

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	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

(所属は申請時の所属とした)

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、①血糖、血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールの全てにおいて、介入期間中の平均として従来治療群の目標値を達成することで、主要評価項目などの発症が抑制されること、②介入開始後 12 ヶ月のうちに 5%の体重減少を認めた群では、腎症・網膜症の発症が少なかった一方、低血糖や骨折などの増加は見られなかったこと、③強化療法群における低血糖は夏場に多く、夏場に改善する HbA1c と鏡面的であること、④介入期間中に低血糖を起こした症例では網膜症の発症が多かったことが示された。

加えて追跡研究では、当初予定した 5 年間の研究期間が終了したが、適宜住民票照会も行ないながら生死確認を徹底させ、脱落症例を大きく減らすことができた。また入力データに対するクエリも、参加施設に働きかけて多くを解消させたほか、参加施設から報告されたイベントについて、エンドポイント判定委員会による判定をほぼ完了させ、5 年目までのデータを用いた統計解析の準備がほぼ整った。

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 の維持につながる事が期待されるが、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

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

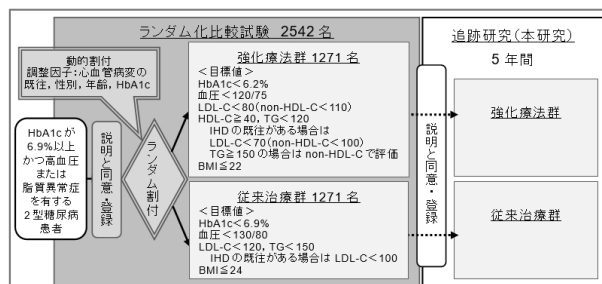
子の治療状況、或いは薬剤の処方状況について、長年に亘るデータの集積がなされており、その詳細を解析することで、新たなエビデンスや、検証すべき仮説を得ることを目指す。

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 における強化療法は、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】

2 年目までに予定した腎症・骨折のサブ解析については論文文化まで完了し、後者については 2021 年 5 月号の J Clin Endocrinol Metab に掲載された。脳卒中・網膜症・QOL・認知機能の解析についてもほぼ完了しており、論文投稿の準備中である。加えてそれ以外のテーマについて解析を進めた。

(1) 介入期間中の強化療法が追跡期間中の各種イベントの発症率に及ぼす影響の解析

これまでの腎症・網膜症・脳卒中に関するサブ解析を進める過程で、各種イベントの発症に関わる因子を同定するには、治療期間中の HbA1c、血圧、脂質のコントロール状況を正確に把握し、それを反映させることの必要性が示唆された。そのための手法として updated mean、すなわち介入期間中のその時点までの各危険因子の平均値を説明変数に組み込んだ Cox 回帰分析が、手のかかる統計学的手法を要するものの、治療介入の効果をより反映できる可能性が考えられた。

血糖、血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールがそれぞれどのイベントにどの程度の影響を及ぼすかについては、各危険因子を連続量、並びにカテゴリー化して扱った解析を、2 年目までに概ね完了した。

3 年目は各危険因子の目標達成状況に注目した解析を加えて行なった。まず 4 つの危険因子全ての updated mean が従来治療群の目標値を達成した症

例の割合を算出した。主解析における観察期間は中央値 8.5 年であったが、これに対応する 8-9 年目の時点において 4 つとも目標を達成した割合は、強化療法群で 44.3%、従来治療群で 13.3%であった。全ての目標を達成することが各イベントに及ぼす影響について Cox 回帰分析を行なったところ、主要評価項目のリスクは 51%、死亡のリスクは 50%、冠動脈イベントのリスクは 64%、それぞれ大幅かつ有意に抑制された。一方でこのような目標達成状況を説明変数に加えることで、強化療法によるイベントの有意な抑制効果は消失した。

なお、4 つの危険因子全ての updated mean が強化療法群の目標値を達成した症例は、8-9 年目の時点において強化療法群で 3.0%、従来治療群で 0.2%と非常に少なかった。症例数が少なく信頼区間が広いいため、各イベントに対する有意な抑制効果は認められなかったが、厳格な目標達成症例においては、冠動脈イベントの発症が 1 例も見られなかった。

