

▶早期の血糖コントロール

▶Steno-2

▶LDLコレステロール

▶DPP-4阻害薬

が11.0%以上の非常に悪い患者では死亡のハザード比が有意に悪くなるということで、透析患者に関してはHbA1c値を厳格にコントロールしても予後にあまり貢献できないといえよう。つまり、早期の血糖コントロールが重要ということである。

ご存じのとおり、Steno-2は血糖、血圧、脂質に統合的に介入することで、大血管症が53%抑制されたという試験であり、この試験ではアルブミン尿がある患者、つまり腎症2期の患者を集めている(図11)。

そして、表1のようなコントロールを図ったわけだが、HbA1c値については強化療法群で7.9%なので、それほどよくなっていない。コレステロールは非常によく、82mg/dLとなっている。血圧も132/73mmHgとまずまずである。

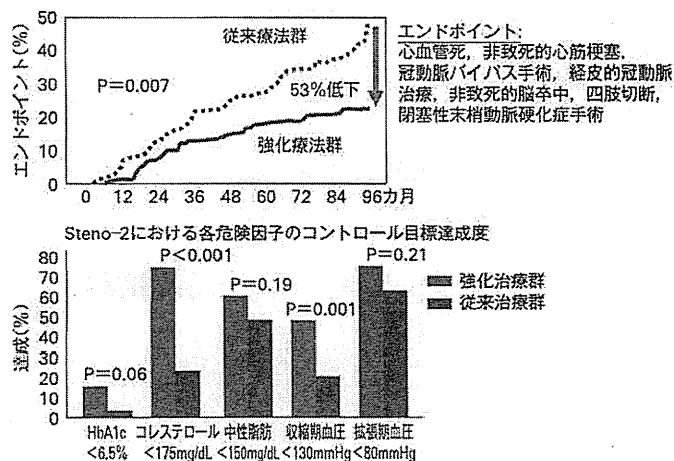
これらの患者において、大血管症リスクの低減にもっとも寄与したのはなにかをUKPDSのリスクエンジンを使ってみると、LDLコレステロールがおよそ7割であった。このことから、当時の治療法では厳格な血糖コントロールをしてもあまりよいことはなかったのかもしれない。あるいは、HbA1c値が7.9%というのもよくなかったのかもしれない(図12)。

当時はチアゾリジン薬も使えなかったため、使用できる薬剤はインスリンとSU薬、メトホルミンということになる。腎機能低下時はインスリン治療が基本だが、やはり低血糖が増加するし、SU薬やメトホルミンは使えなくなる(表2)。

最近ではDPP-4阻害薬が使えるようになり、シタグリプチンで禁忌がとれたので、DPP-4阻害薬7剤はすべて使えるようになった。用量調整をしなければいけないものもあるが、用量調整が必要ないリナグリプチンに関しては1年間で血糖が下がって低血糖は有意にふえなかったというデータもあるので、今後有望かもしれない(図13)。

では、このような患者ではHbA1c値の目標を緩めたほうがよいのかとい

図11 2型糖尿病における多因子介入試験Steno-2



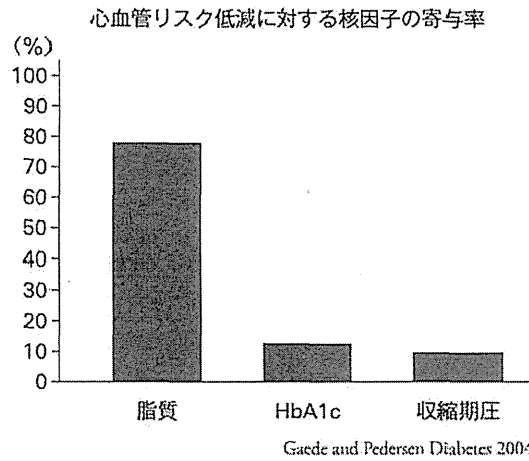
Gaede et al. NEJM 2003

表1 2型糖尿病における多因子介入試験Steno-2における危険因子のコントロール状況

	従来療法群		強化療法群	
	ベースライン	終了時	ベースライン	終了時
HbA1c(%)	8.8	9.0	8.4	7.9
LDLC(mg/dL)	133	120	129	82
血圧(mmHg)	149/86	146/78	146/85	132/73

Gaede et al. NEJM 2003

図12 Steno-2研究では、脂質の改善が心血管リスクの低減に最も寄与していた



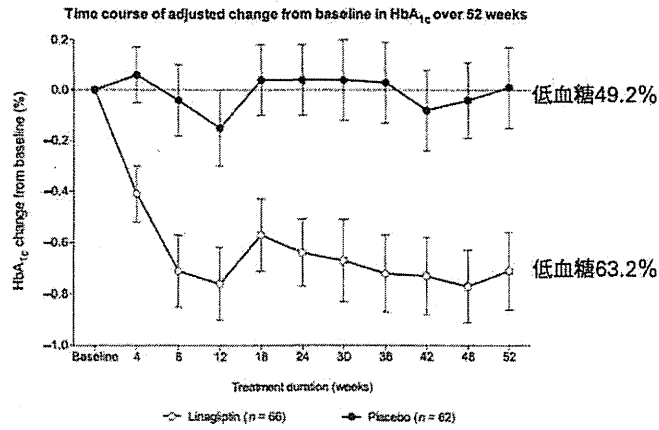
セミナー1

発言2

表2 腎機能低下時における糖尿病薬使用の留意事項

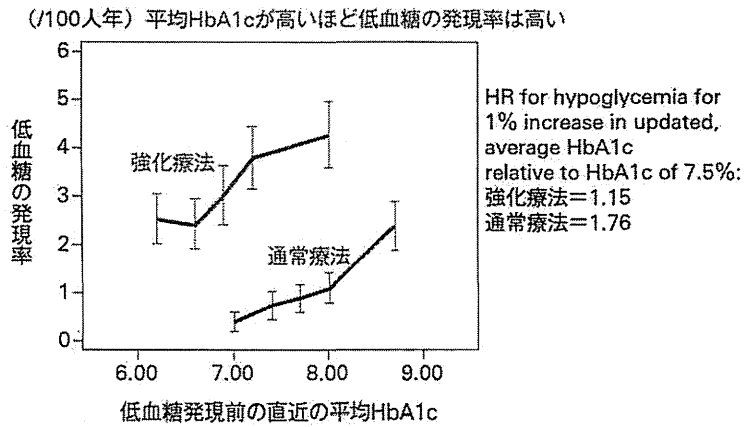
糖尿病薬	腎機能低下時の留意点
インスリン	重度腎機能低下における第一選択(低血糖増加)
SU薬	重度腎機能低下では禁忌
ピグアナイド薬	中等度以上の腎機能低下では禁忌(Cre男性1.3, 女性1.2以上には原則投与しない)
チアゾリジン薬	重度腎機能低下では禁忌(実際は使用されている?)
グリニド	ミチグリニドは使用可能(低血糖増加)
α-グルコシダーゼ阻害薬	重度腎機能低下でも使用可能(低血糖増加の懸念なし)
DPP-4阻害薬	重度腎機能低下で用量調節が必要なものがある
GLP-1受容体作動薬	重度腎機能低下でもリラグルチドは使用可能

図13 重度腎機能障害の2型糖尿病患者でもリナグリプチンによる治療は、低血糖のリスクを有意には増強させなかった



McGill et al. Diabetes care 2013

図14 低血糖発現前の直近の平均HbA1cと低血糖発現率の関係



ACCORD Study Group: ADA 69th Scientific Sessions, 2009, New Orleans, LA.

