

scenario

～薬剤師 シナリオ

Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes
The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group
[N Engl J Med 2008; 358:2545-2559 June 12, 2008](#)

■ 論文の PECOT

P: 10,251 例。HbA1c \geq 7.5%の 2 型 DM

40～79 歳の心血管疾患を合併するもの、55～79 歳で重大なアテローム性動脈硬化、アルブミン尿、左室肥大の解剖学的特徴を有し、2 つ以上の心血管疾患の危険因子(脂質異常、高血圧、喫煙中、肥満)を合併しているもの。

(除外基準)

重症低血糖イベントが頻回に起こる、あるいは最近発生したもの、BMI $>$ 45kg/m²、クレアチニン $>$ 1.5mg/dL など。

E:

厳格血糖コントロール群(5,128 例):HbA1c $<$ 6.0%を目標
使用血糖降下薬は市販されている薬剤から担当医の裁量

C:

標準的血糖コントロール治療群(5,123 例):HbA1c 7.0～7.9%を目標
使用血糖降下薬は市販されている薬剤から担当医の裁量

O:

The primary end point: 非致死的心筋梗塞(MI), 非致死の脳卒中, 心血管死。

Secondary end points:

- progression-free survival
- overall response rate (complete and partial)
- duration of response
- toxic effects, and
- quality of life.

T: 3.5 年

■ この試験の結果は信頼できるか～内的妥当性(デザイン)の吟味

- デザイン : 無作為割付け, double 2×2 factorial*, intention-to-treat 解析。
 血圧コントロール試験(4733 例: 収縮期血圧<120mmHg vs <140mmHg),
 脂質コントロール試験(5518 例: simvastatin+fenofibrate vs simvastatin+プラセボ)。
- ランダム化手法 :
- Masking : 患者と医師はマスキング × 中央検査室は割付を知らない
 評価者や NHLBI project office は study outcome の累積率を知らない
- 追跡方法 : (強化療法)最初の 4 カ月は毎月、その後 2 カ月毎、
 (標準治療)4 カ月毎
- セッティング : 多施設(アメリカ, カナダの 77 施設)
- 追跡期間 : 平均追跡期間は 3.5 年。
 登録期間は 2001 年 1 月～6 月(1174 例), 2003 年 2 月～2005 年 10 月(9077 例)。
 厳格血糖コントロール群での死亡リスクの上昇により, 2008 年 2 月予定より 17 か月早く, 平均
 追跡期間 3.5 年で試験は終了。2007 年 12 月 10 日までのデータで解析。
- その他の評価 : 糖尿病治療について教育, 生活習慣のカウンセリング(behavioral counseling)を受けた。
- 試験計画 : 有意差がないので, 症例数は十分かは不明。
 計算された症例数: 10000 人 (年率 3% の primary outcome)
 治療効果の大きさ: 15 % (5.6 年追跡 primary outcome を発症)
 α level: 5%(両側) 検出力: 89 %
[Study Protocol](#) [ACCORD Key Slides](#)
- 追跡率 : バイタル状態・・・97.8%
 追跡不能・・・・・・50 人
 同意撤回・・・・・・162 人
- group 脱落・中断理由 :
- 追跡中の両群の治療について(追加された治療)・・・
 患者は糖尿病治療について教育, 生活習慣のカウンセリング(behavioral counseling)を受けた。
[Glycemia Treatment Strategies Used in ACCORD.ppt](#)
- Founding : Sponsor [National Heart, Lung, and Blood Institute](#)
 その他 <http://www.accordtrial.org/public/funding.cfm>

