

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

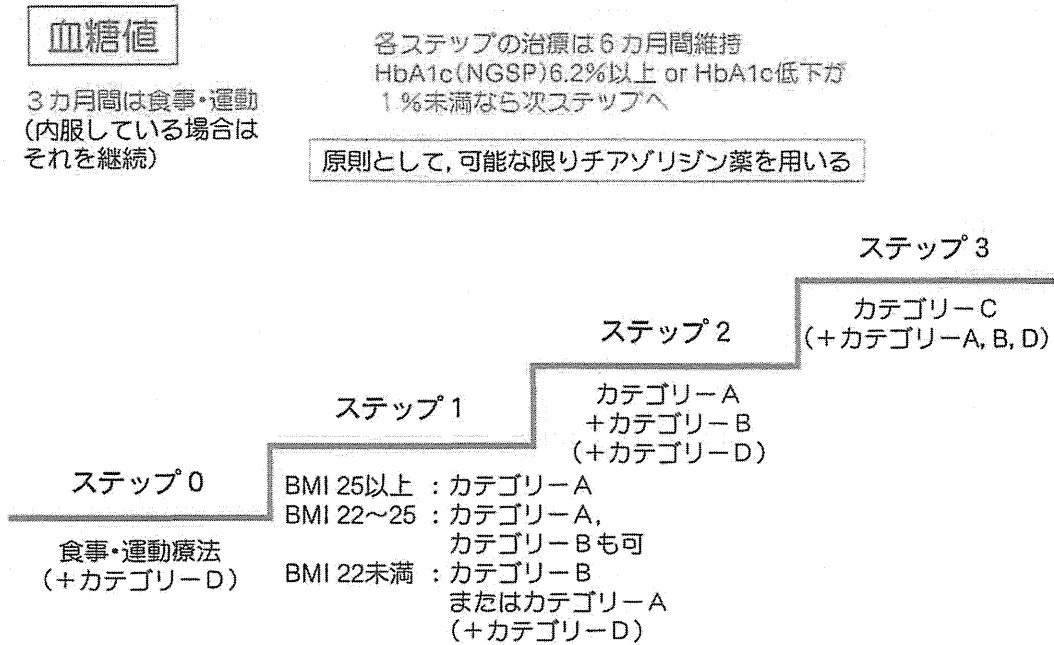


図 強化療法群の治療概要：血糖値

〈治療薬の分類〉

カテゴリーA：チアゾリジン薬，ピグアナイド薬，GLP-1 受容体作動薬，カテゴリーB：SU 薬，グリニド薬，カテゴリーC：インスリン，カテゴリーD：α-グルコシダーゼ阻害薬，DPP-4 阻害薬（文献2より引用）

す²⁾。【注**：ピオグリタゾン】：わが国で使用されている唯一のチアゾリジン薬。血糖降下に加えて、脂質改善・抗炎症・アディポネクチン上昇作用がありイベント抑制が期待される。その効果は、PROactive（二次予防試験）でも実証されている⁴⁾。

2 血圧コントロール

3～6カ月で目標値 120/75 mmHg を目指し，ステップ1ではアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker：ARB），あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬（angiotensin-converting enzyme inhibitor：ACEI）を最大量まで使用する。これは，ARB あるいは ACEI の臓器保護効果を狙ったものである。また，ARB あるいは ACEI には糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善効果が期待されることも含めて選択された。

糖尿病患者で高血圧を合併した場合には，1剤だけでは 120/75 mmHg を達成できないことも少なくない。そこで，ステップ2では長時間作用型 Ca 拮抗薬を併用することとし，さらに，ステップ3でその他の降圧薬を併用する。

3 脂質コントロール

LDL-C 80 mg/dL 未満を中心的な目標に、ステップ1でストロングスタチン（アトルバスタチン、ピタバスタチンあるいはロスバスタチン）の常用量を、ステップ2で最大量を投与するプロトコールとした。さらにステップ3では、陰イオン交換樹脂あるいはコレステロール吸収阻害薬を追加する。わが国ではすでにプラバスタチンによる比較的軽度のコレステロール低下による、心血管イベントを抑制するというエビデンスが得られているが、CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) など欧米のエビデンスによれば、コレステロール(LDL-C)をさらに低下させると、心血管イベントはさらに抑制されるという成績が出されており、本研究では強力なコレステロール低下療法を行う。

3. 結果

研究は進行中であるが、2012年8月末の時点では強化療法群の血糖コントロールは、HbA1cでは平均6.4%前後と目標の6.2%未満にあと一步まで改善している。一方、強化療法群で軽度の体重増加傾向があり、今後、生活習慣介入を引き続き継続するとともに、強化療法群ですでに約50%の患者に用いられているDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬などインクレチン関連薬の適応症例への更なる投与が、治療目標達成に有用であることが期待される。インスリン治療の割合は11%と非常に少なく、今後プロトコールに沿った治療のステップアップも求められる。一方、重症低血糖は強化療法群で2例、従来治療群で1例のみで、外来でのブドウ糖注射で改善したもののみである。これは、J-DOIT3と同様にHbA1cが6.4%まで低下しながら、おそらく重症低血糖が原因で死亡率が上昇してしまったACCORD研究⁵⁾の約1/100と低率である。血圧も平均としては120/75 mmHg未満であるが、120/75 mmHg未満の達成者は40%強である。また、LDL-Cは平均として80 mg/dL前後であり、目標達成率は50%前後である。中性脂肪は低下傾向、HDL-Cは上昇傾向である。

