



綿田 裕孝 先生

順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌学教授

門脇 臓器保護を重要視する循環器・腎臓内科医の視点は大変重要なことであり、私たち糖尿病専門医もこれを学ぶべきだと思います。しかし、現状では膵β細胞の保護作用に関するエビデンスが少なく、臨床的な検査指標などもなかなか満足できるものがないため、今後の研究開発に期待をしたいと思います。また、以前は循環器内科や腎臓内科の先生方のほうが低血糖の回避を重要視しながら治療していたように思います。低血糖のリスクが多少あってもHbA1cの値をコントロールすることが糖尿病専門医の治療の考え方でした。この考え方が、ACCORD試験、ADVANCE試験、VADT試験などのエビデンスによって一変され、特に低血糖と体重増加を回避しながら良質なHbA1c値をコントロールする流れになりました。この変化が特に糖尿病専門医には徹底されているということが今回のアンケート調査の結果から確認されました。

リスクとベネフィットのバランスを
考慮しながら、チアゾリジン薬、
ビグアナイド薬、DPP-4阻害薬を選択

門脇 続いて、Q4「心血管イベント発症抑制に影響を及ぼす糖尿病治療薬は？（複数回答可）」という設

問です。血糖値とは独立した心血管イベント抑制作用が期待できる糖尿病治療薬について選択してもらいました。全体の65.2%がチアゾリジン薬を選択し、56.5%がDPP-4阻害薬を選択していました。また、ビグアナイド薬やα-GI薬については40.0%弱の回答率でした。なお、DPP-4阻害薬に対する回答率は、循環器・腎臓内科医の75.0%に対して糖尿病専門医は39.1%と両者に大きな差がありました。綿田先生は、これらをどのように解釈しますか。

綿田 糖尿病治療薬の中で、心血管イベント抑制効果が臨床試験で示唆されている薬剤の代表がチアゾリジン薬です。チアゾリジン薬であるピオグリタゾンを用いて2型糖尿病患者における心血管イベントの発症を検討したPROactive試験の結果エビデンスとして報告されています。このエビデンスによりチアゾリジン薬への回答率が高かったと思われます。しかし、Q2の心血管イベント発症抑制を目的とする第一選択薬に対する回答では、チアゾリジン薬への選択は約40.0%でした。これは、チアゾリジン薬はHbA1c値とは独立した心血管イベント発症抑制効果も期待できる反面、体重増加の懸念などあり積極的には使いつらいというのが現状ではないでしょうか。

門脇 DPP-4阻害薬への回答率が高い理由についてはいかがですか。

綿田 まだ基礎研究のレベルではありますが、世界中からDPP-4阻害薬の心血管イベント発症抑制作用やそのメカニズムなどの研究が数多く報告されつつあります。これがDPP-4阻害薬への回答に影響しているものと思います。しかし、DPP-4阻害薬というのは、低血糖や体重増加を起こすことなくHbA1c値をコントロールできることが重要な点で、HbA1c値とは独立した心血管イベント発症抑制作用については、まだ結論は出せないと思います。

門脇 戸邊先生は、心血管イベント発症抑制のため

にどの糖尿病治療薬を選択しますか。

戸邊 綿田先生からのお話の通り、チアゾリジン薬がエビデンスのある唯一の糖尿病治療薬です。しかし、このPROactive試験は心血管イベントの既往のある2型糖尿病患者を対象とした試験ですので、心血管イベントの一次予防に関してはデータがありません。このため、チアゾリジン薬を一次予防の目的に使用する場合は、心血管イベント発症のリスクが高い症例に対しては体重増加に注意しながら使用するよう考えるべきと思います。そうでない症例の一次予防にはビグアナイド薬を第一選択薬として使用を検討します。

門脇 私もHbA1c値とは独立した心血管イベント抑制効果がある薬剤はチアゾリジン薬だと思います。アディポネクチンを増加させる糖尿病治療薬であり、抗炎症作用についても明らかにされています。ただし、体重増加や中高年女性の骨量減少への懸念なども指摘されており、実際にはリスクとベネフィットのバランスを考慮しながらチアゾリジン薬を選択する必要があります。DPP-4阻害薬については、今後の研究成果に期待したいと思います。

今の議論にも関係しますが、次はQ5「心血管イベント発症抑制を目指す場合の組み合わせは？（複数回答可）」という設問です。全体的には「DPP-4阻害薬+ビグアナイド薬」の回答率が58.7%と最も高く、次に「DPP-4阻害薬+チアゾリジン薬」の45.7%、「ビグアナイド薬+チアゾリジン薬」の32.6%と続きました。糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医の回答を比較すると、循環器・腎臓内科医の方が「DPP-4阻害薬+チアゾリジン薬」への回答率が高いことが特徴でした。戸邊先生はどのような組み合わせを推奨しますか。

戸邊 低血糖や体重増加の回避という観点からビグアナイド薬と α -GIをしっかりと使い、インスリン分泌の低下があればDPP-4阻害薬を追加投与する

ような薬物療法が効果的だと思います。ただし、 α -GI薬は食前服用が条件となり服用アドヒアランスの問題があるため、ビグアナイド薬とDPP-4阻害薬の組み合わせが推奨されると思います。

