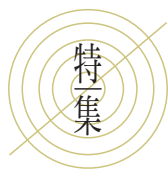




Vascular Street



先進循環器病治療研究会 「血管を護るための糖尿病治療戦略 ～インクレチン関連薬を中心に～」

於：福大病院同窓会ラウンジ



- 【総合司会】 福岡大学医学部 心臓・血管内科学 教授
 【特別講演】 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科学 講師
 【コメンテーター】 佐田病院 副院長
 済生会福岡総合病院 循環器科 部長
 白十字病院 副院長
 福岡大学病院 循環器内科 准教授
 福岡大学病院 循環器内科 診療准教授
 【ディスカッサー】 福岡大学病院 循環器内科

河村 彰 先生、西川 宏明 先生、岩田 敦 先生、佐光 英人 先生、安田 智生 先生、
 藤見 幹太 先生、森戸 夏美 先生、八尋 英二 先生、光武 良晃 先生、今泉 聡 先生

朔 啓二郎 先生
 野見山 崇 先生
 仁位 隆信 先生
 岡部 真典 先生
 白井 和之 先生
 小川 正浩 先生
 上原 吉就 先生

はじめに

本研究会は福岡大学寄附研究連携「先進循環器病治療学講座」が企画する研究会である。その第1回に、福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学講座の野見山崇講師をおよびした。先生の生まれは博多区千代町、山笠は千代流れ、生粋の博多っ子である。順天堂大学の出身で、順大の有名な河盛教授のご指導の下、多くの国際誌に論文を発表されている。今日は、「血管を護るための糖尿病治療戦略～インクレチン関連薬を中心に～」のタイトルで、お話を伺いたい。



野見山 第1回先進循環器病治療研究会で話す機会をいただき有難うございます。福岡大学病院は、日本で唯一地下鉄と直結している大学病院ですが、地下鉄福大前と病院受付までの間に、スターバックスがあります。ここで何とかキャラメルマキアートとか、何とかフラッパチーノを患者さんが飲んで、採血すると血糖値が上がるんじゃないかと心配していますが、私たちにメディカルフィットネスセンターという強い味方があります。ここで、スポーツ科学部の田中先生、病院では朔先生、柳瀬先生が共同で、メタボ解消の非薬物治療プロジェクトも行っています。中年の女性で初発の糖尿病の患者さん、私の外来に最初に来たときはHbA1cが14%ありましたが、教育入院後メディカルフィットネスセンターに週3回、数ヶ月通っていたと、血糖値も脂質プロファイルも完璧に正常範囲になりました。薬は一切使っていませんので、低血糖も起こっていません。やはり糖尿病の治療というのは、食事と運動が大事だということを証明する症例でした。メタボの診療の運動療法は保険診療ができませんので、患者さんに毎月自費で1万2600円払ってもらっています。でも、これを高いと見るか、安いと見るか、それは患者さんの判断次第ですが、この症例のように薬を使わなくても血糖値が下がるのであれば、これは決して高い値段ではないと考えていますので、ぜひ、患者さんをご紹介させていただきたいと思います。

HbA1cのとらえ方

今、日本のみならず世界中で、糖尿病の津波にのみ込まれようとしています。現在、2億2000万人世界中にいるとされている糖尿病患者は、15年後は3億人に膨れ上がり、アジアはこの15年で糖尿病の患者さんが2倍になります。糖尿病のコントロールは、HbA1cを下げるためにやっているのではありません。HbA1cがいくら良くても、その人が死んだり、血管合併症を起したら何の意味もありません。つまり、血管合併症を抑制することによって、患者さんのQOLを保って、かつ糖尿病でない人と変わらない寿命を確保することが私たちの目標で、HbA1cはただの指標でしかないわけです。各年代別に頸動脈IMT(動脈硬化の指標)を計ってみました。正常人と境界型の人と糖尿病の人ですが、境界型の時から糖尿病の人と同じくらいに動脈硬化が進んでいます。また20歳台の糖尿病患者さんは40歳台の健康な人と同じくらいの血管を、また40歳の患者さんは60歳の人より悪い血管を持っているわけです。つまり、糖尿病の方は、血管が10年から20年歳をとっているのです。CAPRI研究(図1)では、食事の前の血糖と食後の血糖の跳ね上がりをX軸に取りました。その時のHbA1cをY軸にとり、頸動脈IMTを3次元にとると、恐ろしいことにHbA1cが7%未満、日本の値(JSD)でいうと6.6%未満であっても、食後の血糖の跳ね上がりが120以上の人というのは、HbA1cが8.5%以上の人よりも動脈硬化が進んでいました。つまり、HbA1cと空腹時の血糖だけ見ては、患者さんの血管は守れません。

