

No. 24

番外編②

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

Q. 2型糖尿病患者の血糖コントロールはどの程度を目指せばよいのでしょうか？

A. 昨年2月から中高年の2型糖尿病患者を対象とした3つの大規模前向き血糖強化治療試験（ACCORD試験、VADT試験、ADVANCE試験）の結果が次々に報告され、大きな注目を集めました。ACCORD（Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes）試験は、北米のHbA1c7.5%以上で心血管疾患既往または高リスクを有する40～79歳の2型糖尿病患者約1万人を対象に、標準療法群はHbA1c 7.0-7.9%を目指し、強化療法群はインスリン頻回注射と2～3剤の経口薬併用を中心にHbA1c 6%以下を目指して平均3.5年間心血管イベントの発症を観察した大規模前向き試験です。その

結果、意外にも強化療法群で心血管死を中心とした総死亡が22%有意に増加し（P=0.04）、その原因として、使用薬剤や重症低血糖の関与は否定的とされました。次にVADT試験（Veterans Affairs Diabetes Trial）は米国のHbA1c7.5%以上で心血管疾患既往または高リスクを有する41歳以上の2型糖尿病患者約1,800人を対象に、標準療法群はHbA1c 8.0-9.0%を目指し、強化療法群はロシグリタゾンを中心とした治療によりHbA1c 6%以下を目指して平均6年間観察した大規模前向き試験です。結果は有意差には至らなかったもののやはり強化療法群で心血管死および総死亡各々26%、6.5%増加傾向を示しました。

一方、ADVANCE試験（Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes）は欧州、ア

表1 血糖強化療法試験の背景と結果

	ADVANCE		ACCORD		VADT	
患者背景	女性 42.5% 平均糖尿病罹病期間 8年		女性 38.5% 平均糖尿病罹病期間 10年		女性 3.0% 平均糖尿病罹病期間 11.5年	
A1c、CVD既往	7.2%、32%		8.1%、36%		9.4%、40%	
	強化療法	標準療法	強化療法	標準療法	強化療法	標準療法
n	5571	5569	5128	5123	899	892
登録時 BMI(kg/m ²)	28.0	28.0	32.2	32.2	31.3	31.3
最終A1c (%)	6.4	7.0	6.4	7.5	6.9	8.4
最終HbA1c値に至るまでに要した期間(月)	36ヶ月		12ヶ月		12ヶ月	
最終心血管死 (%)	4.5	5.2	2.6	1.8	4	3.2
最終全死亡 (%)	8.9	9.6	5	4	11.3	10.7
低血糖症の合併 (%)	2.7	1.5	16.2	5.1	21.1	9.7

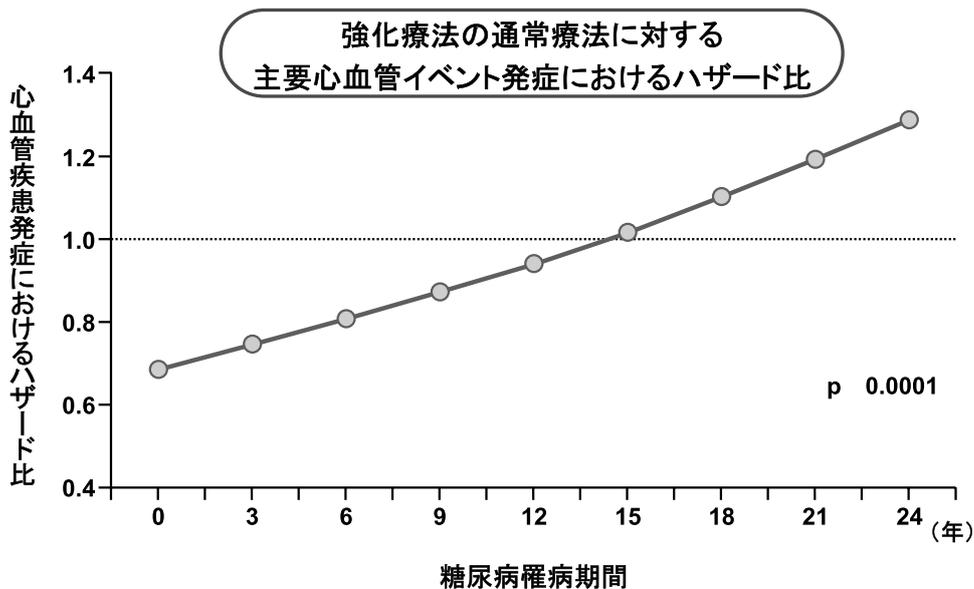
ジア、豪州、北米のHbA1cの制約なく大小血管性疾患既往または高リスクを有する55歳以上の2型糖尿病患者約1万1千人を対象として、標準療法群は各地域のガイドラインに沿った治療を、強化療法群はグリクラジドを中心とした治療によりHbA1c 6.5%以下を目指して平均5年間観察した大規模前向き試験です。結果は有意差には至らなかったものの強化療法群で大心血管イベント発症および総死亡各々6.0%、7.0%とやや低下傾向を示しました。

では、なぜ ACCORD 試験と VADT 試験は ADVANCE 試験とは異なった正反対に近い成績になったのでしょうか? 表1に示すように、ACCORD 試験と VADT 試験の対象者は ADVANCE 試験より糖尿病の罹病期間が長く、ベースのHbA1cが高く、肥満傾向と心血管合併症をもつ頻度が高い傾向を認めました。さらに注目すべきことは前二者の試験における最終HbA1c値に達するまでの期間(共に12ヵ月)は ACCORD 試験の36ヵ月に比し、明らかに短い傾向にあり、低血糖の発現も前二者で明らかに高頻度でした。すなわち前二者では、

ADVANCE 試験と比較し、かなり急速に血糖値を下げたこととなります。因みに VADT 試験の結果から導き出された1つの結論は「強化療法の通常療法に対する主要心血管イベント発症におけるメリットは罹病期間15年で逆転し、デメリットの方がむしろ多くなる」という示唆に富むメッセージでした(図1)。

以上の成績を踏まえて、私見も交えた今回の質問に対する解答として

- 1) 長期的にみて血糖コントロールが2型糖尿病患者における治療の柱であることには変わりはないものの、その目標は患者の病態により「個別化」すべきである。すなわち、発症後間もない心血管合併症の進行していない患者に対しては最低 ADVANCE 試験での最終HbA1cである6.4%未満(JDS値 5.98%未満^{*1})を目指すべきであるが、特に糖尿病の罹病期間が長く(特に15年以上)、心血管合併症の進行した患者では VADT 試験での最終HbA1cである7%前後(JDS値 6.57%未満^{*1})のコントロール目標に止めるべき



Duckworth W.: ADA 68th Scientific Sessions, 2008, San Francisco.

図1 VADT ~イベント発症リスクと糖尿病罹病期間の関係~

である。

- 2) 特に60歳以上の肥満患者に対する目標値への達成は出来る限り最低1年以上かけてゆっくりと行うべきである。
- 3) その一方で、心血管合併症の他の危険因子、血圧、脂質、喫煙の管理を更に強化すべきである。

ただし上記の結論はあくまで日本人以外の欧米人を中心とした調査から得られた成績であり、参考資料程度とすべきかもしれません。今後は特にわが国における大規模前向き血糖強化治療試験(J-DOIT3など)の結果に注目したいところです。

次号からはまた症例検討に戻ります。

参考：

*1

昨年10月6日に日本臨床化学会 糖尿病関連指標専門委員会から委員会報告「HbA1c測定におけるIFCC値併記に関する指針(Ver 2.0: 2008-10-06)」が出されました。ここでは世界の各地域における独自のHbA1cの標準値(日本糖尿病学会が定めた標準値(JDS値)やアメリカを中心とする標準値(NGSP値)など)に加え、国際的な標準値(IFCC)を併記すべきとの勧告がなされました。ややこしい話は避けませんが、その式から求めたNGSP値からJDS値への変換式は大体以下のようです。この式を参考に我々が普段用いているJDS値へ変換した値が本文のカッコ内の数値になります。

$$\text{JDS 値(\%)} \approx 0.98 \times \text{NGSP 値(\%)} - 0.29$$