

No. 40

糖尿病薬の使い方 症例検討⑬

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は少し趣向を変えて、現行ガイドラインを踏まえた糖尿病患者に合併する多危険因子の管理についての質問です。

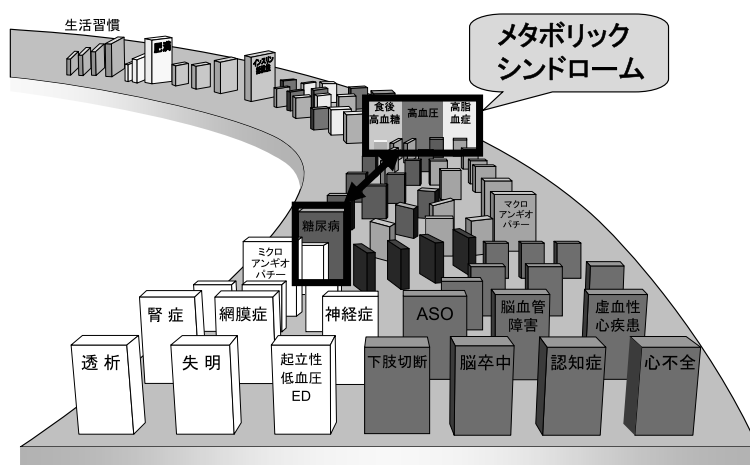
Q. 45歳男性。町役場勤務。昨年の健診で、HbA1c 5.6%、血圧142/88mmHg、TG 263mg/dlを指摘されていたが、症状なく放置。今年の健診で血圧148/92mmHg、TG 420mg/dlに加えて、初めて空腹時血糖値135mg/dl、HbA1c 7.5%と糖尿病を指摘され、精査のため来院した。問診上、喫煙(20本/日)、アルコール(1日2~3合)、塩分、果物や清涼飲料水の過剰摂取を認めたため、まずこれらの制限と禁煙および基本的な食事、運動療法を指導した。3ヵ月後の再診では以下のような検査結果であった。

身長173cm、体重83kg(前回より-2kg)、腹囲92cm、血圧146/92mmHg(家庭血圧136/88mmHg)、血糖値(食後2時間)

183mg/dl、HbA1c 6.4%、総コレステロール218mg/dl、中性脂肪228mg/dl、HDLコレステロール42mg/dl、尿中アルブミン50mg/gクレアチニン

さて本症例に対する今後の治療方針として正しいと思われるものは次のうちどれでしょうか？

- 1) HbA1cは既に「良」のコントロール状態を達成しており、現行治療の継続を指示する。
- 2) 家庭血圧は正常高値血圧であり、減塩を中心とした生活指導を強化する。
- 3) フリードバルト法でのLDL-C値は130mg/dlと高値であり、卵黄や飽和脂肪酸の摂取制限を中心とした食事療法の強化を行う。



伊藤 裕. Mebio 2005; 22: 125-8 一部改変

図1. メタボリックシンドロームにおけるドミノ倒し概念 (メタボリックドミノ)

- 4) 家庭血圧は正常高値血圧であり、生活指導の強化とともにカルシウム拮抗薬を投与する。
- 5) フリードバルト法でのLDL-C値は130mg/dlと高値であり、食事療法の強化とともにスタチンの投与を行う。

A. まず伊藤裕先生の有名なメタボリック・ドミノ(文献1、図1)に本症例を当てはめてみますと、悪い生活習慣に基づく「肥満のドミノ」から昨年までのいわゆる「メタボリックシンドローム(食後高血糖、高血圧、脂質異常症)のドミノ」を経て、いよいよその下流にある「糖尿病のドミノ」にさしかかった状況と言えます。この時期は、網膜症などの細小血管障害はまだ併発しにくいものの、心筋梗塞などの大血管障害を大変併発しやすい時期といえます。因みにNo.32番外編でもお話した、Steno-2試験(文献2)では本例のような微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者160例を対象として、高血糖、脂質異常、高血圧等の危険因子へ積極的に介入した強化療法群と、通常療法群で追跡した結果、心血管イベント発症の相対リスクは8年目に53%低下し、さらに本試験終了後に血糖、脂質、血圧は差がなくなったにもかかわらず、イベント発症の差は開き続け、13.3年目にはリスク低下は59%に達しました(文献3)。この成績は設問のような心血管リスクをもつ比較的早期の糖尿病患者(いわゆる高リスク1次予防患者)では、血糖だけでなく、脂質、血圧など他の危険因子をより早期から包括的に管理することが大変重要であることを物語っています。

そこでまず、血糖値についてはDECODE(文献4)をはじめとする多くの試験、あるいはSTOP-NIDDM(文献5)やMeRIA⁷(文献6)のような耐糖能異常あるいは糖尿病患者を対象とした α -GI(アカルボース)による介入試験の成績等により、大血管障害に対する血糖値の

影響は空腹時よりも食後の方が大きいことが明らかになってきました。これを受け、2007年9月19日国際糖尿病連合(IDF)は、食後血糖値の管理に関するグローバルガイドラインを、アムステルダムでの第43回欧州糖尿病学会(EASD)で発表しました。ここでの主要なエビデンスステートメントは下記の2つにまとめることができます。すなわち、

- 1) 食後および負荷後高血糖は大血管疾患の独立した危険因子である[レベル1+]
- 2) α -GIなどの食後血糖値を標的とする薬剤による治療は血管イベントを減少させる[レベル1-]

さらに「糖尿病の臨床管理における血糖値目標」として以下の値を提唱しています。

HbA1c	<6.5%
食前(空腹時)	<100 mg/dl
食後2時間	<140 mg/dl

こういった最近の考え方を重視すれば、本例の食後2時間値183mg/dlという値は大血管障害予防という観点からはまだまだ不十分であり、まずは食べ方指導、可能な範囲での食後中心の有酸素運動の指導からはじめ、必要に応じて α -GIなどの投薬が必要という結論になると思います。

次に血圧に関しては、2009年1月に日本高血圧学会から「高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)」が出され、そのp62に「糖尿病を合併する高血圧の治療計画」に関するフローチャートが掲載されています(図2)。ここでは、治療開始血圧が130/80mmHgを超える場合には、「生活習慣の修正・血糖管理と同時に薬物療法を開始する」という記載があり、その際、腎保護作用やインスリン抵抗性改善作用などで他の降圧薬を凌ぐ多くのエビデンスをもつRAS抑制薬(ACE阻害薬またはARB)が第1選択薬として推奨されています。ただし図2の最下段に「血圧が130-139/80-89 mmHgで

生活習慣の修正で降圧目標が見込める場合は、3ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正により降圧を図る。」という但し書きがあることに注意が必要です。設問の症例は少なくとも1年以上前より正常高値以上の血圧が持続し、3ヶ月以上の生活指導にも十分反応していないと判断されることより、「生活指導の強化とともに

RAS抑制薬を投与する。」という対応が適切であると思われます。

最後に脂質ですが、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」p16の「リスク別脂質管理目標値」(表1)では、糖尿病があればカテゴリーⅢ(高リスク群)扱いとなり、設問のような1予防患者でのLDL-C値は120mg/dl未

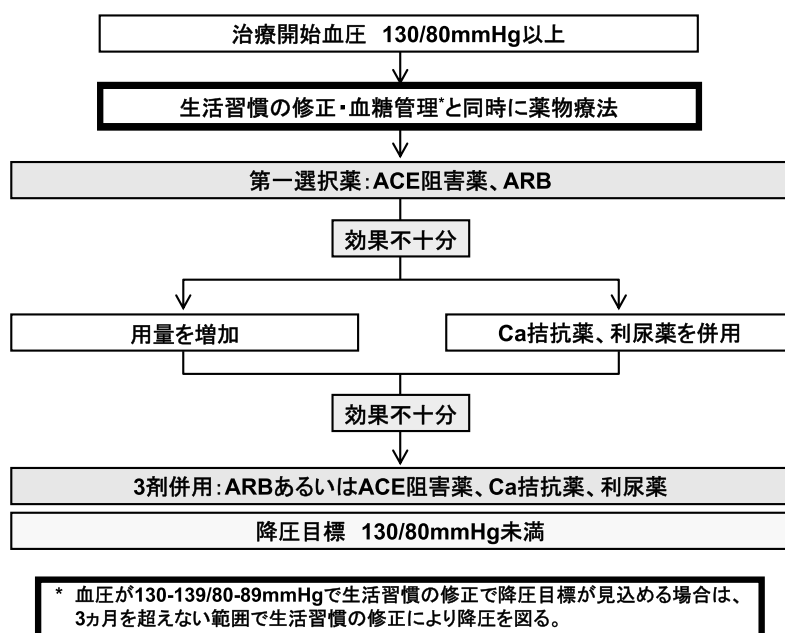


図2. 糖尿病を合併する高血圧の治療計画 (JSH2009)

表1. リスク別脂質管理目標値
—動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2007 年度版—

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
		LDL-C以外の 主要冠危険因子	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行なった後、薬物治療の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中等度リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物療法を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100		

脂質管理と同時に他の危険因子を是正する必要がある。
(禁煙、高血圧や糖尿病の治療(日本高血圧学会および日本糖尿病学会のガイドラインに従う)など)
LDL-C以外の主要冠危険因子
加齢(男性≥45歳、女性≥55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙
冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症(<40mg/dL)
脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーⅢ扱いとする。
糖尿病があればカテゴリーⅢ扱いとする。家族性高コレステロール血症についてはChapter5を参照のこと。

満が目標値になります。本症例は治療開始3ヶ月の時点での脂質プロフィールをフリードバルトの式 ($LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$; ただしTG値が400mg/dL未満の場合) に当てはめるとLDL-C値は130mg/dLになるため、治療強化が必要であることは間違いなさそうです。ただし、ここで薬物療法(スタチン)を用いるべきかどうかは大きな問題になります。同ガイドラインの「カテゴリーと管理目標値からみた治療方針」(図3)では、まず生活習慣の改善を行って目標到達の評価を行い、その上で薬物治療を考慮する、とあります。本症例では文脈を見る限り、高LDL-C血症に対する十分な生活習慣の改善、とくに同ガイドラインp36に掲げられている「第2段階(病型別食事療法と適正な脂肪酸摂取)」を十分に行ったとは考えにくいようです。したがって、まず卵黄や飽和脂肪酸の摂取制限を中心とした食事療法の強化を可能な

限り行った上で、次のステップとしてはじめてスタチンを始めとした薬物治療を考慮すべきであると思われます。

解答：3)

文献1：伊藤 裕：Mebio 22: 125-8, 2005

文献2：Gade P et al：N Eng J Med 348:383-393, 2003

文献3：Gade P et al：N Eng J Med 358:580-591, 2008

文献4：The DECODE study group：Lancet 354:617, 1999

文献5：The STOP-NIDDM Trial Research Group：Lancet 359:2072, 2002

文献6：Hanefeld M et al：European Heart Journal 25:10, 2004

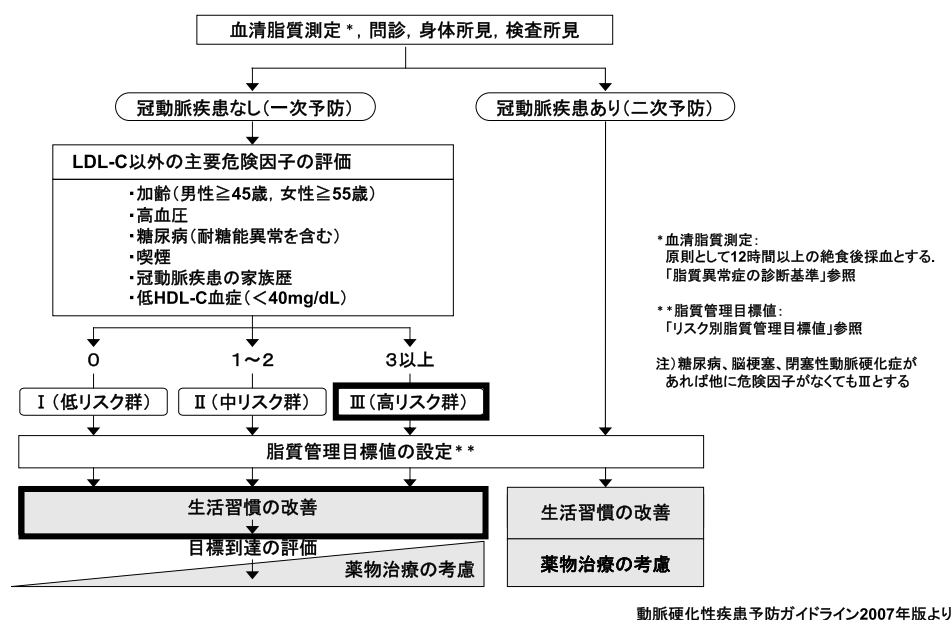


図3. カテゴリーと管理目標値からみた治療方針