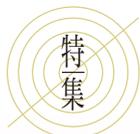


Vascular Street



第1回 糖尿病治療戦略セミナー

『大血管イベント抑制にむけた CGMSとMSCTによる糖尿病治療戦略』

場所：福岡大学病院 新館 同窓会ラウンジ



福岡大学医学部 心臓・血管内科学
教授 朔 啓二郎 先生



医療法人 社団 陣内会 陣内病院
院長 陣内 秀昭 先生

はじめに

第1回糖尿病治療戦略セミナーを福岡大学病院新館メディカルホール内の同窓会ラウンジで行った。ここで行う初めての記念すべき研究会には、熊本の陣内秀昭先生をおよびした。先生は、熊本大学を昭和63年にご卒業、現在は陣内病院の院長を務めながら、熊本大学の循環器予防医学先端医療講座の客員准教授、また、熊本県の内科医会理事もされている。

陣内 大変ハイセンスなお部屋で講演させていただく事を光栄に思っております。さて、糖尿病性血管合併症というと、網膜症は失明の第一原因、腎症は腎不全の第一原因、末梢動脈

疾患は下肢切断の1番の原因です。私の病院で、糖尿病患者さんが、どの段階で亡くなられているかという、食事療法が12.4%、内服薬治療で48.8%、インスリン治療が38.8%で



福岡大学病院 新館 同窓会ラウンジ

す(図1)。必ずしもすべての方がインスリン治療が必要になって、失明して、足を切断し、透析になって、亡くなっていくのではありません。その前でお亡くなりになりますか、その死因の31.5%は心血管疾患、11.5%が脳血管疾患、合わせると約43%が大血管病ということになります。従って、私達がプライマ

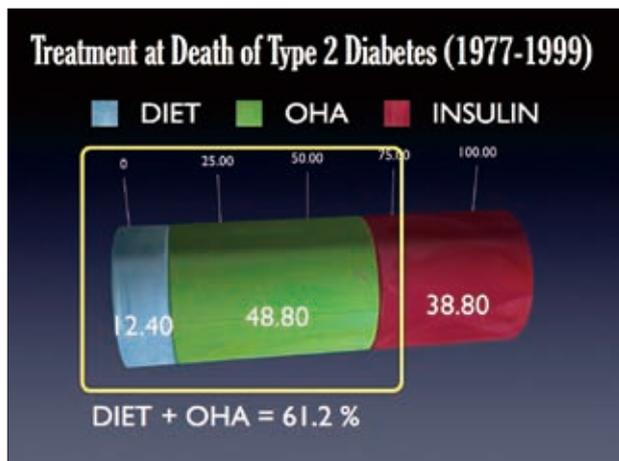


図1

リケアのなかでターゲットにしなければならないのは、心・血管疾患による死亡ですが、この辺は患者さんにアピールしにくいところでもあります。外国の例ですが、糖尿病でない方と糖尿病の方で、それぞれ心筋梗塞を起こしていない人、起こした人のリスクをみると、糖尿病で心筋梗塞を起こしたくない人と、糖尿病でない方で心筋梗塞の既往がある方のリスクは同じです。ですから、糖尿病患者は、心筋梗塞の既往のある通常の方と同等に認識する必要があります。危険因子に関するファクター、糖尿病治療薬剤、その他の治療薬剤や検査データをコンピュータに入力し、糖尿病の有無と脈波の関係をみますと図2のようになります。

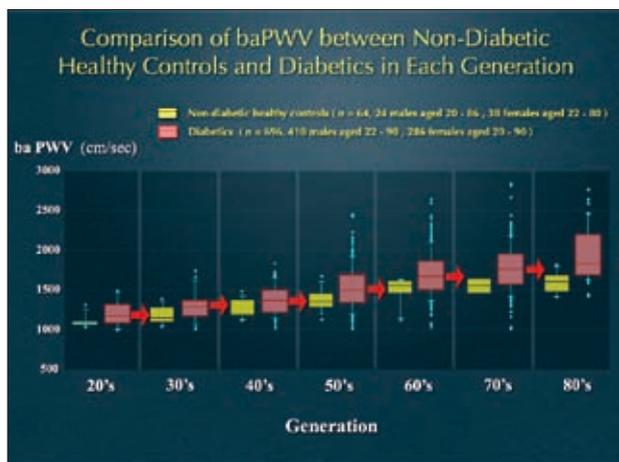


図2

す。非糖尿病患者のbaPWVは年代ごとに上がっていきますけども、糖尿病の方のbaPWVはさらに進展します。例えば30代の糖尿病のない人と20代の糖尿病のある人は同じです。つまり、

