<提言>

糖尿病者の脳・心血管病予防をめざしたリスク管理研究 (J-DOIT3)－問題点の指摘および追跡研究への提言

奥山治美¹⁾ *, 浜六郎²⁾、大櫛陽一³⁾、浜崎智仁⁴⁾、内野元⁵⁾

Critical Examination of the Problems Associated with the J-DOIT3 study and a Proposal for its Follow-up Study, an Intensified Intervention in Diabetics with Hypertension and Dyslipidemia

Harumi Okuyama¹⁾ *, Rokuro Hama²⁾, Yoichi Ogushi³⁾,
Tomohito Hamazaki⁴⁾, Hajime Uchino⁵⁾

Summary

An open-label, randomized controlled trial in type 2 diabetics with hypertension, dyslipidemia, or both was reported (J-DOIT3 study). The participants were randomly assigned to receive conventional or intensive therapy with respect to HbA1c, blood pressure and LDL-C (n=1,271 in each group), and were followed for 8.5 years at 81 clinical sites. Both the participants and doctors in charge were aware of the group assigned. The experimental design was essentially as recommended in the [Comprehensive risk management chart for the prevention of cerebro- and cardiovascular diseases 2015] from the Joint Committee consisted of 13 internal medicine-related societies in Japan, and the Japan Atherosclerotic Society Guidelines 2017. Therefore, the conclusion from the J-DOIT3 study is expected in medical field to affect the current and future medications for the prevention of atherosclerotic cerebro- and cardiovascular diseases (ASCVD). While analyzing the results of this study, we encountered serious problems associated with the methodology, logics and its interpretations, which were summarized in this review. The follow-up study appears to be in progress as described in the Discussion, but we interpret that the intensive therapy used in the J-DOIT3 study is risky in view of currently available evidence. We propose the authors of the study to let the participants know of the results on its objective endpoint, and newly obtain Informed Consents including the potential risks of the intensive intervention based on the progress in this field after the start of this study.

Keywords: diabetics, dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia, J-DOIT3 study

キーワード：糖尿病者・高脂血症・高血圧・高血糖・J-DOIT3研究

略 号 : J-DOIT3, Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases

¹⁾ 名古屋市立大学、金城学院大学、²⁾ 医薬ビジランスセンター、³⁾ 大橋医学情報研究所、⁴⁾ 富山大学、理化学研究所、富山城南温泉第二病院、⁵⁾ 医療法人 内野会

- 1) Nagoya City University, Kinjo Gakuin University, NGO Council for the Safety Evaluation of Fats and Oils in Foods
- 2) NPO Japan Institute of Pharmacovigilance (NOPJIP), Osaka
- 3) Ogushi Institute of Medical Informatics, Kanagawa
- 4) Toyama University, Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN), and Toyama Jonan Onsen Daini Hospital, Toyama
- 5) Medical Cooperation Uchinokai, Kumamoto

*, 1-89 Kaminokura, Midoriku, Nagoya 458-0812, Japan

*〒458-0812 名古屋市緑区神の倉 1-89

電話 : 052-876-3840 FAX : 052-876-3840 Email : okuyamah@kinjo-u.ac.jp

糖尿病患者を対象とし、高脂血症、高血圧、高血糖を主危険因子とした脳・心血管病予防研究 (J-DOIT3) の結果が報告された¹⁾。この研究は日本内科医学会など13医学会からなる合同委員会の「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャートについて2015」²⁾ (以下、包括リスク管理2015と略す) および日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017」³⁾ にそった研究内容であり、その成果は、今後、わが国の糖尿病、動脈硬化性脳心血管病 (ASCVD)、高血圧などの医療指針に影響を与えるものと注目されている⁴⁾。

しかし最近のこの分野の進歩にてらして、この論文には多くの問題があり⁵⁻¹⁰⁾、その結果はむしろ「包括リスク管理2015」を否定するものであったと解釈できる。本稿はこれらの問題を批判的にまとめた総説である。J-DOIT3研究には、このままの内容で追跡を継続すると記述されているが¹⁾、研究開始以降のこの分野の進

