

図3 強化療法群の治療概要：血圧・脂質

糖尿病の疫学とEBM

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。また我が国でも、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つつあるため、2011年1月以降DPP-4阻害薬の、2011年7月以降GLP-1受容体作動薬の使用が可能となっている。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2012年1月時点ではTZDと膀胱癌との間に明らかな関連は認めておらず、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、更にステップ3ではそのほか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3)。

### 3 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うえで、幾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薬である。また食後

の高血糖の是正のために $\alpha$ グルコシターゼ阻害薬( $\alpha$ 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、体重増加が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。

このような方法で血糖値の正常化を安全に目指し、かつ厳格な血糖・血圧・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: 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: 837-853, 1998.
- 3) Ohkubo Y, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.

## 個々の患者さんの 特徴を踏まえた 糖尿病治療の留意点

### 司会

**門脇 孝**

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 教授

### 出席者 (順不同)

**稲垣 暢也**

京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学 教授

**綿田 裕孝**

順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学 教授

**窪田 直人**

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 特任准教授



**Dr. Kadowaki**



**Dr. Watada**

**門脇(司会)** 本日は「個々の患者さんの特徴を踏まえた糖尿病治療の留意点」というテーマで、糖尿病の病態を踏まえながら、それぞれの患者さんに対してどのように治療方針を立案していくべきか、また食事・運動療法のあり方や、最近選択肢が増してきた各種経口血糖降下薬の特徴と、それを踏まえた使い分けなどについて、お話をお伺いしたいと思います。

### どのように治療方針を立案するか

#### 1. 合併症予防には早期診断・治療が不可欠

**門脇** 2007年の厚生労働省「国民健康・栄養調査」によると、我が国の糖尿病患者数は「糖尿病が強く疑われる」有病者が約890万人、「糖尿病の可能性が否定できない」予備群が1,320万人で増加の一途を辿っています。日本人を含めアジア人はインスリン分泌が低下しやすい素因に加え、欧米型の生活習慣の浸透により肥満や内臓脂肪蓄積、いわゆるメタボリックシンドロームの病態に

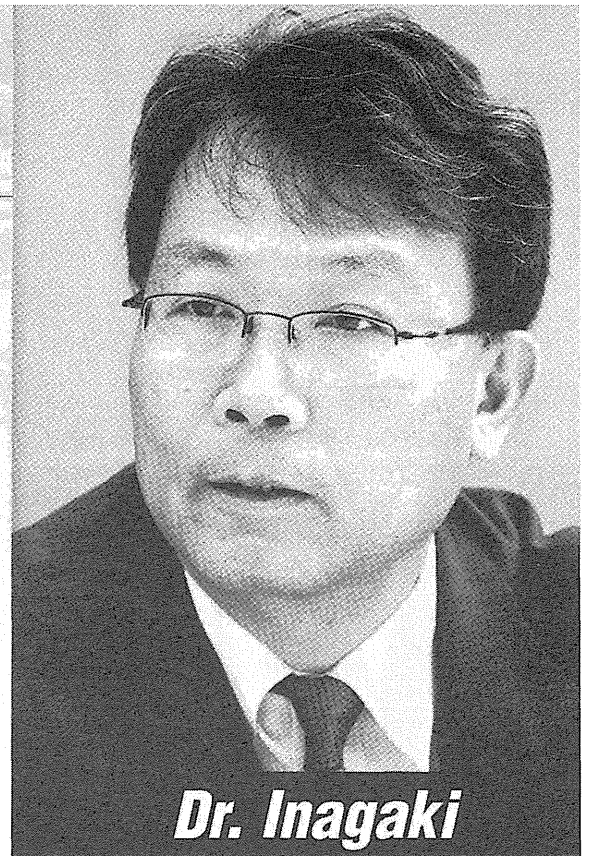
## 座談会 *Round Table Discussion*

現在、我が国の糖尿病患者は予備軍を合わせると2,000万人を超えると推定されています。インスリン分泌が低下しやすい素因に加え、欧米型の生活習慣が糖尿病の増加に拍車を掛けており、心血管疾患の危険因子としても重要性を増しつつあります。そうした中で、DPP-4阻害薬など優れた新規糖尿病治療薬の登場によって糖尿病の治療は新たな局面を迎えていますが、コントロールはまだ容易ではなく、早期診断・治療が求められているのが現状です。

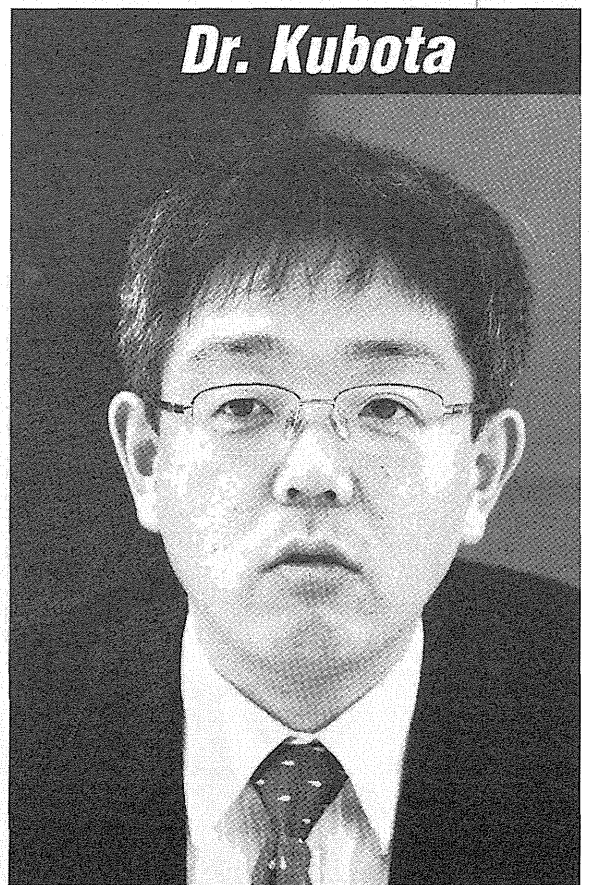
そこで、本座談会では本誌編集委員である糖尿病診療の4人のスペシャリストに、治療方針の立案、食事・運動療法の実際や、選択肢の増す各種経口血糖降下薬の特徴を踏まえた使い分けについて、日常診療での留意点を話し合っていました。

伴うインスリン抵抗性が引き金となって糖尿病の発症が増えているのが重要なポイントです。

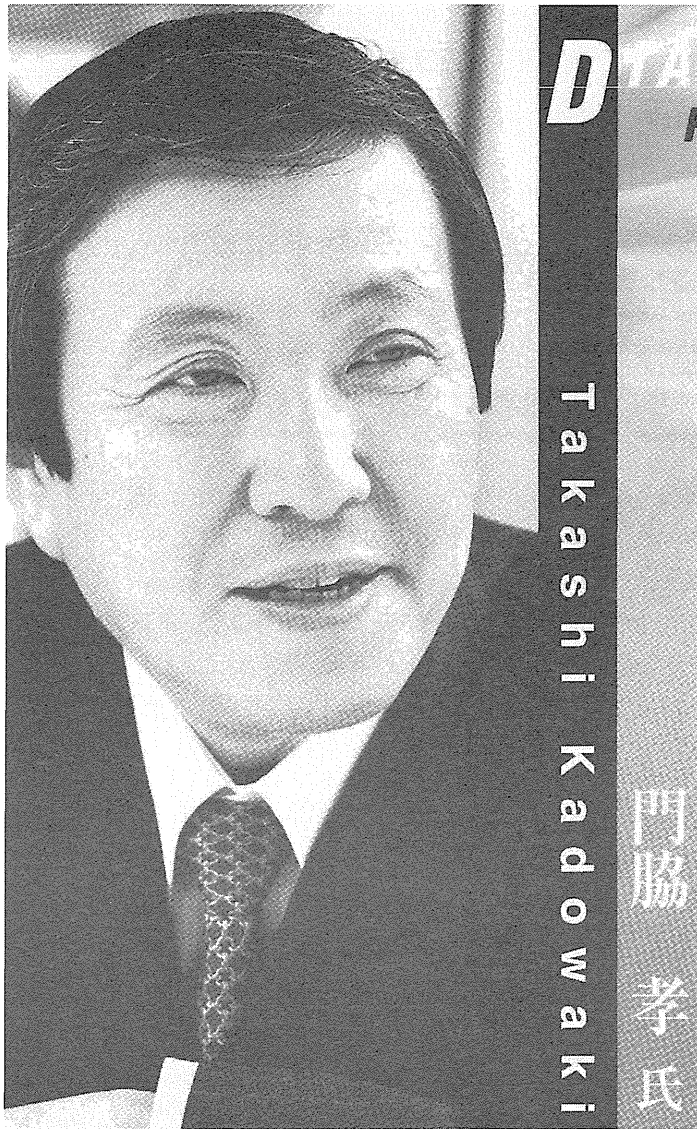
最近の久山町研究で、メタボリックシンドローム型の糖尿病では心筋梗塞や脳卒中など心血管疾患の発症率が4倍以上に増加すると報告されています。糖尿病以外の心血管疾患の危険因子のうち、高血圧や脂質異常症については薬物療法によってかなりのところまでコントロール可能になってきました。これに対して糖尿病については、DPP-4阻害薬など優れた薬剤が開発されたとはいえ、まだまだ次世代の治療薬が求められる状況にありますし、食事療法、運動療法がきちんと実施されないと十分な薬物療法の効果が得られず、大きな課題を抱えています。実際、私は糖尿病やメタボリックシンドロームが、心血管疾患の最大の危険因子になっているのではないかと考えています。一方、細小血管障害も、糖尿病性腎症が原疾患の新規透析患者は約1万6,000人と、引き続き深刻な問題です。したがって、合併症抑制には、できるだけ早期軽症の段階から糖尿病を診断し治療を開



