

33 冠動脈疾患をもつ糖尿病患者における積極的多因子介入試験

研究代表者名： 代田浩之¹

共同研究者名： 河盛隆造²

施設名： 順天堂大学循環器内科¹、順天堂大学糖尿病内分泌内科²

我が国において糖尿病は急速に増加し、現在 500 万人以上の糖尿病症例が存在するといわれている。冠動脈疾患の危険因子としての糖尿病の重要性も更に大きくなってきたと言えよう。糖尿病を合併した冠動脈硬化症の予後は極めて不良なことが報告されており、この症例群での二次予防の重要性は明らかである。この症例群での二次予防に有効な方法として、HMG-CoA 還元酵素阻害剤による LDL コレステロール低下療法の有効性は 4S, CARE などの臨床試験の subgroup 解析で明らかになっているが、LDL コレステロールを現在のガイドラインである 100 mg/dl 未満から更にどこまで低下させるべきかはいまだ明らかでない。また糖尿病の血糖コントロールは微小血管障害予防のためにはきわめて重要であるが、冠動脈疾患を含めた大血管障害の予防効果についてはいまだ議論が多く、血糖のコントロール薬の中では明確に予後改善効果を示した薬剤はない。最近 peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) のアゴニストがインスリン抵抗性改善剤として直接あるいは間接的に動脈硬化の進展を抑制する可能性が示唆されている。以上の背景から、我々は以下のような冠動脈疾患症例の二次予防試験を計画した。

本試験の仮説は 1) HMG-CoA 還元酵素阻害剤による積極的 LDL コレステロールの低下 (LDL-C を 60–80 mg/dl まで低下させ、HDL-C を維持する) が糖尿病症例において心血管事故を抑制するかどうか 2) インスリン抵抗性改善剤が糖尿病を合併した冠動脈疾患症例において心血管事故を予防するかどうかである。

対象は 1) 男女 年齢 35–75 歳 2) HbA1c が 2ヶ月以内の測定で 6.5%以上 3) LDL コレステロールが 100 mg/dl 以上 4) 冠動脈硬化症を合併していること 5) Written informed consent が取れる事。Exclusion criteria としては 1) 1型糖尿病 2) インスリンを単独で糖尿病治療として必要とする症例 3) 6ヶ月以内の心筋梗塞、脳梗塞、CABG、PCI、4) 急性冠症候群が 3ヶ月以内 5) NYHA II 度以上の心不全 6) 下肢の潰瘍、壊死、安静時の疼痛 7) 重症の肝障害、腎障害である。

本試験は多施設、無作為比較、オープン試験である。通常治療と aggressive LDL lowering (LDL-C < 80 mg/dl)、インスリン抵抗性改善剤、あるいはその両者を加えた 2by2 の factorial design である。(図 1) 治療方法として、第三世代のスタチンによる積極的 LDL 低下療法 (LDL-C の目標値が 60–80 mg/dl) とインスリン抵抗性改善剤による血糖調節である。登録期間は 1 年間、観察期間は 4 年間とし、エンドポイントとして 1) 総死亡率、2) 非致死性心筋梗塞、3) 急性冠症候群 4) 冠動脈血行再建術 5) 脳梗塞 6) 下肢の血行再建術、あるいは amputation である。

この試験の企画に先駆けて全国 20 施設に対してアンケート調査を行った。(表 1) アンケートの目的は各施設の糖尿病症例に対する現在の治療方針を調査し、今回の企画が臨床の場に合うかどうか、それぞれの施設での症例における心事故の発生率から症例数計算を行うこと、更に各施設からの登録がどの程度可能かを検討することである。各施設でのスタチンの使用率は約 90%で、LDL コレステロールの

