

座談会

糖尿病血管合併症の予防を目指して

平成26年2月28日(金)/ホテル日航福岡

司会

松村 剛氏
(熊本大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 講師)

討論者

和泉 賢一氏
(独立行政法人国立病院機構 東佐賀病院 糖尿病内科 医長)

植田 玲氏
(琉球大学医学部 内分泌代謝・血液・膠原病内科学 助教)

後藤 孔郎氏
(大分大学医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 助教)



近年、多くのエビデンスが報告され、糖尿病の治療に関しては、単純に血糖を低下すれば良いということではなく、血糖コントロールの質が求められています。そこで、本座談会では、糖尿病治療の最前線にいる先生方にお集まりいただき、DPP-4 阻害薬の位置づけと糖尿病治療薬の今後の展望についてご討論いただきました。

2型糖尿病の包括的リスク管理の重要性



松村 剛氏

松村 糖尿病患者さんの予後を改善するためには大血管障害を予防することが重要です。この点を踏まえて、

植田先生に質の良い血糖コントロールにはどのようなことを求められているかについてお話を聞きたいと思っています。

植田 1日の中での血糖変動の振れ幅が小さい方が理想的だと考えています。そのため意識的に低血糖を避けながら高血糖を抑制するような治療を目指しています。

松村 これまでに食後高血糖や平均血糖変動幅(MAGE)が心血管イベントの発症に影響することが報告されています。これらの点について和泉先生はいかがでしょう。

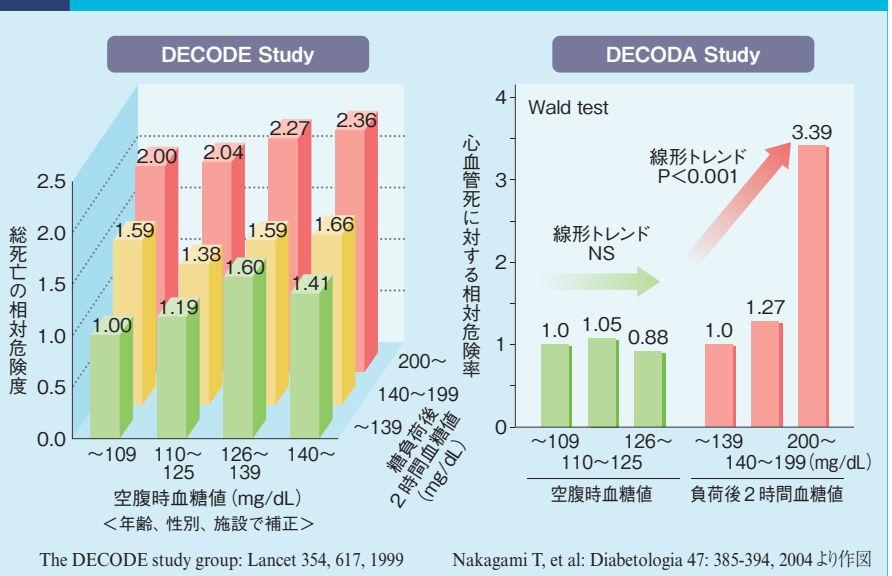
和泉 確かに食後高血糖は重要です。DECODE/DECODA スタディにおいても空腹時血糖が正常でも食後高血糖があ

ると心血管イベントのリスクが高くなると報告されています(図1)。また、エビデンスは少ないですが、血糖変動が大きいと心血管イベントが多いことや頸動脈肥厚などとの相関も認められています。すなわち質の良い血糖コントロールにはHbA1cだけでなく食後高血糖や血糖変動の管理も必要になってきていると考えています。

松村 Steno-2 研究は、2型糖尿病に対してHbA1cだけでなく血圧や脂質など

の総合的な管理が心血管イベントの抑制につながることを証明しました。実際に2型糖尿病における冠動脈疾患のリスクについてUKPDSや日本のデータであるJDCSを見ると、少し順位は違いますが、HbA1cよりも脂質の項目が上位になっています。すなわち糖尿病患者さんにおける冠動脈疾患リスクを意識した治療を行うのであれば、脂質のコントロールが重要となります。後藤先生、脂質の管理につ

図1 血糖値と総死亡または心血管死の関係



いてはどう考えていますか。

後藤 トリグリセリド(TG)は肥満や内臓脂肪と関係が深いです。入院中は食事療法などで管理は可能ですが、問題は退院後です。入院時には守っていたものが、退院するとなかなかうまくできません。我々は肥満糖尿病をよく診ているので、食生活に対する考え方を本人に強く意識させ、食生活を是正させることで体重を減らし、TGを改善しようと試みています。TGは食前と食後で全く値が違うので、食後TG値やTGの変動幅にも注意しています。LDL-Cに関しては女性の閉経後や家族性などの遺伝的素因もあるので、高い場合にはスタチンなどの薬物治療を行います。

