

治療中断と復帰

糖尿病と診断され、いったんは治療を始めても、

さまざまな理由から中断してしまう方々がいらっしゃいます。

治療中断のリスクと対策について、お二人の先生にお話ししていただきました。

治療中断の現状と研究

富山大学医学部第一内科 診療准教授
やまざきかつや

山崎勝也



1. どうして治療を中断してしまうのか

2002年の厚生労働省(以下、厚労省)の糖尿病実態調査によると、糖尿病患者は740万人と推定されますが、全糖尿病患者さんの約半数しか医療機関にかかっていないことがあきらかとなり、その原因の一つとして受診中断が大きな問題となっています(図1)。

糖尿病腎症による透析導入患者は年間約1万4000人、糖尿病網膜症による失明者は年間約3800人にも上っています。これらの合併症進展原因としても、治療の中断が大きな理由と考えられています。

糖尿病の受診中断の理由について、たいくつかの報告を見ると、「仕

事が忙しい」「受診日に仕事が多かった」など仕事に関することや、「受診してもよくならない」「通院のメリットを感じない」などがあげられています。特に合併症もなく血糖コントロールが良好な場合では、自覚症状がないため、仕事と通院の必要性を比較した場合、仕事を優先するという構図が生ま

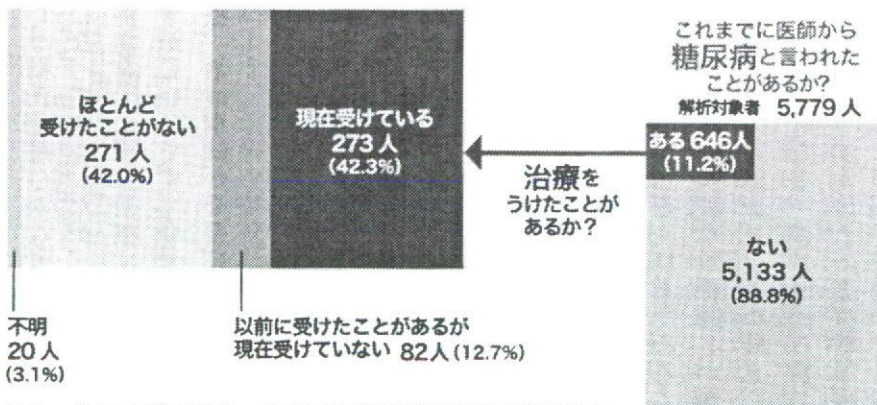


図1 治療中断の割合 (2002年度糖尿病実態調査報告)

れると考えられます。また、自覚症状がないため治療によるメリットが感じられにくく、糖尿病治療の優先順位が低くなってしまふのです。

なかには、血糖コントロールがよくなり、糖尿病が治ったのではないかと、間違った考えをもたれることもあるようです。足のしびれなどの自覚症状があつて受診された場合は、治療で血糖コントロールが良好になつても、し

びれはすぐに改善しないので、治療してもよくなるかと思つてしまふ場合もあります。

一度中断してしまふと、次に受診しにくくなつてしまふ、なかなか再診するきっかけをつかめないまま中断を続けてしまふこともありまふ。このような場合、受診機関からのハガキや電話による受診促進が患者さんの背中を押すことになり、再診率が高いようです。

2. なぜ治療を中断してはいけないのか

受診中断後に再診した際のヘモグロビンA_{1c}は、中断歴のない患者さんの初診時に比べて高値であることが報告されています。これは、中断者は発症からの時間がたつており、中断中は無治療だったからと考えられます。その中断中に、血糖コントロール不良のため潜在的に合併症が進行していきます。実際、糖尿病網膜症や糖尿病腎症が進行した患者さんでの受診中断率が高いことも報告されています。われわれも糖尿病腎症で現在血液

透析を受けている患者さんに受診中断に関するアンケート調査を行ったところ、82人中40人(49%)に受診中断経験がありました。一方、多施設の医療機関での糖尿病患者受診中断アンケート調査では、受診中断率は20〜30%と報告されており、血液透析施行者では高値でした。もちろん血液透析に至るにはさまざまな要因が関係するので、一概にはいえませんが、受診の中断も原因の一つと考えられました。受診中断中の血糖コントロール

