

# 1

特集 血糖値の把握と正常化を目指して

## 血糖正常化への挑戦 ：これまでとJ-DOIT3

岡崎由希子<sup>1)</sup>，植木浩二郎<sup>2)</sup>

1) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科

2) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授

糖尿病治療の最終的な目標は、健康な人と同等な日常生活の質(QOL)の維持および寿命の確保であり、このためには、合併症の発症や進展を抑制することが大切である。血糖コントロールの指標としてHbA1cが重要とされているが、HbA1cの低下ばかりに目を奪われ、急激な血糖値の是正や不適切な血糖降下治療を行うと、ときに重篤な低血糖、細小血管症の増悪、突然死などを起こしうるため、個々の患者の病態を考えて治療を行うことが重要である。

また、糖尿病の慢性合併症の発症・進展抑制のためには、食事・運動療法や薬物療法による血糖コントロールのみならず、肥満の解消や、血圧や脂質代謝の良好なコントロール、禁煙も重要である。また、これらの継続的治療のためには、患者教育も忘れてはならない。J-DOIT3『2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験』は、これらのことに重点を置いた日本の大規模臨床試験である。

### 厳格血糖コントロールとは

糖尿病の病歴が長い患者に対し、血糖値の厳格なコントロールによって心血管リスクを低減できるかどうかを検証する目的で、3つの大規模臨床試験、Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) が行われ、その結果が近年明らかになった<sup>1-3)</sup>。いずれの試験でも、強化療法群ではこれまでにならぬほどHbA1cは低くコントロールされたが、厳格血糖コントロールによって大血管症を有意に抑制することはできなかった(表1)。

それどころか、ACCORD試験では、強化療法群で

HbA1c(NGSP値)6.4%、従来療法群でHbA1c(NGSP値)7.4%と、HbA1cは著明に改善したにもかかわらず、死亡率が1000人・年あたり従来療法群では11に対して強化療法群では14と有意に増加していることが判明し、平均観察期間は5年の予定であったが、3年半の時点で血糖値に対する強化療法は中止となってしまった。ACCORD試験のプロトコルはインスリンを患者自身が増量することで血糖値を急速に下げていくものであり、このことが死亡率を増加させた可能性も考えられる。

これらの大規模臨床試験の結果をみると、現行治療の問題点が浮かび上がってくる。すなわち、HbA1cにのみ目を奪われると、低血糖や体重増加によって、血糖降下によるベネフィットを上回って大血管障害の増加を招いてしまう可能性がある。また、現行の薬物療法では、SU薬やインスリンなど、HbA1c降下作用の大きい薬剤ほどこのような副作用の危険性を併せ持っている。一方で、2型糖尿病では、経年的に $\beta$ 細胞量が減少することが明らか

表3 3つの大規模臨床試験のプロフィールと結果(文献1~3)

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
	強化療法	従来療法	強化療法	従来療法	強化療法	従来療法
症例数(人)	10251		11140		1791	
平均観察期間(年)	3.5		5		6.3	
平均年齢(歳)	62.2		66		60.4	
平均罹病期間(年)	10		8		11.5	
2次予防の比率(%)	35		32		40	
HbA1c(NGSP値)(前)(%)	8.1		7.5		9.5	
HbA1c(NGSP値)(目標)(%)	<6.0	7~7.9	<6.5	各国基準	<6.0	8~9
HbA1c(NGSP値)(後)(%)	6.4	7.5	6.5	7.3	6.9	8.4
心血管病変	10%減少(p=0.16)		6%減少(p=0.32)		13%減少(p=0.13)	
細小血管症	発表予定		14%減少(p=0.01)		変化なし	
死亡	22%増加(p=0.04)		7%減少(p=0.28)		7%増加(p=0.61)	
重篤低血糖(%)	16.2	5.1	2.7	1.5	21.1	9.7
体重変化	+3.5 kg 27.8% (>10 kg)	+0.4 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

かになってきており、糖尿病が進行すればこのような薬剤が必要となることも多い。したがって、低血糖や体重増加などの副作用を回避しつつ、高血糖も是正するという真の厳格血糖コントロールを達成して心血管リスクを低減させるには、糖尿病と診断されたらなるべく早期から生活習慣などの改善を図り、膵β細胞の保護を考えながら血糖値の正常化を目指して治療を行うことが重要であろう。この点では、膵β細胞の保護作用があると考えられているインクレチン関連薬やチアゾリジン薬などを活用することが重要である。

一方、進行した糖尿病患者では、上述のように膵β細胞数の減少もあってインスリン分泌が不十分となり、SU薬やインスリンなどが必要となることも多く、低血糖や体重増加の危険も大きくなる。とくに動脈硬化が進行している場合には、これらの危険を回避するためには、患者によってはHbA1cの目標をJDS値で6.5%程度にしなければならぬ場合もありうると考えられる。このような場合には、血圧や脂質のコントロールをレニン・アンジオテンシン系の抑制薬やスタチンなども活用して、できるかぎり厳格にコントロールすべきであると考えられる。実際、血糖値・血圧・脂質の3つの心血管リスク因子に統合的介入した臨床試験Steno-2では、血糖コントロールはそれほど良好でなかったにもかかわらず、心血管リスクの抑制や死亡の減少が認められている<sup>4,5)</sup>。

現在日本では、全国81の施設が参加し、2型糖尿病の

大血管障害を血糖値・血圧・脂質の統合的介入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HbA1c (JDS値)は5.8%であるが、重篤な低血糖はほとんど起こっていない。

## J-DOIT3とは

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT) 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ひとつであり、「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つの研究から成っている<sup>6,7)</sup>。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) を始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<sup>6,8)</sup>。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。そこで血糖値、血圧、脂質に統合的に強力に介入する強化療法が、従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れること

