

であるクラスター内の相関を考慮したロバストな標準誤差を用いた検定の結果、診療支援群での受診中断の抑制は有意であった ($p < 0.0001$)。

副次評価項目である診療達成目標遵守割合については、8 項目の平均は両群全体の研究前後がそれぞれ 50.4%、57.5%、診療支援群で 50.3%、67.6%、通常診療群で 50.5%、50.2%であった。研究前後での変化の差を線形回帰モデルを用いて推定した結果、診療支援群における診療達成目標遵守割合の改善の程度は通常診療群を 19.0%ポイント上回った。Huber/Whiteらの方法によりクラスター内の相関を考慮した堅牢な標準誤差を用いた検定の結果、通常診療群と比較すると診療支援群での診療達成目標遵守割合は有意に増加した ($p < 0.0001$)。

その他の結果の詳細については、別途、論文で発表することとする。

D. 考察

J-DOIT2-LT 研究には 14 医師会から応募があったが、応募後にかかりつけ医が集められない等の理由で 3 医師会が辞退し、最終的に 11 医師会の参加となった(目標 15 医師会の 73.3%)。日本医師会を通じた全国の医師会への働きかけや、研究者が個別に地区医師会に働きかけを行うなど、研究グループで可能な限りの努力は行ったが、これ以上、医師会のリクルートは難しいと判断され、11 医師会で研究を実施した。北海道、東北地方からの参加医師会はなく、この点は全国をあげての研究としては残念であった。登録被験者数は 2236 人で、研究計画に示した 3750 人の 59.6%にとどまったが、検出力は 80%程度を維持できていたため、研究を継続した。

受診中断に対する抑制効果は 63.3%で、パイロット研究に比較しても大きく、戦略研究開始時の受診中断を半減させるという目標を超える成果であった。

診療達成目標については、パイロット研究では十分な介入が行えなかったが、大規模研究では追跡期間の 2 ヶ月後から実施することができ、最終的に良好な結果が得られた。この介入では、医師が自らの診療内容をデータセンターに報告するという手順が存在するが、研究終了後の各医師会でのミーティングにおいて、この手順を経ることで診療内容を確認することができて良かった、という感想を述べられた医師が複数名いらっしやった。元々多くのデータに埋もれがちな医師の診療業務においては、方法はいろいろと工夫する必要があると思われるが、医師自らに何らかの作業をして頂くことで、有用なデータを提供すること以上に大きな効果を得られる可能性があると考えられる。

以上のように、介入の効果については、極めて望ましい結果が得られた。かかりつけ医の診療現場をフィールドとし、受診中断の抑制と糖尿病診療の充実を図るための介入方法を確立するという本研究の目的は十分な水準で達成されたと考える。ただし、本研究の介入を実臨床の現場で実行するためには、診療報酬の項目など、制度の変更を通じた政策当局の指導が必要と思われる。現場の医師の業務負担を増やすことだけでこれらの介入の実施を試みたり、これらの介入を実施できない医療施設の診療報酬を減額するというような鞭のみの施策は、疲弊している医療現場の活力をさらに奪いさるものであり、厳に慎むべきであろう。

なお、パイロット研究の結果から、20 代及び 30 代では本研究の介入が逆効果となる可能性が疑われたため、今回の大規模研究の対象者は 40 歳未満の患者を除外した。しかし、40 歳未満の若い患者に対する介入も非常に重要であり、これらの患者に対する介入方法を検討していく必要があることは言うまでもないことである。本研究の介入が 40 歳未満で逆効果となる原因としては、職場環境や患者本人の意識の問題などが予想される。職場環境の問題し

ていは、業務時間を自身で管理できる立場になく受診の時間を確保することが困難である、生活習慣病で通院することを何となく言い出しにくい（特に若年である場合）、といったことが考えられる。患者の意識の問題としては、まだ若くて体力と健康に大きな不安を感じていない、定期的な受診の必要性を実感として認識していない、といったことが考えられる。夜間や土休日の診療を行っている診療施設の紹介や、職場の雇用者や健康保険の保険者を介した受診促進は、若年者の受診促進に効果的である可能性があるが、こういった点は今後の研究で明らかにされていくべきであろう。

E. 結論

本研究で行った統合的な介入は、受診中断を 63.3%抑制し、本研究で設定した診療達成目標の遵守割合を 19.0%ポイント上昇させた。かかりつけ医の診療現場をフィールドとし、受診中断の抑制と糖尿病診療の充実を図るための介入方法を確立するという本研究の目的は十分に達成された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文

1) 野田光彦, 加藤昌之, 泉 和生:

糖尿病予防のための戦略研究“J-DOIT 1~3”の成果と臨床現場での応用.
医療情報学 30(Suppl.): 44-47, 2010.

