

図3 強化療法群の治療概要-血圧, 脂質

4 生活習慣への介入を いかに成功させるか

もちろん、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最も重視し、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(表3)。

強化療法群では身体活動記録や血圧記録を基に、オーダーメイドの生活習慣介入が行われる。また強化療法群では、日々の食事記録に基づいたオーダーメイド食事療法が行われる。さらに、強化療法群には血糖自己測定器も貸与して、日々の血糖検査結果のフィードバックを図った。生活習慣面においても、強化療法群の治療は高い目標を目指すものとなるが、指導に際しては、専用のマニュアルを用意した。専属のクリニカルリサーチコーデ

ィネーター(CRC)が、仔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、従来の治療でよいのか、より厳しい目標を設定し、エビデンスが明確な薬剤で治療を行うべきかを図る。本研究の結果は、日常診療に適用可能で、合併症の予防に直結した治療方針となるであろう。

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極めて少ない。J-DOIT3の実施に際しては、現在まで全国より85施設が参加し、現在550症例を超える登録が進行中である。糖尿病治療の新

表3 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
-

たなエビデンスの構築に寄与することはもちろんだが、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ている。

文 献

- 1) <http://www.pimrc.or.jp/>
- 2) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nature Medicine* 2006 ; 12 : 73-74.
- 3) <http://www.jdoit3.jp/>
- 4) Gaede P, *et al.*: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003 ; 3 : 348-393.
- 5) Dormandy JA, *et al.*: PROactive investigators: 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.
- 6) Nakamura H, *et al.*: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 1155-1163.
- 7) Colhoun HM, *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.

著者連絡先

〒113-8655

東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

門脇 孝

J-DOIT 3

—糖尿病予防のための戦略研究—

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科
教授 門脇 孝 Takashi Kadowaki

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、2005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-DOIT 1, J-DOIT 2, J-DOIT 3)からなるが、本稿では、著者が研究リーダーを務めるJ-DOIT 3³⁾を中心に解説する。

わが国の糖尿病治療の実態とJ-DOITの実施

2002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

表1. 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-DOIT 3

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) HbA1c \geq 6.5% (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)	従来療法群 (n = 1,500)
血 糖	HbA1c < 5.8% (チアソリジン系薬剤ベース)	HbA1c < 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) * CHDの既往 (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

(平成18年12月15日改訂)

Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

者の半数以上が未受診あるいは治療を中断してしまふとされ、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。

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ふまえて、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。

糖尿病治療のポイントをおさえた目標の設定

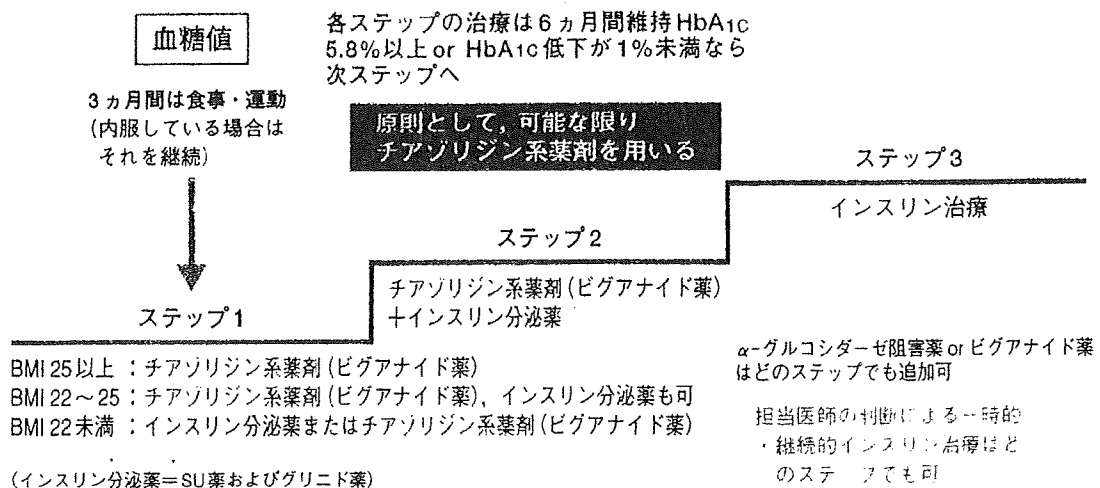
J-DOITは、3つの戦略研究で構成される。第1に予備群から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病発症率を50%抑制すること(J-DOIT 1)、第2に糖尿病の治療中断率を50%減らすこと(J-DOIT 2)、第3に治療目標を確実に達成し、糖尿病合併症の発症を30%抑制すること(J-DOIT 3)である。

