

図6 糖尿病診療ガイドラインの様式

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 (JDS値) (%)	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	6.5 ~ 8.0未満		160以上
食後2時間血糖値 (mg/dL)	80 ~ 140未満	140 ~ 180未満	130 ~ 160未満	180 ~ 220未満	220以上

病診療ガイドライン」として学会誌に発表した¹⁴⁾。

その後、扱う領域を拡げるとともに新たな文献を追加し、2004年に書籍として刊行されたものが「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (初版)」である¹⁵⁾。さらに2007年、ついで2010年にそれぞれ改訂版が刊行された。今後とも日本糖尿病学会の診療ガイドライン策定に関する委員会によって定期的な改訂作業が継続される予定である。

ガイドラインにおける文献レベルの評価では、臨床研究のプロトコルの良否と症例数が重視され、とくに複数のRCTをまとめたメタアナリシスに最も高い評価が与えられる。なおグレードづけ (推奨の強さ) においては、RCTが計画どおり忠実に実施されたかどうかなどの点についても吟味されている。RCTは通常、特定の条件に合致する症例の集団を対象として行われることや、多くは欧米で行われたものであることに留意する必要がある。RCTで得られた結論を日常臨床で眼前の患者にそのまま適用できるかどうかは慎重に判断しなければならない。また、あまりにも自明の事項に関してはRCTによる評価は行われなため、「コンセンサス」によって評価される。したがってグレードづけにおいて、コンセンサスは文献のレベルに劣るものではないことにも留意されたい。

これらの様式と特徴を^{図6}に示した。

糖尿病診療ガイドライン・血糖コントロール目標

糖尿病診療において、血糖コントロールの目標は重要なテーマであるが、これについて「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」では、「血糖コントロールの指標と評価」に関する表を掲載している (^{表2})。この表に示された優・良・可 (不十分・不良)・不可の区分、ならびにこれに対応するHbA1c、空腹時血糖値、食後2時間血糖値は、日本における糖尿病の血糖コントロールの指標として広く用いられている。

細小血管症の発症予防や進展抑制のためには「良」または「優」の領域を目指すことが望ましいとされている。血糖コントロールが「不可」とは、細小血管症への進展の危険が大きい状態であり、治療法の再検討を含めてなんらかのアクションを起こす必要がある場合を指す。また、血糖コントロールが「可」とは、「不可」に述べたような治療法の変更を要する状態では必ずしもないが、それまでの治療の徹底により「良」あるいはそれ以上に向けて、改善の努力を行うべき領域で

表3 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値) ≥ 6.5% (全国81施設で2542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)

あるとされている。

海外の糖尿病診療ガイドライン

米国糖尿病学会は1994年に“Standards of care for diabetes”を発表し、以降毎年改訂を加えている¹⁶⁾。欧州糖尿病学会も欧州心臓学会議と共同で、2007年にガイドライン“Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary”を発表した¹⁷⁾。さらに国際糖尿病連合も2005年に“Global Guideline for Type 2 Diabetes”を発表している¹⁸⁾。ガイドライン間の差異などについては他稿に詳しい¹⁹⁾ため、ここでは割愛する。

先述のACCORD試験などの結果を受けて、厳格な血糖コントロールに対する懸念が生じた際に、米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会が共同で次のような声明を出したことは記憶に新しい。それによれば、「細小血管症を阻止するにはHbA1c (NGSP値) 7%未満を目標とする。また、大血管症を阻止するためにHbA1c (NGSP値) 7%未満を目標することは合理的であり、患者背景を勘案してこれよりもさらに厳しい、あるいは穏やかな目標値を設定することが適切である」とされている^{20,21)}。HbA1c(NGSP値) 7%はHbA1c(JDS値) 6.6%に相当し²²⁾、目指すべき血糖コントロールの指標を「良」もしくは「優」とする、日本の基本的な考えと合致するものである。

進行中の臨床試験

このように、糖尿病については多くのエビデンスの集積があり、それをまとめたガイドラインも容易に参照することが可能となってきた。その一方で、依然として課題も多く残されている。なかでも新たな知見が待たれているのが、「どのような症例」に対し、「どのような治療」を用いて、「どこまでの血糖コントロール」を目指すか、という点である。

この課題に対して新たなエビデンスを得るべく、現在日本で Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases (J-DOIT3) が行われている²³⁾。全国81施設が参加するこの試験は、2542例を強化療法群と従来治療群に割りつけ、今まさに進行中である。エンドポイントや試験実施期間も含め、本試験の概要を表3にまとめた。

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。対象は2型糖尿病で、高血圧と脂質代謝異常の少なくとも一方を有する者となっている。強化療法群では最近のエビデンスも踏まえつつ、チアグリジン誘導体、ACE阻害薬またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ストロングスタチンを中心に、HbA1c (JDS値) 5.8%未満、血圧 120/75 mmHg未満、LDLコレステロール 80 mg/dL未満(冠動脈性心疾患の既往がある場合は70 mg/dL未満)といった、現行のガイドラインよりも厳しい目標を掲げている。一方で、従来治療群の治療内容およびコントロール目標については、現行の糖尿病治療ガイドに従うこととした(表4)。

強化療法群ではそれだけでなく、生活習慣への介入(頻回の栄養指導、ライフコーダー貸し出しなど)や、血糖や血圧の自己管理(自己血糖測定器と血圧計の貸し出しなど)を重視し、低血糖や体重増加をきたさないよう、また安全に試験を進められるよう、工夫がなされている。

Steno-2試験と比較しても、より多くの症例数で、より厳しい管理目標を掲げ、また治療戦略や生活習慣への介入にも独自色を打ちだしており、世界的にも類をみない大規模臨床試験といっても過言ではない。

本試験は開始後5年目に入ったが、各危険因子のコントロールや、低血糖など有害事象の発生を含め、今のところ順調に経過している。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いえよう。

