

大血管疾患予防を目指した糖尿病治療を考える

ここ10年間で患者総数が倍以上と猛烈なスピードで増え続けている2型糖尿病。国際的に見られるこの増加傾向はわが国でも著しく、2007年の国民健康・栄養調査によると、「糖尿病が強く疑われる人」は約890万人、可能性を否定できない人の約1,320万人を合わせると全国で2,200万人を超える人が糖尿病あるいはその予備群と考えられる。最近では、糖尿病患者では健康人に比べて死亡リスクが高く、心血管疾患の頻度も3~4倍に上るとする報告もあり、心血管疾患の重大な危険因子と位置付けられるようになってきた。また、ここ数年でわが国でもインクレチン関連薬が臨床に登場するなど、その治療現場にも変化が生じている。ここでは、佐賀大学循環器内科学の野出孝一教授と琉球大学大学院内分代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)の益崎裕章教授に、それぞれ循環器・糖尿病専門医の立場から、大血管疾患予防のための糖尿病治療戦略など最新知見を聞いた。



野出孝一氏

益崎裕章氏

大きく変化するわが国の疾病構造

長らく長寿を誇ってきた沖縄県だが、近年では肥満や冠動脈疾患、糖尿病患者の増加が著しく、日本屈指の肥満県、糖尿病県と呼ばれるまでになっている。2004年の調査から、同県では、男性の約半数がBMI 25以上との実態も浮かび上がっており、BMI 25~30未満の軽度肥満でも糖尿病の発症リスクは7倍に跳ね上がることから(図1)、由々しき事態に陥っているという。その特徴は、夜型の生活リズム、一家に3台ともいわれる自動車の普及、身体運動量の低下、高脂肪食の過剰摂取、肉食への高い嗜好性と野菜摂取不足、小児・学童肥満の急増、わずかな気温日較差など多種多様だ。

中でも2型糖尿病の増加は、わが国では社会問題にまで発展している。冠動脈疾患や脳卒中などの循環器疾患患者では、境界型を含めた糖尿病予備群または糖尿病患者が6~7割を占めると報告されており、糖尿病の診断・治療における循環器医の役割も増大している。益崎教授の経験でも、糖尿病をテーマに講演会や研究会を開催すると、10年前に比べて、循環器科や神経内科、脳外科

の医師の出席が多く見られるようになっており、「糖尿病を持つ患者に遭遇する機会が増えてきたことを如実に表している」と言う。

また、循環器医の立場からも「循環器疾患患者の心血管イベント抑制を目指す上で、残された課題が糖尿病といえるのではないかと野出教授は指摘する。循環器医の治療目標は、第一に総死亡の減少、そして循環器疾患の再発・初発予防が続き、最近では患者のQOL向上も大きな潮流とされる。これらを目指すには、高血圧や脂質異常症、そして糖尿病の包括的な管理が必須となるが、特に糖尿病は病態解明も治療薬の開発もまだまだ途上であるにもかかわらず、急激な患者数の増加が見られることが、重要な治療ターゲットとされるゆえんであるという。

近年では、耐糖能異常が見られる前糖尿病の段階で、既に心筋梗塞や脳卒中のリスクが上昇しており、糖尿病の進行とともにこれらのリスクがさらに上昇する“Cardio-Diabetes”という概念が広まりつつある。益崎教授は「それがここ10年間で臨床風景が大幅に変わった現象。明らかにわが国の疾病構造が大きく変化してきていることを実感している」と印象

を話す。

大血管疾患の予防には血糖変動パターンの評価を

糖尿病を治療・管理する上で、最も注意を払うべきは合併症の併発だ。糖尿病では、網膜症や神経障害、腎症といった細小血管障害だけでなく、冠動脈疾患や脳血管障害といった大血管障害の抑制が、その治療の最大目標となる。

では、大血管疾患の予防を目指した糖尿病治療とはどのようなものなのか。EBMの側面から見ると、まずは1998年のUKPDS試験が挙げられる。同試験から、積極的な血糖管理は細小血管合併症を予防することが示された一方で、大血管障害の抑制効果については明らかにされなかった。一方、2008年に報告されたACCORD試験とADVANCE試験からは厳格な血糖管理の意義に矛盾する結果が得られ、大きく注目を集めたことは記憶に新しい。

