

## 私の処方箋 糖尿病薬と血管合併症

練馬総合病院 院長 柳川達生 (61回)

糖尿病薬物療法を行う上で適正な体重管理が重要です。やせをきたしている患者さんにはスルホニル尿素(SU)薬とインスリンを考え、肥満の患者さんにはできる限り控えるようにしています。今では様々な作用の薬剤を臨床の現場で使用できるようになりましたが、1990年頃まで使用できる糖尿病薬はSU薬とインスリンだけでした。血糖をさげる効果は強力ですが、重篤な低血糖と体重増加の問題があります。メトホルミンは、重篤な乳酸アシドーシスの懸念からほとんど使用されていませんでした。1995年メトホルミンがSU薬と同等の効果を認め体重増加をきたしにくく安全に使用できることが報告され (N Engl J Med 1995)、臨床の現場で使用されるようになりました。

糖尿病薬で血糖を下げる目的は血管合併症を抑制させることですが、長年エビデンスはありませんでした。1993年になり DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)により1型糖尿病の細小血管障害の抑制が初めて証明されました。1998年の UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) で2型糖尿病の大血管障害抑制の可能性が示され (Lancet. 1998) その後エビデンスが集積されました。

厳格な血糖管理が合併症を抑制するかが次の課題で、米国で3試験が行われました。しかしいずれの試験も有効性を証明できず、ACCORD試験 (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study) ではむしろ心血管死を増加させました (N Engl J Med. 2008)。厳格なコントロールのためにインスリンやSU薬を増量したことで重症低血糖や体重増加をきたしたことが要因です。すなわち低血糖をおこさず、体重増加をきたさない糖尿病治療が重要という教訓となりました。

ACCORD試験より少し前、チアゾリジン系のロシグリタゾンが心血管死を増加させるとの懸念が報告されました (N Engl J Med. 2007: 後にリスクは否定)。以後FDAは新規糖尿病薬の承認に際し、非劣性試験を義務付けました。すなわち既知のリスクである血糖、血圧、脂質、喫煙等を新薬と既存薬で同等に調整して新薬にリスクがないことを証明する試験です。まず3剤のDPP-4阻害剤で非劣性が証明されました。既知の主要糖尿病心血管リスクは調整されていますので優越性は認めませんでした。ところがSGLT2阻害剤であるempagliflozineは心血管死を38%も抑制しました (N Engl J Med. 2015)。この試験はストックホルムの欧州糖尿病学会で発表され、私はその歴史的発表を聴講できました。そのインパクトの大きさゆえに発表会場では大きなよめきがおこり拍手がなりやみませんでした、その後GLP-1受容体作動薬でも優越性の証明される試験ができました。

優越性を認める薬剤の特性に関して様々な議論があります。検討された試験はFDAの基準に基づくもので、患者背景はかなり一致しています。すなわち重症糖尿病患者で既知のリスクは調整されています。そこで調整されていない体重減が大きな要因ではないかと考えました。体重増は血糖、脂質、血圧とは独立した心血管イベントのリスクです (Lancet 201

4)。そこで発表された 9 論文のハザード比低減を目的変数、体重減を説明変数として回帰分析したところ決定係数 ( $R^2$ ) が 0.89 となり体重を減らす薬剤がリスクを低減させていることがわかりました (Yanagawa J Clin Med Res 2018)。

糖尿病の血管合併症抑制には血糖、脂質、血圧、禁煙、適正な体重維持等が必要です。インスリンや SU 剤は血糖を下げるという点で心血管リスクの低減に有用です。しかし体重増はリスク増となります。また減量にあたりは内臓脂肪を減らし、骨格筋を減らさないように食事、運動療法をしっかりと行うことが重要です。