

# DIABETES NEWS

No.167 2018 November/December



## ADA と EASD からの 2 型糖尿病患者の 高血糖管理に関するコンセンサスレポート

**馬場園 哲也**

東京女子医科大学 糖尿病・代謝内科学講座 教授・講座主任

本年 10 月に American Diabetes Association (ADA) と European Association for the Study of Diabetes (EASD) から、成人 2 型糖尿病患者の高血糖管理に関するコンセンサスレポートが発表されました。今回は 2012 年と 2015 年版を改訂したもので、特に 2014 年以降の論文が精査された結果、新しい提言が加わっています。本号では、今回のコンセンサスレポートの中の薬物療法に関する点について、解説を試みます。

### ◆ コンセンサスレポート 2015

前回 2015 年の発表では、メトホルミンを第 1 選択とし、コントロールが不十分な場合には、スルホニル尿素 (SU) 薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、さらには持効型インスリンを並列に扱い、個々の患者の状態や薬剤特性によって、いずれかを選択することがすすめられました。ただし具体的に実臨床において、どのような患者にどの糖尿病薬を使用するかに関する情報は不十分でした。

### ◆ コンセンサスレポート 2018 における改定

今回の改定では、最近のエビデンスに基づき大きな変更が行われました。特に、本 DIABETES NEWS No.165 「糖尿病薬の臓器保護効果」 (<http://twmu-diabetes.jp/network/diabetes-news-no165.php>) で述べたような、SGLT2 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬の心血管あるいは腎イベント抑制効果を示した、最近の大規模臨床試験の結果に基づいた提言といえます。

すなわち、メトホルミンを第 1 選択とすることは踏襲され、その併用薬は、まず動脈硬化性血管障害 (ASCVD) と慢性腎臓病 (CKD) の有無を考慮し、① ASCVD 合併例では GLP-1 受容体作動薬あるいは SGLT2 阻害薬、② 心不全あるいは CKD がある場合は SGLT2 阻害薬を優先し、腎機能などによって SGLT2 阻害薬の効果が期待できない場合は GLP-1 受容体作動薬、これらの合併がなく、③ 低血糖の回避に対する切迫した必要性がある場合は、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、SGLT-2 阻害薬あるいはチアゾリジン薬、④ 体重増加を最小限にするか体重を減少させる必要性がある場合には GLP-1 受容体作動薬あるいは SGLT-2、さらに⑤ 医療コストが重大な課題である場合には SU 薬あるいはチアゾリジン薬の優先的選択を勧めています。

### ◆ わが国ではどのように考えるか

前回に比べ今回は、エビデンスに基づいて各糖尿病薬間の差別化を図っており、個々の患者の状態から、より適切な薬剤を選択する点に関して有意義であると思います。ただし、元々日本人では ASCVD 発症率が欧米に比べて少ないことや、最近の大規模臨床試験で使用された糖尿病薬の用量が、必ずしも日本では承認されていないことに留意する必要があります。今回のコンセンサスレポートを参考にしながら、No.165 の繰り返しになりますが、今後日本人のエビデンスを構築していく必要があると思います。

# PCSK9 阻害薬の実力：FOURIER 試験の結果から

長谷川夕希子  
中 神 朋 子

東京女子医科大学 糖尿病センター 助教  
東京女子医科大学 糖尿病センター 教授

PCSK9 阻害薬は、LDL 受容体の分解を促進するプロタン転換酵素サブチリシン/ケキシン9型 (PCSK9) をターゲットとする新しい機序の高コレステロール血症治療薬です。PCSK9 阻害薬が強力な LDL-C 低下作用を示すことは以前の本 News でもご紹介しました (<http://twmu-diabetes.jp/network/diabetes-news-no152.php>)。今回は、初めて上市された PCSK9 阻害薬であるエボロクマブの、心血管イベント抑制効果に関する最新のエビデンスをご紹介したいと思います。

## ◆ PCSK9 阻害薬の心血管イベントに対する効果

FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) は、アテローム動脈硬化性心血管疾患に対するエボロクマブの二次予防効果と安全性を評価することを目的に行われた無作為化プラセボ対照二重盲検試験です (N Engl J Med 2017;376:1713-1722)。対象は心血管疾患の既往を有し、中強度～高強度のスタチンを内服している 27,564 名、平均年齢 63 歳、男性 75% で、アジア人が 3,835 名含まれていました。対象患者を無作為にエボロクマブ群とプラセボ群に割り付け、主要評価項目として心血管死、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、冠動脈再建術の発症・発生率が比較されました。

