

■ 文 献

- 1) Chan JC, et al: Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 301: 2129-2140, 2009.
- 2) Yasuda K, et al: Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 40: 1092-1097, 2008.
- 3) Kadowaki T, et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and metabolic syndrome—Adiponectin hypothesis—. *J Clin Invest* 116: 1784-1792, 2006.
- 4) Kadowaki T: Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models. *J Clin Invest* 106: 459-465, 2000.
- 5) JDCSグループ: 第38回糖尿病学の進歩, 2004.
- 6) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5): 383-393, 2003.
- 7) 社団法人日本糖尿病学会(編): 糖尿病治療ガイド2008-2009, 2008.
- 8) 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: 837-853, 1998.
- 9) Kahn SE, et al: ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355(23): 2427-2443, 2006.
- 10) Home PD, et al: RECORD Study Team: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes(RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373(9681): 2125-2135, 2009.
- 11) Farilla L, et al: Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology* 143(11): 4397-4408, 2002.
- 12) Holman RR, et al: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359(15): 1565-1576, 2008.
- 13) Dormandy JA, et al: PROactive investigators: 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(9493): 1279-1289, 2005.
- 14) Kubota N, et al: Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathway. *J Biol Chem* 281: 8748-8755, 2006.
- 15) Ray KK, et al: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373: 1765-1772, 2009.
- 16) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
- 17) Duckworth W, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.
- 18) J-DOIT3 ホームページ <http://www.jdoit3.jp/index.html>

我が国における糖尿病大血管症発症・進展制御のエビデンス
発症・進展予防に対する介入試験からの知見

糖尿病大血管合併症抑制の 戦略研究(J-DOIT3)

岡崎由希子 植木浩二郎 門脇 孝

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 3
(Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of
cardiovascular diseases: J-DOIT3)

Yukiko Okazaki, Kohjiro Ueki, Takashi Kadowaki
Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

Abstract

J-DOIT3 was designed to examine whether intensive therapy in which the targets of HbA1c (JDS 5.8%), blood pressure (BP) (120/75 mmHg) and LDL cholesterol (80 mg/dL) are extremely aggressive compared to the those adopted by the guidelines, would efficiently suppress diabetic macrovascular complications (DMC). Although previous studies failed to significantly decrease the risk of DMC by the intensive therapy for hyperglycemia presumably due to the marked increases in severe hypoglycemic events and body weight, the patients in the intensive therapy group in J-DOIT3 have shown well-controlled blood glucose as well as BP and LDL with a very few severe hypoglycemic episodes. Thus, J-DOIT3 is expected to provide the first evidence that tight glycaemic control as well as BP and LDL can efficiently and safely suppress DMC.

Key words: diabetic macrovascular complications, intensive therapy, HbA1c, blood pressure, LDL cholesterol

はじめに

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(HbA1c $\geq 6.1\%$)は約890万人(2002年調査では約740万人)、可能性を否定できない予備軍(5.6% \leq HbA1c $< 6.1\%$)は約1,320万人(同約880万人)、糖尿病が強く疑われる人や予備群が計2,210万人(同1,620万人)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。

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・進展を予防する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パイロット研究：J-DOIT2’、および‘2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験：J-DOIT3’の3つの研究からなっている。

本稿ではJ-DOIT3の背景や試験方法について概説する。

1. 糖尿病血管合併症の抑制

糖尿病の合併症には網膜症・腎症・神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中などの大血管合併症がある。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)をはじめとするこれまでの大規模臨床試験から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた¹⁻³⁾。しかし大血管合併症に関しては、UKPDSやそのほかの試験でも血糖値の改善が心筋梗塞や脳卒中などの抑制につながっていないのが実情であった²⁾。ところが2005年にピオグリタゾンを用いた大血管症発症予防研究PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)⁴⁾の結果が発表され、ピオグリタゾン投与群ではコントロール群に比較すると、総死亡・心筋梗塞・脳卒中のエンドポイントが有意に改善されたことが報告された。この研究は既に過去に大血管合併症を発症している症例を対象にしていることから、少なくとも治療法によっては、糖尿病やその合併症が相当進行した状態でも大血管合併症を抑制できることが示唆された。

それでは血糖値のコントロール目標はどのあたりにおけばよいのであろうか。イギリスのNorfolk地区の住民10,000人以上を対象とした観察研究であるEPIC-Norfolk study⁵⁾では、HbA1c<5.0%の住民の心筋梗塞や総死亡の危険度を1とすると、男性ではHbA1c 5.8%付近では既に相対危険度は1.5倍程度に上昇してお

り、6.5%付近では3倍も高くなることが示されている。また我が国でも川角・河盛らは、平均のHbA1cが6.0%であった患者を追跡し、2年後にHbA1cがわずかに悪化して6.28%になった群と、HbA1cが5.67%に改善した群を比較すると、動脈硬化の進行度を表す内膜中膜複合体肥厚度(IMT)が血糖悪化群では肥厚が進行したのに対して、血糖改善群では肥厚が減少していたことを報告している⁶⁾。IMTが心血管病変の指標の一つであることを考えると、我が国においても大血管合併症の抑制のためにはより厳格な血糖コントロールが必要であることが示唆される。

一方、血圧に関してはUKPDS⁷⁾においても、収縮期血圧120mmHg未満にコントロールした群では、すべての血管合併症および心血管イベントが減少することが示されている。また脂質に関しては、2型糖尿病患者を対象にしたCARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study)⁸⁾にて、アトルバスタチン投与によりLDLコレステロール(LDL-C)値を80mg/dL程度に低下させると、現在の基準では比較的良好と考えられている120mg/dL程度のコントロール群に比べて、約4年間で37%の心血管イベントの抑制が認められている。

上記のように大血管合併症を抑制するためには血糖値、血圧、脂質のすべてを良好にコントロールする必要があると考えられるため、血糖値、血圧、脂質に統合的に介入して大血管合併症抑制に対する効果を検討する大規模臨床試験J-DOIT3が、厚生労働科学特別研究(戦略的アウトカム研究策定に関する研究：黒川 清班長)によって立案された。J-DOIT3は2006年度より実質的にスタートし2008年12月に症例登録が終了となった。追跡期間は当面は2013年3月までの予定である。

2. J-DOIT3における治療の指標と方法

本試験はHbA1c 6.5%以上の2型糖尿病患者を従来治療群1,271人、強化療法群1,271人に割り付けて行う多施設共同、ランダム化比較試験である。症例の選択基準は、2型糖尿病

