

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など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のプロトコルについてその概略を述べる。

対象は20～65歳までの若で、健康診断で空腹時血糖が100mg/dL以上126mg/dL未満、すなわち米国糖尿病協会(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付を行う。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(図2)。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。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。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年間にわたり電話など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(図3)。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、電話などによる予防支援サービスを受けることはない。研究参加募集を募るチラシを候補者バックに入れ、登録人数の増加を図った(図4)。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、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化などである。

Ⅲ. J-DOIT1の現状

静岡県 三海健康福祉センター、東海旅客鉄道株式会社健康管理センター、東京電力株式会社、東日本旅客鉄道株式会社 JR 東日本健康推進センター、阪急電鉄健康保険組合、日立物流健康保険組合、加古川総合保健センター、兵庫県立加古川病院(以

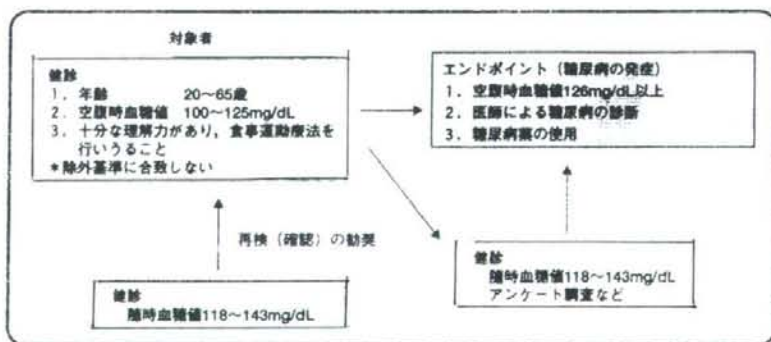


図1. 登録基準と評価項目

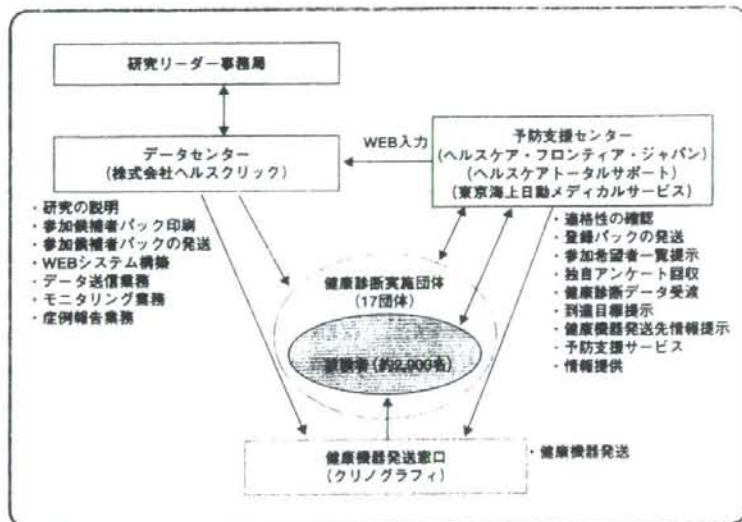


図 2. J-DOIT1 の全体図

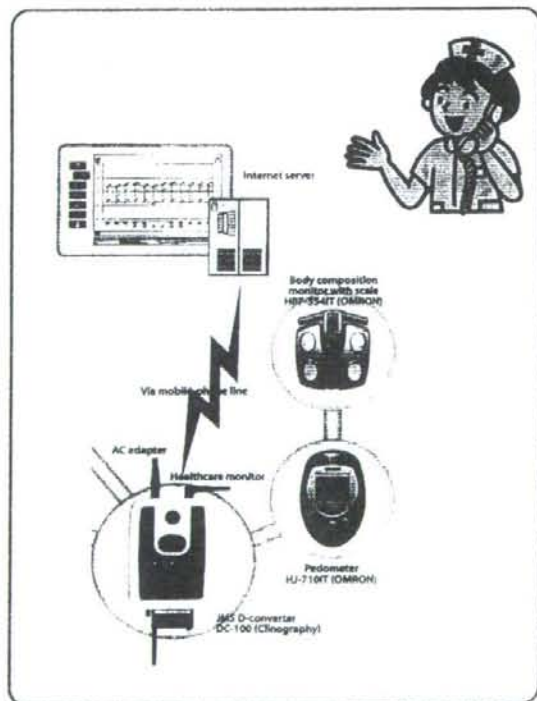


図 3. データ送信と電話による支援

図 4. 研究参加募集のチラシ (支援群)



図5. J-DOIT1の登録状況

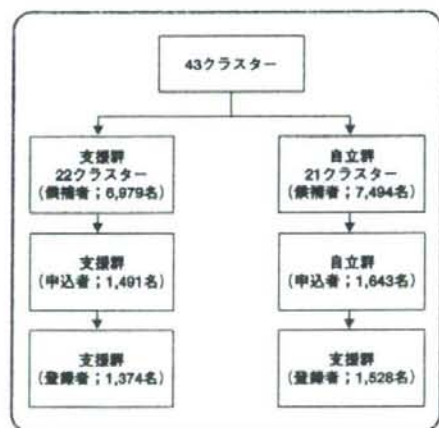


図6. J-DOIT1の試験デザイン：クラスター・ランダム化比較試験

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および支援者の質の評価を行っている。

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) に関心をもたれた方は、国際協力医学研究振興財団のウェブサイトを参考にさせていただきたい (<http://www.pimrc.or.jp/>)。

●文献

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al: Diabetes Prevention Program Research Group: 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
2. 坂根直樹: 諸外国の糖尿病予防対策. *Diabetes Frontier* 17: 234-238, 2006
3. 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. *医学のあゆみ* 13: 1260-1263, 2007
4. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, 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. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention - a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res*

上、第1期) など17団体が健康診断実施団体として認定され、候補者は約1万4千人でその2割の約2,900名が登録されている(図5, 6)。属性の特徴として、95%が男性で、46~55歳の男性が約半数であった。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、随時)の確認などが必要である。さらに、本研究では3つの予防支援

Clin Prac 67: 152-162, 2005

6. 畠谷英嗣, 坂根直樹, 佐藤寿一: 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program) の経過報告. Diabetes Journal 33: 16-19, 2005
7. 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
8. 足達淑子, 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一ヵ月後の減量と・他. 肥満研究 10: 31-36, 2004
9. 甲斐裕子, 山口幸生, 徳島 了, 他: IT と郵便を組み合わせた非対面型生活習慣改善プログラムの地域保健における実践と予備的評価. 日本健康教育学会誌 14: 16-27, 2006
10. Kinmonth AL, Wareham NJ, Hardeman W, et al: Efficacy of a theory-based behavioural intervention to increase physical activity in an at-risk group in primary care (ProActive UK): a randomised trial. Lancet 371: 41-48, 2008

著者プロフィール
 ●
 坂根 直樹

1989年 自治医科大学医学部卒業
 京都府立医科大学第1内科初期研修
 1991年 地域医療に従事
 1999年 京都府立医科大学第1内科
 2001年 神戸大学大学院分子疫学
 2003年 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

J-DOIT1の概略と現状： 糖尿病発症予防のために

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予防医学研究室)

葛谷英嗣 (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、東山武田病院院長)

Point

- J-DOIT1の研究目的は、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。
- J-DOIT1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クラスター・ランダム化比較試験である。
- 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未満である。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。
- 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(支援群)と実施しない群(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。
- 支援群では予防支援センターから1年間にわたり電話など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、電話などによる予防支援サービスを受けることはない。

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、糖尿病が増加している。2006年の国民健康・栄養調査によると、40歳～74歳の中高年男性の32.2%、女性の31.5%が糖尿病有病者(HbA_{1c} 6.1%以上の者、

またはインスリン注射または血糖を上げる薬を服用している者)と糖尿病予備群(HbA_{1c} 5.5%～6.0%)と推定された(図1)。2004年の調査(男性31.9%、女性27.7%)、2005年の調査(男性32.6%、女性27.5%)に比べ、

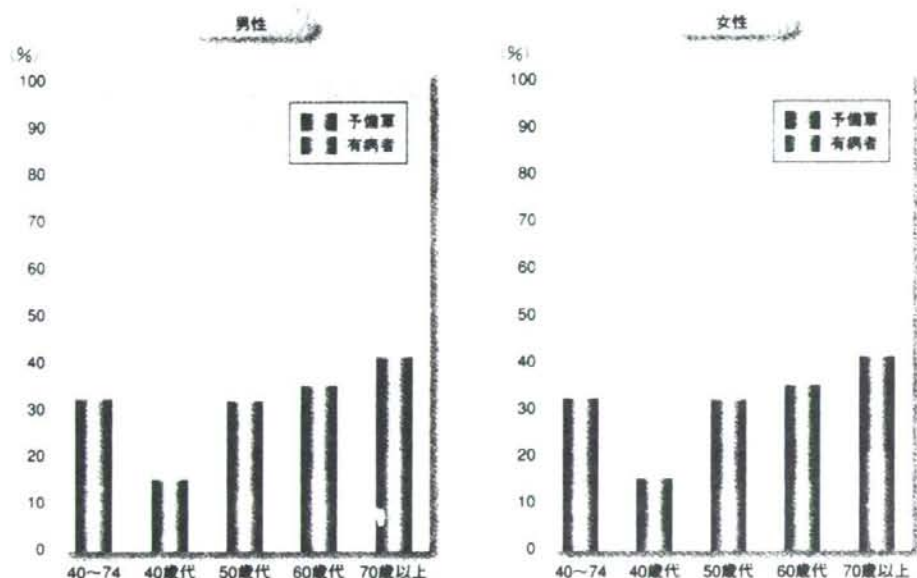


図1 糖尿病予備軍・有病者の状況(40歳以上)(国民健康・栄養調査, 2006年より)

増加している。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⁾。わが国では平成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「J-DOIT1の概略と現状:糖尿病発症予防のために」と題し、J-DOIT1研究の概略と現状について概説する。

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⁴⁾。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⁵⁾。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、アジア系などさまざま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^{5,6)}。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⁵⁾。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⁶⁾。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、E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ヵ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⁷⁾。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、携帯情報端末などの非対面式のツールを用いることが挙げられる。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⁸⁾。また、山口らの報告によると非対面式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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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など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～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2)。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に割り付けを行う。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

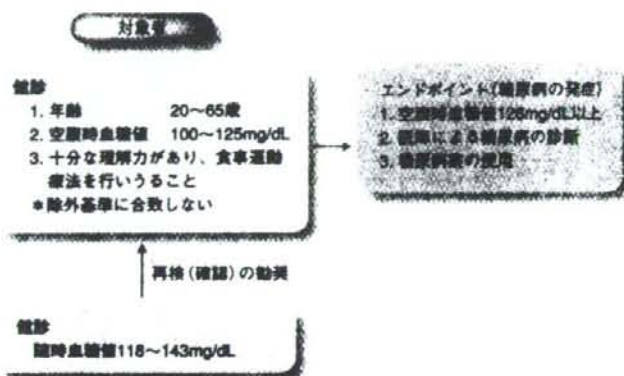


図2 登録基準と評価項目

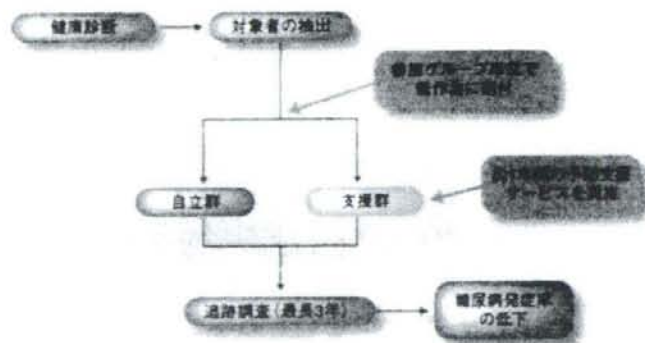


図3 J-DOIT1の概略

加者数は約3,500名としている(図3)。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(図4)。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。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。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年間にわたり電話など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、電話などによる予防支援サービスを受けることはない。研究参加募集を募るチラシを候補者バックに入れ、登録人数の増加を図っている(図5)。

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、

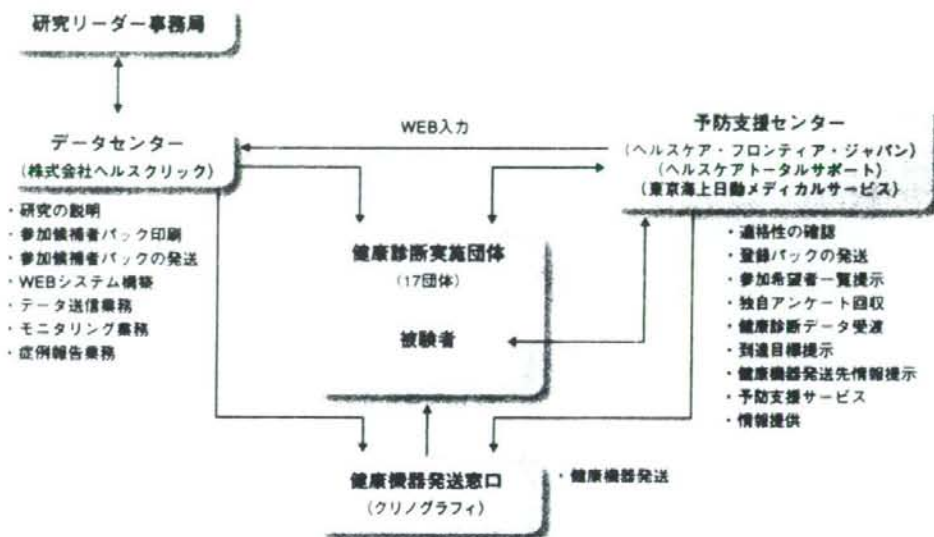


図4 J-DOIT1の全体図



図5 研究参加募集のチラシ(支援群)

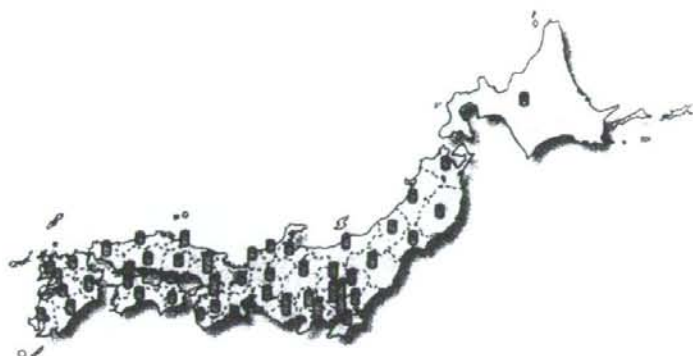


図6 J-DOIT1の登録状況

BMI、腹囲、血糖、HbA_{1c}、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化などである。

J-DOIT1の現状

静岡県熱海健康福祉センター、東海旅客鉄道株式会社健康管理センター、東京電力株式会社、東日本旅客鉄道株式会社JR東日本健康推進センター、阪急電鉄健康保険組合、日立物流健康保険組合、加古川総合保健

センター、兵庫県立加古川病院(以上、第1期)など17団体が健康診断実施団体として認定され、2,900名以上が登録されている(図6)。男性の特徴として、95%が男性で、46歳~55歳の男性が約半数であった。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、随時)の確認が必要である。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および支援者

の質の評価を行っている。

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ご参考にして頂きたい(<http://www.pimrc.or.jp/>)。

文献

- 1) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.: Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- 2) 坂根直樹. 海外国の糖尿病予防対策. *Diabetes Frontier* 2006; 17 (2): 234-8.
- 3) 岡崎研太郎, 葛谷英朗. 2型糖尿病発症予防のための介入試験J-DOIT1. *医学のあゆみ* 2007; 13: 1260-3.
- 4) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
- 5) Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Prac* 2005; 67: 152-62.
- 6) 葛谷英朗, 坂根直樹, 佐藤寿一. 日本糖尿病予防研究(Japan Diabetes Prevention Program)の経過報告. *Diabetes Journal* 2005; 33: 16-9.
- 7) DPP Research Group: Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003; 26: 36-47.
- 8) 足道源子, 山津寿司. 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-9ヵ月後の減量と生活習慣の変化. *肥満研究* 2004; 10: 31-6.
- 9) 甲斐裕子, 山口寿生, 徳島了, 中根明美, 中田三千代, 岩瀬尚貴. ほか ITと郵便を組み合わせた非対面型生活習慣改善プログラムの地域保健における実践と予備的評価. *日本健康教育学会誌* 2006; 14: 16-27.
- 10) Kinmonth AL, Wareham NJ, Hardeman W, Sutton S, Prevost AT, Fanshawe T, et al. Efficacy of a theory-based behavioural intervention to increase physical activity in an at-risk group in primary care (ProActive UK): a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:41-8.

糖尿病予防のための戦略研究

—J-DOIT 1, J-DOIT 2, J-DOIT 3

葛谷英嗣*

要 旨

- ・近年、生活様式の変化や人口の高齢化とともに、わが国においても糖尿病患者の増加が著しい。糖尿病やその合併症は国民の健康と社会活動に重大な支障を及ぼし、医療費の増大の原因ともなっている。効果的な糖尿病対策が緊急の課題となっている。
- ・2005年に5年計画でスタートした糖尿病予防のための戦略研究は三つの課題(J-DOIT1, J-DOIT2, J-DOIT3)からなり、それぞれ、耐糖能異常から糖尿病型への移行率を半減(J-DOIT1)、糖尿病患者の治療中断率を半減(J-DOIT2)、糖尿病合併症の進展を30%抑制(J-DOIT3)を成果目標とする大規模臨床試験である。
- ・これらの研究から得られるエビデンスは、できるだけ速やかに診療ガイドラインなどに反映され、実際の予防・診療活動に広く生かされることが期待される。

はじめに

近年、生活様式の変化や人口の高齢化とともに、わが国においても糖尿病患者の増加が著しい。糖尿病やその合併症は国民の健康と社会活動に重大な支障を及ぼし、医療費の増大の原因ともなっている。糖尿病の状況を継続的に把握し、効果的な対策を立て、それを実施していくための体制作りが緊急の課題となっている。

本稿では、最近のわが国における糖尿病の実態と2005年に発足した糖尿病予防のための戦略研究について述べることにする。

わが国の糖尿病の実態

厚生労働省による全国的な糖尿病の実態調査は、1997年と2002年の二度にわたって実施され

た。対象者は国民栄養調査の参加者で、年齢が20歳以上のものである。糖尿病のスクリーニング法としては「HbA_{1c}の測定」と「現在糖尿病の治療を受けているかどうかのアンケート調査」が用いられた。すなわち、糖尿病であることが確実なもののみを拾い上げるために、HbA_{1c}の基準は高めに設定し、これが6.1%以上、またはアンケート調査で現在糖尿病の治療を受けていると答えたものを「糖尿病が強く疑われる人」とした。グレイゾーンを設けてHbA_{1c}が5.6%以上で6.1%未満のものから現在糖尿病の治療を受けているものを除いたものを「糖尿病の可能性を否定できない人」とした。

2002年の調査¹⁾では5,792名が解析の対象となっているが、「糖尿病が強く疑われる人」は男性の12.8%、女性の6.5%、「糖尿病の可能性を否定できない人」はそれぞれ10.0%、11.0%となっている。この結果に、わが国の推計人口を乗ずる

*Kuzuya Hideshi 東山武田病院〔〒605-0932 京都市東山区大路通渋谷下る妙法院前側町 447-1〕
J-DOIT 1 研究リーダー

と、「糖尿病が強く疑われる人」は男女あわせて全国で740万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」は880万人いることが推定された。すなわち、「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性を否定できない人」、両者をあわせると実に1,620万人に達し、これは成人人口の約20%に相当することとなる。

1997年に行われた第一回の調査では、「糖尿病が強く疑われる人」と「糖尿病の可能性を否定できない人」で1,370万人と報告されているので、5年間で約18%増加したことになる。増加の原因となったのは、主に60歳以降の年齢層における有病率の増加によるものであった。

糖尿病人口の増加ばかりでなく、治療の実態も明らかになった¹⁾。すなわち、「糖尿病が強く疑われる人」のうち、現在糖尿病の治療を受けている者は約半数にすぎなかった。未発見の潜在糖尿病患者や治療中断患者、放置患者がいかに多いかが示されたといえる。

糖尿病の治療を受けているものにおいても、必ずしも十分な治療状況にあるとはいえない。

わが国の糖尿病専門医による治療の現状²⁾をみると、患者の平均HbA_{1c}は7%であり、6.5%以下の良好なコントロールを示すものの割合は34%程度である。血糖のみならず、血圧、脂質についても日本糖尿病学会のあげる目標レベルに達しているものの割合は60%に満たない。

糖尿病は放置されやすいこと、また治療によっても良好なコントロールを達成することが困難であるため、合併症も深刻な様相を呈している。2003年の血液透析新規導入例のうち、原疾患が糖尿病腎症は41%で、透析導入の原疾患として最多となった。わが国では欧米に比し、脳血管障害の発症が虚血性心疾患の発症より多いといわれてきたが、Japan Diabetes Complication Study (JDCS)³⁾の2型糖尿病の追跡調査によると、虚血性心疾患発症率は8.9/1000人・年、脳血管障害発症率は7.8/1000人・年であり、糖尿病患者では虚血性心疾患発症率は脳血管障害発症率と同程度になっている。

日本糖尿病学会の糖尿病の死因に関する委員会報告⁴⁾で、1981~1990年に死亡した11,648例の

検討では、死因の第1位は血管障害(39.3%)、第2位が悪性新生物(29.2%)で、動脈硬化性疾患は糖尿病患者の生命予後を規定する重大な合併症といえる。糖尿病患者の平均余命は非糖尿病患者より10年短いといわれている。

今や国民医療費は国民所得を上回る伸びを示し、1985年度には16.0兆円(国民所得に対する割合が6.1%)であったものが、2003年度には31.5兆円(同8.6%)にも達した。2003年度に生活習慣病に投入された医療費は10.2兆円で、これは全医療費の約30%に相当する。その中で糖尿病関係の医療費(合併症を含む)は1.9兆円を占める。

糖尿病予防のための戦略研究

厚生労働省は医療費の削減のため、糖尿病をはじめとする生活習慣病対策を重視してきた。予防可能な部分に力をいれることで患者を減らし、医療費の伸びを抑制しようとする考えである。2008年度に発足する保険者への特定健診・特定保健指導の義務化は、医療制度改革に盛られた医療費適正化の中長期的対策の柱といえる。

こうした厚生労働省の取り組みの一つとして、2005年には健康フロンティア戦略が策定された。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ことを目的として10カ年計画が進められる。その中に戦略研究が創設された。

戦略研究⁵⁾というのは、行政のニーズにより計画され、その成果を「国民の健康に関する課題や国民生活の安心・安全に関する課題」を解決するために使用されることを前提として実施される研究である。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り、その成果は、できるだけ速やかに診療ガイドラインなどに反映され、実際の診療などに広く生かされることが期待される。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、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である。2005年度には、まずは高優先順位課題である「糖尿病予防のための戦略研究」と「自殺関連うつ対策戦略研究」が開始さ

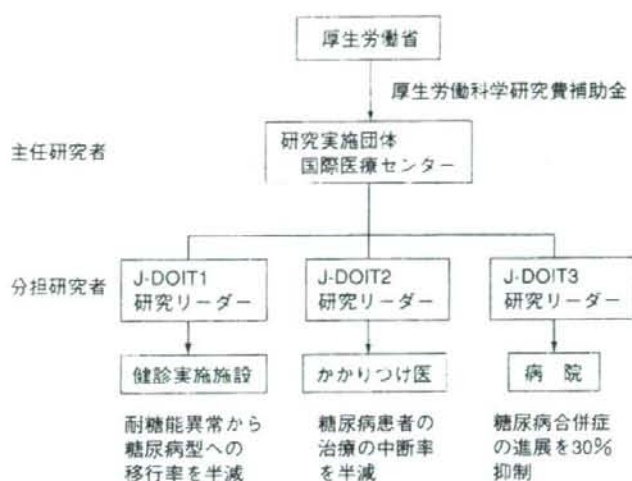


図1 糖尿病予防のための戦略研究

れた。

「糖尿病予防のための戦略研究」(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial; J-DOIT)は国際医療センターが研究実施団体となって、40億円の研究費を投じて5年計画で行われる。この中に三つの課題(J-DOIT 1, J-DOIT 2, J-DOIT 3)が取り上げられた(図1)。

1. 課題1(J-DOIT1)

糖尿病対策の第一歩は、2型糖尿病の発症予防である。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、すでにいくつかの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。

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方法が必要である。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、この点を明らかにすることがJ-DOIT 1の目標である。

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された試験実施計画の概要を図2に示す。特徴的な点として、①地域・職域健診で抽出された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、生活習慣の改善の指導には非対面式のツール(電話、郵送、PC、携帯情報端末など)を用いることがあげられる。

健診実施団体が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うえで研究に参加する。クラスターは、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)に無作為割付される。対象は年齢が20~65歳までの男女で、健診時の空腹時血糖値が100~125 mg/dlのものとし、目標対象者数は約3,500名である。健診結果と生活習慣に関するアンケート調査に基づき具体的な到達目標を設定する。支援群には到達目標に基づき具体的な行動目標を設定し、食事、運動に関する支援を電話などを用いた非対面式方法にて1年間にわたり定期的に支援センターより提供する。参加者全員に通信機能のつ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支援センターに送信する。一方、自立群では、到達目標を設定した後は

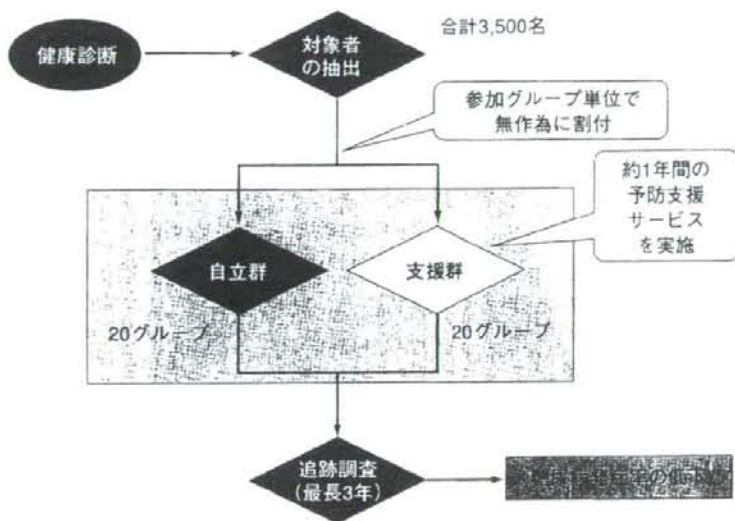


図2 「2型糖尿病発症予防の介入試験(J-DOIT1)」の概要

自立し電話などによる支援サービスは受けない。

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する。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。

2. 課題2(J-DOIT2)

J-DOIT2は「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」である。わが国においては、糖尿病患者の80%は糖尿病非専門医であるかかりつけ医で診療を受けている。患者の約半数は治療を中断し、合併症発症のハイリスク群になっているといわれている。したがって、かかりつけ医における糖尿病診療機能の向上を図ることが、糖尿病対策として極めて重要であることは論を待たない。

そこで、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る試みとしてJ-DOIT2が実施されることになった。まず、実効性やサンプルサイズの妥当性を検証するために、4地区

医師会を対象としたパイロット研究が2006年9月に始まった。試験デザインはクラスター・ランダム化比較試験で、診療支援を受ける医師会(診療支援群)として東京都足立区医師会と千葉県君津・木更津医師会、支援を受けない通常診療群として大阪府和泉市医師会と富山県礪波・南礪波・射水医師会が選ばれた。

かかりつけ医の数は各医師会あたり30名とし、かかりつけ医は20名以上の2型糖尿病患者を登録して研究に参加する。診療支援群に対しては、診療支援サービスセンターがかかりつけ医の指示に従って、患者に主として電話により食事療法と運動療法に関する支援サービスを行い、患者の行動変容を促し、生活習慣の改善を図る。受診日を忘れないように知らせ、受診を促進する。また、診療達成目標調査に基づいた診療状況の情報をかかりつけ医および患者にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する。

J-DOIT2のパイロットスタディは1年間の研究期間を経て、2007年12月に終了した。この結果を踏まえて、2008年度よりさらに参加医師会研究組織を30地区医師会に増やし本研究が行われる予定である。

3. 課題3(J-DOIT3)

J-DOIT3は2型糖尿病の血管合併症を30%

生活習慣介入による2型糖尿病の一次予防

Primary prevention of type 2 diabetes by lifestyle modification

葛谷英嗣

Key words : 2型糖尿病の一次予防, 生活習慣介入, 戦略研究, J-DOIT 1, IGT

はじめに

近年, 生活様式の変化や人口の高齢化とともに, 我が国においても糖尿病患者の増加が著しい。糖尿病やその合併症は国民の健康と社会活動に重大な支障を及ぼし, 医療費の増大の原因ともなっている。糖尿病の状況を継続的に把握し, 効果的な対策をたて, それを実施していくための体制づくりが緊急の課題となっている。

本稿では, 生活習慣介入による2型糖尿病の発症予防について, これまでどのようなエビデンスがあるのか, これから更に何が必要か, これらの点を中心に述べることにする。

1. 2型糖尿病の発症のハイリスク者 —誰を介入の対象とするのか—

一次予防には, 住民全体を対象にして健康教育などの啓発活動を行うポピュレーションアプローチと糖尿病のハイリスク者を対象とするハイリスクアプローチとがある。2型糖尿病は耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)の段階を経て発症するといわれているように, 耐糖能異常を有するものは糖尿病のハイリスク者である。耐糖能異常は75gブドウ糖負荷後2時間の静脈血で測定した血漿ブドウ糖濃度が140mg/dL以上で200mg/dL未満のものを指す。5-10年の経過でIGTの19-61%が糖尿病へと移行するといわれている。健診によりハイリス

ク者を同定する際には, 多数の受診者にブドウ糖負荷試験を行うことは実際的でないことから, 空腹時血糖値が用いられる。この場合, 空腹時の血漿ブドウ糖濃度が110mg/dL以上126mg/dL未満のものを空腹時血糖異常(impaired fasting glucose: IFG)と呼びハイリスク者とす。IFGを用いることによりハイリスク者の同定は容易となるが, IGTのうち空腹時の血糖値が正常域(110mg/dL未満)にあるものを拾い上げることができない。最近米国の糖尿病協会(ADA)はIFGの範囲を拡大し100mg/dL以上126mg/dL未満としている。

メタボリックシンドロームは心血管疾患発症のリスクであるとともに, 糖尿病発症のリスクでもある。Fordらはこれまでの報告のメタ解析から, メタボリックシンドロームでは糖尿病発症が約3倍多いとしている¹。2008年度からメタボリックシンドロームを前面にすえた特定健診が実施されているが, メタボリックシンドロームをハイリスク者のスクリーニングとして用いるとすると, 感度, 特異度は, IGTやIFGを用いた場合と比較してどうか, 今後検証が必要である。

フィンランドではハイリスク者のスクリーニングのツールとしてFinnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)が用いられている。このFINDRISCはランダムに選ばれた糖尿病のない住民を糖尿病発症に関して10年間追跡して得られた成績²

Hideshi Kuzuya: Higashiyama Takeda Hospital 東山武田病院

に基づいて作成されたもので、8つの質問から構成されている。すなわち、①年齢、②BMI、③ウエストサイズ、④少なくとも毎日30分の運動をするかどうか、⑤野菜、果物をどのくらいの頻度で食べるか、⑥降圧剤治療を受けたことがあるか、⑦高血糖を指摘されたことがあるか、⑧家族に糖尿病がいるかの8項目であり、それぞれの質問に対する答えにリスクの強さに応じて点数がつけられている。合計点を5段階に区分して、段階ごとに10年以内に糖尿病を発症するリスクがどの程度であるか示されている。FINDRISCを用いることにより、侵襲を伴わず、しかもコストのかからない方法でハイリスク者を抽出することが可能である。

2. 生活習慣介入による糖尿病発症 予防研究

はたして、ハイリスク者の生活習慣に介入することで、糖尿病の発症を予防できるのだろうか、どの程度の介入が可能で、どの程度の予防効果が期待できるのだろうか、最近の糖尿病人口の爆発的な増加を背景に糖尿病予防研究が行われ、その成果が報告されている⁴⁾。その代表的なものとしてフィンランドで行われたDiabetes Prevention Study(DPS)⁵⁾と米国で行われたDiabetes Prevention Program(DPP)⁶⁾を以下に紹介する。いずれも、肥満したIGTを対象に、食事と運動に関する生活習慣の介入が、糖尿病への移行を抑制ないし遅延させることを明らかにした画期的な研究である。

a. Diabetes Prevention Study(DPS)⁵⁾

フィンランドの5つの地域にあるセンターが参加しての多施設共同研究である。研究参加者のリクルートが開始されたのが1993年11月で、約5年をかけて、家族歴を有し、肥満したIGT合計523人(平均年齢55歳、平均BMI 31)が集められ、対照群と生活習慣介入群の2群に無作為に割り付けられた。介入群では、①5%以上の体重減少、②脂肪摂取の減少(摂取エネルギーの30%以下)、③飽和脂肪酸の摂取の減少(摂取エネルギーの10%以下)、④食物繊維の摂取の増加(1,000kcal当たり15g以上)、⑤少

なくとも日に30分間中等度の運動を行う、の5点を目標に介入が続けられた。栄養士による個別カウンセリング(1回につき30分から1時間)が、最初の1年間に合計7回、その後は3カ月ごとに行われ、対象者は配偶者とともに参加した。このカウンセリングの際に、1日の運動量を増やすことも指導され、ウォーキングやジョギングなど有酸素運動が勧められた。一方、対照群には、食事と運動についての一般的な指導がリーフレットを用いて年1回の割合で行われ、個別的指導はなかった。介入開始後1年目の達成率は項目によって25-86%であり、達成率が最も高かったのは運動であった。43%の人が5%減量に成功した。平均値で見ると、対照群の 0.8 ± 3.7 kg($0.9\% \pm 4.2\%$ に相当)の体重減少に比し、介入群では 4.2 ± 5.1 kg($4.7 \pm 5.4\%$)の減少がみられた。糖尿病の累積発症率は対照群で23%、介入群で11%と、介入の結果58%減少した(平均追跡期間3.2年)。目標達成数と糖尿病発症率の間には強い負の相関がみられ、成功した数の多い者ほど発症は少なく、目標を4個以上達成できたものからの追跡期間中の発症はゼロであった。

b. Diabetes Prevention Program(DPP)⁶⁾

米国でも1996年に27の糖尿病センターが参加し、大規模介入研究Diabetes Prevention Program(DPP)が開始された。200億円という研究費が投じられて、2002年にその成果が報告された。対象は肥満したIGTで、白人ばかりでなく、ヒスパニック系など少数民族が50%を占めている。これらの対象者(3,234人、平均年齢51歳、平均BMI 34)を無作為に、対照群、生活習慣介入群、薬剤(メトホルミン)介入群に分けて、平均2.8年間追跡観察し糖尿病への移行が比較検討された。このように、DPPでは、生活習慣介入ばかりでなく、薬物による発症予防効果もあわせて検討すべく計画された。

生活習慣介入群では低カロリー・低脂肪食と1週間に150分以上の運動(速歩あるいはそれに相当の運動)をすることによって、体重を7%減少させ、それを試験期間中維持することを目標とし、積極的に生活習慣の改善が指導さ

れた。有資格の糖尿病教育者、看護師、管理栄養士、運動指導者など様々の職種から募集されたケースマネージャーがマンツーマン方式で被験者と密接な関係をもちつつ、プロトコルに基づいて介入を行った。最初の6カ月間に16回の個別面談が行われて目標の達成が図られた。その後も原則として毎月1回個別面談や電話で行動変容が強化された。その結果、介入開始6カ月後で50%が体重の目標を達成しており、74%が運動の目標を達成できた。体重の減少は、6-12カ月頃が最大で、その後次第に増加したが、それでも4年目において平均約5%の減少が維持されていた。

効果は著明であり、3年間の累積糖尿病移行率は対照群では28.9%であったのに、生活習慣介入群では14.4%と、生活習慣介入により糖尿病移行率は58%減少した。効果に人種の違いによる差はなかった。年齢でみると60歳以上でより効果が大きかった。糖尿病発症の予防効果は減量が運動より明らかに有効であり、運動はむしろ減少した体重の維持に有効であったということである。運動習慣が達成できても減量を伴わない場合は効果がなかった。

3. 臨床研究から糖尿病予防戦略へ

DPSやDPPではトレーニングを受けた栄養士や看護師が対象者と1対1の個人面談を繰り返すというかなり濃厚な介入を行っている。果たして、これをプライマリーヘルスケアのレベルで、現場の人的資源を用いて可能な方法で介入し、実際に糖尿病の発症予防ができるかどうかは検証が必要である。糖尿病の発症予防を国の政策として広く実施していくためには、より多くのひと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方法が必要となる。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、この点についてはまだエビデンスがない。

a. National Type 2 Diabetes Prevention Programme (FIN-D2D)¹⁰⁾

DPSでの成果を基にフィンランドでは、2003年、2型糖尿病の発症予防のための国家的プロ

ジェクト National Type 2 Diabetes Prevention Programme (FIN-D2D) を5年計画で打ち上げた。これは生活習慣介入をコミュニティベースで実施し、はたして発症予防効果をあげることができるかどうか、その費用対効果はどうかを検証する目的である。フィンランドの5つの病院地区が参加してのプロジェクトであるが、この5病院地区で人口150万人がカバーされている。

先に述べた FINDRISC²⁾ を用いて見つかったハイリスク者を対象に、地区にあるヘルスセンターの保健師が、DPSにのっとった体重管理と運動増加に重点をおいた生活習慣介入を集団指導のかたちで行う。FINDRISCの質問用紙はインターネットを介して、あるいは、ドラッグストアや種々の健康関連イベント会場などで容易に入手できるようになっている。

b. 糖尿病予防のための戦略研究：

課題1 (J-DOIT 1)¹¹⁾

我が国においては厚生労働省が2005年に、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ことを目的に健康フロンティア戦略を策定し、その中に戦略研究が創設された。戦略研究というのは、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り、その成果は、できるだけ速やかに診療ガイドラインなどに反映され、実際の診療などに広く生かされることが期待されるものである。こうして、高優先順位課題として‘糖尿病予防のための戦略研究’ (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial: J-DOIT) が40億円の研究費を投じて5年計画で行われることになった。この中に3つの課題、すなわち課題1‘2型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT 1)’、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パイロット研究 (J-DOIT 2)’、課題3‘糖尿病合併症を抑制するための介入試験 (J-DOIT 3)’が取り上げられているが、課題1が2型糖尿病発症予防のための研究である。

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耐

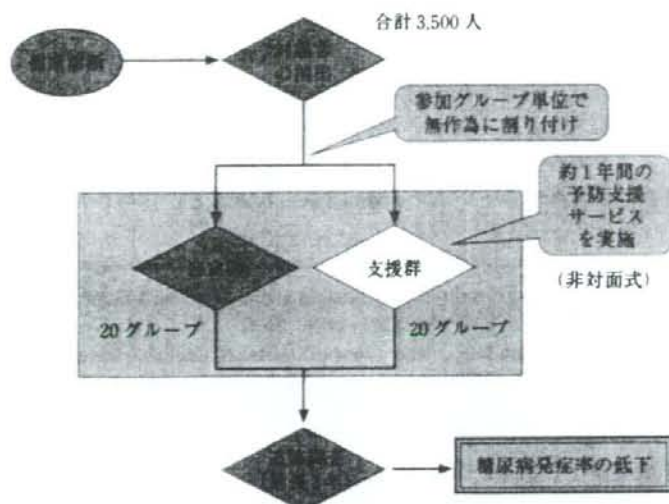


図1 '2型糖尿病発症予防の介入試験'の概要

表1 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 25kg/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

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、生活習慣の改善の指導には非対面式のツール(電話、郵送、PC、携帯情報端末など)を用いることがあげられる。

健診実施団体が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うえで研究に参加する。クラスターは、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)に無作為割り付けされる。対象は年齢が20-65歳までの男女で、健診時の空腹時血糖値が100-125mg/dLのものとし、目標対

象者数は約3,500人である。健診結果と生活習慣に関するアンケート調査に基づき具体的な到達目標(表1)を設定する。支援群には到達目標に基づき具体的な行動目標を設定し、食事、運動に関する支援を電話などを用いた非対面式方法にて1年間にわたり定期的に支援センターより提供する。参加者全員に通信機能のついた体重計と歩数計が与えられ、支援群では毎日測定し支援センターに結果を送信する。一方、自立群では、到達目標を設定した後は自立し電話などによる支援サービスは受けない。

支援サービス終了後も、1年ごと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。

おわりに

IGTを対象とした生活習慣介入の有効性についてはかなりのエビデンスが蓄積してきたといえてよい。DPSやDPPにより肥満したIGTへの食事と運動を中心とした生活習慣の介入により、比較的わずかの体重減少で糖尿病発症予防効果があることが明らかとなったことは意義深い。しかしこれらの介入研究¹³では、かなりの肥満者が対象となっている。せいぜいBMIが

24-25 程度のものが多い我が国の IGT にもあてはまるかどうか、人種や生活様式の違いを超えて一般化しうるかどうかは、やはり我が国においても確認する必要がある。また、糖尿病予防もクリニカルトライアルの段階から地域・国レベルでの取り組みに進められてきている。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。いよいよ 2008 年度から‘特定健診・特定保健指導’が導入された。糖尿病予防のための戦略研究により、日本人に関する多くのエビデンスが得られることが期待される。

■ 文 献

- 1) Ford ES: Risks for all-cause mortality; cardiovascular diseases, and diabetes associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 28: 1769-1788, 2005.
- 2) Type 2 diabetes risk assessment form. <http://www.diabetes.fi/english/risktest/>
- 3) Lindström J, Tuomilehto J: The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 26(3): 725-731, 2003.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Saaristo T, et al: National type 2 diabetes prevention programme in Finland: FIN-D2D. *Int J Circumpolar Health* 66(2): 101-112, 2007.
- 11) 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. *糖尿病学 2007* (岡 芳知, 谷澤幸生編), p131-135, 診断と治療社, 2007.