

アディポネクチンの受容体のクローニング (Nature 423 : 762-768, 2003)
 アディポネクチン受容体 AdipoR1 および AdipoR2 は N 末側が細胞内に、
 C 末側が細胞外に存在する 7 回膜貫通型蛋白と予測される

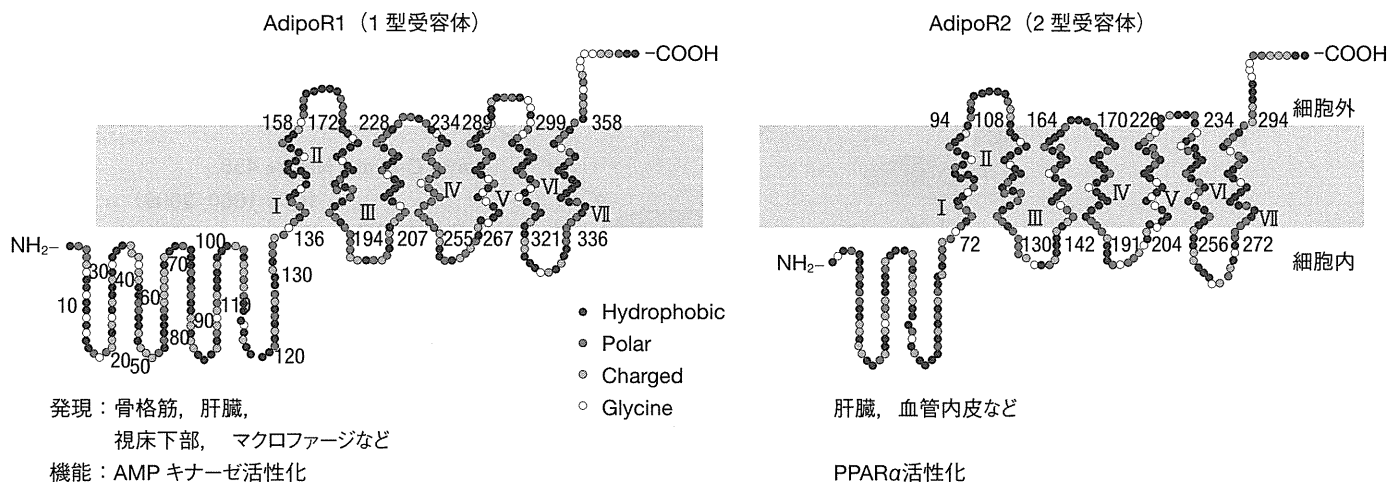


図 9 アディポネクチン受容体の構造と機能

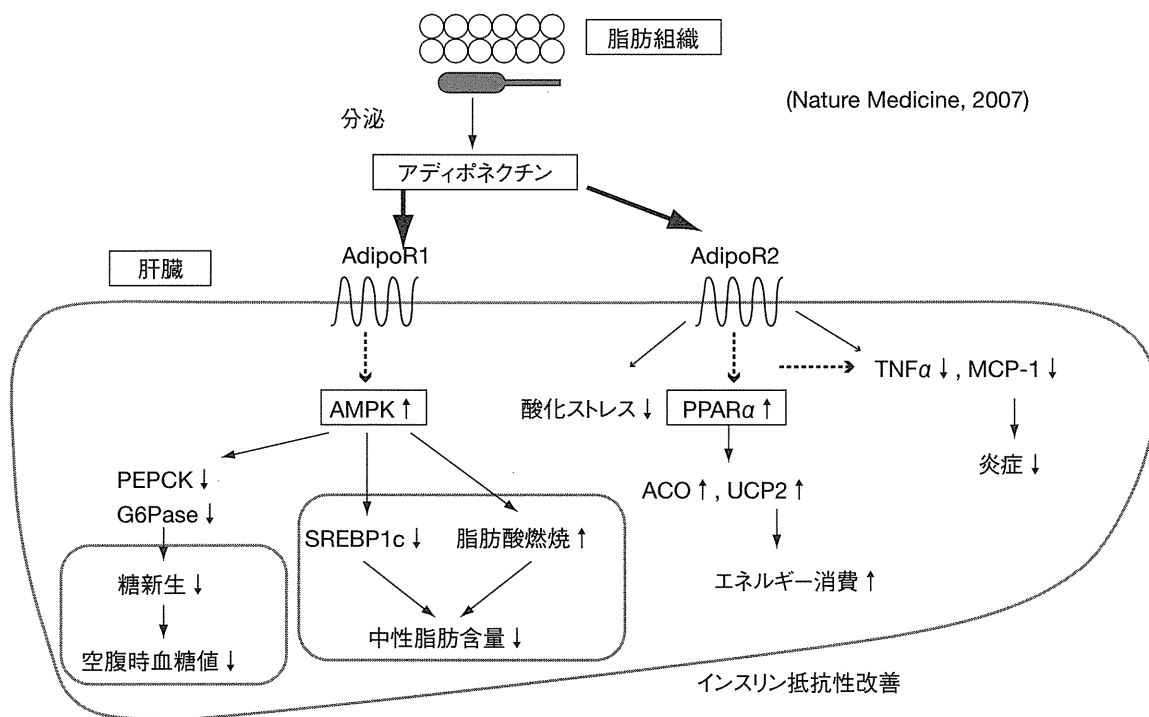


図 10 肝臓におけるアディポネクチン受容体を介する作用

R2 が, 骨格筋には AdipoR1 が主に発現している。AdipoR1 は AMP キナーゼを活性化し, AdipoR2 は PPAR α を活性化する¹³⁾。AdipoR1, AdipoR2 ダブル欠損マウスを作製すると, 肝臓のアディポネクチンの結合やアディポネクチンの血糖降下作用

が消失し, またこのマウスでインスリン抵抗性と耐糖能異常が起こることから, AdipoR1 と AdipoR2 はアディポネクチンの主要な受容体であること, また AdipoR1 と AdipoR2 は個体レベルで感受性や糖代謝調節に生理的に関与していることが

アディポネクチンは AMP キナーゼ /SIRT1 を介して PGC-1 α を活性化する

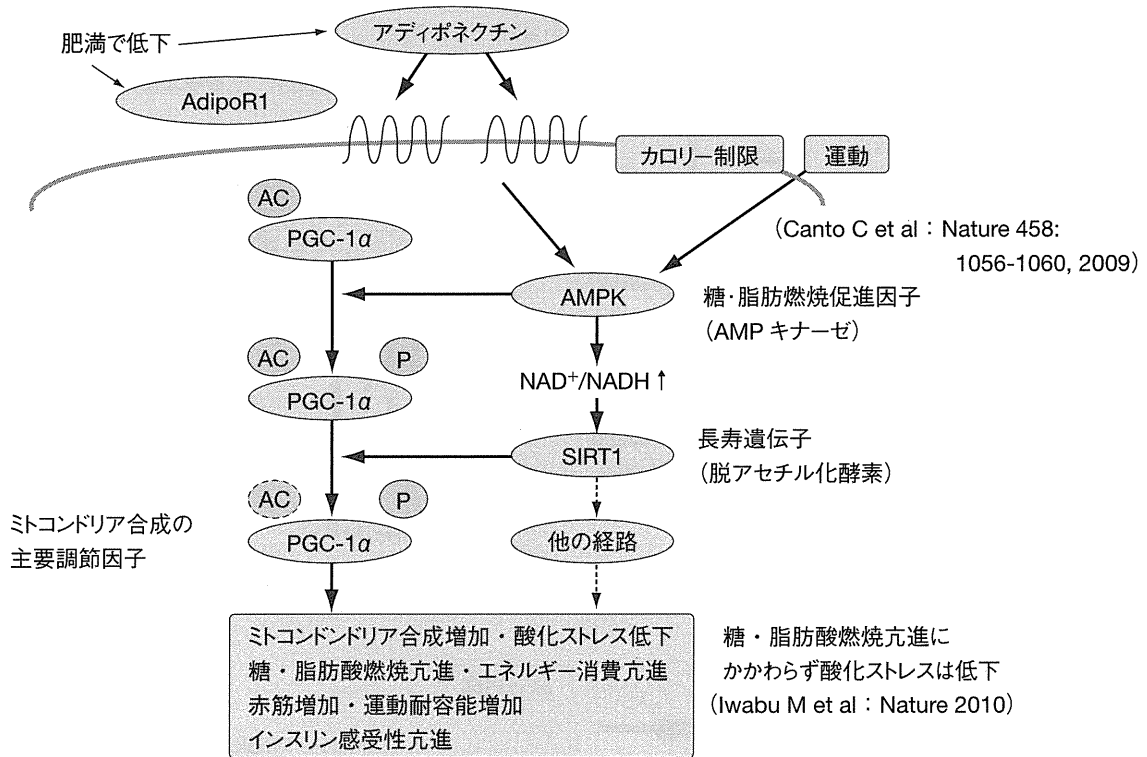


図 11 骨格筋におけるアディポネクチン受容体を介する作用

アディポネクチンは AMPK と SIRT1 を活性化するとともに寿命を延長し、糖尿病・癌も抑制する (Nature Medicine 2001, Nature Medicine 2002, Nature 2003, Nature Medicine 2007, Nature2010)

