

図4. DOIT2の診療支援群の診療支援サービスと臨床研究支援組織

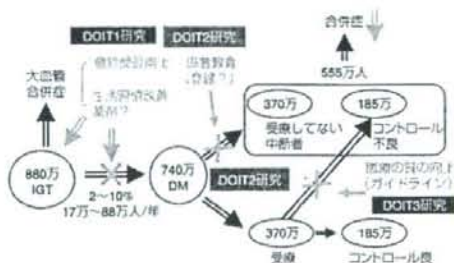


図5. 糖尿病発症から合併症進展に対する対策と戦略研究 (DOIT) の標的部位

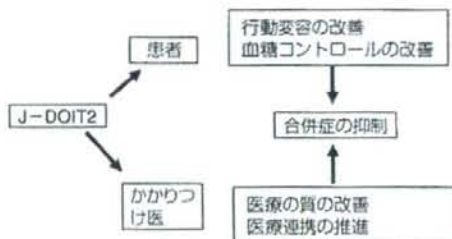


図6. J-DOIT2による糖尿病診療に及ぼす影響

より、抑制効果がありそうである。糖尿病の血糖コントロールの悪い患者が「中断率が高い傾向にある。②食事・運動の行動変容の改善は、介入により改善の傾向にある。③HbA1cで示される血糖コントロールは平均7.1~7.2%程度と良好であり、研究後半では介入・非介入群とも改善傾向がある。即ち、かかりつけ医による糖尿病

診療の質は比較的高いと考えられた。④研究に付随する事務手続きの煩雑な部分は改善するところがあった。⑤医師会全体にこの研究により連携や communication が良くなり、全体に糖尿病診療に対する認識が高くなった。このような研究による良い結果が得られ、さらに解析を進め、研究のサンプルサイズの問題などに検討を加え、さらに診療支援となった医師の医療行為に対する feedback に対する考察も必要であり、

れらを明らかにして、さらなる大規模研究に移行することになっている。医師会へのさらなる働きかけと介入に療養指導士による対面による指導の有無などにつき検討したく現在計画中である。図5に示すようにJ-DOIT2は糖尿病の継続的治療と医療の質の向上を目的としており、これにより合併症の抑制が期待できる(図6)。大規模研究に本年取り掛かるべく医師会などに働きかけ多くの熱意ある医師会の先生方に参加していただく予定である。

文献

- 1) 小林 正: 厚生労働省略的アウトカム研究 J-DOIT 2 研究—かかりつけ医の糖尿病受診中断率の抑制に向けて。医学のあゆみ 220; 922-927, 2007.
- 2) 厚生労働省平成 15 年度調査.
- 3) Benoit SR, Ji M, Fleming R, et al: Predictors of dropouts from a San Diego diabetes program: A case control study. Prev Chronic Dis 1; 1-5, 2004.
- 4) Jacobsen AM, Adler AG, Derby L, et al: Clinic attendance and glycemic control. Diabetes Care 14; 599-601, 1991.
- 5) Hammersley MS, Holland MR, Walford S, et al: What happens to defaulters from diabetic clinic? BMJ 291; 1330-1332, 1985.
- 6) Goldman L, Freidin R, Cook F, et al: A multivariate approach to the prediction of no-show behavior in a primary care center. Arch Int Med 142; 563-567, 1982.
- 7) 厚生労働省平成 16 年度調査.
- 8) Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, et al: The Status of Diabetes Control and Antidiabetic Drug Therapy in Japan—A cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1)—Diabetes Res Clin Practice 73; 198-204, 2006.
- 9) Saydah SH, et al: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 291; 335-342, 2004.

Points

- ◆かかりつけ医の糖尿病治療は日本では 80%を占め、その医療の質を上げることは重要であり、その患者の中断率を抑制することも必要である。
- ◆J-DOIT2 は初めてのかかりつけ医を対象とした研究であり、医師会員のお互いの communication や連携が必要であり、この研究により改善されたことは、これからの大規模試験の好結果も期待できる。

糖尿病対策の現状

シンポジウム

5 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT3)

門脇 孝¹, 植木浩二郎¹, 野田光彦²¹ 東京大学医学系研究科 糖尿病・代謝内科² 国立国際医療センター 糖尿病・代謝症候群診療部

● Key Words ● 心血管イベント, 強化療法, アディポネクチン, 大規模臨床研究, エビデンス

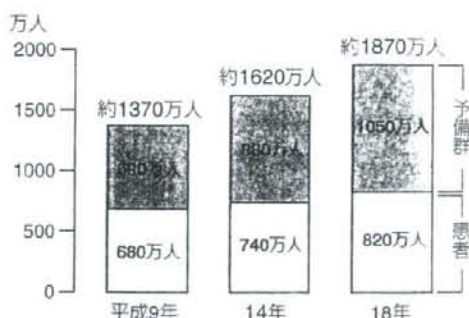
Summary

●J-DOIT3 は糖尿病合併症の発症を抑制することを旨とする戦略研究で、ハイリスクの2型糖尿病患者に対し血糖・血圧・脂質を厳格にコントロールする統合的治療を行う。主要エンドポイントは死亡・心筋梗塞・脳卒中であり、この30%の抑制を旨としている。現在1,900名以上が登録されており、従来治療群、強化治療群とも血糖・血圧・脂質が改善しているが、特に強化治療群ではHbA_{1c} 5.8%未満、血圧125/75 mmHg未満、LDL-コレステロール80 mg/dL未満の目標に多くの症例で近づいており、順調に推移している。

はじめに

2型糖尿病患者数が増加の一途をたどるわが国では、国を挙げた糖尿病の予防・治療への取り組みが行われようとしている。

その一翼を担うのが、平成17年度よりスタートした戦略的な大規模臨床試験「Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)」¹⁾²⁾である。本研究は糖尿病治療の課題を検討するための3つの研究 (J-DOIT1, J-DOIT2, J-DOIT3) からなるが、本稿では筆者が研究リーダーを務めるJ-DOIT3³⁾を中心に解説する。



平成9年は厚生省、14年には厚労省の「糖尿病実態調査」、18年は「国民健康・栄養調査」から(人数はいずれも推計)

図1. 糖尿病患者と予備群の推移

わが国の糖尿病治療の実態と J-DOIT (図1)

ごく最近発表された国民健康・栄養調査によ

れば、わが国の糖尿病患者数は820万人、予備群は1,050万人で、合わせて1,870万となった。糖尿病有病者数は、この50年で30倍以上に増加している。この10年間をとってみても糖尿病患者と予備群を合わせた数は500万人も増加している。糖尿病腎症による透析導入は毎年

14,000件を超えている。さらに、糖尿病患者1,000人・年当たりの心血管イベント(脳卒中・虚血性心疾患)数は16.7と欧米並みとなっている。このように、糖尿病とその合併症をめぐる事態はますます深刻化している。

受診状況も決して芳しいとはいえない。糖尿病患者の半数以上が未受診あるいは治療を中断してしまうとされ、また受療者でも2/3以上が、日本糖尿病学会の定めたHbA_{1c}の基準(6.5%未満)を達成できていない、との報告もある。

糖尿病における一次予防、合併症の抑制については大規模臨床研究の結果に基づいた一定のエビデンスがあるが、これらの大部分は欧米発のエビデンスであり、わが国発のエビデンスは極めて乏しい。

J-DOITの実施は、糖尿病患者数の増加と治療の不徹底の現状および対策のうえでのエビデンス不足といった状況をふまえて、糖尿病予防・治療の両面で新たなエビデンスを構築しようとするものである。

表1. わが国から発信されるエビデンスを目指す糖尿病戦略研究
Japan Diabetes Outcome Intervention Trial : J-DOIT

J-DOIT (平成17年度~21年度、40億円以上の研究費を投入)	
J-DOIT1	国立京都医療センター 葛谷 英嗣 アウトカム: 2型糖尿病の発症を50%抑制する介入方法の研究
J-DOIT2	富山大学病院長 小林 正 アウトカム: 2型糖尿病患者の治療中断率を50%改善する介入方法の研究
J-DOIT3	東京大学糖尿病・代謝内科 門脇 孝 アウトカム: 2型糖尿病の血管合併症を30%改善する介入方法の研究

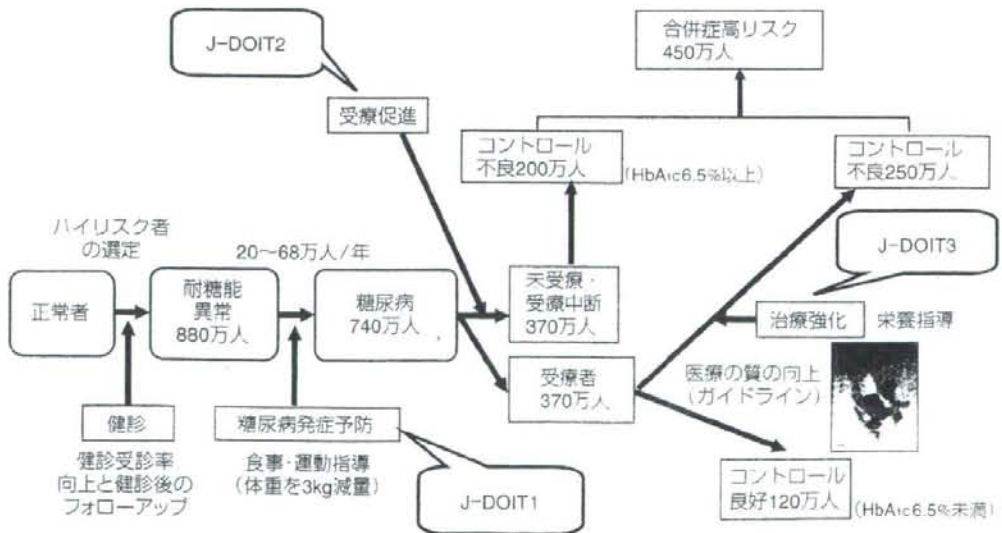


図2. わが国における糖尿病の動態と糖尿病戦略研究 J-DOIT の位置づけ
(J-DOIT : Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)

J-DOIT3 の概要

J-DOIT は、3つの戦略研究で構成される (表1)。図2は、平成14年の糖尿病実態調査を元にした糖尿病の発症およびその後の治療状況を示したものである。J-DOITはこの中で、特に重要な3つの介入のポイントについてエビデンスを得ることを目的としている。第1に予備群から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病発症率を50%抑制すること (J-DOIT1)、第2に糖尿病の治療中断率を50%減らすこと (J-DOIT2)、第3に治療目標を確実に達成し、糖尿病合併症の発症を30%抑制すること (J-DOIT3) である (図2)。

筆者がリーダーを務める J-DOIT3 では、上述の戦略目標を基盤に、診療実態に即したプロトコールとした (表2)。対象は、HbA_{1c} 6.5%以上であって、高血圧、脂質代謝異常のうちの少なくとも1つを合併する40~69歳の2型糖尿病患者で、これは日常診療における糖尿病合併症、特に心血管イベントのハイリスク群に該当する。1次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中とし、2次エンドポイントは糖尿病腎症、大血管合併症 [冠動脈バイパス術 (CABG)・経皮的冠動脈再建術 (PCI)・下肢切断]、糖尿病網膜症とした。

大規模臨床試験では通常、介入の対象とする心血管イベントの危険因子を1つに絞ることが多いが、実際の糖尿病治療では複数の危険因子をコントロールすることから、本研究では、血糖値、血圧、脂質の主要3項目に介入することとした。このように3項目に介入した糖尿病研究は、今のところ2003年、2008年に発表された Steno-2 study⁴⁾⁵⁾以外にはない。

従来治療群の治療目標は、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿ったものとした⁶⁾⁷⁾。強化療法群は、過去の国内外のエビデンスを参考に、

表2. 厚生労働科学研究費補助金
戦略研究「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病 (45~69歳) HbA _{1c} ≥ 6.5% (n=3,300 初発予防70% 再発予防30%)
1次エンドポイント	死亡、心筋梗塞または脳卒中 (3年で30%の減少が目標)
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪、CABG、PCIまたは下肢切断、網膜症の発症・増悪
試験実施期間	登録期間1年、追跡期間は登録終了後3年

治療目標	強化療法群 (n=1,500)	従来治療群 (n=1,500)
血糖	HbA _{1c} < 5.8% (TZD 誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75 mmHg (ARB/ACEI ベース)	< 130/80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dL (*LDL-C < 70 mg/dL) *CHDの既往 (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dL (*LDL-C < 100 mg/dL) *CHDの既往

Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00300976

より積極的な生活習慣への介入とより厳格な危険因子コントロールの到達目標を定めた。

J-DOIT3 の強化療法群の治療目標を達成するための薬剤選択

—アディポネクチンおよびアディポネクチン受容体との関連をふまえて

治療目標を確実に達成するためには、食事・運動・自己管理に加えて薬物療法が不可欠である。そのため、薬剤の選択にあたっては1次エ

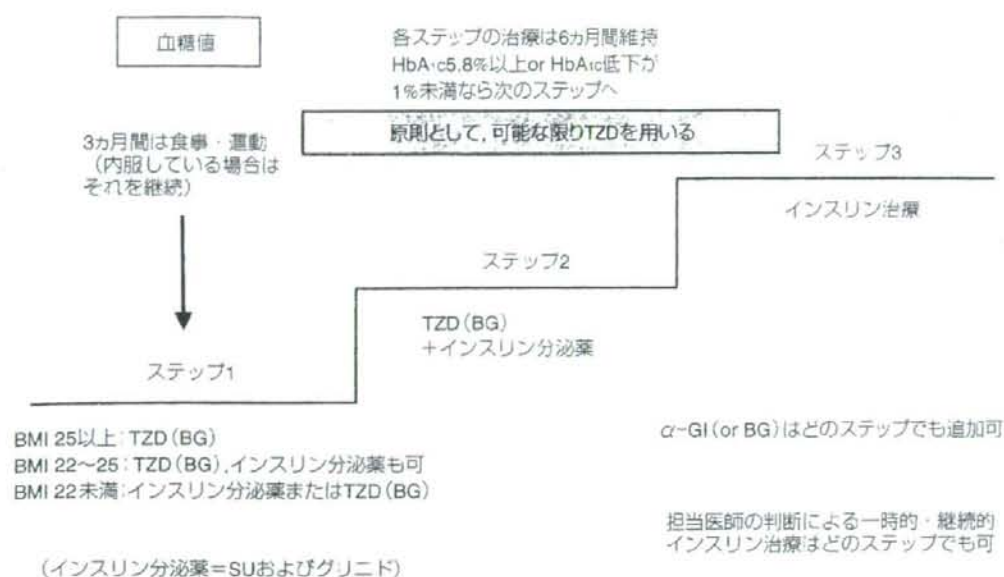


図3. 強化療法群の治療概要—血糖値

ンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中について明確なエビデンスが出ていることを条件とした(図3)。

血糖値コントロール HbA_{1c} 5.8%未満と高い目標を目指し、pioglitazone (チアゾリジン誘導体(TZD))をベースとする治療方法を選択した。チアゾリジン誘導体をベース薬にした第一の理由は、J-DOIT3の主要エンドポイントを達成した糖尿病薬は PROactive (PROspective pioglitAzon Clinical Trial In macro Vascular Events)⁸⁾における pioglitazone だけであることによる。理由の第二は、低血糖のリスクを最小におさえつつ HbA_{1c} を 5.8%未満とするためにはチアゾリジン薬を加えることが必要であることによる。実際、最近わが国の2型糖尿病では、心血管イベント発症の主な危険要因が、肥満・内臓脂肪蓄積を原因とするインスリン抵抗性およびアディポネクチンの低下であり、ピオグリタゾンの臨床的有用性や安全性も市販後の前向き臨床試験によって確かめられている⁹⁾。チアゾリジン誘導体は、

脂肪細胞の PPAR_γ を介してアディポネクチンを上昇させ、MCP-1 を低下させ高血糖・脂質異常を是正する¹⁰⁾のみならず、血管壁での抗炎症効果や、血管内皮細胞やマクロファージの PPAR_γ を介する直接の効果により血糖降下とは独立した抗動脈硬化作用を有すると考えられる(図4)。それをふまえ、BMI 25 以上はチアゾリジン誘導体(ビグアナイド薬)、BMI 22~25 はチアゾリジン誘導体(ビグアナイド薬)、ナテグリニドやSU薬などのインスリン分泌薬も可、BMI 22 未満はインスリン分泌薬あるいはチアゾリジン誘導体(ビグアナイド薬)と、肥満度に応じて投与薬剤を区分した。さらに、目標達成までの期間を設け、期限までにクリアできなかった場合には、ステップ2:経口血糖降下薬併用、ステップ3:インスリン併用と、治療方法を強化することとした(図3)。

血圧コントロールは、3~6カ月で目標値 120/75 mmHg を目指し、ステップ1ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、あるいはアン

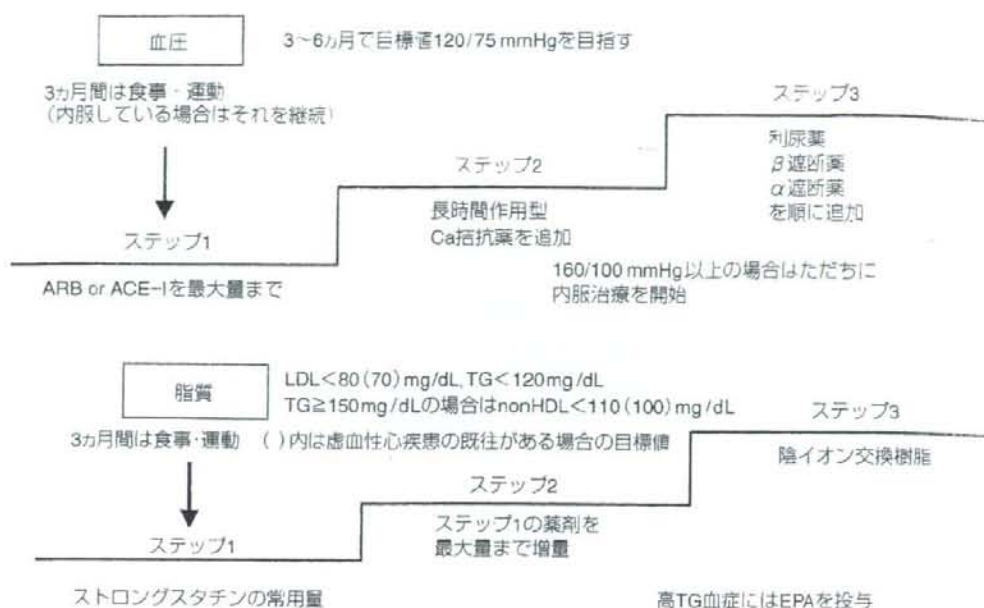


図4. 強化療法群の治療概要—血圧, 脂質

ジオテニン変換酵素阻害薬 (ACEI) を最大量まで使用する。これは、ARB あるいは ACEI の臓器保護効果を狙ったものである。また、ARB あるいは ACEI には糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善効果が期待されることも含めて、選択された。

糖尿病患者で高血圧を合併 (図4) した場合には、1 剤だけでは 120/75 mmHg を達成できないことが多い。そこで、ステップ2では長時間作用型 Ca 拮抗薬を併用することとし、さらに、ステップ3でその他の降圧薬を併用することとした。ARB あるいは ACEI は、糖尿病の発症・進展抑制効果があると考えられる。その機序については、脂肪細胞などで亢進している酸化ストレスの生成系を抑制し、酸化ストレスの消費系を亢進させ、実際に酸化ストレスを改善する。その結果、高分子量アディポネクチンを上昇させたり、アディポネクチン受容体を増加させ、インスリン抵抗性を改善することが期待されて

いる。

脂質コントロールでは (図4) LDL-コレステロール 80 mg/dL 未満を中心的な目標に、ステップ1でストロングスタチン (アトルバスタチン、ピタバスタチンあるいはロスバスタチン) の常用量を、ステップ2で最大量を投与するプロトコールとした。さらにステップ3では陰イオン交換樹脂を追加する。わが国ではすでにプラバスタチンによる比較的軽度のコレステロール低下により、心血管イベントを抑制するというエビデンス¹¹⁾が得られているが、CARDS (collaborative atorvastatin diabetes Study)¹²⁾など欧米のエビデンスによれば、コレステロール (LDL-C) をさらに低下させると、心血管イベントはさらに抑制されるという成績が出されており、本研究では強力なコレステロール低下療法を行う。また、高TG血症には最近わが国の大規模臨床研究でエビデンスの得られている EPA を投与する¹³⁾。



糖尿病治療のエビデンスの確立と糖尿病患者の健康寿命延伸・QOL改善

図5. J-DOIT3の意義と波及効果

日本の大規模臨床試験システムの構築に向けて

J-DOIT3は、これからの糖尿病治療のあるべき形を探る研究である。生活習慣、血糖値、血圧、脂質の改善に向け、従来の治療でよいのか、より厳しい目標を設定し、エビデンスを有する薬剤で治療を行うべきかを図る本研究の結果は、日常診療においても合併症の予防に有用な治療指針となるであろう(図5)。Steno-2 studyは、全症例数が160という比較的小規模の研究であり、内容から見ても強化療法群でも平均でHbA_{1c} 7.9%と不十分なものであった。J-DOIT3が目指すエビデンスは国際的にも得られていない画期的なものである。また、アディポネクチンやその受容体をターゲットにした治療の有効性が検証されることが期待される。

ごく最近、ACCORDやADVANCEなどの大規

模臨床試験の結果が報告され、血糖の厳格なコントロールがどれ位心血管イベントや死亡を抑制するかについて、予期しない成績も得られ議論を呼んでいる¹⁴⁻¹⁶⁾。しかし、これらの研究に比し、J-DOIT3のプロトコルは合併症抑制の有効性と安全性が優れていると考えられ¹⁷⁾、国際的にも大きく注目されている。J-DOIT3は、現在まで全国より81施設が参加し、症例登録が2,000例を越えて進行中である。J-DOIT3が国内外の糖尿病治療に確固としたエビデンスを提供することが期待される。

文献

- 1) 財団法人国際協力医学研究振興財団 (JF-PIMRC) <http://www.pimrc.or.jp/>
- 2) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nature Medicine* 12; 73-74, 2006
- 3) J-DOIT3 <http://www.jdoit3.jp/>
- 4) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 3; 348-393, 2003.

- 5) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358 (6) ; 580-91, 2008.
- 6) 科学的根拠にもとづく診療ガイドライン (第2版) 2007 (日本糖尿病学会)
- 7) 糖尿病治療ガイド 2008-2009 (日本糖尿病学会)
- 8) Dormandy JA, et al : PROactive investigators : 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 (9493) ; 1279-1289, 2005.
- 9) Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y on behalf of the PRACTICAL Study Group : Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus : Postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 76 ; 229-235, 2007.
- 10) Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H, Yanai W, Ogata H, Tokuyama K, Takamoto I, Mineyama T, Ishikawa M, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Ueki K, Tobe K, Noda T, Nagai R, Kadowaki T : Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathway. *J. Biol. Chem.* 281 ; 8748-8755, 2006.
- 11) Nakamura H, et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368 (9542) ; 1155-63, 2006.
- 12) 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-con-
- 13) Yokoyama M, et al : Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369 (9567) ; 1090-1098, 2007.
- 14) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358 ; 2545-2559, 2008.
- 15) The ADVANCE Collaborative Group : Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358 ; 2560-2572, 2008.
- 16) Dluhy RG and McMahon GT : Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N. Engl. J. Med.* 358 ; 2630-2633, 2008.
- 17) ACCORD 試験から何を学ぶべきか. *日本医事新報* 4395 ; 16-21, 2008.

Points

◆J-DOIT3 は、血糖・血圧・脂質の厳格かつ統合的管理による糖尿病合併症の抑制のエビデンスを得ることを目指す大規模無作為化比較臨床試験であり、わが国から糖尿病治療の質の高いエビデンスが発信されることが期待される。

糖尿病と合併症の予防戦略・J-DOIT

国立国際医療センター戸山病院糖尿病・代謝症候群診療部部長

野田 光彦
(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 日本における糖尿病の合併症の予防戦略という、いま行われている臨床研究の話をお伺いいたします。

野田 本日、私がお話しさせていただきましますのは、糖尿病予防のための戦略研究というもの、通称J-DOITとされているものでございますが、これについてお話しさせていただこうと思えます。

齊藤 どういったものなんでしょうか。

野田 糖尿病予防のための戦略研究というものは厚生労働省の科学研究費による班研究でございまして、これが3つの課題に分かれております。課題1、課題2、課題3、おのおのJ-DOIT 1、2、3と呼ばれておりますが、J-DOIT 1は糖尿病の予備群から糖尿病の発症を予防するというもの。J-DOIT 2は現在通院中の患者さんの通院中断率を低下させていくということが目標です。それからまた、J-DOIT 3は糖尿病の合併症、特に大血管症をターゲットにして、その予防戦略を探

るために行っている研究でございます。

齊藤 終了目標はいつごろになるんですか。

野田 この戦略研究は5年間の期間が予定されておりますので、平成21年度の末までが研究の期間となっております。なお、J-DOIT 2に関しては、まず最初にパイロット研究というものを行いまして、その結果に基づいて大規模研究を始めるということで、昨年の12月にパイロット研究が終了したところです。これから大規模研究に取りかかっていくことになると思います。

齊藤 まず、1の発症予防ですが、どういうことになるんでしょうか。

野田 健診で糖尿病予備群といわれた方を対象に、電話等で予防行動を促すことによって、その後の糖尿病の発症予防につながるかということを見ていく研究です。

齊藤 介入するグループと、あまり介入しないグループと2つに分けるといって、何人ぐらいの人たちでやっていくんでしょうか。

野田 総計約3,500名を目標に、介入するグループ、すなわち支援群と、対照群であります自立群、おのおの約半数ずつで設定しております。

齊藤 観察期間は約1年間ですか。

野田 介入期間が約1年です。その後、この戦略研究の終了年度まで糖尿病の発症についてフォローアップしていく研究計画です。

齊藤 介入としては、食事と運動の指導をしていくということになりますか。

野田 電話等による食事・運動の指導が中心です。

齊藤 次の、治療を途中で中断してしまうのを何とか予防しようというJ-DOIT 2ですか、これはパイロット研究が行われたということですが、どのようなものなのでしょうか。

野田 この場合は2つの方法を講じていまして、1つは、診療支援群の患者さんに対して診察予定日の受診をプロンプトする。それからまた、食事と運動に関するアドバイスを電話等で送るといったことがございます。

もう1つは、この研究は医師会所属のかかりつけ医の先生方に参加していただいておりますが、診療達成目標と呼んでおります診療の目安、例えばHbA_{1c}を測定するとか、それから尿中の微量アルブミンを測定するといったような検査に関して、おのおの先生方が各医師会の中で、大体どのあたり

に位置していらっしゃるかということもフィードバックするということも行っていきます。

齊藤 パイロットスタディがほぼ終了して、いま検討中ということですが、これは何名ぐらいの患者さんで行ったのでしょうか。

野田 約1,600名の患者さんに参加していただいています。

齊藤 いまその解析中ということですね。

野田 そうです。

齊藤 その解析が終わった後、今度はさらに大規模に展開するという状況だということですね。

野田 はい。

齊藤 もう1つがJ-DOIT 3、これはすなわち糖尿病の合併症の予防ということでしょうか。

野田 はい。

齊藤 これはどういった研究でしょうか。

野田 J-DOIT 3は糖尿病の大血管症をメインターゲットにして、血糖値のコントロール、血圧のコントロール、脂質のコントロールによって、大血管合併症を中心とした合併症がどの程度抑えられるかということを見ていこうという研究です。

齊藤 これは何名ぐらいを登録の目標にしているんですか。

野田 約3,300名のリクルートを目標にしておりますが、平成19年度末の

時点で1,700名前後ということになっております。

齊藤 従来治療と強化療法に分けるということですが、具体的にはどういった治療になるのでしょうか。

野田 従来治療群というのは、これまでのガイドラインにのっとった治療であります。強化療法群は、血糖、血圧、脂質を従来のガイドラインよりも一段よいレベルまで下げていくことを目標にして行うわけです。おのおの薬剤の使い方に関しましても、ステップアップ治療と称する方法により、指針を示して、それに基づいてお薬の種類や量を増やしていくということになっております。

また、強化療法群では、基本である食事療法と運動療法を非常に重要視しておりまして、強化療法群の食事・運動療法のカリキュラムをつくり、強化療法群の各患者さんにお渡しして、それに基づいて、おのおの患者さんに対してパーソナリーにアドバイスをしていくということを行っています。

齊藤 患者さんに体重計などをお渡しして、その情報を随時フィードバックしてもらうというようなことになっているんですか。

野田 そうですね。エネルギーカウ

ンター、すなわちいわゆるカロリーカウンター、それから体重計、それと血圧計、および血糖自己測定 of 機器をお渡しして、そのデータも見ながらアドバイスをするという形になっています。

齊藤 かなりきめ細かく、個人個人の条件に応じてやっているということになりますか。

野田 そうですね。

齊藤 エンドポイントとしてはどういったことを。

野田 エンドポイントといたしましては、死亡および心筋梗塞の発症、それから脳卒中の発症ということになります。

齊藤 これから何年かかけて見ていくということですね。

野田 そうですね。

齊藤 そういったものが完成しますと、かなり日本の治療に対してのエビデンスになるということでしょうか。

野田 そうですね。もちろんJ-DOIT 3もそうですが、J-DOIT 1、J-DOIT 2ともに、今後のわが国、あるいはまた世界の糖尿病とその合併症の予防ということについての非常に大きなエビデンスになると思います。

齊藤 ありがとうございます。

泉 和生
1997年東京大学医学部卒業。
2006年より財団法人国際協力
医学研究振興財団 糖尿病予防
のための戦略研究プロジェク
ト推進部長、現在に至る。
研究テーマは、糖尿病、 β
細胞機能。

Key words : 糖尿病, 合併症, 予防, 大規模
臨床試験

J-DOIT 1, 2, 3

■ 泉 和生¹⁾・野田 光彦²⁾

- 1) 財団法人国際協力医学研究振興財団 糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部
2) 国立国際医療センター戸山病院 糖尿病・代謝症候群診療部

Abstract

厚生労働省は、国家的な糖尿病対策を推進するに当たって、介入の効果を検証するために、糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT) を実施している。J-DOITは従来の厚生労働科学研究とは異なる戦略研究という枠組みで、2005年から5年計画で開始された。J-DOITは3つの研究からなり、J-DOIT1は糖尿病予備軍からの糖尿病発症を抑制するための研究、J-DOIT2は糖尿病患者の受診中断を減らすための研究、J-DOIT3は糖尿病患者の血管合併症の発症を抑制するための研究となっている。

の可能性が否定できない人」は約880万人と推計され、両者を併せると1,620万人に達していた。1997年の糖尿病実態調査と比較すると、5年間で実に250万人もの増加であり、国家的な糖尿病対策が急務となっている。

厚生労働省はこのような状況を踏まえ、「糖尿病予防のための戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial; J-DOIT)」という大規模臨床研究を実施し、介入の効果を検証した上で総合的な糖尿病対策を実施することとした。本稿ではJ-DOITについて概説する。

はじめに

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することによって、患者の生活の質ならびに社会経済的活力と社会保障資源に多大な影響を及ぼす。2002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

1. 戦略研究について

厚生労働省は、新しいタイプの大型臨床研究として2005年度から戦略研究という制度を創設した。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

J-DOIT 1,2,3 : Kazuo Izumi¹⁾, Mitsuhiro Noda²⁾, 1) Office of Strategic Outcomes Research Program, 2) , Department of Diabetes and Metabolic Medicine, International Medical Center of Japan

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

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しており、従来の厚生労働科学研究とは異なる特徴を有している(表1)。

戦略研究は、研究の趣旨を確実に研究計画に反映させ、必要な研究成果を確実に得ることが求められる。そのため、従来の厚生労働科学研究とは異なり、研究計画の骨子と介入効果の成果目標を予め定めて呈示した上で研究者を公募するという形式が取られた。介入方法についても、政策として全国で均霑化して実施することが想定できるような方法である必要があり、その点を考慮した研究計画の骨子が事前に策定される。

また、研究成果をより確実に得るために、従来の厚生労働科学研究よりも大型の予算で、長期の研究期間が設定される他、研究の進捗状況を評価するモニタリング委員会が設置される。

これまでに6つの戦略研究がスタートしており、初年度の2005年度には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

が、2006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について

我が国において、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。2002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。1997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。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

はす影響は大きい。

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症率を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。

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研究として立案され、戦略研究の初年度に実施する研究として選定された。J-DOITは、2005年度から2009年度までの5年間の研究として計画され、J-DOIT1、J-DOIT2、J-DOIT3という3つの研究が進行中である。

3. J-DOIT1

2型糖尿病の一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、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

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)では、生活改善が糖尿病の発症を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)では、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。我が国においても、まだ研究が進行中であるが、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。

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1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、既に糖尿病を発症した方々の指導に追われている。第2の問題は介入コストの問題である。対面式の濃厚介入は一般にコストが高く、多人数を対象とする場合は大きな制約となる。前述の米国DPPでは、直接費用だけでも最初の1年間で1,399 USドル、3年間では2,780 USドルであったと報告されている。第3の問題は介入を受ける側の時間的制約の問題である。糖尿病の発症予防は働き盛りの世代も主要な対象となるが、こういう方々の中には、病院や保健所等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。

これらの問題から、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、J-DOIT1はこのような観点から計画された。

表2 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

2) 研究の概要

対象は、健康診断における空腹時血糖値が100mg/dl以上126mg/dl未満で、20～65歳の男女である。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の生活習慣介入を1年間受ける支援群（介入群に相当する）の2群間で、空腹時血糖によって評価した糖尿病の発症率を比較する。

介入のコンタミネーションを防ぐために、健診受診者を一定の生活圏を共有するクラスターに予め構成しておき、クラスター単位でランダムに割付けるクラスターランダム化比較試験の形を取っている。主要評価項目は、糖尿病の発症である。

介入に当たっては、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（表2）を設定し、両群の被験者に提示する。そして、支援群にのみ、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、主として電話を用いて実施する。

J-DOIT1には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年3月から被験者の登録が開始され、

2008年3月までに約2,900名が登録されている。今後、2010年3月まで追跡する予定である。

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」が実施されている。

1) 背景

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低下させる可能性が示されてきた。従って、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年の糖尿病実態調査によると、約740万人と推計される糖尿病患者のうち、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年現在、全国

表3 J-DOIT2パイロット研究の評価項目

主要評価項目	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 大規模研究の実行可能性の評価
副次評価項目	受診中断率 診療達成目標の達成率 患者アウトカム 自宅で計測した体重・歩数 患者紹介率・逆紹介率 等

の糖尿病専門医数は約3,500人に過ぎず、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、病診連携を促進することも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た。

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ため、まずパイロット研究を実施し、「大規模研究」の実行可能性を評価することとしている。

2) パイロット研究の概要

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、及び当該かかりつけ医に通院する20～65歳の2型糖尿病患者である。パイロット研究では、4つの医師会が参加し、医師会当たり最大で600名、全体では最大で2,400名の被験者を登録することとした。パイロット研究では医師会単位で割付を実施し、診療支援を実施する診療支援群（介入群）と通常診療群（対照群）に各2医師会ずつ割付けられた。被験者の登録期間は4ヶ月、被験者への介入期間は登録から1年間である。

診療支援群では、被験者に対する支援と「診療達成目標ITシステム」による支援を実施した。被験者に対する支援は、かかりつけ医の指示に従って患者に対して実施する食事療法及び運動療法に関する療養指導（主として電話により実施）と、受診を促すための連絡（受診勧奨）からなる。診療達成目標ITシステムはかかりつけ医に対する支援システムで、研究リーダーが糖尿病診療のベンチマークとなる診療達成目標を予め作成しておき、その目標を達成するための補助情報をかかりつけ医に提供するシステムである。

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を算出し、割付の単位、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（表3）。

パイロット研究の被験者登録は2006年9月から開始され、1,585名の被験者が登録された。観察期間は2007年12月で終了し、2008年5月現在、データの解析作業が進行中である。パイロット研究の結果を踏まえて、大規模研究の計画が策定される。

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。J-DOIT3はこのような観点から計画された。

2) 研究の概要

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、HbA1c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1,669人、合計3,338人で、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」である。

両群とも、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を設定し、介入する。強化療法群への生活習慣介入は、目標体重、摂取カロリーと脂肪の割合、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、血圧計、加速度計、血糖自己測定機器の無償貸与を行う他、J-DOIT3独自の生活習慣改善カリキュ

ラムが作成され、実施されている。

血糖、血圧、脂質のコントロールについては、従来治療群の目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値である。一方、強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、より高い目標値が設定された（表4）。また、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）。

被験者の登録は2006年6月より開始され、2008年5月の時点では81の医療機関において研究が進行中である。被験者の登録状況とイベントの発生状況から、2013年3月まで追跡を延長することが計画されている。

6. おわりに

J-DOITはわが国の糖尿病診療にインパクトを与えるエビデンスを構築することを目指して開始され、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中で、わが国の今後の臨床研究の在り方が示され、臨床研究の体制が整えられていくことが期待される。

<BIO Information>

第24回 放射線技師総合学術大会

放射線技師総合学術大会は下記日程で学術総会を開催します。

会 期：2008年7月10（木）～12日（土）
 会 場：札幌市・札幌コンベンションセンター
 代表者：熊谷 和正（日本放射線技師会長）

連絡先：日本放射線技師会：TEL (03) 5405-3612/FAX (03) 5405-3613

※バックナンバーを会場で販売予定です。お立ち寄り下さい。

特集 わが国における最近の糖尿病メガスタディ

2型糖尿病発症予防のための介入試験：J-DOIT1

坂根 直樹 Naoki Sakane (国立病院機構東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)

岡崎研太郎 Kentaro Okazaki (国立病院機構東京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室)

葛谷 英嗣 Hideshi Kizuya (東山武田病院院長)

● key words 糖尿病/耐糖能異常/電話/介入/クラスター・ランダム化比較試験

はじめに

わが国でも食生活やライフスタイルの近代化と高齢化に伴い、糖尿病患者が増加しており、その対策が急務とされる。北米では、肥満を伴う耐糖能異常者に対する「低脂肪食と運動習慣の獲得による減量の達成」による糖尿病の発症抑制および遅延効果が得られている¹⁾。しかし、それをいかに普及させるかが今後の課題とされている²⁾。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]が立ち上げられた³⁾。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³⁾。そこで本稿では「2型糖尿病発症予防のための介入試験：J-DOIT1」と題し、J-DOIT1研究の概略と登録状況について概説する。

I. これからの糖尿病予防対策

—より多く、より広く、より安く

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^{4,5)}。このように、対面式の濃厚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 (Diabetes Prevention Program) 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⁶⁾。このような問題点を解決する方法の1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挙げられる。足違らは、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⁷⁾。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前後で有意な運動時間の増加がみられている⁸⁾。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。現在、糖尿病家族歴をもつハイリスク者に対する対面または電話による行動変容プログラムの検証が英国で行われているが、介入1年後の身体活動量に関しては対照群と有意差は認められなかった⁹⁾。

II. J-DOIT1の概略

そこで、上述の先行研究を参考に、J-DOIT1は厚生労働省科