

ばす影響は大きい。

厚生労働省は、国民の健康増進政策として健康フロンティア戦略を策定し、糖尿病対策を盛り込んだ。健康フロンティア戦略は、2005年度から10か年の戦略で、生活習慣病対策の推進、女性のがん緊急対策、介護予防の推進に係る施策を進めるとともに、それらを支える科学技術の振興を図ることとしている。生活習慣病対策では9つの分野について取組みがなされているが、糖尿病の分野では糖尿病の発生率を20%減少させることが目標として掲げられ、また、心疾患及び脳卒中の死亡率をそれぞれ25%減少させることも目標として明記された。

J-DOITは、こうした政策目標を達成するための介入効果を検証する研究として立案され、戦略研究の初年度に実施する研究として選定された。J-DOITは、2005年度から2009年度までの5年間の研究として計画され、J-DOIT1、J-DOIT2、J-DOIT3という3つの研究が進行中である。

### 3. J-DOIT1

2型糖尿病の一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、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

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)では、生活改善が糖尿病の発症を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)では、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。我が国においても、まだ研究が進行中であるが、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。

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1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、既に糖尿病を発症した方々の指導に追われている。第2の問題は介入コストの問題である。対面式の濃厚介入は一般にコストが高く、多人数を対象とする場合は大きな制約となる。前述の米国DPPでは、直接費用だけでも最初の1年間で1,399 USドル、3年間では2,780 USドルであったと報告されている。第3の問題は介入を受ける側の時間的制約の問題である。糖尿病の発症予防は働き盛りの世代も主要な対象となるが、こういう方々の中には、病院や保健所等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。

これらの問題から、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、J-DOIT1はこのような観点から計画された。

表2 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 <sup>2</sup> 以上) は 5%の減量 非肥満者 (BMI 23-24.9 kg/m <sup>2</sup> ) 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

## 2) 研究の概要

対象は、健康診断における空腹時血糖値が100mg/dl以上126mg/dl未満で、20～65歳の男女である。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の生活習慣介入を1年間受ける支援群（介入群に相当する）の2群間で、空腹時血糖によって評価した糖尿病の発症率を比較する。

介入のコンタミネーションを防ぐために、健診受診者を一定の生活圏を共有するクラスターに予め構成しておき、クラスター単位で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。主要評価項目は、糖尿病の発症である。

介入に当たっては、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（表2）を設定し、両群の被験者に提示する。そして、支援群にのみ、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、主として電話を用いて実施する。

J-DOIT1には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年3月から被験者の登録が開始され、

2008年3月までに約2,900名が登録されている。今後、2010年3月まで追跡する予定である。

## 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」が実施されている。

### 1) 背景

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低下させる可能性が示されてきた。従って、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年の糖尿病実態調査によると、約740万人と推計される糖尿病患者のうち、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年現在、全国

表3 J-DOIT2パイロット研究の評価項目

主要評価項目	大規模研究のサンプルサイズの算定に必要なパラメータの推定 大規模研究の実行可能性の評価
副次評価項目	受診中断率 診療達成目標の達成率 患者アウトカム 自宅で計測した体重・歩数 患者紹介率・逆紹介率 等

の糖尿病専門医数は約3,500人に過ぎず、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、病診連携を促進することも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た。

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ため、まずパイロット研究を実施し、「大規模研究」の実行可能性を評価することとしている。

## 2) パイロット研究の概要

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、及び当該かかりつけ医に通院する20～65歳の2型糖尿病患者である。パイロット研究では、4つの医師会が参加し、医師会当たり最大で600名、全体では最大で2,400名の被験者を登録することとした。パイロット研究では医師会単位で割付を実施し、診療支援を実施する診療支援群（介入群）と通常診療群（対照群）に各2医師会ずつ割付けられた。被験者の登録期間は4ヶ月、被験者への介入期間は登録から1年間である。

診療支援群では、被験者に対する支援と「診療達成目標ITシステム」による支援を実施した。被験者に対する支援は、かかりつけ医の指示に従って患者に対して実施する食事療法及び運動療法に関する療養指導（主として電話により実施）と、受診を促すための連絡（受診勧奨）からなる。診療達成目標ITシステムはかかりつけ医に対する支援システムで、研究リーダーが糖尿病診療のベンチマークとなる診療達成目標を予め作成しておき、その目標を達成するための補助情報をかかりつけ医に提供するシステムである。

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を算出し、割付の単位、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（表3）。

パイロット研究の被験者登録は2006年9月から開始され、1,585名の被験者が登録された。観察期間は2007年12月で終了し、2008年5月現在、データの解析作業が進行中である。パイロット研究の結果を踏まえて、大規模研究の計画が策定される。

表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	BMI $\leq$ 22 kg/m <sup>2</sup> (運動, 食事) 禁煙, 節酒	BMI $\leq$ 24 kg/m <sup>2</sup>
血糖値	HbA1c $<$ 5.8 %	HbA1c $<$ 6.5 %
血圧	$<$ 120/75 mmHg	$<$ 130/80 mmHg
脂質	LDL $<$ 80 mg/dL, TG $<$ 120 mg/dL, HDL $\geq$ 40 mg/dL	LDL $<$ 120 mg/dL, TG $<$ 150 mg/dL

## 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、脂質を強力に管理し、通常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

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、強力な治療の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、強力な治療が細小血管合併症を減少させた。大血管合併症に関しては、PROactive(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)では、チアゾリジン誘導体(TZD)の投与が総死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発症を16%抑制した。また、少人数の研究ではあるが、Steno-2 study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2型糖尿病の心血管疾患の発症を抑制した。

