高血圧・糖尿病の管理にむけて（Ⅰ）

最新糖尿病治療ガイドライン

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授
山　内　敏　正
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　糖尿病のガイドラインということでうかがいます。ガイドラインも改訂されて、新しいものがでているのですね。

山内　糖尿病に関しては、糖尿病診療ガイドライン2019と糖尿病治療ガイド2020-2021というのが、2019年から2020年にかけて発刊されています。糖尿病診療ガイドライン2019は、2004年に初版が刊行されまして、３年ごとに改訂されて、第６版に相当します。2019年の９月30日から糖尿病医学会のホームページ上で全文を公開していますので、ぜひご覧いただけたらと思います。

医療者側から見ますと栄養食事指導、また患者さん側から見ますと食事療法ということになりますが、標準体重の考え方から目標体重の考え方という大きな変更がありました。日本高血圧学会の最新ガイドラインなども参考にしまして、齟齬がないように改訂されています。また、日本人の大規模臨床試験であるJ-DOIT３試験に関しても紹介されています。

また、2020年４月に刊行されました糖尿病治療ガイド2020-2021は、1999年が初版で、ほぼ２年ごとに改訂され、約20年にわたって発行されてきました。今回は非常に大きな変更点がありまして、糖尿病治療の目標の図はこれまで改訂されてこなかったのですが、それが変わっています。病態やライフステージに基づいた治療の実例の章が追加され、わかりやすく、使いやすくなったことなどを挙げることができます。

治療目標の図に関して、これまでは健康な人と変わらない寿命の確保、またQOLの維持ということでしたけれども、最終的な目標を健康な人と変わらない人生を目指すとしています。これは「豊かな人生100年時代」という最近の国全体の目標とも寄り添うようなかたちになっているかと思います。それを達成するうえで、もちろん血糖、血圧、脂質代謝の良好なコントロール状態と適正な体重の維持も非常に重要ですが、これに禁煙の遵守なども今回は加わっています。

また、これによって大血管障害、細小血管障害を抑制するところまでは同じですが、高齢化で併存してくるサルコペニア、フレイル、認知症、悪性腫瘍などの予防管理の重要性を強調しています。これまで２型糖尿病は生活習慣病と呼ばれることで、ポジティブにとらえると、生活習慣を改善することで予防できる可能性があるという特徴が強調されてきました。逆にいいますと、生活習慣を改善できない自己責任によって糖尿病が発症しているといういわれのない差別を受け、stigmaの一つとなり、社会的不利益を受けてこられました。現在では健康格差等の影響を強く受けている社会循環病の一つとしても考えられ、糖尿病を有される方も十分に治療を受けられると、健康な方と変わらない人生を歩めるという、学会や患者さん団体、また行政が行っているアドボカシー活動の重要性についても、この中で記されているところです。

齊藤　さて、糖尿病の治療の第一歩、体重とか総エネルギーについてはいかがでしょうか。

山内　先生からご指摘いただきましたように、これまで長らく標準体重という考え方があったのですが、今回、目標体重ということで大きな改訂がなされています。

２型糖尿病の食事療法の目的というのは、全身における良好な代謝状態を維持することによって合併症を予防し、かつ進展を抑制することにあります。そのために、体重に見合った総エネルギー摂取量を設定することが必要でして、目標とする体重は患者さんの年齢や病態などによって異なることを考慮し、個別化を図ることが非常に重要です。まずは治療開始時に総エネルギーの摂取量の目標を定めて、病態や年齢、体組成、これは内臓脂肪の量や異所性の脂肪の量、骨格筋の量に基づいて、また患者さんのアドヒアランスや代謝状態の変化を踏まえて適宜変更することが非常に重要になってきます。

この実際の決め方ですが、年齢や病態、身体活動量などによって異なるので、個別化することが必要なのですけれども、初期設定はあくまで目安でして、実際の指導にあたっては患者さんの体重や血糖コントロールをはじめとして、様々なパラメーターを勘案して適宜変更していただくことが非常に重要と考えられます。

また、今後のエビデンスの集積が必要なこともあるのですが、まずこれまでの標準体重の場合には、総死亡が最も低いBMIは22ということで勧められてきました。この目標体重の目安としては、総死亡が最も低いBMIがエビデンスとして、年齢によってやはり異なってくる。一定の幅があることを考慮し、65歳未満の場合にはこれまでどおりのBMI 22が最もよいだろうといわ

