

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

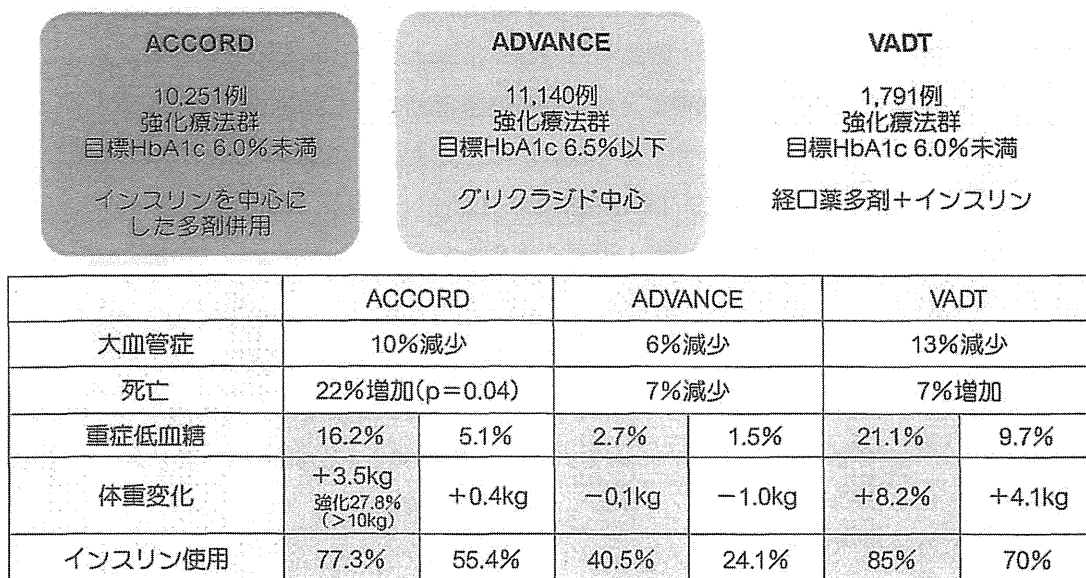


図1 ACCORD, ADVANCE, VADT 試験の概要

強化療法群, 従来療法群

ACCORD 試験, VADT 試験では, 重症低血糖, 体重増加, インスリン使用率が特に強化療法群で高率である。

(文献1～3より作成)

1. 3つの試験の概要

ACCORD 試験は米国およびカナダの 77 施設において, 心血管病のハイリスクの 2 型糖尿病患者 10,251 名を HbA1c < 6.0% を目指す強化療法群と 7.0% ≤ HbA1c ≤ 7.9% を目指す従来療法群にランダムに割り付けて, 非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死を 1 次エンドポイントとして観察した試験である。血糖, 血圧, 脂質の厳格な管理が心血管イベントを予防し得るかどうかを明らかにするため, 血糖管理 (強化 vs. 従来) に血圧管理 (強化 vs. 従来) または脂質管理 (強化 vs. 従来) を加えて, 二重に検討する 2 × 2 ファクトリアルデザインで実施された。試験開始時の HbA1c の中央値は 8.1% であったが, 1 年後には強化療法群で HbA1c 6.4%, 従来療法群で 7.5% となり, 試験終了時までほぼ横ばいであった。平均観察期間は 5 年の予定であったが, 総死亡率が強化療法群で 22% 有意に増加していることが判明し, 3 年半の時点で血糖値に対する強化療法は中止となった。一方で, 1 次エンドポイントは強化療法の方が有意ではないものの 10% 低下していた。

ADVANCE 試験は, アジア, オーストラリア, 欧州, 北米の 20 カ国 215 施設において, 心血管病のハイリスクの 2 型糖尿病患者 11,140 名を, 目標 HbA1c 6.5% 未満とする強化療法群と

各国のガイドラインに準拠させた HbA1c を目指す従来療法群に割り付けて、非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死、および腎症・網膜症の発症・増悪を1次エンドポイントとして観察した試験である。降圧治療が大血管障害および細小血管障害を予防し得るかどうかを明らかにするため、2×2のファクトリアルデザインで実施された。試験開始時の HbA1c の中央値は 7.2% であり、平均 5 年間の追跡の結果、強化療法群の HbA1c は 6.3%、従来療法群では 7.0% となった。大血管症発症と細小血管症発症・増悪を合わせた1次エンドポイントは強化療法群で 10% 有意に抑制されたが、これは主に腎症の抑制によるものであった。心血管イベントについては有意差はないものの 6% 抑制され、総死亡も有意差はないが 7% 抑制された。

VADT 試験は、米国の在郷軍人病院で 1,791 名の退役軍人を対象に行われた試験で、強化療法群の HbA1c が従来療法群よりも 1.5% 低下することを目標とし、非致死性心筋梗塞・脳卒中・心血管死などを1次エンドポイントとして観察した試験である。登録時 HbA1c の中央値は 9.4%、5.6 年後強化療法群では HbA1c 6.9%、従来療法群では HbA1c 8.4% となった。心筋梗塞・脳卒中・心血管死を含む1次エンドポイントは強化療法群で 12% 減少したが有意ではなく、総死亡は 7% 増加したがこれも有意ではなかった。

2. 各試験の問題点

ACCORD 試験で使用された薬剤に関する解析（患者背景で補正）では、① インクレチン関連薬で全死亡リスクの低下が認められるが、使用頻度が非常に低く、かつ強化療法群での使用が多い、② 混合型インスリンで全死亡リスクの低下が認められるが、従来療法群での使用が多い、③ インスリンボーナス投与で全死亡リスクの低下が認められるが、両群の全死亡リスクに有意差は認められない、④ rosiglitazone（日本未承認）は厳格群の 91.2% に使用されたが、両群の全死亡リスクに有意差は認められない、などの結果であり、いずれの薬剤の関与も否定されている。

一方、ACCORD 試験の治療プロトコールは、① 試験開始時より生活習慣改善と同時に 2 種類の経口血糖降下薬の内服をし、② 目標である HbA1c < 6.0% の達成の有無にかかわらず、血糖自己測定にて空腹時血糖値が 100 mg/dL 以上または食後 2 時間値が 140 mg/dL 以上の場合にはインスリン量の増量が指示され、③ 副作用や重症低血糖が起きない限りは薬剤の減量・中止は行われれないという、日本の日常臨床とはかけ離れたものであった。その結果として、強化療法においては重篤な低血糖を経験した患者が 16.2% も存在する。このような治療は低血糖・高インスリン血症を起こしていたであろうと考えられるが、これに伴って強化療法では平均で体重が 3.5 kg 増加し、また 10 kg 以上増加した人も 27.8% 存在した。ACCORD 研究者らは低血糖と死亡との間には関連がなかったと述べているが、低血糖が交感神経の緊張を介して致死

