

ります。

途中で通院を止めやすい人は、若い男性、特に会社員です。上役がいて、なかなか途中で帰ることができない。そういう人に限って血糖コントロールが非常に悪い患者さんが多いです。お年を取った方は、割合まじめに来ておられます。仕事が忙しい患者さんが多いので、それをどうするかということですが。

ただ、糖尿病になって非常に悪いかと申しますと、そうでもないこともあります。というのは、それをきっかけに検診を受けたり、あるいはがんが早期に発見されたりということもあります。それをきっかけにいろんな病気も分かり、かえって長生きする原因にもなります。

小学校から健康教育を

人生は長いですから、小学生からこれを予防するように生活習慣をきっちり教えていただくというのは、先生方のお役目ではないかと思えますので、「舌」を悪くしないように、その感覚を古来の日本人並みに戻していただきたいと思えます。そして長い人生、アクティブで健康的な人生を過ごしていただくためには、継続が非常に大事だということを申し上げて、私の講演とさせていただきます。ご清聴どうもありがとうございました。

プロフィール

○主な略歴

昭和42年 大阪大学医学部卒業
昭和45年 米国留学 セント・ルイス大学 内科レジデント
～ カンサス大学医学部 内分泌・糖尿病 臨床フェロー
53年 スタンフォード大学 内分泌・代謝 NIHフェロー
昭和53年 滋賀医科大学第3内科 助手
昭和56年 同 講師
平成4年 富山医科薬科大学第1内科 教授
平成12年 同 附属病院 病院長・副学長
平成16年 独立法人富山医科薬科大学 理事・副学長・病院長
平成17年 独立法人富山大学 理事・副学長・病院長
平成21年 独立法人富山大学 大学院医学薬学研究部 特別研究教授

○主な著書

「インスリン療法マニュアル」第4版、文光堂、2008。
「内科学Ⅱ」医学書院、2006。
「最新糖尿病学―基礎と臨床―」朝倉書店、2006。

○主な公職

日本糖尿病学会評議員、日本内分泌学会評議員、日本肥満学会評議員
米国内科専門医、中間法人「糖尿病データマネジメント研究会」理事長
富山県医療審議会委員、富山県公害健康被害認定審査委員会委員
フォーラム富山「創薬」幹事
全国糖尿病対策推進会議幹事



糖尿病治療を 中断させないためのコツ

富山大学附属病院第一内科 山崎 勝也

富山大学医学薬学研究部(医学) 戸邊 一之, 小林 正

KEY WORDS

- 通院中断
- 中断予防
- 患者教育
- J-DOIT2

はじめに

糖尿病患者の治療中断は、合併症の発症・進展に密接にかかわっており、糖尿病患者管理を行ううえで、非常に重要である。ここでは、治療中断の背景・原因を考え、現在行われているかかりつけ医に通院している2型糖尿病患者の受診中断を防ぐことを目的とした大規模研究を概説し、中断を防ぐにはどうすればいいかを考える。

I. 治療中断の背景

厚生労働省が行った平成18年国民健康・栄養調査¹⁾によると、糖尿病が強く疑われる人は約820万人と推定されるが、全糖尿病患者の約半数しか医療機関を受診していないことが明らかになっており、その原因の1つに受診中断が大きな問題になっている(図)。そして、糖尿病の合併症の糖尿病腎症による透析導入患者は年間約16,000名、

糖尿病網膜症による失明者は年間約3,000名にもものぼっており、これらの合併症進展原因として、通院中断も大きな理由と考えられている²⁾⁴⁾。

ではどのような人が中断しやすいのだろうか?菅原らの報告では、男性患者、初診時年齢が低い(罹病年数が短い)患者、他院での治療経験がない患者、他院での中断歴がある患者、薬剤が処方されていない患者、会社員に治療中断率が高かった⁵⁾。他の報告でもこれら中断の属性はほぼ同様であった⁶⁾⁷⁾。これらの中断しやすい患者の背景を考えると、比較的若年の男性で会社勤めをしており、軽症であることが推察される。自覚症状もあまりなく、まだ若いので会社を休み難く、投薬もないのでついつい再診しないままになってしまうことがうかがえる。

Katsuya Yamazaki(診療准教授)

Kazuyuki Tobe(教授)

Masashi Kobayashi(特別研究教授)

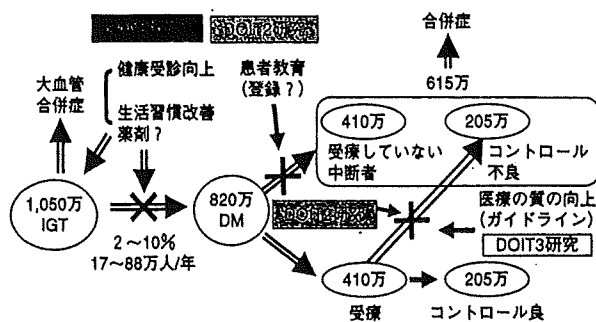


図. 糖尿病発症から合併症進展に対する対策とJ-DOITの標的

II. なぜ中断してはいけないのか

受診中断後に再診した際のHbA_{1c}は、中断歴のない患者の初診時に比べ、高値であると報告されている。これは、中断者は発症からの時間がたっており、中断して無治療だったからと考えられる。その中断での血糖コントロール不良のため、潜在的に合併症が進行していく。実際、糖尿病網膜症や糖尿病腎症が進行した患者での受診中断率が高いことも報告されている²¹⁻²⁴⁾。われわれも糖尿病腎症で現在血液透析を受けている患者に通院中断に関するアンケート調査を行ったところ、82名中40名(49%)に通院中断経験があった⁹⁾。一方、中石らが行った多施設の医療機関での糖尿病患者通院中断アンケート調査では、治療中断は26%と報告されており、血液透析施行者で通院中断率は高値だった²⁾。もちろん血液透析に至る原因はさまざまな要因が関係するので、一概にはいえないが、通院中断もその要因の1つと考えられる。網膜症でも、Hammersleyらの報告によれば、通院中断者は定期通院者に比べ、HbA_{1c}が高く、網膜症の発症率も有意に高かった⁹⁾。

このように、受診中断による血糖コントロール悪化、合併症進行により、症状が出現して再診するが、合併症が進行して眼底出血や腎不全になってしまうと、完全には元に戻らない。現代の医学でも、合併症が発症しないように、進行しないような予防的治療はかなりできるようになってきたが、進行した合併症を戻す治療はまだ難しい。そこで、早期治療、治療継続が必要になる。「継続は力なり」で、中断することのないよう、治療を継続していくことが重要である。

III. 中断の原因

糖尿病の通院中断の理由に関したいくつかの報告をみると、仕事が忙しく、受診日に仕事が重なったなど仕事に関すること、通院が不便、経済的な負担など社会的要因と、受診してもよくなる、通院のメリットを感じないなど心理的な要因があげられている。背景でも記述したが、若い会社員では、特に合併症もなく、血糖コントロールの良好な場合では、自覚症状もないため、仕事と通院の必要性を比較した場合、仕事を優先するという構図が生まれると考えられる。また、自覚症状が

ないため、治療によるメリットを感じられにくく、糖尿病治療の優先順位が低くなってしまふ。なかには、血糖コントロールがよくなり、糖尿病が治ったのではないかという、間違った考えをもたれることもある。足のしびれなどの自覚症状があつて受診した場合は、治療で血糖コントロールが良好になつても、しびれはなかなか改善しないので、治療してもよくなると思われる場合もある。一度中断してしまふと、次回受診しにくくなってしまふ、なかなか再診するきっかけをつかめないまま、中断を続けてしまふこともある。