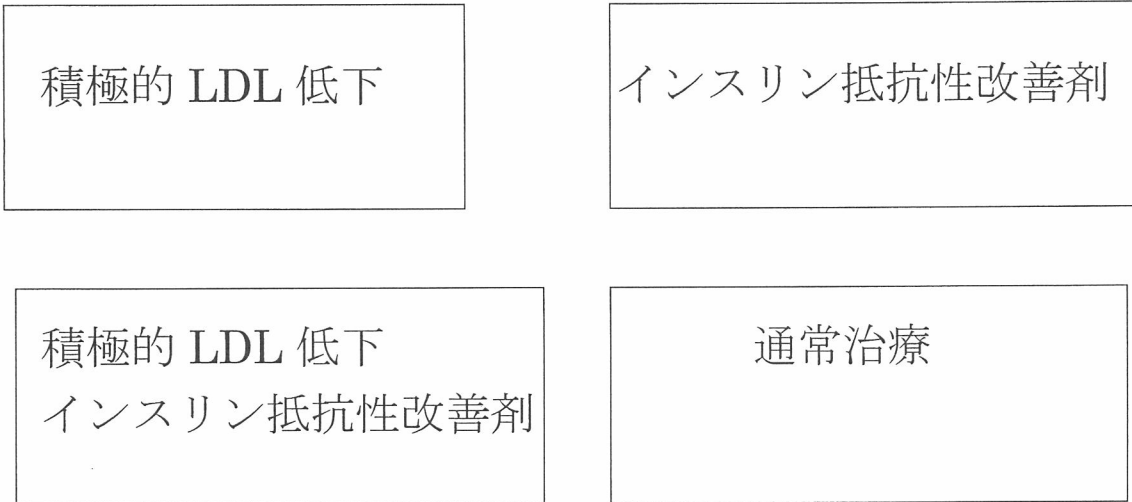


図 1 試験デザイン

表 1 冠動脈疾患を持つ糖尿病症例における積極的多因子介入試験——全国 25 施設アンケート成績

<p>1) 血糖のコントロール目標 HbA1c: 6.7±0.5% 達成率 50% 処方薬剤:</p> <table border="0"> <tr><td>SU剤</td><td>56%</td></tr> <tr><td>α GI</td><td>31%</td></tr> <tr><td>ナテグリニド</td><td>6%</td></tr> <tr><td>インスリン抵抗性改善剤</td><td>12%</td></tr> <tr><td>インスリン</td><td>23%</td></tr> </table>	SU剤	56%	α GI	31%	ナテグリニド	6%	インスリン抵抗性改善剤	12%	インスリン	23%	<p>2) LDL-Cのコントロール目標 LDL-C<114±20mg/dl 達成率 52% 使用薬剤:</p> <table border="0"> <tr><td>スタチン</td><td>84%</td></tr> <tr><td>フィブレート</td><td>12%</td></tr> <tr><td>ナイアシン</td><td>3%</td></tr> <tr><td>イオン交換樹脂</td><td>4%</td></tr> <tr><td>プロブコール</td><td>10%</td></tr> </table>	スタチン	84%	フィブレート	12%	ナイアシン	3%	イオン交換樹脂	4%	プロブコール	10%
SU剤	56%																				
α GI	31%																				
ナテグリニド	6%																				
インスリン抵抗性改善剤	12%																				
インスリン	23%																				
スタチン	84%																				
フィブレート	12%																				
ナイアシン	3%																				
イオン交換樹脂	4%																				
プロブコール	10%																				

目標値は7割の施設で100 mg/dlであるが、その達成率は50%にとどまった。また糖尿病治療法ではHbA1cの治療目標は平均6.7 mg/dlであったが、その達成率は50%であった。インスリン抵抗性改善剤の使用は平均20%であった。このことからLDLコレステロールの60–80 mg/dlへの低下とインスリン抵抗性改善剤を用いた介入と通常治療の無作為比較試験は可能であると判断した。また、1年間の心事故発生率は内科治療平均18%、外科治療7%、カテーテル治療19%であった。心事故率をさらに少なく見積もって5%/年とし4年間で20%の心事故発生があり、20%の治療効果が得られるとした場合、80%のpowerをもたせるためには、症例数は1群1500例である。各施設での可能な登録症例数が1年間に50例であるので1年間で登録するためには、全体で60施設が必要と考えられた。以上きたる5月18日に第一回研究準備会を立ち上げ、プロトコールの検討および研究組織構成を議論する予定である。