

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		流動研究員
	富山大学		医師

A. 研究目的

1. パイロット研究での目的

パイロット研究は、後に全国規模で実施することが予定されている同様の研究（以下、「大規模研究」という。）の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スタディとして実施されるものである。「大規模研究」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。同時に、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、血糖値、HbA1c、血圧、及びコレステロール値の変化と、患者の行動変容ステージの変化を調査する。

主要評価項目

- 1) 「大規模研究」のサンプルサイズの算出に必要なパラメータの推定
- 2) 「大規模研究」の実行可能性
 - ・ 対象医師の抽出法、リクルート法や参加率についての実施可能性評価
 - ・ 対象患者の登録方法の実施可能性評価
 - ・ 受診中断改善介入研究の実施可能性評価

副次評価項目

- 1) 診療達成目標の達成率
- 2) 診療支援の効果の推定
 - ・ 受診中断率の改善率
 - ・ 受診中断に関わる副次的項目
- 3) 患者中間アウトカム
 - ・ 体重、血糖値、HbA1c、血圧値、コレステロールの変化
 - ・ 患者の行動変容ステージの変化
 - ・

- 4) 日常生活で測定する体重・歩数
 - ・ 体重、歩数の変化
 - ・ 体重、歩数の測定頻度の変化
- 5) 患者紹介率・逆紹介率
- 6) 診療支援サービスに対する満足度の評価
- 7) 診療達成目標の検索的分析

2. 大規模研究での目的

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。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る。

大規模試験の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、BM。

B. 研究方法

1. パイロット研究の方法

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。

1) 医師会の選定

参加医師会を公募し、研究リーダーを含む選考のための委員会を設けて4医師会を選定した。各医師会は研究開始までにあらかじめ、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・逆紹介が可能な糖尿病医療ネットワークを整備することを条件とした。

2) かかりつけ医の選定

選定された医師会は、そこに所属する内科を標榜する医師全員を対象とするアンケート調査を行い、「参加医師の選択基準」にしたがって医師会参加医師（以下、かかりつけ医と言う）を選定した。

3) 被験者

同意取得時に2型糖尿病と診断され、試験参加施設へ外来通院中で、かつ「3.4 除外基準」に該当しない20歳から65歳までの男女を対象とした。被験者数は診療支援群1,200名、通常診療群1,200名の計2,400名とした。登録の最大数は1かかりつけ医20名（予め希望がある場合は30名とする）とし、各かかりつけ医は自身の登録患者が上限に達するか、または所属医師会の登録患者の合計が600名に達した場合には登録終了とした。

4) 通常診療群・診療支援群の割付

医師会の割付は、通常診療群：富山県「砺波・南砺市・射水郡医師会」・大阪府「和泉市医師会・泉大津市医師会」、診療支援群；東京都「足立区医師会」・千葉県「君津木更津医師会」とした。

5) 「診療支援サービス」と「診療達成目標ITシステム」による介入

「診療支援サービス」は、かかりつけ医の指示にしたがって、各患者に食事療法と運動療法に関する指導を行う「療養指導」と、来院予定日の一週間前と、受診予定から1ヶ月間受診がない場合に、患者連絡を行って受診を促す「受診促進」の2つの支援をおこなった。

患者への連絡は、公募で決まった民間企業（足立区医師会：(株)ヘルシア・フロンティア・ジャパン、君津木更津医師会：(株)ヘルシア・フロンティア・ジャパン）によって運営される診療支援センターが担当し、電話や手紙、電子メールなどを利用して行われた。また、開始時と終了時及び受診中断を行った被験者に対し、アンケート調査を行った。

「診療達成目標ITシステム」は糖尿病診療達成目標作成委員会で設定した「糖尿病達成目標（13項目）」について、各かかりつけ医または各医師会がどのくらい達成しているかを算出し、FAX、手紙、Webを用いてフィードバックをおこなった。

さらに、来院予定患者と次回来院時に実施が推奨される検査項目のリストや、予定通りに受診しなかった患者のリストなど、患者の受診中断につながる可能性のある情報をかかりつけ医に通知した。

「受診支援サービス」「診療達成目標ITシステム」の運用に必要な患者データは、CRC（治験コーディネーター：シミックCRC株式会社）が定期的にかかりつけ医の元を訪れ、カルテ記載から情報を収集し、匿名化した形でデータセンターに送り管理を行った。