これらの解析に加えて、本研究では生活習慣介入にも注力したことを踏まえ、介入開始後の体重減少が血管合併症の発症に影響を及ぼしたことも考えられた。介入開始 6,12,18,24 ヶ月後までに 3%ないし 5%の体重減少が得られた症例と、そうでなかった症例を、年齢、性別、登録時 BMI、登録時 HbA1c がマッチするように抽出し、その後の合併症の発症割合を解析した。

その結果、12 ヶ月後までに 5%の体重減少を認めた群では、そうでない群に比べ、腎症を発症した症例の割合が 34%、網膜症を発症した症例の割合が 25%、それぞれ有意に低下していた。大血管症を発症した症例の割合も 23%低下していたが、これは統計学的に有意ではなかった。有害事象についても同様の解析を加えたが、低血糖、浮腫、骨折などにいずれも差は認めなかった。

(2) 低血糖の発症に影響を及ぼした治療・危険因子の同定

低血糖はアクティブサーベイランスの対象として、介入期間中は受診ごとに主治医が、低血糖の有無につい

て能動的に確認をし、あれば有害事象として報告すること、と定められていた。重篤な低血糖は両群共にごく低率であったが、全ての低血糖は強化療法群において有意に多く、その実態を明らかにする必要があるものと考えられた。

当初予定していた低血糖の高リスク者の特徴と、薬剤による影響については、既に 2 年目までの解析で明らかにした。すなわち強化療法群、罹病期間 10 年以上、並びに登録時の HbA1c が低いほど、低血糖のリスクは上昇した。これらとは独立に、SU 剤とインスリンが、用量依存的に低血糖のリスクと相関した一方、メトホルミン、ピオグリタゾン、並びに DPP-4 阻害薬の投与は、低血糖のリスクに影響を及ぼさなかった、という結果であった。

このうち SU 剤は 2006 年から 2009 年の介入研究への登録時点から幅広く使われていた一方で、メトホルミン・ピオグリタゾンといったインスリン抵抗性改善薬の処方方は介入開始後に増加し、DPP-4 阻害薬が用いられたのは 2011 年以降である。すなわち介入期間の中でも時期によって糖尿病治療に主に使われる薬剤が異なっていたことから、低血糖の発現頻度も時期によって異なる可能性が考えられ、そこで 2006 年以降 3 ヶ月ごとに区切って経時的な解析を行なった。

その結果、低血糖は特に強化療法群において、研究開始後 2-3 年間に多かったものの、それ以降は減少傾向となった。なお従来治療群における低血糖の発現頻度は、全般に強化療法群より低く抑えられていた。

加えて、日本人における季節変動として、HbA1c の季節変動が報告されているため、低血糖においても季節変動を解析した。その結果、3 ヶ月ごとに区切って求めた低血糖の頻度は、夏場(6-8 月)に多く、冬場(12-2 月)に少ない、という季節変動を示すことが観察され、これは特に強化療法群で顕著であった。日本人において HbA1c の季節変動も報告されているため、これを解析したところ、本研究においても HbA1c は夏場に低下する一方、冬場に上昇する傾向が認められた。

更に低血糖は一部の心血管イベントを増加させるも

のと考えられているため、低血糖とイベント発症の関連についても解析を加えた。介入期間中に1回でも低血糖を起こした症例と、1回も起こさなかった症例に分けて、各イベントの累積発症率を求めたところ、主要評価項目、死亡、冠動脈イベント、脳血管イベント、並びに腎症イベントについては、低血糖によるリスクの上昇は明らかでなかった。しかしながら網膜症イベントに関しては、低血糖を起こした症例でリスクが33%有意に上昇することが示された。これを群別に層別化した解析を加えたところ、従来治療群においては、低血糖を起こした症例でのリスク上昇は25%で有意ではなかったが、強化療法群においては54%の有意なリスク上昇が認められる、という結果であった。

【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。2021年度末時点でちょうど5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3年目開始時は5年目の調査期間(令和3年1月1日から令和3年6月30日までの半年間)に入っており、引き続き5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。

