

b. 国内学会

- 1) 小林 正：糖尿病の地域医療のあり方 - 糖尿病推進会議の活動と戦略研究を踏まえて - . 第 31 回日本プライマリケア学会, 2008, 6, 14, 岡山.
- 2) 小林 正：J-DOIT2 のパイロット研究の結果報告. 第 16 回糖尿病データマネジメント研究会, 2008, 7, 26, 東京.
- 3) 小林 正：インスリンの働きから患者ケアまで. 第 25 回糖尿病 UP-Date. 賢島セミナー, 2008, 8, 23, 志摩.
- 4) 小林 正：糖尿病, メタボリックシンドロームと歯周病 その予防と治療の現状. 第 51 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2008, 10, 19, 四日市.
- 5) 小林 正：糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT2) - J-DOIT2 のパイロット研究結果をふまえて - 共同企画「糖尿病患者に役立つ医療情報システムとは」. 第 28 回医療情報学会連合大会 (第 9 回医療情報学会学術大会) ,2008, 11, 23-25, 横浜.

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

糖尿病予防のための戦略研究課題 3

J-DOIT3

課題 3 研究リーダー 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・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 하나가「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

所属施設名及び職名

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
北風 政史	国立循環器病センター	部長
北川 泰久	東海大学	院長
新井 昌史	群馬大学	准教授
西上 和宏	済生会熊本病院	副部長
羽田 勝計	旭川医科大学	教授
宮田 敏男	東北大学	教授
楨野 博史	岡山大学	教授
古家 大祐	金沢医科大学	教授
佐藤 幸裕	東邦大学医療センター佐倉病院	教授
北野 滋彦	東京女子医科大学	教授
加藤 聡	東京大学	准教授
植木浩二郎	東京大学	准教授
永井 良三	東京大学	教授
伊藤 貞嘉	東北大学	教授
清野 弘明	せいの内科クリニック	院長
藤沼 宏彰	太田西ノ内病院	科長
石橋 俊	自治医科大学	教授
片山 茂裕	埼玉医科大学	教授
本田 佳子	女子栄養大学	教授
齋藤 康	千葉大学	学長
渥美 義仁	東京都済生会中央病院	副院長
大橋 靖雄	東京大学	教授
河盛 隆造	順天堂大学	教授
佐々木 敏	東京大学	教授
柴 輝男	三井記念病院	部長
宮地 元彦	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	リーダー
加来 浩平	川崎医科大学	教授
荒木 栄一	熊本大学	教授
伊藤 千賀子	グランドタワーメディカルコート	所長
石井 均	天理よろづ相談所病院	部長

A. 研究目的

平成19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890万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約2,210万人であり、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。さらに2008年になり、厳格血糖コントロールにより大血管合併症が抑制できるかどうかを検討するACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)等の試験結果が発表されたが、いずれも血糖コントロールによる大血管合併症の効果について有意な結果を出すことはできなかった。

我が国でも細小血管合併症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管合併症の抑制を評価する臨床試験は実施されておらず、強力な治療が実際にどの程度大血管合併症のリスクを減少させるかは明らかにされていない。このような背景から、本試験は2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって血糖値・血圧・脂質を強力に管理する強化療法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証することを目標としている。主要評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」であり、副次評価項目は「腎症の発症または増悪」、「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。

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、2005~2010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の遅れもあり、2006年度より実質的にはスタートとなり、2009年3月までを症例登録期間、2013年3月までを追跡期間としており、2009年3月末の時点で、2,538名をエントリーし、これらの患者を追跡することとした。今のところ、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んで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

2009年3月までに発生した重篤な有害事象は従来治療群1269件、強化療法群1270件である。このなかで試験治療と因果関係があるとされた有害事象は、従来治療群141件(11.3%)、強化療法群125件(10%)で、特に群間で有意に差があるもの、本試験に特徴的と思われるものは無かった。意識障害を伴ったり入院が必要となるような「重篤な低血糖」は強化療法群の1例のみであった。

