

糖尿病血管障害に対する予防・治療戦略

宮田 哲

要 旨: 糖尿病では、高血糖(特に食後高血糖)、高血圧、脂質異常などの血管障害進展因子が集積しやすく、心血管疾患のリスクが増大している。患者のQOLや生命予後を悪化させないためには、これらの異常を積極的に是正することが大変重要である。薬物療法を併用する場合は、糖尿病の背景にあるインスリン抵抗性や組織内レニン・アンジオテンシン系(RAS)活性化といった病態も考慮しながら薬物の選択をする必要がある。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 145-151)

Key words: diabetic microangiopathy, diabetic macroangiopathy, cardiovascular risk factors, intensive therapy

はじめに

糖尿病血管障害は、細小血管症と大血管症に分類される(Table 1)。前者は、三大合併症と呼ばれる腎症、網膜症、神経障害が代表的疾患で、後者は、脳血管障害、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症のような動脈硬化性疾患のことである。細小血管症は、慢性的な高血糖状態によって引き起こされる糖尿病特有の合併症であるので、血糖コントロールの良悪が、その発症進展に大きく関わっているが、血糖のみをコントロールしていれば良いのではなく、血圧などの管理の重要性も明らかになってきている。一方、大血管症は、糖尿病に特異的な疾患ではないが、糖尿病を有するとこれらの疾患リスクが数倍増加する。

進展した細小血管症は、患者のQOL(quality of life)を著しく損なう。大血管症は、場合によっては生命を脅かすこともある。これらの血管障害の進展を予防するためには、血糖コントロール、血圧管理、脂質異常の是正、禁煙などの多項目に対する集約的治療が必須となる。

血糖コントロール

(1)血糖コントロール目標値

熊本スタディ¹⁾は、細小血管症の進展を阻止するためには、HbA1c値を6.5%未満に維持することが必要であ

ることを示した。このような調査結果から、糖尿病学会は、HbA1c値が6.5%未満になるような血糖コントロールを行うことを推奨している(Table 2)。ただし、HbA1cが同じでも、日内血糖変動が大きい場合とそうでない場合は、血管へのダメージが異なる。つまり、食前血糖値が低くても食後の血糖上昇が大きい症例は血管障害が大きいことがわかってきた(後述)。また、HbA1cが6.5%未満でも、大血管症の進展を完全に抑制することはできないことにも留意が必要である。

(2)食後高血糖の是正

食後の過度な血糖上昇が血管障害を促進するというエビデンスが集積してきている。例えば、Diabetes Intervention Study²⁾では、食後血糖値が180mg/dlを超える症例は、144mg/dl未満の症例よりも、心筋梗塞の発症や死亡率が高いことが示されている。また、DECODE study³⁾では、糖負荷試験後2時間の血糖値が、心血管疾患死亡率と関係があることを指摘している。その基本的な機序として、食後高血糖で惹起された酸化ストレスによる血管内皮細胞の機能障害が提唱されている。

実際に、STOP-NIDDM研究⁴⁾において、耐糖能障害(impaired glucose tolerance: IGT)症例に α -グルコシダーゼ阻害薬のアカルボースを投与して食後高血糖を抑制した場合、頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度(intima-

神戸海星病院内科

2007年1月5日受理

Table 1 Diabetic vascular diseases

(1) Microangiopathy = Diabetes specific disorders	QOL
Nephropathy	
Retinopathy	
Neuropathy	
Others (neovascular glaucoma etc)	
(2) Macroangiopathy = Diabetes is one of the cardiovascular risk factors	Life threatening
Cerebrovascular disease	
Coronary artery disease	
Arteriosclerosis obliterance (ASO)	gangrenous ulcer

Table 2 HbA1c and plasma glucose goals for diabetic patients

	Assessment				
	Excellent	Good	Fair		Very poor
			Unsatisfactory	Poor	
HbA1c (%)	< 5.8	5.8–6.4	6.5–6.9	7.0–7.9	8.0
FPG (mg/dl)	80–109	110–129	130–159		160
2h-PPG (mg/dl)	80–139	140–179	180–219		220

