

第142回日本医学会シンポジウム

糖尿病治療の最近の進歩

期日 平成24年6月21日（木）

会場 日本医師会館

日本医学会

第142回日本医学会シンポジウム

糖尿病治療の最近の進歩

日時：平成24年6月21日(木) 13:00~17:00

場所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121 FAX 03-3942-6517

13:00 開会の挨拶 高久史磨 (日本医学会長)

13:10 序論 春日雅人 (国立国際医療研究センター)

I. 糖尿病の病態と診断

(座長) 春日雅人 (国立国際医療研究センター)

13:20 1. 糖尿病の診断と病態評価の進め方

植木浩二郎
(東京大学大学院・糖尿病・代謝内科)

13:35 2. 糖尿病の合併症とその評価の進め方

羽田勝計
(旭川医科大学・内科学・病態代謝内科学)

II. 糖尿病治療の考え方

(座長) 河盛隆造 (順天堂大学大学院)

13:50 1. 治療の目標とエビデンスの考え方

荒木栄一
(熊本大学大学院・代謝内科学)

14:05 2. 食事・運動療法の考え方

渥美義仁
(東京都済生会中央病院・糖尿病臨床研究センター)

14:20 3. 薬物療法の考え方

加来浩平
(川崎医科大学・糖尿病・代謝・内分泌内科学)

Ⅲ. 糖尿病の薬物療法の実際

(座長) 門 脇 孝 (東京大学大学院)

14:35 1. インスリン分泌促進薬

綿 田 裕 孝
(順天堂大学大学院・代謝内分泌内科学)

14:50 2. インスリン抵抗性改善薬

戸 邊 一 之
(富山大学大学院・内科学)

15:05 3. インクレチン関連薬

稲 垣 暢 也
(京都大学大学院・糖尿病・栄養内科学)

15:20 4. インスリン療法

難 波 光 義
(兵庫医科大学・内科学/糖尿病科)

15:35 休憩

15:50 総合討論

(司会) 春 日 雅 人
(国立国際医療研究センター)
河 盛 隆 造
(順天堂大学大学院)
門 脇 孝
(東京大学大学院)

16:55 閉会の挨拶

久 道 茂 (日本医学会副会長)

17:00 終了

第142回日本医学会シンポジウム組織委員

春 日 雅 人 河 盛 隆 造 門 脇 孝

I. 糖尿病の病態と診断

1. 糖尿病の診断と病態評価の進め方

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

糖尿病は、「インスリン作用不足による慢性の高血糖を主徴とする代謝疾患群」であるので、その診断には慢性の高血糖状態の証明が必須である。空腹時、随時あるいは75gブドウ糖負荷試験における血糖値と同時にHbA1cを測定し、双方が一定の基準値を越えている「糖尿病型」であれば、糖尿病と診断できる。1回の検査で確定できなければ、日をあらためてできれば別の血糖検査とHbA1c測定を行うことが推奨される。口渇・多飲・多尿などの典型的症状や確実な網膜症の存在など、慢性高血糖の存在を示す所見があれば1回の血糖検査の結果のみでも糖尿病と診断できる。糖尿病であることが確実な場合、空腹時のインスリン値・Cペプチド値などを血糖値とともに測定して、インスリン分泌能やインスリン抵抗性を評価することも重要である。インスリン抵抗性の評価には、BMIや腹囲の測定も必要である。高度のインスリン分

泌低下が存在する場合には、1型糖尿病を疑い、GAD抗体などを測定する。1型糖尿病では、多くの場合直ちにインスリン強化療法が必要となるので、2型糖尿病とは治療法が全く異なることを念頭に置き、つねに鑑別を怠らないことが重要である。

また、1型と2型の鑑別には、家族歴や肥満歴の有無も重要であり、問診ではこれらの点を漏らさないようにする。HbA1c (NGSP)における糖尿病型である6.5%前後を呈する症例や、それより低値でも家族歴・肥満歴を有する症例では、積極的に75gブドウ糖負荷試験を行い、また同時にインスリン値を測定して、インスリン分泌の低下や遅延を評価することも、治療法の実施に有用である。

