

試験の背景とデザイン

2型糖尿病における血糖コントロール

- 血糖コントロールの改善は細小血管症のリスクを低下させるが [1-4], 一方でそれのみでは大血管症のリスクを十分に低下させないことも知られている [2,4-6]
- その1つの理由として, HbA1cを生理的なレベルにまで下げると重症低血糖のリスクが上昇することが挙げられ, 重症低血糖は急性冠症候群や致死性不整脈を惹起する可能性がある [7,8]
- そのため多くのガイドラインでは, HbA1c **7.0%** という正常範囲よりかなり高い数値を目標値としている

1 N Eng J Med 1993; 329(14): 977-86. 2 Lancet 1998; 352(9131): 837-53.
3 Diabetes Res Clin Prac 1995; 28(2): 103-17. 4 N Eng J Med 2008; 358(24): 2560-72.
5 N Eng J Med 2008; 358(24): 2545-59. 6 N Eng J Med 2009; 360(2): 129-39.
7 Diabetes Care 2010; 33(6): 1389-94. 8 Diabetes Care 2014; 37(1): 217-25.

2型糖尿病における血圧・脂質コントロール

- 血圧コントロールは細小血管症と大血管症を抑制し [9,10], スタチンによるLDL-コレステロール低下は大血管症を抑制する [11]
- しかし血圧の目標値についての見解は一致しておらず, 米国糖尿病学会は推奨を130/80 mm Hg から **140/90 mm Hg** へ [12], 欧州糖尿病学会は130/80 mm Hg から **140/85 mm Hg** へと変更した [13]
- 日本糖尿病学会は, 我が国で脳卒中の頻度が高いことも考慮し, **130/80 mm Hg** を推奨している [14]

9 BMJ 1998; 317(7160): 713-20. 10 Lancet 2007; 370(9590): 829-40.

11 Lancet 2004; 364(9435): 685-96. 12 Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1): S75-S87.

13 Eur Heart J 2013; 34(39): 3035-87. 14 Diabetol Int 2015; 6(3): 151-87.

2型糖尿病における多因子介入

- Steno-2研究は、2型糖尿病における血糖・血圧・脂質に対する **多因子介入** が、細小血管症, 大血管症, 並びに死亡を減らすことを, 初めて示した研究である [15-17]
- しかしながらSteno-2研究では被験者数が少なく, また強化療法群においても平均HbA1cが, 現行のガイドラインにおける目標値よりもかなり高い水準にとどまっていた, という問題点があった [12,14]

12 Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1): S75-S87. 14 Diabetol Int 2015; 6(3): 151–87.
15 N Eng J Med 2003; 348(5): 383-93. 16 N Eng J Med 2008; 358(6): 580-91.
17 Diabetologia 2016; 59(11): 2298-2307.

我が国における2型糖尿病

- 我が国の2型糖尿病において、冠動脈性心疾患の合併や死亡は欧米諸国より少ないが、一方で脳卒中の発症率は依然として高い [18]
- 欧米諸国で死因の多くは心血管死であるのに対して、日本人の糖尿病患者における心血管死は低率で、死因の **40%** は悪性新生物であることが報告されている [19]

18 J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(11): 3448-56.

19 J Diabetes Investig 2017; 8(3): 397-410.

J-DOIT3の目的

2型糖尿病における血管合併症と死亡に対する

「我が国のガイドラインに沿った **従来通り** の治療」

と比較した

「血糖・血圧・脂質に対する **強化された** 多因子介入」

の効果を検証する

**Japan Diabetes Optimal Integrated
Treatment study for 3 major risk
factors of cardiovascular diseases**

NCT:00300976

J-DOIT3: 多施設共同 オープンラベル ランダム化 群間比較試験

参加施設	糖尿病の専門治療と教育が可能な日本国内の 81 施設
対象	高血圧かつ/または脂質異常症を合併した2型糖尿病症例 45-69歳, HbA1c \geq 6.9% 血糖降下薬: なし, 1剤, 1剤+ α GI
割付	被験者は2群のいずれかに, 1:1 の割合で ランダム に割付 (年齢・性別・HbA1c・大血管症の既往を調整因子とした動的 割付)
群	従来治療群と強化療法群

J-DOIT3・81参加施設

北海道地区

旭川医科大学病院
医療法人社団慶友会 吉田病院

東北地区

弘前大学医学部附属病院
岩手医科大学附属病院
公立大学法人 福島県立医科大学附属病院

関東甲信地区

獨協医科大学病院
自治医科大学附属病院
埼玉医科大学病院
自治医科大学附属さいたま医療センター
さいたま赤十字病院
国保旭中央病院
千葉大学医学部附属病院
上総記念病院
亀田メディカルセンター
長野中央病院

神奈川地区

北里大学病院
東海大学医学部附属病院
湘南鎌倉総合病院
横浜市立大学附属病院
横浜栄共済病院
聖マリアンナ医科大学病院
小田原市立病院

東京地区

日本大学医学部附属板橋病院
東京慈恵会医科大学附属病院
慶應義塾大学病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
NTT東日本関東病院
虎の門病院
社会福祉法人 三井記念病院
東京女子医科大学病院
東京医科大学病院
東京大学医学部附属病院
帝京大学医学部附属病院
東京医科歯科大学医学部附属病院
東邦大学医療センター大森病院
独立行政法人 国立国際医療研究センター病院
東京都済生会中央病院
地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター
東京医科大学 八王子医療センター
公立昭和病院
日本赤十字社医療センター

東海地区

金沢大学附属病院
浜津市立総合病院
社会保険中央病院
国立病院機構 名古屋医療センター
藤田保健衛生大学病院
中部ろうさい病院
三重大学医学部附属病院
国立病院機構 三重中央医療センター
伊勢赤十字病院
蒲郡市民病院
大垣市民病院

北陸地区

金沢大学附属病院

近畿地区

滋賀医科大学医学部附属病院
国立病院機構 京都医療センター
京都大学医学部附属病院
神戸大学医学部附属病院
兵庫医科大学病院
池田病院

大阪地区

大阪警察病院
独立行政法人 国立循環器病研究センター
大阪市立総合医療センター
大阪府立成人病センター
大阪大学医学部附属病院
関西電力病院
近畿大学医学部附属病院

中国四国地区

川崎医科大学附属病院
社会医療法人同心会 西条中央病院
愛媛県立中央病院
山口大学医学部附属病院
倉敷中央病院
岡山大学病院

九州地区

産業医科大学病院
麻生 飯塚病院
久留米大学病院
福岡市医師会成人病センター
国立病院機構 九州医療センター
長崎大学病院
熊本大学医学部附属病院
陣内病院
日本赤十字社長崎原爆病院
宮崎大学医学部附属病院



研究資金

- 厚生労働省

- 武田薬品工業株式会社, 株式会社三和化学研究所,
ノボノルディスクファーマ株式会社, アステラス製薬株式会社, MSD株式会社,
第一三共株式会社, 小野薬品工業株式会社, 日本イーライリリー株式会社,
塩野義製薬株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, ノバルティスファーマ株式会社,
大日本住友製薬株式会社, アストラゼネカ株式会社,
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, バイエル薬品株式会社,
ファイザー株式会社, 興和創薬株式会社, 持田製薬株式会社,
旭化成ファーマ株式会社, キッセイ薬品工業株式会社,
グラクソ・スミスクライン株式会社, ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社,
大正富山医薬品株式会社(順不同, 以上23社)

J-DOIT3・治療目標

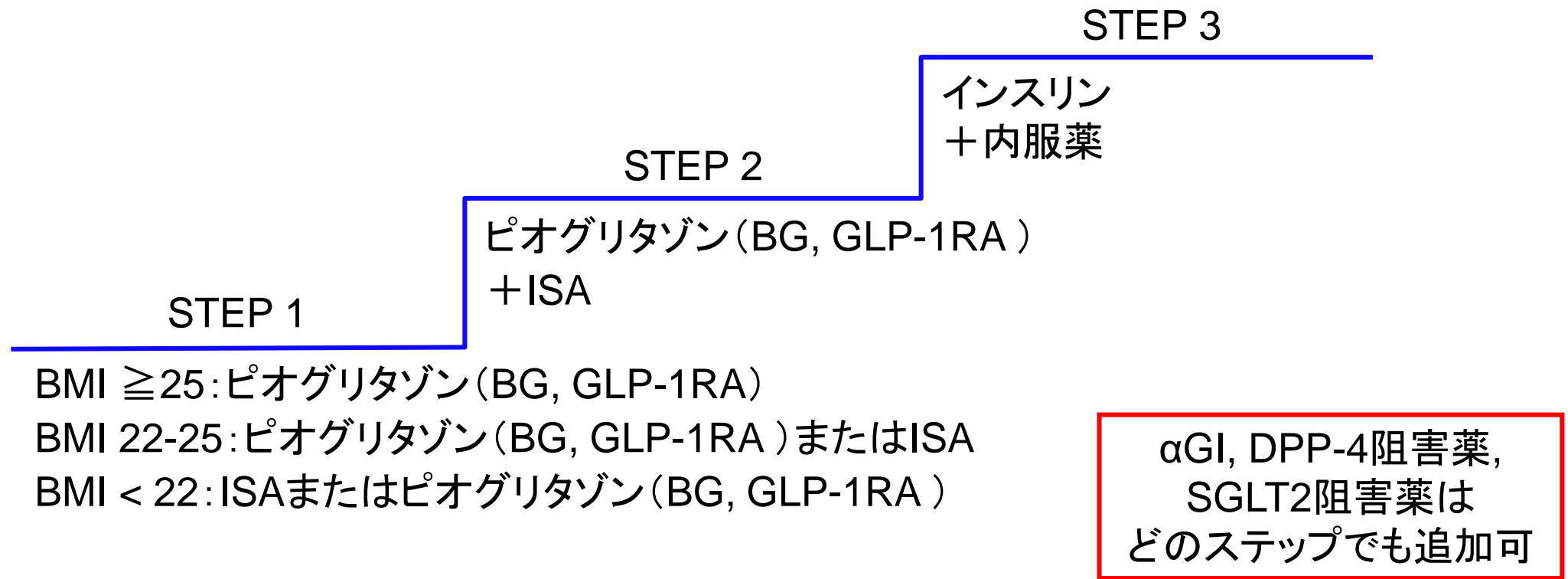
	従来治療群	強化療法群
HbA1c	< 6.9 %	< 6.2 %
血圧	< 130 / 80 mm Hg	< 120 / 75 mm Hg
LDL-コレステロール	< 120 mg/dL (* < 100 mg/dL)	< 80 mg/dL (* < 70 mg/dL)
HDL-コレステロール	≥ 40 mg/dL	≥ 40 mg/dL
中性脂肪	< 150 mg/dL	< 120 mg/dL
BMI	≤ 24	≤ 22

* 冠動脈性心疾患の既往がある場合

生活習慣改善と自己測定

	従来治療群	強化療法群
食事療法	1日総カロリー—25-35 kcal/kg	1日総カロリー—25kcal/kg以下 (BMI 25以上), 27kcal/kg以下 (BMI 25未満)
運動療法	歩数計を貸与	加速度計を貸与, 毎日の消費カロリーおよび歩数を 外来受診時に報告
禁煙	ガイドラインに沿って行なう [14]	外来受診時に喫煙本数を報告, 必要な場合には禁 煙補助剤を導入
教育	ガイドラインに沿って行なう [14]	生活習慣改善のためのコアプログラム・ポストコア プログラム
自己測定	血圧計を貸与	血糖測定器と血圧計を貸与

強化療法群におけるステップ治療: 血糖値

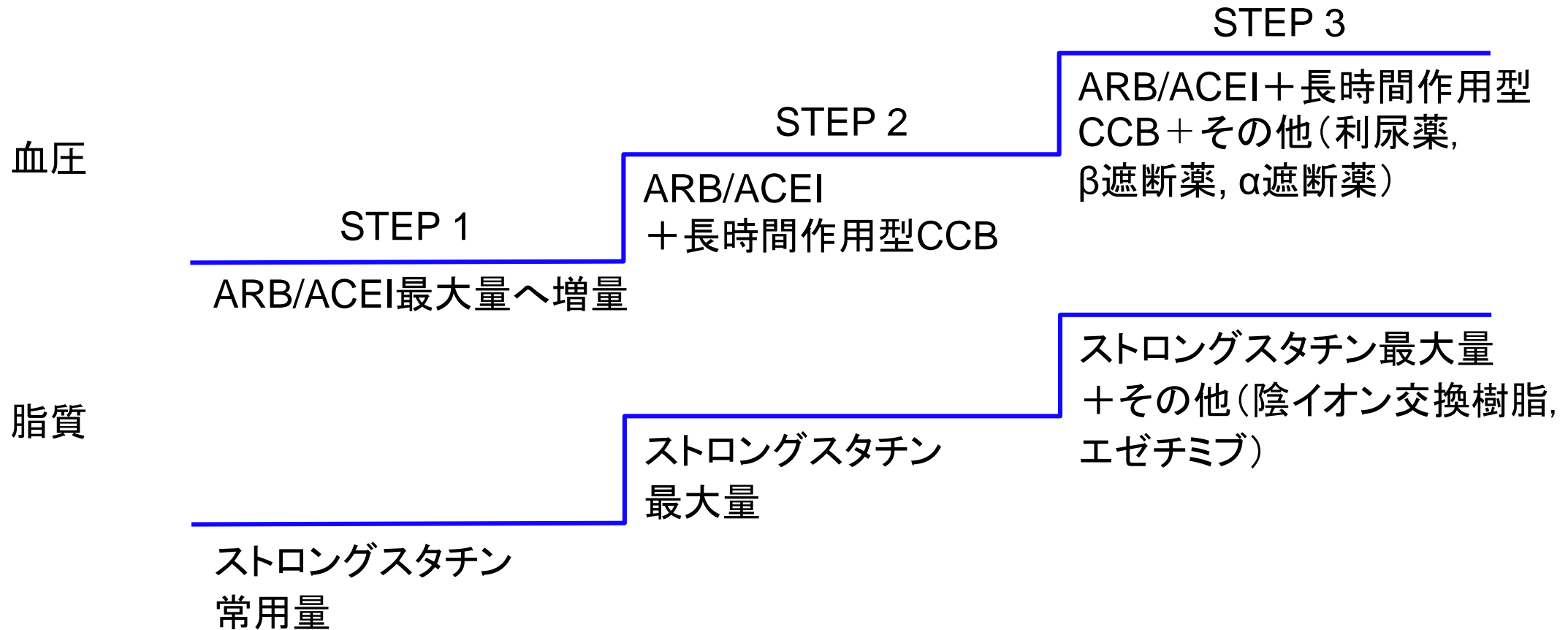


*1 GLP-1RA:GLP-1受容体作動薬, ISA:インスリン分泌促進薬(SU, グリニド)

*2 治療の最適化は主治医に委ねられるが, その際に**有害事象**(低血糖や体液貯留を含む)や**自己血糖測定**の結果を考慮することとする

*3 従来治療群での治療は日本のガイドラインに沿って行なう [14]

強化療法群におけるステップ治療：血圧・脂質



*1 中性脂肪の目標が達成できない場合はω-3脂肪酸を追加

*2 従来治療群での治療は日本のガイドラインに沿って行なう [14]

統計解析

当初の主要・副次評価項目

主要 評価項目

心筋梗塞, 脳卒中, 死亡のいずれかの発生

腎症の発症または増悪:

