

■ 高蛋白質、高脂質、高炭水化物 ■ 低蛋白質、低脂質、低炭水化物

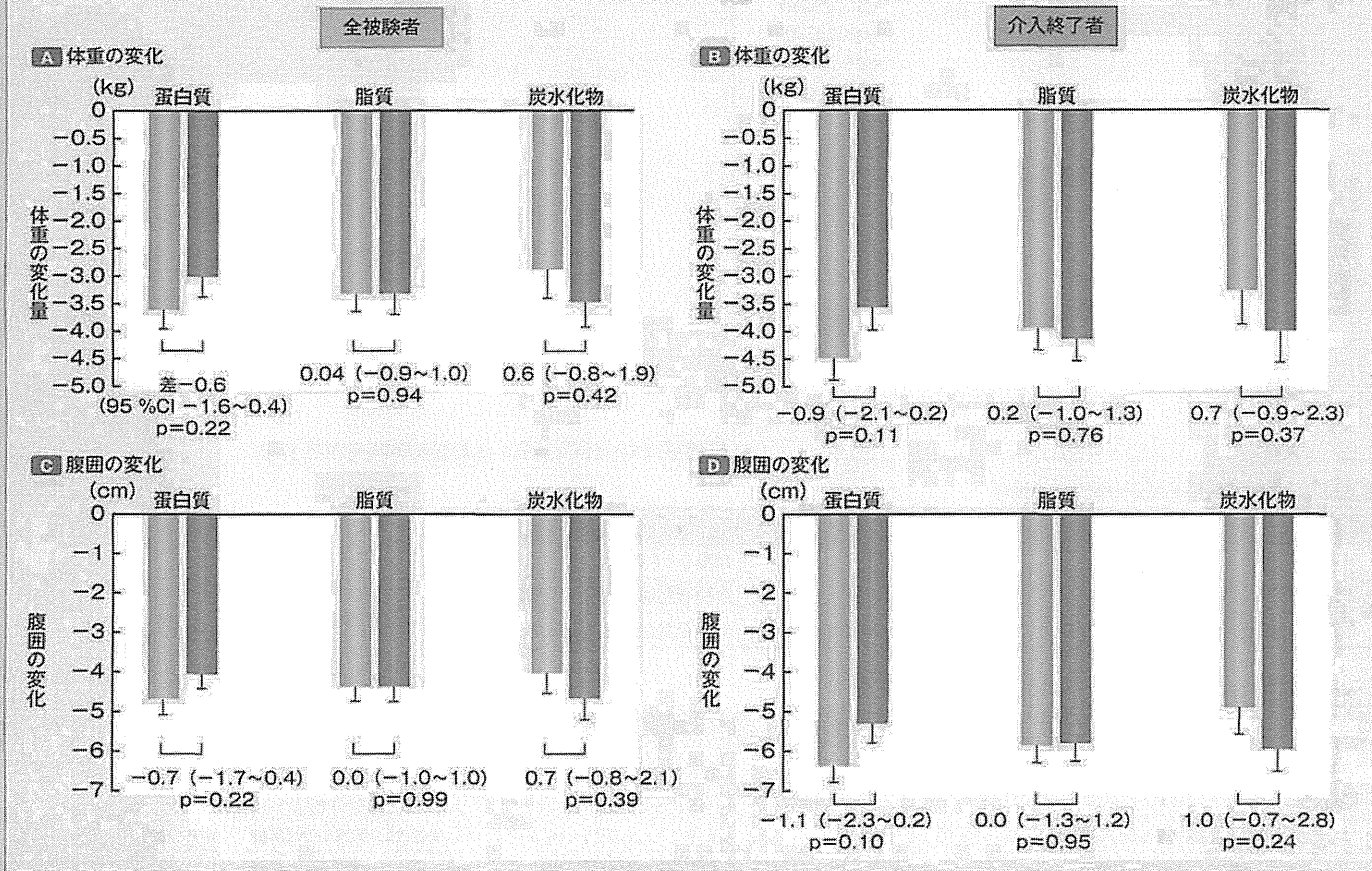


図2 高/低蛋白質、脂質、炭水化物の違いと体重および腹囲の変化(文献6)

表2 海外で用いられている食事療法の一覧

食事	アトキンス・ダイエット	Protein Power	シュガー・バスターズ・ダイエット	ゾーン・ダイエット	ADA	高繊維食	Pritikin	Ornish
朝食	卵焼き ソーセージ バター カフェイン抜き のコーヒー	カッテージチーズ ベリー類 コーヒー	オレンジジュース オートミール スキムミルク コーヒー	オレンジジュース オートミール スキムミルク コーヒー	ベーグル オレンジジュース スキムミルク 低脂肪クリームチーズ リンゴ	低脂肪ヨーグルト オートマフィン イチゴ マーガリン(カロリー 控えめ)	オレンジ オートミール ウィートブラン スキムミルク	ブランのシリアル 無脂肪ヨーグルト ブルーベリー オレンジジュース コーヒー
昼食	ベーコンチーズバー ガー (パン抜き) ブルーチーズとドレ ッシングで和えた小 さいサラダ	グリルチキン グリーンサラダ オリーブオイル ピネグレット 黒オリーブ リンゴ 1/2個 ミネラルウォーター	ターキー (2切れ) 全粒粉パン マスタード マヨネーズ(カロリー 控えめ) レタス トマト ダイエットソーダ	ターキー (2切れ) 全粒粉パン マスタード マヨネーズ(カロリー 控えめ) レタス トマト ナッツ類	チキンヌードルスープ ソフトチーズ 全粒小麦 Roll pear マーガリン(カロリー 控えめ)	野菜ジュース 大豆のチリ 梨	豆と野菜の全粒 粉パン レタス ブロccoli スキムミルク	小豆と野菜の全粒 小麦 プリートとトマト サルサのダーティ ライス アグレイン、コ リアンダーの サラダ
間食		テンダーロインの ビーフ、リンゴ、 ブロccoli	リンゴ	リンゴ	プレッツェル	バナナ	ニンジンとセロリ (生)	全粒粉クラッカー
夕食	小エビのカクテル マスタード マヨネーズ コンソメ(クリア) ステーキ サラダ ドレッシング ヘビークリームと ダイエットゼリー	焼きびとオリーブ オイル トマトとモツァ レラのサラダ 焼きブロccoli 白ワイン ミネラルウォーター	テンダーロインのボーク 玄米 サヤエンドウ	グリルチキン サラダ オリーブオイル ピネグレット スカッシュ マーガリン コーヒー	生マグロ ナス 夏カボチャ ディナーロール マーガリン エンジェルフード ケーキ イチゴ添え	ガーデンサラダ ヒヨコマメ 低脂肪ドレッシング 鶏の胸肉 サヤマメ ポテト トマト 低脂肪ヨーグルト (ブルーベリー)	野菜とトマト ソースの全粒粉 パスタ サラダ オリーブオイル ピネグレット イチゴ 全粒粉ロール	ほうれん草のラビ オリ セロリのガーリ ック ルトンとクリ ームレン ズ豆のスー プ サラダ 桃
間食	肉類	ナッツ類 桃 ミネラルウォーター	ナッツ	ターキー ブドウ マヨネーズ(カロリー 控えめ)	ポップコーン スキムミルク	ポップコーン	メロン	イチゴ

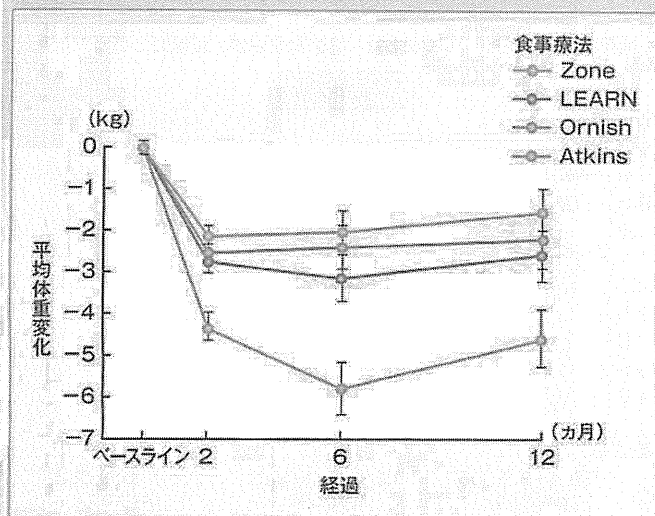


図3 A to Z減量研究：食事療法の違いと体重変化

表3 運動療法の違いと生活習慣介入の効果

文献	対象	方法	解析	アウトカム
9	肥満	有酸素運動	メタ解析	体重(-1.6 kg)など
10	肥満	有酸素運動 vs レジスタンス運動	メタ解析	内臓脂肪減少(有酸素運動)
12	肥満	運動療法 30分1回, 10分3回	ランダム化比較試験	減量効果(10分3回>30分1回)

