

表2 厚生労働科学研究費補助金
戦略研究「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病 (45~69歳) HbA _{1c} ≥ 6.5 % (n=2,543)	
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中 (30%の減少が目標)	
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪, CABG, PCIまたは下肢切断, 網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間: 2008年12月まで, 追跡期間: 登録から2013年3月まで	
治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,272)
血糖	HbA _{1c} < 5.8 % (TZD誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5 %
血圧	< 120/75 mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dL (*LDL-C < 70 mg/dL) *CHDの既往 (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dL (*LDL-C < 100 mg/dL) *CHDの既往

Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

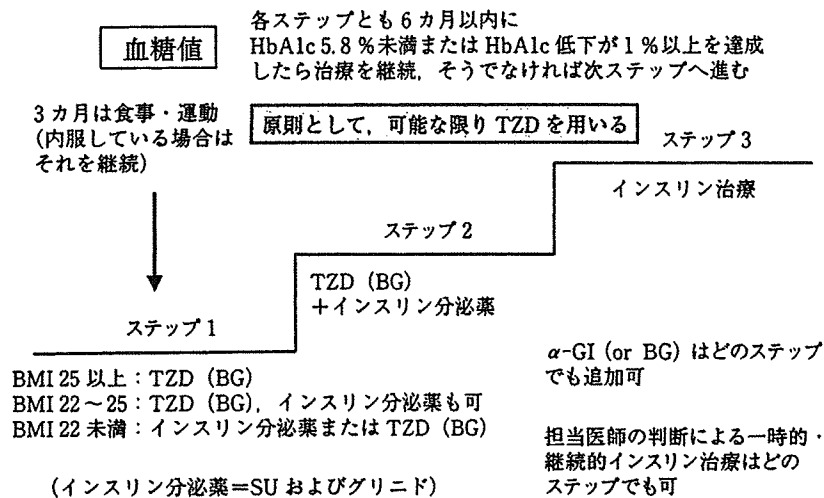


図3 強化療法群の治療概要—血糖値

ステップ1ではBMI (body mass index) に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にチアゾリジン誘導体 (TZD) を, インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し, 目標に達しない場合にはステップ2としてTZDとインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には, ステッ

プ3としてインスリン療法を開始している(図3)。血圧に関しては, ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) あるいはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を最大用量まで投与し, 目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬 (CCB) を追加し, さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する。脂

質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂またはエゼチミブを投与する。

生活習慣の改善をベースとしたきめ細かなステップアップ治療により、重篤な低血糖等の有害事象や極端な体重増加をほとんど起こさずに良好なコントロールが得られている。また本研究では、上記のような厳格な糖尿病治療が患者のQOLに与える影響を調査することで、患者にとって真に良い治療方法を探っていく予定である。研究の概要は本研究のウェブページ(<http://www.jdoit3.jp/>)にも掲載されているので参照されたい。

文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group : Lancet, 352 : 854, 1998.
- 2) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group : Lancet, 352 : 837, 1998.
- 3) Ohkubo, Y., et al. : Diabetes Res. Clin. Pract., 28 : 103, 1995.
- 4) Dormandy, J. A., et al. : Lancet, 366 : 1279, 2005.
- 5) Khaw, K. T., et al. : Ann. Intern. Med., 141 : 413, 2004.
- 6) Kawasumi, M., et al. : Endocr. J., 53 : 45, 2006.
- 7) ADVANCE Collaborative Group, Patel, A., et al. : N. Engl. J. Med., 358(24) : 2560, 2008.
- 8) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein, H. C., et al. : N. Engl. J. Med., 358(24) : 2545, 2008.
- 9) Adler, A. I., et al. : BMJ, 321 : 412, 2000.
- 10) Colhoun, H. M., et al. : Lancet, 364 : 685, 2004.

J-DOIT3 について

A Japanese mega-trial on diabetes, J-DOIT3

笹子 敬洋^{1,2}

門脇 孝³

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科¹ (教授²)、東京大学保健・健康推進本部³

Takayoshi Sasako^{1,2}

Takashi Kadowaki³

¹ Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan

² Division for Health Service Promotion, University of Tokyo, Japan

³ Professor, Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan

J-DOIT3 is a trial, sponsored by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, to investigate how diabetic complications should be prevented. Over 3,000 patients with type 2 diabetes associated with hypertension and/or dyslipidemia are recruited and followed for 7 years. Those allotted to the intensive therapy group receive comprehensive treatment for blood glucose, blood pressure and lipid, with strict control targets, for example HbA_{1c} <5.8%. The intensive therapy steps up medical treatment to achieve the targets every 3-6 months, with thiazolidinedione, ACEI/ARB and strong statin as the key drugs, each of which has enough evidence to prevent diabetic complications. Various kinds of intervention on lifestyle, for example frequent nutrition counseling and self-monitoring of blood glucose and blood pressure, are also programmed in the intensive therapy group, which may be effective to prevent hypoglycemia and weight gain. This unique trial is expected to serve evidence having a great influence on diabetes treatment of the world.

I | はじめに

現在日本では、J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases, 「2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療とのランダム化比較試験」) が進行中である。試験の規模、管理目標、治療戦略など、様々な面で独自色を打ち出すこの大規模臨床試験について、ここでまとめた。

II | これまでの臨床研究

英国で行なわれたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)¹を始めとする様々な臨床試験で、血糖を厳格に管理することで細小血管合併症の発症が抑制されることが示されてきた。デンマークで行なわれたSteno-2試験では、血糖、血圧、脂質の3項目を包括的に管理することで、細小血管合併症だけでなく大血管合併症も予防できることが明らかとなっている²。

しかしこれらの研究では、強化療法群であっても、HbA_{1c}を指標とする血糖コントロールが不十分な症例が多かった。すなわち、正常範囲、あるいはそれに近いレベルまで血糖コントロールを改善した場合、大血管合併

症が減少するか否かについては、エビデンスが得られていない。

最近になって、厳格な血糖管理を目指しても、大血管合併症や総死亡を減らすことができない、あるいは逆に増加させてしまう可能性が、複数の臨床試験によって示唆された。ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Control Evaluation) 試験, VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 試験がこれにあたる³⁵。これらの結果も踏まえて、大血管合併症予防の面から血糖管理を考えた場合、管理目標だけでなく治療戦略が重要である、という考え方が拡がりつつある。特に低血糖と体重増加の予防を、厳格な血糖コントロールと両立させることが、大血管合併症予防の鍵である可能性が考えられるようになってきた。

III | 厚生労働省の戦略研究

このような背景のもと、現在日本で進められているのが、J-DOIT3 試験である。この試験は、厚生労働省の戦略研究の一環として開始された³⁶。戦略研究とは、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関連して、国民の健康を守る政策上のエビデンスを生み出すため、新しいタイプの厚生労働科学研究として創設された、大型の臨床介入研究である。予め設定された研究課題に対し、研究の成果目標と研究方法の骨子を事前に定め、一般公募課題と比較しても大型の資金配分と長期の研究期間が与えられる、という特徴がある。

糖尿病予防のための戦略研究は、平成17年度に開始となった。その研究課題は、包括的な糖尿病対策を目指し、さらに3つに分かれている。すなわち、2型糖尿病の発症予防、受診中断率の減少、合併症の進展抑制、である。このうち3つ目にあたるのがJ-DOIT3研究であり、糖尿病による合併症の30%削減を目標として掲

