《教育講演》

今日の糖尿病診療 —心血管合併症の予防と診断—^{*1}

三木 隆幸^{*2}

Recent Medical Treatment of Diabetes Mellitus : Prevention and Cardiovascular Complications^{*1}

Takayuki Miki^{*2}

Abstract : Type 2 diabetes mellitus (DM) doubles the risk of major cardiovascular complications in both patients with and those without established cardiovascular disease (CVD), and the majority of patients with DM die of CVD. Therefore, prevention and early diagnosis for CVD are important for the improvement of quality of life and prognosis of patients with DM. Exercise stress tests, such as a treadmill test, are needed to detect myocardial ischemia, but such stress testing should be done by cardiologists. On the other hand, measurement of ankle brachial index (ABI) is quick and easy and has been used successfully to diagnose peripheral artery disease. Since ABI is known to be a good predictor of the risk of recurrent CV events and death, I strongly recommend that ABI be measured in all DM patients. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors are oral agents with little risk of hypoglycemia and thus used widely. In 2013, two clinical studies (EXAMINE and SAVOR-TIMI 53) showed that DPP-4 inhibitors were generally safe and well-tolerated but did not decrease or increase the rate of CV events in patients with high risk for CV. Although the study periods were short (1.5–2.0 years), it was shown that a reduction of CV events in DM patients with CV risk is difficult with glycemic control alone. Results of the Steno-2 study showed that optimal treatment of hypertension and dyslipidemia in addition to glycemic control are needed to reduce CV events. (Jpn J Rehabil Med 2014 ; 51 : 547-550)

Key words : 血圧治療 (blood pressure control), 脂質治療 (lipid control), 足関節上腕血圧比 (ABI), DPP-4 阻害薬 (DPP-4 inhibitors)

はじめに

糖尿病患者は世界中で増加しており、我が国においても、生活習慣の変化に伴い2007年では890万人になっている。血糖コントロールが不良な状態が持続すると、細小血管障害や大血管障害といった合併症が生じ、生活の質（QOL）を著しく低下させる。3大合併症といわれる腎症、網膜症、神経障害の細小血管合併

症は糖尿病発症から10年近い病期を経て発症することが知られているのに対し、冠動脈疾患を含む大血管合併症は糖尿病の前段階である耐糖能異常の時点から発症リスクの上昇が認められる。したがって、糖尿病と診断された早期の時点で、動脈硬化が既に発症している可能性が示されている。また、心不全発症も糖尿病患者では多く、そのリスクは非糖尿病患者と比べ3～5倍高いことが知られている。したがって、糖尿

2014年1月6日受稿

^{*1} 本稿は第8回日本リハビリテーション医学会専門医会学術集会教育講演（2013年11月10日、札幌）をまとめたものである。

^{*2} 札幌医科大学医学部循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座/〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目
Department of Cardiovascular, Renal and Metabolic Medicine, Sapporo Medical University
E-mail: tmiki@sapmed.ac.jp

病者の QOL の維持や寿命の確保のためには、心血管合併症の予防と早期発見、治療が重要である。

血圧、脂質管理の重要性

糖尿病を新規に発症した患者の血糖コントロールを積極的に行うことの有用性は United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) によって示された。UKPDS 34 では、肥満糖尿病患者をメトホルミンで治療することにより、10 年で心筋梗塞の発症のみならず死亡も有意に減少させることが報告された¹⁾。一方、インスリンやスルホニルウレア (SU) 薬による血糖コントロールでは、当初の 10 年では死亡、心筋梗塞を減少させるものの統計学的な有意差はなかった (UKPDS 33)²⁾。しかし、血糖コントロールを厳格にした群では、さらなる 10 年の経過で死亡、心筋梗塞が減少することが明らかとなり、遺産効果として報告された (UKPDS 80)³⁾。すなわち、新規発症患者では、厳格な血糖コントロールが心血管イベント発症抑制に重要であることが明らかとなった。一方で、罹病歴の長い糖尿病患者を対象とした、ACCORD、ADVANCE、VADT といった大規模臨床試験からは、インスリンや SU 薬を中心とした血糖の強化療法では心血管イベントの発症を軽減できないことが示された⁴⁾。しかしながら Steno-2 試験では、血糖のみならず血圧、脂質を良好にコントロールすることで、早期から心血管イベントが抑制され予後を改善することが示されたことから (図)^{5,6)}、糖尿病患者の大血管合併症の予防においては、血圧、脂質の管理が重要である。高血圧は ACE 阻害薬、ARB を第一選択薬として、130/80 mmHg 未満を治療目標とする (高血圧治療ガイドライン 2009)。脂質は、一次予防の場合、LDL-C を 120 mg/dl 未満、中性脂肪 150 mg/dl 未満、HDL-C を 40 mg/dl 以上が管理目標となる。高中性脂肪が存在する場合には、non HDL-C を 150 mg/dl 未満とすることが求められる (動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012)。さらに、活動度の程度により予後が異なることも報告されており⁷⁾、糖尿病患者には運動療法が心血管合併症の予防に有効である可能性がある。

