

尿病では共存するインスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧や脂質異常、高中性脂肪血症、低HDL血症など、LDLコレステロールだけではなくてそういう複合的なものが影響しているわけです。

長い目でみていくと、血糖コントロールをよくしていくことはとても大事

【門脇】それでは、いよいよ、このような動脈硬化が促進されている糖尿病の状態での血糖管理をすることが、動脈硬化あるいはそれに基づく心筋梗塞や脳卒中の心血管イベントを抑制するかどうかということについては、いかがでしょう。

【河盛】1型糖尿病はインスリンの注射が生存に必須です。DCCT研究（1型糖尿病患者の血糖値を正常近くに維持することで細小血管障害の進展予防が可能かどうか検討した、アメリカ、カナダで行われた研究）は外来投与インスリンが動脈硬化を進行させるか、という観点から興味がありますね。私は毎年のようにトロント大学に短期間出掛けていますが、DCCT参加症例をBernard Zinman教授が多く診ていました。一緒にみていた際の私の印象は、「本当に1型かな？」でした。肥満例が多く、インスリン投与量も1日100単位以上でした。肥満もあり、インスリンの働きが低下している例においてもDCCTの結果は、最初のうちは、動脈硬化進展度に関しては差が付きませんでした。

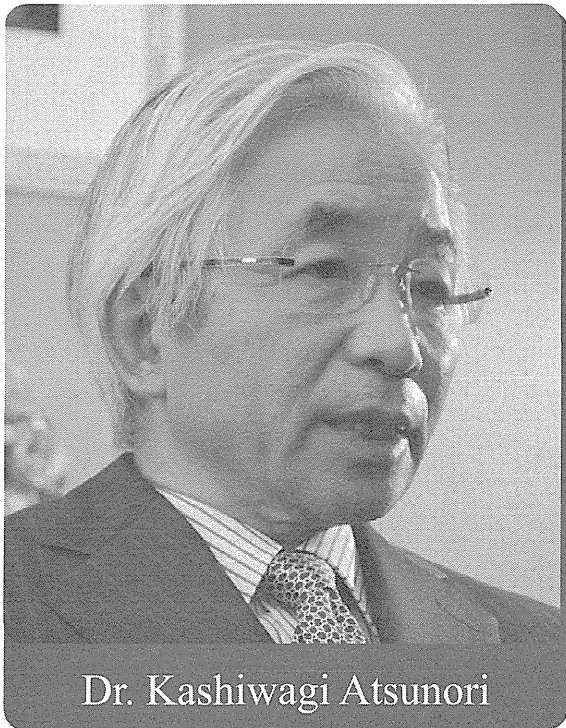
その後DCCT/EDICとして長期間追跡していくと、最初数年間の緻密かつ、より多量のインスリンを投与した血糖強化療法群で頸動脈IMTの肥厚が抑制されましたし、実際に心血管イベントも少なかった。2型糖尿病では、有名なUKPDSなどの研究結果からは、動脈硬化の進展阻止は治療開始後10年間では血糖コントロールの効果が顕著には



Dr. Kawamori Ryuzo

表れなかったのですが、それ以降ではその効果が出てきました。血糖コントロールは動脈硬化症発症・進展阻止に有効、と思います。

先生がおっしゃった食後高血糖コントロールの重要性ですね。私は日本ほど食後高血糖をきちんと把握している国はない、と言っています。欧米諸国では空腹時血糖値とHbA1cだけで治療しているところが多いですね。しかし日本の実診療では、いつもどおり服薬し食事を摂り、そして来院時採血して、「今日の採血は食後2時間ですか、1時間ですか、昼食の前ですか」と私達は聞いて、それとHbA1cを組み合わせ判断していますね。食後高血糖を意識し、そのコントロールをめざして治療しています。実際に α -グルコシダーゼ阻害薬、グリニド、DPP-4阻害薬など、食後の高血糖をターゲットにした薬が、いま多く用いられている。先



Dr. Kashiwagi Atsunori

生方が食後高血糖のコントロールが動脈硬化症の防止、膵β細胞機能低下防止のうえで重要ということをよく理解しておられるからだと思います。

【門脇】河盛先生から、DCCTで1型、UKPDSで2型、そしてKumamoto Studyも2型で、血糖管理によって、細小血管合併症だけではなくて……。

【河盛】細小血管合併症はもちろんのことです。

【門脇】より長期的にみていくと動脈硬化症も抑制するというエビデンスが出ているというお話を伺いました。コレステロールや血圧のコントロールは比較的短期間で、心血管イベントを抑制しますが、糖尿病のコントロールは、ある意味ではlegacy effectと言いましょか、実際のイベントの発症を長期間かけて抑制しているということが特徴的ではないか思います。

【河盛】そうですね。

【門脇】これは私見ですが、先ほど河盛先生がおっしゃったように、高血糖を抑制するということは、主に動脈硬化のイニシエーションの部分を抑えるのではないかと。プラークの不安定化を抑えるといった直接のイベント作用効果は、スタチンとか、降圧薬のほうが強いと思うのです。糖尿病のコントロールは、心血管イベントの効果が現れるまでには時間はかかるけれども、動脈硬化を根本のところから抑制していくのではないかと、イベントとの関係ではそのように考えています。

【柏木】糖尿病の早期、IGTから糖尿病の罹病歴も少ない、一般的には、診断されて10年未満の糖尿病の動脈硬化というのは、何に注意しないといけないかという、リスクの集積です。食後高血糖はもちろんです、リスクの集積が重要です。肥満であるかどうか、インスリン抵抗性があるかどうか、食後の高血糖があるか、食後に遅延型の高インスリン血症がないかどうか。空腹時の脂肪が悪くなくても、食後に中性脂肪が上がっていないか、HDLがたまたま低くないか。このようなリスクの集積が重要です。

食後の血糖値のコントロールは、 動脈硬化を防ぐうえできわめて重要

【門脇】それでは、血糖管理法ごとの動脈硬化の抑制の特徴について話を移したいと思います。まず食後高血糖改善について、河盛先生はIMTも含めたエビデンスをもっていらっしゃると思いますが、いかがでしょうか。

【河盛】糖尿病の治療に入院する例は少ないですが、心筋梗塞、脳血管障害、がんの手術や感染症など、他の疾病の治療に入院してこられる例で高血糖がみられると研修医諸君はインスリンを使って、短期間に血糖値を見事にコントロールします。でも、

彼らに私が回診で言っていたことは、「皮下注射インスリンは筋や脂肪細胞に糖を取り込ませ、血糖値を下げた。その結果内因性インスリン分泌能力が改善したに違いない。今後の外来診療では、内因性インスリン分泌を有効利用していくことになる、その際の薬剤は何が最適か、まで考えて外来主治医に提案してください。膵から分泌されたインスリンは肝に流れ込んで血糖応答を安定させるのみならず、インスリンは肝で分解されます。すなわち内因性インスリン分泌を有効利用するのに加え、末梢血の高インスリン血症を防ぐことにもなります。これらがひいては動脈硬化を防ぐ可能性もありますね」と。皮下注射によりインスリンを補充せざるを得ない1型は現時点では残念ながら、肝に十分量のインスリンを補給できません。一方、2型糖尿病の治療目的は内因性インスリン分泌を大切にす、維持することにあります。当初はインスリンの働きの低下に対応してβ細胞は過剰にインスリンを分泌しますが、やがてアポトーシスを起こしてしまう。だからこそ、食後の一過性のわずかな高血糖を食事・運動療法で是正することが、高インスリン血症を取り除くためにもきわめて重要と思います。食後の急激な血糖値の上昇を防止すべく、薬剤の選択も大切でしょうね。①肝にブドウ糖が一気に流入させない：α-グルコシダーゼ阻害薬、②門脈に素早くインスリンを流入させる：グリニド、DPP-4阻害薬、③肝でのインスリンの働きの高める：メトホルミン、チアゾリジン薬、などが挙げられます。