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

表 試験終了時使用薬剤 (%)

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
	強化療法群	従来療法群	強化療法群	従来療法群	強化療法群	従来療法群
インスリン	77	55	41	24	89	74
メトホルミン	95	87	74	61	65	58
SU薬(グリクラジド)	78	68	93(91)	59(1.6)	57	42
チアゾリジオン	91	58	17	11	53	42
スタチン	88	88	46	48	85	83
アスピリン	76	76	57	55	88	86

ACCORD 試験と VADT 試験の強化療法群では多くの薬剤が使用されている。

(文献4より作成)

的不整脈や急性冠症候群を引き起こすことも知られており、肥満による動脈硬化促進とあわせて、35%の心血管病変の既往患者を含んでいた ACCORD 試験の強化療法群において総死亡が増加した一因であるとも考えられる。

また、VADT 試験でも BMI (body mass index) によって定められた血糖降下薬が最大量で開始され、目標 HbA1c に達しなかった場合にはインスリン療法を開始するというプロトコルであり、強化療法群で 7.8kg も体重が増加しており、重症低血糖は 21.1% も発症している。VADT 試験も 40% の 2 次予防症例を含んでおり、有意ではないものの、強化療法で 7% 総死亡が増加している一因になっていた可能性がある。実際 VADT 試験では、心血管死と最も相関のある危険因子は低血糖であったという解析結果であった。ACCORD 試験や VADT 試験では 80% 前後の強化療法症例がインスリン療法を受け、かつそのほとんどが SU (sulfonylurea) 薬を併用していたといわれている。このような治療法は、低血糖や高インスリン血症を引き起こしやすく、またもともと平均の BMI が 30 以上である両試験においては肥満をさらに助長する要因になっていたと考えられる。血糖コントロールにおいて HbA1c にのみ注目すると、低血糖や体重増加によって、血糖降下によるベネフィットを上回って大血管症の増加を招いてしまう可能性があるため、SU 薬やインスリンなど HbA1c の低下作用の大きい薬剤の使用時には、低血糖を起こしにくく体重増加を来しにくいビグアナイド薬、インクレチン関連薬などの併用使用により、これらの危険を起こしにくくする工夫が望まれる。

一方、ADVANCE 試験のプロトコルでは、SU 薬のグリクラジド徐放薬をベースに、通常群はグリクラジド徐放薬以外の SU 薬をベースに治療されているが、インスリンの使用率は低く、体重増加や重症低血糖も多くない。SU 薬も種類や用量や併用薬に気をつければ有効であろう。

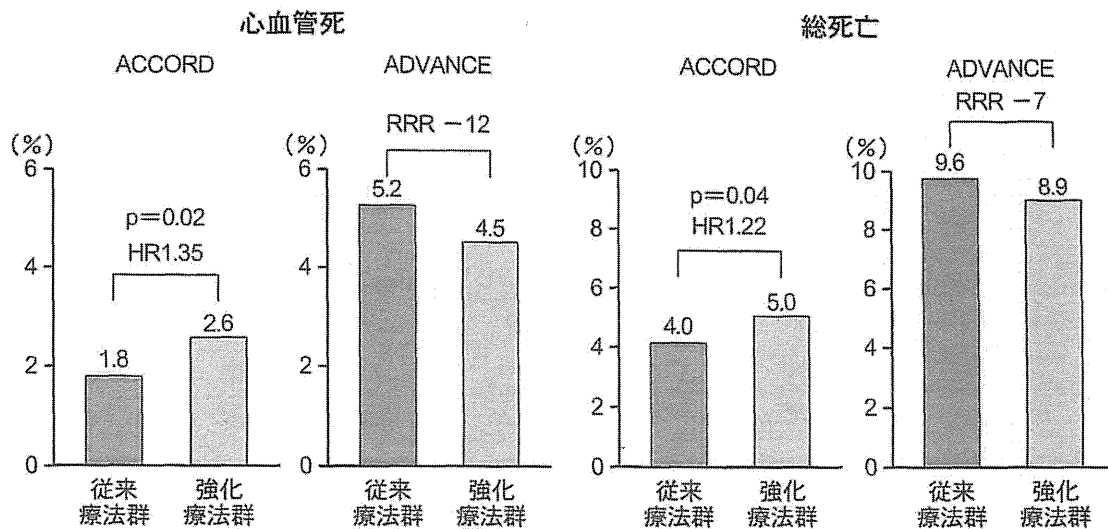


図2 ACCORD試験とADVANCE試験の死亡率の比較

HR: ハザード比, RRR: 相対リスク減少率

心血管死亡率, 総死亡率ともADVANCE試験よりもACCORD試験で低い。

(文献4より引用)

進行した糖尿病患者では、前述のように膵β細胞数の減少もあってインスリン分泌が不十分となり、SU薬やインスリンなどが必要となることも多く、低血糖や体重増加の危険も大きくなる。特に動脈硬化が進行している場合は、これらの危険を回避するためには、症例によってはHbA1cの目標を6.9%程度にしなければならないこともあり得ると考えられる。このような場合には、血圧や脂質のコントロールをレニン・アンジオテンシン系の抑制薬やスタチンなども併用して、できる限り厳格にコントロールすべきであると考えられる。実際ACCORD試験の死亡率は強化療法群で多かったが、ADVANCE試験と比べるといずれの群も少数に押さえられている⁴⁾(表, 図2)。これはACCORD試験では、ADVANCE試験に比べ脂質と血圧のコントロール状況が良く、スタチンなどの併用率が多いことに起因しているかもしれない。

おわりに

現在わが国では、全国81の施設が参加して2型糖尿病の大血管症を血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって減少させることを目指したJ-DOIT3試験が行われている。強化療法群の目標HbA1cは6.2%であるが、3つの大規模臨床試験と異なりほとんど重篤な低血糖は起こっていない。これまでの大規模臨床試験では証明されなかった、血糖厳格コントロールによる心血管リスク抑制効果が示される可能性も大いに期待されている。

(岡崎由希子, 植木浩二郎)

Ⅲ. 各種臨床試験における併用療法のエビデンス

| 文 献 |

- 1) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358 (24) : 2545-2559, 2008.
- 2) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al : Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 358 (24) : 2560-2572, 2008.
- 3) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al : Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 360 (2) : 129-139, 2009.
- 4) Guntram Schernthaner : Diabetes and Cardiovascular Disease : Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. *Wien Med Wochenschr* 160 (1-2) : 8-19, 2010.