正常からミクロまたはマクロアルブミン尿への進展
ミクロアルブミン尿からマクロアルブミン尿への進展
血清クレアチニン値が登録時の2倍以上に上昇
末期腎不全(永続的透析導入, 腎移植)

副次 評価項目

網膜症の発症または増悪:

網膜症なしから非増殖性網膜症または増殖性網膜症への進展
非増殖性網膜症から増殖性網膜症への進展
網膜症が原因と考えられる失明

下肢血管イベント(下肢切断, 下肢血行再建術)の発生

当初の推定

- 本研究では、虚血性心疾患の既往がない被験者とある被験者との比が **7:3** の比で構成された場合、死亡を含むイベント発生率を従来治療群で **4.4%** (既往なし, ありの各群でそれぞれ2.0%, 10.0%)と予測した
- この予測を基に、強化療法群における **30%** リスク抑制を、当初予定した3.75年の介入期間中に、有意水準両側5%, 検出力 **90%** で検証するためにShoenfeld及びRichterの方法を用いて被験者数を求めると、1群あたりの被験者数は **1408名**, 期待イベント数は **328件** となった

実際のイベント発生

- 1年目の一斉調査の結果から、年間イベント発生割合が予想の約1/2と判明し、必要な被験者数は **3338名** と計算された
- 2009年3月の登録期間終了時の最終登録被験者数は **2542名** であり、大血管症の既往のある症例も **11%** にとどまった

評価項目の変更

- 最初の3年間における主要評価項目の累積イベント発生率は **1.9%** (95%信頼区間 [CI], 1.4 to 2.5) であった
- 一方で, これに血行再建術を加えた発生率は **3.4%** (95%CI, 2.8 to 4.2) であった
- そこで2010年1月に主要評価項目を, 「心筋梗塞, 脳卒中, 死亡のいずれかの発生」から「心筋梗塞, 脳卒中, **血行再建術**, 死亡のいずれかの発生」とした

介入期間の変更

- 加えて検出力を **80%** とすることで、必要なイベント数は **250** となり、これが得られるまで介入を継続することとした
- 介入期間は **2016年3月** までと予想され、その場合の平均介入期間は8.5年と計算された

統計解析:(1) 主解析

- 主要・副次評価項目に関する全ての解析は、事前に定められた統計解析計画書に従い、intention-to-treat の原則に沿って、SAS® version 9.4を用いて行った
- 評価項目のいずれかが発生するための期間は、Kaplan-Meier法を用いて求め、log-rank検定によって比較した
- 治療によるイベント発生のハザード比(HR)は、Cox回帰によって求めた
- 割付因子やその他重要な予測因子を変数としたCox回帰を、感度分析のために行なった

統計解析:(2) リスクの層別化

- 主要評価項目に関するリスクを評価し, リスク別のサブグループ解析を行なうため, 介入群情報のない **blinded review** でのCox回帰を行なった
- この際に, 4つの割付因子(年齢, 性別, HbA1c, 大血管症の既往)のそれぞれいずれに当てはまるかにより, 2^4 通りのサブグループに分け, それを元に割付け因子の組み合わせで高・中・低リスクの3群に群分けを行なった

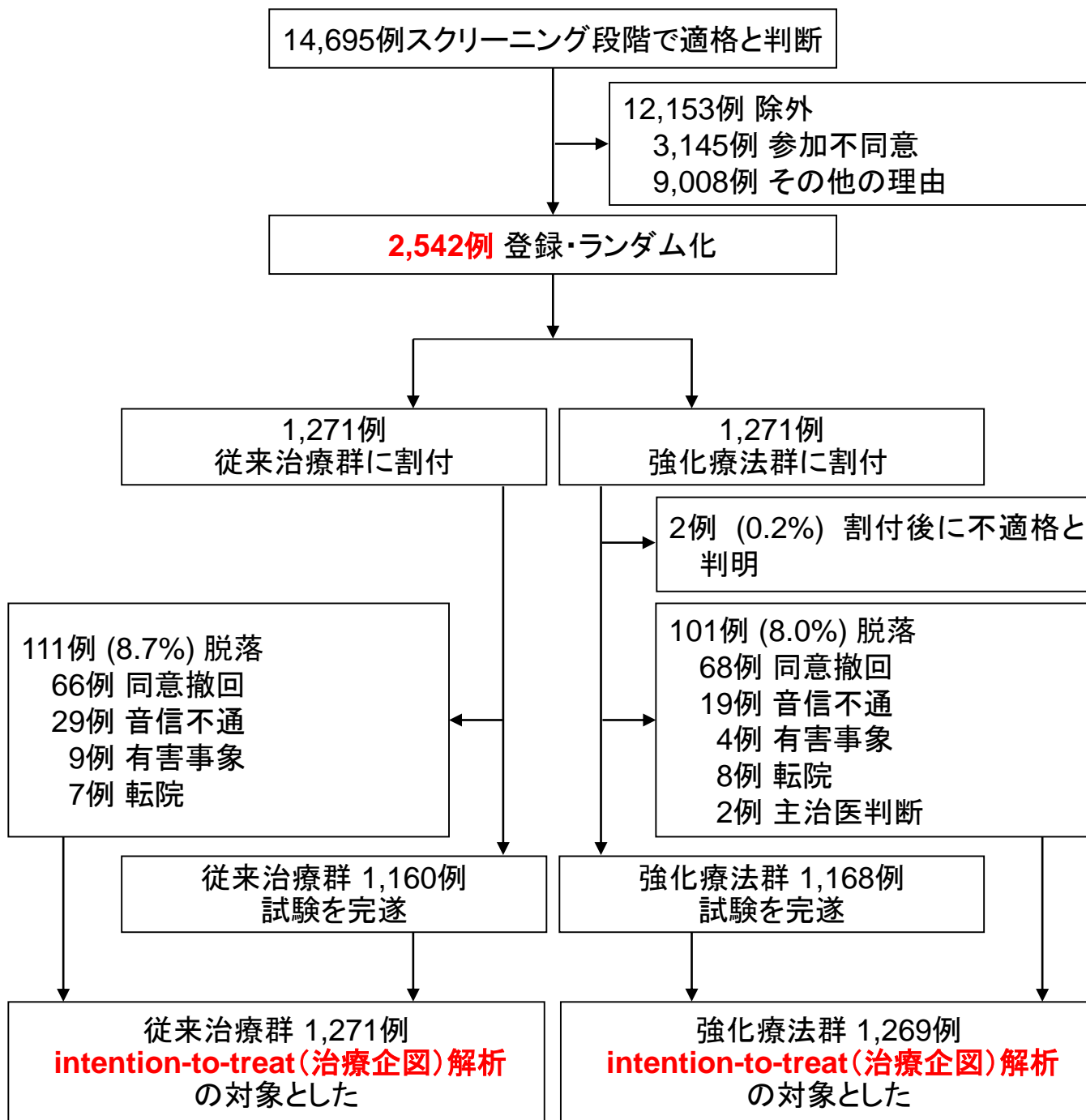
統計解析:(3) 治療パラメータの解析

- HbA1cなど経時的に変動する項目については, ロバスト分散調整を伴う一般化推定方程式(GEE)モデルにより解析した
- 登録時の値を含む時間的経過に関しては, それぞれの群に対し, 群・時間の交互作用を含むモデルにより推定を行った
- 介入後の群間差及び群・時間の交互作用は, 登録時の値を共変量として推定した

統計解析:(4) 安全性と治療内容の解析

- 悪性新生物を含む有害事象や死亡については, Fisherの正確確率検定を用いて群間比較を行なった
- 登録時と最終受診時の治療内容についても, 同様に解析して群間比較を行なった
- P値(両側)が0.05未満の場合を統計学的に有意と考えた

登録・割付と中止



登録：2006年6月から2009年3月まで
介入：2016年3月まで

2542例が2群にランダムに割り付けられた
2例が登録後の不適格判明ですべての解析から除外された

脱落 は両群とも **10%** 未満であった

登録時背景と治療状況

登録時の背景

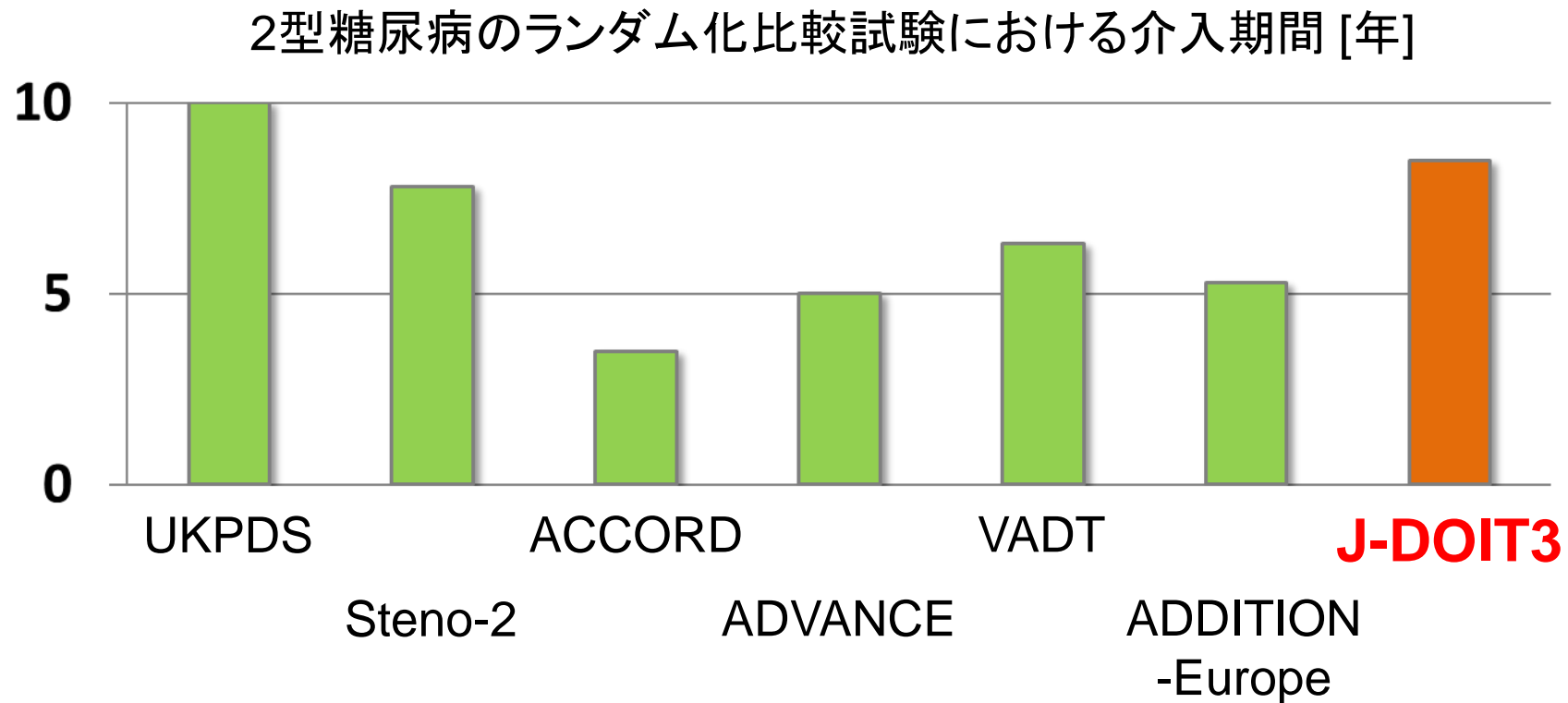
	従来治療群	強化療法群
年齢 -- 歳 ‡	59.1 ± 6.3	58.9 ± 6.4
女性 -- 症例数 (%) ‡	480 (37.8)	485 (38.2)
糖尿病の罹病期間 -- 年	8.47 ± 6.99	8.58 ± 7.00
喫煙状況 -- 症例数 (%) † あり / 以前あり / なし	267 / 416 / 588 (21.0 / 32.7 / 46.3)	328 / 370 / 571 (25.8 / 29.2 / 45.0)
大血管症の既往 -- 症例数 (%) ‡	142 (11.2)	146 (11.5)
体重 -- kg	65.9 ± 12.0	65.4 ± 11.9
体格指数 -- kg/m ²	24.9 ± 3.8	24.8 ± 3.6
空腹時血糖値 -- mg/dL	158.7 ± 39.4	159.6 ± 41.5
HbA1c -- % ‡	7.98 ± 1.05	8.01 ± 1.05
収縮期血圧 -- mm Hg	134.1 ± 16.3	133.5 ± 16.9
拡張期血圧 -- mm Hg	80.0 ± 11.1	79.3 ± 10.8
LDL-コレステロール -- mg/dL	125.6 ± 31.7	125.5 ± 30.6
HDL-コレステロール -- mg/dL	54.5 ± 14.0	54.4 ± 14.9
中性脂肪 -- mg/dL, 中央値 (IQR)	123 (88, 177)	121 (85, 180)

* 値は平均 ± 標準偏差, IQR: 四分位範囲 (interquartile range)

