

虚血性心疾患患者の糖尿病薬物治療

宮内 克己, 代田 浩之

Miyauchi K, Daida H: **Trend of medical therapy for diabetes in patients with ischemic heart disease.** J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 247-253

I. はじめに

糖尿病は虚血性心疾患の主要な危険因子であり、予後規定因子でもある。また、冠動脈疾患 (coronary artery disease; CAD) 患者の糖尿病の合併は年々増加している。しかし、糖尿病患者が虚血性心疾患を発症するとその予後は不良で、多少の血糖コントロールの補正では予後は改善しないことも判明している。また糖尿病は他の冠危険因子の合併も多いことが予後不良に関与していることも事実である。

このような糖尿病患者の治療成績が芳しくないという限界に対して、介入試験が施行され、注目すべき報告がなされている。糖尿病患者のトータルリスク管理の予後を示した STENO 試験であり、糖尿病の血糖コントロールをより厳密にした場合の予後を示した ACCORD 試験, ADVANCE 試験である。このような最新の知見を踏まえて、虚血性心疾患の薬物治療の現況と今後の展望を本稿で概説する。

II. 糖尿病冠硬化症の予後

糖尿病患者は非糖尿病に比べ心血管病の罹患率が高く、死亡率が高いことは多くの疫学的研究で明らかである。また FINISH 試験の長期心死亡の解析¹⁾では、図 1¹⁾に示すように糖尿病患者は虚血性心疾患既往患者あるいは心筋梗塞既往患者と同等であり、両者の合併はさらにその発症率が高いことを示している。この結果より、1)糖尿病は1次予防であっても虚血性心疾患の2次予防と同等に予後不良であること、2)糖尿病に冠硬化症を合併する2次予防の予後が極めて不良であることが明らかである。また冠インターベンション (PCI) 後の死亡率でも米国 (図 2A²⁾)あるいはわれわれの施設³⁾の10年を超える長期追跡 (図 2B)で、最も重要な予後因子である死亡率が2倍高いことを報告している。

III. 血糖コントロールで糖尿病の予後は改善するか

本邦の国立循環器センターの成績では PCI 後の血糖コントロール良好群では初期の予後は良好であるが7年を越えてから予後は急速に悪化し、最終的には不良群と同等になっている⁴⁾。この結果は UKPDS⁵⁾において糖尿病患者の血糖コントロールが大血管障害に影響しないという結果に一致するものである。UKPDS 研究では3867名の糖尿病患者を血糖コントロールの良、不良で10年間追跡しているが、小血管障害は15% (p=0.0099) 有意に減少させたが、心筋梗塞発症は16%減少するが有意差はなく、脳卒中や閉塞性動脈硬化症の発症率は両群で差はなかった。またメーヨ・クリニックからの PCI 後の成績では HbA1c 7.5%前後でのコントロールでは予後に差は認めない⁶⁾。これらの点より糖尿病患者が血行再建を必要とするような冠動脈硬化を発症するとその予後不良がこの時点で決定づけられてしまうことがわかる。すでに DECODE 研究などからは空腹時血糖と総死亡とは有意な相関はなく、食後2時間血糖値と相関して死亡率も上昇していることが判明しており、糖尿病前段階から積極的介入によって糖尿病の進展阻止をしなければ、2次予防では、なお一層予後が改善しないことがわかる。

このような臨床所見より、介入による糖尿病に対する厳密な血糖管理が予後を改善させるかが注目の的となった。特に糖尿病での大血管障害を抑制する有効な治療法が確立されていないこともあり ACCORD 試験⁷⁾, ADVANCE 試験⁸⁾の結果が注目されたのである。両者とも前向き臨床試験であり厳格血糖管理は達成できたが、有意な大血管障害予防効果は証明できなかった。特に ACCORD 試験では死亡率が厳格血糖管理群で有意に上昇したため、一部試験が中止となった。両試験のデザイン、背景と使用薬剤、結果を表1に示す。ACCORD 試験では追跡3.4年で HbA1c の達成値は6.4%で、総死亡、心血管死のハザード比 (HR) はそれぞれ1.22, 1.35と厳格治療で悪化させ、1次エンドポイントでも HR 0.90 (CI 0.78-1.04)と減少するものの、有意な差はなく、特に大血管障害の抑制効果は認めなかった。強化群で死亡率が増加している原因は明らかではない