うことだが、ACCORD試験ではHbA1c値が高い人ほど低血糖を起こしている。これは因果関係が逆で、低血糖を起こさなかったためにコントロールがうまくいったのかもしれないが、ACCORD試験では少なくともHbA1c値がよい人ほど死亡率も低いので、HbA1c値が高いからといって低血糖の恐れがないと思っはいけない(図14)。

まとめると、動脈硬化あるいは腎症が進行した症例においても低血糖の副作用を回避できる薬剤を選択する。これらの場合、HbA1c値の目標を7.0%以上にしなければならないこともあるが、インスリン治療などではHbA1c値が高くても低血糖が生じていることに留意する。今後はインクレチン関連薬などをうまく活用することによって、低血糖を起こさずに良好な血糖コントロールを達成できる可能性が出てきたのではないかと思う。

メタボリックシンドロームを伴う糖尿病の治療

司会 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

出席者 大澤 春彦 愛媛大学大学院医学系研究科糖尿病内科学教授
綿田 裕孝 順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学教授
(五十音順)

メタボリックシンドロームは、内臓肥満、インスリン抵抗性・高血糖、脂質代謝異常、血圧上昇などの動脈硬化性疾患と、2型糖尿病発症のリスク因子が個人的に集積した病態とされている。メタボリックシンドロームに糖尿病が合併すると、たとえ糖尿病が軽症でも他のリスク因子が重積することで心血管イベントの発生リスクが高くなることから、その治療対策は重要となる。一方、最近のインクレチン製剤やSGLT2阻害薬などの登場により、血糖降下薬の選択肢は広がってきている。そこで、本座談会では糖尿病診療の第一人者の先生方をお招きし、アンケート調査の結果をもとに、メタボリックシンドロームを伴う糖尿病の治療について討議していただいた。

大血管障害のリスクファクターの上流にある肥満と内臓脂肪の蓄積

門脇 今回は、メタボリックシンドロームを伴う糖尿病の治療についてのアンケート調査を実施し、任意に抽出された全国の糖尿病専門医26名、循環器内科医23名、腎臓内科医7名の計56名の先生方から回答をいただきました。アンケートの設問は、大血管障害のリスクファクター、肥満や内臓脂肪改善への介入手段、食事療法のポイント、血糖降下薬、降圧薬、脂質異常症治療薬の選択などです。このアンケート調査の結果をもとに、大澤先生と綿田先生からご意見

をいただきながら討議を進めていきたいと思っています。最初は「メタボリックシンドロームを伴う糖尿病の大血管障害のリスクファクターとして最も重要なものは？」という設問です。全体的には、肥満・内臓脂肪蓄積が30%と最も多く、次いで高LDLコレステロール血症23%、高血糖18%、高血圧11%、喫煙9%という回答でしたが、糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医で回答に差がありました。糖尿病専門医は46%が肥満・内臓脂肪蓄積を選択したのに対し、循環器・腎臓内科医の肥満・内臓脂肪蓄積への回答はわずか17%で、最も回答が多かったのは高血糖の27%でした。また喫煙への回答も、循環器・腎臓内科医は

13%が選択したのに対し、糖尿病専門医の回答はわずか4%でした。高LDLコレステロール血症や高血圧への回答には差がありませんでした。この結果について、大澤先生のご意見を伺いたいと思います。

大澤 大半の糖尿病専門医が大血管障害のリスクファクターとして肥満・内臓脂肪蓄積を選んだのに対し、循環器・腎臓内科医は高血糖を最も多く選択したことは意外でした。これは診療方針に差異があるというよりは、単に診療上の意識の違いと捉えるべきではないかと考えます。つまり、糖尿病専門医は糖尿病患者を主に診ているために高血糖は当たり前であり、メタボリックシンドロームの主因である肥満・内臓脂肪蓄積に目を向けたのだと思います。循環器・腎臓内科医は、主に循環器疾患の患者を診療しているため、糖尿病患者に対する血糖コントロールは難しいという意識から、高血糖の回答が多かったのではないのでしょうか。

門脇 綿田先生はどのように考えますか。

綿田 私も大澤先生とほぼ同じように考えています。糖尿病専門医は、肥満や内臓脂肪蓄積、インスリン抵抗性が大血管障害のリスクファクターの上流にあると考えています。一方の循環器・腎臓内科医は、日常診療のなかで最も困難な症例の1つが糖尿病を合併した心疾患であり、糖尿病を何とか治療したいという意識がこのような回答につながったと考えます。

門脇 喫煙に対する回答が循環器・腎臓内科医に多かったことは、どのように捉えますか。

綿田 やはり喫煙が循環器疾患発症のリスクとして大きいものであるという意識が浸透しているためでしょう。事実、循環器専門医として日本循環器学会から認定されるためには、医師自身が禁煙することが必須です。

門脇 このアンケート調査では選択できる回答は1つであるため、糖尿病専門医が喫煙に対する意識が



低いとは言いきれません。しかし、もし日常診療において禁煙指導が十分に徹底されていないようであれば、喫煙に対する意識改革が必要かもしれません。

肥満や内臓脂肪の改善に重要な食事療法と、筋肉量を保持する運動療法

門脇 次は「肥満・内臓脂肪改善のうえで最も重要な介入手段は?」という設問です。全体の64%が食事療法、25%が運動療法という回答で、食事療法と運動療法で約90%の回答を占めました。また、肥満症治療薬、ビグアナイド薬という回答は循環器・腎臓内科医の3%が選択し、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬への回答はありませんでした。また、この設問については、糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医でほぼ同様の回答でした。大澤先生、この結果についてはいかがですか。

大澤 過栄養や運動不足による内臓脂肪の蓄積がメタボリックシンドロームのベースにありますので、肥満・内臓脂肪を改善するには、食事療法と運動療法が最も重要であることは間違いありません。ただし、運動療法をやみくもに始めると危険であり、たとえば初診患者にいきなり運動療法を薦めることは慎重にすべきです。まずは、運動による危険を予防



大澤 春彦 先生
愛媛大学大学院医学系研究科
糖尿病内科学教授

し、また運動の効果を十分に発揮できるための運動処方を作るために、身体各臓器の状態をチェックするメディカルチェックをしっかりと行う必要があります。このため、薦め方としては、まず食事療法を優先した回答が多かったものと考えます。

門脇 綿田先生はどのように考えますか。

綿田 継続的な運動療法は、食事療法と同じように重要だと思います。しかし、食事療法については管理栄養士が食品交換表などを用いて具体的な食事内容を指導していますが、運動療法については具体的な運動メニューを提示していないケースが日常診療において多いことが課題になっています。カロリーを消費させるだけでなく、筋肉の量を維持させながら基礎代謝を増やすような運動療法の中身について、今後具体的に検討をしていく必要があると思います。

