

食後高血糖と心血管イベント

加藤 徹[†]

IRYO Vol. 67 No. 10 (399-403) 2013

要 旨

食後高血糖は酸化ストレス、炎症、血管内皮機能障害を惹起し、冠動脈や脳動脈内腔の粥腫（プラーク）を不安定化させ、破綻したプラークが心筋梗塞や脳梗塞を発症させる。食後高血糖は糖尿病と診断される数年以上前から存在するため、空腹時血糖値やHbA1c値の改善をターゲットとした治療では、心筋梗塞や脳梗塞の発症は予防できない。心血管イベント予防のためには食後高血糖を的確に診断し、食後高血糖をターゲットとした治療を積極的に進めていく必要がある。

キーワード 食後高血糖, 血管内皮機能, 酸化ストレス, 耐糖能異常

はじめに

大規模試験の結果、空腹時血糖値でなく食後血糖値こそが心血管イベントの優れた発症予測因子であることが明らかになった^{1)~3)}。HbA1c値をターゲットとした糖尿病強化療法は糖尿病細小血管合併症の予防に有効であることはUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 33で明らかになったが⁴⁾、HbA1c値をターゲットとした治療では心筋梗塞や脳梗塞といった心血管イベントを十分に予防できない。HbA1c値1%低下で網膜症は37%低下するが、HbA1c値を1%低下させても心筋梗塞は14%、脳卒中は12%の低下にとどまる⁵⁾。Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)⁶⁾やAction in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Re-

lease Controlled Evaluation (ADVANCE)⁷⁾で、HbA1c値をターゲットとした糖尿病強化療法では大血管合併症を予防できないことが明らかになった。理由として、糖尿病強化療法による低血糖が交感神経系を活性化し急性冠症候群発症につながった可能性、低血糖にともなう心電図QT延長が致死的心室性不整脈の発症につながった可能性が指摘されている。HbA1c値や空腹時血糖値をターゲットとした糖尿病治療では心血管イベント予防に限界がある。

血糖変動が冠動脈疾患発症のリスクになる

Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe (DECODE)⁸⁾で、空腹時血糖値によらずOGTT（経口ブドウ糖負荷試験）2時間値が独立した心血管イベント危険因子

国立病院機構栃木医療センター 臨床研究部 †医師
別刷請求先: 加藤 徹 国立病院機構栃木医療センター 臨床研究部 〒320-8550 栃木県宇都宮市中戸祭1-10-37
e-mail: torumed3@gmail.com

(平成25年7月19日受付, 平成25年9月13日受理)

Postprandial Hyperglycemia and Cardiovascular Event
Toru Kato, NHO Tochigi Medical Center

Key Words: postprandial hyperglycemia, endothelial function, oxidative stress, impaired glucose tolerance: IGT

であることが明らかになった。アジア人を対象とした Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Asia (DECODA) も同様の結果であった⁹⁾。山形県舟形で行われた舟形研究¹⁰⁾の結果、耐糖能障害 (Impaired Glucose Tolerance: IGT) は心血管死亡の予測因子となり食後高血糖を有する IGT 患者の心血管死亡は7年後に糖尿病と同等レベルまで上昇したが、空腹時高血糖である Impaired Fasting Glucose (IFG) は心血管死亡とは無関係であった。

石原ら¹¹⁾は、糖尿病の既往のない急性心筋梗塞患者200例に対して OGTT を行い、空腹時血糖値のみで7%しか診断されなかった糖尿病が、OGTT 2時間値で27%が糖尿病と診断され、39%が IGT と診断されたと報告した。糖尿病と診断されていた患者を加えると急性心筋梗塞患者の約半数にあたる47%に糖尿病が認められ、IGT も加えると全体の74%になることから、急性心筋梗塞患者はきわめて多数に食後高血糖を合併していることが明らかになった。

血糖変動が心血管イベントを 発症させるメカニズム

急激な血糖値上昇や血糖値変動は、酸化ストレス、炎症¹²⁾、血管内皮機能障害¹³⁾を生じ、心筋梗塞や脳梗塞を発症させる。接着分子 Intra-Cellular Adhesion Molecule (ICAM) は動脈硬化進展において白血球と血管内皮接着の重要なメディエータであるが、健常者に比べて IGT で ICAM-1 の血中濃度が有意に高く¹²⁾、血糖値の急上昇で ICAM-1 も上昇する¹⁴⁾。

好中球や単球表面に発現する接着分子 Mac-1 (CD11b/CD18) は、血管内皮細胞表面に発現する ICAM-1 と結合して白血球と血管内皮の接着を促すが¹⁵⁾、2型糖尿病患者の好中球表面で Mac-1 が発現しており¹⁶⁾、75gOGTT 負荷後120分の血糖値が高いほど好中球表面の Mac-1 発現が高度であった。