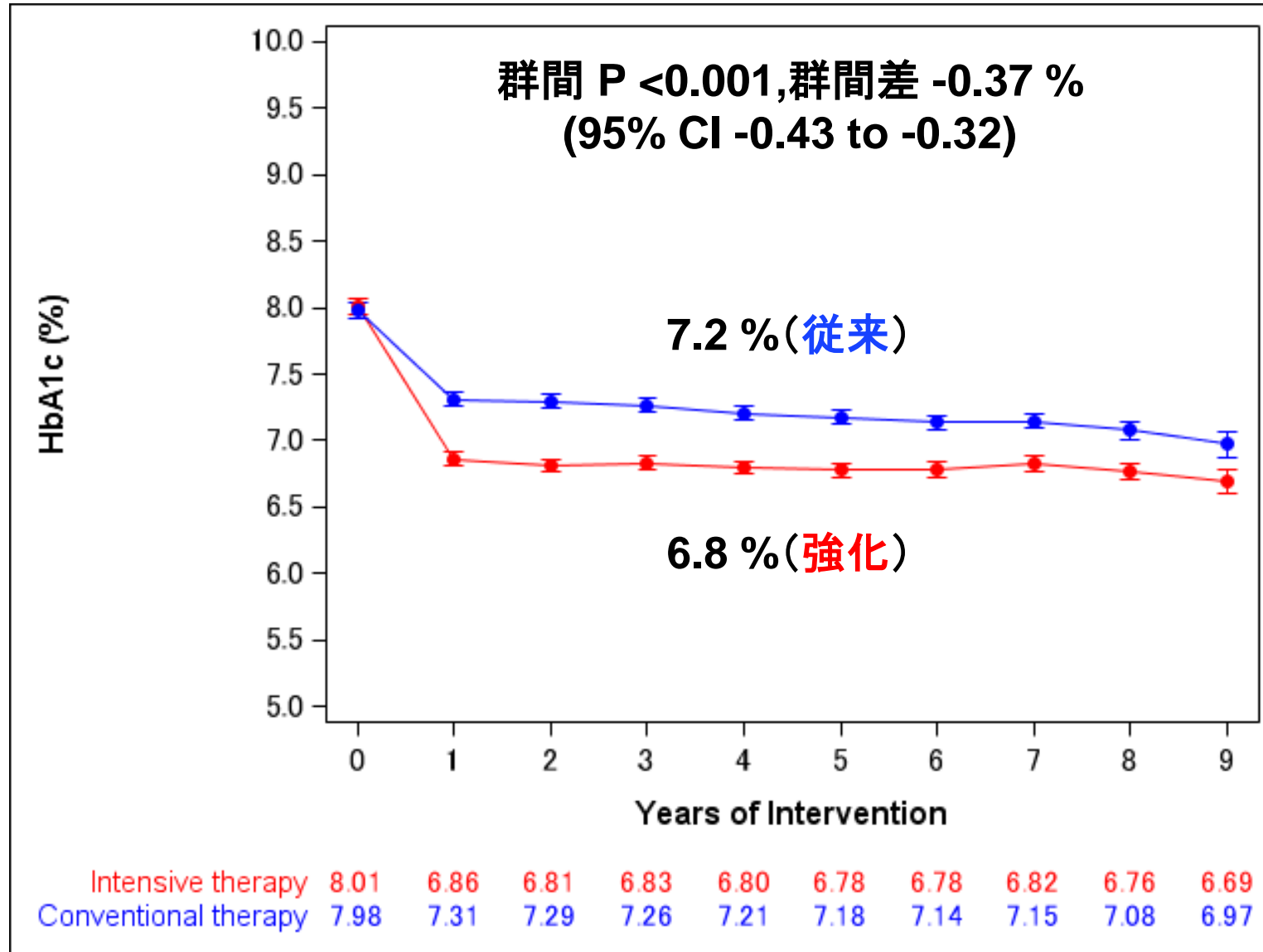
† χ²乗検定でのP値 < 0.05 ‡ 割付因子

介入期間と受診間隔

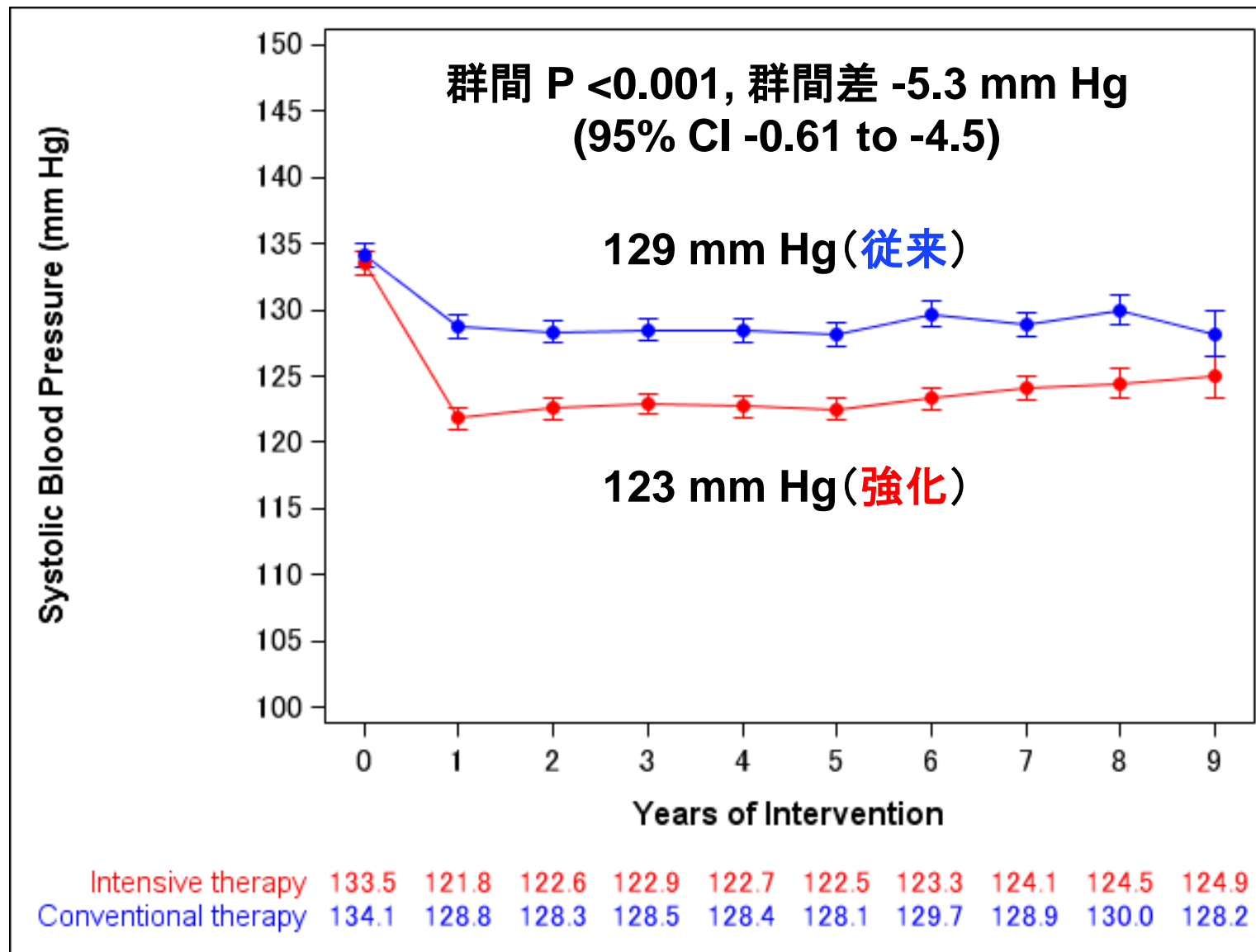
- 介入期間の中央値は **8.5** (IQR 7.3, 9.0) 年
- この間の平均受診回数は、強化療法群で70回、従来治療群で63回であった



