

図1 糖尿病発症から合併症進展に対する対策と J-DOIT の標的

このような目的のため、J-DOIT 2 が始められた。この研究では、かかりつけ医を対象とし、アウトカム（達成指標）として、受診中断率の低下、糖尿病診療目標の実施率・達成率、HbA_{1c}や血圧・脂質などの患者アウトカムを中心とし、これらの達成、すなわち介入による改善がみられるのか、あるいはどのような医療システム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることが目的である。

2. パイロット研究

本研究は、当研究実施計画書により行われる研究の成果に基づいて、2007 年度以降に全国規模で実施することが予定されている同様の研究（「大規模研究」）のサンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価を目的とするパイロット研究として実施する³⁾。「大規模研究」では、地域の医師会に所属し、内科を標榜するかかりつけ医を対象に「糖尿病診療支援」を実施し、その診療支援が、かかりつけ医に通院する 2 型糖尿病患者の受診中断率

を改善する効果を検証する。同時に、糖尿病患者の中間アウトカムとして、研究期間前後の体重、血糖値、HbA_{1c}、血圧およびコレステロール値の変化と、患者の行動変容ステージの変化を調査する。また、受診や検査の頻度、血糖、血圧、脂質の治療などに「診療達成目標」を設定し、その達成率も評価する。

1) 対象

参加医師会、参加医師、被験者の選択基準を表 1 に示す。要約すると、人口 20 万人以上の地区での医師会単位で、糖尿病専門医や眼科医とかかりつけ医の連携が確立していること、また、かかりつけ医は 20 人以上の 2 型糖尿病患者を登録できることが必要で、1 地区医師会およそ 30 人のかかりつけ医による介入試験である。

2) 診療支援

診療支援群は、「診療支援サービスセンターによる診療支援サービス」と「診療達成目標 IT システムによる診療支援」を受ける（図 2）。「診療支援

表1 対象の選択基準

①参加医師会の選択基準

- 当該地域の人口が20万人以上であること
- 基準を満たす30名以上の医師の研究への参加が見込まれること
- かかりつけ医を中心とした糖尿病専門医、眼科専門医、腎臓病専門医の紹介・逆紹介を可能にする「糖尿病医療ネットワーク」を構築できること

②参加医師の選択基準

- 試験対象エリアの医師会に所属し、かかりつけ医として活動する開業医であること
- 内科を標榜しているか、またはそれに相当する内科疾患の診療を行っていること
- 糖尿病指導医または糖尿病専門医でないこと
- 登録期間中に20名の2型糖尿病患者の同意を得られる見込みがあること
- 研究参加の同意が得られていること

③被験者の選択基準

同意取得時に以下の条件をすべて満たす20歳から65歳までの男女を対象とする。

1) 2型糖尿病と診断されていること。具体的には下記の3項目のいずれかを満たすものとする。

- 他院で2型糖尿病と診断された患者
- 日本糖尿病学会の診断基準を満たす患者
- 糖尿病薬（経口、インスリン）による治療を受けている患者

2) 試験参加施設へ外来通院中であること（初診患者を含む）

④除外基準

以下の条件にひとつでも該当する者は対象としない

- 1) 透析患者
- 2) 入院患者
- 3) 寝たきり、または準寝たきりの患者（障害老人の日常生活自立度でランクA、BまたはCに相当する者）
- 4) 老人ホーム在住の患者
- 5) 失明、下肢切断の既往のある患者
- 6) 最近5年間で悪性腫瘍と診断された患者
- 7) 妊婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 8) 複数の医療施設において糖尿病の治療を受けている患者（合併症の治療以外）
- 9) 1型糖尿病の疑いのある患者
- 10) 体内心臓ペースメーカーまたは体内除細動器を使用している患者
- 11) 同意取得前に治験または市販後臨床試験、そのほかの臨床研究などに参加していた、あるいは現在参加している患者
- 12) そのほか、かかりつけ医が不適格と判断した患者

サービスセンターによる診療支援サービス」は、かかりつけ医の指示に従って患者に対する食事療法および運動療法に関する支援サービス（療養指導）と受診促進支援サービス（受診促進）から構成される。

(1) 療養指導

かかりつけ医は、登録後、患者の診察結果に基づいて患者管理目標（目標体重、摂取エネルギー量、運動療法の可否など）を設定し、その管理目標の内容を患者に説明する。かかりつけ医は、患

者に説明した患者管理目標を診療支援サービスセンターに電話・FAXなどで通知し、患者管理目標の具体的な実施を促すための療養指導を指示する。データセンターは、療養指導の実施に当たって必要な血圧などの検査値を診療支援サービスセンターに提供する。診療支援サービスセンターは、かかりつけ医の指示に従って具体的な療養指導サービスを、電話と手紙または電子メールで提供する。診療支援サービスセンターのオペレーター（保健師・栄養士・糖尿病療養指導士など）は、診療支

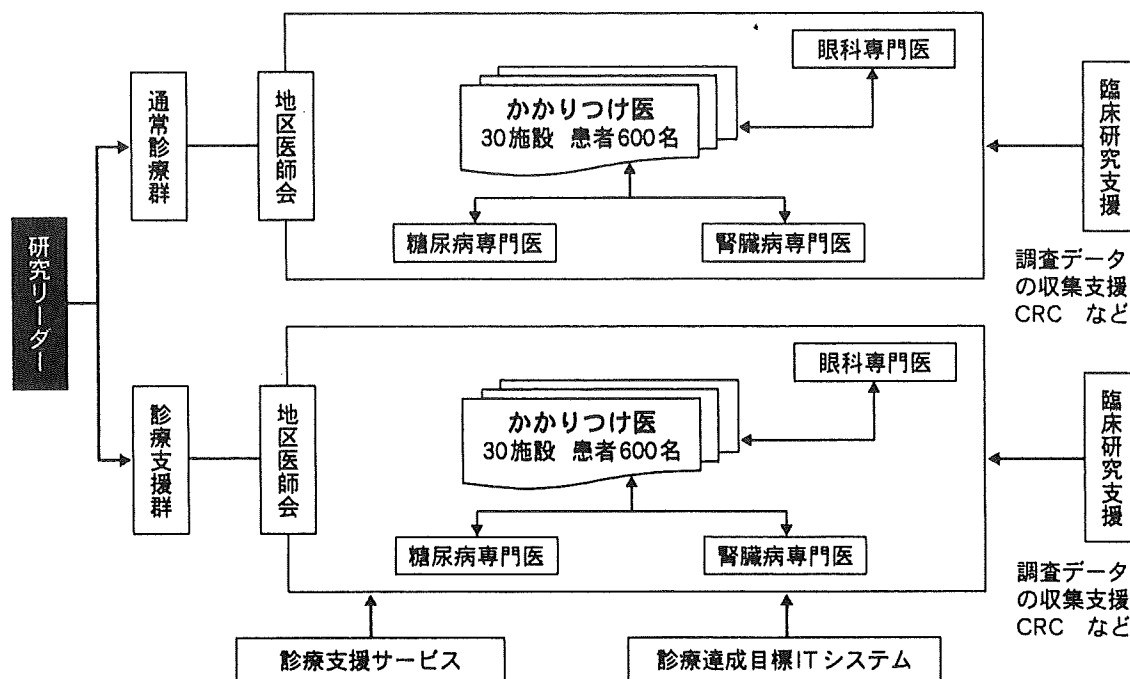


図2 研究組織の概要

援群の被験者と電話で連絡を取り、食事および運動に関する具体的な行動目標と達成度についてのモニタ項目を決定し、かかりつけ医に報告する。具体的な行動目標と達成度についてのモニタ項目には、体重と歩数（またはMETS表示の運動量）の測定を含む。診療支援サービスセンターは、実施した療養指導の内容をかかりつけ医に報告する。診療支援サービスセンターは、食事および運動に関する具体的な行動目標と達成度についてのモニタ項目に関する情報を患者より収集し、定期的に被験者にフィードバックし、その行動目標の達成を促す。

(2) 受診促進

かかりつけ医は、被験者の受診時に次回受診予定日を被験者に指示し、FAXで診療支援サービスセンターに通知する。また、被験者の生活指導を指示する際に、診療支援サービスセンターにおおよその受診間隔を通知する。CRC（Clinical Research Coordinator：治験コーディネーター）は毎月、各患者の受診状況と受診日ごとの次回受