なぜ食後の高血糖が血管に悪いのか。

これは、血管を構成している内皮細胞や平滑筋細胞というのは、グルコーストランスポーター1という開けばなしのゲートで糖を取り込んでいます。ですから、一瞬でも高濃度になると、直接細胞内に糖が流れ込んできます。そして、様々な悪いシグナルを活性化するのみならず、それが慢性的に続いていくとミトコンドリアからの酸化ストレスの漏出を促進して、さ

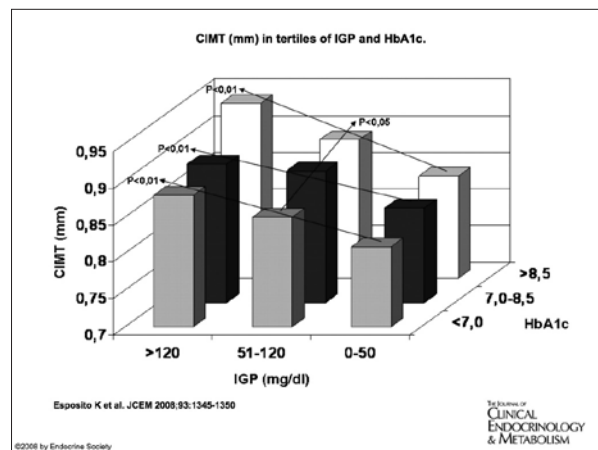


図1

らなる悪循環を生んでしまう。そしてミトコンドリアから飛び出したスーパーオキシドという酸化ストレスは、細胞内のNOと反応することによって、パーオキシナイトライドという反応性の高いラジカルを産生します。そして、このパーオキシナイトライドはDNAをダメージするのみならず、ニトロ化チロシンというたんぱく質の修飾によって血管合併症を促進していました。私たちはインスリン標的細胞に発生したパーオキシナイトライドはインスリンの下流で働いたたんぱく質をニトロ化して、分解したり、リン酸化を抑制することによってさらなるインスリン抵抗性を惹起することを報告してまいりました。

朔 食後の高血糖というのは、ただ単に一過性の高血糖ではなく、酸化ストレスを発生することによって血管合併症を促進しインスリン抵抗性をも惹起して、次の高血糖をも生んでしまう悪の権化であるということですね。患者さんの血管を護ろうと思ったら、この食後高血糖をしっかりコントロールしないといけないことが分かってきました。

野見山 順天堂の三田先生たちが行った研究ですが、HbA1c6%前半のコントロールが良い患者さんに、ナテグリニドを3回飲ませる群はコントロール群に比較し、1年後の頸動脈IMTは有意差を持ってナテグリニド(ファスティック)を入れた方が良かったです。つまり、HbA1cが6%前半でも食後高血糖を介入することで、1年後の患者さんの血管の運命を変えます。また、アポEノックアウトマウスに食後高血糖を無理矢理作って、一緒にα-GIのミグリトール、商品名でいうとセイブルですけども、それを飲ませて食後高血糖を抑制してやる、そうするとアテローム病変が有意差を持って低下しました。ジャズビアのようなインクレチン関連薬というのは、HbA1c6.3%と非常に良いコントロールがされているような患者さんでも、血糖値の高いところは低く、低いところは比較的高くしてくれることによって、血糖の変動幅を小さくしてくれるということが分かっています。平均の血糖値は変化しなくても、血管に関しては変動が少ない方がずっと優れているようです。私たちが何気なく使っている三つの超速効型インスリン、実は全く立ち上がりのスピードが違います。リスプロインスリンやインスリングルリジンは、だいたい30分から40分でピークを迎えます。しかし、いちばん使われているアスパルトインスリンは、50分から60分とピークが遅れます。ほぼ1型に近い内因性のインスリ

