

# 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

(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、②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、③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、④QOL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。⑤脳血管イベントは厳格な多因子介入で抑制され、なかでもHDLコレステロール値が重要であることが明らかとなった。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

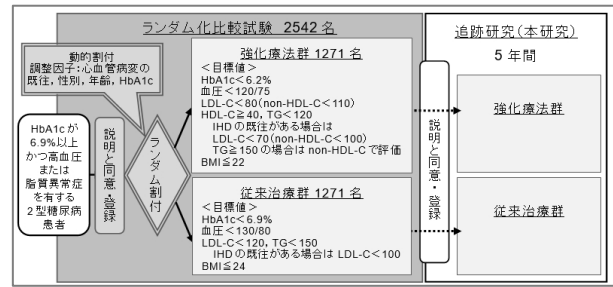
することで、新たなエビデンスや、検証すべき仮説を得ることを目指す。

## 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】

1 年目に予定した解析はほぼ完了し、腎症については論文発表し、他のテーマについても論文投稿中、ないしその準備中である。

2 年目に予定した解析のうち、低血糖に関する解析は順調に進行中で、脳卒中に関する解析も進めたが、関連して各危険因子がイベントに及ぼす影響についての解析を、前倒しで行なうこととした。一方で認知症に関する解析については、その手法を慎重に検討している。

#### (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。その結果、腎症イベント (主に腎症の発症) の抑制には強化療法が有効であり、また主に血糖コントロールも重要であることを明らかにした一方、腎症の進展の抑制には血圧コントロールが重要であることを示した。更にその後の腎機能の低下を予測する指標として最近注目されている eGFR slope (eGFR の初期変化) についても解析を加え、登録時に腎症が進展していた症例、すなわち eGFR 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満であった症例に絞ると、eGFR slope は従来治療群において有意に低下した一方、

強化療法群においては明らかな低下を認めないこと、すなわち強化療法の腎機能保護効果も明らかとした。

昨年度のうちに以上の解析結果を得た上で、論文投稿作業を進め、今年度に *Kidney International* 誌に論文として発表した(*Kidney Int* *Kidney Int* 99(1): 256-266, 2021)。

### **(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。

昨年度のうちに以上の解析結果を得た上で、論文投稿作業を進め、今年度に *J Clin Endocrinol Metab*

誌に論文として発表した(*J Clin Endocrinol Metab* 106(5): e2116-e2128, 2021)。

### **(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、その詳細について昨年度のうちに解析は終了しており、現在論文の投稿準備中である。

主な結果としては、登録時の背景で調整しても、強化療法は網膜症イベントを抑制したこと、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%増加したこと、並びに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%上昇したことが挙げられる。

### **(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。昨年度のうちに解析は終了しており、現在論文の投稿準備中である。

主な結果としては、介入終了時の治療満足度は強化療法群で高く、また HbA1c の改善の影響を受けること、及び糖尿病による負担感は強化療法群で悪化しておらず、やはり HbA1c などの影響を受けることが挙げられる。

### **(5) 脳卒中の発症に影響を及ぼした治療・危険因子の同定**

脳卒中は主要評価項目に含まれるが、事後解析において脳血行再建術も含めた脳血管イベントに着目すると、強化療法によって 58%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。脳卒中の発症や進展を防ぐことは、健康寿命確保の観点からも重要であり、その詳細について解析を加えた。

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、脳血管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)、大血管症の既往(あり:いわゆる二次予防)、喫煙歴(あり)、血圧(拡張期 80mmHg 以上)、HDL コレステロール(40mg/dL 以上)も、脳血管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、引き続き群別と年齢は有意であったが、それとは独立に 1 年時点での HDL コレステロールが有意な変数として残り、これが高値(40mg/dL 以上)であれば脳血管イベント(主に脳卒中の発症)のリスクが低下するという結果であった。なおチアゾリジン誘導体には、脳血管イベントの抑制効果のあることが期待されているが、この解析においては 1 年時点で同剤の処方の有無は、有意な説明変数とはならなかった。

以上から、脳血管イベントの抑制には強化療法が有効であり、また主に HDL コレステロール高値も重要であることが明らかとなった。

解析としては概ね終了しているが、以下の(6)における解析との整合性をどのようにとりながら公表するかを検討中である。

#### **(6) 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**

(5)の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。そのためこれに関する解析を、予定を前倒しにして 2 年目に行なう方針とした。

まず初めに、強化療法が各イベントに及ぼす影響について、各危険因子による調整を行なった場合と行なわなかった場合での比較を行なった。危険因子として

は、HbA1c、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロールの四者を用いた。その結果、主要評価項目(心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・死亡)、筆頭副次評価項目(心筋梗塞・脳卒中・死亡)、腎症、網膜症については、各危険因子による調整を行なうことで、強化療法による有意な抑制効果、ないし抑制傾向がほぼ消失した。すなわちこれらのイベントに関しては、強化療法が各危険因子の改善を介して、抑制効果を示したものと考えられた。一方脳卒中については、各危険因子で調整を行なっても、引き続き統計学的に有意ではないながら、強化療法による抑制効果が残存する結果であった。

