

糖尿病の個別化治療，有効なのは女性のみ？

6年介入後の13年追跡でも，全死亡と糖尿病関連死のリスクが有意に低下

執筆担当：新潟厚生連栃尾郷診療所 丸山歩 トピックス担当：武田 真莉子

はじめに

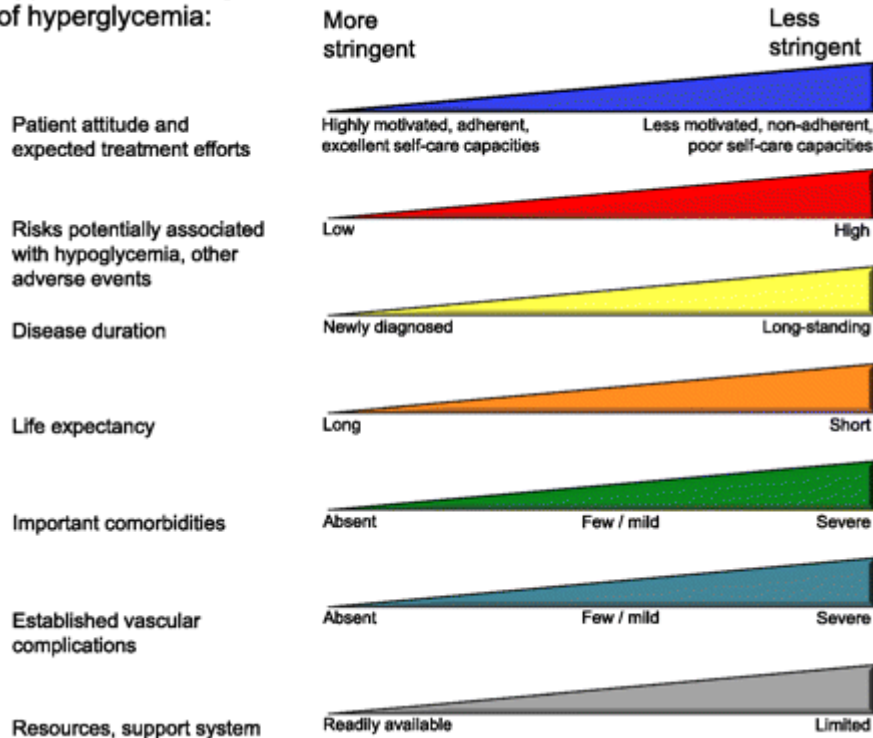
医療に関する様々な情報収集のために **Medical Tribune** を活用している先生方も多いと思います。過日、糖尿病の個別化治療の長期アウトカムに性差が認められるという報告が掲載されました。今回は、この話題について紹介したいと思いますが、本題に入る前に、まず糖尿病治療における「個別化治療」について復習しておきましょう。

2型糖尿病患者には、厳格な血糖コントロールが設定されていますが、血圧、脂質を含め目標値を達成できずにいる患者も少なくありません。その不健全率と死亡率の上昇をもたらす主原因である心血管疾患においては、心血管予後に関する3件の大規模試験(**ACCORD**、**ADVANCE** および **VADT**) の初回解析結果で、標準治療群より厳格治療群の死亡率の方が高いと2008年に発表されました。その結果を受け、2010年には、**ACCORD** 試験のサブグループ解析において個々の患者に対する「個別化治療」の必要性があると強調されました。その後2型糖尿病における血糖目標の個別化の意識が高まり、年齢が若いほど、糖尿病の罹患期間が短いほど **HbA1c** 目標を低めに設定し、**CVD** の診断がついている患者や合併症の進行した患者では **HbA1c** を高めに設定することが推奨されています。また、これらの目標は、患者の心理や社会、経済的状况を考慮して変更すべきとしています。

