

CITATION: Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, 2014 Issue 2. Art. No.: CD009122 DOI: 10.1002/14651858.CD009122.pub2.

CRG名: Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group

[最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月: 21 December 2012

Clib issue No.; N/U: 2014 Issue 2; New

アブストラクト

背景: 臨床ガイドラインで推奨されている1型糖尿病患者の血糖目標値は様々で、2型糖尿病患者対象の最近の研究からは、非常に低い目標値を設定すると死亡リスクが高まるおそれが見られている。

目的: 1型糖尿病患者における集中的血糖コントロールと従来式血糖コントロールがもたらす効果を長期合併症に関して比較検討し、非常に低い、ほぼ正常な血糖値によって利益が追加されるかどうかを明らかにすること。

検索戦略: コクラン・ライブラリ、MEDLINEおよびEMBASEの各データベースで、システマティックな文献検索を実施した。いずれのデータベースも、最終検索日は2012年12月であった。

選択基準: 1型糖尿病を対象とし、試験治療群で異なる血糖目標値が設定され、少なくとも1年フォローアップした全ランダム化比較試験(RCT)についてレビューした。

データ収集と分析: レビューア2名が個別にデータを抽出し、研究のバイアスリスクを評価し、意見の相違は合意を形成して解決した。研究の総合的質は、「Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation」(GRADE)システムで評価した。主要解析にはランダム効果モデルを使用し、その結果は、二値アウトカムの場合、リスク比に95%信頼区間(CI)を併記した。

主な結果: 選択基準を満たす試験として、患者計2,230例対象の試験12件が同定された。各研究の患者集団は様々で、小児が含まれていた研究が1件、腎移植後の患者が含まれていた研究が1件、新規診断成人患者を対象とした研究が1件、ベースラインで患者に網膜症またはマイクロアルブミン尿がみられた研究が数件あった。各研究の平均フォローアップ期間は、1~6.5年まで様々であった。研究の大多数は1980年代に実施され、全試験が欧州か北米で実施されていた。介入の性質により、盲検下で実施可能であった研究はなかったため、施行バイアスリスク、特に低血糖などの主観的アウトカムの施行バイアスリスクが全研究で認められた。研究の50%は、少なくとも他の1カテゴリーでバイアスリスクが高いと評価された。

集中的血糖コントロール下では、従来式治療に比べて微小血管性合併症を発症するリスクが以下に関して低減された: a) 網膜症: 23/371例(6.2%)対92/397例(23.2%); RR 0.27[95%信頼区間(CI)0.18~0.42]; P<0.00001; 参加者768例; 試験2件; エビデンスの質は高い; b) 腎症: 119/732例(16.3%)対211/743例(28.4%); RR 0.56(95%CI 0.46~0.68); P<0.00001; 1475例; 試験3件; エビデンスの質は中等度; c) ニューロパチー: 29/586例(4.9%)対86/617例(13.9%); RR 0.35(95%CI 0.23~0.53); P<0.00001; 1203例; 試験3件; エビデンスの質は高い。これら合併症の発症後の進行については、効果は弱い(網膜症)か、またはみられなかった可能性があり[腎症: RR 0.79(95%CI 0.37~1.70); P = 0.55; マイクロアルブミン尿のある参加者179例; 試験3件; エビデンスの質は非常に低い]、ニューロパチーの進行に関する十分なデータは得られなかった。網膜症に関しては、少なくとも2年間フォローアップした研究では、集中的血糖コントロールが進行リスクを低減したのに対し[85/366例(23.2%)対154/398例(38.7%); RR 0.61(95%CI 0.49~0.76); P<0.0001; 参加者764例; 試験2件; エビデンスの質は中等度]、一方でわずか1年間の集中的血糖コントロー

ルの後に、網膜症の初期悪化を示すエビデンスが認められた[17研究(3417例)対比(14,006) Quality R₁₂ 2.32(95%CI 1.16~4.63);P=0.02;96例;試験2件;エビデンスの質は低い]。重大な大血管アウトカム(脳卒中および心筋梗塞)の発生頻度は非常に低く、これらのアウトカム指標に関して確かなエビデンスを確立することはできなかった(エビデンスの質は低い)。

集中的血糖コントロールは重度低血糖リスクを高めることが分かったが、結果に異質性があり、唯一「Diabetes Complications Clinical Trial」(DCCT)では、集中的治療下での重度低血糖エピソードの明らかな増加が示された。試験における参加者のベースライン時ヘモグロビンA1c(HbA1c)別のサブグループ解析から(エビデンスの質は低い)、低血糖リスクは試験開始時のHbA1c値が比較的低い(< 9.0%)患者のみで増大する可能性が示唆されている。また、レビューした研究のうち数件では、集中的血糖コントロール下の大幅な体重増加も示され、ケトアシドーシスのリスクが集中的試験治療群でインスリンポンプが使用された研究のみで増大していた(エビデンスの質は非常に低い)。

全体的に見ると、全原因死亡率は、末期糖尿病性腎症の治療としての腎臓同種移植について検討した1件を除く全研究で非常に低かった(エビデンスの質は中等度)。健康関連QOLは、DCCT試験のみで報告され、介入群と対照群の間に統計学的有意差はなかった(エビデンスの質は中等度)。さらに、費用に関するデータが公表された試験はDCCTのみで、潜在的な糖尿病合併症の減少を考えると、集中的血糖コントロールは非常に費用対効果が高いことが示唆された(エビデンスの質は中等度)。