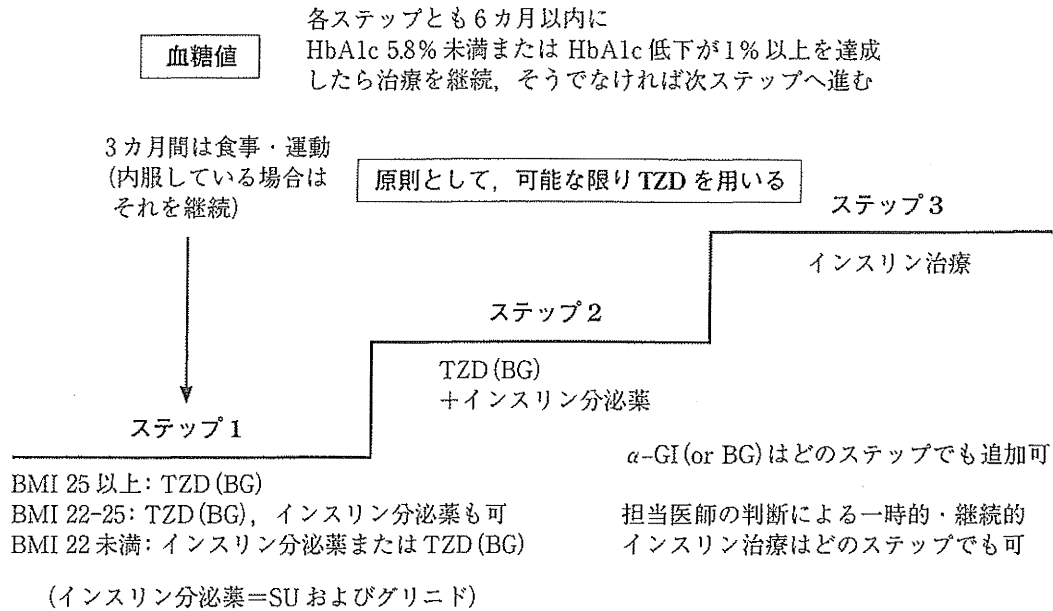


図1 強化療法群の治療概要—血糖値

(HbA1c \geq 6.5%)に加えて, 高血圧(降圧薬服用中の場合: 血圧 \geq 130/80mmHg, 降圧薬服用なしの場合: 血圧 \geq 140/90mmHg), 脂質代謝異常(LDL-C \geq 120mg/dL, またはトリグリセリド(TG) \geq 150mg/dL, またはHDL-C $<$ 40mg/dL)のいずれか1つ以上をもち, かつ除外基準に該当しない症例としている。従来治療群の各パラメータの目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値とした。一方, 強化療法群では, 先行する研究の成果をふまえて, 血糖値(HbA1c $<$ 5.8%), 血圧 $<$ 120/75mmHg, 脂質(LDL-C $<$ 80mg/dL, TG $<$ 120mg/dL)という目標値を設定した。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, 運動量などを細かく設定しているため, 達成援助のための自動血圧計, 加速度計, 血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。またDPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し, 生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を

置いている。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない症例には, 段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては, ステップ1ではBMI(body mass index)に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にチアゾリジン誘導体(TZD)を, インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し, 目標に達しない場合にはステップ2としてTZDとインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には, ステップ3としてインスリン療法を開始している(図1)。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, 更にステップ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。

J-DOIT3のプロトコールは食事・運動療法を重視したうえで, 幾つかの段階を踏んで緩徐

に血糖値を下げていくものであり、また低血糖を起こしにくいピオグリタゾンを用いることによりインスリン抵抗性を改善させ、インスリン使用量を少なくできるように作成されている。

おわりに

現時点ではインスリン使用中の患者は強化療

法で7%程度と低く、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の概要は本研究のウェブページ(<http://www.jdoit3.jp/>)にも掲載されているので参照されたい。

■ 文 献

- 1) 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: 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: 837-853, 1998.
- 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* 28: 103-117, 1995.
- 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) Khaw KT, et al: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413-420, 2004.
- 6) Kawasumi M, et al: Strict glycemic control ameliorates the increase of carotid IMT in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 53: 45-50, 2006.
- 7) Adler AI, et al: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321: 412-419, 2000.
- 8) Colhoun HM, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685-696, 2004.

インスリン抵抗性改善薬

植木浩二郎

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授

大血管症の危険因子は、血糖ばかりでなく血圧や脂質も重要であるが、これらの危険因子の成立要因として、肥満などに伴うインスリン抵抗性が基盤にあると考えられている。また近年、糖尿病の薬物療法に伴う高インスリン血症・体重増加・低血糖などが、大血管症を増加させてしまう可能性も示唆されており、これまでの大規模臨床試験などから、インスリン抵抗性を改善して、なおかつ低血糖などの副作用も少ないインスリン抵抗性改善薬は、血糖低下作用を超えた“抗動脈硬化作用”があると考えられている。さらに2型糖尿病は進行性に膵β細胞量が減少する疾患であり、このことが糖尿病治療における高インスリン血症や肥満の併発抑制を困難にしているが、インスリン抵抗性改善薬には、β細胞の疲弊を防止し、β細胞を保護する作用があることも期待されており、大血管症抑制のためには肥満の解消とともに治療の中心となると考えられる。

大血管症と血糖コントロール

血圧コントロールやLDLコレステロールの抑制によって心筋梗塞や脳卒中などの糖尿病の大血管症が抑制できることは、多くの大規模臨床試験から示されている^{1,2)}。一方で血糖コントロールの効果については長らく一定の見解がなかったが、最近の大規模臨床試験の結果などから、その意義が明らかになってきている。

まず、糖尿病で心血管病が増加することは、Finish研究や日本の久山町研究など多くの臨床研究からも明らかにされており、血糖のコントロールが悪化すると、大血管症の発症・進展リスクが増加することも事実であると考えられている^{3,4)}。しかも、Epic (European Prospective Investigation into Cancer) -Norfolk研究では、HbA_{1c} < 5% (これはNGSP値であり、日本のJDS値に比べると0.4% 低値である)の集団と比較すると、男性ではHbA_{1c}が5.5

～5.9%でも心血管病変のリスクが50%も高いことが報告されており、このことから軽度の糖代謝異常・糖尿病でも、大血管症のリスクは非常に高いことが示唆されている⁵⁾。

一方、2型糖尿病における血糖コントロールの血管合併症に対する効果を検証した英国のUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33によると、糖尿病と診断された直後の患者をスルホニル尿素(SU)薬やインスリンによる強化療法により治療すると(10年間の観察で平均HbA_{1c} 7.0%:NGSP値)、食事や運動による従来療法に対して(平均HbA_{1c} 7.9%:NGSP値)、細小血管症の発症が25%と有意に抑制されるが、心筋梗塞・脳卒中・死亡など大血管症の発症については、有意な抑制が認められなかった⁶⁾。しかし、最近UKPDSのその後10年間の追跡研究の結果(UKPDS80)が発表された。それによれば、1998年以降、従来療法群と強化療法との間の血糖コントロールはその後10年にわたって両群間に差を認めなくなったが、最初の10年間の観察では有意な差を認めなかった心筋梗塞の発症や総死亡に、その後10年間の追跡研究に

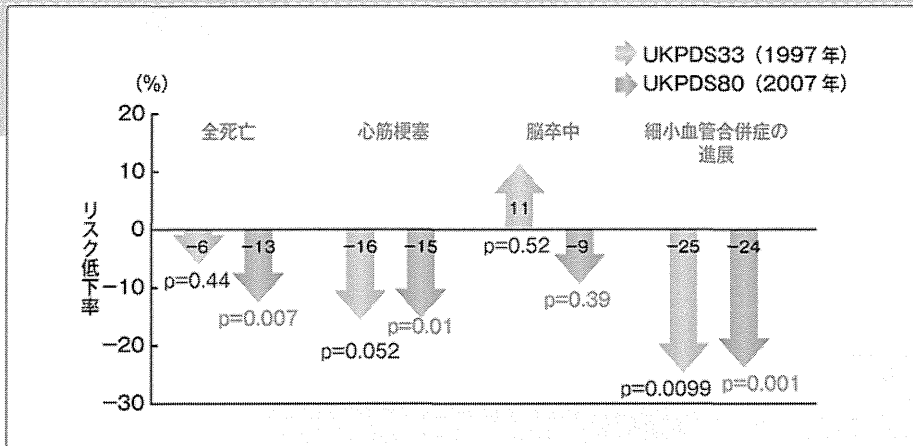


図1 UKPDS33およびUKPDS80における強化療法による血管合併症の相対危険度の低下 (文献6および7改変)