日常診療に浸透しつつあるEBMだが、益崎教授は「大血管疾患の予防

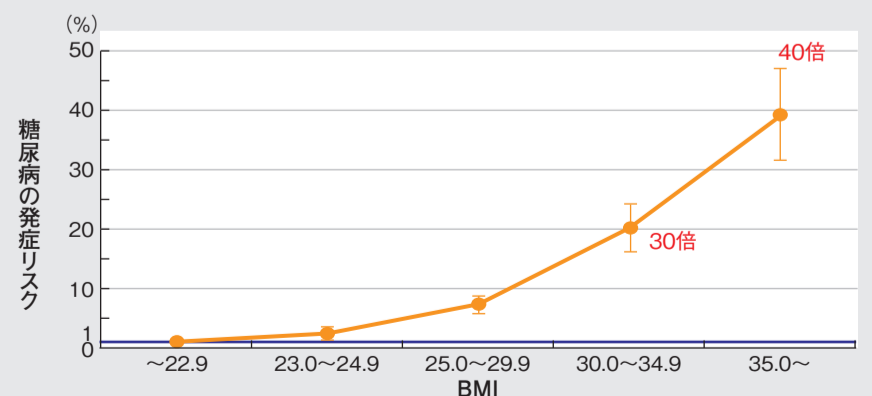
は、血糖だけで語れるほど単純なものではない」と強調する。近年では、食後高血糖が大血管イベントのリスクとなることや、過度な血糖降下により引き起こされた低血糖が死亡につながることを示されており、大血管障害の発症は、空腹時血糖値や平均HbA1c値だけでは説明できないことが明らかにされてきた。

そのリスクの1つが、最近注目されている「血糖変動」だ。空腹時血糖値や食間血糖値が正常でも、食後30分の急峻な血糖値の上昇や低下を示すパターンに、心血管リスクが高い患者が隠されており、こうした血糖変動をいかに正常化させるのが重要となる。「食後高血糖が見過ごされた高リスク集団が、今後、ますますクローズアップされていくと考えられる」とする同教授は、沖縄県でいち早く持続血糖モニター(CGM)を導入。24時間の血糖変動を記録することで、個々の患者の病態に合わせた治療を実践しているという。

また、野出教授は、血糖変動の幅

次ページへ続く

図1 糖尿病発症リスクとしてのBMI



BMIは糖尿病発症に大きく関連し、軽度肥満でもリスクは7倍に上る
BMI=体重(kg)/[身長(m)]²

(N Engl J Med 2001; 345: 790-797)

Contents

慢性心不全	JCARE-CARDでわが国の薬物治療の妥当性を証明	65
診療アンケート	エビデンスをめぐる不整脈管理と抗凝固療法で相反する心房細動診療	66
心房細動	新規抗凝固薬の登場で治療回避例の減少に期待	71
虚血	第2世代DES導入後の課題とは—今日のPCI事情	73

前ページから続く

が大きい患者ほど不安定ブランクが形成されやすく、急性冠症候群(ACS)が発症しやすいとするデータに着目。ACS患者約30例を対象に、低血糖を起こさずに血糖変動幅を抑えることが心血管イベント発生に影響を及ぼすのかどうか検討する予定だ。この際、CGMに並行してホルター心電図を記録することで心拍変動の解析も実施し、交感神経活性と血糖変動の関連性も解析する予定であるという。

全身的な血管評価と管理が重要

では、循環器医が糖尿病の診療を担う上での課題とは何か。野出教授は「これまで同科の診療では、大血管イベントの予防に目が向けられがちだったが、今後は網膜症や腎症、神経障害などの細小血管障害を含めて、頭から足指の先まで全身的な血管を評価し、スクリーニングする、すなわち全身の動脈硬化の進行度や血管病態を把握することが重視される」と述べる。「血管糖尿病(vascular diabetes)」という表現もあるように、血管と糖尿病は密接に関連した病態だ」との考えを示す同教授は、「将来的には、高血圧や脂質異常症のように、糖尿病も合併した危険因子の種類や数に応じて、血糖降下目標値を設定する時代が来るのではないかと展望する。

また、2型糖尿病患者の大血管障害リスクとして、最近では尿酸や睡眠時無呼吸(SAS)、脂肪肝(NASH)などが重積する複合リスクを考慮することが不可欠とされる。益崎教授も「これまでの臓器別、領域別に細分化されていた時代から、全身の臓器連関を見据えた総合内科学を目指すのであれば、糖尿病における大血管疾患の予防はなしえない時代に入っている」と強調する。そこで求められるのは、看護師や栄養士、運動療法士など多職種で構成されるチーム医

療の実践だ。また、血糖変動などのリスクは一般や職場の健康診断では発見されにくいのが実状であるため、あらゆる医療スタッフに限らず、一般市民も含めた幅広い人々に正しい知識を啓発していくことも求められるという。

異所性脂質蓄積という概念

日本人ではBMIが30以上の肥満者の割合が欧米に比べて低いにもかかわらず、糖尿病の有病率は欧米とほぼ同程度であることが報告されている。近年では予防医学的な概念からメタボリックシンドロームが登場し、特に日本人では、軽度肥満の段階から内臓脂肪の軽減を目指した生活習慣の是正と医学的介入が必要とされている。

