

200625006A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業

糖尿病予防のための戦略研究

平成18年度 総括研究報告書

主任研究員

藤田 隆之

財団法人国際協力医学研究振興財団

平成19(2007)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	17
III. 参考資料	21

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	名誉院長
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部

野田 光彦	国立国際医療センター	部長
	財団法人国際協力医学研究振興財団	部長（兼任）
泉 和生	財団法人国際協力医学研究振興財団	室長
加藤 昌之	財団法人国際協力医学研究振興財団	主任研究員

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。しかし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は、より多くの人を対象にすることができ、できるだけ簡単で利用しやすく、しかもコストのかからないプログラムが必要である。現実にはどのような方法が実施可能で、それによってどの程度の効果が期待できるか、これらの点についてエビデンスを生み出すことがJ-DOIT1の目標である。

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」、「大血管合併症の発症」および「網膜症の発症または増悪」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、市町村や職場での健診または、人間ドック等の機会に発見された糖尿病発症ハイリスクの者が糖尿病へと進展することの予防を目的とし、空腹時血糖が100-125 mg/dlおよびHbA1c 5.8-6.5%を満たす20歳から65歳までの男女を対象とする。被験者を支援群と自立群(対照群)にランダムに割り付け、支援群に非対面型指導による予防支援を行った場合、糖尿病の発症を半減できるのかを検証する。主要評価項目は糖尿病の発症である。また自己歩数測定、自己体重測定の頻度、データをモニターすることにより非対面指導の教育効果をも検証する。介入期間は1年、観察期間は平成22年3月まで、全国40箇所程度の参加施設を組織して被験者3,500名とする計画である。

(1) 健康診断実施団体

健康診断実施団体(企業保険組合、自治体など)に参加を呼びかけ、2,000-3,000人程度の健康診断受診者をひとつの集団としたクラスターを構成する。目標募集数はクラスターの数で約40とした。クラスターは、地域性、都市部と非都市部、健康診断対象者の人口、年齢構成などが大きく偏らないように調整したうえで、糖尿病予防支援を実施する群(支援群)と実施しない群(自立群)に無作為に割り付ける。

(2) 被験者

被験者の選択基準は、① 年齢が20-65歳までの男女で、② 2006年度の健康診断で空腹時血糖値が100-125mg/dlの者で、かつ③ 除外基準に該当しない者とする。本研究では健康診断以外に追加の検査をしないこと、短期間のうちに相当数の被験者を集める必要から、ブドウ糖負荷試験は行わず、空腹時血糖値をハイリスク者の選定に用いる。

健康診断実施団体は、2006年度の健康診断結果が選択基準に該当する者をリストアップし、該当者全員に文書等で生活習慣改善の重要性を説明するとともに、研究参加申込書と生活習慣に関するアンケート調査表を配布し、研究への参加を勧誘する。これを受けて、参加を希望する者はアンケート調査表に記入し、申込書とともに予防支援センターに送付する。予防支援センターは健康診断実施団体から提供を受けた健康診断データを基に、研究参加希望者が選択基準に該当することを確認したうえで、被験者として登録する。

自立群での糖尿病発症率を年4%、支援群での発症抑制効果を50%と仮定すると被験者数は2,398人、さらに脱落率を30%と仮定すると必要な被験者は3,426人となる。

(3) 自立群と支援群

自立群には、① 健康診断結果およびアンケート調査に基づいた到達目標の設定、② 定期的なニュースレターの配布、③ 体重計、歩数計の提供を行う。一方、支援群には、自立群に対するサービスに加えて、① 到達目標達成のため、電話等を用いた非対面式にて、定期的な食事・運動に関する支援サービスの提供、② 体重や歩数測定の送信を促し、その結果のフィードバックを行う。予防支援の期間は原則として約1年とした。

予防支援サービスの業務は民間3社が担当し、各社の保健師(あるいは看護師、管理栄養士)が、担当するクラスターの被験者に、食事・運動に関する支援を電話やwebを用いて行う。研究事務局は各社の介入担当者とは適宜会合を持ち、全体的な標準化をはかるとともに、介入において生じた問題点について話し合う。介入の基本的な流れは、到達目標に基づく具体的な行動目標の設定、セルフモニタリング、目標達成の評価とする。

