

200501366A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

戦略研究

(糖尿病予防のための戦略研究)

平成17年度 総括研究報告書

財団法人国際協力医学研究振興財団

平成18(2006)年4月

目 次

I. 総括研究報告	3
糖尿病予防のための戦略研究 主任研究者 織田 敏次	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	13
III. 参考資料	17

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

総括研究報告書

糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）

主任研究者 織田 敏次

財団法人国際協力医学研究振興財団 理事長

研究要旨：糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、また、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発することによって、患者の生活の質（QOL）、社会経済的活力、社会保障資源に多大な影響を及ぼす。平成14年の糖尿病実態調査によると、わが国の20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人」は約740万人、「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人」は約880万人と推計され、両者を併せると1620万人に達していた。平成9年度の糖尿病実態調査と比較すると、5年間で実に250万人も増加したことになり、国家的な糖尿病対策が急務である。このような現状を踏まえ、本研究は、糖尿病対策に関して政策的に有用なエビデンスを創出するため、平成17年度から22年度までの5年間にわたって戦略研究の枠組みで実施される。

糖尿病対策において目標とするアウトカムは、平成16年度の厚生労働科学特別研究において次の3項目が定められている；（1）糖尿病発症ハイリスク群から糖尿病への進展の半減、（2）地域での糖尿病患者の治療中断の半減、（3）糖尿病患者での合併症の進展の30%抑制。本研究では、これらの目標を達成するための介入方法の効果を検証する3つの研究を実施しているところである。

分担研究者

葛谷 英嗣	独立行政法人国立病院機構 京都医療センター	院長
小林 正	富山大学附属病院	院長
門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科	教授
新保 卓郎	国立国際医療センター研究所	部長
石塚 直樹	国立国際医療センター研究所	室長

糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進室

吉田 裕明	財団法人国際協力医学研究振興財団	室長
泉 和生	財団法人国際協力医学研究振興財団	流動研究員
加藤 昌之	財団法人国際協力医学研究振興財団	流動研究員

A. 研究目的

厚生労働省は、新しいタイプの大型臨床研究の制度として「戦略研究」を平成17年度に創設した。「戦略研究」は、国民の健康の維持・増進を図る上で政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関して、その予防法・治療法・診療の質の改善方法等を検証し、政策の策定に有用なエビデンスを生み出すことを目的とする。本研究は、政策課題としての糖尿病対策を実施するに当たって、介入方法の効果を検証するために平成17年度の戦略研究課題として選定され、実施されているものである。

わが国において、糖尿病は患者の絶対数が多い上に、現在もなお増加傾向にある。平成14年の国民栄養調査に際して行なった糖尿病実態調査によると、20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人（HbA1c \geq 6.1%）」と「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人（5.6% \leq HbA1c $<$ 6.1%）」はそれぞれ約740万人、約880万人と推計され、両者を併せると実に1,620万人に達した。平成9年度の糖尿病実態調査ではこの人数は1,370万人であったことから、5年間で18%、250万人も増加したことになる。また、糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、患者の生活の質（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。

このように、喫緊の課題となっている糖尿病対策において、厚生労働省は、国民の健康増進政策として健康フロンティア戦略を策定し、糖尿病対策を盛り込んだ。健康フロンティア戦略は、平成17年度から10か年の戦略で、生活習慣病対策の推進、女性のがん緊急対策、介護予防の推進に係る施策を進めるとともに、それらを支える科学技術の振興を図ることとしている。生活習慣病対策では9つの分野について取組みがなされているが、糖尿病の分野では糖尿病の発生率を20%減少させることが目標として掲げられ、また、心疾患及び脳卒中の死亡率をそれぞれ25%減少させることも目標として明記された。

糖尿病予防のための戦略研究（Japan Diabetes Outcome Intervention Trial；J-DOIT）は、こうした政策目標を達成するための介入効果を検証することを目的とする。生活習慣介入による糖尿病の発症予防、受診中断率低下による糖尿病の重症化予防、複合的強化療法による糖尿病の大血管合併症進展抑制を検討する3つの研究を実施し、発症予防から重症化抑制まで糖尿病に対する広範な対策を検討する。また、戦略研究という臨床研究の新たな枠組みで研究を推進していく中で、わが国の臨床研究の体制が整えられていくことが期待されている。

