

うのが典型的な治療となったという。

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

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

IV ADVANCE試験

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

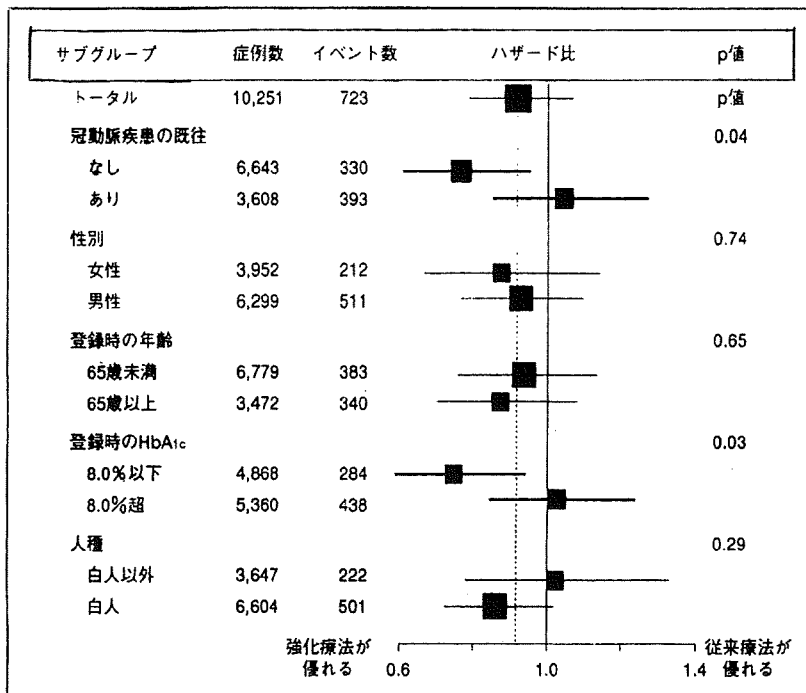


図2 ACCORD試験のサブ解析（文献1より引用改変）

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

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

V VADT試験

VADT試験は北米にて行われ、2009年に報告がなされた臨床試験で、2型糖尿病症例を対象として行われた。強化療法群（目標HbA_{1c}6.0%未満）と従来療法群（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、①心血管イベントは13%減少したが有意差は認めず、②総死亡は6%増加したもののやはり有意差は認めなかった。また、③糸球体濾過率と尿中アルブミン排泄量についても有意な差は見られなかった。

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

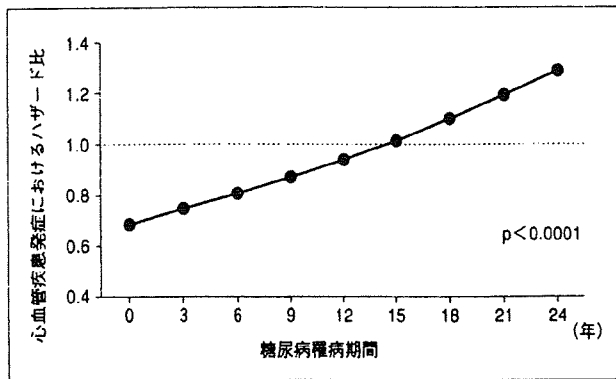


図3 VADT試験のサブ解析 (文献3より引用改変)

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

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

VI

今後の血糖コントロールの方向性

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

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

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

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

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

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

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

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

これに加えて、血圧、脂質、喫煙など、「他の危険因子のコントロール」も併せて行うことも重要であろうと思われる。デンマークで行われたSteno-2試験では、血糖、血圧、脂質の3項目を包括的に管理することで血管合併症が予防できることが示された⁷⁾。

そしておそらく、「罹病期間の短いうちに厳格なコントロールを目指す」ことの重要性が、今後ますます強調されると思われる。VADT試験だけでなく、最近発表されたUKPDS試験終了後の追跡調査の結果からも、同様のことが示唆されている⁸⁾。

