

図② 強化療法群の治療概要：血糖値

ておらず、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づくピオグリタゾン製剤の「使用上の注意」に従いつつ TZD を使用している。

血圧に関しては、図③に示すように、ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) を最大用量まで投与し、目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型 Ca 拮抗薬 (CCB) を追加し、さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する。脂質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂またはエゼチミブを投与するプロトコールとなっている(図④)。

血糖値の正常化を目指して

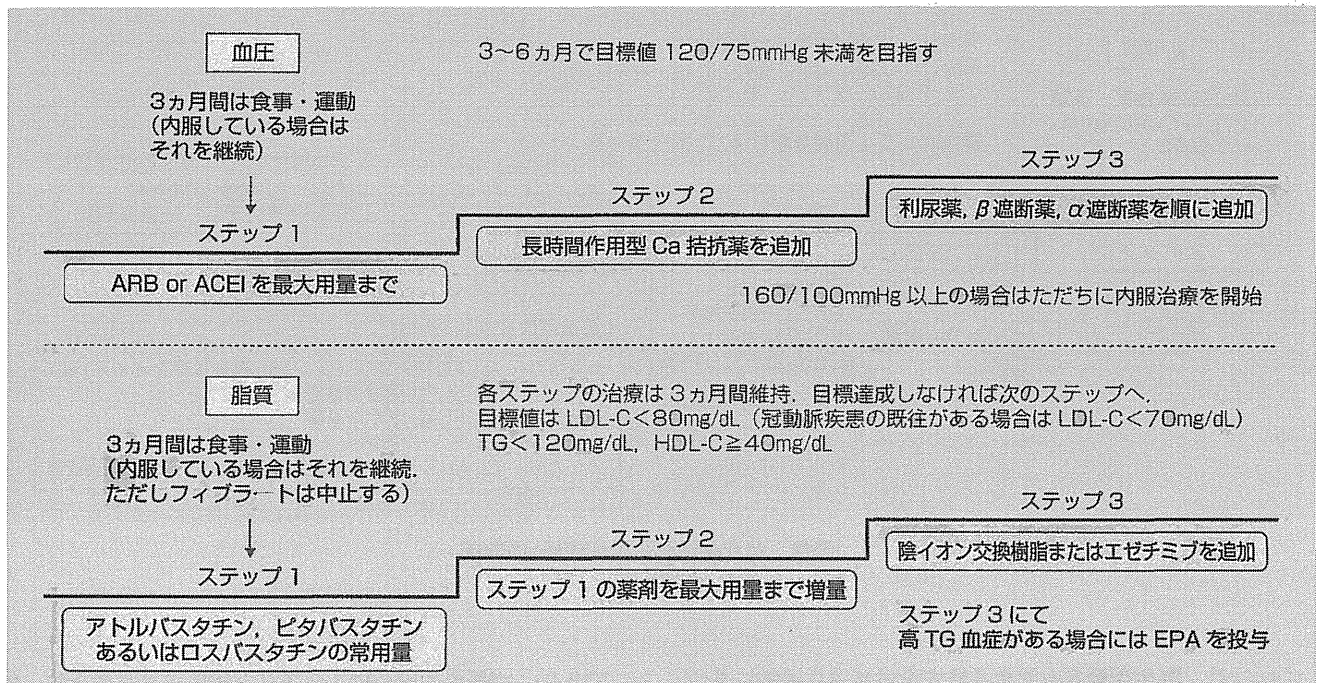
J-DOIT3の血糖治療のプロトコールは、食事・運動療法を重視した上で、いくつかの段階を踏んで緩徐に血糖値を下げ、HbA1c (JDS 値) 5.8% 未満を目指すステップ治療

であり、治療薬の中心はインスリン抵抗性を改善させ、低血糖の副作用の少ない TZD である。また食後の高血糖の是正のために α グルコシダーゼ阻害薬 (α GI) および DPP-4 阻害薬をなるべく多くの患者に使用してもらうために、これらの薬剤はステップ治療とは無関係に使用できるプロトコールとなっている。

血糖変動の把握に関しては、強化療法群においてはインスリンを使用していない患者でも自己血糖測定を行ってもらうことにしている。また、来院ごとに低血糖症状の有無を担当者が確認しており、現時点では重症低血糖はほとんど認めていない。

本試験の血糖降下薬の中心は TZD 薬であり、またステップが進むと SU 薬やインスリンの投与量も増えるため、常に体重増加の懸念がある。このため、登録患者全員の毎月の体重変化率を把握し、体重増加の目立つ患者に対しては、特に食事療法や運動療法などの生活習慣の指導を強化し、場合によっては薬剤の変更を考慮するよう、参加施設の方々をお願いをしている。

血糖値の正常化を安全に目指し、かつ厳格な血糖・血圧・



図③ 強化療法群の治療概要: 血圧・脂質

脂質コントロールをモットーとしたJ-DOIT3は、研究に患者として参加されている方々はもとより、研究参加施設の担当医師、コメディカルスタッフの多大なご協力のもとに現在進行中である。

■文献

- 1) Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352 (9131): 854-865, 1998
- 2) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or

insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352 (9131): 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 (2): 103-117, 1995
- 4) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12 (1): 73-74, 2006

日本糖尿病学会のアクションプラン2010 (DREAMS)

Action Plan 2010 of Japan Diabetes Society (DREAMS)

門脇 孝

Key words : 対糖尿病戦略5カ年計画, 早期診断, エビデンス, 糖尿病予防

はじめに

我が国では、糖尿病や合併症の増加の一方、この数年間糖尿病対策も進んできた。その対策の第一歩として、2004年、日本糖尿病学会は、対糖尿病戦略5カ年計画(門脇 孝委員長)を策定し、社会に向けて提案した。このような中で、2005年、日本医師会、日本糖尿病協会とともに、日本糖尿病対策推進会議が結成された。また、厚生労働省糖尿病戦略研究、糖尿病学会データベース事業なども開始された。また、世界糖尿病デーの取り組みなど国際連携に基づく糖尿病啓発も進んだ。しかし、糖尿病はこの間更に増加し、糖尿病の合併症や医療費も増加し、また我が国の糖尿病にかかわるエビデンスや人材の育成も不十分であることを鑑み、2009年、日本糖尿病学会は、第2次対糖尿病戦略5カ年計画(岩本安彦委員長)を策定した¹⁾。この計画では、三本柱として、①糖尿病研究の推進、②社会環境の整備、③行政への提言、が示された(図1)。そして、2010年の日本糖尿病学会で、この5カ年計画の行動指針として、アクションプラン2010(DREAMS)が発表された(表1)²⁾。DREAMSを実現することにより、第2次対糖尿病戦略5カ年計画の予測される成果(図2)につなげたい。

以下、本稿では、策定された6項目に沿って解説する。

1 糖尿病の早期診断・早期治療体制の構築(Diagnosis and Care)(表1)

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る。糖尿病患者数は戦後60年余りで30倍以上に増加している。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1/2とインスリン分泌低下の体質を有している。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伴うメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性である(図3)。メタボリックシンドロームは、糖尿病のリスクを約5倍に上昇させる(図4)。久山町研究によれば、メタボリックシンドロームは、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、糖尿病を発症した場合には、大血管症のリスクを5倍近くに増加させる。また、糖尿病腎症による透析導入が毎年1万6千人を超えていることをはじめ、細小血管症も引き続き深刻である。このような合併症を抑えるためには、まず、糖尿病をでき

