

Ⅲ. 大規模臨床試験から明らかになった 心血管イベントの予防・治療戦略

③ 血糖管理：薬剤特異的 心血管イベント抑制効果の 可能性とその背景を考察する

永井 義夫 *Yoshio Nagai* (聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科准教授)

● key words 糖尿病／心血管イベント／FDAガイダンス／SGLT2阻害薬／GLP-1受容体作動薬

はじめに

振り返ってみると2008年は糖尿病と心合併症において重要な年であった。1つは厳格な血糖管理を目指したACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁾, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)²⁾, VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)³⁾といった大規模臨床試験において、厳格な血糖管理を目指すことの有用性が確認できなかったことである。特にACCORDでは死亡率が上昇し、低血糖に対する関心が高まった。もう1つは、ロシグリタゾンによる心血管リスク上昇が懸念されたことを受け⁴⁾, 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) がガイダンスを発行し⁵⁾, 新規2型糖尿病治療薬を承認申請するすべての製薬企業に、心血管イベントに対する安全性を検証するよう義務付けたことである。そこで本稿では、FDAのガイダンス発行以前と以後に分けて薬剤特異的な心血管イベント抑制効果の可能性とその背景を考えてみたい。

I. FDAガイダンス前

1 スルホニル尿素薬 (SU薬), ビグアナイド薬, インスリン

UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33は診断直後の2型糖尿病患者を、生活習慣の改善を主たる治療法とする従来療法群と、SU薬やインスリン、肥満のある場合はビグアナイド薬のメトホルミンで血糖管理する強化療法群の2つに分けて合併症の発症を検討した研究である⁶⁾。10年間の観察期間において、細小血管症は強化療法によって有意に抑制されたが、心血管イベントや総死亡の抑制は有意でなかった。しかしこの試験をさらに10年間追加観察したUKPDS 80においては、両群の血糖コントロールは同程度になったにも関わらず、開始時の強化療法群は従来療法群に比べ心筋梗塞や総死亡が有意に抑制された。これは早期からの血糖管理の効果が長期間にわたって持続するということで、「Legacy Effects (遺産効果)」と呼ばれている⁷⁾。