J-DOIT3は、2013年3月末に終了する予定であったが、期待イベント数が得られるまで約3年間延長することが現在検討されている。また、これまで欧米の血糖値に介入した大規模臨床試験で報告されている遺産効果やメタボリック・メモリーなどを考慮すると、介入研究の終了後も長期の追跡をすることが重要と思われる。

4. 結論と臨床への適応

J-DOIT3は、現在までのところ血糖・血圧・脂質の3因子を安全に、かつ正常に近づけるこ

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

とに成功した初めての研究といえる。特に、重症低血糖をほとんど起こさずに、HbA1cを正常に近付けることが出来たのは、図²⁾に示した血糖降下薬の併用療法のプロトコールの妥当性を示している。この併用療法のプロトコールは、日常臨床にも積極的に取り入れるべきものと思われる。今後、引き続き、1) 血糖・血圧・脂質の目標達成率向上、中でもHbA1c 6.2%の目標達成まであと一步の、血糖値の目標達成率の向上、2) 低血糖の回避(特に、二次予防例や一次予防例でも動脈硬化の進展例)、3) 体重増加の回避、に尽力していきたい。

本研究では、全般的な治療状況が良いため実際のイベント数がかなり少なく、主要エンドポイントについて当初の心筋梗塞、脳卒中、死亡から他の大血管症関連イベントを含めるプロトコール改定を行なった。主任研究者として科学性、倫理性、安全性への最大限の配慮を払いプロトコールを遵守した運営を行っていききたい。これまでの多因子介入の研究はSteno-2しかないが、Steno-2は、全症例数が160という比較的小規模の研究であり、内容からみても強化療法群でも平均でHbA1c 7.9%と不十分なものである³⁾。J-DOIT3が目指すエビデンスは、国際的にも得られていない画期的なものである。今後、期待イベント数が得られるまでの介入と長期間の追跡について積極的に取り組んでいきたい。

(門脇 孝)

文献

- 1) Yazaki Y, Kadowaki T : Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12 : 73-74, 2006.
- 2) J-DOIT3. <http://www.jdoit3.jp/>
- 3) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-393, 2003.
- 4) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al : PROactive investigators : 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 : 1279-1289, 2005.
- 5) 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.

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

3. ACCORD, ADVANCE, VADT

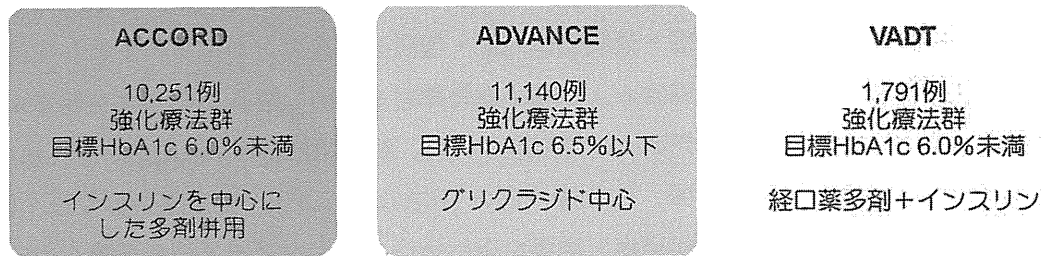
はじめに

糖尿病の慢性合併症には、糖尿病に特徴的な細小血管症（網膜症、腎症、神経障害など）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、糖尿病足病変など）が存在する。細小血管症に関しては、多くの臨床試験から、血糖値の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、血糖値のコントロールによりその発症や進展が抑制できるかどうかについてのエビデンスはほとんど存在しない。糖尿病の罹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した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) の結果が2008年に発表された¹⁻³⁾(図1)。

いずれの試験においても、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、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。またACCORD試験では、強化療法群でHbA1c(NGSP, 以下省略)の中央値は6.4%と著明に改善したにもかかわらず、死亡率が強化療法群で有意に増加していることが判明し、血糖値に対する強化療法は途中で中止となった。

以下にこれらの試験について述べる。

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス



	ACCORD		ADVANCE		VADT	
大血管症	10%減少		6%減少		13%減少	
死亡	22%増加(p=0.04)		7%減少		7%増加	
重症低血糖	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.1%	9.7%
体重変化	+3.5kg 強化27.8% (>10kg)	+0.4kg	-0.1kg	-1.0kg	+8.2%	+4.1kg
インスリン使用	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

図1 ACCORD, ADVANCE, VADT 試験の概要

強化療法群, 従来療法群
ACCORD 試験, VADT 試験では, 重症低血糖, 体重増加, インスリン使用率が特に強化療法群で高率である。

(文献1～3より作成)

