

11

特集 境界型糖尿病の診断と治療管理

境界型糖尿病： α -グルコシダーゼ阻害薬 以外の薬物療法の可能性

益崎裕章¹⁾，島袋充生²⁾

1) 琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座(第二内科) 教授

2) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 心血管病態医学分野 特任教授

境界型糖尿病に対しては薬剤介入を行うべきか否か。その問いに対する答えは、糖尿病にならないため、さらに、心臓血管病発症の基盤病態であることを鑑み積極的にリスクヘッジすべき、という2つの観点に分けられる。欧米人を対象としたデータでは正常耐糖能、境界型、糖尿病とステージが進むにしたがって食後インスリン分泌が増加する。これに対し、日本人を対象としたデータの大半では糖尿病に至るステージの進行に伴い、食後インスリン分泌が減弱する。生活習慣改善が奏功しない場合、 β 細胞の疲弊を抑止するためには境界型であっても薬物療法は検討に値する。とくに、食後高血糖(IGT)は冠動脈疾患や心臓疾患、血管内皮機能不全のリスクと強く関連しており、左室拡張能の低下を伴う心血管イベントリスクも空腹時高血糖型(IFG)に比べIGT型のほうが明らかに高い。このような背景を踏まえ、肥満、高血圧症、脂質異常症などを伴う“ハイリスク境界型”に対して α -グルコシダーゼ阻害薬に加え、インスリン抵抗性改善が期待できるARBやアピリン阻害薬、天然食材由来の生理活性物質などが活用される可能性が注目される。

境界型糖尿病に対する薬物介入： 最近の見解

米国国際糖尿病センターのDavid Kendall博士らの報告によれば、2型糖尿病の診断が確定する少なくとも15年前から相対的な β 細胞機能不全が始まり、診断が確定する少なくとも10年前から食後高血糖が始まっている¹⁾(**図1**)。2型糖尿病の場合、新規発症の糖尿病患者には少なくとも15年の先行する変化の歴史を考慮する必要がある。我が国では“団塊の世代”が一斉に75歳に達する“2025年問題”の対策が急務の課題となっている。平均的な日本人の一生に、約9年間存在するとされる“生涯

不健康期間”(入院、寝たきり、自立不可、要介護などの状態)の主要な要因である脳血管障害や心血管病、認知症などの半数以上が2型糖尿病あるいは境界型糖尿病を基盤に発症していることを考えると、的確な糖尿病予防の方策はまさしく人生90年時代を迎えつつある日本人のQOLの鍵を握っている。

境界型糖尿病に対して薬剤介入を行うべきか否かに関しては、①糖尿病にならないためという観点、および②心臓血管病発症の基盤病態として位置づけた場合には2型糖尿病に至る進行状況に関わりなく、積極的にリスクヘッジをすべきである、という観点に分けて考える必要がある。①に関しては、欧米人を対象としたデータの大部分が、正常耐糖能(NGT)、境界型、糖尿病(DM)とステ-