そこで最近、益崎教授らが注目しているのが「異所性脂質蓄積(図2)」という概念だ。人間には、有事に備えてエネルギーを体内に保存する機能が備わっているが、日本を含むアジア地域の肥満者では、欧米人に比べて皮下脂肪組織の蓄積能力が弱い。そのため、軽度肥満の状態から、内臓脂肪組織や肝臓、骨格筋、膵臓、血管など、本来は脂肪が蓄積しない部分にたまりやすくなり、これが全身・臓器レベルでの血管病リスクを高めるといった概念だ。こうした異所性脂質の蓄積が起こる場合、通常体重に比べて、耐糖能異常や高血圧、脂質異常症などの発症リスクが2倍に増加する。

こうした余分な脂肪が蓄積する理由には、インスリン分泌過多が挙げられる。沖縄県で増加が問題視されている肥満2型糖尿病に見られるように、インスリン分泌が過剰にもかかわらず、血糖値が下がらないインスリン抵抗性が惹起され、高インスリン状態が続くと異所性の脂質蓄積が進行するという機序が考えられるという。

遺伝子操作により脂肪組織への中

性脂肪備蓄能力を軽減した遺伝性の肥満db/dbマウスを軽度肥満とし、超肥満のdb/dbマウスと野生型マウスの代謝解析を比較したところ、軽度肥満マウスでは、超肥満マウスよりも脂肪肝が悪化しており、血糖値も著しく上昇していることが示されている(図3)。こうした軽度肥満マウスでは、皮下脂肪組織に備蓄できない余剰脂質(エネルギー)が脂肪筋や脂肪肝、脂肪血管となって異所性に蓄積し、局所組織での機能障害や炎症、インスリン抵抗性を惹起すると考えられる。同教授は「これは日本人で起こりやすい現象であり、内臓脂肪型肥満は異所性脂質蓄積を伴っていることが多い」と指摘する。この改善には、食事や運動療法など生活習慣の是正により、骨格筋細胞内の脂質は大きく減少し、インスリン抵抗性が改善することに加えて、高インスリン状態を引き起こさない薬剤による治療も必要とされる。

待たれるインクレチン関連薬のエビデンス

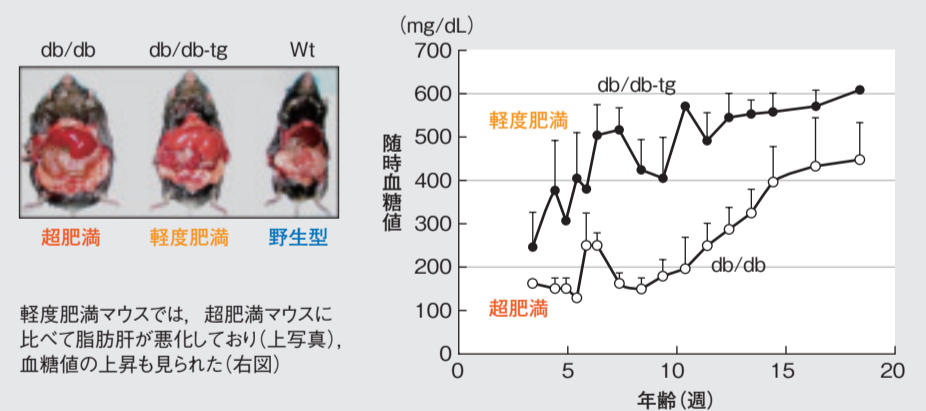
最近では、わが国でもジペプチジルペプチダーゼ(DPP)-4阻害薬やグルカゴン様ペプチド(GLP)-1受容体作動薬といったインクレチン関連薬が臨床導入され、糖尿病治療にも変化がもたらされている。益崎教授によると、先に述べた肥満2型糖尿病が増えている昨今では、必要なときに効果的なインスリンの分泌を促すコンセプトの薬剤が求められており、血糖依存的な作用を示すこれらの新規の薬剤は、食後高血糖の急峻な上昇を抑制し、血糖変動のきめ細かな

正常化を目指すのに適した選択肢であるという。

一方、これらの薬剤には使用上、注意すべき点もある。スルホニル尿素(SU)薬との併用時の低血糖リスクの軽減に配慮する必要があること、また、インスリン依存状態にある患者に対しては、インスリンからの切り替えによる高血糖や糖尿病性ケトアシドーシスのリスクに注意する必要がある。そのため、「個々の患者の状態に適した薬剤選択をしっかりと考える必要がある」と同教授。