歩にてらして研究参加者の不利益につながる危険性が高い。この研究の追跡を継続するためには、その強化療法に付随する危険性を含む新たなインフォームドコンセントを得るよう提案する。

以下の記述はJ-DOIT3研究の翻訳ではなく、著者の解釈、コメントなどが含まれている。

使われた研究方法¹⁾

対象者は45-69歳の2型糖尿病患者で高脂血症、高血圧症あるいは両方をもつ患者であり、非遮蔽RCT方式で行われた。患者は通常療法群と強化療法群にランダムに振り分けられ (各群1,271名)、血糖 (HbA1c)、血圧、LDL-Cを指標として全国81施設で8.5年間 (中央値) 介入された。この研究では、患者も担当医も2群のどちらに属するかを知らされていた。したがって、合併症発症の判断に担当医の主観が入る余地があり、評価項目 (アウト

Table 1 The data were taken from the J-DOIT3 study¹⁾, and were summarized in this table under our responsibility.

群	介入中の指標			主評価項目		事後解析*		
	HbA1c, %	血圧, mmHg	LDL-C, mg/dL	心筋梗塞・脳卒中イベント数	総死亡例数	心筋梗塞・脳卒中・血行再建率イベント数	冠動脈イベント数	脳血管イベント数
通常療法	7.2	129/74	104	88	48	133	55	42
強化療法	6.8	123/71	85	65	49	109	48	18
HR	—	—	—	0.74	1.01	0.81	0.86	0.42
p 値	0.0001			0.055	0.95	0.094	0.44	0.002

*, 例数が予測値に達しなかったため、途中で血行再建率を追加して解析した。その結果を、事後解析の欄にまとめた。
HR, ハザード比

カム) の客観性が重要問題となる。

Primary Outcome: 複合アウトカムであり、総死亡と心筋梗塞、冠動脈バイパス手術、経皮経管腔冠血管形成術、脳卒中、頸動脈内膜切除率、経皮的冠動脈形成術および頸動脈ステント術のいずれかが発生するまでの期間であった。血行再建術は冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術および頸動脈ステント術を含んでいる。研究遂行の途中(3年目)でアウトカムを変えたので、事後(Post-hoc)解析となる。

Main Secondary Outcome: 総死亡率および心筋梗塞、脳卒中のイベント数。これは当初の Main Outcome であったが、3年経過時にイベント数が大幅に予測値を下回ったため、血行再建術を加えて上記の Primary Outcome とし、当初の Main Outcome を Main Secondary Outcome と名前を変えた(原報 p.954, Outcomes and Statistics の項参照)。

J-DOIT3 研究の結果

介入目標は通常療法群対強化療法群で

それぞれ、HbA1c 値: < 6.9 対 < 6.2(%), 血圧: < 130/80 対 < 120/75 (mmHg)、LDL-C 値: < 120 対 < 80 (mg/dL)、ただし、冠疾患のある場合は < 100 対 < 70) であった。介入の結果達成された両群の各指標の値と、主要アウトカム数、ハザード比(HR)を Table 1 にまとめた。

J-DOIT3 研究の問題点

(1) 糖尿病、高脂血症、高血圧、心・脳血管病のあいだの因果関係・相互関係は明確でない。これらの因子を持つ対象者に、3種の薬物療法、および各種の生活習慣変容という多因子について介入し、かつ81臨床センターの関わる介入試験であるため変数が多すぎてバイアスがかかりやすく、得られた結果がいずれの介入による影響かの解釈が困難で結論を出し難い研究計画であったと判断する。たとえばスタチンで LDL 値を下げると糖尿病が新規発症し、そのメカニズムも解明されてきているとき⁷⁻¹⁰⁾、他の脳・心血管リスクを持つ人を含めて試験の対象とすることは、論理性に欠ける。