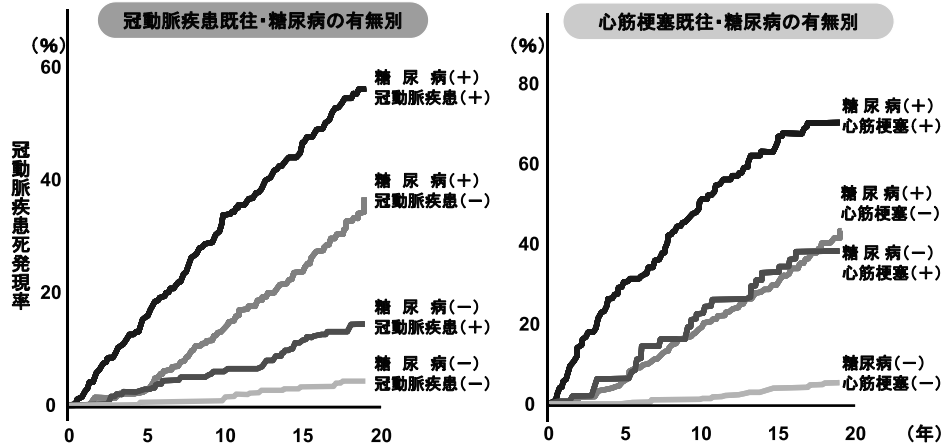


図1 糖尿病と心血管疾患の合併は危険

Copyright © 2005 American Diabetes Association Diabetes Care®, Vol. 28, 2005; 2901-2907 Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

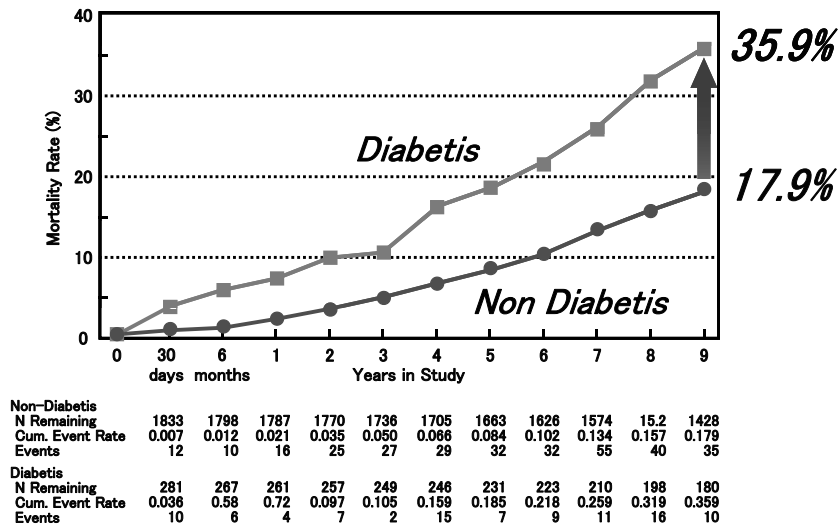


図2A 糖尿病は死亡率が高い(PCI後9年の追跡)

© 1996 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Kip KE, et al: Coronary Angioplasty in Diabetic Patients: The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Circulation 94: 1818-1825, Fig 1, 1996

