nature 464: 1313. 2) Choi JH, et al: Nature 466: 451. 3) Yamauchi T, et al: Nat Genet 42: 864. 4) Bochukova EG, et al: Nature 463: 666. 5) Walters RG, et al: Nature 463: 671.

14. 糖尿病の予防の進歩

糖尿病は早期からの介入が予後に大きく影響するため、予防に各国が注力している。我が国でも日本糖尿病学会により「第2次対糖尿病戦略5カ年計画」が策定され、アクションプラン「DREAMS」の柱の一つが「予防の促進」である。生活習慣への介入で体重を減らす重要性は、国内外の臨床研究により明らかである。また糖尿病の発症予防効果は、介入から10年以上持続することも明らかとなった¹⁾。現在厚生労働省による戦略的アウトカム研究のJ-D-O-I-T-Iで、生活習慣の介

入について検討中である。

薬物に関しては、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、αグルコシターゼ阻害薬は発症抑制効果があるが、速効型インスリン分泌促進薬のナテグリニドは、SU薬と同様に糖尿病発症を抑制しなかった²⁾。我が国では、ベイスン[®]錠が耐糖能異常に対して、高血圧や脂質異常症を伴っている場合に保険適用がある。ACE阻害薬とARBは糖尿病発症を抑制する効果があるが、スタチンは議論が分かれており³⁾、ピタバスタチンの効果について「PREEDICT試験の結果が待たれる。また、インクレチン関連薬は、血糖値に応じてインスリン分泌を増強し、体重増加を起⁴⁾せず、膵β細胞の保護作用の報告もあり、期待される。

介入の対象の選定では、糖尿病の診断基準⁴⁾を活用したい。「空腹時血糖110～125 mg/dl、随時血糖140～190 mg/dl、HbA1c (JDS値) 5.6～6.0%」では糖負荷試験の実施が強く推奨される。また「空腹時血糖100～109 mg/dl、HbA1c (JDS値) 5.2～5.5%」で高血圧や脂質異常症など動脈硬化のリスクを持つ者や糖尿病家族歴がある者でも、糖負荷試験を実施することが望ましい。

今後は、遺伝子の情報や、遺伝子が環境因子と作用する結果を示すアディポネクチンなどのバイオマーカーを活用した予防的診断が

行われ、血糖値が上がり始める前や膵β細胞の機能が低下する前に、早期に介入を行うことで糖尿病が予防できるであろう⁵⁾。

(庄嶋 伸浩)

□□□文 献□□□

- 1) Diabetes Prevention Program Research Group: Lancet 374: 1677, '09. 2) NAVIGATOR Study Group: N Engl J Med 362: 1463. 3) Sattar N, et al: Lancet 375: 735. 4) 糖尿病診断基準に関する膵臓学討議委員会: 糖尿病 53: 450. 5) Unwin N, et al: Lancet 375: 2204.

15. 患者教育・療養指導の進歩

糖尿病治療では他の疾患と異なり、食事療法や運動療法など患者自身による生活習慣の自己管理(セルフケア)が重要である。我が国では、糖尿病とその療養指導全般に関する正しい知識を有し、医師の指示の下で患者に熟練した療養指導を行うことのできる医療従事者(看護師、管理栄養士、薬剤師、臨床検査技師、理学療法士)は、日本糖尿病療養指導士認定機構により日本糖尿病療養指導士として認定され、全国で1万5961名が活躍している(2010年6月15日)¹⁾。

2010年は厚生労働省予算案の主要事項「生活習慣病対策」の「糖尿病重症化予防対策の強化」の中で、初めて日本糖尿病療養指導士が取り上げられた²⁾。日本糖尿病療養指導

士が発足してから10余年になるが、日本糖尿病療養指導士の活動の重要性に対する社会的な認識の高まりを示す。

糖尿病自己管理教育において、最近、米国糖尿病教育者協会(AADE)の学術誌に、9万3674人の糖尿病患者のコホートにおける医療費の検討が報告された³⁾。糖尿病自己管理教育を受けている患者は、そうでない患者と比較して医療費が私的保険、Medicareでそれぞれ5・7%、14%少なかった。個々の患者のみならず、医療費高騰への対策においても今後糖尿病患者教育がより重みを増すエビデンスになると考えられる。

2011年は新しい治療法としてインクレチン関連製剤が本格的に糖尿病治療に導入され、今後HbA1cの国際標準化に伴う単位の変更が行われる。糖尿病療養指導においても最新の情報を随時入手し対応していく必要がある。また今後注目を集める分野として第37回AADE年次集会のハイライトで取り上げられた通り⁴⁾、糖尿病自己管理教育における携帯端末などの最新の情報技術の応用が挙げられる。

(脇 裕典)

□□□文 献□□□

1) 日本糖尿病療養指導士認定機構 <http://www.cdej.gr.jp/sidoustitoha/kenbetu.html> 2) http://www.mhlw.go.jp/wp/yosan/yosan/1syokan/shu

you.html 3) Duncan J, et al : Diabetes Educ 35 : 752, '09. 4) AADE : http://www.diabeteseducation.org/About/Media/08.05.10_Release.2010

16. 膵移植・再生治療の進歩と展望

1966年に世界で初めて膵・腎同時移植が施行され、2000年には高い生着率を誇る膵ランゲルハンス島移植法(エドモントン・プロトコル)により、世界中で重症1型糖尿病患者への臨床応用が始まり移植療法の有効性が示されてきた¹⁾。我が国でも2010年、臓器移植法改正により臓器提供の門戸が

さらに開かれ、膵ランゲルハンス島移植が厚生労働省で高度先進医療に承認されるなど、政府支援が整備されてきているが、構造的な移植臓器不足は払拭できない。そうした中で、膵β細胞を再生させる試みは、四つの転写因子(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)から誘導されるiPS(人工多能性幹細胞)²⁾が樹立されてからも詳細に検討が重ねられてきた。近年では、①特定の増殖因子を添加した微小環境(niche)に培養すること³⁾、②三つの転写因子Ngn3, PDX1, MafAを導入すると、成熟膵腺房細胞が直接膵β細胞へ形質転換すること⁴⁾などが報告された。

また、PDX1欠損マウスの胚盤胞へラットiPSを補充することで、ラット由来の膵臓

を持つキメラマウスが作成されることが報告され⁵⁾、iPSからの分化誘導で問題となる癌化⁶⁾、あるいは体細胞に特徴的なDNAメチル化・ヒストン修飾に伴う分化障害⁸⁾の影響は少なく、正常に近い分化・発生形態が得られたという。将来的に、ブタなどの大型動物と患者iPS由来膵臓とのキメラ動物作成により、拒絶反応のない自家移植細胞が作成できる可能性が広がり、臨床応用も期待される結果である。今後も再生医学・幹細胞生物学の研究基盤に基づいたトランスレーショナル・リサーチの発展が期待される。

(泉田 欣彦)

□□□文 献□□□

1) Shapiro AM, et al : N Engl J Med 355 : 1318, '06. 2) Takahashi K, et al : Cell 126 : 663, '06. 3) René M, et al : PNAS 106 : 15768, '09. 4) Kroon E, et al : Nat Biotechnol 26 : 443, '08. 5) Zhou Q, et al : Nature 455 : 627, '08. 6) Kobayashi T, et al : Cell 142 : 787, '07. 7) Hong H, et al : Nature 460 : 1132, '09. 8) Kim K, et al : Nature 467 : 285.