(2) 糖尿病の治療では合併症を予防し、最終的に延命することが最も重要な治療目標となる。2型糖尿病患者にインスリンを1日3回以上注射してHbA1cを平均7.0%に維持できた群(MIT, multiple insulin treatment, 52人)では、1~2回注射でHbA1cが平均9%台であった群(CIT, conventional insulin treatment, 50人)と比較して6年追跡後、合併症を予防できたが、死亡率の低下は不明であった(死亡者は6年間でMIT群2人、CIT群1人)¹¹⁾。1~2回注射群のHbA1cが平均9%台(当初9%、後半約10%)であるのは、一般的な1~2回法のインスリン療法の結果(8%台)^{12, 13)}と比較して、コントロールが不良であったと解釈できる。

一方 ACCORD 研究では、2型糖尿病患者にインスリン(約30%)、メトホルミン(約60%)、SU剤(約50%)、グリタゾン剤(約20%)を用いてHbA1cを平均6.4%に低下させた強化療法群は、同平均7.5%を維持した標準療法群に比較して、低血糖発作が有意に多く、心血管疾患死亡のハザード比は1.35、総死亡のハザード比は、1.22であった(いずれも有意)¹⁴⁾。

ICUに入院した重症患者を対象として、高血糖のインスリンによる厳格なコントロールの影響を評価したRCT中、最も大規模かつ最も適切な計画で行われた試験(NICE-SUGAR study)においても同様の結果が得られている¹⁵⁾。これはICUに入院した重症患者6,104人を対象として実施された。通常療法群では、血糖値が180 mg/dLを超えたときにインスリン注

射(点滴)が使われ、144 mg/dL未満になれば減量ないし中止し平均140台(中央値142mg/dL)で推移した。強化療法群では血糖値を81~108mg/dLの間になるように同様にインスリン注射(点滴)が行われ、平均110台(中央値107mg/dL)で推移した。血糖値が40mg/dL以下の重度低血糖発作の発症率は、通常療法群が0.5%に対して強化療法群では6.8%と有意に高かった(オッズ比14.7、95%信頼区間9.0-25.4、 $p<0.001$)。90日後の死亡者の割合は、通常療法群24.9%に対して27.5%と強化療法群で有意に高かった(オッズ比1.14、95%信頼区間1.02-1.28、 $p=0.02$)¹⁵⁾。

上記試験¹⁵⁾における重症低血糖を起こした例の、低血糖を起こさなかった例に対する90日目の死亡のハザード比は1.4~2.4であった¹⁶⁾。2型糖尿病においても同様に、低血糖による死亡危険度の増加が報告されている。ACCORD試験¹⁴⁾の解析(3.5年間で中断)では、低血糖例の死亡ハザード比は1.4~2.3であった¹⁷⁾。他の報告でも10年間における死亡ハザード比(propensity score, 調整)は2.48と報告されている¹⁸⁾。

これらを考慮して、日本(日本糖尿病学会:科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013)や米国(ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2018)の糖尿病学会のガイドラインではHbA1cの治療目標を7.0%未満としているが、この目標値でも低すぎると考える。

J-DOIT3の強化療法でHbA1cを6.2%未満としているのは極めて危険である。

その証拠に、強化療法群で低血糖発作が約2倍に増えている ($p < 0.0001$ Table 2)。米国糖尿病学会では薬物開始基準は、HbA1c が9.0%までは生活習慣改善を主としており、薬剤を使うとしてもメトホルミンのみとしている（ただし、日本人でメトホルミンが本来適応になるBMI値が30超の人は極めてまれである）。J-DOIT3の対象者の平均HbA1cはベースラインで、強化療法群が $8.01 \pm 1.05\%$ 、通常療法群が $7.98 \pm 1.05\%$ であり、いずれの群でも9.0%未満の人が65%程度を占めると推測される。それにもかかわらず両群ともに目標HbA1cに達しない場合には、BMI値25以上でメトホルミン、その他はSU剤やDPP-4阻害剤、GLP-1作動剤、インスリン注射を使った。これも極めて危険な医療である。米国糖尿病学会では、HbA1cが6.5%未満を目標とすることも認めているが、「生活習慣改善とメトホルミンのみ」、「心血管系疾患の無い人」、「低血糖発症などの副作用が無い人」という条件が付けられている^{16,19)}。あるいはメトホルミンは、BMIが30超のヒトでインスリン過剰の人にのみ限定すべきである^{17,20)}。

