

# 糖尿病治療薬

## 要旨

糖尿病治療においては、糖尿病合併症を抑制することが重要であることはいうまでもない。その中で、細小血管障害においてはHbA1cを7%未満に保つことにより、その発症・進展を抑制できることは証明されているものの、大血管障害においては、単にHbA1cを下げるだけの治療では抑制できないことが示されており、大きな課題となっている。そのような背景の中、近年、SGLT (sodium glucose cotransporter) 2阻害薬およびGLP (glucagon-like peptide)-1受容体作動薬が、二次予防において大血管障害を抑制することが示され、糖尿病治療に大きなインパクトを与えている。本稿では、糖尿病治療における心血管イベント抑制に関するエビデンスについて紹介したい。

[日内会誌 106:216~225, 2017]

**Key words** 二次予防, 糖尿病治療薬, SGLT2阻害薬, GLP-1受容体作動薬



神谷 英紀



中村 二郎

## 1. 合併症を抑制するためにはより早期からの治療介入が望ましく、また、その遺産効果を期待できる～UKPDSより～

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) は新規に2型糖尿病と診断された患者を対象に、主として大血管障害について厳格な血糖コントロール(強化療法群)による合併症抑制効果を検討した試験である。UKPDS33<sup>1)</sup>においては、約10年間の追跡期間で、厳格な血糖コントロールにより細小血管障害のリスクは減少するが、大血管障害においては不明であり、低血糖および体重増加のリスクを伴うことが示された。UKPDS80<sup>2)</sup>は、当初の試験に参加した患者を10年後に再調査したものである。強化療法群では従来療法群に比べて、試験終了後血糖管

理の差がなくなっていたのにもかかわらず、細小血管障害に加え心筋梗塞の発症、糖尿病関連死および全死亡が有意に減少していた。この機序はいまだ不明ではあるが、“legacy effect (遺産効果)”と呼ばれ、糖尿病治療においては早期から厳格な血糖コントロールを行うことの重要性を示している。さらに、この研究においては、メトホルミンの心筋梗塞および総死亡に対する有効性が継続することも示されている。

## 2. 糖尿病治療においては、血糖コントロールとともに血圧、脂質、体重および生活習慣を含めた集約的治療が重要である～STENO-2より～

STENO-2<sup>3)</sup>は、微量アルブミン尿を認める160

愛知医科大学内科学講座糖尿病内科

Evidence Based Secondary Prevention of Ischemic Heart Disease. Topics : I. Advances and evidence of pharmacotherapy ; 3. Antidiabetic agents. Hideki Kamiya and Jiro Nakamura : Division of Diabetes, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University School of Medicine, Japan.

名の2型糖尿病患者において、血糖だけではなく、血圧・脂質・体重および生活習慣に介入する集約的治療が標準的治療に比べて全死亡および心血管死に対し有用であるかを検討した研究である。平均治療期間7.8年においては、集約的治療は細小血管障害に加えて、心血管イベントの発症を有意に抑制した。さらにその後、治療介入が終了し、両群ともに標準的治療を行い、追跡した5.5年を加えた計13年以上の観察期間においては、当初集約的治療を受けた群は標準的治療を受けていた群に比べて、血糖・血圧を含めたほとんどのパラメーターが両群間で同等になっていたにもかかわらず、細小血管障害および心血管イベントの発症を有意に抑制したばかりでなく、総死亡および心血管死も有意に抑制した。合併症を抑制するには、血糖コントロールだけでなく、血圧および脂質を含めた早期からの集約的治療介入が重要であることを示唆している。

### 3. HbA1cを下げるだけの治療は、死亡のリスクを増大させる？～ACCORDより～

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) やUKPDS研究は、HbA1cを改善する治療は細小血管障害を抑制することを証明したが、大血管障害においては明らかにすることができていなかった。それに対し、2000年代初めに、より厳格な血糖コントロールが心血管イベントを抑制し得るのかについて、The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)<sup>4)</sup>、Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVACE)<sup>5)</sup>、Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)<sup>6)</sup>という3つの大規模臨床試験が行われた。いずれの試験においても、高リスクの2型糖尿病患者を対象に、介入期間3～6年の中で、厳格な血糖コントロールが心血管イベントを抑制することを示すことはできなかつ

