

IV. 研究成果の刊行物・別刷

糖尿病入門

日本人の大規模臨床試験

笹子 敬洋¹⁾²⁾

Takayoshi Sasako

植木浩二郎¹⁾³⁾

Kohjiro Ueki

門脇 孝¹⁾⁴⁾

Takashi Kadowaki

東京大学システム疾患生命科学による先端医療技術開発 (TSBMI)¹⁾
 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 特任助教²⁾, 准教授³⁾, 教授⁴⁾

はじめに

2型糖尿病の治療において、良好な血糖コントロールが血管合併症を減少させることが示されており、日本人におけるエビデンスも得られつつある。本稿では進行中のものも含め、3件の大規模臨床試験を取り上げ概説する。

熊本スタディ

1. 概要

熊本大学を中心とする3施設で行われた熊本スタディは、我が国で初めての2型糖尿病に対する介入研究である。対象は70歳未満で、インスリン治療(中間型インスリンの1日1~2回注射で治療中、または新規導入)を受ける2型糖尿病症例であり、網膜症・腎症を認めない一次予防群と、

単純網膜症と微量アルブミン尿を認める二次介入群が含まれた。

それぞれが従来インスリン療法群(以下、従来群)と強化インスリン療法群(以下、強化群)にランダムに割り付けられた。前者では空腹時血糖値140 mg/dLを目標に、中間型の1~2回注射が、後者では空腹時血糖値140 mg/dL、食後2時間値200 mg/dL、HbA1c(NGSP, 以下同じ)7.4%を目標に、1日3回以上のインスリン注射が行われた。評価項目は網膜症、腎症、神経障害、大血管障害、糖尿病関連死であった。

1987年から翌年にかけて、実際に登録されたのは110例であった。登録時の平均HbA1c値は約9.5%、糖尿病の平均罹病期間は約8.5年であり、その後の追跡期間は6年だった¹⁾。

2. 6年間の追跡終了時の結果

強化群では、登録後3ヵ月の時点からHbA1c値が有意に低下した。以降は6年間の追跡期間終了まで、両群ともその差を保ったまま、ほぼ横ばいで推移した。期間中の平均HbA1c値は、従来群で9.8%であったのに対し、強化群では7.5%と有意に低値であった($p < 0.05$)。

網膜症の6年間累積発症率は、一次予防群では従来群で32.0%、強化群で7.7%($p = 0.039$)、二次介入群では従来群で44.0%、強化群で19.2%であり($p = 0.049$)、いずれも有意な差であった(図1)。両群をまとめると、従来群で38.0%、強化群で13.4%であり、強化インスリン療法は網膜症増悪のリスクを69%有意に低下させた($p = 0.009$)。

一方腎症の6年間累積発症率は、一次予防群では従来群で28.0%、強化群で7.7%($p = 0.032$)、二次

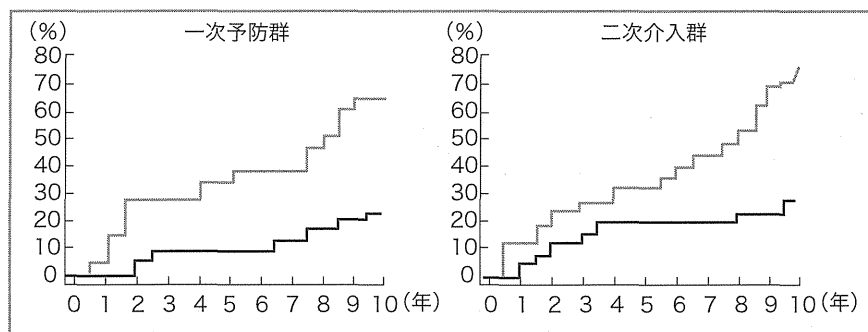


図1 熊本スタディ：網膜症の累積発症率

——：従来群，- - -：強化群

(文献1より引用)

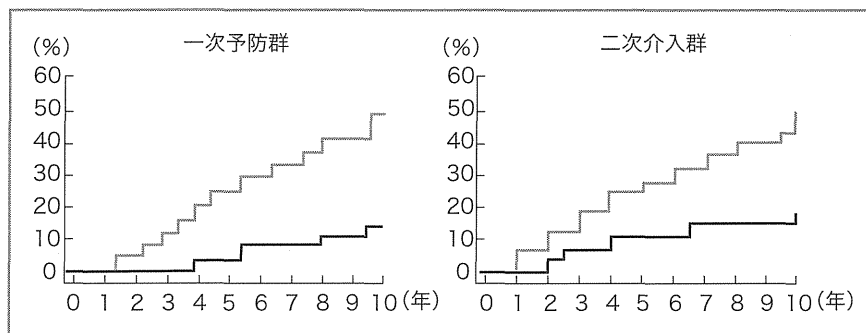


図2 熊本スタディ：腎症の累積発症率

——：従来群，- - -：強化群

(文献1より引用)

介入群では従来群で32.0%，強化群で11.5%であり($p=0.044$)，いずれも有意な差であった(図2)。両群をまとめると，従来群で30.0%，強化群で9.6%($p=0.005$)であり，強化インスリン療法は腎症増悪のリスクを70%有意に低下させた(95%CI 14~89%)。腎障害マーカーである尿中NAGも，従来群で増加した一方，強化群では減少し，群間差は有意であった($p<0.05$)。

神経障害に関しては，従来群で正中神経伝導速度と振動覚が共に有意に悪化した一方，強化群では前者は有意に改善，後者も改善傾向を示し，群間差はいずれも有意であった

($p<0.05$)。

大血管障害に関しては，従来群で13件/1,000人・年，強化群で6件/1,000人・年であり，また糖尿病関連死は両群で1件ずつであった。

低血糖の頻度は両群で差はなく，重篤な低血糖はなかった。体重に関しても，両群共に僅かな増加傾向を認めるのみであった。

また血糖コントロールと合併症の進展についても解析がなされており，網膜症と腎症のいずれも，HbA1c 6.9%未満，空腹時血糖値110 mg/dL未満，食後2時間値180 mg/dL未満では増悪がみられなかった(図3)¹⁾。

3. 10年後の結果

以降も追跡が継続され，10年後の結果も発表されている。それによれば一次予防群，二次介入群での強化群において，網膜症の累積発症率は67%(95%CI 49~79%)，腎症の累積発症率は66%(95%CI 42~80%)，神経障害の累積発症率は64%，いずれも有意に減少していた(図1)。一方，大血管障害は54%(95%CI 2~78%)，糖尿病関連死は81%(95%CI 28~95%)減少していたが，統計学的に有意ではなかった。

なお，生活の質(quality of life: QOL)に関しては，インスリンの頻

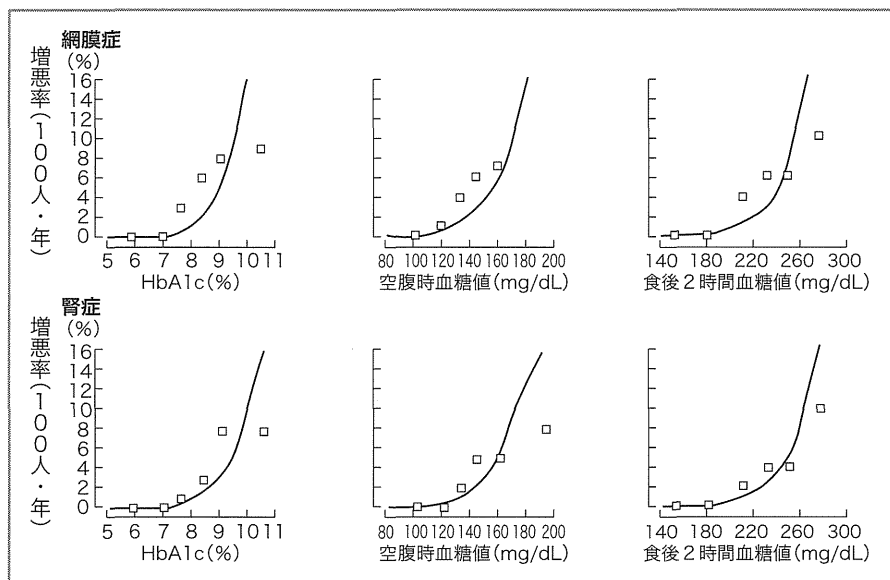


図3 熊本スタディ：血糖コントロールと合併症の増悪率

(文献1より引用)