心血管合併症を見逃さないために

糖尿病患者では神経障害のために、虚血性心疾患があっても胸痛を自覚しないこと (無症候性心筋虚血) が起きやすい。無症候性心筋虚血であっても、その存

図 多因子介入強化療法の有用性 (文献 5, 6 から引用 変更)

治療後 7.8 年の時点で、強化療法群においても HbA1c 6.5% 未満を達成できたのは 20% 以下であったが ($p = 0.06$ vs 標準療法)、収縮期血圧 (130 mmHg 未満) や総コレステロール (175 mg/dl 未満) を達成したのは有意に多かった。このように血圧、脂質を良好にコントロールすることで、早期から心血管イベントが抑制された。死亡については当初の 7.8 年では有意さがなかったが、13.3 年間の追跡を行ったところ、20% の有意な減少が確認された。

在により予後が不良となることが明らかとなっていることから⁸⁾、無症候性心筋虚血患者を見逃さない診療が重要となる。実際の診療においては、病歴や生活習慣の聴取とともに血液検査結果から、冠血管危険因子である、高血圧、脂質異常、喫煙歴、家族歴を把握するのが肝要である。動脈硬化リスクは、糖尿病を発症する以前の耐糖能異常の時点から上昇することも知られており、食後高血糖への介入は重要である。一方、糖尿病の罹病期間が長くなれば、心血管イベントが増加し予後が不良となることも明らかにされており、8 年以上の罹病期間がある場合には無症候であっても心筋虚血の評価をするのが望ましい⁹⁾。全身の動脈硬化の程度を評価するのにあたって、足関節上腕血圧比 (ABI) 検査は簡便にできることから、まず行うべき検査の 1 つであろう。実際、ABI の低下に伴い脳心血

管イベント発症、死亡リスクが上昇することが明らかとなっている¹⁰⁾。心筋梗塞の既往の有無については安静時心電図で診断可能であるが、狭心症の診断は安静時心電図だけでは不可能であり、冠血管リスクのある患者には運動負荷心電図が必要になる。心筋血流シンチグラフィは、運動あるいは薬物負荷を行うことにより非観血的な冠血流評価と心筋虚血検出ができ、病変狭窄の機能的な重症度評価が可能となるのに加え、心電図同期 SPECT 法により心機能の評価ができるため臨床的意義は大きい。また、造影剤を用いて 64 列以上の MDCT を行うことで冠動脈狭窄の診断が可能であり、特に陰性的中率が高いことから有意な冠動脈病変が除外でき冠動脈造影を省略できる。また単純 CT 検査での冠動脈の石灰化が心血管イベントの予測因子となりうることも報告されている¹¹⁾。このようなモダリティの進歩により虚血の評価ができるようになったが、最終的な診断と治療方針の決定のためには心臓カテーテル検査は不可欠であり、その重要性は変わっていない。

また、糖尿病では冠動脈疾患がなくても心室の拡張能障害（進行すれば収縮能障害も）を認めることがあり、心不全を呈しやすい要因の 1 つになっている。したがって、心エコーでの心機能評価も重要である。