悪化、合併症進行により症状が出現して再診されても、合併症が進行して眼底出血や腎不全になってしまうと、元に戻りません。今の医学でも合併症が発症、進行しな

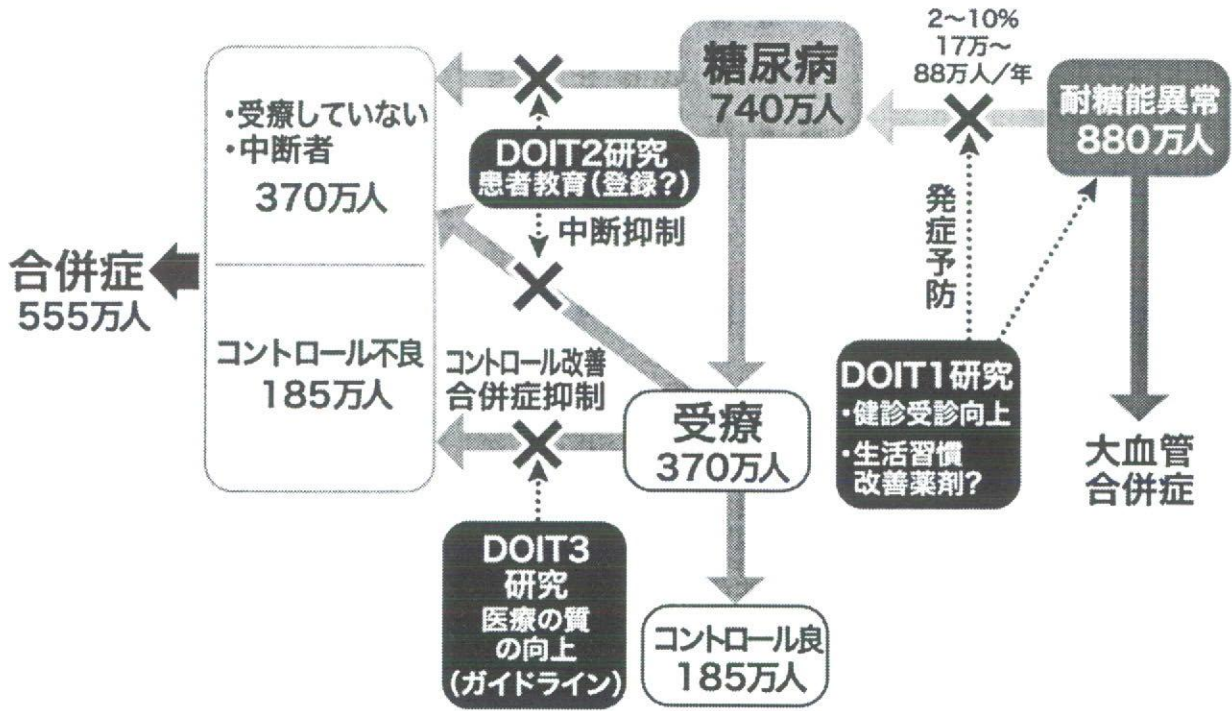
3. 治療中断への対策

このように、受診の中断を防ぐことは重要ですが、今までそのための大規模な研究は行われていませんでした。そこで、厚労省で05年度に創設された糖尿病の「戦略研究」(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial: J-DOT)の課題2「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研究(以下、J-DOT2)」として、受診中断を抑制する方法の研究が行われることになりました(図2)。この研究はかかりつけ医を対象に、受診中断率の低下、糖尿病診療目標の実施率・達成率、ヘモグロビンA_{1c}や血圧・脂質などの指標を中心に、これらの達成、すなわち介入による改善がみられるか、あるいはど

のような医療システム、患者さんへのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかをあきらかにすることが目的です。

参加医師会のおもな選択基準は、地区の人口が20万人以上であること、糖尿病専門医や眼科医とかがりつけ医の連携システムが確立していることなど。かかりつけ医については、20人以上の2型糖尿病患者さんを登録できることなどが必要です。1地区医師会ごとに、基準を満たしたおよそ30人の医師による介入試験を行います。これが成功するかどうかは、医師会におけるかかりつけ医と専門医の連携のまとまりと、研究に対する意欲が重要な鍵となります。現在、07年度以降に全国規模で

図2 糖尿病発症から合併症進展に対する対策とJ-DOITの標的



の実施が予定されている「大規模研究」の対象に適する人数の推定と、研究の実行可能性の評価を目的とし、パイロット研究が実施されています。診療支援群として足立区医師会(東京都)と君津木更津医師会(千葉県)、通常診療群として和泉市医師会・泉大津市医師会(大阪府)と砺波医師会・南砺医師会・射水医師会(富山県)の4地区の医師会が対象となっています。診療支援群には「診療支援サービスマスセンター」による診療支援サービスマスセンターによる診療支援サービスマスによる診療支援を実施します。「診療支援サービスマスセンター」による診療支援サービスマスは、かかりつけ医の指示に従って患者さん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)、受診促進支援サービス(受診促進)を行うものです。

J-DOIT2から期待できる効果としては、①治療中断抑制や良好な血糖コントロールに導く患者行動変容をもたらす患者教育のあり方への根拠を提示し、それに基づく対策がとれる、②地域における専門医との連携のあり方と研究後の連携の継続が期待できる、③研究を通じての医療の質の向上と合併症の抑制が期待できる、④地域をあげての糖尿病に対する啓発運動とムードの高揚が期待できる、などが考えられます。さらには、この研究での地域のネットワーク形成は、糖尿病療養指導士の組織化・有効利用や医療の質の向上により、地域の糖尿病患者の受診中断率の抑制や合併症の抑制をもたらす、地域医療の向上に貢献するものと考えられます。そして、このJ-DOIT2を通して、受診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さんを減らすことで、糖尿病の合併症で苦しむ患者さんが減ることが期待されます。「継続は力なり」です。現在通院されている方は中断することのないよう、治療を継続してください。

※受診中断は、ある医療機関に本来受診すべき時期に来院されなくなった状態を示す言葉です。治療中断は受診中断患者のうち、他院も受診せず、治療が中断されている状態を示します。

