

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

分担研究報告書

大規模レジストリ・大規模臨床試験の分析による合併症予防に有効な標準糖尿病診療

の構築のための研究

1. J-DOIT3

研究代表者	植木 浩二郎	国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター
研究分担者	門脇 孝	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	野田 光彦	埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科
	岩本 安彦	日本糖尿病財団 J-DOIT3事務局
	岡崎 由希子	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
	笹子 敬洋	東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

研究要旨

J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) は厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった臨床試験である。全国81の糖尿病専門施設で2540例を8.5年間追跡した結果、ガイドラインより厳格な多因子介入を行なうことによって、心血管イベントを19%、うち脳血管イベントを58%、また腎症イベントを32%抑制したことを報告した。加えて介入終了後の追跡研究を継続中である。

本分担研究では介入期間中のサブ解析として、腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、骨折のリスクは女性において、FRAXスコアによって予測される一方、ピオグリタゾンの投与によって上昇すること、網膜症の発症を抑制するには血糖コントロール、並びに低血糖の回避が重要であること、QOLを考える上で糖尿病の治療満足度は、厳格な多因子介入により上昇し、中でも血糖コントロールが重要であることが示された。加えて追跡研究のデータ収集と解析を進め、介入研究の主解析結果発表後も、両群の治療目標の設定は殆ど変化していないこと、並びに各危険因子の治療状況として、追跡3年目では群間差は縮まりつつあるものの、依然として強化療法群において良好なコントロールがなされていることを明らかにした。更に先行研究の報告を踏まえつつ、より長期の追跡を行なうことの重要性が示唆された。

このような糖尿病専門施設において臨床試験の形でなされてきた過去10年に及ぶ治療が、合併症や有害事象に及ぼす効果を評価することで、最適な2型糖尿病治療を考える上で、日常臨床に直結する多くのエビデンスと、本厚労科研で扱う他のデータベースでの検証に値する仮説が得られたものと考えている。

A. 研究目的

糖尿病の良好な管理により合併症を予防することは、寿命の延長とQOLの維持につながることを期待されるが、その医療費とのバランスについても検討したうえでの標準治療の策定についての研究は、これまでなされてこなかった。これを明らかにするためには、まず合併症予防のための有効な治療法を確定させる必要がある。

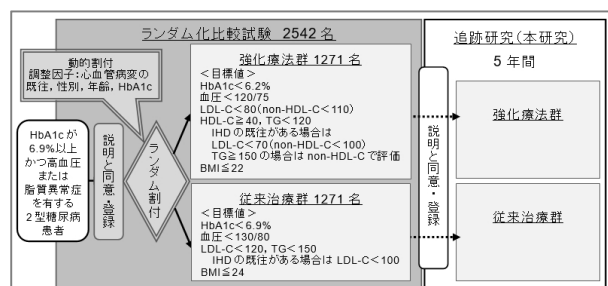
糖尿病専門施設における臨床試験においては、糖尿病の各種血管合併症の発現頻度や、その危険因子の治療状況、或いは薬剤の処方状況について、長年に亘るデータの集積がなされており、その詳細を解析することで、新たなエビデンスや、検証すべき仮説を得ることを目指す。

B. 研究方法

我々はこれまで、厚生労働省の戦略研究の一環として開始となった臨床試験 J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) を進めてきた。この臨床試験では、全国 81 の糖尿病専門施設で 2540 例を 8.5 年間追跡し、ガイドラインより厳格な治療を行なうことにより、心血管イベントを 19%、うち脳血管イベントを 58%、また腎症イベントを 32% 抑制したことを報告した (Lancet Diabetes Endocrinol 5: 951-964, 2017)。すなわち、J-DOIT3 における強化療法の、日常臨床下で実現し得る現在最も合併症抑制に有効な治療法と考えられ、また介入終了後の追跡研究を継続中である。

本研究班においては、介入期間中のデータを用いたサブ解析を、研究協力者である生物統計家 (中央大学・大橋靖雄) と共に進める。具体的には、脳卒中・腎症・網膜症の発症抑制に寄与する危険因子や薬剤の同定、糖尿病治療薬と低血糖の関連や低血糖が合併症発症の及ぼす影響の解析、厳格な多因子介入が QOL、認知機能、骨折などの有害事象に与える影響などを明らかにする予定であり、特に腎症、網膜症、QOL、骨折についての解析を先行させる方針とした。