【門脇】いま食後高血糖という話題にさせて頂きましたけれども、食後の高血糖を抑制することが動脈硬化を起こすことを直接改善するだけにとどまらず、その根底にあるインスリン初期分泌の遅延、あるいはインスリン抵抗性、そういったものをも

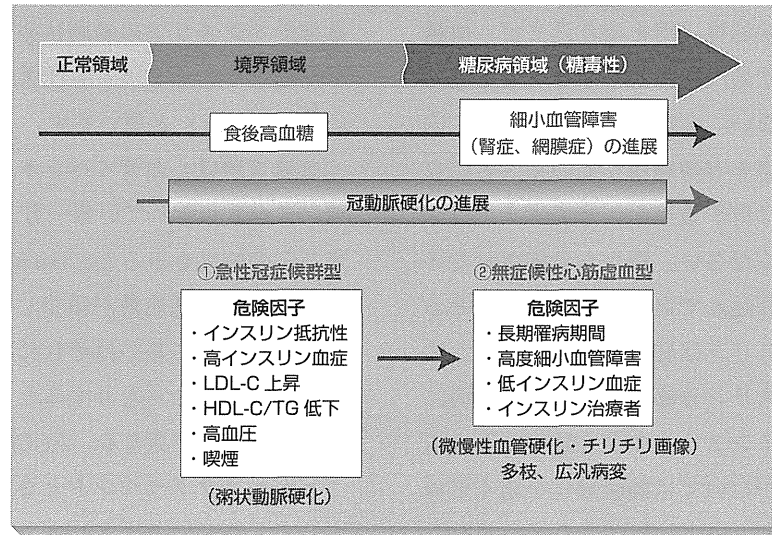
改善していく。食後高血糖に対する治療が、脂質異常やインスリンの過剰状態も含めて、動脈硬化を促進するような因子も改善するのではないかというお話だったと思います。

血糖管理は心血管イベントを抑えるというエビデンスが重ねられている一方、最近のACCORD研究などの結果をみると、HbA1cからみた血糖管理がよくても、低血糖が頻発したり、体重が著明に増加したり、あるいはそれに伴う著明な高インスリン血症が起こったりすると、むしろ心血管イベントのリスクが高まる。ACCORD研究はそういうことがバックグラウンドとなって死亡率が上昇してしまったということがあります。先ほどからの河盛先生のお話と合わせると、同じようにHbA1cを改善するにしても、食後高血糖を起こさず低血糖を起こさない、日内変動の少ない、いわゆる上質のHbA1cの改善、それから、肥満やいたづらな高インスリン血症を起こさない、裏を返せばインスリン抵抗性を改善したりインスリン分泌の遅延を改善したりという治療戦略が、大切だということかと思えます。

【河盛】おっしゃるとおりだと思います。

【柏木】血糖管理に対する考え方がちょっとシフトしてきています。重症ケースと、まったく合併症のないケースの人の血糖管理を同じようにやっていいかというのは、問題があります。そういう方向で来ていると思います。細小血管障害をもっている人は長期の慢性高血糖で、インスリンが高い人もいますけど、慢性になるとインスリンのレベルはだいたい下がってきていますね。だからインスリンを打たないといけない。そういう状況下での病変は、初期の頃の、高インスリン血症で、インスリンも高くて、しかし食後高血糖という病態とは、まったく様変わりしています(図2)。長期

図2 2型糖尿病の進展と心血管病～病態の特性と危険因子～



間の糖尿病罹病期間を有する低インスリン分泌で、インスリン治療者には細小血管症（網膜症や腎症）を合併している症例が増加します。このような症例の大血管症の特徴は、血管石灰化病変で、細胞外マトリックス蛋白の増加、基底膜が肥厚し、起始部から末梢に広がる広範な硬化病変（造影検査で血管のチリチリ画像とよばれる）がみられます。多くの場合、無症候性心筋虚血を示します。これら病変は細小血管症の重症度と並行します。これら患者さんの血糖管理での重要なメッセージとして、血糖管理に関しては長期間糖尿病に罹患している人に対して、もともと虚血病変のある症例の厳格な管理を行うときには低血糖を誘発しないよう十分注意深くやって頂きたいと思えます。しかし、早期糖尿病患者の食後高血糖は、食後高血糖を管理し、インスリン抵抗性を管理し、LDLコレステロールを管理し、マルチプルにリスクを

管理することが非常に重要であって、リスクの集積のない糖尿病患者さんのためには初期の頃はあまり低血糖を心配せずに血糖管理をされたらよいと思います。しかし、リスクが集積している症例では、糖尿病が軽いからといって心筋梗塞が起こらないということではありませんので低血糖を起さない治療薬の選択が望ましいと考えます。

チアゾリジン薬のearly benefit

【門脇】血糖管理法ごとの動脈硬化抑制について、私のほうから、インスリン抵抗性改善薬のお話を少しさせて頂きたいと思えます。

UKPDSで、すでに、ピグアナイド薬を使ったスタディで、同じようにHbA1cが改善されているけれどもピグアナイド薬を使わない治療と比べて、心血管イベントが抑制されたという論文が出たことが走りだったと思えますが、インスリン抵抗性

を改善することが心血管イベントを抑えるというエビデンスが、ビッグアナイド薬によって最初に出されたのですね。

もう一つ私が注目しているのは、チアゾリジン薬です。チアゾリジン薬は脂肪細胞に働いて、アディポネクチンを上昇させ、あるいは悪玉のサイトカインの過剰を正常化します。血管壁でも抗炎症効果などの作用をもつことによって、血糖値とは独立して、直接に動脈硬化を抑制するのではないかという動物実験などの多くのデータがあります。PROactive研究は、心筋梗塞や脳卒中を一度起こした患者さんに対する二次予防の研究ですが、2.9年という短期間で16%、NNT48という非常にインパクトの強い形で、心血管イベントの再発を抑制しました。脳卒中の再発抑制が40%以上得られて、日本の脳卒中学会のガイドラインにも用いられています。

早期軽症の糖尿病は、血糖を厳格にコントロールすることによって長期の心血管イベント抑制効果が期待できます。このことはUKPDSではlegacy effectとよばれています。また、動脈硬化が進んだからといって血糖コントロールはほどほどでいいのかというと、私は決してそうは思っていないのです。低血糖を起こすような治療は、非常に心血管イベントを誘発しやすいと思いますので、低血糖を起こさない形で血糖値を正常に近づけていく。その一つの手段が、チアゾリジン薬などインスリン抵抗性改善薬の作用ではないかと思っています。特にチアゾリジン薬ではearly benefitというものが認められたと思っています。もちろん、チアゾリジン薬のいくつかの副作用、そのリスクについては十分に配慮しながら、benefitが勝ると考える症例では積極的に使っていく必要があるかと思っています。

β細胞機能の維持が、GLP-1やインクレチンに一番期待されている作用

【門脇】最近、河盛先生の研究室から、インクレチン関連薬で心血管イベント抑制や動脈硬化抑制についての非常に素晴らしい研究成果が出されていますが、そのことも含めて、最近話題のインクレチン関連薬、および、その心血管病抑制効果についてお話し頂ければと思います。

【河盛】トロント大学のDaniel Drucker教授らは、GLP-1受容体のノックアウトマウスをつくってみるとGLP-1が多彩な細胞で多彩な働きを有していることを示してきました。GLP-1は、心筋梗塞後の梗塞巣の減少、左室機能の改善をもたらすことが臨床で証明されています。私どものデータは、ApoEノックアウトマウスで、高血糖にすると単球やマクロファージの内皮細胞への接着数が増え、炎症性反応が増強され、短期間に動脈硬化が進行します。そこにエキセナチド、GLP-1受容体アゴニストを使うと、同じ条件なのに、単球・マクロファージの接着、炎症反応が抑えられて、ApoEノックアウトマウスの病的な変化が顕著に抑えられたのです（Diabetes 2010; 59: 1030-7.）。次は大動脈をカニューラで傷つけると4週間で新生内膜肥厚が見られますが、エキセナチド注射により抑制されました（Biochem Biophys Res Commun 2011; 405: 79-84.）。

