

方での取り組みが、日本の糖尿病医療にとって、今までにない新しい進歩を遂げることを期待したい。

● 文 献 ●

- 1) M Kobayashi et al : The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan—a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitu (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Pract* **73** : 198-204 2006
- 2) Diabetes Prevention Program Research Group Reduction in the incidence of type 2 diabetes wit lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Me* **346** : 393-403, 2002
- 3) 小坂樹徳：糖尿病の発症と予防—そのあゆみと展望—, 文光堂, 東京, 2005

▶ 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)

概念

「戦略研究」は、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関連して、国民の健康を守る政策上のエビデンスを生み出すため、新しいタイプの厚生労働科学研究として創設された大型の臨床介入研究である。政策的に重要な研究課題について、研究の成果目標および研究方法の骨子を事前に定め、確実に成果目標を得るために大型の資金配分と長期の研究期間が与えられている。

糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)は、戦略研究の初年度である平成17年度に開始する研究課題に選定された。2型糖尿病の発症の予防、受診中断率の減少、合併症進展の抑制という三つの研究課題が設定されており、全国への均霑化を踏まえた介入方法の効果を検証するため、平成21年度までの5年間にわたって実施される予定である。

本稿では、現在研究が進行中である糖尿病予防のための戦略研究の概要を述べる。

本論

戦略研究

主として欧米を中心に実施されてきた大規模臨床研究によって、経験的に妥当と考えられてきた治療法や、生理学的メカニズムから効果が推測される治療法の臨床的有効性が覆される事例が少なからず報告され、根拠に基づいた医療(EBM)の必要性が叫ばれるようになって久しい。一方、わが国では良質な臨床研究が十分に行われず、日本人についてのエビデンスが見当たらない疾患領域も広い。

このような状況のなかで、わが国を支える国民の健康維持・増進に役立つ日本発のエビデンスを生み出すための厚生労働科学研究のあり方が「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」で検討され、従来の厚生労働科学研究とは一線を画する戦略研究の創設が提言された。これは、研究の目的や研究計画の骨子をあらかじめ策定・提示したうえで研究者を公募する、米国 National Institute of Health (NIH)の成果契約型アウトカム研究をモデルとしてい

る。そして、戦略研究の遂行に必要な運営体制や研究インフラのあり方については、平成16年度「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班により検討された。戦略研究の主な特徴を表1に示す。

戦略研究の標的は、国民の健康の維持・増進を図るうえで、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害である。そして、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。従来の厚生労働科学研究では、研究の成果(アウトカム)や研究計画を研究者に一任してきた。しかし、戦略研究では研究計画の骨子と介入効果の成果目標をあらかじめ設定し、これを達成することを研究者に求めている点で、従来の厚生労働科学研究とは一線を画している。また、成果目標を確実に達成するため、従来よりも大型の研究資金と長期の研究期間が設定される。その他、若手研究者の育成や研究インフラの整備を行うことも要請されている。なお、政策に有用なエビデンスの提供を目的としているため、戦略研究で効果を検証する介入方法は、全国での均霑化が可能であることが求められている。

戦略研究は、平成17年度に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という二つの研究課題で開始された。毎年2課題程度の研究が予定されており、平成18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スタートし、平成19年度は、腎臓病と感覚器の2課題が予定されている。

糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)

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($HbA_{1c} \geq 6.1\%$)」と「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人($5.6\% \leq HbA_{1c} < 6.0\%$)」はそれぞれ約740万人、約880万人と推計され、両者をあわせると実に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250万人も増加したことになる。また、糖尿病は神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、心血管疾患のリスクを高め、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、糖尿病は患者の絶対数が多いうえに現

表1 戦略研究の特徴

	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

(第23回厚生科学審議会科学技術部会資料より引用)

にも増加傾向にあり、患者個人のみならず社会的にも影響が大きく、政策的に重要な疾患であるため、戦略研究の初年度の研究課題として選定された。研究の名称は糖尿病予防のための戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial: J-DOIT) で、平成17～21年度まで5年間にわたって実施され、初年度の研究費は約8億円、2年度目以後も毎年約7億5千万円の研究費が予定されている。

研究の実施体制は、平成16年度「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班で策定された枠組みに沿って整えられた(図1)。所管課の厚生労働省の下に、研究実施団体として選定された財団法人国際協力医学研究振興財団が位置し、五つの委員会を運営しながら研究を推進する。糖尿病予防のための戦略研究には三つの研究課題が設定されており(表2)、それぞれの研究課題を実際に研究する研究者(戦略研究では研究リーダーと称する)は公募によって決定された。研究に協力する施設等(戦略研究では研究班員と称する)は、研究実施団体が組織した委員会では評価・選定を行う体制である。戦略研究は厚生労働科学研究費補助金の枠組みのなかで実施されるが、この枠組みのなかでみると、研究実施団体は主任研究者、研究リーダーは分担研究者、研究班員は研究協力者に相当する。

糖尿病予防のための戦略研究の三つの研究課題は、設定された成果目標(アウトカム)を平成21年度までに達成するべく、各課題の研究リーダーが遂行する。

J-DOIT1

2型糖尿病の1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、「糖尿病予防支援」が糖尿病の発症率を低下させる

効果を検証する。

平成14年の糖尿病実態調査によると、糖尿病予備軍に相当する人は全国で880万人と推計されている。これらの人が糖尿病を発症する率は、諸家の報告から年間2～10%程度とされており、全国では18万～90万人程度の人が毎年糖尿病を発症することになる。したがって、いわゆる糖尿病予備軍を対象として、糖尿病発症予防に有効な介入方法を検討することは政策的に重要である。

J-DOIT1の研究デザインは、クラスターランダム化比較試験である。糖尿病の予防支援は生活習慣に関するものが中心であるため、介入群の被験者と被介入群の被験者が接触することによって容易にコンタミネーションが起こりうる。そのため、健診受診者を一定の生活圏を共有するクラスターにあらかじめ構成しておき、クラスターを単位としてランダムに割り付けるデザインとしている。

介入方法については、フィンランドの糖尿病予防研究(DPS)¹や米国の糖尿病予防プログラム(DPP)²など、対面型を含む濃厚介入によって糖尿病発症率を低下させることには一定のエビデンスがある。しかし、対面型の濃厚介入では介入できる対象者数に制限があり、また、就業中の人が入介入を受けることには困難が伴うため、全国への均霑化を想定することが難しい。そのため、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、非対面型の介入方法の検討が必要である。

非対面型の介入は、これまでに運動時間の増加や減量効果の報告があるが、糖尿病発症予防を目的とした研究は世界的にも例がない。そこで、糖尿病発症のハイリスク群を対象に、非対面型指導による生活習慣介入が、対照群に比べて糖尿病の発症をどの程度予防