1. 3つの試験の概要

ACCORD 試験は米国およびカナダの 77 施設において, 心血管病のハイリスクの 2 型糖尿病患者 10,251 名を HbA1c < 6.0% を目指す強化療法群と 7.0% ≤ HbA1c ≤ 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 1 次エンドポイントとして観察した試験である。血糖, 血圧, 脂質の厳格な管理が心血管イベントを予防し得るかどうかを明らかにするため, 血糖管理 (強化 vs. 従来) に血圧管理 (強化 vs. 従来) または脂質管理 (強化 vs. 従来) を加えて, 二重に検討する 2 × 2 ファクトリアルデザインで実施された。試験開始時の HbA1c の中央値は 8.1% であったが, 1 年後には強化療法群で HbA1c 6.4%, 従来療法群で 7.5% となり, 試験終了時までほぼ横ばいであった。平均観察期間は 5 年の予定であったが, 総死亡率が強化療法群で 22% 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, 1 次エンドポイントは強化療法の方が有意ではないものの 10% 低下していた。

ADVANCE 試験は, アジア, オーストラリア, 欧州, 北米の 20 カ国 215 施設において, 心血管病のハイリスクの 2 型糖尿病患者 11,140 名を, 目標 HbA1c 6.5% 未満とする強化療法群と

各国のガイドラインに準拠させた HbA1c を目指す従来療法群に割り付けて、非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死、および腎症・網膜症の発症・増悪を 1 次エンドポイントとして観察した試験である。降圧治療が大血管障害および細小血管障害を予防し得るかどうかを明らかにするため、2×2 のファクトリアルデザインで実施された。試験開始時の HbA1c の中央値は 7.2 % であり、平均 5 年間の追跡の結果、強化療法群の HbA1c は 6.3%、従来療法群では 7.0% となった。大血管症発症と細小血管症発症・増悪を合わせた 1 次エンドポイントは強化療法群で 10% 有意に抑制されたが、これは主に腎症の抑制によるものであった。心血管イベントについては有意差はないものの 6 % 抑制され、総死亡も有意差はないが 7 % 抑制された。

VADT 試験は、米国の在郷軍人病院で 1,791 名の退役軍人を対象に行われた試験で、強化療法群の HbA1c が従来療法群よりも 1.5% 低下することを目標とし、非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死などを 1 次エンドポイントとして観察した試験である。登録時 HbA1c の中央値は 9.4%、5.6 年後強化療法群では HbA1c 6.9%、従来療法群では HbA1c 8.4% となった。心筋梗塞・脳卒中・心血管死を含む 1 次エンドポイントは強化療法群で 12% 減少したが有意ではなく、総死亡は 7 % 増加したがこれも有意ではなかった。

2. 各試験の問題点

ACCORD 試験で使用された薬剤に関する解析（患者背景で補正）では、① インクレチン関連薬で全死亡リスクの低下が認められるが、使用頻度が非常に低く、かつ強化療法群での使用が多い、② 混合型インスリンで全死亡リスクの低下が認められるが、従来療法群での使用が多い、③ インスリンボーナス投与で全死亡リスクの低下が認められるが、両群の全死亡リスクに有意差は認められない、④ rosiglitazone（日本未承認）は厳格群の 91.2% に使用されたが、両群の全死亡リスクに有意差は認められない、などの結果であり、いずれの薬剤の関与も否定されている。

一方、ACCORD 試験の治療プロトコールは、① 試験開始時より生活習慣改善と同時に 2 種類の経口血糖降下薬の内服をし、② 目標である HbA1c < 6.0% の達成の有無にかかわらず、血糖自己測定にて空腹時血糖値が 100 mg/dL 以上または食後 2 時間値が 140 mg/dL 以上の場合にはインスリン量の増量が指示され、③ 副作用や重症低血糖が起きない限りは薬剤の減量・中止は行われないう、日本の日常臨床とはかけ離れたものであった。その結果として、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。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

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

表 試験終了時使用薬剤 (%)

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
	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
インスリン	77	55	41	24	89	74
メトホルミン	95	87	74	61	65	58
SU薬(グリクラジド)	78	68	93 (91)	59 (1.6)	57	42
チアゾリジオン	91	58	17	11	53	42
スタチン	88	88	46	48	85	83
アスピリン	76	76	57	55	88	86

ACCORD 試験と VADT 試験の強化療法群では多くの薬剤が使用されている。

(文献4より作成)

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あわせて、35%の心血管病変の既往患者を含んでいた ACCORD 試験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。

また、VADT 試験でも BMI (body mass index) によって定められた血糖降下薬が最大量で開始され、目標 HbA1c に達しなかった場合にはインスリン療法を開始するというプロトコルであり、強化療法群で 7.8kg も体重が増加しており、重症低血糖は 21.1% も発症している。VADT 試験も 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 試験では、心血管死と最も相関のある危険因子は低血糖であったという解析結果であった。ACCORD 試験や VADT 試験では 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 (sulfonylurea) 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さらに助長する要因になっていたと考えられる。血糖コントロールにおいて HbA1c にのみ注目すると、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ため、SU 薬やインスリンなど HbA1c の低下作用の大きい薬剤の使用時には、低血糖を起こしにくく体重増加を来しにくいビグアナイド薬、インクレチン関連薬などの併用使用により、これらの危険を起こしにくくする工夫が望まれる。

