

糖尿病血管症抑制のための トリグリセライドコントロール

糖尿病の合併症 最近の話題

糖尿病は慢性的な高血糖が確認された際に診断する疾患である。しかしその病態は単に糖代謝の異常にとどまらず、血清脂質や血圧の異常を高頻度に伴う。そしてそれらのいずれもが血管症の危険因子である。これまで種々の大規模臨床試験により、血糖値、血圧、血清脂質の管理が合併症(=血管症)の抑制に重要であることが示されてきた。特にEDICやUKPDSという長期介入からは、血糖管理が細小血管症のみでなく、大血管症の抑制にも有効であることが証明されている。糖尿病患者の血糖、血圧、血清脂質を早期から管理することに今日、異論はみられない。

これらの血管症危険因子のうち、血清脂質の異常は以前から大血管症との関連を中心に研究が進められてきた。実際、スタチン等によるLDLコレステロール(LDL-C)低下療法が心血管イベント予防に有用であり、高LDL-C血症は心血管疾患の明らかな危険因子である。その一方でトリグリセライド(TG)は大血管症との関連がLDL-Cほどには明確でなく、あまり重視

されていなかった。その背景には、TGは必ず空腹時採血で、とされ、食後代謝異常として現れる一過性高TG血症が看過されてきたこともあるだろう。

高TGの重要性が 徐々に明らかに

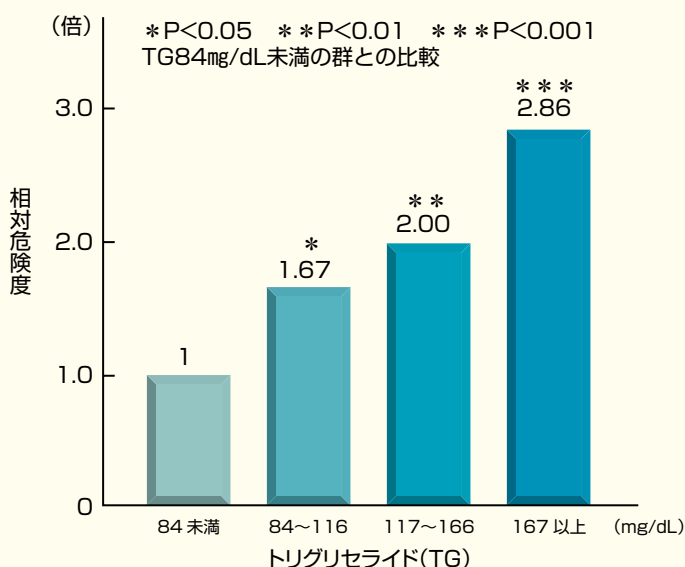
ところがこのようなスタンスの見直しを迫る研究結果が相次いでいる。例えば日本人約1万1,000人を15年以上にわたって追跡したIsoらの疫学調査では、随時採血によるTG値で冠動脈疾患の発症頻度をみるとTG84mg/dL未満の群に対して167mg/dL以上の群は相対リスクが3倍近くに上昇することが報告されている。これは、年齢や総コレステロール、血圧、BMIなどで調整した上での検討結果である。

また、同じく日本人を対象とした研究として約2,200人の糖尿病患者の経過を観察している「JDCS」の2008年度報告によると、冠動脈疾患発症との関連が最も強い因子としてLDL-Cと並びTGが挙げられている(いずれも $p < 0.0001$)。血糖管理の指標であるHbA_{1c}($p = 0.04$)や血中Cペプチドよりも上位であり、TG管理の重要性を示す結果であった。

糖尿病と高TG血症、 血管症の関係

糖尿病では高頻度に高TG血症を伴う。その機序として、高血糖であること自体がTGの合成を亢進させることや、インスリン作用の低下によりリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性が低下し、TG richのVLDLが増加することが関係している。そしてLPL活性の低下はHDL-Cを減少させる。また、血管症惹起性がより強いsmall dense LDLやレムナントもTG値と正の相関関係にあり、TG値の改善によりそれらが減少する

トリグリセライド値と冠動脈疾患発症の関連



[Am J Epidemiol 153 : 490~499, 2001]