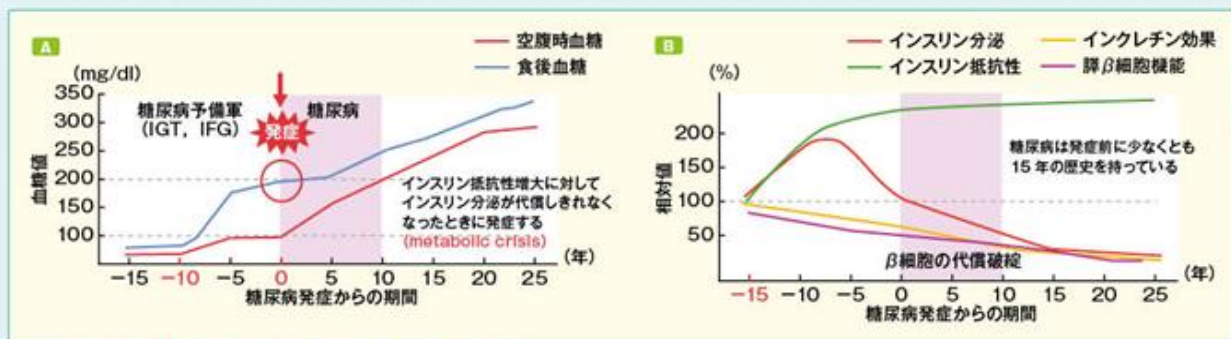


図1 2型糖尿病の発症に先立つ膵β細胞機能不全と食後高血糖

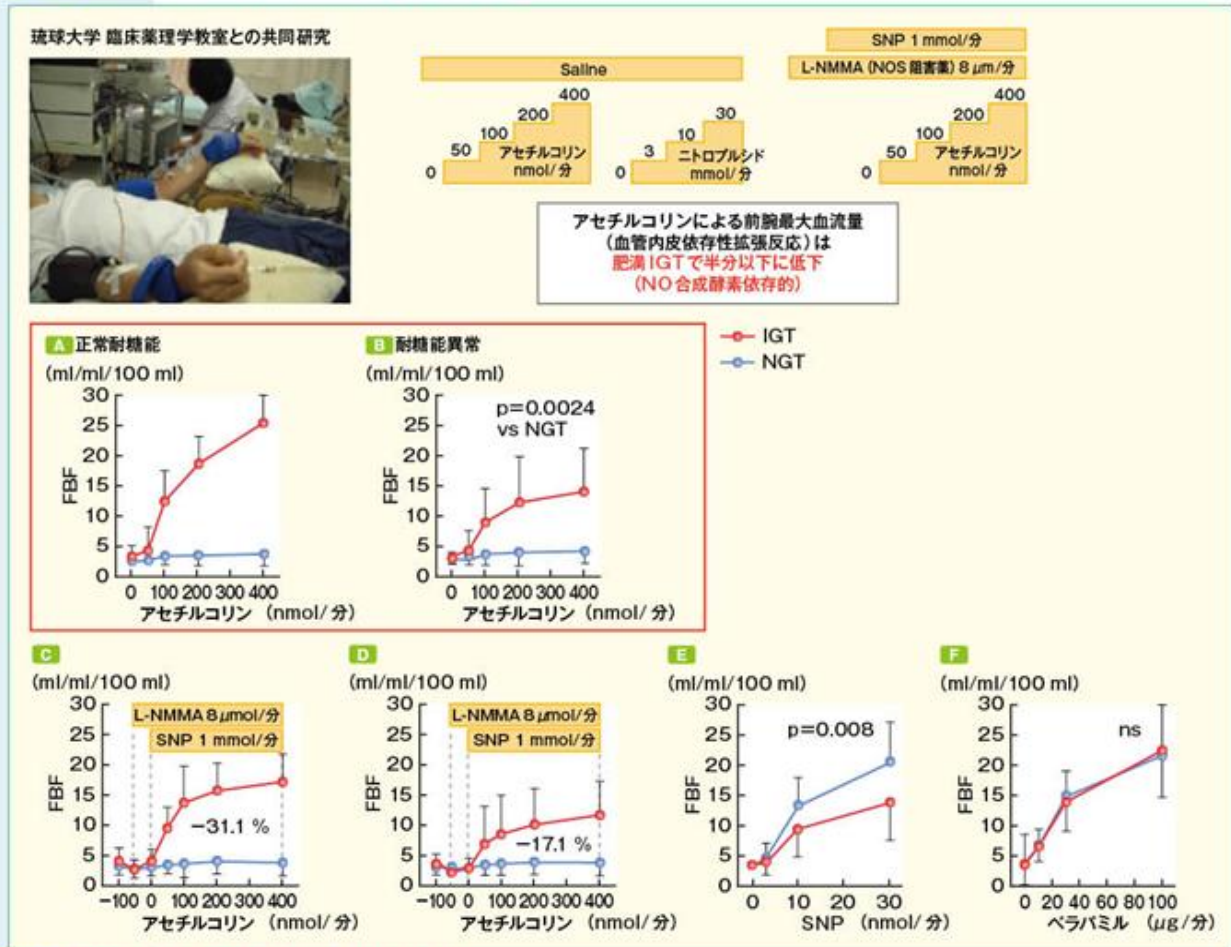


図2 IGTに潜在的に存在する明らかな血管内皮機能異常
境界型糖尿病患者ではアセチルコリン負荷による前腕最大血流量(血管内皮依存性拡張反応)が健康人の約2分の1に低下している。

ジが進むにしたがって食後インスリンの分泌が増加するのに対して、日本人を対象としたデータの大半で、糖尿病に至るステージが進むにつれて食後インスリンの分泌が減弱することが示されている。長期展望のもとにβ細胞の疲弊を抑止するためには、生活習慣改善が奏功しない場合、インスリン分泌能が明らかに低下しているフェーズに限り、

境界型であっても速効型インスリン分泌刺激薬やインクレチン関連薬を活用する選択肢は十分に検討に値する。②に関しては、境界型のなかでもとくに食後高血糖 (IGT) が冠動脈疾患や心臓疾患、血管内皮機能不全のリスクと密接に関連しており²⁾ (図2)、左室拡張能の低下を伴う心血管イベントリスクも空腹時高血糖型 (IFG) に比べて

