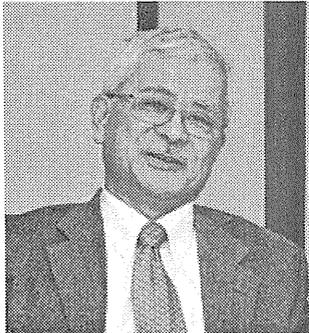


J-DOIT 1, 2, 3 up date

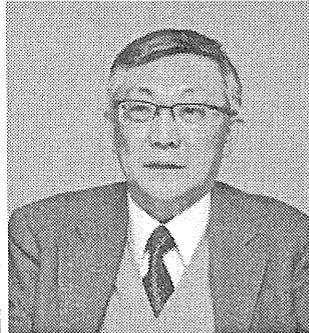
[司会] 春日 雅人(国立国際医療研究センター研究所長)
 葛谷 英嗣(東山武田病院院長)
 野田 光彦(国際協力医学研究振興財団糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部・部長, 国立国際医療研究センター病院糖尿病・代謝症候群診療部長)
 門脇 孝(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授)



[司会] 春日 雅人先生



葛谷 英嗣先生



野田 光彦先生



門脇 孝先生

厚生労働省の2007年度国民健康・栄養調査では、わが国の糖尿病が強く疑われる人は890万人、予備群も合わせると2,200万人以上に及ぶと試算されています。糖尿病は細小血管障害(腎症, 網膜症, 神経障害など)を進展させるとともに、動脈硬化を介した脳心血管疾患のリスクともなります。そうした現状を踏まえ、厚生労働省は国民の健康寿命延長を目指すプロジェクトである「健康フロンティア戦略」の一環として、「糖尿病予防のための戦略研究」(2005~2009年度)を立ち上げました。有効な糖尿病予防対策の強化を図るこの取り組みでは、課題別にJ-DOIT(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)1, 2, 3の3つの介入研究が設定されました。このうち「糖尿病予防のための戦略研究」は指定研究に引き継がれておりますが、当初の計画年度の終了を受け、各研究課題の代表者(研究リーダー)に研究の成果と解析の進捗状況についてお話しいただきました。

新しい枠組みで開始された 「糖尿病予防のための戦略研究」

春日 本日は「糖尿病予防のための戦略研究」の期間満了を踏まえ、この取り組みを主導された先生方に研究全体を総括していただくとともに、今後の課題についてもお話ししたいと思っております。本研究が開始された背景には、世界的に定着しつつあるevidence based medicine (EBM)の考え

方に従って日本の糖尿病診療ガイドラインを作成しようとしても、日本人のエビデンスがあまりないという実情がありました。すなわち、日本人のエビデンスを確立する必要があったわけです。また、臨床研究の中でも介入研究がとくに重要な位置を占めるわけですが、そのための研究費を捻出するのが難しい状況でもありました。そうした現状に鑑み、厚生労働省を中心に、行政として国民

の健康維持への取り組みを強化するという方向性が示されました。その一環として2005年度から「糖尿病予防のための戦略研究」が開始されたわけです。

「糖尿病予防のための戦略研究」はこれまでの研究とは異なり、アウトカムとプロトコルの骨子が事前に決められました。そして行政によって研究課題が選択され、研究実施団体として国際協力医学研究振興財団が指名され、同財団が研究者を公募し、行政側で決定するという方式で開始されました。

それでは、同財団のプロジェクト推進部長としてこの取り組みに最初から深く関わられた野田光彦先生に、この戦略研究の概要をご解説いただきたいと思います。

野田 「糖尿病予防のための戦略研究」が開始される前段階として、国の科学技術基本計画に関する閣議決定と厚生労働省の「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」の中間報告を受けるかたちで、2005年3月に厚生科学審議会科学技術部会で「戦略研究の創設にかかる検討状況」が報告されました。その報告の中で、国民的ニーズが高く、確実に解決を図ることが求められている研究課題について、成果目標をあらかじめ設定した大規模な「戦略研究」の必要性が指摘されていました。そこで、これまでの厚生労働科学研究費補助金の一般公募課題に加えて、研究の成果目標および研究の方法を定め、選定された機関が研究者や研究に協力する施設等を一般公募する新しい形態の「戦略研究」を、同年度から創設することになったと伺っています。

こうして開始された戦略研究は当初、「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」の2つのみでしたが、その後も年度ごとに別の戦略研究が順次追加され、来年度からはこれまでの経験を踏まえ、少し仕組みを変えて新たな分野の戦略研究が開始されることになっています。

戦略研究の最大の使命はアウトカムを明確にし、わが国における大規模臨床研究のあるべき姿を示すことです。具体的には、透明で公正な運営方法、現実的な研究支援体制、次の世代の臨床研究者の育成などが求められています。またそれを実現するために、通常の厚生労働科学研究に比べて予算

規模もかなり大きくなっています。その中でも「糖尿病予防のための戦略研究」はとくに予算規模が大きく、2005年度からの5年間で年平均約7億円が投入されています。

「糖尿病予防のための戦略研究」では、3つの課題が設定されました。課題1は「2型糖尿病発症予防のための介入試験(J-DOIT 1)」, 課題2は「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研究(J-DOIT 2)」, 課題3は「2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験(J-DOIT 3)」でした。ただし、それぞれの課題が当初の計画の5年間で予定どおりに完了しなかったため、厚生労働科学の指定研究として2010～2012年度の枠組みで研究が引き継がれることになっています。

春日 国際協力医学研究振興財団で研究者を公募し、選定して戦略研究が開始されたとのことですが、その過程で推進部長はどのような役割を担われたのですか。

野田 戦略研究は従来の一般公募型の厚生労働科学研究とは形態が異なる、コントラクト型研究と呼ばれる新しい枠組みでした。まず厚生労働省が、財団公募による研究者から各研究課題のリーダーを選定し、その結果を受けて財団の中に推進部が立ち上げられました。推進部長の役割は、関係各方面に働きかけ、実際の研究が良好に進捗するように調整することです。具体的には、現場の研究者の先生方のお考えと研究の進捗状況のすり合わせを行いながら、登録や介入が順調に実施され、実りある結果をできるだけ早く得られるように支援させていただくという立場であったと思います。

春日 なるほど、長い期間ご苦労されたわけですね。門脇先生も最初からこの研究に関わられたお1人ですが、戦略研究の開始当初を振り返って、何かご感想はありますか。

門脇 私はこの戦略研究が開始される前に、2004年に当時の糖尿病学会理事長だった春日先生の要請により「対糖尿病5ヵ年計画」を策定いたしました。この5ヵ年計画では、わが国のエビデンスとなる臨床研究を行うことを重点項目の1つに掲げ、国に対しても要望をしたことを覚えています。そして、2005年に糖尿病対策推進会議が立ち

上げられ、翌2006年にJ-DOITが開始されました。J-DOITは行政、学会、そして医師会が一致協力した取り組みですが、わが国における糖尿病対策の機運が急速に高まったことが背景にあったと考えています。

戦略研究は、新しい研究の枠組みとして初めに基本的なアウトカムが設定され、それを実現するための研究計画を出すということで、当初は応募する側も少し戸惑いました。それでも、今になってみるとわが国の臨床研究の歴史に新たな1ページを開く、意義ある枠組みであったと感じています。

J-DOIT 1は非対面式介入

春日 それでは、J-DOITの3つの課題を1つずつ振り返っていただきたいと思います。葛谷先生はJ-DOIT 1に応募されたそうですが、そのときの状況を教えてください。

葛谷 当時私は国立病院機構京都医療センター(旧国立京都病院)に勤務していました。国立京都病院におられた故赤澤好温先生は、1989年に発足した厚労省(当時厚生省)「糖尿病調査研究事業」で糖尿病疫学班班長を10年間務められ、わが国の糖尿病の実態やその対策には強い関心をもっておられました。この班ではいくつかの地域の住民を対象にブドウ糖負荷試験による糖尿病有病率の調査を実施し、わが国の40歳以上の成人における糖尿病有病率は平均9.4%にも達することを明らかにしました。これは予想していた以上に大きな数であり、1991年当時の新聞にも大きく取り上げられました。これをうけて厚労省は1997年に糖尿病の全国調査を初めて実施しました。いまや糖尿病は国の健康政策上でも極めて重要な疾患として位置付けられるに至っています。

こうした流れのなか、ちょうど国立病院にいましたので、2型糖尿病の発症予防対策には強い関心がありました。それでJ-DOIT 1はぜひ京都医療センターでとの思いで応募しました。

春日 J-DOIT 1は、2型糖尿病発症予防のための介入研究でしたね。

葛谷 健診でみつかったハイリスク例を対象に、生活習慣改善の支援サービスが糖尿病の発症をどの程度抑制できるかについて、日本人のエビデンスを確立することがJ-DOIT 1の目的です。