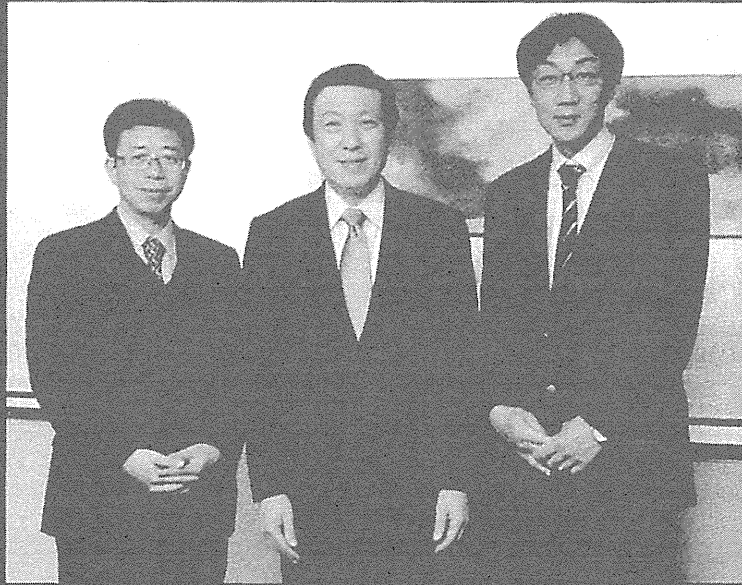
門脇 驚いたことに、糖尿病専門医はSU薬の入った組み合わせに対する選択はゼロでした。綿田先生はこれをどのように評価しますか。

綿田 SU薬使用中の低血糖については、ほぼ全員の糖尿病専門医が経験していることだと思います。しかし、SU薬は決して不要ではなく、患者さんによっては必要不可欠なケースもありますので、完全に排除することはできないと思います。

患者個々の状態に応じた幅広い リスクファクター管理が重要

門脇 心血管イベント発症抑制のためには、血糖値のみならず他のリスクファクターの管理も重要です。戸邊先生から他のリスクファクター管理を含め、今後の課題についてご意見をいただきたいと思います。

戸邊 微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者を対象とし、HbA1c、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、中性脂肪を厳格にコントロールしながら心血管イベントの発症抑制効果を検討したSteno-2試験において、心血管イベント発症抑制には血糖よりも脂質や血圧の改善が大きく関与するのではないかとの結果が得られました。これにより、2型糖尿病における心血管イベントの発症抑制にはHbA1cのほかにも、LDLコレステロール、HDLコレステロール、収縮期血圧などの複数のリスクファクターを視野に入れて管理することが重要とされています。また、糖尿病にもいろいろなステージがありますが、どのステージでどのリスクファクターが心血管イベント発症に強く関与しているのかについては一定した見解は得られておらず、今後の検討課題の1つ



だと思います。たとえば、糖尿病の初期には食後高血糖、高インスリン血症、肥満、炎症、アディポネクチンの低下などいくつかのリスクファクターが生じますが、これらの中でその後の動脈硬化進行に最も関与するのはどのリスクファクターなのかをしっかりと調べる必要があります。

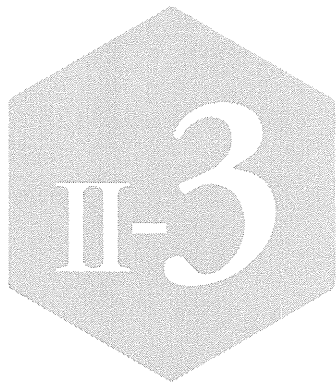
門脇 綿田先生は今後の課題について、どのように考えますか。

綿田 糖尿病がいかに心血管イベントのリスクとなるかを検討するために実施されたFinnish試験の結果から、心筋梗塞の既往があることと同程度に糖尿病は心血管イベントのリスクになることが明らかになっています。しかし、このリスクの程度は個々の患者さんによってまちまちです。このため、個々の患者さんの現在の動脈硬化の状態を階層化し、HbA1c、LDLコレステロール、血圧など各々のリスクファクターの管理目標値を定める必要があると思います。現在私たちは、頸動脈のIMTなどを使って心血管イベントのリスクを層別化しようと試みています。このように非侵襲的にかつ専門技術がなるべく要らないよう

な検査を取り入れることで、治療効果のみならず医療経済効果にも期待ができると考えています。

門脇 現在、糖尿病治療の新しい指標づくりを目的とし、約2,500人を対象とした大規模臨床試験「J-DOIT3」がわが国で実施されています。世界でも類をみない大規模な糖尿病合併症抑制のための研究で、これによって心血管イベント発症抑制のためにはどのリスクファクターの管理が重要であるかが明らかにされると期待しています。糖尿病治療薬の効果についても有用な情報が入手できる可能性があります。