糖尿病予防のための戦略研究

—J-DOIT3—

門脇 孝**¹ 植木 浩二郎*¹ 野田 光彦*²

要 旨

糖尿病およびその合併症は増加の一途をたどっている。糖尿病予防のための戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial: J-DOIT) は糖尿病および合併症予防のために厚生労働省が開始した3つの大規模介入研究である。J-DOIT3 は死亡、心筋梗塞、脳卒中をはじめとする合併症の高リスク群において、強化治療により合併症の30% 減少を目指す研究である。強化治療の内容としては生活習慣介入・自己管理をベースに、糖尿病患者における大血管症抑制のエビデンスがある薬剤を用いて、血管・血圧・脂質をこれまで以上に厳格に管理するものである。J-DOIT3 は糖尿病治療の重要なエビデンスを提供することが期待される研究である。

はじめに

2型糖尿病患者数が増加の一途をたどる我が国では、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) からなるが、本稿で

は筆者が研究リーダーを務める J-DOIT3³⁾ を中心に解説する。

我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、我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言えない。糖尿病患者の半数以上が未受診あるいは治療を

*¹ 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

**¹ 同 教授

*² 国立国際医療センター

内分泌代謝科・臨床検査部長

キーワード：厚生労働省、予防、糖尿病合併症、強化療法、生活習慣介入

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-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 ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACE 阻害薬ベース)	< 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

略語：巻末の「今月の略語」参照

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 1 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, 我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踏まえて, 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

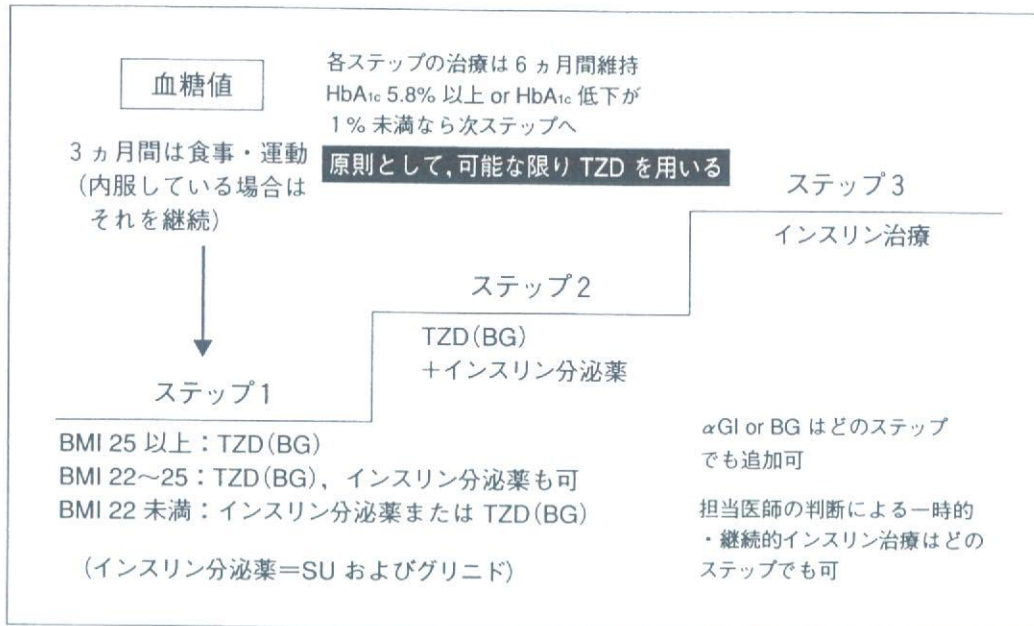
J-DOIT は, 3 つの戦略研究で構成される。第 1 に予備群から糖尿病への移行を抑制

し, 糖尿病発症率を 50% 抑制すること (J-DOIT1), 第 2 に糖尿病の治療中断率を 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 (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 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高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

図1 強化療法群の治療概要—血糖値



略語：巻末の「今月の略語」参照

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。

強化療法群の治療目標を達成するための薬剤選択

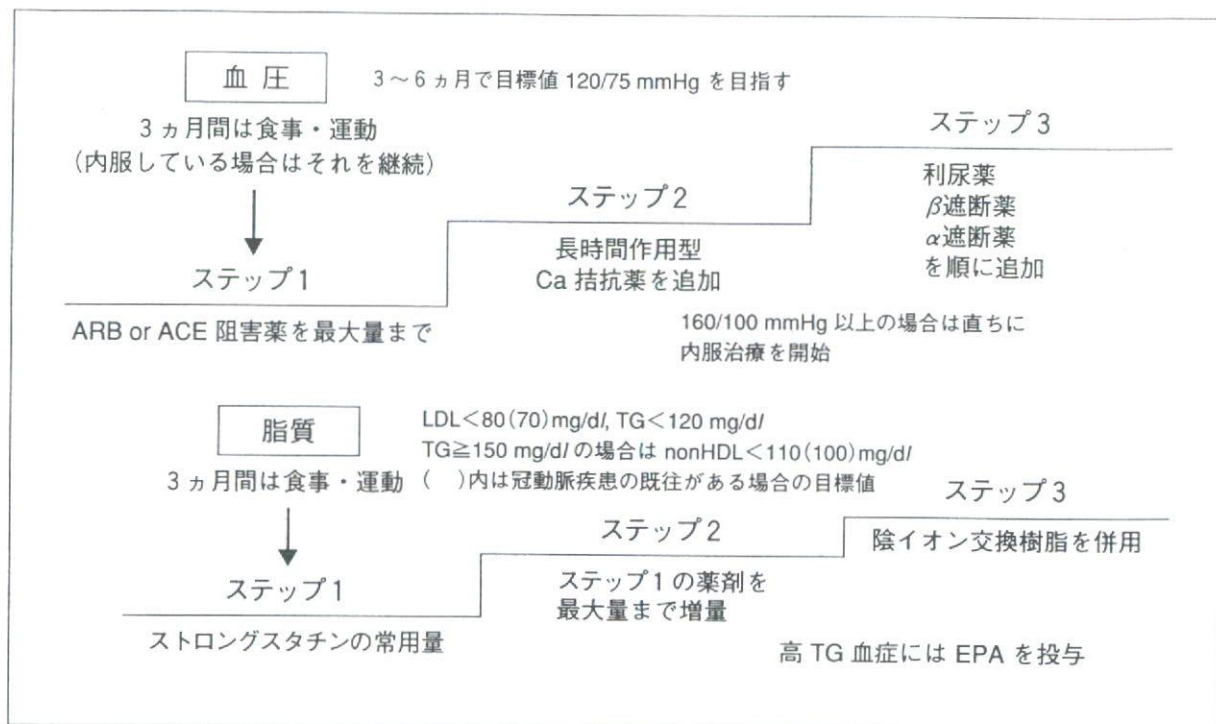
治療目標を確実に達成するためには、薬物療法が不可欠である。そのため、薬剤の選択に当たっては、1次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中について明確なエビデンスが出ていることを条件とした(図1, 2)。

