

目標	策定時の現状値	目標値	直近実績値	
▼	適正体重を維持している人の増加			
	20歳代女性のやせすぎ	23.3%	15%以下	26.9%
	20~60歳代男性肥満	24.3%	15%以下	29.4%
	20~60歳代女性肥満	25.2%	20%以下	26.4%
▼	朝食を欠食する人の減少			
	男性 (30歳代)	20.5%	15%以下	
▼	日常生活における歩数の増加			
	男性	6,202歩	9,200歩以上	7,676歩
	女性	7,282歩	8,300歩以上	7,084歩
	男性 (70歳以上)	5,436歩	6,700歩以上	4,787歩
	女性 (70歳以上)	4,604歩	5,900歩以上	4,328歩
▼	多量に飲酒する人の減少			
	多量飲酒者の割合 男性	4.1%	3.2%	7.1%
▼	脂質異常症の減少			
	脂質異常症の割合 男性	10.5%	5.2%以下	11.5%
	同 女性	17.4%	8.7%以下	18.2%

減少 ↓

表3 健康日本21の目標値と直近の実績値

	NHANES III (1988-1994)	NHANES (1999-2000)	JDDM
HbA1cが<7%に到達した患者	44%	37%	50%
血圧が<130/80 mmHgに到達した患者	29%	36%	57%
コレステロールが<200mg/dLに達した患者	34%	48%	53%
HbA1c<7%、BP<130/80mmHg Chol.<200mg/dLを全て満足した患者	5%	7%	13%

表4 日米における血糖・血圧・脂質のコントロール比較

(Kobayashi M, et al. Diabetes Res Clin Practice 2006; 73: 198-204, Saydah SH, et al. JAMA 2004; 291: 335-42. を一部改変引用)

変容は単なる呼びかけでは実現が困難であることは明らかであり、患者の行動変容を促す他の方法を模索する必要がある。一方、糖尿病の治療の現場ではその治療の現実を示す一つとして、全国の専門医の治療のアウトカムを示

すCoDiCのソフトによるデータの解析によるJDDM (Japan Diabetic Clinical Data Management Study Group)の結果は、平均のHbA1cが7%であり、6.5%以下を示す患者は34%程度である⁸⁾。さらに表4に示すように血圧、

コレステロールなどを含む成績では、米国の結果よりも優れているが、学会の目標レベルまではまだ程遠い現実がある⁹⁾。

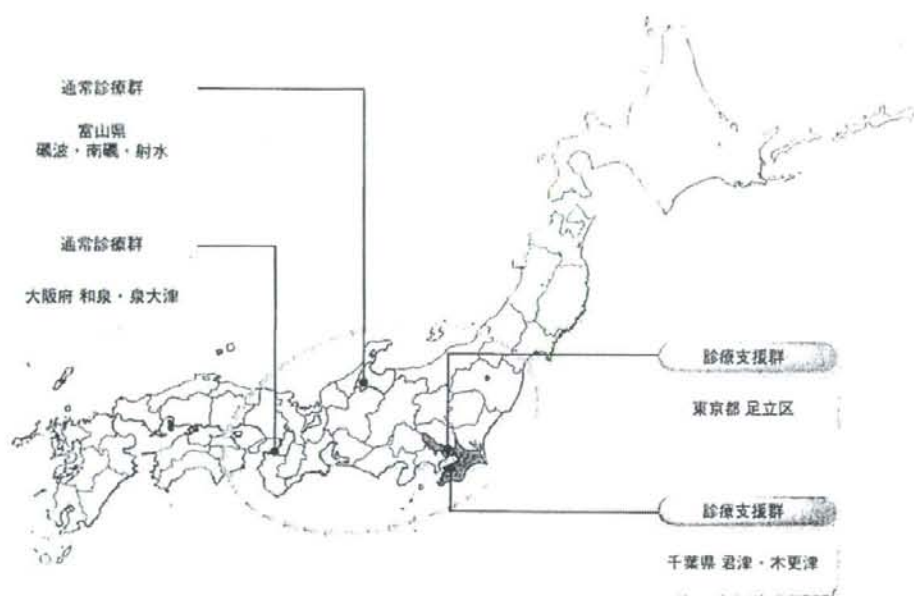


図3 糖尿病予防のための戦略研究課題2(DOIT2) 4医師会(介入群と非介入群)

J-DOIT2の概略

糖尿病の半数の患者は治療中断をし、実際糖尿病治療を受けずにいる。さらに、治療を受けていても、血糖コントロールなど治療が十分でなく合併症が発症してしまう。このような現実を改善するためには、治療の継続の重要性や生活習慣の改善などの患者指導の充実や糖尿病治療ガイドラインに則った適切な治療が必要である。このような目的のため厚生労働省戦略研究「2型糖尿病患者の治療中断率改善のための介入試験」(DOIT2)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を目標とする。

この研究は人口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名以上の2型糖尿病患者を登録できるこ

とが必要で、およそ30名のかかりつけ医による介入試験であり、また医師会内での糖尿病専門医や眼科専門医との地域連携などが機能していることも条件となり、医師会でのまとまりと研究に対する意欲が重要な鍵となる。一昨年9月から研究の実効性やサンプルサイズの妥当性の検証のためパイロット研究の患者登録が始められ、図3に示すように、2地区医師会が診療支援群、他の2地区医師会が通常診療群であり、患者登録が2006年9月1日から始まった。公募したところ、9地区の医師会が手を上げ、そのなかから4地区の医師会が選ばれ、診療支援群の医

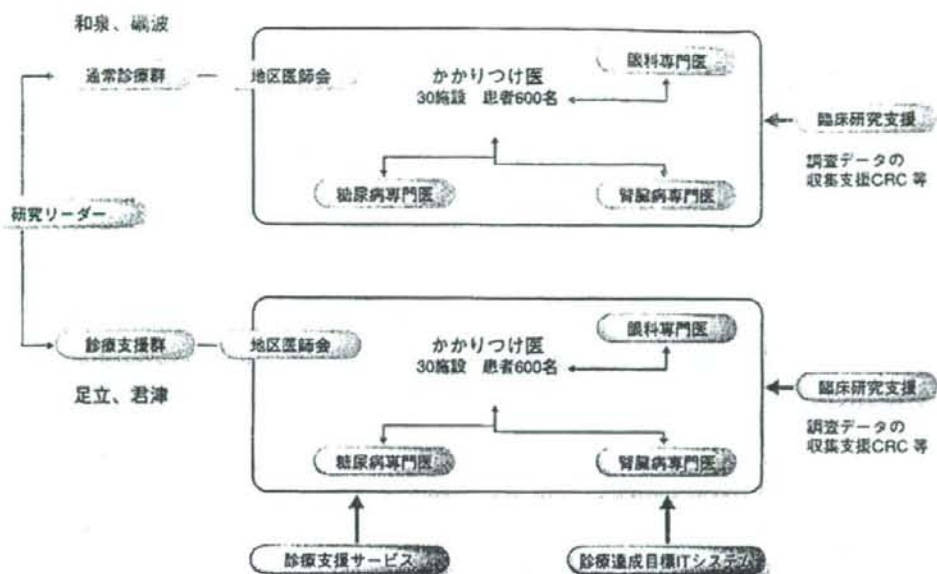


図4 研究組織の概要

師会として、東京都の足立区医師会と千葉県君津・木更津医師会、通常診療（非介入）群として大阪府の和泉市医師会と富山県の磯波・南礪・射水医師会にて研究を行った。診療支援としての介入としては、①歩数計、体組成計を貸与し、介入・非介入群とも、webにて成績を2週間ごとに伝える。②オペレーターが医師（かかりつけ医）の指示のもと、主として電話により、食事・運動などの指導を行い、患者の行動変容を促し、生活習慣の改善をもたらす。また、受診日のリマインドを行い、受診を促進し、中断を抑制する。③診療支援群ではカウンセラーに