FPG: fasting plasma glucose, PPG: postprandial plasma glucose

media thickness: IMT)の増加が抑制されることが示された。さらに、MeRIA⁷研究⁵では、2型糖尿病患者にアカルボースを投与した場合、心筋梗塞や心血管疾患のリスクをそれぞれ、64%と35%低下させることが示された。インスリン療法の場合、超速効型のインスリンアナログ製剤が、食後血糖上昇を抑制し、血管内皮機能障害を軽減できる可能性も示唆されている。

このように、血糖値をコントロールするにあたって、HbA1c値だけに捉われるのではなく、食後の血糖上昇をできるだけ抑制する手段を考慮することが、血管障害進展抑制の観点からは重要である。

(3)インスリン抵抗性改善薬の効果

糖尿病患者の動脈硬化の発症進展に、インスリン抵抗性が関与していることは確立しているが、インスリン抵抗性改善薬が、動脈硬化性疾患の発症に対して抑制効果があるかどうかは不明だった。この問題を解決すべく行われたPROactive試験は、心血管系疾患の既往を有するハイリスク2型糖尿病患者に対するピオグリタゾン投与が、心筋梗塞、脳卒中、全死亡のリスクを減

少させることを明らかにした⁶⁾。ピオグリタゾン投与群では、プラセボ群と比較して、有意なHbA1cの低下、収縮期血圧低下、トリグリセライド低下、HDLコレステロール増加を認め、これらの複合的効果によって心血管イベント発症が抑制されたと考えられる。また、ピオグリタゾン投与によって継続的なインスリン療法を必要とした患者数をほぼ半減させている。これは、インスリン抵抗性を改善することによって、膵β細胞の疲弊を減弱できることを示唆しており、長期にわたって良好な血糖コントロールを達成するためには有益と思われる。現在、本邦では、ピオグリタゾンは、心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者は慎重投与となっているが、PROactive試験の結果を踏まえて、このようなハイリスク群の治療におけるピオグリタゾンの位置づけを再考する必要があるかもしれない。

血圧管理

(1) UKPDSの結果から

英国の2型糖尿病患者対象の大規模臨床研究である

UKPDSにおいて、高血圧合併例に降圧薬を使用して厳格に血圧を管理した群では、降圧薬を使用せずに緩く血圧管理をした群に比較して収縮血圧に平均10mmHgの差が生じ、結果として、脳卒中のみならず細小血管症の進展(網膜症の光凝固術や硝子体出血、腎症による腎不全)のリスクが有意に低下することが示された⁷⁾。この結果は、血糖コントロールに重点を置いていた従来の糖尿病診療に対して、血圧管理を併せて行う重要性を提唱した点で意義深い。

(2) レニン・アンジオテンシン系(RAS)抑制の効果

糖尿病の血管障害の病態に局所のレニン・アンジオテンシン系活性亢進の関与が明らかにされてきた。特に、腎症と動脈硬化についての知見が集積してきている。

1) 腎症とRAS

糖尿病性腎症の特徴的病態である糸球体高血圧は、アンジオテンシンIIに対する感受性が高い輸出細動脈が、輸入細動脈に比較して相対的に収縮しているために生じている。糸球体高血圧は、過剰な過を引き起こして蛋白排泄量を増加させる。また、メサングウム細胞をはじめとした糸球体構成細胞に刺激を与え、細胞外基質産生を促進して腎症の病理学的変化を促進し、やがて、機能障害も来して腎不全へと至る。したがって、糸球体でのアンジオテンシンII作用を抑制することが、腎症進展阻止を考えるうえで重要であるが、そのためには、アンジオテンシンIIの産生を抑制するためにアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)を投与方法と、アンジオテンシンIIの受容体をブロックしてその作用を抑制するためにAT1受容体ブロッカー(ARB)を投与方法が選択肢として考えられる。前者の例としては、イミダプリルが、日本人の1型糖尿病患者に対して、尿中アルブミン排泄抑制効果と腎症進展抑制効果を示すことが報告されている(JAPAN-IDDM study⁸⁾)。一方、ARBによる腎症進展抑制効果も、多くの大規模臨床調査によって確立しつつある。早期腎症から顕性腎症への進展の抑制効果のみをみたMARVAL(バルサルタン vs アムロジピン⁹⁾やIRMA α (イルベサルタン vs プラセボ¹⁰⁾)、および顕性腎症の増悪抑制効果のみをみたRENAAL(ロサルタン vs プラセボ¹¹⁾やIDNT(イルベサルタン vs アムロジピン vs プラセボ¹²⁾)

