

何かのデータを集めさせていただいたのです。医師会全体のなかでその先生の実施状況が何番目ぐらいか、またほかの医師会に比べてどの程度できているかなどのデータが全部われわれの手元に集まるわけです。われわれはそのデータを先生一人ひとりにフィードバックします。それによって、各先生方がご自分の医療の質を向上させるきっかけにもなるというシステムを作ったのです。

では、このパイロット study の結果を1つだけお示します(図31)。これは患者の運動ステージですが、棒グラフのいちばん下が準備期で、いちばん上が維持期です。維持期というのは運動する習慣がちゃんとついているということで、この維持期の割合が多くなればなるほど運動ステージが改善されたということになるわけです。通常診療群では、パイロット study 開始時の維持期は14.7%で、終了時では26.5%ですから少し改善されています。こういう研究をするとすると、やはり先生も患者も張り切りますから、これぐらいの影響はあるのでしょうか。一方、電話での介入を行った診療支援群では、開始時の維持期が15.6%で、終了時には約3倍の42.4%まで増えました。最初は電話での介入で本当に改善されるのかなと思っていたのですが、これが案外よくできているんですね。この介入を電話ではなく対面でやったら、もっと効果が上がるのではないかと思います。そこで、つぎの大規模 study では対面介入を少し導入しようと計画しています。

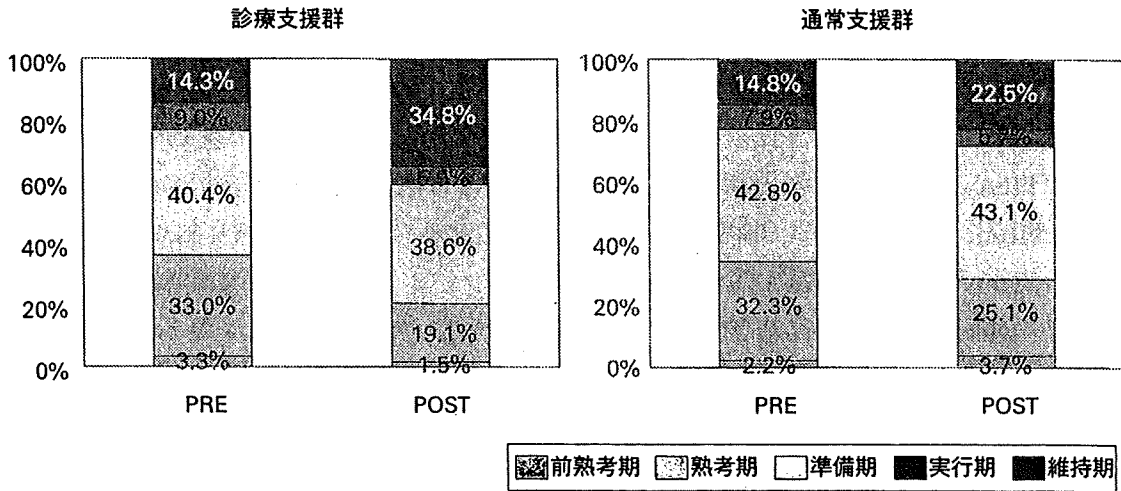
このパイロット study では、先生側にもさまざまな問題があるということもわかりました。図32は尿中アルブミン検査を実際に行っている先生がどの程度いるかというデータです。診療支援群をみると2007年9月ごろに達成率が上がっていますが、さきほど申し上げた13

項目の実施状況データを先生方へフィードバックし始めたのが9月か10月くらいなんです。また、通常診療群の達成率はだいたい10~15%、つまり10人に1人ぐらいしか6カ月に1回の尿中アルブミン検査をしていないということです。そして、この数字は以前に滋賀県の医師会で実施した調査結果とだいたい同じような数字でした。一方、先ほどお話ししたJDDMの調査では、専門医のだいたい60%は6カ月に1回の尿中アルブミン検査を実施しているという結果が出ています。そうしたことから考えると、かかりつけ医では尿中アルブミン検査をなかなかやっていただけないのではないかとということで、今後はそのあたりを啓発していく必要があるのではないかと思います。

では、肝心の受診中断率をみてみましょう。やはり電話で介入を行った診療支援群のほうが受診中断率は低くなっています(図33)。ただし、これは4つの医師会で患者数は両群で600例ほどずつですから、有意差までは出せませんでした。したがって、この有意差を出すにはどうしたらよいかということの大規模 study に向けて考えているわけです。まずは患者数が必要であり、それから介入方法をもう少し強烈にしなければいけないと思っています。

また、受診中断をした患者さんの割合を年代別にみると、20代、30代がものすごく高くなっています。若い人ほど高く、高齢の人は比較的まじめに通っているということです(図34)。20代、30代の方は仕事もありますし、上司の言うことも聞かなければいけないということで糖尿病に関心がなく、それでこういう高い割合を示しているのではないかと思います。また、20代、30代の人たちには電話をしてもあまり効果がないということもわかって

