

インスリン分泌低下のメカニズム

— 膵β細胞・脂肪細胞・肝臓におけるストレス応答（炎症・酸化ストレス・小胞体ストレス） —

稲垣 インスリン分泌が低下するメカニズムとして考えられるのが、まずひとつが酸化ストレス。糖尿病で高血糖状態にさらされるとβ細胞における活性酸素種（ROS）が生じて、酸化ストレスも増強する。しかし、この酸化ストレスというのがなぜ膵臓のβ細胞で起こってくるのか、ということはいまでもまだよくわかっていてはいりません。

たとえば動物モデルでいいますと、GKラットでは、膵臓の膵島における酸化ストレス傷害のマーカーである8-OHdGが加齢とともに増加し、それに伴ってβ細胞の数が減少してきます。そのようなことから、この酸化ストレスがβ細胞に障害を与えているのではないかと考えておられます。

私たちがこのGKラットを用いて、酸化ストレスをみました。ROSのスカベンジャーであるビタミンEやビタミンCなどを投与しますと、インスリン分泌が改善してきますので、確かにこの酸化ストレスが重要な役目をしていることがわかります。さらに最近私たちは、非受容体型のチロシンキナーゼであるSrcを介したシグナル伝達が酸化ストレスの発生に関与しているのではないかとすることを明らかにして

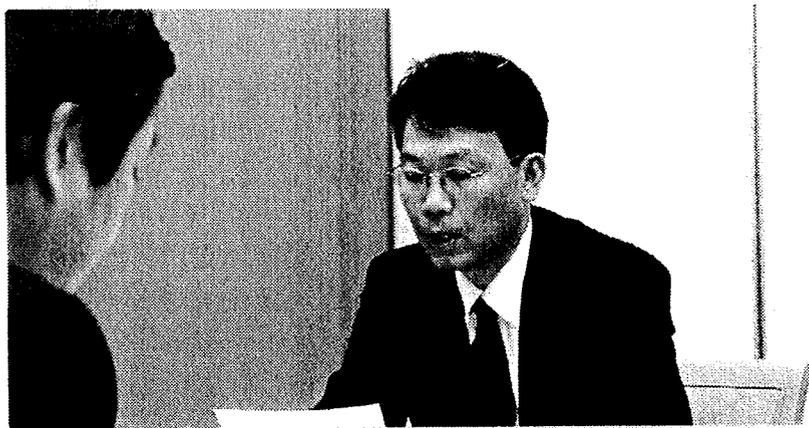
いますが、今後こういった酸化ストレスをどのように抑えていくかといった治療が非常に重要なのではないかと考えています。

また、この酸化ストレスと同時に、小胞体ストレスというのもインスリン分泌の障害に重要な役割を果たしていると考えられています。基本的にはインスリン分泌が非常に増加してくると、それそのものが小胞体ストレスを発生させると考えられます。このようなことで、とくに肥満を伴ったような糖尿病状態においては、インスリン抵抗性に打ち勝つために、それに応じた膵β細胞におけるインスリン分泌の増加を必要とするわけですが、それに伴って小胞体ストレスが増強してくることで、それが最終的にはβ細胞の障害につながります。

また、一方でオートファジーというのも、最近のトピックスでありまして細胞のなかの老廃物を排除するということで「細胞内の掃除屋さん」といっていいと思います。それと同時に私た

ちの生体においては、飢餓のときにこのオートファジーが働くことによって、血中の蛋白質、アミノ酸レベルを上げることによってストレスに対応しているというように考えられます。ごく最近では、順天堂大学の河盛隆造先生、綿田裕孝先生のグループがとくに「マウスに高脂肪食を食べさせるとβ細胞におけるオートファジーが活性化すること」逆に、「β細胞でオートファジーが起こらないようにすると、高脂肪食を食べさせて肥満を起こさせたときに、β細胞の増殖不全をきたし、糖尿病が発症する」というような興味深い結果を報告されています。実際に「糖尿病の発症にオートファジーがどれだけの役割を果たしているのか」、ということに関しては、今後明らかにしていく必要があるかと思いますが、このβ細胞のストレス応答という意味で、酸化ストレス、小胞体ストレス、そしてオートファジーがきわめて重要な役割を果たしている可能性があります。

門脇 2型糖尿病の遺伝因子としては



いうまでもなく膵β細胞のインスリン分泌能の低下, そしておそらくは膵β細胞の過形成の障害もあると思われます。それに加えて, 欧米の疫学的な研究によれば, 骨格筋でのミトコンドリアの機能の低下, その辺りが遺伝因子であるように思われます。

もう一方環境因子としては, エネルギー過剰となりやすいような生活習慣

のもとで, 実際に内臓脂肪蓄積, 肥満に関与する臓器としては中枢神経系の役割, それから, クロストークがある可能性が高いと思いますけれども, 脂肪組織自体の問題, すなわち脂肪細胞機能や, 脂肪分布の問題があり, その一部に遺伝的要因の関与もあると思います。ひとたび内臓脂肪蓄積が起ってくると, その結果として主には肝臓

に脂肪がたまったり, 炎症が加わったりして, 代謝異常が顕在化し, 高血糖や脂質の異常が起ってくる。

このように, 糖尿病は遺伝因子と環境因子, また多くの臓器がその発症にかかわり, 代謝ネットワークの異常とみることもできるのではないかと思います。

糖尿病の合併症の成因と病態：血管のストレス応答

門脇 それでは2つ目の話題として, 糖尿病の合併症の成因と病態, これもある意味では血管におけるストレス反応とみることができるのではないかと思います。羽田先生から分子メカニズム, 治療までお話いただければと思います。

腎症・網膜症／炎症・酸化ストレス・低酸素・内皮機能障害

羽田 糖尿病は合併症の病気といっても過言ではありません。とくに特有の三大合併症は現在でも大きな問題です。

網膜症はこれまで成人の中途失明原因の第一位でしたが, 最近の調査では第二位になりました。緑内障が第一位ということになっていますが, その差が小さいということと, 緑内障のなかには, 糖尿病が原因の緑内障もありますので, 糖尿病自体が成人中途失明

原因の第一位であることは変わりがないといえます。ただこの網膜症に関してはレーザー治療, 硝子体手術などの眼科の手術がかなり進歩したこともあり, 進行はある程度抑制されていると考えられます。診断に関しては, 定期的に眼科を受診していただくということがまず臨床的には最も大切ではないかと思います。去年の日本糖尿病対策推進会議のポスターには網膜症が取り上げられ, 眼科受診を薦めるポスターでしたが, 現状では年間に糖尿病患者さんの50%くらいしか眼科を受診していないというのが現状です。これを改善していくのが大切だと思います。

腎症に関しては, 問題はやはり透析療法導入原疾患の第一位が続いているということで, 1998年に慢性糸球体腎炎を抜いて第一位になって以降, そのまま新規導入原疾患の第一位であり,

しかもまだ年々増えつづけているという点が問題です。2007年には新規導入症例の43.4%が糖尿病性腎症でした。ただ, これも世界をみわたすと, たとえばデンマークでは糖尿病性腎症からの透析療法導入症例数がstabilizeしている, そして減少傾向にあるということが報告されていますし, アメリカでも, 糖尿病患者数で除した値ですが, 少し減っているのではないかとこのような統計はでております。しかし日本を含めたアジアでは残念ながらまだ増加傾向が続いている。したがって, この原因をきちんと考えていかないといけないのが現在の腎症の問題ではないかと思います。増加している原因に関しては, ひとつは先程稲垣先生がおっしゃいましたように, 2型糖尿病が増えている, つまり母集団が増えているので合併症が増えていると考えられます。もうひとつの問題は, 「未

受診例、受診中断症例」が2型糖尿病全体の50%を占めているという点にあります。これは非常に大きな問題で、腎症、網膜症ともに治療が進歩しましたので、最初からきちんと受診していただくと、以前に比べて発症進行はきわめて抑制できるようになってきている。ところが、「未受診例、受診中断症例」は合併症がかなり進行してから医療機関を受診する。こういう患者さんに対する対策というのが今後重要なのではないのでしょうか。