加えて当初の方針通り、この5年目の定期調査までのデータを用いて解析を行なうために、データの固定を進めた。具体的には各施設に対して、できる限りの臨床情報を収集するように依頼をすると共に、未入力・入力中の項目について、それを完了するように働きかけを行なった。

介入研究においても、死亡は主要評価項目(心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・死亡)に含まれていた

が、追跡研究においてはこれに加えて、副次評価項目の1つとして全死亡を独立して扱っており、参加症例の生死を正確に把握することは非常に重要である。一方で追跡研究の中止には至っていないものの、転院や通院中断などに伴い連絡がとれず、生死不明の状態となる症例も一定数存在するため、改めて受診履歴の確認や電話連絡などによる生死の確認を、事務局より各施設に対して依頼した。

具体的には、5年間の追跡期間が終了した令和3年6月末から遡って直近1年間の生死が不明な症例は79例であったが、うち30例については、各施設からの電話連絡や診療録の再確認、或いは転院先からの情報提供により、生死を確認することができた。

それ以外の症例について、予め研究実施計画書に定められている通り、各施設に対して個別に住民票照会を依頼した。この際、必要な書類のリストアップと作成は主に事務局側で行なった一方、自治体への提出と結果の確認は施設側で行なった。その結果、37例において生死の確認をとることができた。このように1例1例の丹念な追跡により、中止以外での脱落を大幅に減らせたものと考えている。

加えて入力データに対しては種々の確認を行なう必要があり、そのためのクエリをデータセンターより発行するが、一部の施設においてはそれに対する回答が滞っていることが課題であった。そこで事務局ではクエリの残存状況を全施設に対して周知し、個別に回答の依頼を行なった。特に主要・副次評価項目のイベント関連では、冠動脈イベント156件、脳血管イベント49件、下肢血管イベント30件、腎症イベント1277件、網膜症イベント380件が報告されており、こちらについて重点的にクエリの解消とデータの固定を進め、令和4年3月開催のエンドポイント判定委員会(大血管、腎症、網膜症)において判定を受けた。これ以外に死亡については79件が報告されている。

この他、1年ごとの定期調査についても、1-4年目については99%以上の症例でデータが固定できており、5年目の定期調査についても98%以上まで固定が進んでいる。ただ引き続き回答が得られていないクエリが一

定数存在しており、できるだけこれを解消し、全データの固定を目指す方針である。更に 6 年目以降(追跡 2 期)のデータを収集するため、症例報告書(CRF)を修正すると共に、それに沿った EDC(Electronic Data Capture)システム)の改修を進めている。追跡 2 期では、施設側のデータ入力の負担も考慮し、より重要なものに焦点を絞って臨床情報を収集する方針である。HbA1c、血圧、脂質といった危険因子、或いは各種イベントについては、追跡 1 期と同様の扱いを継続する。一方薬剤についてはこれまで成分名や投与量についての情報まで詳細に収集していたが、追跡 2 期では分類(クラス)のみを報告する形に変更する。その他、身長や腹囲の測定頻度を減らすのに加え、生活歴のうち喫煙状況は引き続き確認するものの、飲酒については収集項目から外すこととした。

加えて、6 年目以降(追跡 2 期)のデータを収集するため、症例報告書(CRF)を修正すると共に、それに沿った EDC(Electronic Data Capture)システム)の改修を行ない、リリースした。追跡 2 期では、施設側のデータ入力の負担も考慮し、より重要なものに焦点を絞って臨床情報を収集する方針とし、HbA1c、血圧、脂質といった危険因子、或いは各種イベントについては、追跡 1 期と同様の扱いを継続した。一方薬剤については、これまで成分名や投与量についての情報まで詳細に収集していたが、追跡 2 期では分類(クラス)のみを報告する形に変更した。その他、身長や腹囲の測定頻度を減らすのに加え、生活歴のうち喫煙状況は引き続き確認するものの、飲酒については収集項目から外すこととした。

D. 考察

【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

J-DOIT3 における強化療法が、糖尿病の様々な合併症を抑制することは既に示されてきており、加えてその後のサブ解析により、血糖、血圧、脂質による治療効果は、どの合併症に着目するかによって異なることが明らかとなってきた。