IV. 中断を防ぐ方策

前述のように、中断の原因は個々の症例によって異なる。目の前の患者が、社会的要因、心理的要因、どのような要因をもつていそうなのかを踏まえて、個々の症例で、中断しそうな背景を察して対応していくことが求められる。中断の多くは、通院開始後に起こることが多い。ある程度通院すれば、個々の患者が、どのような背景でどのような中断要因をもつか判ってくるが、通院開始直後では、どのような患者かわからない。そこで、まず患者背景を知るために、できるだけ患者の話を聞くことが必要となる。また、患者のキャラクターによつても対応が異なるので、話を聞きながらそれを見極めていくようにする。診察時間のなかではなかなか時間が取れない場合、受診理由、自覚症状の有無などの質問表を用いるのも一法と思われる。

受診理由が、自覚症状はないが、健診で糖尿病の疑いを指摘されて受診した場合は、糖尿病の理解が重要になる。

血糖コントロールが悪いと自覚症状がなくても合併症が発症・進行するという病気の特徴を患者が理解することが重要である。糖尿病の理解には、教育入院は非常に有用である。ただ、働き盛りや子育てで家を空けられない年代ではなかなか入院は難しい。その場合は糖尿病教室などへの参加を勧める。自施設で行っていないときには、病診連携で近隣の総合病院などで受けてもらう。当然、このような糖尿病の理解は、中断を防ぐだけでなく糖尿病の療養にも役に立つ。自覚症状がある場合は、当初は治療により症状が改善するのでいいのだが、症状がよくなってしまうと、糖尿病が治ったと思ってしまい、治療を中断する場合が見受けられる。これも自覚症状がない場合と同様、治療継続の重要性を初期の段階で患者が理解することが大切になる。

比較的若年の患者では、特に自分が糖尿病であるという受け入れができず、仕事の休み難さと合わせて、中断が多くなる傾向がある。その場合、糖尿病通院に対する職場での理解が、通院中断を防ぐことになる。適切な糖尿病通院が合併症の発症・進展を防ぐという社会啓蒙が重要だが、社会経済が悪化している状況では、それもなかなか難しい。場合によっては、仕事の休みに合わせた受診ができるように、他院への紹介を適切に行うことも検討する。

一度中断して、次回受診しにくくなってしまった場合には、受診機関からの葉書や電話での受診促進が患者の背中を押すことになり、再診率が高くなる。川井は中断予防対策として、初診後の個別教育、中断者の把握と電話連絡、再来院時の個別教育の三本柱を行っている¹⁰⁾。その結果、中断対策を

行わなかった時代の中断率(その月の治療中断患者数/その月の来院糖尿病患者数)は3%台であったが、中断対策を行ってから最近では0.5%程度まで低下している。また、齋木は、糖尿病手帳、自己血糖測定ノート、おくすり手帳などの情報を一元化した「ヘルスケアファイル」を作成した。この「ヘルスケアファイル」は治療動機付けに有効であり、対照群に比べ、このファイルを用いた場合、外来通院継続率が上昇したと報告している¹¹⁾。

V. J-DOIT2

このように受診中断を防ぐことは重要であるが、今まで受診中断を防ぐための大規模な研究は行われていなかった。また、日本糖尿病学会の糖尿病専門医は全国で約3,700名いるが、この専門医に受診している糖尿病患者は約20%で、残り80%はかかりつけ医に通院している。このような背景のなか、受診中断を抑制する方法の研究が、厚生労働省で平成17年度に創設された糖尿病の「戦略研究」(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial; J-DOIT)¹²⁾の課題2「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関する研究(J-DOIT2)」として行われている(図)¹³⁾⁻¹⁵⁾。この研究は各地区の医師会に所属するかかりつけ医を対象とし、医師会内で糖尿病専門医や眼科医とかかりつけ医の連携システムを確立し、かかりつけ医に通院中の2型糖尿病患者への介入試験である。目的は診療支援による受診中断率の低下であるが、その他糖尿病診療目標の実施率・達成率に介入による改善がみられるのか、あるいはどのような医療シス

テム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることが目的である。この研究が成功するには、医師会でのかかりつけ医と専門医の連携でのまとめりと、研究に対する意欲が重要な鍵となる。

そこで、「大規模研究」のサンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価を目的とするパイロット研究が、診療支援群として、東京都の足立区医師会と千葉県君津木更津医師会、通常診療群として大阪府の和泉市医師会・泉大津市医師会と富山県の砺波医師会・南砺医師会・射水医師会の4地区医師会で行われた。診療支援としては、「診療支援サービスセンターによる診療支援サービス」と「診療達成目標ITシステムによる診療支援」を実施した。「診療支援サービスセンターによる診療支援サービス」は、かかりつけ医の指示に従って患者に対する食事療法および運動療法に関する支援サービス(療養指導)と受診促進支援サービス(受診促進)が行われた。

このJ-DOIT2から期待できる効果としては、①治療中断抑制や良好な血糖コントロールに導く患者行動変容をもたらす患者教育のあり方への根拠を提示し、それに基づく対策がとれる。②地域における専門医との連携のあり方の確立と研究後の連携の継続が期待できる。③研究を通じての医療の質の向上と合併症の抑制が期待できる。④地域をあげての糖尿病に対する啓発運動とムードの高揚が期待できる、などが考えられる。さらには、この研究における地域でのネットワーク形成は、糖尿病療養指導士の組織化・有効利用や、医療の質の向上により、地域の糖尿病患者の受診中断率の抑制や合併症

の抑制をもたらし、地域医療の向上に貢献するものと考えられる。このJ-DOIT2を通して、糖尿病通院の中断率を減少させる方法が確立され、少しでも治療を受けない糖尿病患者を減らすことで、糖尿病の合併症で苦しむ患者が減ることが期待される。

おわりに

そう簡単に「糖尿病治療を中断させないためのコツ」はない。1人ひとりの患者の話をよく聞き、どうすれば中断しないか、糖尿病コントロールがよくなるか、合併症を防げるかを常に考える、医療スタッフの熱意の継続が中断させない一番のコツなのかもしれない。

文 献

- 1) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：平成18年国民健康・栄養調査結果の概要について、厚生労働省。
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2.html>.
- 2) 山田幸男, 高澤哲也, 鈴木正司, 他：drop outが原因で透析・失明に至った患者の実態と予防策. プラクティス 10：426-431, 1993
- 3) 山名泰生, 松尾雅子, 額綱有子, 他：糖尿病治療中断による危険な病態-眼科医の視点から-. プラクティス 24：167-173, 2007
- 4) 朝長 修：糖尿病治療中断と腎不全. プラクティス 24：175-178, 2007
- 5) 菅原 薫, 片貝貞江, 飯泉恵子, 他：当院における糖尿病治療継続援助対策とその評価-受診全糖尿病患者の通院状況と通院中断理由-. 糖尿病 47：313-318, 2004
- 6) 李 延秀, 川久保清, 川村勇人, 他：2型糖尿病患者における通院中断に関連する心理社会的要因. 糖尿病 46：341-346, 2003
- 7) 中石滋雄, 大橋 博, 栗林伸一, 他：糖尿病治療中断者の実態調査. プラクティス 24：162-166, 2007
- 8) 山崎勝也, 小林 正：糖尿病予防のための戦略研究課題2 (J-DOIT2)とは何か-その意義と展望-. プラクティス 24：417-423, 2007
- 9) Hammersley MS, Holland MR, Walford S, et al：What happens to defaulters from a diabetic clinic? Br Med J 291：1330-1332, 1985
- 10) 川井紘一：糖尿病治療を中断させない工夫①. プラクティス 24：185-189, 2007
- 11) 齋木厚人：ヘルスケアファイルを用いた糖尿病治療の中断予防-個別指導の充実を目指して-. プラクティス 24：191-198, 2007
- 12) Yazaki Y, Kadowaki T：Combating diabetes and obesity in Japan. Nat Med 12：73, 2006
- 13) 小林 正：戦略研究J-DOIT2. 医学のあゆみ 220：1264-1269, 2007
- 14) 山崎勝也, 小林 正：糖尿病治療中断率の低下を目指す研究-J-DOIT2の枠組みについて-. プラクティス 24：199-204, 2007
- 15) 山崎勝也, 戸邊一之, 小林 正：糖尿病予防のための戦略研究：J-DOIT2. Diabetes Frontier 19：643-646, 2008