げている。当科の門脇 孝を研究リーダーに、全国81の医療機関が参加し、平成18年6月から被験者の登録が開始となった。

IV | J-DOIT3 試験の概要

この試験の選択基準を、表1に示した。40-69歳の2型糖尿病で、HbA_{1c} 6.5%以上であり、高血圧症、または脂質代謝異常症、あるいはその両者を合併した症例を対象とする。この基準は、日常診療で糖尿病合併症のハイリスク群に該当する。また血糖、血圧、脂質のいずれについても、内服薬がないか比較的少なく、段階的な治療の強化が可能な症例が対象となる。虚血性心疾患や脳血管障害の既往のある、いわゆる二次予防の症例も、対象に含める。

その一方、糖尿病に対して既にインスリン治療を受けている者は、対象に含めていない。また増殖性網膜症や、腎不全、心不全など、臓器障害の進んだ症例も対象から外れる。なお、糖尿病の罹患期間やBMI (body mass index: 体格指数)、喫煙などは問わない。

一次エンドポイントは、死亡、心筋梗塞または脳卒中、二次エンドポイントは、腎症の発症・増悪、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術または下肢切断、網膜症の発症・増悪となっている。

全国で3,338例を目標とし、登録期間は約2.5年、追跡期間は約7年である。

表1 J-DOIT3試験の選択基準

- ・ 45歳以上70歳未満の2型糖尿病患者
- ・ HbA_{1c} ≥ 6.5% (内服なし、または経口糖尿病薬1剤または経口糖尿病薬1剤+αGI)
- ・ 高血圧または かつ脂質代謝異常
高血圧 血圧 ≥ 140/90 (内服なし)
または血圧 ≥ 130/80 (ARB、ACEI、長時間作用型CCBを計2剤まで)
- 脂質代謝異常 LDL-C ≥ 120 または TG ≥ 150 または HDL-C < 40 (内服なしまたは高脂血症治療薬1剤)

αGI: αグルコシダーゼ阻害薬, ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, CCB: カルシウム拮抗薬

表2 J-DOIT3試験の管理目標

	強化療法群の目標値	従来治療群の目標値
血糖	HbA1c<5.8%	HbA1c<6.5%
血圧	sBP<120mmHg かつdBP<75mmHg	sBP<130mmHg かつdBP<80mmHg
脂質	LDL-C<80mg/dL (冠動脈疾患の既往がある場合はLDL-C<70mg/dL) TG<120mg/dL HDL-C \geq 40mg/dL	LDL-C<120mg/dL (冠動脈疾患の既往がある場合はLDL-C<100mg/dL) TG<150mg/dL
生活習慣	BMI \leq 22	BMI \leq 24
食事	摂取カロリー制限,塩分制限 (1日6g以下),節酒,禁煙	糖尿病診療ガイドラインに従う
運動	15~30分の歩行を1日2回以上	糖尿病診療ガイドラインに従う

sBP: 収縮期血圧, dBP: 拡張期血圧

IV J-DOIT3 試験の管理目標

この試験の、血糖、血圧、脂質、および生活習慣の管理目標を、従来治療群と対比させながら表2に示した。従来治療群が、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿った治療を行なうのに対し、強化療法群では血糖のHbA1c 5.8%未満に代表されるように、極めて厳しい管理目標が掲げられている。

特に血糖の管理目標に関しては、日本糖尿病学会のガイドラインによれば、HbA1c 5.8%未満を「優」、HbA1c

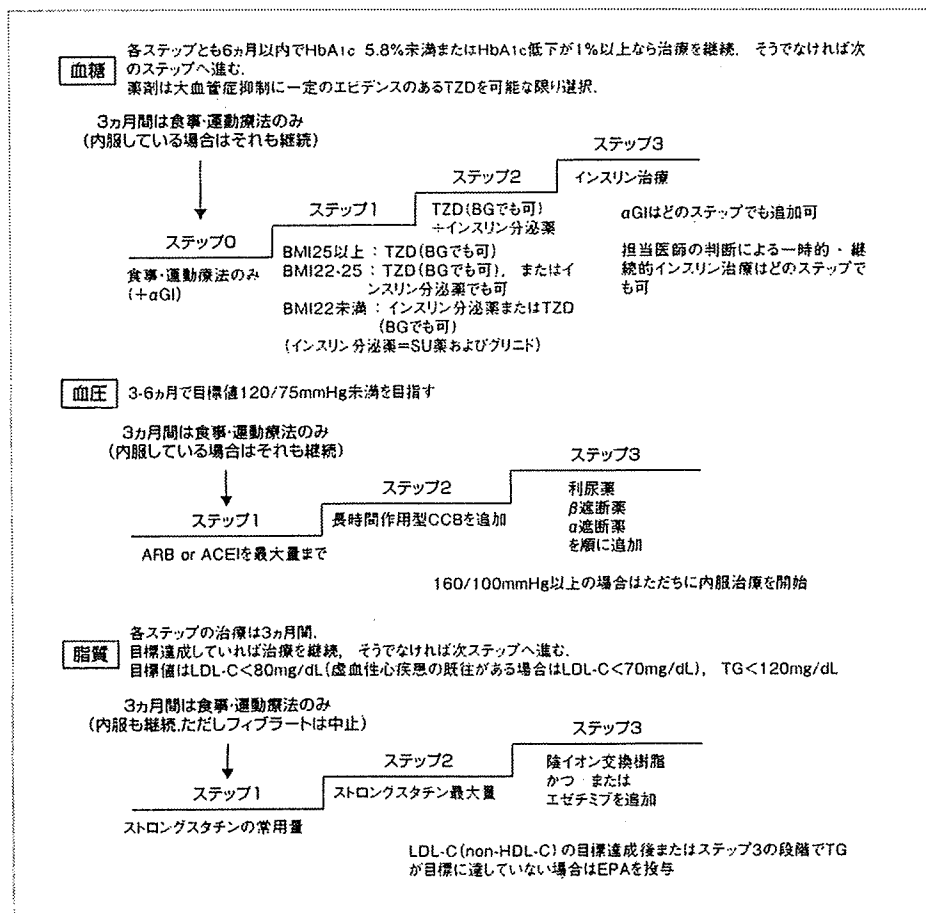


図1 J-DOIT3試験・強化療法の治療戦略 (薬物療法)

BG: ビグアナイド薬, SU: スルホニル尿素, EPA: イコサペンタエン酸エチル, TZD: チアゾリジン誘導体

5.8～6.4%を「良」としている⁷。J-DOIT3試験の強化療法は、「良」で満足せずに「優」を目指すことになる。

Ⅵ J-DOIT3 試験の治療戦略 —薬物治療—

この試験の、血糖、血圧、脂質の治療戦略を、図1に示した。本試験の治療戦略の特徴は、確実に合併症の発症を抑制するため、一次エンドポイントについて、明確なエビデンスが出ている薬剤を中心に据えた点である。また、3-6ヵ月という区切られた期間の中で管理目標を達成できているかの評価を繰り返し、達成できていなければ段階的に治療を強化していく、というのも特徴である。