それぞれの危険因子の寄与を解析すると、HbA1c は主要評価項目、筆頭副次評価項目、腎症、網膜症において、いずれも有意な説明変数となった。血圧は腎症、LDL コレステロールは主要評価項目と脳卒中において有意となった。HDL コレステロールは主要評価項目、筆頭副次評価項目、脳卒中、腎症において有意、という結果であった。

更に治療ガイドラインなどに反映することを考え、各危険因子を連続量でなくカテゴリー化し、同様の解析を加えた。HbA1c については、6.5%未満を基準に 1%刻みとしたが、6.5-7.5%に上昇すると主要評価項目と網膜症が、7.5-8.5%に上昇すると筆頭副次評価項目、腎症に加えて死亡についても、有意にリスクが上昇した。

収縮期血圧については、120mmHg 未満を基準に 15mmHg 刻みとしたが、120-135mmHg 以上で腎症のリスクが上昇するのみで、他のイベントについては有意な相関が見られなかった。

LDL コレステロールについては、80mg/dL 未満を基準に 20mg/dL 刻みとしたが、80mg/dL 未満と 120mg/dL 以上を比較すると、後者で脳卒中のリスクが有意に上昇するのみで、他のイベントについては有意な相関が見られなかった。

最後に HDL コレステロールについては、60mg/dL 以上を基準に 10mg/dL 刻みとしたが、60mg/dL 未満では腎症が、50mg/dL 未満では主要評価項目と筆頭副次評価項目が、40mg/dL 未満では脳卒中と死亡

が、それぞれ有意となった。

以上の updated mean よりも、イベント発症直前のコントロール状況に着目した解析にも着手した。すなわち、イベント発症者において、その前 3 年間の平均 HbA1c を求め、非イベント発症者における最終受診時点から遡って 3 年間の平均 HbA1c との比較を行なった。イベントとしては、全てのイベント、大血管症イベント、腎症イベント、網膜症イベントの四者を対象とした。

その結果、どのイベントにおいても、イベント発症者の HbA1c は 7% 台前半であったのに対して、非発症者の HbA1c は 7% を下回っていた。その差は 0.2% から 0.4% 程度と比較的小さかったものの、特に腎症イベントにおいては発症者・非発症者間ではっきりした差が認められた。

先述の通り、腎症イベントの多くは腎症の発症であり、それに HbA1c、すなわち血糖コントロールが重要であるという点は、(1) の解析、及び上述の updated mean を用いた解析と一貫した結果であった。加えて僅かな HbA1c の差も腎症の発症につながりうることを示されたことから、いわゆる clinical inertia、すなわち治療の強化が十分なされないことを解消する重要性を示唆しているものと考えられた。

#### (7) 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。

登録時の背景を説明変数(群別は除く)とした Cox 回帰分析を行なうと、性別(女性)と罹病期間(10 年以上)が有意な危険因子であった。また BMI(25 未満)もその傾向があり、インスリン分泌が低下しているやせ型の 2 型糖尿病における低血糖のリスクが高いことが推測された。

更に治療内容も加味した混合効果ポアソン回帰分

析を行なったところ、群別、罹病期間、HbA1c が有意な説明変数となり、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。具体的には、グリベンクラミド 1.25mg、グリクラジド 40mg、グリメピリド 1mg と、インスリン 5 単位が、概ね同等のリスクと考えられた。一方で、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。

以上より、低血糖の高リスク者の特徴と、薬剤による影響の詳細が明らかとなった。

#### (8) 認知機能に影響を及ぼした治療・危険因子の同定

介入期間中に強化療法群では低血糖が多かったが、低血糖は認知機能の低下させることが知られている。また認知機能は健康寿命にも直結するため、重要な評価項目と考えている。そこでその解析に着手しているが、介入研究終了時に、全体の約 7 割の症例で MMSE による認知機能評価が行なわれ、両群間に明らかな差はないことが示されている。ただ認知機能が低下した症例は、脱落・試験中止や転院のためにそもそも MMSE による評価を受けられないことも想定され、このようなバイアスをどのように除くのかなど、慎重な検討を加えながら解析を進めている。

## 【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。2020 年度末時点でちょうど 4 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 2 年目開始時は 4 年目の調査期間(令和 2 年 1 月 1 日から令和 2 年 6 月 30 日までの半年間)に入っており、引き続き 4 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。実際の治療状況として、4年目調査における平均 HbA1c は従来治療群と強化療法群で各々7.4%, 7.3%、平均血圧は 133/74mmHg, 131/73mmHg、平均 LDL-コレステロールは 101mg/dL, 90mg/dL であった。いずれの項目も、介入期間中と比べて徐々に群間差は縮小しているものの、引き続き強化群の方が良好であった。