特集

糖尿病診療においてよく出くわす疑問点と考慮のポイントupdate

血糖コントロールはどこまで厳格にすべきか？*

笹子 敬洋***
植木 浩二郎**
門脇 孝**

Key Words : cardiovascular event, glyceic control, clinical trial, hypoglycemia, body weight gain

はじめに

糖尿病治療の大きな目的の1つは、細小血管障害や大血管障害などの血管合併症の予防にある。この観点から、2型糖尿病の症例に対して、どのような方法を用いて、何を目標に治療を進めていけばいいのか、これまでに得られているエビデンスを基に考えてみたい。

新規発症糖尿病と血糖コントロール

英国で行われたUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)は、2型糖尿病治療のエビデンスを考える上で欠かせない臨床試験である。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、スルホニル尿素薬(SU薬)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)に割りつけを行い、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%、それぞれ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)¹⁾。

このことは、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を示している。しかし総死亡や大血管合併症をいかに防ぐか、という課題は残った。

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)²⁾。この結果

* Optimal glyceic control in type 2 diabetes mellitus.

** Takayoshi SASAKO, M.D., Ph.D., Kohjiro UEKI, M.D., Ph.D. & Takashi KADOWAKI, M.D., Ph.D.: 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科[〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1]; Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, JAPAN

*** 東京大学保健・健康推進本部

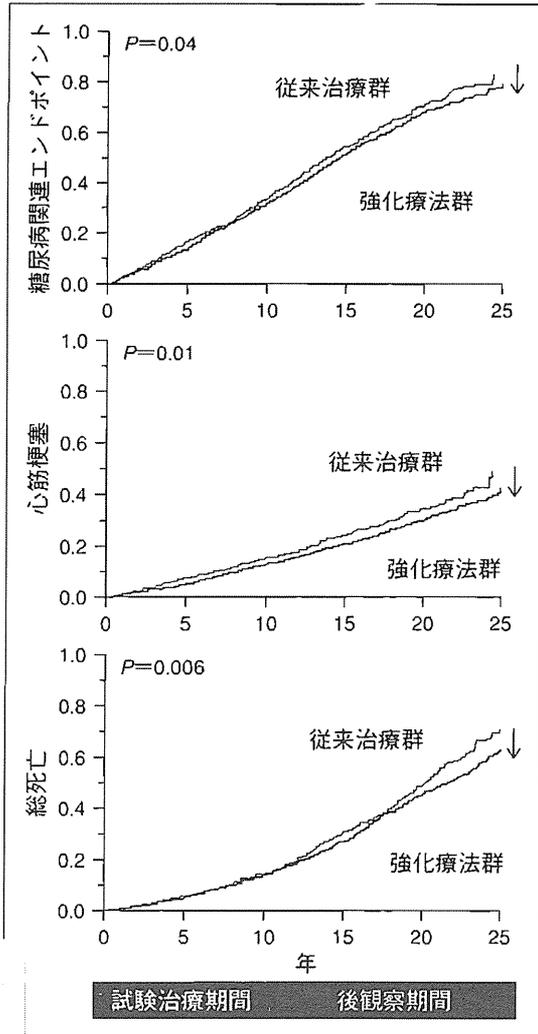


図1 UKPDS：強化療法群と従来治療群における累積発症率

を図1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、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。

血糖・血圧・脂質の包括的管理

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。

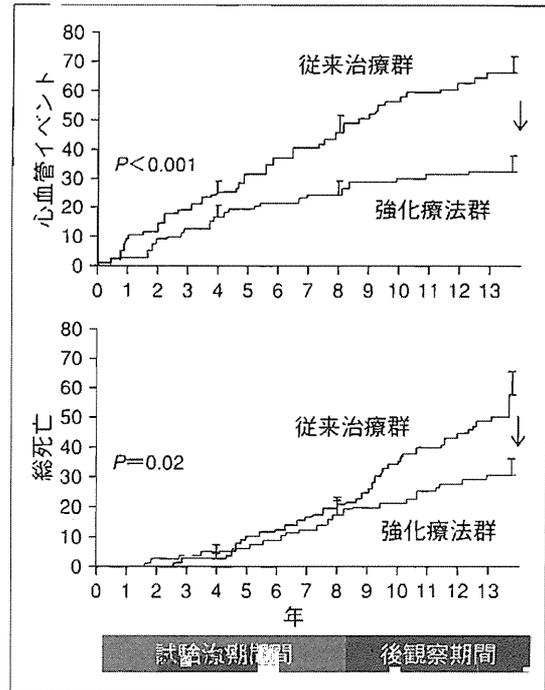


図2 Steno-2試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

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、SU薬とピグアナイド薬、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³⁾。

表1 EPIC-Norfolk研究：HbA1cと相対リスク

HbA1c(%)	<5.0	5~5.4	5.5~6.9	≥7.0
心血管障害	1	2.5	2.5	5.0
総死亡	1	1.4	2.1	2.6

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上昇したが、いずれも両群間の差は縮小した。この結果、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し、さらに総死亡も46%と有意に減少していた⁴⁾。この結果を図2に示す。

本研究からは、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。

正常に近い血糖コントロール

UKPDSとSteno-2試験は、いずれも強化療法群で厳格な血糖コントロールがなされたが、その平均HbA1cは7%前後であり、より低い水準で血糖コントロールを行うことの意義は明らかでなかった。

1. EPIC-Norfolk研究

一方観察研究では、正常に近い血糖コントロールが血管合併症の発症抑制と関連する可能性が示唆されてきた。英国からは一般人口のコホートを6年間追跡した、European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk研究が報告されている。これによれば男性の心血管イベントの発生リスクは、HbA1c 5.0%未満を1とすると、HbA1c 5.0~5.4%で2.5倍に増加し、HbA1c 7.0%以上では5.0倍にまで上昇した。同様に総死亡のリスクも、HbA1c 5.0%未満を1とすると、HbA1c 5.0~5.4%で1.4倍に増加し、HbA1c 7.0%以上では2.6倍にまで上昇した。すなわち、HbA1cが1%上昇するごとに、死亡リスクが28%上昇していた⁵⁾。この結果を表1に示す。

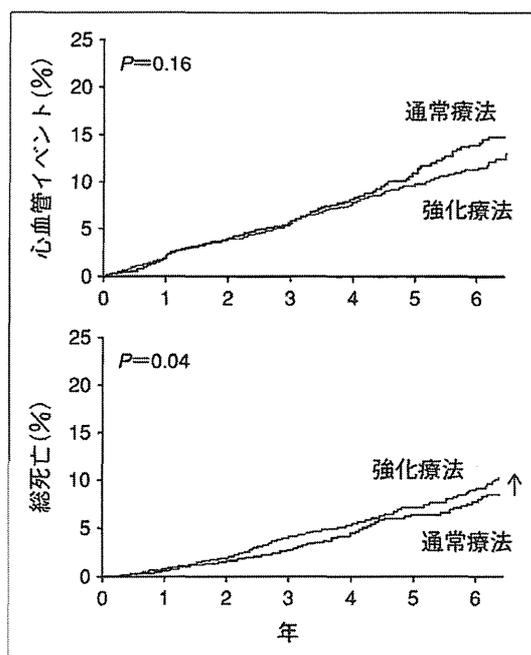


図3 ACCORD試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

これらの結果を踏まえ、正常範囲に近い血糖コントロールを目指して強化療法を行う大規模臨床試験が、相次いで行われた。Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)試験、Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)試験、そしてVeterans Affairs Diabetes Trial (VADT)がこれにあたる。

2. ACCORD試験

ACCORD試験は北米で行われた臨床試験で、対象は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)であった。糖尿病の平均罹患期間は約10年で、強化療法群(目標HbA1c 6.0%未満)と従来治療群(目標HbA1c 7.0~7.9%)に割りつけられてフォローされたのであるが、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、強化療法群で心血管イベントは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。この結果を図3に示す。

