

200928007A

訂正版

厚生労働科学研究費補助金
糖尿病戦略等研究事業

糖尿病予防のための戦略研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

財団法人国際協力医学研究振興財団

平成22(2010)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
財団法人国際協力医学研究振興財団理事長 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	
課題2 研究リーダー代行 野田 光彦	
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	27
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（糖尿病戦略等研究事業）

総括研究報告書

糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）

財団法人国際協力医学研究振興財団理事長 織田 敏次

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た。

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つの研究を実施した。

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	教授
野田光彦	国立国際医療研究センター病院	部長
	財団法人国際協力医学研究振興財団	部長（兼任）
門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科	教授
新保 卓郎	国立国際医療研究センター研究所	部長
石塚 直樹	国立国際医療研究センター研究所	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	国立国際医療研究センター病院	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、平成17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発見され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 6.1%未満を満たす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、観察期間は介入終了後3年、全国40箇所程度の参加施設を組織して、被験者3,500人とする計画である。

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か月、介入、観察などの期間は平成19年12月までの約1年、目標被験者数は2,400人である。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。

パイロット研究の結果を踏まえて計画した大規模研究では、登録期間3か月、観察期間1年、目標医師会数15、目標被験者数3,750人とした。1つの医師会を分割して2つのクラスターを構成し、一方を診療支援群、他方を通常診療群にランダムに割り付け、研究2の主要評価項目である受診の中断を評価する。

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。登録期間は平成20年12月まで、観察期間は平成25年3月までとし、全国81の医療機関において3,338人の登録を目標とする。

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きた。

平成21年度は5年計画の最終年度に当たるが、いずれの研究も平成22年度以降も継続することが決定している。平成21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）
- 第10回委員会開催（平成21年 4月27日）
- 第11回委員会開催（平成21年12月11日）
- 第12回委員会開催（平成22年 1月25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）

1 0. 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人（目標被験者数3,500人の83.0%）の登録がなされた。

平成21年度は、支援群の一部の被験者で終了していなかった介入が平成21年5月に完了した。また、全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。介入終了後3年分の健診データを収集するため、平成23年度健診データまで追跡する予定である。

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人が登録され、平成19年12月を以って追跡期間を終了した。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が作成された。当初は30医師会が参加し、1医師会1クラスターで30クラスターを構成する計画であったが、参加医師会の確保が困難であったため、1つの医師会を2つのクラスターに分割することで15医師会から30クラスターを構成することに計画を変更した。目標被験者数は3,750人、被験者の登録期間は3ヶ月、追跡期間は1年である。

平成20年12月より医師会の募集を開始し、平成21年7月より被験者の登録を開始した。最終的には、11医師会が参加し、2,236人（目標被験者数3,750の59.6%）が登録された。今後、平成22年9月まで追跡する予定である。

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。

最終的には2,542人（目標被験者数3,338の76.2%）の登録がなされ、全国81の病院で研究が進行中である。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。しかし、イベントの発生率が事前の想定よりも少なかったため、研究の趣旨を変えない範囲で評価項目の変更を行った。主な変更点は、「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」としていた主要評価項目に、冠動脈イベントと脳血管イベントを加えたことである。

D. 考察

課題1は、支援群の全被験者で介入が終了した。登録者数は目標の83.0%であるが、平成23年度健診データまでの追跡によって、80%の検出力を保つことができている。

課題2はパイロット研究の結果を踏まえて、大規模研究を策定し、開始した。参加医師会数は目標の73.3%、登録者数は目標の59.6%にとどまったが、平成22年9月までの追跡で約80%の検出力を保つことができている。

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%にとどまり、イベントの発生率も想定よりも少なかったため、研究の趣旨を変えない範囲で評価項目の変更を実施した。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。また、研究の体制整備や被験者の登録にも時間を要した他、実際に観測されたイベント発生率がこれまでの研究報告から想定されたものよりも低かったことなどもあり、十分な研究成果を得るため、いずれの研究課題も追跡期間を延長することとなった。

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、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となった。

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) 加藤昌之, 泉和生, 野田光彦:わが国の糖尿病の大規模臨床試験の現場から. 医と食 1: 17-21, 2009.
- 2) 泉和生, 加藤昌之, 野田光彦:わが国におけるメガスタディーへの期待. 日本内科学会雑誌 98(4):824-833, 2009.
- 3) 野田光彦, 加藤昌之, 泉和生:糖尿病血管合併症対策と展望:DOIT研究より. 日本内科学会雑誌 98(9):2231-2240, 2009.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

なし

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 (J-DOIT1)

2 型糖尿病発症予防に関する研究

研究分担者 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（名誉院長）

研究要旨：J-DOIT1（Japan-Diabetes Outcome Intervention Trial 1）は、クラスターランダム化比較試験を用いた糖尿病発症予防の大規模介入試験である。43 の健康診断実施組織（企業健保組合、自治体など）の健康診断より抽出された年齢が 20-65 歳、空腹時血糖値が 100-125 mg/dl（あるいは随時血糖 118-143 mg/dl）の 14,473 名に登録パックを送付したところ、研究参加希望者 3,134 名、最終的に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。年齢、性、BMI に両群間に有意差なく、ランダム化は成功していた。男性が 85%、年齢 49±8 歳、平均 BMI 24.3±2.7 kg/m²、肥満者が 36.8%、メタボリックシンドロームの頻度は 37.4%であった。運動習慣者 21.8%、野菜 3 皿（210g）以上摂取する者 4.2%に過ぎなかった。それに対し、ほぼ毎日飲酒する者は 53.6%と多かった。食事と運動の変化ステージは関心期が約半数、健康的な食事と運動に対する重要性は感じているが、自信度は低かった。糖尿病予防に関する知識スコアは 10 点満点中 6 点台で低かった。支援群（1491 名）と自立群（1643 名）に対し、健康診断結果とアンケート調査に基づき、到達目標を設定した。全員に体重計と歩数計が貸与された。支援群には、1 年間にわたり電話等を用いた非対面式の支援が予防支援センターより提供された。一方、自立群は電話による支援は受けなかった。2009 年 5 月に支援群への 1 年間の予防支援がすべて無事に終了し、データを回収中である。今後は追跡調査を行い、予防支援実施後 3 年間の累積糖尿病発症率（主要評価項目）、体重、健康行動の変化等（副次評価項目）を 2 群間で比較する予定である。

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

米国(DPP)やフィンランド(DPS)で行われた一次予防研究は、肥満を伴う耐糖能異常者 (IGT) を対象に、濃厚な生活習慣の指導により、糖尿病発症率が抑制されることを示した。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 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 1) の目的である。

B. 研究方法

J-DOIT1 はクラスターランダム化比較試験である。全国から健診実施施設 (企業保健組合、自治体) が 43 のクラスターを作って参加し、クラスター単位で糖尿病予防支援サービスを実施するグループ (支援群) と実施しないグループ (自立群) の 2 群に無作為に割り付けられた。被験者の選択基準は、① 年齢が 20-65 歳までの、② 2006 年度の健診で空腹時血糖値が 100-125mg/dl の者で、かつ③ 除外基準に該当しない者とした。本研究では健診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。健診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。健診実施組織は、2006 年度の健診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、参加に同意する者はアンケート調査表に記入し、申込書 (同意書) 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施設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% と仮定するとリクルートが必要な被験者数は 3,426 人となる。

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 体重や歩数測定の送信を促し、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 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は適宜会合を持ち、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。

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 年間の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。副次評価項目は介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、メタボリックシンドローム有見率、健康行動の変化である。

倫理面での配慮

本研究は通常の健診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。

健診の結果、適格基準に該当する者へ研究の紹介とともに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、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。

C. 研究結果

全国から 17 の健診実施施設の参加が決まり、43 のクラスターがつけられた。大半が企業保険組合であった。各クラスターでの健診結果から、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。このうち研究参加に同意した者が 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。無作為割り付けの結果、支援群は 1491 名、自立群は 1643 名となった。

ベースラインのデータでは、男性が 85%、年齢 49 ± 8 歳、平均 BMI $24.3 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ であった。肥満 36.8%、普通体重 61.1%、やせ 2.1% でメタボリックシンドロームの頻度は 37.4% であった。両群間で年齢、性、BMI に差はなかった。運動習慣者は 21.8%、野菜を 3 皿 (210g) 以上摂取している者は 4.2% に過ぎなかった。それに対し、ほぼ毎日飲酒している者は 53.6% に達した。食事と運動の変化ステージ（無関心期、関心期、準備期、実行期、維持期）は関心期にあるものが約半数を占め、健康的な食事と運動の重要性は感じている（それぞれ 5 点満点中 4.1 点と 4.1 点）が、生活習慣を変えることへの自信度は低かった（5 点満点中それぞれ 2.9 点と 3.1 点）。糖尿病予防に関する知識スコアは 10 点満点中 6 点台で低かった。

支援群への支援サービスは、2009 年 5 月にすべて終了した。現在両群について追跡調査中である。データの回収は、現時点で 2007 年度 95.4%、2008 年度 90.9%、2009 年度 12.6%（回収中）となっている。これまで中止症例数（イベント、有害事象、同意撤回）は両群あわせて 307 件、このうちイベント発生数は 126 件（2007 年度 61 件、2008 年度 55 件、2009 年度 10 件（回収中））である。有害事象は 37 件（死亡 6 件、入院 23 件、過度の食事制限及び運動によると思われる疾患の発生または増悪 8 件）あったが、本研究との直接因果関係があると判断された死亡、入院件数は 0 件であった。今後追跡調査を継続し、予防支援実施後 3 年間の累積糖尿病発症率（主要評価項目）、体重、血圧、健康行動の変化等（副次評価項目）を 2 群間で比較する予定である。

D. 考察

J-DOIT1 は、クラスターランダム化を用いた糖尿病発症予防の大規模介入試験である。年齢、性、BMI は両群間で有意差なく、ランダム化は成功していた。被験者は大半が働き盛りの男性で、ライフスタイルは不良の者が多かった。非対面式の電話支援による糖尿病予防の研究は世界的にみても初めてであり、その結果は、日本における糖尿病予防に大きく貢献できると思われる。

当初の計画では、解析に必要なサンプルサイズを 2,398 名としていたが、現時点で 2,578 名が追跡調査中であり、十分なサンプルサイズを確保することができたと考えている。今後は予防支援実施後 3 年間の累積糖尿病発症率を算出するために、脱落率をなるべく少なくする努力が必要である。

E. 結論

J-DOIT1 では働き盛りの男性を中心に解析に必要な被験者を集めることができた。ランダム化は成功しており、1年間の予防支援サービスも終了した。今後は予防支援実施後3年間の追跡調査を継続し、健診により抽出されたハイリスク者を対象とした非対面式介入の有効性を検証していく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 岡崎研太郎

糖尿病の一次予防

糖尿病ケア 6(5) : 465-470, 2009.

2. 坂根直樹

糖尿病予防における運動・身体活動の役割と現場への適用

日本公衛誌 56: 893-896, 2009.

2. 学会発表

a. 国際学会

K. Okazaki, N. Sakane, K. Izumi, M. Kato, N. Ishizuka, M. Noda, H. Kuzuya: Japan diabetes outcome intervention trial-1 (J-DOIT1), a nationwide type 2 diabetes prevention trial: study design and results of recruiting.

第20回糖尿病国際連合会議 (カナダ、モントリオール)

2009年10月18日-22日

b. 国内学会

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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
課題 2 研究リーダー代行 国立国際医療研究センター 野田光彦
国際協力医学研究振興財団

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 890 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 4 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いることから、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、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。解析の結果、受診中断のイベントは、受診勧奨、療養指導、かかりつけ医の診療の質の向上への 3 つの協調された介入によって、性、HbA1c、BMI、在職の有無、糖尿病治療満足度、糖尿病治療薬の有無により調整すると有意に抑制されたという結果が得られた。これはこれまでに報告のない成果であった。また、介入の効果は年齢、在職の有無、診療への満足度などの対象者の背景により異なり、介入開始から効果が生じるまでに一定の時間が必要であることも明らかとなった。研究の実行可能性については、本研究は十分実施可能であると考えられたが、さらなる実務の簡略さが望まれた。パイロット研究の結果に基づき策定されたプロトコルによる大規模研究が 2009 年度より開始された。パイロット研究からの主な変更点は、次のとおりである。①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。②診療達成項目を 13 項目から 8 項目に減らす。③受診勧奨の頻度を増やす。④被験者年齢を「20 歳から 65 歳」から「40 歳から 64 歳」に変更する。全国の医師会に対して、日医ニュースを通じて参加を呼びかけたり、研究リーダーより各地域医師会に直接、医師会の研究参加を、種々の方法で呼びかけたが、目標の 15 医師会に対して 11 医師会の参加にとどまった。参加医師会に対しては、現地でキックオフ・ミーティングを行った。引き続き、対面で療養指導を行う 4 医師会の療養指導士・管理栄養士等と、7 医師会で電話指導を実施するコールセンターの保健師・管理栄養士等に対し指導の研修会を行った。医師会及び各医師会内でのかかりつけ医の募集を 2009 年の 7 月までに行い、7 月から患者登録を行い、最終的に本登録は 2,236 名であった。10 月から 2010 年 9 月末まで介入期間とした。

協力研究者氏名	所属施設名及び職名	
浦風雅春	富山大学	准教授
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	講師
林野泰明	京都大学	准教授
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。必要な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研究のプロトコルが策定された。大規模研究を行うための、医師会、かかりつけ医、及び、被験者の募集と研究に向けての体制を整え、施行することが本年度の目的であり、その結果がパイロットで得られた介入結果をさらに発展させるかを検証する。

大規模研究において検証すべき評価項目

主要評価項目

主要評価項目は受診の中断とする。受診中断の定義は、治療の内容などにかかわらず一律に「次回受診予定日から2ヶ月以上受診していない患者」とする。このうち、他院への紹介や転居など、明らかな理由がカルテに記載されている患者については、「原因の明らかな受診中断患者」とする。

副次評価項目

1) 診療達成目標の遵守割合

作成した8指標の糖尿病診療目標の遵守の割合の評価を行う。

2) 患者中間アウトカム（体重、随時血糖値、HbA1c値、脂質（TC、HDL-C、LDL-C）、血圧、体重、BMI。

B. 研究方法

1. 大規模研究のプロトコルの策定

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大規模研究のプロトコルを策定した。パイロット研究からの主な変更点は表1の比較表で示すとおりである。詳細な大規模研究の方法については、資料大規模研究プロトコル「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）」の試験実施計画書（プロトコル 第1.3.0版）を参照。

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	<ul style="list-style-type: none"> 1) 当該地域の人口が20万人以上であること 2) 30名以上の医師の研究への参加が見込まれること 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 4) 4医師会（被験者数 2,400名） 	<ul style="list-style-type: none"> 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 2) 所属支部、地域を考慮してかかりつけ医を2つのグループに構成することができ、それぞれのグループにおいて125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 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 4) 医師会数を15、患者数3,750名を目標とするが、参加希望医師会数により変更
かかりつけ医	<ul style="list-style-type: none"> 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 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 3) 糖尿病指導医または糖尿病専門医でないこと 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 2) 糖尿病指導医または糖尿病専門医でないこと 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 4) 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
被験者	<ul style="list-style-type: none"> 1) 20歳から65歳までの男女 2) 2型糖尿病と診断されていること 	<ul style="list-style-type: none"> 1) 40歳以上、65歳未満 2) 2型糖尿病と診断されていること
受診勧奨	<ul style="list-style-type: none"> 1) 受診予定日の1週間前に通知（手紙等） 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 	<ul style="list-style-type: none"> 1) 受診予定日の1週間前に通知（手紙等） 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 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 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
診療達成目標	<ul style="list-style-type: none"> 1) 13項目 2) CRCが毎月、診療録からデータ収集（毎月フィードバック） 	<ul style="list-style-type: none"> 1) 8項目 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） 3) CRCが3ヶ月に一度、診療録からデータ収集 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

療養指導	1) かかりつけ医の指示に従って実施 2) 全て非対面型の指導（診療支援センターが実施） 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	1) かかりつけ医の指示に従って実施 2) 主として非対面型の指導（診療支援センターが実施） 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） 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
同意取得の方法	1) 臨床研究に関する倫理指針に準拠 2) かかりつけ医から文書による説明 3) 同意書に署名し、かかりつけ医に提出	1) 臨床研究に関する倫理指針に準拠 2) ポスター等で十分に周知 3) かかりつけ医から口頭で説明 4) 口頭での同意、診療録への記載（仮登録） 5) 仮登録後、同意説明文書とアンケートを配布 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） 7) 参加被験者には1,000円程度の謝礼
割付方法	1) 医師会単位でランダムに割り付け	1) 診療所の地理的位置等を考慮の上で1つの医師会を2つのクラスターに分割し、医師会を層としてランダムに割り付け

2. 大規模研究での医師会の募集と介入体制の整備

1) 医師会の募集とかかりつけ医の割り付け

医師会の募集は日本医師会の日医ニュースやJ-DOIT2 ホームページなどで募集したが、反応が少なく、研究リーダー側で、研究に興味のある医師会に赴き研究内容などの説明会などを行い、最終的には11医師会が参加することになった。医師会の分布は、関東、中部地方以西であり、東北・北海道からの参加は、医師会での説明にも拘らず、中心となる責任者と参加者希望者が少なく、また地理的な影響から比較的にかかりつけ医の診療所が互いに遠隔であり、纏まりに欠け、研究の規模から考えると、目標患者数なども獲得は困難と考えられ、参加が難しかった。11医師会の中、那覇市、北九州市小倉、徳島市、大阪市淀川区、東京都板橋区、千葉市の6医師会が都市部（人口稠密地区）に、近江八幡市蒲生郡、もとす、高岡市、飯田、下都賀郡市の5医師会が田園地区に属すると考えられ、パイロット研究と同様バランスのとれたものとなった。

医師会数が当初目標とした医師会数に満たず、このためクラスターランダム化の研究遂行のためには統計専門家の意見から、パイロット研究での医師会単位の介入群・非介入群の割り付けでなく、各医師会のかかりつけ医を2分することになった。コンタミを少なくするため、また、診療支援群（介入群）では、ミーティングを行うことも設定されており、地理的考慮のもとにクラスターを構成し、ランダム割り付けを行った。

2) 介入体制の整備

① 療養指導体制；パイロット研究と異なり、本研究では11医師会のうち、4医師会で療養指導士・管理栄養士等による対面での療養指導を行うことになった。他の7医師会では、パイロット研究同様、電話介入が行われた。対面指導をする医師会では、予め地域療養指導士（LCDE）あるいは療養指導機構が認定する療養指導士（JCDE）あるいは管理栄養士などの人材が育成されており、これらの療養指導士に対し、電話介入のオペレーター同様、予め4医師会で研修会を行い、かかりつけ医の指示に従う

こと、食事・運動を中心に指導を行い、合併症や薬物療法などに関しては控えること、年間4回程度、各30分間程度の対面指導を行うこととした。電話介入はパイロット研究と同様の指導を行った。

② 診療達成目標8項目の設定と実施状況のフィードバック；8項目の診療達成目標を設定し、これに対し遵守度がどの程度達成されているかを毎月フィードバックし、その中には、トップ10%の成績を示し、凡そのベンチマークとした。さらに、年に3回程度、この診療達成目標の結果に基づいたミーティングを診療支援群のかかりつけ医、専門医を中心として行い、達成促進を促した。このミーティングには療養指導士も出席し、医師との疎通を図ることもなされている。

③ 受診勧奨の介入；パイロット研究よりも、さらに受診促進の介入を強化した。すなわち、受診日の1週間前に受診日を確認し受診勧奨を行う、また受診がない患者に2週間後に診療支援センターからの手紙、4週間後に診療支援センターからの電話、及び6週間後にかかりつけ医からの受診勧奨が加えられた。

(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、和泉市・泉大津市)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、またかかりつけ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中断のイベント数を性、HbA1c、BMI、在職の有無、糖尿病治療満足度、糖尿病治療薬の有無により調整すると有意に介入による抑制が見られた。すなわち、受診勧奨、療養指導、かかりつけ医の診療の質の向上への三つの協調された介入は、受診中断を抑制することが示された。また、介入の効果は年齢、在職の有無、診療への満足度などの対象者の背景により異なっていた。特に、20~40歳代の比較的若い年齢層では、診療支援群は通常診療群よりも受診中断が多くなっていた。

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、介入1年後で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、介入群で維持期が増加していた。すなわち、電話介入で2型糖尿病患者の行動変容が改善したという、新しい所見が認められ、日本でも telemedicine の有効性が初めて示された。

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 医師会が主体となったかかりつけ医による介入研究は、種々の事務的作業や、CR Cによる診療所でのデータの取得、電話介入への対応など研究実施が可能であると判断された。

⑤ 介入研究を経験した医師会では、研究後に医師会全体に糖尿病診療へのかかりつけ医の理解と専門医との連携などが改善し、良好な影響がみられた。

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 Web 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。
- ③ 介入群において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。