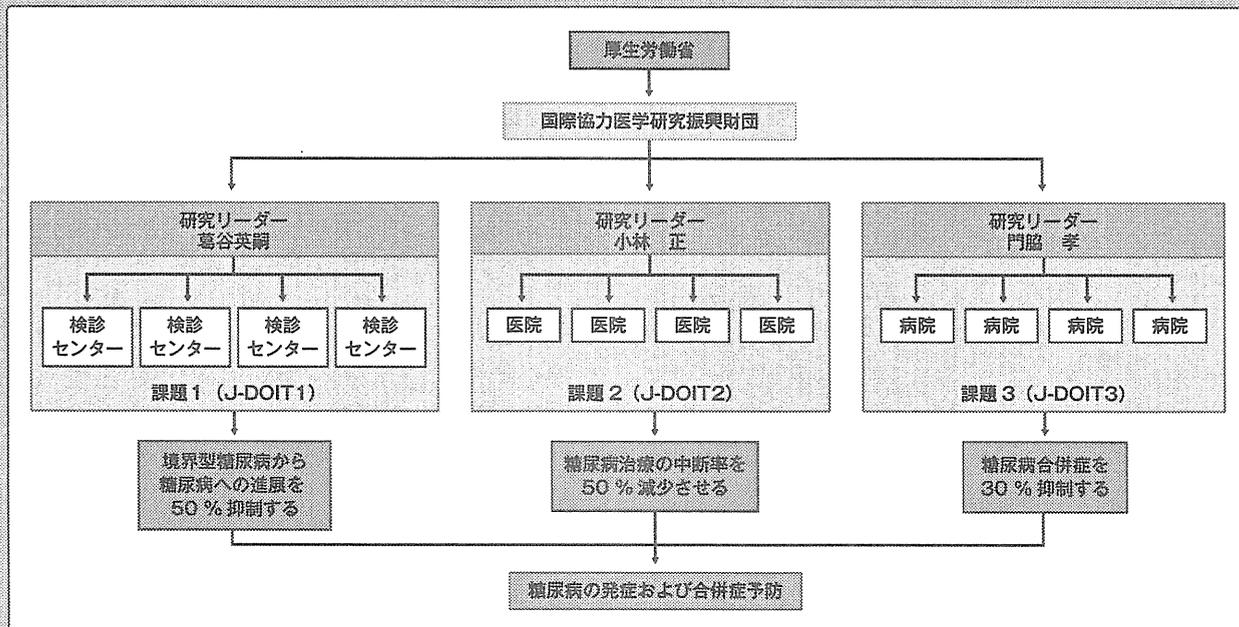


図3 糖尿病予防のための戦略研究

の検証を目標とした大規模臨床試験J-DOIT3が、厚生労働科学特別研究によって立案された。J-DOIT3の主要評価項目は、「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剝離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡、のいずれかの発生」であり、2次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「腎症の発症または増悪」、「下肢血管イベント（下肢切断、下肢血行再建術）の発生」および「網膜症の発症または増悪」である(10)。本試験は2006年度より実質的にスタートし、追跡期間は2013年3月までである。

## J-DOIT3における治療の指標と方法

J-DOIT3は、HbA1c (JDS値) 6.5 %以上かつ高血圧や脂質代謝異常を合併している2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験であり、強化療法群1271名、従来治療群1271名を対象に現在進行中である。強化療法群のコントロール目標は、先行する研究の成果を踏まえて血糖値 (HbA1c < 5.8 %), 血圧 < 120/75 mmHg, 脂質 (LDL-C < 80 mg/dl, TG < 120 mg/dl) と設定されており、従来治療群の各パラメーターの目標値は、日本糖尿病学会が定めている現行の目標値となっている。治療

に際して重点が置かれているのは生活習慣の改善であり、両群ともに目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量などの達成援助のために自動血圧計、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、diabetes prevention program (DPP) で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、生活習慣の改善をバックアップ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患者には、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、(11)に示すように、ステップ1ではBMI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(TZD)薬を、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薬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。また日本でも、DPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬の使用が可能となり、その有効性が多くの糖尿病専門医に認められつつあるため、2011年1月以降DPP4阻害薬を、2011年7月以降GLP-1受容体作動薬の使用が可能となっている。

血圧に関しては、(12)に示すように、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阻害薬(ACEI)を最大用量まで投与し、目標

【2】「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3概要

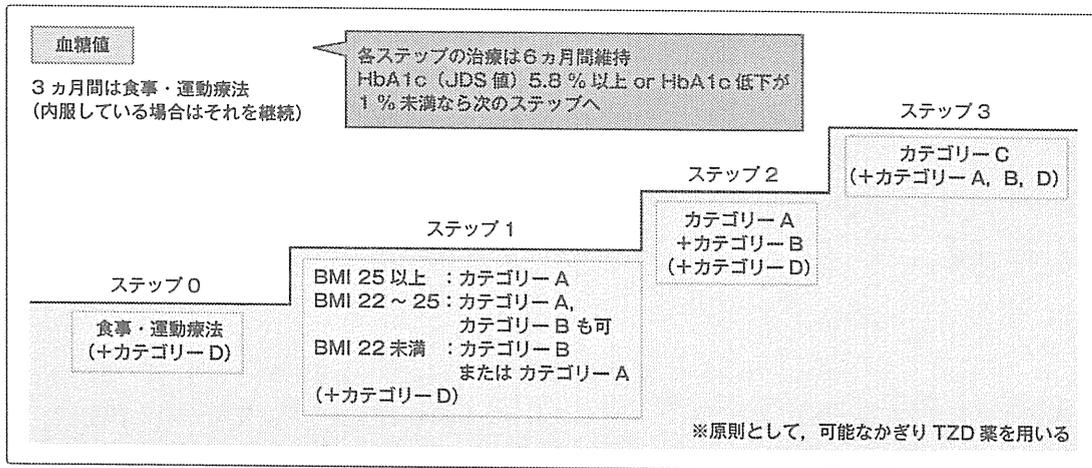
【1】対象およびエンドポイントなど

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) HbA1c (JDS値) ≥ 6.5 % (n=2542, 初発予防89%, 再発予防11%)
1次エンドポイント	心筋梗塞, 冠動脈イベント, 脳卒中, 脳血管イベント, 死亡
2次エンドポイント	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生, 腎症の発症・増悪, 下肢血管イベント, 網膜症の発症・増悪
試験実施機関	登録期間2.5年, 追跡期間は登録終了後4年

【2】治療目標

治療目標	強化療法群(n=1271)	従来療法群(n=1271)
血糖値	HbA1c (JDS値) < 5.8 % (TZD誘導体ベース)	HbA1c (JDS値) < 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) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dl (*LDL-C < 100 mg/dl)

\*冠動脈疾患の既往



【3】強化療法群の治療概要：血糖値

治療薬の分類

カテゴリーA：TZD（チアゾリジン薬），BG（ビグアナイド薬），GLP-1受容体作動薬

カテゴリーB：SU薬，グリニド薬

カテゴリーC：インスリン

カテゴリーD：α-GI（αグルコシダーゼ阻害薬），DPP-4阻害薬

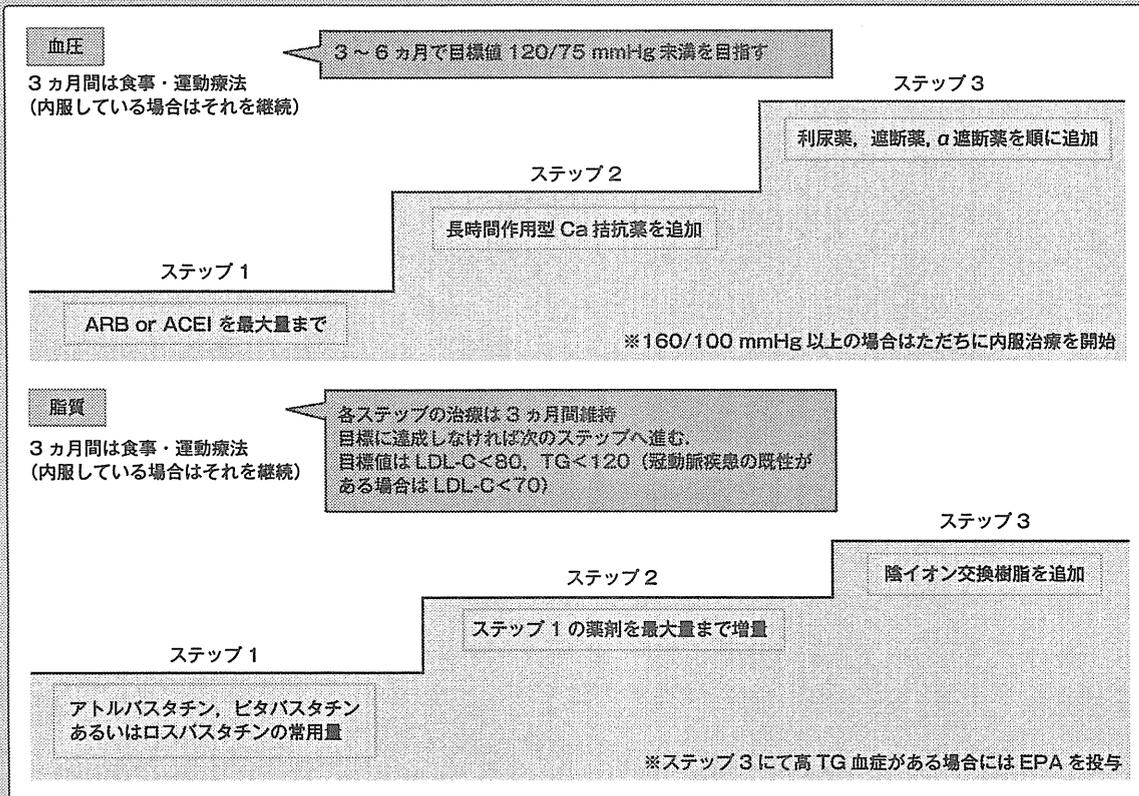
に達しない場合にはステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬（CCB）を追加し，さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する．脂質に関しては，ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し，ステップ2では同薬を最大用量まで増量し，ステップ3では陰イオン交換樹脂またはエゼチミブを投与するプロトコールである（図3）．