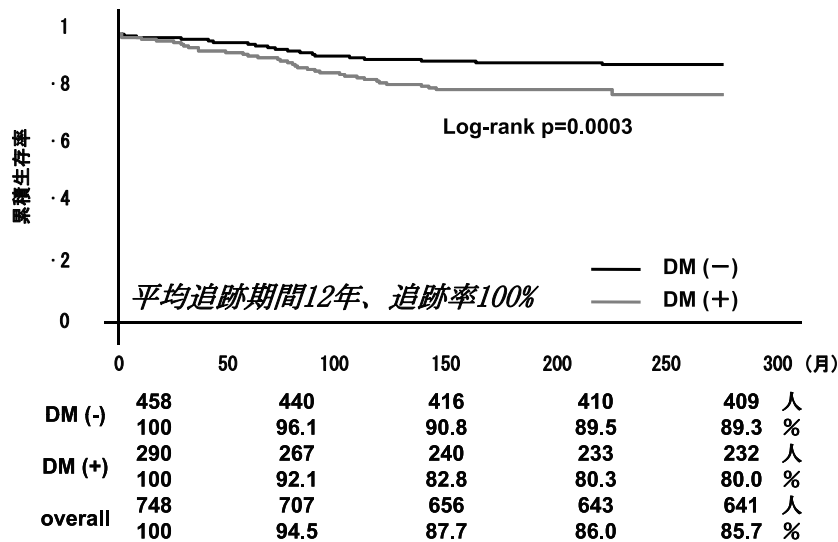


図2B 糖尿病は死亡率が高い

© 2008 Springer. Part of Springer Science+Business Media. All rights reserved. Kasai T, et al: Influence of Diabetes on >10 year outcomes after percutaneous coronary intervention. Heart and Vessels 23: 149-154, Fig 1, 2008

表1 ACCORD 試験と ADVANCE 試験の患者背景と結果

試験デザイン・患者背景	ACCORD		ADVANCE	
	厳格	通常	厳格	通常
対象	心血管疾患既往または高リスク 40-79 歳		大小血管疾患既往または高リスク 55 歳以上	
主要評価項目	非致死性心筋梗塞・脳卒中 心血管系に起因する死亡		主要大血管と細小血管イベント (非致死性心筋梗塞・脳卒中と 心血管系に起因する死亡) (腎症, 網膜症)	
治療目標	強化療法群 標準治療群	<6.0% 7.0-7.9%	強化療法群 標準治療群	≤6.5% 各地域の ガイドライン
追跡期間中央値(年)	3.4		5.0	
症例数(平均年齢)	10,251 例(62 歳)		11,140 例(66 歳)	
糖尿病罹病期間(年)	10(中央値)		8(平均)	
HbA1c 中央値(%)	8.1		7.2	
大血管病の既往(%)	35		32	
体重(kg) [BMI]	93.5[32]		78[28]	
使用薬剤	厳格	通常	厳格	通常
インスリン製剤	77	55.0	41	24
ビグアナイド薬(メトホルミン)	95	87	74	67
分泌促進薬[スルホニル(SU)薬ま たは速効型インスリン分泌促進 薬]	87	74	94	62
チアゾリジン薬	92	58	17	11
インクレチン	18	5	報告なし	
α-グルコシターゼ阻害薬	23	5	19	13
スタチン	88	88	46	48
降圧薬 (b 遮断薬)	91 (48)	92 (49)	89	88
アスピリン	76	76	57	55
結果				
終了時の HbA1c 中央値(%)	6.4	7.5*	6.4	7.0*
すべての原因による死亡(%)	5.0	4.0*	8.9	9.6*
心血管疾患による死亡(%)	2.6	1.8*	4.5	5.2*
非致死的心筋梗塞(%)	3.6	4.6*	2.7	2.8*
非致死の脳卒中(%)	1.3	1.2*	3.8	3.8*
重篤な低血糖(%/年)	3.1	1.0*	0.7	0.4*
体重の増減(kg)	3.5	0.4*	0.0	-1.0

