

糖尿病大血管症

東京医科大学内科学第三講座主任教授

小田原 雅人

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 糖尿病の大血管症ということで、小田原先生におうかがいいたします。

大血管症にはどんなものがあるのでしょうか。

小田原 糖尿病の合併症というのは、細小血管症と大血管障害の2つに分かれています。細小血管症は、網膜症、腎症、神経障害なのですが、最近は大血管障害といわれている動脈硬化症に非常に注目が集まっています。大血管障害には、心筋梗塞とか狭心症といった冠動脈疾患、それから脳出血、脳梗塞といった脳血管障害、それと足の動脈硬化症である閉塞性動脈硬化症の3種類があります。

齊藤 3つということですが、疫学的にはどういう状況になっていますか。

小田原 歴史的に見ますと、日本では脳血管障害の方が多いのです。欧米人と比べますと、例えばアメリカ人と日本人を比べますと、脳血管障害は日本人が3～5倍。心筋梗塞はアメリカ

人が3～5倍といわれていました。ところが、日本人でも、2型糖尿病の方の心筋梗塞が非常に増えてきて、少し前に終了しましたJDACSという生活習慣の介入試験では、日本人の2型糖尿病の方の冠動脈疾患の発症率は脳血管障害の発症率を超えていました。ですから、糖尿病の方では心筋梗塞が非常に重要になってきたといえると思います。

齊藤 糖尿病の方の心筋梗塞は、あまり症状が特異的でないということなことがありますか。

小田原 無痛性心筋梗塞といわれている、胸痛があまりはっきりしない方が非常に多いのです。ですから、知らないうちに心筋梗塞を起こしていたとか、突然死を来される方がけっこう多いのです。

齊藤 死亡につながる、あるいは非常に重篤だということで、予防が重要だということでしょうか。

小田原 糖尿病の方では血糖値が高くなるのが一般的に認められること

ですが、そのほかに血圧が高くなる、高血圧を合併される方が非常に多い。それと、脂質異常症といわれている脂質の異常、LDLコレステロールといった悪玉コレステロールが上がったり、トリグリセリド、中性脂肪が上がったり、善玉のHDLコレステロールが下がったりというようなことを合併しますと、非常に大血管障害のリスクが上がることがわかっています。

齊藤 今挙げいただいたリスクをコントロールするということになりますか。

小田原 心血管危険因子といわれている代表的なものは今の3つですけれども、これをすべて同時にコントロールしていくというのが、心筋梗塞や脳卒中を防ぐうえで非常に重要であるということがわかってきています。

齊藤 その基礎としても、まずは生活習慣の修正でしょうか。

小田原 そうですね。生活習慣の修正というのは、危険因子の管理上、非常に重要です。ですから、どのガイドラインでも危険因子のコントロールをするうえで生活習慣の修正をすることを推奨しています。

齊藤 具体的にはどの程度になりますか。

小田原 食事療法が非常に重要なので、肥満を来さないような食事のカロリー制限をする。それと、いろいろな間違ったダイエット法とか偏ったダイ

エット法というものが巷間で流行しているわけですがけれども、実際はバランスの取れた食事をしていただいて、適切なカロリーに絞っていただく。肥満がある方は、カロリーをより絞って、肥満をできるだけ解消するというのが、すべての危険因子に対していい働きをするということがわかっています。

齊藤 食塩も重要ですか。

小田原 食塩は、特に高血圧に対しては非常に重要なファクターですし、食塩をたくさん取られる方というのは、摂取カロリーが増えてしまいがちなのです。味が濃いために、ごはんを食べ過ぎてしまったりとか。そういう波及的な問題もありますので、食塩のコントロールというのは非常に重要な課題だと思います。

齊藤 そういったことに加えて、喫煙とお酒になりますか。

小田原 喫煙は心筋梗塞や脳卒中に非常に悪い影響を与えますし、足の動脈硬化症にも非常に悪いのです。ですから、禁煙されることがすべての方で推奨されますけれども、お酒に関していいますと、量によっての差があります。心筋梗塞の予防上は、少量飲酒というのは必ずしも悪いわけではありません。善玉でありますHDLコレステロールを上げる作用があります。ただ、少量飲酒というのは、ビールでいいますと500ml程度ですから、長期にわたってだんだん増えてくる傾向がありま

すので、少量飲酒がよいといっても一般的に飲酒をお勧めするわけにはいかないと思います。

齊藤 その後、薬による治療になると思いますが、どのように使いますか。

小田原 まず血糖のお薬ですけれども、これまで5種類の薬が使われていました。それに加えて、2009年12月に新しい作用機序のDPP-4阻害薬というお薬が出ました。これが非常にたくさんの方に使われるようになりまして、2011年にはDPP-4阻害薬だけで1,000億円近く売り上げたと推定されるぐらい、非常に注目されています。

