

受診中断に対する抑制効果は 63.3%で、パイロット研究に比較しても大きく、戦略研究開始時の受診中断を半減させるという目標を超える成果であった。

診療達成目標については、パイロット研究では十分な介入が行えなかったが、大規模研究では追跡期間の2ヶ月後から実施することができ、最終的に良好な結果が得られた。この介入では、医師が自らの診療内容をデータセンターに報告するという手順が存在するが、研究終了後の各医師会でのミーティングにおいて、この手順を経ることで診療内容を確認することができて良かった、という感想を述べられた医師が複数名いらっしやった。元々多くのデータに埋もれがちな医師の診療業務においては、方法はいろいろと工夫する必要があると思われるが、医師自らに何らかの作業をして頂くことで、有用なデータを提供すること以上に大きな効果を得られる可能性があると考えられる。

以上のように、介入の効果については、極めて望ましい結果が得られた。かかりつけ医の診療現場をフィールドとし、受診中断の抑制と糖尿病診療の充実を図るための介入方法を確立するという本研究の目的は十分な水準で達成されたと考える。ただし、本研究の介入を実臨床の現場で実行するためには、診療報酬の項目など、制度の変更を通じた政策当局の指導が必要と思われる。現場の医師の業務負担を増やすことだけでこれらの介入の実施を試みたり、これらの介入を実施できない医療施設の診療報酬を減額するというような鞭のみの施策は、疲弊している医療現場の活力をさらに奪いさるものであり、厳に慎むべきであろう。

なお、パイロット研究の結果から、20代及び30代では本研究の介入が逆効果となる可能性が疑われたため、今回の大規模研究の対象者は40歳未満の患者を除外した。しかし、40歳未満の若い患者に対する介入も非常に重要であり、これらの患者に対する介入方法を検討していく必要があることは言うまでもないことである。本研究の介入が40歳未満で逆効果となる原因としては、職場環境や患者本人の意識の問題などが予想される。職場環境の問題としては、業務時間を自身で管理できる立場になく受診の時間を確保することが困難である、生活習慣病で通院することを何となく言い出しにくい(特に若年である場合)、といったことが考えられる。患者の意識の問題としては、まだ若くて体力と健康に大きな不安を感じていない、定期的な受診の必要性を実感として認識していない、といったことが考えられる。夜間や土休日の診療を行っている診療施設の紹介や、職場の雇用者や健康保険の保険者を介した受診促進は、若年者の受診促進に効果的である可能性があるが、こういった点は今後の研究で明らかにされていくべきであろう。

E. 結論

本研究で行った統合的な介入は、受診中断を 63.3%抑制し、本研究で設定した診療達成目標の遵守割合を 19.0%ポイント上昇させた。かかりつけ医の診療現場をフィールドとし、受診中断の抑制と糖尿病診療の充実を図るための介入方法を確立するという本研究の目的は十分に達成された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文

- 1) Mitsuhiro Noda, Yasuaki Hayashino, Katsuya Yamazaki, Hikari Suzuki, Atsushi Goto, Kazuo Izumi, Masashi Kobayashi:
Cluster-randomised trial of the effectiveness of multifaceted intervention to promote the regular visiting of patients with diabetes to primary care physicians: The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2 (J-DOIT2). (投稿中)

2. 学会発表

a. 国際学会

- 1) Atsushi Goto, Yasuaki Hayashino, Kazuo Izumi, Shinu Hayashi, Hikari Suzuki, Katsuya Yamazaki, Mitsuhiro Noda: Smoking Cessation in Relation to Weight, Glycemic Control, Blood Pressure, and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2-LT Study.
73rd American Diabetes Association Scientific Session.
June 21-25, 2013, Chicago, Illinois, USA, 2013. (発表予定)

b. 国内学会

- 1) 後藤温, 林野泰明, 泉和生, 林伸宇, 鈴木ひかり, 山崎勝也, 野田光彦: 「2型糖尿病患者における禁煙後の体重・HbA1c・血圧・脂質の変化に関する検討: 糖尿病戦略研究 (J-DOIT2-LT)」
第49回日本循環器病予防学会, 金沢, 2013年6月. (発表予定)
- 2) 後藤温, 林野泰明, 泉和生, 林伸宇, 鈴木ひかり, 山崎勝也, 野田光彦: 「2型糖尿病患者における禁煙後の体重・HbA1c・血圧・脂質の変化に関する検討: 糖尿病戦略研究 (J-DOIT2-LT)」
第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 東京, 2013年7月. (発表予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし

糖尿病予防のための戦略研究課題 3

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-DOIT3）

課題 3 研究リーダー 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
門脇 孝

研究要旨：わが国は男女ともに世界の最長寿国(WHO：2006年版「世界保健報告」)となったが、反面、これまでどの国も経験したことがないスピードで超高齢化社会を迎えようとしている。このため、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」を策定して2005～2014年までの10年間で「明るく活力ある社会」と「健康寿命の延伸」をめざして、糖尿病を含む8疾病の予防・改善を目的とする大規模臨床研究を実施することとなった。そのうちの 하나가「糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial) J-DOIT1・J-DOIT2・J-DOIT3」である。J-DOIT3 は2型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者 2542 人を、血糖値・血圧・脂質に対して従来の治療方法（従来治療）を受ける群と、目標をより厳しく設定した強力な治療方法（強化療法）を受ける群に割り付け、心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を強化療法群において30%抑制することを目標としたランダム化比較試験である（登録期間 2.75 年）。これまでに細小血管合併症の抑制に成功した臨床試験はあるが、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いまだに確立されていない。したがって、J-DOIT3 の結果によりはじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

	協力研究者氏名	所属施設名及び職名	
	山崎 義光	大阪大学大学院	招聘教授
	北風 政史	国立循環器病研究センター病院	部長
	北川 泰久	東海大学医学部附属八王子病院	院長
	新井 昌史	群馬大学	准教授
	西上 和宏	済生会熊本病院	集中治療室長
	羽田 勝計	旭川医科大学	教授
	宮田 敏男	東北大学	教授
	槇野 博史	岡山大学	教授・院長
	古家 大祐	金沢医科大学	教授
	佐藤 幸裕	自治医科大学	教授
	北野 滋彦	東京女子医科大学	教授
	加藤 聡	東京大学	准教授
	植木浩二郎	東京大学	准教授
	永井 良三	自治医科大学	学長
	伊藤 貞嘉	東北大学	教授
	清野 弘明	せいの内科クリニック	院長
	石橋 俊	自治医科大学	教授
	片山 茂裕	埼玉医科大学	教授
	本田 佳子	女子栄養大学	教授
	齋藤 康	千葉大学	学長
	渥美 義仁	東京都済生会中央病院	副院長
	大橋 靖雄	東京大学	教授
	河盛 隆造	順天堂大学	特任教授
	佐々木 敏	東京大学	教授
	柴 輝男	東邦大学医療センター大橋病院	教授
	宮地 元彦	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	室長
	加来 浩平	川崎医科大学	教授
	荒木 栄一	熊本大学	教授
	伊藤千賀子	グランドタワーメディカルコート	所長
	石井 均	天理よろづ相談所病院	部長

A. 研究目的

平成 19 年の厚生労働省の糖尿病実態調査では「糖尿病が強く疑われる人」は約 890 万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約 2,210 万人であり、その中で血糖値が適切な水準 (hemoglobin A1c (National Glycohemoglobin Standardization) [HbA1c(NGSP)] < 6.9%) に管理されている受療者は約 90 万人に過ぎない。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、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症とがあるが、いずれの発症頻度も高く合併症が重症化すると患者の QOL は低下し、死に至ることもある。また糖尿病患者の増加により、合併症治療のために費やされる医療費も年々上昇してきている。こうした国内の現状を考えると、合併症の発症・進展予防のための糖尿病の適切な管理方法を確立することは必須である。

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ており、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の結果から、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。大血管合併症に関しては、2005 年に血糖降下薬の一種のチアゾリジン誘導体 (TZD) を用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) にて、TZD 投与により大血管合併症を抑制できることが示された。また小規模な試験ではあるが Steno-2 Study にて、血糖値・血圧・脂質の複合的な強化療法が糖尿病の大血管合併症を抑制することが示唆されている。さらに 2008 年になり、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) 等の試験結果が発表されたが、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なかった。

我が国でも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。このような背景から、本試験は 2 型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって血糖値・血圧・脂質を強力に管理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を検証することを目標としている。

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」であり、副次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生」、「腎症の発症または増悪」および「網膜症の発症または増悪」である。

B. 研究方法

本試験は HbA1c(NGSP)が 6.9%以上の 2 型糖尿病患者を対象として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。症例の選択基準は、2 型糖尿病 (HbA1c(NGSP) \geq 6.9%) に加えて、高血圧 (降圧薬服用中の場合: 血圧 \geq 130/80 mmHg、降圧薬服用なしの場合: 血圧 \geq 140/90 mmHg)、脂質代謝異常 (LDL-C \geq 120 mg/dl、またはトリグリセリド (TG) \geq 150 mg/dl、または HDL-C < 40 mg/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(NGSP) < 6.2%)、血圧 < 120/75 mmHg、脂質

(LDL-C<80 mg/dl、TG<120 mg/dl) という目標値を設定した。これらの目標値を達成するために作成されたプロトコールに沿って、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。

