

CITATION:Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrom LH, Almdal T. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD009008. DOI: 10.1002/14651858.CD009008.pub2.
CRG名:Metabolic and Endocrine Disorders Group.

[最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月:4 August 2011
Clib issue No.;N/U:2013 Issue 4; Update

アブストラクト

背景:2型糖尿病(T2DM)は世界中で増加している疾患である。T2DM患者におけるスルホニルウレア剤の治療効果が他の抗糖尿病薬と比べ優れているか、同等または劣っているかについては未だ議論の余地がある。

目的:T2DM患者におけるスルホニルウレア剤単剤療法の有効性を、プラセボ、非介入、他の抗糖尿病薬による介入と比較する。

検索戦略:コクラン・ライブラリ、MEDLINE、EMBASE、Science Citation Index Expanded、LILACS、CINAHL(全て2011年8月まで)に掲載された報告から、本レビューの選択基準に適合する試験を検索した。

選択基準:18歳以上のT2DM患者を24週間以上スルホニルウレア単剤療法にランダム化している臨床試験を選択した。

データ収集と分析:2名のレビューアが独立にバイアスリスクを評価した。主要アウトカムは総死亡率および心血管系による死亡率とした。副次的アウトカムは他の患者にとって重要なアウトカムおよび代謝変数とした。二値アウトカムの治療効果の解析には、可能な限りリスク比(RR)と95%信頼区間(95% CI)を用いた。連続値アウトカムの治療効果の解析には、平均差と95% CIを用いた。バイアスリスクの評価も実施した。試験の逐次解析を行い、介入群間で10%の相対リスク減少(RRR)をもたらす強固なエビデンスが創出できるかについて評価した。

主な結果:22,589例が参加した72件のランダム化比較試験(RCT)を選択した。9,707例がスルホニルウレア剤投与群に、12,805例がコントロール介入群にランダム化されていた。介入期間は24週~10.7年とばらっていた。全バイアス評価項目が低リスクであると判定された試験はなかった。患者にとって重要なアウトカムはほとんど報告されなかった。

第1世代スルホニルウレア剤(FGS)とプラセボあるいはインスリン投与には、総死亡率に統計学的に有意な差は認められなかった[プラセボとの比較:RR 1.46、95% CI 0.87~2.45、P = 0.15、2件の試験、553例、バイアスリスク高(HRB);インスリンとの比較:RR 1.18、95% CI 0.88~1.59、P = 0.26、2件の試験、1,944例、HRB]。FGSとプラセボとの比較では、心血管系の死亡率に統計学的有意差が認められ、プラセボのほうが良好であった(RR 2.63、95% CI 1.32~5.22、P = 0.006、2件の試験、553例、HRB)。FGSとインスリンとの比較では、心血管系の死亡率に統計学的有意差は認められなかった(RR 1.36、95% CI 0.68~2.71、P = 0.39、2件の試験、1,944例、HRB)。FGSと α -グルコシダーゼ阻害剤との比較では、有害事象に統計学的有意差が認められ、FGSのほうが良好であった(RR 0.63、95% CI 0.52~0.76、P = 0.01、2件の試験、246例、HRB)。有害事象による脱落例もFGSの方が統計学的有意に少なかった。(RR 0.28、95% CI 0.12~0.67、P = 0.004、2件の試験、246例、HRB)。

第2世代スルホニルウレア剤(SGS)とメトホルミン(RR 0.98、95% CI 0.61~1.58、P = 0.68、6件の試験、3,528例、HRB)、チアゾリジンジオン(RR 0.92、95% CI 0.60~1.41、P = 0.70、7件の試験、4,955例、