通常診療群、診療支援群ともに研究に参加登録した患者には、全員に歩数計と体重計が貸与され、同時に貸与される通信装置を使って、患者自身が週に1回以上データセンターに自分のデータを送信するよう指示した。センターに蓄積されたデータは、診療支援群では療養指導時に、通常診療群では研究終了後に、各患者にフィードバックされた。

また、データセンターからは、毎月 J-DOIT2 NEWS レターの配信が行われ、研究の進捗状況等について通常支援群・診療支援群ともに通知された。

6) 説明会・教育研修会・報告会

研究を開始するに当たり、今回選定された4医師会のかかりつけ医およびかかりつけ医施設のコメディカルを対象とした説明会(キックオフ・ミーティング)を各医師会ごとに行った。また、診療支援センターのオペレーターに対してはオペレーターの質の均一化と糖尿病に対する知識の向上のための教育研修会をおこなった。

パイロット研究終了後には、本研究に参加した4地区において終了ミーティングを行い、解析の速報結果を各地区医師会のかかりつけ医に対して報告し、本研究に対しての意見交換をおこなった。また、医師会を対象に本研究の終了報告会を開催し、解析の速報結果の報告及び本研究に参加された各地区医師会の代表者も交えてパネルディスカッションを行った。

7) 解析

データセンターに集積されたデータはグループ統計家に送られ、グループ統計家のもと研究組織で計画された「解析計画書」に従い解析された。

8) スケジュール

■患者登録	平成18年9月～12月	■終了ミーティング	平成20年1月～2月
■観察期間	平成19年1月～12月	■終了報告会	平成20年3月
■IT介入開始	平成19年7月		
■研究結果解析	平成20年1月～6月		

2. 大規模研究の方法

1) 大規模研究のプロトコルの策定

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変更された主な点は表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	<ol 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) 	<ol 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	<ol 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 	<ol 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	<ol 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 	<ol 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	<ol 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 	<ol 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	<ol 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) 	<ol 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	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1) 医師会単位でランダムに割り付け 	<ol style="list-style-type: none"> 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

a. 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、パイロット研究のような医師会単位の割り付けでなく、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。

b. 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、達成促進を促すこととした。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；南砺市・砺波・射水郡、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、CRC 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。

D. 考察

パイロット研究の結果で、受診中断は、抑制され、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な差がみられた。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3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。このように多面的な介入が、受診中断の抑制に有効であ

ることが初めて示され、さらに、受診勧奨の強化、かかりつけ医のミーティングを行うことによる診療の質の向上を図る事などを通じ、大規模研究では更に介入効果の向上を図るべくプロトコルを策定した。パイロット研究と同様に参加医師会を単位として診療支援群と通常診療群に割り付ける場合、1医師会での登録可能な参加被験者数をパイロット研究の結果から250名とすると、必要な医師会数は30、必要被験者数は7,500名となった。しかし、医師会の募集開始後の状況から、医師会の参加は容易には得られないとの判断のもと、各医師会を診療所の地理的位置を考慮して2つのクラスターに分割し、15医師会で30のクラスターを構成するデザインに変更した。必要被験者数は3,750名となった。医師会の参加に関しては、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、大規模研究に対する理解と医師会内のまとめを担当する責任者の不在や、熱心な責任者が前向きに検討しても、医師会内での研究に対する不十分な理解と業務の煩雑さに対する否定的な会員の反対意見などで最初は15医師会を目論んでいたが、結局種々の研究者側努力は及ばず11医師会が研究参加に同意した。医師不足の地方で糖尿病専門医の少なく連携が取れない医師会では、研究への参加が少なく、特に東北、北海道では医師会の参加は得られなかった。これらの地方での、他地方に比較した介入研究が必要であり、その地方にあった連携の在り方、専門医の全国における遍在も糖尿病診療に対し、影響を及ぼし、さらに基本的なこれらの地方での糖尿病診療の在り方も考慮する必要があるものと考えられる。

パイロット研究では、40歳以下の年代で診療支援群の介入で、逆に受診中断が多く、この年代において、職場環境が受診の機会に抑制的に働いていること、これらの年代では健康に対する自信があり、受診に対して、その必要性をあまり感じていないことも、このような結果になることも考えられるが、これらの年代に対する介入の在り方として、受診し易い時間帯の設定や、介入そのものの在り方も工夫する必要がある、さらにこの年代の問題として研究を別に行うことが必要であるものと考えられる。