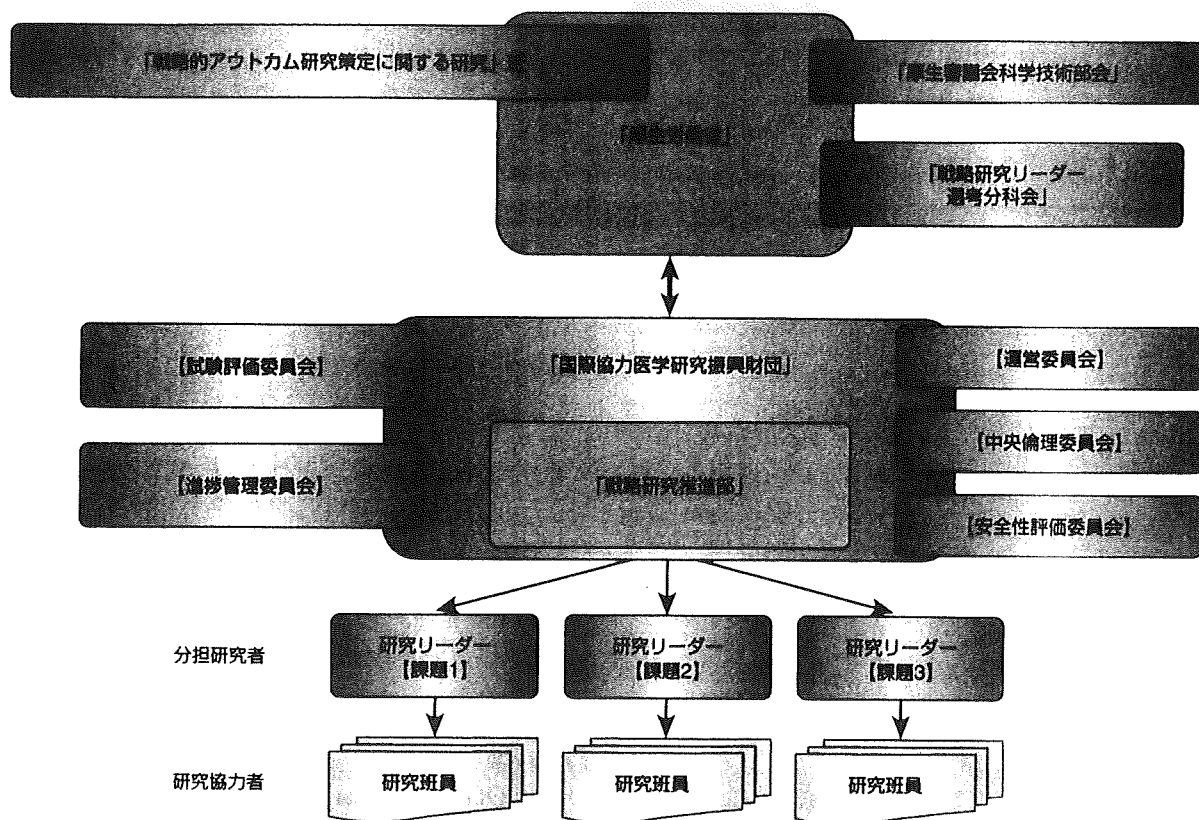


図1 糖尿病予防のための戦略研究の組織図

表2 糖尿病予防のための戦略研究の各研究課題の概要

研究課題	J-DOIT1	J-DOIT2	J-DOIT3
研究リーダー	国立病院機構京都医療センター院長 葛谷 英嗣	富山大学附属病院院長 小林 正	東京大学大学院医学系研究科教授 門脇 孝
アウトカム	糖尿病ハイリスク群からの糖尿病の発症を半減させる	糖尿病患者の治療中断率を半減させる	糖尿病合併症の進展を30%抑制する
研究方法	地域・職域健診の要指導者で20~65歳の境界型約3,500人。 全国で約40クラスターを編成し、予防支援を行う支援群と、情報提供を行う自立群(対照群)にクラスター単位でランダムに割り付け。 非対面による生活習慣(食事・身体活動中心)介入プロトコルを定めて実施。 医学的検査は原則として健康診断受診時に実施。	都市部(人口20万程度以上)に在住し、かかりつけ医で治療する20~65歳の2型糖尿病患者。 糖尿病診療達成目標を地区医師会全体で共有し、目標達成のための支援を行う「診療支援群」と「通常診療群(対照群)」に割り付け。 数地区でパイロット研究を行い、本試験の手法および実施可能性等について検討する(約1,600人)。 医学的検査・治療の実施率は、原則として毎月調査。	高血圧または脂質代謝異常のある45~69歳の2型糖尿病患者約3,000人。 強化療法群、通常治療群に無作為割り付け。生活習慣(減量、食事、運動、禁煙)、血圧、脂質、血糖への介入方法を定めて実施。 医学的検査は登録時、定期的来院時、1年ごと。

遅延できるかについての検討を試みることとなった。
J-DOIT1は平成19年3月より被験者登録が開始される予定である。

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。現在は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」が進行しており、平成18年9月~平成19年12月まで実施されることとなっている。

平成14年の糖尿病実態調査によると、全国での糖

表3 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 \leq 22(運動, 食事) 禁煙, 節酒	BMI \leq 24
血糖値	HbA _{1c} <5.8	HbA _{1c} <6.5
血圧	<120/75	<130/80
脂質	LDL<80, TG<120, HDL \geq 40	LDL<120, TG<150

糖尿病患者数は約740万人と推計されるが、そのうち医療機関で治療を受けているのは約半数の370万人しかおらず、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。一方、全国の糖尿病専門医数は約3,300人であり、多くの糖尿病患者は一般のかかりつけ医で治療を受けている。したがって、かかりつけ医における糖尿病患者の受診中断を減らし、また、かかりつけ医による糖尿病診療機能を強化・支援することは、医療政策上の優先度が高く、J-DOIT2はこのような観点から実施される。

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4地区の医師会を対象にパイロット研究を実施し、さらに大規模な研究の実行可能性と、必要なサンプルサイズの推定を行うこととなっている。パイロット研究では、東京都足立地区、大阪府和泉地区、千葉県君津木更津地区、富山県砺波地区の医師会の協力を得て、地区単位で介入群と対照群の2群に割り付け、介入群では、ITシステムによる糖尿病診療支援をかかりつけ医に対して実施し、受診勧奨と非対面型の療養指導を患者に対して実施している。このパイロット研究の結果を踏まえて、大規模試験の研究計画が策定される予定である。

J-DOIT3

2型糖尿病の3次予防を担当するのが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。

UKPDS³をはじめとする海外の研究では、血糖値の管理を厳格にすることで、細小血管合併症の発症が抑制されることが確認されてきた。さらに、Steno-2 Study⁴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細小血管合併症や大血管合併症を

抑制することが示された。ただ、これらのスタディではHbA_{1c}を十分に低くコントロールできた症例は多くなかった。また、わが国では、熊本スタディ⁵においてインスリン頻回注射による厳格な血糖コントロールが細小血管合併症を抑制することが示されている。

J-DOIT3では、血糖値、血圧、脂質等を非常に強力かつ複合的に管理する強化療法群と通常の水準に管理する従来治療群にランダムに割り付け、強力な複合的治療が通常治療よりも大血管合併症の発症を抑制するかどうかを主要評価項目とした。強化療法群の治療目標域は、HbA_{1c}で5.8%未満などきわめて厳しい(表3)。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」(日本糖尿病学会編、2004年)による治療評価は、HbA_{1c}5.8%未満を「優」、5.8~6.4%を「良」としている。J-DOIT3は、「良」で満足することなく「優」を目指す意義があるのかを検証していることになる。また、糖尿病腎症によって人工透析の導入に至る患者は2005年で年間約14,000件となっており、医学的にも社会的にも大きな関心事である。そのため、糖尿病腎症の発症および増悪を主要な副次評価項目に設定している。

J-DOIT3には全国71の医療機関が参加し、平成18年6月より被験者の登録が開始された。平成18年12月にはさらに14の医療機関が加わり、85の医療機関において研究が進行中である。

参考文献

- 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 UK Prospective Diabetes 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). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 352:837-853, 1998
- 4 Gaede P et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348:383-393, 2003
- 5 Shichiri M et al : Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 23(Suppl 2):B21-B29, 2000

