

2型糖尿病で心血管リスク減らす血糖降下薬（総説） NEJM, April 1, 2021

（付けたり：浩宮様のオックスフォード滞在記）

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2021年4月

Glucose-Lowering Drugs to Reduce Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes
Clinical Practice

著者：Rita R. Kalyani, M.D.

Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism,
Johns Hopkins University school of Medicine, Baltimore

この数年の2型糖尿病治療の進歩には全く驚きます。今回の総説も仰天でした。

「2型DMで心血管疾患あるいは、そのリスクのある場合や腎障害では
A1cの値に関わらず SGLT-2阻害薬（ジヤゲイアンス、カゲル、フォシガ）や
GLP-1受容体作動薬（ビクトザ、セムピック、トルシティ）を投与せよ」というのです。
ガーン！！

NEJM総説「2型糖尿病で心血管リスク減らす血糖降下薬」重要点は下記7です。

- ① 心血管リスク、腎障害のある2型DMはA1c値に関わらずSGLT2、GLP1投与せよ！
- ② 薬価：GLP1注170円/日、週1回薬>400円/日、内服334円/日、SGLT2は180円/日。
- ③ A1c<7.0で65歳以下の微小血管合併症は減少するが心血管疾患はさほど減らぬ。
- ④ ACCORD試験（2008年）：A1c<6.0%で死亡率上昇、初期DM目標<6.5-7.0%
- ⑤ 若年2型DMではA1c6.5-7.0以下に、6.0以下は不可。老人は7.5-8.5以下に。
- ⑥ メトホルミンで心血管リスク↓。インスリン、SU、αGI、DPP-4、Thiazolidineに効果なし。
- ⑦ HFREF/腎疾患ならSGLT2を、肥満患者ならGLP-1推奨。

1. 心血管リスク、腎障害のある2型DMはA1c値に関わらずSGLT2、GLP1投与せよ！

この数年のRCT（ランダム比較試験）で判ったのは、2型DMで特にGLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬は血糖を下げるだけでなく心血管疾患、腎疾患に有用であることです。従来、血糖コントロールをうまくやっても微小血管障害は防いでもアテローム性心血管疾患の改善はさほど得られなかったのです。

GLP-1やSGLT2になぜ心血管リスクや腎障害を改善する作用があるのかは判りません。薬剤特異的なのか、それともこれらのクラス共通の作用なのかもはっきりしません。しかし2016年から20年にかけてのRCTでは悉くSGLT2、GLP-1投与を支持する結果だったのです。以下の通りです。

【GLP-1 受容体作動薬の心血管疾患に対する効果】

心血管疾患のある 2 型 DM 患者で 3 つの主要複合転帰（非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死亡）で GLP-1 receptor agonists はプラセボに比し優れました。なお HR(hazard ratio)とは 1 より小さければ抑制効果があるという意味です。例えば HR0.87 はリスクを 13%減少させたということです。

- Liraglutide (ビクトワ) : HR, 0.87; 95%CI 0.78-0.97、 (LEADER 試験, NEJM2016)
- Semaglutide (オゼンピック) : HR, 0.74; 95%CI 0.58-0.95、 (SUSTAIN 試験, NEJM2016)
- Dulaglutide (トルリシティ) の HR, 0.88; 95%CI 0.79-0.99、 (REWIND 試験, Lancet2019)

【SGLT2 阻害薬の心血管疾患に対する効果】

確立した心血管疾患のある 2 型 DM で 3 つの主要複合転帰（非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死亡）は SGLT2 で減少しました。

- Empagliflozin (ジヤテリアス) HR 0.86; 95%CI 0.74-0.99 (EMPA-REG 試験, NEJM2015)
- Canagliflozin(カガール) HR 0.86; 95%CI 0.75-0.97 (CREDENCE 試験, NEJM2019)
- Dapagliflozin (フォソガ) HR 0.83; 95%CI 0.73-0.95 (DECLARE-TIMI, NEJM2019)

それにしてもこういう重要な RCT のほとんどは NEJM か Lancet に載るのですね。医師はこの 2 誌には常に目を通していないと完全に世界に取り残されます。

更に驚くのは、「心血管死亡、心不全による死亡を dapagliflozin (フォソガ)と empagliflozin(ジヤテリアス)は糖尿病の有無に関わらず減少させた」と言うのです。下記論文です。糖尿病のない患者にも SGLT2 を投与するのです！！

• McMurray JJV, Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction, NEJM, 2019; 381:1995-2008