表4 J-DOIT3の治療内容とコントロール目標

治療目標	強化療法群	従来治療群
血糖	HbA1c (JDS値) 5.8%未満(TZD誘導体ベース)	HbA1c (JDS値) 6.5%未満
血圧	血圧 120/75 mmHg未満(ARB/ACEIベース)	血圧 130/80 mmHg未満
脂質	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)(ストロングスタチンベース)	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 120 mg/dL 未満	150 mg/dL 未満
	HDL コレステロール 40 mg/dL 以上	—

おわりに

糖尿病の治療を考えるうえで、良好な血糖コントロールを得ることが重要であり、なおかつ発症初期に介入を行うこと、そして血圧および脂質も含めた包括的な治療を行うことの必要性が示されている。また最近になって、低血糖や体重増加をきたさない糖尿病治療が重要である可能性が示唆され、注目を集めている。

その一方、正常血糖に近い水準まで血糖コントロールを行うことは、本当に有益か、その効果は長期的に持続するのか否かについては、いまだに明らかでない。これに関しては、糖尿病の罹患期間や合併症の有無といった患者背景にも左右される可能性があり、注意深く検討する必要がある。

血糖コントロール目標に関する今後の関心は、「一律に」どこまで行うか、ではなく、「個々の症例に応じて」「どのように」進めていくべきか、へと移っていくものと予想される。さらなる研究の進展と知見の集積を期待したい。

文献

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- Holman RR *et al.*, *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577-89.
- Gaede P *et al.*, *N Engl J Med*. 2003; 348: 383-93.
- Gaede P *et al.*, *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91.
- Khaw KT *et al.*, *BMJ*. 2001; 322: 15-8.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
- Bonds DE *et al.*, *BMJ*. 2010; 340: b4909.
- ADVANCE Collaborative Group, *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
- Duckworth W *et al.*, VADT Investigators, *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.
- 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2010. 南江堂, 2010.
- 日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂, 2010.
- 日本糖尿病対策推進会議 編, 糖尿病治療のエッセンス2010-2011. 文光堂, 2010.
- 福井次矢・吉田雅博・山口直人 編, Minds 診療ガイドライン作成の手引き2007. 医学書院, 2007 (<http://minds4.jcqh.or.jp/minds/glg/glg.pdf>).
- 厚生省医療技術評価総合研究事業「科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドラインの策定に関する研究」班, 糖尿病. 2002; 45(Suppl 1): 2-75.
- 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. 南江堂, 2004.
- American Diabetes Association, *Diabetes Care*. 2011; 34 Suppl 1: S11-61.
- Rydén L *et al.*, *Eur Heart J*. 2007; 28: 88-136.
- Global Guideline for Type 2 Diabetes (<http://idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>).
- 能登 洋・野田光彦, 糖尿病診療ガイドライン・レビュー (http://minds.jcqh.or.jp/stc/0004/4/0004_G0000077_T0003027.html).
- Nathan DM *et al.*, *Diabetes Care*. 2009; 32: 193-203.
- Nathan DM *et al.*, *Diabetologia*. 2009; 52: 17-30.

- 柏木厚典 他, 糖尿病. 2009; 52: 811-8.
- Yazaki Y *et al.*, *Nat Med*. 2006; 12: 73-4.

Profile

笹子敬洋 (ささこ たかよし)
 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 特任助教
 1978年 生まれ。2003年 東京大学医学部卒業。2005年 東京大学医学部 糖尿病・代謝内科入局。2009年 東京大学大学院 医学系研究科 博士課程修了。同年 東京大学保健・健康推進本部 助教を経て、2011年より現職。

高本偉碩 (たかもと いせき)
 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 特任助教
 1975年 生まれ。1999年 東京大学医学部卒業。2001年 東京大学医学部 糖尿病・代謝内科入局。2006年 東京大学大学院 医学系研究科 博士課程修了。2007年 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 リサーチレジデントを経て、2010年より現職。

植木浩二郎 (うえき こうじろう)
 東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 准教授
 1960年 生まれ。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 特任助教授を経て、2007年より現職。

J-DOIT3

笹子敬洋 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

門脇 孝 (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授)

■はじめに

2型糖尿病の治療において、血糖コントロールの改善が血管合併症を減少させることが示されてきた一方、生理的レベルに近い厳格なコントロールをめざす治療の有効性については、見解の一致をみていない。またアジア人における血糖コントロールと血管合併症予防についても、十分なエビデンスが得られていない。

このような現状を背景に、J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases, 「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」、ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00300976) はわが国において、厚生労働省の戦略研究として開始された^{1, 2)}。これは日本人で2型糖尿病の合併症を30%削減することを目標に掲げた大規模臨床試験であり、開始から5年以上が経過した今も進行中である。

■本試験の概要

対象は40～69歳の2型糖尿病で、HbA1c (JDS値、以下同じ) 6.5%以上であり、高血圧、または脂質代謝異常、あるいはその両者を合併した症例である。

1次エンドポイントは心筋梗塞、冠動脈イベント、脳卒中、脳血管イベント、死亡の複合エンドポイントであり、2次エンドポイントは心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれか、ならびに腎症の発症・増悪、下肢血管イベント、網膜症の発症・増悪となっている。

全国81施設が参加し、2,542例が登録され、強化療法群と従来治療群にランダムに割り付けられ

た。登録期間は約2.5年であり、その後の追跡期間は約4年である。

強化療法群では、血糖値のHbA1c 5.8%未満をはじめ、血圧、脂質、および体重についても厳格な治療目標が定められている。一方で従来治療群の治療は、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿って行われる(図1A)。

