

メタボリックシンドロームや異所性脂肪の蓄積によって惹起されたインスリン抵抗性が加わると、代償的に膵β細胞からインスリンが分泌される。しかしそれが破綻すると糖尿病を発症し、心血管疾患のリスク上昇や、空腹時血糖高値をきたすようになる。したがって、糖尿病を発症する前段階である、インスリン分泌能が低下し、インスリン抵抗性をきたしはじめた段階で介入を行うことが重要である。虎の門スタディでは、そのような糖尿病予備群に対する早期介入効果を検討している。BMIを24kg/m<sup>2</sup>未満に抑える通常介入群と、厳格な栄養指導などによりBMIを22kg/m<sup>2</sup>未満に抑える強化介入群とに割り付けし、4年間のフォローアップを行った結果、強力介入群では通常介入群と比べて体重が1.8kg減少し、糖尿病の発症は67%抑制されたことが報告されている<sup>3)</sup>。

#### 糖尿病発症に関わる遺伝子

早期介入にあたり、今後、糖尿病の遺伝的なハイリスク群を同定することが重要になってくる。われわれは13の糖尿病遺伝子を同定し、そのなかでもKCNQ1、UBE2E2が日本人を含む東アジア人のインスリン分泌低下と関連していることを明らかにした。また26のアレルのうち、日本人は少なくとも6～10、多い人では19～21の糖尿病発症に関わるタイプを持っており、多い人と少ない人の糖尿病発症リスクは6倍もの差があることがわかった<sup>4)</sup>。

ただし、遺伝的素因を有していても環境要因が加わらなければ糖尿病の発症は阻止できる。今後、糖尿病に関する遺伝子の特定がますます進み、遺伝的素因の診断が可能となれば、ハイリスク例に対して積極的な生活習慣の介入を行い、発症を予防するテーラーメイドな治療ができるようになると期待される。

#### 糖尿病と癌との関わり

近年、メタボリックシンドローム型の糖尿病患者は癌の発症リスクが高いことが明らかになって

きた。それは、肥満やインスリン抵抗性により高インスリン血症が惹起され、インスリン受容体を介して細胞増殖因子であるPI3キナーゼやAktが活性化され、さらには過栄養状態によりアポトーシスを抑制するmTORも活性化されるため、腫瘍増殖につながると考えられる。また、老化、化学発癌物質や放射線などにより細胞の変異が起これば、肥満やインスリン抵抗性によってより増殖が促進されることもわかっている。

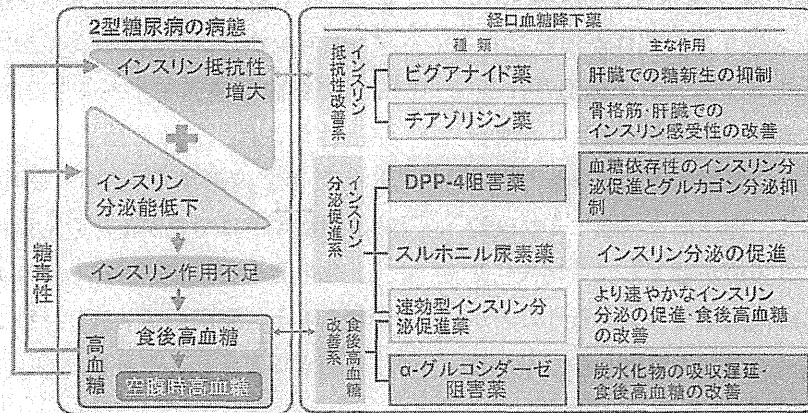
#### 糖尿病とアルツハイマー病との関わり

糖尿病とアルツハイマー病の関連についても指摘されている。アルツハイマー病はApoE ε4という遺伝的素因が関与するが、促進因子は高脂肪食であり、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を介して発症する病態はメタボリックシンドロームと共通している。久山町研究でも高インスリン血症とアルツハイマー病の関連が認められている。

#### アディポネクチンのはたらき

内臓脂肪が蓄積すると脂肪細胞は肥大し、善玉のアディポネクチンの産生が減少して悪玉の炎症性サイトカインが増加する。われわれは、遺伝因子と環境因子の相互作用によるアディポネクチンの欠乏が、代謝異常や心血管疾患を引き起こす主要な要因であると推測している。また、長寿者はアディポネクチンのレベルが高いことから、長寿とも関係していると考えられる。

われわれはアディポネクチン1型受容体と2型受容体を同定し、肝臓には1型受容体と2型受容体、筋肉には1型受容体が発現していることを明らかにしている<sup>5)</sup>。肝臓におけるアディポネクチンは、1型受容体を介してAMPキナーゼを活性化する作用を有する。AMPキナーゼが活性化されると糖新生が抑制され、空腹時血糖値が下がり、異所性脂肪の合成が抑えられる。一方で2型受容体を介してPPAR αが活性化され、脂肪を燃やして異所性脂肪を抑え、総合的にインスリン感受性を高める<sup>6) 7)</sup>。



日本糖尿病学会編:糖尿病治療ガイド 2010より

図5 糖尿病治療ガイド 2010

筋肉では、アディポネクチンは1型受容体を介してAMPキナーゼを活性化し、そのもとで長寿遺伝子SIRT1が賦活化される。その結果、ミトコンドリアの生合成を促進する遺伝子PGC-1αが活性化され、糖や脂肪を燃焼しやすい代謝能の良い筋肉となり、運動耐容能が高まってインスリン感受性が亢進する。ところが肥満になると、アディポネクチンや受容体の機能が低下するためにSIRT1の活性が抑えられ、ミトコンドリアの生合成が促されなくなるために、糖や脂肪を燃やせないだけでなく、酸化ストレスを発現させる代謝能の低い筋肉となる<sup>8)</sup>。

この一連の経路は、アディポネクチンが不足していても運動やカロリー制限によって直接活性化されるため、病態を改善することは可能である。しかし現実には運動やカロリー制限を継続できないことも少なくない。そのため運動やカロリー制限をせずとも同様の効果を得られるような運動模倣薬の開発が望まれており、すでにアディポネクチン受容体を直接活性化する薬剤のものがみついている。たとえばARA-1 (Adiponectin Receptor Activator-1) は、経口投与により肥満に伴う耐糖能異常と高インスリン血症を有意に改善したが、アディポネクチン受容体を欠いたマウスでは改善は認められなかった。ARA-1は筋肉のアディポネクチン受容体を直接活性化し、

ミトコンドリアを増やして運動耐容能を高め、インスリン抵抗性を改善することがわかった。

#### 糖尿病治療の課題とエビデンスに基づく薬剤選択

糖尿病の治療の目的は健康な人と変わらない寿命と生活の質(QOL)の確保である。しかし、2000年までの糖尿病患者の平均寿命を調査した日本糖尿病学会のデータによると糖尿病患者は男性で10歳、女性で13歳も短命であることが報告されている。現在使用可能な経口血糖降下薬を病態やその作用機序との関連でまとめたのが図5である。

糖尿病患者の予後が不良であることの原因の1つとして、UKPDSにおいて、治療効果が徐々に失われていく血糖コントロールの“Durability”の問題が指摘された。Durabilityは内因性インスリンが経年的に低下することが関係しているとみられ、膵β細胞の代償機構が破綻していく過程に問題があると考えられる。剖検例では、肥満の非糖尿病例では膵β細胞が過形成を起こすが、肥満糖尿病例では膵β細胞の数が減少し、アミロイドが蓄積していた。通常、肥満を呈するとインスリン抵抗性によって膵β細胞が増殖して代償されるが、2型糖尿病を発症すると、むしろ肥満やインスリン抵抗性がきっかけとなって膵β細胞は代償の破綻をきたし、アポトーシスに至ると考えられる。

内因性インスリン分泌(膵β細胞の量と機能)を保つためには？

1. 早期からの予防・介入
2. 生活習慣の改善
3. インスリン感受性増強薬を活用する
4. インクレチン作用の増強？

図6

また、われわれは膵β細胞の生死に関するメカニズムを明らかにしている。グルコースはそれ自身が酸化ストレスやアポトーシスを増加させるが、膵β細胞がインスリンを正常に分泌している限りはインスリン受容体を介してIRS-2やPI3キナーゼなどのシグナルが重要な役割を果たし、アポトーシスを抑制する。健全な膵β細胞ではアポトーシスを促進する因子よりも抑制するインスリンパスウェイのほうが優位であり、膵β細胞の数が維持されている。そのためインスリンによって活性化されるPI3キナーゼは膵β細胞の抗アポトーシスだけではなく、インスリン分泌そのものも担っていることがわかった<sup>9)</sup>。