が代表的大規模臨床調査である。特に、日本人を含むアジア人が17%参加したRENAAL研究で、ロサルタン投与が、蛋白尿の低下と末期腎不全への進展抑制効果を示したことは、欧米人よりも腎障害関連死が多いとされる本邦の腎症合併糖尿病患者の治療戦略を考えるうえで意義がある結果である。

また、RAS抑制薬の使用によって、蛋白尿を減らすことまで可能になったことは、糖尿病性腎症は、ある程度進展すれば非可逆的であるという従来の概念を覆すものである。

蛋白尿(アルブミン尿)は、単に、腎症進展度のマーカーだけでなく、それ自体が、腎間質障害や二次的な糸球体障害の誘引になるために腎症の危険因子であることが示されている。また、最近、全身の血管内皮機能障害のsurrogate markerとしての位置づけも確立しつつあり、心血管疾患の危険因子としても重要視されてきている。したがって、RASを抑制して蛋白尿の軽減を図ることは、腎症進展のみならず全身の心血管疾患の発症進展抑制に重要な意味があると思われる。

2) 動脈硬化とRAS

糖尿病における動脈硬化の病態には、インスリン抵抗性が関与しているが、その機序にもアンジオテンシンII作用が種々の影響を与えている。まず、血管内皮機能自体を障害することに加え、アンジオテンシンIIによる肥大型脂肪細胞の増加は、FFAやTNF α のようなアディポカインによるインスリン標的臓器におけるインスリンシグナル阻害効果、および、アディポネクチン産生低下を介して、インスリン抵抗性を増幅する。これらの結果、動脈硬化が進展し、脳卒中や虚血性心疾患を起こしてしまう。LIFE研究¹³⁾の結果の中で、対象者を糖尿病患者に限定してサブ解析してみると、ロサルタン投与群では、アテノロール投与群に比較して、有意に心血管系疾患死、脳卒中、心筋梗塞の発生率が低下していたことが示された。それ以外でも、RASを抑制することが、心血管イベントのリスクを軽減することを示すエビデンスが集積してきている。

3) 高血圧治療ガイドライン

高血圧の治療は、細小血管症および大血管症のいずれに対しても進展を抑制できることが明らかになってきた。糖尿病患者の血圧の目標値は、HOT studyなどの

大規模調査の結果を基に130/80mmHg未満とされている。血圧が130～139/80～89mmHgであれば、血糖コントロールと生活習慣の改善を3～6カ月指導し、降圧が不十分な場合には降圧薬を開始するが、血圧が140/90mmHg以上であれば、血糖コントロールと生活習慣の改善指導をしながら、ただちに降圧薬による治療も開始することが推奨されている。降圧薬の第一選択肢としては、RAS抑制を目的としたACE-IかARBが有力であるが、十分な降圧が得られない場合は、長時間作用型カルシウム拮抗薬の使用も有用なことが多い。