血糖に関しては、TZD(チアゾリジン誘導体)を治療の中心に据えた。これは、本試験の一次エンドポイントの抑制が示されている糖尿病治療薬は、PROactive (PROspective pioglitAzon Clinical Trial In macroVascular Events)におけるピオグリタゾンだけだからである⁸。低血糖を回避しながら厳格な血糖コントロールを目指すためにも、本薬剤の担う役割は大きいと考えられる。

3-6ヵ月毎に、血糖の管理目標を達成できているかを評価しながら、ステップ1でTZDを中心とした経口血糖降下薬、ステップ2で経口血糖降下薬の併用、ステップ3でインスリン治療、という順で段階的に治療を強化していくプロトコルとなっている。また、ステップ3のインスリン治療まで進んでも、できるだけTZDを併用することが定められている。

血圧については、やはりエビデンスの蓄積されているACEI・ARBを中心に据えている。ステップ1でこれらの薬剤を最大量まで増量した後、ステップ2でカルシウム拮抗薬、ステップ3で利尿薬など他の降圧薬を追加するプロトコルとなっている。これはACEI・ARBの臓器保護効果、さらにはインスリン抵抗性や糖尿病の進展を予防する効果も期待してのものであるが、実際2009年に改訂された高血圧治療ガイドラインでも、糖尿病を合併

した高血圧症の第一選択薬はACEI・ARBとなっている⁹。

脂質についても同様に、ストロングスタチンが中心となっている。ステップ1で常用量のストロングスタチン、ステップ2で最大量のストロングスタチン、ステップ3で他の薬剤を追加するプロトコルである。

Ⅶ J-DOIT3 試験の治療戦略 —生活習慣介入—

これらの薬物治療に加え、本試験の強化療法では、生活習慣の改善に注力している点も重要である。生活習慣への介入として、頻回の栄養指導や専用教材の配布が行なわれる。また、血糖や血圧の自己管理のため、自己血糖測定器と血圧計を貸し出し、さらに運動量測定のためのライフコーダー貸し出しも行なう。

従来の糖尿病合併症予防の臨床試験では、これらの部分は十分重視されないこともあったが、低血糖や体重増加の予防と各危険因子の厳格な管理を両立するためには、このような生活習慣への改善が有効な可能性がある。

Ⅷ まとめ

血糖、血圧、脂質に包括的な介入を行なった臨床試験は、これまでのところSteno-2試験のみである。しかし、症例数が160例と少なく、強化療法群での平均HbA_{1c}も7.9%にとどまった、このSteno-2試験と比較しても、J-DOIT3試験はより多くの症例数で、より厳しい管理目標を掲げている。また、エビデンスのある薬剤を中心とした段階的な薬物治療、ならびに積極的な生活習慣への介入という点でも独自色を打ち出しており、世界的にも類を見ない大規模臨床試験と言っても過言ではない。

本試験は既に登録を終了しており、実際の参加症例は2,542例となった。試験開始から3年が経過したが、各危険因子のコントロールや、低血糖など有害事象の

発生を含め、今のところ順調に経過している。追跡期間は2013年までの予定であるが、糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として、その結果に大いに注目したい。

REFERENCES

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
4. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
6. Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 2006; 12: 73-4.
7. 日本糖尿病学会 編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 南江堂, 東京, 2007.
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
9. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 高血圧治療ガイドライン2009. 日本高血圧学会, 東京, 2009.

診療 controversy

—medical decision making のために—

日本人 2 型糖尿病患者における血糖はどこまで下げるべきか (ACCORD study を受けて)

◎それでも厳格なコントロールを目指すべき

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
植木浩二郎

◎厳格すぎるコントロールは危険

東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科
米国ピッツバーグ大学公衆衛生大学院
西村理明

それでも厳格なコントロールを目指すべき

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
植木浩二郎

Abstract

「診療 controversy」というタイトルの連載であるが、本件に関していえば、おそらく controversy は存在しないものと思う (少なくともわが国の糖尿病専門医のあいだでは)。糖尿病診療に携わるものは、1 型、2 型を問わず糖尿病患者の血糖値を健常者と同様に正常化することを目標に診療にあたっている。ただし、この場合の正常化とは単に HbA_{1c} の正常化を指すものではなく、低血糖を起さずに食前も食後も一定の範囲内に血糖をコントロールすることであって、しばしば困難を伴うことも事実である。仮に、内因性のインスリン分泌を移植などによらず健常者とまったく同じようにすることができる夢のような治療法が存在した

場合を想定してみれば、誰も血糖の厳格コントロールに異を唱えるものはないはずである。

今回発表になった ACCORD study では、強化療法群の HbA_{1c} をみると確かにこれまでの大規模臨床試験ではみられなかったほどの低下をみているが、総死亡が増加していた。これは、血糖値を正常化しようという試みが間違っていたわけではなく、その方法が適切でなかったものと考えられる。われわれが、この研究結果から学ぶべきことを述べたい。

血糖コントロールと大血管症

糖尿病の血管合併症には、網膜症・腎症・神経症などの糖尿病に固有の細小血管症と、虚血性心疾患や脳卒中・閉塞性動脈硬化症など動脈硬化を基盤とする大血管症が存在する。

細小血管症のもっとも重要な危険因子は血糖値であり、実際血糖コントロールとその抑制効果に関しては、1 型糖尿病の場合には米国で行われた

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) において、インスリン頻回注射による強化療法(試験終了時 HbA_{1c} 7.4%)で血糖コントロールすることによって、インスリン 1~2 回注射の従来療法(試験終了時 HbA_{1c} 9.1%)に比して網膜症などの細小血管症が有意に抑制されることが明らかにされ¹⁾、また 2 型糖尿病においても英国での UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) で、スルホニル尿素(SU)薬やインスリンによる強化療法(10 年間の観察で平均 HbA_{1c} が 7.0%)により、食事や運動による従来療法(平均 HbA_{1c} 7.9%)に対して、細小血管症が 25% 有意に抑制されることが示された²⁾。

一方で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 型糖尿病では DCCT で大血管症も強化療法により有意な抑制をみているものの、2 型糖尿病の場合には UKPDS では強化療法による有意な抑制が認められていなかった。2 型糖尿病では血糖値のコントロールによって大血管症が抑制されるということが証明されなかった原因として、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だった、等の原因が考えられた。実際①に関しては、Steno 2 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³⁾。②に関しては、UKPDS でも metformin 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ゾリジン薬(pioglitazone)により大血管症を有意に抑制できている^{4,5)}。③については、UKPDS の解析でも HbA_{1c} 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

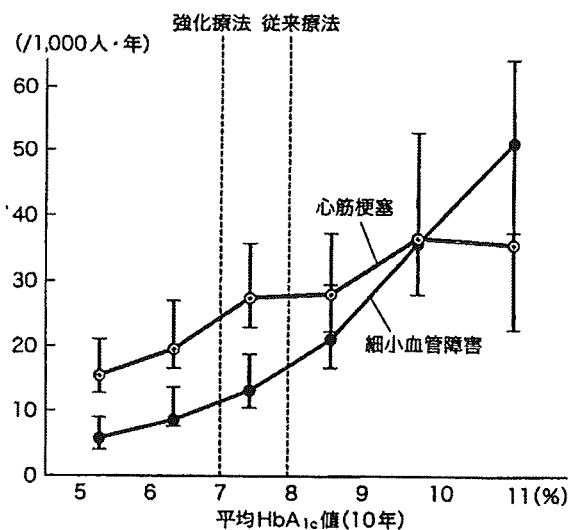


Fig. 1. UKPDS における HbA_{1c} と合併症発症リスクの相関

[文献 6) より引用、改変]