今回は、心血管イベント発症抑制を目的とした糖尿病治療薬について討議していただきました。アンケート調査の結果をみていると、現在の日本糖尿病学会やADA/EASDが提唱する新しい考え方がよく浸透されており、大変心強い印象を受けました。この討議内容が読者の先生方の日常診療のお役にたてることを願ってやみません。戸邊先生、綿田先生、ありがとうございました。



特集 糖尿病性合併症を考慮した高血圧治療

II. 糖尿病患者の高血圧治療計画と降圧目標

日本のエビデンス2： J-DOIT3 研究

原口美貴子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

糖尿病は、インスリン作用の不足に基づく慢性の高血糖状態を主徴とする代謝症候群である。罹病期間が長期になると糖尿病特有のさまざまな血管合併症を引き起こし、細小血管障害として神経障害、網膜症、腎症が、また大血管障害として心筋梗塞、脳梗塞、下肢閉塞性動脈硬化症などが発症する。

2007年に行われた厚生労働省の国民健康・栄養調査によれば、日本における糖尿病が強く疑われる人(HbA1c [NGSP, 以下同] > 6.5%)は約890万人、可能性を否定できない予備軍は1320万人(6.0% < HbA1c < 6.5%)、計2210万人と急速に増加しており、全人口の約17%を占める。また、糖尿病性腎症による人工透析の導入は年間約1万3000人、網膜症による失明は年間約3500人と推定されている。こうした国内の現状からも、日本人における糖尿病に対する適切な治療戦略の確立は急務である。

2004年5月、厚生労働省は、国民の健康寿命を伸ばすことを目標に、2005年からの10ヵ年戦略『健康フロンティア戦略』を策定した。その一環として始まったのが、糖尿病の発症予防および進展抑制を目標とした大規模臨床研究Japan Diabetes Outcome Intervention trial (J-DOIT)である。

J-DOITは、2型糖尿病発症予防のための介入試験：J-DOIT1と、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つの研究からなる¹⁾。本稿では、J-DOIT3の背景や試験方法について概説する。

J-DOIT3試験の背景：過去の大規模臨床試験結果から²⁾

久山町研究によれば、糖尿病は心筋梗塞、脳卒中などの大血管障害を約3倍に増加させ、高血圧や脂質代謝異常を合併した場合には発症リスクがさらに上昇する。致命的合併症である心血管イベントを抑制するにあたって適切な管理目標を発見するため、世界各地で多くの大規

模臨床研究が行われてきた。

血糖コントロールと合併症抑制効果 UKPDS33・80, Steno-2

1998年、Lancetに発表された United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS試験)は、英国の新規2型糖尿病患者3867例を、食事・運動療法に加えてSU薬やインスリンを用いて血糖コントロールを行った強化療法群(平均到達HbA1c 7.0%)と、食事・運動療法のみで治療

を行った従来治療群（平均到達HbA1c 7.9%）に分け、10年間追跡した。その結果、強化療法群で細小血管障害は約25%抑制されたが、大血管障害である心筋梗塞の抑制は有意水準には達せず（ $p = 0.052$ ）、また強化療法群で有意に低血糖および体重の増加が認められた（UKPDS33）³⁾。しかし、介入試験終了後に行われた10年間のフォローアップでは、両群のHbA1cはほぼ同等となるも、大血管障害は強化療法群において有意に抑制された（UKPDS80）⁴⁾。

さらに、2003年NEJMに発表されたSteno Type 2 Randomised Study（Steno-2試験）では、微量アルブミン尿を有する2型糖尿病患者160例に対し、血糖値・血圧・脂質など多元的に強化治療を行った群（目標HbA1c < 6.5%、血圧140/85 mmHg、総コレステロール〔TC〕 < 190 mg/dl、トリグリセリド〔TG〕 < 150 mg/dl）と、従来治療群（目標HbA1c < 7.5%、血圧160/95 mmHg、TC < 250 mg/dl、TG < 195 mg/dl）に分け、8年間追跡した。その結果、強化療法群では細小血管障害が約60%、心血管イベントが約50%抑制された⁵⁾。この試験でも、終了後さらに約5年間の追跡調査を行っているが、心血管イベントの抑制効果は持続していた⁶⁾。この結果から、2型糖尿病患者の血糖値・血圧・脂質などを多元的に管理することで、大血管障害を抑制しうることが示された。

これらの試験から、2型糖尿病に対しては血糖値・血圧・脂質などを厳格に管理するほうが望ましいのではないかと（the lower, the better）という考え方が広まった。そして、UKPDSやSteno-2試験の血糖コントロール（HbA1c < 7.0）よりもさらに厳格に管理することで、大血管合併症の抑制効果が得られる可能性について議論されるようになった。その疑問に答えるために行われたのが、ACCORD、ADVANCE、VADT試験である。

ACCORD, VADT, ADVANCE

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes（ACCORD）試験はアメリカおよびカナダの1万251例の2型糖尿病患者を強化療法群（目標HbA1c < 6.0%）と従