ニドや α -GI適用だと思います。 α -GIやグリニド、3回飲まないといけないと思っている先生がたが多いのですが、その必要は全くありません。たとえば血糖を見て夕食後だけに非常に高い人だったら、夕食前だけ α -GIを飲ませる、と言うのも有効な方法です(図2参照)。

糖尿病薬の使い方(2)

朔 私たちがよく遭遇するのは、HbA1cが高くて太っている人と痩せている人です。太っている人たちの病態の中心はインスリン抵抗性で、やはりメトホルミンやチアゾリジン誘導体をファーストチョイスして使うべきだと思いますがそれでいいですか？

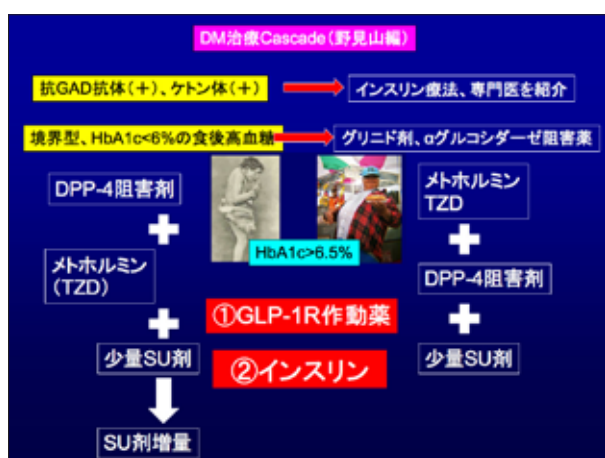


図2

野見山 使い方ですが、女性はメトホルミンを優先します。なぜなら、ピオグリタゾンで浮腫むほとんどが女性だからです。理由は分かりません。どうしても女性にピオグリタゾンを使いたい場合は7.5mg、つまり15mgの半錠という少ないドーズから使うようにしています。また、腎機能障害があるときや中性脂肪が高いとき、非アルコール性脂肪肝があるとき、動脈硬化が必ずあると分かっている人には、ピオグリタゾンを優先します。そして、極度の肥満の人はメトホルミンを優先的に使います。なぜならアクトスを使うと太ってしまう可能性があるからです。両者を併用することも一つです。これでも駄目だった場合に、DPP-4阻害剤を併用します。なぜかという、太っている人であってもすでに半分の β 細胞が落ちているからです。そして、それでもだめだったら少量のSU、少量と言うのはアマールールだったら2mgまで、グリミクロンだったら160mgまでだと思います。それ以上増やしてもこの人には全くメリットがないので、ここで駄目だったら注射薬に移行していただきたいと思ひます。痩せている人、この人の病態の中心は β 細胞のインスリン分泌不全なので、DPP-4阻害剤がファーストチョイスだと思います。DPP-4阻害剤は最初に出たときにたくさん重症低血糖が出た怖い薬だからあとに取っておくのはナンセンスだと思います。メトホルミンは最近DPP-4阻害剤のおかげでとても注目されていて、また癌を抑制するという事とも言われています。また、それでも駄目だった場合には、SU剤を少量、少し増量するというのも痩せている人には良いのではないかと思います。でも、それでも駄目だった場合、すぐにGLP1受容

体作動薬に変更していただきたいと思ひます。そして、それでも駄目だった場合は、インスリンに変更していただきたいと思ひますが、糖毒性を取るという観点では、GLP1受容体作動薬の前にインスリンのBOTのような形で併用するか、もしくは入院したらスパッと切って強化療法に持っていく、というのも患者さんのためになるのではないかと思います。

朔 先手必勝で血糖コントロールすることが患者さんの血管を護ることにつながるというお話です。患者さんの血糖コントロールを多面的にやることになりまひすね。それはいいことですか？

野見山 私、野球が好きなのでよく野球に例えますが、昔は先発・完投・エースで4番、神様、仏様、稲尾様という選手が中心だった野球ですが、今の野球は先発・中継・クローザーといたそれぞれの選手がそれぞれの役割を保ってチームで勝っていく、糖尿病のコントロールも今後このようになっていくと思ひますので、是非どんどん併用薬を増やして、もちろん保険診療守って、血糖コントロールのチャンピオンフラッグをゲットしていただきたいと思ひます。

