

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
門脇孝, 植木浩二郎, 羽田勝計, 横手幸太郎	J-DOIT3からみた糖尿病の 包括的治療	Cardio-Renal Diabetes	3(2)	66-76	2014
植木浩二郎	【エビデンスにみる糖尿病対策の イノベーション よりよい診療を 目指したベンチマーク】 血糖コントロールはいかにあるべきか 合併症併発者と血糖コントロールの留意点	糖尿病 Up Date	6(30)	30-39	2014
門脇孝, 大澤春彦, 綿田裕孝	糖尿病性大血管障害 Controversy メタボリックシンドロームを伴う 糖尿病の治療	Cardio-Renal Diabetes	3(4)	204-209	2014
原口美貴子, 植木浩二郎	J-DOIT3を含む介入研究の結果から	PROGRESS IN MEDICINE	34(11)	1915-1919	2014
門脇孝	【糖尿病・メタボリックシンドローム- 分子機序と治療戦略-】総論 糖尿病メタボリックシンドローム 分子機序と治療戦略	BIO Clinica	29(14)	1356-1357	2014
笹子敬洋, 植木浩二郎	治療目標 糖尿病の総合的治療 J-DOIT3	医学のあゆみ	252(5)	555-558	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Discussion 座談会

JIDDIOT3からみた 糖尿病の包括的治療

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
分子糖尿病科学講座 特任教授

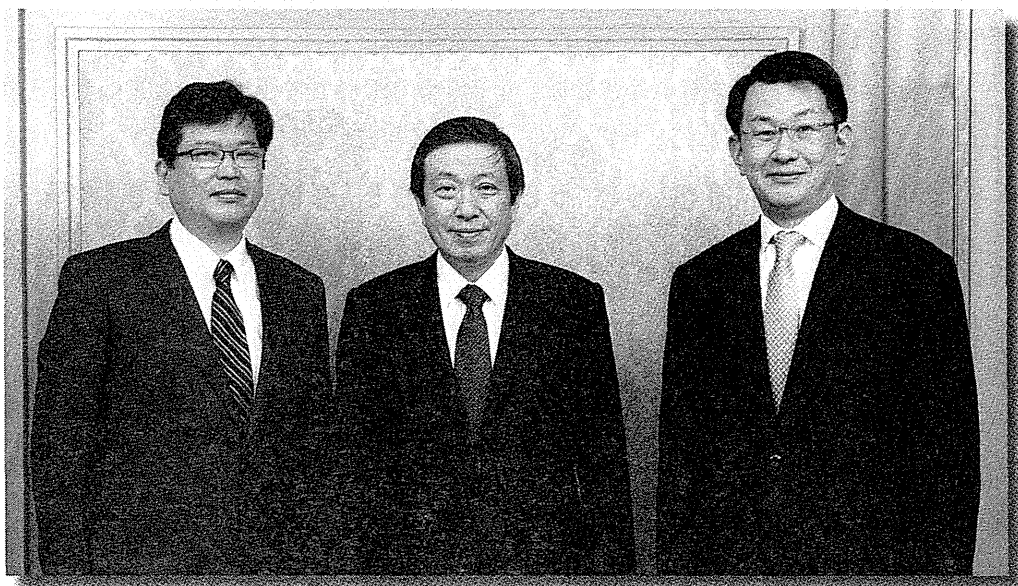
羽田 勝計*

旭川医科大学内科学講座
病態代謝内科学 教授

横手 幸太郎

千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学講座 教授

*羽田勝計先生は誌上参加
(敬称略・五十音順)



血糖コントロール目標は年齢などを考慮して個別に設定する

門脇 わが国では糖尿病患者数が増加の一途をたどっていましたが、2012年の国民健康・栄養調査の推計によると「糖尿病とその予備群」の合計が2,050万人であり、前回調査が行われた2007年の2,210万人と比べて減少したことが報告されました。こうした減少の背景として考えられるのは、特定健康診査・特定保健指導の導入や、日本糖尿病学会アクションプラン2010(DREAMS)の推進といった、糖尿病克服に向けての取り組みが効を奏してきたことです。しかし糖尿病合併症について考えてみますと、毎年16,000人以上が糖尿病性腎症によって透析導入を余儀なくされていますし、心血管イベントに関しては今や糖尿病が最大の危険因子であるといわれています。そこで本日は糖尿病合併症の抑制という観点から、「J-DOIT3からみた糖尿病の包括的治療」というテーマについてディスカッションしていきたいと思えます。

それでは最初に「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」の策定委員長を務められました羽田先生に、糖尿病患者の血糖管理についてご解説をお願いしたいと思います。

羽田 日本糖尿病学会は従来、糖尿病患者さんの血糖コントロール指標の評価として、HbA1c 6.2%未満が「優」、6.2～6.9%未満が「良」、6.9～8.4%未満が「可」、8.4%以上が「不可」としていました。しかしこれにはいろいろなご批判がございまして、分類が複雑でわかりにくい、患者中心の医療を目指す上で「不可」などの否定的呼称はそぐわない、「優」という呼称は低血糖を考慮せずひたすらHbA1cを下げるべきという意味にとられかねない、といったことが指摘されていました。一方海外では、米国糖尿病学会(ADA)と欧州糖尿病学会(EASD)が2012年に改訂したポジションステートメ

ントで、個々の患者さんのさまざまな因子を勘案して血糖コントロールの目標や治療法を決定すべきであるという、Patient-Centered Approachの概念を提唱しました¹⁾。

こうした状況を鑑みて日本糖尿病学会は、血糖コントロール目標の改訂を実施することにしました。その主旨は、①医療者が患者の血糖コントロールを一方的に採点するのではなく、患者と医療者が共に目指す糖尿病治療の目標とする、②今般のHbA1cの国際標準化を契機に国際的な基準との整合性をとる、③非専門医にも理解されやすく活用しやすいようにできる限り簡素化する、というものです。そして最終的に理事会で決定いただいた新しい血糖コントロール目標は、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ことの重要性を強調した上で、細小血管症抑制のエビデンスがあるHbA1c 7.0%未満を中心とし、達成可能であれば6.0%未満を目指す一方で、治療の強化が難しい場合には8.0%未満を目標とすることになりました(図1)。2013年5月にこれを熊本宣言として発表し、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」に掲載しました。