来治療群（目標HbA1c 7～7.9%）に分けて追跡した研究であり、強化療法群で平均到達HbA1c < 6.4%と、きわめて厳格な血糖管理を達成した。しかし、目標達成にむけてインスリン頻回注射の積極的な導入が推奨され、強化療法群では77.3%にインスリン治療を導入したところ、16.2%が重篤な低血糖発作をきたし、また体重は平均3.5 kg増加した。その結果、強化療法群では心血管イベントが10%抑制されたものの有意差はなく、かわりに死亡率が22%有意に上昇し、委員会の勧告により研究は早期中止となった⁷⁾。その後のサブ解析で、両群ともに重篤な低血糖発作による死亡リスクの増大が示された⁸⁾。

VA Diabetes Trial（VADT試験）は、アメリカの退役軍人1791名の2型糖尿病患者を強化療法群（目標HbA1c < 6.0%）と従来治療群（目標HbA1cは各国基準）に分けて6.3年追跡している。この試験も85%に対してインスリン治療を行ったところ、21%に重篤な低血糖が発症し、体重が平均8.2 kg増加した。その結果、心血管イベントは13%抑制され、死亡率は7%上昇したが、どちらも有意差を認めなかった⁹⁾。

これらの試験に対し、Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation（ADVANCE）試験は目標値をHbA1c < 6.5%とやや緩やかに設定し、グリクラジドを治療の中心に置いた。その結果、インスリン使用は40.5%とやや低率となり、重篤な低血糖の発症も2.7%と抑制された。結果、心血管イベントは6%抑制され、死亡率も7%減少したが、どちらも有意差は認めなかった¹⁰⁾。

これら3つの試験は、どれも罹病期間8～10年程度の2型糖尿病患者を対象とし、血糖値・血圧・脂質の厳格な多元的管理を行い、さらに主要評価項目を大血管合併症の抑制においた点が共通している。また、いずれの試験も強化治療による心血管イベントの有意な抑制効果を示すことはできなかった。しかし、大血管合併症は「減少傾向」であり、より長期の追跡調査を行うことで大血管合併症の抑制効果が示される可能性を残した。

前向き無作為大規模臨床試験の背景および結果の比較(文献3, 12~14より作成)

	UKPDS		PROactive		ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	4620		5238		10251		11140		1791	
平均観察期間(年)	10.1		2.9		3.5		5.0		5.6	
平均年齢(歳)	53		62		62		66		60	
平均罹病期間(年)	<1		8		10		8		12	
2次予防(%)	-		100		35		32		40	
HbA1c(%, 前)	7.1		7.9		8.3		7.5		9.5	
	強化群	従来群	強化群	従来群	強化群	従来群	強化群	従来群	強化群	従来群
HbA1c(目標)	FBS < 6 mmol/l	FBS < 15 mmol/l	-	-	< 6.0 %	7 ~ 7.9 %	< 6.5 %	各国基準	< 6.0 %	8 ~ 8.9 %
HbA1c(%, 最終)	7.0	7.9	7.0	7.6	6.4	7.5	6.3	7.0	6.9	8.5
到達血圧(mmHg)	-	-	-	-	126/67	127/68	136/74	138/74	127/68	125/69
重症低血糖(%)	1.3	0.7	0.7	0.4	16.2	5.1	2.7	1.5	21.2	9.9
体重変化(kg)	従来群に比べて強化群で+3.1		+3.6	-0.4	+3.5	+0.4	-0.1	-1.0	+8.2	+4.1
インスリン	16	38	35.9	46.4	77.3	55.4	40.5	24.1	85	70

HbA1cはすべてNGSP値。

実際に、ACCORD試験では試験中止後、強化療法群を従来治療へ切り替えて当初予定していた5年間追跡を行ったところ、重篤な低血糖発作の頻度は両群で差を認めなくなった。5年後の解析では、死亡リスクは強化群で有意な増加(HR 1.21, p = 0.03)を示し続けているが、非致死性心筋梗塞もまた、強化群で有意な減少を示した(HR 0.79, p = 0.01)¹¹⁾。

2009年、これらの臨床研究を含むメタ解析がLancetに発表された。各試験の背景および結果の概要を示す(図3.12-14)。このメタ解析からは、強化療法群においてHbA1cは-0.9%改善し、さらに心血管イベントは15%有意に抑制されたが(図3.15)、死亡率の抑制には至っていないことが示されている(図3.16)¹²⁾。

血圧コントロールと合併症抑制効果

それでは、血圧の管理目標についてはどうだろうか。以下の大規模臨床試験から、血糖値と同様に興味深い結果が報告されている。

UKPDS38

1998年に発表されたUKPDS38では、UKPDS被験者の一部から、高血圧を有する2型糖尿病患者1148例を強化療法群(目標血圧150/85 mmHg未満、平均到達血圧144/82 mmHg)と従来治療群(目標180/105 mmHg未満、平均到達血圧154/87 mmHg)に割りつけ、

強化療法群にはACE阻害薬またはβ遮断薬を、従来治療群はこれらの薬剤以外を用いて降圧し、8.4年間追跡した。その結果、強化治療群において、糖尿病関連死は32%、細小血管障害は37%、脳卒中は44%、いずれも有意に抑制された。心筋梗塞は21%抑制されたが、有意ではなかった(UKPDS38)¹⁵⁾。

