

図1 糖尿病予防のための戦略研究 組織図

糖尿病ハイリスク群の生活習慣介入により糖尿病発症予防効果をみる研究はすでいくつかあります。J-DOIT 1では、健診で見つかったハイリスク群を、インターネットや電話などを利用した非対面型個別指導群(予防支援群)と、具体的な到達目標を設定するだけであとは自立してもらう自立群に分けるクラスター・ランダム化比較試験です。健康診断実施組織は、2,000~3,000名程度の健診受診者を1つの集団としたクラスターを構成したうえで、研究に参加することになります。非対面型介入を導入することにより、仕事をもっている人も参加しやすくなります。誰もが参加しやすいという点は糖尿病予防対策を政策として全国的に展開するうえで重要なポイントと考えます。

清野 つぎにJ-DOIT 2について、小林先生からお願いします。

小林 現在、糖尿病患者数は約740万人といわれていますが、厚生労働省の調査によれば、50%を超える患者さんが医療機関を受診していないとい

う実態です。何か対策を講じなければ、この中から糖尿病合併症に進行していく患者さんもおられるでしょう。もう1つは、医療機関を受診している患者さんの80%はかかりつけ医が診察しており、専門医が診ているのは20%にすぎません。ですから、かかりつけ医の先生方で、ある程度の患者数の糖尿病治療を行っておられる先生方に参加していただき、研究を始めました。

私たちのテーマは「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-DOIT 2)です。今までかかりつけ医を対象とした大規模スタディは実施していないので、とりあえず1年間のパイロットスタディを行うことにしました。4地区の医師会を対象に、2006年9月1日から患者登録を始めています。中断率の抑制については、これまでもいくつかの報告はありますが、まだ中断抑制に関する方策の研究は少なく、1年間のパイロットスタディとして始めたところです。

清野 未治療というよりは、すでに治療を受けていて、中断している患者さんをターゲットにするということですね。

小林 そうです。健診を受けて、治療を受けないでエスケープした患者さんも入れてもいいと思います。

清野 それではJ-DOIT 3の門脇先生、お願いします。

門脇 われわれのテーマは「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-DOIT 3)です。糖尿病患者数の増加とともに、糖尿病合併症の増加が顕著だということはよく知られています。毎年、網膜症による失明が3,000人以上、下肢の切断が3,500人以上、さらに人工透析の導入が14,000人以上で、細小血管合併症も深刻です。それに加えて大きな問題になってきているのが、大血管合併症です。Japan Diabetes Complications Study(JDCS)の成績によると、糖尿病患者1,000人当たり、毎年16.7人に心筋梗塞あるいは脳卒中という深刻な心血管イベントが起こっています。この発症率は欧米並みになっています。

そこでこのような合併症を抑えるために、リスクファクターのコントロールをどれくらい厳格に行ったらよいのか、また具体的にどういった薬剤を使ったらよいのか、リスクファクターのコントロールを可能にする生活習慣介入はどのように行ったらよいのか、そうした介入方法の検討を行うのがJ-DOIT 3です。目標として、生活習慣、血糖、血圧、脂質に対する介入を通じて、大血管合併症を30%抑制することを目指しています。

空腹時血糖でスクリーニングし、4,500人のハイリスク群で検討：J-DOIT 1

清野 3人のリーダーの先生から、プロジェクトの概要についてお話いただきました。この研究のエビデンスが出てくると、一般の臨床に役立つと思いますが、計画したことを短期間に実行に移すため、3人の先生方のご苦労なさっていると思います。現在の進捗状況、問題点などをお話し

ただけますか。

葛谷 進捗はJ-DOIT 1が一番遅れていて、やっとプロトコールが固まりました。ハイリスク者は地域と職域の健診から集めることになります。3,500名を集める計画です。予防支援群、自立群それぞれ約20のクラスターとなります。職域についてはいくつかの健保組合の協力が得られることになっています。

清野 具体的にどういう方法で診断をしていくのでしょうか。

葛谷 ハイリスク者の選定には、空腹時血糖値を用いようと考えています。3,500名という多数のハイリスク者を集めるとなるとブドウ糖負荷試験は実際的ではありません。米国糖尿病学会(ADA)の2003年の基準で空腹時血糖異常(IFG)から糖尿病の発症を検討しようということになっています。

清野 ほかの先生方はいかがですか。

門脇 糖尿病の発症予防に関しては、国際的にはDiabetes Prevention Program(DPP)を始めとしていくつかの研究がありますが、国内では葛谷先生が中心となり実施された、日本糖尿病予防研究(Japan Diabetes Prevention Program:JDPP)で、脂肪摂取の制限、有酸素運動などを行った群では、ウエスト周囲径の減少などの効果が上がって、糖尿病の発症を6割ぐらい抑えることができるという中間的な報告が出されています。今回の研究で得られる新しい観点は、どういったものでしょうか。

葛谷 JDPPでは経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行い、耐糖能異常(IGT)を対象にしましたが、その規模は約300人と小規模な研究です。サブ解析もしにくいところがあります。J-DOIT 1はかなり大規模ですので、また違った情報が得られるのではないかと思います。JDPPではDPPのような強力な介入はできませんでしたが、保健師が対面指導を行いました。今回は電話が主体です。健診の事後指導で非対面型の介入の有効性が示されれば、確かなエビデンスになるのではないかと思います。

小林 OGTTが一番よいと思いますが、これだけ多数の患者さんに行うとなると、時間と費用が問

題になると思います。そのあたりのディスカッションもあったかと思いますが、いかがでしょうか。葛谷 JDPPのときも約300人のIGTを選ぶために、約1,300人を対象にOGTTを実施しました。実際には、50,000人ほどの健診受診者から、一次スクリーニングで1,300人に絞り、さらにOGTTを経て、約300人のIGTをリクルートしたことになります。ですから3,500人のIGTをOGTTからスクリーニングするなら、DPPのようにかなりの費用と時間を費やさなければ集まりません。

小林 生活習慣を指導する人は糖尿病に関して、それほど深い知識がない場合があります。全般に糖尿病に関する知識の向上を図ったほうがよいのではないのでしょうか。

葛谷 population approachかhigh risk approachかということになりますが、成果をあげるためには、population approach、すなわちpopulationに対する十分な啓発活動がまず基盤にあり、その上にhigh risk approachが必要ということでないかと思います。

門脇 対象のスクリーニングはどのように行うのですか。

葛谷 空腹時血糖を原則として、新しいADA基準で100mg/dl以上、126mg/dl未満です。

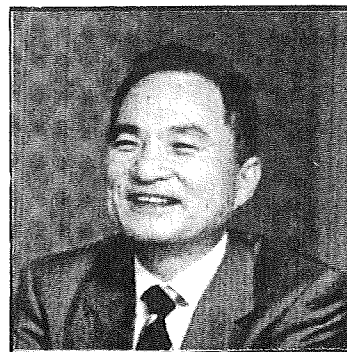
門脇 平成20年からメタボリックシンドロームのコンセプトに基づいた新しい健診・保健指導が行われる予定ですが、日本糖尿病学会としてはその対象として空腹時血糖を100mg/dlから取り上げてほしいといっており、実際にそれが実行されると思います。J-DOIT 1の結果はその場合の保健指導に役立ちそうですね。

清野 空腹時血糖の上昇は、確実に糖尿病に移行していくと思うので、よいと思いますが、日本人では糖負荷後にまず血糖が上がることが多いので、3年間に空腹時血糖が126mg/dlに達しないものを糖尿病ではないと判断してしまうと、差が出ないのではないかと思いますがいかがでしょうか。

葛谷 それは確かにあります。

小林 随時血糖も測るのですか。

葛谷 健診施設によっては、随時血糖しか測らないところもあるようです。その辺りの判断が難し



清野 裕先生

いところですが、糖尿病予防という国家的プロジェクトとして捉え、その意義を理解し、それに協力するというふうになればいいのですが、必ずしもそうはいかないようです。空腹時採血に統一するだけでも大変なようです。したがって、空腹時血糖値100以上かつ126mg/dl未満に相当するものとして、随時血糖値118以上かつ144mg/dlという基準を設けています。144mg/dl以上を副次評価項目としています。

清野 対象を集めるところで苦労しておられるようですが、最終結果の解析のときに、120mg/dlくらいに集まっていたらどうするのか、もう1つ分別マーカーのようなものが必要かもしれませんね。

門脇 清野先生がおっしゃったように、空腹時血糖126mg/dl以上だけを見て、それ以外は糖尿病非発症者として一括していいかという問題があるかもしれません。介入群と非介入群で空腹時血糖が定量的にどう変化したのかということも、副次的評価項目として見る必要があるかもしれませんね。