*厳格群と通常群の比較で有意差あり
Table based on references^{7,8)}

が、重症低血糖、あるいは著明な肥満や高インスリン血症による心血管事故などの可能性が推測されている。一方、ADVANCE 試験は予定期間を満了し、HbA1c の達成値は 6.4%であった。この研究では大・小血管障害織り交ぜたものを 1 次エンドポイントとしているが HR 0.90(CI 0.82-0.98)と有意な抑制を認めた。しかし、その効果の大半は腎症を中心とする細小血管障害の抑制に基づくものであり、大血管障害に関しては有意な抑制を認めていない。これらの大規模臨床試験から糖尿病患者では厳格な血糖管理は不要という短絡的な結論には至らないにせよ、血糖を下

げる過程や薬剤、HbA1c 目標値などに大きな課題が残された。

IV. トータルリスク管理

厳密な血糖コントロールが予後改善をもたらすという結論はでていない。このため現時点では糖尿病学会が推奨する HbA1c 6.5%未満を目標とし、糖尿病患者では他の冠危険因子も多く合併することから、血圧や脂質値を含んだ総合的なリスクコントロールが重要と位置づけられている。その根拠の一つとして ACCORD 試験での強化療法群の死

亡率は年間 1000 人当たり 14 人で、米国で同様の背景を有する糖尿病患者の死亡率 50 人と比較した場合、有意に低率であったことがわかる。この低率の理由としては血圧や脂質の目標値を従来より低く管理し、厳格な管理がなされたことが考えられる。

トータルリスク管理の重要性を証明する初の前向き介入試験が Steno 試験⁹⁾ である。微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者を対象に血糖、脂質、血圧を同時に厳格に管理することによって 7.8 年で心血管イベントが減少するか

を検証した研究である。標準治療群と厳格治療群の 2 群で、厳格群の達成目標値は総コレステロール 175 mg/dl 未満、中性脂肪 150 mg/dl 未満、収縮期血圧 130 mmHg 未満、拡張期血圧 80 mmHg 未満、HbA1c 6.5% 未満とした。結果は心血管疾患の発症ハザード比は厳格治療群で 0.47 (95% 信頼区間: 0.24~0.73) となり、厳格なリスク管理によって心血管イベントが半減することが明らかになった (図 3A⁹⁾)。この試験はそのまま継続され本年 Steno-2 として報告された¹⁰⁾。7.8 年の当初の試験終了より両群厳密

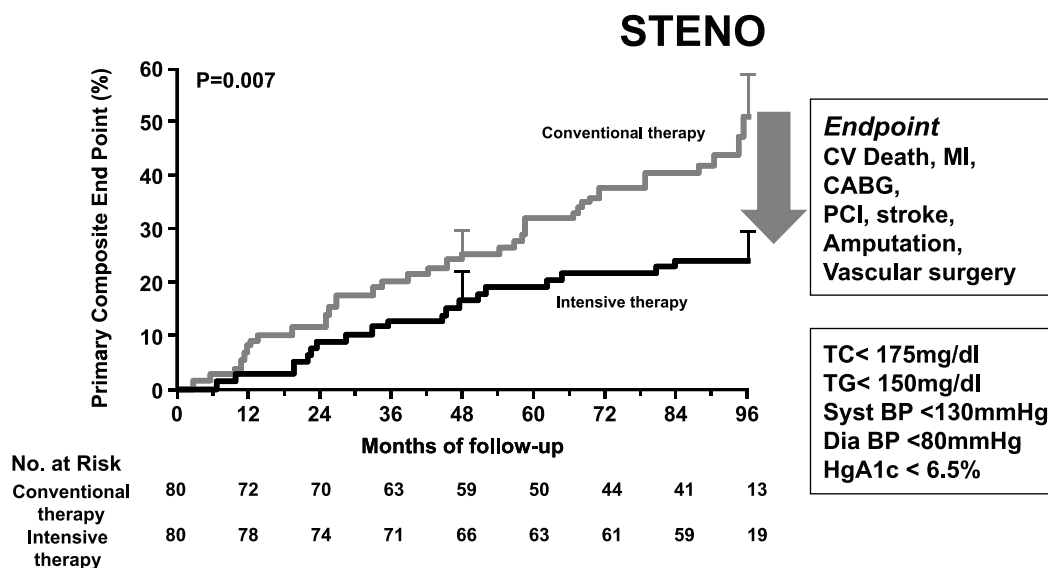


図 3A 糖尿病患者では危険因子の改善により予後は改善する (STENO)

