

## scenario

～薬剤師 シナリオ

あなたは、保険薬局の薬剤師 P である。

ある日、3 年前から近くの病院に通院している A さんがやってきた。

A さんは 70 歳の男性で身長 155cm、体重 70kg。他の疾患は無い。体重はこの 1 年で約 7kg 増加して、毎度の外来で主治医に怒られては「いやはや、気を付けます。」と苦笑いしている。しかし、一向に体重が減る気配はない。近頃になり、階段を登ると何秒か胸が痛むことがある、と時々訴えるようになった。負荷心電図や冠動脈 CT も施行されたが、問題はなかった。

HbA1c は、3 年前は 6.5 前後ぐらいで、内服治療だけであった。しかし、体重が増えだしてから血糖コントロールが悪くインスリンを導入、徐々に増量され、現在はインスリン中間型を 14 単位、速効型を 16 単位使用して HbA1c は 7.5 前後である。血糖値は 130—180mg/dl ぐらいのことが多かった。

さてその日、A さんの HbA1c は 8.0 で、いつもよりさらに高値であった。血糖値は 160mg/dl。

主治医は、速効型と中間型両方のインスリン量をふやしてあった。

「どうしたんですか？血糖もヘモグロビンも高いですねえ。何か思い当たることないですか？」

「うーん、別にねえ。いつも通り食べてるんだけどなあ。なんだかインスリンの量が増えちゃってねえー。大丈夫かなあ。ほら、低血糖とか心配だっけよく言われるだろ？」

「でも A さん、必要なんですよ、そのインスリン量が。低血糖がおこった時のブドウ糖もお渡ししておきますから。」

「まあね、太っちゃったし仕方ないかー。」

その数週後、A さんのご家族が来局されて、A さんがあのあとすぐ急性心筋梗塞で循環器科へ入院になったと聞いた。緊急カテーテル治療が行われ、一命をとりとめて、もうすぐ退院できるとのことだった。

「最近胸が痛いって言ってたからねえ。血糖値も高かったし・あの人、もったきちんと治療していればよかったのにねえ。。」

あなたは A さんがまた外来治療をされた時に、どのように指導をしてあげたら良いのだろうか・・と悩んでしまった。ちょうど友人が EBM の勉強会に参加してきて、この中の論文をひとつ読むといいよ。と言った中に糖尿病のことを書いた論文を見つけた。・・・読んでみようか。

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](#)

■ Scenario の PICOT(T:観察期間・治療時期)

P:

Aさん 70歳 155cm DM

3年前: ?kg HbA1c 約6.5% 内服治療

1年前: 63kg

血糖コントロール不良になりだす。

階段を上ると胸痛 → 負荷心電図・冠動脈 CT・

np

インスリン導入

現在 : 70kg

インスリン中間型 14単位・速効型 16単位

HbA1c 約7.5%

血糖値 130~180mg/dl

今日 : HbA1c 8.0%、血糖値 160mg/dl

インスリン増量(中間型・速効型それぞれ)

今日夜:急性心筋梗塞で緊急カテーテル治療

一命を取り留める。

E:

早めの糖尿病再教育入院

(短期強化インスリン療法+食事・運動教育)

or

強化療法

C:

現状の治療

外来での食事・運動教育

O:

心筋梗塞の発症は防げたか?

心筋梗塞の再発予防に繋がるか?

生存期間は延長できるか?

低血糖の頻度を下げられるか?

QOLは上がるか?

コストは下がるか?

T:生存期間中

すぐに治療開始

■ 論文の PECOT

P: 11140人、30歳以上55歳以下

(組み入れ基準)

・2型糖尿病,大血管,小血管障害の既往

・血管疾患の危険因子を1つ以上有する

(除外基準)

・study drug 禁忌

・試験期間、長期インスリン適用が決まっている

E: 厳格血糖コントロール群(5571例):

HbA1c $\leq$ 6.5%を目標に gliclazide MR 30~120mg/

日を投与。その他の SU 薬の投与は不可。目標達成

のためのその他の治療は担当医に委ねたが、プロト

コールでは受診時の HbA1c 値に基づいて gliclazide

を増量, metformin, thiazolidinediones, acarbose,

インスリン(基礎インスリンからの開始を推奨)の追

加・増量とした。

C: 標準血糖コントロール群(5569例):

目標血糖値は参加国のガイドラインに則った。

試験開始時に gliclazide を投与していたものは、

継続投与が必要な場合はその他の SU 薬を投与。

O:

The primary end point:

composite of macrovascular events

・death from cardiovascular causes

・nonfatal myocardial infarction

・nonfatal stroke

and , composite of microvascular events

・new or worsening nephropathy

(i.e., development of macroalbuminuria,

defined as a urinary alb:Cr 比 $\geq$  300  $\mu$ g of

albumin /mg of Cr [33.9 mg / mmol], or

doubling of the serum Cr to at least

200  $\mu$ mol / L [2.26 mg /dl], the need for

renal-replacement therapy, or death due to

renal disease)

・retinopathy

(i.e., development of proliferative

retinopathy, macular edema or

diabetes-related blindness or the use of

retinal photocoagulation therapy).

