

糖尿病の血管病変に対する治療のエビデンス

西村 理明

要 旨：糖尿病患者では、一般人口と比較して心血管疾患発症の危険度が約 2～4 倍高い。欧米で行われた糖尿病患者における大規模臨床試験の結果をみると、糖尿病の発症後、早期に血糖コントロールに関して強化療法を施行した群では 10 年以上経過してから、心血管疾患の発症が有意に抑制されるという報告が続いている。一方、発症後 10 年程度経過してから介入を始めた臨床試験では、強化血糖コントロールの有用性は認められていない。(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 569–579)

Key words: diabetes mellitus, evidence, cardio vascular disease

はじめに

糖尿病の治療目標は、血糖値をできるかぎり健常者に近づけ、その合併症の発症・進展を予防すること、さらにはその生命予後へ及ぼす影響を可能な限り小さくすることである。糖尿病の合併症のなかでも、生命予後に最も影響を及ぼすのは心血管疾患である。欧米の報告では、一般人口と比較して、糖尿病患者では、心血管疾患発症の危険度が 2～4 倍程度増加しているとする報告が多い¹⁾。残念ながら、現時点においては、われわれは糖尿病患者における血糖変動をコントロールして、心血管疾患の発症を抑制し、その生命予後に及ぼす影響を少なくすることに成功しているとはいえない。

20 世紀の終盤に至るまで、糖尿病患者における心血管疾患発症に、血糖ならびに血圧、脂質のコントロールがどのように影響するかについて確固たるエビデンスはなかった。近年、大規模の前向き無作為割り付け(randomized controlled trial)研究の結果が報告され、ようやくこれらに対するエビデンスがそろってきたが、これらの成果をみる限り、解決しなければならぬ課題も山積している。本稿では、主に心血管疾患をエンドポイントとしている代表的な介入研究の結果に触れたい。

1990 年代に報告された、血糖への介入研究

(1) DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ・ EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)

DCCT は、1 型糖尿病患者 1,441 人をランダムに強化療法群(CSII あるいはインスリン注射回数 3 回 / 日以上)と従来療法群(インスリン注射回数 2 回 / 日以下)に分け、血糖コントロールならびに糖尿病合併症の累積発症率を比較検討した研究である。観察期間中に強化療法は従来療法に比べ、HbA1c 値を有意に改善し、糖尿病網膜症、糖尿病腎症の発症・進展を有意に抑制した。しかし、留意すべきこととして、強化療法群における重症低血糖発作の頻度が従来療法群と比較して 2～3 倍高かったこと、ならびに体重増加が多かったことが指摘されている。また、DCCT の介入期間中は両群における心血管障害の発症は少なく、強化療法の優位性は実証されなかった²⁾。

DCCT が終了した 1993 年に、従来療法群に割り付けられていた症例は強化療法に切り替えてもよいなど、その後の治療方法については主治医に一任された。そして、DCCT 終了後さらに対象者を 4 年間追跡したのが EDIC 研究である。

DCCT 終了時の従来療法群と強化療法群における HbA1c 値(国際標準値)の中央値は、それぞれ 9.1%およ

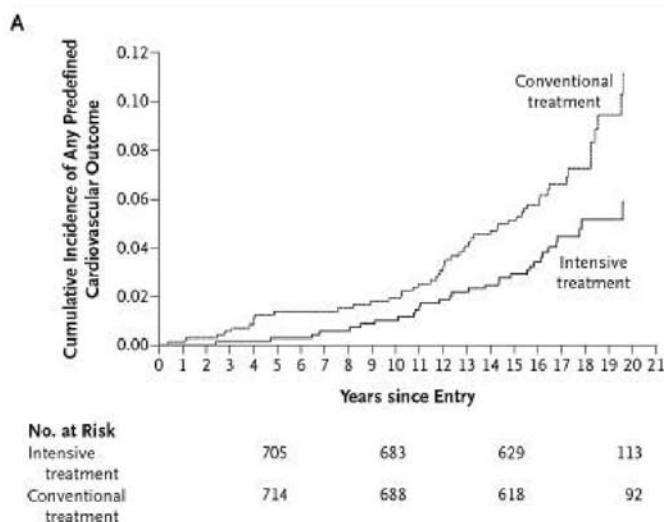


Figure 1 Cumulative incidence of cardiovascular disease with intensive therapy versus conventional therapy in the DCCT/EDIC cohort.³⁾

び7.2%であったが、EDIC 期間中の4年間における中央値はそれぞれ8.2%および7.9%となり、その差は縮小した。しかし、EDIC 期間中において網膜症もしくは腎症の進展した症例の割合は、DCCTにおいて強化療法群に割り付けられていた者の方が、従来療法群に割り付けられていた者と比較して約7~8割も少なかった。さらに、心血管疾患についても、EDIC 期間中において、DCCTにおいて強化療法群に割り付けられていた者の方が有意にその発症が抑えられた。DCCTを含めた平均17年の追跡期間中で、強化療法群に割り付けられていた者における心血管疾患の発症リスクは42%減少していた(**Fig. 1**)³⁾。このことをDCCT/EDIC グループは、“metabolic memory”と命名している。本研究は、1型糖尿病において発症後早期の治療効果が年余にわたって持続することを示した。

(2)UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)

UKPDSは、英国の23施設において新規に診断された2型糖尿病患者4,209人を対象とし、無作為に強化療法群(インスリン、クロルプロパミド、グリベンクラミド、グリピザイド、メトホルミン[肥満者のみ]による治療)あるいは従来療法群(食事療法で開始しコントロールがつかないときは薬物療法を追加)に割り付け、糖尿病に

