

くなってきているということで、2003年から2007年までの傾斜を用いて算出した場合は2014年という答えが出ました。今年が2008年ですから、6年後には2型糖尿病患者の半分はHbA1cが6.5%以下になるというのがわれわれのデータです。一方、1型糖尿病は非常に難しく、HbA1cが6.5%になるのは2024年で、あと16年かかるという答えになりました。ただし、GLP-1は非常に有効だと聞いていますので、GLP-1が出てくれば2年ほど早くなって、2012年には2型糖尿病患者の半分は6.5%に達するのではないかという予測を立てています。どうなるか楽しみですけれども。

以上をまとめますと、糖尿病には継続的な治療が非常に重要だということです(表9)。そして、われわれ医療側の対応の仕方として、やはり患者さんを責めるのではなく、温かい環境を作ってあげることが非常に大切だということです。われわれ医師は非常に忙しく、なかなかそうした環境作りができないというのが本音ではありますが……。つぎに、患者さんは病院に通っているだけでも上出来だという気持ちを医療側がもつことです。極端に言えば、通院してくる患者さんには医療側から1,000円ほど払ったとしても、国全体の医療費の負担が軽くすむのではないかというぐらいの気持ちでやっていただければと思います。続いて、医療側が一步下がることによって、自分でがんばるということを患者さんに悟ってもらうことです。そして、これは当然のことですが、患者さんの不満などの相談にのり、対処することです。われわれはこの研究を通じてこうしたことを感じています。

最後に、医療政策の改善の必要性を表10に示します。厚生労働省の人はこの会場にはあまりいらっしゃらないと思って申し上げますが、やはり医療政策の改善が必要だと思いま

す。まずなによりも医師不足という現実に対する早急な対応が必要であるということです。また、私は新しい卒後研修制度に賛成ではありません。アメリカでは学生時代に、実際に治療を行いながら3日に一度は当直についていますが、日本ではそのようなことをやっていません。そのため、臨床研修をあまり積んでいない学生同然の人たちが卒後研修に来るので、われわれは彼らに学生と同じように教えなければなりません。そして研修が終わったら彼らはどこかに行ってしまうわけです。これではきちんとした医師はできないというのがわれわれの意見です。卒業前・卒業後を統合して考えなければいけないと思います。

高齢者医療のあり方にも問題があると思います。また、年金制度の整備はもちろん、実現しそうなない健診制度の再検討にも問題があると考えます。そして、医療費抑制政策ですが、この問題に関しては皆さんに同感していただけたと思いますが、命の問題には人材育成も含めてやはりお金を使わなければいけません。しかし、現在はこのあたりの認識が間違っていると思います。医師不足の問題に関してはようやく医学部の定員を少し増やすということになりました。われわれの大学でも5名採りますが、この問題に関してはやっとわかってきたというのが現状だと思います。

それから、血糖自己測定用穿刺器の付け直し騒ぎです。データに基づいてきちんと処理されていないことによって、患者さんは非常に迷惑を被っていますし、病院も大変な迷惑を被っているわけです。最後に、命を大切に、また命にかかわる人材をきちんと育成するというのを真剣に考えていただきたいということを強調し、私のディナースピーチにしたいと思います。

ご清聴ありがとうございました。

表9 継続的な治療が重要

医療側の対応の仕方

- ・ 患者さんを責めるのではなく、温かい環境を作ってあげる!
- ・ 病院に通っているだけでも上出来だ
- ・ 医療側が一步下がることにより、自分でがんばることを悟ることもある
- ・ 患者さんの不満の相談にのり、対処する

**J-DOIT 2**

表10 医療政策の改善の必要性

- ・ 医師不足の現実と早急な対応
- ・ 卒後研修制度の改善
- ・ 高齢者医療のあり方再検討
- ・ 年金制度等の整備
- ・ 実現性のない健診制度の再検討
- ・ 医療費抑制策の変更
- ・ 血糖自己測定用穿刺器の付け直し騒ぎ

# 血糖コントロールにより大血管症は抑えられるかどうか

## ADVANCE, ACCORD, VADT 研究 —糖尿病内科の視点から—

植木浩二郎

### Summary

最近、血糖の厳格なコントロールにより糖尿病の大血管症が抑制されるかを検証する大規模臨床試験、ACCORD、ADVANCE、VADTの結果が発表された。いずれの試験でも、これまでにないほど強化療法群の平均 HbA1c は低下していたが、大血管症を減少させるエビデンスは得られなかった。原因として、観察期間が十分でなかった可能性や、ACCORD や VADT では重篤な低血糖や著しい体重増加が認められるなど、治療法にも問題があった可能性もある。他の試験の結果も考え合わせると、大血管症の抑制にはなるべく早期から血糖厳格コントロールをすることと、動脈硬化が進行している症例では低血糖を起こさない治療法を選択することが重要であると考えられた。

### はじめに

糖尿病の血管合併症には、糖尿病に特徴的な細小血管症と他の危険因子も関係する大血管症が存在する。前者に関しては、血糖値のコントロールによりその発症や進展が抑制されることが、多くの臨床試験から明らかになっている。一方、動脈硬化を基盤とする大血管症については、血糖値のコントロールによりその発症や進展が抑制できるかどうかについては、いまだ結論が出ていない。さらに、最近の ACCORD 試験の結果では、血糖厳格コントロールが、一定の条件下では死亡を増加させる可能性すら指摘されている。本稿では、ACCORD 試験をはじめとする最近の大規模臨床試験の結果をどのように解釈すべきか、またどのように日常臨床に生かしていくべきかについて述べてみたい。

### I. 血糖コントロールと大血管症

糖尿病において、虚血性心疾患や脳卒中などの大血管障害が増加することは、Finish 研究やわが国の久山町研究など多くの臨床研究からも明らかにされており、血糖のコントロールが悪化すると大血管症の発症・進展リスクが増加することも事実であると考えられている<sup>1,2)</sup>。一方で血糖コントロールを改善したときに、大血管症が抑制されるかどうかに関しては、1型糖尿病の場合には DCCT (Diabetes Control Complications Trial) 試験において、インスリン頻回注射による強化療法(試験終了時 HbA1c7.4%)でコントロールすることによって、従来療法(試験終了時 HbA1c9.1%)に比して有意に抑制されることが明らかにされた<sup>3)</sup>。

しかしながら、2型糖尿病では UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) において、スルホニル尿素 (SU) 薬やインスリンによる強化

療法では、10年間の観察で平均 HbA1c が 7.0% であったが、食事や運動による従来療法（平均 HbA1c 7.9%）に対して、細小血管症は有意に抑制されたものの、大血管症は抑制されなかった<sup>4)</sup>。その他の大規模臨床試験でも、血糖値のコントロールにより大血管症を抑制できるエビデンスはほとんどないといってよい。このように少なくとも 2 型糖尿病では、血糖値のコントロールによって大血管症が抑制されるということが証明されなかった原因として、① 血糖値だけではなく大血管症の他の危険因子である血圧や脂質にも統合的に介入しなくてはならない、② SU 薬やインスリンではなく他の薬剤を用いるべきである、③ 血糖値のコントロールを正常化するほど厳格にコントロールすべきだった、などの原因が考えられた。実際①に関しては、Steno2 研究において血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって、2 型糖尿病

の大血管症の発症を 50% 以上抑制できることが示された<sup>5)</sup>。②に関しては、UKPDS でもメトホルミン治療群では心血管病変を有意に抑制できており、また ProActive 研究では、2 次予防ではあるがチアゾリジン薬（ピオグリタゾン）により大血管症を有意に抑制できている<sup>6,7)</sup>。③については、UKPDS の解析でも HbA1c 7% と 7.9% の間では、細小血管症では大きな発症率の差があるものの、大血管症ではそれほど大きな差がなく、HbA1c 5% まで発症率は比較的緩やかに下がり続けることが示された<sup>8)</sup>（図 1）。また、観察研究ではあるが Epic (European Prospective Investigation into Cancer)-Norfolk 研究では、HbA1c < 5% の集団と比較すると、男性では HbA1c が 5.5~5.9% でも心血管病変のリスクが 50% も高いことが示されている<sup>9)</sup>（表 1）。

