

冠動脈疾患のリスク管理について：2型糖尿病の血糖値

綿田 裕孝

Watada H: **Effect of blood glucose control on the prevention of coronary artery disease.**
J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 147-153

I. はじめに

2型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全のために高血糖を呈する代謝疾患である。インスリン抵抗性が動脈硬化の促進因子であることが強調されているが、インスリン抵抗性のみで高血糖が存在しない非糖尿病のメタボリックシンドロームの心血管イベントのリスクは、糖尿病に比べて明らかに低いため、高血糖が動脈硬化の強力な促進因子であると考えるのは極自然なことである。

Framingham study や Finnish study などにより、糖尿病の存在が、心血管イベント発症の強力かつ独立した危険因子になっていることは有名な事実である^{1, 2)}。それに加えて、いくつかの疫学研究のデータベースから、心血管イベント発症のリスクは高血糖の程度と比例していることが明らかになっている^{3, 4)}。HbA1c が5%以上の場合には、HbA1c が1%増加するごとに約20%心血管イベントのリスクが増加するようである。それは、必ずしも糖尿病に限ったことではなく、HbA1c が5.8%以下の場合でも、HbA1c と心血管イベント発症頻度には相関関係が認められる。これらのデータは、高血糖の程度が心血管イベントの発症頻度と相関していることを示唆している。

以上のことから、高血糖の制御が、糖尿病の死因の多くを占める心血管イベント発症抑制の鍵であると推測できる。では、2型糖尿病を対象に、血糖コントロールを行うことで心血管イベントを抑制しうることを検討するための大規模臨床研究の結果はどうなっているのだろうか？本稿では、これらの大規模臨床研究を概略し、このエビデンスから、今後の冠動脈疾患予防のための糖尿病患者に対する血糖コントロールのあり方に関して概説したい。

II. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 80

UKPDS は1970年代に始まった糖尿病治療のランダム研究である。対象は、空腹時血糖が108 mg/dl 以

上という診断基準に基づいて、新規に糖尿病と診断された2型糖尿病であり、厳格な血糖コントロールが、糖尿病関連合併症の発症を抑制できるかどうかを検討するべく行われた大規模臨床研究である。

対象の平均年齢は53歳。対象者における心血管イベント既往を有する率は7.5%であった。普通に考えると、新規に糖尿病と診断されたばかりの患者を集めているので、心血管イベントリスクは、糖尿病のなかでは、それほど高くない集団と推察される。血糖コントロールが心血管イベント発症率に及ぼす影響を検討しようとするならば、長期間のフォローアップが必要であろうことは想像に難くない。

この対象群を、主にSU薬あるいはインスリンを用いた厳格な血糖コントロールを行う強化療法群と食事療法を中心とした治療を行う保存療法群に分け、血糖コントロールが糖尿病合併症の発症、進展に及ぼす意義を調べた。

平均10年間の観察期間で強化療法群の平均HbA1cが7.0%、保存療法群の平均HbA1cが7.9%と強化療法群で0.9%の有意なHbA1cの低下が認められた。その結果、糖尿病関連エンドポイントが12% ($p=0.029$) 低下した。それぞれの項目に関して詳細に検討すると、細小血管障害(光凝固が必要な網膜症、硝子体出血、腎不全の項目を複合評価)を25% ($p=0.0099$) 減少させたことが、全体の糖尿病関連エンドポイントの低下に大きく貢献していることが明らかとなった。一方、総死亡は6% ($p=0.44$)、糖尿病関連死は10% ($p=0.34$)、心筋梗塞は16% ($p=0.052$) と低下したものの有意差を認めず、厳格な血糖コントロールの意義について大きな議論をもたらすこととなった⁵⁾(図1)。

UKPDS では、UKPDS 本研究終了時から最大10年間追跡調査を行い2008年その結果を報告した。これがUKPDS 80である⁶⁾。本試験の結果、強化療法が糖尿病関連エンドポイントを低下させることが明確になったため、UKPDS 研究終了後は、両群とも厳格な血糖コントロールを目指すようになった。対象者は、UKPDS 本試験終了後5年間、毎年特定の医療機関を受診しデータ収集が行われた。その後の6年～10年は質問用紙を用いて追跡調査を行った。試験終了後の追跡期間は厳格血糖コントロール