門脇 超高齢化社会を迎えるわが国において、最近では骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする高齢者のサルコペニアが注目されています。綿田先生が指摘されたような筋力低下への対応は今後益々重要となってきますね。

綿田 特に、糖尿病患者はサルコペニアのリスクが高くなることが知られています。しかし、まだまだ運動療法の取り組みが十分ではありません。大澤先生からお話がありましたメディカルチェックの重要性を

再認識し、有酸素運動だけでなく筋肉量を保持する運動処方を早急に普及させていくことが重要であると考えます。

総カロリー制限が最優先される 糖尿病患者の食事療法

門脇 3番目の設問は「メタボリックシンドロームの食事療法で最も重要なポイントは?」という内容です。全体の82%が総カロリー制限、12%が炭水化物制限を選択し、その他は4%が脂質制限、2%が塩分制限という回答でした。糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医の回答を比較すると、糖尿病専門医は89%が総カロリー制限、8%が炭水化物制限を選択しているのに対し、循環器・腎臓内科医での総カロリー制限は77%、炭水化物制限は17%の回答であり、循環器・腎臓内科医の炭水化物制限への回答が10%ほど多い結果でした。綿田先生は、総カロリー制限と炭水化物制限についてはどのようにお考えですか。

綿田 総カロリーを制限することで、メタボリックシンドロームの上流にある過栄養を改善することが可能となります。炭水化物制限は結果として総カロリー制限となりますので、回答が意味するところは同じだと考えます。

門脇 大澤先生のご意見はいかがですか。

大澤 炭水化物制限を選択した先生方の意図は、決して極端な低炭水化物ダイエットを薦めるということではなく、炭水化物制限によって総カロリーを制限することにあると思います。また、1問目の設問で、循環器・腎臓内科医は大血管障害のリスクファクターとして高血糖への意識が高いことが示されましたが、このことも循環器・腎臓内科医の炭水化物制限への回答が多いことに関連している可能性も考えられます。

門脇 2013年3月に日本糖尿病学会は、日本人の糖

尿病の食事療法に関する提言を発表しました。これによると、総カロリー摂取量の制限を最優先とし、総カロリー摂取量を制限せずに炭水化物のみを極端に制限して減量を図ることは、現時点では薦められないとしています。また、糖尿病における三大栄養素の推奨摂取比率は、一般的には、炭水化物50～60%(150g/日以上)、たんぱく質20%以下を目安とし、残りを脂質としています。そして、炭水化物の推奨摂取比率は、糖尿病腎症などの合併症の有無や他の栄養素の摂取比率・総カロリー摂取量との関係のなかで、増減させることを考慮してもよいとされています。たとえば、身体活動量が多い場合には、炭水化物の摂取比率を60%以上に高めることも考慮されますが、この場合は食後高血糖や単純糖質の過剰摂取などには十分な注意が必要です。逆に炭水化物摂取比率が50%未満になると脂質の摂取比率が高まりますが、この場合は魚や植物由来の不飽和脂肪酸を多く摂取するように薦めています。

**有用性が期待される、
インスリン抵抗性を改善する血糖降下薬**

門脇 第4問目は、「メタボリックシンドロームを伴う糖尿病に適した経口血糖降下薬は?」という設問です。全体的に最も多い回答はビグアナイド薬の57%であり、次いでDPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬がそれぞれ13%、チアゾリジン薬が7%でした。ただし、興味深いことに糖尿病専門医にDPP-4阻害薬とチアゾリジン薬の回答はなく、77%にビグアナイド薬、15%にSGLT2阻害薬が選択されていました。一方の循環器・腎臓内科医は、40%がビグアナイド薬、23%がDPP-4阻害薬を選択し、チアゾリジン薬13%、SGLT2阻害薬10%と続きました。糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医の回答に違いがありましたが、大澤先生はこの結果をどう評価しますか。



綿田 裕孝 先生
順天堂大学大学院医学研究科
代謝内分泌内科学教授

大澤 チアゾリジン薬の大血管障害抑制作用を示したエビデンス(PROactive試験)を、循環器・腎臓内科医は重視しているものと思われます。さらに、チアゾリジン薬は、血糖低下とは異なる機序を介した直接的な動脈硬化の進展抑制も期待されています。また、インスリン抵抗性を改善するビグアナイド薬は、インスリン分泌を増やすことなく血糖を低下させるため、肥満患者には有用な薬剤です。逆に、DPP-4阻害薬のようにインスリン分泌を促進する薬剤は、肥満患者には積極的には用いないほうがよいと糖尿病専門医は判断したのかもしれませんが。

門脇 循環器・腎臓内科医はDPP-4阻害薬を評価していますね。

綿田 おそらく循環器・腎臓内科医の先生方は、低血糖を回避した血糖コントロールを重要視し、単独では低血糖を起こしにくいとされるDPP-4阻害薬を選択したのではないのでしょうか。一方で、肥満・内臓脂肪蓄積というメタボリックシンドロームの病態を考えると、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、さらに今後期待される薬剤としてSGLT2阻害薬があげられると思います。

門脇 糖尿病専門医も、ビグアナイド薬で血糖コントロールが不十分な場合はDPP-4阻害薬を併用するケースが多いと思われます。ただし、DPP-4阻害薬は

肥満者よりも非肥満者に効果が強いとも言われていることも、糖尿病専門医がピグアナイド薬を第一選択薬と考える理由かもしれません。では、SGLT2阻害薬についてはいかがでしょうか。

綿田 SGLT2阻害薬は尿排泄量を増やして体重を減少させることから、メタボリックシンドロームを伴う糖尿病には適した薬剤であると考えられます。ただし、まだ使用経験が浅く有効性と安全性のデータが十分ではありません。今後の臨床データの蓄積が期待されます。

大澤 私も綿田先生と同じ意見です。SGLT2阻害薬は、薬理作用の面では肥満・内臓脂肪蓄積のある糖尿病患者に適していると思われませんが、未知の副作用もありうるので、現時点では第一選択薬として考えにくいと思います。

門脇 SGLT2阻害薬の適正使用を推進するために、2014年6月13日に「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」が糖尿病学会の専門医により策定され、さらに8月29日に改定されたものが、日本糖尿病学会のホームページ上に掲載されています (<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=48>)。今後、適正使用の推進によってさらにデータが蓄積され、日本人における有用性が確立されることに期待をしたいと思います。

ガイドラインでは降圧薬と脂質異常症治療薬の第一選択薬は、ARB/ACE阻害薬とスタチン

門脇 次は、メタボリックシンドロームを伴う糖尿病に適した降圧薬と脂質異常症治療薬についての設問です。降圧薬に関しては、全体の70%がARB、13%がACE阻害薬、7%がCa拮抗薬を選択し、糖尿病専門医も循環器・腎臓内科医もほぼ同様の回答でしたが、循環器・腎臓内科医はACE阻害薬の選択率