著者がリーダーを務めるJ-DOIT 3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(表1)。対象は、HbA_{1c} 6.5%以上であって、高血圧、脂質代謝異常のうちの少なくとも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。一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(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険因子コントロールの到達目標を定めた。

図1. 強化療法群の治療概要—血糖値



強化療法群の 治療目標を達成するための薬剤選択

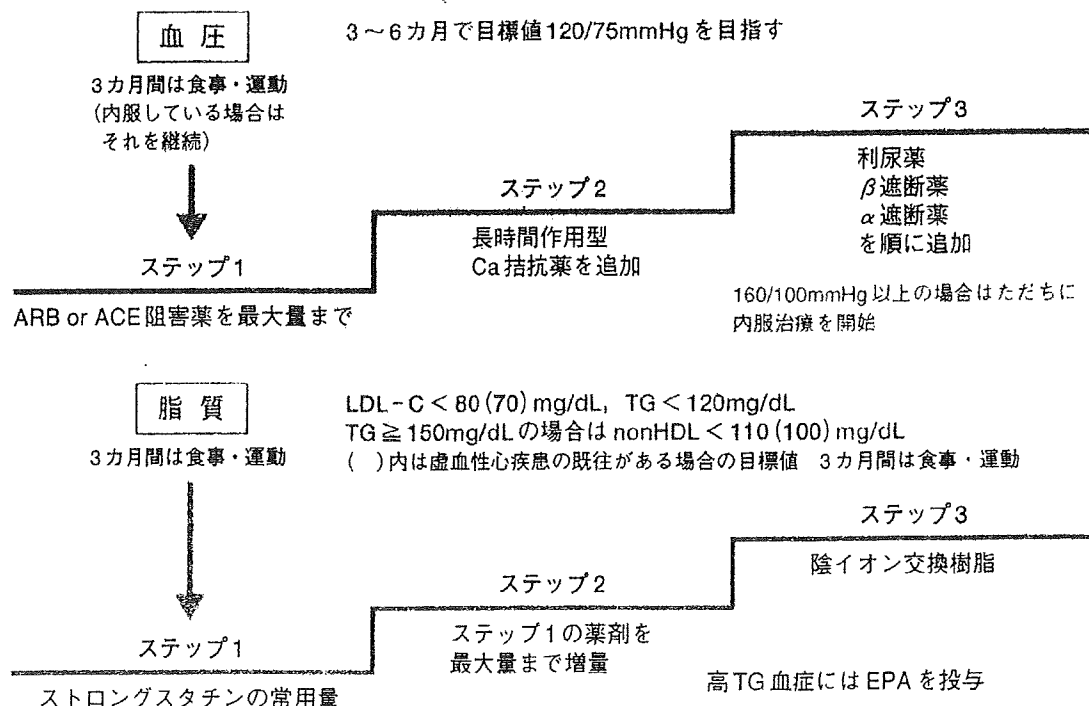
治療目標を確実に達成するためには、薬物療法が不可欠である。そのため、薬剤の選択にあたっては一次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中について明確なエビデンスが出ていることを条件とした(図1, 2)。

血糖コントロールHbA_{1c} 5.8%未満と高い目標を目指し、2005年秋に発表されたPROactive (PROspective pioglitAzon Clinical Trial In macro Vascular Events) study⁵⁾ 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。最近、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、チアゾリジン誘導体の使用が望ましい。それをふまえ、BMI 25以上はチアゾリジン誘導体

(ピグアナイド薬)、BMI 22~25はチアゾリジン誘導体(ピグアナイド薬)、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(ピグアナイド薬)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:経口血糖降下薬併用、ステップ3:インスリン併用と、治療方法を強化することとした(図1)。

血圧コントロールは、3~6ヵ月で目標値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(ACE阻害薬)を最大量まで使用する。これは、ARBあるいはACE阻害薬の臓器保護効果をねらったものである。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選択された。実際、わが国の高血圧症治療中における糖尿病

図2. 強化療法群の治療概要—血圧, 脂質



の新規発症は、ARBであるカンデサルタンを投与した方がCa拮抗薬のアムロジピンを投与するよりも36%抑制されることがCASE-J試験で明らかにされており、ARBのインスリン抵抗性改善作用に期待を寄せている。

