



鈴木謙三記念

財団法人

医科学応用研究財団

第59回 学術講演会

日時 平成23年3月10日(木)
午後6時～8時30分

場所 ホテル日航金沢
4階「鶴の間」

血管合併症抑止を目指した 糖尿病治療の最前線

代表世話人

金沢医科大学名誉教授

竹越 襄 先生

座長

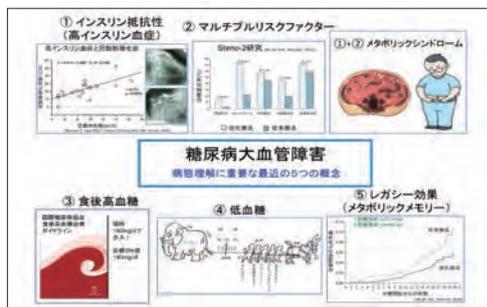
金沢大学医薬保健研究域医学系
臓器機能制御学・循環器内科教授

山岸 正和 先生

講演 I. 「糖尿病の血管合併症の 概念および治療の進歩」

金沢大学医薬保健研究域医学系
臓器機能制御学・血管代謝再生・糖尿病研究室

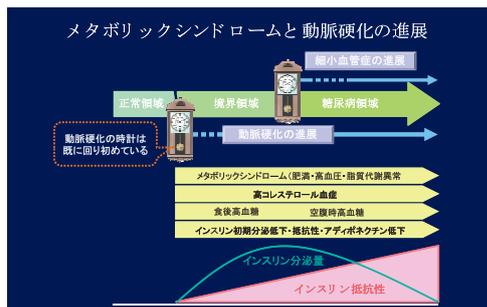
講師 八木 邦公 先生



講演 II. 「心血管イベント抑制の ための糖尿病治療戦略」

社会保険小倉記念病院循環器科

部長 横井 宏佳 先生



特別講演 座長 金沢医科大学名誉教授 竹越 襄 先生

講演. 「糖尿病薬物治療のパラダイムシフト —早期介入による血管合併症の完全なる抑制を目指して—」

川崎医科大学内科学講座

教授 加来 浩平 先生



後援 / 石川 県 医 師 会

この講演会は、石川県医師会生涯教育研修会認定2単位が取得できます。

講演Ⅰ：「糖尿病の血管合併症の概念および治療の進歩」

金沢大学医薬保健研究域医学系
臓器機能制御学・血管代謝再生・糖尿病研究室
講師 八木 邦公 先生



1990年 金沢大学医学部卒業
1994年 金沢大学大学院 内科学第二講座 医学博士号取得
金沢循環器病院循環器科 医員
1997年 金沢大学大学院 内科学第二講座 助手
2000年 金沢大学附属病院内科外来医長
2003年 ハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センター
Vascular Cell Biology and Complications (King Lab)
Mary K Iacocca特別博士研究員
2006年 金沢大学附属病院 内分泌代謝内科 助教
2007年 金沢大学大学院 臓器機能制御学 (旧第二内科)
講師併任 現在に至る

所属学会

日本内科学会 認定医、専門医、指導医
日本循環器学会 専門医
日本糖尿病学会 専門医、指導医、評議員
日本糖尿病合併症学会 評議員
日本内分泌学会 専門医

講演Ⅱ：「心血管イベント抑制のための糖尿病治療戦略」

社会保険小倉記念病院循環器科
部長 横井 宏佳 先生



1986年 金沢大学医学部 卒業
金沢大学医学部第一内科 入局
1991年 社会保険 小倉記念病院 循環器科 勤務
2005年 社会保険 小倉記念病院 循環器科部長
2006年 同 診療部長、医療安全管理部部長
2010年 同 心臓リハビリテーション部部長
現在に至る

所属学会

日本循環器学会
日本内科学会
日本心血管インターベンション治療学会 理事
日本心臓リハビリテーション学会 理事
日本下肢救済学会 理事
日本フットケア学会 理事
日本冠疾患学会 評議員
日本クリニカルバス学会 評議員

特別講演：「糖尿病薬物治療のパラダイムシフト—早期介入による血管合併症の完全なる抑制を目指して—」

川崎医科大学内科学講座
教授 加来 浩平 先生



1983年 同 講師
1986年~1988年 米国ワシントン大学 (セントルイス)
内科学代謝内分泌部門へ留学
1990年 同 助教授
1995年 ノボノルディスクファーマ (株)
取締役開発本部長
1998年 川崎医科大学内科学 (糖尿病) 講座教授
2000年 川崎医科大学内科学 (内分泌・糖尿病) 講座教授
2002年 同附属病院副院長、内科学講座主任
2008年 厚生労働省科学研究主任研究者
(経口糖尿病薬の臨床評価ガイドラインの策定に関する研究)
2010年 川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学講座教授