血糖値コントロール 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 Clini-

cal Trial In macroVascular 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。最近我が国の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、TZDの使用が望ましい。それを踏まえ、BMI 25以上はTZD(ビグアナイド薬)、BMI 22~25はTZD(ビグアナイド薬)、ナテグリニドやスルホニル尿素(SU)薬などのインスリン分泌薬あるいはTZD(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(ACE)阻害薬を最大量まで使用する。これは、ARBあ

図2 強化療法群の治療概要—血圧, 脂質



略語：巻末の「今月の略語」参照

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

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。

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 120/75mmHg 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。

脂質コントロールでは LDL コレステロール (LDL-C) 80mg/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。さらにステップ3で、我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

表3 Steno-2 と J-DOIT3

	Steno-2 (NEJM 2003)	DOIT3
対象	微量アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病 (40~65 歳) HbA _{1c} =8.4~8.8% 強化治療群：従来治療群=80：80	高血圧または脂質代謝異常のある 2 型糖尿病 (45~70 歳) HbA _{1c} ≥0.5% 強化治療群：従来治療群=1500：1500 (1 次予防 70%，2 次予防 30%)
血糖コントロール	登録時 終了時 強化治療群： 8.4 → 7.9% 従来治療群： 8.8 → 9.0%	強化治療群：<5.8% (TZD ベース) 従来治療群：<6.5%
血圧コントロール	強化治療群：146/85→132/73mmHg 従来治療群：149/86→146/78mmHg	≥140/90→ 強化治療群：<120/75mmHg (ARB/ACE 阻害薬ベース) 従来治療群：<130/80mmHg
脂質コントロール	LDL-C 登録時 終了時 強化治療群： 129 → 82mg/d/ 従来治療群： 133 → 120mg/d/	LDL-C≥120→ 強化治療群：<80mg/d/ (ストロングスタチンベース) 従来治療群：<120mg/d/
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)

略語：巻末の「今月の略語」参照

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、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-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。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、内容から見ても、強化療法群でも平均で HbA_{1c} 7.9% と不十分なものであった(表3)。J-DOIT3 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。

我が国には、こうした大規模かつクオリティー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、700 例以上の症例登録が行われている。J-DOIT3 が糖尿病治療・予防の進歩に大きく寄与しうることはいままでの間もないが、同時に本研究が我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, et al: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12: 73-74, 2006.
- 3) <http://www.jdoit3.jp/>
- 4) Gæde P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- 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* 366 (9493): 1279-1289, 2005.
- 6) Nakamura H, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368 (9542): 1155-1163, 2006.
- 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* 364 (9435): 685-696, 2004.

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)

-J-DOIT3-

Takashi Kadowaki¹, Kohjiro Ueki¹, Mitsuhiko Noda²

¹ Department of Metabolic Diseases Graduate School of Medicine,
Tokyo University Hospital

² Department Endocrinology and Metabolism, International Medical Center of Japan

Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

糖尿病予防のための戦略研究 課題3（J-DOIT3）とは何か —その意義と展望—



岡崎由希子 Okazaki, Yukiko (写真) 植木浩二郎 Ueki, Kojiro
門脇 孝 Kadowaki, Takashi
東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

1. 糖尿病血管合併症の抑制
2. J-DOIT3 における治療の指標と方法

〈概要〉

J-DOIT 3 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る。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、脂質に対して従来の治療方法（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。これまでに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世界的にみても、いまだに確立されていない。したがって、J-DOIT 3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、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

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「健康寿命の延伸」を目指して、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。そのなかのひとつが、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-DOIT 1」、「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-DOIT 2」、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-DOIT 3」の3つの研究からなっている(図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 dis-

