

No. 70

糖尿病と神経疾患 第1回 糖尿病と脳卒中 その2

福井赤十字病院 神経内科 高野 誠一郎

前回は、糖尿病と脳卒中、特に脳出血、心原性脳塞栓のお話をしました。今回は非心原性脳梗塞についてお話しします。

皆様もよくご存じかと思いますが、脳梗塞は心原性脳塞栓、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞に大きく三分類されます。後二者は合わせて非心原性脳梗塞とも呼ばれます。

脳卒中治療ガイドライン2015には、脳梗塞1次予防（発症予防）と、2次予防（脳梗塞再発予防）について以下のように記載されています。

I 脳卒中一般 3 発症予防

3-1 危険因子の管理 (2) 糖尿病 推奨

糖尿病患者では血糖のコントロールが勧められるが、脳卒中予防効果に関する十分な科学的根拠がない（グレードC1）。

2型糖尿病患者では血圧の厳格なコントロールが強く勧められる（グレードA）。

2型糖尿病患者ではHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の投与による脂質管理が強く勧められる（グレードA）。

II 脳梗塞・TIA 3 脳梗塞慢性期

3-1 脳梗塞再発予防ほか（抗血小板療法、無症候性脳梗塞は除く）(2) 糖尿病 推奨

血糖コントロールを考慮しても良い（グレードC1）。

インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンによる糖尿病治療を考慮しても良い（グレードC1）。
糖尿病診療ガイドライン 2016には

Q12-2

リスク管理をどのような糖尿病患者に行えば糖尿病大血管症の抑制に有効か？

〔ステートメント〕全ての糖尿病症例はリスク管理の対象となりうる。ただし、高齢者や血管合併症の進行した症例に薬物療法により厳格な血圧・血糖コントロールを行えばイベントリスクが逆に上昇する可能性がある。

Q12-4

糖尿病大血管症に血糖コントロールは有効か？

〔ステートメント〕糖尿病発症早期からの厳格な血糖コントロールは、糖尿病性大血管症の発症抑制に有効である〔推奨グレードA〕（合意率100%）

私は、以前からこのような記載を見て、不思議でなりません。また自分が現在行っている、脳卒中患者さんへの説明はこれでよいのかと疑問を抱いています。

私は週に1回、当院の脳神経センターに入院している軽症の脳卒中患者さんに対して、脳卒中教室を開いています。糖尿病患者さんには、脳梗塞の再発を予防するために、糖尿病治療をしっかりと受けること、と説明しています。

この一連のガイドライン通りであると、「あなたは脳梗塞になりました。今までの糖尿病の治療では、血糖のコントロールを厳格にするように指導を受けてこられました。しかし、今回脳梗塞にかかりましたので血糖コントロールはあまりしないことになります。ただし、食事療法と運動療法はしっかり行ってください。」となります。こんな説明、出来るのでしょうか。

そこで、今回は糖尿病の血糖コントロールと脳梗塞について、大規模臨床研究をいくつか調べてみました。

ADVANCE 研究 N ENG J MED 2008;358:2560-2572

対象：2型糖尿病患者、大血管病または小血管病の既往、または危険因子

介入：強化治療群：グリクラジド（グリミクロン^R）内服、対象群は他のSU製剤

主要転機：大血管イベント（心血管死＋非致死性心筋梗塞＋非致死性脳卒中）＋小血管イベント
平均年齢66歳、糖尿病歴8年 HbA1c7.5%
アジア人種37%、既往に心筋梗塞12%、脳卒中9%の患者群で行われた多施設共同無作為試験です。研究期間の中央値は約5年です。

結果：HbA1cは強化治療群6.5%、対象群7.3%でした。

主要転機は、強化治療群の方が良好で相対危険率低下は10%です。しかし、大血管イベントに差はありませんでした。非致死性脳卒中に限れば、相対危険率低下は－2%（95%信頼区間は－24～15）でした。

