

候補です。その機序として考えられているのが、インスリンが血管平滑筋細胞の遊走や増殖を促進したり、M1型炎症性マクロファージの分化誘導を促進することによって心血管障害が惹き起こされるということです。しかし、インスリン製剤を使用した臨床試験で心血管イベントは増加していないことや、インスリンは血管内皮のNO産生を促進することを考慮すると、過剰な作用を除いてインスリンが生体にとって必要なものであることに変わりはないと思います。それから、特に肥満の患者さんにおいては、血管における炎症が心血管イベントを増加させるといわれていますが、チアゾリジン薬の臨床効果を考慮すると、炎症の役割は重要であると思われます。

門脇 臨床的には、どのようなエビデンスが示されていますか。

植木 食後高血糖が心血管イベントのリスクを増大させることに関しては、先ほど申し上げたDECODEや、そのアジア版であるDECODA (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Asia)などの疫学研究がしばしば引用されますが、これはあくまでOGTTの結

果であり、食後高血糖の影響を検討したものでないことに注意が必要です。それから特に欧米人では、食後にインスリンが遅れて過剰分泌されるという病態が推測されますので、高血糖以外の要因が心血管イベントを増加させた可能性も考えられると思います。現状では、食後高血糖を抑制することで心血管イベントが抑制されたという、糖尿病患者を対象とした介入試験のエビデンスは報告されていないので、さらなる検討が必要であると思われます。

それから最近発表された、2型糖尿病、IGT (Impaired Glucose Tolerance)、ならびにIFG (Impaired Fasting Glycaemia)患者を対象としたORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention)では、インスリン製剤群と対照群との間に心血管イベントの発症率に差はみられなかったことが報告されています。この結果の解釈としては、インスリンの製剤群では食後高血糖が是正されなかったため、あるいはインスリン製剤群のHbA1cの差がわずかなため、あるいは高インスリン血症によりHbA1c低下のメリットが相殺されたのでは、といったことがいわれており、一定の結論が得られるには至っていません。これらのことを総括すると、糖尿病が心血管イベントのリスクを増大させる機序に関しては、基礎試験を中心としてさまざまな検討が行われている段階で、臨床的にどれが重要かということは未だ明確ではないと思われます。

肥満とインスリン抵抗性が 糖尿病と高血圧の共通の背景

門脇 続いて小室先生に、高血圧の観点から糖尿病の心血管イベントについてご解説をお願いします。

小室 高血圧と糖尿病はいずれも心血管イベントの危険因子であり、両者の合併は心血管イベントのリスクをさらに増大させます。これらが合併しやすいことに関しては、高血圧の大御所であるイタリアの

Discussion

座談会

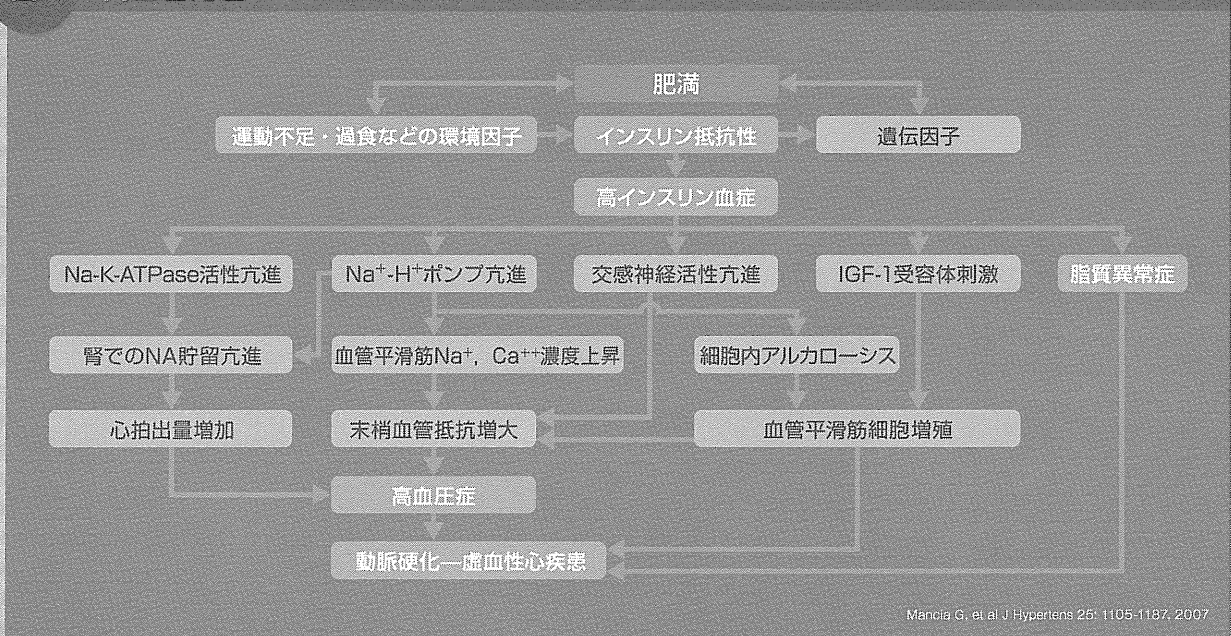
Mancia先生が提唱している説が有名です(図2)。まず肥満がインスリン抵抗性を惹起して血中のインスリンが高くなります。そうすると交感神経の活性化や Na^+ - H^+ ポンプの亢進が惹き起こされて、末梢血管抵抗が増大します。そして Na - K -ATPaseの活性が増大することによって、腎臓における Na 再吸収が亢進して心拍出量が増加します。このように高インスリン血症は、末梢血管抵抗の増大と心拍出量の増加という2つの作用によって高血圧を惹起するといわれています。その他にもインスリンは、IGF-1受容体を刺激して血管平滑筋細胞を増殖させると高血圧の発症につながる事が指摘されています。しかし、インスリンがこれらの作用を誘発する機序は完全に解明されているわけではなく、どの作用がどの程度効いているか、あるいはどの作用が重要かということが特にヒトにおいてはわかっていないと思います。

