

図5 J-DOIT3試験：強化療法群における血糖管理プロトコル(文献22)

原則として、可能なかぎりTZDを用いる。
治療薬の分類は以下のとおりである。
カテゴリーA：TZD, BG, GLP-1受容体作動薬
カテゴリーB：SU薬, グリニド
カテゴリーC：インスリン
カテゴリーD： α グルコシダーゼ阻害薬, DPP-4阻害薬

場合、長時間作用型Ca拮抗薬を追加する(ステップ2)。それでも目標に到達しない場合は、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬の順に追加する(図6)。

脂質コントロール

脂質コントロールについては、強化群でLDL < 80 mg/dl, HDL > 40 mg/dl, TG < 120 mg/dlを目標とした。目標に到達しない場合はアトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンのいずれかを第1選択とし、各薬剤の最大量でも目標値に到達しない場合は陰イオン交換樹脂またはエゼチミブを投与する。LDLが目標値に達しても中性脂肪が目標を達成しない場合は、 ω -3脂肪酸製剤を追加投与する(図6)。

J-DOIT3試験は2009年3月に登録を終了し、現在も治療介入中である。2013年4月現在、平均観察期間は約5年に達した。両群ともに、生活習慣の改善への積極的な取り組みを行っており、血糖値、脂質ともに良好な管理を維持している。

血圧は強化治療群および従来療法群の平均値においてほぼ目標を達成しており、多くの患者が少ない薬剤で良好に管理されている。しかし、J-DOIT3試験の降圧目標

はACCORD-BP試験と同等に厳格であり、参加者の平均年齢が現在約65歳に達していることを考慮すると、降圧による起立性低血圧などの副作用の増加が懸念される。引き続き慎重に経過を見守る必要がある。

J-DOIT3試験：今後の展望

これまでの大規模臨床試験から、2型糖尿病の血糖コントロールは発症後できるだけ早期に厳格な治療介入(HbA1c < 7.0%)を行い、かつ重篤な低血糖発作や体重増加を抑制することが重要である。しかし、罹病期間10年程度の2型糖尿病患者に対し、血糖値をさらに厳格に(HbA1c < 6.2%)コントロールした際に、心血管イベントの発症抑制効果が得られるかは示されていない。また、厳格な血糖コントロールにこだわるあまり、重篤な低血糖発作をきたすと死亡率が上昇することは、これまでに述べたとおりである。

血圧コントロールは、140/80 mmHg未満の降圧が必須であること、さらに130/80 mmHg未満まで抑制すると脳卒中の発症リスクが低下し、腎イベント発症のリスクも

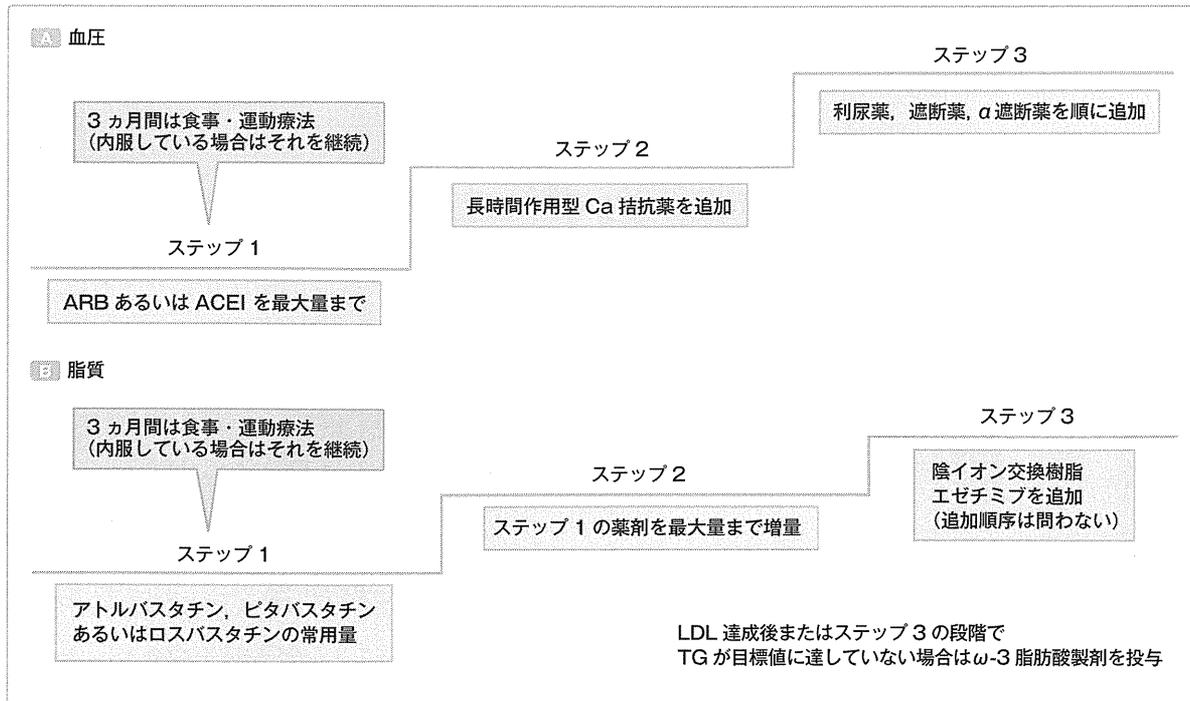


図1 J-DOIT3試験：強化療法群における血圧・脂質コントロールプロトコル(文献22)