2 型糖尿病発症予防のための介入試験

J-DOIT1

20

岡崎研太郎，葛谷英嗣

独立行政法人国立病院機構京都医療センター

はじめに— 2 型糖尿病患者の増加と 糖尿病予防のための戦略研究

平成 14 年に厚生労働省が実施した糖尿病実態調査によれば，HbA_{1c} 値から推計される「糖尿病が強く疑われる人」は約 740 万人で，さらに「糖尿病の可能性を否定できない人」を加えると約 1,620 万人に上るとされており，いずれの人数も平成 9 年の前回調査を上まわっていた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，早急な対策が必要とされている。また，糖尿病患者の増加によって，糖尿病およびその合併症の治療に必要な医療費の増大を引き起こされることから，医療経済の観点からも糖尿病対策が重要視されるようになってきている²⁾。

このため，平成 17 年度から「糖尿病予防のための戦略研究」(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial : J-DOIT)³⁾ が立ち上げられた。この戦略研究は 3 つの柱をもつ。すなわち，①ハイリスク者からの糖尿病発症予防を目的とした J-DOIT1，②かかりつけ医への支援を通じて糖尿病患者の治療中断を減らそうとする J-DOIT2，③集学的治療で糖尿病による合併症の発症，進展を予防しようという J-DOIT3 である。このうち，本稿では J-DOIT1 について解説する。

糖尿病の発症予防—世界と日本におけるこれまでの介入研究

糖尿病対策の第一歩は，一次予防，すなわち糖尿病の発症予防にある。糖尿病のハイリスク者を対象に，生活習慣の改善や薬物による介入を行うことで，糖尿病の発症を遅延あるいは抑制できることを示す研究結果がいくつか報告されている。

フィンランドでは 5 つのセンターが参加して Diabetes Prevention Study (DPS) という介入研究が行われた⁴⁾。対象は家族歴があり肥満している耐糖能異常者で，無作為に对照群と生活習慣介入群に分けられた。生活習慣介入群では，脂肪の摂取制限，食物繊維の積極的な摂取，運動の励行によって体重減少を図るように指導を受けた。4 年後の累積糖尿病発症率は，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% 抑えられた。

Diabetes Prevention Program (DPP) は，全米から 27 施設が参加した大規模臨床試験であり，生活習慣改善と薬物介入の効果が検討された⁵⁾。対象は BMI \geq 24 (アジア系では \geq 22) の耐糖能異常者で，白人，アフリカ系，ヒスパニック系，アジア系など様々な人種が含まれている。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 群に割り付けられた。

4年間の累積糖尿病発症率は対照群に比べ、生活習慣修正群、メトホルミン群のいずれにおいても低下した（それぞれ58%、31%の低下）。低脂肪の食事と運動習慣の獲得による減量を目指した生活習慣修正が、メトホルミンの内服に勝るという成績であった。

日本においても、糖尿病発症のハイリスク者に対する介入研究が実施されている^{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）と対照群（356人）に割り付け4年間の追跡調査が行われた⁶⁾。4年間の累積糖尿病発症率は対照群の9.3%に対して介入群では2.9%と有意に低率であった。

また、日本糖尿病予防プログラム（Japan Diabetes Prevention Program：JDPP）では、経口ブドウ糖負荷試験を行いIGTと判定された者を無作為に介入群と対照群の2つに割り付け、6年間にわたって追跡している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、おも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カ月毎の個別指導または電話、を実施した。対照群では集団指導を1回実施するとともに、検査結果に簡単なコメントをつけて郵送した。現時点では中間解析が終了したところであるが、介入群では糖尿病の累積発症率がほぼ半減したという結果が得られている。

これからの糖尿病予防対策 —より多く、より広く、より安く

このように、対面式の濃厚な介入を行うことによって糖尿病発症率を低下させることには、ある程度のエビデンスが確立されつつある。しかし、同時にいくつかの問題点も明らかになってきた。

まず、対面式の介入では人的資源が限られる

ことから、対象者の数におのずと限界がある。また、日中仕事に従事しているいわゆる働き盛りの世代が参加することはなかなか困難である。さらに、このような対面式の生活習慣への介入は一般にコストが高い。先に述べたDPP研究では、生活習慣修正群でかかったコストは直接費用だけでも3年間で1人当たり約2,800米ドルと高額であり、より低コストの介入方法を開発することが期待されている⁸⁾。

このような問題点を解決する方法の一つに、電話、FAX、パソコン、郵送、携帯情報端末等の非対面式のツールを用いることがあげられる。足達らは、非対面式の介入で対象群と比較して有意な減量効果がみられたと報告している⁹⁾。しかし、非対面式による生活習慣介入が糖尿病発症を予防するという明確な知見はない。

J-DOIT1の概要

そこで、上述の先行研究を参考に、J-DOIT1は厚生労働省科学研究費による戦略的アウトカム研究の一環として計画された。本研究の目的は、生活習慣への介入を実施することにより糖尿病の前段階にある予備軍（ハイリスク者）から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病の発症率を低下させることである。その特徴は、生活習慣改善の重要性を説明した後に電話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る。すなわち、本研究は多数の参加者を対象とした非対面式支援によって生活習慣の改善がどの程度達成され、結果として糖尿病の発症をどの程度予防・遅延できるかを検討する多施設共同のランダム化比較試験である。以下、J-DOIT1のプロトコールについてその概略を述べる。

対象は20歳から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した（図 1）。この基準を満たす者は将来糖尿病へと移行する率が高いことが知られている。ただし、諸般の事情で随時血糖検査のみを実施している場合には、随時血糖値が 118mg/dL 以上 144mg/dL 未満の者も参加可能とした。この場合には、できるだけ空腹時血糖の再検査を勧めることになっている。

本研究のデザインは、糖尿病予防支援サービスを実施する群（以下、支援群）と実施しない群（以下、自立群）の 2 群を比較するクラスター・ランダム化比較試験である。健康診断を実施している企業健保組合、市町村などの参加団

体を一定規模のクラスターに分け、クラスターごとに支援群と自立群に無作為割り付けを行う。クラスター数は支援群、自立群合わせて 40 を目安とし、目標参加者数は約 3,500 名としている（図 2）。

支援サービスは、非対面式で提供される。健診結果や食事および運動に関する質問紙調査の結果に基づいて、各参加団体の医師や保健師らが糖尿病予防のための到達目標を設定し、予防支援センターに連絡する。到達目標の目安は、運動の習慣化、適正体重の維持、食物繊維の摂取、適正飲酒の 4 点とした（表 1）。予防支援センターは参加者個々と相談し、具体的な行動目標を決定する。行動目標決定のアルゴリズム

