

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)

しては、これまで考えられていた100mg/dlよりもさらに低下させた方が、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Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)<sup>9)</sup>では、高脂血症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、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 study<sup>10)</sup>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<sub>1c</sub> < 6.5%), 血圧(目標値: 130/80mmHg), 脂質(目標値: 総コレステロール < 170mg/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それぞれ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。

### 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

表2 J-DOIT3の概略図

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 <sub>1c</sub> ≥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2.5年、追跡期間は登録から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 <sub>1c</sub> <5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA <sub>1c</sub> <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

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、研究リーダーを中心としたプロトコルの改訂を経て、2006年度から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。

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、両群に大血管合併症既往者を含める)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<sub>1c</sub>≥6.5%；治療内容の基準は表2を参照)に加えて、高血圧(血圧≥140/90mmHg)または脂質代謝異常(LDL-C≥120mg/dl、またはトリグリセリド(TG)≥150mg/dl、またはHDL-C<40mg/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<sub>1c</sub><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た。

そして、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-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。また、diabetes prevention program (DPP)におい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body mass index (BMI)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-DOIT3では、上記のような厳しい治療が患者のquality of life (QOL)に与える影響を調査することで、患者にとってまことに良い治療方法を探っていく予定である。

## 近 況

現時点での登録者数は約2,000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。患者は強化療法群、従来治療群のいずれに割りあてられた場合でも、血糖、血圧、脂質のコントロールは改善しており、とくに、強化療法群でのコントロール状況は非常に良好で、コントロールの目標値に近づきつつある。また、生活習慣の改善が順調であるため、強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作はほとんどみられていない。これは、患者が日々の食事・運動療法を記録しながら実践し、また、自己血糖測定による自己管理をしつつ積極的に治療に取り組んでいることがなによりも大きい。また、参加施設の医師やメディカのチーム医療としての患者指導も大いに貢献していると思われる。

## おわりに

Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases(J-DOIT3)は、上記のようなプロトコルで症例の登録を進めている。今後さらに、すみ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、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* 2006; 12: 73.
- 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* 1998; 352: 854.
- 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* 1998; 352: 837.
- 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* 1995; 28: 103.
- 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* 2005; 366: 1279.
- 6) Khaw KT, Warcham 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* 2004; 141: 413.
- 7) Kawasumi M, Tanaka Y, Uchino H, et al. Strict glycaemic control ameliorates the increase of carotid IMT in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2006; 53: 45.
- 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* 2000; 321: 412.
- 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* 2004; 364: 685.
- 10) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383.

S 14-3

## 先進インスリン治療—インスリンアナログとグルコースモニタリングとの融合

兵庫医科大学内科学糖尿病科

難波 光義, 浜口 朋也, 勝野 朋幸

その発見以来 87 年、インスリン治療は動物種インスリンからヒトインスリンの時代を経て、インスリンアナログ時代を迎えている。ハード面、すなわちインスリンアナログ製剤と注入デバイスのラインナップを見ると、その純度・抗原性・薬効力学的特性と操作性はもはや完成の域に達したのではないかとさえ思われる。

一方ソフト面すなわち投与アルゴリズムに関しても、確かにここ 30 年の血糖自己測定 (SMBG)、とりわけそのセンサーと周辺機器の進歩には目覚ましいものがあり、現在多くのインスリン治療患者が SMBG で得られる情報に裏打ちされた強化インスリン療法の恩恵に浴している。不連続なデータとはいえ、前日や当日の簡易血糖値を参考に、次のインスリン投与量や食事の質と量あるいは生活強度をプランニングする方法は、さきふれたインスリンアナログとの融合 (カップリング、フュージョン) によって、かなり精緻な血糖コントロールを可能とした。すでにピークレスタイプのインスリンアナログであるグラルギンあるいはデテムルによって低血糖、とりわけ夜間帯の低血糖を回避しながら、まず空腹時血糖を正常化させることが基本的な治療戦略となりつつある。また今日では超速効型インスリンアナログと SMBG とのカップリングが、インスリン治療にもかかわらず食後血糖 200 以下のコントロールを現実のものとしている。

しかしながら、より重症の内因性インスリン分泌の障害を有する例、不安定型糖尿病の様相を呈する例、あるいは究極の血糖正常化を目指す必要のある糖尿病合併妊婦例などに対しては、これらのツールによるコントロールもしばしば非力である。

現在欧米でその開発が急がれている連続性のグルコースモニタリングシステムは、血糖値の変動を「点から線」として理解させるものであり、これとインスリンアナログの注射を巧みにカップリングさせることができれば、インスリン治療の戦略上大きな変革をもたらさうと考えられる。さらにこのモニタリングシステムで得られた個々の症例の基本的な血糖応答特性をインストーラシ、超速効型インスリンアナログを充填したプレプログラマブルタイプの CSII (持続皮下インスリン注入療法) が当面最も先進的なインスリン治療ではないかと思われる。

GLP-1 関連製剤の臨床応用や iPS 細胞の登場によってにわかには現実味を帯びつつある膵β細胞の再生医療、その時代の到来まで合併症抑制を目指す先進インスリン治療への期待は大きい。