並行して、介入終了後の追跡研究として、2016 年 4 月の開始以降、1 年ごとに調査期間を設けており、2019 年 4-6 月に 3 年目調査、2020 年 1-6 月に 4 年目調査、2021 年 1-6 月に 5 年目調査を行なう。これらのデータ収集が円滑になされるよう進捗管理、並びに参加施設の環境整備とモニタリングを進める。



(倫理的配慮)

本 J-DOIT3 研究については、財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫理委員会にて承認を受け

ている。

C. 研究結果

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

1 年目に予定した腎症・骨折・網膜症・QOL の解析はほぼ完了しており、以下のような知見を得るとともに、論文投稿中、ないしその準備中である。

(1) 腎症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

副次評価項目に含まれる腎症イベントが、強化療法によって 32% 有意に抑制されたことは、既に主解析論文において報告済みであるが、腎症の発症や進展を防ぐことは、透析導入を減らすという観点からも重要であり、その詳細について解析を加えた。まず登録時の背景について、推算糸球体濾過量 (eGFR) は両群共に平均 82 mL/min/1.73m² と保たれており、腎症 2 期相当以上 (尿中アルブミン 30mg/g・Cr 以上) であったのは 4 分の 1 未満の症例にとどまっていた。初発イベントの内訳は、正常から微量アルブミン尿への移行が従来治療群で 197 例、強化療法群で 139 例、微量から顕性アルブミン尿への移行が従来治療群で 38 例、強化療法群で 31 例、クレアチニンの倍化が従来治療群で 22 例、強化療法群で 11 例であった。すなわち腎症の発症 (微量アルブミン尿への移行) が腎症イベントの多くを占めたが、これは登録時に腎症が進行した症例が少なかったことを反映したものと考えられた。

登録時の背景を説明変数とした Cox 回帰分析を行なうと、群別が有意な変数として残り、腎症イベントは引き続き強化療法群によって有意に抑制された。それとは独立に年齢 (60 歳以上)、HbA1c (8.9% 以上)、喫煙歴 (あり)、中性脂肪 (150mg/dL 以上)、eGFR (60mL/min/1.73m² 未満) も、腎症イベントの有意な危険因子であった。加えて治療内容を反映するため介入 1 年時点での説明変数を用いた Cox 回帰分析を行なったところ、引き続き群別は有意であったが、それとは独立に 1 年時点での HbA1c が有意な変数として残り、HbA1c が上昇するほど腎症イベント (主に腎症の発症) が増加するという結果であった。

一方 eGFR の変化率については両群共に概ね 1.5mL/min/1.73m²/年程度と緩徐な低下であった。登録時に腎症が進展していた症例、すなわち eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例に絞って、介入 1 年時点での説明変数を用いた Cox 回帰分析を行なったところ、群別は有意な変数とはならなかったが、血圧が有意なものとして残り、収縮期血圧が上昇するほど eGFR の低下が早まるという結果であった。

加えて最近では、その後の腎機能の低下を予測する指標として eGFR slope、すなわち eGFR の初期変化が注目されており、本研究においてもその解析を行なった。主解析における観察期間は中央値 8.5 年と長期に及んでおり、eGFR slope の評価は介入開始後 3 年までで行なった。登録時の背景因子を含む混合モデル解析を行なったところ、eGFR slope は従来治療群において -1.84mL/min/1.73m²/年と有意に低下した一方、強化療法群においても -1.98mL/min/1.73m²/年と有意に低下し、明らかな群間差は認めなかった。登録時に腎症が進展していた症例、すなわち eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例に絞ると、eGFR slope は従来治療群において -1.11mL/min/1.73m²/年と有意に低下した一方、強化療法群においても 0.02mL/min/1.73m²/年と明らかな低下を認めず、群間差も有意であった。

(2) 骨折の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

介入研究の強化療法群では、有害事象のうち骨折の発症が、統計学的に有意ではないもののやや多く(強化療法群 143 例、従来治療群 125 例)、その詳細について解析を加えた。