2型糖尿病では、遺伝子などの要因によってインスリン分泌が低下し、インスリン受容体を介するアポトーシス抑制シグナルが低下する。また、遊離脂肪酸やアディポカインの作用によってIRS-2の量や機能が低下するなど膵β細胞のインスリン抵抗性も惹起される。これらが合わさって、膵β細胞におけるPI3キナーゼシグナルの低下からアポトーシス抑制シグナルが低下し、膵β細胞死が起こる。そして一度細胞死が起こると膵β細胞から分泌されるインスリン量が低下して、周辺の膵β細胞の数も減少していく典型的な悪循環をきたすのである。

その悪循環に歯止めをかけることが期待されているのがインスリン抵抗性改善薬とインクレチン関連薬である(図6)。DPP-4阻害薬やインク

レチン受容体作動薬などのインクレチン関連薬によりGLP-1が増加すると、転写因子CREBによって抗アポトーシス因子のBcl-2が誘導される。またインスリン分泌が増し、膵β細胞のIRS-2を活性化し、CREBがIRS-2の発現を増加させ、ますます膵β細胞のアポトーシス抑制シグナルが強くなる。そのため膵β細胞の疲弊や破綻、あるいは進行性の機能低下や数の減少を抑える可能性があるのではないかと期待されている。

また、糖尿病の合併症について、UKPDS80では、新規2型糖尿病発症患者に対しインスリンやSU薬によって厳格に治療した群において、10年後のHbA1cは通常介入群と同程度であったにもかかわらず、死亡や心筋梗塞、脳卒中の発症が有意に抑制された<sup>10)</sup>。この結果をうけ、早期治療効果が持続するLegacy effect、あるいはThe earlier, the betterが糖尿病治療の原則として捉えられるようになってきた。

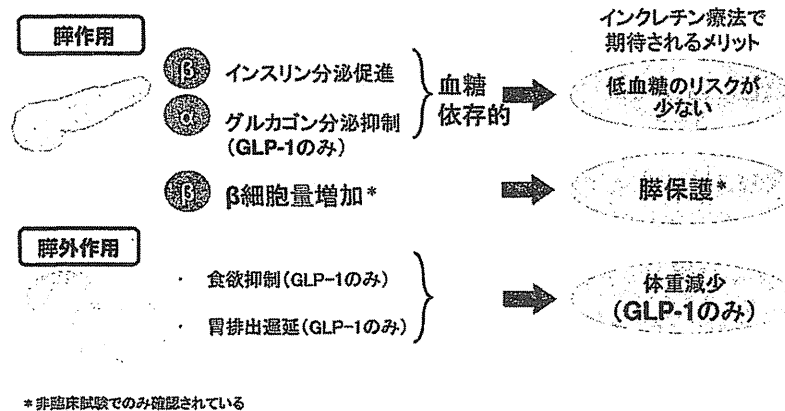
さらに治療方法についても、低血糖の防止と食後高血糖の是正、高インスリン血症や体重増加の抑制を考慮した、より質の良い血糖コントロールが求められるようになってきた(図7)。その端緒となったのがACCORD試験である。ハイリスク糖尿病患者に対する厳格な血糖管理が心血管イベントを抑制するかを検討した本試験では、強化療法群の体重が平均3.5kg増加し、重症低血糖が16.2%に認められ、死亡率の増加につながった<sup>11)</sup>。

### 大血管症抑制のための血糖コントロール (質の良いHbA1c低下)の要件とは？

進行した糖尿病では、高用量SU薬や高単位インスリンが必要となることが多く、達成が難しくなる

1. 低血糖を起こさない
2. 食後高血糖の是正
3. 高インスリン血症を起こさない
4. 体重増加を起こさない

図7.



Schmitz O: J Clin Endocrinol Metab 93, 375-377, 2008  
Drucker DJ, et al: Gastroenterology 132, 2131-2157, 2007より作成

図8 インクレチン作用の特徴

低血糖を起こさないためには内因性インスリン分泌を維持することが重要である。そのためには、生活習慣の改善やインスリン感受性を高める薬剤によって早期から介入することが重要である (図6)。例えば、ハイリスク患者に対するピオグリタゾンの効果を検討したPROactive試験では、わずか2.9年で死亡、心筋梗塞、脳卒中の再発を有意に抑制し、Early benefitが認められた<sup>12)</sup>。また、インクレチン関連薬は、インスリンの分泌を促進するだけでなく、グルカゴンの分泌も抑制するため、低血糖のリスクが少ないというメリットがあるうえ、体重増加を抑制する効果や血糖コントロールの長期的な安定化、durabilityに結びつく膵 $\beta$ 細胞量の増加作用も期待されている (図6、図8)。

ミグリトールは、従来の $\alpha$ -GIと異なり、小腸上部での糖吸収が抑制され、小腸下部での吸収が高まるという特徴を有する。そのため、糖の刺激により小腸上部で分泌されるGIPは抑制され、小腸下部で分泌されるGLP-1が増加する。多くの例で食後の血糖上昇は食後1時間前後が最も高まるが、ミグリトールはその部分を効率的に抑えるのが特徴である。

最近では、DPP-4阻害薬と $\alpha$ -GIの併用療法にも注目が集まっており、ミグリトールあるいはシタグリプチンの単独投与から両薬剤の併用へ切り替え、効果を検討した研究結果が報告された<sup>13)</sup>。それによると、どちらの薬剤を先行投与していても、併用により血糖日内変動の指標となるMAGE (mean amplitude of glycemic



|           |   |  |
|-----------|---|--|
| 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)<br>HbA1c(JDS値)≥6.5%<br>(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(JDS値)<5.8%<br>(TZD誘導体ベース)   | HbA1c(JDS値)<6.5%                                 |
| 血圧        | <120 / 75mmHg<br>(ARB/ACEIベース)  | <130 / 80mmHg                                    |
| 脂質        | LDL-C <80mg/dL<br>(*LDL-C <70mg/dL)<br>(ストロンゲストアテンベース)                        | LDL-C <120mg/dL<br>(*LDL-C <100mg/dL)<br>*CHDの既往 |

図9 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3 概要

excursions) はともに低下し、HbA1c も改善した。GLP-1 はミグリトール先行群よりもシタグリプチン先行群のほうが上昇していたが、併用後は両群ともますます上昇し、差異はほとんどなくなった。GLP-1 は小腸下部で分泌されるため、ミグリトールにより近位部でのブドウ糖の吸収が強く抑えられ、小腸下部のL細胞に栄養素の負荷がより多くなり、それが分泌刺激となってGLP-1の分泌が増えると考えられる。

このように、近年さまざまなエビデンスが報告されるようになってきた。かつての糖尿病治療は、血糖値をできる限り正常値まで下げることが目標とされていたが、低血糖が予後の悪化につながる事が明らかとなり、低血糖を起こさずに高血糖を是正することが治療の基本に据えられるようになった。そのためには、内因性インスリン能が維持されている早期であれば厳格に治療を行い、合併症がある場合には低血糖のリスクの少ない薬剤を使用するなどして、患者の病態にあわせた治療を行うことが重要である。したがって、報告されているデータはあくまでも平均値であり、平均的な治療のアウトカムであるため、個々の病態の進行度、合併症の程度などを勘案し、どの薬剤をどのように組み合わせていくのかは、エビデンスに基づきながら医師がしっかりと選択していかなければならない。

### J-DOIT3

J-DOIT3 は、高血圧あるいは脂質異常症を有する2型糖尿病患者に対し、従来治療群(HbA1c < 6.5%、血圧 < 130/80mmHg、LDLコレステロール < 120mg/dl) または強化療法群(HbA1c < 5.8%、血圧 < 120/75mmHg、LDLコレステロール < 80mg/dl) に割り付け、糖尿病に伴う大血管症の発症および進行防止に関して検討することを目的とした臨床研究であり、現在も進行中である(図9)。

強化療法群では目標血圧を達成しており、LDLコレステロールについても目標達成まであと一步である。ところがHbA1cは目標達成には及ばず、現在6.4%である。また、1.7%程度の体重増加も認めている。本研究では最近までインクレチン関連薬を用いていなかったためSU薬やピオグリタゾンの使用頻度が高く、体重が増加しやすかったことが目標を達成できていない主な理由であると考えている。

