

究計画の骨子が提示されており (表 3), これに沿って課題 1 の実施計画を現在作成しつつある。

作成するにあたって, 考慮すべき点として, いくつかのことがあげられる。まず, 今までになく大型研究であるということである。4,500 名の対象者をどのように集めるか。これまでの研究のようにブドウ糖負荷試験を行い, そのなかから耐糖能異常者 (IGT) をリクルートすることはほとんど不可能に近い。図 1 は JDPP で用いた対象者のリクルート法⁶⁾であるが, 健診受診者から, 空腹時血糖値, 随時血糖値, HbA_{1c} で一次スクリーニングをし, その上で, 研究参加の同意が得られた 1276 名にブドウ糖負荷試験を行った。最終的に 304 名 (23.8%) が実際に介入研究に参加した。この割合でいくと 4,500 名の IGT を確保するには 2 万名近い人にブドウ糖負荷試験を行う必要がある。

IGT に代わるものとして考えられるのが, impaired fasting glucose (IFG) である。これなら空腹時の採血ですむが, 糖尿病患者を完全に除外できない。また, かなりの割合で 2 時間値のみが高い IGT を見落としてしまうことになる。たとえば伊藤⁷⁾は長期にわたって観察しえた健診受診者で, ブドウ糖負荷試験の経年観察中に糖尿病を発症した群について, 空腹時血糖

値と 2 時間値の推移をみている。それによると, 発症 1 年前までは空腹時血糖値の動きは軽微でほぼ正常範囲にとどまっていた。一方, 2 時間値は 11 年前から明らかに高値となり, 9 年前から 50%以上が IGT の範疇に入り, その後次第に IGT の比率が増して発症していたと述べている。

HbA_{1c} の値はブドウ糖負荷試験で正常型, 境界型, 糖尿病型との間でオーバーラップが大きくなり, 個々の症例の糖尿病診断に用いることはできない。しかし, 厚生労働省によって行われた糖尿病有病率全国調査では HbA_{1c} が測定されているように, 疫学調査で集団の糖尿病有病率を推定する参考値とはなる。結局, 本研究では, 空腹時血糖値を糖尿病の診断に用いて, それに副次評価項目として HbA_{1c}, メタボリックシンドロームの有所見率の変化などを加えて総合的にみていくこととなる。

介入方法は IT 等を用いた生活習慣変容支援サービスということで非対面式介入となる。このほうが対面式介入より働き盛りの中壮年には参加しやすい。保健指導関連サービス会社へ外部委託をして, 電話を中心とした支援サービスを考えている。いずれにせよ, 政策として広く実施可能であり, しかも低コストであることが要件となる。

表 3. 糖尿病予防のための戦略研究 課題 1 (J-DOIT 1)

◇成果目標：
耐糖能異常から糖尿病型への移行率を半減

◇研究計画の骨子：
地域・職域健診要指導者で 30~64 歳の耐糖能異常 4,500 名を対象。参加地域・職域を「予防支援群」と「従来指導群」に割付け, 「予防支援群」に提供される IT 等を用いた「生活習慣変容支援サービス」が, 耐糖能異常からの 2 型糖尿病発症を予防する効果を検証する。

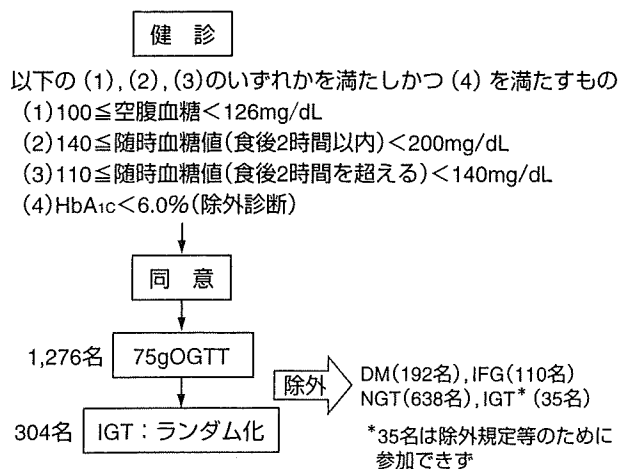


図 1. 対象者のリクルート (JDPP)

2008年度よりはじまる保険者への特定健診と特定保健指導への義務化に応じて標準的な健診・保健指導プログラムが、現在策定されつつあるが、2型糖尿病発症予防のための介入試験はそれに沿ったものである必要がある。保健指導の有効性（特に非対面式）、保健指導が有効なセグメント、費用便益など、特定健診と特定保健指導にエビデンスを提供できるものであってほしい。

最近ではテレビなど各種健康情報が氾濫している状態である。国民の健康に対する関心は決して低くはない。しかし、一方では、「健康日本21」の認知状況についての2003年度の国民健康・栄養調査報告によると、「内容を知っている」と答えた者の割合はいずれの年齢層においても5%以下であったという現実もある。糖尿病の予防戦略研究のような大型の研究を国の健康事業としてすすめていくにあたっては、その重要性や意義について国民に広く情報提供し、理解を深めていくことが成功の鍵となるのではないかと考える。

文献

1. 赤澤好温：糖尿病の疫学に関する研究。平成6年度糖尿病調査研究報告書 厚生省、3-9, 2001.
2. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or merformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002.
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001.
4. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT Males. *Diabetes Res Clin Pract* 67:152-162, 2005.
5. 葛谷英嗣, 坂根直樹, 佐藤寿一：日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program) の経過報告. *Diabetes Journal* 33(4) ; 127-129, 2005.
6. Gomyo M, Sakane N, Kamae I, Sato S, Suzuki K, Tominaga M, Kawazusu S, Yoshinaga H, Tsushita K, Sato J, Sato Y, Tsujii S, Yoshida T, Seino Y, Usui T, Nanjo K, Hirata M, Kotani K, Hososako A, Kiyohara Y, Kuzuya H. Effects of sex, age and BMI on screening tests for impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 64:129-136, 2004.
7. 伊藤千賀子：耐糖能異常（境界型）の自然史. *日本臨牀* 54 ; 2624-2627, 1996.

組織的な糖尿病対策の現状

シンポジウム⑤

4 糖尿病予防のための戦略研究
(J-DOIT 2)

小林 正

富山大学付属病院

はじめに

厚生労働省戦略研究の第2課題である「かかりつけ医を対象とした糖尿病患者の受診中断率の抑制に関する研究」は、かかりつけ医を対象とした大規模研究であり、また患者介入による受診中断率抑制を目指した新しい研究である。ここにこの研究の概略と、その意義を概説する。

日本における糖尿病対策と戦略研究

厚生労働省の戦略研究として、課題2のこの研究は現在医療機関への受診率が50%であり¹⁾、これらの患者から合併症が発症するものと考えられ、受診中断率を半減することがこの研究の目標とするところである。さらにこれらの糖尿病患者は表1にあるように糖尿病専門医にも一部受診しているが、3,500人の専門医では十分でなく、一般内科医、かかりつけ医が約80%の糖尿病患者を診療している。さらに、糖尿病の医療費は増加率が他の疾患に比較して高く(図1)、とくに糖尿病腎症の血液透析を要する患者には多くの費用を要し、合併症の抑制のための生活習慣の改善、血糖コントロール、治療の継続などが重要であり、このための施策が必要である。政府は平成25年までに2兆円の削減を計画し、

このため種々の対策が考えられている。その中の一つの施策がこの戦略研究であり、患者治療における有効性を上げることが狙いである。厚生労働省が現在まで進めている「健康日本21」では、肥満の予防、運動では1日の歩数の増加など目的にそって、啓発に努めてきたが、表2に示すように目的よりもはるかに劣った値を示している²⁾。すなわち、国民の生活習慣の改善、行動変容は単なる呼びかけでは実現できないことが明らかである。一方、糖尿病の治療の現実には全国の専門医によるデータの解析であるJDDMの結果は、平均のHbA_{1c}が7%であり、6.5%以下を示す患者は34%程度である³⁾。さらに表3に示すように血圧、コレステロールなどを含む成績では米国の結果よりも優れているが、