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%、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、介入群で有意に維持期が増加していた。診療支援センターの電話による介入は効果があったと考えられ、経済的にも日本でのtelemedicineの在り方として育成すべき分野である。しかし、電話介入と対面での指導にどの程度の差があるのか、本大規模研究では、診療支援センターの電話介入及び可能な医師会では対面による糖尿病療養指導士や管理栄養士等による介入が比較できる機会を設けた研究としてその結果が待たれる。対面指導がより有効であるのか、経済的な面で優れている電話介入が総合的に対面指導に対し有利であるのか、患者指導の現実的な地域での応用の在り方につき解決すべき問題として提起される。

診療達成目標に関してのIT支援については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、終了時には眼科への紹介、血圧測定、血清脂質の測定など総合計13項目で診療支援群で通常診療群に比し、有意に上昇した。大規模研究ではフィードバックの間隔は1ヶ月と同じであるが、毎月参加医からFAXで送付されたデータを基

に、フィードバックすることとした。更に、診療支援軍のかかりつけ医のミーティングを開催することにより、かかりつけ医がより刺激され、糖尿病診療の在り方を、実際の場で教育され、診療の質の向上が期待できるものと、実際のミーティングの場に立ちあって感じられた。

E. 結論

パイロット研究の結果を基に、大規模研究でのサンプルサイズを算出した。また、本研究の実行可能性がパイロット研究で確認された。パイロット研究で得られた結果、すなわち、受診中断は、抑制され、受診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介入群と非介入群の間には有意の差がみられた。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3つの協調された介入は、受診中断を抑制することが、初めて示された。大規模研究ではパイロット研究で問題となった部分を改善し、これらの結果の確認とさらなる介入の強化による効果を検証することを目的として、現在介入研究が順調に進行中である。

主な成果を纏めると次のようになる。

1. 受診勧奨、療養指導、かかりつけ医の診療達成行為の改善の3者による介入は、受診中断を抑制した。
2. 電話介入による患者指導は行動変容をもたらし、糖尿病患者の指導として効果があった。
3. かかりつけ医の診療達成目標のうち、微量アルブミン尿の検査、眼科紹介、足の診察などが、不十分であり、改善が必要であることが明らかとなった。
4. 受診中断に対する上記の介入の効果は年齢、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。中でも、40歳以下の年齢では、介入によって更に中断率が上昇し、この問題については、これらの年代の合併症を考慮すると重要な問題であり、別立ての研究が必要であると考えられた。
5. かかりつけ医を対象とした大規模介入研究は、可能であるが、種々の困難な面もあり、これからの医師会・かかりつけ医を対象とする研究の良きモデルとなることが明らかとなった。特に、研究参加の決定に医師会間に差があり、地域による差も認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小林 正：糖尿病治療ネットワークの形成. *Medical Practice*, 24(1):102-104, 2007.
- 2) 清野 裕, 葛谷英嗣, 小林 正, 門脇 孝: J-DOIT 1 ~ 3 の展望. *Diabetes Journal*, 35(1):39-50, 2007.