また、糖尿病型でない場合でも、インスリン分泌不全が認められる場合には、生活習慣の改善など糖尿病の発症予防をはかる。

2. 糖尿病の合併症とその評価の進め方

羽田 勝計

旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野

糖尿病は合併症の病気と言っても過言ではない。インスリンにより急性合併症(糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群)の治療が可能となって以降、慢性合併症が重要となってきている。慢性合併症の中心は、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)と大血管症(脳血管障害、心血管病変、末梢血管障害)であり、いずれも血管障害である。すなわち、糖尿病は全身の血管を障害する血管病であるとも言える。この中で、細小血管症は糖尿病に特異的であるが、大血管症は動脈硬化症であり、糖尿病は高血圧症・脂質異常症と並んで主要リスク因子と考えられている。

現在、網膜症は成人中途失明原因の第2位であり、腎症は慢性透析療法導入原疾患の第1位である。また、神経障害と末梢血管障害は外傷以外の下肢切断原因の第1位であり、心筋梗塞・脳卒中は主要な死因の一つであると共に脳卒中は要介護原因の第1位である。従って、糖尿病の治療目標は、これらの血管合併症の発症・進行を阻止することにより、健康人と同様のQOL・寿命を確保することにある。このために

は、まず各々の合併症を評価し、その病態を把握することが必要である。

細小血管症に関しては、既にその評価方法がほぼ定まっている。網膜症は眼底検査で評価するため、定期的な眼科受診が必要である。腎症は、尿アルブミン値と糸球体濾過量(GFR)を測定して評価する。神経障害は、自覚症状・アキレス腱反射・振動覚を評価して、簡易診断基準に基づいて診断する。同時に足の観察も重要である。

現在の問題点は、これらの評価が必ずしも定期的に行われていない点にある。例えば年1回の眼科受診は約50%、尿アルブミン値測定は約30%の糖尿病症例にしか行われていないと報告されており、今後の対策が必要である。

一方、大血管症のスクリーニングには、ABI-PWV、心電図、頸部エコーなどが繁用されているが、評価方法は数多く存在し、各々の病態に応じて選択することになる。

本シンポジウムでは以上の点を中心に議論したい。

II. 糖尿病治療の考え方

1. 治療の目標とエビデンスの考え方

荒木 栄一

熊本大学大学院生命科学研究部 代謝内科学

糖尿病治療の目標は、糖尿病固有の細小血管合併症や虚血性心疾患、脳血管障害などの動脈硬化性疾患の発症・進展を阻止し、糖尿病であっても健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)を維持、健康な人と変わらない寿命を確保する事である。そのためには、血糖や体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態を維持することが重要である。

血糖コントロール指標として、過去1-2ヶ月の平均血糖値を反映するHbA1cを重視し、この値によって血糖コントロールの評価を行う。評価は、HbA1c(NGSP)値6.2%未満、6.2-6.9%未満、6.9-8.4%未満、8.4%以上をそれぞれ『優』『良』『可』『不可』とし、『可』はさらにHbA1c値6.9-7.4%未満の『不十分』と7.4-8.4%未満の『不良』に分けられる。

いくつかの臨床スタディの結果より、血糖コントロールの目標値が提唱されている。熊本スタディの結果をもとに、細小血管合併症の発症・進展阻止の観点からHbA1c 6.9%未満が目標とされた。一方、動脈硬化性疾患の発症・進展阻止に関して

は、糖尿病発症早期から介入を行ったDCCTやUKPDSの長期経過観察において血糖コントロールの重要性が示されたが、既に糖尿病発症後10年以上が経過した患者や動脈硬化性疾患の既往がある患者を含んだACCORD、VADT、ADVANCEでは血糖コントロールの動脈硬化性疾患に対する有用性は示されなかった。従って、動脈硬化性疾患に関しては、個々の患者に合わせた治療目標が望まれる。