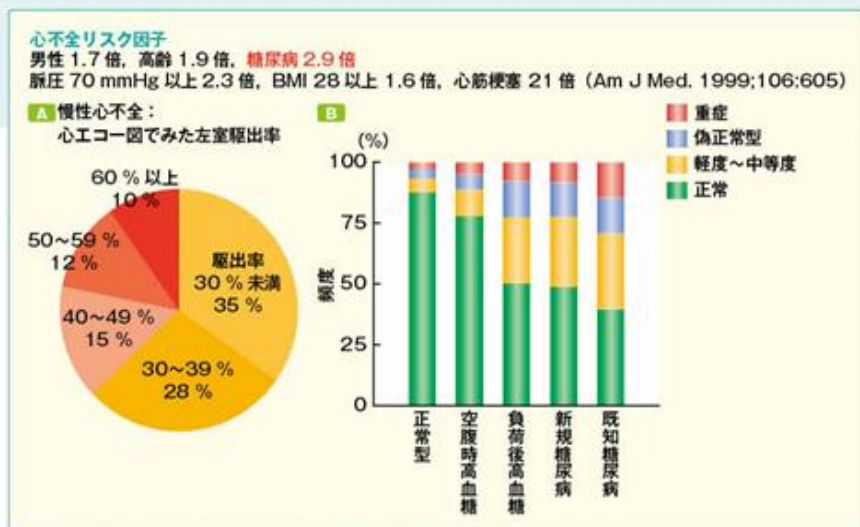


図3 耐糖能障害(IGT)における心臓拡張能障害の頻度は新規糖尿病発症群と同程度

糖尿病に合併する頻度が高い左室拡張能の低下は空腹時高血糖型 (IFG) に比べて IGT 群において明らかに高く、新規の糖尿病発症群と同程度の頻度に達している。

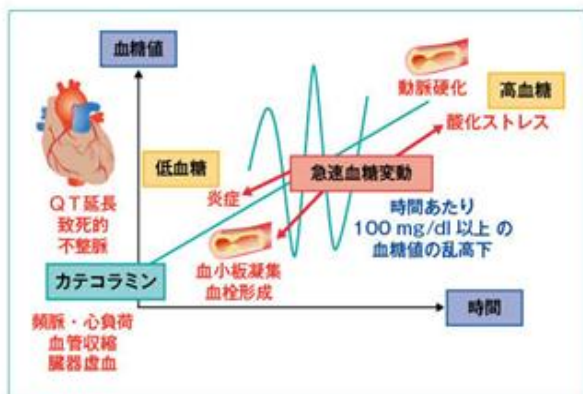


図4 血糖変動・低血糖と血管・臓器の機能障害

境界型糖尿病であっても膵島機能不全 (相対的なインスリン分泌低下とグルカゴン分泌過剰) とインスリン抵抗性を背景に、急速な血糖変動を繰り返す症例では狭心症や心筋梗塞・臓器不全などのリスクが上昇する。

IGT 群のほうが明らかに高いことが示されている³⁾ (図3)。

さらに、境界型であっても、膵島機能不全 (相対的なインスリン分泌低下とグルカゴン分泌過剰) とインスリン抵抗性を背景に、時間あたり 100 mg/dl 以上の急速な血糖変動を繰り返す症例、血糖プロファイルの不安定化を示す症例では冠動脈疾患をはじめ血管機能の悪化を伴いやすいことが報告されており⁴⁾ (図4)、このようなハイリスク症例に対しては α -グルコシダーゼ阻害薬に加え、速効型インスリン分泌刺激薬やインクレチン関連薬などを用いた積極的なリスクヘッジを考慮する必要性を感じる。

α -グルコシダーゼ阻害薬以外で、境界型糖尿病に対し

て経口血糖降下薬を投与し、2型糖尿病への移行阻止効果を検証した臨床介入試験 (研究) がいくつか報告されている。メトホルミン介入を行った DPP 試験では境界型から2型糖尿病への移行を 31% 減少できた⁵⁾。DPP-4 阻害薬を用いた試験ではこのような進展抑制効果が10年間にわたって持続することが観察されている⁶⁾。また、膵リパーゼ阻害薬、オルリスタットを用いた介入試験 XENDOS では IGT および NGT 例から2型糖尿病への移行を 37% 減少できた⁷⁾。さらに、ピオグリタゾンを用いた ACT NOW 研究では IGT 症例 602 例をランダム化二重盲検プラセボ対照試験で4年間フォローアップした結果、ピオグリタゾン投与群では境界型から2型糖尿病への移行を 81% も減少できた⁸⁾ (図5)。

境界型糖尿病に対する α -グルコシダーゼ阻害薬以外の経口血糖降下薬の適応をどのように考えるべきか。ホルマン教授は「境界型糖尿病から2型糖尿病への移行を遅らせる、あるいは予防することの (多面的な) 利点が科学的に確立されるまでは FDA や EASD などが適応を承認することは難しいだろう」と述べている⁹⁾。薬物による早期介入が、血管合併症のみならず、がん、認知症や骨粗鬆症、歯周病や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)、後縦靭帯骨化症 (OPLL) など、糖尿病に関連するさまざまな疾患群も含めた長期的な予後や QOL の改善にいかなる利点をもたらすのか、大規模で科学的な分析の集積が待たれる。