植木 私は血糖コントロール目標には、2つの重要なポイントがあると思います。その1つは羽田先生がご指摘になられました通り、従来の「優」という分類には、HbA1cを下げるほど良いという誤解が生まれてくる可能性があったことです。この点に関しては今回の改訂で、患者さんの病態に合わせて治療を選択することの重要性が打ち出せたのではないかと思います。そしてもう1つは、今回の改訂で中心とされた7.0%という値は、決して最終目標ではないということです。7.0%が達成できた患者さんはこれに満足することなく、低血糖などのない状態での6.0%を目指すことが望まれます。ですから今後は、2つの考えをバランスよくお伝えしていくことが、大事ではないかと思います。



門脇 孝 先生

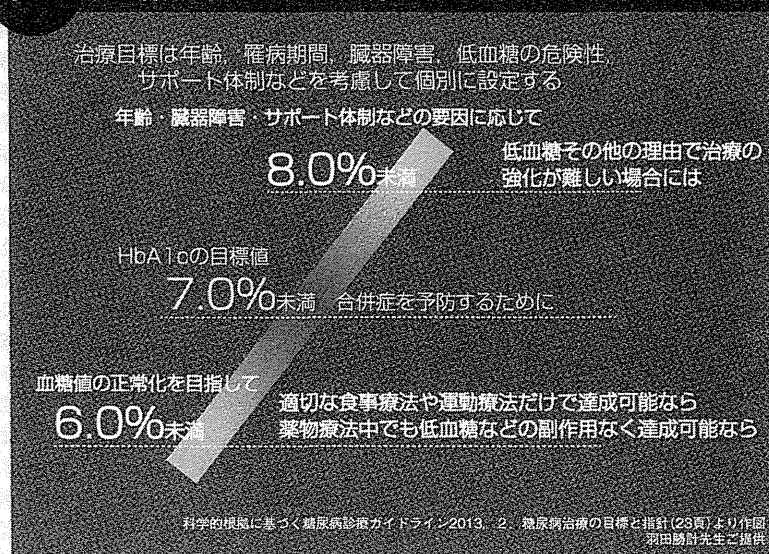
横手 私も糖尿病がこれだけ国民病になっている状況を考えますと、非専門医の先生方に糖尿病を治療していただくことが重要になってくると思います。そういう意味で血糖コントロール目標は極めて重要であり、7.0%が中心で、6.0%、8.0%というのは大変わかりやすく、JDS値をNGSP値に変更した甲斐があったかと思えます。

日本は欧米と異なり厳格な降圧目標を堅持

門脇 続いて羽田先生に、糖尿病患者の血圧管理についてご解説をお願いします。

羽田 糖尿病患者さんの血圧をどのように管理していくかということに関しては、2013年にADAがACCORD-BP(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure)やONTARGET(Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endopint Trial)などの知見に基づいて、降圧目標を従来の130/80mmHg未満から140/80mmHg未満に緩和したということがありました²⁾。そこで「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」を作成するにあたって、日本高血圧学会と日本糖尿病学会の合同委員会にご検討をお願いしたところ、わが国では欧米に比べて脳卒中発症率が高いことや、130/80mmHg未満への降圧による脳卒中抑制が実証されていることを踏まえて、降圧目標を従来の130/80mmHg未満に据え置くことになりました(図2)。同じ頃に作成された日本腎臓学

図1 血糖コントロール目標



会の「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」でも、糖尿病合併CKD患者の降圧目標は130/80mmHg未満が推奨されています。

門脇 日本は厳格な降圧目標を堅持していることについて、皆様はどのようにお考えですか。

植木 私も合同委員のメンバーとして日本高血圧学会のガイドライン作成にかかわったのですが、130/80mmHg未満という従来の目標を堅持することは、全体のアウトカム改善が期待できると思います。

横手 日本では130/80mmHg未満という降圧目標が定着していますので、血圧管理に対する意識を高める意味でも厳格な目標は重要だと思います。

LDL-C管理目標の考え方

門脇 横手先生には糖尿病合併症抑制の重要なポイントである脂質管理について、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012」を踏まえてご説明いただきたいと思います。

横手 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012」³⁾は、LDL-Cの管理目標を患者さんのリスクに応じて設定しています。このため糖尿病患者は、冠動脈疾患の既往がある場合は二次予防に該当する100mg/dL



植木 浩二郎 先生

未満、既往がない場合はカテゴリーⅢに該当する120mg/dL未満がLDL-Cの管理目標になります(図3,表1)。一方海外では、米国のNCEP ATP-Ⅲ(National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel Ⅲ)は糖尿病を二次予防と同等のリスクであるとして、LDL-Cの管理目標を100mg/dL未満としています⁴⁾。欧州のガイドライン(ESC/EASD)も、すべての2型糖尿病のLDL-C管理目標を100mg/dL未満としています⁵⁾。

それではなぜ日本では糖尿病が二次予防と同等のリスクとされなかったか、ということですが、その根拠として挙げられるのは、糖尿病単独では非糖

図2 糖尿病患者の降圧目標

わが国の糖尿病症例で降圧目標はどの程度に設定すべきか

欧米に比べ、日本では脳卒中が多い

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013

●降圧目標は130/80mmHg未満とする

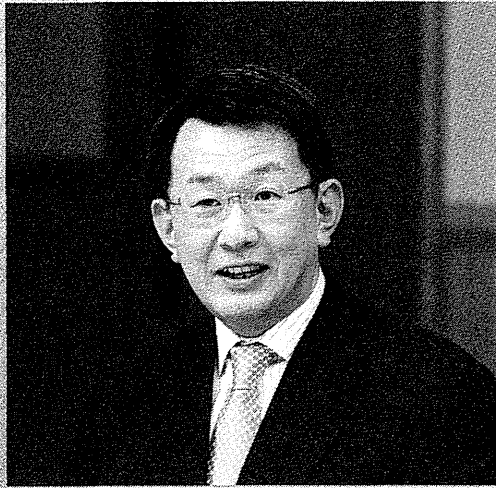
グレードA

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013

●糖尿病合併CKDの降圧目標は、すべてのA区分において130/80mmHg未満を推奨する

グレードB

羽田勝計先生ご提供



横手 幸太郎 先生

尿病の二次予防と比べて冠動脈疾患の発症リスクが低いという知見がJ-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) で示されたことです³⁾(図4)。しかし本研究では、糖尿病に加えて喫煙や高血圧が重複すると、特に女性では二次予防と同等にリスクが上昇することも明らかにされています。このように糖尿病患者は

