

No. 41

糖尿病薬の使い方 症例検討⑭

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回も前回に引き続き、現行ガイドラインを踏まえた糖尿病患者に合併する多危険因子の管理についての質問です。

Q. 65歳男性。自営業。10年前より近医で糖尿病の通院加療を行っていたが、今回転居に伴い当院へ紹介された。身長162cm、体重72.9kg、BMI 27.6、空腹時血糖98mg/dl、HbA1c 6.0% (JDS 値)、血圧136/88mmHg、血清クレアチニン1.2mg/dl、LDL-C 118 mg/dl、3年前に急性心筋梗塞 (PCI 施行後)、半年前にアテローム血栓性脳梗塞 (軽度の右不全麻痺あり) の既往あり。胸部レントゲン CTR=50%、肺うっ血なし。心電図：前壁梗塞 (陳旧性) 心室性不整脈。食事療法は可能な範囲で遵守されている。

〈投薬内容〉

- ①アマリール (3) 2T/ 朝、夕
- ②メバロチン (10) 1錠/ 朝
バイアスピリン (100) 1錠/ 朝
レニベース (10) 1錠/ 朝
- ③シグマート (5) 3錠/ 朝、昼、夕
酸化マグネシウム 1.5g/ 朝、昼、夕

さて本症例に対する現時点における治療方針と評価として正しいと思われるものは次のうちどれでしょうか？

- 1) HbA1c は「良」のコントロール状態を達成しており、現行の治療をこのまま継続する。
- 2) LDL-C はハイリスク群 (カテゴリーⅢ) の脂質管理目標値である120mg/dl 以下を

既に達成しており、現行治療の継続に問題はない。

- 3) バイアスピリンは抗血小板薬の中で糖尿病患者の脳梗塞再発防止のために最も有効な薬剤であることが確立されており、この意味で本薬の継続投与は必須といえる。
- 4) 脳卒中及び心血管イベント再発予防の立場から EPA 製剤の追加投与は選択肢のひとつである。
- 5) 脳梗塞および心筋梗塞再発予防の面から、診察室血圧は少なくとも130/80mmHg 未満を目標に、降圧薬の追加投与を検討すべきである。

A. まず、本例の血糖コントロールについてですが、一見 HbA1c は6.0% (JDS 値) と「良」のコントロール状態を達成しており、このままの治療継続でも良いようにも思われます。しかし、よくこの症例を眺めてみると1) 中等度腎機能障害 (eGFR: CKD ステージ3) があるにもかかわらず、アマリール6mg/ 日と最大用量のSU薬が使用されていること、2) 糖尿病の罹病期間は少なくとも10年以上と比較的長いこと、3) 脳梗塞と心筋梗塞の既往者であること、などより重篤な低血糖を誘発するリスクが極めて高い症例であることが分かります。したがって、本例の場合、まずSU薬 (アマリール®) を2~4mg/ 分2程度に減量し、これによってHbA1c がどの程度増加するかを見極めた上で、今後はできる限り特に夜間の低血糖を避けうるような薬剤の組み合わせ (少量メトホルミンやαGI、アクトスとの併用、DPP4 阻害薬などの使用など) を慎重に検討すべきと考えます。したがっ

て1)は必ずしも適切な判断とは言えないと思われる。

次にNo.38でもお話しした「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」p16の「リスク別脂質管理目標値」では、本例のような心筋梗塞の既往をもつ患者さんは「1次予防のハイリスク群(カテゴリーⅢ)」ではなく、「2次予防」に相当することに注意が必要です。このため本例におけるLDL-C管理目標値は「100mg/dl未満」となり、118mg/dlではまだ十分とは言えないこととなります。したがって2)は誤りです。今後は①食事療法の強化(コレステロール摂取量の制限など)、②メバロチン[®]10mgからストロングスタチン(リピトール[®]、リパロ[®]、クレストール[®])への変更などを積極的に検討すべきと考えます。

さて、ESPS(文献1)、TASS(文献2)、APT Studt(文献3)の成績から、本例のような糖尿病患者では非糖尿病患者より、45~72%も脳梗塞の再発率が高いことが知られています。因みにCilostazol Stroke Prevention Study(CSPS)は発症後1~6ヶ月の日本人の心原性脳塞栓症を除く脳梗塞患者1,052例を対象に、シロスタゾール(プレタール[®]:200mg/日、n=526)による脳梗塞再発抑制作用をプラシボ対照(n=526)で検討した二重盲検比較試験です。平均1.8±1.3年間の追跡期間中、本薬により全体でプラシボ比41.7%の有意(P=0.02)な脳梗塞再発抑制が認められ(文献4)、この効果は特に糖尿病合併例において顕著でした(図1)(文献5)。続いて昨年11月、Lancet Neurology(Online)に同様の日本人2,757例を対象にアスピリン81mgとシロスタゾール200mgとの直接比較試験(CSPS 2)の結果が報告されました(文献6)。ここでは平均29ヶ月間の観察期間でシロスタゾール群ではアスピリン群に比し脳卒中の再発が26%有意に抑制され(ハザード比0.74、95% CI 0.56~0.98; P=0.036)(図2)、出血性イベントもシロスタゾール群はアスピリン群に比し有意(P=0.0004)に低減していました。「脳

