

**No. 2**

米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会が策定した新しい2型糖尿病治療ガイドライン

**New ADA and EASD's consensus statements of management of hyperglycemia in type 2 diabetes**

内科学第3講座（糖尿病・代謝・内分泌内科）：金澤 昭  
Akira KANAZAWA

ADA（米国糖尿病学会）とEASD（欧州糖尿病学会）が協同で策定した2型糖尿病治療に関するガイドラインがDiabetes Care（ADAの糖尿病臨床に関する雑誌）とDiabetologia（EASDの機関誌）の6月号にそれぞれ掲載された[1, 2]。前回のガイドラインから3年の短期間で行われた改訂であるが、内容はかなり大幅に変更されている。日本糖尿病学会の治療ガイドラインは種々の治療法の特徴を併記した上で治療自体は病態に合わせ主治医が取捨選択することになっているが、本ガイドラインは治療選択にある程度踏み込んだ内容となっている。欧米人の2型糖尿病はインスリン抵抗性が強く本邦のインスリン分泌能力の低い2型糖尿病患者とは病状が多少異なりそのまま本ガイドラインを本邦に適用すべきものとは考えないが、世界的に強い影響力を持つ学会のガイドラインで世界の2型糖尿病の治療の趨勢を知る上でも価値があり、この場を借り内容を簡単に紹介したい。

**改訂の背景**

正常に近似した血糖コントロール（強化治療）により、発症間もない糖尿病患者の合併症の発症・進展を抑制出来ることは既に証明済みであるが、罹病期間の長い合併症の進展した患者にも強化治療が有益であるかどうかは不明であった。糖尿病患者は大血管障害の心血管イベントで亡くなることが多いため、心血管イベントリスクの高い糖尿病患者の生命予後を強化治療で改善させることが出来るかどうかを証明する目的で2000年以降にACCORD [3]、ADVANCE [4]、VADT [5] などの大規模臨床試験が行われた。それらの結果が、2008～9年に相次いで報告されている。結果は期待を裏切るもので、強化治療は細小血管障害や非致死性心筋梗塞の発症を減少させたものの、総死亡には有意の改善を示せず、ACCORDではむしろ総死亡が増える結果となった（ACCORDは総死亡増加により途中で中止されてい

るが総死亡増加の原因は今もって不明）。一方これらの試験において、強化治療、通常治療を問わず低血糖イベントを経験した患者に死亡危険率の上昇が観察され（低血糖自体で死亡するわけではなく、低血糖を経験する患者で心筋梗塞などの死亡に至る疾患の発症危険率が増加していた）[6]、低血糖の発症を出来るだけ少なくする治療の重要性も確認されている。これらの結果を反映し、今回のガイドラインでは患者の状態に応じた治療が強調され、副タイトルでa patient-centered approachと謳っている。

**患者の状態に合わせた血糖コントロール目標の設定 (Fig. 1)**

ADAのHbA1cの治療目標は7.0%未満であるが、上述の大規模臨床試験の結果をふまえて患者の年齢、罹病年数、合併症などに応じた血糖コントロール目標と治療を選択することを推奨している。発症間もない若く心血管イベントの可能性が無い患者ではよりきつい目標（例えば6.0-6.5%）を、一方で重症低血糖の既往を有する患者、長い生命予後が期待出来ない患者、糖尿病罹病期間が長く合併症が進行した患者、心血管合併症を有する患者、強化治療の受け入れの困難な患者などでは目標をゆるく（例えば7.5-8.0%またはそれより少し高いコントロール）する。

**治 療**

**生活習慣の是正**：体重の5-10%減少を目標に、週に少なくとも150分の軽度の運動と食習慣の改善を働きかける。モチベーションが高くかつHbA1cが目標に近い（例えば<7.5%）場合は生活習慣改善で治療目標へ達する可能性があるが、中等度以上にHbA1cが高い場合には生活習慣改善のみでは目標到達は困難なため出来るだけ早期に薬物療法を開始する。

**薬物療法の進め方 (Fig. 2)**

ファーストラインはメトホルミン  
セカンドラインはSU薬、チアゾリジン薬、DPP4阻害薬、GLP-1受容体アゴニスト、インスリン（基礎インスリン）で、患者の状態に応じて選択する