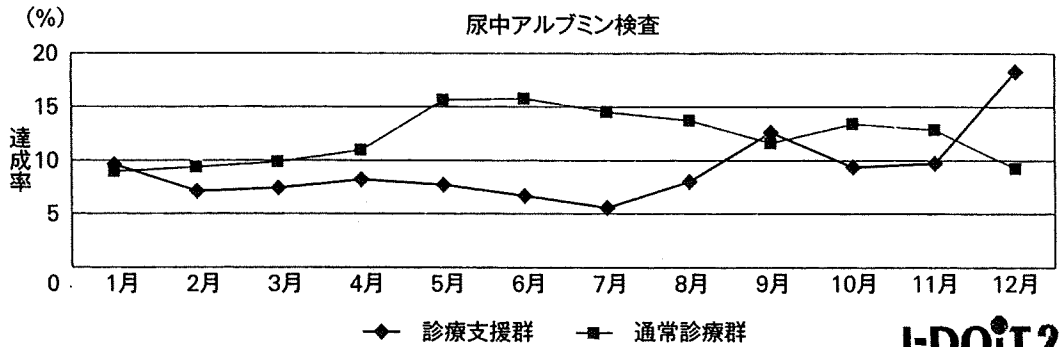
図31 運動ステージ —診療支援群での改善—



通常診療群ではPREとPOSTで実行期並びに維持期の患者の割合が増加したが、(PRE:22.7%, POST:28.2%), 診療支援群ではそれ以上に大きく実行期並びに維持期の患者の割合が増加(PRE:23.3%, POST:40.8%)した (p<0.0001, フィッシャー直接確率検定)

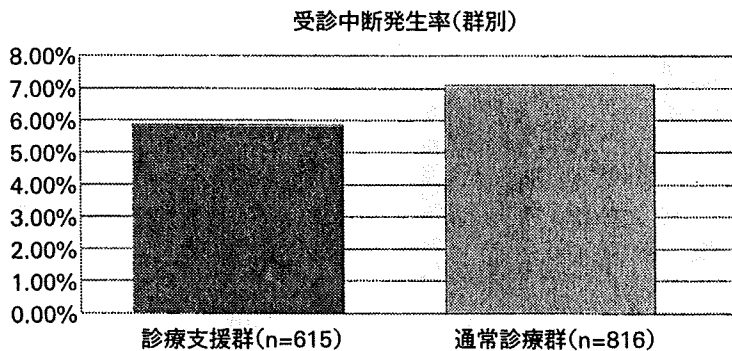
図32 尿中アルブミン検査の達成率 —診療支援群と通常診療群の比較—

糖尿病の罹病歴が5年以上の顕性蛋白尿のない糖尿病患者に対して、少なくとも6カ月に1回は尿中アルブミン検査を行うべきである



J-DOIT2

図33 受診中断発生率 —診療支援群と通常診療群の比較—



ディナーズスピーチ

います。ですから、今後こうしたstudyを実施するにあたっては20代、30代の患者よりも、介入効果が敏感に出る中高年の患者さんをもっと数多く集めた方がいいのではないかとこのふうにも考えています。

つぎにHbA1cと受診中断率との関連をみると、HbA1cが8%未満の人は中断率が低く、8%以上の人は中断率が高いということがわかります(図35)。これは当たり前のようにもみえます。つまり、受診しても改善しないから来なくなるのかもしれませんが、しかし診療支援を行えば受診中断率は下がります。したがって、結果としては男性で若い人は非常に中断率が高いということ、また血糖コントロールの悪い人は中断率が高いので気をつけなければいけないということ、そして診療支援を行えば受診中断率は抑制できる可能性が非常に高いということがわかりました。

図36の上は足立区の先生方と一緒に撮った写真です。金光宇先生が中心になってとてものがんばっておられました。この研究はあまりに大変で嫌だったとおっしゃっていますけれども、この研究会でやったことは非常に大きいということもおっしゃっていました。その証拠に、これを機会に金先生は療養指導士を用いて健診の際に指導するというNPOを立ち上げ、いま特定健診で非常にがんばっておら

れると聞きました。下の写真は泉大津市でがんばっていただいた先生方です。

つぎに、これからの計画についてお話しいたします(表7)。パイロットstudyではサンプルサイズやその他のデータを解析し、発表会も行いました。また、現在はコンセプトを書いておまして、2008年9月5日の発表会でそのコンセプトを発表し、大規模studyに向け準備中です。このstudyではおそらく全国で30ほどの医師会を目標にしますので、各県で1つの医師会に協力いただくような大規模なものになるかと思います。そこで、お集まりの先生方のところでもぜひ手を挙げてご協力いただければと思います。4つの医師会ともパイロットstudyに参加して非常に有意義だったと言っておられますので、大規模studyは地域医療にとって非常に有効に働くと考えていただいてもよいと思います。

それから、この仕事をしているときに非常に興味あることを見つけました。JDDMの専門医とJ-DOIT2のかかりつけ医の先生方がどのような治療を行っているかをまとめたところ、とくに差があるのが食事運動療法を実施している割合でした(図37)。JDDMの専門医は食事運動療法をかなり実施しているのですが、J-DOIT2のかかりつけ医は患者さんが来院したらすぐにお薬を処方するという治療

図34 年代別受診中断発生率(全体)