順天堂大学内科学・代謝内分泌学(〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1)

	Patients with Clinical endpoints		Absolute risk events per 1000 patient years		Log-rank p	RR for intensive (95% or 99% CI)	Favours intensive	Favours conventional
	強化療法 (n=2729)	従来療法 (n=1138)	強化療法	従来療法				
AGGREGATE ENDPOINT								
全ての糖尿病関連エンドポイント	963	438	40.9	46.0	0.029	0.88 (0.79-0.99)		
糖尿病関連死	285	129	10.4	11.5	0.34	0.90 (0.73-1.11)		
総死亡	489	213	17.9	18.9	0.44	0.94 (0.80-1.10)		
心筋梗塞	387	186	14.7	17.4	0.052	0.84 (0.71-1.00)		
脳卒中	148	55	5.6	5.0	0.52	1.11 (0.81-1.51)		
PVDによる切断・死亡	29	18	1.1	1.6	0.15	0.65 (0.36-1.18)		
細小血管障害	225	121	8.6	11.4	0.0099	0.75 (0.60-0.93)		
SINGLE ENDPOINTS								
致死性心筋梗塞	207	90	7.6	8.0	0.63	0.94 (0.68-1.30)		
非致死性心筋梗塞	197	101	7.5	9.5	0.067	0.79 (0.58-1.09)		
突然死	24	18	0.9	1.6	0.047	0.54 (0.24-1.21)		
心不全	80	36	8.0	3.3	0.63	0.91 (0.54-1.52)		
狭心症	177	72	6.8	6.7	0.91	1.02 (0.71-1.46)		
致死性脳卒中	43	15	1.6	1.3	0.60	1.17 (0.54-2.54)		
非致死性脳卒中	114	44	4.3	4.0	0.72	1.07 (0.68-1.69)		
PVDによる死亡	2	3	0.1	0.3	0.12	0.26 (0.03-2.77)		
切断	27	18	1.0	1.6	0.099	0.61 (0.28-1.33)		
腎症による死亡	8	2	0.3	0.2	0.53	1.63 (0.21-12.49)		
腎不全	16	9	0.6	0.8	0.45	0.73 (0.25-2.14)		
光凝固術	207	117	7.9	11.0	0.0031	0.71 (0.53-0.96)		
硝子体出血	19	10	0.7	0.9	0.51	0.77 (0.28-2.11)		
失明	78	38	2.9	3.5	0.39	0.84 (0.51-1.40)		
水晶体摘出	149	80	5.6	7.4	0.046	0.76 (0.53-1.08)		
高血糖による死亡	0	1	0	0.1				
低血糖による死亡	1	0	0	0				
致死性の事故	5	2	0.2	0.2	0.99	1.01 (0.12-8.70)		
癌による死亡	120	50	4.4	4.4	0.52	0.98 (0.64-1.52)		
その他の特定原因による死亡	65	30	2.4	2.7	0.57	0.88 (0.50-1.56)		
原因不明の死亡	14	2	0.5	0.2	0.14	2.88 (0.41-20.19)		

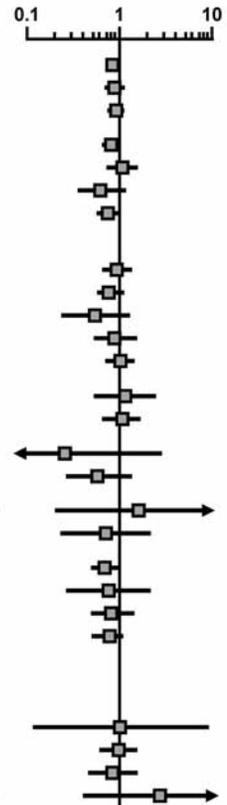


図1 治療群別のエンドポイント・相対リスク (UKPDS 33) UKPDS 研究における強化療法と保存療法の効果を示す(文献5)より改変)。

Copyright © 1998 Elsevier Ltd All rights reserved. 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 1998; 352: 837-853, Fig. 4.