診予定日をデータセンターおよび診療支援サービスセンターに連絡する（FAXまたはWebなど）。診療支援サービスセンターは、受診予定日の1週間前に、電話、手紙または電子メールなどで被験者に受診を促す。受診予定日から1カ月間受診がない場合、診療支援サービスセンターは、電話、手紙または電子メールなどにより受診を促す。

(3) 診療達成目標 IT システムによる診療支援

「糖尿診療達成目標」はあらかじめ研究リーダーによって作成され、かつ各地区医師会で共有される。ベースラインのデータを元に、各かかりつけ医の「糖尿病診療達成目標」の達成率、地区医師会全体の達成率、ベンチマークを算出する。算出された各かかりつけ医の「糖尿病診療達成目標」の達成率、ベンチマークはFAX、手紙、またはWebを用いてかかりつけ医にフィードバックする（図3）。診療支援群ではコンピュータプログラムを活用して糖尿病診療達成目標の達成率の向上を支援する診療達成目標 IT システムを利用することができる。診療達成目標 IT システムでは以

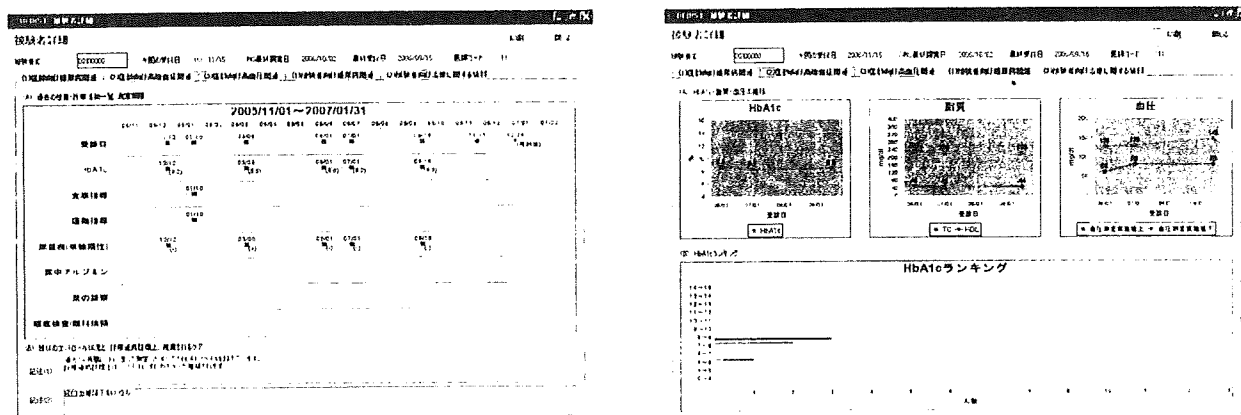


図3 IT支援のWeb表示例

下を行う。

- ①糖尿病診療達成目標の達成率の計算
- ②上記のフィードバック用資料の作成（文書での通知とWeb（希望者）により行う）
- ③糖尿病診療達成目標を満たすうえで、次回来院時に必要な検査・治療内容の通知（文書での通知またはWeb上での表示）
- ④来院予定被験者リストの作成（文書での通知またはWeb上での表示）
- ⑤予定どおりに受診しなかった被験者リストの作成（文書での通知またはWeb上での表示）

診療達成目標ITシステムのWeb画面では、「糖尿診療達成目標」の達成率、患者アウトカムの改善度などの地区医師会全体平均、各群の全体の平均、研究全体の平均、を見ることが出来る。これらはかかりつけ医自身が出力することも可能であるし、看護師などのコメディカルスタッフに指示して出力することもできる。

3) 評価項目

(1) 主要評価項目

主要評価項目は、「大規模研究」に必要なサンプルサイズの算出に用いるパラメータの推定、ならびに、「大規模研究」の実行可能性の評価である。「糖尿病診療達成目標」の達成率や患者（中間）アウトカムへの効果については、介入の前後での検査、治療の実施率、および患者アウトカムの改善

度を比較する。また、「糖尿病診療達成目標」の達成率などから必要なサンプルサイズを算出する。

①研究の実行可能性の評価

A. 対象医師の抽出法、リクルート法や参加率についての実施可能性評価

パイロット研究では、地区医師会単位でのランダム化とした。これは、被験者単位のランダム化あるいはかかりつけ医単位のランダム化を行った場合、主として診療支援介入の効果、たとえば、患者への食事指導支援の教育効果あるいは提供情報が、両群の患者間で共有されることに配慮した。しかし、さらに小さな単位に分けたり、かかりつけ医を割付の単位としても問題がおきなければ、ランダム化をかかりつけ医ごとにしても可能である。パイロット研究での実行性を勘案して、最終的に「大規模研究」において採用する割付単位を決定する。

B. 対象患者の登録方法の実現可能性評価

パイロット研究では、医師の登録から原則1カ月を患者の登録期間として被験者を登録する。登録かかりつけ医は過去3カ月間に受診した2型糖尿病患者のうち選択基準を満たすすべての患者を仮登録し、仮登録した患者のうち、登録期間に診療所を受診したすべての患者を連続的に登録するが、この登録方法についての実行可能性を評価する。

(2) 副次評価項目の評価

以下の項目を副次評価項目とする。

①受診中断率

受診中断の定義は、治療の内容などにかかわらず一律に「次回受診予定日から2カ月以上受診していない患者」とする。受診中断患者は、さらに2種類に分ける。「真の受診中断患者」と「みせかけの受診中断患者」である。真の受診中断患者は、受診をすべて中断している患者であり、みせかけの受診中断患者は、当該施設以外の医療施設へ受診を継続している患者である。これらの中断の種類を識別することは研究のデザイン上不可能であるため、本研究では両者を区別しない。

受診を中断した患者を対象にしたアンケートにより受診中断理由を調査する。

②診療達成目標の達成率

診療達成目標指標により測定された結果に基づき、診療達成目標の達成率の評価を行う。

診療達成目標の達成率は、診療達成目標指標の遵守率で表すことができる。

③患者（中間）アウトカムの評価

患者登録時と研究終了時の空腹時血糖値、随時血糖値、HbA_{1c}値、脂質（TC、HDL-C）、血圧、体重（またはBMI）を比較する。患者登録時と研究終了時の患者行動変容ステージを比較する。

④日常生活で測定する体重・歩数の評価

被験者が適宜データセンターに送信する体重・歩数のデータと、その測定頻度を比較する。

⑤患者紹介率・逆紹介率の評価

診療達成目標に従って患者を糖尿病専門医、腎臓病専門医、眼科専門医に紹介した紹介率を計算する。また、紹介した糖尿病専門医、腎臓病専門医、眼科専門医からの逆紹介率も求める。

⑥診療支援サービスに対する満足度の評価

かかりつけ医と参加した患者を対象にしたアンケート調査により診療支援サービスに対する満足度を評価する。

⑦診療達成目標の探索的分析

大規模研究で用いる診療達成目標の策定のため、診療達成目標の条件変化による達成率の変動、診

療達成目標と患者アウトカムや行動変容ステージの関連を探索的に分析する。

4)パイロット研究の現況

パイロット研究は、図2に示すように、2地区医師会が診療支援群、ほかの2地区医師会が通常診療群と決まり、患者登録が終了した。参加医師会は、9地区の医師会から、4地区の医師会が選ばれ、診療支援群の医師会として、東京都の足立区医師会と千葉県君津市更津医師会、通常診療群として大阪府の和泉市医師会・泉大津市医師会と富山県の礪波医師会・南礪波市医師会・射水郡医師会で現在研究を行っている。サンプルサイズの検証をはじめ、忙しい診療の合間に研究に参加されるかかりつけ医の手間をいかに少なくするか、参加患者の同意撤回など、パイロット研究でできるだけ問題点を抽出し、その対策を考えていくことで、このパイロット研究のあと予定されている「大規模研究」をスムーズに行えるようにしたいと考えている。

このように大規模で、かかりつけ医を対象に行う受診中断率抑制の研究はこれまでに類をみない。このJ-DOIT2を通して、糖尿病通院の中断率を減少させる方法が確立され、少しでも治療を受けない糖尿病患者を減らすことで、糖尿病の合併症で苦しむ患者が減ることが期待される。

文献

- 1) Yazaki, Y., Kadowaki, T.: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med*, 12: 73~74, 2006.
- 2) 厚生労働省：戦略研究の創設にかかる検討状況。
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s_0318-8.html
- 3) 小林 正：かかりつけ医による糖尿病診療—受診中断率改善を目指した厚生労働省戦略研究 [J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial) 2]—。日医NEWS, 1084. http://www.med.or.jp/nichinews/n_181105_k.html
- 4) 小林 正：糖尿病治療ネットワークの形成。Medical Practice, 24: 102~104, 2007.