大血管イベントが当初予測された3.0%/年より低い2.2%/年であったので、統計的な有意差がつかなかったのか、と記載されています。

ACCORD 研究 N ENG J MED 2008;358:2545-2559 2011;364:818-828

対象：2型糖尿病患者でHbA1c7.5%以上、心血管障害の証拠または心血管障害の危険因子あり

介入：強化治療群 HbA1c6.0%未満目標、対象群 HbA1c7.0～7.9%目標

主要転機：心血管死＋非致死性心筋梗塞＋非致死性脳卒中

平均年齢62歳、糖尿病歴10年 HbA1c8.3%
白人64%、心血管イベントの既往35%の患者群で行われた研究です。

結果：HbA1cは強化治療群6.6%、対象群7.7%でした。

この研究は平均3.7年で強化治療群では死亡が対象群の1.2倍となりました。そのため、残りの研究期間は両群とも目標HbA1cは7.0～7.9%となっています。主要転機は、治療目標変更前は0.90倍と強化治療群が対象群と比較して良好、全研究期間の完了時で、0.91倍と強化治療群が有効でしたが有意差はありませんでした。非致死性脳卒中は、治療目標変更前が0.99倍（95%CI 0.72～1.38）、全研究期間の完了後で0.82倍（95%CI 0.65～1.17）でした。ただし非致死性心筋梗塞はそれぞれ0.79倍、0.82倍と強化治療群が有意差を持って有効でした。非致死性心筋梗塞は、全研究期間完了時には、強化治療群の発症率は1.2%、通常治療群は1.4%でした。非致死性脳卒中はそれぞれ、0.3%、0.4%でした。

VDAT 研究 N ENG J MED 2009;360:129-139

対象：2型糖尿病の退役軍人で、経口薬の最大量またはインスリン治療に十分反応しない患者。

介入：強化治療群 目標はHbA1cが通常治療群と比較して絶対値で1.5%低値。経口糖尿病薬を最大用量で開始。通常治療群、経口糖尿病薬を最大用量の半分で開始。全員アスピリンとスタチン製剤を内服。

主要転機：心血管イベントの起こるまでの時間
平均年齢60歳、糖尿病歴11年、白人60%以上、HbA1c9.4%、心血管イベントの既往は40%の患者群、オープンラベル研究です。研究期間の中央値は5.6年です。

結果：HbA1cは強化治療群 6.9%、通常治療 8.4%でした。

主要転機は、6年間でイベント無し率は強化治療群で0.70、通常治療群0.66で、強化治療群が通常治療群の0.88倍と良好でしたが有意差は認められませんでした。心筋梗塞が無かった割

合は、強化治療群0.91、通常治療群0.90、脳卒中が無かった割合は強化治療群0.96、通常治療群0.95で有意差はもちろんありませんでした。

上記の3研究で、糖尿病の血糖についての強化治療は、大血管病の発症有効性は指摘されませんでした。

しかし、特に欧米では脳梗塞の発症率は心筋梗塞に比較して遙かに低いために、私は統計的パワーの問題かとずっと考えていました。糖尿病の強化治療群で脳卒中の発症は低下しているが、脳卒中を発症した症例が少ないため有意差がつかないだけと考えていました。また、心筋梗塞は純粋にアテローム血栓性ですが、脳梗塞は、心原性脳塞栓、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞と三型に分かれることも、有意差が付きにくい原因と私は考えていました。現に、ACCORD 研究では大血管病である非致死性心筋梗塞の発症率では有意差がついています。

