

201222025B

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策
総合研究事業

糖尿病予防のための戦略研究

平成22年度～24年度 総合研究報告書

財団法人国際協力医学研究振興財団

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策
総合研究事業

糖尿病予防のための戦略研究

平成22年度～24年度 総合研究報告書

財団法人国際協力医学研究振興財団

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総括研究報告	3
1. 糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT） 総括研究報告書.....	5
財団法人国際協力医学研究振興財団理事長 我妻 堯、織田 敏次	
II. 分担研究報告	13
1. 糖尿病予防のための戦略研究課題1 2型糖尿病発症予防のための 介入試験（J-DOIT1）	
分担研究報告書.....	17
課題1 研究リーダー 葛谷 英嗣	
資料	
試験実施計画書（1.3.0 版）	23
統計解析計画書（1.1.3 版）	53
2. 糖尿病予防のための戦略研究課題2 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-DOIT2）	
分担研究報告書.....	113
課題2 研究リーダー 野田 光彦	
資料	
試験実施計画書（1.3.0 版）	121
3. 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)	
分担研究報告書.....	161
課題3 研究リーダー 門脇 孝	
資料	
試験実施計画書（3.0 版）	179
同意説明文書（15 版）	231
コアカリキュラム	247
ポストコアカリキュラム.....	319

I. 総括研究報告

(総合) 総括研究報告書

糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT)

財団法人国際協力医学研究振興財団理事長 我妻 堯、織田敏次¹

研究要旨：糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、また、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発することによって、患者の生活の質 (QOL)、社会経済的活力、社会保障資源に多大な影響を及ぼす。平成 14 年の糖尿病実態調査によると、わが国の 20 歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人」は約 740 万人、「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人」は約 880 万人と推計され、両者を併せると 1620 万人に達していた。平成 9 年度の糖尿病実態調査と比較すると、5 年間で実に 250 万人も増加したことになり、国家的な糖尿病対策が急務である。このような現状を踏まえ、本研究は、糖尿病対策に関して政策的に有用なエビデンスを創出するため、平成 17 年度から 21 年度までの 5 年間にわたって戦略研究の枠組みで実施された。本研究は、これを継承するものである。

糖尿病対策において目標とするアウトカムは、平成 16 年度の厚生労働科学特別研究において次の 3 項目が定められている；(1) 糖尿病発症ハイリスク群から糖尿病への進展の半減、(2) 地域での糖尿病患者の治療中断の半減、(3) 糖尿病患者での合併症の進展の 30% 抑制。これらの目標を達成するための介入方法の効果を検証する 3 つの研究を継続した。

研究分担者

葛谷 英嗣	独立行政法人国立病院機構 京都医療センター	名誉院長
野田 光彦	財団法人国際協力医学研究振興財団	部長
門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科	教授
新保 卓郎	国立国際医療研究センター国際臨床研究センター	部長
石塚 直樹	国立国際医療研究センター国際臨床研究センター	客員研究員

糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部

野田 光彦	財団法人国際協力医学研究振興財団	部長
加藤 昌之	財団法人国際協力医学研究振興財団	室長
泉 和生	財団法人国際協力医学研究振興財団	主任研究員

¹逝去のため途中で交代。織田敏次 (～平成 24 年 10 月)、我妻堯 (平成 24 年 10 月～)

A. 研究目的

厚生労働省は、新しいタイプの大型臨床研究の制度として「戦略研究」を平成 17 年度に創設した。「戦略研究」は、国民の健康の維持・増進を図る上で政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関して、その予防法・治療法・診療の質の改善方法等を検証し、政策の策定に有用なエビデンスを生み出すことを目的とする。本研究は、政策課題としての糖尿病対策を実施するに当たって、介入方法の効果を検証するために平成 17 年度の戦略研究課題として選定され、平成 22 年度からは指定研究として実施されているものである。

わが国において、糖尿病は患者の絶対数が多い上に、現在もなお増加傾向にある。平成 14 年の国民栄養調査に際して行った糖尿病実態調査によると、20 歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人 (HbA1c(JDS) $\geq 6.1\%$)」と「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人 ($5.6\% \leq \text{HbA1c(JDS)} < 6.1\%$)」はそれぞれ約 740 万人、約 880 万人と推計され、両者を併せると実に 1,620 万人に達した。平成 9 年度の糖尿病実態調査ではこの人数は 1,370 万人であったことから、5 年間で 18%、250 万人も増加したことになる。(その後、平成 19 年に実施された国民健康・栄養調査では増加傾向がさらに顕著となり、平成 14 年から 590 万人増の 2,210 万人となっている。) また、糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、患者の生活の質(QOL)ならびに社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は大きい。