© 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Gaede P, et al: Multifactorial Intervention and cardiovascular disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 348: 383-393, Fig 3, 2003

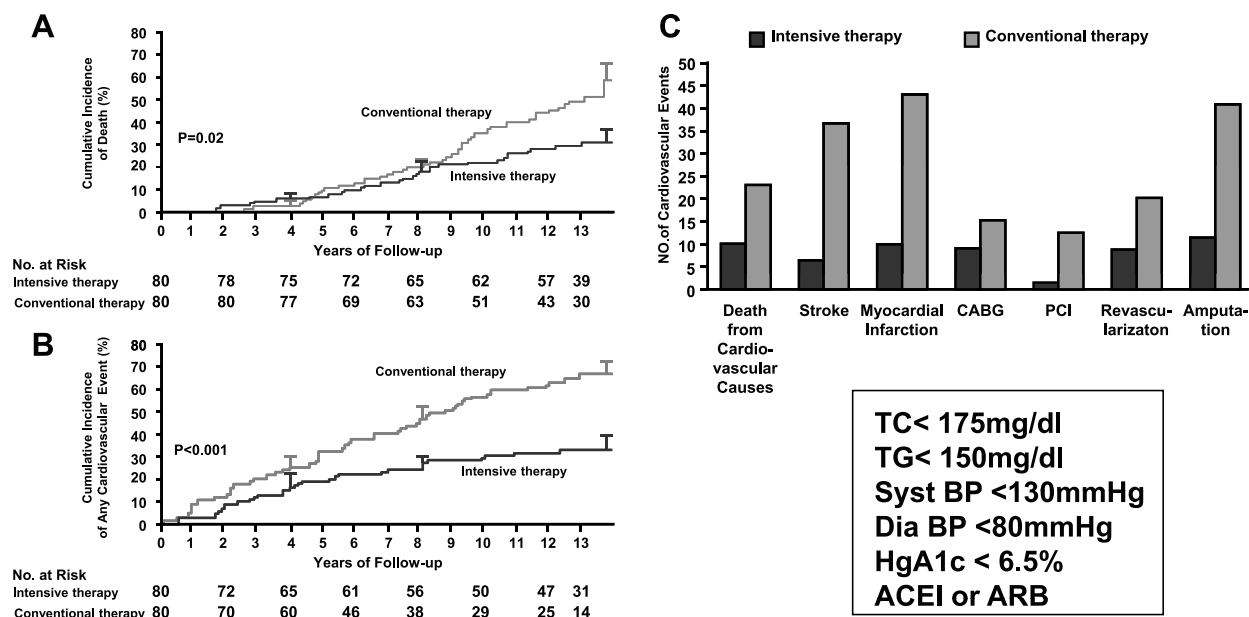


図 3B 糖尿病患者では危険因子の改善により予後は改善する (STENO-2 Study)

© 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Gaede P, et al: Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 358: 580-591, Fig 2-3, 2008

治療を行いリスクの最終目標達成値を同等として、実際達成率は同等となった。8年後より通常治療群も厳格治療に変更したにも関わらず、試験開始13年後の死亡率や心血管事故は当初の厳格治療群が有意な低下を示しており、中途から厳格に治療しても効果が十分でないことが明らかになった(図3B¹⁰)。この臨床試験から学ぶことは、1) 個々の危険因子を管理し、最終的には全因子を目標値に達成できれば心血管事故は有意に減少すること、2) できるだけ早期より介入を行い目標値に近づけることである。