(4) 追跡と評価

支援サービス終了後も、1年毎の健康診断とアンケート調査の実施により平成22年3月まで観察し累積糖尿病発症率を2群間で比較する。糖尿病の発症は、空腹時血糖値100mg/dl以上かつ126mg/dl未満の研究参加者が、次のいずれかに至った場合とした。すなわち、①空腹時血糖値126mg/dl以上、②医師による糖尿病の診断（カルテ閲覧により確認）、③糖尿病薬の使用（カルテ閲覧により確認）である。

(5) 倫理面での配慮

本研究は通常健康診断業務にそって行われる研究であり、研究のために被験者から生体材料を取得したり、服薬あるいは侵襲を与える治療介入を加えることはしない。従って、本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に準拠しておこなわれる。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。

健康診断の結果、適格基準に該当する者へ健保診断実施団体が研究を紹介、研究参加申込書を送付し、申込書に研究参加に同意すると回答した場合のみ、研究参加への同意を得たものとして、被験者として登録する。本研究において集められるデータは匿名化の後、データセンターに送られ解析される。

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、観察などの期間は平成19年12月までの約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。

(1) 医師会の選定

参加医師会を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けて4医師会を選定した。

各医師会は研究開始までにあらかじめ、かかりつけ医を中心とした糖尿病専門医、眼科専門医、腎臓病専門医の紹介・逆紹介が可能な糖尿病医療ネットワークを整備することを条件とした。

(2) かかりつけ医の選定

選定された医師会は、「参加医師の選択基準」にしたがって医師会参加医師（以下、かかりつけ医と言う）を選定した。

(3) 被験者

同意取得時に2型糖尿病と診断され、試験参加施設へ外来通院中で、かつ除外基準に該当しない20歳から65歳までの男女を対象とした。被験者数は診療支援群1,200名、通常診療群1,200名の計2,400名とした。登録の最大数は1かかりつけ医20名（予め希望がある場合は30名とする）とし、各かかりつけ医は自身の登録患者が上限に達するか、または所属医師会の登録患者の合計が600名に達した場合には登録終了とした。

(4) 通常診療群・診療支援群の割付

医師会の割付はくじ引きで行い、通常診療群：富山県「砺波医師会・南砺市医会・射水郡医師会」・大阪府「和泉市医師会・泉大津市医師会」、診療支援群；東京都「足立区医師会」・千葉県「君津木更津医師会」とした。

(5) 「診療支援サービス」と「診療達成目標ITシステム」による介入

「診療支援サービス」は、かかりつけ医の指示にしたがって、各患者に食事療法と運動療法に関する指導を行う「療養指導」と、来院予定日の一週間前と、受診予定から一ヶ月間受診がない場合に、患者連絡を行って受診を促す「受診促進」の2つの支援を行う。

「診療達成目標ITシステム」は糖尿病診療達成目標作成委員会で設定した「糖尿病診療達成目標（13項目）」について、各かかりつけ医または各医師会がどのくらい達成しているかを算出し、FAX、手紙、Webを用いてフィードバックを行う。

さらに、来院予定患者と次回来院時に実施が推奨される検査項目のリストや、予定通りに受診しなかった患者のリストなど、患者の受診中断につながる可能性のある情報をおかかりつけ医に通知する。

「受診支援サービス」「診療達成目標ITシステム」の運用に必要な患者データは、CRCが定期的にかかりつけ医の元を訪れ、カルテ記載から情報を収集し、匿名化した形でデータセンターに送り管理を行う。

通常診療群、診療支援群ともに研究に参加登録した患者には、全員に歩数計と体重計が貸与され、同時に貸与される通信装置を使って、患者自身が週に1回以上データセンターに自分のデータを送信するよう依頼する。センターに蓄積されたデータは、診療支援群では療養指導時に、通常診療群では研究終了後に、各患者にフィードバックされる。

また、データセンターからは、毎月J-DOIT2 NEWSレターの配信が行われ、研究の進捗状況等について通常支援群・診療支援群ともに通知される。

(6) 説明会・教育研修会・報告会

研究を開始するに当たり、今回選定された4医師会のかかりつけ医およびかかりつけ医施設のコメディカルを対象とした説明会（キックオフ・ミーティング）を各医師会ごとに行った。

また、診療支援サービスセンターのオペレーターに対してはオペレーターの質の均一化と糖尿病に対する知識の向上のための教育研修会を行った。

(7) 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。

研究の同意を得たかかりつけ医の登録を行ったのち、かかりつけ医は被験者に対して同意説明文書を用いて説明を行い、被験者本人から文書で同意を取得した。集められた被験者の個人情報には第三者に被験者が特定できないよう匿名化し、被験者の秘密を保全した。また、通常診療群・診療支援群ともに施設内のポスター、地区の広報などで本研究についての広報を行った。規定文書の保管・廃棄ルールも定め管理をおこなっている。

