

糖尿病足病変と薬物治療

糖尿病足病変は 予防的管理が極めて重要

2005年、『LANCET』の表紙に「糖尿病のために世界で30秒に1本、足が失われている」との言葉が掲げられた。糖尿病足病変はもはや先進諸国だけでなくアジアなど新興経済圏でも深刻な問題となっている。従来、諸外国に比べて足壊疽が少ないとされていたわが国も、生活習慣の欧米化や糖尿病患者数の増加、罹病期間の長期化、高齢化、透析患者数の増加などを背景に、例外ではなくなりつつある。

しかしわが国では、糖尿病足病変に対する臨床医の関心は近年まで必ずしも高いとは言えなかった。これには下肢切断件数が少ないが故に、その実態が把握されにくいことも関係していると考えられる。すなわち、下肢切断はそれ自体が足病変再発リスクとなり再切断に至るケースが多いこと、下肢切断後はQOLが極端に低下するばかりか心血管疾患や感染症を高頻度に発症し生命予後も決して良くないことなどが、あまり理解されていないようである。

筆者は、糖尿病による足壊疽は腎症による透析導入、または網膜症による失明が目前に迫った病期と同等と考えている。つまり、患者自身が足壊疽を訴

えるとき、それは腎不全によるむくみや尿毒症症状、眼底出血や網膜剥離による視覚障害が現れ、いやおうなく自ら来院するのと同じだととらえられる。腎不全期からの保存的治療や視覚障害発生後の視機能維持が困難であるのと同様に、足壊疽発症後の救肢もやはり困難であることが多い。

今日、医療管理下にある糖尿病患者を腎不全や視覚障害に至るまで放置することはあり得ない。しかし、こと足病変に限ってはこれまでそれに近い状態であった。2008年度の診療報酬改定で足病変の予防に重点を置いた糖尿病合併症管理料が新設されたことは、腎症に対する尿中アルブミン検査・血压管理、網膜症に対する眼底検査・レーザー治療などと同様に、足病変に対するフットケアが広く行われるための epoch-making な変化と言える。

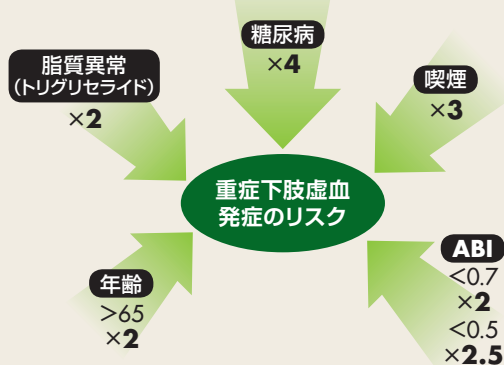
糖尿病フットケアにおける 内科的管理

糖尿病で下肢切断に至る原因は細小血管および大血管の循環障害と神経障害に大別できるが、実際には両者がオーバーラップしていることが多い。さらに易感染性も加わり、それらが相互に影響を及ぼして発症する。そして神経障害があるために自覚症状が乏しく、前述のように患者自身が異常を訴え診察を求めた時点では既に保存的治療に難渋するほど進行しているケースが少なくない。

また末梢動脈疾患の worldwide な診察ガイドラインとして位置づけられている TASC II において、重症下肢虚血発症に対するリスクファクターとして、糖尿病、脂質異常（トリグリセライド）などがフォーカスされている。

このように複雑でかつ比較的急性に進行する糖尿病足病変の予防には、血管障害・神経障害抑制のための血糖、血压、脂質を中心とした内科的管理をベースに、ハイリスク患者を割り出して重点的にフツ

末梢動脈疾患患者の重症下肢虚血発症に対する リスクファクターの影響



[日本脈管学会編：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ、メディカルトリビューン、2007より]



渥美義仁氏

東京都済生会中央病院副院長

慶應義塾大学医学部卒業後、東京都済生会中央病院内科勤務。1998年 同院内科部長。2006年から現職。なお、2004年からは東京都済生会糖尿病臨床研究センター所長を兼任。

トケアを進めるといふ多面的な対応が求められる。ただ、予防のベースである内科的管理が合併症全般の抑止に有効であることは疑いないものの、特定の薬剤が下肢切断を減らすというエビデンスはあまりなかった。約1万人の2型糖尿病患者を対象に行われたFIELD試験の結果はその嚆矢と言える。

