

最近の大規模スタディから わかつてきたこと

POINT

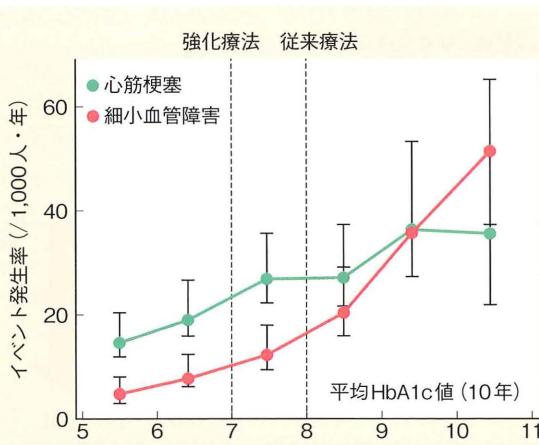
- ▶ 心血管リスクの低減のためには、早期・軽症のうちから積極的に厳格血糖コントロールを図る。
- ▶ 厳格血糖コントロールとは、単なる HbA1c の低下を意味するのではない。
- ▶ 動脈硬化がある場合には、低血糖の防止に注意する。
- ▶ 膵 β 細胞の保護を考えた治療を選択する。
- ▶ 生活習慣の改善を柱に血糖・血圧・脂質に対する統合的治療を行う。

● 血糖コントロールと心血管リスク

- 糖尿病の慢性合併症には、血糖値が主な危険因子である細小血管症（網膜症、腎症、神経障害等）と、血圧・脂質・喫煙など他の危険因子も関係する大血管症（心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症等）が存在する。
- 細小血管症に関しては、多くの臨床試験から、血糖コントロールによりその発症や進展が抑制されることが明らかにされているが、大血管症については、血糖値をどの程度に、あるいはどのようにコントロールすれば抑制できるのかについては、いまだ未解明の部分が多い。
- 『糖尿病治療ガイド 2010』（日本糖尿病学会編）では糖尿病治療の目標を、「血糖、体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態の維持」を通じて、「糖尿病細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）および動脈硬化性疾患（虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症）の発症、進展の阻止」をすることによって、「健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持、健康な人と変わらない寿命の確保」することだとしている。
- しかしながら、この目標はわが国でも海外でも達成されているとはいがたく、糖尿病患者の平均寿命は一般集団と比して 10 年以上短いといわれている¹⁻³⁾。また、その死因においては心血管病変によるものが有意に多く、その抑制は糖尿病患者の健康寿命を改善するうえできわめて重要である¹⁻³⁾。

● 早期介入による心血管リスクの低減

- 糖尿病において、血糖コントロールを改善したときに大血管症が抑制されるかどうかに関しては、1 型糖尿病の場合には、DCCT（Diabetes Control Complications Trial）において、インスリン頻回注射による強



① UKPDS における HbA1c と合併症発症リスク

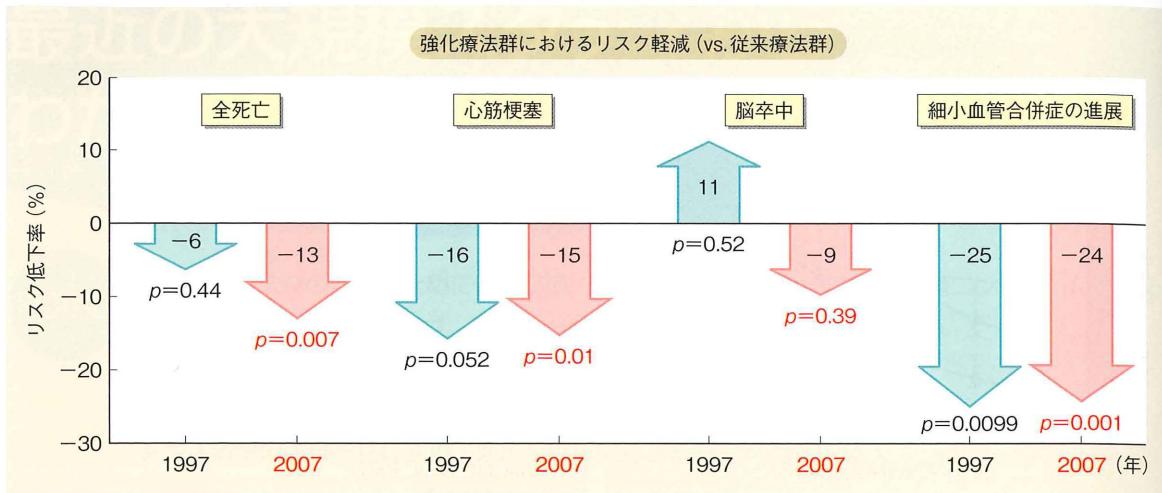
(Stratton IM, et al. BMJ 2000⁶⁾ を参考に作成)