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

VII

J-DOIT3試験

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

表1 厳格な血糖コントロールを安全に

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

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

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

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

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

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

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

VIII

おわりに

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

今後の糖尿病治療は、安全かつ厳格な血糖コントロールを目指し、生活習

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

REFERENCES

- 1) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008
- 2) ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008
- 3) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009
- 4) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998
- 5) Jakes RW, Khaw K, Day NE, et al: Patterns of physical activity and ultrasound attenuation by heelbone among Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer (Epic Norfolk): population based study. *BMJ* 322: 140, 2001
- 6) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 2): B21-B29, 2000
- 7) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003
- 8) Holman RR, Paul SK, Betehel MA, et al: 10 year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008

2. 糖尿病合併症予防のための戦略研究 (J-DOIT3)

わが国の糖尿病治療の実態と J-DOIT3 の実施

平成 18 年度の厚生労働省の実態調査によると、わが国の「糖尿病が強く疑われる人」は約 820 万人、「糖尿病の可能性が否定できない人」は約 1,050 万人、糖尿病の該当者かその予備群と推定された人の合計は約 1,870 万人にのぼった。2002 年調査の約 1,620 万人に比べ 250 万人 (15.4%) 増加した。糖尿病腎症による透析導入は毎年 14,000 件を超えている。さらに、糖尿病患者 1000 人・年あたりの心血管イベント (脳卒中・虚血性心疾患) 数は 16.7 と欧米並みになっている。糖尿病とその合併症をめぐる事態はますます深刻化している。

このように 2 型糖尿病患者が増加の一途をたどり、合併症対策が急務となっているわが国で、国を挙げて糖尿病の予防・治療への取り組みが行われようとしている。

その一翼を担うのが、大規模臨床試験「Japan Diabetes Outcome Intervention Trial」(J-DOIT) である。本研究は糖尿病治療の課題を検討するための 3 つの基本戦略で構成される。第 1 には予備群から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病発症率を 50% 抑制すること (J-DOIT1)、第 2 に治療中断率を 50% 減らすこと (J-DOIT2)、そして第 3 に糖尿病の治療目標を確実に達成し、糖尿病合併症の発症を 30% 抑制すること (J-DOIT3) である。

糖尿病治療のポイントをおさえた目標の設定

J-DOIT3 の対象は HbA_{1c} が 6.5% 以上であって、高血圧、高脂血症のうち少なくとも 1 つを合併する 45 ~ 69 歳の 2 型糖尿病患者で、これは糖尿病合併症、特に心血管イベントのハイリスク群に該当する。1 次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中とし、2 次エンドポイントは糖尿病腎症の発症または増悪、大血管合併症 (冠動脈バイパス、経皮的冠動脈再建術、下肢切断)、糖尿病網膜症の発症または増悪とした (表 1)。

表 1 戦略研究「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3

対象	高血圧または脂質代謝異常のある 2 型糖尿病 (45 ~ 69 歳) HbA _{1c} ≥ 6.5% (n = 3,000, 初発予防 70%, 再発予防 30%)	
1 次エンドポイント	死亡、心筋梗塞または脳卒中 (3 年で 30% の減少が目標)	
2 次エンドポイント	腎症の発症・増悪、CABG、PCI または下肢切断、網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間 1 年、追跡期間は登録終了後 3 年	
治療目標	強化療法群 (n = 1,500)	従来治療群 (n = 1,500)
血糖	HbA _{1c} < 5.8% (TZD 誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACEI ベース)	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dl (*LDL-C < 70mg/dl)	LDL-C < 120mg/dl (*LDL-C < 100mg/dl) (ストロンゲストチンベース)
*CHD の既往	(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00300976)	

大規模臨床試験では通常、介入対象を 1 つに絞ることが多いが、実際の糖尿病治療では複数の危険因子をコントロールすることから、本研究では、血糖値、血圧、脂質の主要 3 項目に介入することとした。このように 3 項目に介入した糖尿病研究は、今のところ 2003 年に発表された Steno-2 study 以外にはない。

従来治療群の治療目標は、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿ったものとした。強化療法は、過去の国内外のエビデンスを参考に、より積極的な生活習慣への介入とより厳格な危険因子コントロールの到達目標を定めた (表 1)。

