

糖尿病に関するトピックス紹介 by 研究推進委員会 No.34

脳卒中治療ガイドライン，変わりました～脳卒中を予防するには，糖尿病はどう管理されるべきか～

執筆担当：濱谷 忠佑（せたな町立国保病院 薬局）

トピックス担当：林 太祐（日本医科大学付属病院 薬剤部）

2021年7月，「脳卒中治療ガイドライン 2021(GL2021)¹⁾」が公表されました。

なぜ，くすりと糖尿病学会で「脳卒中治療ガイドライン」が取り上げられるの？と疑問に感じる方もいらっしゃるかと思います。今回の改訂では脳卒中の初回発症予防における糖尿病管理の推奨度に大きな変更がありましたので紹介させていただきます。

さて，糖尿病慢性合併症を表す「しめじ」と「えのき」は患者さんへの説明で使用されているかと思います。糖尿病慢性合併症の大血管障害の一つに脳梗塞は入っており，「えのき」の「の」は脳梗塞を示しています（図1）。



執筆者作図

図 1：糖尿病合併症

図2に示す通り，「GL2015 [追補 2019]²⁾」では，脳卒中の発症予防を目的とした糖尿病患者への『血糖コントロールは脳卒中予防効果に関する十分な科学的根拠ない』とされ，GL上の推奨度は高くありませんでした。このエビデンスとして ACCORD³⁾が挙げられていました。

- I 脳卒中一般
 3 発症予防
 3-1 危険因子の管理
 (2) 糖尿病
1. 糖尿病患者の血糖コントロールは勧められるが、**脳卒中予防効果に関する十分な科学的根拠がない(グレードC)**.
 2. 2型糖尿病患者では**血圧の厳格化コントロール**が強く勧められる(グレードA).
 3. 2型糖尿病患者では**HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の投与による脂質管理**が強く勧められる (グレードA) .

日本脳卒中学会：脳卒中治療ガイドライン2015, 協和企画(2015)より

図 2a : 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019] の推奨

脳卒中のrecommendation gradeに関する日本脳卒中学会
 脳卒中ガイドライン委員会の分類(2015)

推奨のグレード	内 容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない

図 2b : 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019] の推奨グレード分類

ACCORD は、心血管疾患または心血管危険因子を有する 2 型糖尿病患者を対象に行われた大規模臨床試験です。この試験は、HbA1c6.0%以下を目指した強化療法群の死亡率が増加したため早期に中止となり、3.7 年間の介入期間と中止後 1.2 年間の追跡観察が行われました。結果は、主要評価項目である MACE(非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中, または心血管死の複合エンドポイント, MACE : major adverse cardiovascular events) では HbA1c 7.0-7.9%を目指した標準療法群との間に有意な差は認められませんでした (ハザード比 [HR] 0.90, 95%CI 0.78-1.03, P=0.13)。副次評価項目では非致死的心筋梗塞は有意に抑制しましたが (HR 0.79, 95%CI 0.66-0.95, P=0.01), 非致死の脳卒中の発症は抑制しませんでした (HR 0.99, 95%CI 0.72-1.38, P=0.98)。加えて、強化療法群で全死亡は有意に増加しました (HR 1.21, 95%CI 1.02-1.44, P=0.03)。ACCORD では進行した 2 型糖尿病のハイリスク患者における厳格な血糖コントロールは推奨できないと結論付けられました。

「GL2015 [追補 2019]」では、糖尿病が脳梗塞の確立された危険因子であると述べる

一方で、糖尿病患者での血糖コントロールによる脳卒中予防効果への十分な科学的根拠がないとされ、2型糖尿病患者の血圧や脂質管理の推奨度と比較しても、控え目な推奨に留まっていました。

I 脳卒中一般
1 脳卒中発症予防
1-1 危険因子の管理
(2) 糖尿病
1. 2型糖尿病では、脳卒中を含めた心血管イベントの抑制に 食事療法、運動療法と合わせて薬物療法を行う ように勧められる(推奨度A エビデンスレベル高)。
2. 成人2型糖尿病患者における血糖コントロールおよび心血管イベントの抑制に、 メトホルミンが第一選択薬として妥当 である(推奨度B エビデンスレベル中)。さらに血糖コントロール不良の場合には、Glucagon-Like peptide1(GLP-1)受容体作動薬またはSodium-glucose cotransporter2(SGLT-2)阻害薬の投与を考慮してもよい(推奨度C エビデンスレベル中)
3. 2型糖尿病患者では、 血圧や脂質異常症などの心血管リスク因子の厳格な管理 が勧められる(推奨度A エビデンスレベル高)。
日本脳卒中学会：脳卒中治療ガイドライン2021, 協和企画(2021)より

図 3 : 脳卒中治療ガイドライン 2021 の推奨

今回の GL2021 ではこの項目が大きく見直され、2型糖尿病では『脳卒中を含めた心血管イベントの抑制に食事療法、運動療法と合わせて薬物療法を行うよう勧められる』と変更され、推奨度も強い推奨となりました(推奨度 A エビデンスレベル高)(図 3, 4)。