ところが、最近 UKPDS のその後 10 年間の follow-up 研究の結果が発表になり、血糖コントロールと大血管症の関係について新たな可能性が示唆されることになった。1998 年に、UKPDS の強化療法群の細小血管症に対する優位性が証明された結果、従来療法群も強化療法と同じ治療内容に移行し、血糖コントロールもその後 10 年にわたって両群間に差を認めなくなった。しかしながら、もともと発症が抑制されていた細小血管症ではその差が維持され、さらに驚くべきことに、最初の 10 年間の観察では有意な差を認めなかった心筋梗塞や総死亡が、その後 10 年間の follow-up によって、強化療法群で有意に低下が認められるようになった<sup>10)</sup>。このことは 2 つのことを示唆しているように思われる。① 糖尿病と診断されて早期に血糖値を良好なコントロールにしておくと、細小血管症・

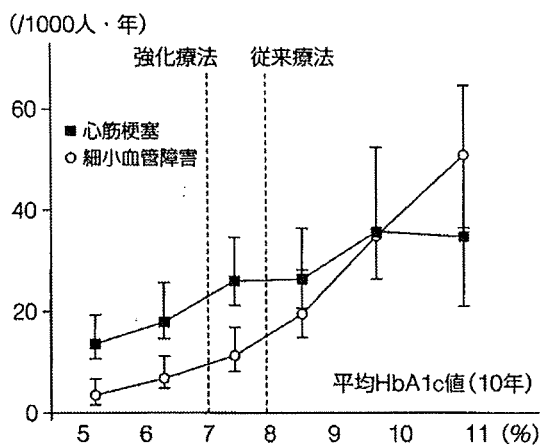


図 1 UKPDS における HbA1c と合併症発症リスクの相関（文献 8 より改変）

表 1 イギリス一般住民における HbA1c と心血管病変・総死亡リスクの関連（文献 9 より改変）

年齢補正した相対危険度

		HbA1c	<5%	5~5.4%	5.5~5.9%	6~6.4%	6.5~6.9%	≥7%
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

表2 ACCORD, ADVANCE, VADT 試験の概要

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	10,251 人		11,140 人		1,791 人	
平均観察期間	3.5 年		5 年		6.3 年	
平均年齢	62.2 歳		66 歳		60.4 歳	
平均罹病期間	10 年		8 年		11.5 年	
2 次予防の比率	35%		32%		40%	
HbA1c (前)	8.1%		7.5%		9.5%	
HbA1c (目標)	<6.0%	7~7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8~9%
HbA1c (後)	6.4%	7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%
心血管病変	10%減少 (p=0.16)		6%減少 (p=0.32)		13%減少 (p=0.13)	
細小血管症	発表予定		14%減少 (p=0.01)		変化無し	
死亡	22%増加 (p=0.04)		7%減少 (p=0.28)		7%増加 (p=0.61)	
重篤低血糖	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.1%	9.7%
体重変化	+3.5 kg +0.4 kg 強化 27.8% (>10 kg)		-0.1 kg -1.0 kg		+8.2 kg +4.1 kg	
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

大血管症に対する抑制効果が長期に維持される。  
 ② 血糖コントロールの大血管症に対する抑制効果が明らかになるには、比較的長い年数が必要である。①に関しては、前述の1型糖尿病の介入試験 DCCT の follow-up 研究である EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)/DCCT 研究でも、強化療法と従来療法の血糖コントロールの差がなくなった後も、最初に強化療法を行った群で細小血管症・大血管症の抑制効果が継続して認められており、metabolic memory といわれている<sup>11)</sup>。その本態は明らかではないが、血管合併症の形成には、糖尿病発症前後から生じてくる血糖値の異常による血管障害が重要で、この時期に血糖コントロールを良好にしておくことで長く血管障害を抑制できるということを示している可能性がある。

一方、UKPDS のオリジナル研究の結果を受けて、そこでは解答が出なかった血糖値のコントロールにより2型糖尿病患者(殊にある程度病歴の長い患者)の大血管症が抑制できるかどうかという問いに答えるべく、血糖値を正常値に近づけるような厳格コントロールにより、大血管症が抑制できるかどうかを検証するいくつかの大規模臨床試験が計画され、2008 年になり ACCORD (Action

to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) などの試験の結果が明らかになった<sup>12-14)</sup>。いずれの試験でも、強化療法群ではこれまでにならぬほど HbA1c は低くコントロールされたが、いずれの試験においても、厳格血糖コントロールが大血管症を抑制できるエビデンスは、現在までのところ得られていない(表2)。しかしながら、これらの試験結果をもって、血糖コントロールが大血管症にとって意味をなさないかのように断定すべきではなく、後述するように慎重な解釈が必要であり、日常臨床にも有益な情報が含まれていると考えられる。

## II. ACCORD, ADVANCE, VADT 試験の概要

ACCORD 試験では HbA1c が 7.5%以上で、40~79 歳までのすでに心血管病変をもっている2型糖尿病患者、または 55~79 歳までの動脈硬化やアルブミン尿が認められるなど、心血管病のハイリスクの患者を 10,251 名リクルートし、HbA1c<

6.0%を目指す強化療法群と  $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 7.9\%$  を目指す従来療法群にランダムに割り付けて、非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死を1次エンドポイントとして観察した試験である。試験開始時の HbA1c の中央値は 8.1%であったが、1年後には強化療法群で HbA1c 6.4%、従来療法群で 7.4%となり以後試験終了時まで変化はなかった。平均観察期間は5年の予定であったが、死亡率が1,000人/年あたり従来療法群 11に対して強化療法群 14と有意に増加していることが判明し、3年半の時点で血糖値に対する強化療法は中止となった。一方で、非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死という一次エンドポイントは強化療法のほうが10%低下していたが有意ではなかった<sup>12)</sup>。

ADVANCE 試験では、豪州、欧州、アジア、カナダなどを含む地域で 11,140 名を登録して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 HbA1c 6.5%未満）と従来療法群（各国のガイドラインに準拠）に割りつけられてフォローが行われた。平均5年間の追跡の結果、強化療法群の平均 HbA1c は 6.5%、従来療法群では 7.4%となり、強化療法群によって大血管症と細小血管症を合わせた一次エンドポイントは10%有意に抑制されたが、これは主に腎症の抑制によるものであり、心血管イベントは6%の有意差のない抑制にとどまり、総死亡も7%抑制されたものの有意差はなかった<sup>13)</sup>。

前記の2つの試験より規模は劣るが、やはり血糖値の厳格コントロールにより血管合併症が抑制できるかどうかを検討する目的で、米国の在郷軍人病院で 1,791 名の退役軍人を対象に行われたのが、VADT 試験である。登録時の平均 HbA1c は 9.4%で、5.6年の追跡後強化療法では平均 HbA1c 6.9%となり、従来療法では平均 HbA1c 8.4%となったが、心筋梗塞・脳卒中・心血管死を含む一次エンドポイントは強化療法で12%減少したが有意ではなく、総死亡は7%増加したがこれも有意ではなかった<sup>14)</sup>。

### III. 血糖厳格コントロールと大血管合併症の抑制効果

このように、どの大規模臨床試験でも血糖値の厳格コントロールにより大血管症を抑制できるエビデンスは得られなかった。しかしながら、ACCORD 試験では登録時の HbA1c が 8%未満の場合や、心血管病変の既往がない患者では大血管症の発症が強化療法で有意に抑制されていた。VADT 試験でも糖尿病の罹病歴が短いほど、強化療法による大血管症の抑制が認められたとされている。また、ADVANCE 試験では、大血管症や心血管病変の発症に関して、強化療法群と従来療法群の差は今後開いてくると推測されており、UKPDS の follow-up 試験の結果もそれを支持しているように思われる。