もうひとつは大血管障害です。わが国の糖尿病の死因調査が10年ごとに行われていますが、一位は悪性腫瘍ですが、第二位は血管障害、そのなかの大きな位置をしめているのが脳卒中と心筋梗塞です。脳卒中に関しては今出血が減ってきましたので3分の2が脳梗塞、3分の1が脳出血となっています。心臓のほうはほとんどすべてが心筋梗塞というような状況となっています。これら大血管障害は、糖尿病特有の合併症ではないのですが、糖尿病は大血管障害のきわめて大きなリスクであるということから、大血管障害に対する対策が今後きわめて重要だと思えます。大きな血管をおかすか、細小血管をおかすか、いずれにしても血管が障害されるということが合併症の基本であると考えます。

神経だけが少し様相が違っていて、「神経を栄養している血管が障害される」という説と、「神経自体が糖尿病によって障害される」という2つの説

がいまだに存在しています。

成因に関するトピックスとしては、最近やはり動脈硬化、糖尿病性腎症もそうなのですが、代謝が大切なと同時に、高血圧を含めた「圧」が大切だということ、そして、代謝疾患であるにもかかわらず、臓器に起こっていることは、軽微な炎症「micro inflammation」という言葉でも表されていますが、いわゆる炎症が臓器障害を起こしている説も出てきております。

これは、たとえば腎臓でいいますと、腎症の病変の主座は糸球体ですが、その糸球体にマクロファージの浸潤が初期から生じているということが、micro inflammationの根拠となっています。また、たとえば腎症を考えると、原因として昔から「代謝説」というものがあって、私たちもそのような研究をしてきたわけですが、β細胞での酸化ストレスと同じように、酸化ストレスの重要性ということもわかってきております。動物実験を行いますと、抗酸化薬は腎症の発症進行をきわめて有効に抑制するというところから、それは確からしいといわれているのですが、しかしながら問題は臨床的に抗酸化薬の有効性を示したstudyが、いまだにひとつもないという点にあります。

大血管障害についても軽微な炎症、酸化ストレスは重要ですが、抗炎症薬あるいは抗酸化薬が臨床的に有効であるということを示した成績は残念ながら、これがひとつ大きな問題だと思えます。

もうひとつ、低酸素の重要性が、とくに糖尿病性腎症の場合に指摘されています。病変の主座は糸球体にありますが、進行してくると最後に慢性腎不全に至る経路では腎炎、糖尿病性腎症ともに共通の経路があり、これが尿細管間質障害ではないかということがわかってきています。尿細管間質というのは代謝が活発な割にはかなり血流が



少ない場所になっていますので、糸球体から出る輸出細動脈が収縮すると、すぐに虚血に陥り、低酸素状態になってしまう。これが尿細管間質障害を最終的に進行させているのではないかと、ということが現在考えられています。

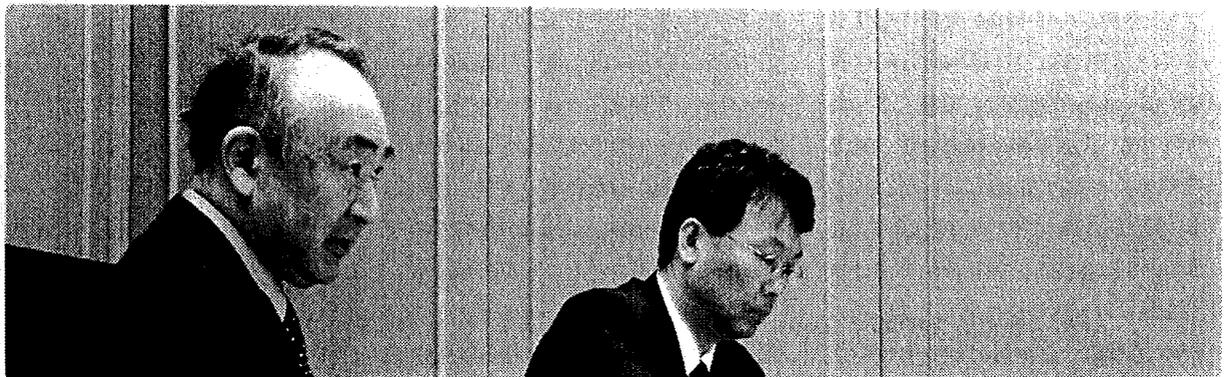
また、腎症の場合には糸球体が病変の主座である。糸球体を構成している細胞は内皮細胞、メサンギウム細胞、上皮細胞ですが、腎症はメサンギウム基質が増加する疾患であり、それを作っているのがメサンギウム細胞なので、メサンギウム細胞の異常が腎症を発生させるのに重要であると考えられてきました。これは糸球体に基質が蓄積するというということに関していうと、きわめて妥当な線なのですが、蛋白尿を考えるとメサンギウム細胞では蛋白尿は説明できない。「内皮細胞、基底膜、上皮細胞（ポドサイト）」この一連のバリアーを超えて蛋白が出てくるということから、ひとつは血管内皮細胞の障害、もうひとつ最近では上皮細胞「ポドサイト」の重要性というのがきわめてクローズアップされています。

とくにポドサイトに関しては、ネフリン、ポドシンといった特異的な蛋白の発現があるので、そのプロモーターを使って、ポドサイト特異的にさまざまな物質のノックアウトマウスを作ることが可能になりました。メサンギウム細胞と血管内皮細胞、とくに腎臓の糸球体の血管内皮細胞に関してはそういう特異的な蛋白がないのでなかなか細胞特異的なノックアウトマウスが作れなかったのですが、上皮細胞の重要性というのが、そのような研究からも明らかにされてきています。

門脇 いまのお話を伺うと、糖尿病自身の成因でも、糖尿病合併症の成因でも、共通の病態概念が明らかになってきたのではないかと思います。それは、ひとつは慢性のmicro-inflammationです。これは見方をかえれば実質細胞と間質細胞の相互作用のさまざまな異常や破綻によって病気が発症するものととらえられます。そのようななかで酸化ストレス、あるいは低酸素血症ということについても、とくに腎臓、あるいは脂肪組織で共通の病態であると

ということが明らかになってきています。これはひとつは、基礎研究が進歩したということもこれらの病態解明に大きいですし、それに加え、過栄養の状態での内臓脂肪蓄積やメタボリックシンドローム、多危険因子の増加などmicro-inflammationを引き起こす病態が増加していることも、このような病態がいよいよ注目を集めるようになった理由ではないかと思えます。

それでは、このような病態を踏まえたうえで、糖尿病の治療戦略について考えていきたいと思えます。昨年2008年には、糖尿病の合併症抑制を目的として、厳格血糖コントロールの意義を問うた大規模臨床研究である ACCORD ADVANCE VADT 研究などの結果がでました。あるいは UKPDS や Steno2 などの、その後の追跡結果なども出てまいりました。そのなかで糖尿病の初期治療の legacy effect (遺産効果) という概念も明らかになってきました。これらについて植木先生お願いします。



糖尿病の治療戦略：最近の大規模臨床研究の結果を踏まえて

糖尿病早期治療の遺産効果

楠木 もともと legacy effect (遺産効果) という言葉は、1型糖尿病の介入試験DCCTのフォローアップであるEDIC/DCCTで、DCCTでの厳格コントロール群との従来療法群の間の血糖コントロールに差がなくなっても、その後11年以上にわたってももとの厳格コントロール群で細小血管症や大血管症が抑制され続けていた、ということから、「metabolic memory」ですとか「legacy effect」という言葉が生まれました。その機序の詳細は不明ですが、血糖値による血管のリモデリングというものが、比較的早期からはじまっていて、長い時間をかけて完成するという解釈も成り立つと思います。

先程門脇先生おっしゃいましたように、昨年UKPDS80が発表になりました。UKPDS33では細小血管症は強化療法によって抑制できておりましたが、大血管症は残念ながら有意な差をみておりませんでした。しかし1998年以降10年間にわたって、もともと従来療法群と強化療法群では差がなかった大血管症に関しても、その後の10年間で血糖値のコントロール