このように、喫緊の課題となっている糖尿病対策において、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、平成 17 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。

糖尿病予防のための戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial ; 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ことを目的とする。生活習慣介入による糖尿病の発症予防、受診中断率低下による糖尿病の重症化予防、複合的強化療法による糖尿病の大血管合併症進展抑制を検討する 3 つの研究を実施し、発症予防から重症化抑制まで糖尿病に対する広範な対策を検討する。

B. 研究方法

本研究では 3 つの大規模臨床研究を実施し、総合的な糖尿病対策に資するエビデンスの創出を目指す。研究計画は次の通りである。

1. 「2 型糖尿病発症予防のための介入試験」(J-DOIT1)

研究 1 は、市町村や職場での健診または、人間ドック等の機会に見出された糖尿病発症ハイリスクの者が糖尿病へと進展することの予防を目的とし、空腹時血糖が 100–125 mg/dl および HbA1c (JDS) 6.1% 未満を満たす 20 歳から 65 歳までの男女を対象とする。被験者を支援群と自立群 (対照群) にランダムに割り付け、支援群に非対面型指導による予防支援を行った場合、支援群での糖尿病の発症が減少するのかを検証する。主要評価項目は糖尿病の発症であり、これを半減することを目標とする。また自己歩数測定、自己体重測定の頻度、データをモニターすることにより非対面指導の教育効果をも検証する。介入期間は 1 年、観察期間は介入終了後 3 年、全国 40 箇所程度の参加施設を組織して、被験者 3,500 人とする計画である。

2. 「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-DOIT2)

研究2は、かかりつけ医に通院する糖尿病患者の受診中断率の改善を目的とする。研究対象は地区医師会に所属するかかりつけ医に通院中の2型糖尿病患者である。地区医師会ごとに、非対面型患者指導およびITを活用した診療支援を実施する群と通常診療を実施する群に割り付け、診療支援を実施した群で受診中断率が減少するのかを検証する。ITを活用した診療支援群に割り付けられた患者を診察するかかりつけ医は、糖尿病の病期・合併症に応じて必要な検査、治療方法と内容等に関する「糖尿病診療達成目標」を共有しながら、糖尿病患者の診療に当たる。ITを活用した診療支援システムには、「糖尿病診療達成目標」の他にも、治療中断患者のリストアップ、重要な検査治療未実施のリマインダー、自他の地区の診療内容のプロファイリングが含まれる。主要評価項目は受診中断であり、これを半減することを目標とする。IT診療支援では糖尿病診療達成目標達成率と患者の血糖・脂質・血圧などの関連を合わせて検討する。この研究は、従来には無い新しいアプローチ方法を取っているため、まずは4地区を対象にパイロット研究を行う。パイロット研究では、登録期間4か月、介入、観察などの期間は平成19年12月までの約1年、目標被験者数は2,400人である。主要評価項目は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と、大規模研究の実施可能性の評価である。

パイロット研究の結果を踏まえて計画した大規模研究では、登録期間3か月、観察期間1年、目標医師会数15、目標被験者数3,750人とした。1つの医師会を分割して2つのクラスターを構成し、一方を診療支援群、他方を通常診療群にランダムに割り付け、受診の中断を評価する。

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)

研究3では、高血圧または脂質代謝異常の少なくとも一方を有する糖尿病患者を対象とし、強化療法か従来治療にランダムに割付け、強化療法により合併症の進展を抑制できるのかを検証する。強化療法群では治療目標として、血糖コントロールはHbA1c(NGSP) 6.2%未満、血圧が120/75mmHg未満、LDL80mg/dl未満を設定する。一方、従来治療群での治療目標はHbA1c(NGSP) 6.9%未満、血圧が130/80mmHg未満、LDL120mg/dl未満とする。主要評価項目を総死亡及び心血管合併症の発症とし、これを30%減少させることを目標とする。また、網膜症や腎症の進展等を副次評価項目とする。登録期間は平成20年12月まで、観察期間は平成25年3月までとし、全国81の医療機関において3,338人の登録を目標とする。