最近のメガスタディと話題

病態と治療

インクレチンと糖尿病

インクレチンによる治療

インクレチン薬と糖尿病併用

糖尿病治療におけるインクレチン薬の位置づけ

はじめに

糖尿病治療の大きな目的のひとつとして、細小血管症、大血管症などの血管合併症の予防が挙げられる。細小血管症についてはこれまで多くの臨床試験により、血糖コントロールによってその発症や進展が抑制されることが明らかになっているが、大血管症についてはこれまでの大規模臨床試験の結果からは、血糖コントロールによりその発症、進展が抑制されるかどうかは明確な結論が出ていない状態であった。近年、海外における大規模臨床試験（ACCORD/ADVANCE/VADT など）の結果が発表され、大血管症を抑制するためにはどのような血糖コントロールを行うべきかが明らかになってきた。

本稿ではこれらのメガスタディを中心に、最近注目を浴びているインクレチン関連薬についても触れながら、今後の糖尿病治療のあり方について述べたい。

（本稿で使用されている HbA1c はすべて 2012 年 4 月より日本でも導入された NGSP 値であり、それ以前にわが国で使用されてきた JDS 値と比較して、約 0.4 % 高く表示されていることにご留意いただきたい）

1 UKPDS と遺産効果

1998 年に、新規に診断された 2 型糖尿病患者 5,102 名を対象とした UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33 で、スルホニル尿素 (sulfonylurea ; SU) 薬やインスリンによる強化療法により治療した群 (10 年の観察

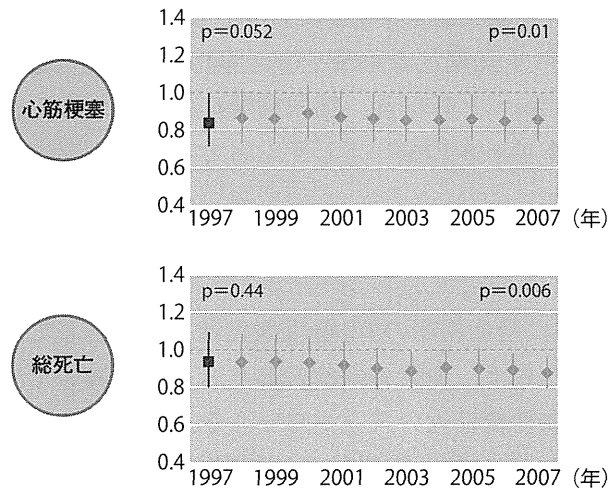


図1 UKPDS 80 における心筋梗塞，総死亡ハザード比

(文献2より一部改変)

で平均HbA1c 7.0%)は，食事運動療法による従来治療群(平均 HbA1c 7.9%)と比較して細小血管症が25%有意に抑制されることが示された¹⁾

一方で，両群間では血糖改善に伴う大血管症の発症に有意差を認めず，いかに大血管症を防ぐかという課題が残った。

ところが，2008年にUKPDSのその後10年のフォローアップ研究の結果(UKPDS 80)が発表され，厳格な血糖コントロールにより大血管症が抑制できる可能性が初めて示唆された。

UKPDS 33にて強化療法の細小血管症に対する優位性が証明されたのち，臨床試験としての介入は中止して従来治療群も強化療法群も可能な限りの治療を行った。血糖コントロールはその後両群間に差を認めなくなった。しかし，興味深いことに最初の10年では有意差を認めなかった心筋梗塞発症や総死亡が，その後の10年のフォローアップ期間中に強化療法群で有意に低下していることが判明した(図1)²⁾。

このような糖尿病発症初期における厳格な血糖コントロールがもたらす長期的な血管合併症抑制効果は、遺産効果 (legacy effect) と呼ばれ、糖尿病発症初期における厳格な血糖コントロールの強いエビデンスとなった。

2 最近のメガスタディと今後の糖尿病治療のあり方

UKPDSは発症初期の2型糖尿病患者を対象としているが、罹病期間が長く、血管合併症の高リスク群において、より生理的な血糖値に近いコントロールを目指した大規模臨床試験が行われ、2008年以降 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) などの結果が発表された³⁻⁵⁾。いずれの試験でも強化療法群ではより低いHbA1cを達成したが、厳格な血糖コントロールにより大血管症を有意に抑制することはできなかった(表1)。

なかでも ACCORD (平均罹病期間10年)においては、目標HbA1c 6.0%未満に加え、空腹時血糖100 mg/dL以上、食後2時間血糖140 mg/dL以上が4日間続けば治療を強化し、インスリン頻回注射、SU薬を含む経口薬2~3剤を使用するというのが典型的な治療法となった。その結果、重篤な低血糖発作を経験した患者が16.2%存在し、HbA1cが高いグループほど重篤な低血糖発作を起こしていたと報告されている。また、インスリン、SU薬を中心にした治療法による高インスリン状態や低血糖発作の増加に伴い、強化療法群では平均で体重が3.5%増加し、10 kg以上増加した人も27.8%存在した。低血糖発作は交感神経の緊張を介して致死的不整脈、急性冠症候群を引き起こすことも知られており、肥満に伴う動脈硬化促進が合わさり総死亡率が増加したと考えられる。その一方で、サブグループ解

表 1 ACCORD, ADVANCE, VADT のまとめ

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
	強化	従来	強化	従来	強化	従来
症例数	10,251 人		11,140 人		1,791 人	
平均観察期間	3.5 年		5 年		6.3 年	
平均年齢	62.2 歳		66 歳		60.4 歳	
平均罹病期間	10 年		8 年		11.5 年	
二次予防の比率	35%		32%		40%	
HbA1c(前)	8.1%		7.5%		9.5%	
HbA1c(目標)	<6.0%	7~7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8~9%
HbA1c(後)	6.4%	7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%
心血管病変	10%減少(p=0.16)		6%減少(p=0.32)		13%減少(p=0.13)	
細小血管症	発表予定		14%減少(p=0.01)		変化なし	
死亡	22%増加(p=0.04)		7%減少(p=0.28)		7%増加(p=0.61)	
重篤低血糖	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.1%	9.7%
体重変化	+3.5kg	+0.4kg	-0.1kg	-0.1kg	+8.2kg	+4.1kg
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