が同じであったにもかかわらず、心筋梗塞でも総死亡でも有意差が出てきたということで、やはり2型糖尿病でも「metabolic memory」あるいは「legacy effect」があるであろうということが示されました。

早期・軽症のうちから厳格な血糖コントロールをすることが重要

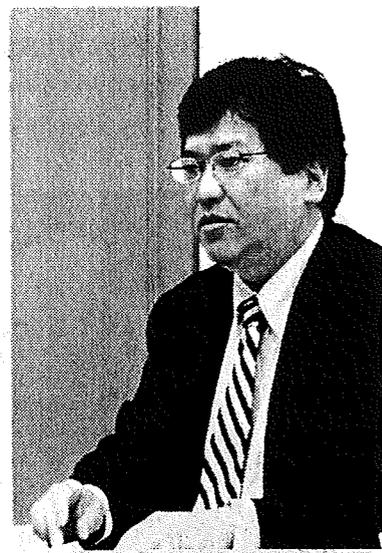
つまり糖尿病は1型であれ、2型であれ「早期に診断をして早期に治療することが血管合併症の予防のためには非常に大事である」ということが示された研究だと思います。

門脇先生のお話にもありましたSteno2も、2003年に発表されたときには「血糖・血圧・脂質」という3つの危険因子に介入をして、より高い目標値を持った強化療法の方が53%大血管症を抑制したという結果でしたが、EDIC/DCCTやUKPDSと違って、Steno2の方は主に脂質や血圧のコントロールが非常にうまくいって、血糖コントロールのほうは必ずしもうまくいってなかったと思います。しかし、その後5年間にわたって、すべてのパラメーターのコントロールがほとんど同じになったにもかかわらず、その5年間で総死亡に非常に差が出て、強化

療法では40%も死亡が減少したということですので、血糖値だけではなく、血圧や脂質に関しても早期に介入する方が良いということではないかと思いません。

UKPDSのオリジナルの解析では、大血管症の抑制がうまくいかなかったというものの解釈としては、従来療法群の10年間の平均HbA_{1c}が7.9%で、強化療法では7%でしたので、他のさまざまな疫学研究やUKPDSの解析をみましても、HbA_{1c}がもっと低ければ、大血管障害が抑制できたのではないかとということが考えられました。

門脇先生が先程お話になりましたとおり、「もっと血糖値を厳格にコントロールすることによって、大血管症



を抑制しよう」という目的を持って ACCORD, ADVANCE, VADT という大規模臨床試験の結果が昨年発表になりました。3つの試験とも少し強化療法のHbA_{1c}の目標値は違いますが、ACCORDでは最終的には強化療法で6.4%, ADVANCEでは6.5%, VADTでは6.9%というように、これまでの研究に比べて平均としては非常に厳格なコントロールが達成できたわけですが、どの試験も大血管症に関しては程度の差はあれ、抑制はできたけれども、有意ではなかったという結果になっています。しかも ACCORDでは22%総死亡が増えてしまった、という結果で、5年の観察の予定が3.5年で中断されてしまいました。これは、厳格血糖コントロールが大血管症にとって、悪いということではなくて、治療の仕方が問題であったことを示していると考えられます。とくに、これらの3つの試験ではすでに大血管症を起こしている2次予防の症例が30~40%いずれも含まれていて、ACCORDとVADTでは、各々重篤な低血糖が16.8%と21%と非常に高率に起きていましたので、よく知られているように低血糖による交感神経の緊張を介した不整脈や脆弱なプラークの破綻が起きたりして、突然死や心血管死が増えていたのではないかとわれています。それから、低血糖が起きていたということで、両者の試験では体重が非常に増え、肥満によってさらに動脈硬化が進んでし

まったという可能性もあると思います。とくにACCORDとVADTではインスリンとSU剤のように、インスリン値を増やすような薬の併用というものが8割くらいの症例で行われたということで、非常に低血糖を起こしやすい状況にあって、かなり不適切な治療が行われていた可能性があるのではないかと思います。ただ、重要なこととして、ACCORDでも組み入れ時のHbA_{1c}が8%未満の症例であったり、もともと心血管病変を持っていない人では有意に大血管症を抑制されていますので、やはり早期、軽症のうち血糖値の厳格なコントロールを行う必要があるのではないかと考えられます。

ACCORDをはじめ3つの試験をみえますと、他のリスクファクターである血圧や脂質に関してはこれまでにないほど良好なコントロールになっておりますので、全体としては総死亡率は非常に減っているということも注目すべき点です。UKPDSやSteno2の結果も考え合わせると、大血管症に関しては血糖・血圧・脂質に統合的に介入をしていき、血糖コントロールに関しては低血糖を起こさないように早期から厳格な治療を行っていくということが必要なのではないかと考えられます。

門脇 最近の大規模臨床研究の結果から得られる教訓をまとめると「早期・軽症のうちから厳格に血糖をコントロールすることが非常に重要である」

ということになると思います。

Legacyとは何か?

羽田 非常に興味深いのは、血糖に関してはUKPDSのlegacy effectがあるけれども、血圧に関してはlegacy effectがまったく認められない。そうすると、HbA_{1c}で1%の差しかないにもかかわらず、それがlegacyとして残るには、なんらかの血圧と違う機序が考えられるはずですが、ひとつの説としてAGEというのがありますが、legacyとはなにか? ということはどういうふうに考えたらよろしいでしょうか?

門脇 動脈硬化が進んで、最終的には心血管イベントが発症します。動脈硬化の進展と考えると、最初は高血糖・高血圧、脂質異常により内皮機能障害が起き、次に内膜の肥厚や炎症が生じそこに酸化LDLが蓄積し、泡沫細胞を形成する。泡沫細胞はプラークを形成し、それが増大して不安定化し、破裂をして心血管イベントが発症する。

このプロセスのなかで、高血糖は、後半の方に関してはあまり影響はなく最も影響するのは内皮機能障害の部分と考えられ、高血糖の是正は動脈硬化のイニシエーションのところをブロックすると考えられます。

一方、脂質や血圧の治療、あるいは糖尿病薬ビオグリタゾンを使った治療は、プラークの増大、不安定化、破裂などを直接抑制すると考えられます。これらの治療は、たとえば以前血圧が

安定していても、いま安定していなければ、やはりイベントを起こす。ところが高血糖の場合には、そのイベント抑制に至るまで、動脈硬化の長いプロセスを経て効いていくので、時間がかかるのではないのでしょうか。

羽田 確かに糖尿病患者さんでいえば、先生のご意見が正しいと思いますが、動脈硬化は糖尿病がなくても高血圧だけでも起こるし、高コレステロール血症だけでも起こる。とうことは、その2つというのは、糖尿病がない場合にはイニシエーションから関係しているとも考えられますか？

門脇 イニシエーションにも関係するし、後のほうにも関係するし、やはりそこを抑えると比較的短期間でイベント抑制効果があるのではないかと、ですが、高血糖を抑えるだけということでは、イベント抑制効果が目にみえるようになるには、時間がかかるのではないかと考えています。

植木 Steno2のフォローアップの結果は羽田先生がおっしゃった、高血圧や高脂血症もイニシエーションにも関係しているということのひとつの証左になるのではないのでしょうか。Steno2は血糖のコントロールはあまりうまくいってなくて、他の2つの危険因子を最初の8年間良好なコントロールを保つことで、その後の5年間でコントロールの差がなくなっても、死亡率に大きな差が出ています。

