

2009-28007B

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17年度～21年度 総合研究報告書

財団法人国際協力医学研究振興財団

平成22(2010)年4月

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17年度～21年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告 | 3 |
| 1. 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 | |
| 2. (課題1) 2型糖尿病発症予防のための介入試験 | 15 |
| 課題1 研究リーダー 葛谷 英嗣 | |
| 3. (課題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 | 21 |
| 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 | |
| 4. (課題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 | 35 |
| 課題3 研究リーダー 門脇 孝 | |
| (資料) 各課題試験実施計画書 | |
| 課題1 試験実施計画書 (第1.3.0版) | 49 |
| 課題2 パイロット研究試験実施計画書 (第1.1.1版) | 79 |
| 課題2 大規模研究試験実施計画書 (第1.3.0版) | 115 |
| 課題3 試験実施計画書 (第2.0版) | 155 |
| (資料) 課題1 資料等 | 207 |
| (資料) 課題2 資料等 | 253 |
| (資料) 課題3 資料等 | 1057 |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 1107 |
| III. 研究成果の刊行物 | 1115 |

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（糖尿病戦略等研究事業）

総合研究報告書

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り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。研究計画の概要は次の通りである。

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、介入及び観察の期間は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、介入及び観察期間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）

10. 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）

11. 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）に、2,904人（目標被験者数3,500人の83.0%）の登録がなされた。

支援群の被験者への介入は登録後に順次開始し、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・回収が適宜実施されている。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。

12. 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。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年とした。

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。

13. 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

1. 研究の進捗と成果の見込みについて

課題1は、被験者の登録が終了し、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、約80%の検出力が保たれている。

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、研究を開始した。被験者の登録が終了し、平成21年10月から追跡期間に入っている。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%の検出力が保たれている。

課題3は、当初から症例の確保が困難であったため、平成19年度に登録期間及び追跡期間の延長を決定していた。平成20年12月に被験者の登録（同意取得）を終了したが、登録被験者数は目標の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。

2. 臨床研究の実施体制について

1) 研究期間について

イベントを追跡するタイプの臨床研究においては、これまでの研究報告等から被験者の集積状況やイベントの発生状況を事前に予測して研究をデザインするが、実際にはこれらを正確に予測することは難しい。事前に十分に計画を練っていても、被験者の集積が予定よりも進まなかったり、イベント観測数が予想よりも少なかったりすることはしばしば見られる。その場合に当初の目的を達成するためには、①参加施設数を増やす、②被験者数を増やす、③研究期間を延長する、④有意水準を緩める、⑤検出力を下げる、といういずれかの対応を取らざるを得ない。しかし、有意水準と検出力の設定レベルが高すぎる場合は計画段階で修正されている筈であるので、これらの点にそれほど余裕があるわけではなく、④または⑤の対応を実施した場合には研究の意義が損なわれる可能性がある。また、ある程度研究が進行してからは①や②の対応は事実上不可能なことも多く、選択肢が③の研究期間延長しか残されていないことは、それほど珍しいことではない。従って、臨床研究を円滑に実施するための体制としては、研究の意義、成果達成の目処を勘案して、多大な事務的作業を伴うことなく多少の研究期間の延長が可能である体制が望ましい。

2) 研究費について

本研究は、毎年約8億円の研究費が5年間支給されるという計画でスタートした。しかし、複数年にわたる研究において初期の立ち上げ期にやや多額の研究費が必要になるのは一般的なことであり、また、そもそも研究によって必要経費の時間配分が異なるのであるから、研究の申請時に総額と年度配分の計画を提出させ、それに応じた交付を行うべきである。

また、各年度による必要経費の違いに対処すると同時に、年度毎に区切るためだけの虚しい事務作業を減らして研究費を効率的に活用するためには、研究費の一定程度の繰越（最終年度は返還）を翌年度の研究費の削減を伴うことなく、かつ膨大な事務手続きを伴うことなく実施できるようにすることが望ましい。現在の制度でも研究費の年度繰越は可能ではあるが、研究者にも所管課にも多大な事務作業が発生し、研究費の繰越は現実的には難しいのが実情である。

なお、世界レベルのメガスタディを実施するためには、研究費の絶対額も十分とは言えない。米国と比較すると、日本のメガスタディの研究費は数分の1以下である。例を挙げると、ACCORD試験はJ-DOIT3に似た趣旨で実施された試験であるが、総研究費は約3億ドル（1ドル90円で換算して約270億円）と発表されている。ACCORD試験の登録被験者数は約1万人とJ-DOIT3の約4倍であるが、被験者の人数当たりで計算しても、研究費に4倍程度の差がある。この研究費の差は、研究の質に反映されてしまいかねない。

3) 推進部について

戦略研究は、検証すべきアウトカムが政策的な必要性から決定されたため、研究の品質を一定以上に保ちながら、アウトカム達成の確実性を最優先にして遂行する必要があった。このような戦略研究の趣旨に照らして、各課題の研究グループの方針を推進部が受け入れられない場合が何度かあり、推進部は所管課と相談の上、研究グループに強く申し入れて方針を修正して頂いた。これは、研究グループが理論的な理想を追求しがちであり、実現可能性の優先度を下位に置いてしまっていたことが要因であったと考えられるが、このような場合の

調整作業を通じて、推進部は本研究のアウトカム達成の確実性を高めることに寄与できたと考えている。

しかし、推進部と研究グループの関係や役割分担が明確でなかったため、研究グループの立場からすると納得しづらい状況であったかもしれない。戦略研究の実施要綱において、推進部と研究グループの関係や役割分担を当初から明確にしておくことが望ましいと考えられる。

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、追跡期間を延長することとなった。

F. 健康危険情報

各研究課題とも該当情報なし。

ただし、課題3については、研究の実施に際して留意すべき報告が海外の研究よりなされたので、以下にJ-DOIT3における対応の概要を示す。

2008年2月6日、米国ACCORD試験において、血糖強化療法群の死亡率が従来療法群よりも高いため、血糖強化療法を中止したことが発表された。ACCORD試験は、米国・カナダにおいて、既に心血管病変を有する2型糖尿病患者または心血管病のハイリスクの患者10,251人を登録し、血糖、脂質、血圧のコントロールが非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死に与える効果を検証する試験で、血糖×脂質と血糖×血圧のdouble 2x2 factorial designを取っている。血糖コントロールについては、HbA1c 6.0%未満を目指す強化療法群と7.0~7.9%を目指す従来療法群にランダムに割りつけられた。平均観察期間は5年の予定であったが、1000人年あたりの死亡率が血糖の従来療法群11に対して、血糖の強化治療群14と有意に増加していたため、研究途中で血糖に対する強化療法が中止されたというものである。

ACCORD試験のプロトコルを確認すると、ACCORD試験の血糖強化療法は、血糖自己測定値が空腹時100mg/dl以上または食後2時間値が140mg/dl以上となることが連続した4日間で50%以上認められればインスリンの増量等の治療強化が行われるなど、日常臨床からかけ離れた手順を含む治療であった。この治療手順では機械的な投薬量増加に繋がりがやすく、低血糖、体重増加、その他の身体的負荷の増大が危惧される。実際、重症低血糖の頻度は従来療法群の5.2%に対して、強化療法群で16.2%と非常に多かった。また、血糖強化療法群の平均体重は3.5kg増加し、10kg以上増加した症例は27.8%に上った。一方、課題3のJ-DOIT3研究においては、治療内容の変更は専門医が判断しており、ACCORD試験とは全く別物と言える。これまでに認められた重症低血糖は各群1例ずつの2名のみ(0.08%)で、強化療法群の体重増加も1.5kg程度にとどまっている。

ACCORD試験の結果を受け、平成20年2月8日、J-DOIT3の被験者の新規登録と血糖治療のステップアップを一時中止した。また、本研究の試験評価委員会に対してACCORD試験の結果とJ-DOIT3の状況を報告して研究継続の可否について判断を求めた。試験評価委員会は、死亡の発生について逐次モニターすること、及び、有害事象について安全性評価委員会で評価を受け、その結果を試験評価委員会に報告し、承認を受けることを条件に、2月15日、試験継続の勧告を行った。この勧告に基づき、2月16日、被験者の新規登録と血糖治療のステップアップを再開した。

G. 研究発表

1. 総説

- 1) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. Nat Med 12(1):73-74, 2006.
- 2) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 組織的な糖尿病対策の現状 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT3). 糖尿病学の進歩 41: 251-255, 2007.
- 3) 野田光彦: 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT) とは何か. プラクティス 24(4):401, 2007.
- 4) 石塚直樹: 戦略研究とは何か -臨床研究のあるべき姿とは-. プラクティス 24(4):431-440, 2007.
- 5) 泉和生, 野田光彦: 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT). 糖尿病学 基礎と臨床.p1359-1362. 西村書店, 2007.
- 6) 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):406-411, 2007.
- 7) 野田光彦: 糖尿病診療の最新情報 (IV) 糖尿病と合併症の予防戦略・J-DOIT. ドクターサロン 52:861-863, 2008.
- 8) 泉和生, 野田光彦: J-DOIT1,2,3. BIO Clinica 23(9):83-89, 2008.
- 9) 泉和生: J-DOIT1,2,3. 生活習慣病ナーシング10 糖尿病とメタボリックシンドローム3 動脈硬化症と糖尿病の血管合併症, p.214-233, メヂカルフレンド社, 2008.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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

- 1) Noda M: J-DOITs currently ongoing in Japan as the Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications. UK-Japan Workshop -Frontiers of Diabetes Research- February 16-17, 2009 (Tokyo).

b. 国内学会

- 1) 野田光彦: 発症・進展予防への観察・介入研究からの提言. 第66回日本公衆衛生学会総会 サテライトシンポジウム, 松山, 2007.10.26.
- 2) 野田光彦: J-DOITs currently ongoing in Japan as the Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications. 第51回日本糖尿病学会 シンポジウム「内外の大規模臨床研究」, 東京, 2008.5.22.
- 3) 野田光彦: 臨床研究・疫学研究の特長と限界. 第43回糖尿病学の進歩 シンポジウム「糖尿病対策」. 松本, 2009.2.21.

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

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、糖尿病発症予防の大規模介入試験である。健診実施組織（企業健保組合、自治体など）を一定規模のクラスターにわけ、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た。全国から 43 のクラスターが作られ、各クラスターでの健診から 14,473 名が被験者の候補（年齢 20-65 歳、空腹時血糖値 100-125 mg/dl、あるいは随時血糖 118-143 mg/dl）として抽出された。このうち 3,134 名が研究参加に同意し、2,904 名が登録された（登録率：約 20%）。男性が 85%、年齢 49 ± 8 歳、平均 BMI が 24.3 ± 2.7 kg/m² で、両群間に有意差はなかった。ベースライン調査で肥満者は 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 皿以上摂取する者は 4.2%に過ぎなかった。ほぼ毎日飲酒する者は 53.6%を占めた。食事と運動の変化ステージは関心期にある者が約半数で、健康的な食事と運動の重要性は感じているが、生活習慣を変えることへの自信は低かった。糖尿病予防に関する知識スコアも低かった。支援群（1491 名）と自立群（1643 名）の被験者全員に健診結果とアンケート調査に基づき、生活習慣改善の到達目標を設定した。支援群には、到達目標達成のため予防支援センターより 1 年間にわたり電話等を用いた非対面式支援が提供された。支援サービスは 2009 年 5 月にすべて終了し、引き続き健診とアンケート調査により追跡調査を行っている。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。

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、できるだけ簡単で利用しやすく、しかもコストのかからないプログラムが必要とされる。働き盛りの世代にも気軽にアクセスできる電話等の非対面による支援が糖尿病予防に有効な可能性がある。それによってどの程度の効果が期待できるのか、その実施可能性はどの程度であるのか、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歳までの男女で、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。健診で随時に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、参加を希望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(資料1-a-d)。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人となった。

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 体重や歩数測定を送信を促し、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約1年とした。予防支援サービスの業務は民間3社(HFJ、TMS、HTS)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(資料2-a-d)。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（資料 3-a-i に例を示す）。

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所見率、健康行動の変化である。腹囲測定者が少なかったため、NCEP-ATPⅢを参考にして、1) 肥満；BMI25 以上、2) 高血圧；血圧 130/85mmHg 以上、3) 高中性脂肪血症；中性脂肪；150mg/dl 以上、4) 低 HDL-コレステロール血症；男性 40mg/dl 以下、女性 50mg/dl 以下、5) 空腹時血糖 100mg/dl 以上のうち 3 つ以上を有する者をメタボリックシンドロームと判定した。

（倫理面への配慮）

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を紹介、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る。

C. 研究結果

1) 被験者のリクルートとベースラインデータの解析（資料 4-a-e）

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ものが 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 ± 2.7 kg/m² であった。肥満 36.8%、やせ 2.1%、普通体重 61.1%、メタボリックシンドロームの頻度は 37.4% であった。両群間の年齢、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（5 点満点中それぞれ 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。

2) 予防支援センターが実施する予防支援内容の標準化

3 予防支援センター（HFJ、TMS、HTS）の保健医療従事者 29 名の糖尿病予防に関する知識、糖尿病支援に対する自信度について調査したが、3 センター間では差は認められなかった（資料 5-a-c）。

3) データの回収、中止症例、イベント発生、有害事象

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）となった（資料 6）。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））であった。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憎悪 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。今後は追跡調査を継続し、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。年齢、性、BMI に両群間に差はなく、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の政策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と考えられる。

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。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 岡崎研太郎：糖尿病予防のための戦略研究課題 1(J-DOIT1)とは何かーその意義と展望。プラクティス 24(4):412-416, 2007
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 220(13):1260-1263, 2007
4. 葛谷英嗣：シンポジウム5：組織的な糖尿病対策の現状 3. 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT 1). 糖尿病学の進歩 2007 第41集：242 - 245,2007 日本糖尿病学会編 診断と治療社
5. 清野裕、葛谷英嗣、小林正、門脇孝：Special Talking : J-DOIT1~3 の展望. Diabetes Journal 35 : 39-49, 2007
6. 坂根直樹、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. Diabetes Frontier19 (5) ; 638-642、2008
7. 葛谷英嗣、岡崎研太郎、坂根直樹：2型糖尿病発症予防のための介入試験(J-DOIT1) 概要と進捗状況. 糖尿病学の進歩 42号 ; 188-191、2008
8. 坂根直樹、岡崎研太郎、葛谷英嗣：糖尿病の予防戦略 J-DOIT1 の概略と現状 糖尿病発症予防のために. Mebio25 (6) ; 96-101、2008
9. 葛谷英嗣：糖尿病 最近の話題 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT1, J-DOIT2,J-DOIT3. 成人病と生活習慣病 38 (4) ; 416-420、2008
10. 葛谷英嗣：生活習慣介入による2型糖尿病の一次予防. 日本臨床 66 巻増刊7 新時代の糖尿病学(3) ; 20-24、2008
11. 岡崎研太郎：糖尿病の一次予防：糖尿病ケア 6(5)：465-470、2009
12. 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

- 1 Kentaro Okazaki, Naoki Sakane, Kazuo Izumi, Masayuki Kato, Naoki Ishizuka, Mitsuhiro Noda, Hideshi Kuzuya, for the J-DOIT1 Study Group, Japan : Nationwide type2 diabetes preventing trial in Japan: study design and results of recruiting, Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-1 (J-DOIT1). 糖尿病合併症予防国際会議 (フィンランド、ヘルシンキ)、2008年6月1日-6月4日

2. 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

1. 葛谷英嗣：シンポジウム「組織的な糖尿病対策の現状」
糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT1
第41回糖尿病学の進歩（札幌）、2006年9月30日
2. 葛谷英嗣：特別シンポジウム：わが国の糖尿病対策：DOIT1-3を踏まえて
糖尿病予防のための戦略研究課題1「2型糖尿病発症予防のための介入試験」への期待
第50回日本糖尿病学会年次学術集会（仙台）、2007年5月25日
3. 葛谷英嗣：シンポジウム：糖尿病対策の現状 2型糖尿病発症予防のための介入試験
(J-DOIT1)：概要と進捗状況
第42回糖尿病学の進歩（高松）、2008年2月16日

G. 知的財産権の取得状況

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 割は医療機関に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が期待できる。2005 年度にパイロット研究の試験実施計画書を作成し、かかりつけ医に通院する 2 型糖尿病患者を対象として、非対面型患者指導と IT を利用した診療達成目標の遵守率のフィードバックを用いた介入を行う新しい研究方法を決定し、サンプルサイズの算定と研究の実行性の評価を行った。パイロット研究には 4 医師会が参加し、2006 年 4 月に割り付け、9 月から被験者の登録、12 月に登録終了し、2007 年 1 月から 12 月まで観察期間とした。パイロット研究は 2008 年に入り、解析が行われた。解析の結果、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、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受診中断を抑制していた。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。非対面の電話介入による患者指導により、患者の行動変容は維持期が増加し、有意な改善がみられた。研究の実行性については、本研究は十分実行可能であることが証明されたが、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ー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、次の通りである。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 月まで行い、7 月から患者登録を実施、最終的に本登録は 2,236 名であった。10 月から 2010 年 9 月末までを介入期間とした。