Secondary end points:

death from any cause, death from

cardiovascular causes,

major coronary events (death due to coronary

heart disease [including sudden death] or

nonfatal myocardial infarction),

total coronary events (major coronary events,

silent myocardial infarction, coronary

revascularization, or hospital admission for

unstable angina),

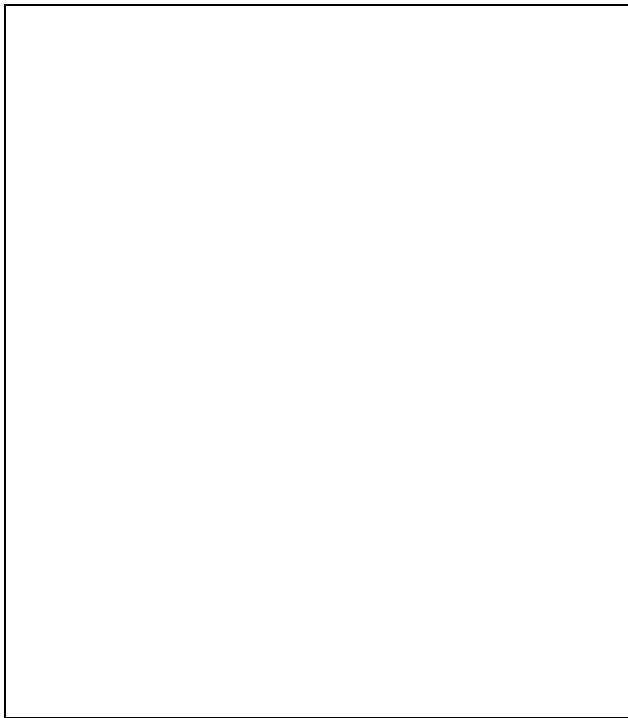
major cerebrovascular events (death due to