- 3) 小林 正：厚生労働省戦略的アウトカム研究 J-DOIT2 研究－かかりつけ医の糖尿病受診中断率の抑制に向けて－. 医学のあゆみ, 220(11):922-927, 2007.
- 4) 小林 正：【メタボリックシンドローム時代の糖尿病研究の最前線】組織的な糖尿病対策のあり方 戦略研究 J-DOIT2. 医学のあゆみ, 220(13):1264-1269, 2007.
- 5) 小林 正：組織的な糖尿病対策の現状. 糖尿病学の進歩, 41:246-250, 2007.
- 6) 小林 正：日本糖尿病対策推進会議. 糖尿病最新の治療 2007-2009, 7-12, 2007.
- 7) 山崎勝也, 小林 正：【糖尿病治療を中断させないために】糖尿病治療中断率の低下を目指す研究 J-DOIT2 の枠組みについて. プラクティス 24(2): 199-204, 2007.
- 8) 山崎勝也, 小林 正：【新しい糖尿病の臨床】糖尿病の診断 糖尿病合併症診断のポイント. 診断と治療, 95(Supple.1):62-68, 2007.
- 9) 小林 正：糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT. 糖尿病学 2007, 136-141, 2007.
- 10) 山崎勝也：糖尿病予防のための戦略研究課題 2(J-DOIT2)とは何か－その意義と展望 プラクティス 24(4):417-423, 2007.
- 11) 山崎勝也：治療中断の現状と研究. さかえ 47(11):17-19, 2007.
- 12) 山崎勝也, 戸邊一之, 小林 正：特集 わが国における最近の糖尿病メガスタディ 糖尿病予防のための戦略研究：J-DOIT2. Diabetes Frontier, 19(5): 643-646, 2008.
- 13) 小林 正：生活習慣病・糖尿病の合併症抑制に向けての戦略研究. 大阪府内科医会会誌, 17(2): 157-169, 2008.
- 14) 小林 正：糖尿病の予防戦略. J-DOIT2 の概略と現状：糖尿病診療の継続の質の向上のために. Mebio,25(6): 102-109, 2008.
- 15) 小林 正, 浦風雅春, 薄井勲, 戸邊一之：【新時代の糖尿病学 病因・診断・治療研究の進歩】序論 糖尿病学の今後の課題：日本臨床, 66 巻増刊 3 新時代の糖尿病学(1)：49-56, 2008.
- 16) 小林 正, 山崎勝也：かかりつけ医による糖尿病診療 - 受診中断率を目指した厚生労働省戦略研究(J-DOIT2) - . 糖尿病学の進歩 42, 192-197, 2008.
- 17) 小林 正：対糖尿病戦略のイノベーション 予知・予防から治療へ インスリンの働きから患者ケアまで, 糖尿病 UP・DATE 賢島セミナー25, 時事通信社, 154-181, 2009.
- 18) 小林 正：特集 わが国の糖尿病の現状と変遷（1989-2009 年）糖尿病患者の管理状況, Diabetes Frontier, 20(4)： 410-415, 2009-8.
- 19) 小林正：小児での生活習慣と糖尿病. 富山教育. 898：4-19, 2009.
- 20) 山崎勝也, 戸邊一之, 小林 正：特集 糖尿病データマネジメント研究 糖尿病治療を中断させないためのコツ, Prama Medica, 27(6)：65-68, 2009.
- 21) Yamazaki K, Suzuki H, Hayashino Y, Izumi K, Noda M, Kobayashi M: The Effect of Coordinated Intervention to Improve the Adherence with Regular Visits to Primary Care Physicians in Patients with Type 2 Diabetes-Cluster Randomized Controlled Trial: the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2-Pilot study (J-DOIT 2-PS) : the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Group. (投稿準備中)

- 22) Hayashino Y, Suzuki H, Yamazaki K, Izumi K, Noda M, Kobayashi M: Depressive symptoms, inadequate response to a depression screening questionnaire and risk of poor compliance with regular primary care visits in patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Group. (投稿中)

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

- 1) 小林 正：わが国における生活習慣病対策－糖尿病の戦略的な予防研究から－（－問題点を明らかにし、改善のための提案を試みる－）. 第 60 回国立病院総合医学会, 京都, 2006.9.22-23.
- 2) 小林 正：シンポジウム「組織的な糖尿病対策の現状」 J-DOIT2. 第 41 回糖尿病学の進歩, 札幌, 2006.9.29-30.
- 3) 小林 正：「血糖コントロールの現実と合併症抑制に向けての戦略」. 第 33 回上越糖尿病内分泌研究会, 上越, 2006.11.8.
- 4) 小林 正：厚生労働省科学研究費事業「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) について」. 第 2 回日本糖尿病対策推進会議総会, 東京, 2006.11.22.
- 5) 小林 正：わが国の糖尿病対策：DOIT1-3 を踏まえて 戦略研究 DOIT-2 の概要と期待される効果. 第 50 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2007, 5, 24-26, 仙台.
- 6) 小林 正：糖尿病対策の現状 糖尿病患者の受診中断を抑制する戦略研究 J-DOIT2. 2008,2,15-16, 高松.
- 7) 小林 正：糖尿病の地域医療のあり方 - 糖尿病推進会議の活動と戦略研究を踏まえて - . 第 31 回日本プライマリケア学会, 2008, 6, 14, 岡山.
- 8) 小林 正：J-DOIT 2 のパイロット研究の結果報告. 第 16 回糖尿病データマネジメント研究会, 2008, 7, 26, 東京.
- 9) 小林 正：インスリンの働きから患者ケアまで. 第 25 回糖尿病 UP-Date. 賢島セミナー, 2008, 8, 23, 志摩.
- 10) 小林 正：糖尿病, メタボリックシンドロームと歯周病 その予防と治療の現状. 第 51 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2008, 10, 19, 四日市.
- 11) 小林 正：糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT2) - J-DOIT2 のパイロット研究結果をふまえて - 共同企画「糖尿病患者に役立つ医療情報システムとは」. 第 28 回医療情報学会連合大会 (第 9 回医療情報学会学術大会), 2008, 11, 23-25, 横浜.
- 12) 山崎勝也, 小林 正：糖尿病データベース (JDCP) 研究とかかりつけ医の通院中断の抑制の研究 (J-DOIT2). 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2009, 5, 21-24, 大阪.