大きな差がなく、HbA_{1c} 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た⁶⁾ (Fig. 1)。また、観察研究ではあるが Epic (European Prospective Investigation into Cancer) -Norfolk 研究では HbA_{1c} <5% の集団と比較すると男性では HbA_{1c} が 5.5~5.9% でも心血管病変のリスクが 50% も高いことが示されている⁷⁾ (Table 1)。

ACCORD study の結果とその意味

UKPDS の結果を受けて、そこでは解答が出なかった血糖値のコントロールにより 2 型糖尿病患者(とくにある程度病歴の長い患者)の大血管症が抑制できるかどうかという問いに答えるべく、血糖値を正常値に近づけるような厳格コントロールにより大血管症が抑制できるかどうかを検証するいくつかの大規模臨床試験が計画された。その一つが、ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) であり、2008 年その結果の一部が発表された。

Table 1. イギリス一般住民における HbA_{1c}と心血管病変・総死亡リスクの関連(年齢補正した相対危険度)

	HbA _{1c}	<5%	5~5.4%	5.5~5.9%	6~6.4%	6.5~6.9%	≥7%
男性	心血管障害	1	1.23	1.56	1.79	3.03	5.01
	総死亡	1	1.25	1.57	1.80	3.49	3.38
女性	心血管障害	1	0.89	0.98	1.63	2.37	7.96
	総死亡	1	1.02	1.28	1.61	1.70	6.91

[文献7)より引用, 改変]

ACCORD では心血管病のハイリスクの患者を 10,251 名リクルートし, 血糖値に関しては HbA_{1c} <6.0% を目指す強化療法群と 7.0% ≤ HbA_{1c} ≤ 7.9% を目指す従来療法群にランダムに割り付けて, 非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死を一次エンドポイントとして観察した試験である。血糖コントロールは, 試験開始時の HbA_{1c} の中央値は 8.1% であったが, 1 年後には強化療法群で HbA_{1c} 6.4%, 従来療法群で 7.4% となり, 以後試験終了時まで変化はなかった。平均観察期間は 5 年の予定であったが, 死亡率が 1,000 人・年あたり血糖コントロール従来療法群 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, 3 年半の時点で血糖値に対する強化療法は中止となった。

一方で, 非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死という一次エンドポイントは強化療法のほうが 10% 低下していたが有意ではなかった⁸⁾。ACCORD では, 目標である HbA_{1c} <6% の達成の有無にかかわらず, 血糖自己測定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 (Table 2)。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 以上増加した症例も 27.8% 存在した⁸⁾。ACCORD 研究者らは低血糖と死亡との間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, 77% 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 薬を併用していたこともあり, ことに二次予防例において不整脈によるイベントを誘発したと考えられている。

低血糖を起こさずに血糖値のコントロールを図ることの必要性

2 型糖尿病はグルコース応答性のインスリン分泌が障害されている疾患であるので, 発症早期や血糖コントロールが良好になるとしばしば食前血糖は正常に近く食後高血糖が HbA_{1c} に寄与する割合が大きくなっていく。また, このような食後高血糖による血糖値の振幅の大きさが, 血管内皮細胞における酸化ストレスの増大などを介して心血管イベントの発症に関与していることが示唆されている。実際, DECODE 試験などの疫学的研究でも食後高血糖が死亡リスクと相関していることが認められており⁹⁾, また α -グリコシダーゼ阻害薬 (α -GI) を用いた STOP-NIDDM 試験でも, 食後高血糖の是正による心血管イベントの減少が示唆されている¹⁰⁾。したがって, 食後高血糖の是正は, 大血管症の抑制のために非常に重要で

Table 2. ACCORD, ADVANCE, VADT 試験の概要

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	10,251 人		11,140 人		1,791 人	
平均観察期間	3.5 年		5 年		6.3 年	
平均年齢	62.2 歳		66 歳		60.4 歳	
平均罹病期間	10 年		8 年		11.5 年	
二次予防の比率	35%		32%		40%	
HbA _{1c} (前)	8.1%		7.5%		9.5%	
HbA _{1c} (目標)	<6.0%	7~7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8~9%
HbA _{1c} (後)	6.4%	7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%
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	発表予定		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	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.1%	9.7%
体重変化	+3.5 kg+0.4 kg 強化 27.8%(>10 kg)		-0.1 kg	-1.0 kg	+8.2 kg	+4.1 kg
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

あると考えられる。

しかしながら、比較的良好な血糖コントロールの患者において、低血糖を起こすことなく食後高血糖を是正するにはいくつかの工夫が必要である。グリニド系の薬剤や α -GIをうまく使って、グルコース応答性のインスリン分泌を高めるあるいは食事由来グルコース吸収のタイミングを内因性インスリン分泌と同期させることにより、低血糖のリスクを低減させることができる。近年2型糖尿病では、膵 β 細胞の量が減少していくことがわかってきたが¹¹⁾、長期的に内因性のインスリン分泌を保ち低血糖を起こさずに食後過血糖を是正していくためには、 β 細胞量の保持あるいは増殖作用があるような治療法も念頭に置く必要がある。このような意味では β 細胞に過大な負荷をかけないために、生活習慣の改善やインスリン感受性増強薬などの積極的使用によって、SU薬の量が過剰にならないようにすることも大切であると考えられる。また、これらのことは、インスリン

使用時にもインスリン量を軽減させ低血糖リスクを低下させることにつながるものと考えられる。さらに、近々わが国でも使用可能になると考えられるインクレチンアナログやDPPIV阻害薬は、低血糖を起こさずにグルコース応答性のインスリン分泌を増大させるのみならず、インクレチンの作用により β 細胞の増殖作用ももつことが期待されている¹²⁾。実際、ACCORDにおいても使用薬剤と死亡のリスクをみるとSU薬やインスリンにおいてリスクが高く、低血糖を起こしにくく体重減少作用もあるGLP-1アナログ製剤で有意に死亡のリスクが軽減している。

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。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結果、従来療法群も強化療法と同じ治療内容に移行し血糖コントロールもその後10年にわたって両群間に差を認めなくなった。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