一方、ADVANCE 試験のプロトコルでは、SU 薬のグリクラジド徐放薬をベースに、通常群はグリクラジド徐放薬以外の SU 薬をベースに治療されているが、インスリンの使用率は低く、体重増加や重症低血糖も多くない。SU 薬も種類や用量や併用薬に気をつければ有効であろう。

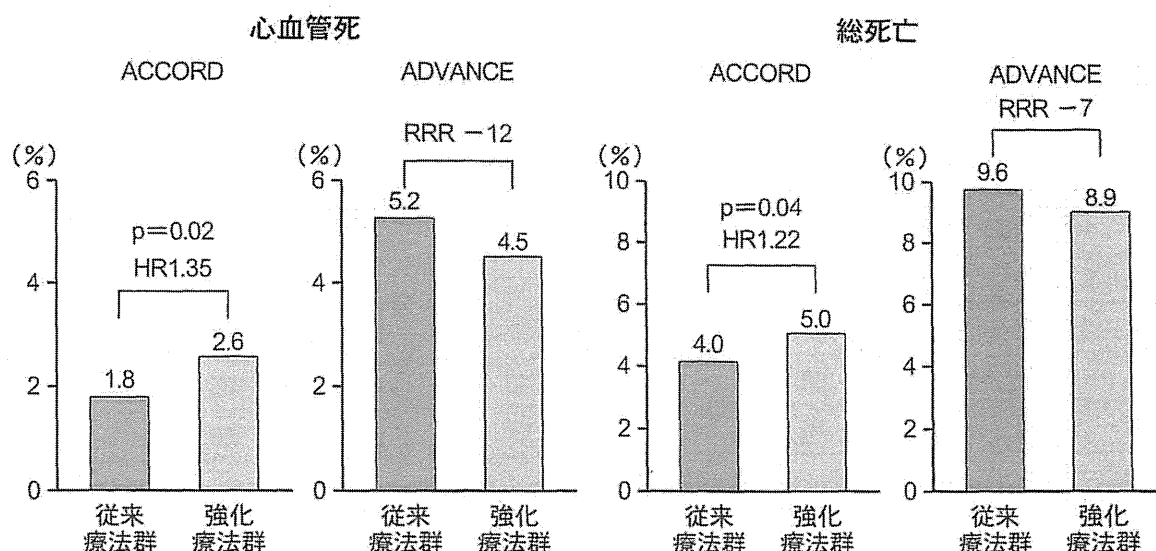


図2 ACCORD試験とADVANCE試験の死亡率の比較

HR: ハザード比, RRR: 相対リスク減少率

心血管死亡率, 総死亡率ともADVANCE試験よりもACCORD試験で低い。

(文献4より引用)

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は、これらの危険を回避するためには、症例によってはHbA1cの目標を6.9%程度にしなければならないこともあり得ると考えられる。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併用して、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ACCORD試験の死亡率は強化療法群で多かったが、ADVANCE試験と比べるといずれの群も少数に押さえられている⁴⁾(表、図2)。これはACCORD試験では、ADVANCE試験に比べ脂質と血圧のコントロール状況が良く、スタチンなどの併用率が多いことに起因しているかもしれない。

おわりに

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は6.2%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。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。

(岡崎由希子, 植木浩二郎)

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

| 文 献 |

- 1) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The New England journal of medicine 358 (24) : 2545-2559, 2008.
- 2) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England journal of medicine 358 (24) : 2560-2572, 2008.
- 3) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al : Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. The New England journal of medicine 360 (2) : 129-139, 2009.
- 4) Guntram Schernthaner : Diabetes and Cardiovascular Disease : Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. Wien Med Wochenschr 160 (1-2) : 8-19, 2010.

最近のメガスタディと話題

病態と治療

インクレチンと糖尿病

インクレチン薬による治療

インクレチン薬との併用と糖尿病治療薬

インクレチン薬における糖尿病治療の位置づけ

はじめに

糖尿病治療の大きな目的のひとつとして、細小血管症、大血管症などの血管合併症の予防が挙げられる。細小血管症についてはこれまで多くの臨床試験により、血糖コントロールによってその発症や進展が抑制されることが明らかになっているが、大血管症についてはこれまでの大規模臨床試験の結果からは、血糖コントロールによりその発症、進展が抑制されるかどうかは明確な結論が出ていない状態であった。近年、海外における大規模臨床試験（ACCORD/ADVANCE/VADTなど）の結果が発表され、大血管症を抑制するためにはどのような血糖コントロールを行うべきかが明らかになってきた。