齊藤 DPP-4阻害薬は使いやすいということなのでしょうか。

小田原 そうですね。これは専門医もたくさん使っているのですけれども、専門医以外の非専門の先生方、プライマリーケアの先生方もたくさん使われています。なぜかといいますと、血糖値を下げる作用が比較的強くて、よく血糖値が下がるということが一つの理由として挙げられます。血糖値がよく下がるSU薬という薬がありますが、この薬は低血糖を来すのですが、DPP-4阻害薬は単独で使うかぎりは低血糖を来さないということと、非常に副作用が少ないのです。ですから、非専門の先生方も非常に使いやすいため、広く普及してきました。

齊藤 そのほかに、メトホルミンもまた再度使われ出したということでは

ようか。

小田原 メトホルミンというのは非常に古くから使われている薬ですけれども、一時は副作用の乳酸アシドーシスが非常に懸念されて、ほとんど使われなかったことがあるのです。ところが、UKPDSという大規模臨床試験が発表されて、メトホルミンが心血管イベントの抑制上、非常にいいということがわかってきました。それと、肥満を来さないということもありまして、世界的には第一選択薬になっています。

齊藤 その流れに乗って、日本でも再度使われ出しているということでしょうか。

小田原 日本では、少し前まで投与量が750mgという低用量に限られていたのですが、新しい高用量投与可能なメトホルミン薬が出まして、現在では使用量が非常に増えています。

齊藤 血糖コントロールは厳しくということでしょうか。

小田原 合併症の進行を抑制する。特に、細小血管症の抑制上は低ければ低いほどいいのです。ただし、心筋梗塞をはじめとする大血管障害の場合は、低くすることを目標にしますと、一部の方では重い低血糖を来す方が出てくるのです。そうなりますと、動脈硬化症が進行してしまった方の場合にかえって悪い影響が出る可能性があります。最近ではテーラーメイド医療とい

うかたちで、動脈硬化症が進んでいる方は、重い低血糖を来さない範囲でできるだけ下げるとい方向になってきています。

齊藤 血圧はどうでしょうか。

小田原 血圧は、非常に重要で、イギリスで行われましたUKPDS試験では、血圧を下げることによって合併症が大きく抑制されるということがわかりました。その後のいろいろな試験でも、糖尿病の方の血圧コントロールは非常に重要であるということがわかってきてまして、血糖だけでなく、血圧も同時にコントロールすることの重要性が世界的には十分認識されてきていると思います。

齊藤 高血圧症に使う薬はどうですか。

小田原 糖尿病の方の場合は、糖尿病性腎症の発症・進展抑制というのが非常に重要ですので、レニン・アンジオテンシン系の薬、具体的にはACE阻害薬とARBが第一選択薬として最初に投与するという事になっています。

齊藤 血圧はどこら辺まで下げるとよいとお考えですか。

小田原 なかなか難しい問題ですけども、現在のガイドラインでは130/80mmHg未満というのが推奨されています。海外でより厳格にコントロールすることのメリットを検討した大規模臨床試験では、必ずしもより厳格なコントロールがいい結果をもたらすともい

えなかったのです。

ただ、脳卒中の抑制効果はあったので、130/80mmHg未満よりもさらに低くコントロールするメリットもあると思いますが、その代わり、副作用が出てしまったりということもありますので、現時点では130/80mmHg未満を目標にするというのがコンセンサスではないかと思います。

齊藤 脂質はどうでしょうか。

小田原 脂質は、特にLDLの管理が非常に重要でして、スタチンとエゼチミブという2つの作用機序の薬を組み合わせて使うようになっています。それと、トリグリセリドやHDLも重要であるということがわかってきていて、いわゆる「残余リスク」を低下させるためにLDLだけでなく、HDL、トリグリセリドの管理も同時に行うほうがいいだろうということが最近注目されています。

齊藤 これは日本のエビデンスもあるわけですね。

小田原 日本のエビデンスでは、EPA製剤という、エパデールという魚油を精製した薬を使ったエビデンスがありまして、非常にいい結果でした。

齊藤 脂質の目標値は今どうなのでしょうか。

小田原 現在、トリグリセリドで150未満、HDLで40以上というのが推奨されています。

齊藤 LDLはどの辺になりますか。

小田原 LDLは、糖尿病の方は120未満なのですが、2012年に改訂されたガイドラインで、よりリスクの高い方

ではより低いレベルを目標にしてもいいということになりました。

齊藤 ありがとうございます。

後記にかえて

小誌をご愛読いただきまして誠にありがとうございます。

※第56巻12月号をお届けいたします。

※〔DOCTOR-SALON〕欄には、5篇を収録いたしました。

※〔KYORIN-Symposia〕欄には、「糖尿病治療の最新情報」シリーズの第2回目として、5篇を収録いたしました。

※〔海外文献紹介〕欄には、喘息・糖尿病・動脈硬化の3篇を収録いたしました。

※ご執筆（ご登場）賜りました先生方には厚く御礼申し上げます。

※尚、巻末には2012年〈56巻〉総目次を付しました。

【新年の展望：14篇、DOCTOR-SALON欄：101篇、KYORIN-Symposia欄：3テーマ55篇、海外文献紹介欄：3領域、特別寄稿2篇】の収録となりました。

※2012年も滞りなく56巻を完了することができました。

ご指導（ご支援）・ご鞭撻（ご教示）賜りました読者・執筆者の先生方には、謹んで御礼申し上げます。