必ずしも均一の集団でないことを踏まえて「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012」は、冠動脈疾患の既往がない糖尿病患者においては、まずはLDL-C 120mg/dL未満を達成することを啓蒙しています。そしてそのなかでプラスαのリスクを合併する高度ハイリスク患者に対しては、二次予防と同等の管理目標を考慮してもよいとしています。

そして冠動脈疾患を合併する糖尿病に関しても、欧米のガイドラインはTNT (Treating to New Targets) 試験などの知見を基にしてLDL-C 70mg/dL未満という厳格な目標を提示していますが、日本ではこうしたエビデンスがまだまだ十分示されていません。そこでわれわれは小規模なスタディではありますが、千葉大学病院冠動脈疾患治療部のご協力によりPCI (percutaneous coronary intervention) が施行された患者さんを対象として、発作を起こした時のLDL-C値を検討しました。その結果、PCI歴のある、つまり冠動脈疾患を合併する糖尿病患者

図3 LDLコレステロール管理目標設定のためのフローチャート

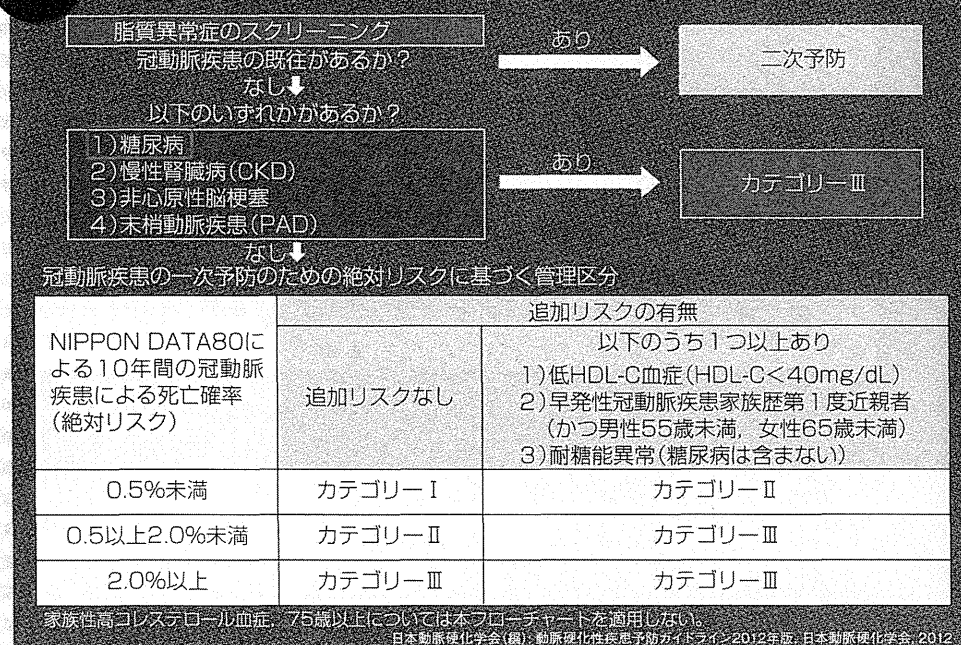
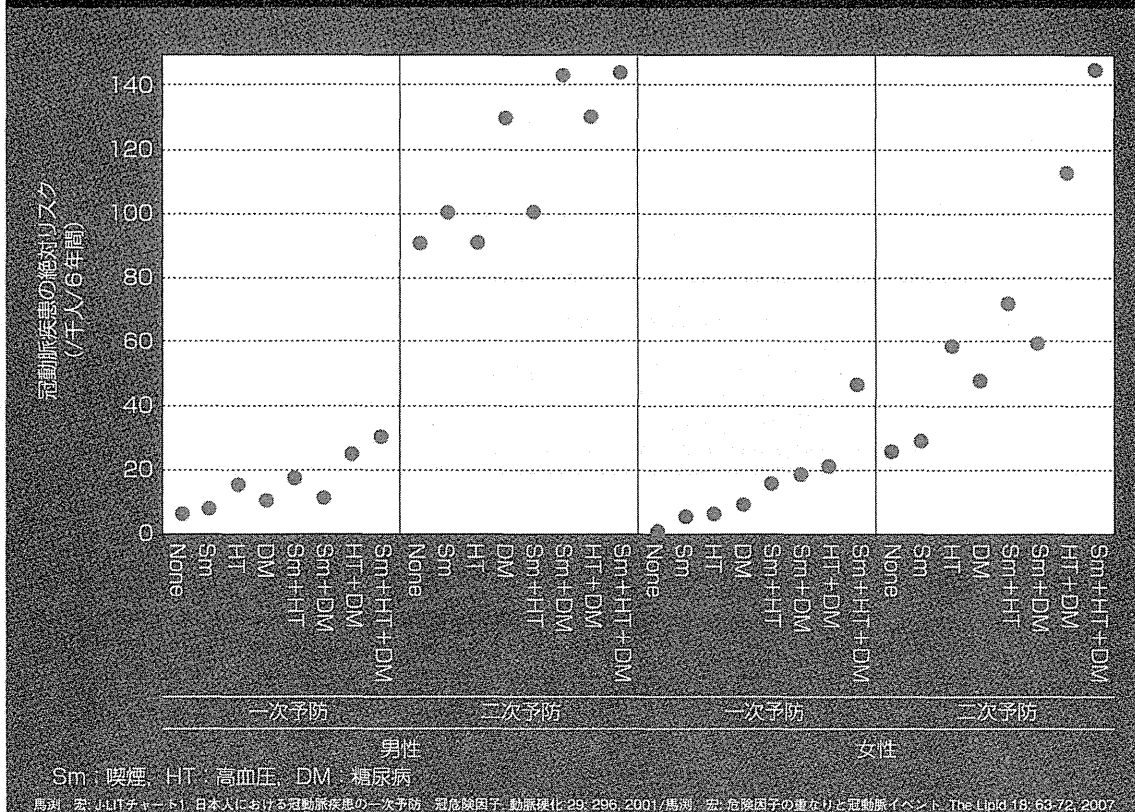