化療法（試験終了時 HbA1c（NGSP 値）7.4 %）によって、従来療法（試験終了時 HbA1c（NGSP 値）9.1 %）に比して有意に抑制されることが明らかにされた。

- しかしながら、2型糖尿病では、新規に2型糖尿病と診断された患者を対象とした試験である UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)において、スルホニル尿素（SU）薬やインスリンによる強化療法では、10年間の観察で平均 HbA1c (NGSP 値) が 7.0 % であったが、食事や運動による従来療法（平均 HbA1c (NGSP 値) 7.9 %）に対して、細小血管症は有意に抑制されたものの、大血管症は抑制されなかつた⁴⁾。
- この原因として、① 血糖値だけではなく大血管症の他の危険因子である血圧や脂質にも統合的に介入しなくてはならない、② SU 薬やインスリンではなく他の薬剤を用いるべきである、③ 血糖値のコントロールを正常化するほど厳格にコントロールすべきであった、等の原因が考えられる。
- ①に関しては、Steno2 研究において血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって、2型糖尿病の大血管症の発症を 50 % 以上抑制できることが示されたことによっても支持されている⁵⁾。
- ②に関しては、UKPDS でもメトホルミン治療群では心血管病変を有意に抑制できており、また PROactive 研究では二次予防ではあるがチアザリジン薬（ピオグリタゾン）により大血管症を有意に抑制できている。
- ③については、UKPDS の解析でも HbA1c (NGSP 値) 7 % と 7.9 % のあいだでは、細小血管症では大きな発症率の差があるものの、大血管症ではそれほど大きな差がなく、HbA1c (NGSP 値) 5 % まで発症率は比較的緩やかに下がり続けることが示されている（①）⁶⁾。

MEMO

NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値で表記された HbA1c はわが国の JDS (Japan Diabetes Society) 値に比し、0.4 % 高値である。



② UKPDSにおける血糖コントロールと血管合併症

(UKPDS Group. Lancet 1998⁴⁾/Holman RR, et al. N Engl J Med 2008⁷⁾を参考に作成)

- 最近、UKPDSのその後10年間のfollow-up研究の結果が発表になったが、1998年にUKPDSの強化療法群の細小血管症に対する優位性が証明された後、従来療法群も強化療法と同等のHbA1cレベルになり、その後10年にわたって両群間に差を認めなくなっていた。
- しかしながら、もともと発症が抑制されていた細小血管症ではその差が維持され、最初の10年間の観察では有意な差を認めなかった心筋梗塞や総死亡が、その後10年間のfollow-upによって強化療法群で有意に低下が認められるようになった(②)⁷⁾。
- このことは2つのことを示唆しているように思われる。すなわち、①糖尿病と診断されて早期に血糖値を良好なコントロールにしておくと、細小血管症・大血管症に対する抑制効果が長期に維持されること、②SU薬やインスリンのようなインスリン値を上昇させる治療では、血糖コントロールの大血管症に対する抑制効果が明らかになるには、比較的長い年数が必要であること、である。
- ①に関しては、前述の1型糖尿病の介入試験であるDCCTのfollow-up研究であるEDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)/DCCTでも、強化療法と従来療法の血糖コントロールの差がなくなった後も最初に強化療法を行った群で細小血管症・大血管症の抑制効果が継続して認められており、legacy effect, metabolic memoryといわれている。
- その本態は明らかではないが、血管合併症の形成には糖尿病発症前後から生じてくる血糖値の異常による血管障害が重要で、この時期に血糖コントロールを良好にしておくことで長く血管障害を抑制できるというこ