よる指導の結果や、種々のかかりつけ医の診療行為の目標の達成度をかかりつけ医にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する(図4、5)。

パイロット研究では、診療達成目標は13項目設定し、そのなかには、「年に1回眼科に紹介受診すべきである」「糖尿病罹病歴5年以上で顕性蛋白尿が無い場合尿中微量アルブミンの測定を半年に1回行うべきである」などがある。このように診療目標の達成度のデータをフィードバックすることにより、診療行為の向上と合併症の発症抑制が期待できる。

2007年12月、パイロット研究が終

了し、現在その結果が解析中であるが、速報では次のようなことが明らかとなっている。①中断率は介入により、抑制効果がありそうである。糖尿病の血糖コントロールの悪い患者が中断率が高い傾向にある。②食事・運動の行動変容の改善は、介入により改善の傾向にある。③HbA_{1c}で示される血糖コントロールは平均7.1～7.2%程度と良好であり、研究後半では介入・非介入群とも改善傾向がある。すなわち、かかりつけ医による糖尿病診療の質は比較的高いと考えられた。④研究に付随する事務手続きの煩雑な部分は改善する必要があった。⑤医師会全体にこの

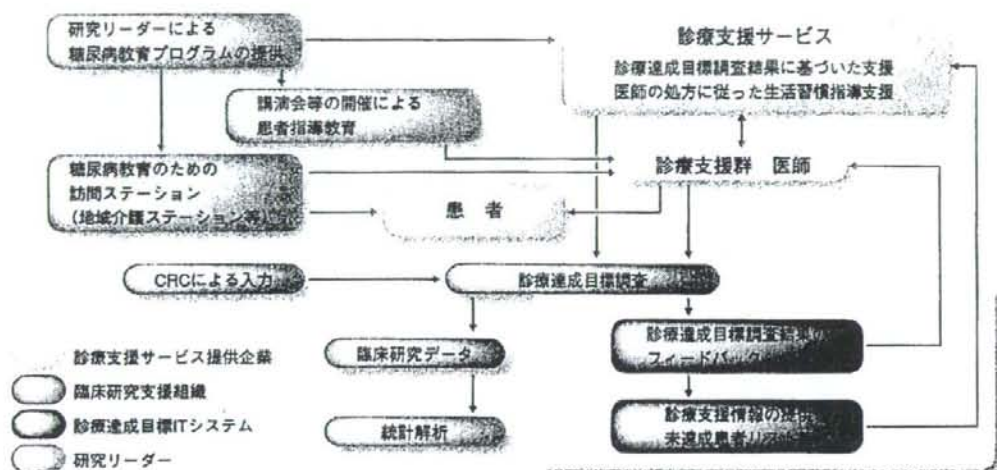


図5 DOIT2の診療支援群の診療支援サービスと臨床研究支援組織

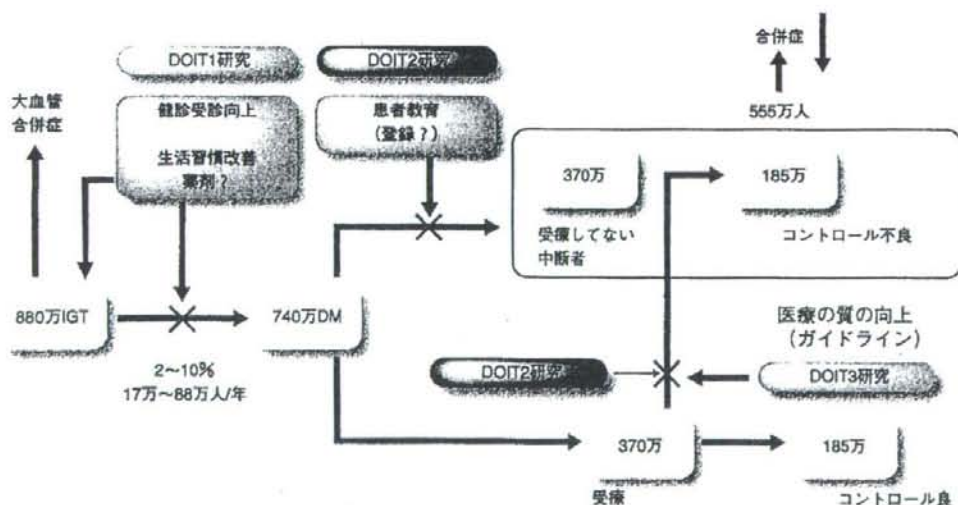


図6 糖尿病発症から合併症進展に対する対策と戦略研究(DOIT)の横断部位

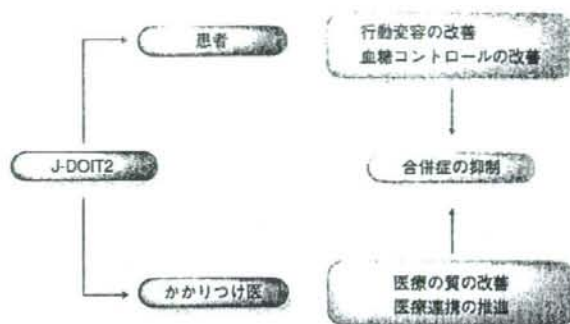


図7 J-DOIT2による糖尿病診療に及ぼす影響

研究により連携やcommunication が良くなり、糖尿病診療に対する認識が高くなった。

このような研究による良い結果が得られ、さらに解析を進め、研究のサンプルサイズの問題などに検討を加え、さらに診療支援となった医師の医療行為に対するフィードバックに対する考

察も必要であり、これらを明らかにして、さらなる大規模研究に移行することになっている。医師会へのさらなる働きかけと介入に療養指導士の対面による指導の有無による行動変容に対する影響などにつき大規模研究で検討したく現在計画中である。図6に示すようにJ-DOIT2は糖尿病の継続的治療