葛谷 HbA_{1c}も含めて、副次的な評価項目は必要ですね。

清野 先ほど小林先生から、指導する人の質が心配だというお話がありましたが、その点は十分な教育をすることで乗り切ることではないのでしょうか。

葛谷 予防支援を担当する企業が3社決まっています。実際のスタートはこれからになります。

小林 私のところでは糖尿病療養指導士と同じように、教育を担当する企業の看護師、保健師など

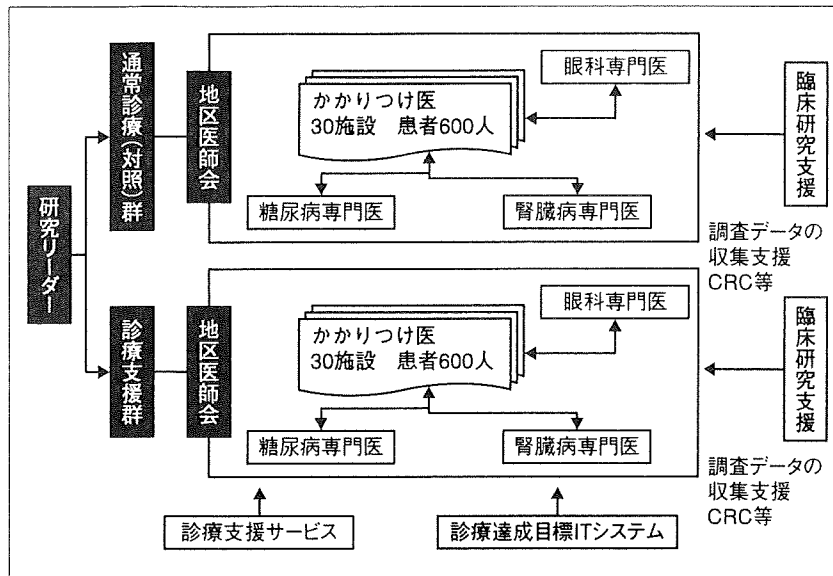


図2 J-DOIT 2の研究組織の概要

コメディカルの方にも糖尿病の知識の試験をしました。糖尿病療養指導士のほうが、合併症や薬についてはよく知っています。ただ、コメディカルの方のほうがどうしたら食事をうまくコントロールして体重を減らせるか、運動はどうしたらいいかということはよくご存じではないかと思っています。しかし、いままで糖尿病に側したトレーニングは受けていないので、低血糖や合併症などについての語りかけは難しいのではないかと思います。

治療中断防止をテーマに、 かかりつけ医が参加する大規模スタディ： J-DOIT 2

清野 J-DOIT 2はパイロットスタディをされているということですが、結果が出るのはいつごろでしょうか。さらに、その結果をどう取り扱って、本試験に進むかということをお話いただけますか。

小林 普段、研究に携わっていないかかりつけ医の先生方がこの研究に携わっています。最初にわれわれが地域で説明会をしたときに、一番大きな声は、「こんな難しいことができるのか」ということでした。そこで簡単なアンケートにして、フェイスも一度の送信でできるようにしています

が、それでもいろいろ問題がありました。ようやくスタートして、登録数もすでに数百人になっています。

これから介入が始まります。介入が患者さんを通じていかにかかりつけ医にフィードバックされていくのか、それが一番聞きたいところですが、そろそろ結果が出始めると思います。そこで治療を中断してしまう患者さんが何人くらい出てくるかなど明らかにしてい

きたいと思います。

清野 よく治療中断者をどのように把握するのかわかるといって質問を受けますが、このあたりはいかがですか。

小林 それはカルテ上で、実際に受診を中断した患者さんです。入院しても中断になりますが、入院したという事実があればそれでよいわけです。どこの病院に行ったかわからないという場合も想定しています。ただ、自分が紹介状を書いてどこかの施設に入院させた、お願いしたのであれば、別に区分けすることが決まっています。一応3カ月以上、理由もなくどこか別の施設に行かれた、あるいは受診できないということを基準にしています。その説明にもいろいろな条件をつけています。

清野 これは治療の中断防止のための比較研究なので、ある程度中断した者が出たほうがよいのでしょうか。

小林 みんながあまりに熱心すぎて、差がつかないということもあるでしょう。介入群と非介入群、どちらにも体重計と万歩計を渡しています。しかも、2週間ごとにインターネットで何歩歩いた、体重はどのくらいあったと入力してもらって、中央で管理します。ですから、がんばらなければいけないという気持ちが出てくるわけですね。これ

は動機がなかったら患者さんはやらない、患者さんのインセンティブも必要であるということで始めたのですが、それが裏目に出る可能性もあると危惧しています。そのへんもこの研究の難しいところです。ちなみに、この体重計と歩数計はある程度コストがかかりますので、このあたりも本試験にかけての問題点です。

葛谷 J-DOIT 1でも歩数計と、体重計、送信機を予防支援群、自立群の両群ともに渡しています。支援群では体重や歩数測定の結果を毎月フィードバックします。自立群では、希望者にのみ結果を3カ月に一度フィードバックします。ただ、この予防研究での成果を、政策として用いるとなると、低コストであることは大きな要件になると思っています。

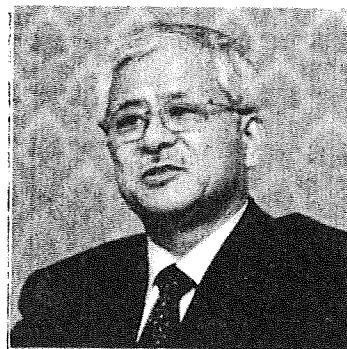
門脇 J-DOIT 3でも、加速度計と家庭血圧計を3,000人全員に貸与しますし、血糖自己測定器は強化治療群全員に渡します。

清野 次の本試験はパイロットスタディの結果を待たずに入るのでしょうか。

小林 まず、パイロットスタディの結果を検証します。1つは実効性、本当にかかりつけ医の先生方のところで最後まで治療を行えるのかどうかを検証しなければいけません。事務の簡素化も考えて、これならいける、あるいはこうしたらできるだろうというヒントをつかみます。もう1つは、サンプルサイズを検討します。いまやっているのは、介入群と非介入群がそれぞれ2地区医師会ずつ決まり、1地区医師会で600人とすると、2,400人というサイズですが、これで差が出るのを検証してから本試験に入ることになります(図2)。

葛谷 医師会全員の参加ですか。

小林 いえ、その中で手を挙げた方です。医師会の会員で相当数の患者さんを持っておられて、しかも糖尿病専門医ではない方に限ります。専門医は別において、ときどき紹介状で意見を聞く、あるいは眼科や腎臓専門医に診てもらう。そうした地域の医療連携ができてることが選ばれる医師会の条件です。ですから連携がどれくらい行われているかのデータも取っています。すなわち紹介・逆紹介もデータに入れています。



葛谷 英嗣先生

もう1つ、かかりつけ医の先生方の診療達成目標13項目を設定し、実施していただきます。たとえば眼科や足の検査は年に1回は実施してもらう。そうした達成目標を決めて、それが何%ぐらい達成できているか、各医師会でベンチマーキングするわけです。

清野 診療支援群と通常診療(対照)群がありますね。

小林 それが介入群と非介入群で、介入群は主として電話で患者支援をするとともに、ITを利用して、データを収集し、診療目標の何%達成しているかをかかりつけ医にフィードバックします。ですから、かかりつけ医にとっては勉強になります。

葛谷 参加しているかかりつけ医は、自分の意思で参加していますから、かなり熱心なのでしょう。

小林 われわれは逆に、熱心な医師会しか応募していないと思っています。東京などは忙しいですから、途中でドロップアウトする場合や、最初からタッチしないという方もいると思います。医師会の地域的差異もあるのではと思います。

門脇 臨床の実感からも、医師の管理を受けている患者では、中断してしまった例に比べてはるかに合併症が少ないと思います。患者さんにとっては、予後がどうなるかの分岐点は、継続治療をしているかどうかにある。そこで治療の中断を減らす介入法の研究は、わが国の糖尿病診療にとって非常に重要な課題と思います。

いままでは診療の質というところ、HbA_{1c}がいくつだったか、血圧がいくつにコントロールされているかといった面からだけ見られていたように思いますが、それはどういった患者さんを診療するかによって全く違って来るわけです。J-DOIT 2の診療到達目標がそのあたりをよく議論をして定められているのはすばらしいと思います。今後わが国においても、診療の質についてデータを蓄積したり、評価したりしなければいけません、その先駆けになっているかと思えます。

小林 J-DOIT 2において2点お話ししましたが、1点目はこのまま治療をせずにいたら合併症は増えてくるかということです。それは私たちのグループで調べていますが、糖尿病の患者さんで透析に入った方たちは、多くの方が中断を経験しています。逆に言えば、中断が合併症を促進していることとなります。