Takashi Kadowaki: Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

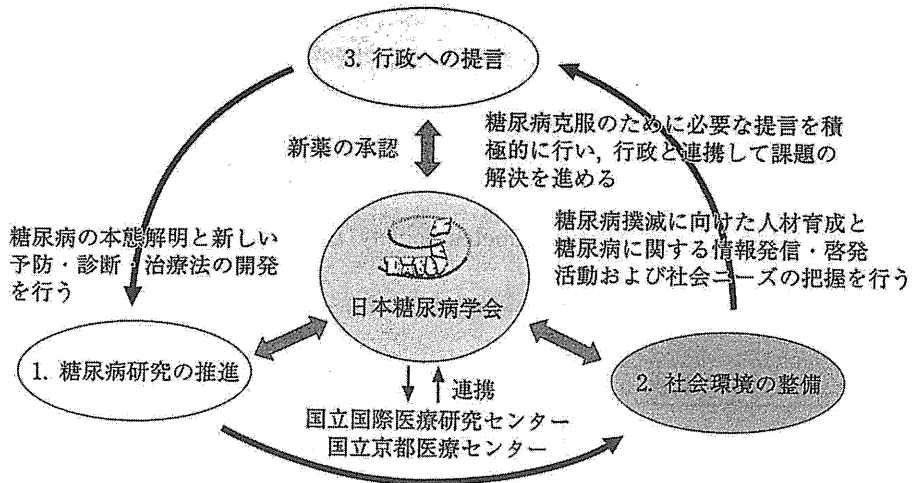


図1 ‘第2次対糖尿病戦略5カ年計画’における重点と目標
—糖尿病の罹患率・合併症の減少と効果的な治療を目指して—

表1 ‘第2次対糖尿病戦略5カ年計画’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)

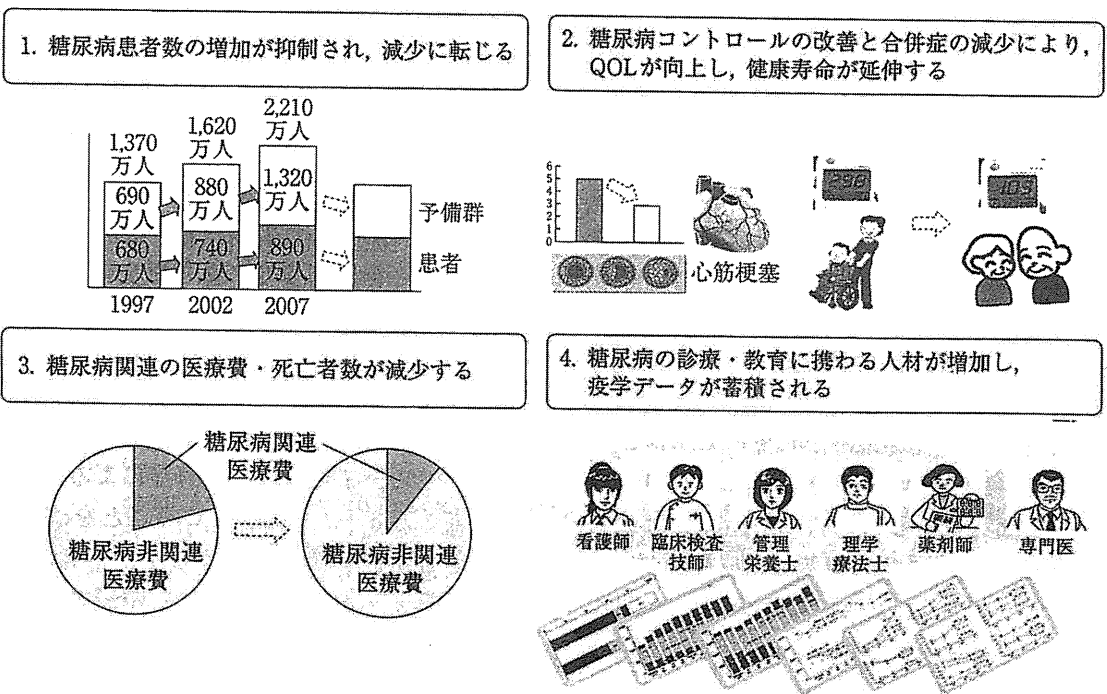


図2 ‘第2次対糖尿病戦略5カ年計画’の予測される成果

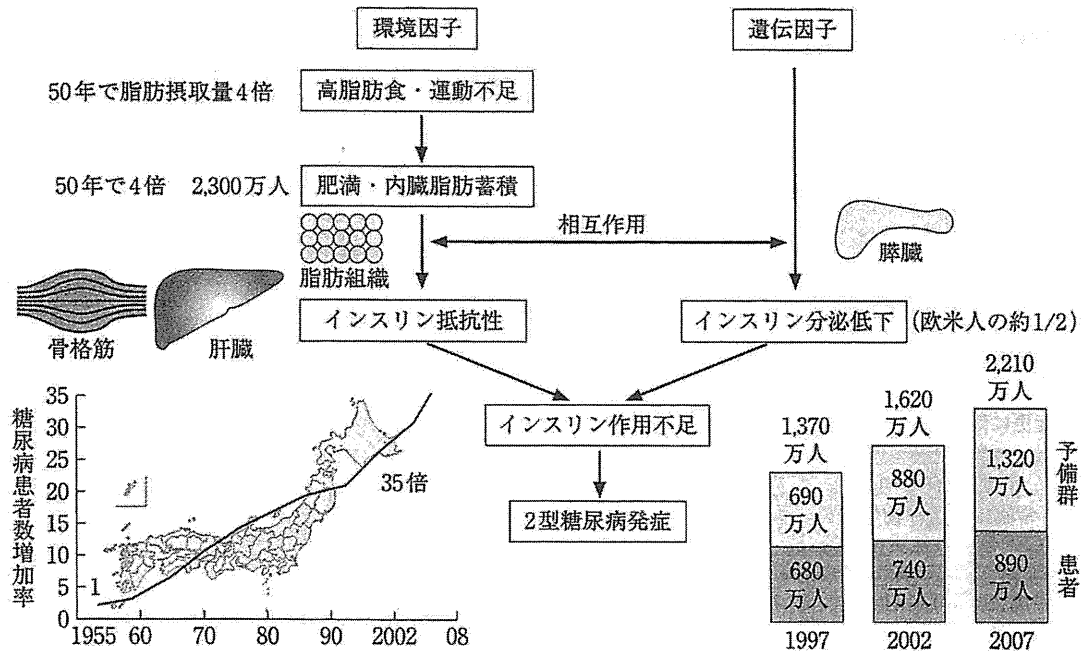


図3 我が国の2型糖尿病急増の背景

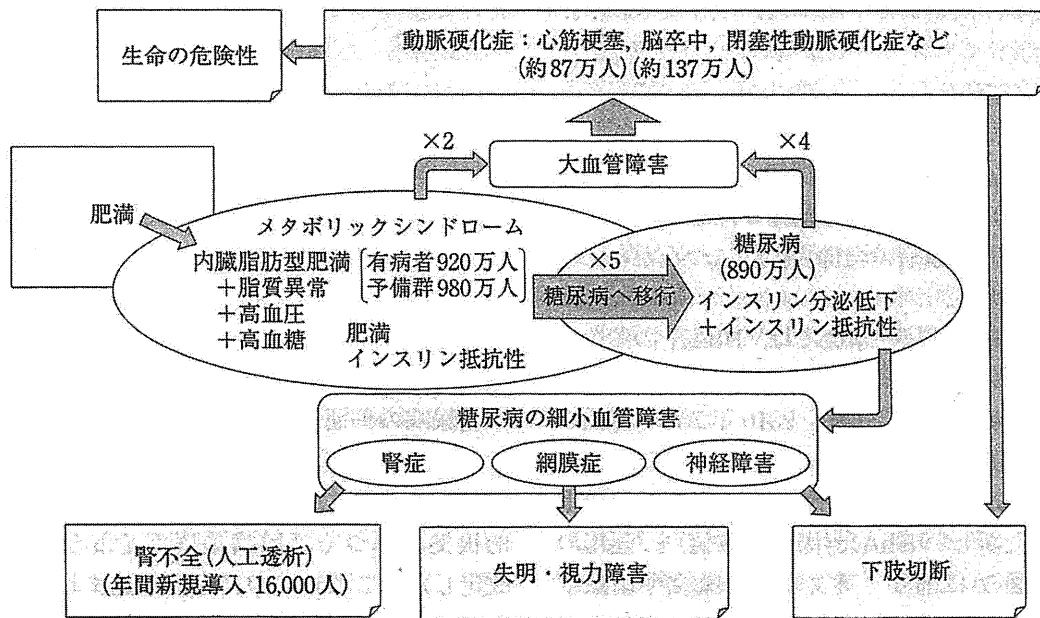


図4 我が国における生活習慣病(メタボリックシンドローム・糖尿病)の病態

るだけ早期に発見し、早期から治療することが重要である(図4)。

そこで、日本糖尿病学会は、糖尿病の早期発見・早期治療のための診断基準改定を行い、2010年7月1日から新しい糖尿病診断基準²⁾を運用している。今回の改訂では、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値の基準を設けた。また、血糖とHbA1cの同日測定を推奨し、血糖値とHbA1c値の両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・治療を促すことにした。新しい診