が高い結果でした。大澤先生は、この降圧薬の選択についてはどのように考えますか。

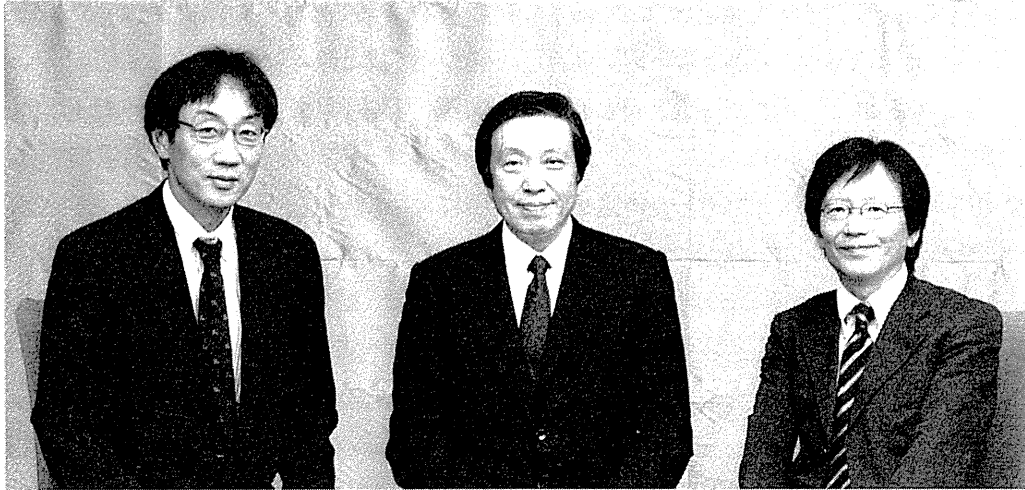
大澤 日本高血圧学会のガイドラインと日本糖尿病学会のガイドラインにおいて、糖尿病を合併した高血圧にはARB/ACE阻害薬が第一選択薬として推奨されています。ACE阻害薬に比べてARBの選択が多いのは、副作用の頻度を考慮するとARBが使いやすく、わが国で承認されているACE阻害薬の用量が少ないため、効果が少し弱いという印象が関係するものと思います。そのなかでも、循環器・腎臓内科医でACE阻害薬の有用性を熟知し使い慣れている先生方は、ACE阻害薬を優先して使用しているものと推測します。

門脇 脂質異常症治療薬の選択については、糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医の回答に差がありました。糖尿病専門医は50%がスタチン、30%がフィブレート薬を選択したのに対し、循環器・腎臓内科医のスタチンの選択率は87%、フィブレート薬の選択は10%でした。この違いについて、綿田先生のご意見を伺いたと思います。

綿田 糖尿病専門医は、中性脂肪が上昇しHDLが低いことがメタボリックシンドロームによる脂質異常の病態の特性と捉え、フィブレート薬を選択しているものと思われます。ただし、私自身はスタチンを優先して選択しています。メタボリックシンドロームによってLDLが質的異常を起こしています。これが動脈硬化に強く関与していると考えられますので、まずはLDLを低下させることを優先します。それでも中性脂肪が高くHDLが低いような場合には、副作用を十分に注意しながらフィブレート薬を併用するという考え方です。

門脇 大澤先生はどのように考えますか。

大澤 メタボリックシンドロームを伴う糖尿病患者では、冠動脈疾患の合併がなければ、LDL120mg/dL未満が目標です。一方、循環器内科にかかる患



者では、冠動脈疾患を有することも多く、100mg/dL未満、場合によっては80mg/dL未満を目指して治療することもあると思います。この目標値を目指し、合わせて血管に対する保護作用を期待すると、スタチンの選択は必須になるものと思われます。ただ、高中性脂肪血症や低HDLコレステロール血症が肥満・内臓脂肪蓄積の病態となるため、この病態を考慮してフィブラート薬を選択する意図についてもよく理解できます。

門脇 糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医で、いくつかの回答に差があったのは意外でした。しかし、お互いの意識の持ち方の違いを認識し合い、日常診

療に生かすことは大変重要なことだと思います。糖尿病の診療は、Patient-centered approachが基本ですが、糖尿病専門医が診るのと循環器・腎臓内科医が診るのとで診療内容に差が生じることは避けなければなりません。糖尿病専門医と循環器・腎臓内科医はお互いの考え方を理解し、お互いの良い点を学び合いながら個々の患者の病態に合わせた治療をすることが大切であることを、今回の座談会から教えられたのではないのでしょうか。先生方の明日からの診療にお役だていただければ幸いです。

本日はありがとうございました。

1. 糖尿病とがんの疫学

5) J-DOIT3を含む介入研究の結果から

Haraguchi Mikiko
原口美貴子Ueki Kohjiro
植木浩二郎*

*東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科

●●●
はじめに

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り、長期にわたり経過すると、細小血管障害や大血管障害を引き起こすほか、がんや認知症の発症リスクを上昇させることが知られている。近年は糖尿病とがんリスクの関連が世界的に注目されており、2010年にはADA(American Diabetes Association)とACS(American Cancer Society)は合同で、糖尿病とがんの関連についてのconsensus reportを発表した。それを受けて、2011年に日本糖尿病学会と日本癌学会は合同委員会を設立、2013年6月に「糖尿病と癌に関する委員会報告」を発表したり。

報告によると、日本人に限ると糖尿病は大腸がん、肝臓がん、膵臓がんのリスク増加と関連がある。糖尿病とがんに共通する危険因子として、加齢、肥満、不適切な食事や運動不足があり、また糖尿病の病態によりがんリスクが高まる機序として、高インスリン血症、高血糖、炎症などの関与が指摘されている。

糖尿病とがん発症の関連を示す、わが国における最大規模の多目的コホートであるJPHC研究では、糖尿病患者において何らかのがんを罹患するリスクは、男性では1.27倍、女性では1.21倍である²⁾。また、日本人における糖尿病とがんリスクに関する報告のメタアナリシスでは、糖尿病は男性では全がん罹患の相対リスクが1.25、女性では有意ではなかったが1.23と増加傾向を示し³⁾、これはJPHC研究とほぼ同等の結果であった。

しかし、これら一般の疫学研究の多くは観察研究で

あり、糖尿病とがん発症の因果関係を証明することはできない。因果関係を示すには介入研究が必要であるが、がん発症リスクを検討する介入研究の実施は膨大なサンプルサイズを必要とするため、実施が困難である。本稿では、これまでに行われた2型糖尿病の大規模介入試験や、各種糖尿病治療の介入研究から得られた、糖尿病とがんリスクの知見について紹介するとともに、現在進行中の日本における大規模介入試験であるJ-DOIT3試験につき概説する。

●●●
過去の大規模介入臨床試験(UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE, VADT)からみえる、強化療法ががん発症リスクに与える影響

2型糖尿病患者を強化療法群と従来治療群にランダムに振り分け、長期にわたり前向きに観察した大規模介入臨床試験としては、UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT試験などが有名であり、現在日本でJ-DOIT3試験が進行中である。各試験の特徴を表1に示す。UKPDS試験は、イギリスの新規2型糖尿病患者3,867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HbA1c7.0%)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HbA1c7.9%)に分け、10年間追跡した(UKPDS33)⁴⁾。強化療法群におけるがん死リスクは1.00(0.72~1.39)であり、群間差を認めなかった。ACCORD試験は、アメリカ・カナダの10,251例の2型糖尿病患者を、強化療法群(目標HbA1c<6.0%)と

