

200826001A

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

財団法人国際協力医学研究振興財団

平成21(2009)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 .....	5
研究代表者 織田 敏次	
II. 分担研究報告 .....	11
1. 2型糖尿病発症予防のための介入試験 .....	13
課題1 研究リーダー 葛谷 英嗣	
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研究	17
課題2 研究リーダー 小林 正	
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 .....	25
課題3 研究リーダー 門脇 孝	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	35
IV. 参考資料 .....	39

## 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）

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21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。

#### 研究分担者

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。（その後、平成19年に実施された国民健康・栄養調査では増加傾向がさらに顕著となり、平成14年から590万人増の2,210万人となっている。）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、2005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。

## 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。研究計画は次の通りである。

### 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見つかっ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2010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。

## 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2007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。

## 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では、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り付け、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。強化療法群では治療目標として、血糖コントロールはHbA1c5.8%未満、血圧が120/75mmHg未満、LDL80mg/dl未満を設定する。一方、従来治療群での治療目標はHbA1c6.5%未満、血圧が130/80mmHg未満、LDL120mg/dl未満とする。主要評価項目を総死亡、心筋梗塞、脳卒中の発症とし、網膜症や腎症の進展、大血管症の発生を副次評価項目とする。登録期間は2008年12月まで、観察期間は2013年3月までとし、全国約80の医療機関において3,338名の登録を予定している。

## 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20年度は5年計画の4年度目に当たり、平成20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）
- 第8回委員会開催（平成21年 1月19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）
- 第7回委員会開催（平成19年 6月18日）
- 第8回委員会開催（平成19年10月 1日）
- 第9回委員会開催（平成20年11月 6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）
- 第2回委員会開催（平成20年 6月26日）
- 第3回委員会開催（平成20年 9月 5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）
- 第2回委員会開催（平成20年 2月18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）
- 第2回委員会開催（平成19年 5月11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）

10. 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19年3月から平成19年10月までの登録期間（同意書署名日で判断）に、2,904名（目標被験者数3,500の83.0%）の登録がなされた。

平成20年度は、これらの被験者に対して、健康診断データの収集、アンケートの実施・回収が継続された。また、支援群の被験者1,282名に対しては、1年間の介入が開始または継続された。2009年3月31日時点での介入終了者数は1,124名（87.7%）である。

### 1.2. 課題2の進捗の概要

パイロット研究では、平成18年9月から平成18年12月までの登録期間中に1,585名が登録され、平成19年12月を以って追跡期間を終了した。

平成20年度は、パイロット研究の結果を踏まえて大規模研究の試験実施計画書を作成し、平成20年12月3日に中央倫理委員会の承認を得た。計画では、医師会数30、かかりつけ医600人、目標被験者7,500人で、被験者の登録期間2ヶ月、追跡期間1年である。医師会を単位とするクラスターを、診療支援を実施する診療支援群と、対照群である通常診療群の2群にランダムに割付ける。

平成20年12月より医師会の募集を開始し、平成21年3月31日までに11医師会から応募があったが、応募後に1医師会が辞退したため、登録医師会数は10となっている。

### 1.3. 課題3の進捗の概要

平成18年6月から登録を開始したが、症例の確保が困難であったため、平成19年度に計画を変更し、登録期間（同意取得の期間）を平成20年12月まで、追跡期間を平成25年3月までとした。

平成20年度は、登録期間が終了し、最終的には2,542名（目標被験者数3,338の76.2%）の登録がなされた。両群とも血糖値、脂質値、血圧値が良好にコントロールされ、問題となる有害事象も少なく、被験者への介入は順調に実施されている。

## D. 考察

課題1は、被験者からのデータ収集、支援群の被験者に対する介入が開始または継続され、支援群の大半の被験者で介入が終了した。登録者数は目標被験者数の83.0%で、介入は予定の内容を実施できている。

課題2はパイロット研究の結果を踏まえて、大規模研究の実施を準備中である。平成20年度末時点での医師会の応募状況から判断すると、研究計画の変更を検討する必要がある。