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

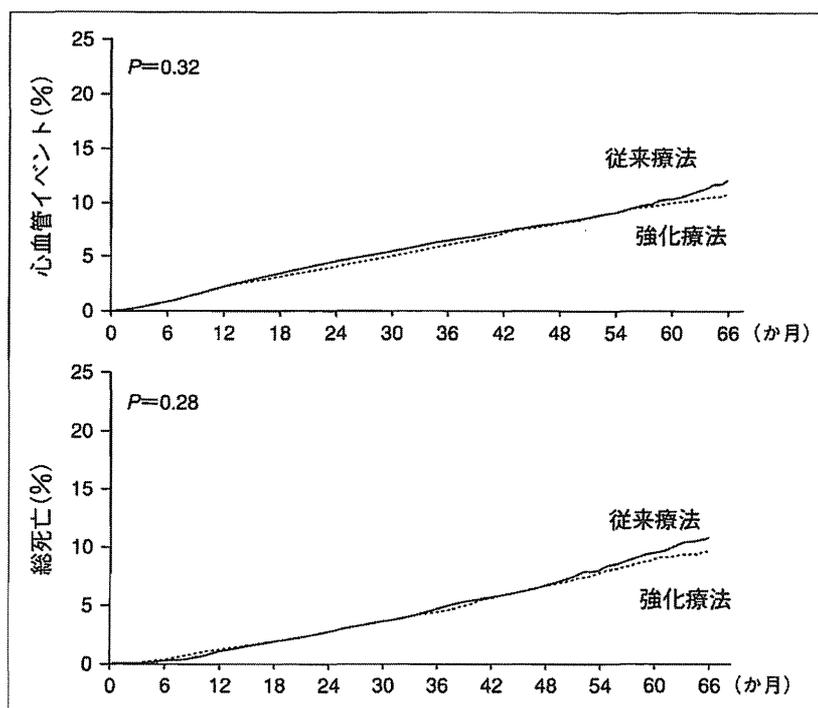


図4 ADVANCE試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

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%対従来治療群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)、特に10kg以上の大幅な体重増加が27.8%を占めるに至った。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⁶⁾。

その後の解析で、重症低血糖と総死亡の関連が明らかとなった。すなわち、治療と補助を要する重症低血糖のエピソードのある場合、死亡率は強化療法群では1.4倍、従来治療群では2.3倍に上昇した⁷⁾。しかしながら依然として、重症低血糖のみでは強化療法群での死亡率の上昇を説明できず、さらなる解析が待たれている。

3. ADVANCE試験

ADVANCE試験は北米に加え、欧州、アジア、豪州を含む地域で行われた臨床試験で、対象は大血管障害の既往または高リスクの2型糖尿病症例であった。糖尿病の平均罹患期間は約8年で、被験者はSU薬を中心とした強化療法群(目標HbA1c 6.5%未満)と従来治療群(各地域のガイドラインに準拠)に割りつけられてフォローが行われた。中央値5年の追跡の結果、強化療法群で心血管イベントは6%減少したものの有意差は認めず、総死亡も7%減少したが有意差は認めなかった。また、細小血管障害は14%有意に減少した。この結果を図4に示す。

なお強化療法群では、試験終了時HbA1cは改善(強化療法群6.5%対従来治療群7.3%)し、インスリン使用例の割合が高かった(同40.5%対27.1%)⁸⁾が、重症低血糖(同2.7%対1.5%)、平均体重増加(同+0.0kg対-1.0kg)に関しては、ACCORD試験のような大きな差はみられなかった⁸⁾。

4. VADT

VADTは北米で行われた臨床試験で、対象は2型糖尿病症例であった。糖尿病の平均罹患期

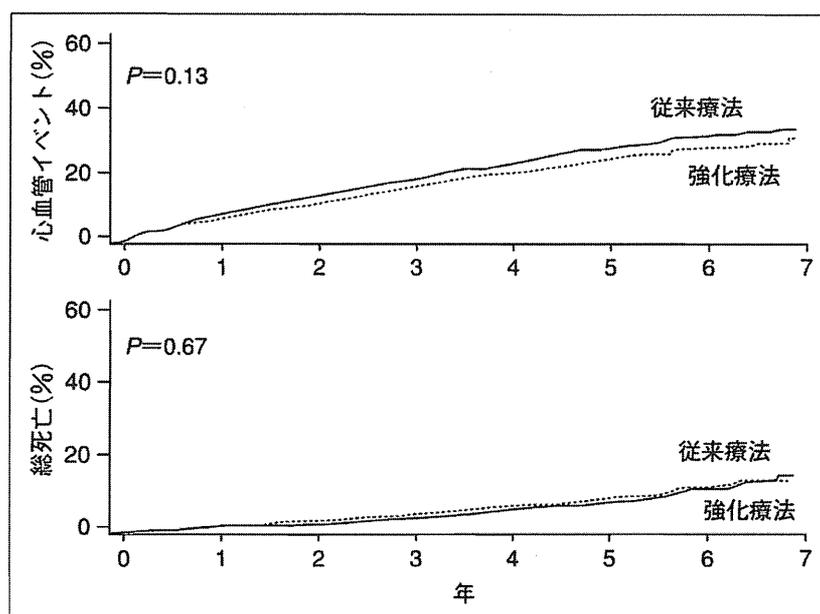


図5 VADT：強化療法群と従来治療群における累積発症率

間は11.5年で、チアゾリジン誘導体であるロシグリタゾンを中心とした強化療法群(目標HbA1c 6.0%未満)と従来治療群(目標HbA1c 8.0~9.0%)に割りつけられてフォローが行われた。平均6.3年の追跡の結果、強化療法群で心血管イベントは13%減少したが有意差は認めず、総死亡はほぼ変化なし、という結果であった。細小血管障害にも変化がなかった。この結果を図5に示す。

なお強化療法群では、試験終了時HbA1cは改善(強化療法群6.9%対従来治療群8.4%)し、インスリン使用例の割合に大きな差はなく(同85%対70%)、しかし重症低血糖は増加した(同8.5%対3.1%)。またサブグループ解析で、罹病期間が短いほうが、強化療法群の従来治療群に対する心血管系イベントのハザード比が低い可能性が示唆された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、特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。

進行中の臨床試験

糖尿病治療の新たなエビデンスを得るべく、現在日本でJapan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases (J-DOIT3)が行われている¹⁰⁾。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。対象は2型糖尿病で、高血圧と脂質代謝異常の少なくとも一方を有する者となっている。強化療法群では最近のエビデンスも踏まえつつ、チアゾリジン誘導体、ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬、ストロングスタチンを中心に、HbA1c 5.8%未満、血圧120/75mmHg未満、LDLコレステロール80mg/dl未満(冠動脈性心疾患の既往がある場合は70mg/dl未満)といった、現行のガイドラインよりも厳しい目標を掲げている。

それだけでなく、生活習慣への介入(頻回の栄養指導、ライフコーダー貸し出しなど)や、血糖や血圧の自己管理(自己血糖測定器と血圧計の貸し出しなど)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。

Steno-2試験と比較しても、より多くの症例数で、より厳しい管理目標を掲げ、また治療戦略、生活習慣への介入にも独自色を打ち出しており、世界的にも類をみない大規模臨床試験といっても過言ではない。

本試験は開始後5年目に入ったが、各危険因子のコントロールや、低血糖など有害事象の発生を含め、今のところ順調に経過している。結果がまとまるのは2013年以降の予定であるが、糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験といえよう。

おわりに

糖尿病の治療を考える上で、良好な血糖コントロールを得ることが重要であり、なおかつ発症初期に介入を行うこと、そして血圧、脂質も含めた包括的な治療を行うことの必要性が示されている。また最近になって、低血糖や体重増加をきたさない糖尿病治療が重要である可能性が示唆され、注目を集めている。

その一方、正常血糖に近い水準まで血糖コントロールを行うことは、本当に有益か、その効果は長期的に持続するのか否かについては、いまだに明らかではない。これに関しては、糖尿病の罹患期間や合併症の有無といった患者背景にも左右される可能性があり、注意深く検討する必要がある。

血糖コントロール目標に関する今後の関心は、「一律に」「どこまで」行うか、ではなく、「個々の症例に応じて」「どのように」進めていくべきかへと移っていくものと予想される。さらなる研究の進展と知見の集積を期待したい。

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 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837.

