

200400174A

厚生労働科学研究費補助金

特別研究事業

戦略的アウトカム研究策定に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17（2005）年3月

主任研究者 黒川 清

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告

研究インフラに関する検討-----	1
黒川 清	

II. 分担研究報告

1. 糖尿病の発症予防のための介入試験-----	7
辻 一郎	
(資料1) 研究計画書-----	13
2. かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの 有効性に関する研究-----	23
福原 俊一	
(資料2-1) 研究計画-----	31
(資料2-2) 平成17年度に実施が必要なプロジェクト-----	42
(資料2-3) パイロット研究計画-----	45
3. 2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験-----	49
山田 信博	
(資料3) 研究計画書-----	53

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）

戦略的アウトカム研究策定に関する研究班

班員名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	黒川清	東京大学先端科学技術研究センター	客員教授
分担研究者	辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科 公衆衛生学	教授
	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科 医療疫学	教授
	山田 信博	筑波大学大学院人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科	教授
研究協力者	荒木 栄一	熊本大学大学院医学薬学研究部 代謝内科学	教授
(50音順)	磯 博康	筑波大学大学院人間総合科学研究科 地域医療学	教授
	伊藤 貞嘉	東北大学大学院医学系研究科 病態制御学	教授
	岡 芳知	東北大学大学院医学系研究科 内科病態学分野	教授
	岡山 明	国立循環器病センター 循環器病予防検診部	部長
	春日 雅人	神戸大学大学院医学系研究科 消化器代謝病学	教授
	門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科	教授
	金澤 康徳	自治医科大学	名誉教授
	河盛 隆造	順天堂大学医学部 内科学	教授
	河野 茂夫	国立病院機構京都医療センター 糖尿病センター	内科医長
	葛谷 英嗣	国立病院機構京都医療センター	院長
	小林 正	富山医科薬科大学附属病院	院長
	齋藤 康	千葉大学大学院医学研究科 細胞治療学	教授
	坂根 直樹	国立病院機構京都医療センター	室長
	菅原 正弘	日本臨床内科医会	常任理事
	田嶋 尚子	東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科	教授
	土屋 隆	社団法人 日本医師会	常任理事
	林野 泰明	京都大学大学院医学研究科・臨床疫学	博士課程
	平林 慶史	しゅくみねっと株式会社 平成17年4月1日より東京大学先端科学技術センター	取締役 特任研究員
	松岡 健平	東京都済生会渋谷診療所	所長
	三上 裕司	社団法人 日本医師会	常任理事
	吉池 信男	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	主幹
	吉田 裕明	東海大学医学部 内科学系腎・代謝内科	助教授

I. 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

戦略的アウトカム研究策定に関する研究

総括研究報告書

平成17年3月

研究インフラに関する検討

主任研究者 黒川 清 東京大学先端科学技術研究センター客員教授

研究要旨

わが国発のエビデンスの創出：根拠に基づく医療（EBM）の必要性が叫ばれ、近年わが国でも診療ガイドラインの作成が進められてきたが、わが国に良質の臨床研究が十分でなく、いわゆる日本発のエビデンスが殆ど見出せない疾患が少なくなかった。エビデンスを生むための臨床研究に対する公的研究助成に関しては、厚生労働科学研究こそがその主な任を担っており、時代を画する新しい研究事業の策定が求められている。また、エビデンスと実際の診療の間には大きな乖離（エビデンスー実践ギャップ）があることもさまざまな研究で明らかになってきた。効果が検証された既存の予防・治療法をあまねく普及するだけでも、世界の人々の健康アウトカムを大幅に改善させることがわかっている。この「エビデンスー実践ギャップ」の改善は、エビデンスの創出とともに今後の研究事業の重要戦略の柱のひとつである。

昨年5月政府与党は「健康フロンティア戦略」を発表した。糖尿病や心の健康などの主要慢性疾患や健康障害などに関して10年後の達成目標を具体的な数値をもって示した。これらの目標を達成するためには、介入の効果を科学的に検証する一連の作業を包含する研究を有機的に融合させる戦略が必要である。これを主要疾患・健康障害に対する戦略的アウトカム研究と位置づけた。国民や社会が納得する研究事業であるために、この研究班では実際に成果をあげることを目的とし、またこれまで困難であった質の高い臨床研究を推進することを目指す。

平成16年度は、戦略的アウトカム研究の全体的な運営スキームの策定、および糖尿病とうつ病を戦略課題とした研究プロトコルの作成、検討、改定などを行った。

分担研究者：

辻一郎 東北大学大学院 教授
医学系研究科

福原俊一 京都大学大学院 教授
医学研究科

山田信博 筑波大学大学院 教授
人間総合科学研究科

A. 研究目的

本研究の目的は、わが国を支える国民の健康を維持・増進させるために優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的とし、その予防・治療介入および診療の質改善介入などの有効性に関する日本発のエビデンスを生み出すために、これまでの厚生労働科学研究と異なる全く新しい「戦略的アウトカム研究」の枠組みを策定すること、またこのような戦略的アウトカム研究の遂行を可能にする為に必要な運営体制や研究インフラのありかたを検討することである。さらに17年度の戦略課題を選定し、質の高い研究を遂行するための研究プロトコルならびに作業計画の策定も行った。