表4 肥満者に対する行動療法などの効果

文献	対象	方法	解析	結果
15	肥満	個別指導 vs グループ指導	メタ解析	減量(グループ指導>個別指導, 12ヵ月時点)
20	肥満	NLP vs グルメ料理コース	ランダム化比較試験	減量後の体重変化, 脱落率(NLP>グルメ料理コース)
19	肥満	手厳しい医師 vs やさしい医師	観察研究	減量(コミュニケーション能力が高い医師 vs 低い医師)
22	肥満	食前に水を飲む	ランダム化比較試験	減量(飲水群)

NLP：神経言語プログラミング

女性56名(平均BMI 33.9)では、30分に1回の運動処方をするよりも、10分3回の運動処方をするほうが、アドヒアランスが高く、減量効果を促進した¹³⁾。

食事介入を伴わない歩数計を用いた運動介入のメタ解析(9研究, 中央追跡期間16週)では、307名(うち男性27%)では、平均1.27 kg(95% CI -1.85 ~ 0.70 kg)の体重減少がみられた。介入期間が長期になるほど減量効果が大きく、平均すると週あたり0.05 kgの減量ペースであった¹⁴⁾。また、食事制限による減量に伴う筋肉量の減少を予防するためにも、運動療法は有効であることが報告されている¹⁵⁾。

肥満に対する行動療法などの効果(表4)

行動療法は、食事療法や運動療法による減量プログラムを促進させる。患者同士の励まし合いなどのグループダイナミクスが働くため、グループ指導は個別指導よりも効果が高い¹⁶⁾。また、方法や介入回数も重要である。対面指導だけ

でなく、栄養士による電話介入(高頻度)も減量に効果がある¹⁷⁾。体重が増加すると、体重計にのりたくないなどの心理が働く。観察研究では、体重計にのる習慣のある人ほど、また、のる回数が多い人ほど、BMIが低くなり¹⁸⁾、1日1回よりも2回のほうが減量効果が高いことも示されている¹⁹⁾。

医師の態度(厳しいか共感的か)も大切である。Project CHATは、プライマリケア医40人と医師が診察した肥満患者461名の観察研究である²⁰⁾。この研究では、診察時に医師と患者の会話を録音し、初診時の体重の3ヵ月後の体重を比較している。動機づけ面接などのコミュニケーション能力が低い医師に比べて、高い医師では約1.6 kg程度減量効果が大きかった。患者は医師から指示されるのを嫌うようで、不満があっても一般的には医師に言い返したりはしない。「1日のうち少しでも運動する時間はとれないか」と指示するよりも、「なるほど、運動する時間を見つめるのはなかなか大変ですね」と共感することで、患者は本音をもらし、指導に役立つ重要な情報を打ち明

けると考えられている。

減量後の体重変化をみた興味深い研究もある。最初に12週間の減量プログラムに肥満者56名に参加してもらい、8%以上の減量に成功した49名を5ヵ月間のNLP治療群あるいはグルメ料理コースに無作為に割りつけた²¹⁾。5ヵ月後、NLP治療群では1.8 kg、グルメ料理コース群では0.2 kgの減量がみられた。脱落率はグルメ料理コースが4%に対して、NLP治療群では26%であった。楽しいコースでない減量は続かないのかもしれない。

欧米では、肥満者に対して食前に水を飲むよう勧めている医師も多い。実験的には、食前に水を飲むと被験者の摂取カロリーが1食につき75~90 kcal、1日で300 kcal少なくなる²²⁾。55~75歳の男女48人を、1日3回の食事前にコップ2杯(約454 ml)の水を飲む群と、飲まない対照群に無作為に割りつけた²³⁾。同時に1日1200~1500 kcalの低カロリー食を指示した。12週間後の減量が対照群で約5 kgだったのに対し、飲水群では約7 kgと大きかった。食前に水を飲むことによって胃が膨らみ、少ない食事で満腹感が得られる。または、加糖飲料の代わりに水を飲むようになったことが減量を促進したと考えられている。ただし、過剰な水分摂取による低ナトリウム血症に留意する必要がある。

2型糖尿病に対する食事療法別の効果

2型糖尿病に対する食事療法介入の違いによって、効果に差はあるのだろうか。2型糖尿病患者(年齢30~75歳、BMI 27以上)を低脂肪・高蛋白食(蛋白質30%、炭水化物40%、脂質30%)または、低脂肪・高炭水化物(蛋白質15%、炭水化物55%、脂質30%)に無作為に分けた。12ヵ月間に18のセッションに参加してもらったところ、その継続率は約7割であった。体重、腹囲について、試験期間中および12ヵ月間の追跡時点では、両群に差を認めなかった。両群とも2~3 kgの体重減少と2~3 cmの腹囲の減少が

12ヵ月までにみられ、12ヵ月間はほぼ維持されていた²⁴⁾。

2型糖尿病46名を低炭水化物群と低脂肪群の2群に分け食事介入が行われた。12ヵ月後、両群で性機能、エネルギー、動作性のQOLが改善した。一方、介入群、減量の程度、HbA1cの変化とは関連しなかった。どのような食事療法であっても、QOL項目のいくつかは改善する²⁵⁾。なかには、低脂肪食よりも地中海食のほうが体重の変化が大きく、血糖コントロールや心血管リスク因子の改善に加え、糖尿病薬の必要性も低くなったとする報告もある²⁶⁾。

肥満を伴う2型糖尿病患者では、大きな茶碗から一回り小さな茶碗へ、小皿盛りへなどのポーションコントロールが重要である。欧米では糖尿病患者の食事指導に、ポーションコントロールプレートが用いられている。肥満を伴う2型糖尿病患者130名(55人がインスリンを使用)が、6ヵ月間のポーションコントロールプレートを用いた介入群と通常の食事指導を受けた対照群に無作為に割りつけられた²⁷⁾。介入群では対照群に比べて、体重減少が有意に大きかった(1.8% vs 0.1%)。介入群では、対照群に比べて、6ヵ月時点での糖尿病薬がより多く減量できた(26.2% vs 10.8%)。

2型糖尿病患者に対する運動療法

2型糖尿病の運動介入では、ウォーキングなどの有酸素運動が指導される場合が多いが、最近では、レジスタンス運動が取り入れられるようになってきた。Umpierreらは、2型糖尿病の運動療法に対する効果についてメタ解析(47研究)を行った²⁸⁾。有酸素運動群では-0.73%、レジスタンス運動群では-0.57%、有酸素運動とレジスタンス運動の併用療法群では-0.51%のHbA1cの低下が認められた。週に150分以上の運動をすることで、HbA1cが-0.89%低下したが、150分以下では0.36%の低下にとどまった。ただし、監視下におけるレジスタンス運動は血糖コントロールを改善させるが、家でのレジスタンス運動だけでは血糖コントロールが改善しなかったとの報告もある。運動療法のアドヒアラン

スや指導方法などが今後の課題であろう。QOLを改善するといわれる運動療法のなかでも、レジスタンス運動が、有酸素運動に比べて若干ではあるがQOLの改善に有効であるとの報告がある²⁹⁾。

MetS 有所見率、健康行動の変化などである。現在進行中であり、その結果が待たれる。

耐糖能異常に対する運動療法

仕事中、通勤中、余暇や日中の定期的な運動・身体活動により、2型糖尿病の発症リスクは15～60%低下する。また、歩く速さによっても糖尿病の発症率は異なる。時速3.2 km以下の人と比べると、時速4.8 kmの人の糖尿病発症リスクは約40%低下する。レジスタンス運動のみでも、週150分以上行っていた場合では、糖尿病発症リスクは34%減少し、同じ時間の有酸素運動を併用した場合は59%の減少が示されている³⁰⁾。逆に、身体活動・栄養・体重に対するカウンセリングを含めた生活習慣介入により、2型糖尿病発症リスクは、ハイリスク者で40～60%低下する。これらのエビデンスを現場にいかに応用していくかが今後の課題である。糖尿病予防のための戦略研究J-DOIT1(研究リーダー：葛谷英嗣)は、生活習慣改善の重要性を説明した後、電話などによる非対面式の糖尿病予防支援サービスを提供することで、どの程度の糖尿病発症予防効果が得られるのかを検討したクラスター・ランダム化比較試験である。到達目標の目安は、運動の習慣化、適正体重の維持、食物繊維の摂取、適正飲酒の4点である。支援群では、予防支援センターから1年間にわたり電話などで非対面式の支援サービスを受け、食事と運動を中心とした生活習慣の改善に努める。一方、自立群では、到達目標を設定した後は定期的なニュースレターの配布と毎年の健診を受診するよう勧奨を受ける程度で、電話などによる予防支援サービスを受けることはない。主要評価項目は主として空腹時血糖値により判定した介入開始後3年間の累積糖尿病発症率とし、両群で比較する。副次評価項目は介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖値、HbA1c、血圧、血清脂質、