本研究では次の3つの大規模臨床研究を実施し、総合的な糖尿病対策に資するエビデンスの創出を目指す。

1. 「2型糖尿病発症予防のための介入試験」（J-DOIT1）

耐糖能異常者(IGT)を対象に行われる生活習慣の改善の指導が糖尿病の発症を抑制ないし遅らせることのエビデンスについては既にいくつかの2型糖尿病の発症予防（一次予防）研究により明らかにされている。米国(DPP)やフィンランド(DPS)で行われた一次予防研究では、肥満を伴う耐糖能異常者（IGT）を対象に、かなり濃厚な生活習慣の指導が行われて5%程度の体重減少と運動習慣が糖尿病への移行を約58%抑制することが示された。本研究では、生活習慣への介入による糖尿病の一次予防を国の政策として広く実施していくために、介入内容やその手段についてのエビデンスを生み出すことを目標とする。

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パイロット研究」(J-DOIT2)

平成14年の厚生労働省の糖尿病実態調査では「糖尿病が強く疑われる人」は約740万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約1,620万人である。また、糖尿病専門医は全国で3,500人とどまり、糖尿病患者の80%はかかりつけ医による治療を受けている。しかし、糖尿病患者の約半数が治療を受けておらず、合併症発症のハイリスク群となっていることが大きな問題となっている。この現状を改善するため、地域の医師会に所属し内科を標榜するかかりつけ医を対象に「糖尿病診療支援」を実施し、当該診療支援が、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の受診中断率を改善する効果を検証する。同時に、糖尿病患者の中間アウトカムとして、研究前後の体重、血糖値、HbA1c、血圧、及びコレステロール値の変化と患者の行動変容ステージの変化を調査する。

前例のない研究であるため、まず、サンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価を目的とするパイロットスタディを実施する。

3. 「2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療とのランダム化比較試験」(J-DOIT3)

平成14年の厚生労働省の糖尿病実態調査では「糖尿病が強く疑われる人」は約740万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約1,620万人であり、その中で血糖値が適切な水準 (hemoglobin A1c [HbA1c] < 6.5%) に管理されている受療者は約90万人に過ぎない。糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症とがあるが、いずれの発症頻度も高く合併症が重症化すると患者のQOLは低下し、死に至ることもある。また糖尿病患者の増加により、合併症治療のために費やされる医療費も年々上昇してきている。こうした国内の現状を考えると、合併症の発症・進展予防のための糖尿病の適切な管理方法を確立することは必須である。

海外では糖尿病の治療戦略を評価した臨床研究が実施されており、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) をはじめとするこれまでの大規模臨床試験の結果から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた。大血管合併症に関しては、2005年に血糖降下薬の一種のチアゾリジン誘導体 (TZD) を用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) にて、TZD投与により大血管合併症を抑制できることが示された。また小規模な試験ではあるがSteno-2 Studyにて、血糖値・血圧・脂質の複合的な強化療法が糖尿病の大血管合併症を抑制することが示唆されている。

しかし我が国では細小血管合併症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管合併症の抑制を評価する臨床試験は実施されておらず、強力な治療が実際にどの程度大血管合併症のリスクを減少させるかは明らかにされていない。このような背景から、本試験は2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって血糖値・血圧・脂質を強力に管理する強化療法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証することを目標としている。主要評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」であり、副次評価項目は「腎症発症または増悪」、「大血管合併症発症」および「網膜症発症または増悪」である。

B. 研究方法

本研究では3つの大規模臨床研究を実施し、総合的な糖尿病対策に資するエビデンスの創出を目指す。

1. 「2型糖尿病発症予防のための介入試験」(J-DOIT1)

研究1は、地域・職域健診の要指導者で30-64歳IGT 約4,500名を対象とする。全国で20グループを編成し、対面型個別指導群、非対面型(IT)個別指導群、集団指導(対照)群に無作為に割付ける。対面またはIT活用等による生活習慣(食事・身体活動中心)介入プロトコルを定めて実施。医学的検査は登録時、最初の6ヶ月間は月1回、それ以降は3ヶ月毎に実施する。

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パイロット研究」(J-DOIT2)