関連したエンドポイント(死亡、大血管障害、細小血管障害など)の発症に差があるか否かを検討した研究である。

メトホルミン投与群を除いて観察期間10年で検討したところ、HbA1c値(国際標準値)の中央値は、従来療法群の7.9%と比較して強化療法群では7.0%と有意に低下した。また、強化療法群では従来療法群と比べて、糖尿病関連エンドポイントのリスクが12%低下した。しかし強化療法が大血管障害の発症リスクを減少するかどうかについては有意な差を認めなかった⁴⁾。

肥満者のみを対象とし、メトホルミン投与による強化療法群と従来療法群の合併症発症率を比較検討したところ、メトホルミン投与群は従来療法群に比べ、糖尿病関連エンドポイントのリスクが32%低下、糖尿病関連死亡のリスクが42%低下、総死亡のリスクが36%低下、心筋梗塞のリスクが39%低下、大血管障害のリスクが30%有意に低下した。また、メトホルミン投与群は、他の強化療法(インスリン、クロルプロパミド、グリベンクラミド)を受けている群に比べ、糖尿病関連エンドポイント、総死亡、脳卒中のリスクが有意に低下した。メトホルミン投与群では体重増加や低血糖発作も抑えられるため、肥満を伴った糖尿病患者では、メトホルミンが第一選択薬になりうることを示された⁵⁾。以上より、欧米ではメトホルミンは2型糖尿病における薬物療法の中心に位置づ

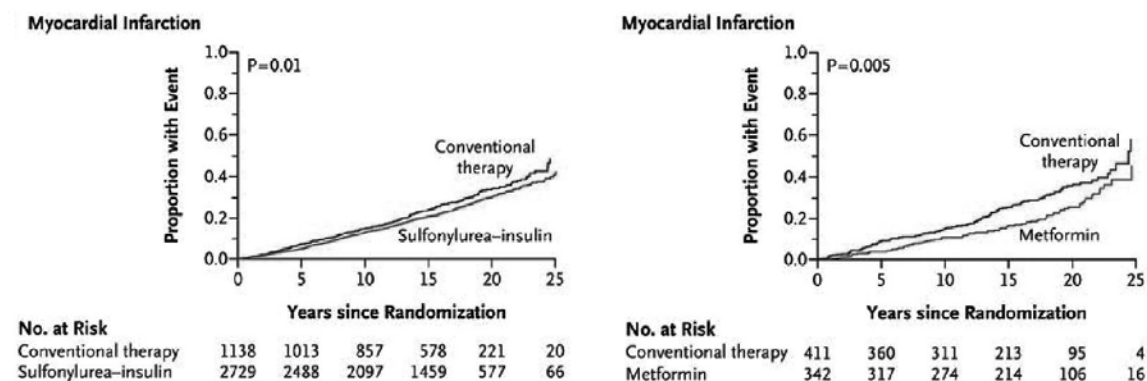


Figure 2 Cumulative incidence of myocardial infarction in the UKPDS (in which the latter half of the study (10 years) involved follow-up observations only).⁶⁾

A | B

けられる薬となった。

UKPDSの介入期間終了後、強化療法、従来療法といった介入は終了し、治療方法は主治医に一任され、10年間対象症例は追跡された。その結果、追跡1年目でHbA1cは両群間で同等となったが、この10年間の追跡期間において、介入期間中に強化療法群に割り付けられていた者では、従来療法群に割り付けられていた者に比べ、糖尿病関連エンドポイントのリスクが9%低下、細小血管障害のリスクが24%低下、心筋梗塞のリスクが15%低下(**Fig. 2A**)、総死亡のリスクが13%有意に低下していた。とくに、心筋梗塞、総死亡に関しては、介入期間中に有意差は認められなかったが、介入中止10年後に有意差を認めたことは注目に値する⁶⁾。

さらに、メトホルミンによる強化療法群に割り付けられていた者では、従来療法群に割り付けられていた者に比べ、糖尿病関連エンドポイントのリスクが21%低下、心筋梗塞のリスクが33%低下(**Fig. 2B**)、総死亡のリスクが27%有意に低下した⁶⁾。これらの結果より、発症後、強化療法群に割り付けられていた者では、介入が終了し従来療法群に割り付けられていた者と血糖コントロールが同等になり10年経過しても、細小血管障害、心筋梗塞、総死亡の発症リスクが低いことが示された。この現象をUKPDSのグループは“legacy effect”と呼称している。

2 型糖尿病における脂質への介入研究

CARDS(Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study)試験
英国において、大血管障害の既往がなくかつLDLコレ

ステロール値160 mg/dl以下の2型糖尿病患者において、アトルバスタチンが冠動脈イベント(心筋梗塞、不安定狭心症、急性冠動脈疾患死、蘇生した心停止)+血行再建術+脳卒中の発症を予防するか否かを検討した研究がCARDS試験である。対象となった2,838人はアトルバスタチン10 mgとプラセボに無作為に割り付けられた。一次エンドポイントの予防効果が十分みられたということから試験予定期間を切り上げて、3.9年という短い介入期間で試験は中止となった。試験終了時の平均LDLコレステロール値はアトルバスタチン群82 mg/dl、プラセボ群121 mg/dlであった。上記に挙げたエンドポイント発症は、アトルバスタチン群で相対的な発症リスクが37%低下した($p=0.001$)。そのなかで、冠動脈イベントは36%有意に低下したこと、脳卒中のリスクも48%有意に低下したことが示されている(**Fig. 3**)。

