

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ゃった。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。職場環境の問題としては、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) 春日雅人, 葛谷秀嗣, 野田光彦, 門脇孝:

J-DOIT 1,2,3 update.

Diabetes Journal 39(2): 63-73, 2011.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

1) 野田光彦: 「J-DOIT2-治療中断をいかに減少させるか」

第54回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム11「J-DOIT1,2,3, JDCPからのメッセージ」,
札幌, 2011.5.20.

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

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（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 하나가「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
槇野	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)]<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・進展予防の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が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 Diamicon 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、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)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)≥6.5%) に加えて、高血圧 (降圧薬服用中の場合: 血圧 \geq 130/80 mmHg、降圧薬服用なしの場合: 血圧 \geq 140/90 mmHg)、脂質代謝異常 (LDL-C \geq 120 mg/dl、またはトリグリセリド (TG) \geq 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) $<$ 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2011年1月より DPP-4 阻害薬が、2011年7月より GLP-1 受容体作動薬が治療薬として加わり、DPP-4 阻害薬は各薬剤の添付文書に従ってどのステップでも使用可能とし、GLP-1 受容体作動薬は特に肥満がある場合に、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ている。

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。

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。しかし昨年度と比べると、血糖値の目標達成率は改善傾向にある。

平成23年6月フランス当局が実施していた CNAMTS 疫学研究の全体解析において、ピオグリタゾン投与された患者では非投与患者に比べて膀胱癌の発症率が有意に高くなる(ハザード比 1.22、95% CI 1.05-1.43)という報告がなされた。また米国の KPNC 研究の中間解析にて、ピオグリタゾンによる膀胱癌発症リスクについては有意な上昇は認めないものの、ピオグリタゾンの投与量及び投与期間が増加すると膀胱癌のリスクは高まり、投与期間が24ヵ月以上ではハザード比は 1.4(95% CI 1.03-2.0)という報告もなされた。この報告後直ちに J-DOIT3 研究における膀胱癌の発生状況を調べたところ、全症例の約半数でピオグリタゾンの服用歴があったが、膀胱癌を持つ計7症例のうち、ピオグリタゾンの服薬歴があるのは2例のみであり、ピオグリタゾンと膀胱癌発生の相関は得られなかった。また我が国では厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(薬食安発 0624 第1号、平成23年6月24日付)に基づき「ピオグリタゾン使用上の注意」が改訂され、膀胱癌治療中の患者にはピオグリタゾンの

投与を避ける、等の使用注意事項が加わった。本研究では慎重に経過をみながら、厚生労働省の通知に沿った範囲で引き続きピオグリタゾンの投与を続けることとした。

2011年3月までに発生した重篤な有害事象は強化療法群409件、従来治療群454件であり、試験治療との因果関係が否定できない有害事象は、強化療法群99件、従来治療群129件であった。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強化療法群で2例、従来治療群で1例のみである。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) 岡崎由希子：【特集 臨床医学の展望 2011 糖尿病学】12. 大血管症の成因と予防・治療の進歩. 日本医事新報 4535 : 63-64, 2011. 3.
- 2) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝：【特集 糖尿病診療においてよく出くわす疑問点と考慮のポイント update】血糖コントロールはどこまで厳格にすべきか? 内分泌・糖尿病・代謝内科 32 (4) : 331-336, 2011. 4.
- 3) 岡崎由希子, 植木浩二郎：【次世代の2型糖尿病薬物治療】これからの糖尿病薬物治療、求められる理念 日本人にあった糖尿病治療(ガイドラインの理念). Mebio28 (4) : 86-90, 2011. 4.
- 4) 門脇孝：生活習慣病の分子機構と治療戦略. 成人病と生活習慣病. (第45回日本成人病(生活習慣病)学会「特別講演」より). 成人病と生活習慣病 41 (5) : 556-564, 2011.5.
- 5) 門脇孝：糖尿病治療を理解するうえでの基礎知識 新たな糖尿病治療の幕開け. からだの科学 269 : 2-4, 2011. 5.
- 6) 植木浩二郎：【動脈硬化の新展開 イベントを起こす前に】冠動脈疾患予防のための糖尿病治療戦略. 進歩する心臓研究 XXXII : 22-27, 2011. 6.
- 7) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝：【特集 血糖降下薬療法のコツ】血糖降下薬療法のエビデンス. 月刊糖尿病 3 (6) : 18-26, 2011. 6.

8) 勝山修行, 窪田直人, 門脇孝:【予備軍と特定健診】アクトス (ACT NOW) アクトスを用いた糖尿病予防研究について教えてください (Q&A/特集). Q&A でわかる肥満と糖尿病 10 (4): 616-618, 2011. 7.

9) 門脇孝: 2 型糖尿病の分子機構と治療戦略. (第 108 回日本内科学会講演会 招請講演). 日本内科学会雑誌 100 (9): 2437-2446, 2011. 9.

10) 笹子敬洋, 高本偉碩, 植木浩二郎:【特集 21 世紀の糖尿病治療の最新戦略—糖尿病の診断基準と治療薬選択指針—】2 型糖尿病治療のエビデンス, ガイドラインと課題. MEDICINAL 1(1): 81-88, 2011. 10.

11) 笹子敬洋, 門脇孝:【注目される用語の解説】J-DOIT3. 動脈硬化予防 10(4): 114-115, 2012. 1.

12) 岡崎由希子, 植木浩二郎:【特集 血糖値の把握と正常化を目指して】血糖正常化への挑戦: これまでと J-DOIT3. 月刊糖尿病 4 (1): 10-14, 2012. 1.

13) 岡崎由希子, 植木浩二郎:【特集 変貌する糖尿病治療】大規模臨床試験から示された糖尿病治療の考え方. 臨床と研究 89(1): 7-9, 2012. 1.

14) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝:【□大規模臨床研究のエビデンス】Q7 我が国で行われている J-DOIT3 研究の概要について教えてください. 糖尿病レクチャー そこが知りたい糖尿病大血管合併症 Q&A 2(4): 682-686, 2012. 3.

15) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝:【特集 大血管障害抑制の視点からみた糖尿病治療のパラダイムシフト】大血管障害抑制の視点からみたチアゾリジン薬. Angiology Frontier 11(1): 38-44, 2012. 3.

2. 学会発表

a. 国際学会
なし

b. 国内学会

1) 植木浩二郎: 糖尿病治療における生活習慣改善の重要性. 第 84 回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー, 神戸, 2011. 4.

2) 山内敏正, 門脇孝: 2 型糖尿病の治療戦略～インクレチンの有用性～. 第 84 回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー, 神戸, 2011. 4.

3) 植木浩二郎: 糖尿病治療の課題と展望・インクレチン関連薬に対する期待. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー, 札幌, 2011. 5.

4) 門脇孝: J-DIOT1、2、3、JDCP からのメッセージ「J-DOIT3」. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー, 札幌, 2011. 5.

- 5) 植木浩二郎：糖尿病治療の課題と展望．第 16 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，東京，2011． 9．
- 6) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療戦略．第 49 回日本糖尿病学会中国四国地方会 特別講演，徳島，2011． 11．
- 7) 門脇孝：2 型糖尿病の分子機構と治療戦略．第 108 回日本内科学会講演会 招請講演，東京，2011． 11．
- 8) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療戦略のパラダイムシフト．第 46 回糖尿病学の進歩 ランチョンセミナー，盛岡，2012． 3．

【啓発活動】

- 1) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療戦略のパラダイムシフト．埼玉インクレチン学術講演会，埼玉，2011． 4． 9．
- 2) 門脇孝：糖尿病学会アクションプラン～これからの糖尿病治療．テルモ社内講演会，東京，2011． 4． 19．
- 3) 門脇孝：糖尿病治療のパラダイムシフト～DPP-4 阻害薬 エクア錠への期待～．神奈川エリアエクア発売 1 周年記念講演会，横浜，2011． 5． 25．
- 4) 門脇孝：エクアの効果について． DPP Program，東京，2011． 5． 29．
- 5) 門脇孝：糖尿病治療のパラダイムシフト～DPP-4 阻害薬エクア錠への期待～．城南エリアエクア錠発売 1 周年記念講演会，東京，2011． 6． 9．
- 6) 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—．群馬県内科医会総会学術講演会，群馬，2011． 6.11．
- 7) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフト～高選択的 DPP-4 阻害薬ネシーナへの期待～．ネシーナシンポジウム in Osaka，大阪，2011． 6． 18．
- 8) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフト～高選択的 DPP-4 阻害薬ネシーナへの期待～．糖尿病シンポジウム～ネシーナ講演会～，東京，2011． 6． 21．
- 9) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略．インスリンシンポジウム in 東京，東京，2011． 7． 4．
- 10) 門脇孝：糖尿病治療のパラダイムシフト DPP-4 阻害薬エクア錠への期待～低血糖・体重増加を助長しない、血糖コントロールをめざして～． 糖尿病セミナー（エクア講演会）in 新潟，新潟，2011． 7.14．

- 11) 門脇孝：特別講演 2型糖尿病の病態と治療戦略. 糖尿病学術講演会, 横浜, 2011. 7.16.
- 12) 門脇孝：2型糖尿病の病態と治療戦略のパラダイムシフト. 群馬バイエッタ発売記念講演会, 群馬 2011. 7. 20.
- 13) 門脇孝：2型糖尿病の病態と治療戦略. グルベス配合錠発売記念講演会, 宇都宮, 2011. 7.21.
- 14) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略. インスリンシンポジウム in 東京（城南・城西地区）, 東京, 2011. 7.22.
- 15) 門脇孝：2型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフト～高選択的 DPP-4 阻害薬ネシーナへの期待～. 第10回東総糖尿病フォーラム, 千葉, 2011. 8.23.
- 16) 鈴木亮：進化する糖尿病の内服治療. 鈴鹿・亀山地区学術講演会, 三重, 2011.8. 25.
- 17) 門脇孝：2型糖尿病の病態と治療戦略のパラダイムシフト. バイエッタ Web ストリーミング講習会, 東京, 2011.9. 6.
- 18) 門脇孝：合併症抑制をめざす糖尿病の治療戦略. 茨城県南糖尿病治療講演会, 茨城, 2011. 10. 5.
- 19) 門脇孝：メタボ・2型糖尿病の病態と管理・初期治療の重要性. 日本医師会生涯教育講座, 東京, 2011. 10.13.
- 20) 門脇孝：2型糖尿病の病態と治療戦略. グルベス配合錠発売記念講演会, 千葉, 2011. 10.19.
- 21) 門脇孝：特別講演 糖尿病をめぐる最新のトピックス. 東京都糖尿病医療連携講演会, 東京, 2011. 10.25.
- 22) 門脇孝：2型糖尿病の病態と治療戦略. グルベス配合錠新発売記念講演会, 和歌山, 2011. 10.27.
- 23) 門脇孝：糖尿病治療のパラダイムシフト—DPP-4 阻害薬エクア錠への期待—糖尿病の予後改善を見据えた糖尿病治療戦略 . エクア錠全国講演会, 京都, 2011.10. 30.
- 24) 門脇孝：糖尿病治療の最前線. 「薬と糖尿病を考える会」キックオフシンポジウム, 東京, 2011.11. 6.
- 25) 門脇孝：糖尿病治療のパラダイムシフト —DPP-4 阻害薬エクア錠への期待—. 糖尿病治療学術講演会, 東京. 2011. 11.8.

- 26) 門脇孝:特別講演 2型糖尿病の病態をふまえた治療の最前線—DPP-4 阻害薬を中心に.
横浜トラゼンタ錠発売記念講演会, 横浜, 2011. 11.10.
- 27) 門脇孝:糖尿病治療のパラダイムシフト —DPP-4 阻害薬エクア錠への期待—. エクア錠
学術講演会, 東京, 2011. 11.25.
- 28) 門脇孝:2型糖尿病の病態と治療戦略. グルベス配合錠発売記念講演会, 名古屋, 2011.
11.26.
- 29) 門脇孝:特別講演 2型糖尿病の病態と合併症予防に向けた統合的治療. 第25回 Kidney
Hypertention & Endocrine Seminar,仙台, 2011. 12. 13.
- 30) 門脇孝:日本人2型糖尿病患者の予後改善を見据えた糖尿病治療戦略〜リオベル配合錠
への期待〜. Tokyo Diabetes Symposium, 東京, 2012. 1. 24.
- 31) 窪田直人:2型糖尿病の病態と治療戦略〜インクレチン関連薬の位置づけも含めて〜.
2012年2月18日 第24回糖尿病病態代謝懇話会, 弘前, 2012. 2. 18.
- 32) 窪田直人:2型糖尿病の治療戦略—アクトスを中心に—. 練馬区医師会糖尿病治療研究
会, 東京, 2012.3. 21.
- 33) 窪田直人:2型糖尿病の治療戦略—経口糖尿病薬を中心に—. 2012年3月23日 糖尿病
EXPERT MEETING, 徳島, 2012. 3. 23.
- 34) 窪田直人:厳格な血糖管理を考える. Young Physician Conference, 東京, 2012. 3.26.
- 35) 門脇孝:糖尿病患者における心血管イベント抑制の為に多因子介入の重要性について.
Webカンファレンス, 東京, 2012. 3. 29.
- 36) 門脇孝:糖尿病治療のパラダイムシフト —日本でのインクレチン関連薬登場2年を迎えて.
2012年3月31日 DPP Program, 東京, 2012. 3. 31.

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
葛谷英嗣、 坂根直樹、 岡崎研太郎	レクチャー3「わが国における2型糖尿病発症予防戦略」	日本糖尿病学会	糖尿病学の進歩2011	診断と治療社	東京	2011	13-14

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
春日雅人、葛谷英嗣、 野田光彦、門脇 孝	J-DOIT1,2,3 up date	Diabetes Journal	39(2)	14-24	2011
坂根直樹	特集 予備群と特定健診「世界の糖尿病予防研究は？」世界の糖尿病予防研究の現状について教えてください	肥満と糖尿病	10(4)	558-560	2011
葛谷英嗣	生活習慣介入による2型糖尿病予防戦略	ホルモンと臨床	258(11)	51-56	2011
坂根直樹	J-DOIT1「生活習慣の改善はどのくらいの奇与因子となりますか」	糖尿病レクチャー	2(4)	663-669	2011
岡崎由希子	【特集 臨床医学の展望2011 糖尿病学】12. 大血管症の成因と予防・治療の進歩.	日本医事新報	4535	63-64	2011
笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇 孝	【特集 糖尿病診療においてよく出くわす疑問点と考慮のポイントupdate】血糖コントロールはどこまで厳格にすべきか？	内分泌・糖尿病・代謝内科	32(4)	331-336, 2011. 4	2011
岡崎由希子, 植木浩二郎	【次世代の2型糖尿病薬物治療】これからの糖尿病薬物治療、求められる理念 日本人にあった糖尿病治療（ガイドラインの理念）	Mebio	28(4)	86-90	2011
門脇 孝	生活習慣病の分子機構と治療戦略. 成人病と生活習慣病. (第45回日本成人病(生活習慣病)学会「特別講演」より)	成人病と生活習慣病	41(5)	556-564	2011
門脇 孝	糖尿病治療を理解するうえでの基礎知識 新たな糖尿病治療の幕開け.	からだの科学	269	2-4	2011

植木浩二郎	【動脈硬化の新展開 イベントを起こす前に】冠動脈疾患予防のための糖尿病治療戦略.	進歩する心臓研究	XXXI 1	22-27	2011
笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇 孝	【特集 血糖降下薬療法のコツ】血糖降下薬療法のエビデンス	月刊糖尿病	3(6)	18-26	2011
勝山修行, 窪田直人, 門脇 孝	【予備軍と特定健診】アクトス (ACT NOW) アクトスを用いた糖尿病予防研究について教えてください (Q&A/特集)	Q&Aでわかる肥満と糖尿病	10(4)	616-618	2011
門脇 孝	2型糖尿病の分子機構と治療戦略. (第108回日本内科学会講演会招請講演)	日本内科学会雑誌	100(9)	2437-2446	2011
笹子敬洋, 高本偉碩, 植木浩二郎	【特集 21世紀の糖尿病治療の最新戦略-糖尿病の診断基準と治療薬選択指針-】2型糖尿病治療のエビデンス, ガイドラインと課題	MEDICINAL	1(1)	81-88	2011
笹子敬洋, 門脇 孝	【注目される用語の解説】J-DOIT3	動脈硬化予防	10(4)	114-115	2012
岡崎由希子, 植木浩二郎	【特集 血糖値の把握と正常化を目指して】血糖正常化への挑戦: これまでとJ-DOIT3	月刊糖尿病	4(1)	10-14	2012
岡崎由希子, 植木浩二郎	【特集 変貌する糖尿病治療】大規模臨床試験から示された糖尿病治療の考え方	臨床と研究	89(1)	7-9	2012
岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇 孝	【□大規模臨床研究のエビデンス】Q7我が国で行われているJ-DOIT3研究の概要について教えてください	糖尿病レクチャー そこが知りたい糖尿病大血管合併症Q&A	2(4)	682-686	2012
笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇 孝	【特集 大血管障害抑制の視点からみた糖尿病治療のパラダイムシフト】大血管障害抑制の視点からみたチアゾリジン薬	Angiology Frontier	11(1)	38-44	2012

IV. 參考資料

糖尿病診療に必要な知識 1

レクチャー

3 わが国における 2 型糖尿病発症
予防戦略葛谷英嗣¹、坂根直樹²、岡崎研太郎²

1 東山武田病院

2 国立病院機構京都医療センター

● *Key Words* ● 2 型糖尿病発症予防, 生活習慣介入, プライマリーヘルスケア, 戦略研究, Japan Diabetes Outcome Intervention Trial1 (J-DOIT1)

Summary

生活習慣介入が糖尿病発症予防に有効であることについてはこれまで大型臨床介入研究によりかなりのエビデンスが蓄積されてきた。それではプライマリーヘルスケアレベルで、すなわち、現場の人的資源を用いて可能な方法で介入し、どの程度の効果が期待できるのか。さらには国のプロジェクトとして推進していくためにはどのような方法が必要か。まだ多くのエビデンスが必要である。本稿では、わが国の糖尿病発症予防について考えてみる。

糖尿病予防研究のマイルストーンともいえるべき、Diabetes Prevention Study (DPS, フィンランド)¹⁾や Diabetes Prevention Program (DPP, 米国)²⁾では肥満した耐糖能異常 (IGT) 者を対象に食事と運動を中心とした生活習慣の介入により 5%程度の体重減少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、こうした臨床研究で得られた知見をどのようにして現場に取り入れて糖尿病人口の抑制につなげるかとなると、まだまだ解決すべき点が残されている。果たして、コミュニティレベルで、ルーティーンの医療現場で、現場の人的資源を用いて可能な方法で介入し、どの程度の効果が期待できるのか。これで糖尿病人口の抑制につながるのか。介入の目標として何が最も重要か。多人数を対象に、簡単に利用しやすく、しかも効果の高い方法はなにか、等がある。また欧米で得られたエビデンスをわが国にもあてはめることができるのかどうかについても必ずしも明らか

かではない。

糖尿病人口の増加

厚生労働省は 1997 年以來、グリコヘモグロビンの測定と質問表を使って、糖尿病の全国的な住民調査を行ってきている。その結果「糖尿病が強く疑われる人」は 1997 年の 690 万人から 2007 年には 890 万人に増加している。この増加には男性、ことに 60 歳以降の男性での増加が大きい。「糖尿病が強く疑われる人」の人口に占める割合の調査が行われた 1997 年、2002 年、2007 年で比較すると (図 1)、男性では 60 歳以上の年齢層でこの 10 年間増加しているが、女性ではこの間あまり大きな変化はない。さらに特徴的な点として、「糖尿病が強く疑われる人」の割合は男性が女性より高い。40~59 歳の年齢層で見ると女性が約 5%であるのに対

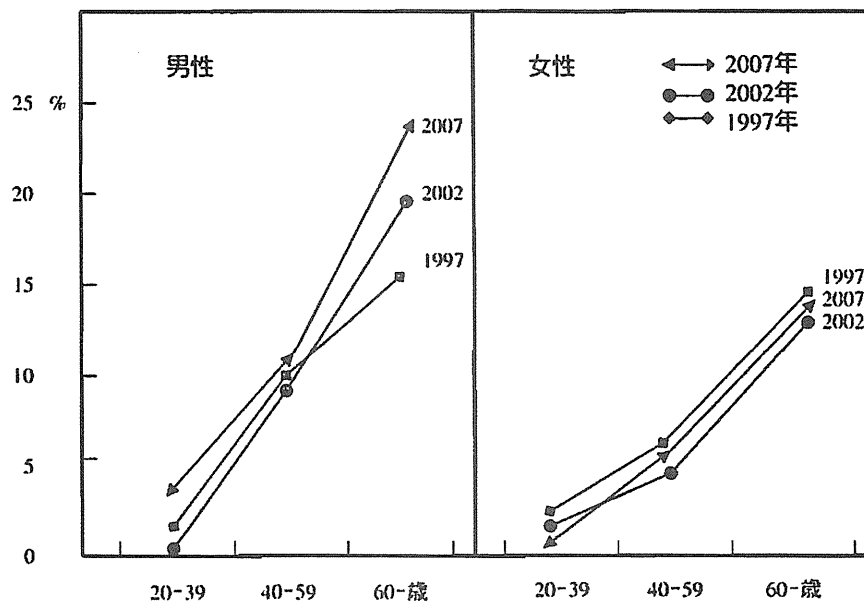


図1. 「糖尿病が強く疑われる人」の年齢別割合

し、男性では10%に達する。このようなデータからいえることは、糖尿病発症予防のターゲットとして特に重要であるのは中高年の男性ということになる。わが国では、欧米人とことなり、BMIが 30 kg/m^2 を超えるようなものは多くはないが、肥満者（BMI 25 kg/m^2 以上）の割合は男性では全ての年齢層で年々増加してきている。

わが国におけるエビデンス

Kosaka ら³⁾は虎ノ門病院外来に通院するIGTの男性を対象に、生活習慣介入による糖尿病発症予防効果をみている。介入群にはBMI $< 22 \text{ kg/m}^2$ 、対照群はBMI $< 24 \text{ kg/m}^2$ を目標に、3~4か月ごとの外来受診時食事と運動に関して指導した。その結果、介入群では平均2.18 kg体重が減少し（対照群では0.39 kg）、4年間の累積糖尿病発症率は、対照群に比して67.4%減少したということである。Kawahara ら⁴⁾は地域でみつかったIGTを対象に新潟労災病院で生

活習慣介入を行いその有効性を報告している。最初に2日間入院し、その後3か月ごとに9回の外来指導を受けたもの（入院+外来）、9回の外来指導のみを受けたもの（外来のみ）、なにもしなかったもの（対照）を比較すると、3年間の体重の変化は平均値で、それぞれ、-2.1, -1.2, +0.4 kg、糖尿病発症率（100人・年あたり）は8.0, 10.7, 13.2であった。発症率は対照群に比し、「入院+外来」で42%、「外来のみ」で27%低下したことになる。最も効果の高かった「入院+外来」では短期間の入院が参加者のモチベーションを高めるのに有効であったと考えられている。わが国では健診などで「境界型」であることが分かると医療機関で生活習慣の指導を受けることは多い。これら虎ノ門病院、新潟労災病院で行われた研究結果は病院ベースでの生活習慣介入が糖尿病発症予防に有効であることを示すもので意義深い。これをさらに広げて非専門医によるクリニックレベルでの介入についての検討が必要であろう。

われわれは1998年日本糖尿病予防研究（Japan Diabetes Prevention Program: JDPP）を、

厚生科学研究健康科学総合研究事業として立ち上げた。地域・職域の保健医療従事者によって可能なレベルの介入でどの程度の生活習慣の改善が達成できるのか、糖尿病発症抑制にどの程度の効果があるのかを明らかにすることが目的である。表に研究の概要を示した⁵⁾。食事と運動習慣調査、身体計測、生化学検査の結果を、ベースラインと開始1年目とで比較すると、介入群では種々の項目で改善を認めた。しかし対照群でも程度は軽い改善がみられたため、2群間の比較で変化に有意の差があったのは、体重と γ GTPのみであった。体重は介入群で、ベースラインから 1.5 ± 2.7 kg (2.3%)の減少、対照群で 0.7 ± 2.5 kg (1.3%)の減少であった。 γ GTPは介入群で減少したが、対照群では逆に増加した。3年間の累積発症率は対照群で14.8%であったのに対して、介入群では8.2%と、介入により51%の発症の減少が認められた。地域・職域の現場で実施可能なレベルでの介入であっても、その有効性は十分にあることを示すものといえよう。

これらわが国で行われた研究結果をみると、食事と運動の介入により、体重の減少がわずかであっても予防効果が十分期待できることを示している。JDPPでは、解析対象者数が十分でなく、どこにポイントをおいた生活習慣介入が重要であるかについて結論づけることはできなかった。欧米の研究では体重の減少が最も重要とされているが、わが国では体重というより、食事と運動習慣を含む総合的な生活習慣の改善が糖尿病発症予防につながったのではないかと推測される。

表. JDPP の概要

-
- ◇対象者：地域・職域の健診で発見された IGT (年齢 30~60 歳, 平均 BMI 24) 304 名
 - ◇無作為割り付け (中央)：介入群と対照群
 - ◇介入群：地域・職域の保健医療従事者が研究班で作成したプロトコール・教材を用いて食事と運動の介入を行う。集団指導 (最初の 6 か月に 4 回) と個別指導 (2 回/年)
 - ◇対照群：糖尿病についての一般的知識、運動や食事について留意すべきことを最初に集団指導の形で説明。
 - ◇追跡期間：3 年 (~6 年)
 - ◇エンドポイント：糖尿病の発症
-

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial1, J-DOIT1

2005 年厚生労働省は、行政のニーズにより計画され、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として戦略研究を発足させた。初年度である 2005 年度には、高優先順位課題である糖尿病が取り上げられ、「2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial1: J-DOIT1)」が始まった。

プロトコールの概要を図 2 に示すが、地域・職域健診で抽出されたハイリスク者を対象とした大型研究であること、働き盛りの年齢層が参加しやすいように、介入は電話を中心とした非対面式のツールを用いることが特徴的な点としてあげられる。非対面式介入は利用しやすく、しかも電話を用いることにより、個別性の高い介入が可能である。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し、ハイリスク者を対象に糖尿病予防支援サービスを実施するグループ (支援群) と実施しないグループ (自立群) の 2 群にクラスターごとに無作為割り付けされた。本研究では健診以外に追

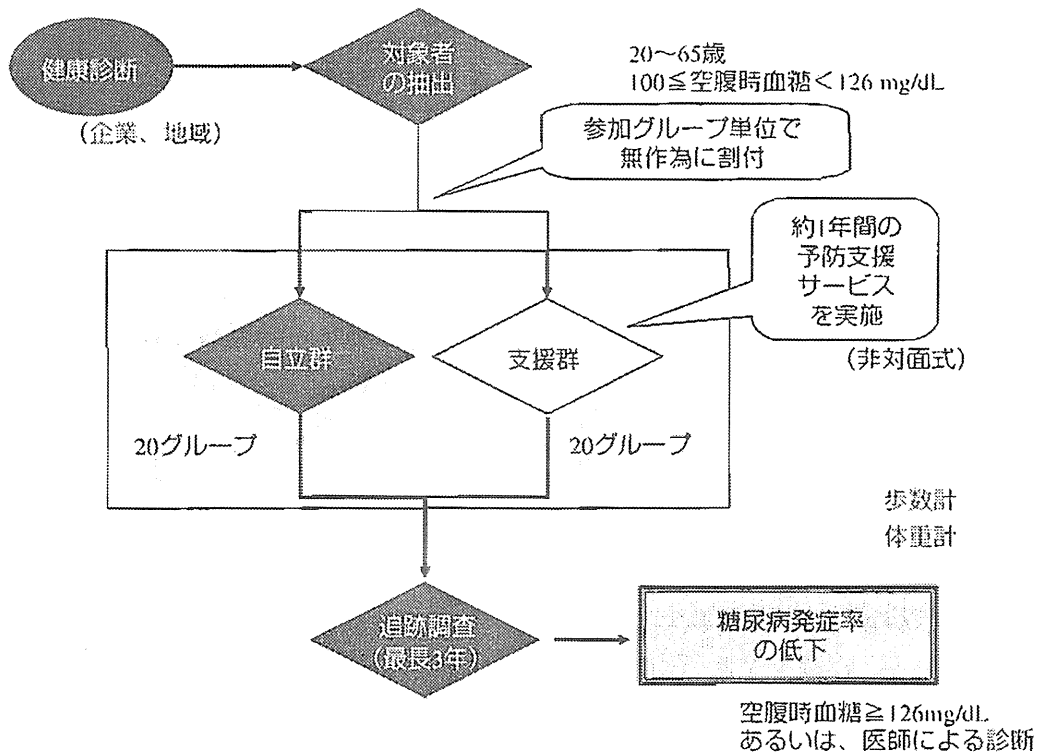


図 2. 「2 型糖尿病発症予防の介入試験」の概要

加の検査をしないことから、2006 年度の健診で空腹時血糖値が 100～125 mg/dL のものをハイリスク者とした。食事・運動に関する調査結果に基づいて、健診実施施設の医師や保健師が被験者ごとに、①運動、②体重、③食物繊維の摂取、④飲酒に関しての到達目標を設定した。支援群に対しては、予防支援センター（民間会社に委託）が電話等を用いた非対面式方法にて、定期的にサービスを 1 年間にわたって提供し目標達成を支援した。一方、自立群は到達目標を設定後は自立し、支援サービスは受けない。支援サービス終了後、1 年ごとの健診とアンケート調査により 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。

2007 年 10 月の時点で、全国から 17 の健診実施施設の参加が決まり、43 のクラスターがつけられた。健診実施施設としては企業保険組合の参加が多かった。2,903 名が被験者として登録

された。約 85% が男性で、専門職・技術職、管理職、事務職が約 70% を占めた。2009 年 5 月に支援群への予防支援サービスが終了し現在追跡調査中である。

おわりに：J-DOIT1 への期待

2008 年度からメタボリックシンドロームをターゲットとした「特定健診・特定保健指導」が 40～74 歳を対象に導入された。この「特定健診・特定保健指導」は、2 型糖尿病をはじめとする生活習慣病対策としてうちだされたものである。メタボリックシンドロームは「メタボ」と呼ばれ、国民の大きな関心を引き流行語大賞にも選ばれた。2009 年度の特定健診受診対象者は全国で 5,220 万人に上り、その 40.5% が受診した。健診の結果、メタボリックシンドロームないしは予備群と診断され特定保健指導が必要

とされたものは400万人に達した。しかし残念なことに、指導プログラムを最後まで終えたものはわずか13.5%の52万人にとどまったと報告されている。健診は受けてもその後の指導にはつながりにくいことが分かる。この点を改善していくためには利用しやすいサービスの開発が是非必要であろう。J-DOIT1は非対面式介入の有効性の検証とともに、「特定保健指導」に関して多くのエビデンスを提供することが期待される。わが国の糖尿病対策の成功の鍵となるのは、先ず健康管理を行うことの優先度が高い社会の構築、糖尿病の予防の重要性や意義について国民への十分な情報発信、そして誰にも利用されやすくエビデンスに基づいた保健指導の確立であろう。

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* 2001 ; 344 : 1343-1392
- 2) Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 393-403
- 3) Kinori Kosaka, *et al* : Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention : a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005 ; 67 : 152-162
- 4) Tetsuya Kawahara, *et al* : Reduced progression to type 2 diabetes from impaired glucose tolerance after a 2-day in-hospital diabetes educational program. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 1949-1954

Essential Points

- ◆生活習慣介入が糖尿病発症予防に有効であることについてはこれまで大型臨床介入研究によりかなりのエビデンスが蓄積されてきた。次のステップとして、糖尿病予防をプライマリーヘルスケアレベルで、さらには国のプロジェクトとして推進していくためにはどのような方法が必要か。まだ多くのエビデンスが必要である。
 - ◆厚生労働省は2005年、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として戦略研究を発足させた。その1つに「2型糖尿病発症予防のための介入試験(J-DOIT1)」がある。これは地域・職域健診で抽出されたハイリスク者を対象とした研究であり、電話等の非対面式のツールを用いた生活習慣支援サービスが糖尿病発症予防にどの程度有効であるか検証しようとするものである。
 - ◆J-DOIT1によって、2008年に導入された「特定健診と特定保健指導」に関して多くのエビデンスを提供できるものと期待される。
- 5) Sakane N, *et al* : Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting : three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. *BMC Public Health* 2011 ; 11 : 40