- 2) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577.
- 3) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383.
- 4) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 580.
- 5) Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001 ; 322 : 15.
- 6) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545.
- 7) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes : retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010 ; 340 : b4909.
- 8) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560.
- 9) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 129.
- 10) Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 2006 ; 12 : 73.

* * *

これからの糖尿病薬物治療、 求められる理念

日本人にあった糖尿病治療 (ガイドラインの理念)

岡崎由希子 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

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)

Point

- 2型糖尿病患者では経年的に膵β細胞量が減少していくため、なるべく早期の段階から膵β細胞の機能維持を念頭においた治療を行うことが大切である。
- 日本人は遺伝的にインスリン分泌低下の体質を有しているため、欧米人の糖尿病患者に比較してさほど体重増加がなくても糖尿病が発症・増悪しやすい。
- 日本人2型糖尿病患者の病態は、もともとの遺伝的な要因から発生するインスリン分泌低下の病態と欧米型生活習慣によるインスリン抵抗性が相まっているため、個々の患者によってさまざまである。患者のインスリン分泌能とインスリン抵抗性を考慮したうえでの真のインスリン分泌能を念頭に、長期に渡り膵β細胞を疲弊させない治療方法を選択することが大切である。

糖尿病の治療の最終的な目標は、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である。このためには糖尿病症状を起こさせないことはもとより、合併症の発症

や進展を抑制することが大切である¹⁾。血糖コントロールは可能な限り正常に近づけことが大切であるが、急激な是正や不適切な血糖降下方法は時に重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突

然死などを起こしうるので、個々の患者の病態を考えた治療を行うことが重要である。また、糖尿病の慢性合併症の発症・進展抑制のためには、食事・運動療法や薬物療法による血糖コントロールのみならず、肥満の解消や、血圧や脂質代謝の良好なコントロール、禁煙も重要である。また、これらの継続的治療のためには患者教育の重要性も忘れてはならない。

日本人における 糖尿病の特徴

最近の大規模臨床試験の結果から、HbA1cの低下のみに注目すると、血糖降下によるベネフィットを上回って、低血糖や体重増加による急性冠動脈疾患や不整脈などを介した死亡のリスクの増加を招く可能性があることがわかってきた。また低血糖や体重増加による死亡のリスクは、糖尿病の罹病歴の長い動脈硬化進行例で特に多い傾向であった。日本人の2型糖尿病は特に経年的に膵β細胞量が減少していくため、糖尿病が進行するとインスリンやスルホニル尿素薬(SU薬)などの低血糖や体重増加を起こしやすい薬が必要になってしまう。このためなるべく早期の段階から膵β細胞の機能維持を考えた血糖値正常化を行うことが大切である。

2型糖尿病は特に海外ではインスリン抵抗性が病態の中心であると理解されている。しかし日本人と欧米人ではインスリン分泌パターンに違いがあり、日本人の2型糖尿病患者では膵β細胞のインスリン分泌障害が大きく関

与していると考えられる。IGT(impaired glucose tolerance)および2型糖尿病患者を対象に行った経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test; OGTT)による血中インスリン濃度の検討²⁾では、欧米人ではNGT(normal glucose tolerance)に比べてIGT、糖尿病での食後のインスリン分泌は亢進しているが、日本人ではNGT、IGT、糖尿病と病態が進むに従って食後のインスリン血中濃度は低下していたと報告されている。このことから欧米人の2型糖尿病はインスリン抵抗性が主病態であり、日本人の2型糖尿病はインスリン分泌不全が重要と考えられる。

また欧米人では肥満の2型糖尿病患者が多く、日本人には非肥満や軽度肥満の患者が多い³⁾。欧米人は著明な肥満によってインスリン抵抗性が増加することで糖尿病になるが、日本人はインスリン分泌不全そのものにより、もしくは軽度肥満となりインスリン抵抗性がわずかに増加しインスリン分泌の相対的低下が起こることにより糖尿病になる。すなわち日本人は遺伝的にインスリン分泌低下の体質を有しており、欧米人の糖尿病患者に比較してさほど体重増加がなくても糖尿病が発症・増悪するということを念頭に置いた治療戦略が重要である。

日本人2型糖尿病患者では、インスリン追加分泌の低下により空腹時血糖値の上昇に先立ち食後血糖値がまず上昇してくる。DECODA study⁴⁾などの結果から、アジア人において食後高血糖は独立した心血管イベントのリスクファクターであることが示されており、

食後血糖値のコントロールも重要である。

一方で、欧米型生活習慣の普及による脂肪摂取量や運動不足に伴う肥満・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も、日本人2型糖尿病増加の直接の引き金となっている。

このように、日本人2型糖尿病患者の病態はももとの遺伝的な要因から発生するインスリン分泌低下の病態と欧米型生活習慣によるインスリン抵抗性が相まって、個々の患者によってさまざまである。このため日本人の2型糖尿病治療は肥満・インスリン抵抗性が病態の中心である欧米人の2型糖尿病の治療とは異なってくる。欧州糖尿病学会(EASD)や米国糖尿病学会(ADA)では2型糖尿病の治療のアルゴリズムがあり、最初はビグアナイド薬から始めることが推奨されているが、患者の病態が多様なわが国においては、現時点ではアルゴリズムは存在しない。

日本人における 糖尿病の治療戦略

糖尿病の治療開始においては、1型糖尿病、膵全摘後糖尿病、糖尿病合併妊娠、糖尿病昏睡、重篤な感染症、外科手術時などのインスリンの絶対適応がある場合にインスリン治療を開始する。また、インスリン非依存状態でも、著明な高血糖、ステロイド治療による高血糖、進行した合併症、肝機能低下、腎機能低下時に伴う場合にはインスリン治療を考慮する。その他の