病態と治療

析を行うと、登録時の HbA1c が 8 %未満であり、心血管病変の既往がない場合は大血管症の発症が強化療法で有意に減少していた(なお、ACCORD 試験, ADVANCE 試験, VADT 試験の結果, 比較は表 1 を参照いただきたい)。

また、2003 年に発表された Steno-2 Study においては、微量アルブミン尿を伴う 2 型糖尿病患者 160 名(平均罹病期間 5.8 年)を対象に、血糖以外にも血圧、脂質を包括的に管理することで、強化療法群(平均 HbA1c 7.9 %)では従来治療群(平均 HbA1c 9.0 %)と比較して心血管関連死亡、心筋梗塞、脳卒中などのイベントが 53 %抑制された(図 2)⁶⁾。

これらを総合的に考慮すると、大血管症を予防・抑制す

病態と治療

インクレチンと糖尿病病

インクレチンによる治療

インクレチン薬と糖尿病病用薬との併用

糖尿病病治療におけるインクレチン薬の位置づけ

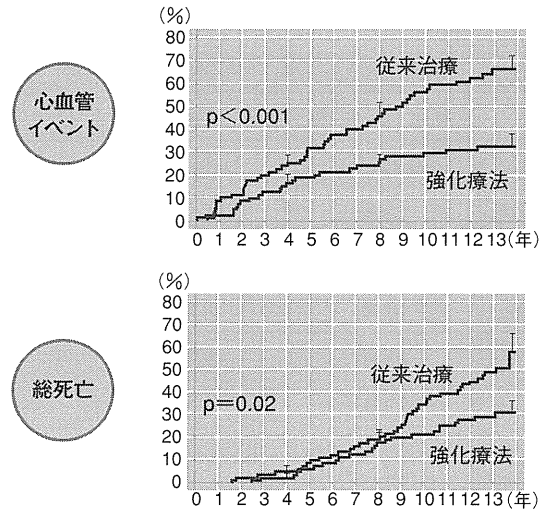


図2 Steno-2における心血管イベント，総死亡

(文献6より一部改変)

るためには，なるべく早期に介入し厳格な血糖コントロールを行うこと，生活習慣の改善を重視し高インスリン血症や肥満を助長しない治療をすること，低血糖をなるべく起こさず，脂質，血圧を含めた包括的な治療をすることが重要であると考えられる。

DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬などのインクレチン関連薬は，血糖依存的にインスリン，グルカゴン分泌量を調節し，低血糖を起こすリスクを回避しながらも高血糖を是正し，体重増加をきたしにくい，さらには膵β細胞保護作用が期待できる点から，大血管症抑制に有効である可能性がある。実際，ACCORD 試験のサブ解析において，GLP-1 受容体作動薬であるエクセナチドを使用した症例では有意に総死亡のハザード比が低下したと示唆されており，今後の長期的な成績が期待される。

3 わが国での大血管症抑制を目的とした大規模臨床試験

現在わが国においても、全国 81 カ所の施設が参加し、血糖、血圧、脂質を厳格に、統合的に介入することで 2 型糖尿病患者の大血管症抑制を目指した大規模臨床試験 J-DOIT 3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) (登録症例数 2,542 人) が進行中である。

強化療法群の目標 HbA1c は JDS 値で 5.8 % 未満 (NGSP 値で 6.2 % 未満) であり、有効かつ安全に血糖コントロールをするために生活習慣の改善に重点を置き、チアゾリジン薬などインスリン抵抗性改善薬を最大限活用するプロトコルとなっている。また、2011 年よりインクレチン関連薬の併用も開始され、その効果も期待されている。さらに ACE 阻害薬、ARB、ストロングスタチンを中心に、血圧 120/75 mmHg 未満、LDL コレステロール 80 mg/dL 未満 (冠動脈性心疾患の既往がある場合は 70 mg/dL 未満) と現行のガイドラインよりもより厳しい目標を掲げたものとなっており、症例数、治療戦略の面からも世界的にも類をみない大規模臨床試験と言える。結果がまとまるのは 2013 年以降の予定であるが、わが国の、あるいは世界の糖尿病診療における新たなエビデンスとなることが期待される。

小畑淳史 / 笹子敬洋 / 高本偉碩
(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

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

野田 光彦¹⁾ 加藤 昌之²⁾ 泉 和生²⁾

国立国際医療研究センター 糖尿病・代謝症候群診療部 / 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¹⁾
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²⁾

J-DOIT1, 2, 3 as the Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications.

Noda Mitsuhiko¹⁾ Kato Masayuki²⁾ Izumi Kazuo²⁾

Department of Diabetes and Metabolic Medicine, National Center for Global Health and Medicine / Office
of Strategic Outcomes Research Program, Japan Foundation for the Promotion of International Medical
Research Cooperation¹⁾

Office of Strategic Outcomes Research Program, Japan Foundation for the Promotion of International
Medical Research Cooperation²⁾

J-DOIT1, 2, 3 as the Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications are currently ongoing in Japan, and is being conducted with the aim of obtaining evidence for the prevention of type 2 diabetes and its complications.

The Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications consists of three interventional trials: (i) a trial aimed at a 50% reduction in the conversion rate of pre-diabetes to diabetes by intensive education and lifestyle modification; (ii) a trial aimed at a 50% reduction in the dropout rate from diabetes treatment by providing education and confirmation to the patients and an information technology-based treatment-support system to physicians in clinical practice; and (iii) a trial aimed at a 30% reduction in the development and exacerbation of diabetic complications, especially cardiovascular and cerebrovascular complications, by combining highly aggressive lifestyle modification with intensive drug therapy (for glycemia, blood pressure and hypercholesterolemia). The three interventional trials have been designated as the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)-1, -2 and -3, respectively.