本稿ではこれらのメガスタディを中心に、最近注目を浴びているインクレチン関連薬についても触れながら、今後の糖尿病治療のあり方について述べたい。

（本稿で使用されている HbA1c はすべて 2012 年 4 月より日本でも導入された NGSP 値であり、それ以前にわが国で使用されてきた JDS 値と比較して、約 0.4 % 高く表示されていることにご留意いただきたい）

1 UKPDS と遺産効果

1998 年に、新規に診断された 2 型糖尿病患者 5,102 名を対象とした UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33 で、スルホニル尿素 (sulfonylurea ; SU) 薬やインスリンによる強化療法により治療した群 (10 年の観察

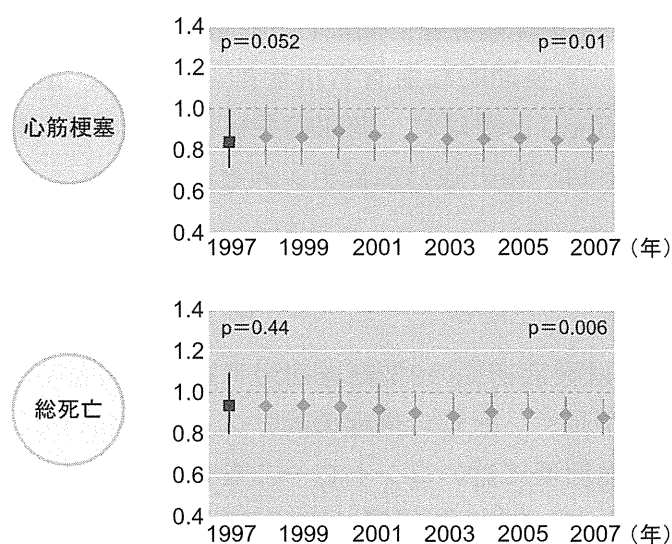


図1 UKPDS 80における心筋梗塞，総死亡ハザード比

(文献2より一部改変)

で平均HbA1c 7.0%)は，食事運動療法による従来治療群(平均 HbA1c 7.9%)と比較して細小血管症が25%有意に抑制されることが示された¹⁾

一方で，両群間では血糖改善に伴う大血管症の発症に有意差を認めず，いかに大血管症を防ぐかという課題が残った。

ところが，2008年にUKPDSのその後10年のフォローアップ研究の結果(UKPDS 80)が発表され，厳格な血糖コントロールにより大血管症が抑制できる可能性が初めて示唆された。

UKPDS 33にて強化療法の細小血管症に対する優位性が証明されたのち，臨床試験としての介入は中止して従来治療群も強化療法群も可能な限りの治療を行った。血糖コントロールはその後両群間に差を認めなくなった。しかし，興味深いことに最初の10年では有意差を認めなかった心筋梗塞発症や総死亡が，その後の10年のフォローアップ期間中に強化療法群で有意に低下していることが判明した(図1)²⁾。

このような糖尿病発症初期における厳格な血糖コントロールがもたらす長期的な血管合併症抑制効果は、遺産効果 (legacy effect) と呼ばれ、糖尿病発症初期における厳格な血糖コントロールの強いエビデンスとなった。

2 最近のメガスタディと今後の糖尿病治療のあり方

UKPDSは発症初期の2型糖尿病患者を対象としているが、罹病期間が長く、血管合併症の高リスク群において、より生理的な血糖値に近いコントロールを目指した大規模臨床試験が行われ、2008年以降 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) などの結果が発表された³⁻⁵⁾。いずれの試験でも強化療法群ではより低い HbA1c を達成したが、厳格な血糖コントロールにより大血管症を有意に抑制することはできなかった(表1)。

なかでも ACCORD (平均罹病期間 10 年) においては、目標 HbA1c 6.0%未満に加え、空腹時血糖 100 mg/dL 以上、食後 2 時間血糖 140 mg/dL 以上が 4 日間続けば治療を強化し、インスリン頻回注射、SU 薬を含む経口薬 2~3 剤を使用するというのが典型的な治療法となった。その結果、重篤な低血糖発作を経験した患者が 16.2%存在し、HbA1c が高いグループほど重篤な低血糖発作を起こしていたと報告されている。また、インスリン、SU 薬を中心にした治療法による高インスリン状態や低血糖発作の増加に伴い、強化療法群では平均で体重が 3.5%増加し、10 kg 以上増加した人も 27.8%存在した。低血糖発作は交感神経の緊張を介して致死的不整脈、急性冠症候群を引き起こすことも知られており、肥満に伴う動脈硬化促進が合わさり総死亡率が増加したと考えられる。その一方で、サブグループ解

病態と治療

インクレチンと糖尿病

インクレチンによる治療

インクレチン薬と糖尿病病用薬との併用

インクレチン薬の位置づけ

表 1 ACCORD, ADVANCE, VADT のまとめ

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
	強化	従来	強化	従来	強化	従来
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%	
HbA1c (前)	8.1%		7.5%		9.5%	
HbA1c (目標)	<6.0%	7~7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8~9%
HbA1c (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	+3.5kg	+0.4kg	-0.1kg	-0.1kg	+8.2kg	+4.1kg
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