薬剤の投与については、 $\alpha$ -GIはどのステップでも追加可能である。また2011年1月からはDPP-4阻害薬、7月からはGLP-1受容体作動薬もインスリン療法以外のステップで併用可とした。インクレチン関連薬によりHbA1cは0.5%程度の低下を期待できるため、インクレチン関連薬をうまく取り入れながらHbA1c < 5.8%を達

希望と挑戦



 日本糖尿病学会  
 アクションプラン2010(DREAMS)

## 「第2次対糖尿病戦略5か年計画」に基づく 日本糖尿病学会のアクションプラン2010(DREAMS)

### — 今後5年間の活動目標 —

- |  |
|--|
| ①糖尿病の早期診断・早期治療体制の構築 (Diagnosis and Care)<br>②研究の推進と人材の育成 (Research to Cure)<br>③エビデンスの構築と普及 (Evidence for Optimum Care)<br>④国際連携 (Alliance for Diabetes)<br>⑤糖尿病予防 (Mentoring Program for Prevention)<br>⑥糖尿病の抑制 (Stop the DM) |
|--|

図 10

成したいと考えている。本研究における重症低血糖は2例（従来治療群、強化療法群で1例ずつ）のみである。

#### おわりに

日本糖尿病学会では、「第2次対糖尿病戦略5か年計画」に基づくアクションプラン2010(DREAMS)の一環として、早期診断、早期治療体制の構築を目標とした取り組みを行っている(図10)。そのためには、HbA1cを診断の第一歩に取り入れることで、初診で糖尿病と診断し、 $\alpha$ -GI やインクレチン関連薬といった低血糖を起こしにくく食後高血糖を改善する薬剤を中心とした治療によって早期に介入を開始することが重要である。

さらに今後は、アディポネクチン受容体作動薬のような患者の食事制限や運動の負担も軽減しながら、よりよいコントロールを得られるような新薬の開発にも期待が寄せられる。さらにJ-DOIT3が成功すれば日本人に最も適した治療戦略の構築に大きく資するであろう。また、糖尿病に関わる遺伝子の解明がさらに進めば、発症の前段階でリスクを判定し、ハイリスク者に対するテーラーメイド医療によって予防も可能になると考えられる。また、iPS細胞（人工多能性幹細胞）

から膵臓や血管を作成し、糖尿病合併症に対する根治治療へ応用することも展望されつつある。そしていずれは、ControlとCareが中心であった糖尿病治療がCureへと移行できるようになると期待し、これからも挑戦していきたい。

#### 文献

- 1) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K et al : Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population : the Hisayama study. *Stroke*38 : 2063-2069, 2007
- 2) Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet*354 : 617-621, 1999
- 3) Kosaka K, Noda M, Kuzuya T : Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention : a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract*67 : 152-162, 2005
- 4) Yamauchi T, Hara K, Maeda S et al : A genome-wide association study in the

- Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A – C2CD4B. *Nat Genet*42 : 864 – 868, 2010
- 5) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al : Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*423 : 762 – 769, 2003
- 6) Yamauchi T, Nio Y, Maki T et al : Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med*13 : 332 – 339, 2007
- 7) Awazawa M, Ueki K, Inabe K et al : Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*382 : 51 – 56, 2009
- 8) Iwabu M, Yamauchi T, Okada – Iwabu M et al : Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC – 1alpha and mitochondria by Ca (2+ ) and AMPK/SIRT1. *Nature*464 : 1313 – 1319, 2010
- 9) Kaneko K, Ueki K, Takahashi N et al : Class IA phosphatidylinositol 3 – kinase in pancreatic  $\beta$  cells controls insulin secretion by multiple mechanisms. *Cell Metab*12 : 619 – 632, 2010
- 10) Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al : 10 – year follow – up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*359 : 1577 – 1589, 2008
- 11) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*358 : 2545 – 2559, 2008
- 12) 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
- 13) 遅野井健, 斎藤三代子, 望月和樹ほか : ミグリトールまたはシタグリブチン単剤による治療で効果不十分な2型糖尿病患者における両剤併用療法の効果. *診療と新薬*48 : 471 – 482, 2011

# J-DOIT3研究

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・  
代謝内科 助教  
岡崎由希子

同 糖尿病・代謝内科 准教授  
植木浩二郎

## [Summary]

糖尿病治療においては、慢性合併症の発症や進展の抑制が重視される。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、血圧や脂質代謝のコントロール、禁煙も重要ではないかと考えられている。J-DOIT3 (2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験) はこれらに重点を置いたわが国の大規模臨床試験である。

## はじめに

糖尿病の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、血圧や脂質代謝のコントロール、禁煙も重要であろうと考えられている。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) はこれらに重点を置いたわが国の大規模臨床試験である。

## 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

## Key Words:

大血管合併症 □ 強化療法 □ 従来治療

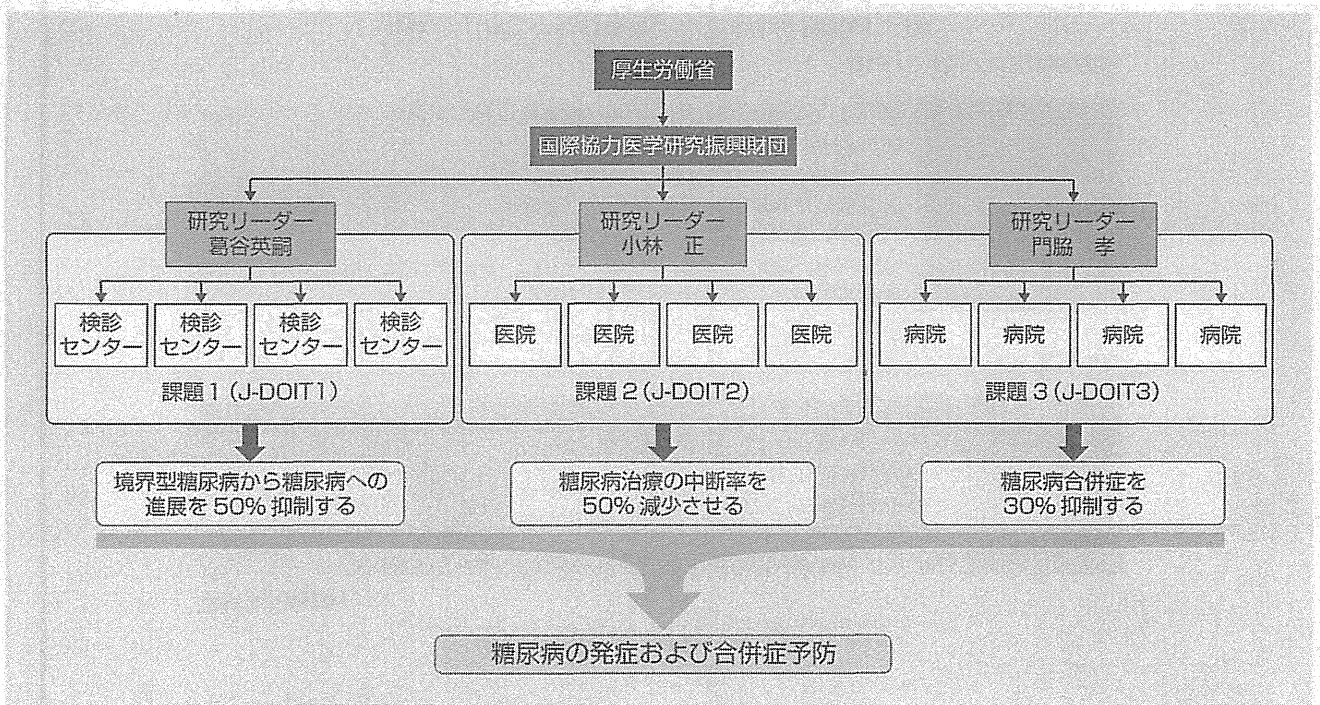


図1 糖尿病予防のための戦略研究

(文献4より引用)

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」の三つの研究から成っている(図1)。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)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の一次エンドポイントは「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、二次エンドポイントは「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(表)。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。

現在わが国では、全国81の施設が参加し、J-DOIT3試験が進行中である。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。



表 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3 概要  
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)<br>HbA1c (JDS値) ≥ 6.5%<br>(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,<br>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   |

