

NPO法人 臨床応用科学
Clinical and Applied Science

Vascular Street



第1回 薬物血管研究会 [特別講演] 「心血管イベント抑制を目指した糖尿病治療戦略」



川崎医科大学
内科学
教授
加来 浩平 先生



福岡大学
心臓・血管内科学
教授
朔 啓二郎 先生



福岡大学病院
循環器内科
助教授
松永 彰 先生



福岡大学病院
内分泌・糖尿病内科
講師
安西 慶三 先生



福岡大学
薬理学
講師
上原 吉就 先生

朔 今日は川崎医科大学内科学の加来浩平教授をお迎えし、心血管イベント抑制のための糖尿病治療のトレンドをお聞きしたいと思います。加来教授のご教室の先生方とは、動脈硬化学会や様々な研究会などで一緒にさせていただいてました。

加来 お招き頂きありがとうございます。それでは、日本人における2型糖尿病発症の成因と病態から示したいと思います。

(図1)を見て下さい。日本人のインスリン分泌能は、西洋人に比べ約半分位と言われています。これは俵約遺伝子説で説明されます。日本人は長い間農耕民族で高脂肪食は食べることがなく、粗食に対応していました。一日の摂取エネルギーは増えておらず、江戸時代・明治時代を通して日本人の一日平均摂取Calは2000kcal程度ではないかと言われていました。ところが、戦後、飽食の時代でたくさん食べるようになり、食事の内容が変わって、脂肪の摂取量が増えました。50年間で脂肪摂取量が約4倍とな

り、しかも動物性脂肪が増えている。脂肪摂取が増えてしかも動かなくなり、車社会、ストレス社会、運動不足が関わり肥満患者が増えました。肥満患者が6割増えているというわけで、インスリンが効きにくい身体になっています。

朔 私達は元来、分泌低下でインスリンが足りないところに抵抗性が増大し、相対的なインスリン作用不足がおこって糖尿病が増えるということですね。

加来 その通りです。現在、患者数は740万とされていますが、これは平成14年の実態調査に基づいており、HbA1cを6.1%以上で切りますとこのような数字になります。糖尿病の疑いが否定できない方(HbA1cが5.6~6.0%)が880万人。併せますと1600万人が糖尿病か糖尿病の疑いがあるということで、少なく見積もっても50年間で30倍に増えています。全人口1億2000万強とすると、6%位は糖尿病であって、その予備軍含めると13.5%になります。糖尿病があると、寿命が短くなり、QOLが



One-point lesson for medical students

Q. インスリン抵抗性改善薬の使い方を教えてください。

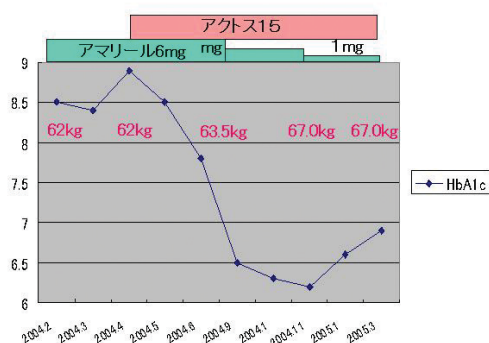


福岡大学病院
内分泌・糖尿病内科
講師

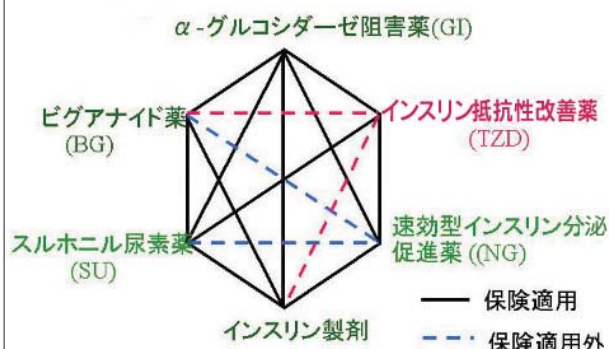
安西 慶三 先生

糖尿病の治療方針の一つは膵β細胞機能を守ることであり、膵β細胞機能が残存している期間の肥満患者にはインスリン抵抗性改善薬であるアクトスやビグアナイド薬が選択される。アクトスとビグアナイドはその作用機序の違いにより肥満糖尿病患者であっても常に同程度の治療効果を認めるわけではない。また現在経口血糖降下薬は単剤および併用薬ともスルホニル尿素薬の使用頻度が最も高い。これはインスリン分泌が低下しているタイプが多い日本の糖尿病患者の特徴を考えると合目的ではあるが、スルホニル尿素薬の無効例に漫然と継続するべきではなく、症例(下図)のようにインスリン分泌が残存している場合にはアクトスとの併用が有用であり、またスルホニル尿素薬からインスリン治療への切り替えも膵β細胞の疲弊化を解除するためには必要である。本例のようにアクトスには体重増加、循環血漿量の増加を認めることがあり、心不全及び心不全の既往歴のある症例には禁忌である。現在アクトスとの併用薬はα-グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬は保険適応が認められており、糖尿病の治療薬は個々の病態および病期に応じた選択肢がある。

症例:69歳、女性。身長160cm、体重62kg、罹病歴13年、変形性膝関節症。細小血管合併症なし。心不全の既往なし。
FPG 217mg/dl、F-IRI 10.4 μU/ml