2) Hayashino Y, Suzuki H, Yamazaki K, Izumi K, Noda M, Kobayashi M; the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT 2) Study Group:

Depressive symptoms, not completing a depression screening questionnaire, and risk of poor compliance with regular primary care visits in patients with type 2 diabetes.
Exp Clin Endocrinol Diabetes: 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]

3) Izumi K, Hayashino Y, Yamazaki K, Suzuki H, Ishizuka N, Kobayashi M, Noda M: The J-DOIT2 Study Group:

Multifaceted intervention to promote the regular visit of patients with diabetes to primary care physicians: - rationale, design, and conduct of a cluster randomized controlled trial - the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Study Protocol.
Diabetol Int 1: 83-89, 2010.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

1) 野田光彦:「糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT1,2,3」

第 51 回日本糖尿病学会シンポジウム「国内大規模臨床試験」, 岡山, 2010.5.28.

2) 野田光彦:「糖尿病予防のための戦略研究“J-DOIT1~3”の成果と臨床現場での応用」

第 30 回医療情報学連合大会 共同企画 9 (日本糖尿病学会との共同企画) シンポジウム「医療情報を駆使した診療は、糖尿病管理を変革させるか」, 浜松, 2010.11.20.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし

糖尿病予防のための戦略研究課題 3

J-DOIT3

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

研究要旨：わが国は男女ともに世界の最長寿国（WHO：2006 年版「世界保健報告」）となったが、反面、これまでどの国も経験したことがないスピードで超高齢化社会を迎えようとしている。このため、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」を策定して 2005～2014 年までの 10 年間で「明るく活力ある社会」と「健康寿命の延伸」をめざして、糖尿病を含む 8 疾病の予防・改善を目的とする大規模臨床研究を実施することとなった。そのうちのひとつが「糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT（Japan Diabetes Outcome Intervention Trial）J-DOIT1・J-DOIT2・J-DOIT3」である。J-DOIT3 は 2 型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者 2542 人を、血糖値・血圧・脂質に対して従来の治療方法（従来治療）を受ける群と、目標をより厳しく設定した強力な治療方法（強化療法）を受ける群に割り付け、心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を強化療法群において 30%抑制することを目標としたランダム化比較試験である（登録期間 2.75 年、追跡期間は登録終了後 4 年）。これまでに細小血管合併症の抑制に成功した臨床試験はあるが、大血管合併症を抑制する有効な治療法は世界的にみてもいまだに確立されていない。したがって、J-DOIT3 の結果によりはじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

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

A. 研究目的

平成19年の厚生労働省の糖尿病実態調査では「糖尿病が強く疑われる人」は約890万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約2,210万人であり、その中で血糖値が適切な水準（hemoglobin A1c(Japan Diabetes Society値) [HbA1c(JDS値)]<6.5%）に管理されている受療者は約90万人に過ぎない。糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症とがあるが、いずれの発症頻度も高く合併症が重症化すると患者のQOLは低下し、死に至ることもある。また糖尿病患者の増加により、合併症治療のために費やされる医療費も年々上昇してきている。こうした国内の現状を考えると、合併症の発症・進展予防ための糖尿病の適切な管理方法を確立することは必須である。

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

我が国でも細小血管合併症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管合併症の抑制を評価する臨床試験は実施されておらず、強力な治療が実際にどの程度大血管合併症のリスクを減少させるかは明らかにされていない。このような背景から、本試験は2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって血糖値・血圧・脂質を強力に管理する強化療法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証することを目標としている。

主要評価項目は「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生」であり、新しい副次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「腎症の発症または増悪」、「下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生」および「網膜症の発症または増悪」である。

B. 研究方法

本試験はHbA1c(JDS値)が6.5%以上の2型糖尿病患者を対象として従来治療と強化療法の有効性を比較する多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。症例の選択基準は、2型糖尿病（HbA1c(JDS値)≥6.5%）に加えて、高血圧（降圧薬服用中の場合：血圧≥130/80 mmHg、降圧薬服用なしの場合：血圧≥140/90 mmHg）、脂質代謝異常（LDL-C≥120 mg/dl、またはトリグリセリド（TG）≥150 mg/dl、または HDL-C<40 mg/dl）のいずれかまたは双方をもち、かつ除外基準に該当しない症例としている。従来治療群の各パラメータの目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値とした。一方強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、血糖値（HbA1c(JDS値)<5.8%）、血圧<120/75 mmHg、