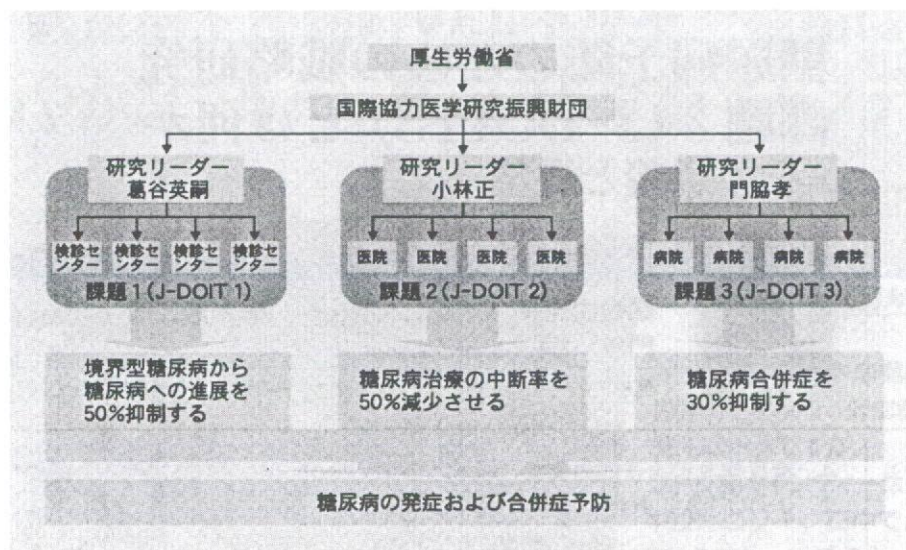


図1 糖尿病予防のための戦略研究

表1 HbA_{1c}と心血管障害のリスク（年齢補正した相対危険度）⁶⁾

		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	

eases (J-DOIT 3) と再命名した。本稿では、J-DOIT 3 の目的や特徴について概説する。

1. 糖尿病血管合併症の抑制

糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害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

ールをヘモグロビン 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」)、これは主に、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おこりにくい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 やそのほか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⁾。ところが2005年血糖降下薬の一種のチアゾリジン薬(TZD)である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

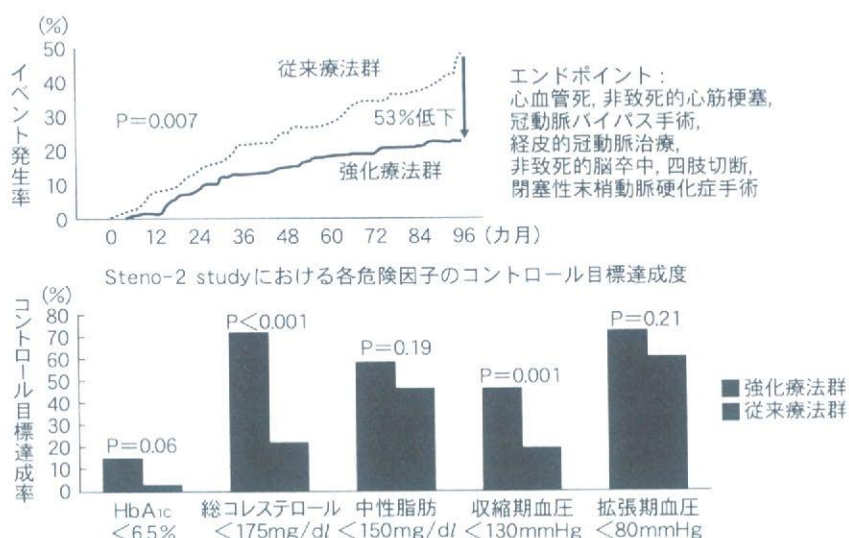


図2 2型糖尿病患者における複数危険因子介入試験 (Steno-2 study)¹⁰⁾

され、ピオグリタゾン投与群ではコントロール群に比較すると、総死亡・心筋梗塞・脳卒中のエンドポイントが有意に改善されていることが報告された。この研究はすでに過去に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から、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 study⁹⁾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%になった群と、HbA_{1c}が5.67%に改善した群を比較すると、動脈硬化の進行度を表す内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) が血糖悪化群では肥厚が進行したのに対して、血糖改善群では肥厚が減少していたことを報告している⁷⁾。IMTが心血管病変の指標のひとつ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ることが示唆される。

一方、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、脂質に関しては 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あ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、高脂血症

Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

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-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） 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) * 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

Clinicaltrials.gov Identifier : NCT 00300976

治療薬の一種である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⁾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目指した study である。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、強化療法の症例数がおのおの 80人ずつの小規模な試験であるため、大規模臨床試験による検討が望まれていた。

2. 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おり、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）をリクルートする予定である。症例の選択基準として、2型糖尿病 ($HbA_{1c} \geq 6.5\%$ ；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ーの目標値は、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行うこととした。J-DOIT 3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。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-DOIT 3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置いている。

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としてそのほかの降圧薬を加えて、目標値を目指す。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-DOIT 3では、上記のような厳しい治療が患者のQOLに与える影響を調査することで、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-DOIT 3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/>)にも掲載されているので、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3年後には、日本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) 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.

Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

- 4) Ohkubo, Y., Kishikawa, H. 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., Charbonnel, B. 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., Wareham, N. 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. 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., Stratton, I.M. 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, H.M., Betteridge, D.J. 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. et al. : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348 : 383~393, 2003.