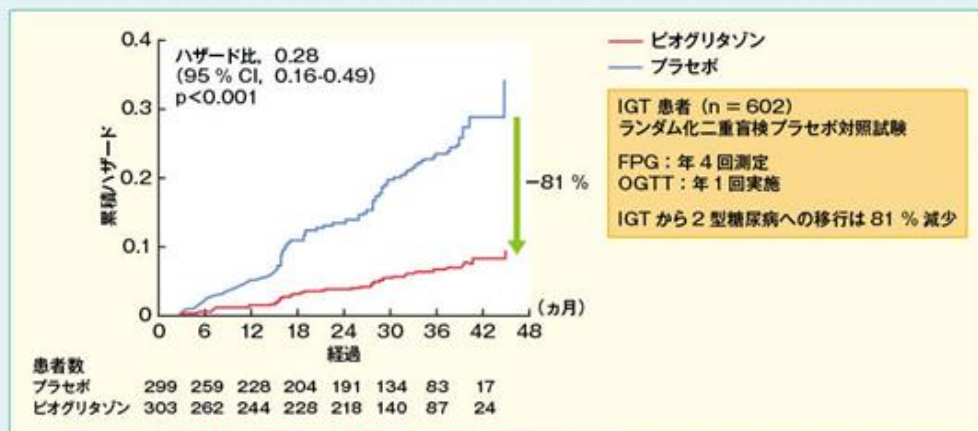


図5 耐糖能異常における糖尿病の予防を目的としたビオグリタゾン(文献8)

ACT NOW研究ではIGT ビオグリタゾン投与群で、境界型から2型糖尿病への移行が81%も減少できた。頸動脈内臓肥厚や肝機能も有意に改善していた。

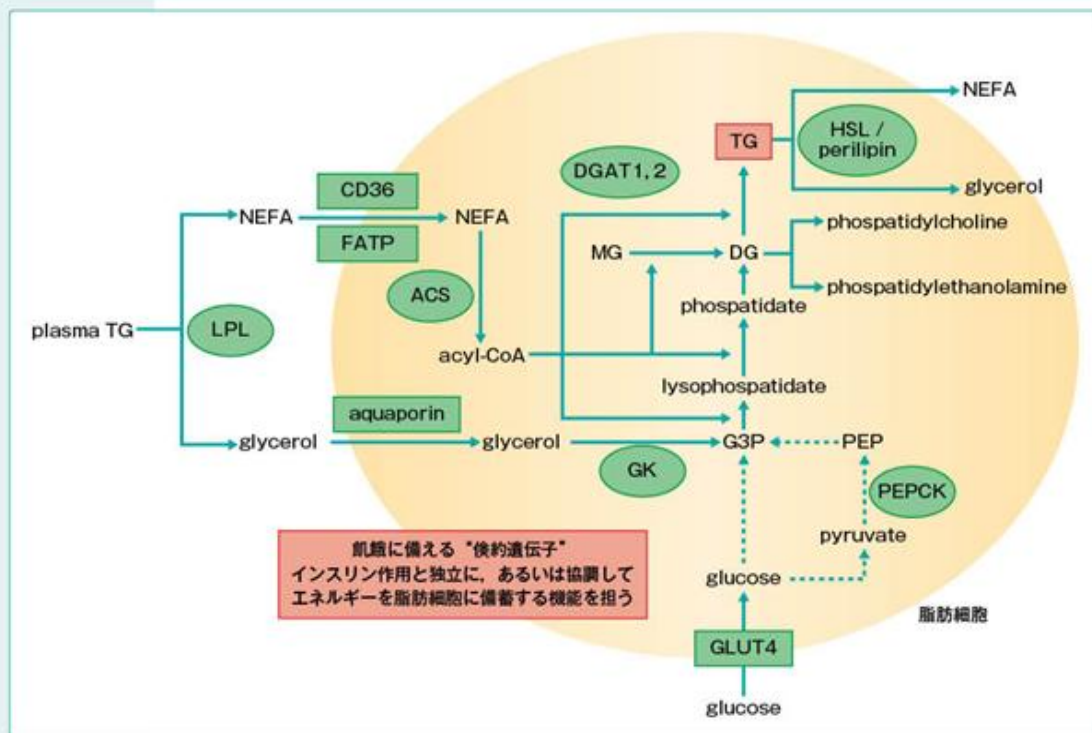


図6 PPAR γ が転写制御する皮下脂肪のエネルギー備蓄

緑色で示した遺伝子はすべて脂肪細胞における中性脂肪の備蓄において重要な役割を果たしており、いずれもPPAR γ によって転写制御されている。

インスリン抵抗性改善を持つARBによる境界型糖尿病への介入

IGTを伴うことが多いメタボリックシンドロームでは、皮下脂肪組織の機能不全が生じており、過栄養や運動不足に起因する相対的エネルギー過剰を皮下脂肪の蓄積で処

理できない。その結果、内臓脂肪組織の過剰蓄積、および、脂肪肝・脂肪筋に代表される“異所性脂質”の過剰蓄積が起こってくる。転写因子型核内受容体であるPPAR γ は飢餓に備えて効率よく脂肪細胞にエネルギー（中性脂肪）を蓄える貯金遺伝子(儉約遺伝子)として機能している(図6)。PPAR γ はインスリン作用とは独立に、あるいはインスリンと協調して脂肪細胞の中性脂肪合成に関わる