Keywords: diabetes, randomized controlled trial

1. はじめに

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することによって、患者の生活の質ならびに社会経済的活力と社会保障資源に多大な影響を及ぼす。2007年の国民健康・栄養調査によると、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(HbA1c(JDS値)≥6.1%または糖尿病の治療を受けている人)」は約890万人、「糖尿病の可能性が否定できない人(5.6%≤HbA1c(JDS値)<6.1%、「強く疑われる人」を除く)」は約1,320万人と推計され、両者を併せると2,210万人に達していた。両者の合計の人数を2002年、1997年の糖尿病実態調査と比較すると、最近の5年間、10年間でそれぞれ590万人、840万人の増加であり、国家的な糖尿病対策が急務となっている。

厚生労働省はこのような状況を踏まえ、「糖尿病予防のための戦略研究(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial; J-DOIT)」という大規模臨床研究を実施し、介入の効果を検証した上で総合的な糖尿病対策を実施することとした。糖尿病予防のための戦略研究は戦略研究の枠組としては2009年度で終了したが、その後3年度の研究期間を予定する厚生労働科学指定研究として行われている。

2. 戦略研究について

厚生労働省は、新しいタイプの大型臨床研究として2005年度から戦略研究という制度を創設した。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しており、従来の厚生労働科学研究とは異なる特徴を有している。これまでに6つの戦略研究がスタートしており、初年度の2005年度に糖尿病予防のための戦略研究が開始された。

糖尿病予防のための戦略研究は戦略研究の枠組としては2009年度で終了したが、その後3年度の研究期間を予定する厚生労働科学指定研究として引き続き行われている。

3. J-DOITについて

前述の通り、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。そこで厚生労働省は、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。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開始する研究として選定された。現在、J-DOIT1、J-DOT2、J-DOIT3 という3 つの研究が進行中である。

4. 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。

4.1 背景

フィンランドの糖尿病予防研究(Diabetes Prevention Study; DPS)¹⁾や米国の糖尿病予防プログラム(Diabetes Prevention Program; DPP)²⁾、日本糖尿病予防プログラム(Japan Diabetes Prevention Program; JDPP)³⁾によって、対面式の濃厚な介入が糖尿病の発症を抑制することについては、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、すでに糖尿病を発症した患者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1,399USドル、3 年間では2,780 USドルであったと報告されている⁴⁾。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。糖尿病の発症予防では働き盛りの世代も主要な対象となるが、こういう患者の中には、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。

4.2 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126 mg/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。目標被験者数は各群1,750 人、合計3,500人である。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、最終的に43 クラスター、2,904人が登録された。介入群への介入は2009年5月に全ての対象者で終了し、今後、2011年3月まで追跡を行う予定である。

5. 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」がまず実施された。その結果を受けて「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」が大規模研究として進行中である。

5.1 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。したがって、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、2007 年の国民健康・栄養調査によると、医療機関で治療を受けているのは約半数(50.8%)であり、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、890 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、2009 年現在、全国の糖尿病専門医数は約4,000名に過ぎず、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た。

5.2 パイロット研究の概要とその結果

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。割付は医師会単位で実施し、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 医師会ずつ割付けた。被験者の登録期間は4 カ月、被験者への介入期間は登録から1 年間であった。

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及び運動に関する療養指導(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。

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人の被験者が登録された。パイロット研究の追跡期間は2007年12月で終了し、その結果から大規模研究の実施が可能であると判断された。すなわち、ITT(Intention-to-Treat)解析では、明らかに介入が逆効果となっていた40歳以下の被験者を除いた因子調整後の受診中断抑制効果は40%であったが、介入の強化により45%の抑制が見込めると判断した。

5.3 パイロット研究から大規模研究へ

パイロット研究の結果を踏まえ、大規模研究のプロトコルが策定され2008年12月より公募を開始した。大規模研究では、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者(40~64歳)3,750人を、15の医師会(医師数300名)から登録する計画としており、1医師会を2クラスターに分割し、クラスター単位での介入を行うこととした。

大規模研究は登録期間を終了し、最終的に11の医師会の参加を得て、11医師会による22クラスター、215かかりつけ医、2,236被験者(目標3,750人の59.6%)が登録された。2009年10月から2010年9月まで介入・追跡を実施する予定で、現在、研究が進行中である。

6. 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。

6.1 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検証されている。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⁵⁾。大血管合併症に関しては、PROactive(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)では、チアゾリジン薬の投与が総死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発症を抑制する可能性が示唆されている⁶⁾。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⁷⁾。

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。

6.2 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(JDS値)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通常の目標値である。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1)。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。

被験者の登録は2006年6月より開始され、2009年3月で登録を終了し(登録被験者数2,542人;従来治療群1,271人、強化療法群1,271人)、現在、81の医療機関において研究が進行中である。登録状況とイベントの発生状況から、2013年3月まで追跡する予定となっている。

表1 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 ² (運動, 食事) 禁煙, 節酒	BMI \leq 24 kg/m ²
血糖値	HbA1c(JDS 値) $<$ 5.8 %	HbA1c(JDS 値) $<$ 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

6.3 これまでの研究経過から得られた成績

現在進行中の研究であるが、例えば、開始から24か月の時点で、スルホニル尿素薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド系薬)、インスリンの使用割合が、従来治療群でそれぞれ55%、35%、34%、44%、9%、5%、強化療法群では62%、44%、66%、53%、14%、13%、薬剤を使用せず食事、運動療法のみ者の割合が、従来治療群、強化療法群でそれぞれ10%、5%であるなどの成績が得られている。

7. 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つの研究課題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るとともに、臨床研究体制が整えられていくことが期待されるであろう。

参考文献

- [1] Tuomilehto J, Lindstrom 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.
- [2] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* ; 346 : 393–403, 2002.

- [3] 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 : 126–129, 2005.
- [4] Hernan WH, Brandle M, Zhang P, et al. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* ;26 : 36–47, 2003.
- [5] UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837–853, 1998.
- [6] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* ; 366 : 1279–1289, 2005.
- [7] Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* ; 348 : 383–393, 2003.