さらに、順天堂大学脳神経外科、脳神経内科の研究ですが、マウスの中大動脈を60分縛り、再開通させる。そして7日間梗塞巣の体積やマウスの麻痺の程度を測定しました。エキセナチドを再開通後に静注した群では、梗塞巣が有意に小さくて、マウスの麻痺度も抑えられました。膵β細胞にGLP-1を作用させるとcyclic-AMPが増え、

CREB (cAMP response element binding protein) のリン酸化が起こり、PDX-1 (pancreatic-duodenal homeobox factor-1) が活性化されて、 β 細胞の機能維持、アポトーシス防止を調整していますが、この成績では、エキセナチド投与群の脳でcyclic-AMPが増え、CREBも増えていました (J Cereb Blood Flow Metab 2011; 8: 1696-705.)。このような多くの基礎研究から、臨床の間では、DPP-4阻害薬を使ったりGLP-1アナログを注射して、単に β 細胞の機能維持・回復だけではなくて、抗動脈硬化作用が期待されるのではないのでしょうか。動脈硬化の臨床指標、頸動脈IMT、心エコー、flow-mediated dilatation、high-sensitive CRPなどをみていきたいですね。

それからもう一つは、薬の組み合わせです。進行してから受診する例が多く、 α -GIだけ、DPP-4阻害薬だけ、チアゾリジンだけで、うまくいかないケースが多いですね。薬の相乗効果を発揮させるような選択がなされています。

【門脇】 組み合わせで使うということですね。

【河盛】 作用の異なる薬剤の組み合わせにより、1+1の効果が3、1+1+1の効果が6、にもなります。血糖応答状況をよくするだけではなくて、究極の目的はあくまで心血管イベントの防止です。特に、先生がおっしゃったように、チアゾリジンでは短期間によいというエビデンスが出ましたので、循環器の先生方、脳血管障害を診てくださっている先生方は、イベントの再発抑制をめざして使っておられて、日本の臨床の間で効果が出てきていると聞いています。このように治療の目標が変わってきたということを実感いたします。

【門脇】 河盛先生からたいへん重要なお話を伺ったと思います。特にインクレチン関連薬は、糖尿病治療の今の考え方である上質のHbA1c改善を達成

する、そして低血糖や体重増加をきたさない。そういう点で非常に有用性が高いと考えられます。内因性のインスリン分泌がどんどん低下していくような状態だと、治療がだんだん困難になって、合併症も防ぎにくくなります。 β 細胞を保護するといった点でもインクレチン関連薬は期待されています。それに加えて、直接の心血管イベント抑制効果、動脈硬化抑制効果もあるかもしれない。あるいは、心血管イベントや脳梗塞が起こったときの軽減効果もあるかもしれません。今後、河盛先生のお話にあったようなインクレチン関連薬とかインスリン抵抗性改善薬、あるいは食後高血糖改善薬を組み合わせる使うことによって、より一層、軽症から病態に介入して、 β 細胞機能を維持する、河盛先生が今日ずっと強調されてきた内因性のインスリン分泌を保つことが、結局は、心血管病などの合併症を起さない治療の極意であるということでしょうか。われわれは、そういった新しい治療戦略を患者さんに適用していかなくてはいけないと思いました。

現在行われているJ-DOIT3は、そういったコンセプトも取り入れながら、あと1年半で結論の出る研究です。河盛先生の順天堂大学にも牽引者となってご協力頂いている研究ですが、2,542名に参加して頂いて、従来治療群と強化治療群に分けて、強化治療群では、安全な治療によって血糖・血圧・脂質を正常化しよう、特に血糖のコントロールについては、低血糖を起さないことに重点を置きつつ、インスリン抵抗性改善薬と、この1月より長期処方できるようになってからはインクレチン関連薬も積極的に取り入れながら、行っています。

血圧や脂質については、平均としてはターゲットを達成しており、血糖値についても、インクレチン関連薬を1月に導入する前はターゲットの

5.8%に比べて6.3～6.4%と少しギャップがありましたが、インクレチン関連薬を導入してからは、低血糖や肥満をあまりきたさずに薬剤も増量できますので、血糖のコントロールがさらによくなってきている状況ではないかと考えています。

血糖をはじめとして脂質、血圧にも介入する統合的な治療のパワーは、Steno-2研究によって示されていますが、Steno-2研究は非常に小規模な研究で、かつ、血糖値についてはあまりうまくコントロールできていない研究です。J-DOIT3に参加されている多くの先生方の協力を得ながら、糖尿病における心血管イベントの抑制というエビデンスをはじめとしっかりと出して、治療に役立てていきたいと考えています。

【河盛】 J-DOIT3に世界中の先生方がとても期待しておられます。門脇先生がプロトコルをつくられたときは、ACCORDの結果は出ていませんでしたね。昔から低血糖を起こさないで、食後の血糖応答も良好に保つ、というプランを練っておられま

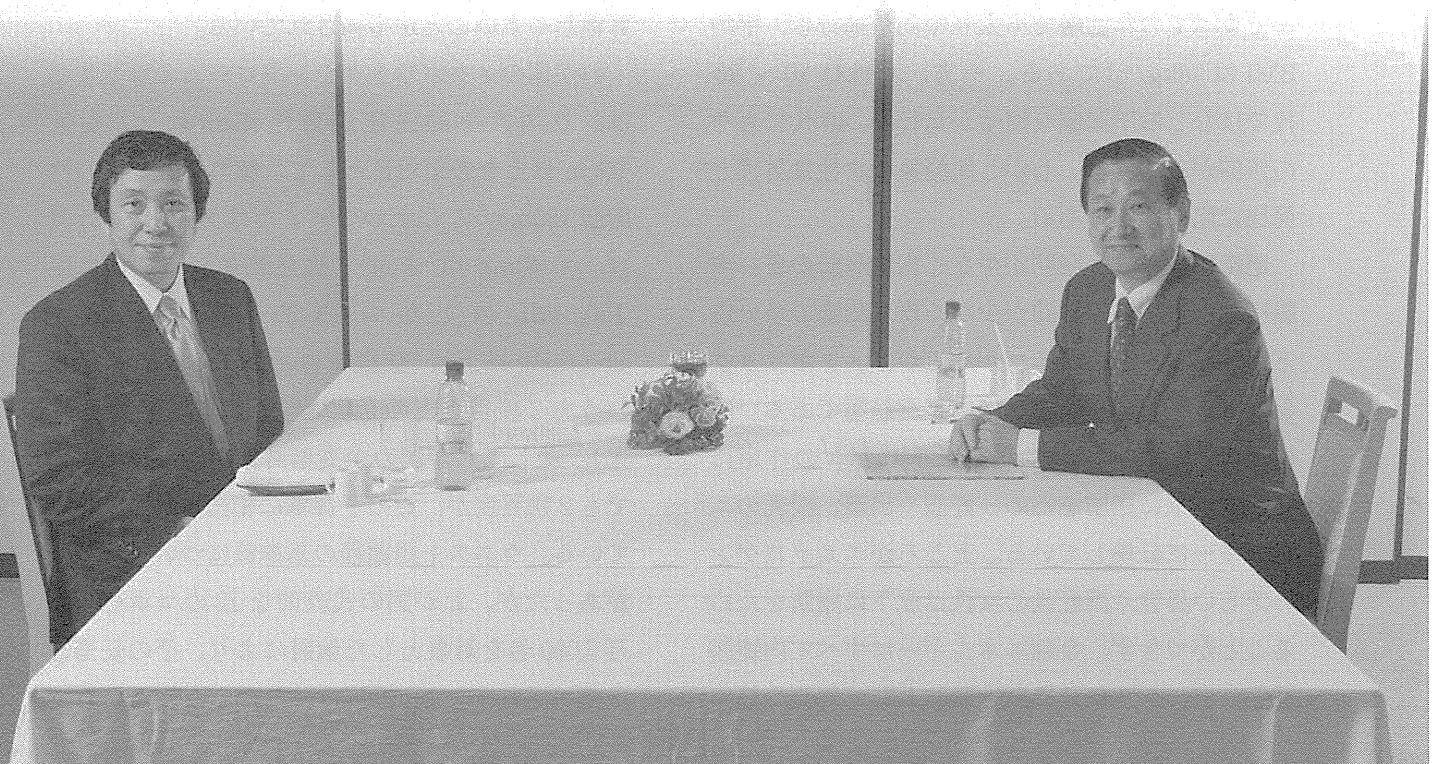
した。

【門脇】 そうですね(笑)。

【河盛】 国際委員会の場合でも、外国の友人からのメールでも、「とてもよいコントロール状況が続いていますか?」「いつ最終結果が発表されるの?」と質問が多いですね。世界中が最も注目している素晴らしい研究ですね。