課題3は、被験者の登録を終了した。登録者数は目標の76.2%にとどまったが、被験者への介入は順調に実施されている。

本研究は5年間の計画で立案されたが、研究リーダーの公募などの作業のため、実質的に1年目は研究を開始できなかった。十分な研究成果を得るためには、いずれの研究課題も追跡期間を延長することが必要である。

## E. 結論

各研究課題とも、有益な成果を上げることが期待される。ただし、いずれの課題においても当初計画からの遅れがあり、十分な研究成果を得るためには追跡期間を延長することが必要である。



## 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) 野田光彦：糖尿病診療の最新情報（IV）糖尿病と合併症の予防戦略・J-DOIT. ドクターサロン 52:861-863, 2008.
- 2) 泉和生, 野田光彦：J-DOIT1,2,3. BIO Clinica 23(9):83-89, 2008.
- 3) 泉和生：J-DOIT1,2,3. 生活習慣病ナーシング10 糖尿病とメタボリックシンドローム3 動脈硬化症と糖尿病の血管合併症, p.214-233, メヂカルフレンド社, 2008.

### 2. 学会発表

#### a. 国際学会

- 1) Noda M: J-DOITs currently ongoing in Japan as the Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications. UK-Japan Workshop -Frontiers of Diabetes Research-. February 16-17, 2009 (Tokyo).

#### b. 国内学会

- 1) 野田光彦：J-DOITs currently ongoing in Japan as the Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications. 第51回日本糖尿病学会 シンポジウム「内外の大規模臨床研究」, 東京, 2008.5.22.
- 2) 野田光彦：臨床研究・疫学研究の特長と限界. 第43回糖尿病学の進歩 シンポジウム「糖尿病対策」. 松本, 2009.2.21.

## 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. 分担研究報告書

# 糖尿病予防のための戦略研究課題 1

## 2 型糖尿病発症予防に関する研究

課題 1 研究リーダー 国立病院機構京都医療センター  
臨床研究センター客員室長（名誉院長） 葛谷英嗣

研究要旨：〔研究目的〕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、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、これらの点に関してエビデンスを創出する。〔対象〕企業保険組合、自治体などの健康診断実施団体の健康診断で抽出された年齢が 20-65 歳で、空腹時血糖値が 100-125mg/dl の者を空腹時血糖異常者として登録する。〔方法〕健康診断実施団体はクラスターを構成したうえで研究に参加し、クラスター毎に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）に無作為割付する（クラスターランダム化比較試験）。健康診断結果と生活習慣に関するアンケート調査に基づき、被験者それぞれについて、到達目標を設定する。支援群には、1 年間にわたり定期的に、電話等を用いた非対面にて食事、運動に関する支援サービスが予防支援センターより提供される。参加者全員に通信機能のついた体重計と歩数計が貸与される。一方、自立群では、到達目標を設定した後は自立し電話等による支援サービスは受けない。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。〔進捗状況〕全国から 17 の健康診断実施団体の参加が決まり、43 のクラスターがつくられた。健康診断結果から、参加候補者としてリストアップされた者は 14,473 名、このうち研究参加を希望した者が 3,134 名、被験者として登録された者が 2,904 名（登録率：約 20%）となった。2007 年 5 月から支援群への予防支援サービスが順次進行中である。

協力研究者氏名	所属施設名及び職名
坂根直樹	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長
岡崎研太郎	国立病院機構京都医療センター臨床研究センター研究員
佐藤寿一	名古屋大学医学部附属病院総合診療部講師・副部長
鈴木貞夫	名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生分野講師
森田智視	横浜市立大学附属総合医療センター臨床統計学・疫学教授

## A. 研究目的

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、できるだけ簡単に利用しやすく、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。

## B. 研究方法

### (1) 健康診断実施団体

インターネット等を用いて、健康診断実施団体(企業保険組合、自治体など)に参加を呼びかけた。健康診断実施団体は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したうえで研究に参加する。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られた。