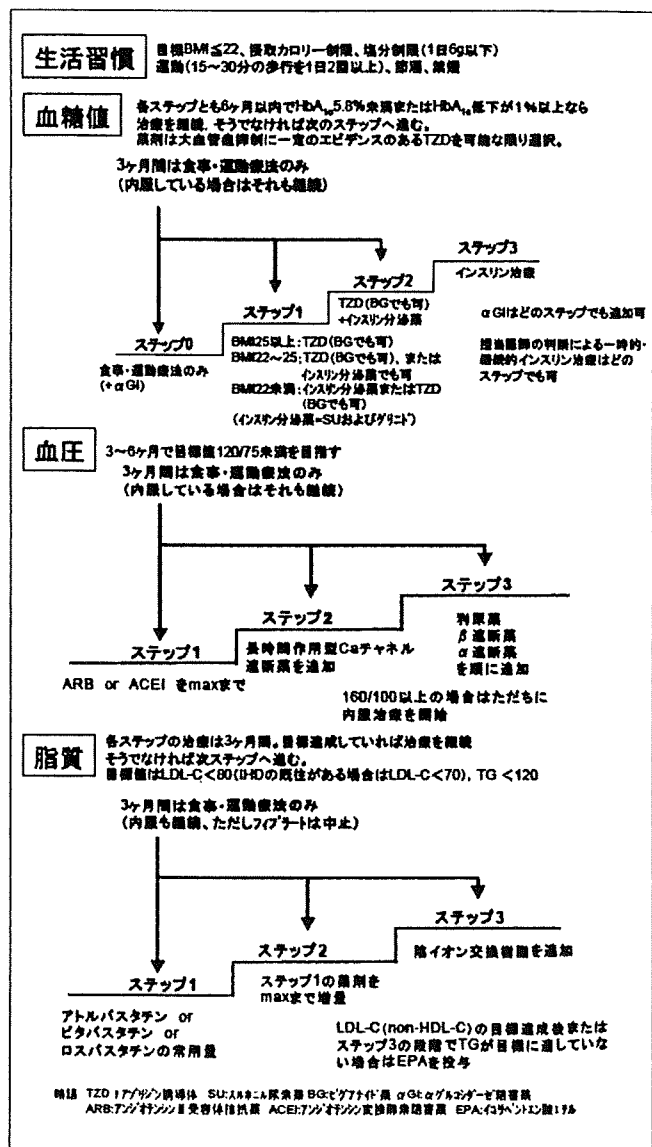


図 強化療法群の治療概要 (J-DOIT3 臨床試験実施計画書 第1.6版より引用, 改変)

しかし、我が国では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。J-DOIT3はこのような観点から計画された。

## 2) 研究の概要

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、HbA1c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1,669人、合計3,338人で、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」である。

両群とも、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を設定し、介入する。強化療法群への生活習慣介入は、目標体重、摂取カロリーと脂肪の割合、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、血圧計、加速度計、血糖自己測定機器の無償貸与を行う他、J-DOIT3独自の生活習慣改善カリキュ

ラムが作成され、実施されている。

血糖、血圧、脂質のコントロールについては、従来治療群の目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値である。一方、強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、より高い目標値が設定された（表4）。また、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）。

被験者の登録は2006年6月より開始され、2008年5月の時点では81の医療機関において研究が進行中である。被験者の登録状況とイベントの発生状況から、2013年3月まで追跡を延長することが計画されている。

## 6. おわりに

J-DOITはわが国の糖尿病診療にインパクトを与えるエビデンスを構築することを目指して開始され、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中で、わが国の今後の臨床研究の在り方が示され、臨床研究の体制が整えられていくことが期待される。

## 特集

# わが国における最近の糖尿病メガスタディ

## 2型糖尿病発症予防のための 介入試験：J-DOIT1

坂根 直樹 Naoki Sakane (国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室室長)

岡崎研太郎 Kentaro Okazaki (国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室)

葛谷 英嗣 Hideshi Kuzuya (東山武田病院院長)

● key words 糖尿病/耐糖能異常/電話/介入/クラスター・ランダム化比較試験

### はじめに

わが国でも食生活やライフスタイルの近代化と高齢化に伴い、糖尿病患者が増加しており、その対策が急務とされる。北米では、肥満を伴う耐糖能異常者に対する「低脂肪食と運動習慣の獲得による減量の達成」による糖尿病の発症抑制および遅延効果が得られている<sup>1)</sup>。しかし、それをいかに普及させるかが今後の課題とされている<sup>2)</sup>。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)が立ち上げられた<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。そこで本稿では「2型糖尿病発症予防のための介入試験：J-DOIT1」と題し、J-DOIT1研究の概略と登録状況について概説する。

### I. これからの糖尿病予防対策 —より多く、より広く、より安く

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<sup>5)~7)</sup>。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(Diabetes Prevention Program)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<sup>8)</sup>。このような問題点を解決する方法の1つに、電話、FAX、パソコン、郵送、携帯情報端末などの非対面式のツールを用いることが挙げられる。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<sup>9)</sup>。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前後で有意な運動時間の増加がみられている<sup>10)</sup>。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。現在、糖尿病家族歴をもつハイリスク者に対する対面または電話による行動変容プログラムの検証が英国で行われているが、介入1年後の身体活動量に関しては対照群と有意差は認められなかった<sup>11)</sup>。