2点目の診療の質というのは大変興味のあることです。私たちは半年に1回は尿中微量アルブミンを測るということを達成目標として決めました。ところが、専門医では6割しか測定していない。専門医でも行っていないのに、かかりつけ医の先生がどの程度されているのか興味のあるところです。また、HbA_{1c}が何%となったらインスリンを始めるのか。専門医のデータ、すなわちJDDMのデータも8.8%くらいです。一般的には「8.0%を超えたら、インスリン投与なども考慮する」としてはいますが、かかりつけ医の先生が何%程度で始めておられるのか、興味のあるところで

に管理したら、患者さんの5年、10年、15年の予後をよくできるのかということが、次の問題になると思います。これまで1つのリスクファクターに対する介入研究はいくつかあります。UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)では血糖値に介入した場合と、それとは別に血圧に介入した場合の、それぞれの結果が出ています。日常診療では血糖にも血圧にも脂質にも介入しますが、そうしたエビデンスはSteno-2研究だけです。Steno-2研究では、血圧と脂質については60~70%の患者さんがかなり高い目標を達成しましたが、HbA_{1c}6.5%未満という目標は15%ぐらいしか達成できませんでした。それにもかかわらず、合併症が53%も抑制できたのです。このことから血糖、血圧、脂質すべてに介入する治療法の有効性が提唱されています。ただ、Steno-2研究は160例を従来治療群、強化治療群80例ずつに分けた小規模研究です。

わが国では、糖尿病治療がうまくいっているのでしょうか。小林先生もHbA_{1c}の全国の平均を出されていますが、6.5%未満を達成しているのは、30~35%くらいの患者さんでしょう。また、高血圧がある患者さんで目標の130/80mmHgを達成している方も30~35%しかいないといわれています。もう一つ考えなければいけないのは、JDCSの目指した生活習慣介入のみの介入ではうまくいかなかったということがあります。わが国の糖尿病の管理は不十分であり、かつこれまでの介入方法だけではうまくいっていないことを踏まえて、かなり本格的で強力な介入が必要であろうという

生活習慣、血糖、血圧、脂質の介入を強化治療群と通常治療群で比較：J-DOIT3

清野 検査をしても、データ分析をしない医師も多いので、その啓発もぜひお願いしたいと思います。それでは、J-DOIT 3について、門脇先生からお話してください。

門脇 継続通院している方については、私たちが日常診療で患者さんをどのよう

表1 J-DOIT 3 強化療法群への生活習慣介入

体重測定	：毎日、同じ時間に測定。
食事療法	：管理栄養士による栄養指導を守り、間食や夜食の禁止、お酒を控える(日本酒で1日1合程度)よう徹底。
運動量の記録	：担当医師や看護師などの指導を守って運動して、加速度計で毎日の消費カロリーや歩数を測定。
血糖値の記録	：血糖測定器で、毎日の血糖値を測定。
血圧の測定	：血圧計で毎日、同じ時間に血圧を測定。
禁煙	：禁煙の指導。

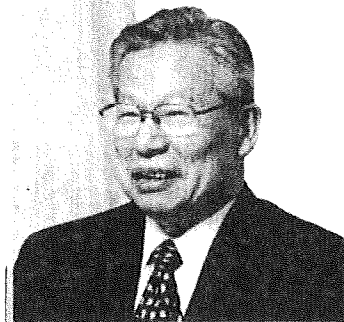
ことで、今回のプロトコールを作成しました。

生活習慣介入では(表1)、食事については、特に強化治療群は全員に毎日の食事記録をつけていただき、それを踏まえて栄養指導の介入ができるシステムにしています。身体活動については、強化治療群には時間ごとの活動強度やエネルギー消費量がわかるソフトのついた加速度計を貸与して、それを見ながら医師やコメディカルが身体活動に対する指導をするようにしています。さらに、押しつけるわけではありませんが、強化治療群には、食事・運動、経口薬のみでも血糖を測定していただき、管理に役立てていただきたいと思っています。また、患者さん全員に血圧計を貸与して、血圧管理に役立てていただくようにしています。

生活習慣への介入については、DPPのときに生活習慣介入のマニュアルがつくられました。DPPは生活習慣介入の効果が明確に認められた代表的研究であることを踏まえて、われわれもそうした日本版DPPマニュアルを作成しました。平成19年初めから利用可能になります。

そうした生活習慣への介入を強力に行ったうえで、血糖、血圧、脂質については、HbA_{1c}は5.8%未満、血圧は120/75mmHg未満、LDLコレステロールは80mg/dl未満という高い目標を掲げることになりました。これは現状と強化介入群の差をつけようということが基本にあります。達成率が高ければ高いほどよいのですが、達成率それ自体をエンドポイントにするのではなく、できるだけ血糖、血圧、脂質を下げ、合併症の30%抑制ができればと考えています。

問題としては、大きく2つあります。1つは症例登録の問題です。現在のところ71施設(その後85施設)に参加していただいています。倫理委員会は90%以上のところですでに承認されています。施設の研究助手、ローカルCRC(Clinical Research Coordinator)も8割程度決まっています。症例登録については、同意説明をして、1カ月後同意取得をして、さらに1カ月経過してから登録、振り分けという少し時間がかかるステップですが、2006年6月の終わりから症例が入り始めて、



小林 正先生

現在200症例、2007年3月までには1,000症例にしたいと考えています。全体としては、スタディのパワーを確保するために、3,000症例までは登録したいと思っています。

ただ、該当する症例が、われわれが考えたよりも少ない。いろいろな除外基準を設けていますので、該当する症例は糖尿病患者さんの約6%です。かつ、そのなかでインフォームドコンセントが取れるのが約40%ですから、糖尿病の管理をしている患者さんの2.4%くらいです。71施設で17万人を管理していますので、その2.4%であれば4,000人近くになりますから、不可能ではありません。今後は新患でも多く集めていきたいと思っています。

また、いまはHbA_{1c}が7%以上、かつ経口薬は1剤までの投与ということになっています。しかし、今回参加している多くの専門施設ではHbA_{1c}が7%以上だと2剤目を使うので、1剤の患者さんが少ないということがあります。そこで、HbA_{1c}を6.5%に下げようと考えています。当然倫理委員会で審議していただかなければいけません。従来治療群の治療目標も6.5%未満ですから、HbA_{1c}6.5%以上を登録の対象にすること自体は理にかなっています。これによって、症例数は50~70%増えると試算しています。

もう1つの問題は、各病院で医師主導の臨床試験を推進する体制が未整備であり、それにかかわるCRCの育成が遅れていることです。いまだこの病院も経営改善に苦心しています。治験の場合は

病院に相当のインセンティブがありますが、この研究は病院に対するインセンティブはありませんから、サポートすると言っていただいているのですが、実際、CRCは割いていただけない、さらに、既存のCRCを利用できる施設が少ない、限られた研究費のなかでCRCを雇おうとしても限界があります、それが一番大きな問題です。

厚生労働省は、今度の戦略研究を通じて臨床試験の基盤整備をする、人材養成をすると言っていますので、厚生労働省としては織り込み済みのことでしょうか、われわれとしては苦勞があります。小林 しかも勤務医を厳しい労働環境の中で協力してもらわなければいけない。

門脇 そのとおりです。かかりつけ医が忙しいというお話がありましたが、勤務医も非常に忙しい。この座談会では院長が3人いらっしゃるの、一番よくご存じだと思います。

清野 J-DOIT 3について説明がありました、ほかの先生からコメント等がありますか。

小林 LDLコレステロールの目標はどの程度ですか。

門脇 80mg/dl未満です。

小林 そうすると、相当介入しなければいけないですね。

門脇 プラバスタチンを使ったMEGA studyでは、総コレステロール値を243mg/dlから214mg/dlくらいまで、約30mg/dl下げただけでも死亡を28%抑制したというデータでした。わが国ではコレステロールの介入の意義はそれほどないといわれていた時期がありますが、日本とアメリカでコレステロールの男女の平均値はほとんど一緒になっていますし、MEGA studyでコレステロールを下げることの意義は明らかにされたわけです。

一方、ヨーロッパの研究ですが、糖尿病患者の心血管病の一次予防で、ストロングスタチンを使って、糖尿病学会のガイドラインの治療目標である総コレステロール200mg/dl未満、LDLコレステロール120mg/dl未満をぎりぎり達成する治療を続けた群と、総コレステロール150mg/dl、LDLコレステロール75mg/dlまで下げた群では、心血管イベントが37%減、脳卒中が46%減です。