その根拠となった大規模臨床試験を2つピックアップします。

2008年に発表された UKPDS80⁴⁾では、UKPDS 試験終了後さらに5年間の追跡調査が行われ、大血管障害に対する長期的な効果が検討されました。メトホルミン投与群もしくはSU薬/インスリン投与群の薬剤介入による強化療法群と食事療法を基本とした従来療法群での比較では、介入終了1年後には両群間でのHbA1c値の差はなくなっていたものの、5年後の脳卒中発症の相対リスク(RR)はメトホルミン投与群でRR 0.80 (95%CI 0.50-1.27, P=0.35)、SU薬/インスリン投与群でRR 0.91(95%CI 0.73-1.13, P=0.39)となり、それぞれ有意差は認められなかったものの脳卒中発症リスクを軽減する傾向を示す結果となりました。

2009年に発表されたVADT⁵⁾では、治療効果の不十分な罹患期間の長い2型糖尿病患者(平均罹病期間:11.5年)において、HbA1c値を標準治療群より1.5%絶対低下させる厳格治療群における心血管イベントに対する効果の比較検討がされました。介入5年後での複合心血管イベント(心筋梗塞, 脳卒中, 心血管疾患による死亡, うっ血性心不全, 血管疾患のための手術, 手術不能の冠動脈疾患, 虚血性壊疽による切断)の初回発生をみた主要評価項目の有意差はなく(HR 0.88, 95%CI 0.74-1.05, P=0.14)、脳卒中の初回発生につ

いても有意差はありませんでした (HR 0.78, 95%CI 0.48-1.28, P=0.32)。一方, 最も多かった有害事象は低血糖症で, 低血糖を含む有害事象のカテゴリーすべてで厳格治療群が標準治療群よりも有意に多くなる結果でした⁵⁾ (P<0.001)。

しかし, Hayward RAらが発表した追跡研究⁶⁾では, 中央値9.8年の追跡期間において, 副次評価項目である心血管死亡率などは減少しなかったものの (HR 0.88, 95%CI 0.64-1.20, P=0.42), 主要評価項目である複合心血管イベントの初回発生を有意に抑制し (HR 0.83, 95%CI 0.70-0.99, P=0.04), 1000人/年あたり8.6件の主要心血管イベントのリスクを軽減することがわかりました。なお, 非致死性脳卒中の発生率は抑制されていませんでした (HR 0.98, 95%CI 0.71-1.36, P値未検定)。

これらの大規模臨床試験を受けて, 糖尿病における早期の治療強化介入はいわゆる『レガシー効果』として, 長期的な視点で脳卒中を含めた心血管イベントの主要リスクを低下させることが認められました。GL2021では食事や運動, そして薬物療法によって, 低血糖リスクを回避しながら, 血糖値を適切にコントロールすることが推奨されることになったと考えられます。

GL2021上では初めて具体的な薬物療法についても触れており, 『成人2型糖尿病における血糖コントロールおよび心血管イベントの抑制に, メトホルミンは第一選択薬として妥当である』となっています (推奨度 B エビデンスレベル中)。

Griffin SJらが行った心血管リスクへのメトホルミンの効果を評価したメタ解析⁷⁾では, エビデンス不足のため2型糖尿病患者の心血管リスクへの効果には不確実性が残ることを指摘する一方で, メトホルミンは安価で長期的な使用に関するデータを有しているため, 当面は2型糖尿病に伴う高血糖に対する第一選択薬であり続けると結論付けています。脳卒中発症の相対リスクを軽減する傾向を示したUKPDS80をはじめ, 数々の大規模臨床試験でメトホルミンは投与されており, まだまだ議論は必要かと思いますが, リスク&ベネフィットを考慮すると現段階での第一選択薬となりえると考えます。

『さらに血糖コントロール不良である場合には, GLP-1受容体作動薬 (GLP-1 RA) や SGLT2阻害薬 (SGLT2i) の投与を考慮しても良い』とされています (推奨度 C エビデンスレベル中)。

SUSTAIN6⁸⁾は糖尿病治療薬未治療 (1.6%) または2剤以上による治療を受けていない2型糖尿病患者で心血管リスク因子を有する患者さんを対象として, セマグルチドの心血管イベントへの安全性を検討した二重盲検比較試験です (セマグルチド用量 1.0mg)。プラセボと比較した主要評価項目 MACE の発生率はセマグルチド群で有意に抑制し (HR 0.74, 95%CI 0.58-0.95, 非劣勢 P<0.001, 優越性 P=0.002), 非致死性脳卒中の発症率もセマグルチド群で有意に抑制しました (HR 0.61, 95%CI 0.38-0.99, p=0.04)。