た。特にACCORD試験においては、厳格な血糖コントロールを行った群（強化療法群）において総死亡が高くなるという驚くべき結果が報告され、この試験は途中で中断された。その理由はいまだ明らかにされていないが、強化療法により重症低血糖の頻度が増えたこと、また、体重が増加したことが関連していると考えられている。VADT試験においては、介入期間が終了後、約5年間追跡調査された<sup>7)</sup>。この5年の間に強化療法群と従来療法群のHbA1cは同等になったが、試験開始から10年経った時点で、総死亡あるいは心血管死では有意差はなかったものの、心血管イベントの発症においては強化療法群で17%有意差をもって低下した。改めて血糖コントロールの早期介入の重要性が示唆され、“legacy effect”あるいは“metabolic memory”と呼ばれている。

### 4. チアゾリジン薬は、二次予防薬としての効果を証明している～PROactiveより～

Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive) 試験<sup>8)</sup>は、心血管イベント既往のあるハイリスク2型糖尿病患者に対し、ピオグリタゾンが心血管イベントを抑制するかどうかを検証したプラセボ比較無作為化二重盲検比較試験である。その結果、ピオグリタゾンは一次エンドポイント（総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中、急性冠症候群、冠動脈あるいは下肢動脈の経皮的あるいは外科的インターベンション、下肢切断からなる7つのイベント発症までの期間）では有意差を示せなかったものの、総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中イベントのいずれかのイベントが最初に発症するまでの期間を16%有意に抑制した。ピオグリタゾン群はプラセボ群に比べて、HbA1cは0.5%有意に低下し、収縮期血圧も3 mmHg有意に低下したが、同時に中性脂肪値の有意な改善とHDL (high density lipoprotein) コレステロール

の有意な上昇を認めた。血糖コントロールの改善とともに血圧の低下および脂質、特にHDLコレステロール値の上昇がよい結果をもたらした可能性が指摘されている。

### 5. 血糖に対する強化療法は死亡リスクを上昇させず、冠動脈疾患を抑制する～メタ解析より～

ACCORDの結果を受け、血糖コントロールに対する強化療法の大血管障害および死亡に対する意義が揺らいだが、2009年に1998～2008年に発表されたUKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCEおよびVADTという5つの前向き無作為化対照試験をメタ解析した結果が発表された<sup>9)</sup>。その結果、5年間の観察期間において、血糖に対する強化療法は標準療法に比べてHbA1cで0.9%低下させ、非致死性心筋梗塞の発症を17%、冠動脈疾患を15%有意に抑制した(図1A)。強化療法群では、低血糖(強化療法で38.1%、標準療法で28.6%)および重症低血糖(強化療法で2.3%、標準療法で1.2%)が増え、

また、体重が標準療法に比べて2.5 kg増加していたが、死亡のリスクは増加させなかった(図1B)。メタ解析の結果ではあるが、大血管障害に対しても血糖を下げることの意義を示すことができたといえるが、低血糖、特に重症低血糖は、不整脈をはじめ心血管疾患を引き起こす可能性が示唆されており、注意が必要である。

### 6. SGLT2阻害薬は、糖尿病患者の二次予防を証明した～EMPA-REG OUTCOMEより～

SGLT2阻害薬は、腎臓の近位尿細管に発現するSGLT2を阻害することで糖の再吸収を阻止し、尿糖として排泄することにより血糖を低下させる薬剤である。まだ世界的にも歴史が浅い新規糖尿病治療薬であるが、2015年秋にこのSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンが心血管イベント発症リスクの高い2型糖尿病患者に対し、心血管イベントの発症を抑制するという衝撃的なデータが発表された(EMPA-REG OUTCOME試験)<sup>10)</sup>。この試験は、2008年に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration) :

