

表4 J-DOIT3の治療内容とコントロール目標

治療目標	強化療法群	従来治療群
血糖値	HbA1c (JDS値) 5.8 %未満(チアゾリジン薬ベース)	HbA1c (JDS値) 6.5 %未満
血圧	血圧 120/75 mmHg未満(ARB/ACEIベース)	血圧 130/80 mmHg未満
脂質	<ul style="list-style-type: none"> ・ LDLコレステロール 80 mg/dl未満(冠動脈疾患の既往のある場合は70 mg/dl未満) ・ トリグリセリド 120 mg/dl未満 ・ HDLコレステロール 40 mg/dl以上(ストロングスタチンベース) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ LDLコレステロール 120 mg/dl未満(冠動脈疾患の既往のある場合は100 mg/dl未満) ・ トリグリセリド 150 mg/dl未満

ACE阻害薬またはアンジオテンシン II受容体阻害薬, ストロングスタチンを中心に, HbA1c (JDS値) 5.8 %未満, 血圧 120/75 mmHg未満, LDLコレステロール 80 mg/dl未満(冠動脈性心疾患の既往がある場合は70 mg/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。一方で, 従来治療群の治療内容およびコントロール目標については, 現行の糖尿病治療ガイドに従うこととした。

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, 血糖値や血圧の自己管理(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に工夫されている。

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だしており, 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, 低血糖などの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うえで, 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, 正常血糖値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関心は今後, 「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, へと移っていくことが予想される。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, Lancet. 1998; 352: 837-53.
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Lancet. 1998; 352: 854-65.
- 3) Holman RR *et al.*, N Engl J Med. 2008; 359: 1577-89.
- 4) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2003; 348: 383-93.
- 5) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358: 580-91.
- 6) Khaw KT *et al.*, BMJ. 2001; 322: 15-20.
- 7) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, N Engl J Med. 2008; 358: 2545-59.
- 8) Bonds DE *et al.*, BMJ. 2010; 340: b4909.
- 9) ADVANCE Collaborative Group, N Engl J Med. 2008; 358: 2560-72.
- 10) Duckworth W *et al.*, N Engl J Med. 2009; 360: 129-39.
- 11) 日本糖尿病学会 編, 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010. 南江堂, 2010.
- 12) 日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂, 2010.
- 13) 日本糖尿病対策推進会議 編, 糖尿病治療のエッセンス2010-2011. 文光堂, 2010.
- 14) American Diabetes Association, Diabetes Care. 2011; 34(Supple 1): S11-61.
- 15) Ryden L *et al.*, Eur Heart J. 2007; 28: 88-136.
- 16) Global Guideline for Type 2 Diabetes, <http://idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
- 17) 能登 洋 他, 糖尿病診療ガイドライン・レビュー, http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0004/4/0004_G0000077_T0003027.html.
- 18) Nathan DM *et al.*, Diabetes Care. 2009; 32: 193-203.
- 19) Nathan DM *et al.*, Diabetologia. 2009; 52: 17-30.
- 20) 柏木厚典 他, 糖尿病. 2009; 52: 811-8.
- 21) Yazaki Y *et al.*, Nat Med. 2006; 12: 73-4.

Profile

笹子敬洋 (さきこ たかよし)

1978年 生まれ
 2003年 東京大学 医学部 医学科 卒業
 2005年 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 入局
 2009年 東京大学大学院 医学系研究科 卒業・医学博士,
 東京大学保健・健康推進本部 助教
 2011年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 特任助教, 現在に至る

植木浩二郎 (うえき こうじろう)

1960年 生まれ
 1987年 東京大学 医学部 医学科 卒業
 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
 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

門脇 孝 (かどわき たかし)

1952年 生まれ
 1978年 東京大学 医学部 医学科 卒業, 東京大学医学部附属病院 内科研修医
 1980年 東京大学 医学部 第三内科 入局
 1986年 同 助手, 米国国立衛生研究所 (NIH) 糖尿病部門 客員研究員
 1990年 東京大学 医学部 第三内科 助手
 1996年 同 講師
 1998年 東京大学大学院 医学系研究科 代謝栄養病態学 (糖尿病・代謝内科) 講師
 2001年 同 助教
 2003年 同 教授, 現在に至る



Question

アクトス[®] (ACT NOW)

アクトスを用いた糖尿病予防研究について教えてください。

勝山修行, 窪田直人, 門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

Answer

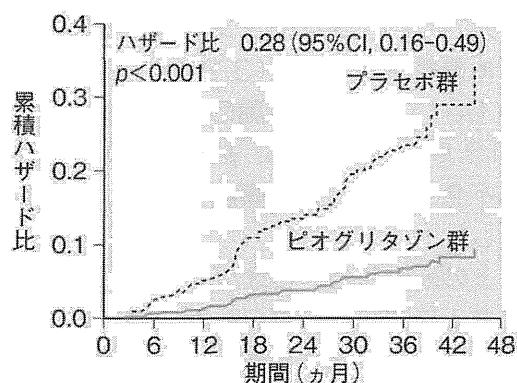
チアゾリジン薬の糖尿病予防研究としては、トログリタゾンとロシグリタゾンが糖尿病の発症を50%以上抑えることが報告されていますが^{1,2)}、いずれの薬剤も現在本邦では使用されていません。ACT NOW試験は、本邦で唯一使用されているチアゾリジン薬であるピオグリタゾン(商品名:アクトス[®])の糖尿病予防効果を評価するため、米国で実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、その結果がR.A. DeFronzoらにより、2011年3月24日号のThe New England Journal of Medicine誌で報告されました³⁾。

この試験には、BMI 25以上の糖尿病に至らない耐糖能異常を有する成人602例が登録されました。登録患者はピオグリタゾン群(303例)、またはプラセボ群(299例)に無作為に割り付けられ、ピオグリタゾン群には最初にピオグリタゾン30mgが投与され、開始1カ月後以降はピオグリタゾン45mgに増量されました。登録患者には年4回の空腹時血糖の測定、年1回の経口ブドウ糖負荷試験が実施され、糖尿病発症の有無が確認されました。

平均2.4年間の追跡で、ピオグリタゾン群では15例(5.0%)、プラセボ群では50例(16.7%)が2型糖尿病を発症し、年間発症率はピオグリタゾン群2.1%、プラセボ群7.6%($p < 0.001$)で、ピオグリタゾン群ではプラセボ群に比べて2型糖尿病の発症が抑制されました。

また、ピオグリタゾン群はプラセボ群に比べて、有意な空腹時血糖値の低下、食後2時間血糖値の低下、HbA1cの低下がみられました(図2)。さらに、ピオグリタゾン群では48%で耐糖能が正常化したのに対し、プラセボ群では28%に留まりました($p < 0.001$)。

このほか、ピオグリタゾン群ではプラセボ群に比べ、拡張期血圧の低下(2.0mmHg 対 0.0mmHg, $p = 0.03$)、HDLコレステロール値の上昇(7.35mg/dl 対 4.5mg/dl, $p = 0.008$)、頸動脈内中膜肥厚度の低下(31.5%、



プラセボ群	299	259	228	204	191	134	83	17
ピオグリタゾン群	303	262	244	228	218	140	87	24

図1 糖尿病発症ハザード比 (文献3) Figure 2. より改変)