門脇 以前、東京大学の小坂樹徳先生が第3内科のデータを分析したところ、網膜症は血糖コントロール状況と関連していましたが、心電図異常は必ずし



も血糖コントロール状況とは関連せず、肥満や高血圧と関連していたという成績を示されています。このような結果も心血管イベントの危険因子は高血糖だけではないという点で植木先生や小室先生のお話と合致していると思います。

図2 高血圧発症のメカニズム



Mancia G, et al J Hypertens 25: 1105-1187, 2007

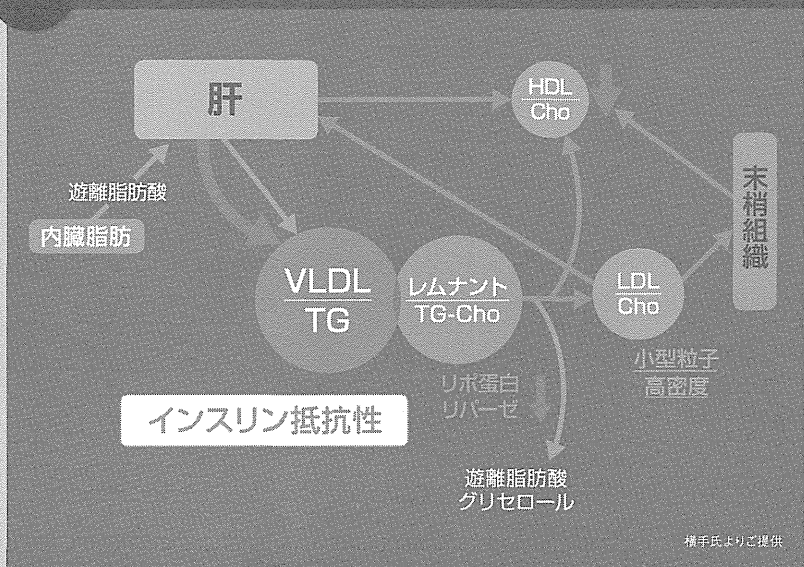
糖尿病では血中脂質の質的変化が心血管イベントの発症に関与

門脇 続いて横手先生に、糖尿病に合併する脂質異常症についてお話をお願いします。

横手 今日では糖尿病における動脈硬化症進展の要因として、LDL コレステロール (LDL-C) が重要であることに異論はないと思いますが、糖尿病ではそれ以外の要因が心血管イベントの発症に関与していることが重要な点です。具体的に申し上げます

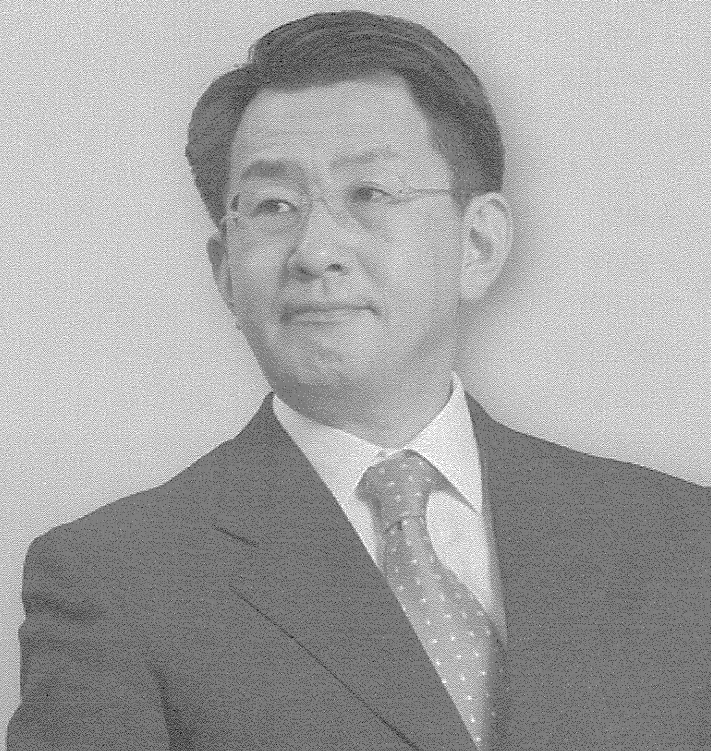
と、糖尿病では内臓脂肪の蓄積によって門脈を通じて肝臓に流入する遊離脂肪酸が増加します(図3)。その結果、VLDLの産生が亢進します。また、リポ蛋白リパーゼの活性も低下しているのでVLDLの代謝が遅延して動脈硬化惹起性が強いレムナントリポ