白井 臨床面での質問ですけども、ピオグリタゾンはインスリン抵抗性を改善するという事で、大血管イベントを減らし期待していたのですが、最近、膀胱癌の件で少し落ち目になっていますが、インスリン抵抗性に関するDPP-4阻害薬のデータを教えてください。

野見山 DPP-4阻害薬は、基本的にはインスリン抵抗性は改善しません。インスリン抵抗性を改善する薬というのは、ピオグリタゾンとメトホルミンだけだと思います。先ほどの基礎データは、脂肪細胞の炎症を改善するという事であって、それが実臨床の場でインスリン抵抗性を改善するかというそれはまた話が違ひます。私たちのデータでも、太っていてインスリン抵抗性がある人の方が効きにくいということが言われていますので、やはりあくまでも基礎的研究の中で炎症を抑えていくものなので、実臨床の場でインスリン抵抗性を改善するかという、そうではないのではないかと思います。また、ピオグリタゾンで膀胱癌が話題になり、ピオグリタゾンをやめてDPP-4阻害剤に切り替えてくださいと言っているメーカーは、絶対にそれはしてはいけません。というのは、まったく作用機序が違うんですね。膀胱癌ですが、日本糖尿病学会はそれは絶対に悪いとも言っていないし、ADAもそうです。むしろ、ピオグリタゾンが膀胱癌を抑制するという論文が出ています。それから、去年の終わりに台湾ではピオグリタゾンの併用投与によって、膀胱癌の発症には有意差がないという報告が出ています。

仁位 やはり循環器で予後に関係するのは心筋梗塞、いわゆるソフトプラークのラプチャーが問題で、IMTが肥厚した場合と異なるとおもひますが、どのように考えてよろしいのでしょうか。

野見山 Atherosclerosisは、arteriosclerosisとatheroma formationの2つがあります。IMTが厚くなるというのは、arteriosclerosisに近い病変であって、マックスIMTが大きい、またプラークがあるなしの場合、それはatheroma formationと思ひます。糖尿病屋がIMTといった

しょうか。実はそれは違います。我々、DPP-4を止めるというと、GLP-1やGIPのことしか考えていませんが、実は生理学的な濃度であっても、DPP-4というのは他の物質も止めていることが分かっています。Substance Pは血管拡張作用があることも知られています。実はこのペプチドのシーケンスのある部分をDPP-4はカットします。同時にACEもカットします。ですから、血管拡張や血圧低下に役かっているのではないかもいわれています。ですから、DPP-4阻害剤とACE阻害剤を同時に投与すると、一部のDPP-4阻害剤では血管浮腫を起こします。細胞や組織、血管が障害されたときというのは、骨髄幹細胞から内皮細胞を誘導するような様々な物質が出ます。その中の一つがSDF-1 alphaです。糖尿病患者さんにシタグリブチンをのんでもらうと、DPP-4の活性化低下する、そして血中のSDF-1 alphaの濃度が上昇して、内皮細胞になって血管を護ってくれる可能性がある。ですから、DPP-4阻害剤というのは、弱いGLP-1受容体アゴニストではなくプラスアルファの作用もある、ということぜひ認識していただきたい。シタグリブチンコントロールされた患者さんというのは、エキセナチドでコントロールされた患者さんと同等に心血管イベントが少ないということが学会でも報告されています。

糖尿病薬の使い方 (1)

朔 つまり、シタグリブチンのようなDPP-4阻害剤というのは、後手後手にまわる前に、ファーストチョイスで投与した方が効果が出やすいのでしょうか？また、LDLコレステロールや血圧作用はどうでしょうか？

野見山 リスクは全部コントロールできた人に比べて、そうでない方は有意差を持って心筋梗塞を起こしてくるので、糖尿病患者さんの血管を護ろうとしたら、血糖値だけではなく、血糖脂質、血圧、すべて完璧にコントロールしなければいけない。シタグリブチンのような薬は、ただ単に血糖を下げるだけではなく、脂質や血圧に対してメリットがありそうですが、脂質や血圧を下げるためにシタグリブチンではなく、脂質は脂質の薬で、血圧は血圧の薬でコントロールしていく考え方でチョイスしていただければと思います。どんな背景を持っている人がHbA1cが下がったかという、シタグリブチンは開始時のHbA1cが高く、BMIがむしろ小さめで、罹病期間が短いほど効きやすいことをみだしました。インクレチン関連薬は体重が増えない。だから、太っている人には良いのではないか、なんて思っていたかも知れませんが、実はBMIが小さい方がよく効きました。つまり、太っている人と言うのはインスリン抵抗性が中心ですけども、痩せている人はインスリン分泌不全が中心だと思えます。ですから、こういったインスリン分泌の刺激約は、むしろ痩せている人の方がよく効くようです。