S 14-4

## J-DOIT3

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科  
門脇 孝, 植木浩二郎

我が国では 2 型糖尿病患者数の増加と共に合併症患者数が増加している。特に、虚血性心疾患、脳血管障害、下肢閉塞性動脈硬化症など大血管症の発症率が増加している。最近の JDCS の調査結果では、糖尿病患者において欧米に匹敵する大血管症の発症率が報告されている。その背景として、欧米型生活習慣の下で、肥満、特に内臓脂肪蓄積、アディポカインの異常やインスリン抵抗性を基盤として、糖尿病に高血圧、高脂血症を合併する高リスク者の増大していることがあげられる。これらの病態を鑑み、2 型糖尿病で大血管障害を抑制する戦略として、血糖・血圧・脂質の多危険因子の厳格なコントロールが重要である。そのコントロール手段としても、基盤病態 (インスリン抵抗性、アディポネクチン低下、炎症・酸化ストレス、内皮機能低下、など) をふまえた治療法が求められており、Proactive スタディーでエビデンスが得られたチアゾリジン薬、また、レニン・アンジオテンシン系の阻害薬、スタチンなど pleiotropic effect を有する薬剤の投与が有用と考えられる。糖尿病とその合併症が今尚増加している状況をふまえ、厚生労働省は平成 17 年から糖尿病戦略研究 J-DOIT (Japan-Diabetes Outcome Intervention Trial) を立ち上げた。J-DOIT3 (NCT: 00300976) は、HbA<sub>1c</sub> が 6.5% 以上とコントロールが良好でなく高血圧あるいは脂質異常のある心血管病高リスクの 2 型糖尿病患者約 3,300 名を無作為に 2 群に分け、現行の糖尿病診療ガイドラインに従った従来治療に対し、血管合併症を 30% 抑制することを目的に、血糖・血圧・脂質のより厳格な管理目標を達成する強化治療の効果を検討する。CRC の協力を得て、生活習慣介入や自己管理支援についても新しいツールやシステムを導入している。中央倫理審査委員会の承認を得て、平成 20 年 12 月末まで登録期間を延長している。平成 20 年 4 月現在、1,700 症例を超える患者が本研究に登録されている。本講演では、現在までの血糖・血圧・脂質のコントロール状況をはじめ J-DOIT3 の現状を報告し、今後の成功に向けて取り組むべき課題についても議論したい。この研究が当初の計画通り達成されれば、我が国の糖尿病治療の確かなエビデンスとなるのみならず、世界に向けたエビデンスの発信となることが期待される。

## J-DOIT3が目指す集学的治療

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  
東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科准教授 植木 浩二郎  
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

J-DOIT3は厚生労働省による「糖尿病予防のための戦略研究：J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)」の一つであり、2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験である。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。これまでの人規模臨床試験では、高血糖の改善は細小血管合併症を有意に抑制することは証明されているが、大血管合併症発症の有意な抑制は示されていない。

J-DOIT3は2型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者約3,000人を、血糖・血圧・脂質に対して従来の治療を受ける従来治療群と、目標をより厳しく設定した強力な治療を受ける強化療法群に割り付け、強化療法群における心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を従来治療群に比べて30%抑制しようという臨床研究である。症例の選択基準は、2型糖尿病 (HbA<sub>1c</sub> ≥ 6.5%) に加えて、高血圧 (降圧薬服用なしの場合：血圧 ≥ 140/90mmHg, 降圧薬服用中の場合：血圧 ≥ 130/80mmHg)、または脂質代謝異常 (LDL-C ≥ 120mg/dL, またはトリグリセリド (TG) ≥ 150mg/dL, またはHDL-C < 40mg/dL) のいずれかまたは双方をもつこととなっている。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、すなわち血糖：HbA<sub>1c</sub> < 6.5%、血圧 < 130/80mmHg、脂質：LDL-C < 120mg/dLかつTG < 150mg/dLであり、一方強化療法群では、先行する種々の研究の成果を踏まえて、血糖：HbA<sub>1c</sub> < 5.8%、血圧 < 120/75mmHg、脂質：LDL-C < 80mg/dLかつTG < 120mg/dLなどの目標値が設定されている。そして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・脂質に対する段階的な薬物療法が行われている。また特に強化療法群においては、目標体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量などが細かく設定されており、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置いている。J-DOIT3の結果により、初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。

## チアゾリジン薬と大血管障害

東京女子医科大学糖尿病センター准教授 佐倉 宏

2型糖尿病は世界的に増加しているが、その主たる原因は、栄養過多や運動不足が進み、内臓脂肪型肥満によるインスリン抵抗性が強くなっているためである。インスリン抵抗性改善作用を有するチアゾリジン薬はこれらの病態を改善する理想的な作用機序を有しており、動物実験などの基礎的検討からも、大血管障害の抑制が期待できる成績が数多く報告されている。チアゾリジン薬については、日本ではピオグリタゾン (アクトス®) だけが使われているが、欧米ではより早く発売されたrosiglitazone maleate (Avandia®) が多く使われていた。特に欧米人は非常に肥満した2型糖尿病が多いので、日本よりずっと多くのチアゾリジン薬が投与されていた。ただし、チアゾリジン薬は体液

# J-DOIT3の概略と現状 糖尿病合併症予防のために

岡崎由希子 (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 (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 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授)

## Point

- 血糖値、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、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。
- 症例の選択基準として、2型糖尿病( $HbA_{1c} \geq 6.5\%$ )に加えて、高血圧、脂質代謝異常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。
- 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プロトコルとなっている。