一方で、これらの試験における治療法が適切であったかどうかは検討される必要がある。ACCORD 試験では、目標である HbA1c < 6%の達成の有無にかかわらず、血糖自己測定値に応じて空腹時血糖値が 100 mg/dL 以上であったり、食後2時間値が 140 mg/dL 以上であったりした場合に、インスリン量を増やすなどの治療の強化が行われるという、およそ日常臨床とはかけ離れたプロトコルに沿った治療が行われていた。結果として、強化療法においては重篤な低血糖を経験した患者が 16.2%も存在する。このような治療は低血糖・高インスリン血症を起こしていたであろうと考えられるが、これに伴って強化療法では平均で体重が 3.5 kg 増加し、また 10 kg 以上増加した人も 27.8%存在した<sup>12)</sup>。ACCORD 研究者らは低血糖と死亡との間には関連がなかったと述べているが、低血糖が交感神経の緊張を介して致死的不整脈や急性冠症候群を引き起こすことも知られており、肥満による動脈硬化促進と合わせて、35%の心血管病変の既往患者を含んでいた ACCORD 試験の強化療法群において、総死亡が増加した一因であるとも考えられる。また、VADT 試験でも、BMI によって定められた経口薬による初期治療で目標の HbA1c に達しなかった場合には、経口薬を変更する前にインスリン療法を開始することになって

おり、強化療法で 8.2 kg も体重が増加しており、重症低血糖も 21.1% も起きている<sup>14)</sup>。VADT 試験も 40% の 2 次予防例を含んでおり、有意ではないものの強化療法で 7% 総死亡が増加している一因になっていた可能性がある。ACCORD 試験や VADT 試験では 80% 前後の強化療法症例がインスリン療法を受け、かつそのほとんどが SU 薬を併用していたと考えられる。このような治療法は、低血糖や高インスリン血症を引き起こしやすく、またもともと平均の BMI が 30 以上である両試験においては、肥満をますます助長する要因になっていたと考えられる。一方で、32% の 2 次予防例を含んでいた ADVANCE 試験では、強化療法におけるインスリン使用率は 40% と他の試験の半分程度であり、体重増加もほとんどみられていない<sup>13)</sup>。これが、他の試験に比べて低い重症低血糖の発現率や、体重増加が認められなかったことにつながっていると考えられる。また、このことが有意ではなかったものの、総死亡の低下につながった可能性もある。

#### おわりに—大規模臨床試験からの教訓

UKPDS の follow-up 試験も含めた、今回発表された大規模臨床試験の結果をみると、何よりも糖尿病と診断されたら、なるべく早期に血糖値を含めた代謝異常を、できる限り正常化するよう努力することが、大血管症を抑制するのに有効であることを示していると考えられる。このことは、最近に発表された、前述の統合的介入試験 Steno2 の follow-up 試験において、強化療法と従来療法のコントロールの差をなくしてさらに 5 年観察したところ、オリジナルの強化療法群で死亡が 40% も抑制されることから支持されると考えられる<sup>15)</sup>。しかしながら、その効果ははっきりと現れるのには、比較的長い期間が必要なのかもしれない。また、心血管病変の既往をもった糖尿病患者には、低血糖や高インスリン血症、体重増加を起ささないような慎重な治療が望まれる。殊にそのような患者には、血圧や脂質のコントロールをできる限り厳格に行うことも重要と考えられる。今回の 3 つの大規模臨床試験では、血圧や LDL コレステ

ロールのコントロールは、これまでの大規模臨床試験に比して極めて良好であり、大血管症の発生率や死亡率も、予測よりも非常に低い数値となっている。

なお、現在わが国では、全国 81 の施設が参加して、2 型糖尿病の大血管症を血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって減少させることを目指した J-DOIT3 試験が行われている。強化療法群の目標の HbA1c は 5.8% であり、今回の 3 つの試験では証明されなかった、血糖厳格コントロールによる大血管症抑制効果が示される可能性も大いに期待されている。

#### REFERENCES

- 1) Haffner SM, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998.
- 2) Fujishima M, et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 45 Suppl 3: S14-16, 1996.
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
- 4) 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.
- 5) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- 6) 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.
- 7) Dormandy JA, 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) Turner RC, et al: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 316: 823-828, 1998.
- 9) Khaw KT, et al: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the Euro-

- pean prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413-420, 2004.
- 10) Holman RR, et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.
  - 11) Nathan DM, et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.
  - 12) Gerstein HC, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
  - 13) Patel A, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
  - 14) Duckworth W, et al: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* , 2008.
  - 15) Gaede, P, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008.



# わが国の糖尿病の 大規模臨床試験の現場から

加藤昌之<sup>1)</sup>、泉 和生<sup>1)</sup>、野田光彦<sup>1,2,3)</sup>

1) 財団法人国際協力医学研究振興財団 糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部

2) 国立国際医療センター戸山病院 糖尿病・代謝症候群診療部

3) (独) 国立健康・栄養研究所 臨床栄養プログラム

Masayuki Kato, Kazuo Izumi, Mitsuhiro Noda,  
International Medical Research Promotion Foundation, International Medical Center

糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発することによって、患者の生活の質ならびに社会経済的活力と社会保障資源に多大な影響を及ぼす。2007年の国民健康・栄養調査によると、わが国の20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人」は約890万人、「糖尿病の可能性が否定できない人」は約1,320万人と推計され、両者の合計の人数は2,210万人に達していた。両者の合計の人数を2002年、1997年の糖尿病実態調査と比較すると、5、10年間で、それぞれ590万人、840万人の増加であり、国家的な糖尿病対策が急務となっている。

厚生労働省はこのような状況を踏まえ、「糖尿病予防のための戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial; J-DOIT)」という大規模臨床研究を実施し、介入の効果を検証した上で総合的な糖尿病対策を実施することとした。本稿では、我々がその遂行と支援を負託されている、この「糖尿病予防のための戦略研究」と、そのうちの特にJ-DOIT3といわれる研究について概説する。

## 戦略研究について

厚生労働省は、新しいタイプの大型臨床研究として2005年度から戦略研究という制度を創設した。戦略研究は、国民の健康の維持・増進を図る上で政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関して、その予防法・治療法・診療の質の改善方法等を検証し、政策の策定に有用なエビデンスを生み出すことを目的としており、従来の厚生労働科学研究とは異なる特徴を有している。

これまでに6つの戦略研究がスタートしており、初年度の2005年度には糖尿病予防のための戦略研究と自殺対策のための戦略研究、2006年度はがん対策のための戦略研究とエイズ予防のための戦略研究、2007年度は腎疾患重症化予防のための戦略研究と感覚器障害戦略研究が開始されている。

## J-DOITについて

我が国において、糖尿病は患者の絶対数が多い上に、現在もなお増加傾向にある。糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、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。

このような視点から、厚生労働省は国民の健康増進政策として健康フロンティア戦略を策定する際、糖尿病対策を盛り込んだ。健康フロンティア戦略は、2005年度から10カ年の戦略で、生活習慣病対策の推進、女性のがん緊急対策、介護予防の推進に係る施策を進めるとともに、それらを支える科学技術の振興を図ることとしている。生活習慣病対策では9つの分野について取組みがなされているが、糖尿病の分野では糖尿病の発生率を20%減少させることが目標として掲げられ、また、心疾患及び脳卒中の死亡率をそれぞれ25%減少させることも目標として明記された。