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

糖尿病予防のための戦略研究課題 3

J-DOIT3

課題 3 研究リーダー 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 門脇 孝

研究要旨：わが国は男女ともに世界の最長寿国（WHO：2006 年版「世界保健報告」）となったが、反面、これまでどの国も経験したことがないスピードで超高齢化社会を迎えようとしている。このため、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」を策定して 2005～2014 年までの 10 年間で「明るく活力ある社会」と「健康寿命の延伸」をめざして、糖尿病を含む 8 疾病の予防・改善を目的とする大規模臨床研究を実施することとなった。そのうちの 하나가「糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT（Japan Diabetes Outcome Intervention Trial）J-DOIT1・J-DOIT2・J-DOIT3」である。J-DOIT3 は 2 型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者約 3000 人を、血糖値・血圧・脂質に対して従来の治療方法（従来治療）を受ける群と、目標をより厳しく設定した強力な治療方法（強化療法）を受ける群に割り付け、心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を強化療法群において約 4 年間で 30%抑制することを目標としたランダム化比較試験である。これまでに細小血管合併症の抑制に成功した臨床試験はあるが、大血管合併症を抑制する有効な治療法は世界的にみてもいまだに確立されていない。したがって、J-DOIT3 の結果によりはじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

協力研究者氏名	所属施設名及び職名	
山崎 義光	大阪大学先端科学イノベーションセンター	招聘教授
北風 政史	国立循環器病研究センター	部長
北川 泰久	東海大学	院長
新井 昌史	群馬大学	准教授
西上 和宏	済生会熊本病院	副部長
羽田 勝計	旭川医科大学	教授
宮田 敏男	東北大学	教授
槇野 博史	岡山大学	教授
古家 大祐	金沢医科大学	教授
佐藤 幸裕	自治医科大学	教授
北野 滋彦	東京女子医科大学	教授
加藤 聡	東京大学	准教授
植木浩二郎	東京大学	准教授
永井 良三	東京大学	教授
伊藤 貞嘉	東北大学	教授
清野 弘明	せいの内科クリニック	院長
藤沼 宏彰	太田西ノ内病院	科長
石橋 俊	自治医科大学	教授
片山 茂裕	埼玉医科大学	教授
本田 佳子	女子栄養大学	教授
齋藤 康	千葉大学	学長
渥美 義仁	東京都済生会中央病院	副院長
大橋 靖雄	東京大学	教授
河盛 隆造	順天堂大学	教授
佐々木 敏	東京大学	教授
柴 輝男	東邦大学医療センター大橋病院	教授
宮地 元彦	独立行政法人 国立健康・栄養研究所	リーダー
加来 浩平	川崎医科大学	教授
荒木 栄一	熊本大学	教授
伊藤 千賀子	グランドタワーメディカルコート	所長
石井 均	天理よろづ相談所病院	部長

A. 研究目的

平成19年の厚生労働省の糖尿病実態調査では「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」を合わせると約2,210万人であり、その中で血糖値が適切な水準（hemoglobin A1c [HbA1c]<6.5%）に管理されている受療者は約90万人に過ぎない。糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症とがあるが、いずれの発症頻度も高く合併症が重症化すると患者のQOLは低下し、死に至ることもある。また糖尿病患者の増加により、合併症治療のために費やされる医療費も年々上昇してきている。こうした国内の現状を考えると、合併症の発症・進展予防のための糖尿病の適切な管理方法を確立することは必須である。

