

## 血糖値の厳格なコントロールと心血管合併症—ACCORDスタディをめぐって—

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 植木浩二郎

糖尿病の長期管理の目標は、厳格な血糖コントロールによって心血管合併症をはじめとする多くの糖尿病性合併症の発症抑制をすることにある。我が国で行われている「心血管合併症の抑制を目指した大規模臨床試験J-DOIT3」でも、強化療法群の血糖コントロール目標をHbA1c5.8%未満において、心血管合併症の発症抑制をめざしている。

ところが本年2月6日、米国・カナダの1万人以上が参加して実施されている「2型糖尿病における心血管合併症抑制を目指した大規模介入試験ACCORD試験」の研究者らから、強化血糖コントロール群の死亡率が従来血糖コントロール群のそれより増加していた（千・人・年あたり14対11）ので、血糖に対する強化療法を中止するという驚くべき発表がなされた。ACCORD試験では、強化血糖コントロール群の目標をHbA1c6%未満、従来血糖コントロール群の目標をHbA1c7～7.9%と定めて、この2群を血圧強化治療群と従来治療群の2つに、また脂質強化治療群と従来治療群の2つに分けている（図1）。実際の平均HbA1cは、強化血糖コントロール群が6.4%、従来血糖コントロール群が7.5%であった。今回の発表に対して、米国糖尿病学会（ADA）は米国での現在の血糖コントロールの目標（HbA1c<7%）を変更すべきではないという声明を直ちに出した。

ACCORD試験の強化血糖コントロール群のプロトコルを見ると、空腹時血糖値100 mg/dL以上あるいは食後2時間値140 mg/dL以上が見られたらインスリンの増量など、治療法の強化をすることになっている（表1）。この試験には元々肥満者が多く含まれることから、強化血糖コントロール群では不必要な高インスリン血症や低血糖がかなりの頻度で起きていた可能性もある。このように強化療法による低血糖が懸念されるが、研究者からは低血糖が原因ではないと発表されている。しかし詳細は不明である。

我が国のJ-DOIT3の強化療法群はACCORD試験と同等の血糖コントロールを得ており、血糖値の厳格なコントロールのために、インスリン使用者は全体の10%程度を占めているが、重篤な低血糖の増加はなく今のところ死亡の増加は起きていないと考えられている。さらに、これまでの多くの研究結果は血糖値の正常化が大血管症を抑制することを示唆しており、高齢者や低血糖を起こしやすい人など特殊な場合を除いて、血糖値に関する目標を軽々しく変更すべきではないと考えられる。

低血糖を起こすことなく、血糖値の厳格なコントロールを達成するためには、患者さんの生活習慣の改善と適切な薬物療法が重要であり、それらの遂行には医師とCDEの協力が今後ますます不可欠になってくるものと考えられる。

|    | 脂質                                  |       | 血圧                |                   |       |       |
|----|-------------------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------|-------|
|    | フィブラート薬<br>+スタチン                    | プラセボ  | 強化治療<br><120 mmHg | 従来治療<br><140 mmHg |       |       |
| 血糖 | 強化血糖<br>コントロール<br>HbA1c<6.0%        | 1450  | 1450              | 1050              | 1050  | 5000人 |
|    | 従来血糖<br>コントロール<br>HbA1c<br>7.0~7.9% | 1450  | 1450              | 1050              | 1050  | 5000人 |
|    |                                     | 2900人 | 2900人             | 2100人             | 2100人 |       |

図1

表1

|          | 従来治療   | 強化治療                                |
|----------|--|-------------------------------------|
| 食事・運動の指導 | 体重減少よりも血糖値の上昇を防ぐ食事内容(carbo-countingの推奨), 有酸素運動, 血糖自己測定 |                                     |
| 治療薬剤     | インスリン・インクレチン製剤を含むあらゆる抗糖尿病薬                             |                                     |
| 導入治療     | 生活習慣改善・食餌療法  | 生活習慣改善・食餌療法<br>+経口薬2-3剤             |
| 典型的治療内容  | インスリン療法の症例は少ない。注射の回数も一日2回以下                            | インスリン頻回注射<br>+経口薬2-3剤               |
| 治療変更の目安  | HbA1c>7.9 or<6.5<br>FBG<90                             | HbA1c>6,<br>FBG>100, 食後2時間値<br>>140 |