J-DOITは、こうした政策目標を達成するための介入効果を検証する研究として立案され、J-DOIT1、J-DOIT2、J-DOIT3という3つの研究が進行中である。このうち、2型糖尿病の一次予防を担うのがJ-DOIT1「2型糖尿病発症予防のための介入試験」であり、健診で見出された糖尿病のハイリスク者約3,000人を対象とし、非対面型の生活習慣介入が糖尿病の発症率を低下させる効果を検証している。また、J-DOIT2は2型糖尿病患者の治療中断を減らすための研究である。大規模な本研究

の実施に先立って、まずはパイロット研究である「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」が実施された。

## J-DOIT3

2型糖尿病の血管合併症に対する予防法を検討するのがJ-DOIT3「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」である。強化療法群では、生活習慣、血糖値、血圧、脂質を強力に管理し、通常治療群よりも大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証する。

### 1) 背景

海外では、糖尿病の治療戦略を評価した臨床研究が実施され、強力な治療のもたらす効果が確認されている。たとえば、UKPDS 33 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) では、強力な治療が細小血管合併症を減少させた。<sup>1</sup> 大血管合併症に関しては、PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)では、チアゾリジン誘導体(TZD)の投与が総死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発症を16%抑制した。<sup>2</sup> また、少人数の研究ではあるが、Steno-2 studyでは、血糖値、血圧、脂質等を強力に治療する複合的な強化療法が2型糖尿病の心血管疾患の発症を抑制した。<sup>3</sup>

しかし我が国では、細小血管合併症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管合併症の抑制を評価する臨床試験は実施されておらず、強力な治療が

実際にどの程度大血管合併症のリスクを減少させるかは明らかにされていない。J-DOIT3はこのような観点から計画された。

### 2) 研究の概要

45歳以上70歳未満で、高血圧または脂質代謝異常の少なくとも一方を有する、HbA1cが6.5%以上の2型糖尿病患者を対象とし、従来治療と強化療法の有効性を比較する多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。目標被験者数は、強化療法群、従来治療群各1,669人、合計3,338人で、主要評価項目は、「死亡、心筋梗塞または脳卒中のいずれかの発生」である。

両群とも、生活習慣(減量、食事、運動、禁煙)、血糖、血圧、脂質について、コントロールの目標を設定し、介入する。強化療法群への生活習慣介入は、目標体重、摂取カロリーと脂肪の割合、コレステロールと塩分の摂取量、運動量などが細かく設定された。また、生活習慣の改善を補助するため、血圧計、加速度計、血糖自己測定機器の無償貸与を行う他、J-DOIT3独自の生活習慣改善カリキュラムが作成され、実施されている。

血糖、血圧、脂質のコントロールについては、従来治療群の目標値は日本糖尿病学会が定めている通常の目標値である。一方、強化療法群では、先行する研究の成果を踏まえて、より高い目標値が設定された(表1)。また、強化療法群の血糖、血圧、脂質の薬物コントロールについては治療のステップを設定しており、目標に到達するまでプロトコルに従って治療をステップアップしていくことになっている(図1)。

被験者の登録は2006年6月より開始され、2009年3月の時点では81の医療機関において研究が進行中である。被験者の登録状況とイベントの発生状況から、2013年3月まで追跡を延長することが計画されている。

表1 J-DOIT3のコントロール目標

	強化療法群	従来治療群
生活習慣	BMI ≤ 22 kg/m <sup>2</sup> (運動, 食事) 禁煙, 節酒	BMI ≤ 24 kg/m <sup>2</sup>
血糖値	HbA1c < 5.8%	HbA1c < 6.5%
血圧	< 120/75 mmHg	< 130/80 mmHg
脂質	DL < 80 mg/dL, TG < 120 mg/dL, HDL ≥ 40 mg/dL	LDL < 120 mg/dL, TG < 150 mg/dL

### 3) 最近結果が公表された大規模試験との関係

比較的ハイリスクの2型糖尿病患者を対象とした、厳格血糖コントロールによる大血管合併症の抑制効果を調べる大規模臨床試験の結果が最近相次いで発表された。ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled

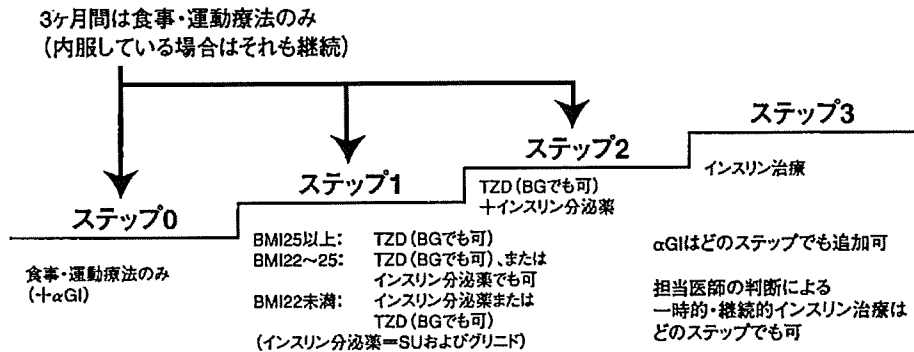
図1. J-DOIT3の治療概要 (J-DOIT3 臨床試験実施計画書 第1.6.1版より引用)

**生活習慣**

目標BMI $\leq$ 22、摂取カロリー制限、塩分制限(1日6g以下)  
運動(15~30分の歩行を1日2回以上)、節酒、禁煙

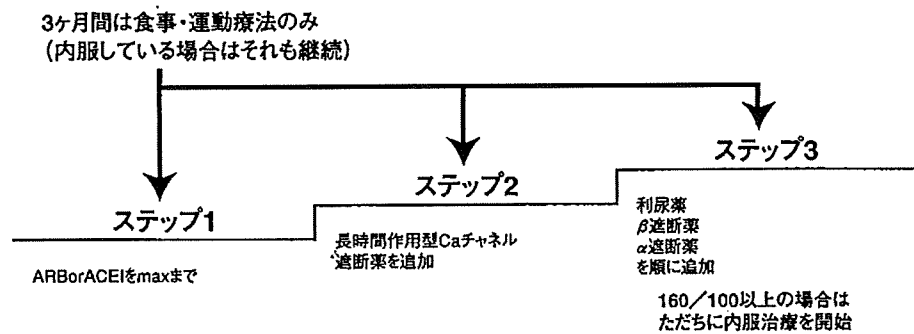
**血糖値**

各ステップとも6カ月以内でHbA1c5.8%未満またはHbA1c低下が1%以上なら治療を継続、  
そうでなければ次のステップへ進む。  
薬剤は大血管症抑制に一定のエビデンスのあるTZDを可能な限り選択。



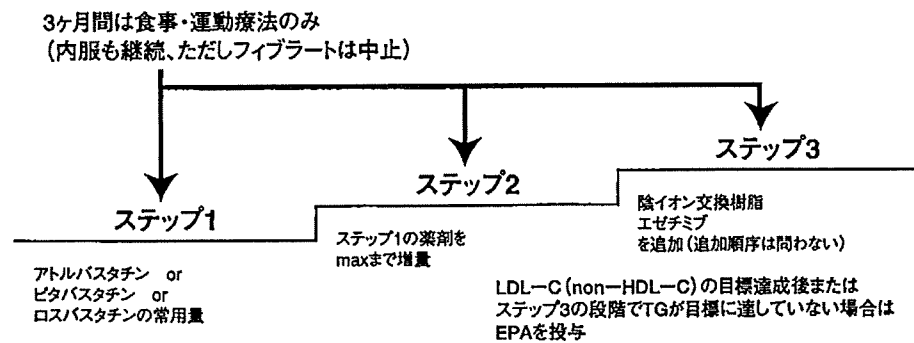
**血圧**

3~6ヶ月で目標値120/75未満を目指す



**脂質**

各ステップの治療は3ヶ月間、目標達成していれば治療を継続  
そうでなければ次ステップへ進む。  
目標値はLDL-C $<$ 80 (IHDの既往がある場合はLDL-C $<$ 70)、TG $<$ 120