### (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、②2006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した。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た。健康診断で随時血糖が測定されている場合は、118mg/dl以上144mg/dl未満の者について、空腹時血糖値を測定するよう再検を勧めた。

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した。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こととした。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、被験者として登録した。

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、歩数計の提供を行った。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体重や歩数測定の実施を促し、その結果のフィードバックを行った。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社が担当した。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それぞれの会社が独自に作成した介入プログラムに従って、食事・

運動に関する支援を電話や web や郵送を用いて行った。このように介入の具体的な内容は各社にまかされたが、研究事務局は各社の介入担当者と適宜会合を持ち、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った。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、目標達成の評価とした。

#### (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、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。研究計画については国際協力医学研究振興財団に設置された中央倫理委員会の審査を受けた。

健康診断の結果、適格基準に該当する者へ研究を紹介、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。

#### (6) 進捗状況

全国から 17 の健康診断実施団体の参加が決まり、43 のクラスターがつくられた。17 参加団体があり、大半が企業保険組合であった。各クラスターでの健康診断結果から、参加候補者としてリストアップされたものは 14,473 名に達した。このうち研究参加を希望した者が 3,134 名、被験者として登録されたものが 2,904 名（登録率：約 20%）となった。企業保険組合の参加が多いことから被験者の約 95%が男性である。2007 年 5 月から支援群への予防支援サービスが順次進行中である。

### C. 健康危険情報 なし

### D. 研究発表

#### 1. 総説

1. 坂根直樹, 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  
Diabetes Frontier19 (5) ; 638-642、2008
2. 葛谷英嗣, 岡崎研太郎, 坂根直樹  
2 型糖尿病発症予防のための介入試験(J-DOIT1) 概要と進捗状況  
糖尿病学の進歩 42 号 ; 188-191、2008
3. 坂根直樹, 岡崎研太郎, 葛谷英嗣  
糖尿病の予防戦略

J-DOIT1 の概略と現状 糖尿病発症予防のために  
Mebio25 (6) ; 96-101、2008

4. 葛谷英嗣：糖尿病 最近の話題 糖尿病予防のための戦略研究  
J-DOIT1,J-DOIT2,J-DOIT3  
成人病と生活習慣病 38 (4) ; 416-420、2008
5. 葛谷英嗣  
生活習慣介入による2型糖尿病の一次予防  
日本臨床 66 巻増刊7 新時代の糖尿病学(3) ; 20-24、2008

## 2. 学会発表

### a. 国際学会

1. Kentaro Okazaki, Naoki Sakane, Kazuo Izumi, Masayuki Kato, Naoki Ishizuka, Mitsuhiko Noda, Hideshi Kuzuya, for the J-DOIT1 Study Group, Japan :  
Nationwide type2 diabetes preventing trial in Japan: study design and results of recruiting, Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-1 (J-DOIT1).  
糖尿病合併症予防国際会議 (フィンランド、ヘルシンキ)、  
2008年6月1日-6月4日

### b. 国内学会

なし

### 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

## 糖尿病予防のための戦略研究課題 2

### 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）

課題 2 研究リーダー 富山大学 小林 正

研究要旨： 厚生労働省の統計では、全国の糖尿病患者は現在 820 万人存在し、今後も患者が増加することが予測される。また、そのうち 5 割は医療機関を受診していない状態であることが報じられており、合併症発症のハイリスク群となっていることも大きな問題となっている。糖尿病患者の 80% はかかりつけ医による治療を受けており、この現状を改善するためには、かかりつけ医による糖尿病診療を支援し受診中断率の抑制を図り、さらには適切な診療のための「糖尿病達成目標」を定めその遵守率を改善することが急務である。本研究により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支援のあり方への根拠、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、かかりつけ医の研究を通じての、医療の質の向上、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。既に 4 医師会が参加したパイロット研究は 2008 年に終了しており、解析が行われた。その結果に基づき修正されたプロトコルによる大規模研究が 2009 年度より開始される。主な変更点は①医師会約 30 箇所、2 型糖尿病患者数 約 7,500 名を目標としているが、参加希望医師会の数に応じて対応する必要がある。②診療支援に一部対面による療養指導士による指導を加える。③診療達成項目を 13 項目から 8 項目に減らし、フィードバックを 3 ヶ月ごとに行う。④受診勧奨の頻度を増やす。⑤被験者年齢を「20 歳から 65 歳」から「40 歳から 65 歳」に変更した。