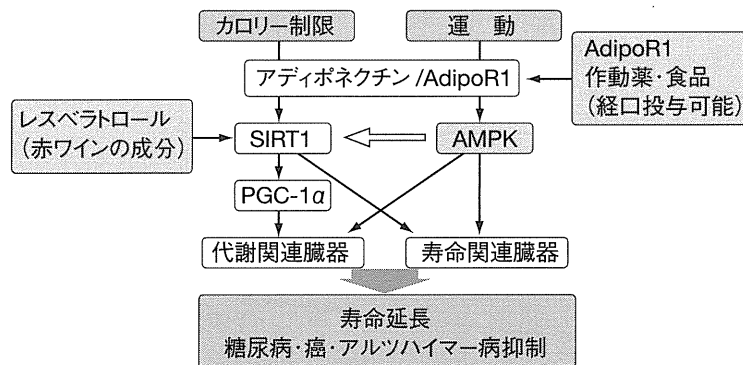


図 12 アディポネクチンと長寿・生活習慣病

示された。

また、AdipoR1 や AdipoR2 は肥満でダウンレギュレーションされる¹⁴⁾。このように、肥満では肥大脂肪組織からのアディポネクチン分泌低下と、骨格筋や肝臓での AdipoR1 や AdipoR2 など

の受容体低下と相まって、アディポネクチン作用不足が惹起され、肥満に伴うメタボリックシンドロームが2型糖尿病など代謝異常の主因となっている。例えば、肝臓では、AdipoR1 を介し、AMP キナーゼを活性化し糖新生抑制と脂肪含量低下、

タイプ・ステージに応じた糖尿病予防法・治療法の開発

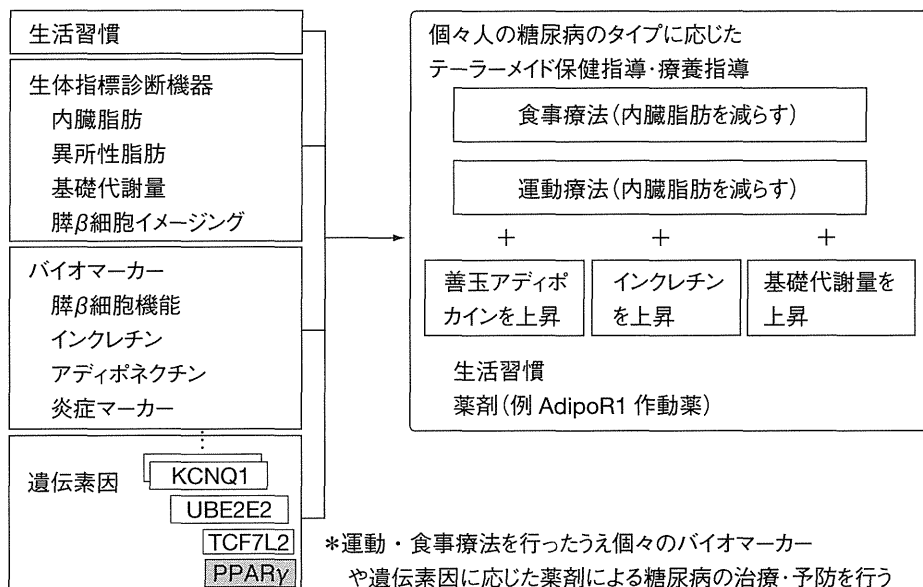


図 13 体質と病態に基づく 2 型糖尿病の治療戦略

AdipoR2 を介し、PPAR α を活性化し、脂肪酸燃焼促進、酸化ストレス、炎症を抑制する。これらの作用は、いずれも肥満で低下し、インスリン抵抗性の原因となる¹³⁾(図 10)。

最近、われわれは、骨格筋でアディポネクチン-AdipoR1 が、AMP キナーゼ活性化を介して長寿遺伝子 SIRT1・ミトコンドリアの主要転写調節因子 PGC- α を活性化することを見いだした。これは、骨格筋でカロリー制限や運動が活性化する経路そのものである¹⁵⁾(図 11)。これらの作用は肥満で低下し、インスリン抵抗性の原因となる。この点でのアディポネクチン受容体を介するシグナル伝達経路は、最近の原著¹⁵⁾や総説¹⁶⁾をご覧ください。

これまで、カロリー制限や運動は、AMP キナーゼや長寿遺伝子 SIRT1 を介して、長寿に関連すると考えられている(図 12)。今回のわれわれのデータから、この経路の一部は、アディポネクチン-AdipoR1 の制御の下にあると考えられる。同時に、この経路は、糖尿病のみならず、癌・アルツハイマー病も抑制する経路ではないかと考えられる。すなわち、アディポネクチン-AdipoR 経路の活性化は、生活習慣病全体に対する治療戦略となりうることから、現在われわれは AdipoR アゴニ

ストの開発を行っている。

病態と分子機構に立脚した 2 型糖尿病の根本的治療法・予防法の開発(図 13)

以上のように、生活習慣病の代表として、2 型糖尿病はその遺伝素因や病態形成機序が解明されてきた。今後、遺伝素因、バイオマーカー、新規生体計測、生活習慣のより定量的把握のどの情報を統合して、もっとも効果的な生活習慣改善の方策を立てるテーラーメイドの治療法・予防法の開発が重要である。さらに、膵β細胞の保護、脂肪細胞の機能改善、アディポネクチン作用の改善などを図る分子標的創薬により、病態や分子機能に立脚した治療法・予防法を確立したい。

文献

- 1) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al : Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 40 : 1092-1097, 2008
- 2) Yamauchi T, Hara K, Maeda S, et al : A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. Nat Genet 42 : 864-868, 2010
- 3) Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, et al : Risk factors

- for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* **26** : 44-49, 1984
- 4) Kadowaki T : Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. *J Clin Invest* **106** : 459-465, 2000
 - 5) Eto K, Tsubamoto Y, Terauchi Y, et al : Role of NADH shuttle system in glucose-induced activation of mitochondrial metabolism and insulin secretion. *Science* **283** : 981-985, 1999
 - 6) Tamemoto H, Kadowaki T, Tobe K, et al : Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* **372** : 182-186, 1994
 - 7) Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N, et al : Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory β cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest* **117** : 246-257, 2007
 - 8) Kaneko K, Ueki K, Takahashi N, et al : Class I A phosphatidylinositol 3-kinase in pancreatic β cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metab* **12** : 619-632, 2010
 - 9) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* **7** : 941-946, 2001
 - 10) Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al : Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome—Adiponectin hypothesis—. *J Clin Invest* **116** : 1784-1792, 2006
 - 11) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al : Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* **8** : 1288-1295, 2002
 - 12) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al : Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* **423** : 762-769, 2003
 - 13) Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al : Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* **13** : 332-339, 2007
 - 14) Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y, et al : Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* **279** : 30817-30822, 2004
 - 15) Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al : Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature* **464** : 1313-1319, 2010
 - 16) Kadowaki T, Yamauchi T : Adiponectin receptor signaling : a new layer to the current model. *Cell Metab* **13** : 123-124, 2011