cerebrovascular disease or nonfatal stroke),

total cerebrovascular events (major

cerebrovascular events, transient ischemic

attack, or subarachnoid hemorrhage),

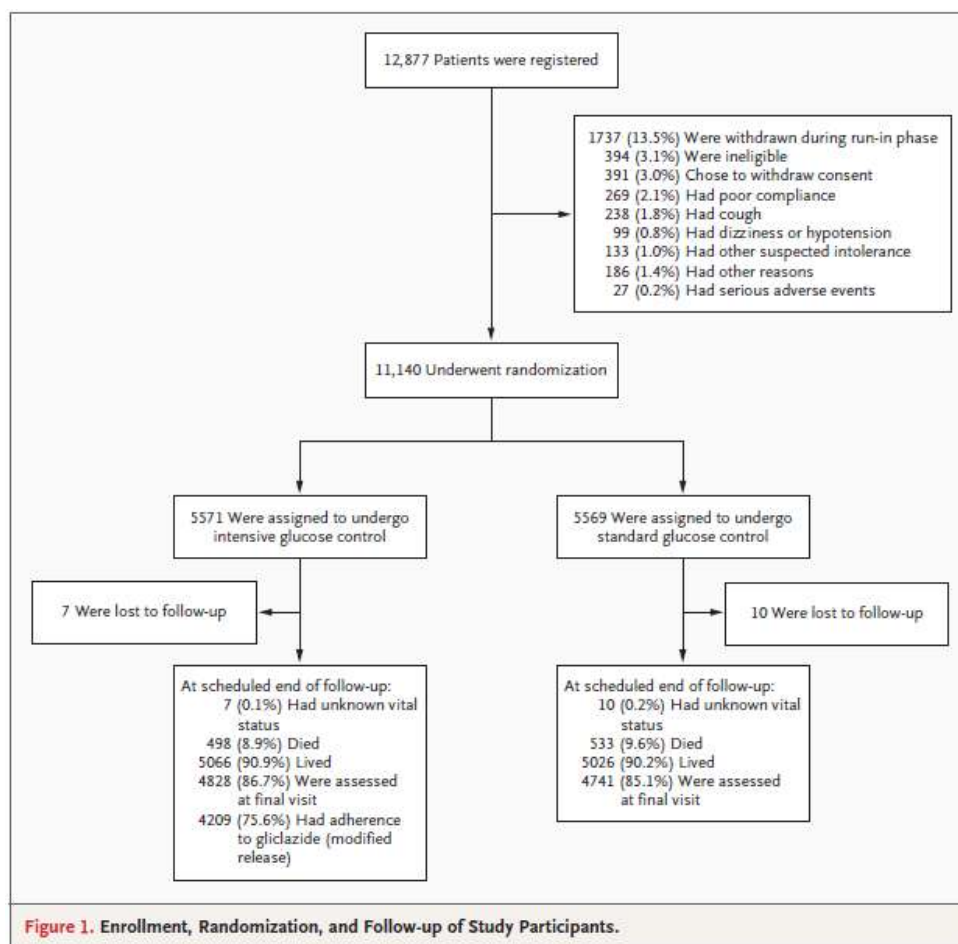


heart failure (death due to heart failure, hospitalization for heart failure, or worsening NYHA class),  
peripheral vascular events,  
all cardiovascular events,  
new or worsening nephropathy,  
new or worsening retinopathy,  
development of microalbuminuria  
(urinary albumin:creatinine 比, 30 to 300 µg / mg [0.34 to 33.9 mg / mmol]),  
visual deterioration,  
new or worsening neuropathy,  
decline in cognitive function (reduction in the Mini-Mental State Examination score by at least 3 points, as compared with the baseline score),  
dementia (satisfying the criteria in the DSM4),  
hospitalization for 24 hours or more.  
Hypoglycemia

T: 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, 2×2 factorial, 多施設(20 개국\*215 施設), intention-to-treat 解析。  
オーストララシア(オーストラリア, ニュージーランド), アジア, ヨーロッパ, 北アメリカ
- ランダム化手法 : stratified according to several factors, 16 study center  
major vascular disease の有無  
6 週間の run-in 期間中, 通常の血糖コントロールは継続し, 降圧試験薬である perindopril, indapamide の合剤を投与。
- Masking : open 評価者は割付を知らない
- 追跡方法 : 強化療法 : months 1, 2, 3, 4, and 6; and every 3 months, 2-year, 4-year  
標準治療 : 3, 4, and 6 months and every 6 months, 2-year, 4-year
- セッティング : 多施設(20 개국, 215 施設, (Asia, Australasia, Europe, North America))
- 追跡期間 : 追跡期間は 5 年(中央値)。  
登録期間は 2001 年 6 月～'03 年 3 月, 試験終了は 2008 年 1 月。
- その他の評価 : blood glucose, glycated hemoglobin, blood pressure, and lipids, as well as adherence to, tolerability of, study treatments  
At the 2-year, 4-year, final visits: the ratio of urinary albumin to creatinine, retinal examination, the Mini-Mental State Examination, quality-of-life assessment
- 試験計画 : 有意差があるので, 症例数は十分足りている。  
計算された症例数: 記載なし  
治療効果の大きさ: 16%(3 年)  
α level: 5%(両側) 検出力: 90%
- 追跡率 :
- group 脱落・中断理由 : ランダム化の前に 13%離脱  
追跡中の両群の治療について(追加された治療)・・・
- Founding : Servier (the major financial sponsor) and the National Health and Medical Research Council of Australia (211086 and 358395). Servier manufactures gliclazide (modified release) and the fixed combination of perindopril and indapamide.



## ■ 結果は何か？

### ● Baseline は同等か？

(患者背景)

平均年齢 66 歳。

最初に糖尿病と診断された平均年齢は 58 歳。

糖尿病罹病期間(厳格血糖コントロール群 7.9 年, 標準コントロール治療群 8.0 年)。

平均 BMI は 28kg/m<sup>2</sup>。

体重(78.2kg, 78.0kg)。

腹囲(99cm, 98cm)。

既往: 主要な大血管障害(32.2%, 32.3%): 心筋梗塞(両群とも 12.0%); 脳卒中(9.2%, 9.1%), 主要な細小血管障害(10.3%, 10.5%): 顕性腎症(3.4%, 3.9%); 眼疾患(7.2%, 7.0%), 微量アルブミン尿(27.0%, 26.7%)。

