

記録に基づくオーダーメイドの生活習慣介入が行なわれる。さらに、強化療法群には血糖自己測定器も貸与して、日々の血糖検査結果のフィードバックを図った(表3)。生活習慣指導に際しては、専用のコアカリキュラムを用意した(図5)。専属のクリニカル・リサーチ・コーディネーター(CRC)が、仔細かつ具体的な指導を行うことで、さらなる啓発を促したいと考えている。

日本の大規模臨床試験システムの構築に向けて

J-DOIT3 は、これからの糖尿病治療のあるべき形を探る研究である。生活習慣、血糖値、血圧、脂質の改善に向け、従来の治療でよいのか、より厳しい目標を設定し、エビデンスを有する薬剤で治療を行うべきかを図る本研究の結果は、日常診療においても合併症の予防に有用な治療指針となるであろう。Steno-2 study は、全症例数が160という比較的小規模の研究であり、内容から見ても強化療法群でも平均でHbA_{1c}7.9%

不十分なものであった(表3)。J-DOIT3 が目指すエビデンスは国際的にも得られていない画期的なものである。

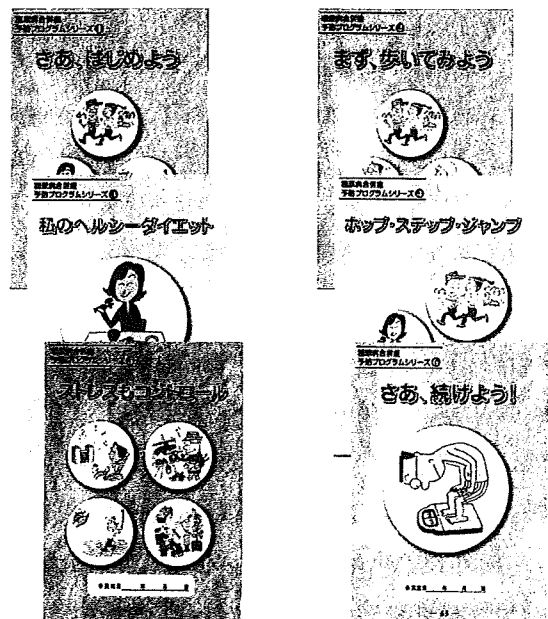
わが国には、こうした大規模かつクオリティーの高い臨床研究の成功例が極めて少ない。J-DOIT3 の実施に際しては、現在まで全国より85施設が参加し、症例登録が進行中である(図6, 図7)。糖尿病治療・予防の進歩に大きく寄与

表3 強化療法群の治療概要-自己管理

1. マニュアルに基づいた強力な栄養指導
—食事摂取記録
2. マニュアルに基づいた強力な運動療法指導
—身体活動記録
(加速度計によるエネルギー消費・歩数の記録)
3. 全治療期間における血糖自己測定の実施と治療へのフィードバック
4. 全治療期間における家庭血圧測定と治療へのフィードバック
5. 禁煙プログラムに基づいた強力な禁煙指導



図4 J-DOIT3 のポスター



1. さあ、はじめよう
2. まず、歩いてみよう
3. 私のヘルシーダイエット
4. ホップ・ステップ・ジャンプ
5. ストレスもコントロール
6. さあ、続けよう!

図5 J-DOIT3 のコアカリキュラム

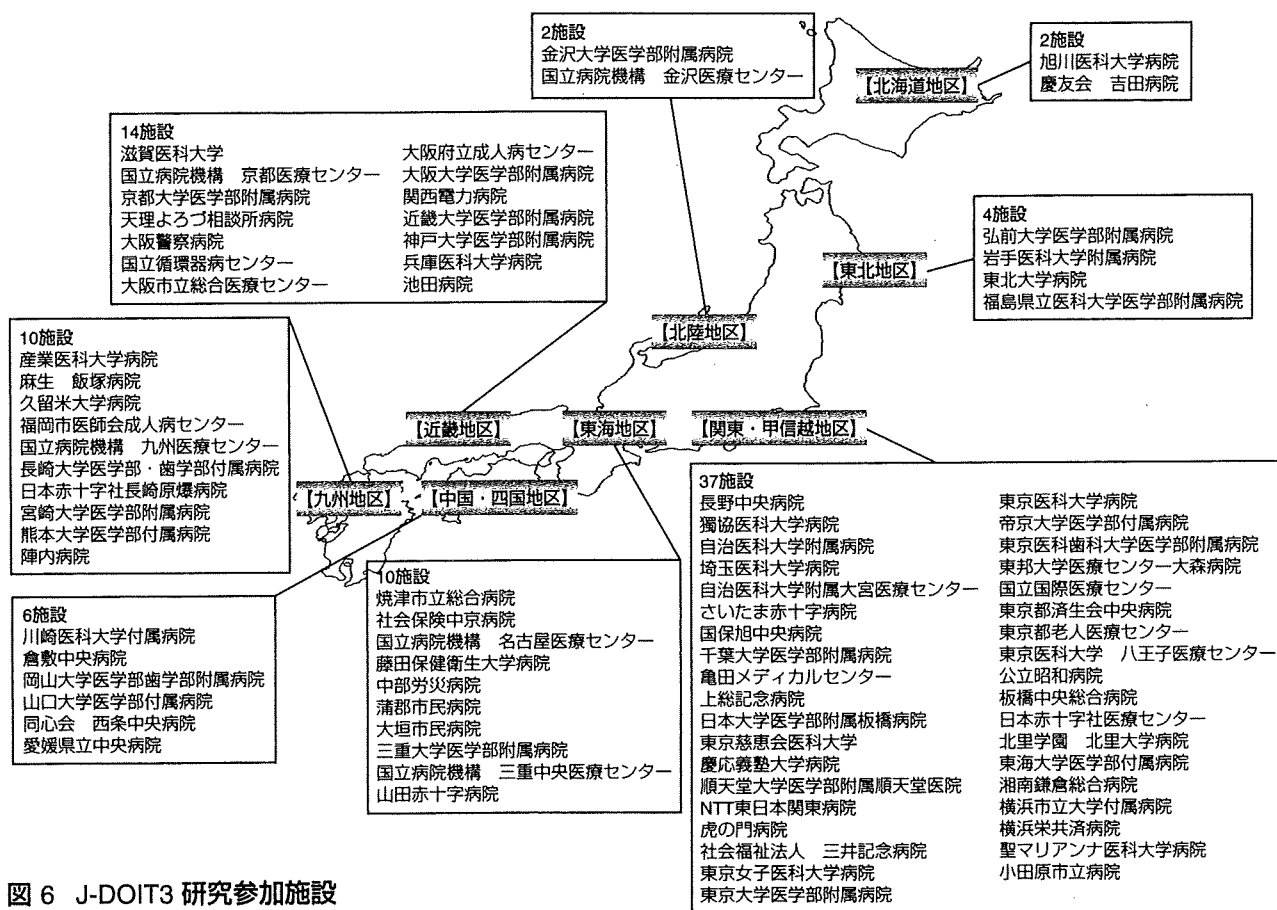


図 6 J-DOIT3 研究参加施設

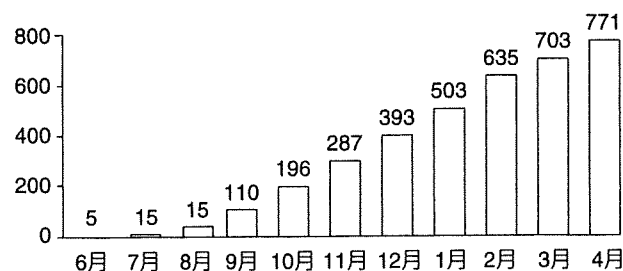


図 7 J-DOIT3 登録症例数の推移

58 施設：本登録 771 例（4月5日現在）

しうることはいうまでもないが、同時に、本研究がわが国の大規模臨床試験のモデルケースになり、臨床試験の基盤整備や人材養成が大きく進むことを期待したい（表 4）。

■文 献

1. 財団法人 国際協力医学研究振興財団 (JF-PIMRC)
<http://www.pimrc.or.jp/>
2. Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. Nature Medicine 12;73-74, 2006.

表 4 DOIT-3 の意義

1. 大血管症抑制に向けた糖尿病治療の最も重要なエビデンスを得る研究
2. 国内外の糖尿病治療のガイドライン確立に直結する研究
3. 生活習慣改善・自己管理支援の新しい試みとエビデンスを蓄積する研究
4. 研究者の新しい臨床研究実施体制の構築と人材養成につながる研究
5. 医療者・患者が一体となって成功させる社会に支持される研究

3. J-DOIT3

<http://www.jdoit3.jp/>

4. Gaede P et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 3;348-393, 2003.
5. Dormandy JA et al; PROactive investigators:

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.

6. Nakamura H et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368;1155-63, 2006.

7. Colhoun HM et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364;685-96, 2004,

8. Yokoyama M et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369;1090-1098, 2007.



J-DOIT 1, 2, 3

政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に対し国民の健康を守る政策上のエビデンスを生み出すため、「戦略研究」という大型の臨床介入研究が新しいタイプの厚生労働科学研究として2005（平成17）年度より創設された。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が事前に定められ、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。

糖尿病対策は、戦略研究の初年度である2005（平成17）年度に開始する研究課題に選定され、「糖尿病予防のための戦略研究（Japan Diabetes Outcome Intervention Trial；J-DOIT）」がスタートした。J-DOITでは、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3つのテーマが設定されている。それぞれのテーマに対してJ-DOIT1、J-DOIT2、J-DOIT3とよばれる3つの研究が実施され、全国への均露化を踏まえた介入方法の効果を検証するため、2009（平成21）年度までの5年間にわたって継続される予定である。

本稿では、現在研究が進行中であるJ-DOITについて概説する。

1 戦略研究について

主に大規模臨床研究は、欧米を中心に実施されてきた。日本国内ではこれまで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てきた。これを受け、科学的根拠に基づいた医療（EBM）の必要性が叫ばれるようになった。わが国では良質な臨床研究が十分に行われてはおらず、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¹⁰⁾、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）のコントラクト型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

表9-1 ●戦略研究の特長

	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」	申請課題のなかでの「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2300万円
課題数	数課題	約1400課題
性格	競争的研究資金	競争的研究資金

資料／第23回厚生科学審議会科学技術部会資料。

営体制や研究インフラのあり方について、2004（平成16）年度「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班によって検討がなされ¹¹⁾、2005（平成17）年度より戦略研究がスタートした。

戦略研究の主な特長を表9-1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などを検証し、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が、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。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与えられるほか、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は、全国での均霑化を想定できる方法であることが必要である。

戦略研究は、2005（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2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、2006（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、2007（平成19）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の指針と実施体制

わが国において、糖尿病は患者の絶対数が多いうえに、現在もなお増加傾向にあり、社会的な影響も大きく、政策的に重要な疾患である。2002

(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 ($5.6\% \leq HbA_{1c} < 6.1\%$)」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1620万人に達する。1997(平成9)年度の糖尿病実態調査ではこの人数は1370万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。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。

厚生労働省は、国民一人ひとりが生涯にわたって元気で生活できる「明るく活力ある社会」を構築するため、2005(平成17)年度から健康フロンティア戦略を推進している。これは、2014(平成26)年度までの10か年の戦略として策定されたもので、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た。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。

健康フロンティア戦略では、2005(平成17)年度からの10年間に達成する目標を定めている。しかし、目標を達成するためには、期間内に全国規模で実施でき、また実際に効果を有する介入方法を検討する必要がある。このような政策にエビデンスを与える介入方法を検証するための研究は、上述の戦略研究の枠組みで実施することが適切であり、戦略研究の初年度の研究課題として糖尿病の介入方法の研究が選定された。こうしてスタートしたのが、糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT)である。J-DOITは2005(平成17)年度から2009(平成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7億5000万円の研究費が予定されている。

J-DOITには3つの研究課題が設定されている(表9-2)。J-DOIT1は1次予防に相当し、糖尿病予備軍からの糖尿病発症を抑制するための研究である。より多くの人に、より早期から予防を試みるため、電話などの非対面の手段を中心に食事や運動の指導を行い、糖尿病の発症予防を試みる。こうすることで、比較的若い年齢で、フルタイムで働いている人も介入を受けやすくなっている。J-DOIT2は、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者の受診中断を減らすための研究である。糖尿病患者の多くが通院する一般のかかりつけ医において、通院が中断して治療が滞るうちに病状が増悪することを防ぐことを狙いとしている。患者に対しては、受診を勧奨す

表9-2 ●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 京都医療センター名誉院長 葛谷 英嗣	富山大学付属病院長 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3500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付。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20万人程度以上)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)」に割付。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などについて検討する(約1600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3000人。強化療法群、通常治療群に無作為割付。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。

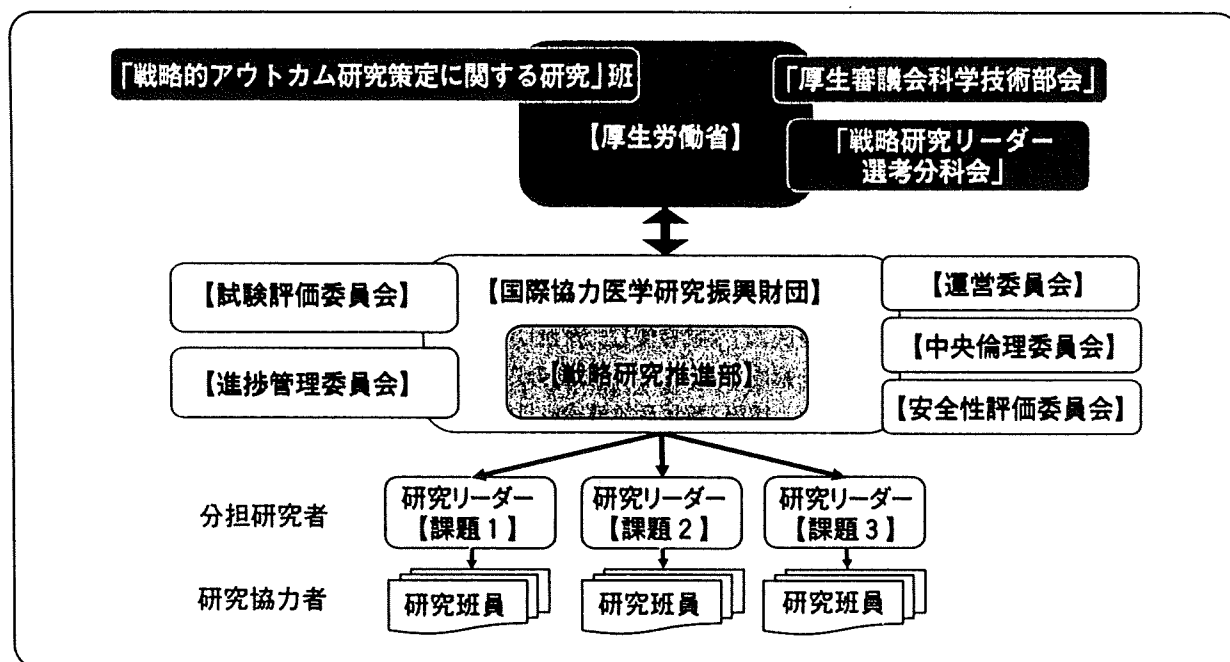
る連絡を適宜行い、食事と運動の指導を行う。さらに、参加するかかりつけ医の糖尿病診療を支援するために、実施すべき検査の時期が近づいているといった診療補助情報をかかりつけ医に通知するサービスも提供する。J-DOIT3は、糖尿病の専門科に通院する2型糖尿病患者の血管合併症の発症を抑制するための研究である。血糖に加えて、血圧、脂質についても厳格なコントロールを行い、複合的な強化療法で血管合併症の発症抑制を試みるものである。

研究の実施体制は、2004(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9-16)。所管課の厚生労働省健康局生活習慣病対策室の下に研究実施団体が位置し、研究実施団体の長が糖尿病予防のための戦略研究の主任研究者として3つの研究課題を統括する。財団は運営委員会をはじめとする5つの委員会を設置し、これらの委員会を運営しながら研究を推進する。

J-DOITの研究実施団体は、2005(平成17)年6月23日に開催された厚生科学審議会科学技術部会において、財団法人国際協力医学研究振興財団(以下、財団という)が選定された。

それぞれの研究課題を遂行する研究者は研究リーダーとよばれる。研究

図9-16 ●糖尿病予防のための戦略研究の組織図



リーダーは公募によって決定されるが、J-DOITの場合、厚生労働省に戦略研究リーダー選考分科会が設置され、研究リーダーは2005（平成17）年11月8日に開催された戦略研究リーダー選考分科会で選考された。その結果、J-DOIT1は国立病院機構京都医療センターの葛谷英嗣名誉院長、J-DOIT2は富山大学付属病院の小林正病院長、J-DOIT3は東京大学の門脇孝教授が研究リーダーを務めている。

3 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3500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

2002（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、諸家の報告からは年間2～10%程度とされており、全国では18万～90万人程度の人々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。

糖尿病の発症抑制については、これまでにいくつかの報告がある。

フィンランドの糖尿病予防研究（Diabetes Prevention Study；DPS）は、

5つの施設が参加して実施され、生活習慣介入による糖尿病発症への影響を検討した¹²⁾。対象は、40～65歳までの、肥満（BMI 25以上）を有する耐糖能異常者で、522人の男女が介入群と対照群にランダムに割付けられた。介入の内容は、5%以上の体重減少、脂質の摂取量減少（総消費エネルギーの30%未満）、飽和脂肪酸の摂取量減少（総消費エネルギーの10%未満）、食物繊維の摂取量増加（1000kcal当たり15g以上）、運動量増加（中等度の運動を1日当たり30分以上）を目標として設定し、これらの目標を達成するための個別の指導を実施するというものである。4年間の累積発症率は、介入群では11%、対照群では23%であり、糖尿病の発症を58%抑制したという結果であった。

米国の糖尿病予防プログラム（Diabetes Prevention Program；DPP）は、27施設が参加して実施され、生活習慣介入と薬物介入による糖尿病発症への影響を検討した¹³⁾。対象は、25歳以上、BMI 24以上（アジア系では22以上）の耐糖能異常者で、3224人が、生活習慣介入群、メトホルミン群、対照群の3群にランダムに割付けられた（当初はトログリタゾン群を含めた4群であったが、重篤な肝障害を引き起こす可能性が問題となり、トログリタゾン群は中止された）。生活習慣介入の内容は、低エネルギー低脂肪食による7%以上の体重減少、運動量増加（中強度の運動を週当たり150分以上）を目標として設定し、個別およびグループの指導を実施するものである。約4年間での100人・1年当たり糖尿病粗発症率は、生活習慣介入群4.8、メトホルミン群7.8、対照群11.0であり、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。

わが国においても、小坂らの研究では、生活習慣介入によって、4年間の糖尿病累積発症率が67.4%抑制されたとする報告がある¹⁴⁾。また、研究が進行中の日本糖尿病予防プログラム（Japan Diabetes Prevention Program；JDPP）では、生活習慣介入が平均追跡期間2.9年での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¹⁵⁾。

これらの研究によって、対面式の濃厚な介入によって糖尿病の発症を抑制できることについては、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。

第一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、すでに糖尿病を発症した糖尿病患者の指導に追われている。彼らが、新たに多数の糖尿病予備軍の方々の療養指導を行うことは、現実的には難しい。また、療養指導を実施できる人材を育てるには、多くの時間とコストを要する。

第二の問題は介入コストの問題である。対面式の濃厚介入は、介入者の人件費を初め、一般にコストが高くなる。前述の米国DPPでは、直接費用だけでも最初の1年間で1399USドル、3年間では2780USドルであったと報告されている。すでに日本全国で880万人いると推計され、さらに今後とも増加していくことが確実である糖尿病予備軍の規模を考えると、より低コストの介入方法を模索せざるをえない。

第三の問題は介入を受ける側の時間的制約の問題である。糖尿病の発症予防の対象には40歳代や50歳代の働き盛りの世代も多数含まれる。こういう人たちのなかには、病院や保健所など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た。足立らの報告では、非対面型の介入は対照群と比較して有意な減量効果を示した¹⁶⁾。また、山口らの報告によると、非対面型郵送方式を用いた介入により、有意な運動時間の増加がみられている¹⁷⁾。

このように、非対面型の介入は、運動時間の増加や減量に対しては有益な効果が報告されているが、糖尿病発症予防を目的とした研究では世界的にも例がない。そこで、J-DOIT1では、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・遅延できるかについての検討を試みることとなった。

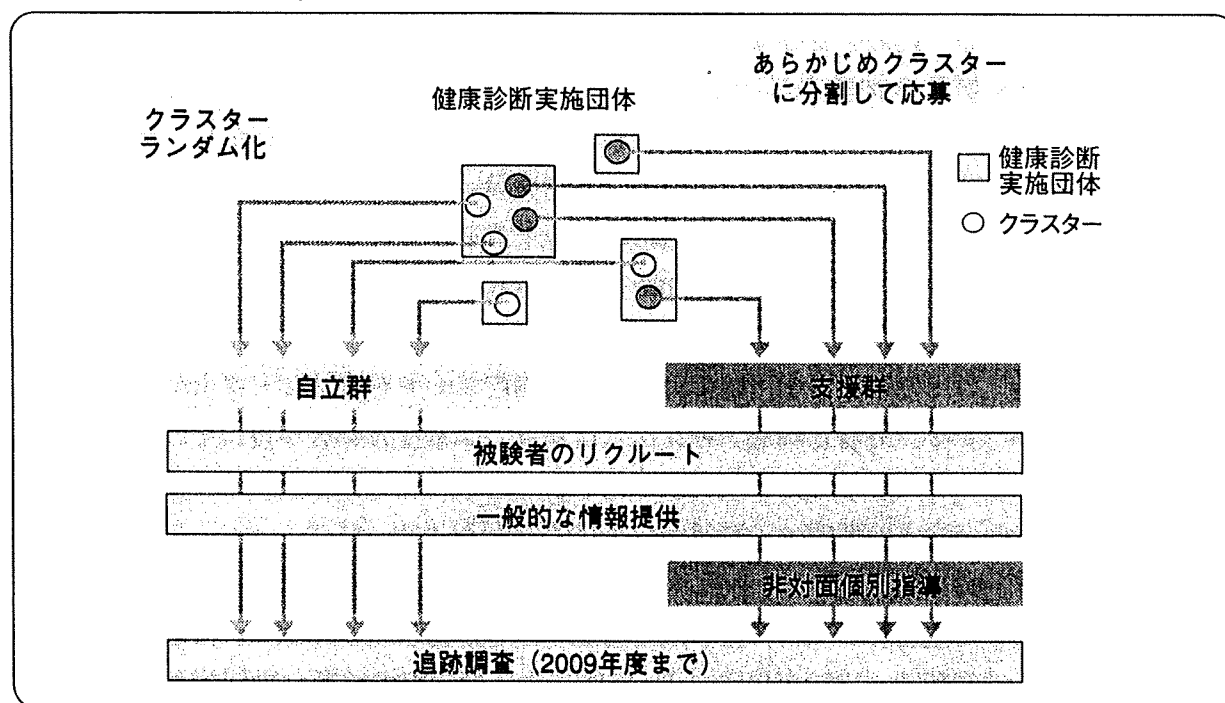
2) 概 要

a) 研究デザイン

対象は20～65歳までの男女で、健康診断における空腹時血糖値が100mg/dl以上126mg/dl未満の者である。この血糖値の基準は、アメリカ糖尿病学会(ADA)のIFG(空腹時血糖異常, Impaired Fasting Glucose)に相当する。ただし、諸般の事情で空腹時血糖値ではなく随時血糖値のみを検査している場合は、随時血糖値が118mg/dl以上144mg/dl未満の者も参加可能としたが、この場合はできるだけ空腹時血糖値の再検査を勧めることになっている。

J-DOIT1では、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的生活習慣介入を受ける支援群(介入群に相当する)の2群で、糖尿病の発症率を比較する。介入が生活習慣に関するものであるため、支援群の被験者と自立群の被験者が接触することによって容易に介入内容の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

図9-17 ● J-DOIT1の概要



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（図9-17）。研究にあたっては、健康診断を実施している企業健康保険組合や地方自治体などの参加団体を募集し、健康診断受診者数で2000～3000人程度の規模のクラスターを構成している。

クラスター数は支援群・自立群それぞれ20の合計40を目安とし、目標被験者数は合計で3500人である。介入期間は登録から1年間で、2007（平成19）年3月から順次登録を開始しており、2010（平成22）年末まで追跡する。

b) 介入内容

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を設定し、両群の被験者に提示する（表9-3）。

表9-3 ● 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（BMI 25 kg/m ² 以上）は5%の減量 非肥満者（BMI 23～24.9 kg/m ² ）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

自立群の被験者は、ニュースレターによって糖尿病に関する一般的な情報の提供を受けながら、自立的に到達目標を達成するために努力する。支援群の被験者は、J-DOIT1予防支援センターからの支援を受ける。J-DOIT1予防支援センターは、個別に被験者と相談しながら、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実施する。被験者とのコンタクトは、主として電話で行うほか、郵便や、一部ではウェブサイトも用いる。

このほか、両群の全被験者に対して、体重計と歩数計が無償貸与され、専用の送信器を用いて、被験者が測定データを直接データセンターに送信する。送信されたデータは、自立群では希望者に3か月に1回、支援群では全員に毎月フィードバックされる。

介入の期間は、登録から1年間である。

c) 評価項目

主要評価項目は糖尿病の発症である。糖尿病の発症は、健診での空腹時血糖値 (126mg/dl以上)、医師による糖尿病の診断、糖尿病薬の使用 (医療機関の診療録を確認する) のいずれかが満たされた場合とする。

副次評価項目は、体重、BMI、血糖値、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、虚血性心疾患の発症、脳卒中の発症である。

d) 研究の進捗状況

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 (平成19) 年3月から被験者の登録が開始され、2008 (平成20) 年2月時点での登録被験者数は2869人となっている。

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2007 (平成19) 年12月まで実施されることとなっている。

1) 背景

わが国の糖尿病患者数は、近年の生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に増加している。糖尿病はひとたび発症すると治癒することはなく、網膜症・腎症・神経障害などの合併症を引き起こし、失明や透析治療が必要となる状態にまで至ることがある。さらに、糖尿病は脳卒中、虚血性心疾患などの心血管疾患の発症・進展を促進することも知られている。これらの合併症は患者のQOLを著しく低下させるのみではなく、医療経済的に

も大きな負担を社会に強いており、わが国の医療行政上の最も重要な課題となっている。

糖尿病の合併症対策としては、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減少させ、医療コストも削減できる可能性が示されてきた。したがって、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、2002（平成14）年の糖尿病実態調査によると、全国での糖尿病患者数は約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。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、740万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、2007（平成19）年現在、全国の糖尿病専門医数は約3500人にすぎず、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、病診連携を促進し、また、かかりつけ医における糖尿病患者の受診中断を減らすことは、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ている。

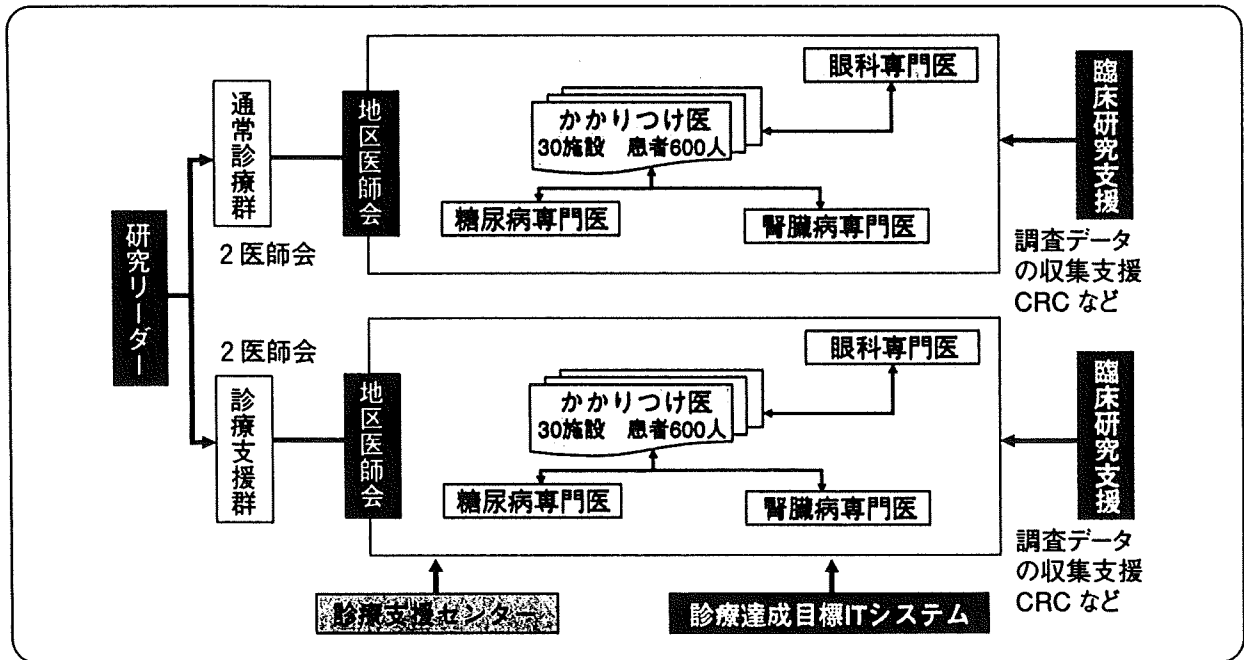
なお、かかりつけ医を対象として、その診療を支援するというのはこれまでにない試みである。そのため、まず4地区の医師会を対象に、「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究」を実施し、さらに大規模な研究の実行可能性と、必要なサンプルサイズの推定を行うこととなっている。

2) パイロット研究の概要

a) 研究デザイン

上記パイロット研究の対象は人口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、および当該かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者である。参加する医師会は、糖尿病専門医、眼科専門医、腎臓病専門医への紹介・逆紹介を可能にする糖尿病診療のためのネットワークを構築したうえで研究に参加する。参加医師会は、日常的に内科疾患を診療しており、かつ、糖尿病を専門としていないかかりつけ医を募集し、登録する。参加かかりつけ医は、20～65歳までの2型糖尿病患者を被験者として登録する。参加するかかりつけ医は各医師会30人、参加する糖尿病患者は各かかりつけ医ごとに20人、医師会あたりでは最大で600人、全体では最大2400人である。被験者の登録期間は4か月、被験者への介入期間は登録から1年間となっている（図9-18）。

図9-18 ● J-DOIT2パイロット研究の概要



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、地区単位で診療支援群（介入群）と通常診療群（対照群）の2群に割付けている。

b) 介入内容

診療支援群は、J-DOIT2診療支援センターによる支援サービスと「診療達成目標ITシステム」による支援を受ける。診療支援センターによる支援サービスは、食事療法および運動療法に関してかかりつけ医の指示の下で実施される療養指導と、受診促進支援サービス（受診勧奨）から構成される。

(1) 療養指導

療養指導はJ-DOIT2診療支援センターが被験者に対して実施する。研究リーダーは糖尿病の専門知識に関する研修のための教育プログラムを作成し、診療支援センターのオペレーター（保健師、栄養士、糖尿病療養指導士など）は、療養指導に先立って、この研修を受講する。

かかりつけ医は、被験者の登録後、被験者の診察結果に基づいて管理目標（目標体重、摂取エネルギー、運動療法の可否など）を設定し、その内容を患者に説明するとともに診療支援センターに通知し、管理目標の具体的な実施を促すための療養指導の実施を指示する。

診療支援センターのオペレーターは、療養指導の実施にあたって必要な血圧などの検査値をデータセンターから提供を受けながら、かかりつけ医の指示に従って具体的な療養指導サービスを、電話と手紙または電子メールで提供する。療養指導の開始に際しては、診療支援センターのオペレー

ターは被験者と電話で連絡をとり、食事および運動に関する具体的な行動目標と達成度についてのモニター項目（体重と歩数またはMETS表示の運動量は必須）を決定し、かかりつけ医に報告する。

診療支援センターは、食事および運動に関する具体的な行動目標と達成度についてのモニター項目に関する情報を患者より収集し、定期的に被験者にフィードバックして、その行動目標の達成を促す。

また、実施した療養指導の内容について、診療支援センターはかかりつけ医に報告する。

(2) 受診勧奨

受診勧奨は、次回受診予定日の前と、受診予定日に未受診の場合に、診療支援センターが被験者に対して実施する。

かかりつけ医は、被験者が受診した際に次回受診予定日を被験者に指示し、FAXで診療支援センターに通知する。診療支援センターは、受診予定日の1週間前に、電話、手紙または電子メールなどで被験者に受診を促す。ただし、受診間隔が3週間未満であるか、または、かかりつけ医が受診勧奨を不要と判断した場合は、受診を促す連絡を行わない。

また、受診予定日から1か月間受診がない場合、診療支援センターは、電話、手紙または電子メールなどにより受診を促す。

(3) 診療達成目標ITシステムによる診療支援

「糖尿病診療達成目標」はあらかじめ研究リーダーによって作成され、各地区医師会で共有される。ベースラインのデータをもとに、各かかりつけ医の「糖尿病診療達成目標」の達成率、地区医師会全体の達成率、ベンチマークを算出する。パイロット研究においては、すべての糖尿病患者は少なくとも3か月に1回はHbA_{1c}を測定するべきである、というような糖尿病診療における基本的な原則が13項目設定された。

診療支援群では診療達成目標ITシステムから糖尿病診療達成目標の達成率を向上させるための支援を受ける。診療達成目標ITシステムは以下のタスクを行う。

- ①糖尿病診療達成目標の達成率の計算
- ②①のフィードバック用資料の作成
- ③糖尿病診療達成目標を満たすうえで、次回来院時に必要な検査・治療内容の通知
- ④来院予定被験者リストの作成
- ⑤予定どおりに受診しなかった被験者リストの作成

※②～⑤は、かかりつけ医に文書で通知するほか、希望する場合にはウェブサイト上での閲覧も可能である。

診療達成目標ITシステムのウェブサイトの画面では、「糖尿病診療達成目標」の達成率、患者アウトカムの改善度などの自施設の数値、地区医師会全体平均、各群の全体の平均、研究全体の平均を見ることができる。

なお、両群の被験者に対して、体重計、歩数計、および送信器が無償貸与される。被験者は、体重や歩数の測定後、送信器を用いて測定データをデータセンターに送信する。このデータは、診療支援群では療養指導に用いられ、通常診療群では研究期間終了後にフィードバックされる。

c) 評価項目

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や、割付けの単位、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ロット研究の主要な目的である。

副次評価項目は、受診中断率、診療達成目標の達成率、患者（中間）アウトカムの評価、送信された体重・歩数データの評価、患者紹介率・逆紹介率の評価、診療支援サービスに対する満足度の評価、そして、診療達成目標の探索的分析である。患者（中間）アウトカムは、血糖値、HbA_{1c}値、総コレステロール、高比重リポたんぱくコレステロール、血圧、体重またはBMI、患者行動変容ステージの各項目で、患者登録時と研究終了時を比較して評価する。診療達成目標の探索的分析とは、診療達成目標の条件変化による達成率の変動、診療達成目標と患者アウトカムの関連を検討し、大規模研究で用いる診療達成目標策定の基礎資料とすることを目的としている。

d) 研究の進捗状況

J-DOIT2パイロット研究は、2006（平成18）年9月から被験者の登録が開始され、2006年12月までの登録期間中に1585人の被験者が登録された。2007（平成19）年12月まで研究が行われた後、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。

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、脂質を強力的に管理し、従来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

2002（平成14）年の糖尿病実態調査では、「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人」を併せると約1620万人であり、そのうち受療中の糖尿病患者は約370万人としている。しかし、受療中であっても糖尿病患者は必ずしも適切に管理されているとはいえない。この調査では、受療中の糖尿病患者のうち血糖値が適切な水準（HbA_{1c}<6.5%）に管理されているのは約90万人にすぎず、残る約280万人は血糖値が適切な水準には管理されていないことを報告している。

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、強力な治療をもたらす効果が確認されている。たとえば、UKPDS（United Kingdom Prospective Diabetes Study）33では、2型糖尿病患者3867人を対象として、スルホニル尿素薬またはインスリンによって血糖値を強力に治療するグループと食事療法によって血糖値を管理するグループとにランダムに割付けた結果、強力な治療が細小血管合併症の発症リスクを減少することが報告されている⁴⁾。しかし、大血管合併症に関してはUKPDSでは明らかな結果が得られず、ほかの大規模研究でも、血糖コントロールの改善によって発症・進展が抑制されることを示した研究はこれまでにない。

少人数での研究ではあるが、2型糖尿病患者への介入によって大血管合併症が抑制されることはSteno-2 studyで報告されている¹⁸⁾。Steno-2 studyは、微量アルブミン尿が認められる2型糖尿病患者160人を対象とし、生活習慣介入と薬物療養によって血糖値、血圧、脂質などを強力に治療するグループと通常通りに治療するグループとにランダムに割付け、複合的な強化療法が2型糖尿病の大血管合併症を抑制する効果を検討した研究である。強化療法群での血糖コントロールの治療目標は、HbA_{1c}<6.5%であったが、これを達成した被験者は20%に満たなかったにもかかわらず、7.8年の平均追跡期間中に心血管疾患の発症が53%抑制された。血圧と脂質については70%前後の被験者がコントロール目標を達成していたため、大血管症の発症抑制における血圧と脂質のコントロールの重要性が示唆された。しかし、大血管症の発症抑制における血糖コントロールの意義については、明確な結論が得られたとは言い難い結果であった。

また、PROactive（PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events）では、大血管症の既往のある2型糖尿病患者5238名を対象とし、ピオグリタゾンとプラセボをランダムに割付けて従来の治療に追加した結果、主要2次複合エンドポイントでの結果ではあったが、ピオグリタゾンの追加が総死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発症を16%抑制したことが報告された¹⁹⁾。PROactiveの対象は過去に大血管合併症を発症

している糖尿病患者であるため、動脈硬化がある程度進んだ段階であっても、大血管合併症を抑制できる可能性が示唆されたことになる。

このような状況を踏まえて、J-DOIT3では、血糖値、血圧、脂質など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。また、糖尿病腎症によって人工透析の導入に至る患者は2006（平成18）年で年間約1万5000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。

2) 研究の概要

a) 研究デザイン

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1669人、合計3338人である。

b) 介入内容

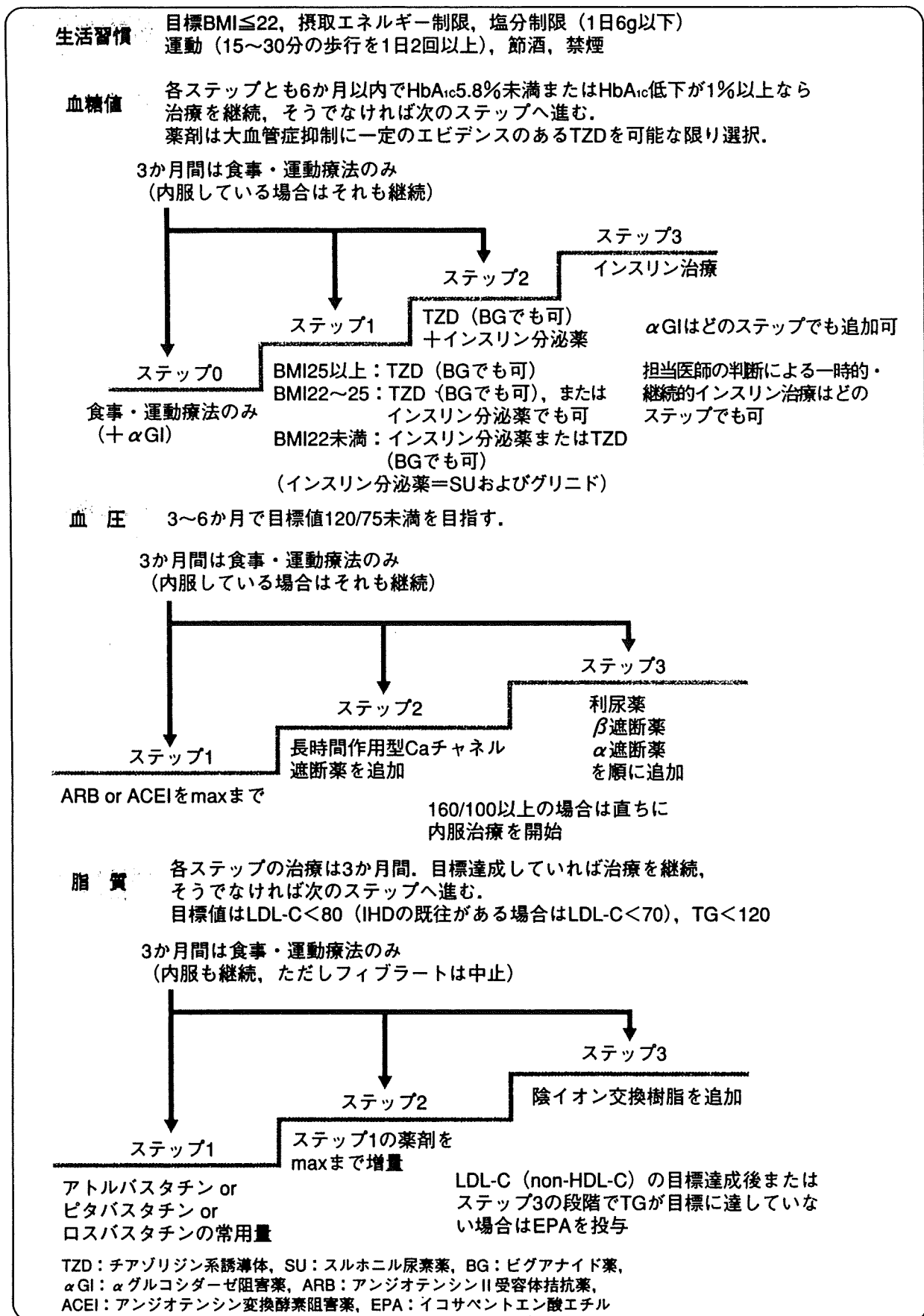
生活習慣（減量、食事、運動、禁煙）、血糖、血圧、脂質について、コントロールの目標（表9-4）を設定し、介入する。強化療法群の血糖、血圧、脂質の薬物コントロールについては、治療のステップを設定しており、目標に到達するまでプロトコルに従って治療をステップアップしていくことになっている（図9-19）。

強化療法群への生活習慣介入は、目標体重、摂取エネルギーとそれに占める脂肪の割合、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、両群の被験者に血圧計、加速度計が無償で貸与されるほか、強化療法群では血糖自己測定機器の無

表9-4 ●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(kg/m ²)	BMI≤22（運動、食事） 禁煙、節酒	BMI≤24
血糖(%)	HbA _{1c} <5.8	HbA _{1c} <6.5
血圧(mmHg)	<120/75	<130/80
脂質(mg/dl)	LDL<80, TG<120, HDL≥40	LDL<120, TG<150

図9-19 ●強化療法群の治療概要



資料/J-DOIT3 臨床試験実施計画書, 第1.6版.

9
IV • JDOIT1, 2, 3

償貸与や、生活習慣を改善するためにJ-DOIT3独自に作成されたカリキュラムも実施されている。

血糖に関する強化療法群の治療目標域は、HbA_{1c}で5.8%未満ときわめて厳しい。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、2004年）による治療評価は、HbA_{1c} 5.8%未満を「優」、5.8～6.4%を「良」としており、J-DOIT3は、「良」で満足することなく「優」を目指す意義があるか否かを検証していることになる。これほど高度なレベルでの血糖コントロールを目指した介入研究はこれまでに例がないが、疫学研究では、HbA_{1c}<5%の集団に比べてHbA_{1c} 5.5～5.9%の集団は男性で50%以上心血管イベントのリスクが増し、HbA_{1c} 6.0～6.4%の集団では男女とも60%以上増加していたとする報告がある²⁰⁾（表9-5）。

血圧と脂質の目標値については、従来治療群では糖尿病診療ガイドラインに従った設定とし、強化療法群では、海外の研究の結果に基づいて設定された。UKPDS36⁸⁾では、糖尿病合併症の発症が収縮期血圧の低下に伴って減少し、120mmHg未満の集団でのリスクが最低であった。また、血圧コントロールが心血管系の死亡に及ぼす影響を評価した61の前向き研究を対象とするメタアナリシスにおいて、降圧目標を収縮期血圧120mmHg未満、拡張期血圧75mmHg未満とした場合に最もリスクが低下することが報告された²¹⁾。これらの結果を踏まえて、強化療法群の血圧についての目標値が設定された。脂質については、ASCOT-LLAのサブ解析²²⁾やCARDS²³⁾などにおいて、糖尿病患者のLDLコレステロールをこれまでの目標値である100mg/dlよりも低くコントロールすることで、大血管合併症のリスクを抑制できたという報告がなされてきた。これらの報告を踏まえて、脂質についての目標値が設定された。

c) 評価項目

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」とする。この死亡の原因は問わない。

副次評価項目は、①腎症の発症または増悪、②大血管合併症（冠動脈イベント、脳血管イベント、下肢血管イベント）、③網膜症の発症または増

表9-5 ●HbA_{1c}とリスク（年齢補正した相対危険度）

	HbA _{1c}	～4.9	5.0～5.4	5.5～5.9	6.0～6.4	6.5～6.9	7.0～
男性	心血管イベント	1.00	1.23	1.56	1.79	3.03	5.01
	総死亡	1.00	1.25	1.57	1.80	3.49	3.38
女性	心血管イベント	1.00	0.89	0.98	1.63	2.37	7.96
	総死亡	1.00	1.02	1.28	1.61	1.70	6.91

出典/Khaw KT, et al. : Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults : the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med, 141 : 413-420, 2004.