【門脇】 今日は河盛先生とお話しさせて頂いて、糖尿病と動脈硬化の結びつきについて、その病態的な意義を最初にお話し頂きました。そして、血糖管理の重要性、なかでも内因性インスリン分泌を保持し、インスリン抵抗性を改善して、食後高血糖やインクレチン作用を改善する。そういった新しいコンセプトによる治療を患者さんに還元できるという素晴らしいお話をして頂きました。また柏木先生には誌上参加という形で、糖尿病と動脈硬化の関連を病態生理学的に解説して頂きました。本当にありがとうございました。

【河盛】 どうもありがとうございました。



日本医師会生涯教育講座

開催日：平成 23 年 10 月 13 日（木）
会 場：新宿明治安田生命ホール

共催 東京都医師会
株式会社三和化学研究所

テーマ 「メタボと糖尿病対策」

座 長：東京都医師会理事 弦 間 昭 彦

1. メタボ・2 型糖尿病の病態と 管理・初期治療の重要性

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科教授 門 脇 孝

はじめに

—わが国のメタボリックシンドロームの現状—

現在、わが国の男性は、若年から中高年に至るまですべての年齢層で小太り傾向が進行し、平均 BMI は 24kg/m² である。一方、女性は 20～30 代ではむしろ不健康な痩せが進行し、40 代にもその傾向がみられる。しかし閉経後の女性は男性と同様に肥満傾向である。

肥満には、皮下脂肪が少なく内臓脂肪の多い内臓脂肪型と、内臓脂肪が少なく皮下脂肪の多い皮下脂肪型の 2 つのタイプがあるが、メタボリックシンドロームに関わるのは内臓脂肪型である。閉経前の女性は、一般的にエストロゲンの作用によって皮下に脂肪をため、妊娠や出産、授乳のエネルギーに転換している。ところがエストロゲンの乏しい男性や閉経後の女性は皮下に脂肪をためることができず、余剰エネルギーはすべて内臓脂肪として、さらには異所性脂肪として肝臓や筋肉

に蓄積され、インスリン抵抗性やメタボリックシンドロームを引き起こす原因となっている。また日本人は、体質的に欧米人と比較して内臓脂肪を蓄積しやすいことが指摘されている。

わが国のメタボリックシンドロームの診断基準は、ウエスト周囲径が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上を必須項目として、脂質異常症（中性脂肪 150mg/dL 以上かつ/または HDL コレステロール 40mg/dL 未満）、血圧高値（収縮期血圧 130mmHg 以上かつ/または拡張期血圧 85mmHg 以上）、空腹時血糖値 110mg/dL 以上のうち 2 項目以上の合併と定義されている（図 1）。そしてわが国の中高年男性の約半数、女性でも 2 割程度が、この予備軍に相当するといわれている。ウエスト周囲径の基準値については議論があったが、わが国の代表的な 12 のコホート 3 万 6,000 名を対象とした検討により、その妥当性は確認されている（図 2）。しかし女性に関して

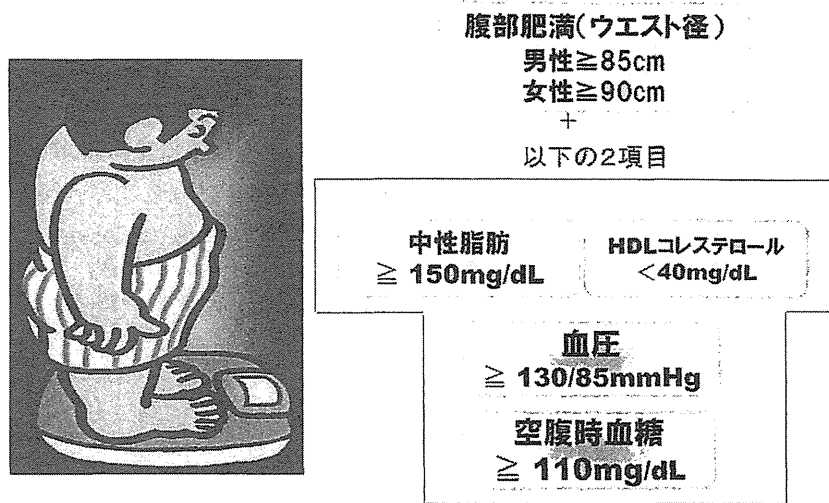


図1 メタボリックシンドローム (我が国の基準 2005年4月策定)

ウエスト周囲径(cm)		<70	70-75	75-80	80-85	85-90	90-95	94-100	≥ 100
人数(人)	男性	1076	1598	2833	4078	3937	2362	1019	554
	女性	3362	3178	3447	3394	2717	1660	796	546
平均リスクファクター数	男性	0.55	0.73	0.85	1.05	1.28	1.44	1.62	1.78
	女性	0.43	0.55	0.67	0.83	1.00	1.12	1.28	1.38
リスクファクター2個以上の者の割合(%)	男性	7.3	15.1	19.0	27.6	38.3	46.6	56.5	63.4
	女性	5.5	9.7	13.2	18.4	25.7	30.1	38.1	42.7

ウエスト周囲径が増加するに伴い、メタボリックシンドロームの平均リスクファクター数・リスクファクター重積者の割合は増加した。平均リスクファクター数が1を超えるのは男性では80-85cmから、女性では85-90cmからであり、内臓脂肪面積から求めた知見とほぼ合致した。

図2 ウエスト周囲径カテゴリー別の人数・平均リスクファクター数・リスクファクター重積者の割合

は、80cm を超えると相対的リスクが高まることから、80cm 台は境界型とし、90cm にならないように早期から介入を試みるのが望ましい。

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪蓄積からインスリン抵抗性やアディポネクチンの低下などを介して高血糖、高血圧、脂質異常症などの発症を招来し、虚血性心疾患や脳卒中のリスクファクターを重積させる病態である。虚血性心疾患、脳卒中は患者の生命予後に大きく影響するだけでなく、生活機能の低下や要介護状態をもたらし、患者の健康寿命にも大きく影響する。メタボリックシンドロームのような生活習慣病の予備軍に早期から介入し、本格的な生活習慣病の発症を予防

することが重要となる。このような考えのもと、わが国では2008年4月から特定健診・特定保健指導、いわゆるメタボ健診が実施されている。

糖尿病患者の心血管疾患発症リスク

2007年度の厚生労働省による国民健康・栄養調査の報告によると、わが国の糖尿病およびその予備軍は2,210万人にも及び、近年その急激な増加に対する対策が非常に重要となっている(図3)。

糖尿病は、インスリン分泌低下の遺伝的素因のうえに肥満や内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性などのメタボリックシンドロームの病態が重なるこ