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6.5%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80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 6.5%)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っている。生活習慣への介入に関しては、目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量等を細かく設定しているため、達成援助のための自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。またDPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を置いている。

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っている。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している。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している。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し、ステップ3では陰イオン交換樹脂を投与する。

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。

(3) 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っている。

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18年度は5年計画の2年度目に当たり、平成18年度の進捗の概要を初年度からの経過と併せて次に示す。

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)
第6回委員会開催 (平成18年 8月24日)
第7回委員会開催 (平成18年12月18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)
第4回委員会開催 (平成18年 4月20日)
第5回委員会開催 (平成18年 5月29日)
第6回委員会開催 (平成18年11月 1日)
5. 試験評価委員会の設置・運営
第1回委員会開催 (平成19年 3月24日)
6. 安全性評価委員会の設置・運営
第1回委員会開催 (平成18年 4月16日)
7. 進捗管理委員会の設置・運営
第1回委員会開催 (平成18年 5月12日)
8. 課題1 運営小委員会の設置・運営
第1回委員会開催 (平成18年11月17日)
9. 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)

1 0. 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）

1 1. 課題1の進捗の概要

平成18年12月、研究計画書第1.0.0版が中央倫理委員会で承認された。平成18年12月に研究支援組織及び健保組合等の研究参加団体（第1期）の募集を行い、運営委員会で決定した。平成19年2月にキックオフミーティングを開催し、平成19年3月から被験者の登録を開始した。

1 2. 課題2の進捗の概要

平成18年4月、平成17年度に決定していたパイロット研究への参加医師会を、診療支援群と通常診療群の2群に割付けた。平成18年5月から各医師会にて参加かかりつけ医の募集を開始した。平成18年6-7月に各医師会においてキックオフミーティングを開催し、8月から参加かかりつけ医の登録を行った。平成18年9月より被験者の登録を開始し、12月に被験者の登録を終了した。現在1,585名の被験者を対象に研究が進行中である。

1 3. 課題3の進捗の概要

平成18年6月より被験者の登録を開始し、全国85医療機関の参加を得て研究が進行中である。平成19年3月時点での登録者は755名となっている。

D. 考察

課題1は研究の準備が整い、被験者登録を開始した。今後、3,500名の登録を目指す。登録者には順次、介入が開始され、平成22年3月まで追跡する予定である。

課題2はパイロット研究の被験者登録が終了し、研究が進行中である。登録者数1,585名は最大登録者数2,400名の66%であるが、パイロット研究の目的を達成する上で支障はない。

課題3は症例集積状況が芳しくなく、当初の登録期間を延長する必要があると考えられる。

E. 結論

研究課題1及び2は、概ね順調に進行している。研究課題3においては、登録期間を始め、今後の研究スケジュールの検討が必要である。

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. 総説

1) 葛谷英嗣: 組織的な糖尿病対策の現状 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT1). 糖尿病学の進歩 41: 242-245, 2007.