所属学会

日本糖尿病学会 (常務理事、評議員、指導医、専門医)
日本内科学会 (評議員、指導医、認定医)
日本内分泌学会 (代議員、指導医)、日本動脈硬化学会 (評議員)
日本糖尿病合併症学会 (評議員)、日本病態栄養学会 (評議員)
日本老年病学会 (評議員)、米国糖尿病学会、欧州糖尿病学会
国際糖尿病学会議その他

1973年 山口大学医学部卒業
1977年 山口大学医学部第3内科医員
同 助手

「糖尿病の血管合併症の概念および治療の進歩」

金沢大学医薬保健研究域医学系

臓器機能制御学・血管代謝再生・糖尿病研究室

講師 八木 邦 公

狭心症・心筋梗塞などの冠動脈疾患の急性期治療として、薬剤溶出性ステントを用いた経皮的冠動脈形成術が中心的役割を果たすようになってきました。この際、再狭窄予防を含めての長期予後を考慮した治療方策の立案が重要です。中でも糖尿病の存在が大変注目を集めるようになりました。本講演では、糖尿病における大血管障害の病態につき以下の5つのキーワードに沿ってこの10年の進歩を説明したいと考えております。

1. インスリン抵抗性による高インスリン血症：“血管にインスリンシグナルが伝達されない”モデルとして、KahnらのVENIRKOマウスが挙げられますが、その血管障害は軽微でした。一般的には“インスリン抵抗性”は、代償的な高インスリン血症を伴いますが、この高インスリン血症が細胞増殖刺激として血管に作用し動脈硬化促進を促進します。
2. マルチプルリスクファクター：Steno-2 研究では、糖代謝、脂質、血圧のコントロールによる著明な心血管イベントの抑制効果が示されています。現在の日本動脈硬化学会の治療ガイドラインでもマル

チプルリスクファクターを管理する前提での脂質治療が提唱されています。

3. 食後高血糖：インスリンの分泌や感受性に影響を与えない α グルコシダーゼ阻害剤が、著明な心血管イベント抑制を示した、STOP-NIDDMやMERIA-7により食後高血糖管理の重要性が認識されています。その流れを受けて国際糖尿病協会が食後高血糖管理のガイドラインを作成しています。

4. 低血糖：血糖コントロール達成率が低かったSteno-2研究を受けて、マルチプルリスクファクターの管理+厳密な血糖コントロールを達成すれば、より効果的との期待のもと行われたACCORD 研究では、むしろ血糖コントロール厳格治療群において死亡率が上昇しておりました。原因として注目されたのが低血糖で、以後血糖コントロールにあたり低血糖を避けることの重要性が以前より強調されています。

5. レガシー効果（もしくはメタボリックメモリー）：1型糖尿病でのDCCT、2型糖尿病でのUKPDSというそれぞれの代表的な介入研究の本試験では示されなかった心血管イベント抑制効果が、フォローアップ研究により示されました。糖尿病発症早期での血糖の厳格コントロールが、後年の大血管障害の進展抑制に寄与するという意味でレガシー（=遺産）効果、や血管の代謝的メモリーと呼ばれております。

このように冠動脈疾患のリスクとしての糖尿病を漫然と管理するのではなく、症例毎に問題となっている病態を把握し、重点的な治療に努めることが肝要と考えられます。

「心血管イベント抑制のための糖尿病治療戦略」

社会保険小倉記念病院循環器科

部長 横井宏佳

糖尿病患者の死因の 65%は心疾患、脳血管疾患によるものであり、非糖尿病患者に比較して心疾患による死亡は 2~4 倍高く、脳血管疾患の発生も 2~4 倍高くなることが知られている。このように心脳血管イベントが糖尿病患者に多いのは、血管内皮機能低下、脂質異常症、血小板機能障害、凝固異常、平滑筋細胞増殖、糖毒性などが糖尿病患者にみられることがいわれている。冠動脈インターベンション (PCI) においても糖尿病患者の短期、長期的予後が不良であることが知られている。その要因として、糖尿病患者では比較的軽症の段階から動脈硬化が冠動脈全体にびまん性に及んでいることが挙げられる。

一方、Rozenman らは、糖尿病患者が非糖尿病患者に比較して有意に新規病変の発生率が高いことを報告している。そこで、当院に入院した急性心筋梗塞患者の平成 18 年 (2006 年) の 137 人と、平成 11-14 年 (1999-2002 年) に入院した 1,011 人の患者背景を比較したところ、有意に若年齢化していた。またメタボリックシンドロームの診断基準を

満たしたものは 49%であった。これらを総括すると、プラーク破裂による急性心筋梗塞は、最近の傾向として従来に比較してより若年齢化し、糖代謝異常を中心とするメタボリックシンドロームを有する患者が増加していることが明らかとなった。