日本から発信する 血管病の

E M

第 5 回

J-DOIT3

植木 浩二郎, 岡崎 由希子, 門脇 孝

Ueki Kohjiro, Okazaki Yukiko, Kadowaki Takashi
東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

J-DOIT3 は厚生労働省による「糖尿病予防のための戦略研究」の一つで、2 型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験であり、2 型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者 3,000 人を、血糖、血圧、脂質に対する従来の治療方法（従来治療）を受ける群と、目標をより厳しく設定した強力な治療方法（強化療法）を受ける群に割り付け、心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を約 4 年間で 30%抑制しようという試みである。世界的にみても、細小血管合併症の抑制に成功した臨床試験はあるが、大血管合併症を抑制する有効な治療法はいまだに確立されていない。したがって、J-DOIT3 の結果により、初めてのエビデンスにもとづいた大血管合併症抑制法を、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

KEY WORDS

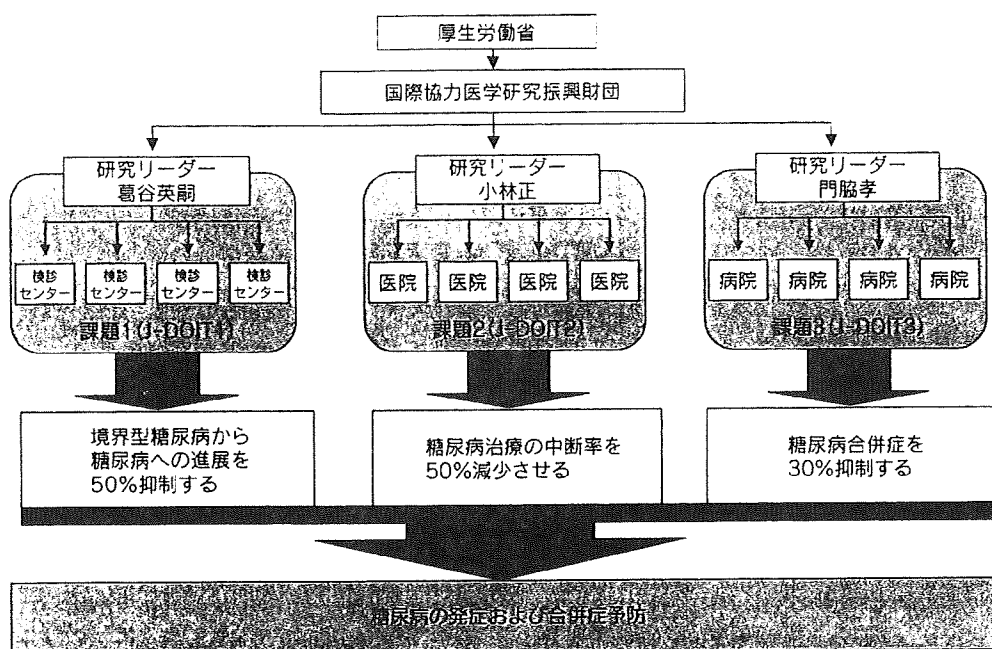
2 型糖尿病 大血管合併症 強化療法 従来治療 生活習慣指導 薬物療法

はじめに

わが国は男女ともに世界の最長寿国(WHO:2006年版「世界保健報告」)となったが、反面、これまでどの国も経験したことがないスピードで超高齢化社会を迎えようとしている。このため、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」を策定して2005~2014年までの10年間で、「明るく活力ある社会」と「健康寿命」の延長をめざして、糖尿病を含む8疾病の予防・改善を目的とする大規模臨床研究を実施することとなった。そのなかの一つが、糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial) である。J-DOIT は、「2 型

糖尿病発症予防のための介入試験: J-DOIT1」, 「かかりつけ医による 2 型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究: J-DOIT2」, および「2 型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験: J-DOIT3」の3つの研究からなっている(図1)¹⁾。われわれは本研究を NIH (National Institutes of Health) に登録する際、研究内容に即して、Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3) と再命名した。

本稿では、J-DOIT3 の目的や特徴について概説する。



図① 糖尿病予防のための戦略研究の概要
(Yazaki Y *et al.*, 2006¹⁾より改変引用)

糖尿病血管合併症の抑制

よく知られているように、糖尿病の血管合併症には網膜症や腎症に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症がある。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)をはじめとするこれまでの大規模臨床試験の結果から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた²⁾³⁾。実際、日本糖尿病学会では、血糖コントロールヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) を基準として、優、良、可 (不十分、不良)、不可に分けているが (糖尿病治療ガイド 2006-2007)、これはおもに、良以上の良好なコントロールであれば細小血管合併症が起りにくいと期待されるというこれまでの臨床試験の結果にもとづいている⁴⁾。しかしながら、大血管合併症に関しては、UKPDS やその他の試験でも血糖値の改善が心筋梗塞や脳卒中などの抑制につながっていないのが実情であった³⁾。一方で、血圧や脂質の改善は、心血管イベントを有効に抑制することが報告されていた。血糖値の改善が大血管合併症の抑制につながらないことに関しては、①血糖値の改善が十分でない、②血糖値を下げるだけでは

不十分であり治療の内容に依存する、③治療の時期に依存する、などの可能性が考えられていた。ところが、昨年チアゾリジン誘導体 (TZD) ピオグリタゾンを用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events)⁵⁾の結果が発表され、ピオグリタゾン投与群とプラセボ投与群を比較した結果、総死亡・心筋梗塞・脳卒中のハードエンドポイントが、ピオグリタゾンによって有意に改善されることが報告された。この研究がすでに一度大血管合併症を発症している症例を対象にしていることを考え合わせると、少なくとも治療法によっては、糖尿病やその合併症が相当進行した状態でも大血管合併症を抑制できることが示唆された。

それでは、血糖値のコントロール目標はどのあたりに置けばよいのであろうか。PROactive では介入群の平均 HbA_{1c} は 6.9%であったが、実際に一次予防も含めて、この程度のコントロールで十分かどうかは疑問が残る。イギリスの Norfolk 地区の住民 10,000 人以上を対象とした観察研究である EPIC-Norfolk study⁶⁾では、HbA_{1c} < 5.0% の住民の心筋梗塞や総死亡の危険度を 1 とすると、男性では日本糖尿病学会の基準で優である 5.8% 付近ではす

表① HbA_{1c}と心血管障害の関連 (EPIC-Norfolk study)

45~79歳のイギリス Norfolk 地区の住人 10,232 人を対象とした観察研究 (平均観察期間は 6 年)。

		年齢補正した相対危険度						
		HbA _{1c}	<5.0%	5.0~5.4%	5.5~5.9%	6.0~6.4%	6.5~6.9%	≥7.0%
男性	心血管障害		1	1.23	1.56	1.79		5.01
	総死亡		1	1.25	1.57	1.80		3.38
女性	心血管障害		1	0.89	0.98	1.63		7.96
	総死亡		1	1.02	1.28	1.61		6.91

(Khaw KT *et al*, 2004⁶⁾より改変引用)

で相対危険度は 1.5 倍程度に上昇しており、良である 6.5%付近では 3 倍も高くなること示された (表①)。

また、わが国でも最近河盛らは、平均の HbA_{1c}が 6.0%であった患者を追跡し、2 年後に HbA_{1c}がわずかに悪化して 6.28%なった群と改善して HbA_{1c}が 5.67%になった群を比較すると、他のパラメーターや治療法には違いがないのに、内膜中膜複合体肥厚度 (intima-media thickness: IMT) は血糖悪化群では 0.036 mm/yr で肥厚が進行したのに対して、血糖改善群では 0.035 mm/yr で逆に減少していたことを報告している⁷⁾。IMT が心血管病変のサロゲートマーカーであることを考えると、わが国においても大血管合併症の抑制のためにはより厳格な血糖コントロールが必要であり、かつ有効なことが示唆される。

一方で、前述のように血圧に関しては UKPDS⁸⁾においても、収縮期血圧 120 mmHg 未満にコントロールした群では、すべての血管合併症および心血管イベントが減少することが示されている。また、LDL-コレステロール (LDL-C) 値が心血管病変の危険因子であることは確立しているが、近年の大規模臨床研究により LDL-C 値に関しては、これまで考えられていた 100 mg/dl よりもさらに低下させたほうが、心血管病変の十分な抑制効果が求められることがわかってきた。実際、2 型糖尿病患者を対象にした CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study)⁹⁾ では、アトルバスタチン投与により LDL-C 値を 80 mg/dl 程度に低下させると、現在の基準では比較的良好と考えられている 120 mg/dl 程度のコントロール群にくらべて、約 4 年間で 37%の心血管イベントの抑制が認められている。