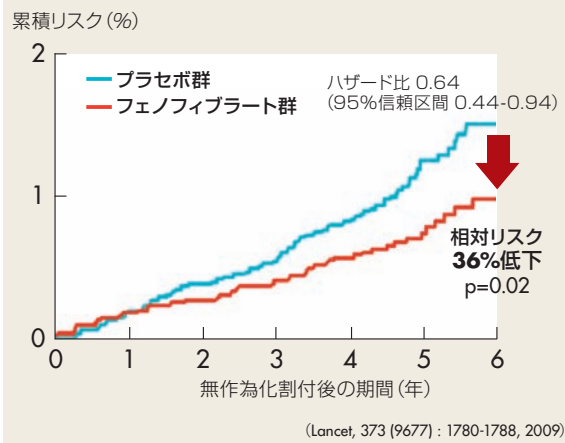
FIELDはフェノフィブラートによる合併症抑制効果を平均5年間追跡したプラセボ対照二重盲検試験で、その三次評価として「血管または神経障害による手足の切断」が検討された。試験開始1年半後には両群間で下肢切断数に差が生じ始め、最終的にフェノフィブラート群ではプラセボ群に比し、初回の下肢切断、再切断ともに有意に抑制されていた。とくに細小血管症の影響が大きいと考えられる小切断（足首に至らない切断）のリスクの抑制が大きかった。なお、FIELDにおける下肢切断のリスク因子が検討された結果、最も重大なリスクは「非外傷性下肢切断または糖尿病性皮膚潰瘍の既往（ハザード比5.6）」であり、再発率の高さと予防的介入の重要性が改めて示された。

下肢局所のための薬物治療・再発予防

FIELDで明らかになったフェノフィブラートの効果は、下肢を含めた全身の血管障害抑制というフットケアのベースとなる内科的アプローチの一つとなりうる。

一方、下肢局所への効果が期待できる薬剤として、強力な血管拡張作用をもつプロスタグランジン製剤が挙げられ、末梢動脈疾患に伴う疼痛や冷感、潰瘍の改善を目的に用いられており、特にPGI₂製剤のベラプロストは糖尿病患者においても使いやすい。また、下肢虚血による間歇性跛行の改善や血管内治療後の再狭窄予防に対して、PDE3阻害薬であるシロスタゾールの有用性を示すエビデンスがある。な

FIELDにおける初回全下肢切断の累積リスク



お、透析患者を対象とした検討では、PGI₂製剤のベラプロストがシロスタゾールと同等に下肢皮膚灌流圧を改善するとの報告もみられる。

このほか、感染コントロールのための各種抗菌薬、循環障害に対してアスピリン等の抗血小板薬または抗凝固薬、創傷治癒促進にbFGF製剤などが病態に応じて用いられる。

薬剤の限界を見極める

糖尿病足病変の薬物治療を中心に述べたが、実際の臨床ではその効果の見極めが求められる。間歇性跛行や潰瘍の改善がみられなければ漫然と薬剤を使い続けるべきではない。また、適切な血流評価・血管形成、デブリドメント、感染コントロールが必須であり、足壊疽にそれらが効を奏さない場合は下肢切断を考慮せざるを得ない。

ただ、改めて強調したいことは、そのように進行した状態から治療介入するのではなく、それ以前の予防的な介入「予防的フットケア」が、糖尿病による下肢切断を減らすために最も有効だという点である。患者自らが下肢の異常を訴え、初めて重症足病変を診断するという事態は防がねばならない。

無症候性心筋虚血への積極的介入を模索する 東京大学医学部附属病院 冠動脈(網膜・糖尿)専門外来

古くから動脈硬化の診断に用いられている眼底検査。その実力を再評価し、眼科・心臓外科・循環器内科が連携。糖尿病患者の命を守る東大病院からのレポート。

眼底は血管を直視できる唯一の場所であり、眼底所見には全身血管の病的変化が反映される。そして、糖尿病患者は冠疾患が多く、その初回イベントが寿命を決めることも希でない——。これらの基本的な事項をリンクさせ、「眼底検査の目的を網膜疾患の管理に限定せず冠疾患の早期発見・治療につなげれば、平均より10年以上短いとされる糖尿病患者の生命予後を改善できるのではないか」との発想に至るのは、難しいことではないかもしれない。しかしその発想を体系化し実臨床に生かしているのは東京大学医学部附属病院「冠動脈(網膜・糖尿)専門外来」が恐らく国内で唯一であろう。