新たな 糖尿病治療の幕開け

門脇

孝

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授

糖尿病の増加と早期発見・早期治療の重要性

糖尿病は年々増加し、2007年の厚生労働省の国民健康・栄養調査では、有病者数約890万人と推定されています。糖尿病患者数は戦後60年余りで30倍以上に増加しています。

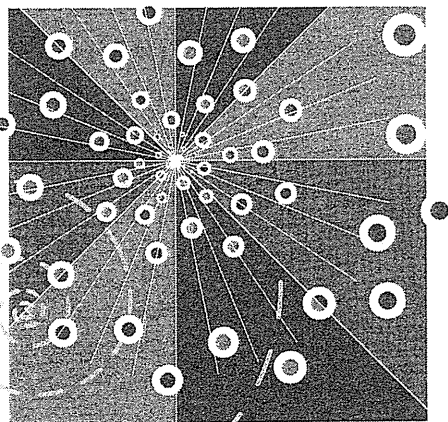
もともと日本人などアジア人は、インスリン分泌が欧米人の約2分の1とインスリン分泌低下の体質を有しています。その主要な要因は、遺伝的素因と考えられますが、現在までに13の2型糖尿病遺伝子が同定され、これらを合わせると6倍くらいまで糖尿病のリスクを予測できるようになりました。

このような体質に加えて、糖尿病増加の直接の引き金となっているのは、欧米型生活習慣の一般化による肥満・内臓脂肪蓄積の増加と、それにとまなうメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性です。メタボリックシンドロームは、糖尿病のリスクを約5倍に上昇させます。また、久山町研究によれば、メタボリックシンドロームは、それだけで心筋梗塞や脳卒中など大血管症のリスクを約2倍に増加させますが、糖尿病を発症すると、そのリスクが5倍近くになります。実際、最近のJDACS (Japan Diabetes Complications Study) によれば、糖尿病患者における虚血性心疾患と脳卒中を合わせた心血管疾患の発症率は1000人年あたり16.7と、最近の欧米の報告に近づいています。したがって、わが国においても糖尿病患者の管理のなかで大血管症管理はますます重要性を増しているといえます。

また、糖尿病に特有の細小血管症については、糖尿病が原因となる透析導入が毎年1万6000人以上となるなど、ひきつづき重大です。

このようななかで、糖尿病の早期発見・早期治療の重要性がますます重要になっています。

以上を十分に考慮したうえで、日本糖尿病学会は新たな糖尿病の診断基準を策定し、



PART.1

2010年7月1日から新しい糖尿病診断基準を施行しています。今回の改訂の要点は、

- ① HbA1cをより積極的に糖尿病の診断に取り入れ、糖尿病型の判定に新たにHbA1c値の基準を設ける
- ② 血糖とHbA1cの同日測定を推奨し、血糖値とHbA1c値の双方が糖尿病型であれば1回の検査で糖尿病と診断可能にして、より早期からの糖尿病の診断・治療をうながす
- ③ 現行のJDS (Japan Diabetes Society) 値で表記されたHbA1c (JDS値)に0.4%を加えた、NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値に相当する国際標準化された新しいHbA1c (国際標準値)を、英文の原著論文や国際学会の発表においては使用する。ただし、日常臨床・検診・健康診断などの場においては、当面は従来JDS値で表記されたHbA1c (JDS値)を継続して使用することです。

糖尿病治療の選択肢の広がり と病態に応じた使い分け

.....

日本糖尿病学会では、2010年秋に『糖尿病治療ガイド2010』と『科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010』を出版しました。細小血管症を抑制するためには、早期・軽症の段階から、食後を含め血糖値をできるだけ正常に近づけることがもっとも重要です。この厳格血糖管理の障害となるのが、従来糖尿病治療にともないがちだった低血糖と体重増加です。

最近、臨床使用可能になったインクレチン関連薬は、この点で、血糖降下と低血糖・体重増加のジレンマを克服する可能性があり、従来の薬物治療に比し、すぐれた特徴もっています。また、インクレチン関連薬は、糖

尿病の病態（血糖依存性のインスリン分泌低下、血糖依存性のグルカゴン分泌抑制不全、進行性 β 細胞機能低下）自体を改善することにより、長期にわたって血糖管理に有用であることが期待されます。また、大血管症を十分抑制するためにも、長期にわたる厳格血糖管理と低血糖回避・体重増加回避の両立が求められています。

UKPDSやJDCSで虚血性心疾患や脳梗塞のリスクを分析すると、HbA1cのみならず、LDLコレステロール、高血圧、喫煙が重要であるという結果が得られています。したがって、脂質（なかでもLDLコレステロール）、血圧、喫煙に対する介入が重要です。

糖尿病合併症の抑制を旨とする糖尿病戦略研究J-DOIT3では、このような報告に鑑みて、大血管症の高リスクの2型糖尿病を対象に、血糖・血圧・脂質の3因子に非常に強力かつ複合的に介入する強化療法群と、通常の水準に管理する従来治療群にランダムに割り付けています。そこでは、強力な多因子介入治療が従来療法よりも大血管症の発症や死亡を抑制するかどうかを研究の主要目的としています。研究は進行中ですが、現時点では強化治療群の血糖コントロールはHbA1cで平均6.3%前後と従来治療群の目標6.5%未満には到達しているものの、強化療法群の目標5.8%未満は達成できていません。また、体重については、HbA1cが6%に近づくとつれてベースラインを超えて微増しており、今後、生活習慣介入をさらに強化するとともに、DPP-4阻害薬が、発売1年後となる本年1月から使用可能となったので、治療目標達成にきわめて有用となることを期待しています。血圧も全体としては120/75mmHg未満ですが、120/75mmHg未満の達成者は40%弱と不十分です。また、LDLコレステロールは全体として80mg/dl前後ですが、目標達成率は50%弱です。中性脂肪は低下傾向、HDLコレステロールは上昇傾向にあります。

J-DOIT3は、2013年3月末に終了し、その後結果が得られる予定です。

本特集はこのような状況のなか、糖尿病治療に焦点を合わせて“糖尿病の最新治療”と題し、PART.1「糖尿病治療を理解するうえでの基礎知識」、PART.2「糖尿病治療の実際——基礎から最前線まで」、PART.3

「ライフステージに応じた糖尿病治療」という3部構成で、それぞれの分野におけるわが国のエキスパートに執筆を依頼しました。糖尿病をめぐる最新の状況を十分に把握され、明日からの診療に役だてられる企画となることを期待したいと思います。

[かどわき・たかし／糖尿病・代謝内科]

冠動脈疾患予防のための糖尿病治療戦略

植木浩二郎

はじめに

糖尿病は今のところ治癒しない疾患であり、『糖尿病治療ガイド2010』¹⁾では糖尿病治療の目標を、「血糖、体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態の維持」を通じて、「糖尿病細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)および動脈硬化性疾患(虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症)の発症、進展の阻止」をすることによって、「健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、健康な人と変わらない寿命の確保」をすることだとしている。血糖コントロールは、食事療法と運動療法による生活習慣の改善・維持が基本であるが、病気の進行に伴って薬物療法も必要になってくる場合が多い。糖尿病治療薬は、血糖降下をきたすメカニズムが各々異なっており、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。

I. 2型糖尿病におけ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その抑制効果に関しては、2型糖尿病においては、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HbA1c(national glycohemoglobin standardization program : NGSP値)が7.0%〕、食事や運動による従来療法に対して〔平均HbA1c(NGSP値)7.9%〕、細小血管症が25%有意に抑制されることが示されている(図1)²⁾。わが国のKumamotoスタディなどの結果でも、HbA1c(Japan diabetes society : JDS値)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³⁾。わが国のHbA1cはJDS値であり、わが国を除くほとんどすべての国が用いているNGSP値より約0.4%低い値を取ることを考慮すると、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がわかる⁴⁾。