*

*

*

インスリン抵抗性と大血管障害をめぐる最新的话题

東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科

岡崎由希子 Yukiko OKAZAKI

植木浩二郎 Kohjiro UEKI

門脇 孝 Takashi KADOWAKI

はじめに

近年の生活習慣の変化によって、我が国のみならず世界的に肥満が蔓延しており、それに伴ってメタボリックシンドロームが爆発的に増加している。メタボリックシンドロームは、内臓肥満に附随して、一個人に高血糖、脂質代謝異常、血圧高値などの大血管障害の危険因子が集積した病態をいい、これらは、それぞれ単独でも大血管障害の危険因子であるが、2つ以上が組み合わさることで相乗的に大血管障害の発症リスクが高まると報告されている。そしてメタボリックシンドロームの病態形成には、肥満とそれによるアディポカインの分泌変化によって引き起こされるインスリン抵抗性が重要な役割を果たすと考えられている。

以下に、インスリン抵抗性のメカニズムとそれによる大血管障害発症のメカニズムを肥満とアディポカインの観点から述べ、次に、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体に関する臨床試験、インスリン抵抗性を改善し糖尿病による大血管障害を減少させることを目標とした我が国の大規模臨床試験J-DOIT3に関して述べていきたい。

アディポカインの病態生理的意義

近年、脂肪組織は余剰エネルギーを中性脂肪として貯蔵するだけでなく、様々なホルモンや生理活性物質を分泌し糖脂質代謝を調節している内分泌器官であることが明らかになってきた。このような脂肪組織から分泌される生理活性物質を総称してアディポカインという。そして最近、このアディポカインの変化とメタボリックシンドロームの病態形成の間の密接な関係が解明されてきた。

アディポカインは、現在明らかになっているだけでも実に多様である。アディポカインは機能的には、インスリン感受性を上げるアディポネクチンのような善玉アディポカインと、インスリン抵抗性を助長するtumor necrosis factor- α (以下、TNF- α) やIL-6、血栓形成を促進

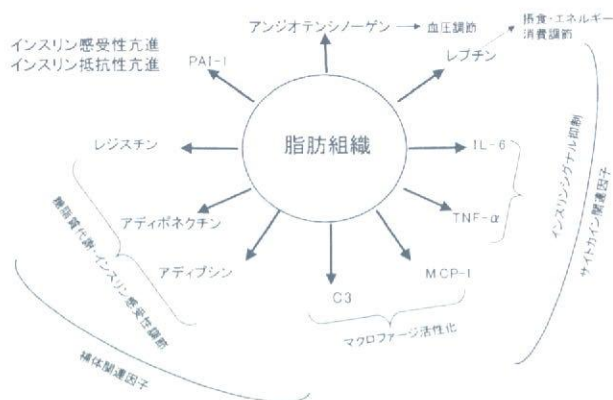


図1 多様な生理活性物質(アディポカイン・アディポサイトカイン)を分泌する内分泌器官としての脂肪組織

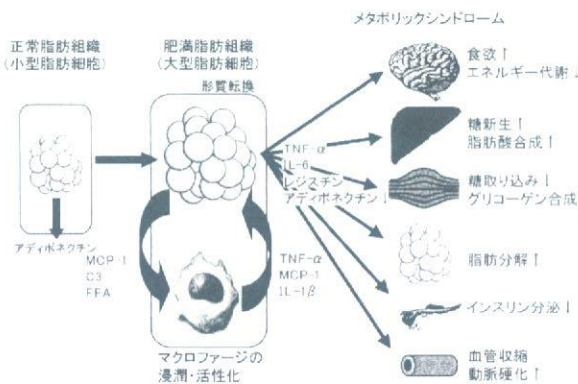


図2 メタボリックシンドロームにおける臓器としての脂肪組織の役割

するPAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), 血圧を上昇させるアンジオテンシノーゲンのような悪玉アディポカインに分けることができる(図1)。

肥満でない人の小型脂肪細胞からは、アディポネクチンなどの糖脂質代謝を改善し動脈硬化を防ぐ働きのある善玉アディポカイン²⁾が豊富に分泌されている。ところが、肥満に伴って脂肪細胞、ことに内臓脂肪が肥大化すると、脂肪細胞からmonocyte chemotactic protein-1(以下、MCP-1)などが分泌されることでマクロファージが脂肪細胞に集積し、これらの相互作用によって脂肪細胞は形質転換して、TNF- α , IL 6などのインスリン抵抗性を引き起こす悪玉アディポカインの産生・分泌が増加するようになり、また、インスリン抵抗性を改善する善玉アディポカインの産生・分泌は低下する(図2)³⁾。そし

て、増加したTNF- α などのインスリン抵抗性を引き起こす悪玉アディポカインが各臓器に作用して、結果として高血糖、脂質代謝異常、血圧高値などのメタボリックシンドロームの病態が惹起されると考えられている。すなわち、肥満状態で高血糖、脂質代謝異常、血圧高値などのメタボリックシンドロームの病態が惹起されるメカニズムにおいては、アディポネクチン等のいわゆる善玉アディポカイン優位の分泌パターンからTNF- α 等の悪玉アディポカイン優位の分泌パターンへの変化によるインスリン抵抗性の増大が重要であるといえる。

大血管障害が発症する代謝状態

肥満により大血管障害の発症が増えるメカニズムは、大きくは以下の4つに分けられる。

第1には、肥満して脂肪細胞が肥大化すると脂肪組織からMCP-1やTNF- α 等が分泌されるが、これらは直接血管の内皮細胞の炎症や障害を惹起し、その結果、動脈硬化を促進して大血管障害を起こしやすくさせる。実際、MCP-1やその受容体のノックアウトマウスでは動脈硬化が抑制されることが知られている⁴⁾。

