

『2型糖尿病における食後高血糖の治療戦略  
—心疾患予防と膵保護の観点から—』

2型糖尿病患者の動脈硬化防止と膵β細胞保護を目指した糖尿病早期からの食後高血糖管理の重要性と現状の課題について、病因の生理学的発生機序、臨床成績や疫学調査データなど最新の知見を含めて解説する。

第53回日本糖尿病学会年次学術集会  
イブニングセミナー7

# 2型糖尿病における 食後高血糖の治療戦略

—心疾患予防と膵保護の観点から—

**座長**  
財団法人朝日生命成人病研究所  
名誉所長  
**赤沼 安夫 先生**

**演者**  
順天堂大学医学部内科学  
代謝内分泌学講座 准教授  
**綿田 裕孝 先生**

**日時**  
2010年5月28日(金)  
19:00~20:00

**会場**  
ホテルグランヴィア岡山4F  
フェニックス(第1会場)  
岡山市北区駅元町1番5

Which is dangerous?

**〈セミナー事前予約について〉**  
本セミナーを含む各共催セミナーの参加には、それぞれ事前予約が必要です。5/7(金)までに学会ホームページから事前参加登録されて、5/10(月)までに参加費の入金を完了された方は、ホームページからセミナーの参加予約ができます。  
事前参加登録時に申し込まれていない方、及び当日参加登録の方は、当日、会場の「共催セミナー参加受付」でのセミナー参加予約が必要です。

共催：第53回日本糖尿病学会年次学術集会 株式会社三和化学研究所 大日本住友製薬株式会社

## ◆第53回日本糖尿病学会年次学術集会イブニングセミナー7

### < 演題 >

『2型糖尿病における食後高血糖の治療戦略 - 心疾患予防と膵保護の観点から -』

### < 演者 >

順天堂大学医学部内科学 代謝内分泌学講座 准教授 綿田裕孝 先生

### < 抄録 >

一昨年発表された ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) における“心血管疾患の既往歴を有するなど心疾患の発現リスクが高い患者では HbA1c レベルを正常域に近づける厳格な血糖コントロールが却って致命的な心血管イベントの発現を高める可能性がある。”という逆説的な報告は衝撃的であった。この報告については、その後の追加解析や他の研究報告との比較が行われ、急激な血糖コントロールによる低血糖の発現など、糖尿病罹病歴が長く心血管疾患やその複数危険因子を背景にもつ患者への積極的介入によるネガティブな影響が心血管イベントの発現に関与している可能性が明らかになってきた。その一方で、VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) のサブ解析の結果からは、大血管合併症の発現を防止するためには、罹病期間の短い早期軽症の段階からの積極的な血糖コントロールが、より高い予防効果を生むことが示された。さらに UKPDS80、DCCT-EDIC ならびに Steno-2 など、大規模臨床研究における介入後の長期フォローアップの結果から、糖尿病の早期からの血糖あるいは複数のリスクファクターへの積極的な介入が、その後の長期的な予後において、細小血管障害のみならず心血管イベントをはじめとする大血管障害を含めた抑制効果が持続することが示され、“Legacy effect”、“Glucose memory”あるいは“Metabolic memory”などと命名され、広く知れ渡ったことは記憶に新しい。

インスリン分泌機能は、 $\beta$ 細胞容積の維持すなわち $\beta$ 細胞のアポトーシスと新生とのバランスによって保たれている。その為にはグルコースやインスリンそのものによる適度な刺激が必要であるが、血糖上昇により $\beta$ 細胞内に流入したグルコースは、その大半が解糖系から TCA サイクル、電子伝達系を経て ATP を産生するとともに、ミトコンドリア内を中心に  $O_2^-$  などの過剰な活性酸素を発生させる。この酸化ストレスが高度に亢進されると、ミトコンドリアの機能低下や変性を引き起こし、ミトコンドリア内から漏出した活性酸素にグルコースによる糖化反応なども加わって、細胞質内でもタンパク変性が促進される。細胞内にはこのようなタンパクの変性や蓄積を正常化する小胞体の機能やオートファジーと呼ばれる機構があるが、2型糖尿病では、酸化ストレスや代謝異常が高度に亢進されるため、このような機構に対して過剰なストレスが加わって正常な機能が損なわれ、この状態の継続が膵機能の永続的な低下を招くと考えられる。

同様なことが血管内皮細胞においても起きている。事実 Brownlee らは、大動脈内皮細胞において高血糖により機能障害やアポトーシスにつながる種々の生理的異常が誘発され、これらの異常がミトコンドリア由来の活性酸素を消去することで改善することを報告している (Nature. 2000;13;404:787-90)。さらに我々の研究を含め、動脈硬化の初期状態である内皮細胞のアポトーシスや内皮への単球接着が、持続的な高血糖よりも繰り返される血糖変動によってより促進されることが報告されている。

最近グリニド薬による9,000例を超える耐糖能異常者(IGT)における約5年間に及ぶ大規模臨床試験の結果が報告された(N Engl J Med. 2010;362:1463-76.)。その成績は、糖尿病発症率においても、心血管死や心筋梗塞などを含む心血管イベントの発現率においてもプラセボ群との間に有意な改善はみられず、当初の予想に全く反した内容であった。この結果の原因に関しては、糖尿病の検査の実施方法、薬物投与量など、試験方法の問題点を含めて現在も議論されているところである。

一方、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)については、前糖尿病状態からの糖尿病の発症を抑えるとともに、心血管イベントなどの大血管障害の発現抑制効果についても一致した知見が報告されている。

2型糖尿病患者の治療において最も優先すべきは、インスリン分泌機能低下や動脈硬化が進展する以前の早期からの介入治療である。特に血糖コントロールに関しては、食後早期の軽度な血糖上昇を放置せず治療することによって、膵機能や血管内皮機能を早期から保護することが重要である。 $\alpha$ -GI やビグアナイド薬については、インスリン分泌を促進せず過剰分泌を抑制し、食欲の抑制や脂質代謝改善により内臓肥満を含む肥満を改善するとともに、血中遊離脂肪酸や TNF- $\alpha$  などのサイトカインの上昇を抑制する効果がある。従ってそのような特長から、これらの薬剤は膵 $\beta$ 細胞や血管内皮細胞などの機能の保護を目指した早期からの治療を行うためには好適な薬剤といえる。またこれらの作用は、最近注目されている GLP-1 による膵 $\beta$ 細胞などの保護効果の可能性もあり、薬剤選択を考える上でも興味深い。

本セミナーにおいては、早期からの血糖コントロールの重要性を中心テーマとして、最近得られた種々の重要な知見から、食後高血糖を含めた血糖コントロールに関する新たな視点、ならびに研究の進展が著しい膵 $\beta$ 細胞の新生やアポトーシスのメカニズムについて、我々の実施した研究を含めた国内外の最新の研究成果も含めて論じたい。