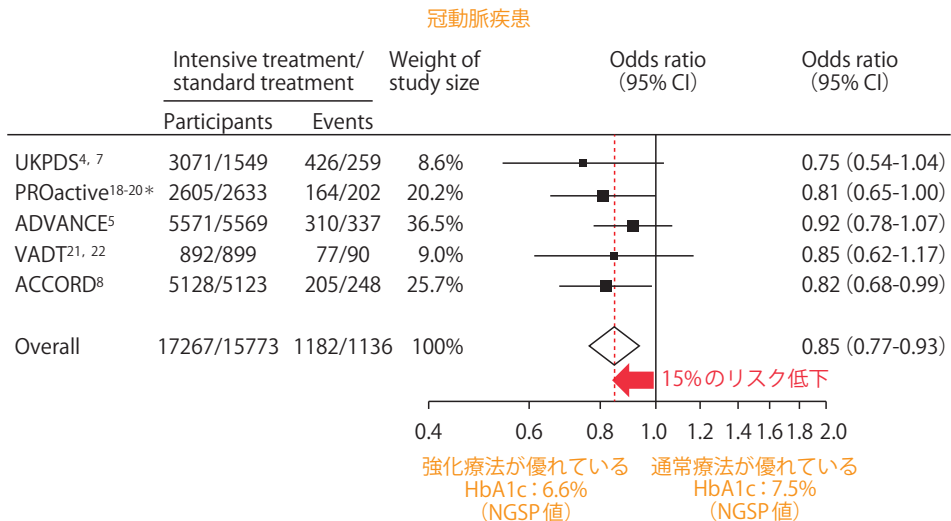
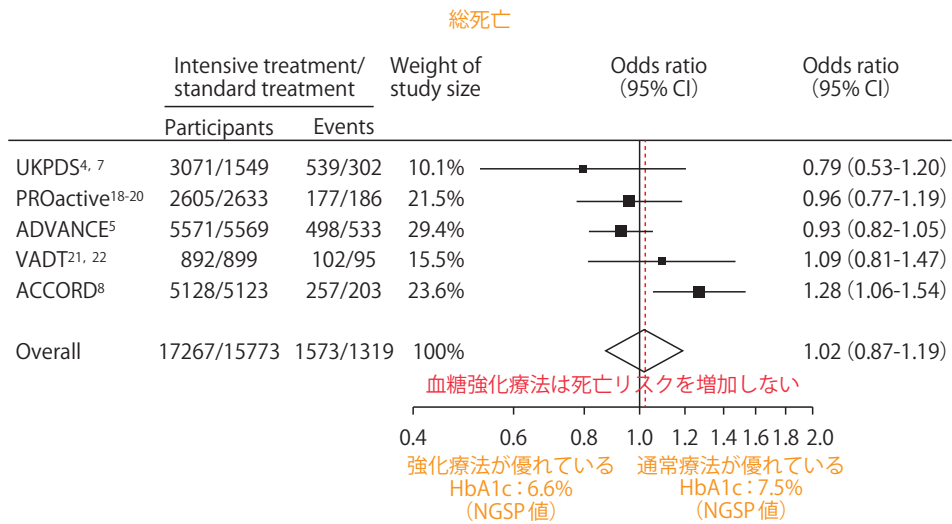


図1A 強化治療により冠動脈疾患のリスクは減少する

(Ray KK, et al : Lancet 373 : 1765-1772, 2009)

UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT, ACCORDのメタ解析



**図1B** 血糖に対する強化療法により死亡のリスクは増大しない  
 (Ray KK, et al : Lancet 373 : 1765-1772, 2009)  
 UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT, ACCORDのメタ解析