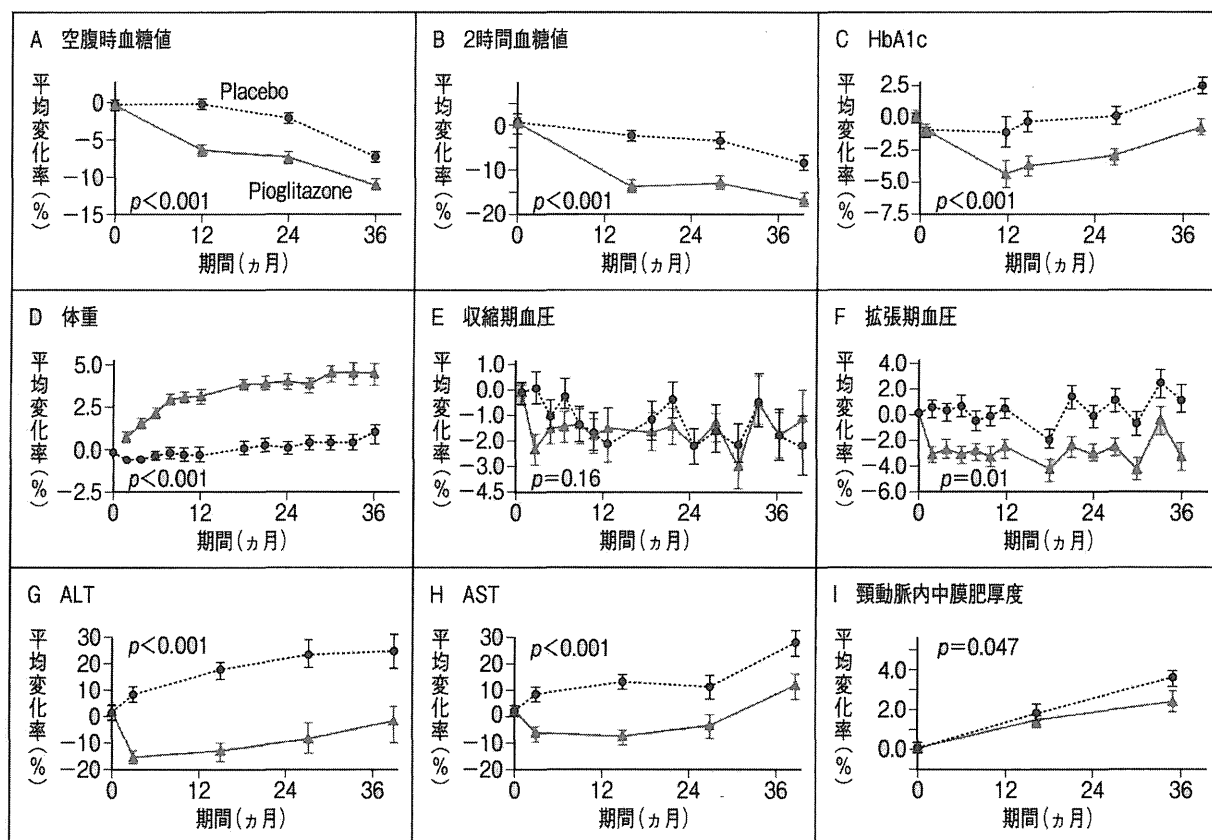


図2 ピオグリタゾン投与による各パラメータの変化
(文献3) Figure. 4より改変)

$p = 0.049$) がみられました。

一方で、ピオグリタゾン群はプラセボ群と比べて体重増加が大きく (3.9kg 対 0.77kg, $p < 0.001$)、また、浮腫の頻度が高かったものの (12.9% 対 6.4%, $p = 0.007$)、うっ血性心不全や骨折の発生頻度には差はみられませんでした。

以上の結果から、ピオグリタゾンは耐糖能異常の成人に対して、優れた糖尿病発症予防効果を有することが示されました。一方で、ピオグリタゾン治療により体重が増加することの影響が懸念されますが、本試験での経口ブドウ糖負荷試験による解析では、ピオグリタゾン群ではインスリン抵抗性と膵β細胞機能がより改善していることが示唆されています。

また、本試験では心血管イベントの頻度に差

はみられなかったもの、心血管イベントとよく相関することが知られている頸動脈内中膜肥厚度が、プラセボ群に比べピオグリタゾン群でより低下したことは、PROactive試験での報告と合致して⁴⁾、ピオグリタゾンが心血管イベント抑制効果をもつ可能性を示唆しているものと考えられます。

ただし結果の解釈にあたっては、本試験ではピオグリタゾンが30mgから45mgと、本邦における一般的な投与量に比べ高用量である点には注意が必要です。また、本試験の登録患者の平均BMIはピオグリタゾン群33.0、プラセボ群34.5であり、著しい肥満を有する患者が多く登録されています。アジア人では比較的軽度の肥満でも糖尿病を発症しやすいと考えられており、アジア人においてもピオグリタゾンが

本試験と同様の糖尿病発症抑制効果を有するか、
という点についてはさらなる検討が必要と考え
られます

文 献

- 1) Buchanan TA, Xiang AG, *et al.* : Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* **51** : 2796-2803, 2002
- 2) Gerstein HC, Yusuf S, *et al.* : Effect of rosiglitazone
- 3) DeFronzo RA, Tripathy D, *et al.* : Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *NEJM* **364** : 1104-1115, 2011
- 4) Dormandy JA, Charbonnel B, *et al.* : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study : a randomized controlled trial. *Lancet* **366** : 1279-1289, 2005

KEY WORD

チアソリジン薬：脂肪細胞の分化や増殖を調節する転写因子 PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) の活性化を介して脂肪細胞から分泌されるアディポカイン異常を是正し、肝臓や骨格筋のインスリン抵抗性を改善させる薬剤です。また、皮下脂肪に脂肪を蓄積させることにより、内臓脂肪や骨格筋・肝臓における過剰な、あるいは異所性の脂肪蓄積を抑えることによっても、インスリン抵抗性を改善させると考えられています。

ADVICE

ACT NOW 試験で、ピオグリタゾンが糖尿病発症抑制効果を有することが示されましたが、日本人でも同様の効果を有するか、という点については一層の検討が必要と考えられます。

招請講演

4. 2 型糖尿病の分子機構と治療戦略

門脇 孝

Key words : 糖尿病遺伝子, インスリン分泌低下, インスリン抵抗性, アディポネクチン, アディポネクチン受容体

2 型糖尿病は我が国でこの数十年間に著明に増加した疾患である。私は、最初に行った研究で、境界型における 2 型糖尿病発症の危険因子について検討した。その結果、1) グルコースに対するインスリン分泌、特に初期分泌の低下、2) 肥満 (インスリン抵抗性)、3) 糖尿病の家族歴陽性 (遺伝因子) が独立した 2 型糖尿病発症の危険因子であることが明らかになった。その後 25 年間、2 型糖尿病の分子機構を解明し、治療戦略を構築するために、インスリン分泌機構と 2 型糖尿病での異常、インスリン作用とインスリン抵抗性の分子機構、2 型糖尿病遺伝子について研究を行ってきた。本稿では、その結果を要約するが、紙数の関係で、データについては具体的に示さず、得られた結論を主に示すことにする。

はじめに

糖尿病は、わが国で現在約 890 万人の患者が罹患し、なお増加している。糖尿病の大部分を占める 2 型糖尿病の発症要因には、(1) 体質 (遺

伝素因) に基づくものと、(2) 環境因子、特に、肥満・内臓脂肪蓄積に基づくものがあり、多くの場合両者が合わさって起こるが、肥満・内臓脂肪蓄積の比重が増加している (図 1)。恩師の故小坂樹徳教授の指導の下で私が行った臨床疫学的研究から、2 型糖尿病の発症には、(1) 家族歴 (遺伝素因)、(2) グルコースに対するインスリン分泌低下、(3) 肥満 (インスリン抵抗性)、が独立した危険因子として作用することが見出された¹⁾。以来、私は、遺伝素因、インスリン分泌低下、肥満・インスリン抵抗性の 3 つの観点から、特にインスリンシグナル²⁾とアディポネクチンシグナル³⁾を中心に、2 型糖尿病の分子機構の解明に取り組んできた。

1. 糖尿病原因遺伝子に関する研究

1) インスリン受容体遺伝子異常による糖尿病の発見

私は、米国留学中に、インスリン受容体遺伝子異常によるインスリン抵抗性糖尿病を同定し、

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

108th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Invited lecture: 4. Molecular mechanism and treatment strategy of type 2 diabetes.

Takashi Kadowaki: Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan.

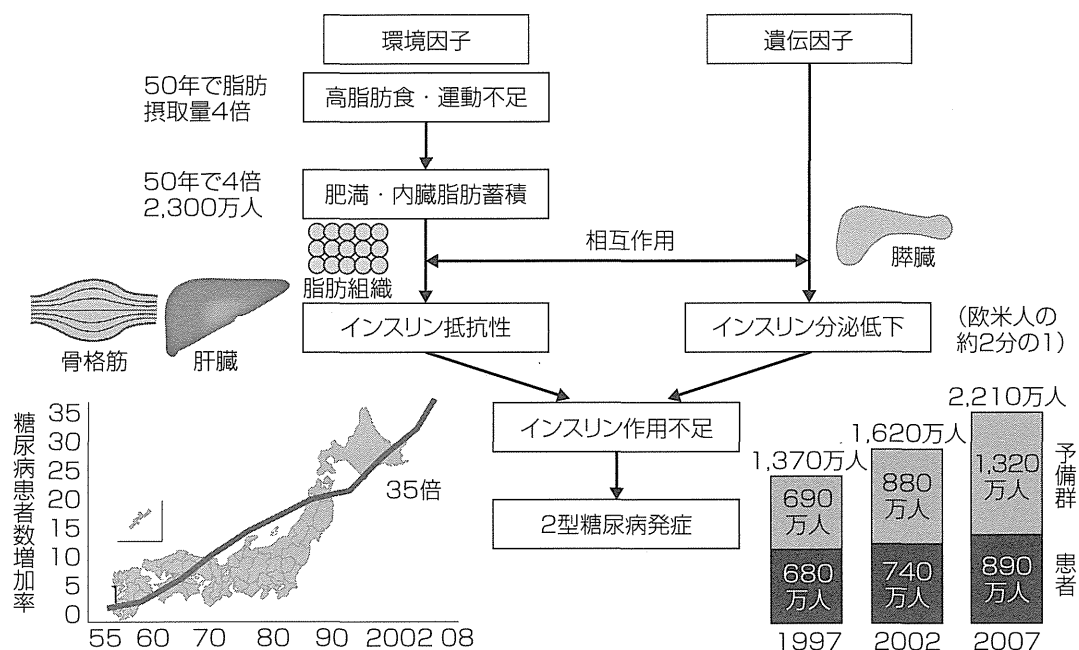


図 1. わが国の 2 型糖尿病急増の背景

遺伝子異常による糖尿病の概念の確立に貢献すると共に⁴⁾, 同定した多くのインスリン受容体遺伝子異常の機能解析から, インスリン受容体の構造機能相関の一部を明らかにすることが出来た^{4~9)}(図 2).