A : 3～6ヵ月で目標値120/75 mmHgを目指す。
160/100 mmHg以上の場合、ただちに内服治療を開始する。
B : LDL < 80 (70) mg/dl, TG < 120 mg/dl, HDL > 40 mg/dl
TG ≥ 150 mg/dlの場合はnonHDL < 110 mg/dlを目指す。
()内は虚血性心疾患の既往がある場合の目標値

低下する可能性が示されている。しかし、血糖値と同様、心血管イベントの発症抑制効果は十分に示されており、厳格な血圧コントロールにより低血圧、失神、転倒などの副作用は増加する。

それでは、J-DOIT3試験はこれらの結果を踏まえたうえで、さらなる大血管イベント抑制効果を示しうる大規模臨床試験になりうるだろうか。結果を予想することはできないが、J-DOIT3試験は、これまでに挙げた大規模臨床試験にはない、期待できる特徴をいくつか挙げることができる。

ひとつは、重篤な低血糖発作の抑制である。強化療法群の死亡率増加という、ややセンセーショナルな結論により ACCORD試験が中止となったのは2008年2月であったが、当時J-DOIT3試験はまだ患者登録中の段階であり、被験者の安全を確保するため、いったん患者登録を中断した。その後、重篤な低血糖発作が死亡率上昇の主因と判断された後は、被験者の安全確保のため、各参加施設に対して低血糖予防の重要性につき、くりかえし指導を行った。

さらに、2009～2012年にかけて、DPP-4阻害薬およ

びGLP-1受容体作動薬が相次いで発売され、臨床で使用可能となった。ACCORD, ADVANCE, VADTが実施されていた時期には、強化療法群で管理目標を達成するためにはSU薬の増量やインスリン頻回注射に頼らざるを得なかった。しかしJ-DOIT3試験では、インクレチン薬の適切な使用により、重篤な低血糖発作や体重増加を抑制しつつ厳格な血糖管理を達成することが、より手の届く目標になりつつある。強化療法による心血管イベント抑制効果が、重篤な低血糖発作増加による死亡率上昇により相殺されないことはきわめて重要であり、期待されている。

もう1点は、厳格な降圧による大血管イベントの抑制効果である。ACCORD-BP試験やADVANCE試験では、厳格な降圧により脳卒中の抑制効果は示されたが、心イベントの抑制効果は示されなかった。そのため心イベントの発症率が高い欧米では、ADAが管理目標を130/80 mmHgから140/80 mmHgへ緩和した。しかし、日本における脳卒中の発症率は高く、要介護に陥る疾患の第1位であり、ADAの判断をそのまま当てはめるのは性急である。ADAガイドラインにおいても、余命の長い若年者

や脳卒中リスクの高い患者に対しては、130/80 mmHg未達の降圧によるベネフィットが述べられている。脳卒中リスクの高い日本人においては、厳格な降圧を長期にわたり達成することで、大血管イベントの抑制効果が示される可能性がある。

おわりに

2型糖尿病患者が低血糖発作や著明な体重増加をきたすことなく、血糖値、血圧、脂質代謝を厳格に管理した場合に、心血管イベントの抑制効果が得られるかどうか、現時点ではまだ結論が出ていない。J-DOIT3試験の結果はこれらの条件をほぼ精密に満たす可能性がある、他に類をみない大規模臨床試験であり、この結果は今後の糖尿病治療へ少なからず影響を与えることになるだろう。

J-DOIT3試験は2016年3月頃の終了を目指して、現在も介入治療を継続している。2013年4月現在の平均観察期間は約5年であり、ACCORD試験の平均観察期間が約3.5

年、ADVANCE試験が5年、VADT試験が6.5年であることを考えると、ほぼ平均的な期間に到達しつつある。しかし、心血管合併症抑制を示したUKPDS試験やSteno-2試験の介入期間(8~10年)と比較すると、まだ若干短い。3年後の2016年3月ごろには、J-DOIT3試験の平均観察期間は約8年となり、大血管合併症の抑制効果を確認する期間としてはほぼ平均的といえるのではないだろうか。

糖尿病は「チーム医療」であると誰もが言葉にするが、糖尿病の大規模臨床試験はその最たるものといえる。目標が厳格であればあるほど、チーム医療が欠かせない。J-DOIT3試験に参加している全国81施設の主治医の先生方、施設助手や管理栄養士の方々、そして約2500人の患者1人1人が、自身の血糖値・血圧・脂質の目標達成にむけて、今日もたゆみない努力を続けている。試験にかかわるすべての人々の長期にわたる誠実な努力が積み重なって初めて、大規模臨床試験はそのデータに信頼と強いメッセージ性を持つことになる。数年後には明らかになるであろうJ-DOIT3試験の結果が、2型糖尿病患者における適切な治療目標の設定に、有益な情報をもたらすことを期待している。