春日 すでに5年以上続いている研究ですが、プロトコルの概要を教えてくださいませんか。

葛谷 2型糖尿病の発症前段階であるIGT(impaired glucose tolerance)を対象とした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、フィンランドでの糖尿病予防研究(DPS)や米国での糖尿病予防研究(DPP)などにより、これまでかなりのエビデンスが蓄積されてきました。それではこうした臨床研究で得られたエビデンスをどのようにして現場にとり入れて糖尿病人口の抑制につなげるかが、今の問題です。果たして、現場の人的資源を用いて可能な方法で介入し、実際に糖尿病の発症予防ができるかどうか、どの程度の効果が期待できるのか。さらには糖尿病の発症予防を国の施策として推進していくためにはどのような方法がいいのか。多くのハイリスク者を対象にし、効率性、有効性が高く、しかもコストのかからない方法を明らかにする必要があります。そういう考え方に基づいて、プロトコルが作成されました。その概要を図1に示します。

全国から健診実施団体(企業保険組合、市町村など)がクラスターとして参加します。クラスター単位で健診で発見された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群に無作為割り付けされます。本研究では健診以外に追加の検査をしないことから、健診で空腹時血糖値が100~125mg/dlのものをハイリスク者としました。支援サービス終了後、1年毎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します。

このようにJ-DOIT 1では、介入の方法として個人面談や集団教室ではなく、電話を中心とした非対面式介入を用いました。この方法は働き盛りの人でも利用しやすく、対面式介入より効率的です。非対面式であっても、電話での会話によってテーラーメイドなアプローチが可能で。

春日 電話での生活習慣への介入とは、具体的にどのような方法ですか。

葛谷 まず、スタートラインで食事・運動に関する調査を行います。結果に基づいて、健診実施施設の医師や保健師が被験者毎に、①運動、②体

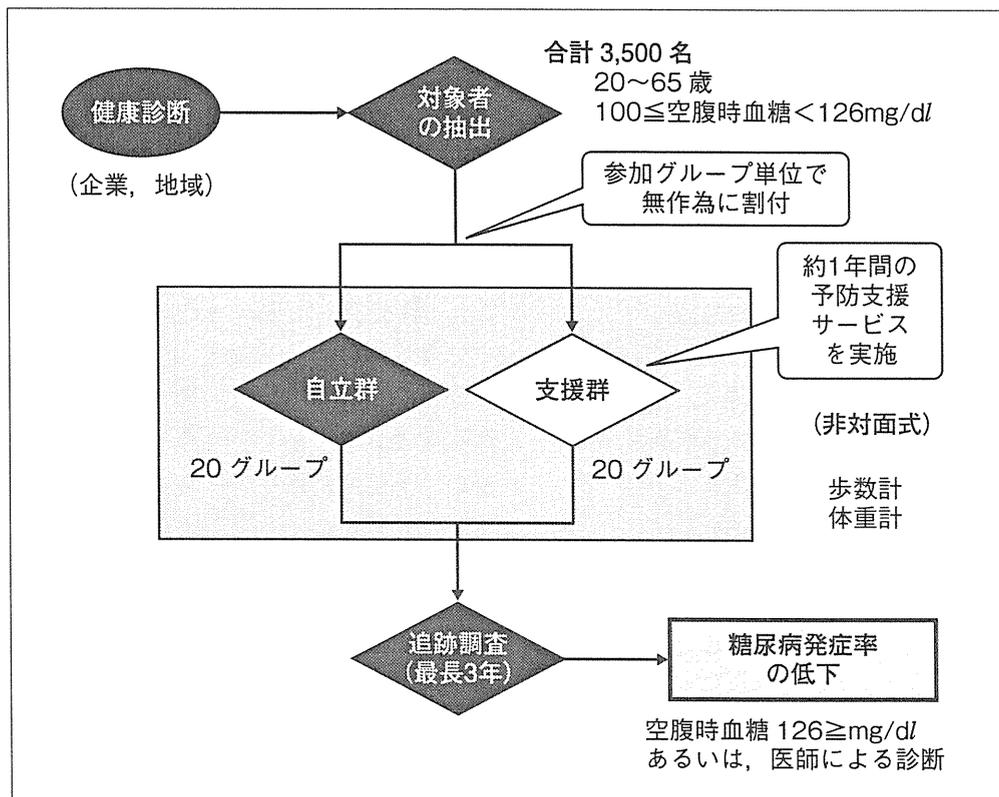


図1 「2型糖尿病発症予防の介入試験」の概要

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ます(表1)。支援群に対しては, 予防支援センターが電話等を用いて定期的にサービスを提供し目標達成を支援します。予防支援サービスの業務は民間の会社に委託し, 各社の保健師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約1年間サービスを提供します。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ません。

春日 先ほど, すべてのプロジェクトがもう少し時間がかかると野田先生がおっしゃっていましたが, J-DOIT 1はいつごろ試験が終了し, 結果が出そうですか。

葛谷 2007年4月より健診実施施設の募集を開始しました。2007年10月には全国から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ました。2009年5月に支援群への予防支援サービスが終了しました。その後3年間にわたって毎年健診データを収集し, あわせて生活習慣に関するアンケート調査を実施しながら追跡していくこととなります。

表1 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 25kg/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350g以上) |
| 4) 適正飲酒
日本酒換算1日1合以下 |

野田 そうすると, 12年度のデータがまとまるのは13年の初めでしょうから, 結果が出るのはそれ以降になりますね。

門脇 糖尿病の予防ではなく, 体重を減らすことを目標にした生活習慣の介入ですから, 体重コントロールがどれぐらいうまくいったのかを正確に把握する必要もありますね。

葛谷 その通りです。結局アンケート調査によることとなりますが, 被験者には全員送信機付きの体重計と歩数計を提供しています。支援群に対

しては1年間の支援サービス期間中は支援サービスセンターに結果の送信を促しました。

春日 J-DOIT 1研究の過程で、野田先生は推進部長としてどのような点に一番苦労されましたか。

野田 当初与えられた課題に合わせて、実際の健診者の中から1,000人規模の被験者を登録することは非常に難しい作業でした。しかも1,000人単位の登録を半年で達成しなければならなかったので、当初のプロトコールをそのまま用いては登録がなかなか追いつかないだろうと考え、糖負荷試験は行わないなど、プロトコールを現実味のあるものにしました。プロトコールのモディフィケーションに相当の期間を要したため、結果として開始が少し遅れました。ただそうした修正を行ったことで、登録開始後は滞りなく被験者登録が進み、厚生労働省からもお褒めいただきました。

葛谷 健診実施施設を集めることでは、野田先生にご苦労をおかけしましたが、最終的には支援群、自立群あわせて3,134名を登録することができました。地域からの登録が少なく、職域が大部分を占め、しかも企業保険組合の参加が多いという傾向があります。被験者の約85%が男性です。

春日 こうした試験の参加者は、ある程度動機付けされているはずですから、そういう意味でのバイアスはかかるかもしれませんね。

葛谷 スタートラインのアンケート調査で、その点についても調べましたが、変化ステージでは無関心期にあるものは10%以下で、関心期が50%を占めました。そういったバイアスはありますね。無関心期にあるものをいかに行動変容させて糖尿病発症予防につなげるかも重要ですから。変化ステージについてはスタートラインだけでなく、3年間の追跡期間中も毎年調査します。

春日 いい結果が期待できそうですね。

2段階構えで検討したJ-DOIT2

春日 次にJ-DOIT 2についてお話ししたいと思います。J-DOIT 2は「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研究」です。最初は富山大学の小林正先生が研究リーダーをされていましたが、諸事情で研究リーダーを辞退され、途中から野田先生が代行としてJ-DOIT 2の責任者となりました。それでは、

野田先生にJ-DOIT 2の概要をご説明いただきたいと思います。

野田 私は一昨年の10月から研究リーダー代行として携わらせていただいています(註. 2011年2月4日より研究リーダー)。J-DOIT 2はJ-DOIT 1および3と異なり、2段階構えの研究です。最初にパイロット研究を実施し、パイロット研究の結果を基に大規模研究が必要かどうかを判断します。続いて、大規模研究を実施することになった場合は、どのようなプロトコールが必要かを検討します。そのような2段階構えの内容でした。具体的には、まずパイロット研究として、大規模研究の実行可能性の評価および大規模研究のサンプルサイズの算出に必要なパラメータを推計しました。2005年11月～2006年3月にかけて計画を策定し、同年9月～2007年12月にかけて4つの医師会で被験者1,585人を対象に実施しました。ご協力いただいた施設が属するのは、糖尿病の戦略研究に関心を示され、公募に応じられた中から、種々の条件により選ばれた大阪府の和泉市、富山県の砺波・南砺市・射水市、東京都の足立区、千葉県君津市・更津市の4医師会(グループ)です。試験開始にあたり、公平なくじ引きにより足立区医師会と君津市・更津市医師会の被験者を診療支援群に、和泉市医師会と砺波・南砺市・射水市の被験者を介入しない通常診療群にそれぞれ割り付けました(表2)。医師会に属する一般のかかりつけ医を募り、糖尿病の患者さんを登録するという形で、医師会地域を単位としたクラスターランダム化による比較試験を行ったわけです。