図3 Dyslipidemia(脂質異常症)



蛋白が増加し、トリグリセライド(TG)に富んだりリポ蛋白が血中に停滞することになります。さらに糖尿病ではHDL-Cの低下やLDL粒子の小型高密度化が亢進されます。このように糖尿病の患者さんでは、リポ蛋白に質的な変化が発生することによって、心血管イベントのリスクが増大するのです。

それでは臨床的にどのようなエビデンスが示されているかといいますと、糖尿病患者のLDL-Cを低下させることにより心血管イベントが減少するといった、さまざまな介入試験の報告があります。一方、TGに関してはエビデンスがあまり多くはなく、ACCORD-Lipid (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid trial)のサブ解析で、スタチン投与後も高TG血症かつ低HDL-C血症を呈する糖尿病患者にフィブラート系薬剤を上乗せすることで、心血管イベントが減少したという成績が示されています。さらに日本人やアジア人では、高TG血症と心血管イベントとの関連が深いという知見が示されていることを考慮すると、今後はLDL-Cに続く治療のターゲットとしてTGやHDL-Cの管理が重要になってくると思われます。そして、このような高TG



血症ならびに低HDL-C血症を伴う脂質異常症を細かく管理する指標として注目されているのがnon HDL-Cです。本値は総コレステロールからHDL-Cを引いた値であり、レムナントリポ蛋白などの動脈硬化惹起性リポ蛋白をすべて含んでいるため、糖尿病では重要な指標となります。

糖尿病が循環器疾患を惹き起こす 機序の解明が今後の課題

門脇 ここで少しフリーディスカッションということで、皆さんが興味をお持ちになられているトピックスについてご自由にお話しいただきたいと思います。まず小室先生にお伺いしますが、従来インスリンは有用な作用が注目されていましたが、先生はインスリンの作用が過剰だと問題が生じることをご報告されていますので、その観点からご意見をお聞かせ下さい。

小室 まだ研究の途中ですが、われわれが実施した2型糖尿病モデルマウスを使用した検討において、骨格筋や肝臓ではインスリン感受性が低下しているにもかかわらず、血管ではインスリンシグナル系の1つであるAktが常時活性化していることを観察しています。そこで考えたのは、インスリンの血中濃度が代償的に上昇することによってインスリンの作用が過剰に発現してしまう臓器があるのではないかとことです。そしてその1つが血管であり、インスリンの過剰な作用によって血管平滑筋細胞の増殖などが促進される可能性を考えました。しかし、他の臓器については十分な検討を行っていませんし、動物モデルによる違いも評価していませんので、まだわからないことがたくさんあります。

門脇 先生は今後どのようなご研究の展開をお考えになっているのですか。

小室 これは本日の座談会の要点になると思いますが、糖尿病がご専門の先生方は糖尿病がどうし

て起こるかを研究されていて、われわれ循環器専門医は心不全や虚血性心疾患がどうして起こるかを研究しています。糖尿病が循環器疾患の重要な危険因子であることについては、いずれの専門医も共通する認識を持っていると思いますが、糖尿病によって循環器疾患が起きてくる機序に関しては両者の境界領域に入ってしまう、今までは十分な検討が行われていなかったと思います。ですから今後は、糖尿病を合併する場合に関して、もっと集中して研究を展開していきたいと考えています。

見直される悪玉アディポカインや インスリン抵抗性の役割

門脇 植木先生はインスリンによる臓器障害についてどのようにお考えでしょうか。

植木 確かに線虫やハエではインスリンシグナルを減らすと寿命が長くなりますが、哺乳動物では高血糖という要因が加わってくるのでそこが非常に複雑なところですね。小室先生のご検討では、血管でインスリンの作用が過剰に発現していたとのことでしたが、われわれが実施した基礎研究では、血管内皮では高インスリン血症によってインスリン受容体基質であるIRS-2(Insulin receptor substrate 2)が減少し、インスリンによる血管拡張作用が障害されていたことが観察されていますので¹⁾、同じ血管でも内皮細胞と平滑筋細胞では様相が違うのではないかと思います。今後、インスリンシグナルがどのレベルで抑制されるのか、あるいはなぜインスリン抵抗性が発現しない臓器があるのかといったことを解明することが非常に重要な課題になってくると思います。

それから私が最近興味を持っているもう1つのトピックスは、今までは悪玉アディポカインの代表と考えられていたIL-6の作用が見直されていることです。たとえばわれわれが実施した基礎研究では、善玉アディポカインの代表であるアディポネクチンが