わが国でもコレステロールをさらに下げること、さらにイベントを抑制できる可能性があると思いますので、そういったことにチャレンジしていきたいと思います。

臨床研究に携わるCRC、 看護師、糖尿病療養指導士など 人材確保、育成が課題

葛谷 J-DOIT 3では、参加者にとってもやるのがたくさんあって大変だろうと思ってしまいますが、このあたりはどうでしょうか。満足感が高まるかどうか、いろいろやらなくてはいけなくても、その結果コントロールがよくなればウエルビーイングがよくなり、満足度もたかまるかどうか。先生たちはそうした視点も加えた調査をなさっているのでしょうか。

門脇 今度の倫理委員会になりますが、QOLに関する調査票をつくって、全員に回答していただくことになっています。すでに登録された方には調査していませんが、幸いにしてまだ限られた数の登録ですので、先生のおっしゃっているような観点で調査票を作ることにします。

小林 生活習慣の改善も必要だと思いますが、医師だけでは手がたまりませんので、糖尿病療養指導士の協力も必要ですね。

門脇 糖尿病療養指導士(CDE)の方に協力していただくのが大事なポイントだと思います。東大病院でもそのことをきっかけに、十数人のCDEの会を結成しています。

小林 看護師不足の時代ですが、門脇先生のところも一般病棟入院基本料の看護配置7対1を目指していますか。

門脇 目指しています。

小林 専門看護師という視点に立たないと大学病院も苦しいかと思しますので、キャリアをできるだけ伸ばしていただくことが必要ですね。

門脇 東大病院では配置7対1のために看護師を300人増やそうとしています。そのことによって、看護の質を上げ、看護研究も行い、専門性を持った看護師を育成することを重視してほしいと思います。

小林 こうした臨床研究は人材を育てるために行っているということも1つの理由ですね。われわれのところでも1人、大学院生を育成する費用を出してもらっていますが、それと同じように臨床研究を行う体制を整備していく。CRCもそうですし、看護師、糖尿病療養指導士などの整備をしなければいけないと思います。

清野 私のところは7対1ですが、つぎに認定看護師や専門看護師の養成が目標になります。試験があるので通るかどうかわかりませんが、もし通ればその人たちが抜ける分、人員の補充が必要になってきます。私のところのCRCは意欲的で、私たちの科の外来の全患者がどういう薬を飲んでいるかリストを作成してくれたり、J-DOIT 3の対象、対象外という判別が、容易になりました。

門脇 それは清野先生が院長というお立場ということもあると思います。経営だけとなると、治験オンリーとなって、臨床研究には人は割けないといったことも出てきます。病院の幹部の方がこうしたことをよく理解されているところは、J-DOIT 3もよく進んでいるようです。

葛谷 京都医療センターも19年度には7対1を導入しますが、これで少しでも急性期病院として余裕ができればと期待しています。在院日数が短縮され、看護師もかなり疲弊しています。ねらうところは大学病院とは随分ちがうと思いました。

小林 志のある人は専門の道に進んでもらうことも必要ではないかと思えます。

門脇 私もそう思います。小林先生のおっしゃった人材育成はとても大事だと思います。いままで日本では基礎研究偏重だったので、もっと臨床研究、疫学研究の人材育成、また、そうした研究領域を盛り立てていくのは、わが国の今後の医学研究にとって大事だと思います。

清野 いろいろな方からぜひ聞いてほしいと言われていることがあります。強化療法でHbA_{1c}の5.8%未満を目指されるのは大変よいことで、それによって大血管障害が少なくなることも知られています。これを目指して、なかなか到達できない場合に、医者も患者もあきらめてしまうケースが出るかもしれない。たとえば、その人が6.5%



門脇 孝先生

未満を達成していれば、データとして取り扱われるのかどうかといった質問がありました。

門脇 それはもちろんです。強化治療群は、それぞれの介入が成功したかどうかにかかわらず、intention-to-treat analysisを行いますので、全員が対象になります。もちろん血糖、血圧、脂質のそれぞれに介入しますから、血糖、血圧、脂質のどれが大事かということではなく、統合的な治療が大事だということになると思います。ただサブ解析を通じて、強化治療のどこの部分がどれくらい効果があったのかということはある程度示唆できるのではないかと考えています。

将来の糖尿病治療を担う 糖尿病専門医をどう確保していくか

清野 それぞれの先生から貴重なお話をいただきました。最後に、糖尿病を専門とする医師を、今後どのように確保するかということ、とくに病院でこうしたスタディをする場合に重要になります。いまのように糖尿病診療の中心になる医師がどんどん開業してしまうと、将来構想の根底が崩れる恐れがあります。大学の先生方はどのように糖尿病を志す医師を確保されるのか、病院はどういう動機づけで糖尿病を診る医師を集められるのか、日本の糖尿病診療の核をどう確保するのか、お一人ずつご意見を伺って終わりにしたいと思います。

門脇 糖尿病予防のための戦略研究は、厚生労働省が初めて行う戦略研究の1つです。したがって、

この戦略研究を成功させるかどうかは、わが国の糖尿病対策のみならず、それ以外の疾病対策のうえでも極めて重要だと思っています。これまでわが国の糖尿病も含めた診療は、研究とは切り離して行われる状況がありましたが、診療にもサイエンスやエビデンスが取り込まなければいけないし、研究も臨床に即していかなければいけないと思います。また、それを担う若い医師、研究者を育成していかなければいけません。私としては、J-DOIT 3を成功させて、わが国の糖尿病の診療と臨床研究の質を向上させる力にしたいと考えて、相当な覚悟でやりたいと思っています。

清野 糖尿病を専攻する医師を集めるかが問題ですが、新医師臨床研修制度で影響が出てきているのが糖尿病ではないかと思います。

門脇 医学教育もそうですが、われわれが研修医と接触するとき、今後の医学は予防医学であることを強調するとずいぶん違うと思います。この研究は糖尿病予防のための戦略研究という名前がついているように、糖尿病の予防と合併症の予防が主眼になっています。心筋梗塞も脳卒中も、発症前に予防する、あるいは発症しても、再び起こさないように2次予防をしっかり行うとなると、糖尿病をコントロールすることが大事です。それを若い医師に訴えていく必要があると思います。

いま新しい臨床研修制度の下で、自分の出身大学で研修する人の割合が大幅に減ってきています。逆にいうと、人材交流のチャンスがあります。糖尿病の対策にかかわり、また診療や研究の発展に責任のある者が、所属大学の枠を超えて、若い医師たちに糖尿病を専門にしようと呼びかけなければいけない。また、糖尿病に興味を持っている若い医師が地元に戻った場合には、その糖尿病の先生に連絡を取って働きかけをしていただく。全国でそうした連携を強めていく必要があると思います。

清野 小林先生、長い経験からいかがですか。

小林 糖尿病というのは、他科から見たら何をやっているかわからない、血糖だけ見ているのではないか、外科の先生などは必要ないのではないかとされます。いまの学生を見ていると、スパイ

ナルなレベルで検査、処置などを華々しく、いろいろなことができたなら立派なことだと思っている人もいます。考える医師、研究志向のある医師が昨今少なくなり、新医師臨床研修制度の開始とともに、この2、3年、科学的な論文が減っているといわれています。

今の卒後研修生は、ずっと回ってくるけれども、それほど深い付き合いもできない。私たちからもアプローチしますが、5時ぐらいになったら卒後研修センターに行ってしまう。本当は5時からが大事で、昔はみんなで食事をしながらいろいろ話をしたのですが、そうしたことが少なくなっています。そうすると、医師としてのキャリアの多様性や研究の話まではいかないことになります。今の卒後研修は、そうした芽が育たないのではないかと危機感を持っています。

もう1つは、臨床研究のおもしろさを伝えることが大事です。マウスの研究も大事ですが、臨床研究から入って、それが基礎研究につながっているということ、チャンスを見つけて話そうと思いますが、なかなか難しいという感じがします。

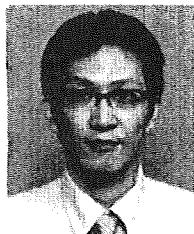
清野 葛谷先生、たくさん研修医が来られると思いますがいかがですか。

葛谷 京都医療センターの研修医は、いわゆる大学を離れて、自分たちでいろいろ情報を集めて京都へ来た人たちです。2年を修了すればまたインターネット等で情報を集め、次の研修場所を自分たちで自由に選んで行ってしまいます。しかし、少しでも後期研修医に残して、専門医の育成につなげていきたいとは思っています。臨床例は豊富ですから、目標は臨床の力を十分にもった専門医育成だと思っています。もちろん、総合病院ということで糖尿病をやる人だけをとということにはなりません。