■本試験の治療戦略

本試験の強化療法における治療戦略の一つの特徴は、血管合併症予防のエビデンスが示されている薬剤を中心に据えた点である。血糖値についてはTZD (チアゾリジン誘導体)、血圧についてはACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬とARB (angiotensin II receptor blocker)、脂質についてはいわゆるストロングスタチンがこれにあたる。特に糖尿病の治療においては、厳格な血糖コントロールと低血糖の回避の両立が重要と考えられており、その意味でもTZDの担う役割は大きいと期待されている。

また、3～6ヵ月という区切られた期間のなかで管理目標を達成できているかの評価を繰り返し、達成できていなければ段階的に治療を強化していく、というのも特徴である(図1B)。

さらに本試験の強化療法では、生活習慣の改善にも注力している。血糖や血圧の自己管理のため、自己血糖測定器と血圧計を貸し出すほか、運動量測定のためのライフコーダーの貸し出しも行われる。また頻回の栄養指導や専用教材の配布も定められており、このような生活習慣への介入は低血糖の回避に加え、体重増加の予防に対しても有効であると期待される。

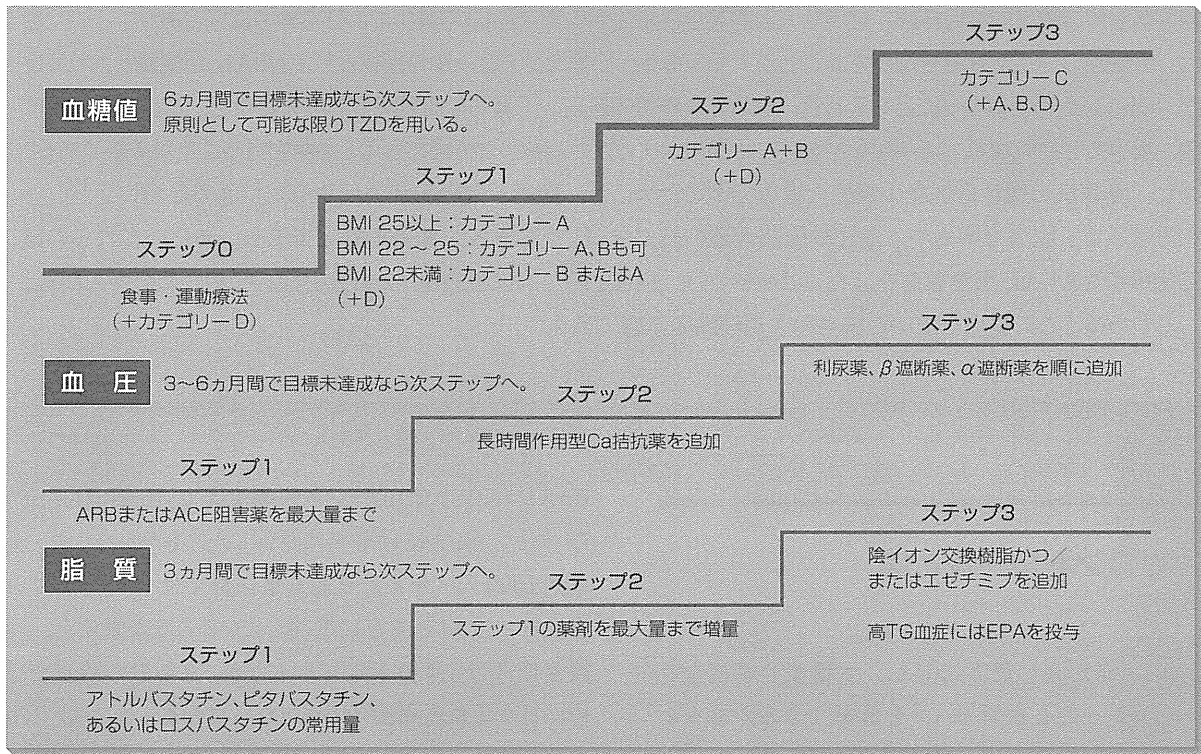
図1 J-DOIT3の概要と治療戦略

A 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(JDS値) \geq 6.5% (2,542例, 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1,271例	従来治療群1,271例
血糖値	HbA1c(JDS値) < 5.8%	HbA1c(JDS値) < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL (*LDL-C < 70mg/dL)	LDL-C < 120mg/dL (*LDL-C < 100mg/dL)
体重	BMI \leq 22	BMI \leq 24

*虚血性心疾患の既往

B J-DOIT3強化療法群の治療



<血糖値の治療薬の分類>カテゴリーA: TZD, BG, GLP-1受容体作動薬、カテゴリーB: SU, グリニド、カテゴリーC: インスリン、カテゴリーD: α -GI, DPP-4阻害薬

■まとめ

本試験は2,500例を越える症例を対象に、生理的レベルに近い厳しい管理目標、エビデンスのある薬剤を中心とした段階的な薬物治療、積極的な生活習慣への介入、といった独自色を打ち出す、世界的

にも類をみない大規模臨床試験である。追跡期間は2013年までの予定であり、今後の糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験として、その結果に大いに注目したい。

文献

1) Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases (J-DOIT3). (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00300976>)

2) Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. Nat Med 2006; 12: 73-4.