一方で、血糖コントロールを改善したときに、2型糖尿病で大血管症が抑制されるかどうかに関しては、UKPDS 33では強化療法による有意な抑制が認められていなかった。しかしながら、UKPDSのその後10年間のfollow-up研究の結果(UKPDS 80)では、1998年以降、従来療法群と強化療法群の間の血糖コントロールはその後10年にわたって両群間に差を認めなくなっただにもかかわらず、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、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1)⁵⁾。UKPDS 33では強化療法の治療薬としてSU薬やインスリンが主に使用されており、このような治療法を用いて、新規糖尿病発症患

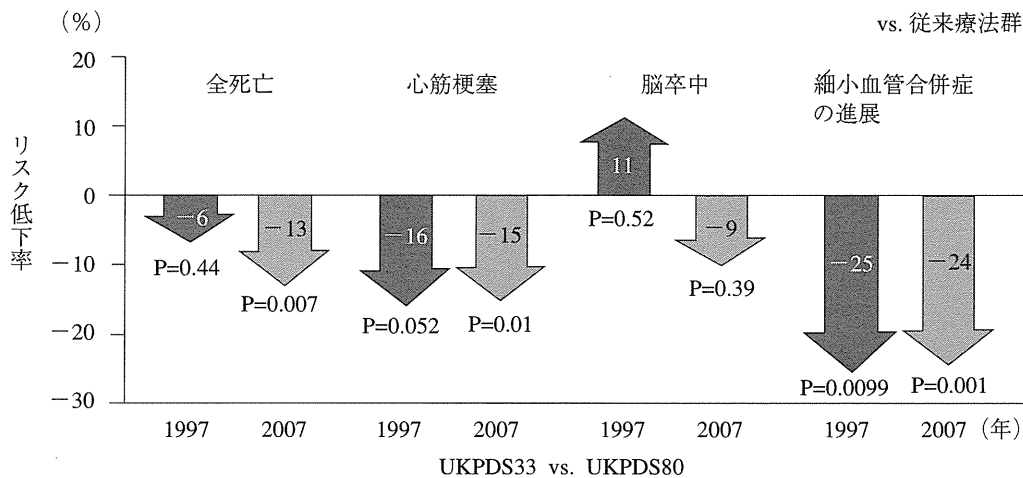


図1. UKPDS 33およびUKPDS 80における強化療法による血管合併症の相対危険度の低下 (文献2および5より作成)

者を治療することにより、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を抑制できることが明らかになった。この効果は、legacy effect(遺産効果)と名づけられているが、UKPDSが発症直後の糖尿病患者を対象にしていることを考えると、早期治療の重要性を示したものと考えられるべきである。すなわち、糖尿病の治療は、「早ければ早いほど効果的である」=“The earlier, the better.”の原則が呈示された研究であるといえる。

そこで、日本糖尿病学会では、糖尿病を見逃さず早期に診断することと、また、糖尿病の予備群を見いだして適切に介入し、ひいてはこれらの人々の合併症を予防することを目的として、診断基準の改訂を行った。従来は慢性の高血糖を証明するために、原則として別の日に行った検査で血糖値がともに基準値以上(糖尿病型)である場合、糖尿病と診断していた。ところが、糖尿病は自覚症状に乏しい疾患であるため、再検査がなされることなく、糖尿病の診断に至らず放置されている場合も多かったと考えられる。今回の改訂では、図2に示すように、血糖値とHbA1cをなるべく同時に測定し、両者が糖尿病型であれば、その時点で糖尿病と診断して直ちに治療

を開始できるようにした⁴⁾。

II. 冠動脈疾患抑制のための糖尿病の薬物療法

2型糖尿病の治療の基本は、どのような場合にも食事療法や運動療法が正しく行われていないと成功は望めないが、病期の進行に伴って、良好な血糖コントロールのために薬物療法が必要となってくることが多い。現在、わが国で使用できる薬剤は、その作用機序によって図3のように分類されている¹⁾。2型糖尿病の場合、インスリン分泌低下の度合い、インスリン抵抗性の程度、動脈硬化の進行度などは、個々の患者でさまざまであり、個々人の病態・病期に即した薬剤の選択が重要である。

1. 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。すなわち、グリニド薬により初期分泌を模倣させたり、 α -グルコシダーゼ阻害薬

糖尿病の臨床診断のフローチャート

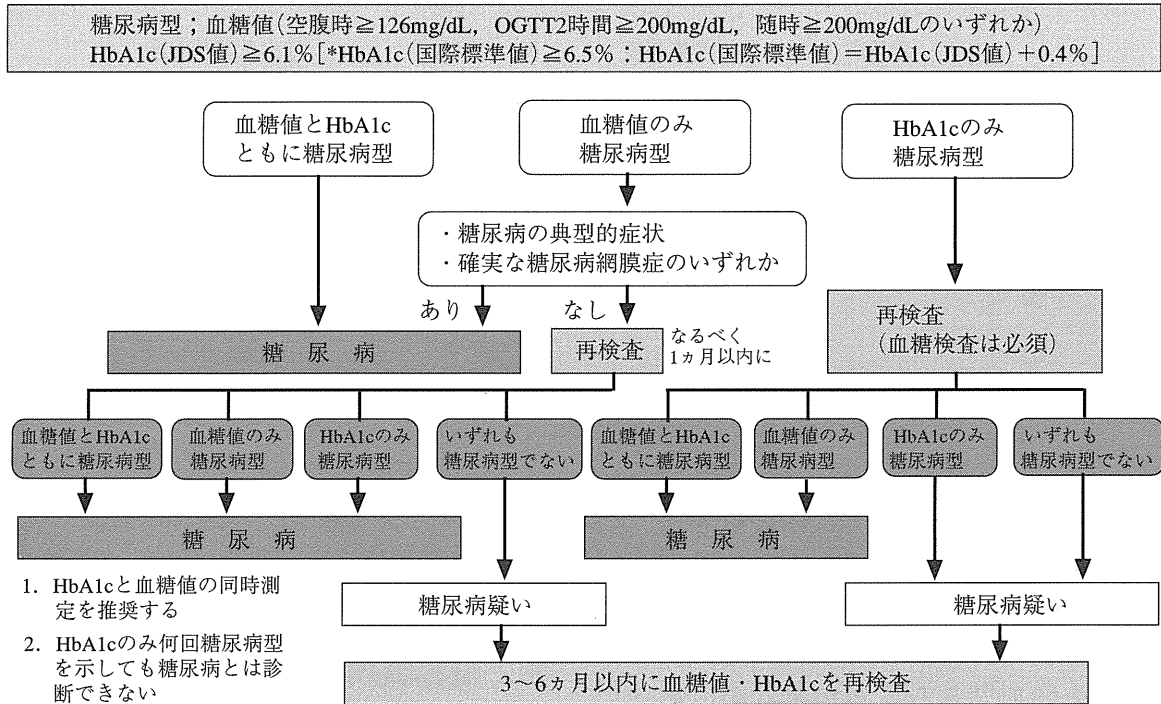


図2. 糖尿病の診断基準(文献4を改変)