れているのですが、65歳以上から74歳までは22～25のBMIが最もよさそうです。75歳以上も同じく22～25ではあるのだけれども、75歳以上の後期高齢者の方では、現体重に基づき、フレイルや基本的なADLの低下があるのかないのか、また併発症、体組成、身長が骨粗鬆症などで短縮していることがあると、またBMIの計算も変わってくるように思われます。その辺を現在の状況と合わせながら、摂食状況や代謝状態を踏まえて適宜判断することが必要です。

齊藤　身体活動レベルはいかがでしょうか。

山内　二重標識水法という方法によって、糖尿病の患者さんにおいても健康な方と同じように、これまで思われてきた以上にエネルギーを消費していることがわかってきました。身体活動レベルと病態におけるエネルギーの係数というのも、おおよそ５kcalずつ上乗せされています。いわゆる軽い労作、大部分が座位の活動状況においても、目標体重当たり25～30kcalを掛け算する。また、普通の労作、座位中心の場合ですが、通勤や家事、軽い運動も含まれる場合には30～35kcalを目標体重に掛け算する。重い労作、力仕事や活発な運動習慣がある場合には35kcal以上の係数を目標体重に掛け算することが定められています。また、高齢者のフレイル予防では、もちろん身体活動レベルよりも大きな係数を設定できますし、また肥満で減量を図ることが必要な場合には身体活動レベルより小さな係数を設定できます。

いずれにしても、目標体重と現体重の間に大きな乖離があるという場合には、現実的なところで、まずは３％、あるいは３kgやせると、非常に代謝状態にいい影響を及ぼすということもわかってきています。目標体重という考え方は非常に重要かと思います。

齊藤　今のガイドラインには日本でのエビデンスが非常に重要な役割を果たしているということですね。

山内　日本糖尿病学会から日本のエビデンスとして、J-DOIT３という研究が紹介されています。J-DOIT３は２型糖尿病の合併症抑制に向けた治療戦略の確立のために、大規模ランダム化比較試験を東京大学附属病院が主任施設になって、全国の81医療機関と共同で実施してきました。２型糖尿病血管合併症に対する強化された多因子介入の効果を検証するもので、従来治療群は糖尿病学会が推奨している現行のガイドラインの治療目標を目指すのに対し、強化療法群ではHbA1cを6.2％まで、血圧を120/75㎜Hgまで、LDLコレステロールを80まで下げるのを治療目標としました。主要評価項目は死亡、心筋梗塞、脳卒中、血行再建術で、副次評価項目として腎症、網膜症などを評価しています。2006年７月に試験を

開始して、一次エンドポイントが250例に達するまで続けるというプロトコールになって2016年３月に終了しました。その後、観察研究として追跡研究をまずは５年間で継続しています。

齊藤　結果はどうだったのでしょう。

山内　結果はおよそ従来治療群は現行のガイドラインの治療目標を達成し、強化療法群はそれぞれの因子に対して従来治療群と比較して有意差を持ってよいコントロールが得られました。

このとき重症低血糖が非常に少なかったことも非常に重要なポイントですが、もう一つ重要なポイントとして、従来治療群も10年前に日本人で行われたJDCSと比較し、心筋梗塞が約1/4、脳卒中が約1/2に、大幅に良くなっていたのです。従来治療群に対して多因子介入の強化された治療が、脳血管、腎症、網膜症イベントを有意に抑制しました。

また、2,500人を平均8.5年フォローする試験でしたが、末期腎不全から透析に至った方は従来治療群の中に５人だけということで、これは1,000万人の日本人の糖尿病患者さんから毎年１万6,000人の方が慢性腎不全から透析導入に至っているというものを、単純計算ですが、約1/7にできる可能性があるということになります。標準治療の実践をまず行うことの重要性も含まれていると思います。

齊藤　これは追跡研究も行われているのですか。

山内　追跡研究により、冠動脈イベントや総死亡に対しては、この治験期間中には有意な効果を得られなかったのですが、これまでの欧米での臨床試験から長期的な効果、メタボリックメモリーが期待されるので、これが日本人でもあるのかどうかというのは非常に大事なポイントで、現在、観察研究を続けています。

また、有意に抑制された各合併症は、どのパラメーターが効いたのか、またその目標値はどう設定すべきかに関しても解析していて、これも近々発表できる予定になっています。

齊藤　それから、電子カルテを用いた研究も行われているのですか。

山内　これからは、ランダム化した大規模な比較試験というのは非常に重要ですが、例えばSGLT２阻害薬に関しては2006年に始まった試験でしたので、十分含まれていないということがありますけれども、もう一度やり直すというわけにもいきませんので、診療録直結型のデータベースの構築を、J-DREAMSというかたちで行っています。今、59施設で６万5,000人の方が集まっています。これを解析することにより、エビデンスが提示できるものと考えています。

齊藤　ありがとうございました。