糖尿病患者で高血圧を合併(図2)した場合には、1剤だけでは120/75 mmHg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。

脂質コントロールでは、LDL-コレステロール80 mg/dL未満を中心的な目標に、ステップ1でストロングスタチン(アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロシバスタチン)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により、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)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、本研究では強力なコレステロール低下療法を行う(図2)。

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、日本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、日々の血糖検査結果のフィードバックを図った(表2)。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。専属のクリニカル・リサーチ・コーディネーター(CRC)が、仔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。

日本の大規模臨床試験システムの構築に向けて

J-DOIT 3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

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

でも合併症の予防に有用な治療指針となるであろう。Steno-2 studyは、全症例数が160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HbA1c 7.9%と不十分なものであった(表3)。J-DOIT 3が目指すエビデンスは国際的にも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極めて少ない。J-DOIT 3の実施に際しては、現在まで全国より85施設が参加し、現時点で650症例以上の登録が進行中である。糖尿病治療・予防の進歩に大きく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。

表3. Steno-2とJ-DOIT 3

	Steno-2 (NEJM 2003)	J-DOIT 3
対 象	微量アルブミン尿を伴う 2型糖尿病 (40～65歳) HbA1c = 8.4～8.8% 強化療法群：従来療法群 = 80 : 80	高血圧または脂質代謝異常のある 2型糖尿病 (45～69歳) HbA1c ≥ 6.5% 強化療法群：従来療法群 = 1,500 : 1,500 (一次予防70%, 二次予防30%)
血糖コントロール	登録時 終了時 強化療法群：8.4 → 7.9% 従来療法群：8.8 → 9.0%	強化療法群：< 5.8% (チアゾリジン系薬剤ベース) 従来療法群：< 6.5%
血圧コントロール	強化療法群：146/85 → 132/73mmHg 従来療法群：149/86 → 146/78mmHg	≥ 140/90 → 強化療法群：< 120/75mmHg (ARB/ACE-Iベース) 従来療法群：< 130/80mmHg
脂質コントロール	LDL-C 登録時 終了時 強化療法群：129 → 82mg/dL 従来療法群：133 → 120mg/dL	LDL-C ≥ 120 → 強化療法群：< 80mg/dL (ストロングスタチンベース) 従来療法群：< 120mg/dL
心血管イベントの減少	心血管イベント53%減少 (7.8年)	目標：死亡、心筋梗塞または脳卒中の30%の減少 (3年)

■文献

- 1) <http://www.pimrc.or.jp/>
- 2) Yazaki Y, Kadowaki T. : Nature Medicine 2006 ; 12 : 73 - 74.
- 3) <http://www.jdoit3.jp/>
- 4) Gaede P, et al. : N Engl J Med 2003 ; 3 : 348 - 393.
- 5) Dormandy JA, et al. : Lancet 2005 ; 366 (9493) : 1279 - 1289.
- 6) Nakamura H, et al. : Lancet 2006 ; 368 (9542) : 1155 - 1163.
- 7) Colhoun HM, et al. : Lancet 2004 ; 364 (9435) : 685 - 696.

J-DOIT3

— 大血管合併症抑制のための大規模臨床試験

J-DOIT3



岡崎由希子(写真) 植木浩二郎

Yukiko OKAZAKI and Kohjiro UEKI

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”のひとつで、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症の抑制に成功した臨床試験はあるが、大血管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、はじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、日本から世界に向けて発信できることが期待される。



Key
Word

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

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⁾。著者らは本研究を 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。

● 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基づいている⁴⁾。しかし、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

