

説明した上で、専門の説明担当者が詳細な説明を行うものとする。

- ・担当医師は、研究対象（候補）者に説明文書を渡した上で、試験に関する下記の内容を口頭で詳しく説明する。

- ・この試験の目的は、糖尿病ハイリスク群を対象に、生活習慣指導によっ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こと。
 - ・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、いずれの群になるかは無作為に決められること。
 - ・糖尿病ハイリスク群における糖尿病の発症を予防・遅延させる方法は、この試験で行われるもの以外にもあること。
 - ・この試験は、3年間継続される予定であること。
 - ・この試験への参加は自由意思によるものであり、参加しなくても不利益を受けないこと。
 - ・この試験に参加した場合でも、いつでも止められること。
 - ・本試験参加時点から3年間は、試験参加を中止した場合でも、糖尿病に関する調査が依頼されること。
 - ・健康被害が発生した場合の医療機関の連絡先が知らされていること、および健康被害に対する必要な治療が健康保険でなされること。
 - ・この試験は、ヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施されること。
 - ・同意文書の原本は担当医師が保管し、写しの1つは研究対象者に、もう1つの写しはデータセンターに送付されて保管・管理されること。
 - ・個人情報やプライバシーは確実に保護されること。
 - ・本試験は、倫理審査委員会により審査・承認されたものであること。
- ・研究対象（候補）者が上記の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加を依頼する。研究対象（候補）者が自由意思により同意した場合には、説明文書最終頁に添付した3枚複写式の同意文書に自著による署名を行う。同意文書の原本は担当医師が保管し、写し1部は研究対象者に手渡し、もう1つの写しをデータセンター宛ての封筒に入れて、封印の上、郵送する。

(2) 同意の取得時期

担当医師が仮登録する時点とする。

(3) 同意文書の管理・保管

同意文書は原本1部および写し2部を作成し、原本は担当医師が、写しは研究対象者およびデータセンターの担当者が、それぞれ保管・管理する。

VII 研究組織

- ・主任研究者は、以下の条件を満たす施設を組織して、多施設共同研究を実施する。
 1. 上記の対象となりうる者を250名程度把握していること（市町村、企業、人間ドックなどと連携していることが望ましい）
 2. 本試験に専任できる保健師、看護師、管理栄養士または糖尿病療養指導士を1名または2名確保していること。彼らの任務は、研究対象者に対する生活習慣介入の実施およびデータ管理などである。
- ・主任研究者は、20施設程度の参加施設を選定して、各参加施設に分担研究者を指名する。その際、参加施設が広く全国に分布するように配慮する。
- ・分担研究者は、研究対象者の募集・インフォームドコンセント・医学検査・生活習慣指導の監督・データ管理などを担当する。各参加施設においては、110名程度の研究対象

者を確保するものとする。したがって本試験においては、合計 2200 名を 3 群に無作為に割り付けるものである。

- ・主任研究者は、管理運営委員会、データ・安全性委員会、生活習慣指導委員会、効果判定委員会、精度管理委員会、倫理審査委員会を設置する。
- ・管理運営委員会は、試験の企画を行うとともに、試験遂行中においては各委員会からの報告をもとに、本介入試験が適切に行われるように必要な措置を講じる。また、必要に応じて、研究計画の変更や中止その他の重要事項について審議・決定を行う。
- ・データ・安全性委員会は、研究対象者の登録・割付け・遵守・脱落などに関する状況および有害事象の発生状況をモニタリングして集計するとともに、中間解析を行う。同委員会は、モニタリング集計の結果を倫理審査委員会と管理運営委員会に報告する。また、中間解析の結果については、倫理審査委員会にのみ報告する。
- ・生活習慣指導委員会は、生活習慣指導の教材と実施方法を開発し、参加全施設で同一の方法で行われているかどうかを指導監督する。対面型介入群と集団指導群については、その円滑な実施と技術レベルの均一化のために、各施設の保健師・管理栄養士に研修の機会を十分に提供する。研究対象者に指導を行っている現場（一定の割合で無作為抽出）をビデオ撮影またはテープ録音して、教育技能の評価・管理を行い、必要な指導を行う。また必要に応じて参加施設への立ち入り調査などを行う。非対面型 IT 介入群については、その実施を研究組織外の専門組織に委託することとなるが、生活習慣指導委員会は、実施委託組織を選定するとともに、教材・指導方法を共同開発し、実施時においても対面型介入群に対すると同様の指導監督を行うものとする。
- ・効果判定委員会は、各研究対象者の適格性を決定するとともに、エンドポイントの判定を確定したうえで、本試験における介入の有効性について評価する。
- ・主任研究者は、全参加施設における各種医学検査（血液・X線写真など）の測定・読影を一括して実施する施設を指名するとともに、当該施設における検査精度を評価・監督・指導するための精度管理委員会を組織する。
- ・倫理審査委員会は外部の有識者（医学関係者・法律関係者・患者代表・報道関係者を必ず含む）により構成される。本委員会は、研究計画の倫理的側面を審査して、研究の開始を許可するかどうかを決定する。さらに、本介入試験の実施中においては、第三者の立場から進捗状況などを監査して、必要な助言を管理運営委員会に行う。安全性・有効性の面から試験継続が倫理的に問題となった場合、その中止または変更について主任研究者に勧告する。
- ・主任研究者は、データセンターを選定する。同センターは、データ・安全性委員会の監督の下、研究対象者の無作為割付けを行うとともに、介入試験中におけるデータを管理する。