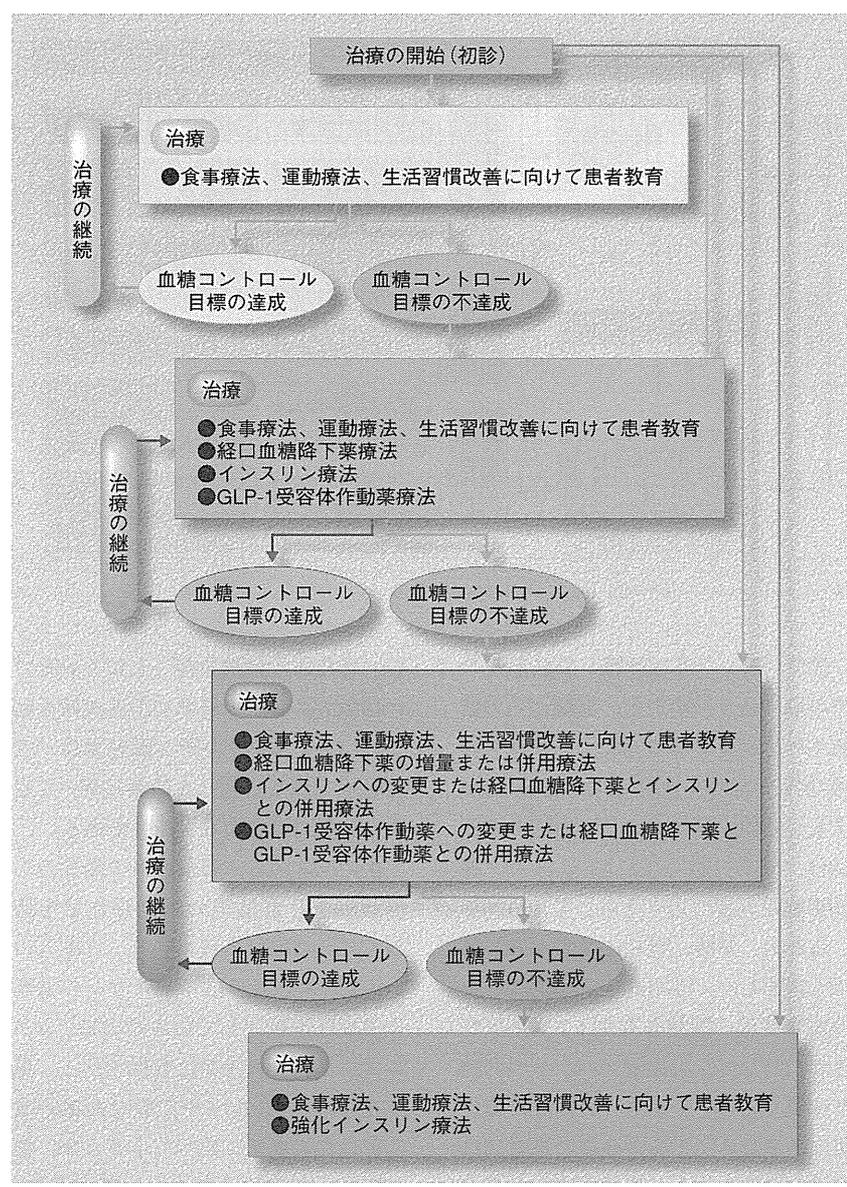


図1 糖尿病治療のフローチャート(文献1より引用)

インスリン非依存状態の場合には、食事・運動療法に加え、経口血糖降下薬の適応となる。

経口血糖降下薬は、患者の血糖値の程度のみならず、年齢、罹病期間、家族歴の有無、肥満歴、慢性合併症の程度、肝・腎機能、インスリン分泌

能、インスリン抵抗性の程度を評価して、合併症抑制のエビデンスを考慮して選択する。どの製剤も少量から開始し、患者の血糖コントロールの推移と症状をみながら徐々に調節していく。また、1種類の経口薬だけでは良好な血糖コントロールが得られない

場合には、薬の増量や作用機序の異なる薬の追加、基礎インスリンの併用、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬への変更、または強化インスリン治療への変更などによって、血糖コントロールの改善を目指す(図1、2)。

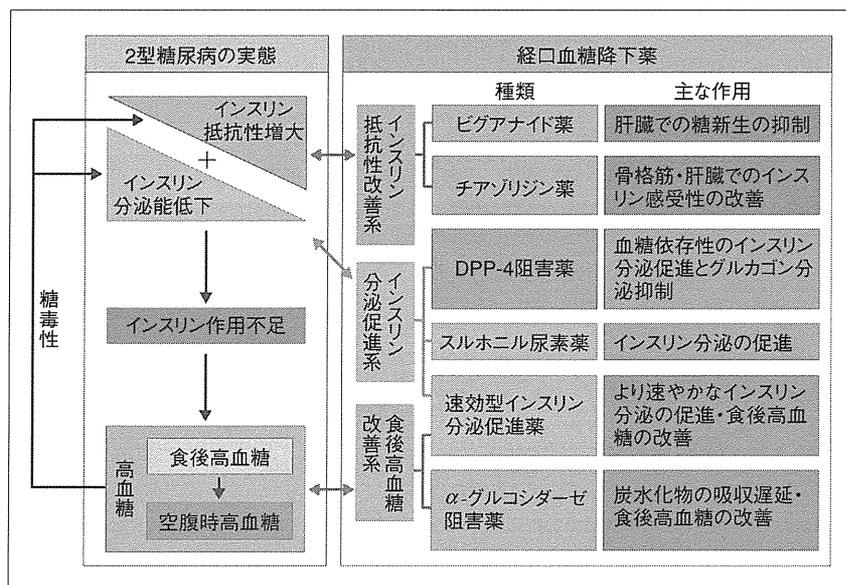


図2 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択 (文献1より引用)

チアゾリジン薬は肝臓・骨格筋への糖の取り込みの増加と、肝臓からの糖新生の抑制をすることでインスリンの感受性を高め、血糖改善効果を発揮する。肥満、高インスリン血症のある場合、薬剤の効果は大きい。また、膵β細胞の保護作用があると考えられているため、早期、軽症の段階からの使用も望ましい。PROactive試験にて⁵⁾、大血管障害の既往を有する2型糖尿病患者に対して、大血管イベントの抑制を示唆するデータがある。体液貯留作用があるため、心不全既往の患者には禁忌である。また、体重が増加しやすくなるため食事療法を実行することが大切である。

インクレチン関連薬にはdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬とGLP-1受容体作動薬があり、食前・食後血糖を低下させるといわれている。血糖降下作用はブドウ糖濃度依存的であるため、単剤では低血糖を起こしにく

い。また体重増加を起こしにくいという特徴もある。体重増加や低血糖を起こしにくいインクレチン関連薬は、大血管症抑制を目指した治療に置いて重要な位置づけとなる可能性がある。

αグルコシダーゼ阻害薬は腸管の二糖類加水分解酵素の糖分解作用を抑制して糖の吸収を遅らせる。日本人の2型糖尿病患者ではインスリンの初期分泌反応が低下しているために、αグルコシダーゼ阻害薬は有用である。単独投与でのHbA1cや空腹時血糖の改善度は他の薬剤に比べて小さいが、他の薬剤との併用もしやすい薬である。食後高血糖を抑制することで、IGTから2型糖尿病への進展の抑制、また、心血管イベントの発症の抑制が示されている^{6,7)}。

速効型インスリン分泌促進薬も食後の高血糖が認められる軽症患者によく適応である。食事ごとの追加インスリン分泌の総量は増加させずに、分

泌の時間を早めさせる働きがある。

ビグアナイド薬は体重増加を起こしにくく、また、血糖低下作用は肥満・非肥満者ともに認められる。欧米では、肥満のある場合の第一選択薬として用いられている。UKPDS34ではメトホルミン投与群にて糖尿病関連エンドポイントの低下や糖尿病関連死、全死亡率の低下が示されている⁸⁾。

SU薬はインスリン分泌低下が主病態で、空腹時血糖値が上昇している患者に対して血糖降下作用が大きい。また、製剤も数種類あり、力価調整のしやすい薬である。UKPDSではSU薬を用いた強化療法が細小血管合併症の予防、進展抑制に有効であることが示されている。低血糖を起こしやすい製剤であるため、初回投与量は少量から開始し、コントロールが不十分な場合に徐々に増量する。高齢者や腎機能障害のある患者においては特に低血糖が起こりやすい。重症低血糖は交感神経

を介して致死的不整脈を誘導することもあり、また、低血糖による認知機能の低下の報告もなされているため、高容量のSU薬を使用する際には注意すべきである。また肥満を助長することもあるため、患者の病態をよく考えて使用する。

インスリン分泌能が低値であるにも関わらずSU薬などを投与し続けると、患者の膵β細胞の残存機能がさらに低下する恐れがあるため、なるべく早期にインスリンを導入することが望まれる。インスリン使用时には、低血糖や体重増加のリスクを十分に考慮して、インスリンの種類や必要量を決め

る必要がある。インスリン分泌がある程度保たれている症例には、基礎インスリンを持効型インスリンで補い、追加分泌の補助を経口血糖降下薬で行うBOT療法で旅行なコントロールが得られる場合もある。インスリン療法時にも、食後血糖値をも改善するような薬剤選択が大切である。

おわりに

日本人2型糖尿病の治療を考える際には、患者のインスリン分泌能とインスリン抵抗性を考慮したうえでの真の

インスリン分泌能を念頭に、長期に渡り膵β細胞を疲弊させない治療方法を選択することが大切である。また、糖尿病治療の大きな目的である細小血管合併症および大血管合併症の抑制を常に念頭に置くことが大切である。なお、現在わが国では全国81の施設が参加して、2型糖尿病の大血管賞を血糖、血圧、脂質の統合的な介入によって減少させることを目指したJ-DOIT3研究が行われている。統合的介入の重要性、および厳格血糖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) 日本糖尿病学会, 編. 糖尿病治療ガイド. 東京: 文光堂; 2010. p21.
- 2) Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66 Suppl 1: S37-43.
- 3) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N.; Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 248-9.
- 4) Nakagami T.; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004; 47: 385-94.
- 5) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al.; PROactive investigators. 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* 2005; 366: 1279-89.
- 6) Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-35.
- 7) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-6.
- 8) 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* 1998; 352: 854-65.