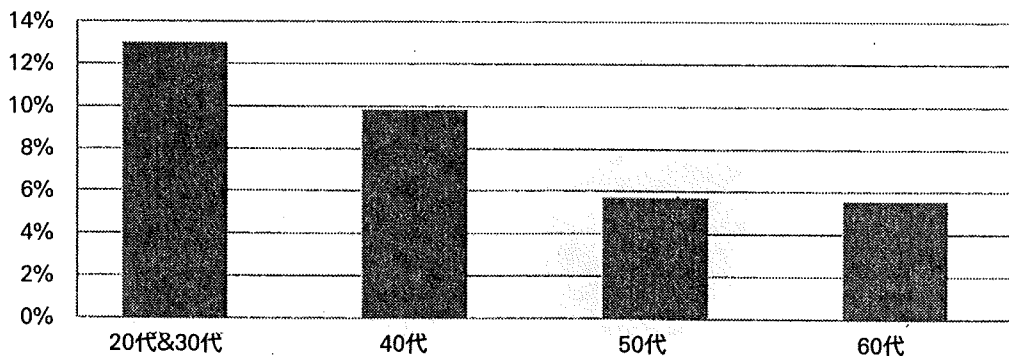


図35 ベースラインのHbA1cによる中断率への影響

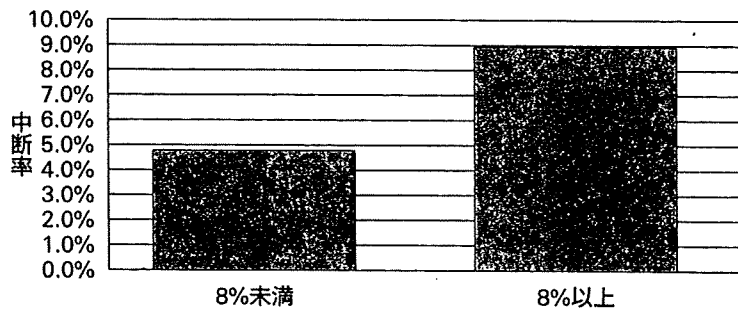


図36 パイロット studyに協力した医師会(うち2つの医師会)



ディナースピーチ

表7 これからの計画

- ・ サンプルサイズやその他のデータに関する解析を行い、研究の実効性の検証を行う
- ・ 2008年3月1日に東京でパイロット研究の報告会を行う
- ・ 多くの医師会の参加による大規模研究に向けて検討を行い、医師会の公募・施行の準備にかかる
- ・ 2009年3月末時点で10～15カ所の医師会が参加希望。コールセンターあるいはCEDによる介入を予定。大規模研究開始に向け準備中

法で、食事運動療法だけで治療を行っているという割合が非常に少ないということです。かかりつけ医では78.4%が経口剤治療を行っていますが、専門医では50%程度です。それから、専門医では26.4%が経口剤との併用も含めたインスリン治療ですが、かかりつけ医の場合はインスリン治療が8.9%となっています。かかりつけ医の場合、インスリン治療は専門医の3分の1程度ということです。もちろん、専門医を受診する患者のほうが重症ですから、これは納得できる数値でしょう。

これらの治療を受けている患者さんはどれぐらいHbA1cがコントロールされているのかについて示したのが図38です。食事運動療法については、かかりつけ医のほうが若干良好なコントロールを示しています。経口剤治療に関してはあまり差がなく、経口剤とインスリンの併用治療はまったく同じ、インスリン治療もまったく同じで、全体でもまったく同じです。これはどういうことなんでしょうか、専門医はなにをしているんですかと私は言いたいのですけれども(笑)。かかりつけ医は専門医と同じぐらい血糖コントロールができるということになると糖尿病学会は何をしているんだと

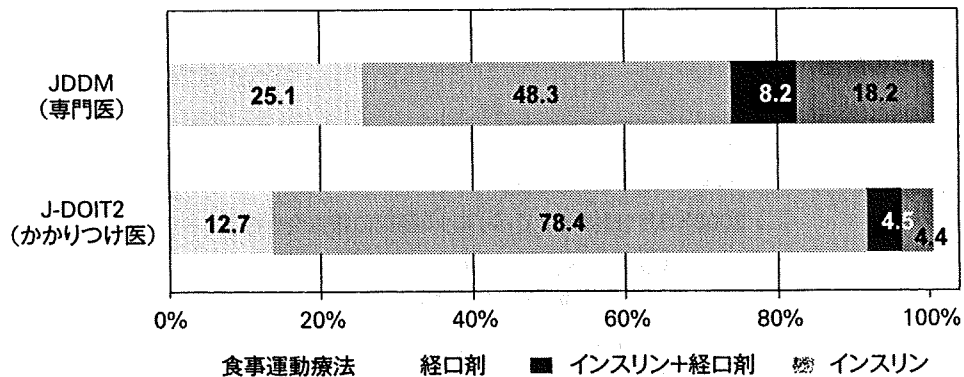
いうことになります。このあたりは門脇先生、よろしくお願ひいたします。ともかく、専門医はかかりつけ医よりももっと血糖コントロールができるようにしていただきたいし、またHbA1c6.5%を目指してもう少しがんばる必要はないのかという問題があります。もちろん非常にコントロールしにくい患者さんが専門医に集まってくるとというのが答えだとは思いますが、あえて申し上げました。

●命を大切にし、命にかかわる人材を育成するために

さきほど図26で示したデータですが、1型糖尿病では2000年のHbA1cは7.9%で、それが2007年には7.51%になりました。同じく2型糖尿病でも7.06%から6.85%に下がっています。つまり、最近HbA1cのコントロールがよくなっているわけです。そこで、この傾きを計算しました。そうしますと、HbA1cが6.5%に達する年が出るのです(図39)。