今回これに加え、HbA1c、血圧、LDL-コレステロール、

HDL-コレステロールの 4 つの危険因子について、平均として従来治療群の目標を達成することで、死亡も含めた各イベントが大幅に抑制された一方、強化療法による抑制効果は消失することが明らかとなった。このことから強化療法によるイベント抑制効果は、複数の危険因子を良好にコントロールすることによって、主に説明できるものと考えられた。

一方で脳血管イベントのリスクは、全ての目標達成によって 19%低下したものの有意ではなかったが、強化療法によって引き続き 56%、有意に低下することが示された。本邦における先行研究である JDCS 研究においても、強化療法は危険因子のコントロールとは独立に脳卒中のリスクを低減させることが報告されており、本研究の強化療法群においても、上記 4 つの危険因子のコントロール以外に、脳卒中の発症に影響を及ぼす要素の存在が想定された。

なお強化療法群におけるより厳格な目標値を全て達成することで、各イベントは更に抑制されることも期待されるが、実際に達成した参加者はごく少数であり、今後の課題と考えられた。

介入開始後の体重減少については、1 年間に 5%の体重減少を来した群において、その後の腎症、並びに網膜症の発症が抑制されることが示された。大血管症についても一定の抑制が見られたが、本試験では元々イベント数が少なく、更に症例を抽出して行なう本解析では、検出力が不十分なものと考えられた。海外を中心とした先行研究では、大幅な体重減少が骨密度の低下につながるということが報告されているが、本試験においては骨折の増加は見られなかった。一方低血糖については、10 年間に亘る介入期間中に、新たな糖尿病治療薬が複数登場したことも踏まえ、発現頻度が介入開始当初と介入終了時点では異なることが考えられた。その解析を行なったところ、低血糖は研究開始 2-3 年後に多いことが明らかとなったが、低血糖の頻度が多かった時期は、介入開始後に治療目標の達成のため、治療のステップアップによって SU 剤やインスリンの追加・増量がなされた時期に重なるものと考えられた。一方でその後低血糖は減少傾向となったが、

この理由としては、海外を中心とした先行研究における結果を念頭に、事務局から各参加施設には血糖コントロールと低血糖の回避の両立を図るよう呼び掛けを行なったこと、また DPP-4 阻害薬を含むインクレチン関連薬の登場により、SU 剤やインスリンの投与量も減らすことが可能となったことが寄与した可能性が考えられた。

加えて低血糖の季節変動を解析したところ、夏場に多く冬場に少ないことが分かったが、そのような変化は強化療法群においてよりはっきりしていた。このような低血糖の季節変動は、HbA1c の季節変動とちょうど逆であり、両者は鏡面的に増減するものと考えられた。従来治療群では低血糖の季節変動はそこまで明らかでなかったことから、このような変動は強化療法群のように、より厳格な血糖コントロールを目指した場合に顕在化しやすい可能性も想定された。

更に先述の通り、研究事務局では介入期間中より、低血糖の回避についても繰り返し呼び掛けを行ってきた。低血糖の有無とイベント発症の関連を解析したところ、主要評価項目など多くのものについては有意な関連がなかったものの、網膜症については低血糖を 1 回でも起こした群でリスクが高い、という結果であった。低血糖により網膜症の増加については、本邦における先行研究からも報告されている。今回の結果は、2 型糖尿病に対する厳格な多因子介入、特に厳格な血糖コントロールを進める際に、低血糖の回避にも十分な注意を払うことの重要性が、改めて示されたものと考えられた。

【2. J-DOIT3 追跡研究の進捗管理】

J-DOIT3 の介入研究においては、介入期間が終了してからイベント判定が完了するまで約半年、生死も含めたデータ固定が完了するまで約 9 ヶ月を要した。その後追跡研究に入り、研究期間が長期化し、また受診間隔が延びたことで、これらの作業により時間がかかることも懸念されていた。しかしながら実際には、令和 3 年 6 月に 5 年間の追跡期間が終了した後、ちょうど半年間でイベント判定の大部分を完了されることができ