トリグリセライドコントロールによる 糖尿病網膜症レーザー治療の減少

	全例	黄斑症のある患者さん	増殖網膜症のある患者さん	既往歴のない患者さん
リスク低下率 (vsプラセボ)	-31%	-31%	-30%	-39%
P値	p=0.0002	p=0.002	p=0.015	p=0.0008

(Lancet 370 : 1687 ~ 1697, 2007)

ことが明らかになっている。

以上より、糖尿病患者の大血管症の抑制は、高LDL-C血症が存在する場合にまずはそれを治療することはもちろんだが、糖代謝異常とより密接に関連する脂質代謝異常である高TG血症と低HDL-C血症を、積極的に治療していくことも重要であると言える。

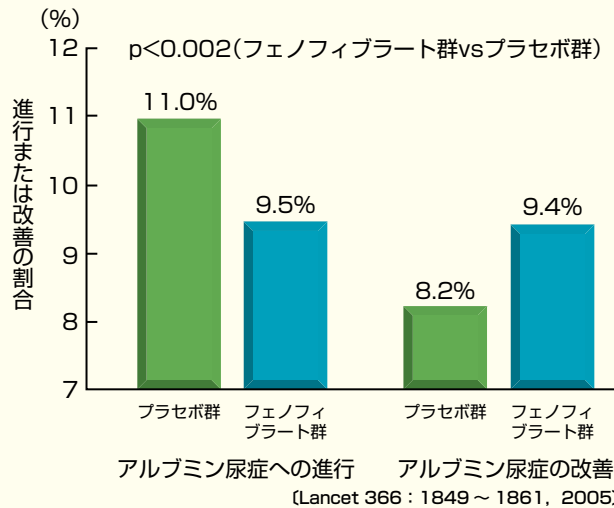
高TG是正には細小血管症抑制効果も

高LDL-C血症や高TG血症などの脂質異常症はこれまで大血管症の危険因子としてとらえられてきた。しかし近年、高TG血症については糖尿病細小血管症との関連も注目されている。

例えば、血糖値や血圧が比較的良好にコントロールされている約1万人の糖尿病患者をプラセボ群とフェノフィブラート群に分け平均5年間追跡した大規模臨床試験「FIELD」では、フェノフィブラートのTG低下による大血管症抑制に対する有用性が確認されただけでなく、網膜症や腎症、そして末梢循環の低下した下肢切断などのいわゆる細小血管症の進展リスクも有意に低下させた。

現在では作用メカニズムの異なる多様な脂質低下薬を用いることができるが、実際にはLDL-C低下に著効を示すスタチン系薬剤が主流となっている。しかし、当然ながら脂質異常症の治療目的を達成するには、TGやHDLを含む脂質プロファイル全体を管理しなければならない。患者ごとに病態を見極めたオーダーメイドの治療が基本であり、血管症のより確実な抑制のために、腎機能、肝機能の定期的な確認のもと、作用機序の異なるフェノフィブラートなどの脂質低下薬をスタチンと併用すべきケースも少なくない。

トリグリセライドコントロールによる 糖尿病腎症進展抑制効果



河盛隆造氏

順天堂大学大学院教授

大阪大学医学部卒業後、同大第一内科講師、順天堂大学医学部内科学教授、トロント大学生理学教授などを経て、現在は順天堂大学大学院教授・同スポーツロジセンターセンター長、糖尿病治療研究会幹事。

1～2ページは、『糖尿病ネットワーク／糖尿病性血管障害のより確実な抑止のために』(<http://www.dm-net.co.jp/tg/>)をまとめ直したものです。

外科的救肢には限界がある——。地域の関連施設と連携して糖尿病・透析患者さんの足を守って血管病を診る。心臓血管外科医による専門外来とは？

2008年の診療報酬改定で足病変の予防に重点を置いた糖尿病合併症管理料が新設され、フットケアに対する関心が高まっているが、名古屋共立クリニックでは10年前にASO外来を開設し、引き続き4年前から中京圏でいち早くフットケア外来もスタートさせている。先進的な取り組みの背景を、現在外来を担当している熊田佳孝氏（名古屋共立病院心臓血管外科部長兼副院長）に伺った。