第2に、脂肪細胞の肥大化によって起こる形質転換によって増加する悪玉アディポカインは、上述のようにインスリン抵抗性を起こす。そして、インスリン抵抗性が増悪すると組織でのインスリンの作用が低下するため、膵臓からはそれを代償するためにインスリン分泌が亢進し高インスリン血症となる。高濃度のインスリンは心筋細胞や血管内皮細胞の増殖を促進することが知られており、動脈硬化や心肥大を引き起こし、大血管障害を惹起する。また、慢性的な高インスリン血症はミトコンドリアでのROS (reactive oxygen species) の産生を増大させて酸化ストレスを増強することが知られており、これによっても動脈硬化が促進される。実際、SU剤やインスリン治療などの高インスリン血症を惹起する薬剤を治療の主体とするUKPDS⁵⁾などの臨床試験では糖尿病患者の大血管障害を抑制できておらず、上記のメカニズムが存在することが示唆される。

第3に、脂肪細胞が肥大化に伴い形質転換すると、アディポネクチンの分泌は低下する。アディポネクチンは動脈硬化層の形成を抑制する抗動脈硬化作用をもつアディポカインである。この抗動脈作用をもつアディポネクチンの低下が大血管障害を発生させやすくする。

第4にはインスリン抵抗性が起こることに

よって食後高血糖が起こる。食後高血糖も高インスリン血症と同じく酸化ストレスを増強することが知られており、これによって動脈硬化は促進する。実際、DECODEスタディー⁶⁾においては食後高血糖が有意に死亡のハザード比を上昇させることが知られている。

チアゾリジン誘導体

肥満によるアディポカインの分泌パターンの変化によってインスリン抵抗性が惹起されることをこれまで述べてきたが、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン誘導体のエビデンスを以下に述べたい。

2005年の欧州糖尿病学会にて、PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events study (以下、PROactive試験)⁷⁾においてチアゾリジン誘導体で我が国でも臨床で使用されているピオグリタゾンに大血管障害を抑制する効果があることが証明された。この試験は、大血管障害(虚血性心疾患・脳卒中・閉塞性動脈硬化症)の既往を有する2型糖尿病患者に対して、糖尿病および循環器疾患の標準治療にピオグリタゾンを追加投与した場合の心血管イベントの発生率を比較した試験である。そして、ピオグリタゾンを追加投与群では、コントロール群と比較すると総死亡・心筋梗塞・脳卒中が3年で16%低下したという結果であった(図3)。

また、PROactiveの登録症例中で6ヵ月以上以前の心筋梗塞の既往を有する患者だけを対象としたサブグループ解析結果においては、HbA_{1c}、中性脂肪、HDLコレステロール、LDL/HDL比の各項目においてピオグリタゾン群が有意な改善を示しており、対照群に比べて心血管イベントの再発リスクが19%低下していた⁸⁾。

同様に、脳卒中既往例に対するサブ解析Strokeでは、HbA_{1c}、中性脂肪、HDLコレステロールの各項目におい

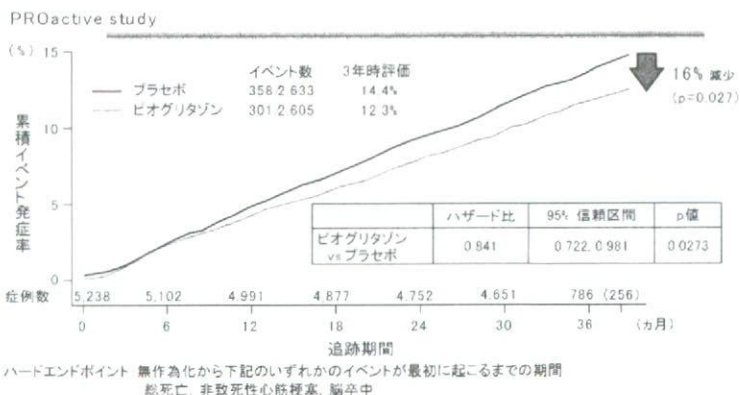


図3 ハードエンドポイント(総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中)発症抑制効果(Kaplan-Meier)⁷⁾

CHICAGO Trial Carotid intima-media thickness in Atherosclerosis using pioglitazone

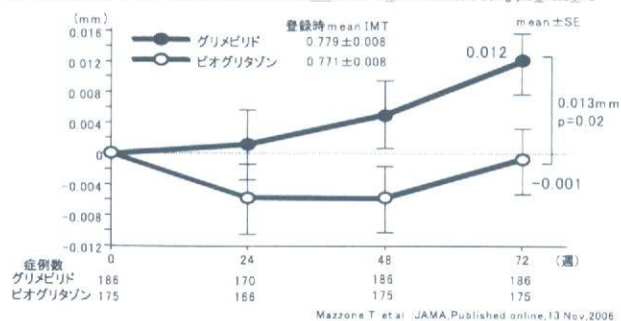


図4 mean IMT変化量の推移 (主要評価項目)