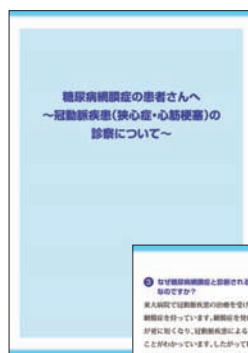
「ふだん糖尿病眼底を診ている眼科医は、網膜症がある程度まで進むと心筋虚血発作が起きやすいことを、実は肌で感じて知っているのです。しかしそれが説得力のあるデータで示されていなかった。しかも眼科はいつも患者さんであふれていて、眼以外の話をする余裕はとてもない」と語るのは同院心臓外科の本村昇氏。前任の大野貴氏(現：三井記念病院心臓血管外科)から引き継いだ、冠動脈(網膜・糖尿)専門外来の責任者だ。

本村氏に専門外来開設の経緯をうかがった。

積極的なCABGで 糖尿病患者の命を守る

「3年ほど前、心臓外科医であり眼科も経験されている大野先生が『眼底検査を取り入れた治療体系を確立したい』と発案されたのが発端です」。

大野氏が先頭となり、同院ではまず、網膜症の所



眼科医から手渡す患者向けパンフレット。眼底検査時に網膜血管の動脈硬化性病変を認めた場合、心臓の精査を促すために用いる。糖尿病では心臓に病気があっても症状が現れにくいこと、また心臓の病気で亡くなる確率が大変高いことなどが、イラストや図表入りでわかりやすくまとめられている。



冠動脈(網膜・糖尿)専門外来開設当時の中心メンバーの一人で現責任者の本村昇氏。

見があり冠動脈の狭窄がみられる糖尿病患者に対し冠動脈インターベンション(PCI)または冠動脈バイパス術(CABG)を施行し、その後の経過を比較。すると、PCIでは狭心症の症状は改善するもののCABGほどには寿命が延びないことがわかった。とくに、血管造影で狭窄度は高くないと判定されたにもかかわらず眼底所見で動脈硬化の進行が確認された場合に、CABGの優位性が顕著であったという。これは「循環器の専門医の間でもまだほとんど知られていない新しい発見」だった。

これで眼底検査の有効性は証明された。しかし循環器内科や心臓外科で待っていても、患者はこない。眼科への働きかけが必要だ。

「眼科の医局に行き先生方にデータを見せ、協力を依頼しました。ただ、眼科の先生から患者さんにすべてを説明していたら外来がパンクしてしまいます。そこで患者さん向けのパンフレットを作り、眼底を診て心臓が心配だと思われる方にそれを渡していただくというオートマカルな流れを作り、連携がスタートしました」。

眼科経由で受診した患者の25%に冠疾患を見出だす

もちろん大学病院で新たに外来を開く以上、それなりのエネルギーが必要とされた。大野・本村両氏が中心となり「臨床効果のデータはもちろん、収支面の予測も立て事務部門に働きかけた」という。

こうして2007年4月、心臓外科と循環器内科による専門外来が始まった。水曜日以外の平日、ほぼ毎日患者を受け付けている。眼科で手渡されたパンフレットを手にし、心臓の検査を受けると決められた方のできるだけ広く受診機会を提供するためだ。

患者が専門外来を受診すると、心電図やエコー、CTなどの諸検査を行う。通常なら自覚症状を訴える場合に行うメニューだが、ここを受診する患者はほとんど自覚症状がない。糖尿病による無症候性心筋虚血を拾い上げることが主目的の検査だ。そして実際に「受診者の25%に冠疾患を見出した」とのこと。スクリーニングとしての眼底検査の効率の良さが注目される。しかしもう一点忘れてはならないのは、前述した「CABGのほうがPCIに比して生命予後良好となるケースを眼底検査でよりの確に発見できる」という点だ。

極めて高い安全性が積極的なCABGの前提

狭心症は症状が現れてからでも可逆的に治療でき、内科医によるPCIで事足りる。ただし初回の発作が狭心症に落ち着くとの保証はない。また糖尿病に多いびまん性病変の場合、狭窄箇所にはステントを留置しただけでは十分な効果を得られない。それがPCIよりCABGのほうが「寿命が延びる」原因と考えられ、同時に心臓外科医が患者を待っているだけでなく、他科へ介入していかなければならない理由でもある。そして、最も積極的に介入すべき対象が、網膜症のある糖尿病患者だということだ。欧米人に比べて脂質の影響がまだ少ない日本人では、とくに糖尿病の存在がCABGの必要性を高めている。