群で平均 8.5 年、従来療法群 8.8 年であった。

UKPDS 本試験終了 1 年後には、両群で空腹時血糖や HbA1c の有意差は消失していた。血圧や体重、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールなど既知の動脈硬化のリスク因子に関しては、全期間を通して有意差を認めなかった。それにもかかわらず、UKPDS 本試験終了時に改善を認めなかった項目が追跡調査によって新たに改善が認められた。

強化療法群は保存療法群に比べて、本試験終了後、総死亡が 13% (p=0.007)、糖尿病関連死が 17% (p=0.01)、心筋梗塞発症リスクが 15% (p=0.01) 有意に低下した。また、糖尿病関連エンドポイントは 9% (p=0.04)、細小血管障害は 24% (p=0.001) と有意なリスク低下を維持していた。一方、脳卒中や末梢血管障害に関しては、試験終了時と同様にリスク低下を認めなかった(図 2)。

つまり本研究は、新規発症 2 型糖尿病に対して、発症早期から血糖コントロールを行うと心筋梗塞発症リスクが低下することを示したデータと捕らえることができる。何よりも、血糖コントロールが総死亡、糖尿病関連死を抑制できることが非常に重要なポイントである。

III. Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)

上述した UKPDS 80 は極めて重要な報告であるが、一次エンドポイントとして心血管イベントが設定されていたわけではない。

ADVANCE は世界 20 カ国以上の 215 施設で、さまざまな人種 12,877 名を対象とした大規模臨床試験である⁷⁾。対象者は、30 歳以降に 2 型糖尿病と診断され、試験参加時の年齢が 55 歳以上で、①大血管・細小血管系疾患の既往がある、あるいは②その他の心血管系疾患の危険因子が少なくとも一つある者を対象としている。すなわち UKPDS よりも心血管イベントリスクの強い人を対象としていると考えられる。

試験開始時の対象者の平均 HbA1c は 7.5% であり、対象は強化療法、保存療法群の 2 群に分けられた。強化療法群ではまず、グリクラシドを第一選択薬として薬剤投与が開始され、厳格な糖尿病コントロールの目標は HbA1c 6.5% 未満とされた。この理由としては、UKPDS

平均8.5年のフォローアップ後

平均エンドポイント	UKPDS33		UKPDS80	
	1997	2007	1997	2007
すべての糖尿病関連エンドポイント	RRR: 12% P: 0.029	9% 0.040		
細小血管障害	RRR: 25% P: 0.0099	24% 0.001		
心筋梗塞	RRR: 16% P: 0.052	15% 0.014		
全死亡	RRR: 6% P: 0.44	13% 0.007		

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

図2 血糖コントロールの効果

UKPDS 33 試験終了後、平均8.5年の経過観察後、強化療法の従来療法に比し、各項目のリスクをどれだけ下げたのかを示す。

の強化療法群では、平均観察期間10年間で平均HbA1c 7.0%を到達したにもかかわらず、心血管イベント発症を予防できなかったため、それ以上の強化療法が心血管イベント抑制のために必要との考えから設定されたものと考えられる。

試験終了時のHbA1cは、強化療法群で6.5%、標準治療群では7.3%であった。平均収縮期血圧は、強化コントロール群のほうが標準コントロール群に比べて低かった(135.5 mmHg 対 137.9 mmHg, 平均差 1.6 mmHg, $p < 0.001$)。平均体重は強化療法群では開始時 78.2 → 78.1 kg と増加は認めなかったが、標準療法群では 78.1 → 77.0 kg と低下していたために、標準療法群よりも有意な体重増加を認める結果となった。血圧に有意差を認めた原因としては、受診回数が多かったために生活習慣に変化を認めた可能性がある。