と医療の質の向上を目的としており、これにより合併症の抑制が期待できる(図7)。大規模研究に本年取り掛かるべく医師会などに働きかけ、多くの熱意のある医師会の先生方に参加していただく予定である。

文献

- 小林 正. J-DOIT2 医学の歩み. 2007; 220: 1264-9.
- 厚生労働省平成15年調査.
- Benoit SR, Ji M, Fleming R, Phillis-Tsimikas A. Predictors of dropouts from a San Diego diabetes program: A case control study. *Prev Chronic Dis* 2004; 1: 1-5.
- Jacobsen AM, Adler AG, Derby L, Anderson BJ, Wofsdorf JI. Clinic attendance and glycemic control. *Diabetes Care* 1991; 14: 599-601.
- Hammersley MS, Holland MR, Walford S, Thorn PA. What happens to defaulters from diabetic clinic? *BMJ* 1985; 291: 1330-2.
- Goldman L, Freidin R, Cook F, et al. A multivariate approach to the prediction of no-show behavior in a primary care center. *Arch Int Med* 1982; 142: 563-7.
- 厚生労働省平成16年度調査.
- Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, Oishi M, Kanatsuka A, Yamauchi M, et al.; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. The Status of Diabetes Control and Antidiabetic Drug Therapy in Japan-A cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Practice* 2006; 73: 198-204.
- Saydah SH, et al. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335-342.

A. 序 論

糖尿病学の今後の課題

The current issue to be solved in the field of diabetology

小林 正 浦風雅春 薄井 勲 戸邊一之

Key words: 遺伝子多型, epigenetics, IL-10, IL-8, DDT

はじめに

糖尿病学の進歩は分子生物学の発展とともに糖尿病の発症メカニズムから合併症の進展機序までを明らかにし、更には多くの糖尿病薬の開発とその臨床的な効果と副作用から予測できない新しい発見へと歩み、最近では epigenetics, すなわち環境が糖尿病遺伝子に影響するなど更に複雑で新しい局面へと進んでいる。更に、疫学的には糖尿病が多数の患者を生み出し、社会経済問題としてとらえられ、国家、世界がその予防・治療を真剣に考え、患者の行動変容に対する効果的な治療法や、地域社会での取り組みのあり方が重要であり、更には行政の厚生施策が将来の糖尿病の発症抑制の実現に左右されるところまで真剣な事態になってきている。基礎医学の問題だけでなく、個人から社会、国家、世界を巻き込む問題であり、これらの困難な課題に向かって挑むには、総合的でしかも specific な個々の問題の解決が必要である。

1. 糖尿病発症に関する遺伝子と epigenetic な新しい問題

最近、糖尿病発症にかかわる遺伝子の報告があり、その一塩基多型すなわち SNP が発症に関係することが明らかになりつつある。一つの遺伝子だけでなく、種々の遺伝子の一塩基多型

が重なることにより発症につながる可能性がある。これらの報告は2006-07年に欧米を中心になされ、特に2型糖尿病の発症が関係することが明らかになりつつある。これらをまとめると図1のようになり、2001年のPPAR- γ などから、最近のTCF7L2(transcription factor 7-like 2 gene)からHHEX, SLC30A8, CDKN2B/Aなどが報告されている¹⁻³⁾。TCF7L2によくみられる多型と2型糖尿病との関連が、2006年のN Engl J MedにFloresらDPP group(Diabetes Prevention Program group)により報告された。平均3年間の追跡期間において、リスクのあるTT遺伝子型をrs7903146に有する被験者は、CCホモ接合体の被験者より、耐糖能異常から糖尿病へ進行する傾向が高かった(ハザード比1.55, 95%信頼区間1.20-2.01, $p < 0.001$)⁴⁾。遺伝子型の影響は、プラセボ群の方が、メトホルミン群および生活習慣介入群よりも大であったと報告している。ベースラインにおいて、TT遺伝子型はインスリン分泌の減少と関連していたが、インスリン抵抗性の増加とは関連していなかった。TCF7L2によくみられる変異体は、耐糖能異常のある人において、糖尿病リスクの増加と関連していると考えられる。TCF7L2にみられるリスクのある遺伝子型は、膵 β 細胞の機能障害と関連しているが、インスリン抵抗性とは関連していないとした。彼らは、生活習

Masashi Kobayashi, Masaharu Urakaze, Isao Usui, Kazuyuki Tobe: Toyama University Hospital 富山大学附属病院

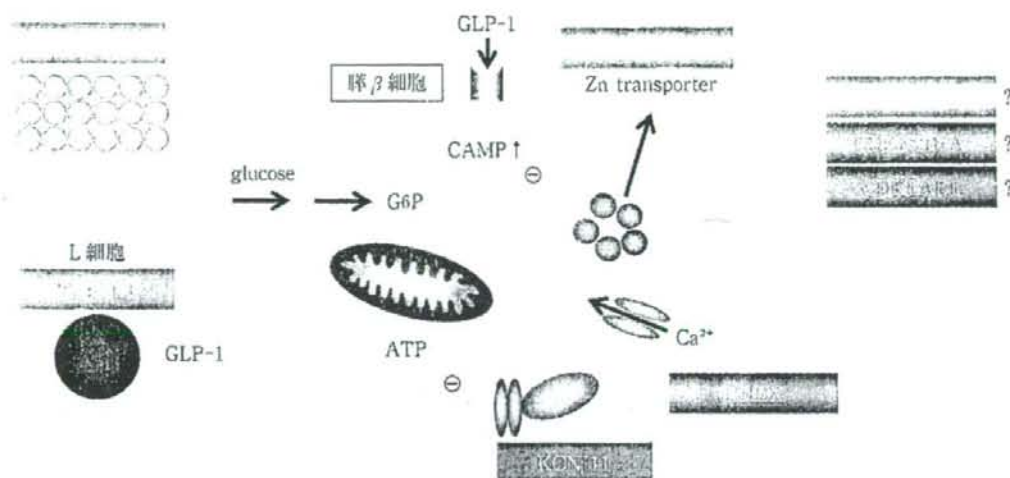


図1 最近明らかにされた糖尿病原因遺伝子の報告

慣への介入またはメトホルミン投与をプラセボ投与と比較した糖尿病予防プログラムに登録された、耐糖能異常のある被験者を対象に、糖尿病との関連性が非常に高い2つの変異体(rs12255372, rs7903146)が、糖尿病への進行を予測するかどうかを検討した結果、TCF7L2によくみられる変異体は、耐糖能異常のある人において、糖尿病リスクの増加と関連していると報告した。

遺伝子多型による糖尿病罹患に対するリスクファクターは予想されているが、生活習慣そのものが遺伝子に対し何らかの影響を及ぼし、遺伝子の変異が糖尿病発症へと促進する可能性があるであろうことが最近考えられており、これを epigenetic な効果という。現在、この epigenetic な効果に関し、種々の検討がされており、環境が遺伝子に影響するという新しい概念のもとに糖尿病の成因の解明に新しいページが開かれようとしている⁹。