TZD:チアゾリジン 誘導体、 $\alpha$ GI: $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬、BG:ピグアナイド薬、SU:スルホニル尿素薬、ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬、ACEI:アンジオテンシン変換酵素阻害薬、EPA:イコサペントエン酸エチル

表2 ACCORD、ADVANCE、VADT、J-DOIT3の比較(左が強化療法、右が従来療法)

	ACCORD		ADVANCE		VADT		J-DOIT3	
症例数	10,251人		11,140人		1,791人		3,300(2,407)人	
平均年齢	62歳		66歳		60歳		59歳	
平均罹病期間	10年		8年		11.5年		8.4年	
2次予防の比率	35%		32%		40%		11%	
HbA1c(開始時)	8.1%		7.2%		9.4%		7.3%	
HbA1c(目標)	<6.0%	7-7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8-9%	<5.8%	<6.5%
観察期間	3.5年		5年		5.6年		5年(予定)	
HbA1c(終了時)	6.4%	7.5%	6.3%	7.0%	6.9%	8.5%	5.9%	6.8%
重篤低血糖 (/100人年)	10.5% (3.1)	3.5% (1.0)	2.7% (0.7)	1.5% (0.4)	21.2% (3)	9.9% (1)	0.08%	0%
体重変化	+3.5kg	+0.4kg	-0.1kg	-1.0kg	+7.8kg	+3.4kg	やや増加傾向	
10kg以上の変化	27.8%	14.1%						
インスリン治療	77%	55%	40%	24%	89%	74%	12%	3%
大血管合併症	10%減少(0.78-1.04)		6%減少(0.84-1.06)		12%減少(0.74-1.05)		—	
総死亡	22%増加(1.01-1.46)		7%減少(0.83-1.06)		7%増加(0.81-1.42)		—	

(ADA, ACC, AHAの共同声明7は文献および糖尿病戦略研究会議資料等から作成)

Evaluation)<sup>4</sup>と VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)<sup>5</sup>は試験が終了し、いずれの試験でも厳格な血糖コントロールによる有意な大血管合併症抑制効果は認められなかった。ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>6</sup>では有意な大血管合併症抑制効果が認められなかったのみならず、厳格血糖コントロール群での総死亡の増加のため試験の血糖コントロール部分が早期中止となった。

以下ではこれら3つの臨床試験を概観し、J-DOIT3との関連について見てみることにする。

### 3-a) ACCORD<sup>6</sup>

ACCORDは、血糖×血圧と血糖×脂質のダブル2×2デザインで、米国とカナダの77施設で行われた。2型糖尿病でHbA1cが7.5%以上、年齢40~79歳で心血管疾患の既往のある患者と、55~79歳の心血管疾患のハイリスクの患者計10,251人を対象とし、強化療法群ではHbA1c 6.0%以下、従来療法群では7.0~7.9%を目標とした。主要エンドポイントは、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心血管死亡。試験が進行中であったが、従来療法群に比べて強化療法群での総死亡が多かったため2008年2月に血糖コントロール部分が中止となった。中止時点での平均の追跡期間は3.5年であった。主要エンドポイン

トについては強化療法群で10%の低下が見られたものの、この差は統計的に有意なものではなかった(ハザード比0.90(95%信頼区間0.78-1.04))。総死亡は強化療法群で257人(14/1000人年)、通常療法群では203人(11/1000人年)で、両群とも同様のリスクを有する2型糖尿病患者での平均死亡率(50/1000人年)より低かったものの、従来療法群と比較して強化療法群で総死亡が有意に増加していた(1.22(1.01-1.46))。また心血管死亡だけについても有意に増加していた(1.35(1.04-1.76))。

### 3-b) ADVANCE<sup>4</sup>

ADVANCEは血糖×血圧の2×2デザインでアジア、オーストラリア、欧州、北米の20カ国、215施設で行われた。年齢55歳以上、大血管合併症または細小血管合併症の既往があるか、またはこれらのハイリスクの2型糖尿病患者11,140人を対象とし、強化療法群ではHbA1c 6.5%以下、従来療法群では各国のガイドラインが掲げている値を目標とした。主要エンドポイントは、大血管イベント(心血管死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)と細小血管イベント(腎症、網膜症の発症増悪)。約5年の追跡期間で終了した。主要エンドポイントについては強化療法群で10%の低下が認められた(0.90(0.82-0.98))が、これは主として細小血管イベントの低下(0.86(0.77-0.97))によるもので、大血管イベントに関し

ては有意な減少は認められなかった (0.94 (0.84-1.06))。また強化療法による総死亡(0.93 (0.83-1.06)) や心血管死亡(0.88(0.74-1.04))の増加は見られなかった。

### 3-c) VADT<sup>5</sup>

VADTは、米国退役軍人病院において、最大用量の経口薬またはインスリン治療でコントロール不良の2型糖尿病の退役軍人1,791人を対象として行われた。強化療法群はHbA1c 6.0%未満を目標とし、従来療法群と比較してHbA1cが1.5ポイント低くなることを目指した。主要エンドポイントは、心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、心血管死亡、うっ血性心不全、血管疾患に対する外科治療、手術不能の冠動脈疾患、四肢切断)。約5.6年の追跡期間で終了した。主要エンドポイントについては強化療法群で12%の低下が見られたものの、この差は統計的に有意なものではなかった(0.88 (0.74-1.05))。従来療法群と比較して強化療法群で総死亡(95対102)、心血管死亡(33対40)の増加が認められたものの、この差は統計的に有意なものではなかった。

これらのスタディとJ-DOIT3との関係を見てみる(表2)。まず、研究デザインに関しては、上記の3スタディは血糖コントロール単独の効果を見られるようにデザインされており、上記の結果は血糖コントロール単独の効果である。一方、J-DOIT3は血糖、血圧、脂質の3因子に同時に介入する。これは合併症低下というアウトカムが与えられているアウトカム研究であるためでもあり、各因子単独の効果を見ることは出来ない反面、介入効果は各因子単独の場合よりも大きくなることが予想される。またACCORDでは従来療法と比較して、強化療法で総死亡、心血管死亡が増加した。統計的に有意ではないものの、VADTでも同様の傾向が認められている。ACCORDの結果を受けて、J-DOIT3でも新規登録および治療のステップアップが一時中止されたが、試験評価委員会の審議を経たのち再開されている。ACCORDやVADTで死亡が増加した原因は明らかになってはいないが、強化療法での死亡の増加が認められなかったADVANCEと比較してみると、重症低血糖や体重増加がその一因となっていた可能性がある。また糖尿病罹病期間やベースラインでのHbA1c値が影響した可能性もある。<sup>7</sup>

まだ試験継続中であるので単純に比較はできないが、

これらの点からJ-DOIT3を見てみると、まず重症低血糖はこれまで1例のみ、と3スタディの中で特に低いADVANCEよりもさらに桁違いに低い。また、今までのところ大きな体重増加も認められていない。糖尿病罹病期間も長くなくベースラインでのHbA1c値もそれほど高くない。これらのことから考えると、J-DOIT3でACCORDのようなことが起こる可能性は低いと考えられる。さらに、J-DOIT3ではインスリン治療の割合も低く、比較的少ない薬剤で、低血糖などの副作用を最小限にしつつ各危険因子の厳格なコントロールを達成していることは特筆すべきであろう。

## おわりに

J-DOITは、わが国の糖尿病診療にインパクトを与えるエビデンスを構築することを目指して開始され、3つの大規模研究のそれぞれが革新的な試みとなっている。その成果は糖尿病分野にとどまらず、戦略研究という臨床研究の新たな枠組みによって研究を推進していく中で、わが国の今後の臨床研究の在り方が示されるとともに、臨床研究体制が整えられていくことが期待されるであろう。

## 文献

- 1 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; 352:837-53.
- 2 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.
- 3 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 4 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*2008; 358:2560-72.
- 5 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
- 6 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 7 Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32: 187-92.