2) ミトコンドリアDNA異常による糖尿病の同定

インスリン分泌においては, グルコースが膵β細胞内で代謝されミトコンドリアで酸化的リン酸化を受けることが重要である¹⁰⁾. 私共は, ミトコンドリアDNA異常(3243A→G変異)によりインスリン分泌低下をきたす糖尿病家系を多数同定し, ミトコンドリアDNA異常が糖尿病の原因となることを示した^{11, 12)}. また, この 3243 変異による糖尿病が, 糖尿病全体の約 1% に認められること, 3243 変異による糖尿病では母系遺伝, 難聴, 進行性インスリン分泌不全などの特徴的臨床所見を呈することを示した¹²⁾(図 2). さらに, ミトコンドリアDNA異常が母系遺伝し糖尿病と難聴を伴う症候群を糖尿病の一亜型として提唱した¹²⁾.

3) 日本人・アジア人における主要な 2 型糖尿病遺伝子の同定

日本人などアジア人の“易糖尿病体質”の特徴は, 儉約遺伝子体質とインスリン分泌低下の体質である. 私共は, 核内受容体PPAR γ が儉約遺伝子であることを発見し, 日本人は実に 96% がPPAR γ の儉約遺伝子型であり, “易糖尿病体質”を有していることを示した¹³⁾. また, ミレニウムプロジェクト(主任研究者: 春日雅人博士)における全ゲノム解析(GWAS)により日本人のインスリン分泌低下と関連するKCNQ1(6 回膜貫通型のカリウムチャネル)の同定に貢献することが出来た^{14, 15)}. 更に, バイオバンク(主任研究者: 中村祐輔博士)との共同研究で大規模のGWASを行い, ユビキチン化に関連するUBE2E2 遺伝子と核タンパクであるC2CD4A/Bローカスの多型を新たに 2 型糖尿病遺伝子として同定した¹⁶⁾. 両遺伝子とも, インスリン分泌低下と関連する. このうち, UBE2E2 は日本人やアジア人では 2 型糖尿病遺伝子であるものの, ヨーロッパ人では 2 型糖尿病との関連が認められなかった. 一方, C2CD4A/Bローカスは民族を超えて

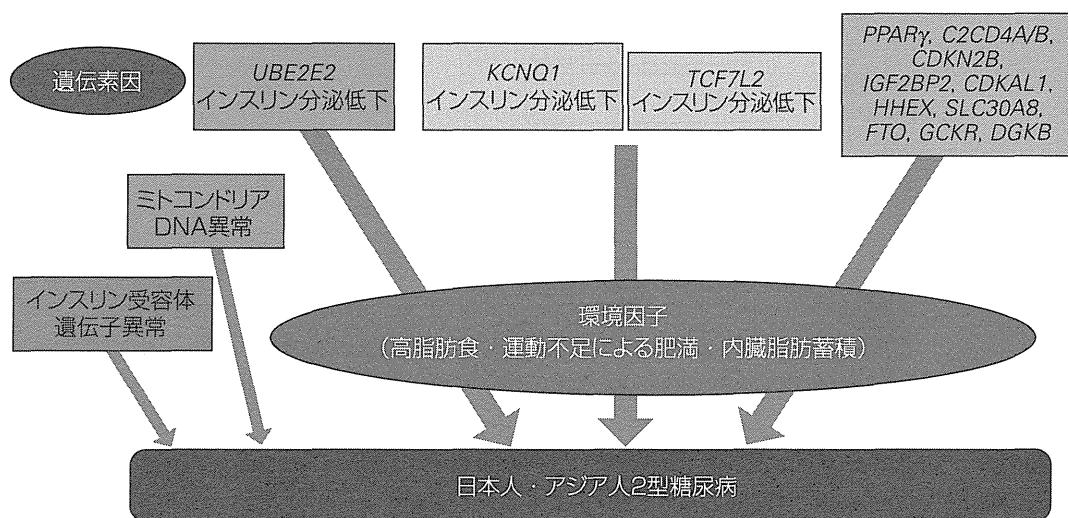


図 2. 日本人・アジア人 2 型糖尿病の遺伝素因と環境因子

(Science 1988, 1989, 1999, N. Engl. J. Med. 1994, Molecular Cell 1999, Nature Genetics 2008a, b, 2010)

2 型糖尿病との関連が認められた。本GWASでは、この新規 2 遺伝子、KCNQ1、PPAR γ を含む計 13 個の 2 型糖尿病遺伝子が確認され、なかでも KCNQ1 と UBE2E2 の寄与が大きく、13 個を合わせると 2 型糖尿病のリスクを約 6 倍程度まで説明できることが示された (図 2)。今後は、このようなアレル頻度が高いがオッズ比の低い common variant に加えて、アレル頻度は低いがオッズ比の高い rare variant の同定も重要となり、次世代シーケンサーを用いた研究などにより 2 型糖尿病遺伝子の解明が更に進むと予想される。その結果、糖尿病発症の高リスク者を予測し、環境因子 (生活習慣) への介入による発症予防など、テーラーメイド医療につながることを期待したい。

2. インスリン受容体基質 (IRS), PPAR γ の機能と 2 型糖尿病発症における意義の解明

私共は、発生工学の手法を用いてインスリン受容体基質 (IRS: Insulin Receptor Substrate) を初めとする、インスリンの作用や分泌に関わる鍵分子の機能と 2 型糖尿病発症における意義

の解明に取り組み、2 型糖尿病の基本原理を提唱してきた。

1) インスリン受容体基質の機能と 2 型糖尿病発症における意義の解明

インスリンによりインスリン受容体チロシンキナーゼが活性化された後、細胞内では、IRS-1 のチロシンリン酸化が惹起され、その結果 PI 3 キナーゼが活性化される^{17,18)}。私共は、IRS-1 のインスリン作用における生理的意義を解明するために、IRS-1 欠損マウスを作製した¹⁹⁾。実際、IRS-1 欠損マウスはインスリン抵抗性を示し、骨格筋において、IRS-1 がインスリンによる糖取り込みに必須の役割を果たすことが初めて直接証明された¹⁹⁾ (図 3)。同時に、IRS-1 欠損マウスのインスリン抵抗性はインスリン受容体欠損と比し軽度で、IRS-1 以外の経路の存在が示唆され、IRS-2 の同定に繋がった^{20,21)}。肝臓のインスリン作用における IRS-1 と IRS-2 の役割分担について、私共は、肝臓特異的 IRS-1 欠損マウス、肝臓特異的 IRS-2 欠損マウスを作成し、IRS-2 が空腹時のインスリン作用を、IRS-1 が摂食時のインスリン作用を司っており、IRS-2 と IRS-1 がいわば役割をリレーすることにより個体のインスリン作用を精妙に調節していることを見出した²²⁾ (図 3)。