具体的には、以下の事項を目的として研究を行った。

- 戦略研究課題における研究プロジェクトが適切かつ合理的に実施されるために必要な運営体制等の在り方を検討する。
- 戦略研究を支える研究中央インフラのありかたを検討する。
- 糖尿病及びうつ病を平成17年度の戦略研究課題とし、介入研究の方法や成果指標の選定、研究プロトコルの策定を行う

各疾患・障害毎に、大きく分けて2~3種類のプロトコルを策定提示し、この下で研究を自宅契約できる研究組織を公募する。これまでの公的な臨床研究では、研究のデザイン、アウトカムや質を測定する指標の選択などは、個々の研究者に委ねられていた為、研究デザインの質に問題があったり、患者

や社会にとって真に意味のあるアウトカム指標を用いていない研究が少なくなかった。また優れた研究デザインで計画しても、研究を支援するインフラが脆弱である為完結しなかった臨床研究も多々あった。このような障壁を乗り越える為に、本研究班が基本的なプロトコルを策定・公開（公募要綱）し、臨床研究に実績を有する組織や団体がこれに応募し受託契約するという戦略をとる。さらに、研究を支援するインフラのあり方の検討や整備までも視野に入れている。このような戦略的な研究の推進により、これまで実施困難だった質の高い臨床研究が可能となり、我が国からも質の高いエビデンスが生まれ、ひいては国民や患者の健康アウトカムの大幅な改善がもたらされることが期待される。

B. 研究方法

- 戦略研究プロジェクトが適切かつ合理的に実施されるために必要な運営体制等の在り方の検討：

研究班は頻繁に班会議を開催し、従来の厚生労働科学研究の枠組みと異なる新しい戦略研究の枠組み、運営体制のありかたについて検討を行った。検討にあたり、従来の研究の枠組みの問題点を整理し、海外における契約型アウトカム研究の先行例、なども参考とした。

- 戦略研究を支える研究中央インフラのありかたの検討：

研究インフラとは、各研究プロジェクトが共有できるデータセンター、プロトコルの中央倫理審査、介入を支援するコメディ

カルの育成、データ収集を円滑にするCRC
やリサーチナースなどの配置・派遣、研究
手法専門家による支援体制、若手臨床研究
者の育成と配置、成果の社会還元のための
広報ユニット、などのリソースを意味して
いる。特に臨床研究の成否を大きく左右す
ると考えられるCRCやリサーチナースなど
の配置・派遣のシステムの構築は優先順位
の高い課題として着目した。

● 本年度戦略課題の糖尿病、うつ病の研究
プロトコール策定

糖尿病有病者数は直近でも増加し続けてお
り、本研究では、糖尿病を最初の戦略課題
とし糖尿病の戦略研究に関する5年後の達
成目標を設定し、研究プロトコールを策定
した。策定にあたっては以下に留意した。

- 1) 研究デザインの明確化。研究目的に応
じて、RCT、コホート研究など適切な研究
デザインの種類を指定する。
- 2) 介入方法の詳細な記述：個人、専門家、
政策レベルにおける介入をどのように実施
し、また連携させるかについて具体的に記
述する。
- 3) アウトカム指標の明確化：主要なアウ
トカム指標あるいは指標を指定する。（プ
ロセス研究においては、診療プロセス測定
指標の作成、なども含めた）

C. 倫理面への配慮

主任研究者および分担研究者は、それぞ
れの利害を排除し、糖尿病抑制のため真に
必要かつ妥当な研究課題を明らかにするた
めに、各々の専門的な見地から必要かつ適
切な意見を述べる。関係学会等団体のヒア
リングにおいて提供された情報等の取り扱
いについては十分配慮し、それを本研究目

的以外には供しない。

D. 結果

- 戦略研究課題における研究プロジェク
トが適切かつ合理的に実施されるため
に必要な運営体制等の在り方の検討
この戦略的アウトカム研究は、従来の厚生
労働科学研究と異なり運営体制などに関し
て以下のような特徴を有することが提言さ
れた。

1 このプラットホーム班が中心となり、
わが国の社会を支える国民の健康を維持・
増進させるために優先順位の高い疾患を戦
略研究課題として選定する

2 1で選定された戦略課題に関して、当
該領域の専門家やmethodologistから構成さ
れる研究チームが組織され、質の高い研究
プロトコールを策定する。この研究プロト
コールは、さらに研究企画委員会などでそ
の実施可能性や詳細を検討する。このよう
な研究では、厚生労働省は、研究費の直接
交付や、主任研究者や参加施設の選定には
関与しない。