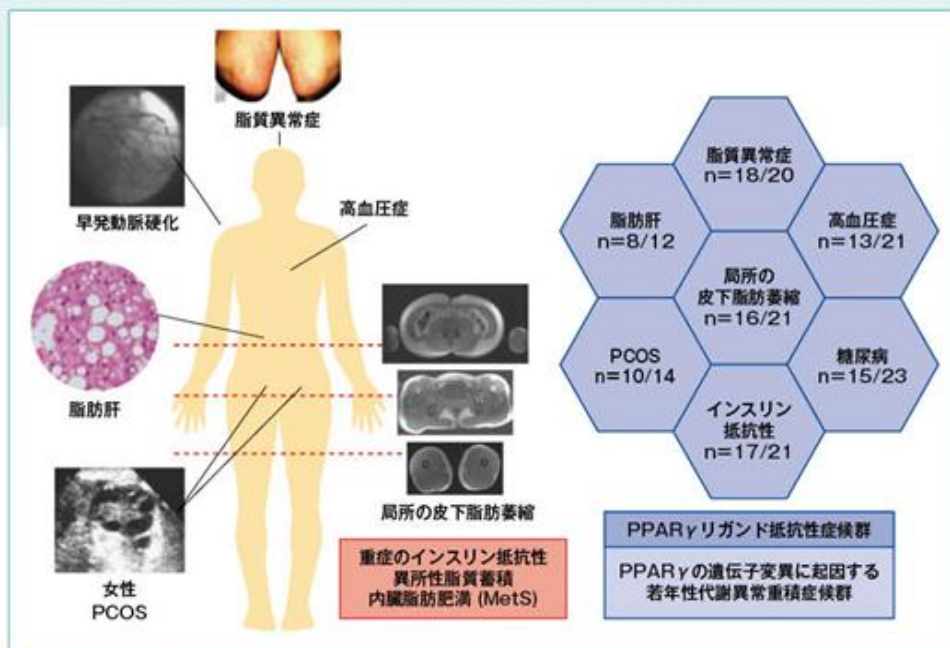


図7 PPAR γ リガンド抵抗性症候群

PPAR γ リガンド抵抗性症候群 (PLRS) の存在によって、生体において PPAR γ が十分に機能しない場合に生じる代謝異常の重積をイメージすることができる。PPAR γ の機能不全は生体に強いインスリン抵抗性を惹起し、肥満の脂肪組織では PPAR γ の活性が低下している。

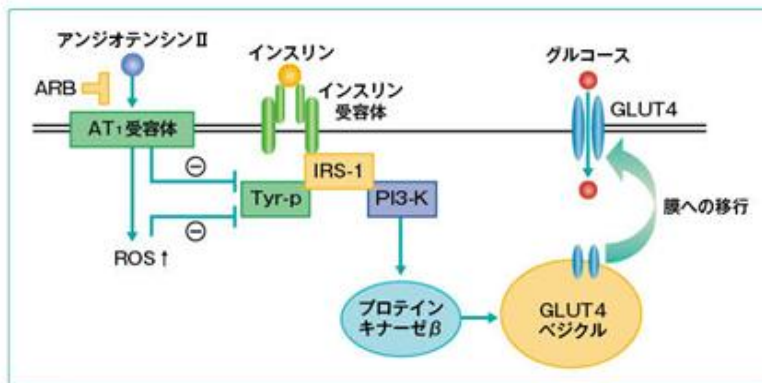


図8 インスリン受容体シグナル伝達経路に対するアンジオテンシンⅡの阻害メカニズム

アンジオテンシンⅡの作用過剰は高血圧症や肥満に伴うインスリン抵抗性の病態に深く関わっている。

一連の遺伝子群を最上流で制御するマスター遺伝子である。PPAR γ の作用が十分に発揮されない結果、若年から種々の代謝異常が重積する病態として PPAR γ 遺伝子変異に起因する PPAR γ リガンド抵抗性症候群 (PLRS) が知られており、重症のインスリン抵抗性と難治性の高血圧症、動脈硬化に加え、脂肪肝、脂肪筋などの異所性脂質蓄積を伴い、女性ではしばしば多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) を合併する (図7)。メタボリックシンドローム (肥満症) の脂肪組織ではエビゲノム機序や酸化ストレスなどの機構を介して、それ以上の脂肪細胞肥大を防ぐ“一種の

代償機転”として PPAR γ 活性が低下している。したがって、肥満脂肪組織における適度な PPAR γ の活性化により、脂肪組織の機能改善、異所性脂質の引き抜きと脂肪毒性の解除、インスリン抵抗性の改善、抗炎症効果が期待できる。

アンジオテンシンⅡ作用を伝達する AT-1 AII 受容体シグナルはインスリン受容体信号伝達を強力に阻害する¹⁰⁾ (図8)。種々の ARB や ACE 阻害薬が細胞や病態モデル動物のインスリン抵抗性を改善すること、臨床的にも 2 型糖尿病の新規発症を抑制することが報告されてきた。一方、