糖尿病の強化治療をめぐる

● 門脇 孝 (かどわき・たかし)

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科学

糖尿病患者の治療をすすめるうえで血糖値をどの程度厳格にコントロールするかは最も重要な関心事である。これまで、HbA_{1c}を7%前後まで低下させたときに細小血管合併症を抑制することがDCCT, UKPDSなどの研究で報告され、日本糖尿病学会はHbA_{1c} 6.5%未満、米国糖尿病学会はHbA_{1c} 7%未満をコントロール目標として推奨してきた。ただし、HbA_{1c}を6%前後までコントロールすることを目指した研究はこれまでほとんどなく、正常化を目指して厳格に血糖をコントロールすることの意義は不明確である。

2008年米国で血糖の厳格コントロールを旨とする三つの大規模臨床試験(ADVANCE¹⁾, ACCORD²⁾

VADT³⁾の結果が発表された(表1)。ADVANCE試験はSU薬のグリクラジドをベースにした強化治療で、HbA_{1c}は比較的ゆるやかに6.5%まで改善し、重症低血糖の頻度は少なく、また体重の増加はきたさなかった¹⁾。主要評価項目である細小血管症+大血管症の発症は10%有意に抑制された。しかし、その中身をみると腎症をはじめとする細小血管合併症は14%有意に抑制されたが、大血管症や死亡は抑制されなかった。ただし、追跡期間が5年を過ぎた時点では、大血管症も死亡も抑制の傾向がみられはじめています。同じく2008年に発表されたUKPDSの介入中止10年後の予後を見ると、糖尿病発症後10年の時点では

表1 三つの大規模臨床試験の比較

試験デザイン	ADVANCE ¹⁾		ACCORD ²⁾		VADT ³⁾	
	強化治療	従来治療	強化治療	従来治療	強化治療	従来治療
症例数	11,140人		10,251人		1,791人	
平均観察期間	5年		3.5年		6.3年	
二次予防の比率	32%		35%		40%	
HbA _{1c} (後)	6.5%	7.3%	6.4%	7.5%	6.9%	8.4%
インスリン併用	40.5%	24.1%	77.3%	55.4%	85%	70%
重篤低血糖	2.7%	1.5%	16.2%	5.1%	21.1%	9.7%
体重変化	-0.1kg	-1.0kg	+3.5kg	+0.4kg	+8.2kg	+4.1kg
細小血管症*	14%減少(p=0.01)		ND		変化なし	
心血管イベント*	6%減少(p=0.32)		10%減少(p=0.16)		13%減少(p=0.13)	
死亡*	7%減少(p=0.28)		22%増加(p=0.04)		7%増加(p=0.61)	

*強化治療群の従来治療群に対する相対リスク

介入により有意な抑制を認めなかった心筋梗塞や死亡が、介入を中止したにもかかわらず、10年後には有意に抑制された⁴⁾。これは、発症直後からの厳格血糖管理の legacy effect (遺産効果)とされている。SU薬を中心とした血糖降下治療は、イベント抑制までに期間を要する治療なのかも知れない。

ACCORD試験は、インスリン頻回注射+SU薬をはじめとする経口薬2~3剤の併用による強化治療を行った²⁾。プロトコル上で特異な点は、HbA_{1c}が6%以下であっても空腹時血糖値が100 mg/dl、食後2時間血糖値が140 mg/dlを超えていれば、さらに治療を強化するという専門医であっても通常は行わない“超”強化療法であったことだ。血糖降下は急激で、HbA_{1c}は6.4%まで低下したが、ADVANCE試験と異なり、そのかなりの部分は試験開始後わずか4ヵ月で得られたものだった。実際、治療期間を通じて、重症低血糖が16.2%に認められ、また、おそらくインスリンの過量を反映して、体重が10 kg以上増加したものが、全体の28%に達するという研究であった²⁾。主要評価項目である複合心血管イベントは10%抑制されたが統計学的には有意ではなかった。しかし、サブ解析では、心血管イベントの既往のなかった一次予防群と試験開始時HbA_{1c}8%以下の比較的軽症群では有意なイベントの抑制が認められた。重大なことに、死亡は強化治療群で22%増加し(p<0.04)、そのためACCORD試験の血糖強化治療の部分は中止になった。一点注意すべきは、ACCORD試験の参加者と同程度のリスクを有するものの死亡率は従来50前後(1,000人・年あたり)であったものが、本試験では従来治療群11、強化治療群14と低く、これは

血圧が126~7/66~8 mmHg、LDL-コレステロール91 mg/dlといずれも厳格にコントロールされていたためと考えられる。多危険因子への統合的介入が心血管イベント抑制に重要であることを示唆している。

さて、死亡率が高かった原因は何であろうか。ACCORD研究者は血糖の急激な低下に問題があった可能性を指摘し²⁾、NEJM誌の同じ号に掲載されたEditorialでは、重症低血糖に起因する心血管突然死の増加の可能性を指摘している。動脈硬化が進展した状態での低血糖は、交感神経の緊張を急激に高め、プラーク破裂、冠動脈内血栓の形成、冠動脈のスパズムなどから急性冠症候群を起こしたのではないかという推定である。

さて、最後に発表されたVADT試験も罹病期間の長い高リスクの糖尿病患者における研究で、強化治療群では経口薬多剤とインスリンとの併用療法がメインでHbA_{1c}は6.9%までの低下にとどまった³⁾。一方、重症低血糖の頻度は21.1%と高率であった。主要評価項目の複合心血管イベントや死亡には差を認めなかった。大変興味深いことに、罹病期間の15年未満の症例ではイベントが抑制されたのに対し、それ以上の症例ではイベントが増加し、動脈硬化非進展例ではイベントが明らかに抑制されたが、進展例ではイベント抑制を認め難かった³⁾。すなわち、早期・軽症からの厳格血糖コントロールの重要性が示唆された。また、心血管死のリスク分析を行ったところ、重症低血糖が最も強く、心血管イベントの既往はそれに次いでいた。

ACCORD、ADVANCE、VADT試験の結果を受けて、アメリカ糖尿病学会は、2008年12月17日に声明を出し、その中で糖尿病患者のHbA_{1c}

の目標は従来通り「7%未満」を推奨すると表明。ただし、患者の個別の状態に応じてさらに厳格な目標を設定したり、逆に緩やかな目標を設定することも適切であることを追加した⁵⁾。

現在われわれが行っている糖尿病戦略研究 J-DOIT3 (糖尿病合併症を 30% 減少するための治療方法に関する研究)は⁶⁾、血糖、血圧、脂質の三大危険因子の正常化を旨とする厳格な治療を行う。血糖管理では HbA_{1c} 5.8% 未満を旨としているが、SU とインスリンでこの高い目標を達成しようとする低血糖が避けられないことから、チアゾリジン薬をベースに適切にインスリン分泌促進薬を併用し、低血糖のリスクを最小限におさえつつ HbA_{1c} < 5.8% を旨とするというプロトコルになっている。また、治療のステップアップは、6ヵ月ごとに HbA_{1c} をみて行い、急激な血糖低下を回避し、低血糖が認められる場合には、その防止を最も重視している。J-DOIT3 はこれまで 2,500 名以上が登録されており、HbA_{1c} も 6% 近くまでコントロールされているが、幸いなことに重症低血糖は 1 例のみ(外来でブドウ糖注入にて回復)である。今後、ACCORD 試験の教訓に基づき、二次予防群では重症低血糖を回避すること、一次予防群であっても、動脈硬化の状態をよ