た。進捗としては順調であり、引き続き全データの固定を目指すと共に、統計解析を進める方針である。各危険因子の治療状況は、介入期間中と比較してどのように推移したか、強化療法群と従来治療群との群間差は保たれているのか、或いは各イベントや有害事象の発現頻度は変化したのか、そして強化療法による合併症抑制効果は維持されたのか、介入期間中には見られなかった効果が顕在化するようなことはなかったのか、といった点について、詳細が明らかになるものと期待しており、加えて論文化へと進めていきたい。

なお先述の通り、死亡については 79 件が報告されているが、介入期間中は 97 件の死亡が報告されていた。介入期間の中央値が 8.5 年間であったことを考えると、死亡の 1 年あたりの件数としては増加しているように見えるが、これは当初予想した通りであり、参加者の高齢化に伴う結果と解釈している。

また探索的評価項目のうち、心不全による入院については 36 件の入力があった。介入期間中に有害事象として報告された心不全は 16 件であり、心不全についても高齢化に伴い、より高頻度に発症するようになっていたものと考えられた。追跡 2 期では更に増加することが想定されるため、研究計画書に定められた範囲で、薬剤については心不全治療薬の観点からも情報を収集することが肝要と考えられた。

E. 結論

介入期間中のサブ解析から、①血糖、血圧、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールの全てにおいて、介入期間中の平均として従来治療群の目標値を達成することで、主要評価項目などの発症が抑制されること、②介入開始後 12 ヶ月のうちに 5%の体重減少を認めた群では、腎症・網膜症の発症が少なかった一方、低血糖や骨折などの増加は見られなかったこと、③強化療法群における低血糖は夏場に多く、夏場に改善する HbA1c と鏡面的であること、④介入期間中に低血糖を起こした症例では網膜症の発症が多かったことが示された。

加えて追跡研究では、当初予定した 5 年間の研究

期間が終了したが、適宜住民票照会も行ないながら生死確認を徹底させ、脱落症例を大きく減らすことができた。また入力データに対するクエリも、参加施設に働きかけて多くを解消させたほか、参加施設から報告されたイベントについて、エンドポイント判定委員会による判定をほぼ完了させ、5年目までのデータを用いた統計解析の準備がほぼ整った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sasako T, Ueki K, Miyake K, Okazaki Y, Takeuchi Y, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T. Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the J-DOIT3 Study. *J Clin Endocrinol Metab* 106(5): e2116–e2128, 2021.

2. 学会発表

1. J-DOIT3の成果をDKD重症化予防に活かす、植木浩二郎、第64回日本腎臓学会総会、2021/6/20、国内、口頭
2. 糖尿病領域における健診・予防医療の重要性、植木浩二郎、第62回日本人間ドック学会学術大会、2021/9/10、国内、口頭
3. これからの糖尿病診療—インスリン発見から100年から考える—、植木浩二郎、日本糖尿病学会中国四国地方会第59回総会、2021/10/22、国内、口頭
4. Effect of multifactorial intervention on diabetic complications、植木浩二郎、The 19th International Symposium on Atherosclerosis、2021/10/26、国内、口頭
5. Mitsuhiro Noda Trends of Diabetes in Japan — a Precious Experience 2021年5月第64回日本糖尿病学会年次学術集会、国内、口頭
6. 岡崎 由希子、他 臨床研究からみる糖尿病・糖尿病合併症のリスクとその管理 ～本邦にお

ける最新の知見～J-DOIT3の成果を実臨床に活かす
2021年5月第64回日本糖尿病学会年次学術集会、国内、口頭

7. 笹子敬洋、他 2型糖尿病における厳格な多因子介入と大血管障害(J-DOIT3) 2021年5月第64回日本糖尿病学会年次学術集会、国内、口頭

8. 笹子敬洋、他 J-DOIT3試験から考える2型糖尿病の合併症予防 2021年10月第36回日本糖尿病合併症学会・第27回日本糖尿病眼学会総会、国内、口頭

9. 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：J-DOIT3試験の有害事象データから 2021年10月第23回日本骨粗鬆症学会、国内、口頭

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.

3) J-DOIT3 介入研究の腎症のサブ解析結果: Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, Noda M, Kadowaki T, the J-DOIT3 Study Group. Multifactorial intervention has

a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 99(1): 256-266, 2021.