J-DOIT3では、通常療法群と強化療法群とも低血糖発作が22%と41%と高い率で発生しており、浮腫やクレアチニン上昇も少なくない。いずれも強化療法群で有意に高い発生率となっているので、治療強度との用量-反応関係も見られている。

(3) 当初の endpoints で有意性を示すイベント数が集まらなかったため、血行再建術を加えた pot-hoc analysis に切り替えら

れた。しかし英米の「臨床研究に関わる新規制、2004/2005年」以降、この手法に伴うバイアスに注目されている。とくにこの研究の場合、open-label 方式であったため、担当医の主観が入る可能性が高く、血行再建術を客観性の高い指標とは認めがたい。したがって、post-hoc analysis の結果のみに基づきこの強化療法を続行することは¹⁾、正当化できない。とくにその強化療法の内容の論理性に問題があるときは、outcome の客観性に留意することが求められる。

(4) 生活習慣の変容が糖尿病指標に及ぼす効果は、J-DOIT3 (Fig2 F) と同様に一過性であり、しかも長期的に糖尿病合併症を抑えることには成功していない。エネルギー摂取制限の栄養指導の内容が重要であり、脂質を単にエネルギーとして扱っている場合は多くの場合、植物油脂/動物性脂肪の摂取比を上げる結果となっている。この指導が逆に糖尿病を促進し、ASCVDを増やすことが明らかにされつつある^{5,6)}。したがって、この強化療法で使われた食事指導を脂質栄養の面から再検討することが求められている。

一方、禁煙や、アルコールを日本酒1合換算以下に厳密に抑えることなど、血糖値のコントロールに直接は無関係であるが、総死亡や、脳卒中イベントを抑えうる要因が強化療法群のみに強力に介入されており、これが強化療法群の総死亡の抑制傾向に貢献した可能性がある。このような場合、薬物以外の要因、とくに飲酒と喫煙については多変量調整して、イベント

発症危険度を求める必要がある。イベント発症の危険度については、感度分析として、これらの要因を調整したハザード比を求めているが、総死亡については、飲酒と喫煙などに関して多変量調整した感度分析を実施していない。

強化療法群でこれらの要因への介入がなかったならば、強化療法によって、総死亡は増えていた可能性が否定できない。また、総死亡率や ASCVD イベントに差がないが、脳血管系イベントは強化療法群で有意に少なかった (Fig.2)。このことは、「強化療法群で有意に多かったイベントが隠されている可能性」を推測させる。

(5) 上述の欧米での新規制の発効以来、相対リスクと絶対リスクの使い分けが厳格になった。脳血管イベントの HR が 0.42 であるが、「強化療法群のイベントが 58% 少なかった」、という表現は、相対リスク低下に基づいている (Fig.3, E)。通常治療群のイベントが 3.3% であり強化療法群では 1.4% であったので絶対リスクとしては 1.9% の低下であり、相対リスク低下としての $(1.9/3.3) \times 100 = 58\%$ の強調は不適切とされている。図示する場合も一般に、縦軸を 0-100% とした図が同時に示される。この点は、とくに一般向け解説書では留意する必要がある¹⁾。

(6) 有意差の認められた脳血管イベント数が血行再建術を加えても 18 例と 42 例と極めて少ないため、p 値が小さくても信頼性は高くなく、また post-hoc analysis の結果であり、予備試験的な結果であると

理解すべきではないか。ちなみに降圧薬により脳梗塞が増えるエビデンスがいくつかの大規模試験や住民コホート研究で示されており、LDL-C 値の高い方が脳梗塞発症率は低く、発作後の予後が良いことや、スタチンが脳出血を増やすメカニズムが明らかにされている。「脳血管イベントを予防するためにこの強化療法が有効である」とするのは、危険である⁵⁾。

