

大規模臨床試験「FIELD」、 AHA2005で結果発表

2型糖尿病患者において高脂血症治療剤、フェノフィブラートが
大血管および細小血管障害を有意に抑制



2型糖尿病患者を対象とし、フィブラート系高脂血症治療剤フェノフィブラートの心血管イベント抑制効果を検証した大規模臨床試験FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)の結果が、2005年11月に米国ダラスで開催されたAHA (米国心臓協会) 学術集会で試験責任者

兼代表研究者であるNHMRC Clinical Trials Centre (オーストラリア)のAnthony Keech、M.D.によって発表された。プラセボ群と比較して、フェノフィブラート群では、大血管および細小血管障害の優位な抑制が認められたという画期的なものであり、注目を集めた。

2型糖尿病患者9,795例を対象に フェノフィブラートの 心血管イベント抑制効果を検証



FIELDは、高脂血症治療剤が2型糖尿病の大血管、細小血管障害をとともに減少させることを初めて示した大規模臨床試験である。約10,000例の2型糖尿病患者というFIELDの対象症例数は、心血管疾患のリスク低減を目的とした介入試験としては最大規模のものである。試験責任医師Anthony Keech氏は、「FIELDは2型糖尿病の治療において重大な意義を持つ。なぜなら、本試験は、急増しつつある2型糖尿病におけるフィブラート系薬剤使用の指標となるからである」と述べた。

この試験は、糖尿病患者における他の脂質低下療法に関する大規模試験と異なり、参加者の血糖は概ね良好(HbA_{1c}中央値6.9%)であり、その多くは血清脂質も正常値に近かった。また、糖尿病による眼疾患または腎疾患に罹患していた参加者はきわめて少数であったため、糖尿病の罹病期間中央値は5年と比較的長かったものの、試験参加者の大部分が糖尿病初期段階の患者とみなされた。

この試験の対象とされたのは、50~75歳で、試験開始時に高脂血症治療剤を投与されていない2型糖尿病患者9,795例。これらの対象者をプラセボ群(4,900例)とフェノフィブラート群(4,895例)に無作為に割り付け、プラセボまたは微粉化フェノフィブラート200mg/日を投与し、二重盲検試験として中央値5年以上追跡して比較した。なお本試験は、オーストラリア、ニュージーランド、フィンランドの63施設において実施された(図1)。

また、評価項目は、1次エンドポイントとして非致死

的心筋梗塞または心臓死の発生率、2次エンドポイントは、全心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、心臓死、冠動脈・頸動脈血行再建術)、冠動脈および末梢動脈の血行再建術、脳卒中、心臓死、心血管死亡、総死亡、3次エンドポイントは糖尿病性腎症の進行、糖尿病性網膜症のレーザー治療、非致死性癌、血管性あるいは神経性の障害による下肢切断、狭心症による入院、全ての入院数と期間、とされた。

試験開始時の患者背景は、表のとおりであった。

試験結果—FIELDからみる一次予防の重要性



試験終了時の血清脂質についてみると、フェノフィブラート群におけるプラセボ群との変化率の差は、総コレステロールで6.9%の低下、LDLコレステロールで5.8%の低下、HDLコレステロールは1.2%の増加、トリグリセライドで21.9%低下していた。

注目されていた試験結果では、1次エンドポイントにおいて有意差は認められなかったものの、冠動脈(CHD)イベント(非致死的心筋梗塞または心臓死)のうち、非致死的心筋梗塞をプラセボ群に比し-24%と有意(p=0.010)に抑制した。また、全心血管(CVD)イベントを-11%と有意に(p=0.035)抑制した(図2)。

糖尿病患者の心血管疾患の発症リスクは糖尿病でない人の2~4倍であることが知られているが、FIELDの対象患者では78%に心血管疾患の既往が認められなかった。

これらの一次予防患者では、フェノフィブラート治療による効果は有意に高かった。特にCHDイベントは25%減少し(p=0.014)、心筋梗塞、脳卒中および冠動脈血行再建術(血管形成およびバイパス手術)を含む全CVDイベントは19%減少した(p=0.004)(図3)。Keech氏は、「全体の78%を占めた一次予防患者において、著明な有用性が認められたことは画期的である」と述べた。

また、「糖尿病性合併症の予防に力を注ぐことは、糖尿病に対する人的・経済的コストの大幅な削減に寄与する」との国際糖尿病連盟(IDF)の提言からも、この結果は重要であると言える。

図1 試験デザイン

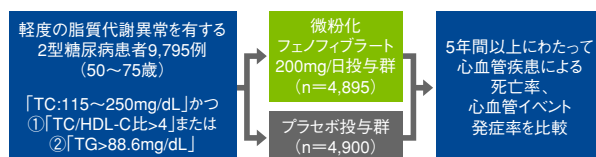


表 試験開始時の患者背景

平均値±SD		プラセボ (n=4,900)	フェノフィブラート (n=4,895)
一般項目	男性	3,067 (63%)	3,071 (63%)
	年齢 (歳)	62.2±6.9	62.2±6.8
	糖尿病罹病期間 (年) (中央値)	5	5
	BMI (kg/m ²) (中央値)	29.8	29.8
	血圧 (mmHg)	収縮期 141±15 拡張期 82±9	140±15 82±9
既往歴	心血管疾患既往歴あり	1,063 (22%)	1,068 (22%)
	心血管疾患既往歴なし	3,837 (78%)	3,827 (78%)
臨床検査	総コレステロール (mg/dL)	194.5±27.5	194.9±26.7
	LDL-コレステロール (mg/dL)	118.7±25.5	118.7±24.7
	HDL-コレステロール (mg/dL)	42.5±10.1	42.5±10.1
	トリグリセライド (mg/dL) (中央値)	153.3	154.2
	HbA _{1c} (%) (中央値)	6.9	6.9
血糖降下療法	食事療法のみ	1,284 (26%)	1,258 (26%)
	食事療法+薬物療法	3,616 (74%)	3,637 (74%)

