

第25回糖尿病連携体制講習会
司会：西尾 善彦教授

糖尿病患者の 動脈硬化と脂質管理

いづろ今村病院 糖尿病内科
新中須 敦



日本糖尿病学会 COI 開示

筆頭発表者名：新中須 敦

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

講演料：なし

奨学寄附金：なし

受託/共同研究：なし

目次

- ◆糖尿病患者における脂質異常症加療の重要性
- ◆糖尿病患者の脂質異常の特徴
- ◆糖尿病患者の脂質異常症への治療とその戦略
- ◆糖尿病患者の脂質異常治療の現状と実際

様々な糖尿病合併症

①網膜症 (H2年: 38.3%, 推定300万人)

年間約3,000人 新規発症
成人失明原因の
第2位



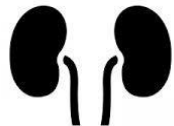
④脳血管障害 (有病率30%, 滋賀医科大学)
非糖尿病に比べ3.2倍の頻度 (久山町研究)
NIPPON DATA 80 2.76倍

⑦認知症

非糖尿病の2~4倍

⑥歯周病

非糖尿病の2~3倍



②腎症

腎症有病率 早期腎症32%
3期以上10%

- 2007年糖尿病透析患者
総数9.19万人 (33.4%)
- 新規導入患者数中43.4%が
糖尿病 (16,019人)

⑧悪性腫瘍

肝臓・膵臓・大腸癌の増加

④心血管病変 (有病率30%、滋賀医科大学)
非糖尿病に比し2.6倍の頻度
(久山町研究)



④末梢動脈疾患

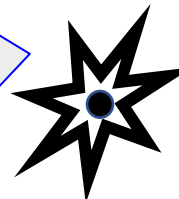
糖尿病患者の10~15%
に合併する



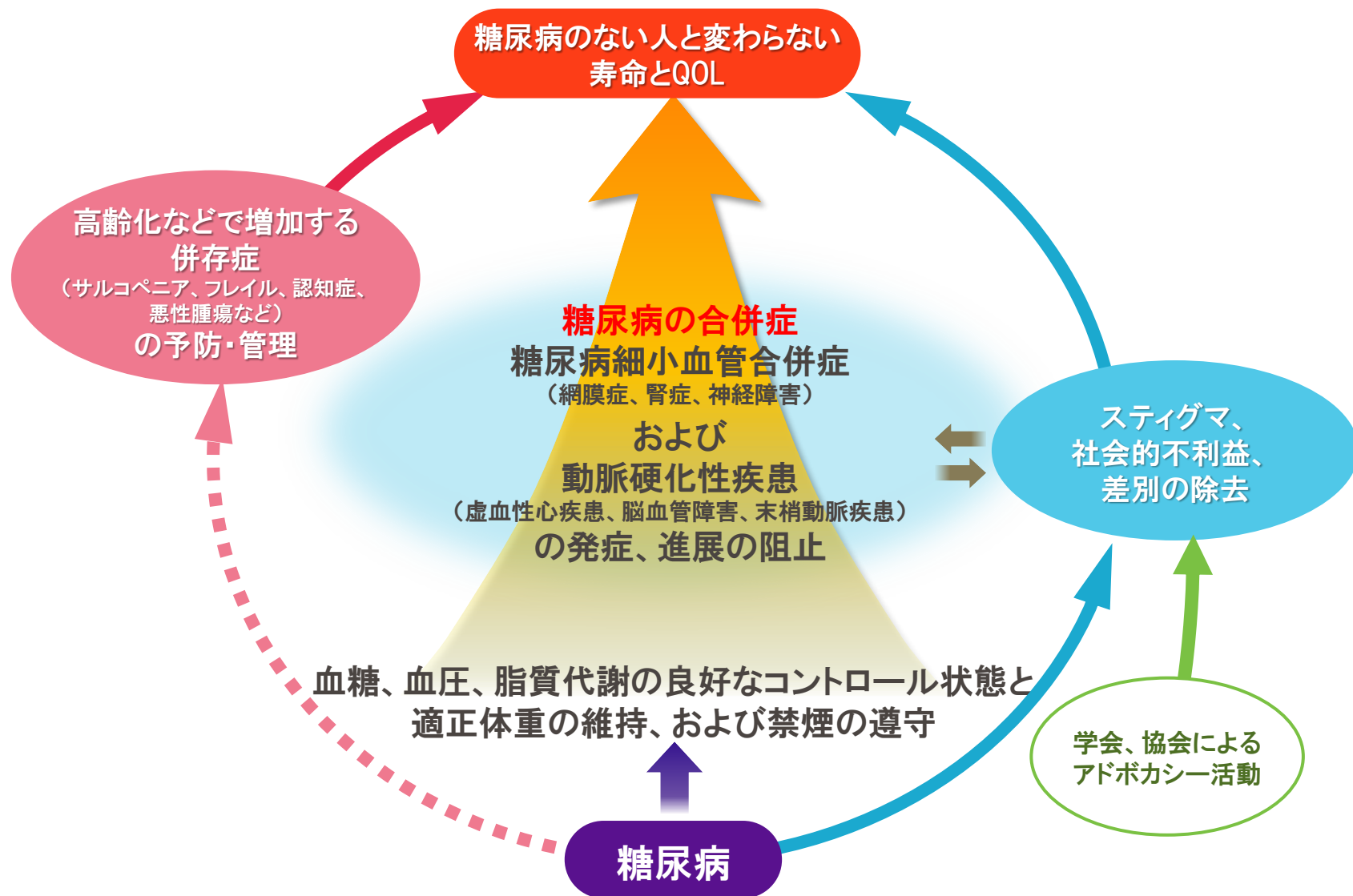
③神経障害 (37%)

⑤糖尿病足病変

足壊疽による下肢切断原因の第1位
(約3,000人/年)