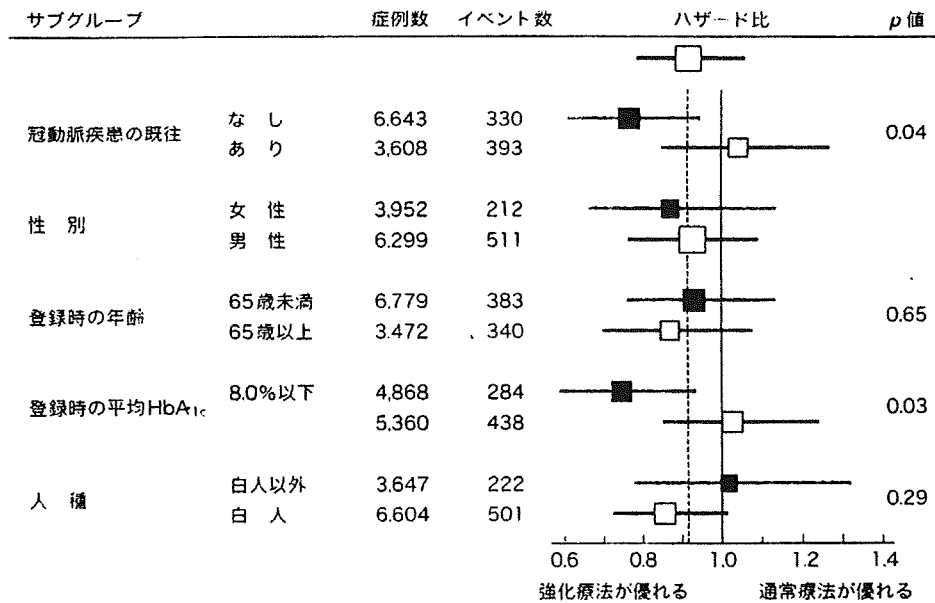


Fig. 2. ACCORD における患者背景と強化療法の有効性
 [文献8)より引用, 改変]

の差が維持され、驚くべきことに最初の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¹³。同様の結果は前述の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 研究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その後11年にわたって継続して認められており、metabolic memory あるいは legacy effect といわれている¹⁴。これらのことから、糖尿病発症早期であればβ細胞の減少も進んでおらず、食後高血糖をターゲットにして低血糖を起こさずに厳格な血糖コントロールを達成することも比較的容易であることを考えると、大血管症の予防のためには発症早期からの積極的介入が必要で

あることを示唆している。

一方、心血管病変の既往をもった糖尿病患者には、低血糖や高インスリン血症、体重増加を起さないような慎重な治療が望まれる。ACCORDでも、試験開始時のHbA_{1c}が8%未満の患者や、冠動脈疾患の既往がない患者では強化療法で有意に大血管症を抑制しており、糖尿病発症早期で動脈硬化が進行していない時期であれば、ACCORDのように治療内容が必ずしも適切でなくても血糖値の低下によって大血管症を抑制できることが示唆されている。一方で動脈硬化が進行している患者においては、血圧や脂質のコントロールをできる限り厳格に行うことも重要と考えられる。実際 ACCORD 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ことも忘れてはならない。

おわりに

今回、ACCORD と同時にあるいは少し遅れて同じように血糖の厳格コントロールにより大血管症が抑制できるかどうかを検討した ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) の結果も発表された^{15,16)}。概要は Table 2 のとおりだが、いずれも傾向はあったものの血糖コントロールにより大血管症を有意に抑制できるエビデンスは得られなかった。Table 2 に示すように、VADT では著しい体重増加や高い低血糖の発症率が悪影響を及ぼしていることが考えられるし、ADVANCE では低血糖の発現率も低く体重増加もないが、有意な差を認めるには UKPDS のように今後何年かを要するのではないかとわれている。VADT では、心血管病変の予測因子としてもっとも鋭敏であったのは低血糖であったといひ、また強化療法は糖尿病の罹病期間が短いほど大血管症抑制に効果があったとしている。

結論として、これらの一連の臨床試験が示しているのは、糖尿病は早期軽症のうちから血糖値を含めたリスクの厳格コントロールを図ることである。残念ながらその時期を逸して罹病期間が長く動脈硬化が進行している例では、血圧や脂質のコントロールを厳格にし、血糖値のコントロールは低血糖を防止することを念頭に常に置いておく必要がある。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977, 1993
- 2) 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 (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837, 1998
- 3) Gaede P et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383, 2003
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854, 1998
- 5) Dormandy JA et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279, 2005
- 6) Turner RC et al: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 316: 823, 1998
- 7) Khaw KT et al: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413, 2004
- 8) Gerstein HC et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545, 2008
- 9) Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397, 2001
- 10) Chiasson JL et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072, 2002
- 11) Butler AE et al: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102, 2003
- 12) Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696, 2006
- 13) Holman RR et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577, 2008
- 14) Nathan DM et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643, 2005
- 15) Patel A et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560, 2008
- 16) Duckworth W et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129, 2009

2 UKPDS, Steno-2試験から明瞭に示されたメタボリックメモリーからのメッセージ

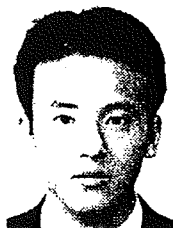
—糖尿病の罹患期間の短いうちに厳格な血糖コントロールを目指すことの重要性—

■ 笹子 敬洋^{1),2)}・

植木 浩二郎¹⁾・門脇 孝¹⁾

1) 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

2) 東京大学保健・健康推進本部



笹子 敬洋
2003年東京大学医学部医学科卒業。05年東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科入局。東京大学大学院医学系研究科入学。09年東京大学保健・健康推進本部助教。

Key words : 血糖コントロール, 強化療法, 血管合併症

Abstract

UKPDSでは早期に血糖コントロールを行なうことで、Steno-2試験では血糖、血圧、脂質への包括的な管理を行なうことで、それぞれ糖尿病合併症を長期的に抑制できることを示している。その一方、血糖コントロールのみで大血管合併症を抑制しようとした場合、その抑制効果が明らかとなるまで10年単位の時間を要する可能性も示唆されている。今後の課題として、正常血糖付近まで血糖を厳格にコントロールすることが本当に有用か、糖尿病罹患期間の長い症例でも同様のコントロールを行なうべきなのか、の2点が挙げられる。

はじめに

糖尿病治療を考える上で、メタボリックメモリーの重要性を強く示唆する結果が、2008年に発表となった2つの臨床試験から得られた。すなわち英国で行なわれたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) と、デンマークで行なわれたSteno-2試験であり、いずれも、一定期間良好な血糖コントロールがなされた場合、血管合併症の発症が長期的に抑制される、というものであった¹⁾。

これらの結果をより詳細に解析しつつ、また同時期に行なわれた他の臨床試験の結果も

参照しながら、あるべき血糖管理の戦略について改めて考えてみたい。

1. UKPDS80 : 厳格な血糖コントロールの長期予後

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) は、新規発症の2型糖尿病症例を対象とした臨床試験である。本試験では、スルホニル尿素とインスリンを中心とした強化療法群と、食事療法を中心とした従来治療群に割りつけを行ない、1997年の試験終了まで平均10年間の追跡がなされた。

強化療法群 (平均HbA1c 7.0%) では従来治療群 (平均HbA1c 7.9%) に比べ、全ての糖尿病関連エンドポイントは12%、細小血管障害については25%、各々有意な抑制が見られた。しかし、心筋梗塞に関しては16%の低下が見られたものの、統計学的に有意ではなく、また総死亡と脳卒中にも差が見られない、という結果であった (UKPDS33)²⁾。

試験終了後、被験者は強化療法群と従来治療群の区別なく診療を受け、年1回の定期フォローのみ継続となった。HbA1cや体重などのデータは2002年まで追跡され、その後もエ

Metabolic memory: insight clearly drawn from UKPDS and Steno-2 study. Takayoshi Sasako, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki. 1) Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo. 2) Division for Health Science Promotion, University of Tokyo.