上記のように、大血管合併症を抑制するためには血糖、血圧、脂質のすべてを良好なコントロールに保つ必要が

あると考えられた。このような糖尿病大血管合併症抑制のための多因子介入試験としては、世界的にみても Steno-2 study 以外にはない。Steno-2 study¹⁰⁾ では、被験者を強化療法群と従来療法群に分け、強化療法群では生活習慣介入と薬物療法により血糖 (目標値: HbA_{1c}<6.5%)、血圧 (目標値: 130/80 mmHg)、脂質 (目標値: 総コレステロール<170 mg/dl) をコントロールすることによって、2 型糖尿病の血管合併症を抑制することをめざした。血圧や脂質に関しては 70%前後の達成率であったが、血糖値に関してはわずかに 15%が目標を達成したにすぎなかった。それにもかかわらず、約 8 年間で心血管イベントの発生が 53%抑制された (図②)。この結果は、糖尿病の大血管合併症の予防に血圧・脂質のコントロールが重要であることを示しているが、果たして血糖値の改善が大血管症の抑制に寄与するものなのかどうかについては、不明確な結果に終わった。また、この試験は従来療法、強化療法おのおの 80 人ずつの小規模な試験であり、大規模臨床試験による検討が望まれていた。

J-DOIT3 における治療の指標と方法

上記のような観点から、血糖、血圧、脂質に統合的に介入して、大血管合併症の発症に対する効果を検討する大規模臨床試験の重要性が認識され、J-DOIT3 が立案された。J-DOIT3 は、前記のようにあらかじめ目標やプロトコルの概略が決まっているアウトカムスタディである。このため、厚生労働科学特別研究 (戦略的アウトカム研究策定に関する研究: 黒川清班長) によって、2005~2010 年度までの研究として立案された。実際には、研究リーダーの公募などの遅れもあり、その後研究リーダーを中心としたプロトコルの改訂を経て、2006

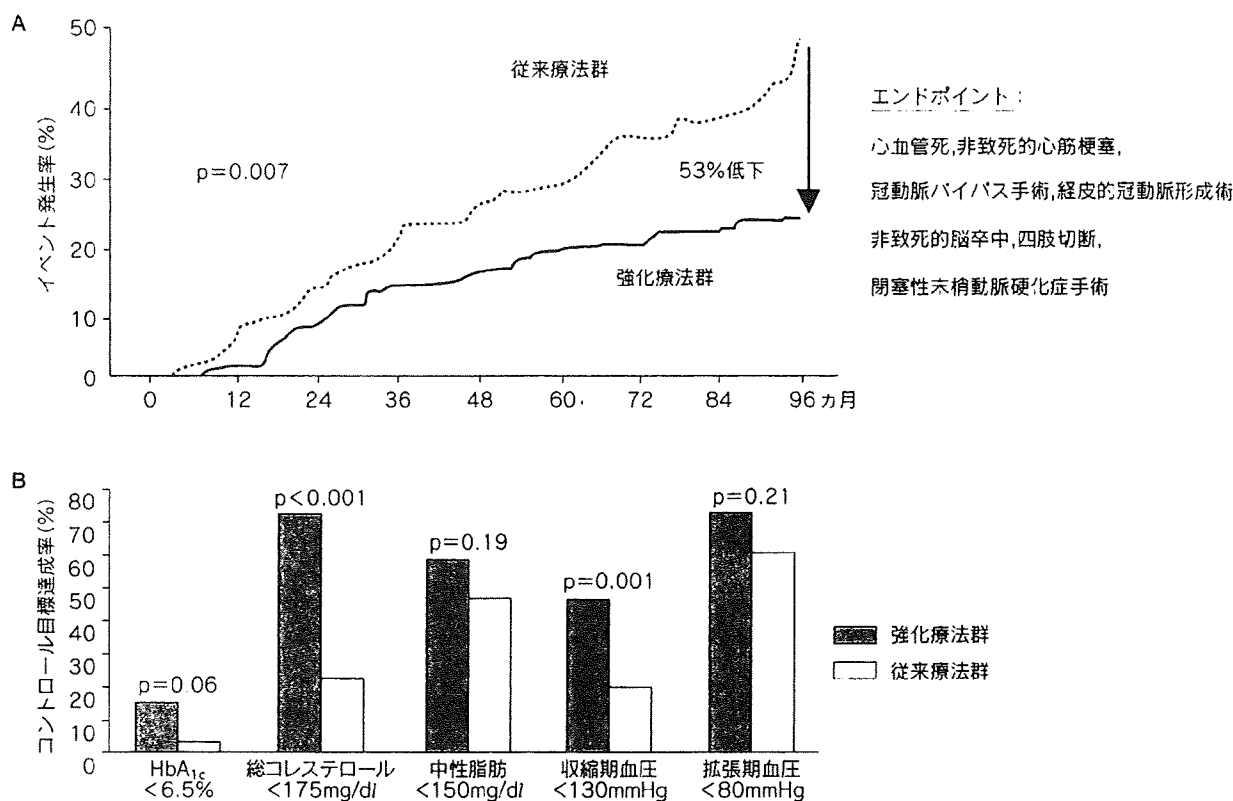


図2 Steno-2 study の概要

A: 心血管イベント発生の抑制. B: 各危険因子のコントロール目標達成.

(Gaede P et al, 2003¹⁰) より引用)

年度より実質的なスタートを切っている。

1年間の症例登録期間とその後3年間の観察期間が設定されているが、JDACS (Japan Diabetes Complications Study) や東大病院その他のデータベース解析による日本人2型糖尿病の大血管イベント発生率より、この間に30%の合併症抑制を達成するためには、従来治療群1,500人、強化療法群1,500人(ただし、両群には約3割の大血管合併症既往者を含む)をリクルートすることとした。選択基準として、2型糖尿病(HbA_{1c} ≥ 7.0% : 治療内容の基準は表2を参照)に加えて、高血圧(降圧薬服用なしの場合、収縮期血圧 ≥ 140 mmHg または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg) または脂質代謝異常 (LDL-C ≥ 120 mg/dl, またはトリグリセリド (TG) ≥ 150 mg/dl, または HDL-C < 40 mg/dl) のいずれかまたは双方をもっている患者を対象としている。従来治療群の各パラメータの目標値は、当然のことながら日本糖尿病学会が定めている従来の目標値とした(表2)。一方、強化療法群で

は、上記のような先行する研究の成果をふまえて、血糖(HbA_{1c} < 5.8%), 血圧 (< 120/75 mmHg), 脂質 (LDL-C < 80 mg/dl, TG < 120 mg/dl) などの目標値を設定した。

また、これらの目標を達成するため、生活習慣への介入と、血糖、血圧、脂質に対する薬物療法を段階的におこなうこととした。生活習慣の介入はSteno-2でもおこなわれていたが最終的に体重などに差がなく、エンドポイントの差に寄与したとはいいがたかった。J-DOIT3では、強化療法群における目標体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量などを細かく設定しており、この達成を援助するため、自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。生活習慣の改善でも各目標値に達しない場合には、段階的に薬物療法を強化していく。血糖値に関しては、ステップ1ではBMI (body mass index) に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合にはおもにTZDを、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進

表② J-DOIT3 の概要

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病（45～69歳） HbA _{1c} ≥ 7.0% (n=3,000 初発予防 70%, 再発予防 30%)
一次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中（3年で30%の減少が目標）
二次エンドポイント	腎症の発症・増悪, CABG, PCI または下肢切断, 網膜症の発症・増悪
試験実施期間	登録期間 1年, 追跡期間は登録終了後 3年

治療目標	強化療法群 (n=1,500)	従来治療群 (n=1,500)
血糖	HbA _{1c} < 5.8% (TZD ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75 mmHg (ARB/ACE 阻害薬ベース)	< 130/80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dl (*LDL-C < 70 mg/dl) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dl (*LDL-C < 100 mg/dl)

*CHDの既往がある場合

CABG: 冠動脈バイパス術, PCI: 経皮的冠動脈インターベンション

(Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00300976)

