



特集 インスリン治療 Up to Date

血管合併症の予防と インスリン療法

佐川知雅子¹⁾，石原寿光²⁾

1) 日本大学 医学部 糖尿病代謝内科

2) 日本大学 医学部 糖尿病代謝内科 教授

糖尿病の血管合併症には、糖尿病に特有の細小血管症と、他の危険因子も関係する大血管症が存在する。細小血管症に関しては、1型糖尿病患者を対象としたDCCT、2型糖尿病患者を対象としたKumamoto Study、UKPDSなど多くの大規模臨床試験において、インスリンや各種の経口血糖降下薬を用いて血糖コントロールを改善させるほど、その発症・進展が抑制されることが示されている。Kumamoto Studyにおいては、細小血管症進展を阻止する血糖コントロール閾値がHbA_{1c} 6.5 %付近であることが発表され、治療における指針となっている。一方、大血管症に関しては、血糖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、どの程度の厳格な血糖コントロールが維持できれば抑制できるかについては不明であった。本稿では主に、これらの疑問を解決するために行われたインスリン治療に関連した最近の大規模臨床試験の成績について概説し、若干の考察を加える。

1990年代に行われた代表的な大規模臨床研究

DCCT (Diabetes Control and Complication Trial)

1型糖尿病患者を対象としたDCCT研究¹⁾では、患者は1日1～2回のインスリン注射の従来療法群と1日3回以上の頻回インスリン注射の強化療法群に無作為に割り付けられ、従来療法群では高血糖による症状がなく、正常な成長が妨げられない程度にコントロールすることを、また強化療法群では血糖の正常化を目標として治療された。平均6.5年間追跡され、HbA_{1c}は、強化療法群で7.4 %、従来療法群で9.1 %であった。細小血管症については、網膜症、腎症、神経症が統計的に有意に抑制されることが明らかにされた(図1)。また、強化療法群の大血管症イベント(冠動脈疾患、脳卒中、末梢血管障

害)の発症率は従来療法群の約半分であり、統計的に有意でなかったものの、インスリン頻回注射による強化療法で血糖コントロールすることにより、1型糖尿病においては大血管症が抑制されることが示唆された。それに引き続き11年間追跡されたEDIC (Epidemiology of diabetes Interventions and Complications)において、その効果は明確なものとなった²⁾。すなわち、追跡期間中に強化療法群と従来療法群とのHbA_{1c}の差は縮小したが、介入期間に強化療法群に割り付けられていた者のほうが、心血管疾患の発症が有意に抑制されたことが報告された(図2)。初期の良好な血糖コントロールが記憶されてのちに効果をみせるという意味で、このことは“metabolic memory”と呼ばれている。

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

新たに2型糖尿病と診断された患者を対象とした

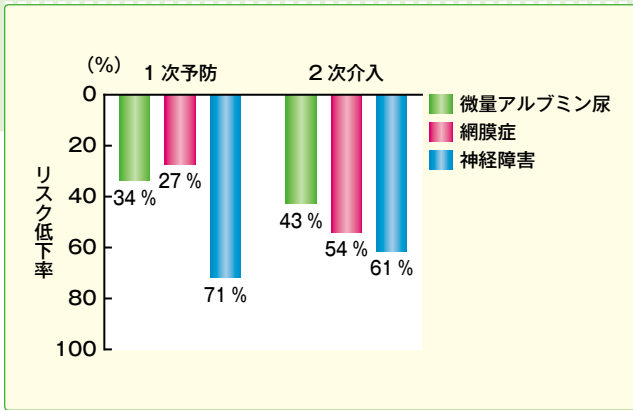


図1 強化インスリン療法による血糖の正常化が細小血管症に与える影響
1次予防として網膜症を有さない患者の網膜症発症の抑制、2次介入として早期網膜症を有する患者の網膜症進展の抑制、その他の細小血管症および神経障害などの合併症の発症や進展予防が検討され、強化インスリン療法が有意に細小血管症を予防することが示された。