血圧は一般的に収縮期/拡張期130/80 mmHg未満を目標とし、尿蛋白が1g/日以上なら125/75 mmHg未満を目指す。血清脂質は、LDLコレステロール120mg/dl未満、HDLコレステロール40mg/dl以上、中性脂肪150mg/dl未満、non-HDLコレステロール(総コレステロール値からHDLコレステロール値を引いたもの)150mg/dl未満を目標とし、冠動脈疾患の既往がある場合にはLDLコレステロール100mg/dl未満、non-HDLコレステロール130mg/dl未満を目指す。禁煙や体重管理も重要である。

2. 食事・運動療法の考え方

渥美 義仁

東京都済生会中央病院 糖尿病臨床研究センター

糖尿病治療の目標は、糖尿病に関連した合併症の発症と進展を阻止し、健康な人と変わらない生活の質と寿命を確保することである。この目標を達成する治療として、食事療法、運動療法、薬物療法がある。薬物療法の進歩はめざましく、新しい血糖降下薬の出現が相次ぎ、糖尿病通院患者の血糖コントロール状態は改善している。しかし、薬物療法が進歩したといっても、食事療法をおろそかにして良好な血糖コントロールを得ることはできない。他の生活習慣病が、比較的“医師のさじ加減(薬物療法)”中心であるのに比して、糖尿病が“患者のさじ加減(食事・運動療法)”次第とされる所以である。

わが国の食事療法の基本は、栄養学的な面と食生活での実現性という面を考慮して作成された、「糖尿病食事療法のための食品交換表(日本糖尿病学会編)」に集約され

ている。この糖尿病食事療法は、糖尿病臨床において大きな成果を上げてきた。しかし、最近の食事療法には、望ましい栄養バランスの維持に加えて、食後高血糖を来たしにくい食事内容、中食と外食が増え多彩となった食生活への対応から、糖尿病の多様な病態に合わせた食事療法、など求められることが増えている。食文化、食習慣、食環境、遵守困難などの影響が大きい食事療法は、いわゆる大規模臨床試験でエビデンスを得ることが難しい。

糖尿病における運動療法は、急性の血糖低下作用、インスリン抵抗性改善作用、減量効果、筋力の維持、血圧低下作用、心肺機能向上、日常生活の活力やQOLの維持、などに効果があるとされている。食事療法と同様に、運動療法も患者の年齢や体力や環境などの個人差を十分把握して指導し、評価しなければならない。

3. 薬物療法の考え方

加来 浩平

川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学講座

糖尿病治療・管理の目標は健常人と変わらないQOLの確保と健康寿命の延長にある。その達成にはより厳格な血糖管理による血管合併症の発症・進展抑制が前提となる。患者の90%以上を占める2型糖尿病の病態は進行性であり、とりわけ機能的膵β細胞量の経年的な減少は、長期間の良好な血糖コントロールに大きく影響する。従って、今後の2型糖尿病への介入は、血管合併症の発症・進展抑制とともに病態進展阻止を念頭において行われるべきである。膵β細胞への負荷を軽減しつつ、良好な血糖コントロールを維持する事自体が、機能保持に結びつくものであり、介入にあたっては、この点に留意すべきである。

近年のアウトカム試験の多くは、より早期からの薬物療法の導入による積極的介入が、患者の生命予後の改善あるいは血管合併症の発症・進展阻止に有効であることを示唆している。食事や運動といったライフスタイルへの介入は何よりも重要であるが、不十分な場合はできるだけ早めに薬物