細小血管障害に対する有用性の証明



さらにFIELDは、フェノフィブラートが糖尿病性網膜症（レーザー治療）を減少し（図4）、糖尿病性腎症のマーカーであるアルブミン尿の進行を抑制することを示した。高脂血症治療剤としては初めての試験でもある。

糖尿病は、先進国の成人における失明および視力障害の原因の第1位を占め、トロント大学のGeorge Steiner教授は、「FIELDの結果、フェノフィブラートにはスタチン系薬剤に認められていなかった細小血管障害に対する予防効果があるという重大な知見が明らかになった」と述べた。

フェノフィブラートが示した高い忍容性



今回の試験プロトコールでは、試験期間中に被験薬以外の高脂血症治療剤（主にスタチン系薬剤）の追加投与が認められており、プラセボ群においては、試験終了時にフェノフィブラート群の2倍の患者がスタチン系薬剤の投与を受けていた（プラセボ群32%対フェノフィブラート群16%、 $p < 0.0001$ ）。

スタチン系薬剤の使用頻度が、フェノフィブラート群よりプラセボ群で高かったことは、FIELDの結果を混乱させるものとなった。試験実施医師らは、FIELDにおけるスタチン系薬剤の追加使用が、“フェノフィブラートの心血管リスク低減効果をマスクした可能性がある”と考えている。試験実施医師らは、高頻度のスタチン系薬剤の使用について補正した結果、フェノフィブラート群でのCHDイベントのリスク減少は19% ($p = 0.01$)、全CVDイベントのリスク減少は15% ($p = 0.004$)になると結論した。

一方、忍容性については、プラセボ群とフェノフィブラート群で脱落率は、ほぼ同じであり、5年間の脱落率をみるとプラセボ群10%、フェノフィブラート群11%であった。フェノフィブラートの忍容性は併用薬の有無にかかわりなく、高いことが示された。重篤な副作用の可能性があったのは、プラセボ群24例（0.5%）、フェノフィブラート群38例（0.8%）と少なかった。なお、フェノフィブラートとスタチン系薬剤の併用において、横紋筋融解症は認められなかった。

FIELDによって示された2型糖尿病におけるフェノフィブラートの有用性



FIELDから得られた画期的なエビデンスは以下のとお

図2 全心血管イベント

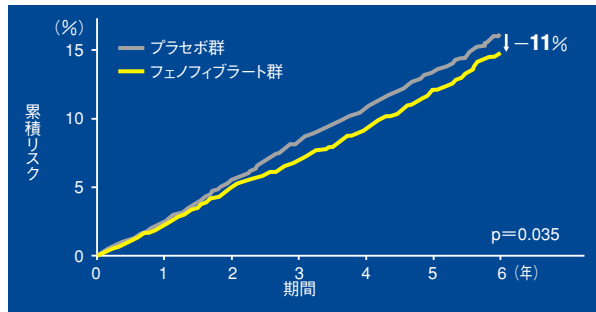


図3 一次予防患者におけるフェノフィブラートの冠動脈イベントおよび心血管イベント抑制効果

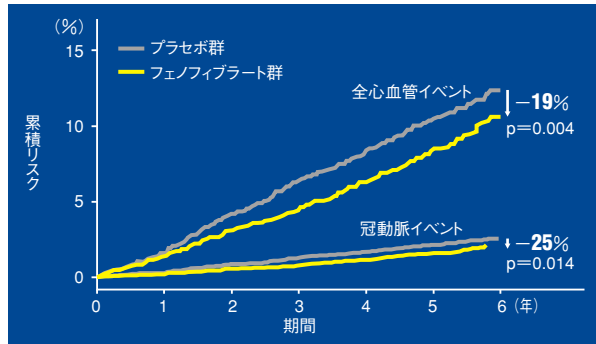
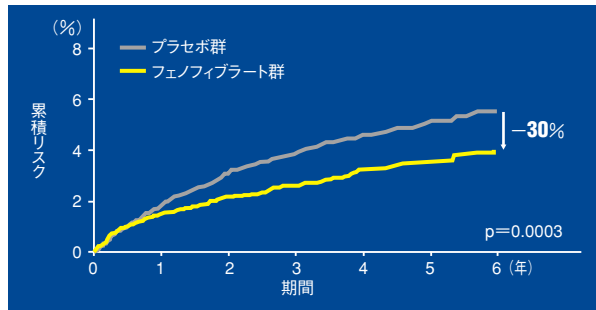


図4 糖尿病性網膜症（レーザー治療）



りである。

- ①冠動脈イベント（非致死的心筋梗塞または心臓死）のうち、非致死的心筋梗塞をプラセボ群に比し-24%と有意 ($p = 0.010$) に抑制し、冠動脈疾患を含む全心血管イベントをプラセボ群に比し-11%と有意 ($p = 0.035$) に抑制した。
- ②特に心血管疾患の既往歴のない一次予防患者においては、冠動脈イベント発生率は-25%と有意 ($p = 0.014$) な抑制が認められ、全心血管イベントは-19%と有意 ($p = 0.004$) な抑制が認められた。
- ③2型糖尿病患者に多く認められる細小血管障害である糖尿病性網膜症（レーザー治療）を-30%と有意 ($p = 0.0003$) に抑制し、さらに糖尿病性腎症の進展についても有意 ($p = 0.002$) に抑制することが確認された。
- ④有害事象や忍容性についてはプラセボ群と差が認められなかった。

