

## 糖尿病予防のための戦略研究課題 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）

課題3 研究リーダー 東京大学大学院医学研究科糖尿病・代謝内科 門脇 孝

研究要旨：わが国は男女ともに世界の最長寿国（WHO：2006年版「世界保健報告」）となったが、反面、これまでどの国も経験したことがないスピードで超高齢化社会を迎えようとしている。このため、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」を策定して2005～2014年までの10年間で「明るく活力ある社会」と「健康寿命の延伸」をめざして、糖尿病を含む8疾病の予防・改善を目的とする大規模臨床研究を実施することとなった。そのうちの一つが「糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT（Japan Diabetes Outcome Intervention Trial）-J-DOIT1・J-DOIT2・J-DOIT3-」である。J-DOIT3は2型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者約3000人を、血糖値・血圧・脂質に対して従来の治療方法（従来治療）を受ける群と、目標をより厳しく設定した強力な治療方法（強化療法）を受ける群に割り付け、心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を強化療法群において約4年間で30%抑制することを目標としたランダム化比較試験である。これまでに細小血管合併症の抑制に成功した臨床試験はあるが、大血管合併症を抑制する有効な治療法は世界的にみてもいまだに確立されていない。したがって、J-DOIT3の結果によりはじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

協力研究者氏名 (50 音順)	所属施設名及び職名
渥美 義仁	東京都済生会中央病院 副院長
新井 昌史	群馬大学 准教授
荒木 栄一	熊本大学 教授
石井 均	天理よろづ相談所病院 部長
石橋 俊	自治医科大学 教授
伊藤 貞嘉	東北大学 教授
伊藤 千賀子	グランドタワーメディカルコート 所長
植木 浩二郎	東京大学 准教授
大橋 健	東京大学 講師
大橋 靖雄	東京大学 教授
岡崎 由希子	東京大学 研究員
岡畑 純江	東京大学 研究員
加来 浩平	川崎医科大学 教授
片山 茂裕	埼玉医科大学 教授
加藤 聡	東京大学 准教授
河盛 隆造	順天堂大学 教授
北風 政史	国立循環器病センター 部長
北川 泰久	東海大学医学部附属八王寺病院 院長
北野 滋彦	東京女子医科大学糖尿病センター 教授
古家 大祐	金沢医科大学 教授
西上 和宏	済生会熊本病院 副部長
齋藤 康	千葉大学 学長
佐々木 敏	東京大学 教授
笹子 敬洋	東京大学 研究員
佐藤 幸裕	東邦大学医療センター佐倉病院 教授
柴 輝男	三井記念病院 部長
清野 弘明	せいの内科クリニック 院長
永井 良三	東京大学 教授
羽田 勝計	旭川医科大学 教授
原 一雄	東京大学 講師
原田 亜紀子	東京大学 研究員
藤沼 宏彰	太田西ノ内病院 科長
本田 佳子	女子栄養大学 教授
槇野 博史	岡山大学 教授
宮地 元彦	独立行政法人 国立健康・栄養研究所 リーダー
宮田 敏男	東北大学 教授
山崎 義光	大阪大学先端科学イノベーションセンター 招聘教授



## A. 研究目的

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「腎症の発症または増悪」、「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

本試験は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。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。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。これらのきめ細かなステップアップ治療により、現時点では重篤な有害事象をほとんど起こさずに各パラメータで良好なコントロールが得られている。

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。

#### (近況)

J-DOIT3は前記のようにあらかじめ目標やプロトコールの概略が決まっているアウトカムスタディである。厚生労働科学特別研究(戦略的アウトカム研究策定に関する研究:黒川清班長)によって、2005~2009年度までの研究として立案されたが、研究リーダーの公募など諸事情により、実質的には2006年度からのスタートとなり、2008年12月までを症例登録期間とし、2013年3月までを、当面、追跡期間としている。また現時点での登録者数は約1800人であり、さらなる症例の登録を推進している状況である。強化療法群、従来治療群のいずれに割り当てられた場合でも血糖値・血圧・脂質のコントロールは改善しており、とくに強化療法群でのコントロール状況は非常に良好で、コントロールの目標値に近づきつつある。また生活習慣の改善が順調であるため、強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作はほとんどみられていない。これは患者が日々の食事・運動療法を記録しながら実践し、また自己血糖測定による自己管理をしつつ積極的に治療に取り組み続けていることが何よりも大きい。また、参加施設の医師やコメディ



カルのチーム医療としての患者指導も大いに貢献していると思われる。

(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（平成15年厚生労働省告示第255号）」及びこれに関連する通知（平成15年7月30日付医政発第0730009号、平成16年12月28日医政発第1228001号）に従って実施されている。また中央倫理委員会、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. 健康危険情報

なし

D. 研究発表

1. 総説

- 1) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3. 糖尿病学 2007, 142-148, 2007.
- 2) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 糖尿病の新しい治療戦略 合併症の治療戦略 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3. 最新医学 62 (4) :910-915, 2007.
- 3) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: 糖尿病予防のための戦略研究課題3 (J-DOIT3) とは何か その意義と展望. プラクティス 24 (4) :425-430, 2007.
- 4) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: インスリン抵抗性と大血管障害をめぐる最新の話. 日本病院薬剤師会雑誌 43 (8) :1073, 2007.