まず両群の累積発症率を解析したが、有意な差が見られなかった。女性の発症率は男性と比較して約 2 倍であったが、やはり男女いずれにおいても群間差は見られなかった。登録時背景や介入期間中の治療内容を加味して Cox 回帰分析を行なったところ、男性の骨折リスクは強化療法群で上昇しなかったものの、喫煙歴により有意に上昇した。一方女性におけるリスクも強化療法で上昇しなかったが、登録時の FRAX スコア

[%/10 年]と正に相関し、これとは独立に介入 1 年時点のピオグリタゾン投与によっても上昇した。

このことから J-DOIT3 の強化療法は、有害事象として骨折の増加を伴わなかった。2 型糖尿病における骨折リスクは、男性では喫煙歴が予測因子となった一方、女性においては FRAX スコアによって予測され、それとは独立にピオグリタゾン投与によっても上昇した。

加えて女性における FRAX スコアに閾値が存在するかの検討を行なった。FRAX スコアは本来は主な骨粗鬆症性骨折(上腕、前腕、脊椎圧迫、大腿骨近位部)の発症頻度を予測するスコアであるが、本研究においても FRAX スコアが上昇するほど主な骨粗鬆症性骨折のリスクも、概ね直線状に上昇した。一方でその他の骨折のリスクは FRAX スコアが 20%/10 年まではほぼ横ばいで、それを超えると上昇することが明らかとなった。

(3) 網膜症の発症に影響を及ぼす治療・危険因子の同定

副次評価項目に含まれる網膜症イベントが、強化療法によって 14%有意に抑制されたことは、既に主解析論文において報告済みであるが、その詳細について解析を加えた。

登録時の背景に加え、介入 1 年時点での治療状況を加味した Cox 回帰分析を行なった。その結果登録時の背景因子として有意となった説明変数は、BMI、罹病期間、収縮期血圧、マイクロないしマクロアルブミン尿であった。罹病期間が長い(10 年以上)、収縮期血圧が高い(130mmHg 以上)、マイクロないしマクロアルブミン尿あり(30mg/g・Cr 以上)すなわち腎症合併例で、いずれも網膜症のリスクは上昇した。一方で BMI については、寧ろ 25 未満でリスクが上昇していた。これらの登録時の背景とは独立に、介入 1 年時点での HbA1c が 1%上昇するほど、網膜症の発症は 31%増加した。

網膜症については低血糖との関連も考えられているが、有害事象として報告された低血糖の有無別で解析を行なうと、中央値 8.5 年の介入期間中に低血糖の報告がなかった症例に比べて、1 度でも低血糖を起こした症例では、網膜症イベントのリスクが 33%上昇し

ていた。

(4) QOL に影響を及ぼす治療の同定

介入研究の強化療法群においては、血糖・血圧・脂質・体重に対し従来治療群よりも厳格な目標値を目指した生活習慣、薬物療法の強化が行われた。治療の強化により、強化療法群での治療全般に対する不満、糖尿病治療に対する負担感等が増す懸念があったため、我々は複数の Quality of Life(QOL)調査を行った。

DTSQ(Diabetes treatment satisfaction questionnaire)は、糖尿病治療満足度を測定する質問票であり、試験終了時に施行された。治療満足度に関する6項目中5項目において、強化療法で有意に満足度が高かった。また、DTSQの点数に影響する因子をしたところ、強化療法群でも従来治療群でも、HbA1cの改善が満足度の上昇に影響することが分かった。一方血圧の低下、脂質値の低下、BMIの低下と満足度には相関は認めなかった。PAID(Problem Area in Diabetes Survey)は糖尿病による負担感を測定する質問票であり、試験開始時、1年後、3年後、終了時に施行された。強化療法群は従来治療群と比べて悪化していなかった。また、PAIDの点数と有意に相関する因子として、性、登録時のスコア、年齢、HbA1cの低下、が挙げられた。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理】

J-DOIT3 追跡研究は2016年4月から開始となり、全国75の糖尿病専門施設で、介入期間中の死亡・脱落などを除き、同意の得られた1730例が登録された。2019年度末時点でちょうど3年が経過したが、予定通り進捗管理などを進め、現時点ではつつがなくデータ収集がなされている。