羽田 それも legacy と呼んでいいですか？

植木 多分どなたも呼んでいませんが、そう呼んでいいと思います。

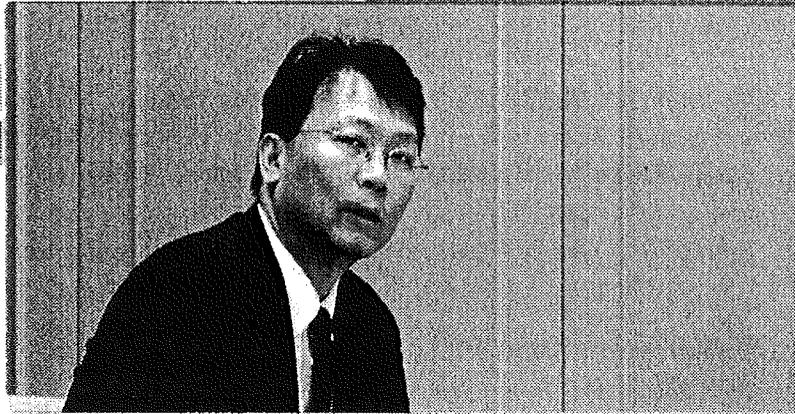
門脇 多くの大規模臨床研究によって明らかになった「早期軽症から血糖を厳格にコントロールする」うえでの2つの障壁が低血糖と体重増加ですが、今年中にでもGLP-1標的薬が臨床でも使用されるようになる可能性が高く、早期軽症からの厳格血糖コントロールにかなり役立つのではないかといわれております。それではGLP-1標的薬について、稲垣先生お願いします。

新しい糖尿病治療薬： アナログインスリンと GLP-1標的薬

稲垣 先程の植木先生のお話からも、早期から厳格に血糖をコントロールするということが長期的な視点に立っていても重要ですが、とくに厳格に血糖をコントロールすると低血糖という問題が出てきます。日本人におきましては、とくに先程申し上げましたようにインスリン分泌が不良であるということ、SU薬を中心とするインスリン分泌促進薬が最もよく用いられているということもありまして、余計にその辺りが問題になります。一方で、インスリン抵抗性を改善するような薬剤であるメトフォルミンやチアゾリジンについていえば、まずメトフォルミンに関していうと体重増加作用はないけれども、現在わが国で認められている容量が低容量であるために必ずしも効果

が十分ではない、あるいは高齢者や腎機能障害のある人に使いにくいといった問題もあります。またチアゾリジンに関していえば、浮腫や体重増加をきたしやすい、あるいはnon-responderの問題があります。したがって、とくに日本人では、低血糖を起こさずにインスリン分泌を促進し、かつ体重増加をきたさないような薬剤というのが望まれるわけです。そのような薬剤として、インクレチン関連薬が期待されています。

インクレチンは消化管から分泌されるホルモンで、代表的なインクレチンとしてGLP-1とGIPがあげられますが、これらのホルモンは膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進するインクレチン作用を有しています。インクレチン関連薬には大きく分けて2種類あり、1つはGLP-1受容体に作用する薬剤。GLP-1受容体作動薬あるいはインクレチンミメティクスと呼ばれますけれども、これは注射薬でありまして、すでに欧米ではエキセナチドが使われて3年以上になります。また一方で、インクレチンのGLP-1とGIPが、DPP-4という酵素によって血中で速やかに分解されるために、非常に半減期が短いので、DPP-4を阻害するような薬剤が内因性のGLP-1やGIPの血中レベルを上げ、インクレチン作用を増強します。このような薬剤はインクレチンエンハンサーとも呼ばれ、これは経口薬ですが、欧米におきましてはシタグリブチン、ビルダグリブチン



がすでに使われています。残念ながら、わが国におきましては、GLP-1受容体作動薬もDPP-4阻害薬もまだ認可されていないわけですが、DPP-4阻害薬が早ければ今年に登場するだろうと予想されています。

インクレチンはインスリン分泌を促進するわけですが、これは、SU薬あるいはグリニド薬がATP感受性カリウムチャンネルのスルホニル尿素受容体に作用してインスリン分泌を増強する「惹起経路」とは異なる「増幅経路」に作用することで、グルコース濃度依存性に分泌を促進することから、基本的には低血糖を起こさないのが特徴です。さらに、2型糖尿病では食後の血中グルカゴン濃度の抑制が不十分であるといわれていますが、インクレチンは、2型糖尿病においてグルカゴン分泌をグルコース濃度依存性に抑制する作用があり、これも低血糖を起こさない血糖降下作用につながります。さらにGLP-1受容体作動薬に関しては、これは注射薬ですが、体重を減少させる作用を有しています。これまでの欧米

のデータあるいはわが国における治験結果をみましても、体重を2~3kgくらい減少させます。それに加えて、私たちが糖尿病の患者さんを診療していて、最初は少量の経口薬で治療をはじめても次第に薬が増えてくる、1剤がさらに2剤になり、さらにインスリンを併用しなくてはいけない、あるいはインスリンに変更しなければならないといったことをしばしば経験するように、一般的に糖尿病は進行性の疾患であると考えられています。

2型糖尿病では糖尿病の罹病歴が長くなるにつれて、 β 細胞のmassが減少するということもいわれておりまして、2型糖尿病が進行性であるという原因に、このようなmassの減少も考える必要があるわけです。最近では、動物モデルにおきましては、インクレチン関連薬が β 細胞のmassの減少を抑制する、あるいは増加させるといった報告もございますので、体重を増加させずにインスリン分泌を促進させ、さらには β 細胞のmassの減少を食い止めるといった効果も期待されること

から、今後の糖尿病の治療薬として大いに期待されているわけです。

門脇 大血管障害にとって、食後高血糖が重要な危険因子になるので、新しい糖尿病治療薬のなかでは、追加分泌をタイムリーに補充する超速効型インスリンの治療も日常の臨床のなかで広く普及してきました。一方、ベーサルインスリンの意義も非常に重要で、最近BOT治療というのが普及してきています。その辺り植木先生簡単にお話しします。

植木 2型糖尿病では病態として追加分泌が低下しているということがいわれていたわけですが、それに対し、わが国では最初からベーサルインスリンを補充するという治療に関してはあまり普及していなかったと思います。

一方でADAやEASDの、昨年出たconsensus statementにおきましてもTier1ではメトフォルミンの次にベーサルインスリンを補充することがひとつの選択肢として推奨されています。実際、わが国でもベーサルインスリンの1回打ちプラス経口糖尿病薬で思った以上にかなり血糖値のコントロールが改善するということがよくわかってきたと思います。

先程稲垣先生がおっしゃったように、2型糖尿病の患者では α 細胞からのグルカゴンの分泌が過剰であることもあって、夜間の血糖値があがるということがベースにあると思われますし、なによりもベーサルインスリンは低血糖を起こしにくい、それから食後の食

血糖を是正するような α -GIですとかグリコド系の薬も出てまいりましたので、ベーサルインスリンとそれらの薬、あるいはインスリン感受性亢進薬を併用することによって、血糖値のコントロールが思ったよりも改善する。それはおそらく β 細胞のmassの保持ということにも役に立つのかもしれないし、最近注目されているのは、おそらく α -GIがとくにグルコースが小腸で吸収されることによって、GLP-1の分泌を強く促すということもあって、そのような組み合わせによってインスリンの頻回打ちと違って、利便性も保ったうえで、良好なコントロールが保たれるのではないかといわれるようになってきました。

β 細胞を長く保持するためにもインスリンの治療というのは膵臓を休ませたりですとか、膵臓そのものの増殖を抗アポトーシス作用によってももしかしたら保持しているといわれておりますので、こういった治療が今後見直されているのではないかと思います。

門脇 実際にBOTは、経口薬だけではコントロールが不十分な場合に、1回眠前に打つというインスリンの導入にも使える。また、強化インスリン治療や、アナログのmixインスリンを2回打ちの患者さんで、BOTでも治療がうまくいく場合には、BOTに治療を切り替えるというような場合もありますし、もうひとつは、強化治療でも、基礎インスリンを1日の総インスリン量の半分くらい使ったほうがコント

