

自立群の被験者は、ニュースレターによって糖尿病に関する一般的な情報の提供を受けながら、自立的に到達目標を達成するために努力する。支援群の被験者は、J-DOIT1予防支援センターからの支援を受ける。J-DOIT1予防支援センターは、個別に被験者と相談しながら、到達目標を達成するための具体的な行動目標を設定するなど、目標を達成するための支援を実施する。被験者とのコンタクトは、主として電話で行うほか、郵便や、一部ではウェブサイトも用いる。

このほか、両群の全被験者に対して、体重計と歩数計が無償貸与され、専用の送信器を用いて、被験者が測定データを直接データセンターに送信する。送信されたデータは、自立群では希望者に3か月に1回、支援群では全員に毎月フィードバックされる。

介入の期間は、登録から1年間である。

c) 評価項目

主要評価項目は糖尿病の発症である。糖尿病の発症は、健診での空腹時血糖値（126mg/dl以上）、医師による糖尿病の診断、糖尿病薬の使用（医療機関の診療録を確認する）のいずれかが満たされた場合とする。

副次評価項目は、体重、BMI、血糖値、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、虚血性心疾患の発症、脳卒中の発症である。

d) 研究の進捗状況

17の地域・職域の健康診断実施団体が参加し、43のクラスターが構成された。2007（平成19）年3月から被験者の登録が開始され、2008（平成20）年2月時点での登録被験者数は2869人となっている。

4 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。大規模な本研究の実施に先立って、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2007（平成19）年12月まで実施されることとなっている。

1) 背景

わが国の糖尿病患者数は、近年の生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加している。糖尿病はひとたび発症すると治癒することはなく、網膜症・腎症・神経障害などの合併症を引き起こし、失明や透析治療が必要となる状態にまで至ることがある。さらに、糖尿病は脳卒中、虚血性心疾患などの心血管疾患の発症・進展を促進することも知られている。これらの合併症は患者のQOLを著しく低下させるのみではなく、医療経済的に

も大きな負担を社会に強いており、わが国の医療行政上の最も重要な課題となっている。

糖尿病の合併症対策としては、近年に実施された複数の大規模臨床試験によって、血糖、血圧、脂質を良好にコントロールすることで合併症の発症率や死亡率を減少させ、医療コストも削減できる可能性が示されてきた。したがって、適切な治療を継続して受けることが糖尿病診療においては極めて重要である。しかし、2002（平成14）年の糖尿病実態調査によると、全国での糖尿病患者数は約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。そのため、これらの人が医療機関を受診し、受診を継続するための施策が求められている。

一方、740万人に上る糖尿病患者の診療は糖尿病専門医がコアとなるべきであるが、2007（平成19）年現在、全国の糖尿病専門医数は約3500人にすぎず、多くの糖尿病患者は一般のかかりつけ医で治療を受けることになる。そのため、かかりつけ医による糖尿病診療機能を強化・支援し、病診連携を促進し、また、かかりつけ医における糖尿病患者の受診中断を減らすことは、医療政策上の優先度が高い課題である。J-DOIT2はこのような観点から計画されている。

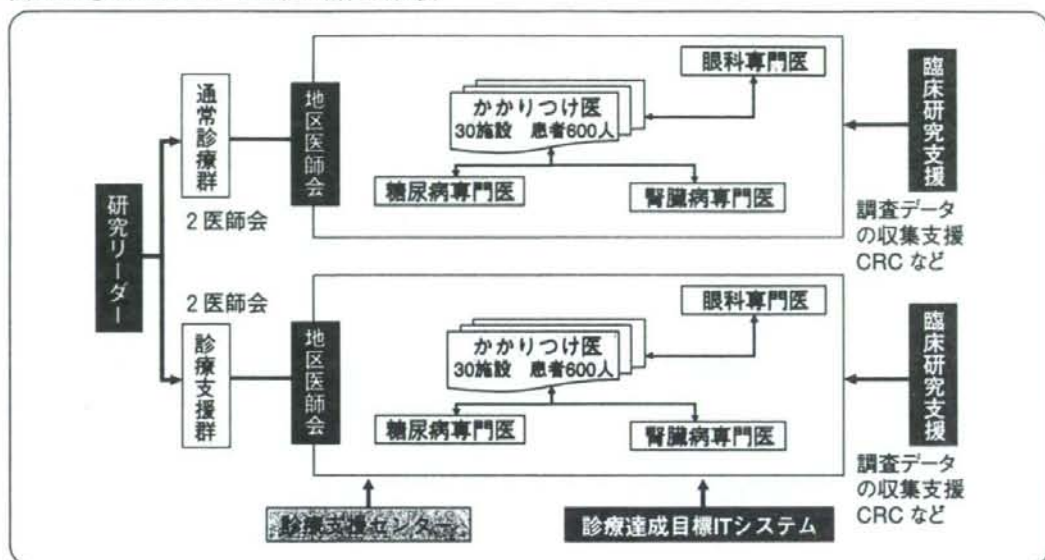
なお、かかりつけ医を対象として、その診療を支援するというのはこれまでにない試みである。そのため、まず4地区の医師会を対象に、「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究」を実施し、さらに大規模な研究の実行可能性と、必要なサンプルサイズの推定を行うこととなっている。