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ており、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) をはじめとするこれまでの大規模臨床試験の結果から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた。大血管合併症に関しては、2005年に血糖降下薬の一種のチアゾリジン誘導体(TZD)を用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)にて、TZD投与により大血管合併症を抑制できることが示された。また小規模な試験ではあるが Steno-2 Studyにて、血糖値・血圧・脂質の複合的な強化療法の糖尿病の大血管合併症を抑制することが示唆されている。さらに2008年になり、厳格血糖コントロールにより大血管合併症が抑制できるかどうかを検討する ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)等の試験結果が発表されたが、いずれも血糖コントロールによる大血管合併症の効果について有意な結果を出すことはできなかった。

我が国でも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。このような背景から、本試験は2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって血糖値・血圧・脂質を強力に管理する強化療法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証することを目標としている。

評価項目に関しては、研究当初より主要評価項目を「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、副次評価項目を「腎症の発症または増悪」、「大血管合併症の発症」および「網膜症の発症または増悪」と設定して研究を進めてきた。しかし登録開始後約3年半目の一斉調査にて、主要評価項目に相当するイベント発症が少なく、強化療法群と従来治療群の主要評価項目イベント発症の差を30%検出することが困難であることが分かってきた。

そこで2010年3月、研究の趣旨を変えずにイベント数を確保できるような新しい主要評価項目を中央倫理委員会に提案し、許可後、変更に至った。なお、主要評価項目の変更に伴い、副次評価項目も変更となった。新しい主要評価項目は「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生」であり、新しい副次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれ

かの発生」、「腎症の発症または増悪」、「下肢血管イベント(下肢切断, 下肢血行再建術)の発生」および「網膜症の発症または増悪」である。

B. 研究方法

本試験はHbA1cが6.5%以上の2型糖尿病患者を対象として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。症例の選択基準は、2型糖尿病(HbA1c \geq 6.5%)に加えて、高血圧(降圧薬服用中の場合:血圧 \geq 130/80 mmHg、降圧薬服用なしの場合:血圧 \geq 140/90 mmHg)、脂質代謝異常(LDL-C \geq 120 mg/dl、またはトリグリセリド(TG) \geq 150 mg/dl、または HDL-C $<$ 40 mg/dl)のいずれかまたは双方をもち、かつ除外基準に該当しない症例としている。従来治療群の各パラメータの目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値とした。一方強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、血糖値(HbA1c $<$ 5.8%)、血圧 $<$ 120/75 mmHg、脂質(LDL-C $<$ 80 mg/dl、TG $<$ 120 mg/dl)という目標値を設定した。これらの目標値を達成するために作成されたプロトコールに沿って、生活習慣への介入、および血糖値・血圧・脂質に対する段階的な薬物療法を行っている。生活習慣への介入に関しては、目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量等を細かく設定しているため、達成援助のための自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。またDPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を置いている。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない症例には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては、ステップ1ではBMI (body mass index) に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にTZDを、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し、目標に達しない場合にはステップ2としてTZDとインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には、ステップ3としてインスリン療法を開始している。血圧に関しては、ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)あるいはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を最大用量まで投与し、目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬(CCB)を追加し、さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する。脂質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂、エゼチミブのいずれかまたは双方を適宜追加する。これらのきめ細かなステップアップ治療により、現時点では重篤な有害事象をほとんど起こさずに各パラメータで良好なコントロールが得られている。

また本研究では、上記のような厳格な糖尿病治療が患者のQOLに与える影響を調査することで、患者にとって真に良い治療方法を探っていく予定である。

J-DOIT3は前記のようにあらかじめ目標やプロトコールの概略が決まっているアウトカムスタディである。厚生労働科学特別研究(戦略的アウトカム研究策定に関する研究:黒川清班長)によって、2005~2010年度までの研究として立案されたが、研究リーダーの公募など