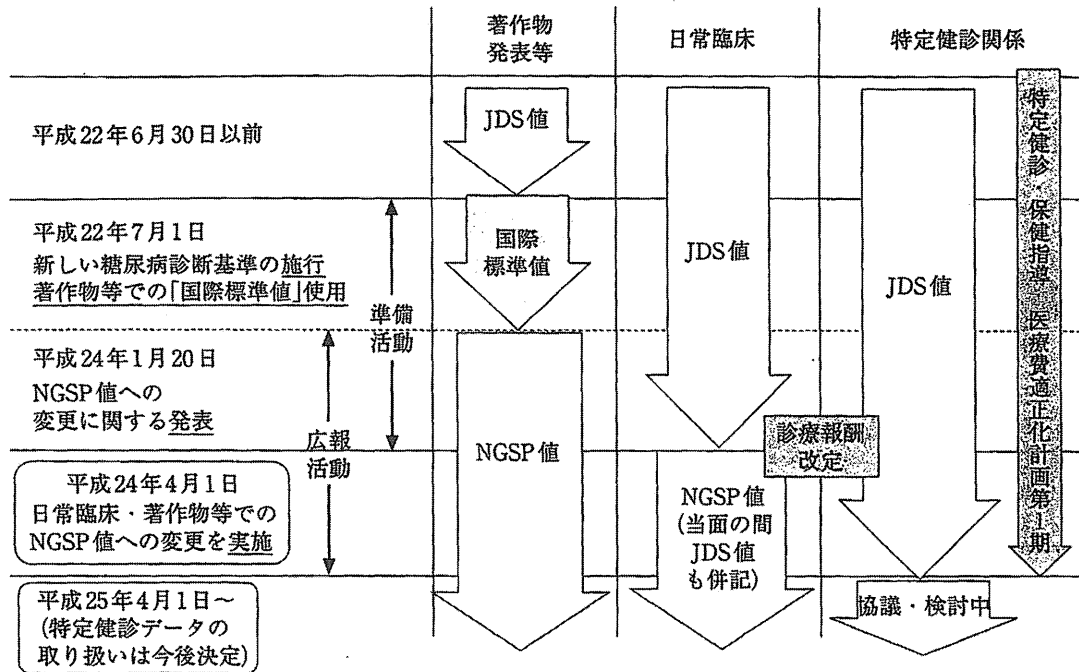


図5 HbA1c国際標準化の工程表

断基準の運用により、日常診療や国民を対象とする検診・健康診断などで血糖値とHbA1cの双方の測定が実施され、糖尿病がより早期に診断されて、直ちに適切な治療が開始されるようになれば、糖尿病の合併症抑制につながる事が期待される。

更に、日本糖尿病学会では、HbA1cの診断基準への導入に合わせて、そのグローバル化を進めている。まず、2010年7月1日より、現行のJDS値で表記されたHbA1c(JDS値)に0.4%を加えた、NGSP値に相当する国際標準化された新しいHbA1c(国際標準値)を「運用の実際」(図5)に則り、英文の原著論文や国際学会の発表においては使用することにした。その後、2011年10月に我が国のHbA1cの測定法がNGSP認証を受けたことから、「NGSP値に相当する国際標準値」という言葉を用いる必要がなくなり、直接NGSP値と表現できるようになった。このような状況をふまえ、日本糖尿病学会は、2012年4月1日以降、日常臨床においては全面的にNGSP値を使用することとした(図5)³⁾。実際、2012年4月1日より、測定機器で

は、NGSP値が計測され、HbA1c(NGSP)と表記し、これを日常臨床で用いる。当面、換算式に基づき計算されたJDS値も併記され、HbA1c(JDS)値と表記することになる。一方、特定健診・特定保健指導においては、平成24年度末まではJDS値のみが使用され、受診者が受け取る結果も単にHbA1cと表記される場合があり、注意を要する。

糖尿病の早期診断と連動した早期治療の点では、日本糖尿病学会は、診断基準改定に合わせて、2010年秋に「糖尿病治療ガイド」⁴⁾と「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」⁵⁾を改定した。これらの中にも盛り込まれているのが、早期治療の考え方である。細小血管合併症を抑制するためには、英国のUKPDSで示された遺産効果も踏まえ、早期・軽症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最も重要である⁶⁾。一言でいえば、「The earlier, the better」である。一方、米国を中心に行われたACCORD、VADT、ADVANCEの3つの大規模介入研究によれば、低血糖・体重増加は、特に、高リスクの糖尿病患者の生命予後や心血管

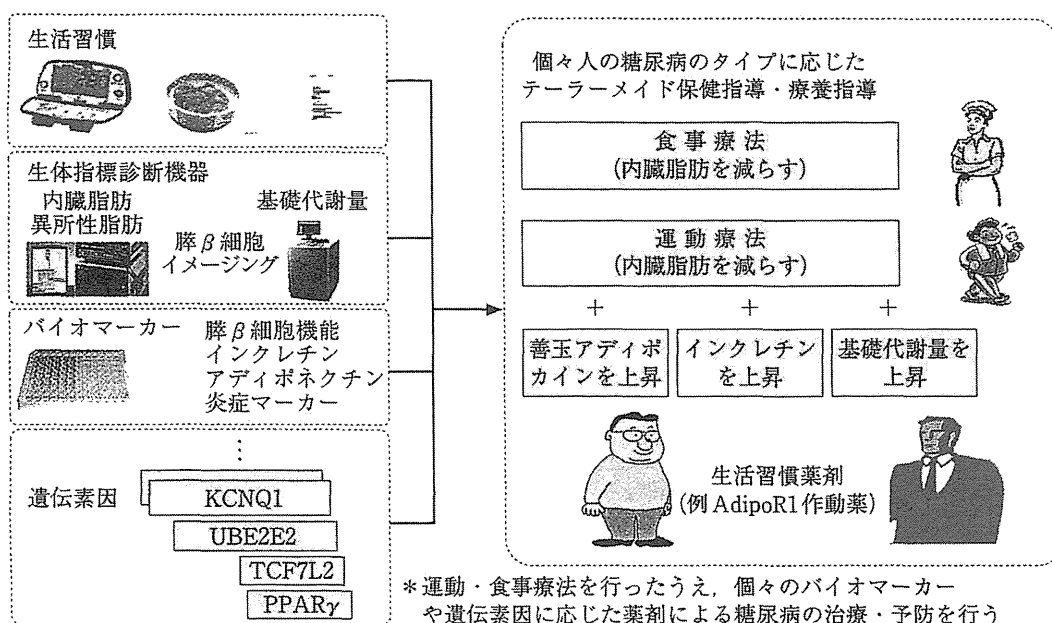


図6 タイプ・ステージに応じた糖尿病の予防法・治療法の開発

合併症に、有意な悪影響を及ぼす⁷⁾。したがって、早期からの厳格な血糖管理と、治療に伴う低血糖と体重増加の回避を両立させることが重要である。最近、臨床使用可能になった、インクレチン標的薬はこの点で、従来の薬物治療に比し、優れている点が多い。また、インクレチン標的薬は、糖尿病の病態(インスリン分泌低下、グルカゴン分泌相対的過剰、進行性β細胞機能低下の進行)を多面的に改善することにより、長期に血糖管理に有用である可能性も期待される。一方、大血管症を十分抑制するためには、早期から、血糖の管理はもちろんのこと、血圧・脂質(なかでもLDLコレステロール)・喫煙に対する介入が重要となる⁸⁾。

2 研究の推進と人材の育成 (Research to Cure) (表1)

糖尿病の早期発見・早期治療に加えて、糖尿病の本態を究明し、根本的予防法・治療法の開発を進める研究・開発も強力に推進する必要がある。最近、全ゲノム相関解析(GWAS)により、日本人や東アジア人の2型糖尿病遺伝子が網羅的に同定され、6回膜貫通型カリウムチャネル

