

臨床現場で
生じた
疑問

糖尿病に対する 厳格な血糖管理の効果は？

2型糖尿病患者では動脈硬化性疾患が多発し、生命予後が不良であることから、近年では予後改善に向けた治療のあり方が問われるようになった。とくに、2型糖尿病に重積する危険因子を包括的に管理することが重要であり、血圧や脂質などに早期から強力に介入する必要性が複数の臨床試験によって示唆されている。一方、血糖管理についてはどうであろうか。強力な血糖管理が細小血管障害を予防することは明らかであるが、生命予後に対しては否定的な試験結果が発表され、さまざまな物議を醸している。つまり、強力な血糖管理が全死亡を増加させるという皮肉な結果を生み出したのである。

理論的には、適確な血糖管理を実施すれば、イベント抑制に寄与するはずである。それとは完全に矛盾する臨床試験結果に対し、われわれはどのように解釈し、どのように日常臨床に結びつけるべきなのだろうか。

(企画：寺本民生)

疑問を定式化し
情報を収集
してみる

先生 今回は「厳格な血糖管理」の効果がテーマですね。このときの「効果」を考えると、どのようなことに留意すればよいのでしょうか。

編集 血糖が管理された先に、網膜症や腎障害が予防でき、さらには心血管疾患の予防ができるということでしょうか。

先生 そうですね。実際は、網膜症や腎障害はどのような基準で評価されているのでしょうか。

編集 網膜症であれば眼科医による眼底所見で評価され、腎障害については尿中蛋白量や血清クレアチニン値で評価されていると思います。心血管疾患については、心筋梗塞や脳卒中、死亡の発生率をみているのではないのでしょうか。

先生 そうですね。しかし、眼底所見、尿や血液の所見というのは代用のアウトカムなので、もっと厳しく評価するとすれば、失明や人工透析への移行というアウトカムで評価したほうが好ましいですね。この疑問を定式化すると、右の **PECO** のようになります。

PECO (疑問の定式化)

- P: 2型糖尿病患者
- E: 薬剤による厳格な血糖管理
- C: 標準治療
- O: 失明, 人工透析への移行, 心筋梗塞, 脳卒中, 死亡

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

PECO

Patient (どんな患者に), Exposure (なにをすると), Comparison (なにに比べて), Outcome (どうなるか)の略語。PECOを用いて臨床現場で生じた疑問を明確にすることで、文献検索の際の適切なキーワードを選定することが容易になる

■ PubMed で文献を検索する

先生 早速 PubMed の『Clinical Queries』を使って検索してみましょう。

編集 検索ワードは diabetes, intensive glucose control, (death OR mortality) の三つではいかがでしょうか。

先生 intensive glucose control は少し限定的すぎて、重要な文献がはじかれてしまう可能性があります。検索ワードはなるべくシンプルに、少ない語彙を用いることが、取りこぼしの少ない検索を行うコツです。

編集 では、intensive glucose control ではなく intensive のみにしてはいかがでしょうか。

先生 やってみましょう。

編集 Systematic Reviews だけで 147 件ありますね(**検索 1**)。最初の 10 件をみただけでも、今回の PECO に合致するメタ解析が 3 件あります(**Evidence 1-3**)。2011 年にいくつものメタ解析が報告されているのですね。

先生 そうですね。『Clinical Queries』は新しい文献を探したいときに、とくに威力を発揮します。
(検索：2011 年 11 月)

エビデンス解説 (p.20-22 に文献概要あり)

検索された 3 試験はすべて RCT のメタ解析であり、多少バイアスがあったとしても結果の信頼性は高い。結果として示しているのは、薬剤による厳格な血糖管理は全死亡を減少させず、心血管疾患の罹患は少し減らす、低血糖は 2-3 倍増えるということになるだろう。

異質性バイアスの解釈で難しいのは、対象者数が多いと少しのバイアスでも有意差が出てしまう(異質性が認められる)とされてしまうことがあること。今回の 3 試験も対象者数が多いため差が出やすい傾向にあると考えられる。
(名郷直樹)