• Packer M, Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure, NEJM, 2020;383:1413-24

なお SGLT2 と GLP-1 を併用すると更に効果があるのかはわかりません。また長期の副作用もまだわかりませんし、またこれらの薬剤は大変高価です。

まとめると「心血管リスク、腎障害のある 2 型 DM は A1c 値に関わらず SGLT2, GLP1 投与せよ」です！

2. 薬価：GLP1 注 170 円/日, 週 1 回薬>400 円/日, 内服 334 円/日, SGLT2 は 180 円/日。

ただこれら GLP1 や SGLT2 は随分高価な薬ですので普及は数年以上先になるでしょう。値段を調べてみました(価格は「2021 年今日の治療薬、南江堂」によります)。なおメトフォルミンのメトグルコ 250 mg 1 錠は 10.1 円です。

【GLP-1 受容体作動薬の気になるお値段】

なお GLP-1 は semaglutide のリベルサスのみが内服薬で、それ以外は皮下注です。1 日 1 回の皮下注製剤だと薬価は 170 円/日位ですが、週 1 回皮下注だと 1 日当たりの価格で 400 円から 500 円/日と大変高価になります。

ただ週 1 回の皮下注だと在宅で認知症 DM 患者の管理が楽です。

週 1 回ナースに注射をお願いすれば良いからです。

リベルサスは内服で楽ですが値段は皮下注の倍で、実に 334.2 円/日です。

- liraglutide ビクトーザ 18 mg/筒、10,396 円(0.3 mg/日とすると 173.3 円/日)
- exenatide ビデュリオン 2 mgペン週 1 回皮下注 3647 円 (521 円/日)
- exeatide バイエッタ 5 μ gペン 300 皮下注 10,026 円(10 μ g/日で 173.7 円/日)
- lixisenatide リキスマリア 300 μ g皮下注 6481 円 (20 μ g/日で 432.1 円/日)
- dulaglutide トルリシティ 0.75 mg週 1 回皮下注 3,396 円 (485.1 円/日)
- semaglutide オゼンピック 0.5 mg週 1 回皮下注 3,094 円 (442 円/日)
- semaglutide リベルサス 7 mg/錠内服 (334.2 円/日)

【SGLT2 拮抗薬の気になるお値段】

SGLT2 は概ね 180 円から 200 円/日の間です。

- ipragliflozin スーグラ 50 mg錠/日 195.2 円
- dapagliflozin フォシーガ 5 mg錠/日 195.1 円
- luseogliflozin ルセフィ 2.5 mg錠/日 180.0 円
- tofogliflozin デベルザ・アプルウェイ 20 mg錠/日 198.1 円
- canagliflozin カナグル 100 mg錠/日 183.9 円
- empagliflozin ジャディアンス 10 mg錠/日 190.4 円

3. A1c<7.0 で 65 歳以下の微小血管合併症減少するが心血管疾患はさほど減らぬ。

65 歳以下の糖尿病患者の A1c 目標値が 7.0 以下となったのは英国の UKPDS33 (1998 年) の頃からです。2 型 DM の古典的とも言える有名な研究です。

英国と言えば小生、最近「The Thames and I, A Memoir of Two Years at Oxford, The Renaissance book, 2019」という本を読みました。

著者はなんと今上天皇陛下、Crown Prince Naruhito、浩宮徳仁（ひろのみやなるひと）親王が23歳から25歳、1983年から85年の2年4ヶ月にわたりオックスフォードに留学された時の思い出です。

83年6月21日にロンドンに到着、翌日にはエリザベス女王陛下（Her Majesty the Queen）にバッキンガムでのお茶会に招かれアンドリュー、エドワード王子と歓談、女王陛下自身がお茶を淹れて下さったとのこと（スゲー！）。小生と家内がバッキンガムに行った時は夥しい人垣の後ろから衛兵の交替式を背伸びして見物しただけでした（ただの野次馬）。衛兵って1隊だけかと思ったら数隊が四方から行進してきたのには驚きました。この衛兵交替式は伝統を重んずる英国らしく第二次大戦中も欠かさず行われたとのこと。

西伊豆町内で玄関に近衛兵の大理石の表札を掲げている方がいました。戦前皇居を警護する近衛兵は眉目秀麗、品行方正、成績抜群でないとなることができませんでした。平成時代、下田の御用邸にご一家が来られるときは元近衛兵達が県内から集まり下田駅で参列してお迎えし明仁陛下も戦前の彼等の顔を覚えていて親しく挨拶して下さいました。