3 厚生労働省が予算要求して得た研究は、
funding agency (FA) に委託するかたち
をとる。このFAは、上記1-3の手順
であらかじめ策定した研究プロトコール
を公開する（最近の国際医学雑誌編
集者委員会 (ICMJ) 規約の変更により、
RCTのプロトコールは事前登録するこ
とになる）これに参加希望する施設が
公募する形式をとる。必要な研究経費
はFAが交付する。つまり、FAは実務
的な作業を行う。

4 研究プロトコールにそって研究を実施
する責任者であるプロジェクトリーダ

一(PI)を公募する。PIの選定に当たっては、プラットフォーム策定研究班員および当該プロトコルを作成した責任者である研究企画委員会委員長を含む選考委員会が行う。PIは、研究実施計画の詳細や公募した参加施設の選定などの作業を行う。これらPIや各種委員の選定作業には、FAの裁量はない。提案された運営体制は図のとおり。なお、研究プロトコルは事前登録するため安易に変更できないが、PIがやむを得ず変更する必要があると判断した際は、プロトコル作成委員会の委員長と充分協議し、了解を得てから行うものとする。

- 5 FAは、当該研究の振興を目的として、各種シンポジウムの開催（国内、国際）、若手研究者育成、介入支援コメディカルの育成、などを企画、開催等する。

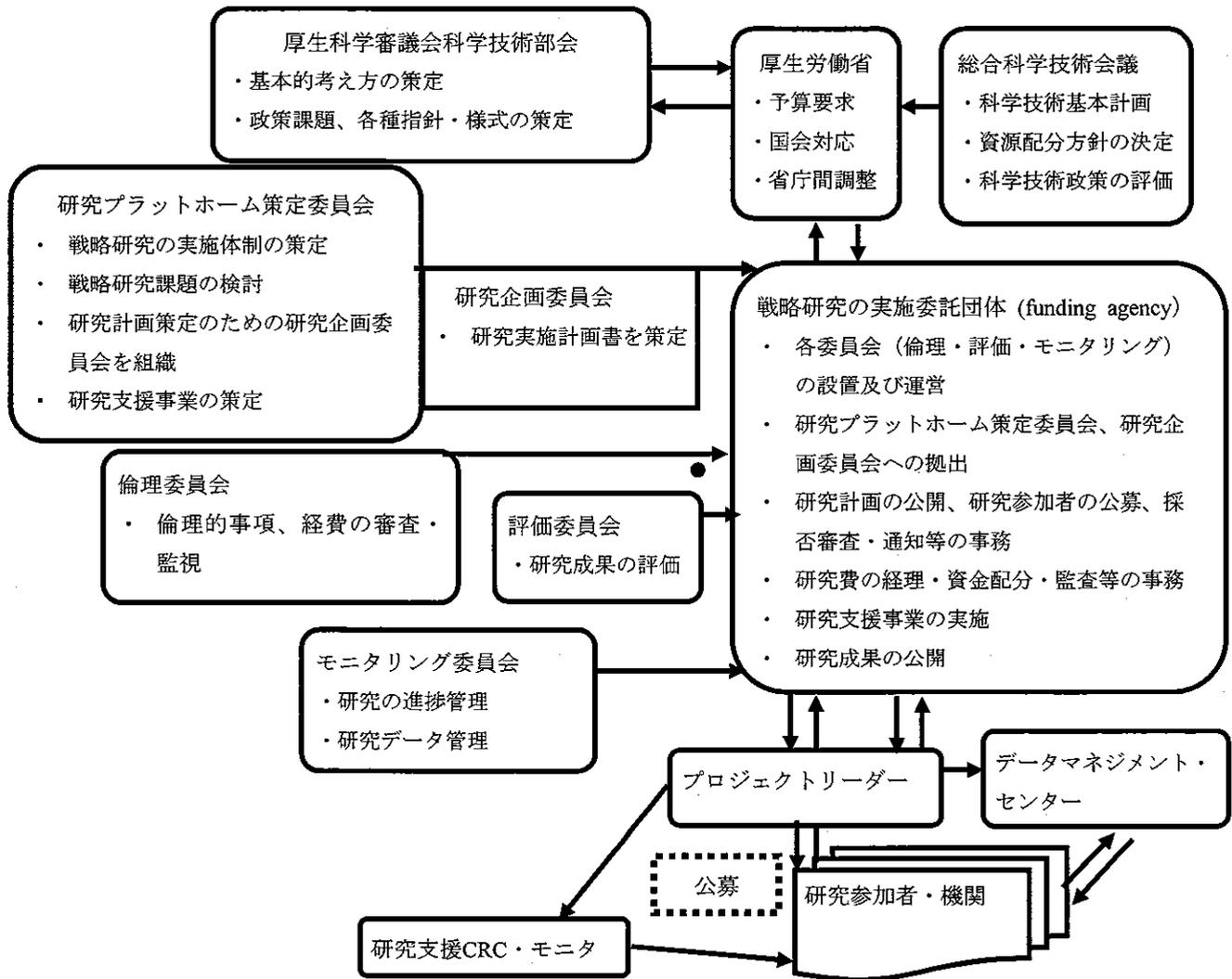
- 戦略研究を支える研究中央インフラのありかたの検討：

各研究プロジェクトが共有できるデータセンター、プロトコルの中央倫理審査、介入を支援するコメディカルの育成、データ収集を円滑にするCRCやリサーチナースなどの配置・派遣、研究手法専門家による支援体制、若手臨床研究者の育成と配置、成果の社会還元のための広報ユニット、などのあり方を検討した。上記のそれぞれに関してワーキンググループを組織し、組織、機能、運営方法などに関して詳細を検討することを提案した。FAに交付された予算が目的達成のために有効に使用されるためには、多施設共同研究を実施するに当たっ