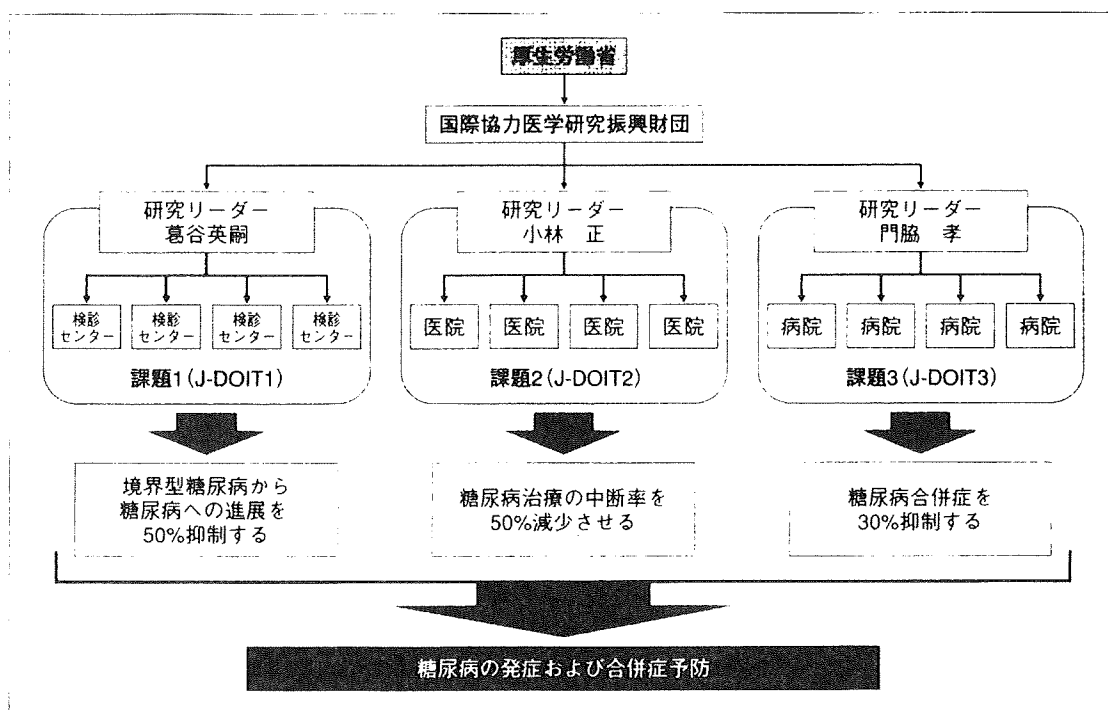


図 1 糖尿病予防のための戦略研究(文献¹⁾より改変)

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2005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てい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、すく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お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%付近ではすでに相対危険度は1.5倍程度に上昇しており、良である6.5%付近では3倍も高くなることが示された(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

表 1 HbA_{1c}と心血管障害のリスク

		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	3.03	5.01
	総死亡	1	1.25	1.57	1.80	3.49	3.38
女性	心血管障害	1	0.89	0.98	1.63	2.37	7.96
	総死亡	1	1.02	1.28	1.61	1.70	6.91

年齢補正した相対危険度。

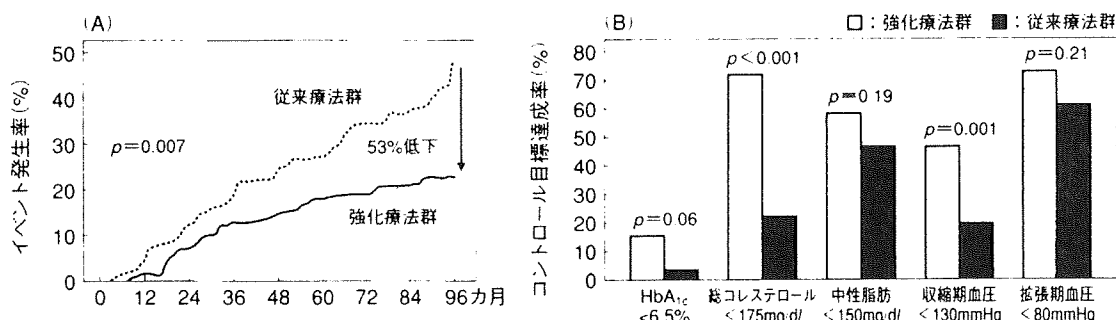


図 2 2型糖尿病患者における複数危険因子介入試験 (Steno-2 study)

A: イベント発生率。エンドポイント: 心血管死, 非致死的心筋梗塞, 冠動脈バイパス手術, 経皮的冠動脈治療, 非致死の脳卒中, 四肢切斷, 閉塞性末梢動脈硬化症手術。

B: 各危険因子のコントロール目標達成度。

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期待でき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比べて, 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, は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, 強化療法それぞれ 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

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	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 誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120 / 75 mmHg (ARB ACEI 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, (Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976)

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 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、JDCS (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、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

する研究の成果を踏まえて、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行うこととした。生活習慣の介入は Steno-2 でも行われていたが、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、血糖自己測定用の機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。また、DPP (diabetes prevention program) にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考に、J-DOIT3 独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点をおいている。生活習慣を改善して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。

なおJ-DOIT3では、上記のような厳しい治療が患者のQOLに与える影響や、QOLと合併症の発症・進展との関連を調査することで、患者にとって真によい治療方法を探っていく予定である。

おわりに

J-DOIT3は、上記のようなプロトコルで症例の登録が順調に進行している。今後さらに速やかな目標登録症例数の達成をはか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. and Kadowaki, T.: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med.*, **12**: 73-74, 2006.