治療目標

| 治療目標 | 強化療法群 (n = 1,271)  | 従来治療群 (n = 1,271)                       |
|------|--|---|
| 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)<br>LDL-C < 80 mg/dL (* LDL-C < 70 mg/dL) | < 130/80 mmHg<br>LDL-C < 120 mg/dL      |
| 脂質   | TG < 120 mg/dL<br>HDL-C ≥ 40 mg/dL (ストロングスタチンベース)                    | (* LDL-C < 100 mg/dL)<br>TG < 150 mg/dL |

\*冠動脈疾患の既往

J-DOIT3 における治療の指標と方法

J-DOIT3はHbA1c (JDS値) 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名, 従来治療群1,271名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踏まえ血糖値 [HbA1c (JDS値) < 5.8%], 血圧 < 120/75 mmHg, 脂質 (LDL-C < 80 mg/dL, TG < 120 mg/dL, HDL-C ≥ 40 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) 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, 図②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るようになったため, 両薬剤の使用も可能とした。なお, 2011年にフランスにてTZDが膀胱癌のリスクを増加させる可能性が発表されたが, 本研究において現時点ではTZDと膀胱癌との間に明らかな関連は認め



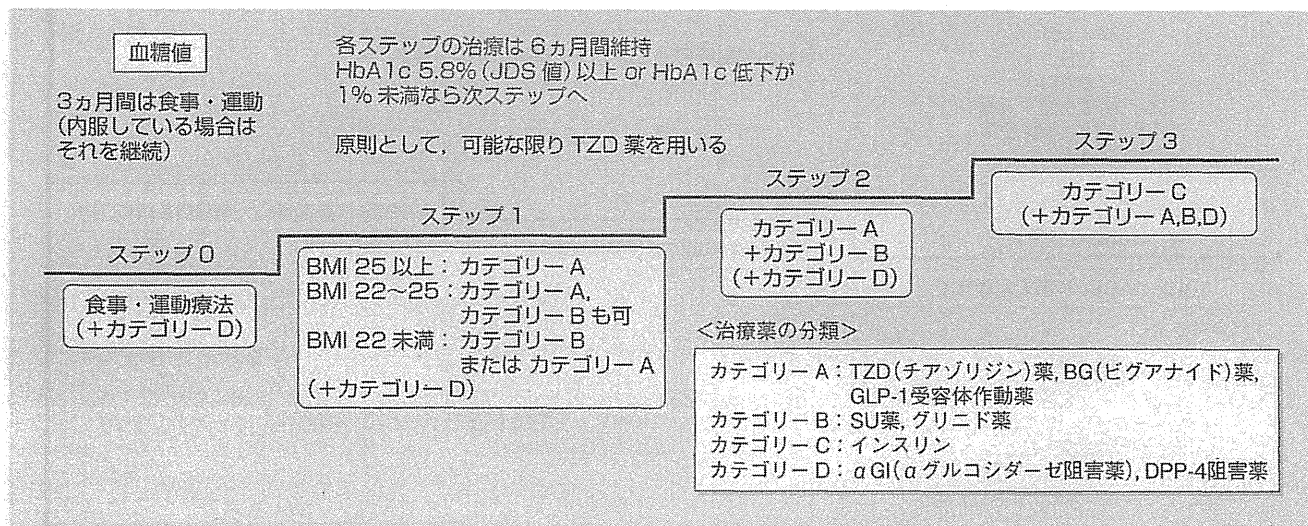


図2 強化療法群の治療概要：血糖値

ておらず、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づきピオグリタゾン製剤の「使用上の注意」に従いつつ TZD を使用している。

血圧に関しては、図3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となっている (図3)。

### 血糖値の正常化を目指して

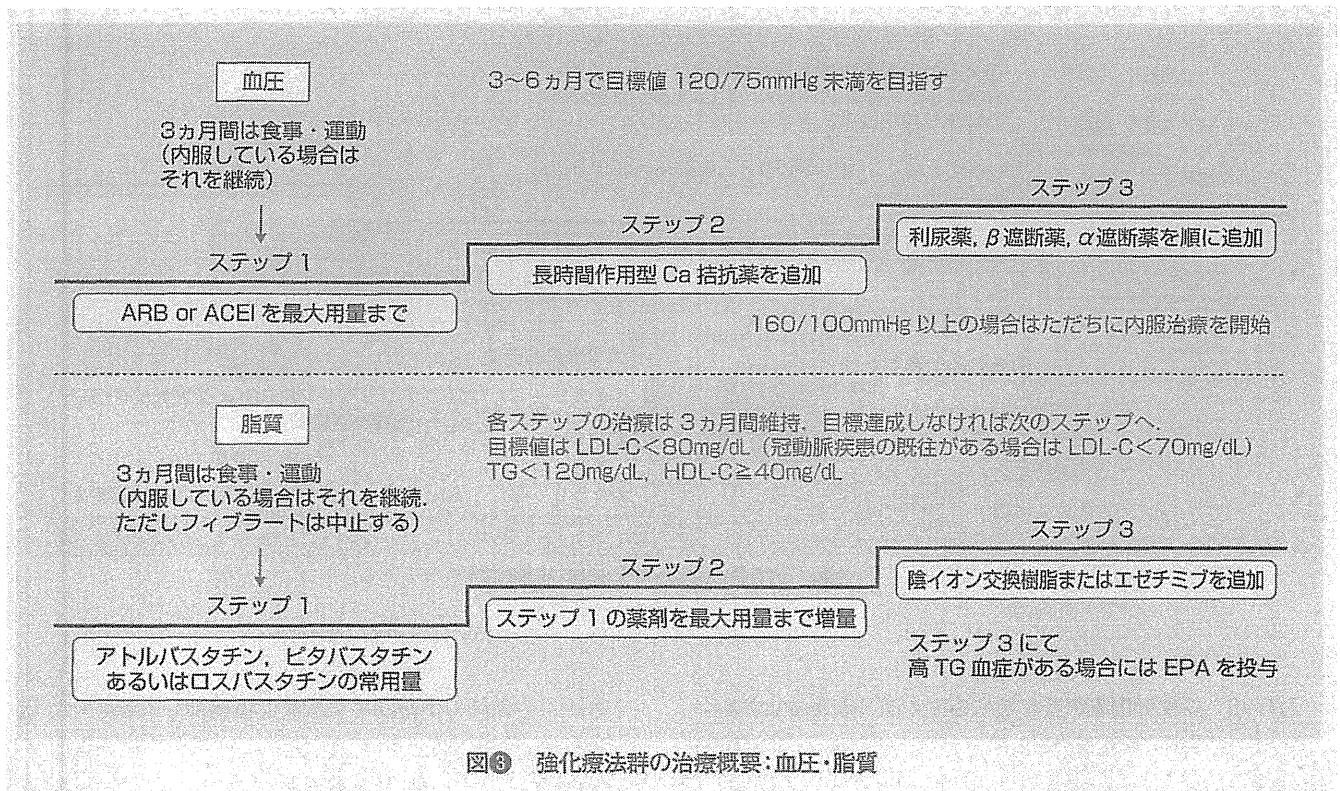
J-DOIT3の血糖治療のプロトコールは、食事・運動療法を重視した上で、いくつかの段階を踏んで緩徐に血糖値を下げ、HbA1c (JDS 値) 5.8% 未満を目指すステップ治療

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 TZD である。また食後の高血糖の是正のために  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$  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自己血糖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、体重増加の目立つ患者に対しては、特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、参加施設の方々にお願いをしている。

血糖値の正常化を安全に目指し、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ご協力のもとに現在進行中である。

■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* **352** (9131): 854-865, 1998
- 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* **352** (9131): 837-853, 1998

- 3) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E 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* **28** (2): 103-117, 1995
- 4) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* **12** (1): 73-74, 2006

## 日本糖尿病学会のアクションプラン 2010 (DREAMS)

Action Plan 2010 of Japan Diabetes Society (DREAMS)

門脇 孝

**Key words** : 対糖尿病戦略5カ年計画, 早期診断, エビデンス, 糖尿病予防

### はじめに

我が国では、糖尿病や合併症の増加の一方、この数年間糖尿病対策も進んできた。その対策の第一歩として、2004年、日本糖尿病学会は、対糖尿病戦略5カ年計画(門脇 孝委員長)を策定し、社会に向けて提案した。このような中で、2005年、日本医師会、日本糖尿病協会とともに、日本糖尿病対策推進会議が結成された。また、厚生労働省糖尿病戦略研究、糖尿病学会データベース事業なども開始された。また、世界糖尿病デーの取り組みなど国際連携に基づく糖尿病啓発も進んだ。しかし、糖尿病はこの間更に増加し、糖尿病の合併症や医療費も増加し、また我が国の糖尿病にかかわるエビデンスや人材の育成も不十分であることを鑑み、2009年、日本糖尿病学会は、第2次対糖尿病戦略5カ年計画(岩本安彦委員長)を策定した<sup>1)</sup>。この計画では、三本柱として、①糖尿病研究の推進、②社会環境の整備、③行政への提言、が示された(図1)。そして、2010年の日本糖尿病学会で、この5カ年計画の行動指針として、アクションプラン2010(DREAMS)が発表された(表1)<sup>1)</sup>。DREAMSを実現することにより、第2次対糖尿病戦略5カ年計画の予測される成果(図2)につなげたい。