FDA)より新規糖尿病治療薬に対して心血管イベントに対する安全性を求める試験を実施する勧告がなされ、それに基づき行われたものである。対象は心血管イベントの既往のある2型糖尿病患者約7,000名で、無作為にプラセボ群、エンパグリフロジン10 mg群あるいはエンパグリフロジン25 mgに割り付けられた。主要アウトカムは3 point心血管イベント(MACE (major adverse cardiac events): 心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中), 二次アウトカムは4 point心血管イベント(心血管死, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中, 不安定狭心症による入院)とされた。統計学的解析は非劣性試験として行われたが、非劣性が示された後には優越性試験も行われた。平均観察期間3.1年という短い期間であったが、エンパグリフロジンはプラセボ群に対し非劣性を示したため、優越性を検証したところ、主要アウトカムが14%有意に低下していた。さらに個別のアウトカムをみると、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中には差はなかったものの、心血管死を38%、全死

亡を32%、心不全による入院を35%有意に低下させた。

現在までに、このエンパグリフロジンが心血管イベントの抑制を示すことのできた理由について様々な議論が行われているが、まだ確定したものはない。(1)エンパグリフロジン群ではプラセボ群に比して、HbA1cで約0.3~0.4%低下し、体重で2~3 kg低下、収縮期血圧で3~4 mmHg低下、HDLで1~1.5 mg/dl上昇、さらに尿酸で約0.4 mg/dl低下という血糖改善に加えて代謝因子の改善があったこと、(2)循環血漿流量の減少(利尿)に伴う前負荷の軽減に血圧の低下に伴う後負荷の改善、さらには循環血漿流量の低下に心拍数の増加を伴わないという交感神経系を活性化しない特徴を有していること、(3)エネルギー供給として、心筋にブドウ糖より効率的にエネルギー産生を可能とするケトン体および脂肪酸を利用しやすい環境にすること、(4)従来脱水のマーカーとして注目されているヘマトクリット値の上昇が、虚血部位への酸素供給を高めているという可能性、(5)

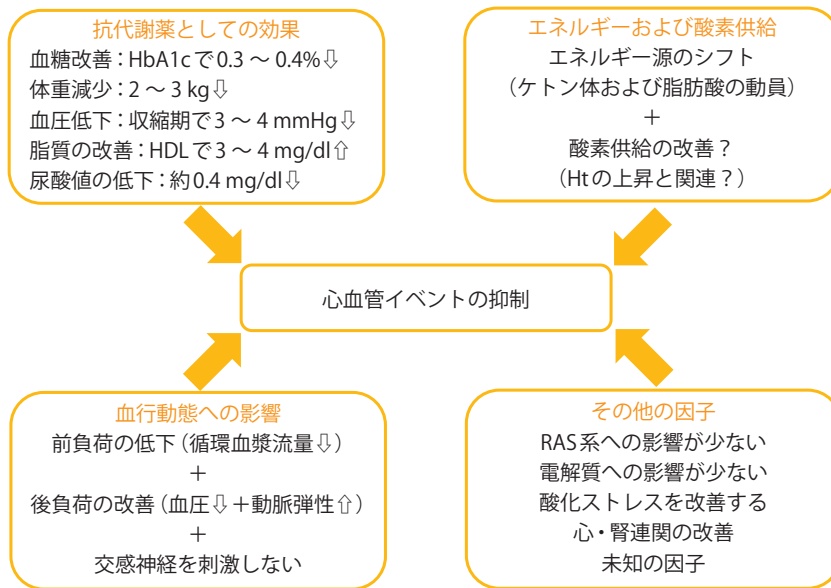


図2 EMPA-REG OUTCOME studyに対する考察

EMPA-REG OUTCOMEでは、そのサブ解析から腎保護効果も示されており、心腎連関の観点からの改善など、その理由を考察するとはっきりしていることはわかっていないが、様々な項目の複合がこのようすばらしい効果を示したものと推測できる(図2)。

現在、その他のSGLT2阻害薬においても、同様の臨床試験が行われており、その結果が待たれるところである。

## 7. GLP-1受容体作動薬も、ハイリスク2型糖尿病患者の2次予防を証明した ~LEADERおよびSUSTAIN 6より~

インクレチン関連薬であるGLP-1受容体作動薬は、生体内に存在するGLP-1を注射で投与することにより、その血中濃度を生理学的濃度の10倍以上という薬理的濃度に保ち、その血糖降下作用を発揮する薬剤である。血糖降下作用と同時に食欲および体重の減少効果を有してお