2. 学会発表

a. 国際学会

- 1) 門脇孝: 「METABOLIC SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT STRATEGY」  
第36回 APACPH 講演(於: 埼玉) 2007. 11. 25

b. 国内学会

- 1) 門脇孝: 新たな糖尿病治療戦略と J-DOIT3. SGLT2 inhibitor Advisory Board Meeting ランチョンセミナー, 大阪, 2007. 4. 7.
- 2) 門脇孝: 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～日常診療に EBM を反映する～. 第50回日本糖尿病学会年次学術集会 イブニングセミナー, 仙台, 2007. 5. 24.
- 3) 門脇孝: J-DOIT3. 第50回日本糖尿病学会年次学術集会 特別シンポジウム, 仙台, 2007. 5. 25.

- 4) 門脇孝：糖尿病の治療・予防戦略を考える 一次予防から三次予防まで. 第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー, 仙台, 2007. 5. 25.
- 5) 植木浩二郎:糖尿病における動脈硬化症予防のためのライフスタイルの確立-D0IT3 の視点. 第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム, 仙台, 2007. 5. 24.
- 6) 門脇孝：メタボリックシンドロームの先端科学と治療戦略. 第 24 回和漢医薬学会大会 特別講演, 富山, 2007. 9. 8.
- 7) 門脇孝：メタボリックシンドロームの病態と治療・予防戦略. 文部科学省選定事業記念 シンポジウム, 東京, 2007. 9. 11.
- 8) 門脇孝：血管合併症抑制にむけたメタボリックシンドローム・糖尿病の治療戦略. 第 28 回日本肥満学会 ランチョンセミナー, 東京, 2007. 10. 19.
- 9) 門脇孝：心血管イベント抑制に向けた糖尿病の治療戦略. 第 44 回日本糖尿病学会近畿地方会 ランチョンセミナー, 大阪, 2007. 11. 3.
- 10) 門脇孝：心血管イベント抑制に向けた糖尿病の治療戦略. 第 42 回糖尿病学の進歩 モーニングセミナー, 高松, 2008. 2. 16.
- 11) 門脇孝：糖尿病対策の現状～J-D0IT3. 第 42 回糖尿病学の進歩 シンポジウム, 高松, 2008. 2. 16.
- 12) 植木浩二郎：糖尿病大血管症危険因子に対する統合的介入の重要性. 第 42 回糖尿病学の進歩 シンポジウム, 高松, 2008. 2. 16.
- 13) 門脇孝：糖尿病による血管障害予防を目指した治療戦略～J-D0IT3 の取組み～. 第 14 回日本糖尿病眼学会 ランチョンセミナー, 東京, 2008. 3. 14.

#### E. 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 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
泉和生, 野田光彦	糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT)	門脇孝, 石橋俊, 佐倉宏, 戸邊一之, 野田光彦	糖尿病学 基礎と臨床	西村書店	東京	2007	1359-1362
岡崎研太郎, 葛谷英嗣	2型糖尿病発症予防のための介入試験 J-DOIT1	岡芳知, 谷澤幸生	糖尿病学2007	診断と治療社	東京	2007	131-135
小林 正	糖尿病予防のための戦略研究 DOIT2	岡芳知, 谷澤幸生	糖尿病学2007	診断と治療社	東京	2007	136-141
門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦	糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3	岡芳知, 谷澤幸生	糖尿病学2007	診断と治療社	東京	2007	142-148

## 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
野田光彦	糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT) とは何か	プラクティス	24(4)	401	2007
石塚直樹	戦略研究とは何かー臨床研究のあるべき姿とはー	プラクティス	24(4)	431-440	2007
泉和生	糖尿病予防のための戦略研究ー研究実施主体としての立場からー	プラクティス	24(4)	406-411	2007
岡崎研太郎	糖尿病予防のための戦略研究課題1 (J-DOIT1) とは何かーその意義と展望ー	プラクティス	24(4)	412-416	2007
山崎勝也	糖尿病予防のための戦略研究課題2 (J-DOIT2) とは何かーその意義と展望ー	プラクティス	24(4)	417-423	2007
山崎勝也	治療中断の現状と研究	さかえ	47(11)	17-19	2007
門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦	糖尿病の新しい治療戦略 合併症の治療戦略 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3	最新医学	62(4)	910-915	2007
岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝	糖尿病予防のための戦略研究課題3 (J-DOIT3) とは何かーその意義と展望ー	プラクティス	24(4)	425-430	2007
岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝	インスリン抵抗性と大血管障害をめぐる最新の話	日本病院薬剤師会雑誌	43(8)	1073-1076	2007