薬を投与し、目標に達しない場合には、ステップ2としてTZDとインスリン分泌促進薬を併用する。それでも目標に達しない場合には、ステップ3としてインスリン療法を開始する。血圧に関しては、ステップ1としてアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）あるいはアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を最大用量まで投与し、ステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬（CCB）の併用を開始し、ステップ3としてその他の降圧薬を加えて、目標値をめざす。脂質に関しては、ステップ1としてストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2として最大用量まで増量する。それでも目標に達しなければ、ステップ3として陰イオン交換樹脂を投与する。また、TGが目標値に達しない場合には、イコサペント酸エチル（EPA）を投与する。

おわりに

J-DOIT3は、上記のようなプロトコールですでに症例の登録がはじまっている。今後はさらに症例登録を促進して、研究の進捗を図りたいと考えている。研究の概要は本研究のウェブページ (<http://www.jdoit3.jp/>) にも掲載されており、参照されたい。研究参加の患者様および研究参加施設スタッフ一同の協力のもと、4年後には、わが国発の合併症予防のエビデンスを世界に向けて発信できることを願っている。

文献

- 1) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12: 73-74, 2006
- 2) 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* 352: 854-865, 1998
- 3) 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* 352: 837-853, 1998
- 4) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E *et al*: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995
- 5) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ *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* 366: 1279-1289, 2005
- 6) Khaw KT, Wareham N, Bingham S *et al*: Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413-420, 2004
- 7) Kawasumi M, Tanaka Y, Uchino H *et al*: Strict glycemic control ameliorates the increase of carotid IMT in patients

with type 2 diabetes. *Endocr J* 53 : 45-50, 2006

- 8) Adler AI, Stratton IM, Neil HA *et al* : Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) : prospective observational study. *BMJ* 321 : 412-419, 2000
- 9) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *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* 364 : 685-696, 2004
- 10) Gaede P, Vedel P, Larsen N *et al* : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383-393, 2003

植木 浩二郎 (うえき・こうじろう)

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
21世紀 COE プログラム 特任助教授

1960年長崎県生まれ。87年東京大学卒業。内科研修を経て、東京大学医学部第三内科入局。門脇孝先生のもとでインスリン抵抗性の分子メカニズムの研究に従事する。97年よりハーバード大学 Joslin Diabetes Center Kahn 教授のもとでポストドクトラルフェロー。01年よりインストラクター。04年より現職。専門は糖尿病学。研究テーマはインスリン抵抗性の分子メカニズム。趣味は読書。© J-DOIT3 へのご協力をよろしくお願いいたします。

Q&A

問は「日本医事新報社質疑
答係」宛にはがき、封書、
AX (03-3292-1550)
お願いします。

問は読者の方々をご覧にな
るための誌上掲載が前提で
す。

- 誌上匿名の取り扱いを致しま
すが、連絡の必要があります
ので、住所・氏名・電話番号
を必ず明記してください。
- 質問の採否は編集部にご一任
ください。
- 質問は無料ですが、誌上掲載
前に回答をご覧になりたい場
合は、一件につき送付手数料
1000円を切手同封か、現
金書留等を利用してお送りく
ださい。

内 科

J-DOT3の脂質

評価にnon HDL-Cを
用いる理由



糖尿病の予防・治療に
関する大規模臨床試験
(Japan Diabetes Opti-
mal Integrated Treatment Study
for 3 major risk factors of car-
diovascular disease : J-DOT3)
では血糖値、血圧、脂質の3項目
に治療介入するという。脂質につ
いては、コレステロール値はTG
が150mg/dl以上の場合には、
[nonHDL-C] (総コレステロー
L-HDL-C)で評価するとしてい
るが、その理由を。(愛知県 S)



わが国では、予備群も
含めると1600万人
もの糖尿病患者が存在
すると考えられ、網膜症・腎症な
どの細小血管合併症に加え、心筋
梗塞・脳卒中などの大血管合併症
の増加が、国民の健康寿命を短縮
させている。

平成17年度より健康寿命の延長
を目指して厚生労働省が策定した
「健康フロンティア戦略」がスタ
ートしており、糖尿病や癌の罹患
数と死亡数の減少も大きな目標の
一つとなっている。
その一環として、糖尿病予防の
ための戦略研究課題3 (J-DOT
IT3) は、血糖・血圧・脂質を
従来の目標よりさらに厳しくコン
トロールすること(強化療法)に
より、糖尿病の血管合併症、こと

に心筋梗塞などの大血管合併症を
これまでの治療(従来治療)に比
べて30%抑制することを目指し、全
国71の施設で行われている研究で
ある(<http://www.jdot3.jp/>)。

対象は2型糖尿病であり、高血
圧または脂質代謝異常あるいはそ
の双方を有する患者で、3000
名をリクルートする予定である。
このような2型糖尿病の心血管病
変のリスクに統合的に介入する臨
床試験は、これまで160名の参
加を得て行われたSteato-2スタテ
イのみであり¹⁾、世界的にみても
その結果が注目される研究である。

脂質代謝異常では、LDLコレ
ステロール(LDL-C) 1120
mg/dlまたは中性脂肪(TG) 1
50mg/dlまたはHDLコレ
ステロール(HDL-C) < 40mg/
dlが適格となる。J-DOT3
における強化療法の脂質コン
ロールの目標値は、LDL-C <
80mg/dlかつTG < 120mg/dl
かつHDL-C > 40mg/dlである。
これまでの大規模臨床試験等の
成績から、LDL-Cは70mg/dl
程度までの範囲では、低下させれ
ばさせるほど心血管病変のリスク
は低下することが知られている²⁾。

したがって、J-DOT3でも基
本的にはLDL-Cを治療の指標
として、ストロングスタチンペ
ーシブの治療を選択している。

LDL-Cは実測値ではなく、
Friedwaldの計算式「 $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$ 」
によって算出する。したがって、
中性脂肪が高い場合には実際の
LDL-C値との間に乖離が生じ
る。また、高TG血症がある場合
には、その担体であるVLDLが
増加する。

この状態では、TGはVLDL
からLDLやHDLに転送され、
逆にVLDL中にコレステロール
が集積し、レムナントを形成する。
結果として、TGを豊富に含むLDL
はブランク巢に取り込まれ、ま
たHDL-Cの低下を引き起す。
さらに、コレステロールを豊富に
含むレムナントも動脈硬化を起
しやすことが知られている。し
たがって、高TG血症がある場合、
LDL-CとVLDL-Cを反映す
るTCからHDL-Cを差し引い
た値nonHDL-Cが、より動脈硬
化に寄与する簡便な指標として用
いられている。

実際に、米国の National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) のガイドラインでも、高中性脂肪血症がある場合には、LDL-C の抑制に加えて nonHDL-C の抑制を治療の指針として挙げている³⁾。

このガイドラインでは、心血管病変の危険因子の重積度により、低リスク、中等度リスク、高リスク群に分けられており、LDL-C の目標値も各々異なるが、nonHDL-C の目標値は LDL-C の目標値 + 30 mg/dl とされている。これは TG < 150 mg/dl の場合、VLDL-C < 30 mg/dl であることに基づいている。

J-DOIT3 でもこれに準じて nonHDL-C < 110 mg/dl を目標としている。日本人においては、LDL-C が必ずしも高値でなくとも高TG・低HDL-C の背景を持つ人に心血管イベントが起こりやすいことが知られており、nonHDL-C の治療目標としての意義づけが大きい可能性がある⁴⁾。

文 献

- 1) Gedeo P, et al. N Engl J Med 348: 383, 2003.

- 2) Colhoun HW, et al. Lancet 364: 685, 2004.
- 3) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report: Circulation 106: 3143, 2002.
- 4) Shimamoto T, et al. Circulation 79: 503, 1989.