朔 では、シタグリブチン、どんな薬と併用するのがよろしいのでしょうか。

野見山 SU剤とインクレチン関連薬と言うのはアメとムチのような役割で、良いコンビネーションかもしれません。勿論、うまく使った場合です。少量のSU剤は、インスリン分泌を促進してくれて血糖がよく下がる、というのは最初に重症低血糖が起こったことから分かっていただけだと思います。また、循環器の先生方がよく使っているピオグリダゾン、これも膵β細胞上のインクレチンの受容体を上げてくれる、ということを下村

先生たちのグループが報告していますので、ピオグリダゾンを併用することもより良い効果が得られるかもしれません。また、メトホルミンは非常に注目されています。メトホルミンもピオグリダゾンと同じように、PPAR αという転写因子を介して、膵β細胞上のインクレチンの受容体を上げます。さらに、メトホルミンは内因性のGLP-1の分泌を上げてくれることが分かってきました。ですから、内因性の分泌を上げてDPP-4阻害剤がそれをデグラデーションしないようにして、そして膵β細胞ではインクレチンの受容体を発現させて、2つ併用することによって3つ、4つの効果が得られるという可能性があるようです。また最近、DHAやEPAといった多価不飽和脂肪酸がLa細胞に働いて、内因性のGLP-1の分泌を上げている報告があります。日本人がインクレチン関連薬に効く理由として、魚を中心とした食生活があるのではないかと思います。メトホルミンと腎機能ですが、ADAはこのような勧告を出しています。「メトホルミン製剤はGFRが60以上の人は大丈夫、45から60の人は投与して良いけども、3～6か月毎に腎機能チェックする」。30から45の人と言うのは、半量投与、常用量1500mgの半分なので750mgです。また、30未満の人は投与してはいけません。シタグリブチンを使ってうまくいかなかった患者さんには、まず、2錠から始めてみる。3錠にすると昼のライフコンプライアンスは悪くなったり、750から1000にあげた時の違いというのは、ドラスティックに変わりますので、私はすぐに4錠にするようにしています。そして、その後1500に上げていく、というような方法使っていただければ有効かつ安全にドーズアップできます。シタグリブチンは、様々な糖尿病薬と併用することによって、血糖のハーモニーを奏でて血管を護ってくれます。そして、最近ではピグアナイド剤、メトグルコは2250mgまで使用が可能になりました。また、α-GIも併用可能になりました。α-GIというのは、小腸の上部からの吸収を過度にシフトしてくれることによって、内因性のGLP-1の分泌を促進してくれるので、シタグリブチンのような薬とも相性が良いですね。また、最近インスリンとの併用も可能になりました。インクレチンとインスリンを併用するのはまるでウェディングベルを奏でると同じぐらい良い効果があるといわれています。なぜかという、いろいろな臓器保護効果に加えて、インスリンの直接的な血糖低下作用があるからと言っていきます。

さまざまな併用薬といっしょに血糖を下げるのがシタグリブチン。こういう話をしますと、他のインクレチン関連薬やDPP-4阻害剤も同じだから併用しても良いじゃないですか、という先生がたが沢山います。特に最近目に付くのが、GLP-1受容体作動薬リラグルチド(ピクトーザ)とメトホルミンの併用ですけども、私は保険適用になってない併用薬と言うのは、絶対にすべきではないと思います。新しい薬を大切に、併用薬は守って使っていただきたいと思いますので、よろしくお願ひします。私なりに使用薬剤のカスケードを作ってみたので、最後に参考にしていただきたいと思います。抗GAD抗体が陽性だったり、ケトン体が陽性でメタボリックな兆候がある人。このような人は、血糖値が高い低いにかかわらず絶対にインスリン療法の適用です。最近では、抗GAD抗体が陽性でも、まだHbA1cが7.5%ぐらいだから、適当にSU剤などでごまかせるのではないか、なんていう先生がいますが、絶対にそれはしては行けません。こういった症例は必ずインスリンでコントロールしてください。そして、境界型やHbA1cがあまり高くないけど食後の高血糖がピンポイントである人、こういう人と言うのはグリ