く把握し進行例では重症低血糖の回避に十分注意すること、さらに高インスリン血症や肥満の回避に十分留意すること、など安全で厳格な血糖管理をこれまで以上の注意で実施していきたい。

文 献

- 1) ADVANCE Collaborative Group, Patel, A. et al. : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2560-2572, 2008
- 2) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein, H.C. et al. : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2545-2559, 2008
- 3) Duckworth, W. et al., VADT Investigators : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360 : 129-139, 2009
- 4) Holman, R.R. et al. : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1577-1589, 2008
- 5) Nathan, D.M. et al., American Diabetes Association : European Association for Study of Diabetes : Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32 : 193-203, 2009
- 6) <http://www.jdoit3.jp/>

糖尿病対策の新しいストラテジーとその活用
厳格な血糖管理の新しい視点

— ACCORD 試験・ADVANCE 試験を中心に—

笹子敬洋・植木浩二郎・門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科/ささこ・たかよし うえき・こうじろう かどわき・たかし

はじめに●

2008年から2009年にかけて、糖尿病の血糖管理を考えるうえで重要な意味を持つ大規模臨床試験の結果が、複数発表された。

これまでのさまざまな臨床試験の結果からは、糖尿病の血糖コントロールが良好なほど、大血管障害や死亡を減らすことができるものと考えられてきた。これに対して、2008年に発表されたACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験では、より低い目標 HbA_{1c} を設定した強化療法群で、総死亡がむしろ増加するという結果であった¹⁾。また同年に発表されたADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Control Evaluation) 試験や2009年に発表されたVADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 試験でも、強化療法群にて総死亡や心血管イベントの有意な減少を認めることができなかった^{2,3)}。

これらの試験から得られた結果をより詳細に解析しつつ、糖尿病にてどのように厳格な血糖管理を進めるべきか、改めて考えてみたい。

これまでの臨床試験●

これまでに報告がなされた代表的な臨床試験について、まずまとめておく。

英国で行われたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) は、2型糖尿病の血糖コントロールを考えるうえで欠かせない試験である。本試験では、新規発症2型糖尿病症例を対象に、従来療法群とインスリンを含めた強化療法群に割りつけられ、平均10年間の追跡がなされた。その結果、強化療法群(平均 HbA_{1c} 7%)では従来療法群(平均 HbA_{1c} 7.9%)に比べ、総死亡と脳血管障害には有意差がみられなかったが、心筋

梗塞に関しては、わずかに統計的有意差はつかなかったものの、16%の低下がみられた⁴⁾。

同じく英国からは、糖尿病症例を6年間追跡した、EPIC (European Prospective Investigation of Cancer)-Norfolk 研究も報告されている。これによれば男性の心血管イベントの発生リスクは、HbA_{1c} 5.0%未満を1とすると、HbA_{1c} 5.5~5.9%で1.6倍であり、HbA_{1c} 6.5~6.9%では3.0倍にまで上昇することが示されている⁵⁾。

日本では熊本スタディが有名であり、強化インスリン療法群では従来インスリン療法群に比べ、心血管イベントが57%低下することが示された⁶⁾。

実際、米国糖尿病学会はHbA_{1c} 7.0%を治療目標と設定し、日本糖尿病学会もHbA_{1c} 5.8%未満を「優」、HbA_{1c} 6.5%未満を「良」と位置づけてきた。HbA_{1c}測定値の日米差はあるものの、合併症予防の観点から、より良好な血糖コントロールが望ましい、という立場は共通である。

ACCORD 試験●

ここから、最近発表となった大規模臨床試験について述べるが、主要な結果については図1にまとめた。

ACCORD 試験は北米で行われた臨床試験で、大血管障害の既往または高リスクの2型糖尿病症例(HbA_{1c} 7.5%以上)を対象として行われた。強化療法群(目標 HbA_{1c} 6.0%未満)と従来療法群(目標 HbA_{1c} 7.0~7.9%)に割りつけられてフォローされたのだが、平均3.5年間追跡がなされた2008年2月に中止となった。この理由は、強化療法群にて：

- ・心血管イベントは10%減少したが有意差を認めず
- ・総死亡が有意に22%増加

英国のUKPDS研究では、強化療法群で心筋梗塞の低下傾向を認めた。
 英国のEPIC-Norfolk研究では、HbA_{1c}の上昇に応じた
 心血管イベントの増加を認めた。
 日本の熊本スタディでは、強化インスリン療法群で心血管イベントの低下を認めた。