薬剤選択における DPP-4 阻害薬の有用性

DPP-4 阻害薬は血糖依存性にインスリン分泌を促進しグルカゴンを抑制するため、単独投与では低血糖の可能性が少なく体重増加も起きづらいことから、近年その使用が増加している。しかし、DPP-4 阻害薬と SU 薬の併用により重篤な低血糖が起きることが報告され注意が必要である。DPP-4 阻害薬は α -グルコシダーゼ阻害薬と同等もしくはそれ以上の食後高血糖抑制作用が報告されており、脂質低下作用も併せ持つことも知られている。また動物実験では様々な膵外作用が報告されており、心血管イベント抑制に期待が持たれている。このような背景で、心血管イベントを Primary endpoint とした DPP-4 阻害薬の大規模臨床試験（EXAMINE, SAVOR-TIMI 53）が報告された^{12, 13)}。

EXAMINE は急性冠症候群を発症した 2 型糖尿病患者において、標準治療へのアログリブチン追加治療が心血管イベントに及ぼす効果をプラセボ群と比較した大規模臨床試験である¹²⁾。心血管死、非致死性心筋梗

塞、非致死性脳卒中という主要評価項目についてはハザード比 0.96 であり、非劣勢が証明された。低血糖、膵炎、悪性腫瘍の発症などの有害事象にも差がないことから、リスクの高い 2 型糖尿病患者において安全に血糖値を下げるができることが証明された。アログリブチンがプラセボに比べ心血管イベントを低下させなかったということは残念な結果ではあるが、平均観察期間が 1.5 年と短いことや、降圧薬、スタチン、抗血小板薬が 82 ~ 97% 服用している患者群で試験が行われたことで、血糖低下のみでは心血管イベント抑制効果が認められにくかったと考えられる。

SAVOR-TIMI 53 は、心血管疾患が高リスクである 2 型糖尿病患者において、標準治療へのサキサグリブチン追加の心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中に対する効果をみた試験であるが、ハザード比が 1.00 であり、サキサグリブチンの非劣勢が証明された¹³⁾。EXAMINE と同様に短期間（平均 2.1 年）の血糖コントロールでは心血管イベント抑制はもたらすことはできなかったが、腎症の進展抑制、改善効果がみられた。膵炎や悪性腫瘍の発症には差がなかったが、サキサグリブチン投与群で低血糖と心不全が多かったことから、さらなる解析結果の発表が望まれる。

2 つの報告からは、DPP-4 阻害薬による治療は、糖尿病治療薬に懸念されていた心血管イベントを増加させず、安全であることが確認できた一方、すくなくとも短期間では心血管イベントの抑制効果がないと言える。したがって、DPP-4 阻害薬と心血管イベントの関連については、より長期の観察期間で進行中の TECOS 試験（シタグリブチン）や CAROLINA 試験（リナグリブチン）などの結果とも比較する必要がある。

おわりに

欧米における糖尿病患者の死因の第一位は心血管合併症であり、我が国の糖尿病患者においても心血管合併症が増加しており、その重要性が認識されてきている。したがって、糖尿病患者の QOL の維持や寿命の確保のためには、心血管合併症の予防と早期発見、治療が重要である。心血管合併症の予防には、血糖コントロールはもちろんのこと、血圧、脂質の管理が重要である。また、心血管合併症の早期発見、診断には病歴聴取、心電図、胸部 XP 検査に加え、ABI の測定が簡便かつ有用であることを概説した。

治療薬としてDPP-4阻害薬が期待され汎用されているが、大規模試験からは安全性は確認できたものの、短期間では心血管イベント抑制効果は得られないことが明らかとなった。薬剤選択をするうえでは、各薬剤の特徴や副作用を十分理解することが必要であり、治療目標の設定にあたっては、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性などを考慮することが重要と考えられる。

文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854-865
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-853
- 3) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577-1589
- 4) Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS ; American Diabetes Association ; American College of Cardiology Foundation ; American Heart Association : Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events : implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials : a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009 ; 119 : 351-357
- 5) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-393
- 6) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 580-591
- 7) Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Monninkhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castaño JM, Gallo V, Boeing H, Nöthlings U : Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus : a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012 ; 172 : 1285-1295
- 8) Davis TM, Coleman RL, Holman RR ; UKPDS Group : Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation* 2013 ; 127 : 980-987
- 9) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N : Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men : influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011 ; 171 : 404-410
- 10) Mehler PS, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR : Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003 ; 107 : 753-756
- 11) Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA : Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1336-1345
- 12) White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F ; EXAMINE Investigators : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1327-1335
- 13) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I ; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators : Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1317-1326