検索 1 : systematic[sb] AND (diabetes intensive (death OR mortality))

Evidence 1 : Boussageon R らのメタ解析 (BMJ. 2011; 343: d4169.) [PMID : 21791495]

Evidence 2 : コクランレビュー (Cochrane Database Syst Rev. 2011; 6: CD008143.) [PMID : 21678374]

Evidence 3 : Hemmingsen B らのメタ解析 (BMJ. 2011; 343: d6898.) [PMID : 22115901]

📖 Clinical Queries

PubMed の検索機能の一つ。キーワードを入力し簡単なフィルターを選択すると自動的に検索式が生成され、ある程度絞り込まれた検索結果が表示される。検索フィルターには Systematic Reviews や Clinical Study Categories などがある

📖 研究デザインと信頼性

ランダム化比較試験 (RCT) は、単独の臨床試験でもっともエビデンスレベルが高い。RCT の結果を統合したメタ解析の質も RCT と同様に扱われる。一方、観察研究 (コホート研究) は RCT やそのメタ解析に比べるとエビデンスレベルは劣る

参考に
なりそうな
文献は
みつけた

臨床現場
では
実際に
どうすべきか

専門家の
考え
(CORE) を
読んでみる

CORE

Current Opinion & REview

厳格な血糖管理の有用性は証明されていないが、現時点でわれわれは、血糖変動にも配慮しながらより健常者に近い血糖管理の実現を心がけるべきであろう。

(回答：横手幸太郎)

● **2型糖尿病に対する厳格な血糖コントロール**
網膜症、腎症、神経障害(細小血管障害)や動脈硬化性疾患(大血管障害)などの「合併症」が、糖尿病患者の生命予後や生活の質(QOL)を脅かす主要因であることは広く認識されている。そして、糖尿病は「血糖が高くなる病気」なのだから、血糖をしっかりと下げれば合併症も防げるはずという考えも、日常診療のなかで、ある意味自然に受け止められてきた。たしかに、1998年に報告されたUKPDS 33試験は、2型糖尿病患者に対する当時の厳格な血糖低下療法(到達HbA1c中央値

7.0%[NGSP値,以下同様])が、標準治療(到達HbA1c中央値7.9%)に比べて網膜症や腎症の発症や進展を有意に抑制することを示した¹⁾。一方、この試験では心筋梗塞や脳卒中など動脈硬化性イベントの発症を減らすことはできず、血糖低下療法の有効性と限界を示唆する結果ともなった。近年、UKPDS 33試験よりさらに強力な血糖低下を試みる研究が複数実施されたが、主たる結論は同じであり、細小血管障害の予防には有効だが、動脈硬化性イベント、心血管死、全死亡を減らすことはできなかった。なかでもACCORD試験では、

Evidence ● 1

PATIENT	OUTCOME	RR (99%CI)	DESIGN
2型糖尿病患者 34533例	一次エンドポイント		RCT 13試験(二重盲検5試験とオープンラベル8試験)のメタ解析
EXPOSURE 薬剤による厳格な血糖管理	全死亡	1.04 (0.91-1.19)	出版バイアス: 可能性あり
COMPARISON 標準治療	心血管死	1.11 (0.86-1.43)	評価者バイアス: 2名が独立して評価
	その他の主な結果		元論文バイアス: Jadad scoreで検討
	心筋梗塞	0.90 (0.81-1.01)	異質性バイアス: 異質性が認められたのは、全死亡、心血管死、心不全、重症低血糖
	脳卒中	0.96 (0.83-1.13)	
	心不全	1.17 (0.91-1.50)	
	視力低下、失明	1.00 (0.96-1.05)	
	腎不全、Cr値倍化	1.03 (0.98-1.08)	
	重症低血糖	2.33 (1.62-3.36)	
	RR:リスク比, 99%CI:99%信頼区間, Cr:クレアチニン		