2012年度の **ADA** (米国糖尿病学会) と **EASD** (欧州糖尿病学会) の意見表明では、血糖管理に関するアプローチを厳格にするのか、緩い管理とするのかについては、**Fig. 1** のように患者中心のアプローチを推奨しています。また、**Fig. 2** に示す治療アルゴリズムでは、薬剤特性と患者の病態を勘案して個別化して決めることが推奨されています。

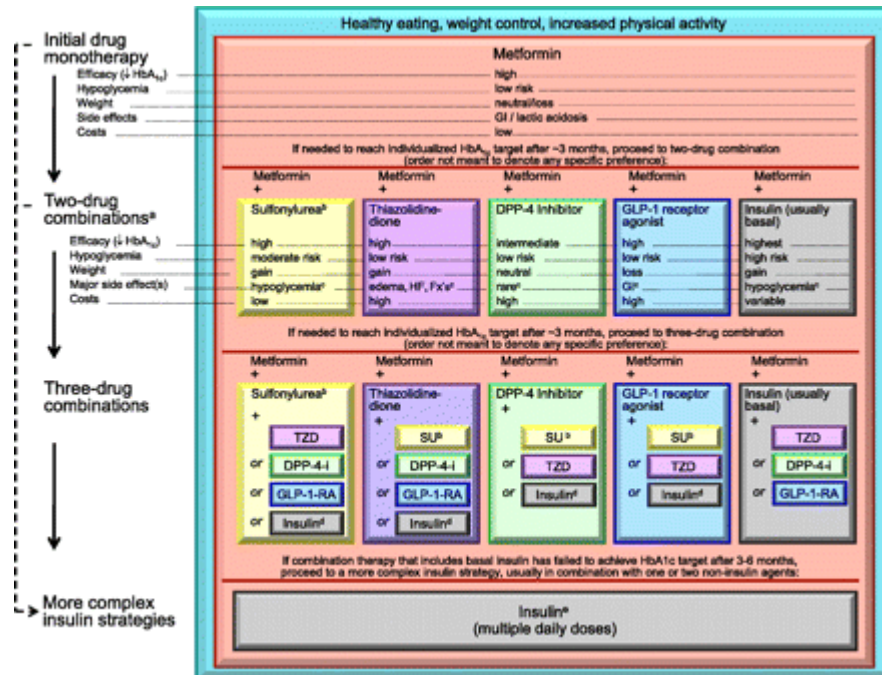
Figure 1

Approach to management of hyperglycemia:



「文献4) より引用」

Figure 2



「文献4) より引用」

トピック紹介

デンマーク・University of Copenhagen の Marlene Ø. Krag 氏らは、一般医 (GP) による 6 年間の体系化された個別化治療 (Structured Personal Care, 以下、個別化治療) を通常治療と比較した Diabetes Care in General Practice (DCGP) 試験に参加した 2 型糖尿病患者を、その後 13 年間追跡した結果を *Diabetologia* で報告しています。6 年間の介入終了時点では女性にのみ個別化治療による HbA1c の有意な低下作用が認められたとありますが、その後 13 年間の追跡でも女性でのみ全死亡リスクおよび糖尿病関連死リスクの低下が認められたと報告されました。

Krag 氏らの DCGP 試験は、2 型糖尿病の新規診断例 1,381 例を 6 年間 (1989~95 年) にわたり、個別化治療を行う群と通常治療群にランダムに割り付けて比較検討した多施設ランダム化比較試験 (RCT) です。Krag 氏らは今回、6 年終了時点で再検査を受けた 970 例 (女性 478 例, 男性 492 例) について、同国の国民登録データを用い、さらに 13 年間 (1995~2008 年) 追跡しました。

介入群である個別化治療では、食事と運動の重要性を強調し、それらによる減量効果を観察するために、可能であれば糖尿病の診断から少なくとも 3 カ月後まで、血糖降下薬の使用開始を遅らせることが推奨されました。また、血糖管理に重点を置いた管理目標を患者とともに設定し、その達成度を 3 カ月ごとに評価しました。さらに継続的な教育として、治療に関する半日のセミナーが年 1 回 (計 6 回) 開かれた他、医師および患者向けの印刷物が提供されました。一方、対照群の GP は治療法を自由に選択しました。また、経過に応じて治療法を変更することも許可されていました。