回注射に伴う明らかな低下は認めなかった。また累積医療費に関しては、当初は強化群の方が高値であったが、従来群で合併症医療費が経年的に増加したため8年目で逆転が起こり、最終的には強化群において僅かではあるが低値となった²⁾。

4. まとめ

このように熊本スタディには、参加施設や登録症例が少ない点、2型糖尿病の中でもインスリン療法を受ける症例のみが対象だった点など、研究の限界も指摘される。その一方で、血糖コントロールの強化が糖尿病合併症を抑制することを、我が国で初めて示すのみならず、細小血管症発症の閾値を明らかにすることで、我が国における血糖コントロールの指標を定める上でも、大きな影響を与えた臨床研究と言うことができよう。また早くから糖尿病治療とQOL、あるいは医療

費との関連についても解析を行っており、その先見の明も注目に値する。

JDCS

1. 概要

糖尿病の治療を考える上では、熊本スタディのようにインスリンを含めた薬物療法と共に、生活習慣の改善も重要と考えられている。しかしながら2型糖尿病における生活習慣介入が、実際にどこまで合併症を抑制するかについてはデータが乏しく、この観点から行われた大規模臨床試験がJDCS(The Japan Diabetes Complications Study)である。

対象は40~70歳で、HbA1c 6.9%以上の2型糖尿病症例である。1次エンドポイントは、網膜症・腎症の発症または進展、ならびに狭心症・心筋梗塞と脳卒中と定められた。

参加したのは59施設で、1995年から翌年にかけて2,033例が登録され、従来の外来治療を継続する非介入群と、生活習慣改善を積極的に行う介入群にランダムに割り付けられた。コントロール目標自体には、両群間で差は設けられなかった。

登録時の平均HbA1c値は約8.3%、糖尿病の平均罹病期間は10.9年であった。本試験は現在も進行中であるが、介入自体がなされたのは2003年までである³⁾⁴⁾。

2. 結果

試験開始から2年の時点でのHbA1c値は非介入群で8.2%、介入群で8.0%と有意な差を認めたが、4年の時点でのHbA1c値は非介入群で8.1%、介入群で8.0%であり(p=0.10)、体重、血圧、脂質などには明らかな差がつかなかった。5年経過した時点で、エネルギー摂取

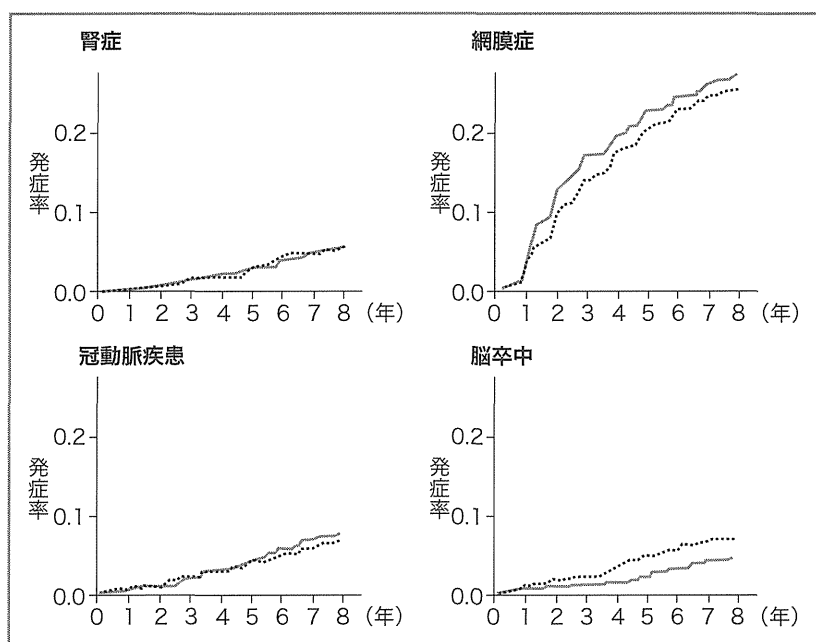


図4 JDCS：合併症の発症率
：非介入群，——：介入群

(文献4より引用)

量には差がなかったが、運動量に関しては介入群で有意に増加していた(p=0.037)。8年経過した時点で、HbA1cは非介入群で8.0%、介入群で8.1%と、有意ではないものの逆転がみられ、中性脂肪が非介入群で105.4 mg/dL、介入群で96.5 mg/dLと有意な差を示したが、その他の項目では群間差を認めなかった。

網膜症と腎症、ならびに冠動脈疾患については、両群間で発症率に差がみられなかった。その一方、脳卒中については、非介入群で9.5件/1,000人・年に対して、介入群で5.5件/1,000人・年と、有意な減少がみられた(図4)。多変量解析を行うと、収縮期血圧とLp(a)がその発症に寄与する因子として検出されたが、いずれも群間差はなく、介入

群で脳卒中抑制効果が示された機序については明らかでない³⁾⁴⁾。

ところでこれまで日本人では、冠動脈疾患よりも脳卒中を高率に発症すると考えられてきたが、本研究の9年次の結果では、前者の発症は9.6件/1,000人・年、後者の発症は7.6件/1,000人・年と算出された。既に英国人の2型糖尿病を対象とした大規模臨床試験からは、冠動脈疾患が17.4件/1,000人・年、脳卒中が5.0件/1,000人・年と報告されており、日本人の糖尿病患者における大血管疾患の構成比率が欧米人に近づいている可能性が示唆されている⁵⁾⁶⁾。

3. まとめ

JDCSに関しては、両群間でコントロール目標が同一であり、臨床像に

差がつきづらいつの指摘が以前からなされてきた。実際に合併症の発症率に差を認めてこなかったが、8年次までの追跡により、2型糖尿病に対する生活習慣介入の強化が脳卒中の発症予防に繋がる可能性が、機序は明らかでないながらも示された。また本研究には、糖尿病の合併症発症率における人種差を明らかにするなど、大規模コホートとしての側面もあり、今後更なる知見が明らかになるものと期待されている。

J-DOIT3

1. 概要

これら2つの研究や海外の臨床試験の結果から、2型糖尿病の治療において、血糖コントロールの改善が血管合併症を減少させることが示

表1 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(NGSP)≥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% (ピオグリタゾン ベース)	HbA1c(NGSP) < 6.9%
血圧	< 120/75 mmHg (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

されてきた。その一方で、生理的レベルに近い厳格なコントロールを目指す治療の有効性については、見解の一致が得られていない⁷⁾⁻⁹⁾。

このような現状を背景に、J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases, 「2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療とのランダム化比較試験」, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00300976) は我が国において、厚生労働省の戦略研究として開始された¹⁰⁾¹¹⁾。これは日本人で2型糖尿病の合併症を30%削減することを目標に掲げた大規模臨床試験であり、開始から7年目に入った今も進行中である。

概要を表1に示した。対象は45~69歳の2型糖尿病で、HbA1c 6.9%以上であり、高血圧または脂質代謝異常、あるいはその両者を合

併した症例である。1次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中などを含む複合エンドポイントであり、2次エンドポイントに腎症、下肢血管イベント、網膜症が挙げられている。

全国の81施設が参加し、2,542例が登録され、強化療法群と従来治療群にランダムに割り付けられた。登録時の平均HbA1c値は8.4%、糖尿病の平均罹病期間は8.4年であった。登録期間は約2.5年、その後の追跡期間は約4年である。

2. 強化療法群の治療

強化療法群では、血糖値のHbA1c 6.2%未満をはじめ、血圧、脂質および体重についても厳格な治療目標が定められている。一方で従来治療群の治療は、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿って行われる。

本試験の強化療法における治療戦略の1つの特徴は、血管合併症予防のエビデンスが示されている薬

剤を中心に据えた点である。血糖値についてはピオグリタゾン、血圧についてはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)とアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、脂質についてはいわゆるストロングスタチンがこれにあたる(表1)。特に糖尿病の治療においては、厳格な血糖コントロールと低血糖の回避の両立が重要と考えられており、その意味でもピオグリタゾンの担う役割は大きいと期待されている。

また、3~6ヵ月という区切られた期間の中で管理目標を達成できているかの評価を繰り返し、達成できていなければ段階的に治療を強化していく、というのも特徴である。

さらに本試験の強化療法では、生活習慣の改善にも注力している。血糖や血圧の自己管理のため、自己血糖測定器と血圧計を貸し出す他、運動量測定のためのライフコーダーの貸し出しも行われる。また頻回の栄養指導や専用教材の配布も定められており、このような生活習慣への介入は低血糖の回避に加え、体重増加の予防に対しても有効であると期待される。