1型糖尿病に対する介入方法別の効果

1型糖尿病では、食事中の炭水化物量に合わせたインスリン調節が血糖コントロールを改善させることが報告されている。運動療法はインスリン感受性を高める効果があるため、その結果1型糖尿病患者ではインスリン使用量が少なくなり、体力の向上とQOLの改善が期待できる³¹⁾。歩数計とやる気になるようなテキストメッセージだけでは、身体活動量は増加しなかったと報告されている³²⁾。

運動の順番も重要である。運動習慣のある1型糖尿病患者12名を対象にしたクロスオーバー試験では、有酸素運動(60%強度のトレッドミル負荷、45分間)とレジスタンス運動(3セットずつ6種目、45分間)の順番を変えて、血糖変化をみている³³⁾。運動の順番にかかわらず、レジスタンス運動中にはほとんど血糖低下はみられず、有酸素運動では低下が認められた。一方、有酸素運動先行群に比べ、レジスタンス運動先行群のほうが有酸素運動中の低下が軽度であった。また、運動終了後の回復期60分間における、血糖値は、有酸素運動先行群のほうが高く推移していた。レジスタンス運動を先行させたほうが低血糖予防になるといった情報を運動処方時に知っておくことは大切であると思われる。

妊娠糖尿病に対する介入方法別の効果

妊娠糖尿病は、妊娠中の合併症、出産時合併症、児の奇形リスクを増加させるのみならず、将来の母児の糖尿病発症の温床となる。日本では晩婚・晩産化に伴い、妊娠糖尿病が増加している。欧米では、低GI食が妊娠糖尿病に対する食事療法のひとつのオプションとして用いられてい

る。妊娠糖尿病妊婦63名が、低GI食あるいは従来食に無作為に割りつけられた³⁴⁾。対照群に比べて、低GI群ではインスリンを必要とする者の割合が少なかった(59% vs 29%)。インスリンが必要とされた19名のうち9名は、低GI食にすることでインスリン使用を避けることができた。その後の研究では、低GI食では、周産期や新生児体重などのアウトカムには従来食群との統計学的な差は認められていない³⁵⁾。妊娠糖尿病の人が運動療法を行うと、妊娠中の体重増加が少なく、元の体重に戻りやすいことも示されている。

妊娠糖尿病予防を目的とした肥満妊婦に対する運動介入も行われている³⁶⁾。不活動な12~14週齢の女性を、週に4回の中等度の有酸素運動45~60分を36週まで行い、31名が試験を終了した。その結果、座りがちな女性に比べ、活動的な女性は、体力、筋力が改善し、帝王切開が少なかった³⁷⁾。同様にレジスタンス運動についても検討されている。妊娠糖尿病患者64名をレジスタンス運動群と対照群に無作為に割りつけたところ、インスリン治療

を必要とした割合は、対照群に比べて運動群で少なかった(56% vs 22%)³⁸⁾。日本でも、妊娠糖尿病予防を目指した介入研究が行われることが期待される。

おわりに

生活習慣の修正を行うことで、MetSや糖尿病を持つ人の減量や心血管リスク因子の改善が期待できる。また、食事療法や運動療法などの介入内容の違いによって、減量効果や血糖コントロール改善には若干の違いがみられる。食事療法や運動療法のアドヒアランスやセッションへの参加率が効果に差をもたらしている可能性もある。臨床現場においては、海外でのエビデンスも参考にしながら、目の前の患者の嗜好や病態に合わせた処方、私たち医療従事者には求められている。

文献

- 1) Freedland SJ *et al.*, *Eur Urol.* 2009; 55(1): 249-50.
- 2) Shai I *et al.*, *N Engl J Med.* 2008; 359(3): 229-41.
- 3) Nordmann AJ *et al.*, *Am J Med.* 2011; 124(9): 841-51.e2.
- 4) Greenberg I *et al.*, *J Am Coll Nutr.* 2009; 28(2): 159-68.
- 5) Shai I *et al.*, *Circulation.* 2010; 121(10): 1200-8.
- 6) Sacks FM *et al.*, *N Engl J Med.* 2009; 360(9): 859-73.
- 7) Dansinger ML *et al.*, *JAMA.* 2005; 293(1): 43-53.
- 8) Gardner CD *et al.*, *JAMA.* 2007; 297(9): 969-77.
- 9) Jakubowicz D *et al.*, *Steroids.* 2012; 77(4): 323-31.
- 10) Thorogood A *et al.*, *Am J Med.* 2011; 124(8): 747-55.
- 11) Ismail I *et al.*, *Obes Rev.* 2012; 13(1): 68-91.
- 12) Gappmaier E *et al.*, *J Sports Med Phys Fitness.* 2006; 46(4): 564-9.
- 13) Jakicic JM *et al.*, *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19(12): 893-901.
- 14) Richardson CR *et al.*, *Ann Fam Med.* 2008; 6(1): 69-77.
- 15) Weinheimer EM *et al.*, *Nutr Rev.* 2010; 68(7): 375-88.
- 16) Paul-Ebhohimhen V *et al.*, *Obes Facts.* 2009; 2(1): 17-24.
- 17) Digenio AG *et al.*, *Ann Intern Med.* 2009; 150(4): 255-62.
- 18) Linde JA *et al.*, *Ann Behav Med.* 2005; 30(3): 210-6.
- 19) Ohshima, *et al.*, *Obes Res Clin Pract.* 2012 in press.
- 20) Pollak KI *et al.*, *Am J Prev Med.* 2010; 39(4): 321-8.
- 21) Sorensen LB *et al.*, *Can J Diet Pract Res.* 2011; 72(4): 181-5.
- 22) Davy BM *et al.*, *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(7): 1236-9.
- 23) Dennis EA *et al.*, *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(2): 300-7.
- 24) Krebs JD *et al.*, *Diabetologia.* 2012; 55(4): 905-14.
- 25) Davis NJ *et al.*, *Diabetes Educ.* 2012; 38(2): 250-5.
- 26) Esposito K *et al.*, *Ann Intern Med.* 2009; 151(5): 306-14.
- 27) Pedersen SD *et al.*, *Arch Intern Med.* 2007; 167(12): 1277-83.
- 28) Umpliere D *et al.*, *JAMA.* 2011; 305(17): 1790-9.
- 29) Ng CL *et al.*, *Health Qual Life Outcomes.* 2011; 9: 59.

- 30) Grantved A *et al.*, *Arch Intern Med.* 2012; 1-7. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3138.
- 31) D'hooge R *et al.*, *Clin Rehabil.* 2011; 25(4): 349-59.
- 32) Newton KH *et al.*, *Diabetes Care.* 2009; 32(5): 813-5.
- 33) Yardley JE *et al.*, *Diabetes Care.* 2012; 35(4): 669-75.
- 34) Moses RG *et al.*, *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 996-1000.
- 35) Louie JC *et al.*, *Diabetes Care.* 2011; 34(11): 2341-6.
- 36) Callaway LK *et al.*, *Diabetes Care.* 2010; 33(7): 1457-9.
- 37) Price BB *et al.*, *Med Sci Sports Exerc.* 2012.
- 38) de Barros MC *et al.*, *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(6): 556.e1-6.