- 2) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet*, **352**: 854-865, 1998.
- 3) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet*, **352**: 837-853, 1998.
- 4) Ohkubo, Y. 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, J. A. 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, K. T. et al.: Association of hemoglobin A1c 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. et al.: Strict glycaemic control ameliorates the increase of carotid IMT in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.*, **53**: 45-50, 2006.
- 8) Adler, A. I. et al.: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 36): prospective observational study. *Br. Med. J.*, **321**: 412-419, 2000.
- 9) Colhoun, H. M. 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. et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, **348**: 383-393, 2003.

* * *

「2型糖尿病発症予防のための介入試験」 (J-DOIT1)

試験実施計画書

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班

第 1.0.0 版：2006年 12月 11日作成

第 1.1.0 版：2007年 3月 24日修正

0. 研究の概要

研究の目的

糖尿病のハイリスク者を対象に「糖尿病予防支援」を実施し、糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。

研究デザイン

クラスター・ランダム化比較試験。

本研究は、予防支援センターの実施する「糖尿病予防支援」を実施する群（以下、支援群）と実施しない群（以下、自立群）の2群を比較するクラスター・ランダム化比較試験である。健康診断実施組織を、支援群、自立群に無作為に割付けるものとし、各群それぞれで糖尿病のハイリスク者のうち適格基準に合致し、同意の得られた者すべてを登録する。健康診断実施組織（企業健保組合、市町村など）をクラスターの単位とし、クラスター数は支援群、自立群それぞれ約20の合計約40、目標被験者数は計約3500名とする。

医師や保健師等は、健診結果や、食事および運動に関するアンケート調査の結果に基づいて糖尿病予防のための到達目標を設定し、予防支援センターに1年間にわたって食事療法及び運動療法に関する予防支援を実施させる。予防支援は、電話等による非対面式とし、体重および歩数の測定促進とその結果のフィードバックおよび食事、運動に関する支援を行なう。一方、自立群は、到達目標を設定後は自立し、情報提供は受けるが予防支援は受けない。追跡調査期間は3年とする。