- 2) 小林 正:組織的な糖尿病対策の現状 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT2). 糖尿病学の進歩 41: 246-250, 2007.
- 3) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦:組織的な糖尿病対策の現状 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT3). 糖尿病学の進歩 41: 251-255, 2007.
- 4) 小林 正:日本糖尿病対策推進会議. 糖尿病最新の治療 2007-2009, 7-12, 2007.
- 5) 清野 裕, 葛谷英嗣, 小林 正, 門脇 孝:J-DOIT1~3の展望. Diabetes Journal, 35(1): 39-49, 2007.
- 6) 岡崎研太郎, 葛谷英嗣:【メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線】 組織的な糖尿病対策のあり方 2型糖尿病発症予防のための介入試験J-DOIT1. 医学のあゆみ 220(13): 1260-1263, 2007.
- 7) 坂根直樹, 葛谷英嗣:【21世紀の糖尿病予防対策】諸外国の糖尿病予防対策. Diabetes Frontier 17(2): 234-238, 2006.
- 8) 坂根直樹, 葛谷英嗣:【糖尿病の初期治療】境界型の指導. Diabetes Frontier 17(6): 736-740, 2006.
- 9)小林 正:糖尿病治療ネットワークの形成. Medical Practice, 24(1):102-104, 2007.
- 10) 小林 正:厚生労働省戦略的アウトカム研究 J-DOIT2研究一かかりつけ医の糖尿病受診中断率の抑制に向けて一. 医学のあゆみ 220(11): 922-927, 2007.
- 11) 小林 正:【メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線】 組織的な糖尿病対策のあり方 戦略研究J-DOIT2. 医学のあゆみ 220(13): 1264-1269, 2007.
- 12) 山崎勝也, 小林 正:【糖尿病治療を中断させないために】糖尿病治療中断率の低下を目指す研究 J-DOIT2の枠組みについて. プラクティス 24(2): 199-204, 2007.
- 13) 植木浩二郎, 岡崎由希子, 門脇孝:日本から発信する血管病のEBM J-DOIT3. Vascular Medicine 2(4): 359-364, 2006.
- 14) 植木浩二郎, 門脇孝:J-DOIT3の脂質評価にnon HDL-Cを用いる理由(Q&A). 日本医事新報 4309: 86-87, 2006.
- 15) 門脇孝:各科臨床のトピックス 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT3). 日本医師会雑誌 135(10): 2218-2220, 2007.
- 16) 門脇孝:一般臨床家が知っているのと得する糖尿病トピックスJ-DOIT1,2,3. 診断と治療 95 suppl: 417-422, 2007.
- 17) 門脇孝:<糖尿病治療のエビデンスを日本の臨床に活かす>J-DOIT3 糖尿病予防のための戦略研究. 実験治療 685: 50-54, 2007.
- 18) 岡崎由希子, 植木浩二郎:【メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線】 組織的な糖尿病対策のあり方 J-DOIT3 -大血管合併症抑制のための大規模臨床試験. 医学のあゆみ 220(13): 1270-1274, 2007.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

- 1)坂根直樹:シンポジウム「糖尿病の一次予防研究-JDPPからJ-DOIT1へ」. 第60回国立病院総合医学会, 京都, 2006.9.23.
- 2)葛谷英嗣:シンポジウム「組織的な糖尿病対策の現状」. 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT1. 第41回糖尿病学の進歩, 札幌, 2006.9.30.

- 3) 小林 正：わが国における生活習慣病対策－糖尿病の戦略的な予防研究から－（－問題点を明らかにし、改善のための提案を試みる－）．第60回国立病院総合医学会，京都，2006.9.22-23.
- 4) 小林 正：シンポジウム「組織的な糖尿病対策の現状」 J-DOIT2．第41回糖尿病学の進歩，札幌，2006.9.29-30.
- 5) 小林 正：「血糖コントロールの現実と合併症抑制に向けての戦略」．第33回上越糖尿病内分泌研究会，上越，2006.11.8.
- 6) 小林 正：厚生労働省科学研究費事業「かかりつけ医による2型糖尿病を支援するシステムの有効性に関する研究（J-DOIT2）について」．第2回日本糖尿病対策推進会議総会，東京，2006.11.22.
- 7) 門脇孝：「病態とエビデンスに基づく2型糖尿病の治療戦略」．練馬区医師会学術内科医学会臨床研究会，東京，2006.4.25.
- 8) 門脇孝：「DOIT3とアディポネクチン」．第2回高分子量アディポネクチン研究会，東京，2006.5.12.
- 9) 門脇孝：イブニングセミナー「インスリン抵抗性改善薬の役割と戦略的アウトカム研究～わが国の糖尿病患者の予防改善のために～」．第49回日本糖尿病学会年次学術集会，東京，2006.5.26.
- 10) 門脇孝：ランチョンセミナー「大血管合併症阻止に向けた2型糖尿病の治療戦略－DOIT3と実際のアプローチ」．第49回日本糖尿病学会年次学術集会，東京，2006.5.26.
- 11) 門脇孝：「メタボリックシンドロームの病態と治療へのアプローチ－心血管病の予防戦略－」．第15回Tokyo Bay Heart Forum，浦安，2006.6.30.
- 12) 門脇孝：「病態とエビデンスに基づく2型糖尿病病の治療戦略～大血管症抑制を目指して～」．第5回チアゾリジンフォーラム，東京，2006.8.23.
- 13) 門脇孝：「糖尿病・メタボリックシンドロームの病態と治療戦略」～J-DOIT3の重要性～．Expert Meeting in Kanagawa，横浜，2006.9.27.
- 14) 門脇孝：シンポジウム：組織的な糖尿病対策の現状：「J-DOIT3」．第41回糖尿病学の進歩，北海道，2006.9.29.
- 15) 門脇孝：特別講演「2型糖尿病の分子機構と治療戦略」．第1回四国先端糖尿病研究会，松山，2007.3.17.