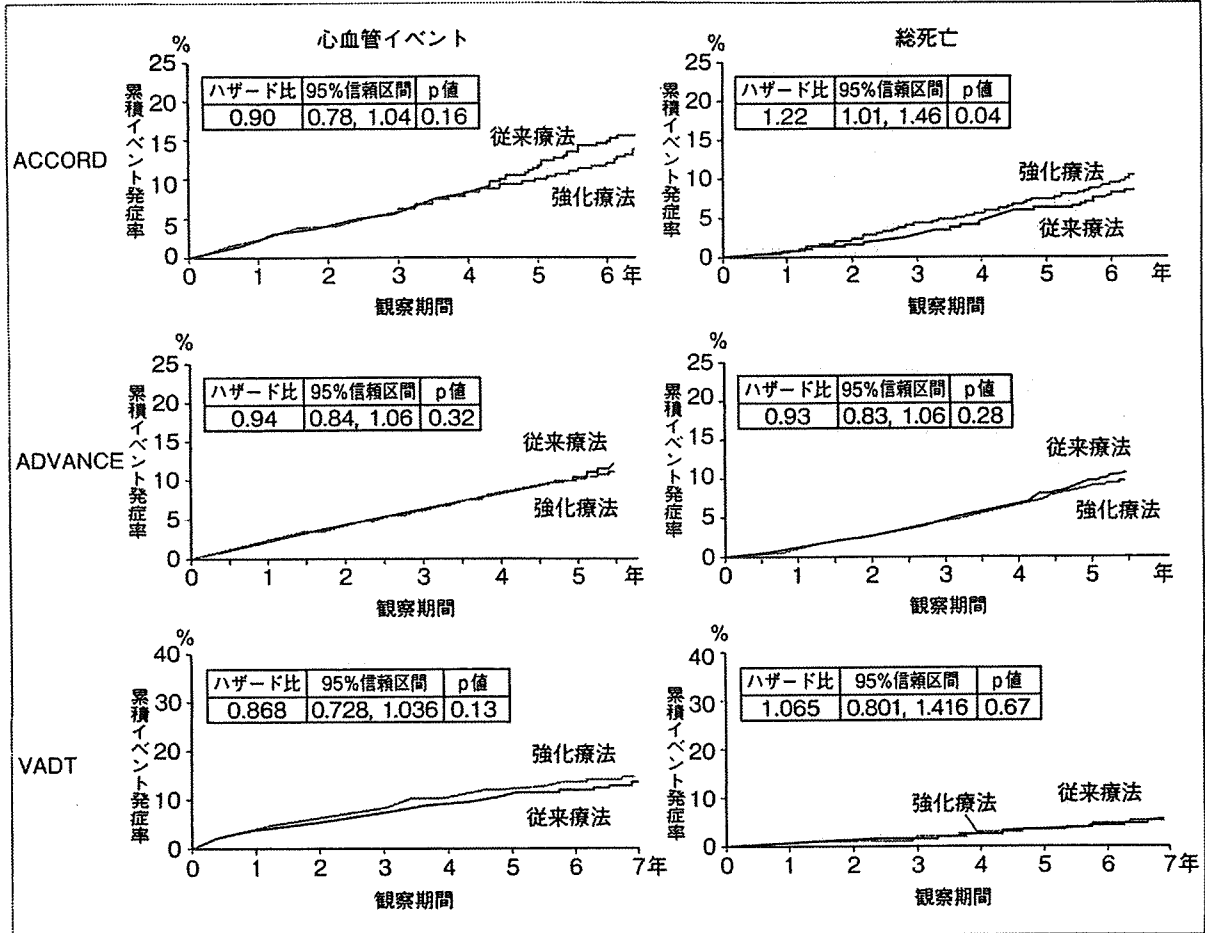


図1 最近の大規模臨床試験の結果

という結果が得られ、この死亡の増加が問題になったためであった。

血糖コントロールを良好に保ったほうが総死亡が増加する、と一見思えるこの結果は、世界中に衝撃を与えたのだが、ここでもう一度この試験のプロトコルをみてみたい。この中では治療変更の目安として「HbA_{1c} 6.0%以上」に加え、「空腹時血糖 100 mg/dl以上」「食後2時間での血糖 140 mg/dl以上」と定められている。強化療法群

では、自宅での血糖値が4日続けてこの値を超えるとすぐに治療が強化され、「インスリン類回注射+SU薬を含む経口薬 2~3剤」というのが典型的な治療となったという。

この結果、強化療法群では、試験終了時 HbA_{1c} は改善(強化療法群 6.4% 対従来療法群 7.5%)したものの、インスリン使用例の割合が高く(同 77% 対 55%)、かつ：

- ・重症低血糖が増加(同 16.2% 対 5.1%)

- 北米の ACCORD 試験では、強化療法群で総死亡が増加した。
- その原因としては、重症低血糖の頻発と体重増加の関与が推測されている。
- 一次予防群や登録時の HbA_{1c} が低い群では、強化療法群で心血管イベントが抑制される可能性が示唆されている。

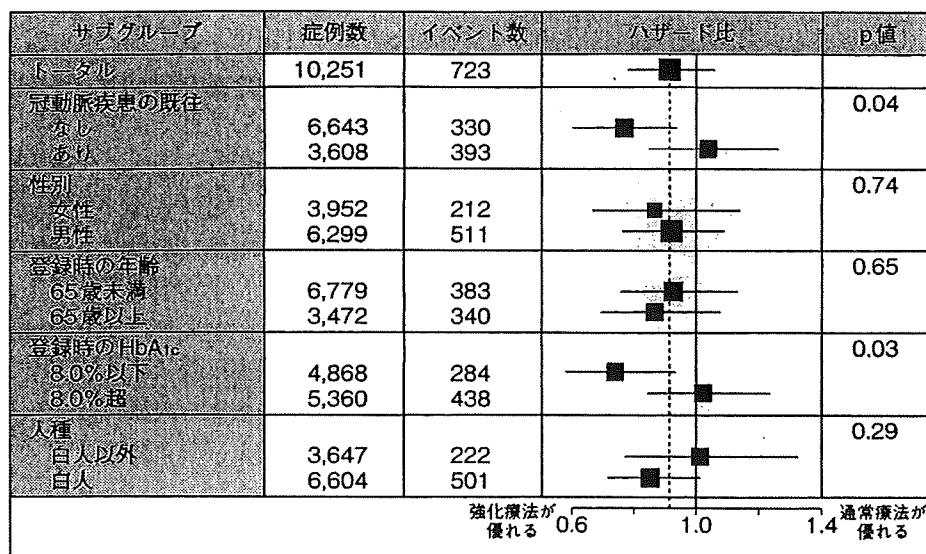


図2 ACCORD 試験のサブ解析

- ・平均体重が増加(同+3.5 kg 対+0.4 kg)
- ・特に 10 kg 以上の大幅な体重増加が 27.8% となった。併せて突然死の増加も指摘されており、これも総死亡増加に寄与している可能性が明らかとなった。その一方で、サブグループ解析を行うと、冠動脈疾患の既往のない群、および登録時の HbA_{1c} が 8.0% 以下の群では、強化療法群での心血管イベントが抑制される可能性も示唆された(図2)。

これらの結果を総合すると、次のような推察ができる：

- ・インスリンや SU 薬を含む複数の内服薬を用いた急速な血糖降下療法は、重症低血糖、体重増加、高インスリン血症を引き起こした可能性がある
- ・この結果、特に二次予防群にて、交感神経の緊張や動脈硬化を促進し、死亡増加に寄与した可能性がある

ADVANCE 試験●

ADVANCE 試験は北米に加え、欧州、アジア、豪州を含む地域で行われた臨床試験で、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われた。ACCORD 試験と同様、強化療法群(目標 HbA_{1c} 6.5% 未満)と従来療法群(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われた。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% 減少したが有意差は認めず
 - ・総死亡は 7% 減少したが有意差は認めず
- という結果で、やはり厳格な血糖コントロールでも、心血管イベントと総死亡を有意に減らすことはできなかった。

治療変更の目安は「HbA_{1c} 6.5% 以上」であり、SU 薬であるグリクラジドを中心に据えたプロトコルであった。この結果、強化療法群では、試験

- ◆北米などで行われた ADVANCE 試験では、強化療法群でも総死亡と心血管イベントの明らかな減少は認めなかった。
- ◆北米で行われた VADT 試験の結果も同様であった。
- ◆VADT 試験では、糖尿病罹病期間の短い群で強化療法が心血管イベントを抑制する可能性が示唆された。

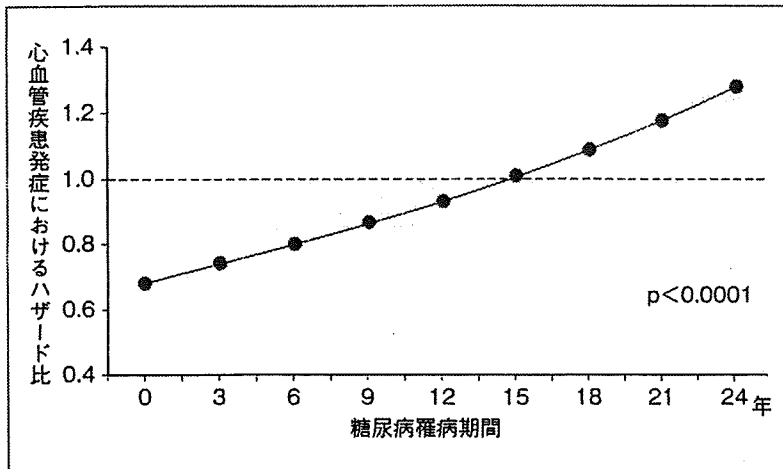


図3 VADT 試験のサブ解析

終了時 HbA_{1c} は改善(強化療法群 6.5% 対従来療法群 7.3%)し、インスリン使用例の割合が高かった(同 40.5% 対 27.1%)が、重症低血糖(同 2.7% 対 1.5%)、平均体重増加(同 +0.0 kg 対 -1.0 kg)に関しては、ACCORD 試験のような大きな差はみられなかった。

2009 年 VADT 試験◆

VADT 試験は北米で行われ、2009 年に報告がなされた臨床試験で、2 型糖尿病症例を対象として行われた。強化療法群(目標 HbA_{1c} 6.0% 未満)と従来療法群(目標 HbA_{1c} 8.0~9.0%)に割りつけられてフォローが行われた。平均 6.3 年の追跡の結果、強化療法群にて：

- ・心血管イベントは 13% 減少したが有意差は認めず
 - ・総死亡はほぼ変化なし
- という結果であった。

治療変更の目安は「HbA_{1c} 6.0% 以上」であり、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。この結果、強化療