文献

- 1) 岡崎由希子, 日本臨牀. 2010; 68 (5) : 851-65.
- 2) 植木浩二郎, 診断と治療. 2010; 98 (3) : 379-85.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group *et al.*, Lancet. 1998; 352(9131): 837-53.
- 4) Holman RR *et al.*, N Engl J Med. 2008; 359(15): 1577-89.
- 5) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2003; 348(5): 383-93.
- 6) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358(6): 580-91.
- 7) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358(24): 2545-59.
- 8) Bonds DE *et al.*, BMJ. 2010; 340: b4909.
- 9) Duckworth W *et al.*, N Engl J Med. 2009; 360(2): 129-39.
- 10) ADVANCE Collaborative Group *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358(24): 2560-72.
- 11) ACCORD Study Group *et al.*, N Engl J Med. 2011; 364(9): 818-28.
- 12) Ray KK *et al.*, Lancet. 2009; 373(9677): 1765-72.
- 13) Dormandy JA *et al.*, Lancet. 2005; 366(9493): 1279-89.
- 14) Skyler JS *et al.*, Diabetes Care. 2009; 32(1): 187-92.
- 15) UK Prospective Diabetes Study Group, BMJ. 1998; 317(7160): 703-13.
- 16) Lewington S *et al.*, Lancet. 2002; 360(9349): 1903-13.
- 17) ACCORD Study Group *et al.*, N Engl J Med. 2010; 362(17): 1575-85.
- 18) Patel A *et al.*, Lancet. 2007; 370(9590): 829-40.
- 19) American Diabetes Association, Diabetes Care. 2013; 36 Suppl 1: S11-66.
- 20) Bangalore S *et al.*, Circulation. 2011; 123(24): 2799-810.

- 21) de Galan BE *et al.*, J Am Soc Nephrol. 2009; 20(4): 883-92.
- 22) 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, 厚生労働省戦略的アウトカム研究 臨床試験実施計画書第3.0版.

Profile

原口美貴子 (はらぐち みきこ)
 2006年 神戸大学 医学部 卒業, 関西労災病院 臨床研修医
 2009年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 入局
 2011年 同 博士課程 入学, 現在に至る

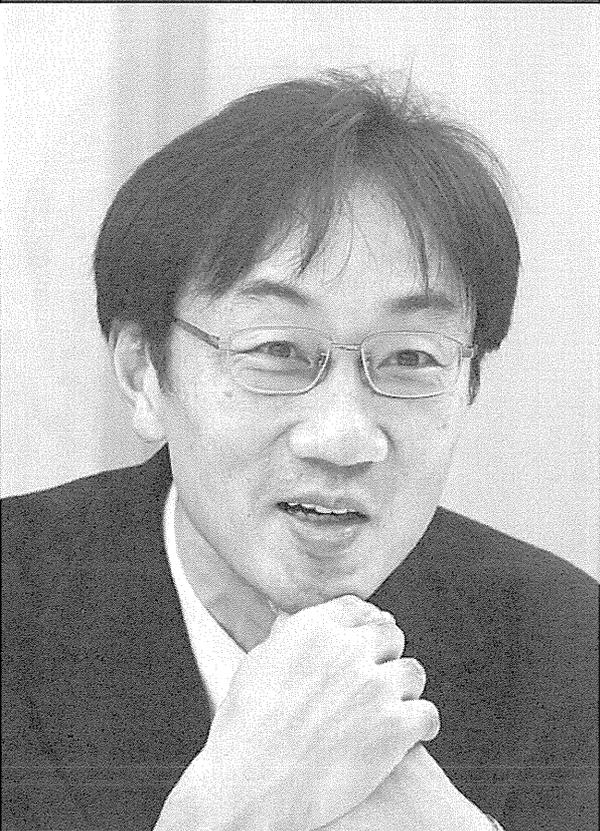
植木浩二郎 (うえき こうじろう)
 1987年 東京大学 医学部 卒業
 1989年 東京大学 医学部 第三内科 入局
 1997年 ハーバード大学ジョスリン糖尿病センター 留学
 2004年 東京大学大学院 医学系研究科 21世紀 COE 特任助教授
 2007年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授, 現在に至る



Kohjiro Ueki



Hirotaka Watada



心血管イベント抑制を 目指した食後高血糖の治療

司会

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

出席者 (発言順)

Antonio Ceriello

Professor, Diabetes and Endocrinology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

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

松久 宗英

徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター診療分野 特任教授

植木(司会) 本日は、食後高血糖と糖尿病合併症、特に心血管疾患との関連についてディスカッションして行きたいと思います。まず、IDFによる食後高血糖ガイドラインの概要を同ガイドラインの作成委員長を務められました、Ceriello先生よりお話をうかがいたいと思います。