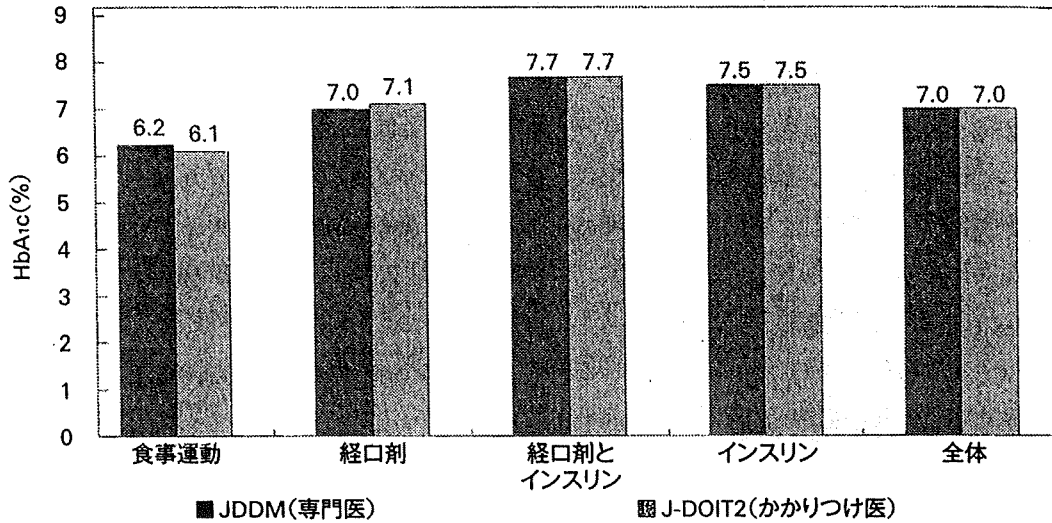
その年を計算したのが表8です。2型糖尿病では、2000年から2007年までの傾斜を用いて算出すると2019年に6.5%に達します。また、2004年あたりからとくにHbA1cの値がよ

図37 治療法別患者割合



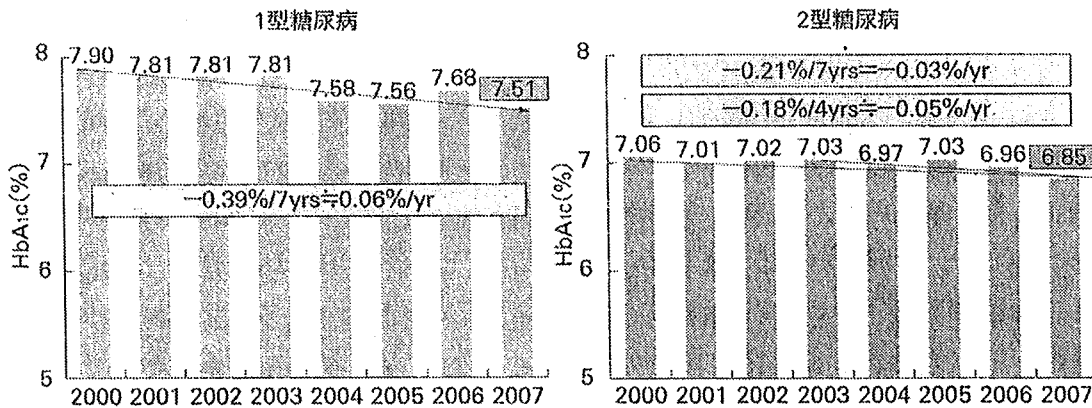
J-DOIT2

図38 治療法別HbA1c —専門医とかかりつけ医—



JDDM J-DOIT2
Japan Diabetes Data Management Study

図39 JDDMにおける糖尿病患者のHbA1cの経年的推移



2008/7/27 糖尿病データマネジメント研究会 第4回定時社員総会

JDDM
Japan Diabetes Data Management Study

表8 JDDMの平均HbA1c値が6.5%に達する年

2型	
2007年	HbA1c 6.85%
$0.35 \div 0.03 \approx 12$	2007+12= 2019年
or	
$0.35 \div 0.05 = 7$	2007+ 7= 2014年
1型	
2007年	HbA1c 7.51%
$1.01 \div 0.06 \approx 17$	2007+ 17= 2024年

2008/7/27 糖尿病データマネジメント研究会 第4回定時社員総会

JDDM
Japan Diabetes Data Management Study

ダイナースピーチ

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HbA_{1c}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、HbA_{1c}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この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や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こと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-DOIT2

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^{1,2)}。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³⁾。

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⁴⁾。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⁵⁾。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^{6,7)}。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⁹⁾（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⁹⁾（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¹⁰⁾。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・

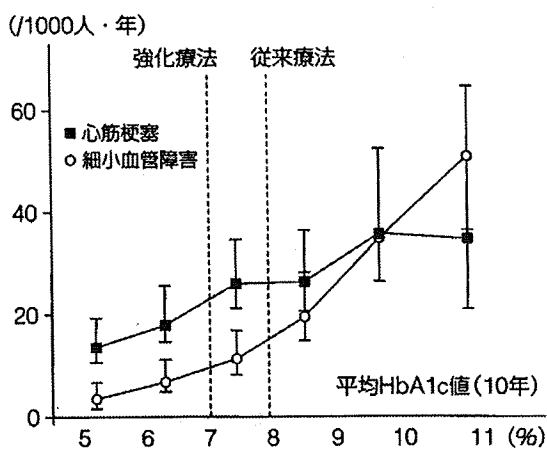


図 1 UKPDS における HbA1c と合併症発症リスクの相関（文献 8 より改変）

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¹¹⁾。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 Diamicron 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¹²⁻¹⁴⁾。いずれの試験でも、強化療法群ではこれまでにないほど 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HbA1c6.4%、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¹²⁾。

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HbA1c6.5%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¹³⁾。

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HbA1c6.9%となり、従来療法では平均HbA1c8.4%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¹⁴⁾。

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も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100mg/dL以上であったり、食後2時間値が140mg/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3.5kg増加し、また10kg以上増加した人も27.8%存在した¹²⁾。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¹⁴⁾。VADT 試験も 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 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¹³⁾。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¹⁵⁾。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、体重増加を起こ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。

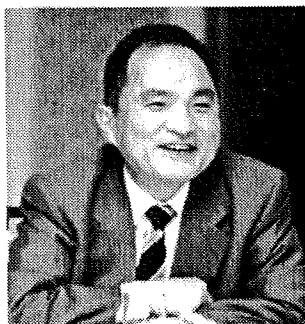
REFERENCES

- 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.