2. 脂肪細胞の炎症と動脈硬化

メタボリックシンドロームでは、内臓脂肪が蓄積し、またこの中には炎症を惹起する細胞であるマクロファージも浸潤し、種々の炎症性サイトカインを分泌する⁹。この中には MCP-1、レジスチン、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、PAI-1、

RBP4 などが含まれている。これらは炎症を惹起するサイトカインであるが、これに対し抗炎症作用をもつサイトカインである IL-4 や IL-10 を分泌する細胞がある⁷。すなわち、TNF- α など悪玉サイトカインを分泌する M1 マクロファージに対し、善玉サイトカイン IL-10 などを分泌する M2 マクロファージがある(図2)。アデノベクター IL-10 の遺伝子を導入して、炎症を抑えることも著者らは実験で行っており、これらの治療法が実際応用できるかは、これからの問題である。このように、善玉、悪玉細胞のバランスのうえに立ち、その関係で動脈硬化が惹起される程度が異なる。更に IL-8 がインスリン抵抗性にも働き、また動脈硬化にも関係していることを著者らは報告した^{8,10}。脂肪細胞からの分泌は量的には IL-8 が最も多量の炎症性サイトカインであり、IL-8 もメタボリックシンドロームに重要な役割を果たすものと考えられる。すなわち、図3のように IL-8 はインスリン抵抗性をきたし、アディポネクチンを抑制し、また図4のように動脈硬化をきたす¹⁰。

アディポネクチン、レプチンが重要な働きを示し、余分なエネルギーの蓄積がもたらす病態を修飾し、合併症の増悪にまで導く。この改善にはもちろん、食事・運動という基本的な指導が有効であるが、それ以上に進んだ状態に対し

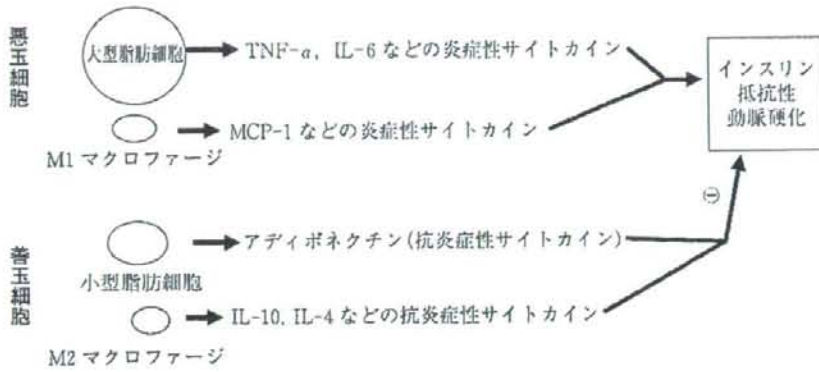


図2 炎症性および抗炎症性サイトカイン

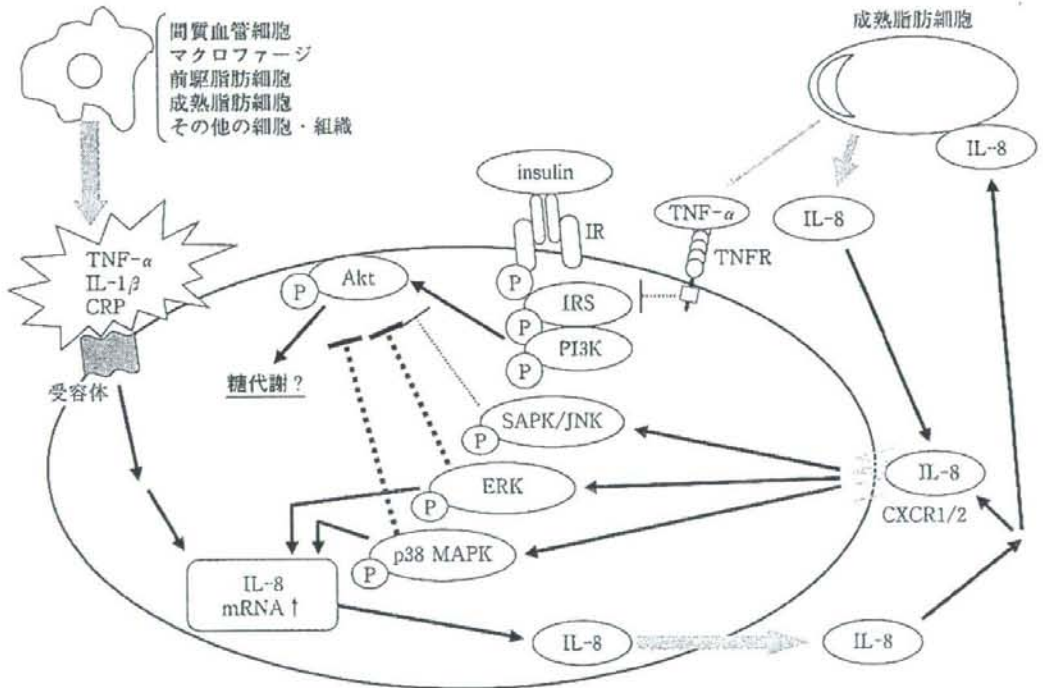


図3 ヒト脂肪細胞でのインスリン抵抗性におけるIL-8の作用
(文献⁹⁾より引用)

て、PPAR- γ や、IL-10、更にはアディポネクチン、悪玉マクロファージに対して抑制的に働く specific な抗体などが必要であり、臨床的な効果ある治療法の確立が待たれる。

3. 膵 β 細胞の量的、機能的能力の保存と2型糖尿病

膵 β 細胞の量的な変化が糖尿病の病態を決定し、UKPDSによる結果が示すように(図5)いずれの治療でも血糖値が上昇し、これが膵 β 細胞の mass の減少によるものとされている¹¹⁾。