2) パイロット研究の概要

a) 研究デザイン

上記パイロット研究の対象は人口20万人程度以上の地域の医師会、当該医師会に所属してかかりつけ医として活動する開業医、および当該かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者である。参加する医師会は、糖尿病専門医、眼科専門医、腎臓病専門医への紹介・逆紹介を可能にする糖尿病診療のためのネットワークを構築したうえで研究に参加する。参加医師会は、日常的に内科疾患を診療しており、かつ、糖尿病を専門としていないかかりつけ医を募集し、登録する。参加かかりつけ医は、20～65歳までの2型糖尿病患者を被験者として登録する。参加するかかりつけ医は各医師会30人、参加する糖尿病患者は各かかりつけ医ごとに20人、医師会当たりでは最大で600人、全体では最大2400人である。被験者の登録期間は4か月、被験者への介入期間は登録から1年間となっている（図9-18）。

図9-18 ● J-DOIT2パイロット研究の概要



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、地区単位で診療支援群（介入群）と通常診療群（対照群）の2群に割付けている。

b) 介入内容

診療支援群は、J-DOIT2診療支援センターによる支援サービスと「診療達成目標ITシステム」による支援を受ける。診療支援センターによる支援サービスは、食事療法および運動療法に関してかかりつけ医の指示の下で実施される療養指導と、受診促進支援サービス（受診勧奨）から構成される。

(1) 療養指導

療養指導はJ-DOIT2診療支援センターが被験者に対して実施する。研究リーダーは糖尿病の専門知識に関する研修のための教育プログラムを作成し、診療支援センターのオペレーター（保健師、栄養士、糖尿病療養指導士など）は、療養指導に先立って、この研修を受講する。

かかりつけ医は、被験者の登録後、被験者の診察結果に基づいて管理目標（目標体重、摂取エネルギー、運動療法の可否など）を設定し、その内容を患者に説明するとともに診療支援センターに通知し、管理目標の具体的な実施を促すための療養指導の実施を指示する。

診療支援センターのオペレーターは、療養指導の実施にあたって必要な血圧などの検査値をデータセンターから提供を受けながら、かかりつけ医の指示に従って具体的な療養指導サービスを、電話と手紙または電子メールで提供する。療養指導の開始に際しては、診療支援センターのオペレー

ターは被験者と電話で連絡をとり、食事および運動に関する具体的な行動目標と達成度についてのモニター項目（体重と歩数またはMETS表示の運動量は必須）を決定し、かかりつけ医に報告する。

診療支援センターは、食事および運動に関する具体的な行動目標と達成度についてのモニター項目に関する情報を患者より収集し、定期的に被験者にフィードバックして、その行動目標の達成を促す。

また、実施した療養指導の内容について、診療支援センターはかかりつけ医に報告する。

(2) 受診勧奨

受診勧奨は、次回受診予定日の前と、受診予定日に未受診の場合に、診療支援センターが被験者に対して実施する。

かかりつけ医は、被験者が受診した際に次回受診予定日を被験者に指示し、FAXで診療支援センターに通知する。診療支援センターは、受診予定日の1週間前に、電話、手紙または電子メールなどで被験者に受診を促す。ただし、受診間隔が3週間未満であるか、または、かかりつけ医が受診勧奨を不要と判断した場合は、受診を促す連絡を行わない。

また、受診予定日から1か月間受診がない場合、診療支援センターは、電話、手紙または電子メールなどにより受診を促す。

(3) 診療達成目標ITシステムによる診療支援

「糖尿病診療達成目標」はあらかじめ研究リーダーによって作成され、各地区医師会で共有される。ベースラインのデータをもとに、各かかりつけ医の「糖尿病診療達成目標」の達成率、地区医師会全体の達成率、ベンチマークを算出する。パイロット研究においては、すべての糖尿病患者は少なくとも3か月に1回はHbA_{1c}を測定するべきである、というような糖尿病診療における基本的な原則が13項目設定された。

診療支援群では診療達成目標ITシステムから糖尿病診療達成目標の達成率を向上させるための支援を受ける。診療達成目標ITシステムは以下のタスクを行う。

- ①糖尿病診療達成目標の達成率の計算
- ②①のフィードバック用資料の作成
- ③糖尿病診療達成目標を満たすうえで、次回来院時に必要な検査・治療内容の通知
- ④来院予定被験者リストの作成
- ⑤予定どおりに受診しなかった被験者リストの作成

※②～⑤は、かかりつけ医に文書で通知するほか、希望する場合にはウェブサイト上での閲覧も可能である。

診療達成目標ITシステムのウェブサイトの画面では、「糖尿病診療達成目標」の達成率、患者アウトカムの改善度などの自施設の数値、地区医師会全体平均、各群の全体の平均、研究全体の平均を見ることができる。

なお、両群の被験者に対して、体重計、歩数計、および送信器が無償貸与される。被験者は、体重や歩数の測定後、送信器を用いて測定データをデータセンターに送信する。このデータは、診療支援群では療養指導に用いられ、通常診療群では研究期間終了後にフィードバックされる。

c) 評価項目

主要評価項目は、「大規模研究」に必要なサンプルサイズの算出に用いるパラメータの推定、ならびに「大規模研究」の実行可能性の評価である。大規模研究に必要な規模や、割付けの単位、登録方法、介入時の作業手順など、研究デザインと実務的な手順について評価することがパイロット研究の主要な目的である。

副次評価項目は、受診中断率、診療達成目標の達成率、患者（中間）アウトカムの評価、送信された体重・歩数データの評価、患者紹介率・逆紹介率の評価、診療支援サービスに対する満足度の評価、そして、診療達成目標の探索的分析である。患者（中間）アウトカムは、血糖値、HbA_{1c}値、総コレステロール、高比重リポたんぱくコレステロール、血圧、体重またはBMI、患者行動変容ステージの各項目で、患者登録時と研究終了時を比較して評価する。診療達成目標の探索的分析とは、診療達成目標の条件変化による達成率の変動、診療達成目標と患者アウトカムの関連を検討し、大規模研究で用いる診療達成目標策定の基礎資料とすることを目的としている。

d) 研究の進捗状況

J-DOIT2パイロット研究は、2006（平成18）年9月から被験者の登録が開始され、2006年12月までの登録期間中に1585人の被験者が登録された。2007（平成19）年12月まで研究が行われた後、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。