(7) 強化療法群は、通常療法群に比較して Nephropathy が有意に少ない (HR=0.68, $p<0.0001$, Figure 5)¹⁾。ところが、Table 2 では、クレアチニン値上昇者が有意に多く (6.9% 対 4.1%、オッズ比 1.73, $p=0.0022$)、浮腫の出現が有意に多く (15% 対 10%、オッズ比 1.59, $p=0.0001$)、両者の結果は矛盾している。薬物で過剰に血圧を下げたり、あるいは低血糖が生じると、代償性にアドレナリンなどストレスホルモンが分泌され、末梢血管の収縮を招き、血管疾患が発症しやすくなる²¹⁾。末梢血管の収縮は腎血流を低下させ、腎機能が低下し、クレアチニン値は上昇し浮腫が生じうる。また、グリタゾン剤では浮腫は高頻度に起こる。さらには、スタチンやワルファリンがビタミン K2-オステオカルシン連係を阻害して、腎障害をひき起こすメカニズムが明らかにされている^{8, 10)}。強化療法群で低血糖が多く、血圧がより低下しているので、これらの結果は、よく整合している。

一方、Nephropathy については、定義があいまいであり、遮蔽試験でないために、強化療法群に好都合に (頻度が低く) 診

断される危険性がある。そして、強化療法で nephropathy が有意に下がった、というデータは他の多くの研究と整合しない²²⁾。この面からもこの研究の強化療法を国民に広げることは危険であると考ええる。

(8) 最初の対象者数 (各群 1,271 名) から除外者数 (103 vs. 111, Fig. 1) および死亡者数 (49 vs. 48) を差し引いた数 (1,119 vs. 1,160) に対して、追跡 8 年以降の Number at risk が著しく少ない (760 vs. 750)。この Fig. 1 と Fig. 3 から消えた人数が多く¹⁾、観察されたイベント数が少ない時は、消えた対象者の追跡の結果が極めて重要である。また、Number at risk の変化は、Fig. 3C の All-cause mortality の場合と Fig. 3 の A (Primary outcome)、B (Main secondary outcome)、D (Coronary events)、E (Cerebrovascular events) の場合で無視できない程度に異なっている。

(9) J-DOIT3 の一般向け解説書¹⁾では、強化療法群で網膜症が有意に低下したように図示されているが、関連する JDCS 研究²³⁾では網膜症が増える傾向が図示されているのではないかと？

(10) 「J-DOIT3 研究は継続中」と Discussion で書かれているが、客観性の高い指標である総死亡率が両群で全く差がなかったこと、心筋梗塞・脳卒中のイベント数には有意な差が認められないことは、この包括リスク管理 2015 の適切性に

疑問があることを示し、漫然と継続すべきではない。スタチン療法では数年後にスタチン治療群、プラセボ群共にスタチン服用率が 3 割台に低下していたという観察があり²⁴⁾、両群をそのまま長期に追跡しても薬物効果の正確な評価ができないことが指摘できる。

そもそもスタチンが糖尿病を発症させるという臨床データが多くあり、その作用メカニズムが明らかになっている現在^{8, 20, 25)}、一体、どのような Informed Consents が得られているのであろうか？

(11) インクレチン関連剤や SGLT-2 阻害剤はプラセボとの非劣性のみが示されている。ACCORD 試験では、主にメトホルミン、SU 剤が用いられ、インスリンが 30 %、グリタゾン剤が 10 数%で用いられたが、インクレチン関連薬剤 (DPP-4 阻害剤、GLP-1 作動剤) や SGLT-2 阻害剤が用いられて強化療法群と通常療法群が比較された試験はまだない。むしろ、これらの血糖降下剤は、総死亡はもとより心血管疾患を減らすことが証明できていない^{17, 20)}。ロシグリタゾンに至っては、心血管イベントをむしろ増加させた。ACCORD 試験では血糖値のコントロールが心血管防止や死亡減少に役立たないことがわかったにも関わらず、米国 FDA の内分泌代謝疾患用薬剤に関する諮問委員会で、以下のことが確認された。