法を重視したうえで，いくつかの段階を踏んで寛徐に血糖値を下げ，HbA1c（JDS値）5.8%未満を目指すステップアップ治療であり，治療薬の中心はインスリン抵抗性を改善させ，低血糖の副作用の少ないチアゾリジン薬である．また食後の高血糖の是正のためにα-GIおよびDPP-4阻害薬をなるべく多くの患者に使用してもらうために，これらの薬剤は，ステップアップ治療とは無関係に使用できるプロトコールとなっている．

血糖変動の把握に関しては，強化療法群においては，インスリンを使用していない患者でも血糖自己測定を行ってもらうことにしている．また，来院ごとに低血糖症状の有無を担当者が確認しており，現時点では重症低血糖は

血糖値の正常化を目指して

J-DOIT3の血糖治療のプロトコールは，食事・運動療



強化療法群の治療概要：血圧・脂質

ほとんど認めていない。

本試験の血糖降下薬の中心はTZD薬であり、またステップが進むとSU薬やインスリンの投与量も増えるため、常に体重増加の懸念がある。このため、登録患者全員の毎月の体重変化率を把握し、体重増加が目立つ患者に対しては、とくに食事療法や運動療法などの生活習慣の指導を強化し、場合によっては薬剤の変更を考慮するよう、

参加施設の方々をお願いしている。

このような方法で血糖値の正常化を安全に目指し、かつ厳格な血糖値・血圧・脂質コントロールをモットーとしたJ-DOIT3は、研究に患者として参加されている方々はもとより、研究参加施設の担当医師、コメディカルスタッフの多大な協力のもとに現在進行中である。

文献

- 1) Gerstein HC *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358(24): 2545-59.
- 2) Patel A *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358(24): 2560-72.
- 3) Duckworth W *et al.*, N Engl J Med. 2009; 360(2): 129-39.
- 4) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2003; 30: 348(5): 383-93.
- 5) Gaede P *et al.*, N Engl J Med. 2008; 358(6): 580-91.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Lancet. 1998; 352(9131): 854-65.
- 7) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Lancet. 1998; 352(9131): 837-53.
- 8) Ohkubo Y *et al.*, Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28(2): 103-17.

Profile

岡崎由希子 (おかざき ゆきこ)  
1998年 千葉大学 医学部 卒業  
2009年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 助教、現在に至る (J-DOIT3 研究事務局 所属)

植木浩二郎 (うえき こうじろう)  
1987年 東京大学 医学部 医学科 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  
2007年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授、現在に至る (J-DOIT3 研究事務局 長)

特集/変貌する糖尿病治療

# 大規模臨床試験から示された 糖尿病治療の考え方

岡崎 由希子      植木 浩二郎

## はじめに

糖尿病の慢性合併症には、糖尿病に特徴的な細小血管症（網膜症，腎症，神経障害等）と，血圧・脂質・喫煙など他の危険因子も関係する大血管症（心筋梗塞，脳梗塞，糖尿病足病変等）が存在する。細小血管症に関しては，多くの臨床試験から，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明らかにされているが，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・進展が抑制できるか否かに関するエビデンスはほとんど存在しない。以下に，最近発表された糖尿病大血管症に関する大規模臨床試験をいくつか紹介したい。

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) は初めて2型糖尿病と診断された患者を対象とした大規模臨床試験である。10年間の試験期間において，食事や運動による従来

療法群の平均HbA<sub>1c</sub> (NGSP値) 7.9%に比べ，スルホニル尿素 (SU) 薬やインスリンによる強化療法群の平均HbA<sub>1c</sub> (NGSP値) は7.0%まで低下し，『強化療法群において細小血管症は有意に抑制されたが大血管症は抑制されなかった』，という結果が1998年に発表された<sup>1)</sup>。その後の観察期間では従来療法群の患者も強化療法群と同程度のHbA<sub>1c</sub>を目指し，徐々に両群の差は認めなくなっていった。2008年にUKPDSの10年間の追加観察研究の結果が発表されたのだが，もともと発症が抑制されていた細小血管症はその差が維持され，驚くべきことに最初の10年間では有意差を認めなかった心筋梗塞や総死亡がその後10年後には強化療法群で有意に低下しているという結果であった (図1)<sup>2)</sup>。この結果は，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・大血管症に対する抑制効果が長期に維持される。②SU薬やインスリンのようなインスリン値を

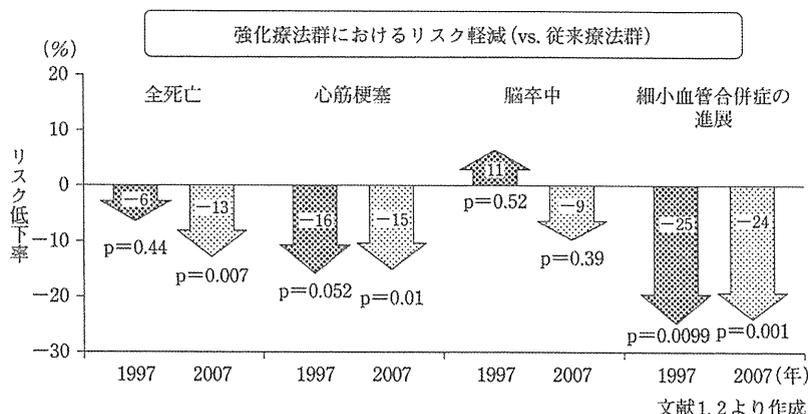


図 1 早期の積極的な血糖コントロールが合併症抑制につながる

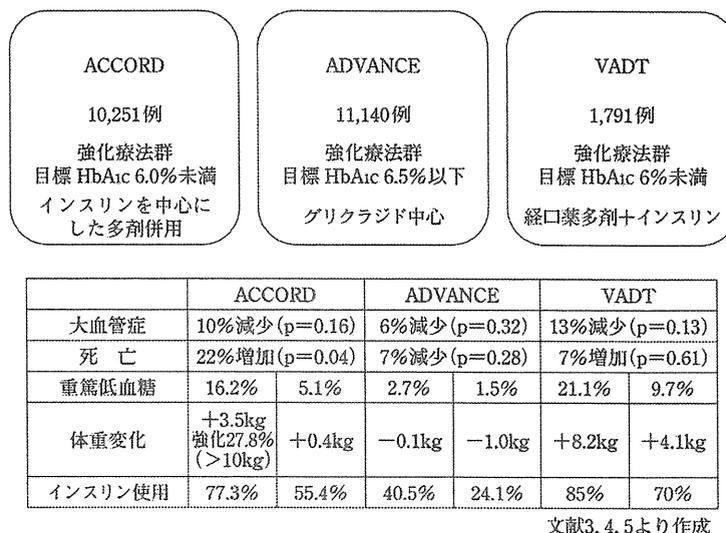


図 2

上昇させる治療では、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、という2つのことを示唆しているように思われる。