KCNQ1 遺伝子とユビキチン化に関連する UBE2E2 遺伝子の多型がインスリン分泌低下と関連する、重要な2型糖尿病遺伝子であることが明らかになった^{9,10)}。また、この2遺伝子をはじめ計13個の2型糖尿病遺伝子が確認され、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6)。このように、日本人などアジア人の遺伝的なインスリン分泌低下の素因の上に、それとは適合しない、欧米型の生活習慣の導入に伴う肥満・内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が加わって糖尿病が激増しているといえる(図3)。

我が国で、糖尿病の増加に直接つながっているのが、肥満・内臓脂肪蓄積である。肥満では肥大脂肪細胞からのアディポネクチン分泌低下と、骨格筋や肝臓でのアディポネクチン受容体(AdipoR1やAdipoR2)のダウンレギュレーションが相まって、アディポネクチン作用不足が惹起され、メタボリックシンドローム、2型糖尿病など代謝異常の主因となっている^{11,12)}。例えば、骨格筋では、アディポネクチン-AdipoR1は、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PGC1-αを活性化しているが、この経路は肥満

表 2 '糖尿病予防のための戦略研究' J-DOIT3 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) $\geq 6.5\%$ (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	$< 120/75$ mmHg (ARB/ACEI ベース)	$< 130/80$ mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dL (*LDL-C < 70 mg/dL) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dL (*LDL-C < 100 mg/dL)

*CHD の既往

で低下し、インスリン抵抗性の原因となる¹³⁾。一方、カロリー制限や運動は、このアディポネクチンによって活性化されるのと同様の SIRT1- $PGC1-\alpha$ 経路を活性化することが報告された。すなわち、カロリー制限や運動が 2 型糖尿病の病態改善に有効なメカニズムの一部はアディポネクチン経路の活性化によることが示された。しかし、肥満 2 型糖尿病では、運動が困難、不可能、あるいは不適切な場合が少なくない。そこで、低分子の経口投与可能な AdipoR アゴニストが開発されれば、運動模倣薬として患者の負担が少ない形で、2 型糖尿病の病態改善を期待することができるかもしれない。

3 エビデンスの構築と普及 (Evidence for Optimum Care) (表 1)

これまで、我が国の糖尿病の診療・治療ガイドラインは、欧米での知見に基づく記述が多かったと言わざるをえない。より科学的根拠に基づく効果的な日本人の糖尿病の診療ガイドライン作成のためには、これまで述べたような、欧米人とは異なる特徴を有する日本人・アジア人の糖尿病やその合併症の発症・進展の実態を大

規模臨床研究により明らかにすることが必要である。日本糖尿病学会では、厚生労働省とも協力して、これまで糖尿病データベース事業として、JDCP study (Japan Diabetes Complications and Prevention Study) を立ち上げ、我が国の 2 型糖尿病の治療と合併症発症の関係について前向きのコホート研究を行っている¹⁾。

同時に、日本糖尿病学会は、厚生労働省の戦略研究として行われている糖尿病と合併症予防のための介入研究である J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trials)¹⁴⁾ に対して、全面的に協力して行っている。私自身が研究リーダーを務める J-DOIT3 (表 2) について、現状を紹介する。DREAMS では、大規模臨床試験などにより、心筋梗塞・脳卒中などの合併症の発症を抑制可能な、血糖・血圧・脂質などのコントロール目標を決定することをうたっている。J-DOIT3 は、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、強力な多因子介入療法が従来治療よりも大血管症や死亡の発症を抑制するかどうかを主要目的とする研究である (表 2)¹⁵⁾。研究は進行中

であるが、現時点では強化治療群の血糖コントロールはHbA1c(JDS値)では平均6.2%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ない。また、体重については、これまで、SU薬とピオグリタゾンとの組み合わせも多かったことから、強化療法群で増加傾向にあったことが課題となっている。2011年1月よりDPP-4阻害薬を、2011年7月よりGLP-1受容体作動薬を使用可能とし、一時は平均HbA1c(JDS値)が6.4%となっていたものが6.2%まで改善し、体重についても増加傾向が抑制されつつある。一方、重症低血糖は3例のみで、外来でブドウ糖注射で改善したもののみである。血圧も平均では120/75 mmHg未満であるが、120/75 mmHg未満の達成者は40%前後である。また、LDLコレステロールは平均では80 mg/dL前後であり、目標達成率は50%前後である。中性脂肪は低下傾向、HDLコレステロールは上昇傾向である。J-DOIT3は、現在のところ2013年3月末に終了する予定である。

4 国際連携 (Alliance for Diabetes) (表1)

海外の糖尿病の研究・診療に携わる団体 (IDF, ADA, EASD, AASD など) と協調・連携して、疫学や治療法に関する国際共同研究、糖尿病に関する国際共同キャンペーンなどの啓発活動を推進する。現在、IDF-WPRの議長は、我が国から選出された清野 裕先生であり、また日本糖尿病学会は、AASDを結成するうえで主導的な役割を果たしてきた。また、EASDとは、昨年日本糖尿病学会年次学術集会で、第1回のEast-West Forumを開催し、今後欧米人とアジア人の糖尿病の共通性と違いについて、様々な角度から継続的に検討を進めることで、合意されている。

我が国を含めた東アジア地域の糖尿病の特性を明らかにし、東アジア地域の特性に基づいた効果的な治療法・予防法を確立することが重要である。この分野での研究発表や国際交流の重要な場として、2012年11月24日から27日ま

で京都にて第9回IDF-WPRの総会が行われる。この学術集会がこの分野の発展の跳躍台となることを期待したい。

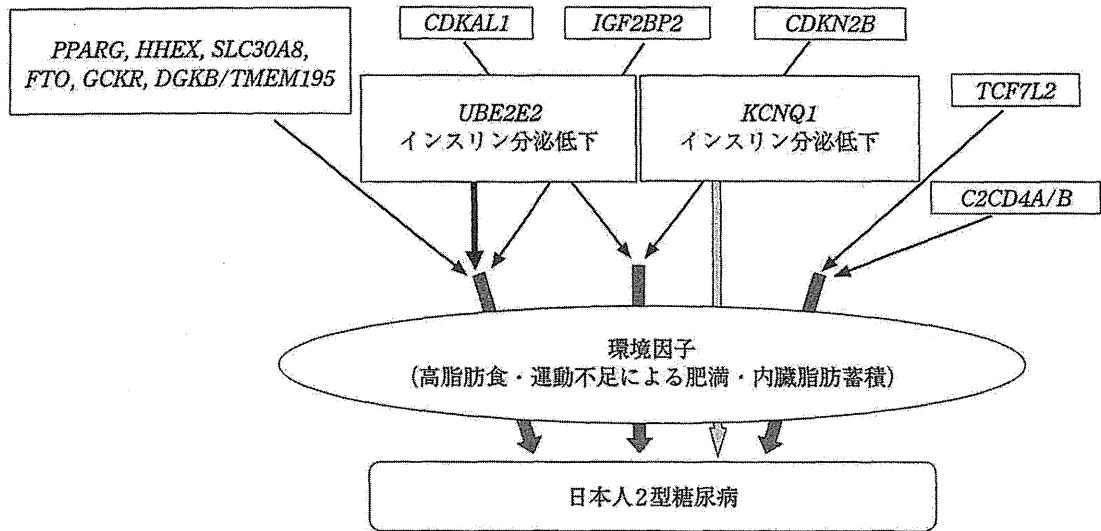
5 糖尿病予防 (Mentoring Program for Prevention) (表1)

個々人に最適化可能な食事・運動などに関する生活習慣改善プログラムを開発し、これを糖尿病患者のみならず国民全体に広く普及させる。

この点では、特定健診を含め、糖尿病の増加の最大の要因となっているメタボリックシンドローム対策が重要である。すなわち、肥満・内臓脂肪に介入することにより糖尿病の発症を予防できるかどうかという課題である。例えば、小坂らは、虎の門研究において、耐糖能異常の患者に対し、体重減少に向けて従来型の生活習慣介入をした群とBMI 22を目指して強力な生活習慣介入をした群を4年間追跡し、強力介入群で従来介入群に比し約1.8kg体重が減少したが、そのとき糖尿病の発症は実に67%も抑えられた¹⁶⁾。同様の介入研究は、スウェーデン、中国、フィンランド、米国でも行われ同様な成績が得られている。我が国では、小太りでも糖尿病になりやすいことは前述したが、これは逆に、比較的わずかの体重減少でも明確な糖尿病の発症予防効果を期待できることを示唆している。