経口血糖降下薬の併用パターン





日本人2型糖尿病発症の成因・病態

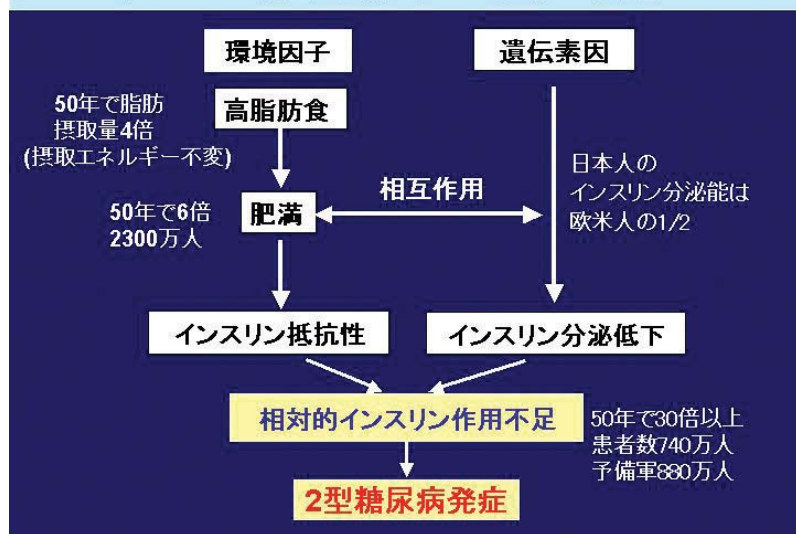


図 1

低下する。だいたい毎年3500名の方が、新たに糖尿病で失明します。そして腎症で血液透析に至る患者さんが約1万4000人。それから今日のテーマであります大血管イベントでは、糖尿病がベースとなることが非常に多いわけです。

松永 昨年のLancetのインターハートスタディ (the INTERHEART study) では、世界各地エリアごとに、糖尿病があれば心血管イベントはだいたい4.5倍から5倍に増えるという結果になっています。最も重要なことは患者数がこれからも増えるという点です。平成14年の実態調査で年齢別の有病率を見ますと、男性で50歳以上では25%が予備軍あるいは糖尿病です。高齢者 (WHOの基準では65歳以上をいうわけですが) になりますと30%を超えます。3人に一人は糖尿病か疑いを否定できない。これからわが国は未曾有の高齢社会に入ります。そして、患者さんはうなぎのぼりに増え、当然国民医療費も圧迫することになりますね。

加来 とりわけ問題なのは高齢者一人をこれからは就労人口二人で支えなければいけない時代がくるということです。ですから我々がやらなければいけないのは、糖尿病の患者さんが増えることを抑制すると同時に患者さんの医療費を高騰させない、合併症を起させないことが大事になります。これが今日のポイントです。日本人の平均余命は男性で79歳、女性で86歳ぐらいだと思います。ところが健康寿命になりますと7年引かなければならない。健康寿命からいけば、男性は72歳が本当の寿命に

なります。誰だって寝たきりで長生きしたくない。だから本当の寿命は健康寿命です。朔 糖尿病と健康寿命との関係を示して頂けますか。

加来 糖尿病があると健康寿命は7年どころではなく更に短くなります。カナダのトロント大学のデータで昨年のLancet誌に報告されたものですが、例えば心筋梗塞発症率を見ますと男性・女性で糖尿病がある場合・ない場合、いかなる年齢をとっても当然糖尿病があれば発症比率は高い。年間1000人あたり10件イベントがあるところで見ますと、この差が平均15年。男性女性とも心筋梗塞性死亡で14.2年早く発症します。糖尿病であれば、脳卒中も含め

めましてだいたい14~5年は短くなる。だから心筋梗塞・脳梗塞を起しますとやはり健康とは言えなくなりますね。

上原 教科書的には糖尿病の治療の目的は、まず急性合併症 (昏睡) による死亡を防ぐ。これはWHOの糖尿病予防戦略の中にもありますが、インスリン治療のおかげでほぼ達成できています。しかし、慢性合併症である血管合併症の発症進展がQOLを非常に損ねる。健康寿命を損ねるので、その阻止が糖尿病治療の目的となるわけですね。

加来 従って、血圧治療・脂質の代謝異常の治療も同じ線上にあるわけです。UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) のデータでは、最初から糖尿病の薬物治療をやる群、薬を使わないで食事療法だけと大きく二群に分けて比較すると当然最初から薬物を使った方 (強化療法) が良かった。また、(図2) に示すように最初の10年間でHbA1cが低ければ低いほど細小血管障害がどんどん減ります。The Lower the betterであるということです。これはDCCT (Diabetes Control and Complications Trial) や熊本スタディでも全く同様な結果となっています。一方、心筋梗塞を見てみますと、心筋梗塞も少しは下がるけれどもきれいな有意差はなかった。理由の一つは心筋梗塞発症というのはHbA1cだけでなくリスクの重積状態であるんですね。脂質、血圧、喫煙とりわけ血糖 (グルコーススパイク) の問題が重要であると言われています。もう一つの理由はUKPDSでは空腹時血糖をみて血糖管理するプロト