本試験は、大血管障害の既往がない2型糖尿病において、スタチン投与が大血管障害の発症予防に有用であることを明確に示した⁷⁾。

2 型糖尿病における、血糖、脂質、血圧への介入研究

Steno-2 Study

Steno-2 Studyはデンマークにて、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者160人を対象に、血糖、脂質、血圧のすべてに対し強化療法を行う群と、従来療法を行う群に無作為に割り付け平均7.8年間追跡し、大血管障害の発症ならびに予後を比較した研究である。強化療法群

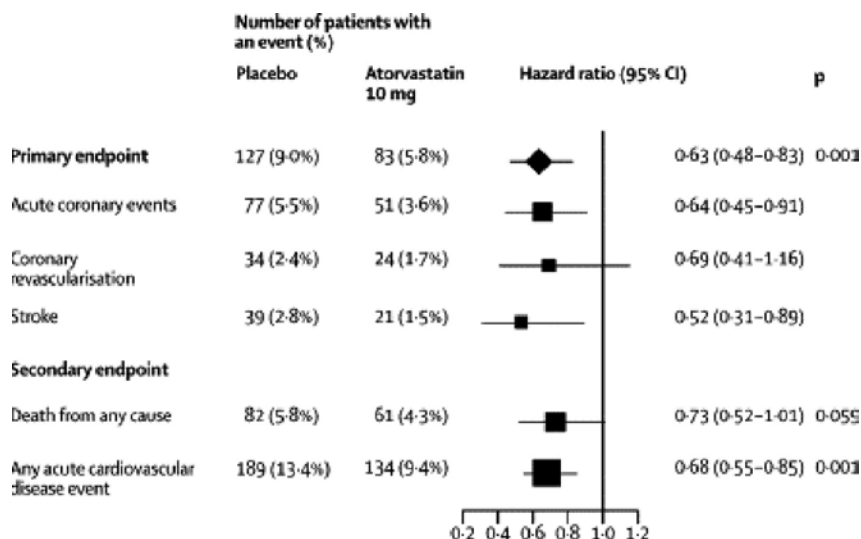


Figure 3 Odds ratios for cardiovascular events (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study : CARDS).⁷⁾

では、高血圧の有無にかかわらずアンギオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンギオテンシン II 受容体拮抗薬を投与され、全例にアスピリン投与も行われた。糖尿病に関しては、食事・運動療法で HbA1c 値(国際標準値) <6.5%を達成しない場合には薬物療法が開始された。また、コレステロールや中性脂肪が高値の場合はスタチンやフィブラート系薬剤が投与された。その結果、強化療法群において大血管障害の発症リスクが 53%有意に抑制された⁸⁾。また、網膜症、腎症、自律神経障害の発症・進展も、強化療法群では従来療法群に比べ約 60%有意に抑制された。しかし、強化療法群における各治療目標への到達率をみると、血圧と脂質については 50~70%であったが、血糖コントロールの目標である HbA1c 値(国際標準値) <6.5%に到達したのはわずか 15%程度であった。つまり、本介入試験における強化療法群におけるエンドポイント発症抑制効果は、血圧と脂質の改善によるといっても過言ではないであろう。本試験において、試験終了時に、強化療法、従来療法といった介入は終了したが、さらに平均 5.5 年間、対象者の経過が観察され、合計 13.3 年間における総死亡率が検討された。この観察期間中であるが、対象者全症例において、基本的に介入期間中の強化療法の結果から導き出されたガイドラインの目標値を目指すように治療が行われた。追跡期間終了時において、介入期間中に強化療法群に割り付けられてい

た者の方が、従来療法群に割り付けられていた者に比べ、死亡のリスクが 46%有意に抑制されることが示された(Fig. 4)⁹⁾。つまり、本試験において、血糖、脂質、血圧に介入した効果は介入が終了しても、その後 5 年間は持続することが示されたことになる。しかし、本観察研究終了時においても、対象者の各治療目標への到達率をみると、血圧と脂質については 50~70%であったが、血糖コントロールの目標である HbA1c 値(国際標準値) <6.5%に到達したのはわずか 20%未満であったことが示されている(Fig. 4)。

2 型糖尿病における、正常に近い HbA1c を目標とした介入研究

(1) ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験

ACCORD 試験は、血糖・血圧・脂質を厳格に管理することによって、大血管障害を抑制しうるかどうかを検証するために、米国で行われた大規模臨床試験である。対象は、大血管障害の既往がある、もしくは高リスクの 2 型糖尿病患者(40~79 歳、HbA1c 値(国際標準値) 7.5%以上)10,251 人で、血糖コントロールに関して無作為に強化療法群、通常療法群に割り付けられた。また、血圧・脂質に関しても、それぞれ強化療法群、通常療法群に割り付けられた。糖尿病の治療目標は、強化療法群 HbA1c