診療支援群の介入の第一は、まず患者さんへの受診促進です。もう一点が被験者に対して主に電話によって実施する非対面の定期的な食事・運動指導、療養指導です。受診促進に関しては受診予定日の前に受診の再確認を行い、それでも未受診の場合はあとで連絡し受診を促します。第三に、診療支援群のかかりつけ医に対しては、診療達成目標をフィードバックするシステムを用いて、その先生の診療内容が、医師会の中でどの位置にあるのかわかるようにしました。つまり、所属する医師会の参加施設の中で「自分は尿アルブミン測定は上から2割くらいの位置だが、足の診察の頻度は少ない」といったことがわかるように

表2 J-DOIT2参加医師会

パイロット研究	診療支援群	足立区(東京都), 君津木更津(千葉県)
	通常診療群	和泉市(大阪府), 砺波・南砺市・射水市(合同)(富山県)
大規模研究	飯田(長野県), 板橋区(東京都), 近江八幡市蒲生郡(滋賀県), 北九州市小倉*(福岡県), 高岡市(富山県), 千葉市(千葉県), 徳島市*(徳島県), 那覇市*(沖縄県), 大阪市淀川区(大阪府) 下都賀郡市*(栃木県), もとす(岐阜県)	

* CDE (糖尿病療養指導士) が指導に参加。

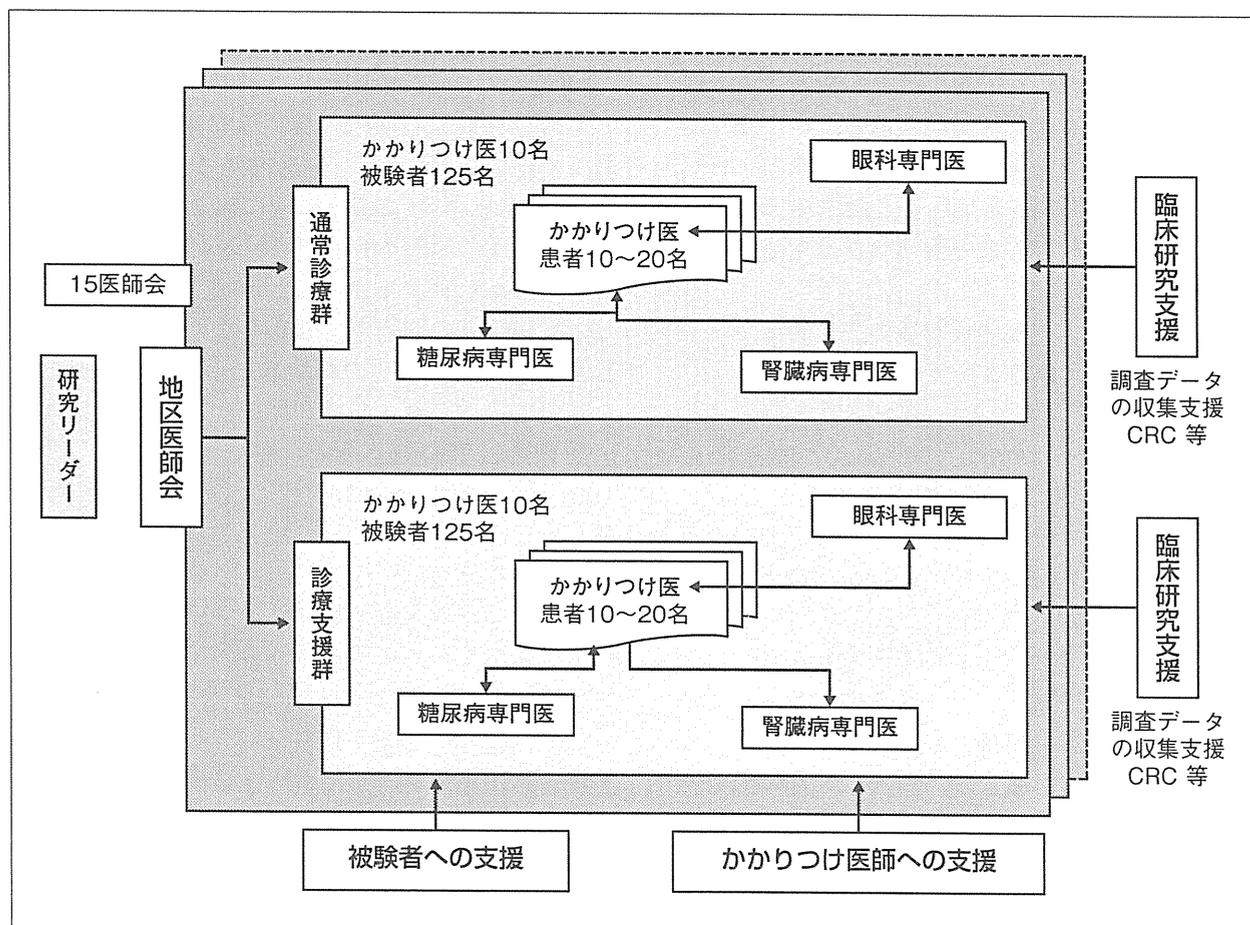


図2 J-DOIT2 大規模研究—研究組織の概要

したわけです。こうしたことを行い、そしてかかりつけ医の先生方がこのような点を念頭に置いて診察しうる状況にあることで、患者さんの受診中断率が下がる可能性を考えたわけです。

このパイロット研究の主解析は2008年6月に完了しました。その結果、介入することによる受診中断の抑制効果は18%でした。とくに40代以上では28%と高い抑制効果を認めました。そこで大規模研究では被験者を40代以上とし、受診勧奨の方

法にも変更を加えることにしました。

春日 つまりパイロット研究でそのような介入の有効性を認めたので、大規模研究を実施したということですね。

野田 Intention-to-treat解析で、いくつかの因子で調整すればようやく有意でした。しかし、介入の効果そのものの有効性としては統計的な有意差は得られず、また、医師会数も少ないため医師会間での状況の違いによるバイアスも考慮すべき

です。規模を増やせば効果が明瞭になる可能性は十分に考えられましたので、大規模研究を実施することにしました。大規模研究は2008年6月から12月にかけて研究計画を策定しました。11の医師会にご協力いただき(表2)、それら各医師会の施設(クリニック)を、大規模研究では各医師会ごとに診療支援群と通常診療群の2群に分けて検討することにしました(図2)。パイロット研究と同様に、通常診療群では単に臨床の状況をフィードバックします。大規模研究は2010年9月に終了し、現在データを集計して主解析に入る段階です。受診中断に関してもまだ解析は終わっていませんが、生データでも診療支援群では通常診療群の半分以下に受診中断が抑制されているとのことでした。

春日 大規模研究の主要評価項目は受診中断率ですか。

野田 そうです。大規模研究の主目的は受診中断への抑制効果をみることです。

春日 大規模研究でも診療支援の内容はパイロット研究と同じですか。

野田 受診促進の内容をさらに工夫しました。例えば療養指導では、医師会によって可能であればCDE(Certified Diabetes Educator: 糖尿病療養指導士)にも参加していただきました。11のうち4つの医師会でCDEによる対面指導を行っています。診療達成目標の支援システムも目標の数を少なくして、できるだけ効率的に迅速にフィードバックできるように修正しました。研究は、今年度で終了になります。現在11の医師会すべてに暫定結果の報告にお伺いしているところです。

春日 最終結果はいつごろまとまりそうですか。

野田 来年度の夏あたりにはまとまると考えています。

春日 これまでのお話は研究リーダーとしてのご報告だと思いますが、推進部長としてはどのような点に一番苦労されましたか。

野田 医師会単位の臨床研究を全国規模で実施するにあたり、それぞれの地域の事情もあって、賛同は得られたとしてもその内容に対するご理解には地域による温度差があったのではないかと思います。とはいえ、実際にご協力いただいた医師会では、結果的に地域の糖尿病診療の活性化につながったというご意見をいただいています。また、

臨床研究は被験者の同意を得なければならないなど、いろいろな手続きが必要です。そうした煩雑性に対してかかりつけ医の先生方のご理解を得ることも、それなりに難しい部分がありました。