内臓脂肪組織のマクロファージにおけるIL-6の発現・分泌を促進し、それが肝臓でIRS-2の発現を増加させてインスリン感受性を亢進することが観察されています²⁾。またEllingsgaardら³⁾は、IL-6がGLP-1の分泌を促進するという、非常に驚くべき知見を報告しています。このようなデータを目にして考えるのは、運動や絶食によって一過性にストレスや炎症のシグナルが増大することは生体の恒常性維持に非常に役立つものの、肥満があるとこのような一連のシグナルが止まらなくなってしまう、いろいろな問題が生じるのではないかとことです。

門脇 最近、Saltiel⁴⁾が「インスリン抵抗性による肥満の防御」という論文を発表して、メタボリックシンドロームのように過剰なエネルギーが生体内に蓄積される状態では、それ以上エネルギーをため込まないような適応反応としてインスリン抵抗性や炎症が発現して、それがある限度を超えて適応不良になった時に、さまざまな疾患が発生するという説を提唱しています。これは植木先生がご指摘になられた一過性のストレスや炎症の増大が、防衛的役割を果たしているというお話に結びつくのではないかと思います。

ネットワーク的に障害される臓器で共通の背景を探る

門脇 横手先生は、糖・脂質代謝異常や血管障害について多面的な研究を展開されていますが、そのなかで興味を持たれていることについてご紹介をお願いします。

横手 本雑誌名である「Cardio-Renal Diabetes」に関連して、今日では心腎連関という概念が提唱されていますが、その背景にある腎・心血管障害の発症機序は、いまだわからない部分があると思います。さらに最近、蛋白尿が出ている慢性腎臓病(CKD)と蛋白尿は出ないがeGFRが低下し

ているCKDには違いがあり、前者の方が心血管イベントのリスクが高いことが明らかにされてきていますが、こうした蛋白尿に関連してわれわれが注目しているのが糸球体足細胞の障害です。その契機となったのは近年の検討で、足細胞特異的遺伝子の変異がネフローゼや糸球体硬化症を惹き起こすことが相次いで明らかにされたことです。われわれもこのような遺伝子の同定と機能解析を進めていますが、最近わかってきたのが足細胞の遺伝子が睥臓や血管内皮にも発現していて、これが欠損すると腎機能とインスリン分泌能の両方に影響が及ぼされるということです。ネットワーク的に障害される臓器で、共通にregulateされる因子を発見することは、病態解明の新たな切り口になるのではないかと期待して現在検討を進めています。

集約的治療に寄せられる大血管障害抑制の期待

門脇 それでは再び臨床の話題に戻りまして、集約的治療を視野に入れた各ガイドラインの管理目標についてお話をお伺いしたいと思います。最初に植木先生に、糖尿病の観点からご解説をお願いします。

植木 糖尿病の血糖コントロールに関しては、UKPDS33(UK Prospective Diabetes Study)がランドマークスタディになっています。本試験では新規に2型糖尿病と診断された患者さんをインスリン製剤やSU薬で治療する強化療法群と、食事や運動などで治療する従来療法群に分けて介入が行われました。その結果、HbA1c(NGSP)が強化療法群では7.0%、従来療法群で7.9%となり、強化療法群では従来療法群に比べて細小血管障害が抑制されたましたが、大血管障害には有意差がみられませんでした。さらに本試験では、介入終了後も10年間観察を継続したところ、介入終了時にはみられなかった心筋

梗塞や全死亡にも有意差が示され、legacy effectということがいわれています。本試験からわかったのは、少なくとも糖尿病の初期に限ればどのような方法であっても血糖値を下げるのが重要であるということです。このようなUKPDS33の結果をもとにしてADA/EASD 2012³⁾は細小血管障害を抑制する数値として、HbA1c(NGSP)7.0%未満を血糖値の目標としています。日本の糖尿病学会も熊本スタディで細小血管障害が抑制されたことから、HbA1c(NGSP)6.9%未満という目標を提示しています。

そこで次の課題は、高血糖を改善すると心血管イベントが抑制されるかということですが、これに関してはACCORD、ADVANCE(Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation trial)、VADT(Veterans Affairs Diabetes Trial)が実施されています。これらの試験の対象は、罹病期間が8～11.5年の2型糖尿病患者で、強化療法群ではHbA1c(NGSP)が6.4～6.9%にまで低下しました。しかしその方法として、特にACCORDとVADTではインスリン製剤やSU薬が多用されたので、血中インスリンがかなり上昇していたことが推測されます。その結果、心血管イベントはいずれの試験でも強化療法群で減少傾向が示されたものの有意差は検出されず、ACCORDでは死亡が増えたので試験の継続が中止されました。この成績から考えられるのは、高インスリン血症、体重増加、重篤低血糖を惹き起こすような治療は血糖が下がったことのメ

