

UKPDS から学ぶこと

医療法人社団慶潤会 新都心十二社クリニック 久米雅彦

良好な血糖管理が糖尿病合併症を予防することは今日では誰もが知っています。しかし1970年代にはそれを証明した明確なエビデンスがありませんでした。それどころか「SU薬では心疾患による死亡が増加する」「インスリン療法では動脈硬化が進行するかも知れない」といった報告もありました。そこで英国で1977年から20年にわたるUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) という2型糖尿病を対象とした大規模臨床研究が行われました。研究目的は「良好な血糖管理は糖尿病合併症を予防できるのか」そして「血糖管理にはどの薬剤が優れているのか」を検討することでした。

新たに2型糖尿病と診断された4,209名を従来治療群(1,138名)と強化療法群(3,071名)の2群に分け、従来療法群では食事療法を中心とし、強化療法群ではSU薬、メトホルミン(肥満患者のみ)、インスリン療法を行いました。図1は非肥満患者における両群のHbA_{1c}と体重増加量の推移を示したものです。HbA_{1c}は強化療法群の1年後のみ改善しましたがその後は両群ともに悪化しました。強化療法群の平均HbA_{1c}(7.0%)は従来療法群(7.9%)よりも有意に低値でした。体重は両群とも1年後から増加し強化療法群でより大きく増加しました。非肥満患者における合併症予防の検討(UKPDS 33)では細小血管障害(網膜症、腎症)の減少は強化療法群が優位(減少率25%)でしたが大血管障害では有意差を認めませんでした(強化療法群の心筋梗塞発症の16%減少は $p=0.052$ で有意水準に達せず)。SU薬とインスリン療法との比較では合併症の予防効果に差を認めませんでした。肥満患者における検討(UKPDS 34)では心筋梗塞発症はメトホルミンで有意に減少(減少率39%)しました。

以上の結果をまとめると、①血糖管理の改善で細小血管障害の危険が減少する、②SU薬やインスリン療法の大血管障害への悪影響は否定的、③肥満患者においてはメトホルミンが有効である、となります。また非肥満患者における大血管障害の予防については、心筋梗塞の減少は有意水準にわずかに及ばない($p=0.052$)ものの傾向は認めたことから、やはり血糖管理の改善が望ましいといえます。とくに体重増加の少ないメトホルミンでは心筋梗塞発症が有意に減少したことから、SU薬やインスリン療法でも食事や運動療法を徹底して体重増加を抑えられれば、より明らかな大血管障害の予防効果が期待できます(その後に発表されたUKPDS 66や他の大規模研究においても、メトホルミン以外の薬剤でもHbA_{1c}の低下により大血管障害の発症を抑えられることが確認されています)。

UKPDSでは強化療法群といえどもHbA_{1c}は一時は改善したものの徐々に悪化し、また体重は著しく増加してしまいました。これは「インスリン補充療法の限界」と「食事・運動療法の重要性」を示しているともいえます。しかし食事・運動療法の徹底には困難を伴うことも事実です。その点ではメトホルミンは有効なのかもしれませんが、日本での認可使用量が現時点まで少なかったことや欧米人との病態の違いなどを考えると、メトホルミンの有効性が充分発揮しきれていないと思われます。一方で新規糖尿病治療薬のDPP-4分解酵素阻害薬やGLP-1受容体作動薬は、体重増加や低血糖の危険が少ないため、今後の糖尿病治療の主役の一つになるかもしれません。UKPDSから学ぶべきことは、「良好な血糖管理の有効性」とともに「それを達成するための手段も重要である」ということではないでしょうか。

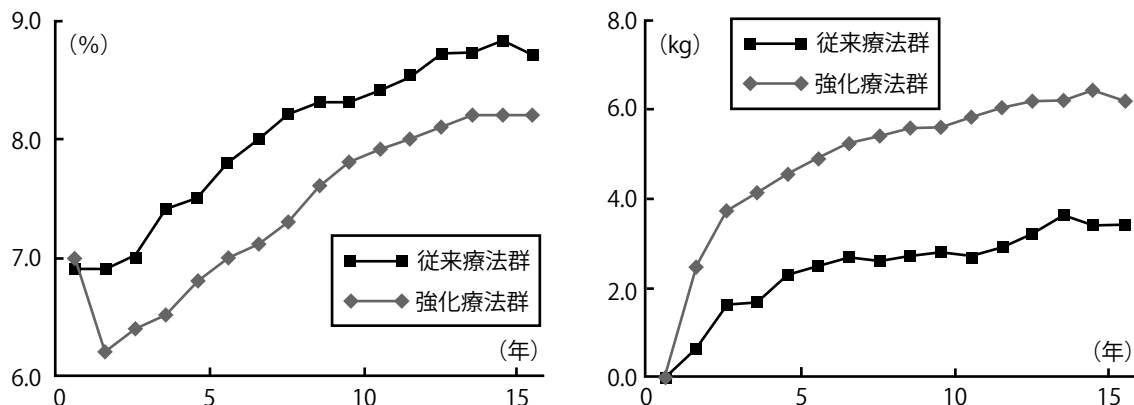


図1 HbA_{1c}と体重増加の推移