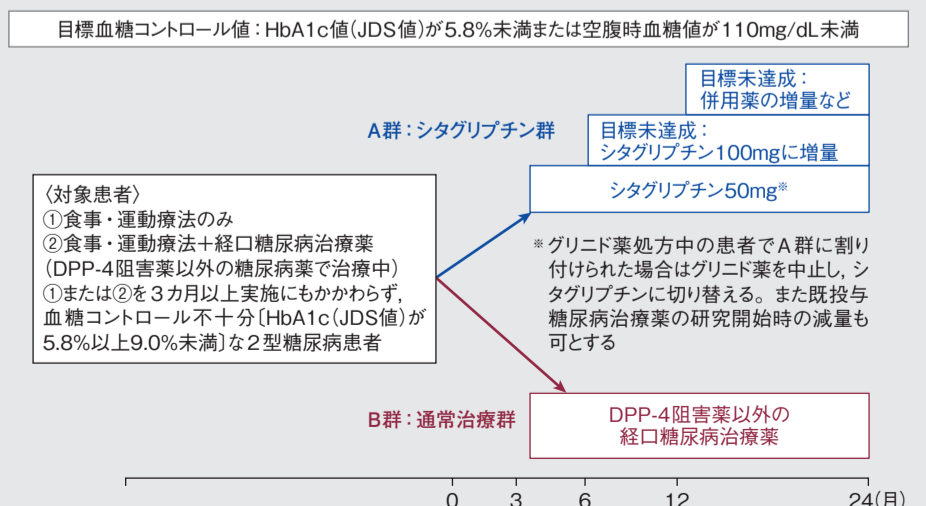
野出教授も、既存の薬剤とは異なる新しい機序を持ち、体重を増加させず、何より低血糖の頻度が少ないことから、これらの薬剤への期待は大きいという。また、GLP-1受容体は中枢神経系や胃、心臓、肺などに発現しており、血糖低下作用以外の臓器保護作用を持つ可能性も示唆されている。しかし、同教授は「こうした新規の薬剤は今後、有効性と安全性のエビデンスを確立していくべき段階にある」と指摘する。そこで同教授らは、DPP-4阻害薬のシタグリプチンに着目し、同薬の血管障害に対する効果を検討するPROLOGUE研究を開始。現在、患者を登録中だ(図4)。同研究では、シタグリプチン投与群と非投与群で、頸動脈エコーを用いて頸動脈内中膜複合体厚(IMT)を測定し、動脈硬化進展抑制効果を比較するとともに、心血管機能や血液バイオマーカーに及ぼす影響も検討する予定であるという。同研究をはじめインクレチン関連薬の、特に日本人におけるエビデンスの蓄積が待たれる。

図3 超肥満マウスと軽度肥満、野生型マウスの比較



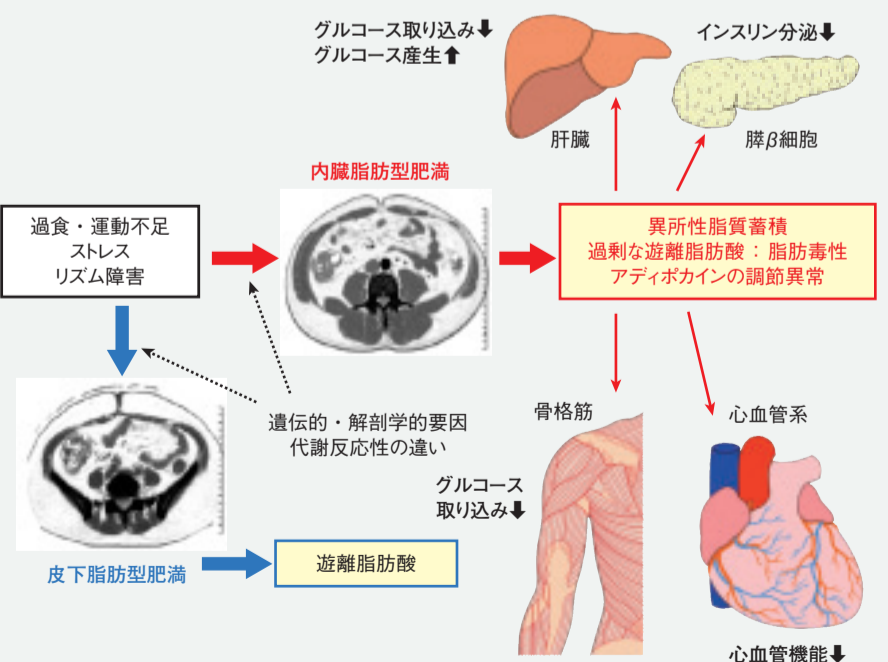
(Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 6139-6144, 益崎裕章氏提供)

図4 PROLOGUE研究の概要



(野出孝一氏提供)

図2 異所性脂質蓄積の概念図



皮下脂肪に栄養を十分に蓄えられなければ、余剰エネルギー(脂肪)は内臓脂肪や非脂肪組織にたまるのをえない。この内臓脂肪型肥満では異所性脂質蓄積を伴っている

(益崎裕章氏提供)