**Dr. Inagaki**



**Dr. Kubota**



理を行うことが大切です。

## 食事・運動療法の留意点

**門脇** では窪田先生に、糖尿病治療における食事・運動療法の意義、その進め方の留意点などについて、お話しいただきたいと思います。

### 1. 糖尿病治療の根幹を成す食事・運動療法

**窪田** 糖尿病は、血圧や脂質コントロールなどに比べると、“この薬を内服していたら、比較的良好なコントロールができる”という状況になく、患者さん自身による生活習慣の改善への取り組みが重要な柱となっています。なかでも食事療法は、すべての糖尿病患者さんにとって基本となる治療で、発症早期であっても糖尿病歴が長い方であっても欠かせません。

食事療法では、個々の患者さんの標準体重と身体活動量を考慮した、適正なカロリー摂取量が求められます。軽労作の場合は標準体重kg当たり25~30kcal、普通の労作、立ち仕事が多いレベルでは標準体重kg当たり30~35kcal、力仕事の多い方で35kcal以上です。また、バランスの取れた食品を摂取することも重要です。

**門脇** 炭水化物の中でも、お菓子などの単純糖質は急激に血糖を上げやすく、動物性脂肪よりも植物性脂肪や魚の脂肪の方が良いと考えられています。「健康日本21」では1日350gの野菜摂取を推奨していますが、日本人では300gにも達していない状況です。

窪田先生、運動指導についてはどうですか。

**窪田** 運動療法も食事療法と並び、患者さんにとって重要で基本的な治療法です。運動療法の効果は、1つには有酸素運動を行うことにより、急性効果として糖質の利用、脂肪酸利用が促進され、血糖値、脂質異常の改善が見込めることがあります。また、運動を定期的に長期間持続することで肥満が改善され、インスリン抵抗性の改善が見込めます。筋萎縮や骨粗鬆症の予防、また心肺機能、運動能力の維持の点でも、運動療法は食事療法と並んで糖尿病の治療の重要な柱になっています。

しかし、血糖コントロールが悪く、特にケトン体が出てい

始することが必要です。

### 2. HbA1cはNGSP値へ移行

—診断6.5%以上、管理目標は6.9%未満に

**門脇** そこで日本糖尿病学会(JDS)では、2010年にHbA1cを診断基準に取り入れた新しい診断基準を策定しました。さらに、2012年4月1日からHbA1cを、現在国際的に用いられているNGSP値に統一しました。その結果、糖尿病の診断はHbA1c(NGSP)6.5%以上となり、治療目標も良好なコントロールはこれまでのJDS値6.5%未満からNGSP値6.9%未満へ移行されました。

糖尿病治療の目標は、健常人と同じQOLの維持と、健康寿命を延伸させることです。そのためには合併症の抑制が不可欠であり、個々の患者さんの特徴、病態を踏まえた治療を進め、血糖コントロールをはじめとする管

るような状態では運動は控えるべきですし、合併症、特に増殖網膜症などがある場合や、心疾患、腎不全、骨関節疾患を合併する場合は、専門医の先生とよく相談して進めるべきです。

**門脇** 誰でも日常的にできる運動として、具体的にどのような運動がお勧めですか。

**窪田** ウォーキングが最も基本です。例えば1日15~30分でも十分に効果があります。できるだけ日常生活の中に継続的に取り入れていくことが大切です。

## 2. 課題として浮かび上がった食事時間の問題

**門脇** 最近では、社会が複雑化して患者さんごとに食習慣が多様化していて、朝食を食べない方の比率が上がってきています。

窪田先生、食習慣の問題について教えていただけますか。

**窪田** 以前行った糖尿病専門医を対象としたアンケート調査で、糖尿病患者さんの食習慣が多様化しており、食事の質的、量的、あるいは時間的な問題が浮き彫りになりました。

そこで私も、糖尿病患者さんを対象にアンケート調査を行いました。対象は40歳以上で直近1年間に2型糖尿病で医療機関を受診し、現在通院中の糖尿病患者3,810名です。インターネットを用いたアンケート調査で、生活習慣に対する考え方などを尋ね、数値化してみました。その結果(図1)、糖尿病患者さんの特徴として、やはり甘いもの、炭水化物が好きな方が大多数を占めるという質的な問題が明らかになりました。量的な問題では、1週間単位で8割近くの患者さんが間食を摂っており、つい食べ過ぎてしまう方が多いこともわかりました。

質的・量的な問題に加え、今回新たな課題と考えられたのが時間的な問題です。1日に2食、あるいは特に夕食の時間が日によってかなり異なっており、同じタイミングで食事を取れていないことも課題として浮かび上がってきました。

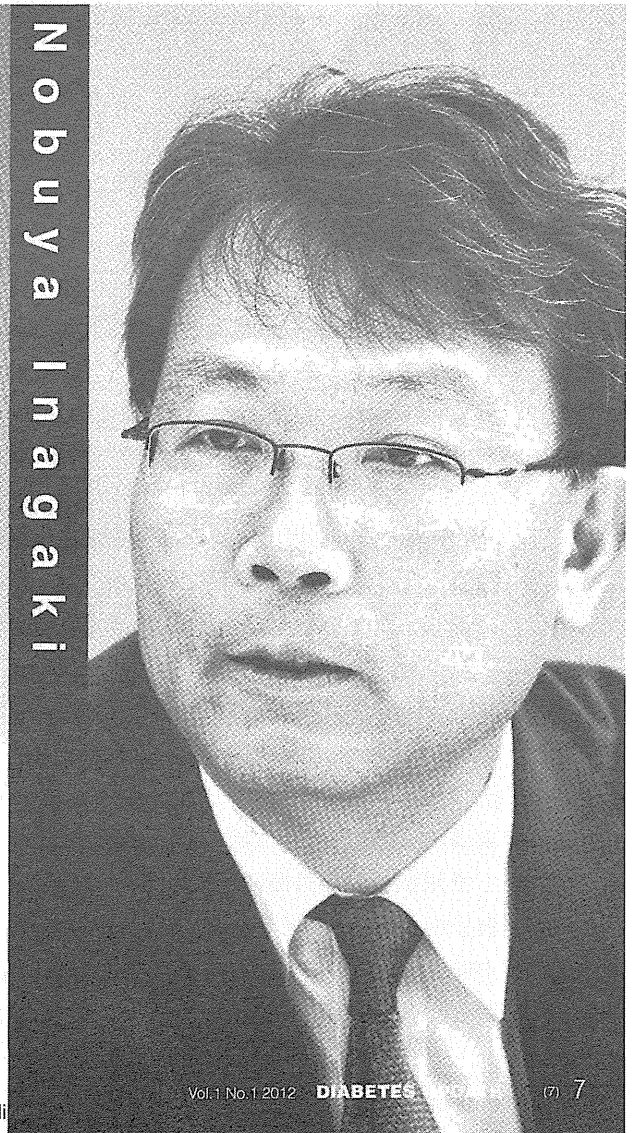
薬物治療を行う場合、患者さんがある程度規則的に食事を摂っていることが前提です。食事の時間がずれることで、インスリンを打つタイミング、経口薬服用のタイミン