4) 早朝高血圧の重要性

血圧管理のうえで注意を要するのは、血圧の日内変動である。血圧を家庭で自己測定する場合と外来診察室で医療従事者によって測定される場合で、測定値が随分異なることにもよく遭遇する。家庭血圧は高くないが外来で高くなる場合を「白衣高血圧」、逆に、外来での測定では正常範囲なのに家庭血圧の方が高い場合を「仮面高血圧(逆白衣高血圧)」と呼ぶ。心血管イベントは、白衣高血圧患者よりも、早朝血圧が高い仮面高血圧患者の方が、有意にリスクが高いことがわかってきた。また、腎機能の指標であるGFRの年間低下率は早朝の収縮期血圧と相関を示すことも報告されている。仮面高血圧になる原因はさまざまだが、日常のストレスが多い場合や、種々の原因で早朝に交感神経活動が亢進している場合などが挙げられる。また、降圧薬を内服している症例では、早朝に薬効が切れてしまっている可能性も考えられる。したがって、外来での血圧測定だけに頼るのではなく、家庭での早朝血圧測定を勧め、その結果をみながら治療方針を考えることが肝要である。

血清脂質異常

(1) 高コレステロール血症

日本人を対象としたMEGA study¹⁴⁾では、総コレステロール値220～270mg/dlの軽度～中等度の高脂血症患者において、食事療法単独群に比較して、食事療法にプラバスタチンを併用した群では、冠動脈疾患の発症を33%有意に抑制した。さらに、同研究の糖尿病サブ解析では、糖代謝異常群(糖尿病群+空腹時血糖値異常群)において、プラバスタチンを併用すると冠動脈疾患+脳梗塞、血行再建術の発症リスクが有意に抑制され

ることが示された。この際のLDLコレステロール値の低下率は約18%と比較的緩やかであったことから、LDLコレステロール値を少しでも下げることができれば、心血管イベントのリスクを減らせることが示唆される。

英国とアイルランドで行われたCARDS試験¹⁵⁾の対象は、危険因子(高血圧、網膜症、微量アルブミン尿か顕性蛋白尿、喫煙)を一つ以上有するが冠動脈疾患の既往がない糖尿病患者であった。無作為に割り付けられたアトルバスタチン(10mg/日)投与群は、プラセボ群に比較して、急性冠動脈疾患死や非致死的心筋梗塞などの心血管イベントの発生率が有意に抑制されることが示された。着目すべき点は、調査開始時の総コレステロール値の平均が207mg/dlと決して高値ではなかったのにもかかわらず、スタチン投与により総コレステロールおよびLDLコレステロール値をさらに50mg/dl前後低下させることが、心血管イベントを有意に抑制できた点である。

これらの結果をまとめると、LDLコレステロール値は、少しでも低下させる方が効果があり、軽度高値例に対しても、いたずらに長期観察せずに、積極的にLDLコレステロール値の低下を図ることが、心血管イベント抑制の観点からは重要であることが示唆される。

(2) 高トリグリセライド血症

高トリグリセライド血症に対する治療薬であるフェノフィブラートを2型糖尿病患者に投与したFIELD試験¹⁶⁾では、フェノフィブラートによる血清脂質の是正が、プラセボ投与に比較して有意に冠動脈関連イベント発症などの大血管症進展を抑制することが示された。さらに、糖尿病網膜症の進行(レーザー治療施行)も抑制し、脂質異常の是正が、大血管症のみならず細小血管症の進展も抑制したことは注目に値する。また、アルブミン尿に対しても、その進展を抑制するだけでなく、逆に改善させることができた比率も、プラセボ群に比較して多かった。注目すべき点は、被験者の試験開始時のトリグリセライド値がそれほど高値ではなく、フェノフィブラート投与群の場合、平均173mg/dlと軽度高値であったことである(試験終了時は平均130mg/dl)。

これらの臨床研究の結果をみても、脂質異常が

Table 3 Summary of recommendation for diabetic patients to improve metabolic disorders other than glycemic control

Weight control	Body mass index (BMI) 22 (Active weight reduction is not necessarily required if it is less than 22)	
Blood pressure	< 130/80 mmHg (< 125/75 mmHg when urinary protein excretion 1 g/day)	
Lipids		
	CAD (-)	CAD (+)
Total cholesterol	< 200 mg/dl	< 180 mg/dl
LDL cholesterol	< 120 mg/dl	< 100 mg/dl
Triglyceride	< 150 mg/dl (fasting status)	
HDL cholesterol	40 mg/dl	
	+	
	Smoking cessation	