り、さらに実験医学では糖尿病合併症への有用性を含めた様々な膝外作用が報告されている。そのような背景の中、2016年6月にリラグルチドが心血管疾患を有する2型糖尿病患者の心血管イベントを抑制するという結果が報告された(LEADER試験: the Liraglutide Effect and Action in Diabetes-Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)<sup>11)</sup>。このLEADER試験は、EMPA-REG OUTCOME試験と同様に、FDAが課す新規糖尿病治療薬としてのリラグルチドの心血管イベントに対する安全性を検証する試験であった。2010年に開始された多施設、二重盲検、プラセボ対照試験で、心血管リスクの高い2型糖尿病患者9,340例をリラグルチド群またはプラセボ群にランダムに1:1で割り付け、標準治療に上乗せしてリラグルチド1.8 mg(または最大耐用量)あるいはプラセボの1日1回皮下注を行った。観察期間は3.5~5年間(中央値3.8年)で、心血管疾患の既往あるいはCKD(chronic kidney disease)のある患者は全体の約81%であった。Time-to-event分析における主要複合アウトカム

は3 point MACE（心血管死，非致死性心筋梗塞または非致死性脳卒中）で，副次アウトカムは，①拡張複合心血管アウトカム（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，冠動脈血行再建術，不安定狭心症あるいは心不全による入院），②全死亡，③腎・網膜毛細血管複合アウトカム，④腫瘍，⑤膵炎の最初の発症であった。統計学的解析は非劣性試験として行われたが，非劣性が示された後には優越性試験も行われた。約3.8年の観察期間の中で，リラグルチド群はプラセボ群に比してHbA1cで0.4%低下，体重で2.3 kgの低下，収縮期血圧で1.2 mmHgの低下を示したが，心拍数は3拍/分増加した（すべて有意差あり）。またプラセボ群では，インスリンおよびSU薬の併用頻度が高くなったためか，リラグルチド群での低血糖の頻度は20%，さらに重症低血糖では31%有意差をもって少なかった。主要複合アウトカムの発生は，リラグルチド群でプラセボ群より13%有意に少なかった。心血管死は22%，また，全死亡も15%有意に低下していたものの，非致死性心筋梗塞あるいは脳卒中の発生には有意差を認めなかった。また，腎症イベント発生率がリラグルチド群でプラセボ群よりも22%低かった。特に新規のアルブミン尿発症を抑制する効果が示されている。

今回の試験で用いられたリラグルチドの用量は平均1.78 mg/日と日本で使用できる用量0.9 mg/日のほぼ倍量ではあるが，GLP-1受容体作動薬による初めての心血管イベント抑制を示した試験といえる。このようなすばらしい結果をもたらした理由としては， Kaplan-Meier 曲線からは3 point MACEにおいても心血管死においてもリラグルチドの有用性は試験開始後12~18カ月頃からみられており，現時点では血糖，体重，血圧の改善を介した抗動脈硬化作用が関与していると考えるのが妥当であろう。また，プラセボ群で低血糖の頻度が高くなったことも関与した可能性があるが，この点について

は今後の詳細な報告を待ちたい。さらには，実験学的に示されている，いわゆる膵外作用としてのGLP-1受容体作動薬の関与があるのであれば望ましいことではあるが，現時点では不明である。

同様のGLP-1受容体作動薬であるリキシセナチドを用いた試験も報告されているが（ELIXA試験<sup>12)</sup>，この試験においては，リキシセナチドはFDAが求めている心血管イベントに対して安全性を示すことができたが，優位性を示すことはできなかった。この2つの試験の結果の相違の原因については現時点で不明であり，試験背景の違いや対象患者の違いなどの影響，さらにはGLP-1受容体作動薬としての構造あるいは長時間作用性あるいは短時間作用性といった性質上の違いもあるのかもしれないが，今後の検討課題といえる。