平均5年間の追跡の結果、主要大血管+細小血管障害の複合エンドポイントの発生率は強化コントロール群で18.1%、標準コントロール群で20.0%であった(ハザード比 0.90, 95%信頼区間 [CI] 0.82 ~ 0.98, $p = 0.01$)。主要大血管イベントは強化療法群で低下傾向を認めたものの、有意ではなかった。一方、主要細小血管イベントの発生率は強化療法群で有意に低下した(ハザード比 0.86, 95% CI 0.77 ~ 0.97, $p = 0.01$)。標準治療群に比べ、強化療法群では、腎症の発症・悪化(ハザード比 0.79, 95% CI 0.66 ~ 0.93, $p = 0.006$)、微量アルブミン尿の発生率(ハザード比 0.91, 95% CI 0.85 ~ 0.98, $p = 0.02$)などの腎イベントが有意に低下した。腎症の発症・悪化の要素のうち、強化療法によりもっとも顕著に低下したのはマクロアルブミン尿の発生率であった(2.9% に対し、標準コントロール群 4.1%, ハザード比 0.70, 95% CI 0.57 ~ 0.85, $p < 0.001$)。一方、網膜症の新規発症・増悪については有意な改善を認めなかった。その他の項目もあわせて、これらの結果を図3に示す⁷⁾。

IV. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study (ACCORD)

ACCORD 研究も ADVANCE と同様に、HbA1c 低下による心血管系疾患のリスク低減効果を評価するべく企画された研究である⁸⁾。

ACCORD 試験は北アメリカを中心に① HbA1c 7.5%以上、②心血管系疾患の既往、あるいは心血管系リスクが2つ以上あるハイリスク患者 10,251 名を対象に糖尿病に対する強化療法群と標準治療群に分けるというモデルで実施された。

対象者の年齢は両群ともに 62.2±6.8 歳で、心血管疾患の既往がある対象者は両群ともに 35%程度と UKPDS に比べるとはるかに高率であったが、ADVANCE 研究とはほぼ同様であった(ADVANCE では年齢 66±6 歳、大血管障害の既往 32.2%)。目標 HbA1c は強化療法群で 6.0%、標準治療群で 7.0~7.5%と設定された。強化療法群は2カ月毎の受診と中間の電話連絡がなされた。標準治療群は4カ月毎の受診が指示された。強化療法群では1日2回の自己血糖測定を行い、HbA1c 6%以上あるいは自己血糖測定の結果半分以上のデータが空腹時血糖 >100 mg/dl, 食後2時間血糖 >140 mg/dl の場合は、治療の強化が検討された。また、強化療法群では食事療法に加えて、治療当初から2種類の経口血糖降下薬の投与が推奨された。

開始時の HbA1c は両群とも中央値で 8.1%であったが、試験開始4カ月後に HbA1c は強化療法群で 6.7%、標準治療群で 7.5%と両群ともに改善を認めた。観察期間中の HbA1c 値は1年後に強化療法群で 6.4%、標準治療群で 7.5%となり、その後、その差は保たれたままであった。

開始時の平均体重は 93.5 kg vs 93.6 kg と有意差を認めなかった。平均の体重増加は強化療法群で 3.5 kg、標準治療群で 0.4 kg であり有意な差を認めた。とくに、開始時から 10 kg 以上体重増加を認めた対象者も強化療法群では 27.8%、標準治療群では 14.1%と有意差が認められた($p < 0.001$)。

血糖コントロールの方法から容易に推察されるように、医療行為を必要とする低血糖は強化療法群で 10.5%、標準治療群で 3.5% ($p < 0.001$)、他者の介助を必要とする低血糖は強化療法群で 16.2%、標準治療群で 5.1% ($p < 0.001$)とこちらも有意な増加を認めた。

ACCORD 試験は開始後、約3.5年に強化療法群で総死亡率の有意な増加を認めたために当初の予定よりも早く打ち切られたが、初回の非致死的心筋梗塞+非致死の脳梗塞+心血管死から構成される主要評価項目の発生率は強化療法群で 6.9%、標準療法群で 7.2%と強化療法群で主要評価項目の発生率の低下傾向が認められた($p = 0.16$)。総死亡率は強化療法群で 5.0%、標準療法群で 4.0%と有意に増加したが($p = 0.04$)、死亡原因の内訳に明らかな特徴はなかった。心血管系イベントによる死亡も強化療法群で