Profile

坂根直樹 (さかね なおき)
 1989年 自治医科大学 医学部 卒業、京都府立医科大学附属病院 研修医 (第1内科)
 1991年 大江町国保大江病院
 1993年 弥栄町国保病院
 1994年 京都府保健福祉部 医療・国保課勤務技術吏員
 1995年 綾部市立病院 (内分泌科)
 1998年 大宮町国保直営大宮診療所
 1999年 京都府立医科大学附属病院 修練医 (第1内科)
 2001年 神戸大学大学院 医学系研究科 分子疫学分野 (旧衛生学) 助手
 2003年 独立行政法人国立病院機構京都医療センター (旧国立京都病院) 臨床研究センター 予防医学研究室 室長、現在に至る

● 座談会

糖尿病とその合併症の成因

－研究成果をどのように臨床に生かすか？－

門脇 孝^{*1} 羽田勝計^{*2} 春日雅人^{*3} (司会)

春日 糖尿病の予防、診療に関して、多くの方々の努力にもかかわらず、現在に至っても糖尿病患者さんの数が減ったとか、合併症が減ったという成績は得られていません。糖尿病合併症の成因を明らかにし、画期的な予防法あるいは治療法が望まれているところで、本日は我が国を代表する糖尿病研究の専門の先生にお出でいただき、糖尿病発症の成因あるいは合併症の成因についてお話を伺いたいと思います。まず糖尿病の発症メカニズムについて門脇先生に伺いたいと思いますが、最近の糖尿病の成因に関するいろいろな研究をご覧になって、重要な研究、あるいは研究の方向性があれば教えていただけますでしょうか。

糖尿病の発症メカニズム

門脇 たくさんあると思いますが、その中で少し絞って申し上げますと、1つはゲノムワイド関連解析 (GWAS) が行われ、common variant で一つひとつの effect size はそれほど大きくありませんが、2型糖尿病に寄与している遺伝子が世界で 30 以上、日本

でも 13 個同定されて、それらを合わせると日本人の糖尿病のリスクを約 6 倍の範囲で予測することができるようになった点が大きな進歩だと思います。その大部分はインスリン分泌にかかわるものなので、これまで一般的に信じられていたインスリンの分泌低下が遺伝素因として最も重要だということが裏づけられたと思います。

一方、それらの遺伝子を全部合わせても、せいぜい 20% くらいしか糖尿病の遺伝的な素因は説明できていません。春日先生が序論に書かれていますが、より頻度の低い rare variant かつ effect size の大きい遺伝子が相当数あり、その中に非常にインパクトのある遺伝子がまだあるのではないかと余地もあり、そういう方向に研究が向かっていると思います。さらに non-coding RNA が遺伝子の非常に大きな部分を占めており、その中に糖尿病の遺伝的な素因と関係しているものがあるのではないかとということで、ゲノム関連研究が非常に進んでいると思います。

春日 GWAS の結果がある程度出てきたということですね。臨床の現場でその情報を用いるのは難しいと思いますが、日本人で明らかになった 13 個の糖尿病感受性遺伝子のリスクアレルを、糖尿病患者が実際に持っているかどうかは見ることもできるわけですね。

*1 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

*2 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 教授

*3 国立国際医療研究センター 研究所長



門脇 そうですね。

春日 それをどのように診療の場に活かすかということについてはいかがお考えですか。

門脇 先ほどの GWAS で同定された 13 個の遺伝子、すなわち 26 個のアレルがあるわけですが、少ない人でも 6~10 個のリスクアレルを持っていて、多い人で 19~21 個のリスクアレルを持っています。その間に 6 倍のリスク差があるということです。ある程度予測に使えます。以前 TCF7L2 では、体重を 5% 減少させるだけで糖尿病の発症がほぼ完全に抑制されるというデータもありました。今後、我が国がこれまで弱かったコホート研究で、これまで同定された 2 型糖尿病の遺伝子と、生活習慣や肥満度などと組み合わせることで、糖尿病のリスクをさらに精密に予測することで、予防に役立ってくるのではないかと思います。

春日 実際に門脇先生がおっしゃったようなデータを得ようと思うと、かなりたくさんの症例がないと難しいですよ。リスクアレルが十幾つになればなるほど、それぞれの組み合わせを出すには非常に多くの症例が必要ですね。

門脇 そうですね。1 塩基多型 (SNPs) の組み合わせと生活習慣の組み合わせがありますので、少なくとも 10 万人以上の規模のコ

ホート、できれば数十万人規模のコホート研究が必要です。欧米ではすでに立ち上がっているのに、我が国も早く立ち上げなくてはなりません。これまでも糖尿病の発症を検討しているコホートがありますが、採血をしても、遺伝子検査ができていませんでした。倫理指針などを工夫し、遺伝子研究がテラーメイドの予防などに繋がることを、国として考えていく必要があると思います。

もう 1 つは、エピゲノムの研究です。環境因子には高脂肪食や過食、あるいは運動不足がありますが、糖尿病が発症するまでには時間が必要です。その時間経過が一体何を意味するのかということを見ると、ヒストンコードの修飾や DNA のメチル化といったクロマチンの構造変化が膵 β 細胞、肝臓や筋肉、脂肪組織などに起こり、各臓器の機能不全がネットワークを形成し、糖尿病を起こして考えると考えられます。今後は SNPs をもとにした研究だけでなく、最初はモデル動物だと思いますが、ヒトの組織を使い、もちろん組織によっては生体の組織や剖検の組織などを使いながら、エピゲノムの変化が同定できるようになると思います。ゲノム創薬は難しい面がいろいろありますが、エピゲノム創薬ですと regulation などにかかわるヒストンのコードの変化などに共通性があるので、より

進みやすい面もあります。

春日 どうもありがとうございます。次に羽田先生から、糖尿病の合併症の成因に関する最近のトピックスについてお話しいただけますか。

糖尿病合併症成因の最近のトピックス

羽田 門脇先生がおっしゃったことはほとんどすべて合併症の成因にも当てはまります。遺伝因子とエピゲノムが絡み、合併症の場合には、そこへ高血糖以外の高血圧や脂質異常症といった他の併発症の3つが一体となり、合併症が起こってくると思います。ここまではいいのですが、GWASの恩恵が合併症にまでなかなか来ません。合併症の中でも腎症が一番遺伝的背景が強いと言われていますが、糖尿病がないと合併症は起こりませんので、必ずしも遺伝学がそのまま当てはまらないことがあります。日本人のリスクアレルを幾つかまとめて調べても、残念ながら腎症が説明できるところまで行っておりません。エピゲノムに関しては、各臓器でいろいろなことが言われていますし、臓器特異的に発現しているマイクロRNAが合併症に関係しているという仕事が少しずつ出てきています。

少し特異的な話をしますと、網膜症は臨床的に浮腫、虚血、血管新生と進み、そこに炎症が絡んでいると言われていますが、最初に起こるのは周皮細胞喪失 (pericyte loss) で、今は vasoregression という言葉でも表現されるようになってきていますが、血管が減ることです。おそらく血管内皮増殖因子 (VEGF) が出てくるまでにアンジオポエチンの1から2への変換があり、2が出てくるために pericyte loss が起こり、上皮細胞が喪失し、vasoregression が起こるという経過が想定されています。

腎症に関しては糸球体のメサンギウム細胞が中心で間違いはないのですが、残念なことに



羽田勝計先生

メサンギウム細胞には特異的に発現しているタンパクが発見されていないので、細胞特異的ノックアウトマウスを作ることができません。それに対して、今非常に注目されているのはポドサイトと呼ばれる糸球体上皮細胞です。ネフリンやポドシンといった極めて特異的なタンパクが発現していますので、ポドサイトに特異的なノックアウトマウスを作ることができます。2010年に、ポドサイトにあるインスリン受容体をノックアウトすると、糖尿病性腎症で見られる幾つかの病変が出現し、タンパク尿が出現すると報告されました。そして基底膜が厚くなり、ポドサイトのバリア機能を担っているいろいろなタンパクがなくなります。したがってバリア機能としてのポドサイトを維持するためには、インスリン受容体およびそのシグナルが大切だということが分かってきました。また、mTORを活性化したほうが腎症は悪くなるということも分かってきました。今までは上皮細胞の培養ができなかったのですが、温度感受性ポドサイトのセルラインを使った *in vitro* 試験ができるようになったことも、ポドサイトが注目されている大きな理由だと思います。

また、尿細管も再度脚光を浴びてきています。糖尿病では尿細管がブドウ糖を再吸収し



門脇 孝先生

ないといけないため仕事量が増え、相対的に虚血になります。そうすると、低酸素誘導因子の HIF-1 が出て最初は保護的に働きますが、慢性的に尿細管の仕事量が増え続けると、HIF-1 が線維化に関係する遺伝子の発現を増加させ、尿細管の線維化を引き起こします。これが糸球体濾過量 (GFR) の低下にある程度関係しているのではないかと考えられています。糸球体が主要病変部位であることには変わりありませんが、尿細管の重要性も再度強調されるようになってきていると思います。

あと大血管障害の成因研究では、プロテインキナーゼC (PKC) の活性化、終末糖化産物 (AGE) とそこから出てくる酸化ストレスなど糖尿病絡みのすべての合併症に共通の成因の研究が進行しています。大血管障害は、最近の ACCORD 試験と ADVANCE 試験などからも単に血糖をコントロールするだけでは解決しないということも事実ですので、高血圧や脂質異常症といった他のメカニズムと合わせて考えないと、成因ははっきりしないと思います。

春日 今までのお話を踏まえて、今後の糖尿病治療の戦略として、まず成因との関連から、糖尿病治療あるいは糖尿病予防に関する今後の方向性はどうか考えれば良いでしょうか。