表1. 日米の糖尿病診療にかかわるマンパワーの比較
(CDE：糖尿病療養指導士)

	米国	日本
糖尿病患者：	1,380万人	740万人
糖尿病予算：	15兆円(\$14million)	2兆円
CDE：	1万5千人	1万5千人
平均HbA _{1c} ：	7.8%	7.2%
診療目標達成度*：	7%	13%
専門医：	4,000人?	3,300人

*診療目標達成度は表3よりHbA_{1c}と血圧、血中コレステロールの目標達成度を表す。

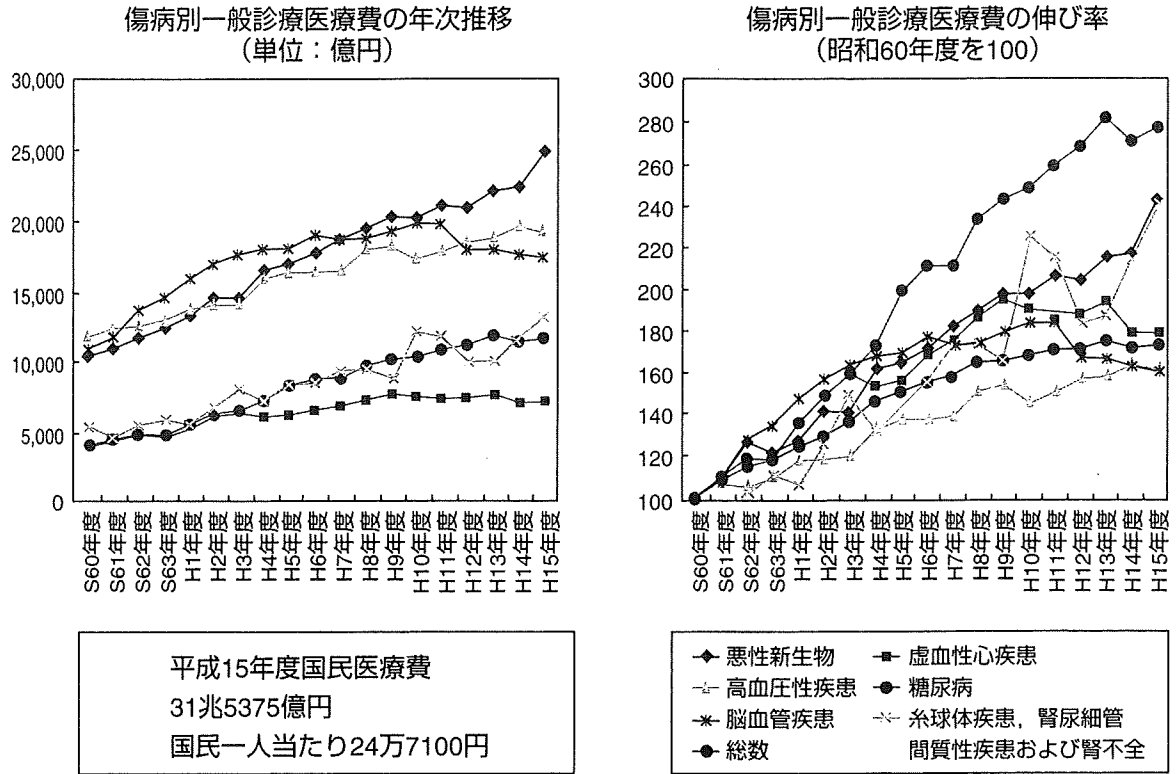


図 1. 生活習慣病医療費の状況

表 2. 健康日本 21 の目標と直近の実績値 (主な項目)

		適正時の現状値	目標値	直近実績値
適正体重を維持している人の増加				
目 標	20歳代女性のやせすぎ	23.3%	15%以下	26.9%
	20~60歳代男性肥満	24.3%	15%以下	29.4%
	40~60歳代女性肥満	25.2%	20%以下	26.4%
朝食を欠食する人の減少				
	男性 (30歳代)	20.5%	15%以下	
日常生活における歩数の増加				
目 標	男性	8,202歩	9,200歩以上	7,676歩
	女性	7,282歩	8,300歩以上	7,084歩
	男性 (70歳以上)	5,436歩	6,700歩以上	4,787歩
	女性 (70歳以上)	4,604歩	5,900歩以上	4,328歩
多量に飲酒する人の減少				
目 標	多量飲酒者の割合			
	男性	4.1%	3.2%以下	7.1%
高脂血症の減少				
目 標	高脂血症者の割合			
	男性	10.5%	5.2%以下	11.5%
	同 女性	17.4%	8.7%以下	18.2%



表 3. 日米における血糖・血圧・血脂のコントロール比較

	NHANES III (1988-1994)	NHANES (1999-2000)	JDDM
A _{1c} が<7%に 到達した患者	44%	37%	50%
血圧が<130/80mmHgに 到達した患者	29%	36%	57%
コレステロールが ≤200mg/dLに達した患者	34%	48%	53%
A _{1c} <7%, BP<130/80, Chol. <200mg/dLを 全て満足した患者	5%	7%	13%

学会の目標レベルまではまだ程遠い現実がある。2004年から厚生労働省と日本糖尿病学会の間で種々検討され、糖尿病対策には医師会との協力で糖尿病対策推進会議を設立し、糖尿病患者の80%を治療しているかかりつけ医が中心となって、図2のような対策に取り組むことになった。また糖尿病患者の一次予防、受診中断抑制、合併症抑制などに対する戦略研究の必要性も論じられ、実現した。

J-DOIT2 とは

糖尿病の半数の患者は治療中断をし、実際糖尿病治療を受けずにいる。さらに、治療を受けていても、血糖コントロールなど治療が十分でなく合併症が発症してしまう。このような現実を改善するためには、治療の継続の重要性や生活習慣の改善などの患者指導の充実や糖尿病治療ガイドラインに則った適切な治療が必要である。このような目的のため厚生労働省戦略研究「2型糖尿病患者の治療中断率改善のための介入試験」(DOIT2)が始められた。この研究ではか

かりつけ医を対象とし、アウトカム(達成指標)として受診中断率の低下、糖尿病診療目標の実施率・達成率、HbA_{1c}や血圧・脂質などの患者アウトカムを中心とし、これらの達成、すなわち介入による改善がみられるのか、あるいはどのような医療システム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることが重要である。

この研究は人口20万人以上の地区での医師会単位で、糖尿病専門医や眼科医とかかりつけ医の連携が確立していること、またかかりつけ医は20名以上の2型糖尿病を登録できることが必要で、およそ30名のかかりつけ医による介入試験であり、研究の成功には医師会での地域連携など医師会でのまとまりと研究に対する意欲が重要な鍵となる。平成18年9月から研究の実効性やサンプルサイズの妥当性の検証のためパイロット研究の患者登録が始められ、図3に示すように、2地区医師会が診療支援群、他の2地区医師会が通常診療群であり、すでに患者登録が平成18年9月1日から始まっている。9地区の医師会から、4地区の医師会が選ばれ、診療支援群の医師会として、東京都の足立区医師会と千葉県君津・木更津医師会、通常診療群として大阪府の和泉市医師会と富山県の礪波・南礪波・射水医師会が現在研究を行っている。診療支援としての介入としては、①万歩計、体組成計を貸与し、介入・非介入群とも、webにて成績を2週間ごとに伝える。②オペレーターが医師(かかりつけ医)の指示により主として電話により、食事・運動などの指導を行い、患者の行動変容を促し、生活習慣の改善をもたらす。また、受診日のリマインドを行い、受診を促進し、中断を抑制する。③診療支援群ではオペレーターによる指導の結果や、種々のかかりつけ医の診療行為の目標の達成度をかかりつけ医にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する

(図 4).

