≪心血管イベントを予防する薬物治療は何か≫

糖尿病治療薬

笈田耕治

特集　メタボリックシンドロームの克服 ── イベント制圧のための代謝診療

臨床雑誌「内　　科」第94巻　第2号〔2004年8月号〕別　刷

南　　江　　堂

≪心血管イベントを予防する薬物治療は何か≫ 糖尿病治療薬

笈田耕治*

はじめに●

慢性高血糖をコントロールしHbA$_{1c}$を低下させれば，糖尿病性細血管症は明らかに抑制されるのに対し，大血管症(心血管イベント)の発症・進展の抑制は，糖尿病性細血管症に比べて低率である．近年，食後高血糖が心血管イベントに関与していることが指摘され，acarboseによる食後高血糖の是正により心血管イベントが抑制されることが報告された．

本稿では，糖尿病治療薬の心血管イベントに対するエビデンスに焦点を当てて概説したい．

血糖コントロールと心血管イベント●

HbA$_{1c}$を低下させることが細小血管症の一次予防および二次予防に有効であることは，1型糖尿病ではDCCT(Diabetes Control and Complications Trial)，2型糖尿病ではKumamoto studyやUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)により明確に示されている．一方，心血管イベントに関しては，これらの研究でも血糖コントロールの改善が有効であることを示唆する結果ではあったが確固たる有意水準には達していない．

UKPDSでは新規に診断された2型糖尿病患者3,867人を対象に，平均10年間の治療中に起こる糖尿病に関連した死亡などをエンドポイントとして検討された．患者は通常治療(CONV)群(血糖値270 mg/dl以下を目標)と強化治療(INT)群(血糖値108 mg/dl以下を目標)に分けられた．引き続き，新たに2型糖尿病と診断された1,704人がCONV群，INT群，metformin投与INT群(この群には標準体重の120%以上を示す高度肥満342例が割りあてられた)の3群に分けられた．その結果，当初のCONV群(HbA$_{1c}$ 7.9%)とINT群(HbA$_{1c}$ 7.0%)とのあいだには心筋梗塞の発症に有意差は認められなかった($p=0.052$)ものの，その後の症例を含めた解析で，HbA$_{1c}$を1%低下させることは細小血管合併症の発症を37%($p<0.0001$)，心筋梗塞の発症は14%($p<0.0001$)軽減することが示された[1]．一方，metformin投与INT群は同様の肥満を有する食事療法のみのCONV群411例と比較して，心筋梗塞の発症は39%軽減したが統計学的有意差はなかった($p=0.12$)[2](Fig. 1)．

メタボリックシンドロームと心血管イベント●

肥満，耐糖能異常，高脂血症，高血圧など複数の冠血管危険因子が重複する病態が注目され，従来，シンドロームXやマルチプルリスクファクター症候群などと呼称されてきたが，2002年NIHから内臓型肥満，高トリグリセリド血症，低HDL血症，高血圧，空腹時血糖の上昇をもってメタボリックシンドロームと呼ぶことが提唱されている．糖尿病患者の多くにインスリン抵抗性が認められることを考えると，糖尿病に伴う冠動脈疾患の多くはメタボリックシンドロームの影響を受けているものと思われる．しかし，メタボリックシンドロームによる動脈硬化や冠動脈疾患がどのようにして促進されていくのかについて詳細な機序はいまだ明らかにはなっていない．インスリン