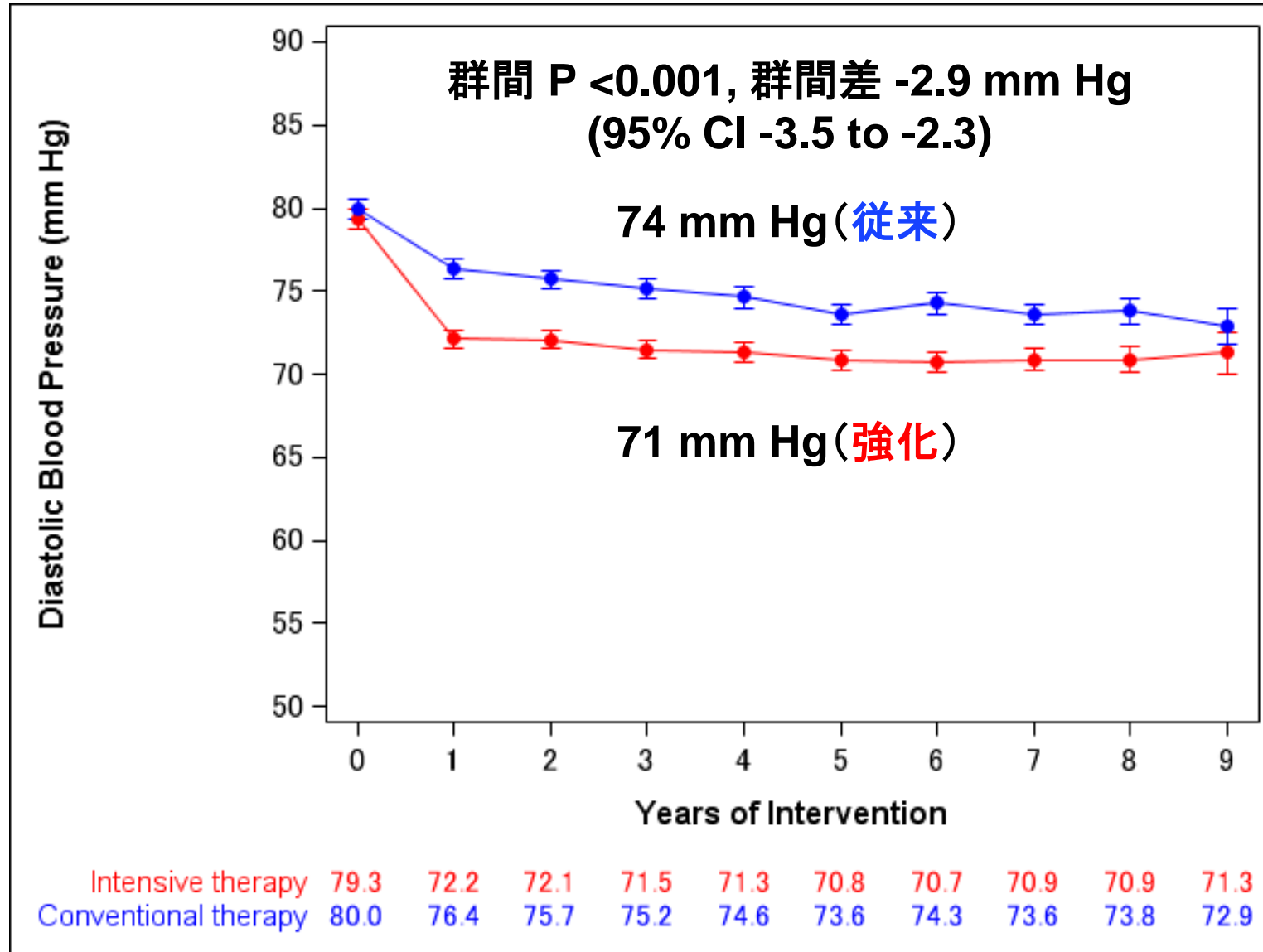
平均HbA1c



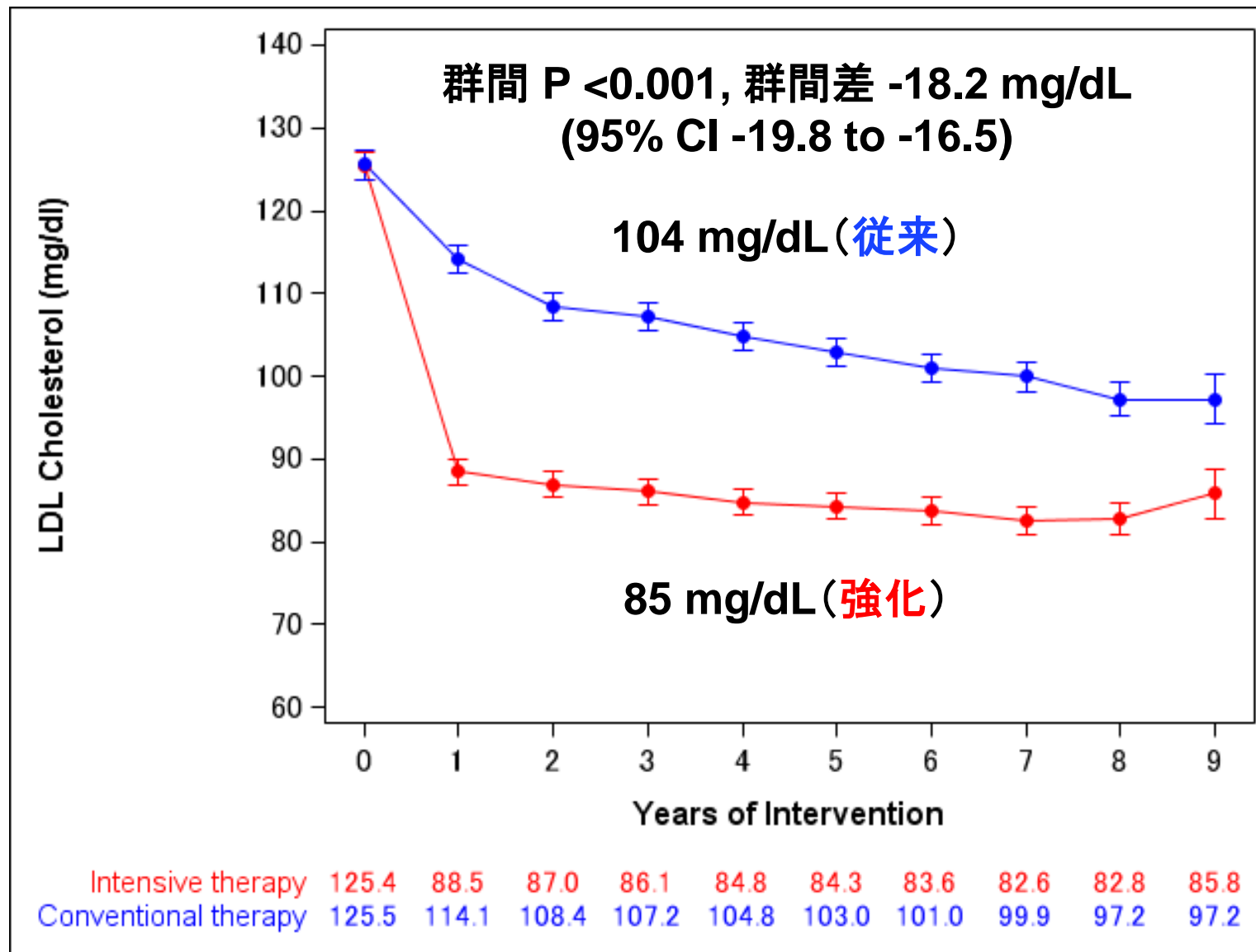
平均収縮期血圧



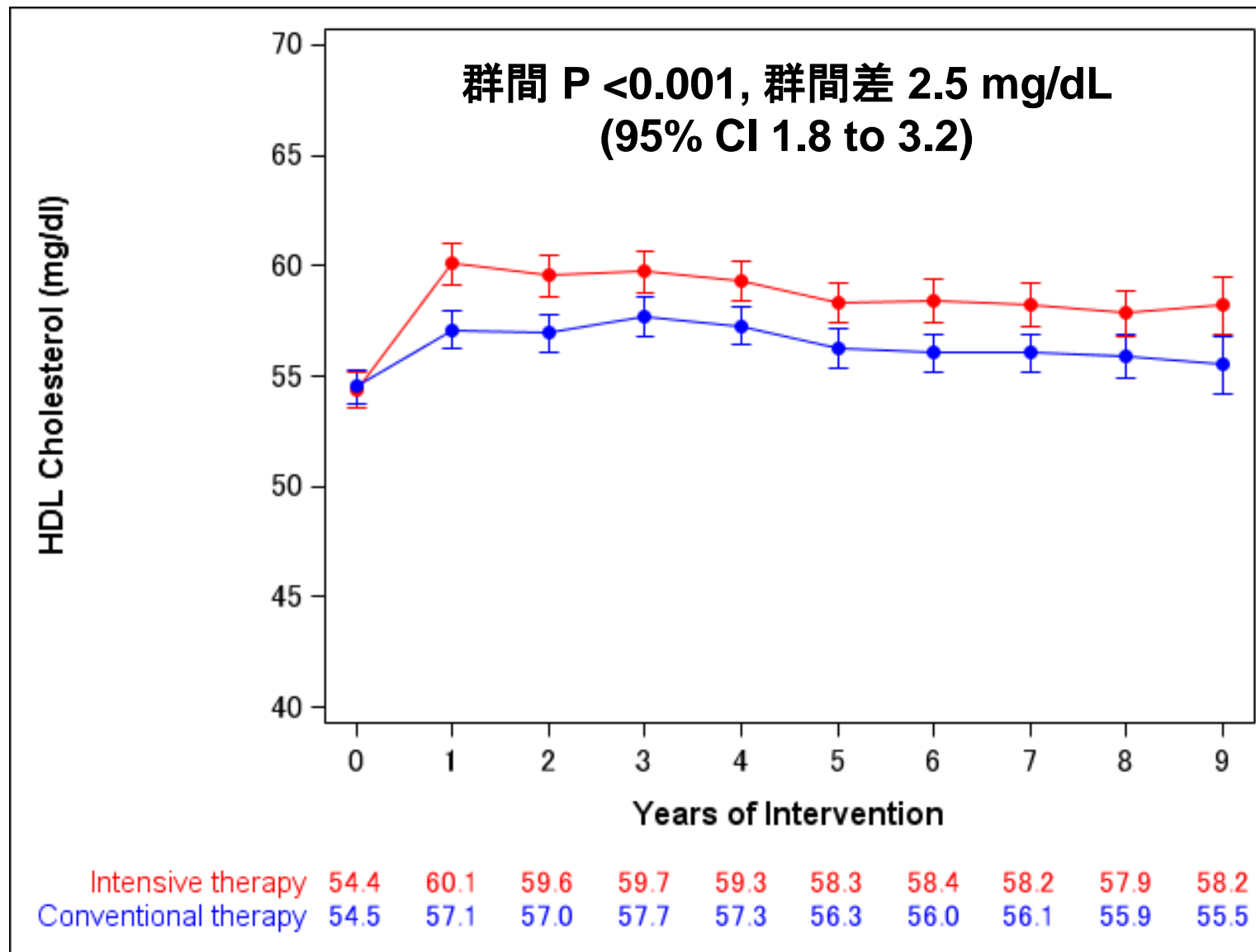
平均拡張期血圧



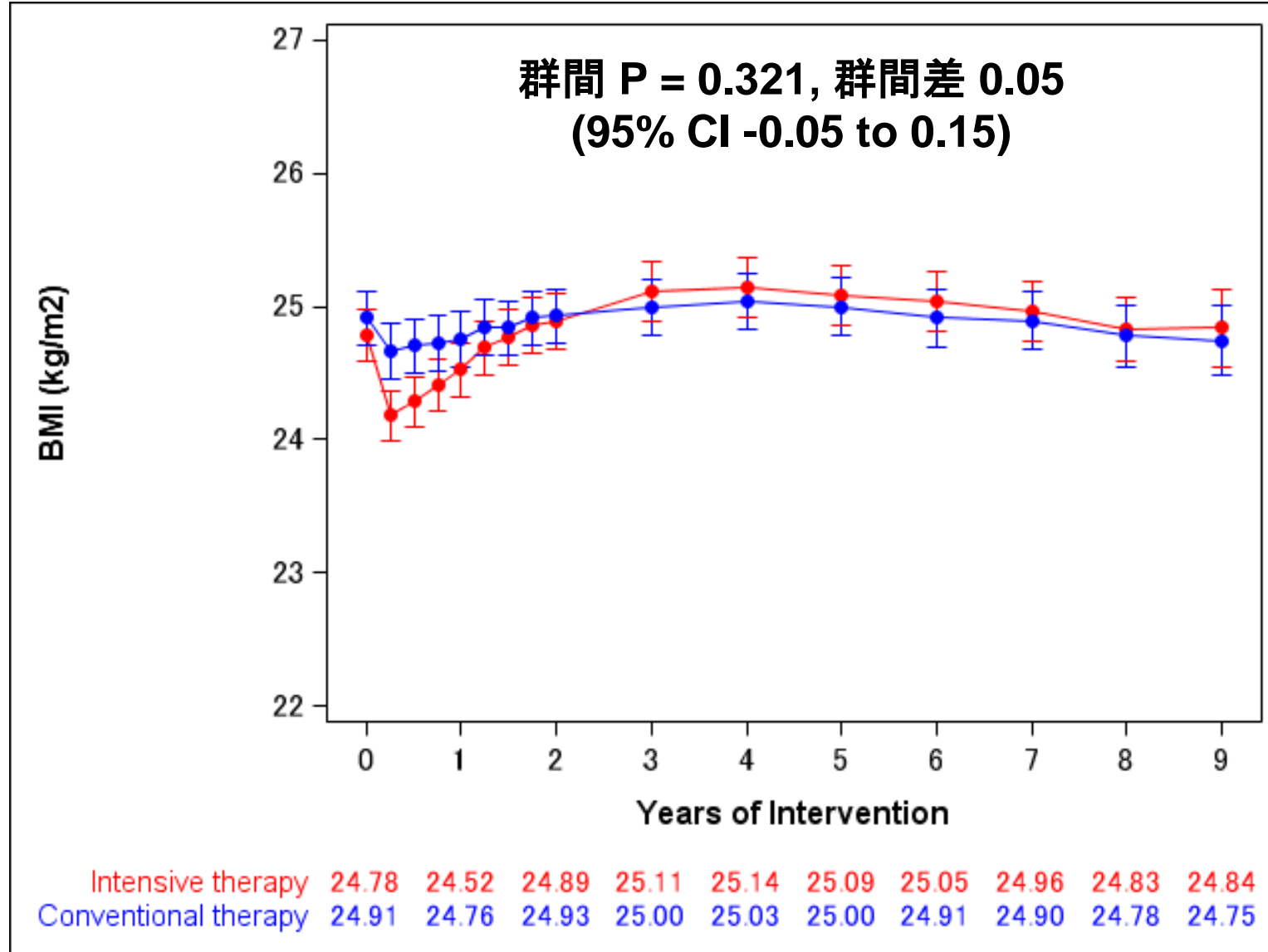
平均LDL-コレステロール



平均HDL-コレステロール



平均BMI



薬剤処方状況：血糖降下薬

症例数 (%)	登録時		最終受診時		P値 †
	従来治療群	強化療法群	従来治療群	強化療法群	
全ての血糖降下薬	1000 (78.7)	953 (75.1)	1208 (95.0)	1202 (94.7)	0.720
スルホニル尿素	527 (41.5)	512 (40.3)	616 (48.5)	555 (43.7)	0.017
グリニド	111 (8.7)	98 (7.7)	133 (10.5)	163 (12.8)	0.064
ピオグリタゾン	106 (8.3)	86 (6.8)	299 (23.5)	530 (41.8)	< 0.001
メトホルミン	199 (15.7)	175 (13.8)	718 (56.5)	787 (62.0)	0.005
他のビグアナイド	18 (1.4)	13 (1.0)	11 (0.9)	12 (0.9)	0.838
GLP-1受容体 作動薬	-	-	48 (3.8)	52 (4.1)	0.685
αGI	366 (28.8)	368 (29.0)	324 (25.5)	379 (29.9)	0.015
DPP-4阻害薬	-	-	689 (54.2)	650 (51.2)	0.141
SGLT2阻害薬	-	-	44 (3.5)	61 (4.8)	0.091
インスリン	-	-	125 (9.8)	179 (14.1)	< 0.001

† 最終受診時の群間差をFisherの正確確率検定で検定

薬剤処方状況：降圧薬

症例数 (%)	登録時		最終受診時		P値 †
	従来治療群	強化療法群	従来治療群	強化療法群	
全ての降圧薬	551 (43.4)	562 (44.3)	803 (63.2)	834 (65.7)	0.185
ARB	374 (29.4)	383 (30.2)	642 (50.5)	723 (57.0)	0.001
ACEI	58 (4.6)	66 (5.2)	54 (4.2)	59 (4.6)	0.632
長時間作用型 カルシウム拮抗薬	314 (24.7)	299 (23.6)	480 (37.8)	470 (37.0)	0.712
他のカルシウム 拮抗薬	5 (0.4)	6 (0.5)	9 (0.7)	9 (0.7)	1.000
β遮断薬	14 (1.1)	19 (1.5)	40 (3.1)	43 (3.4)	0.739
αβ遮断薬	13 (1.0)	13 (1.0)	29 (2.3)	37 (2.9)	0.322
α遮断薬	2 (0.2)	0 (0.0)	30 (2.4)	17 (1.3)	0.076
利尿薬	17 (1.3)	12 (0.9)	114 (9.0)	139 (11.0)	0.098
その他	1 (0.1)	0 (0.0)	10 (0.8)	4 (0.3)	0.178

† 最終受診時の群間差をFisherの正確確率検定で検定

薬剤処方状況：脂質異常症治療薬

症例数 (%)	登録時		最終受診時		P値 †
	従来治療群	強化療法群	従来治療群	強化療法群	
全ての脂質異常症治療薬	459 (36.1)	412 (32.5)	871 (68.5)	1063 (83.8)	< 0.001
ω-3脂肪酸	17 (1.3)	17 (1.3)	49 (3.9)	89 (7.0)	< 0.001
ストロングスタチン	252 (19.8)	234 (18.4)	633 (49.8)	987 (77.8)	< 0.001
他のスタチン	152 (12.0)	129 (10.2)	163 (12.8)	39 (3.1)	< 0.001
フィブラート	39 (3.1)	31 (2.4)	50 (3.9)	8 (0.6)	< 0.001
陰イオン交換樹脂	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.2)	28 (2.2)	< 0.001
エゼチミブ	0 (0.0)	1 (0.1)	54 (4.2)	136 (10.7)	< 0.001
その他	6 (0.5)	8 (0.6)	8 (0.6)	7 (0.6)	1.000

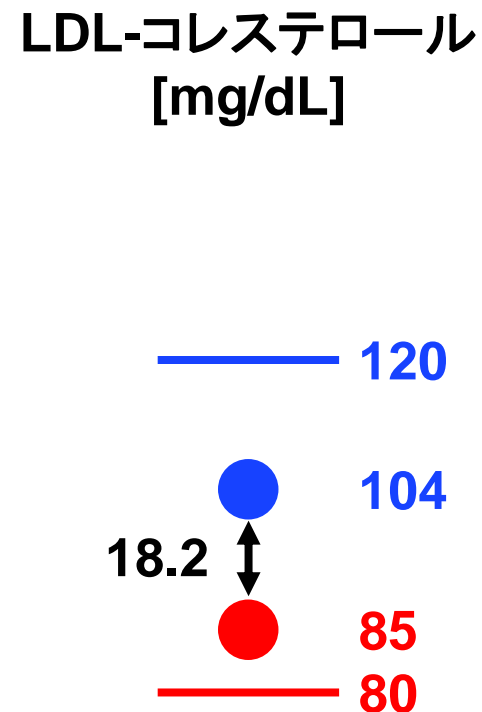
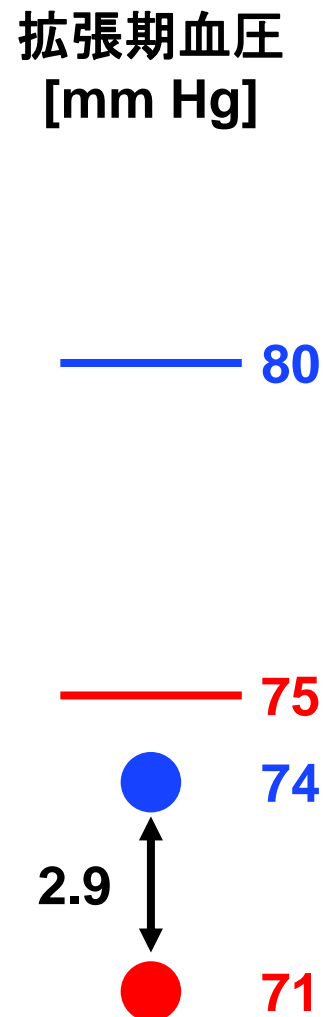
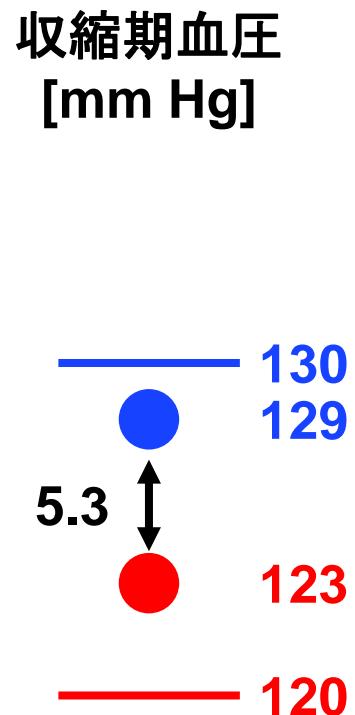
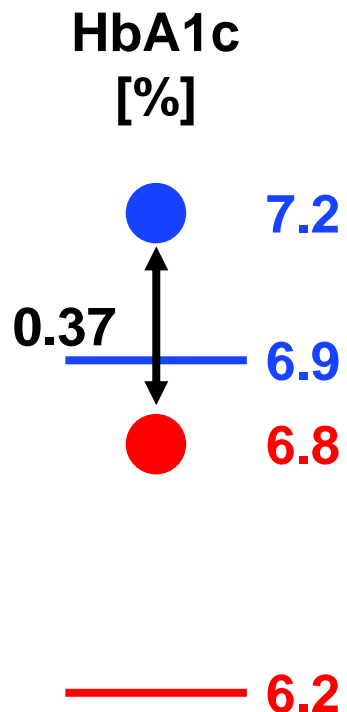
† 最終受診時の群間差をFisherの正確確率検定で検定

薬剤処方状況：抗血栓薬

症例数 (%)	登録時		最終受診時		P値 †
	従来治療群	強化療法群	従来治療群	強化療法群	
全ての抗血栓薬	165 (13.0)	162 (12.8)	267 (21.0)	244 (19.2)	0.276
低用量アスピリン	136 (10.7)	127 (10.0)	189 (14.9)	158 (12.5)	0.083
チクロピジン, シロスタゾール, クロピドグレル	46 (3.6)	49 (3.9)	91 (7.2)	82 (6.5)	0.529
その他の 抗血小板薬	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	0.374
抗凝固薬	1 (0.1)	4 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.2)	1.000

† 最終受診時の群間差をFisherの正確確率検定で検定

治療状況のまとめ



強化療法群
従来治療群

● 平均値
— 目標値

評価項目

主要評価項目

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

* 個々のイベントはエンドポイント判定委員会によって、
いずれの群かが分からない状態で判定

副次評価項目

心筋梗塞, 脳卒中, 死亡のいずれかの発生

腎症の発症または増悪:

正常からミクロまたはマクロアルブミン尿への進展
ミクロアルブミン尿からマクロアルブミン尿への進展
血清クレアチニン値が登録時の2倍以上に上昇
末期腎不全(永続的透析導入, 腎移植)

網膜症の発症または増悪:

網膜症なしから非増殖性網膜症または増殖性網膜症への進展
非増殖性網膜症から増殖性網膜症への進展
網膜症が原因と考えられる失明

下肢血管イベント(下肢切断, 下肢血行再建術)の発生

* 個々のイベントはエンドポイント判定委員会によって, いずれの群かが分からない状態で判定

主要評価項目の件数

初発イベント	従来治療群	強化療法群	計
死亡	40	45	85
冠動脈イベント			
心筋梗塞	11	5	16
冠動脈バイパス術	8	5	13
経皮的冠動脈形成術	34	37	71
脳血管イベント			
脳卒中	37	15	52
脳血管血行再建術	3	2	5
計	133	109	242