心筋梗塞と細小血管障害の発生頻度 UKPDS35

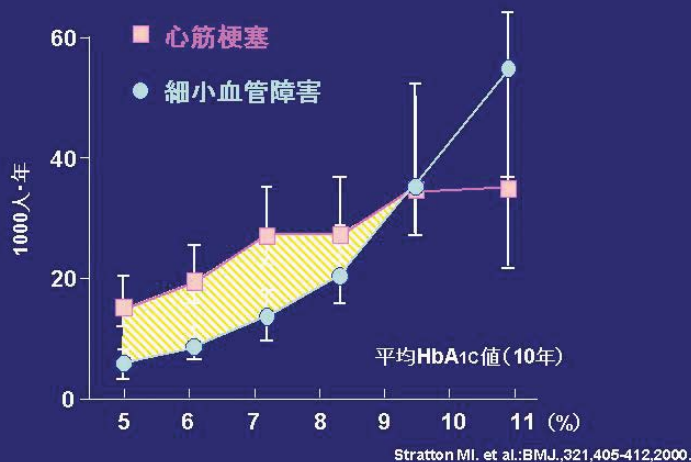


図 2

コールなので、食後高血糖は見逃されていたであろうと思われます。

アディポサイトカイン ネットワークの異常

安西 つまり、糖尿病による血管合併症には2種類ある、細小血管障害合併症というのは糖尿病に特異的な合併症で、糖尿病がなければ起こらない。いわゆる糖尿病発症して年数をして顕在化しますし、緩やかに進展する。そして血糖コントロール依存性が強い。一方、動脈硬化性病変、心筋梗塞・脳卒中というのは境界領域・境界型 (IGTの段階) から合併して、食後高血糖と密接に関係する。メタボリックシンドロームとの関係は如何でしょうか。

加来 メタボリックシンドロームは心血管イベント発生の基盤病態に重要な役割を果たしている可能性があります。内臓肥満に基づく種々の代謝異常、アディポサイトカインの異常です。病態的にはインスリン抵抗性が増大しており、インスリン分泌過剰反応で代償している間は糖尿病までいっていません。遺伝素因がありメタボリックシンドロームを起しやすいのに、加齢が加わる。そこに運動不足加わることによって内臓肥満が起こる。アディポサイトカインネットワークの異常を介してインスリン抵抗性が亢進し、動脈硬化は進みます。インスリン抵抗性が増大しますと脂質、耐糖能の異常が起こります。高血圧も起こりま

す。ですからメタボリックシンドロームが動脈硬化の基盤病態で、IGTあるいは早期の2型糖尿病の病態では当然メタボリックシンドロームが合併する確率が高いわけです。私のデータで約半数の人がインスリン分泌能異常あるいは抵抗性があり、メタボリックシンドロームであります。とりわけインスリンは基礎分泌が十分であっても食後の追加分泌が低下している。当然食後血糖が上がりやすく、初期の患者さんは早朝空腹時血糖が正常の方が多いので、早朝空腹時で糖尿病をスクリーニングしようとするから見落としがおこるわけです。食後あるいはOGTT 2時間値高値で糖尿病の診断がつけられる方が圧倒的に

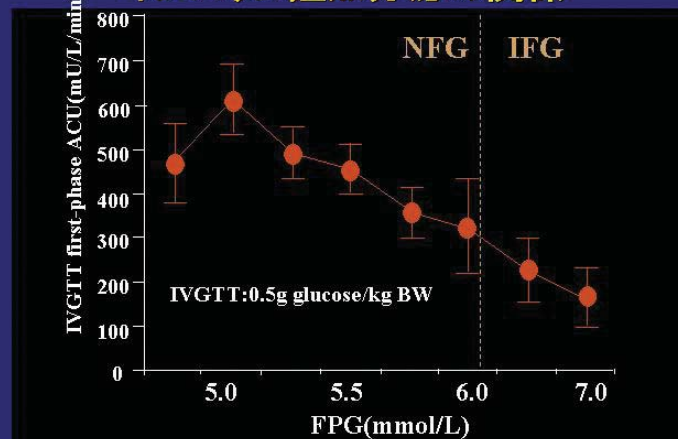
多いわけです。DECODE (Diabetes Epidemiology : Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) スタディで見えますと早朝空腹時だけで糖尿病の診断をしようすると126mg/dl以上が糖尿病型ですので4割が見落としになるんですね。

朔 耐糖能障害ではインスリンの追加分泌が低下しているのでしょうか。

加来 アジア人・日本人だけではなく、イギリス人でも耐糖能低下の場合には、追加分泌が最初に下がることがわかっています (図3)。インスリン追加分泌を見るために静脈中にブドウ糖を入れ (IVGT) そのあとのインスリン分泌反応として縦軸にAUC (血糖値曲線下面積) を見えています。図3に示すように横軸の空腹時血糖が5mmol/L (90mg/dl) を超えると追加分泌は落ちていく一方となります。破線より右がIFG (空腹時血糖異常) ですが、IFGでは追加分泌能は落ちていますが、空腹時のインスリン基礎分泌能はまだ残っています。しかし、ブドウ糖が入ってきてもインスリン追加分泌が低下している。だから食後高血糖になりやすい。上昇した食後血糖が、インスリン分泌を更に刺激し、これがさらに膵β細胞を疲弊に追い込むことになるのです。耐糖能異常と大血管障害の観点から整理してみると、最初の段階ではインスリン追加分泌障害とインスリン抵抗性が加わって糖尿病になる。インスリン抵抗性の増大だけではインスリン分泌が十分代償されると糖尿病にはなりませんね。