リットを覆してしまうのではないかとことです。

一方で、糖尿病の危険因子は高血糖だけではありませんので、血圧や脂質を集約的に治療した時にどうなるのかということも臨床上の重要な課題です。集約的治療を実際に行って結果を報告しているのは、現在のところSteno-2だけです。本試験の対象は、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者で、多因子に介入した強化療法群では従来療法群に比べて大血管障害が抑制されました。また現在わが国では、Steno-2よりも大規模でコントロールの目標を厳格にしたJ-DOIT3(Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases)が進行中です。本試験の対象は、高血圧または脂質異常症のある2型糖尿病患者2,542例で、強化療法群の目標はHbA1c(NGSP)が6.2%未満、血圧が120/75mmHg未満、LDL-Cが80mg/dL未満です(図4)。目標の達成状況は、血圧や脂質は既に平均値が目標に到達していましたが、HbA1cはなかなか目標が達成されませんでした。しかし2011年からインクレチン製剤をプロトコールに加えたところ、

図4 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3の概要

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 \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	
治療目標	強化療法群(n=1,271)	従来治療群(n=1,271)
血糖	HbA1c(NGSP)<6.2%	HbA1c(NGSP)<6.9%
血圧	<120 / 75mmHg (ARB/ACEIベース)	<130 / 80mmHg
脂質	LDL-C <80mg/dL (*LDL-C <70mg/dL) (ストロングスタチンベース)	LDL-C <120mg/dL (*LDL-C <100mg/dL) *CHDの既往

Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00300976

HbA1cのコントロール状況に改善がみられています。J-DOIT3が開始された2006年にはACCORDやVADTの結果は未だ報告されていませんでしたが、血糖値の目標が厳格であることを考慮してプロトコルを慎重に作成したので、ACCORDやVADTと比べてインスリン製剤の使用率が少なく重症低血糖の発症率は1/100程度にとどまっています。このため本試験では、今までは低血糖や体重増加のためにうまく観察することができなかった大血管障害に対する血糖コントロールの効果が明らかにされるのではないかと期待しています。

**糖尿病患者の高血圧では
厳格な降圧とRA系抑制薬の使用が推奨**

門脇 続いて小室先生には、糖尿病患者の血圧管理という観点からお話したいと思います。

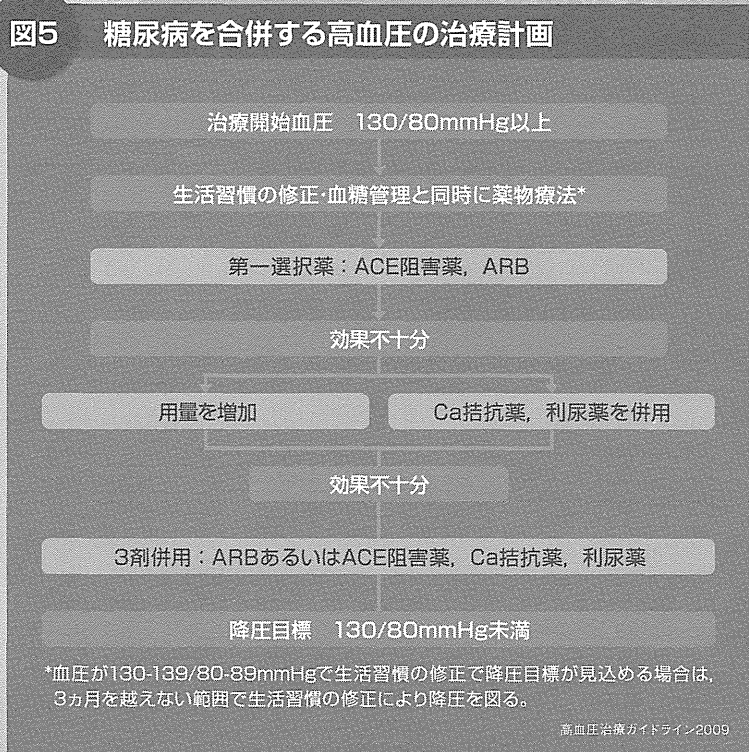
小室 糖尿病を合併した高血圧では心血管イベントのリスクが増大しますので、JSH2009は130/80mmHg未満という厳格な降圧目標を設定して、それを達成するためにレニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬を第一選択薬として推奨しています(図5)。その理由は、RA系抑制薬は糖尿病に対するエビデンスが豊富であるということと、RA系はインスリン抵抗性を増大させるので、それを抑制するのが良いのではないかとことです。しかし、特に肥満の方では、体液貯留や塩分過剰摂取によってRA系が抑制されていることが多く、こうした患者さんでRA系を抑制することの意義は明確でない部分があります。よくいわれているのが、血中のアンジオテンシンⅡ(AⅡ)は低くても局所ではAⅡのレベル

が高いということですが、局所のAⅡを正確に測ることは難しいですし、ましてAT1受容体が活性化されているか否かを見ることはできませんので、その証明は困難だと思います。

一方、最近東京大学の藤田敏郎先生がアルドステロンを介さない刺激によってミネラルコルチコイド受容体(MR)が活性化されるという説を提唱されています⁹⁾。糖尿病や肥満の方では、血中アルドステロンが必ずしも高くなく、MRの活性が亢進していることを考えると、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系の血中と局所の解離を説明する1つのストーリーとして、今後の展開を注目したいと思っています。

門脇 JSH2009では糖尿病患者の降圧目標を130/80mmHg未満としています。J-DOIT3はこれを少し先取りして、従来療法群では130/80mmHg未満、強化療法群では120/75mmHg未満を降圧目標としましたので、その結果が注目されます。