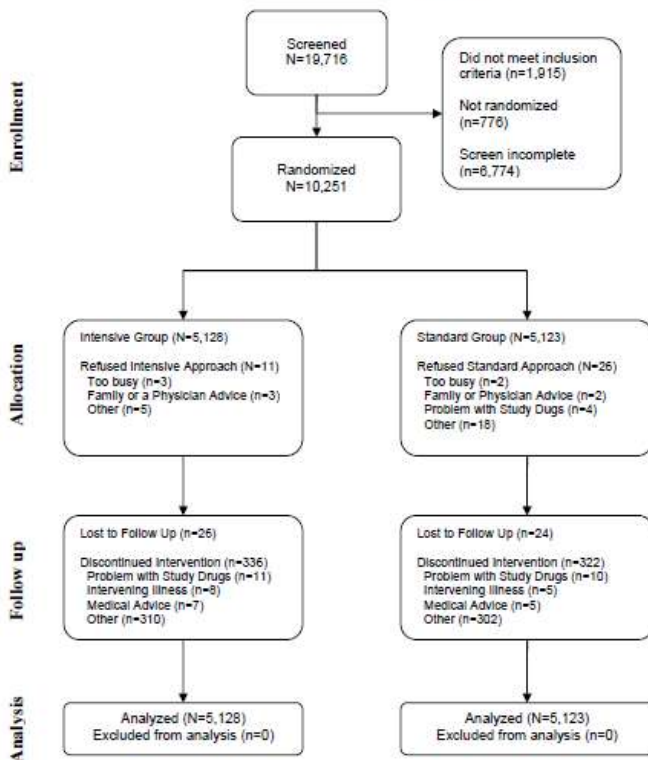
Double 2 X 2 Factorial Design

	BP		Lipid		
	Intensive (SBP<120)	Standard (SBP<140)	Statin + Masked Study Drug	Statin + Masked Study Drug	
Intensive Glycemia (A1C<6%)	1178	1193	1383	1374	5128*
Standard Glycemia (A1C 7-7.9%)	1184	1178	1370	1391	5123*
	2362*	2371*	2753*	2765*	10,251

*Primary analyses compare the marginals for main effects



Online Appendix Figure



■ 結果は何か？

厳格血糖コントロール群での死亡リスクの上昇により、2008年2月予定より17か月早く、平均追跡期間3.5年で試験は終了した。2007年12月10日までのデータで解析した結果。

● Baseline は同等か？

平均年齢 62.2 歳，糖尿病罹病期間 10 年(中央値)，BMI 32.2kg/m²，腹囲 106.8cm，
 心血管疾患既往(厳格治療群 35.6%，標準的治療群 34.8%)，
 女性(38.7%，38.4%)，
 空腹時血糖値(174.9mg/dL，175.7mg/dL)，
 血圧(136.2/74.8mmHg，136.5/75.0mmHg)，
 総コレステロール(両群とも 183.3mg/dL)，
 LDL-C(両群とも 104.9mg/dL)，
 HDL-C: 女性(47.2mg/dL，46.9mg/dL)；男性(38.4mg/dL，38.8mg/dL)，
 トリグリセライド(中央値)(156mg/dL，154mg/dL)，
 カリウム(両群とも 4.5mg/dL)，
 クレアチニン(両群とも 0.9mg/dL)。

治療状況：

- インスリン(34.1%，35.7%)，
- metformin(59.7%，60.0%)，
- SU 薬(50.8%，49.4%)，
- チアゾリジン系(TZD)薬剤(19.5%，19.2%)，
- 降圧薬治療(84.9%，86.0%)，
- ACE 阻害薬(両群とも 53.0%)，
- β 遮断薬(28.7%，29.9%)，
- サイアザイド系利尿薬(26.5%，26.4%)，
- aspirin(54.8%，54.1%)，
- スタチン系薬剤(61.7%，62.4%)