#### IV. 參考資料

## ▶ 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)

### 概念

「戦略研究」は、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関連して、国民の健康を守る政策上のエビデンスを生み出すため、新しいタイプの厚生労働科学研究として創設された大型の臨床介入研究である。政策的に重要な研究課題について、研究の成果目標および研究方法の骨子を事前に定め、確実に成果目標を得るために大型の資金配分と長期の研究期間が与えられている。

糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)は、戦略研究の初年度である平成17年度に開始する研究課題に選定された。2型糖尿病の発症の予防、受診中断率の減少、合併症進展の抑制という三つの研究課題が設定されており、全国への均霑化を踏まえた介入方法の効果を検証するため、平成21年度までの5年間にわたって実施される予定である。

本稿では、現在研究が進行中である糖尿病予防のための戦略研究の概要を述べる。

### 本論

#### 戦略研究

主として欧米を中心に実施されてきた大規模臨床研究によって、経験的に妥当と考えられてきた治療法や、生理学的メカニズムから効果が推測される治療法の臨床的有効性が覆される事例が少なからず報告され、根拠に基づいた医療(EBM)の必要性が叫ばれるようになって久しい。一方、わが国では良質な臨床研究が十分に行われず、日本人についてのエビデンスが見当たらない疾患領域も広い。

このような状況のなかで、わが国を支える国民の健康維持・増進に役立つ日本発のエビデンスを生み出すための厚生労働科学研究のあり方が「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」で検討され、従来の厚生労働科学研究とは一線を画する戦略研究の創設が提言された。これは、研究の目的や研究計画の骨子をあらかじめ策定・提示したうえで研究者を公募する、米国 National Institute of Health (NIH)の成果契約型アウトカム研究をモデルとしてい

る。そして、戦略研究の遂行に必要な運営体制や研究インフラのあり方については、平成16年度「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班により検討された。戦略研究の主な特徴を表1に示す。

戦略研究の標的は、国民の健康の維持・増進を図るうえで、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害である。そして、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。従来の厚生労働科学研究では、研究の成果(アウトカム)や研究計画を研究者に一任してきた。しかし、戦略研究では研究計画の骨子と介入効果の成果目標をあらかじめ設定し、これを達成することを研究者に求めている点で、従来の厚生労働科学研究とは一線を画している。また、成果目標を確実に達成するため、従来よりも大型の研究資金と長期の研究期間が設定される。その他、若手研究者の育成や研究インフラの整備を行うことも要請されている。なお、政策に有用なエビデンスの提供を目的としているため、戦略研究で効果を検証する介入方法は、全国での均霑化が可能であることが求められている。

戦略研究は、平成17年度に糖尿病予防のための戦略研究と自殺対策のための戦略研究という二つの研究課題で開始された。毎年2課題程度の研究が予定されており、平成18年度は、がん対策のための戦略研究とエイズ予防のための戦略研究がスタートし、平成19年度は、腎臓病と感覚器の2課題が予定されている。

#### 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)

平成14年の国民栄養調査に際して行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( $HbA_{1c} \geq 6.1\%$ )」と「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人( $5.6\% \leq HbA_{1c} < 6.0\%$ )」はそれぞれ約740万人、約880万人と推計され、両者をあわせると実に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250万人も増加したことになる。また、糖尿病は神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、心血管疾患のリスクを高め、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、糖尿病は患者の絶対数が多いうえに現



表1 戦略研究の特徴

	戦略研究	一般公募課題
研究課題	具体的に設定	研究者に一任
成果指標と見込まれる改善度	事前に設定	研究者に一任
研究計画の骨子	事前に設定	研究者に一任
事前評価の視点	実現可能性についての「絶対評価」	申請課題の中での「相対評価」
報告と評価	年次報告・評価に加えモニタリング委員会設置	年次報告・評価
応募者	団体へ委託	個人・団体
研究期間	5年	3年
金額	大型(数億円)	平均約2,300万円
課題数	数課題	約1,400課題
性格	競争的研究資金	競争的研究資金

(第23回厚生科学審議会科学技術部会資料より引用)