生活習慣病の分子機構と治療戦略

門脇 孝*

要旨

- ・ 2型糖尿病をはじめとする生活習慣病は、肥満・内臓脂肪蓄積の増加と相まって増加が著しい。
- ・ 2型糖尿病は、インスリン分泌低下の遺伝素因に環境因子によるインスリン抵抗性が加わって発症する。
- ・ 全ゲノム解析により、インスリン分泌低下と関連する KCNQ1 や UBE2E2 をはじめとして13の2型糖尿病遺伝子が同定された。
- ・ 肥満や内臓脂肪蓄積は、アディポネクチン低下などの脂肪細胞機能不全を引き起こし、肝臓や骨格筋の異所性脂肪蓄積を惹起し、インスリン抵抗性・メタボリックシンドロームが起こる。
- ・ このインスリン抵抗性の病態が、遺伝的に膵β細胞の機能不全や容量低下の素因を有する者に加わると、2型糖尿病を引き起こす。
- ・ 今後、このような体質や病態に応じた2型糖尿病のテーラーメイドの治療法・予防法の開発が期待される。

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890万人となっている。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(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が、糖尿病増加の直接の引き金となっている。この病態では、インスリン抵抗性を基盤に、軽度の高血糖・高血圧・脂質異常を合併することも多い。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、インスリン分泌低下の素因を有する者が、2型糖尿病を発症する(図2)。これらの者では、細小血管障害はもとより、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。

本稿では、2型糖尿病の遺伝素因、環境因子(肥

満・内臓脂肪蓄積)の両面から分子機構と治療戦略を述べる。

2型糖尿病遺伝子

糖尿病には、遺伝素因が深く関与している。最近、全ゲノム相関解析(GWAS)により、日本人と東アジア人で主要な2型糖尿病遺伝子としてインスリン分泌低下と関連する KCNQ1(6回膜貫通型カリウムチャンネル)、UBE2E2(ユビキチン化に関連)などの多型が同定された。これらをはじめとして、現在までに13の2型糖尿病遺伝子が同定され、これらを合わせると6倍程度まで糖尿病のリスクを予測できる^{1,2)}(図3)。