脂質（LDL-C<80 mg/dl、TG<120 mg/dl）という目標値を設定した。これらの目標値を達成するために作成されたプロトコールに沿って、生活習慣への介入、および血糖値・血圧・脂質に対する段階的な薬物療法を行っている。生活習慣への介入に関しては、目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量等を細かく設定しているため、達成援助のための自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品（強化療法群のみ）を貸与・給付している。またDPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を置いている。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない症例には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては、ステップ1ではBMI（body mass index）に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主にTZDを、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し、目標に達しない場合にはステップ2としてTZDとインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には、ステップ3としてインスリン療法を開始している。また我が国でもDPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬の使用が可能となり、その有効性が多くの糖尿病専門医に認められつつあるため、2011年1月以降のDPP-4阻害薬の使用、2011年7月以降のGLP-1受容体作動薬の使用を中央倫理委員会より許可いただいた（国内販売開始1年経過以降での使用開始）。DPP-4阻害薬はステップ3を除くどのステップでも使用可能とし、GLP-1受容体作動薬は肥満がある場合に、ステップ1およびステップ2において使用を推奨することとした。

血圧に関しては、ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）あるいはアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を最大用量まで投与し、目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬（CCB）を追加し、さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する。脂質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂・エゼチミブを投与する。これらのきめ細かなステップアップ治療により、現時点では重篤な有害事象をほとんど起こさずに各パラメータで良好なコントロールが得られている。

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

J-DOIT3は前記のようにあらかじめ目標やプロトコールの概略が決まっているアウトカムスタディである。厚生労働科学特別研究（戦略的アウトカム研究策定に関する研究：黒川清班長）によって、2005～2010年度までの研究として立案されたが、研究リーダーの公募などの遅れもあり、実質的には2006年度のスタートとなり、2009年3月までを症例登録期間、2013年3月までを追跡期間とし、2,542名の登録患者を追跡していく予定である。今のところ、強化療法群、従来治療群のいずれに割り当てられた場合でも血糖値・血圧・脂質のコントロールは改善しているが、目標値に十分達しているとは言えない状況である。DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬の使用により、さらに目標達成率が増えることが期待される。

また、2011年3月までに発生した重篤な有害事象は従来治療群405件、強化療法群360件であり、試験治療と因果関係があるとされた有害事象は、従来治療群75件(5.9%)、強化療法群66件(5.2%)であった。また強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作は各群1例ずつのみである。これは患者が日々の食事・運動療法を記録しながら実践し、また自己血糖測定による自己管理をしつつ積極的に治療に取り組み続けていることが何よりも大きい。また、参加施設の医師やコメディカルのチーム医療としての患者指導も大いに貢献していると思われる。

(倫理面への配慮)

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

C. 健康危険情報

なし

D. 研究発表

1. 総説

1) 植木浩二郎：【メタボリックシンドローム Up to Date】メタボリックシンドロームを合併した 2 型糖尿病の管理の仕方. 月刊糖尿病 2(4):70-74,2010.3.

2) 植木浩二郎：【2 型糖尿病治療の新時代 治療薬選択のパラダイムシフト】2 型糖尿病治療薬選択の考え方 血管合併症抑制からの視点. 月刊糖尿病 2(5):23-26,2010.4.

3) 門脇孝：糖尿病大血管症発症・進展制御のための糖尿病治療戦略. 日本臨床 68(5):788-795,2010.5.

4) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝：【糖尿病大血管症 エビデンスに基づく発症・進展制御】我が国における糖尿病大血管症発症・進展制御のエビデンス 発症・進展予防に対する介入試験からの知見 糖尿病大血管合併症抑制の戦略研究(J-DOIT3)(解説/特集). 日本臨床 68(5):861-864,2010.5.

5) 植木浩二郎：【対糖尿病合併症のイノベーション 成因から管理、治療まで】糖尿病からみた心疾患対策 食後高血糖への経口血糖降下薬の選択と使い方. 糖尿病 UP-DATE 26:32-41,2010.6.

6) 植木浩二郎：【糖尿病と大血管障害】大血管障害予防の血糖管理 インスリン抵抗性改善薬. 月刊糖尿病 2(9):78-82,2010.8.

7) 岡崎由希子：【NAVIGATOR 糖尿病ナビゲータ】糖尿病統合治療のエビデンス Steno-2. メディカルレビュー社：280-281,2010.9.

8) 門脇孝：厚生労働省糖尿病戦略研究 J-DOIT3 糖尿病診療 2010. 日本医師会雑誌 139：S334-S337,2010.10.

9) 植木浩二郎：【糖尿病診療 2010】糖尿病の早期治療 早期治療の意義 血管合併症予防の観点から. 日本医師会雑誌 139(特別 2):S114-S117,2010.10.

10) 岡崎由希子, 植木浩二郎:【糖尿病性細小血管症(第2版) 発症・進展制御の最前線】大規模試験から得られた発症・進展制御のエビデンス J-DOIT3 糖尿病性細小血管症(解説/特集). 日本臨床 68(9):87-90,2010.11.