てピオグリタゾン群が有意な改善を示しており、チアゾリジン誘導体追加投与により脳卒中の再発が47%抑制されたという結果であった⁹⁾。

また、ピオグリタゾンの動脈硬化進展抑制に関する検討試験であるCarotid intima-media thickness in Atherosclerosis using pioglitazone study (以下、CHICAGO試験)においては、ピオグリタゾン投与群では、SU剤であるグリメピリド投与群と比較して頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (以下、IMT: intima-media thickness) の進展が押さえられたという結果であった (図4)。大血管障害とIMTの進展が強く関係していることが知られているが、この試験はピオグリタゾンの抗動脈硬化作用を介する大血管障害抑制作用を直接示したものと見よう。このような結果が得られた理由として、ピオグリタゾンによって血糖コントロールが良好に維持できたことが挙げられるのはもちろんのこと、チアゾリジン誘導体が脂肪細胞に作用して悪玉アディポカインを抑制したことや、インスリン抵抗性を軽減させて高インスリン血症を是正したことが挙げられる。また、チアゾリジン誘導体が血管壁構成細胞やマクロファージに直接作用して血管内皮の炎症を抑え、血管内皮機能を改善して動脈硬化の進展を抑制した一面もあると考えられる。

ところで、PROactive試験、CHICAGO試験のいずれも、スタチン等のイベント抑制のエビデンスを有する薬剤を用いて、血圧、脂質管理に対しても治療が行われたうえでの成績であることにも注目すべきである。2型糖尿病患者を対象にしたCARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)¹⁰⁾では、アトルバスタチン投与によりLDL-C値を80mg/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120mg/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。

J-DOIT3

糖尿病の合併症は、網膜症・腎症・神経障害という細小血管障害と、心血管イベントである大血管障害に大別できる。チアゾリジン誘導体を2型糖尿病治療において使用することは、大血管障害を抑制するために重要であると考えられる。また、血糖コントロールのみならず、血圧、脂質すべてのコントロールを良好にすることが大血管障害の抑制につながるものと考えられる。このような観点から、血糖・血圧・脂質に統合的に介入して大血管障害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、厚生労働省は糖尿病予防のための戦略研究Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (以下、J-DOIT)の1つとしてJ-DOIT3を掲げた。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おり、2006年度より実質的なスタートを切っている。

J-DOIT3は、従来治療群1,500人と強化療法群1,500人 (ただし、両群には約3割の大血管障害既往者を含む) との比較試験であり、3年間で強化療法群において30%の大血管障害の抑制を達成することを目標としたアウトカムスタディである。従来治療群の各パラメータの目標値は日本糖尿病学会が定めている従来の目標値であり、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 (< 120/75mmHg), 脂質 (LDL-C < 80mg/dL, TG < 120mg/dL) などの目標値を設定し、大血管障害を抑制するエビデンスのあるチアゾリジン誘導体をなるべく使用するようなプロトコル

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 / 75mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130 / 80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL (*LDL-C < 70mg/dL) *CHDの既往 (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120mg/dL (*LDL-C < 100mg/dL) *CHDの既往

Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00300976

図5 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

となっており(図5), 我が国から大血管障害抑制のエビデンスが発信されることが期待される。

まとめ

メタボリックシンドロームの病態の根幹をなす肥満によるインスリン抵抗性と大血管障害発生のメカニズム, 次にインスリン抵抗性改善薬の海外でのエビデンス, 最後に, 現在進行中であるインスリン抵抗性改善薬を中心とした大血管障害抑制を目指した我が国の大規模臨床試験J-DOIT3について概要を説明した。生活習慣の変化により肥満人口が増加してきており, 有効な大血管障害の抑制のためには, 生活習慣の改善による肥満・インスリン抵抗性の是正が第一であることはいうまでもない。この点から, 来年度より実施される特定検診・保健指導の成果が注目される。

引用文献

- 1) E.E. Kershaw, J.S. Flier: Adipose tissue as an endocrine organ, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 2548-2556 (2004).
- 2) T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito, A. Tsuchida, T. Yokomizo, S. Kita, T. Sugiyama, M. Miyagishi, K. Hara, M. Tsunoda *et al.*: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects, *Nature*, **423**, 762-769 (2003).
- 3) T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota, K. Hara, K. Ueki, K. Tobe: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome, *J. Clin. Invest.*, **116**, 1784-1792 (2006).
- 4) H. Kanda, S. Tateya, Y. Tamori, K. Kotani, K. Hiasa, R. Kitazawa, S. Kitazawa, H. Miyachi, S. Maeda, K. Egashira *et al.*: MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity, *J. Clin. Invest.*, **116**, 1494-1505 (2006).
- 5) 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).
- 6) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe, *Lancet*, **354**, 617-621 (1999).
- 7) J.A. Dormandy, B. Charbonnel, D.J. Eckland, E. Erdmann, M. Massi-Benedetti, I.K. Moules, A.M. Skene, M. H. Tan, P.J. Lefebvre, G.D. Murray *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).
- 8) E. Erdmann, J.A. Dormandy, B. Charbonnel, M. Massi-Benedetti, I.K. Moules, A.M. Skene: The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **49**, 1772-1780 (2007).
- 9) R. Wilcox, M.G. Bousser, D.J. Betteridge, G. Schernthaner, V. Pirags, S. Kupfer, J. Dormandy: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04), *Stroke*, **38**, 865-873 (2007).
- 10) H.M. Colhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington, G.A. Hitman, H.A. Neil, S.J. Livingstone, M.J. Thomason, M. I. Mackness, V. Charlton-Menys, J.H. Fuller: 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).