3. まとめ

本試験は2,500例を超える症例を対象に、生理的レベルに近い厳しい管理目標、エビデンスのある薬剤を中心とした段階的な薬物治療、積極的な生活習慣への介入、といった独自色を打ち出す、世界的にも類を見ない大規模臨床試験である。追跡期間は2013年までの予定であり、

今後の糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として、その結果に大いに注目したい。

おわりに

2型糖尿病の治療に関するエビデンスは、この数十年間で蓄積されてきたが、まだ不明な点も多く、またアジア人におけるデータも少ない。その意味でも今後、日本人を中心とした大規模臨床試験を通して、より多くの質の高いエビデンスが世界へ向けて発信されることを期待したい。

REFERENCES

- 1) 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* 1995; **28**: 103-17.
- 2) Wake N, Hisashige A, Katayama T, et al: Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; **48**: 201-10.
- 3) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, et al; JD Study Group: Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res* 2002; **34**: 509-15.
- 4) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, et al; Japan Diabetes Complications Study Group: Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 2010; **53**: 419-28.
- 5) JDCS平成21年度総括研究報告書.
- 6) 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* 1998; **352**: 837-53.
- 7) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-59.
- 8) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560-72.
- 9) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**: 129-39.
- 10) Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases (J-DOIT3) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00300976>)
- 11) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 2006; **12**: 73-4.

座談会

Round Table Discussion

血糖コントロールの最適化 —患者さんへのアプローチ—

2012年4月、2型糖尿病治療に対するADA/EASD (米国糖尿病学会/欧州糖尿病学会) 合同の position statement が発表され、薬物治療のアルゴリズムが示された。また、同時期にJDS (日本糖尿病学会) も新しい糖尿病治療ガイドの改訂を発表した。これらのガイドラインに対する評価や、治療薬の効果・安全性についてのエビデンスの集積が待たれる。

本座談会では、それぞれのガイドラインの改訂に携わったエキスパートの先生方にお話をお伺いし、患者さんを中心とした糖尿病治療の実現のための展望・課題についてディスカッションしていただいた。



Dr. Ele Ferrannini

Professor of Internal Medicine,
University of Pisa School of Medicine,
Pisa, Italy

はじめに

門脇 2型糖尿病治療に関して、近年UKPDS¹⁾、VADT²⁾、ADVANCE³⁾、ACCORD⁴⁾等の大規模臨床試験の結果が蓄積され、それらのエビデンスは臨床に還元されています。

Ferrannini先生はADA/EASD position statement、荒木先生はJDSの治療ガイドの作成に貢献されています。本座談会では、両ガイドラインの共通点と相違点について意見を交換することで、今後、患者さんにどのようなアプローチを進めていくべきか、その方向性を明らかにできればと思います。

ADA/EASDによる

position statement作成の背景

—患者さん中心のアプローチを目指して—

門脇 まず、Ferrannini先生にADA/EASD position statementについてお話いただきます。

Ferrannini 2012年4月にADA/EASD合同の position statement が発表されましたが、このstatementの作成にあたっては、両学会から5名ずつの委員が参加しました。今回は糖尿病専門医以外にプライマリケア医や患者さん関係者、医療保健・福祉サービスの専門家も参加しました。これは、糖尿病の治療はいわゆる「患者さん中心のアプローチ」を行うことで患者さんと共有されるべきものであるという考えに基づいています。

最適な治療を行う上ではアドヒアランスが最大の障害となります。定期的な受診を中止してしまう患者さんの数を最小限にするため、薬剤の推奨に際しては各地の医療保健の状況を考慮しました。薬剤の多剤併用について、現在入手可能な薬剤のすべての組み合わせを検証して十分なエビデンスを得ることは不可能です。そこでわれわれはエビデンスのみに頼ることなく、5つの点を考慮して position statement を作成しました。5つの点とは、有効性、低血糖、体重、有害事象、コストです。

有効性はHbA1c値の減少で評価されますが、最近特に懸念されている低血糖リスクと関連します。低血糖

は2型糖尿病治療において以前はそれほど注目されていませんでしたが、心血管エンドポイントの改善が確認されず低血糖による死亡の増加が示唆されたACCORD試験の結果を受けて注目されるようになりました。

体重も重要で、欧米では2型糖尿病患者さんの約80%が肥満です。体重に与える影響は薬剤により大きく異なりますが、多くの治療法が体重増加の抑制や体重減少に焦点をあてています。

有害事象はコンプライアンスに影響します。DPP-4阻害薬の成功の鍵はその高い忍容性であり、有害事象は薬剤選択にあたっての重要な因子となるのです。

荒木 それら以外で、statement作成の際に考慮した点、また考慮すべき点などはありますか？

Ferrannini 性差、人種差も治療方針決定の補助的な要因として考慮すべきです。例えば、MODY等の単一遺伝子糖尿病についてはわれわれの地域では極めて稀なのでスクリーニングしませんし保険適応もありません。ラテン系民族では典型的にはインスリン抵抗性が多く、日本や東アジアでは β 細胞機能異常が多いと言われています。性差も問題で、チアゾリジン薬による骨量低下は65歳以上の女性で顕著とされます。

門脇 治療についてお話しをお願いいたします。特にメトホルミンについては見解が異なっておりますが。

Ferrannini 治療のアプローチとしては、まず生活習慣の改善が行われるべきだと考えました。生活習慣の改善は糖尿病治療における基本ですが、実践は容易ではありません。

門脇先生がおっしゃられたように、メトホルミンに関してはADA/EASDとJDSで見解が異なりますが、われわれは、メトホルミンを第一選択とすることを決定しました(図1)⁸⁾。メトホルミンの効果のメカニズムはいまだ明らかではないのですが、低血糖や体重減少をほとんど生じません。有害事象に対しては容量調節によりコントロール可能で、何しろ安価です。単剤での治療薬としてはメトホルミン以外を選択する理由はないと考えました。