新春特集＝主要疾患の最新の話 2011

糖尿病

～2型糖尿病発症予防のメガスタディ～

●米国糖尿病予防プログラム(DPP) ●地域を基盤とした糖尿病予防研究 ●日本における糖尿病予防研究 ●薬物による糖尿病予防研究



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 **坂根 直樹**

INTRODUCTION

国際糖尿病連合の調査によると、世界の糖尿病人口は2億8,360万人(2010年)で、2030年には4億3,840万人に達するのではないかと報告されている。糖尿病が原因で亡くなる人は年間400万人で、失明・腎不全など細小血管障害と心筋梗塞・脳梗塞など大血管障害の原因となり、家族への負担も大きくなるため、その対策が急務である。糖尿病は遺伝と環境の相互が複雑にからみあい発症する。工作中、通勤中、余暇や日中の定期的な運動・身体活動により、2型糖尿病の発症リスクは15～60%低下する¹⁾。また、歩く速さによっても糖尿病の発症率は異なる。時速3.2km/時以下の人と比べると、時速4.8km/時の人の糖尿病発症リスクは約40%低下する。ちなみに、時速4.8km/時

は不動産広告の「駅から徒歩○分」と同じ程度の速度に相当する。壮年男性においては筋肉量を反映する血清クレアチニン低値が2型糖尿病発症と関連する。逆に、身体活動・栄養・体重に対するカウンセリングを含めた生活習慣介入により、2型糖尿病発症リスクはハイリスク者では40～60%、一般では約20%低下する。これらのエビデンスを現実世界の現場にいかにか適用していくかが今後の課題である。

1 米国糖尿病予防プログラム(DPP)

肥満を伴う耐糖能異常者3,234名(女性68%、少数民族が45%、平均年齢51歳、平均BMI 34kg/m²)を対象に、低脂肪食(1,200～1,800kcal)と週に150分以上の運動の達成により、肥満体重の7%以上の減量をめざし、①生活習

慣修正群、②メトホルミン群(850mg)、③食事や運動に関する一般的なアドバイスの他はプラセボを投与される対照群の3群に無作為に割り付けられた。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主に栄養士で、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年毎にどのような活動をしているかの確認を行う。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)で行動変容を強化した。24週間後の減量達成率は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、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)を介しての啓蒙を行うコミュニティアプローチが導入されることとなった。なお、DPPはオーバーラップ期間(全群に生活習慣修正を実施)を経て、アウトカム研究(DPPoS)へ引き継がれている。中には体重が元に戻った人もいたが、糖尿病予防効果は10年続くことも報告されている²⁾。また、遺伝子解析インスリン分泌に関連するTCF7L2(rs7903146)のハイリスク多型(TT)を持つ者でも生活習慣修正により糖尿病発症率が抑えられている。34遺伝子のリスクスコアが高いほど糖尿病発症率が高いことや、メトホルミンのトランスポーター遺伝子SLC47A1(rs8065082)のCTかTTタイプを持つ者はメトホルミンによる糖尿病発症抑制効果が大きいことが明らかにされている³⁾。

2 地域を基盤とした糖尿病予防研究

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(DPS)では、肥満を伴う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付けたところ、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(表1)。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(5%以上の減量、脂肪摂取30%未満、飽和脂肪酸摂取10%未満、食物繊維15g/1,000kcal以上、運動4時間以上/週)の成功スコア数が多いほど、糖尿病の発症が抑制された。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)。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、糖尿病予防に関する知識の普及、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)⁴⁾。兵庫県加東市ではメタボや糖尿病予防を目的に、「加東サンサンチャレンジ」を企画した。これは年齢20～74歳、BMI 23以上で減量を希望する住民をケーブルテレビ、ホームページ、健康教室等を通じて募集したところ、平成19年度には310名の登録があった。2時間の説明会後、参加者はホームページ上で安全

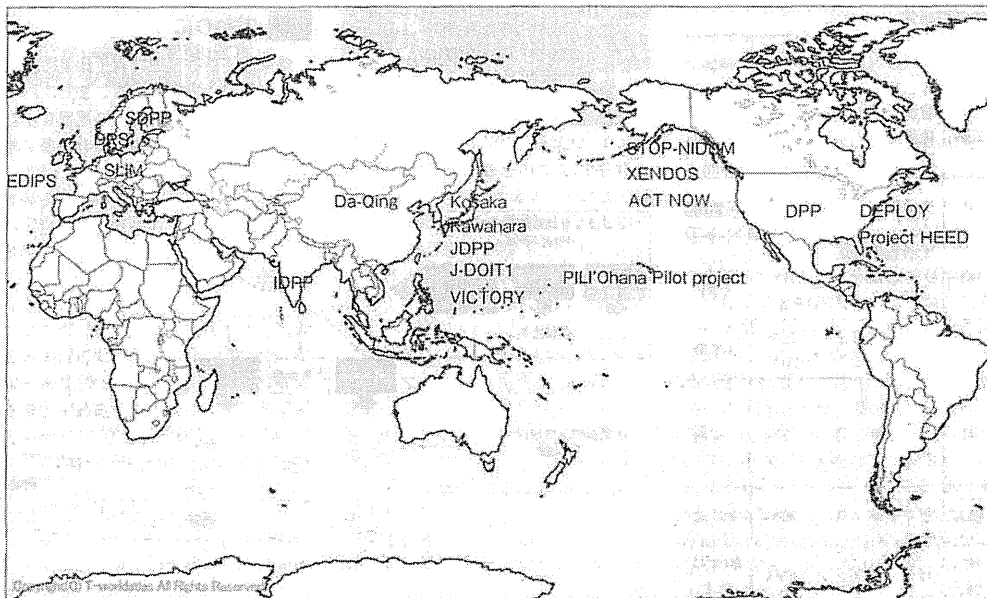


図1 世界における糖尿病予防研究

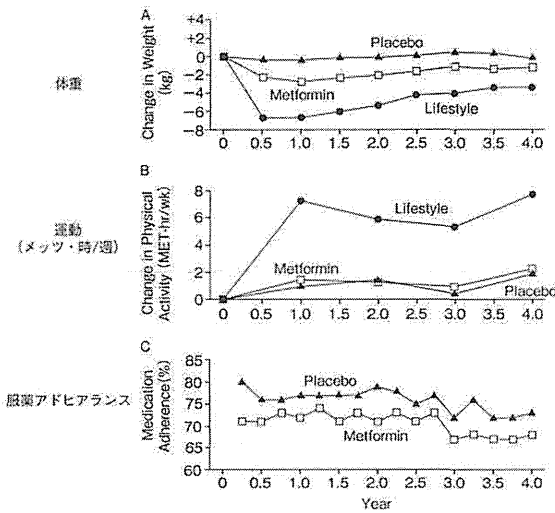


図2 米国糖尿病予防プログラム(DPP)