今後の糖尿病の治療戦略

門脇 糖尿病の治療戦略として、今ある治療薬をどのように組み合わせるかについて、意見を述べたいと思います。先ほどの成因のところとも関係してきますが、まずインスリン分泌低下の遺伝素因があり、そこにメタボリックシンドロームなどのインスリン抵抗性が後天的に加わり、膵 β 細胞が一時的に代償しますが、その代償が破綻したとき、あるいは代償を維持できない人に糖尿病が起こります。

春日 それは今の一般的な考えですね。

門脇 その病態が後の話に繋がっていきます。それから最近の UKPDS や ACCORD 試験などの研究から、HbA1c を正常に近づけることは大事ですが、低血糖を起し肥満を助長するような治療では、そのメリットも相殺されてしまうことが分かってきました。低血糖を起さず、肥満や高インスリン血症も起さずに HbA1c を下げる、すなわち HbA1c の下げ方が重要だと思います。また糖尿病とがんが合併しやすいということが日本でも明らかになり、久山町の研究からは肥満や高インスリン血症がアルツハイマー病に関係していることも明らかになってきました。糖尿病の治療によって肥満や高インスリン血症が起らないように、むしろ改善する方向に進めることを心にとめるべきではないかと思っています。

そういった観点から、まずインスリン分泌低下に対する治療ですが、従来のスルホニル尿素 (SU) 薬は、ともすれば低血糖や肥満や高インスリン血症を起しがちです。一方、インクレチン関連薬の場合は、血糖値に応じたインスリン分泌の促進作用になりますので、エビデンスから見てもインクレチン関連薬がインスリン分泌薬の主役になっていくと思います。もちろんある程度以上 β 細胞が減って

しまうと効果はありませんが、初期治療としてはその方向に進んでいくと思います。

次にインスリン抵抗性改善薬の最近の話題として、ビッグアナイド薬が高用量で使えるようになったことと、ビッグアナイド薬を含んだ治療を受けている者でがんの合併が少ないかもしれないというエビデンスが幾つか出てきました。そういう点で、ビッグアナイド薬が糖尿病治療の中で重要になってきたと思います。

最後に β 細胞の破綻と保護の問題ですが、 β 細胞はインスリンのシグナルが保たれているときにはアポトーシスを起こしませんが、肥満やインスリン抵抗性になると β 細胞にもインスリン抵抗性が起きてきます。 β 細胞においてアポトーシスを抑制するシグナルが減弱することによって破綻を来してくるのではないかと考えています。ではどうやって改善するかと言うと、 β 細胞保護についてはインスリン抵抗性改善薬の中でもチアゾリジン薬に一定のエビデンスがあると思っています。ビッグアナイド薬ではエビデンスがまだ明確ではありません。一方インクレチン関連薬については、 β 細胞のインスリン抵抗性の改善とは独立して、CREB や BCL2 を誘導しアポトーシスを抑制することが示されています。最近のエキセナチドやビルダグリプチンの2, 3年のデータからも β 細胞保護効果があるかもしれないという結果が出ていますので、今後、そういったことを考えながら治療していく時代になっていくのではないかと思います。

春日 門脇先生から現在発売されている経口糖尿病薬の使い方についてお話をいただきましたが、羽田先生はいかがお考えですか。

羽田 少なくとも合併症において、血糖管理をきちんとやらないといけませんので、HbA1c は JDS 値で 6.5% を目指すということが必須です。ただ、大血管障害を考えると食後血糖をきちんとコントロールすることも

大切になってきますので、HbA1c だけですべてを語ってはいけないということは事実です。また、低血糖はすべての合併症を悪化させる、もしくはイベントを起こす要因となるので、そのことも考えて血糖管理をやらなければいけないと思いますが、現時点で合併症に最も有効であるという糖尿病治療薬は存在しません。合併症側から見ると、どの薬剤を使ってもいいので、HbA1c や食後血糖値をきちんとコントロールすることが重要だと思います。

糖尿病合併症の現状

春日 ところで、糖尿病合併症の現状はいかがですか。

羽田 現在、網膜症は成人中途失明原因の第2位になり、緑内障が1位です。腎症は透析療法導入原疾患の第1位ですが、ここ数年の傾向はほぼ横ばいに近づいています。

春日 少し減っている印象がありますよね。

羽田 2010年の1年間で1%減り、実数も減りました。これが続くかどうかはあと数年見てみないと分かりませんが、ほぼ横ばいになってきた感じはあります。また、透析療法全体の導入数からシミュレートすると、おそらく日本で透析を受けている患者さんは2017年をピークに減るだろうという予測も出ていますので、これまでの治療効果が出てきているのだと思います。振り返ってみますと、1993年にDCCT試験結果が出て、合併症ではカプトプリルの臨床試験が同じ年に発表され、腎症にACE阻害薬が有効であることが示されました。その2年後に熊本スタディが、3年後にUKPDSの結果が出ました。またアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の試験結果も2001年に出ています。その1年か2年前にSteno-2研究の細小血管障害版が出て、その次にSteno-2研究の大血管症の報告があり、これらのエビデンスがよう

やく臨床に活かされるようになってきたという気はします。

合併症を考えると、現在の治療戦略は血糖管理だけではだめで、血圧管理と脂質管理を含めた集約的治療が求められていることは事実です。それはリスクが高い微量アルブミン尿を有する症例を対象にした Steno-2 研究で明らかにされていますし、門脇先生がされている日本人を対象とした J-DOIT3 が終了してポジティブな結果が出れば、日本人において血糖、血圧、脂質の3つと生活習慣をいかに改善していくかという方法論も含め、戦略が少し変わってくると思いますが、すべて管理しなければならないということは事実です。それが現在の治療方針であり、それなりの成果がここ数年で出てきているように感じています。

春日 門脇先生、先ほどの話に少し戻りますが、ビグアナイド薬が、がんの発症に促進的に働かないかもしれないというのは、ビグアナイド薬の作用機序との関係からどういうことが推測されるか、教えていただけますか。

門脇 あくまでも推測ですが、疫学的な事実として、肥満や糖尿病では、肝がん、子宮体がん、乳がん、大腸がんなどのがんの合併が多くなっています。そのメカニズムは、高インスリン血症によってインスリン受容体が活性化し、最終的に Akt を活性化します。Akt は活性化されると発がん遺伝子になることが分かっていますので、インスリン自身は変異原性物質ではありませんが、Akt やその下で活性化される mTOR を介して突然変異を起こした細胞増殖を促進する可能性があります。また、過栄養自身が mTOR を活性化し、腫瘍の増殖を促進する方向に導くことも、1つのメカニズムとして仮定されています。

ビグアナイド薬は AMP キナーゼを活性化しますが、腫瘍細胞によって AMP キナー

ゼの発現に違いがあると言われていています。AMP キナーゼをよく発現している腫瘍細胞で、ビグアナイド薬が AMP キナーゼを活性化すると、直接 mTOR を抑えるため腫瘍の増殖を抑制します。AMP キナーゼがあまり発現していない場合でも、ビグアナイド薬の主作用によってミトコンドリアの酸化的リン酸化が抑えられ、ATP の産生を抑制し、この場合には AMP キナーゼの活性化が起きませんので、ATP の枯渇が起き腫瘍細胞が死んでいきます。このようなメカニズムにより、AMP キナーゼの発現の多寡にかかわらず多くのがんで直接的な抗がん作用があるのではないかということは、*in vitro* あるいは動物実験で分かっています。

羽田 メトホルミンは organic cation transporter (OCT) で取り込まれて作用しますので、OCT が発現しているということが必要です。肝臓は OCT1 がありますから、問題ないと思いますが、がん種や臓器によって少し違ってくると思います。

門脇 そのとおりですね。トランスポーターの問題はあると思います。

羽田 門脇先生がおっしゃったミトコンドリアの酸化的リン酸化の抑制に関して、私も、尿細管細胞が OCT2 を持っていますので、虚血に陥った場合メトホルミンがミトコンドリアの作用を抑え ATP 産生を下げることを見えています。また酸素消費も抑えますので、低酸素から細胞を守ることも明らかです。

春日 メトホルミンは糖尿病性腎症にも有効かもしれないということですね。

羽田 まずメトホルミンは OCT がないと取り込まれないので、すべて調べられているわけではないですが、少なくとも近位尿細管には入りますので、近位尿細管障害に関しては有効です。少なくとも動物では有効性が分かっています。ヒトではあまり研究が進んで

いないのですが、メトホルミンがSU薬に比べてアルブミン尿を少し下げたという研究結果は存在します。あと糸球体上皮細胞のポドサイトにもOCTがあり、取り込まれるのではないかとされています。合併症全体に対して有効である可能性は十分あるのですが、メトホルミンが使われてもう20数年たっており、全世界でメトホルミンがたくさん使われているのに、それほど合併症が減っているわけではないですから、それほど有効だというわけではないと思います。