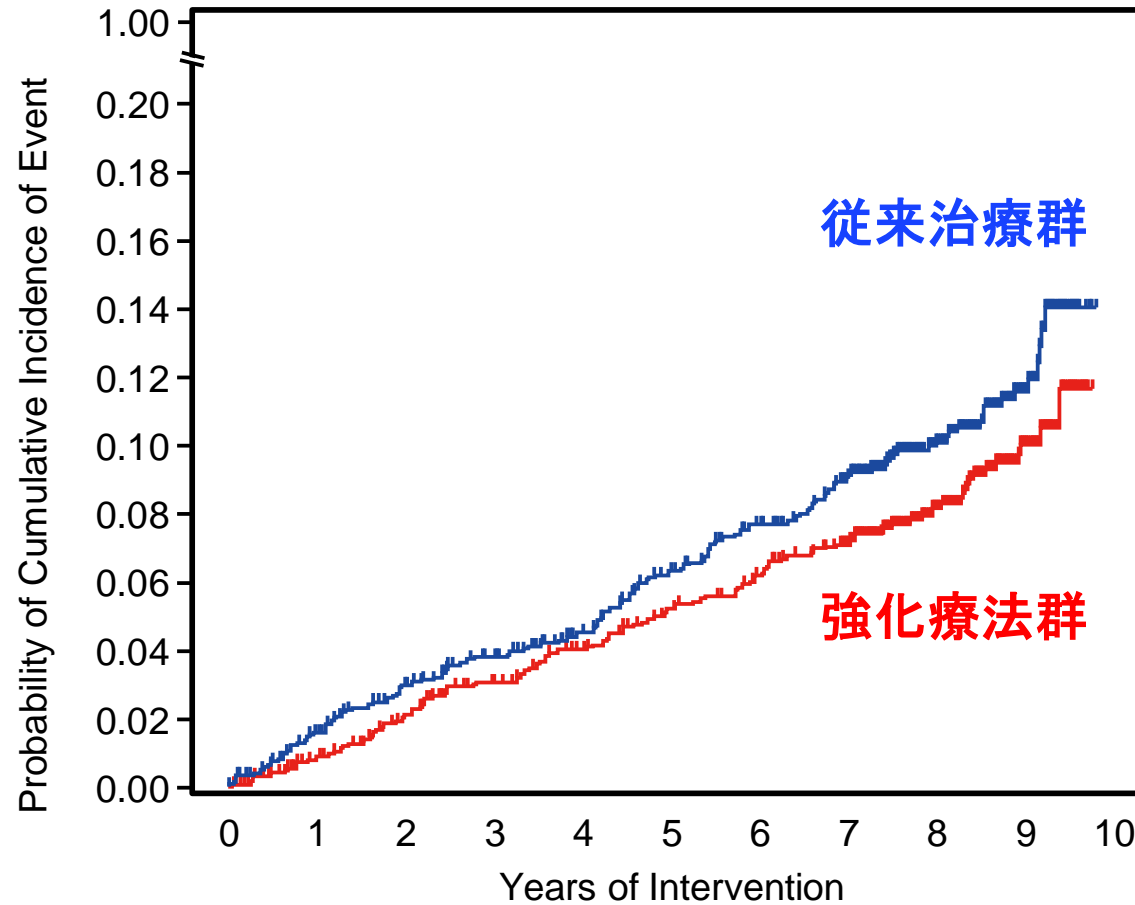
* 事後解析では、心筋梗塞・冠動脈バイパス術・経皮的冠動脈形成術を冠動脈イベント、脳卒中・頸動脈内膜剥離術・経皮的脳血管形成術・頸動脈ステント留置術を脳血管イベントと分類した

主要評価項目の累積発生率

心筋梗塞, 脳卒中, 血行再建術, 死亡

ハザード比 0.81; 95% CI, 0.63 to 1.04; P=0.094

補正後ハザード比 0.76; 95% CI, 0.59 to 0.99; P=0.042



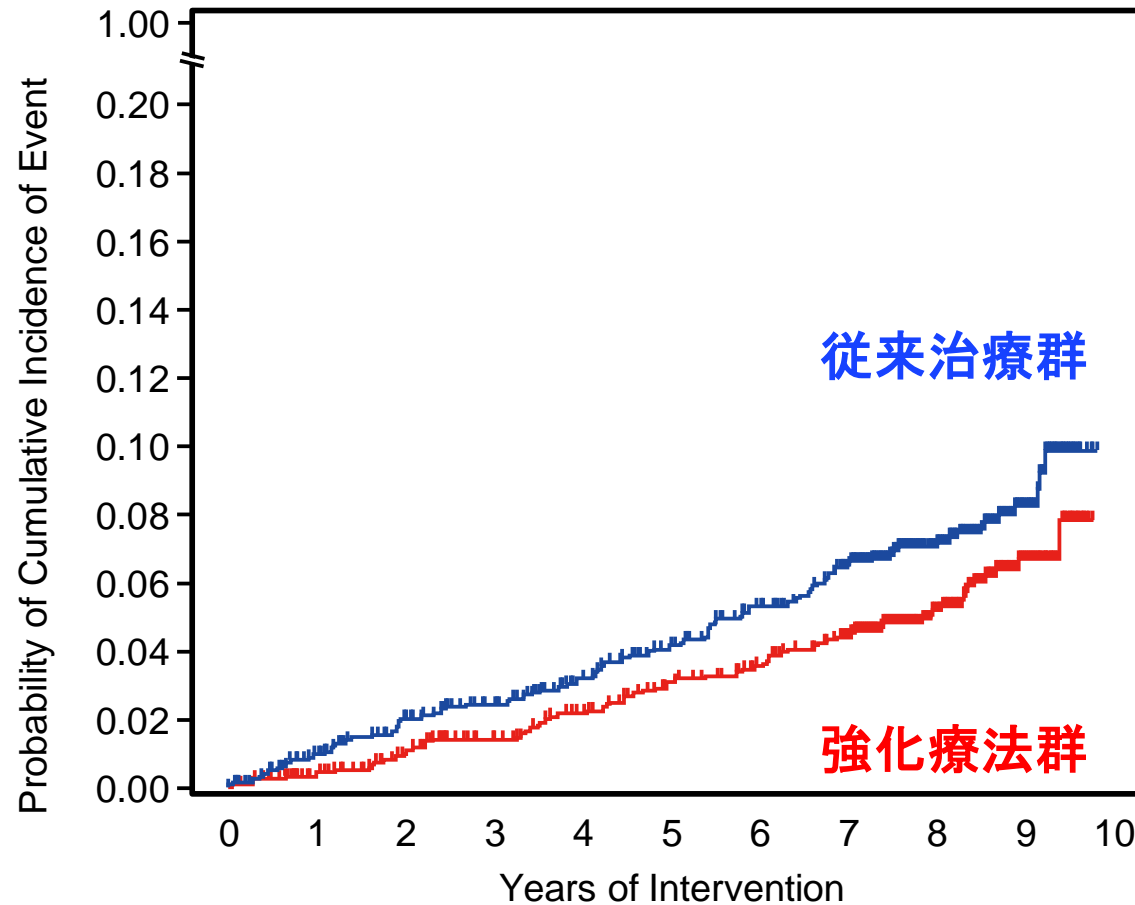
No. at Risk

Intensive therapy	1269	1228	1201	1176	1156	1133	1114	1076	724	291
Conventional therapy	1271	1230	1200	1174	1144	1109	1082	1044	699	280

筆頭副次評価項目の累積発生率

心筋梗塞, 脳卒中, 死亡

ハザード比 0.74; 95% CI, 0.54 to 1.01; P=0.055

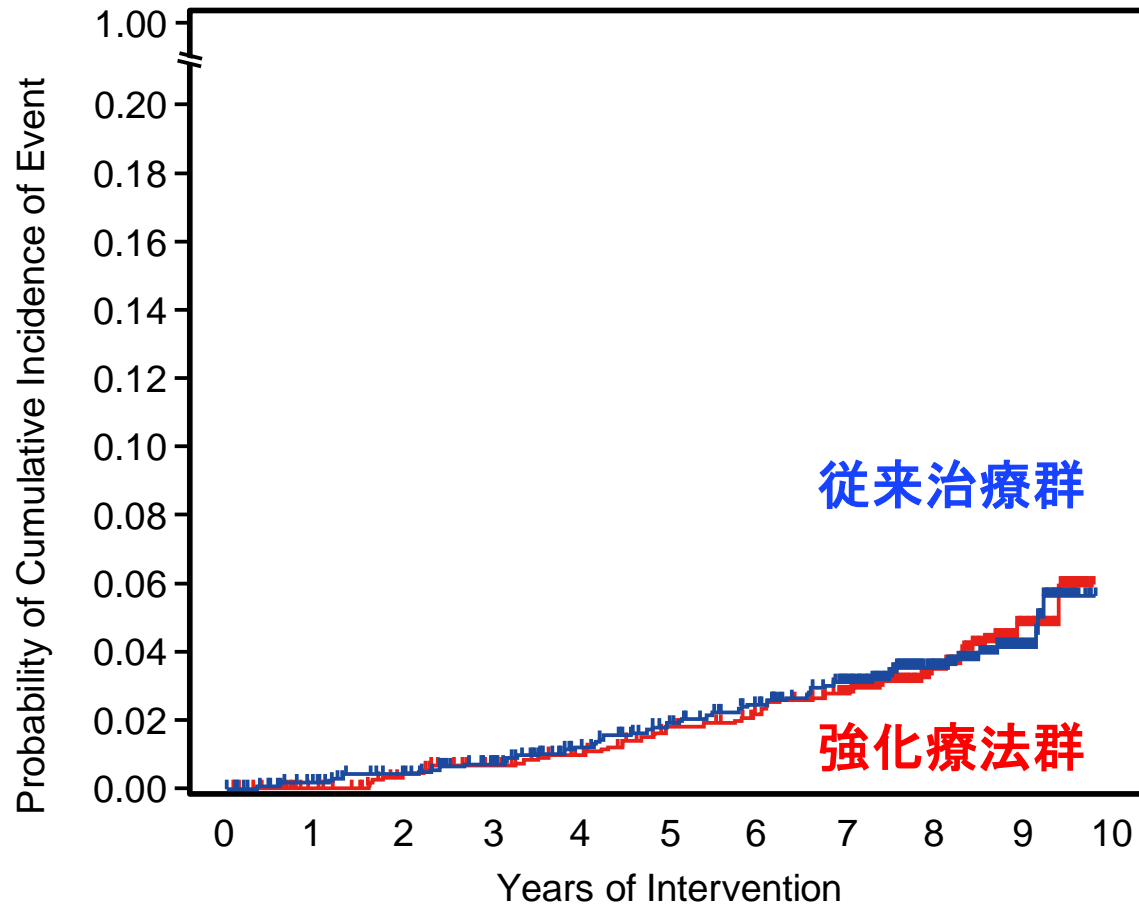


No. at Risk

Intensive therapy	1269	1228	1202	1176	1156	1133	1115	1077	724	291
Conventional therapy	1271	1231	1201	1175	1144	1111	1083	1045	700	280

死亡の累積発生率(事後解析)

ハザード比 1.01; 95% CI, 0.68 to 1.51; P=0.95



	従来群	強化群
死亡	48	49

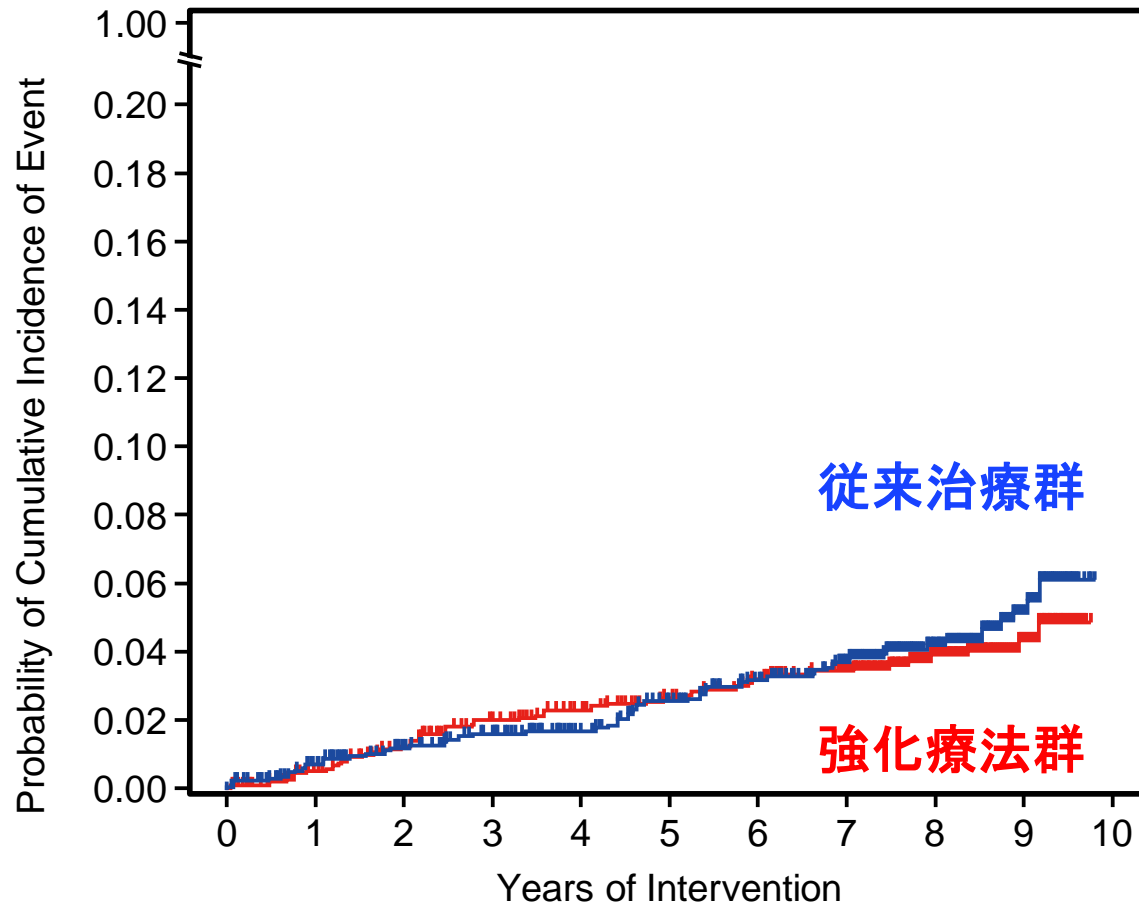
No. at Risk

Intensive therapy	1269	1239	1222	1205	1190	1171	1158	1122	760	307
Conventional therapy	1271	1247	1231	1210	1182	1159	1141	1110	750	307

冠動脈イベントの累積発生率(事後解析)