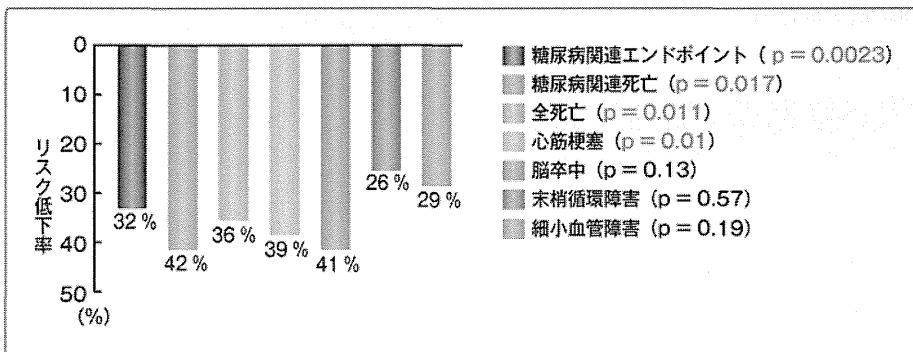


図2 メトホルミンによる血管合併症の抑制効果 (文献8)
糖尿病関連エンドポイントとは、突然死および高血糖・低血糖による死亡、心筋梗塞、狭心症、心不全、脳卒中、腎不全、切断、硝子体出血、光凝固術、一眼失明および白内障摘出を含む。また、糖尿病関連死亡とは、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管障害、腎不全、高血糖・低血糖による死亡と突然死を含む。

よって強化療法群で有意に低下が認められるようになった (legacy effect ; 遺産効果) (図1)⁷⁾。したがって、糖尿病と診断された後、早期に治療を開始して厳格に血糖コントロールを行えば、その効果の発現には時間がかかるものの、大血管症を抑制できることが示された。

さらに、罹病期間が比較的長い糖尿病患者に対して、厳格な血糖コントロールによって大血管症が抑制できるかどうかを検証する試験 ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) では、最終的に強化療法群の血糖コントロールはNGSP値で表したHbA_{1c}でそれぞれ6.4%, 6.5%, 6.9% (いずれもNGSP値) になったが、いずれの試験においても、大血管症は有意には抑制されなかった。これらの試験の分析では、強化療法群においてはHbA_{1c}が平均として低下しているものの、インスリンやSU薬が高率に使用されており、重篤な低血糖が頻発していたことや体重増加がみられたことで、血糖コントロール改善による効果を打ち消していた可能性が示

唆されている。

大血管症の病態成立因子であるインスリン抵抗性を改善する治療は、血糖降下作用を超えた効果を持っている可能性が示唆されている。実際UKPDS研究においても、肥満患者については強化療法の治療としてメトホルミンが用いられ、最初の研究期間内に大血管症を有意に抑制していた(UKPDS34) (図2)⁸⁾。また、2次予防ではあるがピオグリタゾンを用いたPROactive研究では、3年弱という短い期間内で大血管症が有意に抑制されている (図3)⁹⁾。また、インターベンションを必要とするような2型糖尿病患者においては、血中インスリン濃度を高めるようなSU薬やインスリンによる治療よりも、インスリン感受性を高めるチアゾリジン薬やメトホルミンによる治療のほうが、イベント抑制に効果的であったことも明らかになっている¹⁰⁾。

これらの結果をまとめると、大血管症の抑制には、なるべく糖尿病発症の早期からインスリン抵抗性改善薬を中心とした治療を開始し、血糖コントロールを良好に保つとともに、低血糖や体重増加をさせないことも重要であると考えられる。

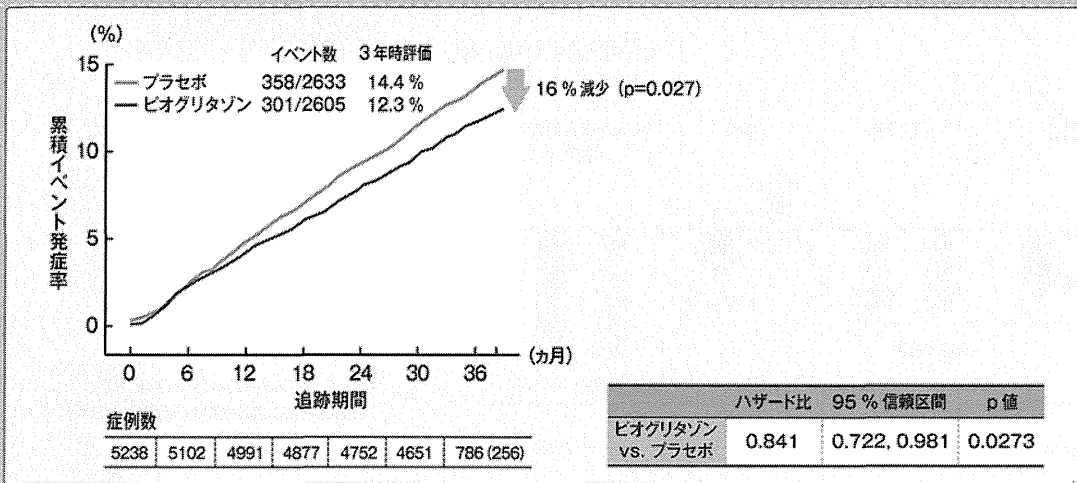


図3 チアゾリジン薬(ビオグリタゾン)による大血管症の抑制効果(文献9)

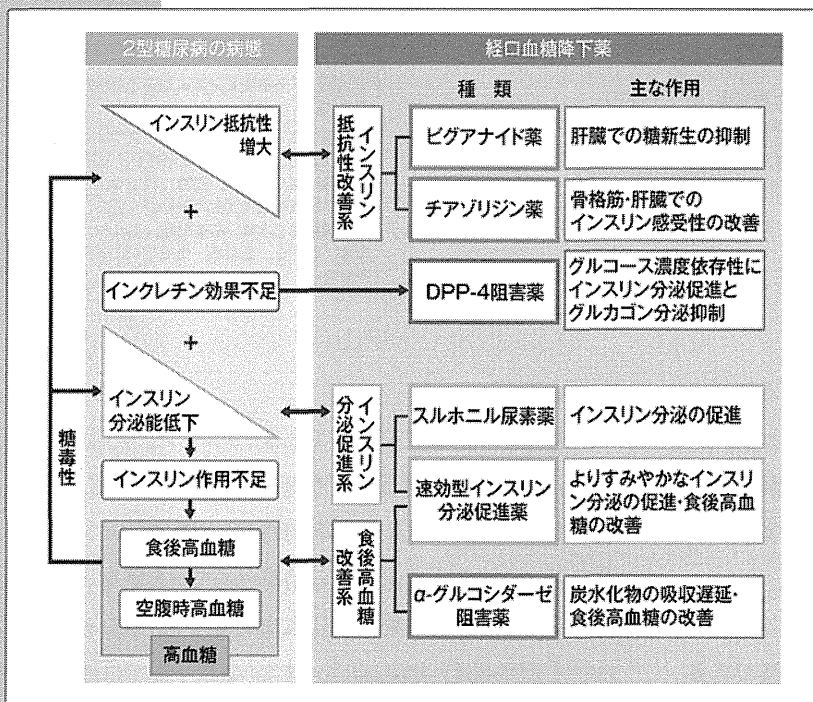


図4 経口血糖降下薬の分類と特性(文献11)

インスリン抵抗性改善薬の特性

現在、日本で使用可能な経口血糖降下薬は図4に示すとおりであるが、インスリン抵抗性改善薬には、ビグアナイド薬とチアゾリジン薬がある。また、インクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬は、インスリン分泌亢進作用とグルカゴン分泌抑制などによるインスリン抵抗性改善作用の2つの作用を持つ薬剤と考えられている。

ビグアナイド薬

ビグアナイド薬は、主に肝臓でのAMPキナーゼの活性化により糖新生の抑制などを介してインスリン抵抗性の改善効果を発揮する。欧米では、UKPDS34などのエビデンスや医療経済的側面の利点もあり、糖尿病の薬物療法の第1選択薬となっている¹²⁾。ビグアナイド薬は、インスリン抵抗性改善薬として大血管症の発症を抑制する作用に加えて、AMPキナーゼに抗腫瘍効果があることが示唆されており、実際メトホルミン使用者はSU薬やインスリン治療による患者に比べて死亡率が有意に低いといわれてい

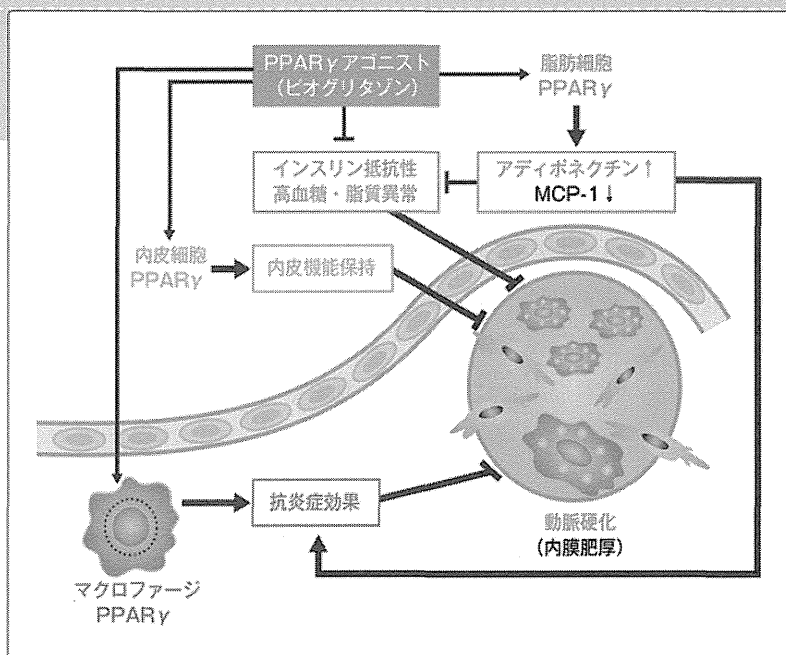


図5 チアゾリジン薬の抗動脈硬化作用

る¹³⁾。ただし日本では、欧米と比べて低用量しか使用できない問題があったが、2010年5月より最大2250 mgと欧米並みの用量まで使用できるメトホルミン製剤が発売された。しかしこれまでの製剤については、最大用量は従来どおりである点に留意しなければならない。ビッグナイド薬は、体重増加や低血糖などの副作用が少なく使いやすい薬剤であるが、消化器症状がみられることがある点、高齢者や腎機能悪化例で乳酸アシドーシスが認められることがある点に注意が必要である。また、手術や造影剤を使用する検査の場合にも、あらかじめ服薬を数日前から控えるよう指示しておく必要がある。

チアゾリジン薬

チアゾリジン薬は、脂肪細胞分化や肥大化の master regulator である peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) のリガンドであり、脂肪組織における脂肪細胞の小型化促進、アディポネクチンの発現亢進、悪玉アディポカインの発現抑制などによるインスリン抵抗性の改善効果に加えて、動脈硬化巣での炎症の抑制および脂質プロファイルの改善などの多彩な作用によって、直接・間接的に大血管症を抑制するといわれている (図5)¹⁴⁾。前述の PROactive 試験における大血管症の抑制結果の他にも、血管内視鏡を用いた冠動脈プラークの退縮効果などのエビデンスも豊富である^{15, 16)}。

一方で副作用については、主に皮下脂肪を増加させるといわれるが、結果として大血管症にとっては好ましくない体重増加を助長し、ナトリウム (Na) 貯留作用によって浮腫を生じやすくさせ¹⁷⁾、また閉経後の女性では骨折を増加させる可能性も指摘されている¹⁸⁾。とくに比較的頻度の高い副作用である浮腫は、尿細管に存在する PPAR γ のターゲットである Na チャネル ENaC の発現が亢進することや、尿細管でのインスリン感受性の亢進により Na⁺-K⁺ ATPase 活性が増大して Na の再吸収が促進されることが原因で生じ、多くは塩分制限や少量のサイアザイド系利尿薬の服用で解消する¹⁹⁾。しかし、心不全やそれに準ずる病態が存在する場合には、容量負荷によって心不全を悪化させる危険があり禁忌である。投与前には、BNPなどをチェックしておくといよい。

インスリン抵抗性改善薬の使い方

軽症糖尿病の場合

病歴が短い患者や、食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが比較的良好に保たれてきた患者では、インスリン分泌能が保持されている場合が多い。したがって、

インスリン抵抗性改善薬の単剤あるいは α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)、グリニド薬およびDPP-4阻害薬との組み合わせで、良好なコントロールが期待できる。これらの薬剤は、それほど肥満を呈していない場合にも有効なことが多く、また長期的にも β 細胞の疲弊を防ぎ、インスリン分泌能の低下を防止する効果が期待される。

インスリン分泌が低下している場合

このような症例ではSU薬やインスリンが必要となる場合も多いが、インスリン抵抗性改善薬の併用によってSU薬やインスリン量を最適化し、低血糖や高インスリン血症を軽減させることができる。しかし、食事療法が守られていない例においては、SU薬・インスリンとチアゾリジン薬の組み合わせでは体重増加を生じやすく、注意を要する。

動脈硬化進行例

心筋梗塞や脳卒中を既往として持っている患者や、頸動脈超音波検査などの検査により動脈硬化が進行していることが明らかな患者には、これまでの臨床試験のエビデンスや薬剤特性を考慮して、心不全などの禁忌がない限

りチアゾリジン薬を投与することが望ましい。このような症例では、低血糖を起こさずに血糖コントロールをすることも重要であり、インスリン分泌低下などのためにそれが困難な場合には、とくに血圧や脂質に対して積極的に介入すべきであると考えられる。

おわりに

インスリン抵抗性は血糖値を上昇させるばかりでなく、高血圧や脂質異常症も促進する大血管症の基盤病態である。したがって、インスリン抵抗性改善薬はどのような病期・病態の糖尿病においても、大血管症の抑制に有効であると考えられる。しかし、肥満というインスリン抵抗性の根本が解消されないかぎり、インスリン抵抗性改善薬の効果が最大限に発揮されることがないことも肝に銘じておく必要がある。これが現在の糖尿病の薬物療法の限界であり、今後の新しい薬剤の開発が期待される所以である。

文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study Group, *BMJ*. 1998; 317: 713-20.
- 2) Colhoun HM *et al.*, *Lancet*. 2004; 364: 685-96.
- 3) Halfner SM *et al.*, *N Engl J Med*. 1998; 339: 229-34.
- 4) Fujishima M *et al.*, *Diabetes*. 1996; 45(Suppl 3): S14-6.
- 5) Khaw KT *et al.*, *Ann Intern Med*. 2004; 141: 413-20.
- 6) UKPDS Group, *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- 7) Holman RR *et al.*, *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-89.
- 8) UKPDS Group, *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
- 9) Dormandy JA *et al.*, *Lancet*. 2005; 366: 1279-89.
- 10) Frye RL *et al.*, *N Engl J Med*. 2009; 360: 2503-15.
- 11) 日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド2008-2009. 文光堂, 2008.
- 12) Nathan DM *et al.*, *Diabetes Care*. 2009; 32: 193-203.
- 13) Bowker SL *et al.*, *Diabetologia*. 2010. [Epub ahead of print]
- 14) Tontonoz P *et al.*, *Annu Rev Biochem*. 2008; 77: 289-312.
- 15) Mazzone T *et al.*, *JAMA*. 2006; 296: 2572-81.
- 16) Nissen SE *et al.*, *JAMA*. 2008; 299: 1561-73.
- 17) Kawamori R *et al.*, *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76: 229-35.
- 18) Kahn SE *et al.*, *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-43.
- 19) Guan Y *et al.*, *Nat Med*. 2005; 11: 861-6.

Profile

植本浩二郎 (うえき こうじろう)
 1987年 東京大学 医学部 卒業
 1989年 東京大学 医学部 第三内科 入局
 1997～2003年 ハーバード大学 ジョスリン糖尿病センター 留学
 2004年 東京大学大学院 医学系研究科 21世紀COE 特任 助教授
 2007年 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

3. 厚生労働省糖尿病戦略研究

J-DOIT3

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 3

門脇 孝 Takashi Kadowaki

目的

2型糖尿病の三次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療法とのランダム化比較試験)である^{1,2)}。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約890万人とされている。合併症についても、糖尿病性腎症による透析導入は毎年16,000人を超え、さらに糖尿病患者1,000人・年あ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(JDS値)<6.5%は35%、血圧<130/80mmHgは20%、LDLコレステロール<120mg/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%にすぎない、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障害は発症が抑制されるものの、大血管障害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、認めたとしても長期間を要することが報告されている。一方、小規模の研究ではあるが、Steno-2 Studyでは、血糖、血圧、脂質などの多因子を強力に治療する強化療法により大血管障害も抑制されることが

示された³⁾。

J-DOIT3はこのようなこれまでの報告に鑑みて、大血管障害の高リスクの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*治療が通常療法よりも大血管障害や死亡の発症を抑制するかどうかを主要目的とした。

対象と方法(表1)

J-DOIT3の対象は、HbA1c(JDS値)6.5%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ハイリスク群に相当する40~69歳の2型糖尿病患者である。J-DOIT3のリクルートは平成18年からスタートし、平成21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%強となっている。

主要評価項目は心筋梗塞(無症候性も含む)、冠動脈イベント(冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術)、脳卒中、脳血管イベント(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。死亡の原因は問わない。

副次評価項目は、?死亡、心筋梗塞、脳卒中、いずれかの発生、?腎症の発症または増

*多因子介入

従来は心血管イベントの危険因子の一つに介入して、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。

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 (40~69歳) HbA1c (JDS値) ?6.5% (n=2,542 初発予防89%, 再発予防11%)	
主要評価項目	心筋梗塞, 冠動脈イベント (冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術), 脳卒中, 脳血管イベント (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. 死亡の原因は問わない.	
副次評価項目	①死亡, 心筋梗塞, 冠動脈イベント, 脳卒中, 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.	
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% (チアゾリジン誘導体ベース)	HbA1c (JDS値) <6.5%
血圧	<120/75mmHg (ARB/ACE阻害薬ベース)	<130/80mmHg
脂質	LDL-C<80mg/d l (*LDL-C<70mg/d l) (ストロングスタチンベース)	LDL-C<120mg/d l (*LDL-C<100mg/d l)

*冠動脈性心疾患(CHD)の既往

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⁴⁾.

強化治療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 (図1).

① 血糖コントロール

HbA1c (JDS値) 5.8%未満と厳格な目標をめざし, ピオグリタゾン*をベースとする治療法を選択している. チアゾリジン誘導体をベース薬にした第一の理由は, J-DOIT3の中核的な一次エンドポイント (死亡, 心筋梗塞, 脳卒中) を達成した糖尿病薬は, PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) 研究⁵⁾におけるピオグリタゾンだけであることによる. 第二の理由は, 低血糖のリスクを最小に抑えつつ

HbA1c (JDS値) を5.8%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 (場合によってはピグアナイド薬) 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ふまえ, BMI 25以上はチアゾリジン薬 (ピグアナイド薬), BMI 22~25はチアゾリジン薬 (ピグアナイド薬), インスリン分泌薬 [スルホニル尿素 (SU) 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 (ピグアナイド薬) 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. α -GI (α -glucosidase inhibitor; α -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.

② 血圧コントロール

3~6か月で目標値120/75 mmHgをめざし, ステップ1ではARB (angiotensin receptor blocker; アンジオテンシンII受容体拮抗薬),

*ピオグリタゾン

わが国で使用されている唯一のチアゾリジン薬. 血糖降下以上に, 脂質改善・抗炎症・アディポネクチン上昇作用がありイベント抑制が期待される. その効果は, PROactive (二次予防試験) でも実証.

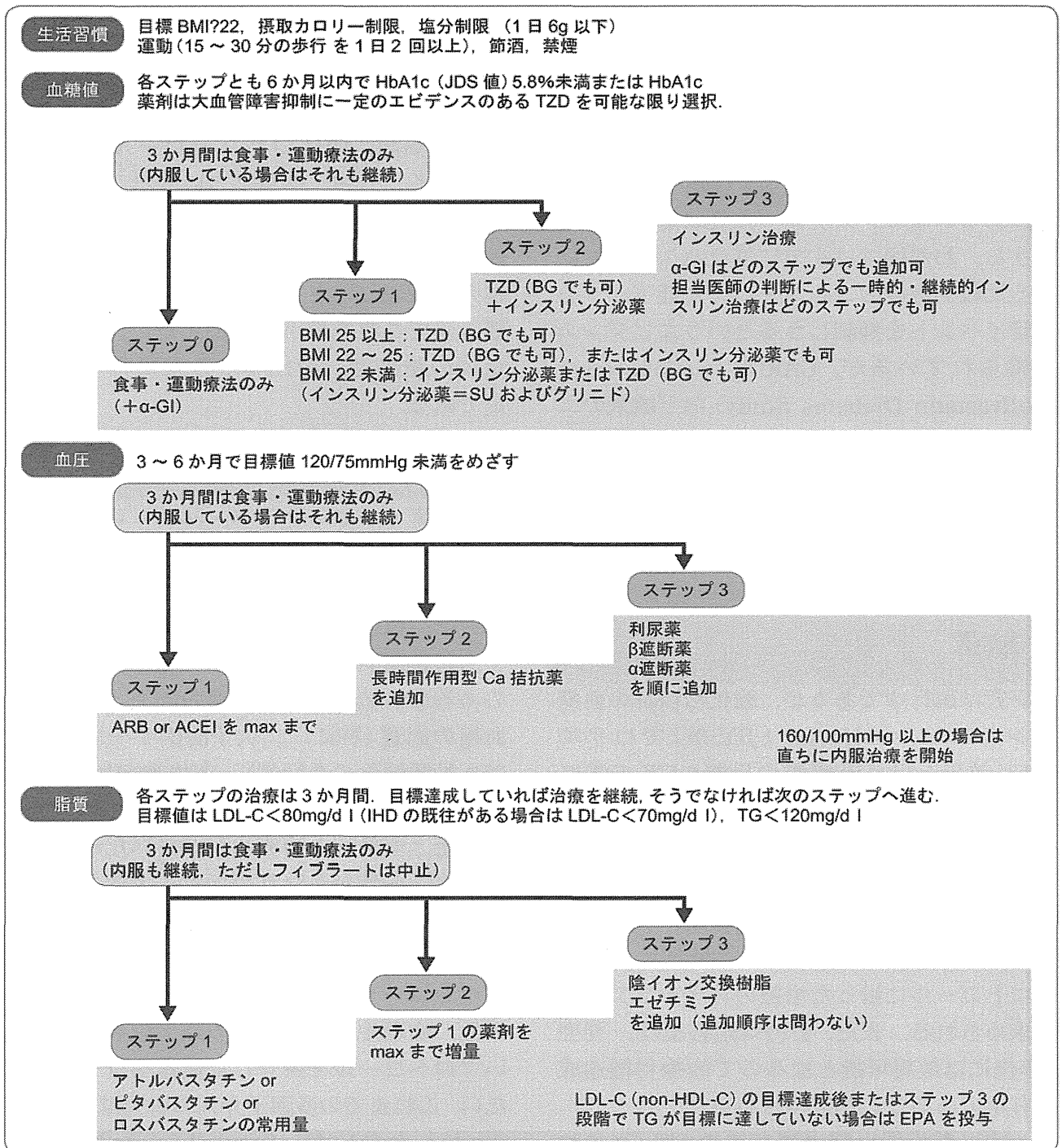


図 1 強化療法群の治療概要

TZD; チアゾリジン誘導体, α-GI; αグルコシダーゼ阻害薬, BG; ビグアナイド薬 SU; スルホニル尿素薬, 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, EPA: エイコサペンタエン酸エチル, IHD; 虚血性心疾患

あるいは ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitor; アンジオテンシン変換酵素阻害薬) を最大量まで使用する。これは、ARB あるいは ACEI の臓器保護効果を狙ったものである。また、ARB あるいは ACEI には糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善効果が期待されることも含めて、選択された。

糖尿病患者で高血圧を合併した場合には、

1 剤だけでは 120/75 mmHg を達成できないことも少なくない。そこで、ステップ 2 では長時間作用型 Ca 拮抗薬を併用することとし、さらに、ステップ 3 でその他の降圧薬を併用する。

③ 脂質コントロール

LDL コレステロール (LDL-C) 80mg/dl 未滿を中心的な目標に、ステップ 1 でストロン

グスタチン(アトルバスタチン, ピタバスタチンあるいはロスバスタチン)の常用量を, ステップ2で最大量を投与するプロトコールとした。さらにステップ3では陰イオン交換樹脂あるいはコレステロール吸収阻害薬を追加する。わが国ではすでにプラバスタチンによる比較的軽度のコレステロール低下が, 心血管イベントを抑制するというエビデンスが得られているが, CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) など欧米のエビデンスによれば, コレステロール(LDL-C)をさらに低下させると, 心血管イベントはさらに抑制されるという成績が出されており, 本研究では強力なコレステロール低下療法を行う。

結果

研究は進行中であるが, 強化治療群の血糖コントロールはHbA1c (JDS値)では平均6.3%前後と従来治療群の目標6.5%未満に低下したものの, その後若干上昇傾向で, 強化療法群の目標5.8%未満は達成できていない。体重増加傾向と合わせて, 今後, 生活習慣介入をさらに強化するとともに, インスリン治療の割合は13%と非常に少なく, 今後プロトコールに沿った治療のステップアップが求められる。また, DPP-4阻害薬は, 発売1年後には使用可能となるので治療目標達成に有用であることが期待される。

一方, 重症低血糖は現在まで2例(従来治療群, 強化治療群各1例)のみで, いずれも外来にてブドウ糖注射で改善した。強化療法群の血圧も全体の平均としては120/75mmHg未満であるが, 120/75mmHg未満の達成者は40%弱と不十分である。また, LDLコレ

ステロールは全体として80mg/dl前後であり, 目標達成率は50%弱である。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。一方, 体重については, 当初生活習慣介入により減少したもののHbA1c (NGSP値)が6%に近づくにつれてベースラインを越えて微増しており, 今後はさらなる生活習慣改善でこれを最小限に抑えたい。J-DOIT3全体の結果は, 2013年3月末に得られる予定である。

結論と臨床への適応

現在までのところでは, ほぼプロトコールに定められた通り運営されているものの, いくつかの課題を抱えている。今後, 引き続き, ①血糖, 血圧, 脂質の目標達成率向上, なかでも追跡期間の延長とともに若干の上昇傾向のある血糖値の目標達成率の向上, ②重症低血糖の回避(特に, 二次予防例や一次予防例でも動脈硬化の進行例), ③体重増加の回避, に尽力していきたい。

また, 全般的な治療状況が良いため, 実際のイベント数がかかなり少なく, 主要エンドポイントについて当初の心筋梗塞, 脳卒中, 死亡から他の大血管障害関連イベントを含めるプロトコールを行った。主任研究者として科学性, 倫理性, 安全性への最大限の配慮を払いプロトコールを遵守した運営を行ってきたい。これまでの多因子介入の研究はSteno-2 Studyしかないが, Steno-2 Studyは, 全症例数が160という比較的小規模の研究であり, 内容からみても強化療法群でも平均でHbA1c (NGSP値)7.9%と不十分なものである。J-DOIT3がめざすエビデンスは, 国際的にも得られていない画期的なものである。

文献

- 1) Yazaki Y, et al: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med* 2006; 12: 73-74.
- 2) J-DOIT3 (<http://www.jdoit3.jp/>)
- 3) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- 4) 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2007.
- 5) Dormandy JA, et al: PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzon e Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.

2. 早期治療の意義

血管合併症予防の観点から

The Importance of Starting Treatment of Diabetes Immediately after Diagnosis
- from the Viewpoint of Preventing Vascular Complications

植木浩二郎 Kohjiro Ueki

細小血管障害と 血糖コントロール

糖尿病の血管合併症には、腎症・網膜症・神経障害からなる細小血管障害と、心筋梗塞・脳卒中・閉塞性動脈硬化症などの大血管障害が存在する。

細小血管障害の主要な危険因子は血糖値であり、血糖コントロールとその抑制効果に関しては、2型糖尿病においては英国でのUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33で、糖尿病と診断された直後の患者をスルホニル尿素 (SU) 薬やインスリンによる強化療法により治療すると [10年間の観察で平均HbA1c (NGSP値) が7.0%], 食事や運動による従来療法に対して [平均HbA1c (NGSP値) 7.9%], 細小血管障害が25%有意に抑制されることが示された¹⁾ (図1)。わが国のKumamoto studyなどの結果でも、HbA1c (JDS値) を6.5%未満に維持することで細小血管障害の発症・進展を阻止できるものと考えられている。

ここで留意しなければならないのは、わが国のHbA1cはJDS (Japan Diabetes Society)

値であり、わが国を除くほとんどすべての国が用いているNGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 値より約0.4%低い値をとることであり、UKPDSでもKumamoto studyでもほぼ同程度の血糖コントロールにより細小血管障害が抑制されていることに注意すべきである。以下でも、海外のデータはNGSP値の表示である。

大血管障害と血糖コントロール

糖尿病において、虚血性心疾患や脳卒中などの大血管障害が増加することはFinish studyや、わが国の久山町研究など多くの臨床研究からも明らかにされており、血糖コントロールが正常な群に比べて、HbA1cがわずかに上昇しただけでも心血管病変のリスクが上昇する。一方、UKPDS33では、強化療法による血糖コントロール改善では、大血管障害の抑制は認められていなかった。しかしながら、UKPDS33の強化療法群の血糖コントロールはHbA1c (NGSP値) 7.0%であり、HbA1cを正常値あるいはそれに近いレベルまで低下させることによって大血管障害が抑制できるのではないかと考えられた。

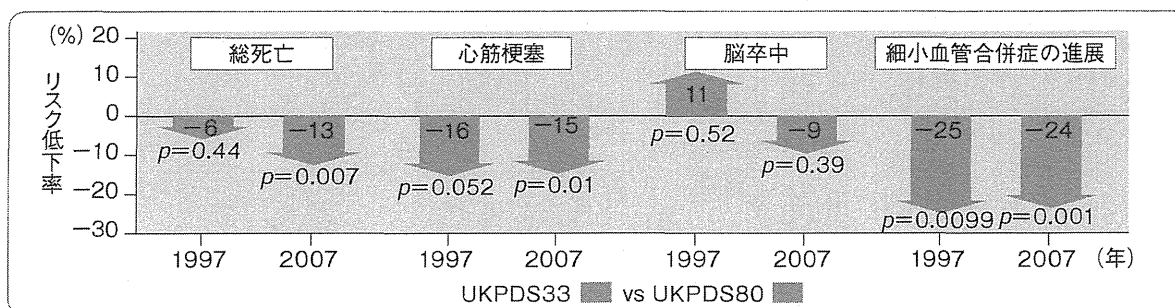


図1 血糖コントロール改善による血管合併症の抑制効果(強化療法群 vs 従来療法群)

(UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Lancet 1998 ; 352 : 837-853 / Holman RR, et al : N Engl J Med 2008 ; 359 : 1577-1589より作成)

この仮説を検証するために、いくつかの大規模臨床試験が計画され、2008年になり ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) などの結果が発表された。これら3つの試験では、強化療法群ではこれまでにないほどHbA1cは低くコントロールされたが、いずれの試験においても血糖値の強化療法によって大血管障害を有意に抑制することはできなかった(表1)。しかしながら、いずれの試験においても、有意ではないものの強化療法により大血管障害は抑制傾向にあった。

厳格な血糖コントロールとは

確かに、これらの試験ではこれまでにないほど強化療法群におけるHbA1cは低下していたが、まずこのHbA1cの低下をもって、血糖コントロールが正常に近づいていたといえるかどうかは問題である。

ACCORDでは目標であるHbA1c (NGSP値) < 6% (JDS値では5.6%未満)の達成の有無にかかわらず、血糖自己測定の数値に応じて、空腹時血糖値が100mg/dl以上であったり食

後2時間値が140mg/dl以上であったりした場合に、インスリン量を増やすなどの治療の強化が行われていた。その結果、強化療法群においては重篤な低血糖を経験した患者が16.2%も存在する。しかも、最近米国糖尿病学会などで発表されたACCORD研究者らの報告によると、HbA1c値が高いグループほど高率に重篤な低血糖を起こしていたということである。したがって、HbA1cが低下したといっても、あくまで平均の血糖値が低下したにすぎず、血糖値の乱降下により血管内皮機能の障害が進行した可能性もある。またインスリン・SU薬の過剰投与による高インスリン状態や低血糖の増加に伴って、強化療法では平均で体重が3.5kg増加し、また10kg以上増加した人も27.8%存在した。低血糖が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も知られており、肥満による動脈硬化促進と合わせて、35%の心血管病変の既往患者を含んでいたACCORDの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。

VADTでもBMIによって定められた経口薬による初期治療で目標のHbA1cに達しなかった場合には、経口薬を変更する前にインスリン療法を開始することになっており、強

表1 ACCORD, ADVANCE, VADTの概要

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	10,251人		11,140人		1,791人	
平均観察期間	3.5年		5年		6.3年	
平均年齢	62.2歳		66歳		60.4歳	
平均罹病期間	10年		8年		11.5年	
二次予防の比率	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)	
細小血管障害	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	+3.5kg	+0.4kg	-0.1kg	-1.0kg	+8.2kg	+4.1kg
	強化27.8% (>10kg)					
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

(Gerstein HC, et al : N Engl J Med 2008 ; 358 : 2545-2559/Patel A, et al : N Engl J Med 2008 ; 358 : 2560-2572/Duckworth W, et al : N Engl J Med 2009 ; 360 : 129-139より作成)

治療法で8.2kgも体重が増加しており、重症低血糖も21.1%も起きている。VADTも40%の二次予防症例を含んでおり、有意ではないものの強化療法で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。

ACCORDやVADTでは80%前後の強化療法症例がインスリン療法を受け、かつそのほとんどがSU薬を併用していたと報告されている。このような治療法は、低血糖や高インスリン血症を引き起こしやすく、またもともと平均のBMIが30以上である両試験においては肥満をますます助長する要因になっていたと考えられる。

早期介入の重要性

最近、UKPDS33が発表された後の10年間のフォローアップ研究の結果(UKPDS80)が発表になった。1998年以降、従来療法群と強化療法群の間の血糖コントロールはその後10年にわたって両群間に差を認めなくなった。しかしながら、もともと強化療法群で発症が抑制されていた細小血管障害ではその差が維持され、驚くべきことに最初の10年間の観察では有意な差を認めなかった心筋梗塞や総死亡がその後10年間のフォローアップによって強化療法群で有意に低下が認められるようになった(legacy effect; 遺産効果)²⁾(図1)。前述のように、UKPDSは、糖尿病と診断直後の患者を対象として始められた研究であることから、少なくとも新規糖尿病発症患者では、SU薬やインスリン治療による血糖コントロールによって(長期の観察を要するものの)大血管障害が抑制されることが示された。

一方、UKPDSの本研究においても肥満患者については強化療法の治療としてメトホルミンが用いられ、最初の研究期間内に大血管障害を有意に抑制していた。また、二次予防ではあるが、ピオグリタゾンを用いたPROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)研究では、3年弱という短い期間内で大血管障害が有意に

抑制されている。また、このように大血管障害に関しては、同じように血糖値を低下させる薬物療法であっても、インスリン感受性を増強する治療のほうが、低血糖や高インスリン血症などを起こすことがなく、大血管障害をより強力に抑制するのではないかと考えられる。

すなわち、血管合併症の抑制に関しては、細小血管障害の抑制にはおそらくどのような薬剤を用いても血糖値を低下させることが有効であり、大血管障害の抑制には、血糖値を低下させるだけでなく、高インスリン血症や低血糖を起こさないことにも留意する必要があるのではないかと考えられる。

以上のようなこれまでの大規模臨床試験の結果を考えると、UKPDSで示されたように糖尿病の罹病歴が比較的短い人、あるいは、いわゆる軽症糖尿病ともいえるような症例では、厳格血糖コントロールによる大血管障害抑制の大きな効果が期待される。すなわち、糖尿病治療は、早期介入が原則である。ACCORDでも登録時のHbA1c(NGSP値)が8%未満の場合や心血管病変の既往がない患者では、大血管障害の発症が強化療法で有意に抑制されていた(図2)。一方で、コントロール状態が悪い時期が長くあった症例や動脈硬化が進行している症例では、症例の病態や治療法によっては血糖値の低下のメリットを低血糖や高インスリン血症による大血管障害促進のデメリットが上回ってしまう可能性が考えられる。このような症例ではしばしば内因性インスリンの分泌が低下しており、インスリンあるいはSU薬が必要な場合も多く、特に適切な生活習慣が遵守できないケースでは、薬剤の過剰投与による高インスリン血症や低血糖の危険がしばしば伴う。UKPDSなどでも示されているとおり、2型糖尿病では経年的に膵β細胞の機能や量が低下していくことがしばしば生じており、これが低血糖を起こさずに厳格血糖コントロールを可能にすることを妨げる一因になっていると考えられる。

翻って、主に追加分泌が障害されているも

サブグループ	症例数	イベント数	ハザード比	p値
トータル	10,251	723		
冠動脈疾患の既往				
なし	6,643	330		0.04
あり	3,608	393		
性別				
女性	3,952	212		0.74
男性	6,299	511		
登録時の年齢				
65歳未満	6,779	383		0.65
65歳以上	3,472	340		
登録時のHbA1c (NGSP値)				
8.0%以下	4,868	284		0.03
8.0%超	5,360	438		
人種				
白人以外	3,647	222		0.29
白人	6,604	501		

図2 軽症糖尿病ではACCORDの強化療法においても虚血性心疾患が抑制される

(Gerstein HC, et al : N Engl J Med 2008 ; 358 : 2545-2559 より作成)

の比較的内分泌性インスリン分泌が保持されていると考えられる初期糖尿病・軽症糖尿病の場合には、インスリン抵抗性改善薬やα-グルコシダーゼ阻害薬あるいはグリニド薬などにより、低血糖を起こすことなく厳格血糖コントロールが得られやすいともいえる。また、最近になってわが国にも登場してきたインクレチン関連薬は、単剤では低血糖を起こしにくく食後高血糖を是正できる点や、β細胞の保護作用が期待できる点から大血管障害の抑制にとって有効である可能性がある。実際、ACCORDでは種々の血糖降下薬が使用されているが、GLP-1 (glucagon like peptide-1) アナログであるエクセナチドで有意に死亡のハザード比を下げていたといわれている。

血管合併症抑制のための治療の原則

以上から、血管合併症の抑制のための血糖

値のコントロールの方法として、①なるべく早期から介入し、厳格血糖コントロールをめざす、②生活習慣の改善を重視し、高インスリン血症や肥満、β細胞数の減少を防ぐ、③インスリン抵抗性改善薬を活用する、などが考えられる。すでに内分泌性インスリン分泌が低下しており、かつ動脈硬化が進行している症例では、②や③に留意しても低血糖を起こさずに厳格な血糖コントロールを達成することは難しくなることを認識すべきである。そのような際には、大血管障害のほかの危険因子である血圧や脂質をより厳格にコントロールすべきと考えられる。実際、Steno-2研究においては、血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって、血糖値のコントロール状況は不十分であったものの2型糖尿病の大血管障害の発症を50%以上抑制できることが示されている³⁾。この場合にも、早期介入がより効果があることも示されている。

文献

- 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* 1998 ; 352 : 837-853.
- 2) Holman RR, et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577-1589.
- 3) Gaede P, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-393.

II 糖尿病の早期治療

III. 大規模試験から得られた発症・進展制御のエビデンス

J-DOIT3 糖尿病性細小血管症

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 3

岡崎由希子 植木浩二郎

Key words : J-DOIT3, 多因子介入試験, 大血管合併症

はじめに

我が国は最長寿国であるが、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2005-14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’を目指して、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。そのうちの一つが‘糖尿病予防のための戦略研究J-DOIT(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)J-DOIT 1・J-DOIT 2・J-DOIT 3’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約3,000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約4年間で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。

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の結果により初めてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、我が国から世界に向けて発信すること

が期待される。

1. 糖尿病血管合併症の抑制

糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中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¹⁻³⁾。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⁴⁾。また小規模な試験ではあるがSteno-2 Study⁵⁾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

Yukiko Okazaki, Kohjiro Ueki: Department of 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

合併症を抑制することが示唆されている。更に 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)⁶⁾、ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)⁷⁾、VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)⁸⁾ など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。J-DOIT3 は 2 型糖尿病患者において血糖値・血圧・脂質を強力に管理する強化療法が従来治療よりも大血管合併症の発症・進展予防に優れていることの検証を目標としている。

2. J-DOIT3 における治療の指標と方法

本試験は HbA1c 6.5% 以上の 2 型糖尿病患者を従来治療群 1,271 人、強化療法群 1,271 人に割り付けて行う多施設共同、ランダム化比較試験である。症例の選択基準は、2 型糖尿病 (HbA1c \geq 6.5%) に加えて、高血圧 (降圧薬服用中の場合: 血圧 \geq 130/80 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 $<$ 5.8%), 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、運動量など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。

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 (図 1)。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、更にステップ 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。

J-DOIT3 のプロトコールは食事・運動療法を重視したうえで、幾つかの段階を踏んで緩徐に血糖値を下げていくものであり、また低血糖を起こしにくいピオグリタゾンを用いることによりインスリン抵抗性を改善させ、インスリン使用量を少なくできるように作成されている。

3. J-DOIT3 と糖尿病性細小血管合併症

上述のように J-DOIT3 は大血管合併症の抑制に関する研究であるため、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' となっている。しかしながら糖尿病治療の目的として、細小血管合併症の抑制は当然重要であり、また近年、慢性腎臓病