て主任研究者の意思を複数の研究実施医療機関に伝達し調整する機能を研究中央インフラに持たせることもきわめて重要である。企業が薬剤などの承認申請を行う治験では、研究を実施する多くの医療現場と研究を統括する企業との連絡と調整に莫大な費用がかかっていることは、この機能が如何に重要かを物語っている。引き続きプラットフォーム委員会での検討が必要で、上記のそれぞれに関してワーキンググループを組織し、組織、機能、運営方法などに関して詳細を検討することが提案された。

- 本研究班は引き続き戦略的アウトカム研究のありかた、新たなテーマの選定や運営体制・研究インフラなどについて検討する。さらに、当該研究の振興を目的として、各種シンポジウムの開催（国内、国際）、若手研究者育成、介入支援コメディカルの育成、などを企画・立案し、FAはこれに対しても経費交付を行う。

図：戦略的アウトカム研究の運営実施体制



- 本年度戦略課題の糖尿病、うつ病の研究プロトコル策定
2型糖尿病の一次予防、二次予防、三次予防の3つの介入研究サブプロジェクトを選定した、それぞれの研究サブプロジェクトに関して、分担研究者は研究プロトコル案を作成した。各研究案は、研究企画委員会によってさらに詳細に検討され改定案

を策定した。詳細は分担研究者報告書を参照。

E. 考察

欧米においては、1980年中盤頃より優先順位の高い標的疾患を対象とした予防・治療介入に関するエビデンスを生む為のアウトカム研究が、巨額の公的研究費助成の下

に開始された。そして患者や国民にとって意味のあるアウトカム指標の設定や測定指標の開発検証も行われた。90年代には、診療のばらつきに関する観察研究、診療の質測定指標の開発・検証、そして質改善の為に介入と有効性検証の研究が盛んに行われるようになり、これらの研究結果は政策にも影響を与えてきた。米国NIHなどでは、臨床研究プロトコルをあらかじめ策定・提示して公募し、実績のある研究組織に競わせ受託契約させるスキームをとるような競争的研究助成も行われているようになった。

一方我が国では、当然のことながら前例はなかった。厚生労働科学研究戦略研究は、平成17年度から創設される予定の初めての戦略的な研究であり、その研究プロトコルの策定に関する研究の意義は極めて高い。さらに、取り上げる糖尿病やうつは優先順位の高い疾患であり、達成目標を実現する為に、予防の各段階で研究課題を抽出し優先順位を決め、その課題を5年間にどのような研究プロトコルで実施するかを研究するこれまでにない研究内容になっている。今後は主要な慢性疾患等の政策融合型の取

り組みが必要とされる複数の分野において戦略研究が実施される見込みであるが、本研究の成果はそれらの研究プロトコル策定のモデルとなるものであり、重要な研究と考えられる。

F. 結論

本研究班は、わが国を支える国民の健康を維持・増進させるために優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的とし、その予防・治療介入および診療の質改善介入などの有効性に関する日本発のエビデンスを生み出すために、これまでの厚生労働科学研究と異なる全く新しい「戦略的アウトカム研究」の枠組みを策定することを目的とし作業を行い、成果を得た。またこのような戦略的アウトカム研究の遂行を可能にする為に必要な運営体制や研究インフラのありかたを検討し具体的な提言を作成した。さらに17年度の戦略課題として糖尿病・うつ病を選定し、質の高い研究を遂行するための研究プロトコルならびに作業計画を策定した。本研究の成果は今後の戦略的アウトカム研究のモデルとして活用されることが期待される。

II. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

戦略的アウトカム研究策定に関する研究

分担研究報告書

平成17年3月

糖尿病の発症予防のための介入試験：研究計画

分担研究者	辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者	岡山 明	国立循環器病センター・部長
研究協力者	金澤康徳	自治医科大学・名誉教授
研究協力者	葛谷英嗣	国立病院機構京都医療センター・院長
研究協力者	坂根直樹	国立病院機構京都医療センター・部長
研究協力者	平林慶史	しゅくみねっと株式会社・取締役

平成17年4月1日より東京大学先端科学技術研究センター・特任研究員

研究協力者	松岡健平	東京都済生会渋谷診療所・所長
研究協力者	吉池信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 研究企画評価主幹
研究協力者	吉田裕明	東海大学医学部・助教授

