

図2 Steno-2 試験：強化療法群と従来治療群における累積発症率

同様である。5.5年が経過した時点で、強化療法群でのHbA_{1c}と総コレステロールは試験治療中と同水準を保っていた一方、収縮期血圧については強化療法群で試験治療中よりも上昇したが、いずれも両群間の差は縮小した。この結果、総死亡が46%と有意な減少を示したほか、心血管イベントは59%、腎症は56%、網膜症は43%、自律神経障害が47%と、依然として有意な低下を示すことが明らかとなった⁴⁾。これらの結果を図2に示す。

この結果は、新規発症でなく微量アルブミン尿を伴う糖尿病でも、血糖に加え、血圧・脂質を含めた包括的なコントロールを行うことで、血管合併症や総死亡に対する有益な効果が長期的に持続する可能性が示唆された。

● 正常に近い血糖コントロールのエビデンス

これまでにあげたUKPDSとSteno-2試験は、いずれも強化療法群で厳格な血糖コントロールがなされたが、その平均HbA_{1c}は7%前

後であり、より低い水準で血糖コントロールを行うことの意義は明らかでなかった。

一方観察研究では、正常に近い血糖コントロールが血管合併症の発症抑制と関連する可能性が示唆されてきた。イギリスからは糖尿病症例を6年間追跡した、EPIC (European Prospective Investigation into Cancer)-Norfolk 研究が報告されている。これによれば男性の心血管イベントの発生リスクは、HbA_{1c} 5.0%未満を1とすると、HbA_{1c} 5.5~5.9%で1.6倍であり、HbA_{1c} 6.5~6.9%では3.0倍にまで上昇することが示された⁵⁾。

これらの結果をふまえ、正常範囲に近い血糖コントロールをめざして強化療法を行う大規模臨床試験が、相次いで行われた。ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験、ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) 試験、そしてVADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) がこれにあたる。

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_{1c} 7.5%以上) を対象として行われた。糖尿病の平均罹患期間は約10年で、強化療法群 (目標HbA_{1c} 6.0%未満) と従来治療群 (目標HbA_{1c} 7.0~7.9%) に割り付けられてフォローされたが、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、強化療法群にて心血管イベントは10%減少したが有意差を認めず、総死亡が有意に22%増加したためであった。

本試験でのプロトコルでは、糖尿病の治療変更の目安として「HbA_{1c} 6.0%以上」に加え、「空腹時血糖 100 mg/dL 以上」、「食後2時間での血糖 140 mg/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+SU薬を含む経口薬 2~3剤」というのが典型的な治療であったという。

この結果強化療法群では、試験終了時HbA_{1c}は改善 (強化療法群 6.4%対従来治療群 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%）、かつ重症低血糖が増加（同 16.2% 対 5.1%）、平均体重も増加し（同 +3.5 kg 対 +0.4 kg）、特に 10 kg 以上の大幅な体重増加が 27.8% を占めるに至った。その後、重症低血糖が心血管イベントと強い関連を示すことも明らかとなった。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_{1c} が 8.0% 以下の群では、強化療法群での心血管イベントは減少していた⁶⁾。

次に ADVANCE 試験であるが、これは北米に加え、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。糖尿病の平均罹患期間は約 8 年で、被験者は SU 薬を中心とした強化療法群（目標 HbA_{1c} 6.5% 未満）と従来治療群（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、強化療法群にて心血管イベントは 6% 減少したものの有意差は認めず、総死亡も 7% 減少したが有意差は認めなかった。また、細小血管障害は 14% 有意に減少した。

なお、強化療法群では、試験終了時 HbA_{1c} は改善（強化療法群 6.5% 対従来治療群 7.3%）し、インスリン使用例の割合が高かった（同 40.5% 対 27.1%）が、重症低血糖（同 2.7% 対 1.5%）、平均体重増加（同 +0.0 kg 対 -1.0 kg）に関しては、ACCORD 試験のような大きな差はみられなかった⁷⁾。

また、VADT は北米で行われた臨床試験で、2 型糖尿病症例を対象として行われた。糖尿病の平均罹患期間は 11.5 年で、チアゾリジン誘導体であるロシグリタゾンを中心とした強化療法群（目標 HbA_{1c} 6.0% 未満）と従来治療群（目標 HbA_{1c} 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、強化療法群にて心血管イベントは 13% 減少したが有意差は認めず、総死亡はほぼ変化なし、という結果であった。細小血管障害にも変化がなかった。

なお強化療法群では、試験終了時 HbA_{1c} は改

善（強化療法群 6.9% 対従来治療群 8.4%）し、インスリン使用例の割合に大きな差はなかった（同 85% 対 70%）が、重症低血糖は増加した（同 21.1% 対 9.7%）。また、サブグループ解析にて、罹病期間が短いほうが、強化療法群の従来治療群に対する心血管系イベントのハザード比が低い可能性が示唆された⁸⁾。これら 3 試験の結果を図 3 にまとめた。

このように、正常範囲に近い厳格な血糖コントロールが、特に大血管障害を減らすというエビデンスは、これまで得られていない。その一方で、重症低血糖や体重増加をきたさないような糖尿病治療が、大血管障害予防の観点からは重要である可能性がある。また、糖尿病の発症早期に、あるいは心血管イベントを起こす前に、良好な血糖コントロールを得ることの重要性が示唆されているとも考えられる。

● 新しいエビデンス

糖尿病治療の新たなエビデンスを得るべく、現在日本で J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) 試験が行われている⁹⁾。全国 81 施設が参加するこの試験は、2542 例を強化療法群と従来治療群に割り付け、今まさに進行中である。

この試験の特色は、血糖、血圧、脂質の 3 項目に対し、包括的かつ厳格なコントロールをめざしている点である。対象は 2 型糖尿病で、高血圧と脂質代謝異常の少なくとも一方を有する者となっている。強化療法群では最近のエビデンスもふまえて、チアゾリジン誘導体、アンジオテンシン変換酵素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_{1c} 5.8% 未満、血圧 120/75 mmHg 未満、LDL コレステロール 80 mg/dL 未満（冠動脈性心疾患の既往がある場合は 70 mg/dL 未満）といった、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