空腹時血糖でみた耐糖能低下と インスリン追加分泌の関係



(Godsland LF, et al: Diabetologia 47:1157, 2004)

図3

これは断言できます。

朔 だから最初のインスリン分泌障害は追加分泌障害であるということですね。基礎分泌は保たれている。だから食後高血糖が起きる。同時に食後高脂血症が起りやすく、インスリン作用不足は血圧も上げやすい。NO活性も低下させるのですね。

加来 この状態は酸化ストレスをおこすので、血管は内皮機能が低下します。食後高血糖だけで、基盤病態がさらに悪化する。脂肪毒性・高遊離脂肪酸血症をさらに悪化させる。だから悪循環が進む。わずかな食後高血糖に高脂血症や高血圧があるとさらに進展しやすいのですが、急進な血糖上昇だけでも血管内機能障害はおこるといわれています。境界型であってもメタボリックシンドロームが背景にあると、一層動脈硬化は進みやすいということになります。境界型なのに心筋梗塞で亡くなることも起こりうるのです。

朔 膵β細胞機能と2型糖尿病治療との関係をお教え頂けますか。

加来 2型糖尿病の血糖管理をする上で膵β細胞機能の重要性を考えないととても大変なことになってしまいます。(図4)に示すようにβ細胞機能というのは2型糖尿病が発症した時点で既に半分だといわれている。

これはUPKDSのデータで、血糖管理が悪いと年間4~5%インスリン分泌・β細胞機能が低下する。それは糖毒性を放置してためであり、分子レベル

でも既に解明され、インスリン遺伝子発現も低下し、インスリン分泌も低下してきます。β細胞がアポトーシスをおこしてきます。β細胞では常にアポトーシスと増殖の両方がおこっている。しかし、糖毒性が強いとアポトーシスにリニューアルが追いつかない。だから、10~20年すると糖毒性を改善してもβ細胞数は減ってしまってもう遅い。SU薬を継続投与してHbA1cのコントロールが10~20年不良な人はインスリンをもうきれない。一生インスリンが必要という患者さんがでますよね。そういう患者さんのHbA1cはよくないです。

安西 2型糖尿病患者さんで血糖管理がうまくいっている絶対条件は自前のインス

リン分泌が残っていることですね。だから食事療法だけで、経口薬でコントロールできる。そのような方のHbA1cは良好なんですね。

加来 インスリンを中止できない方はインスリン治療に限界がありますのであまり良くない。門脈に入れられるならまだしも、皮下注ですから限界があります。だから膵β細胞を温存する治療の早くからの介入が重要です。私どもはSU剤でHbA1cが8%未満にならない人は早くインスリンを使用するように説得します。「今、インスリンをやみましょう。今やって糖毒性を改善すればβ細胞はまた回復します。また経口薬に戻せますよ。これ以上いくと一生インスリンが切れなくなりますよ。」長い患者さんはいろんな所で耳学問しているので「あなた、インスリンだけはやめとき。うったら一生だよ。」と言われるから拒んでくる。「そうじゃない。一生インスリンを打たなくていいように今やみましょう。」と我々は説得します。インスリンレスキューですね。それでβ細胞を温存してやる。それが重要です。糖毒性を改善してやればβ細胞は戻るというデータもっています。それは罹病期間に比例しています。治療後HbA1cが6.5未満の人のインスリン分泌能を見てもみると、戻ってくる方がいますが、これは罹病期間が短い方です。このことは、既に20年前に東大の小坂教授が食事療法・薬物治療などで血糖を良くしてやったらインスリン分泌能が回復することをDiabetes Careに報告されています。小坂先生の患