本試験の登録開始は1987年であるが、当時の従来群の目標値が200/105 mmHg(1992年に180/105 mmHgへ変更)であったことから、血圧コントロールに対する当時の認識の低さがうかがえる。この結果は、糖尿病患者の大血管合併症に血圧コントロールが与える影響の大きさを如実に示し、少なくとも140/80 mmHg未満を目標とした降圧が望ましいことが明らかになった。

2002年には、血圧と死亡率に関する61の前向き試験のメタ解析が発表され、115/75 mmHg未満までは、血圧が低下すればするほど死亡率が低下するという結果が報告された¹⁶⁾。これにより、血圧の管理目標も“the lower, the better”ではないかという議論が高まった。

ACCORD-BP, ADVANCE

2009年に報告されたAction to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD-BP)試験は、ACCORD被験者のうち、高血圧を有する患者の一部を強化療法群(目標収縮期血圧<120 mmHg、平均到達血圧119/64 mmHg)および従来治療群(目標収縮期血圧<140

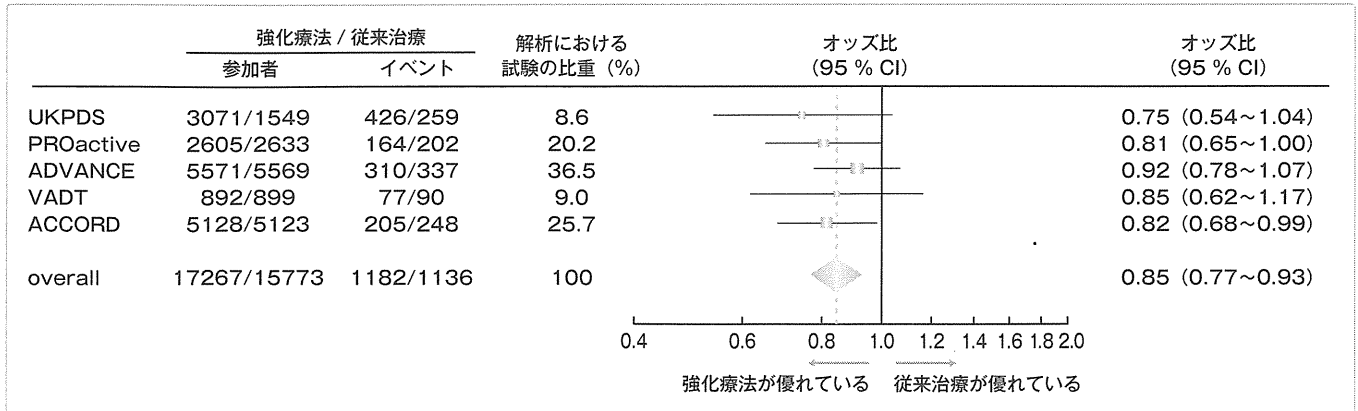


図12 2型糖尿病の大規模臨床試験における強化療法群の心血管イベント抑制効果：メタ解析(文献12)

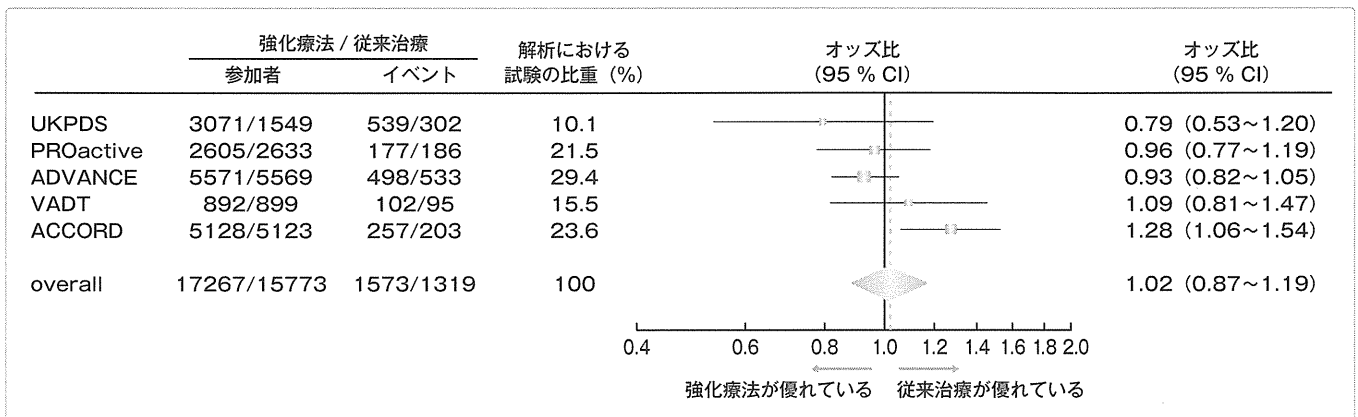


図13 2型糖尿病の大規模臨床試験における強化療法群の死亡率抑制効果：メタ解析(文献12)

mmHg, 平均到達血圧134/71 mmHg)に分け, 4.7年追跡した。この試験は, 強化療法群で120 mmHg未満を達成した初めての試験として意義深い。結果, 1次エンドポイントである心血管イベントの発症に差は認めなかったが, 2次エンドポイントである脳卒中の発生率は強化療法群で有意に抑制された。また, 副作用としての低血圧, 高カリウム血症, さらに血清クレアチニンの有意な上昇およびeGFRの有意な低下を認めた¹⁷⁾。