6 年の介入終了時点では、女性でのみ、個別化治療による HbA1c 低下効果が認められました (介入群と対照群の HbA1c 値: 女性 8.6% 対 9.4%, 男性 8.8% 対 9.0%, 相互作用の $P=0.003$)。HbA1c を除いた項目においては、性差は認められませんでした。

13 年間の追跡調査でも、女性では複数の項目で個別化治療による有意なリスク低下が認められました。女性において対照群に対する介入群の調整後ハザード比 (HR) および絶対リスクが有意に低かった項目は、糖尿病関連エンドポイント (HR 0.65, 95%CI 0.48~0.87, $P=0.004$, 1,000 患者・年当たりのイベント数 73.4 対 107.7), 糖尿病関連死 (HR 0.70, 同 0.50~0.96, $P=0.031$, 34.6 対 45.7), 全死亡 (HR 0.74, 同 0.57~0.97, $P=0.028$, 55.5 対 68.5), 脳卒中 (HR 0.59, 同 0.36~0.97, $P=0.038$, 15.6 対 28.9) でした。このうち統計学的に有意な性差が認められた項目は、糖尿病関連死 (相互作用の $P=0.015$) および全死亡 (相互作用の $P=0.005$) です。糖尿病関連エンドポイントおよび脳卒中に関しては、有意差は認められませんでした。

Krag 氏らは、13 年間の追跡で認められたこのような性差について、糖尿病患者の死亡リスクに関連するとされる HbA1c の差が一因となった可能性はあるが、それだけでは説明できないと指摘しており、社会的・文化的な男女差が複雑に関与したとの見解を示しています。

つまり、女性は、男性に比べて自分が糖尿病であることを受け入れ、日常生活で自己管理に積極的に取り組む傾向があるという過去の研究結果から、女性の順応性が治療へのアドヒアランス向上につながり、長期アウトカムに影響した可能性があるのではと考察しています。一方、男性は長期アウトカムをあまり気にせず、糖尿病の診断によって個人的な自由が制限されることを心配するという研究結果があり、また、男性は自己管理の効果にあまり期待しないこと、自己主導型の学習に頼ることが多いことなども報告されています。同氏らは、このような男性の傾向が個別化治療のアプローチに適合せず、効果がなかったとの今回の結果につながった可能性があるかと考察しています。これらの結果から、同氏らは「男女とも治療のベネフィットが得られるような医療の提供方法を再考するために、介入試験における主な性差の影響をさらに調査する必要がある」と結論付けています。

最後に

薬剤師が糖尿病の療養指導や薬物治療に関する情報提供を行う際、主治医との連携を密にし、個別化治療の方向性をきちんと把握していくこと、チームアプローチを行う場合においても連携をしっかりとることはもちろんですが、ここに「性差」をより意識することも、指導の工夫や向上のスパイスになりそうです。ぜひ原著を一読してみてください。

参考文献

1) The impact of gender on the long-term morbidity and mortality of patients with type 2 diabetes receiving structured personal care: a 13 year follow-up study.

Krag M.Ø., et al., *Diabetologia*. **59**, 275-85 (2016). doi: 10.1007/s00125-015-3804-4.

2) Type 2 diabetes mellitus in 2010: Individualizing treatment targets in diabetes care

Buse J.B., et al., *Nature Reviews Endocrinology* **7**, 67-68 (2011).

doi:10.1038/nrendo.2010.230

3) Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials

Ismail-Beigi F., et al., *Ann Intern Med*. **154**, 554-559 (2011). doi:10.7326/0003-4819-154-8-

201104190-00007

4) Management of hyperglycemia in type2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of Diabetes (EASD).

Inzucchi S. E., et al., *Diabetologia*, **55**, 1577-1596 (2012).

doi:10.1007/s00125-012-2534-0