糖尿病がある人は、大体10歳から20歳ぐらい血管年齢が上がって、動脈硬化が進展します。下肢の血管狭窄ですが、4436人の方のデータから約2500例に関してPWV/ABIを検査し、412例においてはABIとMRAの画像を比較検討しました。ABIが1.1以上あれば動脈硬化はみられないのですが、ABIが1を切ると、動脈狭窄が出てきます。アメリカの診断基準では末梢動脈疾患(PAD)はABI 0.91未満であれば病変があると考えます。Grade 1は狭窄なし、軽度の狭窄はGrade 2、複数の狭窄がGrade 3、非常にシビアな狭窄を持っているGrade 4、完全に閉塞しているGrade 5という様に分け、それとABIの数字の関係をみてみました(図3)。そうすると、Gradeが進むにつれて、

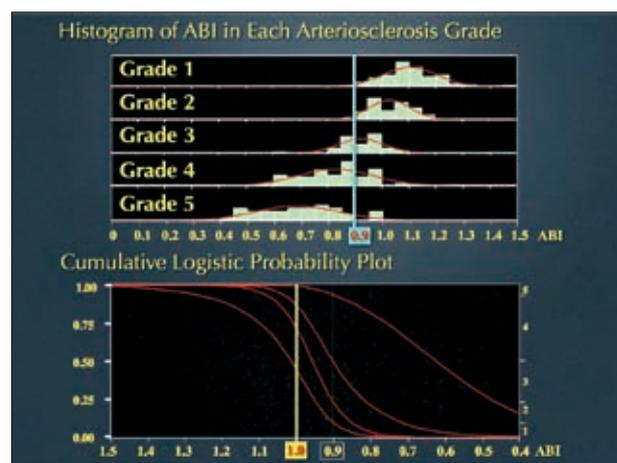


図3

ABIの数字はある一定の幅で下がっていきます。アメリカの0.9という数字でカットしますと、狭窄病変を有するものの、見逃してしまうということが分かります。0.9というのは確率的には非常にシビアな狭窄病変に該当するもので、0.9から1はボーダーラインにするのがいいのではないかと考えています。

さて、私はJPAD(Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) 研究にかかわる機会を得ることが出来ました。アメリカのAHA・ADAは、2型糖尿病の患者さんに抗血小板薬アスピリンの予防的使用を推奨しております。しかし、アスピリン投与のエビデンスは、大規模な二次予防試験のサブ解析から得られたものしかなく、2型糖尿病における抗血小板療法の有用性を主目的に検証することが求められました。JPAD研究(主任研究者、熊本大学、小川久雄教授)は日本人の2型糖尿病患者さん対象にアスピリンの動脈硬化性疾患に対する一次予防効果の検証を目的に実施されたものです。私の病院も多くの症例をエントリーしました。アスピリン投与群1262例とアスピリン非投与群1277例を年齢・性別・喫煙・BMI・高血圧・脂質異常・糖尿病・収縮期・拡張期血圧をそろえてフォローアップをしたところ、一次評価項目(心血管死、脳血管障害、急性冠症候群、PADを含む全ての動脈硬化疾患)において、アスピリン非投与群に比して20%の抑制がありました。しかし、65歳以上の高齢者において32%の有意な抑制が得られました。つまり、ある程度血管

病変が進展している方においては、抗血小板薬が有用と考えます。これは、JAMAに掲載され、私の名前も入れていただき、非常に嬉しく思っている次第です。この研究を通してですが、日本人における糖尿病の薬物療法のアウトカム研究、動脈硬化性疾患に関する治験は、全く確立されていないという事実が分かりました。糖尿病における様々なリスクを踏まえた個別医療の構築は、始まったばかりです。

