

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（J-DOIT3）

課題 3 研究リーダー 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
門脇 孝

研究要旨：わが国は男女ともに世界の最長寿国（WHO：2006年版「世界保健報告」）となったが、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2005～2014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」をめざして、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 하나가「糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial) J-DOIT1・J-DOIT2・J-DOIT3」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2542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（登録期間2.75年）。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の結果によりはじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

協力研究者氏名		所属施設名及び職名	
山崎 義光	株式会社サインポスト		代表取締役
北風 政史	国立循環器病研究センター病院		部長
北川 泰久	東海大学医学部		教授
新井 昌史	館林厚生病院		院長
西上 和宏	済生会熊本病院	集中治療室	室長
羽田 勝計	旭川医科大学		教授
宮田 敏男	東北大学		教授
榎野 博史	岡山大学	教授・病院長・	理事
古家 大祐	金沢医科大学		教授
佐藤 幸裕	自治医科大学		教授
北野 滋彦	東京女子医科大学		教授
加藤 聡	東京大学		准教授
植木浩二郎	東京大学		特任教授
永井 良三	自治医科大学		学長
伊藤 貞嘉	東北大学		教授
清野 弘明	せいの内科クリニック		院長
石橋 俊	自治医科大学		教授
片山 茂裕	埼玉医科大学	理事・	教授
本田 佳子	女子栄養大学		教授
齋藤 康	千葉大学		名誉教授
渥美 義仁	永寿総合病院	糖尿病臨床研究センター	長
大橋 靖雄	中央大学		教授
河盛 隆造	順天堂大学		特任教授
佐々木 敏	東京大学		教授
柴 輝男	東邦大学医療センター大橋病院		教授
宮地 元彦	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	部長・	室長
加来 浩平	川崎医科大学		特任教授
荒木 栄一	熊本大学		教授
伊藤千賀子	グランドタワーメディカルコート		所長
石井 均	奈良県立医科大学		教授

A．研究目的

平成 19 年の厚生労働省の糖尿病実態調査では「糖尿病が強く疑われる人」は約 890 万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約 2,210 万人であり、その中で血糖値が適切な水準（hemoglobin A1c [HbA1c] < 6.9%）に管理されている受療者は約 90 万人に過ぎなかった。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。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。また小規模な試験ではあるが Steno-2 Study 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合併症を抑制することが示唆されている。さらに 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), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) 等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。このような背景から、本試験は 2 型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって血糖値・血圧・脂質を強力に管理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を検証することを目標としている。

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、副次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生」、「腎症の発症または増悪」および「網膜症の発症または増悪」である。

B．研究方法

本試験は HbA1c が 6.9% 以上の 2 型糖尿病患者を対象として従来治療と強化療法の有効性を比較する多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。症例の選択基準は、2 型糖尿病 (HbA1c 6.9%) に加えて、高血圧 (降圧薬服用中の場合：血圧 130/80 mmHg、降圧薬服用なしの場合：血圧 140/90 mmHg)、脂質代謝異常 (LDL-C 120 mg/dl、またはトリグリセリド (TG) 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 < 6.2%)、血圧 < 120/75 mmHg、脂質 (LDL-C < 80 mg/dl、TG < 120 mg/dl、HDL-C 40 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、運動量等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-D0IT3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インスリン抵抗性改善薬を、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としてステップ1で使用していないカテゴリーの薬剤を併用する。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。

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・ ω -3脂肪酸製剤を投与する。これらのきめ細かなステップアップ治療により、強化療法群、従来治療群のいずれに割り当てられた場合でも重篤な有害事象をほとんど起こさずに血糖値・血圧・脂質のコントロールは改善している。まだ目標値に十分達しているとは言えない状況であるが、目標達成率は改善傾向にある。

本研究は食事療法、運動療法、薬物療法のいずれもが重視されており、特に強化療法群では食事療法と運動療法は患者自身のセルフケアが重視される。すでに習慣化している日常生活パターンを大きく変化させながら行うセルフケアは、患者の心理状態に大きな影響を与え、患者の生活の質(QOL)を損なわせる可能性があるため、『真に患者の満足を得る糖尿病治療法は何か』ということを考える際には、QOLの調査が重要となってくると思われる。我々は本研究が被検者のQOLに与える影響、および強化療法群と従来治療群という2つの介入方法が被検者のQOLに差を生ずるかどうかを調べるために、QOLアンケートを施行している。

J-D0IT3は前記のようにあらかじめ目標やプロトコールの概略が決まっているアウトカムスタディである。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、2005~2010年度までの研究として立案されたが、研究リーダーの公募などの遅れもあり、2006年度より実質的にはスタートとなった。症例登録期間は2009年3月までで登録患者は2,542名、追跡期間は2013年3月までの予定であった。しかし2012年半ば時点での主要評価項目のイベント数は、当初期待した数の約半分の133件に留まっており、仮説の検証が十分にできない状況であることが判明した(本研究の参加施設の血糖、血圧、脂質のコントロール状況が良いことが理由の1つかもしいない)。仮説の検証を検出パワー0.80にて行うには250件の主要評価項目のイベント数が必要であり、この数の主要評価項目のイベント数を確保するためには、更に3.4年の研究期間の延長が必要であると算出され、第15回中央倫理委員会(2012年12月)にて、本研究を主要評価項目のイベント数が250件に達するまで継続することが承認された。