析を行うと、登録時の HbA1c が 8%未満であり、心血管病変の既往がない場合は大血管症の発症が強化療法で有意に減少していた(なお、ACCORD 試験, ADVANCE 試験, VADT 試験の結果, 比較は表 1 を参照いただきたい)。

また、2003年に発表された Steno-2 Study においては、微量アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者 160 名(平均罹病期間 5.8 年)を対象に、血糖以外にも血圧、脂質を包括的に管理することで、強化療法群(平均 HbA1c 7.9%)では従来治療群(平均 HbA1c 9.0%)と比較して心血管関連死亡、心筋梗塞、脳卒中などのイベントが 53%抑制された(図 2)⁶⁾。

これらを総合的に考慮すると、大血管症を予防・抑制す

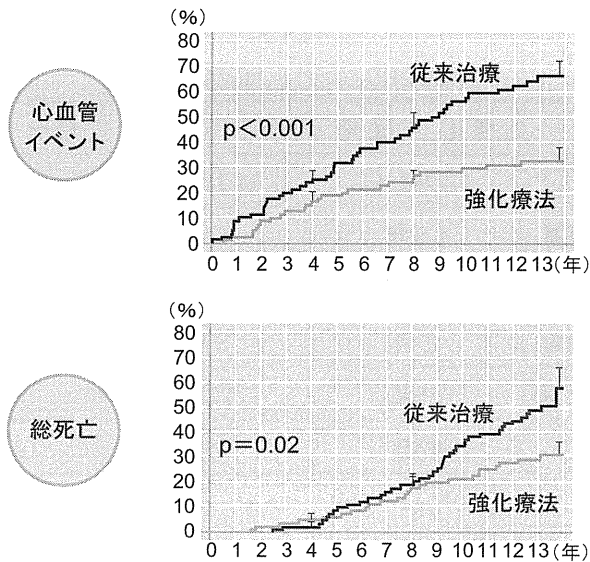


図2 Steno-2における心血管イベント，総死亡

(文献6より一部改変)

るためには，なるべく早期に介入し厳格な血糖コントロールを行うこと，生活習慣の改善を重視し高インスリン血症や肥満を助長しない治療をすること，低血糖をなるべく起こさず，脂質，血圧を含めた包括的な治療をすることが重要であると考えられる。

DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬などのインクレチン関連薬は，血糖依存的にインスリン，グルカゴン分泌量を調節し，低血糖を起こすリスクを回避しながらも高血糖を是正し，体重増加をきたしにくい，さらには膵β細胞保護作用が期待できる点から，大血管症抑制に有効である可能性がある。実際，ACCORD 試験のサブ解析において，GLP-1 受容体作動薬であるエクセナチドを使用した症例では有意に総死亡のハザード比が低下したと示唆されており，今後の長期的な成績が期待される。

3 わが国での大血管症抑制を目的とした大規模臨床試験

現在わが国においても，全国 81 カ所の施設が参加し，血糖，血圧，脂質を厳格に，統合的に介入することで 2 型糖尿病患者の大血管症抑制を目指した大規模臨床試験 J-DOIT 3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) (登録症例数 2,542 人) が進行中である。

強化療法群の目標 HbA1c は JDS 値で 5.8% 未満 (NGSP 値で 6.2% 未満) であり，有効かつ安全に血糖コントロールをするために生活習慣の改善に重点を置き，チアゾリジン薬などインスリン抵抗性改善薬を最大限活用するプロトコルとなっている。また，2011 年よりインクレチン関連薬の併用も開始され，その効果も期待されている。さらに ACE 阻害薬，ARB，ストロングスタチンを中心に，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) と現行のガイドラインよりもより厳しい目標を掲げたものとなっており，症例数，治療戦略の面からも世界的にも類をみない大規模臨床試験と言える。結果がまとまるのは 2013 年以降の予定であるが，わが国の，あるいは世界の糖尿病診療における新たなエビデンスとなることが期待される。

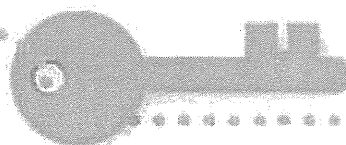
小畑淳史／笹子敬洋／高本偉碩
(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

心理的アプローチのためのキーワード10

① 抵抗

坂根直樹 さがほ なおみ (〒612-8555 京都府伏見区深草向畑町1-1)
 ■独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター予防医学研究室長

キーワード解説



- ① 患者さんは自分に心地のよい行動に反して、医療者から食事制限や禁酒などの指示を一方的に受けると心理学的「抵抗」(Psychological resistance)を示す場合がある。
- ② 心理学的抵抗は、表情、態度、言動などさまざまな形で現れる。
- ③ 「エネルギー計算は面倒だ」「食事制限はストレスがたまる」「お金がかかる」などの言い訳は、食事に対する心理学的抵抗の言動例である。
- ④ 「はい、はい。わかりました」など調子のよい返事も要注意である。
- ⑤ 患者さんに抵抗がみられたら、「今の療養指導法を変えるサイン」であると考えるとよい。
- ⑥ 抵抗を示す患者さんは行動変容する重要性を感じていないか、行動変容する自信がない場合が多い。
- ⑦ 動機づけ面接 (Motivational Interview) は、心理学的「抵抗」を減らす面接法技法の一つである。