しかしいくらCABGが優れていても侵襲の大きな手術であることに違いなく、患者の不安の大きさもPCIとは比較にならない。まして自覚症状がないのなら、なおさら手術

の必要性を理解し難いであろう。患者が安心できる実績が求められる。ただ、実際にはCABGの安全性は既に十分に高く、同院でも過去5年間、緊急症例を除いて死亡例はゼロだという。

眼底検査の実力が再認識され、CABGの高い技術があり、かつ長期の内科的管理を担い得る循環器スタッフがいたからこそ、この専門外来が開設でき、今も多くの患者を救いつつあるのだろう。

命を救える患者の大半が隠れている現状の打開へ

「術後の患者さんはものすごく感謝されます。無症状だった方はとくに」。気付かぬうちに手遅れとなり失っていたかもしれない命を救われ、データで示された“寿命の延長”という効果を得たのだから、患者が感謝したくなるのは当然と言える。本村氏は、患者からのこうした言葉に専門外来の一応の成功を認めつつ、既に次の展開を目指しているようだ。

「現在は眼科と循環器内科、心臓外科の3科での連携ですが、今後、糖尿病・代謝内科とも連携を強化したいと考えています。しかしそれでも全然足りない。救えるはずの命をしっかりと救うには東大病院だけでなく、近隣の眼科や内科への働き掛けも必要でしょう。さらには眼底検査が脳血管疾患の早期発見に役立つ可能性もきっとあるはずですから、将来は脳外科も連携の対象になるかもしれません」。

長い歴史がありながら、治療技術の進歩により新たな可能性が見出された眼底検査。その有用性の理解を訴えるために本村氏は「これまでフォローアップしてきたデータをまとめ、糖尿病関連学会などで機会があるごとに発表していきたい」と着実な足元固めに余念がない。

東大病院「冠動脈(網膜・糖尿)専門外来」の連携システム



血糖管理強化療法は死亡リスクを増やさず、冠疾患を有意に抑制

Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus : a meta-analysis of randomised controlled trials

The Lancet 373(9677):1765-1772, 2009

血糖管理の強化によって糖尿病に特異的な合併症である細小血管症の進展が抑制されることは、DCCT や熊本スタディ、UKPDSをはじめとする豊富なエビデンスがある。しかし大血管症に対する血糖管理の効果には明確な結論が得られていないことから、それを抑制し得る血糖閾値の探索が今日に至るまで続けられている。2008年に突然中止された ACCORD の血糖管理に関する試験もその一つであった。

ACCORD では、血糖管理の強化療法群の死亡リスクが標準療法群に比べて有意に増えていたことから急遽、試験継続が中止された。しかし、ACCORD における強化療法は、合併症の既往や肥満があっても多くの薬剤を高用量用いて血糖を下げるという実臨床からかけ離れた方法がとられており、このことを疑問視する声も多い。

強化療法が非致死性心筋梗塞、冠動脈疾患を有意に抑制

『Lancet』に発表された本論文は、UKPDS や ACCORD に加え、PROactive、ADVANCE、VADT という計5つの大規模臨床試験をメタアナリシスしたものの。2型糖尿病患者約 163,000 人・年における、非致死性心筋梗塞、冠動脈疾患、脳卒中、および全死亡の発生率を比較検討している。

結果は、強化療法により HbA_{1c} は 0.9% 低下し、非致死性心筋梗塞が 17%、冠動脈疾患が 15%、それぞれ有意に抑制されていた(図)。脳卒中は 7% 減少していたものの有意ではなかった。