2011年版IDFガイドラインの概要

Ceriello IDFは2011年、「糖尿病における食後血糖管理ガイドライン」を公表しました。2008年に発行された「食後血糖管理ガイドライン」の改定版です。今回のガイドラインでも、前回と同じく「4つの問い」に回答する形式をとっています。

1. 食後高血糖は心血管イベントの独立したリスク

Ceriello 第一の問いは「食後高血糖は有害か」というものです。今回のガイドラインでもこの点に関しては、

1990年代より、食後高血糖は心血管イベントリスクとして注目されてきました。従来、食後高血糖に対する治療薬としては、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)と速効型インスリンが用いられ、耐糖能異常例においては α -GIによる心血管イベントのリスク減少がSTOP-NIDDM試験などから示唆されています。しかし、2型糖尿病例の食後高血糖への介入が、心血管イベント抑制に繋がるかについてはいまだ明らかにされていません。今回は2011年に改訂された国際糖尿病学会(IDF)ガイドラインを中心として、同ガイドラインの作成委員長を務められたCeriello先生をお招きして、心血管イベント抑制を視野に入れた食後高血糖治療についてわが国のエキスパートの先生方とディスカッションしていただきました。

前回と変わりません。「食後および負荷後高血糖は大血管症の独立した危険因子である」と、エビデンスレベル「1+」(適切に実施されたメタアナリシス、無作為化試験の系統的検討、あるいはバイアスのリスクが低い無作為化試験)として明記してあります。それに基づき、「食後高血糖は有害であり、対策を講じる必要がある」と推奨されています。

植木 どのようなエビデンスがあるのでしょうか。

Ceriello ガイドラインが採用しているエビデンスを、1つご紹介しましょう。観察研究であるSan Luigi Gonzaga Diabetes studyにおいて、2型糖尿病例では食後高血糖が心血管イベントの有意な予知因子であると示されています。529例を5年間追跡した結果です。HbA1c値や食前血糖値などを含めて多変量解析を行ったところ、食後高血糖は唯一の心血管イベント予知因子として残りました¹⁾。

加えて私見では図1が、何よりも食後高血糖の危険性を示唆しています。健常人32名を対象として血糖日



Antonio Ceriello

Munehide Matsuhisa





D

Konjiro Ueki

植木浩二郎氏

Round Table Discussion

内変動を、30日間測定(連続3,628測定)した結果です²⁾。食後の急激な血糖値増加は、全く認められません。概ね、140 mg/dLから70 mg/dLの間に調節されています。なぜでしょう? 「そうでなければ危険だから」以外の説明を私は思いつかないのです。

2. 食後高血糖の治療は予後を改善するか

Ceriello 次にIDFガイドラインが問うているのは、「食後高血糖の治療は、臨床転帰と血糖コントロールを改善するか」という点です。

この点に関してガイドラインには、「現時点では、食後高血糖の是正が臨床転帰を改善するという無作為化試験レベルのエビデンスはない」と記されています。複数の無作為化試験の結果が一致していないためです。

綿田 詳細をお示しいただけますか。

Ceriello 食後高血糖是正の有用性を示唆した無作為化試験としては、STOP-NIDDMがあります。75 gブドウ糖負荷試験(OGTT)の2時間値が140~200 mg/dLだった1,429例で検討した結果、 α -GI群ではプラセボ群に比べ、一次評価項目ではありませんが、血管イベントが相対的に49%、有意に減少していました[ハザード比:0.51, 95%信頼区間(CI):0.28-0.95]³⁾。

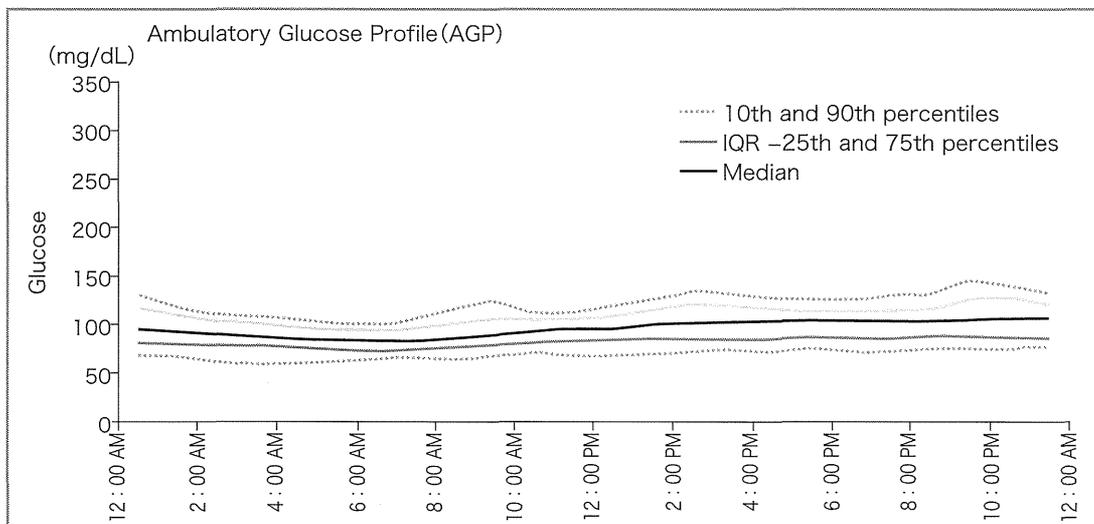


図1 健常人の血糖日内変動

- Measured for 30 days in healthy volunteers
- n=3,628 continuous glucose readings