本研究助成開始時は3年目の調査期間(平成31年1月1日から令和元年6月30日までの半年間)に入っており、引き続き3年目の定期調査を継続し、危険因子の治療状況や投薬内容、及び各評価項目に該当するイベントの有無などについて、EDC上で各参加施設から情報を収集した。また各症例における調

査実施の有無の確認、調査項目の入力の促進、並びに入力されたデータのクリーニングを進めた。

並行して収集済みのデータについて、クリーニングを進めた上で解析を行なった。追跡研究における治療目標は患者と主治医の間で、研究登録時に加え、主解析結果発表時に再度決めることとなっている。今回主解析結果発表時の目標設定状況を解析したが、平均目標 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々6.9%、6.5%、平均目標血圧は130/80mmHg、122/76mmHg、平均目標 LDL-コレステロールは118mg/dL、84mg/dLであり、研究登録時から殆ど変化が見られなかった。

実際の治療状況についても解析を加えたところ、2年目の定期調査においては、平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々7.4%、7.1%、平均血圧132/74mmHg、129/72mmHg、平均 LDL-コレステロール98mg/dL、84mg/dLであった。加えて3年目の定期調査についても解析を行ない、平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々7.4%、7.2%、平均血圧133/74mmHg、131/72mmHg、平均 LDL-コレステロール98mg/dL、85mg/dLであった。

このような進捗管理は、各参加施設と緊密に連携をとりながら進めている。施設からの問い合わせにも適宜回答しており、特に大きな問題となる事象は生じていない。

J-DOIT3 のような2型糖尿病に対する多因子介入の効果を検証する臨床試験は殆ど行なわれてこなかったが、数少ない先行研究として、2型糖尿病と新規に診断された症例に対する多因子介入の効果を検証する臨床試験 ADDITION-Europe が挙げられる。その介入終了後追跡研究の結果発表を受け、先行研究との比較、並びに J-DOIT3 追跡研究の意義について考察を加え、論文として発表した(Lancet Diabetes Endocrinol 7(12): 891-893, December 2019)。ADDITION-Europe における5年間の多因子介入は、有意ではないながら血管合併症を17%抑制し、介入終了後更に5年間追跡した時点でも、やはり有意ではないながら13%の血管合併症抑制効果が引き続き認

められた。また 2000 年代に入って開始となった ADDITION-Europe では、主に 1980 年代に開始となった UKPDS や 1990 年代に開始となった Steno-2 研究よりも、各危険因子の治療状況が改善し、血管合併症の発症率が低下していることが示唆された。

D. 考察

[1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析]

2 型糖尿病において、腎症の発症や進展を防ぐことは、透析導入を減らすという観点からも極めて重要である。今回我々が行なった J-DOIT3 介入試験のサブ解析の結果から、主に腎症の発症から成る腎症イベントの抑制には、血糖・血圧・脂質を中心とした強化療法が有効であることが示され、また主に血糖コントロールも重要であることが明らかとなった。

心筋梗塞・脳卒中などの大血管症の発症には、糖尿病のみならず、高血圧症や脂質異常症など様々な要因が考えられる一方、腎症を含む細小血管症は、糖尿病以外の影響は少ないものとされてきた。我々の今回の結果から、2 型糖尿病における腎症の発症予防には血糖を良好にコントロールすることの重要性が、改めて示されたものと考えられる。

一方で腎機能の指標である eGFR については、全体としては概ね 1.5mL/min/1.73m²/年程度と緩徐な低下を示し、従来治療群と強化療法群との間で明らかな差を認めなかった。登録時に eGFR が 60 mL/min/1.73m² を切ったような症例に限ると、強化療法の方が eGFR の低下幅はやや小さかったものの、やはり有意な差は見られず、また収縮期血圧が低いほど、eGFR の低下幅は小さいことが示された。すなわち腎症が進展した症例においては、血圧を良好にコントロールすることが、進展抑制を考える上で重要であることが示された。

これらは Cox 回帰分析による解析結果であるが、説明変数として登録時背景のみならず、介入 1 年時点での危険因子のコントロール状況を含めており、試験治療の効果をより反映した結果が得られているものと考えている。