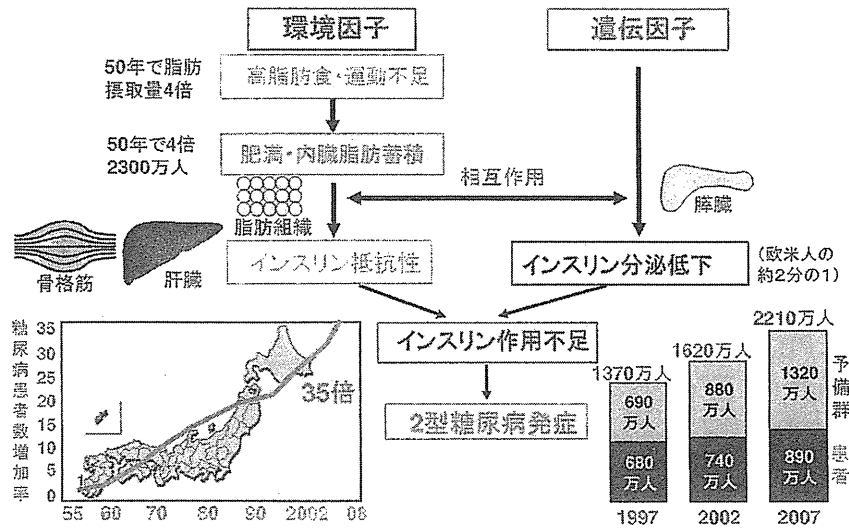


図3 わが国の2型糖尿病急増の背景

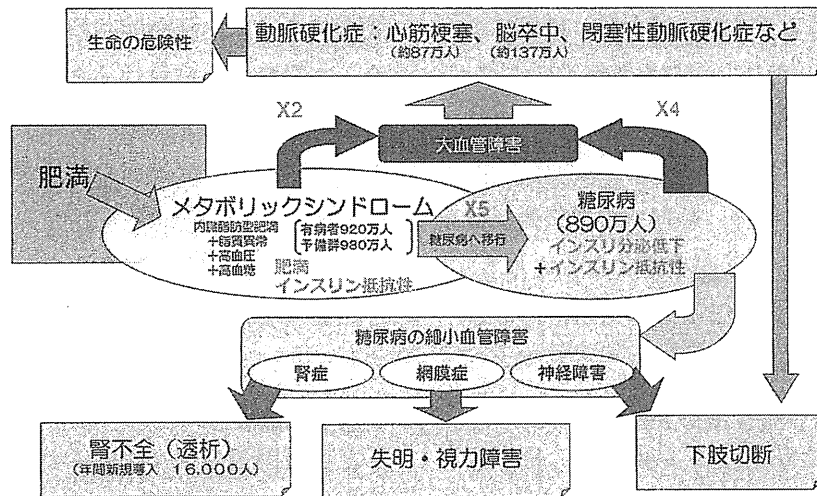


図4 我が国における生活習慣病(メタボリックシンドローム・糖尿病)の病態

とによって直接引き起こされる。そしてメタボリックシンドローム型の糖尿病は心血管疾患の重大なリスクとなることがさまざまなエビデンスより明らかになっている(図4)。

久山町研究のデータによると、メタボリックシンドロームも糖尿病もない人のリスクを1とすると、糖尿病患者の脳梗塞の発症リスクは1.2倍、虚血性心疾患のリスクは1.3倍と、それほど高くないが、メタボリックシンドロームがあるとこれらのリスクは各々1.7倍と1.8倍となった。さらにメタボリックシンドロームと糖尿病を併発すると各々4.7倍と4.8倍にまで高まることがわ

かった¹⁾。

また欧州の13のコホート研究をもとに検討したDECODE Studyでは、空腹時血糖値に関わらず、食後2時間の血糖高値が心血管死の独立した危険因子であることが示された²⁾。したがって、血糖の日内変動が大きい、グルコーススパイクが認められる患者は、心血管イベント・心血管死のリスクが高いことが示唆される。

早期介入の必要性

糖尿病患者は、遺伝的素因により発症前から膵β細胞の減少と機能低下が認められる。そこへメ

タボリックシンドロームや異所性脂肪の蓄積によって惹起されたインスリン抵抗性が加わると、代償的に膵β細胞からインスリンが分泌される。しかしそれが破綻すると糖尿病を発症し、心血管疾患のリスク上昇や、空腹時血糖高値をきたすようになる。したがって、糖尿病を発症する前段階である、インスリン分泌能が低下し、インスリン抵抗性をきたしはじめた段階で介入を行うことが重要である。虎の門スタディでは、そのような糖尿病予備群に対する早期介入効果を検討している。BMIを24kg/m²未満に抑える通常介入群と、厳格な栄養指導などによりBMIを22kg/m²未満に抑える強化介入群とに割り付けし、4年間のフォローアップを行った結果、強力介入群では通常介入群と比べて体重が1.8kg減少し、糖尿病の発症は67%抑制されたことが報告されている³⁾。

糖尿病発症に関わる遺伝子

早期介入にあたり、今後、糖尿病の遺伝的なハイリスク群を同定することが重要になってくる。われわれは13の糖尿病遺伝子を同定し、そのなかでもKCNQ1、UBE2E2が日本人を含む東アジア人のインスリン分泌低下と関連していることを明らかにした。また26のアリルのうち、日本人は少なくとも6～10、多い人では19～21の糖尿病発症に関わるタイプを持っており、多い人と少ない人の糖尿病発症リスクは6倍もの差があることがわかった⁴⁾。

ただし、遺伝的素因を有していても環境要因が加わらなければ糖尿病の発症は阻止できる。今後、糖尿病に関する遺伝子の特定がますます進み、遺伝的素因の診断が可能となれば、ハイリスク例に対して積極的な生活習慣の介入を行い、発症を予防するテーラーメイドな治療ができるようになると期待される。

糖尿病と癌との関わり

近年、メタボリックシンドローム型の糖尿病患者は癌の発症リスクが高いことが明らかになって

きた。それは、肥満やインスリン抵抗性により高インスリン血症が惹起され、インスリン受容体を介して細胞増殖因子であるPI3キナーゼやAktが活性化され、さらには過栄養状態によりアポトーシスを抑制するmTORも活性化されるため、腫瘍増殖につながると考えられる。また、老化、化学発癌物質や放射線などにより細胞の変異が起こると、肥満やインスリン抵抗性によってより増殖が促進されることもわかっている。

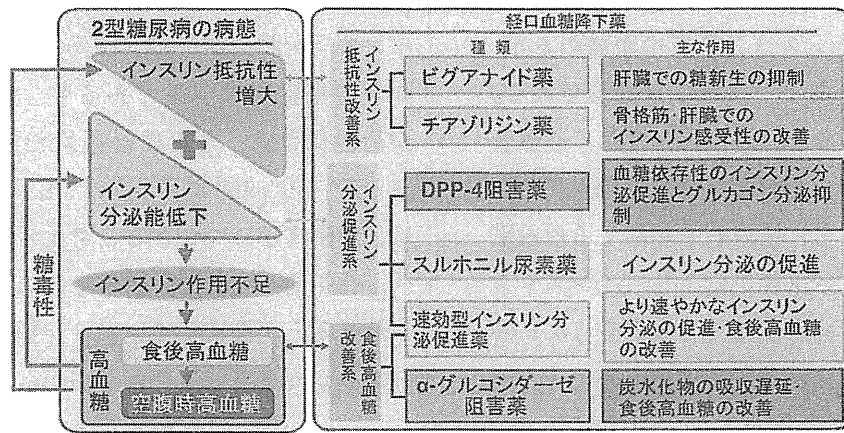
糖尿病とアルツハイマー病との関わり

糖尿病とアルツハイマー病の関連についても指摘されている。アルツハイマー病はApoE ε4という遺伝的素因が関与するが、促進因子は高脂肪食であり、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を介して発症する病態はメタボリックシンドロームと共通している。久山町研究でも高インスリン血症とアルツハイマー病の関連が認められている。

アディポネクチンのはたらき

内臓脂肪が蓄積すると脂肪細胞は肥大し、善玉のアディポネクチンの産生が減少して悪玉の炎症性サイトカインが増加する。われわれは、遺伝因子と環境因子の相互作用によるアディポネクチンの欠乏が、代謝異常や心血管疾患を引き起こす主要な要因であると推測している。また、長寿者はアディポネクチンのレベルが高いことから、長寿とも関係していると考えられる。