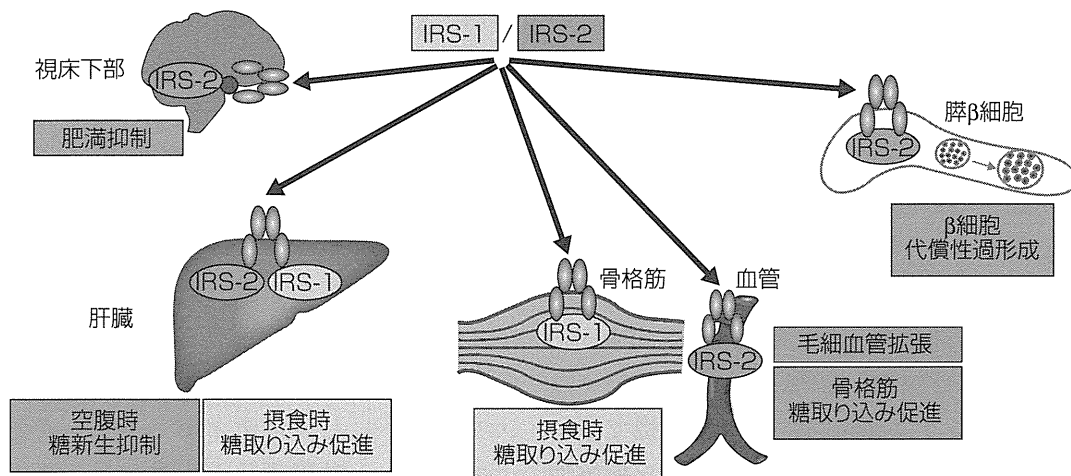


図 3. 糖代謝調節におけるIRS-1 とIRS-2 の機能と役割分担の解明

(Nature 1994, J. Biol. Chem. 1995, Mol. Cell. Biol. 1996, J. Clin. Invest. 1997, Nature Genetics 1999, Diabetes 2000, J. Clin. Invest. 2000, 2004, 2007, Cell Metabolism 2008, 2010, 2011 など)

また、インスリン依存性にIRS-1/IRS-2 に結合して活性化されるPI3 キナーゼのp85 α 調節サブユニットの欠損マウスを作製することにより、PI3 キナーゼが個体レベルのインスリン作用に関与することを直接示した²³⁾。

私共は、IRS-1/IRS-2 の2型糖尿病発症における意義についても詳細な解析を行った。全身IRS-1欠損マウスはインスリン抵抗性に対して膵 β 細胞の過形成と高インスリン血症が起こるため、インスリン抵抗性を代償して耐糖能の異常を来さなかった。一方、全身IRS-2欠損マウスはIRS-1欠損マウスと同程度のインスリン抵抗性でありながら、膵 β 細胞の代償性過形成を認めず糖尿病を発症した^{19, 24~27)}。すなわち、インスリン作用のみならず膵 β 細胞の量の調節にもIRS-2の関与することが明らかになった(図3)。これらの成績から、私は、2型糖尿病の発症は、インスリン抵抗性に対する膵 β 細胞の代償不全の結果として起こること、この代償不全の分子機構には膵 β 細胞の機能低下と過形成障害の両者があることを、2型糖尿病発症の基本原則として提唱した²⁾。最近、私共は、膵 β 細胞特異的PI3 キナーゼ欠損マ

ウスの解析により、インスリン受容体/IRS-2の下で、PI3 キナーゼが膵 β 細胞の量と機能を調節し、2型糖尿病では、この経路が破綻し、インスリン分泌の進行性低下を来すことを明らかにした²⁸⁾(図3)。私共はまた、食後のインスリン分泌時に血管内皮細胞のIRS-2/PI3 キナーゼが活性化され、その結果、eNOSが活性化されることにより、毛細血管拡張、間質へのインスリンの移行と骨格筋の糖取り込みが促進されることを見出した。2型糖尿病では慢性の高インスリン血症に伴い、血管内皮細胞でIRS-2がdown-regulationされ、食後のインスリン分泌時の毛細血管拡張と間質へのインスリン移行が障害されることにより、骨格筋での糖取り込みが低下する。これは、全く新しいインスリン抵抗性の分子機構であり、血管内皮細胞が2型糖尿病の新規の治療標的となりうることを明らかにした²⁹⁾(図3)。

2) 肥満・インスリン感受性の調節におけるPPAR γ の生理的意義とチアゾリジン誘導体の作用機序の解明

私共は、脂肪細胞の核内受容体型転写因子PPAR γ の欠損マウスを作製し、脂肪細胞分化に

はPPAR γ が必要であることを示した¹³⁾。また、現在糖尿病治療薬として広く用いられているチアゾリジン誘導体 (TZD) の作用機序に関する一連の研究^{30, 31)}を行い、TZDがPPAR γ を介して前駆脂肪細胞の脂肪細胞への分化を促進し、正常機能を有する小型脂肪細胞を増加させ、インスリン抵抗性を改善することを示した³⁰⁾。

更に、分化後の成熟脂肪細胞におけるPPAR γ の機能の解明を試みた。PPAR γ ヘテロ欠損マウスは、驚いたことに高脂肪食下で野生型で認められた脂肪細胞肥大、肥満、インスリン抵抗性が抑制されていた¹³⁾。そこで、私共は、PPAR γ は飢餓の時代にエネルギー蓄積を効率的に進める儉約遺伝子と考えられること、逆に飽食の時代にはPPAR γ が脂肪細胞肥大、肥満、インスリン抵抗性の出現を媒介することを提唱した¹³⁾。ヒトでもPPAR γ の機能低下を伴うPro12 \rightarrow Ala12多型では糖尿病の罹患性が低下していた。このように、TZD誘導体による強力なPPAR γ の活性化とPPAR γ ヘテロ欠損マウス^{13, 32)}やPPAR γ 阻害薬³³⁾によるPPAR γ 活性の中等度の低下は、いずれも脂肪細胞の小型化をもたらし、TNF α などのインスリン抵抗性惹起分子の減少や後述するインスリン感受性ホルモン、アディポネクチンの増加により、インスリン抵抗性改善をもたらす。私共が提唱したこの“小型脂肪細胞仮説”により、脂肪細胞の量のみならず質がインスリン感受性を調節するという概念が明確化された²⁾。

3. アディポネクチン受容体の発見および機能解析と2型糖尿病発症における意義の解明

1) アディポネクチンのインスリン感受性亢進作用の発見

私共は、小型脂肪細胞で増加していると仮定されるインスリン感受性ホルモンを同定する目的で、インスリン感受性が亢進したPPAR γ ヘテロ欠損マウスの脂肪組織の網羅的発現解析を行

い、レプチンとアディポネクチンの高発現を認めた³²⁾。レプチンは、GoldsteinとBrownの研究室で下村伊一郎氏によりインスリン感受性ホルモンであることが同定されていた。アディポネクチンは、松澤佑次氏らのグループを含む世界で4つのグループにより独立に発見され、松澤氏らによって命名された脂肪細胞ホルモンである。松澤氏らは、すでにアディポネクチンが抗動脈硬化作用を有する善玉ホルモンであることを明らかにし、アディポネクチンが肥満によって低下し、動脈硬化が促進されることを提唱していた。私共は、アディポネクチンがレプチンと同様のインスリン感受性ホルモンであるか否かを、肥満・2型糖尿病モデル動物のKKAYマウスで検討した³⁴⁾。KKAYマウスでは、肥満によりアディポネクチンが低下していたが、私共はアディポネクチンを補充することにより、肥満に伴うインスリン抵抗性と糖尿病が改善することを発見し、アディポネクチンがインスリン感受性を亢進させる抗糖尿病ホルモンであることを初めて直接的に示した³⁴⁾。同時に、肥満に伴いアディポネクチンが低下することが、メタボリックシンドローム・2型糖尿病の発症において重要であることを提唱した³⁴⁾。また、アディポネクチン欠損マウスを作製することにより、アディポネクチンがインスリン感受性ホルモンとして生理的な役割を果たしていることを証明した³⁵⁾。さらに、アディポネクチンの作用機構を詳細に解析し、アディポネクチンが骨格筋や肝臓においてAMPキナーゼを活性化すること、活性化されたAMPキナーゼがアディポネクチンによる糖取り込み促進、糖新生抑制、脂肪酸の燃焼促進作用を媒介していることを見出した³⁶⁾。これらを含む研究室の一連の成績^{34~40)}から、私共はアディポネクチンがアディポネクチン遺伝子多型をはじめとする遺伝因子と、肥満を来たす環境因子の相互作用によって低下し、これがインスリン抵抗性・メタボリックシンドローム・2型糖尿病と動脈硬化の基盤病態となるという“アディポ