松村 まとめますと糖尿病患者さんを管理するには、まずは低血糖を起さず、血糖コントロールをしなければなりません。また、血圧や脂質を包括的に管理することで、糖尿病の細小血管合併症の進展阻止だけでなく、大血管合併症の発症抑制をすることで、糖尿病患者さんに健康な人と変わらないQOLを維持し寿命を確保することが、我々臨床医の最終的な目標ということになります。

DPP-4阻害薬の登場と糖尿病治療実態の変化

松村 2013年、熊本で開催された日本糖尿病学会総会で、新しいHbA1cの管理目標値を提示した「熊本宣言」が発表されました。ただ、この目標を達成させるためには、患者さんの病態に合わせた薬剤選択が必要になります。これまで2型糖尿病治療の問題点として、長期的な血糖コントロールの悪化、 β 細胞機能低下、厳格な血糖コントロールに伴う低血糖の出現、治療に伴う体重増加があり、これらの問題点を解決する方法やそのための新たな治療法が求められています。その中でDPP-4阻害薬がどのよ

うな位置づけになっているのでしょうか。

植田 沖縄県は肥満を合併された糖尿病患者さんが非常に多い県です。そこで、まずビグアナイド薬(BG)やチアゾリジン薬(TZD)を使って、その後にDPP-4阻害薬を処方することが多いです。ただし、あまり太っていない高齢の患者さんで、入院がすぐにできないコントロール不十分な人に対して、第一選択でも使うこともあります。

松村 DPP-4阻害薬とその他の糖尿病治療薬との使い分けはどのようにしていますか。



和泉 賢一氏

和泉 まずは禁忌を避けることを基本に考えた上で、病態に応じて使い分けることがベストと考えています。糖尿病治療ガイドに従う方が良いと思いますが、それ以外となると、 β 細胞に対する影響や体重を増やさないことを考慮する必要があります。 β 細胞の面からみるとGLP-1受動体作動薬、体重を増やさないという面からみるとBG、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)、DPP-4阻害薬は使いやすいです。BGは高齢者に注意しながら投与する必要があ

りますので、高齢者でなるべくインスリンを使わずに長期間 β 細胞を保護するような薬剤選択を考えるならばDPP-4阻害薬が適しています。ただし、DPP-4阻害薬はSU薬やインスリンとの併用時の低血糖に注意しなければなりません。