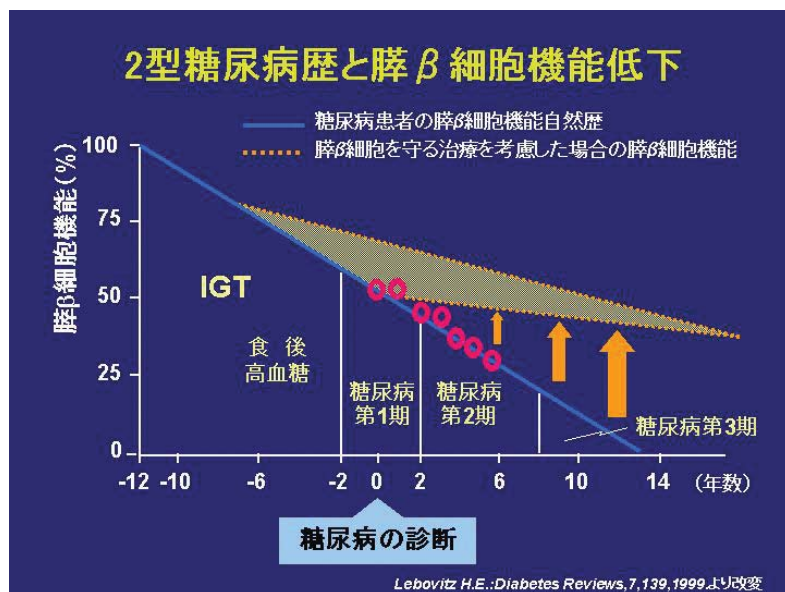


図 4

者さんを見ても症例は全部発症から3年以内となっています。ところが、長くなると戻らない人がやっぱり出てきます。高血糖で放置してはいけないということです。

安西 糖尿病の治療は早期介入が重要であるということ、これがキーワードとですね。理想は境界型の段階で介入する、1次予防ですね。糖尿病を発症させない、それが一番上上がりです。エビデンスもあります。Finish Study、DPP、ダーキンスタディ、STOP-NIDDM。同時に大血管障害、心血管障害を抑制しています。わが国は保険医療が厳しいですから、予防医学には医療保険が使えません。この点は如何でしょうか。

加来 だから糖尿病の診断を早くつけて、早くから介入してくださいと、言っているわけです。そうしたら、当然β細胞が温存されて、糖尿病の病態進展が抑制されて最小血管障害が抑制されます。早くからの介入によって大血管障害が抑制されます。実際それを裏付けてくれる医療費は進めば進むほど高くなるのはわかっています。昨年の12月に朝日新聞に出たのですが、200床以上の病院をモデルにして外来患者透析は週3回最低限の検査をしたら医療費は年間どれくらいになるだろうかという調査です。これはまだ糖尿病になる一步手前か、糖尿病早期で、薬も必要ない食事療法だけの段階で検査は3ヶ月に1回だけ行いましょうという人は、年間3万円未満で、3割負担で自己負担は1万円未満となります。

薬物治療が必要になったら年間21万円。インスリンが必要になったら指導料も入りますし自己血糖測定をしますと管理料も増えますので、それでも平均48万円です。ところが透析になりますと598万円です。しかも患者負担は月1万円で打ち切りです。残りは誰が払っているのでしょうか。若い皆さんが払っている医療費のほとんどがこちらに吸い込まれています。今、3次予防に莫大な金が使われていますが、それよりも1次予防・2次予防でがんばって合併症を起こさせない。ここに医療財源を投入すると、将来の医療費の抑制になり、患者のQOL向上にもつながるはずです。

松永 糖尿病なってしまった場合には、どういう薬物治療をおこなえばいいのでしょうか。

加来 薬物治療にはこれだけのものがあります(図5)。

インスリン分泌促進薬、分泌を促進しないもの、グリニド系・速効短時間のもの、スルフォニル尿素(SU)薬、α-グリコシダーゼ阻害薬(α-GI)、インスリン抵抗性改善薬・ピオグリタゾン、あるいはメトフォルミンのようなビクアナイド(BG)。SU薬の話ですが、SU薬は血糖降下に関しては非常に優れています。単剤で使用したらHbA1cで比較したらこれに勝てる薬はないですね。ただし半年間であればです。最初の半年間であればSUが絶対勝ちます。低血糖以外には特に安全性に問題はありません。ところが食後のみでなく空腹時も下げますからSU薬で下げた血糖は日内変動が大きい。だからHbA1cが高いうちはいい。処方しましたら9%のヒトがすーっと7%ぐらいに下がります。当然患者の心理として先生方がいい薬を処方したからと言ったら食べていた間食も少しやめよう、食事療法を真面目にやり出したらすーっと下がっていきます。そうすると、切れ味がもっと良くなって低血糖気味になっていく。そうしたらどうしても食べざるを得なくなる。体重が増えていく、だから有効性が持続しなくなる。こういうことがよくあります。SU薬のいい所は、糖毒性改善の第一選択薬として非常に大きな役割があります。ただし、有効性を持続しようと思えば安易な増量は避けるべきでしょう。そして、他の薬と

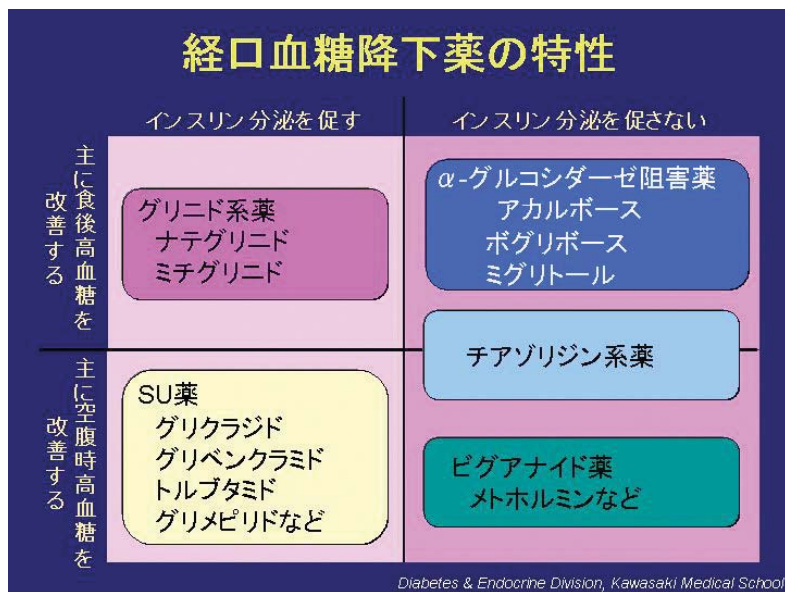


図 5

うまく併用して初めてうまくいっている。ダオニール、オイグルコンを10mgあるいは7.5mgの患者さんは高用量ですね。それを使っている患者さんでHbA1cが6%の患者さんはいない。もしおられたら、その患者さんは薬を飲んでいません、自分で適当に半錠飲んで、あとは一生懸命食事療法をやってやっと6%となっているはずですよ。SU薬はそういう薬です。SU薬を上手く使って初めてプロフェッショナルだと言うことです。