J-DOIT1~3の展望

〔司会〕 清野 裕 (関西電力病院院長)
 葛谷 英嗣 (国立病院機構京都医療センター院長)
 小林 正 (富山大学附属病院院長)
 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)



〔司会〕 清野 裕先生

葛谷 英嗣先生
〔J-DOIT1研究リーダー〕小林 正先生
〔J-DOIT2研究リーダー〕門脇 孝先生
〔J-DOIT3研究リーダー〕

糖尿病患者数は2002年で約740万人、2020年には約1,400万人に増大すると予想されています。わが国固有の実効性のある糖尿病対策を実施するために、厚生労働省は特別研究事業として「戦略的アウトカム研究」を策定し、その1つに「糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)」を加えました。糖尿病に関する日本で初めての大規模臨床研究となるものです。J-DOITは3つの研究(J-DOIT 1~3)からなっています。スタートした各研究のプロジェクトリーダー、葛谷英嗣先生、小林正先生、門脇孝先生にお集まりいただき、清野裕先生ご司会のもと、研究の概要、現状と問題点、期待できる成果などお話しいただきました。

スタートした 「糖尿病予防のための戦略研究」 その目的、研究方法など

清野 わが国の糖尿病患者数は増大し、その対策が急務になっています。日本医師会、日本糖尿病学会、日本糖尿病協会が協力して糖尿病対策推進会議を立ち上げ、各都道府県で実行に向けた組織づくりが進んできています。もう1つは、厚生労働省による「戦略的アウトカム研究」に糖尿病が取り上げられました。糖尿病に関する3つのアウトカム研究があり、J-DOIT 1、J-DOIT 2、J-DOIT 3と呼ばれています(表1)。本日はその3つのプロジェクトリーダーである葛谷英嗣先生、小林正先生、門脇孝先生をお迎えし、この研究の目的、現

在の進捗状況や問題点、このプロジェクトに期待していることなど、少し踏み込んだお話をいただければと考えております。最初にJ-DOIT1の葛谷先生からお願いします。

葛谷 「戦略的アウトカム研究」で糖尿病対策が取り上げられましたが、それは2005年から10年間で糖尿病の発症率を20%減少させることを最終目標にしています。その1つ目のプロジェクトが「2型糖尿病発症予防のための介入試験」(Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 1: J-DOIT 1)です。地域や職域の健診で見つかった糖尿病のハイリスク群に対して、生活習慣介入による糖尿病予防支援を行い、糖尿病の発症率を低下させる効果を見ていくものです。