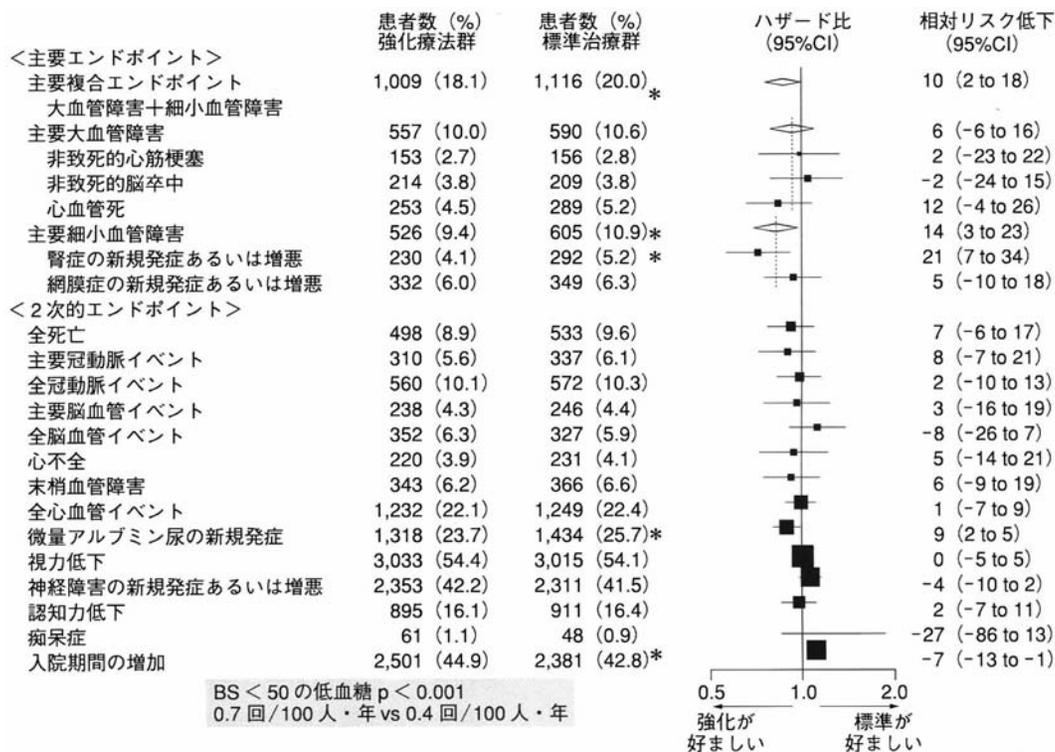


図3 ADVANCEの結果

強化療法が従来療法に比し、各項目のリスクをどれだけ下げたのか、そのハザード比を示す(文献7)より改変)。

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-2572, Fig. 4. Translated with permission.

2.6%、標準療法群で1.8%と有意に増加した(p=0.02)。その他の死亡原因に明らかな差は認めなかった。しかし、非常に興味深いことに、非致死性心筋梗塞は強化療法群で3.6%、標準治療群で4.6%と有意な低下を認めた(p=0.004)。非致死の脳梗塞やうっ血性心不全の発生頻度には有意差を認めなかった(図4)。

総死亡率に関しては、患者背景による死亡率の違いは認めなかった。サブグループ解析では、①冠動脈疾患の既往がない、あるいは②登録時のHbA1c 8.0%以下の対象者でイベント発生の有意な抑制を認めた。

V. ACCORDにおいては、なぜ、血糖コントロールが総死亡の増加を招いたのか？

ACCORD試験では、厳格な血糖コントロールにより、総死亡率・心血管死が増加する可能性が示唆された。一方、同様の目的で行われたADVANCE試験やVADT試験⁹⁾では死亡率の増加の所見は認めていないし、また、もっと長期間観察したUKPDSでは血糖コントロールによる有意な死亡率の低下が観察されている。では、これらの試験の差をどう解釈すべきであろうか？