Ⅷ 介入方法

(1) 登録

研究対象者の登録・割り付けは以下の手順に従って中央登録方式で行う。

- ・担当医師は、研究対象（候補）者が選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しないことを確認し、データセンターに CRF（Case Report Form: 症例報告書）を使用して仮登録する。なお、同意文書の写しを配布済みのデータセンター宛て封筒に入れ、封印の上、データセンターに郵送する。
- ・データセンターが、担当医師からの情報に基づいて研究対象（候補）者の試験適格性を確認し、直ちに仮登録票を担当医師に返信する。なお、仮登録できない場合には、その旨を担当医師に連絡する。
- ・データセンターは、研究対象者を 3 群（対面型介入群、非対面型 IT 介入群、集団指導群）のいずれかに無作為割り付けを行い、割り付けられた番号を含む本登録票を担当医師に送信する。なお、登録できない場合には、その旨を担当医師に連絡する。

- ・実施施設は、割り付けに従って介入を開始する。この際、いかなる事情があっても割り付けられた介入を変更してはならない。

(2) 生活習慣の変容

各参加施設では、担当医師が研究対象者を定期的に診察・検査して、介入の進捗状況及び有害事象の有無などを把握して、適切な措置を講ずる。生活習慣指導は、対面型介入群と集団指導群では各参加施設に確保された専任スタッフ（保健師、管理栄養士または糖尿病療養指導士）が担当し、非対面型 I T 介入群では参加施設とは別に設置・指名される専門組織が担当する。

[対面型介入群]

- ・介入プログラムは、6ヶ月間の個別教育期間とその後2年6ヶ月間のフォローアップ期間とにより構成される。
- ・6ヶ月間の個別教育（保健師、管理栄養士または糖尿病療養指導士による担当制）を通じて、以下の5項目の行動変容を達成させる。
 1. 体重減少=5%
 2. 脂肪からのカロリー摂取割合=25%以下
 3. 食物繊維の摂取 20-25g
 4. 適正飲酒（日本酒換算1日1合以下）
 5. 身体活動=早歩きのような中強度の運動を週150分以上実践
- ・個別教育では、月1回の面談指導により、研究対象者の生活様式に合わせた指導を行う。面談指導では、体重・食事摂取状況・身体活動量などを把握したうえで、今後1ヶ月間の行動変容に向けた目標を提示して、その達成に向けた支援を行う。
- ・2年6ヶ月間のフォローアップ期間では、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に個別指導を実施する。さらに、健康情報などを定期的に提供する。

[非対面型 I T 介入群]

- ・教育担当者は研究対象者と対面することなく、各種の通信機器（パソコンまたは携帯電話のメール、固定電話のファックスなど）を用いて個別指導を行うプログラムである。これにより、研究対象者は、自分の都合の良い時間に指導を受けることができる。
- ・介入プログラムは、6ヶ月間の個別教育期間とその後2年6ヶ月間のフォローアップ期間とにより構成される。
- ・6ヶ月間の個別教育期間では、対面型介入群と同じ5項目の行動変容の達成に向けて、研究対象者の生活様式に合わせた指導を行う。
- ・2年6ヶ月間のフォローアップ期間では、変容された行動が維持されるように個別指導を実施する。さらに、健康情報などを定期的に提供する。

[従来介入（対照）群]

- ・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月に1度とする。

IX 検査項目

(1) 登録時

空腹時血糖、75g経口糖負荷時における2時間血糖とインスリン（前、30分、2時間）、 Δ IRI/ Δ BS30分値、HOMAインデックス、HbA1c
 総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、肝機能、腎機能、血清電解質、血清総蛋白・アルブミン、アディポネクチン、CBC

尿蛋白、尿沈査、微量アルブミン尿
胸部X線、腹部X線、腹部CT、心電図、眼底検査
身長、体重、血圧、心拍数
職歴、既往歴、学歴、家族歴、性格 (EPQ-R)、生活の質 (SF36)
栄養摂取状況、身体活動量

(2) 定期検査

自覚症状、空腹時血糖、HbA1c、総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、肝機能、腎機能、血清電解質、血清総蛋白・アルブミン、CBC、尿蛋白、尿沈査、微量アルブミン尿、体重、血圧、心拍数、生活の質 (SF36)、栄養摂取状況、身体活動量、75g経口糖負荷時における2時間血糖とインスリン (前、30分、2時間)

X 糖尿病の発症、有害事象に関する定義

- ・糖尿病の発症は、日本糖尿病学会の診断基準による。なお、糖尿病の発症に関する確定については、効果判定委員会が一括してこれを行う。
- ・糖尿病の発症が確認された研究対象者に対しては、本試験の継続を中止したうえで、担当医師は適切な治療を開始する。その際、担当医師は、その患者がどの群に割付けられていたかをデータ・安全性委員会に照会することができる。
- ・有害事象とは、試験期間中に新たに出現あるいは増悪した医学的に好ましくない全ての所見と定義される。したがって、臨床検査の異常、偶発症、糖尿病関連の合併症など、全てを含むものであり、本試験との因果関係は問わない。有害事象が発生した場合、担当医師は適切な処置を講じるとともに、その情報 (事象の名称、出現または増悪の年月日、重症度、処置、転帰、本試験との因果関係の程度など) について可能な限り詳細に調査して記録し、それをデータ・安全性委員会に速やかに報告する。
- ・有害事象の重症度は、以下のように分類する。(1) 死亡、(2) 日常生活に支障を来すほどの後遺障害の発生、(3) 日常生活には支障を来さない程度の後遺障害の発生、(4) 後遺障害は発生しなかったが、入院治療を要した、(5) それ以外。