さらに、診療達成目標を設定し、かかりつけ医がどの程度この目標を達成できるかを IT にてデータを収集し、その結果をかかりつけ医にフィードバックする。診療達成目標は 13 項目パイロット研究では設定したが、その中には、「年に 1 回眼科に紹介受診すべきである」「糖尿病罹病歴 5 年以上で顕性蛋白尿がない場合尿中微量アルブミンの測定を半年に 1 回行うべきである」などがある。このように診療目標の達成度のデータをフィードバックすることにより、合併症発症の抑制が期待できる。

J-DOIT2 から期待できる効果としては、「①受療中断抑制や良好な血糖コントロールに導く患

者行動変容をもたらす患者教育のあり方への根拠を提示し、それに基づく対策がとれる。②地域における専門医との連携のあり方と研究後の連携の継続が期待できる。③かかりつけ医の研究を通じての、医療の質の向上が期待でき、合併症の抑制に期待できる。④地域挙げての糖尿病に対する啓発運動とムードの高揚が期待できる」などがあげられる。さらには図 5 地域でのネットワーク形成は、療養指導士の組織化や有効利用やかかりつけ医の医療の質の向上により、地域の患者の受診中断率の抑制や合併症の抑制を招き、地域医療の向上に貢献するものと考えられる。

一方、これまでの研究から、かかりつけ医に

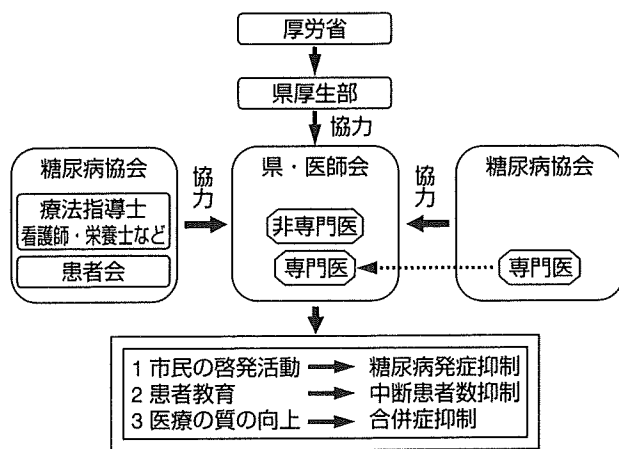


図 2. 糖尿病対策推進会議による地域における糖尿病対策

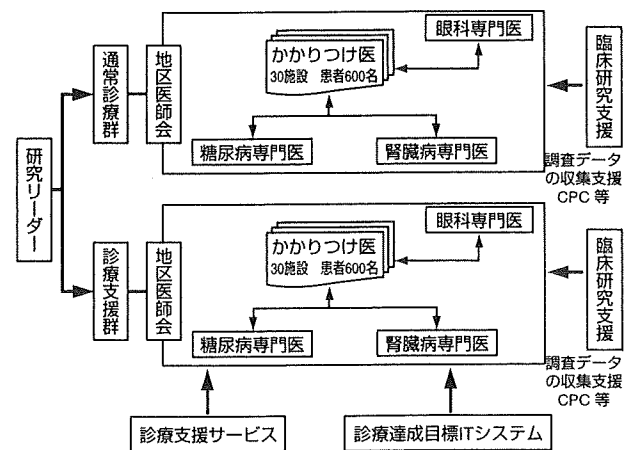


図 3. J-DOIT2 における研究組織の概要

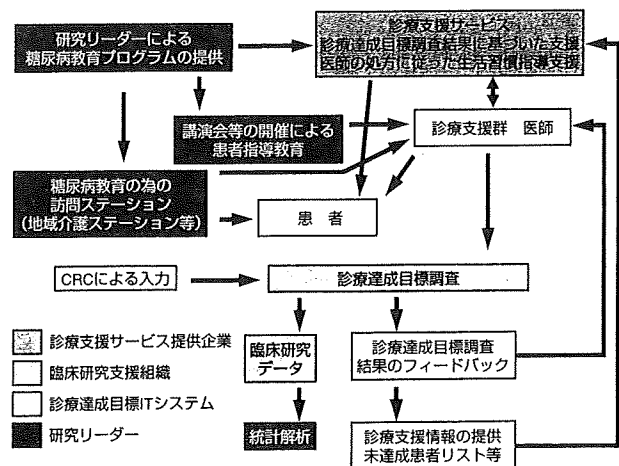


図 4. J-DOIT2 における診療支援群での支援内容

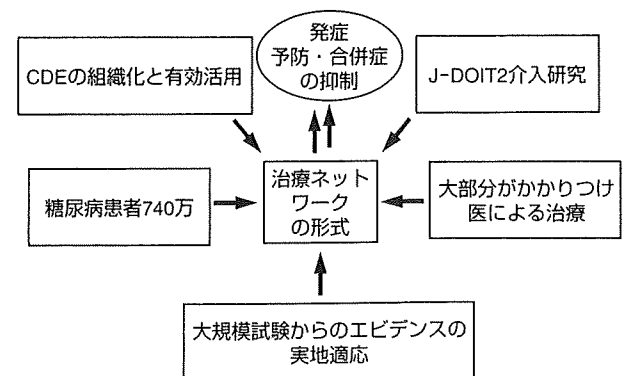


図 5. 日本の糖尿病治療の現状と地域でのネットワーク

なるべく負担をかけないように、実務の簡素化が必要であり、また現在の外来患者の平均年齢がJDDM研究会の場合 64 歳程度であり、さらには今回のパイロット研究の現場のかかりつけ医の意見などから登録する患者の年齢を 20 ~ 65 歳の上限を 65 歳から 70 歳に上げる必要があるのかなど検討が必要となった。

患者の行動変容を来たすような働きかけはこれまでの「健康日本 21」の成績からも簡単に解決できるもので無く、受診中断抑制の働きかけの方策を含めこの研究の結果は重要であり、また興味のあるところである。図 6 に DOIT2 研究のターゲットとなるところが、中断抑制と診療目標の達成にあり、これらの改善から合併症発症が抑制されることが期待される。この研究は 1 年のパイロット研究の種々の解析の後、研究内容など必要があれば修正し、さらに 30 地区の医師会による本研究を 1 年後に行うことになっている。

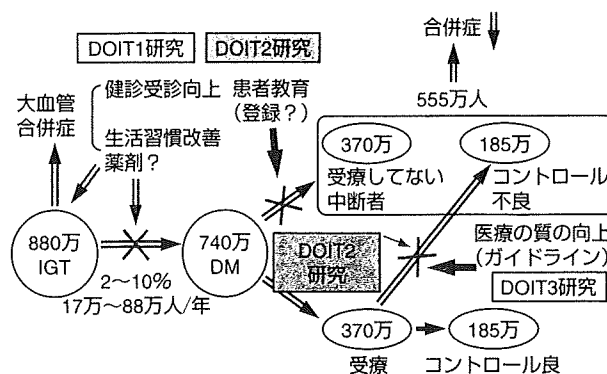


図 6. 糖尿病発症から合併症進展に対する対策：戦略研究の標的部位

文献

1. 厚生労働省平成 15 年度調査.
2. 厚生労働省平成 16 年度調査.
3. M Kobayashi, K Yamazaki, K Hirao, M Oishi, A Kanatsuka, M Yamauchi, H Takagi, K Kawai, and Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group.: The Status of Diabetes Control and Antidiabetic Drug Therapy in Japan - A cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1)- Diabetes Res Clin Practice 73;198-204, 2006.