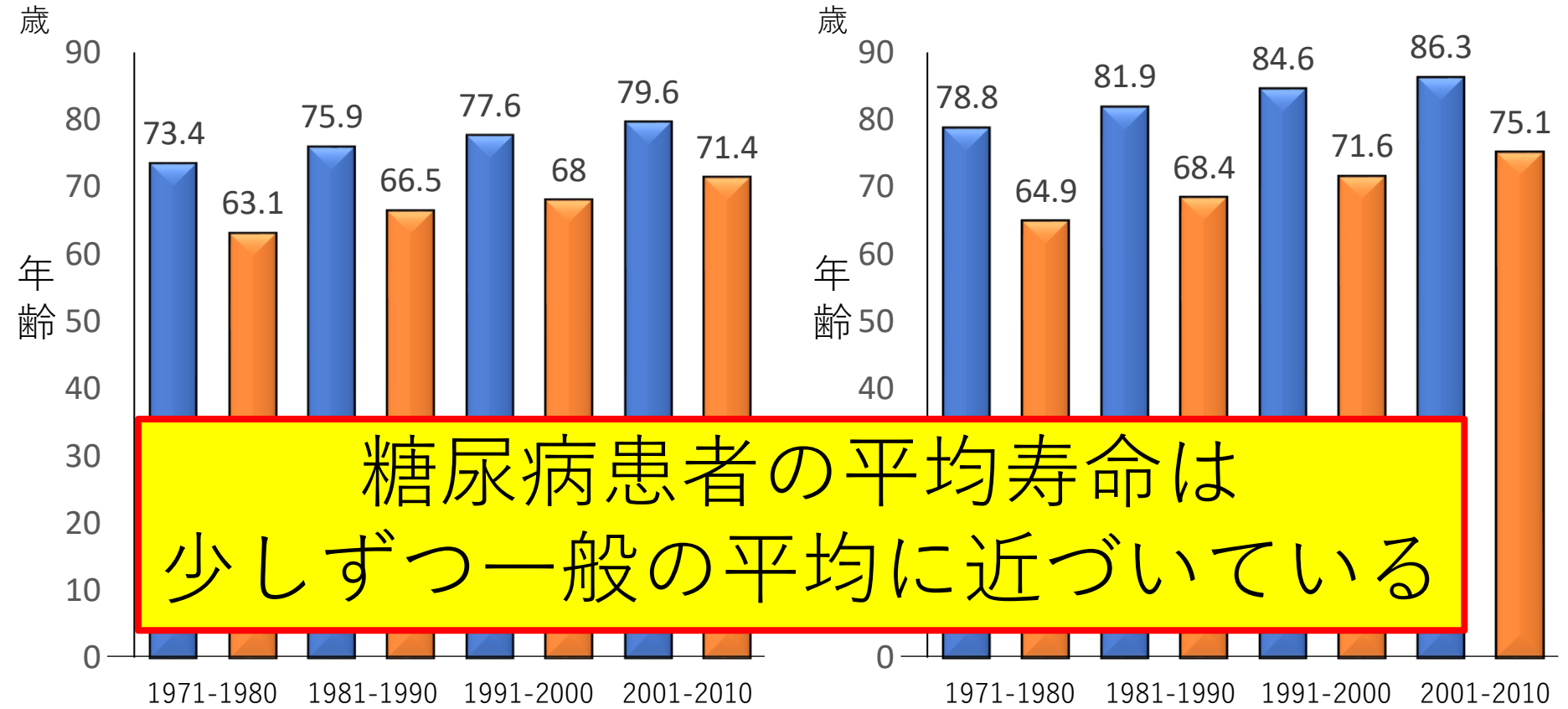
糖尿病治療の目標



日本の糖尿病患者の死因調査結果

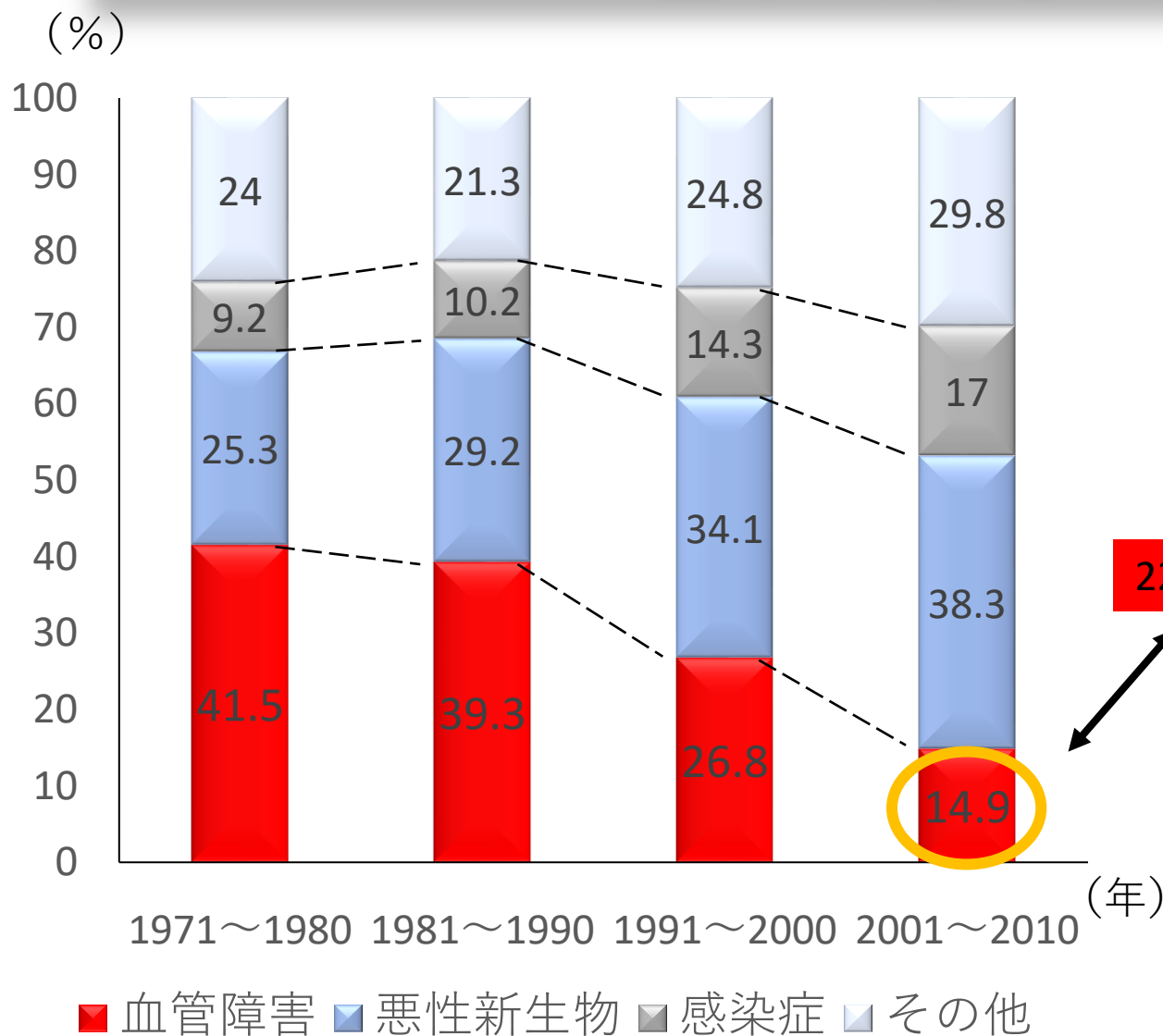
～糖尿病患者の平均死亡時年齢と一般平均寿命～

【男性】 一般の平均寿命 糖尿病患者の平均死亡時年齢 【女性】

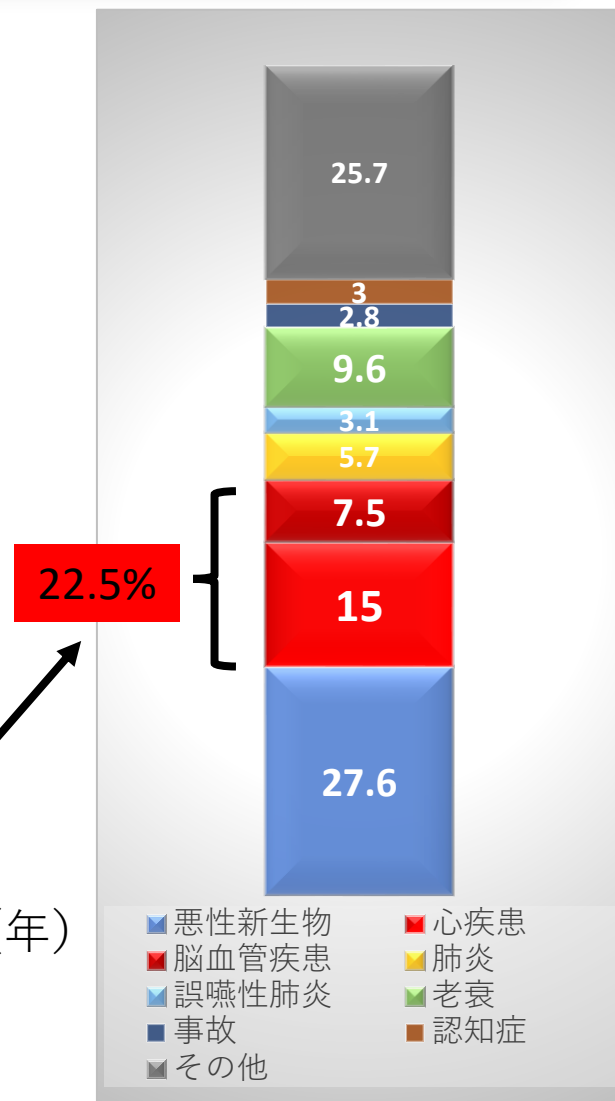


糖尿病患者の平均寿命は
少しずつ一般の平均に近づいている

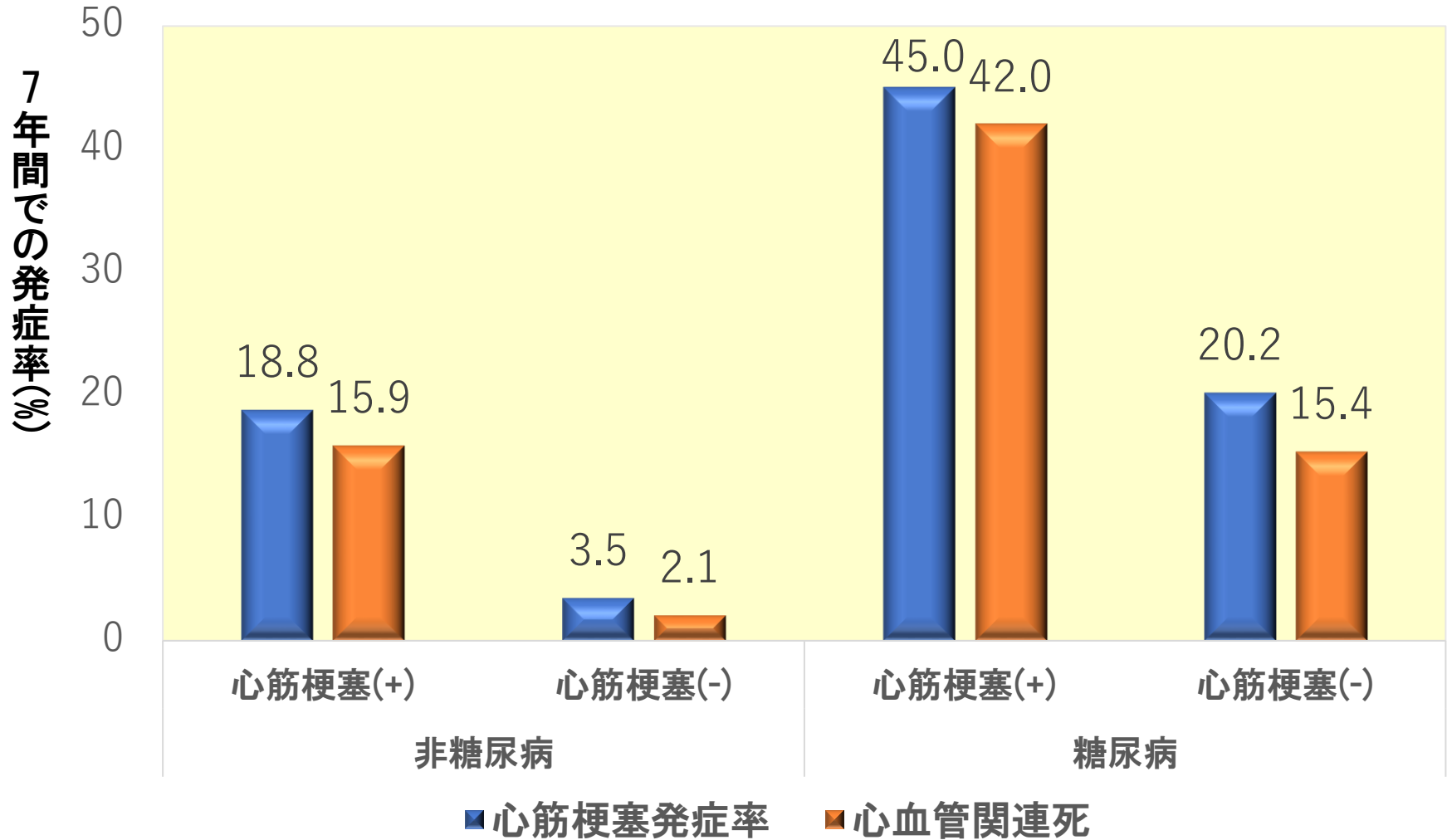
日本人糖尿病患者の死因



2020年度日本人の死因



糖尿病・非糖尿病における 心筋梗塞発症率と心血管死 ～Finnish study～



2型糖尿病患者における冠動脈疾患危険因子

順位	危険因子	p値
第1位	LDLコレステロール	<0.0001
第2位	HDLコレステロール	0.0001
第3位	ヘモグロビンA1c	0.0022
第4位	収縮期血圧	0.0065
第5位	喫煙	0.056

n = 280

日本人糖尿病患者において、 LDL-CとTGは強力な冠動脈疾患リスク因子

日本人2型糖尿病患者における冠動脈疾患発症のリスク因子（JDCSサブ解析）

リスク因子※	ハザード比** (95%CI)	p値
TG ⁺	1.54(1.22-1.94)	$p < 0.01$
LDL-C	1.49(1.25-1.77)	$p < 0.01$
HbA1c	1.20(1.00-1.45)	$p = 0.05$
収縮期血圧	1.19(0.97-1.45)	$p = 0.09$