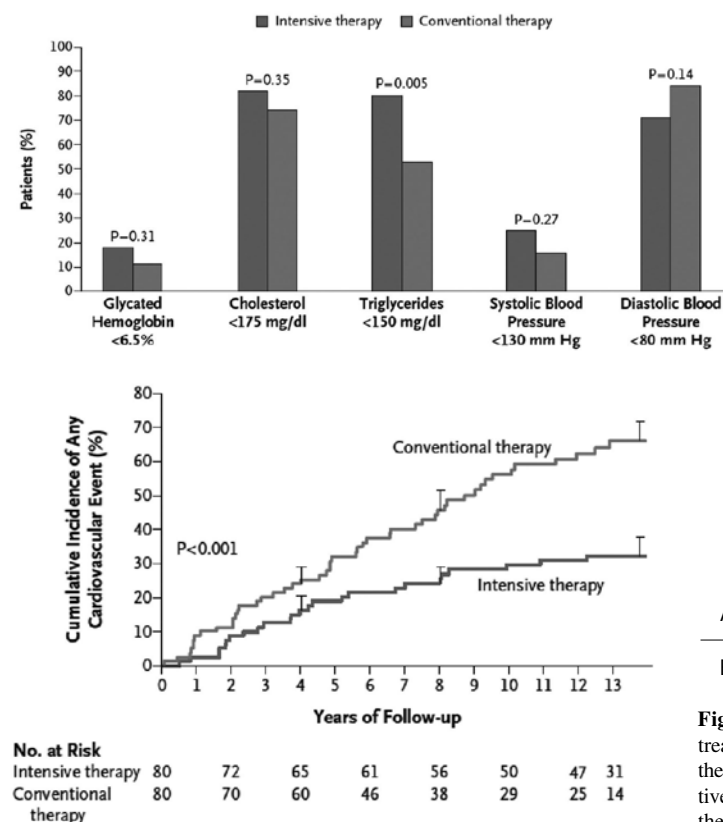


Figure 4 Percentage of patients achieving the treatment goals in the intensive treatment group and the conventional treatment group (A) and the cumulative incidence of cardiovascular events in patients in the intensive treatment group (B) (Steno-2 study).⁹⁾

値(国際標準値) <6.0%, 通常療法群 HbA1c 値(国際標準値) 7.0~7.9%とした。主要評価項目を初発の非致死的心筋梗塞または非致死の脳卒中、心血管死(心筋梗塞、心不全、不整脈、冠動脈インターベンション、心血管以外の手術後における大血管障害、脳卒中、症状発現 24 時間以内における突然の心血管疾患死または心血管疾患が推定される死亡、他の血管疾患による死亡)の複合エンドポイントとした。追跡開始時の HbA1c 値(国際標準値)の中央値は 8.3%であった。平均 3.5 年追跡した時点で、通常療法群に比べ強化療法群で総死亡のリスクが 22%増加したために(P=0.04)(Fig. 5B), 血糖コントロールに関する介入試験は中止となった。主要評価項目の発症率は、強化療法群の方が通常療法群に比べ少ない傾向を認めたものの、両群間に有意差は認めなかった(Fig. 5A)。ただし、非致死的心筋梗塞の発症は、強化療法群で 24%有意に抑制された(P=0.004)。追跡開始 1 年後には HbA1c 値(国際基準値)の中央値は強化療法群では 6.4%, 通常

療法群では 7.5%へ低下し、研究終了時まで上昇することなく経過した。インスリン治療を行っていたものは、強化療法群および通常療法群において 77%および 55%, 3 年間で体重増加は平均 3.5 kg および 0.4 kg, 低血糖発症率はそれぞれ 16.2%および 5.1%と、強化療法群における低血糖と体重増加が目立った¹⁰⁾。サブ解析において、重症低血糖は、HbA1c 値が高い群で有意に増加していたことが示されている¹¹⁾。

脂質に関しては 5,518 人を対象にシンバスタチンにフェノフィブレート 160 mg もしくはプラセボを無作為に割り付け、フェノフィブレート追加効果を評価した。介入開始時に LDL コレステロール値は両群において平均 100 mg/dl 前後にコントロールされていた。介入終了時には中性脂肪の中央値はフェノフィブレート追加群で 147 mg/dl, シンバスタチン単独療法群では 180 mg/dl であった。しかし両群間では、非致死的心筋梗塞をふくむ心血管疾患の発症、生命予後に差がないという結果であった

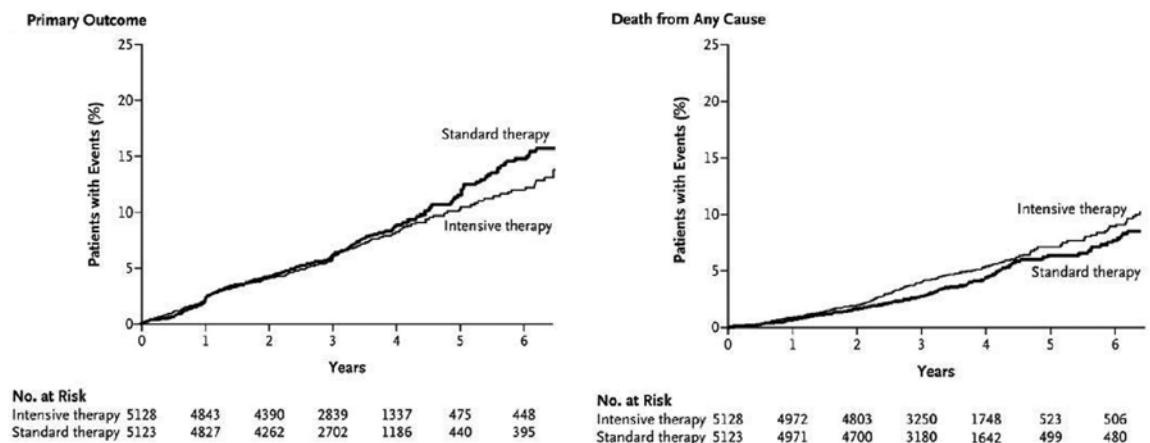


Figure 5 Cumulative incidence of primary endpoints and overall mortality in the intensive treatment group versus the conventional treatment group (ACCORD study).¹⁰⁾

A | B

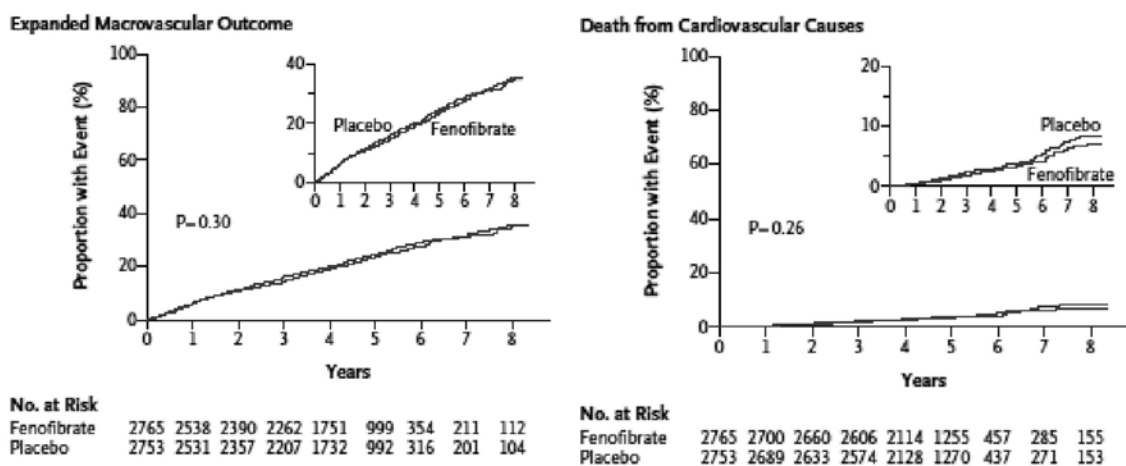


Figure 6 Cumulative incidence of macrovascular complications and cardiovascular death in patients receiving intensive lipid-lowering therapy versus those receiving conventional therapy (ACCORD study).¹²⁾

A | B

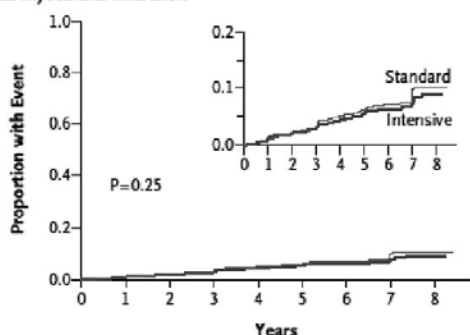
(Fig. 6A, B)¹²⁾。さらに、最近、細小血管障害である網膜症に関する報告がなされ、フェノフィブレート追加群では有意に網膜症の進展が抑制されたことも報告された¹³⁾。

血圧に関しては4,733人を対象(介入開始時の平均収縮期血圧139 mmHg)に通常療法群は収縮期血圧140 mmHg未満、強化療法群は収縮期血圧120 mmHg未満を目指して、治療が行われた。介入終了時の平均収縮期血圧は強化療法群で119.3 mmHg、通常療法群では133.5 mmHgであった。しかし、フィブラートをを用いた介入と

同様、血圧による介入に関しても両群間では、非致死的心筋梗塞をふくむ心血管疾患の発症、生命予後に差がないという結果であった(Fig. 7A, B)¹⁴⁾。唯一、脳卒中の発症のみ強化療法群で41%有意に抑制された($p=0.01$)。さらに、最近、細小血管障害である網膜症の進展に関する報告がなされ、フェノフィブレート追加群で観察された優位性は血圧コントロールに関しては一切認められなかったことが報告された¹³⁾。

これらの研究により、2型糖尿病において血圧に介入

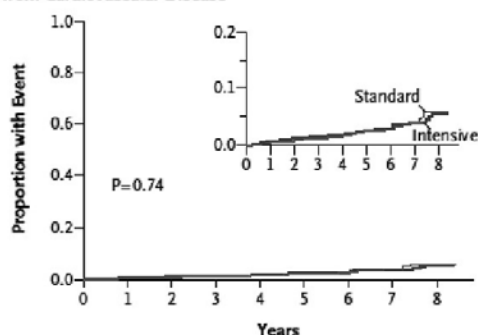
Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk

Intensive	2362	2278	2190	2133	1787	1087	299	177	82
Standard	2371	2278	2208	2141	1818	1145	365	201	112

Death from Cardiovascular Disease



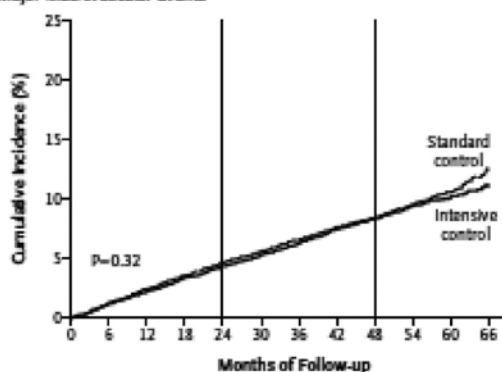
No. at Risk

Intensive	2362	2304	2252	2201	1870	1143	317	188	91
Standard	2371	2313	2268	2218	1922	1220	393	221	118

Figure 7 Cumulative incidence of non-fatal myocardial infarction and overall mortality in patients receiving intensive blood pressure-lowering therapy versus those receiving conventional therapy (ACCORD study).¹⁴⁾

A | B

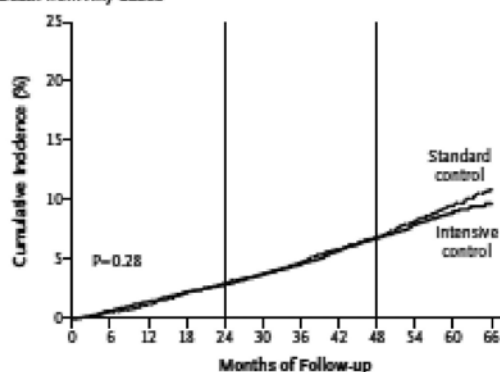
Major Macrovascular Events



No. at Risk

Intensive	5570	5494	5428	5338	5256	5176	5097	5005	4927	4396	2071	486
Standard	5569	5486	5413	5330	5237	5163	5084	4995	4922	4385	2108	509

Death from Any Cause



No. at Risk

Intensive	5571	5533	5490	5444	5411	5361	5312	5246	5189	4653	2211	523
Standard	5569	5537	5503	5445	5399	5354	5301	5237	5178	4643	2240	544

Figure 8 Cumulative incidence of cardiovascular events in the intensive treatment group versus the conventional treatment group (ADVANCE study).¹⁵⁾

A | B

ならびにスタチンにフィブラートを追加して脂質に強力に介入したとしても、非致死的心筋梗塞の発症、生命予後に差がないとする報告であった。一方、網膜症に関してはスタチンにフィブラートを追加した群ではその発症が有意に抑制されるが、血圧に関して介入してもその有効性は実証されなかった。本試験では、血糖、脂質、血圧の多因子に強力な介入が行われていること、結果として、試験全体で発症した心血管疾患のイベントが少ないこと、血糖の強化介入群で多数発症した低血糖が交絡因子と

して強く影響し、これらの因子が総合的に結果に影響した可能性が考えられる。しかし、その詳細については今後さまざまな解析結果が報告されると思われ、その報告を待ちたい。

(2) Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 試験

ADVANCE 試験は、厳格な血糖・血圧の管理が糖尿病合併症のリスクを軽減するかを明らかにするために、

20 カ国で行われた大規模臨床試験である。対象者は大血管障害または細小血管障害の既往があるか高リスクの55歳以上の2型糖尿病患者11,140人で、血糖・血圧に関してそれぞれ強化療法群、通常療法群に割り付けられた。糖尿病の治療目標は、強化療法群はHbA1c値(国際標準値)6.5%以下とし、通常療法群では各地域のガイドラインに準じた。強化療法では、グリクラジドを用いて他のスルホニル尿素薬は原則中止するように、通常療法群ですでにグリクラジドを用いている場合は原則として他のスルホニル尿素薬に変更するようにプロトコルが組まれた。インスリンや他剤の併用は必要に応じて行われた。主要評価項目は、大血管障害(心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)、細小血管障害(腎症の発症・進展、網膜症の進展)とした。追跡開始時のHbA1c値(国際標準値)は7.5%で、心血管疾患の既往は32%を占めた。追跡期間は5年間(中央値)で、強化療法群の方が通常療法群に比べ大血管障害+細小血管障害の複合エンドポイントを、10%有意に抑制した($P=0.01$)。しかし、大血管障害(**Fig. 8A**)および総死亡(**Fig. 8B**)については、強化療法群と従来療法群で有意差を認めなかった。試験終了時の強化療法群および通常療法群のHbA1c値(国際標準値)は6.53%および7.30%、重症低血糖が観察された者の割合は2.7%および1.5%であった¹⁵⁾。また、強化療法群の方が通常療法群に比べ0.7 kg体重が増加したが、この低血糖の割合と体重増加は、ACCORD試験の強化療法群と比較して明らかに低い。

なお、血圧に対する介入効果については、ベリンドプリルとインダパミドの両者投与群とこれらのプラセボ群に無作為に割り付けられた介入の結果がすでに報告されている。ベリンドプリルとインダパミドの投与は、大血管障害+細小血管障害抑制を9%有意に減少させたことが示されたが($P=0.04$)、大血管障害のみを有意には減少させなかったこと、大血管障害による死亡を18%($p=0.03$)有意に減少させたことが報告されている¹⁶⁾。

本研究は観察期間が延長されることが決定しており、その結果が期待される。

(3) Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 試験

VADT 試験は、病歴の長い2型糖尿病歴患者において、血糖に対する強化療法に心血管イベントの発症抑制効果があるか否かを検討することを目的として行われた。

本研究では、最大用量の経口糖尿病治療薬またはインスリン治療においても血糖コントロールが目標に到達し

ない2型糖尿病の退役軍人(平均年齢60.4歳、BMIの平均は31.3)計1,791人を対象とした。対象者を無作為に、強化療法群と標準管理群に割り付けた。主要評価項目は、追跡後初の主要な心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、心血管死亡、うっ血性心不全、血管疾患に対する外科治療、手術不能の冠疾患、虚血性壊疽に対する四肢切断)と定義され、2次評価指標は、心血管アウトカム(新規発症の狭心症、狭心症の悪化、新規発症の一過性脳虚血発作、新規発症の重篤な四肢虚血、全死因死亡)、細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)とし、さらに低血糖を含む有害事象も観察した。

強化療法群では、標準管理群と比較したHbA1c値の絶対差を1.5%とすることを目指した。割り付け後、両群ともに、BMIが27以上の患者についてはメトホルミンとロシグリタゾンを併用、BMIが27未満の患者はグリメピリドとロシグリタゾンを併用する治療を開始した。治療を継続してもHbA1c値(国際標準値)が下がらない(強化療法群は6%未満、標準療法群は9%未満にならない)場合には、インスリンを追加した。

登録された患者の糖尿病歴は平均11.5年で、40%の患者がすでに心血管イベントを経験しており、細小血管合併症は62%に認めた。ベースラインで52%の患者がインスリンを使用していた。

追跡期間の中央値は5.6年であり、ベースラインのHbA1c値(国際標準値)は9.4%だったが、追跡終了時の値は、従来療法群8.4%、強化療法群6.9%で、両群間の絶対差1.5%は達成されていた。追跡終了時の両群の患者の血圧、血中脂質レベルは改善したが、両群に有意差を認めなかった。体重は両群ともに増加し、とくに強化療法群では有意に増加した($p=0.01$)。

心血管イベント発生は、標準療法群264人、強化療法群235人で認められ、強化療法群の従来療法群に対するハザード比は0.88(95%信頼区間0.74–1.05)であったが有意差を認めなかった($p=0.14$)(**Fig. 9A, B**)。全死因死亡率(強化療法群102人、標準療法群95人、ハザード比1.07, 0.81–1.42, $p=0.62$)にも有意差はみられなかった(**Fig. 9C**)。1つ以上の有害事象(主に低血糖)を認めた患者の割合は、強化療法群24.1%、標準療法群17.6%で、強化療法群で有意に多かった($p=0.05$)。また、網膜症、腎症、神経障害といった細小血管合併症の発生率には差は認められなかった¹⁷⁾。

コントロール不良の2型糖尿病患者に対する5~6年

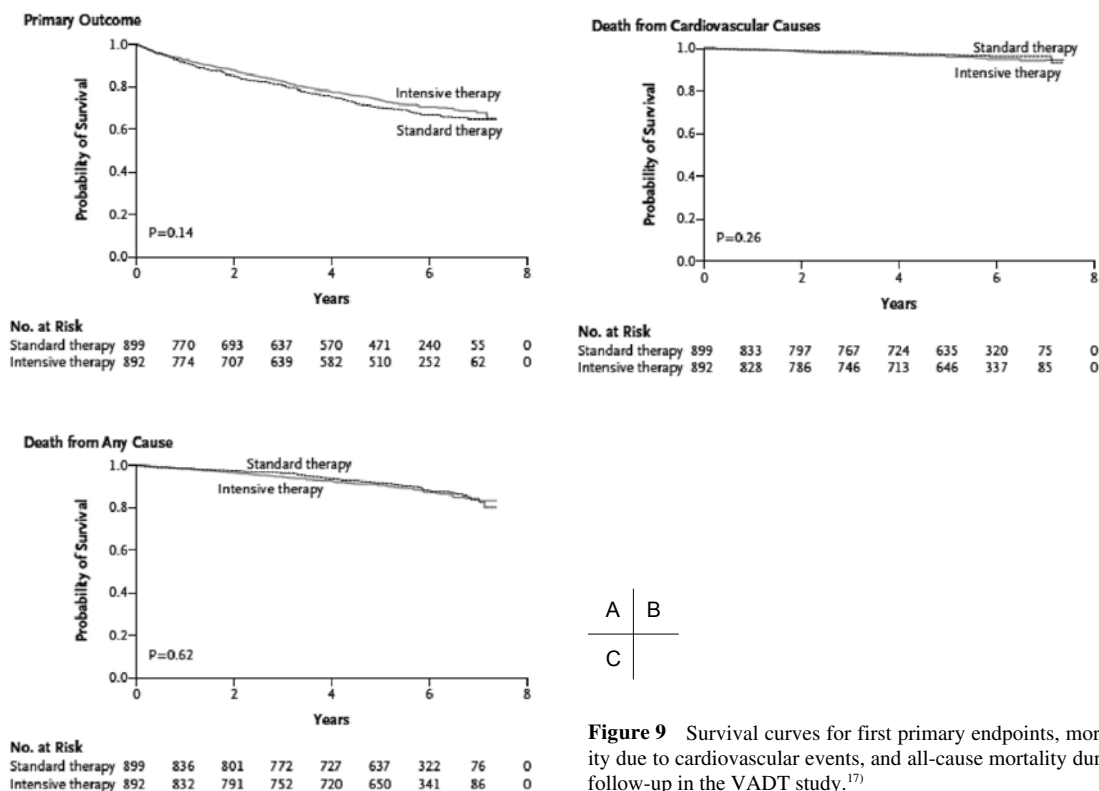


Figure 9 Survival curves for first primary endpoints, mortality due to cardiovascular events, and all-cause mortality during follow-up in the VADT study.¹⁷⁾

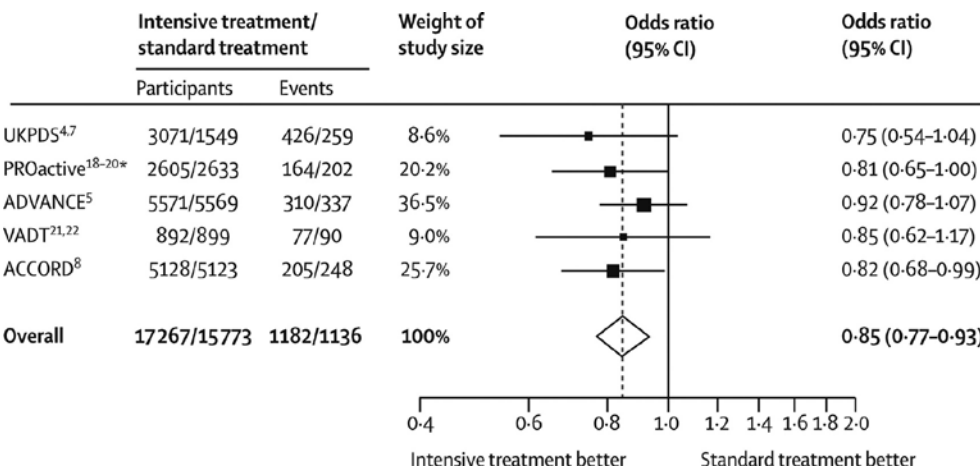


Figure 10 Odds ratios for onset of coronary artery disease: intensive therapy versus conventional therapy (meta-analysis).¹⁸⁾

にわたる強化血糖療法は、主要な心血管イベント、死亡、細小血管合併症の発生率に有意な影響を及ぼさなかった。

厳格な血糖コントロールの心血管疾患発症に対する効果—メタ解析

2型糖尿病患者における厳格な血糖コントロールが、心血管疾患や総死亡のリスクを軽減するか明確な結論が出ていないため、UKPDS⁶⁾、PROactive(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)、ACCORD¹⁰⁾、ADVANCE¹⁵⁾、VADT¹⁷⁾の5つの試験結果のメタ解析が行われた。33,040人を対象として、非致死的心筋梗塞、冠動脈疾患(致死的心筋梗塞)、脳卒中、総死亡に関して検討したところ、強化療法は通常療法に比べ、非致死的心筋梗塞を17%、冠動脈疾患を15%(Fig. 10)有意に抑制することが示された。このメタ解析から少なくとも血糖コントロールは冠動脈疾患抑制に働くことが明確に示されたと思われる。一方、脳卒中、総死亡について有意差は認められなかった¹⁸⁾。

強化療法群の欠点として、通常療法群に比べ平均HbA1cが0.9%低かったが、試験終了時まで強化療法群の方が平均2.5 kgの体重増加が認められ、重症低血糖の発症リスクは2倍近く上昇していたことも報告されている¹⁸⁾。

おわりに

以上、欧米で行われた糖尿病患者における大規模介入試験の結果をみると、糖尿病の発症後、比較的早期に血糖コントロールに関して強化療法を施行した群では10年以上経過してから、心血管疾患の発症が有意に抑制されるという報告が続いている。比較的短い期間の介入試験では、心血管疾患の発症予防に成功している研究は極めて少数であることもまた事実である。また、発症後10年程度経過してから介入を始めた臨床試験では、強化血糖コントロールの明確な効果は認められていない。

糖尿病患者の血糖値はダイナミックに変動しており、その平均値であるHbA1c値を下げることで十分に気をとられ、強化療法群において医原性の無自覚性低血糖を増加させ、結果として心血管疾患の発症の増加に寄与してしまっている可能性がある¹⁹⁾。糖尿病患者における血糖変動の正常化が、低血糖を起こすことなく達成されれば、大血管疾患の発症予防に必ず成功すると私は強く信じている。

持続血糖モニター(CGM; continuous glucose monitoring)

等の機器を活用し、無自覚性低血糖の全貌を把握し、さらに低血糖を起こしにくい薬物を優先的に選択し、低血糖を起こすことなく血糖変動を正常人に近づけることを前提とした介入試験を行うべき時期に来ていると思われる。

文 献

- 1) Kannel WB, McGee DL: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care*, 1979, **2**: 120–126.
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*, 2000, **342**: 381–389.
- 3) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**: 2643–2653.
- 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*, 1998, **352**: 837–853.
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**: 854–865.
- 6) Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **359**: 1577–1589.
- 7) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, **364**: 685–696.
- 8) Gaede P, Vedel P, Larsen N et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**: 383–393.
- 9) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**: 580–591.
- 10) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**: 2545–2559.
- 11) Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC et al: The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and

- glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 2010, **8**: 340.
- 12) The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, Epub 2010, **362**: 1563–1574.
 - 13) Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al: Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010, **15**: 233–244.
 - 14) The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010, **362**: 1575–1585.
 - 15) ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**: 2560–2572.
 - 16) Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **370**: 829–840.
 - 17) Duckworth W, Abairra C, Moritz T et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, **360**: 129–139.
 - 18) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009, **373**: 1765–1772.
 - 19) Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V: Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 2010, **33**: 1389–1394.

The Evidence for Treatment of Diabetes Mellitus with Regard to Cardiovascular Disease

Rimei Nishimura

Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan
Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, USA

Key words: diabetes mellitus, evidence, cardiovascular disease

The risk of developing cardiovascular disease in diabetic patients is about 2- to 4-fold higher than that in the general population. Large-scale clinical trials conducted to date in Europe and USA consistently demonstrate that intensive therapy initiated soon after the onset of diabetes leads to a significant reduction in the risk of developing cardiovascular disease, 10 years or more after the onset. In contrast, when initiated 10 years after the onset, intensive therapy has not been shown to offer such benefits in glucose control in patients.

(J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 569–579)