加えて介入開始後 3 年間の eGFR の変化、すなわち eGFR slope について解析を行なったところ、全体としては群間差は見られなかったものの、登録時に eGFR 60mL/min/1.73m² 未満であった症例においては、従来治療群で eGFR が年 1mL/min/1.73m²/年程度低下した一方、強化療法群では殆ど低下しないという結果であった。このことから多因子介入による腎症の進展抑制効果が比較的短期的には認められることが明らかとなった。これらは混合モデルを用いた、個人差も考慮した解析結果である。

今後の課題としては、腎症の発症・進展予防を考える上で、血糖や血圧をはじめとする危険因子を、どこまで改善させることで、どの程度の効果が得られるかを明らかにする必要があるものと考えられる。そのような解析を行なうことで、HbA1c や血圧などの目標値を、腎症予防の観点から設定することが可能となるものと期待される。

次に骨折に関しては、強化療法群における有意な発症率の上昇は見られなかった。本研究においては、より厳格な目標値に向けた多因子介入が、重症低血糖を増加させないことは示してきたが、加えて骨折の観点からも安全性が確かめられたものと考えられる。

骨折は 2 型糖尿病における合併症であると考えられている一方、その高リスク者をどのように同定するかは依然として課題であった。また FRAX スコアは一般住民における骨粗鬆症性骨折のリスクを予測するツールとして開発されたが、2 型糖尿病症例における有用性は必ずしも確立されていなかった。

今回の我々の解析により、女性では 2 型糖尿病を合併していても、FRAX スコアが骨折の発症率を予測できることが明らかとなり、それとは独立にピオグリタゾンの投与がリスクを上昇させることも明らかとなった。糖尿病の治療薬を選択する上で、血糖コントロール改善に伴う利益と、有害事象による不利益のバランスをよく検討する必要があるが、2 型糖尿病の女性に対してピオグリタゾンを投与する上で、FRAX スコアによる骨折リスクの予測が有用なツールとなることが期待される。

これまでも複数の臨床試験において、骨折に関す

るサブ解析がなされてきたが、登録時点での骨折リスクを定量し、かつ介入期間中の試験治療の影響を検討した研究は、検索しえた範囲では本研究が初めてである。

一方で男性においては、喫煙歴のみが危険因子として同定された一方、FRAX スコアは有意な説明変数とはならず、その後の骨折発症リスクをいかに定量するかが、今後の課題と考えられた。

続いて網膜症についても解析を行なった。網膜症イベントの発症は、罹病期間が長い症例、収縮期血圧が高い症例、腎症合併例、並びに BMI が高くない症例で、リスクが上昇していた。このうち BMI について、インスリン分泌低下例では摂取した栄養素の同化が進まず、肥満になりづらいことが考えられるが、そのような症例ではインスリン作用が不足しやすく、結果として網膜症の発症・増悪に至る機序が想定された。これらの背景因子とは独立に、介入 1 年時点での HbA1c が 1% 上昇するごとに、網膜症の発症が 31% 増加し、腎症と同様に細小血管症である網膜症の発症には、血糖コントロールが重要であることが改めて示された。一方で網膜症のリスクは、低血糖ありの症例で 33% 上昇したことから、網膜症予防の観点からも、安全かつ良好な血糖コントロールの重要性が示唆される結果であった。

今後の課題として、HbA1c が低いほど網膜症のリスクが下がるのか、或いは一定の閾値があるのかは、重要な点と考えられる。これにより網膜症予防の観点から、HbA1c の目標値を設定することにつながるものと期待される。またそもそも低血糖を起こしやすい症例の特徴や、治療内容と低血糖のリスクの関連を明らかにすることも重要である。これにより、より安全に良好な血糖コントロールを実現しやすくなることが期待される。

最後に QOL の解析では、DTSQ と PAID のサブ解析により、HbA1c の改善は患者の良好な QOL に重要であることが示唆された。血糖の良好なコントロールは、時に頻回の注射や低血糖などにより、QOL を損ねる可能性が指摘されてきたが、本研究においては、QOL を保ったまま厳格な目標に向けた多因子介入を行なう