11) 植木浩二郎, 岡崎由希子:【糖尿病診療 Update いま何が変わりつつあるのか】大規模臨床試験から見えること 血糖介入試験と心血管リスク. Medicina 47(12):1954-1959, 2010.11.

12) 門脇孝:最近のエビデンスに基づく糖尿病治療戦略. Medical Practice 28(1):12-19, 2011.1.

13) 植木浩二郎:【メタボリックシンドローム(第2版) 基礎・臨床の最新知見】予防・管理・治療 治療法開発の今後の展望 シグナル伝達分子を標的とした治療の展望. 日本臨床 69(増刊1):700-704.2011.1.

14) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝:大血管症予防のためには—糖尿病治療を理解するうえでの基礎知識—. からだの科学 269:23-26,2011.3.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

1) 門脇孝:糖尿病患者の新たなる治療ステージ. 第52回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー, 大阪, 2009.5.

1) 植木浩二郎:大血管症抑制のための血糖コントロール. 第47回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 ランチョンセミナー, 埼玉, 2010.1.30.

2) 植木浩二郎:厳格血糖管理と大血管症. 第44回糖尿病学の進歩 レクチャー4, 大阪, 2010.3.6.

3) 植木浩二郎:大血管症抑制を目指した2型糖尿病の治療戦略. 第35回日本脳卒中学会総会 ランチョンセミナー,盛岡市, 2010.4.17.

4) 門脇孝:DPP-4阻害薬を含めた日本人2型糖尿病治療の新たな治療戦略.武田薬品テレビ講演会, 東京, 2010.5.11.

5) 門脇孝:グローバル化するわが国の糖尿病学—伝統を未来へと受け継ぐ情熱. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会(理事長声明), 岡山, 2010.5.27.

6) 植木浩二郎:糖尿病の care と cure を目指した治療の新展開. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会 モーニングセミナー, 岡山, 2010.5.29.

7) 門脇孝:生活習慣病の分子メカニズムと治療戦略—機能性食品開発の意義を含めて. フード・フォーラム・つくば(春の例会), 茨城, 2010.6.1.

- 8) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略.インスリンセミナー2010，福岡，2010.6.2.
門脇孝：2型糖尿病の新しい治療戦略－インクレチンへの期待. 第1回 明日の糖尿病治療を考える会 in Kumamoto, 熊本，2010.6.4.
- 9) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略. アピドラ発売1周年記念講演会，高松，2010.6.18.
- 10) 門脇孝：2型糖尿病の統合的治療戦略. 第22回倉敷アンジオテンシンⅡ研究会，岡山，2010.7.7.
- 11) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略. アピドラ発売1周年インスリン講演会，東京，2010.7.10.
- 12) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略. アピドラ発売1周年記念講演会（特別講演），埼玉，2010.7.17.
- 13) 門脇孝：2型糖尿病の統合的治療戦略. 第7回糖尿病関連疾患研究会，大宮，2010.9.15.
- 14) 植木浩二郎：2型糖尿病の新しい治療戦略. 第58回日本心臓病学会 ランチョンセミナー，東京，2010.9.17.
- 15) 門脇孝：2型糖尿病の病態と治療戦略－インクレチン標的薬への期待. OPC-262の2型糖尿病に対する第Ⅲ相投与試験（研究会），東京，2010.9.19.
- 16) 門脇孝：糖尿病治療のパラダイムシフト－DPP-4阻害薬への期待－. 生活習慣病への新たな治療戦略（学術講演会），東京，2010.10.2.
- 17) 門脇孝：糖尿病腎症の治療戦略－特にARBの臨床的意義について－第31回日本肥満症学会 共催教育セミナー，前橋，2010.10.2.
- 18) 植木浩二郎：糖尿病治療の新展開. 第15回日本糖尿病・教育看護学会学術集会 ランチョンセミナー，東京，2010.10.10.
- 19) 門脇孝：2型糖尿病の新しい治療戦略－インクレチンの有用性－. 第6回城北糖尿病セミナー，東京，2010.10.14.
- 20) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略. 日立市学術講演会，茨城，2010.10.26.
- 21) 植木浩二郎：糖尿病と冠動脈疾患. 日本糖尿病学会中国四国地方会第48回総会 ランチョンセミナー，松山，2010.10.30.
- 22) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略. Medtronic Diabetes Advisory Board Meeting for Devis Technology，東京，2010.11.3.