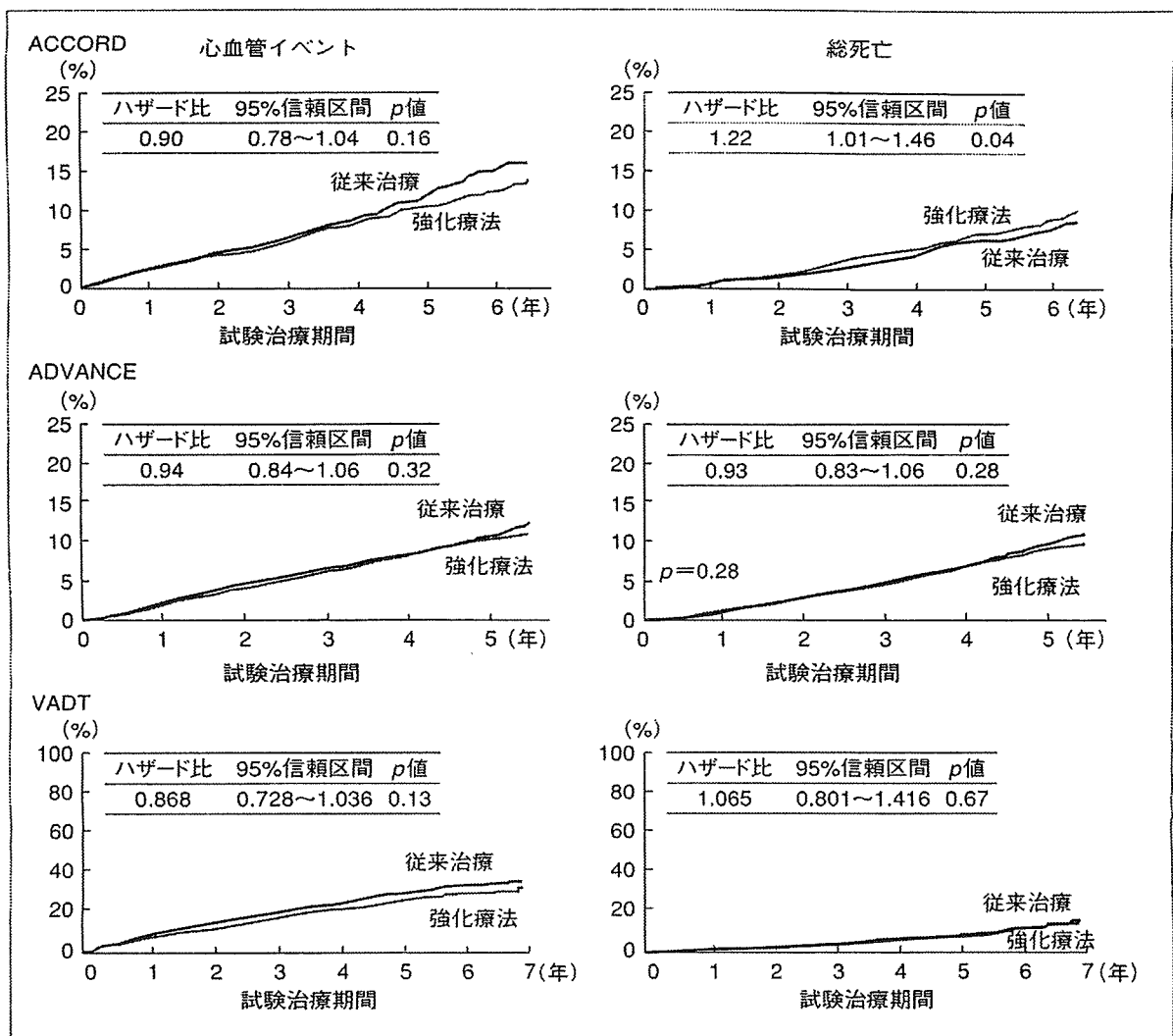


図3 ACCORD/ADVANCE/VADT 試験：強化療法群と従来治療群における累積イベント発症率
 ACCORD：Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ADVANCE：Action in Diabetes and Vascular Disease：Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation, VADT：Veterans Affairs Diabetes Trial

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、工夫がなされている。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、生活習慣への介入にも独自色を打ち出しており、世界的にも類をみ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4年目に入ったが、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。糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として、非常な注目を集めている。

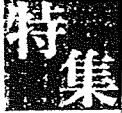
● おわりに

糖尿病の治療を考えるうえで、良好な血糖コントロールを得ることが重要であり、なおかつ発症初期に介入を行うこと、そして血圧、脂質も含めた包括的な治療を行うことの必要性が注目されている。その一方で、正常血糖に近い水準まで血糖コントロールを行うことは、本当に

有益か、その効果は長期的に持続するのか否かについては、いまだに明らかでなく、さらなる研究の進展が期待される。

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 (9131) : 837-53.
- 2) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (15) : 1577-89.
- 3) 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 (5) : 383-93.
- 4) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 (6) : 580-91.
- 5) Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001 ; 322 (7277) : 15-8.
- 6) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 (24) : 2545-59.
- 7) ADVANCE Collaborative Group, 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 (24) : 2560-72.
- 8) Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (2) : 129-39.
- 9) Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 2006 ; 12 (1) : 73-4.



わが国の糖尿病治療において
インクレチン製剤をどのように使うか

1. Overview

2) 大規模臨床研究からみる糖尿病の 血糖管理の課題

—ACCORD/ADVANCE/VADT/J-DOIT3などの大規模研究から—

Ueki Kohjiro
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



●●●はじめに

糖尿病は、インスリンの作用不足によって生じる慢性的な高血糖状態と、それに伴う種々の代謝異常と定義される。したがって、糖尿病の治療の目的は単なる血糖値の低下のみならず、代謝異常によってもたらされる慢性合併症、ことに血管合併症の予防にある。糖尿病の血管合併症には、網膜症・腎症・神経障害などの糖尿病に固有の細小血管症と、虚血性心疾患や脳卒中・閉塞性動脈硬化症など、動脈硬化を基盤と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、これまでの大規模臨床試験の結果からは、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明確な結論は出ていない。

最近、海外の大規模臨床試験の結果が発表になり、大血管症を抑制するために血糖コントロールをどのように行うべきかについて、明らかになってきた。また、わが国では大血管症の予防を目指したJ-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) も進行中である。本稿では、これらのスタディを中心に、大血管症予防における血糖コントロールのあり方について議論したい。