表1 リスク区分別脂質管理目標値

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なった後、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 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100			<130

*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重要である。
 *non HDL-Cの管理目標は、LDL-Cの管理目標を達成した方、TGが150~400mg/dLの場合に使用できる二次目標であり、TGが400mg/dL以上の時は、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。
 日本動脈硬化学会(編)：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版、日本動脈硬化学会、2012

図4 一次予防例、二次予防例における冠動脈疾患絶対リスクの比較(55~59歳)(J-LIT研究より)



25例中14例(56%)が、LDL-C 100mg/dL未滿を達成していたことが判明しました。この結果から考えられるのは、もっと厳格な管理が必要ではないかということですが、LDL-Cをさらに下げるのがいいのか、LDL-C以外のリスクに介入するのがいいのかについては、いまだエビデンスが得られていません。この点について「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012」もあまり明確な方針を示していませんが、二次予防においてはまずはしっかりと100mg/dL未滿を達成し、そのうえで必要を認めればより厳格な管理を推奨していますので、冠動脈疾患を合併する糖尿病もこれに含まれることになると思います。

二次目標としてnon HDL-Cを評価する

横手 先ほどLDL-Cの管理目標を達成してもイベントを発症したケースがあったことをご紹介しましたが、そうした背景として考えられるのは、糖尿病ではインスリン作用不足や内臓脂肪蓄積を基盤として、レムナントの増加やHDL-Cの低下といった脂質異常症が出現することです。現在、脂質異常症のリスクを反映する指標として期待されているのが、non HDL-Cです。本値は総コレステロールからHDL-Cを差し引いた値であり、レムナントなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白をすべて含んだ指標になります。このため「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012」は、LDL-Cの管理目標を達成したあとの二次目標としてnon HDL-Cの管理目標を提示しており、糖尿病患者では150mg/dL未滿、冠動脈疾患の既往がある場合は130mg/dL未滿が目標になります。

それではnon HDL-Cをどのように低下させればよいかについては、LDL-Cが高くない場合はフィブラートが有効で、LDL-Cが高い患者さんではスタチンがファーストチョイスになると思います。われわれが実施した検討でも、スタチンはLDL-Cだけでなくnon HDL-Cを低下させたとい

う知見が得られています⁶⁾。

新しいAHA/ACCの脂質管理ガイドライン

横手 最近、米国心臓協会(AHA)と米国心臓病学会(ACC)が脂質管理のガイドラインを公表しましたので⁷⁾、これについて少しお話させていただきます。当初、このガイドラインはNCEP ATP-IIIに続くATP-IVになるといわれていましたが、実際には、両学会のステートメントというような形で公表されました。その内容で特に注目されるのは、スタチンによるベネフィットが大きいグループを抽出して、高強度ないし中強度スタチンを投与することが推奨されていることです。そしてこのグループの1つとして「1型ないし2型糖尿病、40~75歳」が挙げられています。一方、ADAや米国臨床内分泌学会(AACE)などは、糖尿病のLDL-Cの管理法については、AHAやACCとは違う声明を表明していますので、今後の動向を注視する必要があります。いずれにしてもわが国では、学会横断的にエビデンスを集約して、日本人に一番良い治療法を提案していくことが重要だと思います。

門脇 先生は糖尿病合併脂質異常症患者へのスタチン投与については、どのようなご意見をお持ちですか。

横手 まず、糖尿病では生活習慣に介入して、肥満などを改善する取り組みが必要です。日本では、もっときめ細かい治療を行っていき、リスクを見極めた上で必要であれば、スタチンを投与すべきだと私は考えています。

J-DOIT3の試験概要と進行状況

門脇 続いて植木先生に、現在進行中のJ-DOIT3の現状についてご解説をお願いいたします。

植木 J-DOIT3は厚生労働省の研究事業「糖尿病予防のための戦略研究」として実施されている大

表2 「糖尿病予防のための戦略研究」課題3-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)≥6.9% (n=2,542, 初発予防89%, 再発予防11%)	
一次エンドポイント	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	
二次エンドポイント	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 一次エンドポイントが250例に達するまで(登録終了後7年と予測される)	
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

橋本浩二郎先生ご提供

規模臨床試験であり、そのアウトカムが国の施策に反映されることになっています。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、血糖、血圧、脂質に対する従来治療と強化療法を比較しています(表2)。終了は2013年3月の予定だったのですが、仮説の検証に必要なイベント数に達していないため、2016年3月頃まで延長されることになりました。このためJ-DOIT3の平均観察期間は8年以上となり、昨今の大規模臨床試験で指摘されている観察期間不足の問題をカバーできるのではないかと考えています。