Variable	Intensive Therapy (N= 5128)	Standard Therapy (N= 5123)
Age (yr)	62.2±6.8	62.2±6.8
Female sex (%)	38.7	38.4
Median duration of diabetes (yr)	10	10
Previous cardiovascular event (%)	35.6	34.8
Previous congestive heart failure (%)	4.9	4.8
Race or ethnic group (%) †		
White	64.4	64.5
Black	19.7	18.9
Hispanic	7.0	7.4
Education (%)		
Less than high school	15.7	14.0
High-school graduate	26.1	26.7
Some college	32.7	32.9
College degree or higher	25.5	26.4
Cigarette-smoking status (%)		
Current	14.3	13.7
Former	44.4	44.0
Never	41.3	42.3
Weight (kg)	93.5±18.7	93.6±18.7
Body-mass index	32.2±5.5	32.2±5.5
Waist circumference (cm)	106.8±14.3	106.8±13.8
Blood pressure (mm Hg)		
Systolic	136.2±17.0	136.5±17.2
Diastolic	74.8±10.6	75.0±10.7
Medications (%)		
Insulin	34.1	35.7
Metformin	59.7	60.0
Any sulfonylurea	50.8	49.4
Any thiazolidinedione	19.5	19.2
Any antihypertensive agent	84.9	86.0
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	53.0	53.0
Aspirin	54.8	54.1
Beta-blocker	28.7	29.9
Any thiazide diuretic	26.5	26.4
Statin	61.7	62.4
Glycated hemoglobin (%)		
Mean	8.3±1.1	8.3±1.1
Median	8.1	8.1
Fasting serum glucose (mg/dl)	174.9±56.0	175.7±56.5
Cholesterol (mg/dl)		
Total	183.3±42.1	183.3±41.6
Low-density lipoprotein	104.9±34.0	104.9±33.8
High-density lipoprotein		
Women	47.2±13.0	46.9±12.2
Men	38.4±9.5	38.8±9.8
Median triglyceride (mg/dl)	156	154

Variable	Intensive Therapy (N= 5128)	Standard Therapy (N= 5123)
Potassium (mg/dl)	4.5±0.4	4.5±0.7
Serum creatinine (mg/dl)	0.9±0.2	0.9±0.2

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences between the two study groups at baseline. The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. To convert the values for potassium to millimoles per liter, multiply by 0.2558. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. † Race was self-reported, and patients could check multiple categories.

●有効性のまとめ

[追跡期間中の血糖降下薬投与状況]

metformin: 厳格群 94.7%, 標準群 86.9%,
 インスリン分泌促進剤: 86.6%, 73.8%;
 glimepiride (78.2%, 67.6%),
 repaglinide (50.2%, 17.7%),
 TZD 薬: 91.7%, 58.3%;
 rosiglitazone (91.2%, 57.5%),
 α-グルコシダーゼ阻害薬 (23.2%, 5.1%),
 インクレチン (17.8%, 4.9%);
 exenatide (12.1%, 4.0%),
 インスリン (77.3%, 55.4%),
 ボーラスインスリン (55.3%, 35.0%)。

使用薬剤数:

インスリン非投与; 1~2 剤 (54.6%, 62.9%),
3 剤 (59.1%, 32.8%),
4~5 剤 (10.5%, 2.1%),

インスリン併用; インスリンのみ (17.9%, 17.4%),
1~2 剤 (64.6%, 46.4%),
3 剤 (52.0%, 16.3%),
4~5 剤 (10.3%, 1.2%)

Drug Class and Name	Intensive Therapy (N=5128)		Standard Therapy (N=5123)	
	no. of patients (%)	person-years	no. of patients (%)	person-years
Single class				
Metformin	4856 (94.7)	14,444	4452 (86.9)	12,693
Secretagogue†	4443 (86.6)	12,021	3779 (73.8)	10,059
Glimepiride	4010 (78.2)	9,142	3465 (67.6)	8,955
Repaglinide	2574 (50.2)	4,447	908 (17.7)	1,293
Thiazolidinedione‡	4702 (91.7)	12,844	2986 (58.3)	6,719
Rosiglitazone	4677 (91.2)	12,639	2946 (57.5)	6,563
α-Glucosidase inhibitor§	1191 (23.2)	941	263 (5.1)	200
Incretin¶	911 (17.8)	566	251 (4.9)	175
Exenatide	622 (12.1)	415	204 (4.0)	155
Any insulin	3965 (77.3)	11,902	2837 (55.4)	7,842
Any bolus insulin	2834 (55.3)	6,806	1794 (35.0)	4,336
Combination of classes				
No. of classes without insulin				
1 or 2	2798 (54.6)	2,011	3224 (62.9)	6,612
3	3030 (59.1)	3,681	1681 (32.8)	2,545
4 or 5	539 (10.5)	332	109 (2.1)	67
No. of classes with insulin				
0	916 (17.9)	829	892 (17.4)	1,495
1 or 2	3311 (64.6)	6,603	2375 (46.4)	5,284
3	2668 (52.0)	4,126	834 (16.3)	1,027
4 or 5	526 (10.3)	344	64 (1.2)	36

* Metformin, glimepiride, repaglinide, rosiglitazone, acarbose, and exenatide were provided by a study-supervised formulary. Patients could receive more than one medication or combination of medications and may therefore be counted in more than one category. All individual medications that are listed were prescribed to at least 10% of patients in either group.