ロールが良くなる場合が多いということも明らかとなってきました。

以前とは異なり、いまはもう腎症もremissionを多くの症例で目指さなくてはいけないということで、その辺りの状況について羽田先生教えてください。

腎症のremissionを目指して

羽田 非常にepoch-makingな報告成績が1998年アメリカのミネソタのマウアー博士らの教室から報告されました。彼らは単独腎移植を1型糖尿病の患者さん8例に行った後、5年ごとに腎生検組織を観察しました。移植前に糸球体に結節性病変が存在したような方でも、10年間完全に血糖正常化すると、10年後の腎生検像では結節性病変はなく、びまん性病変も大幅に抑制されていた、つまり、腎症の組織が改善するという成績です。これはいままでも考えられていなかったことで、非常に大切な研究であったと思います。ただ、この研究というのは対象患者さんが8例で、そのうち顕性蛋白尿を呈していたのは、1例にすぎないということで、顕性腎症に至った症例で臨床的に尿蛋白が減るのかわかりませんでした。

次に、ネフローゼ症候群を呈する1型糖尿病に単独腎移植を行ったという成績ができました。移植を受けなかった群では当然のことながら尿蛋白は持続しますが、移植を受けた群6例ではすべて尿蛋白が激減しました。したがって、糖尿病の代謝異常を完全に正常化

できれば、腎症は改善するということも明らかにされたわけですね。

しかし、単独腎移植は2型糖尿病治療の選択肢には入っていないので、通常の治療で腎症が改善するか否かを検討する目的で、Joslin糖尿病センター、Steno糖尿病センター、そして私達も微量アルブミン尿、あるいは顕性蛋白尿を対象に長期の観察研究を行いました。さまざまな報告をまとめますと、微量アルブミン尿では50%くらいのremission(寛解)が期待できる。顕性蛋白尿になっても、30%くらい期待できる。ネフローゼ症候群を呈している方でも25%のremissionが期待できるのではないかと考えられます。

Remissionをめざすために大切なことは集約的な治療であって、血糖コントロール、そして血圧コントロール、同時にレニン-アンジオテンシン系阻害薬を用いる。これらともうひとつ脂



質のコントロール, これらをすべて行くと, remissionの確率が目標値を達成できた症例ではきわめて高くなるということがわかりました。現行の目標値を達成するという治療は, 腎症のremissionという観点からも重要であると思います。

門脇 ありがとうございます。統合的な危険因子管理ということで, 大血管症も, 腎症を含めて細小血管合併症も大きく抑えこもうということでJ-DOIT3が行われています。私が研究リーダーを勤めさせていただいておりますけれども, 植木先生が事務局長として, この実践の推進に力を尽くしてくれています。それでは植木先生この意義と, 簡単にプロトコールと現状についてお話をください。

統合的な危険因子管理 (J-DOIT3を含めて)

植木 先程お話ししましたような大血管症を抑制するような海外の大規模臨床試験が, 必ずしもいい結果をもたらさなかったこともありまして, ます

ますJ-DOIT3の意義は高まっていると思います。

J-DOIT3は血糖, 血圧, 脂質という3つの大血管症の危険因子に統合的に介入する試験で, 従来療法では日本糖尿病学会が定めている各危険因子の目標値を達成することを目指し, 強化療法はさらに目標を高く掲げて, 血糖値に関してはHbA_{1c} 5.8%未満, 血圧は120/75 mmHg未満, LDLコレステロールは80 mg/dl未満を目指しています。強化療法における治療方法としては, 血糖値については, PRO Active研究などで大血管症に有効であると考えられているチアゾリジン薬を中心とし, BMIに応じてインスリン分泌促進薬も用い, 目標を達成できない場合にはインスリン治療を行います。血圧や脂質に関しては, これまでの先行研究で大血管症の抑制や臓器保護効果があるといわれているアンジオテンシン受容体抑制薬・アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ストロングスタチンをそれぞれ用いています。

1例目の患者さんが2006年の6月

に登録されまして, 現在3年近くが経過しているところですけれども, 各々の管理目標は血圧, 脂質に関しては十分に達成しておりますし, 血糖値に関しても強化療法では達成しつつあるという現況にあります。一方で, 血管合併症を有効に抑制できたかどうかということは判定できませんけれども先程お話ししたような海外の大規模臨床試験でみられるような重症低血糖というのは, ほとんど起きておりませんこれは全国の81の施設で行われていますが, 糖尿病の専門の先生がご覧になっているということもあるのだと思いますし, プロトコールに関してもACCORDなどでは6.4%のHbA_{1c}は最初の半年以内に達成されているというような, 急激な血糖の低下をみてもありますが, 比較的緩やかに下がって長期に安定をしてくれているという現状にあります。

門脇 それでは, 最後に, 新しい時代の糖尿病治療の展望ということで, それぞれの先生がどのような点が重要と考えるかをお願いします。

新時代の糖尿病治療・予防の展望

医療システム (治療・予防環境)

羽田 合併症の立場から申し上げます

すと, 1つは糖尿病患者さんが定期的に医療機関を受診するシステムを作り, 受診中断をなくすることがまず重要だと思います。同時に, 合併症の把握が必

ずしも行われていない, すなわち, 眼底検査が50%, 尿のアルブミンの測定が30%しか年間に行われていない現状を考えると, 合併症を総合的に評

価するシステム作りが大切だと思いません。日本糖尿病対策推進会議では、毎年啓発ポスターを作成・配布していますが、今年は腎症が取り上げられました(■図2)。次に診断に関しては、たとえば腎症は尿のアルブミンで診断していますが、同時にいろいろな尿のバイオマーカーを用いた診断方法が現在開発されていますし、いくつかの尿にでてくる物質をパネル化して、診断をしようという方向にもあります。さらに、J-DOIT3のように血糖、血圧、脂質をコントロールできればいいのですが、Steno2から明らかのように、血圧、脂質の管理は比較的容易になりましたが、血糖管理の目標値達成はきわめて難しい。合併症の基本は高血糖にあるわけですから、血糖を抑制できなくても、なんらかの高血糖に起因するターゲット分子に対する治療というのが将来望まれるところで、現在さまざまな創薬が行われています。実際には、神経障害と黄斑症を対象にPKC阻害薬の治験が行われていますし、海外ではAGEのクロスリンクを切る、クロスリンクブレイカーの臨床試験が行われています。治療のターゲット分子もある程度明らかになってきましたし、それらに対する薬剤の臨床的な効果ももうすぐ明らかになるのではないかと期待しています。



図2 日本糖尿病対策推進会議 啓発ポスター

新たな診療・病態把握機器・移植

稲垣 まず1つは私たちが非常に興味を持っているのが、β細胞の可視化の問題。これは先程も申し上げましたとおり、2型糖尿病が基本的には進行性の疾患であって、β細胞のmassが次第に減少していると考えられています。一方で、膵臓移植のデータなどから推測しますと、膵臓のβ細胞の機能が正常であれば、OGTTで耐糖能異常が出現するときにはβ細胞のmassは健常者の3割程度にまで減少していると考えられます。もちろんmassの減少

だけで2型糖尿病がすべて説明がつくわけではありませんが、今後β細胞のmassを測定するということが可能になれば、「糖尿病の病態がより明らかになる」とともに、超早期にmassの減少を検知することによって「より早期の介入治療が可能になるかもしれない」ということです。

もう一点に関しては移植と再生医療の問題です。世界的にみると2000年にEdmonton Protocolが報告されてから、これまでに世界中で700～800例以上の膵臓移植が行われています。わが国におきましても、たとえば京都大学では約10人の患者さんの膵臓移

植を行ってきました。しかしながら、膵島移植を行って、いったんインスリンから離脱しても、また5年くらい経過すると離脱をしている人が1~2割にまで減少してしまう。つまり約8~9割のひとが、またインスリンが必要になってしまうということがわかってきました。その理由として、移植した膵島量が次第に減少してきているのであろうと考えられます。京都大学の例をとっても、せっかく移植してインスリン分泌能が改善しても、次第に分泌能が低下し、血糖値が上がってくる。そういった問題をふまえて、今後、膵島移植を行った患者さんで、どのように膵島を保護していくかということが重要であると思います。