レビューアの結論: 厳格な血糖コントロールは、微小血管性糖尿病合併症の発症リスクを低減する。利益を示すエビデンスは、主に、本症早期の若年患者を対象とした研究で得られている。利益は、重度低血糖などのリスクと比較検討する必要があり、診療では患者教育が重要な側面となる。厳格な血糖コントロールの効果は、ひとたび合併症が起こると減弱すると思われる。しかし、この問題についてはさらに研究を進める必要がある。さらに、厳格な血糖コントロールが高齢患者集団や大血管疾患患者にもたらす効果に関してRCTで得られたエビデンスは不足している。現在、具体的な血糖目標値の確かなエビデンスがないため、治療目標は、年齢、病勢の進行、大血管リスク、ならびに患者の生活習慣や疾患管理能力を考慮に入れて、個別化する必要がある。

平易な要約(Plain language summary)

1型糖尿病における集中的血糖コントロールと従来式血糖コントロールとの比較

レビュー上の疑問 本レビューの主な目的は、1型糖尿病患者における厳格な血糖コントロール(「集中的」血糖コントロール)の良好なアウトカムと不良なアウトカムを、治療目標をそれより低く設定した場合(「従来式」血糖コントロール)と比較検討することでした。

背景

1型糖尿病の治療では、インスリン補充による血糖コントロールが一生行われます。血糖が非常に低くなるエピソードを回避しながら「良好な」血糖コントロールを達成することが1型糖尿病患者の主な治療目標であるという見解が一般的です。ところが、臨床ガイドラインで推奨されている血糖目標値は様々です。

研究特性

参加者計2,230例の関連性のある研究12件が同定されました。各研究の参加者集団は、年齢、罹病期間、既存の糖尿病合併症に大きなバラツキがありました。各研究の平均フォローアップ期間は、1~6.5年まで様々でした。研究の大多数は1980年代に実施され、全研究が欧州か北米で実施されたものでした。

主な結果

集中的血糖コントロールは、網膜症(眼疾患)、腎症(腎臓疾患)やニューロパチー(神経疾患)などの微小血管性糖尿病合併症の発症リスクの低減に非常に有効であることが分かりました。糖尿病合併症の網膜症を発症した

のは、従来式血糖コントロールの1,000例あたり292例に比べて、集中的血糖コントロールでは1,000例あたりCare 63例でした。糖尿病合併症の腎症を発症したのは、従来式血糖コントロールの1,000例あたり284例に比べて、集中的血糖コントロールでは1,000例あたり159例でした。糖尿病合併症のニューロパチーを発症したのは、従来式血糖コントロールの1,000例あたり139例に比べて、集中的血糖コントロールでは1,000例あたり49例でした。

網膜症の進行については認められた効果が弱かったのに対して、腎症の進行については、参加者がひとたびマイクロアルブミン尿(腎臓から少量の蛋白アルブミンが尿中に漏出)を発症すると、厳格な血糖コントロールの利益を示す明確なエビデンスは認められず、ニューロパチーの進行に関しては十分なデータが得られませんでした。

重大な大血管アウトカム(脳卒中や心筋梗塞)の発生頻度は非常に低かったため、今回レビューした研究から決定的な結論を導くことはできませんでした。

集中的血糖コントロールは重度低血糖が起こるリスクを高めるおそれがあることが分かりましたが、各研究の結果にバラツキがあり、集中的な治療を受けている間に重度低血糖エピソードが明らかに増加することを示した大規模な研究は1件しかありませんでした。研究開始時のヘモグロビンA1c(HbA1c)値(血糖コントロールの長期指標)別の解析では、集中的血糖コントロールに伴う低血糖のリスクは、研究開始時のHbA1c値が比較的低かった(9.0%未満)人のみで増加する可能性が示唆されています。

健康関連QOL、原因を問わない死亡および費用に関するデータはほとんどありませんでした。全体的には、ほぼすべての研究で非常に低い死亡率が示されました。集中的血糖コントロールが健康関連QOLに及ぼす効果ははっきりせず、利益または有害性と一致していました。ある研究では、集中的血糖コントロールは、将来、糖尿病合併症が減少する可能性を考えれば、費用対効果が高い可能性があるとして報告されました。

厳格な血糖コントロールは、微小血管性糖尿病合併症の発症リスクを低減しました。本レビューで確認された主な利益は、若年の早期糖尿病患者を対象とした研究で得られました。重度低血糖のリスクを回避するため、これらの介入では適切な患者教育が重要となります。厳格な血糖コントロールの効果は、ひとたび合併症が起こると減弱します。しかし、この問題についてはさらに研究を進める必要があります。さらに、厳格な血糖コントロールが高齢患者集団や大血管疾患患者にもたらす効果に関してランダム化比較試験で得られたエビデンスは不足しています。現在、具体的な血糖目標値の確かなエビデンスがないため、治療目標は、年齢、疾患の進行、大血管リスク、ならびに患者の生活習慣や疾患管理能力を考慮に入れて、個別化する必要があります。

エビデンスの質

アウトカムの大半では、エビデンスの総合的質が中等度または低度と評価されました[「Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation」(GRADE)システムで解析]。

データの最新性

このエビデンスは、2012年12月の時点で最新です。

(監訳 曽根 正好)

翻訳公開日: 2015年5月29日

ご注意: この日本語訳は、臨床医、疫学研究者などによる翻訳のチェックを受けて公開していますが、訳語の間違いなどお気づきの点がございましたら、Minds事務局までご連絡ください。なお、コクラン・ライブラリは年12回改定版が発行されます。Mindsでは最新版の日本語訳を掲載するよう努めておりますが、編集作業に伴うタイム・ラグが生じている場合もあります。ご利用に際しては、最新版(英語版)の内容をご確認ください。