心筋梗塞, 冠動脈血行再建術

ハザード比 0.86; 95% CI, 0.58 to 1.27; P=0.44



冠動脈イベント	従来群	強化群
心筋梗塞	11	5
冠動脈バイパス術	9	5
経皮的冠動脈形成術	35	38

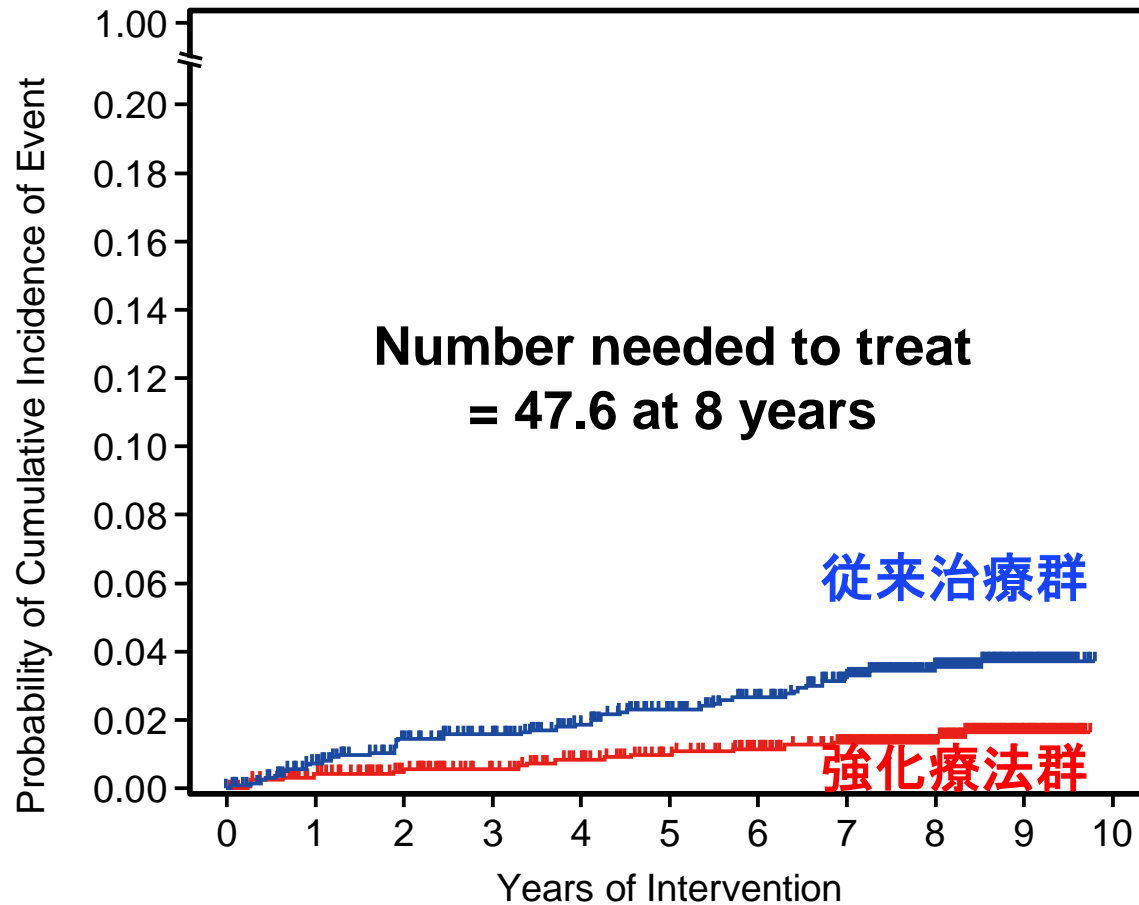
No. at Risk

Intensive therapy	1269	1228	1201	1176	1156	1133	1114	1076	724	291
Conventional therapy	1271	1231	1201	1175	1145	1111	1083	1044	699	280

脳血管イベントの累積発生率(事後解析)

脳卒中, 脳血管血行再建術

ハザード比 0.42; 95% CI; 0.24 to 0.74; P=0.002



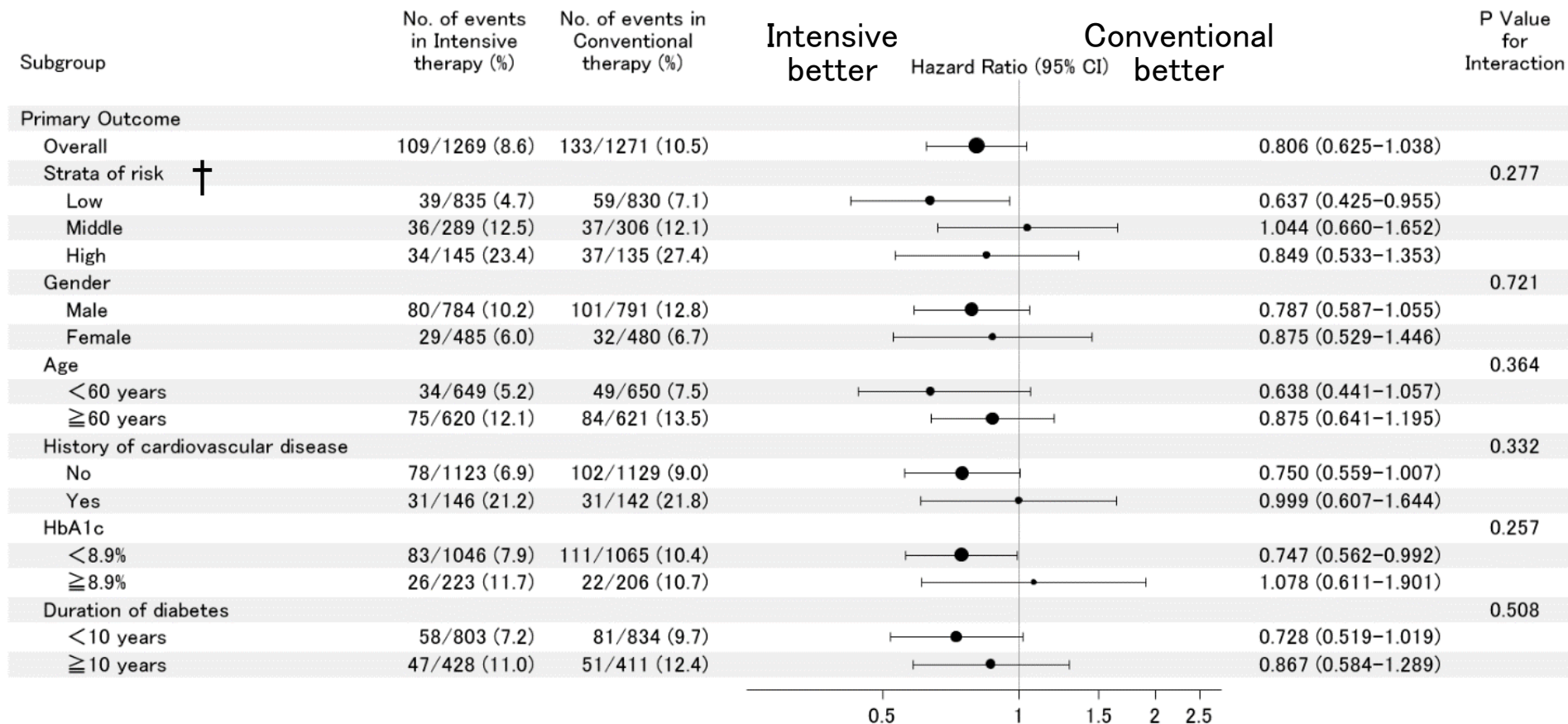
脳血管イベント	従来群	強化群
脳卒中	39	16
脳血管血行再建術	3	2

No. at Risk

Intensive therapy	1269	1228	1202	1176	1156	1133	1114	1076	724	291
Conventional therapy	1271	1231	1201	1175	1144	1109	1082	1044	699	280