にも増加傾向にあり、患者個人のみならず社会的にも影響が大きく、政策的に重要な疾患であるため、戦略研究の初年度の研究課題として選定された。研究の名称は糖尿病予防のための戦略研究(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial: J-DOIT)で、平成17～21年度まで5年間にわたって実施され、初年度の研究費は約8億円、2年度目以後も毎年約7億5千万円の研究費が予定されている。

研究の実施体制は、平成16年度「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班で策定された枠組みに沿って整えられた(図1)。所管課の厚生労働省の下に、研究実施団体として選定された財団法人国際協力医学研究振興財団が位置し、五つの委員会を運営しながら研究を推進する。糖尿病予防のための戦略研究には三つの研究課題が設定されており(表2)、それぞれの研究課題を実際に研究する研究者(戦略研究では研究リーダーと称する)は公募によって決定された。研究に協力する施設等(戦略研究では研究班員と称する)は、研究実施団体が組織した委員会で評価・選定を行う体制である。戦略研究は厚生労働科学研究費補助金の枠組みのなかで実施されるが、この枠組みのなかでみると、研究実施団体は主任研究者、研究リーダーは分担研究者、研究班員は研究協力者に相当する。

糖尿病予防のための戦略研究の三つの研究課題は、設定された成果目標(アウトカム)を平成21年度までに達成するべく、各課題の研究リーダーが遂行する。

## J-DOIT1

2型糖尿病の1次予防を担当するのがJ-DOIT1(「2型糖尿病発症予防のための介入試験」)である。健診で見出された糖尿病のハイリスク者約3,500人を対象とし、「糖尿病予防支援」が糖尿病の発症率を低下させる

効果を検証する。

平成14年の糖尿病実態調査によると、糖尿病予備軍に相当する人は全国で880万人と推計されている。これらの人が糖尿病を発症する率は、諸家の報告から年間2～10%程度とされており、全国では18万～90万人程度の人が毎年糖尿病を発症することになる。したがって、いわゆる糖尿病予備軍を対象として、糖尿病発症予防に有効な介入方法を検討することは政策的に重要である。

J-DOIT1の研究デザインは、クラスターランダム化比較試験である。糖尿病の予防支援は生活習慣に関するものが中心であるため、介入群の被験者と被介入群の被験者が接触することによって容易にコンタミネーションが起こりうる。そのため、健診受診者を一定の生活圏を共有するクラスターにあらかじめ構成しておき、クラスターを単位としてランダムに割り付けるデザインとしている。

介入方法については、フィンランドの糖尿病予防研究(DPS)<sup>1</sup>や米国の糖尿病予防プログラム(DPP)<sup>2</sup>など、対面型を含む濃厚介入によって糖尿病発症率を低下させることには一定のエビデンスがある。しかし、対面型の濃厚介入では介入できる対象者数に制限があり、また、就業中の人が入介を受けることには困難が伴うため、全国への均霑化を想定することが難しい。そのため、従来からの対面型の健康教育や保健指導を代替または補完する、非対面型の介入方法の検討が必要である。

非対面型の介入は、これまでに運動時間の増加や減量効果の報告があるが、糖尿病発症予防を目的とした研究は世界的にも例がない。そこで、糖尿病発症のハイリスク群を対象に、非対面型指導による生活習慣介入が、対照群に比べて糖尿病の発症をどの程度予防・