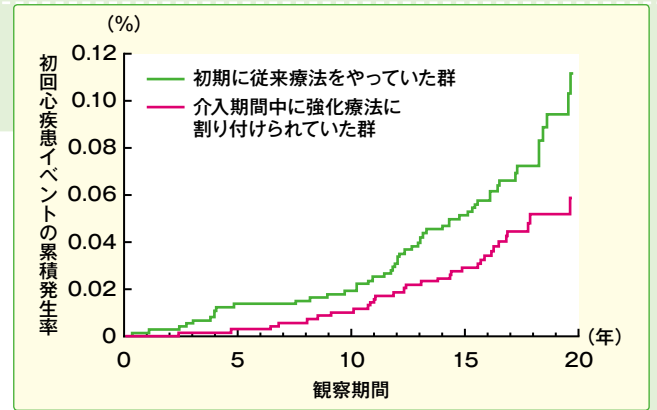


図2 DCCT/EDICにおける大血管症発生率

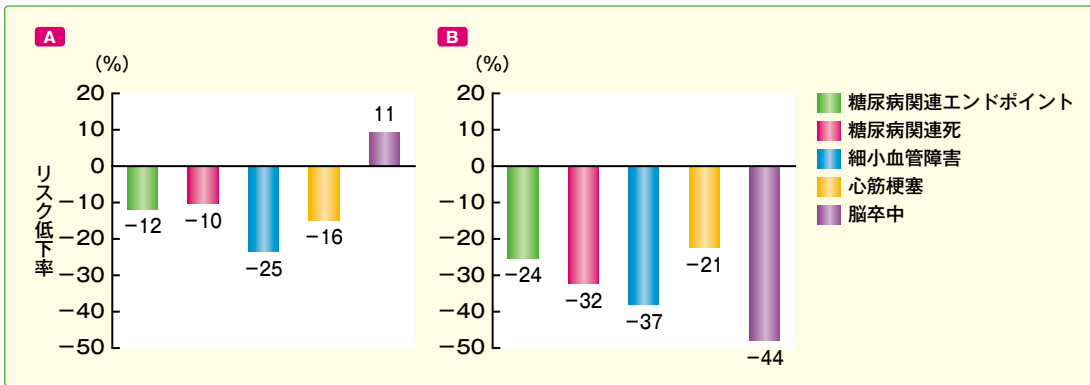


図3 UKPDSでの糖尿病患者における厳格な血糖コントロールあるいは厳格な血圧コントロールの効果
A: 厳格な血糖コントロール(7.0% vs 7.9%) / B: 厳格な血圧コントロール (144/82 mmHg vs 154/87 mmHg)

UKPDSでは、SU薬やインスリンによる強化療法群と食事や運動による従来療法群に割り付け、平均10年間追跡された³⁾。HbA_{1c}は強化療法群で7.0%、従来療法群で7.9%となった。細小血管症に関しては、強化療法群において有意に抑制されたものの、大血管症の発症リスクを減少するかどうかについては明確な回答は得られなかった。心筋梗塞や脳卒中の発症抑制は、血糖よりむしろ厳格な血圧コントロールで達成されることが明らかとなった(図3)。

このUKPDSを含め、1990年代以降には、薬剤の効果を検証する研究を含め、2型糖尿病患者を対象にいくつかの大規模臨床研究が行われたが、血糖コントロールによって大血管症が抑制されることを支持する結果は得られていなかった。ところが最近、UKPDSのその後10年間の追跡結果が発表され、血糖コントロールと大血管症との関連について新たな可能性が示唆された。UKPDSでは積極的介入は1997年に終了し、その後の治療方針は主治医に一任され10年間追跡のみが行われた。その

結果、追跡1年目にHbA_{1c}は両群で同等となった。しかし、強化療法群に割り付けられていた者では、糖尿病関連エンドポイントのリスクが9%、細小血管症のリスクが24%、心筋梗塞発症のリスクが15%、総死亡のリスクが13%、いずれも統計学的に有意に低下していたことが報告された⁴⁾。とくに、介入期間の10年では有意差を認めなかった心筋梗塞や総死亡において、介入終了10年後に有意差を認めたという注目すべき結果であった(図4)。介入期間の0.9%のHbA_{1c}の差が、その後血糖コントロールは同等となったまま10年間経過しても、リスクを減少させる効果をもたらしたのである。このことは“Legacy effect”と呼ばれ、metabolic memoryと同様に、初期の積極的治療が遺産となって、のちに効果をもたらすことが2型糖尿病でも明らかとなった。このような効果の本態が明らかにできれば、新たな介入の方策をみつけていく突破口になると考えられる。