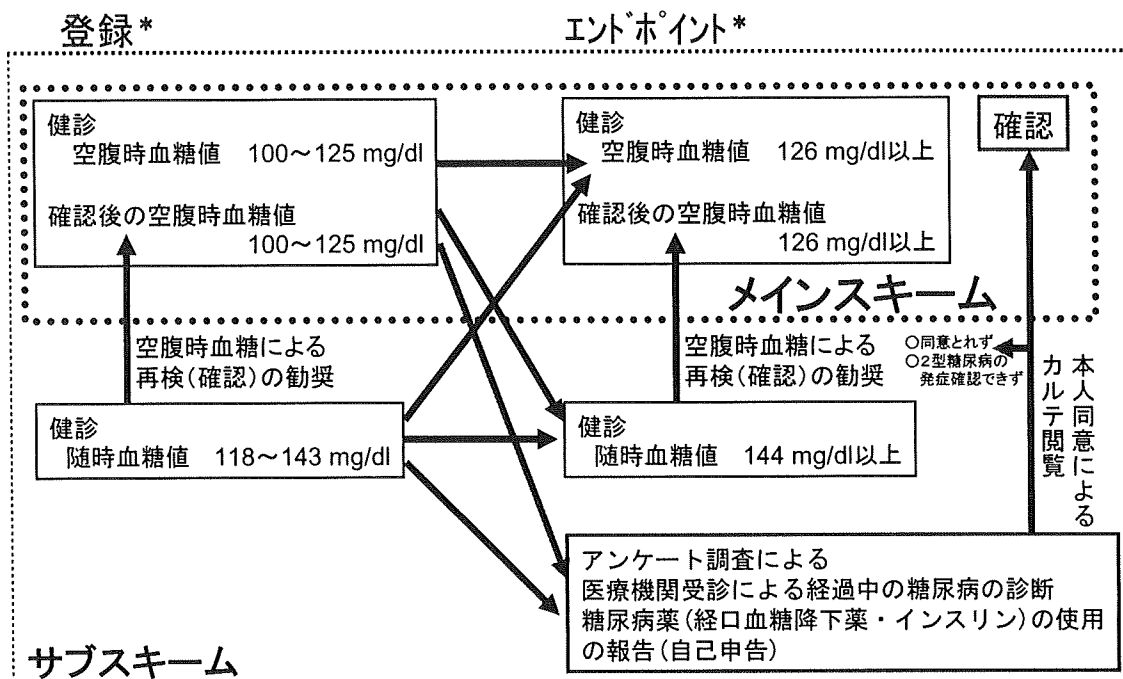
評価項目

主要評価項目は主として空腹時血糖から判定した予防支援実施後3年間の累積糖尿病発症率とし、副次評価項目は介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化とする。

研究実施期間

2006年10月～2010年3月

登録と評価項目



* 血糖値は糖尿病学会診断基準の疫学調査のガイドラインに従い、1回の測定で判定

目次

0. 研究の概要	1
1. 研究の背景	4
2. 研究目的	6
3. 研究デザイン	7
4. 健康診断実施組織の割付	9
5. 健診でのリストアップ	10
6. 被験者の登録	11
7. アンケート、到達目標設定	12
8. 介入の内容	13
9. データの収集	14
10. 評価項目	15
11. 統計解析	16
12. 参加者の同意	19
13. 研究実施体制	21
14. 研究における安全性評価	24
15. 試験の実施状況の報告・被験者の脱落・試験の中止	25
16. 介入の事後評価	26
17. 記録の保存	26
18. 機密保持及び公表に関する取決め	26
(付) 血糖値設定の根拠	27

1. 研究の背景

平成14年の国民栄養調査に際して行なった糖尿病の実態調査によると、20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人（HbA1c \geq 6.1%）」と「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人（5.6% \leq HbA1c $<$ 6.0%）」はそれぞれ約740万人と880万人に達し、前回の平成9年の実態調査に比べて増加している。糖尿病は神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、心血管疾患のリスクを高め、患者の生活の質（QOL）ならびに社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は大きい。

山形県舟形町の住民調査によると、5年間の観察で耐糖能障害（impaired glucose tolerance : IGT）から糖尿病への発症率は21.3/1000人・年で、正常型からの発症率の6倍である(糖尿病41 (Suppl) : 487、1998)。大阪府立成人病センターの人間ドックの成績では、3.6年間の観察でIGTからの糖尿病発症率は69.5/1000人・年であった(糖尿病37 (Suppl) : 296、1994)。広島原爆障害対策協議会健康管理センターの追跡調査によると、糖尿病発症率は、初診時正常型 20.5/1,000人年、IFG 46.3、IGT-1 (2時間値140~169mg/dl) 55.2、IGT-2 (2時間値170~199mg/dl) 103.8、IGT全体で69.0である(日本臨牀 2005; 63巻(増刊号2):63-66)。

フィンランド糖尿病予防研究（DPS）では、1993年のパイロット研究の後、1998年までに5施設で肥満を伴う耐糖能障害者523名がリクルートされ、522名（男172名、女350名）が施設、性、糖負荷後2時間値で対照群と介入群にランダム化された。1年後の体重の変化は、対照群 0.8 ± 3.7 kg減に対し、介入群 4.2 ± 5.1 kg減であった。4年後までの累積糖尿病発症率は対照群では23%、介入群で11%と、介入群で58%抑制効果が認められ、ライフスタイルの介入により2型糖尿病発症が遅延することが示された。また、生活習慣の成功スコアが高いほど、糖尿病の発生率が低いことが示された(N Engl J Med 2001; 344: 1343-1350)。

米国糖尿病予防研究（DPP）では、27施設で158,177人から30,985人がOGTTを受け、3,819人が無作為化された。リクルート期間は4年間で、生活習慣介入による糖尿病発症予防効果はフィンランド糖尿病予防研究と同様に、58%であった(N Engl J Med 2002; 346: 393-403)。

小坂らの報告によると、男性の耐糖能異常者（IGT）458名に対して、4年間にわたり体重、食事、運動の介入を行なったところ、非介入群356名に対して、介入群102名では有意な体重減少（ -0.39 vs. -2.18 kg）がみられ、累積糖尿病発症率も有意に低下した(Diabetes Res. Clin. Pract 2005; 67: 152-162)。

