

第49回 欧州糖尿病学会 (EASD2013)

開催日 : 2013年9月23日~27日

UKPDS主要結果から15年、その成果を振り返る

2013年9月26日配信

2型糖尿病治療に大きな影響を及ぼしたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) の主要結果は、1998年にここバルセロナで開催された第35回EASDで2日間にわたり発表された。9月25日、このUKPDS試験の成果を振り返るシンポジウムが開催され、当初からUKPDS試験に深く関わった英国オックスフォード大学糖尿病臨床試験ユニットのRury Holman氏とオックスフォード糖尿病内分泌代謝センターのDavid Matthews氏が、UKPDS試験開始に至った歴史的背景と世界の2型糖尿病治療に与えた影響を概説した。

最初に登壇したHolman氏は歴史的視点 (Historical perspective) と題する講演を行い、UKPDS試験が計画された背景や主要結果を紹介した。

UKPDS試験以前は、2型糖尿病に伴う合併症は血糖管理とは無関係の遺伝的要因によるものとの考えがあり、血糖管理の重要性は共通の認識とはなっていなかった。Holman氏とRobert Turner氏は1977年にLancetに発表した論文の中で2型糖尿病患者におけるインスリン分泌低下を報告。これを契機に2型糖尿病も内分泌障害の疾患と捉えられ、インスリン療法を含む厳格な血糖管理による糖尿病治療を検討するUKPDS試験がTurner氏の草案で誕生した。



1977-97年の20年間にわたり実施されたUKPDS試験は、新規に診断された2型糖尿病患者5,102人を登録し、そのうち3,867人が通常 (usual) 血糖管理群あるいは積極的 (active) 血糖管理群に無作為に割り付けられた (この呼び名は、DCCT後に従来療法群と強化療法群に変更された)。エンドポイントの数は、大血管障害 (心筋梗塞、脳卒中)、細小血管障害 (腎症、網膜症) など21にも上り、Blood Pressure Study、Glucose Study IIなど新たな試験アームも追加された。

血糖管理試験の結果、10年間でHbA1cを0.9%下げることにより (7.0% vs. 7.9%)、すべての糖尿病関連エンドポイントのリスクが12% (p=0.029)、心筋梗塞が16% (p=0.052)、細小血管障害が25% (p=0.0099)、12年後の網膜症が21% (p=0.015)、12年後のアルブミン尿が33% (p=0.000054)、それぞれ低下することが報告された。

2008年のEASD (ローマ) で報告されたPost Trialモニタリング試験では、試験終了後も初期の血糖管理の効果が維持される、いわゆる「遺産効果 (legacy effect)」の存在が明らかにされた。

Holman氏はUKPDS試験の教訓として、良好な血糖管理により細小血管合併症リスクの低下が確認されたことを挙げ、大血管障害についてはUKPDS試験ではマージナルな結果であったが、Post-trialモニタリング試験やその後の大規模試験のメタ解析から、血糖管理のベネフィットが示されていると述べた。



次に登壇したMatthews氏は、UKPDS試験の知見が世界の糖尿病医療に与えたインパクトを概説した。UKPDS試験のインパクトを示すものとしてMatthews氏はまず引用数 (citation) の多さを挙げた。UKPDS試験に関連した論文はこれまで82報発表されており、ヘルスケアに与えた影響はDCCT試験や4S試験、British Doctors' smoking studyに匹敵するという。

Matthews氏は血糖管理試験で心筋梗塞が16%低下したが、p値が0.052とわずかながら統計学的有意差に達しなかった点に触れ、これを根拠に血糖管理が心血管疾患リスク低下に及ぼす効果に疑問を呈する意見もあるが、より関心を払うべきはp値よりも16%というeffect sizeの方であると指摘した。一方、p値が0.052というボーダーラインの値であったことから、その後、さまざまな議論やメタ解析、メトホルミンに対する関心や新しい臨床試験計画への刺激になったと述べた。

近年行われたADVANCE試験やACCORD試験、PROactive試験、VADT試験などの大規模試験はいずれもUKPDS試験を引用し、大血管障害に対する血糖管理の効果について一貫した結論は得られていないという意味の一文を挿入している。しかし、Matthews氏はUKPDS試験後に実施されたこれらの試験の参加者は、UKPDS試験の参加者と比べて相対的にハイリスクの患者であり、異なる患者集団である点を強調した。

Matthews氏はまた、UKPDS試験のblood pressure studyの結果が糖尿病における血圧管理の重要性に与えた影響についても触れ、JNC-7をはじめとする各国の高血圧ガイドラインの記述にもUKPDS試験の結果が反映されているとした。

UKPDS試験はまた長期の血糖管理が失敗に終わった例 (薬物治療失敗、特にSU薬失敗例) からβ細胞機能不全 (beta-cell failure) という概念が生まれるきっかけにもなり、2型糖尿病の病態生理の理解を進展させる契機ともなった。

UKPDS試験から得られた以上の知見や概念は、ADA/EASDの治療アルゴリズムにも反映されており、インクレチン関連薬などを含めた薬剤選択においても血糖管理の重要性がベースとなっている。UKPDS試験はまた、メトホルミンを第1選択薬とすることの根拠としてほぼすべてのガイドラインで引用されており、糖尿病薬物療法の基本薬としてメトホルミンを位置づけた。

木本 治 (医療ライター)

その他の記事

[デグルデクとアスパルトの配合注IDegAspの低血糖リスク低減、メタ解析で確認](#) 2013年9月30日

[高齢2型糖尿病の血圧と死亡、虚弱と非虚弱で逆の関係](#) 2013年9月30日

[デグルデクとアスパルトの配合注IDegAsp、BIAsp30に比べ空腹時血糖改善、アジア人2型糖尿病](#) 2013年9月30日

[アルブミン尿は心腎疾患の代理エンドポイントになるか？](#) 2013年9月29日

[心不全と糖尿病、死の交差点と捉え対策を](#) 2013年9月28日

[デグルデクとアスパルトの配合注IDegAsp、BIAsp30に比べ空腹時血糖改善、低血糖減少](#) 2013年9月29日

[デグルデクとアスパルトの新しい配合インスリン製剤IDegAsp、用量比例的な血糖降下作用を認める](#) 2013年9月28日

[妊娠糖尿病後の糖代謝異常リスク、HbA1cで検出できず](#) 2013年9月27日

[SU薬+SGLT2阻害薬、日本人2型糖尿病で血糖改善](#) 2013年9月27日

[DPP-4阻害薬からリラグルチドへの切り替えで血糖・体重ともに改善、日常診療で確認](#) 2013年9月27日

[厳格な血糖管理で健康関連QOLに差を認めず、メタ解析](#) 2013年9月26日

[新規診断2型糖尿病、β細胞機能が血糖状況予測](#) 2013年9月26日

[2型糖尿病の発症、カルシウム濃度で予測可能](#) 2013年9月26日

[冠動脈疾患有する非糖尿病、メトホルミンの効果は？](#) 2013年9月25日

[非糖尿病の待機的心臓手術、周術期強化療法で合併症減](#) 2013年9月25日

[15時頃の間食、2型糖尿病の血糖上昇抑制の可能性](#) 2013年9月25日

[テストステロンが2型糖尿病男性の心筋梗塞予測](#) 2013年9月25日

[第49回欧州糖尿病学会、バルセロナで開幕](#) 2013年9月24日