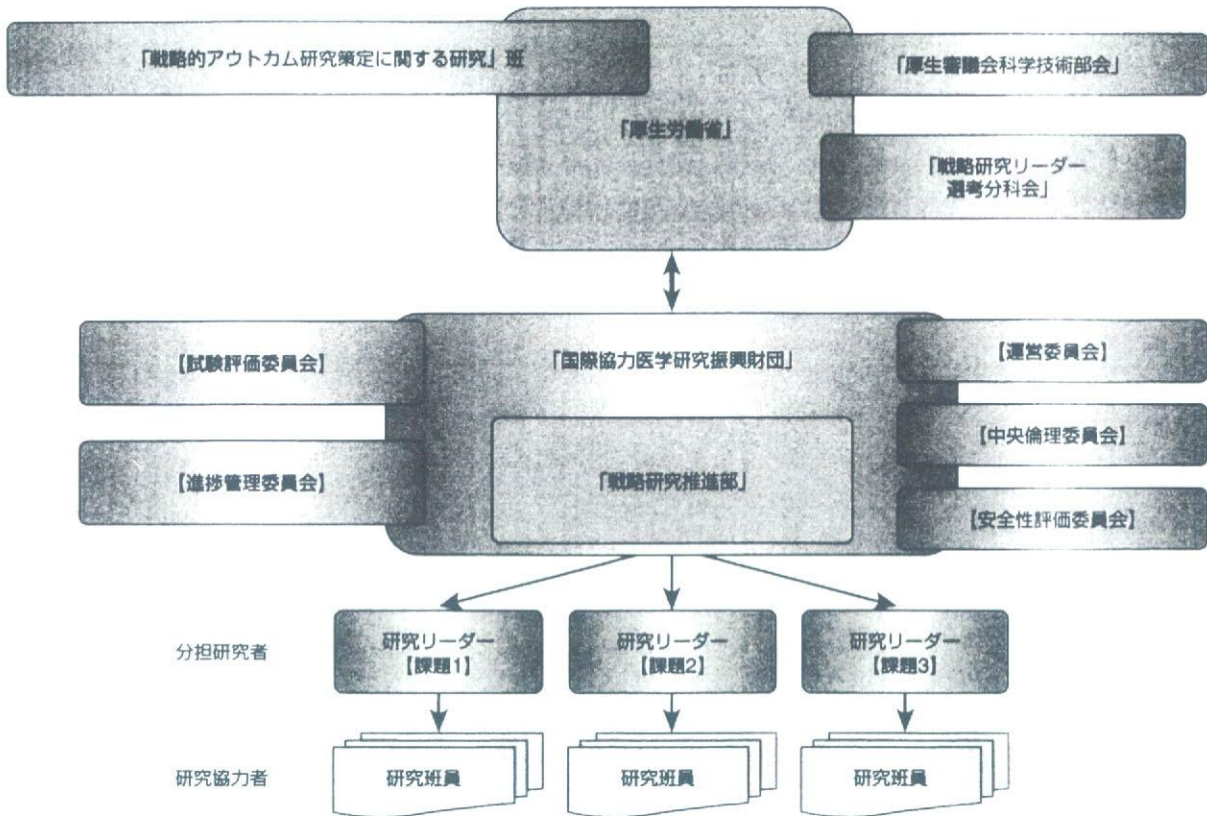


図1 糖尿病予防のための戦略研究の組織図

表2 糖尿病予防のための戦略研究の各研究課題の概要

研究課題	J-DOIT1	J-DOIT2	J-DOIT3
研究リーダー	国立病院機構京都医療センター院長 葛谷 英嗣	富山大学附属病院院長 小林 正	東京大学大学院医学系研究科教授 門脇 孝
アウトカム	糖尿病ハイリスク群からの糖尿病の発症を半減させる	糖尿病患者の治療中断率を半減させる	糖尿病合併症の進展を30%抑制する
研究方法	地域・職域健診の要指導者で20～65歳の境界型約3,500人。 全国で約40クラスターを構成し、予防支援を行う支援群と、情報提供を行う自立群(対照群)にクラスター単位でランダムに割り付け。 非対面による生活習慣(食事・身体活動中心)介入プロトコルを定めて実施。 医学的検査は原則として健康診断受診時に実施。	都市部(人口20万程度以上)に在住し、かかりつけ医で治療する20～65歳の2型糖尿病患者。 糖尿病診療達成目標を地区医師会全体で共有し、目標達成のための支援を行う「診療支援群」と「通常診療群(対照群)」に割り付け。 数地区でパイロット研究を行い、本試験の手法および実施可能性等について検討する(約1,600人)。 医学的検査・治療の実施率は、原則として毎月調査。	高血圧または脂質代謝異常のある45～69歳の2型糖尿病患者約3,000人。 強化療法群、通常治療群に無作為割り付け。生活習慣(減量、食事、運動、禁煙)、血圧、脂質、血糖への介入方法を定めて実施。 医学的検査は登録時、定期的来院時、1年ごと。

遅延できるかについての検討を試みる事となった。  
J-DOIT1は平成19年3月より被験者登録が開始される予定である。

### J-DOIT2

J-DOIT2は2型糖尿病患者の治療中断を減らすた

めの研究である。現在はパイロット研究である「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」が進行しており、平成18年9月～平成19年12月まで実施されることとなっている。

平成14年の糖尿病実態調査によると、全国での糖



表3 J-DOIT3のコントロール目標

	強化療法群	従来治療群
生活習慣	BMI $\leq$ 22(運動、食事) 禁煙 節酒	BMI $\leq$ 24
血糖値	HbA <sub>1c</sub> <5.8	HbA <sub>1c</sub> <6.5
血圧	<120/75	<130/80
脂質	LDL<80 TG<120, HDL $\geq$ 40	LDL<120, TG<150

糖尿病患者数は約740万人と推計されるが、そのうち医療機関で治療を受けているのは約半数の370万人しかおらず、受診を中断した人や治療を受けたことがない人が相当数存在する。一方、全国の糖尿病専門医数は約3,300人であり、多くの糖尿病患者は一般のかかりつけ医で治療を受けている。したがって、かかりつけ医における糖尿病患者の受診中断を減らし、また、かかりつけ医による糖尿病診療機能を強化・支援することは、医療政策上の優先度が高く、J-DOIT2はこのような観点から実施される。