今後は、2型糖尿病のリスクの数や内容による、糖尿病発症の高リスク者の同定とその情報に基づ

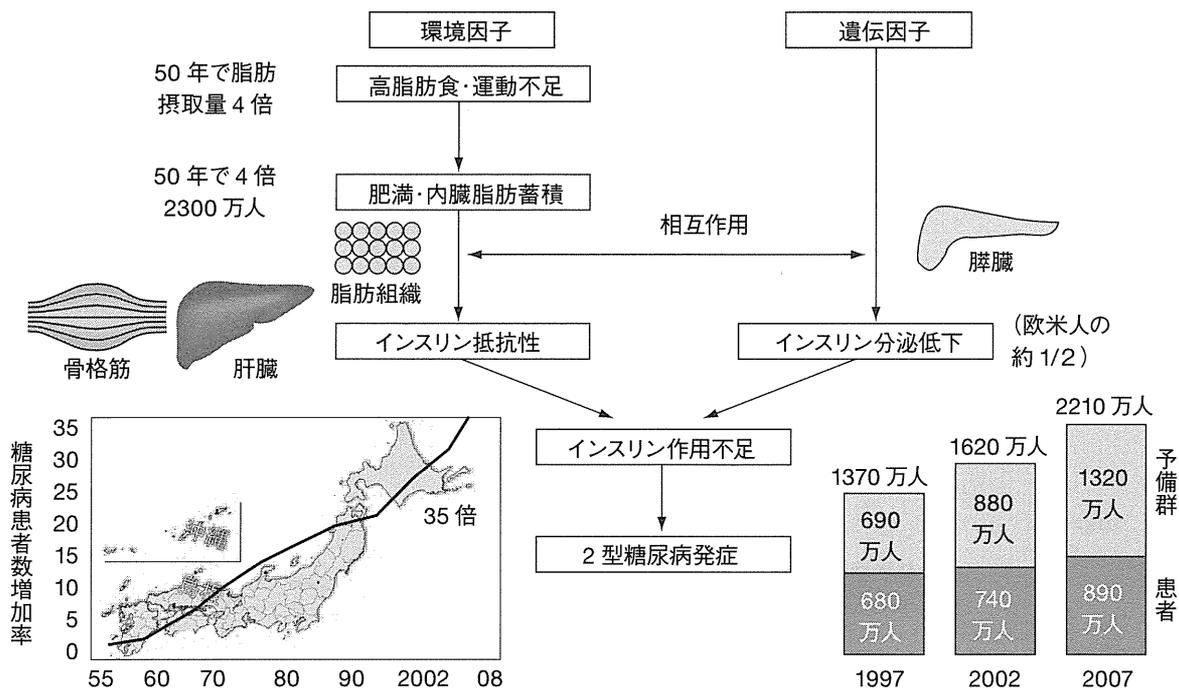


図1 日本人糖尿病の成因

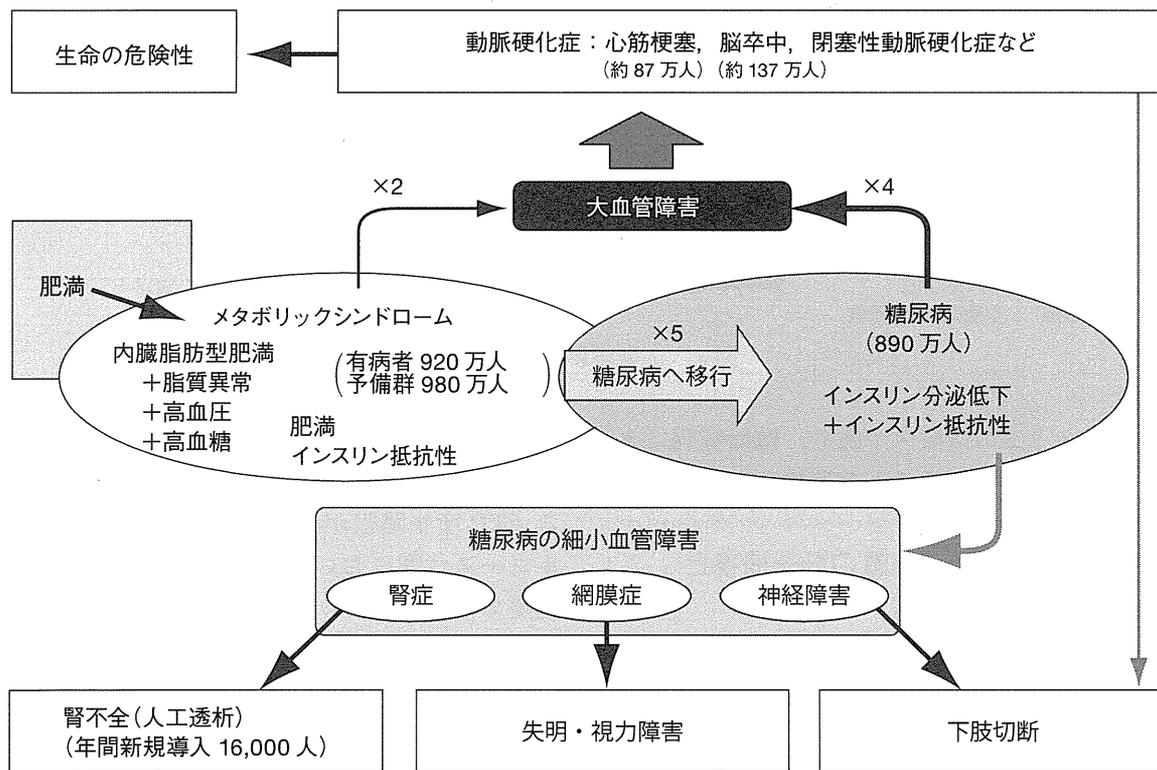


図2 日本におけるメタボリックシンドロームと2型糖尿病の病態と実態

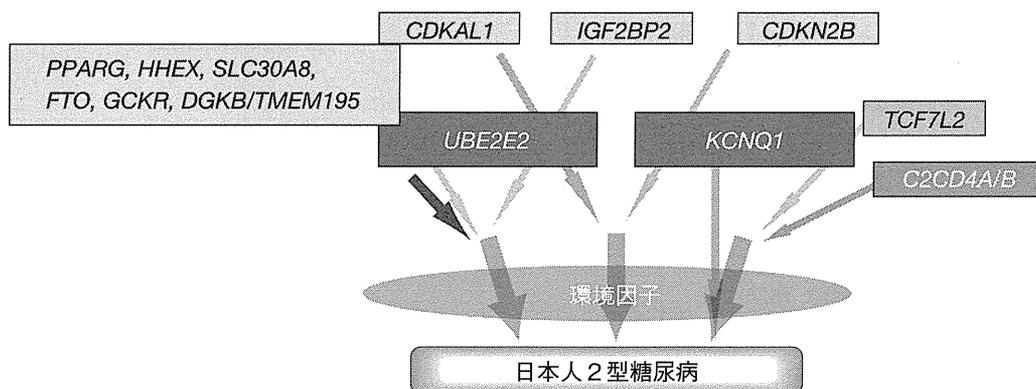
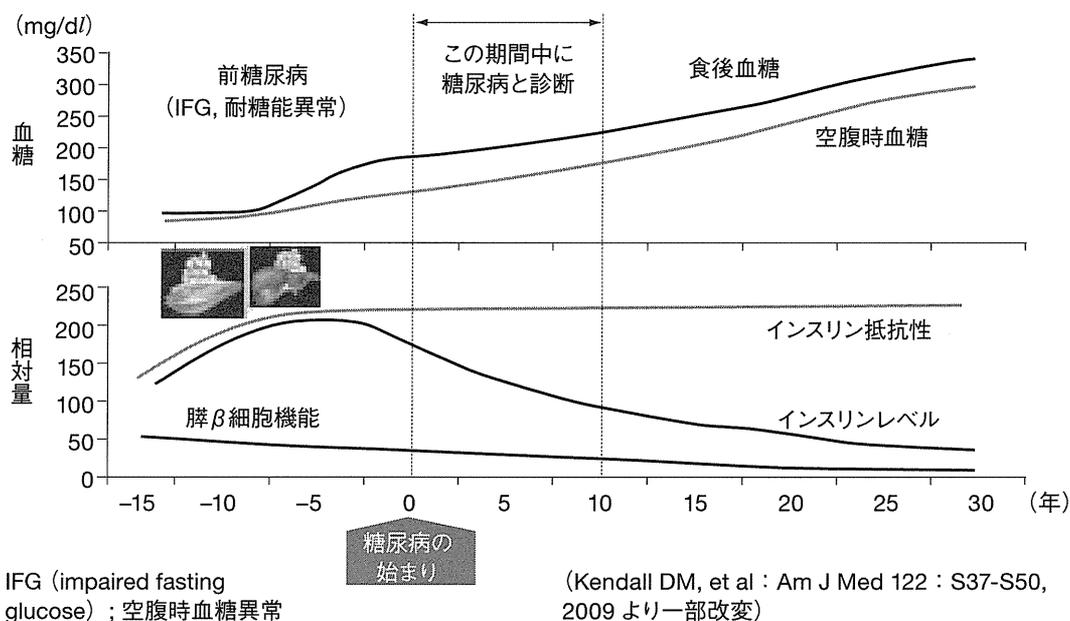


図3 日本人2型糖尿病の遺伝素因



IFG (impaired fasting glucose) ; 空腹時血糖異常

(Kendall DM, et al : Am J Med 122 : S37-S50, 2009 より一部改変)

図4 2型糖尿病の自然歴

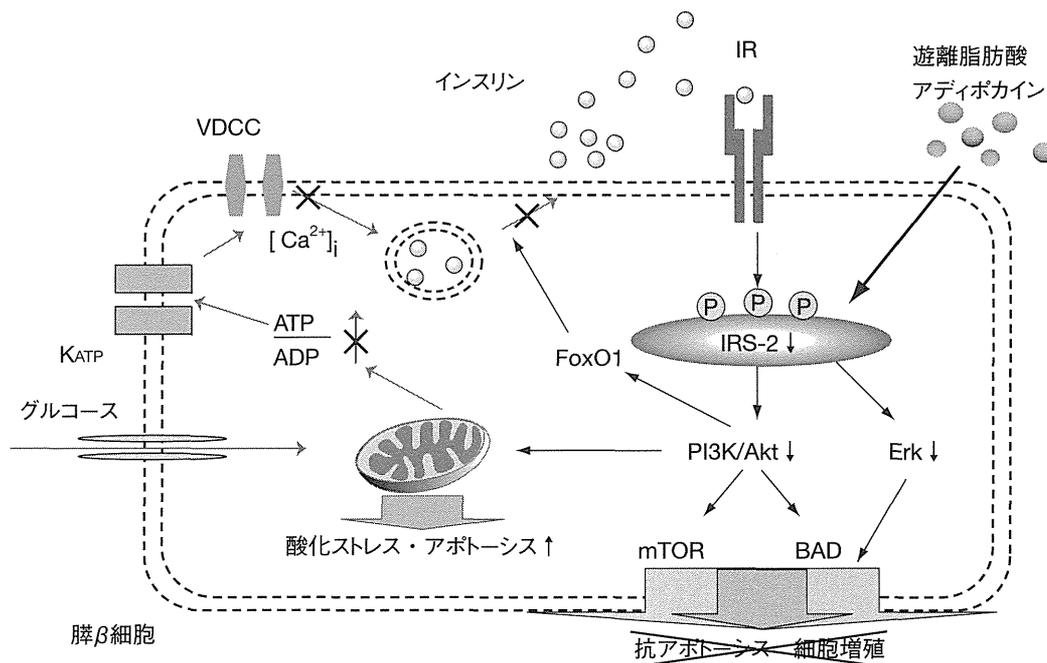
くテーラーメイドの医療・予防や、機能解明による新薬の開発につながることを期待される。

膵β細胞の機能・容量の分子機構と2型糖尿病での異常

2型糖尿病ではインスリンの分泌、特にグルコースに対する初期分泌の低下が発症前から認められる(図4)³⁾。また、インスリンの分泌の進行性低下や膵β細胞の容量低下も認められる(図4)³⁾。インスリン抵抗性だけでは2型糖尿病の発症には至らず、膵β細胞の機能低下や代償性過形成障害があって初めて2型糖尿病を発症する⁴⁾。膵β

細胞の機能低下では、グルコースによるインスリン分泌低下は膵β細胞のグルコース代謝障害によるATP産生障害が関与し、特に膵β細胞ではグルコース代謝においてNADHシャトルの役割が重要である⁵⁾。