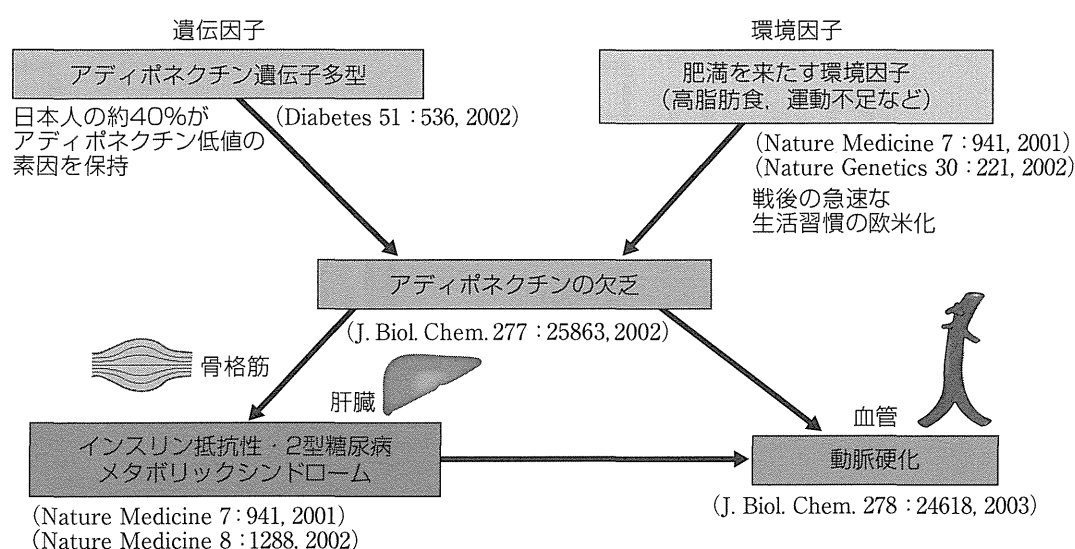


図 4. アディポネクチンの遺伝因子・環境因子相互作用による欠乏は 2 型糖尿病・メタボリックシンドローム・心血管病の主要な原因である
(アディポネクチン仮説 : Kadowaki T. et al. J. Clin. Invest. 116 : 1784-1792, 2006)

ネクチン” 仮説を提唱した^{3,41)}(図 4)。

2) メタボリックシンドローム・2 型糖尿病の鍵分子アディポネクチンの受容体の発見と機能解析

アディポネクチンの作用機構を明らかにするため、アディポネクチン受容体の同定を試みた。その結果、発現クローニング法によりアディポネクチン受容体 (AdipoR1, AdipoR2) の同定に成功した⁴²⁾。AdipoR1 と AdipoR2 は、アミノ酸レベルでは 67% のホモロジーを示し、共に 7 回膜貫通型の構造を有するが、G 蛋白質共役受容体とは逆に N 末端側が細胞内となるトポロジーを示し、新規の受容体ファミリーに属する⁴²⁾(図 5)。続いて、AdipoR1 と AdipoR2 のダブル欠損マウスを作成し、AdipoR1 と AdipoR2 が個体レベルでもアディポネクチンの主要な受容体である事を明確に証明した⁴³⁾。また、肝臓などでの検討により、AdipoR1 は主に AMP キナーゼを活性化することにより、AdipoR2 は主に PPAR α を活性化することにより、それぞれインスリン感受性を亢進させることを示した⁴³⁾(図 5)。更に、アディポネクチン受容体を活性化したり、その量を増

やすことにより肥満に伴うメタボリックシンドロームや 2 型糖尿病を改善する治療法を提唱した^{44~46)}。

また、私共はアディポネクチンが視床下部でも AdipoR1 を介し AMP キナーゼを活性化し、摂食亢進・エネルギー消費低下を引き起こすことを見出した⁴⁷⁾。アディポネクチンは、飢餓時に上昇し中枢では脂肪をエネルギーとして蓄積し、末梢の骨格筋などでは脂肪酸をエネルギーとして利用して ATP を産生するという、飢餓時における生存に重要な遺伝子であると考えられる。しかし、現代のような飽食時には逆にアディポネクチンが低下し、末梢での脂肪燃焼低下・インスリン抵抗性を介し 2 型糖尿病を惹起すると考えられる。

最近、私共は、骨格筋における主要なアディポネクチン受容体である AdipoR1 を骨格筋特異的に欠損するマウスを作成し、アディポネクチンの末梢作用の全体像とそのシグナル伝達機構を解明することが出来た^{8,49)}(図 6)。筋肉における糖取り込み低下という骨格筋のインスリン抵抗性は、メタボリックシンドローム・2 型糖尿病

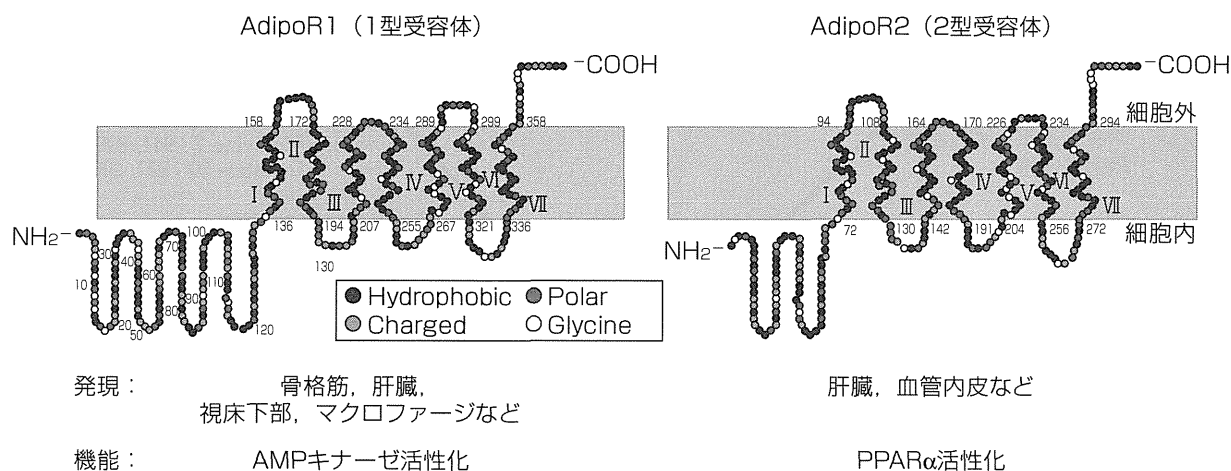


図5. アディポネクチンの受容体のクローニングと機能解析

(Nature 423 : 762-768, 2003, Nature Medicine 13 : 332-339, 2007)

アディポネクチン受容体AdipoR1 及び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

発症に関わる主要病態である。骨格筋インスリン抵抗性の原因として、ミトコンドリア機能の低下、特に酸化的リン酸化の低下が重視されている。我々の作成した骨格筋特異的AdipoR1欠損マウスの解析により、アディポネクチンが骨格筋でAdipoR1を介して、①細胞内カルシウム濃度を上昇させCaMKKβを活性化すること、②細胞内AMP濃度を上昇させAMPKの活性化とそれに引き続く長寿遺伝子(SIRT1)の活性化を惹起すること、を見出した。そして、Ca²⁺/CaMKKβ経路はミトコンドリアの主調節因子である転写共役因子PGC-1αの発現上昇を、AMPK/SIRT1経路はPGC-1αの脱アセチル化による活性化を司っていることを発見した(図6)。

この研究により、AdipoR1の機能やシグナル伝達経路が解明され、ミトコンドリアの主調節因子である転写共役因子PGC-1αの生理的調節にアディポネクチン-AdipoR1が関わっていることが、初めて明らかにされた。また、肥満や糖尿病で認められるアディポネクチン-アディポネクチン受容体システムの機能低下がPGC-1α経路の破綻を惹起し、ミトコンドリア機能低下、運動耐容能低下、インスリン抵抗性を惹起することが明

らかにされた⁴⁸⁾。ごく最近、私共はアディポネクチンが内臓脂肪組織のマクロファージにおけるIL-6の発現・分泌を促進し、肝臓でIRS-2をup-regulationして、インスリン作用を亢進させるという、新しいアディポネクチンのインスリン感受性亢進メカニズムも見出した⁵⁰⁾。

私共が骨格筋で同定したアディポネクチンにより活性化されるCa²⁺/CaMKKβ経路とAMPK/SIRT1経路(図6)は、いずれも運動によっても活性化される経路であり、実際、骨格筋特異的AdipoR1欠損マウスのミトコンドリアDNA低下やインスリン抵抗性は2週間の運動トレーニングでほぼ完全に回復した。これらのデータから、骨格筋におけるアディポネクチン作用は運動mimeticsとも理解され、内科的疾患や運動器疾患によって、運動が困難な場合でも、AdipoR1の活性化薬が2型糖尿病の効果的な治療薬となることが期待される。