C. 研究結果

「糖尿病予防のための戦略研究」では、戦略研究実施要綱に基づいて委員会等各種組織を設置・運営し、確実に研究成果を産み出すべく研究の推進を図ってきた。本研究でも「糖尿病予防のための戦略研究」での委員会の体制を継承し、さらに中央倫理委員会と兼務の形で利益相反委員会を設置している。

これまでの委員会等の開催状況を次に示す。

1. 糖尿病予防のための戦略研究シンポジウム・研究リーダー公募説明会開催
(平成 17 年 9 月 27 日)

2. 戦略研究リーダー選考分科会開催及び各研究課題の研究リーダーの決定
(平成 17 年 11 月 8 日)

3. 運営委員会の設置・運営
 - 第 1 回委員会開催 (平成 17 年 10 月 5 日)
 - 第 2 回委員会開催 (平成 17 年 12 月 5 日)
 - 第 3 回委員会開催 (平成 18 年 2 月 1 日)
 - 第 4 回委員会開催 (平成 18 年 2 月 23 日)
 - 第 5 回委員会開催 (平成 18 年 3 月 20 日)
 - 第 6 回委員会開催 (平成 18 年 8 月 24 日)
 - 第 7 回委員会開催 (平成 18 年 12 月 18 日)
 - 第 8 回委員会開催 (平成 21 年 1 月 19 日)
 - 第 9 回委員会開催 (平成 23 年 7 月 6 日)
 - 第 10 回委員会開催 (平成 25 年 2 月 28 日)

4. 中央倫理委員会の設置・運営
 - 第 1 回委員会開催 (平成 17 年 12 月 26 日)
 - 第 2 回委員会開催 (平成 18 年 1 月 25 日)
 - 第 3 回委員会開催 (平成 18 年 2 月 23 日)
 - 第 4 回委員会開催 (平成 18 年 4 月 20 日)
 - 第 5 回委員会開催 (平成 18 年 5 月 29 日)
 - 第 6 回委員会開催 (平成 18 年 11 月 1 日)
 - 第 7 回委員会開催 (平成 19 年 6 月 18 日)
 - 第 8 回委員会開催 (平成 19 年 10 月 1 日)
 - 第 9 回委員会開催 (平成 20 年 11 月 6 日)
 - 第 10 回委員会開催 (平成 21 年 4 月 27 日)
 - 第 11 回委員会開催 (平成 21 年 12 月 11 日)
 - 第 12 回委員会開催 (平成 22 年 1 月 25 日) (利益相反委員会)
 - 第 13 回委員会開催 (平成 23 年 6 月 17 日) (利益相反委員会)
 - 第 14 回委員会開催 (平成 24 年 6 月 27 日)
 - 第 15 回委員会開催 (平成 24 年 12 月 2 日)

5. 試験評価委員会の設置・運営
 - 第 1 回委員会開催 (平成 19 年 3 月 24 日)
 - 第 2 回委員会開催 (平成 20 年 6 月 26 日)
 - 第 3 回委員会開催 (平成 20 年 9 月 5 日)
 - 第 4 回委員会開催 (平成 24 年 2 月 6 日)
 - 第 5 回委員会開催 (平成 25 年 2 月 18 日)

6. 安全性評価委員会の設置・運営
 - 第 1 回委員会開催（平成 18 年 4 月 16 日）
 - 第 2 回委員会開催（平成 20 年 2 月 18 日）
 - 第 3 回委員会開催（平成 23 年 9 月 3 日）
 - 第 4 回委員会開催（平成 25 年 1 月 7 日）

7. 進捗管理委員会の設置・運営
 - 第 1 回委員会開催（平成 18 年 5 月 12 日）
 - 第 2 回委員会開催（平成 19 年 5 月 11 日）
 - 第 3 回委員会開催（平成 23 年 5 月 9 日）
 - 第 4 回委員会開催（平成 24 年 1 月 20 日）
 - 第 5 回委員会開催（平成 25 年 1 月 28 日）

8. 課題 1 運営小委員会の設置・運営
 - 第 1 回委員会開催（平成 18 年 11 月 17 日）

9. 課題 2 運営小委員会の設置・運営
 - 第 1 回委員会開催（平成 18 年 2 月 10 日）
 - 第 2 回委員会開催（平成 18 年 2 月 19 日）
 - 第 3 回委員会開催（平成 18 年 3 月 17 日）