荒木 多剤併用についてはいかがでしょうか？

Ferrannini 2剤併用時の選択も前述した5点を考慮して行います。GLP-1受容体作動薬は体重減少効果が期

門脇

孝
先生



Dr. Takashi Kadowaki
東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科 教授

荒木
栄一
先生



Dr. Eichichi Araki
熊本大学大学院生命科学研究部
代謝内科学 教授

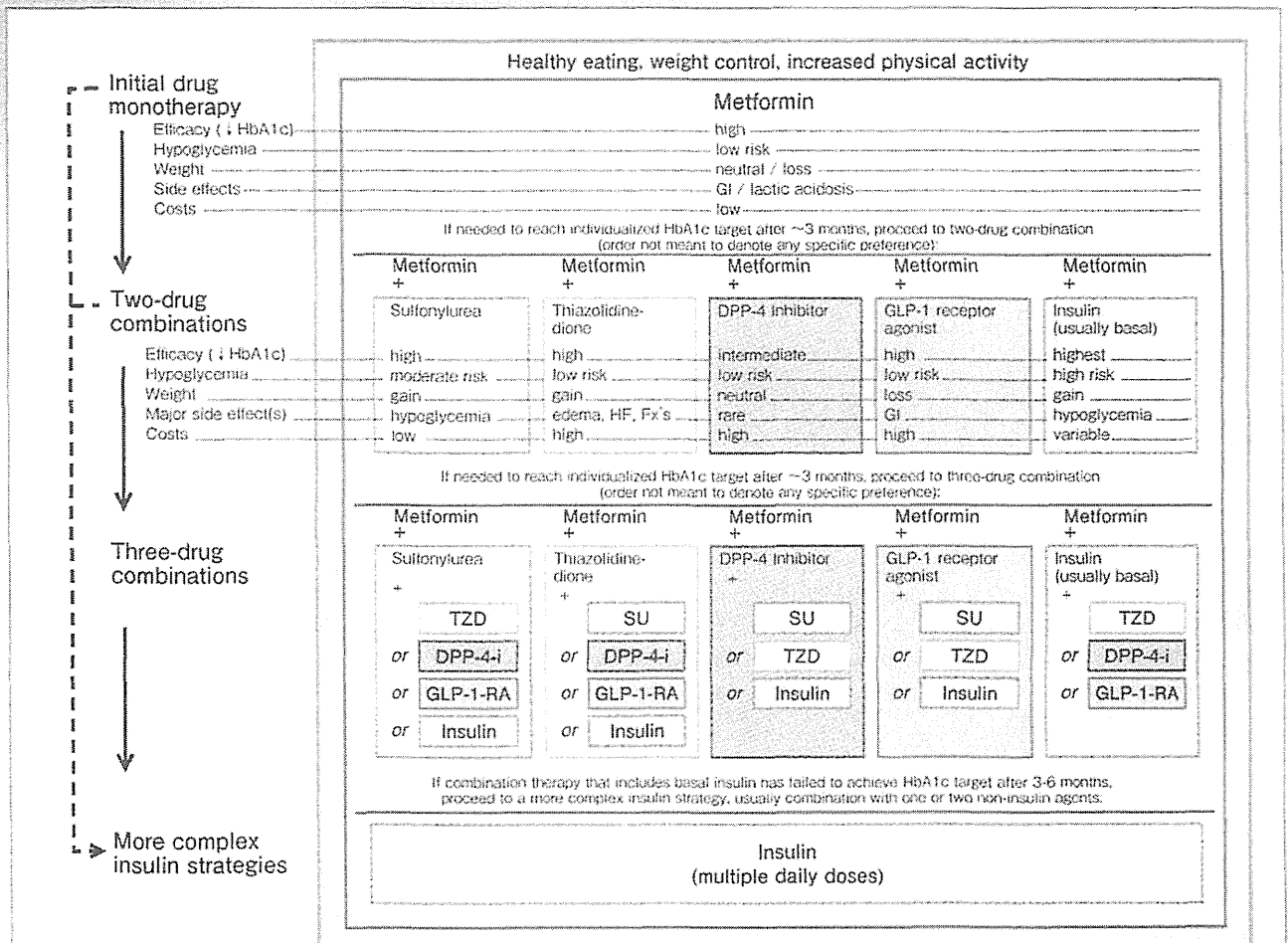


図1 ADA/EASD position statementにおける各薬剤の位置づけ

(文献5より引用)

待できますし、高齢者には低血糖のリスクが低いDPP-4阻害薬を選択できます。3剤併用時には、5点に加えて肝臓脂肪症、微小血管障害、大血管障害の有無等も考慮して併用する薬剤を決定します。

最終的にはインスリンを使用することになりますが、インスリンは必ずしも最後である必要性はなく、2剤併用時、3剤併用時の併用薬剤として選択できます。

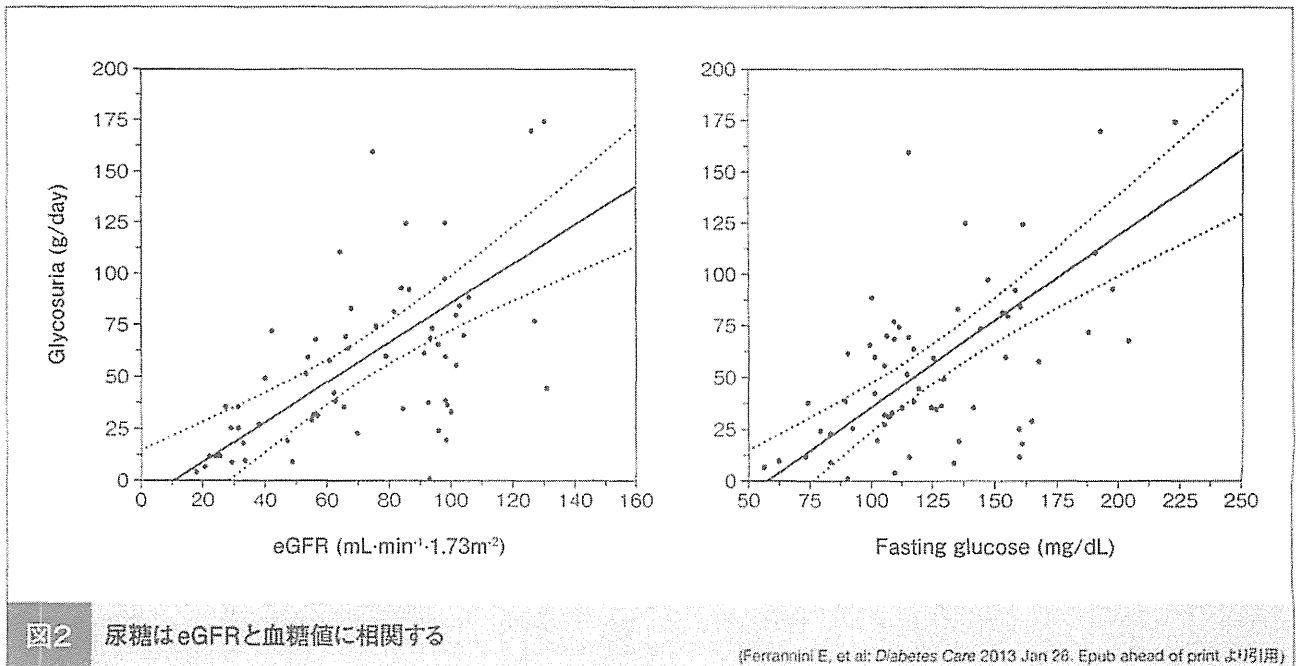
新しい糖尿病治療薬への期待

門脇 新たに開発が進んでいる新規の糖尿病治療薬について、先生はどのようにお考えでしょうか。

Ferrannini 欧米での糖尿病治療へのインスリンの導

入を促したのは基礎インスリン製剤であるインスリン グルギンの登場であると言えるでしょう。実際により長時間作用するインスリンの開発が試みられています。

SGLT2阻害薬について、私は腎機能障害のある患者さんにおける作用機序を検討しました。ヨーロッパと日本の腎機能障害の程度が異なる対象において尿糖の測定を行い、24時間尿での尿糖排泄量を観察しました。尿糖を測定しGFRを推算することで、糸球体で濾過されたグルコースの量が簡便に計算できます。閾値に達するまで、再吸収は完全になされますが、閾値には幅があり、閾値を超えると排泄は指数関数的に増えて、再吸収はプラトーとなります。薬剤を投与すると、糖の分泌量が増加、再吸収量が減少する結果、血糖値は正常範囲



内に近づきます。これはある程度は予測されたことですが、実際にヒトで確認できたことは喜ばしいことでした。また、人種が異なる対象において同様の結果が得られたことも意義のあることだと思います。

尿糖はeGFRと血糖値の両方に依存します(図2)。空腹時血糖値が高いほど、eGFRが高いほど、グルコース排泄量は増加します。血清クレアチニン値と空腹時血糖値から尿糖を予測できるので、グルコースの排泄を促進する薬剤は個々の患者さんにおける薬剤の有用性を予測できます。これは従来の糖尿病治療薬にはないSGLT2阻害薬の有用な特徴だと考えています。