門脇 ヒトによるメトホルミンの効き方の違いは、羽田先生がおっしゃったようにOCT1ですが、その多型によって効き方が違うという報告があります。それに加えて、スコットランドから出た研究で、メトホルミンの効く、効かないでGWASを行うと、いわゆる血管拡張性失調症の原因遺伝子のATMの遺伝多型が関係するというデータがあります。最近ATMがAMPキナーゼの上流因子の1つであることが分かったようで、今後はメトホルミンについて、ATMやOCT1などの遺伝多型との関連で使用選択するようになるかもしれません。

糖尿病の血圧・脂質管理

春日 先ほど羽田先生から、降圧治療の進歩により糖尿病性腎症が減る方向に向かっているという結果が出てきているというお話がありました。糖尿病の患者さんの血圧管理という観点から見た場合、どういう種類の降圧薬が良いか、また脂質異常症に関しても、腎症あるいは大血管障害との関係でご意見があればお願いします。

羽田 降圧薬に関しては、少なくとも細小血管障害を考えた場合、レニン・アンジオテンシン系阻害薬が第1選択薬であることはこれまでのエビデンスから明らかであり、我が国ではARBが一番使われております。それ



春日雅人先生

と同時に、目標血圧の130/80mmHgを確実にクリアするという、この2つが極めて大事で、大血管障害でも同じことが言えるかもしれません。ただ大血管障害では、臓器によってアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬のほうがARBよりも良いという少し違ったデータが出ていると思います。いずれにしても、糖尿病における第1選択薬はレニン・アンジオテンシン系阻害薬です。目標血圧の130/80というラインは高血圧学会から出ていて、それでよろしいのですが、やはり低血糖と一緒に下げすぎると良くないです。Jカーブ現象は一時消えましたが、また再燃しているような感じです。

春日 どのぐらいまで下げると、どういう弊害が起こるのですか。

羽田 Jカーブ現象は、イベントによって異なります。例えば、腎イベントは、UKPDSの再解析では収縮期血圧115mmHgまでは下げるほうが減ると報告されていますし、ADVANCE試験の再解析では106mmHgまでは、Jカーブ現象がないと報告されています。脳イベントもthe lower, the betterと言われていますが、心イベントはJカーブの存在が報告されています。ただし、いずれも種々の試験の再解析なので、エビデンスのレ

ベルは低いと思います。また、130/80mmHgの達成率が必ずしも高くないことも事実ですので、まずこの目標値達成が重要だと思います。糖尿病では、神経障害による起立性低血圧も問題点として挙げられます。さらに、夜間や早朝の血圧値も重要な因子なので、可能なら24時間血圧をチェックするほうが良いと思います。

脂質に関するエビデンスが多いのは大血管障害であり、細小血管障害は脂質だけをコントロールすれば予防もしくは進行阻止できるというエビデンスはありません。したがって脂質のコントロールはあくまで大血管障害を考えて行うべきです。危険因子をすべて管理するのが良いというのがSteno-2研究なので、細小血管障害も入ってくると思いますが、Steno-2研究では自律神経障害はポジティブだったのですが、唯一ポジティブに出なかったのが末梢神経障害でした。おそらく使用していたパラメーターがあまりセンシティブではなかったということのようですが、神経障害を研究されている先生の中には、血糖管理が神経障害には最も大切であるという意見もあります。

Legacy effect

春日 UKPDSなどのデータから legacy effect ということが言われていますが、legacy effect のメカニズムに関して、門脇先生お願いします。

門脇 糖尿病合併症の場合、幾つかの可能性が考えられると思いますが、1つは最初にお話ししたエピゲノムの変化があり、もう1つはAGEの蓄積の問題があると思います。3番目の問題として、高コレステロールや高血圧の場合は直接プラークを安定化して、イベントを抑えるということが知られていますから、高コレステロールや高血圧はイベント抑制効果が出るのが非常に早いです。一方、

高血糖を抑制すること自身はプラークの安定化にはあまり関係しませんが、内皮機能障害や血管の炎症といった動脈硬化の initiation に関係するので、最終的には血糖もプラークの縮小に結びつきます。動脈硬化のイベントのプラーク破綻に直接関係するのではなく、高血糖自身は内皮機能障害という initiation に関係するので、イベント抑制に繋がるには時間がかかると思います。

羽田 最初にメタボリックメモリーがEDIC研究で言われたときには、AGEが一番可能性があると言われたのですが、その後 legacy effect になり、今はエピゲノムが重要視されつつあるというのが事実だと思います。おそらくこれから解決していくと思いますが、AGEには2つ問題点があり、1つはAGEの構造自体ほとんど分かっていないので、なかなか手を出せない領域にあるということと、RAGEという受容体がクローニングされ、ノックアウトマウスも作製されているのですが、本当のRAGEのシグナルを誰も解明していません。RAGEが最も大切な受容体なのかどうかもあまりよく分かっていません。それがAGEの問題点だと思います。

春日 Legacy effect というのであれば、臨床的には今まで以上に早期発見して、早期治療すれば、かなり合併症が抑えられると思います。また早期発見すれば、心血管系が痛んでいる人も少ないですから厳格な血糖コントロールもできると思います。その辺を含めて、門脇先生、将来の治療の在り方についてお話しいただけますか。

将来の治療の在り方

門脇 糖尿病では早期発見、早期治療が重要だと思います。その手段として、2010年の7月1日から糖尿病学会ではHbA1cを診断の第一歩に取り入れることによって、血糖

値と HbA1c が糖尿病型であれば、その日に糖尿病と診断できるという診断法を普及しています。これまでは、一度血糖値で糖尿病と出ても必ず別な日に確認していました。ところが糖尿病は無症状ですから、2回目の検査を受けないまま目が悪くなってから、腎臓が悪くなってから治療を受ける人が多かったので、そういうことをなくす方向に持っていかなくてはなりません。HbA1c の診断適用に当たっては、globalization を目指して実施していきたいと思います。2011年10月13日に厚生労働省の特定健診・保健指導に関する委員会があり、HbA1c の国際標準化について、日常臨床では2012年の4月1日から、国際標準値を主にして JDS 値を併記することが大筋認められました。

将来展望については、1つは EBM という標準治療があり、個々の病態を踏まえて適用するわけですが、介入研究と疫学研究の両方が非常に重要です。介入研究については J-DOIT3 など、日本やアジアでの研究が今後非常に重要になってくると思います。我が国が非常に弱い疫学研究について、コホート研究を既存のコホートと新しいコホートで立ち上げ、糖尿病学会のデータベース事業についても5年で終わりにすることなく将来に向け、久山町のデータのように第1集団、第2集団、第3集団とフォローしていくことで、初めて光ってくると思います。羽田先生におまとめいただいている次の『科学的根拠に基づくガイドライン』の改定は2013年だと思いますが、エビデンスに立脚した内容がだんだん増えてくることを望んでいます。

あとは個別化医療がキーワードだと思います。患者さんの治療を選択するうえでの情報は血糖値、HbA1c、肥満型か非肥満型かと、あとはインスリンレベルくらいだと思います。膵β細胞のイメージングなどにより、β細胞はどれくらいの量が残っているかを調べるこ

とが非常に重要な課題だと思います。合併症から見た早期と、β細胞の量から見た早期の両面で発見しなくてはいけないと思います。また個別化医療には遺伝子だけでなく、バイオマーカーの開発やイメージングの開発などを多角的に進めていく必要があると考えます。最後は、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) に基づく再生医療についても、我々としては重要視していかなければいけないと思います。

羽田 早期診断、早期治療というのは合併症にとっても言えることです。まず合併症の早期診断ができていないのが大きな問題点としてあります。今はもう少し改善していると思いますが、日本糖尿病対策推進会議ができた当初は、糖尿病患者さんの眼科受診が1年間に5割、尿のアルブミン測定が3割、医者が直接患者さんの足を診ているというのは1割少しくらいの頻度でした。つまり眼科へ行かないと網膜症は見逃しますし、尿アルブミンを測らないと腎症を見逃します。足の診察はその後改善してきていますが、いずれにしても、早期診断をするための手段がすでにあるにもかかわらず、なかなかできていません。それゆえ日本糖尿病対策推進会議が啓発ポスターを出したわけです。単純網膜症は別として網膜症に関しては、少し進んでも現在は抗 VEGF 抗体やアプタマーを使った治療が日本で行われています。また、炎症を抑える硝子体内へのステロイド投与など、いろいろな局所治療も可能になってきていますので、早めに診断するのは極めて大切です。

腎症も、早期診断、早期治療ができれば寛解することも明らかになっています。我々のところもそうですが、早期腎症では、ADVANCE 試験の再解析でも5割は寛解しています。顕性腎症になっても ADVANCE 試験では25%が正常アルブミン尿に戻っています。したがって早期診断、早期治療というのは、合併症を考えたときに極めて大切な