今後、体質に基づいたテーラーメイドの予防も重要である。前述のような、日本人2型糖尿病遺伝子の解明は、糖尿病発症の高リスク者の同定とその情報に基づくテーラーメイドの予防につながることを期待される。実際、米国で行われた糖尿病発症予防研究 (Diabetes Prevention Program) によれば、欧米人で最も重要と考えられるTCF7L2の多型を有するものも体重を約5%減量することにより、糖尿病の発症が著明に抑制された¹⁷⁾。

最近、日本人と東アジア人で主要な2型糖尿病遺伝子としてインスリン分泌低下と関連するKCNQ1, UBE2E2などの多型をはじめとして、現在までに13の遺伝子が同定された。これらを合わせて糖尿病のリスクを予測し、糖尿病の



リスク診断が可能
テーラーメイド予防, 機能解明により新薬開発

図7 日本人2型糖尿病の遺伝素因と環境因子(文献¹⁰⁾より引用)

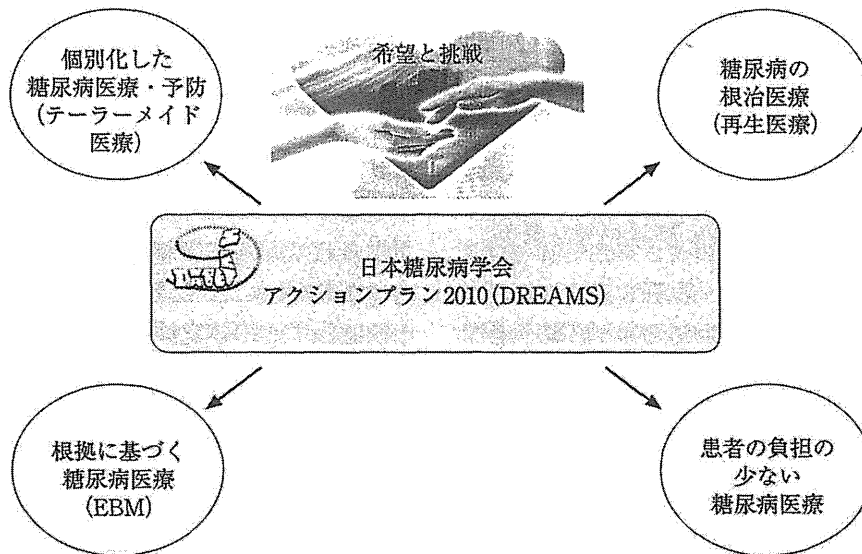


図8 日本糖尿病学会アクションプラン2010(DREAMS)により糖尿病やその合併症撲滅の夢を実現する

高リスク群に対するテーラーメイドの糖尿病予防も期待される(図7).

6 糖尿病の抑制(Stop the DM) (表1)

糖尿病の抑制は, 現在は, 健康的な生活習慣に介入する取り組みが基本になる.

将来は, ①患者の負担の少ない糖尿病医療, ②根拠に基づく糖尿病医療, ③テーラーメイドの糖尿病医療, ④再生医学などで根治を目指す糖尿病医療が展望される(図8). そのためにも, 'Dreams Come True' を目指した糖尿病学会の取り組みが重要である.

おわりに

2010年に日本糖尿病学会は、アクションプラン2010(DREAMS)を発表した。

‘DREAMS’の実現により、糖尿病やその合併症の撲滅という‘夢’の実現につながることを期待したい。

総
論

文 献

- 1) <http://www.jds.or.jp/>
- 2) 清野 裕ほか：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.
- 3) 日本糖尿病学会糖尿病関連検査の標準化に関する検討委員会：日常臨床及び特定健診・保健指導におけるHbA1c国際標準化の基本方針及びHbA1c表記の運用指針. 糖尿病 54(12), 2011.
- 4) 日本糖尿病学会(編)：糖尿病治療ガイド2010, 文光堂, 2010.
- 5) 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.
- 6) Holman RR, et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359: 1577-1589, 2008.
- 7) Skyler JS, et al: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 32: 187-192, 2009.
- 8) Gaede P, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 358: 580-591, 2008.
- 9) Yasuda K, et al: Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 40: 1092-1097, 2009.
- 10) Yamauchi T, et al: A genom-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.
- 11) Yamauchi T, et al: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 423: 762-769, 2003.
- 12) Kadowaki T, et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome. J Clin Invest 116: 1784-1792, 2006.
- 13) Iwabu M, et al: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. Nature 464: 1313-1319, 2010.
- 14) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. Nat Med 12: 73-74, 2006.
- 15) <http://www.jdoit3.jp/>
- 16) Kosaka K, et al: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 67: 152-162, 2005.
- 17) Florez JC, et al: TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. N Engl J Med 355: 241-250, 2006.

脳・心血管系イベントを抑制するための 今から始める新しい糖尿病治療

司会 河盛隆造 順天堂大学大学院スポーツロジックセンター センター長
植木浩二郎 東京大学大学院糖尿病・代謝内科 准教授
及川眞一 日本医科大学内分泌代謝内科 教授
河合俊英 慶應義塾大学腎臓内分泌代謝内科 講師
島田和典 順天堂大学循環器内科 准教授
西山和利 杏林大学神経内科 准教授
山科章 東京医科大学内科学第二講座 教授 (五十音順)



前列左より及川氏、河盛氏、山科氏、後列左より河合氏、植木氏、西山氏、島田氏

糖尿病と診断されたときには、かなり進行している血管障害。何が起因しているのか。その原因を明らかにし、その上で、低血糖リスクの小さい薬剤が登場した現在において、心疾患、脳血管疾患、腎疾患を防ぐ最適な糖尿病治療について、専門医が意見を交わした。

河盛(司会) 糖尿病が脳・心血管系イベント(CVD)の重大なリスクであることは、多くのデータから疑う余地はありません。しかし、HbA1cを良好にすることがCVDの抑制につながったというエビデンスは、限られます。この矛盾が何に起因しているのか。どのような糖尿

病治療が望ましいのか。専門の先生方のお考えを伺いながら、これからの糖尿病治療のあるべき姿について考えてみたいと思います。

血管内皮機能を保護することが重要

植木 厳格な血糖管理がCVDの抑制に結びつ

※記載されている薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください

かなかったACCORDやADVANCEの対象患者は、罹病期間も長く、動脈硬化がかなり進行した患者層であり、イベントの発現に低血糖が関与していた可能性が指摘されています。つまり、動脈硬化を伴う糖尿病患者さんに厳格な血糖管理は必要であっても、重症低血糖を起こすような強引な血糖降下療法は絶対に避けるべきことを明確にしたと言えるでしょう。

山科 心筋梗塞の予防は、動脈硬化の進行、特に粥腫破綻(プラーク・ラプチャー)をいかにして抑えるかということが重要です。罹病期間が長い場合、病変は多枝に見られ、びまん性であるなど、動脈硬化が非常に進行した状態となっています。このような患者さんに対して、単に血糖値を下げたからと言って、ラプチャーしにくい安定プラークへと改善させることは、非常に難しいのです。交感神経活性の変動がラプチャーの原因となりますから、低血糖のみならず、食後高血糖を含め、血糖の上下変動を抑えることが重要となります。

及川 糖尿病の方の脂質代謝異常はさまざまな異常が複合しています。特にTGの代謝異常を中心とした変化が注目されます。それにより、動脈硬化形成を強めるレムナントやスモールデンズLDLが形成されやすいので、コレステロールとTGの両者が高くなるII b型高脂血症に着目して、脂質代謝異常を是正する必要がありますね。

河合 糖尿病と診断されたときには、腎の血管内皮細胞機能もかなり障害されており、微量アルブミン排泄を認める場合も少なくありません。その原因として、血管内皮細胞に保護的に働くグリコカリクス(glycocalyx)が、血糖変動により傷害されてしまうことも一因と考えられています。このような血管障害は腎だけでなく網膜でも、さらに全身の血管で進行していると言えます。