清野 なかなか難しい問題だと思いますが、研究を含めた、糖尿病臨床医の確保も重要だと思います。今日は戦略研究J-DOITについて、3人のプロジェクトリーダーから、その目標、進捗状況、問題点、さらにこの結果から期待できること等について、詳しく伺うことができました。本当にありがとうございました。

2型糖尿病発症予防のための介入試験J-DOIT1

J-DOIT1



岡崎研太郎(写真) 葛谷英嗣

Kentaro OKAZAKI¹ and Hideshi KUZUYA²

国立病院機構京都医療センター予防医学研究室¹、同院長²

◎2型糖尿病患者の増加は、日本の医療における重要課題のひとつである。このため平成17年度に“糖尿病予防のための戦略研究”(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial: J-DOIT)がスタートした。J-DOITは3つの研究からなり、“2型糖尿病発症予防のための介入試験”(J-DOIT1)は、ハイリスク者から糖尿病への移行を抑制し、発症率の低下を目的とするクラスター・ランダム化比較試験である。参加者は支援群と自立群に分けられ、両群とも食事と運動という生活習慣を改善し、適正体重と運動習慣の獲得と維持をめざす。さらに、支援群では電話などの非対面式介入(支援サービス)を受けることが特徴である。このような生活習慣支援サービスの糖尿病発症予防効果を検証することが本研究の主要な目的である。研究結果は、より効果的な糖尿病予防の施策を考えるうえで意義あるものになることが期待されている。



Key
Word

2型糖尿病, 予防, クラスター・ランダム化比較試験, 生活習慣, 介入研究

はじめに——2型糖尿病患者の増加と糖尿病予防のための戦略研究

平成14年(2002)に厚生労働省が実施した糖尿病実態調査によると、HbA_{1c}値から推計される“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1,620万人とされており、いずれの数字も平成9年(1997)の前回調査を上まわっていた¹⁾。この調査が示すように、日本における糖尿病人口は増加の途をたどっており、対策が急務であることには異論がないと思われる。また、糖尿病患者の増加は糖尿病とその合併症の治療に必要な医療費の増大を引き起こすことから、医療経済の観点からも糖尿病対策が重要視されるようになってきている²⁾。

このため、平成17年度から“糖尿病予防のための戦略研究”(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial: J-DOIT)³⁾が立ち上げられた。この研究は、ハイリスク者からの糖尿病の発症予防を目的としたJ-DOIT1、かかりつけ医への支援を通じて糖尿病患者の通院中断を減らそうとするJ-

DOIT2、集学的治療で糖尿病による合併症の発症・進展を予防しようというJ-DOIT3の3つの研究からなっている。

本稿ではJ-DOIT1について解説する。

糖尿病の発症予防——世界と日本におけるこれまでの介入研究

糖尿病対策の第一歩は一次予防、すなわち糖尿病の発症予防にある。糖尿病のハイリスク者を対象に生活習慣の改善や薬物による介入を行うことで、糖尿病の発症を遅延あるいは抑制できることを示す研究結果がいくつか報告されている。

フィンランドでは5つのセンターが参加してDiabetes Prevention Study(DPS)という介入研究が行われた⁴⁾。対象は家族歴があり、肥満している耐糖能異常者で、無作為に対照群と生活習慣介入群に分けられた。生活習慣介入群では脂肪の摂取制限、食物繊維の積極的な摂取、運動の励行によって体重減少をはかるように指導を受けた。4年後の累積糖尿病発症率は対照群で23%に対して介入群で11%と、介入により糖尿病の発症が58%抑

えられた。

Diabetes Prevention Program(DPP)は全米から27施設が参加した大規模臨床試験であり、生活習慣改善と薬物介入の効果が検討された⁵⁾。対象はBMI \geq 24(アジア系では \geq 22)の耐糖能異常者で、白人、アフリカ系、ヒスパニック系、アジア系などさまざまな人種が含まれている。これらの対象者は無作為に対照群、生活習慣修正群、メトホルミン群の3群に割り付けられた。4年間の累積糖尿病発症率は対照群に比べ、生活習慣修正群、メトホルミン群のいずれにおいても低下した(それぞれ58%、31%の低下)。低脂肪の食事と運動習慣の獲得による減量をめざした生活習慣修正が、メトホルミンの内服に勝るという成績であった。

日本においても、糖尿病発症のハイリスク者に対する介入研究が実施されている^{6,7)}。健診で耐糖能異常(IGT)と判定された中年男性を無作為に、医師による生活習慣介入群(102人)と対照群(356人)に割り付け、4年間の追跡調査が行われた⁶⁾。4年間の累積糖尿病発症率は対照群の9.3%に対して、介入群では2.9%と有意に低率であった。

また、日本糖尿病予防プログラム(Japan Diabetes Prevention Program:JDPP)では、経口ブドウ糖負荷試験を行いIGTと判定された者を無作為に介入群と対照群の2つに割り付け、6年間にわたって追跡している⁷⁾。介入群では適正な体重の達成と維持、週700kcalの運動量増加を目標として、おもに保健師と管理栄養士が、①最初の半年間に4回の集団指導と1回の個別指導、②その後3か月ごとの個別指導または電話、を実施した。対照群では集団指導を1回実施するとともに、検査結果に簡単なコメントをつけて郵送した。現時点では中間解析が終了したところであるが、介入群では糖尿病の累積発症率がほぼ半減したという結果が得られている。

これからの糖尿病予防対策

— より多く、より広く、より安く

このように、対面式の濃厚な介入を行うことによって糖尿病発症率を低下させることには、ある程度のエビデンスが確立されつつある。しかし同時に、いくつかの問題点も明らかになってきた。

まず、対面式の介入では人的資源が限られることから、対象者の数におのずと限界がある。また、日中仕事に従事している、いわゆる働き盛りの世代が参加することはなかなか困難である。さらに、このような対面式の生活習慣への介入は一般にコストが高い。さきに述べたDPP研究では、生活習慣修正群でかかったコストは直接費用だけでも3年間で1人当たり約2,800米ドルと高額であり、より低コストの介入方法を開発することが期待されている⁸⁾。

このような問題点を解決する方法のひとつに、電話、FAX、パソコン、郵送、携帯情報端末などの非対面式のツールを用いることがあげられる。足達らは、非対面式の介入で対照群と比較して有意な減量効果がみられたと報告している⁹⁾。しかし、非対面式による生活習慣介入が糖尿病発症を予防するという明確な知見はない。

J-DOIT1の概要

そこで、上述の先行研究を参考に、J-DOIT1は厚生労働省科学研究費による戦略的アウトカム研究の一環として計画された。本研究の目的は、生活習慣への介入を実施することにより糖尿病の前段階にある予備軍(ハイリスク者)から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病の発症率を低下させることである。その特徴は、生活習慣改善の重要性を説明した後に電話などによる非対面式の糖尿病予防支援サービスを提供することで、どの程度の糖尿病発症予防効果が得られるのかを検証することにある。すなわち、本研究は多数の参加者を対象とした非対面式支援によって生活習慣の改善がどの程度達成され、結果として糖尿病の発症をどの程度予防・遅延できるかを検討する、多施設共同のランダム化比較試験である。以下、J-DOIT1のプロトコールについてその概略を述べる。

対象は20~65歳までの者で、健康診断で空腹時血糖が100mg/dl以上126mg/dl未満、すなわちアメリカ糖尿病協会(ADA)の空腹時血糖異常(IFG)の診断基準にあてはまる者とした(図1)。この基準を満たす者は、将来糖尿病へと移行する率が高いことが知られている。ただし、諸般の事情で随時血糖検査のみを実施している場合には、随