**第1選択薬**：メトホルミンは血糖降下が確実に

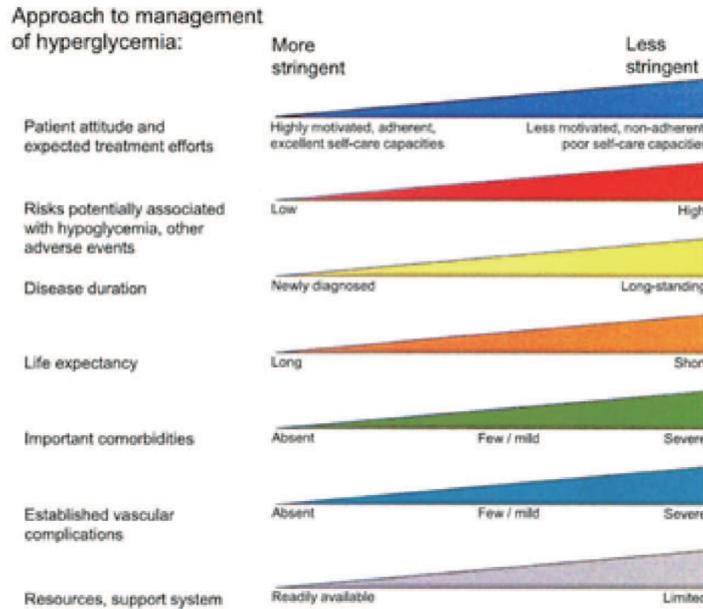


Fig. 1 患者の状態に合わせた血糖コントロール目標の設定  
Inzucchi, S.E., et al., Diabetes Care, 2012. 35 (6) : p. 1364-1379.

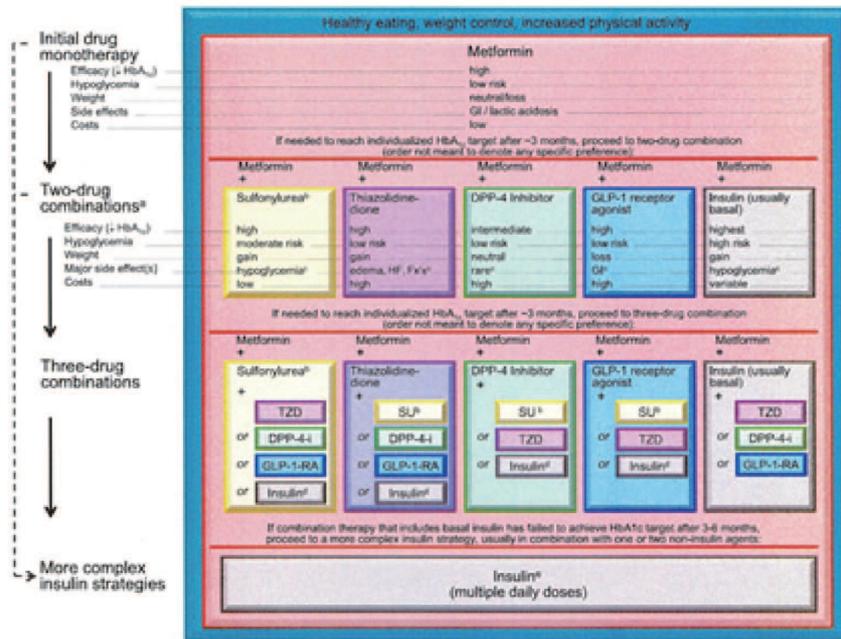


Fig. 2 薬物療法の進め方  
Inzucchi, S.E., et al., Diabetes Care, 2012. 35 (6) : p. 1364-1379.

合併症予防のエビデンスも豊富なことから、禁忌（腎機能障害やアルコール依存など）が無ければメトホルミンを診断直後または出来るだけ早期に開始し漸増させることを推奨している。一方、HbA1cが高い場合（例えば $\geq 9.0\%$ ）には単剤の治療では目標達成の可能性が少ないため2剤（メトホルミンを含んだ）またはインスリン治療で開始、更に著し

い高血糖（ $>300-350\text{ mg/dl}$ ）またはHbA1c高値（ $\geq 10.0-12.0\%$ ）の場合にはインスリンで治療を開始することを推奨している。

第2選択薬：メトホルミンが禁忌や副作用で使用出来ない場合や、3ヶ月以上のメトホルミン単剤治療でコントロール目標へ到達出来なかった場合のメトホルミン併用薬剤としては、SU薬またはグリニ