- 23) 門脇孝: 糖尿病・メタボリックシンドロームの病態と治療戦略. Meet The Expert Conference, 大阪, 2010.11.5.
- 24) 門脇孝: 日本人 2 型糖尿病の成因と治療戦略. 兵庫医科大学病院糖尿病グループ設立 10 周年記念講演会, 大阪, 2010.11.13.
- 25) 門脇孝: 糖尿病の現在と未来. 世界糖尿病デーブルーライトアップ in 東京, 東京, 2010.11.14.
- 26) 門脇孝: 2 型糖尿病の新しい治療戦略ーインクレチンの有用性ー. 船橋市内科医科学術講演会, 千葉, 2010.11.17.
- 27) 門脇孝: 2 型糖尿病の統合的治療戦略 Molecular Mechanism of obesity-linked insulin resistance and type2 diabetes. 第 18 回日本血管生物医学会学術集会および第 8 回 Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology, 大阪, 2010.12.2.
- 28) 門脇孝: 生活習慣病の分子機構と治療戦略. 第 45 回日本成人病 (生活習慣病) 学会学術集会, 東京, 2011.1.16.
- 29) 門脇孝: 2 型糖尿病の統合的治療戦略. Sitagliptin Forum in GIFU2011, 岐阜, 2011.1.25.
- 30) 門脇孝: 糖尿病の診断と治療. 第 20 回臨床内分泌代謝 Update, 北海道, 2011.1.28.
- 31) 門脇孝: 2 型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフト. 千葉県病院薬剤師会・千葉市薬剤師会合同研修会, 千葉, 2011.2.1.
- 32) 門脇孝: 糖尿病の病態と治療に関する最近の知見. 第 11 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 (教育講演 I), 横浜, 2011.3.4.
- 33) 門脇孝: 2 型糖尿病の分子機構と治療戦略. 第 84 回日本薬理学会年会, 横浜, 2011.3.23.
- 34) 門脇孝: 2 型糖尿病の統合的治療戦略. 第 23 回腎と脂質研究会 (イブニングセミナー), 東京, 2011.3.26.
- 35) 門脇孝: 明日の糖尿病医療ー希望と挑戦. 糖尿病シンポジウム (特別講演), 富山, 2011.3.27.

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂根直樹	2型糖尿病発症予防に関するメガスタディ：その解釈と現場への適用	日本糖尿病学会	糖尿病の進歩 2010（第44集）	診断と治療社	東京	2010	37-41
植木浩二郎	糖尿病からみた心疾患対策 食後高血糖への経口血糖降下薬の選択と使い方.	堀田 鏡	【対糖尿病合併症のイノベーションから管理、治療まで】（糖尿病 UPDATE 賢島セミナー 26）	時事通信出版局	東京	2010	32-41
岡崎由希子	糖尿病統合治療のエビデンス Steno-2	門脇 孝	NAVIGATOR 糖尿病ナビゲーター第2版	メディカルレビュー社	東京	2010	280-281

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
野田光彦, 加藤昌之, 泉 和生	糖尿病予防のための戦略研究“J-DOIT 1~3”の成果と臨床現場での応用	医療情報学	30 (Suppl.)	44-47	2010
坂根直樹	糖尿病 ~2型糖尿病発症予防のメガスタディ~	MEDICAMENT NEWS	2038	11-13	2011
坂根直樹	糖尿病教育のアウトカム研究	内分泌・糖尿病・代謝内科	31(3)	202-211	2010
葛谷英嗣	3.厚生労働省糖尿病戦略研究 J-DOIT1(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 1)	日本医師会雑誌	139 特別号(2)	326-329	2010
Hayashino Y, Suzuki H, Yamazaki K, Izumi K, Noda M, Kobayashi M; the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT 2) Study Group:	Depressive symptoms, not completing a depression screening questionnaire, and risk of poor compliance with regular primary care visits in patients with type 2 diabetes	Exp Clin Endocrinol Diabetes	Oct 28.	[Epub ahead of print]	2010