XI 統計解析

- ・統計解析は、登録された全員を解析対象 (ITT: intention-to-treat) とする。
- ・主要アウトカム=糖尿病の発症。介入開始時点から3年間を対象期間として、対面型介入群、非対面型 (IT) 介入群、集団指導 (対照) 群の間で糖尿病の発症率を比較する。
- ・各群における糖尿病の発症率 (累積) を Kaplan-Meier 法により推定し、log-rank test で群間差を検定する。さらに Cox 回帰モデルにより、糖尿病の発症率に関する比の推定値と95%信頼区間を求める。
- ・副次的な解析
 1. 費用効果分析: 3群それぞれについて、介入に要した費用 (医療費を含む) を実測する。対照群との比較により、糖尿病の発症1名を予防するのに要する費用 (費用効果比) を対面型介入群と非対面型 (IT) 介入群との間で比較する。これにより、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行う。
 2. 臨床像に応じたサブグループ解析: 以下の特性を有する群ごとに層別化解析を行うことにより、生活習慣介入がより効果的である群の臨床的特徴を解明する。これにより、臨床像に応じたテーラーメイド型の糖尿病予防介入を行うためのエビデンスを得る。
そのため、年齢 (30-49歳 vs 50-64歳)、BMI (25未満 vs 25以上)、インシュリン抵抗性の程度、内臓蓄積脂肪の程度、高血圧の有無、高脂血症の有無、メタボリック・シンδροームの有無、パーソナリティなどについて層別化解析を行う。
 3. 生活習慣 (栄養・運動・飲酒など) の変容・維持に関する状況
 4. インシュリン抵抗性などの糖尿病関連因子に対する影響

5. 内臓蓄積脂肪に対する影響
6. QOL に対する影響

XII 試験継続の促進策と試験治療の中止基準

(1) 試験継続の促進策

定められた手順に従って生活習慣介入を実施するとともに、その遵守状況を調査するとともに必要な指導を研究対象者に行う。

(2) 研究対象者の脱落に関する定義

以下の事由をもって脱落と定義する。(1) 来院せず、(2) 転居または転院により連絡不能、(3) 同意の撤回。研究対象者が脱落した場合、担当医師はその年月日および理由を記録し、各参加施設の分担研究者に速やかに報告する。なお研究対象者が来院しなくなった場合には、担当医師が連絡を取って試験への継続について依頼したうえで、その可否を確認しなければならない。

(3) 試験の実施状況に関する報告義務

分担研究者は、毎月末に、登録者数（割付け群別）、脱落者数とその理由（同）、継続者における遵守状況（同）をデータ・安全性委員会に文書により報告する。

(4) 試験継続の中止基準

以下の事象が確認された研究対象者に対しては、試験の継続を中止する。

1. 糖尿病の発症が確認された場合。
2. 有害事象（前記の第1項から第4項までのいずれか）が確認された場合。
3. 研究対象者が中止を申し出た場合。
4. その他、データ・安全性委員会が中止を妥当と認めた場合。

XIII モニタリング集計および中間解析

データ・安全性委員会は、以下に定めるモニタリング集計および中間解析を行う。

(1) モニタリング集計

割付け群別に、毎年集計を行う。集計項目は、以下の通りである。(1) 登録者数と遵守状況、(2) 中止数および脱落数、(3) 有害事象出現状況、(4) 空腹時血糖。

(2) 中間解析

割付け群別に、糖尿病の発症率とおよび有害事象の出現率のそれぞれについて、毎年比較する。この結果は倫理審査委員会に報告される。同委員会は、これに基づいて、試験継続の可否または変更の要否について検討し、必要に応じて主任研究者に勧告を行う。

XIV 試験計画書の承認と変更、試験の中止

- ・試験計画書は、本研究組織における倫理審査委員会で承認された後、主任研究者および分担研究者の属する施設における倫理審査委員会でも承認されなければならない。
- ・本研究組織における倫理審査委員会が試験計画の中止または変更を求める勧告を行った場合、主任研究者は管理運営委員会を開催して、勧告に関わる試験成績を検討した上で、試験運営に関する決定を行う。

XV 研究事業の日程

以下の日程で研究を実施するものとする。

- | | |
|-----------|--------------------------|
| 2005年度上半期 | 立ち上げ、教育スタッフの養成研修、研究対象者募集 |
| 2005年度下半期 | 第1グループ（G）に試験開始 |
| 2006年度上半期 | 第2Gに試験開始、第1Gをフォローアップ |
| 2006年度下半期 | 第3Gに試験開始、第1・2Gをフォローアップ |
| 2007年度上半期 | 第1・2・3Gをフォローアップ |

2007年度下半期 第1・2・3Gをフォローアップ
2008年度上半期 第1・2・3Gをフォローアップ
2008年度下半期 第2・3Gをフォローアップ
2009年度上半期 第3Gをフォローアップ、各参加施設の取り組み終了
2009年度下半期 結果の解析と公表

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

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

分担研究者	福原 俊一	京都大学大学院医学研究科・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・教授
研究協力者	岡 芳知	東北大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者	小林 正	富山医科薬科大学附属病院・院長
研究協力者	菅原 正弘	日本臨床内科医会・常任理事
研究協力者	田嶋 尚子	東京慈恵会医科大学・教授
研究協力者	土屋 隆	社団法人 日本医師会・常任理事
研究協力者	三上 裕司	社団法人 日本医師会・常任理事
研究協力者	吉田 裕明	東海大学医学部・助教授

