No. 32

番外編(5)

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

Q. 最近よく耳にする「レガシー(遺産)効果」とは何ですか?

A. まず DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complication Trial/ Epidermiology of Diabetes Interventions and Complications) 研究 (文献 1) の成績が、「レガシー(遺産)効果」または「メ タボリック・メモリー (代謝の記憶)」という言 葉の端緒になったと考えてよいと思います。そも そもこの研究の基になった DCCT 研究は、しっ かりとインスリンを用いて良好な血糖コントロー ルをすれば糖尿病合併症の発症や増悪が抑制さ れるかという疑問に対して、1型糖尿病の患者 (アメリカ1,440名ほど)の協力のもとに、この仮 説が正しいかどうかをおおよそ9年かけて検証 した研究です。結果は「正しい」ということで した。すなわち、インスリンで良好な血糖コント ロールを続ければ合併症の発症および増悪が抑 制できるということです。さて DCCT 研究終了 後、DCCT 時代の「厳格な血糖コントロール群」 は DCCT 時代の平均6.5年間の HbA1c 7%から、 その後の11年間は8%で、同様に DCCT 時代 の「通常のコントロール群」は HbA1c 9%から 8%に下がった状態で推移しました。さて、問題 の糖尿病合併症は網膜症、腎症、大血管症(心 筋梗塞、脳卒中など)どれを調べても、DCCT 時代の「厳格な血糖コントロール群」でより有 意に少ないことがわかりました(各々60~77%、 53~86%、42~57%;p<0.001~0.02)。これが DCCT/EDIC 研究の画期的な内容であり、これ は、「あたかも過去6.5年間の良好な血糖コント ロールの影響がその後も、少なくとも11年間は 続いている」という解釈につながります。この現 象は本研究の発表当時「メタボリック・メモリー (代謝の記憶)」と呼ばれました。

さて、その後2型糖尿病でも同様の成績が報 告されることになります。すなわち新規2型糖 尿病患者における血糖コントロールと合併症 の関係を10年以上にわたって調査した UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS) のその後の解析結果が2008 年 NEJM に発表されたのです(文献2)。本研 究の強化コントロール群と従来コントロール 群間で UKPDS 終了時に認められた HbA1c の 差 (7.0 vs 7.9%) は終了後1年間で消失し、 両群とも7.7%前後に収束しました。そして、 UKPDS終了後約10年してから、合併症がどう なっているかが改めて調査されました。結果は 細小血管症、心筋梗塞、糖尿病関連死、総死 亡どれを調べても、UKPDS 時代の強化コント ロール群の患者の方が統計学的に有意に発症し にくいことがわかりました(各々24%、15%、 17%、13%;すべてp<0.01)。特に心筋梗塞、 糖尿病関連死、総死亡の3項目に関しては、本 研究終了時には認められず、終了後10年目の 解析で初めて有意差が得られました。このこと は、「血糖コントロールが大血管症や死亡率の 改善に及ぼす効果は10~20年の年余を経て現 れうる」ということを物語っています。著者 の Holman らはこの現象をはじめてより文学的 に「レガシー(遺産)効果」という言葉で表現 したわけです。この現象の発症機序に関して は不明な点が多いのですが、①高血糖により 産生された終末糖化産物 (advanced glycation endproducts; AGE) の細胞内蓄積、②長期に わたる厳格な血糖コントロールが腎症の進展を 抑制し、このことがいわゆる心腎連関を通じて、 長期的な心血管障害発症抑制につながった可能 性、などが推測されています。

一方、脂質、特にLDL-コレステロールに

関しては ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm) の2.2年延長観察時の成績が2008年 Eur Heart J に発表されました(文献3)。本試験 は糖尿病を含めた心血管危険因子3つ以上をも つ130mg/dl前後とそれほどLDLコレステロー ル値が高くない高リスク高血圧患者にアトルバ スタチン10mg/日とプラシボを3.3年間内服さ せたところ、1次エンドポイントの非致死的心 筋梗塞+致死的冠動脈疾患が35%も有意に下 がったという「積極的脂質低下療法」の意義を 示した先駆け的な研究でした。さてこの本研究 終了後、2.2年後に再度調査した結果、スタチ ン群とプラシボ群で LDL コレステロール値は 90mg/dl 前後と全く変わらなくなったに係わ らず、1次エンドポイントは本試験終了時と同 じ36%低下したままでした。スタチンによる このような「レガシー効果」を示唆する報告は 過去にも多く見受けられます。その機序として、 早期からのスタチン投与による「プラーク安定 化作用」等が推測されています。

他方、血圧に関しては UKPDS10年追跡研究 と同様の解析が行われましたが(文献 4)、血 圧コントロールの「レガシー効果」は全く認め られませんでした。しかし、ここで「厳格な血 圧コントロール群」は「通常の血圧コントロー