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)。われわれ

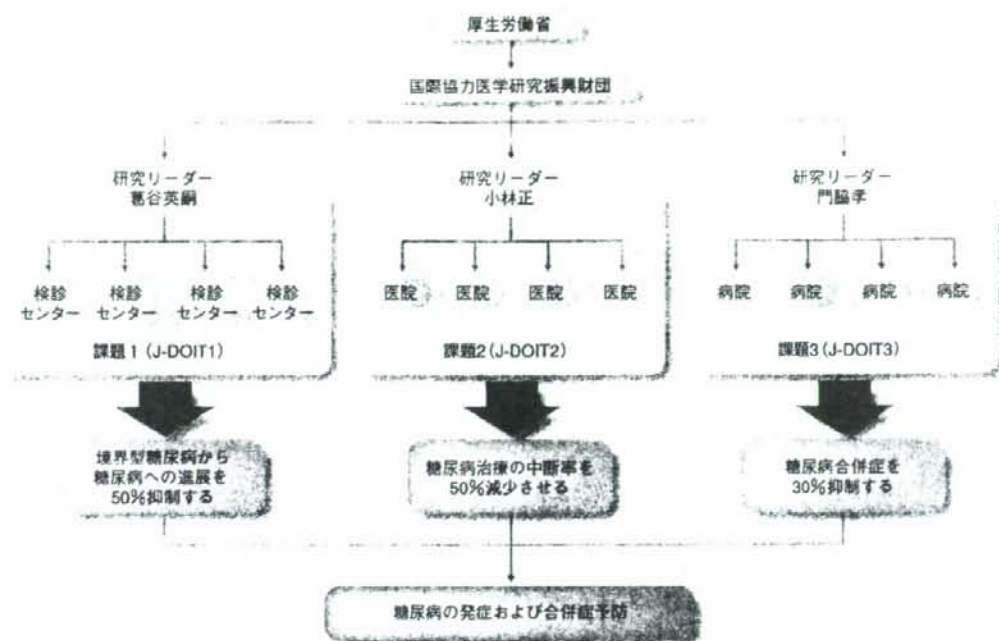


図1 糖尿病予防のための戦略研究

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<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。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<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)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2008-2009)、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<sup>4)</sup>。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(図2)<sup>3)</sup>。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症発症予防研究PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events)<sup>5)</sup>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

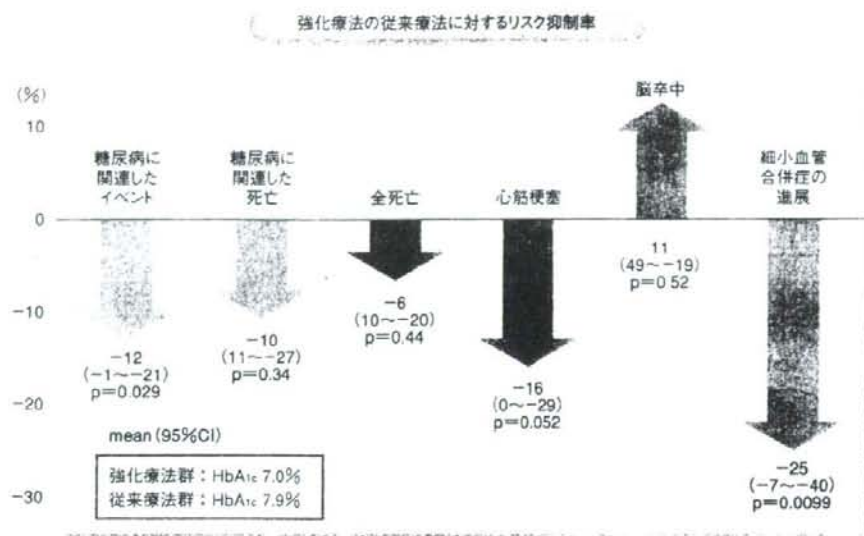


図2 The United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS 35) - 2型糖尿病の血糖コントロール研究 - (Stratton IM, et al UKPDS35. BMJ 2000, 321, 405, より引用)

相対危険度

		HbA <sub>1c</sub>	<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	0.95	1.63	2.31	7.96	
	総死亡	1	1.02	1.28	1.61	1.70	6.91	

表1 HbA<sub>1c</sub>と心血管障害のリスク

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 study<sup>6)</sup>では、HbA<sub>1c</sub><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<sub>1c</sub>が6.0%であった患者を追跡し、2年後にHbA<sub>1c</sub>がわずかに悪化して6.28%になった群と、HbA<sub>1c</sub>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<sup>7)</sup>。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UKPDS<sup>8)</sup>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