主要評価項目の層別解析

心筋梗塞, 脳卒中, 血行再建術, 死亡



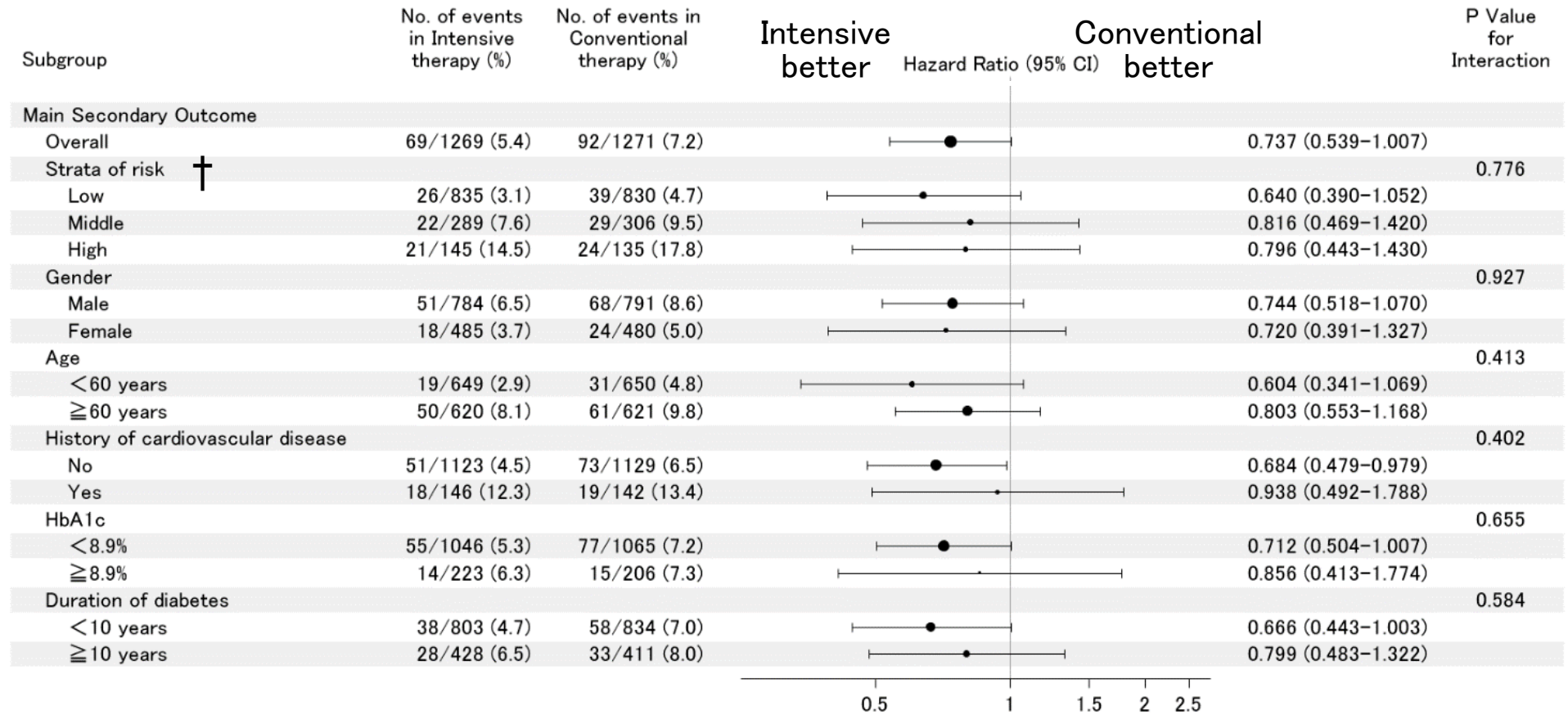
*1 ハザード比と95%信頼区間はCox回帰, P値はWald検定

*2 罹病期間による解析以外は事前に規定

† リスクグループは, 割付因子(年齢, 性別, 大血管症の既往, HbA1c)を用いた blinded reviewによって決定した

筆頭副次評価項目の層別解析

心筋梗塞, 脳卒中, 死亡



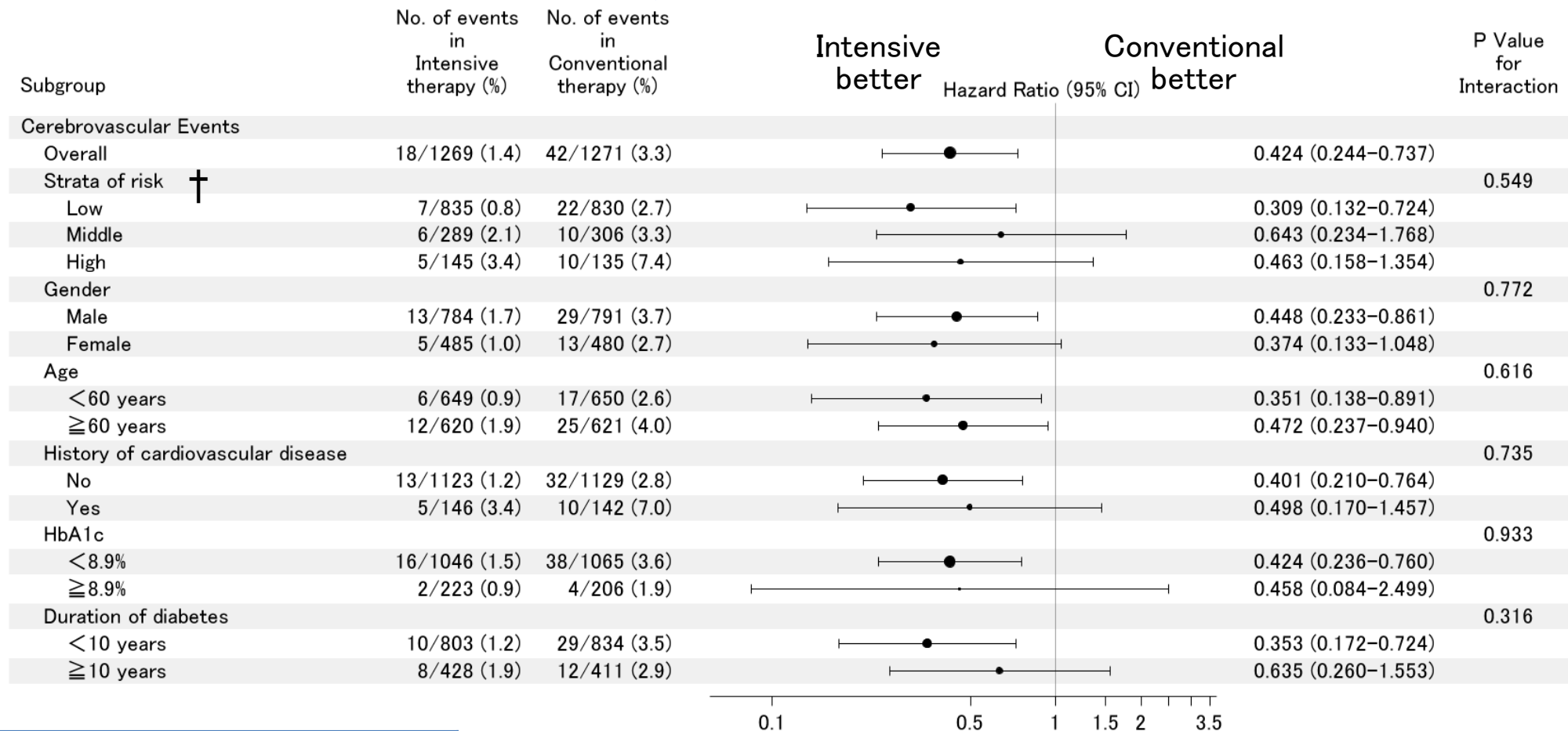
*1 ハザード比と95%信頼区間はCox回帰, P値はWald検定

*2 罹病期間による解析以外は事前に規定

† リスクグループは, 割付因子(年齢, 性別, 大血管症の既往, HbA1c)を用いた blinded reviewによって決定した

脳血管イベントの層別解析

脳卒中, 脳血管血行再建術



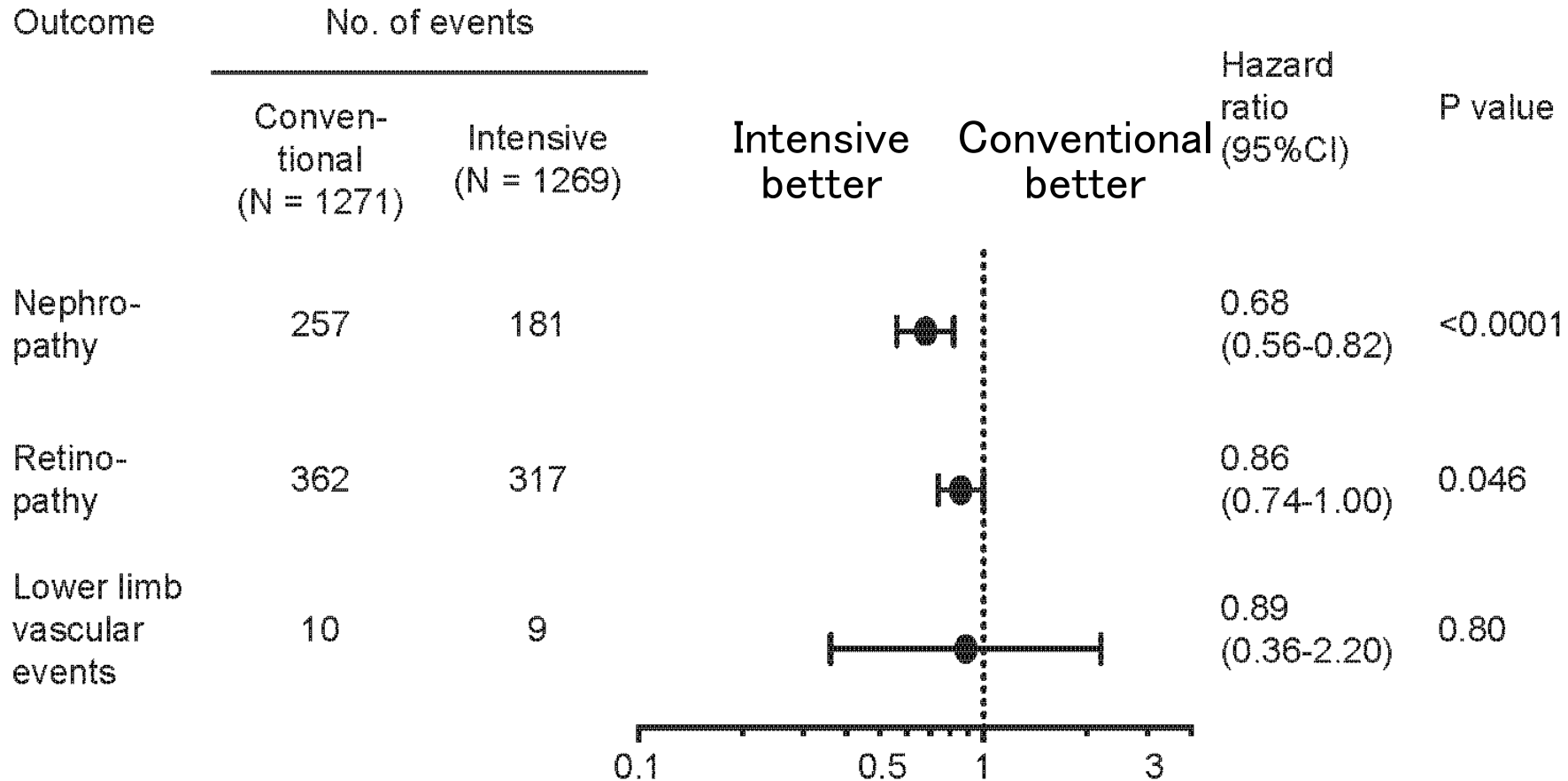
脳血管イベント	従来群	強化群
脳卒中	39	16
脳血管血行再建術	3	2

*1 ハザード比と95%信頼区間はCox回帰, P値はWald検定

*2 罹病期間による解析以外は事前に規定

† リスクグループは, 割付因子(年齢, 性別, 大血管症の既往, HbA1c)を用いたblinded reviewによって決定した

その他の副次評価項目のハザード比



* 腎症イベント: 正常からミクロ, 正常からマクロ, ミクロからマクロアルブミン尿への進展, 血清クレアチニン値の2倍以上の上昇, 末期腎不全(永続的透析導入, 腎移植)
 網膜症イベント: 網膜症なしから非増殖性, 非増殖性から増殖性網膜症への進展, 失明
 下肢血管イベント: 下肢切断, 下肢血行再建術

より重篤な副次評価項目

	従来治療群	強化療法群
末期腎不全	5 †	0
失明	0	0
下肢切断	0	0

† いずれも腎症の初発イベントには含まれず

死因

症例数 (%)	従来治療群	強化療法群
悪性新生物	25 (2.0)	32 (2.5)
心筋梗塞	1 (0.1)	0 (0.0)
脳卒中	3 (0.2)	0 (0.0)
心不全	1 (0.1)	0 (0.0)
肝不全	1 (0.1)	4 (0.3)
肺炎	3 (0.2)	0 (0.0)
その他の感染症	2 (0.2)	0 (0.0)
間質性肺炎	4 (0.3)	0 (0.0)
突然死	2 (0.2)	2 (0.2)
不慮の事故	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺	0 (0.0)	2 (0.2)
その他	2 (0.2)	1 (0.1)
不明・不詳	3 (0.3)	8 (0.6)
計	48 (3.8)	49 (3.9)

- 強化療法群では、心筋梗塞と脳卒中で死亡した症例は認めなかった

安全性

有害事象・例数

症例数 (%)	従来治療群	強化療法群
全ての有害事象	1135 (89.3)	1130 (89.0)
全ての重篤な有害事象	127 (10.0)	121 (9.5)
予め設定した有害事象		
重症低血糖 †	4 (0.3)	7 (0.6)
低血糖 †	283 (22.3)	521 (41.1)
心不全	7 (0.6)	9 (0.7)
動悸 †	77 (6.1)	67 (5.3)
浮腫 †	129 (10.2)	193 (15.2)
息切れ †	31 (2.4)	37 (2.9)
高カリウム血症	21 (1.7)	18 (1.4)
AST (GOT) 上昇	23 (1.8)	38 (3.0)
ALT (GPT) 上昇	18 (1.4)	44 (3.5)
肝障害	3 (0.2)	5 (0.4)
CPK上昇	52 (4.1)	87 (6.9)
横紋筋融解	1 (0.1)	2 (0.2)
悪性新生物	137 (10.8)	119 (9.4)
骨折	125 (9.8)	143 (11.3)

* 試験治療との関連は問わない

† 重症低血糖: 第三者の介助, かつ/または入院を要する低血糖 ‡ アクティブサーベイランスの対象

有害事象・件数

件数	従来治療群	強化療法群
全ての有害事象	10257	13487
全ての重篤な有害事象	243	214
予め設定した有害事象		
重症低血糖 †	4	7
低血糖 ‡	1229	4274

- 強化療法群で低血糖の報告が多かったものの、重症低血糖の発症率はいずれの群においても年 **0.1% 未満** であった

* 試験治療との関連は問わない

† 重症な低血糖: 第三者の介助, かつ/または入院を要する低血糖

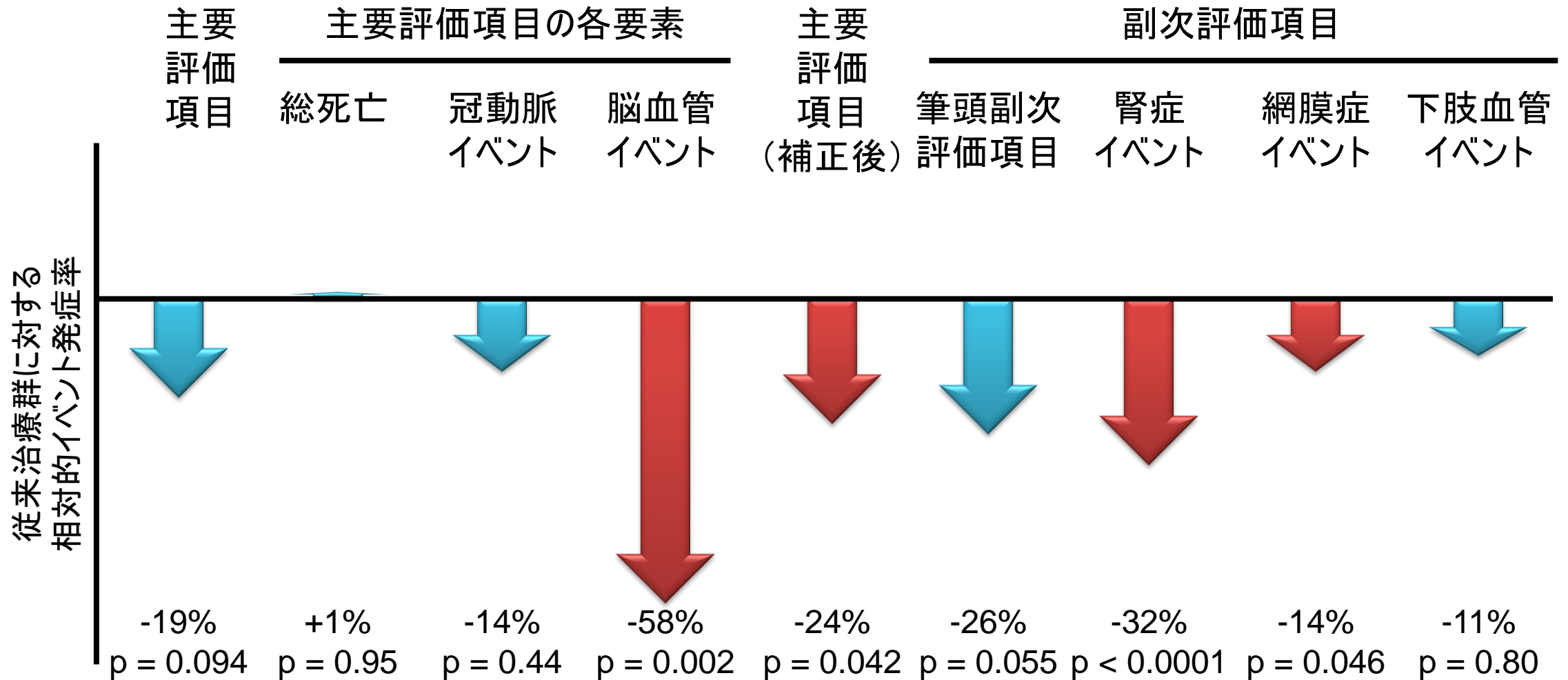
‡ アクティブサーベイランスの対象

悪性新生物の原発巣

件数	従来治療群	強化療法群
胃	24 (1.9)	20 (1.6)
大腸	22 (1.7)	19 (1.5)
前立腺	20 (1.6)	19 (1.5)
肺	19 (1.5)	18 (1.4)
膵臓	10 (0.8)	10 (0.8)
膀胱	6 (0.5)	10 (0.8)
乳腺	9 (0.7)	4 (0.3)
肝臓	5 (0.4)	5 (0.4)
食道	4 (0.3)	6 (0.5)
腎臓・尿管	3 (0.2)	5 (0.4)
皮膚	7 (0.6)	1 (0.1)
子宮	5 (0.4)	2 (0.2)
白血病	1 (0.1)	3 (0.2)
悪性リンパ腫	8 (0.6)	5 (0.4)
その他	4 (0.3)	6 (0.5)

* ダブルがんの場合には双方の原発巣の件数に含める

まとめ: 強化療法群における治療効果



考察と本研究の意義

低率であったイベント発生

- 本研究では強化療法により、主要評価項目と筆頭副次評価項目は、統計学的に有意でないリスク低下を示したが、検出力の不足により治療効果をはっきりと証明することはできなかった
- 原因の1つとして、従来治療群においても血糖値・血圧・脂質のコントロールが良く、イベント発生が少なかったことが考えられる
- 加えて強化療法群における治療状況も、目標に到達しなかったことも挙げられる
- イベント発生が少なかったために主要評価項目に血行再建術を加えたが、このことも検出力を下げることに繋がった可能性がある

低率であった心血管死

- 死因のおよそ60%は悪性新生物であり, 群間差は見られなかった
- このため強化療法群において, 心血管死が見られなかったものの, 総死亡の抑制につながらなかったことが考えられる

低率であった重症低血糖

- 両群で重症低血糖が少なかったことも、大血管症や死亡のイベントが少なかったことに寄与した可能性がある [23]
- 重症低血糖が少なかったことには、特に強化療法群における **生活習慣改善** が関連している可能性がある
- **低血糖のリスクの低い薬剤** (メトホルミン・ピオグリタゾン・DPP-4阻害薬) の使用が多い一方、インスリンの使用が少なかったことも寄与した可能性が考えられる
- このような生活習慣改善や薬剤使用により、強化療法群においても体重が維持されたことにもつながったものと思われる

J-DOIT3の意義：血糖コントロールと合併症予防

- 本研究により、厳格な血糖コントロールを、重症低血糖を増加させることなく実現できることが示された
- 本研究の平均HbA1cは、強化療法群において6.8%と、従来治療群の7.2%よりも低く、このことが脳血管イベント・腎症イベント・網膜症イベントの減少につながった可能性がある

J-DOIT3の意義: 血圧コントロールと脳卒中予防

- 脳卒中の危険因子を考える上で, 特に血圧が重要である [12-14]
- 本研究の平均血圧は, 強化療法群において123/71 mm Hgと, 従来治療群の129/74 mm Hgよりも低く, このことが脳血管イベントの減少につながった可能性がある
- 脳卒中の一次予防を目的に, 日本糖尿病学会や米国糖尿病学会の現在の推奨 [12,14] よりも厳しい管理目標 (**130/80 mm Hgより低値の管理目標**) を設定することが考慮される

12 Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1): S75-S87.

13 Eur Heart J 2013; 34(39): 3035-87.

14 Diabetol Int 2015; 6(3): 151-87.

J-DOIT3の意義: 脂質コントロールと大血管症予防

- 本研究の平均LDL-コレステロールは、強化療法群において85 mg/dLであり、脳血管イベントの減少につながった可能性がある
- したがって将来のガイドラインにおいて、目標LDL-コレステロールを **85 mg/dL前後** とすることが考えられる
- 加えて強化療法群において、おそらく活動度の増加を反映して、平均HDL-コレステロールが従来治療群よりも高値であり、このことも脳血管イベントの減少につながった可能性がある [24]

J-DOIT3の意義：細小血管症の予防

- 本研究により、現在の標準治療よりも厳格な多因子介入により、2型糖尿病に合併した腎症イベントを更に減らすことが可能であることが示され、今後どのパラメータが効いたか、その目標値はどう設定すべきかを明らかにする必要がある
- 低血糖を伴わない良好な血糖コントロールは、網膜症イベントに関しても更に減らせる可能性がある [4,25]

Japan **D**iabetes **O**ptimal **I**ntegrated **T**reatment
study for **3** major risk factors of cardiovascular
diseases

Professor Per-Henrik Groop, MD DMSc FRCPE
Abdominal Center Nephrology, University of Helsinki and
Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland, and
Folkhälsan Institute of Genetics, Helsinki, Finland, and
Department of Diabetes, Monash University, Melbourne, Australia

Commentator's notes
EASD Lisbon 15.9.2017

Rationale for the JDOIT3 study

- Limited evidence that multifactorial intervention aimed at glucose, blood pressure and lipids reduce macrovascular complications and mortality in type 2 diabetes, and especially if aiming at near-normal targets
- Only one single small study, the STENO-2 Study
 - Gaede et al. NEJM 2003; 348 (5): 383-393 (*2241 citations*)
 - Gaede et al. NEJM 2008; 358 (6): 580-591 (*1460 citations*)
- Are the data from STENO-2 generalizable? Japanese?
- Does multifactorial treatment aiming at even lower targets than the STENO-2 study further reduce the residual risk?