協力研究者氏名	所属施設名及び職名	
浦風雅春	富山大学	講師
山崎勝也	富山大学	助教
薄井 勲	富山大学	助教
石木 学	富山大学	助教
林野泰明	京都大学	講師
鈴木ひかり	財団法人国際協力医学研究振興財団 富山大学	流動研究員 医師

## A. 研究目的

本研究では、地域の医師会に所属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ことを主な目的とし、診療達成目標遵守割合を改善する効果を検証することを副次的な目的とする。また、糖尿病患者の中間アウトカムとして、研究期間前後の体重(またはBMI)、随時血糖値、HbA1c、血圧、脂質(TC、HDL-C、LDL-C)の変化と、患者の行動変容ステージの変化の調査を行う。2009年度より実施されている同様の研究(以下、「大規模研究」という。)のサンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価を目的とするパイロット研究の結果に基づき大規模試験のプロトコルが修正された。

### 1. パイロット試験内容

#### 主要評価項目

- 1) 「大規模研究」に必要なサンプルサイズの算出にパラメータの推定、
- 2) 「大規模研究」の実行可能性(対象医師の抽出法、リクルート法や参加率についての実施可能性評価、対象患者の登録方法の実施可能性評価、受診中断改善介入研究の実施可能性評価)

#### 副次評価項目

- 1) 診療達成目標の達成率
- 2) 診療支援の効果の推定(受診中断率の改善率、受診中断に関わる副次的項目)
- 3) 患者中間アウトカム(体重、血糖値、HbA1c、血圧値、コレステロールの変化、患者の行動変容ステージの変化)
- 4) 日常生活で測定する体重・歩数(体重、歩数の変化、体重、歩数の測定頻度の変化)
- 5) 患者紹介率・逆紹介率
- 6) 診療支援サービスに対する満足度の評価
- 7) 診療達成目標の検索的分析

## B. 研究方法

パイロット研究では公募により地方都市・都市区(人口10-20万程度)4地域の医師会を選び「診療支援サービス」による支援と「達成目標ITシステム」による支援の2つを行なう診療支援群と、通常の診療を行う通常診療群に2医師会ずつを割付け、受診中断率や患者アウトカムを中心とした評価項目についてクラスター・ランダム化比較試験による検討を解析計画書に基づき行った。パイロット研究の結果に基づきプロトコルが主に修正された点は表1の比較表で示すとおりである。



