

『糖尿病患者における心血管イベント抑制の為の血糖・脂質管理

～中性脂肪管理の重要性を含めて～』

東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 主任教授 小田原 雅人先生

全世界的に増加する2型糖尿病が引き起こす慢性合併症は深刻な状況にあり、細小血管症・大血管障害の発症・進展抑制をめざした治療介入の重要度は増している。本講演では、糖尿病性血管障害の発症・進展抑制を目指した2型糖尿病治療のアプローチについて、主に糖尿病治療薬と脂質治療薬に焦点を当てて概説された。

講演の前半では心血管イベントと汎用されている糖尿病治療薬について概説された。DPP4 阻害薬は最も使用頻度が高い糖尿病治療薬である。FDA のガイドラインに沿った試験、SAVOR-TIMI53：サキサグリプチン（オングリザ）、EXAMINE：アログリプチン（ネシーナ）、TECOS：シタグリプチン（ジャヌビア、グラクティブ）および**CARMELINA：リナグリプチン（トラゼンタ）**では、いずれの試験でも心血管イベントについてはプラセボと有意差がなく非劣性が示されている。一方、DPP4 阻害薬のアナグリプチンはLDL-Cを低下させることが確実であり、心血管イベントにベネフィットがあることが期待される。SGLT2 阻害薬についてはFDA のガイドラインに沿った試験、EMPA-REG や CANVAS 試験などで心血管イベントの抑制が観察されるという衝撃的な結果であった。SGLT2 阻害薬は循環動態だけでなく代謝面での良好な効果を発揮しており、イベント抑制に働くと考えられる。懸念された脳卒中の増加などもなく、当初は慎重投与が叫ばれた高齢者への投与なども基本的には問題ない。SGLT2 阻害薬のなかで、トログリフロジン（デベルザ、アプルウェイ）はSGLT2 選択性が高く、タンパク結合率が低いために効率的に尿中に移行する。また、半減期が短いために夜間には作用が切れるので、夜間頻尿などの副作用が少ないと考えられる。

講演の後半では2型糖尿病患者における脂質管理について述べられた。2型糖尿病では、インスリン抵抗性を主体とした高中性脂肪血症をきたしやすい。高中性脂肪血症は、small dense LDL やレムナントといった動脈硬化惹起性リポ蛋白を増加させることから、LDL コレステロールと共に、冠動脈疾患発症のリスクを軽減する治療ターゲットとして中性脂肪が注目されている。フィブラート薬はFIELD 試験で心血管イベントを抑制されることが報告されているが、近年発売された選択的PPAR モジュレーターであるペマフィブラート（パルモディア）は、PPAR α への選択性が高く、PPAR α の標的遺伝子にのみ作用するため、中性脂肪の低下が良好で、安全性が高いことが期待できる。スタチンとの併用は添付文書上では「使用上の注意」にあげられてはいるが、基本的には併用しても問題ないようである。また、薬価も従来のフィブラート薬と大差ないので、使いやすいと思われる。

本講演では、2型糖尿病患者に合併しやすい脂質異常症、特に高中性脂肪血症に焦点を当てながら、糖尿病性血管障害の発症・進展抑制を目指した2型糖尿病治療のアプローチについて述べたいと思う。ペマフィブラートによる心血管イベント抑制試験：PROMINENT 試験が進行中であり、2022年に終了予定である。

(福井中央クリニック内科部長 笈田 耕治)