Boussageon R, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d4169. [PMID : 21791495]

■ **出版バイアス:**ネガティブデータは出版されにくい、治療効果が過大に見積もられやすいというバイアス **評価者バイアス:**評価者によってデータが恣意的に選ばれることによるバイアス **元論文バイアス:**メタ解析の対象となった論文の質が低いことにより生じるバイアス **異質性バイアス:**個々の試験の研究デザインや結果のばらつきにより生じるバイアス

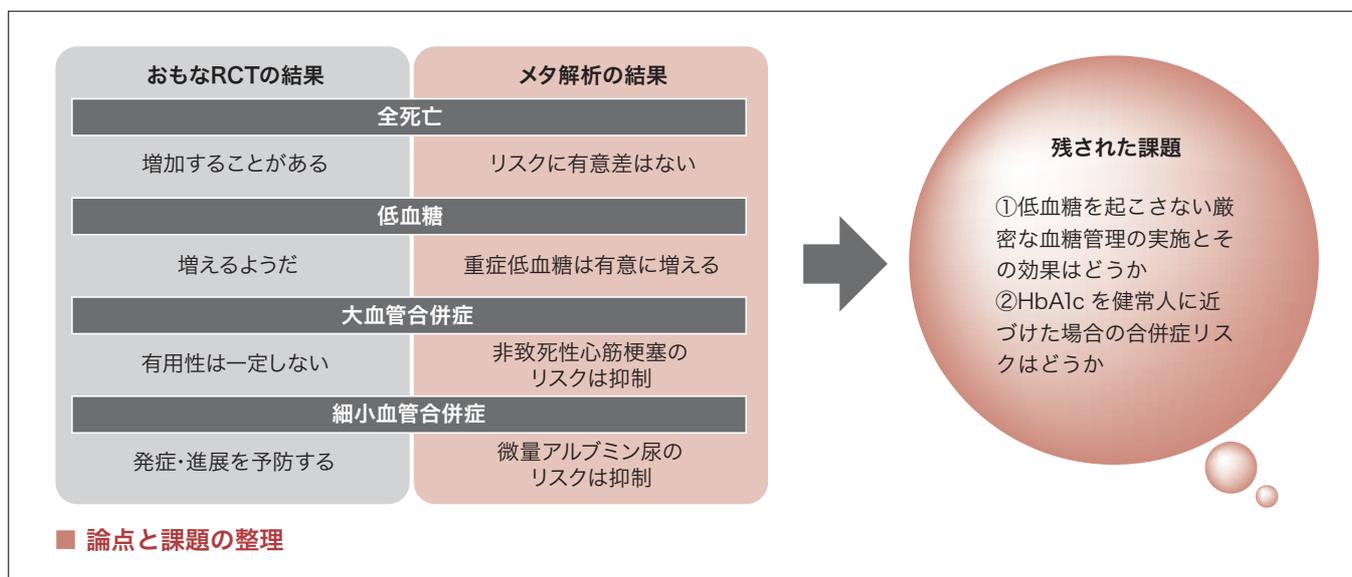
標準治療群 (到達 HbA1c 中央値 7.5%) に比べ強化治療群 (到達 HbA1c 中央値 6.4%) で全死亡の増加が観察され、厳格な血糖低下療法の安全性に疑問を投げかけることとなった²⁾。

● メタ解析からみた強力な血糖低下療法の効果

今回、「糖尿病に対する厳格な血糖管理の効果は?」という疑問を PECO に則って定式化し、PubMed を検索した結果、最もエビデンスレベルが高いと考えられる3文献が抽出された。**Evidence 1** は、13 の RCT から 34533 例の被験者を³⁾、**Evidence 2** は 20 の RCT から

29986 例の被験者をそれぞれ対象としたメタ解析の論文である⁴⁾。**Evidence 1** は、日常診療、つまり外来通院で血糖管理を実施した試験のみを対象とし、**Evidence 2** には、たとえば集中治療室における急性期管理において強力な血糖低下を実施した試験も含まれている。