おわりに

私はphysician-scientistとしての立脚点から、疫学・臨床・ゲノム情報などヒトから得られる

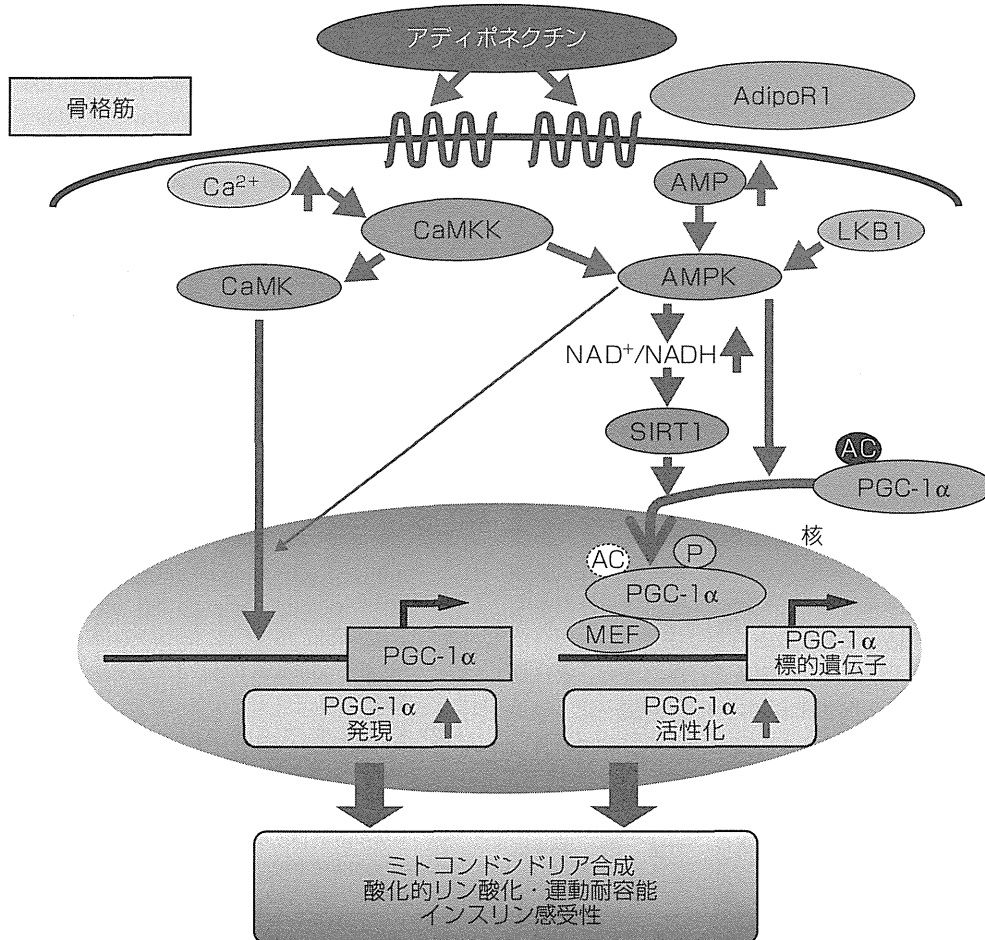


図 6. 骨格筋におけるアディポネクチン-AdipoR1 の細胞内シグナル伝達
 (Nature (Article) 464 : 1313-1319, 2010, Cell Metabolism 13 : 123-124, 2011)

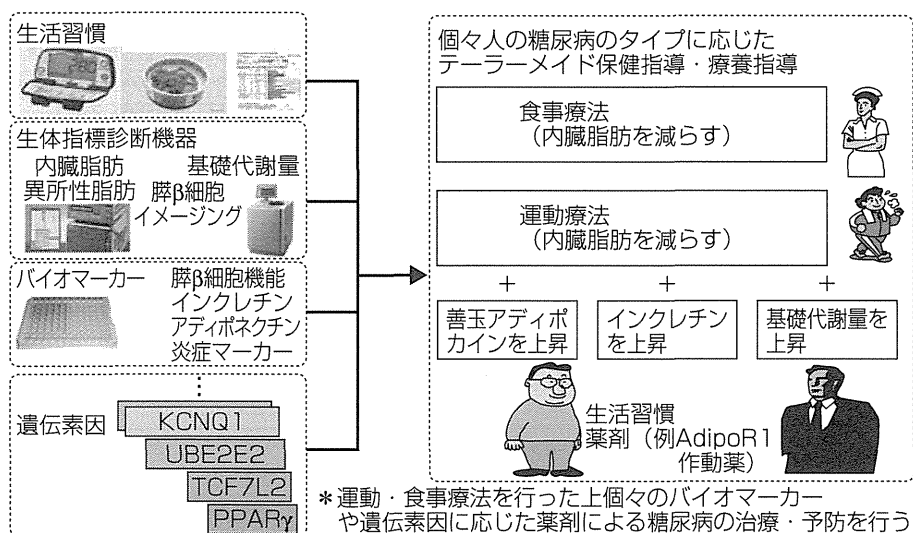


図 7. タイプ・ステージに応じた糖尿病の予防法・治療法の開発

情報と、発現・機能情報など遺伝子操作モデル動物から得られる情報を照らし合わせ統合する研究手法を用い、2型糖尿病の基本原則や分子機構の解明を試みてきた。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などの情報を統合して、個々の患者の病態を深く把握する診断法を確立し、遺伝素因、病態、分子機構に立脚した分子標的薬により、2型糖尿病の効果的な根本的治療法・予防法を確立したい(図7)。

謝辞 糖尿病研究の手ほどきをしていただきました。恩師の春日雅人先生に深謝します。また、旧第三内科の故 小坂樹徳教授、高久史磨教授、矢崎義雄教授、循環器内科 永井良三教授のご指導に深謝します。本研究は研究室全員の多大なる継続的な努力の結果としてなされたことを、この機会に感謝します。特に植木浩二郎、山内敏正、窪田直人、原一雄の諸先生をはじめとする現研究室メンバー、戸辺一之、寺内康夫の両先生をはじめとする過去の研究室メンバーに深謝します。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：門脇 孝；講演料(MSD, 小野薬品工業, サノフィ・アベンティス, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, ノバルティスファーマ, ノボノルディスクファーマ), 寄付金(MSD, 小野薬品工業, サノフィ・アベンティス, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, ノバルティスファーマ, ノボノルディスクファーマ)

文 献

- 1) Kadowaki T, et al: Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 26: 44-49, 1984.
- 2) Kadowaki T: Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. (Review) *J Clin Invest* 106: 459-465, 2000.
- 3) Kadowaki T, et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome—Adiponectin hypothesis—. (Review) *J Clin Invest* 116: 1784-1792, 2006.
- 4) Kadowaki T, et al: Two mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science* 240: 787-790, 1988.
- 5) Odawara M, et al: Human diabetes associated with a mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor. *Science* 245: 66-68, 1989.
- 6) Kadowaki T, et al: Substitution of lysine for asparagine at position 15 in the alpha-subunit of the human insulin receptor. A mutation that impairs transport of receptors to the cell surface and decreases the affinity of insulin binding. *J Biol Chem* 265: 19143-19150, 1990.
- 7) Kadowaki T, et al: Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 86: 254-264, 1990.
- 8) Kadowaki T, et al: A nonsense mutation causing decreased levels of insulin receptor mRNA: detection by a simplified technique for direct sequencing of genomic DNA amplified by polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 658-662, 1990.
- 9) Kadowaki T, et al: Substitution of arginine for histidine at position 209 in the α -subunit of the human insulin receptor. A mutation that impairs receptor dimerization and transport of receptors to the cell surface. *J Biol Chem* 266: 21224-21231, 1991.
- 10) Eto K, et al: Role of NADH shuttle system in glucose-induced activation of mitochondrial metabolism and insulin secretion. *Science* 283: 981-985, 1999.
- 11) Kadowaki H, et al: Mitochondrial gene mutation and insulin-deficient type of diabetes mellitus. *Lancet* 41: 893-894, 1993.
- 12) Kadowaki T, et al: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 330: 962-968, 1994.
- 13) Kubota N, et al: PPAR γ mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Molecular Cell* 4: 597-609, 1999.
- 14) Yasuda K, et al: Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 40: 1092-1097, 2008a.
- 15) Unoki H, et al: SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nature Genetics* 40: 1098-1102, 2008b.
- 16) Yamauchi T, et al: A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at *UBE2E2* and *C2CD4A-C2CD4B*. *Nature Genetics* 42: 864-868, 2010.
- 17) Kadowaki T, et al: Tyrosine phosphorylation of common and specific sets of cellular proteins rapidly induced by insulin, insulin-like growth factor I, and epidermal growth factor in an intact cell. *J Biol Chem* 262: 7342-7350, 1987.
- 18) Tobe K, et al: Insulin stimulates association of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) with the protein abundant Src homology/growth factor receptor-bound protein 2. *J Biol Chem* 268: 11167-11171, 1993.
- 19) Tamemoto H, et al: Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 372: 182-186, 1994.
- 20) Tobe K, et al: Identification of a 190-kDa protein as a novel substrate for the insulin receptor kinase functionally similar to insulin receptor substrate-1. *J Biol Chem*