さらにリスクが高い糖尿病合併急性冠症候群患者を対象にトータルリスク管理の重要性を当院でも検討した。ガイドラインでの達成目標値である収縮期血圧130 mmHg, HgA1c 6.5%, LDL-C 70 mg/dl未達のすべてを達成できた達成群と一つでも達成できていない非達成群とに分類し、長期予後を後ろ向きではあるが検討すると、平均追跡期間は1124日で、達成群で心血管事故は有意に低下していた。糖尿病・急性冠症候群というハイリスク集団では、すべてのリスクを目標値まで達成することは実臨床では難し

いことではあるが、達成できれば心血管事故が抑制できることも事実である。

糖尿病患者の血圧の目標達成値をどの値に置くかは、血圧を下げれば下げるほどイベントも低下するが、130/80 mmHgまでは確実にイベントは低下することから各国のガイドラインはこの数値を取り入れ、目標値としている。しかし、糖尿病患者の血圧とイベントに関するエビデンスの多くは表2に示すように大規模臨床試験のサブ解析として立証されていることも忘れてはならない。降圧薬の選択に関しては、少なくとも糖尿病の血糖値や他の代謝に影響を及ぼさないことも条件となる。その点も含め、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)が第一選択薬として推奨されており、b遮断薬と利尿薬の組合せは糖尿治療の悪化やイベント低下を呈さないことから、避けるべき薬剤である。

V. 長期管理, 薬剤による予後改善効果

虚血性心疾患に対してアスピリン, b遮断薬やスタチン治療による短期・長期予後の改善効果が大規模臨床試験で報告されている。虚血性心疾患のなかでも予後不良とされる糖尿病合併例での薬物による積極的介入の有用性は、最近のメタ解析のサブ解析で立証され、さらにその効果が非糖尿病患者より顕著であることも明らかになってきた。

1. スタチン

LDL-C低下療法の臨床的効果を検討すると、これまでの大規模臨床試験の糖尿病患者でのサブ解析結果、4Sではスタチン投与で心事故は55%, 血管事故は37%減少し、CAREでは心・血管事故はプラセボ37%に対しプラ

表2 Major trials of BP lowering treatment in diabetes

Key trials containing large numbers of subjects with diabetes
• ALLHAT: chlorthalidone, amlodipine, lisinopril, 33357 subjects, 12063 with DM
• HOT: felodipine, 18790 subjects, 1501 with DM
• LIFE: losartan, atenolol, 9193 subjects, 1195 with DM and left ventricular hypertrophy
• SHEP: 4736 subjects, 583 with DM and systolic HT
• Syst-Eur: 4695 subjects, 492 with DM and systolic HT