世界的にも注目されるJ-DOIT3

春日 それではJ-DOIT 3に移りたいと思います。J-DOIT 3は「2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験」です。研究リーダーを務められた門脇先生に概略をご紹介いただきたいと思います。

門脇 この研究を開始した時は、すでに5年間と定められた戦略研究の枠組みの中で1年半が経過していました。そこで被験者をリクルートする最初の1年も含め、3年半の間に血管合併症に対する介入効果の検討を完了しなければなりませんでしたが、しかしリクルートに2.5年を要してしまい、とても枠組みの期間中に終わらないこととなりましたので、指定研究の枠組みによる3年間の継続を認めていただきました。結局、登録期間2.5年、追跡期間は登録終了後4年となりました。当初3,000例をリクルート目標にしましたが、実際に登録されたのは2,542例です。81の施設が参加し、介入する指標は血糖、血圧、脂質です。対象を従来治療群と強化療法群に分け、従来治療群では現行の糖尿病学会の治療目標値を目標に設定し、強化療法群では血糖をHbA1c(JDS値)5.8%未満、血圧を120/75mmHg未満、脂質はLDLコレステロールを80mg/dl未満とさらに厳格な目標値を設定しました(表3)。血糖のコントロールだけでは死亡や心筋梗塞、脳卒中を著明に抑制できないことは、すでに広く認識されていきましたので、Steno-2の研究データも踏まえ、マルチファクトリアル・インターベンションのストラテジーを提案したわけです。ただSteno-2は対象が160例と非常に少なく、脱落例も多い研究でした。そこでJ-DOIT 3はその約20倍の規模の研究を目指して計画され、実際の検討でも約15倍の規模になりました。

J-DOIT 3の一次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中と他の大血管イベントで、2次エンドポイントは細小血管合併症が中心になります。前述の目標値を達成するために、まず管理栄養士が生活習慣に介入し、被験者全員に加速度計を貸与して運動療法の動機付けも行います。さらに血圧

表3 糖尿病予防のための戦略研究(J-DOIT3概要)

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) HbA1c(JDS値) \geq 6.5% (n=2,542 初発予防89%, 再発予防11%)	
1次エンドポイント	心筋梗塞, 冠動脈イベント, 脳卒中, 脳血管イベント, 死亡	
2次エンドポイント	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生, 腎症の発症・増悪, 下肢血管イベントの発生, 網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間2.5年, 追跡期間は登録終了後4年	
治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,271)
血 糖	HbA1c (JDS値) $<$ 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA1c (JDS値) $<$ 6.5%
血 圧	$<$ 120/75mmHg (ARB/ACE阻害薬ベース)	$<$ 130/80mmHg
脂 質	LDL-C $<$ 80mg/dl (LDL-C* $<$ 70mg/dl) TG $<$ 120mg/dl HDL-C \geq 40mg/dl (ストロングスタチンベース)	LDL-C $<$ 120mg/dl (LDL-C* $<$ 100mg/dl) TG $<$ 150mg/dl

*虚血性心疾患の既往がある場合。

計, 血糖測定器も貸与し, 希望があればインスリン治療前からの自己血糖測定も可能にしました(図3)。

現在, 最初の症例が登録されてから約4年を過ぎたところです。全体としては, ベースラインが平均7.7%だったHbA1c(JDS値)は一旦6.3%程度まで低下しましたが, 最近は少し揺り戻しの傾向があり6.4%前後で推移しています。また強化療法群においては5.8%未満を達成できているのは約15%です。J-DOIT 3の途中でACCORD研究等の結果報告があり, それらの試験では低血糖の問題が指摘されました。しかしJ-DOIT 3は最初から, HbA1c(JDS値)正常化を目指す上で, インスリン分泌薬やインスリンのみでは低血糖が避けられないことから, チアゾリジン系薬などインスリン抵抗性改善系薬を併用する治療をベースとしたため, 重症低血糖は従来治療群と強化療法群それぞれに1例ずつ認めただけです。いずれの症例もブドウ糖投与により回復しており, 低血糖は大きな問題とならず試験は安全に推移しています。ただし, 強化療法群では体重増加の傾向を認めています。強化療法群では当初, 2kg程度の体重減少を認めましたが, 現在はベースラインに比べて平均2kg

増えています。HbA1c(JDS値)は平均6.4%なのですが体重が増えた背景として, SU薬とチアゾリジン系薬の組み合わせが多いこともあるのではないかと考えています。従来治療群はほとんど変化がありませんので, 強化療法群では体重増加が少し問題となっています。その一方で, 血圧やLDLコレステロールは約半数の被験者が目標を達成しています。そちらの治療状況は良好に推移しているため, さらに被験者全体で目標の達成を目指しているところです。

春日 血糖の目標値はなかなか達成できないわけですね。

門脇 強化療法群において, 現時点で5.8%未満を達成・維持できているのは約15%にとどまっています。1回は達成したことがある症例も含めれば20%を少し超えますが, まだ多くが達成できていません。

春日 Steno-2と同様に血糖のコントロールが一番難しいということですね。

門脇 そのとおりです。ただそうした中で, DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬が上市されました。そこでその扱いについても検討しましたが, 他の新薬の場合と同じく, J-DOIT 3では新しい作

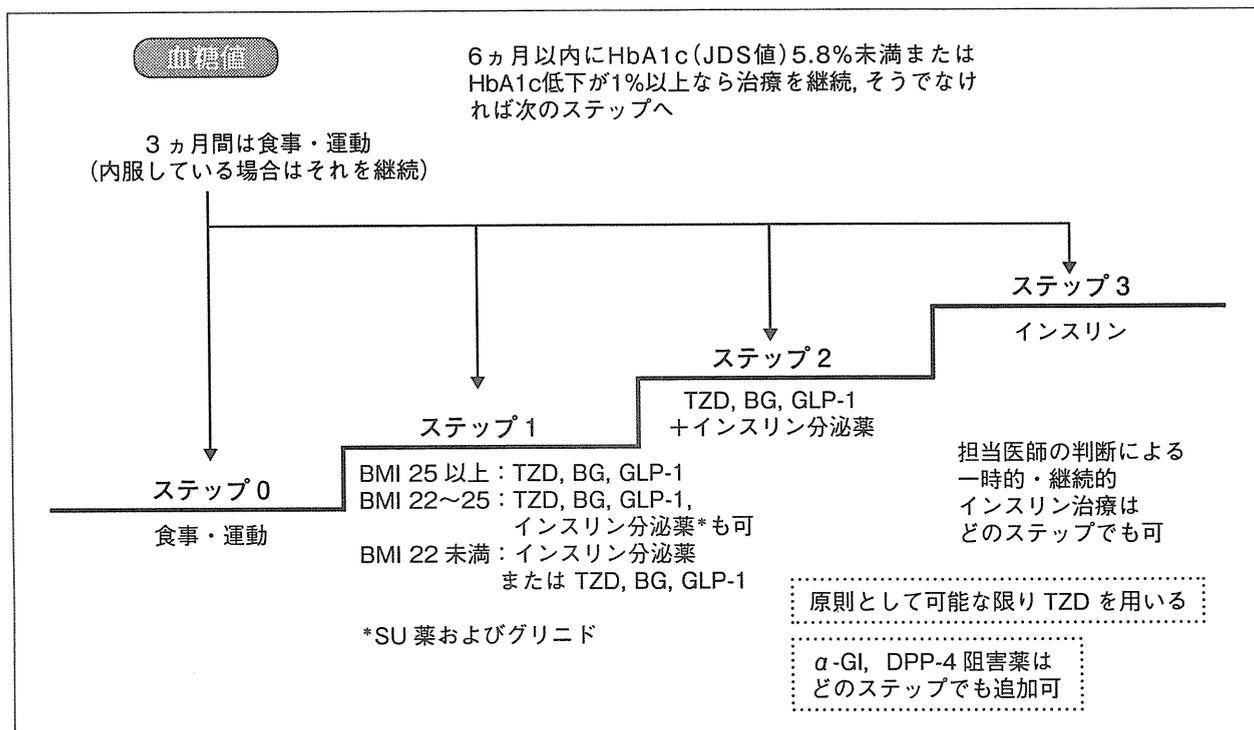


図3 J-DOIT3の強化療法群の治療概要

用機序の薬剤は一定の安全性と有効性が検証されて、長期投与が可能になるまで導入しないことを申し合わせました。幸い、この1月からDPP-4阻害薬を導入できるようになり、7月からはGLP-1受容体作動薬も使えるようになります。現状では目標HbA1c値まで約0.6%足りないのですが、インクレチン関連薬を使うと0.6~0.7%下がるという治験データがすでに示されていますので、導入後の変化に期待しています。低血糖とこれ以上の体重増加を回避するように注意しながら、何とか5.8%未満を達成したいと考えています。あと2年2ヵ月で研究が終了します。終了後は早急に解析を進め、研究結果をまとめる予定です。