卒中治療ガイドライン2009」p103では「糖尿病その他高リスクを合併する脳梗塞症例の再発予防にはアスピリンよりもシロスタゾールが優れている可能性がある。」と付記されています。以上より、本例で特に心筋梗塞再発予防の立場からアスピリンを継続投与することに問題はないにしても、本薬が「糖尿病患者の脳梗塞再発防止のための抗血小板薬として最も有効であることが確立されている」かどうかは未だ断定できず、したがって3)は必ずしも正しい文章とはいえないことになると思います。

Japan EPA Lipid Intervention Study(JELIS)のサブ解析(文献7)では、脳卒中再発予防におけるスタチン製剤(メバロチン[®]10mgまたはリポバス[®]5mg)単独投与群とスタチン製剤+EPA(Eicosapentaenoic acid)投与群を、約5

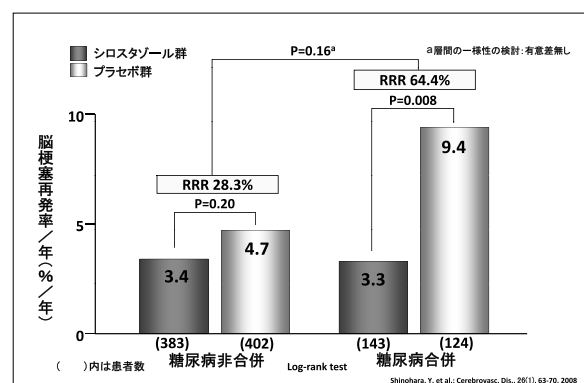


図1. 糖尿病合併の有無におけるシロスタゾール脳梗塞年間再発率

Shinohara, Y. et al.: Cerebrovasc. Dis., 26(1), 63-70, 2008 【PU10508E09】

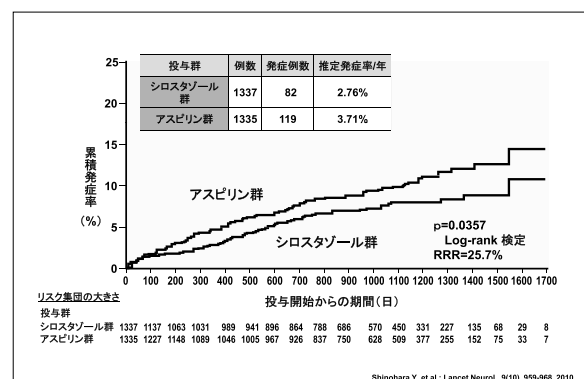


図2. 主要評価項目: 脳卒中(脳梗塞再発脳出血クモ膜下出血)の発症

年間比較しました。観察期間中の脳卒中発症は、両群で差はありませんでしたが、脳卒中既往歴のある者の再発率は、スタチン単独投与群で457例中48例(10.5%)、スタチン+EPA投与群で485例中33例(6.8%)であり、スタチン+EPA投与群において脳卒中再発が20%抑制されました(ハザード比0.80、95%CI 0.64~0.997)(図3)。この成績を受けて「脳卒中治療ガイドライン2009」p89では「低用量スタチン系薬剤で脂質異常症を治療中の患者において、EPA製剤の併用が脳卒中再発予防に有効である(グレードB)」と記されています。また、同試験での冠動脈疾患再発予防に関するサブ解析(文献8)では、EPA投与群は対照群に比し約5

年間で23%(ハザード比0.77、95%CI 0.63~0.96)と有意($P=0.017$)に主要冠動脈イベントの再発を抑制しました(図4)。特に血糖正常群における冠動脈イベント発症抑制率は約5年間で18%(ハザード比0.82、95%CI 0.66~1.01)と有意差に至らなかったのに対して、本例のような糖尿病を含めた糖代謝異常群での抑制率は22%(ハザード比0.78、95%CI 0.60~0.998)と有意差に至りました(文献9)。このように脳卒中及び心血管イベント再発予防の立場から本例におけるEPA製剤の投与は選択肢のひとつであるとする4)は間違いではないと言えます。