図5 糖尿病を合併する高血圧の治療計画



JAS2012では糖尿病の合併を高リスク病態に分類

門脇 それでは最後に横手先生に、糖尿病患者の脂質コントロールについて、ご解説をお願いしたいと思います。

横手 最近発表された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版(JAS2012)」で糖尿病に関連する部分をご紹介します。今回の改訂版では脂質異常症が診断された場合は、最初に冠動脈疾患の既往を評価して既往がない場合に糖尿病は、高リスク病態であるカテゴリーⅢに分類されます(図6)。そして、このカテゴリーに基づいて脂質管理目標が設定されますが、カテゴリーⅢでは従来と同様にLDL-C 120mg/dL未満、HDL-C 40mg/dL以上、TG 150mg/dL未満が目標であり、さらに今回の改訂版で、先ほど糖尿病で重要な指標であると申しあげましたnon HDL-C(150mg/dL未

満)が新たに追加されました(図7)。

脂質の管理目標で問題とされていたのは、NCEP-ATPⅢ^{7,8)}やESC/EAS 2011⁹⁾ではLDL-Cの目標が糖尿病があって冠動脈疾患がなければ100mg/dL未満、冠動脈疾患と糖尿病があれば70mg/dL未満であるのに対して、日本では120mg/dLならびに100mg/dL未満が目標とされていることが少し甘いのではないかということでした。しかし、欧米でこの目標が設定されている根拠として糖尿病の1次予防では非糖尿病の2次予防と心筋梗塞のリスクが同等だという成績が示されていることです。日本でも同様なことがいえるのかどうかを検証するため、J-LIT(Japan Lipid Intervention Trial)のデータを解析しました。そうしますと、2次予防は糖尿病の有無によらず冠動脈疾患のリスクがかなり高く、糖尿病の1次予防とは差があることが判明しました。

糖尿病の1次予防においても危険因子を合併すると冠動脈疾患や死亡のリスクが増大しますので、リ

スクを勘案する必要があるのではないかということが問題になりました。今回、細小血管症合併(網膜症、腎症など)、血糖コントロール不良状態の持続、喫煙、非心原性脳梗塞・末梢動脈疾患(PAD)、メタボリックシンドロームがある場合は、まずは現在の管理目標の達成を必須とすることを提言しました。これはLDL-Cの管理が不十分であることを考慮したことによるものです。さらに、これらの特徴を複数合併する場合は2

図6 LDL-C管理目標値設定のためのフローチャート

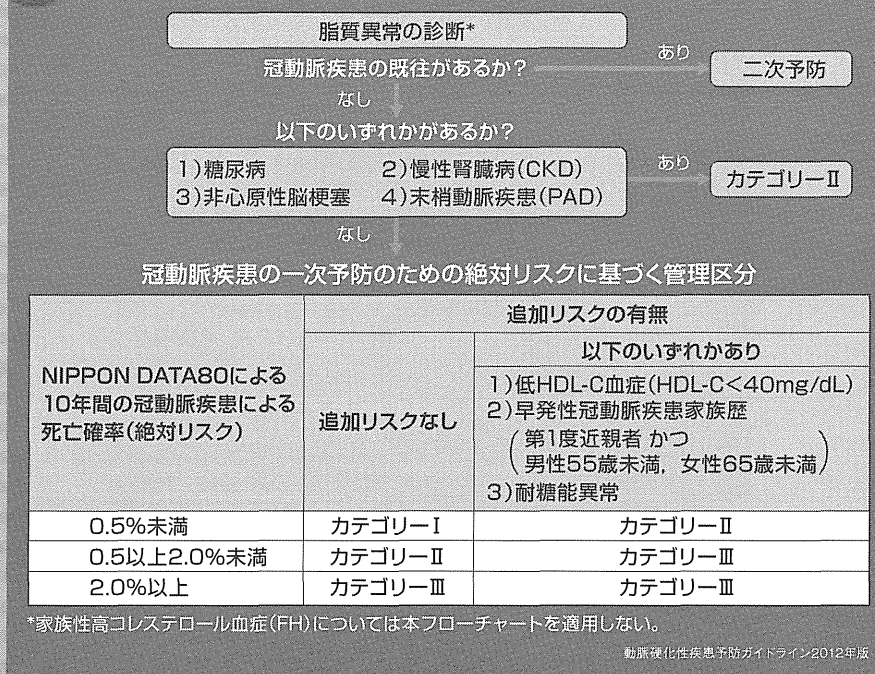


図7 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)			
		LDL-C	HDL-C	TG	non HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適用を考慮する	カテゴリーI	<160	≥40	<150	<190
	カテゴリーII	<140			<170
	カテゴリーIII	<120			<150
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物療法を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100			<130