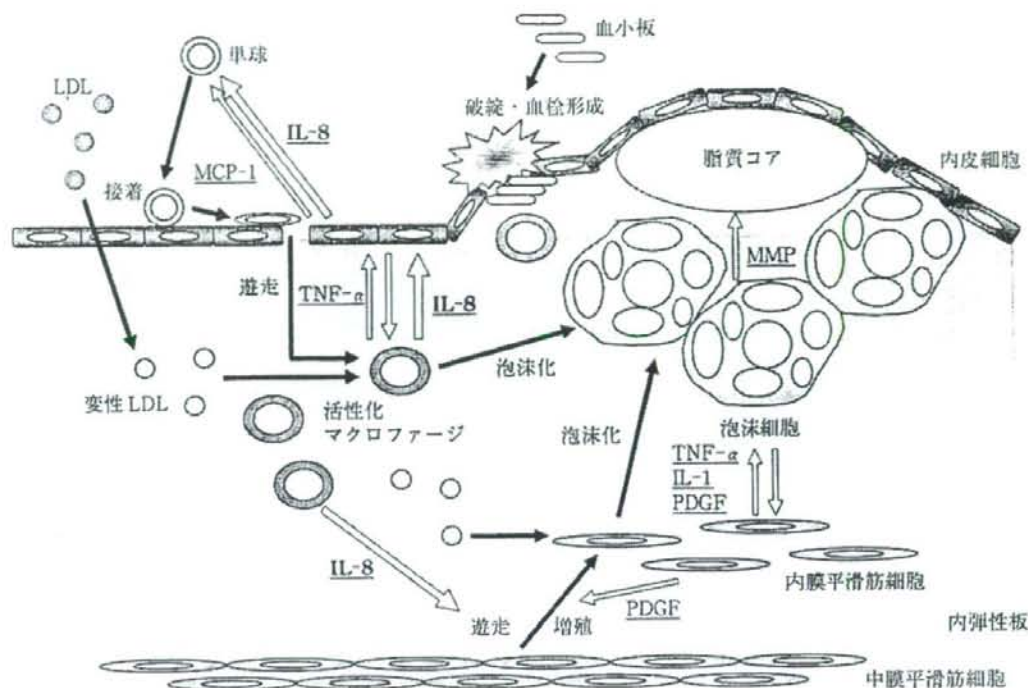


図4 動脈硬化病巣の形成・進展とIL-8

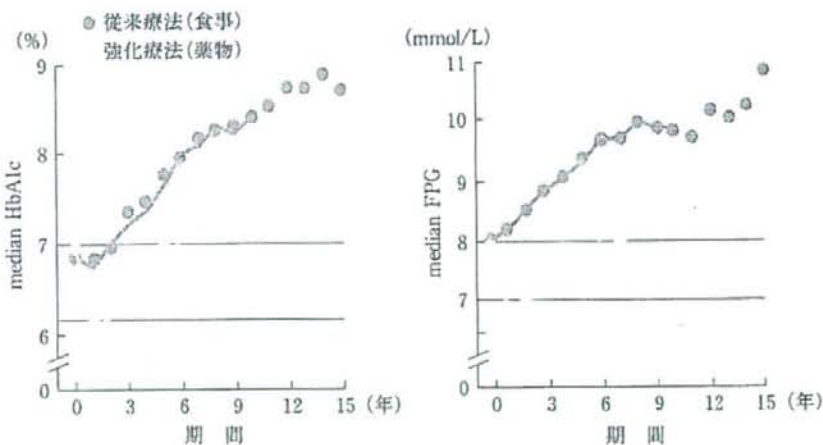
(文献¹⁾より引用)

図5 長期治療期間での血糖コントロールの成績

(文献²⁾より引用)

この問題を解決するためには、減少するメカニズムを(薬剤が関係するののかも含め)明らかにすることが重要である。

最近、GLP-1が臨床試験に入り、また DPPIV も欧米では使用され始めている。GLP-1はイ

ンスリン産生を維持し、アポトーシスを抑制する作用を有していると考えられている¹³⁾、更には、PPAR- γ も膵 β 細胞の機能を維持しインスリン導入の時期を遅らせることができると報告されている。このような、臨床的な観察より

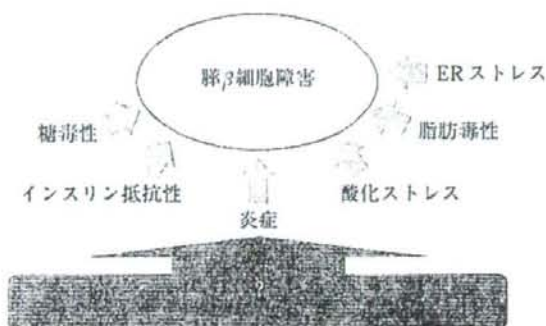


図6 膵β細胞に対する抑制機序—2型糖尿病におけるそのmassと機能の抑制—(文献¹³⁾より改変)

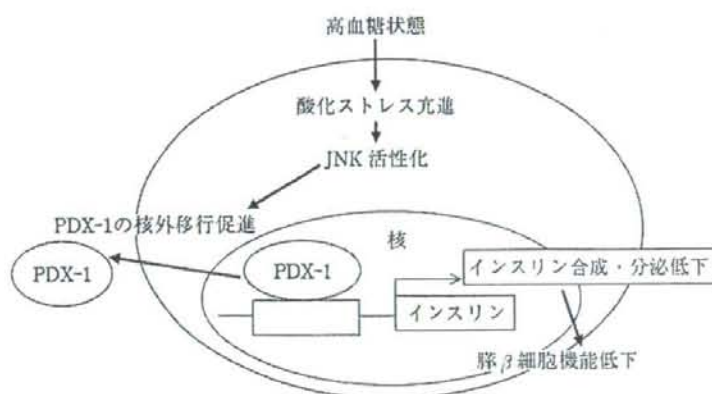


図7 JNK経路活性化による膵β細胞機能低下

膵β細胞の保護，アポトーシスの抑制にメリットがあるものと考え、この分野の明確な機序の解明が必要となる。現在のところ、図6に示すように、糖毒性、脂肪毒性、酸化ストレス、ERストレス、炎症、インスリン抵抗性などが影響を与える重要な機序と考えられている¹³⁾が、これらのメカニズムは完全には解明されていないが、酸化ストレスには高血糖・炎症のJNKを介するシグナル伝達(図7)や、脂肪毒性には過剰脂肪酸による脂質-糖質の代謝が関係していることも明らかとなっている¹⁴⁾。

これからは、このようなメカニズムに膵β細胞のアポトーシスに関係する遺伝的素質の関係も含め、臨床的にどの機序が最も主たる原因であるかを明らかにする必要があり、また臨床的に簡便に膵β細胞のmassを計測できる方法が

開発されるとこの分野の研究が進歩することが考えられ、この方面の研究が望まれる。更に、GLP-1やチアゾリジン誘導体での膵アポトーシスに対する抑制に関する臨床的な研究はもとより、その機序の解決も望まれる。このような研究が特に2型糖尿病の成因および治療あるいは予防に大きなインパクトを与えるものと考えられる。

4. 戦略研究と糖尿病対策

現在、糖尿病の最も大きな問題は糖尿病人口の増大とこれに対する取り組みである。予防医学的な要素が多く、かかりつけ医などによる保険医療の対象になることが少なく、多くの場合行政が中心となって、医師会、基幹病院、専門医などとの地域連携を整理する必要がある。更