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。

2020年12月9日にはJ-DOIT3全体ウェブミーティングを開催した。これは2021年1月から5年目の調査期間に入るのに伴い、研究の進捗状況と調査実施の際の注意点について、事務局と参加施設とで共有することを目的としたものである。また併せて、介入研究の各種サブ解析の現状についても報告がなされた。当日は厚生労働省、本研究班、並びに60参加施設の代表が参加し、活発な討議が行われた。

このミーティングにおいては、昨今の2型糖尿病の臨床試験を取り巻く状況を踏まえ、追跡期間の延長についても討議がなされた。この中で2型糖尿病に対する治療効果は、患者背景や治療内容によって大きく影響を受けることがますます明らかとなってきたのに加え、20年を超えるような長期の観察を継続する研究の成果も報告されるようになるなど、個々の臨床試験の長期予後を正確に把握することの重要性が一層増していることが報告された。これを踏まえて、J-DOIT3の介入試験においては中央値8.5年の観察期間であったが、それと同等の観察期間を追跡研究においても確保することが求められているのではないか、との意見などが出された。

事務局内での検討を経て、研究実施計画書の改訂を財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫

理委員会諮り、追跡期間を2021年6月まで、5年間延長することについて、承認を受けた。

## D. 考察

### 【1. J-DOIT3 介入研究のサブ解析】

2型糖尿病の治療により合併症を抑制すること、及びその治療を安全に進めることは極めて重要である。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。一方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。

加えてそのような強化療法が有害事象としての骨折を増やすことなく実施することも示された。また2型糖尿病における骨折の予測因子としては十分明らかになっていなかったが、男性においては喫煙歴が重要で、女性においてはFRAXスコアに予測されると共に、その後のピオグリタゾン投与によってリスクが上昇することを見出した。

以上の2つの解析について論文化を完了したことで、新たな知見が日常臨床においても広く活かされると共に、国内外の今後の糖尿病をはじめ、骨粗鬆症なども含めた種々のガイドラインに反映されることが期待される。

今年度進めた解析の中で、updated meanを用いた解析は、他にあまり類を見ない解析である。従来は登録時の背景因子、或いは1年目時点での治療状況などを用いた解析を行ってきたが、これに対してupdated meanは、介入期間中のその時点までの各危険因子の平均値である。これを説明変数に組み込んでCox回帰分析を行なうのは、手の込んだ統計学的手法を要するが、これを求めることで治療の累積の効果を反映させることが可能となり、介入の効果をより反映できるものと考えられた。

まず初めに、強化療法による効果を、各危険因子(HbA1c、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレ

ステロール)のコントロールで説明できるかを解析したが、主要評価項目(心筋梗塞・脳卒中・血行再建術・死亡)、筆頭副次評価項目(心筋梗塞・脳卒中・死亡)、腎症、網膜症については、強化療法が各危険因子の改善を介して、抑制効果を示したとの結果であった。一方脳卒中については、強化療法による危険因子の改善以外の要素が効いていた可能性が示された。本邦における先行研究、JDCS 研究においても同様に、危険因子のコントロールとは独立に、強化療法によって脳卒中の発症が抑制されたことが報告されている。日本人の2型糖尿病において、危険因子のコントロール以外の要素が想定されることは興味深い結果であり、その詳細な解析の必要性が示唆された。

それぞれの危険因子の寄与を解析すると、HbA1c は主要評価項目、筆頭副次評価項目、腎症、網膜症において、いずれも有意な説明変数となった。血圧は腎症、LDL コレステロールは主要評価項目と脳卒中において有意となった。HDL コレステロールは主要評価項目、筆頭副次評価項目、脳卒中、腎症において有意、という結果であった。このように糖尿病の合併症・危険因子といっても、両者の関係は非常に多様であることが明らかとなった。すなわちどの合併症を念頭に置かによって、危険因子の治療においても優先順位が変わってくる可能性があり、その意味でも1人1人の患者に合わせた治療の個別化の重要性を示す結果と考えられる。

加えて HbA1c の目標値は、一般的には 7%とされているが、6.5%未満に対して 6.5%を超えるだけでも主要評価項目と網膜症のリスクは有意に上昇することが示された。このことは症例によっては、或いは合併症によっては、6.5%、ないしそれ未満の HbA1c を目指すことの有効性を示すことが唆された。加えて 2 型糖尿病においては、血糖コントロールが生命予後にも直結しうることを示されたのも、大変興味深い。