●●●血糖コントロールと血管合併症

糖尿病の血管合併症のうち、細小血管症の主要な危険因子は血糖値であり、血糖コントロールの細小血管症に対する抑制効果に関しては、1型糖尿病の場合には米国で行われたDCCT (Diabetes Control Complications Trial)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HbA_{1c}7.4%)で血糖コントロールすることによって、インスリン1~2回注射の従来療法(試験終了時HbA_{1c}9.1%)に比して網膜症などの細小血管症が有意に抑制されることが明らかにされ¹⁾、また2型糖尿病においても、英国でのUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33で、糖尿病と診断された直後の患者を、スルホニル尿素(SU)薬やインスリンによる強化療法により治療すると(10年間の観察で平均HbA_{1c}が7.0%)、食事や運動による従来療法に対して(平均HbA_{1c}7.9%)、細小血管症が25%有意に抑制されることが示された²⁾。わが国のKumamotoスタディなどの結果でも、HbA_{1c}を6.5%未満に維持することで、細小血管症の発症や進展を阻止できることが示されている³⁾。海外の臨床試験とわが国のデータに若干の乖離があるようにみえるが、わが国のHbA_{1c}はJDS (Japan Diabetes Society) 値であり、わが国を除くほとんどすべての国が用いているNGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値より約0.4%低い値を取ることを勘案すると、UKPDSでもKumamotoスタディでも、ほぼ同程度の血糖コントロー

ルにより細小血管症が抑制されていることになる。本稿における海外のデータは、すべてNGSP値の表示であることに留意されたい。

一方、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型糖尿病ではDCCTで、大血管症も強化療法により有意な抑制をみているものの、2型糖尿病の場合にはUKPDS33では、強化療法による有意な抑制が認められていなかった。ところが、最近UKPDSのその後10年間のfollow-up研究の結果(UKPDS80)が発表になり、血糖コントロールによって大血管症が抑制できる可能性がはじめて示唆されることとなった。1998年にUKPDSにおける強化療法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、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⁴⁾。このような、発症初期の血糖コントロールの長期的な血管合併症に対する抑制効果は、DCCTでも観察されておりmetabolic memoryといわれているが、UKPDSではlegacy effect(遺産効果)と呼んでいる。これらの結果から、少なくとも新規糖尿病発症患者では、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ものの、発症早期から血糖管理を厳格にすることで大血管症が抑制され得ることが示された。

ACCORD, ADVANCE, VADT

前述のように、UKPDSは2型糖尿病発症直後の患者を対象とした試験であり、また最初の10年間の観察期間内には、大血管症抑制における血糖コントロールの有効性を示すことはできなかった。したがって、以下のような解決されるべき問題がある。①血糖値をより厳格にコントロールすることによって、比較的短期間に大血管症を抑制できるか、②罹病期間の長い2型糖尿病患者でも、血糖コントロールにより大血管症を抑制できるのか、③どのような血糖降下療法でも大血管症抑制効果は同じか、④に関しては、UKPDSでも肥満患者に対するメトホルミン治療では、当初の期間内に大血管症を有意に抑制できており、またPROAC-

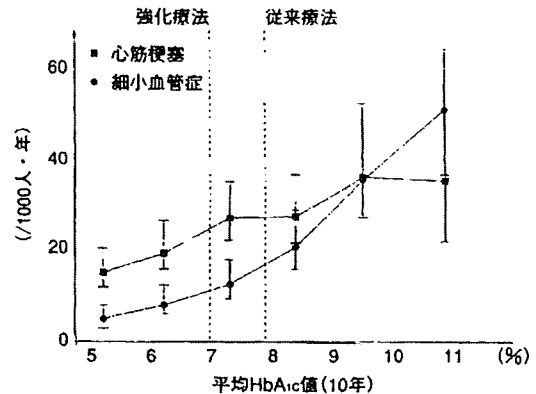


図1 UKPDSにおけるHbA_{1c}と合併症発症リスクの相関 (文献7より引用改変)

TIVE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)による血糖コントロールで、より短期間に大血管症を有意に抑制できることが報告されている^{5,6)}。

一方、①については、UKPDSの解析ではHbA_{1c} 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、HbA_{1c} 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ている(図1)⁷⁾。また、前述のPROACTIVEは進行した2型糖尿病患者における試験であることから、罹病期間が長くても血糖コントロールにより大血管症が抑制できることが示唆される。そこで、①および②の疑問に答えるべく、罹病期間がある程度長い2型糖尿病患者を対象に、HbA_{1c}レベルを正常値、あるいはそれに近いレベルまで低下させることによって、大血管症が抑制できるのではないかという仮説のもとに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)などの結果が発表された⁸⁻¹⁰⁾。これら3つの試験では、強化療法群ではこれまでにないほどHbA_{1c}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によって大血管症を有意に抑制することはできなかった(表1)。しかしながら、いずれの試験においても、有意ではないものの強化療法により大血管症は抑制傾向にあり、これらの試験の結果の解釈には治療法や試験期間など、いくつもの因子を考慮に入れる必要があると考えられ

表1 ACCORD, ADVANCE, VADTの結果のまとめ

	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%	
HbA _{1c} (前)	8.1%		7.5%		9.5%	
HbA _{1c} (目標)	<6.0%	7~7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8~9%
HbA _{1c} (後)	6.4%	7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%
心血管病変 細小血管症 死亡	10%減少(p=0.16) 発表予定 22%増加(p=0.04)		6%減少(p=0.32) 14%減少(p=0.01) 7%減少(p=0.28)		13%減少(p=0.13) 変化なし 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%

る。たしかに、これらの試験ではこれまでにないほど強化療法群におけるHbA_{1c}は低下していたが、まずこのHbA_{1c}の低下をもって、血糖値が正常に近づいたといえるかどうかが問題である。ACCORDでは、目標であるHbA_{1c}<6% (JDS値では5.6%未満)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、インスリン用量を増やすなどの治療の強化が行われていた。その結果、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。しかも、最近米国糖尿病学会などで発表されたACCORD研究者らの報告によると、HbA_{1c}値が高いグループほど高率に重篤な低血糖を起こしていたということである。したがって、HbA_{1c}値が低下したといっても、あくまで平均の血糖値が低下したに過ぎず、食後のグルコーススパイクは矯正されずに、血管内皮機能の障害は残存していた可能性がある¹¹⁾。また、インスリン・SU薬の過剰投与による高インスリン状態や低血糖の増加に伴って、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⁹⁾。低血糖が交感神経の緊張を介して致死的な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。VADT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HbA_{1c}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、重篤低血糖も21.1%も起きている¹¹⁾。VADTも40%の2次予防症例を含んでおり、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やVADT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報告されている。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¹¹⁾。これが、他の試験に比べて低い重篤な低血糖の発現率や、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。