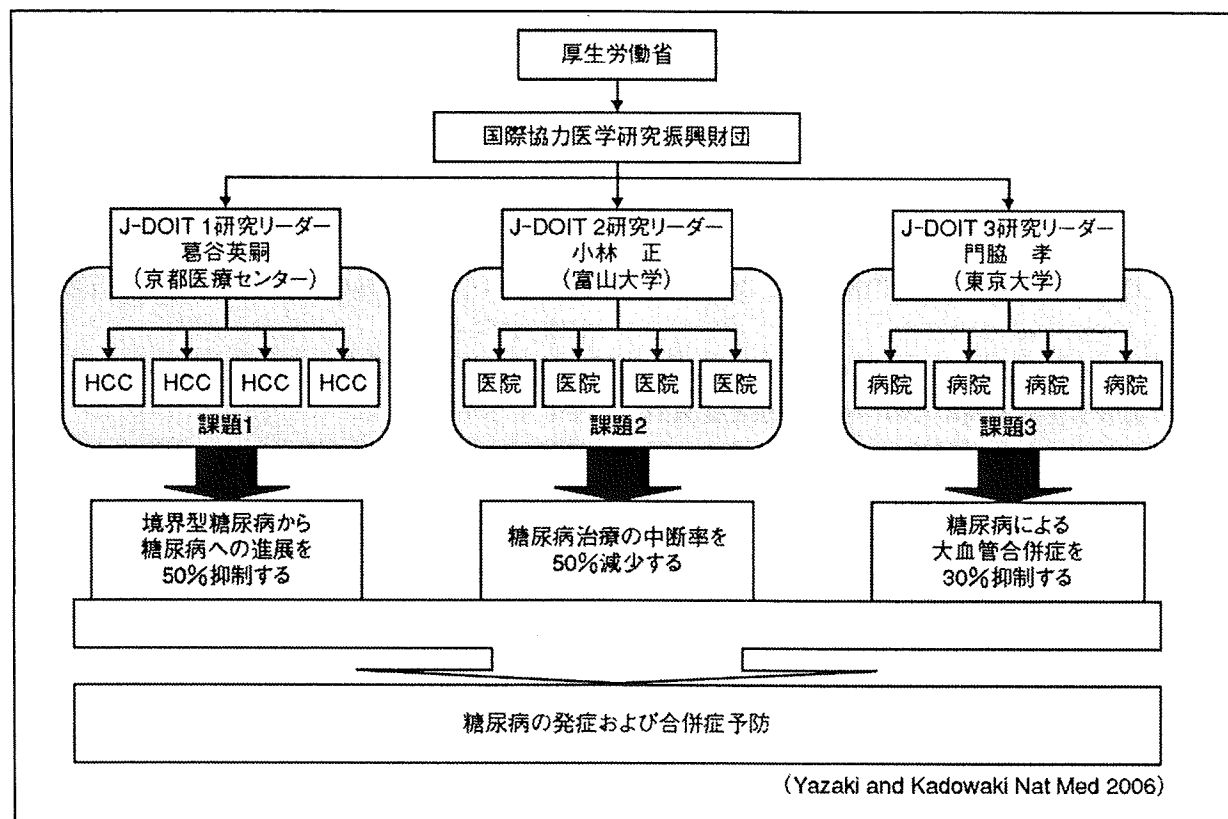


図1 糖尿病予防のための戦略研究 組織図

糖尿病ハイリスク群の生活習慣介入により糖尿病発症予防効果をみる研究はすでいくつかあります。J-DOIT 1では、健診で見つかったハイリスク群を、インターネットや電話などを利用した非対面型個別指導群(予防支援群)と、具体的な到達目標を設定するだけであとは自立してもらう自立群に分けるクラスター・ランダム化比較試験です。健康診断実施組織は、2,000~3,000名程度の健診受診者を1つの集団としたクラスターを構成したうえで、研究に参加することになります。非対面型介入を導入することにより、仕事をもっている人も参加しやすくなります。誰もが参加しやすいという点は糖尿病予防対策を政策として全国的に展開するうえで重要なポイントと考えます。清野 つぎにJ-DOIT 2について、小林先生からお願いします。

小林 現在、糖尿病患者数は約740万人といわれていますが、厚生労働省の調査によれば、50%を超える患者さんが医療機関を受診していないとい

う実態です。何か対策を講じなければ、この中から糖尿病合併症に進行していく患者さんもおられるでしょう。もう1つは、医療機関を受診している患者さんの80%はかかりつけ医が診察しており、専門医が診ているのは20%にすぎません。ですから、かかりつけ医の先生方で、ある程度の患者数の糖尿病治療を行っておられる先生方に参加していただき、研究を始めました。

私たちのテーマは「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究」(J-DOIT 2)です。今までかかりつけ医を対象とした大規模スタディは実施していないので、とりあえず1年間のパイロットスタディを行うことにしました。4地区の医師会を対象に、2006年9月1日から患者登録を始めています。中断率の抑制については、これまでもいくつかの報告はありますが、まだ中断抑制に関する方策の研究は少なく、1年間のパイロットスタディとして始めたところです。

清野 未治療というよりは、すでに治療を受けていて、中断している患者さんをターゲットにするということですね。

小林 そうです。健診を受けて、治療を受けないでエスケープした患者さんも入れてもいいと思います。

清野 それではJ-DOIT 3の門脇先生、お願いします。

門脇 われわれのテーマは「2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療とのランダム化比較試験」(J-DOIT 3)です。糖尿病患者数の増加とともに、糖尿病合併症の増加が顕著だということはよく知られています。毎年、網膜症による失明が3,000人以上、下肢の切断が3,500人以上、さらに人工透析の導入が14,000人以上で、細小血管合併症も深刻です。それに加えて大きな問題になってきているのが、大血管合併症です。Japan Diabetes Complications Study (JDACS)の成績によると、糖尿病患者1,000人当たり、毎年16.7人に心筋梗塞あるいは脳卒中という深刻な心血管イベントが起こっています。この発症率は欧米並みになっています。

そこでこのような合併症を抑えるために、リスクファクターのコントロールをどれくらい厳格に行ったらよいのか、また具体的にどういった薬剤を使ったらいいのか、リスクファクターのコントロールを可能にする生活習慣介入はどのように行ったらよいのか、そうした介入方法の検討を行うのがJ-DOIT 3です。目標として、生活習慣、血糖、血圧、脂質に対する介入を通じて、大血管合併症を30%抑制することを目指しています。

空腹時血糖でスクリーニングし、 4,500人のハイリスク群で検討： J-DOIT 1

清野 3人のリーダーの先生から、プロジェクトの概要についてお話いただきました。この研究のエビデンスが出てくると、一般の臨床に役立つと思いますが、計画したことを短期間に実行に移すため、3人の先生方のご苦労なさっていると思います。現在の進捗状況、問題点などをお話しい

ただけますか。

葛谷 進捗はJ-DOIT 1が一番遅れていて、やっとプロトコールが固まりました。ハイリスク者は地域と職域の健診から集めることになります。3,500名を集める計画です。予防支援群、自立群それぞれ約20のクラスターとなります。職域についてはいくつかの健保組合の協力が得られることになっています。

清野 具体的にどのような方法で診断をしていくのでしょうか。

葛谷 ハイリスク者の選定には、空腹時血糖値を用いようと考えています。3,500名という多数のハイリスク者を集めるとなるとブドウ糖負荷試験は実際的ではありません。米国糖尿病学会(ADA)の2003年の基準で空腹時血糖異常(IFG)から糖尿病の発症を検討しようということになっています。

清野 ほかの先生方はいかがですか。

門脇 糖尿病の発症予防に関しては、国際的にはDiabetes Prevention Program(DPP)を始めとしていくつかの研究がありますが、国内では葛谷先生が中心となり実施された、日本糖尿病予防研究(Japan Diabetes Prevention Program: JDPP)で、脂肪摂取の制限、有酸素運動などを行った群では、ウエスト周囲径の減少などの効果が上がって、糖尿病の発症を6割ぐらい抑えることができるという中間的な報告が出されています。今回の研究で得られる新しい観点は、どういったものでしょうか。

葛谷 JDPPでは経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い、耐糖能異常(IGT)を対象にしましたが、その規模は約300人と小規模な研究です。サブ解析もしにくいところがあります。J-DOIT 1はかなり大規模ですので、また違った情報が得られるのではないかと思います。JDPPではDPPのような強力な介入はできませんでしたが、保健師が対面指導を行いました。今回は電話が主体です。健診の事後指導で非対面型の介入の有効性が示されれば、確かなエビデンスになるのではないかと思います。