- 270 : 5698–5701, 1995.
- 21) Yamauchi T, et al : Insulin signalling and insulin actions in the muscles and livers of insulin resistant, insulin receptor substrate 1-deficient mice. *Mol Cell Biol* 16 : 3074–3084, 1996.
 - 22) Kubota N, et al : Dynamic functional relay between insulin receptor substrate-1 and -2 in hepatic insulin signaling during fasting and feeding. *Cell Metabolism* 8 : 49–64, 2008.
 - 23) Terauchi Y, et al : Increased insulin sensitivity and hypoglycemia in mice lacking the p85 α subunit of phosphoinositide 3-kinase. *Nature Genetics* 21 : 230–235, 1999.
 - 24) Terauchi Y, et al : Development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the double knockout mice with disruption of insulin receptor substrate-1 and β -cell glucokinase genes. Genetic reconstitution of diabetes as a polygenic disease. *J Clin Invest* 99 : 861–866, 1997.
 - 25) Kubota N, et al : Disruption of insulin receptor substrate-2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory β -cell hyperplasia. *Diabetes* 49 : 1880–1889, 2000.
 - 26) Kubota N, et al : Insulin receptor substrate-2 plays a crucial role in β cells and the hypothalamus. *J Clin Invest* 114 : 917–927, 2004.
 - 27) Terauchi Y, et al : Requirement of glucokinase and *Irs2* for compensatory beta-cell hyperplasia in response to high-fat-diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 117 : 246–257, 2007.
 - 28) Kaneko K, et al : Class IA phosphatidylinositol 3-kinase in pancreatic β cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metabolism* 12 : 619–632, 2010.
 - 29) Kubota T, et al : Impaired insulin signaling in the endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by the skeletal muscle. *Cell Metabolism* 13 : 294–307, 2011a.
 - 30) Okuno A, et al : Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 101 : 1354–1361, 1998.
 - 31) Kubota N, et al : Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathway. *J Biol Chem* 281 : 8748–8755, 2006.
 - 32) Yamauchi T, et al : The mechanisms by which both heterozygous PPAR γ deficiency and PPAR γ agonist improve insulin resistance. *J Biol Chem* 276 : 41245–41254, 2001.
 - 33) Yamauchi T, et al : Inhibition of RXR and PPAR γ ameliorates diet-induced obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 108 : 1001–1013, 2001.
 - 34) Yamauchi T, et al : The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 7 : 941–946, 2001.
 - 35) Kubota N, et al : Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 277 : 25863–25866, 2002.
 - 36) Yamauchi T, et al : Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 8 : 1288–1295, 2002.
 - 37) Hara K, et al : Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 51 : 536–540, 2002.
 - 38) Yamauchi T, et al : Increased insulin sensitivity despite lipodystrophy in *Crebbp* heterozygous mice. *Nature Genetics* 30 : 221–226, 2002.
 - 39) Yamauchi T, et al : Globular adiponectin protected *ob/ob* mice from diabetes and *apoE* deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 278 : 2461–2468, 2003.
 - 40) Waki H, et al : Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes : Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 278 : 40352–40363, 2003.
 - 41) Kadowaki T, Yamauchi T : Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 26 : 439–451, 2005.
 - 42) Yamauchi T, et al : Molecular cloning of adiponectin/Acrp30 receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423 : 762–769, 2003.
 - 43) Yamauchi T, et al : Targeted disruption of *AdipoR1* and *AdipoR2* causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine* 13 : 332–339, 2007.
 - 44) Tsuchida A, et al : Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 279 : 30817–30822, 2004.
 - 45) Narasimhan LM, et al : Osmotin is a homolog of mammalian adiponectin and controls apoptosis in yeast through a homolog of mammalian adiponectin receptor. *Molecular Cell* 17 : 171–180, 2005.
 - 46) Watanabe T, et al : Rimonabant ameliorates insulin resistance via both adiponectin-dependent and adiponectin-independent pathways. *J Biol Chem* 284 : 1803–1812, 2009.
 - 47) Kubota N, et al : Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metabolism* 6 : 55–68, 2007.
 - 48) Iwabu M, et al : Adiponectin/AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria via Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature (Article)* 464 : 1313–1319, 2010.
 - 49) Kadowaki T, Yamauchi T : Adiponectin receptor signaling : a new layer to the current model. *Cell Metabolism* 13 : 123–124, 2011b.
 - 50) Awazawa M, et al : Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via macrophage-derived IL-6 dependent pathway. *Cell Metabolism* 13 : 401–412, 2011c.

2型糖尿病治療のエビデンス, ガイドラインと課題

笹子敬洋¹⁾, 高本偉碩¹⁾, 植木浩二郎²⁾

1) 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 特任助教

2) 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 准教授

糖尿病治療の目的のひとつは血管合併症の予防にある。UKPDSでは、発症初期の糖尿病において血糖コントロールを行うことで、細小血管合併症が抑制され、長期的には心筋梗塞や総死亡も減少した。またSteno-2試験では、腎症を発症した糖尿病であっても、血糖、血圧、脂質の包括的なコントロールを行うことで血管合併症が抑制され、長期的には総死亡も減少した。しかし、罹患歴の長い糖尿病症例で、より生理的な血糖コントロールを目指したACCORD試験では、強化療法群で総死亡が増加するという結果に終わった。このことから、生活習慣の改善や、低血糖や体重増加を避けることが重要である可能性が考えられている。今後の糖尿病治療とそのガイドラインを考えるうえでは、血糖コントロールを個々の症例に応じてどのようにどこまで行うか、が課題となるものと思われる。その意味でも現在日本で進行中のJ-DOIT3は重要な研究であり、本試験の結果も含めた今後の知見の集積に期待したい。

はじめに

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を、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基に考えてみたい。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United Kingdom 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%、各々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

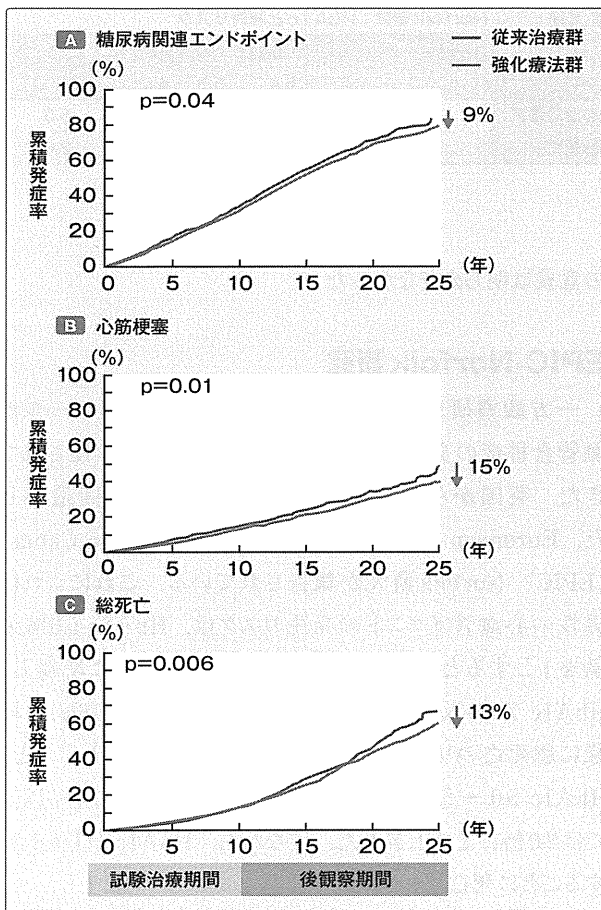


図1 UKPDS：強化療法群と従来治療群における累積発症率

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、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、かつその時点でもようやく心筋梗塞や総死亡に対する効果が現れてくる、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。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薬とビッグアナイド薬、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点で平均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 140/85 mmHg、総コレステロール 190 mg/dL、中性脂肪 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、中性脂肪 150 mg/dL)を達成できた割合が45~70%に達したのに対し、血糖については目標値(HbA1c 6.5%)を達成できたのは約15%にとどまった³⁾。