糖尿病をもつ患者さんに「血糖が高いので、間食をやめなさい」「肝臓を悪くするので、お酒はやめなさい」など一方的な食事指導をすると、あからさまにいやな表情をして「間食をやめるとストレスがたまる」「酒は唯一の生きがいだ!」とすることがあります。これが抵抗です(図1)。そこまではいなくても、「職場におやつがあるのでつい食べてしまう」「残り物があると、つい食べてしまう」など患者さんが言い訳をする場合があります。これも抵抗です。

こういった抵抗がみられた場合には、次に述べる「してはいけないアプローチ」を患者さんに行ってはいけません。患者さんの抵抗がさらに増してしまいます。しかし、あとで説明する効果

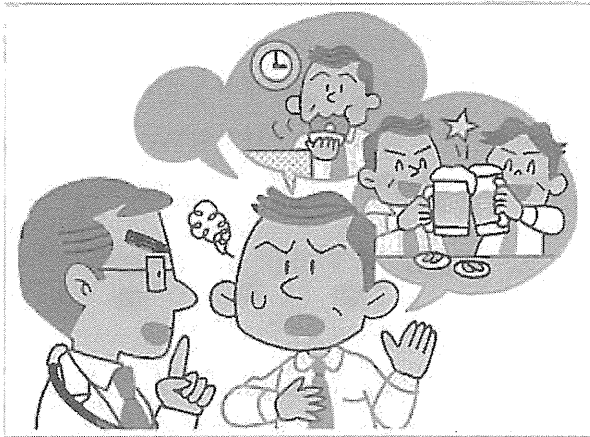


図1 ● 抵抗を示す患者さん

動的な動機づけ面接を用いたアプローチをすれば、患者さんの抵抗を減らすことができます。患者さんの抵抗がみられる場合は、現在の食事指導がうまくいっていない証拠です。現在の食事指導法を変えるサインだと考えておくといよいでしょう。



この状態にある人へ

してはいけないアプローチ

- 1 肥満者に対して「標準体重まで減らさない」と理想論を提示する。
- 2 「……べきだ」と、「あるべき論」を展開する。
- 3 「あなたの問題はこれだ!」といった解釈や決めつけを押し付ける。
- 4 「……は改めるべきだ」と指示する。
- 5 将来起こりうる合併症の話題を提供し、医学的おどしで行動変容をせまる。
- 6 患者さんのことを非難したり、責めたり、説得する。
- 7 医療者が主導権を握り、「しかし」「けれども」などの接続詞を使い、患者さんの矛盾を指摘する。

患者さんの肥満度（BMI）をみて、「あなたは肥満だから、標準体重まで減らさない」などの理想論を提示すると、「そこまではできない」と患者さんは心の中で感じ、行動に移そうとしません。

1. 患者の抵抗を否定しない

イソップ物語の「酸っぱいブドウ（図2）」の例ではないですが、誰しもできないことに対してはいろいろな言い訳を始めがちです。この言い訳が抵抗なのです。こういった患者さんに対して医学的おどしで行動変容をせまっては

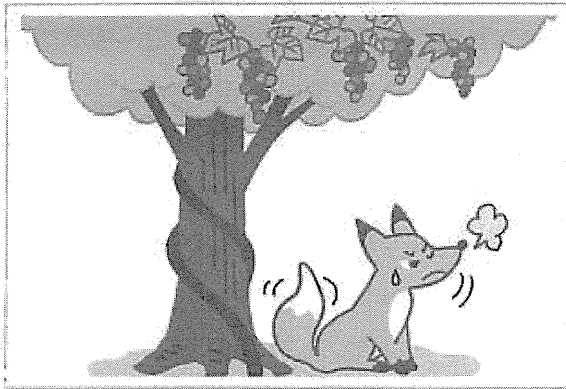


図2 ●酸っぱいブドウ

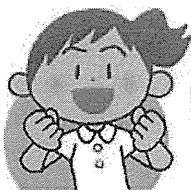
イソップ物語の一つ。きつねがたわわに実ったおいしいそうなブドウを見つけて取ろうとするが、高さがあり届かない。きつねは、悔しさと怒りで「どうせ酸っぱくておいしくないブドウなんだ。誰が食べてやるのか」と捨て台詞をはいてその場を去ってしまう。自分にはそぐわないものとして対象を扱うことで、心の平安を得るという寓話。

けません。「このまま血糖が高い状態では、将来合併症が起こるかもしれません。今の食習慣をすぐに改めるべきです」と患者さんの生き方や価値観を否定して食事指導を始めると、

「仕事で夜の食事が遅くなる」「仕事を辞めれば健康的な食生活に変えられるが、今は無理だ」などと、逆に抵抗が強まります。抵抗に対して対決姿勢で臨んではいけません。さらに、患者さんの抵抗が強くなってしまいます。

