

図2 UKPDSの結果（文献5, 6より引用）

その後10年が経過しても細小血管合併症の抑制効果は持続し、かつその時点でようやく心筋梗塞や総死亡に対する効果が現われてくる、と解釈することができる。

## V. 血糖・血圧・脂質の包括的管理のエビデンス

Steno-2試験はデンマークで行われ、微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病症例を対象に、血管合併症の予防効果を解析した臨床試験である。この試験では強化療法群と従来治療群に割りつけ、強化療法群では血糖、血圧、脂質の3項目の包括的な管理とともに、生活習慣への介入を行った。なかでも血糖については、目標HbA1cが、強化療法群で6.5%未満、従来治療群で7.5%未満（2000年のガイドライン改訂後は6.5%未満）と定められ、強化療法群での治療は、スルフォニル尿素とビグアナイド薬、および中間型インスリンを中心に行われた。被験者の糖尿病罹患期間は、登録時で平均5.8年であり、2001年の試験終了まで、平均7.8年間のフォローがなされた。

強化療法群（平均HbA1c 7.9%）では従来治療群（平均HbA1c 9.0%）に比べ、心血管関連死亡、心筋梗塞、脳卒中等を含む複合心血管イベントが53%、腎症が61%、網膜症が58%、自律神経障害が63%、それぞれ有意に抑制された。ただ血圧と脂質については、目標（血圧140/85mmHg、総コレステロール190mg/dL、中性脂肪150mg/dL、ガイドライン改訂後は血圧130/80mmHg、総コレステロール175mg/dL、中性脂肪150mg/dL）を達成できた割合が45～70%に達したのに対し、血糖について目標（HbA1c 6.5%）を達成できたのは約15%にとどまった<sup>7)</sup>。

このことは、2型糖尿病に対して、血圧・脂質も含めた包括的な治療を行うことで、細小血管合併症だけでなく、総死亡や大血管合併症についても抑制できることを示している。

試験治療終了後、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たが、この点はUKPDSと同様である。5.5年が経過した時点で、強化療法群でのHbA1c、総コレステロールは試験治療中と同水準を保っていた一方、収縮期血圧については、強化療法群で試験治療中よりも

## 1. 糖質代謝異常の概念と血糖管理の意義

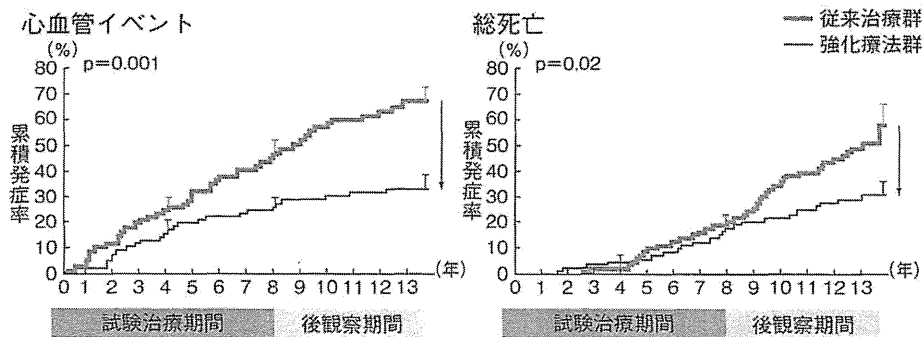


図3 Steno-2 試験の結果 (文献 7, 8 より引用)

上昇したが、いずれも両群間の差は縮小した。この結果、総死亡が46%と有意な減少を示した他、心血管イベントは59%、腎症は56%、網膜症は43%、自律神経障害が47%と、依然として有意な低下を示すことが明らかとなった<sup>8)</sup>。これらの結果を図3に示す。

この結果からは、新規発症でなく微量アルブミン尿を伴う糖尿病でも、血糖に加え、血圧、脂質を含めた包括的なコントロールを行うことで、血管合併症や総死亡に対する有益な効果が長期的に持続する可能性が示唆された。

## VI. 正常に近い血糖コントロールのエビデンス

より生理的範囲に近い血糖コントロールを目指して強化療法を行った大規模臨床試験のうち、代表的なものが Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 試験である。これは北米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 (HbA1c 7.5%以上) を対象として行われた。糖尿病の平均罹患期間は約10年と Steno-2 試験よりさらに長く、強化療法群 (目標 HbA1c 6.0%未満) と従来療法群 (目標 HbA1c 7.0~7.9%) に割りつけられてフォローされたのだが、平均3.5年間追跡がなされた2008年2月に中止となった。この理由は、強化療法群にて心血管イベントは10%減少したが有意差を認めず、総死亡が有意に22%増加したためであった (図4)。

本試験でのプロトコルでは、糖尿病の治療変更の目安として「HbA1c 6.0%以上」に加え、「空腹時血糖 100mg/dL 以上」「食後2時間での血糖 140mg/dL 以上」と定められている。強化療法群では、自宅での血糖値が4日続けてこの値を超えるとすぐに治療が強化され、「インスリン頻回注射 + SU薬を含む経口薬 2~3剤」とい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 HbA1c 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%)、かつ重症低血糖が増加し (同 16.2% 対 5.1%)、平均体重が増加し (同 +3.5kg 対 +0.4kg)、とくに10kg以上の大幅な体重増

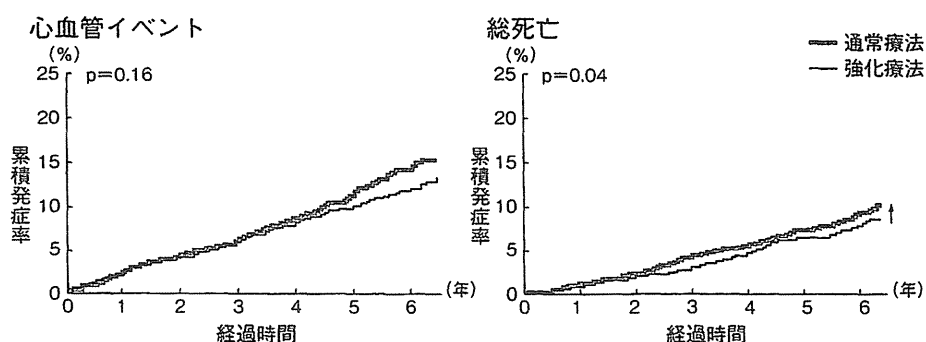


図4 ACCORD 試験の結果 (文献9より引用)

加が27.8%を占めるに至った。その後、重症低血糖が心血管イベントと強い関連を示すことも明らかとなった。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HbA1cが8.0%以下の群では、強化療法群での心血管イベントは減少していた<sup>9)</sup>。

このように、正常範囲に近い厳格な血糖コントロールが、とくに大血管障害を減らすというエビデンスは、これまで得られていない。その一方で、重症低血糖や体重増加をきたさないような糖尿病治療が、大血管障害予防の観点からは重要である可能性がある。また、糖尿病の発症早期に、あるいは心血管イベントを起こす前に、良好な血糖コントロールを得ることの重要性が示唆されている可能性が考えられる。

## ○ VII. 新しいエビデンス

糖尿病治療の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 cardiovascular diseases) 試験が行われている<sup>10, 11)</sup>。全国81施設が参加するこの試験は、2,542例を強化療法群と従来治療群に割りつけ、今まさに進行中である。

この試験の特色は、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(表3)。また生活習慣への介入や、血糖や血圧の自己管理を重視し、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。

本試験は開始後6年目に入っており、結果がまとまるのは2013年以降の予定である。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。

表3 J-DOIT3 試験の概要

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（NGSP） $\geq$ 6.9%，HbA1c（JDS） $\geq$ 6.5% （n = 2,542 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
試験実施期間	登録期間2.5年，追跡期間は登録終了後4年

治療目標	強化療法群（n = 1,271）	従来治療群（n = 1,271）
血糖	HbA1c（NGSP） $<$ 6.2%， HbA1c（JDS） $<$ 5.8% （チアゾリジン誘導体ベース）	HbA1c（NGSP） $<$ 6.9%， HbA1c（JDS） $<$ 6.5%
血圧	$<$ 120/75mmHg （ARB/ACE阻害薬ベース）	$<$ 130/80mmHg
脂質	LDL-C $<$ 80mg/dL （*LDL-C $<$ 70mg/dL） （ストロングスタチンベース）	LDL-C $<$ 120mg/dL （*LDL-C $<$ 100mg/dL） *虚血性心疾患の既往

（文献 10，11 より引用）

## ○ おわりに

糖尿病の病態はさまざまであるが，なかでも大部分を占める2型糖尿病には，インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両方の要素がある。その治療の目的は合併症の予防であり，そのためには発症早期から，血圧や脂質も含めた包括的なコントロールを実現することが必要と考えられている。その一方で，近年では低血糖や体重増加をきたさない治療の重要性が示唆されているものの，血糖の管理目標や治療法の詳細についてはいまだにコンセンサスが得られておらず，さらなる研究の進展が期待される。

### ③ points lessons

- ① 糖尿病の大部分を占める 2 型糖尿病には、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両方の要素がある。
- ② 糖尿病治療の目的は合併症の予防であり、発症早期から包括的なコントロールを実現することが有効だと考えられている。
- ③ 血糖の良好なコントロールと、低血糖および体重増加の回避の両立が重要である可能性が示唆されているが、さらなるエビデンスの蓄積が求められている。

### 引用文献

- 1) International clinical harmonization of hemoglobin A1c in Japan : From JDS to NGSP values. The report from “The Committee on the Standardization of Diabetes Mellitus-Related Laboratory Testing” of Japan Diabetes Society (JDS) ([http://www.jds.or.jp/jds\\_or\\_jp0/uploads/photos/813.pdf](http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/813.pdf)).
- 2) 日本糖尿病学会 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 2010 ; 53 : 455.
- 3) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2010, 文光堂, 2010.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 ; 352 : 837-853.
- 5) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1577-1589.
- 6) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003 ; 348 : 383-393.
- 7) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 ; 358 : 580-591.
- 8) 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 2008 ; 358 : 2545-2559.
- 9) Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases (J-DOIT3). (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00300976>)
- 10) Yazaki Y, Kadowaki T : Combating diabetes and obesity in Japan. Nat Med 2006 ; 12 : 73-74.

# チアゾリジン薬

笹子 敬洋      植木 浩二郎      門脇 孝 ●

## はじめに

経口糖尿病薬であるチアゾリジン薬は、インスリン抵抗性改善薬として知られ、また大血管障害を抑制する可能性が期待されている薬剤でもある。本項ではその使い方について、エビデンスや注意すべき副作用にも触れながらまとめていきたい。

## ◆チアゾリジン薬の作用機序

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、PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor, ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体)  $\gamma$  の強力な作動薬であることが明らかとなった。

はじ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、海外ではロシグリタゾンも認可されている。

チアゾリジン薬の薬理作用の詳細は、特にピオグリタゾンに関して解明が進んでいる。低用量においては、脂肪細胞からの善玉アディポカイン、すなわち糖脂質代謝改善作用を示すアディポネクチンの分泌を増加させる作用がある。また高用量においては、過剰な脂肪を貯め込んだ大型の脂肪細胞のアポトーシスを促すとともに、小型の脂肪細胞の分化誘導を促進することが知られている。これに伴い、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、具体的には遊離脂肪酸やTNF (tumor necrosis factor)  $-\alpha$  の分泌を抑える。結果として、肝臓や骨格筋でのインスリン抵抗性を改善させ、肝臓においては糖新生も抑制されると考えられている<sup>1-3)</sup> (図1)。

また、チアゾリジン薬には抗動脈硬化作用も認められており、上記の糖脂質代謝改善作用のほか、血管内皮におけるPPAR $\gamma$ の活性化が内皮機能の保持に重要である可能性や、マクロファージにおけるPPAR $\gamma$ の活性化が炎症抑制に働く可能性が考えられている。

## ◆チアゾリジン薬のエビデンス

チアゾリジン薬のなかで、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。

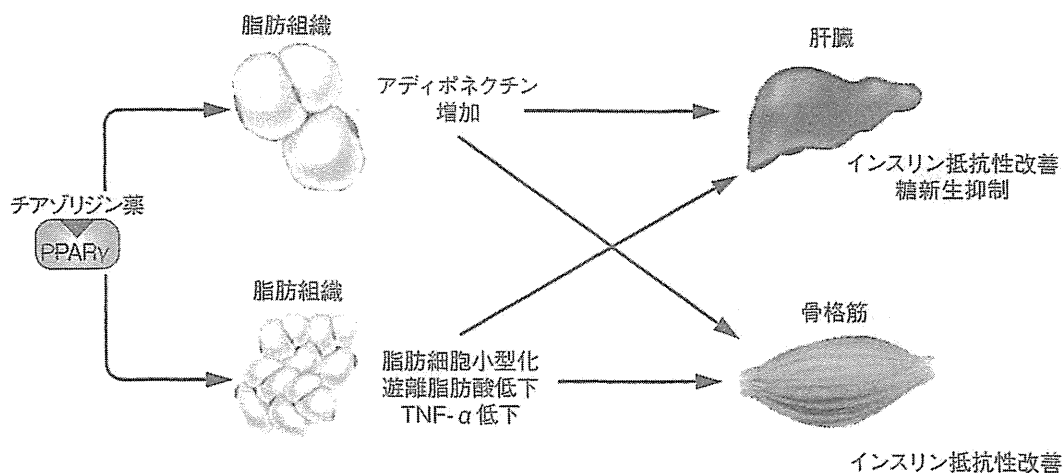


図1 チアゾリジン薬の作用

(文献3より改変)

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) 6.5%以上の、35～75歳の2型糖尿病患者で、大血管障害（冠動脈性心疾患、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、脳卒中のいずれかであった。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5,238例で、その糖尿病治療歴の中央値は8年、登録時のHbA1c (NGSP) 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のの、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2A)。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に差がなく、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>4)</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2,445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37%、やはり有意に減少した (図2B)<sup>5)</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

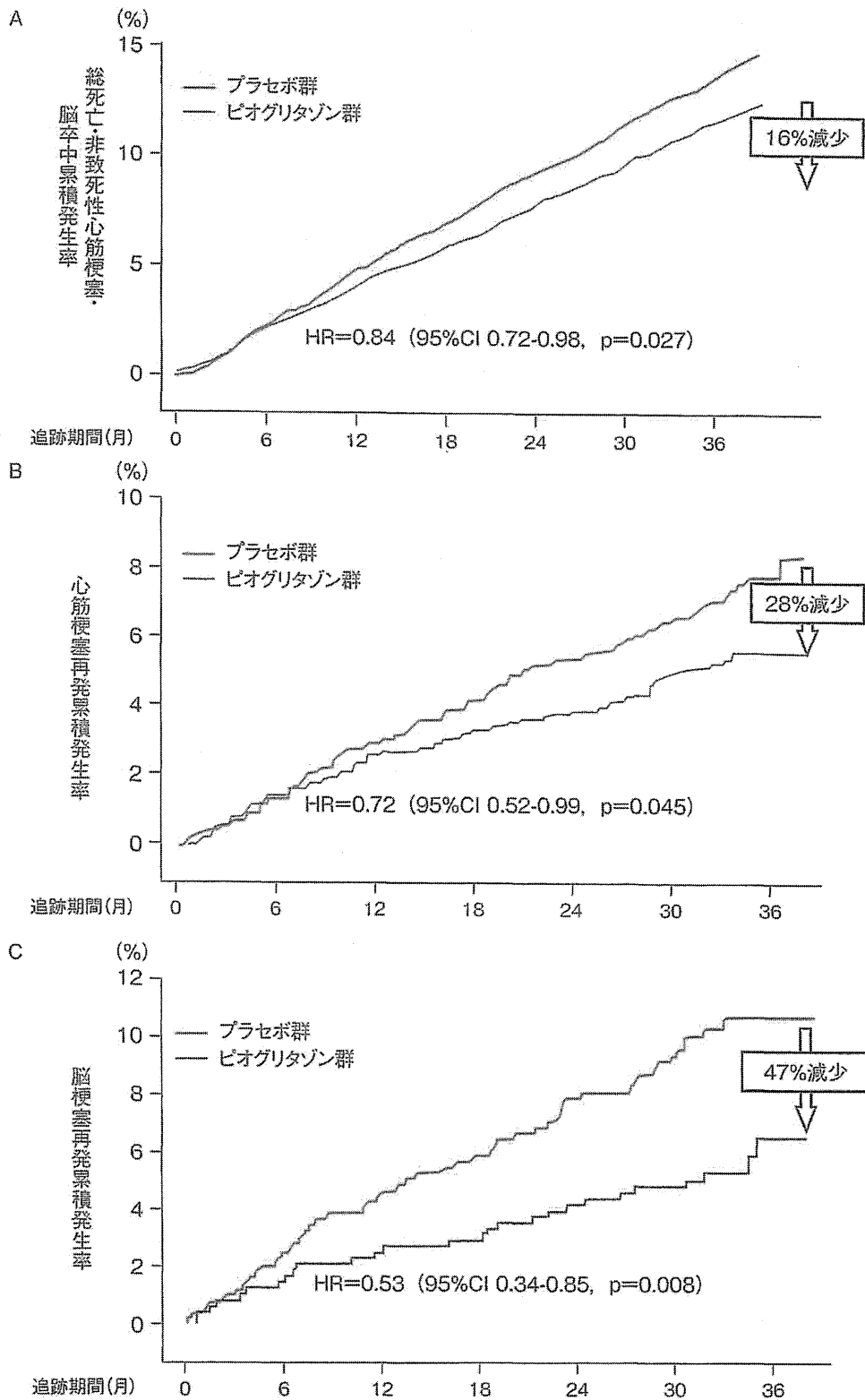


図2 PROactive試験とそのサブ解析の結果

(文献4-6より)



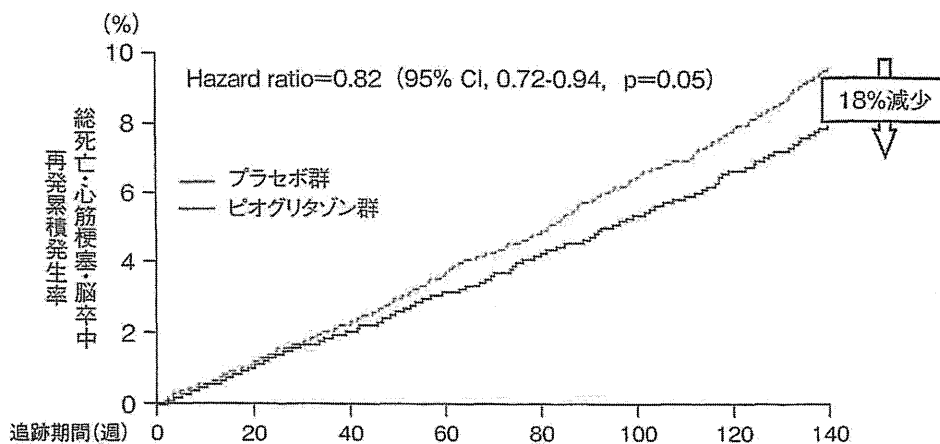


図3 メタ解析の結果

(文献9より)

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2C)<sup>6)</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言えよう。

3) その他の臨床研究 ピオグリタゾンの大血管障害抑制効果を示唆する臨床研究として、平均IMT(intima-media thickness, 頸動脈内膜中膜複合体)に肥厚を抑制することを示したCHICAGO試験<sup>7)</sup>、ならびに冠動脈プラーク体積を減少させることを示したPERISCOPE試験<sup>8)</sup>が報告されている。

また、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16,390例を対象としたメタ解析が、2007年に発表されている。これによれば、累積発症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)<sup>9)</sup>。

## ④ チアゾリジン薬の適応と副作用

1) チアゾリジン薬の適応 チアゾリジン薬の薬理作用、ならびに得られているエビデンスを踏まえると、2型糖尿病なかでもインスリン抵抗性の要素が強い症例が、良い適応になると考えられる。特に大血管障害の既往のある症例において、その二次予防効果が期待されると言えよう。

2) チアゾリジン薬の副作用 一方、日本人の糖尿病患者を対象にした観察研究PRACTICALにおいては、頻度の高かった副作用として、肝機能障害と浮腫が挙げられている。前者に関しては、ピオグリタゾンにおいてはトログリタゾンのような劇症肝炎は報告されていないが、数%の症例で肝機能障害が発現するとされており、定期的な肝機能検査が求められる。

後者に関連して、チアゾリジン薬は体液貯留を来すことが知られており、その一部は腎臓におけるPPAR $\gamma$ の活性化により、ナトリウム再吸収が増加するためと考えられている。先述

のメタ解析でも、ピオグリ  
かとなっている<sup>9)</sup>。実際わが国でも心不全、またはその既往のある症例においては、ピオグリ  
タゾンの投与は禁忌となっており、またピオグリタゾン投与例においては、心機能の定期的な  
評価が望ましい。

またピオグリタゾンが、特に閉経後の女性において、骨折を増やすことも報告されている。  
2008年に発表となったメタ解析では、約45,000例を対象として解析を行っているが、チアゾ  
リジン薬投与群で骨折のリスクが1.41倍増加したという<sup>10)</sup>。機序は完全には明らかとなっ  
ていないが、チアゾリジン薬が骨芽細胞の分化を抑制する、あるいは破骨細胞の分化を誘導する  
可能性が考えられている。

**3) チアゾリジン薬と膀胱癌** 近年注目を集めているのは、ピオグリタゾンと膀胱癌の関連で  
ある。2011年6月にフランス当局が、CNAMTS研究においてピオグリタゾンが膀胱癌の発症  
を1.22倍増加させたことを発表した<sup>11)</sup>。その後、米国におけるKPNC研究では、ピオグリタ  
ゾンによる膀胱癌の増加は全体としては有意でなかったものの、投与期間が長い、または総投  
与量が多い場合にリスクが上昇することが報告された<sup>12)</sup>。

その一方で台湾における研究では、投与期間や投与量によらず、有意な膀胱癌の変化は認  
められなかった<sup>13)</sup>。このことから、ピオグリタゾンと膀胱癌の関連については、人種間で差異  
が存在する可能性も考えられている。

また、ピオグリタゾンによる効果と副作用の比較も重要な点である。たとえばKPNC研究に  
おける膀胱癌発症の増加は、10,000人/年あたり1.27例であるのに対し、PROactive試験に  
おける主要副次評価項目の減少は、同69.4例に達していた<sup>4, 12)</sup>。いずれにしても膀胱癌治療  
中の症例においては、ピオグリタゾンの投与は避けるべきであり、その既往がある症例、ある  
いはそのハイリスクと考えられる症例では、適応を慎重に検討する必要がある。また投与中の  
症例においては、定期的な尿検査が求められる。

## 進行中の臨床試験

現在、日本で「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、という問いに対する新たなエビデンスを得るべく、J-DOIT3 (Japan  
Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases) 試験が行  
われている<sup>14, 15)</sup>。

本試験の概要を表1にまとめた。その特色は、高血圧と脂質代謝異常の少なくとも一方を  
有する2型糖尿病症例に対し、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。このなかでピオグリタゾンは、強化療法群における血糖治療  
の中心に据えられている。これに加えて生活習慣への介入や、血糖や血圧の自己管理を重視し、  
低血糖や体重増加を来さないよう、また安全に試験を進められるよう、工夫がなされている。  
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  
と言えよう。

表1 J-DOIT3の概要

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) $\geq 6.5\%$ (全国81施設で2,542例)
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)

治療目標	従来治療群	強化療法群
血糖	HbA1c (JDS) 6.5%未満	HbA1c(JDS) 5.8%未満(ピオグリタゾンベース)
血圧	血圧130/80 mmHg未満	血圧120/75 mmHg未満 (ARB/ACEIベース)
脂質	LDLコレステロール120 mg/dL未満 (冠動脈疾患の既往のある場合は100 mg/dL未満) 中性脂肪150 mg/dL未満	LDLコレステロール80 mg/dL未満 (冠動脈疾患の既往のある場合は70 mg/dL未満) 中性脂肪120 mg/dL未満 HDLコレステロール40 mg/dL以上 (ストロングスタチンベース)

(文献 14 より改変)

## おわりに

チアゾリジン薬は、インスリン抵抗性の要素が強い2型糖尿病患者に良い適応があると考えられ、大血管障害抑制効果にも期待がかけられている一方、肝障害、浮腫・心不全、骨折、膀胱癌に注意が必要である。本薬剤の作用が、どのような患者において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 et al: Thiazolidinediones. N Engl J Med 351: 1106-1118, 2004
- 2) Kubota N et al: Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin-dependent and independent pathways. J Biol Chem 281: 8748-8755, 2006
- 3) Kadowaki T et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 116: 1784-1792, 2006
- 4) 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
- 5) Erdmann E 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
- 6) Wilcox R 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
- 7) Mazzone T 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
- 8) Nissen SE 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

- 9) Lincoff AM 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
- 10) Loke YK et al: Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 180: 32-39, 2009
- 11) フランス保健製品衛生安全庁ホームページ : [www.afssaps.fr/](http://www.afssaps.fr/)
- 12) Lewis JD et al: Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. Diabetes Care 34: 916-922, 2011
- 13) Tseng CH: Pioglitazone and bladder cancer: a population-based study of Taiwanese. Diabetes Care 35: 278-280, 2012
- 14) Japan diabetes optimal integrated treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3) ([clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00300976](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00300976))
- 15) Yazaki Y et al: Combating diabetes and obesity in Japan. Nat Med 12: 73-74, 2006

# 知っておきたい TOPICS

## J-DOIT3

2007年の厚生労働省の国民健康・栄養調査において、糖尿病が強く疑われる人は約890万人、可能性を否定できない予備軍は約1,320万人、糖尿病が強く疑われる人や予備群が計2,210万人と推計され、加速度的に増加していることが明らかとなった。一方、40歳以上の糖尿病が強く疑われる人で糖尿病治療を受けている人の割合は、男性56.9%、女性54.1%と十分ではない。

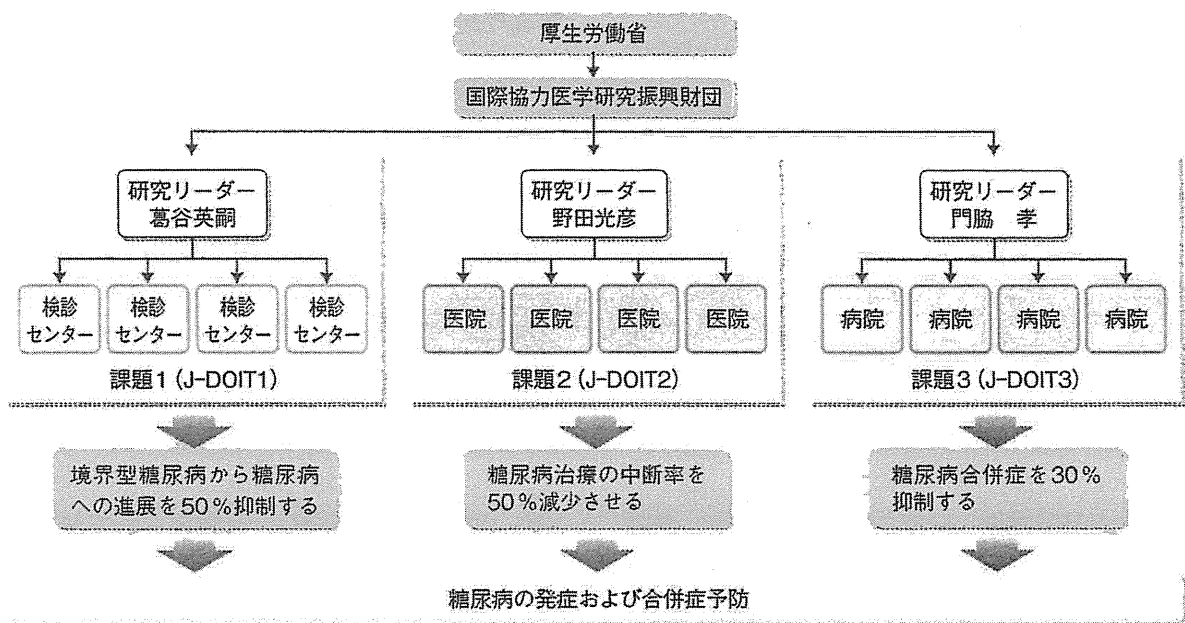
糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症とがあるが、いずれの発症頻度も高く合併症が重症化すると患者のQOLは低下し、死に至ることもある。また糖尿病患者の増加により、合併症治療のために費やされる医療費も年々上昇してきている。こうした国内の現状を考えると、合併症の発

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。

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>①</sup>。本項ではJ-DOIT3の背景や試験方法について概説する。

### ● 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、心筋梗塞や脳卒中などの大血管合併症がある。UKPDS



### ① 糖尿病予防のための戦略研究

## ②「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3概要

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(NGSP)≥6.9%〔HbA1c(JDS)≥6.5%〕 (n=2,542 初発予防89%, 再発予防11%)	
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, 死亡のいずれかの発生	
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, 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	

治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,271)
血糖	HbA1c(NGSP)<6.2%〔HbA1c(JDS)<5.8%〕 (TZDベース)	HbA1c(NGSP)<6.9%〔HbA1c(JDS)<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) TG<120 mg/dL HDL-C≥40mg/dL (ストロングスタチンベース)	LDL-C<120 mg/dL (*LDL-C<100 mg/dL) TG<150 mg/dL

\*CHDの既往

TZD:チアゾリジン誘導体, 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, CHD:冠動脈性心疾患

(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<sup>1,3)</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。

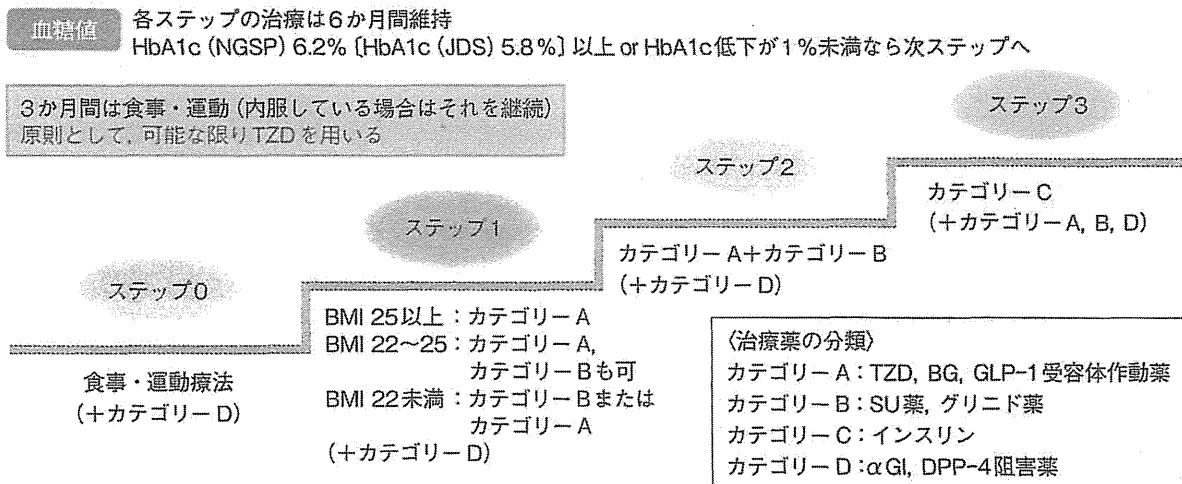
そこで、血糖値、血圧、脂質に統合的に強力に介入する強化療法が、従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることの検証を目標とした大規模臨床試験J-DOIT3が厚生労働科学特別研究によって立案された。

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、新しい副次評価項目は「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(②)。本試験は2006年度から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(NGSP)6.9%〔HbA1c(JDS)6.5%〕以上であり、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1,271人、従来治療群1,271人にて現在進行中である。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ふまえ、血糖値〔HbA1c(NGSP)<6.2%〔HbA1c(JDS)<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(②)。



#### ④ 強化療法群の治療概要：血糖値

BMI: body mass index, TZD: チアゾリジン誘導体, BG: ビグアナイド薬, GLP-1: グルカゴン様ペプチド-1, SU: スルホニル尿素,  $\alpha$ GI:  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

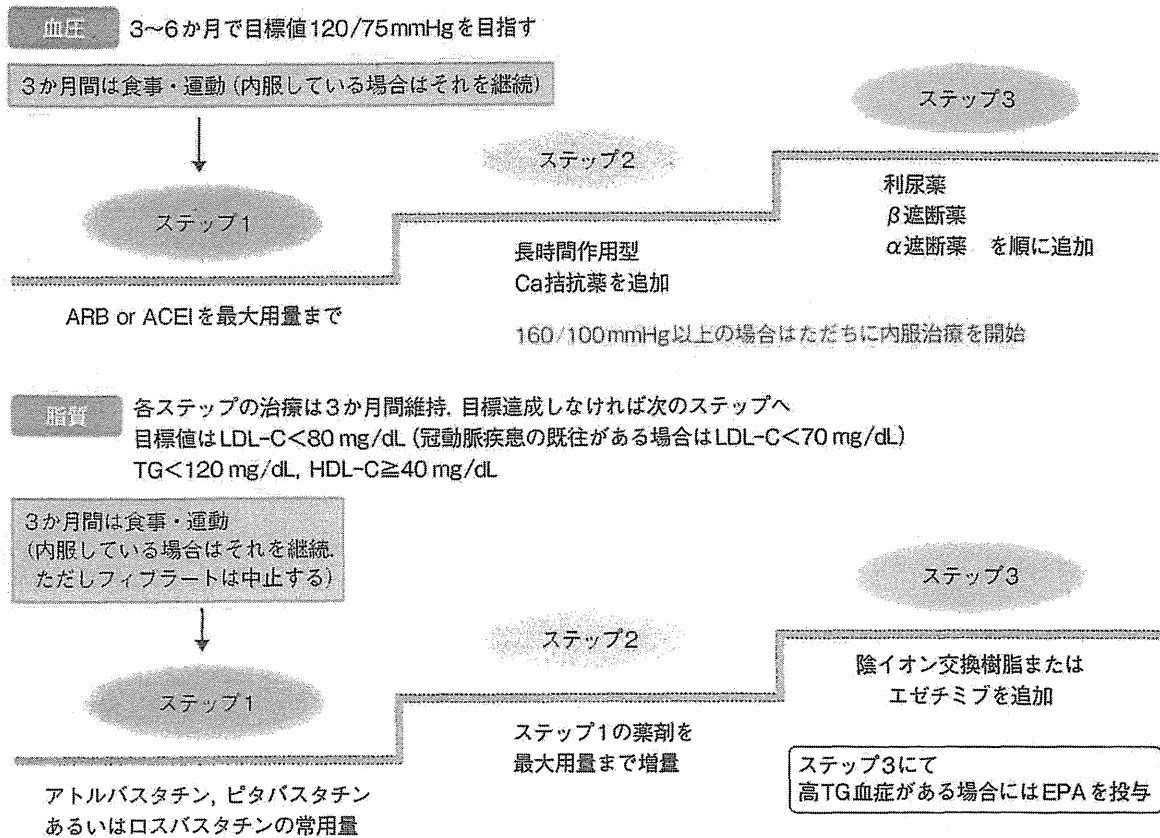
治療に際し重点がおかれているのは生活習慣の改善であり、両群ともに目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量などの達成援助のために自動血圧計、加速度計、血糖自己測定のための機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。またDPP (Diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点をおいている。

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。また、わが国でもDPP-4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DPP-4阻害薬を、2011年7月以降GLP-1受容体作動薬の使用を可能とした。DPP-4阻害薬はステップ3を除くどのステップでも使用可能とし、GLP-1受容体作動薬は肥満がある場合に、ステップ1およびステップ2において使用を推奨している(④)。

血圧に関しては、ステップ1ではアンジオテンシンII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(④)。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(④)。

本研究では、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、重篤な低血糖などの有害事象や極端な体重増加をほと



④ 強化療法群の治療概要：血圧・脂質

EPA：エイコサペンタエン酸

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。

● 最近の大規模臨床研究とJ-DOIT3

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 (Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation) 試験<sup>4)</sup>、VADT (Veterans affairs diabetes trial) 試験<sup>5)</sup>、ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabetes) 試験<sup>6)</sup>の結果が2008年以降発表

された。ADVANCE試験では、強化療法群〔最終HbA1c (NGSP) 6.5%〕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(21%)、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(6%)にあった。VADT試験では強化療法群〔最終HbA1c (NGSP) 6.9%〕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(13%)にあった。ACCORD試験では強化療法群〔最終HbA1c (NGSP) 6.4%〕において大血管合併症の発症は低い傾向(10%)であったが、強化療法群の総死亡率が22%と高値であり、5年の予定試験期間が3年半で中断されることとなった。ちなみに総死亡に関してはADVANCE試験では強化療法群において6%減



少し、VADT 試験では強化療法群において 6 % 増加している。

インスリン療法を中心とする急速な血糖降下療法は、重症低血糖、体重増加や高インスリン血症をきたし、交感神経の緊張や動脈硬化を促進させ、死亡率を増加させる可能性があると考えられている。強化療法での死亡率が減少している ADVANCE 試験では、重症低血糖や体重増加はほとんど認めないのに比べ、VADT 試験では重症低血糖の発症率が強化療法群で増加（強化療法群 21.1 % : 従来療法群 9.7 %）、また体重も増加（同+8.2 kg : 同+4.1 kg）しており、ACCORD 試験では重症低血糖の発症率が強化療法群で増加（強化療法群 16.2 % : 従来療法群 5.1 %）、体重も増加（同+3.5 kg : 同+0.4 kg）している。また、強化療法群において 10 kg 以

上の体重増加が 27.8 % に認められ、インスリン使用率は強化療法 77 %、従来療法群で 55 % にも達する。試験中断となった ACCORD 試験のプロトコー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が推測できる。

J-DOIT3 のプロトコールは食事・運動療法を重視したうえで、いくつかの段階を踏んで徐々に血糖値を下げていくものであり、現時点では重症低血糖はほとんど認めていない。安全でかつ厳格な血糖・血圧・脂質コントロールをモットーとした J-DOIT3 の結果は、上記 3 つの大規模臨床試験の結果が出たことでさらに注目されると思われる。

（岡崎由希子，植木浩二郎）

#### ◎文献

- 1) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- 2) 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* 1998; 352: 837-53.
- 3) Ohkubo Y, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
- 4) ADVANCE Collaborative Group, 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, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
- 6) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.

### Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

## 4. J-DOIT3

### はじめに

J-DOIT3 (Japan-Diabetes Outcome Intervention Trial 3) は、生活習慣介入と血糖・血圧・脂質の厳格なコントロールにより、死亡、心筋梗塞、脳卒中などの糖尿病合併症の抑制を目指した無作為化比較臨床試験である。81 機関から 2,542 名の 2 型糖尿病患者が参加している。

### 1. 目的

2 型糖尿病の合併症予防を担当するのが、J-DOIT3 (2 型糖尿病患者を対象にした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療との無作為化比較臨床試験) である<sup>1,2)</sup>。平成 19 年の国民健康・栄養調査において、糖尿病が強く疑われるものが 890 万人とされている。合併症についても、糖尿病腎症による透析導入は毎年 16,000 人を越え、さらに糖尿病患者 1,000 人・年当たりの心血管イベント (脳卒中・虚血性心疾患) 数は 17.2 と欧米並みである。合併症増加の重要な原因として、糖尿病の治療状況が不十分であるという現実があり、実際に、日本糖尿病学会の診療ガイドラインによる治療目標の達成率からみると、HbA1c (NGSP, 以下省略) < 6.9% は 35%, 血圧 < 130/80 mmHg は 20%, LDL- コレステロール (LDL-C) < 120 mg/dL も 45% で、3 つのターゲットとも達成している人の割合は 13% に過ぎない、という報告もある。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) をはじめとする国外の研究では、血糖値の厳格管理により細小血管合併症は発症が抑制されるものの、大血管症について血糖値の厳格管理のみでは有意な抑制が認められないか、認めるとしても長期間を要することが報告されている (遺産効果; legacy effect)。一方、小規模の研究ではあるが、Steno-2 Study では、

### Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

血糖、血圧、脂質等の多因子を強力に治療する強化療法により大血管症が抑制されることが示された<sup>3)</sup>。

J-DOIT3 はこのようなこれまでの報告に鑑みて、大血管症の高リスクの2型糖尿病患者を対象に、血糖・血圧・脂質の3因子に非常に強力かつ安全に介入する強化療法群と通常の水準に管理する従来治療群に無作為に割付け、強力な多因子介入<sup>【\*\*】</sup>治療が通常療法よりも大血管症や死亡の発症を抑制するかどうかを主要目的とした。【\*\*：多因子介入】：従来は心血管イベントの危険因子の1つに介入して、どこまで下げるべきか、どのように下げるべきかを問う試験が大部分であった。J-DOIT3 は、血糖・血圧・脂質の多因子（この場合は3因子）に介入して、その総合的な効果を問う試験。

## 2. 対象と方法 (表)<sup>2)</sup>

J-DOIT3 の対象は、HbA1c 6.9%以上と血糖コントロールが良好でなく、高血圧、脂質代謝異常のうち少なくとも1つを合併する、心血管イベントの高リスク群に相当する45～69歳の

表 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3 概要

対 象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病患者 (45～69歳) HbA1c $\geq$ 6.9% (NGSP) (n = 2,542, 初発予防 89%, 再発予防 11%)	
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞, 脳卒中, 冠動脈血行再建術, 脳動脈血行再建術	
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪, 下肢切断, 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	
治療目標	強化療法群 (n = 1,271)	従来治療群 (n = 1,271)
血糖	HbA1c (NGSP) < 6.2% (チアゾリジン薬ベース)	HbA1c (NGSP) < 6.9%
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)

\* CHD (冠動脈性心疾患) の既往

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

LDL-C : LDL- コレステロール

J-DOIT3 では、本表の対象患者 2,542 名の血糖・血圧・脂質 (主要3危険因子) に介入を行った。

(文献2より引用)

2型糖尿病患者である。J-DOIT3のリクルートは2006年からスタートし、2009年3月末に締め切った。参加者は全国の81医療機関から2,542名である。もともと、初発予防（一次予防）70%、再発予防（二次予防）30%の割合でリクルートする予定であったが、最終的には初発予防89%、再発予防11%となっている。

主要評価項目は従来の死亡、心筋梗塞、脳卒中に加えて、冠動脈血行再建術（冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術）、脳動脈血行再建術（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）のいずれかとしている。死亡の原因は問わない。

副次評価項目は、1. 死亡、心筋梗塞、脳卒中のいずれかの発生、2. 腎症の発症または増悪、3. 下肢血管イベント（下肢切断、下肢血行再建術）、4. 網膜症の発症または増悪である。

本研究では血糖、血圧、脂質の主要な3危険因子に介入する。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である。

強化療法群は過去の国内外の観察研究や一部は介入研究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や薬剤のステップアップの方法を定めている。

## 1 血糖コントロール

HbA1c 6.2%未満と厳格な目標を目指し、ピオグリタゾン<sup>®</sup>をベースとして病態やステップに応じた糖尿病治療薬の併用療法を選択している。チアゾリジン薬をベースにした第一の理由は、J-DOIT3の中核的な1次エンドポイント（死亡、心筋梗塞、脳卒中）を達成した糖尿病治療薬はPROactive研究におけるピオグリタゾンだけであることによる<sup>4)</sup>。第二の理由は、低血糖のリスクを最小に抑えつつHbA1cを6.2%未満とするためには、インスリン分泌薬のみならずチアゾリジン薬（場合によってはビグアナイド薬のようなインスリン抵抗性改善系）を加えることが必要であることによる。このような考え方を踏まえ、BMI 25以上はチアゾリジン薬（ビグアナイド薬）、BMI 22～25はチアゾリジン薬（ビグアナイド薬）、インスリン分泌薬（SU〔sulfonylurea〕薬あるいはグリニド薬）も可。BMI 22未満はインスリン分泌薬あるいはチアゾリジン薬（ビグアナイド薬）と、肥満度に応じて投与薬剤を区別している。

さらに、目標達成までの期間を設け、期限までにクリアできなかった場合には、ステップ2：経口血糖降下薬併用、ステップ3：インスリン併用と、治療方法を強化する。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬はどのステップでも追加可としている。わが国でDPP-4（dipeptidyl-peptidase 4）阻害薬が長期処方可能となった2011年1月から、DPP-4阻害薬をJ-DOIT3の中でもプロトコールに取り入れている。同様に、GLP-1（glucagon-like peptide-1）受容体作動薬については2011年7月からプロトコールに取り入れた。現在の血糖コントロールのプロトコールを図として示