

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理

(2) 糖尿病

推奨

1. 糖尿病患者では血糖のコントロールが推奨される(グレードC1)。
2. 2型糖尿病患者では血圧の厳格なコントロールが推奨される(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推奨される(グレードA)。

●エビデンス

糖尿病は脳梗塞の確立された危険因子である¹⁻⁴⁾ (Ib)。2型糖尿病では血糖のコントロールにより細小血管症(網膜症、腎症、末梢神経障害)は減少する。一方、大血管症である脳梗塞は、血圧の厳格な管理により糖尿病患者の脳梗塞発症率を減少させることができる^{5,6)} (Ib)。脳梗塞の発症予防には、糖尿病を含む危険因子(高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙)を包括的にコントロールすることが必要である^{7,8)}。

UKPDS 34では、血糖のコントロールに加えて、血圧を厳格にコントロールした群(平均144/82mmHg)は、緩やかなコントロール群(平均154/87mmHg)に比べて、致死的・非致死的脳卒中が44%減少した⁹⁾。さらにHOT研究¹⁰⁾などから糖尿病患者においては、降圧目標は低めにしたほうが良いと考えられており、日本の『高血圧治療ガイドライン2009』¹¹⁾では糖尿病患者の降圧目標は130/80mmHg未満となっている。

Medical Research Council(MRC)/British Heart Foundation(BHF) Heart Protection Study(HPS)¹²⁾のサブ解析では、糖尿病患者においてシンバスタチン40mg投与群で全脳卒中発症の相対危険度が24%低下、虚血性脳卒中では28%の低下を認めた(Ib)。冠動脈疾患の既往を有さない2型糖尿病患者を対象としたCollaborative Atorvastatin Diabetic Study(CARDS)¹³⁾では、アトルバスタチン10mg投与群でLDL-コレステロールの低下に伴い、脳卒中発症相対危険度は48%減少した(Ib)。

Cholesterol Treatment Trialists(CTT研究)¹⁴⁾によると、14件の試験データによる18,686例の糖尿病患者におけるメタアナリシスでは、血管病変の有無や試験開始時のLDLコレステロールの値に関係なく、スタチンは脳卒中を含む血管イベントの発生を低下させた(Ia)。これらの結果から、糖尿病患者における脳卒中発症予防には、スタチンによる脂質管理が有効である。

PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events(PRO active) Study¹⁵⁾では、心血管疾患の既往を有する2型糖尿病患者を対象とし、インスリン抵抗性改善薬ピオグリダゾンの心血管イベント発症予防効果を検討した。全死亡、非致死的心筋梗塞(無症候性心筋梗塞を除く)、脳卒中を含む主要二次エンドポイントの発生リスクは、ピオグリダゾン内服群で16%と有意に低下した(Ib)。

(附記)

PRO active Studyの脳卒中発症サブ解析¹⁶⁾では、脳卒中の既往のある患者のみでピオグリダゾンによる脳卒中発症抑制効果が明らかとなった。脳卒中の既往のない患者における脳卒中発症予防効果は認められなかった。

引用文献

- 1) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979 ; 241 : 2035-2038
- 2) Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. JAMA 1987 ; 257 : 949-952
- 3) Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes 1992 ; 41 : 202-208
- 4) 大村隆夫, 上田一雄, 清原裕, 他. 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連 久山町研究. 糖尿病 1993 ; 36 : 17-24
- 5) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 ; 352 : 837-853
- 6) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998 ; 317 : 703-713
- 7) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial Intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-591
- 8) 日本糖尿病学会. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 改訂第2版. 東京 : 南江堂 ; 2007
- 9) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 ; 352 : 854-865
- 10) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998 ; 351 : 1755-1762
- 11) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009. 東京 : 日本高血圧学会 ; 2009
- 12) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003 ; 361 : 2005-2016
- 13) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004 ; 364 : 685-696
- 14) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins : a meta-analysis. Lancet 2008 ; 371 : 117-125
- 15) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. Lancet 2005 ; 366 : 1279-1289
- 16) Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke : results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke 2007 ; 38 : 865-873