介入を開始すべきであることは、今や糖尿病管理におけるコンセンサスと言ってよい。病態の多様性に富む日本人2型糖尿病では、欧米と異なり、個々の症例に最適と思われる治療法の選択が推奨されている。薬物介入においては、病態を勘案した上で、より安全性に優れた治療法の選択が重要である。すなわち、低血糖リスクが少ない、肥満を助長しない、一日血糖の平坦化を伴うHbA1cの改善、さらには膵β細胞への負担が少ない良質な血糖管理を可能にする薬物療法を導入すべきである。インクレチン関連薬(DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬)に加えて、現在、臨床開発が進んでいる新規血糖降下薬は、これらニーズに対応した薬剤といえよう。

良質な血糖管理のための薬物療法が、管理目標達成とその長期維持を可能にし、治療の最終ゴールである患者QOLの確保と健康寿命の延長に寄与するものと思われる。

Ⅲ. 糖尿病の薬物療法の実際

1. インスリン分泌促進薬

綿田 裕孝

順天堂大学大学院 代謝内分泌内科学

糖尿病は、相対的あるいは絶対的インスリン作用の低下によっておこる代謝失調であり、その結果認められる高血糖状態が数々の血管合併症の原因となり、悪化因子となる。

したがって、その打開策として、残存している患者の膵β細胞からのインスリン分泌を促進させ、結果としてインスリン作用を高めることは、糖尿病の治療法として有用であると考えられてきた。事実、インスリン分泌促進薬を用いた治療が糖尿病関連エンドポイントを低下させることは大規模臨床試験でも明らかとなっている。ただし、この治療は必ずしも心血管イベント発症の抑制にはつながらないことも同時に知られているため、より良い治療が模索されている。

インスリン分泌促進薬にはSU剤とグリニド剤がある。いずれも主には、膵β細胞膜に発現するK-ATPチャンネルに作用し、細胞膜の脱分極を介して膵β細胞からのインスリン分泌を促進させるが、その作用時間の違いで前者は主に空腹時血糖を低下させ、後者は主に食後高血糖を改善させる。そのため、それぞれの薬剤が良い適応となるのは2型糖尿病の異なるステージである。最近では、その中間に位置するような薬剤も市販され、患者の膵β細胞機能に応じた治療が可能となりつつある。

実際の治療においては、これらの薬剤による低血糖の出現を極力抑制するとともに、不必要な増量をすることにより膵β細胞負荷増加を介して膵β細胞機能低下を引き起こさないよう留意する必要がある。

2. インスリン抵抗性改善薬

戸 邊 一 之

富山大学大学院 内科学

高脂肪食や運動不足などのエネルギー過剰の生活習慣による肥満と、インスリン抵抗性を基盤にした高血圧・糖尿病・脂質代謝異常などの危険因子を複数有するメタボリック症候群型の2型糖尿病の患者が急増している。基本病態はエネルギー過剰状態にある。

これまでの大規模臨床研究(UKPDS34やPRO active)の結果、ビグアナイド薬やチアゾリジン薬などのようなインスリン抵抗性を改善する治療が心血管イベントや死亡を減らすことが明らかにされてきた。

チアゾリジン薬は脂肪細胞の分化を促進し、小型脂肪細胞を増やすとともにアディポネクチンを増加させ炎症性サイトカインを減らし、インスリン抵抗性を改善する。抗動脈硬化を有するがその分子機構は、(1)糖脂質異常の改善作用、(2)アディポネクチンの増加、炎症性サイトカインの低下

作用、(3)血管のPPAR γ を介した作用である。この薬剤の投与には生活習慣の改善に注意を払わなければならない。食事療法(過剰エネルギー摂取の改善、塩分制限)・運動療法を守らないと、せっかくできた小型脂肪細胞が大型化し体重が増加の原因になるとともにその切れ味は悪くなる。

一方、ビグアナイド薬は主に肝臓でAMPキナーゼ活性を上昇させ、糖新生を抑制したり脂肪酸酸化の亢進を促進しインスリン抵抗性を改善する。体重増加傾向は少ない。

本講演では、この両者の作用機構の違いを論じながら、それぞれの薬剤によるインスリン抵抗性の改善がいかんして心血管イベントの抑制につながるのかを理解し、どのような患者に使えば血糖コントロールのみならず、心血管イベント発症の抑制に最も効果的なのかについて考えていきたい。