河盛 たしかに、実地医家に通院中の糖尿病患者さんの約4割にCKDが、また約2割に網膜症が認められるという成績があります。大学病院では半数近くにCKDが、そして、網膜症は実に

約7割にも認められると報告されています。しかも、網膜症のある方に冠動脈造影検査を行うと、1/4に異常病変がみられます。つまり「糖尿病」で受診してきた例では、細小血管障害、大血管障害を問わず、全身の血管機能が障害されていると捉えて、治療に臨む必要がありますね。

山科 そうですね。脂質異常にスタチンを、高血圧にARBを選択するのと同様に、糖尿病治療薬を選択する際は、プラークの退縮などが報告されているチアゾリジン薬(TZD)を選択し、早くから血管保護をすべきだと思います。

西山 脳卒中の場合も同様です。脳卒中で入院した方の6~7割は糖尿病もしくはIGTであるという印象があります。しかし、UKPDSにあるように、血糖管理だけで脳卒中を抑制できるとは思っていません。一方、PROactiveで示されているように、TZDを用いた血糖管理であれば、その可能性が期待されるということです。

チアゾリジン薬とDPP-4阻害薬が期待される理由

河盛 今までのお話を踏まえて、どのような治療を行っているか。あるいは、今後望まれるのか、うかがってみましょう。

山科 まずFMD, PWV, 頸動脈エコーやABI等で、血管障害の進行状態を把握することが重要です。もちろん冠動脈疾患を疑わせる病歴や所見があればその精査をします。その上で、血圧や脂質、血糖値の管理を考えます。血糖管理で最も心配なことは低血糖ですから、そのリスクが低いTZDをよく使用しています。最近では、同様の理由からDPP-4阻害薬(DPP-4i)を使う機会が増えてきました。

河盛 DPP-4iは、インスリン分泌促進薬でありながら、正常血糖域ではインスリン分泌を促さず、血糖値が上昇したときに促進するというユニークなメカニズムですね(図1)。

島田 虚血性心疾患(CHD)の患者さんにOGTTを行うと7~8割の方に糖代謝異常を認めますから、インスリン抵抗性や食後高血糖を改善する薬剤を選択します。そこで心配になるのは、

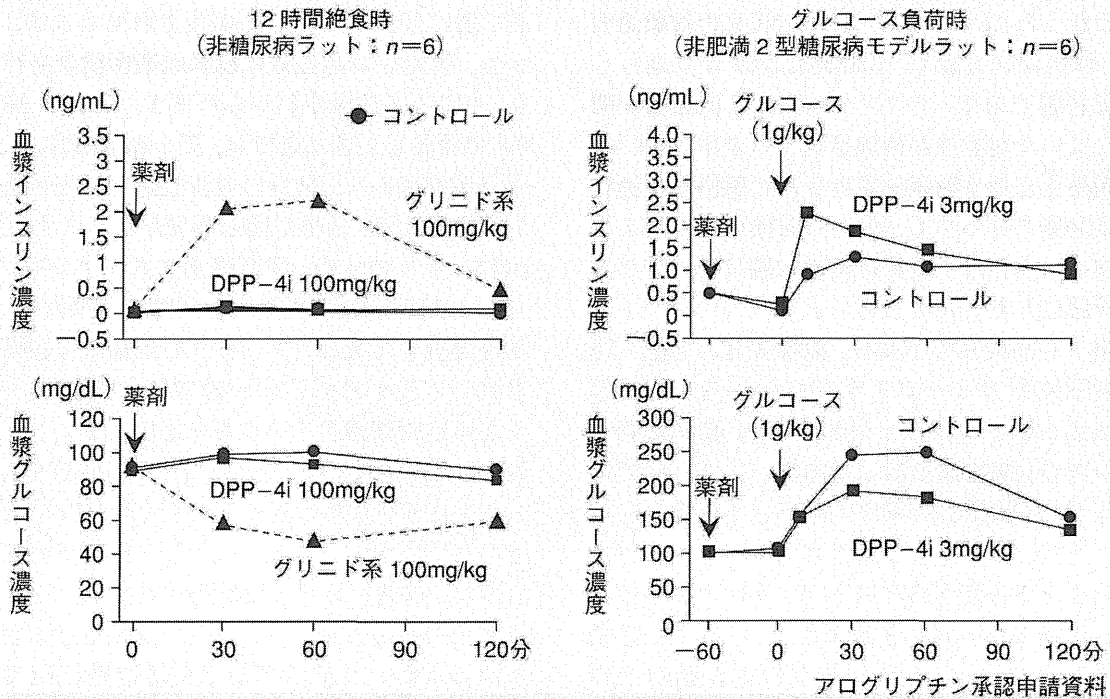


図1 DPP-4阻害薬のインスリン値および血糖値への影響
DPP-4阻害薬投与後のインスリン値および血糖値の推移：ラット

やはり低血糖ですので、そのリスクの低い薬剤の中からの選択となります。インスリン抵抗性改善にはTZDやBG薬を、食後高血糖の改善には α -GIを使用しています。ただ、今後は、1日1回投与であっても毎食の食後高血糖を改善するDPP-4iを使用する機会が増えていくと思います。

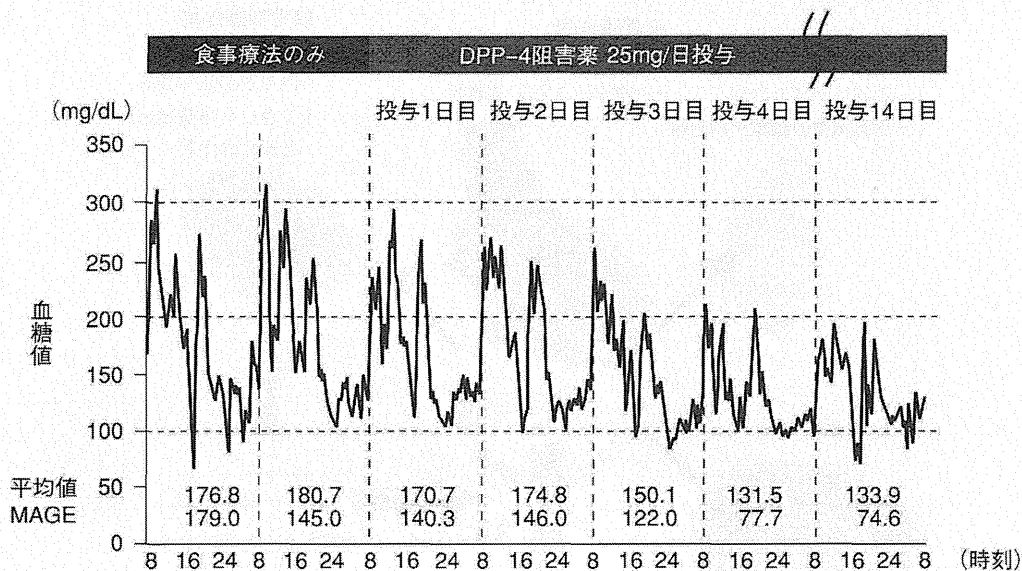
河盛 DPP-4iは、ランゲルハンス島内でインスリン分泌を高めグルカゴン分泌を抑え、門脈内のインスリン・グルカゴン比を変え、肝・糖取り込み率を上昇させるので、血糖日内変動を是正することが示されています(図2)。血糖日内変動の是正は、血管保護にも重要です。

植木 グルカゴンの分泌抑制は、長期にわたる血糖値の安定化という点でも非常に重要です。DPP-4iにより長期に安定した血糖推移を得られることが報告されています(図3)。最近の報告では、1型糖尿病モデルマウスでインスリンが分泌されないはずなのに、グルカゴンのシグナルを抑制するだけで、血糖値が完全に正常化しました。このことは、DPP-4iによる α 細胞

からのグルカゴン分泌抑制が、インスリン分泌促進作用とは独立して血糖値の安定化に非常に重要な役割を果たす可能性を示唆しています。**島田** DPP-4iには、血糖管理のみならず、すでに報告されているGLP-1を介した内皮機能障害や心機能障害を改善する作用にも期待しています。

河盛 最近、DPP-4が動脈硬化を形成する方向に働くアディポカインの一つとして注目されてきました。そして、DPP-4iがGLP-1を介さずにプラーク・ボリュームの増大を抑制する成績も報告されており、今後この分野の研究に目が離せませんね(図4)。

西山 脳卒中対策としては、CHDと同様にアテロームを意識した血糖管理が重要です。その際、重視するのは低血糖を起こさないことです。頸動脈にアテロームのあるような状態では、脳血流の予備能も低下しているため、低血糖の発現は重大な問題となります。また、低血糖はvascular dementiaの原因でもありますから、認知症の予防という観点からも、 α -GIやTZDを



森豊, Prog Med 2011;31:615.