朔 食後血糖改善薬であるα-GIが3剤出ておりますが、α-GIで重要なことは、血管合併症を防ぐ、食後高血糖を防ぐということですね。

加来 急峻な血糖上昇はインスリン分泌刺激になります。膵臓はインスリンを作ろうとする、遅延過剰なインスリン分泌を起こす、これは膵臓を疲弊させることになります。もともと糖尿病のある方はβ細胞機能が落ちているわけですから、もっとインスリンを出せといわれても大変なわけです。そして急峻な血糖上昇そのものが血管合併症につながることもお話ししました。ですから、この二つのことを防ぐ意味でも食後の血糖上昇を抑制しないといけない。それを端的に証明しているのがSTOP-NIDDMです。STOP-NIDDMは、境界型の方にアカルボースを投与して、プライマリーエンドポイントとして糖尿病の発症抑制をみていたのですが、見事に25%、糖尿病の発症を抑制しました。一方、その時にセカンダリーエンドポイント

としてイベントの抑制を見ていたのですが、心筋梗塞を91%抑制しました。全心血管イベントを49%抑制したというデータをみて我々は驚きました。このようなデータはARB、スタチンでは出ない。わずかに食後血糖を20~30mg/dl下げただけで、境界型の方でこのような結果ができました。私共も今、日本で境界型の方にベイスンを使って糖尿病の発症抑制、あるいはどれくらい正常化するかという試験(VICTORY)を実施しておりますが、極めて順調にしております。キーオープンにしていらないのでわかりませんが、正常化していつているのは事実です。

朔 インスリン抵抗性改善薬については大変良いデータが出ています。同じ糖尿病

の治療をやるにしても、同じ血糖コントロールができれば、SU剤やインスリンを使ってインスリンを増やししながら血糖コントロールするよりもチアゾリジン薬やBG剤を使ってインスリン抵抗性を改善しながら血糖コントロールをした方が急性冠症候群(ACS)の再発率の抑制が良かったというデータです。これは糖尿病だけを見たものではなく、general populationで行ったもので、既にACSを持った患者さんを対象にした試験で糖尿病患者のサブ解析です。SU剤やインスリン治療群の方が、2倍以上再発率が多いという結果でした(図6)。大血管イベント抑制にはインスリン抵抗性改善薬に分類がありそうですね。

加来 メトホルミンもピオグリダゾンも、HbA1cを1%低下させ効果は持続します。ただし、ピオグリダゾンは効果が出てくるまで3ヶ月はかかっており半年で最大効果となります。ピオグリダゾンを処方したらじっくり3ヶ月は待っていただくことが重要です。そして、チアゾリジン系薬は、アディポネクチンを増やしTNF-αを減らす。私共の成績ではこの作用は血糖降下作用によるものではなく、beyond glucose effectであり、血糖に関係なくアクトス投与でアディポネクチンは大なり小なり増えます。

朔 そして、ピオグリダゾンは心血管イベントを抑制するのではないかという状況証拠が揃った今、ヨーロッパで実施された大規模臨床試験がPROactive

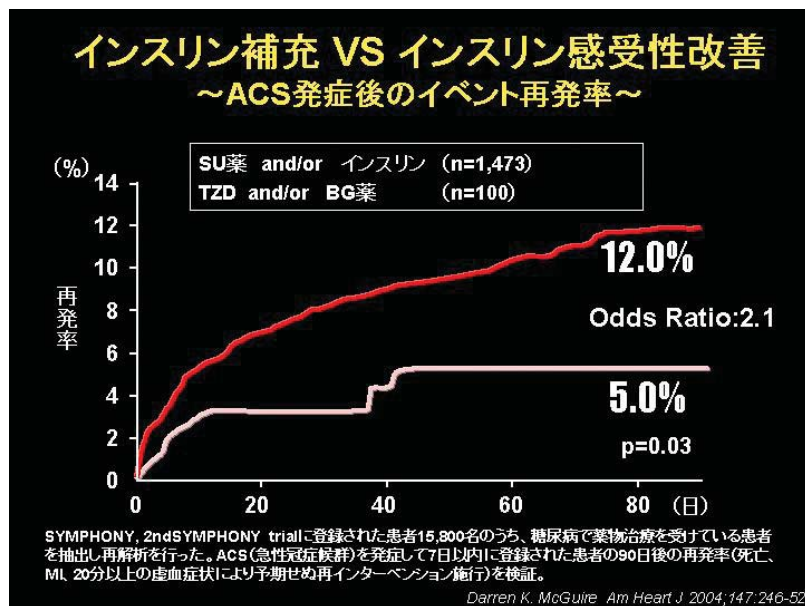


図6

試験です。PROactive試験について少し詳しくお話し頂けますか。

加来 PROactive試験は、アクトスの心血管イベント発症抑制作用をみたものです。既に昨年の欧州糖尿病学会(EASD)でハードエンドポイントに関しては発表になっておりますが、そのサブ解析として心血管に特化したもの(MACE、脳卒中等)がAHAで発表になりました(図7)。