2015年3月までに発生した重篤な有害事象は従来治療群 1121 件(478 症例)、強化療法群 1032 件(491 症例)であり、このうち試験治療と因果関係があるとされた有害事象は、従来治療群 235 件、強化療法群 218 件であった。また強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作は従来治療群で 3 件、強化療法群で 6 件のみであった。

以下に本研究の治療薬であるピオグリタゾンと骨折の発生状況に関して述べる。2014 年 11 月 15 日時点においては、従来治療群と強化療法群の間での骨折の発生率に有意差は認められなかった。ピオグリタゾンの内服歴のない症例と内服歴のある症例の間での骨折の発生率は、有意差はないものの、内服歴のある患者で骨折の発生率は高い傾向にあった($p=0.14$)。また昨年度の報告と同様、60 歳以上の女性においては、ピオグリタゾンの内服歴のない症例での発生率が 13.0 件/1000 人年であるのに対し、内服歴のある症例での発生率は 20.5 件/1000 人年であり、有意差を認めた ($p=0.010$)。引き続き 60 歳以上の女性や骨折リスクの高い患者に対するピオグリタゾン使用上の注意喚起をさらに強化し、注意深く経過観察していく予定である。なお、骨折と低血糖・低血圧の関係は現時点では認められていない。

また、試験の質を論じる際に重要な因子の 1 つとして試験脱落率が挙げられる。本研究は長期間に及んでいるため、転居による転院や深刻な疾患を発症した際にデータフォローの同意なく試験中止となる症例が多くなってきており、2012 年 8 月には 1 年あたりの脱落率は 1.43%であった。我々は脱落率を減少させるために試験中止症例を個別に精査し、可能な場合には試験再開の同意を取り直し、また試験は中止せざるを得ない症例に対してもデータだけは追跡させていただくように同意を取り直すように各施設に呼びかけ、2014 年 11 月には脱落率 0.95%にまで改善を認めている。脱落症例を最小限にとどめるため、引き続き精査・呼びかけを継続している。また試験に脱落した原因がストレス等による可能性もあり得るため、試験中止時にも QOL アンケートを施行することとしているが、アンケートの回収率が 25%弱と低値である。こちらに関しても全体ミーティングで各施設に呼びかけ、回収率の改善を図っている。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針(平成 16 年厚生労働省告示第 459 号)」及びこれに関連する通知(平成 16 年 12 月 28 日医政発第 1228001 号)に従って実施する。本研究に関係するすべての研究者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。また中央倫理委員会、施設倫理審査委員会が設置されており、被験者本人からの文書による同意取得を行っている。

C. 健康危険情報

なし

D. 研究発表

1. 総説

- 1) 門脇孝, 植木浩二郎, 羽田勝計, 横手幸太郎: J-DOIT3 からみた糖尿病の包括的治療. Cardio-Renal Diabetes 3(2):66-76.2014.06.

- 2) 植木浩二郎：【エビデンスにみる糖尿病対策のイノベーション よりよい診療を目指したベンチマーク】血糖コントロールはいかにあるべきか 合併症発症者と血糖コントロールの留意点．糖尿病 Up Date 06(30)030-039, 2014.09.
- 3) 門脇孝，大澤春彦，綿田裕孝：糖尿病性大血管障害 Controversy メタボリックシンドロームを伴う糖尿病の治療．Cardio-Renal Diabetes 3(4):204-209.2014.11
- 4) 4) 原口美貴子，植木浩二郎：J-DOIT3 を含む介入研究の結果から．PROGRESS IN MEDICINE 34(11):1915-1919,2014.11.
- 5) 門脇孝：【糖尿病・メタボリックシンドローム - 分子機序と治療戦略 - 】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．BIO Clinica 29(14):1356-1357,2014.12.
- 6) 笹子敬洋，植木浩二郎：治療目標 糖尿病の総合的治療 J-DOIT3. 医学のあゆみ．252(5):555-558, 2015.01.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

- 1) 門脇孝：「2型糖尿病とその合併症の分子基盤に関する研究」（会長講演）第29回日本糖尿病合併症学会. 東京, 2014.10.03
- 2) 植木浩二郎：「J-DOIT3」(シンポジウム 7) 第 29 回日本糖尿病合併症学会 .東京 ,2014.10.04.
- 3) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望 いかに患者の健康寿命をのばすか - 」(イブニングセミナー) 第 52 回日本糖尿病学会関東甲信越支部地方会．横浜，2015.01.24.
- 4) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望」第 64 回日本内科学会北陸支部 生涯教育講演会．2015.03.08.