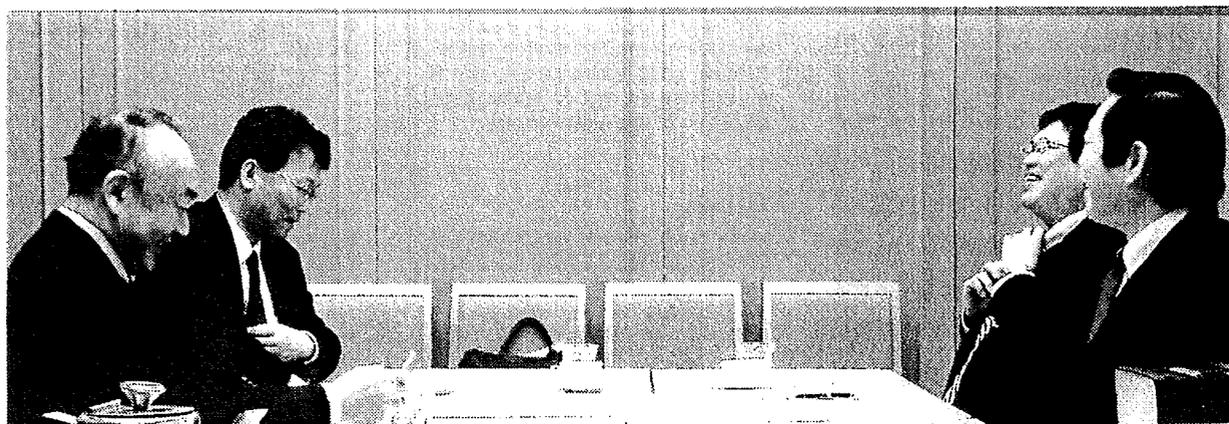
私たちの動物実験によるデータからも、インクレチンが膵島保護に非常に有効ですので、そういった意味でもインクレチンを用いた治療法が今後行われる可能性があると思います。しかし、いずれにしても、わが国ではドナーが不足していますので、膵島移植だけで

は十分な数がまかなえないわけで、今後の再生医療に期待しています。みなさんご承知のとおり、ES細胞を用いた実験では、ひとの受精卵を用いて実験をしなくてはいけないということで、ハードルが高かったわけですが、最近山中伸弥教授らが開発した方法により、ひとの皮膚の細胞に、現在では3種類でいいといわれていますが、遺伝子を導入することで、iPS細胞を作ることができます。このような細胞を使いますと、今後、本人の皮膚の細胞から分化誘導することで、膵島細胞を作ることが可能になるかも知れません。現在のところでは、まだそこまで至っていませんが、今後それが可能になると、とくに拒絶の問題も倫理的問題もなく、膵島細胞をたくさんつくることができるということで、夢の治療法になるのではないかと思います。

新たな治療ターゲット

植木 血糖値を厳格にコントロールす

るということは、医師にとっても患者さんにとっても非常に難しいわけですが、糖尿病の病態あるいは合併症の病態を考えますと、さきほど酸化ストレスとか炎症といったキーワードが出てきましたが、そこに介入するような薬がもしかしたら新しい糖尿病あるいは合併症の治療薬のターゲットになりうるのではないかと思います。すでいくつかの治験がはじまっているものもあると思います。たとえばIL-1 β の阻害薬ですとか、むしろ長寿の意味で注目されているかもしれませんかSirt1の活性化薬なども出てきていますので、もしかするとそのようなものが夢の薬になる可能性があります。しかしながら、現状としては羽田先生のお話にもありましたとおり、糖尿病というように診断されていても気づかない人、あるいは病院に行っていない人というのが非常にたくさんいるので、病気の認知をしていただくということがきわめて大事なことで、メタリックシンドロームという言葉が現在



随分人口に膾炙していますが、糖尿病の認知度はまだ低いのかもしませんし、血糖値の持つ意味ですとか、コントロールの指標HbA_{1c}の意味ですとか、そのようなものを患者さんにわかりやすく、広く周知していくことが必要かと思えます。

昨年、門脇先生が第52回日本糖尿病学会の会長になられた際に、たとえばSTOP the DMという東京宣言もだしましたが、もっと今後ともこのような活動をコンスタントに行っていく必要もあるのではないかと思います。社会全体の取り組みとしては、スローフードであるとか、外食とかでカロリー表示がないとか、手軽に糖尿病の患者さんや、その予備群の人が食べられるものがないということもありますので、昨年の学会でもありましたが、コンビニエンスストアやファーストフードなどでそのようなものをだしてもらおうとか、いろいろな取り組みが可能であると思えますし、今後必要であると思えます。

おわりに

門脇 ありがとうございます。私から2点だけ。血糖値があがってから糖尿病と診断するというのは、糖尿病の早期治療を遅らせるので「早期に診断する」ということが大事になってくると思います。そのために膵β細胞の画像診断、あるいはさまざまなバイオマーカーの開発も必要ですし、いよいよ

糖尿病自体や合併症に関与する遺伝的要因が全面的に解明される必要があって、それらの情報に基づいて糖尿病や合併症のリスク予測が可能となり、早期から予防されることが重要ではないかと思えます。

それから今日のお話のなかにもありましたが、糖尿病や合併症が増えているという状況ですが、一方サイエンスも非常に進歩してきましたし、わが国での糖尿病対策の取り組みも日本糖尿病対策推進会議やエビデンスをえるための戦略研究J-DOITも進展していますので、大きく教育や啓発、あるいは社会連携によって糖尿病を征服できる体勢についても整備されつつあると思います。できるだけ早く、糖尿病や合併症にSTOPをかけられるような状態に努力をしていきたいと思えます。



この「月刊糖尿病」は、現在糖尿病を診療して下さっている先生や、糖尿病の専門医やそれを目指すような先生方が、糖尿病についての最新の情報を学んで、それを実地の臨床に生かしていただくという点で、今後糖尿病をめぐる状況を踏まえて、毎月の特集を通じて豊富な話題を提供して、役に立っていきたいと考えています。どうもありがとうございました。

Profile

門脇 孝

1952年 生まれ。1978年 東京大学 医学部 医学科 卒業後、東京大学 医学部附属病院 内科 研修医を経て1980年に東京大学 医学部 第三内科 入局。同科助手、米国立衛生研究所 (NIH) 糖尿病部門 客員研究員を経て、1998年から東京大学大学院 医学系研究科 代謝栄養病態学 (糖尿病・代謝内科) に所属。2003年より現職。現在、東京大学総長特任補佐、東京大学 医学部附属病院 副病院長を兼務。日本糖尿病学会理事長。

稲垣暢也

1958年 生まれ。1992年 京都大学大学院 医学研究科 博士課程 修了。千葉大学 医学部 助手。1995年 千葉大学 医学部 講師。1996年 千葉大学 医学部 助教授。1997年 秋田大学 医学部 教授。2005年 京都大学大学院 医学研究科 教授 (糖尿病・栄養内科学)。日本糖尿病学会理事。

羽田勝計

1951年 生まれ。1976年 大阪大学 医学部 卒業。1978年 滋賀医科大学 第三内科 助手。1980年 シカゴ大学 医学部 内科 研究員。1983年 滋賀医科大学 第三内科 助手。1998年 滋賀医科大学 第三内科 講師。2003年～ 現職。日本糖尿病学会常務理事。

植木浩二郎

1960年 生まれ。1987年 東京大学 医学部 卒業。1989年 東京大学 医学部 第三内科 入局。1997～2003年 ハーバード大学 ジョスリン糖尿病センター 留学。2004年 東京大学大学院 医学系研究科 21世紀COE特任助教授。2007年 現職。日本糖尿病学会事務局長。

J-DOIT3

岡崎 由希子* 植木 浩二郎* 門脇 孝*

はじめに

J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial) は厚生労働省が策定した「健康フロンティア戦略」の大規模臨床研究の一つであり、「2型糖尿病発症予防のための介入試験：J-DOIT1」, 「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-

DOIT2」, および「2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験：J-DOIT3」の3つの研究からなっている(図1)。本稿ではJ-DOIT3の背景や試験方法について概説する。