日本糖尿病予防研究（JDPP）は全国の保健所、保健センター、事業所から募集した耐糖能異常者（IGT）298名を年齢、性、BMI、血糖値で無作為に割り付けられたランダム化比較試験である。平均追跡期間2.6年での経過報告によると、体重は介入群で 1.5 ± 2.7 kg、対照群で 0.8 ± 2.5 kgの減少であり、糖尿病発症率は介入群で約50%低下していた。(Diabetes Journal 2005;33:126-129)。

このように対面型の濃厚介入により糖尿病発症率を低下させることができることには一定のエビ

デンスがある。

しかし、これまで介入研究で実施されてきた対面型の介入では介入できる対象者数に制限があり、また現状では日中仕事についているいわゆる働き盛りの世代が介入を受けることは困難である。このような集団への介入には、従来からの対面型の健康教育や保健指導に代わる、あるいは補完する方法として、パソコン、電話、郵送、携帯情報端末等の非対面型のツールを検討する必要があると思われる。足達らの報告(肥満研究 2004; 10 : 31-36)などから、非対面型の介入は対照群と比較して有意な減量効果が示されている。また、山口らの報告によると非対面型郵送方式を用いた介入により前後で有意な運動時間の増加がみられている((財)明治生命厚生事業団第15回健康医科学研究助成論文集 15:155-165)。

このように減量と運動に対しては、非対面型の介入はある程度の効果が認められるが、糖尿病発症予防を目的とした非対面式の介入研究は世界的にみてもない。

そこで、本研究では、糖尿病のハイリスク群を対象に、従来の指導法に比べて、非対面式支援による生活習慣の修正が、糖尿病の発症をどの程度予防・遅延できるかについて、多施設共同のランダム化比較試験で検討することを目的とする。

2. 研究目的

健診で見いだされた糖尿病のハイリスク者約3500名を対象に「糖尿病予防支援」を実施し、糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。ここでの糖尿病とは空腹時血糖値126mg/dl以上（または医師による診断・糖尿病薬の使用が確認された糖尿病）とする。

主要評価項目は予防支援実施後3年間の累積糖尿病発症率とする。副次評価項目には、介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化を含む。

空腹時血糖については、ADAのIFGの診断基準を用いた。

3. 研究デザイン

研究デザイン

本研究は糖尿病のハイリスク者を対象としたクラスター・ランダム化比較試験であり、クラスター数は支援群、自立群それぞれ約20の合計約40とし、目標被験者数は計約3500名とする。

研究デザインの根拠

本研究では支援群の被験者に対して糖尿病発症予防支援を行なうが、支援内容は生活習慣に関わるものが中心であり、支援群の被験者と自立群の被験者が接触することによって比較的容易にコンタミネーションが起こりうる。また本研究では被験者が健康診断によって選択されることから、各健康診断単位内に支援群と自立群の被験者がいるとコンタミネーションの危険が大きい。このため本研究では研究デザインとして、健康診断実施組織を単位としたクラスター・ランダム化比較試験を採用した。

研究全体の流れを以下に示す。

(1) クラスターの形成

健康診断実施組織は、2000～3000人程度の健康診断受診者を1つの集団としたクラスターを構成した上で研究に応募する。

(2) クラスターの割付

各クラスターを支援群、自立群に無作為に割付ける。ただし、支援群、自立群間で、地域性、都市部と非都市部、健診対象者の人口、年齢構成が大きく偏らないように調整する。

(3) 健診で選択基準に該当するものをリストアップ、動機付け、研究の紹介

健康診断実施組織は健康診断の結果が選択基準に該当するものをリストアップする。該当者へ生活習慣改善の重要性を説明し、研究の紹介および研究参加申込書を配布する。研究参加申込書の回収は予防支援組織が行なう。説明等は原則として対面で行なうが、リーフレットなど非対面式で行なうことも可とする。

(4) 被験者の登録

健康診断実施組織は、研究参加希望者の健康診断データを予防支援組織に提供する。予防支援組織は研究参加希望者が選択基準に該当し除外基準に該当しないことを再確認し、被験者として登録する。

(5) アンケート、到達目標設定

予防支援組織は被験者(支援群および自立群)に研究リーダーの作成するアンケート調査(食事、運動等の項目を含む)を実施し、その結果を健康診断データとともに健康診断実施組織の指定す