ことが可能であることが示されたものと考えられる。今後の課題として、QOL の改善が合併症の抑制に因るものなのか、そうでないかを、更に明らかにしたい。

[2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理]

本研究においては、2016 年 3 月の介入期間終了後は、被験者と主治医の間で個別に治療目標を設定することとし、2017 年 9 月の主解析結果発表後に、改めてその再設定を行なうことと定めていた。介入期間終了時点で、従来治療群での平均目標値は、HbA1c 6.9%、血圧 130/80mmHg、LDL-コレステロール 119mg/dL と、介入期間中とほぼ同様であった。一方強化療法群での平均目標値は、HbA1c 6.4% (介入期間中 6.2%)、血圧 122/76mmHg (同 120/75mmHg)、LDL-コレステロール 86mg/dL (同 80mg/dL) と、介入期間中より上昇していた。目標を緩めたのは、血圧については 18.4%、LDL-コレステロールについては 16.9% であったのに対し、HbA1c については 31.5% であり、HbA1c 6.2% 未満という厳格な目標に向けた糖尿病治療を継続することの難しさを示唆している可能性が考えられた。

主解析結果の公表後に、その内容を説明した上で目標値の再設定を行なったが、その平均値や緩めた割合は、従来治療群・強化療法群共にほぼ介入期間終了時点と同様であった。結果的に両群の目標値には一定の差が保たれる形となり、これに沿った治療が実際に今後も継続されるかどうかは、追跡研究を進める上で重要なポイントと考えられる。

実際に今回、追跡 2 年目、及び 3 年目の治療状況を解析し、徐々に群間差は縮まりつつあるが、依然強化療法群において、より良好なコントロールが継続されていることが明らかとなった。

2019 年に介入終了後追跡研究の結果が発表された ADDITION-Europe においては、各危険因子の群間差が小さく、特に HbA1c においては 0.1% の差しかなかった。にも拘らず強化療法は、主要評価項目を有意でないながら 17% 抑制し、その後追跡期間に入ると各危険因子の群間差はほぼ消失したが、それでも強

化療は主要評価項目を引き続き 13%抑制した。本研究においては、介入期間中の HbA1c の群間差は ADDITION-Europe よりも大きく、これがそのまま持続するようであれば、介入期間中の強化療法による治療効果がより長期的に持続する、ないし介入期間中に見られなかった効果が顕在化することも期待される。

加えて過去の臨床試験間の比較から、おそらく糖尿病診療の進歩により、2 型糖尿病における血管合併症の発症率が、かなり低下してきたことが示唆されている。2000 年代半ばから開始となった本研究においては、介入期間中の血管合併症の発症や死亡が先行研究よりも低率であったが、より長期的にどの程度低く抑えられるかは大変興味深い点であり、これを是非明らかにしていきたい。

E. 結論

介入期間中のサブ解析から、腎症の発症には厳格な多因子介入、中でも血糖コントロールが重要である一方、その進展には血圧コントロールが重要であること、骨折のリスクは女性において、FRAX スコアによって予測される一方、ピオグリタゾン投与によって上昇すること、網膜症の発症を抑制するには血糖コントロール、並びに低血糖の回避が重要であること、QOL を考える上で糖尿病の治療満足度は、厳格な多因子介入により上昇し、中でも血糖コントロールが重要であることが示された。

加えて追跡研究の解析から、介入研究の主解析結果発表後も、両群の治療目標の設定は殆ど変化していないこと、並びに各危険因子の治療状況として、追跡 3 年目では群間差は縮まりつつあるものの、依然として強化療法群において良好なコントロールがなされていることが明らかとなった。更に先行研究の報告を踏まえつつ、より長期の追跡を行なうことの重要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasako T, Kadowaki T, Ueki K. ADDITION-

Europe: the first decade and beyond. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(12): 891-893, 2019.

2. Nakashima N, Noda M, Ueki K, et al. Recommended configuration for personal health records by standardized data item sets for diabetes mellitus and associated chronic diseases: A report from Collaborative Initiative by six Japanese Associations. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):868-875.