われわれはアディポネクチン1型受容体と2型受容体を同定し、肝臓には1型受容体と2型受容体、筋肉には1型受容体が発現していることを明らかにしている⁵⁾。肝臓におけるアディポネクチンは、1型受容体を介してAMPキナーゼを活性化する作用を有する。AMPキナーゼが活性化されると糖新生が抑制され、空腹時血糖値が下がり、異所性脂肪の合成が抑えられる。一方で2型受容体を介してPPAR αが活性化され、脂肪を燃やして異所性脂肪を抑え、総合的にインスリン感受性を高める^{6) 7)}。



日本糖尿病学会編・糖尿病治療ガイド 2010より

図5 糖尿病治療ガイド2010

筋肉では、アディポネクチンは1型受容体を介してAMPキナーゼを活性化し、そのもとで長寿遺伝子SIRT1が賦活化される。その結果、ミトコンドリアの生合成を促進する遺伝子PGC-1 α が活性化され、糖や脂肪を燃焼しやすい代謝能の良い筋肉となり、運動耐容能が高まってインスリン感受性が亢進する。ところが肥満になると、アディポネクチンや受容体の機能が低下するためにSIRT1の活性が抑えられ、ミトコンドリアの生合成が促されなくなるために、糖や脂肪を燃やせないだけでなく、酸化ストレスを発現させる代謝能の低い筋肉となる⁸⁾。

この一連の経路は、アディポネクチンが不足していても運動やカロリー制限によって直接活性化されるため、病態を改善することは可能である。しかし現実には運動やカロリー制限を継続できないことも少なくない。そのため運動やカロリー制限をせずとも同様の効果を得られるような運動模倣薬の開発が望まれており、すでにアディポネクチン受容体を直接活性化する薬剤のものがみついている。たとえばARA-1 (Adiponectin Receptor Activator-1) は、経口投与により肥満に伴う耐糖能異常と高インスリン血症を有意に改善したが、アディポネクチン受容体を欠いたマウスでは改善は認められなかった。ARA-1は筋肉のアディポネクチン受容体を直接活性化し、

ミトコンドリアを増やして運動耐容能を高め、インスリン抵抗性を改善することがわかった。

糖尿病治療の課題とエビデンスに基づく薬剤選択

糖尿病の治療の目的は健康な人と変わらない寿命と生活の質(QOL)の確保である。しかし、2000年までの糖尿病患者の平均寿命を調査した日本糖尿病学会のデータによると糖尿病患者は男性で10歳、女性で13歳も短命であることが報告されている。現在使用可能な経口血糖降下薬を病態やその作用機序との関連でまとめたのが図5である。

糖尿病患者の予後が不良であることの原因の1つとして、UKPDSにおいて、治療効果が徐々に失われていく血糖コントロールの“Durability”の問題が指摘された。Durabilityは内因性インスリンが経年的に低下することが関係しているとみられ、膵 β 細胞の代償機構が破綻していく過程に問題があると考えられる。剖検例では、肥満の非糖尿病例では膵 β 細胞が過形成を起こすが、肥満糖尿病例では膵 β 細胞の数が減少し、アミロイドが蓄積していた。通常、肥満を呈するとインスリン抵抗性によって膵 β 細胞が増殖して代償されるが、2型糖尿病を発症すると、むしろ肥満やインスリン抵抗性がきっかけとなって膵 β 細胞は代償の破綻をきたし、アポトーシスに至ると考えられる。

内因性インスリン分泌(膵β細胞の量と機能)を保つためには？

1. 早期からの予防・介入
2. 生活習慣の改善
3. インスリン感受性増強薬を活用する
4. インクレチン作用の増強？

図6

また、われわれは膵β細胞の生死に関するメカニズムを明らかにしている。グルコースはそれ自体が酸化ストレスやアポトーシスを増加させるが、膵β細胞がインスリンを正常に分泌している限りはインスリン受容体を介してIRS-2やPI3キナーゼなどのシグナルが重要な役割を果たし、アポトーシスを抑制する。健常な膵β細胞ではアポトーシスを促進する因子よりも抑制するインスリンパスウェイのほうが優位であり、膵β細胞の数が維持されている。そのためインスリンによって活性化されるPI3キナーゼは膵β細胞の抗アポトーシスだけではなく、インスリン分泌そのものも担っていることがわかった⁹⁾。

2型糖尿病では、遺伝子などの要因によってインスリン分泌が低下し、インスリン受容体を介するアポトーシス抑制シグナルが低下する。また、遊離脂肪酸やアディポカインの作用によってIRS-2の量や機能が低下するなど膵β細胞のインスリン抵抗性も惹起される。これらが合わさって、膵β細胞におけるPI3キナーゼシグナルの低下からアポトーシス抑制シグナルが低下し、膵β細胞死が起こる。そして一度細胞死が起こると膵β細胞から分泌されるインスリン量が低下して、周辺の膵β細胞の数も減少していく典型的な悪循環をきたすのである。

その悪循環に歯止めをかけることが期待されているのがインスリン抵抗性改善薬とインクレチン関連薬である(図6)。DPP-4阻害薬やインク

レチン受容体作動薬などのインクレチン関連薬によりGLP-1が増加すると、転写因子CREBによって抗アポトーシス因子のBcl-2が誘導される。またインスリン分泌が増し、膵β細胞のIRS-2を活性化し、CREBがIRS-2の発現を増加させ、ますます膵β細胞のアポトーシス抑制シグナルが強くなる。そのため膵β細胞の疲弊や破綻、あるいは進行性の機能低下や数の減少を抑える可能性があるのではないかと期待されている。

また、糖尿病の合併症について、UKPDS80では、新規2型糖尿病発症患者に対しインスリンやSU薬によって厳格に治療した群において、10年後のHbA1cは通常介入群と同程度であったにもかかわらず、死亡や心筋梗塞、脳卒中の発症が有意に抑制された¹⁰⁾。この結果をうけ、早期治療効果が持続するLegacy effect、あるいはThe earlier, the betterが糖尿病治療の原則として捉えられるようになってきた。

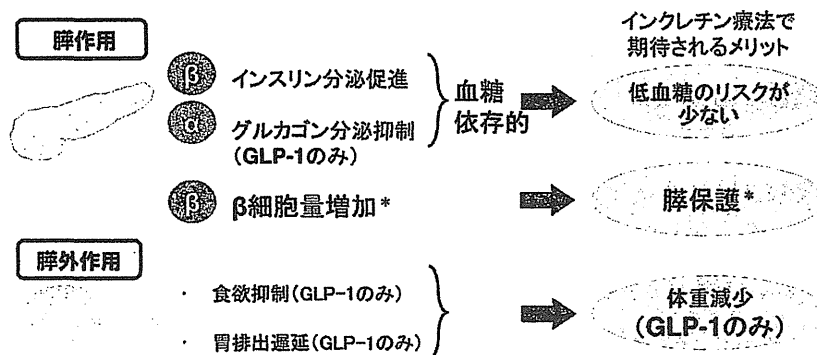
さらに治療方法についても、低血糖の防止と食後高血糖の是正、高インスリン血症や体重増加の抑制を考慮した、より質の良い血糖コントロールが求められるようになってきた(図7)。その端緒となったのがACCORD試験である。ハイリスク糖尿病患者に対する厳格な血糖管理が心血管イベントを抑制するかを検討した本試験では、強化療法群の体重が平均3.5kg増加し、重症低血糖が16.2%に認められ、死亡率の増加につながった¹¹⁾。

大血管症抑制のための血糖コントロール (質の良いHbA1c低下)の要件とは？

進行した糖尿病では、高用量SU薬や高単位インスリンが必要となることが多く、達成が難しくなる

1. 低血糖を起こさない
2. 食後高血糖の是正
3. 高インスリン血症を起こさない
4. 体重増加を起こさない

図7.