また，2016年9月に世界でまだ未承認ではあるが，週1回注射製剤であるセマグルチドのハイリスク2型糖尿病患者に対する抑制効果が報告された（SUSTAIN 6<sup>13)</sup>。このSUSTAIN 6試験も，EMPA-REG OUTCOME試験あるいはLEADER試験と同様にFDAが課す新規糖尿病治療薬としてのセマグルチドの心血管イベントに対する安全性を検証した試験である。同試験の対象は，心血管疾患のリスクの高い2型糖尿病患者3,297例（心血管イベントの既往をもつ患者の割合は83%）であった。うち826例をsemaglutide 0.5 mg/週群，822例を同1.0 mg/週，824例をプラセボ0.5 mg/週，825例を同1.0 mg/週それぞれ投与する群にランダムに割り付けた。主要エンドポイントは，3 point MACE（心血管死，非致死性心筋梗塞または非致死性脳卒中）で，二次エンドポイントは，上記の3ポイントに加え，冠動脈もしくは末梢動脈の再灌流術，不安定狭心症もしくは心不全による入院を加えた拡張MACEとされた。また，網膜症（硝子体出血，失明，硝子体内薬物注射，光凝固療法のいずれか）や腎症（顕性アルブミン尿，血中Cr

の2倍化かつCcr<45 ml/分、透析、腎移植のいずれか)についても二次エンドポイントとして検討された。観察期間は109週(治療期間104週+追跡期間5週)で、試験期間中にプラセボ群ではセマグルチド群の2倍の患者でインスリン療法が導入されたが、血糖コントロールは常にセマグルチド群の方が良好であり、体重もセマグルチド群で良好に推移し、重症もしくは症候性低血糖については両群に差異はなかった。主要エンドポイントは、セマグルチド群でプラセボ群に比して26%有意差をもって低下していた。その中で、非致死性脳卒中がセマグルチド群で39%有意差をもって低下し、非致死性心筋梗塞は有意ではないものの26%の低下を示したが、心血管死あるいは全死亡では両群で差がなかった。また、腎症イベント発生率がセマグルチド群でプラセボ群よりも36%低かったが、網膜症イベントは1.78倍と有意に増加していた。

約3,300例というあまり規模の大きくないこの試験において、わずか2年という観察期間でこのような結果が出たことは驚きといえる。先ほどのLEADER試験と比較すると、SUSTAIN 6試験では観察期間がほぼ半分である2年であること、また、両GLP-1受容体作動薬とともに主要評価項目である3 point MACEを抑制したが、その中でリラグルチドは心血管死を有意に抑制し、一方でセマグルチドは非致死性脳卒中を抑制している。どうしてこのような違いが生じたのかは、今のところ不明としかいいようがない。ただ、リラグルチドにおいてもセマグルチドにおいても、心拍数は増加するが、心血管イベントに関しては抑制するという結果になっている。さらに、両薬剤ともに腎症特にアルブミン尿の発症に対し抑制効果を示したものの、網膜症においては悪化傾向で、特にセマグルチドは明らかに悪化させている結果となっている。GLP-1自体は実験医学的には網膜症に対し保護的に働く可能性が示唆されており、セマグルチ