荒木 血清クレアチニンと空腹時血糖値から尿糖を予測できることはとても印象的です。

JDS position statementについて

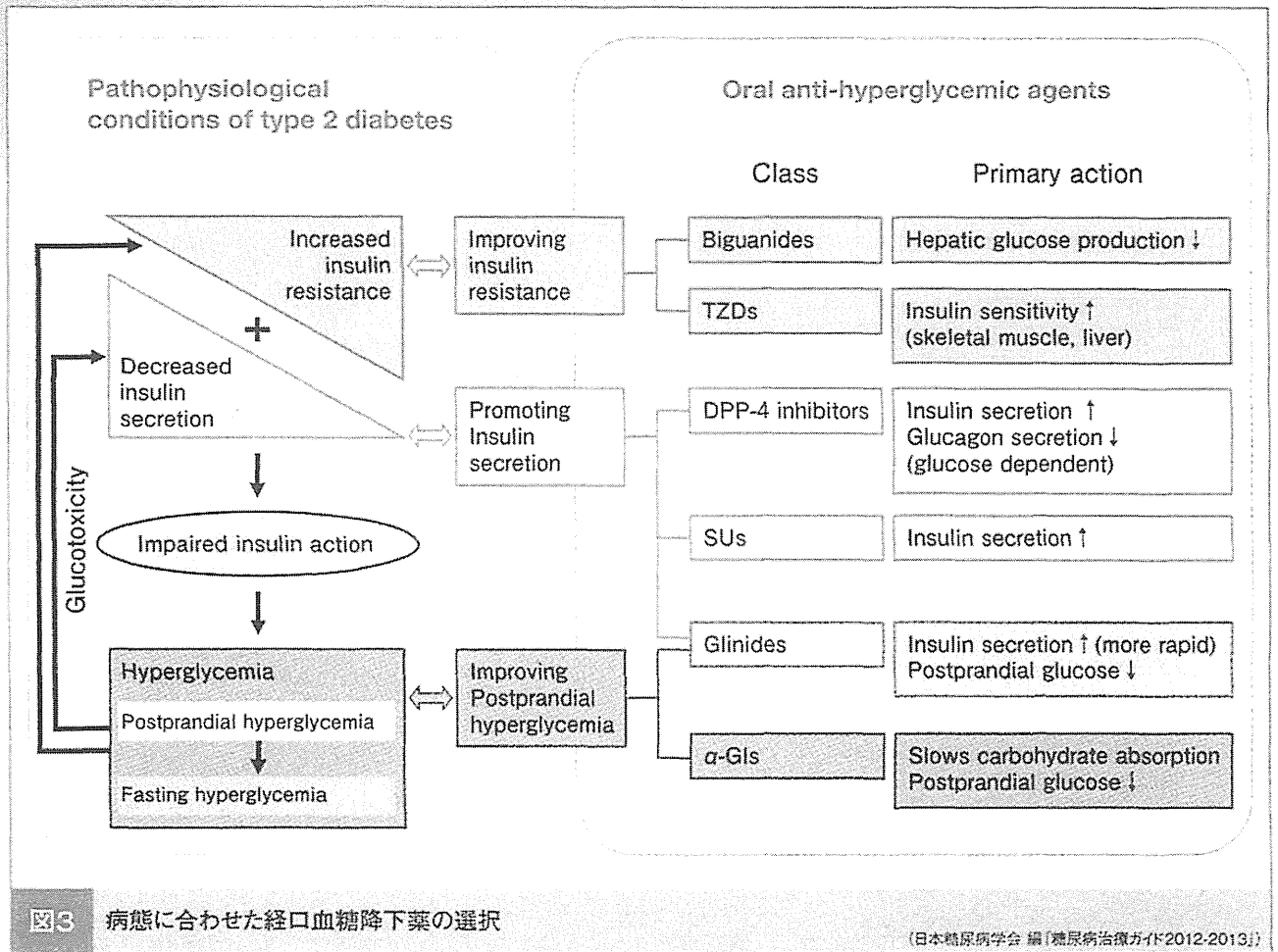
門脇 ありがとうございます。では、次に荒木先生にJDSの糖尿病治療ガイドについてお話しいただきます。

荒木 糖尿病はインスリン抵抗性の増加とインスリン分泌低下によるインスリン作用不足から生じることが知られています。インスリン抵抗性の増加とインスリン分泌低下は

まず食後の高血糖を、最終的には空腹時高血糖をもたらします。高血糖は糖毒性を生じてインスリン抵抗性とインスリン分泌をさらに悪化させます。

日本では経口血糖降下薬を3つのカテゴリーに分類しました(図3)。ピグアナイド薬やチアゾリジン薬を含むインスリン抵抗性改善系、DPP-4阻害薬やSU薬を含むインスリン分泌促進系、 α -GI薬とグリニド薬を含む食後高血糖改善系です。日本のアルゴリズムは糖尿病専門医だけでなくプライマリケア医も使用します。

『糖尿病治療のエッセンス 2012』には、初回治療時の注意点と手順が図示されています(図4)。新規糖尿病患者さんにインスリンの絶対的適応がある場合は、インスリン治療を行います。適応が絶対的でない場合でも、相対的適応があり1ヵ月に1~2kgの体重減少があればインスリン治療を行います。体重減少があまりみられない場合は、少量のSU薬を開始し、不十分な場合インスリンを開始します。インスリンの適応がない場合、血糖コントロールが悪ければ食事・運動療法に加えてSU薬、チアゾリジン薬、ピグアナイド薬、DPP-4阻害薬などの経口血糖降下薬を処方します。薬剤選択としては、BMIが22未満の場合インスリン分泌促進薬を、BMI25以上の



場合はインスリン抵抗性改善薬を考慮します。

血糖値がそれほど高くない場合には、食事・運動療法を行います。食後高血糖を認める場合、α-GI薬またはグリニド薬の開始を考慮します。食事・運動療法を行ってもHbA1c 6.9%未満が達成されない場合、血糖コントロールが悪い症例と同様に治療します。

血糖コントロール目標値はどのように設定すべきか

門脇 ADA/EASD position statementとJDSの糖尿病治療ガイドには共通点と相違点があります。JDSは、2型糖尿病患者さんの病態生理に注目して病態を改善する薬剤を推奨しています。この点についてどのようにお考えでしょうか。

Ferrannini UKPDSの結果、3ヵ月の生活習慣改善によりHbA1c値が2%改善したことを考えると、初診時の空腹時血糖値とHbA1c値が非常に高くても、初回治療としてのインスリンの必要性は一概に決定できません。インスリン使用により生じる抵抗性も問題となります。永続的なインスリン使用には体重増加や低血糖リスク等の問題点があり、特に高齢者にとっては理想的な治療であるとは言えません。

また、JDSの糖尿病治療ガイドは病態生理に基づいている点も相違点の一つです。欧米のプライマリケア医が診る糖尿病患者さんはほぼ全例が肥満症例ですので、彼らに病態生理としてのインスリン抵抗性の寄与を評価するのは困難でしょう。