表 1. パイロット研究と大規模研究の比較

	パイロット研究	大規模研究
医師会	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 当該地域の人口が 20 万人以上であること</li> <li>2) 30 名以上の医師の研究への参加が見込まれること</li> <li>3) 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・逆紹介を可能にする「糖尿病医療ネットワーク」を構築できること</li> <li>4) 4 医師会（被験者数 2,400 名）</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 20 名程度のかかりつけ医の研究への参加が可能であること</li> <li>2) 医師会全体で 250 名程度の 2 型糖尿病患者の登録が可能であると見込めること</li> <li>3) 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・逆紹介を可能にする「糖尿病診療ネットワーク」を構築できること</li> <li>4) 研究に参加する医師会同士の間、かかりつけ医や患者の生活上の密接な交流が存在しないこと</li> <li>5) 現在、または最近 5 年以内に、本研究と類似の介入を実施する研究に参加していないこと</li> <li>6) 医師会数を 30 か所、患者数 7,500 名を目標とするが、参加希望医師会数により変更を検討中</li> </ol>
かかりつけ医	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 試験対象エリアの医師会に所属し、かかりつけ医として活動する開業医であること</li> <li>2) 内科を標榜しているか、またはそれに相当する内科疾患の診療を行っていること</li> <li>3) 糖尿病指導医または糖尿病専門医でないこと</li> <li>4) 登録期間中に 20 名の 2 型糖尿病患者の同意を得られる見込みがあること</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 試験対象エリアの医師会に所属し、かかりつけ医として活動する医師であること</li> <li>2) 糖尿病指導医または糖尿病専門医でないこと</li> <li>3) 登録期間中に少なくとも 10 名程度の 2 型糖尿病患者の同意を得られる見込みがあること</li> </ol>
被験者	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 20 歳から 65 歳までの男女</li> <li>2) 2 型糖尿病と診断されていること</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 40 歳以上、65 歳未満</li> <li>2) 2 型糖尿病と診断されていること</li> </ol>
受診勧奨	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 受診予定日の 1 週間前に通知（手紙等）</li> <li>2) 受診予定日を 1 か月過ぎても未受診の場合、電話等で連絡</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 受診予定日の 1 週間前に通知（手紙等）</li> <li>2) 受診予定日を 2 週間過ぎても未受診の場合、手紙等で連絡</li> <li>3) 受診予定日を 4 週間過ぎても未受診の場合、電話等で連絡</li> <li>4) 受診予定日を 6 週間過ぎても未受診の場合、かかりつけ医から連絡（電話、手紙等） 対面型の療養指導を実施している場合、1)～3) は対面指導の実施者が行う</li> </ol>
診療達成目標	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 13 項目</li> <li>2) CRC が毎月、診療録からデータ収集（毎月フィードバック）</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 8 項目程度</li> <li>2) かかりつけ医が毎月、診療内容を報告（毎月フィードバック）</li> <li>3) CRC が 3 ヶ月に一度、診療録からデータ収集（3 ヶ月に一度フィードバック）</li> <li>4) フィードバックされた診療達成目標の遵守割合のデータを用いて、研究期間中に 3-4 回程度の医師会内で参加かかりつけ医によるミーティングを開催</li> </ol>
療養指導	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) かかりつけ医の指示に従って実施</li> <li>2) 全て非対面型の指導（コールセンターが実施）</li> <li>3) 療養指導内容の報告書をかかりつけ医にフィードバック</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) かかりつけ医の指示に従って実施</li> <li>2) 主として非対面型の指導（コールセンターが実施）</li> <li>3) 一部、対面型の指導も実施（CDE、管理栄養士等の実施者と実施場所が確保できる医師会）</li> <li>4) 療養指導内容の報告書をかかりつけ医にフィードバック</li> </ol>
同意取得の方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 臨床研究に関する倫理指針に準拠</li> <li>2) かかりつけ医から文書による説明</li> <li>3) 同意書に署名し、かかりつけ医に提出</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 臨床研究に関する倫理指針に準拠</li> <li>2) ポスター等で十分に周知</li> <li>3) かかりつけ医から口頭で説明</li> <li>4) 口頭での同意、診療録への記載（仮登録）</li> <li>5) 仮登録後、同意説明文書とアンケートを配布</li> <li>6) 署名した同意書とアンケートを、被験者がデータセンターに送付（本登録）</li> <li>7) 参加被験者には 1,000 円程度の謝礼</li> </ol>
割付方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 医師会単位で割付け</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 参加希望の医師会数が少なければ、医師会内での層別での割付けも検討</li> </ol>

### (倫理面への配慮)

中央倫理委員会、運営委員会、試験評価委員会、進捗管理委員会、安全性評価委員会を設置し、それぞれの立場から問題が発生しないよう監査するとともに問題が発見された場合はこれに対応する。本研究は「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省 平成 15 年 7 月 30 日施行、平成 20 年 7 月 31 日全部改正)に準拠して実行される。試験参加者に不利益が及ぶことのないよう規則を取り決め、試験実施計画書に明記しこれを遵守する。