ル群」に比べ、HbA1cが0.8%も高かったとい う事実があり、この血糖コントロールによる「レ ガシー(遺産)効果」が両群の違いを帳消し にした可能性は否定できません。一方、2006 年 NEJM に発表された TROPHY (the trial of preventing hypertension) 試験(文献5)で は血圧130~139/85~89mmHg の正常高値血 圧を示す対象(約8割はメタボリックシンド ローム患者でした)を最初の2年間はプラシボ、 もしくは ARB であるカンデサルタン投与の2 群に無作為に振り分け、3年目以降の2年間は どちらの群にもプラシボを引き続き投与したと ころ、ARB 投与後速やかに約10mmHg 低下し た ARB 投与群の収縮期血圧は、ARB 中止 2 年経過しても2.0mmHg 低いままでした。この ことより一部の RAS 抑制薬には血糖や脂質程 ではないにせよ、いわゆる「レガシー効果」様 の作用があり、この機序として「早期からの 組織 A Ⅱ低下による血管のリモデリング抑制」 等が推定されています。

最後に多因子介入研究では血糖コントロール、血圧、脂質、喫煙等2型糖尿病患者160名のもつ多くの危険因子を同時かつ積極的に前向き介入を行ったデンマークのSteno-2研究(文献6)では、7.8年間で複合心血管イベント発症率が強化療法群で通常療法群に比し、実

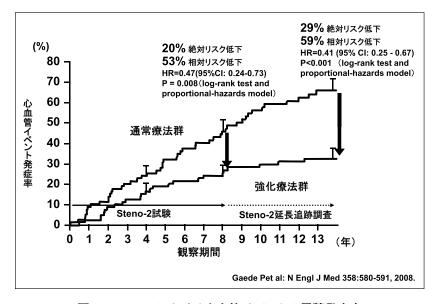


図1 Steno-2における心血管イベントの累積発症率

表1 糖尿病に関連したレガシー効果(まとめ)

血糖コントロール関連

研究名 報告年度	対象患者	介入方法	介入終了後 の観察期間	結 果
DCCT/EDIC 2005年	1型DM患者 1302名	インスリン強化 療法群と通常 療法群	11年間	網膜症、腎症、大血管症(心筋梗塞、脳卒中など)が 「インスリン強化療法群」でより有意に低下(各々 60 ~77%、53~86%、42~57%;p<0.001~0.02)
UKPDS 80 2008年	2型DM患者 3277名	積極的介入群 と通常介入群	10年間	細小血管症、心筋梗塞、糖尿病関連死、総死 亡が、積極的介入群で有意に低下(各々 24%、15%、 17%、13%;すべてp<0.01)
血圧関連				
UKPDS 81 2008年	2型DM患者 884名	厳格血圧管理群 と通常管理群	10年間	細小血管症、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病関連死、 総死亡とも両群間で有意差なし
TROPHY 2006年	正常高値 血圧患者 809名	ARB投与群と プラシボ投与群	2年間	投与期間中、ARB群で高血圧への進展率が66.3% 低下、投与中止後はARB群で収縮期血圧が2mmHg 低く維持され、高血圧への進展率が15.6%低下した。
脂質関連				
ASCOT-LLA 2006年	ハイリスク 高血圧患者 3277名	スタチン群と プラシボ投与群	2.2年間	スタチン群で非致死的心筋梗塞+致死的冠動脈疾 患の発症が本試験了時(35%)とほぼ同じく36% 低下した。
多因子介入関連				
STENO-2 2008年	2型DM患者 160名	強化療法群と 従来療法群	5.5年間	複合心血管イベント発症率が通常療法群に比し強化療法群で、59%(P<0.001)まで低下し、総死亡率が46%(P=0.02)有意に低下した。

に53% (P=0.008) 低下しましたが、この介入試験終了5.5年間の延長追跡調査の結果がその後に報告されました (文献7)。ここでは通常療法群に対するその後のスタチン投与により LDL-C 値は両群共に70mg/dl 台を達成したにかかわらず、複合心血管イベント発症率が通常療法群に比し強化療法群で、更に59% (P<0.001) まで低下し(図1)、ひいては総死亡率が46% (P=0.02) 有意に低下しました。このように、LDL-C 低下療法を始めとした多危険因子介入効果は年余を経てより強力な「レガシー効果」を生み出す可能性が示されました。

以上の糖尿病にまつわる「レガシー効果」について著者なりにまとめたのが表1です。結論として言えることは血糖値、脂質、血圧値は「より早期から積極的に正常化を図ること」が重要であり、この際、血糖値についてはどの系統の薬剤をより優先すべきかはいまだエビデンスに乏しいのが現状ですが、特に脂質管理に関してはスタチンを、血圧管理に関してはRAS抑制

薬を優先的に使用すべきであり、この効果は仮にその後介入を緩和させても年余にわたり持続しうる「レガシー効果」をもつ、という確からしいメッセージであるように思われます。

文献 1: Nathan DM et al: N Eng J Med 22: 2643-2653, 2005

文献 2: Holman RR et al: N Eng J Med 359: 1565-1576, 2008

文献 3:Sever PS et al: Euro Heart J 29: 499-508, 2008

文献 4: Holman RR et al: N Eng J Med 359: 1577-1589, 2008

文献 5 : Julius S et al: N Eng J Med 354: 1685-1697, 2006

文献 6 : Gade P et al : N Eng J Med 348:383-393.2003

文献7:Gade P et al:N Eng J Med 358:580-591,2008