- (1) 心血管イベントの予防には血糖値のコントロールが重要、
- (2) したがって、HbA1c を承認根拠とすることは妥当、

(3) 心血管リスク改善を証明することは困難そうなので、心血管系イベントの改善を承認の要件とはしない。

しかし、プラセボを対照としたランダム化比較試験で、ハザード比の 95%信頼区間が 1.3 未満を確認する非劣性試験が必要とされ、承認済みの薬剤についてもこれを実施することになり、プラセボに比較して非劣性であることをもって有用とする、全く通常の感覚が通じない論理で、糖尿病用の薬剤は使用されている^{21, 26)}。

また、プラセボに対する優越性を証明したとする、リラグルチド (GLP-1 作動剤) と、エンパグリフロジン (SGLT-2 阻害剤) には、不自然なデータが多く遮蔽不全が強く疑われるために、實際上、優越性が証明されているとは言えない^{17, 21)}。

結論

この研究結果は、現行の日本動脈硬化学会ガイドライン 2017 や内科学会合同委員会の進める包括的リスク管理 2015 の正当性を支持していない。この研究の追跡調査が継続中であると Discussion に記載されているが、我々は、現在の知見にてらしてこの強化療法は極めて危険な介入法であったと解釈する^{8-10, 20, 27)}。J-DOIT3 の責任者は参加者に客観的指標についての介入結果をしらせ、J-DOIT3 の強化療法が危険である可能性を説明した新たなインフォームド Consent 得よう提案する。

利益相反関係

本稿の著者には、関連する書籍類の発

行のほかは、開示すべき利益相反は全くない。

参考文献

1. Ueki K et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 5:951-64, 2017.
2. 脳心血管病予防に関する包括的リスク管理合同会議, 日本内科学会雑誌. 104:824-59, 2015.
3. 日本動脈硬化学会編集, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017. 日本動脈硬化学会発行 (東京) 2017.
4. Care Net, 2017 年 9 月 25 日 / HealthDay News.
<http://www.carenet.com/news/general/hdnj/44717>
5. 日本脂質栄養学会監修、長寿のためのコレステロールガイドライン 2010, 中日出版社
6. Hamazaki T et al. Ann Nutr Metab. 66 Suppl 4:1-116, 2015.
7. Okuyama H et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 8:189-99, 2015.
8. Okuyama H et al. Pharmacology. 98:134-70, 2016.
9. 浜崎智仁. オレオサイエンス. 17:584-91, 2017.
10. Okuyama H et al. Pharmacology. 101:184-218, 2018.
11. Ohkubo Y et al. Diabetes Res Clin Pract. 28:103-117, 1995.
12. YM581 研究会、基礎と臨床. 23 (13): 5025-5032, 1989.
13. 早川 哲夫、近藤 孝晴、柴田 時宗、他、プラクティス. 9 (2): 172-178, 1992.
14. Accord Study Group. N Engl J Med. 358:2545-59, 2008.
15. NICE-SUGAR Study Investigators,

- N Engl J Med. 360:1283-97, 2009.
16. NICE-SUGAR Study Investigators, N Engl J Med. 367:1108-18, 2012.
17. Bonds DE et al BMJ. 340:b4909, 2010.
18. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, et al. Diabetes Care. 36:894-900, 2013.
19. American Diabetes Association. Diabetes Care. 39 (Suppl.1):S39-S46, 2016.
20. 浜六郎、脂質栄養学. 26:59-74, 2017.
21. Sanon VP et al. Clin Cardiol. 37:499-504, 2014.
22. He S-J et al. Therap Clin Risk Manga. 14:475-482, 2018.
23. Sone H et al. Diabetologia. 53; 419-28, 2010.
24. Diamond D et al. BMJ. 359:j4915, 2017.
25. Ooba N et al. BMJ Open. 7:e015935, 2017.
26. Editorial、糖尿病用薬剤の評価方法はなぜ「甘い」、薬のチェック TIP. 16 (67) :102, 2016.
27. 日本脂質栄養学会、糖尿病・生活習慣病予防委員会、「糖尿なのに脂質（あぶら）が主因!」、クオリティーケア、2017.