表1 転写因子型核内受容体に対する選択的調節薬

	温存したい効果	取り除きたい効果
エストロゲン受容体 (SERM)	骨粗鬆症予防	細胞増殖・発癌(子宮体癌・乳癌)
グルココルチコイド受容体 (SGRM)	抗炎症	血糖値上昇, 骨粗鬆症, 骨格筋量の減少
PPAR γ (SPPARM)	インスリン抵抗性改善, 内臓脂肪量減少	皮下脂肪量の増加, 体重増加

転写因子型核内受容体に対する選択的調節薬としてSERM (選択的エストロゲン受容体調節薬)やSGRM (選択的グルココルチコイド受容体調節薬)の臨床応用や創薬が進んでいる。テルミサルタンはARBであると同時に、転写因子型核内受容体PPAR γ に対する選択的PPAR調節薬(SPPARM)の特徴を持つユニークな薬剤といえる。

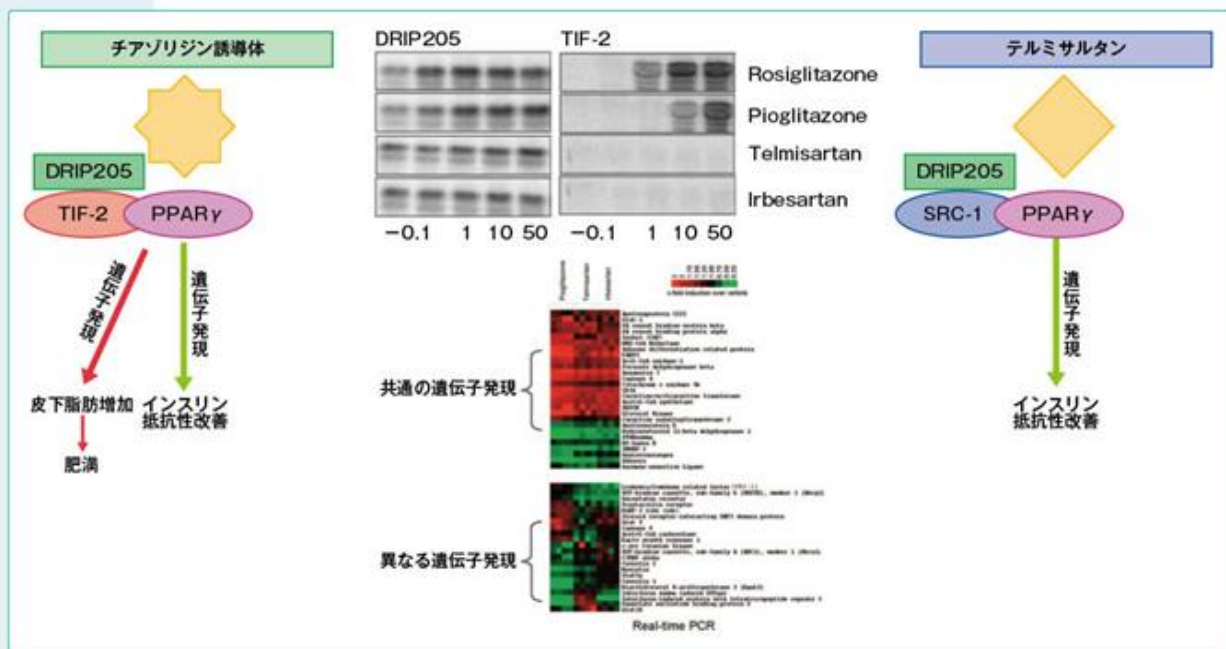


図9 皮下脂肪組織の増加を起こしにくいSPPARM (選択的PPAR γ 調節剤)の分子作用メカニズム

テルミサルタンは脂肪細胞の肥大に防御的に働く転写共役因子Steroid Receptor-Co-activator 1 (SRC-1)を利用してPPAR γ に結合するため、チアゾリジン誘導体のようなPPAR γ フル・アゴニストで観察される皮下脂肪の増加作用が回避できる。SRC-1と拮抗関係にある転写共役因子TIF-2は脂肪細胞の肥大に関わる種々の遺伝子の発現誘導に関与する。SRC-1をノックアウトしたマウスは肥満になりやすく、TIF-2をノックアウトしたマウスは肥満になりにくいことが判明している(文献12)。

TIF-2: 体脂肪増加を誘導する。; 肥満防御に働くコアクチベーター SRC-1と拮抗する
DRIP 205: インスリン感受性を高める遺伝子群の発現調節に関わるコアクチベーター

転写因子型核内受容体に対する選択的調節薬として既に臨床応用されているSERM (選択的エストロゲン受容体調節薬)や薬剤開発が進められているSGRM (選択的グルココルチコイド受容体調節薬)はそれぞれ、骨粗鬆症改善効果、抗炎症効果という望ましい効果だけを温存し、エストロゲンによる細胞増殖作用(子宮癌や乳癌の誘発)やグルココルチコイドによる血糖上昇作用・骨粗鬆症誘導作用など、望ましくない作用を除外するというコンセプトのもとに創薬設計されている(表1)。

ARBであると同時に、転写因子型核内受容体PPAR γ に対する選択的PPAR調節薬(SPPARM)の特徴を持つ

テルミサルタンは、脂肪細胞の肥大に防御的に働く転写共役因子Steroid Receptor-Co-activator 1 (SRC-1)を利用してPPAR γ に結合するため、チアゾリジン誘導体のようなPPAR γ フル・アゴニストで観察される皮下脂肪の増加作用が回避でき、むしろ内臓脂肪の減少効果が期待できる。一方、チアゾリジン誘導体においては、SRC-1と拮抗的に働くことで脂肪細胞肥大に関わる一連の遺伝子群の発現調節に関与する転写共役因子であるTIF-2を用いて標的遺伝子群の発現を制御していることが判明している^{10,11)}(図9)。

境界型糖尿病を伴うメタボリックシンドローム型高血圧

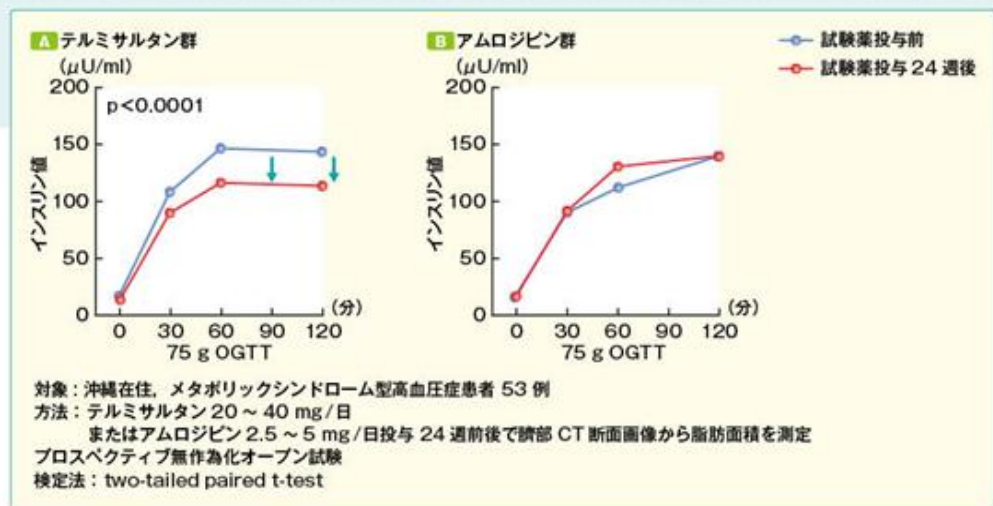


図10 テルミサルタンによるメタボリックシンドローム型高血圧症患者の糖負荷後高インスリン血症の改善

境界型糖尿病を伴うメタボリックシンドローム型高血圧症患者に対して6ヵ月間、テルミサルタン (ARB+部分的PPAR γ アゴニスト)あるいはアムロジピン(CCB)を用いて同程度の降圧を達成した前後で75 gOGTTを行い、血中インスリン濃度の変動を比較した。

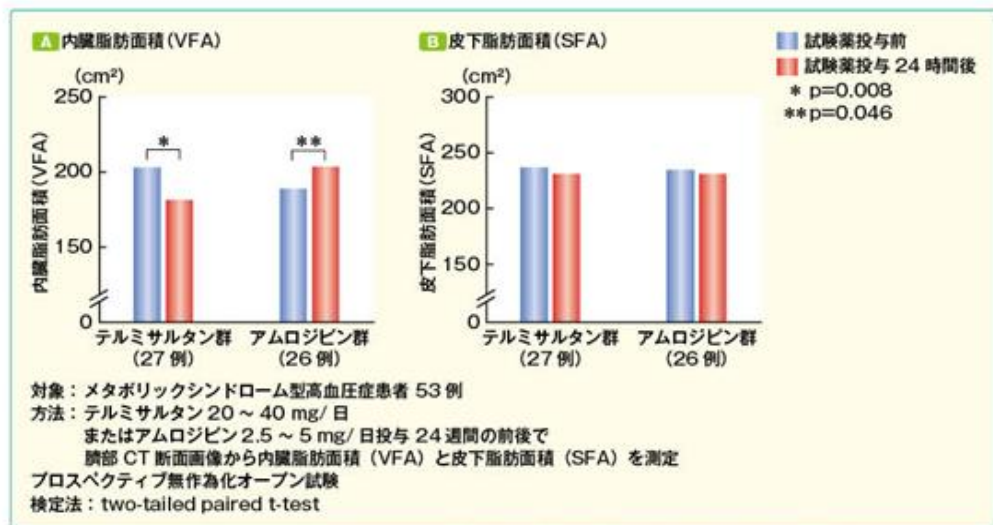


図11 テルミサルタンによるメタボリックシンドローム型高血圧症患者の膵高レベルCT内臓脂肪面積の減少

試験期間の前後でCTを用い、膵高レベルの内臓脂肪面積と皮下脂肪面積を測定したところ、テルミサルタン群、アムロジピン群の両群間で皮下脂肪面積 (SFA) の変動には明らかな差異を認めなかったが、内臓脂肪面積 (VFA) においてはテルミサルタン群において有意な減少が観察された。同様の結果は国内外から多数報告されており、再現性が確認されている。内臓脂肪の減少効果はテルミサルタンが持つ選択的PPAR調節作用に起因すると考えられる。