## トピックス

## IV. 最近の話題

## 4. わが国におけるメガスタディーへの期待

泉 和生 加藤 昌之 野田 光彦

## 要 旨

糖尿病は、患者の生活の質のみならず、社会的にも大きな影響を及ぼす。2007年の国民健康・栄養調査によると、わが国の20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人」、「糖尿病の可能性が否定できない人」を併せると2,210万人と推計される。このような状況から、「糖尿病予防のための戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial ; J-DOIT)」という大規模臨床研究が開始されており、本稿ではこれについて概説する。

〔日内会誌 98 : 824~833, 2009〕

**Key words** : 糖尿病, 大規模臨床研究, 糖尿病合併症

## はじめに

糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発することによって、患者の生活の質ならびに社会経済的活力と社会保障資源に多大な影響を及ぼす。2007年の国民健康・栄養調査によると、わが国の20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人」は約890万人、「糖尿病の可能性が否定できない人」は約1,320万人と推計され、両者を併せると2,210万人に達していた。両者の合計の人数を2002年、1997年の糖尿病実態調査と比較すると、最近の5年間で590万人、最近の10年間で840万人の増加であり、国家的な糖

尿病対策が急務となっている。

厚生労働省はこのような状況を踏まえ、「糖尿病予防のための戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial ; J-DOIT)」という大規模臨床研究を実施し、介入の効果を検証した上で総合的な糖尿病対策を実施することとした。本稿ではJ-DOITについて概説する。

## 1. 戦略研究について

厚生労働省は、新しいタイプの大型臨床研究として2005年度から戦略研究という制度を創設した。戦略研究は、国民の健康の維持・増進を図る上で政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関してその予防法・治療法・診療の質の改善方法等を検証し、政策の策定に有用なエビデンスを生み出すことを目的としており、従来の厚生労働科学研究とは異なる特徴を有している (表1)。

戦略研究は、研究の趣旨を確実に研究計画に

いづみ かずお, かとう まさゆき, のだ  
みつひこ : 財団法人国際協力医学研究振興財団糖尿病  
予防のための戦略研究プロジェクト推進部  
のだ みつひこ : 国立国際医療センター戸山病院糖尿  
病・代謝症候群診療部

表 1. 戦略研究の特徴

(出典：第 23 回 厚生科学審議会科学技術部会資料より)

	戦略研究	一般公募課題
研究課題	具体的に設定	研究者に一任
成果指標と見込まれる改善度	事前に設定	研究者に一任
研究計画の骨子	事前に設定	研究者に一任
事前評価の視点	実現可能性についての「絶対評価」	申請課題の中での「相対評価」
報告と評価	年次報告・評価に加え、モニタリング委員会設置	年次報告・評価
応募者	団体へ委託	個人・団体
研究期間	5年	3年
金額	大型(数億円)	平均約2,300万円
課題数	数課題	約1,400課題
性格	競争的研究資金	競争的研究資金

反映させ、必要な研究成果を確実に得ることが求められる。そのため、従来の厚生労働科学研究とは異なり、研究計画の骨子と介入効果の成果目標を予め定めて呈示した上で研究者を公募するという形式が取られた。介入方法についても、政策として全国で均霑化して実施することが想定できるような方法である必要があり、その点を考慮した研究計画の骨子が事前に策定される。

また、研究成果をより確実に得るために、従来の厚生労働科学研究よりも大型の予算で、長期の研究期間が設定される他、研究の進捗状況を評価するモニタリング委員会が設置される。

これまでに6つの戦略研究がスタートしており、初年度の2005年度には糖尿病予防のための戦略研究と自殺対策のための戦略研究が、2006年度はがん対策のための戦略研究とエイズ予防のための戦略研究が、2007年度は腎疾患重症化予防のための戦略研究と感覚器障害戦略研究が開始されている。

## 2. J-DOITについて

我が国において、糖尿病は患者の絶対数が多

い上に、現在もなお増加傾向にある。2007年の国民健康・栄養調査によると、20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人(HbA<sub>1c</sub>≥6.1%または糖尿病の治療を受けている人)」と「糖尿病の可能性が否定できない人(5.6%≤HbA<sub>1c</sub><6.1%)」はそれぞれ約890万人、約1,320万人と推計され、両者を併せると実に2,210万人に達した。2002年、1997年の糖尿病実態調査ではこの人数はそれぞれ1,620万人、1,370万人であったことから、最近5年間で590万人、最近10年間では840万人もの増加があったことになる。糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、患者の生活の質に大きな影響を及ぼすため、2,200万人以上にも上る糖尿病患者とその予備軍の存在が社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は甚大である。

厚生労働省は、国民の健康増進政策として健康フロンティア戦略を策定し、糖尿病対策を盛り込んだ。健康フロンティア戦略は、2005年度から10カ年の戦略で、生活習慣病対策の推進、女性のがん緊急対策、介護予防の推進に係る施策を進めるとともに、それらを支える科学技術の振興を図ることとしている。生活習慣病対策

では9つの分野について取組みがなされているが、糖尿病の分野では糖尿病の発生率を20%減少させることが目標として掲げられ、また、心疾患及び脳卒中の死亡率をそれぞれ25%減少させることも目標として明記された。

J-DOITは、こうした政策目標を達成するための介入効果を検証する研究として立案され、戦略研究の初年度に開始する研究として選定された。J-DOITは、2005年度から2009年度までの5年間の研究として計画され、J-DOIT1, J-DOT2, J-DOIT3という3つの大規模研究が進行中である。

### 3. J-DOIT1

2型糖尿病の一次予防を担当するのがJ-DOIT1(「2型糖尿病発症予防のための介入試験」)である。健診で見出された糖尿病のハイリスク者約3,500人を対象とし、非対面型の生活習慣介入が糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。

#### 1) 背景

糖尿病の発症抑制については、これまでにいくつかの報告がある。フィンランドの糖尿病予防研究(Diabetes Prevention Study; DPS)では、生活改善が糖尿病の発症を58%抑制したという結果であった<sup>1)</sup>。米国の糖尿病予防プログラム(Diabetes Prevention Program; DPP)では、生活習慣介入群は対照群に比べて58%糖尿病発症を抑制し、メトホルミン群と比べても39%抑制したという結果であった<sup>2)</sup>。我が国においても、まだ研究が進行中であるが、日本糖尿病予防プログラム(Japan Diabetes Prevention Program; JDPP)では、生活習慣介入が糖尿病の発症率をほぼ50%減少させたという経過報告がなされている<sup>3)</sup>。

これらの研究によって、対面式の濃厚な介入が糖尿病の発症を抑制することについては、一定のエビデンスが与えられてきた。しかし、このような方法は、全国的に政策として実施する

という観点から検討すると、いくつかの問題がある。

第1の問題は人的資源の問題である。現在の医療の現場では、対面式の濃厚介入を実施できる糖尿病療養指導士や管理栄養士の多くは、既に糖尿病を発症した方々の指導に追われている。第2の問題は介入コストの問題である。対面式の濃厚介入は一般にコストが高く、多人数を対象とする場合は大きな制約となる。前述の米国DPPでは、直接費用だけでも最初の1年間で1,399 USドル、3年間では2,780 USドルであったと報告されている<sup>4)</sup>。第3の問題は介入を受ける側の時間的制約の問題である。糖尿病の発症予防では働き盛りの世代も主要な対象となるが、こういう方々の中には、病院や保健所等を訪れて定期的な指導を継続して受けられる人は多くない。