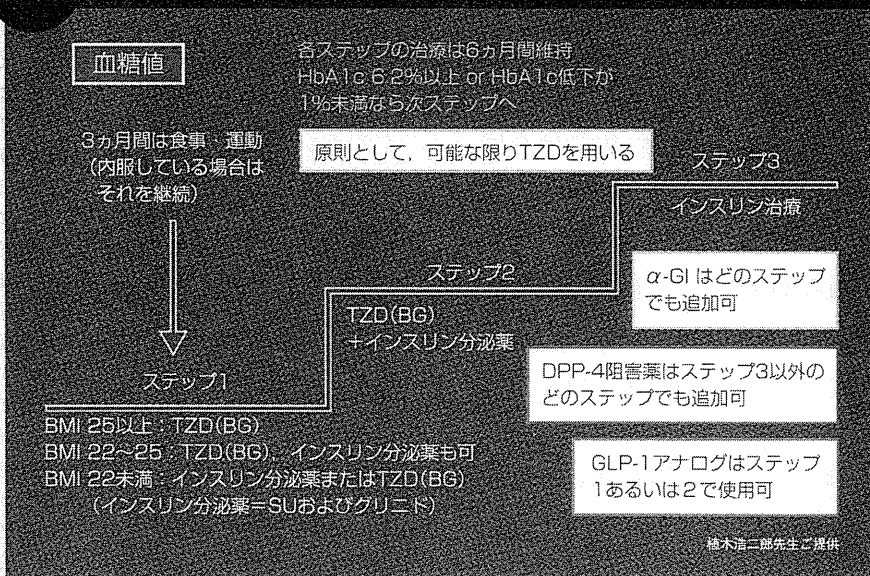
プロトコルですが、血糖に関しては最初の3ヵ月間は食事療法や運動療法に注力し、肥満や肥満傾向の患者さんではチアゾリジン系薬剤やビッグアナイド薬、やせ型の患者さんではSU薬やグリニドがファーストチョイスです(図5)。血糖管理に関しては先ほどもお話がありました通り、単純にHbA1cを下げていくと低血糖や肥満が起きてしまい、これがACCORDやVADT(Veterans

Affairs Diabetes Trial)の結果につながった可能性が指摘されています。しかしJ-DOIT3にご参加いただいているのは、日本を代表する糖尿病専門医の先生方であることから、そういった問題は発生していません。その反面、強化療法ではなかなか目標が達成できないということがありましたが、2009年よりDPP4阻害薬やGLP-1受容体作動薬が発売され、2011年にこれらをプロトコルに採用したところ、HbA1cが低下して目標達成率が上昇しました。

横手 私はJ-DOIT3には大きな期待を寄せています。先ほど糖尿病における血糖、血圧、脂質の管理目標が話題となりましたが、J-DOIT3の強化療法ではさらに厳格な目標が設定されていますので、その結果が判明すれば日本のガイドラインが大きく前進すると思います。

門脇 J-DOIT3では毎年治療がうまくいっている施設を表彰しているのですが、千葉大学はまさにそのようなお手本の施設とされています。この

図5 強化療法群の治療概要—血糖値



あたりの治療のポイントについて、横手先生にご教示をお願いします。

横手 多忙な外来の中で強化療法の目標を達成するのはなかなか難しいことから、われわれはJ-DOIT3外来というものを設置して、時間に余裕を持って患者さんとお話しています。そうしますと待合室で患者さん同士が情報交換をされたりして、非常に良い循環が形成されているように思います。しかし一方で、現在使用可能な糖尿病治療薬はインスリンの作用を高めるものが大部分ですので、体重増加が治療のネックになってしまうことがあります。食事療法の強化などで対応しているのですが、こうした点が今一番難しい部分です。

糖尿病に対する包括的治療の重要性

門脇 J-DOIT3の先行研究にSteno-2がありますが、両者の相違点はどのようなことですか。

植木 Steno-2は微量アルブミン尿合併糖尿病患者を対象として、従来治療と強化療法を比較したところ、後者では心血管イベントの発症が53%と有意に抑制されることが明らかにされました。

J-DOIT3との相違点は、小規模な検討であったことと、HbA1cが強化療法でも7.9%とコントロールが不十分であったことです。Steno-2で重要なことは介入終了後にレガシー効果が観察されたことですので、J-DOIT3でも追跡を続けていきたいと思っています。

門脇 現在進行中のDNETT-Japan (Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan)でも、J-DOIT3と同様な包括的治療の有用性が検討されているそうですので、中心的メンバーである羽田先生にその概略を教えてくださいたいと思います。

羽田 DNETT-Japanは糖尿病性腎症に対する包括的治療の効果を評価するための研究であり、研究代表が岡山大学の横野博史先生で、私は運営委員として参加させていただいております。対象は尿中アルブミンが300mg/g・Cr以上、血清クレアチニンが2.5mg/dL未満の糖尿病患者で、これらの患者を血清クレアチニンによってプロトコールA(男性<1.2mg/dL, 女性<1.0mg/dL)とプロトコールB(男性≥1.2mg/dL, 女性≥1.0mg/

dL)に分け、従来治療と強化療法を比較しています⁸⁾。血糖、血圧、脂質の管理目標は、従来治療はJ-DOIT3と同じで、強化療法は血圧とLDL-CがJ-DOIT3よりも少し緩和ですが、HbA1cはJ-DOIT3と同じ6.2%未満です。参加施設は全国の65施設、登録症例数は312例で、2014年3月頃に終了が予定されています。

門脇 日本人の糖尿病患者に対する包括的治療のエビデンスが集積されつつあるというのは、大変心強いことだと思います。さらに本年は、新しい糖尿病治療薬としてSGLT2阻害薬の発売が予定されていますが、本剤の位置づけについて植木先生はどのようにお考えでしょうか。

植木 SGLT2阻害薬の作用機序は、近位尿細管でのグルコース再吸収を抑制することによって、インスリンに依存しないで血糖値を低下させるというものです。しかし本剤の作用には複雑な面があり、脂肪がエネルギー基質として動員されることによって体重減少への影響が期待される反面、代謝への影響には不明な部分があります。ですから最初は、インスリン分泌がある程度保たれている比較的若い肥満の患者さんなどが、好適だだと思います。一方高齢者では、脱水や骨格筋からのアミノ酸動員に配慮して、症例ごとに慎重に対応していく必要があると考えられます。

門脇 本年は肥満症治療薬であるリパーゼ阻害薬も発売が予定されていますが、横手先生は糖尿

病からみて本剤をどのようにお考えでしょうか。

横手 SGLT2阻害薬は糖の吸収を抑制するのに対して、リパーゼ阻害薬は脂肪の吸収を抑制しますので、これらの薬剤が同じ年に日本に登場してくるというのは、非常に示唆的であるような気がします。今までの包括的治療では、下流の危険因子をさまざまな薬剤で治療するといったことが行われてきたのですが、最上流の肥満に対する介入が可能になってくるというのは、期待が持てることだと思います。

