

10

特集 メタボリックシンドローム Up to Date

メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の管理の仕方

植木浩二郎

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授

2型糖尿病は、膵β細胞の機能不全とインスリン抵抗性を病態基盤とするが、メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の場合には後者が病態形成に貢献する割合が大きいと考えられ、また生活習慣などによる肥満の解消によって、糖尿病の改善も期待される。一方で、大血管症の高リスクグループであることから、脂質や血圧の管理を厳格に行うことも重要であり、薬物療法を行う際にもこのような視点からの薬剤の選択が必要になってくる。

メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の病態評価

メタボリックシンドロームにはいくつかの定義があるが、日本やIDF (International Diabetes Federation) が採用している腹囲を指標とした内臓脂肪肥満を必須とするものが、病因や病態を最もよく反映しているものと考えられる。内臓脂肪組織からは、インスリン抵抗性を惹起するTNF- α (tumor necrosis factor- α)、血圧上昇を促すアンジオテンシノーゲン、血栓形成を助長するPAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) などが豊富に分泌され、メタボリックシンドロームの病態を形成している。糖尿病の合併症のうち、網膜症、腎症、神経障害などの細小血管症は持続的な高血糖によって惹起されるものであるため、早期に血糖値を厳格にコントロールすることによって発症や進展が予防できる。一方、虚血性心疾患や脳卒中などの大血管症は、血糖値のみならず高血圧や脂質異常症もリスクファクターであり、たとえ糖尿病の

罹病歴が短く血糖コントロールが比較的よい場合でも、発症する 경우가少なくない。メタボリックシンドロームを合併した糖尿病患者の場合には、BMI、腹囲などによる肥満の評価に加え、身体所見、既往歴、喫煙歴や食事・運動などの生活歴の聴取、心電図、胸部X線、血圧、血糖値やインスリン値、血清脂質などの測定によるリスクの評価が必要である。また、動脈硬化の状態を把握するため、頸動脈エコーや上腕・足関節血圧比 (ankle brachial pressure index; ABPI)、脈波伝搬速度 (pulse wave velocity; PWV) などを測定しておくことも重要である。

メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の心血管リスク管理目標

メタボリックシンドロームの病態を考えると、減量・内臓脂肪の減少が最も根本的かつ効果が期待できる治療法である。体重の最終目標は、BMI 22となるいわゆる理想体重であるが、エネルギー摂取量を理想体重(kg)

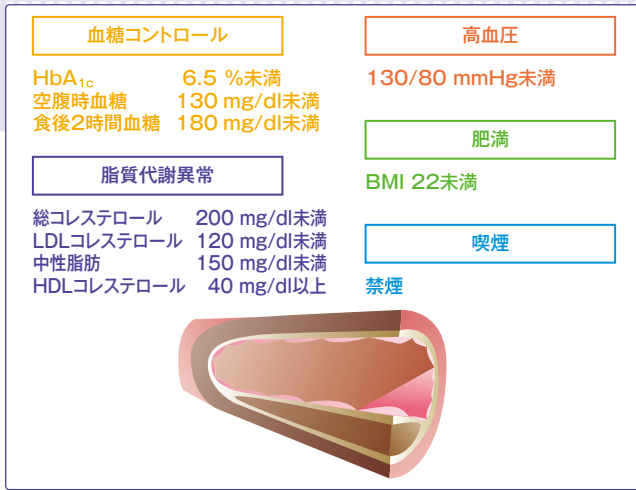


図1 大血管症危険因子の目標値(文献17)

× 25 kcal程度に設定することや、1日30分程度の有酸素運動(散歩など)を組み合わせるによって、当面5%程度の減量を目指すことが实际的であり、かつ血糖・血圧・脂質などのパラメーターの顕著な改善につながる事が明らかにされている。

日本糖尿病学会では、糖尿病患者における血糖・血圧・脂質に関する目標値を定めており、HbA_{1c} 6.5%未満、血圧 130/80 mmHg未満、LDLコレステロール(LDL-C) 120 mg/dl未満、HDLコレステロール(HDL-C) 40 mg/dl以上、中性脂肪(TG) 150 mg/ml未満としている(図1)。血圧や脂質に関しては一定のエビデンスが得られているが、血糖値に関してはHbA_{1c}をどの程度にコントロールするとよいのかについてはいまだに結論が出ていない。しかし、UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study) 80では、糖尿病と診断されて最初の10年間の平均HbA_{1c}が7.0%(日本以外のほとんどの国で用いられているHbA_{1c}の測定法National Glycated Hemoglobin Standardization Programによる、いわゆるNGSP値であり、日本のHbA_{1c}値に比して約0.4%高値を示す)である強化療法患者では、平均HbA_{1c}が7.9%(同じくNGSP値)の従来療法群と比べて、計20年ほどにわたる経過を経ると、心筋梗塞や総死亡が有意に抑制されることが示されている^{1,2)}(図2)。したがって、日本の数値でHbA_{1c} 6.5%未満を目指してコントロールすることで、少なくとも比較的罹病期間の短い糖尿病患者においては大血管症の予防が期待できる。一方で、最近の大規模臨床試験の結果をみると、ある程度罹病歴が長い症

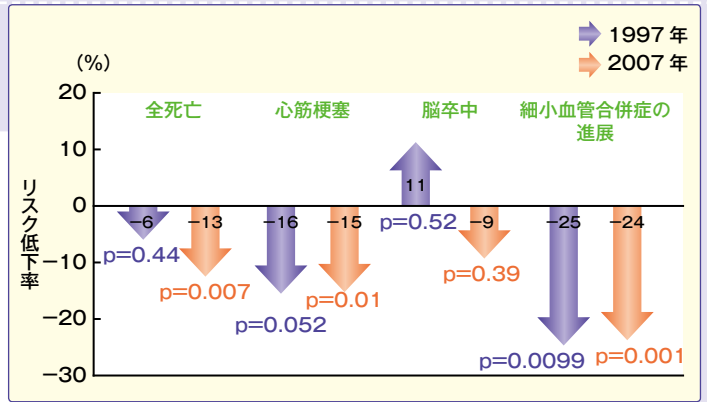


図2 早期の厳格血糖コントロールによる糖尿病合併症の抑制(文献1, 2より作図)

表1 J-DOIT3の概要

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45~69歳) HbA _{1c} ≥ 6.5% (N = 2542, 初発予防 89%, 再発予防 11%)	
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中	
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪, CABG, PCIまたは下肢切断, 網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間 2.5年, 追跡期間は登録終了後4年	
治療目標	強化療法群 (n = 1271)	従来療法群 (n = 1271)
血糖	HbA _{1c} < 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75 mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dl (*LDL-C < 70 mg/dl) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dl (*LDL-C < 100 mg/dl)

*CHDの既往
Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

例では単にHbA_{1c}を低下させるだけでなく、低血糖や体重増加などのない「質のよい」HbA_{1c}の低下が必要であることが示唆されている。現在、日本では、従来の血糖・血圧・脂質の目標値よりもさらに厳格なコントロールにより、大血管症が有効に抑制されることを検証するための大規模臨床試験J-DOIT3(Japan Diabetes Optimal Intervention Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases)が進行している。J-DOIT3では、血糖・血圧・脂質の目標値をHbA_{1c} 5.8%未満、血圧 120/75 mmHg未満、LDL-C 80 mg/dl未満などと、日本糖尿病学会の目標よりもさらに厳格にしている(表1)。

生活習慣への介入

メタボリックシンドロームの患者は、大血管症のリスク重積者であるため、他の危険因子を低減することは非常に重要である。まず、禁煙・減煙を勧める。自分の意