HDL コレステロールについても、60mg/dL 以上に比べ、60mg/dL 未満では腎症が、50mg/dL 未満では主要評価項目と筆頭副次評価項目が、40mg/dL 未満では脳卒中と死亡が、それぞれ有意なリスク上昇を見せ

た。すなわち日本人の 2 型糖尿病において、各種イベントを考える上で HDL コレステロールの寄与は大きく、場合によっては現在のガイドラインにある 40mg/dL 以上という目標値より、高い値を目指すことが有益であることも示された。

一方で血圧と LDL-コレステロールの目標値については、概ね現在のガイドラインにおける目標値を支持するという結果であった。

以上の解析も、今後の国内外の糖尿病の診療ガイドラインに大きな影響を与えうる結果であり、その詳細を詰めると共に、早期の論文化を目指していきたい。

その他低血糖についても、背景の危険因子や薬剤の影響について、詳細なデータを得ることができた。この解析に用いた混合効果ポアソン回帰分析も、先行研究ではあまり用いられていない手法であり、本研究の独自性は高いものと考えられる。

また近年では、患者の視点から治療の効果を評価することの重要性も叫ばれている。その観点からも、強化療法を受けた患者において、負担感の増加を伴わずに満足度を上昇させるおとができたことは、本研究の強化療法を実際の日常臨床に応用していく上でも、大変重要な結果と考えられた。

## 【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%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%)と介入期間中より上昇していた。目標を緩めたのは 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され、また主解析結果の公表後でも同様の結果であった。

実際に今回、追跡 4 年目まで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。但し 4 年目調査については未入力の症例も残っており、5 年目調査に向けてこれを促していくことが課題と考えられた。

参加施設を交えて行なった J-DOIT3 全体ウェブミーティングにおいては、5 年目調査でできる限りのデータを収集することが確認されたのに加え、研究期間の延長についても議論がなされ、それを踏まえて事務局内で検討を加え、更に財団法人日本糖尿病財団が設置する中央倫理委員会での承認を経て、2021 年 6 月まで 5 年間の延長を行なう方針とした。これにより介入終了後 10 年目まで、調査を継続することとなった。

本研究班の 1 年目では、欧州において主に 1980 年代に始まった UKPDS と、2000 年代前半に始まった ADDITION-Europe の比較を通して、2000 年代半ばから開始となった本研究における血管合併症の発症や死亡が、より長期的にどの程度低く抑えられるかも、大変興味深い課題である、との考察を加えた。10 年目までの長期フォローにより、強化療法の効果に加えて、このような疫学的な解析も可能になるものと期待される。

## 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、並びに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を明らかにし、論文化を完了した。

加えて各危険因子の治療状況と各イベントとの関連を明らかにし、特に HbA1c と HDL-コレステロールについて、現行のガイドラインにおける目標値よりも厳しい値を目指す治療が有効である可能性が示された。

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 4 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。更に先行研究にて、個々の試験でより長期の追跡を行なうことの重要性が示されており、本研究においても 5 年間の期間延長を決定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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. 門脇孝 ゲノムビッグデータ研究と精密医療の展望—糖尿病を例として 2020 年 7 月 21 日 医療ビッグデータシンポジウム ウェブ開催
2. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of obesity-linked comorbidities 2020 年 9 月 5 日 International Congress on Obesity and Metabolic Syndrome ウェブ開催 (Vienna Hall (Online), 2020.9.22)
3. Takashi Kadowaki. What is type 2 diabetes? A long journey to seek the truth. 2020 年 9 月 20 日 56th European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 52nd Claude Bernard Lecture. オーストリア・ウィーン
4. 門脇孝 糖尿病医療の科学的・人間的側面 2020 年 10 月 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会 会長特別企画 ウェブ開催
5. 門脇孝 J-DOIT3 2020 年 10 月 第 63 回日



本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム ウェブ開催

6. 門脇孝 糖尿病学会への提言 2020年10月11日 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 滋賀・大津

7. 門脇孝 糖尿病・代謝学の展望 2020年11月13日 第30回臨床内分泌代謝 Update 会長企画 東京

8. Takashi Kadowaki. Molecular mechanism of Thyoe 2 Diabetes and Insulin Resistance. 2021年1月22日 TORONTO VIRTUAL PRESENTATION AT CITY-WIDE ENDOCRINE ROUNDS ウェブ開催

9. 門脇孝 理事長提言 2021年3月20日 第41回日本肥満学会 ウェブ開催

10. 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 2020年7月 第93回日本内分泌学会学術総会 ウェブ開催

#### 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) JDCS 研究における脳卒中のサブ解析: Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al. Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2013; 56: 1021-30.

4) UKPDS と ADDITION-Europe との比較: Sasako T, Kadowaki T, Ueki K. ADDITION-Europe: the first decade and beyond. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(12): 891-893, 2019.