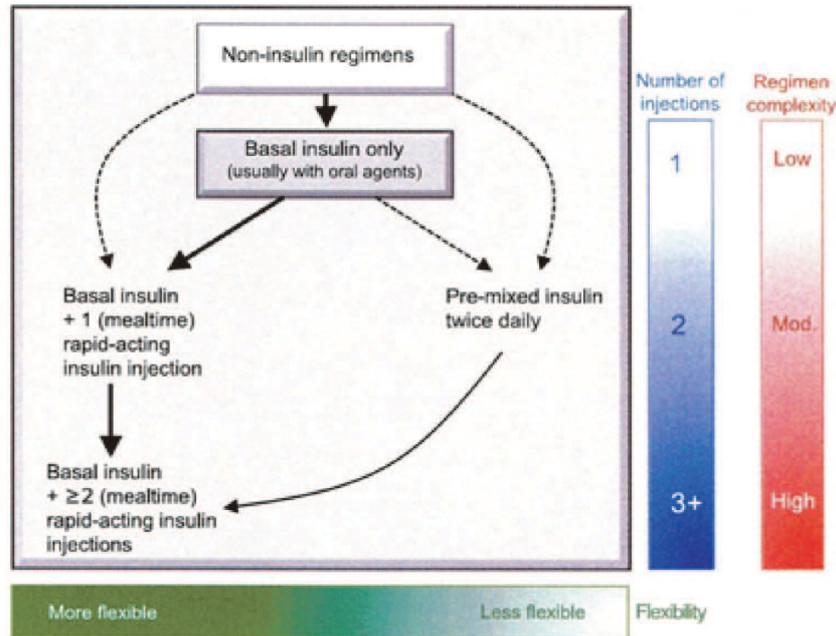


Fig. 3 インスリン療法の進め方

Inzucchi, S.E., et al., *Diabetes Care*, 2012. 35(6) : p. 1364-1379.

ド、ピオグリタゾン、インスリンに加えて新規薬剤であるGLP-1関連薬のDPP4阻害薬とGLP-1受容体アゴニストの計5系統の薬剤を並列で挙げ、患者の状態（肥満や腎障害や心不全の有無など）で選択することを推奨している。薬剤併用治療相互の優劣をみたエビデンスが少ないことから、これらの薬剤は併記の形で提示されている。これらの薬剤併用で、更にHbA1c 1%程度までの降下が期待できる。2剤併用で効果不十分な場合には作用機序の異なる薬剤を追加し3剤併用とする。しかし2剤併用でも血糖値が高い場合（例えばHbA1c $\geq$ 8.5%）では経口血糖降下薬3剤で十分なコントロールが得られる可能性は低く、インスリン治療を開始することを推奨している。

#### インスリン治療への移行とタイトレーション (Fig. 3)

基礎インスリンインスリン治療を導入することを推奨している

本邦における2型糖尿病のインスリン治療ではpre-mixed insulin（速効型と中間型の合剤：30 mixや50 mixなど）が使用されることが多いが、このガイドラインではpre-mixed insulinによる治療は柔軟性が低い（患者の生活状況に合わせた治療が行い難い）とし、basal insulin（基礎インスリン：遅効型

インスリンやNPHインスリン）を経口血糖降下薬に併用（通常、SU薬またはグリニドは中止）で開始することを推奨している（いわゆるBOT: basal supported oral therapy）。Basal insulinは低用量（例えば0.1-0.2 U/kg/day）から開始し、空腹時血糖を目安に1~2週毎に1-2 U増量する。空腹血糖が目標に近いにもかかわらず自己血糖測定で食後血糖が180 mg/dl以上となる場合やbasal insulinのタイトレーション後3~6ヶ月後のHbA1c値が目標に達しない場合には、最も食後の血糖が上昇する食事の前に速効型インスリンを併用し、それでも不十分であれば他の食前へ速効型インスリンを更に併用する方法で頻回注射へ移行することを推奨し、このようなインスリン導入により患者の生活に適合した柔軟性の高いインスリン治療が可能となるとしている。

このほか、冠動脈疾患、心不全、CKD、肝障害を有するときの薬剤選択なども記載されている。近年糖尿病患者の増加に伴い専門外の医師も糖尿病治療に関わらざるを得ない状況となっている。本ガイドラインには、日常の糖尿病診療におけるヒントも多く含まれており、内科系、外科系を問わず臨床に携わる医師には一読されることをお勧めしたい。

#### 文 献

- 1) Inzucchi, SE, et al. : Management of Hyperglycemia

in Type 2 Diabetes : A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care*, 2012. **35**(6) : p. 1364-1379

2) Inzucchi, S, et al. : Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012. **55**(6) : p. 1577-1596

3) Gerstein, HC, et al. : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008.

