

血糖コントロールと1型糖尿病患者の死亡率

陣内病院薬剤部 西村博之

近年、1型糖尿病の死亡リスクと血糖コントロールの関係に関する報告が増えており、2015年1月JAMAにEditorial [1]が掲載されました。本論文は、これまでの1型糖尿病の死亡リスクに関する報告をまとめ、そのうえで今後明らかにすべきこと、そして医療従事者への提言を述べています。そこでトピックス No.2では、本論文で中心に引用されている文献をまとめて簡単にご紹介いたします。

インスリン療法が1型糖尿病患者の治療法になって半世紀後の現在、強化インスリン療法が標準治療として定着し、緻密な血糖管理を補助する血糖自己測定やさまざまな作用動態のインスリン製剤が普及し、血糖管理が高度化しています。しかしながら、大部分の1型糖尿病患者の血糖管理状態は最適とは言えません。Orchard氏らは、北アメリカにおけるDCCT (Diabetes control and Complications Trial) とそのフォローアップ観察研究 (EDIC: Epidemiology of Diabetes Control and Complications) に参加した1型糖尿病患者の予後に関するコホート研究を報告しています [2]。この研究では、平均6.5年の強化インスリン療法を行った被験者群1441例を平均27年間追跡して、死亡リスクや死因を検討しています。本調査の強化療法群の被験者は、DCCT終了後も引き続き強化療法を推奨されました。従来療法群もDCCT終了後には強化療法を推奨されており、試験終了5年目には両群間の血糖値の差はなくなっていますが、強化療法群は従来療法の被験者群に比べて死亡発生率が0.67倍と有意に低下していました。

主な死因に関しては、心血管疾患が最も多く(24例:22.4%)、次いで癌(21例:19.6%)、急性糖尿病合併症(19例:17.8%)、事故や自殺(18例:16.8%)でした。本調査は腎症の死亡リスクへの影響も評価しています。微量アルブミン尿を呈する患者(albumin excretion rate \geq 40mg/24h)では微量アルブミン尿陰性患者の2.20倍、腎不全では8.51倍と全死因死亡が高いことがわかりました。また血糖コントロールに関しても、HbA1c値が相対値として10%上昇する毎に1.56倍、全死亡死因と有意な相関が認められました。また重症低血糖歴のある患者においては、起こしていない患者に比べて死亡リスクが1.36倍高いことも示されています。

Lind氏らは1型糖尿病患者の血糖コントロールの状態と死亡リスクおよび心血管疾患による死亡の過剰リスクを、スウェーデン国内糖尿病登録に登録された1型糖尿病患者を患者群、一般集団から無作為に選択した群を対照群として追跡調査をしています [3]。ベースラインの1型糖尿病患者群は35.8歳、対照群は35.7歳で群間に差はなく、平均追跡期間

は約 8 年です。全死因死亡の発生数は、1 型糖尿病患者群で 8.0%に対し対照群は 2.9%、心血管疾患による死亡率はそれぞれ 2.7%と 0.9%でした。HbA1c 別でみた、糖尿病患者群の対照群に対する死亡リスク（多変量補正ハザード比）は、6.9%以下で 2.36 倍，7.0～7.8%で 2.38 倍，7.9～8.7%で 3.11 倍，8.8～9.6%で 3.65 倍，9.7%以上で 8.51 倍でした。そして心血管系疾患による死亡リスクは、それぞれ 2.92 倍，3.39 倍，4.44 倍，5.35 倍，10.46 倍で心血管死についても同様の結果でした。すなわち、血糖コントロールが良好な患者群においても全死亡リスクや心血管疾患による死亡リスクを一般集団レベルまでコントロールできていないことが示されました。これらのリスクはアルブミン尿を呈さない 1 型糖尿病患者でさえも高まることを示していますが、アルブミン尿や顕性たん白尿、腎不全の合併、および eGFR（estimated glomerular filtration rate）値の減少は、全死亡リスクおよび心血管疾患による死亡リスクがさらに高まることが示唆されています。

Huxley 氏らは、1 型糖尿病における性差の全死亡率および心血管イベントリスクを報告しています [4]。本調査は 1966 年 1 月 1 日から 2014 年 11 月 26 日までに PubMed に報告された 26 の調査研究（対象者 214,114 人、イベント数 15273 件）をもとにメタ解析を行ったものです。それによると、全死因死亡率*は男性に比べて女性で 1.37 倍高いという結果でした。また原因別にみると、男性と比較して女性では、脳卒中の発症率が 1.37 倍、致命的な腎疾患が 1.44 倍、そして致命的な心血管疾患が 1.86 倍でした。心臓病による死亡率は女性では男性の 2.54 倍でした。しかし、女性の 1 型糖尿病と心血管疾患の関連性は認められたものの、因果関係は不明でした。また、地域別にみると、オーストラリアや欧米地域においては死亡率の性差が認められましたが、アジアの患者群では性差は認められませんでした。従って、日本人 1 型糖尿病患者に対しては注意して評価する必要があると思われます。

Morimoto 氏ら [5] は、日本の幼児期発症 1 型糖尿病患者における原因別死亡率を報告しています。本調査は 1965 年から 79 年の間に 1 型糖尿病と診断された 18 歳未満の患者 1385 名を対象とし、2005 年 1 月 1 日までの生存状況を追跡できた 1324 名を調査しています。その結果、35 年間のフォローアップにおける死亡率は 659.3 人/10 万人/年でした。フォローアップ期間が長いほど、急性合併症による死亡率は低く、心血管合併症による死亡率が高いことがわかりました。本研究により、日本人 1 型糖尿病患者においても欧米人の報告と同様に主な死亡原因は心血管疾患であり、心血管合併症を早期から評価し適切な介入をする必要性が示されました。

これらの報告をまとめると、1 型糖尿病発症後早期から低血糖を回避しつつ良好に血糖を管理することにより、その後の全死因死亡リスクおよび最大の死亡原因である心血管合併症による死亡リスクを減少させることがわかりました。また 1 型糖尿病においても、微量アルブミン尿やたん白尿など腎症の合併および進展により、全死因死亡および心血管合

併症による死亡のリスクが高まることが示されました。1型糖尿病においても2型糖尿病と同様に微量アルブミン尿を早期からチェックし、心血管系合併症のリスクを評価することが重要だと考えます。Katz氏は、糖尿病合併症全般と糖尿病性腎症のリスクに関連する遺伝因子やバイオマーカーの探索が急務であり、さらには患者だけでなく患者の家族を含めた医療提供側のサポート機能の向上が必要であると述べています [1]。1型糖尿病治療に有用なツールを最大限活用して、合併症発症を予防し、糖尿病でない人と変わらない寿命とQOLを保てるように、さらなる努力が医療従事者には求められていると考えます。

* 全死因死亡率：人口10万人に対して各年の全死因の死亡が何人あったかを示す率

参考文献

- [1] Katz M, et al., JAMA, 313 (2015) 35-36.
- [2] DCCT/EDIC Research Group., JAMA, 313 (2015) 45-53.
- [3] Lind M, et al., N Eng J Med, 371 (2014) 1972-1982.
- [4] Huxley RR, et al., Lancet Diabetes-Endocrinology, 3 (2015) 198-206.
- [5] Morimoto A, et al., Diabetologia, 56 (2013) 2171-2175.