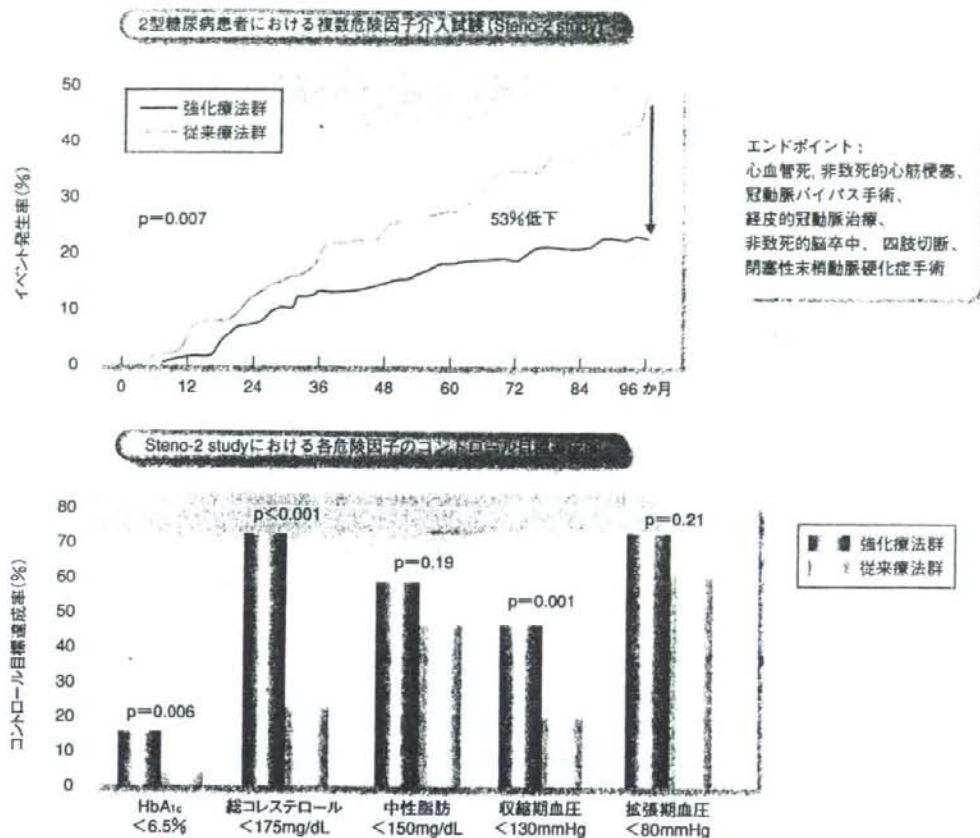


図3 2型糖尿病患者における複数危険因子介入試験 (Steno-2 study)

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)<sup>9)</sup>にて、高脂血症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、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。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、世界的にもSteno-2 study以外にはない。Steno-2 study<sup>10)</sup>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<sub>1c</sub> < 6.5%)、血圧(目標値: 130/80mmHg)、脂質(目標値: 総コレステロール < 170mg/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3)。この

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 <sub>1c</sub> ≥ 6.5% (n=3,000)
1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)
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2.5年、追跡期間は登録から2013年3月まで

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

治療目標	強化療法群 (n=1,500)	従来治療群 (n=1,500)
血糖	HbA <sub>1c</sub> < 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA <sub>1c</sub> < 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 (ストロンゲストチンベース)	LDL-C < 120mg/dL (*LDL-C < 100mg/dL) *CHDの既往

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、強化療法の症例数がおおの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。

### 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、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。

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、両群に大血管合併症既往者を含める)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<sub>1c</sub> ≥ 6.5%)に加えて、高血圧(降圧薬服用中の場合:血圧 ≥ 130/80、降圧薬服用なしの場合:血圧 ≥ 140/90mmHg)または脂質代謝異常

(LDL-C ≥ 120mg/dL、またはトリグリセリド; TG ≥ 150mg/dL、またはHDL-C < 40mg/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。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<sub>1c</sub> < 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た(表2)。

そして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-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

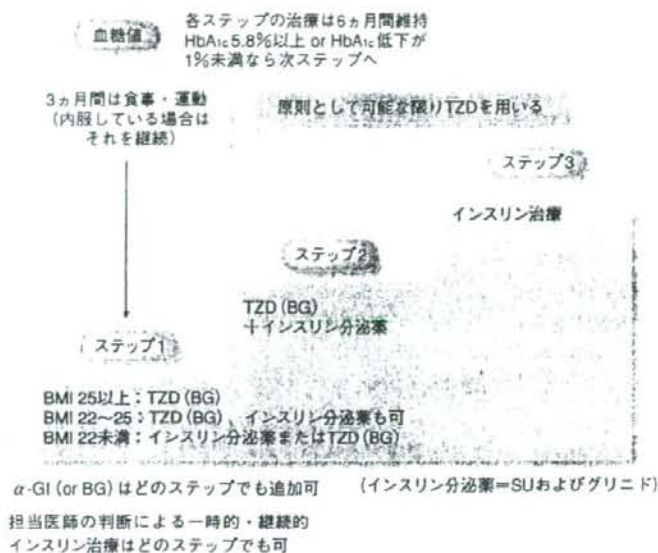


図4 強化療法群の治療概要(血糖値)

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主に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(図4)。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加えて目標値を目指す。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では除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。

## 近況

現時点での登録者数は約1,800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。患者は強化療法群、従来治療群のいずれに割り当てられた場合でも、血糖、血圧、脂質のコントロールは改善しており、とくに強化療法群でのコントロール状況は非常に良好で、コントロールの目標値に近づきつつある。また生活習慣の改善が順調であるため、強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作はほとんどみられていない。これは患者が日々の食事・運動療法を記録しながら実践し、また自己血糖測定による自己管理をしつつ積極的に治療に取り組み続けていることが何よりも大きい。また、参加施設の医師やメディカルのチーム医療としての患者指導も大いに貢献していると思われる。

## おわりに

J-DOIT3は、上記のようなプロトコールで症例の登録を進めている。

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、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* 2006; 12: 73-4.
- 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* 1998; 352: 854-65.
- 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* 1998; 352: 837-53.
- 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* 1995; 28: 103-17.
- 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* 2005; 366: 1279-89.
- 6) 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* 2004; 141: 413-20.
- 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* 2006; 53: 45-50.
- 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* 2000; 321: 412-9.
- 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* 2004; 364: 685-96.
- 10) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.