強化療法の死亡リスクは標準療法と同レベル

全死亡については強化療法群が

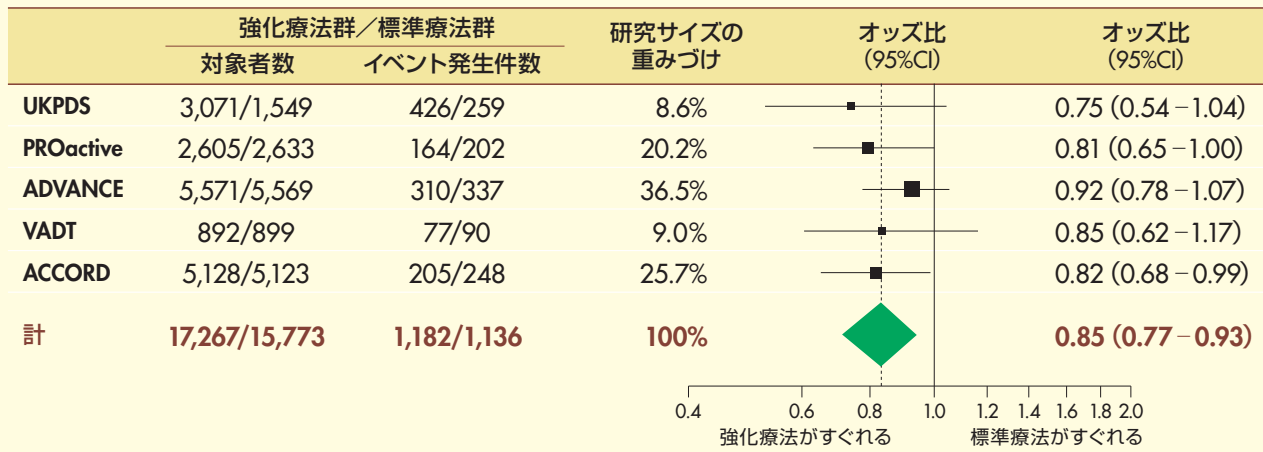
2% 多かったが、両群間に有意差はなかった。

以上、この報告は大血管症についても血糖管理強化療法が有効であることを証明し、安全性も標準療法と同等で見劣りしないことを示したもので、ACCORD の血糖管理試験中止というニュース後、一部で尾を引いていた混乱に、一応のけりがつけられえたものと言える。

期待される日本発のエビデンス「J-DOIT3」

このメタアナリシスはいずれも海外で行われた臨床試験を解析したものだが、現在、国内においても合併症の確実な抑制をめざして血糖、血圧、脂質をより厳格に管理する J-DOIT3 が継続中で、その結果発表が注目されている。

冠動脈疾患イベント発生確率の比較



第24回 日本糖尿病合併症学会

2009年10月9日～10日、岡山にて、「糖尿病合併症治療に向けた新たな展開」をテーマに開催された。
会長は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学・まきの ひろふみ 榎野博史氏。

シンポジウム 4

脂質代謝異常と心血管病 ～新しい病態把握をめざして～

メタボリックシンドローム (Met-S) を基盤とする 2 型糖尿病が増えている昨今、合併症抑制のための脂質管理が重要なポイントとなってきている。

国立病院機構京都医療センター臨床研究センターの佐藤哲子氏は脂質の質的異常に着目。国立病院機構肥満症多施設共同研究のデータから、sdLDL-C や酸化 LDL の一つである血清アミロイド A・LDL 複合体 (SAA-LDL) が心血管疾患 (CVD) のリスク指標として有用であると報告した。その根拠として、Met-S の構成因子保有数が多いほど sdLDL-C、SAA-LDL や CAVI が有意に上昇していることや、sdLDL-C 中の SAA-LDL の割合がその他の LDL 分画より有意に高いことを示した。

滋賀医科大学内分泌代謝・腎臓・神経内科学の宇津 うづたかし 貴氏は、脂質代謝異常による腎障害機構について発表。高脂肪食により尿中アルブミンや繊維化マーカーのフィブロネクチンが有意に上昇すると基礎データを示したうえで、脂肪酸の分解を促進する PPAR α 活性化剤であるフェノフィブラートが腎におけるフィブロネクチンや PAI-1 の発現を有意に抑制すると報告した。さらに、血中に存在する脂肪酸結合アルブミンが腎での再吸収を受け尿細管障害を惹起することを指摘。対策として、血圧管理に加え、PPAR α 活性化によ

り腎臓内の脂肪負荷を減らすことが有効である可能性を示唆した。

ワークショップ 9

血糖管理

川崎医科大学糖尿病内分泌内科の木村友彦氏は 5 年以上経過を追跡し得た糖尿病患者 969 例を HbA_{1c} の平均値で 4 群に分類。経過観察中に新たに発症した血管障害の頻度を比較した。ガイドライン基準の「優」群は、「良」群より脳血管疾患の新規発症が有意に少なかったという。厳格な血糖管理により脳血管疾患を抑制できる可能性を示したものと言える。なお、虚血性心疾患の発症に有意差はみられなかった。