それでは、どの程度血糖をさげれば大血管イベントが抑制できるかですが、アメリカのHbA1cと日本のJDSの値が0.4%ずれますので、そのことを念頭に入れて聞いていただければと思います。HbA1cと心血管障害のリスクに関しては、例えば、男性の心血管障害で、HbA1cは5%未満を基本にすると、5.5から5.9%にHbA1cが上がることによって1.6倍のリスクが上がる。6.5から6.9%未満で3倍にハザードが上がる。総死亡も同様の数字を示しています。女性では少しずれますが、5.5から5.9%のハザードと6.5から6.9%のハザード比では差があります。しかし、これは観察研究ですので、HbA1cを変化させた時に、果たして本当に短期間でリスクが低下するか否かは別問題です。それがアメリカのACCORD試験によって時系列が得られました。死亡率に関しては、通常療養群が1.14%あったのに対して、厳格管理群は1.41%で、統計的な有意差を持って、厳格管理群で死亡率が上がったため、血糖に関する研究は消滅してしまいました。その後、厳格管理群と標準治療群によって、過去12カ月にわたるベースラインの変化率をみると、変化率が少ない、つまり、よくなってない厳格管理群において死亡率が上がっているという結果が出ました。血糖管理をやめた後は、標準治療群のHbA1cがステープルだったのに対し、厳格管理群のHbA1c数値は徐々に上昇して近づいてきました。死亡率は、当初の死亡率がそのまま推移し、厳格管理群の方が標準治療群よりも死亡率が高いのは7-8年後にも明らかです。また、重篤な視力低下であるとか、腎不全発症に関しては差がなかったという結果でした(図4)。

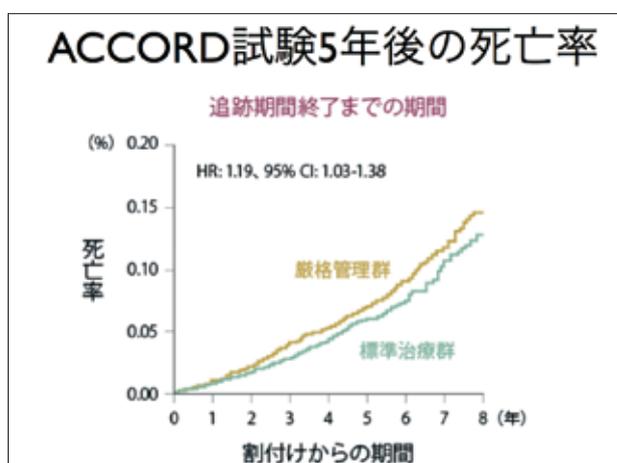


図4

日本では、J-DOIT3、つまり予防のための研究が全国で進められています。強化治療群はHbA1c<5.8%、チアゾリジン、イン

スリン抵抗薬をターゲットにした群、従来治療は、何処からでもいいけどもHbA1cは6.5%未満。血圧に関しては、ARB/ACEIを用いて120/75mmHg未満、従来治療群が130/80mmHg未満。脂質に関しては、前群ではストロングスタチンを用いてLDL80未満を目指す。CHDの既往がある場合は70未満。一方、従来治療群では、120未満とCHDがある方は100未満というような数値を目指すということで、スタートしています。これは初期の結果ですけども、強化治療群は3年目あたりで5.8%前後になる。インスリンを使用しているのは強化治療群で13%、従来治療群で5%程度です。血圧、脂質に関しても有効な管理ができてますが、唯一の課題は強化治療群ではどうしても従来治療群に比べ体重が増えてしまう。従来治療に関しては体重があまり変わりませんが、強化治療群に関しては体重が4%前後増えます。アメリカのACCORD、ヨーロッパのADVANCE、日本のVADTなどを比べてみると、ACCORDは低血糖が多くて体重が増えて、10kg以上体重が増えた人が3割もいます。それに対して日本は、12%のインスリン使用で非常に有効な管理がなされていますが、まだアウトカムが出ておりません。

2型糖尿病における冠動脈病変の実態を冠動脈CTでみています。現在950例ほど解析しています。例えば冠動脈の1番から15番の狭窄病変が25から50%が全体のどの割合であるか、50%未満、75%狭窄がどうであるか、狭窄合計、石灰化、プラークをみましたが、冠動脈狭窄が7割近くある、50%以上狭窄の方でも5割位おられます。石灰化が80%、ポジティブ・リモデリングが6.3%、やはり、2型糖尿病は心血管障害とされている次第です。ACCORD試験の時に盛んに言われたのは、低血糖が引き金になって死亡率をあげたのではないかということです。それと、低血糖のリスクに関しましては、UK General Practice Research Databaseがありますが、50歳以上の英国人2型糖尿病2万7965人において、レトロスペクティブでみたものですが、内服薬で治療した場合、生存が1番良かったのは、HbA1cが7.5から8前後で、それ以下に下げると死亡率が上がるといふものです。それから、インスリン治療をしている場合にはさらに顕著でありまして、HbA1cが7.5から8.5ぐらいの人は、最も死亡率が低く、それより下げようとする死亡率が上がってしまう。ということで、今までのいろいろな試験、ACCORD、ADVANCE、VADTにおける問題点としては、平均罹病年数が長かった人に介入しても遅いのではないかと。介入に使用した薬剤選択が個々の病態にあっていなかったのではないかと。食事療法が継続されてなかったのではないかと。特に血糖日内変動の把握が十分に成し得なかったのではないかと。これは、非常に大きな問題としてとらえています。