Izumi K, Hayashino Y, Yamazaki K, Suzuki H, Ishizuka N, Kobayashi M, Noda M: The J-DOIT2 Study Group:	Multifaceted intervention to promote the regular visit of patients with diabetes to primary care physicians: - rationale, design, and conduct of a cluster randomized controlled trial - the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Study Protocol	Diabetol Int	1	83-89	2010
植木浩二郎	【メタボリックシンドローム Up to Date】メタボリックシンドロームを合併した 2 型糖尿病の管理の仕方	月刊糖尿病	2(4)	70-74	2010
植木浩二郎	【2 型糖尿病治療の新時代 治療薬選択のパラダイムシフト】2 型糖尿病治療薬選択の考え方 血管合併症抑制からの視点	月刊糖尿病	2(5)	23-26	2010
門脇 孝	糖尿病大血管症発症・進展制御のための糖尿病治療戦略	日本臨床	68(5)	788-795	2010
岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇 孝	【糖尿病大血管症 エビデンスに基づく発症・進展制御】我が国における糖尿病大血管症発症・進展制御のエビデンス 発症・進展予防に対する介入試験からの知見 糖尿病大血管合併症抑制の戦略研究(J-DOIT3)(解説/特集)	日本臨床	68(5)	861-864	2010
植木浩二郎	【糖尿病と大血管障害】大血管障害予防の血糖管理 インスリン抵抗性改善薬	月刊糖尿病	2(9)	78-82	2010
門脇 孝	厚生労働省糖尿病戦略研究 J-DOIT3 糖尿病診療 2010.	日本医師会雑誌	139	S334-S337	2010
植木浩二郎	【糖尿病診療 2010】糖尿病の早期治療 早期治療の意義 血管合併症予防の観点から.	日本医師会雑誌	139 特別号(2)	S114-S117	2010
岡崎由希子, 植木浩二郎	【糖尿病性細小血管症(第 2 版) 発症・進展制御の最前線】大規模試験から得られた発症・進展制御のエビデンス J-DOIT3 糖尿病性細小血管症	日本臨床	68 (増刊 9)	87-90	2010
植木浩二郎, 岡崎由希子	【糖尿病診療 Update いま何が変わりつつあるのか】大規模臨床試験から見えること 血糖介入試験と心血管リスク	Medicina	47(12)	1954-1959	2010
門脇 孝	最近のエビデンスに基づく糖尿病治療戦略	Medical Practice	28(1)	12-19	2011

植木浩二郎	【メタボリックシンドローム(第2版) 基礎・臨床の最新知見】予防・管理・治療 治療法開発の今後の展望 シグナル伝達分子を標的とした治療の展望	日本臨床	69 (増刊1)	700-704	2011
笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇 孝	大血管症予防のためには－糖尿病治療を理解するうえでの基礎知識－	からだの科学	269	23-26	2011

IV. 參考資料

糖尿病診療に必要な知識 2

レクチャー

3 2 型糖尿病発症予防に関するメガスタディ：その解釈と現場への適用

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

● Key Words ● 糖尿病, 耐糖能異常, 発症予防, 食事療法, 運動療法

Summary

- 生活習慣の修正により、ハイリスク群で 40~60%、一般住民で 20%程度の糖尿病発症率低下が期待できる。
- メトホルミン、オルリスタット、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ピオグリタゾンには糖尿病予防効果が証明されている。ただし、わが国で保険適応があるのは、ボグリボースのみである。
- 高血圧者に ACE/ARB を投与することで糖尿病の予防効果が認められる。
- 上記のようなエビデンスを正しく解釈し、現場へ適用することが求められている。

はじめに

世界的に 2 型糖尿病患者数が増加しており、その対策が急務とされ、糖尿病予防研究が幅広く行われている (表 1, 図 1)。

2 型糖尿病の発症には遺伝と環境が複雑に関与する¹⁾。観察研究からは肥満、運動不足、多量飲酒、ストレスなどが 2 型糖尿病発症リスクを高める。生活習慣の修正を行うと、ハイリスク群で 40~60%、一般住民で 20%程度の糖尿病発症率の低下が期待でき²⁾、その効果は 10~20 年続く^{3,4)}。

そこで 2 型糖尿病発症予防のメガスタディの紹介と現場への適用について概説する。

米国糖尿病予防プログラム (DPP)

米国糖尿病予防プログラム (Diabetes Preven-

tion Program : DPP) では、肥満を伴う耐糖能異常者 3,234 名 (女性が 68%, 少数民族が 45%, 平均年齢 51 歳, 平均 BMI 34 kg/m²) の対象が、低脂肪食 (1,200~1,800 kcal) と週に 150 分以上の運動の達成により、肥満体重の 7%以上の減量を目指す①生活習慣修正群、②メトホルミン群 (850 mg)、③食事や運動に関する一般的なアドバイスのほかはプラセボを投与する対照群、の 3 群に無作為に割りつけられた。

生活習慣修正群は、最初の 24 週間は専属のライフスタイルコーチが食事・運動・行動修正に関して 16 回のセッションをもち、介入目標の達成を目指した。このライフスタイルコーチはおもに栄養士で、1 人のコーチが 20 人を担当し、参加者と頻回にコンタクトをとった。コーチ同士も 1 年ごとにどのような活動をしているかの確認を行った。その後は維持期として、毎月個別ないし集団で面談あるいは電話 (E-mail も含む) にて行動変容を強化した。24 週間