# 糖尿病の厳格なコントロールを求めて

Challenges for Strict Control of Diabetes

笹子 敬洋 門脇 孝\*

Takayoshi SASAKO Takashi KADOWAKI

東京大学大学院医学系研究科代謝・栄養病態学（教授）

## ◆ KEY WORDS

- ◆ 糖尿病
- ◆ 大規模臨床試験
- ◆ 心血管イベント
- ◆ 低血糖
- ◆ 体重増加

## ◆ SUMMARY

糖尿病診療において心血管イベントを予防するためには、厳格な血糖コントロールを図るのみならず、併せて低血糖や体重増加を防ぐことが重要である可能性が、最近の大規模臨床試験の結果から示唆されている。そのための鍵を握るのは、生活習慣介入の強化、適切な薬剤の選択、動脈硬化の積極的評価、他の危険因子を含めた包括的管理であると考えられる。この意味でも、現在進行中のJ-DOIT3試験の結果に大いに注目したい。

## ◆ 著者プロフィール

### ◆ 私の専門分野

糖尿病・代謝

### ◆ 私の趣味/座右の銘

テニス/継続は力なり

### ◆ 日常診療で心がけているポイント

患者さんの土俵にあって話をきき、なぜその薬、なぜその量投与するのかというように、常に論理的に理由付けができるようでありたいと思う。

## I

### はじめに

2008年から2009年にかけて、糖尿病の血糖管理を考える上で重要な意味を持つ大規模臨床試験の結果が、複数発表された。

これまでの様々な臨床研究の結果からは、糖尿病の血糖コントロールが良好なほど、大血管障害や死亡を減らすことができるものと考えられてきた。これに対して、2008年に発表されたACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験では、より低い目標HbA<sub>1c</sub>を設定した強化療法群で、総死亡がむしろ増加するという結果であった<sup>1)</sup>。また、同年に発表されたADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Control Evaluation) 試験や2009年に発表されたVADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 試験でも、強化療法群にて総死亡や心血管イベントの有意な減少を認めることができなかった<sup>2) 3)</sup>。

これらの試験から得られた結果をより詳細に解析しつつ、糖尿病にてどの

ように厳格な血糖管理を進めるべきか、改めて考えてみたい。

## II

### これまでの臨床研究

これまでに報告がなされた代表的な臨床研究について、まずまとめておく。英国で行われたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) は、2型糖尿病の血糖コントロールを考える上で欠かせない試験である。本試験では、新規発症2型糖尿病症例を対象に、従来療法群とインスリンを含めた強化療法群に割り付けられ、平均10年間の追跡がなされた。その結果、強化療法群 (平均HbA<sub>1c</sub> 7%) では従来療法群 (平均HbA<sub>1c</sub> 7.9%) に比べ、総死亡と脳血管障害には有意差が見られなかったが、心筋梗塞に関してはわずかに統計的有意差はつかなかったものの、16%の低下が見られた<sup>4)</sup>。

同じく英国からは、糖尿病症例を6年間追跡したコホート研究である、EPIC (European Prospective Investigation of Cancer) -Norfolk 研究も報告されている。これによれば、男性の

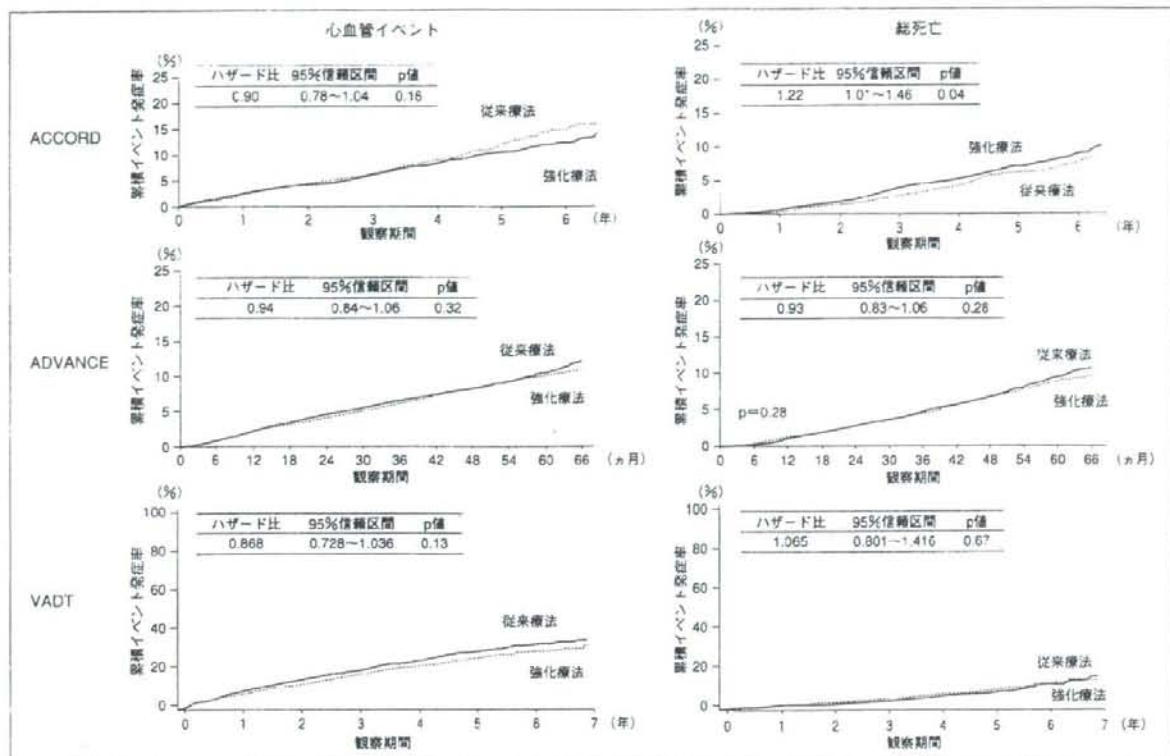


図1 最近の大規模臨床試験の結果

(文献1, 2, 3より引用改変)