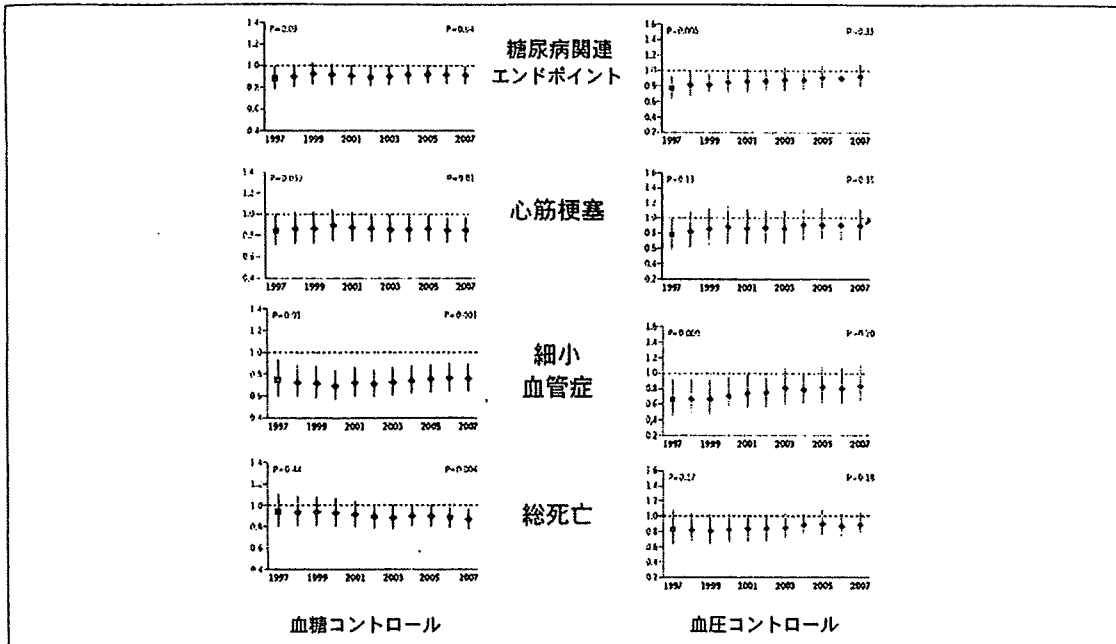


図1 UKPDS：強化療法群における従来治療群に対する相対リスク

ンドポイントに関する調査が2007年まで続けられた。

試験終了後1年で、両群の血糖コントロールには差がなくなり、体重にも明らかな差は見られなかった。しかしながら、試験終了後10年が経過した時点でも、全ての糖尿病関連エンドポイントは9%、細小血管障害については24%、いずれも強化療法群に割りつけられた群で、有意な抑制が依然として認められた。更に、試験終了時点では明らかな差が見られなかった心筋梗塞と総死亡についても、前者は15%、後者は13%、それぞれ有意な抑制を示した (UKPDS80) ¹⁾。これらの結果を図1左半に示す。なお、脳卒中については、試験終了後10年の時点でも、やはり両群間で明らかな差を認めなかった。

このことは、糖尿病と診断された後、最初の10年間に厳格な血糖コントロールを行なうことで、その後10年が経過しても細小血管合

併症の抑制効果は持続し、かつその時点でようやく心筋梗塞や総死亡に対する効果が現われてくる、と解釈することができる。

UKPDSの研究者たちはこの現象を、血糖コントロールの「遺産効果 (legacy effect)」と呼んでいる。

2. UKPDS81：厳格な血圧コントロールの長期予後

一方UKPDSの被験者のうち、高血圧症を合併する症例は、降圧療法に関しても無作為の割りつけを受けた。すなわち、ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬、またはβ遮断薬を用いた強化療法群 (目標血圧 150/85) と、その他の薬剤を用いた従来治療群 (目標血圧 180/105) である。

同じく平均10年間のフォローで、強化療法群 (平均血圧 142/88) では従来治療群 (平均

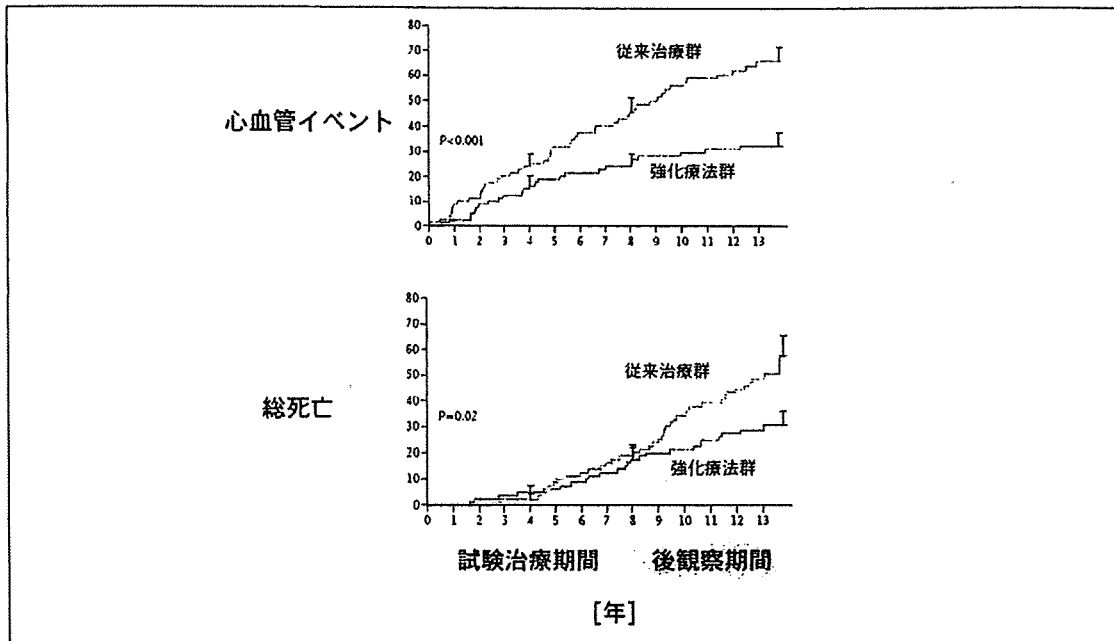


図2 Steno-2試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

血圧 154/87) に比べ、全ての糖尿病関連エンドポイントは24%、細小血管障害は37%、脳卒中は44%、いずれも有意な抑制が見られた。しかし、心筋梗塞に関しては21%、総死亡に関しては18%、それぞれ低下が見られたものの、統計学的に有意ではない、という結果であった (UKPDS38) ⁹⁾。

試験終了後もフォローは続けられ、試験終了後1年で、両群の血圧コントロールには差が認められなくなった。試験終了後10年が経過した時点で、全ての糖尿病関連エンドポイントは7%、糖尿病関連死亡は16%、細小血管障害については16%、脳卒中についても23%の抑制にとどまり、いずれも有意な変化が消失していた。心筋梗塞に関しても10%、総死亡に関しては11%、それぞれ低下が見られたものの、やはり統計学的に有意ではない、という結果であった (UKPDS81) ⁹⁾。これらの結果を図1右半に示す。

このことは、糖尿病と診断された後、最初の10年間に厳格な血圧コントロールを行なっても、その後もコントロールを継続しないと、血管合併症や総死亡に対する効果が失われてしまう、と解釈することができる。これは血糖コントロールの場合と、明らかな対照をなす結果である。