5 J-DOIT3

2型糖尿病の血管合併症に対する予防法を検討するのが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。強化療法群では、生活習慣、血糖値、血圧、脂質を強力に管理し、従来治療群よりも大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証する。

1) 背 景

2002（平成14）年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、「糖尿病の可能性が否定できない人」を併せると約1620万人であり、そのうち受療中の糖尿病患者は約370万人としている。しかし、受療中であっても糖尿病患者は必ずしも適切に管理されているとはいえない。この調査では、受療中の糖尿病患者のうち血糖値が適切な水準（ $HbA_{1c} < 6.5\%$ ）に管理されているのは約90万人にすぎず、残る約280万人は血糖値が適切な水準には管理されていないことを報告している。

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、強力な治療をもたらす効果が確認されている。たとえば、UKPDS（United Kingdom Prospective Diabetes Study）33では、2型糖尿病患者3867人を対象として、スルホニル尿素薬またはインスリンによって血糖値を強力に治療するグループと食事療法によって血糖値を管理するグループとにランダムに割付けた結果、強力な治療が細小血管合併症の発症リスクを減少することが報告されている⁴⁾。しかし、大血管合併症に関してはUKPDSでは明らかな結果が得られず、ほかの大規模研究でも、血糖コントロールの改善によって発症・進展が抑制されることを示した研究はこれまでにない。

少人数での研究ではあるが、2型糖尿病患者への介入によって大血管合併症が抑制されることはSteno-2 studyで報告されている¹⁰⁾。Steno-2 studyは、微量アルブミン尿が認められる2型糖尿病患者160人を対象とし、生活習慣介入と薬物療養によって血糖値、血圧、脂質などを強力に治療するグループと通常通りに治療するグループとにランダムに割付け、複合的な強化療法の2型糖尿病の大血管合併症を抑制する効果を検討した研究である。強化療法群での血糖コントロールの治療目標は、 $HbA_{1c} < 6.5\%$ であったが、これを達成した被験者は20%に満たなかったにもかかわらず、7.8年の平均追跡期間中に心血管疾患の発症が53%抑制された。血圧と脂質については70%前後の被験者がコントロール目標を達成していたため、大血管症の発症抑制における血圧と脂質のコントロールの重要性が示唆された。しかし、大血管症の発症抑制における血糖コントロールの意義については、明確な結論が得られたとは言い難い結果であった。

また、PROactive（PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events）では、大血管症の既往のある2型糖尿病患者5238名を対象とし、ピオグリタゾンとプラセボをランダムに割付けて従来の治療に追加した結果、主要2次複合エンドポイントでの結果ではあったが、ピオグリタゾンの追加が総死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発症を16%抑制したことが報告された¹⁹⁾。PROactiveの対象は過去に大血管合併症を発症

している糖尿病患者であるため、動脈硬化がある程度進んだ段階であっても、大血管合併症を抑制できる可能性が示唆されたことになる。

このような状況を踏まえて、J-DOIT3では、血糖値、血圧、脂質など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。また、糖尿病腎症によって人工透析の導入に至る患者は2006（平成18）年で年間約1万5000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。

2) 研究の概要

a) 研究デザイン

45歳以上70歳未満で、高血圧または脂質代謝異常の少なくとも一方を有する、HbA_{1c}が6.5%以上の2型糖尿病患者を対象とし、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。