かかりつけ医を対象としてその診療を支援するというのはこれまでにない試みであるため、まず4地区の医師会を対象にパイロット研究を実施し、さらに大規模な研究の実行可能性と、必要なサンプルサイズの推定を行うこととなっている。パイロット研究では、東京都足立地区、大阪府和泉地区、千葉県君津木更津地区、富山県砺波地区の医師会の協力を得て、地区単位で介入群と対照群の2群に割り付け、介入群では、ITシステムによる糖尿病診療支援をかかりつけ医に対して実施し、受診勧奨と非対面型の療養指導を患者に対して実施している。このパイロット研究の結果を踏まえて、大規模試験の研究計画が策定される予定である。

## J-DOIT3

2型糖尿病の3次予防を担当するのがJ-DOIT3(「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」)である。

UKPDS<sup>3</sup>をはじめとする海外の研究では、血糖値の管理を厳格にすることで、細小血管合併症の発症が抑制されることが確認されてきた。さらに、Steno-2 Study<sup>4</sup>では、血糖値、血圧、脂質等を強力に治療する複合的な強化療法が細小血管合併症や大血管合併症を

抑制することが示された。ただ、これらのスタディではHbA<sub>1c</sub>を十分に低くコントロールできた症例は多くなかった。また、わが国では、熊本スタディ<sup>5</sup>においてインスリン頻回注射による厳格な血糖コントロールが細小血管合併症を抑制することが示されている。

J-DOIT3では、血糖値、血圧、脂質等を非常に強力かつ複合的に管理する強化療法群と通常の水準に管理する従来治療群にランダムに割り付け、強力な複合的治療が通常治療よりも大血管合併症の発症を抑制するかどうかを主要評価項目とした。強化療法群の治療目標域は、HbA<sub>1c</sub>で5.8%未満などきわめて厳しい(表3)。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」(日本糖尿病学会編、2004年)による治療評価は、HbA<sub>1c</sub>5.8%未満を「優」、5.8~6.4%を「良」としている。J-DOIT3は、「良」で満足することなく「優」を目指す意義があるのかを検証していることになる。また、糖尿病腎症によって人工透析の導入に至る患者は2005年で年間約14,000件となっており、医学的にも社会的にも大きな関心事である。そのため、糖尿病腎症の発症および増悪を主要な副次評価項目に設定している。

J-DOIT3には全国71の医療機関が参加し、平成18年6月より被験者の登録が開始された。平成18年12月にはさらに14の医療機関が加わり、85の医療機関において研究が進行中である。

## 参考文献

- 1 Tuomilehto J 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
- 2 Knowler WC et al : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002
- 3 UK Prospective Diabetes Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352: 837-853, 1998
- 4 Gaede P et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-393, 2003
- 5 Shichiri M et al : Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23(Suppl 2):B21-B29, 2000



## 2 型糖尿病発症予防のための介入試験

### J-DOIT1

# 20

岡崎研太郎，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—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 年に厚生労働省が実施した糖尿病実態調査によれば， $HbA_{1c}$  値から推計される「糖尿病が強く疑われる人」は約 740 万人で，さらに「糖尿病の可能性を否定できない人」を加えると約 1,620 万人に上るとされており，いずれの人数も平成 9 年の前回調査を上まわっていた<sup>1)</sup>。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一途をたどっており，早急な対策が必要とされている。また，糖尿病患者の増加によって，糖尿病およびその合併症の治療に必要な医療費の増大を引き起こされることから，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<sup>2)</sup>。

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)<sup>3)</sup>が立ち上げられた。この戦略研究は 3 つの柱をもつ。すなわち，①ハイリスク者からの糖尿病発症予防を目的とした J-DOIT1，②かかりつけ医への支援を通じて糖尿病患者の治療中断を減らそうとする J-DOIT2，③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 である。このうち，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<sup>4)</sup>。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図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<sup>5)</sup>。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，アジア系など様々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目指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<sup>6,7)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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カ月毎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に限られる

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。先に述べた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<sup>8)</sup>。

このような問題点を解決する方法の一つに、電話、FAX、パソコン、郵送、携帯情報端末等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象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<sup>9)</sup>。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等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歳から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）の診断基準に当てはまる者とした（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、随時血糖値が118mg/dL以上144mg/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勧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り付けを行う。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