10. 課題 3 運営小委員会の設置・運営
 - 第 1 回委員会開催（平成 18 年 1 月 12 日）
 - 第 2 回委員会開催（平成 18 年 1 月 29 日）
 - 第 3 回委員会開催（平成 18 年 2 月 13 日）

11. 課題 1 の進捗の概要

平成 19 年 3 月から平成 19 年 10 月までの登録期間（同意書署名日で判断）に、2,904 人（目標被験者数 3,500 人の 83.0%）の登録がなされた。

支援群への介入は平成 21 年 5 月に完了し、その後全被験者に対して健康診断データの収集、アンケートの実施・回収が継続された。追跡は平成 23 年度健診データをもって終了した。現在主解析を実施中であり、全体としては支援群と自立群で糖尿病発症に有意な差は認められなかったが、一部のサブグループでは有意な差が認められている。

12. 課題 2 の進捗の概要

パイロット研究では、平成 18 年 9 月から平成 18 年 12 月までの登録期間中に 1,585 人が登録され、平成 19 年 12 月を以って追跡期間を終了した。

パイロット研究の結果を踏まえて大規模研究の試験実施計画書が作成された。当初は 30 医師会が参加し、1 医師会 1 クラスターで 30 クラスターを構成する計画であったが、参加医師会の確保が困難であったため、1 つの医師会を 2 つのクラスターに分割することで 15 医師会から 30 クラスターを構成することに計画を変更した。目標被験者数は 3,750 人、被験者の登録期間は 3 ヶ月、追跡期間は 1 年である。

平成 20 年 12 月より医師会の募集を開始し、平成 21 年 7 月より被験者の登録を開始した。

最終的には、11 医師会が参加し、2,236 人（目標被験者数 3,750 の 59.6%）が登録された。平成 22 年 9 月まで追跡し、解析計画書に基づく解析を終了した。主要評価項目である受診中断は目標の 50%減少を上回り、有意に抑制されていた。

13. 課題 3 の進捗の概要

平成 18 年 6 月から登録を開始したが、症例の確保が困難であったため、平成 19 年度に計画を変更し、登録期間（同意取得の期間）を平成 20 年 12 月まで、追跡期間を平成 25 年 3 月までとした。

最終的には 2,542 人（目標被験者数 3,338 の 76.2%）の登録がなされ、全国 81 の病院で研究が進行中である。両群とも血糖値、脂質値、血圧値が良好にコントロールされ、問題となる有害事象も少なく、被験者への介入は順調に実施されている。しかし、イベントの発生が事前の想定よりも少なかったため、平成 22 年 1 月、研究の趣旨を変えない範囲で評価項目の変更を行った。主な変更点は、「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」としていた主要評価項目に、冠動脈イベントと脳血管イベントを加えたことである。平成 24 年 2 月、試験評価委員会にて中間解析結果の評価を実施したが、有効中止も含めて試験継続に影響するような勧告はなかった。前述のように主要評価項目を拡大したが、依然としてイベント発生が予想を下回っており、平成 24 年度末の研究終了時点までに目標イベント数が確保できない見通しとなったため、平成 25 年 4 月からさらに 3 年程度の延長を予定している。被験者への介入状況については、治療目標の達成度を高めるため、全体会議等で参加医療機関とさまざまな協議を行っている。

D. 考察

課題 1 は追跡が終了した。現在主解析を実施中であり、全体としては支援群と自立群で糖尿病発症に有意な差は認められなかったが、一部のサブグループでは有意な差が認められている。今後詳細な解析により有益な結果が得られることが期待される。

課題 2 は、パイロット研究の結果を踏まえて大規模研究を策定し、開始した。参加医師会数は目標の 73.3%、登録者数は目標の 59.6%にとどまったが、平成 22 年 9 月までの追跡で約 80%の検出力を保つことができていた。解析計画書に基づく解析は終了しており、主要評価項目である受診中断は有意に抑制され、目標の 50%減を上回る結果であった。今後種々のサブ解析を実施する予定であり、有益な結果が得られることが期待される。

課題 3 は、被験者の登録を終了した。登録者数は目標の 76.2%にとどまり、イベントの発生率も想定よりも低かったため、研究の趣旨を変えない範囲で評価項目の変更を実施した。しかし依然としてイベント発生率は当初の予想を下回っており、平成 24 年度末の研究終了時点までに目標イベント数が確保できない見通しとなったため、平成 25 年 4 月からさらに 3 年程度の延長を予定している。