生体内酸化還元反応 (レドックス) バランスが酸化に傾いた状態すなわち酸化ストレスも血管内皮機能障害の原因である¹⁷⁾。健常人にグルコースをボラス静注して血糖値を急激に上昇させると Tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-6 (IL-6) などの炎症マーカーが増加するが、抗酸化薬であるグルタチオン投与によって阻止される¹⁸⁾。しかしグルコースのボラス静注後にグルコースを持

続静注して高血糖を維持しても、炎症マーカーは増加せず、高血糖値にもかかわらず数時間後に炎症マーカーは正常に戻ったことから、高血糖そのものではなく急激な血糖値上昇や血糖変動が酸化ストレスを介して炎症を惹起すると示唆された。

ヒト臍帯静脈内皮細胞の培養液中のグルコース濃度を調整し、持続的正常血糖値 (90mg/dl) 群、持続的高血糖値群 (360mg/dl)、間欠的高血糖群の3群に分けて血糖変動と血管内皮細胞のアポトーシスを比較検討したところ¹⁹⁾、持続的高血糖値群は持続的正常血糖値群と同等であった。正常血糖と高血糖を一定時間で繰り返した間欠的高血糖群で血管内皮細胞のアポトーシスは有意に高かったことから、食後高血糖が血管内皮細胞のアポトーシスを誘導することが示唆された。

血糖変動に対する薬物療法

食後高血糖改善薬として α -Glucosidase inhibitor (α -GI) と速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド系薬剤) に期待が集まっている。グリニド系薬剤が膵臓 β 細胞を直接刺激して食後インスリン分泌を促進し食後血糖を改善するのに対して、 α -GI は腸管からのグルコース吸収を抑制して食後インスリン分泌を増やすことなく食後血糖値を改善する。アジアの中でも日本人は、欧米人に比べて膵臓 β 細胞が民族的に疲弊しやすいとされており、この点からも筆者は、日本人の食後高血糖改善薬としては、グリニド系薬剤よりも α -GI が第一選択薬として理想的と考える。

Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)²⁰⁾では、耐糖能異常を有する患者は二重盲検無作為で α -GI 製剤アカルボース投与群とプラセボ群に割り付けられ、糖尿病、高血圧の新規発症、心血管イベント発症抑制効果が検証された。平均3.9年の追跡期間中、アカルボース投与群ではプラセボ群に比べ糖尿病新規発症が25%減少し、1人の患者を糖尿病発症から予防するのに何人の症例が必要かを表す数=Number Needed to Treat (NNT) は11人であった。これは高LDLコレステロール血症患者または心血管イベントリスクの高い患者約1万7000名を対象とした26の無作為比較試験のメタ解析 Cholesterol Treatment Trialists (CTT)²¹⁾における NNT=111に比べ、 α -GI 製剤アカルボースがいかに少ない症例数で心

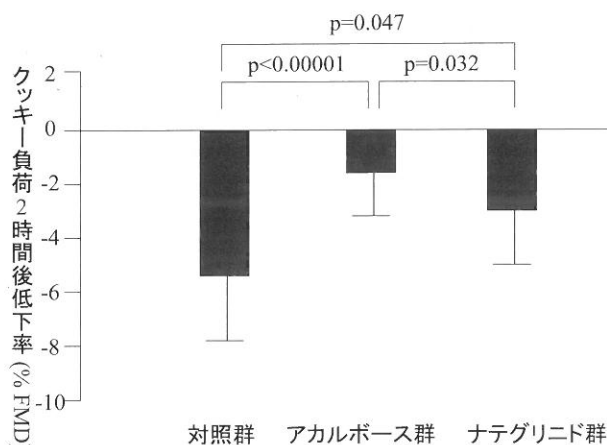


図 アカルボース群，ナテグリニド群，ならびにコントロール群における，12週後のクッキー負荷試験120分のFMD低下率（文献13）より改変引用
クッキー負荷試験後のFMD（Flow-Mediated Dilatation）低下率は，コントロール群に比べてアカルボース群でナテグリニド群よりも有意に抑制された。
FMD低下率 = (負荷後FMD) - (空腹時FMD) / (空腹時FMD) x 100(%)

血管イベントを抑制できるかを物語っている。STOP-NIDDMでは高血圧新規発症は34%減少，心血管イベント発症は49%減少，心筋梗塞発症は91%減少という結果であった。STOP-NIDDMの結果から，心血管イベントのハイリスクである食後高血糖を有する患者に対して，糖尿病と診断される前からα-GIによる薬物治療を開始すべきと筆者らは考える。