心血管イベントの発生リスクは、HbA<sub>1c</sub> 5.0%未満を1とすると、HbA<sub>1c</sub> 5.5~5.9%で1.6倍であり、HbA<sub>1c</sub> 6.5~6.9%では3.0倍にまで上昇することが観察されている<sup>5)</sup>。

日本では熊本スタディーが有名であり、強化インスリン療法群では従来インスリン療法群に比べ、心血管イベントが57%低下することが示された<sup>6)</sup>。実際、米国糖尿病学会はHbA<sub>1c</sub> 7.0%を治療目標と設定し、日本糖尿病学会もHbA<sub>1c</sub> 5.8%未満を「優」、HbA<sub>1c</sub> 6.5%未満を「良」と位置付けてきた。HbA<sub>1c</sub>測定値の日米差はあるものの、合併症予防の観点から、より良好な血糖コントロールが望ましいという立場は共通である。

### ACCORD試験

ここから、最近発表となった大規模臨床試験について述べるが、主要な結果については図1<sup>1)~3)</sup>にまとめた。

ACCORD試験は北米で行われた臨床試験で、大血管障害の既往または高リスクの2型糖尿病症例(HbA<sub>1c</sub> 7.5%以上)を対象として行われた。強化療法群(目標HbA<sub>1c</sub> 6.0%未満)と従来療法群(目標HbA<sub>1c</sub> 7.0~7.9%)に割り付けられてフォローされたのだが、平均3.5年間追跡がなされた2008年2月に中止となった。この理由は強化療法群にて、①心血管イベントは10%減少したが有意差を認めず、②総

死亡が有意に22%増加という結果が得られ、この死亡の増加が問題になったためであった。なお、腎症に関しては評価項目に含まれていない。

血糖コントロールを良好に保った方が総死亡が増加すると一見思えるこの結果は、世界中に衝撃を与えたのだが、ここでもう一度この試験のプロトコルを見てみたい。このなかでは治療変更の目安として「HbA<sub>1c</sub> 6.0%以上」に加え、「空腹時血糖100mg/dL以上」「食後2時間での血糖140mg/dL以上」と定められている。強化療法群では、自宅での血糖値が4日続けてこの値を超えるとすぐに治療が強化され、「インスリン頻回注射+スルホニル尿素(SU)薬を含む経口薬2~3剤」とい

うのが典型的な治療となったという。

この結果、強化療法群では試験終了時HbA<sub>1c</sub>は改善（強化療法群6.4対従来療法群7.5%）したものの、インスリン使用例の割合が高く（同77%対55%）、かつ①重症低血糖が増加（同16.2%対5.1%）、②平均体重が増加（同+3.5kg対+0.4kg）、③特に10kg以上の大幅な体重増加が27.8%となった。併せて突然死の増加も指摘されており、これも総死亡増加に寄与している可能性が明らかとなった。その一方で、サブグループ解析を行うと、冠動脈疾患の既往のない群、および登録時のHbA<sub>1c</sub>が8.0%以下の群では、強化療法群での心血管イベントが抑制される可能性も示唆された（図2）<sup>1)</sup>。

これらの結果を総合すると、次のような推察ができる。①インスリンやSU薬を含む複数の内服薬を用いた急速な血糖降下療法は、重症低血糖、体重増加、高インスリン血症を引き起こした可能性がある。②この結果、特に二次予防群にて、交感神経の緊張や動脈硬化を促進し、死亡増加に寄与した可能性がある。

#### IV

### ADVANCE試験

ADVANCE試験は北米に加え、欧州、アジア、豪州を含む地域で行われた臨床試験で、大血管障害の既往または高リスクの2型糖尿病症例を対象として行われた。ACCORD試験と同様、強化療法群（目標HbA<sub>1c</sub>6.5%未満）と従来療法群（各地域のガイドラインに準拠）に割り付けられてフォローが行われた。中央値5年の追跡の結果、強化療法群にて、①心血管イベントは

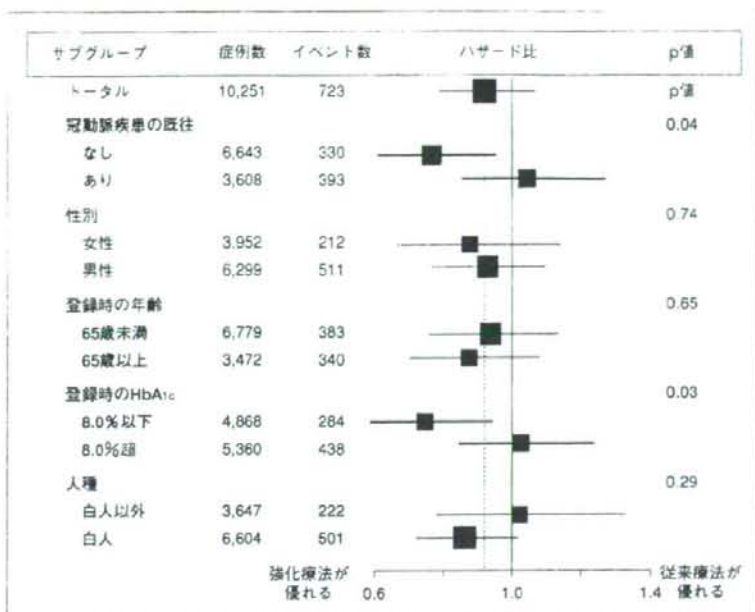


図2 ACCORD試験のサブ解析

〔文献1より引用改変〕

6%減少したが有意差は認めず、②総死亡は7%減少したが有意差は認めず、やはり厳格な血糖コントロールでも、心血管イベントと総死亡を有意に減らすことはできなかった。なお、③副次評価項目である「腎症の発症または増悪」に関しては、21%の有意な減少が見られた。