研究2は、かかりつけ医に通院する糖尿病患者の診療中断率の改善を目的とする。研究対象は地区医師会に所属するかかりつけ医に通院中の2型糖尿病患者である。地区医師会ごとに、非対面型患者指導およびITを活用した診療支援を実施する群と通常診療を実施する群に割り付け、両群の診療中断率を測定する。ITを活用した診療支援群に割り付けられた患者を診察するかかりつけ医は、糖尿病の病期・合併症に応じて必要な検査、治療方法と内容等に関する「糖尿病診療達成目標」を共有しながら、糖尿病患者の診療に当たる。ITを活用した診療支援システムには、「糖尿病診療達成目標」の他にも、治療中断患者のリストアップ、重要な検査治療未実施のリマインダー、自他の地区の診療内容のプロファイリングが含まれる。主要評価項目は受診中断率である。IT診療支援では糖尿病診療達成目標達成率と患者の血糖・脂質・血圧などの関連を合わせて検討する。この研究は、従来には無い新しいアプローチ方法を取っているため、まずは4地区を対象にパイロット研究を行う。パイロット研究では、登録期間4ヶ月、介入、観察の期間は1年とし、主要評価項目は大規模研究のサンプルサイズの算定に必要なパラメータの推定と、大規模研究の実施可能性の評価である。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成16年12月28日改)に準拠して実行される。試験実施計画書は、財団法人国際協力医学研究振興財団が設置した中央倫理委員会による倫理審査で承認を受けている。

3. 「2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来治療とのランダム化比較試験」(J-DOIT3)

研究3は、HbA1cが7.0%以上の2型糖尿病患者を対象として従来治療と強化療法の有効性を比較する多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。高血圧または脂質代謝異常の少なくとも一方を有する糖尿病患者を対象とし、強化療法か従来治療にランダムに割付け、強力な治療を行った場合に合併症の進展を30%抑制できるのかを検証する。登録期間は1年間、観察期間は平成21年12月までとし、全国約70の医療機関において3,000名の登録を予定している。

(1) 被験者

症例の選択基準は、2型糖尿病(HbA1c \geq 7.0%)に加えて、高血圧(降圧薬服用中の場合: 血圧 \geq 130/80 mmHg、降圧薬服用なしの場合: 血圧 \geq 140/90 mmHg)、脂質代謝異常(LDL-C \geq 120 mg/dl、またはトリグリセリド(TG) \geq 150 mg/dl、または HDL-C $<$ 40 mg/dl)のいずれかまたは双方をもち、かつ除外基準に該当しない症例としている。

(2) 強化療法群と従来治療群

従来治療群の各パラメーターの目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値とした。一方強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、血糖値(HbA1c<5.8%)、血圧<120/75 mmHg、脂質 (LDL-C<80 mg/dl、TG<120 mg/dl) という目標値を設定した。これらの目標値を達成するために作成されたプロトコールに沿って、生活習慣への介入、および血糖値・血圧・脂質に対する段階的な薬物療法を行う。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない症例には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行う。血糖値に関しては、ステップ1では BMI (body mass index) に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主に TZD を、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し、目標に達しない場合にはステップ2として TZD とインスリン分泌促進薬を併用する。それでも目標に達しない場合には、ステップ3としてインスリン療法を開始する。血圧に関しては、ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) あるいはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を最大用量まで投与し、目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型 Ca 拮抗薬 (CCB) を追加し、さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する。脂質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量する。

また本研究では、上記のような厳格な糖尿病治療が患者のQOLに与える影響を調査することで、患者にとって真に良い治療方法を探っていく予定である。

(倫理面への配慮)

本試験はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省 平成16年12月28日改) に従って実施されている。試験実施計画書は、財団法人国際協力医学研究振興財団が設置した中央倫理委員会による倫理審査で承認を受けている。また、施設倫理審査委員会が設置されており、被験者本人からの文書による同意取得を行う。

C. 研究結果

糖尿病予防のための戦略研究では、戦略研究実施要綱に基づいて委員会等各種組織を設置・運営し、確実に研究成果を産み出すべく研究の推進を図っている。

平成17年度は5年計画の初年度に当たり、進捗の概要を次に示す。

1. 糖尿病予防のための戦略研究シンポジウム・研究リーダー公募説明会開催 (平成17年 9月27日)
2. 戦略研究リーダー選考分科会開催及び各研究課題の研究リーダーの決定 (平成17年11月 8日)
3. 運営委員会の設置・運営
 - 第1回委員会開催 (平成17年10月 5日)
 - 第2回委員会開催 (平成17年12月 5日)
 - 第3回委員会開催 (平成18年 2月 1日)
 - 第4回委員会開催 (平成18年 2月23日)
 - 第5回委員会開催 (平成18年 3月20日)

4. 中央倫理委員会の設置・運営
第1回委員会開催（平成17年12月26日）
第2回委員会開催（平成18年 1月25日）
第3回委員会開催（平成18年 2月23日）

5. 課題2 運営小委員会の設置・運営
第1回委員会開催（平成18年 2月10日）
第2回委員会開催（平成18年 2月19日）
第3回委員会開催（平成18年 3月17日）

6. 課題3 運営小委員会の設置・運営
第1回委員会開催（平成18年 1月12日）
第2回委員会開催（平成18年 1月29日）
第3回委員会開催（平成18年 2月13日）

7. 課題1の進捗の概要
研究計画書の作成作業を実施し、最終段階に入っている。

8. 課題2の進捗の概要
試験実施計画書を作成し、中央倫理委員会で承認された。また、研究支援組織と診療支援組織を公募により決定した。さらに、パイロット研究に参加する4医師会を公募し、足立区医師会、和泉市医師会・泉大津市医師会、君津木更津医師会、砺波医師会・南砺市医会・射水郡医師会の4つの医師会または医師会グループの参加が決定された。

9. 課題3の進捗の概要
試験実施計画書を作成し、中央倫理委員会で承認された。また、研究支援組織を公募により決定した。さらに、研究に参加する医療機関を募集し、71医療機関の参加を決定した。

D. 考察

平成17年度は5年間にわたって実施される本研究の初年度であり、研究を遂行可能にするために必要な運営体制や研究インフラについて検討を重ねてきた。研究インフラとして整備すべき要点として、データセンター、データマネージャー、システムエンジニア、統計学専門家、プログラムマネージャー、介入を支援するコメディカル、CRCやリサーチナースの配置や派遣などを準備することが必要と考えられ、各課題毎に研究支援組織を整備し、また、運営委員会や中央倫理委員会を始めとする委員会を設置・運営を行った。

課題1は、多数の被験者を確保し、円滑に介入を実施するための検討を行っており、試験実施計画書作成の最終段階に入っている。

課題2、課題3は、いずれも試験実施計画が中央倫理委員会で承認された後、参加医師会または参加医療施設が決定され、研究準備が進行している。

E. 結論

課題1の進行がやや遅れているが、課題2及び課題3は、概ね順調に進行している。

F. 健康危険情報

各研究課題とも特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. Nat Med 12(1):73-74, 2006.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yazaki Y, Kadowaki T	Combating diabetes and obesity in Japan.	Nature Medicine	12(1)	73-74	2006

III. 參考資料

Combating diabetes and obesity in Japan

Yoshio Yazaki¹ & Takashi Kadowaki²

Medical services in Japan are public. This health system ensures free access to medical facilities for all Japanese citizens under universal insurance coverage and, as a result, the life expectancy of the Japanese population has become the world's longest (mean, 81.8 years). The cost of medical services now accounts for 7.7% of the gross domestic product of Japan, and is the second lowest in the developed world, after the UK. In 2000, the World Health Organization ranked Japan's medical services as the most efficient in the world.

Two separate problems threaten the success of Japan's health system. First, Japanese citizens aged 65 or older accounted for 20% of the total population in 2005, and this figure is expected to reach 26% in 2015 (National Institute of Population and Social Security Research), reflecting a recent rapid increase in the aging rate of the population. Second, during the past 50 years, Japan has undergone a structural reform from an agriculture- to an industry-based economy, resulting in an accelerated shift in population from the countryside to towns and cities. Currently, 75% of Japan's population lives in urban areas. This transition has led to a change in the frequency with which some diseases, such as obesity and diabetes, are observed in the population (Box 1).

As a result of these two factors, medical costs have increased rapidly and, under the current climate in which no significant economic growth can be expected for Japan, the government is taking administrative measures to maintain the effectiveness of the current system of medical services, which contributes substantially to the nation's health and welfare. As we discuss below, the government has specifically focused its efforts on diabetes, which poses the greatest risk for cardiovascular diseases, the treatment of which is particularly expensive.

A brief look at the research budget of the Japanese government shows that, despite recent economic conditions under which there have been decreases in gross domestic product, reductions in government budgets

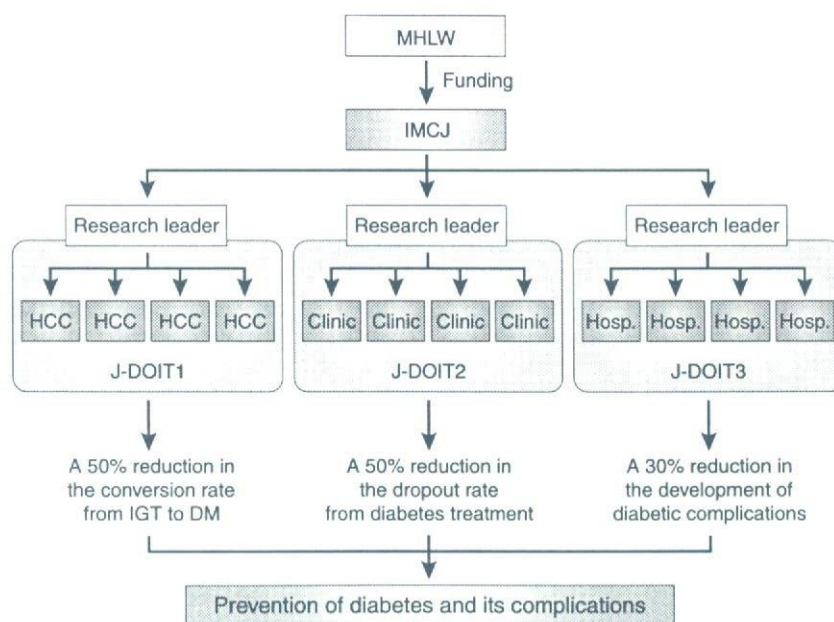


Figure 1 Aims and organization of J-DOIT studies. HCC, healthcare center; IGT, impaired glucose intolerance; DM, diabetes mellitus; Hosp, hospital.

and little economic growth, expenditure on research has been increasing, although not significantly. The total annual investment in research and development, ranging from basic science to technological development in industry, now stands at 3.5 trillion yen. Of the total government expenditure on research, the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) for basic science research provides 63%, the Ministry of Economy, Trade and Industry (METI) for technological development research in industry contributes 17.2%, the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) provides 3.6% and the rest is provided by the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (MAFF) and other ministries in Japan. The objective of the investment made by the MHLW is the promotion of clinical research and technological development aimed at improvements

in healthcare, welfare and environmental health. The money is awarded in a competitive research environment.

In terms of the distribution of research funding by the MHLW, those fields deemed of highest impact in regard to social needs are given the highest priority, but research projects covering all health and medical fields are publicly solicited, and research funding is distributed after screening and selection by peer review.

The increase in the rate of aging of the population and the change in prevalence of certain diseases, mainly in the direction of chronic diseases, have led to an increase in public interest in health. The public has therefore demanded results in certain specific areas, and it has become necessary to implement large-scale research projects that have clear goals and performance parameters. So, in addition to publicly soliciting applications for research grants, the MHLW

BOX 1 JAPAN'S OBESITY AND DIABETES EPIDEMICS

Over the past 50 years, the Japanese diet has changed from traditional, natural foods to high-calorie, high-fat foods. This change in lifestyle, which has been accompanied by a reduction in the physical activity of the average person, has been associated with a considerable change in the frequency with which metabolic diseases are reported. The incidence of diabetes, for example, has increased markedly from approximately 200,000 to 7.4 million cases over the past five decades, and if we include the number of prediabetics (those who are expected to develop diabetes in the future), the total number now stands at 16.2 million (13.3% of the total population; MHLW 2003 estimate).

Although these changes in lifestyle are taking place in most developed countries and the diabetes epidemic is increasing worldwide, the increase is particularly high in Asian nations including Japan (46% in the whole world versus 57% in Asia in the period from 2000 to 2010), presumably owing to their specific genetic and environmental factors¹. Indeed, the traditional Japanese lifestyle in an agriculture-based environment resulted in a genetically lower ability of the Japanese population to produce insulin and a leaner habitus than people in the West³. As a result of this combination of lifestyle changes and genetic background, the prevalence of diabetes in Japan is comparable to that in the US (7.4% versus 8.0%), whereas the prevalence of obesity as defined by the World Health Organization (WHO; BMI ≥ 30) is approximately tenfold lower in Japan than in the US (3% versus 30%)². Thus, being overweight (BM ≥ 125) as defined by the WHO is diagnosed in Japan as being obese with risks of diabetes and cardiovascular disease. Indeed the prevalence of obesity by this definition in Japan is now increasing and has reached 25%.

has established a new category called 'strategic research.' The research targets and research protocols in this category are preestablished, and the institution that the MHLW selects to implement the project publicly solicits researchers to undertake the research with the clear aim of achieving the preset targets. The first research fields for which strategic research projects were established are diabetes and depression.

The strategic research on diabetes is supported by a national fund of 4 billion yen from the MHLW budget with a five-year target of preventing the disease and the associated complications. As type 2 diabetes is a problem not only in Japan and other developed countries but is also becoming an urgent problem in developing countries owing to the recent worldwide increase in obesity, it was decided by the MHLW that the International Medical Center of Japan (IMCJ), a national institute for promoting international medical cooperation, would be the primary institution responsible for implementation of the research.

The aims and protocols of the strategic research for prevention of type 2 diabetes and its complications are classified into three research programs: (i) a program aimed at

a 50% reduction in the conversion rate of impaired glucose tolerance to diabetes by intensive education and lifestyle modification; (ii) a program aimed at a 50% reduction in the dropout rate from diabetes treatment by providing primary care physicians with standardized care methods, including an information technology-based diagnostic and educational system; and (iii) a program aimed at a 30% reduction in the development and exacerbation of diabetic complications, including cardiovascular and cerebrovascular diseases, by combining intensive drug therapy with highly aggressive modification of lifestyle. These three programs have been designated as Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT) 1, 2 and 3, respectively (Fig. 1).

In each program, under the supervision of the IMCJ, the publicly solicited research leader will recruit dozens of researchers and institutions that are capable of achieving the targets of the studies and are willing to participate in the program. The research performance and outcomes will be constantly monitored and assessed by the IMCJ and the independent committee authorized by the MHLW. The results of these studies are

expected to provide efficient, low-cost strategies to reduce the incidence of diabetes and its complications and lead to a significant reduction in costs associated with public health and welfare.

In addition to the strategic research program, the MEXT and the MHLW have funded since 2000 a series of 'Millennium Projects'—mission-oriented, large-scale research projects that focus on the basic aspects of diseases such as diabetes, cancer, dementia, autoimmune diseases and hypertension. As part of this endeavor, the IMCJ and 12 universities in corporation with RIKEN and the National Cancer Center have performed an analysis of diabetes-related genes. The aims of this research were to identify genes related to the disease by genome-wide scanning using a database of single-nucleotide polymorphisms (known as the JSNP, which was also generated as part of the Millennium Projects) and to establish a genome database for the development of new drugs. The results of this project will be made available in the near future.

As noted above, the interaction between genetic and environmental factors in the development of diabetes and other lifestyle-related diseases is extremely important, and the results of the J-DOIT and Millennium Projects will reveal more insights into their interaction. Ultimately, the scientific knowledge obtained from these strategic research programs should, on one hand, help us develop effective strategies to tackle emerging health problems, such as the epidemics of diabetes and metabolic syndrome, and on the other, ensure that Japan maintains its leadership in the quality of medical services provided to its citizens.

1. Zimmet, P., Alberti, K.G. & Shaw, J. *Nature* **414**, 782–787 (2001).
2. Mandavilli, A. & Cyranoski, D. *Nat. Med.* **10**, 325–327 (2004).
3. Kadowaki, T., et al. *Diabetologia* **26**, 44–49 (1984).

¹National Hospital Organization, 2-5-21 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152-8621, Japan. ²Department of Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Correspondence should be addressed to Y.Y. (yazaki-yoshio@nho.hosp.go.jp).

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
有効性に関するパイロット研究 (J-DOIT2)

試験実施計画書

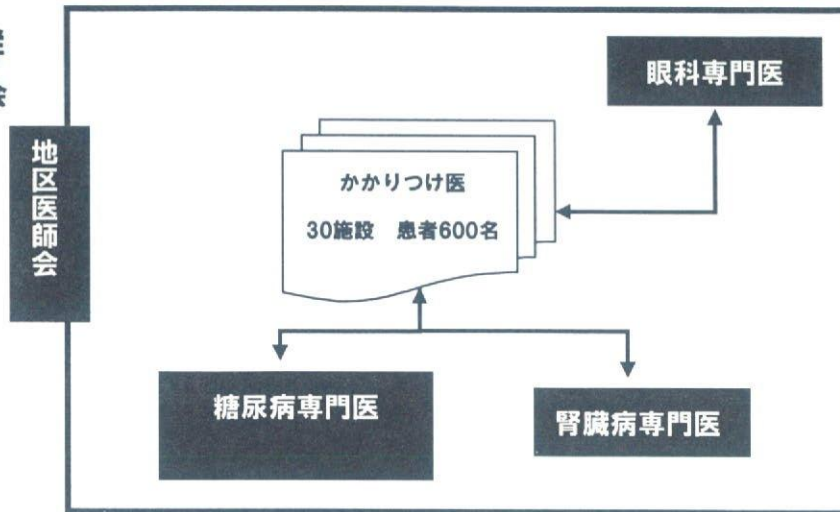
財団法人 国際協力医学研究振興財団

2006年3月2日(ver1.00)

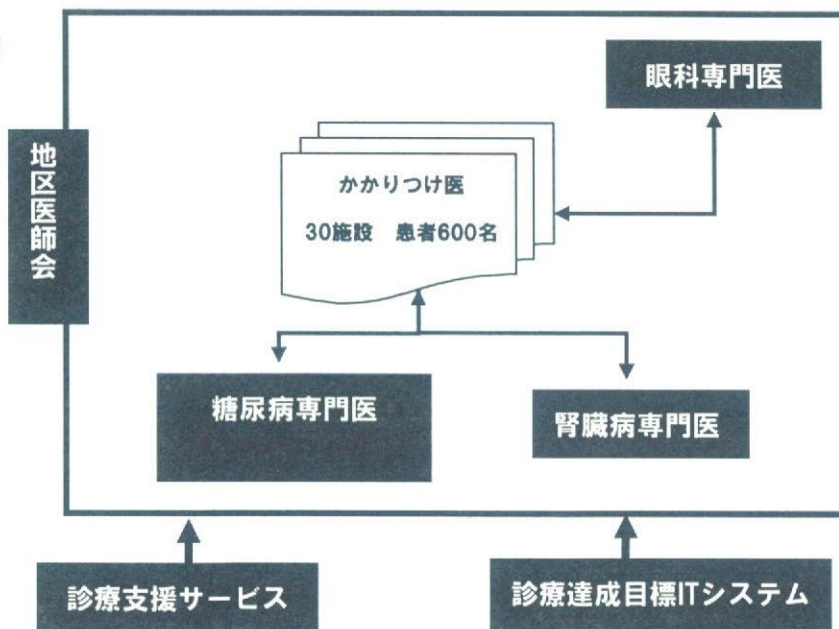
0. 研究の概要

- ・ 【研究の目的】本研究は、本研究実施計画書により行われる研究の成果に基づいて、2007年度以降に全国規模で実施することが予定されている同様の研究（以下、「大規模研究」という。）のサンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価を目的とするパイロットスタディとして実施されるものである。「大規模研究」では、地域の医師会に所属し内科を標榜するかかりつけ医を対象に「糖尿病診療支援」を実施し、当該診療支援が、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の受診中断率を改善する効果を検証する。同時に、糖尿病患者の中間アウトカムとして、研究期間前後の体重、血糖値、HbA1c、血圧、及びコレステロール値の変化と、患者の行動変容ステージの変化を調査する。
- ・ 【試験デザイン】クラスター・ランダム化比較試験。本研究は、診療支援サービスセンターの実施する診療支援と診療達成目標 IT システムによる支援を共に実施する群（診療支援群）と両支援のいずれも実施しない群（通常診療群）の2群を比較するクラスター・ランダム化比較試験である。本研究では、それぞれの群に人口20万人以上を擁する地域医師会を、2医師会ずつ割付けるものとする。
- ・ 【糖尿病診療支援の内容】糖尿病診療支援は、診療支援サービスセンターの実施する診療支援と診療達成目標 IT システムによる支援からなる。診療支援サービスセンターは、かかりつけ医の指示に従って患者に対する食事療法及び運動療法に関する支援サービスと受診促進支援サービスを提供する。また、診療達成目標 IT システムは、診療達成目標調査に基いた診療状況の情報をかかりつけ医および被験者に対してフィードバックする。
- ・ 【主要評価項目】「大規模研究」の主要評価項目は受診中断率の改善率である。本パイロット研究では、「大規模研究」に向けてのサンプルサイズの妥当性の検証、研究の実行可能性の評価を主要評価項目とする。
- ・ 【対象】4医師会。1医師会につき30施設、1施設につき20人の2型糖尿病患者（20歳から65歳までの男女）を登録。合計約2400名。
- ・ 【試験実施期間】2006年4月～2007年9月。

通常診療群
2地区医師会
を割付



診療支援群
2地区医師会
を割付



目次

0. 研究の概要	2
1. 研究の背景	8
2. 研究目的.....	9
2.1 主要評価項目	9
2.2 副次評価項目	9
3. 医師会、参加医師及び被験者の選択.....	10
3.1 参加医師会の選択基準.....	10
3.2 参加医師の選択基準	10
3.3 被験者の選択基準.....	10
3.4 除外基準.....	10
4. 参加医師会、参加医師及び被験者の募集・登録・割付	12
4.1 参加医師会数.....	12
4.2 参加医師会の募集.....	12
4.3 通常診療群・診療支援群への割付.....	12
4.4 参加医師の募集と登録.....	12
4.5 被験者数.....	12
4.6 被験者の登録.....	12
5.被験者及びかかりつけ医の同意.....	14
5.1 被験者の同意.....	14
5.2 かかりつけ医の同意と登録	15
6. 試験実施体制	16
6.1 試験実施体制の概要	16
6.1.1 主任研究者.....	16
6.1.2 研究リーダー	16
6.1.3 地域医師会	16
6.2 データセンター	17
6.3 診療支援サービスセンター	17
6.4 中央倫理委員会	17
6.5 試験評価委員会	18
6.6 進捗管理委員会	18
7. 試験デザイン	20
7.1 試験デザイン.....	20
7.2 スケジュール.....	20

7.3	かかりつけ医の登録までの流れ	21
7.4	被験者の登録までの流れ	21
7.5	すべてのかかりつけ医が行う診療及び研究に関する業務	22
7.6	診療支援	22
7.6.1	診療支援サービス	23
7.6.2	受診促進	23
7.7	診療達成目標 IT システムによる診療支援	23
8.	研究における調査項目	25
8.1	調査項目及び実施時期	25
8.1.1	かかりつけ医への調査（医師・被験者登録期間）	25
8.1.2	かかりつけ医への調査（データ収集期間）	25
8.2	評価内容及び方法	25
8.2.1	主要評価項目	25
8.2.1.1	「大規模研究」に向けてのサンプルサイズの妥当性の検証	25
8.2.1.2	研究の実行可能性の評価	26
8.2.2	副次評価項目の評価	26
8.2.3	安全性評価	27
8.2.3.1	有害事象の定義	27
8.2.3.2	報告の手順	28
8.2.3.3	研究リーダー及び研究事務局の評価	28
8.2.3.4	定期モニタリングによる有害事象の分析	28
9.	統計解析	30
9.1	統計解析の目的	30
9.2	副次的な解析	30
9.3	最終解析	30
10.	被験者及び医師の管理及び中止・終了（完了）基準及び処置	31
10.1	かかりつけ医の脱落に関する定義	31
10.2	被験者の試験継続の中止基準	31
10.3	被験者が他の医師により治療を受けていることの確認とその後の対応	31
11.	試験全体及び各医療機関における試験の中止または中断及び終了	31
11.1	試験の中止又は中断	31
11.2	試験全体の中止	32
11.3	各医療機関における試験の中止	32
11.4	各医療機関における試験終了手続き	32
12.	試験実施計画書の承認・遵守・逸脱・変更並びに改訂	32
12.1	試験実施計画書の承認・遵守	32