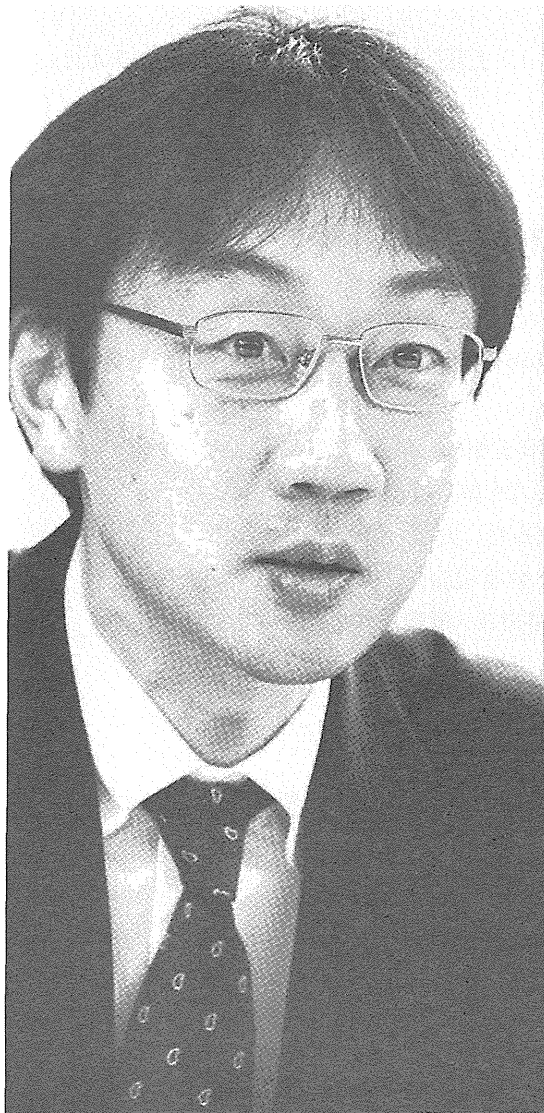
グがばらばらになり、さらには食事自体が抜けると思われ低血糖を起こす危険性が出てきます。食事の時間的な問題も重要課題です。

## 薬物療法 —病態に合わせた使い分け

**門脇** 薬物療法についてお伺いしたいと思います。食事・運動だけでは不十分なコントロールが続きますと、薬物療法も実施しなくてはいけない可能性は大きいと思います。綿田先生は、どういう時期に経口血糖降下薬を導入されますか。各種経口薬の特徴と、患者さんごとにどのように薬剤を選んでいくのか、ご説明をお願い致します。

稲垣 暢也 氏  
Nobuyuki Inagaki





H i r o t a k a W a t a d a

綿田 裕孝氏

### 1. 主体はインスリン抵抗性か、インスリン分泌低下か

綿田 まず、どういう時期に経口血糖降下薬を開始するかについては、図2のフローチャートに基づいて治療を開始します。すなわち、代謝失調でない限り、患者さんが来院されると薬物療法は当然行わずに、まず食事療法、運動療法を中心とした患者教育をメインに行います。これは一生続いていくものですから、非常に重要です。そして、HbA1cを見ながら下げ止まりを観察し、食事療法、運動療法だけの個々の患者さんの血糖目標値、これは個々の患者さんで異なりますが、標準的にはHbA1c (NGSP) 6.9%に達しない場合、薬物療法を開始すべきだと考えます。

その場合、どの薬剤を投与するかですが、患者さんの病態を見極めながら治療を組み立てる必要があります

(図3)。糖尿病は簡単に言うとインスリン作用不足に基づく高血糖です。インスリン自体が血糖を下げる唯一のホルモンですから、高血糖であることはインスリン作用不足を意味します。すなわち、インスリン分泌能が低下しているか、インスリン抵抗性があるかのどちらかですが、2型糖尿病患者のおそらく全員がこの両方の特徴を持っています。では、2型糖尿病患者の治療は均一でよいかというと、そうではありません。インスリン抵抗性が主な人とインスリン分泌能の低下が主な人がいるので、個々の患者さんの病態を見極めながら治療を組み立てなければならぬわけです。

インスリン抵抗性の決定に最も大きく関与するのは肥満や内臓脂肪蓄積なので、一番簡単な方法はBMIを参考にすることです。BMIが $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上であれば確実にインスリン抵抗性がメインで、隠れ肥満のタイプでは $23\text{kg}/\text{m}^2$ 以上でもおそらくインスリン抵抗性がメインと考えられます。

門脇 隠れ肥満とは、BMI  $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満と肥満の基準に達していなくても、腹囲が男性85cm、女性90cm以上と、内臓脂肪蓄積を認める人ですね。

綿田 そうですね。BMIが $20\text{kg}/\text{m}^2$ で糖尿病になる人がいれば、インスリン分泌能の低下が主であると考えます。経口血糖降下薬の選択は、インスリン抵抗性が増大している人にはインスリン抵抗性改善薬としてビグアナイド薬やチアゾリジン薬を選択し、インスリン分泌能低下が主と考えられる場合にはDPP-4阻害薬、スルホニル尿素(SU)薬、速効型インスリン分泌促進薬が選択肢になります。これらからどれを選ぶかには、「病態+患者さん個人の習慣+合併する病態」が最も重要になってきます。

病態に合わせることは欠かせませんが、最も肝要なのは実は投与してはいけない例に投与しないことです。個々の患者さんに、その薬剤が禁忌であるかないかが最も重要な選択ポイントになり、安全性を守る上で大切です。ビグアナイド薬は、クレアチニン上昇例には投与しませんし、75歳以上の患者さんには新薬としては投与しません。またチアゾリジン誘導体は、心不全の可能性がある方には投与しないことが重要です。後は合併する症状により、まずどちらを選択するかになります。

インスリン分泌促進系薬に関しては、一般的に速効型インスリン分泌促進薬は毎食前に飲めば、最も初期の分泌能低下として現れる食後の追加分泌を補ってくれるわけですから、理論的によい薬剤です。ただし、窪田先生が指摘されたように、実際3回食事を摂っているのかという問題や、飲み忘れの多い患者さんでは医師の評価ほどには実際には効いていないこともあるだろうと思います。それは $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)も同じで、もし脂質を中心とした食事を摂っていれば、ほとんど効かないこともあります。患者さんの食生活に応じて、薬剤を投与することが重要です。

SU薬もインスリン分泌を促進しますが、欠食があったりすると24時間作用持続型の薬剤が多いので、思わぬ低血糖を起こしてしまいます。以前はSU薬しか経口血糖降下薬がなかったわけですが、今は他にも選択肢がありますから、低血糖のリスクは避けるべきだと思います。

DPP-4阻害薬は、ある程度血糖値に応じインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する作用があります。ですから患者さんの生活習慣が様々でも、血糖値が高い時に下げ、低い時には下げない利便性が期待できると思われます。しかし新薬なので、今後安全性の検証が必要です。このように各薬剤の特性を理解して患者さんの「病態+バックグラウンド」を考えながら、投薬を決定することが重要ではないかと思えます。

## 2. 理想は体重増加なく低血糖を避ける薬剤

**門脇** 国内外の大規模臨床試験より、できるだけ早期軽症の時期からHbA1c(NGSP)6.9%未満にコントロールすることの重要性が明らかとなり、早期発見、早期介入の重要性が強調されています。それと同時に、治療に伴い低血糖が起こったり体重が増加したりすると、十分な合併症抑制効果が得られないばかりか、低血糖は心血管イベントを増やすとの報告もあります。

そうした観点から、低血糖、体重増加といった問題を生じることなくHbA1cを目標値まで下げていく上で、どのような薬剤が第一選択薬になるのかを綿田先生に解説していただければと思います。

**綿田** 体重増加があまりなく、低血糖を避けながら血糖

値を下げることは、まさしく今後の重要課題です。インスリン抵抗性改善薬では、あまり体重を増やさないという意味ではビッグアナイド薬がよいと思われます。チアゾリジン薬は体重が増えるというデータがありますが、一方で、内臓脂肪量や中性脂肪が増えているわけではないというデータもあります。

インスリン分泌促進薬は、不必要な時にインスリンが分泌されると、どうしても体重増加に繋がりますが、DPP-4阻害薬は血糖依存性に $\beta$ 細胞に機能してインスリン分泌を促進するので、体重増加を最も起こしにくいと考えられます。ただ、食事療法、運動療法を守った上での効果である点を認識しておくべきです。