表1 前向き無作為大規模臨床試験の背景および結果の比較

	UKPDS		PROactive		ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	4,620例		5,238例		10,251例		11,140例		1,791例	
平均観察期間	10.1年		2.9年		3.5年		5.0年		5.6年	
平均年齢	53歳		62歳		62歳		66歳		60歳	
平均罹病期間	< 1年		8年		10年		8年		12年	
二次予防	—		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	従来群に比し強化群で+3.1 kg		+3.6 kg	-0.4 kg	+3.5 kg	+0.4 kg	-0.1 kg	-1.0 kg	+8.2 kg	+4.1 kg
インスリン	16%	38%	35.9%	46.4%	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

従来治療群(目標HbA1c 7~7.9%)に分け、追跡した研究であり、強化療法群で平均到達HbA1c<6.4%と、極めて厳格な血糖管理を達成した。しかし、強化療法群で死亡率が22%有意に上昇し、委員会の勧告により早期中止となった⁵⁾。この試験における強化療法群のがん死リスクは1.03(0.73~1.46)と報告されている。VADT試験は、アメリカの退役軍人1,791例の2型糖尿病患者を、同様に強化療法群(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。心血管イベントは13%抑制され、死亡率は7%上昇したが、どちらも有意差は認めなかった⁶⁾。がん死リスクは1.15(0.64~2.07)と、強化療法群でリスク増加を認めた。ADVANCE試験は目標をHbA1c<6.5%とやや緩やかに設定したところ、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⁷⁾。本試験ではがん発症リスクが0.89(0.69~1.15)と、強化療法群で低下が報告されている。

これらの試験は、2型糖尿病患者を血糖・血圧・脂質の厳格な多元的管理を行う強化療法群と、従来治療群に分け、前向きに追跡した点で共通している。2011年に報告されたACCORD, UKPDS33, VADTにおけるメタアナリシスでは、がん死リスクは1.03(0.83~1.29)と、強化療法群と従来治療群で差を認めなかった

(図1)⁸⁾。

糖尿病の病態としての高血糖状態、インスリン抵抗性や高インスリン血症は、がん発症リスクとして報告されていることから、本来は長期にわたる厳格な血糖コントロールにより、強化療法群でがん発症抑制が期待される。しかし、これまでに実施された血糖コントロール強化群と従来治療群を比較した大規模臨床研究においては、現時点でがん発症やがん死リスクの明らかな群間差は認められていない。

これには、いくつかの交絡因子があると考えられる。血糖コントロール改善によりがん発症リスクの抑制が期待されるが、肥満や高インスリン血症はがん発症リスクを増大させる。表1で示したように、強化療法群では従来治療群に比し体重増加を来しやすい。また、インスリン導入率も高く、インスリン使用量も多いため、高インスリン血症に傾きやすい。これらが、血糖コントロール改善によるがん発症リスク抑制効果を相殺している可能性が考えられる。VADT試験では、強化療法群におけるがん死リスクが1.15と他の介入試験に比べてやや高値を示しているが、この試験では強化療法群における体重増加が+8.2 kg、インスリン導入率が85%と、他の介入試験に比べて突出して高く、これらががん死リスクに影響を与えた可能性は否定できない。対照的に、強化療法群で体重増加を認めず、イ

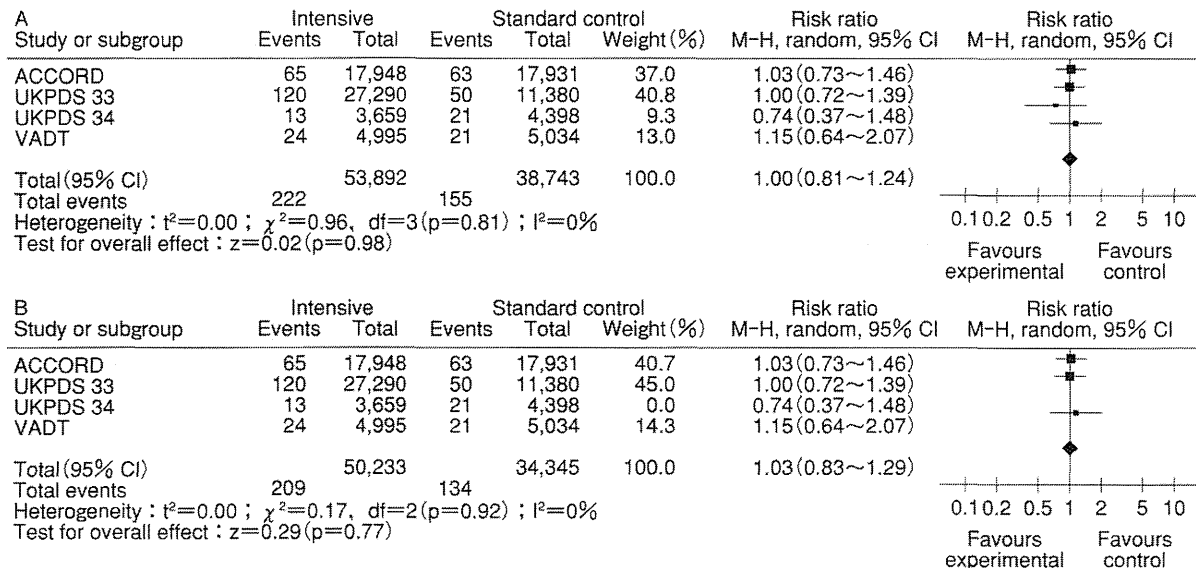


図1 前向き無作為大規模臨床試験におけるがん死リスクのメタアナリシス

A : including UKPDS 34 - metformin in overweight type 2 diabetes.

B : excluding UKPDS 34 - metformin in overweight type 2 diabetes.

ンスリン導入率が40.5%と比較的低値のADVANCE試験では、がん死リスク0.89と強化療法群で低下を認めている。また、低血糖発作の頻度や、後述する特定の糖尿病治療薬の使用が、がん発症やがん死リスクに与える影響は、まだ十分に議論が尽くされていない。

●●● 特定の糖尿病治療薬に焦点をおいた介入試験とがん発症やがん死リスク

大規模臨床試験には、特定の糖尿病治療薬を積極的に用いた治療群と他の糖尿病治療薬を使用した群に分け、前向きに追跡した試験も多く、その一部でがん発症リスクが公開されている。UKPDS34は、前述のUKPDS登録患者のうち、新たに2型糖尿病と診断された肥満患者を、メトホルミン投与群342例と従来治療群411例に分けて平均10.7年経過観察した試験である。メトホルミン群では従来治療群に比し、心血管イベントや細小血管障害の発症および全死亡を有意に抑制した⁹⁾。さらに、がん死リスクはRR0.74(0.37~1.48)と、メトホルミン群で有意に抑制された。メトホルミンは疫学研究においても複数の論文でがん抑制効果が指摘されているが、薬剤の特性上、重篤な肝・腎機能障害患者には使用できないなど、投与患者と非投与患者間で薬剤選択のバイアスがあることから、一定の結論には至っていない。