な減量と運動の情報を学び、3カ月間にE-mailが週に2回、届けられた。脱落率は17.7%で、255名(平均年齢59±11歳、平均BMI 26.4±2.8kg/m²)を解析した。介入3カ月時点で、ベースラインに比べ、体重は平均2.2±1.9kg減少した。3kgの減量成功率は38.8%であった⁹⁾。低コストで、多人数を巻き込むことが可能なヘルスプロモーションによるアプローチは働き盛り世代へも有効であると考えられる。

3 日本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⁾。糖尿病予防のための戦略研究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2,900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る⁹⁾。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

4 薬物による糖尿病予防研究

IDPP(インド)でもメトホルミンの予防効果が示された。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。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。発症予防効果に差もみられた。日本人1,208名を対象にしたVICTORY studyでは、ボグリボース0.2mgが1日3回投与され、糖尿病発症が抑制された(HR 0.595; 95%信頼区間0.433-0.818)⁸⁾。その結果を受けて、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45mgを用いたACT NOW試験では、糖尿病発症のHR 0.30(95%CI 0.17~0.54)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)¹⁰⁾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⁹⁾。また、スタチン投与により糖尿病発症リスクがわずかに上昇する(OR 1.09; 95%CI 1.02~1.17)¹⁰⁾。これは255例にスタチンを4年間投与した際に1例余分の糖尿病が発症することを示している。一方、スタチン投与により冠動脈疾患は5例減少することを示している。J-PREDICTなど介入試験の結果が待たれる。

おわりに

糖尿病予防の原則は適正体重の維持と運動習慣の獲得にある。また、ハイリスク者に対する治療薬の選択も重要である。糖尿病予防の拠点の整備、地

表1 世界の糖尿病予防研究

研究	施設、国	人数	平均BMI	リスク減	期間
Da-Qing IGT and Diabetes Study	33	577人	25.8	食事 -31% 運動 -46% 食事+運動 -42%	6年間
Diabetes Prevention Study (DPS)	5	522人	31	生活習慣修正 -58%	6年間
US-Diabetes Prevention Program (US-DPP)	27	3,234人	34.0	生活習慣修正 -58% メトホルミン -31% (トログリタゾンは中止)	3.3年間
INDIAN-DPP	—	531人	25.8	生活習慣修正 -28% メトホルミン -26%	3年間
Study to Prevent Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)	9カ国	1,429人	31	アカルボース -25%	3年間
Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus	103	1,780人	25.8	ボグリボース -40%	4年間
ACT NOW	—	602人	34.5, 34.2	ピオグリタゾン -70%	40カ月以上

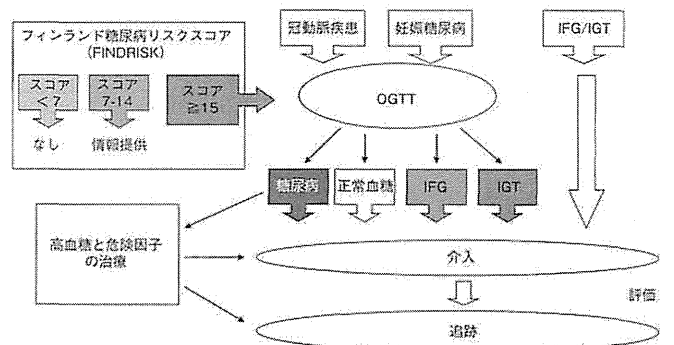


図3 FIN-D2Dプロジェクト(フィンランド) (Saaristo T, et al : Int J Circumpolar Health 66 : 2, 2007)

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, et al. (1998)	Webb Country, Texas, 94% Hispanic(USA)	835人	3カ月	知識, 自信の増加
Macaulay, et al. (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, et al. (1998)	North California, African Americans(USA)	31,049人	5年間	-
Healthy study group (2010)	42 schools	4,603人	2年間	肥満割合の減少
Sakane, et al. (2010)	健康支援員養成による地域介入, 一般住民(日本)	1,296人	3年間	BMI減少, 運動増加(2年後)

域や職域の状況に合わせた糖尿病予防プログラムの開発, さらには糖尿病予防の指導に自信が持てる人材育成が今後の課題として求められる。

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. 日本公衆衛生誌 56(12): 893-896, 2009
- 2) Knowler WC, et al : 10-year follow-

up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 374 : 1677-1686, 2009

- 3) Jablonski KA, et al : Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. Diabetes 59(10) : 2672-81, 2010
- 4) HEALTHY Study Group, et al : A

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 100g OGTT, GPG 140mg/dL
			102	介入群	3.0%(4年間)		
Kawahara	1	426	142	対照群	13.2(/100人年)	-27%	病院 75gOGTT 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 75gOGTT, BMI 24.5
			150	強力介入群	8.2%(3年間)		
J-DOIT1	43	2904	1529	自立群	進行中		クラスターランダム化 電話支援(非対面)
			1375	支援群			

school-based intervention for diabetes risk reduction. N Engl J 363(5) : 443-53, 2010

- 5) 二本佳子ほか: メールマガジンを活用したヘルスプロモーションの展開 加東サンサンチャレンジ. : 肥満と糖尿病 8 巻別冊 8 : 51-56, 2009
- 6) 葛谷英嗣ほか: 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program : JDPP) . Diabetes Frontier 19 : 608-611, 2008
- 7) 坂根直樹, 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. Diabetes Frontier 19 : 638-642, 2008
- 8) Kawamori R, et al : Voglibose for prevention of type 2 diabetes melli-

tus : a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Lancet 373 : 1607-1614, 2009

- 9) Andraws R, et al : Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials) . Am J Cardiol 99 : 1006-1012, 2007
- 10) Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al : Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 375 : 735-742, 2010

特集

糖尿病患者教育

糖尿病教育のアウトカム研究*

坂根 直樹**

Key Words : diabetes education, outcome, empowerment, peer-support, web

はじめに

国際糖尿病連合の調査によると、世界の糖尿病人口は2億8,360万人(2010年)で、2030年には4億3,840万人に達するのではないかと報告されている。糖尿病が原因で亡くなる人は年間400万人で、失明・腎不全など細小血管障害と心

筋梗塞・脳梗塞など大血管障害の原因となり、家族への負担も大きくなるため、その対策が急務とされている。糖尿病の患者調査や糖尿病実態調査によると、医療機関に通院する糖尿病患者228万人のうち、管理良好者(<6.5%)は約2割であり、残りの8割は糖尿病管理不良者とされる。最近、日本人2型糖尿病患者に生活習慣介入を行うことで脳卒中の発症リスクが低下することが示されたり、しかし、糖尿病患者の自己管理実行度は必ずしも高くない(図1)²⁾。表1