表 1. 糖尿病予防の大規模研究

研究	施設, 国	人数	BMI	群	リスク減	追跡期間
Da-Qing IGT and Diabetes Study	33 施設	577	25.8	食事 運動 食事+運動	-31 % -46 % -42 %	6 年間
Diabetes Prevention Study (DPS)	5 施設	522	31	生活習慣修正	-58 %	6 年間
US-Diabetes Prevention Program (US-DPP)	27 施設	3,234	34.0	生活習慣修正 メトホルミン (トログリタゾン中止)	-58 % -31 %	3.3 年間
Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP)		531	25.8	生活習慣修正 メトホルミン	-28 % -26 %	3 年間
Study to Prevent Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)	9 か国	1,429	31	アカルボース	-25 %	3 年間
Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus	103 施設	1,780	25.8	ボグリボース	-40 %	4 年間



図 1. 世界の糖尿病予防研究

後の減量達成率は 38%、運動達成率は 24%であった。3 年後の累積糖尿病発症率は、対照群で 29%、メトホルミン群で 22% (NNT=13.9)、生活習慣修正群で 14% (NNT=6.9) であった(図 2)。ただし、対照群に比べて、メトホルミン群では胃腸障害など副作用が、生活習慣修正群では整形外科的疾患の有害事象発生率が高かった。

これらの結果を受けて、米国の糖尿病対策は、合併症の予防と並行して糖尿病の一次予防という新しい目標を加え、医療機関のみならず国民の生活習慣に影響のある地域団体 (YMCA, 教会, 学校など) を介して啓発を行うコミュニティアプローチへと変わっていった⁵⁾。なお、DPP はオーバーラップ期間 (全群に生活習慣の修正) を経て、アウトカム研究 (Diabetes Pre-

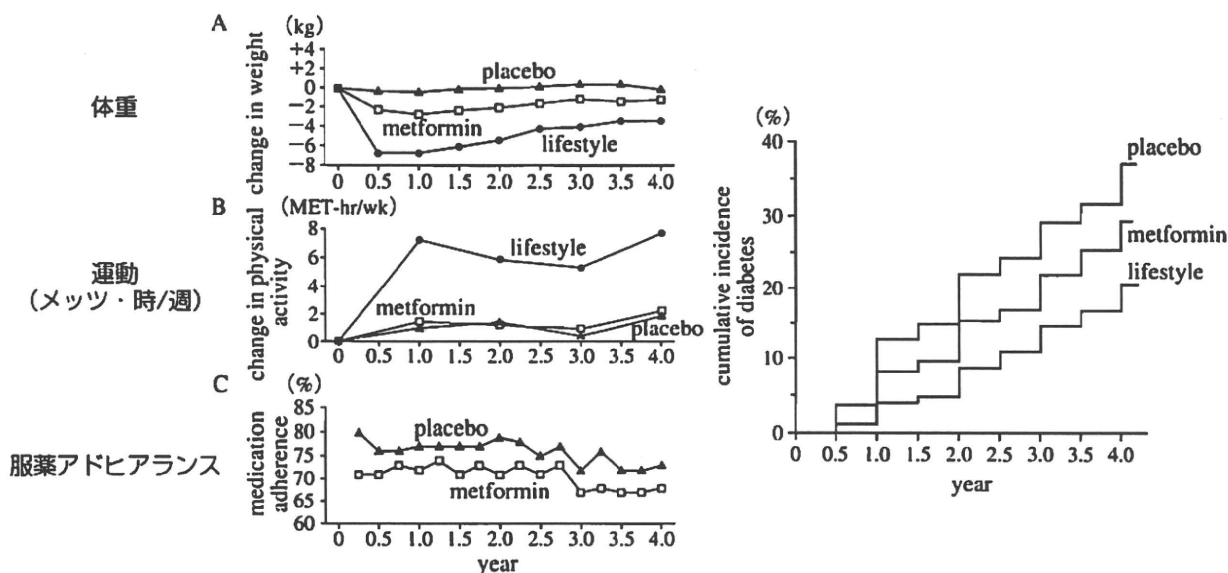


図2. 米国糖尿病予防プログラム (DPP)

vention Program Outcomes Study : DPPOS) へ引き継がれている⁶⁾。

ヨーロッパにおける糖尿病予防研究

5つのセンターを中心に行われたフィンランド糖尿病予防研究 (Diabetes Prevention Study : DPS) では、肥満を伴う耐糖能障害 (impaired glucose tolerance : IGT) 者 522 名 (平均 BMI 31) を無作為に生活習慣介入群と対照群に割りつけたところ、4年後の累積糖尿病発症率は対照群で23%に対し、介入群で11%であった。注目すべき点は、いずれの群に属していたかに関係なく、1年目の行動目標の成功スコア数が多いほど糖尿病の発症が抑制されたことである。フィンランドでは、これらのエビデンスを用いた糖尿病予防対策が開始された (図3)⁷⁾。