窪田  
直人氏

Naoto Kubota





# DIABETES UPDATE

## Round Table Discussion

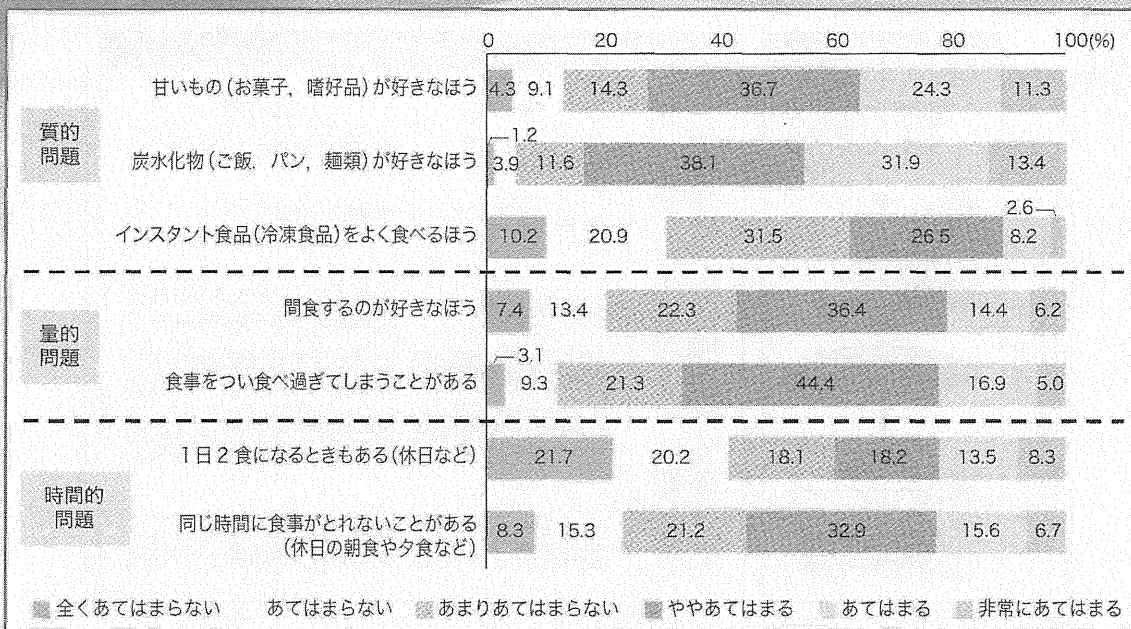


図1 2型糖尿病患者の食習慣に関する調査結果 (n=3,810)

(窪田直人, 門脇 孝: 医学と薬学 68(1): 53-64, 2012より引用)

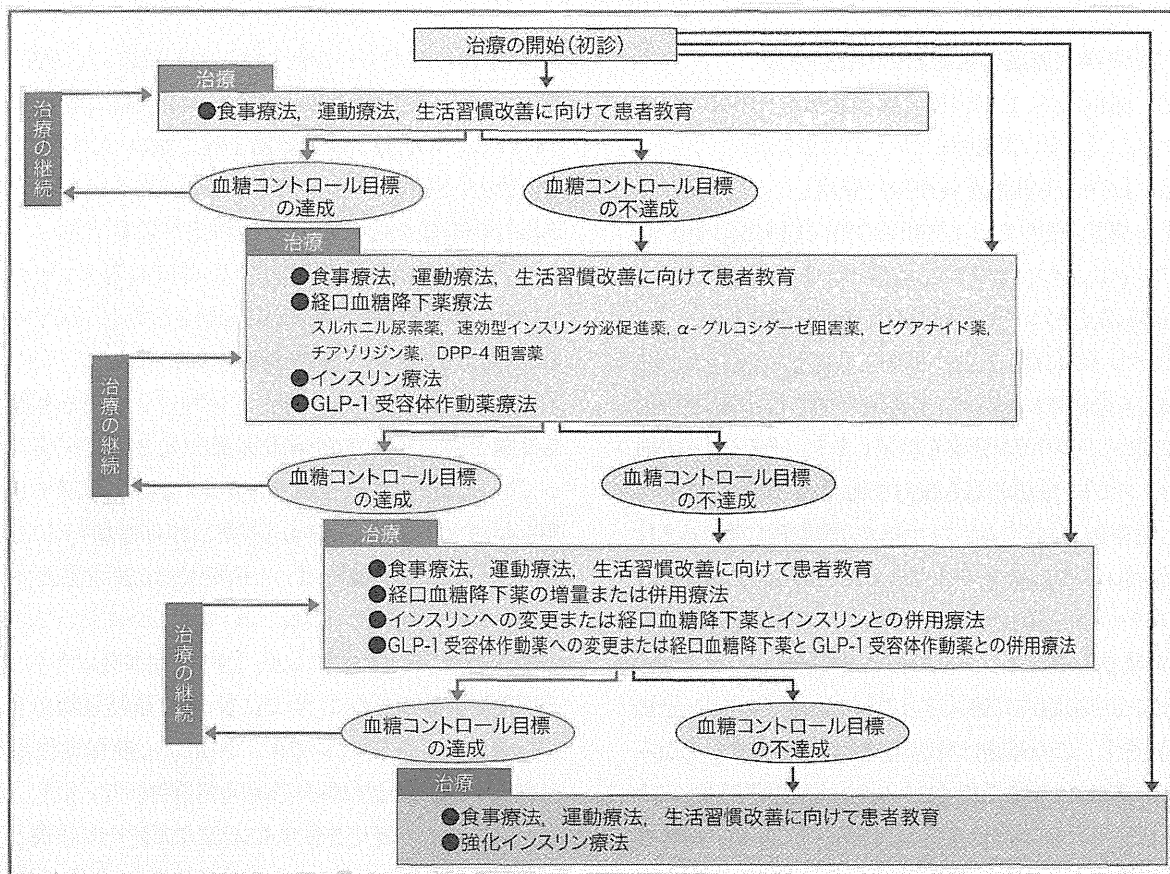


図2 糖尿病の治療方針

(日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド2012-2013. 東京, 文光堂, 2012, p28より引用)

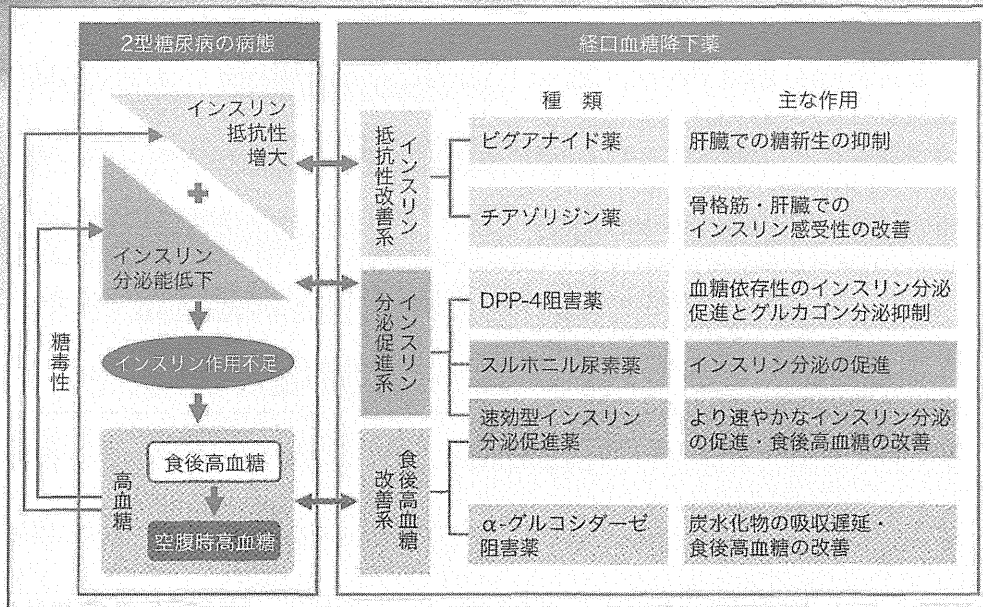


図3 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択  
(日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド2012-2013. 東京, 文光堂, 2012, p29より引用)

### 3. DPP-4阻害薬の特徴とその使い分け

**門脇** 稲垣先生, DPP-4阻害薬の特徴やその使い分けについて, もう少しご説明いただけますか。

**稲垣** DPP-4阻害薬が我が国で登場してからすでに2年半が過ぎ, 現在では4種類のDPP-4阻害薬が用いられています。インクレチン関連薬と呼ばれ, 消化管から分泌されるインクレチンの効果を高める薬剤です。

インクレチンには, 上部小腸から分泌されるGIPと下部小腸から分泌されるGLP-1がありますが, これらは膵β細胞に働いてインスリン分泌を促進します。そもそも膵β細胞のインスリン分泌の最も強力な促進因子はブドウ糖です。血糖値が高くなるとブドウ糖がβ細胞内に取り込まれて代謝され, その結果産生されたATPがATP感受性カリウムチャンネルを閉鎖することによって, 細胞膜が脱分極し, 電位依存性カルシウムチャンネルが活性化し, カルシウムイオンがβ細胞内に流入することによってインスリン分泌が起きます。この経路は惹起経路と呼ばれます。ちなみに, SU薬はATP感受性カリウムチャンネルを閉鎖することによって, インスリン分泌を促進する薬剤ですが, 血糖値と無関係にインスリン分泌を促進するために低血糖を起しやすいという問題がありました。一方, インクレチンは