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。

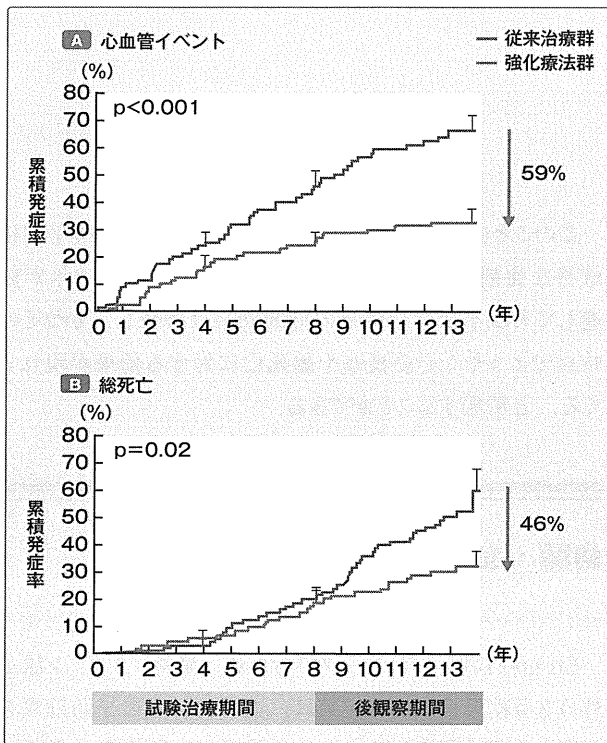


図2 Steno-2試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

5.5年が経過した時点で、強化療法群でのHbA1c、総コレステロール値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⁾ (図2)。

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、血管合併症に対する効果が持続し、長期的には総死亡に対する効果も現れ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

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	1	2.5	2.5	5.0
総死亡	1	1.4	2.1	2.6

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 (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⁵⁾ (表1)。

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 Control Evaluation (ADVANCE) 試験、そしてVeterans Affairs Diabetes Trial (VADT) がこれに当たる。

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) と従来療法群 (目標HbA1c 7.0~7.9%) に割りつけられてフォローされたが、平均3.5年間追跡がなされた2008年2月に中止となった。この理由は、強化療法群において心血管イベントは10%減少したが有意差を認めず、総死亡が有意に22%増加したためであった (図3)。

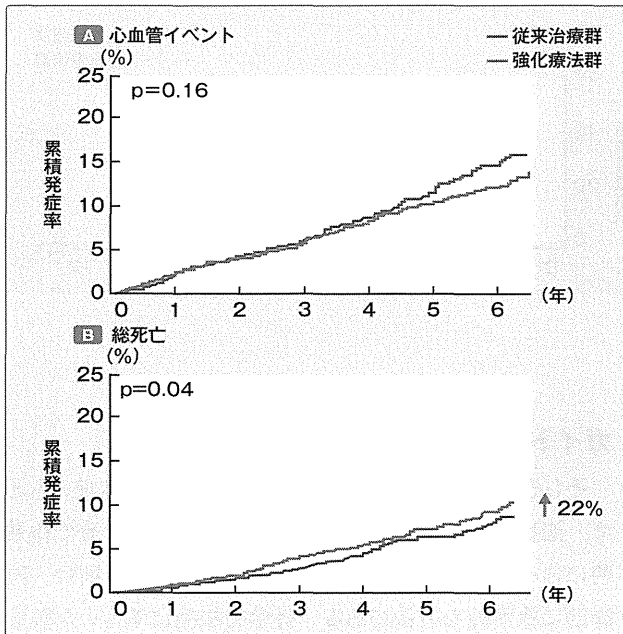


図3 ACCORD試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

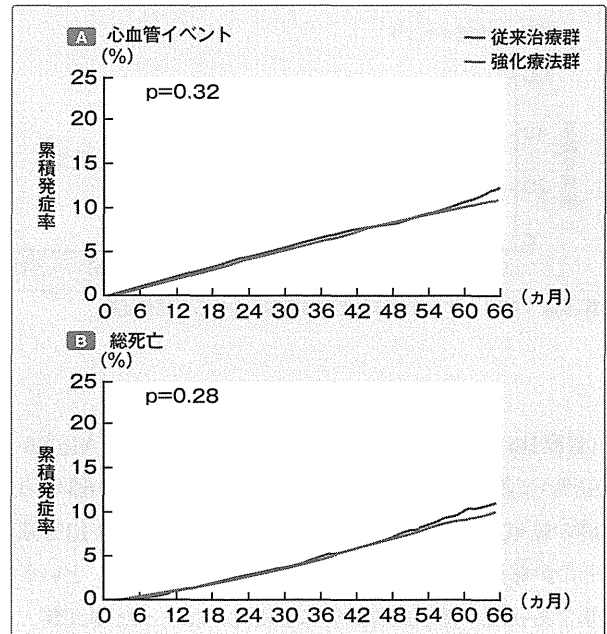


図4 ADVANCE試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

本試験でのプロトコールでは、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時間での血糖値 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日続けてこの値を越えたとすぐに治療が強化され、「インスリン類回注射+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、試験終了時のHbA1cは改善(強化療法群 6.4% 対 従来療法群 7.5%)したものの、インスリン使用例の割合が高く(同77% 対 55%)、かつ重症低血糖が増加し(同16.2% 対 5.1%)、平均体重が増加し(同+3.5 kg 対 +0.4 kg)、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に死亡率は、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。

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8.0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)と従来療法群(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ず、総死亡も7%減少したが有意差は認めなかった(図4)。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% 対 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% 対 27.1%)が、重症低血糖(同2.7% 対 1.5%)、平均体重増加(同+0.0 kg 対 -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⁸⁾。

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、チアゾリジン誘導体であるロシグリタゾンを中心とした強化療法群

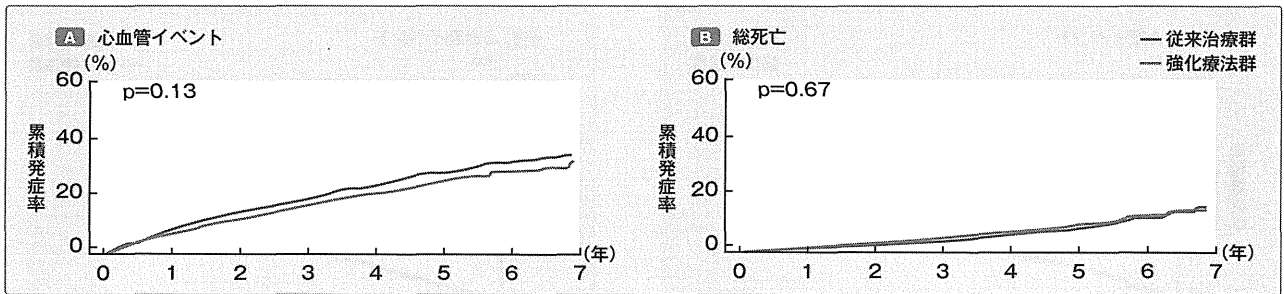


図5 VADT：強化療法群と従来治療群における累積発症率

(目標HbA1c 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、強化療法群において心血管イベントは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(図5)。

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% 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において、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、とくに大血管障害を減らすというエビデンスはこれまで得られていない。その一方で、重症低血糖や体重増加をきたさないような糖尿病治療が、大血管障害予防の観点からは重要である可能性がある。また、糖尿病の発症早期に、あるいは心血管イベントを起こす前に、良好な血糖コントロールを得ることの重要性が示唆されている可能性が考えられる。

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。これが『科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010』¹⁰⁾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』¹¹⁾、ならびに『糖尿病治療のエッセンス2010～2011』¹²⁾も刊行されている。

ガイドラインの目的と歴史的背景

そもそも診療ガイドラインとは、「特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書」をいう¹³⁾。作成の基本原則は、国際的に標準的な方法である「科学的根拠に基づいた医療(evidence based medicine; EBM)」の手順に則って作成することとされており、エビデンスを明示しないでコンセンサスに基づく方法ではできるかぎり採用しないこととされている。しかし、あまりに自明の事項はランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)などによる評価が行われなため、コンセンサスによって評価されることになる。

欧米では1990年ごろから、患者に良質な医療サービスを提供する手段として、EBMの実践が提唱されるようになった。EBMとは個々の患者の問題点に対し、各医師の専門的技能と、利用可能な最良のエビデンスを併せて活用しようという医療である。日本においても、1997年に厚生省(当時)の「医療技術評価の在り方に関する検討会」で医療技術評価についての総括的な検討が行われた。翌1998年には、EBM推進の一翼を担う診療ガイドラインの策定についても検討することを目的として、「医療技術評価推進検討会」が設置され、1999年に報告書がとりまとめられている。

日本での糖尿病治療のガイドライン策定

糖尿病の分野では、1999年より厚生省医療技術評価総合研究事業「科学的根拠(evidence)に基づく糖尿病ガイドラインの策定に関する研究」として、EBMを取り入れた糖尿病診療ガイドラインの策定が試みられた。そして本研究の報告書をベースにして、日本糖尿病学会のEBMに基づく診療ガイドライン策定に関する委員会が糖尿病診療ガイドラインを作成し、2002年に「EBMに基づく糖尿