

表3 J-DOIT3強化療法群での禁煙指導

・毎回の外来での喫煙本数の報告
・専用教材を用いた指導
・禁煙補助剤(ニコチンガム)の供与

動についても1回あたり15~30分の歩行を1日2回以上となっている。これに加えて、節酒・禁煙を徹底することが明記されている。

このように強化療法群では、複数の項目に関して包括的なコントロールが必要となる。特に同群に割りつけられた喫煙者は禁煙をした上で、かつ食事療法・運動療法を実践し、血糖、血圧、脂質、体重の厳格なコントロールを行うことが求められるのである。

J-DOIT3での禁煙指導

強化療法群に割りつけられ、かつ喫煙をしている場合は禁煙を徹底するよう指導がなされる。その内容を表3にまとめた。被験者は外来受診時に、喫煙本数を毎回報告することが義務づけられている。また、先述のように生活習慣改善を目的として専用教材が配布されるが、このなかでも喫煙が心血管系イベントに及ぼす影響、および禁煙の効果についても取り上げられており、これに沿った指導がなされる。

このような介入にもかかわらず、禁煙が困難な場合には禁煙補助剤の導入が推奨される。一般に禁煙補助剤としてはニコチン製剤とバレニクリンの2種類があるが、J-DOIT3の強化療法群ではニコチンガムの供与を受けることができる。供与されるのは2か月分、1回のみとなっている。

そもそも禁煙効果のエビデンスが明らかなものとしては、カウンセリングと禁煙補助剤があげられる⁹⁾。両者の併用でより高い効果が得られることが示されており、自己学習式教材にも一定の効果が認められる。また、医師診療の前に毎回喫煙状況を申告させると医師による介入が増加するとの報告もあり⁹⁾、J-DOIT3のプロトコルもこれらに沿ったものになっている。

なお、強化療法群でも禁煙外来の受診は必須ではない。また、従来治療群では表2にも示したように、糖尿病治療ガイドに従った指導が行

われる¹⁰⁾

このような強化療法群での禁煙指導では、禁煙に伴う体重増加が問題点としてあげられる可能性がある。血糖、血圧、脂質の厳しい目標を確実に達成し、かつ安全に維持するためには体重のコントロールが重要である。毎回の外来受診時に、標準体重を目指した指導がなされるが、その一方で血糖治療のステップアップにより、チアゾリジン誘導体が単独、またはインスリン分泌促進薬やインスリン製剤との併用で用いられると、体重増加をきたしやすい状態となることが予想される。この中で禁煙することは、レプチン、ニューロペプチドY、オレキシンやノルアドレナリン、ドーパミンといった食欲調節ホルモンなどの作用を介して食事量増大やエネルギー消費低下をもたらす、さらなる体重増加につながる可能性がある。なかでも、レプチンは脂肪組織から分泌されるホルモンで、食欲抑制作用を有するが、この作用が低下するレプチン抵抗性が、禁煙後の体重増加の機序として、近年注目を浴びている¹¹⁾。あるいはそもそも、体重が増えることや、それに伴って血糖、血圧、脂質のコントロールが損なわれることに対する不安が強く、禁煙に踏み切れない可能性も想定される。

しかしながら長期的には禁煙が、本試験の評価項目となっている心血管イベントのリスクを低下させることが期待される¹²⁾¹³⁾。日本人においても、冠動脈心疾患のリスクは禁煙2年以内に、脳卒中のリスクは禁煙2~4年で低下し始め、いずれのリスクも禁煙10~14年で非喫煙者と同等となることが示されている¹⁴⁾。また、禁煙後の体重増加についても、その詳細な機序が徐々に明らかとなってきているのに加え、実際に、生活習慣への介入やニコチン補充療法の併用によって防げる可能性も示唆されている⁹⁾。禁煙の効果を十分に説明し、生活習慣への指導を禁煙後も入念に行い、適宜禁煙補助剤を有効に活用することは、十分に可能であると考えられる。血糖、血圧、脂質に加え、体重、喫煙も含めたより包括的な危険因子のコントロールを実現できるよう、医師、患者、コメディカルの力を結集させ、粘り強く治療に取り組むことが重要である。

ま と め

血糖, 血圧, 脂質に包括的な介入を行った臨床試験は, これまでのところSteno-2試験のみである。しかし症例数が160例と少なく, 喫煙を含む生活習慣の改善も十分ではなかった¹⁵⁾。このSteno-2試験と比較しても, J-DOIT3試験はより多くの症例数で, より厳しい管理目標を掲げ, かつ積極的な生活習慣への介入という点で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いっても過言ではない。そしてその成否は, 禁煙指導が実際にどれだけ奏功するかにも大きく左右されると考えられる。

本試験は開始後4年目に入り, 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。追跡期間は2013年までの予定であるが, 糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として, その結果に大いに注目したい。

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.
- 2) 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.
- 3) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2545.
- 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.
- 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.
- 6) Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 2006 ; 12 : 73.
- 7) 日本糖尿病学会・編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン(改訂第2版). 東京:南江堂; 2007.
- 8) Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 506.
- 9) Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service ; 2000.
- 10) 日本糖尿病学会・編. 糖尿病治療ガイド2008-2009. 東京:文光堂; 2008.
- 11) Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004 ; 5 : 95.
- 12) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 ; 97 : 1837.
- 13) Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989 ; 298 : 789.
- 14) Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women : the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005 ; 161 : 170.
- 15) 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.

* * *