以下、本稿では、策定された6項目に沿って解説する。

### 1 糖尿病の早期診断・早期治療体制の構築(Diagnosis and Care)(表1)

糖尿病は年々増加し、2007年の厚生労働省の国民健康・栄養調査では、有病者数約890万人と推定されている。糖尿病患者数は戦後60年余りで30倍以上に増加している。もともと、日本人などアジア人は、インスリン分泌が欧米人の約1/2とインスリン分泌低下の体質を有している。このような体質に加えて、糖尿病増加の直接の引き金となっているのは、欧米型生活習慣の一般化による肥満・内臓脂肪蓄積の増加とそれに伴うメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性である(図3)。メタボリックシンドロームは、糖尿病のリスクを約5倍に上昇させる(図4)。久山町研究によれば、メタボリックシンドロームは、心筋梗塞や脳卒中など大血管症のリスクを約2倍に増加させ、糖尿病を発症した場合には、大血管症のリスクを5倍近くに増加させる。また、糖尿病腎症による透析導入が毎年1万6千人を超えていることをはじめ、細小血管症も引き続き深刻である。このような合併症を抑えるためには、まず、糖尿病をでき

Takashi Kadowaki: Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

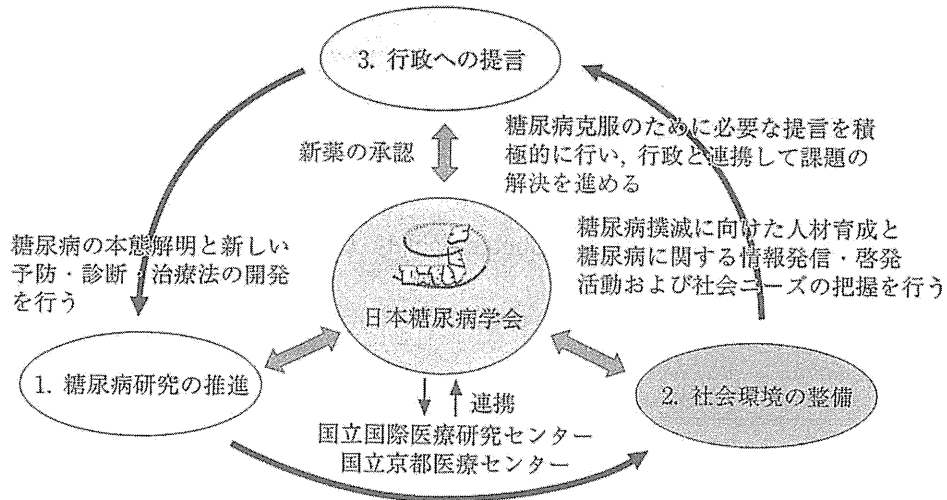


図1 ‘第2次対糖尿病戦略5カ年計画’における重点と目標  
—糖尿病の罹患率・合併症の減少と効果的な治療を目指して—

表1 ‘第2次対糖尿病戦略5カ年計画’に基づく日本糖尿病学会のアクションプラン2010(DREAMS)  
—今後5年間の活動目標—

- ①糖尿病の早期診断・早期治療体制の構築(Diagnosis and Care)
- ②研究の推進と人材の育成(Research to Cure)
- ③エビデンスの構築と普及(Evidence for Optimum Care)
- ④国際連携(Alliance for Diabetes)
- ⑤糖尿病予防(Mentoring Program for Prevention)
- ⑥糖尿病の抑制(Stop the DM)