症に対して、6ヵ月間、テルミサルタン (ARB+部分的PPAR γ アゴニスト)あるいはアムロジピン (CCB)を用いて同程度の降圧を達成した前後で75 gOGTTを行い、血中インスリン濃度を比較したところ、血糖値面積 (AUC)には両群間で有意な差を認めなかったが、血中インスリン値はテルミサルタン群において明らかな低下が観察された¹³⁾ (図10)。テルミサルタン群ではより少ない量のイン

スリンで同程度の血糖値を維持できたことを示しており、インスリン抵抗性の改善が示唆された。また、この試験期間の前後でCTを用い、膵高レベルの内臓脂肪面積と皮下脂肪面積を測定したところ、両群間で皮下脂肪面積 (SFA) の変動には明らかな差異を認めなかったが、内臓脂肪面積 (VFA) においてはテルミサルタン群において有意な減少が観察された¹³⁾ (図11)。

今後の展望と課題

部分的PPAR γ アゴニストとして作用するARBであるテルミサルタンはリクルートする転写共役因子の違いによって巧まずして太りにくい遺伝子発現プロファイルを実現する選択的PPAR調節薬(SPPARM)であり、通常のARBと少量のチアゾリジン誘導体を併用する場合は明確に異なる代謝改善効果が期待できる¹⁴⁾。境界型糖尿病を伴う、とくにメタボリックシンドローム合併高血圧症の症例に対

してテルミサルタンが2型糖尿病への移行を遅らせる可能性が注目される。

同様の発想から、境界型糖尿病を伴う脂質異常症の症例に対する種々の脂質異常症改善薬、境界型糖尿病を伴う高尿酸血症の症例に対するキサンチンオキシダーゼ阻害薬(尿酸降下薬)、境界型糖尿病を伴う肥満症の症例に対する睨りパーゼ阻害薬などの投与によって2型糖尿病への移行を遅らせる可能性、あるいは、難消化穀物などの天然食品由来生理活性物質の活用¹⁵⁾に関して糖尿病予防効果に関する臨床的な検証が待たれる¹⁶⁾。

参考文献

- 1) Kendall DM *et al.*, *Am J Med.* 2009; 122(6 Suppl): S37-S50.
- 2) Shimabukuro M *et al.*, *Int J Cardiol.* 2013; 167(5): 2108-13.
- 3) Shimabukuro M *et al.*, *Diabetes Care.* 2011; 28(7): 856-64.
- 4) Monnier L *et al.*, *JAMA.* 2006; 295(14): 1681-7.
- 5) Knowler WC *et al.*, *N Engl J Med.* 2002; 346(6): 393-403.
- 6) Diabetes Prevention Program Research Group *et al.*, *Lancet.* 2009; 374(9702): 1677-86.
- 7) Torgerson JS *et al.*, *Diabetes Care.* 2004; 27: 155-161.
- 8) DeFronzo RA *et al.*, *N Engl J Med.* 2011; 364(12): 1104-15.
- 9) Holman RR *et al.*, *N Engl J Med.* 2008; 359(15): 1577-89.
- 10) Kakuta H *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* 2014; 349(1): 10-20.
- 11) Schupp M *et al.*, *Diabetes.* 2005; 54(12): 3442-52.
- 12) Picard F *et al.*, *Cell.* 2002; 111: 931-41.
- 13) Shimabukuro M *et al.*, *J Hypertens.* 2007; 25(4): 841-8.
- 14) 益崎裕章, 日本内科学会雑誌. 2011; 100(9): 2638-45.
- 15) Kozuka C *et al.*, *Diabetes.* 2012; 61(12): 3084-93.
- 16) 益崎裕章, 日本医師会雑誌. 2014; 143(1): 65-8.

Profile

益崎裕章 (ますざき ひろあき)

1989年 京都大学 医学部 卒業
 1996年 京都大学 大学院 医学研究科 博士課程 修了, 医学博士
 1999年 京都大学 医学部 第二内科 助手
 2000年 ハーバード大学 医学部 招聘 博士研究員, 客員 助教授
 2003年 京都大学 内分代謝内科 助教
 2008年 京都大学 内分代謝内科 講師
 2009年 琉球大学 大学院 医学研究科 内分代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 教授
 2014年 琉球大学医学部附属病院 副院長, 琉球大学医学部附属病院 医師キャリア支援センター長, 琉球大学医学部附属病院 栄養管理部長, 現在に至る

鳥袋充生 (しまぶくろ みちお)

1987年 琉球大学 医学部 医学科 卒業
 1994年 琉球大学 医学部 附属病院 助手
 1996年 テキサス大学 サウスウェスタン メディカルセンター 留学
 1999年 琉球大学 医学部 附属病院 第二内科 講師
 2011年 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 心臓血管病態医学分野 特任教授, 琉球大学大学院 医学研究科 非常勤 講師, 現在に至る