本研究は 5 年間の計画で立案され、戦略研究の枠組みで開始されたが、研究リーダーの公募などの作業のため、実質的に 1 年目は研究を開始できなかった。また、研究の体制整備や被験者の登録にも時間を要した他、実際に観測されたイベント発生率がこれまでの研究報告から想定されたものよりも低かったことなどもあり、十分な研究成果を得るためには試験期間の延長が必要と考えられ、いずれの研究課題も平成 22 年度から指定研究として継続された。今回の指定研究の期間内で課題 1 と課題 2 は追跡が終了し、主解析まで実施することができた。

今後詳細な解析により有益な結果が得られることが期待される。課題3については今回の指定研究の期間内でも目標イベント数が確保できない見通しであり、目標イベント数確保のためにはさらに3年程度の延長が必要であるが、研究自体は順調に進行しており、今後有益な成果を上げることが期待される。

E. 結論

本研究は戦略研究の枠組みで開始されたが、当初予定の5年間の研究期間では3課題とも終了できなかった。今回の指定研究としての期間延長により、課題1と課題2は追跡が終了し、主解析まで実施することができた。

課題1は追跡を終了し、主解析を実施中である。全体としては支援群と自立群で糖尿病発症に有意な差は認められなかったが、一部のサブグループでは有意な差が認められている。

課題2では、介入によって受診中断を有意に抑制できることが示された。

課題3は、さらに3年程度の延長を予定しており、今後、有益な成果を上げることが期待される。

F. 健康危険情報

各研究課題とも特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 総説

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) 春日雅人, 葛谷英嗣, 野田光彦, 門脇孝

J-DOIT1,2,3 up date

Diabetes Journal Vol 39, No 2, 14-24, 2011

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.

3) 野田光彦 : 「糖尿病の大規模臨床研究と糖尿病の戦略研究—成果の生かし方—」

国際協力医学研究振興財団 第20回国際医療協力シンポジウム 糖尿病総合対策の新しい展開に向けて, 東京, 2011.11.18.

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

Ⅱ. 分担研究報告

1. 糖尿病予防のための戦略研究課題 1

2 型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1)

糖尿病予防のための戦略研究課題 1 (J-DOIT1)

2型糖尿病発症予防に関する研究

課題 1 研究リーダー 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 名誉院長)
葛谷 英嗣

研究要旨：J-DOIT1 (Japan-Diabetes Outcome Intervention Trial 1) は、クラスターランダム化比較試験を用いた糖尿病発症予防の大規模介入試験である。43 の健康診断実施組織（企業健保組合、自治体など）が支援群（22 クラスター）と自立群（21 クラスター）にランダムに割りつけられた。健康診断で抽出した年齢 20-65 歳、空腹時血糖値 100-125 mg/dl（あるいは随時血糖 118-143 mg/dl）の 14,473 名に登録パックを送付したところ、研究参加希望者 3,134 名、最終的に被験者として登録された者が 2,904 名（登録率：約 20%）となった。空腹時血糖値が 100-125mg/dl を示した被験者 2840 名の中で、男性の割合は 84.4%、肥満者（BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上）の割合は 36.9%であった。年齢、性、BMI、空腹時血糖値については支援群（ $n=1336$ ）と自立群（ $n=1504$ ）の間に有意差はなく、ランダム化は成功していた。両群に対し、健康診断結果とアンケート調査に基づき、到達目標（運動、適正体重の維持、食物繊維の摂取、適正飲酒など）を設定した。両群に体重計と歩数計を貸与し、支援群には 1 年間にわたり電話等を用いた非対面式の支援を予防支援センター3 社（A、B、C 社）から提供した。2009 年 5 月に支援群への 1 年間の予防支援がすべて終了し、2011 年 3 月までのデータが収集された。主要評価項目である累積糖尿病発症率は両群間に有意差を認めなかったが、予防支援センター3 社のうち電話回数の多かった C 社では支援群で有意な糖尿病発症率の低下を認めた（ハザード比 0.59、 $p=0.003$ ）。肥満の有無では支援効果を認めなかったが、NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）群では、支援群で有意な累積糖尿病発症率の低下を認めた（ハザード比 0.36、 $p=0.016$ ）。副次評価項目のうち、体重は、自立群に比べ支援群で介入 1 年後に有意に低下し、その効果は介入 3 年目まで持続した。メタボリックシンドロームの頻度は、自立群に比して支援群で介入 2 年後に有意に低下した。5 年間の急性心筋梗塞発症予測リスクは、介入 1 年後に、自立群に比べ支援群で有意に低下した。