これまでの経過の中で、当初想定していなかったことが2つありました。1つはJ-DOIT3の登録が終わって1年ほど経ったとき、ACCORD研究で血糖の強化療法は標準治療に比べて死亡率が高まるという結果が報告されました。2008年2月6日にその報告を知り、野田先生など関係者と議論の末、2日後の2月8日にJ-DOIT3研究への新規被験者の登録を一時中断しました。もともとそうした事態も想定して、いつでもストップできるプロトコ

ルにしており、その手続きに従ったのですが、今考えても中断してよかったと思っています。試験評価委員会で検討していただきましたが、J-DOIT3では、その時点で中止すべき有害事象は起きていないことがわかり、2月15日に研究の継続が許可されました。この登録の一時中断による2~3ヵ月の登録停滞が、当初予定の3,000例に届かなかった原因の1つでした。ACCORD研究が途中で挫折し、われわれも少なからず影響を受けましたが、結果としてその後も継続できたJ-DOIT3は、現在世界で最も注目されている研究の1つになっているのではないかと思います。

もう1つ想定外だったことは、結果として試験期間中のイベントが非常に少なかったことです。当初の予想の半分以下でした。J-DOIT3では被験者の内訳を初発予防7割、再発予防3割に設定する予定でしたが、こちらの努力不足で循環器内科の協力を十分に得ることができず、糖尿病内科中心に進んだため、初発予防89%、再発予防11%となりました。もちろん全体の治療状況が良好であることがイベント抑制に寄与しているとは思いますが、初発予防が多かったこともイベント数が少な

い理由の1つではないかと考えています。ただ試験においてはそうした状況を踏まえ、それまで一次エンドポイントに入れていなかった冠動脈のインターベンションや脳卒中に対する血管のインターベンションも大血管イベントに準ずると考え、追加で一次エンドポイントに格上げしました。

血糖、血圧、脂質の治療目標を達成して初めてその血管合併症に対する抑制効果がわかるわけですから、安全性を担保しながら、できるだけ多くの症例で治療目標を達成することに現在全力を挙げています。

春日 野田先生は、J-DOIT 3でどのようなことに一番苦労されましたか。

野田 私どもの施設も1施設として参加しましたが、登録基準を満たす患者さんが少なく、与えられた被験者数を登録するのにかなり時間を要しました。

春日 どのような登録基準だったのですか。

門脇 HbA1c (JDS値)6.5%以上で、高血圧あるいは脂質代謝異常を合併する45～69歳の2型糖尿病症例です。

野田 また使用薬剤についても、例えば経口血糖降下薬については1剤+ α グルコシダーゼ阻害薬までといった制限もありました。

門脇 そのような条件ですと、糖尿病患者さんの8人に1人ぐらいしか該当しませんでした。

野田 私も、自施設以外のいくつかの施設に登録促進のためのお願いに伺いましたが、なかなか登録が進まないの、かなり心配しました。

春日 J-DOIT 3のような介入研究では、1年間にどの程度の予算が必要ですか。

野田 基盤整備としての研究への支援を含めれば年間5億から7億円程度は必要だと思います。

春日 かなり大きなお金をかけての研究ですから、結果がとても楽しみです。

門脇 あと2年で終了して、それから解析です。

春日 すると3年後か4年後には解析結果が公になるわけですね。

野田 解析結果は非常に貴重なデータですが、この研究を行ったことが日本の臨床研究の活性化にどれだけ寄与したかという、副次的効果も評価していただきたいと思います。

門脇 それは大事なことだと思います。81の参

加施設によるこの共同研究を行ったことで、今後いろいろな臨床研究に活用できる仕組みがかなり出来上がったのではないかと思います。

野田 まさに臨床研究の基盤整備ですね。

門脇 全体のプロトコルづくりを通して、中央での人材養成ができましたし、各施設ではそれに見合った臨床研究の支援体制が整備され、その中で人材も育ったと思います。そういう意味でも、この戦略研究は日本の糖尿病の臨床研究の活性化に間違いなく役立つものになると思います。

臨床研究実施体制が確実に進化

春日 最後に糖尿病の戦略研究に携われた感想と、この経験を今後どのように生かしていけばよいかについて伺いたいと思います。葛谷先生は、この戦略研究をどのように評価されていますか。

葛谷 戦略研究が行政のニーズにより計画される大型の臨床介入研究であり、これにより政策に関連するエビデンスを生み出すこととなると、なんといっても必要なものは綿密な計画と研究を遂行するしっかりした体制です。十分な被験者の確保も必要ですし、成果を出すためには、研究費はもちろん、十分な研究期間も必要です。これまでの臨床研究ではなかなかこうしたことを満たすことは難しかったと思います。私は以前、1998年頃でしたか、地域・職域の保健医療従事者による生活習慣介入の有効性を検証することを目的として、厚生科学研究を立ち上げたことがあります。日本糖尿病予防研究と名前をつけました。名前は立派ですが、まあ、手弁当をもって集まったという感じでした。今回、糖尿病の発症予防ということで戦略研究に参画できたことは大変よい機会を与えられたと思っています。わが国の糖尿病予防に関連して少しでもエビデンスを出すことができると願っています。

春日 先にプロトコルを決めて試験を開始するという戦略研究の仕組みをどのように思われますか。

葛谷 プロトコルを決めて試験を開始するといっても、大きな枠組みだけであとは必ずしもそうではありません。J-DOIT 1は2008年に発足したメタボリックシンドロームをターゲットにした「特定健診と特定保健指導」へのエビデンスを提供

することが期待できると思います。この点がJ-DOIT 1の最も重要な点だと思います。2009年度特定健診ではメタボリック症候群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400万人に達しましたが、プログラムの最後まで指導を受けたものはわずか13.5%の52万人にとどまったということです。健診は受けるもののその後の指導につながりにくいことが窺える成績です。これ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す。

春日 よりよい研究にするためには、ある程度の修正も必要だということですね。野田先生はJ-DOIT 2も含め、戦略研究にどのような感想をお持ちですか。

野田 戦略研究に推進部長として結果的に7年間関わることになり、最初は戸惑うことも多かったのですが、今となってみれば臨床研究を通して身をもって経験できたことも多々あり、いろいろな先生方のご協力を得ながら実務を進めさせていただいたことに大変感謝しています。私の人生に大きな影響を与えた研究になりました。また、J-DOIT 2の研究リーダー代行としては、地方の医師会の先生方との交流を通して、地域の状況をこれまで以上に理解できました。

春日 門脇先生は、どのように感じられていますか。

門脇 3点だけ簡単に述べます。臨床研究はプロトコルを十分考えた上で実施することが大事だと実感しました。ACCORD研究は、RCTの枠組みはしっかりしていましたが、介入方法の中身は低血糖や肥満を起こしやすい危険な治療だったわ

けです。ですから臨床研究を計画する際は、まず初めに臨床医と生物統計家、臨床研究の専門家がそれぞれの専門的な観点から十分な検討を加え、ディスカッションを繰り返しながら丁寧にプロトコルをつくることが重要だと思います。2つ目として、この戦略研究を通して糖尿病の臨床研究にかかわる人材養成、研究実施体制が確実に前進したことを強調したいと思います。この取り組みは、日本の臨床研究全体にも大きな恩恵を与えたと思います。最後にJ-DOIT 3は、現状では血糖値の目標はまだ達成しておらず、血圧や脂質の目標値も半分程度しか達成していません。J-DOIT 3はこれらの治療目標を達成したときの合併症抑制効果を検証する試験です。そうした認識を常に研究者全員で共有し、安全性に配慮しながら、これら危険因子の治療目標を当初の予定どおり達成することに全力を尽くしたいと思っています。

春日 「糖尿病予防のための戦略研究」は多額の費用をかけた研究ですが、より厳格な介入を検証する必要性を再確認するだけでなく、臨床研究の環境整備や人材育成にも寄与するなど、幅広い成果を上げたことが本日のお話で理解できました。将来の日本のクリニカルスタディを担う若い人材を育てるためには、そのためのキャリアパスを大学も含めて日本の医学界全体でつくっていく必要があると私は常々考えています。今回の戦略研究はそのための一歩にもなったのではないかと思います。J-DOIT 1, 2, 3というすばらしい臨床研究の結果を楽しみに待っております。本日は貴重なお話を拝聴させていただき、ありがとうございました。



Question

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。

坂根直樹

独) 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

Answer

肥満、高脂肪食(特に、飽和脂肪酸食)などが糖尿病になりやすいこと、逆に、身体活動の増加、食物繊維の摂取、適正飲酒、コーヒーなどが糖尿病予防につながる事が観察研究で示されています¹⁾。米国の糖尿病予防研究(DPP)やフィンランドの糖尿病予防研究(DPS)などから、肥満を伴った糖尿病のハイリスク者に週に150分程度の身体活動の増加と6カ月から12カ月に7~10%の減量(低GI(Glycemic Index)食を用いた)を目標とした生活習慣修正で糖尿病発症を予防または遅延させる有効性が示されています(NNT=4~8)²⁾。日本でも地域の保健サービスを用いたJDPP研究などから、BMI 23以上の境界型を示した者では2kg弱の減少と余暇の身体活動量の増加により、糖尿病発症率がほぼ半減することが示されています³⁾。生活習慣修正の有効性が証明されましたが、それらを現実世界にいかに対応するかが研究課題となっています。病院だけでなく、プライマリケア医、職域、地域、教会、YMCAなどを拠点に多くの人種で糖尿病予防の有用性の研究が行われています。ヨーロッパではDPSをモデルとして、糖尿病リスクスコアでスクリーニングして、多国共同でDE_PLAN研究が進行しています。現在、日本でも非対面の電話支援による糖尿病予防研究であるJ-DOIT1(研究リーダー:葛谷英嗣)が進行中であり、その結果が期待されています。

また、学校で学童を対象に糖尿病予防をすす

める介入研究も進められています⁴⁾。欧米ではメトホルミンが第1選択として用いられることが多いのですが、DPPやIDPPよりメトホルミン(NNT=14)、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)(NNT=11)に糖尿病予防効果があり、さらには α -GIには心血管イベントを低下させる効果があることが報告されています。ACE阻害薬や一部のスタチンにもそれぞれ糖尿病発症リスクを低下させます(それぞれ、NNT=42と112)。脂質吸収阻害剤であるオルリスタットの糖尿病発症リスクに対するNNT=36ですが、日本では抗肥満薬として認可されていません。ただし、将来OTC医薬品として使用される可能性はあります。ACT NOW試験では、成人IGT 602名をピオグリタゾン群またはプラセボ群の2群に無作為に割付し、2.4年間追跡しました。2型糖尿病発症の年間発症率はプラセボ群が7.6%に対し、ピオグリタゾン群では2.1%(72%減)と低い値を示しました(NNT=18)⁵⁾。しかし、ピオグリタゾン群では体重増加が大きく、浮腫の発現頻度も多かったことが報告されています。肥満者に対して、インクレチン薬であるリラグルチド(1.8~3.0mg)は前糖尿病の頻度を低下させます(84~96%減)⁶⁾。一方、肥満者に対する減量外科による手術療法のNNT=6と高いのですが、日本で保険適応は認められていません。

遺伝子の検索も積極的に進められています⁷⁾。しかし、「生活習慣や薬物療法でも糖尿病になっ

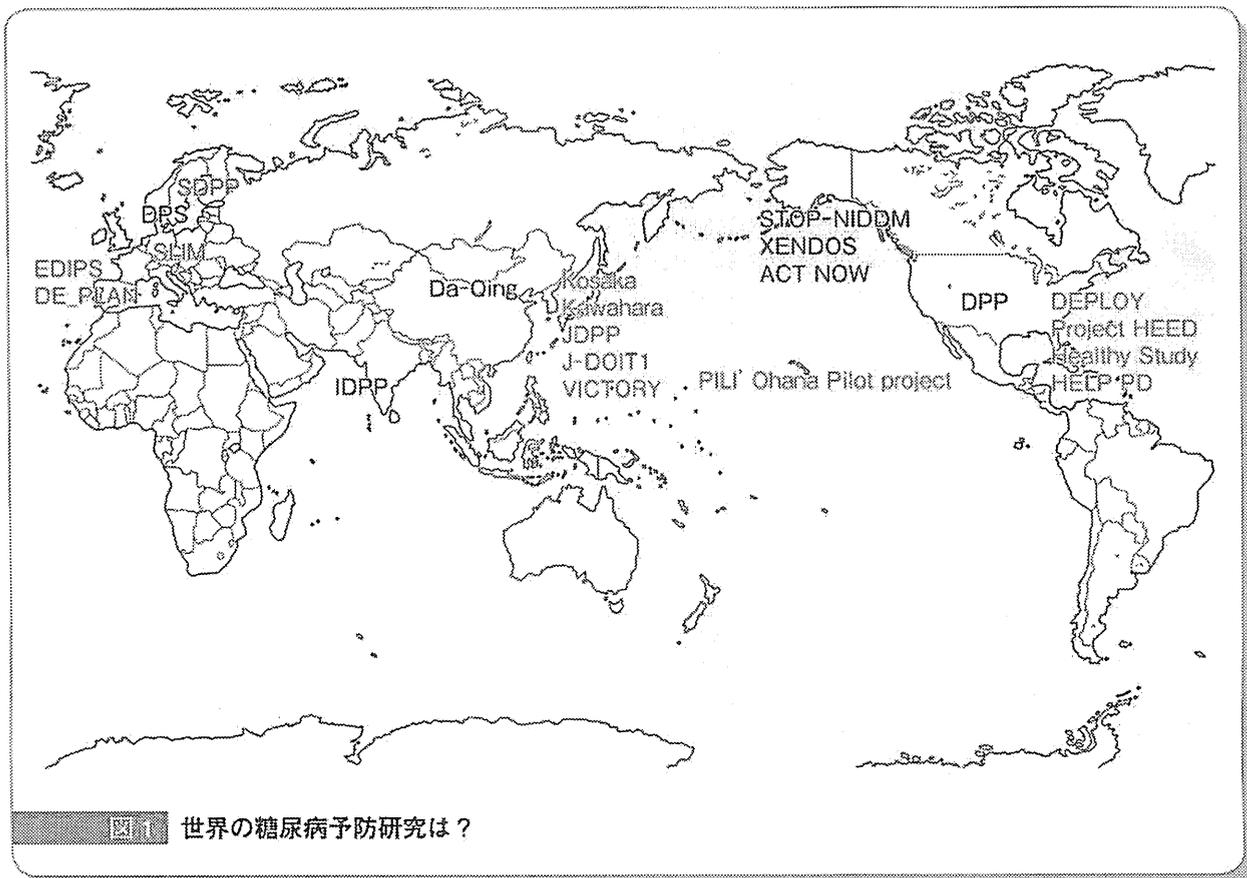


図1 世界の糖尿病予防研究は？

た人をどうするのか？」「糖尿病予防を目指した生活習慣介入より心血管疾患を予防できるのか？」「痩せた糖尿病の人にはどのような介入が有効であるのか？」「生活習慣介入により妊娠糖尿病を予防できるのか？」「DPP4 阻害薬は糖尿病予防に効果があるのか？」など残された課題もあります^{8, 9)}。今後の有用な糖尿病予防の研究の進展が期待されます。

文 献

- 1) 坂根直樹：糖尿病予防における運動・身体活動の役割と現場への適用. 日本公衆衛生雑誌 **56** (12) : 893-896, 2009
- 2) Gruber A, Nasser K, Smith R, *et al.* : Diabetes prevention : is there more to it than lifestyle changes ? *Int J Clin Pract* **60** (5) : 590-594, 2006
- 3) Sakane N, Sato J, Tsushita K, *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* **11** (1) : 40, 2011
- 4) HEALTHY Study Group, Foster GD, *et al.* : A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* **363** (5) : 443-543, 2010
- 5) DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, *et al.* : Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **364** : 1104-1115, 2011
- 6) Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, *et al.* : Effects of liraglutide in the treatment of obesity : a randomised, double blind, placebo controlled study. *Lancet* **374** : 1606-1616, 2009
- 7) Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, *et al.* : Preventing type 2 diabetes mellitus : room for residual risk reduction after lifestyle changes ? *Curr Pharm Des* **16** (34) : 3939-847, 2010
- 8) Jablonski KA, McAteer JB, de Bakker PL, *et al.* : Diabetes Prevention Program Research Group : Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes* **59** (10) : 2672-2681, 2010
- 9) Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, *et al.* : Pre-conception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes : a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* **10** : 63, 2010

特集 DSA 予備誌

 KEY WORD

NNT (Number Needed to Treat ; 治療必要数) : ある介入を被験者に行った場合, 1人に効果が現れるまでに何人に介入する必要があるのかを表す数字で, リスク差の逆数 ($1 \div$ リスク差) で示されます.

有効性と有用性 : 有効性 (Efficacy) とは, それに効果があるということで, 有用性 (Usability) とは有効性と安全性の相対的評価を示しています.

 ADVICE

世界における糖尿病予防のエビデンスを目の前にいる患者さんの行動変容につながるようわかりやすく説明することが大切です.

生活習慣介入による2型糖尿病予防戦略

葛谷 英嗣*

はじめに

今や2型糖尿病の予防は国の大きな健康課題となっている。糖尿病の予防には住民を対象として行う啓発活動いわゆる population approach と、健診等で見つかった耐糖能異常者やメタボリック症候群などのハイリスク者を対象に介入を行う high risk approach がある。high risk approach には生活習慣への介入と薬物を用いる介入方法があるが、既にいくつかの大型介入臨床試験が行われて、耐糖能異常から糖尿病への移行を抑制するのに有効であることが示された。

それではこうした臨床研究から得られたエビ

デンスを実際の糖尿病人口の抑制につなげていくにはどうすればいいのか。本稿では生活習慣介入による2型糖尿病の発症予防について述べる。

① 2型糖尿病の発症に関連した生活習慣

食生活の欧米化と身体活動量の低下に代表されるライフスタイルは、インスリン抵抗性の増悪をきたし、2型糖尿病の発症を促進する。表1に2型糖尿病の発症に関連した生活習慣を示した。

1) 過体重・肥満

2型糖尿病の発症リスクには種々のものが知られているが、そのなかで最も重要とされるのが、

表1 生活要因と2型糖尿病の発症

	予防的	促進的
確実	過体重・肥満者の自発的減量 定期的な運動 エネルギー、脂質の摂取抑制	過体重、肥満者、腹部肥満 運動不足 エネルギー、脂質の過剰摂取
可能性が高い	少量から中等量の飲酒 コーヒー 食物繊維、未精製穀類	喫煙
可能性はあるがさらなる検討が必要	低 glycaemic index 食品 低炭水化物食 多価不飽和脂肪酸 ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE カルシウム、マグネシウム、クロム 緑茶	飽和脂肪酸 トランス型脂肪酸 過度な飲酒 セレン

日本糖尿病学会：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010 より

* 康生会武田病院

Kuzuya Hideshi: Lifestyle intervention for preventing type 2 diabetes.

Takeda Hospital.

過体重・肥満である。肥大した脂肪細胞ではインスリン感受性を高めるアディポネクチンの産生が低下し、逆にインスリン抵抗性を誘導するTNF- α など炎症因子、レジスチン、遊離脂肪酸などの分泌が増加する。筋肉や肝臓へ過剰に流入した脂質はこれらの組織に蓄積してインスリン感受性に影響を及ぼす。

WHOはBMI 30以上を肥満としているが、わが国ではBMI 30を越えるようなものは数%にすぎず、日本肥満学会はBMI 25以上を肥満と定義している。この定義によると40歳以上の住民の約30%が肥満の範疇にはいることになる。日本肥満学会は過体重についての定義は設定しておらず、 $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ は普通体重としているが、BMIが25に達しない軽度体重増加者の中にも耐糖能異常(IGT)などのハイリスク者が多数含まれている。

BMIばかりでなく、増加した体脂肪の分布も重要である。すなわち腹囲径やウエストヒップ比が大きい(即ち内臓脂肪の蓄積が予想される)腹部肥満はBMIとは独立した危険因子とされている。Boykoらは日系米人を長期にわたって追跡調査し、CT検査によって得られた大腿脂肪、腹部皮下脂肪、内臓脂肪、全脂肪面積と糖尿病発症について多変量解析を行い、内臓脂肪面積のみが、種々の因子で補正した後でも、危険因子として残ったと述べている¹⁾。一般にアジア人は欧米人に比して同じBMIであっても、内臓脂肪は多く筋肉量が少ないといわれている。

2) 運動習慣

運動不足も糖尿病発症の重要な危険因子である。逆に運動習慣は糖尿病の発症に抑制的にはたらく。身体活動によって脂肪酸の酸化能力が高まり、骨格筋への脂肪蓄積は減少し、インスリン感受性の改善につながる。運動の強度と頻度に関して、米国のCenters for Disease Control and Prevention (CDC)とAmerican College of Sports Medicine (ACSM)は共同で、健康のためには早歩きのような中等度の運動を日に少なくとも30

分、できれば毎日行うことをすすめている。後述するようにフィンランドや米国で行われた大規模糖尿病予防研究においても運動の目標はこれに則っている^{2,3)}。

運動の効果は、一部は体重の減少に基づくものである。しかし、中等度の強さの運動と糖尿病発症をしらべた前向き研究のメタアナリシスによると、運動はBMIとは独立して糖尿病の発症を抑制することが示されている⁴⁾。即ち、運動は体重を介する効果以外に糖尿病を抑制する効果を有するといえる。たとえば週2.5時間以上の早歩きを行うものでは、殆ど歩かないものに比して糖尿病発症相対危険(RR)は0.70に低下するが、BMIで補正するとこの値は0.83となるがやはり有意の差がある。

中等度の強さの運動でなくても、軽度の運動であっても糖尿病予防効果のあることも知られている。身体活動とインスリン感受性の関係を調べたRISC Studyによると、インスリン感受性の改善と関係あるのは一日の身体活動量の総和であって、運動の強度は独立したインスリン感受性改善因子とはならなかったということである⁵⁾。このことは日常生活で特別に時間をとって早歩きなどができない場合であっても、家事や仕事で一日中体を動かすこともインスリン感受性を改善するうえで意義のあることになる。

最近、体を動かさず長時間座ったままのライフスタイルが増加してきている。一日中テレビをみている、あるいはクルマで通勤し、職場でも一日中デスクワークといったライフスタイルである。長時間座ったままの様な“sedentary behavior”は、身体活動量とは独立して、肥満、メタボリック症候群、2型糖尿病の危険因子となることがいわれている^{6,7)}。たとえエクササイズに取り組んでいても、座っている時間が長ければそのことがマイナス効果になるというわけである。女性でTVを見る時間が1日につき1時間ふえるとメタボリックシンドロームの率が26%増加するとの報告もある⁸⁾。長時間座っているよ

うな“sedentary behavior”が筋肉などの代謝に影響をもたらすものと考えられる。

厚労省は「健康づくりのための運動指針 2006」を発表している(表2)。それによると、健康づくりのために週に23エクササイズ(運動および生活活動)を行うこと、そのうち4エクササイズは活発な運動をすることをすすめている。内臓脂肪減少のためには10エクササイズ程度かそれ以上の運動量が必要である。身体活動の強度を示す単位がメッツ(安静時を1として何倍のエネルギーを使うかで表す単位)であり、身体活動の量を示す単位がエクササイズ(メッツに実施時間をかけたもの)である。速歩(平地で95~100m/分)が4メッツであるので、速歩でいうと、4エクササイズは1時間、10エクササイズは2.5時間に相当する。指針は運動と生活活動を合計した身体活動量を週に23エクササイズとしているように、体力の維持・向上を目的として計画的・意図的に実施する運動ばかりでなく、家事など日常生活に伴う身体活動も意味のあるものとして取り上げている。運動習慣をつけることは勿論重要であるが、生活活動を活性化して、座っている時間を出来るだけ短くするような努力が重要であるというわけである。

3) 食餌性因子

カロリー摂取量とは別に、脂肪摂取量、飽和脂肪酸、食物繊維、グリセミックインデックス/グリセミックロード、アルコールやコーヒーの摂取が2型糖尿病の発症と関係のあることが報告されている。

② 生活習慣介入による糖尿病発症予防研究

それでは生活習慣改善により2型糖尿病の発症は予防できるのであろうか。どの程度のことをすればどの程度の効果が得られるのであろうか。糖尿病発症のハイリスク者である耐糖能異常(IGT)を対象とした生活習慣介入の有効性についてはかなりのエビデンスが蓄積してきたといってよい。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)²⁾やDiabetes Prevention Program (DPP, 米国)³⁾では肥満したIGT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。

1) Diabetes Prevention Study (DPS) (表3)
フィンランドで行われた多施設共同研究であ

表2 健康づくりのための運動指針 2006 (厚労省)

身体活動		
運動	生活活動	
中強度以上の運動 速歩, ジョギング, テニス, 水泳	中強度以上の生活活動 歩行, 床掃除, 子供と遊ぶ, 介護, 庭掃除, 洗車, 運搬, 階段	↑ (3メッツ以上) 中強度以上
低強度の運動 ストレッチング	低強度の生活活動 立位, オフィスワーク, 洗濯, 炊事, ピアノ	

- ①「身体活動」: 安静にしている状態より多くのエネルギーを消費する全ての動き
- ②「運動」: 身体活動のうち、体力の維持・向上を目的として計画的・意図的に実施するもの
- ③「生活活動」: 身体活動のうち、運動以外のものをいい、職業活動上のものも含む