一方で、小児期から成人までを対象に地域を基盤とした介入研究が行われており、糖尿病予防知識の普及、身体活動の増加と健康的な食生活の獲得に効果が認められている (表2)⁸⁾。

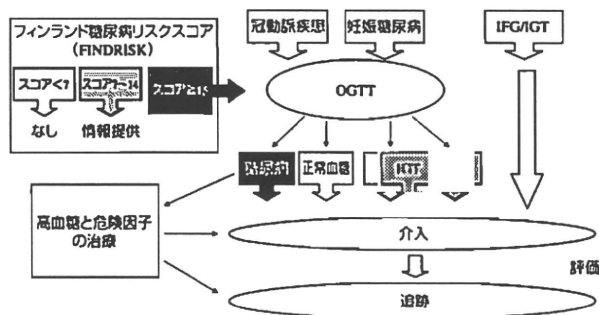


図3. FIN-D2D プロジェクト (フィンランド)

[Saaristo T, Peltonen M, Keinänen-Kiukkaanniemi S, et al. : National type 2 diabetes prevention programme in Finland : FIN-D2D. *Int J Circumpolar Health* 2007 ; 66 : 2 より引用]

わが国における糖尿病予防研究

わが国でも医療機関、地域や職域において生活習慣修正による糖尿病予防研究が報告されている (表3)⁹⁾。糖尿病戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial : J-DOIT1) (研究リーダー 葛谷英嗣) は、働き盛り世代のハイリスク者約 3,000 名を対象とした、非対面の電話支援等による糖尿病発症予防研究であり、現在進行中である¹⁰⁾。

表 2. 地域を基盤とした糖尿病予防研究

プロジェクト名, 文献	場所, ターゲット	サンプルサイズ	期間	結果など
Holcome, <i>et al.</i> (1998)	Webb Country, Texas, 94 % Hispanic (USA)	835 人	3 か月	知識, 自信の増加
Macaulay, <i>et al.</i> (1997)	Kahwake, Quebec (Canada)	1,200 人	3 年間	—
Stockholm Diabetes Prevention Program (2001)	Swedes (Sweden)	6,400 人	10 年間	運動増加
Engelgau, <i>et al.</i> (1998)	North California, African Americans (USA)	31,049 人	5 年間	—
Sakane, <i>et al.</i> (2010)	健康支援員養成による地域介入, 一般住民 (日本)	1,296 人	10 年間	BMI 減少, 運動増加 (2 年後)

表 3. 日本における生活習慣修正による糖尿病予防研究

研究	施設	人数	n	群	糖尿病発症率	リスク減	備考
Kosaka	1	458	356	対照群	9.3 % (4 年間)	-46 %	病院 100 gOGTT, GPG 140 mg/dL-
			102	介入群	3.0 % (4 年間)		
Kawahara	1	426	142	対照群	13.2 (/100 人年)	-27 % -42 %	病院 75 gOGTT 平均 BMI 24.6
			141	糖尿病教育群	10.7 (/100 人年)		
			143	短期教育入院群	8.0 (/100 人年)		
JDPP	32	298	148	普通介入群	14.8 % (3 年間)	-53 %	保健センター 75 gOGTT, BMI 24.5
			150	強力介入群	8.2 % (3 年間)		
J-DOITI	43	2,904	1,529 1,375	自立群 支援群	進行中		クラスターランダム化 電話支援 (非対面)

薬物による糖尿病予防研究

Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP, インド) でもメトホルミンの予防効果が示された¹¹⁾。Study to Prevent Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) ではアカルボースの糖尿病発症と心血管疾患予防効果が報告された。metabolic syndrome (MS) のない者 (NNT=16.5) に比べ, MS のある者 (NNT=5.8) の糖尿病発症予防効果は高かった¹²⁾。発症予防効果にも差がみられた¹⁰⁾。

日本人 1,208 名を対象にした VICTORY

study では, ボグリボース 0.2 mg が 1 日 3 回投与され, 糖尿病発症が抑制された (HR 0.595; 95% CI 0.433-0.818)¹³⁾。その結果を受け, 耐糖能異常に高血圧, 脂質異常, 肥満, 2 親等以内の糖尿病家族歴のいずれかがあるものに対して, 「2 型糖尿病の発症抑制」の効能が追加された。

ピオグリタゾン 45 mg を用いた ACT NOW 試験では, 糖尿病発症の HR 0.19 (95%CI 0.09-0.39) になった。メタ解析によると高血圧者への ACE/ARB 投与の OR 0.73 (95%CI 0.66-0.82)¹⁴⁾であり, 耐糖能異常を伴う高血圧者への ACE/ARB 投与が望まれる。また, スタチン投与