† Patients received glimepiride, glyburide, gliclazide, repaglinide, or nateglinide.

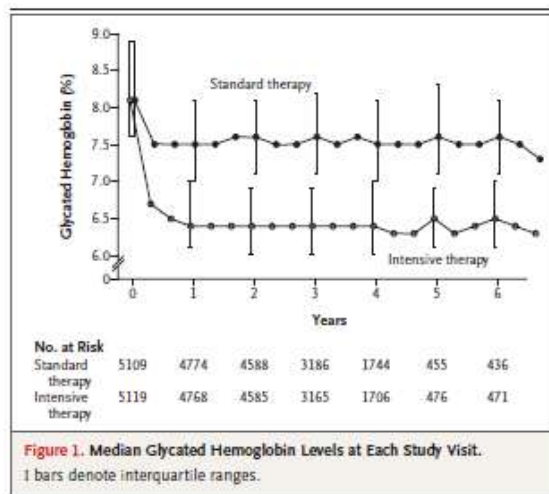
‡ Patients received rosiglitazone or pioglitazone.

§ All the patients in this category received acarbose except one who received miglitol.

¶ Patients received exenatide or sitagliptin.

[HbA1c]

厳格群: 試験開始時 8.1% (中央値) → 4 か月後 6.7% → 1 年後 6.4% で試験終了時まで維持,
標準群: 8.1% (中央値) → 7.5% → 7.5% で試験終了時まで維持。



[血圧, 降圧治療]

降圧治療例は 91%, 92%で血圧は 126.4/66.9mmHg, 127.4/67.7mmHg ($p=0.002/<0.001$)であった。
ACE 阻害薬の使用率は厳格群で低かった (69.7% vs 71.9%, $p=0.02$)。

[一次エンドポイント]

723 例: 厳格群 352 例 (6.9%; 2.11%/年), 標準群 371 例 (7.2%; 2.29%/年):
ハザード比 (HR) 0.90 (95%信頼区間 0.78~1.04, $p=0.16$)。

[二次エンドポイント]

全死亡: 257 例 (5.0%; 1.41%/年) vs 203 例 (4.0%; 1.14%/年): HR 1.22 (1.01~1.46, $p=0.04$),
心血管死: 135 例 (2.6%; 0.79%/年) vs 94 例 (1.8%; 0.56%/年): 1.35 (1.04~1.76, $p=0.02$).
非致死性 MI: 186 例 (3.6%; 1.11%/年) vs 235 例 (4.6%; 1.45%/年): 0.76 (0.62~0.92, $p=0.004$).
非致死性脳卒中: 67 例 (1.3%; 0.39%/年) vs 61 例 (1.2%; 0.37%/年): 1.06 (0.75~1.50, $p=0.74$).
致死性・非致死性うっ血性心不全: 152 例 (3.0%; 0.90%/年) vs 124 例 (2.4%; 0.75%/年); 1.18 (0.93~1.49, $p=0.17$)。