組織的な糖尿病対策の現状

シンポジウム⑤

5 糖尿病予防のための戦略研究
(J-DOIT 3)門脇 孝*¹, 植木浩二郎*¹, 野田光彦*²

* 1 東京大学医学系研究科糖尿病・代謝内科

* 2 国立国際医療センター内分泌代謝科・臨床検査部

はじめに

2型糖尿病患者数が増加の一途をたどるわが国では、今まさに、国をあげた糖尿病の予防・治療への取り組みが行なわれようとしている。

その一翼を担うのが、平成 17 年度よりスタートした戦略的な大規模臨床試験「Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)」^{1,2)} である。本研究は糖尿病治療の課題を検討するための 3 つの研究 (J-DOIT1, J-DOIT2, J-DOIT3) からなるが、本稿では筆者が研究リーダーを務める J-DOIT3³⁾ を中心に解説する。

わが国の糖尿病治療の実態と J-DOIT の実施

平成 14 年度の厚生労働省の実態調査によると、わが国の糖尿病患者数は 740 万人、予備群は 880 万人で、この 50 年で 31.5 倍に増加している。糖尿病腎症による透析導入は毎年 14,000 件を超えている。さらに、糖尿病患者 1,000 人・年当たりの心血管イベント（脳卒中・虚血性心疾患）数は 16.7 と欧米並みとなっている。このように、糖尿病とその合併症をめぐる事態はますます深刻化している。

受診状況も決して芳しいとはいえない。糖尿

病患者の半数以上が未受診あるいは治療を中断してしまうとされ、また受療者でも 2/3 以上が、日本糖尿病学会の定めた HbA_{1c} の基準（6.5% 未満）を達成できていない、との報告もある。

糖尿病における一次予防、合併症の抑制については大規模臨床研究の結果に基づいた一定のエビデンスがあるが、これらの大部分は欧米発のエビデンスであり、わが国発のエビデンスはきわめて乏しい。

J-DOIT の実施は、糖尿病患者数の増加と治療の不徹底の現状及び対策のうえでのエビデンス不足といった状況をふまえて、糖尿病予防・治療の両面で新たなエビデンスを構築しようとするものである。

糖尿病治療のポイントをおさえた
目標の設定

J-DOIT は、3 つの戦略研究で構成される。第 1 に予備群から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病発症率を 50% 抑制すること (J-DOIT1)、第 2 に糖尿病の治療中断率を 50% 減らすこと (J-DOIT2)、第 3 に治療目標を確実に達成し、糖尿病合併症の発症を 30% 抑制すること (J-DOIT3) である。

筆者がリーダーを務める J-DOIT3 では、上述

の戦略目標を基盤に、診療実態に即したプロトコールとした(表1)。対象は、HbA_{1c} 7.0%以上であって、高血圧、脂質代謝異常のうちの少なくとも1つを合併する40～69歳の2型糖尿病患者で、これは日常診療における糖尿病合併症、特に心血管イベントのハイリスク群に該当する。一次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中とし、二次エンドポイントは糖尿病腎症、大血管合併症〔冠動脈バイパス術(CABG)・経皮的冠動脈再建術(PCI)・下肢切断〕、糖尿病網膜症とした。

大規模臨床試験では通常、介入の対象とする心血管イベントの危険因子を一つに絞ることが多いが、実際の糖尿病治療では複数の危険因子をコントロールすることから、本研究では、血糖値、血圧、脂質の主要3項目に介入することとした。このように3項目に介入した糖尿病研究は、今のところ2003年に発表されたSteno-2

study⁴⁾以外にはない。

従来治療群の治療目標は、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿ったものとした。強化療法群は、過去の国内外のエビデンスを参考に、より積極的な生活習慣への介入とより厳格な危険因子コントロールの到達目標を定めた。

強化療法群の治療目標を達成するための薬剤選択

治療目標を確実に達成するためには、薬物療法が不可欠である。そのため、薬剤の選択にあたっては一次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中について明確なエビデンスが出ていることを条件とした(図1、図2)。

血糖値コントロール HbA_{1c} 5.8%未滿と高い目標を目指し、2005年秋に発表されたPROactive

表1. 厚生労働科学研究費補助金 戦略研究「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3

(Clinical trials.gov Identifier: NCT00300976)

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45～69歳) HbA _{1c} ≥ 6.5% (n=3,000 初発予防70%, 再発予防30%)
1次エンドポイント	死亡、心筋梗塞または脳卒中(3年で30%の減少が目標)
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪、CABG、PCIまたは下肢切断、網膜症の発症・増悪
試験実施期間	登録期間1年、追跡期間は登録終了後3年

(平成18年12月15日改訂)

治療目標	強化療法群(n=1,500)	従来治療群(n=1,500)
血糖	HbA _{1c} < 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL (*LDL-C < 70mg/dL) *冠動脈疾患の既往 (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120mg/dL (*LDL-C < 100mg/dL) *冠動脈疾患の既往

(PROspective pioglitAzon Clinical Trial In macro Vascular Events) study³⁾ で使われた pioglitazone (チアゾリジン誘導体 (TZD)) をベースとする。最近わが国の2型糖尿病では、心血管イベント発症の主な危険要因が、肥満・内臓脂肪蓄積を

原因とするインスリン抵抗性およびアディポネクチンの低下であることから、チアゾリジン誘導体の使用が望ましい。それをふまえ、BMI 25 以上はチアゾリジン誘導体 (ビグアナイド薬)、BMI 22 ~ 25 はチアゾリジン誘導体 (ビグアナイド

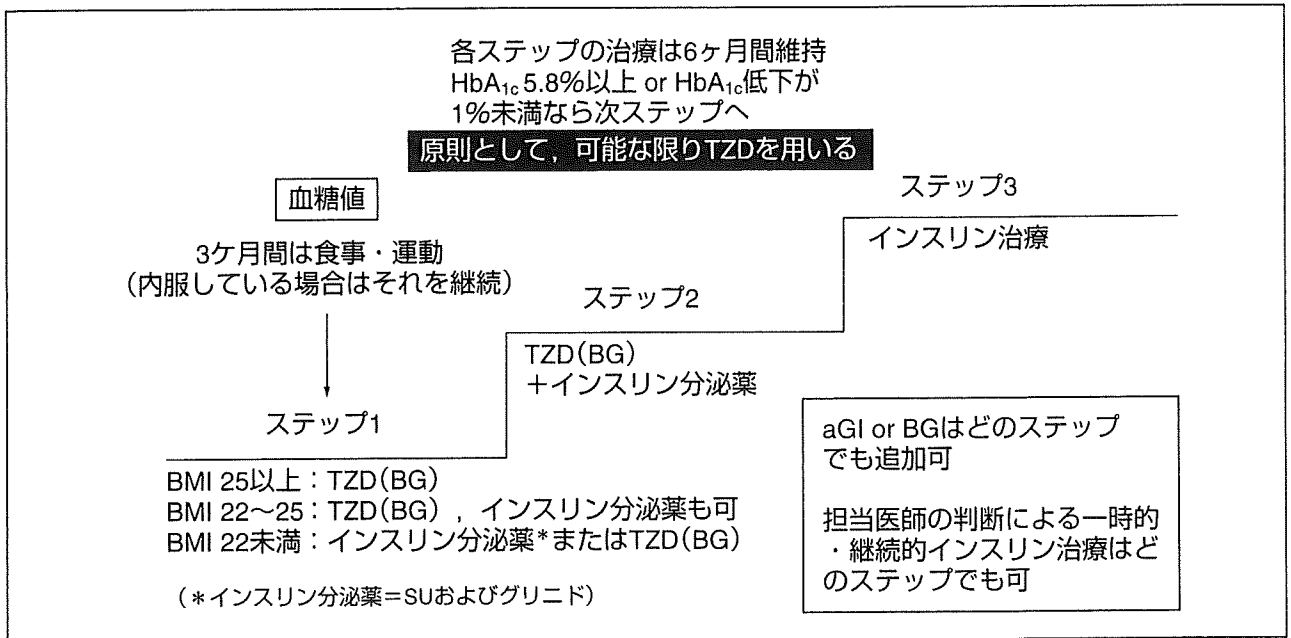


図 1. 強化療法群の治療概要—血糖値

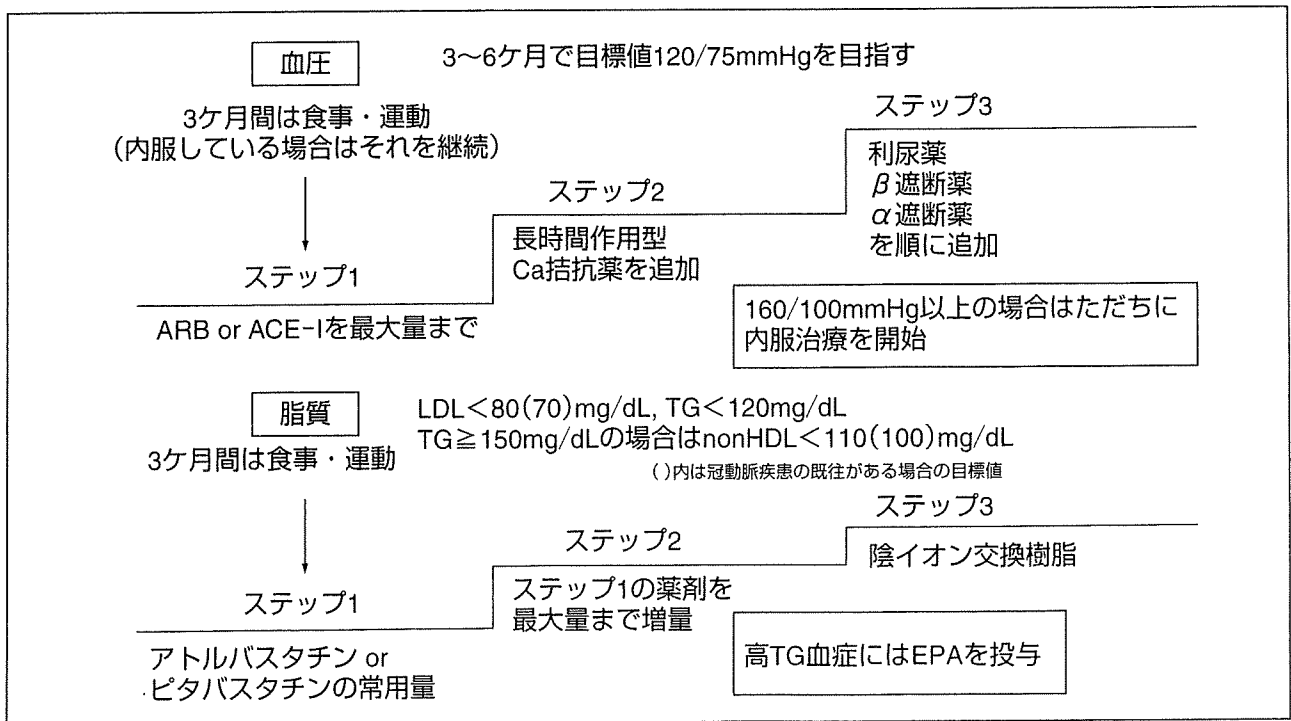


図 2. 強化療法群の治療概要—血圧, 脂質

薬), ナテグリニドやSU薬などのインスリン分泌薬も可, BMI 22未満はインスリン分泌薬あるいはチアゾリジン誘導体(ビグアナイド薬)と, 肥満度に応じて投与薬剤を区分した。さらに, 目標達成までの期間を設け, 期限までにクリアできなかった場合には, ステップ2: 経口血糖降下薬併用, ステップ3: インスリン併用と, 治療方法を強化することとした(図1)。

血圧コントロールは, 3~6カ月で目標値120/75mmHgを目指し, ステップ1ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB), あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)を最大量まで使用する。これは, ARBあるいはACEIの臓器保護効果を狙ったものである。また, ARBあるいはACEIには糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善効果が期待されることも含めて, 選択された。

糖尿病患者で高血圧を合併(図2)した場合には, 1剤だけでは120/75mmHgを達成できないことが多い。そこで, ステップ2では長時間作用型Ca拮抗薬を併用することとし, さらに, ステップ3でその他の降圧薬を併用することとした。

脂質コントロールではLDL-コレステロール80mg/dL未満を中心的な目標に, ステップ1でアトルバスタチンかピタバスタチンの常用量を, ステップ2で最大量を投与するプロトコルとした。さらに, ステップ3でわが国ではすでにプラバスタチンによる比較的軽度のコレステロール低下により, 心血管イベントを抑制するというエビデンス⁶⁾が得られているが, CARDS(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)⁷⁾など欧米のエビデンスによれば, コレステロール(LDL-C)をさらに低下させると, 心血管イベントはさらに抑制されるという成績が出されており, 本研究では強力なコレステロール低下療法を行なう(図2)。

生活習慣への介入を いかに成功させるか

糖尿病治療の基本は生活習慣の改善, すなわち食事療法と運動療法である。本研究でも生活習慣への介入を重視し, 自己管理を促す手段として, 患者全員に運動の強度や頻度, 時間などの身体活動量を測定する加速度計と自動血圧計を貸与することとした。

強化療法群には, 日本の食事記録や身体活動記録に基づくオーダーメイドの生活習慣介入が行なわれる。さらに, 強化療法群には血糖自己測定器も貸与して, 日々の血糖検査結果のフィードバックをはかった。生活習慣指導に際しては, 専用のコアカリキュラムを用意した(表2)。専属のクリニカル・リサーチ・コーディネーター(CRC)が, 仔細かつ具体的な指導を行なうことで, さらなる啓発を促したいと考えている。

日本の大規模臨床試験システムの 構築に向けて

J-DOIT3は, これからの糖尿病治療のあるべき形を探る研究である。生活習慣, 血糖値, 血

表2. 強化療法群の治療概要—自己管理

1. マニュアルに基づいた強力な栄養指導
 - 食事摂取記録
2. マニュアルに基づいた強力な運動療法指導
 - 身体活動記録
 - (加速度計によるエネルギー消費・歩数の記録)
3. 全治療期間における血糖自己測定の実施と治療へのフィードバック
4. 全治療期間における家庭血圧測定と治療へのフィードバック
5. 禁煙プログラムに基づいた強力な禁煙指導

表 3. Steno-2 と J-DOIT3

	Steno-2 (NEJM 2003)	DOIT3
対 象	微量アルブミン尿を伴う2型糖尿病 (40~65歳) HbA _{1c} =8.4~8.8% 強化治療群：従来治療群=80：80	高血圧または脂質代謝異常のある 2型糖尿病(45~70歳) HbA _{1c} ≥7.0% 強化治療群：従来治療群=1,500：1,500 (一次予防70%, 二次予防30%)
血糖コントロール	登録時 終了時 強化治療群：8.4 → 7.9% 従来治療群：8.8 → 9.0%	強化治療群：<5.8%(TZDベース) 従来治療群：<6.5%
血圧コントロール	強化治療群：146/85→132/73 mmHg 従来治療群：149/86→146/78 mmHg	≥140/90→ 強化治療群：<120/75 mmHg(ARB/ACEIベース) 従来治療群：<130/80 mmHg
脂質コントロール	LDLC 登録時 終了時 強化治療群：129→82 mg/dL 従来治療群：133→120 mg/dL	LDLC≥120→ 強化治療群：<80 mg/dL(ストロングスタチンベース) 従来治療群：<120 mg/dL
心血管イベントの減少	心血管イベント53%減少(7.8年)	目標：死亡，心筋梗塞または脳卒中の 30%の減少(3年)

圧，脂質の改善に向け，従来の治療でよいのか，より厳しい目標を設定し，エビデンスを有する薬剤で治療を行うべきかを図る本研究の結果は，日常診療においても合併症の予防に有用な治療指針となるであろう。Steno-2 study は，全症例数が160という比較的小規模の研究であり，内容から見ても強化療法群でも平均でHbA_{1c} 7.9%と不十分なものであった(表3)。J-DOIT3が目指すエビデンスは国際的にも得られていない画期的なものである。

わが国には，こうした大規模かつクオリティーの高い臨床研究の成功例がきわめて少ない。J-DOIT3の実施に際しては，現在まで全国より85施設が参加し，症例登録が進行中である。糖尿病治療・予防の進歩に大きく寄与するということはいうまでもないが，同時に，本研究がわが国の大規模臨床試験のモデルケースになり，臨床試験の基盤整備や人材養成が大きく進むことを期待したい。

文献

1. <http://www.pimrc.or.jp/>
2. Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nature Medicine* 12;73-74, 2006.
3. <http://www.jdoit3.jp/>
4. Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N.Engl J Med* 3;348-393, 2003.
5. Dormandy JA, et al; PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366(9493): 1279-1289, 2005.
6. Nakamura H, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368(9542);1155-63, 2006.
7. Colhoun HM et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9435);685-96, 2004.

の関連, さらにオスモチン類似物質の抽出や構造解析によるアディポネクチン受容体作動薬の開発などが期待される。

● 文 献 ●

- 1) Dormandy JA et al : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet* **366** : 1279-1289, 2005
- 2) Mori Y et al : Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p. *Diabetes* **51** : 1247-1255, 2002
- 3) Arita Y et al : Paradoxical decrease of an adipose-specific : protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* **257** : 79-83, 1999
- 4) Hotta K et al : Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20** : 1595-1599, 2000
- 5) Hara K et al : Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* **51** : 536-540, 2002
- 6) Kubota N et al : Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* **277** : 25863-25866, 2002
- 7) Maeda N et al : Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* **8** : 731-737, 2002
- 8) Spranger J et al : Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* **361** : 226-228, 2003
- 9) Lindsay RS et al : Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* **360** : 57-58, 2002
- 10) Pischon T et al : Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* **291** : 1730-1737, 2004
- 11) Klein S et al : Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* **350** : 2549-2557, 2004
- 12) Waki H et al : Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* **278** : 40352-40363, 2003
- 13) Pajvani UB et al : Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* **279** : 12152-12162, 2004
- 14) Yamauchi T et al : Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* **423** : 762-769, 2003
- 15) Narasimhan ML et al : Osmotin is a homolog of mammalian adiponectin and controls apoptosis in yeast through a homolog of mammalian adiponectin receptor. *Mol Cell* **17** : 171-180, 2005

2 日本糖尿病対策推進会議

小林 正

「健康日本 21」は厚生労働省が生活習慣病を対象として、ライフスタイルの改善を提唱し取り組んできたが、実際の行動変容が明確に出ていないことがわかった。たとえば、肥満人口の抑制、1日歩数の増加などの目標値と比べると、はるかに劣る最近の実測値を得ている(表1)。また、厚生労働省の調査では糖尿病患者およびその予備軍がさらに増加しており、それらの患者の医療機関での受診が半数ではなされておらず、このような患者から失明、透析、心筋梗塞などの合併症がみられ、全体として医療経済にも大きな影響をもたらすものと考えられる。本項では、これらの問題に対して日本糖尿病対策推進会議がどのようにして生まれたのかを述べ、その意義について私見を交えて概説する。

糖尿病患者の実態

糖尿病患者およびその予備軍は、2002年において患者が740万人、予備軍が880万人となっている(図1)。特に前回の調査に比べ予備軍の伸びが大きく、将来この予備軍から糖尿病の患者が発症するものと思われる。また、これら糖尿病患者の増加を反映して、糖尿病腎症はほかの腎疾患と比べても人工透析導入の原疾患の1位を占める(図2)。糖尿病腎症の発症抑制が医療経済の面からも必要であることは、1人に必要な医療費と人工透析導入の患者数を考えれば明らかである。現在、糖尿病専門医は約3,000人しか存せず、かかりつけ医の果たす役割は多い。このような意味から、日本糖尿病対策推進会議は医師会の先生方を中心になる必要があることは明白である。

表1 健康日本 21 の目標値と直近の実績値(主な項目)

策定時の現状値		目標値	直近実績値
適正体重を維持している人の増加			
20歳代女性のやせすぎ	23.3%	15%以下	26.9%
20~60歳代男性肥満	24.3%	15%以下	29.4%
40~60歳代女性肥満	25.2%	20%以下	26.4%
朝食を欠食する人の減少			
男性(30歳代)	20.5%	15%以下	
日常生活における歩数の増加			
男性	8,202歩	9,200歩以上	7,676歩
女性	7,282歩	8,300歩以上	7,084歩
男性(70歳以上)	5,436歩	6,700歩以上	4,787歩
女性(70歳以上)	4,604歩	5,900歩以上	4,328歩
多量に飲酒する人の減少			
多量飲酒者の割合			
男性	4.1%	3.2%以下	7.1%
高脂血症の減少			
高脂血症者の割合			
男性	10.5%	5.2%以下	11.5%
女性	17.4%	8.7%以下	18.2%

(厚生労働省：平成15年実態調査より引用)

また前述したように、患者の半数しか医療機関に受診していないことも前回の厚生労働省の調査

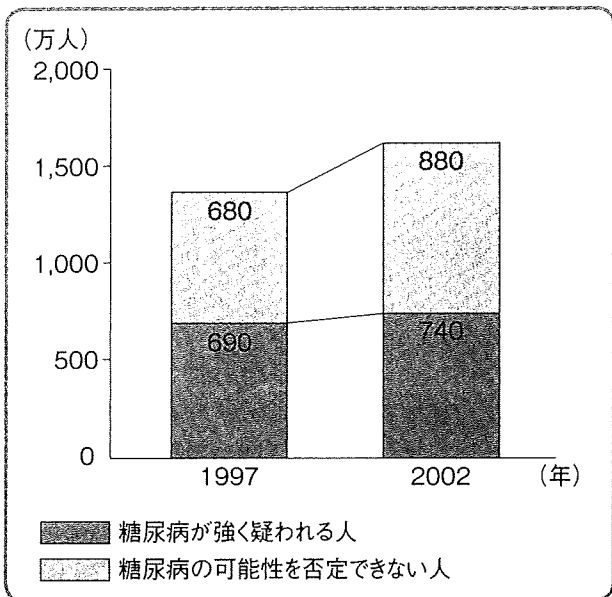


図1 糖尿病患者の全国推定数の推移
(厚生労働省：平成14年実態調査より引用)

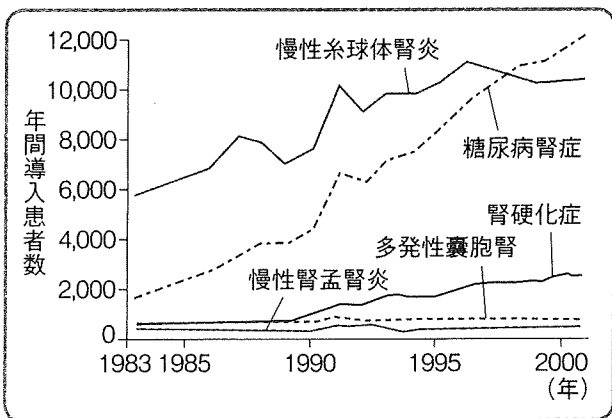


図2 透析導入患者の原疾患の推移(1983~2001)
(厚生労働省：平成13年実態調査より引用)

によって明らかにされている。これは、健診に受診していない患者も含まれ、また健診後のフォローが効率よくできないこと、外来などで通院中の患者が受診中断することなどがその実態として考えられるが、これらの患者の医療機関受診を促す方法の研究も必要になり、後で述べる戦略研究の課題の1つとして取り上げられている。

現在治療が行われている日本の糖尿病患者の血糖コントロールや血圧、脂質の管理がどのようになっているかは、日本の糖尿病診療の水準を示すことになる。CoDicというソフトを用いて全国の患者のデータの集計とその解析を行った中間法人、糖尿病データマネジメント研究会(Japan Diabetes Data Management: JDDM)の調査結果では、糖尿病患者全患者でHbA_{1c}の値は平均7%であり(図3)¹⁾、また血圧、コレステロールの管理も米国などに比較してもよいほうである(表2)が、血糖、血圧、脂質の3者が基準値を満たして

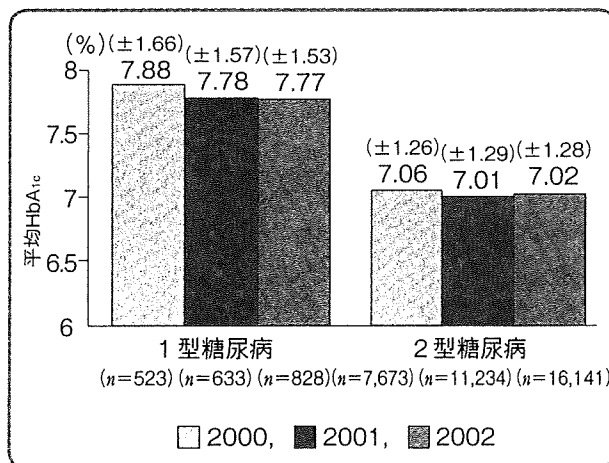


図3 全国外来通院中の1型および2型糖尿病患者における平均HbA_{1c}の値
(文献1より引用)

表2 日米における血糖・血圧・脂質のコントロール比較

	NHANES III (1988~1994)	NHANES (1999~2000)	JDDM
HbA _{1c} < 7% に到達した患者	44%	37%	50%
血圧 < 130 / 80 mmHg に到達した患者	29%	36%	57%
コレステロール ≤ 200 mg/dl に達した患者	34%	48%	53%
HbA _{1c} < 7%, 血圧 < 130 / 80 mmHg, コレステロール < 200 mg/dl をすべて満たした患者	5%	7%	13%

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) : 米国国民健康栄養調査, JDDM (Japan Diabetes Data Management) : 糖尿病データマネジメント研究会

(Saydah SH et al : JAMA 291 : 335-342, 2004 より一部改変)

いる患者は13%に過ぎない。また、日本糖尿病学会の目標としているHbA_{1c}6.5%に到達している患者は全体の3割程度しか存在しないという事実から、糖尿病の血糖管理が十分でないことがうかがえる。

日本糖尿病対策推進会議に至る経過

「健康日本21」は厚生労働省が生活習慣の改善を主として呼びかけ、一般市民の肥満、運動不足などの改善を目的とした運動であったが、表1に示すように計画どおりには進行せず、従来の方では目標の達成は困難であることが明らかとなった。以上の現実をふまえ、厚生労働省から日本糖尿病学会に、「健康日本21」に対して何らかの支援を、との申し出があった。また740万人もの糖尿病患者の大多数はかかりつけ医によって治療がなされている現実から、医師会の参加が必要であるとの厚生労働省の考えもあり、日本医師会に打診したところ会長からも賛意の表明があり、平成17年2月に日本医師会、日本糖尿病学会、日本糖尿病協会の3者によって全国糖尿病対策推進会議の第一回総会が日本医師会館で開催された(表3)。このとき種々の規約などが作られ、「目的」として「糖尿病の発症予防、合併症防止などの糖尿病対策をよりいっそう推進し、国民の健康の増進と福祉の向上を図る」とされている。また組織

として「推進会議には総会および推進会議運営の企画・調整を行う幹事会を置く」とされており、これらのもと各都道府県でそれぞれの推進会議が図4のように組織されている。会長には日本医師会会長が就任し、それぞれの団体から幹事が出て種々の決定を行っている。

筆者も糖尿病学会の代表として幹事を務めているが、医師会、学会、協会から幹事が選出され、幹事会で種々の取り組みについての詳細が検討され実行に移されることになっている。たとえば、

表3 日本糖尿病対策推進会議設置の経緯

2004.1.12:	厚生労働省から「健康日本21」の糖尿病対策を糖尿病学会で検討して欲しい旨の依頼。
2004.2.21:	学会にて第1回「健康日本21」の糖尿病対策委員会開催。
2004.3.2:	厚生労働省で参事官(健康担当)と意見交換,医師会との共同作業が望ましい。
2004.4.7:	糖尿病対策に関して日本糖尿病学会として参議院会館での委員会にて提案。
2004.5.25:	日本医師会会長と面談,糖尿病対策の必要性を説明し,賛同を得た。日本医師会長:発起人会を開催しては。
2004.7.1:	第1回糖尿病対策発起人会準備会開催。医師会,糖尿病学会,厚生労働省。
2005.2:	全国糖尿病対策推進会議。

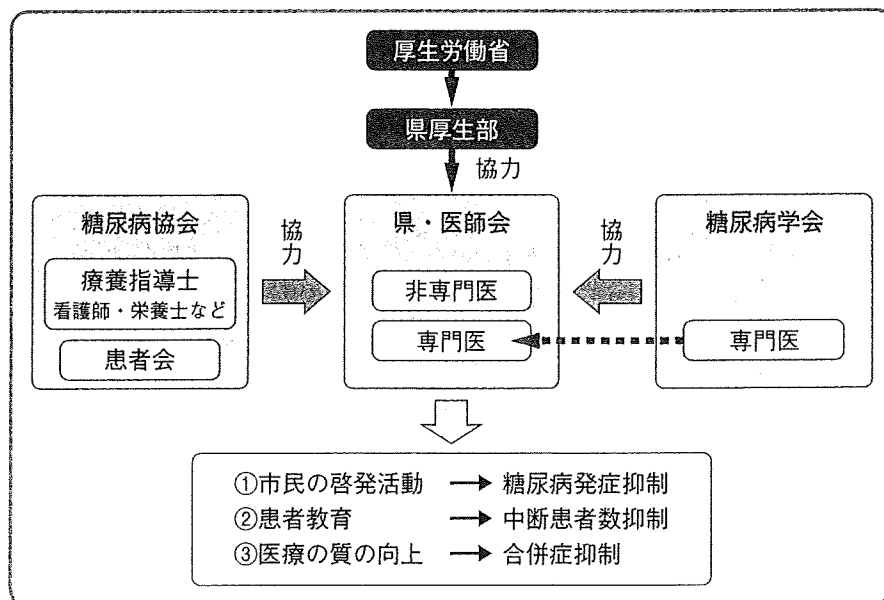


図4 地域における糖尿病対策

患者向けの種々の啓発用のパンフレットや、かかりつけ医師向けの糖尿病治療のためのエッセンスなどの案を作り、医師会から配布されている。

全国の総会やこのような印刷物の教材のほかは、各都道府県での医師会を中心とした活動が最も重要となる。この推進会議の各県での活動には温度差があり、ほとんど活動していない県から、活発な活動のみられる県までであるので、これらの活動に対してのインセンティブとなる奨励金を日本医師会が援助している。これらの活動の中では、まず最初に県の推進会議を立ち上げることが重要なものとなるが、これさえもできていない県もある。富山県では、学会員である糖尿病専門医や医師会の非専門医、その他の看護協会や栄養士会、行政などからなる推進会議を立ち上げ、医師会長が会長、専門医の筆者が副会長となり会議を持った。しかし、実際の活動内容の決定には専門医を中心とするワーキング・グループにて策定する必要がある、そのうえで推進会議にて決定することになり、現在、県の医療圏の厚生センターとその地域の基幹病院の療養指導士による事後指導のあり方などに対する取り組みが計画されている。

各県での取り組みについては、平成18年の糖尿病学会で発表があり、それぞれ特徴を持った取り組みが報告された。新潟県では新潟県糖尿病健診研究会が中心になり、健診のあり方、集計結果の評価、事後指導のあり方などについて検討されてきたが、推進会議の設立を機に、①糖尿病発症予防対策（地域・職域連携、食育）、②糖尿病患者対策、特に軽症あるいは耐糖能異常への治療、③糖尿病療養指導士、地域糖尿病療養指導士の養成と活動推進、などを計画していると報告された。京都府では事業の対象をまず医師、次にコメディカル、それから府民へと広げる段階的な取り組みが報告された。群馬県では、協会活動の支援、健診率の向上、HbA_{1c} 5.5~6.0%の患者は全例医療機関で75g OGTT（経口ブドウ糖負荷試験）を施行することなどを始めたとの報告があった。

このように、各都道府県の推進会議が立ち上がった地域では、何らかの行動に移るところがみられ、これからの発展が楽しみであるが、やはり地道な実行の蓄積が必要であり、すぐに結果や効

果を望むのは無理である。また、このような活動を支援する資金は厚生労働省や県としても予定がなく、日本医師会や学会からの当座の援助があるのみである。したがって、ほとんどは手弁に近い形でこの運動が続けられているものと考えられる。

日本医師会で行われた幹事会では、新しい医師会長のもと、新しい担当理事も決まり、この推進会議を続行すること、また2006年も秋に総会を開き、糖尿病対策に積極的に取り組む姿勢が確認された。

日本糖尿病対策推進会議の意味するところ

これからの糖尿病対策をどのようにするかは、すでに述べた糖尿病の実態を捉え、これに対しての対策を現在までの種々の大規模試験などで得た知識の実地に適応させる必要がある。たとえば、糖尿病患者数を減少させるには耐糖能異常からの発症を抑える必要があるが、現在までの実績では、患者教育・療養指導により糖尿病発症が抑制できることがすでに明らかにされている（表4）。薬物治療と比較しても、患者教育による食事・運動などの生活習慣の修正によるほうが糖尿病発症が抑制されたことがDPP (Diabetes Prevention Program) Studyにて明らかにされている（図5）²⁾。したがって、患者の行動変容を起こさせるような患者教育をどのようにして広く供給できるかが問題である。現在、糖尿病療養指導士認定機構で認定された糖尿病療養指導士の総数は1万5千人程度であり、これらのマンパワーを結集すれば740万人の患者の半数はカバーできる可能性がある。実際、米国の療養指導士は1万5千人で、少ない内分泌・糖尿病専門医をある程度補佐し、インスリンの単位の調整などについては指示もしている（表5）。

療養指導士は現在、地方（local）の指導士と中央の機構による認定制度によるものがあるが、どちらも実力的には充実しているものと思われ、全国的一致した団体として活躍する方策を考える必要がある。米国の場合、はじめは医師側の考え方が療養指導士に対して理解がなく、制度的な熟成

表 4 耐糖能異常に対する生活習慣への介入(4年間の糖尿病発症抑制率と介入後の年間糖尿病発症率)

		介入による糖尿病 発症抑制率(%)	介入後の年間糖尿病 発症率(%)	介入時の BMI (kg/m ²)
日本	東京・虎の門 小坂樹徳, 2000	69	0.8	24.0
スウェーデン	Malmö Feasibility Study Eriksson K-F et al, 1991	63	2.1	26.6
フィンランド	Finnish Diabetes Prevention Study Tuomilehto J et al, 2001	58	2.9	31.3
米国	Diabetes Prevention Program Marrero M, 2001	58	5.1	34.0
中国	DaQing IGT and Diabetes Study Pan X-R et al, 1997	39	11.4	28.6

(文献3より引用改変)

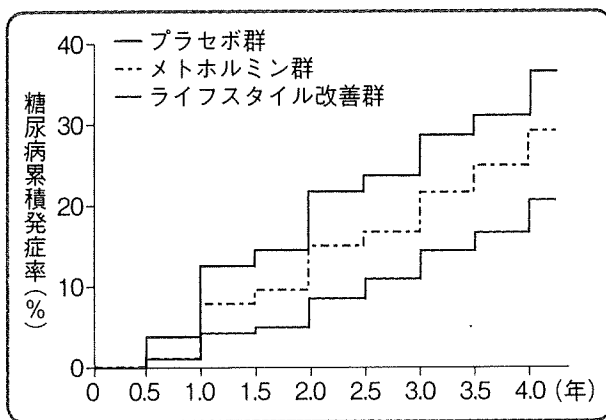


図5 DPP Studyにおける糖尿病の累積発症率
糖尿病の発症率は各群間でいずれも有意 ($p < 0.001$) に異なる。

(文献2より引用)

のためにはある程度の時間が必要であったとピッツバーグ大学のLinda Siminerio助教授は述べている。日本はちょうどこの過渡期にあたり、療養指導士の活躍の場をいかに効果的に提供するかが、患者の指導にとって重要であり、また必要とされる。西東京ではNPO団体を設立し、栄養士のかかりつけ医への派遣業務を行って成功しているが、このような事業を医師会などが主体となっていくことが、最も容易であり、またその医師会のメンバーにとっても利益のあることだと思われる。しかし、この場合でも、栄養指導以外の分野での保険請求についてなど、種々の未解決の問題がある。これは単に療養指導士の問題だけではなく、広く専門看護師の位置づけ、かかりつけ医との関係、患者教育の保険請求との関係があり、これらの医療費が合併症の抑制に十分見合うもので

表 5 米国での療養指導士の活躍

	米国	日本
糖尿病患者	1,380万人	740万人
糖尿病予算	15兆円 (1400万ドル)	2兆円
糖尿病療養指導士 (CDE)	1万5千人	1万5千人
平均HbA _{1c}	7.8%	7.2%
診療目標達成度*	7%	13%
専門医	4,000人	3,000人

*: 診療目標達成度: HbA_{1c}, 血圧, コレステロール値が学会目標に達している率。
(2005年6月, 米国糖尿病学会会長講演を一部取り入れ, JDDMのデータ*を入れた)

あれば医療費の抑制の面からみても、施行する価値があるものと思われる。

現在行われている戦略研究課題2の中断率抑制を目的としたかかりつけ医を対象とした研究であるDOIT (Diabetes Outcome Intervention Trial) 2の非対面指導の有効性がどの程度であるのか、これらの研究結果も将来の連携、チーム医療のあり方に示唆を与えるものになり、多面的な検討も必要である。

糖尿病対策推進会議は全国で行われる取り組みであるが、実際にはそれぞれの地方での、その地方に合った企画戦略が重要となる。一方、DOITのように客観的なデータを出し、その根拠に基づいた地方でのさらなる取り組みの発展につながるものとなることが望まれる。特に、かかりつけ医を対象としたDOIT2の結果を生かせるような地

方での取り組みが、日本の糖尿病医療にとって、今までにない新しい進歩を遂げることを期待したい。

● 文 献 ●

1) M Kobayashi et al : The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan—a cross-sectional

survey of 17,000 patients with diabetes mellitu (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Pract* **73** : 198-204 2006

2) Diabetes Prevention Program Research Group
Reduction in the incidence of type 2 diabetes wit
lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Me*
346 : 393-403, 2002

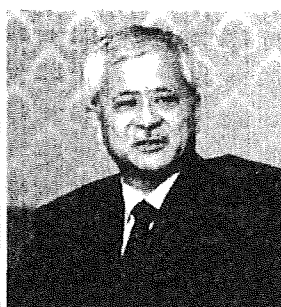
3) 小坂樹徳：糖尿病の発症と予防—そのあゆみと展
—, 文光堂, 東京, 2005

J-DOIT1~3の展望

[司会] 清野 裕(関西電力病院院長)
 葛谷 英嗣(国立病院機構京都医療センター院長)
 小林 正(富山大学附属病院院長)
 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)



〔司会〕清野 裕先生

葛谷 英嗣先生
〔J-DOIT1研究リーダー〕小林 正先生
〔J-DOIT2研究リーダー〕門脇 孝先生
〔J-DOIT3研究リーダー〕

糖尿病患者数は2002年で約740万人、2020年には約1,400万人に増大すると予想されています。わが国固有の実効性のある糖尿病対策を実施するために、厚生労働省は特別研究事業として「戦略的アウトカム研究」を策定し、その1つに「糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)」を加えました。糖尿病に関する日本で初めての大規模臨床研究となるものです。J-DOITは3つの研究(J-DOIT 1~3)からなっています。スタートした各研究のプロジェクトリーダー、葛谷英嗣先生、小林正先生、門脇孝先生にお集まりいただき、清野裕先生ご司会のもと、研究の概要、現状と問題点、期待できる成果などお話しいただきました。

スタートした 「糖尿病予防のための戦略研究」 その目的、研究方法など

清野 わが国の糖尿病患者数は増大し、その対策が急務になっています。日本医師会、日本糖尿病学会、日本糖尿病協会が協力して糖尿病対策推進会議を立ち上げ、各都道府県で実行に向けた組織づくりが進んできています。もう1つは、厚生労働省による「戦略的アウトカム研究」に糖尿病が取り上げられました。糖尿病に関する3つのアウトカム研究があり、J-DOIT 1、J-DOIT 2、J-DOIT 3と呼ばれています(表1)。本日はその3つのプロジェクトリーダーである葛谷英嗣先生、小林正先生、門脇孝先生をお迎えし、この研究の目的、現

在の進捗状況や問題点、このプロジェクトに期待していることなど、少し踏み込んだお話をいただければと考えております。最初にJ-DOIT1の葛谷先生からお願いします。

葛谷 「戦略的アウトカム研究」で糖尿病対策が取り上げられましたが、それは2005年から10年間で糖尿病の発症率を20%減少させることを最終目標にしています。その1つ目のプロジェクトが「2型糖尿病発症予防のための介入試験」(Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 1: J-DOIT 1)です。地域や職域の健診で見つかった糖尿病のハイリスク群に対して、生活習慣介入による糖尿病予防支援を行い、糖尿病の発症率を低下させる効果を見ていくものです。