ACCORDでは、総死亡、心血管系イベントによる死亡は増加したが、厳格な血糖コントロールが大血管障害を

抑制する所見も得られている。大血管障害から構成される主要評価項目の発現率は有意ではないが強化療法群で低下しており、二次評価項目ではあるが、非致死性心筋梗塞の発症は強化療法群で有意に抑制されている。サブ解析では、主要エンドポイントは、心血管イベントの既往がない対象者あるいは開始時のHbA1c <8.0%の対象者では有意に改善していた。以上を考えると、厳格な血糖コントロールには二面性がある可能性がある。すなわち、ある条件のもとでは、心血管イベントを抑制する作用があるが、ある条件のもとでは心血管イベント発症を促進する可能性があると考えるのが妥当ではないだろうか？

そのような観点から、ACCORDとADVANCEとを比較してみる(図5)。両試験の最も重要な相違点は、開始時と目標のHbA1c(ACCORD開始時8.1%→目標6.0%、ADVANCE開始時7.5%→目標6.5%)、と血糖コントロールの行い方である。ACCORDでは、目標血糖値に到達しない場合、極めて強力にinterventionを行うプロトコルになっている¹⁰⁾。そのため、ACCORDでは、開始後4カ月間の糖尿病コントロールが急激に改善し、低血糖の頻度の増加や体重増加につながっている可能性が高い。また、ACCORDでは、心血管イベント発症率を高

主要評価項目	強化療法 (5,128例)		通常療法 (5,123例)		ハザード比 (95%信頼区間)	p値
	症例数(%)	%/年	症例数(%)	%/年		
二次評価項目						
死亡						
総死亡	257(5.0)	1.41	203(4.0)	1.14	1.22(1.01~1.46)	0.04
冠動脈疾患死	135(2.6)	0.79	94(1.8)	0.56	1.35(1.04~1.76)	0.02
非致死性心筋梗塞	186(3.6)	1.11	235(4.6)	1.45	0.76(0.62~0.92)	0.004
非致死性脳卒中	67(1.3)	0.39	61(1.2)	0.37	1.06(0.75~1.50)	0.74
致死性または非致死性 うっ血性心不全	152(3.0)	0.90	124(2.4)	0.75	1.18(0.93~1.49)	0.17

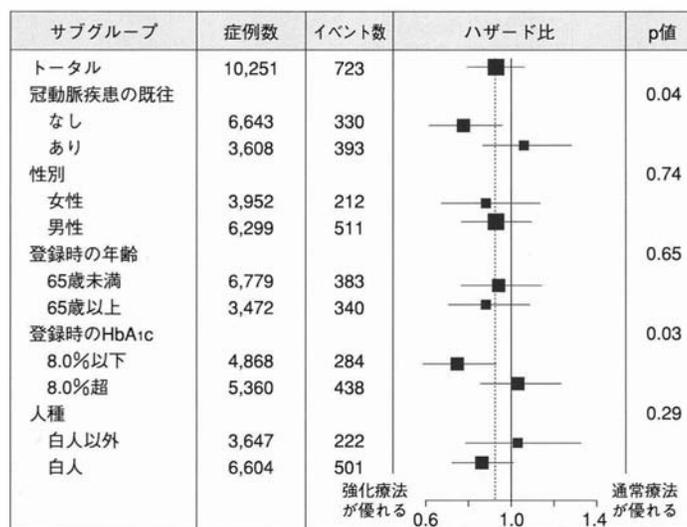


図4 ACCORDの結果
強化療法が従来療法に比し、各項目のリスクをどれだけ下げたのか、そのハザード比を上段に、サブグループ解析の結果を下段に示す(文献8)より改変)。

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. N Engl J Med 2008; 358: 2545-2559, Fig. 3 translated with permission. Table 4 adapted and translated with permission.