浩宮様は英国議会の開会式も見学されています。女王の使者が下院（House of Common）にやってきて大声で呼びかけながら入口のドアをノックします。2回拒否された後、3回目に初めてドアが開かれます。これはピューリタン革命で下院が初めて王政から独立し政治の中心になった歴史に由来するのだそうです。

オックスフォード・マートン校での入学式（matriculation）での呼び出しは普通「ミスター・ジェームズ」とか「ミス・なんとか」でしたが一人、「Prince Naruhito」（スゲー！）で周囲がどよめいたようです。マートン校の創立は13世紀1264年であり式典は全てラテン語で行われホール、食堂も13世紀の建物でした。副学長が「君たちはコミュニティ、国家から大きな期待が寄せられておりここにいる間、それに応え全力を挙げて勉強をするように」とスピーチしました。今時の日本の大学でも学長はこんなスピーチをするんだろうかと思いました。

オックスフォードは35の大学（colleges）の総称でありオックスフォード大学自体は存在しません。マートン校には300人程の学生がおり寮で学生や教授（dons）たちと密接な関係があります。食堂やその後のコーヒータイムで多くの他科の学生達と親しくなりました。学習院では他科の学生とシャッフルされることはあまりありませんでした。日本人だとパーティーでも知り合い同士が集まって話すけどオックスフォードでは皆喜んで見知らぬ人と交歓したと言います。

寮の自室に遊びに来た日本語を勉強している級友から「Your Highness」を日本語で何と言うのかと聞かれて「殿下」と答えたところ「電化」と勘違いされ以後「電気」と呼ばれていました。

またオックスフォード滞在中 2000 枚の写真を撮りました。行きつけの写真店を訪れたところ店員に「丁度退職する女性がいて 2 階でお茶会をやっているから寄っていきませんか？」と言われいつもお世話になっていたおぼさんだったので急遽参加したとのことでした。歓送会にプリンスが来るなんて普通ありえません。

初めての寮生活で洗濯やアイロンがけも自分で行い、風呂も途中で湯が水になりシャワーもないため頭を洗うに 2 回湯を張ったり、生まれて初めての銀行などオックスフォードでの生活が生き生きと描かれています。しかし今後一生、自分で銀行に行くことはないだろうとのことでした。

ジーンズと T シャツで初めてのディスコへ行ったところドレスコードがあり陛下から身分を明かすことはありませんから、ブレザーを着た護衛官を除き入場を断られてしまいすごく退散しました。留学後、2 人の護衛官は日本へ招待され皇居で浩宮様と懐かしの対面をされたようです。

また級友たちと色々なパブに出かけてビールを楽しみました。

出かけたパブの名が書かれており Turf Tavern、The Perch、Trout Inn、The White Hart などネットで検索するといずれも伝統を感じるテーマズ河畔や緑の中の美しいパブでした。是非行ってみたいくなりました。

小生、家内とロンドンに行った時はホテル内の情緒のないパブにしか行きませんでした。オーダーは「A pint (ポイント) of lager, please.」みたいに a pint (0.57l) か half pint で注文します。lager (ラーガー) が日本の普通のビール、bitter (ビター) が濃厚、苦めのビールです。

またつくづく羨ましいと思ったのは、オックスフォードは人口 10 万ほどの小さな町ですが、常にオペラ、シェークスピアなどの演劇、コンサートが開かれており日常的に気楽に芸術に親しむことができたと言うのです。コンサートの幕間にワインやビールを飲みながら日常生活の中に芸術を楽しむ風土があるのです。

長女がチューリヒの芸大に留学していた時、湖畔の小さな町のホールでピアノを演奏しました。町民が子供達も連れて正装して三々五々、夕方ホールに集まり、休憩時間ではホールでワインやビールを飲みながら楽しそうに歓談しているのを見て、こういう文化って素晴らしいなあ大変羨ましく思いました。

ザルツブルグもそんな感じでした。

陛下自身もビオラを演奏するので級友たちとカルテットを楽しんでおられます。

また夏休みにはヨーロッパ各地を訪れザルツブルクのモーツァルトハウスではモーツァルトが使ったビオラを、プラハではドボルザークのビオラを弾かせてくれたとのこと（スゲー）。