D. 研究発表

1. 総説

- 1) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: <わが国における最近の糖尿病メグスタディ>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. Diabetes Frontier19(5):647-651,2008
- 2) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 糖尿病対策の現状 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT3). 糖尿病学の進歩 42:198-204,2008
- 3) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: J-DOIT3. 内分泌・糖尿病科 26(5):502-506,2008
- 4) 門脇孝, 植木浩二郎: 血糖値の正常化を目指す治療戦略 合併症の抑制を目指して J-DOIT3. 糖尿病 51(Suppl.1):S-58,2008
- 5) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: 糖尿病と血管病変 エビデンスに基づいた診療ガイドライン. カレントセラピー26(7):635,2008
- 6) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: <糖尿病の予防戦略>J-DOIT3の概略と現状 糖尿病合併症予防のために. Mebio25(6):110-116,2008
- 7) 笹子 敬洋, 門脇 孝: 糖尿病の厳格なコントロールを求めて. Nephrology Frontier 8:26-30, 2009
- 8) 岡畑純江: J-DOIT3. レジデント 1(4):91,2008

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

- 1) 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20回岡山生活習慣病談話会, 岡山, 2008.4.15

- 2) 門脇孝：心血管症抑制を目指した2型糖尿病の治療戦略。健康寿命延長を考える会，郡山，2008.4.24.
- 3) 門脇孝：J-DOIT3。第51回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム，東京，2008.5.24.
- 4) 門脇孝：糖尿病、メタボリックシンドロームの病態と治療戦略—J-DOIT3の重要性—。生活習慣病フォーラム2008 in Kokura，福岡，2008.6.24.
- 5) 門脇孝：心血管症抑制を見据えた2型糖尿病の治療戦略と実際のアプローチ。佐賀県医師会学術講演会 特別講演，佐賀，2008.6.27.
- 6) 植木浩二郎：2型糖尿病における大血管症危険因子に対する統合的介入の重要性。第40回日本動脈硬化学会総会 イブニングセミナー，筑波，2008.7.10.
- 7) 門脇孝：糖尿病の病態と治療の新しい考え方—より良いチーム医療の実現を目指して—。第9回徳島糖尿病フォーラム，徳島，2008.7.11
- 8) 門脇孝：糖尿病の成因と治療に関する最近の話題。第28回JASM研修会，東京，2008.7.25.
- 9) 門脇孝：合併症抑制を目指した糖尿病治療戦略—エビデンスを踏まえたチーム医療のアプローチ—。第5回臨床医のための糖尿病合併症セミナー，東京，2008.7.31.
- 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。鎌倉糖尿病セミナー，鎌倉，2008.8.27.
- 11) 門脇孝：糖尿病の成因と治療に関する最近の話題。第3回日本内科学会生涯教育講演会，松山，2008.9.7.
- 12) 門脇孝：糖尿病と合併症の予防の進め方。第10回城南生活習慣病セミナー，東京，2008.9.18.
- 13) 門脇孝：合併症抑制を目指した糖尿病治療戦略—エビデンスを踏まえたチーム医療のアプローチ—。新宿糖尿病フォーラム2008 特別講演，東京，2008.10.23.
- 14) 門脇孝：心血管イベントの抑制を見据えた2型糖尿病の治療戦略。鳥取県中部医師会学術講演会，鳥取，2008.11.20.
- 15) 門脇孝：トータルな血管合併症抑制を目指す糖尿病治療戦略。第45回日本糖尿病学会/第44回日本糖尿病協会近畿地方会，神戸，2008.11.22

16) 門脇孝：糖尿病患者を血管合併症から守るための治療戦略～早期介入の重要性～，第3回 Metabolic-Cardiology 研究会，東京，2009.1.17.

17) 門脇孝：糖尿病の病態と治療戦略～最近の大規模臨床試験を踏まえて～，糖尿病 Expert Meeting，熊本，2009.1.20.

18) 門脇孝：糖尿病における脳・心・腎合併症予防のための治療戦略．脳・心・腎 Round Table meeting，広島，2009.1.30.

19) 門脇孝：糖尿病の病態と治療戦略～最近の大規模臨床試験を踏まえて～，TZD Symposium 2009 WINTER in SENDAI，仙台，2009.2.5.

20) 門脇孝：糖尿病の病態と治療戦略～最近の大規模臨床試験を踏まえて～，DM management conference，東京，2009.2.10.

21) 門脇孝：糖尿病患者における積極的・多角的治療介入—その意義と実践：J-DOIT3 から．第43回糖尿病学の進歩，松本，2009.2.20.

22) 植木浩二郎：心血管症予防を目指した糖尿病治療．第73回日本循環器学会総会 ランチオンセミナー，大阪，2009.3.21.

23) 植木浩二郎：心血管症予防を目指した糖尿病治療．第19回臨床内分泌 Update ランチオンセミナー，東京，2009.3.14.

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

Ⅲ. 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	J-DOIT1,2,3	近藤達也, 山西文子, 野田光彦	生活習慣病ナ ーシング10 糖尿病とメタ ボリックシン ドローーム3 動脈硬化症と 糖尿病の血管 合併症	メヂカルフレ ンド社	東京	2008	214-233
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	日本糖尿病 学会	糖尿病学の進 歩42号	診断と治療社	東京	2008	188-191
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-D OIT2) -	日本糖尿病 学会	糖尿病学の進 歩42号	診断と治療社	東京	2008	192-197
門脇孝, 植 木浩二郎, 野田光彦	糖尿病対策の現状 糖尿病予防のための 戦略研究(J-DOIT3)	日本糖尿病 学会	糖尿病学の進 歩42号	診断と治療社	東京	2008	198-204

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	糖尿病診療の最新情報 (IV) 糖 尿病と合併症の予防戦略・J-DOI T.	ドクターサロン	52	861-863	2008
泉 和生, 野田光彦	J-DOIT1,2,3	BIO Clinica	23(9)	83-89	2008.8
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 Frontier	19(5)	638-642	2008
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	Mebio	25(6)	96-101	2008
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
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)	66 (suppl 7)	20-24	2008
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

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
小林 正	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
小林 正, 浦風雅春, 薄井 勲, 戸邊一之	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)	66 (suppl 3)	49-56	2008
岡崎由希子, 植木浩 二郎, 門脇 孝	<わが国における最近の糖尿病 メグスタディ>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	Diabetes Frontier	19(5)	647-651	2008
岡崎由希子, 植木浩 二郎, 門脇 孝	J-DOIT3	内分泌・糖尿病科	26(5)	502-506	2008
門脇孝, 植木浩二郎	血糖値の正常化を目指す治療戦 略 合併症の抑制を目指して J-D OIT3	糖尿病	51 (Suppl 1)	S-58	2008
岡崎由希子, 植木浩 二郎, 門脇 孝	糖尿病と血管病変 エビデンスに 基づいた診療ガイドライン	カレントセラピー	26(7)	635	2008
岡崎由希子, 植木浩 二郎, 門脇 孝	<糖尿病の予防戦略>J-DOIT3の 概略と現状 糖尿病合併症予防の ために	Mebio	25(6)	110-116	2008
笹子敬洋, 門脇 孝	糖尿病の厳格なコントロールを 求めて	Nephrology Frontier	8	26-30	2009
岡畑純江	J-DOIT3	レジデント	1(4)	91	2008

IV. 參考資料

J-DOIT 1, 2, 3

政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に対し国民の健康を守る政策上のエビデンスを生み出すため、「戦略研究」という大型の臨床介入研究が新しいタイプの厚生労働科学研究として2005（平成17）年度より創設された。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が事前に定められ、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。

糖尿病対策は、戦略研究の初年度である2005（平成17）年度に開始する研究課題に選定され、「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では、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3つのテーマが設定されている。それぞれのテーマに対してJ-DOIT1、J-DOIT2、J-DOIT3とよばれる3つの研究が実施され、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、2009（平成21）年度までの5年間にわたって継続される予定である。

本稿では、現在研究が進行中であるJ-DOITについて概説する。

1 戦略研究について

主に大規模臨床研究は、欧米を中心に実施されてきた。日本国内ではこれまで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てきた。これを受け、科学的根拠に基づいた医療（EBM）の必要性が叫ばれるようになった。わが国では良質な臨床研究が十分に行われてはおらず、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¹⁰、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）のコントラクト型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

表9-1 ●戦略研究の特長

	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」	申請課題のなかでの「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2300万円
課題数	数課題	約1400課題
性格	競争的研究資金	競争的研究資金

資料／第23回厚生科学審議会科学技術部会資料。

営体制や研究インフラのあり方について、2004（平成16）年度「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班によって検討がなされ¹¹⁾、2005（平成17）年度より戦略研究がスタートした。

戦略研究の主な特長を表9-1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などを検証し、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が、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。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与えられるほか、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は、全国での均霑化を想定できる方法であることが必要である。

戦略研究は、2005（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2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、2006（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、2007（平成19）年度は、腎疾患重症化予防のための戦略研究と感覚器障害戦略研究が開始されている。

2 J-DOITの指針と実施体制

わが国において、糖尿病は患者の絶対数が多いうえに、現在もなお増加傾向にあり、社会的な影響も大きく、政策的に重要な疾患である。2002

(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}≥6.1%)」と「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人(5.6%≤HbA_{1c}<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1620万人に達する。1997(平成9)年度の糖尿病実態調査ではこの人数は1370万人であったことから、5年間で18%、250万人も増加したことになる。また、糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、患者の生活の質(QOL)ならびに社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は大きい。

厚生労働省は、国民一人ひとりが生涯にわたって元気で生活できる「明るく活力ある社会」を構築するため、2005(平成17)年度から健康フロンティア戦略を推進している。これは、2014(平成26)年度までの10か年の戦略として策定されたもので、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り組みがなされているが、糖尿病の分野では糖尿病の発症率を20%減少させることが目標として掲げられた。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。

健康フロンティア戦略では、2005(平成17)年度からの10年間に達成する目標を定めている。しかし、目標を達成するためには、期間内に全国規模で実施でき、また実際に効果を有する介入方法を検討する必要がある。このような政策にエビデンスを与える介入方法を検証するための研究は、上述の戦略研究の枠組みで実施することが適切であり、戦略研究の初年度の研究課題として糖尿病の介入方法の研究が選定された。こうしてスタートしたのが、糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)である。J-DOITは2005(平成17)年度から2009(平成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7億5000万円の研究費が予定されている。

J-DOITには3つの研究課題が設定されている(表9-2)。J-DOIT1は1次予防に相当し、糖尿病予備軍からの糖尿病発症を抑制するための研究である。より多くの人に、より早期から予防を試みるため、電話などの非対面の手段を中心に食事や運動の指導を行い、糖尿病の発症予防を試みる。こうすることで、比較的若い年齢で、フルタイムで働いている人も介入を受けやすくなっている。J-DOIT2は、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の受診中断を減らすための研究である。糖尿病患者の多くが通院する一般のかかりつけ医において、通院が中断して治療が滞るうちに病状が増悪することを防ぐことを狙いとしている。患者に対しては、受診を勧奨す

表9-2 ●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 京都医療センター名誉院長 葛谷 英嗣	富山大学付属病院長 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3500人。全国で約40クラスターを編成し、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付。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20万人程度以上)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)」に割付。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などについて検討する(約1600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3000人。強化療法群、通常治療群に無作為割付。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。

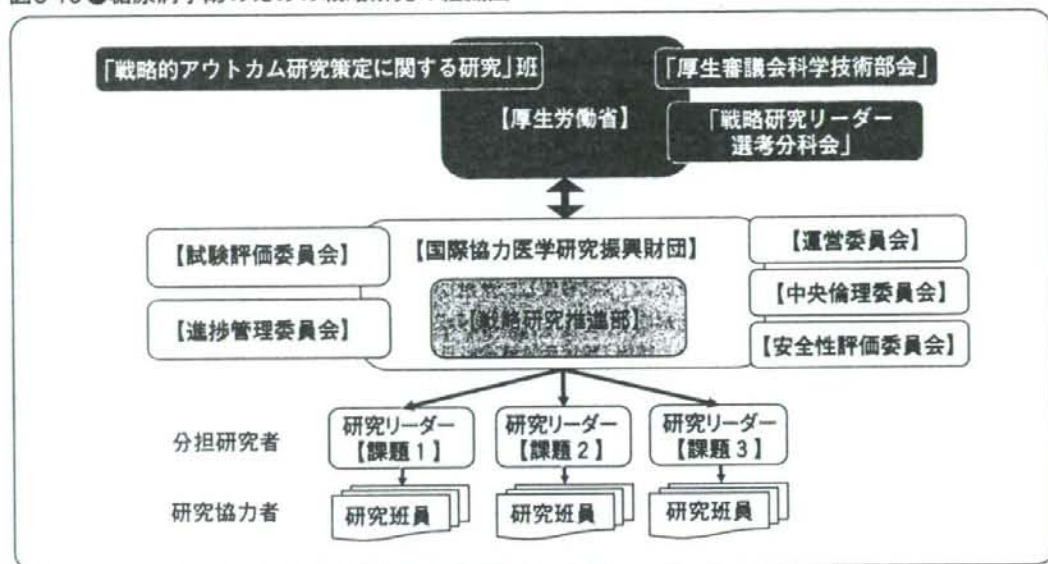
る連絡を適宜行い、食事と運動の指導を行う。さらに、参加するかかりつけ医の糖尿病診療を支援するために、実施すべき検査の時期が近づいているといった診療補助情報をかかりつけ医に通知するサービスも提供する。J-DOIT3は、糖尿病の専門科に通院する2型糖尿病患者の血管合併症の発症を抑制するための研究である。血糖に加えて、血圧、脂質についても厳格なコントロールを行い、複合的な強化療法で血管合併症の発症抑制を試みるものである。

研究の実施体制は、2004(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9-16)。所管課の厚生労働省健康局生活習慣病対策室の下に研究実施団体が位置し、研究実施団体の長が糖尿病予防のための戦略研究の主任研究者として3つの研究課題を統括する。財団は運営委員会をはじめとする5つの委員会を設置し、これらの委員会を運営しながら研究を推進する。

J-DOITの研究実施団体は、2005(平成17)年6月23日に開催された厚生科学審議会科学技術部会において、財団法人国際協力医学研究振興財団(以下、財団という)が選定された。

それぞれの研究課題を遂行する研究者は研究リーダーとよばれる。研究

図9-16 ●糖尿病予防のための戦略研究の組織図



リーダーは公募によって決定されるが、J-DOITの場合、厚生労働省に戦略研究リーダー選考分科会が設置され、研究リーダーは2005（平成17）年11月8日に開催された戦略研究リーダー選考分科会で選考された。その結果、J-DOIT1は国立病院機構京都医療センターの葛谷英嗣名誉院長、J-DOIT2は富山大学付属病院の小林正病院長、J-DOIT3は東京大学の門脇孝教授が研究リーダーを務めている。

3 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3500人を対象とし、非対面型の生活習慣介入が糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。

1) 背景

2002（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、諸家の報告からは年間2～10%程度とされており、全国では18万～90万人程度の人々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。

糖尿病の発症抑制については、これまでにいくつかの報告がある。

フィンランドの糖尿病予防研究（Diabetes Prevention Study；DPS）は、

5つの施設が参加して実施され、生活習慣介入による糖尿病発症への影響を検討した¹²⁾。対象は、40～65歳までの、肥満（BMI 25以上）を有する耐糖能異常者で、522人の男女が介入群と対照群にランダムに割付けられた。介入の内容は、5%以上の体重減少、脂質の摂取量減少（総消費エネルギーの30%未満）、飽和脂肪酸の摂取量減少（総消費エネルギーの10%未満）、食物繊維の摂取量増加（1000kcal当たり15g以上）、運動量増加（中等度の運動を1日当たり30分以上）を目標として設定し、これらの目標を達成するための個別の指導を実施するというものである。4年間の累積発症率は、介入群では11%、対照群では23%であり、糖尿病の発症を58%抑制したという結果であった。

米国の糖尿病予防プログラム（Diabetes Prevention Program；DPP）は、27施設が参加して実施され、生活習慣介入と薬物介入による糖尿病発症への影響を検討した¹³⁾。対象は、25歳以上、BMI 24以上（アジア系では22以上）の耐糖能異常者で、3224人が、生活習慣介入群、メトホルミン群、対照群の3群にランダムに割付けられた（当初はトログリタゾン群を含めた4群であったが、重篤な肝障害を引き起こす可能性が問題となり、トログリタゾン群は中止された）。生活習慣介入の内容は、低エネルギー低脂肪食による7%以上の体重減少、運動量増加（中強度の運動を週当たり150分以上）を目標として設定し、個別およびグループの指導を実施するものである。約4年間での100人・1年当たり糖尿病粗発症率は、生活習慣介入群4.8、メトホルミン群7.8、対照群11.0であり、生活習慣介入群は対照群に比べて58%糖尿病発症を抑制し、メトホルミン群と比べても39%抑制したという結果であった。

わが国においても、小坂らの研究では、生活習慣介入によって、4年間の糖尿病累積発症率が67.4%抑制されたとする報告がある¹⁴⁾。また、研究が進行中の日本糖尿病予防プログラム（Japan Diabetes Prevention Program；JDPP）では、生活習慣介入が平均追跡期間2.9年での糖尿病の発症率をほぼ50%減少させたという経過報告がなされている¹⁵⁾。

これらの研究によって、対面式の濃厚な介入によって糖尿病の発症を抑制できることについては、一定のエビデンスが与えられてきた。しかし、このような方法は、全国的に政策として実施するという観点から検討すると、いくつかの問題がある。

第一の問題は人的資源の問題である。現在の医療の現場では、対面式の濃厚介入を実施できる糖尿病療養指導士や管理栄養士の多くは、すでに糖尿病を発症した糖尿病患者の指導に追われている。彼らが、新たに多数の糖尿病予備軍の方々の療養指導を行うことは、現実的には難しい。また、療養指導を実施できる人材を育てるには、多くの時間とコストを要する。

第二の問題は介入コストの問題である。対面式の濃厚介入は、介入者の人件費を初め、一般にコストが高くなる。前述の米国DPPでは、直接費用だけでも最初の1年間で1399USドル、3年間では2780USドルであったと報告されている。すでに日本全国で880万人いると推計され、さらに今後も増加していくことが確実である糖尿病予備軍の規模を考えると、より低コストの介入方法を模索せざるをえない。

第三の問題は介入を受ける側の時間的制約の問題である。糖尿病の発症予防の対象には40歳代や50歳代の働き盛りの世代も多数含まれる。こういう人たちのなかには、病院や保健所などを訪れて定期的な指導を継続して受けられる人は多くない。

これらの問題のため、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方法として、非対面型の介入方法の検討が必要と考えられた。足ららの報告では、非対面型の介入は対照群と比較して有意な減量効果を示した¹⁶⁾。また、山口らの報告によると、非対面型郵送方式を用いた介入により、有意な運動時間の増加がみられている¹⁷⁾。

このように、非対面型の介入は、運動時間の増加や減量に対しては有益な効果が報告されているが、糖尿病発症予防を目的とした研究では世界的にも例がない。そこで、J-DOIT1では、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・遅延できるかについての検討を試みることとなった。

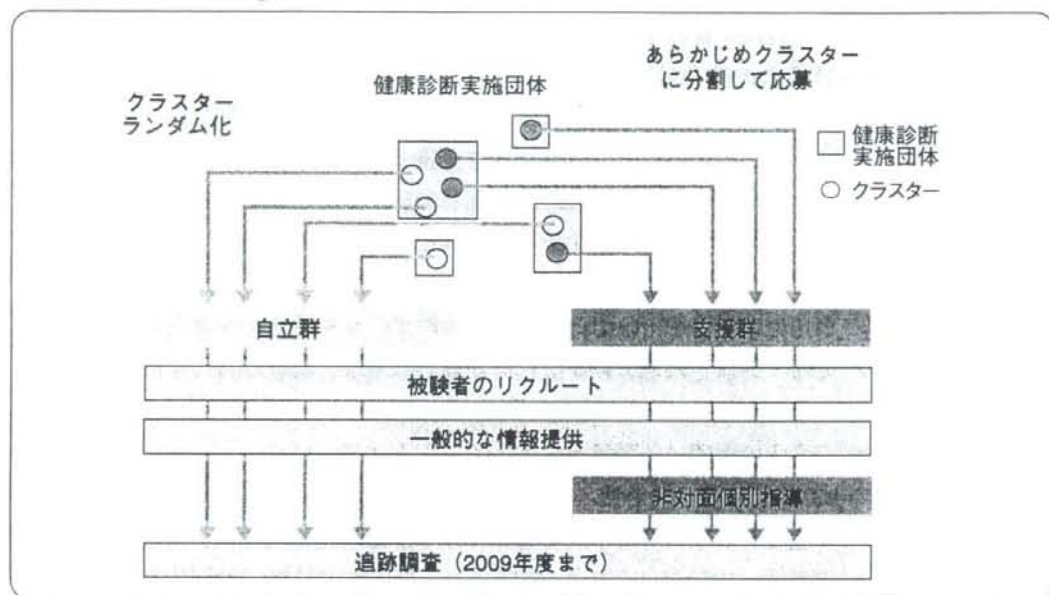
2) 概 要

a) 研究デザイン

対象は20～65歳までの男女で、健康診断における空腹時血糖値が100mg/dl以上126mg/dl未満の者である。この血糖値の基準は、アメリカ糖尿病学会(ADA)のIFG(空腹時血糖異常, Impaired Fasting Glucose)に相当する。ただし、諸般の事情で空腹時血糖値ではなく随時血糖値のみを検査している場合は、随時血糖値が118mg/dl以上144mg/dl未満の者も参加可能としたが、この場合はできるだけ空腹時血糖値の再検査を勧めることになっている。

J-DOIT1では、糖尿病についての一般的な情報提供を受ける自立群(対照群に相当する)と、それに加えて個人別に非対面型的生活習慣介入を受ける支援群(介入群に相当する)の2群で、糖尿病の発症率を比較する。介入が生活習慣に関するものであるため、支援群の被験者と自立群の被験者が接触することによって容易に介入内容のコンタミネーションが起りうる。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

図9-17 ● J-DOIT1の概要



かじめ構成しておき、クラスタを単位としてランダムに割付けるクラスタランダム化比較試験の形を取っている（図9-17）。研究にあたっては、健康診断を実施している企業健康保険組合や地方自治体などの参加団体を募集し、健康診断受診者数で2000～3000人程度の規模のクラスタを構成している。

クラスタ数は支援群・自立群それぞれ20の合計40を目安とし、目標被験者数は合計で3500人である。介入期間は登録から1年間で、2007（平成19）年3月から順次登録を開始しており、2010（平成22）年末まで追跡する。

b) 介入内容

健診結果や、食事と運動に関するアンケート結果に基づいて、運動習慣、体重管理、食事、飲酒についての到達目標を設定し、両群の被験者に提示する（表9-3）。

表9-3 ● J-DOIT1の到達目標

	到達目標の目安
運動の習慣化	1日1万歩あるいは早歩きのような中強度の運動を週60分以上
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 kg/m ² ）は3%の減量
食物繊維の摂取	1日5皿以上（野菜350g以上）
適正飲酒	日本酒換算1日1合以下