また、われわれは忍容性の問題からアカルボースやボグリボースはあまり使用しません。グリニドも低評価で、こ

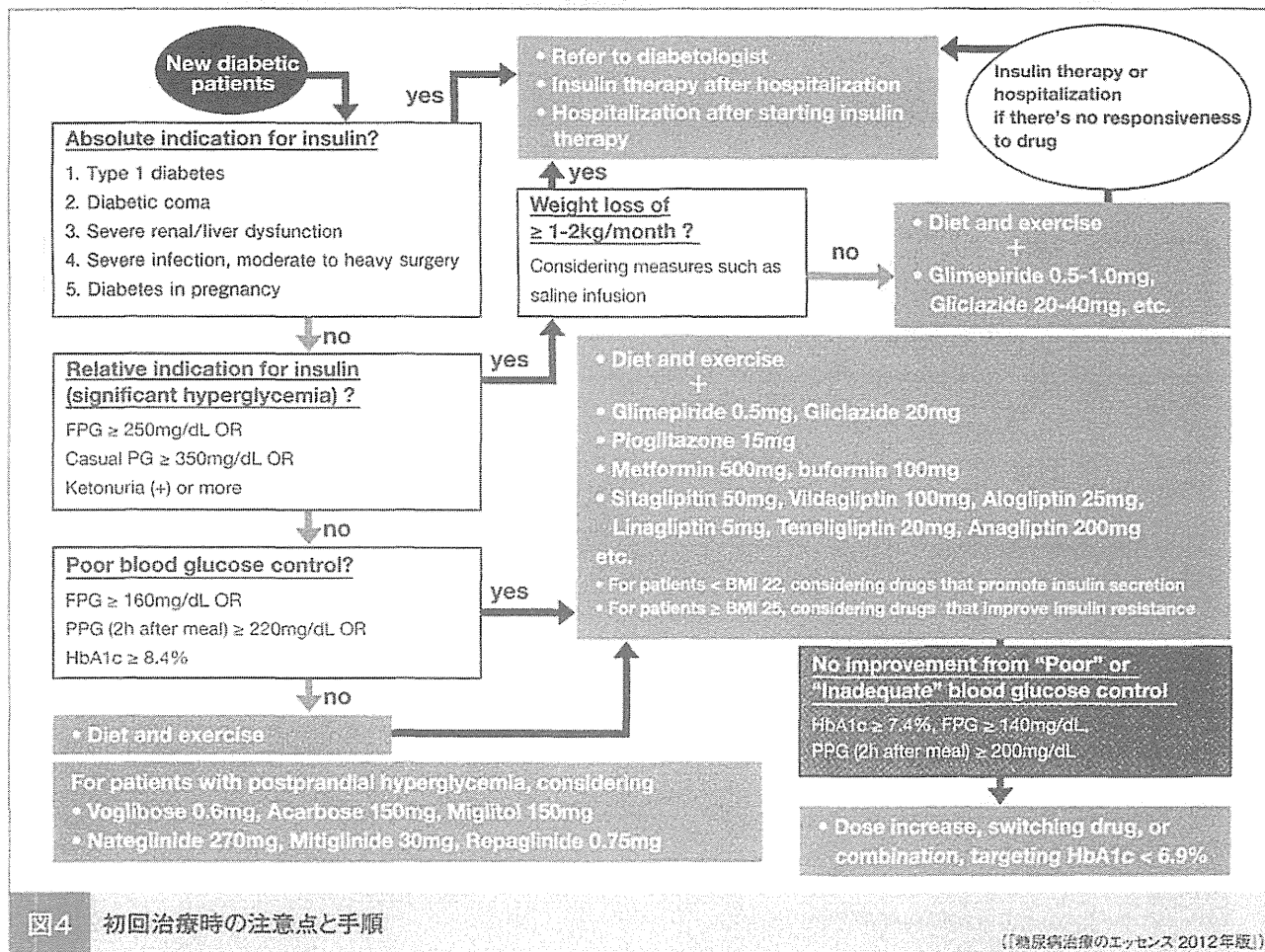


図4 初回治療時の注意点と手順

〔糖尿病治療のエッセンス 2012年版〕

れらは第一選択ではありません。

門脇 実は、日本でもそれらの薬剤の使用は徐々に減ってきています。これはDPP-4阻害薬が使用されるようになったことと関係しています。

Ferrannini なるほど。食後高血糖に関しても若干相違点があります。私はHbA1cが重要で、HbA1cに強く影響するのは空腹時血糖だと思っています。

門脇 治療目標値の設定に関して意見をお聞きしたいと思います。

ADA/EASDでは目標のHbA1c値は7%未満とされています。理想的には6%未満という新たな目標を設定する可能性はあるのでしょうか。

Ferrannini その可能性はあります。

門脇 より高値、例えば8%といったカットオフ値も設定される可能性はありますか。

Ferrannini はい。

門脇 現在JDSは治療目標値の変更について検討中です。

Kumamoto STUDY[®]の結果をふまえ、われわれはJDS値で6.5%未満に相当するNGSP値 6.9%未満を推奨してきました。しかし、なぜ国際的に使われている区切りの良いNGSP値 7%未満でないのかという意見があります。

Ferrannini その通りですね。

門脇 現在のJDSの治療目標値は6.2%, 6.9%, 8.4%となっています。もっと簡明に6%, 7%, 8%で区切るべきという議論があります。目標値の設定にご意見をお聞かせ下さい。

Ferrannini 閾値と目標値についての意見の完全な一致は難しいと思います。エビデンスはまちまちで、臨床試

験の状況は実際の臨床で経験する状況とは異なります。すべてのエビデンスを考慮した上で長い議論を行った結果、われわれは画一的な目標は使わないという結論に至りました。

合併症のない若年の患者さんでは自己管理が可能で、すし、高価な新薬を使用可能な場合は6%や6.5%を目標とできます。一方介助が望めない一人暮らしの高齢の患者さんの場合は、治療目標は緩やかに設定すべきでしょう。「治療目標は臨床的に決定すべき」と考えます。

門脇 個別化するという点です。

Ferrannini その通りです。治療の方針に関して岐路に立ったときにアルゴリズムがあれば方向性は明らかになります。しかし、糖尿病の治療方針は医師と患者さんにより個々に決定されるべきです。治療法や病態が単一な疾患ではないのですから、個々の患者さんに合わせた対応が必要です。糖尿病には患者さんを取り巻く環境や遺伝といった多様な因子が関連しています。それらの多因

子を考慮して臨床的に判断し、治療を行うことが重要な点です。

門脇 Ferrannini先生のご意見としては、目標血糖値は患者さんにより異なるということですね。

荒木 治療目標値を個別化するという点には強く同意します。ですが、われわれは治療目標値を患者さんに数字で示さなければなりません。その点についてはいかがでしょう。

Ferrannini 臨床判断に際して、おおよその目安は必要ですので、数値の設定は必要でしょうが、 $7\pm 2\%$ 、 $8\pm 3\%$ 、 $6\pm 1\%$ といったように多少の幅を持たせる必要があると考えます。

門脇 本日はADA/EASD position statement, JDSの糖尿病治療ガイドの共通点と相違点につき非常に有益な議論ができました。今後も情報と意見の交換を続けることにより、治療法の改善につなげていきたいと思えます。本日はありがとうございました。

REFERENCES

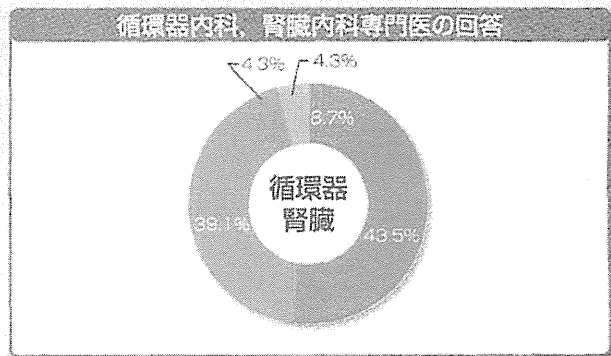
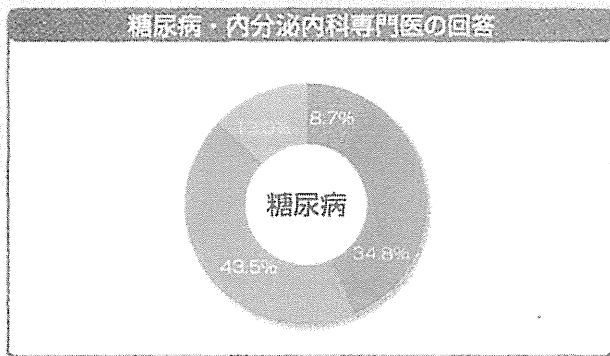
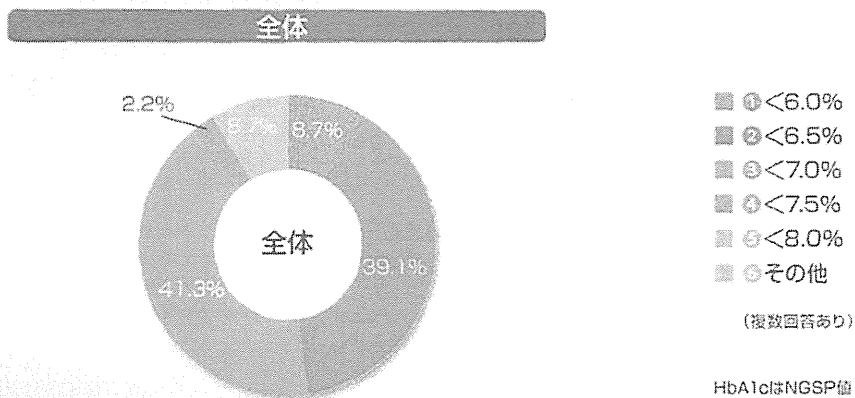
- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- 2) Duckworth W, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
- 3) Patel A, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- 4) Gerstein HC, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- 5) Inzucchi SE, 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* 2012; 35: 1364-79.
- 6) 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. *Diab Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.

心血管イベント発症抑制を 目的とした糖尿病治療薬の 選択と使い方

- 調査対象 任意に抽出した全国の糖尿病内科医、循環器内科医、腎臓内科医
- 調査方法 e-mail, FAXによる返信
- 実施期間 2013年3月19日～4月2日
- 調査機関 メディカルレビュー社

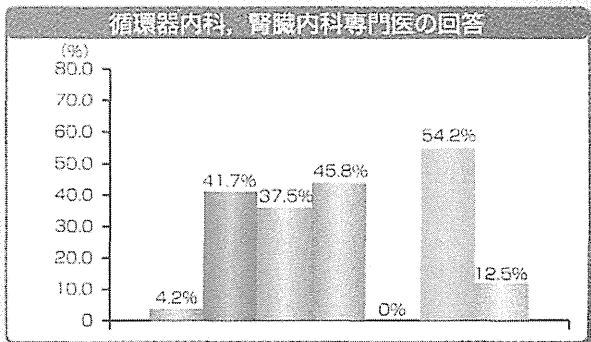
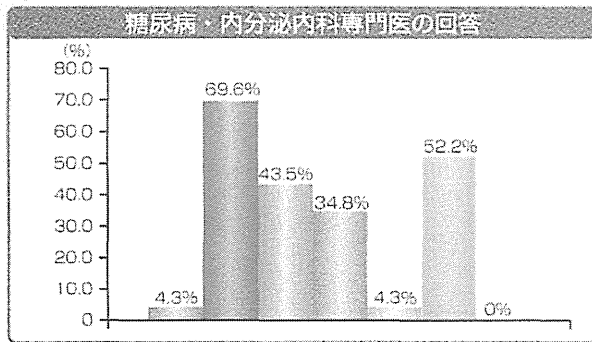
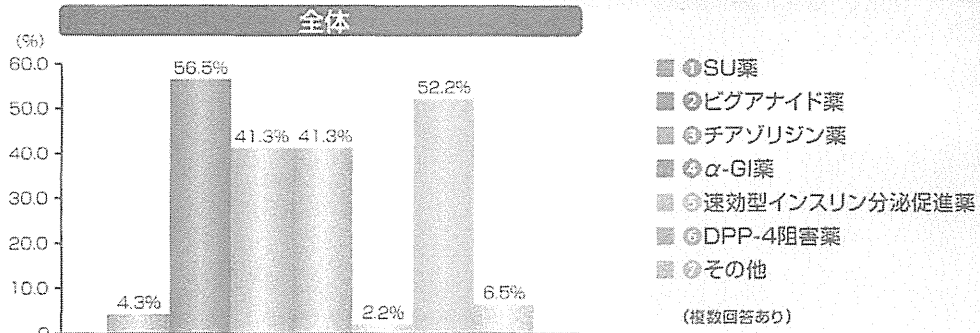
Q1