そこで、血糖のモニターですが、Continuous Glucose Monitoring System: CGMSがあります(図5)。センサーを埋め込んで、3日間の血糖を連続的にモニタリングできるので、現在5台を用いて外来・入院・病棟に使っています。センサーをつけまして、透明テープを上から貼ると、腹部の組織中の血糖値が測定できます。血液中の血糖値ではないですが、自分でも血糖値を推定し、血糖自己測定(SMBG)を1日4回、空腹時にやってもらっ



図5

て、自己測定値を確認して、SEL ボタンを押して、METER BG 表示を確認して、ACT ボタンを押して、表示を確認します。ある程度経験がある人でないと出来ないのですが、それを72時間続ける。全く痛くありません。お風呂に入れないのが弱点ではありますが。患者さんに行ってみました。例えばこの方の場合(図6)、

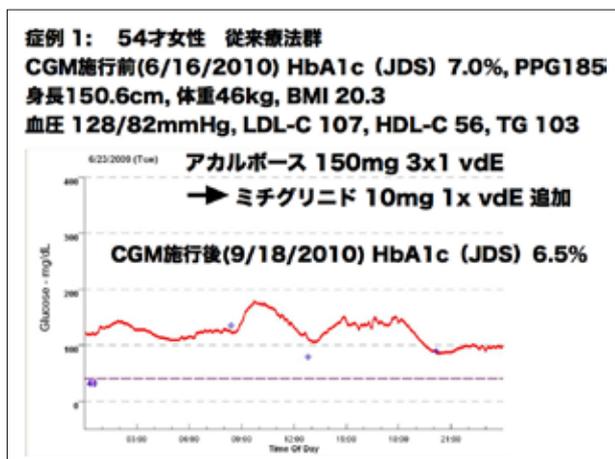


図6

アカルボース150mg の3×で変動していますので、ここを上げてはいけないということで、ミチグリニドを追加しますと、HbA1c7%から6.5%に低下しました。2泊3日のドック入院してもらって、夜間に低血糖がないのかを確認した後外来でフォローします。

CGMS 自体はアメリカでどんどん進歩しまして、しかもワイヤレスで、血糖測定器も同じ機械に差し込んで血糖測定ができるようになってます。つまり、2型糖尿病を心血管病とらえて管理をすることが求められていると思います。

心血管病変は、狭窄病変による虚血変化ではなくて、プラーク病変、石灰化病変を総合してリスクを検討することが可能となっていますし、CGM によって治療前後での詳細な評価も可能となって、早期からの管理で心血管イベントの撲滅が糖尿病の患者さんに期待されると考えます。

従って、耐糖能異常あるいは糖尿病診断がいたら、まず冠動脈 CT による冠動脈病変を評価して、その上で CGMS による血糖日内変動を評価、不安定でない良好な血糖管理を行うことが重要と思います。

朔 今日は大変おもしろい話をありがとうございました。CGMS ですが、朝・昼・夕方・寝る前に1日4回 SMBG をしてもらって、その数字を患者さんが自分で入れてもらわないといけないので、インテリジェンスのある方でないと出来ませんね。低血糖の時にはどうするのですか？また、CGMS の将来的なビジョンですが、いかがでしょうか？

陣内 低血糖時にアラームが鳴る設定が可能で、アメリカの方ではよく使用されています。日本では、電波法の関係で、あまり進んでません。本当は、国産の技術であれば圧倒的によいものができると思います。高齢者におけるエビデンスも本来は登録して、CGMS をつけて夜間に低血糖が起きてないことを担保して、どの辺までコントロールするのか、ということを見ていかなければいけないと思います。CGMS 自体が組織液のグルコースを反映していて、純粋な意味では静脈血ではないので、それで置き換えようという話にはならないかもしれません。

Prof. Saku's Commentary

陣内先生は、糖尿病治療は総合格闘技であると言われていました。また、糖尿病に対して個人戦では勝てないので、多くの方々と気持ちや技術をシェアする、そういう態度で毎日診療をされていると聞いています。2型糖尿病を心血管病とらえて管理を行う必要があります。心血管病変は狭窄病変による虚血変化のみではなく、プラーク、石灰化、環境因子などを総合的にリスク評価することが必要です。CGMS によって治療前後での詳細な評価が可能ですから、早期からの血糖管理改善によって、心血管イベント撲滅が可能になるのを期待します。