治療変更の目安は「HbA<sub>1c</sub>6.5%以上」であり、SU薬であるグリクラジドを中心に据えたプロトコルであった。この結果、強化療法群では試験終了時HbA<sub>1c</sub>は改善し（強化療法群6.5%対従来療法群7.3%）、インスリン使用例の割合が高かったが（同40.5%対27.1%）、重症低血糖（同2.7%対1.5%）、平均体重増加（同+0.0kg対-1.0kg）に関してはACCORD試験のような大きな差は見られなかった。

#### V

### VADT試験

VADT試験は北米にて行われ、2009年に報告がなされた臨床試験で、2型糖尿病症例を対象として行われた。強化療法群（目標HbA<sub>1c</sub>6.0%未満）と従来療法群（目標HbA<sub>1c</sub>8.0~9.0%）に割り付けられてフォローが行われた。平均6.3年の追跡の結果、強化療法群にて、①心血管イベントは13%減少したが有意差は認めず、②総死亡は6%増加したもののやはり有意差は認めなかった。また、③糸球体濾過率と尿中アルブミン排泄量についても有意な差は見られなかった。

治療変更の目安は「HbA<sub>1c</sub>6.0%以上」であり、チアゾリジン誘導体であるロシグリタゾンを中心に据えたプロトコルであった。この結果、強化療法群では試験終了時HbA<sub>1c</sub>は改善した

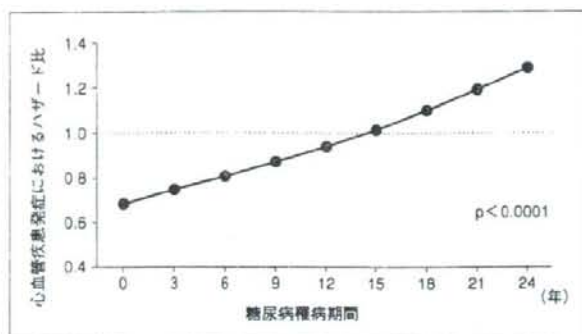


図3 VADT試験のサブ解析 (文献3より引用改変)

が(強化療法群6.9%対従来療法群8.4%),インスリン使用例の割合に明らかな差はなかった(同85%対70%)。しかし重症低血糖は増加し(同21.1%対9.7%),平均体重の増加(+8.2kg対+4.1kg)も見られた。

この試験で重要な点は、1つは低血糖が心血管イベントの危険因子であることが示されたことである。またもう1つは罹病期間と心血管イベントの関連についてで、罹病期間が15年を超えてくると、強化療法を行うことでむしろ心血管イベントが増加する可能性が示唆されたのである(図3)<sup>2)</sup>。低血糖を避けること、そして早朝から糖尿病治療を行うことの重要性が示されたと言えよう。

## Ⅵ

### 今後の血糖コントロールの方向性

最近発表されたこれら3つの大規模臨床試験の結果も踏まえて、改めて血糖コントロールのあり方について考えたい。

まず重要なことは、「低血糖、特に重症低血糖を防ぐ」ことである。正常血糖付近まで厳格なコントロールをしようとする、低血糖の危険性も高

まってしまう。また低血糖を反復すると、低血糖と認識する閾値が低下し、無自覚性低血糖が増加するという危険も知られている。しかし、前述の通り低血糖は心血管イベントの誘因となり得ることから、特に二次予防例を含む動脈硬化の進行した症例では、低血糖を避けることに重点を置く必要がある。

続いて、「体重増加を防ぐ」ことである。SU薬と中心とした内服薬やインスリン療法は、食事療法や運動療法と適切に組み合わせられない場合、体重増加を招く。これに伴うインスリン抵抗性、および高インスリン血症は、やはり心血管イベントを惹起する方向に働くと考えられ、体重を増やさないようにしつつ血糖コントロールも保つことが肝要である。

それでは具体的にはどうすればいいのだろうか。まずは「生活習慣への介入」を十分に行うこと。食事療法や運動療法を適切に行うことは、内服薬やインスリンの投与量を減らすことで低血糖を予防し、また体重増加を防ぐ効果が期待できる。

次いで、「低血糖をきたしにくい薬剤の選択」を行うこと。特にピオグリタゾン(商品名アクトス<sup>®</sup>)は、低血糖を起こしにくいとされる上に、

PROactive試験などの心血管イベント予防のエビデンスも得られており、この薬剤を糖尿病治療にて中心的に用いることは有用と考えられる。

また、「動脈硬化の積極的な評価」を行うこと。上述のように、血糖コントロール不良症例や糖尿病罹病期間の長い症例は、動脈硬化が進行している可能性が高く、逆に言えば低血糖をより避けなければならない群である。二次予防例は勿論、一次予防であっても、生理的検査や画像的検査を含め、積極的に動脈硬化の評価を行い、その結果に応じて低血糖に留意した治療を進めるべきであると言えよう。

これに加えて、血圧、脂質、喫煙など、「他の危険因子のコントロール」も併せて行うことも重要であろうと思われる。デンマークで行われたSteno-2試験では、血糖、血圧、脂質の3項目を包括的に管理することで血管合併症が予防できることが示された<sup>3)</sup>。

そしておそらく、「罹病期間の短いうちに厳格なコントロールを目指す」ことの重要性が、今後ますます強調されると思われる。VADT試験だけでなく、最近発表されたUKPDS試験終了後の追跡調査の結果からも、同様のことが示唆されている<sup>4)</sup>。