ここで HbA1c の表記に関して述べたい。2010 年以降、我が国以外のほとんどの国々で臨床・学術の両面に広く用いられている National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) と、我が国で用いられてきた Japan Diabetes Society (JDS) との差が約 0.4% あることが明らかとなってきた (JDS 値の方が約 0.4% 低い)。この問題を解決するため、従来までの HbA1c(JDS) に 0.4% を加えた HbA1c (NGSP) が、2010 年 7 月 1 日からは主に著作・論文・発表の中で、2012 年 4 月 1 日からは日常臨床でも用いられることになった。J-DOIT3 研究でも HbA1c (NGSP) を使用することとし、これに伴いプロトコールの記載も変更した。

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 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。また 2011 年 1 月より DPP-4 阻害薬が、2011 年 7 月より GLP-1 受容体作動薬が治療薬として加わり、DPP-4 阻害薬は各薬剤の添付文書に従ってどのステップでも使用可能とし、GLP-1 受容体作動薬は特に肥満がある場合に、ステップ 1 およびステップ 2 において使用を推奨することとしている。

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・ ω -3 脂肪酸製剤を投与する。これらのきめ細かなステップアップ治療により、強化療法群、従来治療群のいずれに割り当てられた場合でも重篤な有害事象をほとんど起こさずに血糖値・血圧・脂質のコントロールは改善している。まだ目標値に十分達しているとは言えない状況であるが、目標達成率は改善傾向にある。

J-DOIT3 は前記のようにあらかじめ目標やプロトコールの概略が決まっているアウトカムスタディである。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、2005～2010 年度までの研究として立案されたが、研究リーダーの公募などの遅れもあり、2006 年度より実質的にはスタートとなった。症例登録期間は 2009 年 3 月までで登録患者は 2,542 名、追跡期間は 2013 年 3 月までの予定であった。しかし 2012 年半ば時点での主要評価項目のイベント数は、当初期待した数の約半分の 133 件に留まっており、仮説の検証が十分にできない状況であることが判明した (本研究の参加施設の血糖、血圧、脂質のコントロール状況が良いことが理由の 1 つかもしれない)。仮説の検証を検出パワー

0.80 にて行うには 250 件の主要評価項目のイベント数が必要であり、この数の主要評価項目のイベント数を確保するためには、更に 3.4 年の試験期間の延長が必要であると算出された。

本研究は戦略研究企画検討会にて、「J-DOIT3 研究は科学的にも行政的にも至適な血糖管理レベルを、海外の大規模臨床試験との比較に耐えうる質で検証している。発生イベント数が予想を下回ったため、エンドポイントの変更や期間延長を余儀なくされている問題も発生しているが、海外の糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制試験では、介入期間を超えた長期間コホート観察により、数多くの新たな知見が得られており、本研究も登録症例を継続的に追跡することにより、将来的に我が国独自の研究成果を蓄積していくことが期待される」という評価を得た。また第 14 回中央倫理委員会（2012 年 6 月）では、「250 件の主要評価項目のイベント数の発生を観測してから最終解析を行なう方が統計的には合理的で、研究の意義が失われることもない。これまで膨大な人手と研究費を投資してきた研究であり、十分な結果が出ると予想される時期まで行なった方がいい」という意見を頂いた。これらの経緯を経て、第 15 回中央倫理委員会（2012 年 12 月）にて、本研究を主要評価項目のイベント数が 250 件に達するまで継続することが承認された。

2012 年 12 月までに発生した重篤な有害事象は従来治療群 754 件(385 例)、強化療法群 615 件(362 例)である。このなかで試験治療と因果関係があるとされた有害事象は、従来治療群 158 件(12.4%)、強化療法群 120 件(9.4%)であった。また強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作は強化療法群で 3 例、従来治療群で 2 例のみであった。

また、2012 年 11 月末時点で、骨折の発生率が従来治療群で 1000 人年あたり 11.7 件に対し強化療法群では同 16.2 件であり、統計学的に有意な差を認めた ($p = 0.032$)。本試験の治療薬であるピオグリタゾンは骨折との関連が指摘されているが、ピオグリタゾンの内服歴のない症例での発生率が 1000 人年あたり 14.9 件であるのに対し、内服歴のある症例での発生率は同 12.6 件と、明らかな差を認めておらず ($p = 0.27$)、また低血糖や低血圧の伴う転倒の報告もないため、強化療法群で骨折が増加している理由については現在のところ明らかではない。今後も注意深く経過観察していく予定である。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針（平成 16 年厚生労働省告示第 459 号）」及びこれに関連する通知（平成 16 年 12 月 28 日医政発第 1228001 号）に従って実施する。本試験に関係するすべての研究者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。また中央倫理委員会、施設倫理審査委員会が設置されており、被験者本人からの文書による同意取得を行っている。

C. 健康危険情報

なし

D. 研究発表

1. 総説

- 1) 門脇孝,羽田勝計,春日雅人:座談会 糖尿病とその合併症の成因—研究成果をどのように臨床に生かすか?—最新医学 67 (1):7-16,2012.01.