(Mazze RS, et al. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 149-59 より引用)

一方、有用性を示せなかった試験として、ガイドラインではHEART2DとNAVIGATORを挙げています。HEART2Dでは、心筋梗塞をきたした2型糖尿病患者に対する「食後血糖低下療法」が検討されました。しかし心血管イベント抑制効果は、通常血糖低下療法と差がありませんでした⁴⁾。一方NAVIGATORは、STOP-NIDDMと同様、耐糖能異常例を、グリニド系薬群とプラセボ群に無作為化した二重盲検試験です⁵⁾。中央値6.5年間の追跡期間後、心血管イベント発生リスクはグリニド群で減少傾向を示したものの、有意差はありませんでした(ハザード比:0.93, 95%CI:0.83-1.03)。

松久 なぜ試験間でこのように結果がばらついたのでしょうか。

Ceriello STOP-NIDDMとNAVIGATORでは、食後血糖値が異なっていた可能性が考えられます。STOP-NIDDMでは食後2時間値がプラセボ群に比べ有意に低下していました。しかしNAVIGATORでは、糖負荷試験2時間値ですが、プラセボ群の方が有意に低くなっていたのです。

なおその後、HEART2Dからは後付け解析ですが、65.7歳以上であれば食後血糖低下療法の方が有用だというデータも報告されています⁶⁾。

植木 今後、食後高血糖是正の有用性は示されるのでしょうか。

Ceriello 無作為化試験で証明するのは難しいでしょう。大抵の患者さんは、試験参加前にスタチン、ACE阻害薬と抗血栓薬を服用しています。その上で治療効果に有意差を出そうとすれば、おそらく1万例以上を10年間は追跡しなければならないでしょう。まず、実現性の低い話です。

