

図3 プリシード・プロシードモデル(MIDORIモデル)

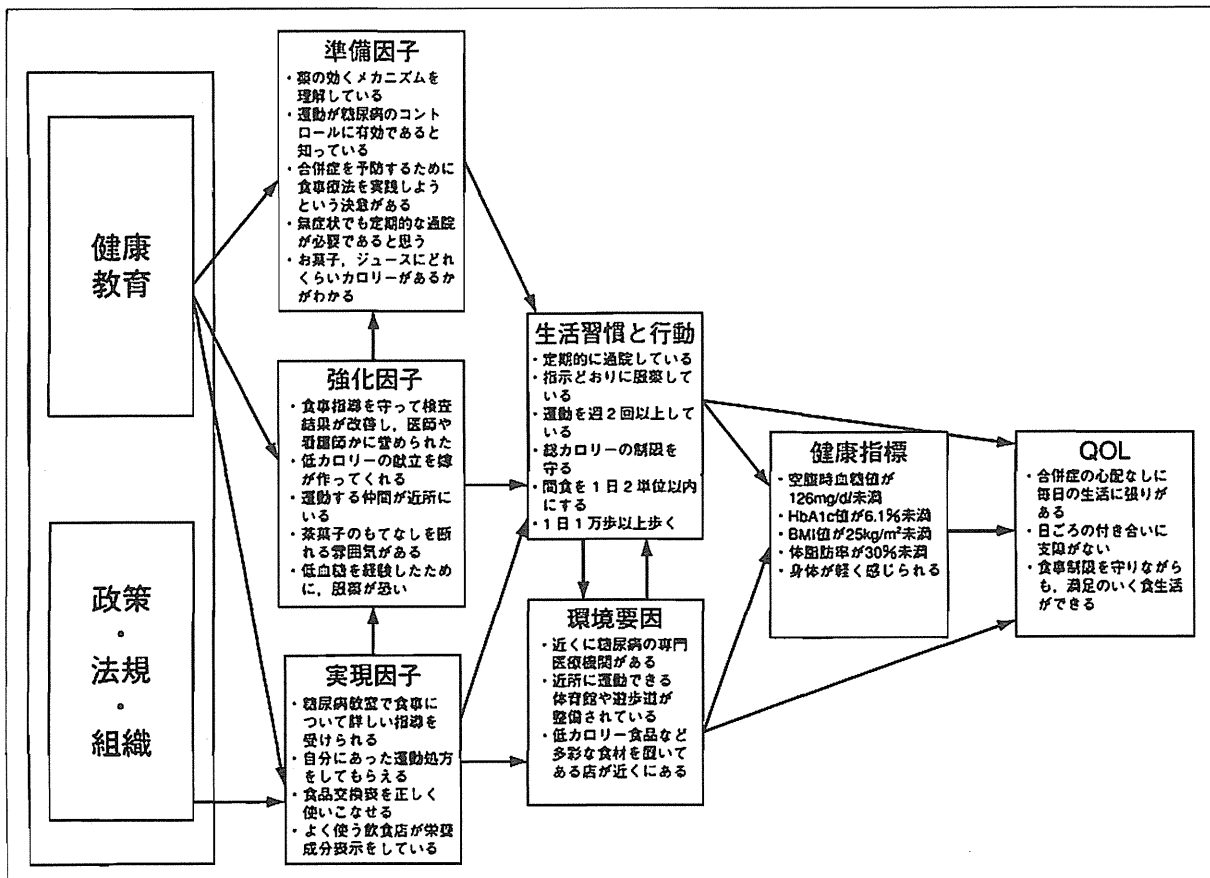


図4 地域におけるプリシード・プロシードモデルの適用成績

表2 糖尿病セルフマネジメント行動

1. 活動的であること
2. 健康的な食事をする
3. 薬を管理すること
4. 血糖をモニタリングすること
5. 血糖に関連する問題を解決すること：  
高血糖，低血糖，シックデイ
6. 糖尿病合併症のリスクを減らすこと
7. 糖尿病とともに生きること(心理社会的適応)

自身の治療への積極的な参加が治療成功の鍵であるとの考え、アドヒアランスという概念が生まれたわけである。治療内容、患者側・医療従事者側の因子、患者・医療従事者の相互関係などを含む点でコンプライアンスとは考え方が異なる。つまり、アドヒアランスをよくするには、その治療法は患者にとって実行可能か、行動変容を妨げる因子があるとすればそれは何か、それを解決するためには何が必要かなどを医療従事者が患者とともに考え、相談の上決定していく必要があるわけである。最近では、一歩進んで患者と医療従事者が同じ視点で、情報を共有し、最善の治療を導く「コンコーダンス」(concordance；互いに一致)という考え方も出てきた<sup>6)</sup>。