小林 OGTTが一番よいと思いますが、これだけ多数の患者さんに行うとなると、時間と費用が問

題になると思います。そのあたりのディスカッションもあったかと思いますが、いかがでしょうか。葛谷 JDPPのときも約300人のIGTを選ぶために、約1,300人を対象にOGTTを実施しました。実際には、50,000人ほどの健診受診者から、一次スクリーニングで1,300人に絞り、さらにOGTTを経て、約300人のIGTをリクルートしたことになります。ですから3,500人のIGTをOGTTからスクリーニングするなら、DPPのようにかなりの費用と時間を費やさなければ集まりません。

小林 生活習慣を指導する人は糖尿病に関して、それほど深い知識がない場合があります。全般に糖尿病に関する知識の向上を図ったほうがよいのではないのでしょうか。

葛谷 population approachかhigh risk approachかということになりますが、成果をあげるためには、population approach, すなわちpopulationに対する十分な啓発活動がまず基盤にあり、その上にhigh risk approachが必要ということでないかと思えます。

門脇 対象のスクリーニングはどのように行うのですか。

葛谷 空腹時血糖を原則として、新しいADA基準で100mg/dl以上、126mg/dl未満です。

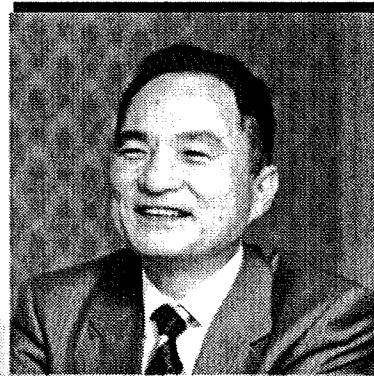
門脇 平成20年からメタボリックシンドロームのコンセプトに基づいた新しい健診・保健指導が行われる予定ですが、日本糖尿病学会としてはその対象として空腹時血糖を100mg/dlから取り上げてほしいとっており、実際にそれが実行されると思います。J-DOIT 1の結果はその場合の保健指導に役立ちそうですね。

清野 空腹時血糖の上昇は、確実に糖尿病に移行していくと思うので、よいと思いますが、日本人では糖負荷後にまず血糖が上がる人が多いので、3年間に空腹時血糖が126mg/dlに達しないものを糖尿病ではないと判断してしまうと、差が出ないのではないかと思いますがいかがでしょうか。

葛谷 それは確かにあります。

小林 随時血糖も測るのですか。

葛谷 健診施設によっては、随時血糖しか測らないところもあるようです。その辺りの判断が難し



清野 裕先生

いところですが、糖尿病予防という国家的プロジェクトとして捉え、その意義を理解し、それに協力するというふうになればいいのですが、必ずしもそうはいかないようです。空腹時採血に統一するだけでも大変なようです。したがって、空腹時血糖値100以上かつ126mg/dl未満に相当するものとして、随時血糖値118以上かつ144mg/dlという基準を設けています。144mg/dl以上を副次評価項目としています。

清野 対象を集めるところで苦労しておられるようですが、最終結果の解析のときに、120mg/dlくらいに集まっていたらどうするのか、もう1つ分別マーカーのようなものが必要かもしれませんね。

門脇 清野先生がおっしゃったように、空腹時血糖126mg/dl以上だけを見て、それ以外は糖尿病非発症者として一括していいかという問題があるかもしれません。介入群と非介入群で空腹時血糖が定量的にどう変化したのかということも、副次的評価項目として見る必要があるかもしれませんね。

葛谷 HbA_{1c}も含めて、副次的な評価項目は必要ですね。

清野 先ほど小林先生から、指導する人の質が心配だというお話がありましたが、その点は十分な教育をすることで乗り切るといえることでしょうか。

葛谷 予防支援を担当する企業が3社決まっています。実際のスタートはこれからになります。

小林 私のところでは糖尿病療養指導士と同じように、教育を担当する企業の看護師、保健師など

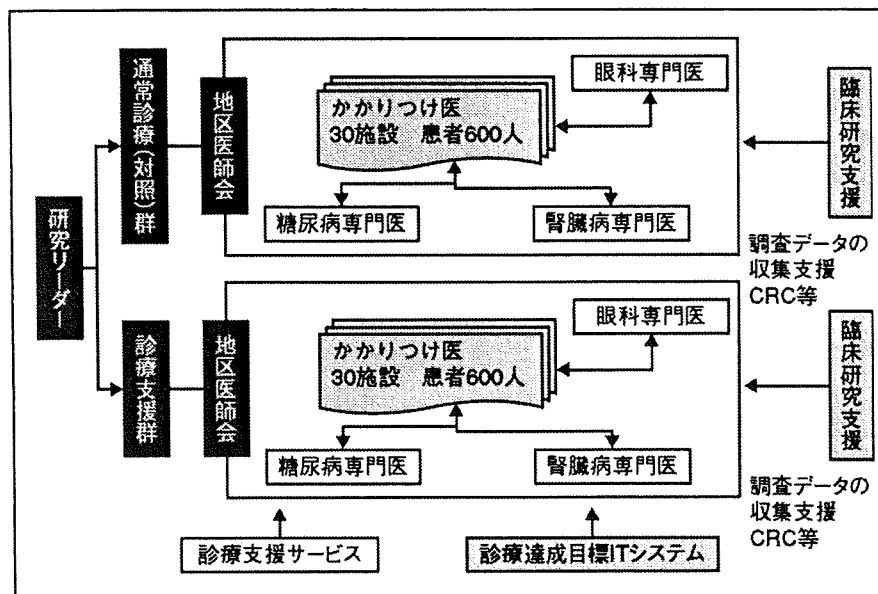


図2 J-DOIT 2の研究組織の概要

コメディカルの方にも糖尿病の知識の試験をしました。糖尿病療養指導士のほうが、合併症や薬についてはよく知っています。ただ、コメディカルの方のほうがどうしたら食事をうまくコントロールして体重を減らせるか、運動はどうしたらいいかということはよくご存じではないかと思っています。しかし、いままで糖尿病に側したトレーニングは受けていないので、低血糖や合併症などについての語りかけは難しいのではないかと思っています。