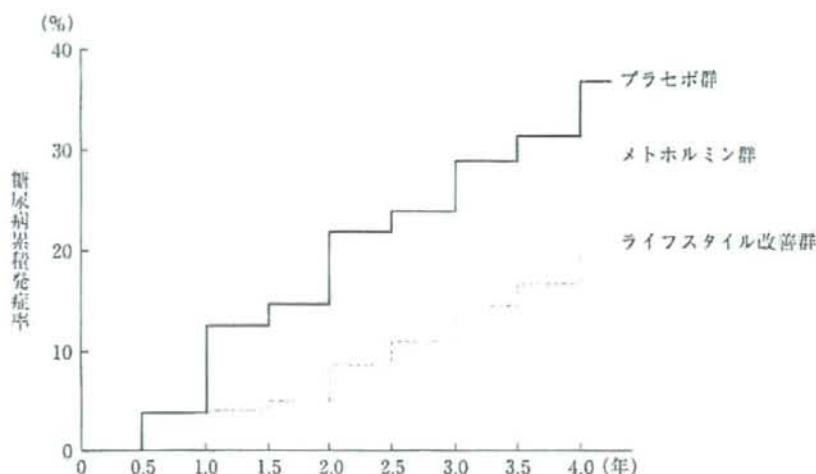


図8 DPPにおける糖尿病の累積発症率
糖尿病の発症率は各群間でいずれも有意 ($p < 0.001$) に異なる。

表1 IGTに対する生活習慣への介入の糖尿病発症抑制率と介入後の年間糖尿病発症率(文献¹⁰より引用)

		介入内容 (運動)	介入内容 (食事)	体重目標	介入による 糖尿病発症 抑制率(%)	介入後の 年間糖尿病 発症率(%)	介入時 のBMI (kg/m^2)
日本	東京・虎の門 小坂樹徳, 2000	週500kcal以上の運動	摂取エネルギーを制限	BMIが $22\text{kg}/\text{m}^2$ 以下	69	0.8	24.0
Sweden	Malmö feasibility study Eriksson ら, 1991	身体活動を増加させるためのガイダンス	摂取エネルギー、糖質、脂肪の制限	肥満者には減量	63	2.1	26.6
Finland	Finnish Diabetes Prevention Study Tuomilehto ら, 2001	毎日中等度の運動を30分以上	脂肪、飽和脂肪酸の制限、食物繊維の奨励	5%以上の体重減少	58	2.9	31.3
USA	Diabetes Prevention Program Marrero M, 2001	1週間に150分以上の運動	低カロリー、低脂肪食の奨励	7%の体重減少	58	5.1	34.0
China	DaQing IGT and Diabetes Study Pan ら, 1997	毎日中等度の運動を30分以上	摂取エネルギー、糖質、脂肪の制限	BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の者は BMI $23\text{kg}/\text{m}^2$	39	11.4	28.6
日本	広島 伊藤千賀子, 2001	余暇の身体活動の増加	摂取総エネルギー量、動物性脂肪、ショ糖の過剰摂取の是正、食物繊維の奨励		65	6.9	23.7
日本	JDPP 葛谷英嗣, 2004	週700kcal以上の積極的な運動	食習慣の改善	7%以上の減量	57	4.3	24.6

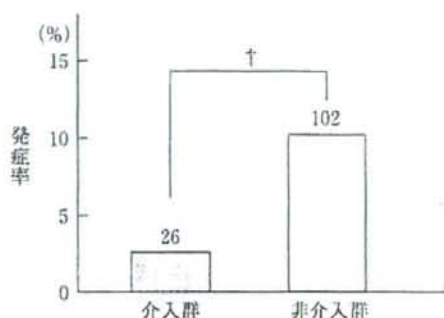


図9 富山-大山スタディでの3年間における糖尿病累積発症率

介入群と非介入群で $p < 0.05$.

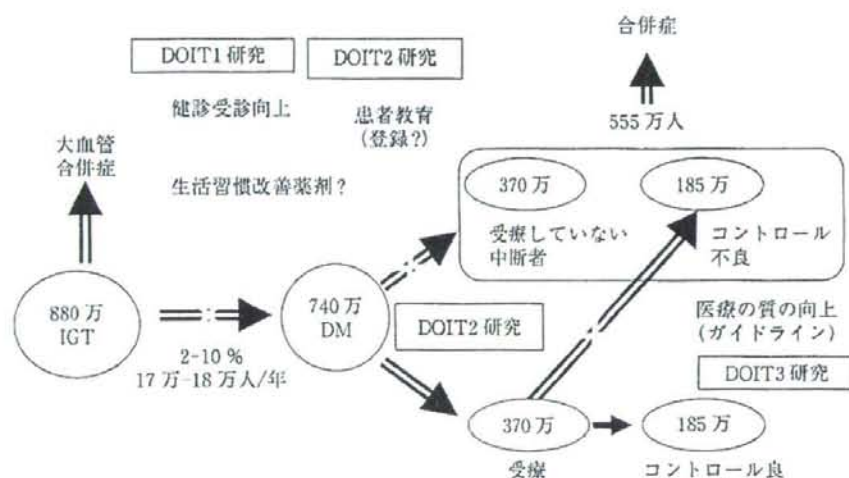


図10 糖尿病発症から合併症進展に対する対策

に一般住民への啓発運動や食育などの幼少からの学校教育、会社組織における産業医などによる健診やその後の指導が重要である。Diabetes Prevention Program (DPP)などの糖尿病の一次予防の大規模臨床研究では、生活習慣や薬物の介入により、境界型から糖尿病への進展を阻止できることが証明されている¹⁶⁾(図8)。表1に示すように、境界型糖尿病から糖尿病への進展を抑制するこれまでの研究では、60%程度の抑制率が種々の介入で可能であることが報告されている¹⁶⁾。著者らが富山市大山町にて行ったIGT患者に対する食事・運動療法による介入研究でも有意に糖尿病に発症を抑制したことを報告している(図9)¹⁷⁾。

このように、一次予防の研究は現在も糖尿病の戦略研究の第1課題にて行われており、介入として電話による保健師や栄養士による方法が行われている。戦略研究は厚生労働省が平成17年から開始したもので、大規模の前向き試験を3課題にわたって現在行っている。第2課題は著者が研究リーダーとして担当している‘かかりつけ医を対象とする受診中断を抑制のための介入研究’、更には第3課題として、‘糖尿病合併症進展を30%抑制する介入方法の研究’が行われている。これらは、その方法が明らかにされると、糖尿病患者の減少を踏む方法や合併症の減少を目的とする治療法を明らかにするものであり、その結果が厚生施策に用いら

れることにより、我が国における糖尿病対策の重要な柱となることが予想される。これらのターゲットとなるところは、図 10 に示すように、それぞれ異なり、これらの成果が現在の糖尿病