の遅れもあり、2006年度より実質的にはスタートとなり、2009年3月までを症例登録期間、2013年3月までを追跡期間としており、2009年3月末の時点で、2,538名をエントリーし、これらの患者を追跡することとした。今のところ、強化療法群、従来治療群のいずれに割り当てられた場合でも血糖値・血圧・脂質のコントロールは改善しており、とくに強化療法群でのコントロール状況は非常に良好で、コントロールの目標値に近づきつつある。また生活習慣の改善が順調であるため、強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作はほとんどみられていない。これは患者が日々の食事・運動療法を記録しながら実践し、また自己血糖測定による自己管理をしつつ積極的に治療に取り組み続けていることが何よりも大きい。また、参加施設の医師やコメディカルのチーム医療としての患者指導も大いに貢献していると思われる。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）」及びこれに関連する通知（平成16年12月28日医政発第1228001号）に従って実施する。本試験に関係するすべての研究者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。また中央倫理委員会、施設倫理審査委員会が設置されており、被験者本人からの文書による同意取得を行っている。

C. 健康危険情報

2008年2月6日、ACCORD試験における血糖強化療法群の死亡率が従来療法群よりも多いことが明らかとなり、血糖強化療法の中止が発表された。本研究ではこの発表を受け、2月8日に新規登録及び強化療法の血糖治療ステップアップを中断し、本試験での心血管イベントや総死亡と強化療法との関連等についての検討を含め、試験継続の可否についての審査を試験評価委員会に依頼した。その結果、試験評価委員会より試験継続の勧告が出され、2月15日に新規登録および強化療法のステップアップを再開した。その後2008年6月米国糖尿病学会にてACCORD、ADVANCE、VADTなどの大規模臨床試験の結果が発表され、短期的な血糖値にもとづく急速な血糖降下療法は重篤な低血糖や体重増加・高インスリン血症を引き起こし、ことに2次予防症例において交感神経の緊張や動脈硬化の促進による死亡を増加させる可能性があることが示唆された。本研究における血糖降下方法は、生活習慣改善を重視し、高インスリン血症や低血糖を起こさないようなプロトコルであり、ACCORD試験の方法とは全く異なっているが、2008年8月31日の全体ミーティングにて改めて全参加施設に治療法の確認をお願いした。確認事項は具体的には、(1)重篤な低血糖を（ことに2次予防例において）起こさないような治療を行う (2)1次予防例においても動脈硬化の評価を積極的に進め、進行例においては2次予防例同様低血糖にこれまで以上に留意する (3)肥満抑制のために生活習慣改善指導を一層重視する、である。

なお、2010年3月までに発生した重篤な有害事象は従来治療群256件、強化療法群241件である。このなかで試験治療と因果関係があるとされた有害事象は、従来治療群46件(3.6%)、

強化療法群 46 件(3.6%)で、特に群間で有意に差があるものや、本試験に特徴的と思われるものは無かった。意識障害を伴ったり入院が必要となるような「重篤な低血糖」は強化療法群、従来治療群ともに 1 例のみであった。

D. 研究発表

1. 総説

- 1) Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nature Medicine*, 12 : 73-74,2006.
- 2) 植木浩二郎, 岡崎由希子, 門脇孝: 日本から発信する血管病の EBM J-DOIT3. *Vascular Medicine*2(4) : 359-364,2006.
- 3) 植木浩二郎, 門脇孝: J-DOIT3 の脂質評価に non HDL-C を用いる理由 (Q&A). *日本医事新報* 4309:86-87,2006.
- 4) 門脇孝: 各科臨床のトピックス 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT3) . *日本医師会雑誌* 135(10):2218-2220,2007.
- 5) 門脇孝: 一般臨床家が知っていると思える糖尿病トピックス J-DOIT1,2,3. *診断と治療* 95:417-422,2007.
- 6) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3. *糖尿病学* 2007 : 142-148, 2007.
- 7) 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.
- 8) 門脇孝: 糖尿病治療のエビデンスを日本の臨床に活かす J-DOIT3 糖尿病予防のための戦略研究. *実験治療* 685 : 50-54,2007.
- 9) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 糖尿病の新しい治療戦略 合併症の治療戦略 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT3. *最新医学* 62(4):910-915,2007.
- 10) 清野裕, 葛谷英嗣, 小林正, 門脇孝: J-DOIT3 の展望 (座談会) . *Diabetes Journal* 35(1):39-40,2007.
- 11) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: 糖尿病予防のための戦略研究課題 3 (J-DOIT3) とは何か その意義と展望. *プラクティス* 24(4):425-430,2007.
- 12) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: インスリン抵抗性と大血管障害をめぐる最新の話. *日本病院薬剤師会雑誌* 43(8):1073,2007.
- 13) 岡崎由希子, 植木浩二郎: J-DOIT-3. *医学の歩み* 220(13):1270-1274,2007.
- 14) 門脇孝, 植木浩二郎, 野田光彦: 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* 42:198-204,2008.
- 15) 門脇孝, 植木浩二郎: 血糖値の正常化を目指す治療戦略 合併症の抑制を目指して J-DOIT3. *糖尿病* 51(Suppl.1):S-58,2008.

- 16) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: わが国における最近の糖尿病メグスタディ 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. *Diabetes Frontier*19(5):647-651,2008.
- 17) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: J-DOIT3. *内分泌・糖尿病科* 26(5):502-506,2008.
- 18) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: 糖尿病と血管病変 エビデンスに基づいた診療ガイドライン. *カレントセラピー*26(7):635,2008.
- 19) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: 糖尿病の予防戦略 J-DOIT3 の概略と現状 糖尿病合併症予防のために. *Mebio*25(6):110-116,2008.
- 20) 岡畑純江: J-DOIT3. *レジデント*1(4):91,2008.
- 21) 笹子敬洋, 門脇孝: 糖尿病の厳格なコントロールを求めて. *Nephrology Frontier* 8 (1) : 26-30, 2009.3.
- 22) 門脇孝: 糖尿病の強化治療をめぐる. *Medical Practice* 26(4):684-686, 2009.4.
- 23) 植木浩二郎: 糖尿病の治療に関する最近の知見 血糖コントロールにより大血管症は抑えられるかどうか ADVANCE、ACCORD、VADT 研究 糖尿病内科の視点から. *分子糖尿病学の進歩: 基礎から臨床まで*(1344-0861)2009:100-105, 2009.4.
- 24) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝: 糖尿病セミナー 厳格な血糖管理の新しい視点 - ACCORD 試験・ADVANCE 試験を中心に -. *Medical Practice* 26(4) : 599-604, 2009.4.
- 25) 植木浩二郎, Dr.M.Angelyn Bethel,Dr.Peter Gaede,門脇孝(司会): 2 型糖尿病治療における最近の大規模臨床試験-座談会-. *International Review of Diabetes* 1(1):9-26,2009.4.
- 26) 植木浩二郎: 糖尿病と合併症 臨床と研究の進歩 血糖の厳格なコントロール 大規模臨床試験からのメッセージ. *月刊糖尿病* 1 (1) : 112-116, 2009.6.
- 27) 植木浩二郎, 稲垣暢也, 羽田勝計, 門脇孝(司会): 糖尿病と合併症 糖尿病の成因と治療, 合併症をめぐる話題-座談会-. *月刊糖尿病* 1 (1) : 18-33, 2009. 6.
- 28) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝: 特集 大規模臨床研究から糖尿病治療のあり方を考える J-DOIT3. *ホルモンと臨床* 57 (6) : 65-69, 2009.6.
- 29) 笹子敬洋, 門脇孝: J-DOIT3 について. *International Review of Diabetes* 1 : 42-46, 2009.7.
- 30) 植木浩二郎: 日本人 2 型糖尿病患者における血糖はどこまで下げるべきか(ACCORD study を受けて) それでも厳格なコントロールを目指すべき 診療 controversy medical decision making のために . *内科* (0022-1061) 104 (1) :136-141, 2009.7.
- 31) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝: UKPDS, Steno-2 試験から明瞭に示されたメタボリックメモリーからのメッセージ -糖尿病の罹患機関の短いうちに厳格な血糖コントロールを目指すことの重要性-. *BIO Clinica* 24,964-968,2009.10.
- 32) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝: 2 型糖尿病治療のエビデンス. *治療学* 44, 20-25, 2010.1.
- 33) 植木浩二郎: 大規模臨床研究からみる糖尿病の血糖管理の課題 - ACCORD/ADVANCE/VADT/J-DOIT3 などの大規模研究から - 特集 わが国の糖尿病治療においてインクレチン製剤をどのように使うか. *Progress in Medicine* (0287-3648)30(2):314-319, 2010.2.