オーストララシア(13.4%, 13.3%), アジア(両群とも 37.1%), ヨーロッパ(45.6%, 45.7%), 北米(4.0%, 3.9%)。

Characteristic	Baseline		End of Follow-up	
	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)	Intensive Control (N=4828)	Standard Control (N=4741)
Age—yr	66±6	66±6		
Female sex—no. (%)	2376 (42.6)	2357 (42.3)		
Age when diabetes first diagnosed—yr	58±9	58±9		
Duration of diabetes—yr	7.9±6.3	8.0±6.4		
Region—no. (%)				
Australia and New Zealand	744 (13.4)	741 (13.3)		
Asia	2069 (37.1)	2067 (37.1)		
Europe	2538 (45.6)	2545 (45.7)		
North America	220 (4.0)	216 (3.9)		
<b>Previous vascular disease</b>				
History of major macrovascular disease—no. (%)	1794 (32.2)	1796 (32.3)		
Myocardial infarction	668 (12.0)	666 (12.0)		
Stroke	515 (9.2)	508 (9.1)		
Other	683 (12.3)	678 (12.2)		
History of major microvascular disease—no. (%)	571 (10.3)	584 (10.5)		
Macroalbuminuria†	189 (3.4)	215 (3.9)		
Microvascular eye disease‡	403 (7.2)	392 (7.0)		
History of microalbuminuria—no. (%)	1434 (27.0)	1423 (26.7)		
<b>Blood-glucose control</b>				
Glycated hemoglobin, nonstandardized level—%				
Mean ±SD	7.51±1.57	7.52±1.54	6.53±0.91	7.30±1.26
Median	7.2	7.2	6.4	7.0
Interquartile range	6.5–8.2	6.5–8.2	6.0–6.8	6.5–7.9
Glycated hemoglobin, standardized level—%				
Mean ±SD	7.48±1.65	7.48±1.63	6.49±0.99	7.24±1.38
Median	7.2	7.2	6.3	7.0
Interquartile range	6.4–8.2	6.4–8.2	5.9–6.9	6.4–7.9
Fasting blood glucose—mmol/liter				
Mean ±SD	8.51±2.78	8.48±2.76	6.56±1.88	7.75±2.34
Median	7.9	7.9	6.2	7.3
Interquartile range	6.6–9.7	6.6–9.7	5.4–7.3	6.2–8.7
<b>Other major risk factors</b>				
Blood pressure—mm Hg				
Systolic	145.0±21.7	145.0±21.4	135.5±17.6	137.9±18.4
Diastolic	80.8±11.0	80.5±10.8	73.5±9.8	74.3±9.9
Serum cholesterol—mmol/liter				
Low-density lipoprotein	3.12±1.04	3.11±1.02	2.64±0.97	2.65±1.06
High-density lipoprotein	1.26±0.35	1.25±0.35	1.24±0.35	1.25±0.35
Serum triglycerides—mmol/liter				
Median	1.60	1.64	1.45	1.59
Interquartile range	1.20–2.30	1.20–2.30	1.03–2.03	1.10–2.20
Serum triglycerides—μmol/liter	1.95±1.29	1.96±1.29	1.70±1.06	1.82±1.15
Serum creatinine—μmol/liter	86±24	87±27	94±37	91±41
Weight—kg	78.2±16.8	78.0±16.8	78.1±17.5	77.0±16.7
Body-mass index§	28±5	28±5	28±5	28±5
Waist circumference—cm	99±13	98±13	99±14	98±13
Current smoking—no. (%)	793 (14.2)	757 (13.6)	385 (8.1)	350 (7.8)

Characteristic	Baseline		End of Follow-up	
	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)	Intensive Control (N=4828)	Standard Control (N=4741)
<b>Glucose-lowering drug</b>				
Gliclazide (modified release)—no. (%)¶	422 (7.6)	443 (8.0)	4209 (90.5)	80 (1.6)
Other sulfonylurea—no. (%)	3578 (64.2)	3513 (63.1)	89 (1.9)	2606 (57.1)
Metformin—no. (%)	3397 (61.0)	3355 (60.2)	3455 (73.8)	3057 (67.0)
Thiazolidinedione—no. (%)	203 (3.6)	206 (3.7)	788 (16.8)	495 (10.9)
Acarbose—no. (%)	512 (9.2)	448 (8.0)	891 (19.1)	576 (12.6)
Glinide—no. (%)	103 (1.8)	84 (1.5)	58 (1.2)	127 (2.8)
Any oral hypoglycemic drug—no. (%)	5084 (91.3)	5045 (90.6)	4525 (93.7)	4001 (84.4)
Insulin—no. (%)	82 (1.5)	77 (1.4)	1953 (40.5)	1142 (24.1)
None—no. (%)	487 (8.7)	524 (9.4)	42 (1.5)	220 (6.4)
<b>Other drugs</b>				
Aspirin—no. (%)	2460 (44.2)	2435 (43.7)	2665 (57.0)	2503 (54.9)
Other antiplatelet agent—no. (%)	271 (4.9)	235 (4.2)	333 (7.1)	284 (6.2)
Statins—no. (%)	1554 (27.9)	1592 (28.6)	2131 (45.6)	2174 (47.7)
Other lipid-modifying drug—no. (%)	501 (9.0)	435 (7.8)	326 (7.0)	317 (7.0)
Any blood-pressure-lowering drug—no. (%)	4183 (75.1)	4182 (75.1)	4291 (88.9)	4190 (88.4)