2型糖尿病患者における
冠動脈疾患発症予防には
脂質コントロールが重要である

血管イベントを

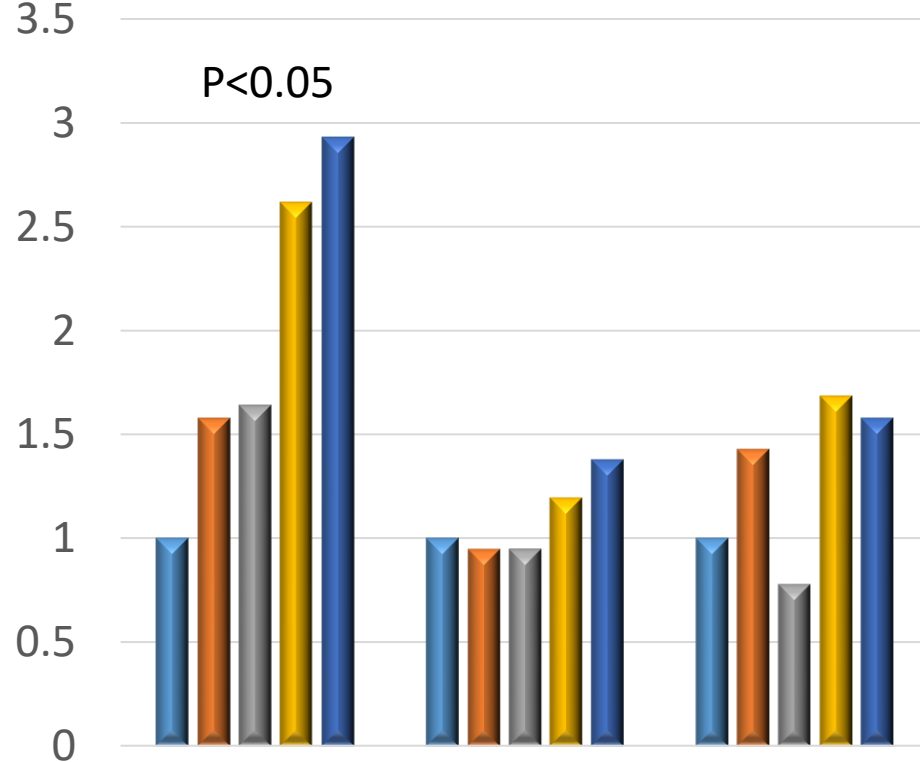
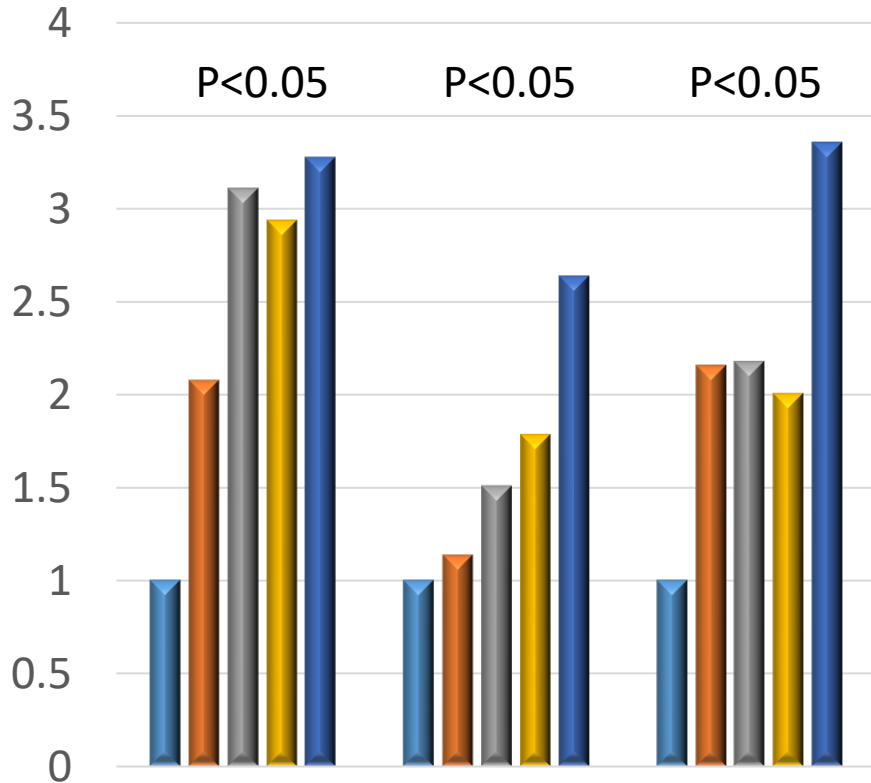
脂質代謝と糖尿病網膜症の関係

中性脂肪

LDL-C

相対危険度

相対危険度



硬性白斑

DR

PDR

硬性白斑

DR

PDR

■ TG <52 ■ TG 52-63 ■ TG 64-76
■ TG 77-99 ■ TG ≥100

■ LDL-C <86 ■ LDL-C 86-99
■ LDL-C 100-114 ■ LDL-C 115-132
■ LDL-C ≥133

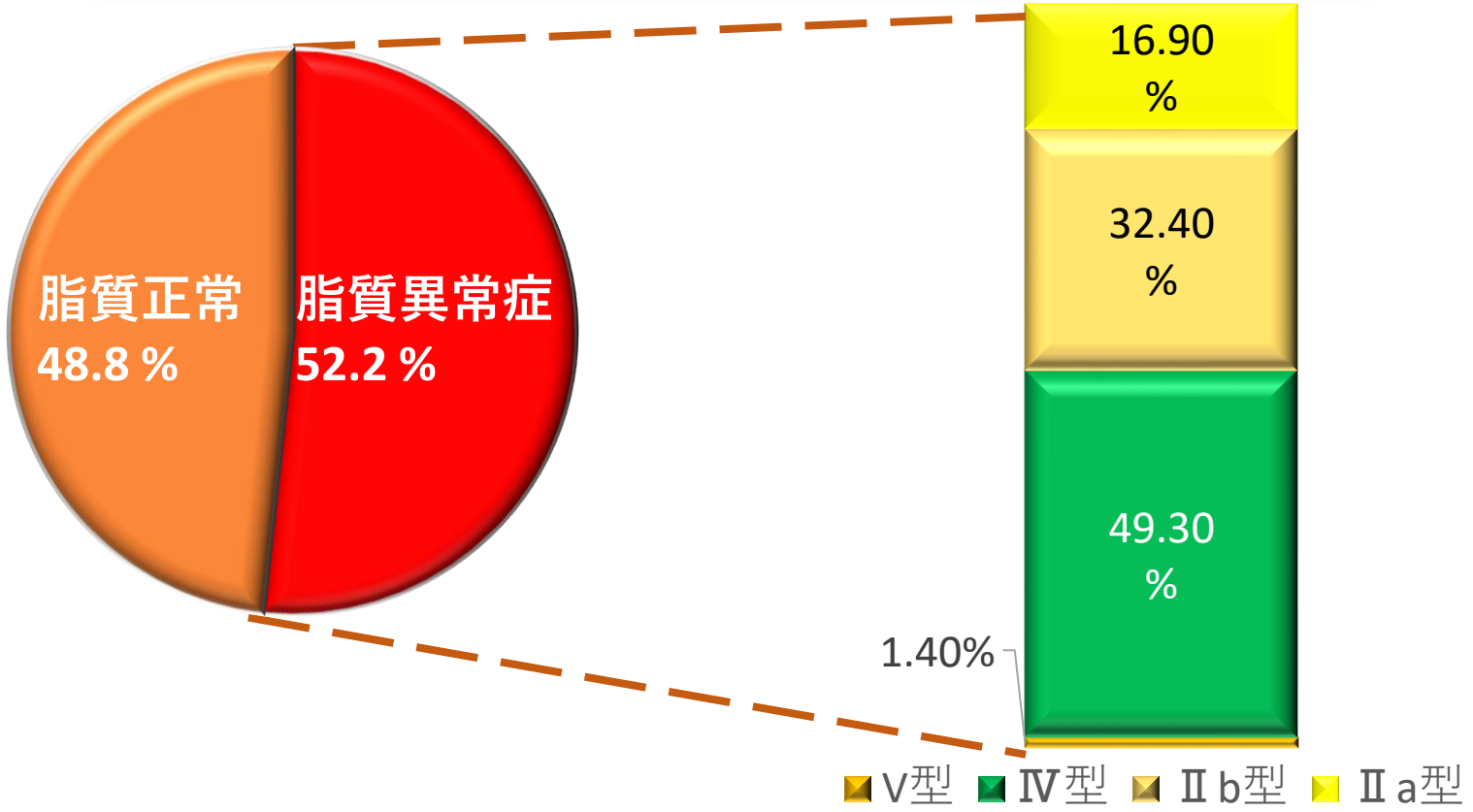
比例ハザード回帰モデル

Milfanovic B et al. Diabetes. 2004 Nov;53(11): 2883-92.より作図

目次

- ◆糖尿病患者における脂質異常症加療の重要性
- ◆**糖尿病患者の脂質異常の特徴**
- ◆糖尿病患者の脂質異常症への治療とその戦略
- ◆糖尿病患者の脂質異常治療の現状と実際

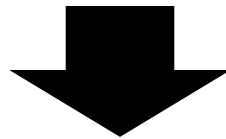
糖尿病と脂質異常症の合併頻度



糖尿病の半数以上が
脂質異常症を合併する。

脂質異常症WHO分類（リポ蛋白別）

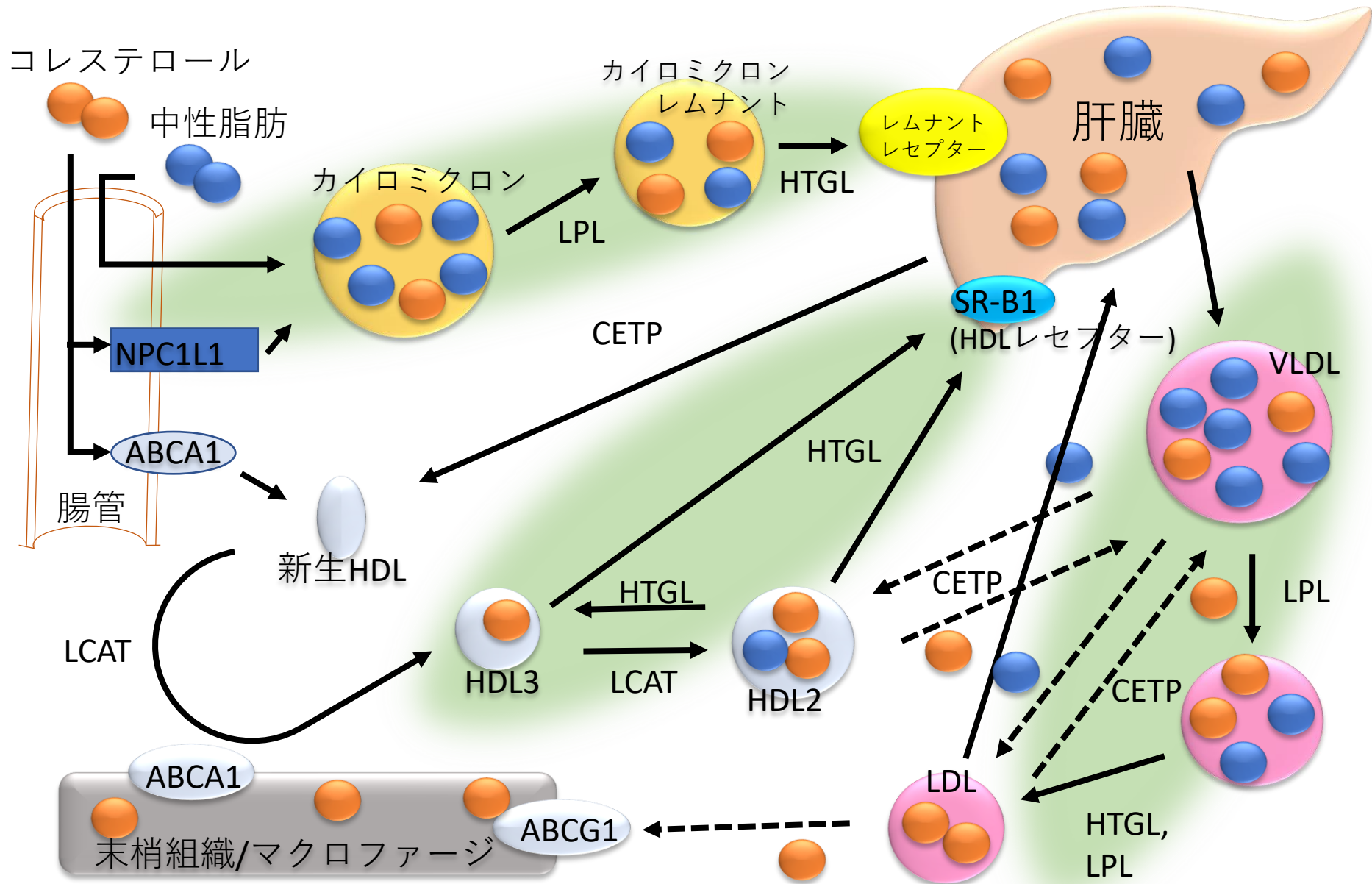
表現型分類	I型	II a型	II b型	III型	IV型	V型
増加するリポ蛋白	カイロミクロン	LDL	LDL, VLDL	レムナント	VLDL	カイロミクロン, VLDL
コレステロール	→	↑~↑↑↑	↑~↑↑	↑↑	→or↑	↑
TG	↑↑↑	→	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑



リポ蛋白って何？
コレステロールとトリグリセリドとの関係は？

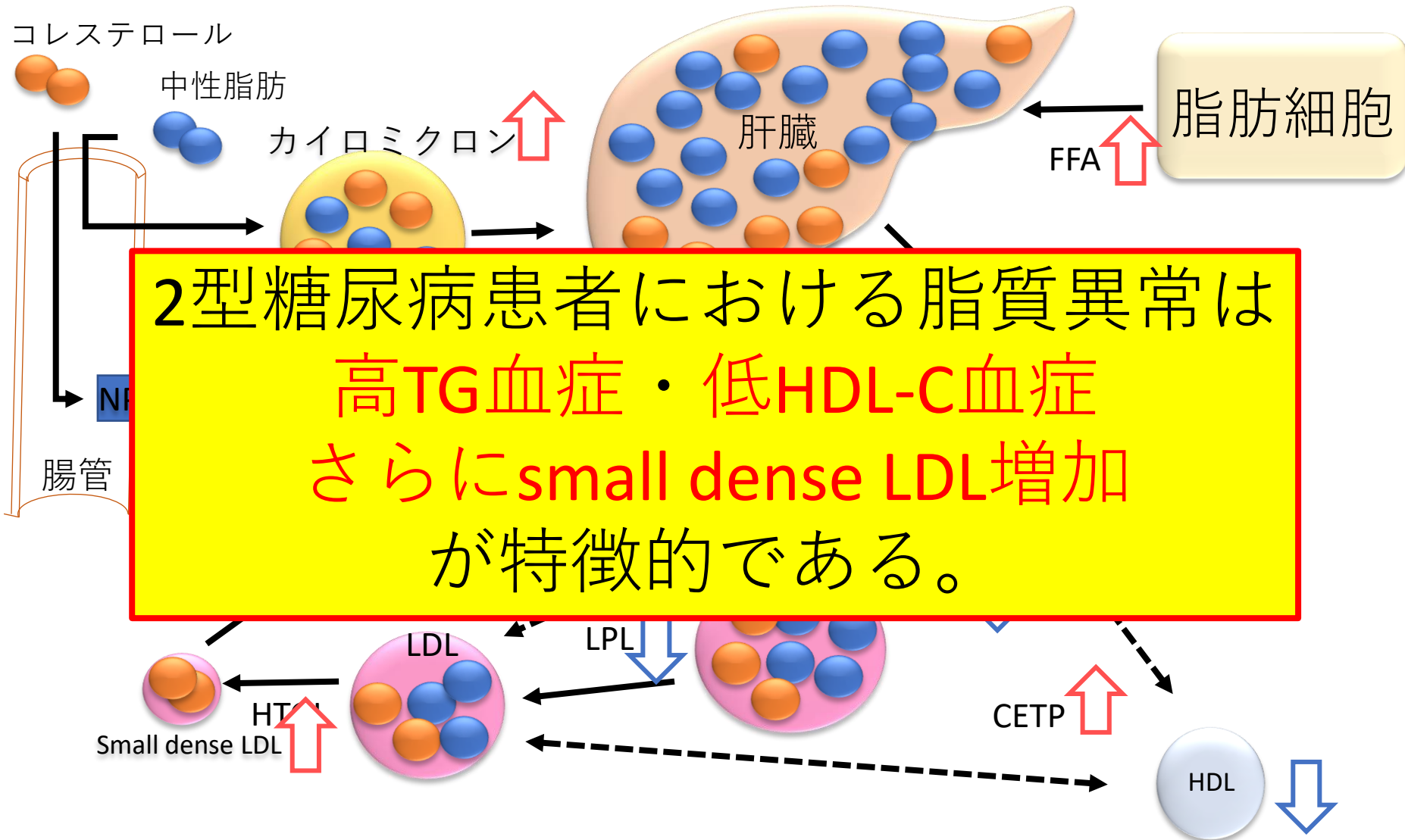
健常者におけるリポ蛋白代謝

新中須 敦 作成



FFA:遊離脂肪酸, LPL:リポ蛋白リパーゼ, HTGL:肝性リパーゼ, CETP:コレステリルエステル転送蛋白

2型糖尿病(インスリン抵抗性)のリポ蛋白の変化



2型糖尿病患者における脂質異常は
高TG血症・低HDL-C血症
さらにsmall dense LDL増加
が特徴的である。

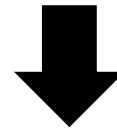
目次

- ◆糖尿病患者における脂質異常症加療の重要性
- ◆糖尿病患者の脂質異常の特徴
- ◆糖尿病患者の脂質異常症への治療とその戦略
- ◆糖尿病患者の脂質異常治療の現状と実際

脂質異常症の診断のために 何を測定するか？

検査項目	単位	測定値	基準値	検査項目	単位	測定値	基準値
総蛋白	g/dl	7.5	6.7~8.3	白血球数	WBC	85	M: 52-92 F: 35-91
A/G比			1.3~2.0	赤血球数	RBC	50.3	M: 427-570 F: 376-500
アルブミン	g/dl	4.6	3.8~5.3	血色素量	Hb	15.5	M: 132-170 F: 11.3-15.2
総ビリルビン	mg/dl	0.73	0.20~1.10	ヘマトクリット	Ht	47.6	M: 39.8-51.8 F: 33.4-44.8
直接ビリルビン	mg/dl	0.26	0.00~0.40	M C V	MCV	94.6	M: 82.7-101.6 F: 78.0-100.0
間接ビリルビン	mg/dl	0.47	0.20~0.70	M C H	MCH	30.8	M: 28.0-34.6 F: 26.3-34.3
TTT	KU		0~5.0	M C H C	MCHC	32.6	M: 31.8-36.8 F: 30.7-36.6
ZTT	KU		2.0~12.0	血小板数	PLT	27.0	12~35
GOT/AST	U/L	2.5	10~40	網赤血球数	ret		4~19 %
GPT/ALT	U/L	4.0	5~45	Neutro	N		42~73 %
ALP	U/L	18.7	104~338	Stab	St		0~6 %
LDH	U/L	18.0	120~240	Seg	Seg		36~73 %
γ-GTP	U/L	2.1	M: 0~70 F: 0~35	Baso	B		0~2 %
γ-GTP	U/L	3.79	M: 234~484 F: 200~452	Eosino	E		0~6 %
LAP	U/L		M: 234~484 F: 200~452	Lympho	L		18~59 %
CPK	U/L	7.3	M: 60~230 F: 50~190	Mono	Mno		0~8 %
アミラーゼ	U/L	7.3	37~125	※			
総コレステロール	mg/dl	180	120~219	大小	大小	多染性	多染性
HDLコレステロール	mg/dl	52	M: 40~88 F: 40~88	多染性	多染性	多染性	多染性
LDLコレステロール	mg/dl	114	70~139	多染性	多染性	多染性	多染性
中性脂肪	mg/dl	113	35~149	多染性	多染性	多染性	多染性
尿酸	mg/dl	4.1	M: 3.4~7.0 F: 2.4~7.0	多染性	多染性	多染性	多染性
尿素窒素	mg/dl	13.0	8.0~23.0	多染性	多染性	多染性	多染性
クレアチニン	mg/dl	0.82	M: 0.61~1.08 F: 0.45~0.82	多染性	多染性	多染性	多染性
Na	mg/dl	140	134~147	多染性	多染性	多染性	多染性
Cl	mg/dl	101	98~108	多染性	多染性	多染性	多染性
K	mg/dl	4.1	3.4~5.0	多染性	多染性	多染性	多染性
Ca	mg/dl	9.4	8.4~10.4	多染性	多染性	多染性	多染性
IP	mg/dl	4.4	M: 2.5~4.5 F: 2.4~4.5	多染性	多染性	多染性	多染性
Fe	mg/dl	157	M: 54~200 F: 48~154	多染性	多染性	多染性	多染性
TIBC-比色	mg/dl	321	M: 253~365 F: 248~419	多染性	多染性	多染性	多染性
UIBC-比色	mg/dl		M: 104~259 F: 108~325	多染性	多染性	多染性	多染性
血糖	mg/dl	77	70~109	多染性	多染性	多染性	多染性
HbA1c (NGSP)	%	4.6~6.2		多染性	多染性	多染性	多染性
CRP	mg/dl		0.2以下	多染性	多染性	多染性	多染性
RF	mg/dl		20以下	多染性	多染性	多染性	多染性
ASO	mg/dl		210以下	多染性	多染性	多染性	多染性
Mg	mg	2.5	1.6~2.6	多染性	多染性	多染性	多染性
AI	mg	2.2		多染性	多染性	多染性	多染性

- | | |
|------------------|-------|
| 総コレステロール | TC |
| トリグリセリド (中性脂肪) | TG |
| HDL-コレステロール (善玉) | HDL-C |
| LDL-コレステロール (悪玉) | LDL-C |