### 糖尿病教育のアウトカムとは？

糖尿病は患者教育の病気ともいわれる。それでは糖尿病教育のアウトカムとはなんだろうか？糖尿病教育のアウトカムは短期、中期、長期のアウトカムに分けられる。短期的なアウトカムは糖尿病に関する知識の習得、糖尿病の自覚や健康意識の高揚、行動変容である。中期的なアウトカムとはHbA1cや心血管疾患の危険因子(血圧、脂質など)の改善である。これらの数値の改善に喫煙の有無などを含めることで10年間の心血管リスクを推測することも可能である。長期的なアウトカムとは寿命の延伸、3大合併症・心血管疾患の抑制のみならず、患者のQOLの改善である。

アウトカムを測定する指標として知識については、Diabetes Knowledge TestやHealth Knowledge Testがある<sup>7)</sup>。AADE7<sup>TM</sup> Self-Care Behaviors(表2)<sup>8)</sup>、セルフケア行動評価尺度(SDSCA)、Diabetes Quality of Life(DQOL)、Problem Ar-

eas in Diabetes Survey(PAID)、インスリン治療に関連するQOL質問表(Insulin Therapy Related QOL Measure；ITR-QOL)、エンパワメントを測定するスケール<sup>9)</sup>、糖尿病治療満足度を測定する質問表(Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire；DTSQ)などがアウトカム研究の評価指標として用いられている。荒木田らはHealth Impact Questionnaire<sup>10)</sup>を用いて、保健指導前の本人評価で、自己観察力、自己洞察力が高いと出た人は行動変容や体重の減少など、保健指導の効果が現れやすく、また、保健指導を行った後に、その内容について「価値がある」「自分の状況に合っている」と回答した人のほうが、保健指導の効果がよく出る傾向にあったことを報告している。

米国では米国糖尿病教育者協会(AADE)が中心となり作成した糖尿病教育アウトカム指標「D-SMART」が糖尿病自己管理の指標として用いられている。しかし、欧米とは異なる日本の医療システムに即した独自の指標を開発する必要がある。国立病院機構では「日本における糖尿病教育アウトカム指標の開発研究班」(主任研究者：成宮 学)が2型糖尿病患者のアウトカム指標の作成を行っている。そのコンセプトは、日本の医療制度に即した、研究用ではなく糖尿病外来で使用可能なものである。そのためには短時間(待ち時間内)で記入できる分量、評価とともに指導に役立つ、施設間での比較が可能なものとした。パイロット研究により、全国レベルでの共通評価指標の確立とデータベースへの足がかりができてきている(図5)。今後は、日本人に即した糖尿病知識テストの開発、ITの活用(web入力、OCR化、タッチパネルなど)などがの開発が必要であると考えられる。

### 2型糖尿病教育のアウトカム研究

2型糖尿病教育のアウトカム研究は糖尿病教育入院、グループ指導、個別指導、電話支援などで行われている。英国のDeakinらは、患者中心の自己管理プログラムであるX-PERTプログラム(2時間、6回のグループセッション)を開発し、その効果について検討している。14か月後、対照群に比べX-PERT群では有意なHbA1cの改善が