### II. J-DOIT1の概略

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など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20～65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、すなわち米国糖尿病協会(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付を行う。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(図2)。到達目標の日安は、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。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。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年間にわたり電話など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(図3)。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、電話などによる予防支援サービスを受けることはない。研究参加募集を募るチラシを候補者ボックスに入れ、登録人数の増加を図った(図4)。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、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化などである。

## Ⅴ. J-DOIT1の現状

静岡県熱海健康福祉センター、東海旅客鉄道株式会社健康管理センター、東京電力株式会社、東日本旅客鉄道株式会社JR東日本健康推進センター、阪急電鉄健康保険組合、日立物流健康保険組合、加古川総合保健センター、兵庫県立加古川病院(以

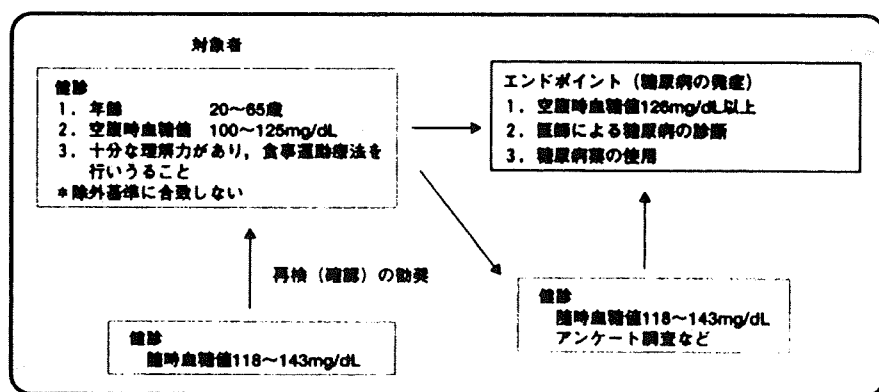


図1. 登録基準と評価項目

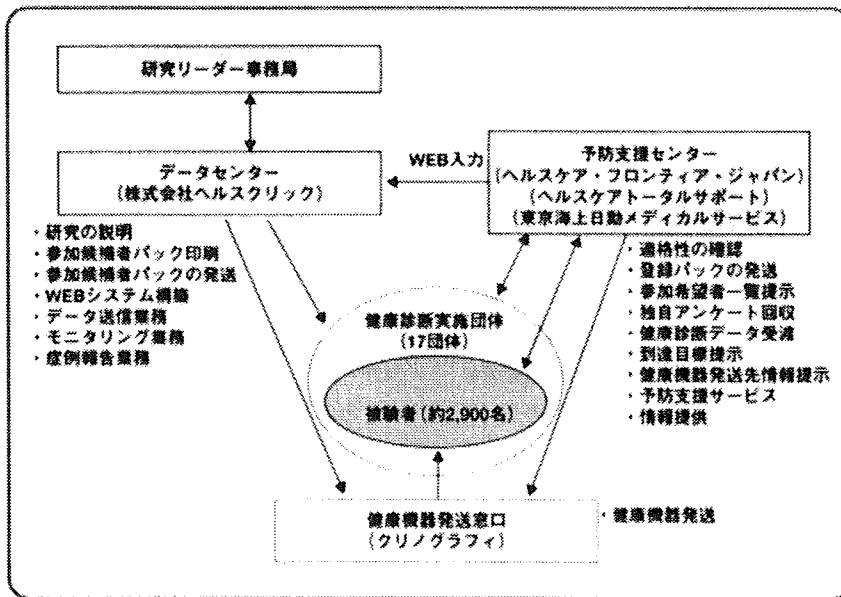


図2. J-DOIT1の全体図

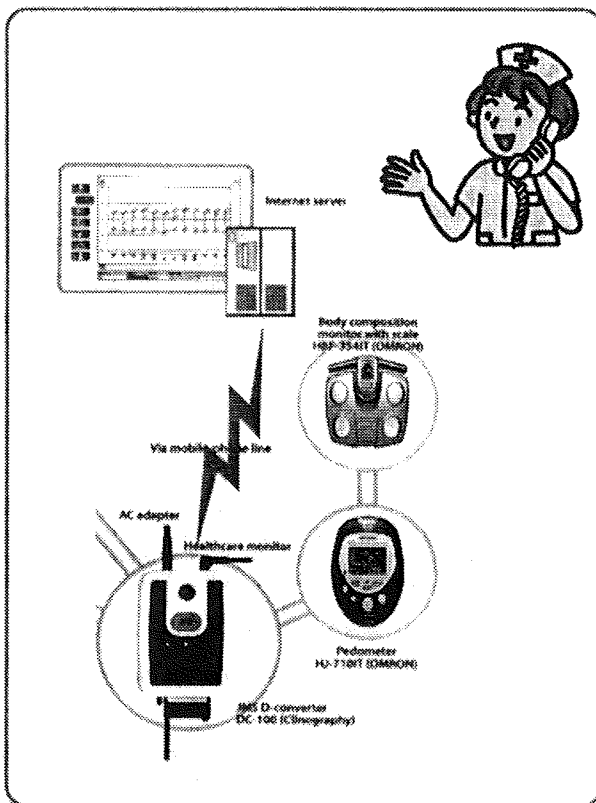


図3. データ送信と電話による支援

J-DOIT

血糖値が高めのあなたへ...  
糖尿病予防研究に協力をお願いします

わたしたちは、厚生労働省の研究事業に協力しております。  
糖尿病予防研究に協力していただく方には、参加バックが送ります。詳細は参加バックを請求下さい。

J-DOIT | 本事業に賛同する方を募集しております。

図4. 研究参加募集のチラシ (支援群)