- 2) 門脇孝,河盛隆造,柏木厚典:動脈硬化予防における血糖管理.動脈硬化予防.10(4):98-109, 2012.01.
- 3) 門脇孝:メタボと糖尿病対策 メタボ・2型糖尿病の病態と管理・初期治療の重要性. 東京都医師会雑誌 65(2):119-128, 2012.02.
- 4) 笹子敬洋,門脇孝:糖質代謝異常の概念と血糖管理の意義. 臨床に役立つ最新血糖管理マニュアル. 医学図書出版:1-9, 2012.04.
- 5) 岡崎由希子,植木浩二郎:【糖尿病の血管合併症】J-DOIT3 研究.The Lipid 23(2):160-164, 2012.04.
- 6) 門脇孝:【I 総論】日本糖尿病学会のアクションプラン 2010 (DREAMS) .日本臨床増刊号 最新臨床糖尿病学(上) 70(3)(1020):51-59, 2012.05.
- 7) 河盛隆造,植木浩二郎,及川眞一,河合俊英,島田和典,西山和利,山科章:脳・心血管系イベントを抑制するための今から始める新しい糖尿病治療. Therapeutic Research33(5):609-614,2012.05.
- 8) 岡崎由希子,植木浩二郎:【6. 糖尿病の治療】J-DOIT3.ヴィジュアル糖尿病臨床の全て 糖尿病予防と治療のエビデンス:292-296,2012.05.]
- 9) 岡崎由希子,植木浩二郎:【Ⅲ糖尿病の疫学と EBM 疫学研究・大規模臨床試験より得られた EBM】J-DOIT3. 日本臨床増刊号 最新臨床糖尿病学(上) 70(3)(1020):290-294, 2012.05.
- 10) 笹子敬洋,植木浩二郎,門脇孝:【病態・検査値からみた薬剤選択ー選択基準・処方の実際・注意点】チアゾリジン薬.フジメディカル出版:59-65.2012.06
- 11) 門脇孝,稲垣暢也,綿田裕孝,窪田直人:【座談会】個々の患者さんの特徴を踏まえた糖尿病治療の留意点.DIABETES UPDATE 1(1):4-13,2012.08.
- 12) 田中治彦,植木浩二郎,門脇孝:世界の糖尿病臨床・研究における日本の位置づけ.プラクティス 29(5):510-515,2012.09.
- 13) 門脇孝:【Ⅲ.各種臨床試験における併用療法のエビデンス】 4. J-DOIT3. 糖尿病治療のコンビネーションセラピー:133-137,2012.11.
- 14) 岡崎由希子,植木浩二郎:【Ⅲ.各種臨床試験における併用療法のエビデンス】 3.ACCORD、ADVANCE、VADT.糖尿病治療のコンビネーションセラピー:127-132,2012.11.
- 15) 門脇孝,植木浩二郎,小室一成,横手幸太郎:糖尿病患者における心血管イベント抑制を考慮した集約的治療の意義. Cardio-Renal Diabetes1(1):9-19,2012.11.
- 16) 岡崎由希子,植木浩二郎:【6. 血管障害予防のための治療戦略】J-DOIT3 を中心に.BIO Clinica 27(14):39-43,2012.12.
- 17) 小畑淳史,笹子敬洋,高本偉碩:最新のメガスタディと話題.ファーマナビゲーター. インクレチン薬編. メディカルビュー社:64-69,2012.12.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

- 1) 門脇孝：2型糖尿病の病態と治療戦略のパラダイムシフト（ランチョンセミナー）. 第46回糖尿病学の進歩, 盛岡, 2012.03.
- 2) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略（ランチョンセミナー）. DM サミット 2011, 福岡, 2012. 07.
- 3) 門脇孝：糖尿病治療の現状と展望. 第25回糖尿病 Up・Date 賢島セミナー, 賢島, 2012.08.
- 4) 窪田直人：2型糖尿病の病態と薬物治療（ランチョンセミナー）. 第1回日本くすりと糖尿病学会学術集会, 東京, 2012.09.
- 5) 門脇孝：糖尿病 UPDATE（教育講演）. 第59回日本臨床検査医学会学術集会, 京都, 2012.12.

【啓発活動】

- 1) 門脇孝：日本人 2 型糖尿病患者の予後改善を見据えた糖尿病治療戦略～リオベル配合錠への期待～. Tokyo Diabetes Symposium, 東京, 2012. 01.24.
- 2) 門脇孝：糖尿病治療のパラダイムシフト～日本でインクレチン関連薬登場 2 年を迎えてエクラ Web Live Meeting 講演会, 東京, 2012. 01.26.
- 3) 門脇孝：セッション「糖尿病診療と療養指導に必要な知識」糖尿病の概念と診断基準. 第46回糖尿病学の進歩, 岩手, 2012.03.02.
- 4) 植木浩二郎：J-DOIT3（ワークショップ）. 第46回糖尿病学の進歩, 岩手, 2012.03.02.
- 5) 門脇孝：糖尿病患者における心血管イベント抑制の為に多因子介入の重要性について. Web カンファレンス, 東京, 2012. 03.29.
- 6) 門脇孝：糖尿病治療のパラダイムシフト –日本でのインクレチン関連薬登場2年を迎えて–. DPP Program, 東京, 2012. 03.31.
- 7) 植木浩二郎：J-DOIT3（シンポジウム）. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 横浜, 2012.05.19.
- 8) 門脇孝：2型糖尿病と治療のパラダイムシフト. 愛媛インスリン抵抗性研究会, 愛媛, 2012. 05.26.

- 9) 門脇孝：糖尿病の成因と治療－希望と挑戦．愛知医科大学医学部内科学講座「糖尿病内科」開講記念講演会，愛知，2012. 05. 27.
- 10) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフト． NESINA SYMPOSIUM2012，大阪，2012.06.02.
- 11) 門脇孝：糖尿病の分子機構と治療戦略. 第 1 回 Metropolitan Heart Conference, 東京, 2012. 06.21.
- 12) 門脇孝：増え続ける糖尿病～予防と治療の最前線～. メディカルオープンセミナー，東京，2012. 06.28.
- 13) 門脇孝：糖尿病治療のパラダムシフトーエクア錠発売 2 周年を迎えてー. エクア錠発売 2 周年記念講演会，奈良，2012.06.30.
- 14) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフトへ高選択的 DPP-4 阻害薬ネシーナへの期待. ネシーナ発売 2 周年記念講演会，仙台，2012.07.14.
- 15) 門脇孝：世界の糖尿病治療の潮流 2012～ADA の話題を中心に～. ADA 速報 TV 講演会, 東京, 2012.07.18.
- 17) 門脇孝：世界の糖尿病治療の潮流 2012～ADA の話題を中心に～. ADA 速報 TV 講演会, 東京, 2012.08.02.
- 18) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療戦略. 第 1 回埼玉糖尿病トータルケア研究会, 大宮, 2012.08.09.
- 19) 門脇孝：糖尿病研究の課題—臨床研究を中心に．東京女子医科大学糖尿病センター講演会，東京，2012.09.06.
- 20) 門脇孝：2 型糖尿病の成因と治療に関する最近の知見. 平成 24 年度熊本大学代謝内科同門会，熊本，2012.09.08.
- 21) 門脇孝：2 型糖尿病治療における新たな選択肢の登場. テネリア新発売メディアセミナー. 東京，2012. 09.14.
- 22) 門脇孝：2 型糖尿病の成因と治療戦略. 第 8 回「学問のすすめ」講演会，新潟．2012.09.15.
- 23) 植木浩二郎：J-DOIT3 における厳格な血圧コントロールは、達成できているか(シンポジウム). 第 35 回日本高血圧学会総会，名古屋，2012.09.20.
- 24) 門脇孝：わが国における糖尿病治療の課題～臨床からみたテネリアの可能性～. テネリグリプチン発売記念講演会，東京，2012.10.13.

- 25) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフト～Patient centered approach による血糖管理を目指して～. ネシーナ全国講演会, 東京, 2012.10.21.
- 26) 門脇孝：2 型糖尿病と治療のパラダイムシフト. ネシーナ全国講演会, 東京, 2012.11.18.
- 27) 門脇孝：血管疾患をターゲットにした糖尿病の治療戦略. 第 9 回千駄木血管研究会, 東京, 2012.11.20.
- 28) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療戦略のパラダイムシフト～GLP-1 の発見から GLP-1 受容体作動薬の臨床使用経験まで～. GLP-1 発見 25 周年 Web Streaming Conference, 東京, 2012.11.21.
- 29) 笹子敬洋：大学病院の研究医. 桐朋高等学校在校生卒業生懇談会, 東京, 2012.11.24.
- 30) 岡崎由希子：糖尿病の立場から見た高血圧治療 ～病態に応じた高血圧治療 高血圧治療の次の一手～ (学術講演会). ノバルティスファーマ講演会, 東京, 2012.12.13.
- 31) 門脇孝：我が国の糖尿病治療に求められているもの. 第 40 回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー, 東京, 2012.12.21.

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
笹子敬洋, 門脇孝	糖質代謝異常の概念 と血糖管理の意義	監修： 小川道雄, 諏訪邦夫, 門脇孝	臨床に役立つ 最新血糖管理 マニュアル	医学図書 出版	東京	2012	1-9
笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝	【病態・検査値から みた薬剤選択－選択 基準・処方の実際・ 注意点】チアゾリジ ン薬	監修： 稲垣暢也	経口糖尿病薬 の新展開	フジメデ ィカル出 版	大阪	2012	59-65
岡崎由希子, 植木浩二郎	【6. 糖尿病の治療】 J-DOIT3.	専門編集： 植木浩二郎	糖尿病予防と 治療のエビデ ンス ヴィジュアル 糖尿病臨床の すべて	中山書店	東京	2012	292-296
門脇孝	【Ⅲ.各種臨床試験 における併用療法 のエビデンス】 4. J-DOIT3	門脇孝	糖尿病治療の コンビネーショ ンセラピー	医薬ジャ ーナナル社	大阪	2012	133-137
岡崎由希子, 植木浩二郎	【Ⅲ.各種臨床試験 における併用療法 のエビデンス】 3.ACCORD, ADVANCE, VADT	門脇孝	糖尿病治療の コンビネーショ ンセラピー	医薬ジャ ーナナル社	大阪	2012	127-132
小畑淳史, 笹子敬洋, 高本偉碩	最新のメガスタディ と話題	共同編集： 門脇 孝, 稲垣暢也, 難波光義, 山田祐一郎, 植木浩二郎	ファーマナビ ゲーター. イ ンクレチン薬 編	メディカ ルレビュー ー社	大阪	2012	64-69

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坂根直樹	心理的アプローチのためのキー ワード10 ①抵抗	糖尿病ケア	9(7)	20-24	2012

坂根直樹	栄養指導におけるカウンセリングの役割と目指すもの	Nutrition Care	5(5)	10-16	2012
坂根直樹	特集メタボリックシンドロームと糖尿病－日本人の健康増進のために－海外のエビデンス2：生活習慣介入試験より 介入内容の違いからみた効果	月刊糖尿病	4(12)	19-26	2012
門脇孝, 羽田勝計, 春日雅人	座談会 糖尿病とその合併症の成因－研究成果をどのように臨床に生かすか？	最新医学	67(1)	7-16	2012
門脇孝, 河盛隆造, 柏木厚典	動脈硬化予防における血糖管理	動脈硬化予防	10(4)	98-109	2012
門脇孝	メタボと糖尿病対策 メタボ・2型糖尿病の病態と管理・初期治療の重要性	東京都医師会雑誌	65(2)	119-128	2012
岡崎由希子, 植木浩二郎	【糖尿病の血管合併症】 J-DOIT3 研究	The Lipid	23(2)	160-164	2012
門脇孝	【I 総論】日本糖尿病学会のアクションプラン2010 (DREAMS)	日本臨床増刊号 最新臨床糖尿病学(上)	70(3)	51-59	2012
河盛隆造, 植木浩二郎, 及川眞一, 河合俊英, 島田和典, 西山和利, 山科章	脳・心血管系イベントを抑制するための今から始める新しい糖尿病治療	Therapeutic Research	33(5)	609-614	2012
岡崎由希子, 植木浩二郎	【Ⅲ糖尿病の疫学とEBM 疫学研究・大規模臨床試験より得られたEBM】 J-DOIT3	日本臨床増刊号 最新臨床糖尿病学(上)	70(3)	290-294	2012
門脇孝, 稲垣暢也, 綿田裕孝, 窪田直人	【座談会】個々の患者さんの特徴を踏まえた糖尿病治療の留意点	DIABETES UPDATE	1(1)	4-13	2012
田中治彦, 植木浩二郎, 門脇孝	世界の糖尿病臨床・研究における日本の位置づけ	プラクティス	29(5)	510-515	2012
門脇孝, 植木浩二郎, 小室一成, 横手幸太郎	糖尿病患者における心血管イベント抑制を考慮した集約的治療の意義	Cardio-Renal Diabetes	1(1)	9-19	2012
岡崎由希子, 植木浩二郎	【6. 血管障害予防のための治療戦略】 J-DOIT3を中心に	BIO Clinica	27(14)	39-43	2012

<p>Sakane N, Kotani K, Takahashi K, Sano Y, Tsuzaki K, Okazaki K, Sato J, Suzuki S, Morita S, Izumi K, Kato M, Ishizuka N, Noda M, Kuzuya H</p>	<p>Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-1 (J-DOIT1), a nationwide cluster randomized trial of type 2 diabetes prevention by telephonedelivered lifestyle support for high-risk subjects detected at health checkups: rationale, design, and recruitment</p>	<p>BMC Public Health</p>	<p>13</p>	<p>81</p>	<p>2013</p>
---	--	--------------------------	-----------	-----------	-------------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

1

糖質代謝異常の概念と血糖管理の意義

笹子敬洋，門脇 孝（東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科）

key words：糖尿病，インスリン分泌低下，インスリン抵抗性，大規模臨床試験

はじめに

厚生労働省による2007年度の国民健康・栄養調査によれば，糖尿病が強く疑われる人が約890万人，糖尿病の可能性を否定できない人が約1,320万人で，その合計は2,210万人にもものぼる。わが国で罹患者数が増加の一途をたどっている糖尿病には，さまざまな血管合併症が知られているが，その病態と治療について，ここでまとめてみたい。

なお本項では，2012年4月からのHbA1c国際標準化に伴い，HbA1cはNGSP値とJDS値を併記とした¹⁾。

I. 糖尿病の成因・病態

糖尿病の成因としては，膵 β 細胞の破壊によって絶対的インスリン欠乏に至る1型，インスリン作用の相対的不足による2型，その他の特定の機序，疾患によるもの，そして妊娠糖尿病，の四つに大きく分けられる（表1²⁾。

わが国での糖尿病患者の約90%は2型糖尿病と考えられているが，その成因として重要なのが，インスリン分泌不全とインスリン抵抗性である。個々の2型糖尿病症例では，インスリン分泌不全が中心のもの，インスリン抵抗性が主体のもの，両者の関与が同程度にみられるものなど，さまざまであるが，いずれも相対的なインスリン作用不足をもたらす，その結果として高血糖が導かれる。

高血糖状態では，インスリン分泌が低下するとともにインスリン抵抗性が惹起されることが知られており，これを糖毒性とよぶ。これにより，インスリン分泌低下とインスリン抵抗性に拍車がかかることで，高血糖がさらに進行する，という悪循環に陥るのである。この高血糖には空腹時高血糖と食後高血糖があるが，多くの糖尿病患者では後者がより初期からみられることが明らかとなってきた。そして，当初は食後のみの高血糖でも，糖毒性によって次第に空腹時高血糖も出現する，と考えられている（図1³⁾。

インスリン分泌能は，遺伝要因の影響を強く受けることが知られている。とくに日本人では，

表 1 糖尿病とそれに関連する耐糖能低下の成因分類 (文献 2 より引用)

I. 1 型 (β 細胞の破壊, 通常は絶対的インスリン欠乏に至る)
A. 自己免疫性
B. 特発性
II. 2 型 (インスリン分泌低下を主体とするものと, インスリン抵抗性が主体で, それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある)
III. その他の特定の機序, 疾患によるもの
A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
1) 膵 β 細胞機能にかかわる遺伝子異常
2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
B. 他の疾患, 条件に伴うもの
1) 膵外分泌疾患
2) 内分泌疾患
3) 肝疾患
4) 薬剤や化学物質によるもの
5) 感染症
6) 免疫機序によるまれな病態
7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
IV. 妊娠糖尿病

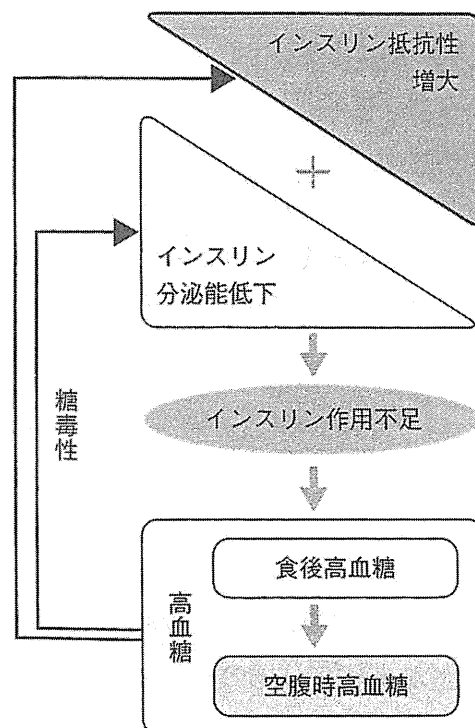


図 1 2 型糖尿病の病態 (文献 3 より引用)

遺伝的に膵β細胞の脆弱性が指摘されており、なかでも初期インスリン分泌低下が特徴的といわれている。

一方インスリン抵抗性は、血中のインスリン濃度が保たれているにもかかわらず、その作用が損なわれた状態であるが、この原因として、臨床上圧倒的に多いのは肥満、とりわけ内臓脂肪の蓄積である。近年の生活習慣の変化、とりわけ食事での脂肪摂取の増加と運動不足が、肥満の増加に大きく寄与していると考えられている。

II. 糖尿病の合併症

糖尿病にはさまざまな合併症がある。急性に出現するものとしては、糖尿病ケトアシドーシスや高浸透圧高血糖症候群や、各種の感染症があげられる。

一方糖尿病の慢性合併症としては、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害の、いわゆる三大合併症が細小血管障害の代表である。また動脈硬化性疾患の合併も多く、冠動脈心疾患、脳血管障害、下肢閉塞性動脈硬化症の三者が、高率にみられる大血管障害といえる。

その他に、糖尿病足病変、歯周病、認知症などが、糖尿病に多い合併症として知られている。

III. 糖尿病の治療目標

糖尿病治療の目標は、短期的には「血糖、および血圧、脂質、体重の良好なコントロールの維持」である。これは長期的には、「糖尿病細小血管合併症や動脈硬化性疾患の発症や進展の予防」につながり、このことはすなわち「健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持、および寿命の確保」に寄与するといえよう。

細小血管症の発症予防や進展抑制のために、「血糖コントロール指標と評価」の「優または良」を目指すことが求められる（表2）³⁾。過去1～2ヵ月間の平均血糖値を反映するとされるHbA1c、空腹時血糖値、食後2時間血糖値、などの指標を総合的に判断し、まずは生活指導、そして必要に応じて薬物治療を行う。

その他、血圧、脂質、体重を含めた包括的な管理が必要であり、また合併症評価のために種々の検査を進めることが肝要である。

IV. 新規発症糖尿病と血糖コントロールのエビデンス

糖尿病のなかでも2型糖尿病において、血糖管理が血管合併症をいかに予防するかについては、さまざまなエビデンスが得られている。なかでも英国で行われた United Kingdom Prospective

表2 血糖コントロールの指標と評価

指標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c(NGSP) (%)	6.2 未満	6.2 ~ 6.9 未満	6.9 ~ 7.4 未満	7.4 ~ 8.4 未満	8.4 以上
HbA1c (JDS) (%)	5.8 未満	5.8 ~ 6.5 未満	6.5 ~ 7.0 未満	7.0 ~ 8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80 ~ 110 未満	110 ~ 130 未満	130 ~ 160 未満		160 以上
食後2時間血糖値 (mg/dL)	80 ~ 140 未満	140 ~ 180 未満	180 ~ 220 未満		220 以上

(文献3より改変)

Diabetes Study (UKPDS) は、重要な臨床試験である。本試験の対象は、新規発症の2型糖尿病症例である。被験者を、スルホニル尿素とインスリンを中心とした強化療法群（目標空腹時血糖値 108mg/dL）と、食事療法を中心とした従来治療群（目標空腹時血糖値 270mg/dL）に割りつけ、1997年の試験終了まで平均10年間の追跡がなされた。

強化療法群（平均 HbA1c 7.0%）では従来治療群（平均 HbA1c 7.9%）に比べ、すべての糖尿病関連エンドポイントは12%、細小血管障害については25%、おのおの有意な抑制がみられた。しかし、心筋梗塞に関しては16%の低下がみられたものの、統計学的に有意ではなく、また総死亡と脳血管障害にも差がみられない、という結果であった (UKPDS33)⁵⁾。

これにより、2型糖尿病に対してより厳格な血糖コントロールを行うことで、少なくとも細小血管合併症は有意に抑制することができることが示された。

試験終了後、被験者は強化療法群と従来治療群の区別なく診療を受け、年1回の定期フォローのみ継続となった。HbA1c や体重などのデータは2002年まで追跡され、その後もエンドポイントに関する調査が2007年まで続けられた。

試験終了後1年で、両群の血糖コントロールには差がなくなり、体重にも明らかな差はみられなかった。しかしながら、試験終了後10年が経過した時点でも、すべての糖尿病関連エンドポイントは9%、細小血管障害については24%、いずれも強化療法群に割りつけられた群で、有意な抑制が依然として認められた。さらに、試験終了時点では明らかな差がみられなかった心筋梗塞と総死亡についても、前者は15%、後者は13%、それぞれ有意な抑制を示した (UKPDS80)⁶⁾。これらの結果を図2に示す。なお、脳血管障害については、試験終了後10年の時点でも、やはり両群間で明らかな差を認めなかった。

このことは、糖尿病と診断された後、最初の10年間に厳格な血糖コントロールを行うことで、