心血管イベント発症抑制を目的とする場合のHbA1cの目標値は？



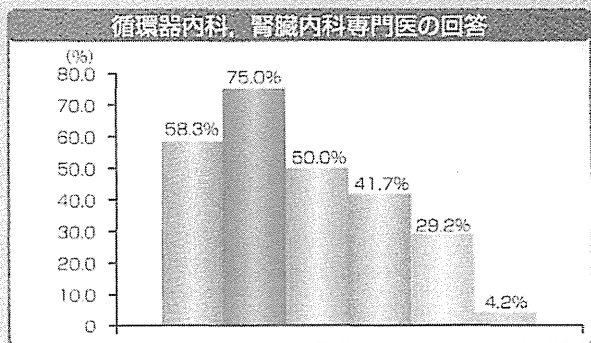
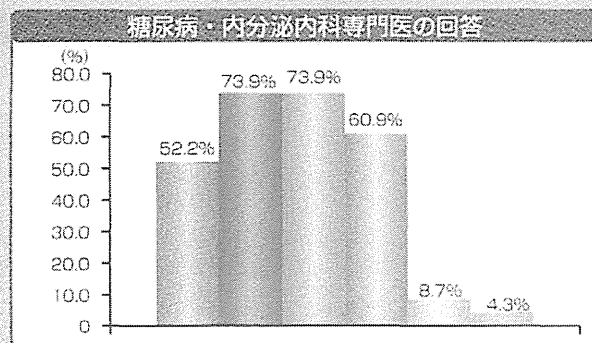
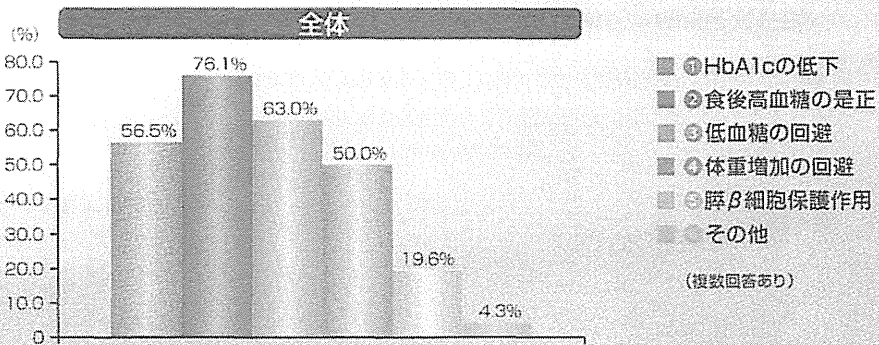
Q2

心血管イベント発症抑制を目的とする場合の第一選択薬は？



Q3

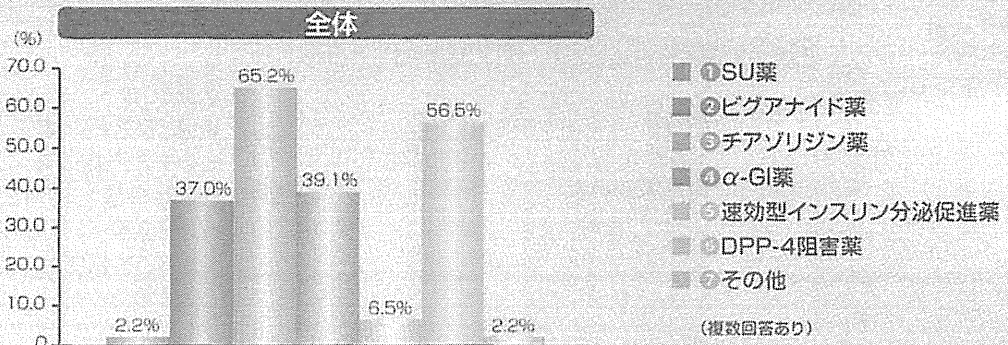
心血管イベント発症抑制を目的とする糖尿病治療薬で何を重視しますか？



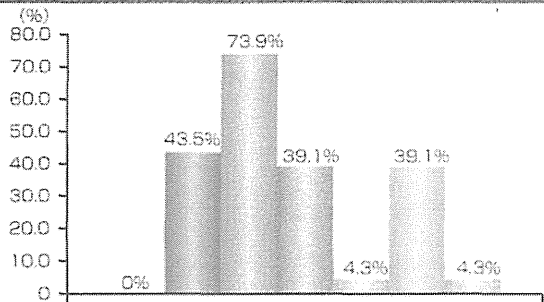
?

Q4

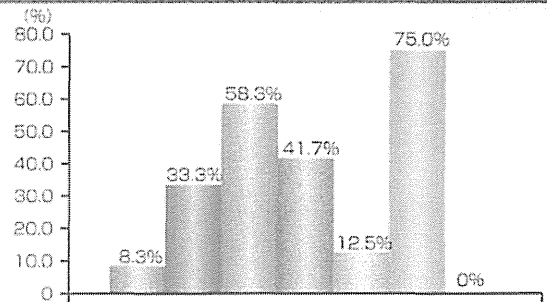
心血管イベント発症抑制に影響を及ぼす糖尿病治療薬は？



糖尿病・内分泌内科専門医の回答



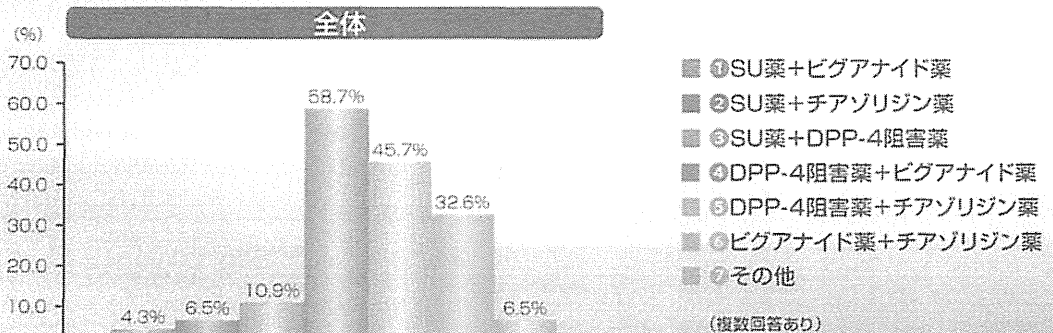
循環器内科、腎臓内科専門医の回答



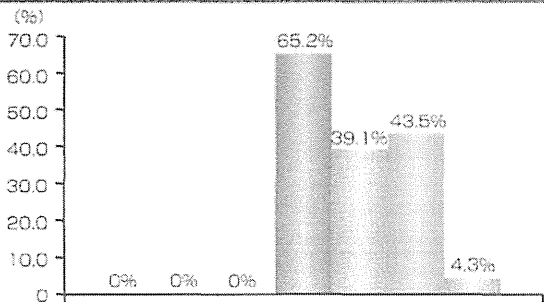
?