いずれのメタ解析も、「全死亡と心血管死」を一次エンドポイントとしていた。一方、二次エンドポイントは、**Evidence 1** が「心筋梗塞、非致死性心筋梗塞、脳卒中、うっ血性心不全、網膜症、網膜光凝固、視力低下と失明、神経障害、微量アルブミン尿の出現と増悪、腎不全の発症と血清クレアチニン値倍化、末梢動脈イ



Evidence ● 2

PATIENT	OUTCOME	試験数 (n)	RR (95%CI)	DESIGN
2 型糖尿病患者 29986 例	一次エンドポイント			RCT 20試験のメタ解析
	全死亡	18(29731)	1.01 (0.90-1.13)	
EXPOSURE 薬剤による厳格な 血糖管理	心血管死	18(29731)	1.06 (0.90-1.26)	出版バイアス: funnel plotの非対称性なし 評価者バイアス: 2名が独立して評価。相違は別の評価者が解決 元論文バイアス: バイアスが低リスクと分類されたのは8試験 異質性バイアス: 相当程度の異質性が認められたのは大血管障害
	そのほかのおもな結果			
COMPARISON 標準治療	大血管障害	10(28509)	0.92 (0.80-1.05)	
	小血管合併症	4(25760)	0.89 (0.83-0.95)	
	重症有害事象	10(24069)	1.05 (0.98-1.13)	
RR: リスク比, 95%CI: 95%信頼区間				

Hemmingsen B, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 6: CD008143. [PMID : 21678374]

CQ 3 糖尿病に対する厳格な血糖管理の効果は？

メント、下肢切断、低血糖」、Evidence 2は「複合エンドポイントとしての大血管障害、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、下肢切断、冠動脈形成術、末梢動脈形成術、複合エンドポイントとしての細小血管障害、腎症、末期腎不全、網膜症、網膜光凝固」と、それぞれ多彩であった。

両研究に共通する結果として、厳格な血糖低下治療は、一次エンドポイントである「全死亡および心血管死」に対して有意な影響を与えなかった。つまり、懸念された死亡の増加こそないが、これを減らすこともなかったのである。二次エンドポイントでも、厳格な血糖低下治療は、多くの項目について有意な効果を示さなかった。ただし、Evidence 1において厳格な血糖低下治療は、非致死性心筋梗塞のリスクを15% (RR 0.85, 99%信頼区間 [CI] 0.74-0.96, $P < 0.001$)、微量アルブミン尿を10% (RR 0.90, 99% CI 0.85-0.96, $P < 0.001$)、それぞれ有意に減少させるとともに、重症低血糖を約2.3倍 (RR 2.33, 99% CI 1.62-3.36, $P < 0.001$)に増加させた。Evidence 2の場合、対象となる試験数が限定されるものの、外来における厳格な血糖低下により下肢切断、複合エンドポイントとしての細小血管障害、網膜症、網膜光凝固、そして腎症のリスクの減少が示唆されている。そして、Evidence 2においても、軽症および重症低血糖の増加が明らかとなった。

さらに最近、日常診療のなかで厳格な血糖低下治療を実施した14のRCT、28614例の被験者を対象としたメタ解析 (Evidence 3)も発表された⁵⁾。対象となる試験についてはEvidence 1, 2との重複がみられ、この検討でも強力な血糖低下療法は、通常治療に比べて全死亡を減らすことはなかった。一方、非致死性心筋梗塞、すべての細小血管合併症、網膜症については、強力な血糖低下治療により、相対リスクの低下がみられた。しかし、trial sequential analysis (逐次解析)による検証では、心血管死、非致死性心筋梗塞、すべての細小血管合併症、網膜症のいずれについても、強力な血糖低下治療が10%以上の相対リスク低減をもたらすことはなかった。逆に重症低血糖については30%の増加が確認された。