目標被験者数は、強化療法群、従来治療群各1669人、合計3338人である。

b) 介入内容

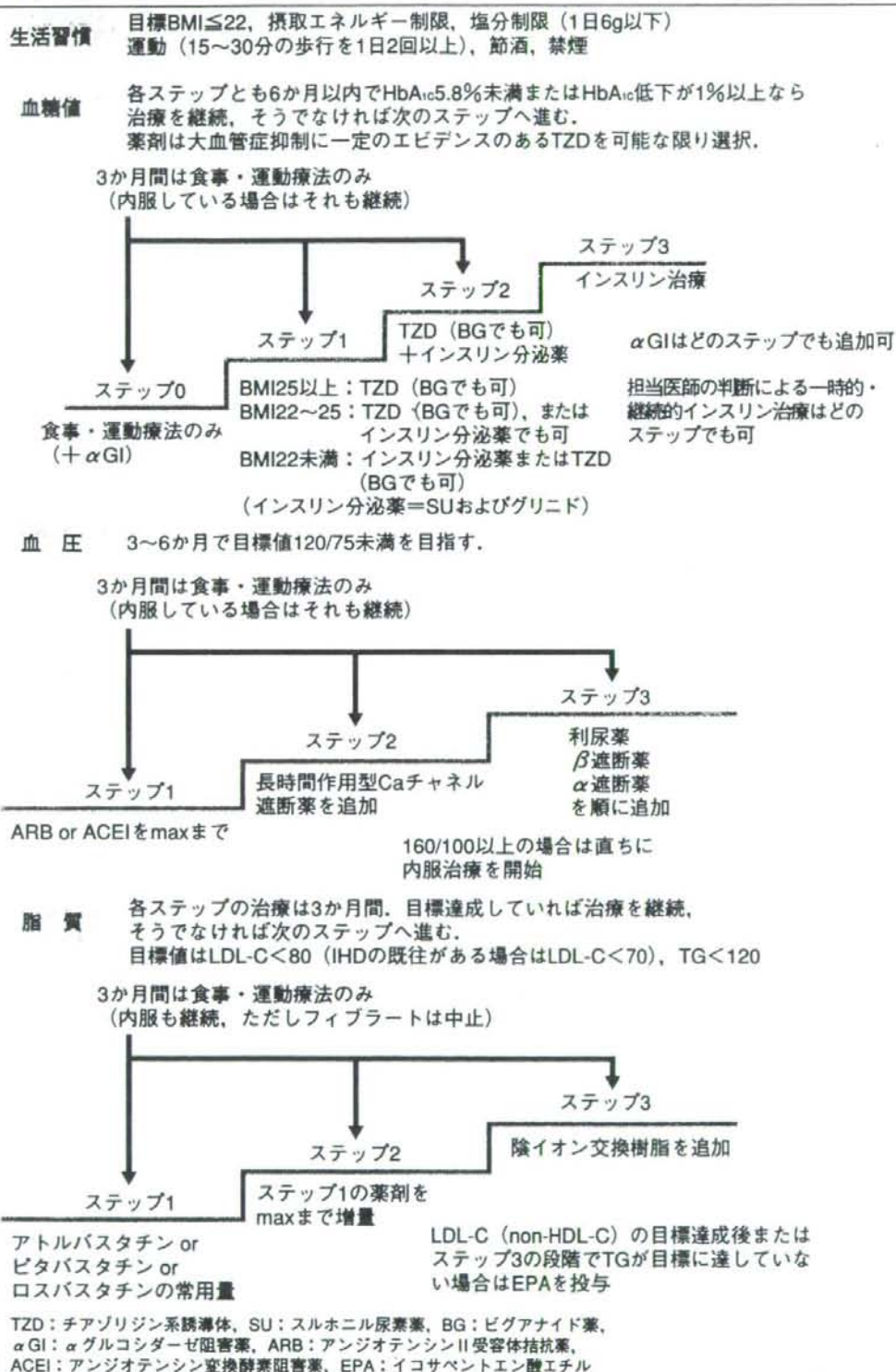
生活習慣（減量、食事、運動、禁煙）、血糖、血圧、脂質について、コントロールの目標（表9-4）を設定し、介入する。強化療法群の血糖、血圧、脂質の薬物コントロールについては、治療のステップを設定しており、目標に到達するまでプロトコルに従って治療をステップアップしていくことになっている（図9-19）。

強化療法群への生活習慣介入は、目標体重、摂取エネルギーとそれに占める脂肪の割合、コレステロールと塩分の摂取量、運動量などが細かく設定された。また、生活習慣の改善を補助するため、両群の被験者に血圧計、加速度計が無償で貸与されるほか、強化療法群では血糖自己測定機器の無

表9-4 ● 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 (kg/m ²)	BMI ≤ 22 (運動、食事) 禁煙、節酒	BMI ≤ 24
血糖 (%)	HbA _{1c} < 5.8	HbA _{1c} < 6.5
血圧 (mmHg)	< 120/75	< 130/80
脂質 (mg/dl)	LDL < 80, TG < 120, HDL ≥ 40	LDL < 120, TG < 150

図9-19 ●強化療法群の治療概要



資料/J-DOIT3 臨床試験実施計画書, 第1.6版。

償貸与や、生活習慣を改善するためにJ-DOIT3独自に作成されたカリキュラムも実施されている。

血糖に関する強化療法群の治療目標域は、HbA_{1c}で5.8%未満ときわめて厳しい。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、2004年）による治療評価は、HbA_{1c} 5.8%未満を「優」、5.8～6.4%を「良」としており、J-DOIT3は、「良」で満足することなく「優」を目指す意義があるか否かを検証していることになる。これほど高度なレベルでの血糖コントロールを目指した介入研究はこれまでに例がないが、疫学研究では、HbA_{1c}<5%の集団に比べてHbA_{1c} 5.5～5.9%の集団は男性で50%以上心血管イベントのリスクが増し、HbA_{1c} 6.0～6.4%の集団では男女とも60%以上増加していたとする報告がある²⁰⁾（表9-5）。

血圧と脂質の目標値については、従来治療群では糖尿病診療ガイドラインに従った設定とし、強化療法群では、海外の研究の結果に基づいて設定された、UKPDS36⁸⁾では、糖尿病合併症の発生が収縮期血圧の低下に伴って減少し、120mmHg未満の集団でのリスクが最低であった。また、血圧コントロールが心血管系の死亡に及ぼす影響を評価した61の前向き研究を対象とするメタアナリシスにおいて、降圧目標を収縮期血圧120mmHg未満、拡張期血圧75mmHg未満とした場合に最もリスクが低下することが報告された²¹⁾。これらの結果を踏まえて、強化療法群の血圧についての目標値が設定された。脂質については、ASCOT-LLAのサブ解析²²⁾やCARDS²³⁾などにおいて、糖尿病患者のLDLコレステロールをこれまでの目標値である100mg/dlよりも低くコントロールすることで、大血管合併症のリスクを抑制できたという報告がなされてきた。これらの報告を踏まえて、脂質についての目標値が設定された。

c) 評価項目

主要評価項目は、「死亡、心筋梗塞または脳卒中のいずれかの発生」とする。この死亡の原因は問わない。

副次評価項目は、①腎症の発症または増悪、②大血管合併症（冠動脈イベント、脳血管イベント、下肢血管イベント）、③網膜症の発症または増

表9-5 ●HbA_{1c}とリスク（年齢補正した相対危険度）

	HbA _{1c}	～4.9	5.0～5.4	5.5～5.9	6.0～6.4	6.5～6.9	7.0～
男性	心血管イベント	1.00	1.23	1.56	1.79	3.03	5.01
	総死亡	1.00	1.25	1.57	1.80	3.49	3.38
女性	心血管イベント	1.00	0.89	0.98	1.63	2.37	7.96
	総死亡	1.00	1.02	1.28	1.61	1.70	6.91

出典/Khaw KT, et al.: Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*, 141: 413-420, 2004.