最近、UKPDS、ACCORD、ADVANCE、VADT、PROACTIVEの5試験を対象にしたメタ解析が発表された。これら5つの試験全体では、心筋梗塞や虚血性心疾患の血糖厳格コントロールによる有意な抑制が認められている¹²⁾。したがって、低血糖や高インスリン血症による肥満の問題などを回避する治療法を選択

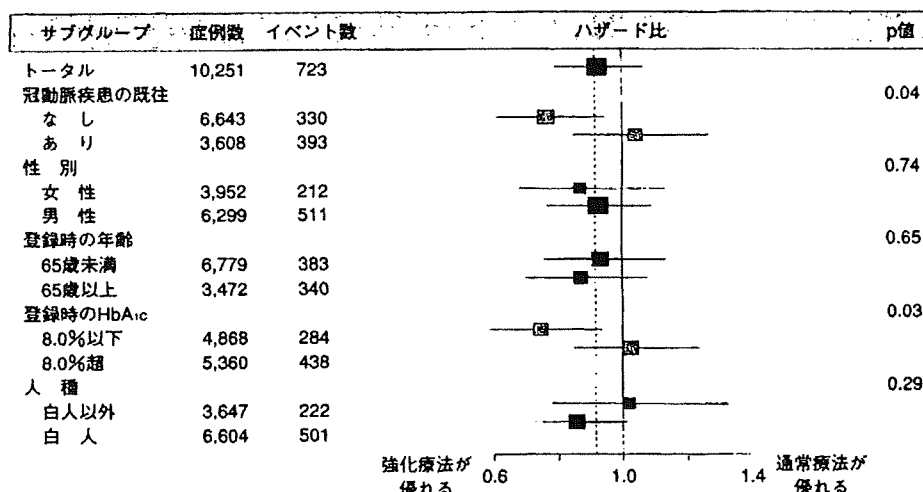


図2 ACCORDにおける主要評価項目のサブ解析

すれば、血糖値の改善により大血管症をより効果的に抑制することができるのではないかと考えられる。

大血管症を抑制するための血糖管理法とは

以上のような、これまでの大規模臨床試験の結果を考えると、UKPDSで示されたように糖尿病の罹病歴が比較的短い人、あるいはいわゆる軽症糖尿病ともいえるような症例では、厳格血糖コントロールによる大血管症抑制の大きな効果が期待される。すなわち、糖尿病治療は“The earlier, the better”が原則である。ACCORDでも登録時のHbA_{1c}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おり(図2)、VADTでも糖尿病の罹病期間が短いほど(およそ10年以内)、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。

一方で、コントロール状態が悪い時期が長くあった症例や、動脈硬化が進行している症例では、治療法によっては血糖値の低下のメリットを、低血糖や高インスリン血症による大血管症促進のデメリットが上回ってしまう可能性が考えられる。このような症例では、しばしば内因性インスリンの分泌が低下しており、適切な生活習慣の改善がない場合にはインスリン、あるいはSU薬の過剰投与による高インスリン血症や低血糖の危険を伴うものと思われる。翻って、主に追加分泌が障害されているものの、比較的内因性インスリン

分泌が保持されていると考えられる初期糖尿病・軽症糖尿病の場合には、インスリン抵抗性改善薬やαグルコシダーゼ阻害薬、あるいはグリニド薬などにより、低血糖を起こすことなく厳格血糖コントロールが得られやすいともいえる。UKPDSなどでも示されているとおり、2型糖尿病では経年的に膵β細胞の機能や量が低下していくことがしばしば生じており、これが低血糖を起こさずに厳格血糖コントロールを可能にすることを妨げる一因になっていると考えられる。

以上から、大血管症の抑制のための血糖値のコントロールの方法として①なるべく早期から介入し、厳格血糖コントロールを目指す、②生活習慣の改善を重視し、高インスリン血症や肥満、β細胞数の減少を防ぐ、③インスリン抵抗性改善薬を活用する、などが考えられる。既に内因性インスリン分泌が低下しており、かつ動脈硬化が進行している症例では、②や③に留意しても、低血糖を起こさずに厳格な血糖コントロールを達成することは難しい場合も考えられる。そのような際には、大血管症の他の危険因子である血圧や脂質をより厳格にコントロールすべきと考えられる。実際、Steno2研究においては、血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって、血糖値のコントロール状況は不十分であったものの、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ている¹⁹⁾。また、最近になってわが国にも登場してきたインクレチン作用増強薬は、低血糖を起こさずに食後高血糖を是正できる点や、β細胞の保護作用が期待できる点から、大

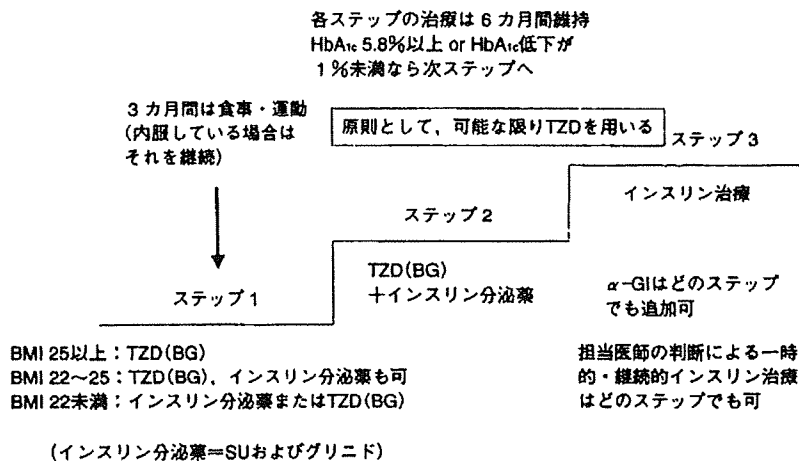


図3 J-DOIT3における血糖コントロールの戦略
TZD(チアゾリジン薬:ピオグリタゾン), BG(ビグアナイド薬).

血管症の抑制にとって有効である可能性がある¹⁰⁾。実際、ACCORDでは種々の血糖降下薬が使用されているが、GLP-1 (glucagon like peptide-1) アナログであるエクセナチドで、有意に死亡のハザード比を下げているといわれている。

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が行われている。強化療法群の目標のHbA_{1c}は5.8%未満であり、有効かつ安全に血糖値をコントロールするため、生活習慣の改善に重点を置き、チアゾリジン薬などのインスリン抵抗性改善薬を最大限活用するというプロトコルで(図3)、血糖コントロールの目標を達成しつつある。これまでの大規模臨床試験では明確には証明されていない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が大いに期待されている。

参考文献

- 1) 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* 1993; 329: 977-986.
- 2) 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: 837-853.