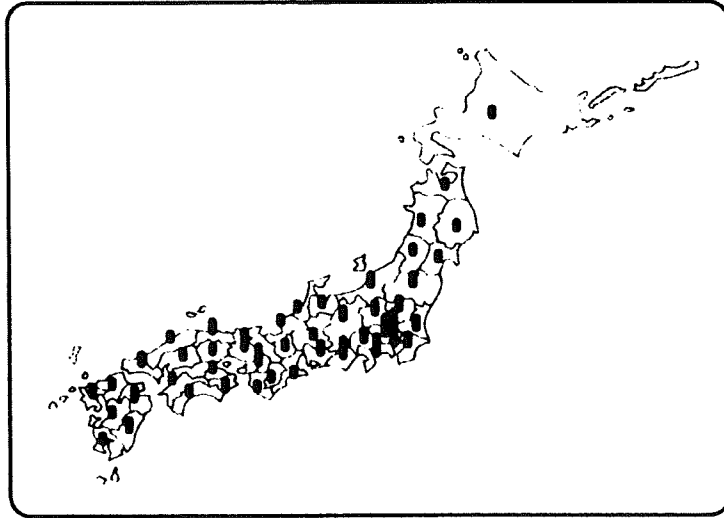


図5. J-DOIT1の登録状況

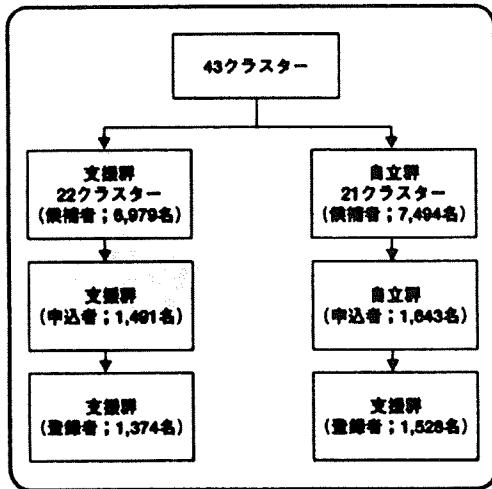


図6. J-DOIT1の試験デザイン：クラスター・ランダム化比較試験

上, 第1期) など17団体が健康診断実施団体として認定され、候補者は約1万4千人でその2割の約2,900名が登録されている(図5, 6)。属性の特徴として、95%が男性で、46~55歳の男性が約半数であった。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, 随時)の確認などが必要である。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および支援者の質の評価を行っている。

### 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)に関心をもたれた方は、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いただきたい(<http://www.pimrc.or.jp/>)。

### ●文 献

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al : Diabetes Prevention Program Research Group.: 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
2. 坂根直樹 : 諸外国の糖尿病予防対策. Diabetes Frontier 17 : 234-238, 2006
3. 岡崎研太郎, 葛谷英嗣 : 2型糖尿病発症予防のための介入試験 J-DOIT1. 医学のあゆみ 13 : 1260-1263, 2007
4. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, 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. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T : Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention : a Japanese trial in IGT males. Diabetes Res

Clin Prac 67 : 152-162, 2005

6. 葛谷英嗣, 坂根直樹, 佐藤寿一 : 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program) の経過報告. Diabetes Journal 33 : 16-19, 2005
7. 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
8. 足達淑子, 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—9ヵ月後の減量と—他. 肥満研究 10 : 31-36, 2004
9. 甲斐裕子, 山口幸生, 徳島 了, 他 : ITと郵便を組み合わせた非対面型生活習慣改善プログラムの地域保健における実践と予備的評価. 日本健康教育学会誌 14 : 16-27, 2006
10. Kinmonth AL, Wareham NJ, Hardeman W, et al : Efficacy of a theory-based behavioural intervention to increase physical activity in an at-risk group in primary care (ProActive UK) : a randomised trial. Lancet 371 : 41-48, 2008

筆者プロフィール

●  
坂根 直樹

- 1989年 自治医科大学医学部卒業  
京都府立医科大学第1内科で初期研修
- 1991年 地域医療に従事
- 1999年 京都府立医科大学第1内科
- 2001年 神戸大学大学院分子疫学
- 2003年 京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室室長

# J-DOIT1の概略と現状： 糖尿病発症予防のために

坂根直樹（国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室長）

岡崎研太郎（国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室）

葛谷英嗣（国立病院機構京都医療センター臨床研究センター客員室長、東山武田病院院長）

## Point

- J-DOIT1の研究目的は、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。
- J-DOIT1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クラスター・ランダム化比較試験である。
- 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未満である。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。
- 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（支援群）と実施しない群（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。
- 支援群では予防支援センターから1年間にわたり電話など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、電話などによる予防支援サービスを受けることはない。

わが国でも食生活やライフスタイルの近代化と高齢化に伴い、糖尿病が増加している。2006年の国民健康・栄養調査によると、40歳～74歳の中老年男性の32.2%、女性の31.5%が糖尿病有病者（HbA<sub>1c</sub> 6.1%以上の者、

またはインスリン注射または血糖を下げる薬を服用している者）と糖尿病予備群（HbA<sub>1c</sub> 5.5%～6.0%）と推定された（図1）。2004年の調査 男性31.9%、女性27.7%）、2005年の調査（男性32.6%、女性27.5%）に比べ、