さて、UKPDSは新規の2型糖尿病患者が対象であったが、糖尿病の罹病歴が長い患者に対して血糖の厳格コントロールにより心血管リスクが低減できるかどうかを検証する目的で、3つの大規模臨床試験、ACCORD、ADVANCE、VADTが行われ、2008年に結果が発表された<sup>3)~5)</sup>。いずれの試験でも、強化療法群ではこれまでにないほどHbA<sub>1c</sub>は低くコントロールされたが、厳格血糖コントロールによって大血管症を有意に抑制することはできなかった(図2)。それどころか、ACCORDでは強化療法群でHbA<sub>1c</sub>(NGSP値)6.4%、従来療法群でHbA<sub>1c</sub>(NGSP値)7.4%とHbA<sub>1c</sub>は著明に改善したにもかかわらず、強化療法群で死亡率が22%と有意に増加していることが判明し、血糖値に対する強化療法は途中で中止となってしまった<sup>3)</sup>。

ACCORDの強化療法では重篤な低血糖を経験した患者が16.2%、体重が10kg以上増加した人は27.8%も存在し、インスリンの使用量が多すぎて高インスリン血症になっていた可能性が考えられる。低血糖は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が知られており、肥満による動脈硬化促進とあわせて、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でも

強化療法群では21.1%に重症低血糖が発生し、平均体重は8.2kg増加していることが、有意ではないものの強化療法群で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。

これらの大規模臨床試験の結果から、HbA<sub>1c</sub>のみに注目してインスリンやSU薬を多く使わずすぎると、低血糖や体重増加によって、血糖降下によるベネフィットを上回って大血管症や死亡の増加を招いてしまう可能性があることを念頭に置いた血糖コントロールが大切であると考えられる。また糖尿病と診断されたらなるべく早期から生活習慣などの改善を図り、膵β細胞の保護を重視した治療を行うことも重要であろう。

最後に大血管症を試験期間内に有意に抑制し得た試験を紹介する。Steno-2 studyは、2型糖尿病患者における高血糖、高血圧、脂質代謝異常などの複合的な強化治療が血管合併症の発症・増悪を抑制することを示した初の多因子介入臨床試験である<sup>6)</sup>。本試験はデンマークのSteno Diabetes Centerにおいて、2型糖尿病かつ微量アルブミン尿症と診断された患者160人(平均年齢55.1歳)を、強化治療群80人と従来治療群80人に分けて平均7.8年間追跡したランダム化比較試験である。一次エンドポイントは、大血管症(心血管死、非致死的心筋梗塞、冠動脈バイパス手術、経皮的冠動脈治療、非致死的心筋梗塞、虚血による四肢切断手術、閉塞性末梢動脈硬化症手術)である。

試験終了時、強化治療群では血糖値、血圧、脂質のすべてで有意な改善を認め、一次エンドポイントは従来治療群で44% (35/80例)、強化治療群で24% (19/80例) であり強化治療群において有意に低かった。また本研究の終了後さらに5.5年のフォローアップをおこなった結果、最終的に両群のコントロール状況は同等になったにもかかわらず、最初の7.8年間強化治療群に割り当てられていた症例の全死亡率が半減することが示された<sup>7)</sup>。この結果は、早期からの統合的強化治療による“Legacy effect (遺産効果)”が発揮されたものと推測される。

Steno-2 スタディは症例数が160人の小規模な試験である。現在我が国では、81施設2,542人の体制で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HbA<sub>1c</sub> (JDS値)は5.8%未満であるが、3つの大規模臨床試験と異なりほとんど重篤な低血糖は起こっていない。これまでの大規模臨床試験では証明されなかった血糖厳格コントロールによる心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) 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(9131): 837-853, 1998.
- 2) Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., Neil, H. A.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 359(15): 1577-1589, 2008.
- 3) Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R. P. et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358(24): 2545-2559, 2008.
- 4) Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J. et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358(24): 2560-2572, 2008.
- 5) Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T. et al.: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 360(2): 129-139, 2009.
- 6) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H. H., Pedersen, O. *N Engl J Med*, 348(5): 383-393, 2003 Jan 30.
- 7) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes: Gaede, P., Lund-Andersen, H., Parving, H. H., Pedersen, O. *N Engl J Med*, 358(6): 580-591, 2008 Feb 7.

Q7

## 我が国で行われている J-DOIT3 研究の概要について教えてください

回答：東京大学大学院医学系研究科  
糖尿病・代謝内科

おかざき ゆきこ うえき こうじろう かどわき たかし  
岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇 孝

 point

- J-DOIT3 は、糖尿病の大血管合併症の発症・進展抑制を目指した試験である。
- J-DOIT3 では、生活習慣の改善が重んじられている。
- J-DOIT3 の強化療法群においては、血糖値、血圧、脂質に対する強力な統合的治療が行われている。

### Q 我が国における J-DOIT3 (ジェイ・ドゥーイットスリー) の位置づけを教えてください

**A** 国民の健康寿命の延長を目指して、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」を策定し、糖尿病については『糖尿病予防のための戦略研究』である J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial) が開始されることになりました。

J-DOIT は、「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

効性に関する研究 (J-DOIT2)」, そして、「糖尿病合併症を抑制するための介入試験 (J-DOIT3)」の 3 つの課題研究からなっています。

J-DOIT3 は、研究内容を反映させ、Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases と称されています。

### Q J-DOIT3 は、何を検証する研究なのでしょうか？

**A** 糖尿病の慢性合併症は、糖尿病に特徴的な細小血管合併症 (網膜症, 腎症, 神経障害など) と、血圧・脂質・喫煙などの他の危険因子も関係する大血管合併症 (心筋梗塞, 脳梗塞, 糖尿病足病変など) があります。細小血管合併症に関しては、多くの臨床

試験から、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明らかにされていますが、大血管合併症を抑制する有効な治療法は、世界的にみても未だに確立されていません。

J-DOIT3 は、血糖値・血圧・脂質を強力に

管理する強化療法の、従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防

に優れるか否かを検証することを目標とした試験です。

## Q J-DOIT3の主要な評価項目を教えてください

A 主要評価項目は、「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発

生」です。

また、細小血管合併症である糖尿病網膜症と糖尿病腎症は、副次評価項目に含まれています。

## Q J-DOIT3には、どのような患者が参加しているのでしょうか？

A 同意取得時に45歳以上70歳未満の2型糖尿病患者のうち、試験条件(図1)