チアゾリジン薬を使用した介入試験としては、PRO-

active試験、RECORD試験などでがん発症リスクが公開されている。PROactive試験は、心血管リスクの高い5,238例の2型糖尿病患者に、ピオグリタゾンもしくはプラセボを投与して、大血管障害の発生および死亡の減少効果を検討した試験である。ピオグリタゾン投与により、全死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の複合リスクが低下したが、主要評価項目で有意差には至らなかった¹⁰⁾。がん発症リスクは1.00(0.77~1.30)と、群間差を認めなかった。RECORD試験は、2型糖尿病患者においてロシグリタゾンを、メトホルミンまたはSU薬と併用した場合の心血管イベントに対する効果を、メトホルミン+SU薬併用群と比較検討した試験である。平均5.5年前向きに追跡したところ、心血管イベントでは有意差が認められなかったが、ロシグリタゾン使用群で心不全は倍増した(HR 2.10, 95%CI 1.35~3.27, $p=0.001$)¹¹⁾。がん発症リスクは0.85(0.67~1.08)と、ロシグリタゾン使用群で抑制されている。ピオグリタゾンは、複数の疫学研究において膀胱がんの発症リスク増加が指摘されているが、差がないという報告もあり、こちらも一定の結論には至っていない。後述するJ-DOIT3試験は、強化療法群においてピオグリタゾンをベースに治療強化を図るプロトコルであるため、膀胱がんを含めたがん発症リスクの結果が待たれる。

また、インスリン治療に伴うがん発症リスクについて結果を公表した試験には、ORIGIN試験が有名である。2型糖尿病・IFG・IGTを有し、かつ心血管リスク

表2 J-DOIT3試験：強化療法群および従来治療群の治療目標

	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 \leq 22 kg/m ²	BMI \leq 24 kg/m ²
食事	総エネルギー量を厳格に管理する(BMI 25 kg/m ² 以上では25 kcal/kg, BMI 25 kg/m ² 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回当たり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 $<$ 5.8%	HbA1c $<$ 6.5%
血圧	SBP $<$ 120 mmHg かつDBP $<$ 75 mmHg	SBP $<$ 130 mmHg かつDBP $<$ 80 mmHg
脂質	LDL-C $<$ 80 mg/dL* 中性脂肪 $<$ 120 mg/dL HDL-C \geq 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.

因子のある患者12,537例を, インスリンラゲン投与群と標準治療群に割り付け, 6.2年経過観察したところ, がん発症については有意な群間差を認めなかった(HR 1.00, 95%CI 0.88~1.13, $p=0.97$)¹²⁾.

このように, 特定の糖尿病治療薬の使用とがん発症リスクについて, 介入研究による因果関係は十分に示されていない. したがって, がん発症リスクを考慮した糖尿病治療薬の選択は現時点では勧められず, まずは血糖コントロール改善を目標に, 各患者の病態に合った糖尿病治療薬を選択することが勧められる.

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¹³⁾

J-DOIT3(Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major cardiovascular diseases)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. これにより, 強力な治療方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.

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. 症例登録は2006年6月から2009年3月まで行われ, 日本全国81施設で計2,542例が登録された. 被験者は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1,271例ずつランダムに振り分けられた.

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

強化療法群および従来治療群の治療目標を表2に示す.

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. 委員会報告においても, 糖尿病患者における食事・運動療法, 体重コントロール, 禁煙, 節酒はがんリスク減少につながるため推奨されており, これらの取り組みはがん発症リスクの抑制に効果的であると考えられる. 血糖コントロールは, 強化療法群でHbA1c $<$ 6.2%を目標とする. 薬剤の選択に当たっては, 大血管障害抑制に一定のエビデンスのあるピオグリタゾン¹⁴⁾を可能な限り選択する.

2014年10月現在, J-DOIT3試験の平均観察期間は約6.5年に達した. 両群ともに, 血糖, 血圧, 脂質ともに良好な管理を維持している. 生活習慣へのきめ細やかな介入に加え, 近年のインクレチン薬の登場により,

1 総論：糖尿病・ メタボリックシンドローム — 分子機序と治療戦略 —

かどわき たかし
■ 門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科



門脇 孝

1978年 東京大学医学部医学科 卒業
2003年 東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科 教授
2008年 社団法人日本糖尿病学会 理事長
2011年 東京大学医学部附属病院 病院長
2012年 東京大学トランスレーショナル
リサーチ機構長

わが国で増加している糖尿病の大部分を占める2型糖尿病の発症要因には、(1)インスリン分泌低下の体質（遺伝素因）に基づくものと、(2)環境因子、特に、肥満・内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性、いわゆるメタボリックシンドロームの病態に基づくものがあり、多くの場合両者が合わさって起こるが、我が国における欧米型生活習慣の一般化に伴いメタボ型の病態の比重が増している。メタボリックシンドロームでは肥満・内臓脂肪蓄積に伴い脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンが低下しインスリン抵抗性・高インスリン血症が惹起され、耐糖能異常・糖尿病に加えて高血圧・脂質異常を合併し、網膜症・腎症・神経障害などの細小血管合併症の原因となるのみならず、心筋梗塞や脳卒中の最大の原因となっている。更に、NASH（非アルコール性脂肪肝炎）や肥満に伴いやすい癌や認知症のリスクを高めることも明らかになっている。

糖尿病・メタボリックシンドロームの発症には多くの臓器が関与する。脂肪組織はもとより、膵β細胞、骨格筋、肝臓など従来から良く知られている代謝臓器に加えて、中枢神経、自律神経、消化管、マクロファージ、

腎臓などの諸臓器の関与について活発に研究がなされている。これらの各臓器では、過栄養や運動不足などから惹起されるエネルギーの蓄積を基盤として、それに対する代償機転として、ERストレス、酸化ストレス、炎症、オートファジーなどの細胞性ストレス反応が認められる。これらの反応は、当初は生理的な代償機転と考えられるが、その反応の時間的なずれやその反応が過小であったり過大であったりすることにより、糖尿病やメタボリックシンドロームの病態形成が進展すると考えられる。この反応を決めている個人差すなわち体質を構成する諸要素として遺伝因子（SNP）、胎内も含めた環境因子の作用の下に変化するエピゲノム因子、加齢などが関与する。また、最近では腸内細菌が環境因子によって変化しそれが宿主であるヒトの体質に影響を与えることも知られている。この点については春日雅人先生から巻頭言を頂いた。

このような糖尿病・メタボリックシンドロームの分子機序解明と合わせて、治療戦略についてもより根本的病態に根ざしたものへと大きな進歩が認められる。従来より最も基本的でかつ最も強力な治療である食事療法や運動

Diabetes, metabolic syndrome - Molecular mechanism and treatment strategy - : Takashi Kadowaki
Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