3. HbA1c値是正の観点からも

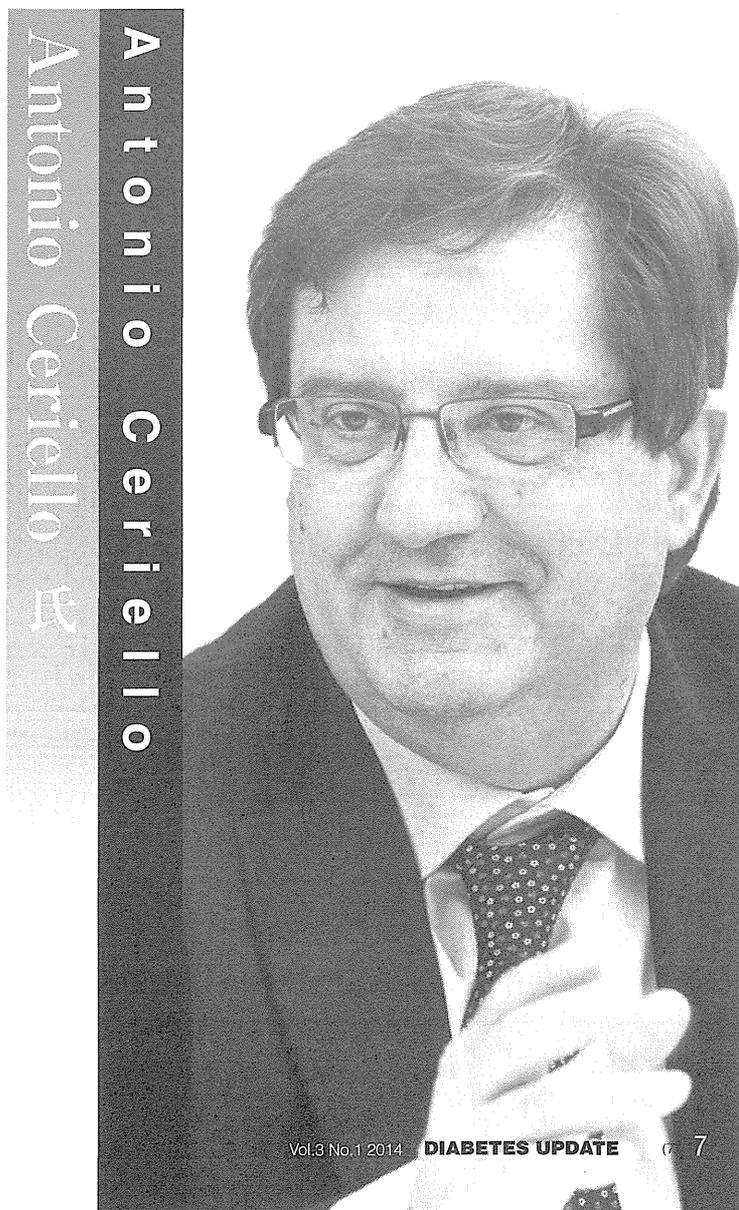
食後血糖コントロールは重要

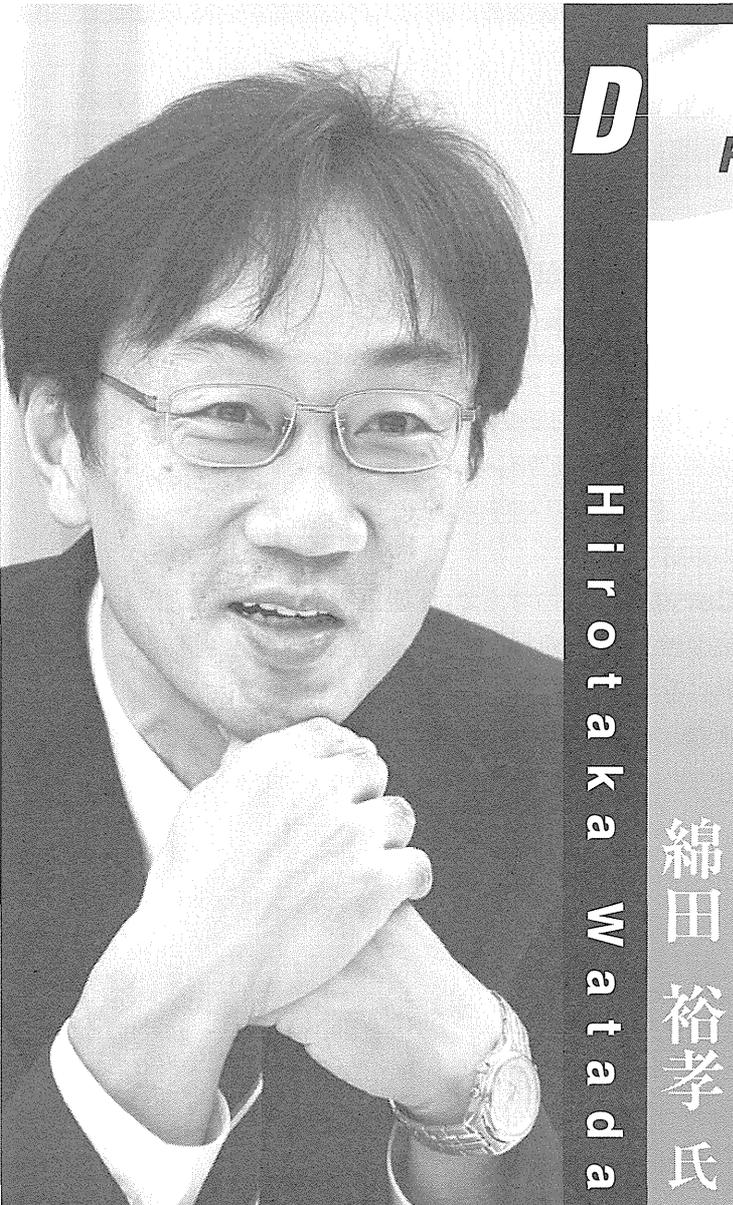
Ceriello 心血管イベントへの影響が不明であったとしても、それ以外の有用性が、食後高血糖管理には認められています。それはHbA1c値の改善です。すなわちガイドラインには、「食後血糖と空腹時血糖の両方を標的にするのは、至適血糖管理達成に重要な戦略

とエビデンスレベル「1+」で明記されています。つまり、HbA1c値コントロールには、空腹時血糖だけでなく食後血糖の管理も重要なのです。

図2は「HbA1c \geq 7.5%」だった2型糖尿病患者164例における、治療前後の血糖日内変動です。治療によりHbA1cが「7%未満」となった例では、食後高血糖が是正されているのがわかります。この研究では空腹時血糖値 \leq 100 mg/dLと食後血糖値 \leq 140 mg/dLを目標に治療が行われました。12週間後に「HbA1c<7.0%」を達成した患者さんの94%で食後血糖値 \leq 140 mg/dLが達成されていました。一方、空腹時血糖値 \leq 100 mg/dLの達成率は64%に過ぎませんでした⁷⁾。

このようなエビデンスなどを基に、ガイドラインは「食後





D

Hiroataka Watada

綿田 裕孝氏

Round Table Discussion

高血糖を呈する例に対しては、食後血糖低下治療線戦略をとる」と推奨しています。

松久 HbA1c値コントロールにおける食後高血糖是正の重要性は、私たちも報告しています。インスリンを使用していない2型糖尿病患者71例において、血糖自己測定を用いて食後血糖を評価・是正してみました。その結果、通常血糖低下治療群に比べ、HbA1c値は2ヵ月後から有意に低値となり、4ヵ月後、両群の差はさらに広がっていました⁸⁾。