*非臨床試験でのみ確認されている

Schemitz O: J Clin Endocrinol Metab 93, 375-377, 2008
Drucker DJ, et al: Gastroenterology 132, 2131-2157, 2007より作成

図8 インクレチン作用の特徴

低血糖を起こさないためには内因性インスリン分泌を維持することが重要である。そのためには、生活習慣の改善やインスリン感受性を高める薬剤によって早期から介入することが重要である (図6)。例えば、ハイリスク患者に対するピオグリタゾンの効果を検討したPROactive試験では、わずか2.9年で死亡、心筋梗塞、脳卒中の再発を有意に抑制し、Early benefitが認められた¹²⁾。また、インクレチン関連薬は、インスリンの分泌を促進するだけでなく、グルカゴンの分泌も抑制するため、低血糖のリスクが少ないというメリットがあるうえ、体重増加を抑制する効果や血糖コントロールの長期的な安定化、durabilityに結びつく膵β細胞量の増加作用も期待されている (図6、図8)。

ミグリトールは、従来のα-GIと異なり、小腸上部での糖吸収が抑制され、小腸下部での吸収が高まるという特徴を有する。そのため、糖の刺激により小腸上部で分泌されるGIPは抑制され、小腸下部で分泌されるGLP-1が増加する。多くの例で食後の血糖上昇は食後1時間前後が最も高まるが、ミグリトールはその部分を効率的に抑えるのが特徴である。

最近では、DPP-4阻害薬とα-GIの併用療法にも注目が集まっており、ミグリトールあるいはシタグリプチンの単独投与から両薬剤の併用へ切り替え、効果を検討した研究結果が報告された¹³⁾。それによると、どちらの薬剤を先行投与していても、併用により血糖日内変動の指標となるMAGE (mean amplitude of glycemic

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45~69歳) HbA1c(JDS値)≥6.5% (n=2,542 初発予防89%、再発予防11%)	
1次エンドポイント	死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建術、脳動脈血行再建術	
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪、下肢切断、網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間2.5年、追跡期間は登録終了後4年	
治療目標	強化療法群(n=1,271)	従来治療群(n=1,271)
血糖	HbA1c(JDS値)<5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA1c(JDS値)<6.5%
血圧	<120 / 75mmHg (ARB/ACEIベース)	<130 / 80mmHg
脂質	LDL-C <80mg/dL (*LDL-C <70mg/dL) (ストロングスタテンベース)	LDL-C <120mg/dL (*LDL-C <100mg/dL) *CHDの既往

図9 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3 概要

excursions) はともに低下し、HbA1c も改善した。GLP-1 はミグリトール先行群よりもシタグリプチン先行群のほうが上昇していたが、併用後は両群ともますます上昇し、差異はほとんどなくなった。GLP-1 は小腸下部で分泌されるため、ミグリトールにより近位部でのブドウ糖の吸収が強く抑えられ、小腸下部のL細胞に栄養素の負荷がより多くなり、それが分泌刺激となってGLP-1の分泌が増えると考えられる。

このように、近年さまざまなエビデンスが報告されるようになってきた。かつての糖尿病治療は、血糖値をできる限り正常値まで下げることが目標とされていたが、低血糖が予後の悪化につながる事が明らかとなり、低血糖を起こさずに高血糖を是正することが治療の基本に据えられるようになった。そのためには、内因性インスリン能が維持されている早期であれば厳格に治療を行い、合併症がある場合には低血糖のリスクの少ない薬剤を使用するなどして、患者の病態にあわせた治療を行うことが重要である。したがって、報告されているデータはあくまでも平均値であり、平均的な治療のアウトカムであるため、個々の病態の進行度、合併症の程度などを勘案し、どの薬剤をどのように組み合わせていくのかは、エビデンスに基づきながら医師がしっかりと選択していかなければならない。

J-DOIT3

J-DOIT3は、高血圧あるいは脂質異常症を有する2型糖尿病患者に対し、従来治療群(HbA1c < 6.5%、血圧 < 130/80mmHg、LDLコレステロール < 120mg/dl) または強化療法群(HbA1c < 5.8%、血圧 < 120/75mmHg、LDLコレステロール < 80mg/dl) に割り付け、糖尿病に伴う大血管症の発症および進行防止に関して検討することを目的とした臨床研究であり、現在も進行中である(図9)。

強化療法群では目標血圧を達成しており、LDLコレステロールについても目標達成まであと一歩である。ところがHbA1cは目標達成には及ばず、現在6.4%である。また、1.7%程度の体重増加も認めている。本研究では最近までインクレチン関連薬を用いていなかったためSU薬やピオグリタゾンの使用頻度が高く、体重が増加しやすかったことが目標を達成できていない主な理由であると考えている。

薬剤の投与については、α-GIはどのステップでも追加可能である。また2011年1月からはDPP-4阻害薬、7月からはGLP-1受容体作動薬もインスリン療法以外のステップで併用可とした。インクレチン関連薬によりHbA1cは0.5%程度の低下を期待できるため、インクレチン関連薬をうまく取り入れながらHbA1c < 5.8%を達

希望と挑戦


 日本糖尿病学会
 アクションプラン2010(DREAMS)

「第2次対糖尿病戦略5ヵ年計画」に基づく 日本糖尿病学会のアクションプラン2010(DREAMS)

— 今後5年間の活動目標 —

- ①糖尿病の早期診断・早期治療体制の構築 (Diagnosis and Care)
- ②研究の推進と人材の育成 (Research to Cure)
- ③エビデンスの構築と普及 (Evidence for Optimum Care)
- ④国際連携 (Alliance for Diabetes)
- ⑤糖尿病予防 (Mentoring Program for Prevention)
- ⑥糖尿病の抑制 (Stop the DM)

図 10

成したいと考えている。本研究における重症低血糖は2例（従来治療群、強化療法群で1例ずつ）のみである。

おわりに

日本糖尿病学会では、「第2次対糖尿病戦略5ヵ年計画」に基づくアクションプラン2010(DREAMS)の一環として、早期診断、早期治療体制の構築を目標とした取り組みを行っている(図10)。そのためには、HbA1cを診断の第一歩に取り入れることで、初診で糖尿病と診断し、 α -GI やインクレチン関連薬といった低血糖を起しにくく食後高血糖を改善する薬剤を中心とした治療によって早期に介入を開始することが重要である。

さらに今後は、アディポネクチン受容体作動薬のような患者の食事制限や運動の負担も軽減しながら、よりよいコントロールを得られるような新薬の開発にも期待が寄せられる。さらにJ-DOIT3が成功すれば日本人に最も適した治療戦略の構築に大きく資するであろう。また、糖尿病に関わる遺伝子の解明がさらに進めば、発症の前段階でリスクを判定し、ハイリスク者に対するテーラーメイド医療によって予防も可能になると考えられる。また、iPS細胞(人工多能性幹細胞)

から膵臓や血管を作成し、糖尿病合併症に対する根治治療へ応用することも展望されつつある。そしていずれは、ControlとCareが中心であった糖尿病治療がCureへと移行できるようになると期待し、これからも挑戦していきたい。

文献

- 1) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K et al: Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. Stroke 38: 2063-2069, 2007
- 2) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 354: 617-621, 1999
- 3) Kosaka K, Noda M, Kuzuya T: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 67: 152-162, 2005
- 4) 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
- 5) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al : Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*423 : 762 – 769, 2003
- 6) 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
- 7) Awazawa M, Ueki K, Inabe K et al : Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*382 : 51 – 56, 2009
- 8) Iwabu M, Yamauchi T, Okada – Iwabu M et al : Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC – 1alpha and mitochondria by Ca (2+) and AMPK/SIRT1. *Nature*464 : 1313 – 1319, 2010
- 9) Kaneko K, Ueki K, Takahashi N et al : Class IA phosphatidylinositol 3 – kinase in pancreatic β cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metab*12 : 619 – 632, 2010
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*366 : 1279 – 1289, 2005
- 13) 遅野井健, 斎藤三代子, 望月和樹ほか : ミグリトールまたはシタグリプチン単剤による治療で効果不十分な2型糖尿病患者における両剤併用療法の効果. *診療と新薬*48 : 471 – 482, 2011