「当院の関連施設として近隣に透析施設が複数あり、約1,200人の患者さんが通院されています。透析患者さんは血行障害によって下肢切断に至ることが少なくありません。それを減らす方策として、まずASO外来を開設しました。血行障害を早期診断しバイパス手術やPTAで救肢しようという考えからです。

しかし、1人の血管外科医が救える足というのは、それほど多くありません。透析施設から送られてきた時点で切断を判断せざるを得ないことも少なくありませんでした。



医療法人偕行会が運営する名古屋共立クリニック。偕行会の中核病院である名古屋共立病院に隣接している。

足を切るといのは患者さんはもちろんですが、医師も大変つらいものです。もっと早く介入すれば、高度なテクニックを用いるまでもなく、多くの足を救えるのではないかと考えた考えからフットケア外来を開設しました」。

患者数は4年で3倍。糖尿病症例が急増

患者さんの足を守るには何をすべきかという基本的な発想を追求した結果、自然に行き着いた専門外来の開設。その診療体制を尋ねてみた。

「ASO外来は毎週火曜の午後、フットケア外来は毎週水曜の午後です。各外来ごとに医師が1名と看護師が約5名で担当します。血行障害がありリスクの高い方はASO外来で、足病変のより予防的な診療はフットケア外来で行っています」。

フットケアの重要性は近年特に注目されるようになったが、外来患者数に変化はあるのだろうか。名古屋共立病院（同院を運営する医療法人偕行会の中核病院）でASOセンター管理部長を務める中島晴伸氏によると「患者数は両外来で週に40～50名ほど。ASO外来は10年で約2倍、フットケア外来と合計では4年で3倍に増えた」という。特に、基礎疾患として糖尿病のある患者さんが増えているそうだ。

顕著な実績をあげるも目標は下肢切断^{ゼロ}

では具体的に、効果がどのように現れているのか気になるところだ。名古屋共立病院における下肢切断術の年次推移（図）をみると、件数が確実に減少していることがわかる。「院内の集計のみでアカデミックなことは言えない」と熊田氏は遠慮がちだが、受診患者数自体が急増しているという背景を勘案する



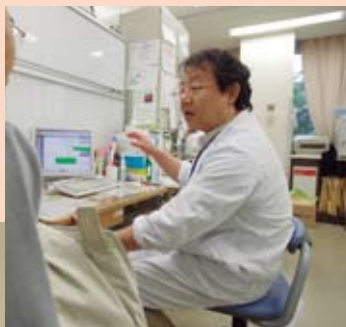
と、予防的ケアが確実に機能していると言えるだろう。

ただし同院が目指すところはさらに上。「現在、年間1～2件の下肢切断を行う。甘くはないだろうが、いつかこれがゼロになれば」と熊田氏は語る。

多科・多職種との連携が強 く求められる

着々と効果をあげている専門外来。成功のポイントはどこにあるのだろうか。

熊田佳孝氏。名古屋共立病院心臓血管外科部長。名古屋共立クリニックでフットケア外来を開設するほか、現在は日本フットケア学会の理事長を務める。



看護師による爪の処置。熊田氏の診察が終わると患者さんは隣の部屋に移動して、看護師からフットケアを受ける。スタッフは常時5名前後。

「フットケアは一人の医師ではできません。私一人では半日でせいぜい10人が限界でしょう。爪切りや胼胝の処置などにコメディカルの協力が絶対に欠かせません。フットケアはコメディカルが最も活躍できる場でもあります。

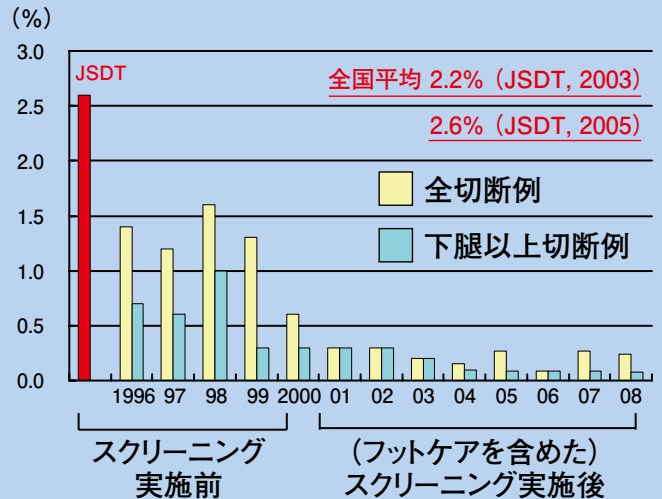
そして他科・他院との連携も重要です。患者さんの受診を待つだけでなく、地域の医療機関との間でハイリスクの患者さんを紹介・逆紹介できる体制が必要ですし、院内連携も必要です。