β細胞内のcAMPレベルを上昇させることにより, 血糖値依存性の惹起経路を増幅します。この経路は増幅経路と呼ばれ, 原理的には低血糖を起さないのが特徴です。ただしSU薬との併用では重症低血糖を起すこともあるのでSU薬を減量するなどの注意が必要です。

インクレチンは生体内でDPP-4と呼ばれるペプチダーゼによって数分以内に速やかに分解されます。DPP-4阻害薬はこのDPP-4の活性を阻害することによって, 血中のインクレチンレベルを上昇させ, インクレチン作用を増強する薬剤です。さらにDPP-4阻害薬には, 2型糖尿病においてしばしば上昇しているグルカゴン分泌を抑制する作用もあります。また, DPP-4阻害薬は体重増加を起しにくく, さらに, げっ歯類を用いた研究ではβ細胞保護作用が認められています。これについては, ヒトにおいては未だに証明はされていませんが, DPP-4阻害薬は多くの利点を併せ有するために, すでに多くの2型糖尿病患者さんの治療に用いられています。さらに, 心筋保護作用や骨粗鬆の抑制などの膵外作用も期待されています。ただ, 50年以上の歴史を有するSU薬やビグアナイド薬と比べればまだまだエビデンスは十分ではなく, 今後長期的安全性を含めた様々なエビデンスが必要だと思えます。

# DIABETES UPDATE

## Round Table Discussion

### 4. 3剤併用で血糖目標値に達しなければインスリン製剤を導入

**門脇** インスリン治療は、どういう時期に導入されますか。

**綿田** 難しい問題ですが、一般的に経口血糖降下薬を3種類くらい使っても血糖コントロールが目標値に到達しない場合、何らかの形でインスリンを導入する必要があります。経口血糖降下薬を併用しても血糖値が高いということは、インスリン作用不足があることなので、インスリンを注射し血糖値を下げる必要があります。

その際、経口血糖降下薬を併用したまま、持効型インスリンを打つ療法、あるいは超速効型インスリンなどを足し強化療法にする方法もあります。患者さんが受け入れることができれば強化療法がよいのですが、そうでない場合も、今は1日1回で血糖を下げる手段があるので、患者さんと相談しながら決めていくことになります。

**門脇** 低血糖を起こさず、体重増加も来さないでHbA1c (NGSP)を6.9%未満に達成することが重要ですが、最近よく言われる「良質なHbA1c」と、そのための薬物治療について、食後高血糖や低血糖との関連も含めてご説明いただけますか。

**綿田** 「良質なHbA1c」とは、同様のHbA1c値であっても血糖値の変動幅が少ない場合を意味します。最近、持続血糖測定 (CGM) システムでの血糖値測定が可能になり、健常人では何を食べても血糖値がほとんど変動しないことがわかってきました。ですから、それになるべく近づけるのが理想で、まずは低血糖を避けることが重要です。

低血糖を避けるためにはインスリン抵抗性改善薬ではピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬ではDPP-4阻害薬がよいのですが、加えて、食後の高血糖を避ける意味では、血糖値の上昇に応じて血糖を下げられるような薬剤、DPP-4阻害薬、また $\alpha$ -GIも適応すると思います。場合によってはこれらを併用してもよいと思います。速効型インスリン分泌促進薬とDPP-4阻害薬を上手に併用すると、かなり良質な血糖コントロールが達成できるというデータもあります。

## 患者指導のポイント

### 1. 治療の必要性を理解してもらう

**門脇** 最後に、個々の患者さんにいかに説明し理解していただき、治療を行うか。血糖コントロールのために患者さんと一緒に努力していく上で、先生方が日常診療で留意されていること、コツなどもあればお願いします。

**稲垣** 2型糖尿病治療の基本が食事・運動療法であることは、今でも変わりはありません。食事・運動療法が適切に行われなければ薬物治療は成功しません。食事・運動療法を成功させるためには、患者さんの生活やその背景をよく把握し、場合によっては家族も含めて、患者さんの生活を考慮した粘り強い指導が大切だと思います。一方で、そもそも生活習慣にそれほど大きな問題がない患者さんも少なからずおられることも事実で、そのような場合にはできるだけ早く薬物治療の必要性を見極めて導入することが大切だと考えています。

インクレチン関連薬の登場で低血糖を起こしにくい2型糖尿病治療薬の選択肢が増えたことにより、早期からの良好な血糖コントロールが可能になったことは、患者さんにとっても朗報です。ただ、今なおSU薬はしばしば非常に有効な治療薬であり、またSU薬なしで良好な血糖コントロールが得られない場合も少なからずあります。そのような場合には、複数の治療薬をうまく組み合わせることにより、なるべく少量のSU薬を用いるように心掛けています。

**綿田** まず親身になって患者さんの病態を説明し、「病態に応じてこういう薬があるんですよ」ときちんと説明して患者さんに納得のうえで服用していただくことが重要です。同様に、食事療法と運動療法がなぜ必要かも、患者さん本人が理解することで治療継続率が向上すると考えています。

NHKがテレビ放映している『ためしてガッテン』などで糖尿病が特集されると、受診患者さんが一気に増えることから、現在の病態を何とかしたいと思っている患者さんが多いことは確かです。まだまだ我々の説明が不足しているのかなと感じることもあり、きちんと時間をとって説明してご理解していただく必要があると思います。

**窪田** ご指摘のとおりだと思います。実際の臨床で遭遇する患者さんは、一人として同じ方はいらっしゃいません。もちろん病態も違いますが、生活も違います。例えば夜勤のあるガードマンだったり、タクシーの運転手だったり、あるいは専業主婦であったりと、職業によっても異ってまいりますし、低血糖リスクについても、運動療法ができるかどうかについても、かなり違ってきます。限られた時間の中で、極力患者さんの生活を理解し、現実に行えること、気を付けてほしいことから指導するようにしています。

最近、自動車の運転中に低血糖を起こして事故が起きたという報道がありました。私の患者さんでも車の運転が不可欠な方がいらっしゃいますが、そうした患者さんに対しては、どういうことに気を付けるべきか、どういう薬剤を使っていくべきかなど、最大限留意しております。糖尿病患者さんには、時として様々な点で本来好きなことを長期間我慢してもらうことになるので、その必要性を理解して納得いただくことも重要です。

臨床試験などから、早期軽症の段階で良好な血糖コントロールを達成しておくこと、その後の合併症の発症を抑制できることもわかってきていますので、早期軽症からしっかり血糖コントロールに取り組むことの重要性を、治療に抵抗を感じている患者さんにもできるだけ理解してもらいながら治療をするように心掛けています。

## 2. 生きがいへの気付きを促す

**門脇** 患者さんに糖尿病治療の必要性を理解してもらうためのポイントは何でしょうか。

**綿田** 患者さんに健やかに長生きしていきたいという思いがあればあるほど、受け入れてもらえることが多いように思います。息子さん、娘さんがおいくつになる、孫ができる、孫の成長を見たい、そういう思いのある患者さ

んには、あなたが長生きすることがみんなの幸せだと言います。逆に、高齢で独身の方などでは治療に難渋するケースが多いですが、何らかの生きがいに気付いてもらうようにしたいと思います。

**門脇** それは、いちばん重要な点ではないかと思います。患者さんはみんな夢や生きがいがあるので、糖尿病治療はその達成の手段で大切であることをよくわかっていただくことが重要です。無症状の場合がほとんどなので、この点をご理解していただくことが大切だと思います。

最後に私から1つだけ付け加えるとすれば、定期的な通院の重要性です。きちんと定期的に通院をしている限りは、仮に良好な管理目標値を達成できていなかったとしても、それに向けて努力して全身のチェックを定期的に行うことで、大部分の患者さんが健康寿命を長く保つことができる点です。まず定期的に通院していただくことの重要性を、患者さんに説明することは極めて大切だと思います。重篤な合併症は、通院中断例から起こる場合が非常に多いのです。

日本糖尿病学会が出版している「糖尿病治療ガイド2012-2013」には、最も基本的な知識がアップデートな形で記載されています。糖尿病専門医だけではなく、糖尿病を専門にしていられない先生方にも、ぜひ座右に置いてご活用いただければと思います。日本糖尿病協会が発行している「糖尿病連携手帳」を患者さんに持たせていただき、自己のHbA1cの推移などを定期的に記入していただき、定期的な通院、また自己管理の一助にさせていただくことも有用です。

本誌「DIABETES UPDATE」では、糖尿病を専門にされない先生と専門医との連携をどのように進めていったらよいのかといった実際的な話題も継続的に取り上げていきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