J-DOIT3研究

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・
代謝内科 助教
岡崎由希子

同 糖尿病・代謝内科 准教授
植木浩二郎

[Summary]

糖尿病治療においては、慢性合併症の発症や進展の抑制が重視される。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、血圧や脂質代謝のコントロール、禁煙も重要ではないかと考えられている。J-DOIT3(2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験)はこれらのことに重点を置いたわが国の大規模臨床試験である。

Key Words:

大血管合併症 □ 強化療法 □ 従来治療

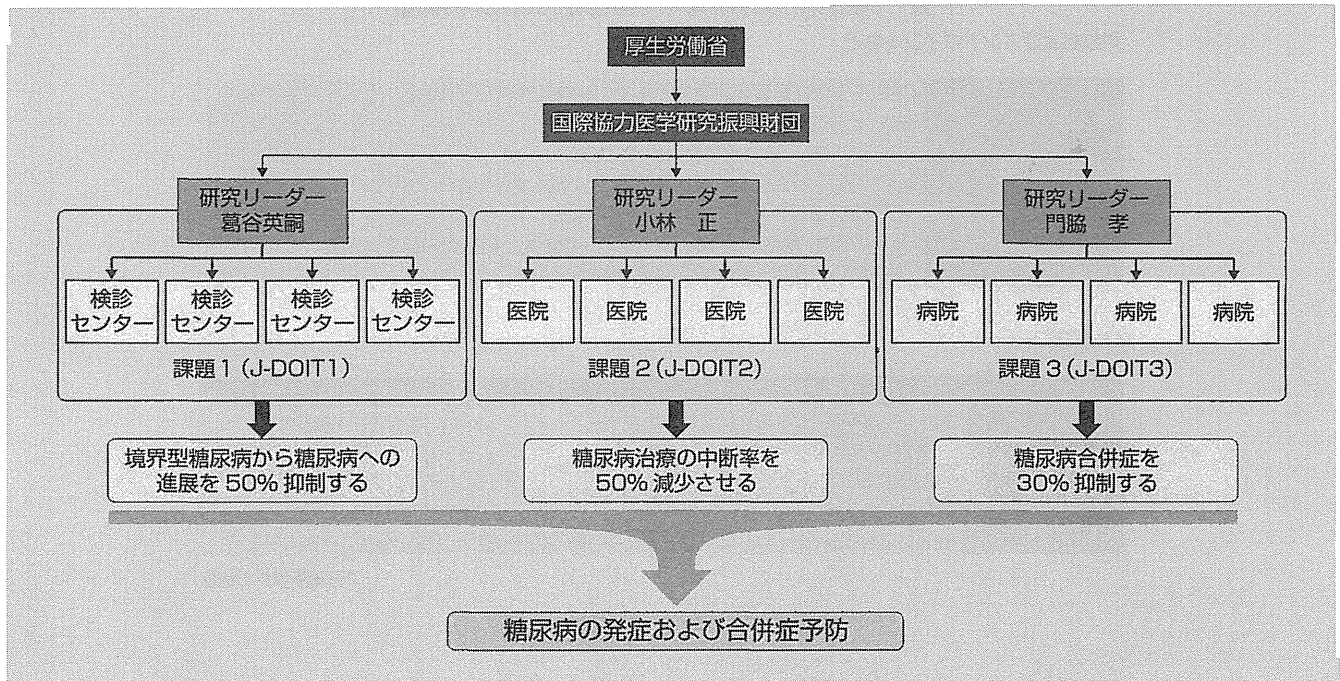
はじめに

糖尿病の治療の最終的な目標は、健康な人と同等な日常生活の質(QOL)の維持および寿命の確保であり、このためには合併症の発症や進展を抑制することが大切である。血糖コントロールの指標としてHbA1cが重要とされているが、HbA1cの低下ばかりに目を奪われ、急激な血糖値の是正や不適切な血糖降下治療を行うと、ときに重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突然死などを起こしうるため、個々の患者の病態を考えて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、血圧や脂質代謝のコントロール、禁煙も重要であろうと考えられている。また、これらの継続的治療のためには患者教育も忘れてはならない。J-DOIT3(2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験)はこれらのことに重点を置いたわが国の大規模臨床試験である。

J-DOIT3とは

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)は厚生労働省が策定した「健康フロンティア戦略」の大規模臨床研究のひとつであり、「2型糖尿病発症予



図① 糖尿病予防のための戦略研究

(文献4より引用)

防のための介入試験: J-DOIT1], 「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関する研究: J-DOIT2], および「2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験: J-DOIT3」の三つの研究から成っている(図①). United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)をはじめとするこれまでの大規模臨床試験から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた¹⁻³⁾. しかし大血管合併症に関しては、UKPDSやその他の試験でも血糖値の改善が心筋梗塞や脳卒中などの抑制につながっていないのが実情であった。そこで血糖値、血圧、脂質に統合的に強力に介入する強化療法の、従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることの検証を目標とした大規模臨床試験J-DOIT3が、厚生労働科学特別研究

によって立案された。J-DOIT3の一次エンドポイントは「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生」であり、二次エンドポイントは「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「腎症の発症または増悪」、「下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生」および「網膜症の発症または増悪」である(表)。本試験は2006年度より実質的にスタートし、追跡期間は2013年3月までである。

現在わが国では、全国81の施設が参加し、J-DOIT3試験が進行中である。強化療法群の目標HbA1c (JDS値)は5.8%であるが、重篤な低血糖はほとんど起こっていない。

表 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3 概要
対象およびエンドポイントなど

対 象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45～69歳) HbA1c (JDS値) ≥ 6.5% (n = 2,542, 初発予防89%, 再発予防11%)
一次エンドポイント	心筋梗塞, 冠動脈イベント, 脳卒中, 脳血管イベント, 死亡のいずれかの発生
二次エンドポイント	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

治療目標

治療目標	強化療法群(n=1,271)	従来治療群(n=1,271)
血糖値	HbA1c (JDS値) < 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA1c (JDS値) < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL (*LDL-C < 70mg/dL)	LDL-C < 120mg/dL
	TG < 120mg/dL	(*LDL-C < 100mg/dL)
	HDL-C ≥ 40mg/dL (ストロングスタチンベース)	TG < 150mg/dL

*冠動脈疾患の既往

J-DOIT3 における治療の指標と方法

J-DOIT3はHbA1c (JDS値) 6.5%以上であり, かつ高血圧や脂質代謝異常を合併している2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験であり, 強化療法群1,271名, 従来治療群1,271名にて現在進行中である。強化療法群のコントロール目標は, 先行する研究の成果を踏まえ血糖値 [HbA1c (JDS値) < 5.8%], 血圧 < 120/75mmHg, 脂質 (LDL-C < 80mg/dL, TG < 120mg/dL, HDL-C ≥ 40mg/dL) と設定されており, 従来治療群の各パラメーターの目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値となっている。治療に際し重点が置かれているのは生活習慣の改善であり, 両群ともに目標とすべき体重, 摂取カロリー, 塩分摂取量, 運動量などの達成援助のために自動血圧計, 加速度計, 血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。またDiabetes Prevention Program (DPP) にて使用された生活習慣改善のためのカ

リキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し, 生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を置いている。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない患者には, 段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては, 図②に示すように, ステップ1ではBMIに応じて, インスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にチアゾリジン(TZD)薬を, インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し, 目標に達しない場合にはステップ2としてTZD薬とインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には, ステップ3としてインスリン療法を開始している。またわが国でも, DPP-4阻害薬, GLP-1受容体作動薬の使用が可能となり, その有効性が多くの糖尿病専門医に認められるようになったため, 両薬剤の使用も可能とした。なお, 2011年にフランスにてTZDが膀胱癌のリスクを増加させる可能性が発表されたが, 本研究において現時点ではTZDと膀胱癌との間に明らかな関連は認め