法群では、試験終了時 HbA_{1c} は改善(強化療法群 6.9% 対従来療法群 8.4%)し、インスリン使用例の割合に大きな差はなかった(同 85% 対 70%)、しかし重症低血糖は増加し(同 21.1% 対 9.7%)、平均体重も増加した(同 +8.2 kg 対 +4.1 kg)。

この試験では、強化療法の治療効果と糖尿病罹病期間との関係について、興味深いサブグループ解析が報告されている。これによれば、罹病期間が短いほうが、強化療法群の従来療法群に対する心血管系イベントのハザード比が低い、すなわち有効であるように解釈できる。逆に罹病期間が 15 年を超えてくると、強化療法を行うことでむしろ心血管イベントが増加する可能性が示唆された(図 3)。

今後の血糖コントロールの方向性◆

最近発表された、これら三つの大規模臨床試験の結果も踏まえて、改めて血糖コントロールのありかたについて考えたい。

まず重要なことは、「低血糖、特に重症低血糖を防ぐ」ことである。正常血糖付近まで厳格なコ

- ◆ 低血糖，特に重症低血糖は，心血管イベントの誘因となりうる。
- ◆ 体重増加も心血管イベントの危険を増すと考えられる。
- ◆ 血糖コントロールと，低血糖および体重増加予防を，両立させることが重要である。

ントロールをしようとする。低血糖の危険性も高まってしまう。また低血糖を反復すると，低血糖と認識する閾値が低下し，無自覚性低血糖が増加する，という危険も知られている。しかし前述のとおり，低血糖は心血管イベントの誘因となりえることから，特に二次予防例を含む動脈硬化の進行した症例では，低血糖を避けることに重点を置く必要がある。

続いて，「体重増加を防ぐ」ことである。SU薬と中心とした内服薬やインスリン療法は，食事療法・運動療法と適切に組み合わせられない場合，体重増加を招く。これに伴うインスリン抵抗性，および高インスリン血症は，やはり心血管イベントを惹起する方向に働くと考えられ，体重を増やさないようにしつつ血糖コントロールも保つことが肝要である。

それでは具体的にはどうすればいいのか。まずは「生活習慣への介入」を十分に行うこと。食事療法と運動療法を適切に行うことは，内服薬やインスリンの投与量を減らすことで低血糖を予防し，また体重増加を防ぐ効果が期待できる。

次いで，「低血糖をきたしにくい薬剤の選択」を行うこと。特にピオグリタゾン(商品名アクトス)は，低血糖を起こしにくいとされるうえに，PROactive試験などの心血管イベント予防のエビデンスも得られており，この薬剤を糖尿病治療にて中心的に用いることは有用と考えられる。

また，「動脈硬化の積極的な評価」を行うこと。上述のように，血糖コントロール不良症例や，糖尿病罹病期間の長い症例は，動脈硬化が進行している可能性が高く，逆にいえば低血糖をより避けなければならない群といえる。二次予防例は勿論，一次予防であっても，生理的検査や画像的検査を含め，積極的に動脈硬化の評価を行い，その結果に応じて低血糖に留意した治療を進めるべき

表1 厳格な血糖コントロールを安全に

<p>1. (重症)低血糖を防ぐ</p> <p>2. 体重増加を防ぐ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生活習慣への介入 ・低血糖をきたしにくい薬剤の選択 ・動脈硬化の積極的な評価 ・他の危険因子のコントロール ・罹病期間の短いうちに厳格なコントロールを目指す
--

である，といえよう。

これに加えて，血圧，脂質，喫煙など，「他の危険因子のコントロール」も併せて行うことも，重要であろうと思われる。デンマークで行われた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，血管合併症の予防ができることが示された⁷⁾。

そしておそらく，「罹病期間の短いうちに厳格なコントロールを目指す」ことの重要性が，今後ますます強調されると思われる。VADT試験だけでなく，最近発表されたUKPDS試験終了後の追跡調査の結果からも，同様のことが示唆されている⁸⁾。

いずれにしても，「厳格な血糖コントロールを安全に行う」ことが，今後の糖尿病診療の大原則となることは疑いないであろう(表1)。

J-DOIT3試験●

現在日本では，厚生労働省の戦略研究の一環として，J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases)試験が行われている。東京大学大学院医学系研究科の門脇 孝教授を研究リーダーに，全国81施設が参加するこの試験は，目標症例数を3,300例とし，強化療法群と従来治療群に割りつける形で進行している。

- 今後の糖尿病治療を考えるうえで、安全かつ厳格な血糖コントロールの重要性が増している。
- その意味でも、J-DOIT3試験の結果が注目される。

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。強化療法群では最近のエビデンスも踏まえつつ、チアゾリジン誘導体、ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬、ストロングスタチンを中心に、HbA_{1c} 5.8%未満、血圧120/75 mmHg未満、LDLコレステロール80 mg/dl未満(冠動脈性心疾患の既往がある場合は70 mg/dl未満)、といった、現行のガイドラインよりも厳しい目標を掲げている。

それだけでなく、生活習慣への介入(頻回の栄養指導、ライフコーダー貸し出しなど)や、血糖や血圧の自己管理(自己血糖測定器と血圧計の貸し出しなど)を重視し、低血糖や体重増加をきたさないよう、また安全に試験を進められるよう、工夫がなされている。

Steno-2試験と比較しても、より多くの症例数で、より厳しい管理目標を掲げ、また治療戦略、生活習慣への介入にも独自色を打ち出しており、世界的にも類をみない大規模臨床試験といっても過言ではない。

本試験は開始後3年に達しようとしているが、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。結果がまとまるのは2013年以降の予定であるが、糖尿病診療のありかたを左右する重要な試験として、非常な注目を集めている。

おわりに●

ACCORD試験やADVANCE試験といった大規模臨床試験の結果は、ややもすると、糖尿病で血糖コントロールを良くしても心血管イベントは防げない、と捉えられがちである。しかしその試験内容をよく吟味してみると、これらの結果はむ

しろ、低血糖や体重増加を防ぐことの重要性について、われわれに改めて注意を喚起しているように思われる。

今後の糖尿病治療は、安全かつ厳格な血糖コントロールを目指し、生活習慣介入の強化、適切な薬剤の選択、動脈硬化の積極的評価、他の危険因子を含めた包括的管理、が中心となってくると思われる。その意味でも現在進行中のJ-DOIT3試験の結果には、大いに注目したい。

文 献

- 1) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2545-2559, 2008
- 2) The ADVANCE Collaborative Group : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2560-2572, 2008
- 3) Duckworth, W. et al. : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360 : 129-139, 2009
- 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 (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998
- 5) Khaw, K-T. et al. : Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322 : 15-20, 2001
- 6) Shichiri, M. et al. : Long-term result of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 (suppl 2) : B21-B29, 2000
- 7) Gaede, P. et al. : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-393, 2003
- 8) Holman, R.R. et al. : 10-year follow-up intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1577-1589, 2008

Round Table Discussion

— 座談会 —

Current and ongoing mega-trials in the field of type 2 diabetes treatment

2型糖尿病治療における最近の大規模臨床試験

Chair

Dr. Takashi Kadowaki

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

Guests

Dr. M. Angelyn Bethel

Diabetes Trials Unit, Oxford Centre for Diabetes,
Endocrinology, and Metabolism, UK

Dr. Peter Gæde

Assistant Professor, Department of Endocrinology,
Copenhagen University Hospital Herlev and Steno Diabetes Center, Denmark

Dr. Kohjiro Ueki

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

司会

門脇 孝先生

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 教授

ゲスト

Dr. M. Angelyn Bethel

Diabetes Trials Unit, Oxford Centre for Diabetes,
Endocrinology, and Metabolism, UK

Dr. Peter Gæde

Assistant Professor, Department of Endocrinology,
Copenhagen University Hospital Herlev and
Steno Diabetes Center, Denmark

植木 浩二郎先生

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 准教授

● Recorded on April 2nd, 2009
The 3rd International Congress on Prediabetes
and Metabolic Syndrome (Nice, France)

● 2009年4月2日
第3回国際プレ糖尿病・メタボリック症候群会議(フランス・ニース)

9

Round Table Discussion

For the round table discussion of the first issue of our journal, we were honored to invite doctors who participated in the important mega-trials from Japan and Europe, in occasion of the 3rd International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome (Nice, France). And we asked them to talk about the results of recently-published mega-trials which aroused discussion among researchers and clinicians.