① 糖尿病血管合併症の抑制

糖尿病の合併症には網膜症・腎症・神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中

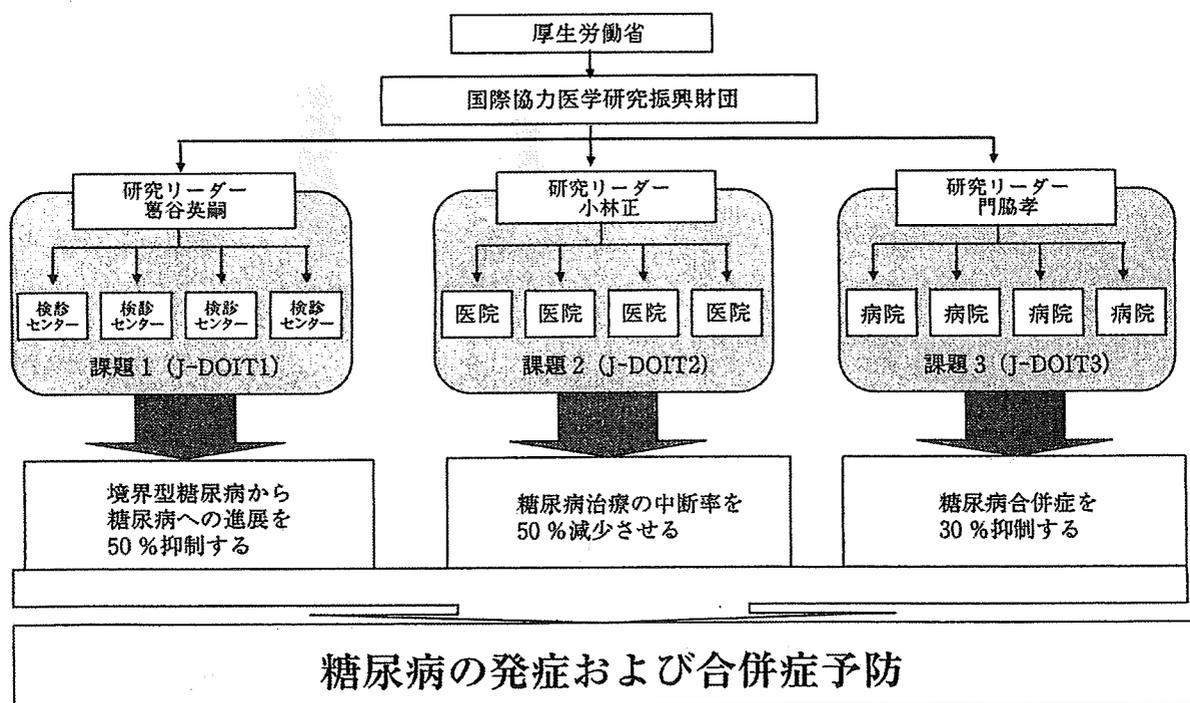


図1 糖尿病予防のための戦略研究

* 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科
Yukiko Okazaki, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki : J-DOIT3.
Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo.

等の大血管合併症がある。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) をはじめとするこれまでの大規模臨床試験から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた¹⁻³⁾。しかし大血管合併症に関しては、UKPDS やその他の試験でも血糖値の改善が心筋梗塞や脳卒中などの抑制につながっていないのが実情であった²⁾ (図2)。ところが2005年にピオグリタゾンを用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)⁴⁾の結果が発表され、ピオグリタゾン投与群ではコントロール群に比較すると、総死亡・心筋梗塞・脳卒中のエンドポイントが有意に改善されたことが報告された。この研究はすでに過去に大血管合併症を発症している症例を対象にしていることから、

少なくとも治療法によっては、糖尿病やその合併症が相当進行した状態でも大血管合併症を抑制できることが示唆された。

それでは血糖値のコントロール目標はどのあたりにおけばよいのであろうか。イギリスのNorfolk地区の住民10,000人以上を対象とした観察研究であるEPIC-Norfolk study⁵⁾では、HbA1c < 5.0%の住民の心筋梗塞や総死亡の危険度を1とすると、男性ではHbA1c 5.8%付近ではすでに相対危険度は1.5倍程度に上昇しており、6.5%付近では3倍も高くなることが示されている(表1)。またわが国でも河盛らは、平均のHbA1cが6.0%であった患者を追跡し、2年後にHbA1cがわずかに悪化して6.28%になった群と、HbA1cが5.67%に改善した群を比較すると、動脈硬化の進行度を表す内膜中膜複合体肥厚度(IMT)が血糖

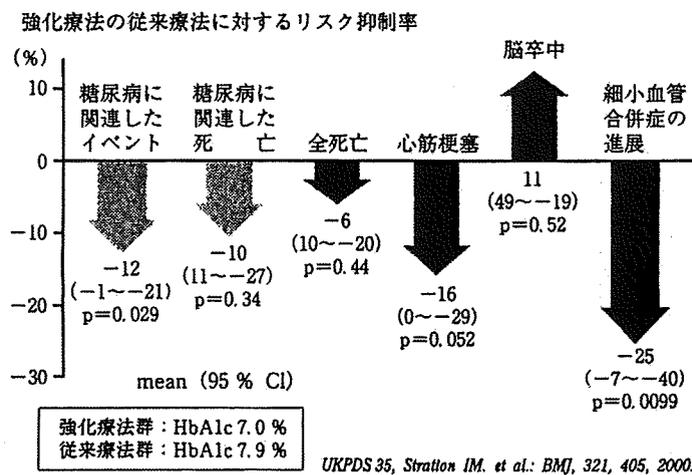


図2 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 35) (2型糖尿病の血糖コントロール研究)

表1 HbA1cと心血管障害のリスク
年齢補正した相対危険度

	HbA1c	<5.0%	5.0~5.4%	5.5~5.9%	6.0~6.4%	6.5~6.9%	≥7.0%
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

悪化群では肥厚が進行したのに対して、血糖改善群では肥厚が減少していたことを報告している⁶⁾。IMTが心血管病変の指標の一つであることを考えると、わが国においても大血管合併症の抑制のためにはより厳格な血糖コントロールが必要であることが示唆される。

厳格な血糖コントロールが糖尿病合併症に与える影響を検討した大規模臨床試験であるADVANCE試験⁷⁾とACCORD試験⁸⁾の結果が2008年に発表された。ADVANCE試験では、強化療法群において細小血管合併症(腎症)の発症・増悪が有意に抑制され、また強化療法群にて有意差は認めないものの大血管合併症の発症が低い傾向にあった。同様にACCORD試験でも強化療法群において大血管合併症の発症は低い傾向であったが、強化療法群の総死亡率は有意に高値であった。ACCORD試験では強化療法群において重篤な低血糖が16.2%に認められ、また10kg以上の体重増加が27.8%に認められていること等が死亡につながった可能性がある、と現時点では考えられている。

一方血圧に関してはUKPDS⁹⁾においても、収縮期血圧120mmHg未満にコントロールした群では、すべての血管合併症および心血管イベントが減少することが示されている。また脂質に関しては、2型糖尿病患者を対象にしたCARDS(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)¹⁰⁾にて、アトルバスタチン投与によりLDLコレステロール(LDL-C)値を80mg/dl程度に低下させると、現在の基準では比較的良好と考えられている120mg/dl程度のコントロール群に比べて、約4年間で37%の心血管イベントの抑制が認められている。

上記のように大血管合併症を抑制するためには血糖値、血圧、脂質のすべてを良好なコントロールに保つ必要があると考えられるため、血糖値、血圧、脂質に統合的に介入して大血管合併症抑制に対する効果を検討する大規模臨床試験J-DOIT3が厚生労働科学特別研究(戦略的アウトカム研究

策定に関する研究:黒川清班長)によって立案された。J-DOIT3は2006年度より実質的にスタートし2008年12月に症例登録が終了となった。追跡期間は当面は2013年3月までの予定である。