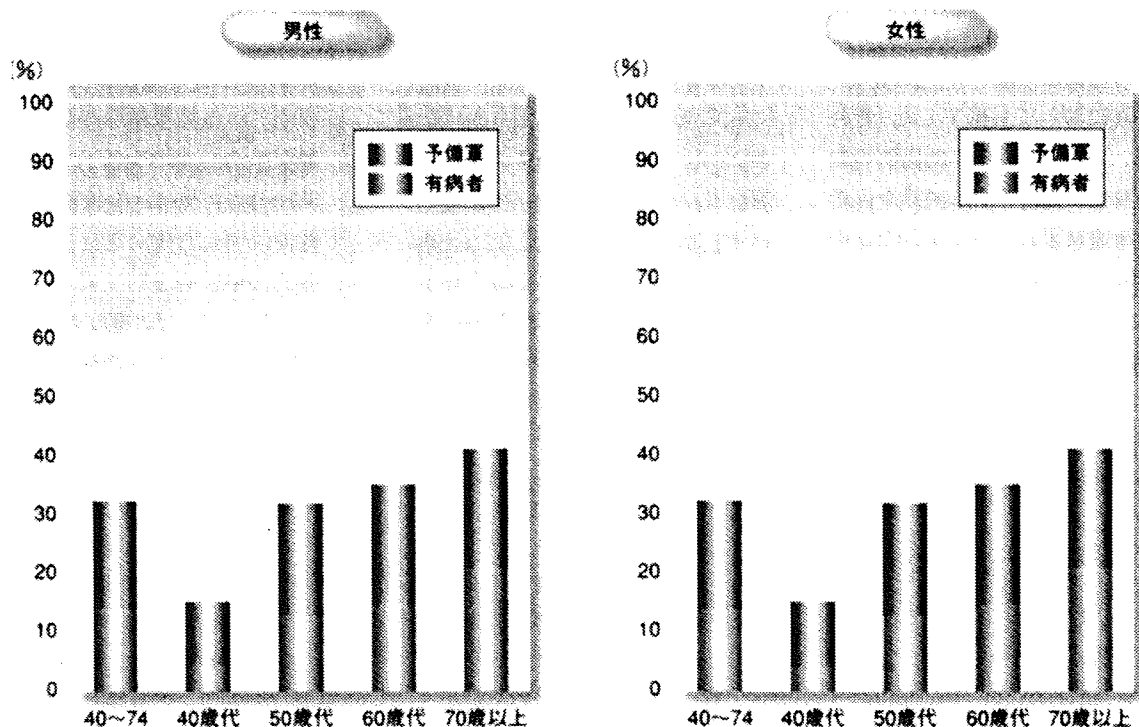


図1 糖尿病予備軍・有病者の状況(40歳以上)(国民健康・栄養調査、2006年より)

増加している。北米では、肥満を伴う耐糖能異常者に対する「低脂肪食と運動習慣の獲得による減量の達成」による糖尿病の発症抑制および遅延効果が得られている<sup>1)</sup>。しかし、それをいかに普及させるかが今後の課題とされている<sup>2)</sup>。わが国では平成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)が立ち上げられた<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。そこで本稿で

は「J-DOIT1の概略と現状：糖尿病発症予防のために」と題し、J-DOIT1研究の概略と現状について概説する。

### 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<sup>4)</sup>。対象は家族歴があ

り肥満している耐糖能異常者で、無作為に対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指導を受けた。4年後の累積糖尿病発症率は、対照群で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<sup>2)</sup>。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、アジア系などさまざまな人種が含まれている。これらの対象者は無作為に対照群、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<sup>5,6)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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、主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ヵ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

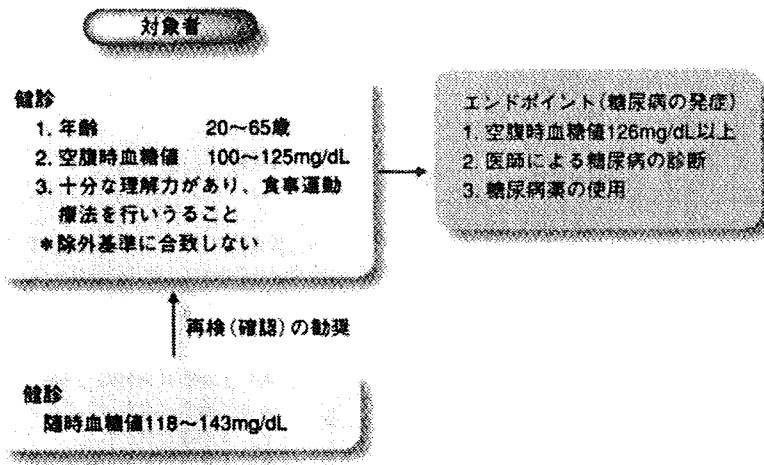
このように、対面式の濃厚な介入を

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<sup>7)</sup>。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、携帯情報端末などの非対面式のツールを用いることが挙げられる。足違らは、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<sup>8)</sup>。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前後で有意な運動時間の増加がみられている<sup>9)</sup>。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。現在、糖尿病家族歴をもつハイリスク者に対する対面または電話による行動変容プログラムの検証が英国で行われているが、介入1年後の身体活動量に関しては対照群と有意差は認められなかった<sup>10)</sup>。