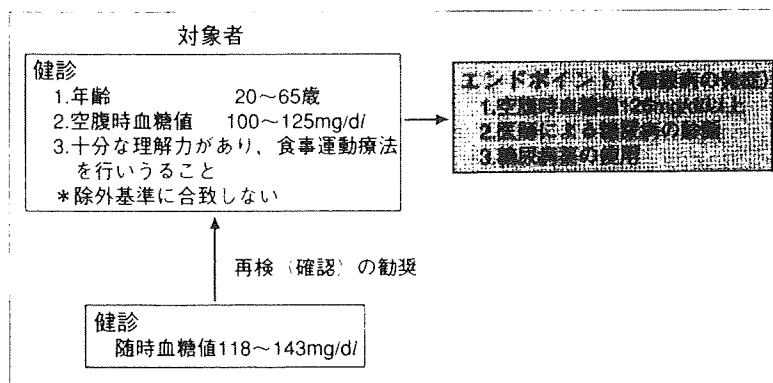


図 1 対象者と主要評価項目

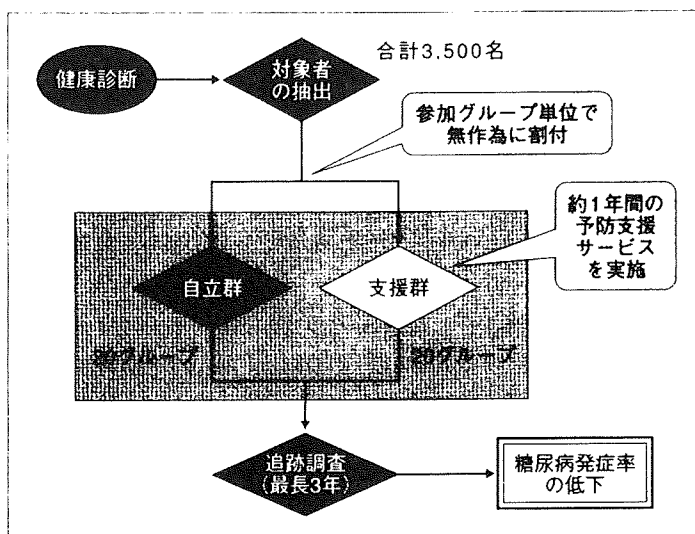


図 2 “2型糖尿病発症予防の介入試験” の概要

時血糖値が 118 mg/dl 以上 144 mg/dl 未満の者も参加可能とした。この場合には、できるだけ空腹時血糖の再検査をすすめることになっている。

本研究のデザインは、糖尿病予防支援サービスを実施する群(以下、支援群)と実施しない群(以下、自立群)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。健康診断を実施している企業健保組合、市町村などの参加団体を一定規模のクラスターに分け、クラスターごとに支援群と自立群に無作為割付を行う。クラスター数は、支援群、自立群合わせて40を目安とし、目標参加者数は約3,500名としている(図2)。

支援サービスは非対面式で提供される。健診結果や食事および運動に関する質問紙調査の結果に

基づいて、各参加団体の医師や保健師らが糖尿病予防のための到達目標を設定し、予防支援センターに連絡する。到達目標の目安は、運動の習慣化、適正体重の維持、食物繊維の摂取、適正飲酒の4点とした(表1)。予防支援センターは参加者個々と相談し、具体的な行動目標を決定する。行動目標決定のアルゴリズムを別に示す(図3)。参加者全員に通信機能がついた体重計と歩数計が与えられ、支援群では毎日測定し、結果を送信することになっている。支援群では予防支援センターから1年間にわたり電話などで非対面式の支援サービスを受け、食事と運動を中心とした生活習慣の改善に努める。一方、自立群では、到達目標を設定した後は定期的なニュースレターの配布と

表 1 到達目標の目安

1) 運動の習慣化	1日1万歩あるいは速歩きのような中強度の運動を週60分以上
2) 適正体重の維持	肥満者(BMI 25 kg m ² 以上)は5%の減量, 非肥満者(BMI 23~24.9)は3%の減量
3) 食物繊維の摂取	1日5皿以上(野菜350g以上)
4) 適正飲酒	日本酒換算1日1合以下

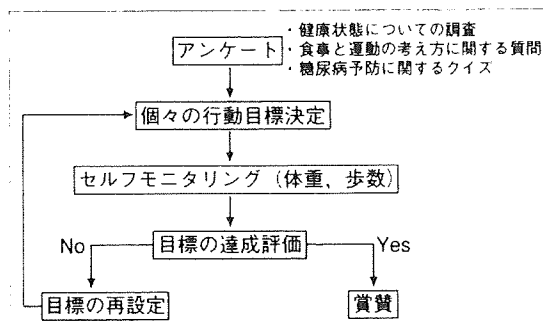


図 3 行動目標決定のアルゴリズム

表 2 支援サービスの内容

自立群	支援群
<ul style="list-style-type: none"> 具体的な到達目標の設定 定期的にニュースレターを配布 体重計, 歩数計を提供 希望者のみ結果をフィードバック(3カ月に1回) 健康診断の受診を勧奨 	<ul style="list-style-type: none"> 自立群の内容に加え, 具体的な行動目標を設定し, 食事, 運動に関する支援を定期的に行う 体重や歩数測定およびその結果の送信を促す 結果を毎月フィードバックする

毎年の健診を受診するよう勧奨を受ける程度で, 電話などによる予防支援サービスを受けることはない(表 2).

主要評価項目は, 主として空腹時血糖により判定した介入開始後3年間の累積糖尿病発症率とし, 両群で比較する. 副次評価項目は, 介入前後の体重, BMI, 腹囲, 血糖, HbA_{1c}, 血圧, 脂質, メタボリックシンドローム有所見率, 健康行動の変化などである.

2007年2月の時点で参加団体の一次募集が完了しており, 今後は研究参加者の登録とともに二次募集が開始される予定である.

J-DOIT1の課題

本研究にはいくつかの課題があるが, そのひとつは参加人数の確保である. 一次募集に応募された各参加団体の抱える参加候補者が, はたしてどのくらいの割合で実際に参加希望を表明してくれるのかは未知数である. また, 健診のデータを利用するため, 食事と採血のタイミングを毎年一定にすることが難しい. このため主要評価項目は空腹時血糖値とするが, 随時血糖値も副次評価項目に加えて検討することとなった. さらに, 複数の

予防支援センターが実施する予防支援サービスの内容の標準化が課題となろう.

おわりに

本研究が, わが国における糖尿病発症予防に関して, ひとつのエビデンスを加える結果となることを期待している. なお, J-DOIT1に関心をもたれた方は, 国際協力医学研究振興財団のウェブサイトを参考にさせていただきたい(<http://www.pimrc.or.jp>)³⁾.

文献/URL

- 厚生労働省健康局:平成14年度糖尿病実態調査報告, 2004. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>)
- 日高秀樹・他:糖尿病, **48**:841-847, 2005.
- 国際協力医学研究振興財団ウェブサイト. (<http://www.pimrc.or.jp>)
- Tuomilehto, J. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **344**:1343-1350, 2001.
- Diabetes Prevention Program Research Group: *N. Engl. J. Med.*, **346**:393-403, 2002.
- Kosaka, K. et al.: *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **67**:152-162, 2005.
- 葛谷英嗣・他: *Diabetes Journal*, **33**:16-19, 2005.
- DPP Research Group: *Diabetes Care*, **26**:36-47, 2003.
- 足達淑子・他:肥満研究, **10**:31-36, 2004.

特集 21世紀の糖尿病予防対策

諸外国の糖尿病予防対策

坂根 直樹 Naoki Sakane (国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室室長)

葛谷 英嗣 Hideshi Kuzuya (国立病院機構京都医療センター院長, WHO糖尿病協力センターセンター長)

● key words 糖尿病/食事療法/運動療法/外国/耐糖能異常

はじめに

国際糖尿病連合 (IDF) の報告によると、世界の糖尿病人口は1億9,400万人 (2003年) であったが、2025年に3億3,300万人まで増加すると予測されている (図1)¹⁾。その75%はインドや中国など工業化が急速に進みつつある国に集中している。先進国のみならず、開発途上国においても糖尿病予防対策は急務である。具体的には、小児期からの身体活動量の増加や肥満予防などポピュレーションアプローチと肥満を伴う耐糖能障害者

(IGT) などハイリスク者に対するハイリスクアプローチがある。そこで、今回われわれは、「諸外国の糖尿病予防対策」と題して、諸外国における糖尿病予防対策の現状と課題について概説したい。

I. IDFの糖尿病予防対策

IDFは、2003年に全世界の成人の糖尿病の医療費 (患者数) の概算を発表している。第1位は米国で667.1億ドル (1,602万人)、

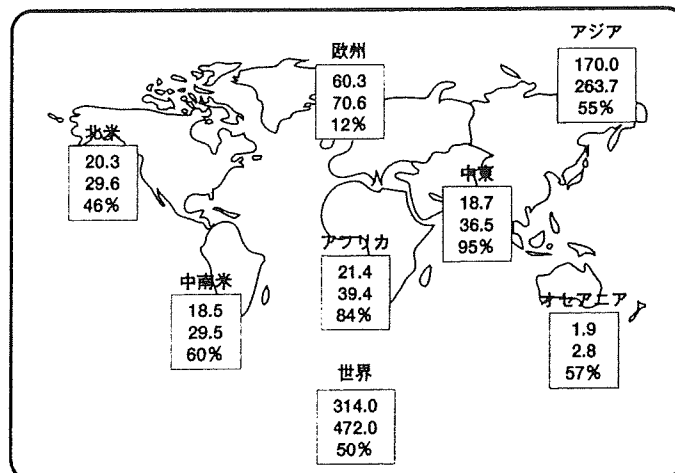


図1. 世界における糖尿病と耐糖能異常 (IGT) の分布
上段: 2003年 (百万人), 中段: 2025年 (百万人), 下段: 増加率 (%)