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
葛谷英嗣	組織的な糖尿病対策の現状 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT1)	社団法人 日本糖尿病学会	糖尿病学の進歩 第41集	診断と治療社	東京	2007	242-245
小林正	組織的な糖尿病対策の現状. 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT2)	社団法人 日本糖尿病学会	糖尿病学の進歩 第41集	診断と治療社	東京	2007	246-250
門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦	組織的な糖尿病対策の現状. 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT3)	社団法人 日本糖尿病学会	糖尿病学の進歩 第41集	診断と治療社	東京	2007	251-255
小林正	日本糖尿病対策推進会議	河盛隆造, 岩本安彦	糖尿病最新の治療 2007-2009	南江堂	東京	2007	7-12

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
清野裕, 葛谷英嗣, 小林正, 門脇孝	J-DOIT 1 ~ 3 の展望	Diabetes Journal	35(1)	39-49	2007
岡崎研太郎, 葛谷英嗣	メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線】組織的な糖尿病対策のあり方 2型糖尿病発症予防のための介入試験J-DOIT1	医学のあゆみ	220(13)	1260-1263	2007
坂根直樹, 葛谷英嗣	21世紀の糖尿病予防対策】諸外国の糖尿病予防対策	Diabetes Frontier	17(2)	234-238	2006
坂根直樹, 葛谷英嗣	【糖尿病の初期治療】境界型の指導	Diabetes Frontier	17(6)	736-740	2006
小林正	糖尿病治療ネットワークの形成	Medical Practice	24(1)	102-104	2007
小林正	厚生労働省戦略的アウトカム研究 J-DOIT2研究ーかかりつけ医の糖尿病受診中断率の抑制に向けてー	医学のあゆみ	220(11)	922-927	2007
小林正	【メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線】組織的な糖尿病対策のあり方 戦略研究J-DOIT2	医学のあゆみ	220(13)	1264-1269	2007
山崎勝也, 小林正	糖尿病治療を中断させないために】糖尿病治療中断率の低下を目指す研究 J-DOIT2の枠組みについて	プラクティス	24(2)	199-204	2007
植木浩二郎, 岡崎由希子, 門脇孝	日本から発信する血管病のEBM J-DOIT3	Vascular Medicine	2(4)	359-364	2006
植木浩二郎, 門脇孝	J-DOIT3の脂質評価にnon HDL-Cを用いる理由 (Q&A)	日本医事新報	4309	86-87	2006

門脇孝	各科臨床のトピックス 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT3)	日本医師会雑誌	135(10)	2218-2220	2007
門脇孝	一般臨床家が知っていると思える糖尿病トピックス J-DOIT1, 2, 3	診断と治療	95 Suppl	417-422	2007
門脇孝	<糖尿病治療のエビデンスを日本の臨床に活かす>J-DOIT3糖尿病予防のための戦略研究	実験治療6	685	50-54	2007
岡崎由希子, 植木浩二郎	メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線】組織的な糖尿病対策のあり方 J-DOIT3 -大血管合併症抑制のための大規模臨床試験	医学のあゆみ	220(13)	1270-1274	2007

III. 參考資料

組織的な糖尿病対策の現状

シンポジウム⑤

3 糖尿病予防のための戦略研究
(J-DOIT 1)

葛谷英嗣

独立行政法人国立病院機構京都医療センター

はじめに

近年、生活様式の変化や人口の高齢化とともに、わが国においても糖尿病患者の増加が著しい。糖尿病やその合併症は国民の健康と社会活動に重大な支障を及ぼし、医療費の増大の原因ともなっている。しかし糖尿病がかくも注目されるようになったのはそんなに古いことではない。

厚生労働省（当時の厚生省）はわが国の糖尿病の実態を明らかにし、その成果を厚生行政に反映させ、もって糖尿病に基づく国民の不幸を克服することを目的に、1989年を初年度とし「糖尿病調査研究事業」（統括班長：小坂樹徳）を発足させた。この事業によりWHO方式を用いた糖尿病の有病率調査がはじめて全国各地で実施された。WHO方式とは尿糖による一次スクリーニングをやめ、最初からブドウ糖負荷試験を行うもので、有病率を世界の国々で比較するための標準的な方法となっている。こうして行われた調査から、40歳以上の成人における糖尿病有病率は平均9.4%（男性10.0%、女性6.0%）、耐糖能異常IGT（impaired glucose tolerance）は22.8%にも達することがわかった¹⁾。想像していた以上に大きな数であり、1991年当時の新聞にも大きく取り上げられた。「糖尿病調査研究事業」は、1999年まで続いたが、この事業によってわが国の糖尿病の実態が明らかにな