ることが報告されているロシグリタゾン¹¹⁾の使用が強化療法群で極端に高かったという(ロシグリタゾン強化療法群 91.2% vs 標準治療 51.2%)。

このような背景から、低血糖やロシグリタゾン投与が心血管イベントの増加と関与しそうであるが、ACCORD研究者たちは、統計学的にそれらの因子と心血管イベント発症との関連を証明しえなかったようである。ただし、New England Journal of MedicineはEditorialでACCORDにおける強化療法群での心血管死の解釈に関して、疑問を投げかけている¹²⁾。ACCORDでは、標準療法に比べて強化療法の心血管死が41件多く、そのうち19例が突然死であった。ACCORD試験で強化療法群のほうが有意に低血糖の出現頻度が高いことを念頭に置くと、この突然死は、単なる心血管死ではなく、低血糖に関連する死亡である可能性も否定できない。

低血糖が出現すると交感神経が活性化され血圧が一過性に上昇する。すると動脈硬化の素因のある人では、プラークの破綻が起こる可能性がある。さらに、交感神経活性化状態では、血小板凝集亢進状態も付随する。すると、急性冠症候群が起こり、致死性不整脈が出現し、突然死につながる可能性が増加する。

糖尿病の最大の検査異常は高血糖であり、高血糖が実験的には、単球の内皮接着から血管平滑筋細胞の増殖過程までを促進するというデータは蓄積されている。さらには、横断研究では、血糖コントロールの程度と心血管イベントの発症がよく相関することが知られている。これらの事実を考慮すると、厳格な血糖コントロールを行えば、理論的には動脈硬化を抑制しそうである。したがって、通常であれば、厳格な血糖コントロールは動脈硬化の進展を抑制して、心血管イベントの発症を抑制す

	ACCORD	ADVANCE
対象	2型糖尿病(HbA _{1c} ≥7.5%)で心血管疾患既往または高リスク, 40~79歳	2型糖尿病(HbA _{1c} 制約なし)で大血管症または細小血管症既往または高リスク, 55歳以上
症例数	10,251例	11,140例
心血管疾患の既往	強化療法: 36% 通常療法: 35%	強化療法: 32% 通常療法: 32%
実施地域	北米	欧州, アジア, 豪州, 北米
治療目標	強化療法群: <6.0% 通常療法群: 7.0~7.9%	強化療法群: ≤6.5% 通常療法群: 各地域のガイドラインに則る
追跡期間	3.5年(平均)	5年(中央値)
強化療法: 典型的治療	インスリン頻回注射+経口薬 2~3剤	グリクラジド徐放剤最大用量+他剤
強化療法: 治療変更の目安	HbA _{1c} >6%, FBG>100 mg/dL, 食後2時間値>140 mg/dL	HbA _{1c} >6.5%
	(強化療法 vs 標準療法)	(強化療法 vs 標準療法)
ベースライン時(HbA _{1c})	8.1%	7.5%
試験終了時(HbA _{1c})	6.4% vs 7.5%	6.5% vs 7.3%
重症低血糖	16.2% vs 5.1%	2.7% vs 1.5%
体重増加	3.5 kg vs 0.4 kg	0.0 kg vs -1.0 kg
インスリン	77% vs 55%	40.5% vs 24.1%
ロシグリタゾン	91.2% vs 57.5%	16.8% vs 10.9%

図5 ACCORDとADVANCEとの研究背景の違い

Copyright © 2008 日本医事新報社. 追跡 ACCORD 試験から何を学ぶべきか—門脇孝東大糖尿病・代謝内科教授に聞く. 日本医事新報 2008; 4395: 16-21. 表1

る。これが血糖コントロールによるメリットである。しかし、低血糖が出現すれば、動脈硬化の進展している人においては、動脈硬化進展過程とは一線を画したプラーク破裂という心事故の誘発を招く。交感神経刺激症状は血小板凝集能亢進も同時に出現するため、より、急性冠症候群につながりやすい。したがって、血糖コントロールによるデメリットとは、動脈硬化の進展している糖尿病患者におこる低血糖増加を介した心血管イベント発症頻度の増加ということになるかもしれない。