当院の外来にも、院内他科の患者さんはもちろん近隣の医療機関から、フットケアが必要な患者さんが多数送られてきます。その際、糖尿病の患者さんなら、血糖管理は糖尿病のドクターに依頼することになります」。

足から全身を 診る。血管病 を足から診る

診療連携が重要とのことだが、ASO・フットケア外来で前医からの処方薬を追加・変更することはあるのだろうか。

「足病変に特異的な薬物というのはあまり考えません。足病変は血管病の一部であって、血管病は全身病だからです。抗血小板薬や血管拡張薬などを用いますが、それらは足病変のためというよりも、下肢の血管とほぼ同時に進行しているであろう心臓や脳の血管病のため



名古屋共立病院における
下肢切断発生率の年次推移

のもです。当然、足病変の急性期が過ぎた後も薬を使い続けます」。

足を守って命を守る——。心臓血管外科医ならではのフットケアと言えよう。

まだ発展途上にあるわが国のフットケア。その方法論は確立されておらず、診療体制や担当医の専門領域ごとにさまざまなアプローチが存在する。このような状況の中、同氏は名古屋共立クリニックの専門外来開設だけでなく、日本フットケア学会の立ち上げにかかわり、現在も理事長としてフットケアの普及に力を注いでいる。



中島晴伸氏。名古屋共立病院循環器・ASOセンター管理部長。熊田氏からのオーダーで、救肢の可能性の微妙な判断に欠かせない各種検査などを統括する。

ポストゲノム時代に
進化する糖尿病臨床

教育講演

糖尿病網膜症治療の最前線

教育講演11では聖マリアンナ医科大学眼科准教授・高木均氏が、糖尿病網膜症の現状と、有望視される最新の治療について講演した。座長は金沢医科大学内分代謝制御学部門教授・古家大祐氏。

高木氏はまず糖尿病網膜症の発症・進行と眼内VEGF（血管内皮増殖因子）やエリスロポエチンの関連が注目されていることを述べ、抗VEGF薬の眼球内

投与や侵襲度の少ない進歩した硝子体手術を概説。抗VEGF薬は新生血管の消退に著効を示すものの、効果が一時的であることや全身的な副作用発現の可能性を否定できないことが問題点とした。

一方、内科的治療として、DIRECT試験においてある程度の網膜症改善効果が認められたARBを取り上げるとともに、高脂血症用薬が治療薬となり得る可能性を解説。黄斑部に沈着する脂肪が視力低下に大きく関係しており、その沈着する脂肪の量は血清脂質値が相関するこ

とから、血清脂質の管理は網膜症の治療上も大切であると述べた。

もう一つの注目すべき大規模臨床試験として、FIELD試験の結果を紹介。フェノフィブラートが光凝固の必要性を有意に抑制し、試験開始から8カ月という早期からプラセボとの差が出始め、かつそれが5年間拡大し続けた点は評価できるとした。また治療効果が血清脂質値と相関しなかったことから、「フェノフィブラートの核内受容体PPAR- α を介した抗VEGF、抗炎症、抗アポトーシス、抗酸化など、脂質改善以外の作用が関与しているのではないかと」講演を結んだ。

シンポジウム

糖尿病患者の
脂質異常症
～量の異常から
質の異常へ～

シンポジウム10で自治医科大学内分代謝科講師・江藤一弘氏らは、最近同定された主に肝臓由来で脂肪細胞に作用する糖脂質代謝調節因子である fibroblast growth factor (FGF) 21につ