- 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* 1995; 28: 103-117.
- 4) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
- 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* 1998; 352: 854-865.
- 6) 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: 1279-1289.
- 7) Turner RC, Millns H, Neil HA, et al: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-828.
- 8) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- 9) ADVANCE Collaborative Group; 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: 2560-2572.
- 10) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.

- 11) Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al : Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 2090-2095.
- 12) Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al : Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus : a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2009 ; 373 : 1765-1772.
- 13) 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 : 383-393.
- 14) Drucker DJ, Nauck MA : The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006 ; 368 : 1696-1705.

大規模臨床試験からみた糖尿病薬 の特性, ACCORD, ADVANCE, VADT, そしてJ-DOIT3

- ◎大規模臨床試験
- ◎大血管症
- ◎厳格血糖コントロール
- ◎低血糖
- ◎HbA_{1c}

Author 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

Headline

1. 大血管症抑制に対しては、明確なHbA_{1c}のターゲットが存在しない。
2. 発症早期に厳格血糖コントロールすることにより、大血管症の抑制効果が得られる。
3. 大血管症抑制には、低血糖を起こさないことも重要である。
4. 生活習慣の改善やインスリン抵抗性改善薬を組み合わせ、高インスリン血症・肥満を防止することも有用と考えられる。

はじめに

糖尿病は慢性的なインスリンの作用不足によって生じる高血糖状態をいうが、その治療の目標は単なる血糖値の低下ではなく、慢性合併症、殊に血管合併症の予防にある。糖尿病の血管合併症には、網膜症・腎症・神経障害などの糖尿病に固有の細小血管症と、虚血性心疾患や脳卒中・閉塞性動脈硬化症など動脈硬化を基盤と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、これまでの大規模臨床試験の結果から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未だ明確な結論が出たとは言いがたい状態にある。本稿では、最近の大規模臨床試験の結果に基づいて、大血管症を抑制するための薬物療法はどうあるべきかを議論したい。

血糖コントロールと大血管症

糖尿病の血管合併症のうち、細小血管症の主要な危険因子は血糖値であり、血糖コント

ロールとその抑制効果に関しては、1型糖尿病の場合にはアメリカで行われたDCCT (Diabetes Control Complications Trial) 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HbA_{1c} 7.4%) で血糖コントロールすることによって、インスリン1~2回注射の従来療法 (試験終了時HbA_{1c} 9.1%) に比して網膜症などの細小血管症が有意に抑制されることが明らかにされ¹⁾、また2型糖尿病においてもイギリスでのUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33で、糖尿病と診断された直後の患者をスルホニル尿素 (SU) 薬やインスリンによる強化療法により治療すると (10年間の観察で平均HbA_{1c}が7.0%)、食事や運動による従来療法に対して (平均HbA_{1c} 7.9%) 細小血管症が25%有意に抑制されることが示された²⁾。わが国のKumamotoスタディなどの結果でも、HbA_{1c}を6.5%未満に維持することで細小血管症の発症や進展を阻止できるものと考えられている³⁾。ここで留意しなければならないのは、わが国のHbA_{1c}はJDS (Japan Diabetes Society) 値であり、わが国を除くほとんどすべての国が用いているNGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値

より約0.4%低い値をとることであり、UKPDSでもKumamotoスタディでもほぼ同程度の血糖コントロールにより細小血管症が抑制されていることに注目すべきである。以下でも、海外のデータはNGSP値の表示であることに留意されたい。

一方、日本人の死因の1/3を占める心血管病の半数以上に糖尿病ないし耐糖能障害が認められるといわれている。また、糖尿病で心血管病が増加することは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、血糖コントロールが悪化すると心血管病＝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^{4,5)}。翻って、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型糖尿病ではDCCTで大血管症も強化療法により有意な抑制をみているものの、2型糖尿病の場合にはUKPDS33では強化療法による有意な抑制が認められなかった。ところが、最近UKPDSのその後10年間のフォローアップ研究の結果(UKPDS80)が発表になり、血糖コントロールと大血管症の抑制効果発現が明らかになるまでの期間について新しい可能性が示唆されることになった。1998年にUKPDSの強化療法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年間のフォローアップ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(metabolic memory)⁶⁾。これらの結果から、少なくとも新規糖尿病発症患者では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ものの、血糖コントロールによって大血管症が抑制されることが示された。

ACCORD, ADVANCE, VADT

しかしながら、UKPDSは2型糖尿病発症直後の患者を対象とした試験であり、また当初の観察期間内では大血管症抑制における血糖コントロールの有効性を示していない。そこで、①血糖値を正常に近づけることによってもっと短期間に大血管症を抑制できるのではないか、②ある程度進行した2型糖尿病での血糖コントロールの有効性はどうか、③どのような血糖降下療法でも効果は同じか、等の疑問が残された。③に関しては、UKPDSでも肥満患者に対するメトホルミン治療では当初の期間内に大血管症を有意に抑制できており、またPROACTIVEでは二次予防ではあるがチアゾリジン薬(ピオグリタゾン)により比較的短期間に大血管症を有意に抑制できることが報告されている^{7,8)}。

一方、①については、UKPDSの解析でもHbA_{1c} 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、HbA_{1c} 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ている(図1)⁹⁾。そこで、①および②の疑問に答えるべく、罹病期間がある程度ある2型糖尿病患者を対象に、HbA_{1c}レベルを正常値あるいはそれに近いレベルまで低下させることによって大血管症が抑制できるのではないかという仮説のもとに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 Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 等の結果が発表された¹⁰⁻¹²⁾。いずれ

の試験でも、強化療法群ではこれまでにないほどHbA_{1c}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1)。

しかしながら、これらの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とするのは早計であると考えられる。確かに、これらの試験ではこれまでにないほど

強化療法群におけるHbA_{1c}は低下していたが、はたしてこのHbA_{1c}の低下をもって血糖値が正常に近づいていたといえるかどうかは問題である。ACCORDでは目標であるHbA_{1c}<6% (繰り返しになるが、わが国のJDS値では実に5.6%未満に相当する)の達成の有無にかかわらず、血糖自己測定の数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則った治療が行われていた。その結果、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。したがって、HbA_{1c}が低下したといってもあくまで平均の血糖値が低下したにすぎず、食後のグルコーススパイクは矯正されずに血管内皮機能の障害は残存していた可能性がある¹³⁾。また、インスリン・SU薬の過剰投与による高インスリン状態や低血糖の増加に伴って強化療法では平均で体重が3.5