図2 DPP-4阻害薬投与後の血糖日内変動への影響
HbA1c 10.2% (JDS値)の41歳男性への投与後のCGMの推移

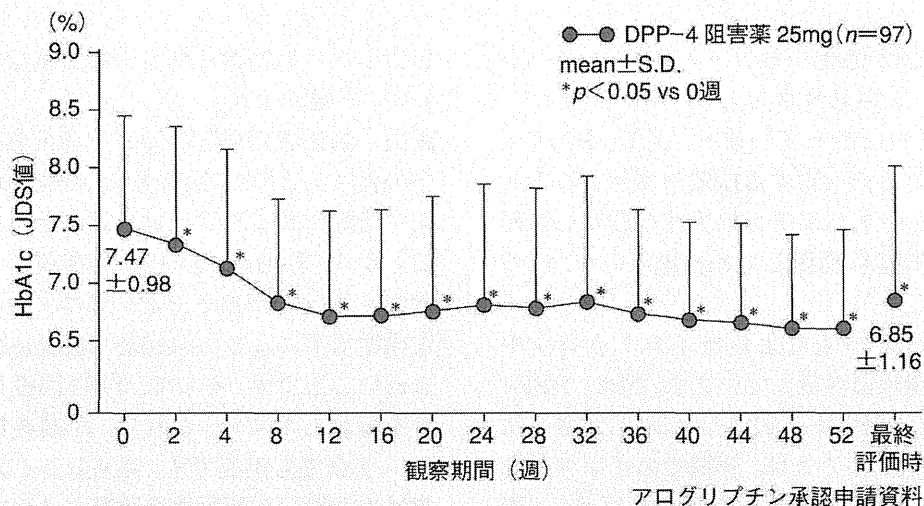


図3 DPP-4阻害薬投与後の血糖推移(長期投与試験)

中心にした治療を行っています。

河盛 過去10年間で振り返ってみて、糖尿病患者さんの脳卒中再発率は変わってきましたか。

西山 印象としては、脳卒中の臨床的再発は確実に減っていると思います。ただ、MRI等、脳の画像検査は進歩が早く、過去には見つからなかった再発病変であっても、簡単に見つかるよ

うになりました。そのため、学会や論文で発表される成績をみても減少したという感覚は出てこないでしょうね。

チアゾリジン薬とDPP-4阻害薬の配合剤は？

及川 私もTZDやBG薬が中心で、インスリン抵抗性の改善を目的としています。TZDを中止

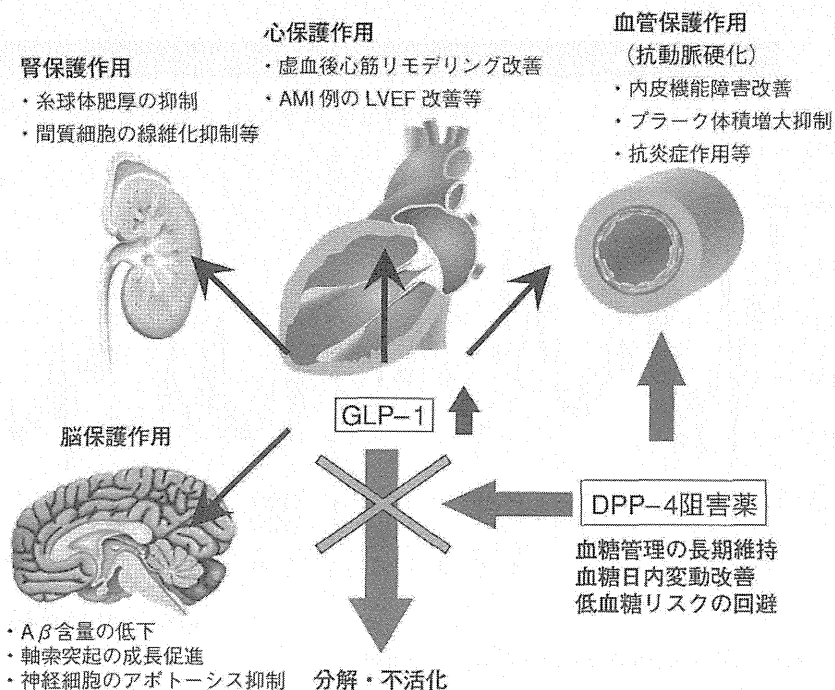


図4 心血管系イベント抑制に対するGLP-1の作用とDPP-4阻害薬との関連 (河盛隆造氏 提供)

すると血糖値が悪化するケースも多く、それを説明することが患者さんのモチベーション・アップにもつながっています。最近、DPP-4iがTG等の脂質を改善する成績が報告されました。DPP-4iがインスリン抵抗性を改善したからなのか、腸管に作用しての結果なのか、注目しています。

島田 私もDPP-4iによるカイロミクロンやVLDLの改善には注目しています。特に、DPP-4iにTZDを併用するとVLDL中のTGがさらに低下します。このことは、肝臓でのインスリン抵抗性改善を含めTG代謝をさらに促進し、両薬剤の併用の有用性を意味します。現在はTZD/DPP4-iの配合剤が使えるので、投与条件に適した患者さんに対しては、コンプライアンスの面からも積極的に使用したいと思います。

山科 循環器疾患では降圧薬、スタチン、抗血小板薬等、薬剤の種類がどうしても多くなってしまいます。しかし、TZD/DPP4-iの配合剤は、糖尿病の2大病態を1剤で改善でき、剤数を減らせます。しかも、どちらも過度な血糖低下を

きたしにくい薬剤どうしの配合剤なので、使いやすいと思います。

西山 高齢者の糖尿病治療を考える場合、脳卒中の他にも認知機能障害や介護者のQOLも考えて治療に臨まなければいけません。これらのことから、TZD/DPP4-iの配合剤には三つの大きなメリットがあると思います。一つは、過度な血糖低下によるvascular dementiaのリスクも低いことです。そして、1日1回投与なので服薬を確認しやすい。これは、介護者負担の軽減という点でも重要です。さらに、インスリン抵抗性や血糖日内変動性を改善するので脳血管障害や認知機能障害の進行抑制や是正が得られることです。

河合 腎障害患者さんに対しても意識するのは、血糖値の変動性を抑えることと低血糖を回避することで、TZDやα-GIが中心です。クレアチニンが1~1.2程度でも、遷延性の低血糖で搬送されてくる患者さんもいますので、インスリン分泌促進薬を処方する際は非常に慎重になります。一方、DPP-4iのインスリン分泌パ

表1 まとめ

-
- ◆脳・心血管系イベントを抑制するためには血管保護が重要
 - ①交感神経活性の変動を防ぐ(低血糖回避, 血糖日内変動性の是正)
 - ②血管内皮細胞機能を保護する(血糖日内変動の是正)
 - ③脂質代謝異常を改善する(食後高TG血症, レムナント, sdLDL)
 - ④プラークの退縮・安定化をもたらす薬剤を選択する
 - ◆DPP-4阻害薬への期待
 - ①単独投与では低血糖リスクが低く, 良好な血糖管理が期待できる
 - ②血糖日内変動を改善する
 - ③長期にわたって血糖管理を維持できる
 - ④CVDの危険因子に対する多彩な作用が期待できる
 - ◆TZD/DPP-4阻害薬配合剤の利点
 - ①過度な血糖低下をきたしにくい
 - ②1剤で糖尿病の2大成因に対応できる
 - ③1日1回投与なので服薬管理が比較的容易(高齢者介護時でも適する)
-