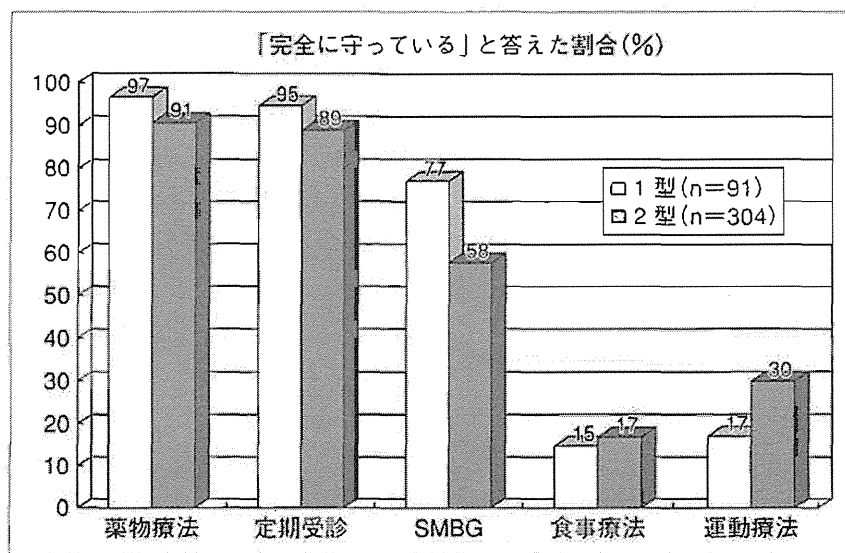


図1 自己管理実行度

DAWN 2003(日本人)。

注:「勸告なし」と答えた回答者はすべて基数から除外。

* Diabetes education and outcome research.

** Naoki SAKANE, M.D., Ph.D.: 独立行政法人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 (〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1); Division of Preventive Medicine, Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto 612-8555, JAPAN

表1 自己管理を決定する要因

プラス	マイナス
<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療法の決定に十分参加している ・ 年齢が高い ・ 医療従事者とよい関係にある ・ Well being(心理的健康度)がよい ・ 家族サポートがよい 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 対処能力が日々変化 ・ 家族のプレッシャーが強い ・ 糖尿病に対処困難 ・ 薬物治療に疲れた ・ 糖尿病の悪化を恐れている

DAWN 2003(日本人).

に自己管理を決定する要因をあげる。一方、現代は情報化社会であり、テレビ・雑誌などのマスコミの影響が大きく、地域や医療機関では糖尿病教室を開いても、最初のうちは参加人数が多いものの、しだいに聴講者は減少してしまうこともある³⁾。生活習慣の改善は幅広い利益がある一方で、その効果が数年で不足することも指摘されている⁴⁾。また、糖尿病の診療アウトカムは治療成績を反映するHbA1c, 3大合併症・心血管イベント、死亡などで評価されることが多い。しかし、糖尿病教育のアウトカムは血糖コントロールだけではないと考えられる。そこで「糖尿病教育のアウトカム研究」と題し、糖尿病教育のアウトカム研究の現状と今後の課題について概説する。

健康教育の歴史

1986年、WHOはヘルスプロモーションに関するオタワ憲章を提唱し、日本においても健康日本21が策定された。一方、健康教育分野でも歴史の変遷がみられた(図2)。1940年代においては専門家における知識の普及そのものが健康教育であったが、1950~1960年代の「知識の普及が態度の変容をもたらし結果として習慣や行動が変わる」とするKAPモデル「知識(knowledge), 行為(actions), 習慣(practice)」, 1970年代の「行動に影響するのは自らが感じる主観的な病気の脅威や対処行動の有益性である」とする保健信念モデルを経て、1990年代に入ると、L.W. GreenらがWHOのヘルスプロモーションの理念を取り入れて、評価までを含む一連の展開モデルとして、プリシード・プロシードモデルを発表した(図3)²⁾。地域におけるプリシード・プロシードモデルの適用成績を示す(図4)⁵⁾。現在は、学習援助の時代を経て、アウトカムの時代に突入したのではないと思われる。

一方、医療従事者は「医療従事者の指示に患者がどの程度従うか」というコンプライアンスの概念をよく用いてきた。「コンプライアンスが悪い」とは患者側に問題があると強調されていたわけである。しかし、現実にはコンプライアンスの概念だけでは乗り越えられない治療成功への壁が存在することがわかってきた。そこで、患者

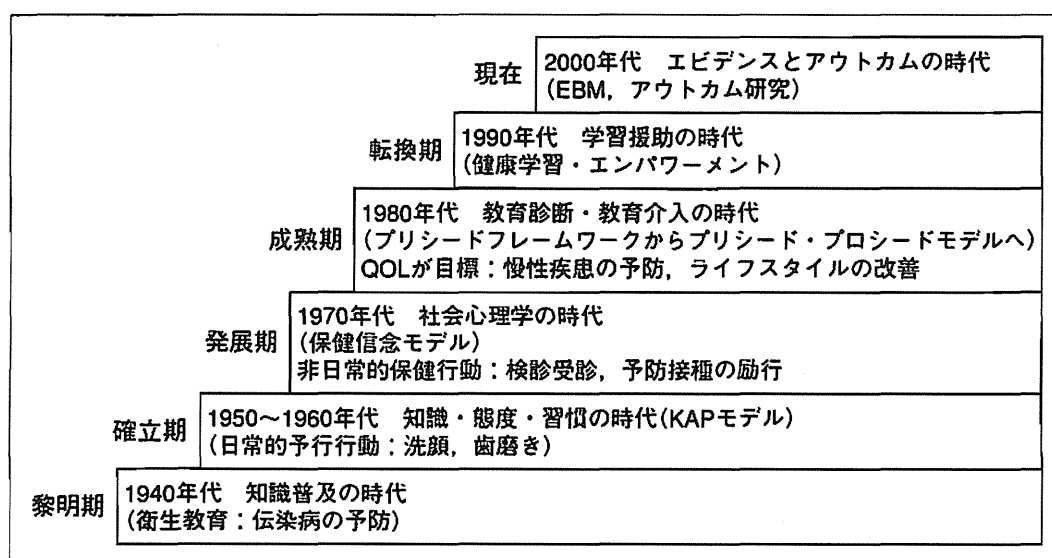


図2 健康教育の歴史的な発展過程