日本の大規模臨床試験システムの構築に向けて

J-DOIT3 は、これからの糖尿病治療のあるべき形を探る研究である。生活習慣、血糖値、血圧、脂質の改善に向け、従来の治療でよいのか、より厳しい目標を設定しエビデンスが明確な薬剤で治療を行うべきかをはかる本研究の結果は、日常診療にすぐに応用できる、合併症の予防に直結した治療方針となるであろう。

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

(岡畑純江)

わが国の糖尿病の 大規模臨床試験の現場から

加藤昌之¹⁾、泉 和生¹⁾、野田光彦^{1,2,3)}

- 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。¹ 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。² また、少数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。³

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。

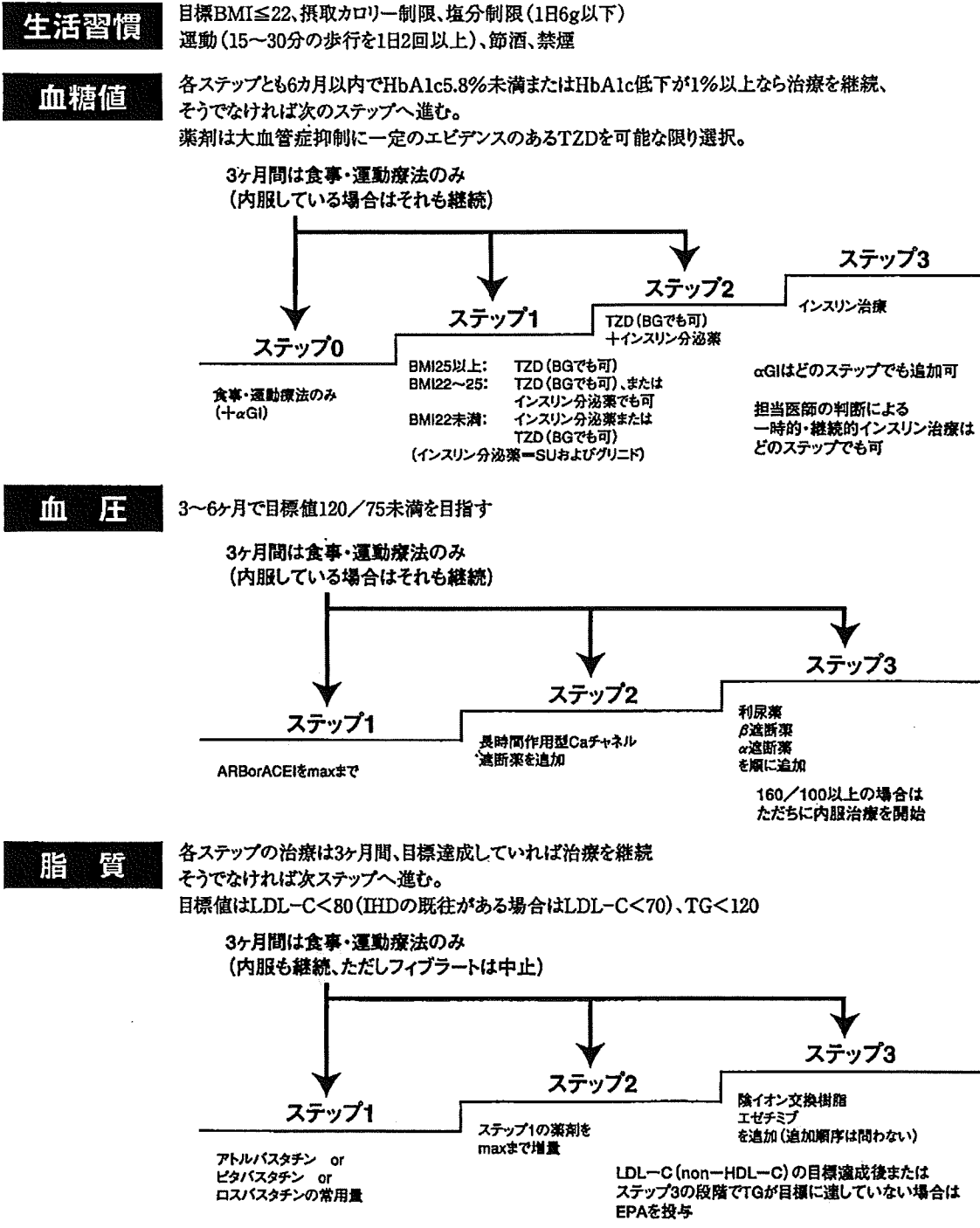
表1 J-DOIT3のコントロール目標

	強化療法群	従来治療群
生活習慣	BMI ≤ 22 kg/m ² (運動, 食事) 禁煙, 節酒	BMI ≤ 24 kg/m ²
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)