\* Plus-minus values are means ±SD. Baseline characteristics were recorded at the first (registration) visit, before the start of the active run-in period. Data are based on the number of patients who attended each visit and who had data for the characteristic. Glycated hemoglobin values were standardized as described in the Supplementary Appendix. To convert the values for blood glucose to milligrams per deciliter, divide by 0.05551. To convert the values for cholesterol to milligrams per deciliter, divide by 0.02586. To convert the values for triglycerides to milligrams per deciliter, divide by 0.01129. To convert the values for creatinine to milligrams per deciliter, divide by 88.4.

† Macroalbuminuria was defined as a urinary albumin:creatinine ratio of more than 300 μg of albumin per milligram of creatinine (33.9 mg per millimole).

‡ Microvascular eye disease was defined as proliferative diabetic retinopathy, retinal photocoagulation therapy, macular edema, or blindness thought to be caused by diabetes in at least one eye.

§ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

¶ The use of gliclazide (modified release) at baseline in the intensive-control group is reported for the first (registration) visit; at the randomization visit, 99% of patients in this group were given the drug.

## ●有効性のまとめ

最終受診時の gliclazide の投与率は 90%、120mg/日投与は 70.4%。

## 治療状況の変化

### [血糖降下薬]

gliclazide: 厳格治療群 (ベースライン時 7.6% → 試験終了時 90.5%),  
標準治療群 8.0% → 1.6%,  
その他の SU 薬: 64.2% → 1.9%, 63.1% → 57.1%,  
metformin: 61.0% → 73.8%, 60.2% → 67.0%,  
thiazolidinedione: 3.6% → 16.8%, 3.7% → 10.9%,  
acarbose: 9.2% → 19.1%, 8.0% → 12.6%,  
glinide: 1.8% → 1.2%, 1.5% → 2.8%,  
全経口血糖降下薬: 91.3% → 93.7%, 90.6% → 84.4%,  
インスリン: 1.5% → 40.5%, 1.4% → 24.1%。

### [その他の薬剤]

aspirin: 44.2% → 57.0%, 43.7% → 54.9%,  
その他の抗血小板薬: 4.9% → 7.1%, 4.2% → 6.2%,  
スタチン系薬剤: 27.9% → 45.6%, 28.6% → 47.7%,  
その他の脂質治療薬: 9.0% → 7.0%, 7.8% → 7.0%,  
降圧薬: 75.1% → 88.9%, 75.1% → 88.4%。