（以上、研究企画委員）

研究協力者 林野 泰明 京都大学大学院医学研究科・臨床疫学

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

研究要旨

わが国の全糖尿病患者（約800万人と推定）の約半数しか受診しておらず、そのうちの約20%が糖尿病専門医に受療している現状がある。また受診開始後の中断率も大きな問題と認識されている。このような現状にあつて、今後糖尿病専門医を増やすことも重要だが、むしろかかりつけ医の糖尿病診療機能の強化や病診連携をはかることに資源を投入するほうが、現実的であり、医療政策上の優先順位は高いことは明らかである。また、糖尿病発症予防や合併症予防に関する海外から豊富なエビデンスが発信されている一方で、エビデンスと実際の診療との間にはギャップがあることが明らかになっており、この「エビデンスー診療ギャップ」を埋める介入の重要性が認識されつつある。本研究は、2型糖尿病患者およびこれを診療するかかりつけ医に対して、コメディカルによる患者指導やIT診療支援システムなどの介入を行うことが、受診中断率、必要な検査や治療の実施率、糖尿病患者のアウトカムを改善するかを検証する研究プロトコルを策定することを目的とする。地方都市・都市区（人口10-20万程度）の地区医師会を割り付け単位としたランダム化比較試験を計画した。介入対象は地区医師会に所属し内科を標榜し糖尿病患者を定期的に診療するかかりつけ医師および同地区に在住しこれらの医師に受療中の2型糖尿病患者とした。患者指導や受診促進のためのコメディカル派遣群、IT診療支援システム群、両者併用群、対照群に割付。本試験では約30地区を対象とすることを予定しているが、初年度は約4地区でパイロット研究を計画した。医学的検査・治療の実施率は、登録時、4ヵ月ごとに測定。登録全地区・患者全員を解析対象とする。

A. 研究目的

2型糖尿病患者およびこれを定期的に診療するかかりつけ医に対して、診療支援介入を提供することが、受診中断率の減少、必要な検査や治療の実施率の改善、糖尿病

患者の（中間）アウトカムの改善、などの効果の検証のためのランダム化比較試験の研究計画を策定すること、そして本試験に先駆けて実施が必要な初年度の作業計画お

およびパイロット研究のプロトコールを策定すること目的とする。

B. 研究方法

A. 目的で述べたランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) の必要性和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。研究計画書の作成に先立ち、内外の介入に関する文献的な検討を行った。これをただき台として、当該領域の専門家からヒアリングを実施した。次いで研究企画委員会を組織し、頻りに委員会を開催し、この研究の意義・必要性、目的、研究デザイン、介入方法、研究の実施可能性などについて詳細な検討を行い、計画書の改訂を行った。さらに、本試験に先立ち平成17年度に実施が必要な作業計画、およびパイロット研究の研究計画書を策定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、中長期における糖尿病診療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

策定した研究計画の概要は以下のとおりである。地方都市・都市区（人口10-20万程度）の地区医師会を割り付け単位としたランダム化比較試験を行う。介入対象は地区医師会に所属し内科を標榜し2型糖尿

病患者を定期的に診療するかかりつけ医師、および同地区に在住しこれらの医師に受療中の2型糖尿病患者とする。具体的な介入方法として、コメディカルによる患者指導（食事療法、運動療法、治療薬など）と受診促進、ITを活用した診療支援機能（治療中断患者のリストアップ機能、検査・治療未実施患者のリストアップとリマインダー機能、自分の地区平均と他地区との比較の表示機能、など）の提供、などを考案した。割付デザインは、ファクトリアルデザインとし、患者指導コメディカル派遣群、IT診療支援システム群、両者併用群、対照群の4群に割り付ける。なおIT診療支援群においては、専門家らによって作成された「糖尿病診療達成目標（糖尿病診療に最低限必要な検査や治療の項目。条件と頻度なども含まれる）」を地区医師会全体で共有してもらうこととした。主な評価指標は、受診中断率、「糖尿病診療達成目標」の実施率、患者（中間）アウトカム（血糖・血圧・脂質コントロール、眼底所見など）の3つである。このうち、受診中断率や患者アウトカムは、主にコメディカルによる患者指導介入の評価指標として、「糖尿病診療達成目標」の実施率は、主にITによる診療支援介入の評価指標として用いる。介入開始時点から2年間をフォローアップ期間として、これらの評価指標に関して上記4群の間で比較する。本試験は約30地区を対象に計画するが、初年度は4地区でパイロット研究を行う。医学的検査・治療の実施率は、登録時、4ヵ月ごとに測定。登録全地区・患者全員を解析対象とする。本試験研究計画書、平成17年度に必要な作業計画、およびこれに含まれるパイロット研究のプ

ロトコールを別紙の通り作成した。

D. 考察

1. 主な評価指標について

中断率の減少は糖尿病患者のアウトカム改善にとって極めて重要な戦略のひとつであるが、中断率を本研究における主要評価指標とする場合、中断率の明確な定義が必要となる。この定義をめぐる議論を行ったが、まず転居あるいはかかりつけ医による他院への紹介により他医に転医し場合は

「原因の明らかな受診中断患者」と定義して解析対象より除外することとした。

受診中断患者は、受診を全て中断している患者、かかりつけ医以外の医療機関へ受診している患者（見せかけの受診中断）などに分けることはできる。しかしこれらの種類を識別することは研究のデザイン上不可能であるため、本研究では両者を区別せず、「最終受診から3ヶ月以上受診していない患者」と一律に定義することとした。なお、中断率に影響を与える種々の背景要因（通院期間が短い、うつ状態の存在等）を考慮する必要があるため、サブグループ解析として、これらの要因と、受診中断理由の検討を行う。また、介入患者群のみでは、見せかけの受診中断率の推定も可能である。

2. コメディカルによる患者指導介入について

本研究では複数の介入を導入するが、コメディカルによる患者への受診促進や栄養指導、運動療法指導、治療薬指導は、最も強力な介入なりうると考えられる。

ここで問題となることは、まずコメディカルによる患者支援指導の実現可能性や患者

指導の標準化の問題である。これまでの各地域における試みから、実質的な効果をあげるためには療養指導士などの資格に必要な知識や実務経験があるだけでは不十分であり、加えて患者や医師とのコミュニケーション能力やリーダーシップなどの能力が必要であること、そのためには一定の教育・研修が必要であること、などが明らかになっている。本研究では、初年度に、コメディカルによる患者支援指導の実現可能性を、ニーズ・アセスメントを質的な研究で、またかかりつけ医や患者による患者支援指導の利用率や満足度を検討する予定である。さらに介入の標準化のために、各地区医師会からコメディカルをトレーニングセンターへ派遣し人材を育成するシステムの構築が必要となる。また各地区医師会において、糖尿病患者指導を支援するコメディカル（看護師、栄養士など）を確保することの実施可能性の検証を行う必要がある。

なお1とも関連するが受診促進介入についての問題点は、他の研究プロトコールへの影響である。糖尿病診療達成目標や患者アウトカムについての解析には、フォローアップ終了時に通院しておりデータ収集が可能な患者のみが含まれることになる。患者指導介入群に割り当てられたかかりつけ医に受療中の患者のみを対象となっているが、非介入群と比較すると最終的に通院している患者の中には受診促進介入が有効であったために従来であれば受診中断している患者が含まれている。これらの患者は、比較的コンプライアンスが悪く血糖コントロールも悪いことが予測されるため、療養指導介入群のアウトカムの改善率を実際より低く見積もってしまう可能性がある。し

かし、受診中断患者の割合は全体の割合から見れば低いことが予測され、このバイアスの効果の大きさは無視できる可能性もある。パイロット研究ではこの点についての検討も行い、バイアスが予想より大きなものであれば受診促進介入の割付を再検討する必要がある。

3. ITによる診療支援介入について

「エビデンスー診療ギャップ」を埋める介入は、糖尿病患者のアウトカムを改善するという究極の目的の達成において、治療法の開発やエビデンスを作ることと同等あるいはそれ以上に重要で即効性がある。海外では、「エビデンスー診療ギャップ」を埋めることを目的としてかかりつけ医を対象としたさまざまな介入研究が実施されている。教育資材や郵送による情報提供、講演会形式の生涯教育などの教育効果は少なく、双方向型の教育、リマインダー、コンピュータを利用した方法による教育効果がみられたとされている。本研究では、受診中断や必要な検査・治療未実施患者のリストアップやリマインディング、さらに自分の地区の診療達成目標」の実施率の他地区との比較の表示（プロファイリング）を計画しているが、このような支援システムへの医師のニーズアセスメントや利用度などの検討がまず必要である。わが国では、同様な試みを本格的な介入研究として実施し、ギャップの改善や患者アウトカムの改善に役立ったことを検証した研究は報告されていない。

4. サンプル数の推定について

本試験では、クラスター・ランダム化比較試験を研究方法として採用する予定である。この研究方法は、患者を対象として介

入をランダム割り付けする従来のランダム化比較試験と異なり、ランダム化割付の対象は地区医師会である。一方、評価指標の解析は患者もしくはかかりつけ医レベルで行うことになるが、同じかかりつけ医（同一クラスター内）に通院する患者の評価指標は相互に関連がある可能性がある。クラスター・ランダム化比較試験のサンプル数の推定には、クラスター内の関連係数（intracluster correlation）が必要となる。クラスター・ランダム化比較試験については、サンプル数の推定に必要なintracluster correlationはパイロット研究から算出するのが望ましいとされており、この事も本試験前にパイロット研究が必要な理由の一つとして挙げられる。

E. 結論

わが国における2型糖尿病患者の大半を診療するかかりつけ医機能の強化を目的として、糖尿病診療支援介入による、受診中断率、必要な検査や治療の実施率、糖尿病患者の（中間）アウトカムを改善する効果を検証するランダム化比較試験計画を策定した。地方都市・都市区（人口10-20万程度）の地区医師会を割り付け単位とした。かかりつけ医機能の強化のための支援として、患者指導コメディカル派遣群、IT診療支援システム群、前記2者介入群、対照群に割付けし、それぞれの介入の有効性を、それぞれの評価指標によって判定する研究計画である。初年度は、介入の準備としてコメディカル介入の標準化やIT診療支援システムの開発と検証、これらの介入へのニーズアセスメントや実施可能性、地区を対象としたパイロット研究を実施する。

これまでわが国では、糖尿病の二次予防や、かかりつけ医の診療機能の強化を通じた診療プロセスの改善に標的をあてた本格的な介入研究は皆無であり、この研究から多くの知見が得られ、ひいては質の高い患者診療や患者アウトカム改善に資することが期待される。

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

研究計画書

- 資料2-1. 試験計画書
- 資料2-2. 平成17年に実施が必要なプロジェクト
- 資料2-3. パイロット研究計画

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）

資料 2-1

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

試験計画書

研究企画委員会委員（プロトコール作成委員会）

福原 俊一	京都大学大学院医学研究科・教授（委員長）
荒木 栄一	熊本大学大学院医学薬学研究部・教授
岡 芳知	東北大学大学院医学系研究科・教授
小林 正	富山医科薬科大学附属病院・院長
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・教授
土屋 隆	社団法人 日本医師会・常任理事
三上 裕司	社団法人 日本医師会・常任理事
吉田 裕明	東海大学医学部・助教授

（計画書作成協力者）

林野 泰明	京都大学大学院医学研究科・臨床疫学
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	

1. 研究の背景・目的

平成14年に行われた糖尿病診療実態調査の結果によると、糖尿病が強く疑われる（HbA1cの値が6.1%以上、または、質問票で「現在糖尿病の治療を受けている」と答えた）人の数は740万人であり、平成9年に行われた調査と比較すると実に50万人もの増加を認めていた。糖尿病が高齢者に多く、わが国の高齢者人口の増加の実態を考え合わせるに、今後も糖尿病患者数は増加の一途を辿ることが予測される。

慢性疾患である糖尿病は、様々な合併症を介してわが国の医療システムに多大な負担を与えている。現在のところ、医療機関に通院する全糖尿病患者の約20%が糖尿病専門医によって、それ以外の大半が、内科、整形外科、婦人科などのかかりつけ医によって治療を受けていることも明らかになっている。このような現状にあって、現在3000名程の糖尿病専門医を増やすことも一つの方策ではあるが、むしろかかりつけ医の糖尿病診療機能の強化や病診連携をはかることに資源を投入することのほうが現実的であり、医療政策上の優先順位が高いことは明かである。また、糖尿病診療実態調査では、全糖尿病患者の約半数しか受療していないことが明かとなった。その原因の一つに、受診開始後の中断率も大きな問題となっている。受診を中断する患者は血糖コントロールが悪いため合併症のハイリスク群であることも知られており、受診中断率を改善することも重要な問題である。

一方、血圧コントロールや高脂血症治療、血糖コントロールに関する大規模試験が行われ、これらのエビデンスに基づいた医療を行えば、合併症の発症率や死亡率を減少させしかも医療コストを減らすことが出来ることがこの10年の間に明らかになってきた。しかし、豊富なエビデンスとは裏腹に現在得られるエビデンスに基づいた診療と実際の診療との間にギャップがあることが明らかになってきた。この「エビデンスー診療ギャップ」を埋めるためには、2型糖尿病患者の適切な診療（検査や治療など）についての達成目標（「糖尿病診療達成目標*」）を設定し、その実施率を改善することが急務である。

以上のように我が国における糖尿病を取り巻く問題や課題は複雑多岐に渡っているが、糖尿病診療に要請されている課題は明らかになりつつある。このような課題に答えるために、本研究の目的は、2型糖尿病患者およびその診療に携わるかかりつけ医に対して糖尿病診療支援介入（具体的な介入方法としては、コメディカルによる患者指導と受診促進、ITを活用した診療支援機能の提供）を行うことが、受診中断率、「糖尿病診療達成目標」の実施率、糖尿病患者のアウトカムを改善する効果をもたらすかどうかについて検証することである。

*「糖尿病診療達成目標」の定義と解説は、37ページ、評価項目の②を参照。

2. 対象

全国30地域の医師会に所属し内科を標榜するかかりつけ医と、そこに通院する糖尿病患者を対象とする。

① 医師会の登録方法

全国の地方都市・都市区（人口10-20万程度）の地区医師会から、30地域の地区医師会を選択する。各々の地方から抽出する地区医師会の数は、各地方に含まれる地区医師会の総数を全国の地区医師会の数を考慮して抽出する。地区医師会の代表に参加を要請し、参加地区医師会数が目標数に達した時点で地区医師会の登録を終了する。医師会についての除外基準は、対象地区医師会に所属する参加基準を満たす医師の総数を母数とした場合のかかりつけ医の参加率が60%を切ることである。

② かかりつけ医の登録方法

地区医師会を更に5-10の小ブロックに分け小地区のリーダーを指名し、この研究に参加する医師に対して研究への参加要請を行う責任者とする。各ブロックのリーダーは所属する内科を標榜する医師全員に連絡を取り、参加条件を満たす医師を抽出（アンケート）し、参加条件を満たす医師に参加を働きかける。かかりつけ医についての参加基準は、以下の通りである。

- ・ 内科を標榜している
- ・ 定期的に通院している糖尿病患者を10人以上診察している（アンケートによる自己申告）

③ 対象患者の登録方法

任意の日をこの研究の開始日と決め、参加かかりつけ医を受診した糖尿病患者に対し、その日を起点として連続的に参加を要請する(consecutive sampling)。参入条件や本研究に参加する意思が確認された患者をこの研究に登録する。登録された患者が各医師一人当たり定められた人数（10~20名）に達した時点で、その医師は、この研究のための患者の登録を中止する。対象患者についての除外基準は、以下の通りである

- ・ 透析患者
- ・ 入院患者
- ・ 寝たきり
- ・ 老人ホーム在住
- ・ 透析治療中、失明、下肢切断の既往のある患者
- ・ 最近5年間の悪性腫瘍の診断

3. 研究デザイン

本研究では、2×2のファクトリアル・デザインを採用したクラスター・ランダム化比較試験を研究デザインとする。かかりつけ医診療支援は、大きく分けてコメディカルによる療

養指導とITによる診療支援から構成される。ファクトリアル・デザインでは対象となる地区医師会を、療養指導支援の有無とIT支援の有無について独立に割り付ける。本デザインを採用することにより、それぞれの介入単独の効果に加えて、両介入の相互作用を検討することが可能である利点がある。クラスター・ランダム化比較試験は、患者を対象として介入をランダム割り付けする従来のランダム化比較試験と異なり、ランダム化割付の対象は地区医師会である。一方、評価指標の解析はかかりつけ医レベルでの「糖尿病診療目標」の実施率や受診中断率、患者レベルでの中間アウトカムであり、ランダム割付のレベルと解析のレベルが異なる。

介入方法

① 「コメディカルによる患者支援」介入

コメディカルは、この研究における割り付けのいかんに関わらず、全ての参加地区、および全ての医師に定期的に派遣され、対象患者の基本的な臨床データを入力する。

1. 療養指導介入

この介入群に特に割り付けられた地区においては、栄養指導、関連各施設受診支援（眼科、糖尿病専門施設）、服薬アドヒアランス改善、セルフケア・アドヒアランス改善を目的とした患者療養指導を行う。この介入群に割り付けられた地区医師会のかかりつけ医のみがこのシステムを利用することが可能であるが、実際に利用するかどうかの決定は各医師が行う。

コメディカルは研究の開始後、利用を希望する患者に対して面接を行い、療養指導の必要性、患者のセルフケア行動変容の準備度、患者の性格などについての評価を行う。実際の療養指導は対面式と電話による指導を利用することができる。電話指導は医師とコメディカルが必要と判断すれば、最高一ヶ月に一度の頻度まで利用することが可能である。

2. 受診促進介入

患者の登録時には患者全員に簡単なアンケートを実施するが、コメディカルによる療養指導群に割り付けられた参加者のアンケートの中には受診促進介入を希望するかどうかについての質問が含まれている。アンケートは署名の上郵送にて返送されるが、アンケートにて受診促進介入の利用を希望し返送された場合に、本介入を利用することについての同意を得たとみなす。利用を希望した患者には、「リマインダ手帳」を渡すこととする。リマインダ手帳には次回受診予定時期などを記入するようになっており、複写式になっている。診察料を支払うときに、複写の用紙を受付に渡すことにより、次回受診前にリマインダがなされるように予約される（IT診療支援システム利用

群ではコンピュータにも登録される)。本研究に参加する医師あるいは医師の指示のもとにコメディカルが行う。

介入は、次回受診予定前のリマインダ及び、受診時期を過ぎても受診しなかった場合の受診促進である。受診予定前のリマインダは、電話連絡、葉書、メールを用いて行う。受診時期を過ぎても受診しなかった患者については、リマインダ手帳の情報に基づきコメディカルが電話連絡により聞き取り調査を行う。聞き取り調査の内容は、受診中断理由、当該施設以外の医療機関への受診の有無、行動変容の準備段階（前熟考期、熟考期、準備期、行動期、維持期）である。聞き取り調査によって判明した患者の性格や行動変容の準備段階に応じて受診促進方法の戦略やコミュニケーション方法を変えながら、患者の受診を促す。何らかの理由により、電話調査が可能でない場合には、受診促進パンフレットを郵送する。

療養指導を行うコメディカルは、中央トレーニングセンターにて標準化された療養指導のトレーニングを受ける。このトレーニングでは、糖尿病の病態、食事療法、運動療法などの一般的な知識のみならず、患者の社会的背景や行動変容の準備状態を考慮した患者指導を行うために必要な実践的な知識を身につけることを目標とする。

② 「IT 診療支援システム」介入

多忙なかかりつけ医の糖尿病診療を、コンピュータプログラムを活用して支援するシステムである。例えば、受診を中断している患者や必要な検査や治療の未実施患者のリストを自動的に出力する。また治療が必要な患者への説明文書の自動出力なども可能にする。

さらに、あらかじめこの研究において初年度に専門家パネルによって作成され、かつ各地区医師会で共有される共通の「糖尿診療達成目標」の実施率、患者アウトカムの改善度などの各地区医師会全体平均を、一目瞭然に分かるように出力するシステムである。ただし自分の所属する地区医師会のみを同定でき、他地区の医師会がどこをさすかは同定できない。これらは医師自身が出力することも可能であるし、コメディカルに指示して出力することもできる。

「コメディカルによる患者支援介入」と同様に、介入群に割り付けられた地区医師会のかかりつけ医のみがこのシステムを利用することが可能であるが、実際に利用するかどうかの決定は各医師が行う。

*全群において、コメディカルがデータ入力を行う。コメディカルの研修については、データ抽出についての参照基準となるコメディカルのトレーニングを行う。基準コメディカルは、データ抽出のために用意された練習用カルテからデータを

抽出する。同時に、糖尿病専門医も同じ練習用カルテを用いてデータを抽出し、一致率が95%以上になるまでこれを繰り返す。その後、各地域のコメディカルはこの基準コメディカルとともに練習用のカルテから同様のデータ抽出の研修を行い、一致率が95%になるまで練習を繰り返す。

コメディカルが統一フォームを用いて収集したデータは、専用の端末に入力され、匿名性と高いセキュリティをもって中央データセンターに送付される。中央データセンターはデータを一元管理する。研究の解析担当者はデータセンターの患者データを参照できるが、個人情報保護法にて定義されている個人情報は中央データセンターには送られない。

抽出されたデータを元に、糖尿病診療達成目標の実施率を測定・集計する。糖尿病診療目標実施率についての定義は、評価項目で述べる。

評価項目

① 「コメディカルによる患者支援」介入受診促進介入

コメディカルによる患者支援介入の対象は糖尿病患者であり、効果の判定には患者レベルの評価項目を用いる。主要評価項目は受診中断率であり、副次的評価項目は患者（中間）アウトカムである。

i. 主要評価項目

本介入の主要評価項目は、受診中断率の改善である。受診中断の定義は、治療の内容などにかかわらず一律に「最終受診から3ヶ月以上受診していない患者」とした。このうち、他院への紹介や転居など、明らかな理由がカルテに記載する患者については、「原因の明らかな受診中断患者」と定義して除外する。

受診中断患者は、さらに3種類に分けることができる。「真の受診中断患者」と「みせかけの受診中断患者」、「原因不明の受診中断患者」である。真の受診中断患者は、受診を全て中断している患者であり、みせかけの受診中断患者は、当該施設以外の医療機関へ受診を継続している患者である。これらの中断の種類を識別することは研究のデザイン上不可能であるため、主要評価指標である「受診中断」では両者を区別しない。

ii. 副次的評価項目

1. 患者（中間）アウトカム

血糖コントロール（HbA1c検査値）、脂質コントロール（LDL、TG）、血圧、腎機能（Cr）、眼底所見、顕性蛋白尿、服薬アドヒアランス、セルフケア行動、糖尿病知識食事療法へのアドヒアランス、運動療法へのアドヒアランス、服薬アドヒアランス

2. 受診再開率の解析
受診中止後の介入の効果として、受診の再開について評価を行う。
3. 受診中断に関わる副次的解析
受診中断率に影響する因子（通院期間が短い、うつ状態の存在等）、受診中断理由の検討を行う。また、介入患者群では、見せかけの受診中断率の推定も可能である。

② 「IT 診療支援システム」 介入

i. 主要評価項目

この介入における主要評価項目は、「糖尿病診療達成目標」の実施率である。

「糖尿病診療達成目標」とは、適切な糖尿病診療を行うために、また患者のアウトカムを至的にするために、必要と考えられる検査や治療の項目をさす。検査・治療項目だけでなく、通常、頻度や条件も設定される。（例：「尿微量アルブミンを少なくとも年一回検査する。」「尿に微量アルブミンが陽性が確認されれば、禁忌を除き ACE 阻害薬あるいは ARB 剤を開始する」など）この「糖尿病診療達成目標」は、本研究の初年度に、糖尿病を診療する医師を代表する専門家パネルによって作成される（できるだけエビデンスに基づくが、エビデンスがない場合でも、コンセンサス方式で作成する）。妥当性を損なわない範囲で、できるだけ少数項目（通常 10－15 項目）にとどめる。なお IT 診療支援介入群においては、この「糖尿病診療達成目標」を共有してもらうようにする。各種講演会や配布資料などで医師会員に情報提供され、目標が徹底される。

診療目標の候補は、以下の項目である。

（候補）＜検査＞：HbA1c の測定、脂質検査、血圧の測定、眼底検査、足の診察、尿蛋白検査、＜治療＞血糖コントロール悪化時の治療の変更、腎障害を有する患者における ACE 阻害薬の投与、高脂血症治療薬の投与

例えば、尿検査に関する診療目標実施率は、以下のように定義される。

$$\text{診療目標実施率} = \frac{\text{1年以内に尿検査を行った患者数}}{\text{対象となる糖尿病患者数}}$$

4. 解析

解析は、解析担当者が行い、最初のランダム割付に従いアウトカムを評価する（intention-to-treat analysis）。解析担当者には、割付の情報は伏せられている。

ベースラインのデータを元に、各かかりつけ医の「糖尿病診療目標」の実施率、地区医師会全体の実施率、ベンチマークを算出する。算出された各かかりつけ医の「糖尿病診療達成目標」の実施率、ベンチマークは各地域のリサーチナースを介してかかりつけ医にフィードバックされる。4ヶ月毎のデータ収集時に解析とフィードバックを繰り返す。

主要評価項目である受診中断率についての介入の効果は、生存分析の手法を用いる。介入群と非介入群の比較をlog-rank検定を用いて行う。また、必要であればCox比例ハザードモデルを用いて背景因子の調整を行う。

「糖尿病診療達成目標」の実施率や患者（中間）アウトカムについての効果については、各施設のclusteringを考慮した一般化線型モデルを用いて介入の前後での検査や治療の実施率や患者アウトカムの改善度を比較する。ランダム化割付を説明変数とした単変量解析にて解析を行い、必要があれば多変量について調整を行う。また、実施率に関する地区医師会内の分散、地域医師間の分散を計算し、intraclass correlationを計算する。介入の前後の達成度・「糖尿病診療目標」の実施率とintraclass correlationからサンプルサイズを算出することができる。

受診中止、受診の再開は繰り返して生じる可能性のイベントであり、解析についてはその点を考慮する必要がある。解析には同一参加者の繰り返しを考慮したmarginal model (WLW: Wei, Lin Weissfeld)を用いる。

5. サンプルサイズ

本試験では、クラスター・ランダム化比較試験を研究方法として採用する予定である。この研究方法は、患者を対象として介入をランダム割り付けする従来のランダム化比較試験と異なり、ランダム化割付の対象は地区医師会である。一方、評価指標の解析は患者もしくはかかりつけ医レベルで行うことになるが、同じかかりつけ医（同一クラスター内）に通院する患者の評価指標は相互に関連がある可能性がある。クラスター・ランダム化比較試験のサンプル数の推定には、クラス内相関（intraclass correlation）が必要となる。

本研究はクラスター・ランダム化比較試験であり、サンプルサイズはType I error、検出力、クラス内相関から計算される（Intraclass correlation (ICC)）。Type I error=0.05、検出力90%クラス内相関0.06の場合、これまでの研究に於いて報告されている眼底の尿検査についての「糖尿病診療目標」の実施率率30% vs 39%の差を検出するためには23ユニット、6910人の患者の参加が必要となる。

尚、本サンプルサイズの検討に用いた推定値や算出方法には以下の文献を参考とした。

1. Kirkman MS, Williams SR, Caffrey HH, Marrero DG. Impact of a program to improve adherence to diabetes guidelines by primary care physicians. *Diabetes Care*. 2002 Nov; 25(11):1946-51.
2. Cosby RH, Howard M, Kaczorowski J, Willan AR, Sellors JW. Randomizing patients