門脇 私も日本人の糖尿病をこれまで増やしてきた内臓脂肪やメタボの病態に対して、早期からの介入を推進する上で、SGLT2阻害薬やリパーゼ阻害薬には一定の期待を寄せています。しかし、特にSGLT2阻害薬は脱水やサルコペニアなど注意すべき点も少なくありません。適正使用が求められています。先般、日本動脈硬化学会の寺本民生理事長より関連学会に対して、動脈硬化症の包括的リスクを評価して共同の取り組みを行おうというご提案がありまして、日本糖尿病学会はこれに積極的に参加したいと考えています。これまでそれぞれの経緯で設立されてきた関連学会ですが、包括的治療で動脈硬化性疾患を抑え込んでいくには、こうした取り組みが今後ますます重要になってくると思われます。本日は大変素晴らしいお話をお聞かせいただきまして、誠にありがとうございました。

文 献

- 1) 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
- 2) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 36(Suppl 1): S11-S66, 2013
- 3) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版. 日本動脈硬化学会, 2012
- 4) 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
- 5) 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) Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al: Multicenter

collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis* 201; 345-352, 2008

- 7) Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A

Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 7. pii: S0735-1097(13)06028-2. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.

- 8) Shikata K, Haneda M, Koya D, et al: Diabetic Nephropathy Remission and Regression Team Trial in Japan (DNETT-Japan): Rationale and study design. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 228-232, 2010



合併症併発者と 血糖コントロールの留意点

植木 浩二郎

東京大学大学院医学系研究科特任教授／分子糖尿病科学

要旨……『糖尿病治療ガイド2012-2103』では、「低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合」は血糖コントロールの目標を8.0%とするとされている。本稿では、血糖コントロールを緩めなければならない三つのケースについて解説するとともに、それぞれのケースにおける血糖コントロールの留意点を考察する。

1 増殖前網膜症・増殖網膜症がある場合の血糖コントロール

「合併症併発者と血糖コントロールの留意点」について、エビデンスは少ないが、そのメカニズムと留意点などについてお話したいと思う。

図1は『糖尿病治療ガイド2012-2103』における血糖コントロール目標だが、合併症抑制のエビデンスのある数値としてHbA1cの目標値としては7.0%未満をあげてあり、さらに血糖正常化を目指して、とくに低血糖がない場合には6.0%を目指す。また注3に記載されているように、「低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合」は8.0%を目標にするとなっている。「その他の理由」というのは腎症などの合併症があって使える薬剤の選択が限られている場合、あるいは腎機能低下やインスリン分泌枯渇などで非常に低血糖を起こしやすい場合などであり、8.0%という数字が本当によいかどうかは今後検討する必要があるが、血糖コントロールを緩める必要がある。

血糖コントロールを緩めなければならない合併症としては、三つほどのケースが考えられる。一つ目はHbA1cの最終的な目標値を緩めなければならないわけではなく、緩徐なコントロール強化が求められる場合である。たとえば増殖前網膜症や増殖網膜症が存在すると新生血管が破裂(ラプチャー)しやすくなるため、緩徐なコントロール強化が必要になるといったケースである。これは動脈硬化が進んだ人にもいえるかもしれない。

ACCORD試験では6カ月ほどの間にHbA1c値が8.0%以上から6.5%ぐらいいなりになり、心筋梗塞を発症する患者がふえた。その分子メカニズムはよく

- ▶ 緩徐なコントロール強化
- ▶ 増殖前網膜症
- ▶ 増殖網膜症
- ▶ ACCORD試験

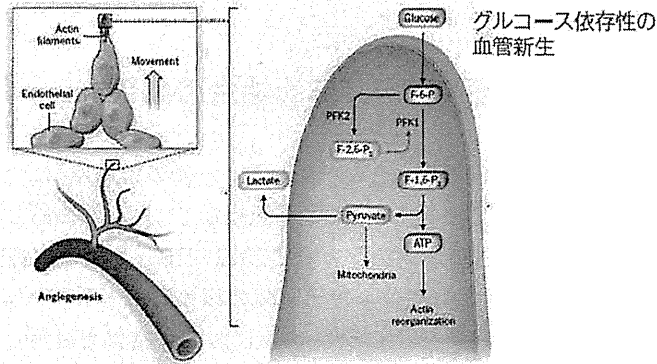
図1 「糖尿病治療ガイド2012-2013」における「血糖コントロール目標」の改訂

血糖コントロール目標

目標	コントロール目標 ^{注4)}		
	血糖正常化を目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防のための目標 ^{注2)}	治療強化が困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c(%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

- 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。
- 注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。
- 注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする。
- 注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。
- 注4) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

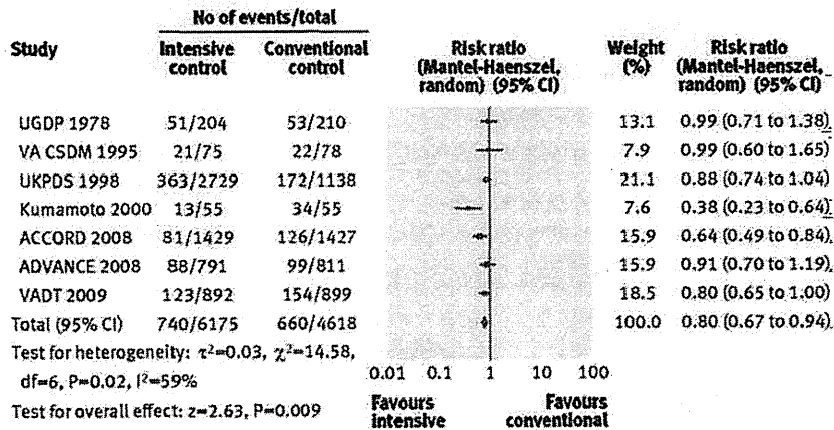
図2 新生血管では、解糖系が亢進しており(Warburg効果)血管が伸びていく側にPFK2等の酵素が局在している



急激に血糖が低下すると新生血管は生きていけない?