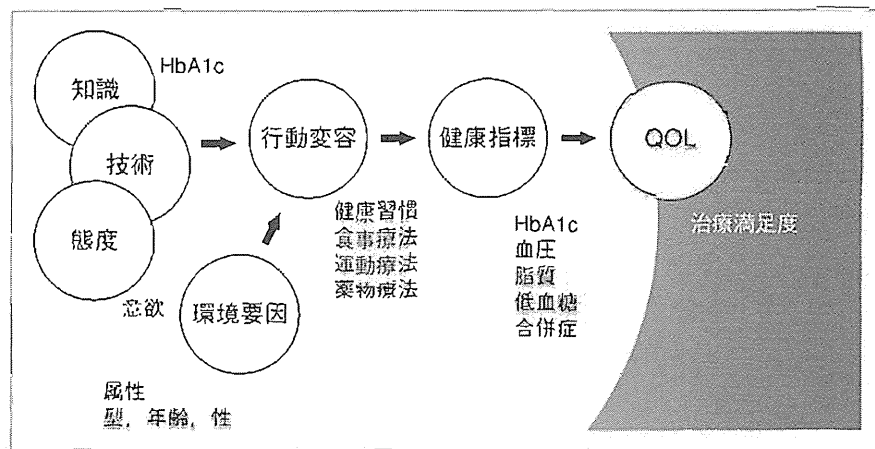


図5 アウトカム指標の構成

表3 エンパワーメントモデルの5ステップ

1. 問題を固定する  
「今、あなたの糖尿病をケアすることで最も困難を感じていることや不満なことはなんですか？」
2. 行動に影響を及ぼす感情を決定する  
「この課題についてどのように感じていますか？」  
「あなたの行動に影響を及ぼす感情をどのように感じていますか？」  
「この課題をすることはあなたにとってどのくらい重要ですか？」(1~10点)
3. 長期の目標を設定する  
「あなたがしたいことは？」「あなたに必要なことは？」「あなたが出会うと思う問題はどんなこと？」  
「その問題を克服するにはどんなサポートが必要？」「この問題を取り扱いたいと希望していますか？」
4. 行動変容に向けての計画を立てる  
「ゴールに向かってスタートするために今週はどんなことをしようと思いますか？」  
「この課題に取り組むことになったとしたら、どのくらいの自信がありますか？」(1~10点)  
SMARTゴール(特異的, 測定可能, 達成可能, 現実的, タイムリーな)を立てる
5. うまくいったかどうかを評価する  
「うまくいきましたか？」「どんなことを学びましたか？」「次回は違ったことをやってみますか？」

認められている(-0.6% vs. +0.1%;  $P < 0.001$ ). 糖尿病薬の増加を予防するNNTは4(95%信頼区間3~7), 糖尿病薬を減らすNNTは7であった. X-PERT群ではエンパワーメント, 糖尿病に関する知識, 身体活動レベル, フットケア, 果物と野菜の摂取, 食事を楽しむこと, 治療満足度に有意な改善が認められたと報告されている<sup>11)</sup>. Brownらは, 35~70歳の2型糖尿病患者216人(メキシコ系米国人)を対象に延長型(24時間の教育と28時間のサポートグループによる支援)と圧縮型(16時間の教育と6時間のサポートグループによる支援)の2群に割りつけた. 両群とも効果的であったが, 50%以上の出席した者について解析すると, 圧縮型では0.6%のHbA1c(12か月時点)の改善がみられたが, 延長型では1.7%の改善が認められている<sup>12)</sup>. 英国のDESMONDプログラムでは2型糖尿病患者824人が, 構造化された

6時間のグループ指導が提供される介入群と対照群の2群に割りつけられた. 介入群では有意な体重減少, 禁煙率の増加, 心理面の改善もみられている<sup>13)</sup>. Moriyamaらは2型糖尿病患者に対し, 12か月間の面談と電話によるプログラムを提供している<sup>14)</sup>. Andersonらは2型糖尿病310人を対象に, エンパワーメントを基本とした糖尿病自己管理のコンサルタントを行う介入群と代謝パラメーターの評価を郵送する群に分けて検討している(表3). 介入群では糖尿病感情負担度, 糖尿病エンパワーメントスケール, HbA1c, 糖尿病に対する認知, 糖尿病ケアに対する満足度が改善した<sup>15)</sup>. 現実の臨床現場でもエンパワーメントアプローチは, 減量やHbA1cの有意な改善をもたらすことが示されている<sup>16)</sup>.

しかし, 通常ケアに比べ, 糖尿病教育を加えても血糖コントロールは改善しないとする報告

もある。HbA1cが8%以上の参加者を含んだ介入研究のメタ解析では、わずかではあるがHbA1cの有意な改善効果を認められている(-0.3%, 95%信頼区間-0.5~-0.1%)。いずれの研究においても長期的なアウトカムまでみた研究はない。

また、医療従事者から一方的に糖尿病教育を行うのではなく、患者同士の励ましなどを活用した糖尿病教育のアウトカム研究も始まっている<sup>17)</sup>。現実世界において、いかに糖尿病教育を普及させるかが課題となっているわけである。