一方，心血管リスクファクターあるいは心血管イベントの既往を有するIGT患者を対象に行われたNAVIGATOR試験²²⁾では，ナテグリニドとプラセボで糖尿病や心血管イベント発症に有意差は認められなかった。この理由としてナテグリニド投与群で低血糖が多かった可能性が指摘されている。すなわち低血糖により交感神経系が活性化したり，QT時間が延長することで，致死的心室性不整脈を誘発し，心血管イベントを増やした可能性が否定できない²³⁾。

筆者ら¹³⁾は，食後高血糖にともなう血管内皮機能障害に対するα-GIアカルボースと速効型インスリン分泌促進薬ナテグリニドの予防効果について検討した。新規発症未治療2型糖尿病患者に対して，75gOGTTに比べより日常の朝食を反映しうるクッキー負荷試験（炭水化物75g，脂質25g，蛋白質7g，合計553kcal）前後で，血糖値，インスリン値，血管内皮機能の指標として前腕動脈におけるFlow-Mediated Dilatation (FMD)を測定した。12週間の治療介入後に再度クッキー負荷試験を行い，その前後で同じ項目の測定を行った。アカルボース群と

ナテグリニド群と非薬物治療すなわちコントロール群の3群間で比較したところ，12週後に行ったクッキー負荷試験の際のインスリン血中濃度曲線下面積（Area Under the Curve: AUC）はコントロール群に比べてナテグリニド群において有意に高値であったが，FMD低下で示される食後血管内皮機能障害は，アカルボース群でコントロール群に比べて有意に抑制されていた（図）。アカルボースが食後インスリン分泌を増加させることなく食後高血糖を改善するのに対して，ナテグリニドは食後インスリン分泌を高めることで食後高血糖を改善する。食後高血糖にともなう血管内皮機能障害を抑制するには，インスリン分泌を増やすことなく食後高血糖を改善させる方法が望ましいと筆者らは考える。

近年，わが国で処方可能となったインクレチン関連薬にDi-Peptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬とGLP-1受容体作動薬があるが，インクレチンによるインスリン分泌促進作用は血糖値依存性であり，単独投与で低血糖を生じにくいとされる。今後α-GIとグリニド薬とインクレチン関連薬で，食後高血糖改善効果や心血管イベント発症抑制効果に有意差があるかについて，前向き臨床研究が期待される。

今後の展望

食後高血糖は，脂質代謝異常などの冠危険因子も高率に合併しており，脂質管理なども併せて行う必

要がある。α-GIをはじめとする薬物療法はたしかに有効であるが、薬物療法以外に食事療法や運動療法も併用することで、相加効果や相乗効果が期待できる。近年、糖尿病の薬物療法の主軸となりつつあるDPP-4阻害薬にも、心血管イベント抑制効果が期待される²⁴⁾。

[文献]

- 1) Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998 ; 15 : 188-93.
- 2) Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM : the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1577-83.
- 3) Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K et al. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994 ; 25 : 1157-64.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
- 5) Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35) : prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 405-12.
- 6) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545-59.
- 7) ADVANCE Collaborative Group : Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560-72.
- 8) Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999 ; 354 : 617-21.
- 9) Nakagami T ; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004 ; 47 : 385-94.
- 10) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 920-4.
- 11) Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 2413-9.
- 12) Node K, Inoue T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure. *Cardiovasc Diabetol* 2009 ; 8 : 23.
- 13) Kato T, Inoue T, Node K. Postprandial endothelial dysfunction in subjects with new-onset type 2 diabetes : an acarbose and nateglinide comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2010 ; 9 : 12.
- 14) Ceriello A, Falletti E, Motz E et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus : the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998 ; 30 : 146-9.
- 15) Sanchez-Madrid F, Nagy JA, Robbins E et al. A human leukocyte differentiation antigen family with distinct alpha-subunits and a common beta-subunit : the lymphocyte function-associated antigen (LFA-1), the C3 bi complement receptor (OKM1/Mac-1), and the p150, 95 molecule. *J Exp Med* 1983 ; 158 : 1785-803.
- 16) van Oostrom AJ, van Wijk JP, Sijmonsma TP et al. Increased expression of activation markers on monocytes and neutrophils in type 2 diabetes. *Neth J Med* 2004 ; 62 : 320-5.
- 17) Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Res Clin Pract* 2001 ; 54 : S65-72.
- 18) Esposito K, Nappo F, Marfella R et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans : role of oxidative stress. *Circulation* 2002 ; 106 : 2067-72.

- 19) Risso A, Mercuri F, Quagliaro L et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 ; 281 : E924-30.
- 20) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. : STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 486-94.
- 21) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ; 376 : 1670-81.
- 22) NAVIGATOR Study Group: Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1463-76.
- 23) Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U et al. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999 ; 246 : 299-307.
- 24) Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010 ; 122 : 16-27.