これらの結果を総合すると、主として欧米を中心に行われてきた2型糖尿病に対する強力な血糖低下治療は、細小血管合併症の抑制にはおおむね有効だが、大血管合併症のリスクにはほとんど影響を与えず、マイナス要因として重症低血糖発作の頻度を増す、という結論が導かれる。

● 厳格な血糖管理を目指すべきではないのか？

二つの研究結果をみて、「厳格な血糖管理には意味がない」と考えてしまうのはいささか早計であろう。論文

Evidence ● 3

PATIENT	OUTCOME	RR (95%CI)	DESIGN
2型糖尿病患者 28614例	全死亡	1.02 (0.91-1.13)	RCT 14試験のメタ解析
EXPOSURE 薬剤による厳格な血糖管理	心血管死	1.11 (0.92-1.35)	出版バイアス: 記載なし
	非致死性心筋梗塞	0.85 (0.76-0.95)	評価者バイアス: 2名が独立して評価。相違は別の評価者が解決
COMPARISON 標準治療	細小血管合併症	0.88 (0.79-0.97)	元論文バイアス: コクランの risk of bias ツールで評価
	網膜症	0.80 (0.67-0.94)	異質性バイアス: 相当程度の異質性が認められたのは腎症、重症低血糖。わずかに認められたのは心血管死、細小血管合併症、網膜症
	腎症	0.83 (0.64-1.06)	
	重症低血糖	2.39 (1.71-3.34)*	
* 逐次解析では厳格管理により相対リスクの30%増加 (NNH 50) が認められた RR: リスク比, 95%CI: 95%信頼区間			

Hemmingsen B, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011; 343: d6898. [PMID : 22115901]

の考察でも、低血糖の発症が血糖管理の合併症抑制効果をマスクしてしまった可能性に言及している。これらのメタ解析の対象となった研究では、その多くがスルホニル尿素薬やインスリンをベースに、試験開始時の血糖管理不良状態 (HbA1c ~ 9.5%) から比較的急速な血糖低下を図っており、わが国の一般的治療に比べて低血糖をきたしやすい状況にあったことが推察される。また、多数例を対象とするうえではやむをえないが、HbA1c のみを指標とした血糖管理にも限界がある。たとえば、ACCORD 試験の強化治療群の HbA1c 中央値は 6.4% であり、この間に低血糖を少なからず生じたとすれば、その陰で食後の血糖上昇を抑制しきれていなかったことも想像される。

近年、日本でも持続血糖モニタリングシステム (continuous glucose monitoring system: CGMS) の導入などにより、血糖日内変動の重要性が改めて注目されている。たとえば、同じ HbA1c 値であっても、著しい高血糖と低血糖が繰り返された平均ではなく、“変動の少ない”血糖管理を目指す動きがある。低血糖を生じることなく HbA1c を低下させる「より健常者に近い」血糖管理こそ、わが国の専門医の多くが心がけているものであろう。そして、このような血糖管理が合併症に及ぼす効果についてはまだ結論が出ていないのである。つまり、低血糖の発生を最小限に抑え、かつ HbA1c を健常に近づける血糖低下治療を実施した場合に、合併症リスクがどう影響されるかということこそ、今後回答が期待される重要な課題といえる。わが国で推進されている J-DOIT 3 試験は、Steno-2 試験^{6,7)} で示された「包括的リスク管理」の効果を日本人において検証するものだが、低血糖予防に配慮したプロトコルを採用しているため、血糖低下の有用性についても示唆を与えてくれることが期待される。

なお、本稿のテーマである「厳格な」血糖管理に最も

近い英語は “intensive” glyceemic control であり、今回の検索でもこれが用いられた。“intensive” には「強力な」という意味がある。一方、われわれが日ごろ目指している「厳格」は、むしろ “optimal” に近いかもしれない。すなわち、上記メタ解析の研究結果を十分参考にしつつも、血糖低下の程度だけに目を奪われることなく、より健常者に近い血糖の状態を目指していくことが、エビデンスを踏まえた日本の糖尿病治療のあるべき姿といえるだろう。