ハードエンドポイントは16%、MACEは18%と全て有意差を持って抑制しました。これはたいした数字ではないと思われるかも知れませんが、治療必要数(NNT)は40-48と良好で、2.8年の投与期間でこのすばらしい結果です。しかもこのスタディがすごかったのは、対象が心血管イベントを既に持っている2型糖尿病患者で、治療薬は何を使ってもよいということです。ARB、スタチン、強化インスリン療法も何でもOKで、ベストポッシブルな治療をやった上でピオグリダゾンの効果をみようという試験です。これだけ他の薬を使っているからピオグリダゾンの効果は埋没してしまい有意差が出ないことが考えられたのですが、有意な結果がでた。その理由としてはHbA1cがプラセボ群よりも少しだけ良かった、血圧も脂質も少しだけ良かった、しかし、それだけでは説明できない。先程お話ししたアディポサイトカイン調節作用などの総合した結果であろうと思われます。先日、バルセロナで行われた世界心臓学会(WCC)でPROac-

tive-STROKEというサブ解析結果が発表されました。PROactive全登録患者の19%が脳卒中の既往を有しており、その患者に対して血圧には全く差がなかったのにアクトス投与群が脳卒中の再発を47%抑制したという結果でした。今まで脳卒中に対して明らかに効くというのは血圧の薬だけでした。スタチンも殆ど効いていませんし、糖尿病の薬ありません。エビデンスがあったのは血圧の薬だけです。カルシウム拮抗薬、ARBあるいはACE阻害薬で23-25%低下であった。47%もの脳卒中抑制作用を示したとなるとこれは驚きでした。ピオグリダゾンは、脳梗塞を持った2型糖尿病患者さんには使うべき薬になるのか

もしれません。もう一つ、重要なことは、ピオグリダゾンが膵β細胞保護作用を有していることです。メトフォルミンは31%糖尿病発症を抑制しましたが、トログリダゾンは2年しか投与していないのに75%抑制した。

他の薬は3年投与しているのに、トログリダゾンは市場から消えたため1年少ない投与で一番抑制していました。それでロシグリダゾン、ピオグリダゾンで別の試験を行うと、89%糖尿病の発症を抑制し、抜群の抑制効果を示しました(図8)。その理由の一つとして私共は膵β細胞を温存する効果が強いからであると考えています。アクトスをあらかじめ投与すると膵β細胞の量的変化を抑えることができる。これがおそらくPROactive試験でインスリン使用患者を先延ばしにした、わかりやすいえばインスリン使用頻度を減らす、いらなくする効果なんですね。そして、先程の2型糖尿病発症抑制効果、これは全て膵β細胞保護効果に由来するものではないか、このメカニズムはインスリン抵抗性を改善する、糖・脂肪毒性を改善してβ細胞に負担をかけない、もう一つはPPARγフルアゴニストとしてのβ細胞のアポトーシスの抑制であります。