◆ ◆ ◆ 回 答 ◆ ◆ ◆
 東京大学大学院医学系研究科
 糖尿病代謝内科・助教 教授 ◆ 教授
 ・植木浩二郎 ◆ 門脇 孝

降圧薬と血清クレアチニン上昇



降圧薬である ACE 阻害薬と ARB の使用時、血清クレアチニン (Cr) 値の上昇が起こることがある。これは、輸出細動脈の拡張により、糸球体に Cr が通らず、そのまま輸出細動脈に行くことによると考えられる。

Cr 値が 3 mg/dl に達した場合、両薬は中止するとの使用上の注意がある。以下について。

(1) 特に、Cr 値が 2 mg/dl 前後の

慢性腎不全の場合、ACE 阻害薬、ARB の投薬により輸出細動脈が拡張することで腎糸球体内圧は下がり、尿中アルブミンは減少してくると思われる。しかし、上記の現象で Cr 値が 3 ないし 4 mg/dl まで上昇してきた場合はどうすればよいか。

① 一時的な上昇と考え、投与を続行したほうがよいか。

② 投与中止がよいならば、糸球体内圧を下げている ACE 阻害薬、ARB を中止しなくてはならない理由は腎糸球体に悪影響を与えているということか。

(2) 塩酸ベニジピン (コニール®) にも ACE 阻害薬、ARB と同じように輸出細動脈を拡張し、糸球体内圧を下げる作用がある。Cr 値 3 mg/dl 以上で中止の注意はないが、その理由は、もし、3 mg/dl 以上でも使用可能であれば、ACE 阻害薬、ARB との違いについて。

(大阪府 N)



(1) 質問の内容は、Cr 値が 3 mg/dl あるいは 4 mg/dl まで上昇した場合に、レニンアンジオテンシ

ン (R-A) 系抑制薬を中止する必要があるか否か、ということである。

筆者は、腎障害では R-A 系抑制薬は Cr 値の如何にかかわらず使用することが望ましいと考えている。したがって、Cr 値が 3 ないし 4 mg/dl と上昇した場合でも、使い続けることが重要である。しかし、この場合に使用している R-A 系薬剤によっては減量が必要とされる。

R-A 系抑制薬の中で、特に ACE 阻害薬の多くは腎臓から排泄されるので、糸球体濾過量が低下すればするほど蓄積され、時に繰り返す腎障害を進行させていく結果にもなる。したがって、もし腎機能障害が Cr 値で 3 ないし 4 mg/dl となり、以前よりも進行が早い (簡単にいうと I / Cr 値で傾きがより急峻になる) 場合には、減量を行うことも一つの方法である。

しかし、大規模臨床試験 R EN A A 1 (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) では、ARB であるロサルタンは、Cr 値が高いグループでも、糖尿病性腎症に

糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT3)

東京大学大学院医学系研究科教授 (糖尿病・代謝内科)

かどわき たかし
門脇 孝

2型糖尿病患者数が増加の一途をたどるわが国では、今まさに、国を挙げた糖尿病の予防・治療への取り組みが行われようとしている。

その一翼を担うのが、平成17年度よりスタートした戦略的な大規模臨床試験「Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)」^{1,2)}である。本研究は糖尿病治療の課題を検討するための3つの研究 (J-DOIT1, J-DOIT2, J-DOIT3) から成るが、本稿では J-DOIT3³⁾ を中心に解説する。

①わが国の糖尿病治療の実態と J-DOIT の実施

平成14年度の厚生労働省の糖尿病実態調査報告によると、わが国の糖尿病患者数は約740万人、予備群は約880万人で、この50年で31.5倍に増加している。糖尿病腎症による透析導入は毎年1万4,000件を超えている。さらに、糖尿病患者1,000人・年当たりの心血管イベント (脳卒中・虚血性心疾患) 数は16.7と欧米並みとなっている。このように、糖尿病とその合併症をめぐる事態はますます深刻化している。

受診状況も決して芳しいとはいえない。糖尿病患者の半数以上が未受診あるいは治療を中断してしまうとされ、また、受療者でも2/3以上が日本糖尿病学会の定めたHbA_{1c}の基準 (6.5%未満) を達成できていないとの報告もある。

糖尿病における一次予防、合併症の抑制については大規模臨床研究の結果に基づいた一定のエビデンスがあるが、これらの大部分は欧米のエビデンスであり、わが国発のエビデンスはきわめて乏しい。

J-DOITの実施は、糖尿病患者数の増加と治療の不徹底の現状および対策のうえでのエビデンス不足といった状況を踏まえて、予防・治療の

両面で糖尿病管理の新たなエビデンスを構築しようとするものである。

②糖尿病治療のポイントを押さえた目標の設定 (表1)

J-DOITは3つの基本戦略で構成される。第1に、予備群から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病発症率を50%抑制すること (J-DOIT1)、第2に治療中断率を50%減らすこと (J-DOIT2)、第3に治療目標を確実に達成し、糖尿病合併症の発症を30%抑制すること (J-DOIT3) である。

筆者がリーダーを務める J-DOIT3 では、上述の戦略目標を基盤に、診療実態に即したプロトコールとした。対象は、HbA_{1c} 7.0%以上で、高血圧、脂質代謝異常のうち少なくとも1つを合併する45~69歳の2型糖尿病患者で、これは日常診療における糖尿病合併症、特に心血管イベントのハイリスク群に該当する。1次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中とし、2次エンドポイントは糖尿病腎症、大血管合併症 [冠動脈バイパス術 (CABG)・経皮的冠動脈再建術 (PCI)・下肢切断]、糖尿病網膜症とした。

大規模臨床試験では通常、介入の対象とする心血管イベントの危険因子を1つに絞ることが多いが、実際の糖尿病治療では複数の危険因子をコントロールすることから、本研究では血糖値、血圧、脂質の主要3項目に介入することとした。このように3項目に介入した糖尿病研究は、今のところ2003年に発表された Steno-2 study⁴⁾ 以外にはない。

従来治療群の治療目標は、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿ったものとした。強化療法群は過去の国内外のエビデンスを参考に、より積極的な生活習慣への介入と、より厳格な危

表1 厚生労働科学研究費補助金「糖尿病予防のための戦略研究 課題3」(J-DOIT3)

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45~69歳) HbA _{1c} ≥ 7.0% (n=3,000 初発予防70%, 再発予防30%)	
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中(3年で30%の減少が目標)	
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪, CABG, PCIまたは下肢切断, 網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間1年, 追跡期間は登録終了後3年	
治療目標	強化療法群 (n=1,500)	従来治療群 (n=1,500)
血糖値	HbA _{1c} < 5.8% (チアゾリジン誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dl (*LDL-C < 70mg/dl) *冠動脈疾患の既往 (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120mg/dl (*LDL-C < 100mg/dl) *冠動脈疾患の既往

(Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976)

陰因子コントロールの到達目標を定めた。

③強化療法群の治療目標を達成するための 薬剤選択

治療目標を確実に達成するためには、薬物療法が不可欠である。そのため、薬剤の選択に当たっては1次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中について明確なエビデンスが出ていることを条件とした。

血糖値コントロールはHbA_{1c} 5.8%未満と高い目標を目指し、2005年秋に発表されたPRO-active (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) study⁶⁾で使われたピオグリタゾン(チアゾリジン誘導体)をベースとする。最近のわが国の2型糖尿病では、心血管イベント発症の主な危険因子が、肥満・内臓脂肪蓄積を原因とするインスリン抵抗性およびアディポネクチンの低下であることから、チアゾリジン誘導体の使用が望ましい。

それを踏まえ、BMI 25以上はチアゾリジン誘導体(ビグアナイド薬)、BMI 22~25未満はチアゾリジン誘導体(ビグアナイド薬)、ナテグリニドやSU薬などのインスリン分泌薬も可、BMI

22未満はインスリン分泌薬あるいはチアゾリジン誘導体(ビグアナイド薬)と、肥満度に応じて投与薬剤を区分した。さらに、目標達成までの期間を設け、期限までにクリアできなかった場合には、ステップ2:経口血糖下降薬併用強化、ステップ3:インスリン併用と、治療方法を変更することとした。

血圧コントロールは、3~6か月で目標値120/75mmHgを目指し、ステップ1ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)を最大量まで使用する。これはARBあるいはACEIの臓器保護効果を狙ったものである。また、ARBあるいはACEIには糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善効果が期待されることも含めて、選択された。

糖尿病患者で高血圧を合併した場合には、1剤だけで120/75mmHgを達成できないことが多い。そこで、ステップ2では長時間作用型Ca拮抗薬を併用することとし、さらに、ステップ3でその他の降圧薬を併用することとした。

脂質コントロールはLDL-C 80mg/dl未満を

中心的な目標に、ステップ1でアトルバスタチンかピタバスタチンの常用量を、ステップ2で最大量を投与するプロトコールとした。わが国ではすでに、プラバスタチンによる比較的軽度のコレステロール低下で心血管イベントを抑制するというエビデンス⁶が得られているが、CARDS (collaborative atorvastatin diabetes study)⁷など欧米のエビデンスによれば、コレステロール(LDL-C)はさらに低下させると、心血管イベントはさらに抑制されるという成績が出されており、本研究では強力なコレステロール低下療法を行う。