これらの問題から、従来からの対面型の健康教育や保健指導を代替または補完する方法として、非対面型の介入方法の検討が必要と考えられ、J-DOIT1はこのような観点から計画された。

#### 2) 研究の概要

対象は、健康診断における空腹時血糖値が100 mg/dl以上126 mg/dl未満で、20~65歳の男女である。糖尿病についての一般的な情報提供を受ける自立群(対照群に相当する)と、それに加えて個人別に非対面型の生活習慣介入を1年間受ける支援群(介入群に相当する)の2群間で、空腹時血糖によって評価した糖尿病の発症率を比較する。目標被験者数は各群1,750人、合計3,500人である。

介入のコンタミネーションを防ぐために、健診受診者を一定の生活圏を共有するクラスターに予め構成しておき、クラスター単位でランダムに割付けるクラスターランダム化比較試験の形を取っている。主要評価項目は、糖尿病の発症である。

介入に当たっては、健診結果や、食事と運動に関するアンケート結果に基づいて、運動習慣、体重管理、食事、飲酒についての到達目標(表



表 2. J-DOIT1 の到達目標

	到達目標の目安
運動の習慣化	1日1万歩あるいは早歩きのような中強度の運動を週60分以上
適正体重の維持	肥満者 (BMI 25 kg/m <sup>2</sup> 以上) は5%の減量 非肥満者 (BMI 23 ~ 24.9 kg/m <sup>2</sup> ) は3%の減量
食物繊維の摂取	1日5皿以上 (野菜 350 g 以上)
適正飲酒	日本酒換算1日1合以下

2)を設定し、両群の被験者に提示する。そして、支援群にのみ、到達目標を達成するための具体的な行動目標を設定するなど、目標を達成するための支援を、主として電話を用いて実施する。

J-DOIT1には17の地域・職域の健康診断実施団体が参加し、43のクラスターが構成された。2007年3月から被験者の登録が開始され、2,904人が登録された。今後、2010年3月まで追跡する予定である。

#### 4. J-DOIT2

J-DOIT2は2型糖尿病患者の治療中断を減らすための研究である。大規模な本研究の実施に先立って、パイロット研究である「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」が実施された。

##### 1) 背景

近年に実施された複数の大規模臨床試験によって、血糖、血圧、脂質を良好にコントロールすることで合併症の発症率や死亡率を低下させる可能性が示されてきた。従って、適切な治療を継続して受けることが糖尿病診療においては極めて重要である。しかし、2007年の国民健康・栄養調査によると、医療機関で治療を受けているのは約半数(50.8%)であり、受診を中断した人や治療を受けたことがない人が相当数存在する。そのため、これらの人が医療機関を受診し、受診を継続するための施策が求められている。一方、890万人に上る糖尿病患者の診療は糖尿病専門医がコアとなるべきであるが、2009年現在、

全国の糖尿病専門医数は約4,000名に過ぎず、多くの糖尿病患者は一般のかかりつけ医で治療を受けることになる。そのため、かかりつけ医による糖尿病診療機能を強化・支援し、病診連携を促進することも医療政策上の優先度が高い課題である。J-DOIT2はこのような観点から計画された。

なお、かかりつけ医を対象としてその診療を支援するというのはこれまでにない試みであるため、まずパイロット研究を実施し、「大規模研究」の実行可能性を評価することとした。

##### 2) パイロット研究の概要

対象は人口20万人程度以上の地域の医師会、当該医師会に所属してかかりつけ医として活動する開業医、及び当該かかりつけ医に通院する20~65歳の2型糖尿病患者である。パイロット研究では、4つの地区医師会を募集し、医師会当たり最大で600人、全体では最大で2,400人の被験者を登録することとした。割付は医師会単位で実施し、診療支援を実施する診療支援群(介入群)と通常診療群(対照群)に各2医師会ずつ割付ける。被験者の登録期間は4カ月、被験者への介入期間は登録から1年間である。

診療支援群では、被験者に対する支援と「診療達成目標ITシステム」による支援を実施した。被験者に対する支援は、かかりつけ医の指示に従って患者に対して実施する食事及び運動に関する療養指導(主として電話により実施)と、受診を促すための連絡(受診勧奨)からなる。診療達成目標ITシステムはかかりつけ医に対する支援システムで、研究リーダーが糖尿病診療

表 3. J-DOIT2 パイロット研究の評価項目

主要評価項目	大規模研究のサンプルサイズの算定に必要なパラメータの推定 大規模研究の実行可能性の評価
副次評価項目	受診中断率 診療達成目標の達成率 患者アウトカム 自宅で計測した体重・歩数 患者紹介率・逆紹介率 等

のベンチマークとなる診療達成目標を予め作成しておき、その目標を達成するための補助情報をかかりつけ医に提供するシステムである。

主要評価項目は、大規模研究に必要なサンプルサイズの算出に用いるパラメータの推定、ならびに大規模研究の実行可能性の評価である。大規模研究に必要な規模を算出し、割付の単位、登録方法、介入時の作業手順など、研究デザインと実務的な手順について評価することがパイロット研究の主要な目的である（表 3）

パイロット研究の被験者登録は 2006 年 9 月から開始され、1,585 人の被験者が登録された。パイロット研究の追跡期間は 2007 年 12 月で終了し、その結果を踏まえ、大規模研究の計画が策定され、2008 年 12 月より公募が開始されている。

## 5. J-DOIT3

2 型糖尿病の血管合併症に対する予防法を検討するのが J-DOIT3（「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」）である。強化療法群では、生活習慣、血糖値、血圧、脂質を強力に管理し、通常治療群よりも大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証する。

### 1) 背景

海外では、糖尿病の治療戦略を評価した臨床研究が実施され、強力な治療のもたらす効果が確認されている。たとえば、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>33</sup> では、強力な治療が細小血管合併症を減少させた<sup>5)</sup>。大

血管合併症に関しては、PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) では、チアゾリジン誘導体 (TZD) の投与が総死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発症を 16% 抑制した<sup>6)</sup>。また、少人数の研究ではあるが、Steno-2 study では、血糖値、血圧、脂質等を強力に治療する複合的な強化療法が 2 型糖尿病の心血管疾患の発症を抑制した<sup>7)</sup>。

しかし、我が国では細小血管合併症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管合併症の抑制を評価する臨床試験は実施されておらず、強力な治療が実際にどの程度大血管合併症のリスクを減少させるかは明らかにされていない。J-DOIT3 はこのような観点から計画された。

### 2) 研究の概要

45 歳以上 70 歳未満で、高血圧または脂質代謝異常の少なくとも一方を有する、HbA1c が 6.5% 以上の 2 型糖尿病患者を対象とし、従来治療と強化療法の有効性を比較する多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。目標被験者数は、強化療法群、従来治療群各 1,669 人、合計 3,338 人で、主要評価項目は、「死亡、心筋梗塞または脳卒中のいずれかの発生」である。

両群とも、生活習慣（減量、食事、運動、禁煙）、血糖、血圧、脂質について、コントロールの目標を設定し、介入する。強化療法群への生活習慣介入は、目標体重、摂取カロリーと脂肪の割合、コレステロールと塩分の摂取量、運動量などが細かく設定された。また、生活習慣の

表 4. J-DOIT3 のコントロール目標

	強化療法群	従来治療群
生活習慣	BMI $\leq$ 22 kg/m <sup>2</sup> (運動, 食事) 禁煙, 節酒	BMI $\leq$ 24 kg/m <sup>2</sup>
血糖値	HbA <sub>1c</sub> <5.8%	HbA <sub>1c</sub> <6.5%
血圧	<120/75 mmHg	<130/80 mmHg
脂質	LDL<80 mg/dL, TG<120 mg/dL, HDL $\geq$ 40 mg/dL	LDL<120 mg/dL, TG<150 mg/dL