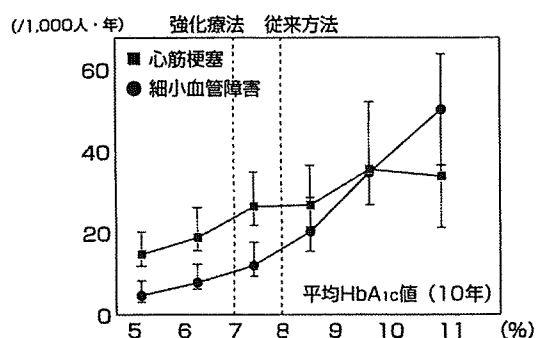


図1 UKPDSにおけるHbA_{1c}と合併症発症リスクの相関(文献9)より改変)

表1 ACCORD, ADVANCE, VADTの結果のまとめ

	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
二次予防の比率	35%	32%	40%
HbA _{1c} (前)	8.1%	7.5%	9.5%
HbA _{1c} (目標)	<6.0% 7~7.9%	<6.5% 各国基準	<6.0% 8~9%
HbA _{1c} (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)	変化なし
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%

kg増加し、また10 kg以上増加した人も27.8%存在した¹⁰⁾。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併せて、35%の心血管病変の既往患者を含んでいたACCORD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。VADT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HbA_{1c}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¹²⁾。VADTも40%の二次予防症例を含んでおり、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やVADT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報告されている。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%の二次予防例を含んでいたADVANCE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¹¹⁾。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。

さらに最近、UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT, PROACTIVE の5試験を対象にしたメタ解析が発表され、心筋梗塞や虚血性心疾患では血糖厳格コントロールによる有意な抑制が認められている¹⁴⁾。したがって、症例ごとに的確な治療法を選択すれば、血糖値の改善により大血管症を抑制できることが期待される。

大血管症を抑制するための血糖管理法とは

以上のようなこれまでの大規模臨床試験の結果を考えると、UKPDSで示されたように糖尿病の罹病歴が比較的短い人、あるいはい

表2 ACCORDにおける主要評価項目のサブ解析

サブグループ	症例数	イベント数	ハザード比	p値
冠動脈疾患の既往				0.04
なし	6,643	330		
あり	3,608	393		
性別				0.65
女性	3,952	212		
男性	6,299	511		
登録時の年齢				0.03
65歳未満	6,779	383		
65歳以上	3,472	340		
登録時のHbA _{1c}				0.29
8.0%以下	4,868	284		
	5,360	438		
人種				
白人以外	3,647	222		
白人	6,604	501		

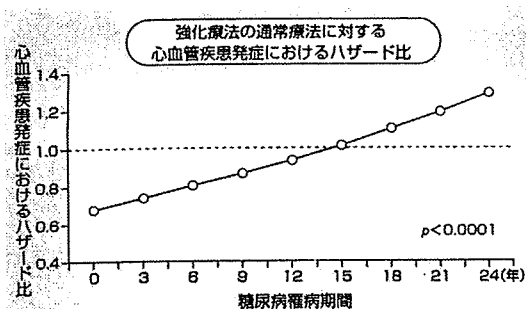


図2 VADTにおける糖尿病罹病期間と強化療法の大血管症に対する有効性の関係

いわゆる軽症糖尿病ともいえるような症例では、厳格血糖コントロールによる大血管症抑制の大きな効果が期待される。すなわち、糖尿病治療は“The earlier, the better.”が原則であることを改めて認識したい。実際、ACCORDでは登録時のHbA_{1c}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おり(表2)、VADT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(図2)。一方で、コントロール状態が悪い時期が長くあった症例や動脈硬化が進行している症例では、血糖値の低下のメリットを低血糖による大血管症促進のデメリットが上回ってしまう可能性が考えられる。また、このような症例ではしばしば内因性インスリンの分泌が低下しており、適切な生活習慣の改善がない場合にはインスリンあるいはSU薬の過剰投与による高インスリン血症や低血糖の危険を伴うものと思われる。逆に、比較的内因性インスリン分泌が保持されていると考えられる初期糖尿病・軽症糖尿病の場合には、インスリン抵抗性改善薬や α グリコシダーゼ阻害薬あるいはグルニド薬などにより、低血糖を起こすことなく厳格血糖コントロールが得られやすいともいえる。UKPDS等でも示されている通り、2型糖尿病では経年的に膵 β 細胞の機能や量が低下

していくことがしばしば生じており、これが低血糖を起こさずに厳格血糖コントロールを可能にすることを妨げる一因になっていると考えられる。

以上から、大血管症の抑制のための血糖値のコントロールの方法として、①なるべく早期から介入し、厳格血糖コントロールを目指す(後になればなるほど困難になる)、②生活習慣の改善を重視し、高インスリン血症や肥満、またそれによる β 細胞の障害を防ぐ、③インスリン抵抗性改善薬を活用する、等が考えられる。すでに内因性インスリン分泌が低下しておりかつ動脈硬化が進行している症例では、②や③に留意しても低血糖を起こさずに厳格な血糖コントロールを達成することは難しい場合も考えられる。そのような際には、大血管症の他の危険因子である血圧や脂質をより厳格にコントロールすべきと考えられる。実際、Steno2研究においては血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって、血糖値のコントロール状況は不十分であったものの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ている¹⁵⁾。また、最近になってわが国にも登場してきたインクレチン作用増強薬は低血糖を起こさずに食後高血糖を是正できる点や、 β 細胞の保護作用が期待できる点から大血管症の抑制にとって有効である可能性がある¹⁶⁾。実際、ACCORDでは種々の血糖降下薬が使用されているが、GLP-1 (glucagon like peptide-1) アナログであるエクセナチドで有意に死亡のハザード比を下げているといわれている。

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 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-3)が行われている。強化療法群の目標のHbA_{1c}は5.8%であり、有効かつ安全に血糖値をコントロールするた