悪，である。

d) 研究の進捗状況

J-DOIT3には全国71の医療機関が参加し、2006（平成18）年6月より被験者の登録が開始された。2008（平成20）年2月時点では、81の医療機関において研究が進行中で、2013（平成25）年3月まで追跡を延長することが計画されている。

6 大規模臨床試験の今後

J-DOITは、わが国の糖尿病診療にインパクトを与え、政策立案のよりどころとなるエビデンスを構築することを目的として開始され、3つの研究のそれぞれが革新的な試みとなっている。その成果は糖尿病分野にとどまらず、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なかで、わが国の今後の臨床研究のあり方が示され、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。

〈引用・参考文献〉

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 329 : 977-986, 1993.
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions, and Complications Research Group : Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The New England Journal of Medicine*, 342 : 381-389, 2000.
- 3) Nathan DM, et al. : Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 353 : 2643-2653, 2005.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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). *Lancet*, 352 : 837-853, 1998.
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352 : 854-865, 1998.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*, 317 : 703-713, 1998.

- 7) Stratton IM, et al. : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ*, 321 : 405-412, 2000.
- 8) Adler AI, et al. : Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) : prospective observational study. *BMJ*, 321 : 412-419, 2000.
- 9) Ohkubo Y, et al. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28 : 103-117, 1995.
- 10) 厚生労働省 : 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中間報告書概要. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/dl/s0421-4b.pdf>
- 11) 厚生労働省 : 戦略研究の創設にかかる検討状況〔報告〕. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0318-8h.html>
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 葛谷英嗣, 他 : 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program ; JDPP) の経過報告, *Diabetes Journal*, 33 : 126-129, 2005.
- 16) 足立淑子, 山津幸司 : 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, *肥満研究*, 10 : 31-36, 2004.
- 17) 山口幸生, 他 : 行動変容技法を活用した非対面式身体活動促進プログラムの有効性, 明治生命厚生事業団第15回健康医科学研究助成論文集, 15, 155-165, 2000.
- 18) Gaede P, et al. : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348 : 383-393, 2003.
- 19) Dormandy JA, et al. : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 366 : 1279-1289, 2005.
- 20) Khaw KT, et al. : Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults : the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*, 141 : 413-420, 2004.
- 21) Lewington S, et al. : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360 : 1903-1913, 2002.

- 22) Sever PS, et al. : Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*, 28 : 1151-1157, 2005.
- 23) Colhoun HM, et al. : Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364 : 685-696, 2004 (1-13).

糖尿病対策の現状

シンポジウム

3 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

葛谷英嗣¹, 岡崎研太郎², 坂根直樹²¹東山武田病院 ²京都医療センター

● Key Words ● 戦略研究, 糖尿病予防, 2 型糖尿病発症予防のための介入試験, J-DOIT1

Summary

2005 年に発足した「糖尿病予防のための戦略研究」の中で、課題 1 が「2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1)」である。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ことが J-DOIT1 の目標である。シンポジウムでは、J-DOIT1 について、その試験実施計画と進捗状況を報告した。

はじめに

生活習慣の欧米化と高齢化社会の進展により、生活習慣病対策はますます重要となってきた。2005 年、厚生労働省は、国民の健康寿命を伸ばすことを目標に、重要性の高い施策推進とそれらを支える科学技術の振興を図るべく、健康フロンティア戦略を 10 年計画で発足させた。その中に創設された戦略研究は政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床介入研究である。従来の研究と異なり、厚生労働省が予め具体的な政策目標を定めた上で、成果指標と研究計画の骨子を定めて行われることが戦略研究の特徴となっている。初年度の 2005 年には、優先順位の高い「糖尿病対策」と「うつ病関連自殺予防対策」が戦略研究として取り上げられた。こうして「糖尿病予防のための戦略研究」が始まったが、その中の課題 1 が「2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-

DOIT1)」である。本シンポジウムでは、J-DOIT1 について、その試験実施計画と進捗状況を報告する。

J-DOIT1 の目標

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¹⁻⁶⁾。米国 (DPP)²⁾ やフィンランド (DPS)³⁾ で行われた一次予防研究では、肥満した耐糖能異常者 (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。わが国でも小坂ら⁴⁾ は、病院ベースで生活習慣の指導が同様の効果をもたらすことを報告しており、我々は

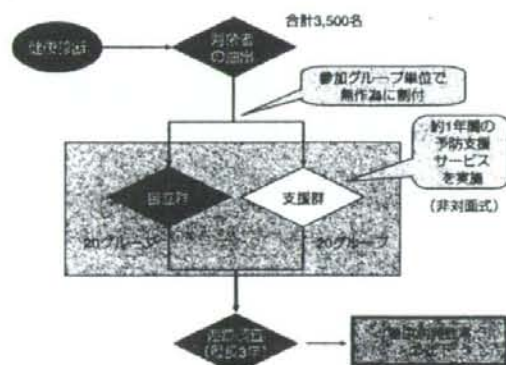


図 1. J-DOIT1 の実施概要

健診で発見された耐糖能異常者を対象に、地域・職域の保健師・管理栄養士による食事と運動に関する指導が糖尿病発症抑制に有効であることを示した (JDPF)⁵⁾。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、できるだけ簡単で利用しやすく、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。

試験実施計画

厚生労働省により予め示された研究計画の骨子に基づいて作成した試験実施計画の概要を図 1 に示す。特徴的な点として、①地域・職域健診で抽出された多数の耐糖能異常者を対象とした大型研究であること、②健診実施団体 (企業保険組合、市町村など) がクラスターとして参加するクラスター・ランダム化比較試験であること、③働き盛りの年齢層が参加しやすいように、IT 等を用いた非対面式の介入を用いることがあ

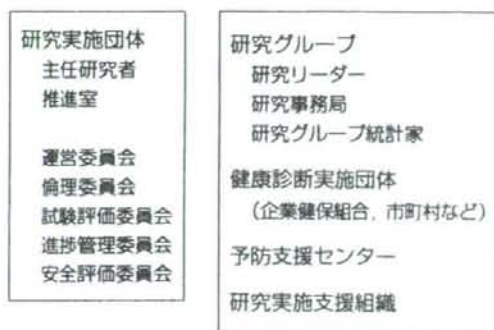


図 2. 研究実施体制

げられる。図 2 は戦略研究の試験実施体制を示す。研究実施団体 (財団法人国際協力医学研究振興財団) の下、J-DOIT1 研究グループ (研究リーダー、国立病院機構京都医療センター J-DOIT1 事務局、グループ統計家)、健康診断実施組織、研究実施団体から業務委託を受けた研究実施支援組織 (ヘルスクリック)、および予防支援組織 (東京海上日動メディカルサービス、ヘルスケアフロンティアジャパン、ヘルスケアトータルサポート)、から構成される。研究実施支援組織はメディカルライティング、モニタリング、データマネージメント等を担当する。

1) 健診実施団体

2007 年 4 月より、インターネット等を用いて、健診実施団体 (企業保険組合、市町村など) に参加を呼びかけた。健診実施団体は 2,000~3,000 人程度の健康診断受診者を一つの集団としたクラスターを構成した上で研究に参加する。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、健診対象者の人口、年齢構成が大きく偏らないように調整した上で、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) に無作為割付られた。個人割付でなくクラスター割付にすることにより、支援群の被験者と自立群の被験

者の接触によって起こりうる情報のやりとりを少なくすることができるというメリットがある。

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年度の健診で空腹時血糖値が100～125 mg/dLのもの、かつ③除外基準に該当しないものとした。本研究では健診以外に追加の検査をしないこと、短期間のうちに必要な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。健診で随時血糖が測定されている場合は、118 mg/dL以上144 mg/dL未満のものについて、空腹時血糖値を測定するよう再検をすすめた。

健診実施団体は、2006年度の健診結果が選択基準に合致するものをリストアップし、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生活習慣に関する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診実施団体から提供を受けた健診データを基に、研究参加希望者が選択基準に合致することを確認した上で、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%として仮定し、必要なサンプルサイズを両群あわせて約3,500名と算出した。

3) 自立群と支援群

自立群には、①健診結果およびアンケート調査に基づいた具体的な到達目標の設定、②定期的に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

表1. 介入の到達目標

1) 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
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

に対するサービスに加えて、①目標達成のため、電話等を用いた非対面式方法にて、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行を促し、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。表1に到達目標を示した。

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定期的に電話やweb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任されたが、研究事務局は各社の介入担当者とは適宜会合をもち、全体的な標準化を図るとともに、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、到達目標に基づき具体的な行動目標の設定、セルフモニタリング、目標達成評価とした。

4) 追跡と評価

支援サービス終了後も、1年毎の健診とアンケート調査の実施により3年間追跡し、3年間の累積糖尿病発症率を2群間で比較し予防支援サービスの効果を検証する。糖尿病の発症は、空腹時血糖値100 mg/dL以上かつ126 mg/dL未満の研究参加者が、次のいずれかに至った場

表 2. 支援群, 自立群のベースラインデータ

	支援群	自立群
年齢 (歳)	48.7±7.6	48.7±7.6
男性の割合 (%)	84.1	85.0
BMI (kg/m ²)	24.4±3.2	24.2±3.1
空腹時血糖値 (mg/dL)	106.5±6.0	106.4±5.9
HbA _{1c} (%)	5.2±0.4	5.3±0.4

m±SD

合とした。即ち、①空腹時血糖値 126 mg/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。

進捗状況

2007 年 4 月より募集を開始し、2007 年 10 月の時点で、全国から 17 の健診実施団体の参加が決まり、43 のクラスターがつけられた。17 参加団体のうち、13 が企業保険組合であり市町村からの参加は熱海市と加古川市のみであった。各クラスターでの健診結果から、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ものが 3,134 名、被験者として適格と判定され登録されたものが 2,911 名 (登録率: 20.1%) となった。表 2 に登録者のプロフィールを示す。企業保険組合の参加が多いことから被験者の 80%以上が男性となった。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。

文献

- 1) Pan XR, 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.
- 2) 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.
- 3) Knowler WC, et al : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med* 346 ; 393-403, 2002.
- 4) 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.
- 5) Ramachandran A, 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). *Diabetologia* 49 ; 289-297, 2006.
- 6) 葛谷英嗣, ほか : 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program) の経過報告. *Diabetes Journal* 33 ; 16-19, 2005.

Points

- ◆糖尿病予防もクリニカルトライアルの段階から地域・国レベルでの“real world”での取り組みへと進もうとしている。より多くを対象に、より簡便に行うことができ、しかも費用対効果が優れた方法が求められる。
- ◆2008 年度からいよいよ「特定健診・特定保健指導」が導入されるが、「2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1)」により、保健指導に関しての多くのエビデンスが得られ、わが国の糖尿病対策が一層進むことが期待される。

糖尿病対策の現状

シン
ホ
ジ
ウ
ム

4 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) —

小林 正¹, 山崎勝也²

1 富山大学副学長, 2 富山大学医学部内科学 1

● Key Words ● J-DOIT2, かかりつけ医, 受診中断, JDDM, アウトカム, 大規模試験

Summary

J-DOIT2 のパイロット研究にて, 受診中断抑制を介入によって可能かどうか, かかりつけ医の医療の質に関して IT による feedback をかけ, 医療の質の向上がみられるか, また生活習慣など患者の意識の改善がみられるかを, パイロット研究にて行ったが, 医師会の先生方の積極的な参加の結果, 研究も無事に行われ, 結果もほぼ良い結果を得た. 大規模試験に向けて, 良好な結果を得た.

はじめに

厚生労働省の戦略研究として J-DOIT の 1~3 が始められ, 糖尿病診療のエビデンスを得るための大規模研究としてその成果が期待されている. J-DOIT2 は診療中断の抑制とかかりつけ医の診療の質の向上を目的に始められ, 既に 1 年間のパイロット研究が終わり, さらなる大規模研究への準備に向け, 検討が始められる¹⁾. この戦略研究の概略と一部のパイロット研究の結果の一部を紹介し, この研究の意義とかかりつけ医の糖尿病診療に対する新しいエビデンスとその応用の可能性につき概説する.

J-DOIT2 の背景

厚生労働省の調査によると, 糖尿病の患者の 50% しか, 医療機関にて受療していないことが

明らかにされ (図 1), その原因には健診を受診されず, 自分が糖尿病であることの自覚がなく糖尿病が悪化する場合がある²⁾. さらに, 自覚症状もなく, 医療機関に受診後も仕事が多忙であることから, 治療を中断することがあり, これらの患者には合併症が発症することになる³⁾. したがって, 医療の質を上げる必要も重要であるが, まず, 患者を継続的に医療機関で診療することが重要である. 現在, 医療の場では, 糖尿病専門医は 3,700 人しか存在せず (表 1), 80% もの患者はかかりつけ医が診療している (図 2). したがって, 20% の患者である約 70 万人を専門医が診療し, 80% の患者である 300 万人をかかりつけ医が診療していることになる. このようなことから, かかりつけ医における医療の質が重要であり, また継続的な診療に努めることが必須となる. すなわち, 診療の評価の一つとなるかかりつけ医による血糖コントロールを示す HbA1c の値や, 血圧・コレステロールの値がど

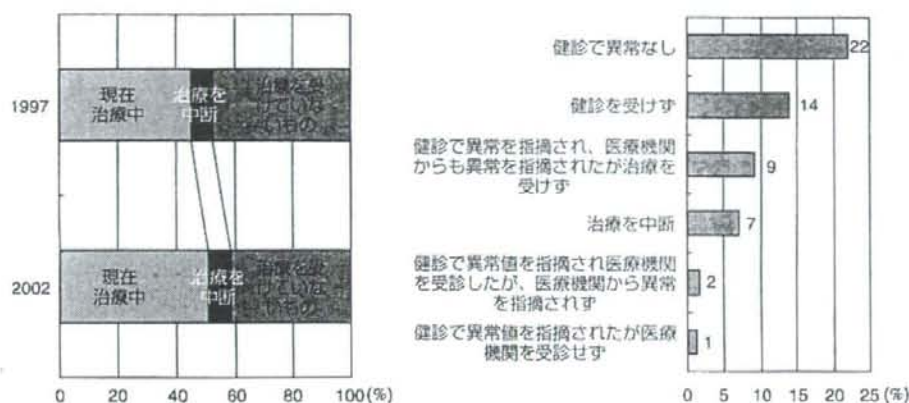


図 1. 糖尿病患者未治療の状況

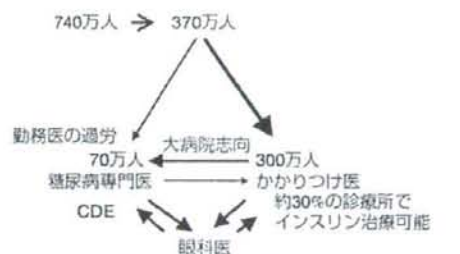
Source : national survey by MHLW in 1999 and 2002

表 1. 日米における糖尿病診療におけるマンパワー

	米国	日本
糖尿病患者	1,380 万人	740 万人
糖尿病予算	15 兆円 (\$ 14 billion)	2 兆円
CDE	1 万 5,000 人	1 万 5,000 人
平均 HbA1c	7.8 %	7.2 %
診療目標達成度	7 %	13 %
専門医	4,000 人	3,700 人

(2005 年 6 月 米国糖尿病学会 会長講演)

の程度ガイドラインの目標値に近いかを検討することも重要であると思われる。実際、種々の報告によると、HbA1c が高い血糖コントロールの悪い患者では、受療中断が多いとの米国の報告がある³⁻⁵⁾(表 2)。このような中断は手紙や電話などによって予防できるとの報告もあり⁶⁾、そのような方法が果たして日本の医療で中断が抑制できるのかを検証する必要がある。このような背景で J-DOIT2 は、かかりつけ医が治療している患者の治療中断を電話介入によって、どの程度抑制可能かを各医師会の非専門医の協力



皆保険であり、毎月1回受診(米国では、3~6か月に1回受診)

図 2. 糖尿病患者の受療状況

を得て前向き介入試験を行った。

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、目的よりもはるかに

表2. 受診中断者とコントロールとの比較

	NIDDM	(M/F 35/19)	IDDM	(M/F 14/6)
	コント ロール	中断者	コント ロール	中断者
平均年齢	56.7	55.7	47.7	47
平均罹患年数	8	10.3	15.8	16.7
平均血糖 (mmol/L)	7.2	8.0	9.7	9.5
平均 HbA1c	8.5	11.7	10.4	11.8

文献5より。

劣った実績値を示している⁷⁾。即ち、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ものである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 HbA1c が 7% であり、6.5% 以下を示す患者は 34% 程度である⁸⁾。さらに表3に示すように血圧、コレステロールなどを含む成績では米国の結果よりも優れているが、学会の目標レベルまではまだ程遠い現実がある⁹⁾。

J-DOIT2 の概略

糖尿病の半数の患者は治療中断をし、実際糖尿病治療を受けずにいる。さらに、治療を受けていても、血糖コントロールなど治療が十分でなく合併症が発症してしまう。このような現実を改善するためには、治療の継続の重要性や生活習慣の改善などの患者指導の充実や糖尿病治療ガイドラインに即った適切な治療が必要であ

表3. 日米における血糖・血圧・脂質のコントロール比較

	NHANES III (1988-1994)	NHANES (1999-2000)	JDDM
A1C が <7% に到達した患者	44%	37%	50%
血圧が <130/80 mmHg に到達した患者	29%	36%	57%
コレステロールが ≤200 mg/dL に達した患者	34%	48%	53%
A1C <7%, BP <130/80, Chol. <200 mg/dL をすべて満足した患者	5%	7%	13%

Kobayashi M, et al: Diabetes Res Clin Practice 73: 198-204, 2006, Saydah SH, et al: JAMA 291: 335-342, 2004 を一部改変。

る。このような目的のため厚生労働省戦略研究「2型糖尿病患者の治療中断率改善のための介入試験」(DOIT2) が始められた。この研究では、かかりつけ医を対象とし、アウトカム (達成指標) として受診中断率の低下、糖尿病診療目標の実施率・達成率、HbA1c や血圧・脂質などの患者アウトカムを中心とし、これらの達成、即ち介入による改善がみられるのか、あるいはどのような医療システム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることを目標とする。

この研究は人口 20 万人以上の地区での医師会単位で、糖尿病専門医や眼科医とかかりつけ医の連携が確立していること、またかかりつけ医は 20 名以上の 2 型糖尿病患者を登録できることが必要で、およそ 30 名のかかりつけ医による介入試験であり、また医師会内での糖尿病専門医や眼科専門医との地域連携などが機能してい

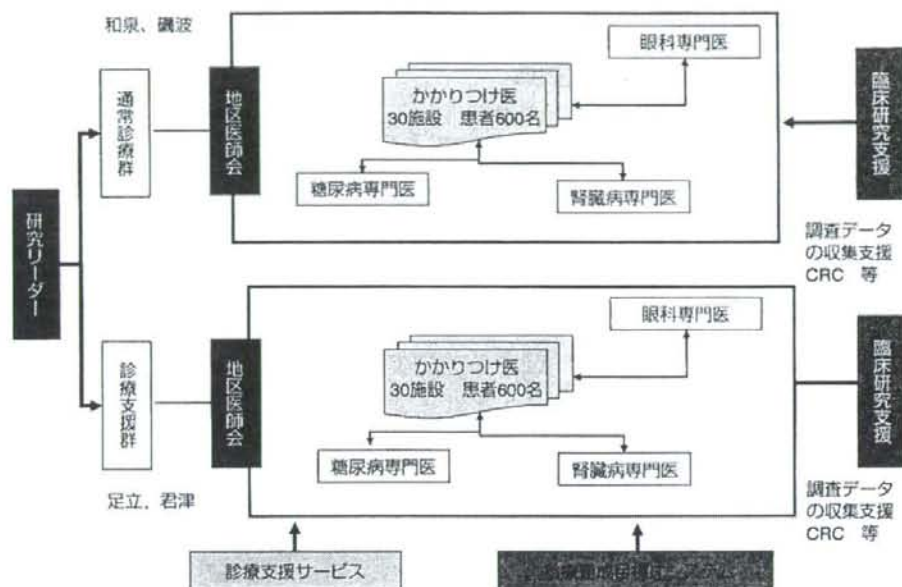


図3. 研究組織の概要

ることも条件となり、医師会でのまとまりと研究に対する意欲が重要な鍵となる。去年9月から研究の実効性やサンプルサイズの妥当性の検証のためパイロット研究の患者登録が始められ、図3に示すように、2地区医師会が診療支援群、他の2地区医師会が通常診療群であり、既に患者登録が9月1日から始まっている。公募したところ、9地区の医師会が手を上げ、その中から4地区の医師会が選ばれ、診療支援群の医師会として、東京都の足立区医師会と千葉県君津・木更津医師会、通常診療（非介入）群として大阪府の和泉市医師会と富山県の磯波・南礪・射水医師会にて現在研究を行っている。診療支援としての介入としては、①万歩計、体組成計を貸与し、介入・非介入群とも、webにて成績を2週間ごとに伝える。②オペレーターが医師（かかりつけ医）の指示の下、主として電話により、食事・運動などの指導を行い、患者の行動

変容を促し、生活習慣の改善をもたらす。また、受診日のリマインドを行い、受診を促進し、中断を抑制する。③診療支援群ではカウンセラーによる指導の結果や、種々のかかりつけ医の診療行為の目標の達成度をかかりつけ医にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する（図3、4）。

パイロット研究では、診療達成目標は13項目設定し、その中には、「年に1回眼科に紹介受診すべきである」「糖尿病罹病歴5年以上で顕性蛋白尿がない場合尿中微量アルブミンの測定を半年に1回行うべきである」などがある。このように診療目標の達成度のデータをフィードバックすることにより、診療行為の向上と合併症の発症抑制が期待できる。

昨年12月、パイロット研究が終了し、現在その結果が解析中であるが、速報では次のようことが明らかとなっている。①中断率は介入に