VI. ADVANCE においては、なぜ、血糖コントロールが心血管イベントの発症を抑制しえなかったのでしょうか？

では、なぜ、ADVANCEでは、厳格な血糖コントロールによる心血管イベントの予防効果が認められないのでしょうか？新規発症2型糖尿病に対して、診断早期より厳格な血糖コントロールを行うことで、大血管障害を抑制しようということがUKPDS 80により明らかになったが、観察期間が10年時点では、心血管イベントの予防効果は確認できなかった。このことを考えると観察期間のわりにHbA_{1c}の差が小さすぎた可能性が高い。

そもそも、このような3~5年の観察期間内に、心血管

イベントの発症を検討する疫学研究は、スタチンや降圧薬の効果を検討する際に良くとられる方法である。スタチンや降圧薬は動脈硬化進展過程を抑制すると同時に、プラークの安定性にも作用し、動脈硬化の進展した患者の心血管イベントを直接抑制するため、3~5年の観察期間で、心血管イベントの発症を抑制する可能性もある。

一方、高血糖は、動脈硬化進展過程を促進するものの、血糖コントロールは必ずしもプラークの安定化に関与しない。その場合には、3~5年という短い観察期間では心血管イベント発症に差がでない可能性もある。

VII. エビデンスから考える糖尿病治療とは

以上の事実を考慮して、心血管イベント予防のための糖尿病治療のあり方を提言したい。まず、糖尿病患者では、発症以前からわずかな食後高血糖、インスリン抵抗性が動脈硬化を促進させる。理想的には、この時期から、生活介入を行い、食後血糖140 mg/dl以下を目指すべきであろう。さらには、糖尿病と診断され来院した患者に対しては、動脈硬化進展抑制のために、糖尿病診断当初から、厳格な血糖コントロールを行うことが、非常に大切である。この時期には、動脈硬化の進展がそれほ

ど認められないし、また、低血糖を起す可能性が高いような薬剤であるSU剤やインスリンを使用する必要もないことが多いため、HbA1c 5.8%未満を目指しても血糖コントロールによるメリットのほうが全面にでるのではないだろうか？

この時期に厳格な血糖コントロールを行わなければ、長期的にみれば、全身の動脈硬化が進み、プラーク形成が促進されるし、また、膵β細胞機能が低下し、血糖コントロールにSU剤やインスリンの使用が不可欠になってくる。そうすると低血糖のリスクが増加する。そのような状況下では心血管イベントの発症が増加する可能性がある。SU剤やインスリンの使用が、決して悪いわけではない。SU剤やインスリン治療をしなくてはならない状況が心血管イベントの発症頻度を増加させる可能性が高い。

罹病歴の長い動脈硬化の進展した糖尿病患者の診療に当たする場合にも、血糖コントロールはその後のさらなる動脈硬化進展抑制のために必須である。しかし、近未来のイベント発症のためには、さらに、低血糖の回避と脂質、血圧の厳格なコントロールが重要である。

現実的にこの概念を臨床に取り入れようとする、どのような人が動脈硬化の進んでいない人でどのような人が早期糖尿病状態であるかを見分ける必要があるが、明確な定義はない。そして、それぞれの症例別に、低血糖回避必要性が異なり、個々の症例別に、違う血糖コントロール目標を立てるべきである。

文 献

- 1) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; **241**: 2035-2038
- 2) Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**: 229-234
- 3) Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 413-420
- 4) Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 421-431
- 5) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; **352**: 837-853
- 6) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1577-1589
- 7) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancina G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560-2572
- 8) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-2559
- 9) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**: 129-139
- 10) Gerstein HC, Riddle MC, Kendall DM, Cohen RM, Golland R, Feinglos MN, Kirk JK, Hamilton BP, Ismail-Beigi F, Feeney P: Glycemia treatment strategies in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; **99**: 34i-43i
- 11) Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2457-2471
- 12) Dluhy RG, McMahan GT: Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2630-2633