④生活習慣への介入をいかに成功させるか

糖尿病治療の基本は生活習慣の改善，すなわち食事療法と運動療法である。本研究でも生活習慣への介入を重視し，自己管理を促す手段として，患者全員に運動の強度や頻度，時間などの身体活動量を測定する加速度計と自動血圧計を貸与することとした。

強化療法群には，日々の食事記録や身体活動記録に基づくオーダーメイドの生活習慣介入が行われる。さらに，血糖自己測定器も貸与して，日々の血糖測定結果のフィードバックを図った。生活習慣指導に際しては専用のコアカリキュラムを用意した(表2)。専属のクリニカル・リサーチ・コーディネーター(CRC)が子細かつ具体的な指導を行うことで，さらなる啓発を促したいと考えている。

⑤日本の大規模臨床試験システムの構築に向けて

J-DOIT3は，これからの糖尿病治療のあるべき形を探る研究である。生活習慣，血糖値，血圧，脂質の改善に向け，従来の治療で良いのか，より厳しい目標を設定し，エビデンスを有する薬剤で治療を行うべきかを図る本研究の結果は，日常診療においても，合併症の予防に有用な治療指針となるであろう。同じく複数危険因

表2 強化療法群の治療概要—自己管理

1. マニュアルに基づいた強力な栄養指導—食事摂取記録
2. マニュアルに基づいた強力な運動療法指導—身体活動記録 (加速度計によるエネルギー消費・歩数の記録)
3. 全治療期間における血糖自己測定の実施と治療へのフィードバック
4. 全治療期間における家庭血圧測定の実施と治療へのフィードバック
5. 禁煙プログラムに基づいた強力な禁煙指導

子に介入した Steno-2 study は全症例が160症例という比較的小規模の研究であり，内容からみても強化療法群でも平均でHbA_{1c} 7.9%と十分なものであった。J-DOIT3が目指すエビデンスは国際的にも全く得られていない画期的なものである。

わが国には，こうした大規模かつクオリティの高い臨床研究の成功例がきわめて少ない。J-DOIT3の実施に際しては，現在まで全国から71施設が参加し，症例登録が進行中である。DOITの3研究が糖尿病治療・予防の進歩に寄与することはいうまでもないが，同時に，本研究がわが国の大規模臨床試験のモデルケースになり，臨床試験の基盤整備や人材養成が大きく進むことを期待したい。

文 献

- 1) <http://www.pimrc.or.jp/>
- 2) Yazaki Y, Kadowaki T: *Nat Med* 2006; 12 (1): 73—74.
- 3) <http://www.jdoit3.jp/>
- 4) Gaede P, Vadel P, Larsen N, et al: *N Engl J Med* 2003; 348 (5): 383—393.
- 5) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al: *Lancet* 2005; 366 (9493): 1279—1289.
- 6) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al: *Lancet* 2006; 368 (9542): 1155—1163.
- 7) Colhoun HM, Bettridge DJ, Durrington PN, et al: *Lancet* 2004; 364 (9435): 685—696.

8 J-DOIT 1, 2, 3

東京大学 門脇 孝

はじめに

2型糖尿病患者数が増加の一途をたどるわが国では、今まさに、国をあげた糖尿病の予防・治療への取り組みが行われようとしている。

その一翼を担うのが、2006年度よりスタートした戦略的な大規模臨床試験「Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)」である^{1,2)}。本研究は糖尿病治療の課題を検討するための三つの研究(J-DOIT 1, J-DOIT 2, J-DOIT 3)からなるが、本稿では筆者が研究リーダーを務めるJ-DOIT 3を中心に解説する。

1 わが国の糖尿病治療の実態とJ-DOITの実施

平成14年度の厚生労働省の実態調査によると、わが国の糖尿病患者数は740万人、予備群は880万人で、この50年で31.5倍に増加している。糖尿病腎症による透析導入は毎年14,000件を超えている。さらに、糖尿病患者1,000人・年あたりの心血管イベント(脳卒中・虚血性心疾患)数は16.7と欧米並みとなっている。このように、糖尿病とその合併症をめぐる事態はますます深刻化している。

受診状況も決して芳しいとはいえない。糖尿病患者の半数以上が未受診あるいは治療を中断しているとされ、また受療者でも3分の2以上が、日本糖尿病学会の定めたHbA_{1c}の基準(6.5%未満)を達成できていないと

の報告もある。

糖尿病における一次予防、合併症の抑制については大規模臨床研究の結果に基づいて一定のエビデンスがあるが、これらの大部分は欧米発のエビデンスであり、わが国発のエビデンスは極めて乏しい。

糖尿病患者数の増加と、治療の不徹底の現状と、対策のうえでのエビデンス不足。J-DOITの実施は、こういった状況を背景に、糖尿病予防・治療の両面で新たなエビデンスを構築しようとするものである。

2 糖尿病治療のポイントをおさえた目標の設定

J-DOITは、三つの戦略研究で構成される。第一に予備群から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病発症率を50%抑制すること(J-DOIT 1)、第二に糖尿病の治療中断率を50%減らすこと(J-DOIT 2)、第三に糖尿病治療により糖尿病合併症の発症を30%抑制すること(J-DOIT 3)である(図1, 表1)。J-DOIT 1の対象は、地域・職域健診の要指導者で30～64歳IGT約4,500名。全国で20グループを編成する。対面型個別指導群、非対面型(IT)個別指導群、集団指導(対照)群に無作為割り付けし、対面またはIT活用等による生活習慣(食事・身体活動中心)介入プロトコルを定めて実施する。医学的検査は登録時、最初の6カ月間は月1回、それ以降は3カ月ごとに実施する。J-DOIT 2では、都市部(人口10万～20万

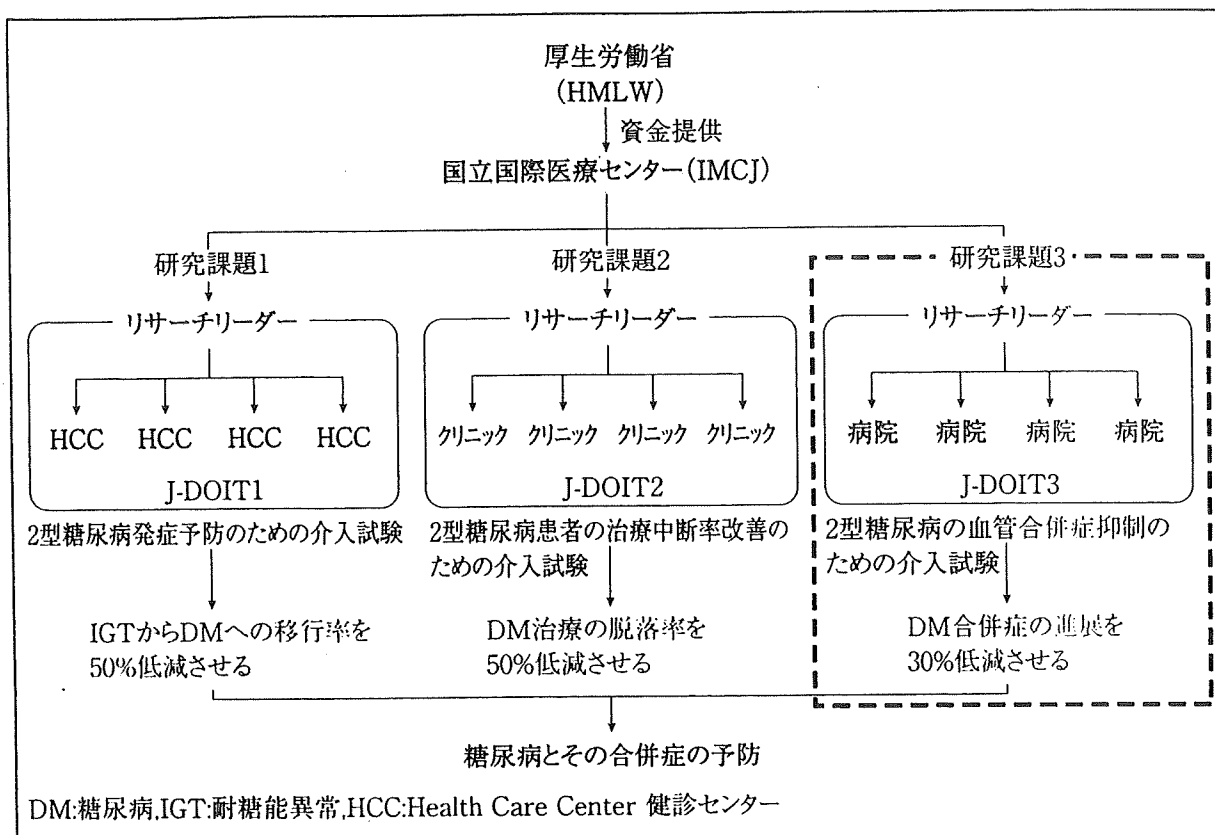


図1 J-DOIT試験の目的と組織²⁾

表1 わが国から発信されるエビデンスを目指す糖尿病戦略研究
Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)