③ ACCORD, ADVANCE, VADT試験の概要

		ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数(人)		10,251		11,140		1,791	
平均観察期間(年)		3.5		5		6.3	
平均年齢(歳)		62.2		66		60.4	
平均罹病期間(年)		10		8		11.5	
二次予防の比率(%)		35		32		40	
治療法		強化療法群	従来療法群	強化療法群	従来療法群	強化療法群	従来療法群
HbA1c	介入前(%)	8.1		7.5		9.5	
	目標(%)	< 6.0		< 6.5		各国基準	
	介入後(%)	6.4		7.5		6.9	
心血管病変		10 %減少 ($p = 0.16$)		6 %減少 ($p = 0.32$)		13 %減少 ($p = 0.13$)	
細小血管症		網膜症 33 %減少 ($p = 0.003$)		14 %減少 ($p = 0.01$)		変化なし	
死亡		22 %増加 ($p = 0.04$)		7 %減少 ($p = 0.28$)		7 %増加 ($p = 0.61$)	
重篤低血糖発生率(%)		16.2		5.1		21.1	
体重変化(kg)		+ 3.5		+ 0.4		- 0.1	
		強化療法群 27.8 % (> 10)		- 1.0		+ 8.2	
インスリン使用率(%)		77.3		55.4		24.1	
		85		70			

HbA1c はすべて NGSP 値。

(Gerstein HC, et al. N Engl J Med 2008⁸⁾ / Patel A, et al. N Engl J Med 2008⁹⁾ / Duckworth W, et al. N Engl J Med 2009¹⁰⁾ / ACCORD Study Group ; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. N Engl J Med 2010¹¹⁾ を参考に作成)