また, ADVANCE試験では心血管リスクの高い患者1万1140例をペリンドプリル・インダパミド合剤群とプラセボ群に割りつけ, 4.3年間追跡した。その結果, 合剤群ではプラセボ群に比べて収縮期血圧が平均5.6 mmHg, 拡張期血圧が平均2.2 mmHg低下したが, 目標到達血圧を規定しなかったため, 両群ともに到達血圧は約135/75 mmHgであった。しかし, 合剤群で心血管死は有意に抑制され(RR 0.82, p = 0.03), また全死亡も抑制された(RR 0.86, p = 0.03)。心血管イベントおよび細小血管イ

ベントは抑制される傾向(8~9%)であったが, 有意ではなかった¹⁸⁾。

2013年1月, 米国糖尿病学会(ADA)はこれらの結果をもとに, 厳格な降圧による患者へのベネフィットが限定的であるとして, 糖尿病患者の降圧目標を130/80 mmHg未満から140/80 mmHg未満に緩和した¹⁹⁾。

しかし, 糖尿病患者における血圧の管理目標は本当に“the lower, the better”ではないのだろうか。2011年, Circulationにおいて, 2型糖尿病患者の降圧目標について検討したメタ解析が報告されている。収縮期血圧135 mmHg未満を達成した強化療法群, および140 mmHg未満を達成した従来治療群を有する, 前向きランダム化並行群間比較試験(13試験, 3万7736例)をメタ解析したところ, 厳格管理群では死亡率が10%, 脳卒中は17%抑制されていた。とくに130 mmHg未満を達成した群では, 脳卒中が47%有意に抑制された。しかし, 心, 腎, 網膜

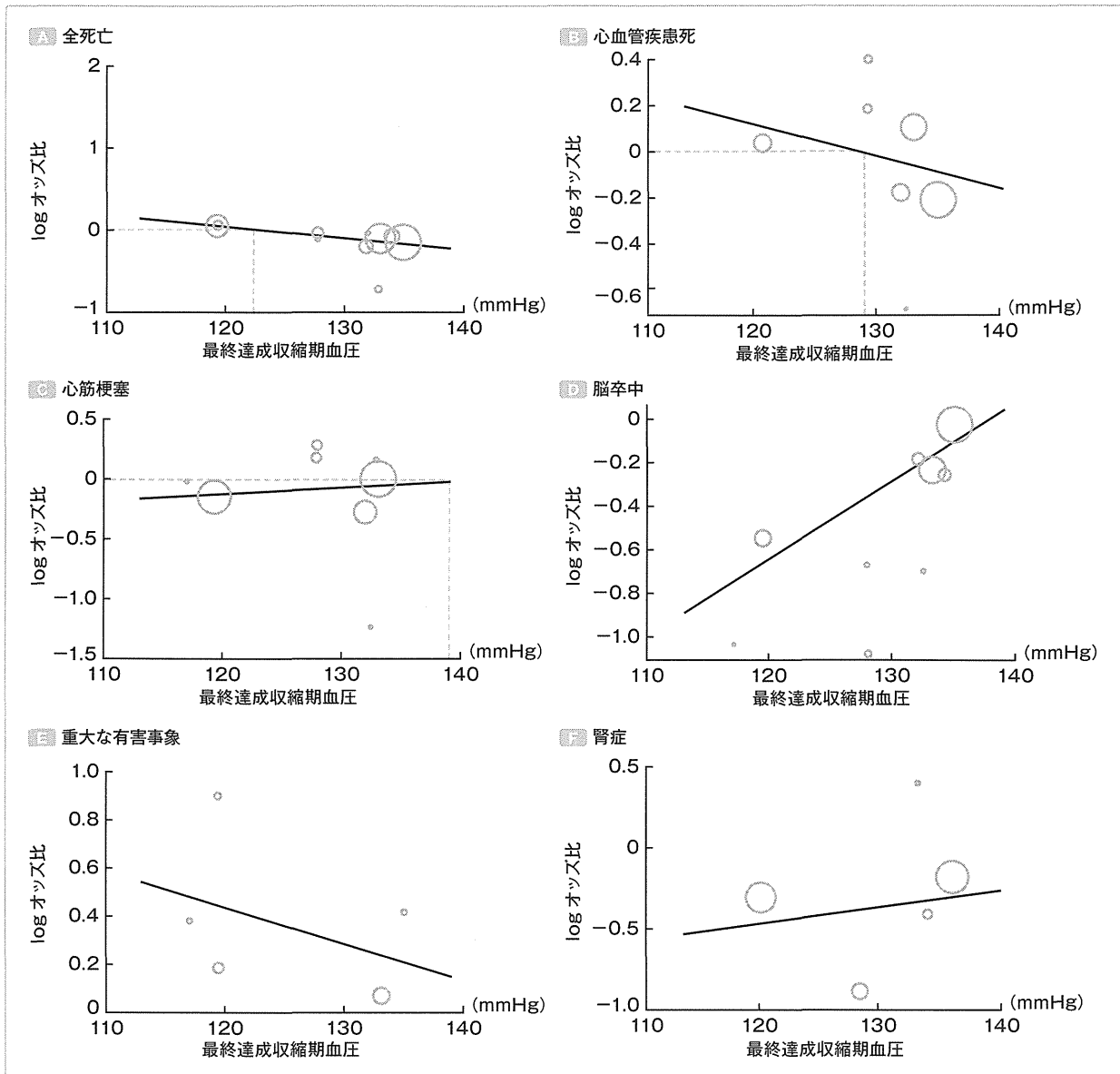


図3 最終達成収縮期血圧と各イベントのオッズ比との関係(文献20)
最終達成収縮期血圧(強化療法群)と、(A)全死因死亡率、(B)心血管死亡率、(C)心筋梗塞、(D)脳卒中、(E)重篤な有害事象、および(F)腎症におけるlogオッズ比。円のサイズは、各試験の重みを表す。

イベントの有意な抑制効果は認められず、代わりに重篤な有害事象が40%増加した。

図3は、本メタ解析における強化療法群の最終達成収縮期血圧と(A)全死因死亡率、(B)心血管死亡率、(C)心筋梗塞、(D)脳卒中、(E)重篤な有害事象、および(F)腎症におけるlogオッズ比を示したものであるが、収縮期血圧を改善させることで、(C)心筋梗塞や(F)腎症に比べ、(D)の脳卒中が明らかに抑制されているのがわかる²⁰⁾。

また、ADVANCE試験の腎イベントに焦点を当てたサブ解析でも“the lower, the better”を支持するデータが示

されている。ペリンドプリル・インダパミド合剤群では、微量アルブミン尿の新規発症が21% (HR 0.79, $p < 0.0001$)、蛋白尿の新規発症が31% (HR 0.69, $p < 0.01$)、有意に抑制された。さらに、到達収縮期血圧が低ければ低いほど、腎イベントは直線的に減少した(図3)²¹⁾。

これらの結果をまとめると、血圧の管理目標において、脳卒中および腎イベント発症抑制については“the lower, the better”の可能性が高いが、心血管イベント抑制については現時点の段階で十分なベネフィットが示されていない。さらに、血糖値と同様、厳格な降圧によって重篤な

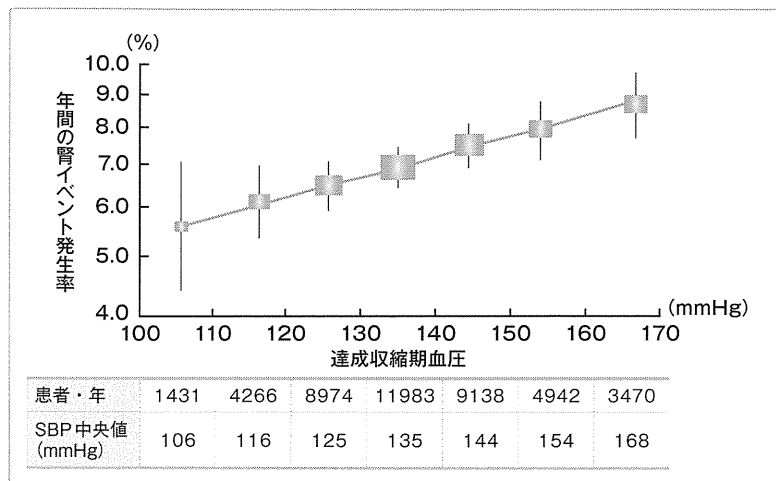


図22 達成収縮期血圧と年間腎イベント発症率(文献21)

副作用が増加することが指摘されている。

このように、糖尿病患者における大血管合併症の抑制という目的を達成するための血糖値・血圧の管理目標については、多くの示唆に富む研究結果が報告されているものの、いまだ結論が出ていないのが現状である。J-DOIT3試験はこれらの試験に続く、血糖値・血圧・脂質の厳格な管理による心血管イベント抑制効果を検討する大規模臨床試験として、その結果に注目が寄せられている。

次項では、J-DOIT3試験の目的および方法について概説する。

J-DOIT3試験：目的と方法²²⁾

Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases (J-DOIT3)は、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である。この試験より、強化療法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証することが目的である。

対象患者

対象は45歳以上70歳未満の、高血圧または脂質異常

症を合併している2型糖尿病患者である。インスリン使用中の患者、腎不全や非糖尿病性腎疾患を有する者、遺伝性脂質代謝異常やLDL-コレステロールが異常高値(LDL \geq 200 mg/dl)の者、3剤以上の降圧薬を内服する者、増殖網膜症を有する者は除外した。症例登録は2006年6月～2009年3月に行われ、日本全国81施設で計2542例が登録された。被験者は脳血管疾患(CVD)の既往の有無、年齢、性別、HbA1cで調整され、強化療法群と従来治療群に各1271例ずつランダムに振り分けられた。