いて講演。FGF21は2型糖尿病患者に対してPPAR- α アゴニストであるフェノフィブラートにより著明に誘導されるが、PPAR- γ 作動薬であるピオグリタゾンでは誘導されなかった。また、FGF21は中性脂肪値、クレアチニン値、アルブミン値、BMI値、メタボリックシンドロームの存在などと強い相関がみられたことから、今後、脂質異常症の新たな切り口としてのFGF21の重要性が明らかになると、講演を結んだ。

プレジデントポスター・一般演題

フェノフィブラート
は網膜、
細小血管内皮細胞へ
保護的に作用する

東京慈恵会医科大学糖尿病代謝内分泌内科・横田太持氏らの「糖尿病性網膜症発症進展に対するPPAR- α 作動薬の抑制メカニズムの解明」(IV-4-1)は、FIELD試験の結果を踏まえてフェノフィブラートのアポトーシス抑制作用を検証したもので、優秀演題としてプレジデントポスターセッションに選ばれた。ブタの網膜周皮細胞に糖化アルブミンを添加するとアポトーシスが亢進するが、フェノフィブラートを加えることでそれが抑制され、そのメカニズムにはAMPK（アデノシンリン酸キナーゼ）の活性化を介した



メイン会場となった大阪国際会議場。会期がちょうど阪神地域で新型インフルエンザの感染報告が続いた時期に重なったものの、全国から約6,700名が参加した。

学会年次学術集会

5月21～24日、第52回日本糖尿病学会年次学術集会（会長：滋賀医科大学附属病院病院長・柏木厚典氏）が大阪で開催された。多数の演題の中から、脂質代謝と合併症についての演題を中心にレポートする。

eNOSの増加などが関与している可能性を示した。

同様に、獨協医科大学内分分泌代謝内科・富澤敦子氏らの「フェノフィブラートの糖尿病性細小血管症抑制の機序に関する検討」(Ⅲ-4-2)は、ヒト腎糸球体細小血管内皮細胞をAGE（最終糖化産物）や高濃度グルコースで処理した際にみられる炎症やアポトーシスに対し、フェノフィブラートの影響を検討したもので、やはりプレジレントポスターセッションに選ばれた。フェノフィブラートがAMPKを活性化し、NO産生増強、接着因子の抑制などPPAR- α 活性化とは独立した機序により細小血管内皮細胞保護的に作用することを報告した。

ポスター演題

高TG血症の管理には
non-HDL-C値が有用

糖尿病の脂質異常症において、最近TGとともに新しい脂質プロファイルとして注目されているのが〔TC-HDL-C〕で算出するnon-HDL-Cである。

千葉大学大学院医学研究院細胞治療学・徳山宏丈氏らのグループは、糖尿病や高血圧、脂質異常症の患者201例を対象にnon-HDL-CとTG、LDL-Cなど脂質パラメータの相関を解析(I-P-108)。non-HDL-CとLDL

の相関は $r=0.98$ 、 $p<0.001$ と報告。またLDL-Cレベルが同じでも高TG群はnon-HDL-Cが16%高値となった。以上から、LDL-Cの管理目標を達成した後は、食後採血でも影響を受けにくいnon-HDL-Cが血清脂質の継続管理に有効とした。

同グループではまた、LDL-Cが120mg/dL未満でありながらTGが150mg/dL以上という2型糖尿病や耐糖能異常でよくみられる症例19例に対し、フェノフィブラート100mg/日を6カ月投与した結果を報告。TGは54%低下、non-HDL-Cは14%低下、HDL-Cは20%上昇し、いずれも有意に変化した。

ポスター演題

スタチンと
フェノフィブラートの併用
は肝・腎機能に影響せず

高TG血症に対するフィブラートの有用性は明らかだが、国内においてはスタチンとの併用が腎機能異常例で原則禁忌とされており、腎機能正常例でも併用を避ける傾向がある。第二岡本総合病院内科と滋賀医科大学内分分泌代謝内科のグループは、IIb型またはIII型高脂血症を併発している2型糖尿病24例にスタチンとフェノフィブラートを併用し、その有効性と安全性を評価した(I-P-107)。併用によりnon-HDL-CとTGおよび尿酸値が