協力研究者氏名 所属施設名及び職名

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研究員
佐藤 寿一	名古屋大学大学院医学系研究科総合診療医学 名古屋大学医学部附属病院総合診療科医局長
鈴木 貞夫	名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生分野教授
森田 智視	横浜市立大学附属総合医療センター臨床統計学・疫学教授

A. 研究目的

米国(DPP)やフィンランド(DPS)で行われた一次予防研究は、肥満を伴う耐糖能異常者(IGT)を対象に、濃厚な生活習慣の指導により、糖尿病発症率が抑制されることを示した。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プログラムが必要である。現実にはどのような方法が実施可能で、それによってどの程度の効果が期待できるか、これらの点についてエビデンスを生み出すことが J-DOIT1 (Japan-Diabetes Outcome Intervention Trial 1) の目的である。

B. 研究方法

J-DOIT1 はクラスターランダム化比較試験である。全国から健診実施施設(企業保健組合、自治体)が43のクラスターを作って参加し、クラスター単位で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群に無作為に割り付けられた。被験者の選択基準は、① 年齢が20-65歳までの、② 2006年度の健診で空腹時血糖値が100-125mg/dlの者で、かつ③ 除外基準に該当しない者とした。本研究では健診以外に追加の検査をしないこと、短期間のうちに相当数の被験者を集める必要から、ブドウ糖負荷試験は行わず、空腹時血糖値をハイリスク者の選定に用いた。健診で随時血糖が測定されている場合は、118mg/dl以上144mg/dl未満の者について、空腹時血糖値を測定するよう再検を勧めた。健診実施組織は、2006年度の健診結果が選択基準に該当する者をリストアップし、該当者全員に文書等で生活習慣改善の重要性を説明するとともに、研究参加申込書と生活習慣に関するアンケート調査表を配布し、研究への参加を勧誘した。これを受けて、参加に同意する者はアンケート調査表に記入し、申込書(同意書)とともに予防支援センターに送付することとした。予防支援センターは健診実施施設から提供を受けた健診データを基に、研究参加希望者が選択基準に該当することを確認したうえで、被験者として登録した。自立群での糖尿病発症率を年4%、支援群での発症抑制効果を50%と仮定すると被験者数は2,398人、さらに脱落率を30%と仮定するとリクルートが必要な被験者数は3,426人となる。

自立群には、① 健診結果およびアンケート調査に基づいた到達目標の設定、② 定期的なニュースレターの配布、③ 体重計、歩数計の提供を行った。一方、支援群には、自立群に対するサービスに加えて、① 到達目標達成のため、電話等を用いた非対面式にて、定期的な食事・運動に関する支援サービスの提供、② 体重や歩数測定を送信を促し、その結果のフィードバックを行った。予防支援の期間は原則として1年とした。予防支援サービスの業務は民間3社が担当した。各社の保健師(あるいは看護師、管理栄養士)が、担当するクラスターの被験者にそれぞれの会社が独自に作成した介入プログラムに従って、食事・運動に関する支援を電話やwebや郵送を用いて行った。このように介入の具体的な内容は各社に任せられたが、研究事務局は各社の介入担当者とは適宜会合を持ち、全体的な標準化をはかるとともに、介入において生じた問題点について話し合った。介入の基本的な流れは、到達目標に基づく具体的な行動目標の設定、セルフモニタリング、目標達成の評価とした。

本研究の主要評価項目は累積糖尿病発症率であり、糖尿病の定義は、空腹時血糖値100mg/dl以上かつ126mg/dl未満の研究参加者が、次のいずれかに至った場合とした。すなわち、① 空腹時血糖値126mg/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。副次評価項目は介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化である。

倫理面での配慮

本研究は通常の健診業務にそって行われる研究であり、研究のために被験者から生体材料を取得したり、服薬あるいは侵襲を与える治療介入を加えたりすることはしない。従って、本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に準拠しておこなわれる。研究計画については国際協力医学研究振興財団に設置された中央倫理委員会の審査を受けた。