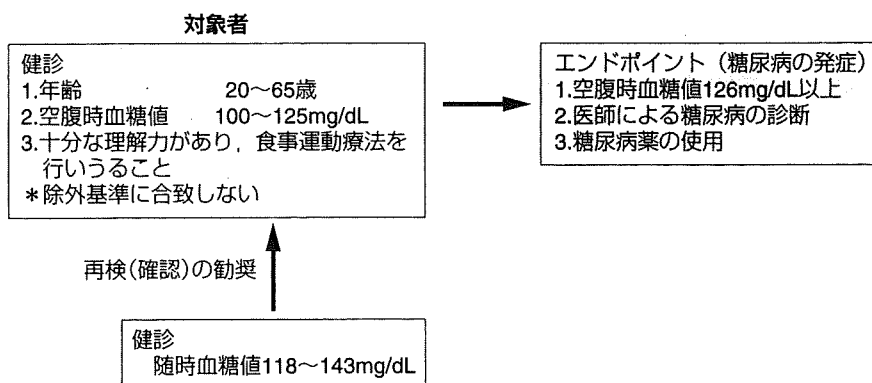


図 1 対象者と主要評価項目

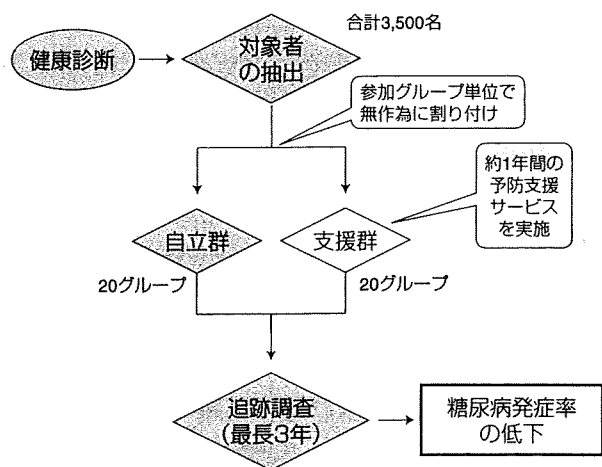


図 2 「2 型糖尿病発症予防の介入試験」の概要

表 1 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/m² 以上) は 5% の減量、
非肥満者 (BMI 23 ~ 24.9) は 3% の減量
- 3) 食物繊維の摂取
1 日 5 皿以上 (野菜 350g 以上)
- 4) 適正飲酒
日本酒換算 1 日 1 合以下

を別に示す(図3)。参加者全員に通信機能が付いた体重計と歩数計が与えられ、支援群では毎日測定し、結果を送信することになっている。支援群では予防支援センターから1年間にわたり電話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る。一方、自立群では、到達目標を設定した後は定期的なニュースレターの配布と毎年の健診を受診するよう勧奨を受ける程度で、電話等による予防支援サービスを受けることはない(表2)。

主要評価項目は主として空腹時血糖により判定した介入開始後3年間の累積糖尿病発症率とし、両群で比較する。副次評価項目は介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA_{1c}、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化等である。

2007年3月の時点で参加団体の一次募集が

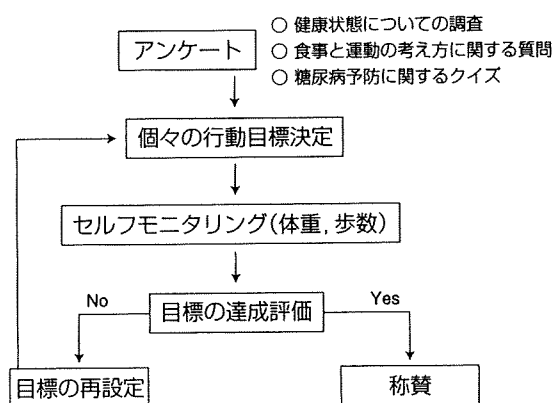


図3 行動目標決定のアルゴリズム

完了しており、今後は研究参加者の登録とともに二次募集が開始される予定である。

J-DOIT1 の課題

本研究にはいくつかの課題があるが、その一つは参加人数の確保である。一次募集に応募された各参加団体の抱える参加候補者のうち、果たしてどのくらいの人実際に参加希望を表明してくれるのかは未知数である。また、本研究では各団体が毎年実施する健診のデータを利用するため、採血のタイミング(空腹時採血か、随時採血か)を毎年一定にすることが難しい。このため主要評価項目は空腹時血糖値とするが、随時血糖値も副次評価項目に加えて検討することとなっている。さらに、本研究では3つの予防支援センターが予防支援サービスを提供することになっているが、各センターの提供する支援サービス内容の標準化も課題の一つとなるであろう。

おわりに

本研究が、わが国における糖尿病発症予防に関して、新たなエビデンスを加える結果となることを期待している。なお、この研究(J-DOIT1)に関心を持たれた方は、国際協力医学研究振興財団のウェブサイトをご参考にして頂きたい(<http://www.pimrc.or.jp/>)。

表2 支援サービスの内容

自立群

- 具体的な到達目標の設定
- 定期的にニュースレターを配布
- 体重計、歩数計を提供
- 希望者のみ結果をフィードバック(3カ月に1回)
- 健康診断の受診を勧奨

支援群

- 自立群の内容に加え、具体的な行動目標を設定し、食事、運動に関する支援を定期的に行う
- 体重や歩数測定およびその結果の送信を促す
- 結果を毎月フィードバックする

■文 献

1. 厚生労働省健康局：平成 14 年度糖尿病実態調査報告，2004。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>
2. 日高秀樹，他：糖尿病一次予防の対象者と医療費軽減の可能性－経年の成績と医療費からの推計－. 糖尿病 48 ; 841-847, 2005.
3. 財団法人国際協力医学研究振興財団 (JF-PIMRC).
<http://www.pimrc.or.jp>
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;1343-1350, 2001.
5. Knowler WC, et al: Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346;393-403, 2002.
6. Kosaka K, et al: Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res Clin Pract 67;152-162, 2005.
7. 葛谷英嗣・他：日本糖尿病予防研究会（Japan Diabetes Prevention Program）の経過報告. Diabetes Journal, 33;16-19, 2005.
8. Herman WH, et al: DPP Research Group: Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. Diabetes Care 26;36-47, 2003.
9. 足達淑子，他：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 カ月後の減量と生活習慣の変化. 肥満研究 10 ; 31-36, 2004.

糖尿病予防のための戦略研究

DOIT-2

21

小林 正

富山大学付属病院

はじめに

厚生労働省戦略研究の第2課題である「かかりつけ医を対象とした糖尿病患者の受診中断率の抑制に関する研究」は、かかりつけ医を対象とした大規模研究である。内容は患者介入により受診中断率抑制し中断率半減を目指した新しい研究である。ここにこの研究の概略と、その意義を概説する。

日本における糖尿病対策と戦略研究

厚生労働省の戦略研究として、課題2のこの研究は現在医療機関への受診率が50%であり¹⁾、これらの患者から合併症が発症するものと考えられ、受診中断率を半減することがこの研究の目標とするところである。さらに表1にあるように現在、日本糖尿病学会の糖尿病専門医は全国で3,500人しか存在せず、一般内科医、あるい

は他の専門医などかかりつけ医が約80%の糖尿病患者を診療している。さらに、糖尿病に要する医療費の増加率が他の疾患に比較して高く(図1)、特に糖尿病腎症の血液透析を要する患者には多くの費用を要する。合併症の抑制のための生活習慣の改善、血糖コントロール、治療の継続などが合併症抑制に重要であり、このための施策が必要である。政府は平成25年までに生活習慣病に要する治療費のうち2兆円の削減を計画し、このため種々の対策が考えられている。その中の一つの施策がこの戦略研究であり、患者治療における有効性を上げることが狙いである。厚生労働省が現在まで進めている「健康日本21」では、肥満の予防、運動では1日の歩数の増加など目的にそって、啓発に努めてきたが、表2に示すように目的よりもはるかに劣った実績値を示している²⁾。すなわち、国民の生活習慣の改善や行動変容は単なる呼びかけでは実現が困難なであることは明らかであり、患者の行動変容を促す他の方法を模索する必要がある。一方、糖尿病の治療の現場ではその治療の現実を示す一つとして、全国の専門医の治療のアウトカムを示すCoDiCのソフトによるデータの解析によるJDDM (Japan Diabetic Clinical Data Management Study Group)の結果は、平均のHbA_{1c}が7%であり、6.5%以下を示す患者は34%程度である³⁾。さらに表3に示すように血

表1 糖尿病診療のための資源—日米比較—

	米国	日本
糖尿病患者：	1,380万人	740万人
糖尿病予算：	15兆円(\$14million)	2兆円
CDE：	1万5千人	1万5千人
平均HbA _{1c} ：	7.8%	7.2%
診療目標達成度：	7%	13%
専門医：	4,000人?	3,300人