本日は、どうもありがとうございました。

世界の糖尿病臨床・研究における  
日本の位置づけ田中治彦\*<sup>1</sup> ● Tanaka, Haruhiko (写真) 植木浩二郎\*<sup>1,2</sup> ● Ueki, Kohjiro  
門脇 孝\*<sup>1,3</sup> ● Kadowaki, Takashi\*<sup>1</sup> 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科\*<sup>2</sup> 日本糖尿病学会 理事\*<sup>3</sup> 日本糖尿病学会 理事長

## 1 DREAMS とは

## はじめに

厚生労働省の平成19年度(2007年度)国民健康・栄養調査によれば、糖尿病の有病者は890万人と推定された。最近の年間増加数は約30万人、また戦後60年間では患者数が30倍以上にも増加しており、その増勢が顕著である。また、世界に目を向けても、国際糖尿病連合(International Diabetes Federation: IDF)の報告によれば2011年現在の世界の糖尿病人口は約3億6,600万人に及び、成人人口の8%強となっている。なかでも日本を含む西太平洋地区での増加は顕著で、2011年の成人糖尿病人口は1億3,190万人にも及び、世界の糖尿病患者数の36%を占めるに至っている。

このような世界的な糖尿病の広がりの中、わが国においても糖尿病患者数の増勢を食い止める取り組みが早くからなされてきた。2004年には日本糖尿病学会が対糖尿病戦略5カ年計画(門脇孝委員長)を策定し、さらに2005年には日本医師会・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。その他、厚生労働省糖尿病戦略研究や日本糖尿病学会データベース構築事業の遂行、また世界糖尿病デーなど糖尿病啓発への国際的な連携による取り組みも進められた。

しかし、糖尿病患者数の増勢を抑えるためにはいっそうの注力を要する状況にあり、また糖尿病に関与する多くの人材やさまざまなエビデンスの必要性に鑑み、2009年に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(図1)<sup>1)</sup>、次いで2010年の日本糖尿病学会年次学術集会において、アクションプラン2010(DREAMS)を発表した(表1)<sup>1)</sup>。このDREAMSは5カ年計画の行動指針を示しており、DREAMSの実現により第2次対糖尿病戦略5カ年計画が目指す成果(表2)へ着実に近づけていくことを考えている。

世界的な増勢を示す糖尿病への対策は、内外の潮流をふまえつつわが国固有の状況を十分に考慮し、さらに国際連携を含めた総合的な施策がますます重要となっていくと考えられる。本稿では、その施策の核となるDREAMSについて概説し、日本での臨床および研究の位置づけについて触れていきたい。

## 1 DREAMS とは

前述のように、DREAMSは2010年の日本糖尿病学会年次学術集会において発表され、以降5

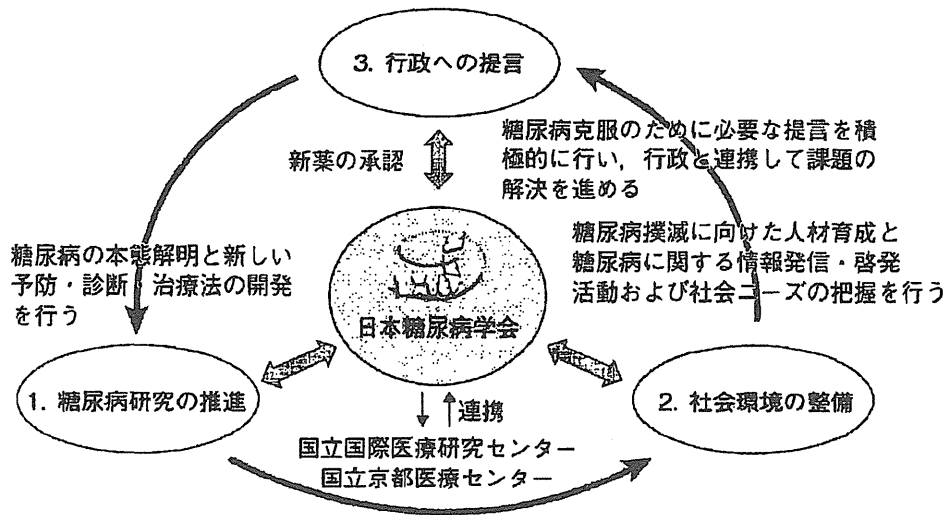


図1 「第2次対糖尿病戦略5カ年計画」における重点と目標—糖尿病の罹患率・合併症の減少と効果的な治療を目指して

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)

年間の活動目標として設定されたものである (表1)。そこに掲げられた6項目について以下に述べる。

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

糖尿病のもたらすさまざまな合併症の恐ろしさは、これまでも多くのエビデンスを通じて説明され、患者個々人の負担のみならず国全体の医療経済に及ぼす影響も計り知れないものがある。これらの悪影響は、経済基盤の脆弱な新興国にとっては国家経済のうえからも無視し得ない問題となる可能性が高い。したがって、糖尿病の早期診断・早期治療体制を構築し、糖尿病による細小血管障

表2 「第2次対糖尿病戦略5カ年計画」の予測される成果

- ①糖尿病患者数の増加が抑制され、減少に転じる
- ②糖尿病コントロールの改善と合併症の減少により、QOLが向上し、健康寿命が延伸する
- ③糖尿病関連の医療費・死亡者数が減少する
- ④糖尿病の診療・教育に携わる人材が増加し、疫学データが蓄積される

害や大血管障害から引き起こされるさまざまな合併症を防ぐこと、さらには糖尿病の予防につなげていくことは世界的に重要な施策といえよう。

日本糖尿病学会は、糖尿病の早期診断・早期治療を目的とした診断基準改訂を2010年に行い、このなかでHbA1cを積極的に診断基準に取り入れ、糖尿病型の判定にHbA1c基準を新たに設けた。さらに、血糖値とHbA1cの同日測定を推奨し、両者が糖尿病型であれば1回の検査で糖尿病と診断可能とすることで、より早期の診断・治療につながるようにした (図2)<sup>2)</sup>。このような早期診断・早期治療の広範な普及により、合併症進展の抑制が期待される。

また、日本人では、OGTT2時間値のみが高値の糖尿病の割合が欧州人に比して高いことが指摘されており、これに対しては従来から糖尿病診断におけるOGTTの重要性が常に強調されてきた。

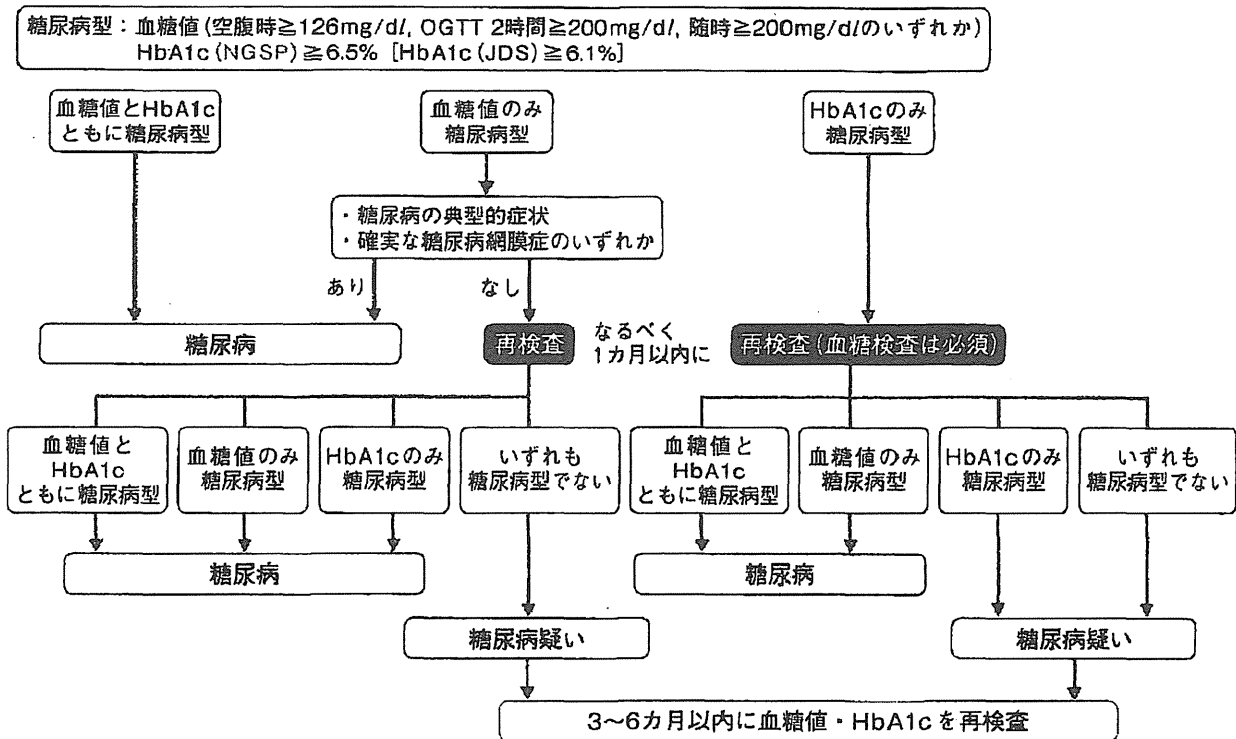


図2 糖尿病の臨床診断のフローチャート

今回の2010年改訂では、糖尿病型の判定に至らないHbA1c値の場合にも、HbA1c(NGSP)6.0~6.4%(HbA1c(JDS)5.6~6.0%)ではOGTT実施を強く推奨、HbA1c(NGSP)5.6~5.9%(HbA1c(JDS)5.2~5.5%)ではOGTT実施が望ましいとするなど、具体的に記述し、日本人の病態を考慮して早期診断の漏れを最小限にとどめるよう配慮した内容となっている。また、このような配慮は、「5)糖尿病予防」にもつながるものである。