測定する時の注意点は？

LDL-Cをどう考える？

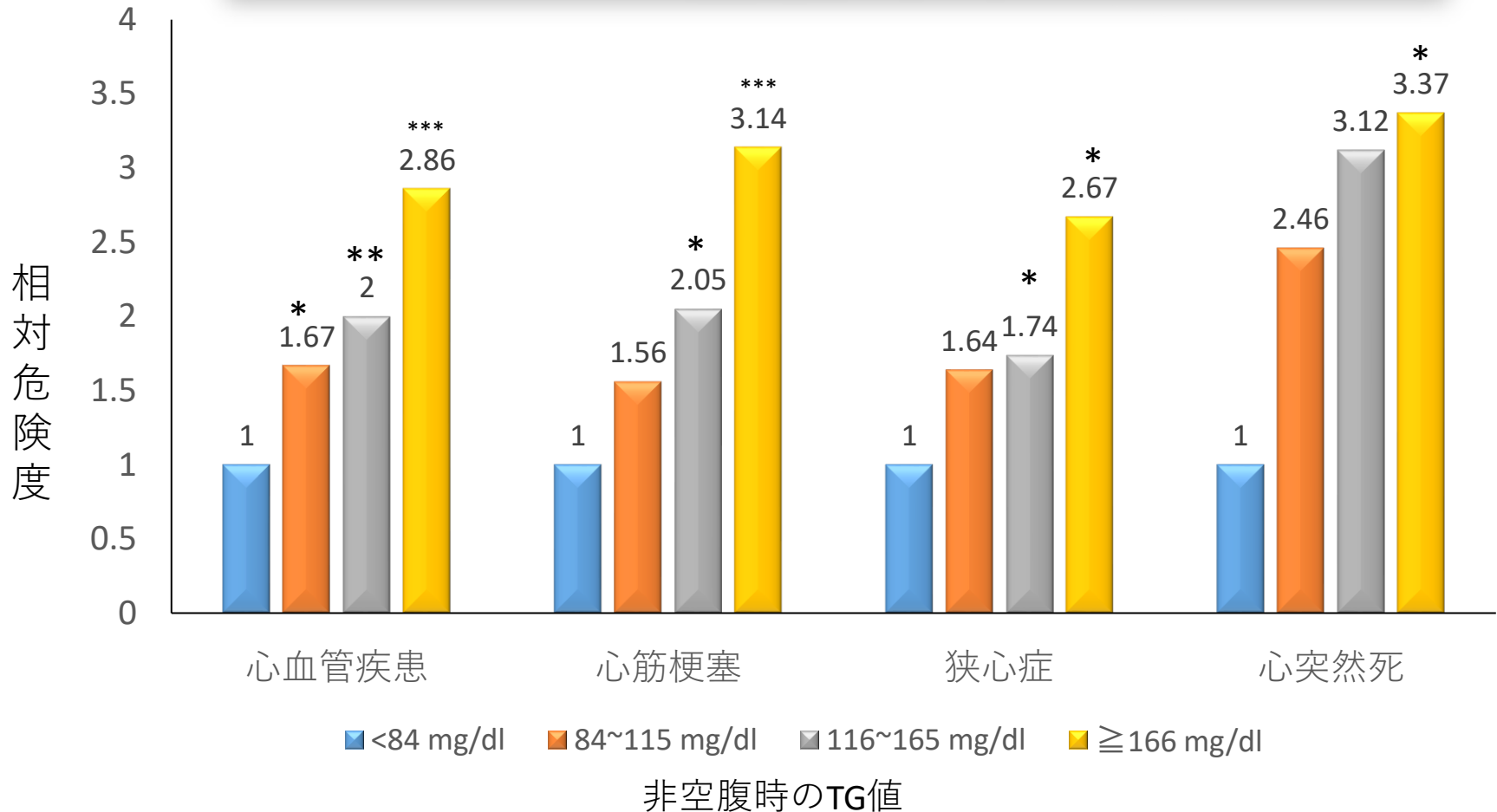
～Freidewaldの式と直接法～

	Friedewaldの式	直接法
測定法	$LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$	界面活性剤などでLDL以外のリポ蛋白を破壊するか、逆にこれらを保護することでLDLに含まれるコレステロールだけを測定する方法
利点	過去の多くの疫学研究や介入試験で使用されている	再現性がよく、空腹時・食後いずれでも正確に測定できる
欠点	下記の場合は使用できない 1.空腹時のみ 2.TG<400mg/dlのみ*	下記の場合は使用できない** 1.LDL-C <20 mg/dl 2.TG >1000 mg/dl 3.HDL-C >120 mg/dl 4.胆汁うっ滞性肝障害など

* : TGが高いと、VLDLやカイロミクロン内のコレステロールとTGの割合が変化するため

** : LDLの組成が正常と比べ著しく変化するため

TGは空腹時だけ？



- 正常コレステロール値の日本人11068名の平均15.5年間の前向き追跡
- Relative risks adjusted for age, sex, quartiles of body mass index and serum total cholesterol, cigarette smoking status, hypertensive status, alcohol intake category, serum glucose category, time since last meal and, for women, menopausal status.
- TG <85 mg/dlと比較：*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

non-HDL-C とは何？

$$\text{non-HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C}$$

- TG高値、食後でも評価可能
- LDL-C値に+30 mg/dlに相当
- TG >600 mg/dlでは正確性が低下する

Freidewald式の代わりなのか？

- non-HDL-CはLDL-Cだけではなく、VLDLやカイロミクロン、レムナントリポ蛋白（VLDLやCMの中間代謝物質）内のコレステロールも含んでいる。
- WHO分類Ⅲ型高脂血症の鑑別に有用

リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190		
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*	<150 (空腹時) *** <175 (随時)	≥40
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞 (明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む) の既往	<100 <70**	<130 <100**		

- * 糖尿病において、PAD、細小血管症 (網膜症、腎症、神経障害) 合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。(第3章 5.2参照)
- ** 「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞 (明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においても LDL-C が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。(第4章参照)
- まず LDL-C の管理目標値を達成し、次に non-HDL-C の達成を目指す。LDL-C の管理目標を達成しても non-HDL-C が高い場合は高 TG 血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低 HDL-C については基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防 (低・中リスク) においては LDL-C 低下率 20~30% も目標値としてなり得る。
- *** 10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- **** 頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫 (最大肥厚 4 mm 以上)
- 高齢者については第7章を参照。

脂質異常症治療薬の薬効による分類

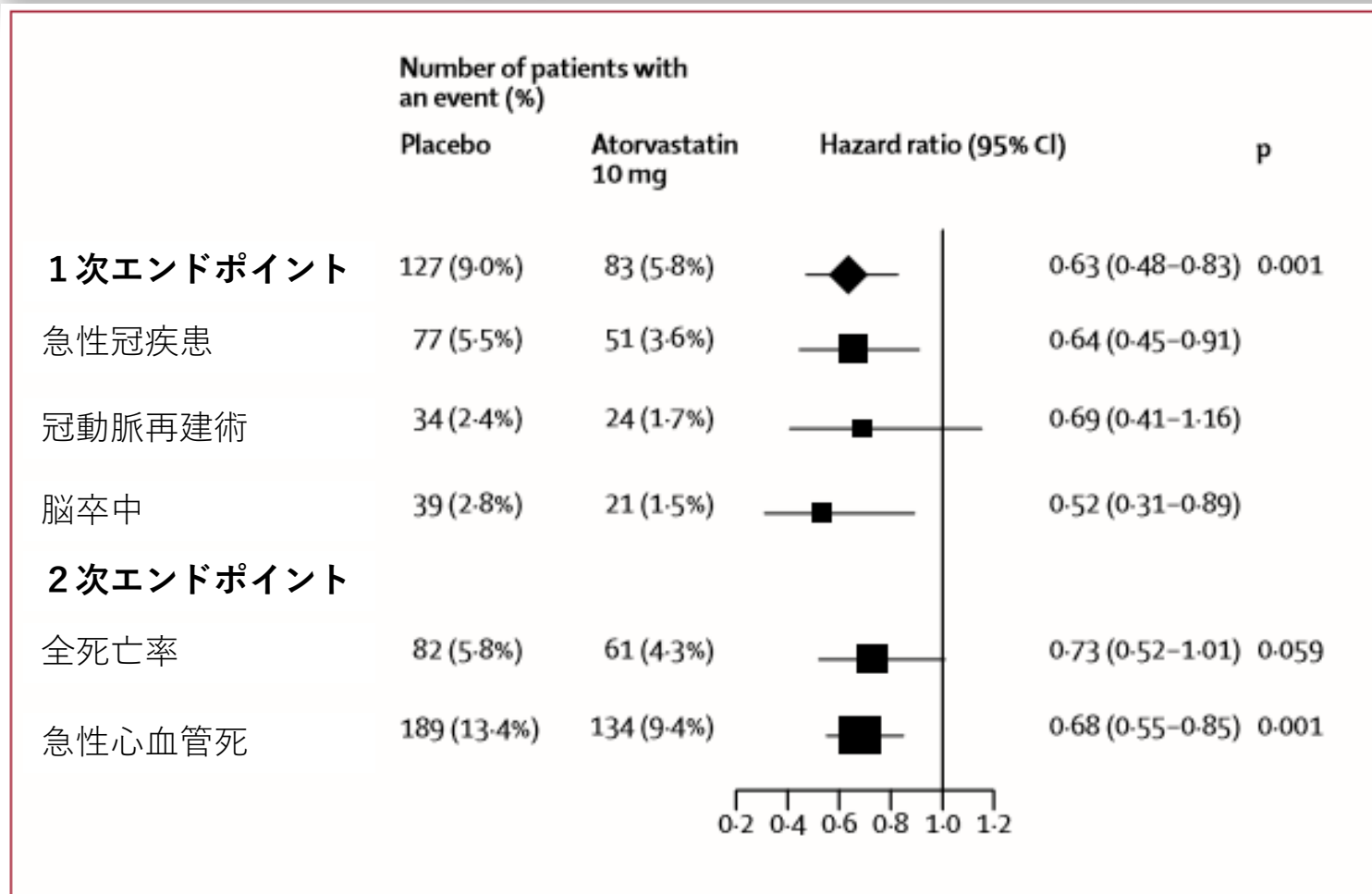
分類	LDL-C	TG	HDL-C	Non-HDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓ ~ ↓↓↓ ↓	↓	— ~ ↑	↓↓↓ ~ ↓↓↓ ↓	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓	↓	↑	↓↓	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	↓↓	↑	↑	↓↓	コレスチミド、コレスチラミン
プロブコール	↓	—	↓↓	↓	プロブコール
フィブラート系薬	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート
多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル、 ω3脂肪酸エステル
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニセリトロール、ニコモール、 ニコチン酸トコフェロール
PCSK9阻害薬	↓↓↓ ↓	↓ ~ ↓ ↓	— ~ ↑	↓↓↓ ↓	エボロクマブ、アリロクマブ
MTP阻害薬*	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	ロミタビド

*ホモFH患者が適応

↓↓↓↓ ; ≤ -50% ↓↓↓ ; -50 ~ -30% ↓↓ ; -20 ~ -30% ↓ ; -10 ~ -20%
↑ ; 10 ~ 20% ↑↑ ; 20 ~ 30% - ; -10 ~ 10%