Kadowaki: Welcome to this round table discussion. The theme of the discussion is 'Current and ongoing mega-trials in the field of type 2 diabetes treatment'.

First, I'd like to mention the aim for this discussion. In the last year, several important clinical studies in the field of diabetes were published and these results brought about some confusion among the researchers and clinicians. I would like to make this discussion a chance to clean up the points and try to show the way to the better treatment for type 2 diabetes.

So, first of all, I'd like to ask Dr. Bethel to speak on the UKPDS and its follow-up study.

1

UKPDS and HDS

(1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)

Bethel: UKPDS was a 20-year interventional trial, which ran from 1977 to 1997. 4,209 patients were randomized into an intensive treatment group of 2,729 patients who underwent sulfonylurea or insulin therapy, a conventional treatment group of 1,138 patients treated with diet therapy, and a group of 342 overweight patients who were randomized to intensive control based on metformin (**Figure 1**).

All surviving patients entered post-trial monitoring after the intervention trial closed to determine the longterm impact of the earlier improved glucose

control on micro- and macrovascular outcomes. A 10-year follow-up (1997-2007) was planned to coincide with a projected mortality rate of 50%. Median follow-up was 8.5 years and 44% mortality was observed. During post-trial monitoring, the patients were returned to the care of their usual physician for standard diabetes management and no attempt was made to maintain the prior randomization assignments.

Within the first year of post-trial observation, the difference in HbA_{1c} levels previously observed between the groups was lost, although all participants demonstrated an improvement in HbA_{1c} over time, consistent with the intensification of HbA_{1c} targets after the publication of the UKPDS intervention trial (**Figure 2**).

Despite the loss of HbA_{1c} differences, a legacy effect of prior good glucose control was observed (**Table 1**). For the intensive group, maintenance of the risk reduction for any diabetes-related endpoint and for microvascular endpoints was observed, and emergent risk reductions for both myocardial infarction and all-cause mortality were seen. Similarly, for the metformin group, maintenance of risk reductions for any diabetes-related endpoint, myocardial infarction, and all-cause mortality were observed (**Table 2**).

本誌創刊号座談会では、フランス・ニースで開催された第3回国際Prediabetes and Metabolic Syndrome会議に合わせ、日本・欧州で重要な大規模臨床試験に参加された先生方にお集まりいただき、最近発表され、研究者や臨床医の間で様々な議論を呼んだいくつかの大規模臨床試験の結果についてお話いただいた。

門脇 本座談会にお越しいただきありがとうございます。本日の座談会のテーマは「2型糖尿病治療における最近の大規模臨床試験」です。

昨年、糖尿病領域では重要な臨床試験がいくつか発表されましたが、それらの結果は我々研究者、臨床医の間にある種の混乱をもたらしました。私はこの座談会を、それらの論点を整理し、2型糖尿病治療に向けたより適切な道筋を示すための機会としたいと考えております。

まずは、Bethel先生にUKPDSとそのフォローアップ試験の成績について、お話いただきたいと思います。

1 UKPDSとHDS

(1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)

Bethel UKPDSは、1977～1997年まで20年にわたって実施された介入試験です。患者4,209例を、2,729例からなる強化治療群〔スルホニル尿素 (SU) 薬あるいはインスリンを投与〕、患者1,138例からなる通常治療群 (食事療法)、メトホルミンを基本にした過体重342例の強化コントロール群に割り付けました (Figure 1)。

初期段階での血糖値コントロールの改善が、細小血管および大血管アウトカムに対して長期的にどのような影響を及ぼすかについて調べるため、介入試験終了後、すべての生存患者について試験後モニタリングを実施しました。死亡率が50%になるという予測のもと、10年間 (1997-2007年) のフォローアップが計画され、実際のフォローアップの中央値は8.5年、44%の死亡率が観察

されました。試験後モニタリング期間には、患者は標準的な糖尿病管理のためかかりつけ医の治療に戻り、以前の割り付けによる治療を維持しようと企図されることはありませんでした。

本試験終了から1年も経たないうちに、両群間のHbA_{1c}値の違いは消失しましたが、UKPDSの介入試験の結果発表後HbA_{1c}目標値が強化されたのに伴い、すべての患者で徐々にHbA_{1c}値が改善することが観察されました (Figure 2)。

HbA_{1c}値の違いが消失したにもかかわらず、以前に良好な血糖値コントロールを行ったことによる遺産効果 (legacy effect) が観察されました (Table 1)。強化治

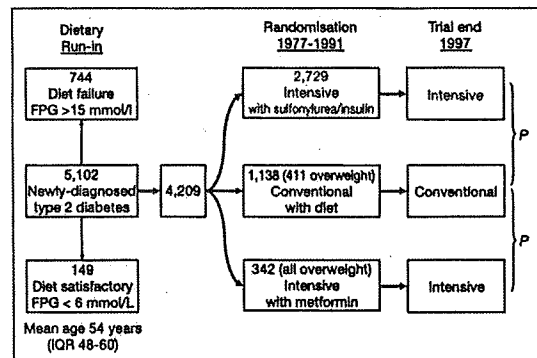


Figure 1 Glucose Interventional Trial UKPDS 80.

Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.

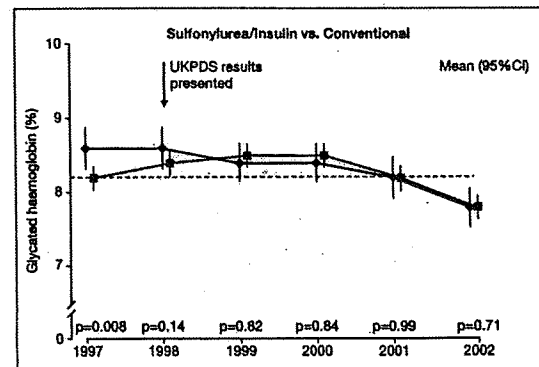


Figure 2 Post-Trial Changes in HbA_{1c}

Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.



門脇 孝先生
 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 教授
 Dr. Takashi Kadowaki
 Professor, Department of Metabolic Diseases,
 Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan

(2) Hypertension in Diabetes Study (HDS)

Bethel: Within the UKPDS, HDS was also undertaken (Figure 3). Patients were randomized to either a group for tight control of blood pressure with the use of ACE inhibitors or beta-blockers or to a group for less-tight control without the use of ACE inhibitors or beta blockers.

The aims of the post-trial monitoring were to observe the blood pressure levels and composition of antihypertensive therapy regimens after the interventional trial was completed and to determine if there was a long-term impact of the initial improved blood pressure control on micro- and macrovascular outcomes.

The interventional trial achieved a statistically significant reduction in systolic blood pressure, but the between group differences in blood pressure were not maintained during the post-trial monitoring period. Unlike for blood glucose, there was no apparent legacy effect of previously improved blood pressure control. Risk reductions for any diabetes related endpoint (24%) and microvascular disease (37%) seen in the interventional trial were not maintained during post-trial monitoring.