に該当し同意をいただいた2,542名の患者さんが、全国81施設から参加しています。

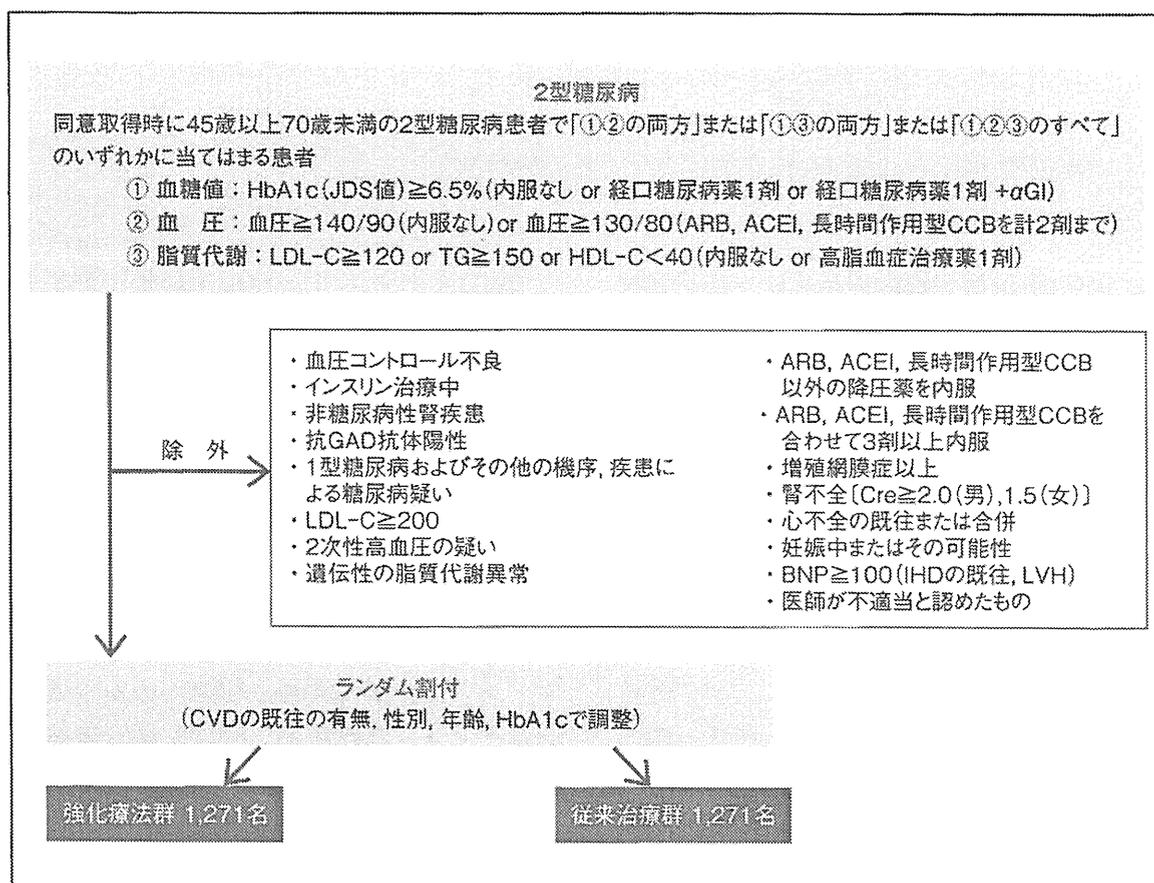


図1 J-DOIT3患者割付の概要



## 強化療法群と従来治療群のコントロール目標を教えてください



従来治療群の各パラメーターの目標値は、日本糖尿病学会が定めている目標値と同じ値になります(表1)。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<120/75 mmHg、脂質(LDL-C<80 mg/dL、HDL-C $\geq$ 40 mg/dL、TG<120 mg/dL)という厳しい目標値となっています。

表1 治療の目標値

治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,271)
血糖	HbA1c (JDS 値)<5.8% (TZD 誘導体ベース)	HbA1c (JDS 値)<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) (ストロングスタチンベース) HDL-C $\geq$ 40 mg/dL TG<120 mg/dL	LDL-C<120 mg/dL (*LDL-C<100 mg/dL) TG<150 mg/dL

\*冠動脈疾患の既往



## 強化療法群と従来治療群の治療方法を教えてください



強化療法群の治療の基本は、生活習慣への介入となります。強化療法群の患者は、貸与・給付された自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品を用いながら、目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量などを目指します。

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が行われます(図2)。

血糖値に関しては、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薬(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が併用されます。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が開始されます。 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ GI)、DPP-4阻害薬はどのステップでも使用可能であり、GLP-1受容体作動薬は肥満がある場合において、使用が推奨されています(ステップ3は除く)。

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が投与されます。

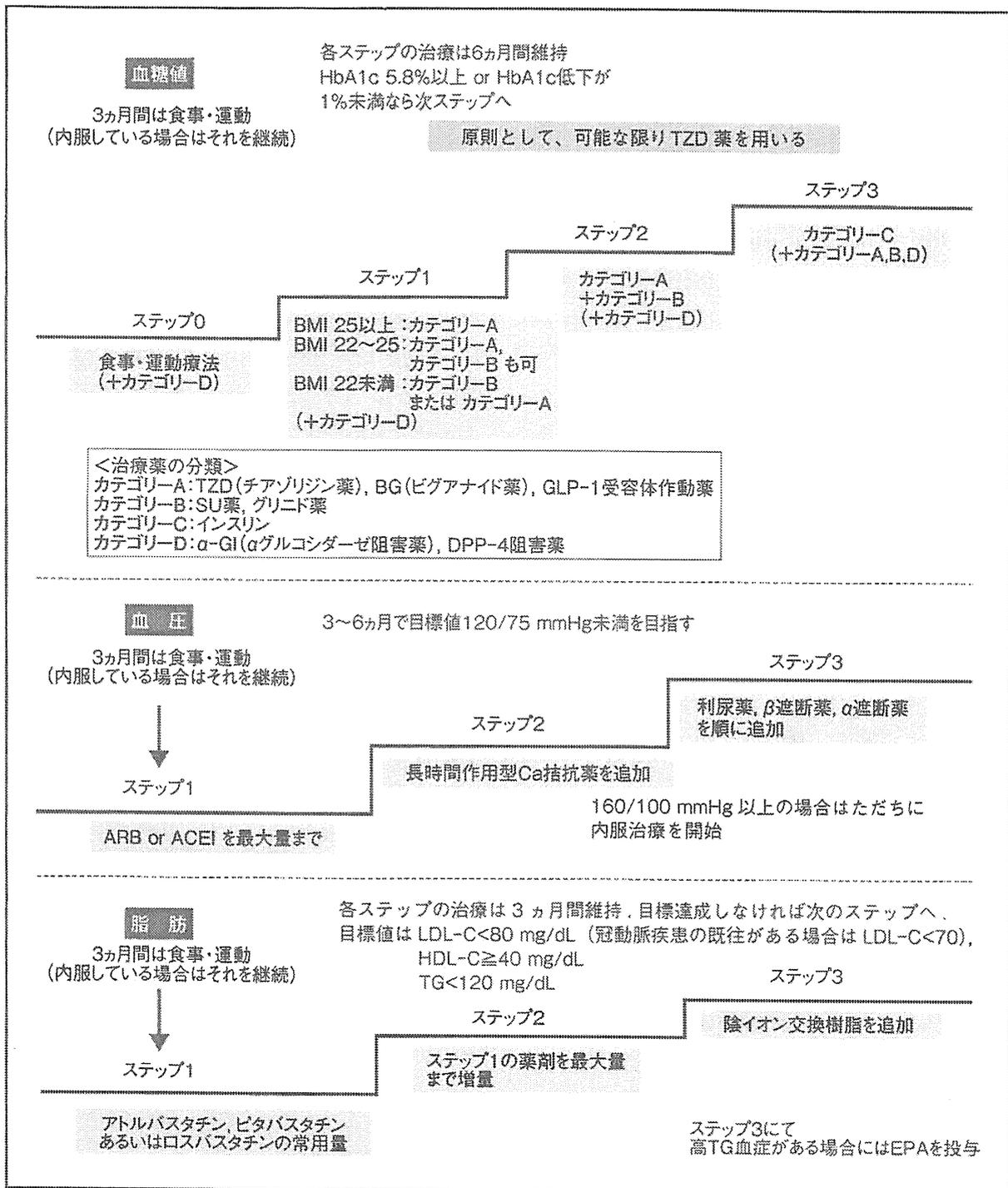


図2 強化療法群の治療概要

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・エゼチミブが追加投与

されます。

これらのきめ細かなステップアップ治療により、現時点では重篤な低血糖や他の有害事象をほとんど起こさずに、各パラメータで良

好きなコントロールが得られています。  
従来治療群は日本糖尿病学会のガイドライ

ンに基づいて、担当医師が適切な治療法を行うこととなっています。

## Q J-DOIT3 と同じような研究は、他にはあるのでしょうか？

**A** 2003年に発表された Steno-2 study<sup>1)</sup> は、微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者160人において、高血糖、高血圧、脂質代謝異常などの各危険因子に対する複合的な強化治療が、血管合併症の発症・増悪を抑制することを示した、初の多因子介入臨床試験です。危険因子を複合的に厳格にコントロールすることで、大血管症、細小血管症がほぼ半減できたという結果でした。

