

糖尿病治療と心血管イベント

—新たな治療薬と展望も含めて—

石井 秀 樹*

はじめに

糖尿病患者では虚血性心疾患，脳梗塞，末梢動脈疾患といった動脈硬化性疾患の発生率が高いことは良く知られている。また糖尿病腎症や，神経障害などは動脈硬化性疾患の悪化因子や早期発見を妨げる要因にもなる。

糖尿病がある患者の治療によって，「健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持，健康な人と変わらない寿命の確保」ということが目標となっている¹⁾。そのためには，心血管病イベントの抑制が極めて重要な問題となっている。

ただ，冠動脈疾患を合併する糖尿病患者に PCI を行っても非糖尿病患者と比較して予後は良くなるわけではなく²⁾，糖尿病患者の予後を改善するためには，全身の血管保護を見据えた生活習慣の改善と薬物療法が重要となる。

長年の間，細小血管障害予防と異なり，大血管障害予防である心血管イベント予防に対して，糖尿病管理の重要性が十分に解明されていなかった。更に血糖の強化療法により，むしろ予後を悪化させるのではないかという報告もあった。しかし，心血管イベントを減らすための糖尿病治療という面から，新たなエビデンスが数々発表されてきている。

I. 糖尿病患者での冠動脈プラーク特徴

糖尿病と心筋梗塞既往のあるなしで4群の長期予後をフィンランドで検討した研究³⁾では，18年間の長期の追跡において，糖尿病もなく心筋梗塞の既往がないものでは冠動脈疾患死亡率は約5%しかなかったが，糖尿病あり・心筋梗塞の既往がない群と，糖尿病なし・心筋梗塞の既往がある群では冠動脈疾患死亡率が約5割，また心筋梗塞の既往がある糖尿病患者では冠動脈疾患死亡率が約7割にもなることが明らかとなった（図1）。つまり，冠動脈疾患誌に関して，心筋梗塞の既往のない糖尿病患者は心筋梗塞を発症した非糖尿病症例と予後がほぼ匹敵し，両者があるものでは更に予後不良ということである。

本邦の報告である福岡県久山町研究では，非糖尿病群と比較し，糖尿病群では約2.6倍の冠動脈疾患の発生率を有することが報告された⁴⁾。また，山形県舟形町研究では，糖尿病以前の耐糖能障害の時点から大血管障害発症のリスクが高まることが報告され，食後高血糖の是正の重要性が指摘された⁵⁾。

なぜ糖尿病患者では，心血管イベントが多いのか。一つには，冠動脈プラークにおける糖尿病患者特有の特徴がある⁶⁾（図2）。この特徴は，冠動脈プラークの不安定さと関連しており，発症の要因として冠動脈プラーク破綻が原因となるような急性冠症候群の発症が糖尿病患者で多いことを説明し得る。こういった「危険な冠動脈プラーク」は，メタボリック症候群や高インシュリン血症，慢性腎障害（CKD）でも見られる⁷⁻⁹⁾。