ことだと思えます。アルドース還元酵素阻害薬は別として、これまで合併症治療薬が存在しなかったことは事実ですが、最近腎症で、Nrf2 を活性化するバルドキシロンメチルが、GFR の落ちた2型糖尿病症例に対する1年間の第Ⅱ相試験で、投与量依存的に GFR を上げるという成績が『New England Journal of Medicine』に発表され、今米国で第Ⅲ相試験に入っています。抗酸化薬あるいは炎症調節薬 (antioxidant inflammation modulator) という範疇に入ると思いますが、今後そういった薬剤が出てくれば、通常の糖尿病治療以外の合併症治療薬として、ようやく手に入る可能性はあります。PKC 阻害薬が網膜症で FDA に申請され3年くらい止まっていますが、そろそろ認可されるのではないかと

う噂もあります。ほかにも治験に入っている薬剤がありますが、まだデータは出ていないと思います。

日本糖尿病学会が糖尿病の治療目標を出していますが、その一番上に書かれているのは、患者さんの寿命の確保や QOL を維持するとなっています。そこに糖尿病および合併症の治癒というのが目標として掲げられるようになるのが、私としても一番の夢です。

春日 お二人の先生から糖尿病とその合併症の治療に対する将来像を伺えたところで、時間になりましたので本日の座談会を終わりたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

(とき：平成23年10月21日 ところ：ヒルトン東京ベイ)

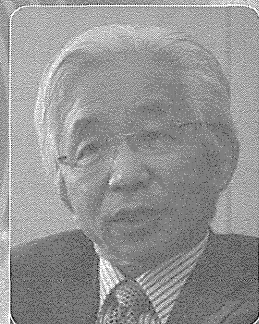
動脈硬化予防における血糖管理



ホスト：門脇 孝
東京大学大学院医学系研究科
代謝病態栄養学教授



ゲスト：河盛隆造
順天堂大学大学院医学系研究科・
スポーツロジセンターセンター長



ゲスト：柏木厚典
滋賀医科大学医学部附属病院
病院長【誌上参加】

(発言順)

糖尿病罹病期間が短くても、心筋梗塞、 脳梗塞が起こっている

【門脇】本日は、順天堂大学の河盛隆造先生にお越し頂まして、「動脈硬化予防における血糖管理」についていろいろお話を伺い、討論をさせて頂きたいと思います。また柏木先生には誌上参加という形でコメントを頂きたいと思います。

糖尿病が増加して、合併症のなかでも動脈硬化に基づく心筋梗塞あるいは脳卒中が、わが国で非常に大きな問題になってきています。今や糖尿病は、心筋梗塞や脳卒中の最も重要な原因として挙げられるのではないかと思います。高血圧や高コ

レステロール血症に対しては、非常によい治療薬が現在使用可能で、両者のコントロールはかなりできるようになってきています。糖尿病については、治療はまだ大きな課題を抱えているという状況があるかと思います。

まず最初に、河盛先生から糖尿病と動脈硬化について2つ3つ話題をご提供いただければと思います。

【河盛】糖尿病の血管障害と言えば、糖尿病性細小血管障害でした。これらの発症・進展状況は眼底検査、尿中アルブミン排泄率、あるいは神経障害の症状や腱反射などから診断できております。しかし、30年ほど前からでしょうか、糖尿病患者さ

んから「私の動脈硬化はどの程度ですか」と聞かれることが増えてきました。当時は眼底写真の血管の走行をみて動脈硬化性変化があるよとか、KW (Keith Wagner) 分類でどの程度だとか、その程度しかお答えできませんでした。その当時、大阪大学第一内科の循環器グループや脳卒中グループがエコーで血管の変化を早く把握しようと努力しておられました。私どもは最も簡便な頸動脈Bモードエコーで内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) やプラークの性状を測り始めたのです。そして驚いたことに、糖尿病症例では、健常人に比べて20年も早くIMTが厚くなっていることがわかりました (Diabetes Care 1992; 15: 1290-4.)。50歳の糖尿病の人は、糖尿病のない70歳の人と同じ厚さだったのです。脆弱なプラークも多く見つかりました。HbA1cや血糖値と違って、プラークは画像で一目瞭然ですから、患者さんが関心をもち、ごらんになります。「プラークが剥がれると、脳梗塞を起こすかもしれません。ひょっとすると同じような変化が心臓冠動脈にもすでにあるかもしれません」とお話しすると、種々の治療に熱心になり始めました。一方で、糖尿病を疑って糖負荷試験 (OGTT) をした際に糖尿病型だったら説明して治療しますが、境界型だったら、「まだ大丈夫ですよ」と言ってしまいがちです。ところが境界型でも平均IMTは糖尿病群と同程度だったのです (Diabetologia 1995; 38: 585-91.)。しかし一例一例みても、インスリン分泌が少なくOGTT境界型である例ではIMTは正常域で、一方遅延過剰インスリン分泌パターンを呈する例、具体的には1時間や、2時間のIRI値が100 μ U/mL程度の例ではIMTが大でした。それらの例の特徴は、そうでない例と比較すると、BMI 25、中性脂肪215mg/dL、拡張期血圧84mmHg程度で、わずかな異常が重なり合っ

ている血糖値境界型例だったのです (Diabetes Res Clin Pract 1998; 40: 35-42.)。この時期に動脈硬化症が発症・進展し、さらに糖尿病を発症すると、よく臨床的に経験するように、糖尿病罹病期間がわずか5年にすぎないのに心筋梗塞、脳梗塞が起こってきているのではないのでしょうか。

順天堂大学病院に救急車でやってこられる脳血管障害あるいは心筋梗塞の患者数は多く、脳梗塞入院例は年間約600例です。治療が奏功し退院なさるときに、嚥下障害がない例ではルーチンにOGTTをしました。すると正常血糖応答の方は10%しかいませんでした。60~70%は糖尿病型、30%がIGTでした。この率はアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳梗塞と区別しても同様でした (Stroke 2009; 40: 1289-95.)。同じことが急性冠症候群の患者さんでも言えました。退院時のOGTT正常型例は少なく、たとえそうであっても、冠動脈狭窄がある例では、ない例に比し、IRIの2時間値が有意に高値でした (J Athero Thrombosis 2008; 15: 6.)。すなわちインスリン分泌が高まり、インスリンの働き低下を代償している時期にすら動脈硬化症が進展し始めている、と捉えています。

【門脇】 ありがとうございます。糖尿病で動脈硬化が促進されることに加えて、IGT、軽い脂質異常、軽い高血圧、あるいは肥満などを合併した、その当時“死の四重奏”などとよばれていて、河盛先生が“bad companions”と名付けたメタボリックシンドロームの病態でも、動脈硬化が促進されます。河盛先生は、特にそのサロゲートマーカーとしてのIMTに最も早くから着目されて、糖尿病との関連を明らかにされ、国際的に非常にオリジナリティの高いご研究をなされました。久山町研究も、今年で50年になる研究ですが、特に初期の頃、

第1集団や第2集団では高血圧の割合が多かったわけですが、第3集団、第4集団になると糖尿病の比率が非常に高くなってきます。糖尿病があると、動脈硬化症あるいはそれに基づく疾患のリスクが3倍ぐらいに上がるということが、久山町研究からデータとして出ていると思います。糖尿病と動脈硬化の関係についてはわが国にもたくさん疫学的なエビデンスがありますね。

高インスリン血症の引き金は？

【門脇】では次に、糖尿病と動脈硬化の関連を病態生理学的にどう考えるかということについてお話を伺いたいと思います。河盛先生の教室でもたくさんのご研究がありますが、1つ2つご紹介頂けますか。

【河盛】糖尿病で動脈硬化が起こる原因を過剰分泌されたインスリンと考えておられる先生方が多いようです。しかし、私どもの成績から考えてみると、高インスリン血症になっているのは膵β細胞の代償性反応の結果だ、と思っています。綿田裕孝教授たちが証明してくれましたが、妊娠中には分泌亢進するホルモンによるインスリン抵抗性に対応して膵β細胞ではセロトニンの合成が高まり、その結果インスリン分泌量が高まることわかりました (Nat Med 2010; 16: 804-8.)。妊娠中エストロゲンや胎盤ホルモンの分泌は胎児に栄養を供給するため分泌亢進し、膵β細胞はこれに代償すべくインスリン分泌を増加させているのです。この代償機構が不良だと血糖値上昇がみられ、妊娠糖尿病を発症することになりますね。妊娠マウスの膵の変化を検査した結果、セロトニンを合成する酵素、トリプトファンヒドロキシラーゼが妊娠中に増加すること、その結果セロトニンの作用で膵β細胞マスが膨大すること、一方、食餌中