表3 フィンランドにおけるライフスタイル介入研究 (DPS) 1993-2001

対象者：家族歴を有する肥満 IGT
年齢：55 (40～65) 歳 平均 BMI：31
介入の目標：(1) 5% 以上の体重減少
(2) 脂肪のエネルギー比率 30% 以下
(3) 飽和脂肪酸エネルギー比率 10% 以下
(4) 食物繊維 1,000 kcal あたり 15 グラム以上
(5) 毎日中等度の運動を 30 分以上
・栄養士による個人指導 (最初の 1 年は 7 回, 続いて年 4 回)

表4 米国糖尿病予防研究 (DPP)：生活習慣介入 1996-2002 年

対象：肥満 IGT
年齢：51 (28～85) 歳
平均 BMI：34
目標：食事 (低カロリー/低脂質) と運動 (中等度の運動を 1 週間に少なくとも 150 分) により, ベースラインの体重の 7% 以上の減量しそれを維持する
そのために, 最初の 6 カ月間に担当のケースマネージャーによる 16 回以上の個別指導 (食事/運動/行動), その後は原則として毎月 1 回個別/グループ指導

る。家族歴を有し、肥満した IGT 合計 523 名 (平均年齢 55 歳, 平均 BMI 31) が, 対照群と生活習慣介入群の 2 群に無作為に割付けられた。介入群では, (1) 5% 以上の体重減少, (2) 脂肪摂取の減少 (摂取エネルギーの 30% 以下), (3) 飽和脂肪酸の摂取の減少 (摂取エネルギーの 10% 以下), (4) 食物繊維の摂取の増加 (1,000 kcal 当たり 15 g 以上), (5) 少なくとも日に 30 分間中等度の運動を行う, の 5 点を目標に介入が続けられた。介入開始後 1 年目の達成率は項目によって 25～86% であり, 達成率が最も高かったのは運動であった。43% の人が 5% 減量に成功した。平均値でみると, コントロール群の 0.8 ± 3.7 kg ($0.9 \pm 4.2\%$ に相当) の体重減少に比し, 介入群では 4.2 ± 5.1 kg ($4.7 \pm 5.4\%$) の減少が見られた。糖尿病の累積発病率はコントロール群で 23%, 介入群で 11% と, 介入の結果 58% 減少した (平均追跡期間 3.2 年)。

2) Diabetes Prevention Program (DPP) (表 4)

米国でも 1996 年に 27 の糖尿病センターが参加

し, 大規模介入研究 Diabetes Prevention Program (DPP) が開始された。200 億円という研究費が投じられて, 2002 年にその成果が報告された。対象は肥満した IGT で, ヒスパニック系アメリカ人, アフリカ系アメリカ人など少数民族が 50% を占めている。これらの対象者 (3,234 名, 平均年齢 51 歳, 平均 BMI 34) を無作為に, 対照群, 生活習慣介入群, 薬剤 (メトホルミン) 介入群にわけて, 平均 2.8 年間追跡観察し糖尿病への移行が比較検討された。このように, DPP では, 生活習慣介入ばかりでなく, 薬物による発症予防効果もあわせて検討すべく計画された。

生活習慣介入群では低脂肪食 (摂取カロリーの 25% 未満) と 1 週間に 150 分以上の運動 (速歩あるいはそれに相当の運動) をすることによって, 体重を 7% 減少させ, それを試験期間中維持することを目標とし, 積極的に生活習慣の改善が指導された。体重の目標が達成できない場合はさらに摂取カロリーの制限も行われた。DPP では DPS に比して, 減量の目標はやや高く設定されていたが, 介入開始 6 カ月後で 50% が体重の目標を達

成しており、74%が運動の目標を達成できた。効果は著明であり、3年間の累積糖尿病移行率は対照群では28.9%であったのに、生活習慣介入群では14.4%と、生活習慣介入により糖尿病移行率は58%減少した。効果に人種の違いによる差はなかった。年齢で見ると60歳以上でより効果が大きかった。

3) 糖尿病予防につながる生活習慣介入：なにがエッセンシャルな因子か

以上、DPS、DPPでは平均BMIが30を超える肥満者を対象に生活習慣の介入を行い、5～7%程度の減量により糖尿病移行率は50%以上の減少につながる事が明らかになった。DPPでは、低脂肪食と運動により、体重を7%減少させることに目標がおかれたが、減量が糖尿病発症率低下の最も重要な要因であったとしている。体重が1kg減少するごとに、糖尿病発症率は16%減少した⁹⁾。食事の脂肪比率低下と身体活動増加は体重減少の予測因子であり、運動は減少した体重の維持に有効であったということである。一方、DPSでは体重、脂肪摂取、運動以外に飽和脂肪酸、食物繊維の摂取も目標に掲げている。目標達成数と糖尿病発症率の間には強い負の相関が見られ、成功した数の多い者ほど発症は少なく、目標を4個以上達成できたものからの追跡期間中の発症はゼロであったと報告している。

DPS、DPPで得られたこれらのエビデンスが、わが国の糖尿病予防にもあてはまるかどうかは検討の余地があろう。ことに欧米人に比して、わが国のハイリスク者はBMIがそれほど高くない。我々が以前行った日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program, JDPP) では、食事と運動を中心とした生活習慣介入により、1年後には体重は介入群で、ベースラインから1.5±2.7kg (2.3%)の減少 (対照群で0.7±2.5kg (1.3%)の減少)とわずかであったが、3年間の累積発症率は介入により51%の減少が認められた¹⁰⁾。このJDPPをはじめ、本邦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^{11, 12)}。欧米では減量することが最も重要な目標であっても、わが国では体重というより、食事と運動習慣をふくむ総合的な生活習慣の改善が糖尿病発症予防に重要といえるのかもしれない。興味あることに、Ramachandranらはインド人を対象に、生活習慣介入の有効性を報告しているが、この報告においても追跡期間中の体重の変化はごく軽微にとどまっている¹³⁾。アジア人の場合、BMIというより、内臓脂肪の変化がより重要な意味を持つのかもかもしれない。種々のリスクファクターが2型糖尿病の発症に及ぼす影響は人種によって異なる可能性も指摘されている¹⁴⁾。

IGTなどのハイリスク者のなかにはBMIからいうと、過体重にも肥満にも当てはまらないものも少なからず見られる。事実、JDPPで対象となったIGTでも25%はBMI<22.2であった。現在進行中の糖尿病予防研究 (J-DOIT1)¹⁵⁾で地域・職域での健診から抽出された年齢20～65歳の約3,000名の空腹時血糖異常者 (impaired fasting glucose, IFG)のうち約30%がBMI<23である。このような非肥満のハイリスク者では何が有効な発症予防手段となるのか、この点も興味ある点である。

③ 糖尿病予防対策：成功の鍵

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がるかとすると、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 of the medical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。これで実際、糖尿病人口の抑制につながるのか。日本人の場合生活習慣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、しかも効果の高い介入方法はなにか、等がある。

わが国では、2008年度からメタボリック症候群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。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%が受診している。健診の結果、メタボリック症候群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400万人に達したが、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わかる。

糖尿病対策の成功の鍵となるのは、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と啓発活動、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法の確立ではなかろうか。

文 献

- 1) Boyko, E. J., et al. : *Diabetes Care*, 23 : 465, 2000.
- 2) Tuomilehto, J., et al. : *N. Engl. J. Med.*, 344 : 1343, 2001.
- 3) Knowler, W. C., et al. : *N. Engl. J. Med.*, 346 : 393, 2002.
- 4) Jeon, C. Y., et al. : *Diabetes Care*, 30 : 744, 2007.
- 5) Balkau, B., et al. : *Diabetes*, 57 : 2613, 2008.
- 6) Hamilton, M. T., et al. : *Diabetes*, 56 : 2655, 2007.
- 7) Bankoski, A., et al. : *Diabetes Care*, 34 : 497, 2011.
- 8) Dunstan, D. W., et al. : *Diabetologia*, 48 : 2254, 2005.
- 9) Hamman, R. F., et al. : *Diabetes Care*, 29 : 2102, 2006.
- 10) Sakane, N., et al. : *BMC Public Health*, 11 : 40, 2011.
- 11) Kosaka, K., et al. : *Diabetes Research and Clinical Practice*, 67 : 152, 2005.
- 12) Kawahara, T., et al. : *Diabetes Care*, 31 : 1949, 2008.
- 13) Ramachandran, A., et al. : *Diabetologia*, 49 : 289, 2006.
- 14) Nakagami, T., et al. : *Diabetologia*, 46 : 1063, 2003.
- 15) 葛谷英嗣, 他 : わが国における2型糖尿病発症予防戦略, *糖尿病学の進歩* 45, 診断と治療社, 2011年.