—Key words—

糖尿病，心血管イベント，予後，糖尿病治療薬

*Hideki Ishii：名古屋大学医学部 循環器内科

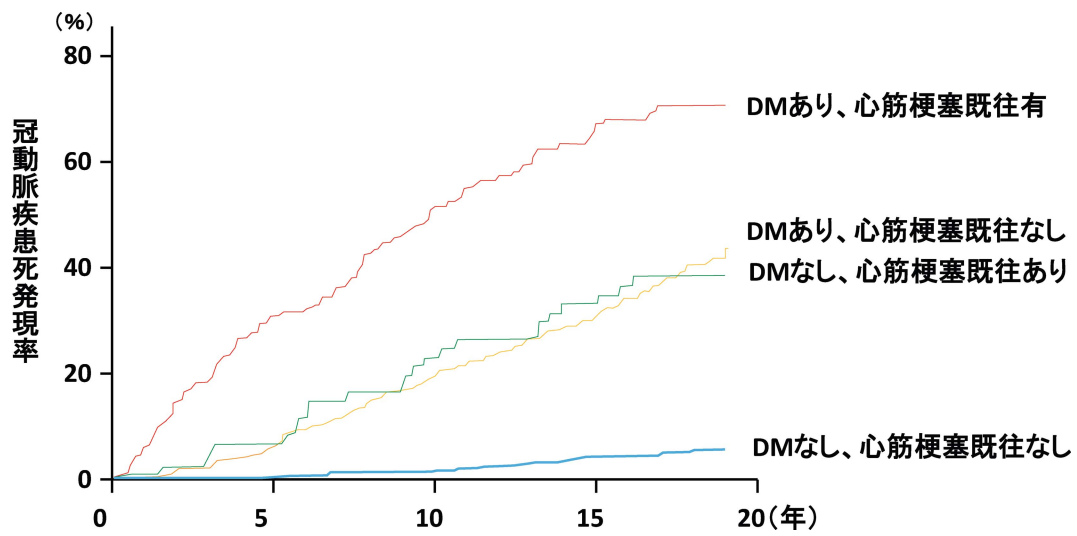


図 1

糖尿病患者 (n=1,059) と非糖尿病患者 (n=1,373) について、心筋梗塞の既往の有無別に18年間追跡した FINNISH 研究. 虚血性心疾患のない糖尿病の予後が心筋梗塞を発症した非糖尿病症例よりも予後が不良であることが示され、両者があると極めて予後不良であることが明らかとなった。

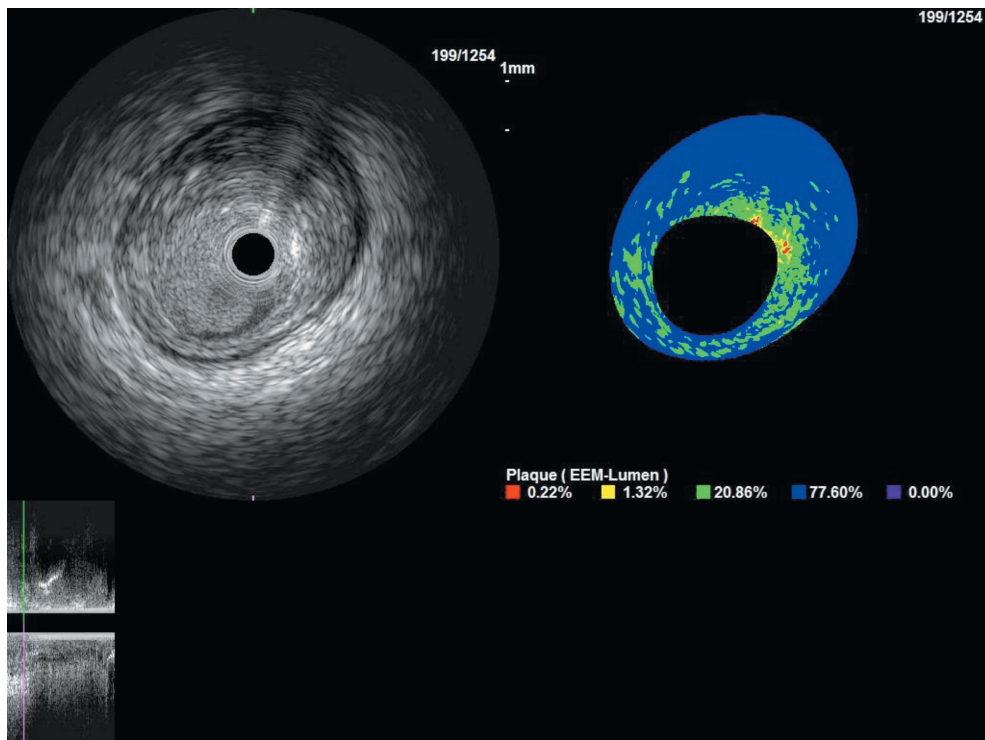


図 2 (a)