* K. Oida(部長)：福井中央クリニック内科(〒910-0003 福井県福井市松本4-5-10)．

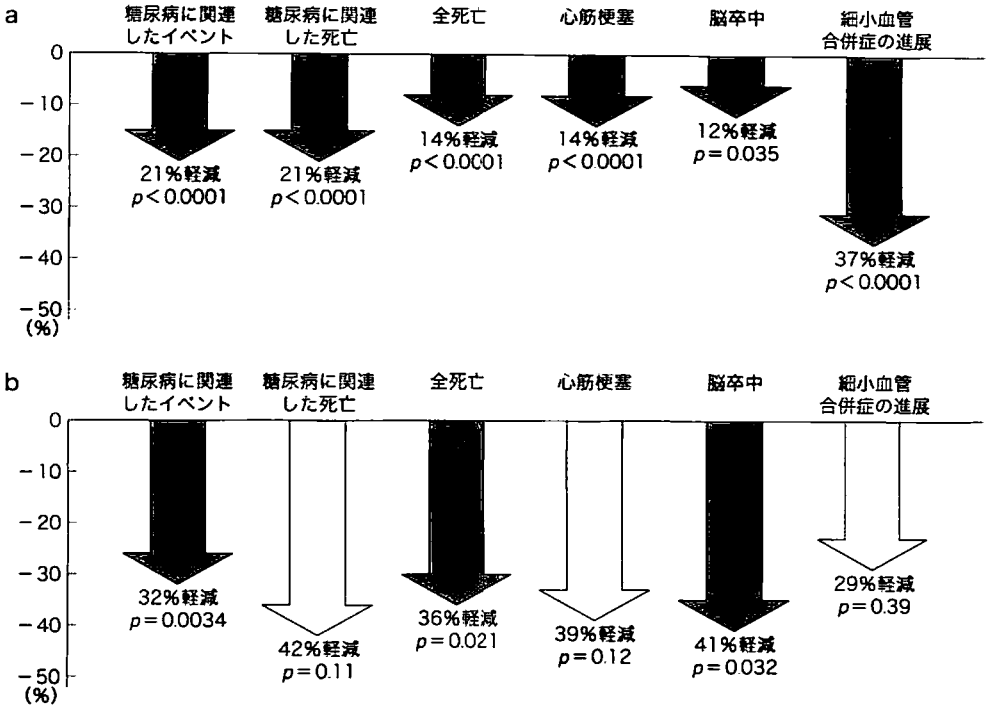


Fig. 1. UKPDS の結果
a：HbA_{1c} 1%低下によるリスク軽減〔文献1）より引用〕
b：metformin 投与によるリスク軽減〔文献2）より引用〕

抵抗性を改善する pioglitazone などの PPARγ アゴニストが抗動脈硬化作用を有することが示唆され，臨床的にも2型糖尿病患者の頸動脈肥厚の進展を抑制するなどの成績[3]が示されているものの，現時点で，PPARγ アゴニストの使用により心血管イベントが抑制されたとのエビデンスはいまだ報告されてはいない．ビグアナイド薬については，前述したように UKPDS の中で，肥満2型糖尿病患者で心血管イベントの抑制傾向が報告されている．

食後高血糖と心血管イベント●

心血管イベントの重要な危険因子の一つとして，食後高血糖や糖負荷後高血糖の重要性を指摘する研究が注目を集めている．食後血糖と心血管イベントの関連を示した前向き臨床試験としては，DIS(Diabetes Intervention Study)[4]をあげることができる．ドイツで行われたこの試験では，空腹時血糖値が良好でも朝食後1時間血糖値が 180 mg/dl 以上の場合には心筋梗塞の発症率が有意に高いことが示されている．

一方，糖負荷2時間後高血糖(impaired glucose tolerance：IGT)が心血管疾患のリスクであることは，Honolulu Heart Program や久山町研究など比較的多くの前向き試験により示されていた．1997年，米国糖尿病協会(ADA)が，従来の IGT に代わるものとして空腹時高血糖(impaired fasting glucose：IFG)という診断カテゴリーを設けたことに対する異論がヨーロッパを中心に起こり，ヨーロッパ糖尿病疫学研究会により DECODE/DECODA study が組織された．DECODE (Diabetes Epidemiology：Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe) study[5]は，欧州における13の前向き大規模試験の空腹時血

イベント	被験者数 acarbose (n=682)	被験者数 プラセボ (n=686)	リスク低下	ハザード比(95%CI) acarboseが優れる　プラセボが優れる 0　0.5　1.0　1.5　2.0	p値
冠動脈疾患					
心筋梗塞	1	12	91%		0.0226
狭心症	5	12	55%		0.1344
血管再建術	11	20	39%		0.1806
心血管系疾患死	1	2	45%		0.6298
うっ血性心不全	0	2	−		−
脳血管障害/脳卒中	2	4	44%		0.5061
末梢血管障害	1	1	−		0.9255
すべての心血管系イベント	15	32	49%		0.0326

