



よくわかる 糖尿病合併症・併存症とそのリスク

第2回 糖尿病合併症としての動脈硬化

鹿児島大学大学院
歯学部総合研究科 糖尿病・内分泌内科学

特任講師 橋口 裕

糖尿病は動脈硬化の強い発症リスク因子であり、糖尿病患者に見られる動脈硬化性疾患は、非糖尿病患者より重症で予後不良である。冠動脈病変は、多枝・びまん性病変であることが多く、壊疽や下肢切断の原因の一つにもなっている。脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞やラクナ梗塞が多い。併存する神経障害の影響で、無症候性の頻度が高いことも特徴である。

1. 糖尿病性大血管症

大血管症は糖尿病特異的でなく、その発症リスクは食後血糖値上昇が始まる耐糖能異常の時期から上昇している。
2. 糖尿病で動脈硬化が促進する理由
糖尿病では、慢性高血糖とインス

3. 糖尿病はどのくらい動脈硬化のリスクを押し上げるか

前向き研究のメタアナリシスでは、糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して、冠動脈疾患、虚血性脳梗塞発症率を約2倍程度高くする。細小血管症を合併している患者では、非合併患者と比較して、心血管イベントリスクが高いことも知られている。

糖尿病大血管症の危険因子とその予防対策

糖尿病治療の基本は食事療法、運動療法、薬物療法であり、これは大血管症予防においても変わりない。大血管症を予防するには、血糖だけでなく、生活習慣、血圧、脂質異常なども同時かつ包括的にコントロールすることが重要である。我が国の2型糖尿病患者を対象とした代表的前向き研究であるJDCSやJ-DOIT3でも、生活習慣改善を含めた包括的介入が糖尿病性大血管症の発症リスクを低減させることを示している。

摂取量が多いと有意に低く、逆に肉摂取量が多いと有意に高かった。また、一日食塩摂取量平均15gの患者群の大血管症リスクは、平均7gの患者群の2倍以上高く、塩分制限も重要であることが示されている。

2. 運動療法

JDCSでは、早歩き換算で一日30分以上に相当する量の運動を実施していた患者では、ほとんど運動療法を行っていない患者と比較して、脳卒中および全原因死亡リスクがほぼ半減しており、この結果は血糖を含む多因子で補正しても変わらなかった。糖尿病患者において、1日約30分以上の運動が大血管症抑制効果をもたらすことはメタアナリシスでも示唆されている。ただし、特に運動習慣がない患者に運動を開始させる際には、

1. 食事療法

食事内容は動脈硬化疾患に強く影響する。JDCSにおいては、大血管症発症率は野菜・果物や食物繊維

第2回 糖尿病合併症としての動脈硬化

十分なメデイカルチェックを行うこと。運動中並びに運動後の低血糖についても注意が必要である。

3. 血糖コントロールと血糖降下療法

高血糖が大血管症リスクを上昇させることは、多くの観察疫学研究で示され、メタアナリシスでは、HbA1c 1%増加ごとに、1型糖尿病で15%、2型糖尿病患者で18%のリスク上昇がみられた。

一方、薬物を含む治療介入でHbA1cを低下させた臨床試験では、英国人2型糖尿病患者対象のUKPDSや米国人1型糖尿病患者対象のDCCTにおける大血管症の抑制効果は、細小血管症のそれと比べて小さかった。その後、さらに厳格にHbA1c低下介入を実施した米国のACCORD、ADVANCE、VADTの3試験でも大血管症を優位に抑制できなかった。その後のメタアナリシスでも、強化療法群で非致死性心筋梗塞の10%程度の抑制は認められたものの、脳卒中、全死亡では有意な低下を認めず、血糖コントロール単独による大血管症抑制には限界が示された。

その後明らかになったUKPDSやDCCTの10年以上の長期観察結果では、血糖コントロール強化介入群において大血管症の優位な低下がみられており、血糖コントロールの効果は単独では細小血管合併症に対する効果と比較すると弱く、発現には長期を要する事も分かった。

4. 低血糖のリスクと高齢者向けのコントロール

我が国のガイドラインにおける血糖コントロール目標は(図1)のようになっているが、合併症進行例や虚弱な高齢者に、過度に厳格な血糖コントロールを行うと、低血糖を起すリスクとなり、大血管合併症リスク認知症を含む予後をかえって悪化させることがある。そのため、わが国のガイドラインでは、HbA1c値の目標値は、患者個別に決定することになっており、特に低血糖リスクとその悪影

図1

血糖コントロール目標

(65歳以上の高齢者については「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」を参照)

目標	コントロール目標値 ^{注4)}		
	注1) 血糖正常化を目指す際の目標	注2) 合併症予防のための目標	注3) 治療強化が困難な際の目標
HbA1c(%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満をおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対するの目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

響のおそれの強い高齢者に対しては、コントロール下限値も含めて目安が決められている(図2)。

5. 血圧のコントロールと降圧薬療法の効果

糖尿病患者においても、高血圧は心血管疾患の危険因子である。降圧療法のメタアナリシスでもその有効性が証明されており、特に収縮期血

圧140mmHgの患者で効果が大きいことが示されている。わが国のガイドラインでは、130/80mmHg未満を目標値としている。

6. 血清脂質のコントロールと脂質異常症薬の効果

スタチンによる心血管イベント抑制効果は、糖尿病患者においても確立している。我が国の糖尿病ガイドラインで糖尿病患者においては、心血管疾患の一次予防ではLDL-C 120mg/dL未満、二次予防ではLDL-C 70mg/dL未満とされている。糖尿病患者においてはインスリン作用低下により高TG血症、低HDL-C血症の頻度が高く、糖尿病患者では、高TG血症がLDL-Cに匹敵する心血管疾患の危険因子であることも示されている。

の種類よりは、降圧目標を達成する事が重要である。

7. 多因子同時介入の効果

動脈硬化疾患のリスクは、複数のリスク因子が重複すると相乗的に上昇することは知られている。複数因子を同時にコントロールすると大きな抑制効果が得られ、動脈硬化疾患リス

クの高い糖尿病患者において特に有効である。デンマークのSteno-2 studyでは、食事・運動・喫煙などの生活習慣指導に加え、高血糖、高血圧、高脂血症に対して積極的な薬物治療を行った強化治療群において、通常治療群と比較して、心血管疾患やそれによる死亡、下肢切断や冠動脈バイパス術などの発生が、通常治療群より約8年間で半数近くに抑えられた。さらにこれらの治療効果も年余にわたって継続することも明らかにされている。同様のコンセプトで実施された我が国のJ-DOIT3もイベント数全体が想定より少なかったため主要評価項目である大血管症発症の有意差は得られなかったが、同様の効果がみられている。

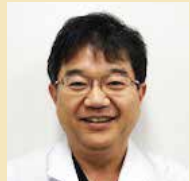
図2

高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)

患者の特徴・健康状態 ^(注1)	カテゴリーI		カテゴリーII	カテゴリーIII
	①認知機能正常 かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下、基本的ADL自立	①中等度以上の認知症 または ④基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が 発症する薬剤 (インスリン製剤、 SU薬、グリニド薬など) の使用	なし ^(注2)	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	あり ^(注2)	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)
			8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

日本糖尿病学会 編・著:糖尿病治療ガイド2020-2021, p.33, 文光堂, 2020 2

執筆者



鹿児島大学大学院
歯学部総合研究科
糖尿病・内分泌内科学
特任講師

橋 □ 裕