治療中断防止をテーマに、 かかりつけ医が参加する大規模スタディ： J-DOIT 2

清野 J-DOIT 2はパイロットスタディをされているということですが、結果が出るのはいつごろでしょうか。さらに、その結果をどう取り扱って、本試験に進むかということをお話いただけますか。

小林 普段、研究に携わっていないかかりつけ医の先生方がこの研究に携わっています。最初にわれわれが地域で説明会をしたときに、一番大きな声は、「こんな難しいことができるのか」ということでした。そこで簡単なアンケートにして、ファックスも一度の送信でできるようにしています

が、それでもいろいろ問題がありました。ようやくスタートして、登録数もすでに数百人になっています。

これから介入が始まります。介入が患者さんを通じていかにかかりつけ医にフィードバックされていくのか、それが一番聞きたいところですが、そろそろ結果が出始めると思います。そこで治療を中断してしまう患者さんが何人くらい出てくるかなど明らかにしてい

きたいと思います。

清野 よく治療中断者をどのように把握するのかという質問を受けますが、このあたりはいかがですか。

小林 それはカルテ上で、実際に受診を中断した患者さんです。入院しても中断になりますが、入院したという事実があればそれでよいわけです。どこの病院に行ったかわからないという場合も想定しています。ただ、自分が紹介状を書いてどこかの施設に入院させた、お願いしたのであれば、別に区分けすることが決まっています。一応3カ月以上、理由もなくどこか別の施設に行かれた、あるいは受診できないということを基準にしています。その説明にもいろいろな条件をつけています。

清野 これは治療の中断防止のための比較研究なので、ある程度中断した者が出たほうがよいのでしょうか。

小林 みんながあまりに熱心すぎて、差がつかないということもあるでしょう。介入群と非介入群、どちらにも体重計と万歩計を渡しています。しかも、2週間ごとにインターネットで何歩歩いた、体重はどのくらいあったと入力してもらって、中央で管理します。ですから、がんばらなければいけないという気持ちが出てくるわけですね。これ

は動機がなかったら患者さんはやらない、患者さんのインセンティブも必要であるということで始めたのですが、それが裏目に出る可能性もあると危惧しています。そのへんもこの研究の難しいところです。ちなみに、この体重計と歩数計はある程度コストがかかりますので、このあたりも本試験にかけての問題点です。

葛谷 J-DOIT 1でも歩数計と、体重計、送信機を予防支援群、自立群の両群ともに渡しています。支援群では体重や歩数測定の結果を毎月フィードバックします。自立群では、希望者にのみ結果を3カ月に一度フィードバックします。ただ、この予防研究での成果を、政策として用いるとなると、低コストであることは大きな要件になると思っています。

門脇 J-DOIT 3でも、加速度計と家庭血圧計を3,000人全員に貸与しますし、血糖自己測定器は強化治療群全員に渡します。

清野 次の本試験はパイロットスタディの結果を待たずに入るのでしょうか。

小林 まず、パイロットスタディの結果を検証します。1つは実効性、本当にかかりつけ医の先生方のところで最後まで治療を行えるのかどうかを検証しなければいけません。事務の簡素化も考えて、これならいける、あるいはこうしたらできるだろうというヒントをつかみます。もう1つは、サンプルサイズを検討します。いまやっているのは、介入群と非介入群がそれぞれ2地区医師会ずつ決まり、1地区医師会で600人とすると、2,400人というサイズですが、これで差が出るのを検証してから本試験に入ることとなります(図2)。

葛谷 医師会全員の参加ですか。

小林 いえ、その中で手を挙げた方です。医師会の会員で相当数の患者さんを持っておられて、しかも糖尿病専門医ではない方に限ります。専門医は別にいて、ときどき紹介状で意見を聞く、あるいは眼科や腎臓専門医に診てもらう。そうした地域の医療連携ができてることが選ばれる医師会の条件です。ですから連携がどれくらい行われているかのデータも取っています。すなわち紹介・逆紹介もデータに入れています。



葛谷 英嗣先生

もう1つ、かかりつけ医の先生方の診療達成目標13項目を設定し、実施していただきます。たとえば眼科や足の検査は年に1回は実施してもらう。そうした達成目標を決めて、それが何%ぐらい達成できているか、各医師会でベンチマーキングするわけです。

清野 診療支援群と通常診療(対照)群がありますね。

小林 それが介入群と非介入群で、介入群は主として電話で患者支援をするとともに、ITを利用して、データを収集し、診療目標の何%達成しているかをかかりつけ医にフィードバックします。ですから、かかりつけ医にとっては勉強になります。

葛谷 参加しているかかりつけ医は、自分の意思で参加していますから、かなり熱心なのでしょうか。

小林 われわれは逆に、熱心な医師会しか応募していないと思っています。東京などは忙しいですから、途中でドロップアウトする場合や、最初からタッチしないという方もいると思います。医師会の地域的差異もあるのではと思います。

門脇 臨床の実感からも、医師の管理を受けている患者では、中断してしまった例に比べてはるかに合併症が少ないと思います。患者さんにとっては、予後がどうなるかの分岐点は、継続治療をしているかどうかにある。そこで治療の中断を減らす介入法の研究は、わが国の糖尿病診療にとって非常に重要な課題と思います。