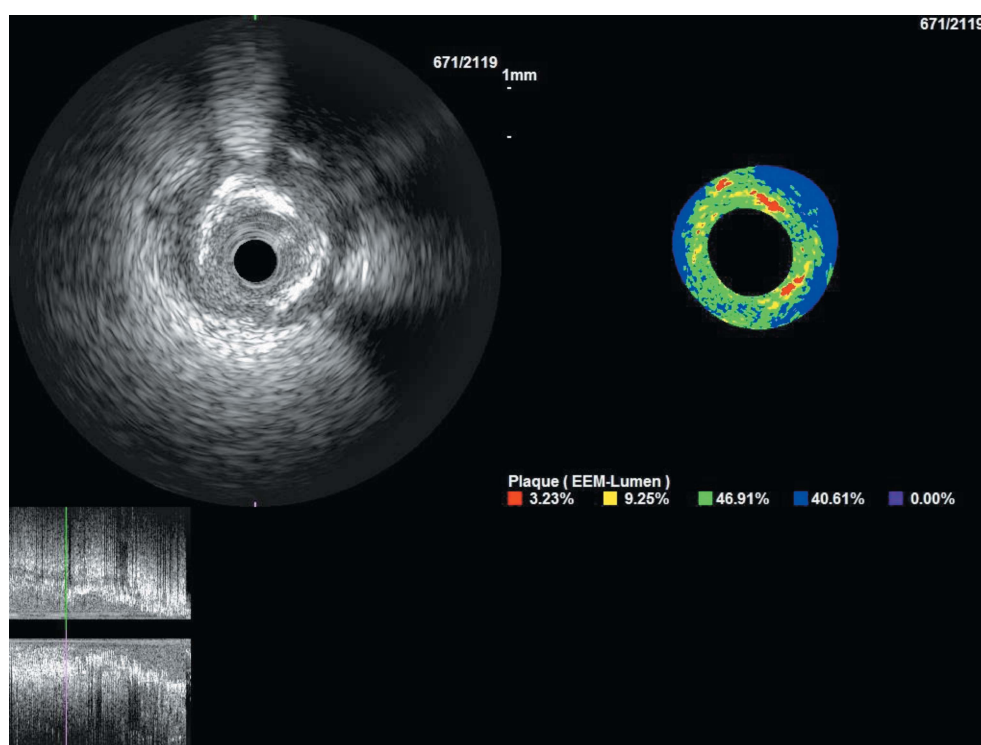


図 2(b)

血管内超音波により描出される冠動脈のプラーク。糖尿病患者(a)、非糖尿病患者(b)の例。近年汎用される integrated backscatter IVUSにより、冠動脈プラーク組成が色付けされ、冠動脈のプラーク組成が明らかとなる。Integrated backscatter IVUSでは、lipidや炎症細胞が青色、fibrousが緑色で示される。糖尿病患者では非糖尿病患者と比較して、青色成分が多く、緑色成分が少ない。これまでの研究で、lipidや炎症細胞が多く、fibrousが少ないプラークを持っている患者はその後の心血管イベントを生じるリスクが高いことが知られている。

II. 心疾患イベント低下を目指した糖尿病治療

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 研究では、短期間では有意差がなかったが、10年間にわたって経過観察した報告¹⁰⁾では、心筋梗塞発症をはじめとした心血管イベント抑制効果が見られた。これらの研究によって、糖尿病患者に対して早期から血糖コントロールを行うことの重要性が再認識された。また、血糖降下強化療法に関する大規模臨床試験では、強化療法群では、通常レベルで血糖管理した群と比較して、全死亡は減らない、或いは増えたものの心血管疾患は減ることが知られている^{11,12)}。全死亡を増やす一因として厳格な血糖コントロールを目指した際に見られる低血糖により、致死的不整脈が誘発された可能性が指摘されており、注意点である。

先に述べた「健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、健康な人と変わらない寿命の確保」という糖尿病治療目標を達成するためには、単に血糖値を下げることに重きを置くのではなく、予後を改善

することを考えた生活習慣の改善と薬物療法が重要である。

メトホルミンやピオグリタゾンでは、心血管イベントの抑制効果が報告されている^{13,14)}。しかしながら、現在、日常診療でも汎用されているグリニド系薬や、DPP-4阻害薬を対象とする研究において、それらの薬剤による治療により心血管イベントが低下するという報告はこれまでのところ、極めて限られている。この要因として、ロシグリタゾンにおける安全性懸念後、糖尿病治療薬における大規模研究では、効果に対する有用性よりも安全性を重視するプロトコールに一因があるとする説がある。

最近注目を集める Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) 阻害薬について、エンパグリフロジンを用いた EMPA-REG OUTCOME 試験¹⁵⁾、カナグリフロジンを用いた CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) 試験¹⁶⁾という二つの大規模研究において、2型糖尿病患者の心血管疾患による死亡がコントロール群と比較して有意に減ること

が報告された。これらの試験では、ハイリスク患者も含まれており、 Kaplan-Meier 曲線では、試験開始直後から時間経過とともに、コントロール群と比較して差が広がっており、これまでの糖尿病治療薬とは効果・作用とも異なるのではないかと考えられている。特に心不全、心筋梗塞発症予防などに対して効果が見られることも特徴である。2017年の American College of Cardiology (ACC) 学術集会では、糖尿病治療薬 SGLT 2 阻害剤の大規模リアルワールドエビデンス試験である CVD-REAL¹⁷⁾ (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT-2 Inhibitors) において、SGLT 2 阻害剤での治療は他の糖尿病治療薬と比較し心不全による入院率および死亡率を有意に減少することも報告された。作用機序についてはまだ不明の点も多いが、血糖低下効果のみならず、体重低下効果があること、血圧・脂質パラメーター・尿酸値や腎機能に対しても良い効果があることがあげられる。また、心不全による入院を抑制するという点については、利尿剤同様の効果があるのではないかという機序が考えられる。SGLT 2 阻害薬は、糖尿病治療薬として発売されたが、現在は非糖尿病を対象とした試験も行われており、心血管イベントに対する予後改善薬として期待されている。