健診の結果、適格基準に該当する者へ研究の紹介とともに研究参加申込書を送付し、申込書に研究参加に同意すると回答した場合のみ、同意を得たものとして、被験者として登録した。本研究において集められるデータは匿名化の後、データセンターに送られ解析した。

C. 研究結果

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。大半が企業保険組合であった。43 のクラスター支援群 (22 クラスター) と自立群 (21 クラスター) の 2 群に無作為に割り付けられた。各クラスターでの年齢 (20-65 歳)、健診結果 (空腹時血糖値 100-125mg/dl もしくは随時血糖 118-143mg/dl) から、参加候補者としてリストアップされたものは 14,473 名に達した。このうち研究参加に同意した者が 3,134 名、被験者として登録された者が 2,904 名 (支援群 1491 名、自立群 1643 名)、で、登録率は約 20%となった。選択基準に合致しない、除外基準に該当する、空腹時血糖が確認されていない者を除くと、自立群 1504 名・支援群は 1336 名となった。

ベースラインの年齢分布は、20 代 0.7% (n=21)、30 代 12.8% (n=363)、40 代 37.4% (n=1061)、50 代 42.4% (n=1205)、60 代 6.7% (n=190) で 40 代と 50 代の参加者が多く、8 割程度であった。平均年齢 (自立群 49±8 歳 vs. 49±8 歳) 及び年齢分布に両群間に有意差は認められなかった。ベースラインの平均 BMI は、両群間に有意な差を認めなかった (自立群 24.2±3.1kg /m² vs. 支援群 24.4±3.2 kg /m²)。ベースラインの WRPO (WHO 西太平洋オフィス) による BMI の分布は、やせ (BMI18.5 未満) 2.0%、正常 (BMI18.5-22.9) 32.2%、過体重 (BMI23.0-24.9) 28.2%、肥満 I (BMI25.0-29.9) 32.8%、肥満 II (BMI30 以上) 4.8% で、肥満の割合は 37.6%であった。

支援群への支援サービスは、2009 年 5 月にすべて終了した。データの回収率は、2007 年度 95.8%、2008 年度 92.3%、2009 年度 91.4%、2010 年度 89.1%、2011 年度 84.5%であった。中止症例数 (イベント、有害事象、同意撤回) は両群あわせて 477 件、このうちイベント発生数は 279 件であった。糖尿病発症率は、自立群で 2.4/100 人・年、支援群で 2.3/100 人・年と、当初仮定の半分程度であった。有害事象は 51 件 (死亡 8 件、入院 35 件、過度の食事制限及び運動によると思われる疾患の発生または増悪 8 件) あったが、本研究との直接因果関係があると判断された死亡、入院件数は 0 件であった。

主要評価項目である累積糖尿病発症率は、自立群と支援群の間に有意な差を認めなかったが、支援センター 3 社中、電話回数の多い C 社で、有意な介入効果を認めた (ハザード比 0.59、95%信頼区間 0.42-0.83、p=0.003)。また、肥満の有無、メタボリックシンドロームの有無、糖尿病家族歴の有無、うつ症状の有無で分けたサブグループ解析では差を認めなかったが、NAFLD (非アルコール性脂肪性肝疾患) 群においては、支援群で有意な累積糖尿病発症率の低下を認めた (ハザード比 0.36、95%信頼区間 0.15-0.83、p=0.016)。副次評価項目では、体重において、自立群に比べ支援群で介入 1 年後に有意に低下し、その効果は介入 3 年目まで持続した。メタボリックシンドロームの頻度は、自立群に比して支援群で介入 2 年後に有意に低下した (27.0% vs. 20.8%)。5 年間の急性心筋梗塞発症予測リスクは、介入 1 年後に、自立群に比べ支援群で有意に低下した。

D. 考察

J-DOIT1 は、クラスターランダム化を用いた糖尿病発症予防の大規模介入試験である。ベースラインの年齢、性、BMI は両群間で有意差なく、ランダム化は成功していた。被験者は大半が働き盛りの男性で、ライフスタイルは不良の者が多かった。