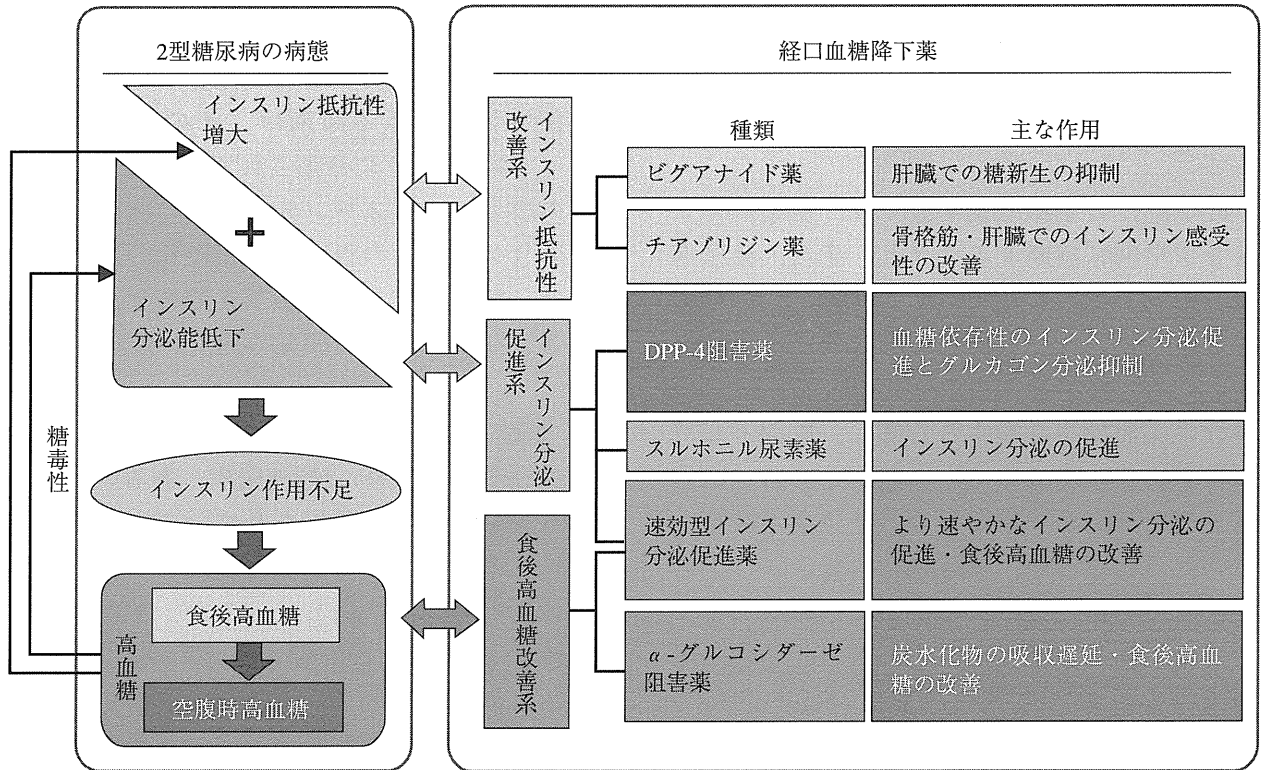


図3. 糖尿病の病態と経口血糖降下薬(文献1を改変)

(α -GI)によって食事の吸収を遅らせて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グルカゴン分泌を抑制するDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)阻害薬やGLP-1 (glucagon like peptide-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。

また、2型糖尿病の要因がインスリン抵抗性とインスリン分泌不全であり、その双方を1剤で改善する薬剤がないことを考えると、初期治療の段階からDPP-4阻害薬とピオグリタゾンあるいはメトホルミンという組み合わせも考慮されるべきではないとも考えられる。また、肥満患者に対する体重増加抑制効果や食後高血糖是正の観点から、DPP-4阻害薬と α -GIを早期から導入する選択肢もあり得ると考えられる。さらに最近では、メトホルミンや α -GIとの併用でGLP-1の作用を特異的に増強できる可能性があることも報告されている⁶⁾。

近年、2型糖尿病は、経年的に β 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(図4)⁷⁾。したがって、糖尿病が軽症のうちから β 細胞に対する保護効果が期待される薬剤を選択すべきと考えられる。 β 細胞は、高血糖が引き起こす酸化ストレスに非常に弱い細胞であるが、高血糖に反応してインスリンが十分に分泌されている限りにおいては、paracrine, autocrineに β 細胞膜表面のインスリン受容体に結合して、その基質であるIRS-2 (insulin receptor substrate-2)を介してPI3K (phosphoinositide 3-kinase)を活性化し、さらにAktなどを活性化して抗アポトーシス作用を発揮し、 β 細胞量を維持していると考えられる。また、最近われわれは、この経路がインスリンの分泌機構をも制御していることを見いだしている⁸⁾。2型糖尿病では、インスリン分泌不全のため、この経路が

十分活性化されず、 β 細胞のアポトーシスが亢進してますますインスリン分泌が低下するという悪循環に陥っているものと考えられる⁹⁾。一方、GLP-1はインスリンの分泌を促進するのみならずIRS-2の発現量を増加させ、 β 細胞量の増加をもたらすと考えられている¹⁰⁾。このようなインクレチンの作用は、これまでの糖尿病の治療薬では明らかではなく、進行性の β 細胞減少を伴う疾患である2型糖尿病の自然史を変え得る可能性が期待されており、ヒトでの検証が待たれる。ヒトにおける直接的な証拠ではないが、肥満外科手術によって高率に糖尿病が寛解することが、GLP-1の作用の関与であると考えられている。特に、胃バイパス術を行った患者では、近位小腸をバイパスすることでL細胞が強く刺激されGLP-1の分泌促進が起きており、肥満の改善以前から血糖が正常化し、術後患者の一部には β 細胞の過形成を伴うことがあることも知られている^{11, 12)}。

2. 進行した糖尿病・動脈硬化の進んだ患者の場合

進行した糖尿病では、前述のような β 細胞量の減少などから、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。これらの治療の場合に問題となってくるのが、低血糖・高インスリン血症・肥満である。実際、ACCORD (action to control cardiovascular risk in diabetes) 試験¹³⁾やVADT (veterans affairs diabetes trial) 試験¹⁴⁾では、強化療法の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極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、強化療法のHbA1c (NGSP値)は各々6.4%、6.9%とこれまでの研究では認められないほどのHbA1cの低下を達成しながら、ACCORD 試験では強化療法

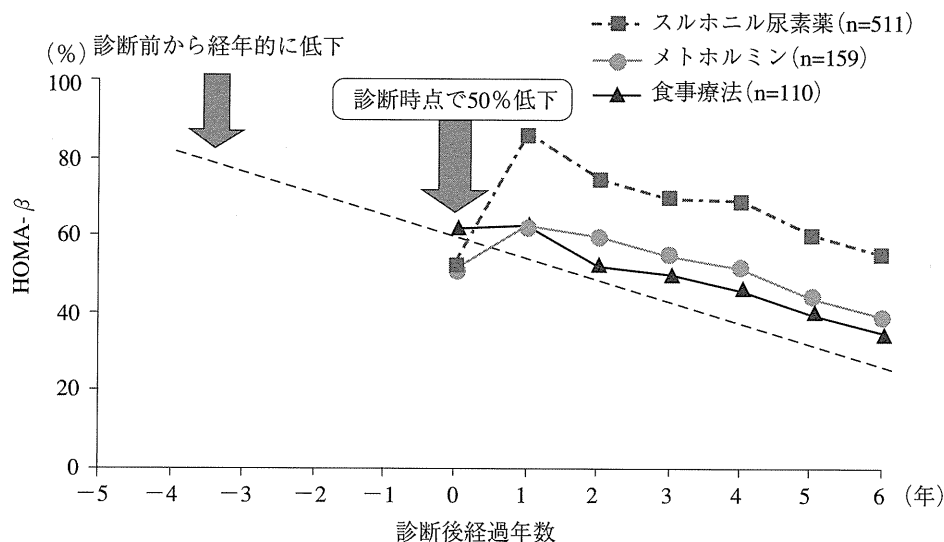


図4. UKPDSにおけるインスリン分泌能の経年的な低下(文献7より作成)

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、特に低血糖・高インスリン血症・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HbA1c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HbA1cの低下(質のよいHbA1c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 α -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用

となっていないので注意が必要)、 α -GIを併用することによって、インスリン値の上昇・肥満・低血糖の危険の最小化を図るべきと考えられる。GLP-1には、日内変動の少ない血糖降下作用や体重減少作用に加えて、その受容体が血管内皮や心筋に発現していることから、動脈硬化や心機能に対する直接的な改善効果も期待されている¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

おわりに

冠動脈疾患の発症や進展を抑制するための治療を考える場合、治療法によっては血糖値の低下による発症進展抑制効果が、低血糖・高インスリン血症・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を含む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て低血糖・高インスリン血症・肥満の危険が生じないようにすることが大切である。そのツールとして、インクレチン関連薬は大いに期待される。

§ 文 献

- 1) 日本糖尿病学会 編：糖尿病治療ガイド2010. 東京：文光堂, 2010.
- 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, Kishikawa H, Araki E, 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) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 53 : 450-467, 2010.
- 5) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1577-1589, 2008.
- 6) Narita T, Katsuura Y, Sato T, et al : Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 26 : 187-188, 2009.
- 7) U.K. Prospective Diabetes Study Group : U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44 : 1249-1258, 1995.
- 8) Kaneko K, Ueki K, Takahashi N, et al : Class I A phosphatidylinositol 3-kinase in pancreatic β cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metab* 12 : 619-632, 2010.
- 9) Ueki K, Okada T, Hu J, et al : Total insulin and IGF- I resistance in pancreatic beta cells causes overt diabetes. *Nat Genet* 38 : 583-588, 2006.
- 10) Maida A, Hansotia T, Longuet C, et al : Differential importance of glucose-dependent insulinotropic polypeptide vs glucagon-like peptide 1 receptor signaling for beta cell survival in mice. *Gastroenterology* 137 : 2146-2157, 2009.
- 11) Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, et al : Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med* 61 : 393-411, 2010.
- 12) Service GJ, Thompson GB, Service FJ, et al : Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 353 : 249-254, 2005.
- 13) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2545-2559, 2008.
- 14) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al : Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373 : 1765-1772, 2009.
- 15) Drucker DJ, Nauck MA : The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368 : 1696-1705, 2006.
- 16) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-393, 2003.

1

特集 血糖降下薬療法のコツ

血糖降下薬療法のエビデンス

笹子敬洋¹⁾，植木浩二郎²⁾，門脇 孝³⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科

2) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授

3) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

糖尿病治療の大きな目的のひとつは、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、なに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や作成されているガイドラインをもとに考えてみたい。最後に、現在残されている課題に対する取り組みを紹介する。

新規発症糖尿病と血糖コントロール

英国で行われたUK Prospective Diabetes Study (UKPDS)は、2型糖尿病治療のエビデンスを考えるうえ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 108 mg/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 270 mg/dl)に割りつけ、1997年の試験終了まで平均10年間の追跡調査を行った。

同時に過体重(体重指数26.4以上)の症例については、メトホルミンを中心とした強化療法群(目標空腹時血糖値 108 mg/dl)と、上述の従来治療群(目標空腹時血糖値 270 mg/dl)に割りつけられ、同様に追跡調査された。

その結果、SU薬とインスリンを中心とした強化療法群(平均HbA1c [NGSP値] 7.0%)では、従来治療群(平均HbA1c 7.9%)に比べて、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⁾ (図1)。

その一方、メトホルミンを中心とした強化療法群(平均HbA1c 7.4%)では従来治療群(平均HbA1c 8.0%)に比べ、すべての糖尿病関連エンドポイントは32%、心筋梗塞が39%、総死亡が36%と、いずれも有意な抑制がみられた(図2)。細小血管障害は29%、脳血管障害も41%の低下がみられたが、両者については統計学的に有意ではなかった(UKPDS34)²⁾。

このことから、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一部の合併症が抑制されることが示された。しかし、SU薬とインスリンを中心とした強化療法では総死亡や大血管合併症を抑制できず、また過体重群に対するメトホルミンを中心とした強化療法では細小血管合併症を抑制できず、それぞれ課題が残った。

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。

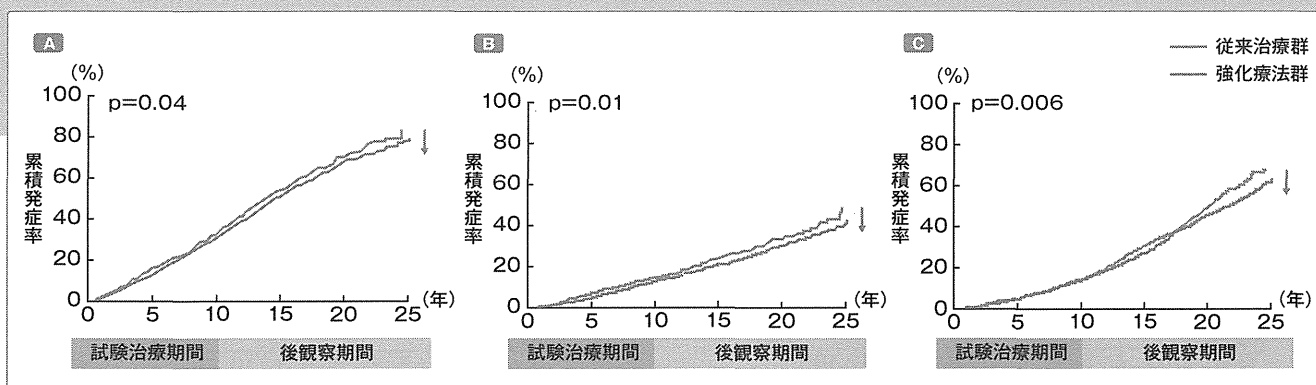


図1 UKPDS試験：SU薬とインスリンを中心とした強化療法群と従来治療群における累積発症率
A：糖尿病関連エンドポイント／B：心筋梗塞／C：総死亡

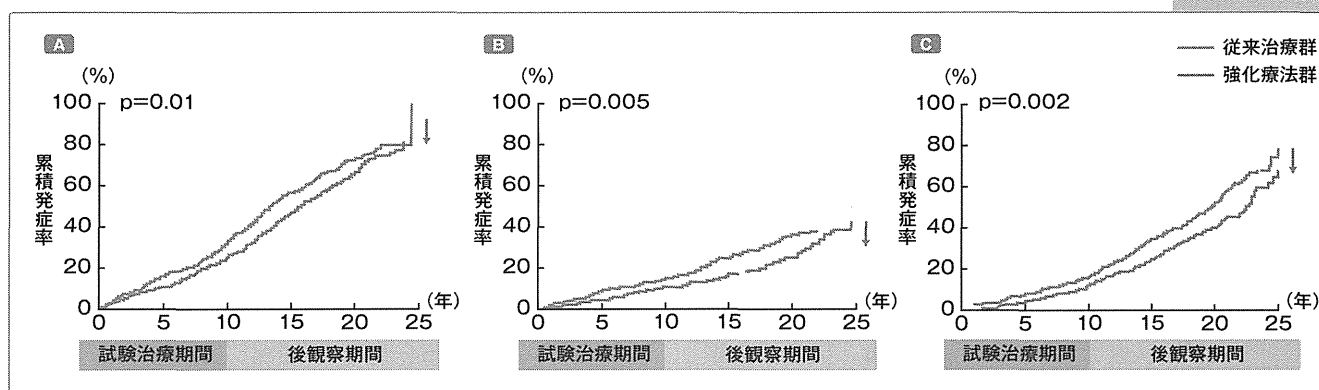


図2 UKPDS試験：メトホルミンを中心とした強化療法群と従来治療群における累積発症率
A：糖尿病関連エンドポイント／B：心筋梗塞／C：総死亡

試験終了後1年で、いずれの強化療法群も、従来治療群と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認められなかった。

しかし、SU薬とインスリンを中心とした強化療法においては、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%と、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、試験終了後10年には、前者は15%、後者は13%、それぞれ有意な抑制を示した。なお脳血管障害については、やはり両群間で明らかな差は認められなかった(UKPDS80)³⁾(図1)。

一方、メトホルミンを中心とした強化療法群においては、

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21%、心筋梗塞が33%、総死亡が27%と、やはりいずれも有意な抑制がみられた(図2)。細小血管障害と脳血管障害については、統計学的に有意な差はみられなかった³⁾。

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年経過しても、一部の合併症の抑制効果は持続することが明らかとなった。さらにSU薬とインスリンを中心とした強化療法の心筋梗塞や総死亡に対する効果は、約20年が経過した時点でようやく現われてくる、と解釈することができる。これを研究者たちは「遺産効果(legacy effect)」と呼んだ。

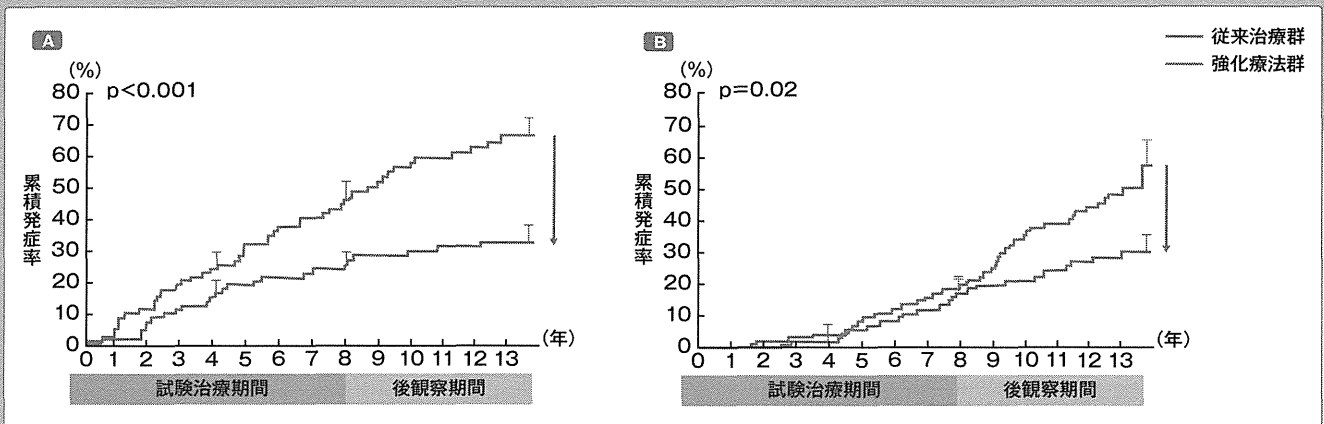


図3 Steno-2試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率
A：心血管イベント／B：総死亡

血糖値・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。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値、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。なかでも血糖値については、目標HbA1c (NGSP値)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年間追跡調査された。

強化療法群(平均HbA1c 7.9%)では、従来治療群(平均HbA1c 9.0%)に比べて、心血管関連死、心筋梗塞、脳卒中などを含む心血管イベントが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140/85 mmHg、総コレステロール190 mg/dl、トリグリセリド150 mg/dl、ガイドライン改訂後は血圧130/80 mmHg、総コレステロール175 mg/dl、トリグリセリド150 mg/dl)を達成できた割合が45~70%に達したのに対し、血糖値について目標(HbA1c 6.5%)を達成できたのは約15%にとどまった⁴⁾。

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%、自律神経障害は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⁵⁾(図3)。

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、血糖値に加え、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試験とSteno-2試験は、いずれも強化治療群で厳格な血糖コントロールがなされたが、その平均HbA1c(NGSP値)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。

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

表1 EPIC-Norfolk研究：HbA1cと相対リスク

HbA1c (%)	<5.0	5.0～5.4	5.5～6.9	≥7.0
心血管障害のリスク	1	2.5	2.5	5.0
総死亡のリスク	1	1.4	2.1	2.6

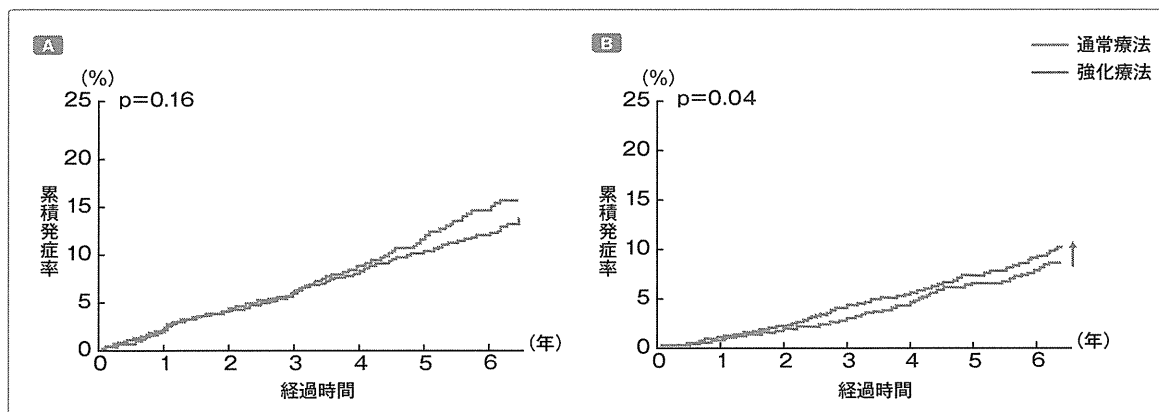


図4 ACCORD試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

A：心血管イベント／B：総死亡

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 (NGSP値) 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(表1)。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⁶⁾。

これらの結果を踏まえて、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)である。

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、または高リスクを有する2型糖尿病症例(HbA1c [NGSP値] 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)と従来療法群(目標HbA1c 7.0～7.9 %)に割りつけられて追跡研究されたのだが、平均3.5年間追跡された

2008年2月に中止となった。この理由は、強化療法群において心血管イベントは10 %減少したが、有意差が認められず、総死亡が有意に22 %増加したためであった(図4)。

本試験でのプロトコルでは、糖尿病の治療変更の目安として、「HbA1c 6.0 %以上」に加え、「空腹時血糖値 100 mg/dl以上」、「食後2時間血糖値 140 mg/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「インスリン頻回注射 + SU薬を含む経口薬2～3剤」へと治療が強化される、というのが典型的な治療となっていた。

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 % vs 従来療法群 7.5 %)したものの、インスリン使用例の割合が高く(同 77 % vs 55 %)、かつ重症低血糖の増加(同 16.2 % vs 5.1 %)、および平均体重の増加(同 +3.5 kg vs +0.4 kg)がみられ、とくに10 kg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 (NGSP値) 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⁷⁾。

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を1回でもきたした症例では、死亡率が強化療法群では1.4倍、従来治療群では2.3倍に上昇した⁸⁾。しかし、依然と

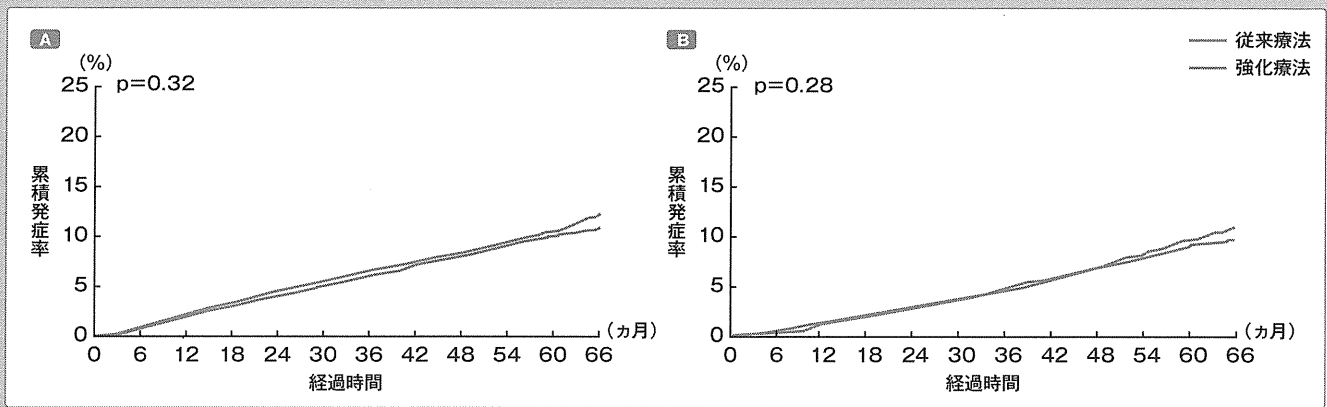


図5 ADVANCE試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率
A：心血管イベント／B：総死亡

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。

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〔NGSP値〕6.5%未満）と従来療法群（各地域のガイドラインに準拠）に割りつけられて追跡調査が行われた。中央値5年の追跡の結果、強化療法群において心血管イベントは6%減少したものの有意差は認められず、総死亡も7%減少したが有意差は認められなかった（図5）。また細小血管障害は14%有意に減少した。

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% vs 従来療法群 7.3%）し、インスリン使用例の割合が高かった（同 40.5% vs 27.1%）が、重症低血糖（同 2.7% vs 1.5%）、平均体重増加（同 +0.0 kg vs -1.0 kg）に関しては、ACCORD試験のような大きな差はみられなかった⁹⁾。

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間は11.5年で、チアゾリジン薬であるロシグリタゾンを中心とした強化療法群（目標HbA1c〔NGSP値〕6.0%未満）と従来療法群（目標

HbA1c 8.0～9.0%）に割りつけられて追跡調査が行われた。平均6.3年の追跡の結果、強化療法群において心血管イベントは13%減少したが有意差は認められず、総死亡はほぼ変化なしという結果であった（図6）。細小血管障害にも変化がなかった。

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% vs 従来療法群 8.4%）し、インスリン使用例の割合に大きな差はなく（同 85% vs 70%）、しかし重症低血糖は増加した（同 8.5% vs 3.1%）。また、サブグループ解析にて、罹病期間が短いほうが、強化療法群の従来療法群に対する心血管イベントのハザード比が低い可能性が示唆された¹⁰⁾。

このように、正常範囲に近い厳格な血糖コントロールが、とくに大血管障害を減少させる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。

糖尿病治療のガイドライン

これまでの知見の集積を踏まえ、日本では、糖尿病の治療を行ううえでのガイドラインを策定している。

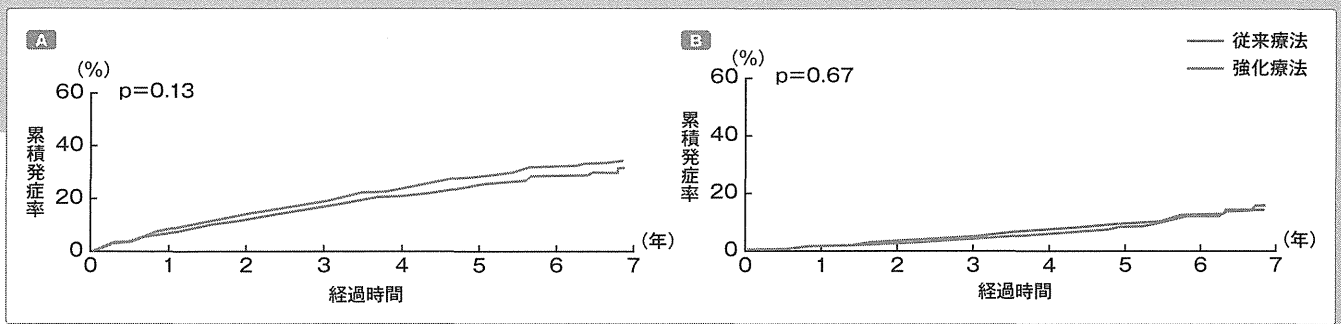


図6 VADT：強化療法群と従来治療群における累積発症率
A：心血管イベント／B：総死亡

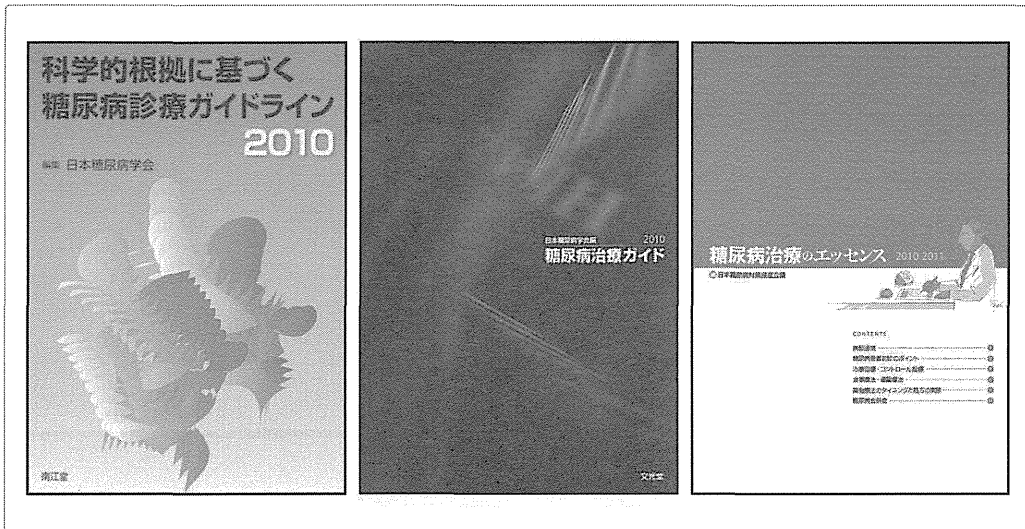


図7 日本におけるガイドラインおよびその簡易版

これが『科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010』¹¹⁾である。さらにその一般臨床家向けの簡易版として、『糖尿病治療ガイド 2010』¹²⁾、ならびに『糖尿病治療のエッセンス 2010-2011』¹³⁾も刊行されている。これらを **図7** にまとめた。

糖尿病診療ガイドラインにおける血糖コントロール目標

糖尿病診療において、血糖コントロールの目標は重要なテーマであるが、これについて「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010」では、「血糖コントロールの指標と評価」に関する表を掲載している (**表2**)。この表に示された優・良・可 (不十分・不良)・不可の区分、ならびにこれに対応する HbA1c、空腹時血糖値、食後2時間血糖値は、日本における糖尿病の血糖コントロールの指標と

して広く用いられている。

細小血管症の発症予防や進展抑制のためには、「良」または「優」の領域を目指すことが望ましいとされている。血糖コントロールが「不可」とは、細小血管症への進展の危険が大きい状態であり、治療法の再検討を含めてなんらかのアクションを起こす必要がある場合を指す。また、血糖コントロールが「可」とは、「不可」のような治療法の変更を要する状態では必ずしもないが、それまでの治療の徹底により、「良」ないしそれ以上に向けて改善の努力を行うべき領域であるとされている。

海外の糖尿病診療ガイドライン

米国糖尿病学会 (ADA) は1994年に“standards of care for diabetes”を発表し、以降毎年改訂を繰り返している¹⁴⁾。欧州糖尿病学会も欧州心臓学会議と共

表2 血糖コントロールの指標と評価

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

表3 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) HbA1c (JDS 値) ≥ 6.5 % (全国81施設で2542例)
1次エンドポイント	心筋梗塞, 冠動脈イベント, 脳卒中, 脳血管イベント, 死亡
2次エンドポイント	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生, 腎症の発症・増悪, 下肢血管イベントの発生, 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(計6.5年)

同で、2007年にガイドライン“Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary”を公表した¹⁵⁾。さらに国際糖尿病連合も、2005年に“Global Guideline for Type 2 Diabetes”を発表している¹⁶⁾。ガイドライン間の差異などについては他稿で詳述されている¹⁷⁾ため、ここでは割愛する。

上述のACCORD試験などの結果を受けて、厳格な血糖コントロールに対する懸念が生じた際に、米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会が共同で次のような声明を出したことは、記憶に新しい。それによれば、「細小血管症を阻止するにはHbA1c (NGSP値) 7%未満を目標とする。また、大血管症を阻止するためにHbA1c (NGSP値) 7%未満を目標とすることは合理的であり、患者背景を勘案してこれよりもさらに厳しい、あるいは穏やかな目標値を設定することが適切である」とされている^{18,19)}。HbA1c (NGSP値) 7%はHbA1c (JDS値) 6.6%に相当し²⁰⁾、目指すべき血糖コントロールの指標を「良」もしくは「優」とする日本の基本的な考えと合致する。

進行中の臨床試験

このように、糖尿病については多くのエビデンスの集積があり、それをまとめたガイドラインも容易に参照することが可能となってきた。その一方で、依然として課題も多く残されている。なかでも新たな知見が待たれているのが、「どのような症例」に対し、「どのような治療」を用いて、「どこまでの血糖コントロール」を目指すか、という点である。

この課題に対して、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 risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3)が行われている²¹⁾ (表3)。全国81施設が参加するこの試験は、2542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、血糖値、血圧、脂質の3項目に対し、包括的かつ厳格なコントロールを目指している点である (表4)。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、チアゾリジン薬、