エボロクマブ群の LDL-C 中央値は試験開始時の 92mg/dL から 48 週目に 30mg/dL まで低下し、その効果は試験期間を通して持続しました。中央値 2.2 年の追跡後、上記主要心血管イベントの発生率はエボロクマブ群 9.8%、プラセボ群 11.3% であり、エボロクマブ群で 15% 有意に減少しました。

## ◆ PCSK9 阻害薬の糖尿病患者での効果

その後、糖尿病合併の有無で分類したサブ解析の成績が発表されました (Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:941-950)。その結果、エボロクマブ群での主要心血管イベント減少率は糖尿病患者 17%、非糖尿病患者 13% であり、糖尿病の有無に関わらず有意に減少したことが明らかにされました。また、スタチンは糖尿病の新規発症リスクを高めることが知られていますが、エボロクマブ投与によって糖尿病の新規発症リスクが増加しないことも併せて報告されました。

## ◆ PCSK9 阻害薬の末梢動脈疾患に対する効果

さらに本年 1 月、末梢動脈疾患 (症候性 PAD) 患者 3,642 名におけるエボロクマブの効果が発表されました (Circulation 2018; 137:338-350)。PAD 有病者では、エボロクマブ群で主要心血管イベントの発生率が 21%、PAD 非有病者で 14% 減少しました。また、エボロクマブ投与により急性下肢虚血、下肢切断、末梢血管再建術が 42% 減少したことも明らかにされました。

## ◆ 本邦における PCSK9 阻害薬の適正使用

FOURIER 本試験とそのサブ解析はエボロクマブが心血管イベントの発症を有意に抑制することを明らかにしました。一方で、本剤の薬価は高額で、長期間の使用に伴う副作用情報が不十分です。そのため、日本動脈硬化学会は、エゼチミブ併用かつスタチン最大耐用量で LDL-C が管理目標値に達しない家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体や冠動脈疾患二次予防例を中心に使用するよう推奨しています。 ([http://www.j-athero.org/topics/pdf/seimei\\_20180302.pdf](http://www.j-athero.org/topics/pdf/seimei_20180302.pdf))。本薬剤については、最新の情報に注意を払い、使用に際しては経験ある専門医への相談が望まれます。

# 妊娠糖尿病と腎障害

鈴木 智子  
柳澤 慶香

東京女子医科大学 糖尿病センター 医療練士研修生  
東京女子医科大学 糖尿病センター 講師

## ◆ はじめに

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) は、妊娠中に初めて発見または発症する糖尿病に至っていない糖代謝異常です。周産期合併症を増加させ、さらに出産後に耐糖能が正常化するものの将来的に 2 型糖尿病発症のリスクが高くなるため、しっかりと管理していくことが大切になります。

近年、GDM 妊婦における炎症マーカーの上昇や血管内皮障害が報告されており、GDM の既往のある女性は、2 型糖尿病だけでなく、脂質異常症、高血圧、心血管系疾患の発症リスクが高くなることも明らかとなってきました。

## ◆ 妊娠糖尿病の既往と腎機能障害

最近デンマークより、GDM がその後の腎機能障害の早期リスク因子となるかを検討した前向き研究の結果が報告されました (Diabetes Care 2018 ; 41 : 1378-84)。

対象は 1996 年から 2002 年に出生した妊婦で、GDM 妊婦 607 人、正常妊婦 619 人です。産後 9 ~ 16 年 (平均 13 年) に、血糖値、HbA1c の測定または 75gOGTT が施行され、糖尿病の有無が評価されました。同時に尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR)、血清クレアチニン、推算糸球体濾過量 (eGFR) を測定しました。UACR 20 mg/g Cr 以上をアルブミン尿、eGFR が 95th percentile (116.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 以上を糸球体過剰濾過と定義しました。

フォローアップ時、GDM 妊婦の 30.2%、正常妊婦の 1.5% が 2 型糖尿病と診断されました。まず eGFR を、GDM の既往の有無で比較すると、その後の糖尿病の発症の有無に

関わらず、GDM の既往がある群はない群に比べ有意に高値でした。GDM の既往がありその後糖尿病と診断された群、糖尿病に至らなかった群、GDM の既往がなくその後糖尿病と診断された群、糖尿病に至らなかった群の 4 群間の比較では、GDM の既往があり糖尿病と診断された群の eGFR が最も高値であり、GDM の既往がなくその後糖尿病に至らなかった群に対する糸球体過剰濾過のリスクは 3.2 倍でした。

次に UACR ですが、GDM の既往がありその後糖尿病と診断された群では、GDM の既往がなく糖尿病に至らなかった群と比較し高値であり、アルブミン尿の出現リスクは 2.3 倍でした。