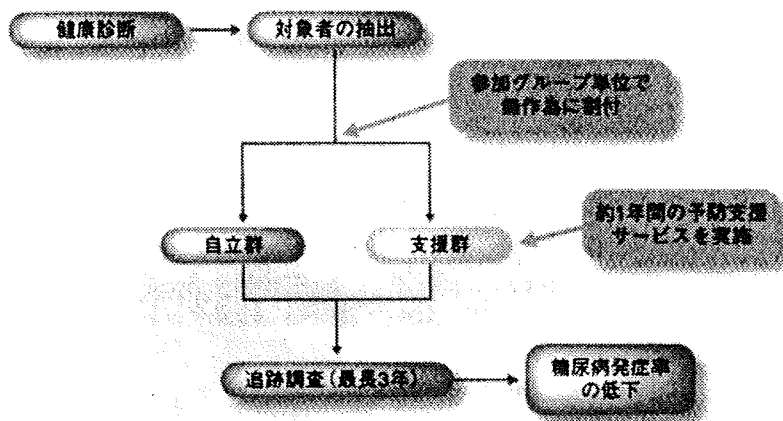
### J-DOIT1の概略

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など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～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2)。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付を行う。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



登録基準と評価項目



J-DOIT1の概略

加者数は約3,500名としている(図3)。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(図4)。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。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。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年間にわたり電話など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、電話などによる予防支援サービスを受けることはない。研究参加募集を募るチラシを候補者バックに入れ、登録人数の増加を図っている(図5)。

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、

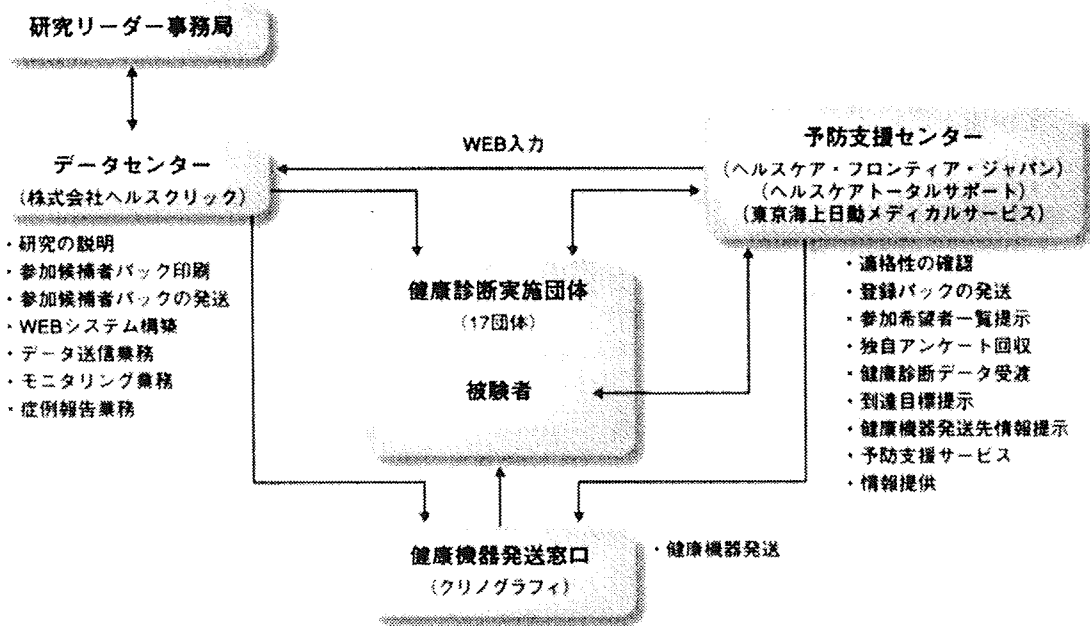


図4 J-DOIT1の全体図



図5 研究参加募集のチラシ(支援群)

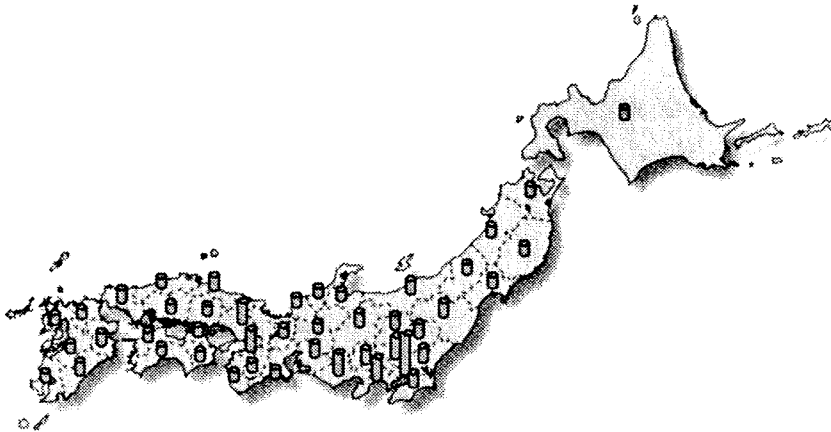


図6 J-DOIT1の登録状況

BMI、腹囲、血糖、HbA<sub>1c</sub>、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化などである。

## J-DOIT1の現状

静岡県熱海健康福祉センター、東海旅客鉄道株式会社健康管理センター、東京電力株式会社、東日本旅客鉄道株式会社JR東日本健康推進センター、阪急電鉄健康保険組合、日立物流健康保険組合、加古川総合保健

センター、兵庫県立加古川病院（以上、第1期）など17団体が健康診断実施団体として認定され、2,900名以上が登録されている（図6）。属性の特徴として、95%が男性で、46歳～55歳の男性が約半数であった。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、随時）の確認が必要である。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および支援者