REWIND⁹⁾は中年~高齢の2型糖尿病患者で心血管既往歴, もしくは複数の心血管リス

ク因子を有する患者さんを対象として、Weekly 製剤であるデュラグルチドの心血管イベントに対する効果を検証した二重盲検比較試験です（デュラグルチド用量 1.5mg [国内未承認用量]）。主要評価項目 MACE の発生率はプラセボ群と比較してデュラグルチド群で有意に抑制しました(HR 0.88, 95%CI 0.79-0.99, P=0.026)。副次評価項目の全死亡率で有意差がない一方(HR 0.90, 95%CI 0.80-1.01, P=0.067)、非致死性脳卒中の発症率を有意に抑制した結果となりました（HR 0.76, 95%CI 0.61-0.95, P=0.017）。

LEADER¹⁰は心血管リスクの高い、糖尿病薬物療法未治療、または1種類以上の経口糖尿降下薬かつ/またはインスリンによる治療歴を有する2型糖尿病患者さんを対象として、リラグルチドの心血管イベントに対する長期効果を検討した二重盲検比較試験です（リラグルチド用量 1.8mg）。プラセボ群と比較した主要評価項目である MACE の発生率はリラグルチド群で有意に抑制しました（HR 0.87, 95%CI 0.78-0.97, 非劣勢 P<0.001, 優越性 P=0.01）。一方で副次評価項目のひとつである非致死性脳梗塞の発症抑制には有意差がありませんでした（HR 0.89, 95%CI 0.72-1.11, P=0.30）。

このように GLP-1 RA であるセマグルチド、リラグルチド、デュラグルチドは MACE を有意に抑制することがわかっており、セマグルチドとデュラグルチドでは非致死性脳卒中の発症も有意に抑制する結果となっています（デュラグルチド：国内未承認用量）。

一方、SGLT2i の大規模臨床試験では、EMPA-REG OUTCOME(エンパグリフロジン)¹¹と CANVAS Program (カナグリフロジン)¹²で MACE を抑制しましたが、非致死性脳卒中の発症抑制については有意差が認められませんでした。DECLARE-TIMI(ダパグリフロジン)¹³では有意な MACE の発症抑制は認められませんでした。リアルワールドでも、SGLT2i の服用による脱水や、それに由来する脳梗塞の発症症例も報告されており¹⁴、日本糖尿病学会から発出された「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」は皆さんの記憶にあるところだと思います。SGLT2 阻害薬についてはエビデンスと患者背景を慎重に考慮した上での選択が必要になると考えます。

2型糖尿病患者における、『血圧と脂質異常症などの心血管リスク因子の厳格な管理』は GL2015 に引き続き推奨されているため（推奨度 A エビデンスレベル高）、こちらへの積極的な介入は必要です。

GL2021 では脳卒中発症予防を目的とした糖尿病管理の位置付けは大きく転換されたと感じています。今後、脳神経外科領域における糖尿病治療への介入は、薬物療法を含め、より積極的に求められるものになると考えております。

この他にも GL2021 では脳卒中（特に脳梗塞や TIA）の再発予防についても推奨度が変わりました。再発予防を目的とした糖尿病管理はどうするのでしょうか？こちらの紹介はまた次の機会にさせていただきます。

推奨度に関する日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会の分類(2021)		
推奨度	定義	内容
A	強い推奨	行うよう勧められる 行うべきである
B	中等度の推奨	行うことは妥当である
C	弱い推奨	考慮しても良い 有効性が確立していない

推奨文のエビデンスレベルに関する日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会の分類(2021)	
エビデンスレベル	定義
高	良質な複数RCTによる一貫したエビデンス, もしくは観察研究などによる圧倒的なエビデンスがある. 今後の研究により評価が変わることはまずない.
中	重要なlimitationのある(結果に一貫性がない, 方法論に欠陥, 非直接的である, 不精確である)複数RCTによるエビデンス, もしくは観察研究などによる非常に強いエビデンスがある. もしさらなる研究が実施された場合, 評価が変わる可能性が高い.
低	観察研究, 体系化されていない臨床経験, もしくは重大な欠陥をもつ複数RCTによるエビデンス. あらゆる効果の推定値は不確実である.

日本脳卒中学会 : 脳卒中治療ガイドライン2021, 協和企画(2021)より

図 4 : 脳卒中治療ガイドライン 2021 の推奨度およびエビデンスレベルの分類

COI 開示

執筆者は本文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

引用文献

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編著 : 脳卒中治療ガイドライン 2021, 協和企画, 2021 p.9-11
- 2) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン[追補 2019]委員会編著 : 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019], https://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2019_10.pdf より 2021 年 9 月検索
- 3) Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011 ; 364 : 818-828.
- 4) H Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589.
- 5) H Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-139.
- 6) Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;372:2197-2206.
- 7) Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. Diabetologia 2017;60:1620-1629.
- 8) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016 ; 375 : 1834-1844.

- 9) Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R et al.; Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394: 121-130.
- 10) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 311-322.
- 11) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2117-2128.
- 12) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 644-657.
- 13) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
- 14) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-39.
- 15) 日本糖尿病学会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会：追記情報（2020年12月25日）。2020年12月25日修正， http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf より 2021年9月検索