改善を補助するため、血圧計、加速度計、血糖自己測定機器の無償貸与を行う他、J-DOIT3 独自の生活習慣改善カリキュラムが作成され、実施されている。

血糖、血圧、脂質のコントロールについては、従来治療群の目標値は日本糖尿病学会が定めている通常目標値である。一方、強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、より高い目標値が設定された(表 4)。また、強化療法群の血糖、血圧、脂質の薬物コントロールについては治療のステップを設定しており、目標に到達するまでプロトコルに従って治療をステップアップしていくことになっている(図)。

被験者の登録は 2006 年 6 月より開始され、2009 年 2 月の時点では 81 の医療機関において研究が進行中である。登録状況とイベントの発生状況から、2013 年 3 月まで追跡を延長することが計画されている。

3) 最近結果が公表された大規模試験との関係  
比較的ハイリスクの 2 型糖尿病患者を対象とした厳格血糖コントロールによる大血管合併症の抑制効果を調べる大規模臨床試験の結果が最近相次いで発表された。ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)<sup>8)</sup>と VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)<sup>9)</sup>は試験が終了し、いずれの試験でも厳格な血糖コントロールによる有意な大血管合併症抑制効果は認められなかった。ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>10)</sup>で

は有意な大血管合併症抑制効果が認められなかったのみならず、厳格血糖コントロール群での総死亡の増加のため試験の血糖コントロール部分が早期中止となった。

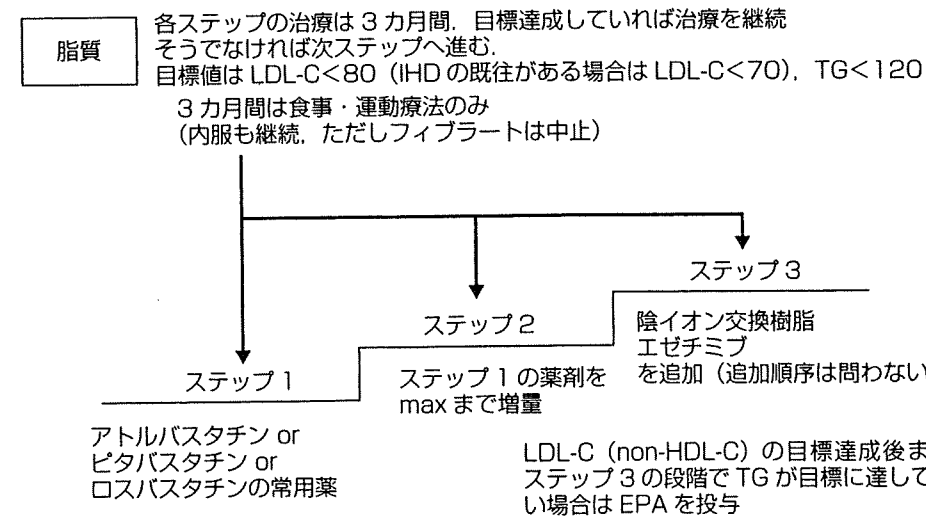
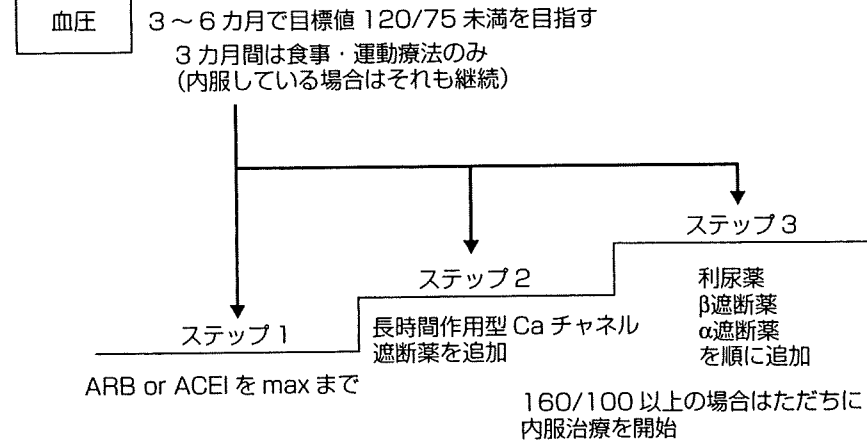
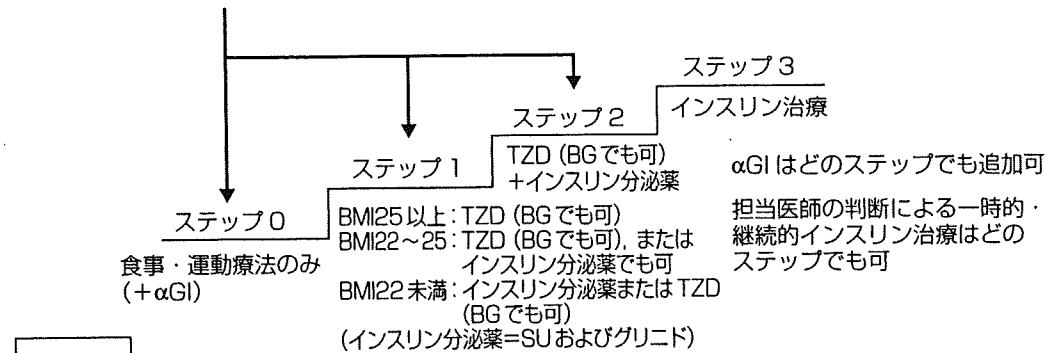
以下ではこれら 3 つの臨床試験を概観し、J-DOIT3 との関連について述べる。

#### (1) ACCORD

ACCORD は、血糖×血圧と血糖×脂質のダブル 2×2 デザインで、米国とカナダの 77 施設で行われた。2 型糖尿病で HbA<sub>1c</sub> が 7.5% 以上、年齢 40~79 歳で心血管疾患の既往のある患者と 55~79 歳の心血管疾患のハイリスクの患者計 10,251 人を対象とし、強化療法群では HbA<sub>1c</sub> 6.0% 以下、従来療法群では 7.0~7.9% を目標とした。主要エンドポイントは、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心血管死亡。試験が進行中であったが、従来療法群に比べて強化療法群での総死亡が多かったため 2008 年 2 月に血糖コントロール部分が中止となった。中止時点での平均の追跡期間は 3.5 年であった。主要エンドポイントについては強化療法群で 10% の低下が見られたものの、この差は統計的に有意なものではなかった(ハザード比 0.90 (95% 信頼区間 0.78~1.04))。総死亡は強化療法群で 257 人 (14/1,000 人年)、通常療法群では 203 人 (11/1,000 人年) で、両群とも同様のリスクを有する 2 型糖尿病患者での平均死亡率 (50/1,000 人年) より低かったものの、従来療法群と比較して強化療法群で総死亡が有意に増加していた (1.22 (1.01~1.46))。また心血管死亡だけについても有意に増加していた (1.35

**生活習慣** 目標 BMI $\leq$ 22, 摂取カロリー制限, 塩分制限 (1日 6g 以下)  
運動 (15 ~ 30 分の歩行を 1日 2 回以上), 節酒, 禁煙

**血糖値** 各ステップとも 6 カ月以内で HbA<sub>1c</sub> 5.8% 未満または HbA<sub>1c</sub> 低下が 1% 以上なら治療を継続, そうでなければ次のステップへ進む.  
薬剤は大血管症抑制に一定のエビデンスのある TZD を可能な限り選択.  
3 ヶ月間は食事・運動療法のみ (内服している場合はそれも継続)



略語 TZD: チアソリジン誘導体  $\alpha$ GI:  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬 BG: ビグアナイド薬 SU: スルホニル尿素薬  
ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬 EPA: イコサペントエン酸エチル

図. 強化療法群の治療概要 (J-DOIT3 臨床試験実施計画書 第 1.6.1 版より引用)