の質の評価を行っている。

## 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いただきたい（<http://www.pimrc.or.jp/>）。

## 文献

- 1) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Diabetes Prevention Program Research Group: N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- 2) 坂根直樹. 諸外国の糖尿病予防対策. *Diabetes Frontier* 2006; 17 (2): 234-8.
- 3) 岡崎研太郎, 葛谷英嗣. 2型糖尿病発症予防のための介入試験J-DOIT1. *医学のあゆみ* 2007; 13: 1260-3.
- 4) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
- 5) Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Prac* 2005; 67: 152-62.
- 6) 葛谷英嗣, 坂根直樹, 佐藤寿一. 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program) の経過報告. *Diabetes Journal* 2005; 33: 16-9.
- 7) DPP Research Group. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003; 26: 36-47.
- 8) 足道淑子, 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-9ヵ月後の減量と生活習慣の変化. *肥満研究* 2004; 10: 31-6.
- 9) 甲斐裕子, 山口幸生, 徳島 了, 中根明美, 中田三千代, 岩藤尚美, ほか. ITと郵便を組み合わせた非対面型生活習慣改善プログラムの地域保健における実践と予備的評価. *日本健康教育学会誌* 2006; 14: 16-27.
- 10) Kinmonth AL, Wareham NJ, Hardeman W, Sutton S, Prevost AT, Fanshawe T, et al. Efficacy of a theory-based behavioural intervention to increase physical activity in an at-risk group in primary care (ProActive UK): a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:41-8.



# 糖尿病予防のための戦略研究 —J-DOIT 1, J-DOIT 2, J-DOIT 3

葛谷英嗣\*

## 要 旨

- ・近年、生活様式の変化や人口の高齢化とともに、わが国においても糖尿病患者の増加が著しい。糖尿病やその合併症は国民の健康と社会活動に重大な支障を及ぼし、医療費の増大の原因ともなっている。効果的な糖尿病対策が緊急の課題となっている。
- ・2005年に5年計画でスタートした糖尿病予防のための戦略研究は三つの課題(J-DOIT1, J-DOIT2, J-DOIT3)からなり、それぞれ、耐糖能異常から糖尿病型への移行率を半減(J-DOIT1)、糖尿病患者の治療中断率を半減(J-DOIT2)、糖尿病合併症の進展を30%抑制(J-DOIT3)を成果目標とする大規模臨床試験である。
- ・これらの研究から得られるエビデンスは、できるだけ速やかに診療ガイドラインなどに反映され、実際の予防・診療活動に広く生かされることが期待される。

## はじめに

近年、生活様式の変化や人口の高齢化とともに、わが国においても糖尿病患者の増加が著しい。糖尿病やその合併症は国民の健康と社会活動に重大な支障を及ぼし、医療費の増大の原因ともなっている。糖尿病の状況を継続的に把握し、効果的な対策を立て、それを実施していくための体制作りが緊急の課題となっている。

本稿では、最近のわが国における糖尿病の実態と2005年に発足した糖尿病予防のための戦略研究について述べることにする。

## わが国の糖尿病の実態

厚生労働省による全国的な糖尿病の実態調査は、1997年と2002年の二度にわたって実施され

た。対象者は国民栄養調査の参加者で、年齢が20歳以上のものである。糖尿病のスクリーニング法としては「HbA<sub>1c</sub>の測定」と「現在糖尿病の治療を受けているかどうかのアンケート調査」が用いられた。すなわち、糖尿病であることが確実なもののみを拾い上げるために、HbA<sub>1c</sub>の基準は高めに設定し、これが6.1%以上、またはアンケート調査で現在糖尿病の治療を受けていると答えたものを「糖尿病が強く疑われる人」とした。グレイゾーンを設けてHbA<sub>1c</sub>が5.6%以上で6.1%未満のものから現在糖尿病の治療を受けているものを除いたものを「糖尿病の可能性を否定できない人」とした。

2002年の調査<sup>1)</sup>では5,792名が解析の対象となっているが、「糖尿病が強く疑われる人」は男性の12.8%、女性の6.5%、「糖尿病の可能性を否定できない人」はそれぞれ10.0%、11.0%となっている。この結果に、わが国の推計人口を乗ずる

\*KUZUYA Hideshi 東山武田病院〔〒605-0932 京都市東山区大路通渋谷下る妙法院前側町 447-1〕  
J-DOIT 1 研究リーダー



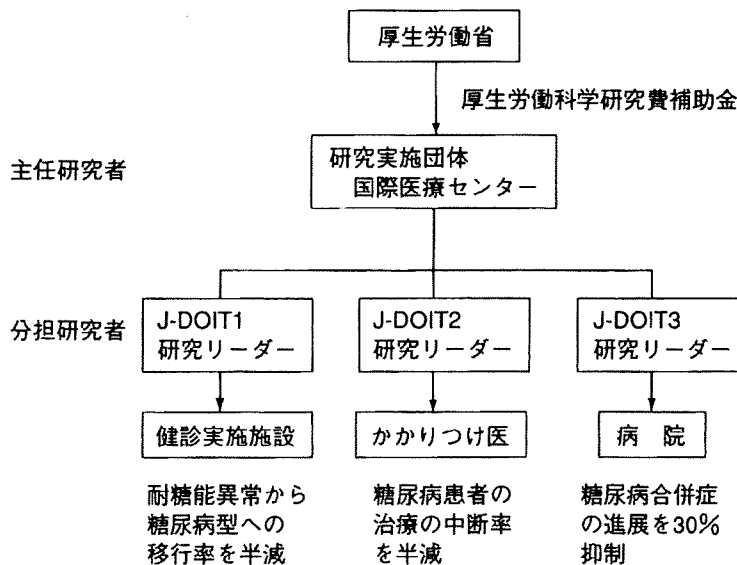


図1 糖尿病予防のための戦略研究

れた。

「糖尿病予防のための戦略研究」(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial; J-DOIT)は国際医療センターが研究実施団体となって、40億円の研究費を投じて5年計画で行われる。この中に三つの課題(J-DOIT 1, J-DOIT 2, J-DOIT 3)が取り上げられた(図1)。