さらに、これらとあわせて、日本糖尿病学会ではHbA1cの国際標準化を進め、海外との情報交換や国際共同研究・治験の円滑化を図り、さらには日本からのエビデンス発信の促進につながることを期待している。2010年7月1日からはまずJDS値表記のHbA1cに0.4%を加えたものを「国際標準値」と定義し、世界で広く用いられているNGSP値に相当する国際標準化された新しいHbA1cとして、英文論文や国際学会での発表で

使用することとした。その後、2011年10月にわが国の測定法がNGSP認証を受けたことから、測定値を直接NGSP値と呼ぶことが可能となった。それに基づいて2012年4月1日から日常臨床でも「NGSP値で表記されたHbA1c」を用いることとなった。ただし、当面は「JDS値で表記されたHbA1c」も併記される。なお、特定健診・特定保健指導の結果報告では平成24年度(2012年度)はJDS値のみが使用されるので注意が必要である(図3)。

早期治療の重要性は、英国UKPDSで示された遺産効果<sup>3)</sup>にも示されたとおりであるが、近年の大規模臨床試験の結果は、糖尿病の治療方針に注意が必要であることを示唆している。米国を中心に行われた、ACCORD、VADT、ADVANCEの大規模介入臨床試験では、低血糖や体重増加が、特に高リスクの糖尿病患者の生命予後や心血管合併症に有意な悪影響をもたらした<sup>4)</sup>。よって、低血糖や体重増加を回避しつつ安全な血糖管理を進

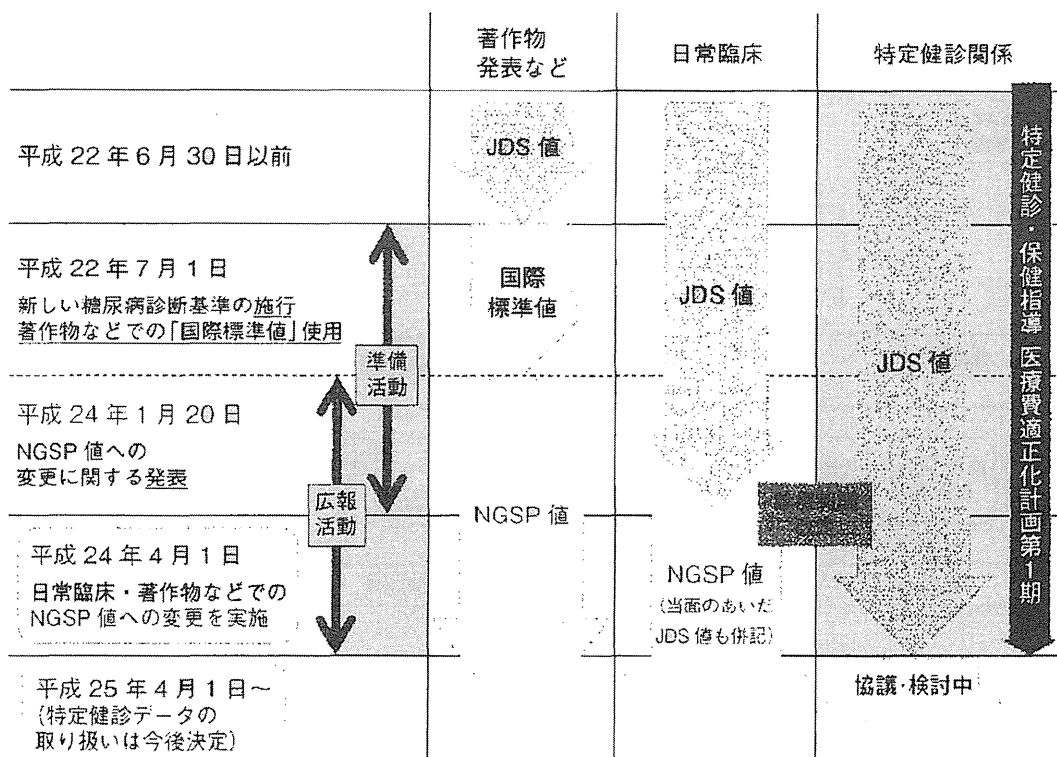


図 3 HbA1c 国際標準化の工程表

める必要があるが、この視点からは近年臨床使用が可能になったインクレチン標的薬が非常に有用であると考えられる。血糖値上昇に応じたインスリン分泌を促す点で安全な血糖コントロールに資するだけでなく、グルカゴン相対分泌過剰や $\beta$ 細胞機能低下などの防止作用の面からも糖尿病治療に有効であるという多面的効果があり、今後に期待が寄せられている。

## 2) 研究の推進と人材の育成 (Research to Cure)

糖尿病に関する研究が全世界的に行われているなか、その潮流をふまつつわが国に特徴的な問題に対する研究や治療法の開発を諸団体・機関と協力して推進する必要がある。

最近の全ゲノム相関解析 (GWAS) による日本人や東アジア人の 2 型糖尿病遺伝子の解析では、6 回膜貫通型カリウムチャンネル KCNQ1 遺伝子とユビキチン化に関連する UBE2E2 遺伝子の多型

がインスリン分泌と関連し、重要な 2 型糖尿病遺伝子であることが示された<sup>5,6)</sup>。このほか計 13 個の 2 型糖尿病遺伝子が確認され、2 型糖尿病リスクを約 6 倍程度まで説明できることが判明した。欧米人とは異なる、日本人などアジア人が有するインスリン分泌低下素因が、生活習慣の変化によるインスリン抵抗性上昇と相まって糖尿病発症数の増勢に寄与していることが考えられる。

また、わが国での生活習慣の変化に伴って増えている肥満・内臓脂肪蓄積は、メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病発症を引き起こすが、その過程ではアディポネクチンの作用不足が主要な要因となっている<sup>7-9)</sup>。一方、カロリー制限や運動は 2 型糖尿病の病態改善に有効であるが、そのメカニズムの一部はアディポネクチン経路の活性化に基づくことが示されている。したがって、アディポネクチン経路を活性化できる経口薬の開発により新たな糖尿病薬の可能性が生まれる。特に、アディポネクチン経路の骨格筋での作用を考慮する



表3 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 (NGSP) $\geq 6.9\%$ (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

と、運動の困難な肥満2型糖尿病患者向けの運動模倣薬としての位置づけが期待されよう。

### 3) エビデンスの構築と普及

#### (Evidence for Optimum Care)

日本の治療や研究を世界のなかに位置づけていくうえで、日本発のエビデンス、特に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・進展に関するエビデンスを打ち立てていく必要がある。

日本糖尿病学会では厚生労働省と協力し、糖尿病データベース事業としてJDCP study (Japan Diabetes Complications and Prevention Study)<sup>11)</sup>を行っており、わが国の糖尿病発症と合併症進展に関するコホート研究を継続実施している。また、厚生労働省による戦略研究として実施されているJ-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Study)<sup>10)</sup>にも全面的に協力し、そのなかのJ-DOIT3では、大血管症リスクの高い2型糖尿病を対象に、血糖値だけでなく血圧・脂質も含めた3因子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とを無作為に割り付け、大血管症や死亡が強化療法群でより抑制されるか否かを調べることを主要目的としている(2013年3月終了予定)(表3)。

前述のように、米国を中心に行われた複数の大規模介入臨床試験では、低血糖や体重増加が、特に高リスクの糖尿病患者の生命予後や心血管合併症に有意な悪影響をもたらした。J-DOIT3では、低血糖防止に意を払ったプロトコールとしており、また最新の治療薬であるDPP-4阻害薬やGLP-1