② J-DOIT3における治療の指標と方法

本試験はHbA1c6.5%以上の2型糖尿病患者を従来治療群1,271名、強化療法群1,272名に割り付けて行う多施設共同、ランダム化比較試験である。症例の選択基準は、2型糖尿病(HbA1c \geq 6.5%)に加えて、高血圧(降圧薬服用中の場合:血圧 \geq 130/80mmHg,降圧薬服用なしの場合:血圧 \geq 140/90mmHg)、脂質代謝異常(LDL-C \geq 120mg/dl,またはトリグリセリド(TG) \geq 150mg/dl,またはHDL-C $<$ 40mg/dl)のいずれかまたは双方をもち、かつ除外基準に該当しない症例としている。従来治療群の各パラメータの目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値とした。一方強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、血糖値(HbA1c $<$ 5.8%),血圧 $<$ 120/75mmHg,脂質(LDL-C $<$ 80mg/dl,TG $<$ 120mg/dl)という目標値を設定した(表2)。これらの目標値を達成するために作成されたプロトコルに沿って、生活習慣への介入、および血糖値・血圧・脂質に対する段階的な薬物療法を行っている。生活習慣への介入に関しては、目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量等を細かく設定しているため、達成援助のための自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。またDPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を置いている。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない症例には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては、ス

表2 厚生労働科学研究費補助金
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=2,543)	
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中(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: 2008年12月まで, 追跡期間: 登録から2013年3月まで	
治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,272)
血糖	HbA _{1c} < 5.8 % (TZD誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5 %
血圧	< 120/75 mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dL (*LDL-C < 70 mg/dL) *CHDの既往 (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dL (*LDL-C < 100 mg/dL) *CHDの既往

Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

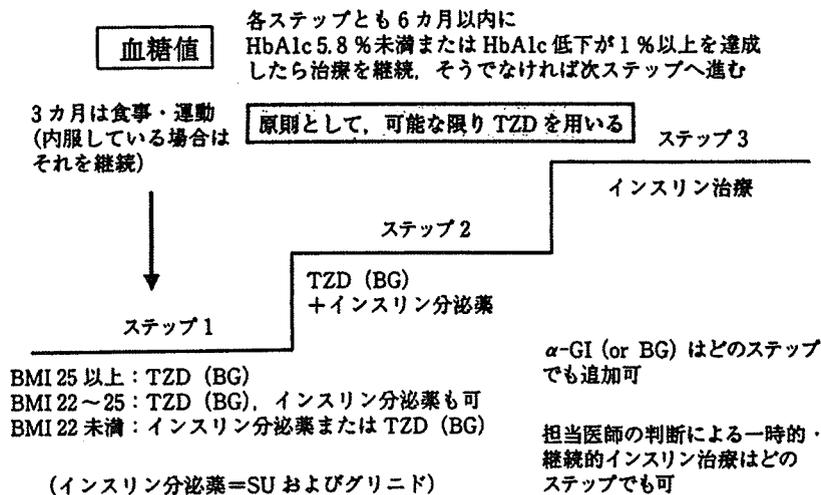


図3 強化療法群の治療概要—血糖値

ステップ1ではBMI (body mass index) に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にチアゾリジン誘導体 (TZD) を, インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し, 目標に達しない場合にはステップ2としてTZDとインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には, ステッ

プ3としてインスリン療法を開始している(図3)。血圧に関しては, ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) あるいはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を最大用量まで投与し, 目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬 (CCB) を追加し, さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する。脂

質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂またはエゼチミブを投与する。

生活習慣の改善をベースとしたきめ細かなステップアップ治療により、重篤な低血糖等の有害事象や極端な体重増加をほとんど起こさずに良好なコントロールが得られている。また本研究では、上記のような厳格な糖尿病治療が患者のQOLに与える影響を調査することで、患者にとって真に良い治療方法を探っていく予定である。研究の概要は本研究のウェブページ(<http://www.jdoit3.jp/>)にも掲載されているので参照されたい。

文 献

- 1) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group : Lancet, 352 : 854, 1998.
- 2) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group : Lancet, 352 : 837, 1998.
- 3) Ohkubo, Y., et al. : Diabetes Res. Clin. Pract., 28 : 103, 1995.
- 4) Dormandy, J. A., et al. : Lancet, 366 : 1279, 2005.
- 5) Khaw, K. T., et al. : Ann. Intern. Med., 141 : 413, 2004.
- 6) Kawasumi, M., et al. : Endocr. J., 53 : 45, 2006.
- 7) ADVANCE Collaborative Group, Patel, A., et al. : N. Engl. J. Med., 358(24) : 2560, 2008.
- 8) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein, H. C., et al. : N. Engl. J. Med., 358(24) : 2545, 2008.
- 9) Adler, A. I., et al. : BMJ, 321 : 412, 2000.
- 10) Colhoun, H. M., et al. : Lancet, 364 : 685, 2004.

J-DOIT3 について

A Japanese mega-trial on diabetes, J-DOIT3

笹子 敬洋^{1,2} 門脇 孝³

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科¹ (教授³)、東京大学保健・健康推進本部²

Takayoshi Sasako^{1,2} Takashi Kadowaki³

¹ Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan

² Division for Health Service Promotion, University of Tokyo, Japan

³ Professor, Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan

J-DOIT3 is a trial, sponsored by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, to investigate how diabetic complications should be prevented. Over 3,000 patients with type 2 diabetes associated with hypertension and/or dyslipidemia are recruited and followed for 7 years. Those allotted to the intensive therapy group receive comprehensive treatment for blood glucose, blood pressure and lipid, with strict control targets, for example HbA_{1c} <5.8%. The intensive therapy steps up medical treatment to achieve the targets every 3-6 months, with thiazolidinedione, ACEI/ARB and strong statin as the key drugs, each of which has enough evidence to prevent diabetic complications. Various kinds of intervention on lifestyle, for example frequent nutrition counseling and self-monitoring of blood glucose and blood pressure, are also programmed in the intensive therapy group, which may be effective to prevent hypoglycemia and weight gain. This unique trial is expected to serve evidence having a great influence on diabetes treatment of the world.

I | はじめに

現在日本では、J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases, 「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、様々な面で独自色を打ち出すこの大規模臨床試験について、ここでまとめた。

II | これまでの臨床研究

英国で行なわれたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)¹を始めとする様々な臨床試験で、血糖を厳格に管理することで細小血管合併症の発症が抑制されることが示されてきた。デンマークで行なわれた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、細小血管合併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、あるいは逆に増加させてしまう可能性が、複数の臨床試験によって示唆された。ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Control Evaluation) 試験, VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 試験がこれにあたる³⁵。これらの結果も踏まえて、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、という考え方が拡がりつつある。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。

III 厚生労働省の戦略研究

このような背景のもと、現在日本で進められているのが、J-DOIT3 試験である。この試験は、厚生労働省の戦略研究の一環として開始された⁶。戦略研究とは、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関連して、国民の健康を守る政策上のエビデンスを生み出すため、新しいタイプの厚生労働科学研究として創設された、大型の臨床介入研究である。予め設定された研究課題に対し、研究の成果目標と研究方法の骨子を事前に定め、一般公募課題と比較しても大型の資金配分と長期の研究期間が与えられる、という特徴がある。

糖尿病予防のための戦略研究は、平成17年度に開始となった。その研究課題は、包括的な糖尿病対策を目指し、さらに3つに分かれている。すなわち、2型糖尿病の発症予防、受診中断率の減少、合併症の進展抑制、である。このうち3つ目にあたるのがJ-DOIT3研究であり、糖尿病による合併症の30%削減を目標として掲

げている。当科の門脇 孝を研究リーダーに、全国81の医療機関が参加し、平成18年6月から被験者の登録が開始となった。

IV J-DOIT3 試験の概要

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、糖尿病に対して既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BMI (body mass index: 体格指数)、喫煙などは問わない。

一次エンドポイントは、死亡、心筋梗塞または脳卒中、二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。

全国で3,338例を目標とし、登録期間は約2.5年、追跡期間は約7年である。

表1 J-DOIT3試験の選択基準

- ・ 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)

αGI: αグルコシダーゼ阻害薬, 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, CCB: カルシウム拮抗薬