朔 同じインスリン抵抗性改善薬でも、メトフォルミンとピオグリダゾンでは随分違いが有るようですが、簡単な比較をお願いできますか。

加来 共通点としては現行の使用量では、どちらもHbA1cを1%程度下げます。ただし効果確認には3

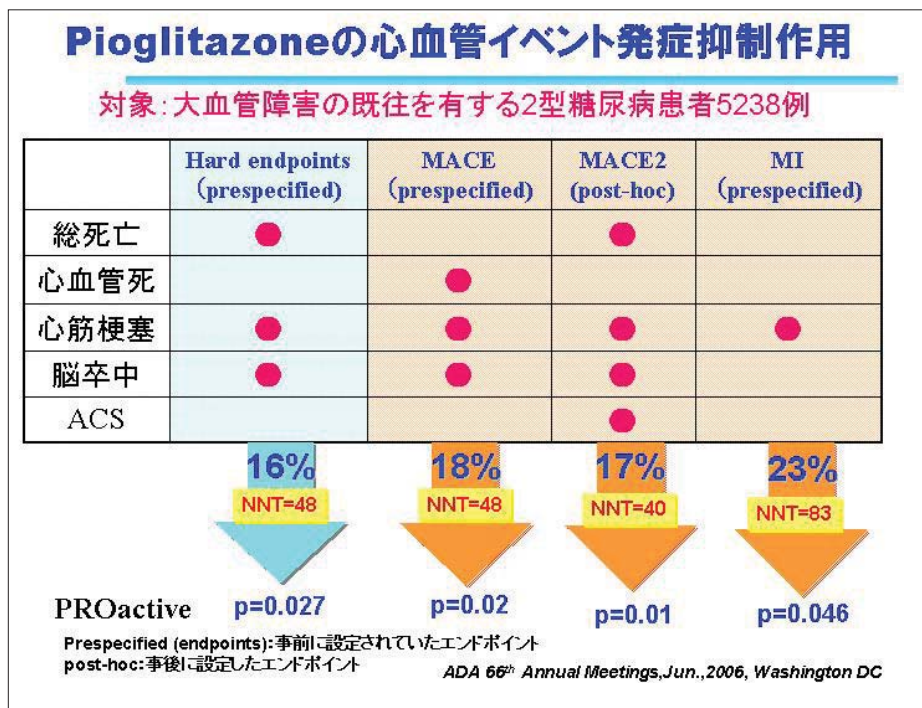


図 7

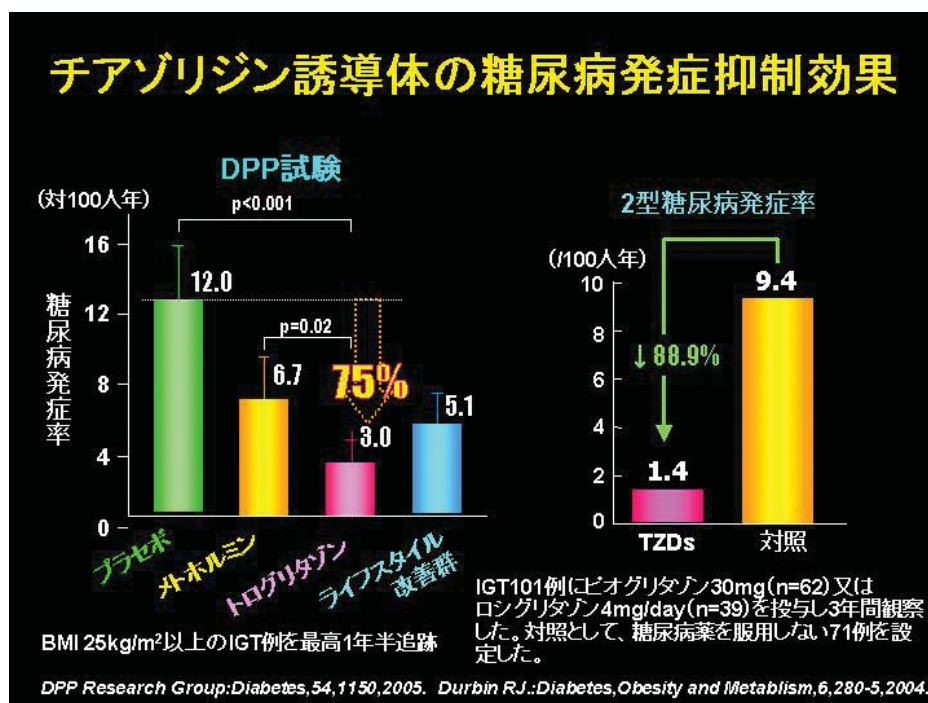


図 8

ヶ月要する。メトホルミンとピオグリタゾン共に他の薬剤と併用すると有用性が高く、BMIが23以下あるいは20以下で肥満がなくても効果が期待できます。そして脂質代謝改善効果はメトホルミンにもありますが特にアクトスで優れている。糖尿病発症抑制効果もピオグリタゾンの方がメト

ホルミンより優れていることは事実です。ただしメトホルミンは肥満抑制があり、肥満の患者さんには適しているかもしれませんが、腎機能障害例では消化器症状がしやすい。一方、アクトスは性差があります、女性では効きやすい。だから女性は半分の量の15mgから投与すればよい。そし

て何よりも心血管イベント抑制のエビデンスがあります。ただし体重増加、浮腫に気をつけなければならない。このような違いがアクトスとメトフォルミンにはあります。

朔 心血管合併症の発症進展抑制のためのこれからの糖尿病薬物治療では、どのような点に注意すればよいのでしょうか。血糖管理の観点からいきますとHbA1cの改善も重要ですが、もう一つ血糖の日内変動の平坦化が重要ですね。低血糖もない食後高血糖もないことが酸化ストレスを抑制して大血管イベント抑制には重要です。実際に持続的な高血糖よりも食後の急激な上昇が酸化ストレスの引き金になることもわかっています。

加来 心血管合併症の抑制までを念頭におけば、HbA1cの抑制だけを念頭においた二次元の血糖管理ではもう無理があります。一点の血糖だけを見てHbA1cを下げていくのではなく、HbA1cの抑制と同時に日内変動を改善するという、三次元の管理が心血管イベントの抑制に重要です。更に、包括的な治療が大事です。血糖だけではなくて、血圧も脂質

もあるいは抗血小板薬まで使った包括的な管理が本当の意味で血管合併症の抑制に重要です。糖尿病の薬だけではなく、ARB、フィブレート系薬剤、スタチン、こういったものを使わないといけない。患者さんのQOLを守ろうと思ったらまず血圧と脂質を管理してください。血糖管理は難しい。ですからまずは血圧と脂質の管理をして余力があったら血糖を管理する。これが患者さんのQOLをいかに高め、血管合併症を減らすかということになりますね。

朔 心血管イベント抑制のためにはより早く、より包括的な介入が重要のようです。そしてEBMを実践すること、2型糖尿病の管理が上手くいくには自前のインスリンをどれだけ温存できるか、それで決まってくるようです。本日は、心血管イベント抑制のためのEBMに基づく実践的な糖尿病治療の大変有意義なお話をありがとうございました。