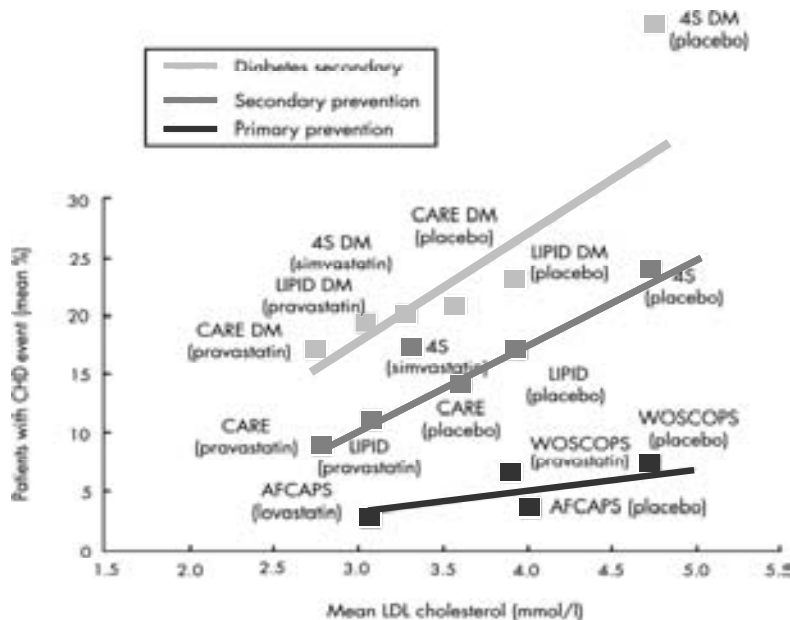


図4 糖尿病2次予防においてLDL-C低下療法はより著効を示す
© 2004 BMJ Publishing Group Ltd. All rights reserved. Fisher, M. Diabetes and atherogenesis. Heart 90: 336-340, Fig 1, 2004

IVUSを用いてプラーク体積に及ぼす影響を検討した他の試験との比較

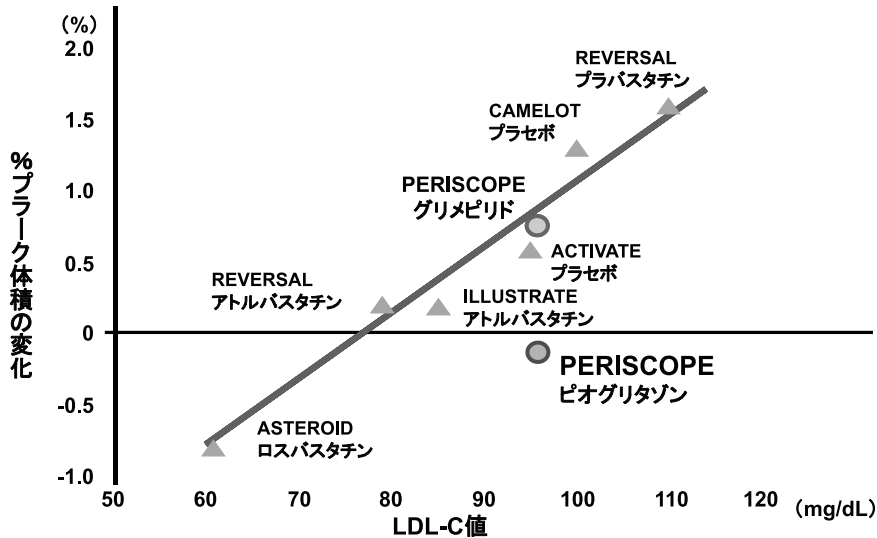


図5 LDL-C値とプラークの進展の関係(Nissen SE, et al: ACC Annual Scientific Session, Mar 2008, Chicago)
 © 2006 American Medical Association. All rights reserved. Nissen SE, et al: Investigators.Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 295: 1556-1565, Fig 3, 2006

バスタチンで29%と減少することが示された。これらの試験結果は冠動脈疾患・糖尿病患者でスタチンによるLDL-C低下が心血管事故を減少させることを明らかにした。またこれまでの臨床試験での1次・2次予防・糖尿病患者でLDL-C低下と心血管事故の関係をみると、図4¹¹⁾に示すように糖尿病・虚血性心疾患でのイベント発症率が高く、LDL-C低下による心事故抑制効果も大きく、その利益も大きいことがわかる。その目標値は糖尿病・虚血性心疾患は超高リスクと位置づけられ欧米のガイドラインでは70 mg/dlとしている。スタチン治療は糖尿病患者の1次・2次予防に脂質低下が臨床的にきわめて重要な役割を担っており、脂質に対しても血糖値や血圧コントロールと同等に対応しなければならないことを示した。