Jang and Arany Nature 2013, Bock et al. Cell 2013

図3 強化療法の網膜症に対する影響(メタ解析)



Hemmingsen B et al. BMJ 2011; 343: bmj. d6898

セミナー
1
発言2

▶グルコース依存性の血管
新生

▶大規模臨床試験のメタ解
析

▶重篤低血糖

わからない。生まれたばかりのマウスを100%の酸素で飼育して、その後酸素を70%程度に落とすと新生血管が増殖し、これが糖尿病網膜症に類似した状態と考えられている。熊本大学の近藤龍也先生が解析したデータによると、血管内皮特異的にインスリン受容体をノックアウトしたマウスでは新生血管の増殖がかなり抑えられることがわかった。このことは、増殖網膜症などの際に、急いでインスリン治療をすると新生血管をふやしてしまうメカニズムを示しているのかもしれない。

図2は、最近出た非常に興味深い論文である。新生血管の内皮細胞は解糖系を中心としてATPをつくっており、がん細胞と同じようなWarburg効果がある。しかも、新生血管が向かっていく方向に解糖系の酵素が一極集中しており、Actin Myosin系にエネルギーを供給し、細胞が増殖していく。つまり、グルコース依存性の血管新生が起きているということである。こうした状態のときに急激にグルコースがなくなるとエネルギーがほとんどなくなるため、新生血管が生きていけなくなるのではないか。このことは網膜でも起きているかもしれないし、冠動脈の側副血行路などでも起きているかもしれない。少し動脈硬化がある患者の場合も緩徐にコントロールしたほうがよいということかもしれない。

しかし、Kumamoto studyやACCORD試験、ADVANCE試験、VADT試験も含めたさまざまな大規模臨床試験のメタ解析をみると、強化療法は最終的に網膜症の発症を20%有意に抑制しており、血糖コントロールを厳格に行うことは最終的な網膜症の進展を抑制することにはつながるため、この場合の最終的なHbA1c値の目標は変わらないと考える(図3)。

2 高度動脈硬化がある場合の血糖コントロール

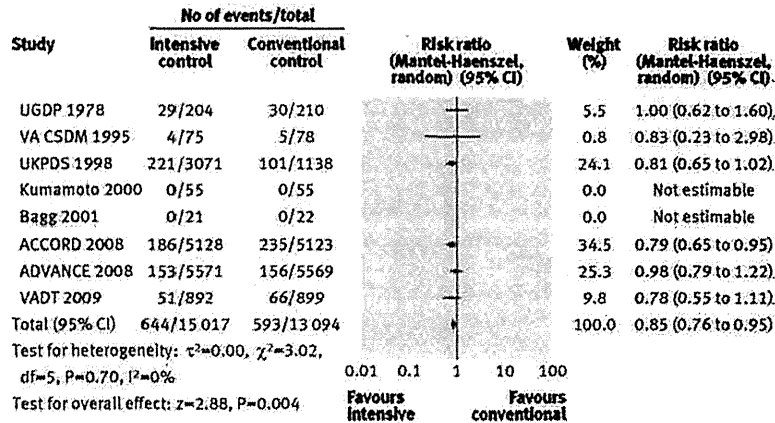
もう一つは、HbA1cの目標値は本来同じあるいはより厳格であるべきだが、低血糖の懸念から達成目標を緩く設定せざるを得ない場合である。これには虚血性心疾患や高齢者を含む高度動脈硬化の症例などが当てはまると考えられる。

上記のメタ解析で非致死性の心筋梗塞をみると、強化療法のほうが15%抑制されている(図4)。しかし、死亡に関してはまったく差がなく、心筋梗塞が抑制された効果が寿命の延長には貢献していないという結果となった(図5)。その理由は明確にはわからないが、おそらく強化療法では重篤な低血糖が2.5倍ほどふえることが原因ではないかといわれている(図6)。

このようなスタディに参加している患者の30~40%は心筋梗塞や脳卒中を一度発症しているような、高度に動脈硬化が進んだ状態である。そういう患者が低血糖になると不整脈が起きたり、あるいは血管が攣縮したりして、心筋梗塞や脳卒中を起こす可能性があるということかもしれない。

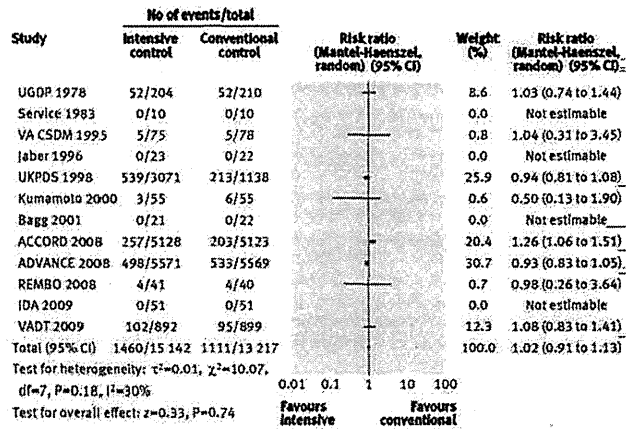
大規模臨床試験でどのくらい重篤低血糖が起きているかをみると、ACCORD試験あるいはVADT試験では年率3%ほどとなっている。先生

図4 強化療法の非致死性心筋梗塞に対する影響(メタ解析)



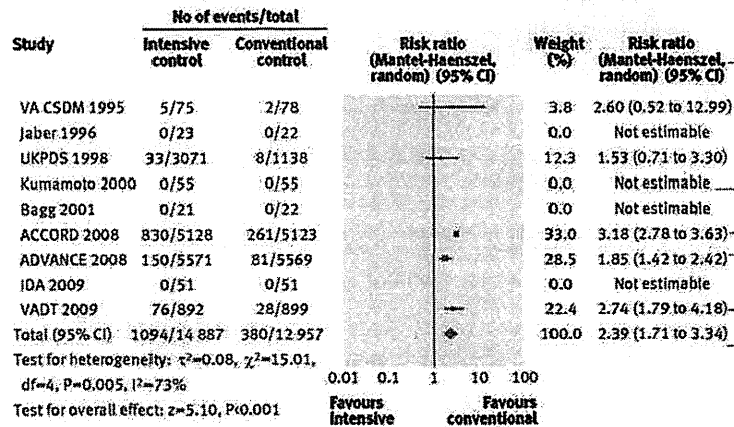
Hemmingsen B et al. BMJ 2011; 343: bmj.d6898

図5 強化療法の死亡に対する影響(メタ解析)