3. インクレチン関連薬

稲垣 暢也

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・栄養内科学

従来より経静脈的にグルコースを投与した時と比較して、経口でグルコースを投与した時の方がインスリン分泌が増強されることが知られていた。この増強は、グルコースの摂取に伴って消化管から分泌されるインクレチンによるもので、このような作用をインクレチン作用という。

インクレチンは栄養素の摂取に伴って分泌される消化管ホルモンで、上部小腸のK細胞から分泌される gastric inhibitory polypeptide (GIP) と、下部小腸のL細胞から分泌される glucagon-like peptide-1 (GLP-1) が代表である。これらのホルモンは膵β細胞に作用し、細胞内のcAMPレベルを上げることにより、グルコースによるATP感受性カリウムチャネルを介したインスリン分泌経路(惹起経路)を増幅することによってインスリン分泌を増強する(増幅経路)。従って、インクレチンは血糖値が高いときのみインスリン分泌を増強し、低血糖を起こしにくい薬剤の開発につ

ながるものと期待された。その後、インクレチンが分泌後速やかにDPP-4によって切断・不活性化されることが明らかになり、DPP-4を阻害することによって内因性のインクレチン作用を増強するDPP-4阻害薬、あるいは直接GLP-1受容体に作用し、かつDPP-4による切断を受けにくいGLP-1受容体作動薬の開発につながった。

わが国では2009年末以来、これまでに次々と新しいDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬が登場している。これらのインクレチン関連薬は、第一に、単独で低血糖を起こしにくいインスリン分泌促進薬であること、第二に、グルカゴン分泌抑制作用を有すること、第三に、体重を減少させる、あるいは増加させないこと、そして、動物実験の結果から膵島保護作用を有する可能性があること、などの特徴を有し、多くの利点をあわせもつ2型糖尿病治療薬として既に広く用いられ、糖尿病治療は大きく変わりつつある。

4. インスリン療法

難波 光義

兵庫医科大学 内科学糖尿病科

内因性インスリン分泌の枯渇した1型糖尿病がインスリン療法に依存せざるをえないことは当然であるが、わが国の2型糖尿病の病態基盤が、進行性の膵β細胞の機能不全さらにはアポトーシスによる細胞数減少であることが明らかになるにつれ、その根本的代償法としてのインスリン療法の重要性は明らかである。

インスリン療法はすでに90年の歴史を有しており、低抗原性を追い求める成果の一つがヒトインスリンであったが、臨床第一線現場ではその作用動態に飽き足らず、その後開発された皮下組織からの吸収が極めて速い超速効型やピークレスアクションの持効型など、各種インスリンアナログがすでに汎用されている。

また、インスリン療法を既存の経口血糖降下薬や新規インクレチン薬との併用処方

でさらにブラッシュアップし、「よりきめ細かく、より上質な血糖コントロール」を得ようとする試みも展開中である。

インスリン療法と一心同体の関係にある血糖自己測定(SMBG)もそのスペックは日進月歩で、血糖測定データをどうインスリン処方に反映させるか？その患者指導がインスリン療法の成否を左右するようになってきた。最近では、持続的に皮下組織液中のブドウ糖濃度を測定記録できるContinuous Glucose Monitoring(CGM)が登場して保険適応され、そのデータをインスリン処方のタイトレーションのみならず併用薬物とのカップリングに応用することで、より良好な血糖コントロールを目指せるようになってきている。

このように、再びインスリン療法はさまざまな局面で新たな時代を迎えつつある。

総合討論

(司会) 春日 雅人
国立国際医療研究センター

河 盛 隆 造
順天堂大学大学院

門 脇 孝
東京大学大学院