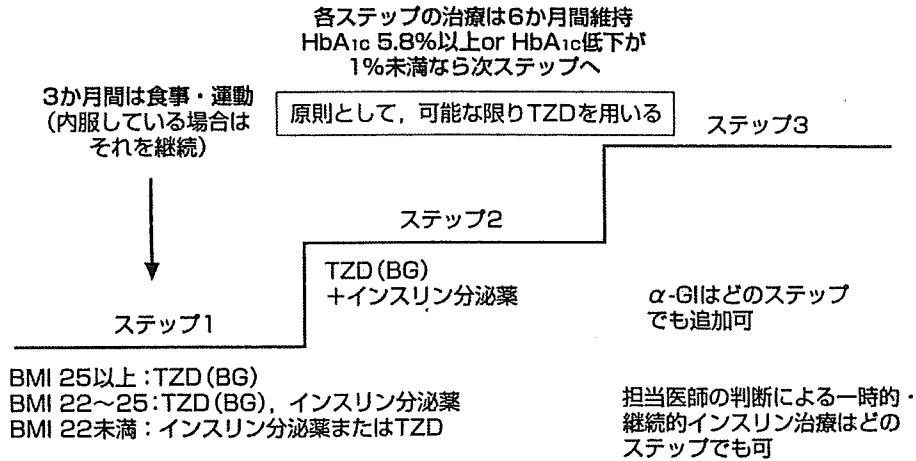


図3 J-DOIT3における血糖コントロールの戦略
TZD (チアゾリジン薬: ピオグリタゾン), BG (ビグアナイド薬).

め、生活習慣の改善に重点をおき、チアゾリジン薬などのインスリン抵抗性改善薬を最大限活用するというプロトコルで (図3), 血糖コントロールの目標を達成しつつある。最

近の大規模臨床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。

- 文献
- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) Ohkubo Y, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117, 1995
 - 4) Haffner S.M, 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
 - 5) 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
 - 6) Holman R.R, et al.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577-1589, 2008
 - 7) 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
 - 8) Dormandy J.A, et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279-1289, 2005
 - 9) Turner R.C, 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

- 10) Gerstein H.C, et al.:Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2545-2559, 2008
- 11) 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
- 12) Duckworth W, et al.:Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. N Engl J Med, 2008
- 13) Ceriello A, et al.:Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med 164:2090-2095, 2004
- 14) Ray K.K, et al.:Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus:a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 373:1765-1772, 2009
- 15) Gaede P, et al.:Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348:383-393, 2003
- 16) Drucker D.J, et al.:The incretin system:glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 368:1696-1705, 2006

著者連絡先 (〒113-8655) 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 植木浩二郎



話題

J-DOIT3における禁煙指導*

笹子 敬洋^{**,***} 門脇 孝^{**}

Key Words : diabetes, cardiovascular diseases, lifestyle intervention, nicotine replacement

はじめに

現在日本では、自主臨床試験Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (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」)が進行中である。試験の規模、管理目標、治療戦略など、さまざまな面で独自色を打ち出すこの大規模臨床試験の中で、禁煙指導の位置づけについて、ここでまとめたい。

これまでの臨床研究

英国で行われたUnited Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹⁾をはじめとするさまざまな臨床試験で、血糖を厳格に管理することで細小血管症の発症が抑制されることが示されてきた。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、細小血管症だけでなく大血管合併症も予防できることが明らかとなっている²⁾。

しかしこれらの研究では、強化療法群であってもHbA_{1c}を指標とする血糖コントロールが不十分な症例が多かった。すなわち、正常範囲あるいはそれに近いレベルまで血糖コントロールを改善した場合、大血管合併症が減少するか否かについてはエビデンスが得られていない。

最近になって、厳格な血糖管理を目指しても大血管合併症や総死亡を減らすことができない、ないし逆に増加してしまう可能性が複数の臨床試験によって示唆された。Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 試験、Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 試験、Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) がこれにあたる^{3)~5)}。これらの結果も踏まえつつ大血管合併症予防の面から血糖管理を考えた場合、管理目標だけでなく治療戦略が重要であるとの考え方が広がりつつある。特に低血糖と体重増加の予防を厳格な血糖コントロールと両立させることが、大血管合併症予防の鍵である可能性が考えられるようになってきた。

J-DOIT3の概要

このような背景の元、現在日本で進められているのがJ-DOIT3である。この試験は厚生労働省の戦略研究の一環として、全国81の医療機関が参加し、2006年6月から被験者の登録が開始となった⁶⁾。

この試験の選択基準を表1に示した。40~69歳の2型糖尿病で、HbA_{1c} 6.5%以上であり、高血圧症、または脂質代謝異常症、あるいはその両者を合併した症例を対象とする。この基準は日

* Smoking cessation in a Japanese mega-trial on diabetes, J-DOIT3.

** Takayoshi SASAKO, M.D., Ph.D. & Takashi KADOWAKI, M.D., Ph.D.: 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1); Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, JAPAN

*** 東京大学保健・健康推進本部

表1 選択基準

・ 45歳以上70歳未満の2型糖尿病患者
 ・ HbA_{1c} ≥ 6.5% (内服なしまたは経口糖尿病薬1剤または経口糖尿病薬1剤 + αGI)
 ・ 高血圧または/かつ脂質代謝異常
 高血圧 血圧 ≥ 140/90 (内服なし)
 または血圧 ≥ 130/80 (ARB, ACEI, 長時間作用型CCBを計2剤まで)
 脂質代謝異常 LDL-C ≥ 120 または TG ≥ 150 または HDL-C < 40
 (内服なしまたは高脂血症治療薬1剤)