- Japanese guidelines are strict and the J-DOIT3 trial shows that the patients conventionally treated in Japan are well controlled
- Intensive therapy is aiming at normal or near-normal targets of glucose, lipids and blood pressure
- By adopting the strict scheme in the conventional arm the J-DOIT3 trialists took a risk, but a risk to the benefit of the patients

- Important new and long awaited data of multifactorial treatment on macro- and microvascular disease in a large set of patients
- Clinically meaningful data although in the strictest statistical sense the primary endpoint was not achieved
- Targeting normal or near-normal values (glucose, lipids, blood pressure) leads to lower risk of both macrovascular and microvascular complications

- Finally, replication of multifactorial treatment scheme introduced by the Steno-2 trial in a larger population
- Importantly, the data from the Steno-2 are generalizable as multifactorial treatment leads to lower risk of severe complications also in the Japanese population
- J-DOIT3 could generate these new data despite much tighter metabolic control than in the Steno-2 trial

Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial



*Kohjiro Ueki, Takayoshi Sasako, Yukiko Okazaki, Masayuki Kato, Sumie Okahata, Hisayuki Katsuyama, Mikiko Haraguchi, Ai Morita, Ken Ohashi, Kazuo Hara, Atsushi Morise, Kazuo Izumi, Naoki Ishizuka, Yasuo Ohashi, Mitsuhiro Noda, Takashi Kadowaki, and the J-DOIT3 Study Group**

The Lancet Diabetes & Endocrinology 5(12): 951-964, 2017.

Declaration of Interests

Kohjiro Ueki reports research funding (to his department) from MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, and Novo Nordisk; lecture fees from Astellas Pharma, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kowa Pharmaceutical, Kyowa Hakko Kirin, Mitsubishi Tanabe, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Ono Pharmaceutical, Sanofi, Sanwa Kagaku, Sumitomo Dainippon, Taisho Toyama Pharmaceutical, and Takeda; and grants and endowments from Astellas Pharma, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kowa Pharmaceutical, Kyowa Hakko Kirin, Mitsubishi Tanabe, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Ono Pharmaceutical, Sanofi, Sanwa Kagaku, Sumitomo Dainippon, Taisho Toyama, and Takeda.

Takayoshi Sasako reports lecture fees from AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Mitsubishi Tanabe, Novo Nordisk, Sumitomo Dainippon, and Takeda.

Yukiko Okazaki reports lecture fees from Nippon Boehringer Ingelheim and Takeda.

Hisayuki Katsuyama reports lecture fees from Astellas Pharma, AstraZeneca, Eli Lilly, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Novo Nordisk, Ono Pharmaceutical, and Takeda.

Mikiko Haraguchi reports lecture fees from AstraZeneca, Kissei Pharmaceutical, and Mitsubishi Tanabe.

Ai Morita reports lecture fees from Nippon Boehringer Ingelheim.

Ken Ohashi reports lecture fees from Abbott Japan, ASKA Pharmaceutical, Astellas Pharma, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Kao Corporation, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, and Takeda.

Kazuo Hara reports consulting fees from Kissei Pharmaceutical and Takeda and research support from Novartis.

Atsushi Morise reports lecture fees from Nippon Boehringer Ingelheim.

Kazuo Izumi reports grants from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; endowments from Asahi Kasei, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Kissei, Kowa Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe, Mochida, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Ono, Pfizer, Shionogi, Sumitomo Dainippon, Taisho Toyama, and Takeda; and non-financial support from Sanwa Kagaku.

Naoki Ishizuka reports grants and endowments from Taiho Pharmaceutical and personal fees from Bristol-Myers Squibb and Daiichi Sankyo.

Yasuo Ohashi reports lecture fees from Eli Lilly and Sanofi; consulting fees from Chugai Pharmaceutical and Kowa Pharmaceutical; personal fees from Shionogi and Daiichi Sankyo; grants and endowments from Eisai; and chairmanship of the board of directors and stock ownership in Statcom.

Mitsuhiko Noda reports lecture fees from AbbVie, Astellas Pharma, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Kissei Pharmaceutical, Kowa Pharmaceutical, Kyowa Hakko Kirin, Meiji Seika Pharma, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Ono Pharmaceutical, Taisho Toyama, and Takeda; and grants and endowments from AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Kowa Pharmaceutical, Kyowa Hakko Kirin, Mitsubishi Tanabe, Mochida Pharmaceutical, MSD, Sanwa Kagaku, and Takeda.

Takashi Kadowaki reports research funding (to his department) from Kowa Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Ono Pharmaceutical, and Takeda; lecture fees from Astellas Pharma, AstraZeneca, Eli Lilly, Kissei Pharmaceutical, Kowa Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Ono Pharmaceutical, Sumitomo Dainippon, and Takeda; fees for writing booklets from Eli Lilly; grants and endowments from Astellas Pharma, Daiichi Sankyo, Kissei Pharmaceutical, Kyowa Hakko Kirin, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Novo Nordisk, Ono Pharmaceutical, Sanofi, Sanwa Kagaku, Sumitomo Dainippon, Taisho Toyama Pharmaceutical, and Takeda; funds for contracted research from Daiichi Sankyo, Sanwa Kagaku, and Takeda; and funds for collaborative research from Daiichi Sankyo and Novartis.

All other authors declare no competing interests.

The J-DOIT3 Study Group (1)

Asahikawa Medical University, Asahikawa, Hokkaido: Masakazu Haneda.

Yoshida Hospital, Asahikawa, Hokkaido: Yasunori Iwashima.

Hirosaki University Hospital, Hirosaki, Aomori: Toshihiro Suda, Naoki Tamasawa, and Makoto Daimon.

Iwate Medical University Hospital, Morioka, Iwate: Jo Satoh, Noriko Takebe, and Yasushi Ishigaki.

Fukushima Medical University, Fukushima, Fukushima: Tsuyoshi Watanabe, and Hiroaki Satoh.

Dokkyo Medical University, Mibu, Tochigi: Kikuo Kasai, and Yoshimasa Aso.

Jichi Medical University, Shimotsuke, Tochigi: Shun Ishibashi.

Saitama Medical University Hospital, Moroyama, Saitama: Shigehiro Katayama.

Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Saitama: San-e Ishikawa, and Masafumi Kakei.

Saitama Red Cross Hospital, Saitama, Saitama: Kazuyuki Namai.

Asahi General Hospital, Asahi, Chiba: Naotake Hashimoto, Yoshifumi Suzuki, and Shunichiro Onishi.

Chiba University Hospital, Chiba, Chiba: Koutaro Yokote.

Kameda Medical Center, Kamogawa, Chiba: Masafumi Matsuda, and Masahiro Masuzawa.

Memorial Hospital of Kazusa, Kisarazu, Chiba: Mitsutaka Motoyoshi.

Nihon University Itabashi Hospital, Itabashi, Tokyo: Yoichi Hayashi, Satoshi Saito, Norikazu Ogihara, and Hisamitsu Ishihara.

The Jikei University School of Medicine, Minato, Tokyo: Naoko Tajima, and Kazunori Utsunomiya.

Keio University School of Medicine, Shinjuku, Tokyo: Akira Shimada, and Hiroshi Itoh.

(continued)

The J-DOIT3 Study Group (2)

Japanese Red Cross Medical Center, Shibuya, Tokyo: Toru Hiyoshi.

Juntendo University Graduate School of Medicine, Bunkyo, Tokyo: Ryuzo Kawamori, and Hirotaka Watada.

NTT Medical Center Tokyo, Shinagawa, Tokyo: Michio Hayashi.

Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Toranomon Hospital, Minato, Tokyo: Yasumichi Mori.

Mitsui Memorial Hospital, Chiyoda, Tokyo: Teruo Shiba, and Akihiro Isogawa.

Tokyo Women's Medical University Hospital, Shinjuku, Tokyo: Hiroshi Sakura.

Tokyo Medical University Hospital, Shinjuku, Tokyo: Masato Odawara.

The University of Tokyo Hospital, Bunkyo, Tokyo: Kazuyuki Tobe, Kazuhisa Tsukamoto, and Toshimasa Yamauchi.

Teikyo University School of Medicine Hospital, Itabashi, Tokyo: Tamio Teramoto.

Tokyo Medical and Dental University, University Hospital of Medicine, Bunkyo, Tokyo: Yukio Hirata, Isao Uchimura, and Yoshihiro Ogawa.

Toho University Medical Center, Ohmori Hospital, Ota, Tokyo: Gen Yoshino, and Takahisa Hirose.

National Center for Global Health and Medicine Hospital, Shinjuku, Tokyo: Hiroshi Kajio.

Saiseikai Central Hospital, Minato, Tokyo: Yoshihito Atsumi, Akira Shimada, and Yoichi Oikawa.

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Itabashi, Tokyo: Atsushi Araki.

Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University, Hachioji, Tokyo: Akio Ueki, and Atsushi Ohno.

Showa General Hospital, Kodaira, Tokyo: Masafumi Kitaoka.

(continued)

The J-DOIT3 Study Group (3)

Kitasato University Hospital, Sagamihara, Kanagawa: Yoshikuni Fujita, Tatsumi Moriya, Taiki Tojo, and Masayoshi Shichiri.

St.Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa: Yasushi Tanaka.

Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa: Daisuke Suzuki, and Masao Toyoda.

Shonan Kamakura General Hospital, Kamakura, Kanagawa: Kumiko Hamano, and Rieko Komi.

Yokohama City University Hospital, Yokohama, Kanagawa: Yasuo Terauchi.

Yokohama Sakae Kyosai Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Associations, Yokohama, Kanagawa: Nobuaki Kuzuya, and Masayo Yamada.

Odawara Municipal Hospital, Odawara, Kanagawa: Tadahisa Momoki, and Koichiro Sato.

Yaizu City Hospital, Yaizu, Shizuoka: Mitsuo Imura.

Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Ishikawa: Toshinari Takamura.

Nagano Chuo Hospital, Nagano, Nagano: Hiroaki Yamamoto.

Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Gifu: Hiroshi Sobajima.

Gamagori City Hospital, Gamagori, Aichi: Akihiko Yoneyama, and Kenichi Ito.

Chukyo Hospital, Nagoya, Aichi: Hiroshi Tanaka, and Masayuki Hayashi.

Nagoya Medical Center, Nagoya, Aichi: Yasuhisa Kato.

Fujita Health University Hospital, Toyoake, Aichi: Mitsuyasu Itoh, and Atsushi Suzuki.

Chubu Rosai Hospital, Nagoya, Aichi: Mikihiro Nakayama, Takahisa Sano, and Eitaro Nakashima.

(continued)

The J-DOIT3 Study Group (4)

Mie University Hospital, Tsu, Mie: Yasuhiro Sumida, and Yutaka Yano.

National Hospital Organization Mie Chuo Medical Center, Tsu, Mie: Tsuyoshi Tanaka.

Ise Red Cross Hospital, Ise, Mie: Kazuya Murata.

Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga: Atsunori Kashiwagi, and Hiroshi Maegawa.

National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Kyoto: Shigeo Kono.

Kyoto University Hospital, Kyoto, Kyoto: Nobuya Inagaki.

Osaka Police Hospital, Osaka, Osaka: Keisuke Kosugi, and Tetsuyuki Yasuda.

National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka: Yasunao Yoshimasa, and Ichiro Kishimoto.

Osaka City General Hospital, Osaka, Osaka: Toshihiko Sato, and Masayuki Hosoi.

Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Osaka: Tomoyuki Yamasaki.

Osaka University Hospital, Suita, Osaka: Munehide Matsuhisa, and Iichiro Shimomura.

Kansai Electric Power Hospital, Osaka, Osaka: Ataru Taniguchi, Akira Kuroe, and Takeshi Kurose.

Kindai University Faculty of Medicine, Osakasayama, Osaka: Hiroshi Ikegami.

Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo: Takeshi Ohara, and Kazuhiko Sakaguchi.

Hyogo College of Medicine College Hospital, Nishinomiya, Hyogo: Mitsuyoshi Namba.

Seimeikai Ikeda Hospital, Amagasaki, Hyogo: the late Masaki Ikeda, and Hiroki Ikeda.

Kawasaki Medical School Hospital, Kurashiki, Okayama: Kohei Kaku.

(continued)

The J-DOIT3 Study Group (5)

Kurashiki Central Hospital, Kurashiki, Okayama: Kenji Takahashi.

Okayama University Hospital, Okayama, Okayama: Hirofumi Makino.

Saijo Central Hospital, Saijo, Ehime: Masazumi Fujiwara.

Ehime Prefectural Central Hospital, Matsuyama, Ehime: Ikki Shimizu, Keizo Ono, and Osamu Ebisui.

Yamaguchi University Hospital, Ube, Yamaguchi: Yukio Tanizawa.

University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Fukuoka: Yosuke Okada.

Iizuka Hospital, Iizuka, Fukuoka: Shoichi Natori, Takehiko Koderu, Naoichi Sato, and Makoto Ide.

Kurume University Hospital, Kurume, Fukuoka: Kentaro Yamada.

Fukuoka City Medical Association Hospital, Fukuoka, Fukuoka: Fumio Umeda, Shoichi Natori, Tomoaki Eto, Kazuo Mimura, Shinsuke Hiramatsu, Tomoaki Inoue, and Ryoko Takei.

National Hospital Organization Kyushu Medical Center, Fukuoka, Fukuoka: Atsushi Ogo.

Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Nagasaki: Katsumi Eguchi, Eiji Kawasaki, and Yuji Koide.

Kumamoto University Hospital, Kumamoto, Kumamoto: Eiichi Araki.

Jinnouchi Hospital Diabetes Care Center, Kumamoto, Kumamoto: Hideaki Jinnouchi.

The Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital, Nagasaki, Nagasaki: Yasuo Ueda.

University of Miyazaki Hospital, Miyazaki, Miyazaki: Masamitsu Nakazato.

謝辞

81参加施設の被験者, 糖尿病専門医, 医療スタッフの方々

各委員会の委員の先生方

厚生労働省, 日本医療研究開発機構
寄附・資材提供をいただいた製薬企業

矢崎 義雄 先生(国際医療福祉大学)

黒川 清 先生(政策研究大学院大学)

故 織田 敏次先生, 我妻 堯 先生(国際協力医学研究振興財団)

岩本 安彦 先生(日本糖尿病財団)

新保 卓郎 先生(太田西ノ内病院)

井上 真奈美 先生(国立がん研究センター)

川畑 京子 様(スタットコム株式会社)

青木 理香, 綱島 嘉乃(事務局)

結論

- 2型糖尿病において、現行のガイドラインよりも厳格な多因子介入により、総死亡と冠動脈イベントは減らなかったものの、脳血管イベントは統計学的に有意に抑制された
- 厳格な多因子介入により、腎症イベントと網膜症イベントも抑制された
- 介入終了後の追跡研究により、冠動脈イベントや脳血管イベント、及び総死亡に対する長期的な効果が明らかになるものと期待される