In conclusion, there seems to be a benefit of prior good blood glucose control that is maintained even when the differences in HbA_{1c} between groups

Table 1 Legacy Effect of Earlier Glucose Control (After median 6.5 years post-trial follow-up)

Aggregate Endpoint		1997	2007
Any diabetes related endpoint	RRR:	12%	9%
	P:	0.029	0.040
microvascular disease	RRR:	25%	24%
	P:	0.0099	0.001
Myocardial infarction	RRR:	16%	15%
	P:	0.052	0.014
All-cause mortality	RRR:	6%	13%
	P:	0.44	0.007

UKPDS 80.
 Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
 (RRR: Relative Risk Reduction)

Table 2 Legacy Effect of Earlier Metformin Therapy (After median 6.8 years post-trial follow-up)

Aggregate Endpoint		1997	2007
Any diabetes related endpoint	RRR:	32%	21%
	P:	0.0023	0.013
Microvascular disease	RRR:	29%	16%
	P:	0.19	0.31
Myocardial infarction	RRR:	39%	33%
	P:	0.010	0.005
All-cause mortality	RRR:	36%	27%
	P:	0.01	0.002

UKPDS 80.
 Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.

previously randomized to intensive versus conventional control is lost. In contrast, it appears that no such continued benefit is present after the between-group differences in blood pressure are lost. It leads to the suggestion that early improvements in blood glucose confer an advantageous "legacy effect" while early improvement in blood pressure in patients with type 2 diabetes reduces risk of microvascular complications, but that continuous good blood pressure control is required if the benefits are to be maintained.



Steno-2 study

Gæde: The Steno-2 study differed from the UKPDS in that many risk factors were analyzed at the same time in 160 patients with type 2 diabetes and micro-

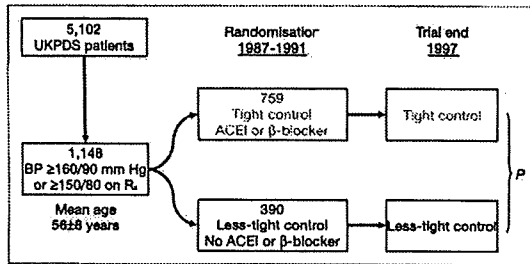


Figure 3 Blood Pressure Interventional Trial UKPDS 81.

Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-76.

Table 3 No Legacy Effect of Earlier BP Control (After median 8.0 years post-trial follow-up)

Aggregate Endpoint		1997	2007
Any diabetes related endpoint	RRR:	24%	7%
	P:	0.0046	0.31
Microvascular disease	RRR:	37%	16%
	P:	0.0092	0.17
Myocardial Infarction	RRR:	21%	10%
	P:	0.13	0.35
All-cause mortality	RRR:	18%	11%
	P:	0.17	0.18

UKPDS 81

Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-76.

療群では、糖尿病関連エンドポイントに関するリスクと細小血管病リスクの低減が維持され、心筋梗塞と全原因死亡に関しては、リスク低減が新たに観察されました。メトホルミン投与群に関しても、糖尿病関連エンドポイント、心筋梗塞、全原因死亡のリスク低減が維持されていることが観察されました (Table 2)。

(2) Hypertension in Diabetes Study (HDS)

Bethel UKPDS 試験の中で、HDS 試験も実施しました (Figure 3)。患者は ACE 阻害薬あるいは β 遮断薬を用いた血圧の「厳格コントロール」群と、ACE 阻害薬も β 遮断薬も用いない「非厳格コントロール」群のいずれかに無作為に割り付けられました。

試験後モニタリングの目的は、介入試験終了後の血圧値と降圧療法の内容を観察し、初期段階における血圧コントロールの改善が細小血管や大血管アウトカムに対して長期的な影響があるのかを確認することでした。



Dr. M. Angelyn Bethel

Diabetes Trials Unit, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, UK

介入試験では、収縮期血圧に関して統計学的に有意な改善が観察されましたが、試験後モニタリングの間中は血圧における両群間の違いは維持されませんでした。そして、血糖コントロールとは異なり、以前行われた血圧コントロールの改善による明らかな遺産効果は認められませんでした。介入試験で観察された糖尿病関連エンドポイントのリスク低減 (24%)、細小血管病リスクの低減 (37%) のいずれも試験後モニタリングの間中には維持されなかったのです (Table 3)。

つまり、以前強化治療群と通常治療群の間にみられた HbA_{1c} 値の違いが消失したとしても、以前の良好な血糖コントロールがもたらす効果は維持されました。対照的に、血圧についての群間の違いが消失するとこのような継続的な効果は維持されないようなのです。こうした結果から、次のような示唆が得られました。すなわち、初期段階の血糖値の改善からは有益な「遺産効果」が得られる一方、2型糖尿病患者に対する早期の血圧の改善は細小血管合併症のリスクを低減するが、その利益を維持するためには継続的に良好な血圧コントロールを行うことが求められるということです。

2 Steno-2 試験

Gæde Steno-2 試験は、微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者 160 例を対象に、多くの危険因子が同時に分析されたという点で、UKPDS とは異なります。患者は血糖コントロール、血圧コントロール、脂質コントロール、さらにレニン・アンジオテンシン系の阻害治療につい



Dr. Peter Gæde

Assistant Professor, Department of Endocrinology,
Copenhagen University Hospital Herlev and Steno Diabetes Center, Denmark

albuminuria. Patients were randomized to glucose control, blood pressure control, lipid control and treatment with blockers of the renin angiotensin system. They were randomized to either conventional treatment primarily at the GP level or intensive treatment at the Steno Diabetes Center by a specialist diabetes team.

After 4 years, a risk reduction of 50% for microvascular endpoints (the progression to diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy) was observed in the intensive treatment group. After 8 years, for all the risk factors, the results for the intensive treatment group were significantly better than those for the conventional group. Looking at the effect on cardiovascular endpoints (see Figure 1 on page 31) it can be observed that the two groups started to separate early on, with the gap continuing to widen, with a 53% relative risk reduction after 8 years and a 20% absolute risk reduction.

The follow-up of the Steno-2 study also provided some interesting results. For example, it only took 13 years before 60 out of the 160 patients died, which highlights the fact that patients with type 2 diabetes and microalbuminuria were really high-risk patients.

It was observed in the UKPDS that after the original trial, in the intensive treatment group the improved glucose control and blood pressure con-

trol disappears quickly. However, in the Steno-2 study, we saw the opposite since patients from the original control group were transferred to Steno Diabetes Center for control according to the intensive guidelines thus receiving the same treatment as the original intensive group during the five years post trial follow-up (see Figure 2 on page 33).

It is interesting to observe how the results translated into endpoints. In terms of mortality, a significant difference can be observed within the first five years of original trial, and this difference is substantial by year 13 of the follow-up (see Figure 3 on page 33).

After 13 years, 24 of 80 in the intensive group compared to 40 of 80 in the conventional treatment group had died. In terms of CVD mortality, a 13% absolute risk reduction was observed. The results for the combined endpoint are also very interesting (see Figure 1 on page 31). The results continue to diverge even in the the follow-up period (5 years) where all the individual risk factors are the same between the groups. From these results, early intervention is clearly important.

The key finding from the Steno-2 study is that any end point can be reduced in frequency by 50% through intensive treatment. So clearly, the current guidelines are effective and should be followed in order to reduce the progression to complications.

An additional relevant issue is which of the risk factors is the most important. For the intensive treatment group, lipid reduction accounts for most of the risk reduction for CHD and for stroke. Glucose control, systolic blood pressure, and smoking are also relevant (see Figure 4 on page 34).

In conclusion, the Steno-2 study showed that intensive multiple risk factor intervention, in line with current guidelines, can prevent complications. Furthermore, early intervention is significantly more ben-