TZD:チアゾリジン 誘導体、 α GI: α 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)*と VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)⁵ 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)⁶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) ACCORD⁶

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型糖尿病患者で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) ADVANCE⁴

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) VADT⁶

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。⁷

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、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

いずみ 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_{1c}≥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_{1c}<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¹⁾。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²⁾。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³⁾。

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⁴⁾。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 ² 以上) は5%の減量 非肥満者 (BMI 23～24.9 kg/m ²) 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は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)³³では、強力な治療が細小血管合併症を減少させた⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。

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 ² (運動, 食事) 禁煙, 節酒	BMI \leq 24 kg/m ²
血糖値	HbA _{1c} <5.8%	HbA _{1c} <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。

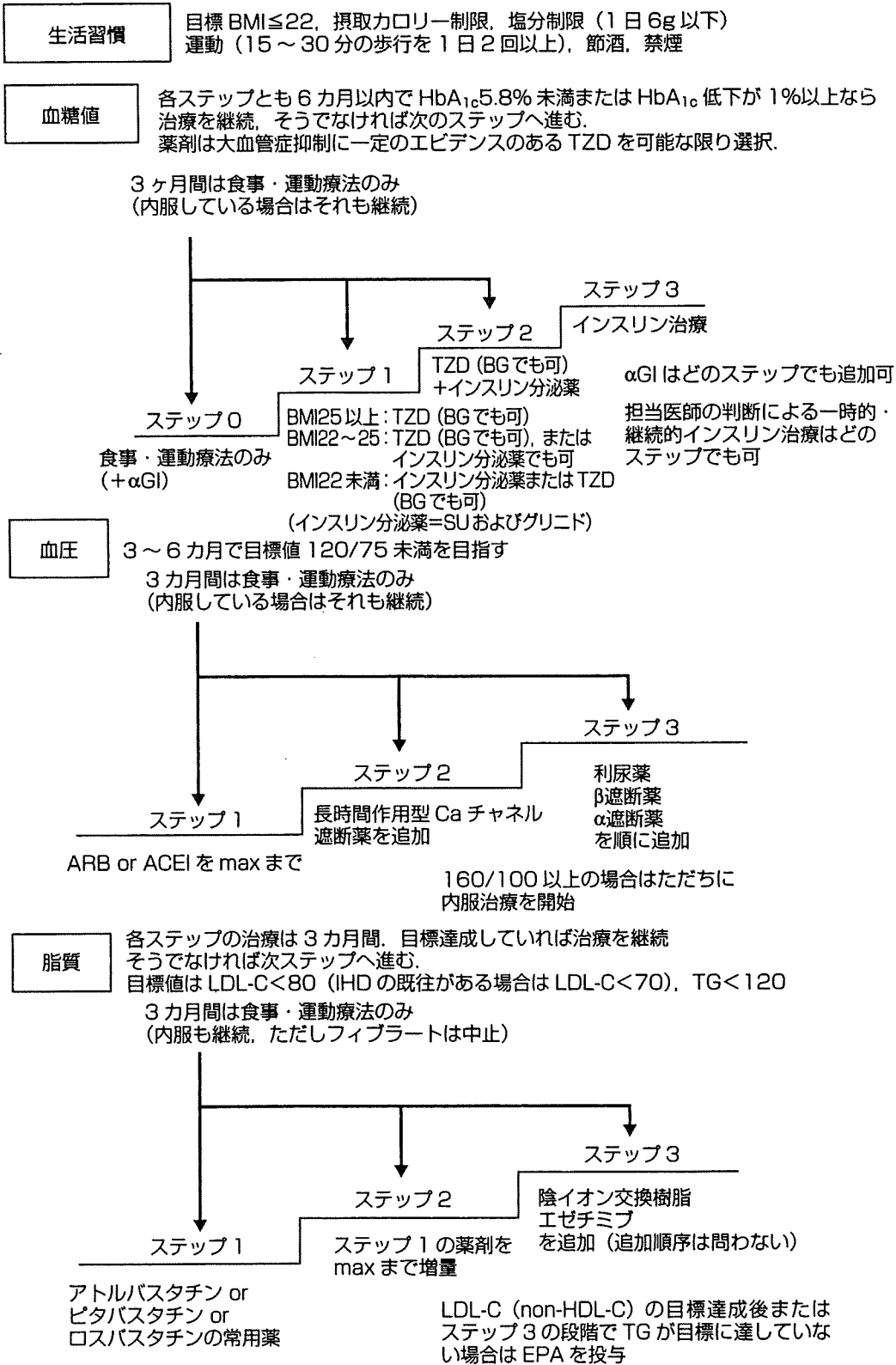
3) 最近結果が公表された大規模試験との関係
比較的ハイリスクの2型糖尿病患者を対象とした厳格血糖コントロールによる大血管合併症の抑制効果を調べる大規模臨床試験の結果が最近相次いで発表された。ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)⁸⁾とVADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)⁹⁾は試験が終了し、いずれの試験でも厳格な血糖コントロールによる有意な大血管合併症抑制効果は認められなかった。ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁰⁾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_{1c}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_{1c}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