2. 学会発表

1. 植木浩二郎 J-DOIT3 介入研究の成果と課題 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム 2019 年 5 月 24 日 仙台市

2. 植木浩二郎 糖尿病専門医から見た DKD の実態 第 62 回日本腎臓学会年次学術総会 学会主導企画 2019 年 6 月 22 日 名古屋市

3. 植木浩二郎 統合的介入による糖尿病大血管症の抑制効果 第 51 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム 2019 年 7 月 12 日 東京都

4. 植木浩二郎 肥満とがん 第 40 回日本肥満学会 学会主導企画 2019 年 11 月 2 日 東京都

5. 植木浩二郎 1000 万通りの個別化医療を目指して 第 57 回日本糖尿病学会中国四国地方会 特別講演 2019 年 12 月 7 日 徳島市

6. 門脇孝 J-DOIT3-Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular and renal outcomes and mortality in type 2 diabetes International Diabetes Federation 2019 年 12 月 Busan, Korea

7. 門脇孝 Elucidation of roles of insulin resistance and decreased adiponectin action in type 2 diabetes and diabetes complications and development of their therapeutic strategy International Diabetes Federation 2019 年 12 月 Busan, Korea

8. 門脇孝 患者さんの最善の予後を目指すインクレチンを基礎とした糖尿病治療のあり方 2020 年 1 月 第 57 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 横浜市

9. 門脇孝 2 型糖尿病治療の進歩と近未来への展望 第 56 回日本糖尿病学会近畿地方会 2019 年 11 月 大阪
10. 門脇孝 健康寿命を目指す糖尿病治療戦略 第 19 回日本内分泌学会九州支部学術集会 2019 年 9 月 宮崎
11. 門脇孝 日本人 2 型糖尿病の体質、薬剤反応性の体質、合併症の体質 2019 年 9 月 第 69 回日本体質医学会総会 下関
12. 門脇孝 ゲノム・臨床情報ビッグデータを活用した日本発精密医療の実現に向けて 2019 年 8 月 第 36 回和漢医薬学会学術大会 富山
13. 門脇孝 型糖尿病の病態と予防・治療の最新知見 第 60 回日本人間ドック学会学術大会 2019 年 7 月 岡山
14. 門脇 2 型糖尿病治療に新たな歴史を刻む ~ 腎・心血管からみた最新知見のレビューと解釈 ~ 第 62 回日本腎臓学会学術総会 2019 年 6 月 名古屋
15. 門脇孝 2 型糖尿病治療に新たな歴史を刻む~ 健康寿命からみた最新知見のレビューと解釈~ 第 19 回日本抗加齢医学会総会 2019 年 6 月 横浜
16. 門脇孝 2 型糖尿病治療の現状と将来展望 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
17. 門脇孝 欧米との対比と今後の糖尿病診療 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台
18. 門脇 J-DOIT3 から学ぶ 2 型糖尿病の治療戦略 - 週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬を含め - 2019 年 4 月 第 30 回日本医学会総会 2019 中部 名古屋
19. 岡崎由希子, 他 J-DOIT3 の成果を実臨床に活かす 細小血管合併症 2019 年 5 月 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台市
20. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病に合併した骨折リスクの予測因子と治療による影響の検討: J-DOIT3 試験の有害事象データから 2019 年 5 月 第 92 回日本

内分泌学会学術総会 仙台市

21. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入と心血管イベント 2019 年 9 月 第 34 回日本糖尿病合併症学会 大阪
22. 笹子敬洋 現場に近い立場からみた臨床試験 J-DOIT3 2019 年 11 月 第 40 回日本肥満学会・第 37 回日本肥満症治療学会 東京
23. 笹子敬洋 2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入の重要性 2019 年 12 月 第 4 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 新潟
24. 笹子敬洋, 他 2 型糖尿病における生活習慣改善の重要性: J-DOIT3 試験の結果から 2020 年 1 月 第 23 回日本病態栄養学会年次学術集会 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 参考文献

- 1) J-DOIT3 介入研究のデザインペーパー: Ueki K, Sasako T, Kato M, Okazaki Y, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 4(1), e000123, 2016.
- 2) J-DOIT3 介入研究の主解析結果: Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised

controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(12):
951-964, 2017.