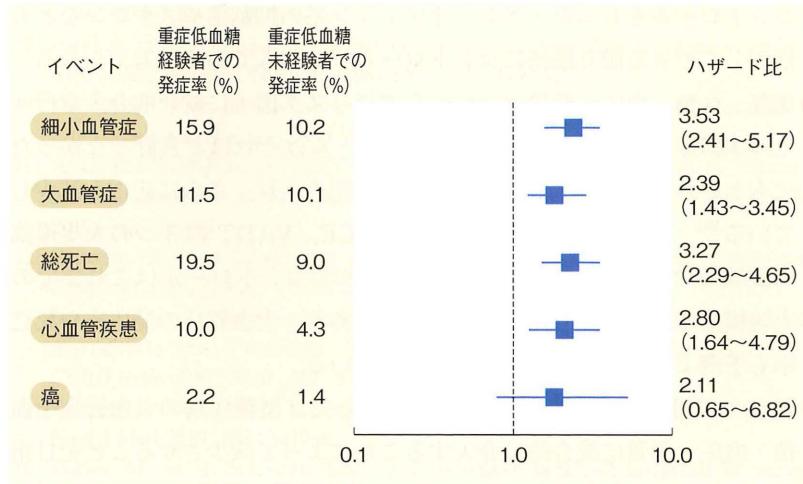
とを示している可能性もある。

● 進行した糖尿病における心血管リスクの抑制

- 糖尿病の病歴が長い患者に対して血糖の厳格コントロールにより心血管リスクが低減できるかどうかを検証する目的で、3つの大規模臨床試験、ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) が行われ、その結果が明らかになった⁸⁻¹¹⁾。
- いずれの試験でも、強化療法群ではこれまでにないほど HbA1c は低くコントロールされたが、いずれの試験においても厳格血糖コントロールによって大血管症を有意に抑制することはできなかった(③)。
- それどころか、ACCORD では、強化療法群で HbA1c (NGSP 値) 6.4 %、従来療法群で HbA1c (NGSP 値) 7.4 % と HbA1c は著明に改善したにもかかわらず、死亡率が 1,000 人・年あたり従来療法群 11 に対して強化療法群 14 と有意に増加していることが判明し、平均観察期間は 5 年の予定であったが、3 年半の時点では血糖値に対する強化療法は中止とな

ってしまった⁸⁾。その後、従来療法と治療を同じにして5年目まで追跡したデータでもこの傾向は変わらなかった¹²⁾。

- このように、この3つの大規模臨床試験では血糖値の厳格コントロールにより大血管症を抑制できるエビデンスは得られなかったが、ACCORDでは登録時のHbA1c(NGSP値)が8%未満の場合や心血管病変の既往がない患者では大血管症の発症が強化療法で有意に抑制されており、またVADTでも糖尿病の罹病歴が短いほど強化療法による大血管症の抑制が認められたとされている。これらのことから、厳格血糖コントロールは早期・軽症の糖尿病患者においては心血管リスクを低減させるのではないかと考えられる。
- 一方で、これらの試験における治療法が適切であったかどうかも検討される必要がある。ACCORDでは、目標であるHbA1c(NGSP値)<6%の達成の有無にかかわらず、血糖自己測定の値に応じて空腹時血糖値が100 mg/dL以上であったり、食後2時間値が140 mg/dL以上であったりした場合に、インスリン量を増やすなどの治療の強化が行われるという、およそ日常臨床とはかけ離れたプロトコールに則った治療が行われていた。
- 結果として、強化療法においては重篤な低血糖を経験した患者が16.2%も存在する。このような治療は低血糖・高インスリン血症を起こしていたであろうと考えられるが、これに伴って強化療法では平均で体重が3.5 kg増加し、また10 kg以上増加した人も27.8%存在した⁸⁾。
- ACCORD研究者らは低血糖と死亡とのあいだには関連がなかったと述べているが、低血糖が交感神経の緊張を介して致死的不整脈や急性冠症候群を引き起こすことも知られており、肥満による動脈硬化促進と合わせて、35%の心血管病変の既往患者を含んでいたACCORDの強化療法群において総死亡が増加した一因であるとも考えられる¹³⁾。
- また、VADTでもBMIによって定められた経口薬による初期治療で目標のHbA1cに達しなかった場合には、経口薬を変更する前にインスリン療法を開始することになっており、強化療法で8.2 kgも体重が増加しており、重症低血糖も21.1%も起きている¹⁰⁾。VADTも40%の2次予防症例を含んでおり、有意ではないものの強化療法で7%総死亡が増加している一因になっていた可能性がある。実際VADTでは、心血管死と最も相關のある危険因子は低血糖であったということである。
- ACCORDやVADTでは80%前後の強化療法症例がインスリン療法を受け、かつそのほとんどがSU薬を併用していたといわれている。このような治療法は、低血糖や高インスリン血症を引き起こしやすく、またもともと平均のBMIが30以上である両試験においては肥満をますます助長する要因になっていたと考えられる。



④ ADVANCE 試験における重篤低血糖の有無と、細小血管症・大血管症・総死亡・心血管疾患・癌のリスク

(Zoungas S, et al. N Engl J Med 2010¹⁴⁾を参考に作成)

- また、ACCORD, VADT に比して低血糖が少なかった ADVANCE 試験でも、一度でも重篤低血糖を起こした症例では心血管病変や死亡のリスクが有意に高まっている（④）¹⁴⁾。