2. 抵抗に対する間違った対処

また、患者さんの「はい、でも……」という抵抗に対して、「そんなことばかりいって……」といった「あるべき論」を振りかざすと、できない理由とそれに対する対処法の提案をくり返すゲームが始まります。このようなゲームが続くと、本来の食事指導の時間がなくなってしまいます。患者さんの矛盾を指摘したり、避難したり、責めたり、説得したりする姿勢で臨んではいけません。抵抗が強くなるだけで、行動変容にはなかなか結びつきません。



この状態にある人に

効果的なアプローチ

- 1 心の中で対立する「相反する感情」(アンビバレンス)があることを理解し、共感する。
- 2 患者さんとの言い争いを避け、矛盾を広げ、抵抗を手玉にとる。
- 3 重要性を高める、自信を高める、などのアプローチを行う。
- 4 「DARN-C」などの「チェンジトーク」を引き出す。
- 5 何よりも対象者の話をよく聴き、本人の価値観ややりたい方向を確認し、変化のために具体的に何が必要かを対象者と一緒に考えていく姿勢が大切である。

1. 矛盾に気づかせる

抵抗を示す患者さんの心の中にも「何とかしたいが、その行動をやる自信がない」「今のままではよくないのはわかるが、変わってもそれほどよいことがあるのかどうかわからない」など、対立する「相反する感情 (アンビバレンス)」（図3）があります。そのアンビバレンスを理解し、矛盾を広げてあげるとよいでしょう。これは患者さんの意見に同意し、矛盾に気づかないふりをしながら、患者さんの言葉をそのまま返します。自分の発言した言葉が目の前で再現されることで、患者さんは第三者的な見方ができて、自分の矛盾に気づき、修正したいと考えようになります。

2. 抵抗を利用する

「抵抗を手玉にとる」とは、合気道のように相手の力を利用して、相手を倒す（変える）ことです。たとえば、いったんは「がんばったがよい結果が出ない。もうやめたい」という患者さんの気持ちに同意します。そのうえで、「結果はいつかついてきますよ。そのがんばる気持ちが大切なんですよ」など、続けてみようという気持ちになるよう聞き返していく手法です。



図3 ● どちらにしようか迷っている患者さん

3. チェンジトーク

自分が発した言葉が行動を変えることがあります。これが「チェンジトーク」です。「これまでできなかったことをできるようになりたい」という願望 (Desire)、「そのくらいのことならできる」「過去にやったことがある」という実現可能性 (Ability)、変化することで得られる利点 (Reason)、「このままでは大変なことになる」という変化しないことへの心配や懸念 (Need)、そして最後に具体的な行動計画の宣言 (Commitment) などがあり、これら DARN-C を用いたチェンジトークをしてみようといよいでしょう。

アプローチの実際を事例でチェック!

禁酒を指示されて落ち込んだ状態にある患者さん

介護ストレスで禁酒ができない男性

70代後半のAさんは、若いころは猟が趣味で、週末には地方の山中に散弾銃を片手に猟に出て、2km以上歩くこともありました。しかし、肩を痛めてから猟に出るのが困難になっていました。さらに妻が脳梗塞を発症し、介護が必要となったため、夜になると家で飲むことが多かったようです。

Aさんは近医で血液検査をしたところ、HbA1c (NGSP) 6.8%で「禁酒をしなさい」と指導されました。その後、家族から「介護もあり、ストレスで飲まずにはいられないようだ。自分なりに『今までは日本酒を飲んでいましたが、血糖が上がるかもしれない』と考えて焼酎とウイスキーに変えている」「本当に禁酒が必要なのか? 前医に禁酒を指示されてから、かなり落ち込んでいる」と訴えがあり、当院に紹介されました。

楽しみを共感し、作戦を立てる

介護のストレスもあり、夜にアルコールを飲むのが楽しみであることに共感し、「これからもお酒と上手なつきあいができるような作戦を一緒に立ててみましょう」と提案しました。次に、以下の点を伝えました。

- ・現在のアルコールの量が適度な飲酒に比べて3倍以上多いこと
- ・アルコールの量が60gを超えるとイン

スリン分泌が抑えられ、血糖値が上がる
こと

- ・HbA1c (NGSP) が7%を超えたり、
神経などの合併症が出たら禁酒が必要で
あること
- ・節度ある飲酒はアルコール20g程度で
あること

しかし、Aさんの表情からは、飲酒をやめる自信がないような様子が読み取れました。そこで、今すぐにやめる必要はないこと、アルコールを楽しめる量で、血糖コントロールがよくなればよいことを伝えたところ、Aさんから「日本酒ならおいしいから飲みすぎることなく、がまんできそう。1.5合ならできるかも」などの発言がみられました。そして、その日からAさんは日本酒1.5合を実践し、2か月後の血液検査では、HbA1c (NGSP) は6.4%まで低下しました。

事例から学んだこと

「節酒の解決策は患者さん自身がもっている」ということを再認識できました。大切なことは、患者さんに寄り添い、共感し、具体的な達成目標を決め、その解決策と一緒に探していくことであることを学んだ一例です。