ドはベースラインのHbA1cが8.7%と高い患者群に対し、比較的短期間で強い血糖降下作用をもたらしたことが、網膜症悪化につながった懸念がある。

現在、同様の週1回GLP-1受容体作動薬であるデュラグルチドも心血管イベントに対する安全性を評価するREWIND試験を行っており、この結果が待たれる。

## 8. DPP-4阻害薬は、大規模臨床試験において心血管イベント抑制を示せていないが、安全で有効な薬剤である～SAVOR-TIMI 53, EXAMINEおよびTECOSより～

DPP (dipeptidyl peptidase)-4阻害薬は2009年に日本で入手可能になり、その有効性と安全性から日本における糖尿病治療薬として最も広く使われる薬剤となっている。質のよい血糖コントロールを可能にするばかりか、1日1～2回あるいは週に1回の内服薬であり、最も使用しやすい薬剤といえる。このDPP-4阻害薬においても、FDAが課す新規糖尿病治療薬の心血管イベントに対する安全性を検証した試験が報告されている。サキサグリプチンを用いたSAVOR-TIMI 53試験<sup>14)</sup>、アログリプチンを用いたEXAMINE試験<sup>15)</sup>およびシタグリプチンを用いたTECOS試験<sup>16)</sup>である。いずれの試験においてもその背景は異なるものの、心血管イベントのリスクの高い2型糖尿病患者に各DPP-4阻害薬を投与し、観察期間1.5～3年間でその薬剤の心血管イベントに対する安全性を検証できたが、その有用性までは示すことができなかった。

なぜDPP-4阻害薬で、心血管イベントを抑制することができなかったかについては、この試験が本来、その薬剤の安全性を示すために行われた試験であった、ということが回答になる。患者背景および観察期間の設定など、あくまでもその安全性を示すために計算され、設定された試験であったため、上記のEMPA-REG OUT-

表 糖尿病治療に関わる大規模臨床試験とその結果

A：血糖コントロールが糖尿病合併症を抑制するかを評価した試験とその結果

試験名	対象	罹病期間	介入期間	追跡期間	ベースラインのHbA1c	細小血管障害		大血管障害		死亡	
						介入期間	follow up	介入期間	follow up	介入期間	follow up
UKPDS33/80	新規の2型糖尿病患者	発症直後	10年	10年	FBS：6 mmol/l以上	↓	↓	⇔	↓	⇔	↓
STENO-2	微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者	—	7.8年	5.5年, 13.4年	8.4%	↓	↓	↓	↓	⇔	↓
ACCORD	ハイリスク2型糖尿病	10年	3.5年	1.4年	8.1%	↓	—	↓	↓	↑	↑
ADVANCE	ハイリスク2型糖尿病	7.9年	5年	6年	7.5%	↓	↓	⇔	⇔	⇔	⇔
VADT	コントロール不良の2型糖尿病	11.5年	5.6年	5年	9.4%	⇔	—	⇔	↓	⇔	⇔

B：各種糖尿病治療薬の安全性を検証した試験とその結果

試験名	対象	使用薬	罹病期間	観察期間	ベースラインのHbA1c	細小血管障害	大血管障害	死亡
EMPA-REG OUTCOME	ハイリスク2型糖尿病	エンパグリフロジン	10年超(57%)	3.1年	8.1%	腎症↓	↓	↓
LEADER	ハイリスク2型糖尿病	リラグルチド(海外用量)	13年	3.8年	8.7%	腎症↓, 網膜症⇔	↓	↓
SUSTAIN 6	ハイリスク2型糖尿病	セマグルチド(未承認)	14年	2.1年	8.7%	腎症↓, 網膜症↑	↓	⇔
ELIXA	ハイリスク2型糖尿病	リキシセナチド	9年	3年	7.7%	腎症(アルブミン尿の悪化を抑制)↓	⇔	⇔
SAVOR-TIMI 53	ハイリスク2型糖尿病	サキサグリブチン	10.3年	2.1年	8.0%	腎症(アルブミン尿の悪化を抑制)↓	⇔	⇔
EXAMINE	ハイリスク2型糖尿病	アログリブチン	7年	1.5年	8.0%	⇔	⇔	⇔
TECOS	ハイリスク2型糖尿病	シタグリブチン	12年	3年	7.2%	⇔	⇔	⇔

COME, LEADERおよびSUSTAIN 6を含めて実臨床とはやや異なっていることは覚えておかないといけない。DPP-4阻害薬には、インクレチンの多面的効果や、DPP-4の基質への影響など、血糖降下作用以外の付加価値も期待され、これらの試験に対するイベント抑制に対する期待は高かったが、現時点ではそれは示されていない。現在、海外においてリナグリブチンがSU薬(sulfonylurea compound)を対象とした臨床試験を行っている(CAROLINA試験)。この試験は