3. Steno-2試験：血糖・血圧・脂質の包括的管理の長期予後

Steno-2試験は、微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病症例を対象に、血管合併症の予防効果を解析した臨床試験である。この試験では強化療法群と従来治療群に割りつけ、強化療法群では血糖、血圧、脂質の3項目の包括的な管理と共に、生活習慣への介入を行なった。中でも血糖については、目標HbA1cが、強化療法群で6.5%未満、従来治療群で7.5%未満

(2000年のガイドライン改訂後は6.5%未満)と定められ、強化療法群での治療は、スルフォニル尿素とピグアナイド薬、及び中間型インスリンを中心に行なわれた。被験者の糖尿病罹患期間は、登録時で平均5.8年であり、2001年の試験終了まで、平均7.8年間のフォローがなされた。

強化療法群(平均HbA1c 7.9%)では従来治療群(平均HbA1c 9.0%)に比べ、心血管関連死亡、心筋梗塞、脳卒中などを含む複合心血管イベントが53%、腎症が61%、網膜症が58%、自律神経障害が63%、それぞれ有意に抑制された。ただ血圧と脂質については、目標(血圧 140/85, 総コレステロール190, 中性脂肪150, ガイドライン改訂後は血圧 130/80, 総コレステロール175, 中性脂肪150)を達成できた割合が45-70%に達したのに対し、血糖について目標(HbA1c 6.5%)を達成できたのは約15%にとどまった⁹⁾。

試験治療終了後、被験者は強化療法群と従来治療群の区別なく診療を受けたが、この点はUKPDSと同様である。5.5年が経過した時点で強化療法群でのHbA1c, 総コレステロールは試験治療中と同水準を保っていた一方、収縮期血圧については強化療法群で試験治療中よりも上昇したが、いずれも両群間の差は縮小した。この結果、総死亡が46%と有意な減少を示した他、心血管イベントは59%、腎症は56%、網膜症は43%、自律神経障害が47%と、依然として有意な低下を示すことが明らかとなった⁹⁾。これらの結果を図2に示す。

この結果は、新規発症でなく微量アルブミン尿を伴う糖尿病でも血糖に加え、血圧、脂質を含めた包括的なコントロールを行なうことで、血管合併症や総死亡に対する有益な効果が長期的に持続する可能性が示唆された。

4. ADVANCE試験

UKPDSやSteno-2試験で得られた結果と矛盾しない知見は、他の臨床試験でも得られている。

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Control Evaluation) 試験は北米に加え、欧州、アジア、豪州を含む地域で行なわれた臨床試験で、大血管障害の既往または高リスクの2型糖尿病症例を対象として行なわれた。強化療法群(目標HbA1c 6.5%未満)と従来治療群(各地域のガイドラインに準拠)に割りつけられてフォローが行なわれた。被験者の糖尿病罹患期間は、登録時で平均8年であったが、強化療法がSU剤を治療の中心に据えている点ではUKPDSに近いと言えよう。

中央値5年の追跡の結果、強化療法群にて心血管イベントは6%、総死亡は7%、いずれも有意でないながら減少を認めた¹⁰⁾。かつこれらの差は、フォロー期間が4-5年を越えた時期から徐々に開いており、更に長期に渡って観察することによって、より明らかな差を認められる可能性があると考えられている。

5. VADT

北米で行なわれたVADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) からも、興味深い知見が得られている。2型糖尿病症例を対象として行なわれた。強化療法群(目標HbA1c 6.0%未満)と従来治療群(目標HbA1c 8.0-9.0%)に割りつけられてフォローが行なわれた。被験者の糖尿病罹患期間は、登録時で平均11.5年であったが、強化療法はチアゾリジン誘導体であるロシグリタゾンを中心に据えたプロトコル

であった。

平均6.3年の追跡の結果、両群で心血管イベントと総死亡に明らかな改善は見られなかった。ただそのサブ解析によれば、罹病期間が短い方が、強化療法群の従来治療群に対する心血管イベントのハザード比が低い傾向が認められた。逆に罹病期間が15年を越えてくると、強化療法を行なうことで寧ろ心血管イベントが増加する可能性が示唆された⁹⁾。

6. J-DOIT3

これらの臨床試験に加え、今後の糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として、非常な注目を集めているのが、日本で進行中のJ-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases) である。新規登録は終了しており、参加症例数は2542例となった。観察期間は4年目に入っている。

この試験の特色は、血糖、血圧、脂質の3項目に対し、包括的かつ厳格なコントロールを目指している点である。血糖に関しては、大血管合併症抑制のエビデンスのあるチアゾリジン誘導体のピオグリタゾンを中心に据え、HbA1c 5.8%未満という、現行のガイドラインよりも厳しい目標を掲げ、また積極的な生活介入を定めている点も特徴である。なお、糖尿病の罹病期間については特に制限を設けていない⁹⁾。

正常血糖に近い水準まで血糖コントロールを行なうことは、本当に有益か、その効果は長期的に持続するの否かについては、未だに明らかでないが、J-DOIT3の結果が1つの解答を与えるのではないかと期待されている。

おわりに

UKPDSでは早期に血糖コントロールを行なうことで、Steno-2試験では血糖、血圧、脂質への包括的な管理を行なうことで、それぞれ糖尿病合併症を長期的に抑制できることを示している。その一方、血糖コントロールのみで大血管合併症を抑制しようとした場合、その抑制効果が明らかとなるまで10年単位の時間を要する可能性も示唆されている。

今後の課題としては、正常血糖付近まで血糖を厳格にコントロールすることが本当に有用か、糖尿病罹病期間の長い症例でも同様のコントロールを行なうべきなのか、の2点が挙げられ、J-DOIT3を含めた今後の研究試験に注目したい。

文 献

- 1) N Engl J Med 359, 1577-1589, 2008.
- 2) N Engl J Med 358, 580-591, 2008.
- 3) Lancet 352, 837-853, 1998.
- 4) BMJ 317, 703-713, 1998.
- 5) N Engl J Med 358, 1565-1576, 2008.
- 6) N Engl J Med 348, 383-393, 2003.
- 7) N Engl J Med 358, 2560-2572, 2008.
- 8) N Engl J Med 360, 129-139, 2009.
- 9) Nat Med 12: 73-74, 2006.