のトリプトファンを除去すると、あるいはトリプトファンヒドロキシラーゼの活性を抑えると、インスリン分泌細胞機能が低下することが証明できました。この基礎的研究を2型糖尿病の家族歴を有する例、あるいはそうでない例でも妊娠糖尿病防止のための検討に役立たせたいものです。

もう一つ注目しているのが「オートファジー」です。一般的に人は過食や肥満でインスリンの働きが低下すると、膵β細胞がインスリン分泌を高めて対応しますが、やがてなぜかインスリン分泌の低下をきたし血糖値が上昇します。そこで私どもはマウスを用いた研究結果から、「オートファジー」とよばれる、細胞内の自分自身の構成成分を的確にリサイクルする機構が膵β細胞において活発に機能し、それが膵β細胞の恒常性維持に重要な役割を果たしていることを明らかにしました (Cell Metab 2008; 8: 325-32.)。

この機構は進化の過程で保存された現象であり、重要な生命現象です。オートファジーの異常は、異常蛋白の蓄積が生じるアルツハイマー病などの神経変性疾患や、がんなどで報告されつつあります。オートファジーは細胞自らの不要なゴミ蛋白質や小器官を分解処理する現象ですが、高FFA血症などインスリンの働きが低下した際には、膵β細胞のオートファジーが活性化される、すなわちオートファジーを適度に活性化することで糖尿病の発症を抑制しているのでしょうね。しかし、高血糖の持続やそれによる酸化ストレスは膵β細胞のアポトーシスを引き起こします。「アポトーシスはオートファジーが過剰になった状況が続いた結果だ」、と考えております。これら機構の詳細な検索が、2型糖尿病におけるインスリン分泌のnatural historyを解き明かす、と考えています。さらに肥満などインスリンの働きが低下す

る状況が続くと、インスリン分泌不全を招くので、「放置しないで」と話しかけています、このように、インスリンを過剰に分泌せざるを得ない状況が、ますますインスリンの働きを低下させ血糖値を上昇させる一方で、高インスリン血症が高血圧を引き起こしたり、脂質代謝にも異常をきたすと捉えています。

【門脇】高インスリン血症のベースにはインスリン抵抗性や食後高血糖があると思いますが、河盛先生の教室では、血管内皮細胞を直接観察することによって、食後高血糖がいかに動脈硬化を開始させるかの機序解明に取り組んでいます。そのあたりについての知見はどうでしょうか。

【河盛】動脈硬化発症の最も早期の変化は血管内皮への単球接着であろうと考え、ラットやマウスをモデルとして、*in vivo*の血管内皮細胞面の前面を顕微鏡で実際に観察し、DVDに記録できる系を確立しNew Enface Method for Optimal observation of Endothelial Surface (NEMOes) と名付けました (Biochem Biophys Res Commun 2003; 309: 384-90.)。

正常ラットにおいて、静脈内ブドウ糖注射により、たった一度の高血糖が単球接着数を顕著に高めた、その際ソマトスタチン注入によりインスリン分泌を抑制しても、単球接着数が高いままだったことから、高インスリン血症を介さず高血糖が直接的に動脈硬化を惹起することを示しました (Diabetologia 2005; 48: 2667-74.)。さらにGKラット (自然発症糖尿病ラット：後藤G-柿崎K) で、1日2回のみの摂餌による高血糖の繰り返し、自由摂食時の持続性高血糖よりむしろマクロファージの内皮細胞への接着を亢進させました (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 10: 2275-80.)。単球・マクロファージの内皮細胞への



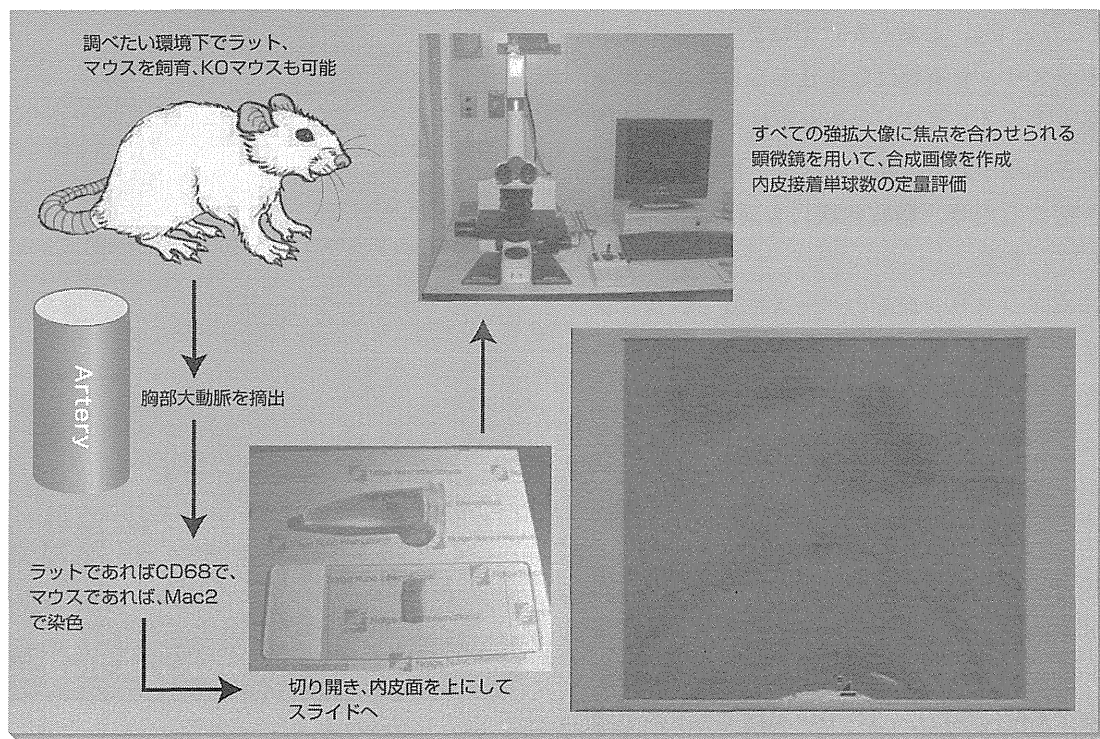
Dr. Kadowaki Takashi

接着が実際に動脈硬化の進展と結びつくことを動脈硬化発症モデルマウスであるApoEノックアウトマウスにて証明できました (Biochem Biophys Res Commun 2007; 358: 679-85.)。食後高血糖が、サイトカイン、転写因子、接着因子、酸化ストレス、炎症などを介して単球・マクロファージの内皮細胞への接着を増加させること、薬剤などにより過血糖を抑制すると、接着を防止できることなど、興味ある結果が多く出てきました。

動脈硬化の発症・進展の最初の引き金が、軽度の食後高血糖の繰り返しである、と捉えています (図1)。

【門脇】そうしますと、食後高血糖に代表されるような高血糖そのものが、動脈硬化のイニシエーションを惹起している。そこに、インスリン抵抗性などに伴う糖尿病に特徴的なdyslipidemiaな

図1 実験動物における早期動脈硬化の指標、内皮接着単球数の定量評価の確立



(Azuma K, et al. BBRC 2003より)

ども加わって、あるいはアディポネクチンが低下して、炎症や酸化ストレスも増えて、非常にatherogenicなリポ蛋白の変化、酸化LDLなども加わって、粥状動脈硬化が進展していく。そのような機序が、最近、河盛先生の研究をはじめとして、明らかになってきたのではないかと思います。

この部分については柏木先生からお話をさせて頂きたいと思っています。

【柏木】 食後高血糖を起こしやすい人は、食後に脂質も上昇します。インスリン抵抗性・高インスリン血症があり、レムナトリポ蛋白の増え方が大きくなります。IGT、耐糖能障害の人達の動脈硬化が約2倍、糖尿病になると3倍から4倍以上に高くなる一つの要因であります。すなわちこの場合

には、食後高血糖は一種のマーカーであって、それが高いのは悪いとは言えますが、血管壁に直接的に病変を起こしているのは、食後高血糖に並行しての脂質の異常、それからインスリン抵抗性がありますから血管内皮の機能、NOの産生が悪くなり、同時に血管壁に酸化ストレスの負荷がかかり、ICAMとかVCAMなどの接着分子が発現してくるような状況を作るわけです。内皮細胞に単球やマクロファージが接着し、血管内皮に潜り込みが起こるような現象とともに、増加したコレステロールの取り込みによるコレステロールエステルが溜まり、マクロファージの泡沫化によるアテロームの形成が進行します。ですから、軽い糖尿病の人が心筋梗塞を起こすというのは、糖