療法についてはその分子機序の解明が進んでいる。食事療法についてはカロリー制限と三大栄養素のバランスについて研究が行われている。カロリー制限が下等生物で寿命延長を引き起こすことはコンセンサスになっているが、ヒトを含めた高等生物でも寿命延長をきたす可能性が高い。進化を通じた普遍的な長寿経路の構成要素としてカロリー制限の下流で活性化される Sirtuin, AMPK などが知られている。また、運動もこのような長寿経路を活性化することが明らかになっている。それに加えて、筋肉から分泌される様々な液性因子（マイオカイン）による全身の臓器ネットワークの制御の存在についても盛んに研究されており、骨格筋の量や質を保つことの重要性やそのメカニズムが明らかになりつつある。

また、超高齢化が進む中で、現代社会では内臓脂肪蓄積・メタボリックシンドロームに加えて、骨格筋の量が減るサルコペニアやロコモティブシンドロームが大きな健康障害・健康寿命短縮の原因となっている。本特集では、骨格筋のインスリン抵抗性改善や健康長寿の観点から運動療法の分子機構について特に PGC1 α の新しい isoform の発見とその役割と運動療法の効果を含めて野村和弘・小川渉先生によって詳しく解説していただいた。これらの長寿経路はカロリー制限や運動によって活性化されるだけでなく、ビッグアナイド薬やチアゾリジン薬など一部の糖尿病薬によっても部分的に活性化される。

アディポネクチンは長寿経路を多面的に活性化しうることが知られている。最近、低分子のアディポネクチン受容体作動薬（AdipoR Agonist : AdipoRon）の開発が報告された。本特集では、山内敏正先生により、前臨床の段

階ではあるが、この AdipoRon が経口投与で、カロリー制限や運動と同じ様に、2 型糖尿病など肥満関連疾患全体を改善し、健康長寿薬としても作用しうることについてご紹介頂いた。

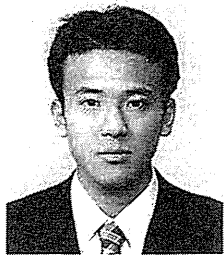
また、メタボリックシンドロームの最大の基盤病態である内臓脂肪蓄積・脂肪組織炎症に伴うインスリン抵抗性については、マクロファージにおける低酸素シグナルや長寿シグナル破綻という観点から、角朝信・戸辺一之先生にご執筆をいただいた。また、脂肪細胞については、白色脂肪細胞と共に褐色脂肪細胞、更に白色脂肪細胞の中に交感神経刺激などによって活性化されるベージュ脂肪細胞が注目されている。その生理的・病態生理意義や褐色脂肪細胞・ベージュ脂肪細胞を増加させる新規治療戦略については池田賢司・小川佳宏先生他にご執筆いただいた。

β 細胞とインクレチンの観点からは、藤谷与士夫・綿田裕孝先生に β 細胞量低下の是正、 β 細胞脱分化の是正、オートファジー機構異常の是正などインクレチンの多彩な作用の可能性についてご紹介頂いた。また、肝臓の視点から松本道宏先生に糖新生調節機構の最新知見とそれに基づく治療戦略について執筆頂いた。更に窪田直人先生には最近臨床使用が可能となった SGLT2 阻害薬の作用機序について解説頂いた。本剤は血糖降下と共に内臓脂肪減少作用も認められるが、脱水などに基づく重篤な副作用も多く報告され、その適正使用に当たっては日本糖尿病学会のホームページ (<http://www.jds.or.jp/>) を是非参照頂きたい。

本特集が、この分野の研究に興味をもって下さっている研究者、臨床医の皆様にも少しでも役立つことがあれば編集者として誠に幸甚である。

糖尿病の統合的治療：J-DOIT3

J-DOIT3 : a clinical trial to examine the efficacy of intensive multifactorial therapy for diabetes



笹子敬洋(写真) 植木浩二郎

Takayoshi SASAKO^{1,2} and Kohjiro UEKI¹⁻³

東京大学システム疾患生命科学による先端医療技術開発(TSBMI)¹,
同大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科², 同分子糖尿病科学講座³

◎ J-DOIT3 は、血糖値・血圧・脂質を生理的に近いレベルにまで統合的に改善する治療による、大血管症の抑制効果を評価することを目的とした大規模臨床研究である。厚生労働省による戦略研究の一環としてはじまり、全国 81 施設で 2 型糖尿病患者に高血圧症または脂質異常症を合併したハイリスク症例 2,542 例が登録され、ガイドライン通りの従来治療群と強化療法群にランダムに割り付けられた。強化療法群では HbA1c 6.2% 未満など、より厳しい目標を掲げ、3~6 カ月ごとに薬物治療を段階的に強化するプロトコールとなっている。加えてセルフモニタリングや教育を中心とした積極的な生活習慣介入も行われており、低血糖や体重増加の抑制に寄与することが考えられる。追跡期間は 2016 年までの予定であるが、これまでのところ順調に推移しており、今後の糖尿病診療のあり方を左右する重要な試験となることが期待される。



Key word : 大規模臨床試験, J-DOIT3, 大血管障害, 低血糖, 体重管理

現在日本では 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)] が進行中である。本稿では試験の規模、管理目標、治療戦略など、さまざまな面で独自色を打ち出すこの大規模臨床試験についてまとめた。

これまでの臨床研究

イギリスで行われた UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)¹⁾ ははじめとするさまざまな臨床試験で、血糖を厳格に管理することで細小血管症の発症が抑制されることが示されてきた。しかし、その強化療法群であっても血糖コントロールは不十分であり、正常範囲やそれに近いレベルまで血糖コントロールを改善した場合、大血管合併症が減少するかどうかについてはエビデンスが得られていなかった。

その後厳格な血糖管理をめざしても大血管合併症や総死亡を減らすことができない、または逆に

増加してしまう可能性が複数の臨床試験によって示唆された。ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験、ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Control Evaluation) 試験、VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 試験がこれにあたる²⁻⁴⁾。これらの結果も踏まえて、大血管合併症予防の面から血糖管理を考えた場合、管理目標だけでなく治療戦略が重要で、とくに低血糖と体重増加の予防を、厳格な血糖コントロールと両立させることが鍵である、と考えられるようになってきた。

一方、デンマークで行われた Steno-2 試験では血糖、血圧、脂質の 3 項目を統合的に管理することで、細小血管症だけでなく大血管合併症も予防できることが明らかとなったが、その血糖コントロールはやはり不十分であった⁵⁾。その後、より厳しい目標を掲げて統合的な治療を行う ADDITION-Europe 試験が実施されたが、やはり大血管合併症を明らかに減少させることはできなかった⁶⁾。

表 1 J-DOIT3試験の概要

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45~69歳), HbA1c \geq 6.9% ($n=2,542$, 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
二次エンドポイント	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生, 腎症の発症・増悪, 下肢血管イベント, 網膜症の発症・増悪
試験実施期間	登録期間 2.5年, 追跡期間は登録終了後7年(予定)

厚生労働省の戦略研究

このような背景のもと、現在日本で進められているのがJ-DOIT3試験である。この試験は厚生労働省の戦略研究の一環として開始された。戦略研究とは、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関連して国民の健康を守る政策上のエビデンスを生み出すため、新しいタイプの厚生労働科学研究として創設された、大型の臨床介入研究である。あらかじめ設定された研究課題に対し研究の成果目標と研究方法の骨子を事前に定め、一般公募課題と比較しても大型の資金配分と長期の研究期間が与えられる、という特徴がある。