松村 DPP-4阻害薬の適した患者像について、単剤使用、併用も含めて教えてください。

後藤 私は第一選択薬としてDPP-4阻害薬ではなく、BGを使っています。その理由はできる限り β 細胞を刺激することはしたく

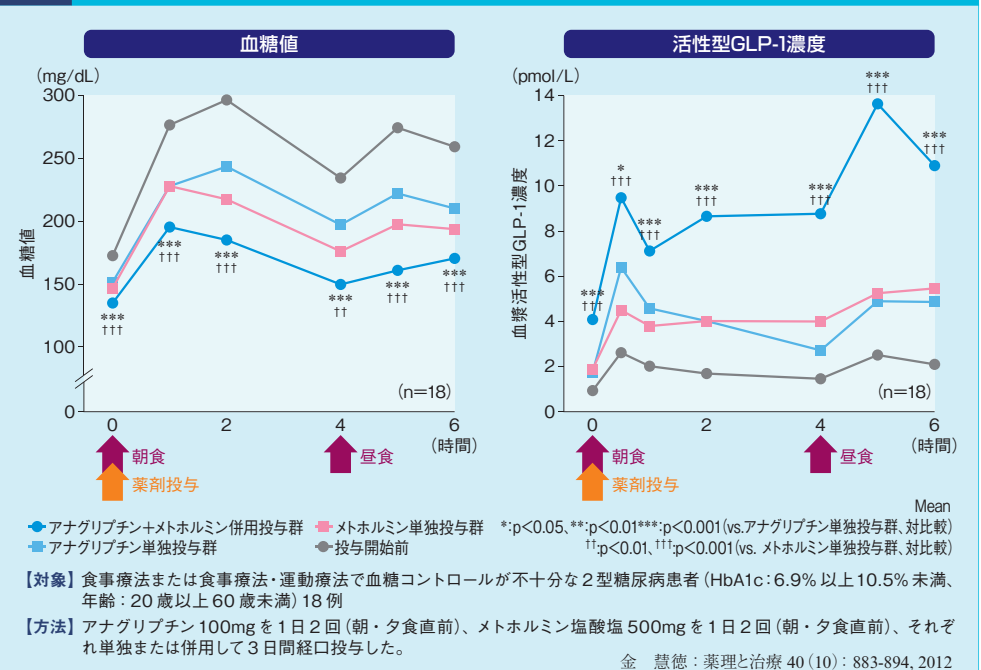


後藤 孔郎氏

ないと考えているからです。まずはBGで糖新生を抑えていき、BGを投与しても空腹時血糖が高い場合には、DPP-4阻害薬を追加するというある意味BOTと同じようなイメージを持っています。DPP-4阻害薬によって夜間のグルカゴン分泌が抑えられれば、早朝の空腹時血糖も下げられますし、それでも食後高血糖があるならば、 α -GIを追加して血糖変動を小さくする方法を行っています。

松村 DPP-4阻害薬の今後の可能性について伺いたいと思います。

図2 メトホルミンとの併用成績(クロスオーバー試験、3日後)



植田 β細胞の保護効果に期待したいと思えます。理由としては、β細胞が疲弊してしまったためにインスリンを使ってコントロールし



植田 玲氏

ていても高血糖や低血糖を繰り返す症例がありますので、できるならばそうなる前に食い止めたいと考えているからです。

和泉 DPP-4 阻害薬にとって良かった点は、膵炎のリスクが少ないという安全性に対する報告が出たことです。悪かった点は、β細胞の再生までは起こらないというデータが出てきていることや SAVOR-TIMI、EXAMINE で心血管イベントの抑制がなかったことです。

後藤 最近、糖尿病と認知症の関係が言われています。私達の研究では動物実験で門脈に GLP-1 を投与すると、脳内で脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現が増えるということを見出しました。実際、肝臓には GLP-1 受容体が門脈領域に存在しており、その受容体に GLP-1 が作用すると、神経を介して脳からの BDNF 分泌が増加します。この BDNF が脳神経保護に働き、認知症に良いという研究がありますので、GLP-1 の発現が低い糖尿病患者さんにおいて門脈血中の GLP-1 濃度を上げることが大事だと考えています。DPP-4 阻害薬は消化管から吸収され、門脈血中の GLP-1 濃度を上げると思われますので、BDNF による認知症の抑制が期待できる可能性があります。

松村 ここでは DPP-4 阻害薬の位置づけや将来などについてお話しいただきました。さらに大血管障害の抑制は今後の課題ですが、2 型糖尿病患者さんは様々な合併症を持っていますので、細小血管障害の抑制だけでなく、認知症への効果などにも期待したいと思えます。

DPP-4 阻害薬アナグリプチンの特徴や今後の可能性

松村 1 日 2 回投与である DPP-4 阻害薬アナグリプチンの印象はいかがでしょ

うか。

植田 入院患者さんで 1 日の血糖推移を見ると 1 日 1 回投与の薬剤では夕食前までは血糖が下がっているが、夕食後に上がる症例があります。しかし 1 日 2 回投与ならば、夕食後の高血糖を下げられることで、MAGE の改善ができ、理想の血糖パターンになるのではないかと期待しています。腎機能が落ちた状態で紹介を受けることが多いので、腎障害でも使える

薬剤が望ましいです。

松村 アナグリプチンの特徴をいかして、どのような患者さんに対して使えますか。

後藤 GLP-1 濃度への相乗的な増加作用からも BG を投与している肥満患者さんへもう一押しする場合に適していると考えております (図 2)。

松村 糖尿病治療薬は 1 日複数回服用が多く、BG は 1 日 2~3 回なので、BG に追加する場合、アドヒアランスに関して

図3 胸部大動脈プラークに対する影響 (ApoE 欠損マウス)