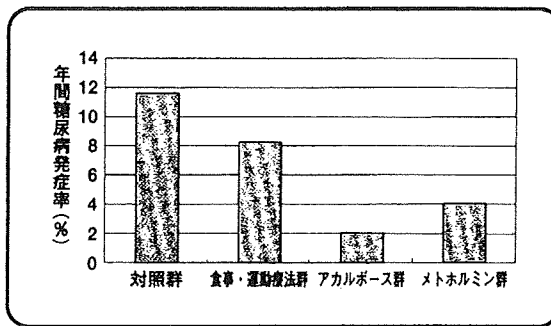


図 2. 耐糖能障害(IGT)に対する食事・運動療法や薬物療法の効果(中国)

第2位は日本で126.4億ドル(673万人)、第3位ドイツで70.3億ドル(629万人)、第4位はフランスで58.3億ドル(265万人)、そして、イタリアは55.1億ドル(288万人)であった。糖尿病の医療費は今後20年間に、世界的に増大し、2025年には2,130億から3,960億ドルに増加、糖尿病の有病率の高い国では医療費全体の7～13%を占めると試算されている。しかし、糖尿病の爆発的増加と社会、経済に及ぼす深刻な影響についての認知度はまだまだ低い。IDFは、世界保健機関(WHO)とともに「Diabetes Action Now」プログラムを作り、推進している。①啓発：主なターゲットは国および世界的保健行政担当者、世界・地域・国家レベルで推進、②啓発を成功させるための調査研究：経済への影響、糖尿病に関する知識、考え方、態度について、③糖尿病および合併症予防に関するレポートの作成、④国のヘルスケア政策担当者に向けた指導：予算に応じた効果的な介入法、ケアの水準などについて、⑤Webの活用：ツールとしての活用法、優れた事例の紹介、専門医との連絡手段などが主な取り組みである。

II. アジアにおける糖尿病予防対策

2型糖尿病およびIGTの増加は、欧米のみならずアジア諸国においても深刻な問題である。WHOの推計によると、糖尿病人口が最も多いのはインドで3,170万人、2030年までに倍増すると推定されている。インド人において、2型糖尿病の発症リスクが増大するのはBMI(肥満指数) $\geq 23\text{kg/m}^2$ 、ウエスト周囲径が男性は90cm(女性は80cm)とされる。最近、Indian Diabetes Prevention Program(IDPP)により、生活習慣修正や安価なメトホルミンが糖尿病予防に有効であることが示された²⁾。

ルミンが糖尿病予防に有効であることが示された²⁾。

中国は、インドに次いで2番目に糖尿病人口が多い。2025年には7,600万人、約3倍に増加すると予測されている。そのなかで治療を受けている比率は35～74歳で23.6%に過ぎず、約4分の3が未治療のままである。空腹時血糖値異常が約2,000万人にみられ、BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ の肥満は6,000万人(7.1%)である。中国では、IGT者の糖尿病発症リスクが高く、生活習慣修正や薬物介入研究が行われている(図2)³⁾。現在、国をあげて糖尿病やIGTを早期に発見し、早期に介入するためのスクリーニングキャンペーンが行われている。

糖尿病は開発途上国においても重要な課題である。特に、ベトナムでは糖尿病網膜症や壊疽が多い。青木矩彦らを中心に、ベトナムにおける生活習慣の変化と糖尿病発症の疫学研究が行われている⁴⁾。農村部と比べ、都市部では摂取エネルギー量が多く、肥満傾向にあり、耐糖能異常者(DM, IGT)の有病率が高い。この調査結果から、30～59歳の対象者の糖尿病のスクリーニングに使用できる糖尿病リスクスコアが開発されている(表1)。ROC曲線より、15点をカットオフ値とすると、感度75.0%、特異度74.7%、陽性反応予測値10.4%、陰性反応予測値98.7%であった。血液検査を用いていないので、開発途上国における糖尿病のスクリーニングに有用であると考えられる。

III. 米国における糖尿病予防対策

1958年から行われている統計によると、米国の糖尿病の有病率は年々上昇している。1990年から2000年までの10年間で61%も増加している。65歳以上の高齢者では5人に1人が糖尿

表1. 糖尿病リスクスコア (ベトナム)

危険因子	オッズ比	スコア
年齢(≥ 50 歳*)	2.26	8
BMI (≥ 23kg/m ²)	2.78	10
高血圧 (≥ 140/90mmHg)	2.25	8
飲酒	1.71	5
運動(1日30分以下)	1.61	5

* 30 ~ 49 歳の群と比較

病であり、貧困層や少数民族に糖尿病罹患率が高い。この背景には世界一といわれる肥満の蔓延がある。成人の少なくとも65%が肥満傾向(BMI ≥ 25kg/m²)にあり、31%が肥満(BMI ≥ 30kg/m²)で、低所得者ほど肥満率は高く、また小学生の間にも肥満が急速に広がりつつあり、今後も糖尿病は上昇の一途をたどると予測される。Diabetes Prevention Program (DPP) は肥満を伴う耐糖能障害者(IGT) 3,234名(女性が68%, 少数民族が45%, 平均年齢51歳, 平均BMI 34kg/m²)を対象とした大規模介入研究である⁵⁾。対象となった症例は、「低脂肪食(1,200 ~ 1,800kcalの低エネルギーで脂肪割合25%未満)と1週間に150分以上の運動をすることで体重を7%低下させる」ことを目的に、①生活習慣の積極的な改善を行う生活習慣修正群(1,079例)、②メトホルミン(850mg)の1日2錠投与(開始時の1週間は1日1錠投与)により薬物療法を行うメトホルミン群(1,073名)、③食事や運動に関する一般的なアドバイスのほかはプラセボを投与される対照群(1,982名)、の3群に無作為に割り付けられた。生活習慣修正群は、最初の24週間は専属のライフスタイルコーチが食事・運動・行動修正に関して16回のセッションをもち、介入目標の達成を目指した。このライフスタイルコーチは主に栄養士で、1人のコーチが20人を担当し、参加者と頻りに接触する。コーチ同士も1年ごとにどのような活動をしているかの確認も行う。その後は維持期として毎月個別ないし集団で面談あるいは電話(E-mailも含む)で行動変容を強化した。3年後の糖尿病の累積発症率は、対照群では29%であったのに対し、メトホルミン群で22%、生活習慣介入群で14%であった。糖尿病を予防する生活習慣の修正には、習熟したスタッフの育成が重要と考えられた。この研究結果を受けて、米国の糖尿病対策は糖尿病合併症の予防を主眼においた医療機関と州の保健行政が協力して糖尿病医療水準の向上を図るシステムズアプローチから合併症の予防と並行して糖尿病の一次予防という新しい目標が加えられ、医療機関のみならず、国民の生活習慣に影響のある地域団体を介しての啓発を行うコミュニティアプローチ

チが導入されることとなった。

IV. フィンランドにおける糖尿病予防対策

Diabetes Prevention Study (DPS) では、5施設で肥満を伴ったIGT者522例(平均年齢55歳, 平均BMI 31kg/m²)が対象である⁶⁾。対象となった症例は、脂肪、特に飽和脂肪酸の摂取制限、食物繊維の積極的な摂取の推奨、運動の励行により、体重減少を図るよう、繰り返しコンサルトを行う生活習慣介入群と対照群の2群に無作為に割り付けられた。1年目で介入群は平均4.2kg、対照群は0.8kg減量し、ウエスト周囲径はそれぞれ平均4.4cm、1.3cm減少し、両群間で有意差を認めた。4年間の糖尿病の累積発症率は、介入群では11%、対照群では23%であり、介入による糖尿病発症抑制率はやはり58%であった。注目すべき点は、いずれの群に属していたかに関係なく、体重減少や食事摂取内容の変更といった目的が成功したスコアが多いほど、糖尿病の発症が抑制されたことであった。60歳以上の年齢の高い群の方が若い年代に比べて、また比較的肥満度の低い群が、当初から活動量の多い群が生活習慣介入による効果が大きかった。糖尿病の発症を1人予防するために生活習慣介入する必要があるIGT者は5年間で5人と推定された。糖尿病予防の拠点を整備することで、糖尿病予防対策の推進を図っている。