- 家族性高コレステロール血症については別に設ける。
- 高齢者(75歳以上)についても別に設ける。
- 若年者などで絶対リスクが低い場合は相対リスクチャートを活用し、生活習慣の改善の動機づけを行うと同時に絶対リスクの推移を注意深く観察する。
- これらの値はあくまでも到達努力目標値である。
- LDL-Cは20~30%の低下を目標とすることも考慮する。
- non HDL-Cの管理目標は、高TG血症の場合にLDL-Cの管理目標を達成したのちの二次目標である。TGが400mg/dL以上および食後採血の場合は、non-HDL-Cを用いる。
- いずれのカテゴリーにおいても管理目標達成の基本はあくまでも生活習慣の改善である。
- カテゴリーIにおける薬物療法の適用を考慮するLDL-Cの基準は180mg/dL以上とする。

動脈硬化・性疾患予防ガイドライン2012年版

次予防と同等の管理目標を考慮してもよいということ提言しました。今後は、こうした提言が日本人に当てはまるかどうかについて、J-DOIT3の結果を待ちながら検証していきたいと考えております。

門脇 本日は、腎・心血管疾患の病態や管理を見

態でないと思います。今回、このような雑誌が立ち上がったことを契機として、糖尿病が心血管疾患や腎疾患を惹き起こす病態、さらにはその治療についてアップデートな知識が読者の皆さまに届けられることを願いながらこの座談会を終えたいと思います。

文 献

- 1) Kubota T, Kubota N, Kumagai H, et al : Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. Cell Metab 13 : 294-307, 2011
- 2) Awazawa M, Ueki K, Inabe K, et al : Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. Cell Metab 13 :401-412, 2011
- 3) Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al : Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. Nat Med 17 : 1481-1489, 2011
- 4) Saltiel AR : Insulin resistance in the defense against obesity. Cell Metab 15 : 798-804, 2012
- 5) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al : Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 35 : 1364-1379, 2012
- 6) Fujita T : Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. Hypertension 55 : 813-818, 2010
- 7) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285 : 2486-2497, 2001
- 8) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al : Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 110 : 227-239, 2004
- 9) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al : ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 32 : 1769-1818, 2011

6 大血管障害予防のための治療戦略

J-DOIT3を中心に

おかざき ゆきこ
 ■ 岡崎 由希子
 うえき こうじろう
 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



岡崎 由希子
 1998年 千葉大学医学部卒業
 2009年 東京大学大学院医学系研究科
 糖尿病・代謝内科 助教
 現在に至る
 J-DOIT3 研究事務局 所属

Key words : ACCORD, ADVANCE, VADT J-DOIT3

Abstract

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。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、血圧や脂質代謝の良好なコントロール、禁煙も重要である。J-DOIT3 はこれらのことに重点を置いた我が国初の大規模臨床試験である。

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）Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 3 はこれらのことに重点を置いた我が国初の大規模臨床試験である。

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えて治療を行うことが重要である。

1. 厳格血糖コントロールとは

糖尿病の病歴が長い患者に対して血糖の厳格コントロールにより心血管リスクが低減できるかどうかを検証する目的で、3つの大規模臨床試験、Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)、Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)、Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) が行われ、その結果が近年、明らかになった¹⁻³⁾。いずれの試験でも、強化療法群ではこれまでにないほどHbA1cは低くコントロールされたが、いずれの試験においても厳

Clinical trial for the prevention of diabetic vascular complications Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases : Yukiko Okazaki, Kohjiro Ueki, Diabetes and Metabolism Medicine, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, The University of Tokyo

ACCORD	ADVANCE	VADT
10,251例	11,140例	1,791例
強化療法群 目標HbA1c 6.0%未満	強化療法群 目標HbA1c 6.5%以下	強化療法群 目標HbA1c 6.0%未満
インスリンを中心に した多剤併用	グリクレジド中心	経口薬多剤+インスリン

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
大血管症	10%減少		6%減少		13%減少	
死亡	22%増加(p=0.04)		7%減少		7%増加	
重篤低血糖	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.1%	9.7%
体重変化	+3.5kg	+0.4kg	-0.1kg	-1.0kg	+8.2kg	+4.1kg
	強化27.8% (>10kg)					
インスリン使用率	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

図1 3つの大規模臨床試験

文献1,2,3より作成

格血糖コントロールによって大血管症を有意に抑制することはできなかった(図1)。

それどころか、ACCORD試験では、強化療法群でHbA1c 6.4%、従来療法群でHbA1c 7.4%とHbA1cは著明に改善したにもかかわらず、死亡率が1000人・年あたり従来療法群11に対して強化療法群14と有意に増加していることが判明し、平均観察期間は5年の予定であったが、3年半の時点で血糖値に対する強化療法は中止となってしまった。ACCORD試験のプロトコールはインスリンを患者自身が増量することで血糖値を急速に下げていくものであり、このことが死亡率を増加させた可能性も考えられる。

これらの大規模臨床試験の結果を見ると、現行治療の問題点が浮かび上がってくる。すなわち、HbA1cにのみ目を奪われると、低血糖や体重増加によって、血糖降下によるベネフィットを上回って大血管症の増加を招いてしまう可能性がある。また、現行の薬物療法ではSU薬やインスリンなどHbA1cの降下作用の大きい薬剤ほどこのような副作用の危険