そう言えば長女がプラハのスメタナ博物館を訪れたとき、スメタナのピアノがありショパンを弾かせてくれました。

オックスフォード滞在中、御両親の明仁、美智子両陛下がアフリカ歴訪の帰りにイギリスに寄りました。1953年エリザベス女王戴冠式の際、明仁陛下はオックスフォードに寄り桜を植樹されたのですが、その木が大木に育っているのを懐かしそうにご覧になられたとのこと。

また皇室とヨーロッパ各国の王族達と密接な交流があるのに驚きました。ノルウェー、ベルギー、オランダ、ルクセンブルグ、リヒテンシュタイン等です。リヒテンシュタインやルクセンブルグ王家からはスキーに誘われ一緒にオーストリアやスイスアルプスに旅行に行っています。スペインのマジョルカ島にスペイン王を訪ねた時はフィリップ王子が急遽、ショパンの滞在した家の訪問に付き合ってくれたそうです（スゲー！）。

皇室外交も重要な日本外交の一環なのだなあとつくづく思いました。皇室外交は民衆レベルで好感を得ることができ外務省は周到に皇室外交を利用しています。

留学が終わり米国経由で帰国したのですが、米国では級友の紹介で浩宮様が自室に写真を貼っていた女優ブルック・シールズに会っています。

英国のUKPDS33 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998年) では25歳から65歳の新規DM患者3867人を2グループに分け、インスリン、SU剤、食事療法でA1c中央値7.0%と7.9%でコントロールして両者を比較しました。65歳以下の場合、10年間で強化療法群で微小血管合併症は25%減少したものの大血管症ではたいして差がなかったのです。

また60歳以上の2型DM患者では3つのトライアルがあり3.5年から5.6年行われました。A1c 6.4-6.9の群とA1c7.0-8.4群で比較すると、60歳以上の老人では微小血管合併症は多少改善するものの強化群 (A1c6.4-6.9) での心血管リスク改善はなかったのです。

これらから若年2型DMではA1cを7.0%以下でコントロールすると微小血管合併症が予防できるけど大血管症は予防できず、また60歳から65歳以上の老人では厳格なコントロールは意味がなく8.5%以下で十分であることが判ったのです。

4. ACCORD 試験 (2008 年) : A1c<6.0%で死亡率上昇、初期 DM 目標<6.5-7.0%

ACCORD 試験 (2008 年 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) では A1c を 6.0 未満にすると心血管リスクやどんな原因であれ死亡率が増加しました。 これから現在、世界の糖尿病専門医たちは初期の血糖コントロールは男性、非妊娠女性の A1c のターゲットを 6.5 から 7.0%以下としています。

6.0 未満とすることはありません。

まとめると ACCORD 試験 (2008) で A1c<6.0%で死亡率上昇、初期 DM 目標<6.5-7.0%です。

5. 若年 2 型 DM では A1c6.5-7.0 以下に、6.0 以下は不可。老人は 7.5-8.5 以下に。

この総説の付録 (appendix) に各国の A1c 目標値が記載されています。初期や若年 2 型 DM では A1c6.5 から 7.0 以下を目標にしますが 6.0 以下は不可です。一方はつきりとした開始年齢は示されていませんが寿命が短い (<10 年) 患者、低血糖歴、フレイル、糖尿病合併症のある患者では A1c7.5 から 8.5 位を目標としています。

【米国臨床内分泌科医協会、米国内分泌学会】

American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology

- ・合併症がなく低血糖リスクのない成人 2 型 DM 患者 目標 A1c \leq 6.5%
- ・合併症、低血糖歴、寿命のある 2 型 DM 患者 目標 A1c>6.5%

【米国医師学会、American College of Physicians】

- ・ほとんどの非妊娠成人 目標 A1c<7%
- ・寿命の長い患者 目標 A1c<6.5%
- ・低血糖歴、寿命の短い患者、糖尿合併症、認知症の患者 <8-8.5%

【カナダ糖尿病協会、Canadian Diabetes Association】

- ・1 型、2 型 DM の殆どの患者、初期 DM 患者 \leq 7.0%
- ・低血糖リスクの少ない 2 型 DM 患者 \leq 6.5%
- ・低血糖リスクがある、寿命が短い、フレイル、認知症等 7%以上 8-8.5%

【国際糖尿病連盟、International Diabetes Federation】

- ・一般的ターゲット <7%、8%以上は不可
- ・寿命<10 年、認知症、CKD、CVD がある時 7.5%-8%

【英国、United Kingdom(NICE)】

- ・成人 2 型 DM で運動、食事のみか内服 1 種で管理の患者 <6.5%
- ・低血糖歴があるか内服 2 種以上の場合 <7.0%
- ・老人、フレイル、低血糖リスク、転倒リスクのある患者 基準緩和を考慮