J-EDIT 研究 日本臨床2013年 71巻 1923-1931

Geriatr Gerontol Int 2012; 12: Suppl 1, 18-28

対象：HbA1c7.9%以上、または7.4~7.9%で体重、血圧、脂質の1つ以上が目標に達していない。日本で行われた研究です。

介入：強化治療群 HbA1c6.9%、血圧、脂質、BMIの目標有り

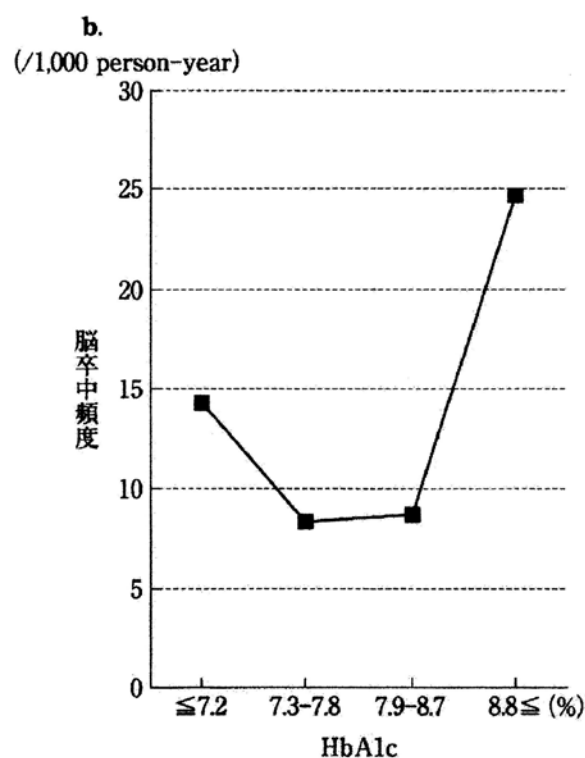
通常治療群：主治医が妥当と考える治療

転機：微小血管障害、動脈硬化性血管障害などいろいろ。

結果：両群でHbA1c、BMI、血圧、脂質に差は見られなかった。そのため両群をひとまとめに検討しました。その結果、HbA1cが最も低い群（ $\leq 7.2\%$ ）の脳卒中の発症頻度が、HbA1c7.3~7.8%群、7.9~8.7%群より高頻度となり、Jカーブ現象を認めました。（図1）

この研究には驚きました。強化治療で脳卒中

（図1）



糖尿病関連イベント (J-EDIT)

発症率の低下が証明されないのは、統計学的パワーのためであると私は考えていました。しかし高齢者で血糖の下げすぎ（= HbA1c低値）も脳卒中発症率が上昇する、との結果に驚きました。

患者さんへの説明はこのような替えるべきでしょうか。

「あなたは脳梗塞になりました。今までの糖尿病の治療では、血糖のコントロールを厳格にするように指導を受けてこられました。しかし、今回脳梗塞にかかりましたので血糖コントロールの基準はあまり厳格にしないことになります。それは、厳格にすると、低血糖になりやすいためです。また、あまりに厳格にすると、かえって脳卒中になりやすくなるためです。糖尿病の患者さんは、高血圧、脂質異常症の治療をしっかりとすると、脳卒中の再発が予防できますので、この治療はきちんと受けていただきます。食事療法と運動療法は以前同様にしっかり行っ

てください。」

ややこしくなりますが、このような患者さんへの指導となりそうです。

患者さんの奥さんから、「じゃあ、もう糖尿病の治療は手遅れなのですか。きちんと食事療法をして、先生の治療をきちんとうけるようにと、あれほど言っていたのに。うちの人はいい加減で、他人の言うことは聞かないので。…オイオイ（涙）。もっと前から、きちんと治療を受けていたら脳卒中にならなかったのですね。」と言われたらどうしよう、と思います。

「でも、糖尿病患者さんでは早期からきちんと厳格な治療を受けても、脳卒中のなりやすさは、明らかに変わらない、と報告されていますよ。」こんな説明、出来るのでしょうか。

こちらについては、

UKPDS 33 Lancet 1998; 352: 837-853

UKPDS 34 Lancet 1998; 352: 854-865

UKPDS 33, 34の延長、N ENG J MED 2008; 359: 1577-1589

の Abstract をご覧いただくことにしようと思います。

今回、ガイドラインやら、大規模臨床研究をいくつか読んでみました。糖尿病、大血管病の臨床研究はとても多く有り、そのうちの数本をざっと読んだだけで、このような結論を出して良いのか、人様の前で、このように書いて良いのか、疑問もあります。間違いがございましたらご容赦ください。またご指摘いただけると幸いです。