また、膵β細胞の代償性過形成障害では、インスリン受容体を出発点とするインスリンシグナル、特に第一段階のインスリン受容体基質(insulin receptor substrate ; IRS)であるIRS-2やその下流のPI3キナーゼは、グルコースやインスリン抵抗性による膵β細胞の容量増加に必須の役割を果たしている^{6~9)}。肥満・2型糖尿病モデルでは、インスリン分泌低下に加えて、膵β細胞における



Kubota et al: JCI 2004, Ueki et al: Nat Genet 2006, Terauchi et al: JCI 2007, Assmann and Ueki et al: MCB 2009, Kaneko et al: Cell Metabolism 2010

図5 膵β細胞のインスリンシグナルと2型糖尿病の異常

インスリン受容体-IRS-2-PI3 キナーゼシグナルが相対的に低下し、膵β細胞の量的・機能障害が惹起され、さらなるインスリン分泌低下・膵β細胞のインスリンシグナル低下の悪循環が起きていると考えられる⁹⁾(図5)。

肥満に伴うインスリン抵抗性の分子機構 —2型糖尿病の環境因子

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が貯まりやすいことになる。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重要な原因と考えられている(図6)。

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。非肥満の小型の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

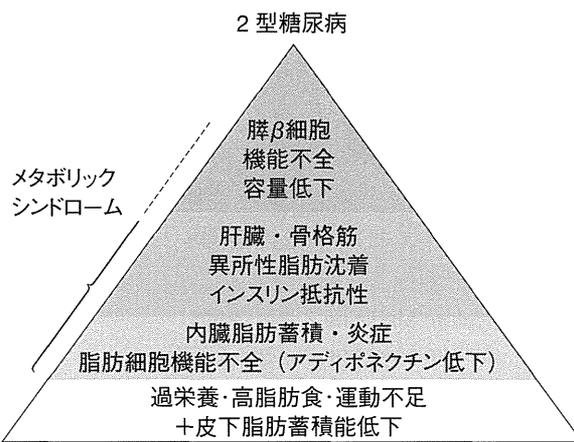
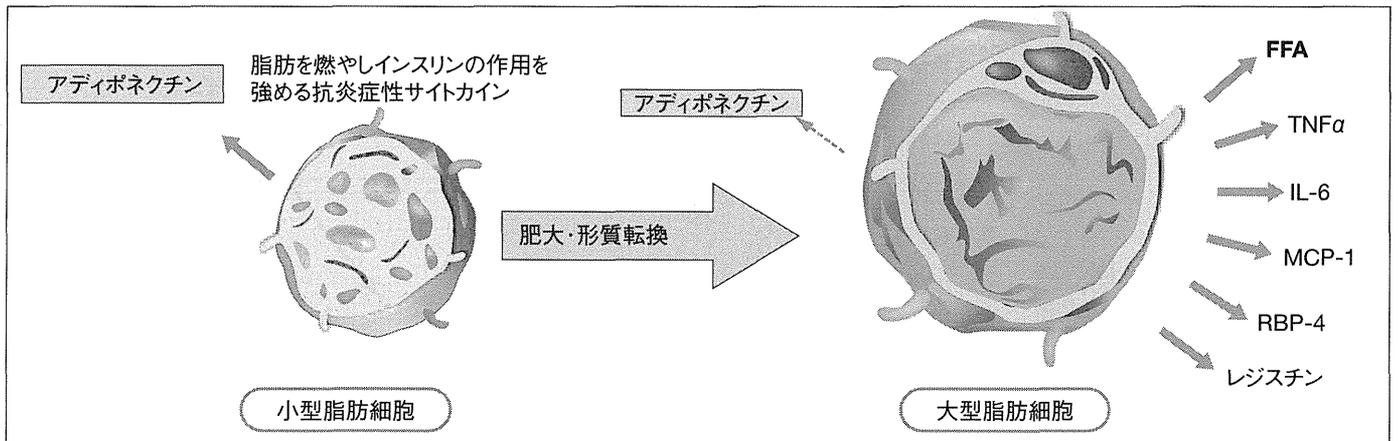


図6 メタボリックシンドロームと2型糖尿病の分子機構

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れ、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・高インスリン血症が惹起されることになる(図7)。

2001年、われわれはアディポネクチンがインスリン感受性を亢進させ、抗糖尿病作用を有するこ



肥満に伴って増加し、インスリン抵抗性を起こす炎症性サイトカイン

図7 肥満・内臓脂肪蓄積とアディポカイン異常

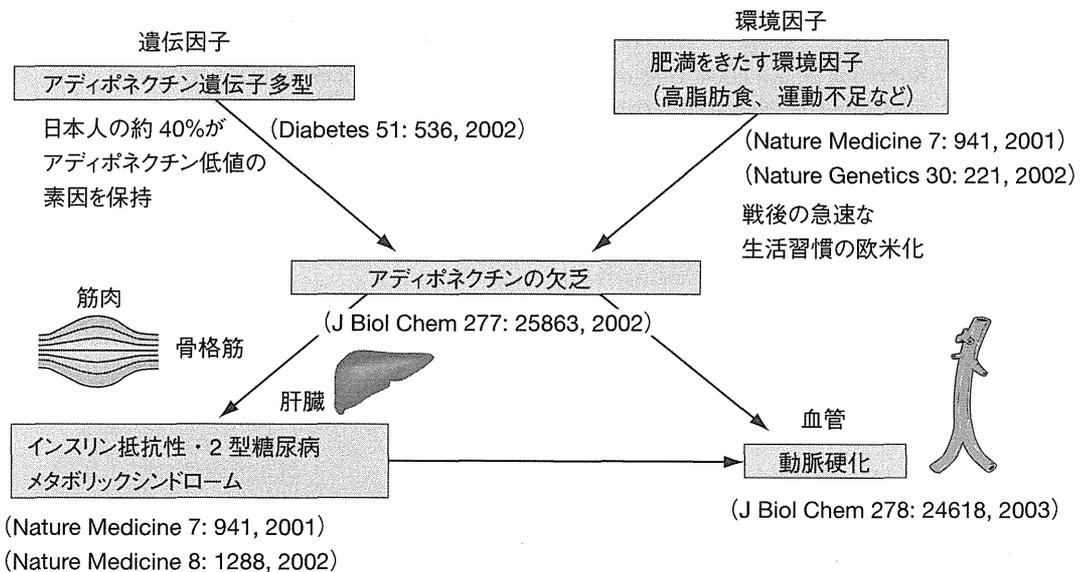


図8 アディポネクチン仮説

と、脂肪細胞由来のホルモンであることを見いだした⁹⁾。また、肥満に伴うアディポネクチンの低下が、肥満に伴うインスリン抵抗性として重要であることが示された⁹⁾。これらのデータや、その後の臨床データなどから、われわれは遺伝素因(アディポネクチン遺伝子 SNP など)と環境因子(肥満・内臓脂肪蓄積)の相互作用により、アディポネクチン低下が起こり、それが肥満に伴うインスリン抵抗性・メタボリックシンドローム・2型糖尿病の成因または動脈硬化の成因として重要であるという“アディポネクチン仮説”を提唱してきた

(図8)¹⁰⁾。また、アディポネクチンの作用機序については、アディポネクチンが骨格筋や肝臓でAMPキナーゼを活性化することを見いだした¹¹⁾。

さらに、2003年、アディポネクチンの作用を伝達するアディポネクチン受容体(AdipoR1, AdipoR2)を発現クローニング法により同定した¹²⁾。AdipoR1, AdipoR2はGPCR(G蛋白質共役受容体)と同様、7回膜貫通型の受容体であるが、GPCRとは異なり、N末端細胞内、C末端細胞外の新規のレセプターファミリーであった¹³⁾(図9)。糖代謝臓器では、肝臓にはAdipoR1とAdipo