## C. 研究結果

### 1. パイロット研究の結果

パイロット研究では、4 医師会(診療支援群; 足立区、君津・木更津、通常診療群; 南砺・砺波・射水、和泉・泉大津)の「かかりつけ医」を対象に、電話にて患者に受診促進と療養支援を行い、また主治医には糖尿病診療にて行うべき診療行為についての診療達成目標 IT システムによるフィードバックを行う群を介入群とし、通常診療を行う群を通常診療群とし、1 年間 CRC によるデータを収集し、以下の成績を得た。最終的には診療支援群が 743 症例、通常診療群が 842 症例の合計 1,585 症例が本登録された。登録症例 1,585 例中、中止症例は 154 例(9.7%)であった。試験期間中発生した重篤有害事象は 77 件で、うち 60 件(77.9%)は入院に関するものであった。アンケートの回収は、開始時が 97.8%、終了時が 79.4%であった。被験者からの健康機器データの送信状況は 2006 年 12 月が最も多く、以後漸減した。この傾向は全ての医師会で同様であった。診療支援サービスは順調に実施され、毎月 220 件程度の療養指導が行われ、受診勧奨(受診 1 週間前)は毎月 300 件程度通知された。受診中断は 98 件(6.2%)発生した。

- ①受診中断については、診療支援群で中断はより抑制されたが有意の差には至らなかった。20~40 歳代の比較的若い男性で血糖コントロールが十分にされていない場合、受診中断率が高いという結果が得られた。
- ②行動変容ステージについては、食事では、診療支援群では維持期では前が 10.2%であるが、後で 20.5%と増加し、通常診療群では前が 9.4%、後が 12.4%と変化少なく有意に介入群で維持期が増加していた。運動変容ステージでも同様に、介入群で維持期が増加していた。
- ③かかりつけ医における診療達成目標に関しての IT については 12 ヶ月の観察期間中、9~10 ヶ月から、かかりつけ医に結果をフィードバックした結果、眼科への紹介、血圧測定、血清脂質の測定など総合計 13 項目では、達成率は 55%程度であり、診療支援群では終了時に通常診療群に比し、有意に上昇した。尿中アルブミンの測定に関しては、その達成率は低く 10~15%であり、終了時には診療支援群で上昇していた。
- ④電話支援介入による患者行動変容の変化については、ほぼ期待された結果である行動変容の変化が得られた。すなわち、介入群では維持期の方向への変化が顕著に見られ、通常診療群では少なかった。
- ⑤受診中断は、年齢の若い男性に、また血糖コントロールが悪いほど多く見られ、電話介入の群では中断が抑制された傾向が見られた。

### 2. パイロット研究による大規模試験への問題提起

- 1) 事務的な面においては、かかりつけ医の事務量をなるべく少なくし、負担を軽減する

ことが必要である。

【対策】登録時の事務手続きの煩雑さを解消するため、被験者から口頭での同意を得た場合を仮登録とし、被験者からの署名された同意説明文書の返送を持って、正式に同意を得たものとする。データセンターは、【様式 仮登録票】と被験者より送付された同意書を凸合し、内容が一致している事を確認して、本登録とする。

2) ITによる医師の診療行為に対する feedback について；医師の診療行為の達成目標が多く結局最終的には技術的には困難であった。

【対策】診療達成目標の簡略化

- ①項目数をパイロット研究の13項目から8項目程度に削減。
- ②フィードバック期間を1か月ごとから3か月毎に変更し、データ収集量を減らす。
- ③Webサイトを用いたフィードバックを無くし、システム作成の負担を減らす。
- ④中断率を改善するため、介入群における医師会単位の定期的なセミナーを開催する。

3) J-DOIT2パイロット研究における中止症例は、診療支援群で128症例、通常診療群で26症例、合計154症例であった。大規模試験においてさらに増える可能性があるため、改善が必要である。

【対策】中止症例の対応

- ①被験者の登録時に療養指導に対する中止申込書を配布することによる、被験者の心理的負担の軽減。
- ②研究で被験者が行なうことや配布物について、同意取得時の説明を徹底する。
- ③希望者のみに健康機器を配布し、健康機器ヘルプデスクの存在を同意取得時に説明する。
- ④解析方法について
  - ・介入について同意撤回した被験者も、特に申し出がない場合はかかりつけ医への介入や、データ追跡を継続することを同意説明文書等で周知する。
  - ・介入について同意撤回した被験者、介入を全く受けていない被験者も含めて、評価項目の解析を行なう。

### 3. サンプルサイズと割付方法

サンプルサイズに関しては30医師会 7,500名となり、参加希望の医師会数が少ない場合は、医師会内の層別で割り付けを行うことも検討する必要がある。

## D. 考察

パイロット研究の結果で、受診中断は、抑制されたが有意の差には至らなかった。しかし、診療支援群で通常診療群と比較して受診中断は少なく、介入の効果はある程度あったと考えられた。両群に有意の差が無かったことから大規模研究でのサンプルサイズを推定した。パイロット研究と同様に参加医師会を介入群と通常診療群に分けた場合、必要被験者数は7,500名となった。パイロット研究より1医師会での登録可能な参加被験者数を250名と考え、研究への参加医師会を30医師会とした。

行動変容ステージについては、食事では、診療支援群では維持期では前が10.2%、後で20.5%と増加し、通常診療群では前が9.4%、後が12.4%と変化少なく有意に介入群で維持期が増加していた。運動変化ステージでも同様に、介入群で有意に維持期が増加していた。

診療支援センターの電話による介入は効果があったと考えられた。大規模研究では、診療支援センターの電話介入及び可能な医師会では対面による糖尿病療養指導士や管理栄養師等を準備利用できることとした。

診療達成目標に関してのIT支援については12ヶ月の観察期間中、9～10ヶ月から、かかりつけ医に結果をフィードバックした結果、終了時には眼科への紹介、血圧測定、血清脂質の測定など総合計13項目で診療支援群で通常診療群に比し、有意に上昇した。しかし、CRCによるデータ収集、入力、確認にかなりの時間を要するため、大規模研究では収集したデータによるフィードバックは3ヶ月毎とし、毎月参加医からFAXで送付されたデータを基に、フィードバックすることとした。

パイロット研究の参加医師の意見も踏まえて、表1のように大規模研究の方法を変更した。それを基に大規模研究のプロトコールを作成し公募を行ったが、応募医師会数が目標の達しなかった。そこで、現在研究方法の見直しを行っている。具体的には、参加医師（診療施設）を1クラスターと見なし、医師会内の参加医師を診療支援群と通常診療群の2群に分ける方法を検討している。

## E. 結論

パイロット研究の結果を基に、大規模研究でのサンプルサイズを算出した。また、本研究の実効性がパイロット研究で確認された。大規模研究ではパイロット研究で問題となった部分を改善し、開始する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 総説

- 1) 山崎勝也, 戸邊一之, 小林 正: 特集 わが国における最近の糖尿病メガスタディ 糖尿病予防のための戦略研究: J-DOIT 2. *Diabetes Frontier*, 19(5): 643-646, 2008.
- 2) 小林 正: 生活習慣病・糖尿病の合併症抑制に向けての戦略研究. 大阪府内科医会会誌, 17(2): 157-169, 2008.
- 3) 小林 正: 糖尿病の予防戦略. J-DOIT 2の概略と現状: 糖尿病診療の継続と質の向上のために. *Mebio*, 25(6): 102-109, 2008.
- 4) 小林 正, 浦風雅春, 薄井勲, 戸邊一之: 【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】序論 糖尿病学の今後の課題: 日本臨床, 66巻増刊3 新時代の糖尿病学(1): 49-56, 2008.
- 5) 小林 正, 山崎勝也: かかりつけ医による糖尿病診療 - 受診中断率を目指した厚生労働省戦略研究(J-DOIT2) -. *糖尿病学の進歩* 42, 192-197, 2008.

### 2. 学会発表

#### a. 国際学会

なし