HbA1c: 厳格治療群 (試験開始時 7.5% → 試験終了時 6.5%),  
標準的治療群 (7.5% → 7.3%)。

空腹時血糖値: 154.4mg/dL → 119.0mg/dL,  
153.9mg/dL → 140.7mg/dL。

時間加重平均で厳格治療群は標準治療群に比べ HbA1c は 0.67%, 空腹時血糖は 21.6mg/dL (1.2mmol/L) それぞれ低下した。

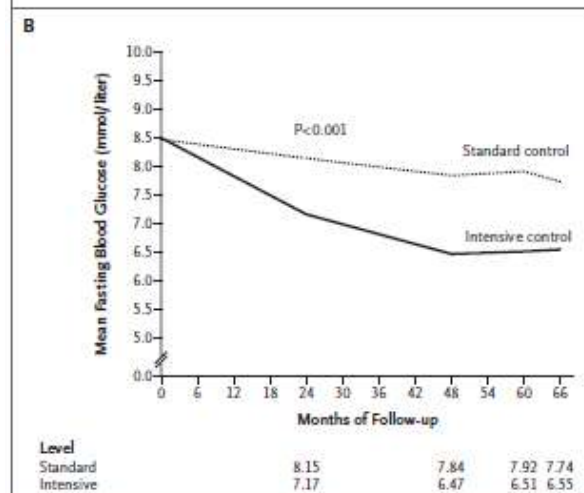
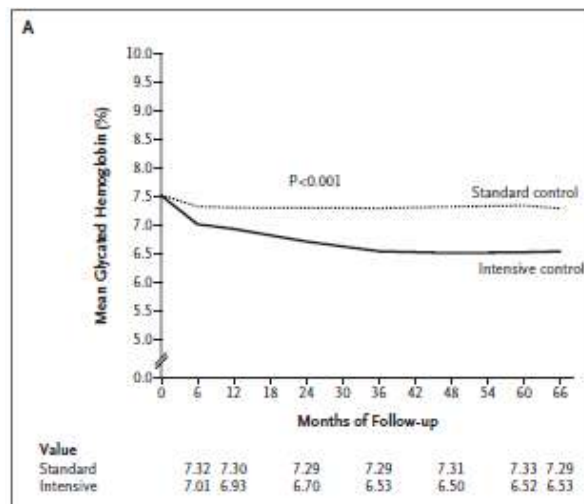
終了時の収縮期血圧は厳格治療群 135.5mmHg, 標準治療群 137.9mmHg で平均差は 1.6mmHg ( $p < 0.001$ ), 体重は厳格治療群の方が 0.7kg 重かった ( $p < 0.001$ )。

### [一次エンドポイント]

- 2125 例発生し, 厳格治療群 18.1% vs 標準治療群 20.0%: ハザード比 (HR) 0.90; 95% 信頼区間 0.82~0.98 ( $p=0.01$ )。  
52 例を 5 年間厳格に血糖コントロール治療をすることにより 1 件の大血管障害あるいは細小血管障害を予防できる。
- 厳格治療は標準治療に比べ細小血管障害を有意に抑制した (9.4% vs 10.9%: HR 0.86; 0.77~0.97,  $P=0.01$ )
- 大血管障害は抑制しなかった (HR 0.94; 0.84~1.06,  $p=0.32$ )。

### [二次エンドポイント]

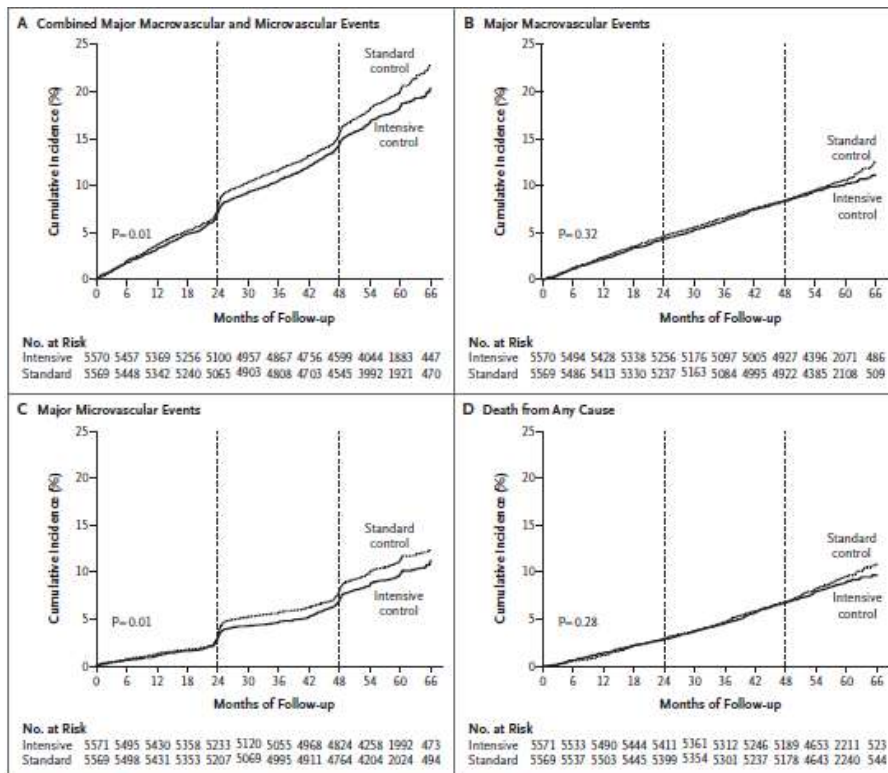
- 死亡:  
心血管死 (HR 0.88; 0.74~1.04,  $p=0.12$ ),  
全死亡 (0.93; 0.83~1.06,  $p=0.28$ )。
- 細小血管障害で厳格治療の抑制効果が大きかったのは, 腎症で (4.1% vs 5.2%: HR 0.79; 0.66~0.93,  $p=0.006$ ), 網膜症への有意な有効性はみられなかった。
- 血糖降下治療と降圧治療間の相互作用は認められなかった (全  $p > 0.50$ )。