● 糖尿病治療の課題

- これまでの大規模臨床試験の結果をみると、現行治療の問題点が浮かび上がってくる。すなわち、HbA1c にのみ目を奪われると、低血糖や体重増加によって、血糖降下によるベネフィットを上回って大血管症の増加を招いてしまう可能性がある。また、現行の薬物療法では SU 薬やインスリンなど HbA1c の低下作用の大きい薬剤ほどこのような副作用の危険を併せもつ。
- 一方で、2型糖尿病では、経年的に膵 β 細胞量が減少することが明らかになってきており¹⁵⁾、糖尿病が進行すれば、SU 薬やインスリンが必要となることが多い。
- したがって、低血糖や体重増加などの副作用を回避しつつ、高血糖も是正するという真の厳格血糖コントロールを達成して心血管リスクを低減させるには、糖尿病と診断されたらなるべく早期から生活習慣などの改善を図り、膵 β 細胞の保護を考えながら血糖値の正常化を目指して治療を行うことが重要である。
- 一方、進行した糖尿病患者では、前述のように膵 β 細胞数の減少もあってインスリン分泌が不十分となり SU 薬やインスリンなどが必要となることも多く、低血糖や体重増加の危険も大きくなる。
- 特に動脈硬化が進行している場合には、これらの危険を回避するために、症例によっては HbA1c の目標を JDS 値で 6.5 % 以上にしなければならない場合もありうると考えられる。このような場合には、血圧や脂質の

コントロールをレニン・アンジオテンシン系の抑制薬やスタチンなども活用してできる限り厳格にコントロールするべきであると考えられる。

- 実際、血糖・血圧・脂質の3つの心血管リスク因子に統合的介入を行った臨床試験 Steno2 では、血糖コントロールはそれほど良好でなかったにもかかわらず、心血管リスクの抑制が認められ、さらに死亡も減少している¹⁶⁾。また、ACCORD, ADVANCE, VADT の3つの大規模臨床試験では、血圧や LDL コレステロールのコントロールはこれまでの大規模臨床試験に比してきわめて良好であり、大血管症の発生率や死亡率も予測よりも非常に低い数値となっている。
- 現在わが国では、全国81の施設が参加して2型糖尿病の大血管症を血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって減少させることを目指したJ-DOIT3試験が行われている。強化療法群の目標HbA1c (JDS値)は5.8%であるが、3つの大規模臨床試験と異なりほとんど重篤な低血糖は起こっていない。
- Steno2 が160人の小規模な試験であり、また最近発表になった新規糖尿病患者に対する統合的介入試験 ADDITION-Europe (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care) が心血管イベント抑制の傾向しか示せなかったこともあり¹⁷⁾、2,542人を登録しているJ-DOIT3は、統合的介入の重要性を真の意味で証明し、これまでの大規模臨床試験では証明されなかった血糖厳格コントロールによる心血管リスク抑制効果が示される可能性も大いに期待されている。

(植木浩二郎)

●文献

- 1) Hotta N, et al. Causes of death in Japanese diabetics: A questionnaire survey of 18,385 diabetics over a 10-year period. *J Diab Invest* 2010;1:66-76.
- 2) Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
- 3) 堀田 餽ほか. アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991～2000年の10年間、18,385名での検討. *糖尿病* 2007;50:47-61.
- 4) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- 5) Gaede P, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 6) Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 7) Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- 8) Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl*

- J Med 2008; 358: 2545-59.
- 9) Patel A, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72.
 - 10) Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129-39.
 - 11) ACCORD Study Group : ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363: 233-44.
 - 12) Gerstein HC, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011; 364: 818-28.
 - 13) Bonds DE, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes : Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010; 340: b4909.
 - 14) Zoungas S, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010; 363: 1410-8.
 - 15) Butler AE, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52: 102-10.
 - 16) Gaede P, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580-91.
 - 17) Griffin SJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe) : A cluster-randomised trial. Lancet 2011; 378: 156-67.