の予防・診療に対して更に新しい知識・方法を加えるものと思われる。この成功のためには療養指導士の活用や糖尿病対策推進会議の活発な活動も必要である。

文 献

- 1) Kirchoff K, et al: Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia* 51: 597-601, 2008.
- 2) Omori S, et al: Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes* 57(3): 791-795, 2008.
- 3) Kang ES, et al: A polymorphism in the zinc transporter gene SLC30A8 confers resistance against posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes* 57: 1043-1047, 2008.
- 4) Florez JC, et al: TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 355(3): 241-250, 2006.
- 5) Boullu-Ciocca S, et al: Postnatal programming of glucocorticoid metabolism in rats modulates high-fat diet-induced regulation of visceral adipose tissue glucocorticoid exposure and sensitivity and adiponectin and proinflammatory adipokines gene expression in adulthood. *Diabetes* 57: 669-677, 2008.
- 6) Shoelson SE, et al: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116(7): 1793-1801, 2006.
- 7) Sugiyama E, et al: Interleukin 10 cooperates with interleukin 4 to suppress inflammatory cytokine production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 22(11): 2020-2026, 1995.
- 8) Temaru R, et al: High glucose enhances the gene expression of interleukin-8 in human endothelial cells, but not in smooth muscle cells: possible role of interleukin-8 in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia* 40(5): 610-613, 1997.
- 9) Kobashi C, et al: Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 97(12): 1245-1252, 2005.
- 10) Kibayashi E, et al: Inhibitory effect of pitavastatin (NK-104) on the C-reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. *Clin Sci (Lond)* 108(6): 515-521, 2005.
- 11) 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(9131): 837-853, 1998.
- 12) Li Y, et al: Glucagon-like-peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 278: 471-478, 2003.
- 13) Bonora E: Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18(1): 74-83, 2008.
- 14) Kaneto H, et al: Possible novel therapy for diabetes with cell-permeable JNK inhibitory peptide. *Nat Med* 10: 1128-1132, 2004.
- 15) Knowler WC, et al; Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 54(4): 1150-1156, 2005.
- 16) 小坂樹徳: 糖尿病基礎研究の進歩—糖尿病の病因・発症機序—臨床疫学からみた 2 型糖尿病の成因. *日本臨牀* 60(増刊号 7): 423-467, 2002.
- 17) 岩田 実ほか: 富山-大山 Study; 短期間の生活習慣介入による糖尿病一次予防の試み. *糖尿病* 50(Suppl I): S-266, 2007.

特集 わが国における最近の糖尿病メガスタディ

2型糖尿病患者を対象とした 血管合併症抑制のための 強化療法と従来治療との ランダム化比較試験：J-DOIT3

岡崎由希子 Yukiko Okazaki (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

植木浩二郎 Kohjiro Ueki (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科准教授)

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

● key words 強化療法群/従来治療群/生活習慣介入/ステップアップ治療

はじめに

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT) は厚生労働省が策定した「健康フロンティア戦略」の大規模臨床研究の1つであり、「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)。本稿ではJ-DOIT 3の背景や試験方法について概説する。

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、心筋梗塞や脳卒中などの大血管合併症がある。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)をはじめとするこれまでの大規模臨床試験から、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¹⁾。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につながっ

ていないのが実情であった²⁾(図2)。ところが、2005年にピオグリタゾンを用いた大血管発症予防研究PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events)³⁾の結果が発表され、ピオグリタゾン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・脳卒中のエンドポイントが有意に改善されたことが報告された。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。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 study⁴⁾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HbA_{1c} 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、6.5%付近では3倍も高くなることが示されている(表1)。またわが国でもKawamori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臓中膜複合体肥厚度(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⁵⁾。IMTが心血管病変の指標の1つであることを考えると、わが国においても

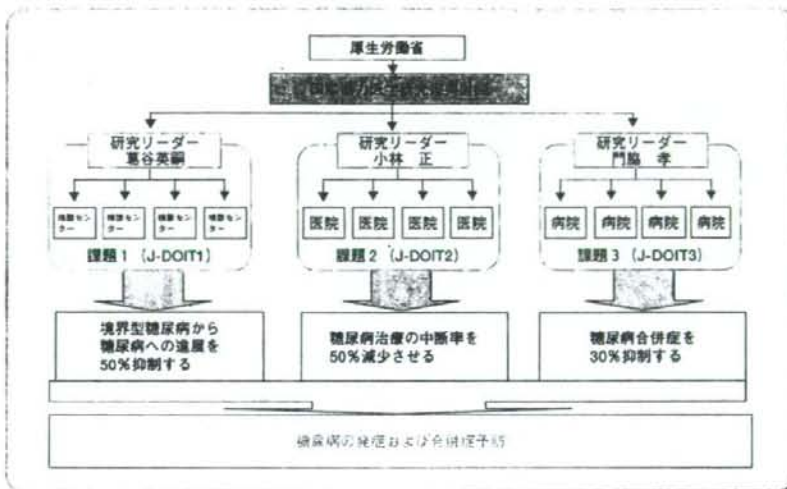


図1. 糖尿病予防のための戦略研究

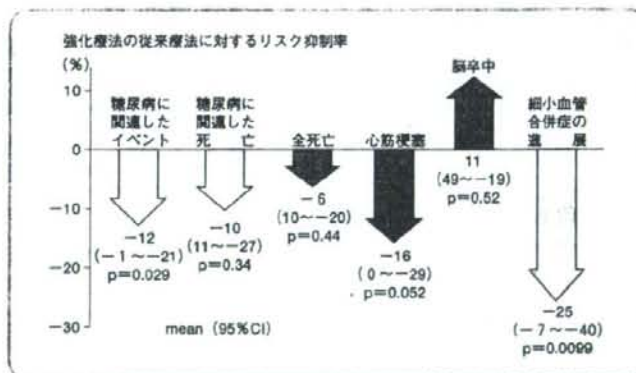


図2. United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS 35)：2型糖尿病の血糖コントロール研究

強化療法群：HbA_{1c} 7.0%，従来療法群：HbA_{1c} 7.9%

(UKPDS 35, Stratton IM et al. BMJ.321.405.2000)

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

	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	1.26	1.61	1.70	6.91

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。

厳格な血糖コントロールが糖尿病合併症に与える影響を検討した大規模臨床試験である ADVANCE 試験⁷ と ACCORD 試験⁸ の結果が今年発表された。ADVANCE 試験では、強化療法群において細小血管合併症（腎症）の発症・増悪が有意に抑制され、また強化療法群にて有意差は認めないものの大血管合併症の発症が低い傾向にあった。同様に ACCORD 試験でも強化療法群において大血管合併症の発症に低い傾向であったが、強化療法群の総死亡率は有意に高値であった。ACCORD 試験では強化療法群において重篤な低血糖が 16.2% に認められ、また 10kg 以上の体重増加が 27.8% に認められていることなどが死亡につながった可能性がある、と現時点では考えられている。

一方血圧に関しては UKPDS⁹ においても、収縮期血圧 120mmHg 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、2 型糖尿病患者を対象にした CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)¹⁰ にて、アトルバスタチン投与により LDL コレステロール (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。

上記のように、大血管合併症を抑制するためには血糖値、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るため、血糖値、血圧、脂質に統合的に介入して大血管合併症抑制に対する効果を検討する大規模臨床試験 J-DOIT 3 が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）によって立案された。J-DOIT 3 は 2006 年度より実質的なスタートを切っており、2008 年 12 月までが症例登録期間、2013 年 3 月までが追跡期間の予定である。