略語 TZD:チアソリジン誘導体 α GI: α 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

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)

表 5. ACCORD, ADVANCE, VADT, J-DOIT3 の比較 (左が強化療法, 右が従来療法)
(ADA, ACC, AHA の共同声明¹¹⁾および糖尿病戦略研究会議資料等から作成)

	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%	
HbA _{1c} (開始時)	8.1%		7.2%		9.4%		7.3%	
HbA _{1c} (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)	
HbA _{1c} (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	強+3.5 kg, 従+0.4 kg 27.8%, 14.1%(>10 kg)		強-0.1 kg, 従- 1.0 kg		強+7.8 kg, 従+3.4 kg		やや増加傾向	
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)		—	

(1.04~1.76)).

(2) ADVANCE

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HbA_{1c} 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) VADT

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HbA_{1c} 6.0%未満を目標とし, 従来療法群と比較してHbA_{1c}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, この差も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との関係を見つめる(表5)。まず, 研究デザインについては, 上記の3スタディは血糖コントロール単独の効果の評価でき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の結果をうけて、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、試験評価委員会での審議を経て再開されている。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考えられる。また糖尿病罹病期間やベースラインでのHbA_{1c}値が影響を与えた可能性もある。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例のみで、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。また体重増加に関しても今までのところ大きな体重増加は認められていない。さらに糖尿病罹病期間も長くなく、ベースラインでのHbA_{1c}値もそれほど高くない。重要な点として、J-DOIT3では糖尿病治療を専門とする医師が必ず治療内容を決定しているが、ACCORDでは被験者の血糖自己測定値が治療決定の基準になるなどのことがあり、上述の事項も考え合わせると、両スタディの介入は別種で、したがって異なる結果が得られるという可能性は相当程度見込まれるものと思われる。J-DOIT3ではインスリンの使用割合も少なく、低血糖などの副作用を最小限にしつつ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で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) Tuomilehto J, et al: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350, 2001.
- 2) Knowler WC, et al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.
- 3) 葛谷英嗣, 他: 日本糖尿病予防研究(Japan Diabetes Prevention Program)の経過報告. *Diabetes Journal* 33: 126-129, 2005.
- 4) Hernan WH, et al: Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 26: 36-47, 2003.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Gæde P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- 8) 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.
- 9) Duckworth W, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.
- 10) Gerstein HC, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
- 11) Skyler JS, et al: Intensive glycemic control and the pre-

vention 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 Cardiol-

ogy Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32: 187-192, 2009.

シンポジウム

3. 糖尿病の血管合併症のトータルケア：早期診断，そして予防へ 5) 糖尿病血管合併症対策と展望：DOIT研究より

野田 光彦 加藤 昌之 泉 和生

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，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。

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，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
かとう まさゆき，いずみ かずお：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

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