ンがまったく出ていない2型のおばあちゃんに痩せている患者さんです。BOT (basal-supported oral therapy) をされていたので入院して強化療法に変え、ランタスとリスプロインスリンの使ったら、ランタスの量がうまくいってないので朝は高いのですけれども、食後の血糖は抑えられている。まったく同じ症例に次の日、まったく同じドーズのピークが遅いアスパルトインスリンを使うとどうなるかという、日中ずっと食後200を超えてしまうような血糖が見られるわけです。この二つの曲線をトレースしますと、1日の血糖プロファイルはずいぶん違います。

朔 つまり、食後の高血糖というのは、その次の食事の直前の高血糖になるので、超速効型のどれを選ぶかだけによってその人の1日の血糖が違ってしまふ。だから、血管合併症も進みやすい。ショートアクションであっても、出鼻をたたくことによってその後の血糖プロファイルが変わってくる、そういう血糖コントロールをしないと動脈硬化が進んでしまうと考えると良いですね。

インスリン抵抗性に関して

河盛先生たちのデータですけれども、OGTT をして IGT の患者さんを4分割しました。血糖もインスリンもあまり高くはない人、血糖値もインスリンも高い人、インスリンだけ高い人、血糖値だけ高い人、そうすると両方高い人が IMT が厚い。恐ろしいことに血糖値よりもインスリンが高い人の方が IMT が厚かった。慢性高インスリン血症というも諸刃の剣で、独立した血管病変促進因子であるようです。それを証明してくれた研究があります。インスリン強化療法中の患者さんにピオグリダゾンを15から30mg 併用してみました。そうすると、1年後にインスリン需要量は有意差を持って低下しています。そして、血中の高分子アディポネクチンは有意に上昇しました。それを反映して頸動脈 IMT は両方とも低下しましたが、有意差を持って下げられたのは、ピオグリダゾンを併用した群です。同じようなスタディーで、メトホルミンを使った研究が海外でやられています。強化療法の患者さんにメトホルミンを入れて血糖をアジャストすると、5年後、4年後に心血管イベントは39%低下している。つまり、同じような血糖であってもインスリンを打つよりもセンシタイザーを使って行った方が血管を護ることができるようです。

インクレチン関連薬

最近肥満というのは、ただ単に脂肪細胞が大きくなるのではなく、そこで炎症が起きている、そして炎症細胞が様々なサイトカインを放出し、動脈硬化やインスリン抵抗性を惹起する。その中の一つのオステオポンチンをノックアウトして、ノットアウトマウスとコントロールのマウスに同じように高脂肪食で飼育してみました。そうすると、この両者、体重がまったく同じにもかかわらず、オステオポンチンをノックアウトすることによって、血糖が低い、またインスリン感受性が良いのです。では、何が違うのかを見てみると、ノックアウトマウスではワイルドタイプのマウスに比べて、脂肪組織にあるマクロファージの数が抑制されていた。そして、同じマウスはアポ E ノックアウトマウスと掛け合わせて、ダブルノックアウトマウスを作って、アンジオテンシン II を負荷する非常に過酷な状況にすると、ワイルドタイプのマウスでは動脈硬化を惹起しますが、ノックアウトマウスではそれが少なかった。シタグリブチンを肥満なマウスに投