II. J-DOIT3 における治療の指標と方法

本試験は HbA_{1c} 6.5% 以上の 2 型糖尿病患者を従来治療群 1,500 名、強化療法群 1,500 名に割り付けて行う多施設共同、ランダム化比較試験である。症例の選択基準は、2 型糖尿病 (HbA_{1c} \geq 6.5%) に加えて、高血圧（降圧薬服用中の場合：血圧 \geq 130/80mmHg、降圧薬服用なしの場合：血圧 \geq 140/90mmHg）、脂質代謝異常 (LDL-C \geq 120mg/dL、またはトリグリセ

リド (TG) \geq 150mg/dL、または HDL-C $<$ 40mg/dL) のいずれかまたは双方をもち、かつ除外基準に該当しない症例としている。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現行の目標値とした。一方強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、血糖値 (HbA_{1c} $<$ 5.8%)、血圧 $<$ 120/75mmHg、脂質 (LDL-C $<$ 80mg/dL、TG $<$ 120mg/dL) という目標値を設定した (表 2)。これらの目標値を達成するために作成されたプロトコールに沿って、生活習慣への介入、および血糖値・血圧・脂質に対する段階的な薬物療法を行っている。生活習慣への介入に関しては、目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量などを細かく設定しているため、達成援助のための自動血圧計、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-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症例には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。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主にチアゾリジン誘導体 (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している。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している (図 3)。血圧に関しては、ステップ 1 では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、目標に達しない場合にはステップ 2 として長時間作用型 Ca 拮抗薬 (CCB) を追加し、さらにステップ 3 ではその他の降圧薬を投与する。脂質に関しては、ステップ 1 ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ 2 では同薬を最大用量まで増量し、ステップ 3 では陰イオン交換樹脂またはエゼチミブを投与する。

現在、このような生活習慣の改善をベースとしたきめ細かなステップアップ治療により、重篤な低血糖などの有害事象や極端な体重増加をほとんど起こさずに良好なコントロールが得られている。また本研究では、上記のような厳格な糖尿病治療が患者の QOL に与える影響を調査することで、患者にとって真に良い治療方法を探っていく予定である。

現時点での登録者数は約 1,900 人であり、さらなる症例の登録を推進している状況である。研究の概要は本研究のウェブペ

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)	
一次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中(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: 2008年12月まで, 追跡期間: 登録から2013年3月まで	
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; (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: NCT0030097		

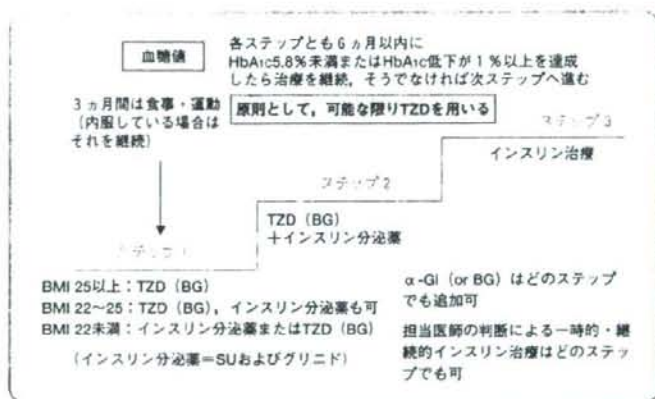


図 3. 強化療法群の治療概要—血糖値

ージ(<http://www.jdoit3.jp/>)にも掲載されているので参照されたい。

● 文献

1. 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
2. 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
3. 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, 1993



筆者プロフィール

岡崎由希子

1998年 千葉大学医学部卒業
2004年 東京大学大学院医学系研究科修了
現在, 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科, 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター統合的分子代謝疾患科学講座准助教



4. 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
5. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, 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
6. 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
7. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Travers F, et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2560-2572, 2008
8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Friedewald WT, et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358** : 2545-2559, 2008
9. 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
10. 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



解説

J-DOIT3*

岡崎由希子** 植木浩二郎** 門脇 孝**

Key Words : Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT), Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3)

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。その中の一つが、糖尿病予防のための戦略研究Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)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)。われわれは本研究をnational institutes of health (NIH)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¹⁾。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

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ひき起こす大血管合併症がある。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)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起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⁾。ところが、2005年血糖降下薬の一種のチアゾリジン誘導体(TZD)であるピオグリタゾンを用いた大血管発症予防研究PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive)⁵⁾の結果が発表され、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。

* J-DOIT3.

** Yukiko OKAZAKI, M.D., Kohjiro UEKI, M.D., Ph.D. & Takashi KADOEWAKI, M.D., Ph.D.: 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科[〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1]; Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo 113-0033, JAPAN

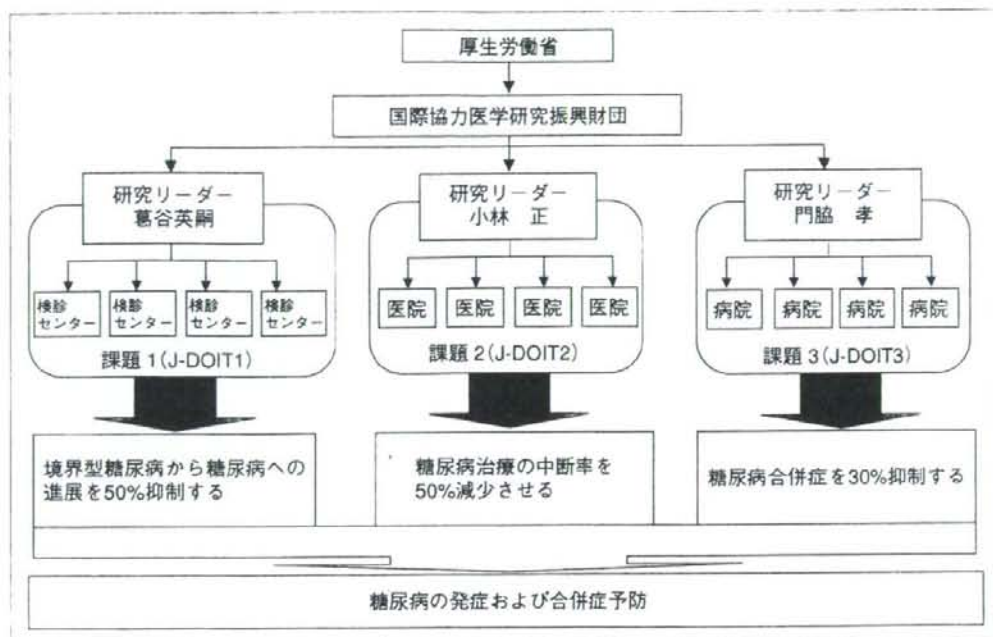


図1 糖尿病予防のための戦略研究

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					
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	1.37	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

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一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120mmHg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-C(低密度脂蛋白コレステロール)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