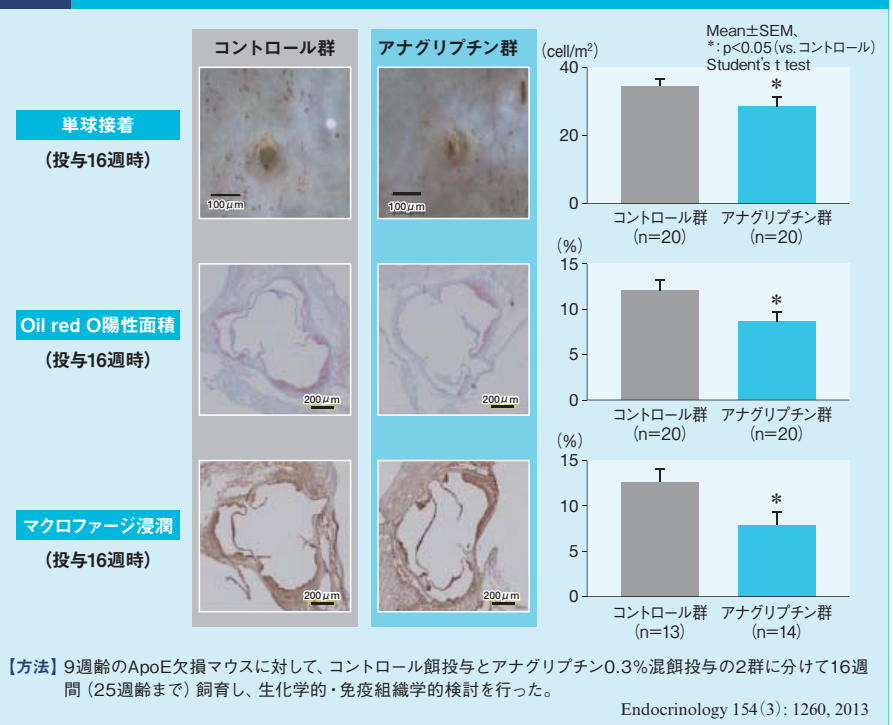
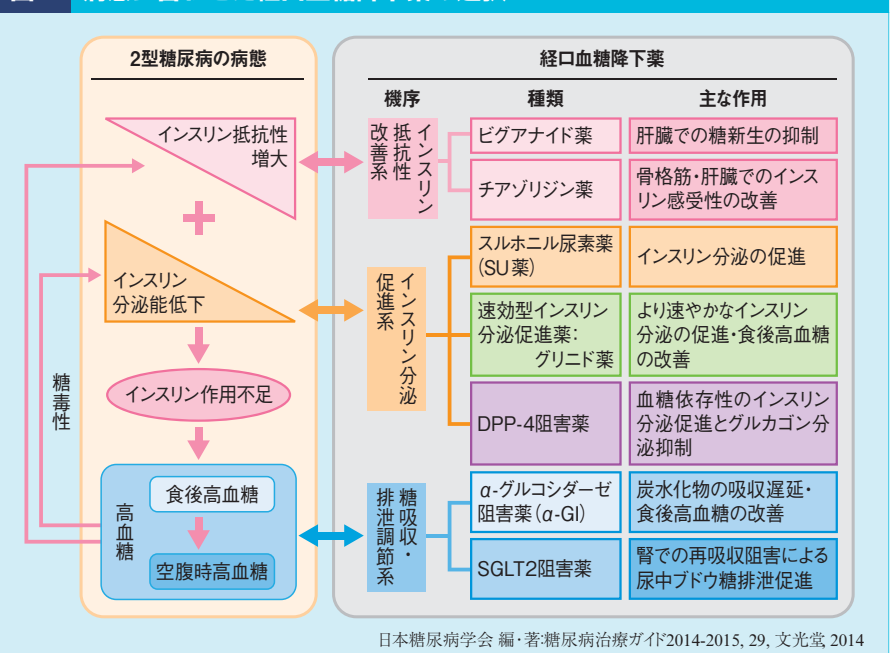


図4 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



は問題とならない印象があります。糖尿病は食生活が重要なので、1日2回というのは糖尿病を意識させるという意味ではいいかもしれません。また、アナグリプチンは脂質改善作用やApoE KOマウスにおいて抗動脈硬化作用が確認されていますが(図3)、その点についてはいかがでしょうか。

和泉 この脂質改善作用や抗動脈硬化

作用が動物実験だけでなく、臨床で十分なデータが揃えば、脂質が若干高い糖尿病患者さんの第一選択薬になると思います。今後の研究に期待したいです。

松村 DPP-4 阻害薬の発売に合わせるように我が国の糖尿病患者さんの平均HbA1cは低下し、管理目標値への達成率も上昇してきました。さらに現在ではこれまでのどの薬剤とも全く作用機序の異なる

SGLT2 阻害薬も登場しました(図4)。脱水や尿路感染等の懸念もあり、適切な使い方を見出す必要はありますが、これまではない体重減少作用を持つことから、SGLT2 阻害薬もまた糖尿病患者さんへの福音になることが期待できる薬剤であると思います。

(本文中敬称略)

メディカル・ビューポイント Vol.36 special edition 5 (2015年4月10日発行)

発行所：株式会社 医事出版社 〒103-0015 東京都中央区日本橋箱崎町4-6 アライズ第3ビル Tel.03(5643)2215