Hemmingsen B et al. BMJ 2011;343:bmj.d6898

図6 強化療法の重症低血糖に対する影響(メタ解析)



Hemmingsen B et al. BMJ 2011; 343: bmj.d6898

セミナー1

巻末

方が100人の2型糖尿病患者をみているとして、毎年3人が重篤低血糖になることはないと思うので相当多いということになる。UKPDSでもおよそ1.5人である。私たちが行っているJ-DOIT3では70分の1ほどであるから、日本の医療が優れているということか、あるいはこの間に低血糖を起こしにくいさまざまな薬剤が登場している影響もあると思われる。

ACCORD試験とJ-DOIT3を比べてみるとインスリンの使われ方がまったく違うこと、またACCORD試験の時代にはなかった低血糖を起こしにくいDPP-4阻害薬が6割ほど入っていることがわかる。

3 使用できる薬剤が制限されている場合の血糖コントロール

▶慢性腎臓病(CKD)

三つ目は、合併症のために使用できる薬剤が制限されている場合である。腎症あるいは腎機能低下をしばしば伴う高齢者、肝機能障害の患者ということになる。

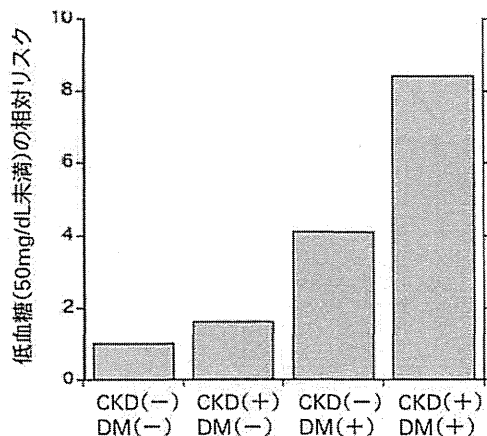
実際に慢性腎臓病(CKD)がある人とない人を比べると、慢性腎臓病がある人では低血糖のリスクが2倍ほど上がるといわれている(図7)。ただし、血糖コントロールを厳格にするとmicroalbuminuriaやmacroalbuminuriaへの進展が着実に抑制されるため、腎症の進展そのものには厳格な血糖コントロールが有用である(図8)。

しかし、腎症がある程度進展してしまった場合、厳格な血糖コントロールによって末期腎症への進展、あるいはクレアチニンのダブリングを抑制できるかという点、抑制できていない。つまり、腎症がある程度進んだ患者に厳格な血糖コントロールをしても、腎症の進展はなかなか抑制できないということである(図9)。

▶透析患者

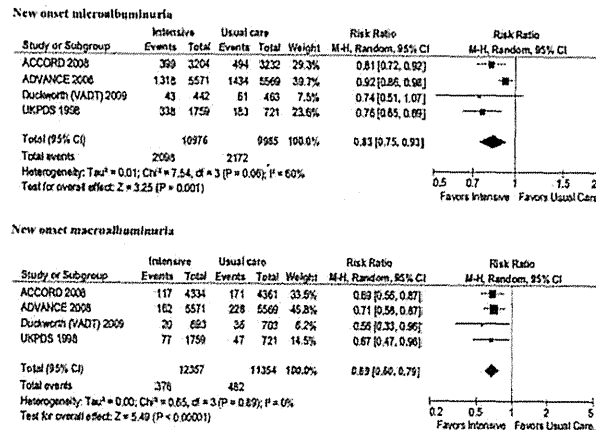
では、腎症が進展しきった透析患者ではどうか。図10をみると、透析患者でHbA1c値がこれほどよいのかとも思うが、HbA1c値がよい患者と悪い患者では死亡のハザード比はほとんど変わっていない。唯一、HbA1c値

図7 腎機能障害があると、糖尿病での低血糖リスクは2倍に増加する



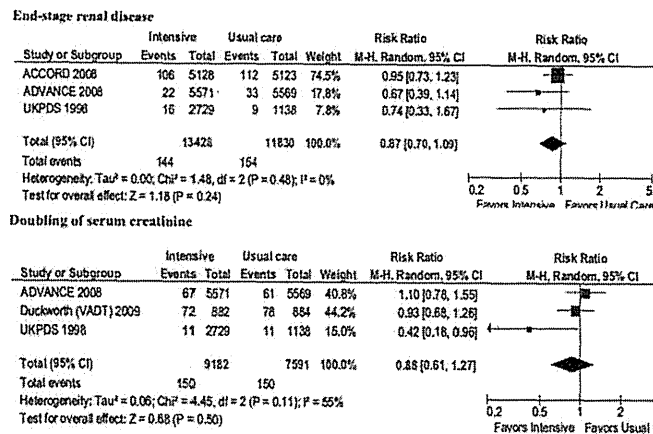
Mosen et al Clin J Am Soc Nephrol 2009

図8 厳格な血糖コントロールは、腎症の進展を有意に抑制する



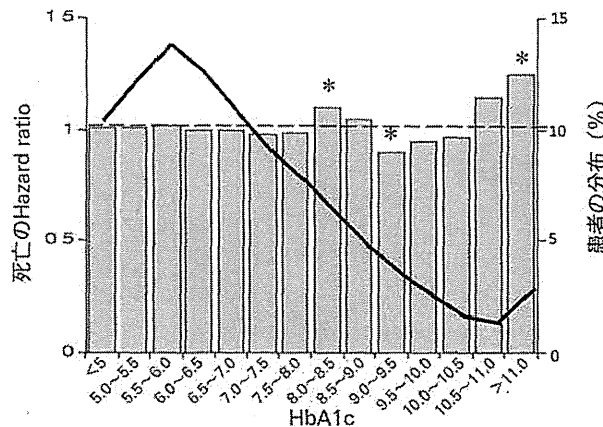
Slini et al. Am J Kidney Dis 2012

図9 後期腎症の進展抑制に対する血糖コントロールの寄与は現状では十分ではない



Slini et al. Am J Kidney Dis 2012

図10 糖尿病透析患者では、極端に血糖コントロールの悪い患者以外では、予後が変わらない



Williams et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010

セミナー...1

発言2