第30回日本肥満学会

下記の日程で第30回日本肥満学会を開催いたします。

会長：大関武彦（浜松医科大学小児科学） 会期：2009年10月9日(金)～10日(土) 会場：アクトシティ浜松
 プログラム抜粋：シンポジウム1「ヒトの肥満・摂食異常のためのモデル動物」座長：矢田俊彦（自治医科大学）
 シンポジウム2「脂肪細胞と2型糖尿病」座長：門脇孝（東京大学）
 事務局：浜松医科大学小児科学 TEL: 053-435-2312 FAX: 053-435-2311
 本誌バックナンバーを販売する予定です。

血糖コントロールによって、細小血管障害発症予防、大血管障害予防、死亡率の低下は可能か 2

2 型糖尿病治療のエビデンス

笹子敬洋 植木浩二郎 門脇 孝

ささこ たかよし：東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科，東京大学保健・健康推進本部，うえき こうじろう，
かどわき たかし：東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

● はじめに

糖尿病治療の大きな目的のひとつは、細小血管障害や大血管障害などの血管合併症の予防にある。この観点から、2型糖尿病患者に対して、どのような方法を用いて、何を目標に治療を進めていけばよいのか、これまでに得られているエビデンスをもとに考えてみたい。

● 新規発症糖尿病と血糖コントロールのエビデンス

イギリスで行われた UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) は、2型糖尿病治療のエビデンスを考えるうえで欠かせない臨床試験である。本試験の対象は、新規発症の2型糖尿病症例である。被験者を、スルホニル尿素 (SU) 薬とインスリンを中心とした強化療法群と、食事療法を中心とした従来治療群に割り付けを行い、1997年の試験終了まで平均10年間の追跡がなされた。

強化療法群 (平均 HbA_{1c} 7.0%) では従来治療群 (平均 HbA_{1c} 7.9%) に比べ、すべての糖尿病関連エンドポイントは12%、細小血管障害については25%、それぞれ有意な抑制がみられた。しかし、心筋梗塞に関しては16%の低下がみられたものの、統計学的に有意ではなく、また総死亡と脳血管障害にも差がみられない、という

結果であった (UKPDS 33)¹⁾。このことは、2型糖尿病に対してより厳格な血糖コントロールを行うことで、少なくとも細小血管合併症は有意に抑制することができることを示している。しかし、総死亡や大血管合併症をいかに防ぐか、という課題は残った。

試験終了後、被験者は強化療法群と従来治療群の区別なく診療を受け、年1回の定期フォローのみ継続となった。HbA_{1c}や体重などのデータは2002年まで追跡され、その後もエンドポイントに関する調査が2007年まで続けられた。

試験終了後1年で、両群の血糖コントロールには差がなくなり、体重にも明らかな差はみられなかった。しかしながら、試験終了後10年が経過した時点でも、すべての糖尿病関連エンドポイントは9%、細小血管障害については24%、いずれも強化療法群に割り付けられた群で、有意な抑制が依然として認められた。さらに、試験終了時点では明らかな差がみられなかった心筋梗塞と総死亡についても、前者は15%、後者は13%、それぞれ有意な抑制を示した (UKPDS 80)²⁾。これらの結果を図1に示す。なお、脳血管障害については、試験終了後10年の時点でも、やはり両群間で明らかな差を認めなかった。

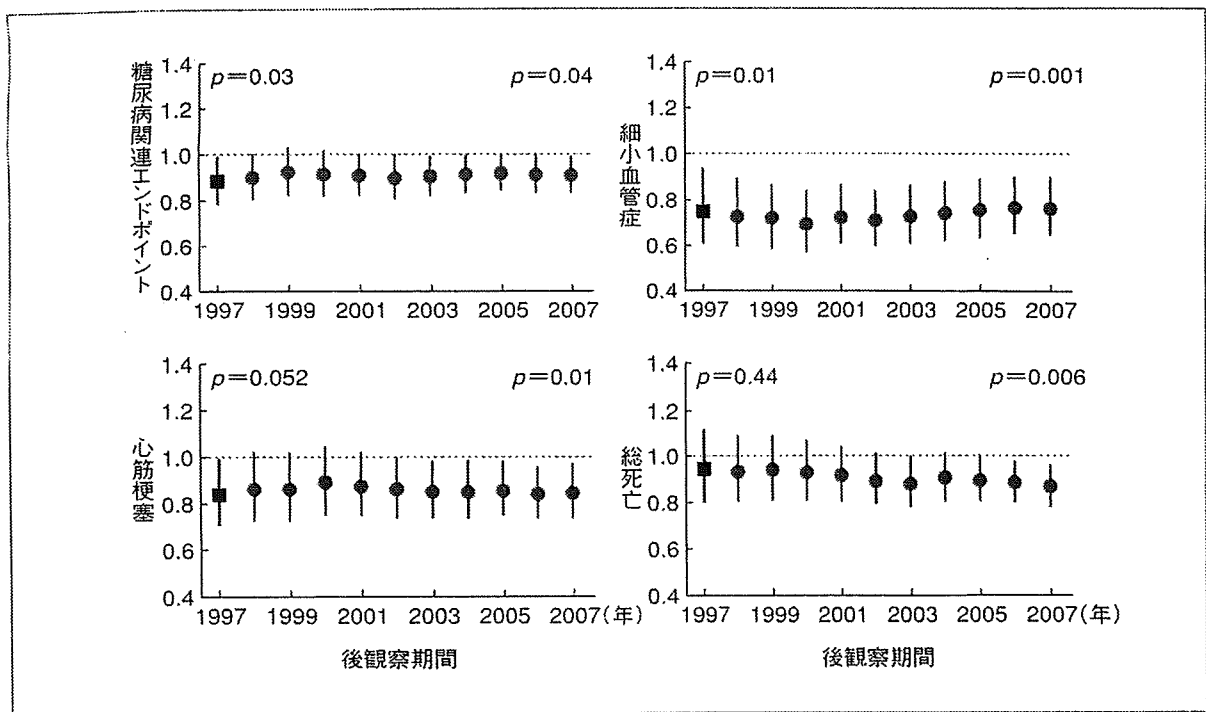


図 1 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) : 強化療法群における従来治療群に対する相対リスク

このことは、糖尿病と診断された後、最初の10年間に厳格な血糖コントロールを行うことで、その後10年が経過しても細小血管合併症の抑制効果は持続し、かつその時点でようやく心筋梗塞や総死亡に対する効果が現れてくる、と解釈することができる。

● 血糖・血圧・脂質の包括的管理のエビデンス

Steno-2 試験はデンマークで行われ、微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者を対象に、血管合併症の予防効果を解析した臨床試験である。この試験では強化療法群と従来治療群に割り付け、強化療法群では血糖、血圧、脂質の3項目の包括的な管理とともに、生活習慣への介入を行った。なかでも血糖については、目標HbA_{1c}が、強化療法群で6.5%未満、従来治療群で7.5%未満(2000年のガイドライン改訂後は6.5%未満)と定められ、強化療法群での治療は、SU薬とビッグナイド薬、および中間型インスリンを中心に行われた。被験者の糖尿病罹患期間は、登録時で平均5.8年であり、2001年の

試験終了まで、平均7.8年間のフォローがなされた。

強化療法群(平均HbA_{1c} 7.9%)では従来治療群(平均HbA_{1c} 9.0%)に比べ、心血管関連死亡、心筋梗塞、脳卒中などを含む複合心血管イベントが53%、腎症が61%、網膜症が58%、自律神経障害が63%、それぞれ有意に抑制された。ただ血圧と脂質については、目標(血圧140/85 mmHg、総コレステロール190 mg/dL、中性脂肪150 mg/dL、ガイドライン改訂後は血圧130/80 mmHg、総コレステロール175 mg/dL、中性脂肪150 mg/dL)を達成できた割合が45~70%に達したのに対し、血糖について目標(HbA_{1c} 6.5%)を達成できたのは約15%にとどまった³⁾。

このことは、2型糖尿病に対して、血圧・脂質も含めた包括的な治療を行うことで、細小血管合併症だけでなく、総死亡や大血管合併症についても抑制できることを示している。試験治療終了後、被験者は強化療法群と従来治療群の区別なく診療を受けたが、この点はUKPDSと