では心血管イベント抑制のための糖尿病治療薬としては、何を用いるべきであろうか？ 最近報告された ACCORD 試験、ADVANCE 試験で SU 薬、インスリンを用いた厳格な血糖コントロールが大血管イベントを抑制することができず、HbA1c を下げることは細小血管障害抑制には重要であるが、プラークの安定化のためには不十分であることを示している。当院でも PCI 後の長期予後調査の結果、SU 薬を使用して空腹時血糖値 120mg/dL を基準としてコントロール良好群と不良群で心血管イベントは発生率は同等であった。これまでは空腹時血糖値が心血管イベントを予測する因子として考えられていたが、高インスリン血症やその原因でもあるインスリン抵抗性の存在がその発症に関与していると考えられる。さらに、血糖の日内変動、特に食後高血糖の関与が重要ではないかと考え、インスリン抵抗性の改善、食後高血糖治療に主眼をおいて治療している。

本講演では、心血管イベント抑制のための糖尿病治療戦略はどうあるべきか、さらには循環器医も軽症糖尿病の病態をよく理解し、さらに糖尿病専門医との連携を如何に図っていくかについて循環器医の立場から述べたい。

「糖尿病薬物治療のパラダイムシフト

—早期介入による血管合併症の完全なる抑制を目指して—

川崎医科大学内科学講座

教授 加 来 浩 平

糖尿病治療の目的は、糖尿病に伴う大血管障害（動脈硬化性疾患）と細小血管障害（三大合併症）の発症・進展を如何に防ぐかということに集約される。その中でも患者の生命・予後を決定するのは大血管障害である。従って近年、特に大血管障害発症・進展を予防するために血糖コントロールをいかに行うべきかという観点から多くの研究がなされている。

大規模臨床研究である UKPDS では HbA1c を平均観察期間約 10 年にわたり平均約 0.9%低下させると、網膜症などの細小血管障害の出現頻度が有意に低下することを認めた一方、心血管障害などの動脈硬化性疾患は抑制できなかったことも明らかとなった。

その後 2008 年に発表された ACCORD、ADVANCE、VADT などの大規模臨床研究でも同様の傾向が得られており、ACCORD Study では intensive な血糖コントロールが conventional な血糖コントロールと比較して全死亡においても心血管イベントによる死亡においても死亡率が逆に上昇したというものであった。他方、ADVANCE の結果も 5 年間に及ぶ intensive な血糖コントロールにも関わらず、腎障

害を中心とする細小血管障害の発現頻度は抑制されたが、急性心筋梗塞をはじめとする心血管イベントの発現頻度、全死亡率ならびに心血管イベントによる死亡率のいずれにおいても conventional な血糖コントロールと比較して抑制がみられないという結果であった。

これらの結果を集約すると、早期診断、早期介入の重要性とともに、厳格な血糖コントロールを行う際には質を確保した上での血糖管理が重要であるということを教訓として学んだ。演者は、その質の確保という点で、低血糖、体重の問題に加えて食後高血糖管理の重要性が大きな要因と考えている。

食後高血糖が動脈硬化を発症・進展させる機序としては、まず①ROS (Reactive Oxygen Species) の産生亢進による酸化ストレスの亢進が生じ、さらに②NO や EDHF (血管由来過分極因子) の生理的作用低下およびそれに起因する血管内皮機能 (弛緩性) の低下、③アテローム形成の要因となる酸化 LDL、レムナントリポ蛋白や脂質の増加、④接着分子の増加によるマクロファージの血管内皮への接着亢進、⑤血小板凝集能亢進や線溶系抑制による血栓の発現などがあげられる。

したがって、動脈硬化の発症予防、進展抑制のためには、食後高血糖のみがみられる段階から、糖尿病への進展を防ぐとともに、食後高血糖そのものの是正を行う必要がある。

演者はかねてより理想的な血糖降下薬の条件として以下の 3 点を挙げている。すなわち①一日血糖の平坦化を伴う持続的な血糖低下作用を有すること ②低血糖リスクが低いこと ③膵β細胞保護作用があることである。

食後高血糖改善薬としては α グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬があり、持続的な血糖低下作用ということではSU薬、BG薬、チアゾリジン誘導体等があり、さらには最近インクレチン関連薬としてDPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬が上市された。これらの薬剤をそれぞれの病態に合わせた的確に用いることにより「より質の高い厳格な血糖コントロール」が可能となりつつあると考えている。

本講演では、糖尿病患者に対して心血管疾患の発症・進展を抑え、健康寿命を含めた生命予後を良好に保つための血糖コントロールのあり方がいかにあるべきかについて述べたい。