2型糖尿病患者におけるスタチンによる LDL-C低下の意義

～CARDSより～

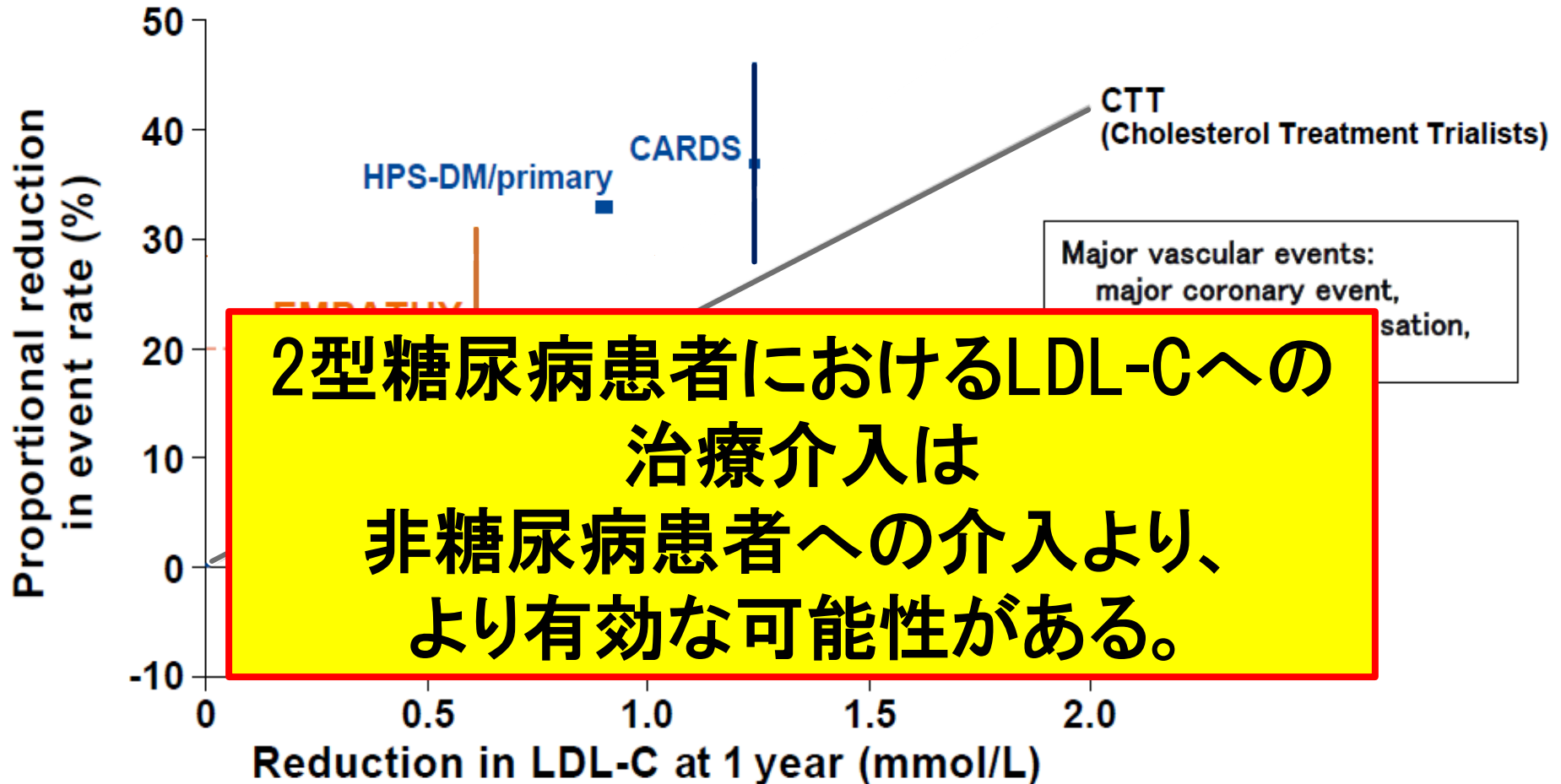


Cox回帰生存分析

コレステロール低下率： TC / LDL-C = -26% / -40%

Colhoun HM et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Lancet 2004; 364: 685-696. 改変

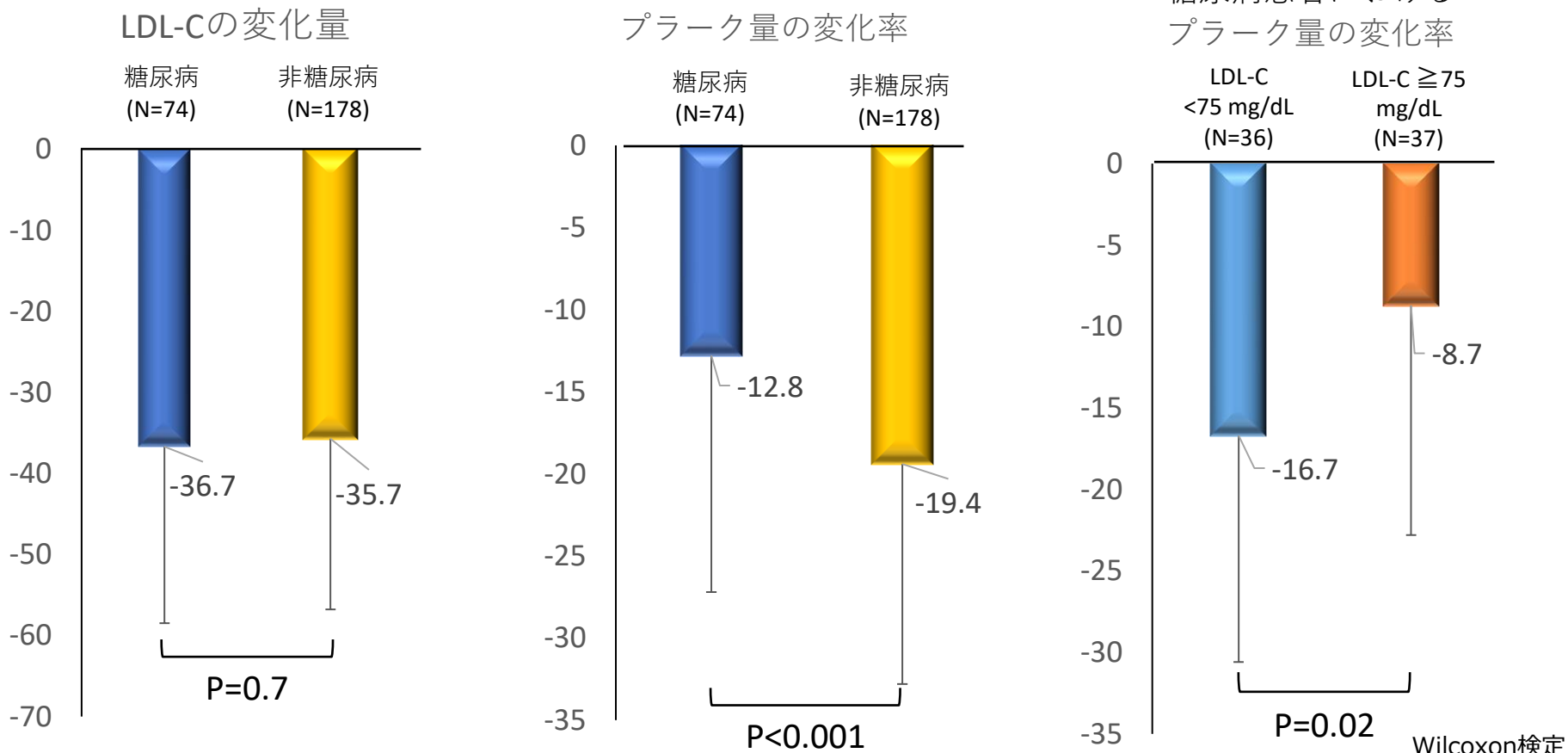
LDL-Cの変化とイベント発症率



Does intensive treat-to-target LDL-C lowering therapy using statin in patients of diabetic retinopathy reduce cardiovascular events? ESC CONGRESSより引用

糖尿病患者の冠動脈疾患2次予防ではより積極的なLDL-C介入が必要

～Japan-ACS Trial サブ解析～

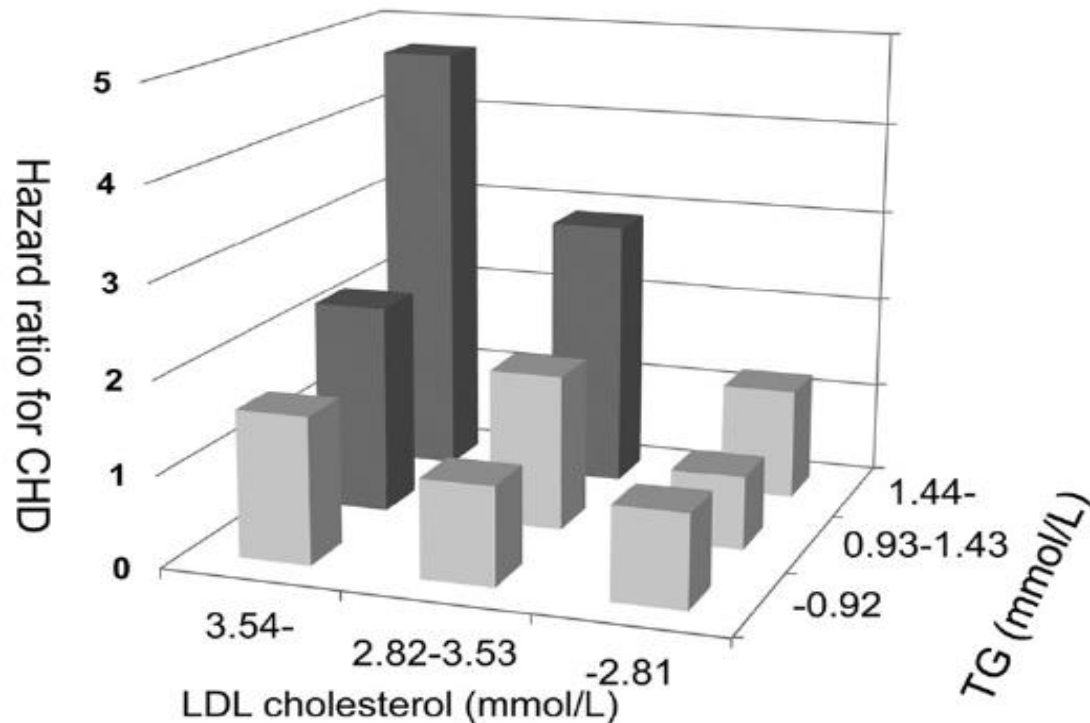


Hiro T, et.al. Circ J 2010;74:1165-74.