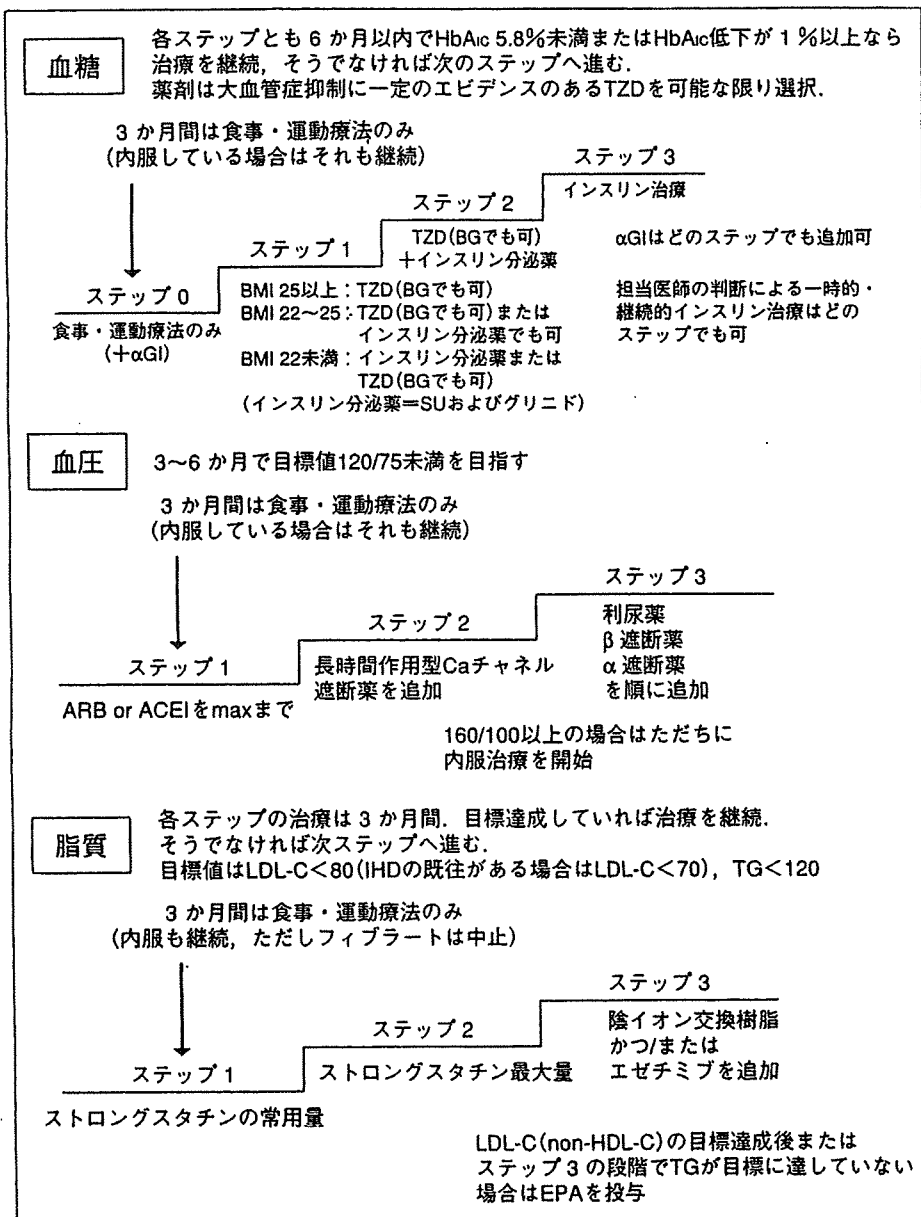


図1 強化療法群の治療戦略

表2 管理目標

	強化療法群の目標値	従来治療群の目標値
血糖	HbA _{1c} <5.8%	HbA _{1c} <6.5%
血圧	sBP<120mmHg かつdBP<75mmHg	sBP<130mmHg かつdBP<80mmHg
脂質	LDL-C<80mg/dl (冠動脈疾患の既往がある場合は LDL-C<70mg/dl) 中性脂肪<120mg/dl HDL-C \geq 40mg/dl	LDL-C<120mg/dl (冠動脈疾患の既往がある場合は LDL-C<100mg/dl) 中性脂肪<150mg/dl
生活習慣 ・減量 ・食事 ・運動	BMI \leq 22 摂取カロリー制限, 塩分制限(1日6g以下), 節酒, 禁煙 15~30分の歩行を1日2回以上	BMI \leq 24 糖尿病治療ガイドに従う 糖尿病治療ガイドに従う

常診療で糖尿病合併症のハイリスク群に該当する。また血糖, 血圧, 脂質のいずれについても, 内服薬がないか比較的少なく, 段階的な治療の強化が可能な症例が対象となる。虚血性心疾患や脳血管障害の既往のある, いわゆる二次予防の症例も対象に含める。

その一方, 糖尿病に対してすでにインスリン治療を受けている者は, 対象に含めていない。また, 増殖性網膜症や腎不全, 心不全など, 臓器障害の進んだ症例も対象から外れる。なお, 糖尿病の罹患期間や体格指数(body mass index; BMI), および喫煙については問わない。1次エンドポイントは, 死亡, 心筋梗塞または脳卒中, 2次エンドポイントは, 腎症の発症・増悪, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術または下肢切断, 網膜症の発症・増悪となっている。

約2.5年の登録期間はすでに終了しており, 全国で2,542例が登録された。追跡期間は約7年の予定である。

J-DOIT3の治療戦略と管理目標

この試験の強化療法群における血糖, 血圧, 脂質の治療戦略の特徴は, 確実に合併症の発症を抑制するため, 1次エンドポイントについて明確なエビデンスが出ている薬剤を中心に据えた点である。血糖に関してはチアゾリジン誘導体, 血圧についてはアンジオテンシン変換酵素阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬, 脂質についてはストロングスタチンがこれにあたる。また, 3~6か月という区切られた期間の中で管

理目標を達成できているかの評価を繰り返し, 達成できていなければ段階的に治療を強化していく, という点も特徴である。これを図1にまとめた。

これらの薬物治療に加え, 本試験の強化療法では生活習慣の改善にも注力している。生活習慣への介入として, 頻回の栄養指導や専用教材の配布が行われる。また, 血糖や血圧の自己管理のため, 自己血糖測定器と血圧計を貸し出し, さらに運動量測定のためのライフコーダー貸し出しも行う。いずれも, 低血糖や体重増加の予防と各危険因子の厳格な管理との両立を意図したものである。

この試験の血糖, 血圧, 脂質, および生活習慣の管理目標を, 従来治療群と対比させながら表2に示した。従来治療群が日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿った治療を行うのに対し, 強化療法群では血糖のHbA_{1c} 5.8%未満に代表されるように, きわめて厳しい管理目標が掲げられている。特に血糖の管理目標に関しては, 日本糖尿病学会のガイドラインによればHbA_{1c} 5.8%未満を「優」, HbA_{1c} 5.8~6.4%を「良」としている⁷⁾。J-DOIT3試験の強化療法は「良」で満足せずに「優」を目指すことになる。

あわせて, 体重に関しては標準体重であるBMI 22が目標となっている。また, 食事に関しては総エネルギー量(BMI 25以上では25kcal/kg, BMI 25未満では27kcal/kg), 脂肪割合(総エネルギー中25%以下), コレステロール摂取量(300mg/日以下), 食塩摂取量(6g/日以下)と定められ, 運