Ⅲ. 糖尿病患者における脂質管理の注意

UKPDS 23 において、2 型糖尿病のリスクファクターと冠動脈疾患発症との相関に於いて、HbA1c よりも LDL コレステロール、HDL コレステロールが上位であった¹⁸⁾。つまり、脂質に対する介入が極めて重要と考えられる。

脂質低下療法としては、スタチンの効果は大変有用であることが知られており、冠動脈プラークの減少・退縮効果だけでなくプラークが安定化する効果についても、様々な報告がある。しかしながら、糖尿病患者においては非糖尿病患者と比較して注意を要することが知られている。本邦で行われた血管内超音波を用いた JAPAN-ACS 研究のサブ解析¹⁹⁾ において、糖尿病患者では、スタチンを用いて LDL-C 値を 70mg/dl 以下に低下させても、非糖尿病群と比較して冠動脈プラーク退縮効果が少ないことが明らかとなった。このことは、糖尿病患者では、より積極的に LDL-C を低下させないと、冠動脈プラークの退縮効果が得られない可能性を示したものである。

糖尿病患者では、LDL コレステロールでも‘超悪玉’である、Small dense LDL が多いことも一因として考

えられる²⁰⁾。また、糖尿病症例では小腸のコレステロール吸収・排泄に関与するトランスポーターの異常を持つことが多く、非糖尿病患者に比し吸収の亢進を認めることが報告されている²¹⁾。これらの点を勘案すると、スタチンに上乗せしたエゼチミブ投与の効果が期待される。

スタチン投与により、新規糖尿病の発症が増えることがメタ解析の結果からも明らかにされている²²⁾。心血管イベント現象の点において、糖尿病発症を勘案しても、スタチン投与のメリットがあると考えられてはいるが、HbA1c などの推移には注意するべきであると思われる。

近年 Protein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK-9) 阻害薬により、強力な脂質低下療法が可能となった。糖尿病症例においても、PCSK-9 阻害薬を用いて心血管イベントの低下や冠動脈プラークの減少が見られることが期待されており、様々な研究が行われている。

おわりに

世界における糖尿病発症数は過去30年間に2倍に増えており、世界全体で6億5,000万人の患者が存在するといわれる。本邦でも「糖尿病が強く疑われる者」、「糖尿病の可能性を否定できない者」は人口の約5分の1もいる。これらの患者は心血管イベントを生じやすいことを再認識することが必要である。一方、新たな治療法により、心血管イベントが減ることも報告されてきた。新たな治療戦略に対しても日々研究結果が発表されており、日常診療に生かすことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2016-2017，文光堂，2016，26。
- 2) Kasai T, et al : Influence of diabetes on > 10-year outcomes after percutaneous coronary intervention. Heart Vessels 2008 ; 23 : 149-154.
- 3) Juutilainen A, et al : Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent" : an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. Diabetes Care 2005 ; 28 : 2901-2907.
- 4) Fujishima M, et al : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan : The Hisayama Study. Diabetes 1996 ; 45 Suppl 3 : S14-S16.
- 5) Tominaga M, et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care

- 1999 ; 22 : 920 – 924.
- 6) Nasu K, et al : Plaque characterisation by Virtual Histology intravascular ultrasound analysis in patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008 ; 94 : 429 – 433.
 - 7) Amano T, et al : Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions integrated backscatter intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 1149 – 1156.
 - 8) Amano T, et al : Abnormal glucose regulation is associated with lipid-rich coronary plaque : relationship to insulin resistance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008 ; 1 : 39 – 45.
 - 9) Hayano S, et al : Relationship between estimated glomerular filtration rate and composition of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2012 ; 109 : 1131 – 1136.
 - 10) Holman RR, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577 – 1589.
 - 11) Gerstein HC, et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545 – 2559.
 - 12) Patel A, et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560 – 2572.
 - 13) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) . *Lancet* 1998 ; 352 : 854 – 865.
 - 14) Dormandy J A, 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.
 - 15) Zinman B, et al : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2117 – 2128.
 - 16) Neal B, et al : Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 644 – 657.
 - 17) Birkeland KI, et al : Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic) : a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 ; 5 : 709 – 717.
 - 18) Turner RC, et al : Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS : 23) . *BMJ* 1998 ; 316 : 823 – 828.
 - 19) Hiro T, et al : Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome—serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial) . *Circ J* 2010 ; 74 : 1165 – 1174.
 - 20) Hirano T, et al : High prevalence of small LDL particles in non-insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Atherosclerosis* 1996 ; 123 : 57 – 72.
 - 21) Lally S, et al : Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes : the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 1008 – 1016.
 - 22) Sattar N, et al : Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 735 – 742.