Hidenori Arai et.al. J Atheroscler Thromb. 2010 Oct 27;17(10):1096-107

LDL-CとTGの双方が高値を示す患者では 顕著に冠動脈疾患リスクが増加する

日本人2型糖尿病患者の冠動脈疾患リスクに及ぼす 血清LDL-C値と血清TG値の影響



検定方法：Cox regression analysis

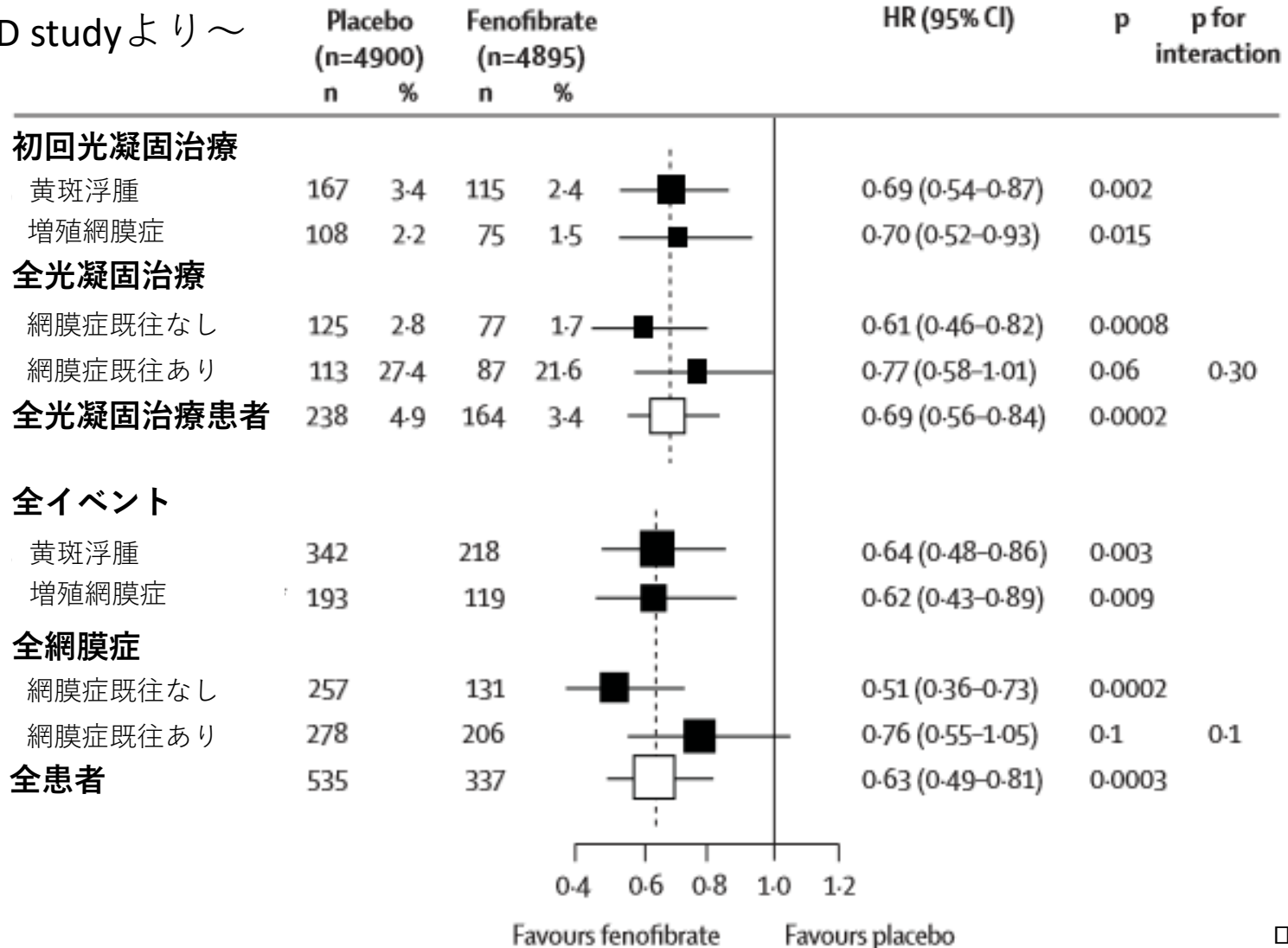
対象 Japan Diabetes Complications Study（追跡期間中央値：7.86年）に参加した日本人2型糖尿病患者のうち、脳・心血管イベントを発症しなかった1,577例と冠動脈疾患を発症した109例

方法 対象をLDL-C値とTG値に応じて三分位に層別化して計9グループに分類し、LDL-C値とTG値がともに最も低いグループを1とした場合の各グループの冠動脈疾患発症ハザード比を算出した。

Sone H et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 3448–3456.

2型糖尿病合併脂質異常症に対する フェノフィブラートの効果

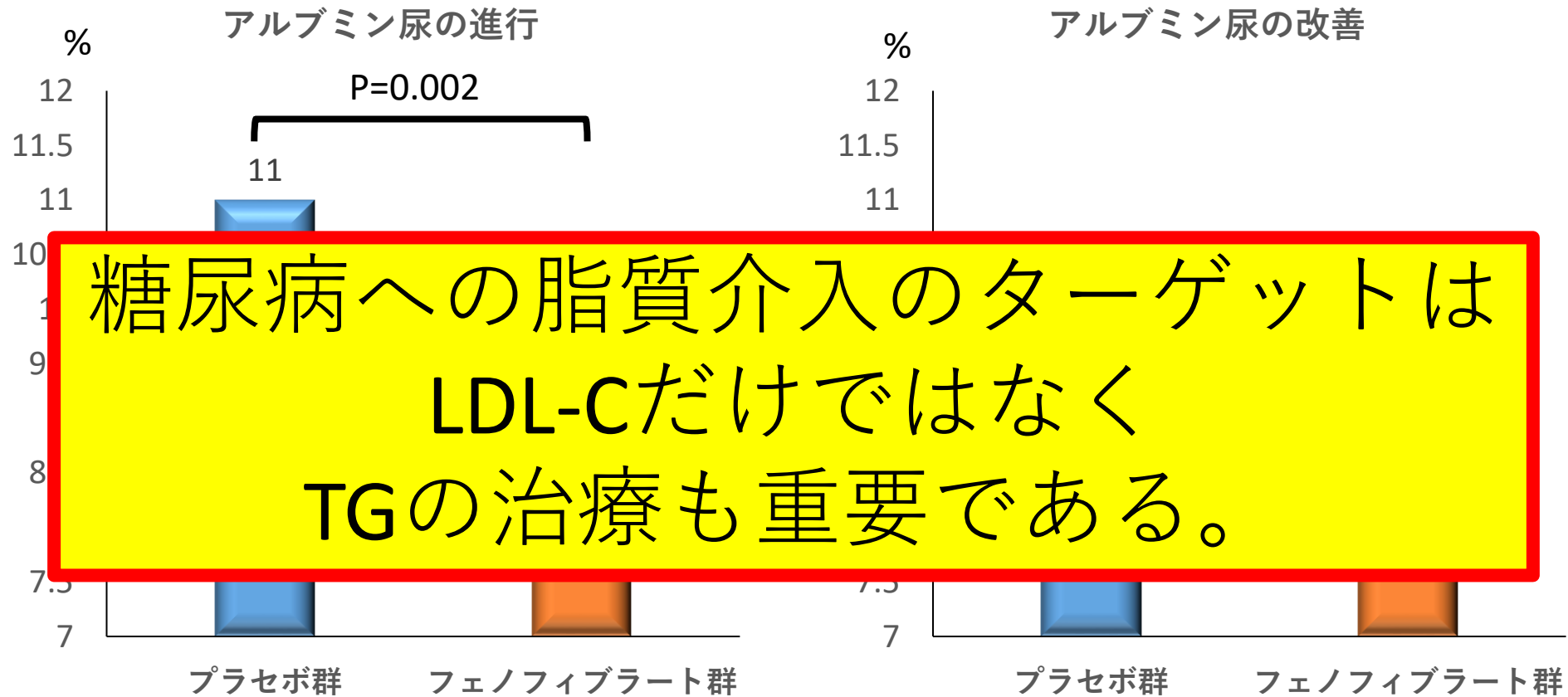
～FIELD studyより～



ログランク検定

2型糖尿病合併脂質異常症に対する フェノフィブラートの効果

～FIELD studyより～



ログランク検定

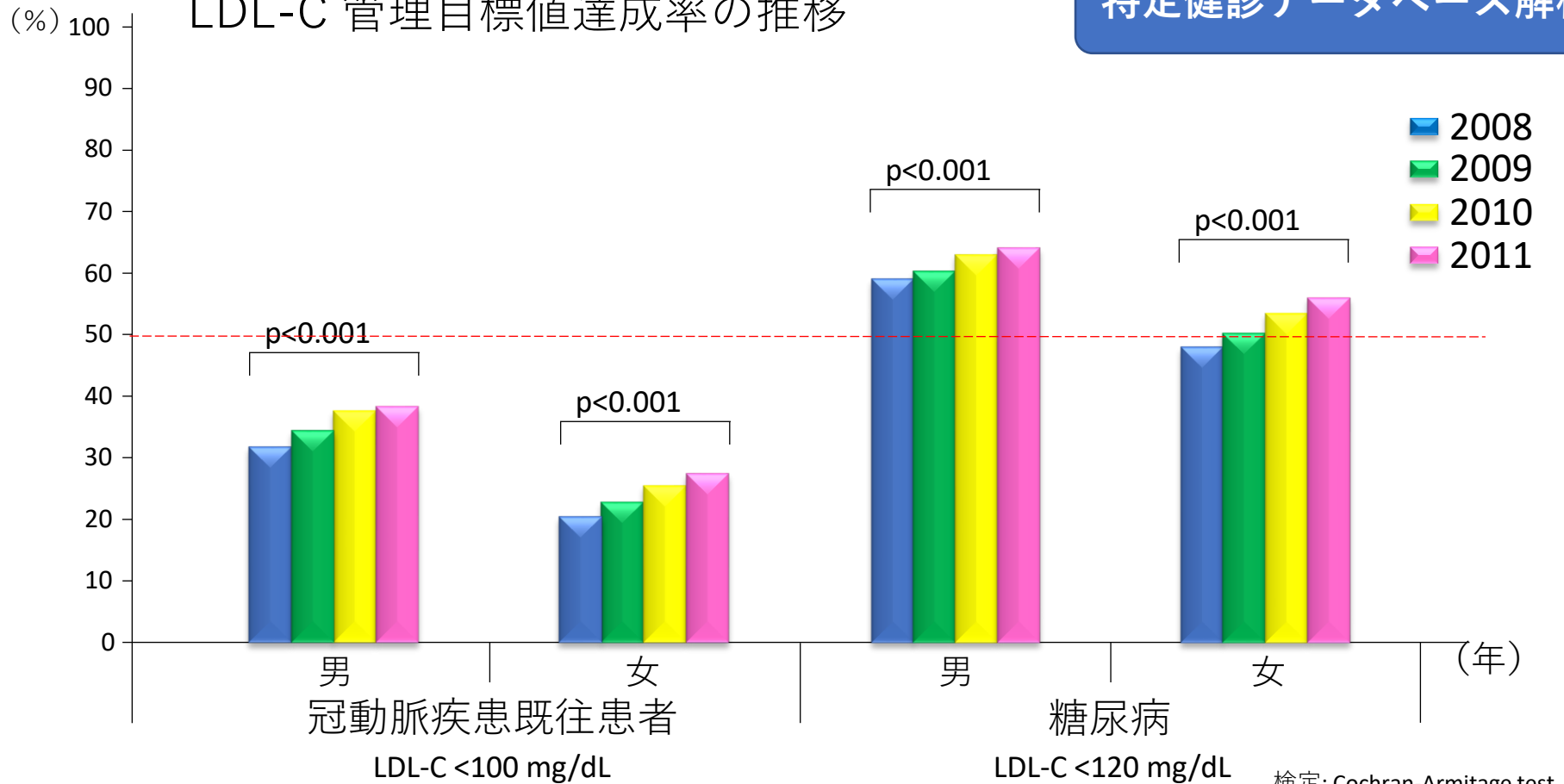
目次

- ◆糖尿病患者における脂質異常症加療の重要性
- ◆糖尿病患者の脂質異常の特徴
- ◆糖尿病患者の脂質異常症への治療とその戦略
- ◆糖尿病患者の脂質異常治療の現状と実際