**Figure 2. Glucose Control at Baseline and during Follow-up, According to Glucose-Control Strategy.**

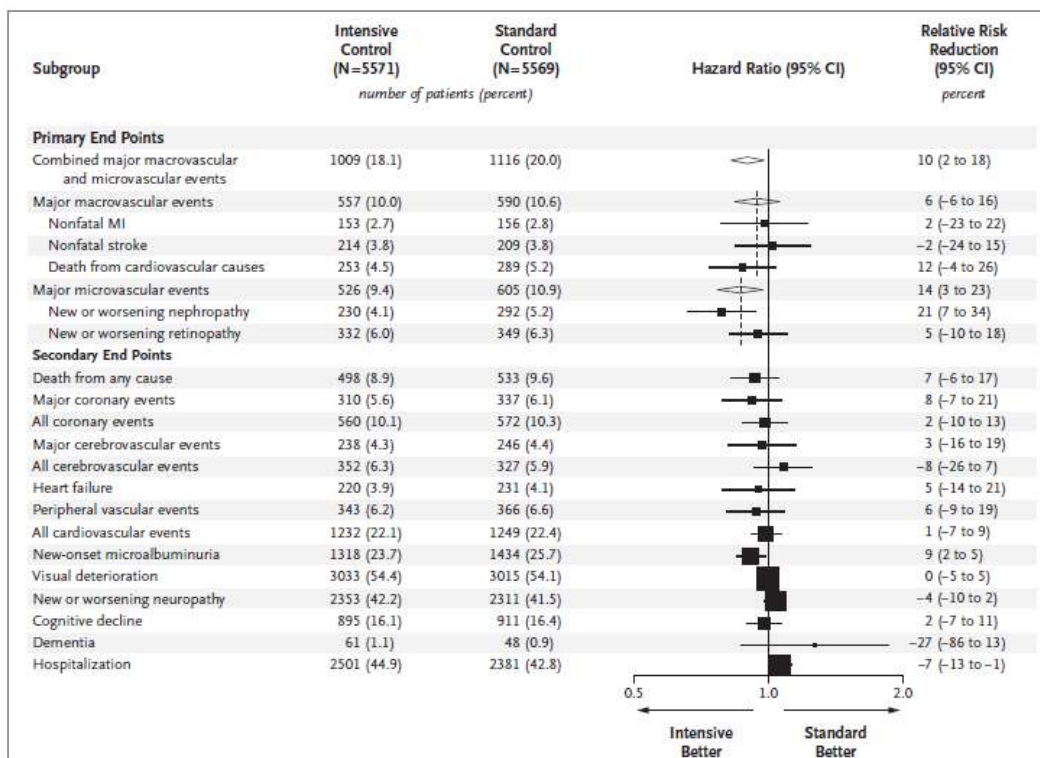
Data are shown for mean glycated hemoglobin (Panel A) and mean fasting blood glucose (Panel B). The average difference between the intensive-control group and the standard-control group for the follow-up period was 0.67 percentage point (95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.70) for glycated hemoglobin and 1.22 mmol per liter (21.9 mg per deciliter) (95% CI, 1.15 to 1.28 [20.8 to 23.0]) for fasting blood glucose.





**Figure 3. Cumulative Incidences of Events, According to Glucose-Control Strategy.**

The hazard ratios for intensive glucose control as compared with standard glucose control were as follows: for combined major macrovascular or microvascular events, 0.90 (95% confidence interval [CI], 0.82 to 0.98) (Panel A); for major macrovascular events, 0.94 (95% CI, 0.84 to 1.06) (Panel B); for major microvascular events, 0.86 (95% CI, 0.77 to 0.97) (Panel C); and for death from any cause, 0.93 (95% CI, 0.83 to 1.06) (Panel D). The vertical dashed lines indicate the 24-month and 48-month study visits, at which additional data on microvascular events were collected, specifically the ratio of urinary albumin to creatinine and results of a retinal examination. For events relating to these data, the event time was recorded as the date of the visit. The curves were truncated at month 66, by which time 99% of the events had occurred. The effects of treatment (hazard ratios and P values) were estimated from unadjusted Cox proportional-hazard models that used all the available data.



**Figure 4. Relative Effects of Glucose-Control Strategy on All Prespecified Primary and Secondary Outcomes.**

The diamonds incorporate the point estimates, represented by the vertical dashed lines, and the 95% confidence intervals of the overall effects within categories; for subcategories, black squares represent point estimates (with the area of the square proportional to the number of events), and horizontal lines represent 95% confidence intervals. The hazard ratios and relative risk reductions are given for intensive glucose control as compared with standard glucose control.



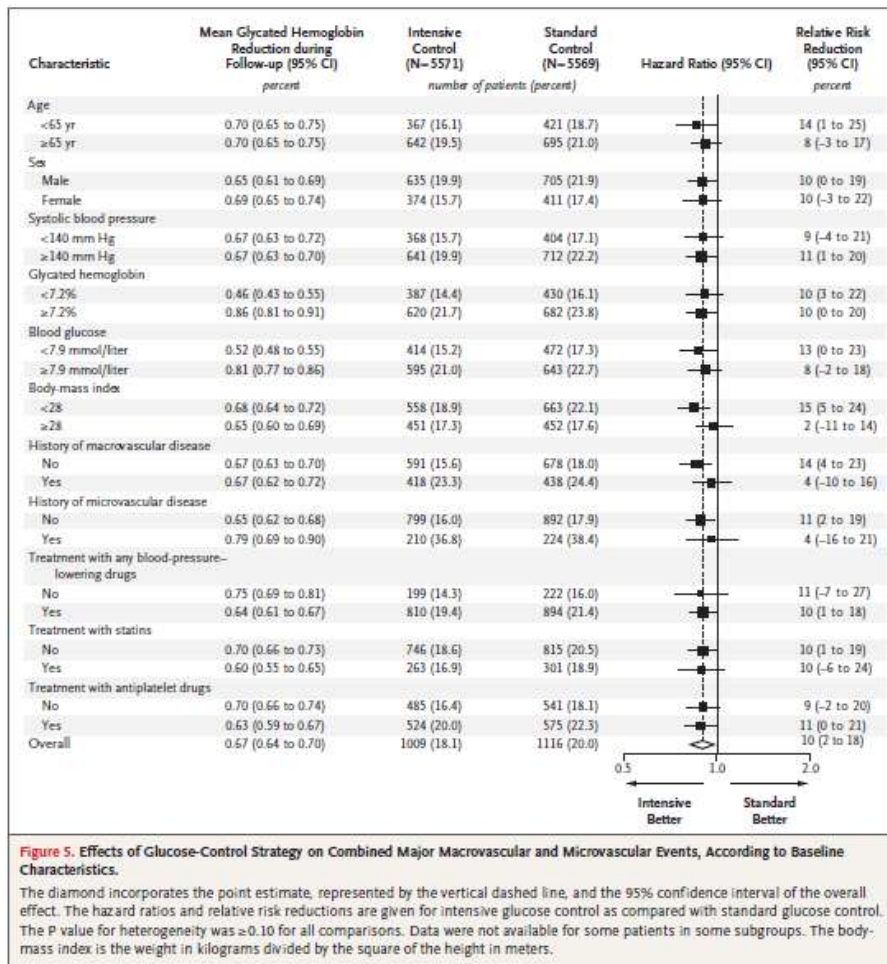


Figure 5. Effects of Glucose-Control Strategy on Combined Major Macrovascular and Microvascular Events, According to Baseline Characteristics.

The diamond incorporates the point estimate, represented by the vertical dashed line, and the 95% confidence interval of the overall effect. The hazard ratios and relative risk reductions are given for intensive glucose control as compared with standard glucose control. The P value for heterogeneity was  $\geq 0.10$  for all comparisons. Data were not available for some patients in some subgroups. The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

### ●有害事象

重症の低血糖の頻度は高くなかったが、厳格治療群の方が多かった(2.7% vs 1.5%:HR 1.86;1.42~2.40,  $p < 0.001$ )。

### ■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。

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？

他に知りたいことはないか？

履病期間の長いDM患者は履病期間の短いDM患者と比べて、本当に低血糖を起こしやすいのか？

日本の一般的な医療、歴史的背景と違う点はあるか？

日本ではSU剤の第1選択はグリメピリド。薬剤による差はあるのか？

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？

できれば、主治医とDM専門医の意見を反映させる繋ぎ役に徹する。

あなたはPICOに対してどのような対応を勧めますか？

合併症の予防に教育入院などの、患者のエンパワメントを促す治療介入を医師にすすめてみる。

あなたが薬剤師Pなら、退院後に来局されたAさんにどのような指導を行いますか？

これを機に、再イベント予防のために、Aさんが自分で取り組みそうな生活習慣の改善に力を貸したい。