4. 安全性の観点から食後血糖管理目標値は「162 mg/dL未満」

Ceriello 次に問われている課題は、「食後高血糖是正に効果的な治療は何か」となります。ガイドラインでは糖負荷の低い食事の有用性が強調されるとともに、食後高血糖を選択的に低下させる薬剤がいくつかあると記されています。どのような薬剤を用いるかについては、あとで先生方と話し合いたいと思っています。

さて、食後高血糖を治療する場合、管理目標値とその評価法はどうすべきであるか。これはガイドラインにおける4つ目の問いです。ガイドラインが推奨する目標値は「162 mg/dL未満」、「食後1～2時間」の時間帯で自己血糖測定(SMBG)を用いて評価します。

植木 先程「食後血糖値 \leq 140 mg/dL」を目指す治療

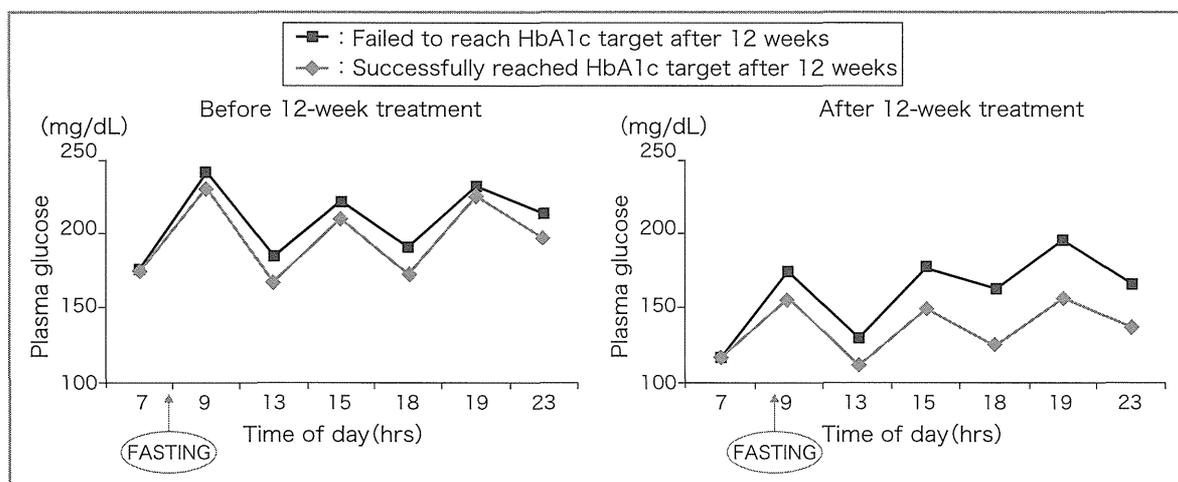


図2 食後高血糖管理とHbA1c目標達成率の関係

(Woerle HJ, et al: *Diabetes Res Clin Pract* 2007 より引用)

の有用性を伺いました。なぜ、ガイドラインでは目標値を「162 mg/dL未満」という高値にしたのでしょうか。

Ceriello ガイドラインも、食後血糖値の正常値の上限は「140 mg/dL」と考えています。それにもかかわらず「162 mg/dL未満」を目標値としたのは、「低血糖」を避けるためです。後でお示しますが、大血管障害抑制の立場から見ると、低血糖は非常に大きなリスクとなりかねません。そのようなリスクを抱え込むより、少し甘めの目標値で安全性を担保した方が、全体としてのベネフィットは大きいと判断したのです。

綿田 血糖自己測定のコアタイミングは、なぜ食後2時間ではないのでしょうか。

Ceriello 食後血糖値のピークを捉えたいからです。一般的に、食後1時間～1時間半の間に血糖値はピークを向えると言われています。

5. HbA1c7.0～8.0%では食後高血糖を疑う

松久 食後高血糖がある患者さんを前提として話をしていますが、そもそも臨床では、どのような患者さんに食後高血糖の存在を疑えばよいのでしょうか。

Ceriello ガイドラインでは、HbA1c7.0%～8.0%の患者で、食後高血糖を評価するよう推奨しています。薬物治療の見直しに役立つ可能性があるためです。先述したように、食後高血糖はHbA1c値コントロールに大きな影響を与えます。がんばって治療して8.0%未満まで低下したHbA1cが、どうしても7.0%を切らない——。そのような場合、背景に食後高血糖の見逃しがあり、必ずしも適切ではない治療をしている可能性がある訳です。もしも食後高血糖が確認されれば、例えば、インスリン抵抗性改善薬には、さほど効果を期待できませんね。また食事療法も、食後高血糖があれば、炭水化物摂取を控えるのが効果的と考えられるでしょう。