与すると、CD11c という活性化されたマクロファージのマーカーが脂肪組織で著明に抑制されることも最近横浜市大の寺内先生たちのデータで示されています。つまり、肥満して炎症を起こした脂肪細胞、今まではこれを改善してくれるのは、チアゾリジン誘導体だけだと言われていましたけど、最近そこにシタグリブチンのような DPP-4 阻害剤、もしくはインクレチン関連薬も同じようなことをしているようです。インクレチン関連薬は、このように同じ血糖を下げるにしても SU 薬と違って、膵β細胞のアイレットの状態を保ったまま下げてくれる、つまり、β細胞を護りながら血糖を下げる薬剤として注目されています。同じインスリン分泌促進薬である SU 剤は、無秩序にインスリン分泌を促進することで低血糖や肥満、また膵β細胞の疲弊を起こします。馬車ウマだとすると、それにムチを打ったり槍を刺してもっと走れといっている鬼のような存在が SU 剤、そしてそこにニンジン差し出して、これでも食べて元気になりなさいと言ってくれる天使のような役割をしているのがインクレチンだと思います。GLP-1には多彩な作用があります。私たちは、GLP-1受容体のたんぱく発現をみました。そうすると、アイレットと同じように、マクロファージや内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージのセルライン、内皮細胞のセルラインに GLP-1受容体は発現している。そして、アポ E ノックアウトマウスの動脈硬化巣をとってきて、マクロファージのマーカーと GLP-1受容体を染色すると見事に一致します。つまり、動脈硬化層や血管においても GLP-1は何らかのアクションをしていることが予測されました。そして、マウスのマクロファージをとってきて、エキセナチド、商品名でいうとパイエットですけれども、それを添加することによって、核内への NF-κB の飛び込みが抑制されることをみだしてきました。そして、マウスに持続的にエキセナチドを投与すると、アテローム病変が用量依存的に有意に低下していると報告しました。しかし、このマウスたち糖尿病ではありません。ただのアポ E ノックアウトマウスです。ということはエキセナチドには、血糖非依存的に動脈硬化病変を抑制する作用があることも考えられます。また、血管を障害させて、循環器の先生たちが PCI の後にみるような状態を再現してみました。このマウスにエキセナチドを持続投与してみると、新生内膜形成は見事に抑制されました。そして、細胞のシグナルを見てみると、エキセナチドは平滑筋細胞で AMPK というメタボリックマスターレギュレーターと言われている物質のリン酸化することが分かっています。つまり、二つの話をまとめると、GLP-1、エキセナチドは、マクロファージに対しては NF-κB を抑制している。平滑筋細胞に対しては AMPK を活性化することによって動脈硬化を直接的に抑制する作用があるのではないかと。ですから、エキセナチド(パイエット)を使ってコントロールされた患者さんというのは、このように他の治療群に比べて有意差をもって心血管イベントが少ないと報告されています。また、GLP-1受容体アゴニストやインクレチン関連薬というのは、血糖を下げるだけではなく、膵β細胞を保護してくれる、動脈硬化を抑制する、脳や腎臓を保護する多面的作用があるのではないかと、ということが予想されるわけです。勿論、ねずみでしかわかってない作用なので、人に当てはめられるかという分かりませんが、同じ血糖をコントロールするならばどちらが良いか、ということ考えた場合、こういった研究データが出ている方がメリットがあるのではないかと、思うわけです。

では、DPP-4阻害剤は弱い GLP-1受容体アゴニストなので



場合、arteriosclerosis、新生内膜増殖、平滑筋細胞増殖を中心としたフラットなIMTというふうには思っていたらと思います。

岡部 私は、糖尿病が専門ではないのですが、メトホルミンと低血糖発作はどういうふうを考えてよろしいですか。

野見山 基本的にはメトホルミン、インスリン感受性改善薬等、単剤では低血糖を起さないとします。ただ、ある特殊なケースでは、起こしてくる可能性がありますので、例えば肝機能障害がある場合、アルコールをたくさん飲む患者さんには、ジャヌビアでも低血糖が起こることがあります。

上原 昔はIGTのレベルを糖尿病でないからとか言って、「あなた、安心していいですよ」みたいな説明をしていましたけど、IGTのレベルから指導すべきですね。糖尿病になっていくらがんばってもあまり大きなメリットなさそうです。その時に、先生自身はどうなさっているのでしょうか。私は、 α -GIは面倒ですから、むしろDPP-4阻害薬は結構前倒して最初から使っても良いようなお薬じゃないかなと思いますけど。