糖尿病患者の半数近くで LDL-Cは管理目標に達成できていない

特定健診データベース解析

LDL-C 管理目標値達成率の推移

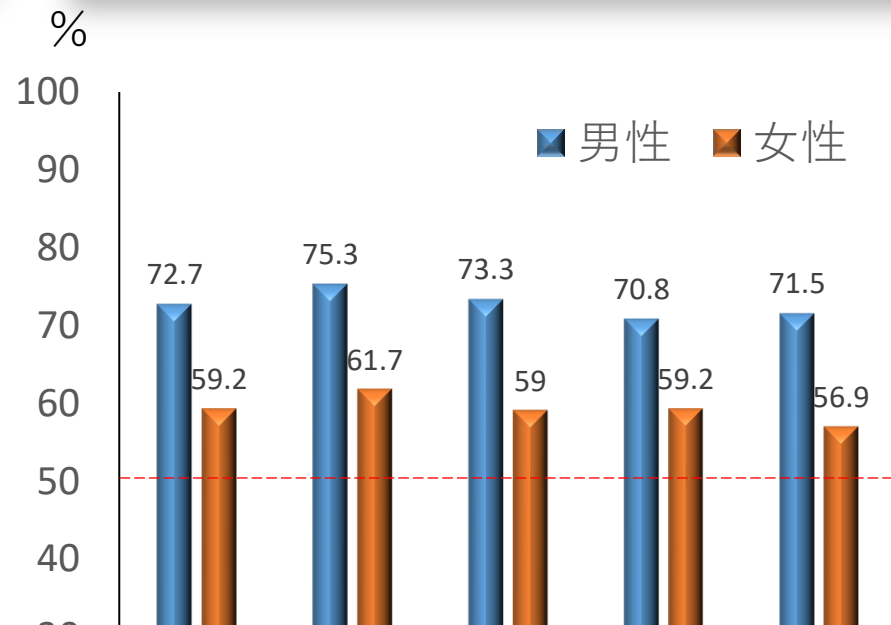
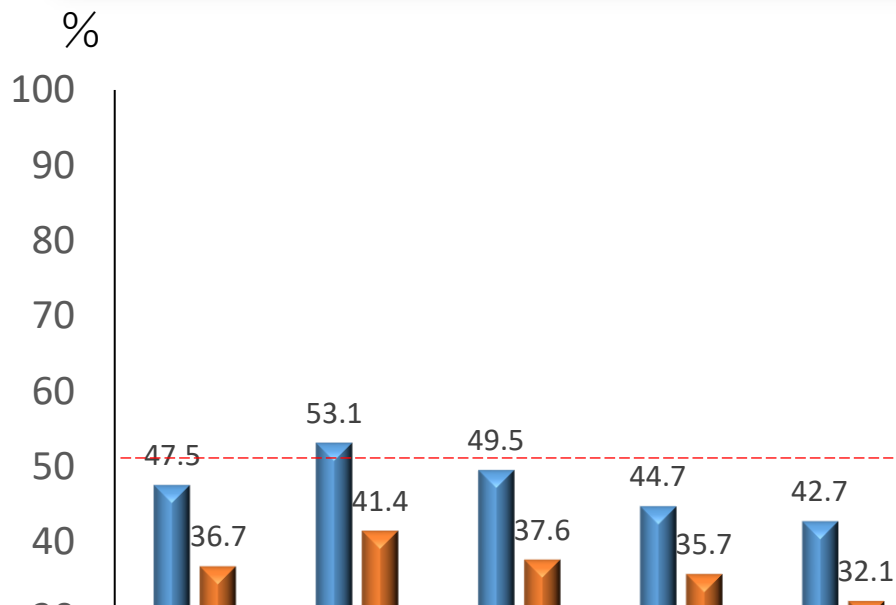


検定: Cochran-Armitage test

方法:2008-2011年の特定健診・特定保健指導データを用い、脳血管系疾患、冠動脈疾患、糖尿病患者における血圧、HDL-C、LDL-C、TG、HbA1cの管理目標値達成率を分析。(解析対象:2008年269,445例、2009年294,757例、2010年291,484例、2011年289,713例)

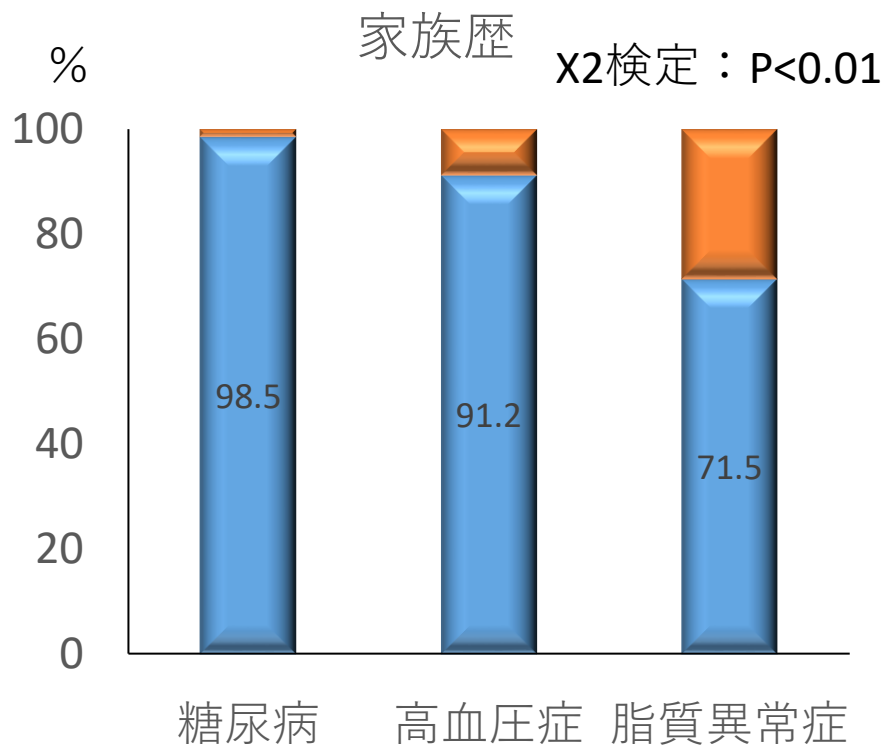
脂質異常症合併糖尿病患者への
脂質異常症治療非介入率

LDL-C>120 mg/dlの糖尿病患者への
脂質異常症治療非介入率

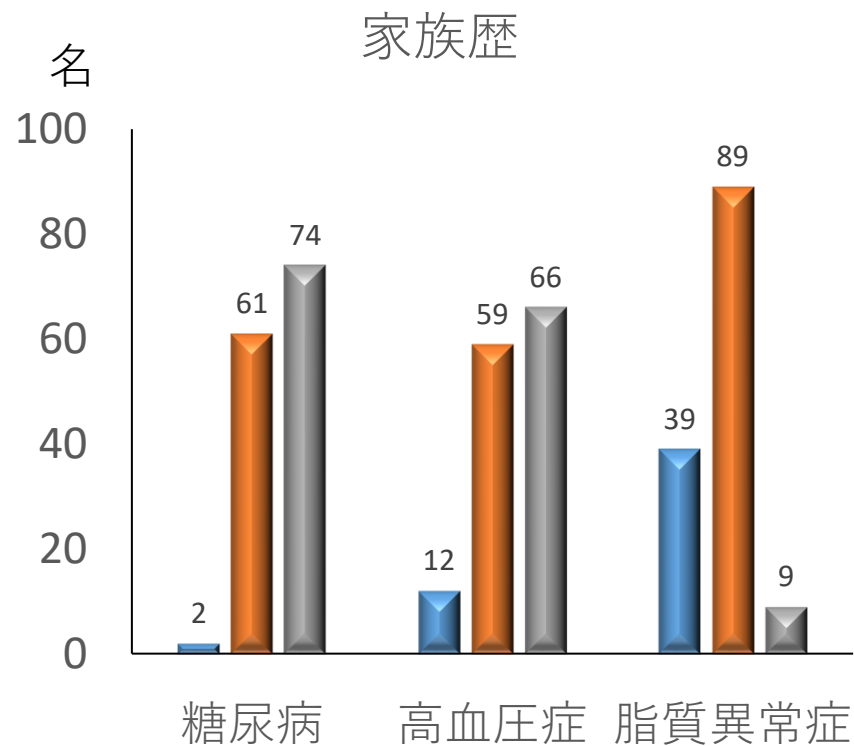


脂質管理目標を達成していない方の
6～7割以上が
内服治療されていない。
【Clinical Inertia】

糖尿病患者における 脂質異常症への認識は低い



■知っている ■知らない



■不明 ■なし ■あり

当院に2021年6月1日から9月30日までに入院した患者のうち、家族歴を聴取できている137名の糖尿病・高血圧・脂質異常の家族歴の有無

【結語】

- 糖尿病患者は健常者と比べ、高頻度に脂質異常を合併し、心血管イベントリスクだけではなく、細小血管合併症にも関与する。
- 糖尿病患者における脂質異常は、高LDL-C血症だけではなく、高TG・低HDL-C血症に加え、small dense LDLを代表とする動脈硬化惹起性の変化を来す。
- 糖尿病患者に対するLDL-C減少への積極的介入は必須であるが、TG・HDL-Cへの介入を忘れてはならない。
- 糖尿病患者の脂質異常への治療介入は、Clinical Inertiaに注意する一方で、患者も十分に認識されていない可能性があり、啓蒙していくことが重要である。



ご清聴ありがとうございました。