J-DOIT (平成17～21年度, 40億円以上の研究費を投入)	
J-DOIT1 (国立京都医療センター 葛谷英嗣)	アウトカム: 2型糖尿病の発症を50%抑制する介入方法の研究
J-DOIT2 (富山大学医学部第一内科 小林 正)	アウトカム: 2型糖尿病患者の治療中断率を50%改善する介入方法の研究
J-DOIT3 (東京大学医学系研究科糖尿病・代謝内科 門脇 孝)	アウトカム: 2型糖尿病の血管合併症を30%改善する介入方法の研究

人程度)に在住し、かかりつけ医で治療する2型糖尿病患者を対象とする。糖尿病診療達成目標を地区医師会全体で共有し、目標達成のための支援としての“患者指導コメディカル派遣・IT診療支援群”“対照群”に割り付けを行う。初年度は数地区でパイロット研究を行い、本試験の手法および実施可能性等について検診する(約1,600名)というプロトコルとなっている。医学的検査・治療の実

施率は、登録時、約3カ月ごとに測定する。

筆者がリーダーを務めるJ-DOIT3では、上述の戦略目標を基盤に、診療実態に即したプロトコルを作製するように心掛けた(表2)³⁾。対象は、HbA_{1c}6.5%以上であって、高血圧、高脂血症のうちの少なくとも一つを合併する40～69歳の2型糖尿病患者で、これは日常診療における糖尿病合併症、特に心血管イベントのハイリスク群に該当する。一

表2 厚生労働科学研究費補助金. 戦略研究「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病 (45～69歳) HbA _{1c} ≥ 6.5% (n=3,000 初発予防 70%, 再発予防 30%)	
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中 (3年で30%の減少が目標)	
2次エンドポイント	糖尿病腎症の発症・増悪, CABG, PCI または下肢切断, 糖尿病網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間1年, 追跡期間は登録終了後3年	
治療目標	強化療法群 (n=1,500)	従来治療群 (n=1,500)
血糖	HbA _{1c} < 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dl (*LDC-C < 70mg/dl) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120mg/dl (*LDL-C < 100mg/dl)

* : 冠動脈疾患の既往

(平成18年12月15日改訂) Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

次エンドポイントは死亡, 心筋梗塞, 脳卒中とし, 二次エンドポイントは糖尿病腎症, 大血管合併症 (冠動脈バイパス術・経皮的冠動脈再建術・下肢切断), 糖尿病網膜症とした (表2).

プロトコルを決めるにあたり, 最も心を砕いたのが介入方法である. 大規模臨床試験では通常, 介入対象を一つに絞ることが多いが, 実際の糖尿病治療では複数の危険因子をコントロールすることから, 本研究では, 血糖値, 血圧, 脂質の主要3危険因子に介入する. このように主要3危険因子に介入した無作為化臨床研究は, 今のところ2003年に発表されたSteno-2 study以外にはない⁴⁾.

従来治療群の治療目標は, 日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿ったものとした. 強化療法群は, 過去の国内外のエビデンスを参考に, より厳格な危険因子コントロールの到達目標を定めた (表2).

3 治療目標を達成するための薬剤選択

治療目標を確実に達成するためには, 薬物療法が不可欠である. そのため, 薬剤の選択にあたっては一次エンドポイントである死亡, 心筋梗塞, 脳卒中について明確なエビデンスが出ていることを条件とした (図2, 3).

HbA_{1c} 5.8%未滿と高い目標を目指す2005年秋に発表されたprospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PRO-active) studyで使われたピオグリタゾン (チアゾリジン誘導体 (TZD)) をベースとするものである⁵⁾. 心血管イベント発症の危険要因が, 肥満・内臓脂肪蓄積を原因とするインスリン抵抗性およびアディポネクチンの低下であることから, このような病態を有する患者ではTZDの使用が望ましい. そのため, 治療方針はインスリン抵抗性の改善とインスリン分泌促進の両面から検討して, BMI25

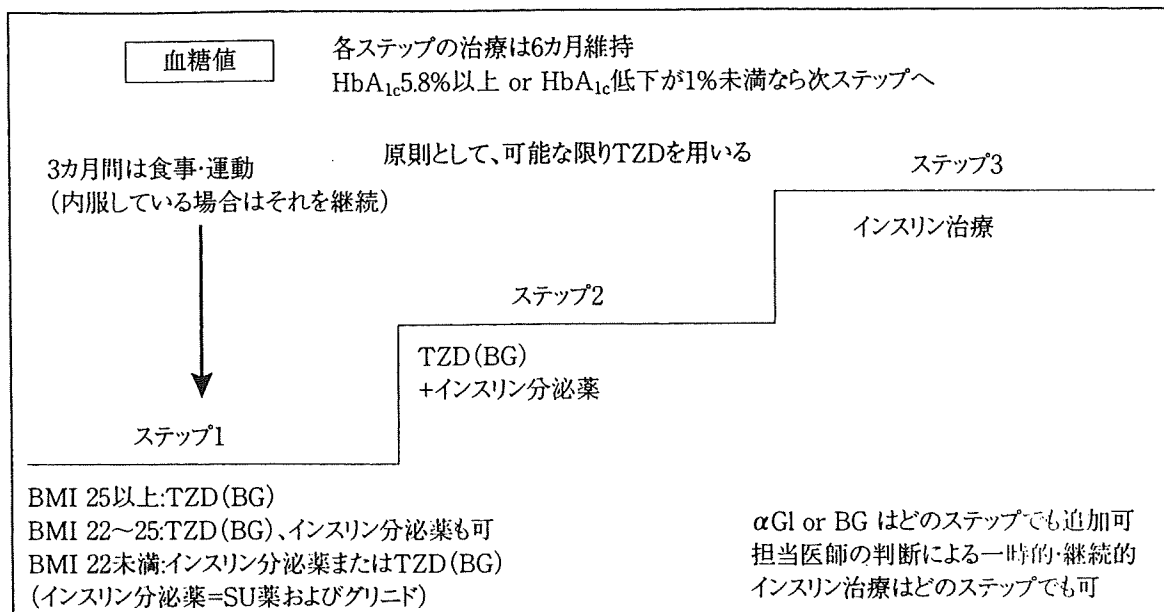


図2 強化療法の治療概要-血糖値

以上はTZD（ピグアナイド（BG）薬）、BMI22～25はTZD（BG薬）、スルホニル尿素（SU）薬やグリニド薬などのインスリン分泌薬も可、BMI22未満はインスリン分泌薬あるいはTZD（BG薬）と、肥満度に応じて投与薬剤を区分した（図2）。さらに、目標達成までの期間を設け、期限までにクリアできなかった場合には、ステップ2経口血糖降下薬併用、ステップ3インスリン併用と、治療方法を変更することとした。

血糖コントロールは、3～6か月で目標値120/75mmHgを目指し、ステップ1ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）、あるいはアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を最大量まで使用する（図3）。これは、ARBあるいはACE阻害薬の臓器保護効果を狙ったものである。また、ARBあるいはACE阻害薬には糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善効果が期待されることも含めて、ARBあるいはACE阻害薬が選択されたのである。糖尿病患者で高血圧を合併

した場合には、1剤だけでは120/75mmHgを達成できないことが多い。そこで、ステップ2では長時間作用型Ca抵抗薬を併用することとし、さらに、ステップ3でその他の降圧薬を併用することとした。

脂質コントロールではLDLコレステロール80mg/dl未満を中心的な目標に、ステップ1でいわゆるストロングスタチンの常用量を、ステップ2で最大量を投与するプロトコールとした（図3）。わが国ではすでにプラバスタチンによるコレステロール低下療法により、比較的軽度のコレステロール低下により、心血管イベントを抑制するというエビデンスが得られているが⁶⁾、CARDS試験など欧米のエビデンスによれば、コレステロール（LDLコレステロール）をさらに低下させると、心血管イベントはさらに抑制されるという成績が出されており⁷⁾、J-DOIT3では強力なコレステロール低下療法を行う。