一方、2008年には、厳格血糖コントロールにより大血管合併症が抑制できるかどうかを

検討する ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) などの試験結果が発表されましたが、いずれも血糖コントロールによる大血管合併症の効果について有意な結果を出すことはできませんでした<sup>2-4)</sup>。

これらの経緯からも、J-DOIT3の結果が注目されています。

### [文 献]

- 1) Gaede P, Vedel P, Larsen N et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 (5) : 383-393, 2003
- 2) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358 (24) : 2545-2559, 2008
- 3) Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358 (24) : 2560-2572, 2008
- 4) Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360 (2) : 129-139, 2009

# 大血管障害抑制の視点からみた チアゾリジン薬

Thiazolidines and prevention of cardiovascular diseases

笹子 敬洋 Takayoshi Sasako ・ 植木 浩二郎\* Kohjiro Ueki  
門脇 孝\*\* Takashi Kadowaki

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科／准教授\*／教授\*\*

## Summary

チアゾリジン薬のうち、ピオグリタゾンがわが国でも承認されており、大血管障害の抑制効果を示唆する臨床研究が、メタ解析を含め複数報告されている。特にPROactive試験から、2型糖尿病のうち大血管障害の既往を有する症例において、その再発を抑制する可能性が示唆されている。その一方でrosiglitazone(本邦未承認)は、機序は不明であるものの他の糖尿病治療薬やピオグリタゾンと比較して大血管障害を増加させる可能性が考えられている。現在、わが国ではピオグリタゾンを血糖治療の中心に据えたJ-DOIT3試験が進行中であるが、さらなるチアゾリジン薬による大血管障害予防のエビデンスが集積されることが望まれる。

## Key words

- インスリン抵抗性改善薬
- ピオグリタゾン
- PROactive試験
- rosiglitazone
- J-DOIT3試験

## はじめに

インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン薬は、大血管障害を抑制する可能性が期待されている薬剤である一方、大血管障害をむしろ増加させることを示唆する報告もなされている。

ここでは、薬剤間の差異にも着目しながら、本薬剤が大血管障害に及ぼす作用をまとめていきたい。

## 1 チアゾリジン薬の開発

チアゾリジン薬は、そもそもインスリン抵抗性改善作用を有する薬剤としてランダムスクリーニングによって見出され、その後脂肪細胞の分化において重要な役割を果たす転写因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(peroxisome proliferator-activated receptor; PPAR)  $\gamma$  の強力な作動薬であることが明らかとなった。その標的遺伝子を誘導することにより、脂肪細胞の分化を促進することで、インスリン抵抗性を惹起するいわゆる悪玉アディポカインの分泌を抑え、糖脂質代謝改善作用や抗動脈硬化作用を示すアディポネクチンなどの善玉アディポカインの分

泌を増加させる<sup>1)</sup>。

初めに上市されたのはトログリタゾンであったが、劇症肝炎の報告が相次ぎ、わが国では2000年に市場からの撤退を余儀なくされた。現在国内で用いられているのはピオグリタゾンのみであるが、海外ではrosiglitazoneも認可されている。

## 2 ピオグリタゾンによる大血管障害抑制効果

チアゾリジン薬のなかでも、わが国でも用いられているピオグリタゾンでは、大血管障害の抑制効果を示唆する報告が複数なされている。

### 1. PROactive試験

PROactive試験(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events study)は、欧州で行われた大規模臨床試験である。対象は、HbA1c(NGSP値)6.5%以上の35~75歳の2型糖尿病患者で、大血管障害

(冠動脈疾患、脳卒中、閉塞性動脈硬化症)の既往を有する症例であった。

方法は、前向き無作為二重盲検プラセボ対照試験であり、被験者はピオグリタゾン群とプラセボ群に、無作為に割り付けられた。両群ともに、血圧・脂質の治療、ならびに抗血小板療法についても至適化が図られ、そのうえでピオグリタゾンの上乗せ効果をみるデザインであった。

主要評価項目は、総死亡、急性冠症候群、下肢血行再建術、非致死性心筋梗塞、経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術、下肢切断、脳卒中のいずれか、一方、主要副次評価項目は、総死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中のいずれかと設定された。

実際に登録されたのは5238例で、その糖尿病治療歴の中央値は8年、登録時のHbA1c(NGSP値)は約7.8%であった。3年間の観察期間で、主要評価項目の累積イベント発生率はピオグリタゾン群で21.0%、プラセボ群で23.5%であり、統計学的に有意ではなかったも

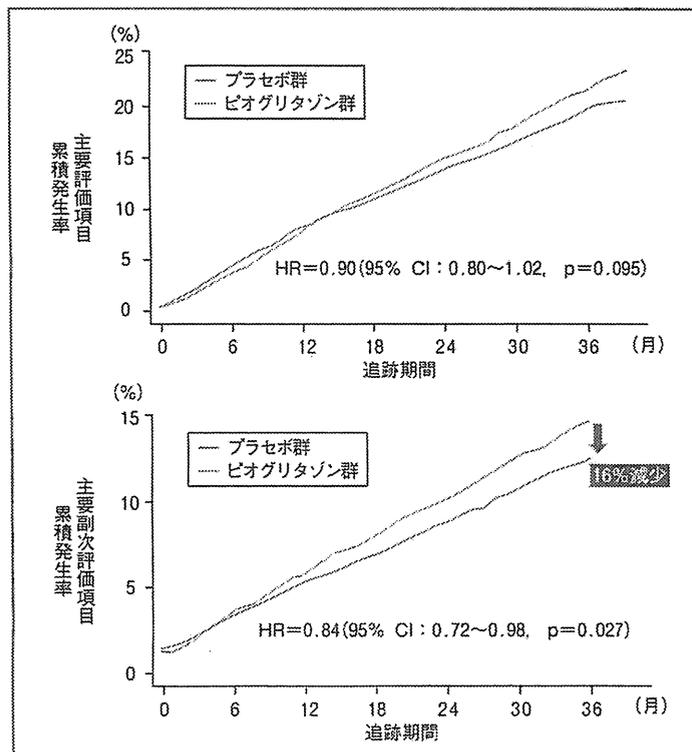


図1 PROactive試験の結果

の、ピオグリタゾンがイベント発症リスクを低下させる傾向を示した。一方、主要副次評価項目の累積イベント発生率は、ピオグリタゾン群で12.3%、プラセボ群で14.4%であり、ピオグリタゾンはイベント発症リスクを16%有意に低下させることが示された(図1)。なお、ピオグリタゾン群で心不全と低血糖症状は有意に多かったものの、心不全による死亡には両群で差がなく、またトログリタゾンで問題となったような劇症肝炎は発生しなかった<sup>2)</sup>。

## 2. PROactive試験のサブ解析

この試験では、その後2つのサブ解析が発表されている。1つは、全体の半数近くを占める、心筋梗塞の既往のある2445例を対象に行ったものである。これによれば、主要評価項目がピオグリタゾン群において19%有意に減少した。また、致死性・非致死性を含む心筋梗塞の再発が28%、やはり有意に減少した(図2A)<sup>3)</sup>。