### 糖尿病教育入院のアウトカム研究

日本では糖尿病入院により糖尿病教育が行われる場合が多かった。そのため、糖尿病教育入院パスの作成<sup>18)</sup>や糖尿病教育入院<sup>19)</sup>によるアウトカムを目指した介入が積極的に行われている。Kawaharaらは、2日の短期入院による糖尿病の発症予防効果について報告している。426人のIGT者を、2日間の糖尿病教育入院とサポートを受ける群、入院はしないが外来で糖尿病教育とサポートを受ける群、入院も教育も受けない対照群の3群に無作為に割りつけた。対照群に比べ、入院群では42%、外来教育群で27%の糖尿病の発症率の低下が認められている<sup>20)</sup>。

韓国のKoらは、2型糖尿病で入院した547人を構造化された糖尿病教育プログラム群と対照群に無作為に割りつけ、長期の追跡結果を報告している。4年以上追跡できたのが約7割で、HbA1cは有意に改善し(7.9±1.1% vs. 8.7±1.6%;  $P < 0.05$ )、糖尿病に関連する入院も有意に少なかった(0.3±0.6% vs. 0.8±0.9%;  $P < 0.05$ )と報告している<sup>21)</sup>。介入コストや休暇の取得などの問題もあるが、糖尿病教育入院は血糖コントロール不良者に対しては、有効な手法であると思われる。

### 調剤薬局における 糖尿病教育のアウトカム研究

糖尿病教育は外来や糖尿病入院中などに限らない。欧米では調剤薬局における糖尿病教育のアウトカム研究が始められている。日本においても、岡田らがパイロット的ではあるが、調剤薬局における糖尿病教育の効果を報告している。その結果をみると、積極介入群では介入1年後

にはHbA1cは有意に低下しているが、通常ケア群では有意な変化を認めなかった。ベースラインと1年後のHbA1c値の差は通常群より積極介入群が有意に大きかった<sup>22)</sup>。薬の副作用の説明をし、錠数を数えるだけでなく、患者とじょうずにコミュニケーションをとることが調剤薬局に勤務する薬剤師にも求められている。今後は、調剤薬局をクラスターとしたクラスターランダム化比較試験の実施により、服薬アドヒアランスや行動変容、さらにはHbA1cや心血管危険因子の改善などがみられるかどうかを検討する必要があると考えられる。

### 1型糖尿病患者教育のアウトカム研究

1型糖尿病を対象とした大規模研究であるDCCT研究(1993年)から、1日2回までの注射回数の従来治療群に比べ、強化療法群では網膜症や腎症の発症・進展が抑制されることが示された。1型糖尿病患者教育のポイントはカーボカウント<sup>23)</sup>とインスリンの自己調節にある。すなわち、食後の血糖は炭水化物の総量で決定される。炭水化物量を見積もり、インスリンを調整する力をつけることで血糖コントロールの改善とQOLの改善が見込まれる。1型糖尿病患者教育のアウトカム研究としてはDoes Adjustment for Normal Eating (DAFNE)研究が有名である。成人1型糖尿病140人が無作為に2群に割りつけられた。DAFNEコースの栄養指導においては、①3大栄養素の割合は個人ごとに決め、②そのなかでも炭水化物を重視することを学び、③食事の炭水化物量(g)を計算し、④個人ごとのインスリン炭水化物比(ICR)を見出し、⑤炭水化物量に合わせたインスリン量を注射するに指導された(表4)。介入6か月後の介入群の平均HbA1cは9.4%から8.4%へと有意に改善したが、対照群では有意な変化は認められなかった。受講後の幸福感や治療に対する満足度は大きく、重症低血糖や体重の増加は認められず、血清脂質値にも有意な変化を認めていない<sup>24)</sup>。オーストラリアなどでも同様の検討が行われ、重症低血糖の低下やQOLの改善が認められている。現在、5日間のプログラムを短縮化(2.5日)する試みが行われている<sup>25)</sup>。今後はweb<sup>26)</sup>などを用い

表 4 DAFNEコース

月	火	水	木	金
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 導入</li> <li>・ 糖尿病とは</li> <li>・ 栄養について 1</li> <li>・ 代謝指標の自己測定法(血糖・尿酸・ケトン)</li> <li>・ 個人目標設定とインスリン注射プラン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 個人の血糖管理について</li> <li>・ インスリン注射手技</li> <li>・ インスリンの作用</li> <li>・ インスリンによる治療戦略</li> <li>・ 栄養 2</li> <li>・ インスリン単位増減法</li> <li>・ 個人へのインスリン調整法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 議論とインスリン調整</li> <li>・ 低血糖</li> <li>・ 栄養 3</li> <li>・ 運動</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 議論とインスリン調整</li> <li>・ 栄養 4</li> <li>・ 慢性合併症</li> <li>・ 内科医との議論</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 議論とインスリン調整</li> <li>・ シックデイルール</li> <li>・ 社会的側面</li> <li>・ 避妊と妊娠</li> <li>・ クイズ</li> <li>・ 評価</li> </ul>