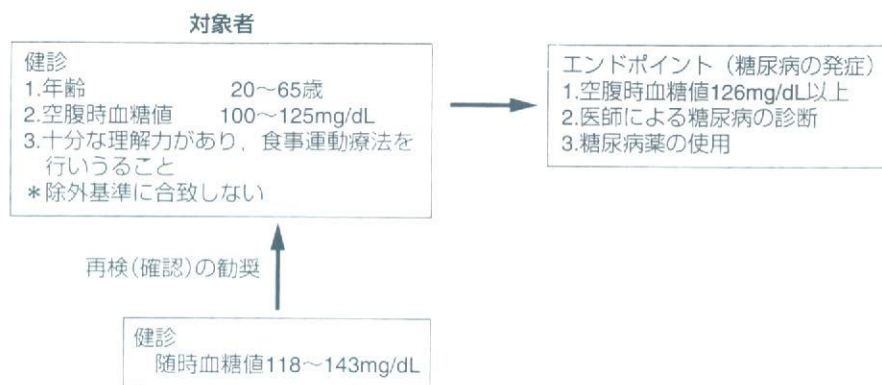


図1 対象者と主要評価項目

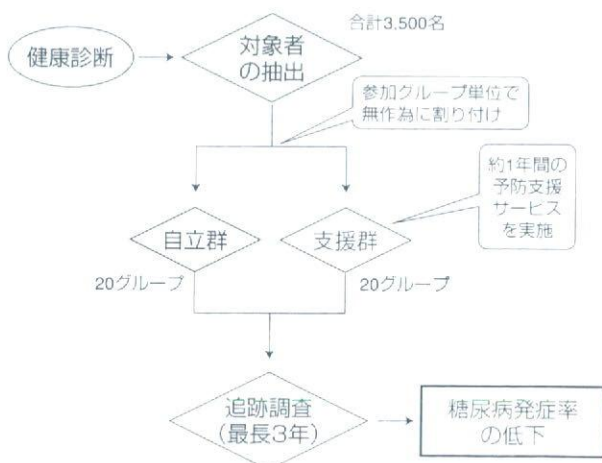


図2 「2 型糖尿病発症予防の介入試験」の概要

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 25kg/m<sup>2</sup>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



を別に示す(図3)。参加者全員に通信機能が付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年間にわたり電話等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毎年の健診を受診するよう勧奨を受ける程度で、電話等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<sub>1c</sub>、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化等である。

2007年3月の時点で参加団体の一次募集が

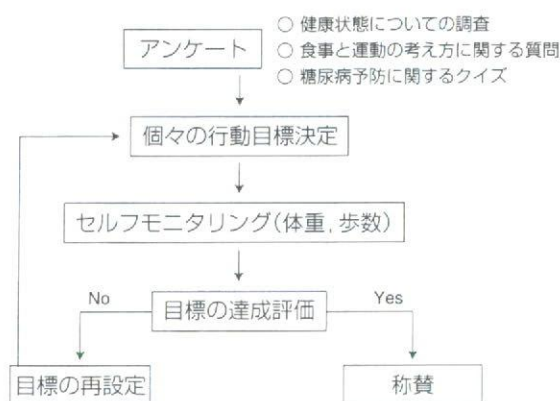


図3 行動目標決定のアルゴリズム

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、その一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のうち、果たしてどのくらいの人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、本研究では各団体が毎年実施する健診のデータを利用するため、採血のタイミング(空腹時採血か、随時採血か)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ている。さらに、本研究では3つの予防支援センターが予防支援サービスを提供することになっているが、各センターの提供する支援サービス内容の標準化も課題の一つとなるであろう。

## 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、新たな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、この研究(J-DOIT1)に関心を持たれた方は、国際協力医学研究振興財団のウェブサイトを参考にして頂きたい(<http://www.pimrc.or.jp/>)。

表2 支援サービスの内容

### 自立群

- 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

### 支援群

- 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



## 文献

1. 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>
2. 日高秀樹，他：糖尿病一次予防の対象者と医療費軽減の可能性－経年的成績と医療費からの推計－。糖尿病 48；841-847，2005。
3. 財団法人国際協力医学研究振興財団 (JF-PIMRC)。  
<http://www.pimrc.or.jp>
4. Tuomilehto J, 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.
5. Knowler WC, et al: Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002.
6. Kosaka K, et al: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 67:152-162, 2005.
7. 葛谷英嗣・他：日本糖尿病予防研究会 (Japan Diabetes Prevention Program) の経過報告。 *Diabetes Journal*, 33:16-19, 2005.
8. Herman WH, et al: DPP Research Group: Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 26:36-47, 2003.
9. 足達淑子，他：肥満に対するコンピュータを用いた健康行動変容プログラム 9 カ月後の減量と生活習慣の変化。 *肥満研究* 10；31-36，2004。