り、糖尿病は医療政策上においても極めて重要な疾患として位置付けられるに至った。

医療費の増大と生活習慣病対策

生活習慣の欧米化と高齢化社会の進展により、生活習慣病対策はますます重要となってきた。国民医療費は国民所得を上回る伸びを示し、1985年度には16.0兆円（国民所得に対する割合が6.1%）であったものが、2003年度には31.5兆円（同8.6%）にも達している。特に老人医療費の伸びが著しい。さらに表1からもわかるように、2003年度に生活習慣病に投入された医療費は10.2兆円で、これは全医療費の約30%に相当する。その中で糖尿病関係の医療費（合併症を含む）は1.9兆円を占める。このままいけば国民医療費は2025年には56兆円に

表1. 生活習慣病の医療費（2003年）

国民医療費 31.5兆円		
糖尿病(含 合併症)	1.9兆円	生活習慣病 10.2兆円(約30%)
脳血管疾患	2.0	
虚血性心疾患	0.8	
高血圧性疾患	2.8	
悪性新生物	2.8	
その他	21.3	

ものぼるといわれている。

医療費の削減のため、厚生労働省は糖尿病を始めとする生活習慣病対策を特に重視してきた。予防可能な部分に力をいれることで患者を減らし医療費の伸びを抑制しようとする考えである。2008年度に発足する保険者への特定健診・特定保健指導の義務化は医療制度改革に盛られた医療費適正化の中長期的対策の柱となっている。これはメタボリックシンドロームの概念を導入して、糖尿病・高血圧症・高脂血症の予防に着目した健診および保健指導で、脳卒中や心疾患、糖尿病合併症の発症を予防し、さらには生活機能の低下、要介護状態の予防を目指すものである。すでに医療機関・健診施設が実務に使用するための「標準的な健診・保健指導プログラム」(暫定版)が作成されており、2006年度中に確定版ができる予定である。

糖尿病予防戦略研究： 2型糖尿病発症予防のための介入試験

こうした厚生労働省の取り組みのなかで、2005年には、健康フロンティア戦略が走りだした。国民の健康寿命を伸ばすことを目標に、重要性の高い施策推進とそれらを支える科学技術の振興を図ることを目的として10か年計画で進められる。そのなかに創設された戦略研究は政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床介入研究であり、厚生労働省が、具体的な政策目標を定めた上で、成果指標と研究計画の骨子を定め行う研究である。まずは高優先順位課題である「糖尿病対策」と「うつ病関連自殺予防対策」が戦略研究として取り上げられることとなった。糖尿病予防のための戦略研究には3つの課題(表2)があるが、そのなかで課題1は2型糖尿病発症予防のための

介入試験である。

2型糖尿病の発症予防(一次予防)研究としては、米国(DPP)²⁾やフィンランド(DPS)³⁾で行われたものがよく知られている。これらの研究により、肥満した耐糖能異常者を対象に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。いずれもかなり濃厚な生活習慣の介入が行われており、特にDPPでは対象者にマンツーマンでライフスタイルコーチがついていた。わが国でも小坂ら⁴⁾は、病院ベースで生活習慣の指導が同様の効果をもたらすことを報告しており、筆者らは健診で発見された耐糖能異常者を対象に、地域・職域の保健師による食事と運動に関する指導が糖尿病発症抑制に有効であることを示した(JDPP)⁵⁾。これらはいずれも耐糖能異常者(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となっている。しかし、これをさらにすすめて、研究レベルから国の健康政策として実施していくとなると話は簡単でない。なにしろハイリスク者は多いので、どのような方法が実施可能で、どの程度をすれば、どの程度効果が期待できるのかについては十分なエビデンスがない。

今回の糖尿病予防のための戦略研究課題1「2型糖尿病発症予防のための介入試験」はこの点を明らかにすることが目的となる。本課題について厚生労働省から、あらかじめ成果目標と研

表2. 糖尿病予防のための戦略研究
(厚生労働科学研究費補助金)

課題1	2型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT 1)
課題2	2型糖尿病患者の治療中断率改善のための介入試験 (J-DOIT 2)
課題3	2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験 (J-DOIT 3)

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial