

表5. ACCORD, ADVANCE, VADT, J-DOIT3の比較(左が強化療法, 右が従来療法)
(ADA, ACC, AHAの共同声明¹⁾および糖尿病戦略研究会議資料等から作成)

	ACCORD		ADVANCE		VADT		J-DOIT3	
症例数	10,251人		11,140人		1,791人		3,300(2,407)人	
平均年齢	62歳		66歳		60歳		59歳	
平均罹病期間	10年		8年		11.5年		8.4年	
2次予防の比率	35%		32%		40%		11%	
HbA _{1c} (開始時)	8.1%		7.2%		9.4%		7.3%	
HbA _{1c} (目標)	<6.0%	7~7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8~9%	<5.8%	<6.5%
観察期間	3.5年		5年		5.6年		5年(予定)	
HbA _{1c} (終了時)	6.4%	7.5%	6.3%	7.0%	6.9%	8.5%	5.9%	6.8%
重篤低血糖 (/100人年)	10.5% (3.1)	3.5% (1.0)	2.7% (0.7)	1.5% (0.4)	21.2% (3)	9.9% (1)	0.08%	0%
体重変化	強+3.5 kg, 従+0.4 kg 27.8%, 14.1%(>10 kg)		強-0.1 kg, 従- 1.0 kg		強+7.8 kg, 従+3.4 kg		やや増加傾向	
インスリン治療	77%	55%	40%	24%	89%	74%	12%	3%
大血管合併症	10%減少(0.78~1.04)		6%減少(0.84~1.06)		12%減少(0.74~1.05)		—	
総死亡	22%増加(1.01~1.46)		7%減少(0.83~1.06)		7%増加(0.81~1.42)		—	

(1.04~1.76)).

(2) ADVANCE

ADVANCEは血糖×血圧の2×2デザインでアジア, オーストラリア, 欧州, 北米の20カ国, 215施設で行われた。年齢55歳以上, 大血管合併症または細小血管合併症の既往があるか, またはこれらのハイリスクの2型糖尿病患者11,140人を対象とし, 強化療法群ではHbA_{1c}6.5%以下, 従来療法群では各国のガイドラインが掲げている値を目標とした。主要エンドポイントは, 大血管イベント(心血管死亡, 非致死的心筋梗塞, 非致死的大脑卒中)と細小血管イベント(腎症, 網膜症の発症増悪)。約5年の追跡期間で終了した。主要エンドポイントについては強化療法群で10%の低下が認められた(0.90(0.82~0.98))が, これは主として細小血管イベントの低下(0.86(0.77~0.97))によるもので, 大血管イベントに関しては有意な減少は認められなかった(0.94(0.84~1.06))。また強化療法による総死亡(0.93(0.83~1.06))や心血管死亡(0.88(0.74~1.04))の増加は見られなかった。

(3) VADT

VADTは, 米国退役軍人病院において最大用量の経口薬またはインスリン治療でコントロール不良の2型糖尿病の退役軍人1,791人を対象として行われた。強化療法群はHbA_{1c}6.0%未満を目標とし, 従来療法群と比較してHbA_{1c}が1.5ポイント低くなることを目指した。主要エンドポイントは, 心血管イベント(心筋梗塞, 脳卒中, 心血管死亡, うっ血性心不全, 血管疾患に対する外科治療, 手術不能の冠動脈疾患, 四肢切断)。約5.6年の追跡期間で終了した。主要エンドポイントについては強化療法群で12%の低下が見られたものの, この差は統計的に有意なものではなかった(0.88(0.74~1.05))。従来療法群と比較して強化療法群で総死亡(95対102), 心血管死亡(33対40)の増加が認められたものの, この差も統計的に有意なものではなかった。

これらのスタディとJ-DOIT3との関係を見定める(表5)。まず, 研究デザインについては, 上記の3スタディは血糖コントロール単独の効果を評価できるようにデザインされており, 上

記の結果は血糖コントロール単独の効果である。一方、J-DOIT3は血糖、血圧、脂質の3因子に同時に介入する。これは合併症低下というアウトカムが与えられているアウトカム研究であるためでもあり、各因子単独の効果を見ることは出来ない反面、介入効果は各因子単独の場合よりも大きくなるのが予想される。またACCORDでは従来療法と比較して強化療法で総死亡、心血管死亡が増加した。統計的に有意ではないものの、VADTでも同様の傾向が認められている。ACCORDの結果をうけて、J-DOIT3でも新規登録および治療のステップアップが一時中止されたが、試験評価委員会での審議を経て再開されている。ACCORDやVADTで死亡が増加した原因は明らかになってはいないが、強化療法での死亡の増加が認められなかったADVANCEと比較してみると重症低血糖や体重増加がその一因となっていた可能性が考えられる。また糖尿病罹病期間やベースラインでのHbA_{1c}値が影響を与えた可能性もある。まだ試験継続中であるので単純に比較はできないが、これらの点からJ-DOIT3を見てみると、まず重症低血糖はこれまで1例のみで、3スタディの中で特に低いADVANCEよりもさらに桁違いに低い。また体重増加に関しても今までのところ大きな体重増加は認められていない。さらに糖尿病罹病期間も長くなく、ベースラインでのHbA_{1c}値もそれほど高くない。重要な点として、J-DOIT3では糖尿病治療を専門とする医師が必ず治療内容を決定しているが、ACCORDでは被験者の血糖自己測定値が治療決定の基準になるなどのことがあり、上述の事項も考え合わせると、両スタディの介入は別種で、したがって異なる結果が得られるという可能性は相当程度見込まれるものと思われる。J-DOIT3ではインスリンの使用割合も少なく、低血糖などの副作用を最小限にしつつ危険因子の厳格なコントロールを達成していることは特筆すべきであろう。

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つの大規模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るとともに、臨床研究体制が整えられていくことが期待されるであろう。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 葛谷英嗣, 他: 日本糖尿病予防研究(Japan Diabetes Prevention Program)の経過報告. *Diabetes Journal* 33: 126-129, 2005.
- 4) Hernan WH, et al: Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 26: 36-47, 2003.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Gæde P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- 8) Patel A, et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
- 9) Duckworth W, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.
- 10) Gerstein HC, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
- 11) Skyler JS, et al: Intensive glycemic control and the pre-

vention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiol-

ogy Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32: 187-192, 2009.

シンポジウム

3. 糖尿病の血管合併症のトータルケア：早期診断，そして予防へ 5) 糖尿病血管合併症対策と展望：DOIT研究より

野田 光彦 加藤 昌之 泉 和生

Key words：糖尿病，大規模臨床研究，糖尿病合併症

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。2007年の国民健康・栄養調査によると，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890万人，「糖尿病の可能性が否定できない人」は約1,320万人と推計され，両者を併せると2,210万人に達していた。両者の合計の人数を2002年，1997年の糖尿病実態調査と比較すると，最近の5年間，10年間でそれぞれ590万人，840万人の増加であり，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。

のだ みつひこ：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，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
かとう まさゆき，いずみ かずお：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

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

表 1. 戦略研究の特徴 (出典: 第 23 回 厚生科学審議会科学技術部会資料より)

	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

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。2007 年の国民健康・栄養調査によると, 20 歳以上の国民のうち, 「糖尿病が強く疑われる人 ($HbA_{1c} \geq 6.1\%$ または糖尿病の治療を受けている人)」と「糖尿病の可能性が否定できない人 ($5.6\% \leq HbA_{1c} < 6.1\%$)」はそれぞれ約 890 万人, 約 1,320 万人と推計され, 両者を併せると実に 2,210 万人に達した。2002 年, 1997 年の糖尿病実態調査ではこの人数はそれぞれ 1,620 万人, 1,370 万人であったことから, 最近 5 年間で 590 万人, 最近 10 年間では 840 万人もの増加があったことになる。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, 患者の生活の質に大きな影響を及ぼすため, 2,200 万人以

上にも上る糖尿病患者とその予備群の存在が社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は甚大である。

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 カ年の戦略で, 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。

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開始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 つの大規模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、これまでにいくつもの報告がある。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¹⁾。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²⁾。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³⁾。

これらの研究によって、対面式の濃厚な介入が糖尿病の発症を抑制することについては、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⁴⁾。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。糖尿病の発症予防で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。

2) 研究の概要

対象は、健康診断における空腹時血糖値が100 mg/dl以上126 mg/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。目標被験者数は各群1,750人、合計3,500人である。

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、2,904人が登録された。今後、2010年3月まで追跡する予定である。

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 (BMI25以上) は5%の減量 非肥満者 (BMI23~24.9) 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

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」が実施された。

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、2007年の国民健康・栄養調査によると、医療機関で治療を受けているのは約半数(50.8%)であり、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、890万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、2009年現在、全国の糖尿病専門医数は約4,000名に過ぎず、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た。

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つの地区医師会を募集し、医師会当たり最大で600人、全体では最大で2,400人の被験者を登録することとした。割付は医師会単位で実施し、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医師会ずつ割付けた。被験者の登録期間は4カ月、被験者への介入期間は登録から1年間であった。

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及び運動に関する療養指導(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

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割合 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

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 人の被験者が登録された。パイロット研究の追跡期間は 2007 年 12 月で終了し, その結果を踏まえ, 大規模研究の計画が策定され 2008 年 12 月より公募が開始されている。大規模研究では, かかりつけ医に通院する 2 型糖尿病患者 (40~64 歳) 3,750 人を, 15 の医師会 (医師数 300 名) から登録する計画で, 1 医師会を 2 クラスターに分割し, クラスター単位での介入を行うこととしている。

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, 通常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

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, 強力な治療のもたらす効果が検証されている。たとえば, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33 では, 強力な治療が細小血管合併症を減少させた⁵⁾。大血管合併症に関しては, PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascu-

lar Events) では, チアゾリジン誘導体 (TZD) の投与が総死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発症を抑制する可能性が示唆されている⁶⁾。また, 少人数の研究ではあるが, Steno-2 study では, 血糖値, 血圧, 脂質等を強力に治療する複合的な強化療法が 2 型糖尿病の心血管疾患の発症を抑制した⁷⁾。

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, 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 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通常目標値である。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

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

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, 2009年3月で登録を終了し(登録被験者数2,542人; 従来治療群1,271人, 強化療法群1,271人), 81の医療機関において研究が進行中である. 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.

3) 最近結果が公表された大規模試験との関係
比較的ハイリスクの2型糖尿病患者を対象とした厳格血糖コントロールによる大血管合併症の抑制効果を調べる大規模臨床試験の結果が最近相次いで発表された. ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)⁸⁾とVADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)⁹⁾は試験が終了し, いずれの試験でも厳格な血糖コントロールによる有意な大血管合併症抑制効果は認められなかった. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁰⁾では有意な大血管合併症抑制効果が認められなかったのみならず, 厳格血糖コントロール群での総死亡の増加のため試験の血糖コントロール部分が早期中止となった.

以下ではこれら3つの臨床試験を概観し, JDOIT3との関連について述べる.

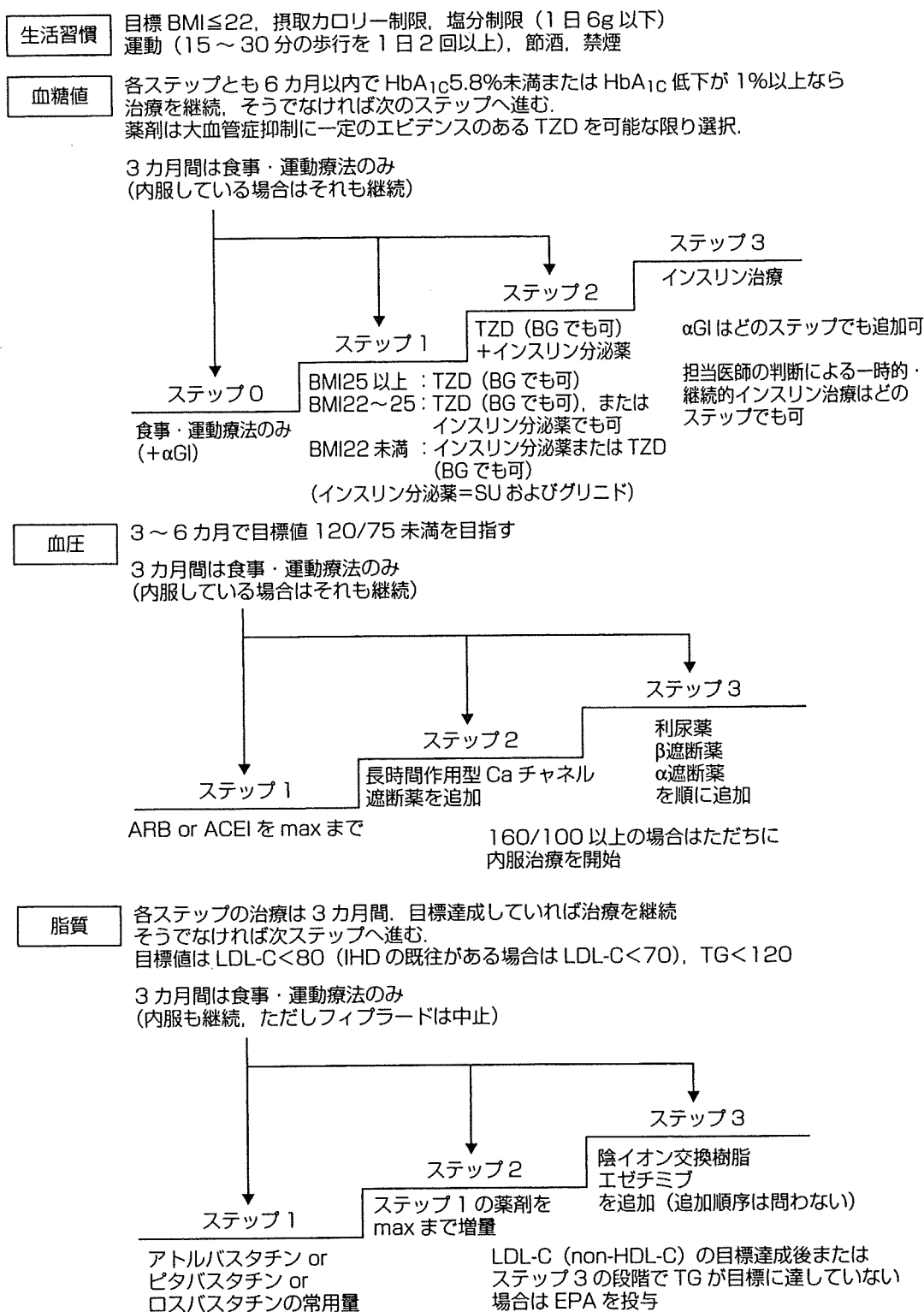
(1) ACCORD

ACCORDは, 血糖×血圧と血糖×脂質のダブ

ル2×2デザインで, 米国とカナダの77施設で行われた. 2型糖尿病でHbA_{1c}が7.5%以上, 年齢40~79歳で心血管疾患の既往のある患者と55~79歳の心血管疾患のハイリスクの患者計10,251人を対象とし, 強化療法群ではHbA_{1c}6.0%以下, 従来療法群では7.0~7.9%を目標とした. 主要エンドポイントは, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中, 心血管死亡. 試験が進行中であったが, 従来療法群に比べて強化療法群での総死亡が多かったため2008年2月に血糖コントロール部分が中止となった. 中止時点での平均の追跡期間は3.5年であった. 主要エンドポイントについては強化療法群で10%の低下が見られたものの, この差は統計的に有意なものではなかった (ハザード比0.90(95%信頼区間0.78~1.04)). 総死亡は強化療法群で257人(14/1,000人年), 通常療法群では203人(11/1,000人年)で, 両群とも同様のリスクを有する2型糖尿病患者での平均死亡率(50/1,000人年)より低かったものの, 従来療法群と比較して強化療法群で総死亡が有意に増加していた(1.22(1.01~1.46)). また心血管死亡だけについても有意に増加していた(1.35(1.04~1.76)).

(2) ADVANCE

ADVANCEは血糖×血圧の2×2デザインでアジア, オーストラリア, 欧州, 北米の20カ国, 215施設で行われた. 年齢55歳以上, 大血管合併症または細小血管合併症の既往があるか, またはこれらのハイリスクの2型糖尿病患者11,140人を対象とし, 強化療法群ではHbA_{1c}6.5%以下,



略語 TZD:チアソリジン誘導体 α GI: α グルコシダーゼ阻害薬 BG:ビッグアナイド薬 SU:スルホニル尿素薬
ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ACEI:アンジオテンシン変換酵素阻害薬 EPA:イコサペントエン酸エチル

図. 強化療法群の治療概要 (J-DOIT3 臨床試験実施計画書 第1.6.1版より引用)

表 5. ACCORD, ADVANCE, VADT, J-DOIT3 の比較 (左が強化療法, 右が従来療法)
(文献 8 ~ 10, ADA, ACC, AHA の共同声明¹¹⁾ および糖尿病戦略研究会議資料等から作成)

	ACCORD		ADVANCE		VADT		J-DOIT3	
症例数	10,251 人		11,140 人		1,791 人		2,542 人	
平均観察期間	3.5 年		5 年		6.3 年		5 年	
平均年齢	62 歳		66 歳		60 歳		59 歳	
平均罹病期間	10 年		8 年		11.5 年		8.4 年	
2 次予防の比率	35%		32%		40%		11%	
HbA1c (開始時平均)	8.3%		7.5%		9.4%		7.6%	
HbA1c (目標)	<6.0%	7 ~ 7.9%	≤6.5%	各国基準	<6.0%	<9.0%	<5.8%	<6.5%
観察期間 (平均または*中央値)	3.5 年		*5.0 年		*5.6 年		5 年 (予定)	
HbA1c (最終の平均値または*中央値)	*6.4%	*7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%	5.9%	7.1%
重篤低血糖 (/100 人年; #医療的介助を必要とする)	16.2% (#3.1)	5.1% (#1.0)	2.7% (0.7)	1.5% (0.4)	21.2% (9)	9.9% (3)	0.08%	0%
体重変化 (平均値)	+ 3.5 kg	+ 0.4 kg	- 0.1 kg	- 1.0 kg	+ 8.2 kg	+ 4.1 kg	やや増加傾向	
	強化 27.8% (>10 kg)							
インスリン治療	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	89%	74%	11.7%	3.0%
Thiazolidinedione の処方	91.7%	58.3%	16.8%	10.9%	53%	42%	61.4%	29.3%
細小血管合併症	—		14% 減少 (p = 0.01 ; 0.77 ~ 0.97)		変化無し		—	
大血管合併症	10% 減少 (0.78 ~ 1.04 ; p = 0.16)		6% 減少 (0.84 ~ 1.06 ; p = 0.32)		12% 減少 (0.74 ~ 1.05 ; p = 0.14)		—	
死亡	22% 増加 (1.01 ~ 1.46 ; p = 0.04)		7% 減少 (0.83 ~ 1.06 ; p = 0.28)		7% 増加 (0.81 ~ 1.42 ; p = 0.62)		—	

従来療法群では各国のガイドラインが掲げている値を目標とした。主要エンドポイントは、大血管イベント(心血管死亡, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中)と細小血管イベント(腎症, 網膜症の発症増悪)。約 5 年の追跡期間で終了した。主要エンドポイントについては強化療法群で 10% の低下が認められた (0.90 (0.82~0.98)) が, これは主として細小血管イベントの低下 (0.86 (0.77~0.97)) によるもので, 大血管イベントに関しては有意な減少は認められなかった (0.94 (0.84~1.06))。また強化療法による総死亡 (0.93 (0.83~1.06)) や心血管死亡 (0.88 (0.74~1.04)) の増加は見られなかった。

(3) VADT

VADT は, 米国退役軍人病院において最大用量の経口薬またはインスリン治療でコントロール不良の 2 型糖尿病の退役軍人 1,791 人を対象として行われた。強化療法群は HbA1c 6.0% 未満を目標とし, 従来療法群と比較して HbA1c が 1.5 ポイント低くなることを目指した。主要エンドポイントは, 心血管イベント (心筋梗塞, 脳卒中, 心血管死亡, うっ血性心不全, 血管疾患に対する外科治療, 手術不能の冠動脈疾患, 四肢切断)。約 5.6 年の追跡期間で終了した。主要エンドポイントについては強化療法群で 12% の低下が見られたものの, この差は統計的に有意な

ものではなかった (0.88 (0.74~1.05)). 従来療法群と比較して強化療法群で総死亡(95対102), 心血管死亡(33対40)の増加が認められたものの, この差も統計的に有意なものではなかった.

(4) これらのスタディとJ-DOIT3との関係

これらのスタディとJ-DOIT3との関係を見てみる(表5). まず, 研究デザインについては, 上記の3スタディは血糖コントロール単独の効果を評価できるようにデザインされており, 上記の結果は血糖コントロール単独の効果である. 一方, J-DOIT3は血糖, 血圧, 脂質の3因子に同時に介入する. これは合併症低下というアウトカムが与えられているアウトカム研究であるためでもあり, 各因子単独の効果を見ることは出来ない反面, 介入効果は各因子単独の場合よりも大きくなることが予想される. またACCORDでは従来療法と比較して強化療法で総死亡, 心血管死亡が増加した. 統計的に有意ではないものの, VADTでも同様の傾向が認められている. ACCORDの結果をうけて, J-DOIT3でも新規登録および治療のステップアップが一時中止されたが, 試験評価委員会での審議を経て再開されている. ACCORDやVADTで死亡が増加した原因は明らかになってはいないが, 強化療法での死亡の増加が認められなかったADVANCEと比較してみると重症低血糖や体重増加がその一因となっていた可能性が考えられる. また糖尿病罹病期間やベースラインでのHbA_{1c}値が影響を与えた可能性もある. まだ試験継続中であるので単純に比較はできないが, これらの点からJ-DOIT3を見てみると, まず重症低血糖はこれまで1例のみで, 3スタディの中で特に低いADVANCEよりもさらに桁違いに低い. また体重増加に関しても今までのところ大きな体重増加は認められていない. さらに糖尿病罹病期間も長くなく, ベースラインでのHbA_{1c}値もそれほど高くない. 重要な点として, J-DOIT3では糖尿病治療を専門とする医師が必ず治療内容を決定しているが, ACCORDでは被験者の血糖自己測定値が治療決

定の基準になるなどのことがあり, 上述の事項も考え合わせると, 両スタディの介入は別種で, したがって異なる結果が得られるという可能性は相当程度見込まれるものと思われる. J-DOIT3ではインスリンの使用割合も少なく, 低血糖などの副作用を最小限にしつつ危険因子の厳格なコントロールを達成していることは特筆すべきであろう.

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つの研究課題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るとともに, 臨床研究体制が整えられていくことが期待されるであろう.

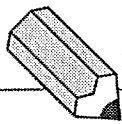
文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 葛谷英嗣, 他: 日本糖尿病予防研究(Japan Diabetes Prevention Program)の経過報告. *Diabetes Journal* 33: 126-129, 2005.
- 4) Hernan WH, et al: Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 26: 36-47, 2003.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Gæde P, et al: Multifactorial intervention and cardiovas-

- cular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 : 383–393, 2003.
- 8) Patel A, et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2560–2572, 2008.
- 9) Duckworth W, et al : Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360 : 129–139, 2009.
- 10) Gerstein HC, et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 : 2545–2559, 2008.
- 11) Skyler JS, et al : Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events : implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials : a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32 : 187–192, 2009.
-

糖尿病の一次予防

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 おかざきけんたろう 岡崎研太郎
〒612-8565 京都市伏見区深草向地町1-1



押さえておきたい 学習ポイント

糖尿病の一次予防

- ・日本の2型糖尿病患者数は年々増加しており、早急な対策が必要である。
- ・糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)で、一次予防に関連するのはJ-DOIT1。

<世界・日本における糖尿病一次予防への介入研究>

- ・DPSでは生活習慣介入によって糖尿病発症が58%抑えられた。
- ・DPPではメトホルミン服薬群より生活習慣改善群のほうが糖尿病発症が抑制された。
- ・日本の介入研究でも生活習慣への介入により累積糖尿病発症率が有意に低くなるという結果が出ている。

<これからの糖尿病一次予防>

- ・より多く、より広く、より安く行える生活習慣介入として非対面式ツールの利用があげられる。

<J-DOIT1の概要>

- ・J-DOIT1の目的は、生活習慣介入による糖尿病予備軍の糖尿病への移行の抑制、および糖尿病発症率の低下。
- ・J-DOIT1では生活改善の重要性の説明後、非対面式糖尿病発症予防支援サービスを提供してその効果を検証する。



< J-DOIT1 の意義 >

・ J-DOIT1 により、生活習慣介入による糖尿病一次予防が日本人においてどれだけ効果があるのか明らかになる。

はじめに

日本の2型糖尿病患者数は年々増加しており、早急な対策が必要である。

糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT) で、一次予防に関連するのは J-DOIT1。

2007年に厚生労働省が実施した糖尿病実態調査によれば、質問票とHbA_{1c}値から推計される「糖尿病が強く疑われる人」は約890万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」は約1,320万人、合わせると約2,210万人に上ることが明らかになりました。また、いずれの人数も2002年の前回調査を大きく上回っています¹⁾。この調査が示すように、日本における糖尿病人口は増加の一途をたどっており、早急な対策、とりわけ一次予防のための対策が必要とされています。また、糖尿病患者数の増加によって糖尿病、およびその合併症の治療に必要な医療費の増大が引き起こされることから、医療経済の観点からも糖尿病の発症予防が重要視されるようになってきています²⁾。

このため、わが国では2005年度から「糖尿病予防のための戦略研究」(Japan Diabetes

Outcome Intervention Trial: J-DOIT)³⁾が立ち上げられました。この戦略研究は以下の3つの柱から成り立っています。

- 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さん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

この中で、一次予防に関連するのがJ-DOIT1です。

世界・日本における糖尿病一次予防への介入研究

糖尿病対策の第一歩は一次予防、すなわち糖尿病の発症を予防することにあります。糖尿病の進行を電車の駅を用いた模式図で表すと図1のようになります。この図でいうと、2番や3番に位置する糖尿病予備軍の人が4番以降の糖尿病になっていくのを種々の手段を用いて予防する、というのが一次予防です。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



図1 ●糖尿病の自然経過と一次予防

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ます。

DPS では生活習慣介入によって糖尿病発症が58%抑えられた。

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ました⁴⁾。対象は家族歴があり肥満している耐糖能異常者で、無作為に对照群と生活習慣介入群に分けられました。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ました。4年後の累積糖尿病発症率は、对照群で23%に対して介入群で11%と、介入により糖尿病の発症が58%抑えられました。

DPP ではメトホルミン服薬群より生活習慣改善群のほうが糖尿病発症が抑制された。

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ました⁵⁾。対象はBMI ≥ 24 (アジア系では ≥ 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ます。これらの対象者は無作為に对照群、生活習慣修正群、メトホルミン群の3群に割り付けられました。4年間の累積糖尿病発症率は、对照群との比較において、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ました(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のほうが、メトホルミンの内服に勝るという成績でした(図2)。

日本の介入研究でも生活習慣への介入により累積糖尿病発症率が有意に低くなるという結果が出ている。

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ます^{6, 7)}。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)と对照群(356人)に割り付け、4年間の追跡調査が行われました⁶⁾。4年間の累積糖尿病発

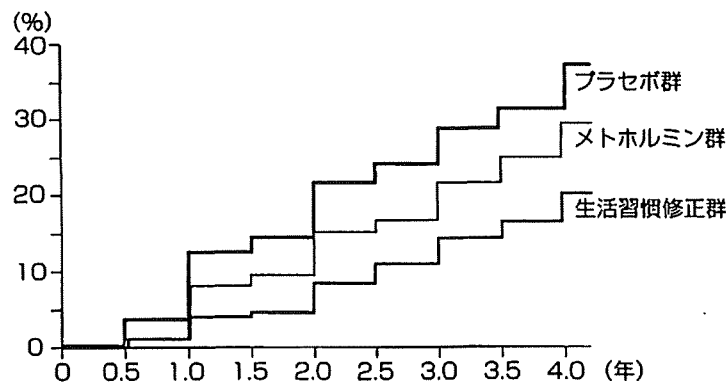


図2 DPPにおける糖尿病の累積発症率 (文献5より引用)

症率は、対照群の9.3%に対して介入群では2.9%と有意に低率でした。

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ます⁷⁾。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、主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か月ごとの個別指導または電話を実施しました。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ました。現時点では中間解析が終了したところですが、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ます。

これからの糖尿病一次予防

より多く、より広く、より安く行える生活習慣介入として非対面式ツールの利用があげられる。

これまで見てきたように、「生活習慣への介入によって糖尿病発症率をある程度低下させられる」というエビデンスは集積されつつあります。食事や運動など生活習慣への介入は、薬物による介入と異なり副作用のリスクを心配する必要がないことも利点の一つです。ただし、生活習慣への介入にもいくつか問題点があります。

まず、これまでの研究で実施され成果を上げてきた生活習慣への介入は対面式の手法をとっており、比較的濃厚な介入であったといえます。

しかし、対面式の介入は医療・保健の専門職を必要としますが、現状では糖尿病の一次予防に従事できる人的資源に限りがあることから、扱える対象者の数にはおのずと限界が生じます。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、時間や場所などの制約の面でなかなか困難です。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のです。先に述べたDPP研究で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ます⁸⁾。

こうした問題点を解決する方法の一つとして、電話、FAX、パソコン、郵送、携帯情報端末等の非対面式のツールの利用があげられます。足達らは、個別助言をコンピュータで自動化した完全非対面プログラムの利用で、減量効果と食事運動習慣の改善がみられたと報告しています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ありません。

J-DOIT1の概要

J-DOIT1の目的は、生活習慣介入による糖尿病予備軍の糖尿病への移行の抑制、および糖尿病発症率の低下。

J-DOIT1では生活改善の重要性の説明後、非対面式糖尿病発症予防支援サービスを提供してその効果を検証する。

そこで、上述の先行研究を参考に、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



図3 ●応募者の募集に使用したポスター

環として計画されたのがJ-DOIT1です(図3)。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す。研究の特徴は、生活習慣改善の重要性を説明した後に電話等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ります。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す。以下、J-DOIT1のプロトコルについてその概略を述べます。

1) 対象

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、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なりました。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からです。

2) 研究デザイン

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す。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(群)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いました。クラスター数は支援群22、自立群21、合計43クラスターで、参加者数は約2,900名に上りました。

3) 糖尿病発症予防支援サービスの内容

支援サービスは、非対面式で提供されます。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します。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点としました(表1)。予防支援センターは参加者個々と相談して、具体的な行動目標を決定します。行動目標決定のアルゴリズムを別に示します。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ます。支援群は1年間にわたり、予防支援

表1 ●J-DOIT1における到達目標の目安

1) 運動の習慣化
1日1万歩、あるいは速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 23~24.9kg/m ²)は3%の減量
3) 食物繊維の摂取
1日5回以上(野菜350g以上)
4) 適正飲酒
飲酒する人は、日本酒換算で1日1合以下

センターから電話等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ます。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、電話等による予防支援サービスを受けることはありません。

4) 評価項目

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、両群で比較します。副次評価項目は介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA_{1c}、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有見率、健康行動の変化等です。

2009年3月の時点では、支援群の半数以上

で1年間の非対面式支援サービスが完了しており、今後はフォローアップが継続される予定になっています。

J-DOIT1 の意義

J-DOIT1により、生活習慣介入による糖尿病一次予防が日本人においてどれだけ効果があるのか明らかになる。

本研究により、日本人における生活習慣介入による糖尿病の一次予防に、新たなエビデンスが加えられるものと期待されています。なお、この研究(J-DOIT1)に関心を持った方は、国際協力医学研究振興財団のウェブサイトをご参考ください(<http://www.pimrc.or.jp/>)。

引用・参考文献

- 1) 厚生労働省健康局. 平成19年度糖尿病実態調査報告. 2008.
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>
- 2) 日高秀樹ほか. 糖尿病一次予防の対象者と医療費軽減の可能性:経年的成績と医療費からの推計. 糖尿病. 48(12), 2005, 841-7.
- 3) 泉和生. 糖尿病予防のための戦略研究: 研究実施主体としての立場から. プラクティス. 24(4), 2007, 406-11.
- 4) 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, 2001, 1343-50.
- 5) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. N Engl J Med, 346, 2002, 393-403.
- 6) Kosaka, K. et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract. 67(2), 2005, 152-62.
- 7) 葛谷英嗣ほか. 日本糖尿病予防研究の経過報告. Diabetes Journal. 33, 2005, 16-9.
- 8) DPP Research Group. Costs Associated With the Primary Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care. 26, 2003, 36-47.
- 9) 足達淑子ほか. 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. 10(1), 2004, 31-6.

連載

運動・身体活動と公衆衛生(20)

「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」

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 坂根 直樹

1. はじめに

国際糖尿病連合の調査によると、世界の糖尿病人口は2億8360万人(2010年)で、2030年には4億3840万人に達するのではないかと報告されている。糖尿病が原因で亡くなる人は年間400万人で、失明・腎不全など細小血管障害と心筋梗塞・脳梗塞など大血管障害の原因となり、家族への負担も大きくなるため、その対策が急務とされている。糖尿病は遺伝と環境(身体活動、肥満、食事など)の相互が複雑にからみあい発症する。仕事中、通勤中、余暇や日中の定期的な運動・身体活動により、2型糖尿病の発症リスクは15~60%低下する¹⁾。また、歩く速さによっても糖尿病の発症率は異なる。時速3.2 km/時以下の人と比べると、時速4.8 km/時の人の糖尿病発症リスクは約40%低下する。ちなみに、時速4.8 km/時は不動産広告の「駅から徒歩〇分」と同じ程度の速度に相当する。壮年男性においては筋肉量を反映する血清クレアチニン低値が2型糖尿病発症と関連することも報告されている²⁾。逆に、身体活動・栄養・体重に対するカウンセリングを含めた生活習慣介入により、2型糖尿病発症リスクはハイリスク者では40~60%、一般では約20%低下する。米国の糖尿病予防プログラム(DPP)の長期フォローアップでは、体重が元に戻った人もいたが、その予防効果は10年続くことも報告された³⁾。しかし、生活習慣介入が実際に心血管死亡を低下できるかについてはさらに長期的な観察が必要である⁴⁾。これらのエビデンスを現実世界の現場にいかに関用していくかが今後の課題である^{5~7)}。そこで「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」と題して、糖尿病予防に関するエビデンスの紹介と現場への適用方法について概説したい。

2. 糖尿病予防の介入研究における運動・身体活動の役割

DPPは、肥満を伴う耐糖能異常者3234人(女性が68%、少数民族が45%、平均年齢51歳、平均BMI34 kg/m²)を対象とした大規模介入研究であ

る。低脂肪食(1200~1800 kcal)と週に150分以上の運動の達成により、肥満体重の7%以上の減量をめざす①生活習慣修正群、②メトホルミン(850 mg)の1日2錠投与により薬物療法を行うメトホルミン群、③食事や運動に関する一般的なアドバイスの他はプラセボを投与される対照群の3群に無作為に割り付けられた。生活習慣修正群は、最初の24週間は専属のライフスタイルコーチが食事・運動・行動修正に関して16回のセッションをもち、介入目標の達成を目指した。このライフスタイルコーチは主に栄養士で、1人のコーチが20人を担当し、参加者と頻回にコンタクトをとった。運動目標の達成は参加者にわかりやすいように棒グラフ化されている。コーチ同士も1年毎にどのような活動をしているかの確認を行った。その後は維持期として、毎月個別ないし集団で面談あるいは電話(Emailも含む)で行動変容を強化した。3年間の累積糖尿病発症率は、対照群で29%であったのに対し、メトホルミン群で22%、生活習慣修正群で14%であった。但し、対照群に比べメトホルミン群では胃腸障害などの副作用発現率が高く、生活習慣修正群では整形外科的疾患の有害事象発生率が高かった。最も重要な介入目標は「減量」で、食事や運動の変化を調整しても1 kgの減量が16%の糖尿病発症リスク軽減に関連していた。しかし、減量目標を達成できなくても運動目標を達成できると糖尿病発症リスクは44%低下していた。後に、DPPに参加した人は一般の耐糖能異常(IGT)の人よりも活動的であったことも報告されている⁸⁾これらの研究結果を受けて、米国の糖尿病対策は糖尿病合併症の予防を主眼においた医療機関と州の保健行政が協力して糖尿病医療水準の向上を図るシステムズアプローチから合併症の予防と並行して糖尿病の一次予防という新しい目標が加えられ、医療機関のみならず国民の生活習慣に影響のある地域団体を介しての啓発を行うコミュニティアプローチが導入されることになった。

5つのセンターを中心に行われたフィンランドで行われた糖尿病予防研究(DPS)でも、肥満を伴っ