【啓発活動】

- 1) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演) 経口血糖降下剤を臨床に活かす - SGLT2 阻害剤の適正使用について - ，石川，2014.04.03.
- 2) 門脇孝：「2型糖尿病の分子機構と治療戦略」Meet The Expert in 新宿，東京，2014.05.09.
- 3) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演) 沼津内科医会学術講

演会，静岡，2014.05.16.

- 4) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演)平成26年度第2回函館糖尿病療養指導研修会，北海道，2014.05.30.
- 5) 門脇孝：「2型糖尿病の病態と治療戦略」東京 Diabetes Network ，東京，2014.06.25.
- 6) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演)第9回21世紀の肝疾患を考える会，東京，2014.06.27.
- 7) 門脇孝：「2型糖尿病の分子機構と治療戦略」内科懇話会7月例会，東京，2014.07.16.
- 8) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望 - いかにより患者の健康寿命を延ばすのか - 」(特別講演) Diabetes Clinical IT Symposium for Kansai ，大阪，2014.07.17.
- 9) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(Session2)高知県糖尿病フォーラム2014，高知，2014.07.25.
- 10) 門脇孝：「2型糖尿病の病態と治療戦略」(特別講演)Diabetes Key Network Forum in Japan ，東京，2014.07.27.
- 11) 植木浩二郎：「糖尿病の薬物治療の現状と展望について」(特別講演) Diabetes Meeting Sendai ，宮城，2014.07.30.
- 12) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望」(講演)第1回御茶ノ水糖尿病フォーラム，東京，2014.08.07.
- 13) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(Session2) Diabetes Symposium2014 in OKAYAMA ，東京，2014.08.30.
- 14) 門脇孝：「2型糖尿病の病態と治療戦略」神奈川県内科医学会学術講演会，横浜，2014.09.02.
- 15) 門脇孝：「2型糖尿病の病態と治療戦略」Obesity&Diabetes Symposium ，群馬，2014.09.18.
- 16) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演) ASGL conference - SGLT2 阻害薬の適正使用を考える - ，愛知，2014.09.20.
- 17) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演)糖尿病治療を考える会 in Osaka North East ，大阪，2014.09.24.
- 18) 門脇孝：「2型糖尿病の病態と治療戦略」Diabetes Symposium 2014 in Kawagoe ，川越，2014.09.25.

- 19) 植木浩二郎：「糖尿病の薬物治療の現状と展望について」(特別講演)佐渡医師会学術講演会,新潟,2014.09.26.
- 20) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演)第31回東北インスリン研究会,仙台,2014.10.10.
- 21) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望 - いかにより患者の健康寿命を延ばすのか - 」(演者)第8回HIV Long Term Management 研究会,東京,2014.10.11.
- 22) 門脇孝：「2型糖尿病の病態と治療戦略」Diabetes Seminar in 鹿児島,鹿児島,2014.11.15.
- 23) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望 - いかにより患者の健康寿命を延ばすのか - 」(特別講演)Diabetes Forum in 新潟 - 遺伝・分子メカニズムから最新の薬物治療まで -,新潟,2014.12.09.
- 24) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演)Ube Diabetes Seminar,山口,2014.12.16.
- 25) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演)第1回Innovative Forum for Diabetes and Liver Disease,東京,2015.01.26.
- 26) 門脇孝：「2型糖尿病の病態と治療戦略」(特別講演)糖尿病学術講演会,福島,2015.01.29.
- 27) 門脇孝：「2型糖尿病の病態と治療戦略」(特別講演)Clinical Diabetes Seminar,千葉,2015.01.30.
- 28) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望」(基調講演)Japan Diabetes Experts Symposium 2015,東京,2015.02.15.
- 29) 植木浩二郎：「2型糖尿病の治療戦略 - 骨格筋の若さを保つ、骨格筋が若さを保つ - 」(特別講演)第72回和歌山内分泌代謝研究会,和歌山,2015.02.26.
- 30) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望 - いかにより患者の健康寿命を延ばすのか - 」(特別講演)糖尿病と循環器疾患研究会,熊本,2015.03.06.
- 31) 植木浩二郎：「2型糖尿病患者の健康寿命延伸を目指して」(特別講演)第20回響 内科眼科糖尿病診療連携の会,福岡,2015.03.12.
- 32) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望」(特別講演)第18回インスリン治療研究会,新横浜,2015.03.19.
- 33) 植木浩二郎：「肥満と老化に抗して生活習慣病に克つ」(特別講演)DIABETES UPDATE 2型糖尿病治療を考える会,千葉,2015.03.25.

- 34) 植木浩二郎：「2型糖尿病治療の課題と展望 - いかにより患者の健康寿命を延ばすのか - 」(特別講演)第24回城北糖尿病セミナー，帝京大学，2015.03.26.

E . 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許取得
なし
- 2 . 実用新案
なし
- 3 . その他
なし