研究要旨

生活習慣の変容などに伴って、わが国の糖尿病患者は急増を続けており、糖尿病予防対策の確立が急務となっている。本研究では、文献的な検討に加えて有識者との協議などをもとに、糖尿病ハイリスク群に対する生活習慣指導の効果を検証するための多施設共同による大規模RCTのあり方を提言する

研究計画の概要は、以下の通りである。空腹時血糖100-125 mg/dlおよび75g-OGTTの2時間血糖140-199 mg/dlの両方に該当する、30歳から64歳までの男女2200名を対象として、対面型介入群、非対面型（IT）介入群、従来介入群の3群のうちいずれかに無作為に割り付ける。介入開始時点から3年間を対象期間として、糖尿病の発症率を上記3群の間で比較する。各介入法の費用対効果を解明して、糖尿病予防対策を政策化するにあたっての社会経済的側面に関する評価を併せて行う。

本研究により、日本人の実状に応じた糖尿病予防対策のさらなる拡充が期待される。

A. 研究目的

糖尿病は、わが国の主要な死亡原因である脳卒中・虚血性心疾患の危険因子の1つであるだけでなく、腎症や網膜症などの原

因にもなっており、糖尿病が患者本人の生活の質（QOL）ならびに社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は大きい。

平成14年厚生労働省「糖尿病実態調査」

によると、わが国では、糖尿病が強く疑われる人（ヘモグロビンA1cが6.1%以上）は約740万人おり、糖尿病の可能性を否定できない人（ヘモグロビンA1cが5.6%以上6.1%未満）まで合わせると、その数は約1620万人にも及ぶ。近年の日本人の生活習慣の急速な変化などを反映して、これらの数は急速に増加している。そこで、糖尿病予防対策の確立が急務となっている。

糖尿病の発症には運動不足や過剰栄養・肥満などの生活習慣が大きく関与しており、生活習慣の改善を通じて糖尿病の発症を予防する1次予防対策が重要である。その際、国民全体に生活習慣改善を呼びかけるポピュレーション戦略も必要であるが、糖尿病発症のハイリスク群に対して強力な生活習慣介入を行うことも効果・効率の点で重視されなければならない。

境界型は糖尿病発症の最大のハイリスク群である。わが国での疫学調査によると、3年間の糖尿病発症率は約20%、しかも境界型でも糖負荷後2時間血糖値170-199mg/dlの者では3年間の糖尿病発症率が30%以上と報告されている。

欧米では、境界型の者に生活習慣介入や薬剤療法を実施することによって糖尿病の発症率を有意に減少させることが、大規模RCT（Finnish Diabetes Prevention Study、Diabetes Prevention Project、Stop-NIDDM）により示されている。

わが国でも同様の研究がすでにいくつか行われており、生活習慣指導の効果を示唆するものが多い。しかし、いずれも対象集団が小規模であり、統計学的検出力に乏しいなどの問題を抱えている。

本研究の目的は、糖尿病ハイリスク群に

対する生活習慣指導の効果を検証するための多施設共同による大規模RCTのあり方を提言することである。その際、わが国における多施設共同トライアルのあり方、健診結果にもとづく事後指導のあり方、臨床治療における生活習慣指導のあり方についても検討するものである。

B. 研究方法

糖尿病ハイリスク群に対する糖尿病発症予防対策について、文献的な検討に加えて有識者からのヒアリングを実施することにより、糖尿病予防に関わる研究課題のあり方について検討を行った。

本報告では、糖尿病ハイリスク群に生活習慣介入を行うことによって糖尿病の発症率を半減できるかどうかを検証するためのランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial: RCT）の必要性と実施可能性について検討を行い、研究計画書の試案を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は、中長期における糖尿病予防研究のあり方について、有識者らとの議論を通じて検討するものであり、個人情報やヒト生体試料を扱うことなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

糖尿病ハイリスク群を対象に生活習慣介入を行って、その糖尿病発症予防効果を検証するためのランダム化比較試験（RCT）について、研究計画書を別紙の通り作成した。その概要を以下に述べる。

研究デザインは、ランダム化比較試験 (RCT) であり、下記の基準を満たす対象者を対面型介入群、非対面型 (IT) 介入群、従来介入群の3群のうちいずれかに無作為に割り付ける。

対象は、空腹時血糖100-125 mg/dlおよび75g-OGTTの2時間血糖140-199 mg/dlの両方に該当する、30歳から64歳までの男女2200名とする。

そのため、市町村や職場での健診または人間ドックなどで、空腹時血糖=100-125 mg/dlまたは随時血糖=140-199 mg/dlまたはHbA1c=5.3-6.0%のいずれかを満たす者に参加を募集する。同意の得られた者に75g-OGTTを実施して対象者とする。