一方、全体の約2割を占める、脳卒中の既往のある984例を対象としたサブ解析も行われた。これによれば、脳卒中の再発がピオグリタゾン群において47%有意に減少したという(図2B)<sup>4)</sup>。

これらの結果から、ピオグリタゾンが大血管障害の既往を有する2型糖尿病患者というハイリスク群において、その再発を抑制する可能性が示唆されたといえよう。

## 3. CHICAGO試験

頸動脈内膜中膜複合体厚(intima-media thickness ; IMT)は大血管障害のサロゲートマーカーであるが、これに対するピオグリタゾンの効果を検討したCHICAGO試験と呼ばれる臨床試験が報告されている。米国において、大血管障害を合併しない2型糖尿病患者462例を対象に、ピオグリタゾン群とグリメピリド群とに割り付けを行ったうえで、頸動脈エコーによってIMTの変化を評価した。追跡期間は18ヵ月間であっ

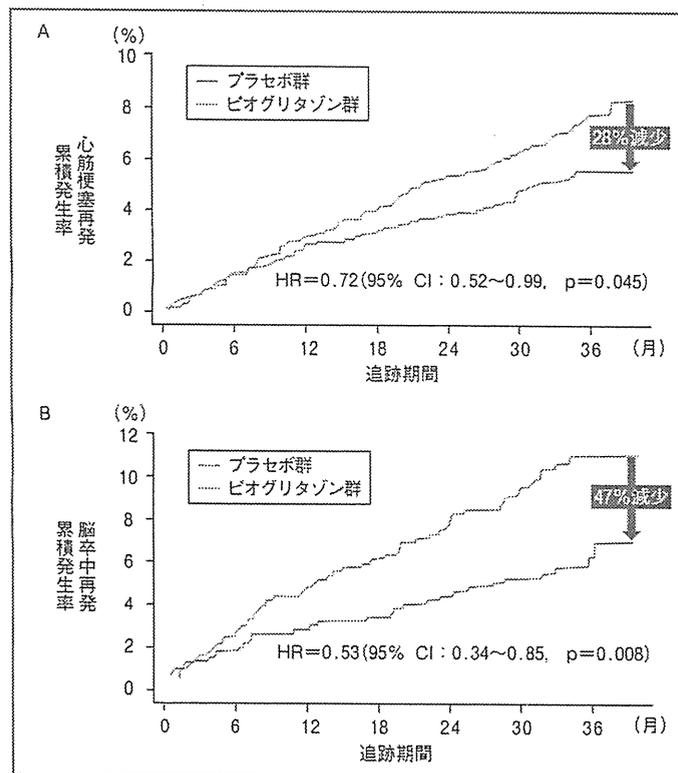


図2 PROactive試験のサブ解析の結果

た。

平均IMTは、グリメピリド群で0.012mm増加したのに対し、ピオグリタゾン群では0.001mm減少し、ピオグリタゾンはIMTの肥厚を有意に抑制した<sup>5)</sup>。

#### 4. PERISCOPE試験

冠動脈プラーク体積も大血管障害のサロゲートマーカーと考えられるが、これに対するピオグリタゾンの効果を検討したのが、PERISCOPE試験である。北南米で実施されたこの試験では、冠動脈疾患を合併した2型糖尿病患者543例を対象に、血管内エコーによって冠動脈プラーク体積の変化をピオグリタゾン群とグリメピリド群とで評価した。

冠動脈プラークの体積は、グリメピリド群では登録時に比べて0.73%の増加を示した。一方でピオグリタゾン群においては、登録時に比べて0.16%の減少を示し、両群間で有意な差を認めた<sup>6)</sup>。

#### 5. Lincoffらによるメタ解析

ピオグリタゾン群とプラセボを含む対照群を比較した19の臨床試験で、計16390例を対象としたメタ解析が、Lincoffらによって2007年に発表されている。これには先述のPROactive試験が含まれ、総死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症を比較している。

これによれば、累積発生率はピオグリタゾン群で4.4%、対照群で5.7%であり、ピオグリタゾン群で約2割の有意なリスク低下がみられた。この差は、治療1

年程度経過した時点から開くことが観察された(図3)。その一方で心不全の発症は約4割、ピオグリタゾンによって有意に増加することが明らかとなっている<sup>7)</sup>。

#### 6. 日本での臨床試験

日本においても、ピオグリタゾンが大血管障害の発症に及ぼす効果を検討した臨床試験がなされているが、ピオグリタゾンはプラセボに比べ、大血管障害を2割程度抑制したものの有意ではなかった<sup>8)</sup>。対象は、直近の大血管障害の既往のない2型糖尿病患者で、症例数が約600例と少ない試験であり、今後わが国でもさらなるエビデンスの蓄積が待たれるところである。

### 3 Rosiglitazoneによる大血管障害抑制効果

チアゾリジン薬のうち、わが国では承認されていないrosiglitazoneについては、海外でさまざまな報告がなされている。

#### 1. Nissenらによるメタ解析

Nissenらによって2007年に発表されたメタ解析では、rosiglitazoneを用いた42の臨床研究から、計27847例を対象として解析がなされた。これによれば、rosiglitazoneは心筋梗塞のリスクを43%有意に増加させるとともに、心血管疾患関連死を有意差はみられなかったものの64%増加させることが明らかとなっ

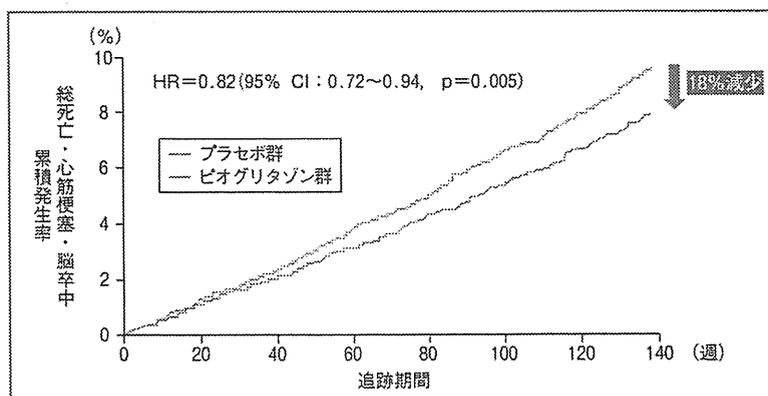


図3 Lincoffらによるメタ解析の結果

た<sup>9)</sup>。

このメタ解析では、症例数が少なく短期間で大血管障害の発生率も低い研究が多く含まれたが、これを契機にrosiglitazoneの安全性に関する議論が大きく沸き起こった。

## 2. その後のメタ解析

先述のLincoffらによるメタ解析ではピオグリタゾンとrosiglitazoneの比較も行っており、総死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症は、rosiglitazoneに比較してピオグリタゾンでは61%減少することが示唆されたが、統計学的に有意な差ではなかった<sup>7)</sup>。

その後、Lagoらは心不全に着目したメタ解析を、同じく2007年に発表している。この報告では、7件の臨床研究から計20191例を対象に解析がなされた。これによれば、rosiglitazoneはプラセボや他の経口血糖降下薬と比較し、心不全を2.2倍に増加させる一方、ピオグリタゾンでの心不全は1.3倍の増加にとどまった<sup>10)</sup>。