心血管イベントのリスクが高い2型糖尿病患者を対象に最長6~7年の観察期間を予定しており、おもしろい結果を期待できるかもしれない。

DPP-4阻害薬の大規模臨床試験が示したことはその安全性の担保であり、この薬剤の有効性を考えると、これからも日本の2型糖尿病治療において中心的な役割を果たすことに間違いはない。



## おわりに

以上、糖尿病治療における心血管イベント抑制に関するエビデンスについて紹介した。糖尿病治療において心血管イベント抑制を明確に示している薬剤は、2次予防ではあるが、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬およびチアゾリジン薬ということになる。しかし、本来糖尿病治療においては、血糖をまずは適切にコントロールするという考え方が重要である。“血糖値を下げる”の効果を検証した臨床試験（UKPDS, STENO-2, ACCORD, ADVANCE, VADT）（表A）から得られたことは、血糖コントロールはできるだけ早期から行うことが重要であり、また、低血糖を避ける治療が望ましいということである。さらには、治療の個別化という考え方が重要であり、臨床試験といった全ての患者に同じ治療を行うことは必ずしもよい結果につながらず、患者個人にあった治療法および目標HbA1cを設定していくことが望ましい。一方で、EMPA-REG OUTCOME, LEADER, SUSTAIN 6, TECOS, EXAMINE, SAVOR-TIMI 53は、ある薬剤の安全性を担保するための研究で、心血管イベントを発症しやすい2次予防の患者を対象に比較的短時間で結果を出すために設定されていた（表B）。そのため、上記の血糖を下げる効果を検証した臨床試験とは似て非なるものであることを

改めて認識しなければならない。しかしながら、SGLT2阻害薬あるいはGLP-1受容体作動薬の示した結果は衝撃的であり、日本ではこれらの薬剤が広く使われていない状況を見ると、今後の日本の2型糖尿病の治療において、いかに上手くこれらの薬剤を活かすのかを考えていく必要がある。

現在、日本においては、JDOIT-3が終了し、その結果に関心が寄せられている。このような大規模臨床試験を通じて、糖尿病治療がその目標である健康寿命の確保と生活の質の維持を達成する日が1日も早く来ることを望みたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：神谷英紀；講演料（アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、小野薬品工業、サノフィ、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ）、研究費・助成金（キッセイ薬品工業）、寄附金（アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、小野薬品工業、協和発酵キリン、サノフィ、第一三共、大正富山医薬品、大日本住友製薬、武田薬品工業、日本イーライリリー、日本たばこ産業、ノボルディスクファーマ）、中村二郎；講演料（アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、小野薬品工業、協和発酵キリン、サノフィ、塩野義薬品、大正富山医薬品、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ、ファイザー）、研究費・助成金（キッセイ薬品工業）、寄附金（アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、小野薬品工業、協和発酵キリン、サノフィ、第一三共、大正富山医薬品、大日本住友製薬、武田薬品工業、日本イーライリリー、日本たばこ産業、ノボルディスクファーマ）

## 文献

- 1) 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* 352 : 837–853, 1998.
- 2) Holman RR, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1577–1589, 2008.
- 3) Gaede P, et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 580–591, 2008.
- 4) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2545–2559, 2008.
- 5) ADVANCE Collaborative Group : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2560–2572, 2008.
- 6) Duckworth W, et al : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360 : 129–139, 2009.
- 7) Hayward RA, et al : Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 372 : 2197–2206, 2015.
- 8) Dormandy JA, et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* 366 : 1279–1289, 2005.
- 9) Ray KK, et al : Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373 : 1765–1772, 2009.
- 10) Zinman B, et al : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373 : 2117–2128, 2015
- 11) Marso SP, et al : Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375 : 311–322, 2016.
- 12) Pfeffer MA, et al : Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 373 : 2247–2257, 2015.
- 13) Marso SP, et al : Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 (in press).
- 14) Scirica BM, et al : Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369 : 1317–1326, 2013.
- 15) White WB, et al : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369 : 1327–1335, 2013.
- 16) Green JB, et al : Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373 : 232–242, 2015.