2. 糖尿病治療薬

インスリン分泌促進薬が予後を悪化させるという臨床試験が多いなか、予後改善という注目すべきメタ解析結果が報告されたのがピオグリタゾンである¹²⁾。そのメタ解析は19の臨床試験から16,390例を対象にピオグリタゾン群を対照群(プラセボ, SU薬, BG薬, インスリン)と比較したもので、総死亡, 心筋梗塞, 脳卒中イベントの発症率を18%有意に低下させた。さらにピオグリタゾンが冠動脈プラーク退縮効果を有することをPERISCOPE試験¹³⁾で明らかにした。この試験は糖尿病患者でピオグリタゾンと従来の治療薬であるグリメピリドとのプラーク進展抑制を比較した前向き二重盲検試験である。エンドポイントは血管内超音波(IVUS)での18カ月間での冠動脈プラーク体積の変化率とした。血糖コントロールは両群間で差はないが、プラーク体積変化率はグリメピリド群で0.73%と増加して

いるが、ピオグリタゾンは-0.18%と軽度だが退縮を示した。最近、プラーク退縮の臨床的意味に関する興味深い知見が得られた。プラークの進展・退縮がイベントのサロゲートマーカーになる可能性があるというものである¹⁴⁾。すなわち、プラーク進展群と退縮群での心血管事故を調べると、プラーク進展群で心筋梗塞や不安定狭心症の頻度が高く、さらに進展度が高い群での発症率が高いが、退縮群では急性冠症候群の発症は1例も認めなかった。この点からプラークの進展・退縮をみることで、その先の臨床イベントを予知できる可能性があるというものである。

プラークの進展について近年多くの臨床研究が実施され、LDL-C値とプラーク体積の関係を検討しているが図5に示すように両者は正相関し¹⁵⁾、プラーク退縮のためにはLDL-Cを78 mg/dl未満に十分に低下させる必要がある。この図にPERISCOPE試験結果をあてはめると同等のLDL-C値よりさらにプラークを退縮させており、ピオグリタゾンの多面的効果がプラーク退縮を加速させた可能性がある。ピオグリタゾンがもつ血糖改善作用以外の内皮保護作用や抗炎症作用、HDL-C上昇作用などが改めて注目されている所以である。

VI. 終わりに

冠硬化症に糖尿病を合併すれば短期・長期予後は非糖尿病に比べ不良である。冠硬化症は糖尿病の大血管障害にあたるが、冠硬化症患者では糖尿病のコントロールを良好にしても予後は改善できない。そこで最近では予後改善のために、より厳密に血糖コントロールと他の危険因子の厳密なコントロールが注目されている。前者はその目標値や下

げ方に問題があり、確立されておらず、今後の課題である。後者は、トータルリスク管理として有効性が証明されてはいるが、血圧、脂質の目標値は確立されてはいない。今も、こうした問題解決に向けて臨床試験が進行中であり、その結果が待たれるところである。

文 献

- 1) Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2901-2907
- 2) Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW: Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; **94**: 1818-1825
- 3) Kasai T, Miyauchi K, Kurata T, Kajimoto K, Kubota N, Daida H: Influence of diabetes on >10-year outcomes after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2008; **23**: 149-154
- 4) Otsuka Y, Miyazaki S, Okumura H, Yasuda S, Daikoku S, Morii I, Sutani Y, Goto Y, Nonogi H: Abnormal glucose tolerance, not small vessel diameter, is a determinant of long-term prognosis in patients treated with balloon coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2000; **21**: 1790-1796
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**: 837-853
- 6) Hasdai D, Rizza RA, Grill DE, Scott CG, Garratt KN, Holmes DR Jr: Glycemic control and outcome of diabetic patients after successful percutaneous coronary revascularization. *Am Heart J* 2001; **141**: 117-123
- 7) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-2559
- 8) The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2560-2572
- 9) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; **348**: 383-393
- 10) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 580-591
- 11) Fisher M: Diabetes and atherogenesis. *Heart* 2004; **90**: 336-340
- 12) Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; **298**: 1180-1188
- 13) Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Laroche R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM: PERISCOPE Investigators: Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; **299**: 1561-1573
- 14) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; **297**: 499-508
- 15) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; **295**: 1556-1565