本研究の特徴としては、従来の研究に比べ研究参加率が高く（自立群 20.1%、支援群 19.1%）、脱落率が低い（自立群 20.5%、支援群 17.1%）ことが挙げられる。全体で見ると、電話支援による糖尿病発症予防効果は認められなかった。この理由としては、1) 両群とも糖尿病発症率が当初の予想よりも低かったこと、2) 75g ブドウ糖負荷試験を用いていないため、糖尿病発症を見逃している可能性があること、3) 電話支援が、個別や集団対面式の支援に比べて効果が弱いこと、などが考えられた。しかし、A、B 社に比べ C 社（電話支援回数 8-10 回、担当制、スーパーバイズあり）では有意な糖尿病発症予防効果を認めたことから、介入の頻度と内容によっては効果が期待できると考えられる。また、全体では差を認めなかったが、NAFLD 群では有意な生活習慣支援効果を認めており、特定のハイリスク群には積極的な介入をする必要があると考えられた。

E. 結論

全体としては、自立群と支援群の間に累積糖尿病発症率の有意な差を認めなかった。しかし、NAFLD 群などの特定のサブグループや特定の支援サービスを受けた群では、電話支援による非対面式介入の糖尿病発症予防効果が認められた。これらの知見は、今後の糖尿病発症予防の政策立案に参考になると思われた。

F. 研究発表

論文発表

1. 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 第 2038 号：11-13

2. 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

3. 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 第 139 巻・特別号 (2) 糖尿病診療 2010: 326-329.

4. 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
糖尿病の進歩 2010 第 44 号 診断と治療社：37-41

5. 春日雅人、葛谷英嗣、野田光彦、門脇孝
J-DOIT1,2,3 up date
Diabetes Journal Vol 39, No 2, 14-24, 2011
6. 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」 pp13-17
糖尿病学の進歩 2011 日本糖尿病学会編 診断と治療社
7. 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 P558-560
肥満と糖尿病 Vol.10 No.4 2011/12/07
8. 葛谷英嗣
生活習慣介入による2型糖尿病予防戦略 p 51-56
ホルモンと臨床 2010年11月号 58巻11号
9. 坂根直樹
J-DOIT1 「生活習慣の改善はどのくらいの奇因子となりますか」 P663-669
糖尿病レクチャーVO 1 2NO.4
10. 坂根直樹
心理的アプローチのためのキーワード 10
①抵抗
糖尿病ケア 2012I Vol 9, No 7, 20-24
11. 坂根直樹
栄養指導におけるカウンセリングの役割と目指すもの
Nutrition Care 2012Vol.5, No5, 10-16
12. 坂根直樹
特集メタボリックシンドロームと糖尿病 - 日本人の健康増進のために -
海外のエビデンス2: 生活習慣介入試験より
介入内容の違いからみた効果
月刊糖尿病 2012/11 Vol.4, No12, 19-26
13. Sakane N, Kotani K, Takahashi K, Sano Y, Tsuzaki K, Okazaki K, Sato J,
Suzuki S, Morita S, Izumi K, Kato M, Ishizuka N, Noda M, Kuzuya H
: Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-1(J-DOIT1), a nationwide cluster randomized
trial of type 2 diabetes prevention by telephone-delivered lifestyle support for high-risk
subjects detected at health checkups: Rationale, design, and recruitment. BMC Public
Health 2013, 13:81 (29 January 2013)

2. 学会発表

a. 国際学会

Recruitment and baseline characteristics of J-DOIT1

(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 1)

Naoki Sakane, Kazuhiko Kotani, Kentaro Okazaki, Juichi Sato, Sadao Suzuki, Satoshi Morita,
Kazuo Izumi, Mitsuhiko Noda, Hideshi Kuzuya, J-DOIT1 Research group

第4回 ATTD 国際会議

2011年2月15日～2月20日

第9回 IDF (国際糖尿病連合) 西太平洋地区会議

第4回アジア糖尿病学会学術集会

葛谷英嗣、坂根直樹、岡崎研太郎

2012年11月24日～11月27日

b. 国内学会

糖尿病診療に必要な知識 1

「2型糖尿病予防戦略」

葛谷英嗣

第45回糖尿病の進歩 (福岡)

2011年2月18日～2月19日

葛谷英嗣、坂根直樹、岡崎研太郎

第54回日本糖尿病学会 (北海道、札幌)

2011年5月18日～5月21日

坂根直樹、小谷和彦、岡崎研太郎、佐藤寿一、鈴木貞夫、森田智視、泉和生、野田光彦、

葛谷英嗣

第32回日本肥満学会 (兵庫県、淡路島)

2011年9月22日～9月24日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし