

悪, である.

d) 研究の進捗状況

J-DOIT3には全国71の医療機関が参加し, 2006(平成18)年6月より被験者の登録が開始された. 2008(平成20)年2月時点では, 81の医療機関において研究が進行中で, 2013(平成25)年3月まで追跡を延長することが計画されている.

6 大規模臨床試験の今後

J-DOITは, わが国の糖尿病診療にインパクトを与え, 政策立案のよりどころとなるエビデンスを構築することを目的として開始され, 3つの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なかで, わが国の今後の臨床研究のあり方が示され, 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.

〈引用・参考文献〉

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 329 : 977-986, 1993.
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group : Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The New England Journal of Medicine*, 342 : 381-389, 2000.
- 3) Nathan DM, et al. : Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 353 : 2643-2653, 2005.
- 4) 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.
- 5) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352 : 854-865, 1998.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*, 317 : 703-713, 1998.

- 7) Stratton IM, et al. : Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ*, 321 : 405-412, 2000.
- 8) Adler AI, et al. : Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) : prospective observational study. *BMJ*, 321 : 412-419, 2000.
- 9) Ohkubo Y, et al. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 28 : 103-117, 1995.
- 10) 厚生労働省 : 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中間報告書概要. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/dl/s0421-4b.pdf>
- 11) 厚生労働省 : 戦略研究の創設にかかる検討状況 [報告]. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0318-8h.html>
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 葛谷英嗣, 他 : 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program ; JDPP) の経過報告, *Diabetes Journal*, 33 : 126-129, 2005.
- 16) 足立淑子, 山津幸司 : 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, *肥満研究*, 10 : 31-36, 2004.
- 17) 山口幸生, 他 : 行動変容技法を活用した非対面式身体活動促進プログラムの有効性, 明治生命厚生事業団第15回健康医科学研究助成論文集, 15, 155-165, 2000.
- 18) Gaede P, et al. : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 348 : 383-393, 2003.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Lewington S, et al. : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360 : 1903-1913, 2002.

- 22) Sever PS, et al. : Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*, 28 : 1151-1157, 2005.
- 23) 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 : 685-696, 2004 (1-13).

糖尿病対策の現状

シンポジウム

3 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

葛谷英嗣¹, 岡崎研太郎², 坂根直樹²¹東山武田病院 ²京都医療センター

● Key Words ● 戦略研究, 糖尿病予防, 2 型糖尿病発症予防のための介入試験, J-DOIT1

Summary

2005 年に発足した「糖尿病予防のための戦略研究」の中で、課題 1 が「2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1)」である。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、どのような方法が実施可能で、それによってどの程度の効果が期待できるか、これらの点に関してエビデンスを創出することが J-DOIT1 の目標である。シンポジウムでは、J-DOIT1 について、その試験実施計画と進捗状況を報告した。

はじめに

生活習慣の欧米化と高齢化社会の進展により、生活習慣病対策はますます重要となってきた。2005 年、厚生労働省は、国民の健康寿命を伸ばすことを目標に、重要性の高い施策推進とそれらを支える科学技術の振興を図るべく、健康フロンティア戦略を 10 カ年計画で発足させた。その中に創設された戦略研究は政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床介入研究である。従来の研究と異なり、厚生労働省が予め具体的な政策目標を定めた上で、成果指標と研究計画の骨子を定めて行われることが戦略研究の特徴となっている。初年度の 2005 年には、優先順位の高い「糖尿病対策」と「うつ病関連自殺予防対策」が戦略研究として取り上げられた。こうして「糖尿病予防のための戦略研究」が始まったが、その中の課題 1 が「2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-

DOIT1)」である。本シンポジウムでは、J-DOIT1 について、その試験実施計画と進捗状況を報告する。

J-DOIT1 の目標

耐糖能異常者 (IGT) を対象に行われる生活習慣の改善の指導が糖尿病の発症を抑制ないし遅らせることのエビデンスについては既にいくつかの 2 型糖尿病の発症予防 (一次予防) 研究により明らかにされている¹⁻⁶⁾。米国 (DPP)²⁾ やフィンランド (DPS)³⁾ で行われた一次予防研究では、肥満した耐糖能異常者 (IGT) を対象に、かなり濃厚な生活習慣の指導が行われて 5% 程度の体重減少と運動習慣が糖尿病への移行を約 58% 抑制することが示された。わが国でも小坂ら⁴⁾ は、病院ベースで生活習慣の指導が同様の効果をもたらすことを報告しており、我々は

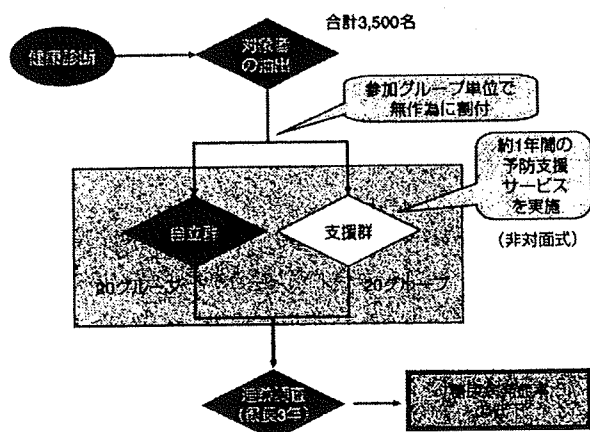


図 1. J-DOIT1 の実施概要

健診で発見された耐糖能異常者を対象に、地域・職域の保健師・管理栄養士による食事と運動に関する指導が糖尿病発症抑制に有効であることを示した (JDPF)⁵⁾。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である。現実にはどのような方法が実施可能で、それによってどの程度の効果が期待できるか、これらの点についてエビデンスを生み出すことが J-DOIT1 の目標である。

試験実施計画

厚生労働省により予め示された研究計画の骨子に基づいて作成した試験実施計画の概要を図 1 に示す。特徴的な点として、①地域・職域健診で抽出された多数の耐糖能異常者を対象とした大型研究であること、②健診実施団体 (企業保険組合、市町村など) がクラスターとして参加するクラスター・ランダム化比較試験であること、③働き盛りの年齢層が参加しやすいように、IT 等を用いた非対面式の介入を用いることがあ

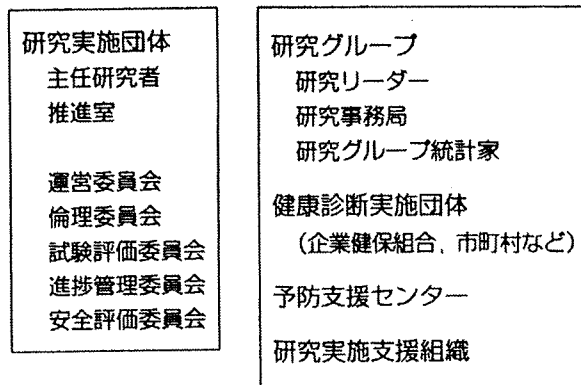


図 2. 研究実施体制

げられる。図 2 は戦略研究の試験実施体制を示す。研究実施団体 (財団法人国際協力医学研究振興財団) の下、J-DOIT1 研究グループ (研究リーダー、国立病院機構京都医療センター J-DOIT1 事務局、グループ統計家)、健康診断実施組織、研究実施団体から業務委託を受けた研究実施支援組織 (ヘルスクリック)、および予防支援組織 (東京海上日動メディカルサービス、ヘルスケアフロンティアジャパン、ヘルスケアトータルサポート)、から構成される。研究実施支援組織はメディカルライティング、モニタリング、データマネージメント等を担当する。

1) 健診実施団体

2007 年 4 月より、インターネット等を用いて、健診実施団体 (企業保険組合、市町村など) に参加を呼びかけた。健診実施団体は 2,000~3,000 人程度の健康診断受診者を一つの集団としたクラスターを構成した上で研究に参加する。目標募集数はクラスターの数で約 40 とした。クラスターは、地域性、都市部と非都市部、健診対象者の人口、年齢構成が大きく偏らないように調整した上で、糖尿病予防支援を実施する群 (支援群) と実施しない群 (自立群) に無作為に割付られた。個人割付でなくクラスター割付にすることにより、支援群の被験者と自立群の被験

者の接触によって起こりうる情報のやりとりを少なくすることができるというメリットがある。

2) 被験者

被験者の選択基準は、①年齢が 20~65 歳までの男女で、②2006 年度の健診で空腹時血糖値が 100~125 mg/dL のもの、かつ③除外基準に該当しないものとした。本研究では健診以外に追加の検査をしないこと、短期間のうちに必要な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。健診で随時血糖が測定されている場合は、118 mg/dL 以上 144 mg/dL 未満のものについて、空腹時血糖値を測定するよう再検をすすめた。

健診実施団体は、2006 年度の健診結果が選択基準に合致するものをリストアップし、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生活習慣に関するアンケート調査表に記入し、申込書とともに予防支援センターに送付することとした。予防支援センターは健診実施団体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合致することを確認した上で、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%として仮定し、必要なサンプルサイズを両群あわせて約 3,500 名と算出した。

3) 自立群と支援群

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具体的な到達目標の設定、②定期的に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

表 1. 介入の到達目標

1) 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
2) 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) は 3%の減量
3) 食物繊維の摂取	1 日 5 皿以上 (野菜 350 g 以上)
4) 適正飲酒	日本酒換算 1 日 1 合以下

対するサービスに加えて、①目標達成のため、電話等を用いた非対面式方法にて、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。表 1 に到達目標を示した。

予防支援サービスの業務は民間 3 社が担当した。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定期的に電話や web を用いて行った。このように介入の具体的な内容は各社に任されたが、研究事務局は各社の介入担当者と適宜会合をもち、全体的な標準化を図るとともに、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、到達目標に基づき具体的な行動目標の設定、セルフモニタリング、目標達成評価とした。

4) 追跡と評価

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 年間追跡し、3 年間の累積糖尿病発症率を 2 群間で比較し予防支援サービスの効果を検証する。糖尿病の発症は、空腹時血糖値 100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満の研究参加者が、次のいずれかに至った場

表2. 支援群, 自立群のベースラインデータ

	支援群	自立群
年齢 (歳)	48.7±7.6	48.7±7.6
男性の割合 (%)	84.1	85.0
BMI (kg/m ²)	24.4±3.2	24.2±3.1
空腹時血糖値 (mg/dL)	106.5±6.0	106.4±5.9
HbA1c (%)	5.2±0.4	5.3±0.4

m±SD

合とした。即ち、①空腹時血糖値 126 mg/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。

進捗状況

2007年4月より募集を開始し、2007年10月の時点で、全国から17の健診実施団体の参加が決まり、43のクラスターがつくられた。17参加団体のうち、13が企業保険組合であり市町村からの参加は熱海市と加古川市のみであった。各クラスターでの健診結果から、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。このうち研究参加を希望したものが3,134名、被験者として適格と判定され登録されたものが2,911名 (登録率: 20.1%) となった。表2に登録者のプロフィールを示す。企業保険組合の参加が多いことから被験者の80%以上が男性となった。2007年5月から支援群への予防支援

サービスが順次進行中である。

文献

- 1) Pan XR, et al : Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance : the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20 ; 537-544, 1997.
- 2) 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.
- 3) Knowler WC, et al : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med* 346 ; 393-403, 2002.
- 4) 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.
- 5) Ramachandran A, et al : The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP). *Diabetologia* 49 ; 289-297, 2006.
- 6) 葛谷英嗣, ほか : 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program) の経過報告. *Diabetes Journal* 33 ; 16-19, 2005.

Points

- ◆糖尿病予防もクリニカルトライアルの段階から地域・国レベルでの“real world”での取り組みへと進もうとしている。より多くを対象に、より簡便に行うことができ、しかも費用対効果が優れた方法が求められる。
- ◆2008年度からいよいよ「特定健診・特定保健指導」が導入されるが、「2型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1)」により、保健指導に関しての多くのエビデンスが得られ、わが国の糖尿病対策が一層進むことが期待される。

糖尿病対策の現状

シンポジウム

4 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) —

小林 正¹, 山崎勝也²

1 富山大学副学長, 2 富山大学医学部内科学 1

● Key Words ● J-DOIT2, かかりつけ医, 受診中断, JDDM, アウトカム, 大規模試験

Summary

J-DOIT2 のパイロット研究にて, 受診中断抑制を介入によって可能かどうか, かかりつけ医の医療の質に関して IT による feedback をかけ, 医療の質の向上がみられるか, また生活習慣など患者の意識の改善がみられるかを, パイロット研究にて行ったが, 医師会の先生方の積極的な参加の結果, 研究も無事に行われ, 結果もほぼ良い結果を得た. 大規模試験に向けて, 良好な結果を得た.

はじめに

厚生労働省の戦略研究として J-DOIT の 1~3 が始められ, 糖尿病診療のエビデンスを得るための大規模研究としてその成果が期待されている. J-DOIT2 は診療中断の抑制とかかりつけ医の診療の質の向上を目的に始められ, 既に 1 年間のパイロット研究が終わり, さらに大規模研究への準備に向け, 検討が始められる¹⁾. この戦略研究の概略と一部のパイロット研究の結果の一部を紹介し, この研究の意義とかかりつけ医の糖尿病診療に対しての新しいエビデンスとその応用の可能性につき概説する.

J-DOIT2 の背景

厚生労働省の調査によると, 糖尿病の患者の 50% しか, 医療機関にて受療していないことが

明らかにされ (図 1), その原因には健診を受診されず, 自分が糖尿病であることの自覚がなく糖尿病が悪化する場合がある²⁾. さらに, 自覚症状もなく, 医療機関に受診後も仕事が多忙であることから, 治療を中断することがあり, これらの患者には合併症が発症することになる³⁾. したがって, 医療の質を上げる必要も重要であるが, まず, 患者を継続的に医療機関で診療することが重要である. 現在, 医療の場では, 糖尿病専門医は 3,700 人しか存在せず (表 1), 80% の患者はかかりつけ医が診療している (図 2). したがって, 20% の患者である約 70 万人を専門医が診療し, 80% の患者である 300 万人をかかりつけ医が診療していることになる. このようなことから, かかりつけ医における医療の質が重要であり, また継続的な診療に努めることが必須となる. すなわち, 診療の評価の一つとなるかかりつけ医による血糖コントロールを示す HbA1c の値や, 血圧・コレステロールの値がど

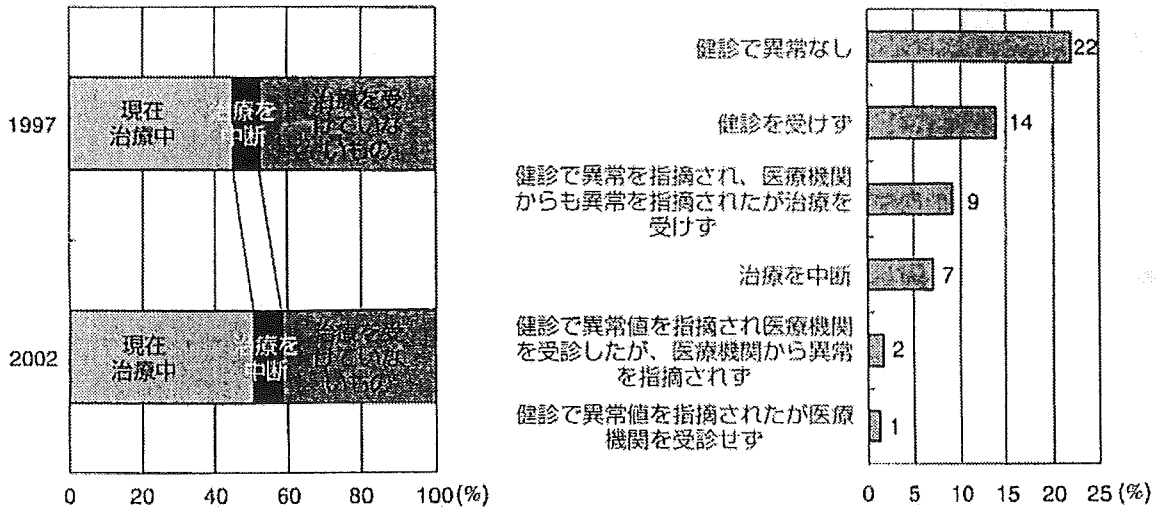


図1. 糖尿病患者未治療の状況

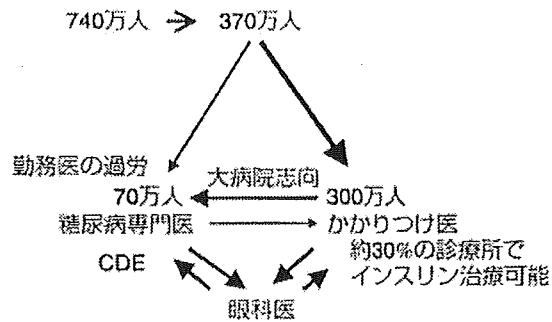
Source : national survey by MHLW in 1999 and 2002

表1. 日米における糖尿病診療におけるマンパワー

	米 国	日 本
糖尿病患者	1,380 万人	740 万人
糖尿病予算	15 兆円 (\$14 million)	2 兆円
CDE	1 万 5,000 人	1 万 5,000 人
平均 HbA1c	7.8 %	7.2 %
診療目標達成度	7 %	13 %
専門医	4,000 人	3,700 人

(2005年6月 米国糖尿病学会 会長講演)

の程度ガイドラインの目標値に近いかを検討することも重要であると思われる。実際、種々の報告によると、HbA1cが高い血糖コントロールの悪い患者では、受療中断が多いとの米国の報告がある³⁻⁵⁾(表2)。このような中断は手紙や電話などによって予防できるとの報告もあり⁶⁾、そのような方法が果たして日本の医療で中断が抑制できるのかを検証する必要がある。このような背景でJ-DOIT2は、かかりつけ医が治療している患者の治療中断を電話介入によって、どの程度抑制可能かを各医師会の非専門医の協力



皆保険であり、毎月1回受診(米国では、3~6か月に1回受診)

図2. 糖尿病患者の受療状況

を得て前向き介入試験を行った。

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、目的よりもはるかに

表 2. 受療中断者とコントロールとの比較

	NIDDM	(M/F 35/19)	IDDM	(M/F 14/6)
	コントロール	中断者	コントロール	中断者
平均年齢	56.7	55.7	47.7	47
平均罹患年数	8	10.3	15.8	16.7
平均血糖 (mmol/L)	7.2	8.0	9.7	9.5
平均 HbA1c	8.5	11.7	10.4	11.8

文献 5 より。

劣った実績値を示している⁷⁾。即ち、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 HbA1c が 7% であり、6.5% 以下を示す患者は 34% 程度である⁸⁾。さらに表 3 に示すように血圧、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⁹⁾。

J-DOIT2 の概略

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

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
A1C が <7% に到達した患者	44%	37%	50%
血圧が <130/80 mmHg に到達した患者	29%	36%	57%
コレステロールが ≤200 mg/dL に達した患者	34%	48%	53%
A1C <7%, BP <130/80, Chol. <200 mg/dL をすべて満足した患者	5%	7%	13%

Kobayashi M, et al : Diabetes Res Clin Practice 73 : 198-204, 2006, Saydah SH, et al : JAMA 291 : 335-342, 2004 を一部改変。

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、HbA1c 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、即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。

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

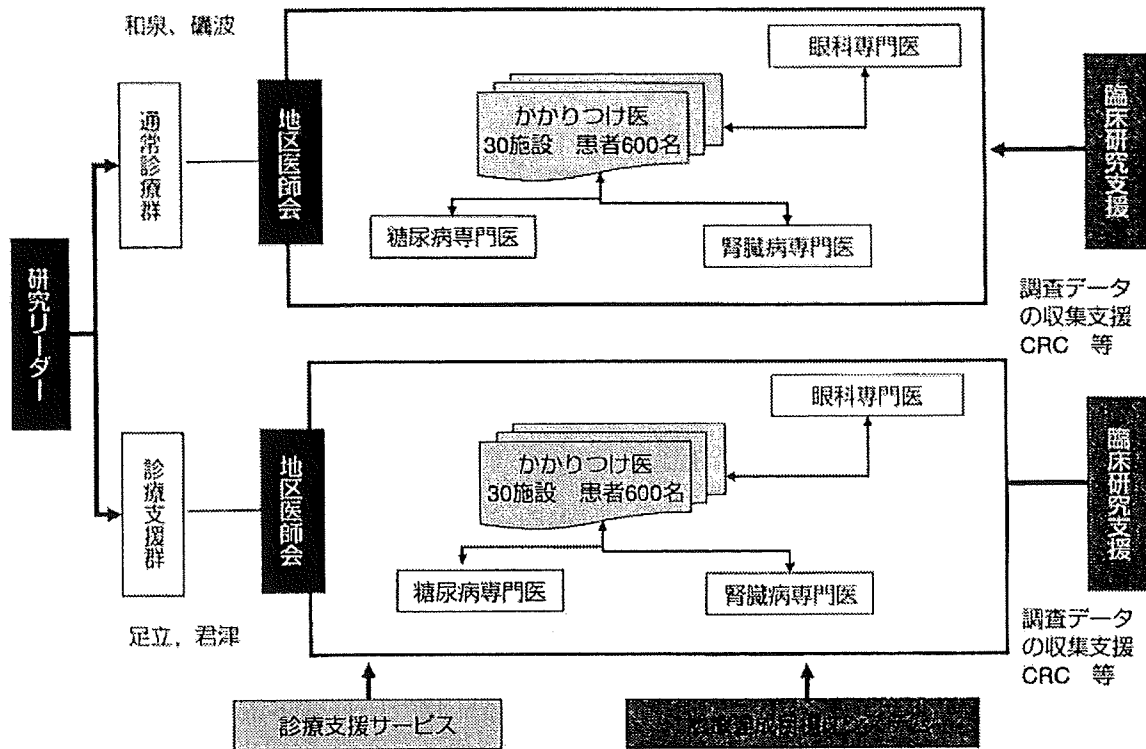


図3. 研究組織の概要

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、既に患者登録が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上げ、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・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）の指示の下、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を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3、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な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を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。

昨年12月、パイロット研究が終了し、現在その結果が解析中であるが、速報では次のようなことが明らかとなっている。①中断率は介入に

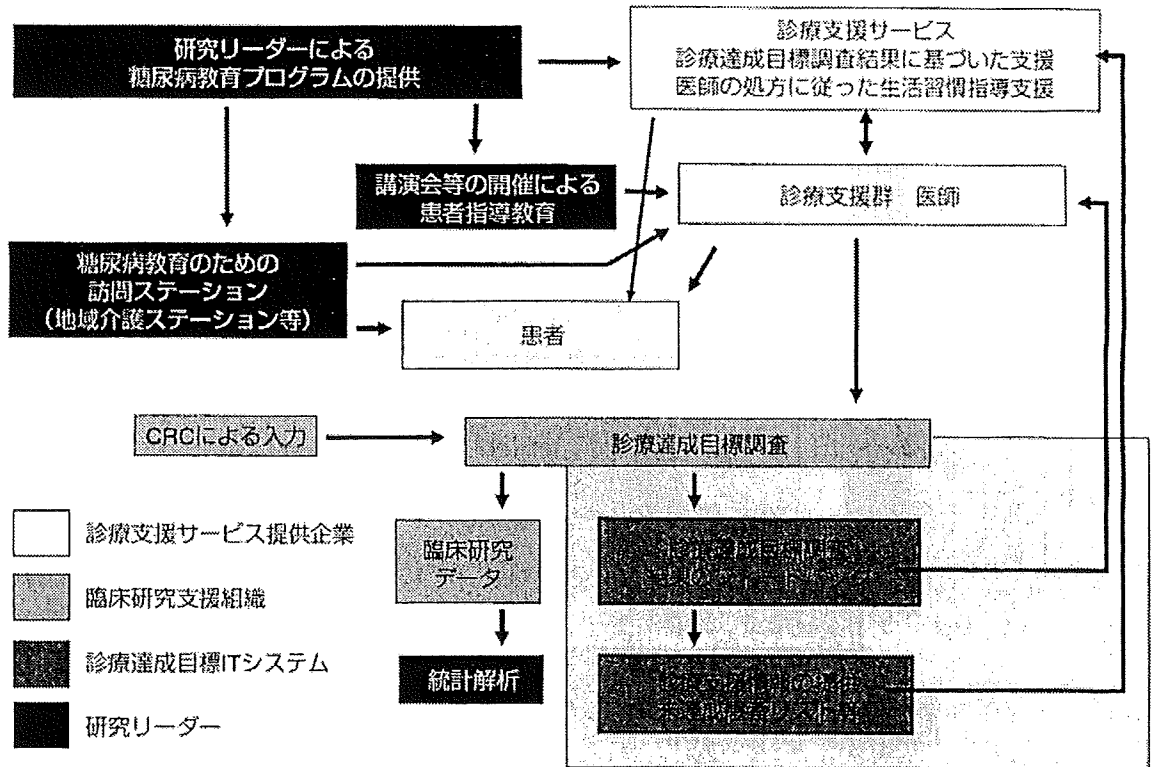


図4. DOIT2の診療支援群の診療支援サービスと臨床研究支援組織

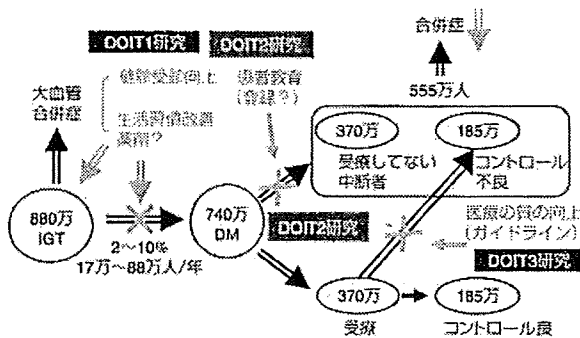


図5. 糖尿病発症から合併症進展に対する対策と戦略研究 (DOIT) の標的部位

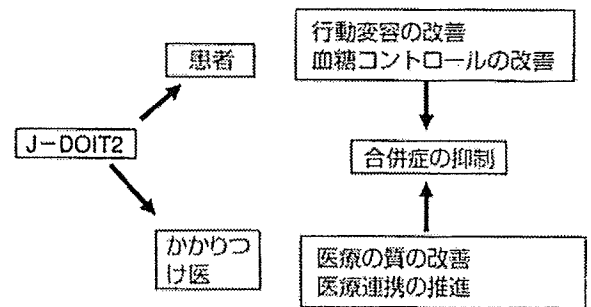


図6. J-DOIT2による糖尿病診療に及ぼす影響

より、抑制効果がありそうである。糖尿病の血糖コントロールの悪い患者が中断率が高い傾向にある。②食事・運動の行動変容の改善は、介入により改善の傾向にある。③HbA1cで示される血糖コントロールは平均7.1~7.2%程度と良好であり、研究後半では介入・非介入群とも改善傾向がある。即ち、かかりつけ医による糖尿病

診療の質は比較的高いと考えられた。④研究に付随する事務手続きの煩雑な部分は改善するところがあった。⑤医師会全体にこの研究により連携や communication が良くなり、全体に糖尿病診療に対する認識が高くなった。このような研究による良い結果が得られ、さらに解析を進め、研究のサンプルサイズの問題などに検討を加え、さらに診療支援となった医師の医療行為に対する feedback に対する考察も必要であり、こ

れらを明らかにして、さらなる大規模研究に移行することになっている。医師会へのさらなる働きかけと介入に療養指導士による対面による指導の有無などにつき検討したく現在計画中である。図5に示すようにJ-DOIT2は糖尿病の継続的治療と医療の質の向上を目的としており、これにより合併症の抑制が期待できる(図6)。大規模研究に本年取り掛かるべく医師会などに働きかけ多くの熱意ある医師会の先生方に参加していただく予定である。

文献

- 1) 小林 正：厚生労働省略的アウトカム研究 J-DOIT 2 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；922-927, 2007.
- 2) 厚生労働省平成 15 年調査.
- 3) Benoit SR, Ji M, Fleming R, et al : Predictors of dropouts from a San Diego diabetes program : A case control study. Prev Chronic Dis 1 ; 1-5, 2004.
- 4) Jacobsen AM, Adler AG, Derby L, et al : Clinic attendance and glycemic control. Diabetes Care 14 ; 599-601, 1991.
- 5) Hammersley MS, Holland MR, Walford S, et al : What happens to defaulters from diabetic clinic? BMJ 291 ; 1330-1332, 1985.
- 6) Goldman L, Freidin R, Cook F, et al : A multivariate approach to the prediction of no-show behavior in a primary care center. Arch Int Med 142 ; 563-567, 1982.
- 7) 厚生労働省平成 16 年度調査.
- 8) Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, et al : 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 Practice 73 ; 198-204, 2006.
- 9) Saydah SH, et al ; Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 291 ; 335-342, 2004.

Points

- ◆かかりつけ医の糖尿病治療は日本では 80% を占め、その医療の質を上げることは重要であり、その患者の中断率を抑制することも必要である。
- ◆J-DOIT2 は初めてのかかりつけ医を対象とした研究であり、医師会員のお互いの communication や連携が必要であり、この研究により改善されたことは、これからの大規模試験の好結果も期待できる。

糖尿病対策の現状

シンポジウム

5 糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT3)

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 糖尿病・代謝症候群診療部長

●Key Words● 心血管イベント, 強化療法, アディポネクチン, 大規模臨床研究, エビデンス

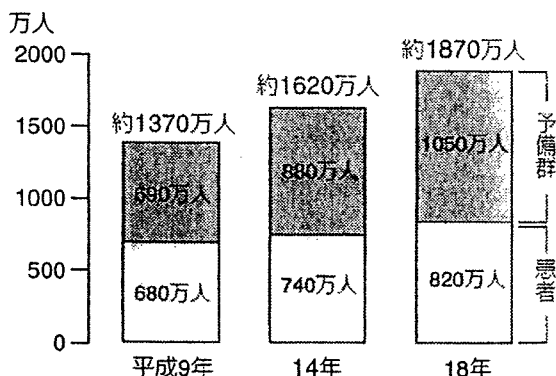
Summary

●J-DOIT3 は糖尿病合併症の発症を抑制することを目指す戦略研究で、ハイリスクの2型糖尿病患者に対し血糖・血圧・脂質を厳格にコントロールする統合的治療を行う。主要エンドポイントは死亡・心筋梗塞・脳卒中であり、この30%の抑制を目指している。現在、1,900名以上が登録されており、従来治療群、強化治療群とも血糖・血圧・脂質が改善しているが、特に強化治療群ではHbA_{1c} 5.8%未満、血圧 125/75 mmHg 未満、LDL-コレステロール 80 mg/dL 未満の目標に多くの症例で近づいており、順調に推移している。

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。



平成9年は旧厚生省, 14年には厚労省の「糖尿病実態調査」18年は「国民健康・栄養調査」から(人数はいずれも推計)

図1. 糖尿病患者と予備群の推移

わが国の糖尿病治療の実態と J-DOIT

(図1)

ごく最近発表された国民健康・栄養調査によ

れば、わが国の糖尿病患者数は 820 万人、予備群は 1,050 万人で、合わせて 1,870 万となった。糖尿病有病者数は、この 50 年で 30 倍以上に増加している。この 10 年間をとってみても糖尿病患者と予備群を合わせた数は 500 万人も増加している。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。

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極めて乏しい。

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およ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。

表 1. 我が国から発信されるエビデンスを目指す糖尿病戦略研究

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial : J-DOIT

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 富山大学病院長 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

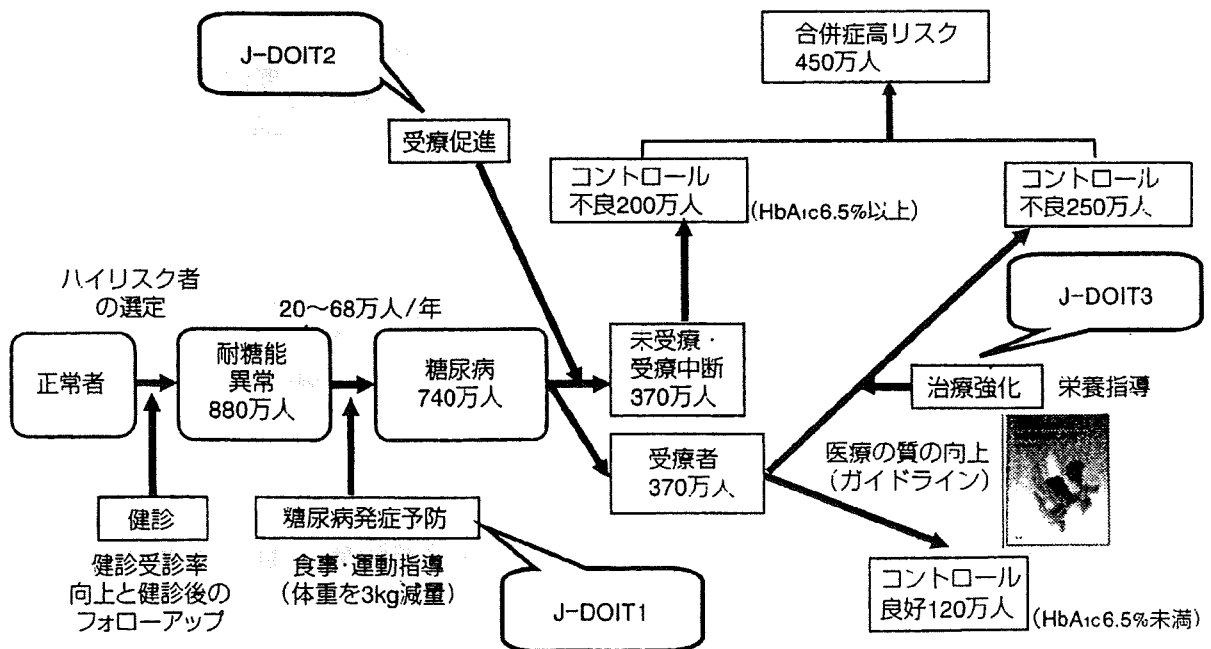


図 2. わが国における糖尿病の動態と糖尿病戦略研究 J-DOIT の位置づけ

(J-DOIT : Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)

J-DOIT3 の概要

J-DOIT は、3つの戦略研究で構成される (表1)。図2は、平成14年の糖尿病実態調査を元にした糖尿病の発症およびその後の治療状況を示したものである。J-DOITはこの中で、特に重要な3つの介入のポイントについてエビデンスを得ることを目的としている。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 (図2)。

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1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。1次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中とし、2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1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、2008年に発表された Steno-2 study⁴⁾⁵⁾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⁶⁾⁷⁾。強化療法群は、過去の国内外のエビデンスを参考に、

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=3,300 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	< 120/75 mmHg (ARB/ACEI ベース)	< 130/80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dL (*LDL-C < 70 mg/dL) *CHDの既往 (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dL (*LDL-C < 100 mg/dL) *CHDの既往

Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

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。

J-DOIT3 の強化療法群の治療目標を達成するための薬剤選択

—アディポネクチンおよびアディポネクチン受容体との関連をふまえて

治療目標を確実に達成するためには、食事・運動・自己管理に加えて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1次エ

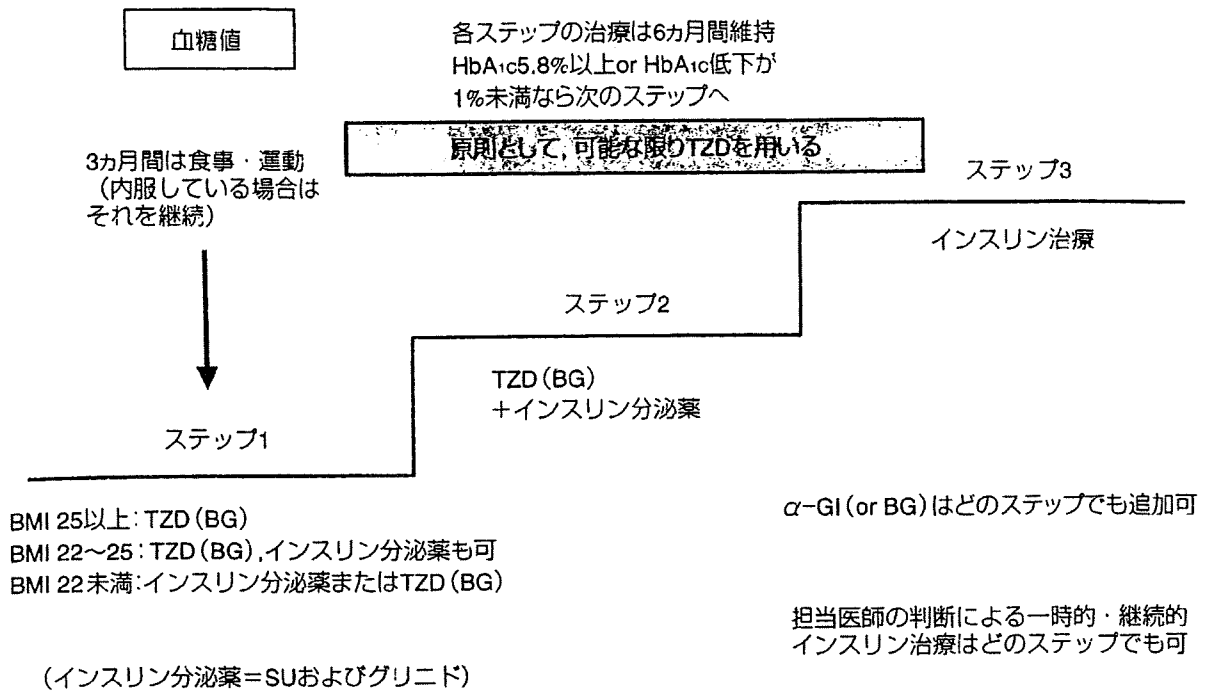


図3. 強化療法群の治療概要—血糖値

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、pioglitazone (チアゾリジン誘導体 (TZD)) をベースとする治療方法を選択した。チアゾリジン誘導体をベース薬にした第一の理由は、J-DOIT3 の主要エンドポイントを達成した糖尿病薬は PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events)⁸⁾ における pioglitazone だけであることによる。理由の第二は、低血糖のリスクを最小におさえつつ HbA_{1c} を 5.8%未満とするためにはチアゾリジン薬を加えることが必要であることによる。実際、最近わが国の2型糖尿病では、心血管イベント発症の主な危険要因が、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り、ピオグリタゾンの臨床的有用性や安全性も市販後の前向き臨床試験によって確かめられている⁹⁾。チアゾリジン誘導体は、

脂肪細胞の PPAR γ を介してアディポネクチンを上昇させ、MCP-1 を低下させ高血糖・脂質異常を是正する¹⁰⁾のみならず、血管壁での抗炎症効果や、血管内皮細胞やマクロファージの PPAR γ を介する直接の効果により血糖降下とは独立の抗動脈硬化作用を有すると考えられる(図4)。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3)。

血圧コントロールは、3~6カ月で目標値 120/75 mmHg 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

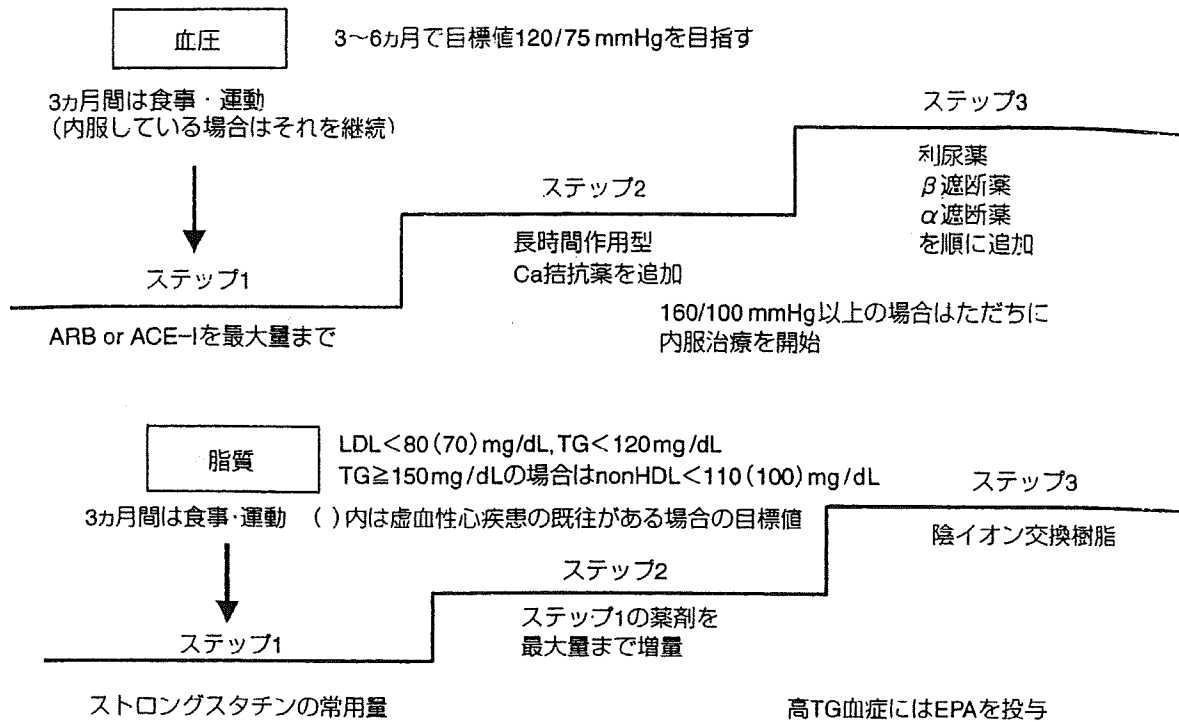


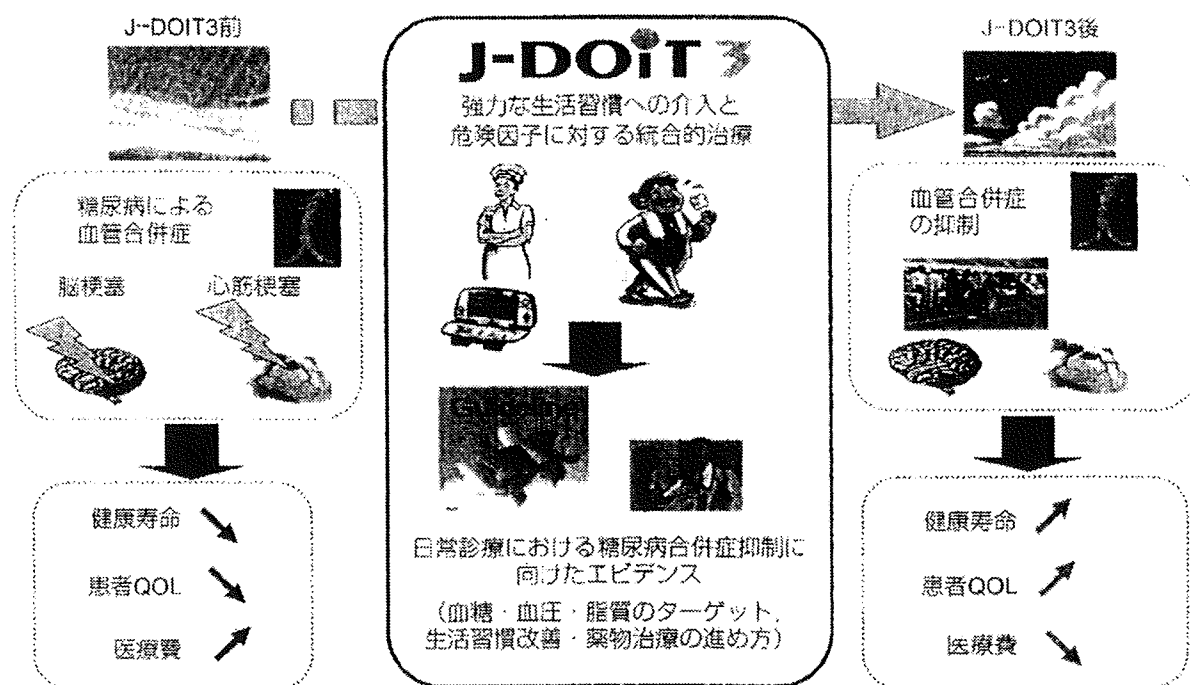
図4. 強化療法群の治療概要—血圧, 脂質

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4) した場合には、1 剤だけでは 120/75 mmHg 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。ARB あるいは ACEI は、糖尿病の発症・進展抑制効果があると考えられる。その機序については、脂肪細胞などで亢進している酸化ストレスの生成系を抑制し、酸化ストレスの消費系を亢進させ、実際に酸化ストレスを改善する。その結果、高分子量アディポネクチンを上昇させたり、アディポネクチン受容体を増加させ、インスリン抵抗性を改善することが期待されて

いる。

脂質コントロールでは (図4) LDL-コレステロール 80 mg/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¹¹⁾が得られているが、CARDS (collaborative atorvastatin diabetes Study)¹²⁾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う。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¹³⁾。



糖尿病治療のエビデンスの確立と糖尿病患者の健康寿命延伸・QOL改善

図5. J-DOIT3 の意義と波及効果

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 (図5)。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%と不十分なものであった。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。また、アディポネクチンやその受容体をターゲットにした治療の有効性が検証されることが期待される。

ごく最近、ACCORD やADVANCE などの大規

模臨床試験の結果が報告され、血糖の厳格なコントロールがどれ位心血管イベントや死亡を抑制するかについて、予期しない成績も得られ議論を呼んでいる¹⁴⁻¹⁶⁾。しかし、これらの研究に比し、J-DOIT3 のプロトコルは合併症抑制の有効性と安全性が優れていると考えられ¹⁷⁾、国際的にも大きく注目されている。J-DOIT3 は、現在まで全国より 81 施設が参加し、症例登録が 2,000 例を越えて進行中である。J-DOIT3 が国内外の糖尿病治療に確固としたエビデンスを提供することが期待される。

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
- 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) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O : Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358 (6) ; 580-91, 2008.
- 6) 科学的根拠にもとづく診療ガイドライン (第2版) 2007 (日本糖尿病学会)
- 7) 糖尿病治療ガイド 2008—2009 (日本糖尿病学会)
- 8) 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 (9493) ; 1279-1289, 2005.
- 9) Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y on behalf of the PRACTICAL Study Group : Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus : Postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 76 ; 229-235, 2007.
- 10) Kubota N, Terauchi Y, Kubota T, Kumagai H, Itoh S, Satoh H, Yano W, Ogata H, Tokuyama K, Takamoto I, Mineyama T, Ishikawa M, Moroi M, Sugi K, Yamauchi T, Ueki K, Tobe K, Noda T, Nagai R, Kadowaki T : Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathway. *J. Biol. Chem.* 281 ; 8748-8755, 2006.
- 11) Nakamura H, et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368 (9542) ; 1155-63, 2006.
- 12) 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 (9435) ; 685-96, 2004.
- 13) 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 (9567) ; 1090-1098, 2007.
- 14) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358 ; 2545-2559, 2008.
- 15) The ADVANCE Collaborative Group : Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358 ; 2560-2572, 2008.
- 16) Dluhy RG and McMahon GT : Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N. Engl. J. Med.* 358 ; 2630-2633, 2008.
- 17) ACCORD 試験から何を学ぶべきか. *日本医事新報* 4395 ; 16-21, 2008.

Points

◆J-DOIT3 は、血糖・血圧・脂質の厳格かつ統合的管理による糖尿病合併症の抑制のエビデンスを得ることを目指す大規模無作為化比較臨床試験であり、わが国から糖尿病治療の質の高いエビデンスが発信されることが期待される。