### 1. 課題1(J-DOIT1)

糖尿病対策の第一歩は、2型糖尿病の発症予防である。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、すでにいくつかの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。米国(DPP)やフィンランド(DPS)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。

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方法が必要である。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、この点を明らかにすることがJ-DOIT1の目標である。

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された試験実施計画の概要を図2に示す。特徴的な点として、①地域・職域健診で抽出された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、生活習慣の改善の指導には非対面式のツール(電話、郵送、PC、携帯情報端末など)を用いることがあげられる。

健診実施団体が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うえで研究に参加する。クラスターは、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)に無作為割付される。対象は年齢が20~65歳までの男女で、健診時の空腹時血糖値が100~125mg/dlのものとし、目標対象者数は約3,500名である。健診結果と生活習慣に関するアンケート調査に基づき具体的な到達目標を設定する。支援群には到達目標に基づき具体的な行動目標を設定し、食事、運動に関する支援を電話などを用いた非対面式方法にて1年間にわたり定期的に支援センターより提供する。参加者全員に通信機能のつ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支援センターに送信する。一方、自立群では、到達目標を設定した後は

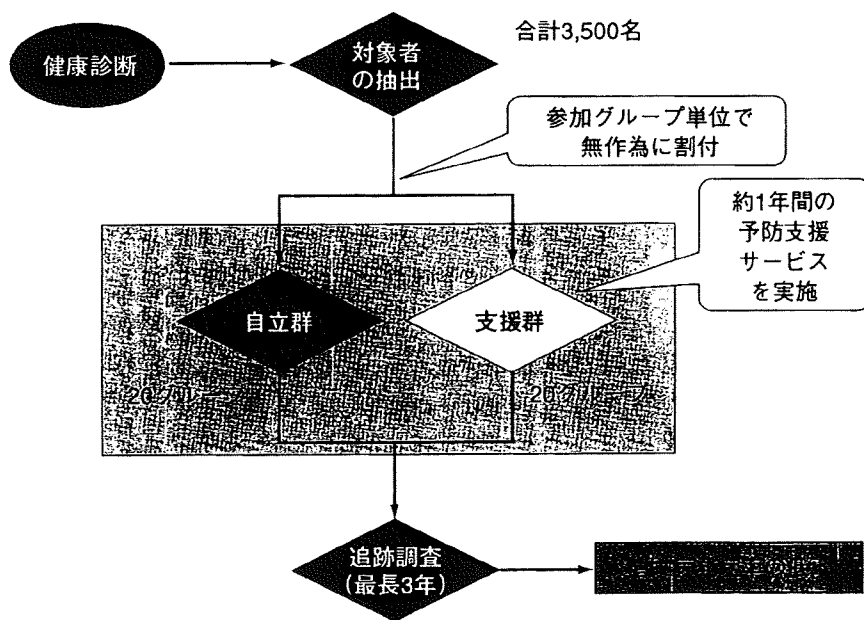


図2 「2型糖尿病発症予防の介入試験(J-DOIT 1)」の概要

自立し電話などによる支援サービスは受けない。

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合とする。すなわち、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。

## 2. 課題2(J-DOIT2)

J-DOIT2は「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」である。わが国においては、糖尿病患者の80%は糖尿病非専門医であるかかりつけ医で診療を受けている。患者の約半数は治療を中断し、合併症発症のハイリスク群になっているといわれている。したがって、かかりつけ医における糖尿病診療機能の向上を図ることが、糖尿病対策として極めて重要であることは論を待たない。

そこで、かかりつけ医による糖尿病診療を支援し、受診中断率の抑制を図る試みとしてJ-DOIT2が実施されることになった。まず、実効性やサンプルサイズの妥当性を検証するために、4地区

医師会を対象としたパイロット研究が2006年9月に始まった。試験デザインはクラスター・ランダム化比較試験で、診療支援を受ける医師会(診療支援群)として東京都足立区医師会と千葉県君津・木更津医師会、支援を受けない通常診療群として大阪府和泉市医師会と富山県礪波・南礪波・射水医師会が選ばれた。

かかりつけ医の数は各医師会あたり30名とし、かかりつけ医は20名以上の2型糖尿病患者を登録して研究に参加する。診療支援群に対しては、診療支援サービスセンターがかかりつけ医の指示に従って、患者に主として電話により食事療法と運動療法に関する支援サービスを行い、患者の行動変容を促し、生活習慣の改善を図る。受診日を忘れないように知らせ、受診を促進する。また、診療達成目標調査に基づいた診療状況の情報をかかりつけ医および患者にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する。

J-DOIT2のパイロットスタディは1年間の研究期間を経て、2007年12月に終了した。この結果を踏まえて、2008年度よりさらに参加医師会研究組織を30地区医師会に増やし本研究が行われる予定である。

## 3. 課題3(J-DOIT3)

J-DOIT3は2型糖尿病の血管合併症を30%