糖尿病予防のための戦略研究は、平成17年度(2005)に開始された。その研究課題は、包括的な糖尿病対策をめざしてさらに3つに分かれている⁷⁾。すなわち、①2型糖尿病の発症予防のための研究(J-DOIT1⁸⁾)、②受診中断率の減少のための研究(J-DOIT2⁹⁾)、そして、③合併症進展抑制のための研究(J-DOIT3¹⁰⁾)、である。前二者はすでに終了しているが、本研究のみは現在も継続中である。

J-DOIT3試験の概要

J-DOIT3試験は多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験であり、全国81の医療機関が参加して行われている。

この試験の選択基準を表1に示した。40~69歳の2型糖尿病で、HbA1c 6.9%以上であり、高血圧症、または脂質代謝異常症、あるいはその両者を合併した症例を対象とする。この基準は日常診療で糖尿病合併症のハイリスク群に該当する。また、血糖、血圧、脂質のいずれについても内服薬がないか比較的少なく、段階的な治療の強化が可能な症例が対象となる。虚血性心疾患や脳血管障

害の既往のある、いわゆる二次予防の症例も対象に含める。

その一方、糖尿病に対してすでにインスリン治療を受けている者は対象に含めていない。また、増殖性網膜症や腎不全、心不全など、臓器障害の進んだ症例も対象から外れる。なお、糖尿病の罹患期間や体格指数(body mass index: BMI)、喫煙などは問わない。

主要評価項目は心筋梗塞、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、副次評価項目には腎症の発症・増悪、下肢血管イベント、網膜症の発症・増悪も含まれる。

被験者の登録は平成18年(2006)6月から平成21年(2009)3月まで行われた。目標症例数3,338例に対し実際に2,542例が登録され、半数が強化療法群、残り半数が従来療法群にそれぞれ割り付けられた。

観察期間は主要評価項目が250例に達するまで、と定められており、2016年3月ごろまでと予測されている。

J-DOIT3試験の治療目標

この試験の血糖、血圧、脂質、および体重の治療目標を、両群を対比させながら表2に示した。従来治療群が日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイド¹¹⁾に沿った治療を行うのに対し、強化療法群では血糖のHbA1c 6.2%未満に代表されるように、より生理的なレベルに近い目標が掲げられている。

J-DOIT3試験の治療戦略

1. 薬物治療

この試験の血糖、血圧、脂質の治療戦略を図1に示した。本試験の治療戦略の特徴は、確実に合

表 2 J-DOIT3試験の治療目標

治療目標	強化療法群	従来治療群
血糖値	HbA1c<6.2%	HbA1c<6.9%
血圧	<120/75 mmHg	<130/80 mmHg
脂質	LDL-C<80 mg/dL(*LDL-C<70 mg/dL)	LDL-C<120 mg/dL(*LDL-C<100 mg/dL)
体重	BMI≤22	BMI≤24

* : CHD の既往.

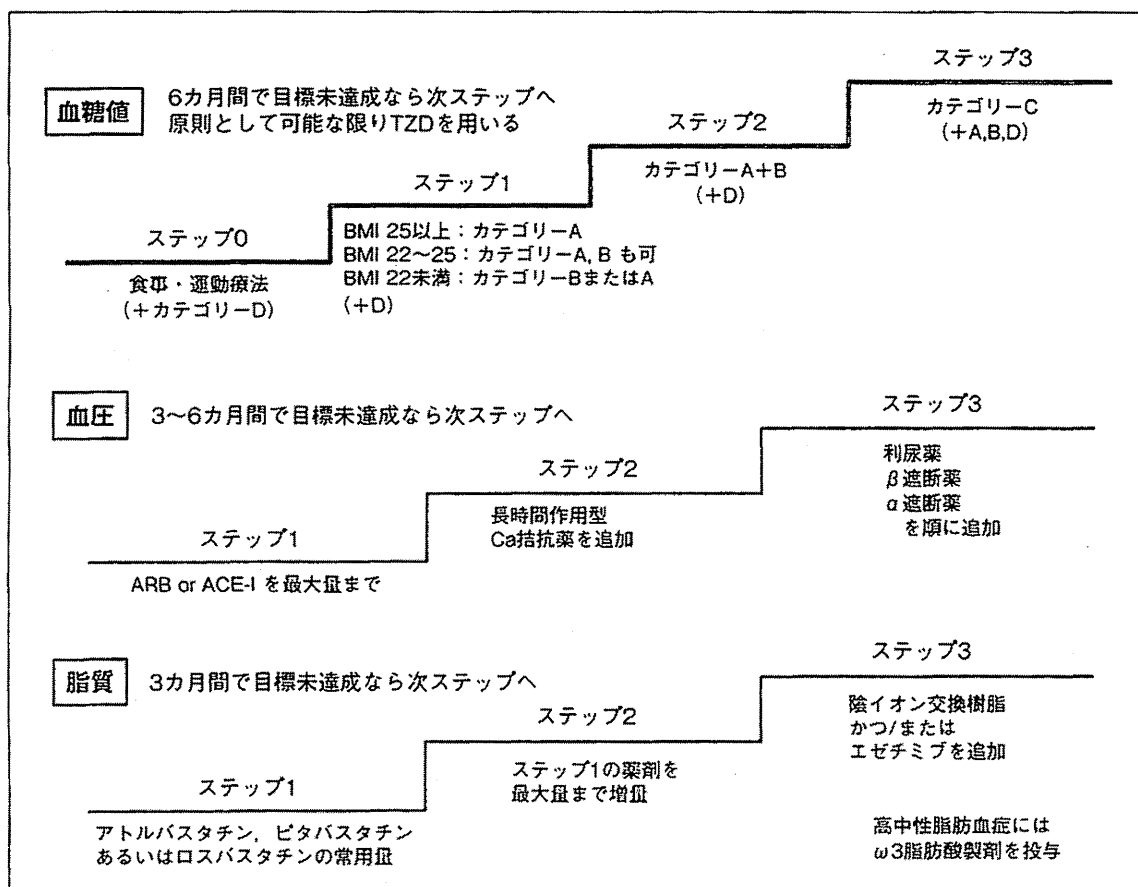


図 1 J-DOIT3試験・強化療法群の治療戦略(薬物治療)

<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.

併症の発症を抑制するため、エビデンスが得られている薬剤を中心に据えた点である。また、3~6カ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。

血糖に関してはインスリン抵抗性の改善に重きをおいた治療戦略となっている。高インスリン血症を助長するだけの治療は低血糖のリスクを高めるため、低血糖を回避しながら厳格な血糖コントロールをめざすためにも、インスリン抵抗性の改

善が重要である。

3~6カ月ごとに血糖の管理目標を達成できているかを評価しながら、ステップ1でおもにインスリン抵抗性改善薬、ステップ2でインスリン分泌促進系も含めた経口血糖降下薬の併用、ステップ3でインスリン治療、という順で段階的に治療を強化していくプロトコールとなっている。インクレチン関連薬に関しても、発売されて一定期間が経過した後に DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬が試験治療薬に追加された。

血圧についてはエビデンスの蓄積されている