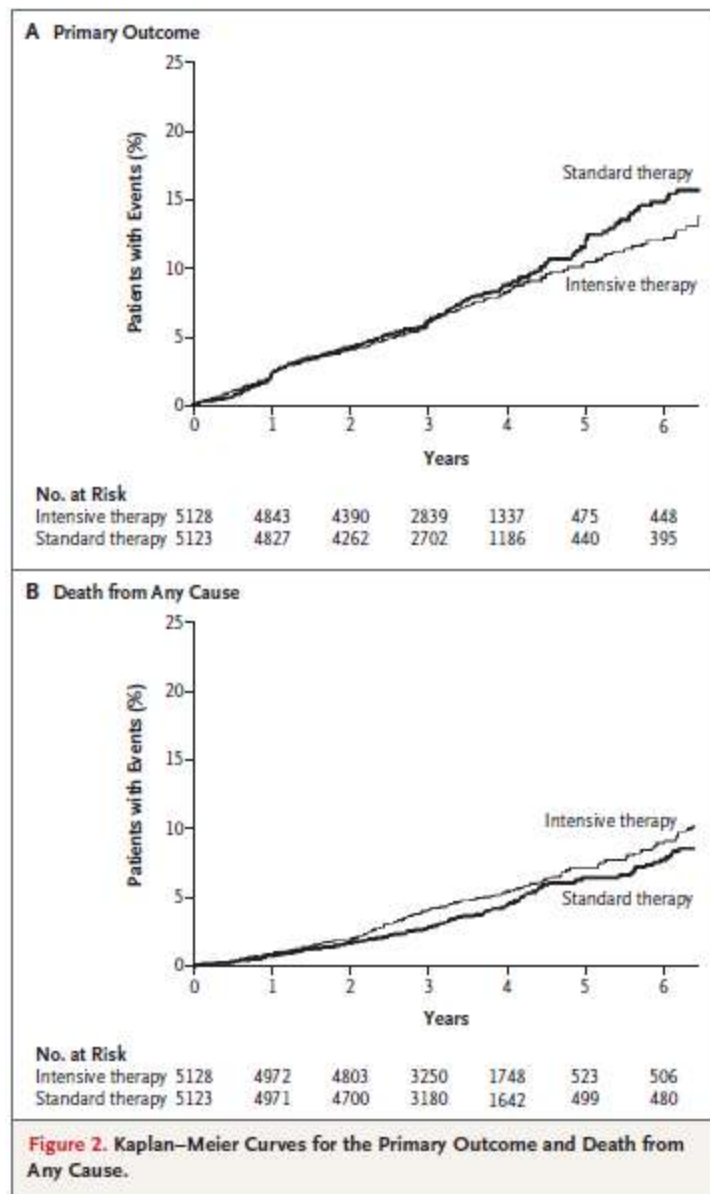


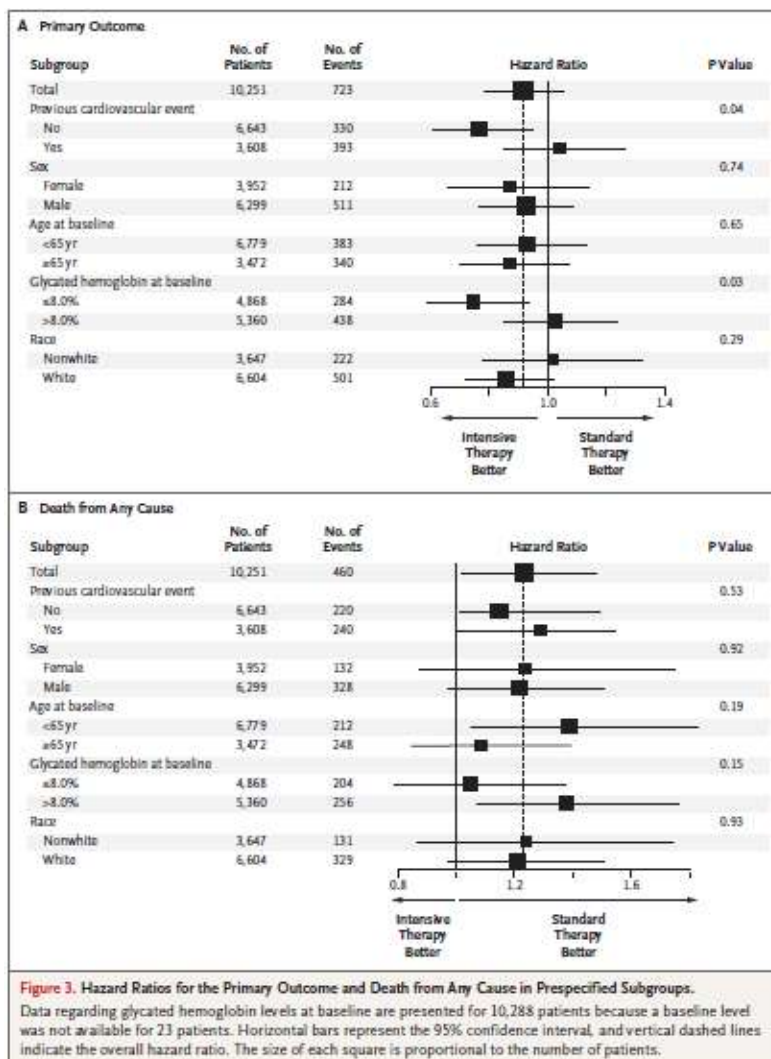
Table 4. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Intensive Therapy (N=5128)		Standard Therapy (N=5123)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	% per yr	no. of patients (%)	% per yr		
Primary outcome	352 (6.9)	2.11	371 (7.2)	2.29	0.90 (0.78–1.04)	0.16
Secondary outcome						
Death						
Any cause	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04
Cardiovascular causes	135 (2.6)	0.79	94 (1.8)	0.56	1.35 (1.04–1.76)	0.02
Nonfatal myocardial infarction	186 (3.6)	1.11	235 (4.6)	1.45	0.76 (0.62–0.92)	0.004
Nonfatal stroke	67 (1.3)	0.39	61 (1.2)	0.37	1.06 (0.75–1.50)	0.74
Fatal or nonfatal congestive heart failure	152 (3.0)	0.90	124 (2.4)	0.75	1.18 (0.93–1.49)	0.17
Causes of death						
Any	257 (5.0)	1.41	203 (4.0)	1.14	1.22 (1.01–1.46)	0.04
Unexpected or presumed cardiovascular disease†	86 (1.7)		67 (1.3)			
Fatal myocardial infarction†	19 (0.4)		13 (0.3)			
Fatal congestive heart failure†	23 (0.4)		16 (0.3)			
Fatal procedure†						
For cardiovascular disease	10 (0.2)		3 (0.1)			
For noncardiovascular disease	1 (<0.1)		3 (0.1)			
Fatal arrhythmia†	4 (0.1)		10 (0.2)			
Fatal stroke†	9 (0.2)		11 (0.2)			
Other cardiovascular disease†	8 (0.2)		10 (0.2)			
Cancer	65 (1.3)		63 (1.2)			
Condition other than cancer or cardiovascular disease‡	50 (1.0)		35 (0.7)			
Undetermined	7 (0.1)		11 (0.2)			

* The primary outcome was the first occurrence of nonfatal myocardial infarction or nonfatal stroke or death from cardiovascular causes. Data within categories are not mutually exclusive, and patients who were classified as having more than one possible cause of death are listed in the relevant categories. Hazard ratios are for the intensive-therapy group as compared with the standard-therapy group.

† This condition was a component of the outcome of fatal cardiovascular disease.

‡ Additional details are provided in the Supplementary Appendix.



●有害事象

治療 (medical assistance) を必要とした低血糖は 3.1%/年 vs 1.0%/年 (低血糖によるものと考えられる死亡が各群 1 例), 3 年目の体重増加は 3.5kg vs 0.4kg, >10kg の増加は 27.8% vs 14.1% で厳格群が有意に多かった。

Table 3. Adverse Events, Clinical Measures, Tobacco Use, and Use of Nonglycemic Medication after Randomization.*

Variable	Intensive Therapy (N=5128)	Standard Therapy (N=5123)	P Value†
Adverse events			
Hypoglycemia — no. (%)			
Requiring medical assistance	538 (10.5)	179 (3.5)	<0.001
Requiring any assistance	830 (16.2)	261 (5.1)	<0.001
Fatal or nonfatal heart failure — no. (%)	152 (3.0)	124 (2.4)	0.10
Motor vehicle accident in which patient was driver — no./total no. (%)	9/5033 (0.2)	14/5036 (0.3)	0.40
Any nonhypoglycemic serious adverse event — no. (%)	113 (2.2)	82 (1.6)	0.03
Fluid retention — no./total no. (%)‡	3541/5053 (70.1)	3378/5054 (66.8)	<0.001
Clinical measures			
Weight gain >10 kg since baseline — no./total no. (%)	1399/5036 (27.8)	713/5042 (14.1)	<0.001
Alanine aminotransferase >3 times ULN — no./total no. (%)§	51/5065 (1.0)	77/5061 (1.5)	0.02
Low-density lipoprotein cholesterol — mg/d¶	90.8±33.5	90.6±34.0	0.74
Blood pressure — mm Hg¶			
Systolic	126.4±16.7	127.4±17.2	0.002
Diastolic	66.9±10.5	67.7±10.6	<0.001
Cigarette-smoking status — no. (%)			
Current (previous 30 days)	505 (9.8)	508 (9.9)	
Former	2524 (49.2)	2467 (48.2)	
Never	2093 (40.9)	2143 (41.8)	
Missing data	6 (0.1)	5 (0.1)	
Use of nonglycemic medication — no./total no. (%)			
Antihypertensive	4664/5127 (91.0)	4714/5123 (92.0)	0.06
Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	3512/5038 (69.7)	3621/5037 (71.9)	0.02
Aspirin	3736/4950 (75.5)	3753/4970 (75.5)	0.98
Beta-blocker	2395/5038 (47.5)	2450/5037 (48.6)	0.27
Statin	4432/5039 (88.0)	4425/5054 (87.6)	0.54

* Plus-minus values are means ±SD. Data within categories are not mutually exclusive. Percentages may not total 100 because of rounding. ULN denotes upper limit of the normal range.
† P values were calculated with the use of Fisher's exact test or a two-sample t-test.
‡ Of the patients with fluid retention, 89% had pretibial edema or ankle swelling, 30% had shortness of breath, 12% had congestive heart failure or pulmonary edema, and 24% had nocturia.
§ The ULN for alanine aminotransferase was 65 U per liter for men and 50 U per liter for women.
¶ Data were obtained from last available measurement at the 12-month visit or later.
|| Smoking status was reported at the last annual visit.

■ 適用について考える

その結果は患者さんに当てはめることができるか？

一応、情報として検討の余地あり。

理病気観が長く、合併症の多い患者さんでインスリン治療中にデータの変動が多い方にはあてはまるかもしれない。

現場で、どのような事前の説明が必要か？どのスタッフにするべきか？

医師の治療方針の確認、専門医の意見との融和、体重管理など食事と運動の教育を各スタッフと調整する

他に知りたいことはないか？

血糖降下をどの程度の期間でどの病態なら、どの値にするとよいのか？

経験的に履病期間の短い 2 型 DM 患者さんでは HbA1c を低めにし、インスリン導入後は低血糖がおきやすくなるため、低血糖に留意して高めに設定している。

このままでよいということか？

年に 1 回 DM 教育入院で糖毒性を下げる治療を行っているが、この介入の効果をみたい。

Glycemia Trial Rationale

- ▶ Observational studies supportive
 - Each 1% higher A1C associated with 18% greater risk of CVD¹
 - CVD–glucose relationship extends into the normal range
- ▶ Clinical trials inconclusive²

Study	Mean A1C (Intense)	Mean A1C (Control)	Relative Risk Reduction for CVD (95% CI)
UKPDS (I/SU)	7.0%	7.9%	16% (0, 29)
UKPDS (Met)	7.4%	8.0%	39% (11, 59)
Kumamoto	7.1%	9.4%	46% (NS)
VACSMD	7.1%	9.3%	-56% (-170, 10)
DIGAMI	7.1%	7.9%	29% (4, 51)
UGDP (IVAR)	FPG 130-146 mg/dL	FPG 170-186 mg/dL	9% (NS)

1. Selvin E, et al. Ann Intern Med. 2004;141:421-431.

2. Goff DC Jr, et al. Am J Cardiol. 2007;99[suppl]:4i-20i.



日本の一般的な医療、歴史的背景と違う点はあるか？

日本人の2型DM患者さんと比べて、BMIが違いすぎる。
この結果を謙虚に受け止めて強化療法の選択には慎重になるが、
日本人に直接外層するには対象患者の特徴があまりにも違いすぎる。

この論文の結果から、何か薬剤師が自施設で取り組めることがないか？

専門医と主治医のかけはし

あなたは PICO に対してどのような対応を勧めますか？