会場案内サインなど至るところにマスクの着用を促す張り紙が貼られた。

低下、HDL-Cは上昇し、12カ月後もCPK、AST、ALT、血清クレアチニンに変化はなかったと報告した。

ポスター演題

ピオグリタゾンによる浮腫は
フェノフィブラートの
併用により解消できる

インスリン抵抗性改善剤として注目されるPPAR- γ アゴニストのピオグリタゾンは、しばしば浮腫を招くことが知られている。聖隷佐倉市民病院内科・佐々木憲裕氏らはPPAR- α アゴニストであるフェノフィブラートのNa利尿作用に注目し、併用による浮腫の改善効果を高精度体成分分析装置を用いて検討した(Ⅲ-P-149)。ピオグリタゾン投与で女性のみ有意に浮腫率が増加し、フェノフィブラートの追加投与により、浮腫率(細胞外水分率、ECWR)は有意に低下した。さらに血清脂質の改善およびHbA_{1c}の低下がみられたと報告した。

第52回 日本糖尿病学会年次学術集会
市民公開講座
開催中止のお知らせ

最終日に予定されていた市民講座(日本糖尿病協会、朝日新聞社と共催)は、新型インフルエンザの影響で中止された。



難しい “病院用語”の 言い換え

編著：国立国語研究所「病院の言葉」
委員会 発行：勁草書房 A5
260ページ 2,000円+税
国立国語研究所のホームページに
も内容が公開されています。
<http://www.kokken.go.jp/byoin/>

HbA1c27.2%。えっ！そんな馬鹿な？
とにかく直ちにインスリンを、と思われ
るかもしれませんが、そう慌てずに。この
数字は救急搬送された患者さんの検査値
ではありません。HbA1cという言葉の一般
の方の認知率です。なのでご安心を…。

いえいえ、安心してられませんね。糖
尿病の初診患者さんの4人に3人近くは、
HbA1cという言葉を全く知らないか、耳
にしたことがある程度の可能性が高いの
ですから。きちんと理解していただくた
めに、わかりやすい言葉に置き換えて伝
える工夫が求められます。

特定分野の“玄人”がふだん使う専門用
語は部外者にとり、ときに外国語のよう
に聞こえることさえあります。医師が「こ
の言葉なら理解してもらえるだろう」と
考え説明しても、患者さんにしてみたら、
外国人に聞いたこともない言語で語りか
けられたように感じるかもしれず、それ
でも「これくらいわかって当然のはずな
んだ」と思って医師に尋ねるのを控えて
しまう——。落語の「てんしき転失気（転矢気）」を
笑ってられない状況が、江戸の昔から
現代まで延々と繰り返されているのかも
しれません。

このままではいけないと国立国語研究
所が「病院の言葉」委員会を組織化。さき
ごろ『病院の言葉を分かりやすく—工夫

の提案—』という
本が発行されまし
た。冒頭で紹介し
たHbA1cの認知率
27.2%というデー
タも、この本を作
るときの事前調査
でわかった数値で
す。ほかにも糖尿
病の診療に役立つ
ような情報があり
ます。



例えば、合併症のことを「何かの病気と
一緒に必ず起こる病気」と誤解している
人が28.8%、「偶然に起こる病気」との誤
解は31.1%に上るとのこと。糖尿病教室
「糖尿病は合併症を防ぐために治療を続
ける必要があります。それには食事療法
と運動療法、それに…」などと始めても、
一番最初の時点ですでに、半数以上の人
が正確に理解できていないかもしれない
のです。そのまま説明を続けても・・・

本書ではこのような医療の専門用語の
わかりやすい言い換え方法を〈まずこれだ
けは〉〈少し詳しく〉〈時間をかけてじっく
り〉の3段階に分けて紹介しています。
ちなみに合併症の〈まずこれだけ〉は
「ある病気が原因となって起こる別の病
気」、〈少し詳しく〉の場合…。紙幅が尽
きてしまいました。続きは本書や上記ホ
ームページをご覧ください。

SEASONAL POST

シーズナルポスト Vol.1 No.1

2009年8月1日発行

監修・企画協力：糖尿病治療研究会
提供：科研製薬株式会社

企画・編集・発行：糖尿病ネットワーク編集部(創新社)

2009年8月作成
CLPD107-09H-20-S01