ターンなどからすると, 慎重投与ではありますが, 使いやすい薬剤であると思います。

植木 前述したように, 私もDPP-4iには期待するところが大きいです。一方で, 高齢者は潜在的な腎機能低下例であり, 分泌されたインスリンがなかなか代謝されず, 体内に留まりやすいことから, 非高齢者よりも低血糖リスクが高まっていることに, 注意を払っておかなければいけません。

河盛 ありがとうございます。本日のお話を

まとめさせていただくと, 表1のようになるかと思います。多くの先生方が, 多数の糖尿病患者さんを診察していただいておりますが, 低血糖を危惧し, なかなか積極的な血糖管理に踏み切れない先生方も少なくないと思います。本日のお話が少しでも参考になり, 糖尿病による透析導入患者さんが減少し始めたのと同様に, 糖尿病によるCVDが少しでも抑制されることを祈念したいと思います。

III 糖尿病の疫学とEBM

疫学研究・大規模臨床試験より得られたEBM

J-DOIT3

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 3

岡崎由希子

植木浩二郎

Key words : J-DOIT3, 大血管合併症, 強化療法

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、時に重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突然死などを起こしうるため、個々の患者の病態を考慮して治療を行うことが重要である。

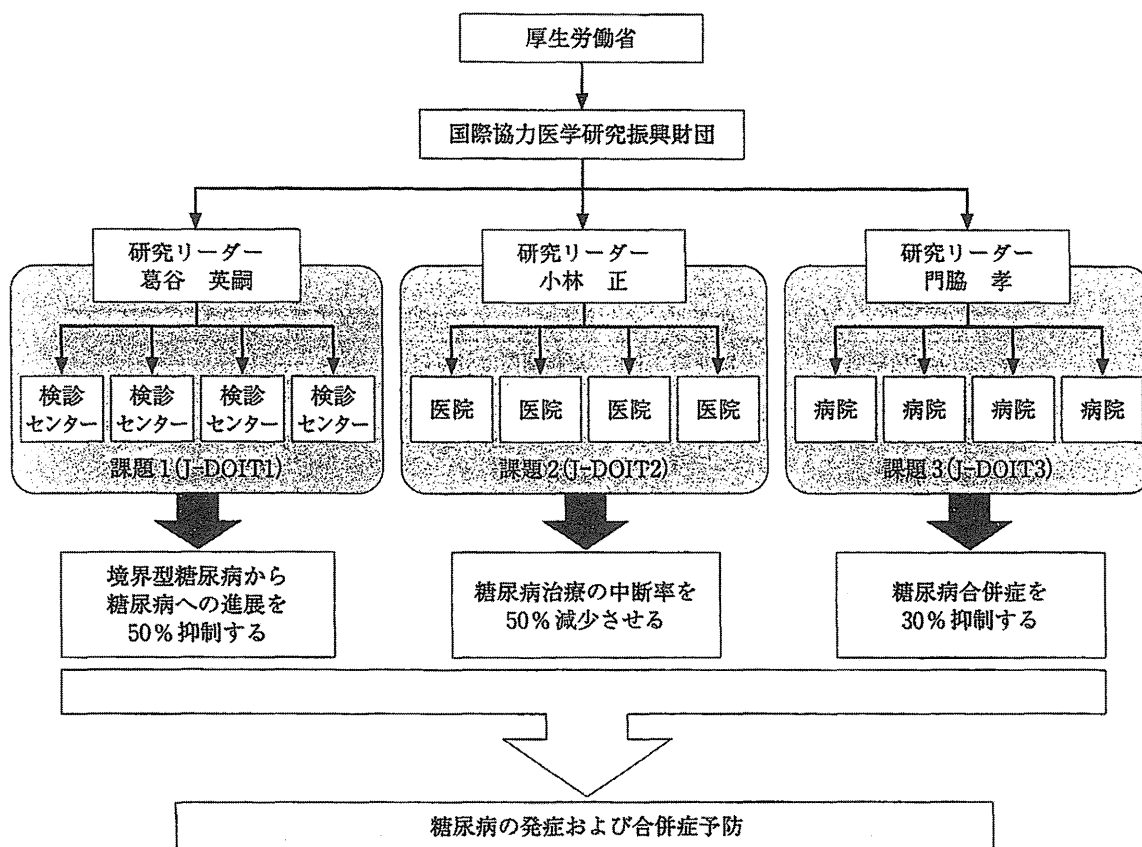
また、糖尿病の慢性合併症の発症・進展抑制のためには、食事・運動療法や薬物療法による血糖コントロールのみならず、肥満の解消や、血圧や脂質代謝の良好なコントロール、禁煙も重要である。また、これらの継続的治療のためには患者教育も忘れてはならない。J-DOIT3(2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験)はこれらのことに重点を置いた我が国の大規模臨床試験である。

1 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一つであり、‘2型糖尿病発症予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パイロット研究：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3つの研究からなっている(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やそのほか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が、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の主要評価項目は‘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、2次評価項目は‘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、

Yukiko Okazaki, Kohjiro Ueki: Department of Metabolic Disease, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科



III
糖尿病の疫学とEBM

図1 糖尿病予防のための戦略研究

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1)。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。

現在日本では、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。

2 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人、従来治療群1,271人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<120/75

mmHg、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DPP(diabetes prevention program)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

表 1 ‘糖尿病予防のための戦略研究’ J-DOIT3 概要

a. 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) $\geq 6.5\%$ (n=2,542, 初発予防 89%, 再発予防 11%)
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, 死亡のいずれかの発生
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

b. 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	$< 120/75$ mmHg (ARB/ACEI ベース)	$< 130/80$ mmHg
脂 質	LDL-C < 80 mg/dL (*LDL-C < 70 mg/dL) TG < 120 mg/dL HDL-C ≥ 40 mg/dL (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dL (*LDL-C < 100 mg/dL) TG < 150 mg/dL

*冠動脈疾患の既往.

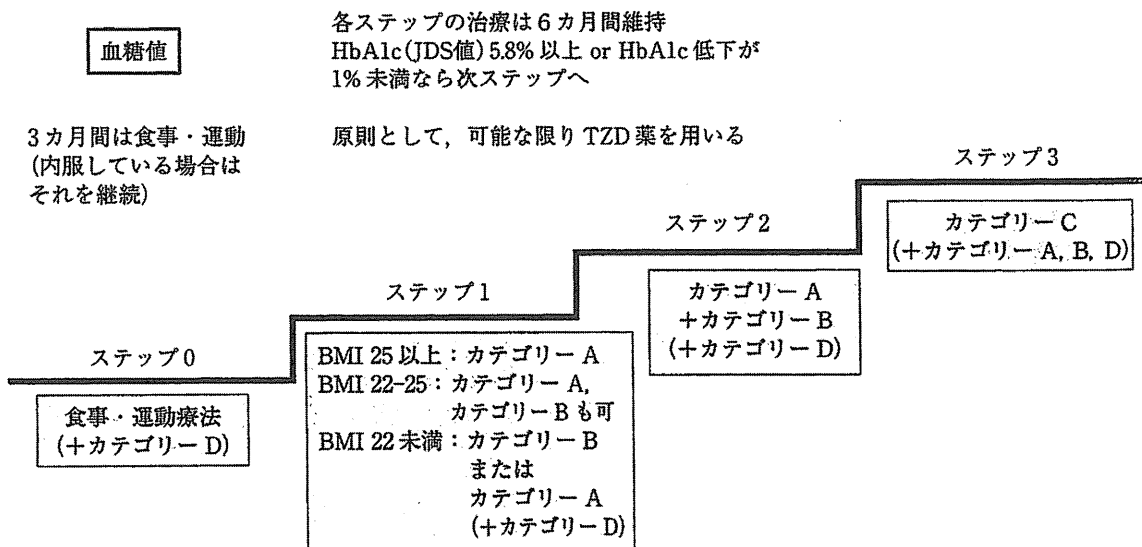


図 2 強化療法群の治療概要: 血糖値

<治療薬の分類>

カテゴリー A: TZD (チアゾリジン薬), BG (ビグアナイド薬), GLP-1 受容体作動薬.

カテゴリー B: SU 薬, グリニド薬.

カテゴリー C: インスリン.

カテゴリー D: α GI (α グルコシダーゼ阻害薬), DPP-4 阻害薬.