2008年になってSelvinらは、40の臨床研究をもとに、経口血糖降下薬間で比較を行ったメタ解析を発表している。これによれば、rosiglitazoneは大血管障害を68%、総死亡を21%それぞれ増加させたが、有意ではなかった。これに対してピオグリタゾンは、大血管障害を12%、総死亡を4%それぞれ減少させたが、やはり有意ではなかった。蛇足になるが、メトホルミンが心血管死を26%有意に減少させたことは、この解析に

おいて特筆すべき点として挙げられる<sup>11)</sup>。

2011年になって、16の観察研究から計810000例もの症例を対象としたメタ解析が、Lokeらによって発表された。これによれば、rosiglitazoneはピオグリタゾンと比較し、心筋梗塞を16%、心不全を22%、総死亡を14%、それぞれ有意に増加させることが示された(図4)<sup>12)</sup>。

## 3. 米国糖尿病学会・欧州糖尿病学会のコンセンサス・アルゴリズム

米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会は、共同で発表しているコンセンサス・アルゴリズムを2008年に改訂した。これによれば、STEP1での一次薬としてメトホルミンを推奨し、続いてSTEP2のTier1「十分に検証された中核的治療法」として、基礎インスリンとスルホニル尿素薬を挙げている。チアゾリジン薬が登場するのは、STEP2のTier2「十分に検証されていない補完的治療法」であるが、このなかでrosiglitazoneが除外され、ピオグリタゾンのみが含められた改訂となった<sup>13)14)</sup>。

しかしながら依然として、特にrosiglitazoneが本当に大血管障害や関連する死亡を増加させるか否かについては、結論が出ていない。Rosiglitazoneはピオグリタゾンに比べ、血清中性脂肪やLDL-コレステロールを上昇させるという報告や<sup>15)</sup>、腎臓でのナトリウム再吸収を促進する作用が強いとされる報告もあるが<sup>16)</sup>、いま

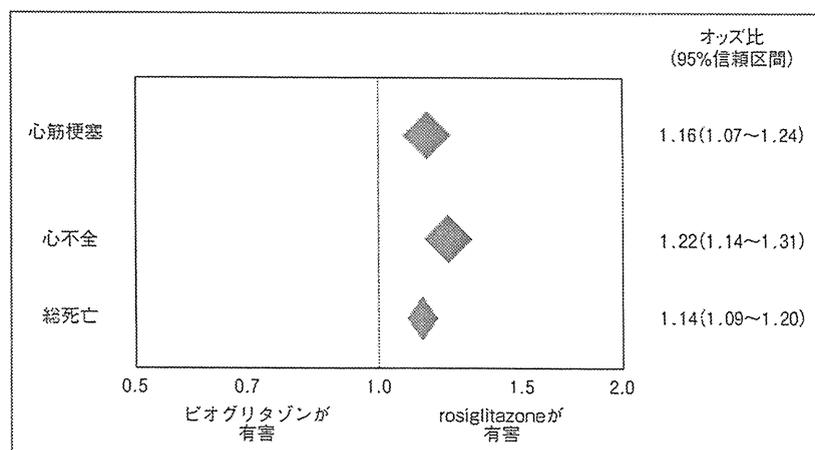


図4 Lokeらによるメタ解析：ピオグリタゾンとrosiglitazoneの比較

だに決着をみていない。その一方で、特にピオグリタゾンに関しては適切な症例を選んで適切に処方することで、大血管障害の抑制がみられるのではないかと期待されている。

#### 4 進行中の臨床試験

糖尿病診療には依然として課題が多く残されており、なかでも重要なのが、「どこまでの血糖コントロール」を目指すことで「どれだけの大血管障害の予防効果」が得られるか、という点である。

この課題に対して新たなエビデンスを得るべく、現在日本でJ-DOIT3(Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases)試験が行われている<sup>17)18)</sup>。全国81施設が参加するこの試験は、2542例を強化療法群と従来治療群に割り付け、2012年1月現在もまさに進行中である。エンドポイントや試験実施期間も含め、本試験の概要を表1Aにまとめた。

この試験の特色は、2型糖尿病で高血圧と脂質代謝

異常の少なくとも一方を有する者に対し、血糖、血圧、脂質の3項目に対し、包括的かつ厳格なコントロールを目指している点である。強化療法群では、ピオグリタゾンを用いたPROactive試験をはじめとする大血管障害予防のエビデンスを最も豊富に有する薬剤と位置付け、血糖治療の中心に据えた。また、HbA1c(JDS値)5.8%未満をはじめ、現行のガイドラインよりも厳しい管理目標を掲げている(表1B)。

これに加えて、生活習慣への介入(頻回の栄養指導、ライフコーダーの貸し出しなど)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工夫がなされている。

これまで実施されてきた試験と比較しても、より多くの症例数でより厳しい管理目標を掲げ、また治療戦略、生活習慣への介入にも独自色を打ち出しており、世界的にも類をみない大規模臨床試験といっても過言ではない。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いえよう。

表1 J-DOIT3試験の概要

A		
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) HbA1c(JDS値)≥6.5%(全国81施設で2542例)	
一次エンドポイント	心筋梗塞、冠動脈イベント、脳卒中、脳血管イベント、死亡	
二次エンドポイント	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生、腎症の発症・増悪、 下肢血管イベントの発生、網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間2.5年、追跡期間は登録終了後4年(計6.5年)	
B		
治療目標	従来治療群	強化療法群
血糖	HbA1c(JDS値)6.5%未満	HbA1c(JDS値)5.8%未満 (ピオグリタゾンベース)
血圧	血圧130/80mmHg未満	血圧120/75mmHg未満 (ARB/ACEIベース)
脂質	LDL-コレステロール120mg/dL未満 (冠動脈疾患の既往のある場合は100mg/dL未満) 中性脂肪150mg/dL未満	LDL-コレステロール80mg/dL未満 (冠動脈疾患の既往のある場合は 70mg/dL未満) 中性脂肪120mg/dL未満 HDL-コレステロール40mg/dL以上 (ストロングスタチンベース)

ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬, ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬

## おわりに

これまでに集積された知見からは、チアゾリジン薬の作用には薬剤間の差異が大きい可能性が高まっている。現在わが国で唯一承認されているピオグリタゾンには、引き続き大血管障害抑制効果に対する期待がかけられており、どのような対象患者においてその作用が最大限に発揮されるのか、さらなるエビデンスの登場が望まれる。

## 文献

- 1) Yki-Järvinen H: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351 : 1106-1118, 2004
- 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* 366 : 1279-1289, 2005
- 3) Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al: The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 49 : 1772-1780, 2007
- 4) Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al: Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 38 : 865-873, 2007
- 5) Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al: Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 296 : 2572-2581, 2006
- 6) Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al: Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 1561-1573, 2008
- 7) Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 298 : 1180-1188, 2007
- 8) Kaku K, Daida H, Kashiwagi A, et al: Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin* 25 : 2925-2932, 2009
- 9) Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356 : 2457-2471, 2007
- 10) Lago RM, Singh PP, Nesto RW: Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 370 : 1129-1136, 2007
- 11) Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al: Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 168 : 2070-2080, 2008
- 12) Loke YK, Kwok CS, Singh S: Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 342 : d1309, 2011
- 13) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32 : 193-203, 2009
- 14) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al: Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52 : 17-30, 2009
- 15) Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al: A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 28 : 1547-1554, 2005
- 16) Zhang H, Zhang A, Kohan DE, et al: Collecting duct-specific deletion of peroxisome proliferator-activated receptor gamma blocks thiazolidinedione-induced fluid retention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 : 9406-9411, 2005
- 17) Japan Foundation for the Promotion of International Medical Research Cooperation: Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases(J-DOIT3), 2011 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00300976>)
- 18) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 12 : 73-74, 2006