受容体作動薬を使用可能として、体重増加を防止しつつ血糖コントロールの日標達成を図っている。これにより、海外で行われていた大規模臨床研究では得られなかった、新たな日本発のエビデンス提示が期待されている。

### 4) 国際連携 (Alliance for Diabetes)

わが国の治療・研究を国際的に位置づけていくうえで、さまざまな国際連携が重要である。現在、糖尿病診療や研究に関与する海外の団体 (IDF, ADA, EASD, AASD) と協調・連携して、疫学や治療法に関する国際共同研究や糖尿病啓発を目的とする国際共同キャンペーンを行っている。IDF-WPR (西太平洋地区) の議長はわが国から選出の清野 裕先生 (関西電力病院) であり、また日本糖尿病学会はAASD発足にあたり主要な役割を果たしてきた。さらにEASDとのあいだでは2011年の日本糖尿病学会年次学術集会において第1回East-West Forumを開催しており、欧米人とアジア人との糖尿病の差異と共通性について今後も検討を進める予定である。加えて、EASDの英文誌であるDiabetologiaと日本糖尿病学会の英文誌であるDiabetology Internationalの相互無料閲覧や、相互の人材交流も開始している。

日本を含む東アジア地域の糖尿病が、欧米とは異なる特徴を有するという観点からは、東アジア地域の糖尿病の特徴を把握し、それに基づく治療・予防法を考える必要がある。2012年11月24日から京都で開催される第9回IDF-WPRの総会は、東アジアの糖尿病に関する研究発表や人材

交流の場として有意義なものとなろう。

## 5) 糖尿病予防

### (Mentoring Program for Prevention)

糖尿病の患者数の増勢を食い止めるうえで、糖尿病予防の役割が重要なことは言うまでもない。日本では、特定健診・特定保健指導などにより肥満・メタボリックシンドロームのスクリーニングを広く行い、対象者に食事・運動を含む総合的な生活習慣改善指導による予防対策を施すことを行っている。このような生活習慣改善による糖尿病発症予防の有効性は、日本<sup>11)</sup>のみならず、海外でも多くのエビデンスが報告されており、医療経済上の検討も考慮しつつ、今後もいっそう推進する必要があると考えられる。

また、「2) 研究の推進と人材の育成」で述べたような2型糖尿病遺伝子の情報に基づいた、より早期からの個別的糖尿病発症予防策も、今後重要となろう。米国のDPP研究でも、欧米人で糖尿病発症に強く関連すると考えられるTCF7L2の多型を有するものも、生活習慣改善、具体的には体重減少によって糖尿病発症が著明に抑制されている<sup>12)</sup>。アジア人に特有な糖尿病発症関連遺伝子の情報からリスクを推定し、リスクの高い対象者にはより早期から介入することで効果的な発症予防が期待されよう。

## 6) 糖尿病の抑制 (Stop the DM)

現時点では、「5) 糖尿病予防」で述べたような糖尿病の予防策を広く確実に進めていくことが、糖尿病発症者数を減少に転じさせるうえでの基本となろう。また、今後は、根拠に基づく治療・個別適的な治療・根治を目指した治療を患者の負担少なく行って糖尿病の予後を改善することが大切である。

糖尿病の抑制は、日本・海外を問わず、糖尿病にかかわる医療従事者・研究者の目標とするところであろう。日本糖尿病学会は、この大きな目標の達成に向けてDREAMSに基づいた活動を幅広く推進しており、海外の動向と日本の立ち位置に

常に配慮しつつ、今後も着実に前進していきたいと考えている。

## 文 献

- 1) 日本糖尿病学会.  
<http://www.jds.or.jp>
- 2) 清野 裕, 南條輝志男・他. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病, 53(6): 450~467, 2010.
- 3) Holman, R. R., Paul, S. K. et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 359: 1577~1589, 2008.
- 4) Skyler, J. S., Bergenstal, R. 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.
- 5) Yasuda, K., Miyake, K. et al.: Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 40(9): 1092~1097, 2008.
- 6) Yamauchi, T., Hara, K. 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(10): 864~868, 2010.
- 7) Yamauchi, T., Kamon, J. et al.: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 423: 762~769, 2003.
- 8) Kadowaki, T., Yamauchi, T. et al.: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 116: 1784~1792, 2006.
- 9) Iwabu, M., Yamauchi, T. et al.: Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1. *Nature.* 464: 1313~1319, 2010.
- 10) Yazaki, Y., Kadowaki, T.: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med.* 12(1): 73~74, 2006.
- 11) Kosaka, K., Noda, M. et al.: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract.* 67(2): 152~162, 2005.
- 12) Florez, J. C., Jablonski, K. A. et al.: TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 355(3): 241~250, 2006.

# Discussion 座談会

## 糖尿病患者における 心血管イベント抑制を考慮した 集約的治療の意義



門脇 孝 (司会)

東京大学大学院医学系研究科  
糖尿病・代謝内科 教授



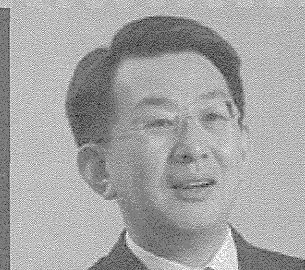
植木 浩二郎

東京大学大学院医学系研究科  
糖尿病・代謝内科 准教授



小室 一成

大阪大学大学院医学系研究科  
循環器内科学 教授  
東京大学大学院医学系研究科  
循環器内科学 教授



横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院  
細胞治療内科学 教授

(敬称略・五十音順)

### 大血管障害の原因は高血糖だけではない

門脇 近年では心血管イベントのリスクとして、糖尿病やメタボリックシンドロームの重要性が非常に大きなものになりつつあります。米国では、ストロンゲストアチンの登場によって虚血性心疾患がかなり減少しましたが、一方では糖尿病や肥満への対策が不十分であり、これを放置していると心筋梗塞が再び増加するのではないかと懸念されています。最初に植木先生から、糖尿病を有すると心血管イベントが増加するメカニズムについてご解説をお願いしたいと思います。

植木 糖尿病は心血管イベントの非常に重要なリスクであり、多くの疫学研究により血糖コントロールが悪くなるほど心血管イベントが増加することが報告されています。こうした心血管イベントの原因としてまず考えられるのは、高血糖が最も重要な危険因子ではないかということです(図1)。具体的には糖化産物であるAGE(advanced glycation endproducts)が血管内皮を傷つけて、合併症を惹き起こすという説が提唱されていまして、この場合は慢性高血糖が非

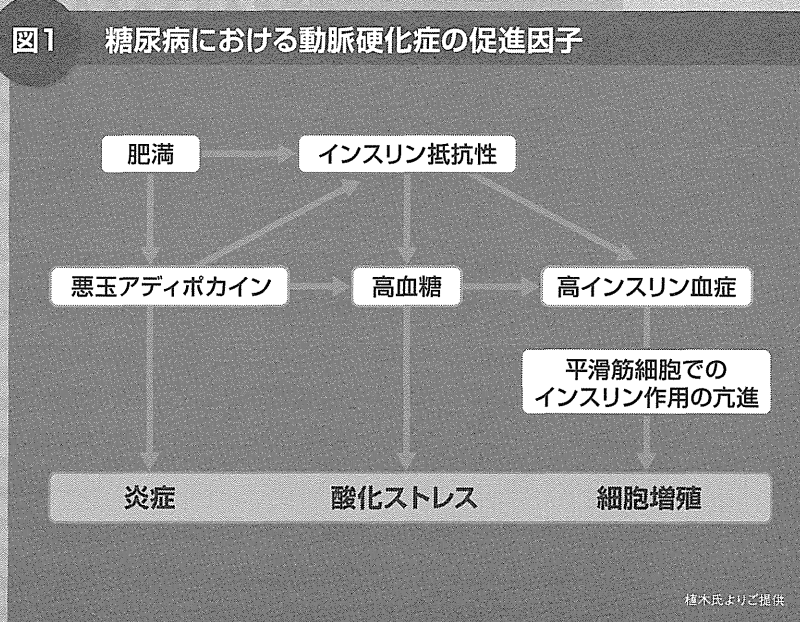


常に悪いということになります。それから、食後高血糖が問題であるという説も広く受け入れられています。その根拠となっているのがDECODE(Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe)などの疫学研究で、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)の2時間値が高いと死亡リスクが上昇するという成績が示されたことであり、一過

性の高血糖が酸化ストレスを増大させて、血管内皮を障害することが考えられています。いずれにしても1型糖尿病患者を対象としたDCCT/EDIC(Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)では、血糖コントロールの改善に伴って心血管イベントが減少していますので、高血糖の是正が重要であるのは確かなことと考えられます。

それから高血糖以外の要因として高インスリン血症も有力な

図1 糖尿病における動脈硬化症の促進因子



植木氏よりご提供