**358**(24) : p. 2545-2559

4) Patel, A, et al. : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008. **358**(24) : p. 2560-2572

5) Duckworth, W, et al. : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009. **360**(2) : p. 129-139

6) Zoungas, S, et al. : Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(15) : p. 1410-1418

No. 3

アルツハイマー病の発症前診断に向けて

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease

老年病学講座 :

櫻井 博文、羽生 春夫、岩本 俊彦

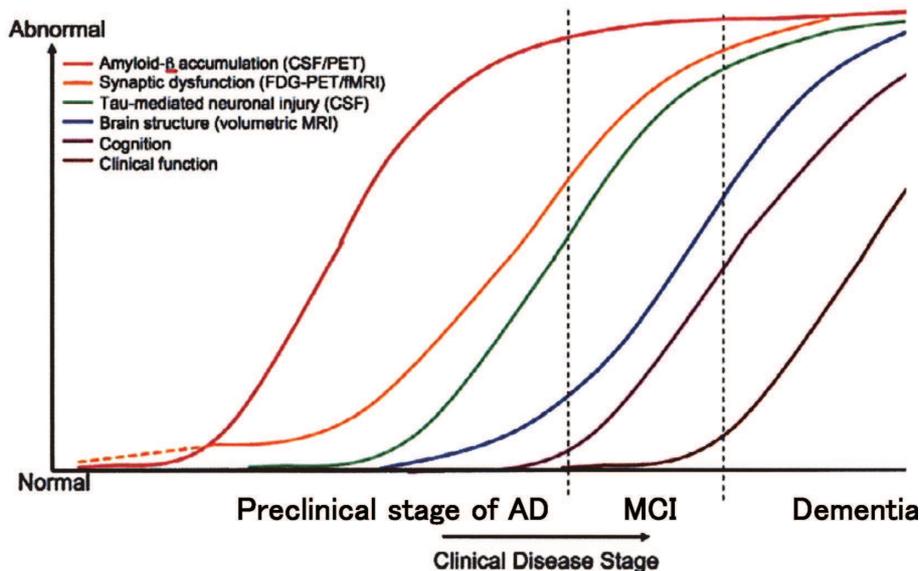
Hirofumi SAKURAI, Haruo HANYU, Toshihiko IWAMOTO

2011年に米国NIA/AA (the National Institute on Aging/Alzheimer's Association) からアルツハイマー病(AD)の新たな診断基準が発表された。AD脳の病理変化は発症の数年前から始まり、最初にアミロイドβ蛋白(Aβ)を主成分とする老人斑が脳に沈着し、続いてリン酸化タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化が出現して、シナプス障害、神経細胞が変性・脱落して脳機能の低下がおこる(図1)。

記憶を司る海馬・側頭葉から病変が起こるため、症状として記憶障害(もの忘れ)から始まって全般的な認知障害へ進行してゆく。

軽度認知障害(mild cognitive impairment : MCI)は認知症の前駆状態と考えられ、追跡研究では年間約10~15%がADを含む認知症へ進行する。

新たな診断基準では、Dementia due to AD1)、MCI due to AD2)、preclinical stage of AD3)の3つのstageに分けて診断基準が提唱された。Dementia due to ADの診断では、従来の記憶障害を含む認知機能低下、側頭・頭頂葉の萎縮、側頭頭頂皮質での糖代謝低下に加えて、バイオマーカーを重視したことが特筆される。脳のアミロイド蓄積のマーカーとして髄液Aβ42の低下とアミロイド Positron Emission Tomography (PET) 陽性を挙げ、神経細胞変性・障害のマーカーとして髄液総タウ/リン酸化タウの増



CSF: cerebrospinal fluid, FDG-PET: fluorodeoxyglucose PET, fMRI: functional MRI

図1 アルツハイマー病の進行とバイオマーカー 文献3より引用改変