● まとめ

成人 2 型糖尿病患者に対する厳格な血糖低下治療は、全死亡や心血管死亡に有意な影響を与えず、重症低血糖の頻度を増加させた。今後、低血糖を起こさずに HbA1c が十分に低下するような「真の厳格な血糖低下治療」の有効性の検証が待たれる。

CORE

■ 回答：横手幸太郎（千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学）

プロフィール ● 1988 年千葉大学医学部卒業。同年第二内科入局のうち、92 年ルードヴィック癌研究所へ留学。96 年ウブサラ大学大学院医学系博士課程修了。日本学術振興会特別研究員、千葉大学医学部助手、講師を経て、2009 年より千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学 (旧第二内科) 教授。2011 年より千葉大学医学部附属病院副病院長兼任。代謝内分泌および老年医学を専門とし、臨床と研究に取り組んでいる。

参考文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 837-53. [PMID : 9742976]
- 2) The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59. [PMID : 18539917]
- 3) Boussageon R, et al. *BMJ*. 2011; 343: d4169. [PMID : 21791495]
- 4) Hemmingsen B, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 6: CD008143. [PMID : 21678374]
- 5) Hemmingsen B, et al. *BMJ*. 2011; 343: d6898. [PMID : 22115901]
- 6) Gaede P, et al. *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93. [PMID : 12556541]
- 7) Gaede P, et al. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91. [PMID : 18256393]

VOICE

John Hall

Professor and Chair, Physiology, Vice Chancellor for Research,
University of Mississippi Medical Center

正常レベルまでの低下が治療のゴール

これは非常に難しいテーマだと思います。2型糖尿病と高血圧を合併する患者において、厳格な血圧管理に比べ、厳格な血糖管理はさほど重要でない可能性を示唆する臨床試験もあります。もちろん、その反対の結果を示す臨床試験もあります。これまでの研究の結果は一貫したものではありません。しかし私の考えでは、血糖管理は血圧管理と同様に重要であると考えます。グルコースが血管病、腎臓病、そしてその他の標的臓器障害を引き起こす生物学的メカニズムが明らかにされているのですから、われわれは血糖管理を行う必要があるのです。血糖を正常レベルまでコントロールすることが治療のゴールでしょう。自分の母親を治療するのであれば、血圧はもちろん、血糖についても正常レベルに到達することを目指します。

VOICE

Luis Ruilope

Associate Professor of Internal Medicine, Complutense University

CVD が進行した患者では慎重であるべき

2型糖尿病に関する最近のデータによると、HbA1c を 6.5%未満 (NGSP 値) に減少させることは危険である可能性があります。血圧についても、130/80mmHg 未満への降圧が危険である可能性が示唆され、それはとくに糖尿病と心血管疾患 (CVD) を合併する患者にあてはまります。

UKPDS は厳格な血糖コントロールは有用であるという結果を示しました。しかし UKPDS は比較的小規模な研究です。一方、ACCORD 試験のサンプルサイズは十分で、厳格な血糖コントロールは死亡率増加のために中止されました。VA 試験では、サンプルサイズは不十分であるものの、厳格な血糖コントロールの危険性を示唆しました。一方で、ADVANCE 試験は、厳格な血糖コントロールの有用性を示しています。

私は、糖尿病発症初期段階で HbA1c を 6.5%未満に低下させることは適切であると考えます。しかし、CVD を有する患者、とくに、CVD がすでに進行している場合は、6.5%未満に厳格に低下させることは危険かもしれません。長期間 2型糖尿病を罹患していた患者で、CVD を有する場合には、血糖コントロールは通常の一手手前で止める必要があるでしょう。到達までの期間については、1年が目安になるのではないのでしょうか。少なくとも、臨床試験で実施される期間よりも時間をかけて到達させる必要があります。これは血圧についてもいえることです。

- CQ 3 企画：寺本民生（帝京大学医学部内科学）
- 協力：名郷直樹（武蔵国分寺公園クリニック）