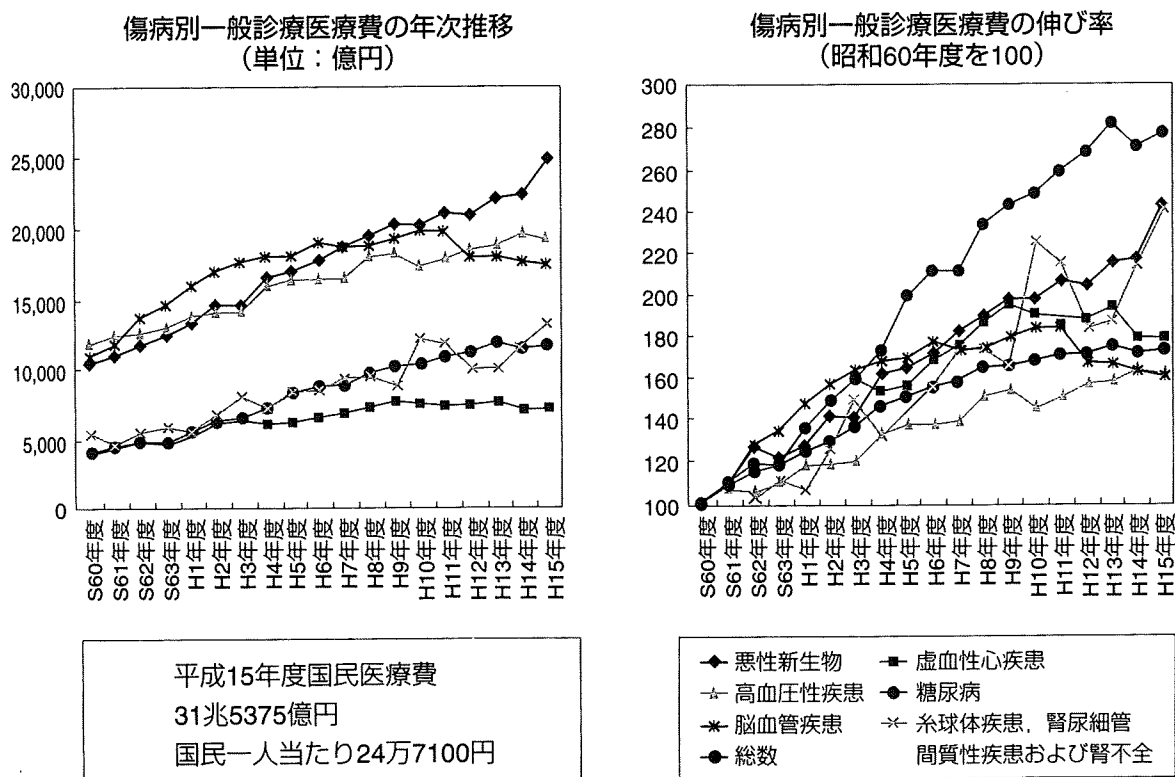


図1 生活習慣病医療費の状況—生活習慣病の医療費(坂巻による)—

表2 健康日本21の目標値と直近の実績値

目標	策定時の現状値	目標値	直近実績値
▼ 適正体重を維持している人の増加			
20歳代女性のやせすぎ	23.3%	15%以下	26.9%
20~60歳代男性肥満	24.3%	15%以下	29.4%
40~60歳代女性肥満	25.2%	20%以下	26.4%
▼ 朝食を欠食する人の減少			
男性(30歳代)	20.5%	15%以下	
▼ 日常生活における歩数の増加			
男性	8,202歩	9,200歩以上	7,676歩
女性	7,282歩	8,300歩以上	7,084歩
男性(70歳以上)	5,436歩	6,700歩以上	4,787歩
女性(70歳以上)	4,604歩	5,900歩以上	4,328歩
▼ 多量に飲酒する人の減少			
多量飲酒者の割合			
男性	4.1%	3.2%以下	7.1%
▼ 高脂血症の減少			
高脂血症者の割合			
男性	10.5%	5.2%以下	11.5%
同 女性	17.4%	8.7%以下	18.2%



表3 日米における血糖・血圧・脂質のコントロール比較

	NHANES III (1988~1994)	NHANES (1999~2000)	JDDM
A _{1c} が<7%に 到達した患者	44%	37%	50%
血圧が<130/80mmHgに 到達した患者	29%	36%	57%
コレステロールが ≤200mg/dLに達した患者	34%	48%	53%
A _{1c} <7%, BP<130/80, Chol. <200mg/dLを 全て満足した患者	5%	7%	13%

(文献3, 4を改変引用)

圧, コレステロールなどを含む成績では米国の結果よりも優れているが, 学会の目標レベルまではまだ程遠い現実がある⁴⁾. 2004年から厚生労働省と日本糖尿病学会の間で種々検討され, 糖尿病対策には医師会との協力で糖尿病対策推進会議を設立し, 糖尿病患者の80%を治療しているかかりつけ医が中心となって, 図2のような対策に取り組むことになった. すなわち, 1) かかりつけ医機能の充実と病院と診療所の連携の推進, 2) 受診勧奨と事後指導の充実, 3) 糖尿病治療成績の向上が掲げられ現在各都道府県で取り組まれている. またアウトカム指標を目的とした実効性のある研究組織を立ち上げ, 糖尿病対策の基礎となるデータを供給する研究を立ち上げるようになった. すなわち 1) 糖尿病患者の一次予防, 2) 受診中断抑制, 3) 大血管合併症抑制に対する戦略研究の必要性も論じられ, 実現した.

J - DOIT2 とは

糖尿病の半数の患者は治療中断をし, 実際糖尿病治療を受けずにいる. さらに, 治療を受けていても, 血糖コントロールなど治療が十分で

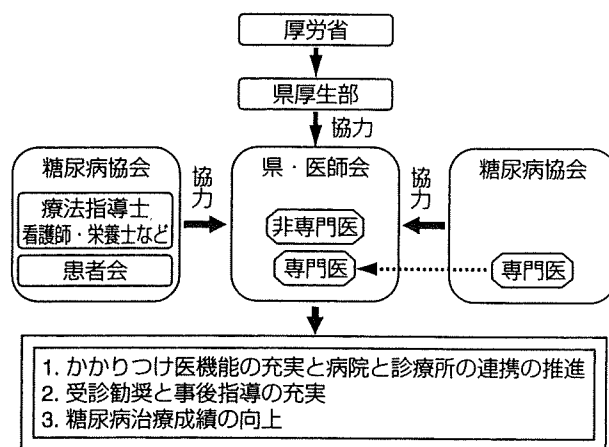


図2 地域における糖尿病対策, 各都道府県での糖尿病対策推進会議

なく合併症が発症してしまう. このような現実を改善するためには, 治療の継続の重要性や生活習慣の改善などの患者指導の充実や糖尿病治療ガイドラインに則った適切な治療が必要である. このような目的のため厚生労働省戦略研究「2型糖尿病患者の治療中断率改善のための介入試験」(DOIT2)が始められた. この研究では, かかりつけ医を対象とし, アウトカム(達成指標)として受診中断率の低下, 糖尿病診療目標の実施率・達成率, HbA_{1c}や血圧・脂質などの患者アウトカムを中心とし, これらの達成, すなわち介入による改善がみられるのか, あるいは

どのような医療システム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることを目標とする。実際、最近の受診中断のかかりつけ医での報告では、25%程度であり、その理由としては仕事が多忙で診療所に行く時間がないなどの理由が多く^{5,6)} 中年男性を中心としたこのような問題に対しどのように対処するか、大きな問題である。

この研究は人口20万人以上の地区での医師会単位で、糖尿病専門医や眼科医とかかりつけ医の連携が確立していること、またかかりつけ医は20名以上の2型糖尿病患者を登録できることが必要で、およそ30名のかかりつけ医による介入試験であり、また医師会内での糖尿病専門医や眼科専門医との地域連携などが機能していることも条件となり、医師会でのまとまりと研究に対する意欲が重要な鍵となる。去年9月から研究の実効性やサンプルサイズの妥当性の検証のためパイロット研究の患者登録が始められ、図3に示すように、2地区医師会が診療支援群、他の2地区医師会が通常診療群であり、すでに患者登録が9月1日から始まっている。公募したところ、9地区の医師会が手をあげ、その中から4地区の医師会が選ばれ、診療支援群の医師会として、東京都の足立区医師会と千葉

県君津・木更津医師会、通常診療（非介入）群として大阪府の和泉市医師会と富山県の礪波・南礪波・射水医師会にて現在研究を行っている。診療支援としての介入としては、1) 万歩計、体組成計を貸与し、介入・非介入群とも、webにて成績を2週間ごとに伝える。2) オペレーターが医師（かかりつけ医）の指示のもと、主として電話により、食事・運動などの指導を行い、患者の行動変容を促し、生活習慣の改善をもたらす。また、受診日のリマインドを行い、受診を促進し、中断を抑制する。3) 診療支援群ではカウンセラーによる指導の結果や、種々のかかりつけ医の診療行為の目標の達成度がかかりつけ医にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する（図4）。

パイロット研究では、診療達成目標は13項目設定し、その中には、「年に1回眼科に紹介受診すべきである」「糖尿病罹病歴5年以上で顕性蛋白尿が無い場合尿中微量アルブミンの測定を半年に1回行うべきである」などがある。このように診療目標の達成度のデータのフィードバックすることにより、診療行為の向上と合併症の発症抑制が期待できる。この診療達成項目に関しては、本試験ではさらに種々の現在までの研究報告のEBMに基づいた項目につき、

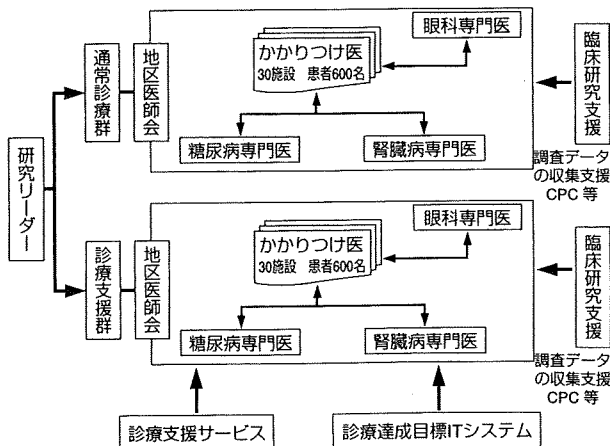


図3 DOIT2の研究組織の概要

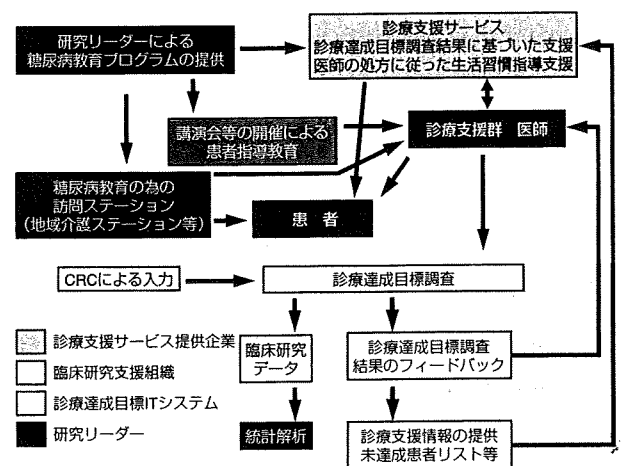


図4 DOIT2の診療支援群の診療支援サ臨床研究支援組織

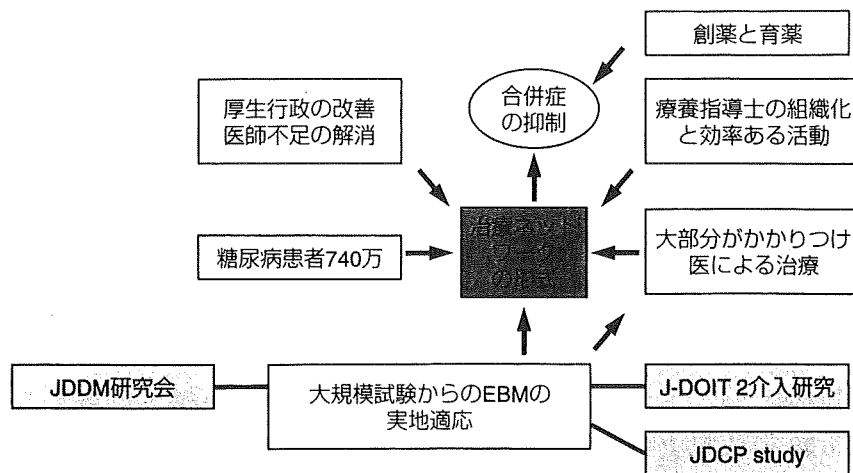


図5 日本における糖尿病治療の現状と対策

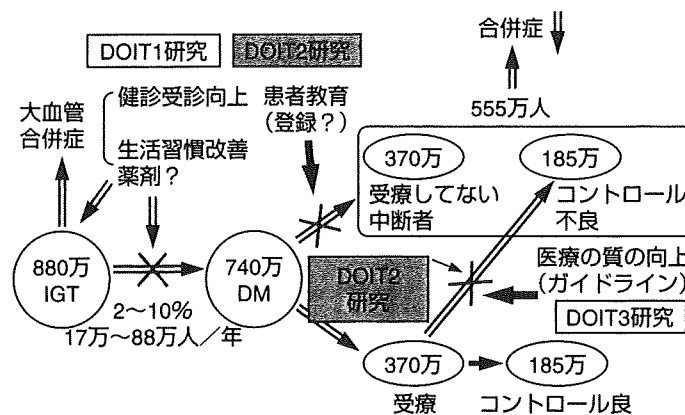


図6 糖尿病発症から合併症進展に対する対策と戦略研究(DOIT)の標的部位

かかりつけ医が糖尿病診療上最低必要な診療行為を糖尿病診療のエキスパートによる委員会決定されコンセンサスとして使用されることになっている。

J-DOIT2 から期待できる効果としては、1) 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教育のあり方への根拠を提示し、それに基づく対策がとれる。2) 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が期待できる。3) かかりつけ医の研究を通じての、医療の質の向上と、合併症の抑制が期待できる。4) 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。などがあげられる。さらには地域でのネットワーク形成は、療養指導士の組織化や有効利用やかかり

つけ医の医療の質の向上により、地域の患者の受診中断率の抑制や合併症の抑制を招き、地域医療の向上に貢献するものと考えられる(図5)。

一方、これまでの研究から、かかりつけ医になるべく負担をかけないように、実務の簡素化が必要であり、また現在の外来患者の平均年齢がJDDM研究会の場合64歳程度でありまた今回のパイロット研究の現場のかかりつけ医の意見などから、登録する患者の年齢を20～65歳の上限を65歳から70歳に上げる必要があるのかなど検討することが必要となった。

患者の行動変容を来たすような働きかけはこれまでの「健康日本21」の成績からも簡単に解決できるもので無く、受診中断抑制の働きかけの方策を含めこの研究の結果は重要であり、ま

た興味のあるところである。図 6 に DOIT2 研究のターゲットとなるところが、中断抑制と診療目標の達成にあり、これらの改善から合併症発症が抑制されることが期待される。この研究は 1 年のパイロット研究の種々の解析の後、研究内容など必要があれば修正し、さらに 30 地区の医師会による本研究をその後に行うことになっている。

■文 献

1. 厚生労働省，糖尿病実態調査報告平成 9 年度調査。
2. 厚生労働省，糖尿病実態調査報告平成 14 年度調査。
3. Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, et al; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan—a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Prac* 73;198-204, 2006.
4. Saydah SH et al: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291;335-342, 2004.
5. 中石滋雄，他：糖尿病治療中断者の実態調査。プラクティス 24 ; 162-166, 2007.
6. 川井絃一：糖尿病治療を中断させない工夫①。プラクティス 24 ; 185-189, 2007.

糖尿病予防のための戦略研究

J-DOIT3

22

門脇 孝¹，植木浩二郎¹，野田光彦²

1. 東京大学医学系研究科 糖尿病・代謝内科

2. 国立国際医療センター 内分泌代謝科・臨床検査部

はじめに

2型糖尿病患者数が増加の一途をたどるわが国では、国を挙げた糖尿病の予防・治療への取り組みが行なわれようとしている。

その一翼を担うのが、平成17年度よりスタートした戦略的な大規模臨床試験「Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)」^{1,2)}である。本研究は糖尿病治療の課題を検討するための3つの研究(J-DOIT1, J-DOIT2, J-DOIT3)からなるが、本稿では筆者が研究リーダーを務めるJ-DOIT3³⁾を中心に解説する。

わが国の糖尿病治療の実態とJ-DOITの実施(図1)

平成14年度の厚生労働省の実態調査によると、わが国の糖尿病患者数は740万人、予備群は880万人で、この50年で31.5倍に増加している。糖尿病腎症による透析導入は毎年14,000件を超えている。さらに、糖尿病患者1,000人・年当たりの心血管イベント(脳卒中・虚血性心疾患)数は16.7と欧米並みとなっている。このように、糖尿病とその合併症をめぐる事態はますます深刻化している。

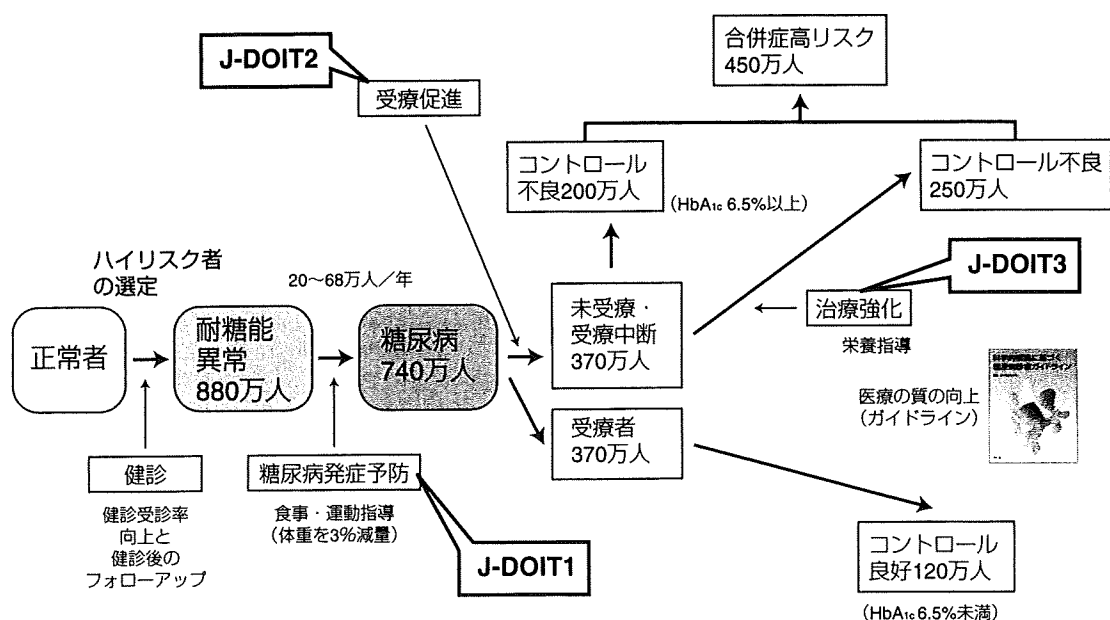


図1 わが国における糖尿病の動態と糖尿病戦略研究 J-DOIT の位置づけ

(J-DOIT: Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)

受診状況も決して芳しいとはいえない。糖尿病患者の半数以上が未受診あるいは治療を中断してしまうとされ、また受療者でも 2/3 以上が、日本糖尿病学会の定めた HbA_{1c} の基準 (6.5% 未満) を達成できていない、との報告もある。

糖尿病における一次予防、合併症の抑制については大規模臨床研究の結果に基づいた一定のエビデンスがあるが、これらの大部分は欧米発のエビデンスであり、わが国発のエビデンスはきわめて乏しい。

J-DOIT の実施は、糖尿病患者数の増加と治療の不徹底の現状及び対策のうえでのエビデンス不足といった状況をふまえて、糖尿病予防・治療の両面で新たなエビデンスを構築しようとするものである。

糖尿病治療のポイントをおさえた目標の設定

J-DOIT は、3 つの戦略研究で構成される (表 1)。第 1 に予備群から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病発症率を 50% 抑制すること (J-DOIT1)、第 2 に糖尿病の治療中断率を 50% 減らすこと (J-DOIT2)、第 3 に治療目標を確実に

表 1 わが国から発信されるエビデンスを
目指す糖尿病研究

J-DOIT (平成 17 年度～ 21 年度, 40 億円以上の研究費を投入)

J-DOIT1	国立京都医療センター 葛谷英嗣 アウトカム: 2 型糖尿病の発症を 50% 抑制する介入方法の研究
J-DOIT2	富山大学第一内科 小林 正 アウトカム: 2 型糖尿病患者の治療中断率を 50% 改善する介入方法の研究
J-DOIT3	東京大学糖尿病・代謝内科 門脇 孝 アウトカム: 2 型糖尿病の血管合併症を 30% 改善する介入方法の研究

達成し、糖尿病合併症の発症を 30% 抑制すること (J-DOIT3) である。

筆者がリーダーを務める J-DOIT3 では、上述の戦略目標を基盤に、診療実態に即したプロトコールとした (表 2)。対象は、HbA_{1c} 6.5% 以上であって、高血圧、脂質代謝異常のうちの少なくとも一つを合併する 40～69 歳の 2 型糖尿病患者で、これは日常診療における糖尿病合併症、特に心血管イベントのハイリスク群に該当する。一次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中とし、二次エンドポイントは糖尿病腎症、大血管合併症 [冠動脈バイパス術 (CABG)・経皮的冠動脈再建術 (PCI)・下肢切断]、糖尿病網膜症とした。

大規模臨床試験では通常、介入の対象とする心血管イベントの危険因子を一つに絞ることが多いが、実際の糖尿病治療では複数の危険因子をコントロールすることから、本研究では、血糖値、血圧、脂質の主要 3 項目に介入することとした。このように 3 項目に介入した糖尿病研究は、今のところ 2003 年に発表された Steno-2 study⁹⁾ 以外にはない。

従来治療群の治療目標は、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿ったものとした。強化療法群は、過去の国内外のエビデンスを参考に、より積極的な生活習慣への介入とより厳格な危険因子コントロールの到達目標を定めた。

強化療法群の治療目標を達成するための薬剤選択

治療目標を確実に達成するためには、薬物療法が不可欠である。そのため、薬剤の選択にあたっては一次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中について明確なエビデンスが出ていることを条件とした (図 2, 図 3)。

血糖値コントロール HbA_{1c} 5.8% 未満と高い目標を目指し、2005 年秋に発表された PROactive

表 2 厚生労働科学研究費補助金 戦略研究「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3

対 象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病 (45~69歳) HbA _{1c} ≥ 6.5% (n=3,000 初発予防70%, 再発予防30%)	
1次エンドポイント	死亡, 心筋梗塞または脳卒中(3年で30%の減少が目標)	
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪, CABG, PCIまたは下肢切断, 網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間1年, 追跡期間は登録終了後3年	
治療目標	強化療法群(n=1,500)	従来治療群(n=1,500)
血糖	HbA _{1c} < 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL (* LDL-C < 70mg/dL) *CHDの既往 (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120mg/dL (* LDL-C < 100mg/dL) *CHDの既往

Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

(PROspective pioglitAzon Clinical Trial In macro Vascular Events) study⁵⁾ で使われた pioglitazone [チアゾリジン誘導体 (TZD)] をベースとする。最近わが国の2型糖尿病では、心血管イベント発症のおもな危険要因が、肥満・内臓脂肪蓄積を原因とするインスリン抵抗性およびアディポネクチンの低下であることから、チアゾリジン誘導体の使用が望ましい。それをふまえ、BMI 25 以上はチアゾリジン誘導体 (ビグアナイド薬)、BMI 22 ~ 25 はチアゾリジン誘導体 (ビグアナイド薬)、ナテグリニドやSU薬などのインスリン分泌薬も可、BMI 22 未満はインスリン分泌薬あるいはチアゾリジン誘導体 (ビグアナイド薬) と、肥満度に応じて投与薬剤を区分した。さらに、目標達成までの期間を設け、期限までにクリアできなかった場合には、ステップ2：経口血糖降下薬併用、ステップ3：インスリン併用と、治療方法を強化することとした (図2)。

血圧コントロールは、3 ~ 6 カ月で目標値 120/75mmHg を目指し、ステップ1ではアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB), あるいは

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) を最大量まで使用する。これは、ARB あるいは ACEI の臓器保護効果を狙ったものである。また、ARB あるいは ACEI には糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善効果が期待されることも含めて、選択された。

糖尿病患者で高血圧を合併 (図3) した場合には、1剤だけでは 120/75mmHg を達成できないことが多い。そこで、ステップ2では長時間作用型 Ca 拮抗薬を併用することとし、さらに、ステップ3でその他の降圧薬を併用することとした。

脂質コントロールでは LDL-コレステロール 80mg/dL 未満を中心的な目標に、ステップ1でストロングスタチン (アトルバスタチン, ピタバスタチンあるいはロスバスタチン) の常用量を、ステップ2で最大量を投与するプロトコールとした。さらにステップ3では陰イオン交換樹脂を追加する。わが国ではすでにプラバスタチンによる比較的軽度のコレステロール低下により、心血管イベントを抑制するというエビデンス⁶⁾

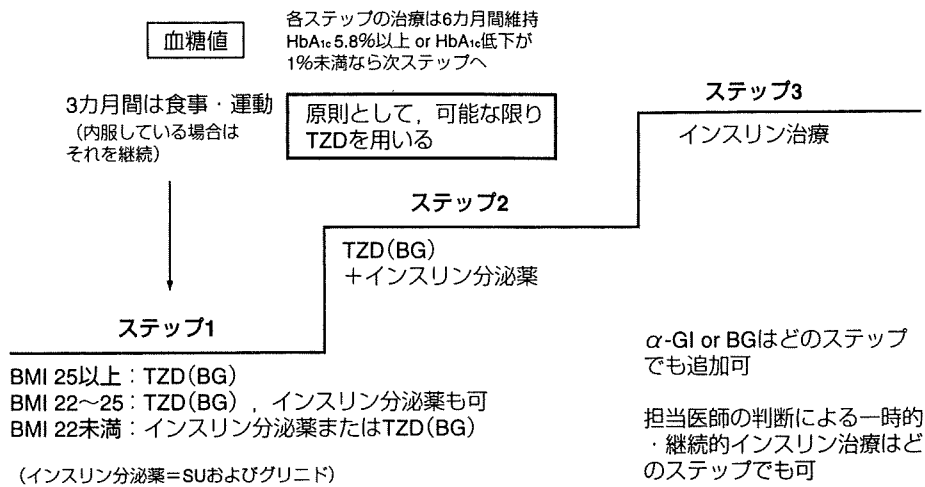


図 2 J-DOIT3 における強化療法群の治療概要—血糖値

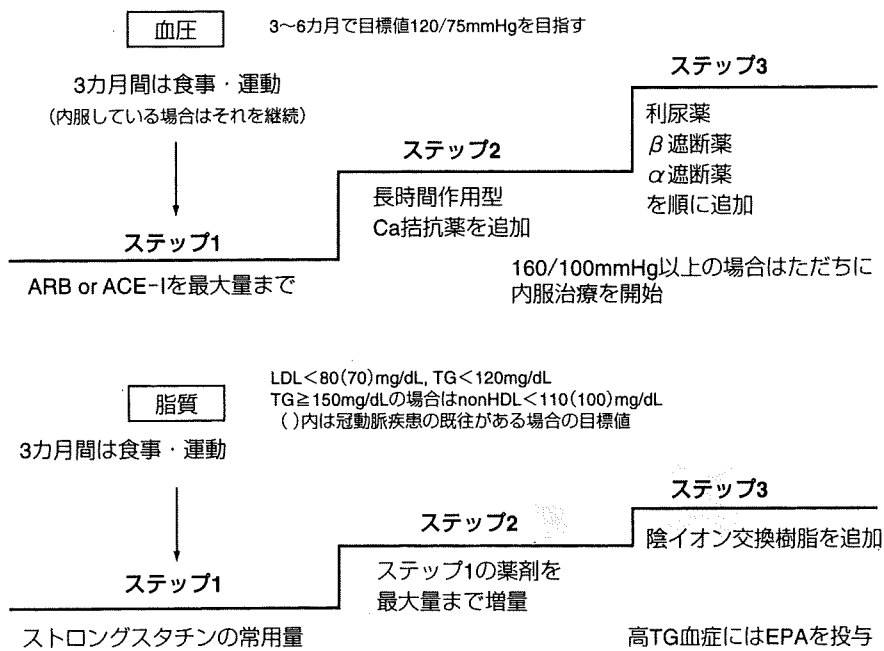


図 3 強化療法群の治療概要—血圧，脂質

が得られているが、CARDS (collaborative atorvastatin diabetes Study)⁷⁾ など欧米のエビデンスによれば、コレステロール (LDL-C) をさらに低下させると、心血管イベントはさらに抑制されるという成績が出されており、本研究では強力なコレステロール低下療法を行なう (図 3)。また、高TG血症には最近わが国の大規模臨床研究でエビデンスの得られている EPA を投与する⁸⁾。

生活習慣への介入を いかに成功させるか

糖尿病治療の基本は生活習慣の改善，すなわち食事療法と運動療法である。本研究でも生活習慣への介入を重視し，自己管理を促す手段として，患者全員に運動の強度や頻度，時間などの身体活動量を測定する加速度計と自動血圧計を貸与することとした (図 4，表 3)。

強化療法群には，日本の食事記録や身体活動