1

特集 血糖値の把握と正常化を目指して

血糖正常化への挑戦 ：これまでとJ-DOIT3

岡崎由希子¹⁾，植木浩二郎²⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科

2) 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授

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

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

厳格血糖コントロールとは

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

それどころか、ACCORD試験では、強化療法群で

HbA1c(NGSP値)6.4%、従来療法群でHbA1c(NGSP値)7.4%と、HbA1cは著明に改善したにもかかわらず、死亡率が1000人・年あたり従来療法群では11に対して強化療法群では14と有意に増加していることが判明し、平均観察期間は5年の予定であったが、3年半の時点で血糖値に対する強化療法は中止となってしまった。ACCORD試験のプロトコ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も考えられる。

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

表1 3つの大規模臨床試験のプロフィールと結果(文献1~3)

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
	強化療法	従来療法	強化療法	従来療法	強化療法	従来療法
症例数(人)	10251		11140		1791	
平均観察期間(年)	3.5		5		6.3	
平均年齢(歳)	62.2		66		60.4	
平均罹病期間(年)	10		8		11.5	
2次予防の比率(%)	35		32		40	
HbA1c(NGSP値)(前)(%)	8.1		7.5		9.5	
HbA1c(NGSP値)(目標)(%)	<6.0	7~7.9	<6.5	各国基準	<6.0	8~9
HbA1c(NGSP値)(後)(%)	6.4	7.5	6.5	7.3	6.9	8.4
心血管病変	10%減少(p=0.16)		6%減少(p=0.32)		13%減少(p=0.13)	
細小血管症	発表予定		14%減少(p=0.01)		変化なし	
死亡	22%増加(p=0.04)		7%減少(p=0.28)		7%増加(p=0.61)	
重篤低血糖(%)	16.2	5.1	2.7	1.5	21.1	9.7
体重変化	+3.5 kg 27.8% (>10 kg)	+0.4 kg	-0.1 kg	-1.0 kg	+8.2 kg	+4.1 kg
インスリン(%)	77.3	55.4	40.5	24.1	85	70

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

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

現在日本では、全国81の施設が参加し、2型糖尿病の

大血管障害を血糖値・血圧・脂質の統合的な介入によって減少させることを目指したJ-DOIT3試験が行われている。強化療法群の目標HbA1c(JDS値)は5.8%であるが、重篤な低血糖はほとんど起こっていない。

J-DOIT3とは

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT) は厚生労働省が策定した「健康フロンティア戦略」の大規模臨床研究のひとつであり、「2型糖尿病発症予防のための介入試験：J-DOIT1」, 「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究：J-DOIT2」, および「2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験：J-DOIT3」の3つの研究から成っている(図1)。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) を始めとするこれまでの大規模臨床試験から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた^{6,8)}。しかし大血管合併症に関しては、UKPDSやその他の試験でも、血糖値の改善が心筋梗塞や脳卒中などの抑制につながっていないのが実情であった。そこで血糖値、血圧、脂質に統合的に強力に介入する強化療法が、従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れること

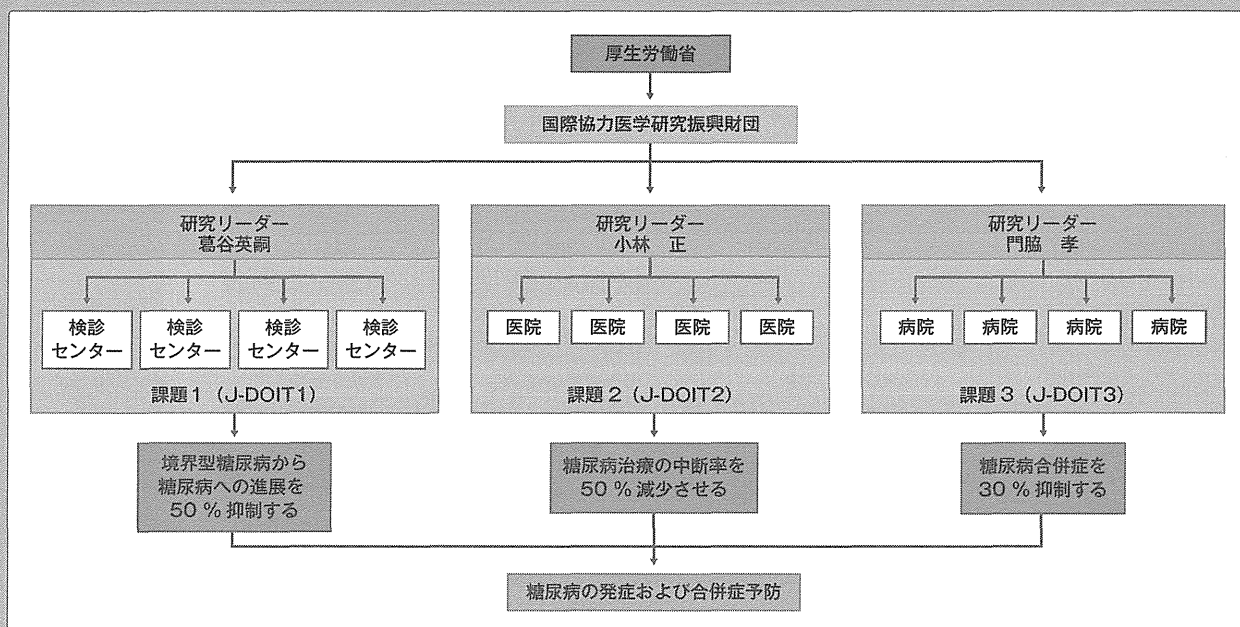


図1 糖尿病予防のための戦略研究

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

J-DOIT3における治療の指標と方法

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

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

生活習慣を改善しても各目標値に達しない患者には，段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては，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。また日本でも，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が可能となっている。

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

表2 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3概要

A 対象およびエンドポイントなど

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45～69歳) HbA1c (JDS値) ≥ 6.5 % (n=2542, 初発予防89 %, 再発予防11 %)
1次エンドポイント	心筋梗塞, 冠動脈イベント, 脳卒中, 脳血管イベント, 死亡
2次エンドポイント	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生, 腎症の発症・増悪, 下肢血管イベント, 網膜症の発症・増悪
試験実施機関	登録期間2.5年, 追跡期間は登録終了後4年

B 治療目標

治療目標	強化療法群 (n=1271)	従来療法群 (n=1271)
血糖値	HbA1c (JDS値) < 5.8 % (TZD誘導体ベース)	HbA1c (JDS値) < 6.5 %
血圧	< 120/75 mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dl (*LDL-C < 70 mg/dl) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dl (*LDL-C < 100 mg/dl)

*冠動脈疾患の既往

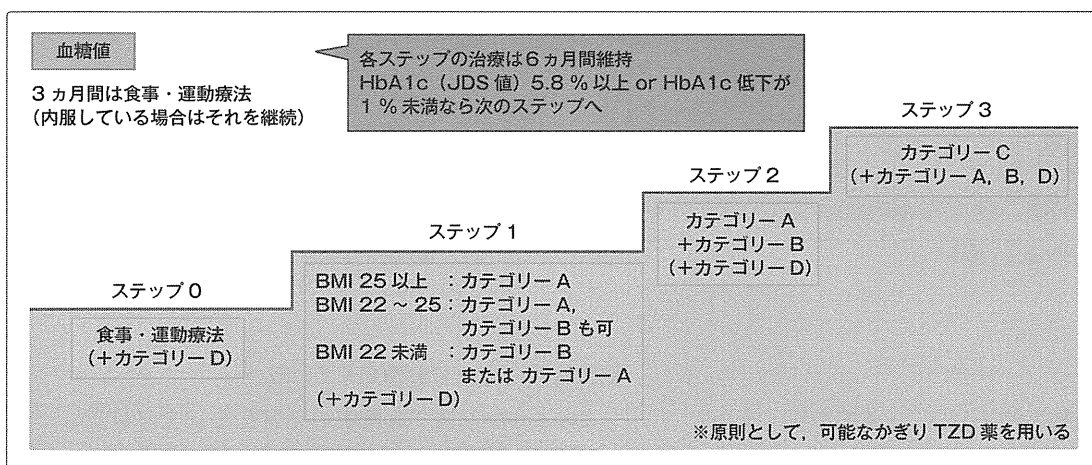


図2 強化療法群の治療概要：血糖値

治療薬の分類
 カテゴリー A：TZD (チアゾリジン薬), BG (ビグアナイド薬), GLP-1 受容体作動薬
 カテゴリー B：SU薬, グリニド薬
 カテゴリー C：インスリン
 カテゴリー D： α -GI (α グルコシダーゼ阻害薬), DPP-4 阻害薬

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

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

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

血糖値の正常化を目指して

J-DOIT3の血糖治療のプロトコルは, 食事・運動療

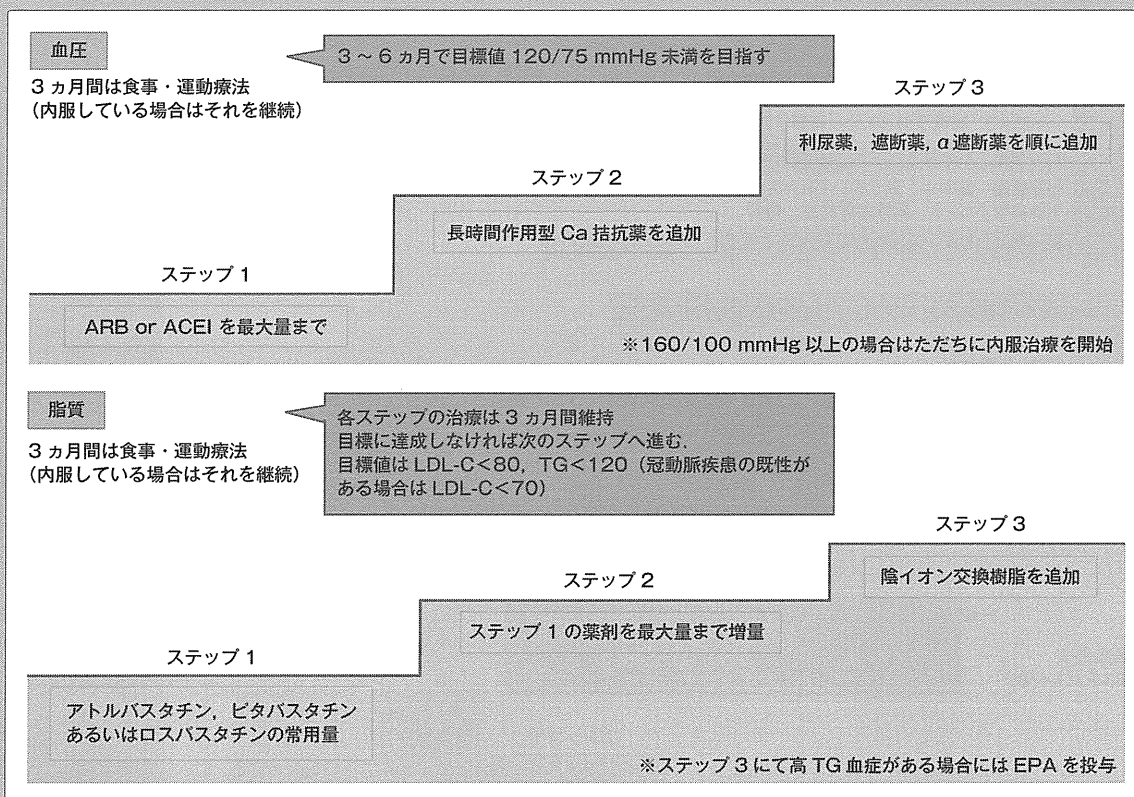


図3 強化療法群の治療概要：血圧・脂質

ほとんど認めていない。

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

参加施設の方々をお願いしている。

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

文献

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

Profile

岡崎由希子 (おかざき ゆきこ)

1998年 千葉大学 医学部 卒業
2009年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 助教,
現在に至る (J-DOIT3 研究事務局 所属)

植木浩二郎 (うえき こうじろう)

1987年 東京大学 医学部 医学科 卒業
1989年 東京大学 医学部 第三内科 入局
1997～2003年 ハーバード大学 ジョスリン糖尿病センター 留学
2004年 東京大学大学院 医学系研究科 21世紀COE 特任助教
2007年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 准教授, 現在に至る (J-DOIT3 研究事務局長)

特集/変貌する糖尿病治療

大規模臨床試験から示された 糖尿病治療の考え方

岡崎 由希子 植木 浩二郎

はじめに

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

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

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

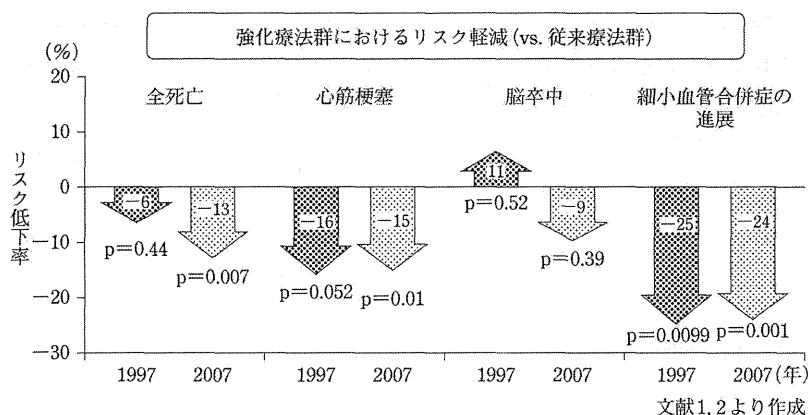
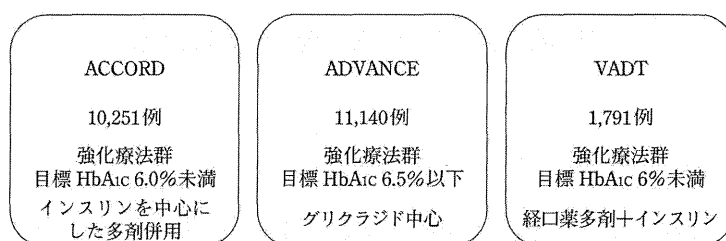


図 1 早期の積極的な血糖コントロールが合併症抑制につながる



	ACCORD		ADVANCE		VADT	
大血管症	10%減少 (p=0.16)		6%減少 (p=0.32)		13%減少 (p=0.13)	
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 強化27.8% (>10kg)	+0.4kg	-0.1kg	-1.0kg	+8.2kg	+4.1kg
インスリン使用	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

文献3, 4, 5より作成

図 2

上昇させる治療では、血糖コントロールの大血管症に対する抑制効果が明らかになるには、比較的長い年数が必要である、という2つのことを示唆しているように思われる。

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

ACCORDの強化療法では重篤な低血糖を経験した患者が16.2%、体重が10kg以上増加した人は27.8%も存在し、インスリンの使用量が多すぎて高インスリン血症になっていた可能性が考えられる。低血糖は交感神経の緊張を介して致死的な不整脈や急性冠症候群を引き起こすことが知られており、肥満による動脈硬化促進とあわせて、強化療法群において総死亡が増加した一因であるとも考えられる。また、VADTでも

強化療法群では21.1%に重症低血糖が発生し、平均体重は8.2kg増加していることが、有意ではないものの強化療法群で7%総死亡が増加している一因になっていた可能性がある。

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

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

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

Steno-2 スタディは症例数が160人の小規模な試験である。現在我が国では、81施設2,542人の体制で2型糖尿病の大血管症を血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって減少させることを目指したJ-DOIT3試験が行われている。強化療法群の目標HbA_{1c} (JDS値)は5.8%未満であるが、3つの大規模臨床試験と異なりほとんど重篤な低血糖は起こっていない。これまでの大規模臨床試験では証明されなかった血糖厳格コントロールによる心血管症抑制効果が示される可能性も大いに期待されている。

References

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131): 837-853, 1998.
- 2) Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., Neil, H. A.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 359(15): 1577-1589, 2008.
- 3) Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R. P. et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358(24): 2545-2559, 2008.
- 4) Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J. et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358(24): 2560-2572, 2008.
- 5) Duckworth, W., Abraira, C., Moritz, T. et al.: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 360(2): 129-139, 2009.
- 6) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H. H., Pedersen, O. *N Engl J Med*, 348(5): 383-393, 2003 Jan 30.
- 7) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes: Gaede, P., Lund-Andersen, H., Parving, H. H., Pedersen, O. *N Engl J Med*, 358(6): 580-591, 2008 Feb 7.

Q7

我が国で行われている J-DOIT3 研究の概要について教えてください

回答：東京大学大学院医学系研究科、
糖尿病・代謝内科

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

point

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

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

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

J-DOIT は、「2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1)」, 「かかりつけ医による 2 型糖尿病診療を支援するシステムの有

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

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

Q J-DOIT3 は、何を検証する研究なのでしょうか？

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

試験から、血糖値のコントロールにより、その発症や進展が抑制されることが明らかにされていますが、大血管合併症を抑制する有効な治療法は、世界的にみても未だに確立されていません。

J-DOIT3 は、血糖値・血圧・脂質を強力に

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

に優れるか否かを検証することを目標とした試験です。

Q J-DOIT3 の主要な評価項目を教えてください

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

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

Q J-DOIT3 には、どのような患者が参加しているのでしょうか？

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

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

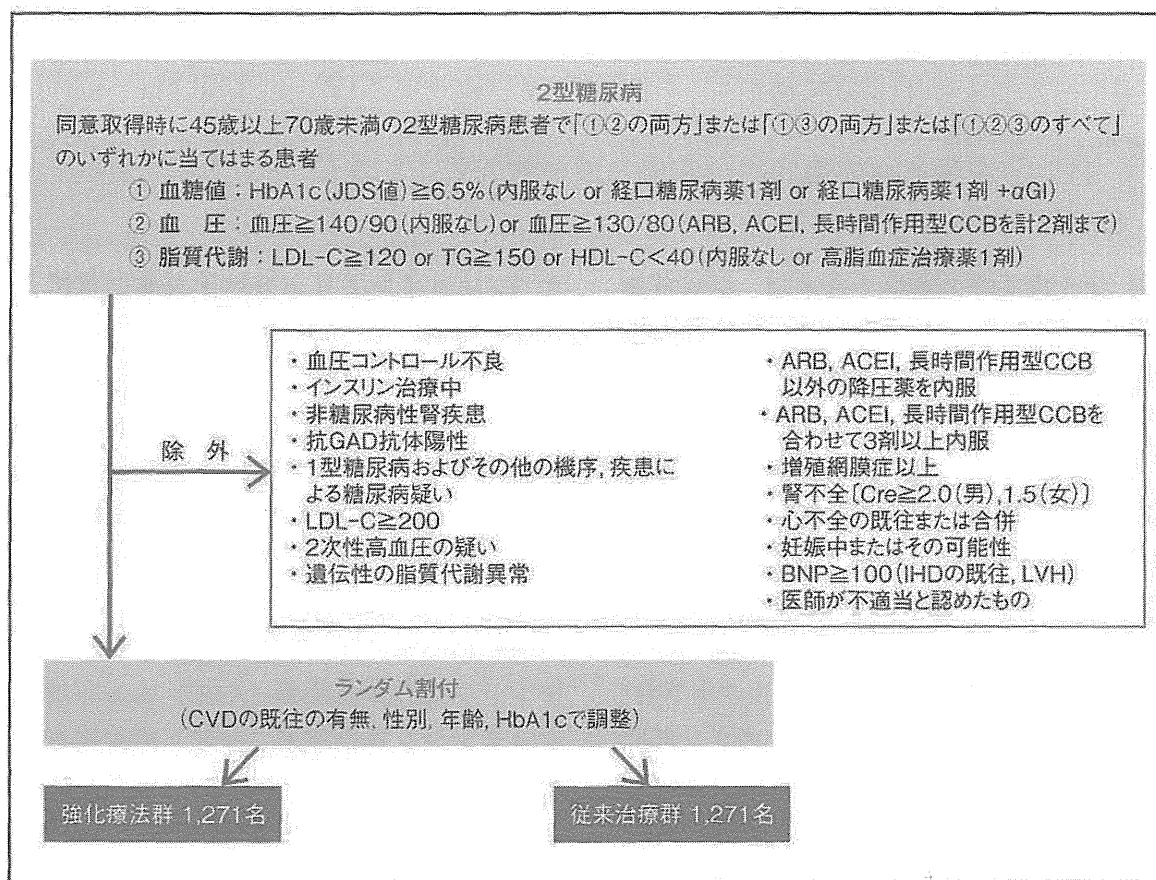


図1 J-DOIT3 患者割付の概要



強化療法群と従来治療群のコントロール目標を教えてください



従来治療群の各パラメーターの目標値は、日本糖尿病学会が定めている目標値と同じ値になります(表1)。一方、強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、

血糖値 (HbA1c<5.8%)、血圧 <120/75 mmHg、脂質 (LDL-C<80 mg/dL、HDL-C \geq 40 mg/dL、TG<120 mg/dL) という厳しい目標値となっています。

表1 治療の目標値

治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,271)
血糖	HbA1c (JDS 値)<5.8% (TZD 誘導体ベース)	HbA1c (JDS 値)<6.5%
血圧	<120/75 mmHg (ARB/ACEI ベース)	<130/80 mmHg
脂質	LDL-C<80 mg/dL (*LDL-C<70 mg/dL) (ストロングスタチンベース) HDL-C \geq 40 mg/dL TG<120 mg/dL	LDL-C<120 mg/dL (*LDL-C<100 mg/dL) TG<150 mg/dL

*冠動脈疾患の既往



強化療法群と従来治療群の治療方法を教えてください



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

生活習慣を改善しても各目標値に達しない症例には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療が行われます(図2)。

血糖値に関しては、ステップ1ではBMI (body mass index) に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にチアゾリジン薬 (TZD) を、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し、目標に達しない場合にはステップ2とし

てTZDとインスリン分泌促進薬が併用されます。それでも目標に達しない場合には、ステップ3としてインスリン療法が開始されます。 α グルコシダーゼ阻害薬 (α GI)、DPP-4阻害薬はどのステップでも使用可能であり、GLP-1受容体作動薬は肥満がある場合において、使用が推奨されています(ステップ3は除く)。

血圧に関しては、ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) あるいはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を最大用量まで投与し、目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬 (CCB) を追加し、さらにステップ3ではその他の降圧薬が投与されます。

