

1

特集 血糖降下薬療法のコツ

血糖降下薬療法のエビデンス

笹子敬洋¹⁾、植木浩二郎²⁾、門脇 孝³⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科
 2) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授
 3) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

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型糖尿病の症例に対してどのような方法を用いて、なにを目標に治療を進めていけばいいのか、これまでに得られているエビデンスや作成されているガイドラインをもとに考えてみたい。最後に、現在残されている課題に対する取り組みを紹介する。

新規発症糖尿病と血糖コントロール

英国で行われたUK Prospective Diabetes Study (UKPDS)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、スルホニル尿素薬(SU薬)とインスリンを中心とした強化療法群(目標空腹時血糖値 108 mg/dl)と、食事療法を中心とした従来治療群(目標空腹時血糖値 270 mg/dl)に割りつけ、1997年の試験終了まで平均10年間の追跡調査を行った。

同時に過体重(体重指数26.4以上)の症例については、メトホルミンを中心とした強化療法群(目標空腹時血糖値 108 mg/dl)と、上述の従来治療群(目標空腹時血糖値 270 mg/dl)に割りつけられ、同様に追跡調査された。

その結果、SU薬とインスリンを中心とした強化療法群(平均HbA1c [NGSP値] 7.0%)では、従来治療群(平均HbA1c 7.9%)に比べて、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(UKPDS33)¹⁾(図1)。

その一方、メトホルミンを中心とした強化療法群(平均HbA1c 7.4%)では従来治療群(平均HbA1c 8.0%)に比べ、すべての糖尿病関連エンドポイントは32%、心筋梗塞が39%、総死亡が36%と、いずれも有意な抑制がみられた(図2)。細小血管障害は29%、脳血管障害も41%の低下がみられたが、両者については統計学的に有意ではなかった(UKPDS34)²⁾。

このことから、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一部の合併症が抑制されることが示された。しかし、SU薬とインスリンを中心とした強化療法では総死亡や大血管合併症を抑制できず、また過体重群に対するメトホルミンを中心とした強化療法では細小血管合併症を抑制できず、それぞれ課題が残った。

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。HbA1c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。

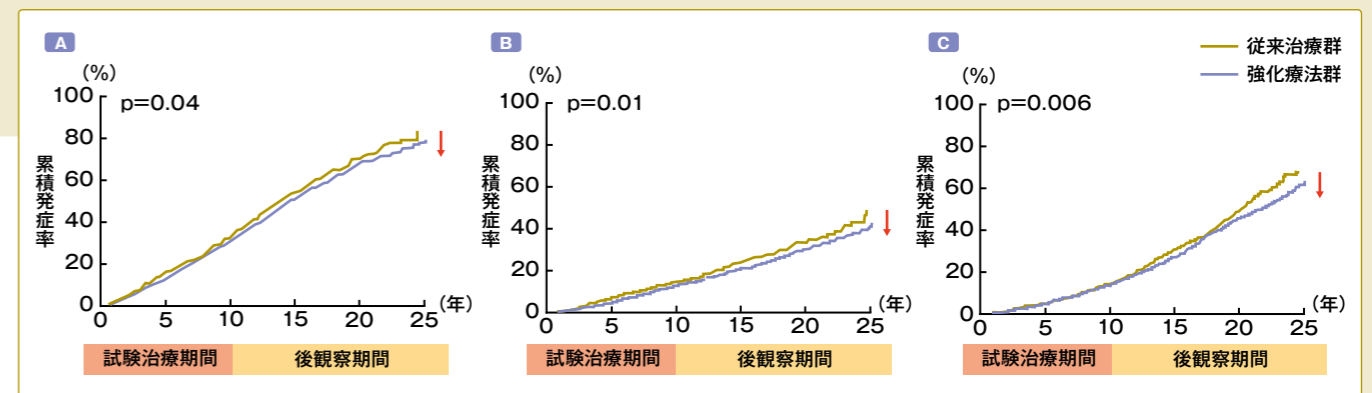


図1 UKPDS試験：SU薬とインスリンを中心とした強化療法群と従来治療群における累積発症率
 A：糖尿病関連エンドポイント／B：心筋梗塞／C：総死亡

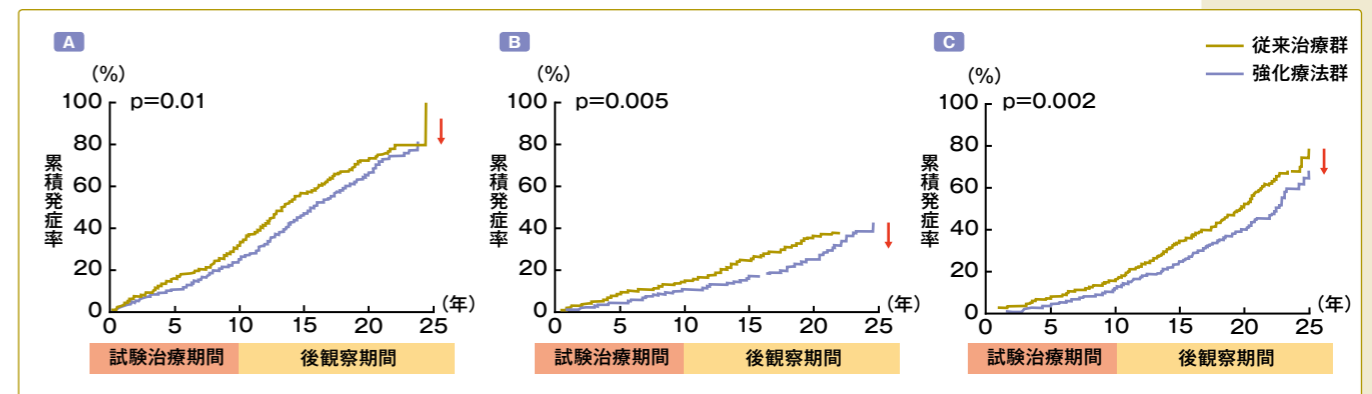


図2 UKPDS試験：メトホルミンを中心とした強化療法群と従来治療群における累積発症率
 A：糖尿病関連エンドポイント／B：心筋梗塞／C：総死亡

試験終了後1年で、いずれの強化療法群も、従来治療群と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認められなかった。

しかし、SU薬とインスリンを中心とした強化療法においては、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%と、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。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、試験終了後10年には、前者は15%、後者は13%、それぞれ有意な抑制を示した。なお脳血管障害については、やはり両群間で明らかな差は認められなかった(UKPDS80)³⁾(図1)。

一方、メトホルミンを中心とした強化療法群においては、

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21%、心筋梗塞が33%、総死亡が27%と、やはりいずれも有意な抑制がみられた(図2)。細小血管障害と脳血管障害については、統計学的に有意な差はみられなかった³⁾。

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年経過しても、一部の合併症の抑制効果は持続することが明らかとなった。さらにSU薬とインスリンを中心とした強化療法の心筋梗塞や総死亡に対する効果は、約20年が経過した時点でようやく現われてくる、と解釈することができる。これを研究者たちは「遺産効果(legacy effect)」と呼んだ。