まとめると若い人、糖尿病初期での目標は A1c6.5 から 7.0 以下ですが 6.0 以下にしてはなりません。老人では 7.5 から 8.5 以下とします。

6. メトホルミンで心血管リスク↓。インスリン、SU、 α GI、DPP-4、Thiazolidine に効果なし。

では GLP-1 や SGLT2 以外に心血管リスクを下げる血糖降下薬はあるのかという疑問です。インスリンの心血管アウトカムは一貫しませんでした (inconsistent)。

SU 剤は心血管疾患を増やしも減らしもしません。

Thiazolidines (アクトス等)も心血管疾患の改善はありません。

α -Glucosidase Inhibitors (グルコバイ、セイブル) はそもそも 2 型 DM での心血管リスクの大規模トライアルがありません。

DPP-4 阻害薬の心血管リスクもプラセボと比して変わりませんが、saxagliptin (オングリザ)は心不全による入院の上昇が見られました。

Biguanides (メトホルミン) は無論 2 型 DM の第 1 選択ですがこれは心血管リスクを減らします。UKPDS34 (1998) で心血管疾患に利益が見られました。

753 人の肥満 2 型 DM 患者でメトホルミンによる強化群 (A1c7.4%) と通常治療群 (A1c8.0%) の 10 年間の比較ではメトホルミン群で心筋梗塞発症 39% 減少、糖尿病関連死 42%減少しそれ以後の観察でも利益は持続しました。

当、西伊豆健育会病院でも 10 年程前からメトホルミンを第 1 選択とし SU 剤を使用することはほとんどなくなりました。

以前、製薬会社に静岡県東部でメトホルミンを一番使用しているのが当院だと言われました。SU 剤を使用しなくなってから外来で低血糖患者が搬入されることは減多にありません。

7. HFREF・腎疾患なら SGLT2 を、肥満患者なら GLP-1 推奨。

この総説には冒頭症例があります。

64 歳コントロール良好の 2 型 DM 患者、心血管リスクを減らすに皆様ならどうされますでしょうか？

【症例】

64歳女性十年来の2型糖尿病、定期外来（routine wellness visit）受診。
4年前に心筋梗塞既往、高血圧と高脂血症のコントロールは良好。内服薬は
Metformin 2000mg/日、losartan, hydrochlorothiazide, atrovastatin 高用量, aspirin。
自己血糖測定はしていない。血圧 128/75, BMI33, A1c7.9, Tch155, HDL52, TG126, LDL78,
eGFR76, 尿 alb(mg)/Cr(g) 25, 網膜症や神経障害はない。
彼女は「心血管リスクを減らせる薬があると聞いた」という。あなたのアドバイスは？

【著者の回答】

患者は長期の2型DM、確立したアテローム動脈硬化性心血管疾患がある。食事、運動
のアドバイス以外に、心血管疾患リスクを下げるためGLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬
の処方を含める。糖尿病とHFREF（EFの減少した心不全）や慢性腎疾患があるのなら
SGLT2阻害薬を、肥満患者であればGLP-1は減量効果が大きいのでこれを奨める。
この患者のA1c目標値は7.0-7.5%程度とする。自己血糖測定と3ヶ月毎のA1cチェックを
奨める。

それではNEJM総説「2型糖尿病で心血管リスク減らす血糖降下薬」重要点7の
怒涛の反復です。

- ① 心血管リスク、腎障害のある2型DMはA1c値に関わらずSGLT2, GLP1投与せよ！
- ② 薬価：GLP1注 170円/日, 週1回薬>400円/日, 内服 334円/日, SGLT2は180円/日。
- ③ A1c<7.0で65歳以下の微小血管合併症は減少するが心血管疾患はさほど減らぬ。
- ④ ACCORD試験（2008年）：A1c<6.0%で死亡率上昇、初期DM目標<6.5-7.0%
- ⑤ 若年2型DMではA1c6.5-7.0以下に、6.0以下は不可。老人は7.5-8.5以下に。
- ⑥ メトホルミンで心血管リスク↓。インスリン、SU、αGI、DPP-4、Thiazolidineに効果なし。
- ⑦ HFREF/腎疾患ならSGLT2を、肥満患者ならGLP-1推奨。