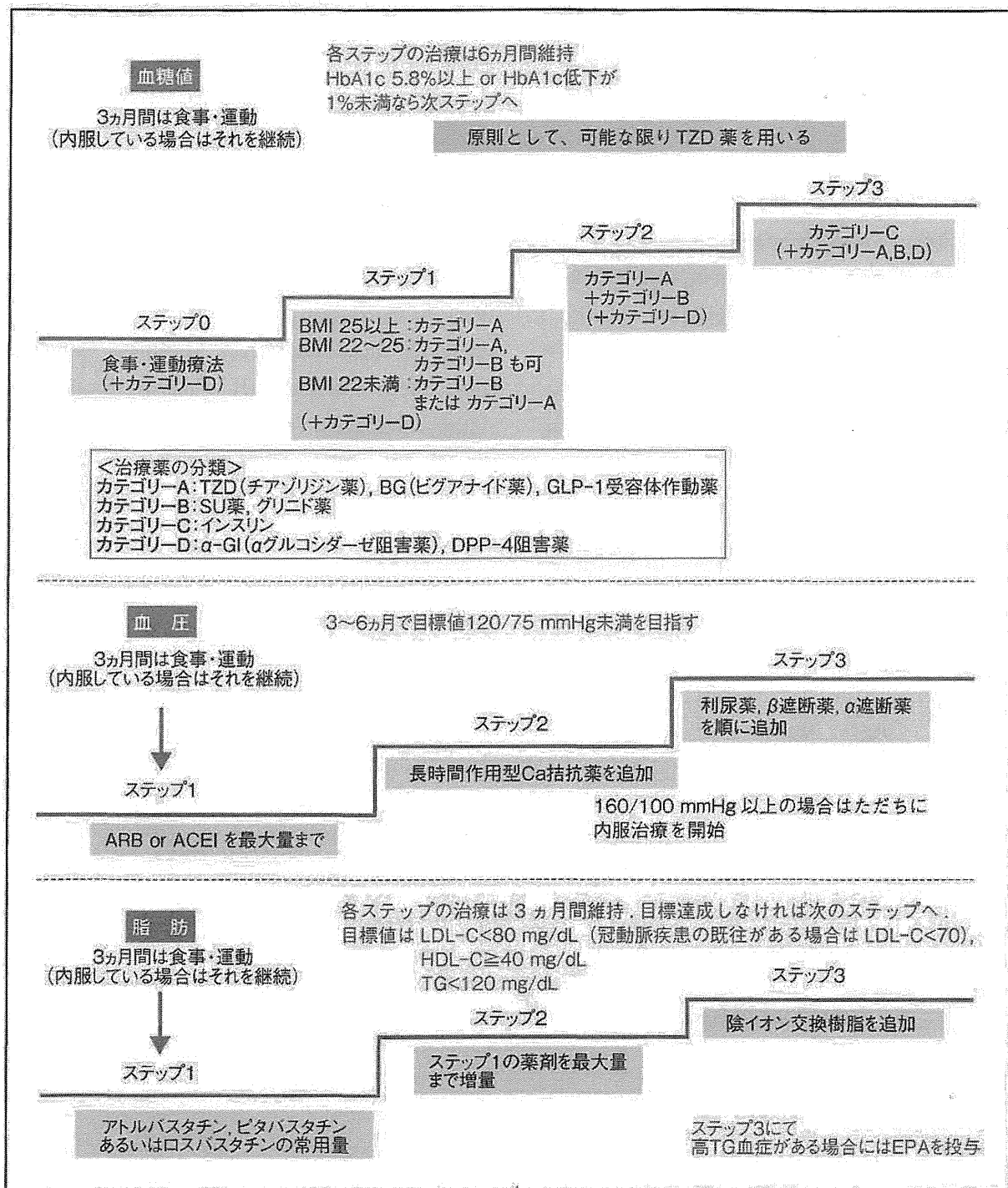


図2 強化療法群の治療概要

脂質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂・エゼチミブが追加投与

されます。

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

好なコントロールが得られています。
従来治療群は日本糖尿病学会のガイドライ

ンに基づいて、担当医師が適切な治療法を行うこととなっています。

Q J-DOIT3 と同じような研究は、他にはあるのでしょうか？

A 2003年に発表された Steno-2 study¹⁾ は、微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者160人において、高血糖、高血圧、脂質代謝異常などの各危険因子に対する複合的な強化治療が、血管合併症の発症・増悪を抑制することを示した、初の多因子介入臨床試験です。危険因子を複合的に厳格にコントロールすることで、大血管症、細小血管症がほぼ半減できたという結果でした。

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

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

これらの経緯からも、J-DOIT3の結果が注目されています。

[文 献]

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

大血管障害抑制の視点からみた チアゾリジン薬

Thiazolidines and prevention of cardiovascular diseases

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

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科／准教授*／教授**

Summary

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

Key words

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

はじめに

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

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

1 チアゾリジン薬の開発

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

泌を増加させる¹⁾。

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

2 ピオグリタゾンによる大血管障害抑制効果

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

1. PROactive試験

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

(冠動脈疾患、脳卒中、閉塞性動脈硬化症)の既往を有する症例であった。

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

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

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

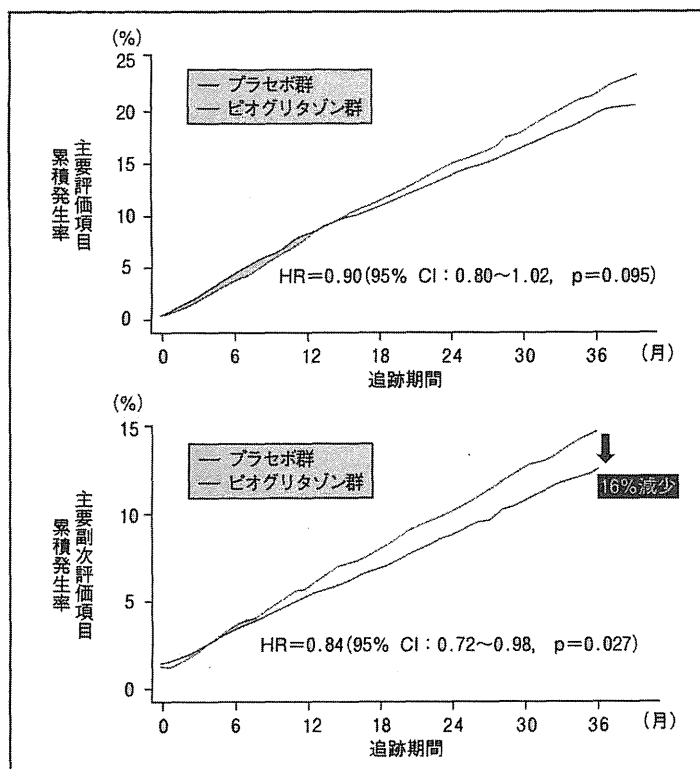


図1 PROactive試験の結果