を併せ持っている。一方で、2型糖尿病では、経年的に膵β細胞量が減少することが明らかになってきており、糖尿病が進行すれば、このような薬剤が必要となることも多い。したがって、低血糖や体重増加などの副作用を回避しつつ、高血糖も是正するという真の厳格血糖コントロールを達成して心血管リスクを低減させるには、糖尿病と診断されたらなるべく早期から生活習慣などの改善を図り、膵β細胞の保護を考えながら血糖値の正常化を目指して治療を行うことが重要であろう。この点では、膵β細胞の保護作用があると考えられているインクレチン関連薬やチアゾリジン薬などを活用することが重要である。

一方、進行した糖尿病患者では、前述のように膵β細胞数の減少もあってインスリン分泌が不十分となり、SU薬やインスリンなどが必要となることも多く、低血糖や体重増加の危険も大きくなる。とくに動脈硬化が進行している場合には、これらの危険を回避するためには、患者によってはHbA1cの目標を6.9%程度にしなければならぬ場合もあり得ると

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 \geq 6.9%[n=2542, 初発予防89%, 再発予防11%]	
主要評価項目	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	
副次評価項目	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生, 腎症の発症・増悪, 下肢切断, 網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間2.5年	
治療目標	強化療法群 n = 1271	従来治療群 n = 1271
血糖	HbA1c (NGSP) < 6.2% [TZD誘導体 ベース]	HbA1c (NGSP) < 6.9%
血圧	< 120 / 75mmHg [ARB/ACEI ベース]	< 130 / 80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL (*LDL-C < 70mg/dL) [ストロングスタチン ベース]	LDL-C < 120mg/dL (*LDL-C < 100mg/dL)

* 冠動脈疾患の既往

図2 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3 概要

考えられる。このような場合には、血圧や脂質のコントロールをレニン・アンジオテンシン系の抑制薬やスタチンなども活用して、できるかぎり厳格にコントロールするべきであると考えられる。

現在日本では、全国 81 の施設が参加し、2 型糖尿病の大血管症を血糖値・血圧・脂質の統合的な介入によって減少させることを目指した J-DOIT3 試験が行われている。強化療法群の目標 HbA1c は 6.2% 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 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 つの研究から成っている。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⁴⁶⁾。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、副次評価項目は「心筋梗塞, 脳卒中, 死亡のいずれかの発生」,

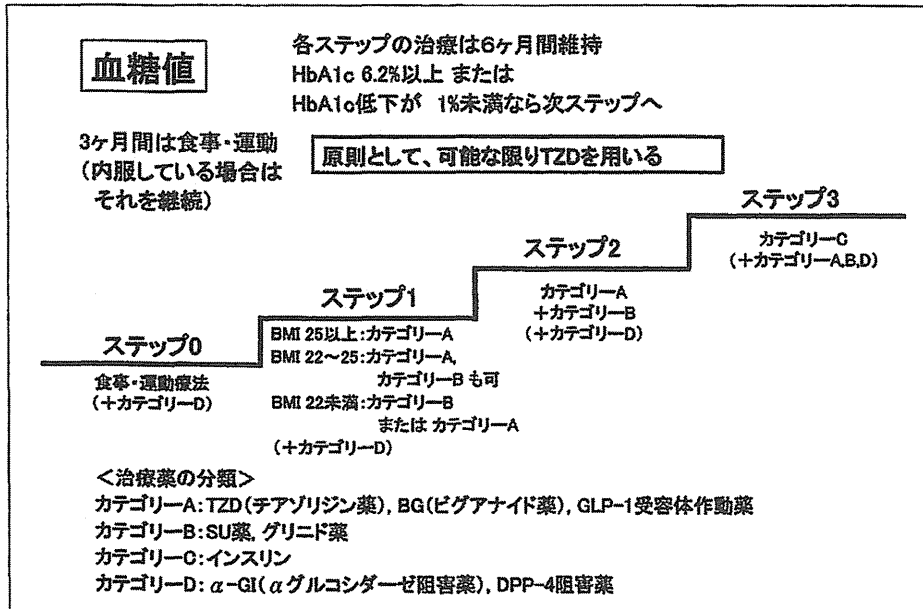


図3 強化療法群の治療概要：血糖値

「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 (図2)。

3. J-DOIT3 における治療の指標と方法

J-DOIT3 は HbA1c (NGSP) 6.9% 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 1271 名, 従来治療群 1271 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ふまえ血糖値 (HbA1c < 6.2%), 血圧 < 120/75 mmHg, 脂質 (LDL-C < 80 mg/dl, TG < 120 mg/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, 運動量等の達

成援助のために自動血圧計, 加速度計, 血糖自己測定のための機器・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3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。また日本でも、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 阻害薬を、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。

血圧に関しては、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である。

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うえで、いくつかの段階を踏んで寛徐に血糖値を下げ、HbA1c 6.2% 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チアゾリジン薬である。また食後の高血糖の是正のために 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、とくに食事療法や運動療法等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) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;358 (24) :2545-59.
- 2) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;358 (24) :2560-72.
- 3) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, *et al.* Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2009;360 (2) :129-139.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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 : 103 - 117, 1995