野見山 アメリカだったら、僕はやるべきだと思います。ただ、日本の保険の診療上なかなか「やるべきです」ということはできないんですけど。IGTの患者さんにグルコバイを飲ませることによって、もちろん血糖が糖尿病に反応発症が抑えられるだけではなくて、心血管イベントも抑えますので、食後高血糖を中心に早い時期から改善するべきだと僕は思います。今、ベースンに関しては、高血圧と高脂血症どちらかがあって、IGTの人でも保険診療で行なえますので、ベースンは良いのかなと思いますけど、IGTの状態でもDPP-4阻害薬を投与して、心血管イベントが抑制されるか、もしくは糖尿病の発症が抑制されるかは、まだエビデンスがないので絶対薦められるというものではないと思います。

岡部 イベントを抑制しているお薬といいますが、それをもう一度整理していただけますか。

野見山 抗糖尿病薬のなかで、今まで心血管イベントを抑制しているお薬というのは、基本的にすべてです。というのは、SU剤であっても、イベントを抑制していますので、血糖コントロールを良くするというのが基本的に1番大事です。もちろんDPP-4阻害薬やアクトスは動脈効果にメリットがある。でも、血糖がよくなければ、それはまったく効果がありません。同じ血糖をコントロールできるのであればこちらの方が良いですよ、という話であって、DPP-4阻害薬を飲んでいながらSU剤なんか併用しなくても血糖が高くて大丈夫だというものとは違っていますので、もちろん血糖値を下げるためにSU剤が必要悪と言っているんですけど、入れなくてはいけない場合もありますし、ハイパーインスリンは動脈効果を促進しますがインスリンを入れなければいけない場合もあります。血糖コントロール

をすることを大前提に考えてください。

上原 GLP-1と中枢というか食欲の作用ですけども、エキセナチドなんかは痩せると言われますけども、実際にシタグリプチンなんかでそんな印象は受けないんですけど。DPP-4阻害薬は食欲はどうなるのですか？

野見山 いや、抑制しないですね。食欲抑制作用、勿論、中枢にもあるということも言われているのですが、メインは胃の蠕動運動の抑制といわれています。それに関して、最近、ピクトーザを出て1年ちょっと経つけど、最初食欲も抑制されたんですけど、全然だめになったというケースがあります。それをパイエッタに変えると良くなるかですが、実は良くなるんです。というのは、血糖降下作用と食欲抑制作用は全く違ったパラメーターを考えていただきたいのです。特に、食欲抑制、空腹感の抑制というのは、ずっとGLP-1の血中濃度が高いと耐性がでてくるということが最近分かってきているので、1日1回ピクトーザを打つとずっと血中濃度が高いので、最初良いような気がしますけど、だんだん満腹感が得られなくなります。ただ、パイエッタは2回打たないといけないということがあります。

小川 私の症例で40歳半ばの男性で、もともとSU剤が入っていて、HbA1cが7.5%くらいになって、シタグリプチンを入れたんですけど、それから2カ月後くらいにHbA1cが8%くらいになりました。そういう患者さんの場合は、先生もさつきおっしゃったんですけど、血糖値を基準にしてですけど、どのように取り扱っていますか。

野見山 メトホルミンを併用するべきだと思います。もし、動脈硬化があったりということであればピオグリタゾンもいいと思いますけど、SUを減らしてシタグリプチンを併用して血糖が上がる例が結構ありました。でも、僕はそれで良いと思います。なぜかというところ、ゴルフで例えるとある程度自己流でゴルフをやっていたら、ある程度スコアがいくじゃないですか、それがSU剤を打って血糖を下げている状況です。でも、石川遼みたいにプロになろうと思ったら、もう一度フォームを直さないといけませんよ。フォームを直す時は一度スコアが落ちますよね、それがHbA1cが高くなったことと同じです。だから、一度フォームを修正するためにSU剤を減らしてシタグリプチンを打つ。でも、実際にはスコアを伸ばしていかなければいけないから、次は正しいフォームでどのようにスコアを伸ばしますかと。言った場合に、メトホルミンやピオグリタゾンを増やしていく。それでもだめだった場合には、やむをえずSU剤を増量、それでもだめだった場合にはインスリンを使うという形を取っていただければ良いかと思います。

Prof. Saku's Commentary

今日は、第1回の先進循環器病治療研究会にふさわしいお話をさせていただきました。先生は凄く立派な仕事をされているので、いろいろな機会でお話をさせていただこうと思います。シタグリプチンを中心とした研究会ですけども、新しい知見をどんどんご紹介したいと思います。