全国から20ヶ所程度の参加施設を組織して、統一されたプロトコールにより介入を行う。対面型介入群では、最初の6ヶ月間、月1回程度の面談で、食習慣や身体活動量などの改善に向けた個別指導を行う。それ以降の2年6ヶ月間では、3ヶ月ごとに面接を実施して、変容された行動が維持されるよう個別指導を実施する。非対面型 (IT) 介入群では、最初の6ヶ月間、食習慣や身体活動量などをメールで把握して、個別指導を行う。それ以降の2年6ヶ月間では、メールによる健康情報の配信を定期的に行うとともに、必要に応じて個別指導を実施する。従来介入 (対照) 群では、従来通りの生活習慣指導 (食習慣や運動習慣などに関するパンフレット配布) を受ける。それ以降の2年6ヶ月間では6ヶ月に1度とする。

主要アウトカムは、糖尿病の発症である。介入開始時点から3年間を対象期間として、糖尿病の発症率を上記3群の間で比較する。

各介入法の費用対効果を実証的に解明して、糖尿病予防対策を政策化するにあたっての社会経済的側面に関する評価を併せて行う。

D. 考察

本研究では、糖尿病ハイリスク群を対象に生活習慣介入の効果を検証するためのRCTについて検討した。本欄では、薬剤療法を研究対象としなかったこと、そして非対面型 (IT) 介入を取り入れたことについて、考察を行いたい。

(1) 糖尿病予防のための薬剤療法に対する評価

近年、欧米を中心として、糖尿病ハイリスク群に対する薬剤療法の効果を検証するRCTが行われるようになってきた。しかし、本研究では薬剤を使用せず、異なる方法の生活習慣介入の間で効果を比較することとした。

その第1の理由は、生活習慣介入と比べて、薬剤療法では糖尿病の発症予防効果が低いことが欧米のRCTにより解明されてきたことにある。アメリカで行われたDiabetes Prevention Program (DPP) では、対象者を生活習慣介入群・Metformin投与群・偽薬投与群の3群に無作為に割り付けた。その結果、糖尿病の発症率は、生活習慣介入群で58%減 (偽薬投与群との比較)、Metformin投与群で31%減 (同) であった。また、Finnish Diabetes Prevention Study では、生活習慣介入群における糖尿病発症率は対照群のそれより58%も少なかった。薬剤療法の効果を検討したRCTでは他にSTOP-NIDDMがあり、Acarbose投与群では偽薬投与群に比べて、糖尿病発症率が25%低下していた。これらの研究を総合すると、

糖尿病ハイリスク群で糖尿病を予防するには、薬剤投与より生活習慣介入の方が効果的であると結論付けざるを得ない。

第2に、費用対効果の面でも、薬剤療法は生活習慣介入より劣ることが示されている。この知見は、DPPなどで得られたデータをもとに、生涯にわたる費用と健康上の帰結（糖尿病や関連合併症の発症率、平均余命など）を推定し、生活習慣介入とMetformin投与との間で費用対効果を比較したシミュレーション研究により得られたものである。その結果、糖尿病の累積（生涯）発症率は、生活習慣介入群で20%減（偽薬投与群との比較）、Metformin投与群で8%減（同）と推定された。そして、質を調整した1生存年（Quality-adjusted Life Year: QALY）あたりの費用は、生活習慣介入で8800ドル、Metformin投与で29900ドルと大きな差があった。Metforminが糖尿病関連の薬剤のなかで最も安価であること、そして糖尿病予防効果はAcarboseよりMetforminで優れていたことを考えるならば、他の薬剤の費用対効果はさらに劣ることが推量される。

以上の理由により、現時点における糖尿病発症予防対策としては、薬剤療法よりも生活習慣介入を優先するべきであると結論付けられた。したがって、本研究では薬剤療法の効果検証を行わないこととした。

(2) 非対面型(IT)介入について

近年のITの進歩は著しく、その成果を健康教育にも応用しようとする動きが世界的に見られる。本研究は、その一環として位置付けることができる。健康教育にITを活用することは、栄養摂取や身体活動などの状況をモニタリングするのに優れている

（正確さ・簡便さなど）こと、教育者・被教育者ともにそれぞれの都合の良い時間に活用できることなどの利点がある。一方、対面しないために、教育者は効果を実感する機会に乏しいこと、被教育者にとってもモチベーションの維持が難しいことなどの問題があり得る。

これまでの国内外の研究を見るに、ITを健康教育に活用するという事例は、まだ少数人数に対するパイロット的な技法開発のレベルに留まっている。本研究で示されたような大規模なRCTは行われたことがない。今後、本研究を実施することにより、健康教育の技法開発がさらに進歩して、わが国における糖尿病予防対策がさらに拡充されることを期待するものである。

E. 結論

生活習慣の変容などに伴って、わが国の糖尿病患者は急増を続けており、糖尿病予防対策の確立が急務となっている。本研究では、文献的な検討に加えて有識者との協議などをもとに、糖尿病ハイリスク群に対する生活習慣指導の効果を検証するための多施設共同による大規模RCTのあり方を提言する。

研究計画の概要は、以下の通りである。空腹時血糖100-125 mg/dlおよび75g-OGTTの2時間血糖140-199 mg/dlの両方に該当する、30歳から64歳までの男女2200名を対象として、対面型介入群、非対面型（IT）介入群、従来介入群の3群のうちいずれかに無作為に割り付ける。介入開始時点から3年間を対象期間として、糖尿病の発症率を上記3群の間で比較する。各介入法の費用対効果を解明して、糖尿病予防対策を政

策化するにあたっての社会経済的側面に関する評価を併せて行う。

本研究により、日本人の実状に応じた糖尿病予防対策のさらなる拡充が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

該当なし

資料 1

糖尿病の発症予防のための介入試験

研究計画書

研究企画委員会（プロトコール作成委員会）委員

辻 一郎	東北大学大学院医学系研究科・教授	（委員長）
岡山 明	国立循環器病センター・部長	
金澤康徳	自治医科大学・名誉教授	
葛谷英嗣	国立病院機構京都医療センター・院長	
坂根直樹	国立病院機構京都医療センター・部長	
松岡健平	東京都済生会渋谷診療所・所長	
吉池信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所	
	研究企画評価主幹	
吉田裕明	東海大学医学部・助教授	

（計画書作成協力者）

平林慶史	しゅくみねっと株式会社・取締役
	平成17年4月1日より東京大学先端科学技術研究センター・特任研究員

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班
（主任研究者：黒川 清）

試案 2005年3月15日

I 研究の概要

- ・糖尿病ハイリスク群を対象に、食事・身体活動・体重管理などの生活習慣介入を実施して、糖尿病の発症をどれくらい予防・遅延できるかについて検証する。その際、対象者が標準的指導を受けた後、対面型介入群、非対面型（I T）介入群、従来介入（対照）群の3群のいずれかに無作為に割付けるランダム化比較試験（RCT）を実施して、その効果を比較する。
- ・対象は、空腹時血糖 100-125 mg/dl および 75g-OGTT の2時間血糖 140-199 mg/dl の両方に該当する、30歳から64歳までの男女2200名。
- ・対象者の募集選定は以下の通りとする。第1に、市町村や職場での健診または人間ドックなどで、空腹時血糖=100-125 mg/dl または随時血糖=140-199 mg/dl またはHbA1c=5.3-6.0%のいずれかを満たす者に、参加を募集する。同意の得られた者に75g-OGTTを実施して、上記2つの基準（+それ以外の選択基準=後記）を満たして、除外基準（後記）に該当しない者を対象者とする。
- ・全国から20ヶ所程度の参加施設を組織して、個人を単位として上記3群のいずれかに無作為に割り付ける。介入は、統一されたプロトコールにより行う。
- ・対面型介入群では、最初の6ヶ月間、月1回程度の面談で、食習慣や身体活動量などの改善に向けた個別指導を行う。それ以降の2年6ヶ月間では、3ヶ月ごとに面接を実施して、変容された行動が維持されるよう個別指導を実施する。
- ・非対面型（I T）介入群では、最初の6ヶ月間、食習慣や身体活動量などをメールで把握して、個別指導を行う。それ以降の2年6ヶ月間では、メールによる健康情報の配信を定期的に行うとともに、必要に応じて個別指導を実施する。
- ・主要アウトカムは、糖尿病の発症である。介入開始時点から3年間を対象期間として、糖尿病の発症率を上記3群の間で比較する。
- ・各介入法の費用対効果を実証的に解明して、糖尿病予防対策を政策化するにあたっての社会経済的側面に関する評価を併せて行う。
- ・これらの研究成果に基づいて、日本人の糖尿病予防に関するエビデンスを確立するとともに、わが国における多施設共同トライアルの基盤整備を図る。

II 研究の背景

- ・ 20 歳以上の国民のうち、糖尿病が強く疑われる者は約 740 万人、糖尿病の可能性を否定できない者は約 880 万人と多数にのぼる（厚生労働省「糖尿病実態調査」2003 年 8 月）。生活習慣の変化などを反映して、これらの数は急速に増加している。糖尿病患者では、脳血管疾患、冠状動脈疾患、失明、腎不全などの合併症を進展するリスクが高く、患者本人の生活の質（QOL）ならびに社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は大きい。
- ・ 境界型のうち、3 年間で約 20%が糖尿病型に移行する（日本糖尿病予防プログラム JDPP データ）。境界型のなかでも糖負荷後 2 時間血糖値 170-199mg/dl の者では 3 年間で約 30%が糖尿病型に移行する（JDPP データ・久山町研究等）。
- ・ 糖尿病の 1 次予防のための介入研究では、これまでも、JDPP、厚生労働科研費（上嶋班）、国保ヘルスアップモデル事業など、様々な取り組みが行われている。それらの結果は生活習慣指導の効果を示唆するものが多い。しかし、いずれも対象集団が小規模であり、統計学的検出力に乏しいなどの問題を抱えている。
- ・ 欧米ではすでに、肥満を伴う耐糖能異常者（IGT）を対象に生活習慣介入や薬物療法が境界型から糖尿病型への移行を有意に減少させることが、大規模 RCT（Finnish Diabetes Prevention Study、Diabetes Prevention Program、STOP-NIDDM）により示されている。しかし、これら欧米の知見が、遺伝的背景、生活習慣や肥満度が大きく異なる日本人でも同様であるかどうかは不明である。この問題に科学的な解答を示すことは、日本人のみならずアジア人全体の健康にも貢献するものである。

III 研究目的

1. 糖尿病ハイリスク群に対する生活習慣指導の効果（糖尿病の発症の予防・遅延）と費用対効果を科学的に検証する。
2. わが国における多施設共同トライアルの基盤整備を図る。
3. 健診結果にもとづく事後指導のあり方、臨床治療における生活習慣指導のあり方について提言を行う。

以上の目的を果たすため、本試験は企画された。本試験を「糖尿病発症予防のための介入試験と呼ぶ。

なお本試験は、平成15年7月16日厚生労働大臣通知「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

IV 研究デザイン

- ・ 下記の基準を満たす者を以下の 3 群に無作為に割付ける。
 1. 対面型介入群
 2. 非対面型（IT）介入群
 3. 従来介入（対照）群
- ・ 対面型介入群では、最初の 6 ヶ月間、月 1 回程度の面談で、食習慣や身体活動量などの改善に向けた個別指導を行う。それ以降の 2 年 6 ヶ月間では、3 ヶ月ごとに面接を実施して、変容された行動が維持されるよう個別指導を実施する。
- ・ 非対面型（IT）介入群では、最初の 6 ヶ月間、食習慣や身体活動量などをメールで把握して、個別指導を行う。それ以降の 2 年 6 ヶ月間では、メールによる健康情報の配信を定期的に行うとともに、必要に応じて個別指導を実施する。
- ・ 従来介入（対照）群では、従来通りの生活習慣指導（食習慣や運動習慣などに関するパンフレット配布）を受ける。それ以降の 2 年 6 ヶ月間では 6 ヶ月に 1 度とする。
- ・ 無作為割付けは、中央割付けセンターで行う。
- ・ 主要アウトカムは糖尿病の発症である。介入開始時点から 3 年間を対象期間として、糖尿病の発症率を、上記 3 群の間で比較する。

V 研究対象

(1) 選択基準：以下の条件をすべて満たす男女を対象とする。

1. 年齢：30歳から64歳まで
2. 空腹時血糖値：100-125mg/dl
3. 75g経口糖負荷試験2時間血糖値：140mg/dl から 199mg/dl まで
4. 糖尿病性網膜症・腎症・神経症の合併なし
5. 尿蛋白：「-」または「±」
6. 十分な理解力があり、運動機能や運動の実施に制限がないこと
7. 本介入試験への参加に本人が文書で同意していること

(2) 除外基準：以下の条件に1つでも該当する者は対象としない。

1. 糖尿病
2. 経口血糖降下薬またはインシュリンによる治療中
3. 脳血管疾患（TIAを除く）、心筋梗塞、狭心症、閉塞性動脈硬化症、悪性新生物、肝硬変、腎不全の既往
4. 妊娠または妊娠の可能性
5. その他、本試験への参加が不適切と考えられる場合。

(3) 必要な研究対象者数とその根拠

2200名。

上記対象者数の算定は、以下の仮定によるものである。

対照群における糖尿病の累積発症率（3年間）=15%

介入群における糖尿病の累積発症率（3年間）=7.5%

（←介入により糖尿病発症率を半減すると仮定。対面型も非対面型も同等の効果と仮定）

3年間における脱落率=30%

研究対象者におけるメタボリック・シンドロームの該当率=50%

（←同シンドロームの有無にもとづく層別解析の必要性）

VI 研究対象者の募集と選定、説明と同意

(1) 対象者の募集に関する方法

- ・研究参加施設（全国で20施設程度を確保）は、人間ドック、健診実施機関、市町村、職域（公務員・会社など）と連携して、研究対象者を募集する。
- ・健診または人間ドックなどの機会において、空腹時血糖=100-125 mg/dl または随時血糖=140-199 mg/dl または HbA1c=5.3-6.0%のいずれかを満たす者を対象に、参加を募集する。
- ・応募した者に対して、研究参加施設の説明担当者が、倫理審査委員会で承認の得られた説明文書を渡して、本試験の概要を説明し、文書による同意を得るものとする。

(2) 同意の取得に関する方法

- ・上記基準を満たす者に対して、倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を渡して、文書および口頭による十分な説明を行って、研究対象（候補）者の自由意思による同意を文書で得る。同意した後も、いつでも同意を撤回できることについても説明する。
- ・研究対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには、速やかに研究対象者に情報提供し、試験参加を継続するか否かに関する本人の意思を確認するとともに、事前に倫理審査委員会の承認を得て同意説明文書を改訂し、研究対象者からの再同意を文書で得る。
- ・同意のための説明については、当該施設の医師が本試験について研究対象（候補）者に