# 糖尿病予防のための戦略研究

## DOIT-2

# 21

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る。内容は患者介入により受診中断率抑制し中断率半減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<sup>1)</sup>、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。さらに表1にあるように現在、日本糖尿病学会の糖尿病専門医は全国で3,500人しか存在せず、一般内科医、あるいは

は他の専門医などかかりつけ医が約80%の糖尿病患者を診療している。さらに、糖尿病に要する医療費の増加率が他の疾患に比較して高く(図1)、特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する。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、治療の継続などが合併症抑制に重要であり、このための施策が必要である。政府は平成25年までに生活習慣病に要する治療費のうち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実績値を示している<sup>2)</sup>。すなわち、国民の生活習慣の改善や行動変容は単なる呼びかけでは実現が困難なことは明らかであり、患者の行動変容を促す他の方法を模索する必要がある。一方、糖尿病の治療の現場ではその治療の現実を示す一つとして、全国の専門医の治療のアウトカムを示すCoDiCのソフトによるデータの解析によるJDDM (Japan Diabetic Clinical Data Management Study Group)の結果は、平均のHbA<sub>1c</sub>が7%であり、6.5%以下を示す患者は34%程度である<sup>3)</sup>。さらに表3に示すように血

表1 糖尿病診療のための資源—日米比較—

	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 <sub>1c</sub> :	7.8%	7.2%
診療目標達成度:	7%	13%
専門医:	4,000人?	3,300人



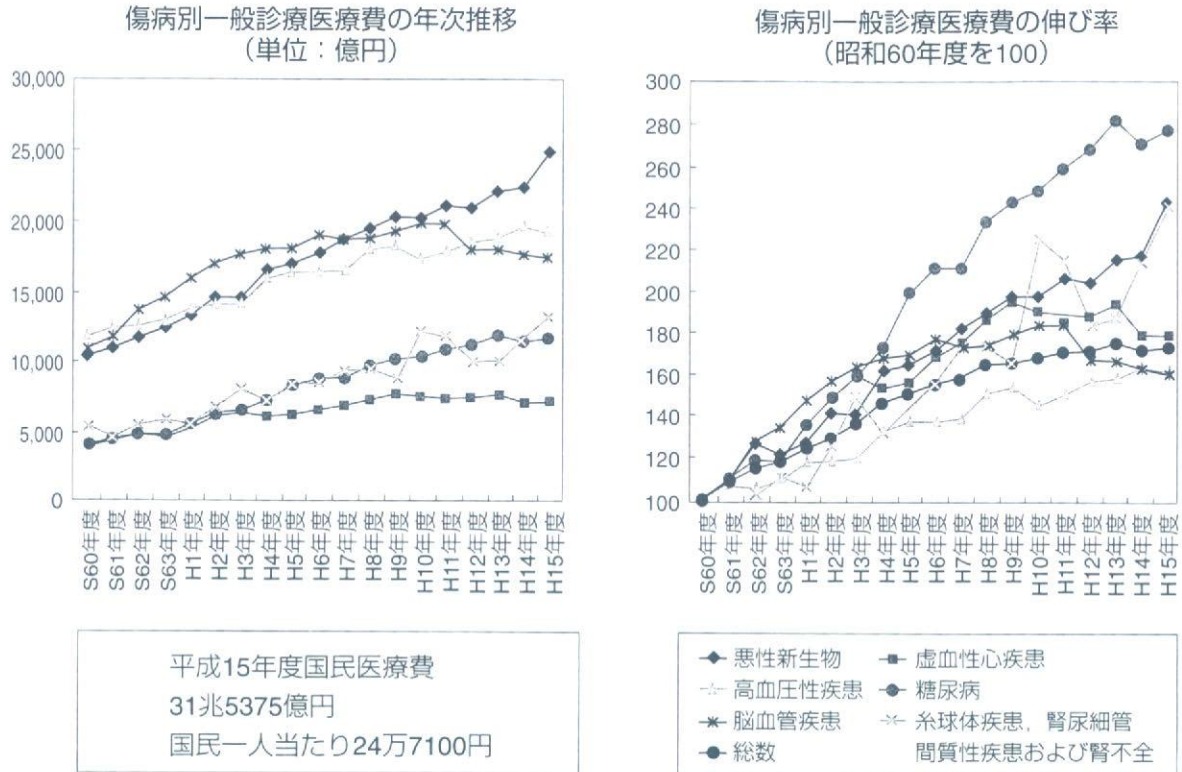


図 1 生活習慣病医療費の状況—生活習慣病の医療費（坂巻による）—

表 2 健康日本 21 の目標値と直近の実績値

目標	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%
同 女性	17.4%	8.7%以下	18.2%