Fig. 2.　STOP-NIDDM の結果：acarbose による心血管系疾患発症抑制
［文献 8）より引用］

糖値，食後血糖値(OGTT 2 時間値)のデータを併合解析したもので，男性 18,048 例，女性 7,316 例の平均 7.3 年における死亡のリスクを検討した．その結果，食後血糖値(OGTT 2 時間値)が 200 mg/dl 以上になると，空腹時血糖値がどのようなレベルにあっても死亡リスクが大幅に増加し，空腹時血糖値よりも食後血糖値の重要性が示された．その後アジアの既存データを解析した DECODA(Diabetes Epidemiology：Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Asia) study[6]でも同様の成績が得られている．わが国でする症例に 3.3 年間 α-グルコシダーゼ阻害薬(acarbose)を投与し，糖尿病の発症が抑制されるか検討した研究である．acarbose 投与により糖尿病の新規発症が 25%抑制されただけでなく，高血圧発症リスクが 24%，心筋梗塞発症リスクが 91%，全心血管系疾患の発症リスクが 49%と著明に低下した(Fig. 2)．

さらに，2 型糖尿病患者を対象に北米や欧州で行われた 7 つの acarbose 長期投与試験のメタ解析の結果が報告された[9]．acarbose 群 1,248 例，プラセボ群 932 例が平均約 400 日治療された．その

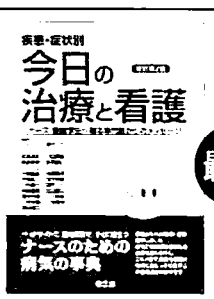
か，あるいは食後高血糖がより重要なのかについては今後明らかにされなければならない．

おわりに●

糖尿病は心血管イベントの重要な危険因子であり，治療法のいかんを問わず，血糖の厳格なコントロールによりそのリスクは軽減されると推定されるが，確固たるエビデンスは得られていない．少なくとも欧米人ではacarboseによる食後高血糖の是正がIGTおよび2型糖尿病患者の心血管イベントを抑制することは確実のようである．糖尿病患者はそもそも不均一であり，かつ血糖コントロール以外にも高血圧や高脂血症といった危険因子も心血管イベントに関与していることが，臨床成績の差につながっている可能性がある．糖尿病治療薬による心血管イベントの軽減についてはさらなるエビデンスの蓄積が必要である．

文　献●

1) Stratton IM et al：Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 35)：prospective observational study. BMJ 321：405, 2000
2) UK prospective diabetes study group：Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). Lancet 352：854, 1998
3) Satoh N et al：Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. Diabetes Care 26：2493, 2003
4) Hanefeld M et al：Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM：the Diabetes Intervention Study experience. Diabetologia 40：S 123, 1997
5) DECODE study group：Glucose tolerance and cardiovascular mortality：comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 161：397, 2001
6) DECODA study group：Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerant Asian individuals：an evaluation of the World Health Organization two-step strategy：the DECODA study. Diabet Med 19：549, 2002
7) Tominaga M et al：Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. Diabetes Care 122：920, 1999
8) Chiasson JL et al：Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance：the STOP-NIDDM trial. JAMA 290：486, 2003
9) Hanefeld M et al：Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients：meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 25：10, 2004



疾患・症状別 今日の治療と看護 ナース・看護学生へ贈る専門医からのメッセージ 改訂第2版

●総編集　水島　裕　東京慈恵会医科大学DDS研究所所長・黒川　清　東海大学総合医学研究所所長

最新刊

看護現場や臨地実習において必要に応じて参照できる「ナースのための病気の事典」．約800に及ぶ疾患・症候を収載．概念．発症機序．臨床症状．検査所見．治療・看護の指針をわかりやすく解説．最新の知見に全面改訂するとともに，新たに臨床症状・検査所見についても「観察すべきポイント」を挿入．

■A5判／1,614頁　定価9,450円(本体9,000円＋税5％)　2004.5.

南江堂