

序 言

代田 浩之

肥満と糖尿病は心血管病のリスクとして現在最も手ごわい相手である。糖尿病の罹患率は先進諸国、発展途上国にかかわらず世界中で増加の一途をたどり、わが国でも約 890 万人の糖尿病患者が存在し、予備軍をあわせると、2210 万人に及ぶと推測されている。その主要な死因は動脈硬化を基盤とする冠動脈疾患、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症などのいわゆる大血管障害であり、わが国でも大血管障害による死亡率は 50% 超と報告されている。糖尿病と虚血性心疾患について MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) では、心血管死亡率は糖尿病群が非糖尿病群に比べ相対危険度が 3.7 倍となり、他の動脈硬化症の危険因子である喫煙、高血圧、高脂血症を補正しても糖尿病患者では心血管死が高率であった。本邦の久山町研究でも糖尿病群では正常耐糖能群に比べ虚血性心疾患の発症率は約 3 倍と報告されている。大血管障害が注目される一方で、糖尿病の細小血管障害の問題が解決されたわけではなく、わが国においても年間 3000 例の高度の視力低下症例、15000 例の慢性透析が発生しているとされ、血糖コントロールが比較的容易になったとはいえ、やはり細小血管障害も大きな課題として残されている。糖尿病に対してこれまで多くの基礎、臨床、疫学研究そして大規模介入試験が行われてきたが、残念ながら関連する脳と心臓血管病そして細血管障害は十分に予防できていない。

糖尿病を合併した冠動脈疾患の予後が悪い原因として、糖尿病の冠動脈病変には、左主幹部病変、多枝病変、び慢性病変が多く、血管径が細い、病変が長い、石灰化が強い、さらに側副血行の発達が悪いなどの特徴があるとされてきた。実際に糖尿病症例では、重症冠動脈硬化症であることが多い。糖尿病患者では自律神経障害により無症候性になると、狭心症症状が出現しにくく病態が潜在的に進行し、初診時には重症冠動脈硬化症を呈す、あるいはすでに心筋梗塞を発症して心機能が低下しているこ

ともしばしば経験する。心機能障害をきたす機序として、無痛性の心筋梗塞のほか細小血管障害に起因した左室収縮拡張能低下、心筋代謝障害による左室機能障害が考えられている。すなわち糖尿病の大血管障害症例の予後を悪化する因子として細小血管障害の合併も重要である。

血糖のコントロールは細小動脈の合併症の発症とは明確な相関がある。高血糖状態では、解糖系以外の代謝経路の亢進が見られ、血管合併症の原因となっている。プロテインキナーゼ C (PKC) の活性亢進、ポリオール経路亢進、最終糖化産物 (advanced glycation end-product; AGE) の産生亢進、ヘキソサミン経路亢進などが生じ、これらが内皮および平滑筋細胞機能障害を起こし、細小血管障害を発症進展させる。これらは共通の経路で、糖尿病に特徴的な冠動脈や脳動脈の粥状動脈硬化の進展をも促進すると考えられているが、その詳細なメカニズムは必ずしも明確にわかっているわけではない。

一方、糖尿病の動脈硬化は糖尿病発症以前、耐糖能異常やインスリン抵抗性の時代から進展することが知られている。すなわち高血糖自体の催動脈硬化作用に先行して、脂質代謝異常、高血圧、易血栓形成性などリスクの重積状態が大きな役割を演じていると考えられる。またこの時期の冠動脈硬化病変は前述の糖尿病に特徴的な病型とは異なる可能性も指摘されている。このような高血糖に先行する糖代謝異常のリスクには、インスリン抵抗性やアディポカインそして炎症性サイトカインなどを介する血管構成細胞の受容体や転写因子の変化に基づいていることも判明してきた。このような糖尿病の血管病変の発症メカニズムが詳細に把握されることが、新しい治療開発につながる。

治療の観点からは、これまで報告された UKPDS ACCORD, ADVANCE などの大規模介入試験では血糖コントロールが早期から長期にわたって行われることが重要と考えられている。しかしどのような手段でどの程度コントロールすることが必要かについては議論の余地がある。とくにインスリン感受性促進剤の位置づけと最

近発売されたインクレチン関連薬剤の心血管合併症に対する臨床的意義については今後の課題である。さらに STENO-2 に代表される多因子介入試験の結果から、血糖のコントロールだけでなく、血圧、LDL- コレステロールなど複数の因子のコントロールが重要であることの証拠もそろってきている。

経皮的冠動脈形成術の治療効果は糖尿病症例が非糖尿病症例と比べて劣ることが示されてきた。最近のステントの導入による安全性の向上、小血管のび慢性病変に対するロータブレーターの適応、慢性完全閉塞病変に対するガイドワイヤーの開発と技術の進歩などで急性期の成功率は非糖尿病とほぼ同等になってきている。さらにこれまで大きな課題であった再狭窄についても、薬剤溶出ステントが再狭窄率を 10% 以下に減じ、心事故も減少させることが糖尿病症例でも証明されている。一方、頻度は少ないものの従来のベアメタルステントでは経験されなかった遅発性のステント血栓症の発症が観察されている。

多枝病変の治療選択として冠動脈バイパスか PCI かを検討した BARI 研究において糖尿病患者では心血管イベン

トが PCI 群で有意に高率で、生命予後にも差を認めた。最近では多枝病変症例において薬剤溶出ステントによる PCI 治療と冠動脈バイパス術での長期予後比較を目的として複数の介入試験が進行中である。糖尿病症例に対する冠血行再建術の適応と短期および長期成績は、現在でもきわめて重要な問題である。

糖尿病の末梢血管病変は単に閉塞性動脈硬化症だけでなく、Diabetic foot の合併も多く、治療に難渋する例が多い。この病態への治療戦略はまさに集学治療を必要とする。循環器内科医、血管外科医、糖尿病専門医、皮膚科専門医、形成外科専門医さらに専門看護師が協力した診療体制が必要である。

このような現状をふまえて、この特集では、10 人の専門家に糖尿病の血管病変に関する最近の疫学研究、基礎および臨床研究そして大規模臨床試験をご自分の研究成果を合わせて総括していただいた。まだ未解決の糖尿病の血管病変とそのリスクに対する新しい治療と予防戦略を考える糸口になれば幸いである。