HRB)、インスリン(RR 0.96、95% CI 0.79~1.16、7件の試験、1,642例、HRB)またはメグリチニド(RR 0.97、95% CI 0.27~3.53、P = 0.97、7件の試験、2,038例、HRB)との比較では、心血管系の死亡率に統計学的有意な効果は認められなかった。SGSとチアゾリジンジオンおよびメグリチニドとの比較では、非致死性大血管性アウトカムの総計に統計学的有意差は認められなかった。一方、SGSとメトホルミンとの比較では、非致死性大血管性アウトカムの総計に統計学的有意差が認められ、SGSの方が良好であった(RR 0.67、95% CI 0.48~0.93、P = 0.02、3,018例、3件の試験、HRB)。非致死性大血管性アウトカムの定義は試験毎に異なっていた。SGSとメトホルミン、チアゾリジンジオン、メグリチニドの比較では、非致死性心筋梗塞に統計学的有意差は認められなかった。小血管性アウトカムに関するメタ解析は実施することができなかった。SGSとプラセボ、メトホルミン、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、メグリチニドとの比較では、有害事象に統計学的有意差は認められなかった。SGSと α -グルコシダーゼ阻害剤との比較では、有害事象による脱落に統計学的有意差が認められ、SGSのほうが良好であった(RR 0.48、95% CI 0.24~0.96、P = 0.04、9件の試験、870例、HRB)。SGSとメグリチニドの比較では、重度の低血糖症のリスクに統計学的有意差は認められなかった。SGSとメトホルミンおよびチアゾリジンジオンとの比較では、重度の低血糖症に統計学的有意差が認められ、メトホルミン(RR 5.64、95% CI 1.22~26.00、P = 0.03、4件の試験、3,637例、HRB)およびチアゾリジンジオン(RR 6.11、95% CI 1.57~23.79、P = 0.009、6件の試験、5,660例、HRB)のほうが良好であった。

第3世代スルホニルウレア剤(TGS)は総死亡率、心血管系死亡率、非致死性大血管性および小血管性アウトカムのメタ解析に組み入れることはできなかった。TGSとチアゾリジンジオンとの比較では、有害事象に関して統計学的有意差が認められ、TGSの方が良好であった(RR 0.88、95% CI 0.78~0.99、P = 0.03、3件の試験、510例、HRB)。TGSとチアゾリジンジオンとの比較では、有害事象による脱落に統計学的有意差は認められなかった。TGSと他の比較因子との比較は、データ不足のため実施できなかった。

SGSとFGSとの比較では、総死亡率、心血管系死亡率、非致死性大血管性または小血管性アウトカム、有害事象に関するメタ解析を実施することはできなかった。

健康に関連するQOL、介入コストのメタ解析はデータ不足により実施できなかった。

試験の逐次解析では、死亡率アウトカム、血管性アウトカムあるいは重度の低血糖症の解析について、介入群間でのRRR 10%を満たす強固なエビデンスの基準に到達する解析はなかった。

レビューアの結論: RCTからは、スルホニルウレア単剤療法を開始すべきか否かの決断を支持するには不十分なエビデンスしか得られなかった。患者にとって重要なアウトカムに関するデータは欠落している。よって、バイアスリスクが低く、患者にとって重要なアウトカムにも着目した、大規模かつ長期間のランダム化臨床試験が必要である。

平易な要約(Plain language summary)

2型糖尿病患者におけるスルホニルウレア単剤療法

スルホニルウレア剤は2型糖尿病患者に広く使われています。スルホニルウレアには膵臓からのインスリンの分泌を促し、血液中のインスリンレベルを高めることで血糖を下げる働きがあります。2型糖尿病患者に対するスルホニルウレア単剤療法の有効性を他の治療法と比較評価するためのシステマティック・レビューに72件の試験が選ばれました。全体で22,589例が参加しました。スルホニルウレア投与群にランダム化された患者数は9,707例であり、比較療法群にランダム化されたのは12,805例でした。介入期間は24週~10.7年とばらついていました。全ての試験に欠点(バイアスリスク)があり、また個々の比較における参加者が少なかつたためにランダムエ

ラー(偶発的に生じる誤差)のリスクも高くなっています。死亡率および糖尿病の合併症に関するデータはほとんど見られず、不完全でした。αグルコシダーゼ阻害剤(アカルボース等)では、第2世代スルホニルウレア(グリベンクラミド、グリピズド、グリボルヌミド、グリクラジド等)に比べ、有害事象による抗糖尿病薬の投与中止例がより頻繁にみられましたが、データはごくわずかでした。重度の低血糖症はメトホルミンやチアゾリジンジオン(ピオグリタゾン等)に比べ、第2世代スルホニルウレア剤でより頻繁に認められましたが、やはりデータはごくわずかでした。データが不足しているために、健康に関連するQOLやコストについて十分に評価することはできませんでした。

スルホニルウレア単剤療法を開始するべきか否かの決断を支持するに足る高品質なランダム化比較試験(RCT)からの重要なアウトカムについてのエビデンスは不十分です。大規模かつ長期にわたる、死亡率、糖尿病合併症、有害事象および健康関連QOLに着目したバイアスリスクが低いランダム化比較試験が必要です。

(監訳 曾根 正好)

翻訳公開日:2014年 6月 24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。