主要評価項目

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」とした。また、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」とした。

治療目標

強化療法群および従来治療群の治療目標を示す(表22)。J-DOIT3試験では、基本的な食事・運動療法の指導はもちろん、減量、節酒、禁煙指導など、生活習慣の改善を重視しており、個々の被験者にきめ細やかな指導を行っている。

表32 J-DOIT3試験：強化療法群および従来治療群の治療目標(文献22)

		強化療法群の目標値	従来治療群の目標値
生活習慣	減量	BMI ≤ 22	BMI ≤ 24
	食事	総エネルギー量を厳格に管理する (BMI 25以上では25 kcal/kg, BMI 25未満では27 kcal/kg). 総エネルギー中の脂肪割合は25%以下, コレステロール摂取量は300 mg/日以下. 食塩摂取量は6 g/日以下. 節酒・禁煙を徹底.	糖尿病診療ガイドラインに従う.
	運動	1回あたり15～30分の歩行を1日2回以上行う.	糖尿病診療ガイドラインに従う.
血糖値(HbA1c [NGSP], %)		< 6.2	< 6.9
血圧(mmHg)		SBP < 120かつDBP < 75	SBP < 130かつDBP < 80
脂質		LDL-C < 80 mg/dl* 中性脂肪 < 120 mg/dl HDL-C ≥ 40 mg/dl ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合はLDL-C < 70 mg/dl*	LDL-C < 120 mg/dl 中性脂肪 < 150 mg/dl ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合はLDL-C < 100 mg/dl

*中性脂肪が150 mg/dl以上の場合には, non-HDL-C (=総コレステロール-HDL-C) で評価し, 目標値をnon-HDL-C < 110 mg/dlとする. ただし, 冠動脈疾患の既往がある場合はnon-HDL-C < 100 mg/dl.

食事・運動療法

食事療法については, 強化療法群で試験登録後1, 3, 6, 12ヵ月後, その後は6ヵ月ごとに管理栄養士による指導が実施されている. 食事は総エネルギー量で管理され, BMI > 25以上では25 kcal/kg, BMI < 25では27 kcal/kgとした. 脂肪割合は25%未満, コレステロール摂取量300 mg未満, 食塩摂取量7 g以下に設定した. 間食・夜食は禁止し, 禁煙指導および節酒を徹底(日本酒換算で1日1合以下), さらに受診時に飲酒量の報告を義務づけた. 体重はBMI ≤ 22を目標に減量を徹底した.

運動療法については, 登録時全員に加速度計を貸与した. 原則運動は毎日行い, 1回あたり15～30分の歩行を1日2回以上とした. さらに, 毎日の消費カロリーおよび歩数の報告を義務づけた.

これらの食事・運動・減量・禁煙の目標達成のため, 強化療法群では生活習慣改善のためのコアカリキュラムを実施した.

血糖コントロール

血糖コントロールは, 強化療法群でHbA1c < 6.2%を目標としており, これはACCORD, VADT (HbA1c < 6.0%), ADVANCE (HbA1c < 6.5%) とほぼ同等である. 治療方針は食事・運動療法から開始するが, 目標に達しない場合はαグルコシダーゼ阻害薬, DPP-4阻害薬のいずれかまたは併用してもよい(ステップ0). 3ヵ月以内に

目標に到達しない場合, 被験者の登録時BMIに応じて経口薬を開始する. BMI > 25の場合は, 心血管イベント抑制作用が報告されているピオグリタゾン⁵⁾をベースにインスリン抵抗性改善薬(TZD, BG, GLP-1受容体作動薬)から開始するが, BMI < 25の患者では, 病態に応じてインスリン分泌促進薬(SU薬, グリニド)からの開始も可能である.

インスリン抵抗性改善薬またはインスリン分泌促進薬のいずれかを使用している場合, ステップ1となる. インスリン抵抗性改善薬を使用していた患者にインスリン分泌薬を追加した場合, またはインスリン分泌促進薬を使用していた患者にインスリン抵抗性改善薬を追加した場合, ステップ2となる. また, インスリンの使用を開始した場合は, 前のステップによらずステップ3となる. いずれのステップでも, 6ヵ月以内でHbA1cが6.2%未満を達成せず, かつHbA1c低下が1%未満の場合は次のステップに移行する(図5).

血圧コントロール

血圧コントロールについては, 被験者全員に血圧計を貸与した. 目標は, 強化療法群で120/75 mmHg未満, 従来治療群は130/80 mmHg未満であり, 両群ともにADAガイドラインが目標値に掲げる140/80 mmHgを下回る. 強化療法群の目標は, ACCORD-BP試験の目標値とほぼ同等である. 治療にあたっては, まず食事・運動療法を実施し, 3ヵ月間で目標に達しない場合にARBまたはACE阻害薬を第1選択として投与し, 目標に達するまで増量する(ステップ1). 最大量でも目標血圧に到達しない