V. その他の国での糖尿病予防対策

Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) は、1999年にスタートしたオーストラリアにおける25歳以上の20,347名の糖尿病の頻度、危険因子などについての5年間のコホート研究である⁷⁾。未診断2型糖尿病のスクリーニングガイドラインとプロトコルの有用性について検討されている。オランダでは耐糖能異常者を対象としたStudy on lifestyle intervention and impaired glucose tolerance Maastricht (SLIM) 研究が進められている⁸⁾⁹⁾。年齢≥40歳, BMI ≥ 25kg/m², 糖尿病の家族歴のいずれかがある2,820名に対して、OGTTを試行したところ、糖尿病226名, IFG 215名, 耐糖能障害385名が見い出された。2回目のOGTTで114名がIGTと確認され、102名が無作為に介入群と対照群に割り付けられた。介入1年後に介入群では体重が減少、糖負荷後2時間血糖値が対照群で上昇したのに対し、

表 2. 地域を基盤とした糖尿病予防対策

プロジェクト名	対象者(国)	対象者の特徴と人数	介入期間	文献
Quest Diabetes Prevention Program	Pima Indians (USA)	幼稚園児と小学校低学年	2年間	Cook et al(1998)
Kahnawake Schools Diabetes Prevention Projects	Native Canadians (Canada)	小学生, 1,200人	3年間	Macaulay et al(1997)
Bienester school-based diabetes mellitus prevention program	Mexican-Americans (USA)	小学生, 1,419人	8ヵ月間	Trevino et al(2004)
Jump Into Action	Mexican Americans (USA)	5学年の学童, 1,114人	3ヵ月間	Holcome et al(1998)
Zuni Diabetes Prevention Program	Zuni Indians (USA)	高校生, 119人	4年間	Teufel et al(1998)
Stockholm Diabetes Preventin Program	Swedes (Sweden)	成人, 6,400人	10年間	Bjararas et al(2001)
Lifestyle intervention in Pima Indians	Pima Indians (USA)	成人, 95人	1年間	Narayan et al(1998)
Community-directed diabetes prevention Project DIRECT	Okanagan Indians (Canada)	成人, 145人	16ヵ月間	Daniel et al(1999)
Native Hawaiians Diabetes Intervention Program	African Americans (USA)	成人, 31,049人	5年間	Engelgau et al(1998)
Lifestyle intervention in Aboriginians	Native Hawaiians (USA)	成人, 147人	4年間	Mau et al(2001)
A pilot diabetes awareness and exercise program	Aboriginians (Australia)	15歳以上, 267人	7年間	Rowley et al(2000)
South Auckland Diabetes Project	Polynesians (New Zealand)	成人, 207人	4ヵ月間	Simmons et al(1996)
	Western Samoans (New Zealand)	成人, 222人	2年間	Simmons et al(1998)

介入群では低下していた。減量と体力の増加が耐糖能の改善とインスリン感受性の改善に最も重要であったとされた。また、われわれは2年前より国際協力機構(JICA)の生活習慣病予防対策研修の一部として大洋州、中南米の保健省の担当者に「日本における糖尿病の一次予防対策」についての講義を担当している。

VI. 地域を基盤とした糖尿病予防対策

地域を基盤とした介入研究は、糖尿病のハイリスク群である先住民を対象とした研究が多い¹⁰⁾。興味深いものとして、ピマ族に行われたパイロット研究がある。95名の肥満者が“Pima Pride”群47名と“Pima Action”群48名に無作為に割り付けられた。Action群では、身体活動の増加(700~1,000kcal)と栄養(脂肪とアルコールの制限、食物繊維の増加)について、栄養士が毎週グループミーティングを行い、さらに訪問指導も行った。一方のPride群では、ピマ族の歴史と文化を強調し、自らの生活を律し、小グループで地区のスタッフと毎月生活習慣について話し合い、ニュースレターなどを用いて連絡を行った。介入6ヵ月後に身体活動量は両群で有意に増加したが、総摂取エネルギー量は、Pride群でのみ有意に低下した。12ヵ月後の体重、糖負荷後2時間血糖値はPride群に比べて、Action群で有意に増加していた¹¹⁾。ピマ族においては、伝統的な歴史や文化を振り返ることのほうが糖尿病予防につながるのかもしれない。地域を基盤とした糖尿病予防対策を表2に示す。小児期から成人までを対象に、糖尿病予防に関する知識の普及、身体活動量の増加と健康的な食生活の獲得で、2型糖尿病を予防する試みである。

おわりに

以上、諸外国の糖尿病予防対策について概説した。諸外国の情勢に合わせたハイリスクアプローチやポピュレーションアプローチが行われている。糖尿病予防の世界的な戦略も含め、今後の対策の進展に期待したい。

●文献

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al : Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27 : 1047-1053, 2004
2. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al : The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with

- impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* **49** : 289-297, 2006
3. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al : Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* **20** : 537-544, 1997
 4. 青木矩彦, 大野恭裕, 岩井博司 : 開発途上国における糖尿病の一次予防調査に関する研究. 平成 15 年度厚生労働省国際医療協力研究委託費研究報告集 : 89-92, 2003
 5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* **346** : 393-403, 2002
 6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al : Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **344** : 1343-1350, 2001
 7. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al : The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) – methods and response rates. *Diabetes Res Clin Pract* **57** : 119-129, 2002
 8. Mensink M, Corpeleijn E, Feskens EJ, et al : Study on lifestyle-intervention and impaired glucose tolerance Maastricht (SLIM): design and screening results. *Diabetes Res Clin Pract* **61** : 49-58, 2003
 9. Mensink M, Feskens EJ, Saria WH, et al : Study on lifestyle intervention and impaired glucose tolerance Maastricht (SLIM): preliminary results after one year. *Int J Obes Relat Metab Disord* **27** : 377-384, 2003
 10. Satterfield DW, Volansky M, Caspersen CJ, et al : Community-based lifestyle interventions to prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26** : 2643-2652, 2003
 11. Narayan KW, Hoskin M, Kozak D, et al : Randomized clinical trial of lifestyle intervention in Pima Indians: a pilot study. *Diabet Med* **15** : 66-72, 1998

筆者プロフィール

● 坂根 直樹

1989 年 自治医科大学医学部卒業

京都府立医科大学第 1 内科入局

1991 ~ 1998 年 国保大江病院, 弥栄町国保病院, 綾部市立病院, 大宮町国保診療所など地域医療に従事

1999 年 京都府立医科大学第 1 内科修練医

2001 年 神戸大学大学院医学系研究科分子疫学助手

2003 年 国立病院機構京都医療センター (旧: 国立京都病院) 臨床研究センター予防医学研究室室長

現在に至る。

主に糖尿病予防の介入研究, 糖尿病の分子疫学, 糖尿病教育の標準化とシステム開発についての研究を行っている。

特集 糖尿病の初期治療

境界型の指導

坂根 直樹 Naoki Sakane (国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室室長)

葛谷 英嗣 Hideshi Kuzuya (国立病院機構京都医療センター院長)

● key words 糖尿病/境界型/食事療法/運動療法

はじめに

わが国でも食生活の欧米化に伴い、糖尿病が増加しており、その対策が急務とされる。たとえば、一世代で食べ物は高脂肪食へと劇的に変化している(図1)¹⁾。また、自動車や洗濯機などの普及に伴い、運動不足となりやすい環境となっている。元来、日本人は内臓脂肪が蓄積しやすく、糖尿病になりやすい遺伝的素因があるとされる²⁾。欧米では、肥満を伴う耐糖能異常者(IGT)に対する「低脂肪食と運動習慣の獲得による減量」という生活習慣の修正が2型糖尿病の発症を遅延させることが報告されている³⁾⁴⁾。境界型の指導法として、個別指導、集団指導、小集団指導+個別指導、ワークショップ、短期教育入院、IT支援などがある。一方、巷では健康情報が氾濫しており、一方的

で受身となるつまらない講義は効果が出ない(図2)。また、「体重を減らしなさい」「食事に気をつけなさい」「腹八分目にしなさい」「栄養バランスに気をつけなさい」「運動しなさい」など、一般的であいまいな指導用語は境界型の者の記憶には残りにくい。そこで、今回われわれは、「境界型の指導」と題して、境界型の指導の実際と地域における糖尿病予防推進のための指導者の育成について概説したい。

I. 境界型の説明

現在の状態について境界型の者にわかりやすい言葉にくだいて説明する。境界型の者に対して、「あなたは軽い糖尿病です」「薬を飲むほどではありません」など安易な言葉を用いて境界型

母親の子ども時代によく食べた物	今日の子どもがよく食べる物
1. 野菜の煮物	1. カレーライス
2. 煮魚	2. 鳥の唐揚げ
3. カレーライス	3. ハンバーグ
4. 焼き魚	4. ステーキ
5. 漬物	5. 焼肉
6. 天ぷら	6. 餃子
7. 肉ジャガ	7. ラーメン
8. みそ汁	8. スパゲティ
9. 卵焼き	9. ピザパイ
10. コロッケ	10. 刺身

図1. 一世代で食べ物はこんなに変わった