最後に本例の血圧管理についてですが、「高血圧治療ガイドライン2009」p11表2-5の「降

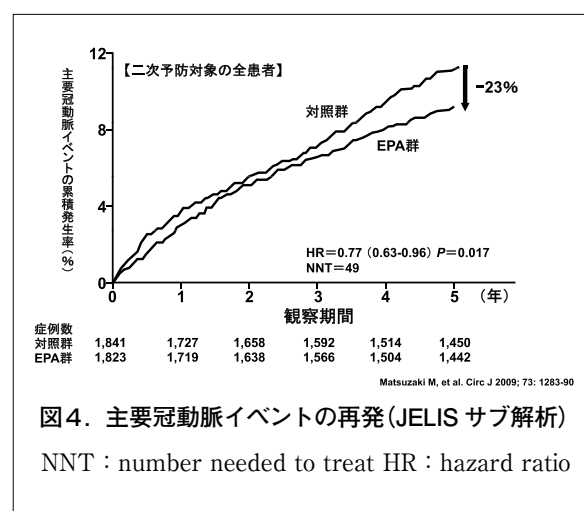
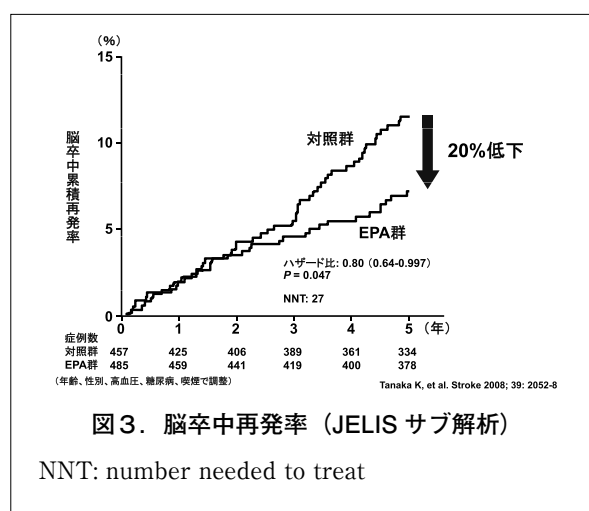


表1. 降圧目標 (JSH2009)

	診察室血圧	家庭血圧
若年者・中年者	130/85mmHg未満	125/80mmHg未満
高齢者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満
糖尿病患者 CKD患者 心筋梗塞後患者	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満
脳血管障害患者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満

注: 診察室血圧と家庭血圧の目標値の差は、診察室血圧140/90mmHg、家庭血圧135/85mmHgが、高血圧の診断基準であることから、この二者の差を単純にあてはめたものである

圧目標」(表1)および「脳卒中治療ガイドライン2009」p85の脳梗塞慢性期の高血圧管理に関する記載などより、再発予防の立場から診察室血圧の降圧目標値は両側頸動脈高度狭窄例や主幹動脈閉塞例を除き、「少なくとも140/90mmHg未滿」を目標に、治療開始後1～3ヶ月かけて徐々に降圧することが重要とされています。糖尿病一般や心筋梗塞後患者の「130/80mmHg未滿」よりやや緩めの設定がなされているのは、過度の降圧に伴い脳梗塞の再発率がかえって上昇してしまう、いわゆるJカーブ現象が完全には否定できないことが、その最大の理由のようです。Irie Kらの報告(文献10)では、降圧薬の種類別の解析はないものの、最も脳梗塞の再発の低い拡張期血圧はラクナ梗塞80～84mmHg、アテローム血栓性脳梗塞85～89mmHgであったとしています。したがって5)は正しいとはいえないことになります。

解答：4)

文献1：Sivenius J et al: Stroke 23: 851-854, 1992

文献2：Grotta J et al: Neurology 42: 111-115, 1992

文献3：APT: BMJ 308: 81-106, 1994

文献4：Gotoh F et al: J Stroke Cerebrovasc

Dis 9: 147-157, 2000

文献5：Shinohara Y et al: Cerebrovasc Dis 26: 63-70, 2008

文献6：Shinohara Y et al: Lancet Neurology, 2010 DOI: 10.1016/51474-4422 (10) 70198-8

文献7：Tanaka K et al: Stroke 39: 2052-2058, 2008

文献8：Saito Y et al: Atherosclerosis 200: 135-140, 2008

文献9：Oikawa S et al: Atherosclerosis 206: 535-539, 2009

文献10：Irie K et al: Stroke 24: 1844-1849, 1993

*約2年半にわたりこの「ワンポイント・スキルアップ糖尿病」に寄稿させて頂きましたが、正直先生方の糖尿病臨床にお役に立てそうなネタも乏しくなり、このたび笈田副会長の了承も得られましたので、次回からは担当を福井赤十字病院の夏井耕之先生へバトンタッチさせて頂きます。

長らくご愛読頂きました福井県医師会の先生方、本当に有難うございました。今後とも本企画を末永くご愛読頂きますよう引き続き宜しくお願い申し上げます。