Q5

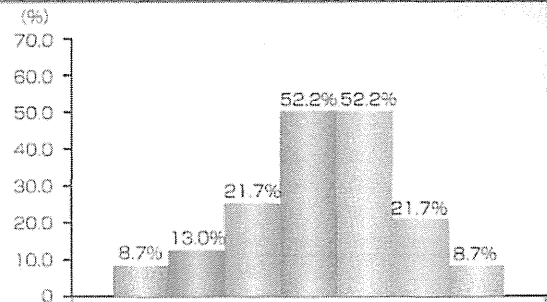
心血管イベント発症抑制を目指す場合の組み合わせは？



糖尿病・内分泌内科専門医の回答



循環器内科、腎臓内科専門医の回答



心血管イベント発症抑制を目的とした 糖尿病治療薬の選択と使い方

座談会

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 戸邊 一之 富山大学大学院医学薬学研究部内科学第一講座教授

綿田 裕孝 順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌学教授

(五十音順)

微小血管障害のみならず心筋梗塞や脳卒中などの大血管障害のリスク因子となる糖尿病は、糖尿病専門医のみならず循環器内科医や腎臓内科医などとの連携による診療が重要とされている。そこで、本誌では任意に抽出した全国の糖尿病専門医、循環器内科医、腎臓内科医の先生方を対象にアンケート調査を実施し、この結果について専門医が討議する形式のControversy座談会の内容を連載している。今回の座談会では、糖尿病専門医の先生方から「心血管イベント発症抑制を目的とした糖尿病治療薬の選択と使い方」というテーマについて討議いただいた。

HbA1cの目標値は、個々の患者の背景を 考慮し個別に決定

門脇 今回の、糖尿病の治療や研究の第一人者である戸邊先生と綿田先生にお越しいただき、アンケートの結果をもとに討議をしていきたいと思っております。今回のアンケート調査は、全国の糖尿病専門医30名、循環器・腎臓内科医20名の計50名の先生方から回答をいただきました。まずは、Q1「心血管イベント発症抑制を目的とする場合のHbA1cの目標値は？」という設問です。全体では7.0%未満(以下NGSP)という回答率が41.3%と最も多く、次は6.5%未満の39.1%で、この両者で約80%を占めていました。

糖尿病専門医は7.0%未満という回答率が43.5%で6.5%未満の34.8%を上回るのに対し、循環器・腎臓内科医は6.5%未満という回答率が43.5%で7.0%未満の39.1%を上回っていました。戸邊先生、この結果をどのように考えますか。

戸邊 この設問に回答するために、糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医が思い浮かべた患者像に違いがあるのではないのでしょうか。循環器・腎臓内科の先生方が診ているのは、すでに心血管系イベントを発症している場合や、糖尿病の罹患歴がかなり長く、冠動脈に3枝病変などを合併するような患者さんや腎機能低下がある患者さんが多く、コレステロール値、血圧値、食後血糖値など他のリスクファクター



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

もかなり厳格に管理する必要があります。このため、HbA1cの目標値も6.5%未満といった、厳格な基準を選択をする比率が高くなっている可能性があると考えられます。

門脇 綿田先生はいかがですか。

綿田 私も戸邊先生のご意見に賛成で、お互いに診ている患者背景に違いがあると思います。糖尿病専門医は、インスリン治療など低血糖を引き起こしやすいような治療法を選択しなくてはならないケースが多く、低血糖の危険性を考慮して7.0%未満という回答の選択が6.5%未満より少し多かったものと考えます。

門脇 複数の大規模臨床試験の結果などからも低血糖や体重増加に関するリスクが指摘されており、糖尿病専門医の先生方は現実的に慎重な目標値をもって治療にあたっている傾向が伺われます。また、回答の中には“その他”という選択肢があり、糖尿病専門医は13.0%、循環器・腎臓内科医は4.3%の回答でした。これについてはいかがですか。

綿田 これはおそらく、個々の患者の背景に応じて目標を決めるべきとの考え方が多く含まれているものと推測され、大変重要なことだと思います。

門脇 最近発表された日本糖尿病学会によるHbA1c「血糖コントロール目標」では、「血糖正常化を目指す際の目標」は6.0%未満、「合併症予防のた

めの目標」は7.0%未満、「治療強化が困難な際の目標」は8.0%未満とされています。さらに、治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定するとされ、今回のアンケート調査の結果をみても、ほぼ日本糖尿病学会の考え方と合致しているものと考えます。

低血糖と体重増加を回避しながら良質な血糖値をコントロールすることが重要

門脇 では、2番目の設問に移りたいと思います。Q2「心血管イベント発症抑制を目的とする場合の第一選択薬は? (複数回答可)」という設問です。全体ではDPP-4阻害薬が52.2%と高い回答率で、これは糖尿病専門医も循環器・腎臓内科医でも同様の傾向でした。DPP-4阻害薬以外の薬剤については、糖尿病専門医はビグアイド薬、循環器・腎臓内科医は α -GI薬の回答率が高い結果となりました。その次に回答率が高い薬剤は糖尿病専門医ではチアゾリジン薬で、循環器・腎臓内科医はビグアイド薬で、SU薬の選択はほとんどありませんでした。この結果について、綿田先生からコメントをお願いします。

綿田 低血糖を起こすことなくHbA1cをコントロールすることが心血管イベント発症抑制には重要であるため、DPP-4阻害薬や α -GI薬、ビグアイド薬、チアゾリジン薬などが第一選択薬として選定され、SU薬は敬遠されているものと思われます。糖尿病専門医は古くから蓄積されたビグアイド薬のエビデンスをよく認識し、長期間の使用経験によって有用性を高く評価しているものと推測します。ただし、ビグアイド薬は腎機能障害の患者には投与禁忌とされているため、腎臓内科医はビグアイド薬以外の薬剤を選択している率が高い可能性があると思います。

門脇 戸邊先生、循環器・腎臓内科医が α -GI薬を多く選択していることについてはどのように考えます

か。

戸邊 食後高血糖の抑制や膵β細胞の保護作用に対する意識が、循環器・腎臓内科医の先生方に高いのではないのでしょうか。低血糖を避けたいという意識が働いているともとれます。また、循環器・腎臓内科医の先生方は血糖のコントロールはさほど要しないか食後高血糖を呈する心疾患や腎障害がベースにあっても、糖尿病は軽い状態のままとどまる患者を診ている可能性も考えられます。

門脇 米国糖尿病協会(ADA)と欧州糖尿病学会(EASD)が共同で作成した2型糖尿病治療ガイドラインにおいても、低血糖を起ささないことを重視した糖尿病治療薬の選択肢としては、まずはビッグアナイド薬が挙げられ、次の選択肢としてチアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬と続いています。今回の回答もこれに沿ったものと考えられます。

さて、次はこれに関連し、Q3「心血管イベント発症抑制を目的とする糖尿病治療薬で何を重視しますか?(複数回答可)」という設問です。全体では、「食後高血糖の是正」に対する回答率が76.1%と最も高く、次に「低血糖の回避」「HbA1cの低下」「体重増加の回避」と続いています。糖尿病専門医は「低血糖の回避」への回答率が「食後高血糖の是正」と同率で73.9%と高く、循環器・腎臓内科医は「膵β細胞保護作用」への回答率が糖尿病専門医と比較して高いことが特徴です。戸邊先生、この結果についてはいかがですか。

戸邊 糖尿病専門医は、糖尿病罹患歴が長く血糖値のコントロールが比較的困難な症例を多く診療しています。また、虚血性心疾患の既往例なども多いことから、低血糖の回避や体重増加の回避を重視しながら長期にわたって血糖値をコントロールしようとしていることを反映したものと思います。一方、循環器・腎臓内科医の先生方が膵β細胞の保護作用



戸邊 一之 先生

富山大学大学院医学薬学研究部内科学第一講座教授

に対する回答率が高いことが示されています。これは糖尿病専門医も重視はしているのですが、設問が「心血管イベント発症抑制を目的とする」ということであったため、糖尿病専門医は膵β細胞の保護作用への回答が少なかったのではないのでしょうか。もし仮に「糖尿病の進行抑制を目的にする」という設問であれば、糖尿病専門医でも膵β細胞の保護作用はかなり上位に選択されたものと推測します。

門脇 綿田先生はどのようにお考えでしょうか。

綿田 ACCORD試験では、厳格な血糖コントロール群で死亡リスクが有意に増加しました。これは、厳格に血糖値をコントロールするためにSU薬やインスリンを増量した結果、低血糖や体重増加の頻度が増加したと関係があると考察されています。これらの結果を受け、糖尿病専門医は低血糖回避や体重増加の回避を重視しながらHbA1cの低下を目指すという、エビデンスに基づいた治療を実践していることが伺えます。膵β細胞の保護作用に関しては、戸邊先生も指摘された通り、糖尿病専門医は心血管系イベントの抑制のためというよりは、むしろ良好な血糖を保つために不可欠であるという観点で捉えているものと考えられます。一方の循環器・腎臓内科の先生方は、常日頃から臓器保護を重視しているため、膵β細胞の保護作用への回答が多かったのではないのでしょうか。