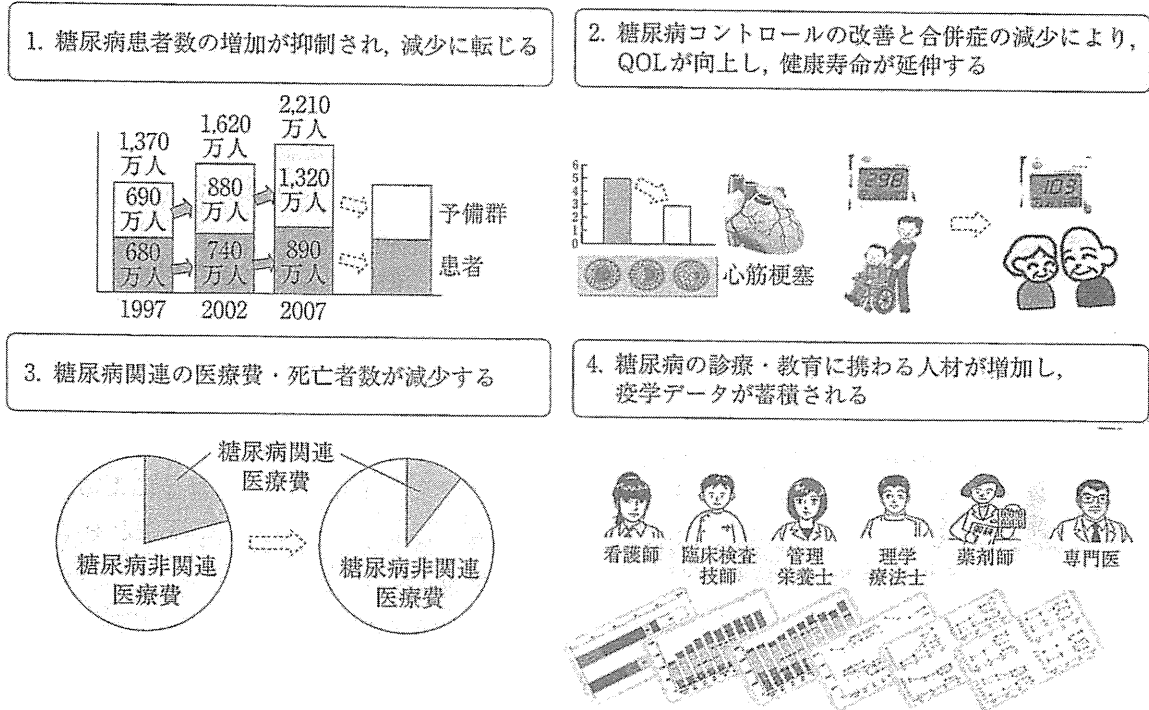


図2 ‘第2次対糖尿病戦略5カ年計画’の予測される成果

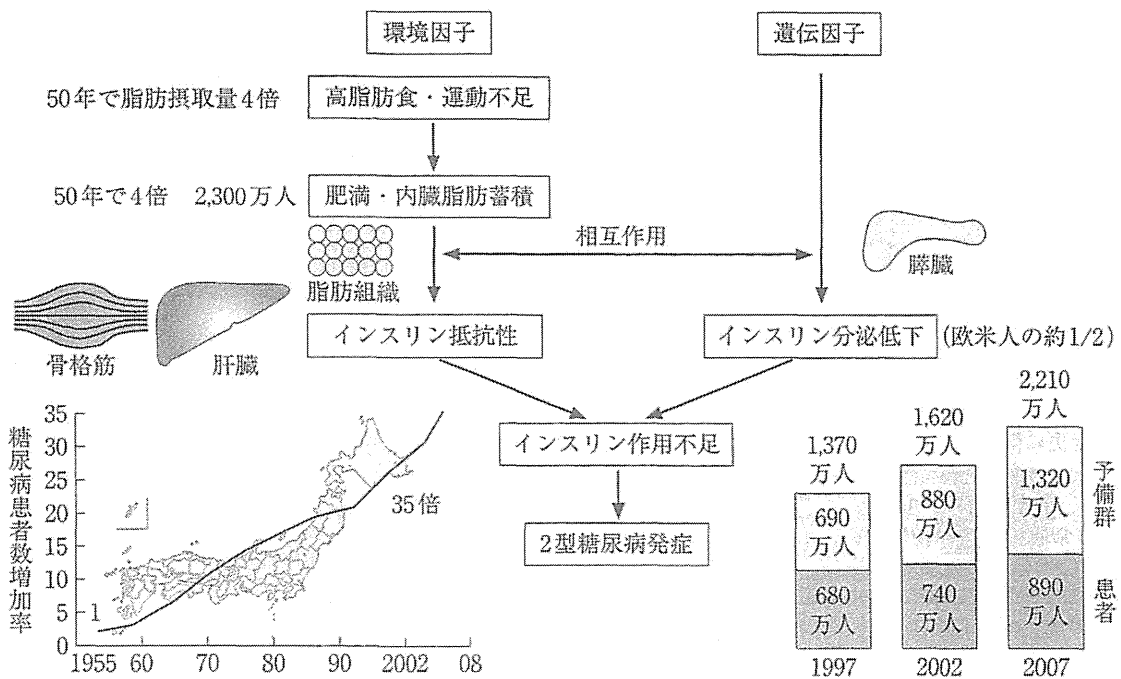


図3 我が国の2型糖尿病急増の背景

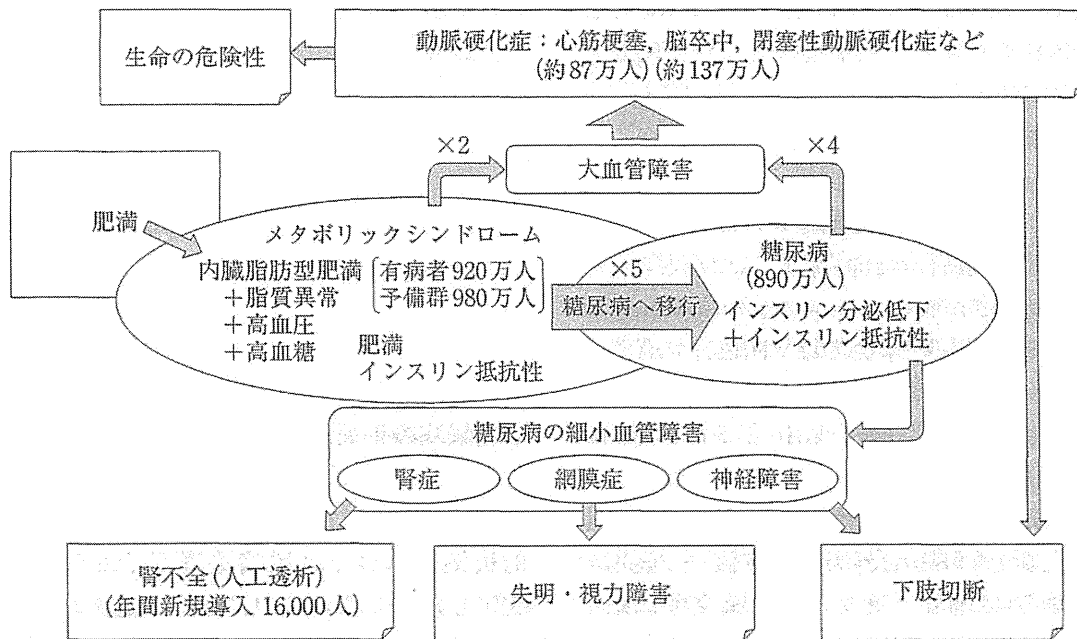


図4 我が国における生活習慣病(メタボリックシンドローム・糖尿病)の病態

るだけ早期に発見し, 早期から治療することが重要である(図4).

そこで, 日本糖尿病学会は, 糖尿病の早期発見・早期治療のための診断基準改定を行い, 2010年7月1日から新しい糖尿病診断基準<sup>2)</sup>を運用している. 今回の改訂では, HbA1cをより

積極的に糖尿病の診断に取り入れ, 糖尿病型の判定に新たにHbA1c値の基準を設けた. また, 血糖とHbA1cの同日測定を推奨し, 血糖値とHbA1c値の双方が糖尿病型であれば1回の検査で糖尿病と診断可能にして, より早期からの糖尿病の診断・治療を促すことにした. 新しい診



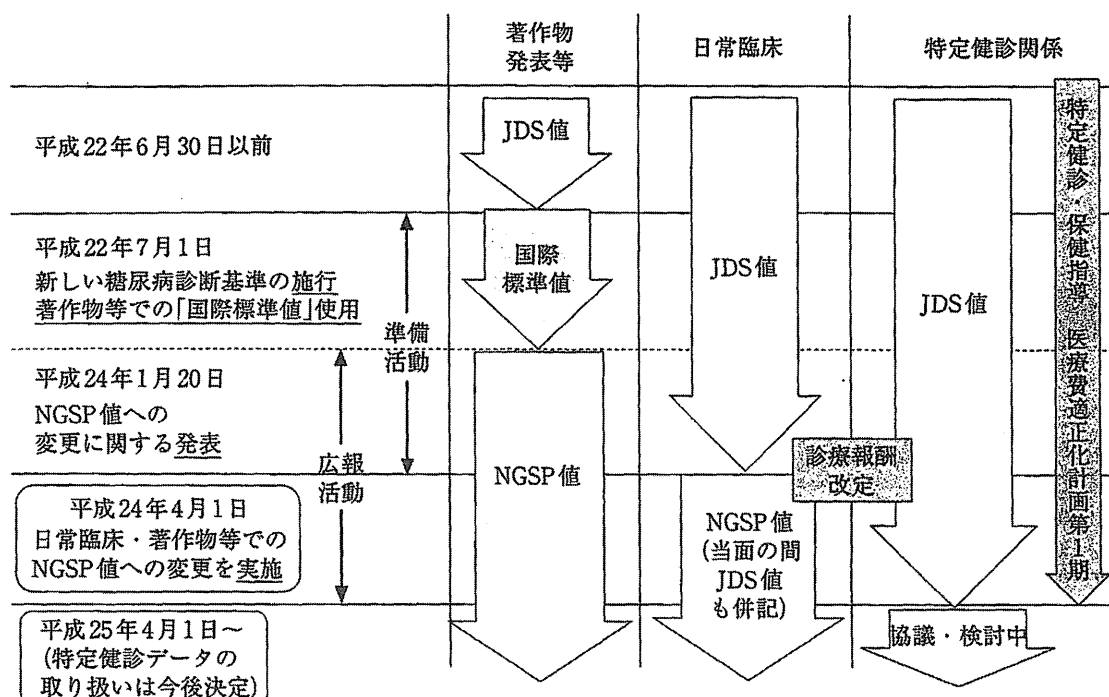


図5 HbA1c国際標準化の工程表

断基準の運用により、日常診療や国民を対象とする検診・健康診断などで血糖値とHbA1cの双方の測定が実施され、糖尿病がより早期に診断されて、直ちに適切な治療が開始されるようになれば、糖尿病の合併症抑制につながることが期待される。

更に、日本糖尿病学会では、HbA1cの診断基準への導入に合わせて、そのグローバル化を進めている。まず、2010年7月1日より、現行のJDS値で表記されたHbA1c(JDS値)に0.4%を加えた、NGSP値に相当する国際標準化された新しいHbA1c(国際標準値)を「運用の実際」(図5)に則り、英文の原著論文や国際学会の発表においては使用することにした。その後、2011年10月に我が国のHbA1cの測定法がNGSP認証を受けたことから、「NGSP値に相当する国際標準値」という言葉を用いるの必要がなくなり、直接NGSP値と表現できるようになった。このような状況をふまえ、日本糖尿病学会は、2012年4月1日以降、日常臨床においては全面的にNGSP値を使用することとした(図5)<sup>3)</sup>。実際、2012年4月1日より、測定機器で

は、NGSP値が計測され、HbA1c(NGSP)と表記し、これを日常臨床で用いる。当面、換算式に基づき計算されたJDS値も併記され、HbA1c(JDS)値と表記することになる。一方、特定健診・特定保健指導においては、平成24年度末まではJDS値のみが使用され、受診者が受け取る結果も単にHbA1cと表記される場合があり、注意を要する。

糖尿病の早期診断と連動した早期治療の点では、日本糖尿病学会は、診断基準改定に合わせて、2010年秋に「糖尿病治療ガイド」<sup>4)</sup>と「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」<sup>5)</sup>を改定した。これらの中にも盛り込まれているのが、早期治療の考え方である。細小血管合併症を抑制するためには、英国のUKPDSで示された遺産効果も踏まえ、早期・軽症から食後を含め血糖値をできるだけ正常に近づけることが最も重要である<sup>6)</sup>。一言でいえば、「The earlier, the better」である。一方、米国を中心に行われたACCORD、VADT、ADVANCEの3つの大規模介入研究によれば、低血糖・体重増加は、特に、高リスクの糖尿病患者の生命予後や心血管



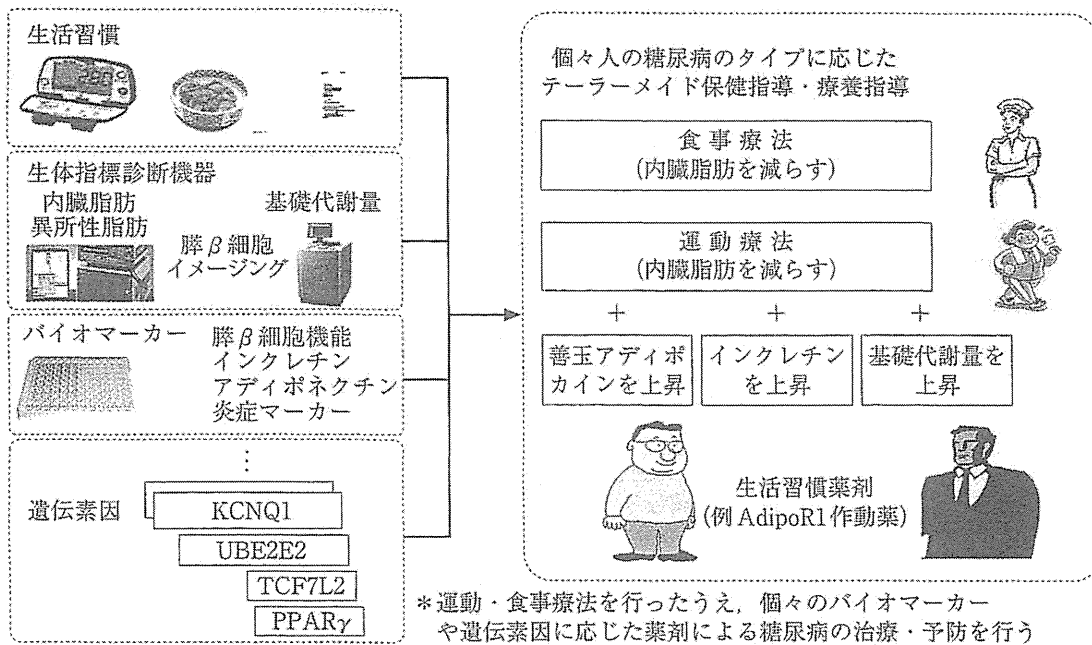


図6 タイプ・ステージに応じた糖尿病の予防法・治療法の開発

合併症に、有意な悪影響を及ぼす<sup>7)</sup>。したがって、早期からの厳格な血糖管理と、治療に伴う低血糖と体重増加の回避を両立させることが重要である。最近、臨床使用可能になった、インクレチン標的薬はこの点で、従来の薬物治療に比し、優れている点が多い。また、インクレチン標的薬は、糖尿病の病態(インスリン分泌低下、グルカゴン分泌相対的過剰、進行性β細胞機能低下の進行)を多面的に改善することにより、長期に血糖管理に有用である可能性も期待される。一方、大血管症を十分抑制するためには、早期から、血糖の管理はもちろんのこと、血圧・脂質(なかでも LDL コレステロール)・喫煙に対する介入が重要となる<sup>8)</sup>。

## 2 研究の推進と人材の育成 (Research to Cure) (表1)

糖尿病の早期発見・早期治療に加えて、糖尿病の本態を究明し、根本的予防法・治療法の開発を進める研究・開発も強力に推進する必要がある。最近、全ゲノム相関解析(GWAS)により、日本人や東アジア人の2型糖尿病遺伝子が網羅的に同定され、6回膜貫通型カリウムチャンネル

KCNQ1 遺伝子とユビキチン化に関連する UBE2E2 遺伝子の多型がインスリン分泌低下と関連する、重要な2型糖尿病遺伝子であることが明らかになった<sup>9,10)</sup>。また、この2遺伝子をはじめ計13個の2型糖尿病遺伝子が確認され、合わせると2型糖尿病のリスクを約6倍程度まで説明できることが示された(図6)。このように、日本人などアジア人の遺伝的なインスリン分泌低下の素因の上に、それとは適合しない、欧米型の生活習慣の導入に伴う肥満・内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性が加わって糖尿病が激増しているといえる(図3)。

我が国で、糖尿病の増加に直接つながっているのが、肥満・内臓脂肪蓄積である。肥満では肥大脂肪細胞からのアディポネクチン分泌低下と、骨格筋や肝臓でのアディポネクチン受容体(AdipoR1やAdipoR2)のダウンレギュレーションが相まって、アディポネクチン作用不足が惹起され、メタボリックシンドローム、2型糖尿病など代謝異常の主因となっている<sup>11,12)</sup>。例えば、骨格筋では、アディポネクチン-AdipoR1は、AMPキナーゼ活性化を介して長寿遺伝子SIRT1・ミトコンドリアの主要転写調節因子PGC1-αを活性化しているが、この経路は肥満

表 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)<br>HbA1c (JDS 値) $\geq 6.5\%$<br>(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 (JDS 値) $< 5.8\%$<br>(TZD 誘導体ベース)                       | HbA1c (JDS 値) $< 6.5\%$                       |
| 血圧   | $< 120/75$ mmHg<br>(ARB/ACEI ベース)                             | $< 130/80$ mmHg                               |
| 脂質   | LDL-C $< 80$ mg/dL<br>(*LDL-C $< 70$ mg/dL)<br>(ストロングスタチンベース) | LDL-C $< 120$ mg/dL<br>(*LDL-C $< 100$ mg/dL) |

\*CHD の既往

で低下し、インスリン抵抗性の原因となる<sup>13)</sup>。一方、カロリー制限や運動は、このアディポネクチンによって活性化されるのと同じ SIRT1-PGC1- $\alpha$  経路を活性化することが報告された。すなわち、カロリー制限や運動が 2 型糖尿病の病態改善に有効なメカニズムの一部はアディポネクチン経路の活性化によることが示された。しかし、肥満 2 型糖尿病では、運動が困難、不可能、あるいは不適切な場合が少なくない。そこで、低分子の経口投与可能な AdipoR アゴニストが開発されれば、運動模倣薬として患者の負担が少ない形で、2 型糖尿病の病態改善を期待することができるかもしれない。

### 3 エビデンスの構築と普及 (Evidence for Optimum Care) (表 1)

これまで、我が国の糖尿病の診療・治療ガイドラインは、欧米での知見に基づく記述が多かったと言わざるをえない。より科学的根拠に基づく効果的な日本人の糖尿病の診療ガイドライン作成のためには、これまで述べたような、欧米人とは異なる特徴を有する日本人・アジア人の糖尿病やその合併症の発症・進展の実態を大

規模臨床研究により明らかにすることが必要である。日本糖尿病学会では、厚生労働省とも協力して、これまで糖尿病データベース事業として、JDCP study (Japan Diabetes Complications and Prevention Study) を立ち上げ、我が国の 2 型糖尿病の治療と合併症発症の関係について前向きのコホート研究を行っている<sup>1)</sup>。

同時に、日本糖尿病学会は、厚生労働省の戦略研究として行われている糖尿病と合併症予防のための介入研究である J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trials)<sup>14)</sup> に対して、全面的に協力して行っている。私自身が研究リーダーを務める J-DOIT3 (表 2) について、現状を紹介する。DREAMS では、大規模臨床試験などにより、心筋梗塞・脳卒中などの合併症の発症を抑制可能な、血糖・血圧・脂質などのコントロール目標を決定することをうたっている。J-DOIT3 は、大血管症の高リスクの 2 型糖尿病を対象に、血糖・血圧・脂質の 3 因子に非常に強力かつ複合的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ランダムに割り付け、強力な多因子介入療法が従来治療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する研究である (表 2)<sup>15)</sup>。研究は進行中

であるが、現時点では強化治療群の血糖コントロールはHbA1c(JDS値)では平均6.2%前後と、従来治療群の目標6.5%未満には到達しているものの、強化療法群の目標5.8%未満は達成できていない。また、体重については、これまで、SU薬とピオグリタゾンとの組み合わせも多かったことから、強化療法群で増加傾向にあったことが課題となっている。2011年1月よりDPP-4阻害薬を、2011年7月よりGLP-1受容体作動薬を使用可能とし、一時は平均HbA1c(JDS値)が6.4%となっていたものが6.2%まで改善し、体重についても増加傾向が抑制されつつある。一方、重症低血糖は3例のみで、外来でブドウ糖注射で改善したもののみである。血圧も平均では120/75mmHg未満であるが、120/75mmHg未満の達成者は40%前後である。また、LDLコレステロールは平均では80mg/dL前後であり、目標達成率は50%前後である。中性脂肪は低下傾向、HDLコレステロールは上昇傾向である。J-DOIT3は、現在のところ2013年3月末に終了する予定である。

#### 4 国際連携(Alliance for Diabetes)(表1)

海外の糖尿病の研究・診療に携わる団体(IDF, ADA, EASD, AASDなど)と協調・連携して、疫学や治療法に関する国際共同研究、糖尿病に関する国際共同キャンペーンなどの啓発活動を推進する。現在、IDF-WPRの議長は、我が国から選出された清野 裕先生であり、また日本糖尿病学会は、AASDを結成するうえで主導的な役割を果たしてきた。また、EASDとは、昨年(2011年)の日本糖尿病学会年次学術集会で、第1回のEast-West Forumを開催し、今後欧米人とアジア人の糖尿病の共通性と違いについて、様々な角度から継続的に検討を進めることで、合意されている。

我が国を含めた東アジア地域の糖尿病の特性を明らかにし、東アジア地域の特性に基づいた効果的な治療法・予防法を確立することが重要である。この分野での研究発表や国際交流の重要な場として、2012年11月24日から27日ま

で京都にて第9回IDF-WPRの総会が行われる。この学術集会がこの分野の発展の跳躍台となることを期待したい。

#### 5 糖尿病予防(Mentoring Program for Prevention)(表1)

個々人に最適化可能な食事・運動などに関する生活習慣改善プログラムを開発し、これを糖尿病患者のみならず国民全体に広く普及させる。

この点では、特定健診を含め、糖尿病の増加の最大の要因となっているメタボリックシンドローム対策が重要である。すなわち、肥満・内臓脂肪に介入することにより糖尿病の発症を予防できるかどうかという課題である。例えば、小坂らは、虎の門研究において、耐糖能異常の患者に対し、体重減少に向けて従来型の生活習慣介入をした群とBMI 22を目指して強力な生活習慣介入をした群を4年間追跡し、強力介入群で従来介入群に比し約1.8kg体重が減少したが、そのとき糖尿病の発症は実に67%も抑えられた<sup>16)</sup>。同様の介入研究は、スウェーデン、中国、フィンランド、米国でも行われ同様な成績が得られている。我が国では、小太りでも糖尿病になりやすいことは前述したが、これは逆に、比較的わずかの体重減少でも明確な糖尿病の発症予防効果を期待できることを示唆している。

今後、体質に基づいたテーラーメイドの予防も重要である。前述のような、日本人2型糖尿病遺伝子の解明は、糖尿病発症の高リスク者の同定とその情報に基づくテーラーメイドの予防につながることを期待される。実際、米国で行われた糖尿病発症予防研究(Diabetes Prevention Program)によれば、欧米人で最も重要と考えられるTCF7L2の多型を有するものも体重を約5%減量することにより、糖尿病の発症が著明に抑制された<sup>17)</sup>。

最近、日本人と東アジア人で主要な2型糖尿病遺伝子としてインスリン分泌低下と関連するKCNQ1, UBE2E2などの多型をはじめとして、現在までに13の遺伝子が同定された。これらを合わせて糖尿病のリスクを予測し、糖尿病の

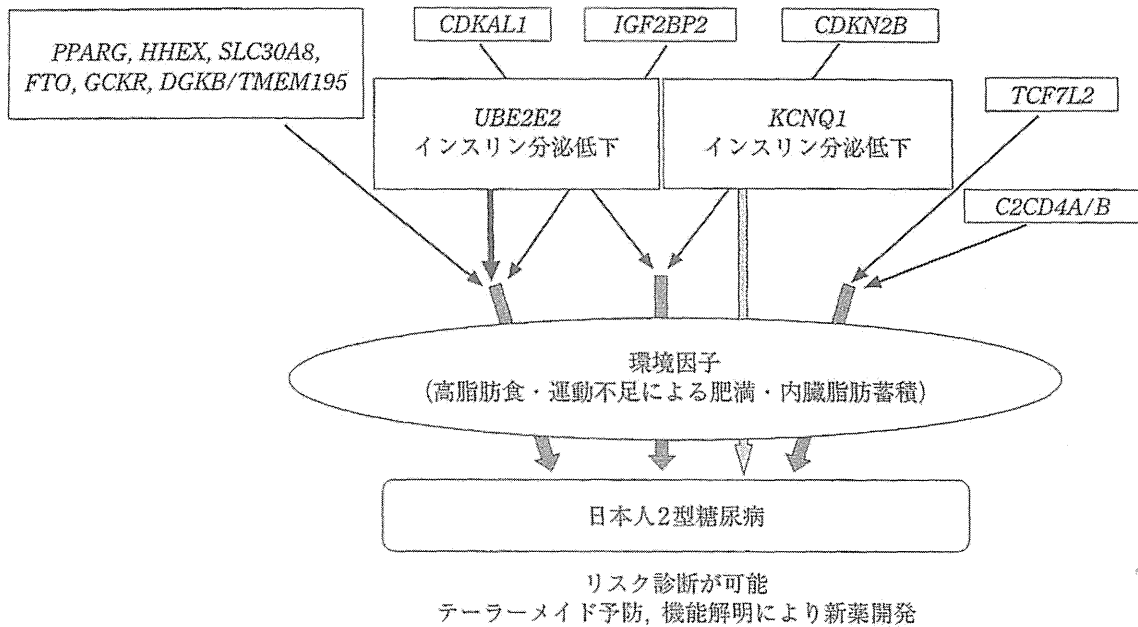


図7 日本人2型糖尿病の遺伝素因と環境因子(文献<sup>10)</sup>より引用)

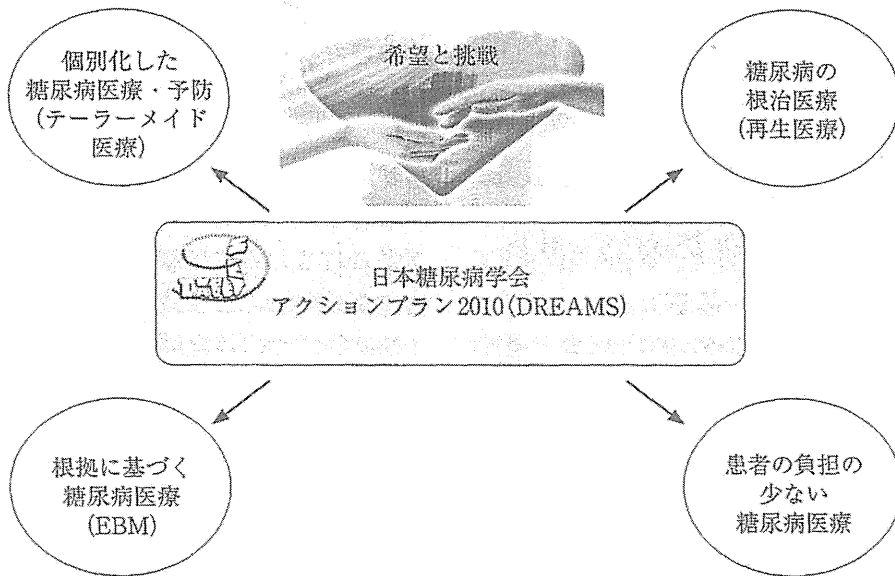


図8 日本糖尿病学会アクションプラン2010(DREAMS)により糖尿病やその合併症撲滅の夢を実現する

高リスク群に対するテーラーメイドの糖尿病予防も期待される(図7).

### 6 糖尿病の抑制(Stop the DM)(表1)

糖尿病の抑制は、現在は、健康的な生活習慣に介入する取り組みが基本になる。

将来は、①患者の負担の少ない糖尿病医療、②根拠に基づく糖尿病医療、③テーラーメイドの糖尿病医療、④再生医学などで根治を目指す糖尿病医療が展望される(図8)。そのためにも、‘Dreams Come True’を目指した糖尿病学会の取り組みが重要である。