以上の結果から、GDM の既往のある女性は、その後の糖尿病の発症の有無に関わらず、糸球体過剰濾過すなわち潜在的な腎障害を生じる可能性、つまり GDM の既往が早期腎障害の予測因子となる可能性が示唆されました。そして、GDM の既往のある女性がその後糖尿病を発症すると、アルブミン尿の出現という顕在化した腎障害を呈することが示されました。

## ◆ 最後に

現在、日本人における GDM は妊婦全体の 10% にのぼると予想されており、年々増加しています。今回の研究から、GDM 既往が将来の腎障害の予測因子となる可能性が示されました。GDM 患者を出産後もしっかりとフォローアップしていくことで、耐糖能障害のみならず、腎機能障害の早期発見、予防につながることを期待されます。

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
初診	★馬場園 哲也	◆花井 豪	◆三浦 順之助	◆柳澤 慶香	★馬場園 哲也	◎中神 朋子
午前	再診 ◎中神 朋子 田中 伸枝 花井 豪 菅野 宙子 大澤 真里 武藤 和子 入村 泉 井倉 和紀 志村 香奈子 (10:00~13:00) 長谷川 夕希子	★馬場園 哲也 菅野 宙子 大谷 敏嘉 石井 晶子 小林 浩子 高木 聡	◎中神 朋子 尾形 真規子 高野 靖子 金室 麗子 鈴木 奈津子 石澤 香野 (第2,4週) 高山 真一郎 (第2,4週) 田中 伸枝 高木 聡	●宇治原 典子 ◆三浦 順之助 (第1,3,5週) ★佐藤 麻子 小林 浩子 哲翁 たまき 井出 理沙 實重 真紀 手納 信一 (第2週) 長谷川 夕希子 志村 香奈子 (10:00~13:00) 加藤 ゆか	★岩崎 直子 宮前 至博 坂口 佐知代 (第2週) 井出 理沙 長谷川 夕希子 (第3週, 5週) 加藤 ゆか	武藤 和子 (第1週) 吉田 直子 (第2,4週) 高木 聡 栗田 守敏 (第2,4週) 吉田 直史 長谷川 夕希子
	専門外来		〈肥満症〉 ◎中神 朋子 〈フットケア〉 井倉 和紀	〈妊娠〉 ◆柳澤 慶香	〈ポンプ・CGM 外来〉 ◆三浦 順之助 (第2,4週)	〈フットケア〉 井倉 和紀 〈脂質〉 長谷川 夕希子 〈腎臓〉 田中 伸枝
午後	再診 小林 浩子 佐藤 明子 吉田 直史 長谷川 夕希子	★馬場園 哲也 ◆三浦 順之助 石井 晶子 入村 泉 大武 幸子 (第3週) 志村 香奈子 大谷 敏嘉 (~15:00)	高野 靖子 金室 麗子 佐藤 麻子 (第1,3週) 鈴木 奈津子 花井 豪 東谷 紀和子 加藤 ゆか 石澤 香野 吉田 直史	哲翁 たまき 田中 瑞保 吉田 直史 加藤 ゆか 井出 理沙 (~15:00)	長谷 美智代 朝長 修 田中 祐希 (第2,4週) 入村 泉 内潟 安子 (~15:30) 井出 理沙 (~15:00) 宮前 至博 品田 雅博 (第2,4週)	
	専門外来		〈ADDM 外来〉 石澤 香野 (15:30~) 〈神経〉 高山 真一郎	〈フットケア〉 井倉 和紀 〈妊娠〉 ◆柳澤 慶香	〈CAPD〉 ★馬場園 哲也 (第1,4,5週)	
	特診			★馬場園 哲也	※内潟 安子	※内潟 安子 (10:00~)

★：教授 ※：特任教授 ◎：准教授 ◆：講師



■お知らせ

QRコードからご登録  
いただくと2か月毎  
にDiabetes News  
を配信します。

■第54回糖尿病センターとの病診連携の会

平成30年11月21日(水) 19:15~21:05  
場所：京王プラザホテル 南館3F「グレースルーム」  
参加費：500円  
講師：中央大学大学院 戦略経営研究科教授  
真野 俊樹先生  
「糖尿病と医療経済  
—糖尿病における低血糖とCVイベントが  
医療経済に与える影響—」

■第144回教育講演会(患者さん向け)

平成30年12月1日(土) 14:00~15:00  
場所：東京女子医大第2臨床講堂  
講師：石澤 香野  
「高齢者糖尿病のアップデート」



命のために、  
できること  
すべてを。

 大日本住友製薬

Innovation today, healthier tomorrows