ランチョンセミナー 7

Addressing the problem: Call to action to reduce residual vascular risk

各種降圧薬やスタチンが血管障

害の抑制に多大な貢献をしてきたが、その効果が十分でないことは、多数の国々で大血管症が国民の主要な死亡原因となり、また細小血管症とともに著しく QOL を低下する原因となっている現状が物語っている。こうした現状を改善するためにキーとなる、血管障害の“残されたリスク”の低減を目指す世界的な取り組み「R³i (Residual Risk Reduction Initiative)」が 2008 年にスタートした。本ランチョンセミナーでは R³i の発起人で国際動脈硬化学会会長の JC Fruchart 氏が講演。PROCAM スタディ等のデータから、“残されたリスク”が低 HDL-C と TG であることを示唆し、実際にフェノフィブラートによる 2 型糖尿病合併症抑制効果を検証した FIELD スタディで、TG 管理による大・細小血管症抑制効果が示されたことなど、これまでの研究を over view した。

日本下肢救済・足病学会創立学術集会

2009年5月に発足した同学会の創立学術集会が9月26日に横浜で開催された。会長は北海道大学名誉教授・大浦武彦氏。

パネルディスカッションⅢ「本邦における下肢救済の現状と将来」では、足病をめぐる現状が総括されるとともに、今後の課題が浮き彫りにされた。糖尿病との関連では、重症下肢虚血 (CLI) 症例に糖尿病合併が非常に多いこと、そのために全身の血管障害や他臓器疾患があり下肢手術時のリスクが高いこと、血行再建術後に再狭

窄を起こす最も強い因子が糖尿病であることなどがデータとともに報告された。総合討論では、内科から送られる CLI 患者を実際に治療している血管外科や形成外科などの立場から、足病の予防と治療において糖尿病の主治医がゲートキーパーとしてその役割をしっかりと果たすことを期待する声があった。

エーワンシーと ヘモグロビンエーワンシー

検査時点から過去に遡ること1～2カ月間の平均血糖値を反映する「HbA_{1c}」。DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) で合併症の進行と密接な相関が確認されて以来、糖尿病の臨床にしっかりと根付き、欠くことのできない検査となっています。

このHbA_{1c}、文字にするとわずか4文字程度なのですが、発音すると「ヘモグロビンエーワンシー」または「エイチビーエーワンシー」と、とても長くなります。そこで「ヘモグロビン」を省略して、「エーワンシー」と呼ぶことが少なくないようです。診察室で医師から患者さんへの説明に、「今回のエーワンシーは〇〇です。前回よりだいぶよくなりました」、待合室では患者さん同士が「血糖値はいいんだけどエーワンシーがまだ高くて…」などとい

った具合です。また学会の発表で、スライドにHbA_{1c}と書かれたデータを演者が「エーワンシー」と読むことも珍しくありません。

もちろん今まではそれで何も問題ありませんでした。ところがこれからは、両者をしっかり使い分ける必要が出てきそうです。HbA_{1c}の国際標準化が進められ、国内で従来使われていた「JDS値」を「NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値」に統一する方向で検討が進められているからです。

JDS値とNGSP値の間には約0.4%の差があり、JDS値のほうが低い値となります。具体的にはNGSP値で6.5%の場合、JDS値では6.1%となります。そのためJDS値からNGSP値に切り替える場合、これまで国内で蓄積されてきたエビデンスを引き続き生か

していくには、それがJDS値であることを明確にしなければなりません。

そこで、欧米では以前からHbA_{1c}を「A1C」と略してすべて大文字で記すことが多いため、NGSP値で表す場合はそれにならって「A1C〇〇%」と表記し、JDS値の場合にはこれまでの国内の慣行どおり「HbA_{1c}△△%」と表記することが提案されています。そして、HbA_{1c}の△△%はA1Cの〇〇%よりも0.4低い値になるということです。

このように文章に書けばよくわかるのですが、口頭で説明するとなるとちょっとわかりにくくて大変です。間違いやトラブルを防ぐためにこれからは、HbA_{1c}と書かれていたらしっかり「ヘモグロビンエーワンシー」と発音する気配りが求められそうです。

SEASONAL POST

シーズナルポスト Vol.1 No.3

2010年2月1日発行

監修・企画協力：糖尿病治療研究会

提供：科研製薬株式会社

企画・編集・発行：糖尿病ネットワーク編集部(創新社)

本誌のバックナンバーを<http://www.dm-net.co.jp/seasonalpost/>でご覧になれます。