CAD: coronary artery disease

軽度であっても、積極的に治療介入して少しでも正
 することが、糖尿病患者の心血管イベント抑制に有用
 であることが示唆される。

喫 煙

動脈硬化性疾患に対して、喫煙が重大な危険因子で
 あることは確立した事実である。細小血管症に対しても
 喫煙が危険因子であることを示す情報が集積しつつ
 ある。例えば、喫煙者では、同じ血糖コントロール状態
 の糖尿病患者に比較して、早期腎症に至りやすく、特
 に、血糖コントロール不良例で、その悪影響が強く現
 れることが示されている。Scottらは、喫煙するHbA1c
 10%の糖尿病患者の場合、禁煙効果はHbA1cを約2%低
 下させる効果に匹敵する可能性を指摘している¹⁷⁾。

おわりに

糖尿病症例では、インスリン作用不足による糖・脂
 質代謝異常や、背景にあるインスリン抵抗性によっ
 て、血管障害の危険因子が集積しやすく心血管疾患の
 リスクが増幅している。糖尿病学会では、血糖以外の
 指標のコントロール目標をTable 3のように定め、積極
 的な集約的治療を推奨している。喫煙は、さらに心
 血管疾患リスクを増大させるので、喫煙者に対する禁煙
 指導は必須である。背景に内臓脂肪型肥満の合併があ
 る場合は、適切な食事および運動療法による内臓脂肪

軽減が、心血管リスクを大幅に改善できる可能性もあ
 る。現在、上記のコントロール目標よりもさらに厳し
 くコントロールした場合の糖尿病血管合併症進展抑制
 効果について、本邦で大規模な調査(DOIT-3)が始まっ
 ており、その結果が、今後の治療目標に反映されるこ
 になると期待されている。

文 献

- 1) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, **28**: 103-117.
- 2) Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996, **39**: 1577-1583.
- 3) Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Diabetologia*, 1999, **42**: 647-654.
- 4) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**: 2072-2077.
- 5) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur*

- Heart J, 2004, **25**: 10–16.
- 6) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**: 1279–1289.
- 7) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998, **317**: 703–713.
- 8) Katayama S, Kikkawa R, Isogai S et al: Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus: a randomised controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, **55**: 113–121.
- 9) Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators: Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*, 2002, **106**: 672–678.
- 10) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, **345**: 870–878.
- 11) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, **345**: 861–869.
- 12) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, **345**: 851–860.
- 13) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**: 1004–1010.
- 14) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, **368**: 1155–1163.
- 15) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, **364**: 685–696.
- 16) Keech A, Simes RJ, Barter P et al: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, **366**: 1849–1861.
- 17) Scott LJ, Warram JH, Hanna LS et al: A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2001, **50**: 2842–2849.

Prevention and Treatment of Diabetic Vascular Diseases

Satoshi Miyata

Department of Internal Medicine, Kobe Kaisei Hospital, Hyogo, Japan

Key words: diabetic microangiopathy, diabetic macroangiopathy, cardiovascular risk factors, intensive therapy

Diabetes is frequently associated with various cardiovascular risk factors such as hypertension and dyslipidemia in addition to hyperglycemia. Therefore, intensive multifactorial intervention is essential in reducing the occurrence of cardiovascular disease. For example, recent studies have revealed that the suppression of post-prandial hyperglycaemia is efficacious against cardiovascular events. It has also been reported that an insulin-sensitizing agent is beneficial to type 2 diabetic patients for the prevention of cardiovascular events. According to many large clinical trials, the anti-hypertension therapy with renin-angiotensin system inhibitors (ACE-I and/or ARB) is advantageous to delay the progression of both microangiopathy and macroangiopathy in diabetic patients. Furthermore, amelioration of dyslipidemia by statins or fibrates is also useful to prevent the cardiovascular events. In addition to these metabolic disorders, cigarette smoking should be noted as a significant risk factor to increase morbidity and mortality of both cardiovascular and microvascular events in diabetic patients.

(J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 145–151)