植木 食後高血糖に対する薬物治療の話が出ました。どのような薬剤が適しているのでしょうか。

Ceriello 食後高血糖をきたすということは、摂食直後のインスリン初期分泌が不十分だと考えられます。したがって、その時期のインスリン分泌を選択的に増加させる薬剤が、最も理に適っていると考えられます。

動脈硬化抑制を考慮した 血糖コントロール

1. 低血糖・血糖値変動というリスク

植木 IDFガイドラインにおいて、食後高血糖是正目標値は、低血糖のリスクを考慮して高めに設定されているとお話でした。

Ceriello 私の考えでは「低血糖」そのものに加え、高血糖と低血糖を行き来する「血糖変動の大きさ」も、非常に重要な問題です。1型糖尿病での検討ですが、低血糖から正常血糖への回復により、血管内皮機能と酸化ストレス・炎症は正常化へ向かいます。しかし正常血

松久 宗英氏
Munehide Matsuhisa



DIABETES

Round Table Discussion

糖を通り越し高血糖に至った例では、これらはいずれも低血糖時よりも増悪していました。

綿田 2型糖尿病に対する積極的な血糖低下療法が心血管イベントを抑制できない背景には、そのような機序もあるのでしょうか。

Ceriello そのように考えています。そのため、低血糖リスクを増加させる薬剤は極力使うべきでないと考えています⁹⁾。

綿田 私たちも基礎研究で、血糖変動が大きいと初期動脈硬化病変が進展しやすいことを報告しています。インスリン初期分泌低下を特徴とする2型糖尿病ラット(Goto-Kakizaki rat)を用いた検討です¹⁰⁾。一日を通じて血糖値が一定していた自由摂食ラット群に比べ、摂食を2回/日に制限されたラット群では血糖変動が大きく、かつ22週間後の胸部内皮細胞への単球接着数は有意に増加していました。ご存知の通り、内皮細胞への単球接着は、アテローム性動脈硬化病変形成の第一段階です。

同様に、インスリン投与により同モデルに間欠的低血糖状態を作製すると、内皮細胞への単球接着は対照に比べ有意に増加することも明らかになりました。インスリンと同時のグルコース投与により、低血糖を回避すると、単球接着の増加は認められませんでした¹¹⁾。したがって、この増加は、インスリンではなく低血糖の繰り返しにより引き起こされたと考えられます。

2. 交感神経抑制や抗酸化作用が動脈硬化抑制に有望

綿田 さらに低血糖による単球内皮接着の増加は、 α_1/β 遮断薬投与により、有意に抑制されていました。*In vitro*の検討では、アドレナリンによる平滑筋細胞における接着分子発現の有意な増加を観察しています。したがって、交感神経活性も何らかの直接作用を有しているものと思われる。

Ceriello 先述のとおり、私たちは、低血糖後の高血糖状態における酸化ストレス増大を観察しました。ところが最近、GLP-1がこの増大と炎症を抑制し、内皮機能障害の程度も軽度にも押さえることも明らかになりました¹²⁾。インクレチン関連薬は、抗酸化作用が強いほど、血管内

皮機能保護作用が強力である可能性が示された訳です。もちろん、イベント抑制作用に関しては、今後検証されなければなりません。

3. DPP-4阻害薬の「血糖日内変動正常化」を介した抗動脈硬化作用の可能性

松久 Ceriello先生は、健常人での血糖日内変動を示され、食後高血糖のない状態が正常だと指摘されました。私たちは、臍移植を受けた1型糖尿病例で、血糖日内変動の正常化に伴う動脈硬化病変の退縮を経験しています。2000年に30歳で移植を受けた男性です。移植後、HbA1c値は5.3%へ低下し、また24時間を通して随時血糖値は常に70~140 mg/dLに維持されるようになりました。その結果、移植3年後には、移植前に認められた頸動脈プラークは完全に消失しました。また、肥厚を認めた頸動脈壁も、ほぼ正常な状態まで退縮しました。動脈硬化性疾患抑制における「血糖変動正常化」の重要性を示唆する結果だと考えています。

植木 薬物治療による動脈硬化進展抑制・退縮のご経験はありませんか。

松久 2型糖尿病例に α -GIを用いた経験があります。SU薬、またはインスリンで治療中の101例を無作為化して比較したところ、頸動脈の内膜中膜肥厚度(IMT)は平均値、最大値とも、対照群に比べ α -GI群で有意に低値となっていました¹³⁾。この結果からも、食後高血糖の是正は心血管イベント抑制に重要だと考えられます。DPP-4阻害薬のテネリグリプチンにも、食後高血糖に対する抑制作用が報告されており(図3)、 α -GI同様のIMT進展抑制・退縮作用が期待されます。

一方、先ほどより話題にあがっている血糖変動の幅の是正が、抗動脈硬化的に作用するとの報告もあります。DPP-4阻害薬を服用した2型糖尿病患者90例を追跡した結果です。3ヵ月後、IMTは有意に低下し、その低下率は「血糖日内変動幅」の減少率と有意に相関していました。