いずれにしても、「厳格な血糖コントロールを安全に行う」ことが、今後の糖尿病診療の大原則となることは疑いないであろう(表1)。

## Ⅶ

### J-DOIT3試験

現在、日本では厚生労働省の戦略研究の一環として、J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treat-



表1 厳格な血糖コントロールを安全に

① (重症) 低血糖を防ぐ
② 体重増加を防ぐ
・生活習慣への介入
・低血糖をきたしにくい薬剤の選択
・動脈硬化の積極的な評価
・他の危険因子のコントロール
・罹病期間の短いうちに厳格なコントロールを目指す

ment study for 3 major cardiovascular diseases) 試験が行われている。筆者の1人である門脇 孝を研究リーダーに、全国81施設が参加するこの試験は、目標症例数を3,300例とし、強化療法群と従来治療群に割り付ける形で進行している。

この試験の特色は、血糖、血圧、脂質の3項目に対して包括的かつ厳格なコントロールを目指している点である。強化療法群では最近のエビデンスも踏まえつつ、チアゾリジン誘導体、ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬、ストロングスタチンを中心に、HbA<sub>1c</sub> 5.8%未満、血圧120/75mmHg未満、LDLコレステロール80mg/dL未満(冠動脈性心疾患の既往がある場合は70mg/dL未満)と、現行のガイドラインよりも厳しい目標を掲げている。

それだけでなく、生活習慣への介入(頻回の栄養指導、ライフコーダー貸し出しなど)や、血糖や血圧の自己管理(自己血糖測定器と血圧計の貸し出しなど)を重視し、低血糖や体重増加をきたさないよう、また安全に試験を進められるように工夫がなされている。

主要評価項目として、「死亡、心筋梗塞または脳卒中のいずれかの発生」をあげている。また副次評価項目として「大血管合併症」「網膜症の発症または増悪」とともに、「腎症の発症または増悪」を定めている。

Steno-2試験と比較しても、より多くの症例数でより厳しい管理目標を掲げ、また治療戦略や生活習慣への介入にも独自色を打ち出しており、世界的にも類を見ない大規模臨床試験と言っても過言ではない。

本試験は開始後3年を迎えようとしているが、各危険因子のコントロールや、低血糖など有害事象の発生を含め、今のところ順調に経過している。結果がまとまるのは2013年以降の予定であるが、糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として非常に注目を集めている。糖尿病専門医だけでなく、腎臓専門医にとっても、有益なデータとなることが期待される。

## Ⅷ

### おわりに

最近発表になった大規模臨床試験の結果は、ややもすると、糖尿病で血糖コントロールをよくしても心血管イベントは防げないととらえられがちである。しかし、その試験内容をよく吟味してみると、これらの結果はむしろ、低血糖や体重増加を防ぐことの重要性について、我々に改めて注意を喚起しているように思われる。

今後の糖尿病治療は、安全かつ厳格な血糖コントロールを目指し、生活習

慣介入の強化、適切な薬剤の選択、動脈硬化の積極的な評価、他の危険因子を含めた包括的管理が中心となってくると思われる。その意味でも、現在進行中のJ-DOIT3試験の結果には大いに注目したい。

## REFERENCES

- 1) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008
- 2) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008
- 3) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009
- 4) 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
- 5) Jakes RW, Khaw K, Day NE, et al: Patterns of physical activity and ultrasound attenuation by heelbone among Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer (Epic Norfolk): population based study. *BMJ* 322: 140, 2001
- 6) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 2): B21-B29, 2000
- 7) 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
- 8) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008

## 2. 糖尿病合併症予防のための戦略研究 (J-DOIT3)

### わが国の糖尿病治療の実態と J-DOIT3 の実施

平成 18 年度の厚生労働省の実態調査によると、わが国の「糖尿病が強く疑われる人」は約 820 万人、「糖尿病の可能性が否定できない人」は約 1,050 万人、糖尿病の該当者かその予備群と推定された人の合計は約 1,870 万人にのぼった。2002 年調査の約 1,620 万人に比べ 250 万人 (15.4%) 増加した。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 1000 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 と欧米並みになっている。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。

このように 2 型糖尿病患者が増加の一途をたどり、合併症対策が急務となっているわが国で、国を挙げて糖尿病の予防・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、大規模臨床試験「Japan Diabetes Outcome Intervention Trial」(J-DOIT) である。本研究は糖尿病治療の課題を検討するための 3 つの基本戦略で構成される。第 1 には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)、そして第 3 に糖尿病の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。

### 糖尿病治療のポイントをおさえた目標の設定

J-DOIT3 の対象は HbA<sub>1c</sub> が 6.5% 以上であって、高血圧、高脂血症のうち少なくとも 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の発症または増悪、大血管合併症 (冠動脈バイパス、経皮的冠動脈再建術、下肢切断)、糖尿病網膜症の発症または増悪とした (表 1)。

### 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 <sub>1c</sub> ≥ 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 <sub>1c</sub> < 5.8% (TZD 誘導体ベース)	HbA <sub>1c</sub> < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACEI ベース)	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dl (*LDL-C < 70mg/dl) (ストロークスタチンベース)	LDL-C < 120mg/dl (*LDL-C < 100mg/dl)
*CHD の既往	(Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00300976)	

大規模臨床試験では通常、介入対象を 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 study 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 (表 1)。

### 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はかかる本研究の結果は、日常診療にすぐに応用できる、合併症の予防に直結した治療方針となるであろう。

J-DOIT3 は、糖尿病の合併症予防・治療の両面で糖尿病管理の新たなエビデンスを構築のため、全国 81 施設が参加し、現在研究が進行中である。

(岡畑純江)