**設問例**

- この中で血糖値を最も速く上昇させる食品は？  
1. ステーキ    2. ピーナッツ    3. おにぎり
- 長時間直射日光に当てたり車の中におくとインスリンの効き目は？  
1. 良くなる    2. 変わらない    3. 悪くなる
- アルコールを飲むと血糖値は？  
1. 一時的に下がる    2. 一時的に上がる    3. 変わる

低血糖予防に関するクイズ      回答と過去の履歴      解説画面

図 6 低血糖予防に関するクイズ(画面)

た簡便にアクセスできる糖尿病教育プログラムの開発が望まれる(図 6)<sup>27)</sup>。

### 糖尿病予防のアウトカム研究

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%、一般住民では約20%低下する。米国の糖尿病予防プログラム(DPP)の長期フォローアップでは、体重が元に戻った人もいたが、その予防効果は10年続くことも報告された。DPPは、肥満を伴う耐糖能異常者3,234人(平均年齢51歳、平均BMI 34kg/m<sup>2</sup>)を対象とした大規模介入研究である。①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%以上の減量を目指す生活習慣修正群、②メトホルミン(850mg)の1日2錠投与により薬物療法を行うメトホルミン群、③食事や運動に関する一般的なアドバイスのほかはプラセボを投与される対照群の3群に無作為に割りつけられた。生活習慣修正群は、最初の24週間は専属のライフスタイルコーチが食事・運動・行動修正に関して16回のセッションを持ち、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。運動目標の達成は参加者にわかりやすいように棒グラフ化されている。コーチ同士も1年ごとにどのような活動をしているかの確認を行う。

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。3年後の累積糖尿病発症率は、対照群で29%であったのに対し、メトホルミン群で22%、生活習慣修正群で14%であった。ただし、対照群に比べメトホルミン群では胃腸障害などの副作用発現率が高く、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。これらのエビデンスをいかに現実世界に適用するかが今後の課題であり、各国でさまざまな取り組みがされている。

Japan-Diabetes Outcome Intervention Trial 1 (J-DOIT1)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)の健康診断より抽出された年齢が20~65歳、空腹時血糖値が100~125mg/dl(あるいは随時血糖118~143mg/dl)の14,473人に登録パックを送付したところ、研究参加の希望者は3,134人、最終的に被験者として登録された者は約2,900人(登録率:約20%)となった。ベースラインデータを見ると年齢、性、BMIに両群間で有意差はなく、ランダム化は成功していた。その中で、男性が85%を占めており、働き盛り世代が多数参加していた。しかし、運動習慣者は約2割、野菜を3皿以上摂取する者は5%に満たなかった。それに対し、ほぼ毎日飲酒する者は半数以上であった。食事と運動の変化ステージは関心期が約半数、健康的な食事と運動に対する重要性は感じているが、自信度は低かった。糖尿病予防に関する知識スコアは10点満点中6点台と低かった。支援群と自立群に対し、健康診断結果とアンケート調査に基づき、到達目標が設定され、全員に体重計と歩数計が貸与された。支援群には、1年間にわたり電話などを用いた非対面式の支援が提供された。一方、自立群は電話による支援は受けなかった。2009年5月に支援群への1年間の予防支援がすべて無事に終了した。今後は追跡調査を行い、予防支援実施後3年間の累積糖尿病発症率(主要評価項目)、体重、健康行動の変化など(副次評価項目)を2群間で比較する予定である<sup>28)</sup>。

## これからの糖尿病教育のアウトカム研究

糖尿病教育のアウトカム研究では、介入手法の研究、評価法の研究、介入試験などの研究に分けられる。検査数値の異常を示すだけでなく、Framingham, QRISK, UKPDSリスクエンジン、J-LITなどを用いて、患者とリスクコミュニケーションする必要がある。エビデンスのない項目については、患者と情報を共有化し、治療方針を決定する「Shared decision making」の手法なども取り入れる必要があろう。そのためには、患者の意思決定を助けるツールの開発も必要になる<sup>29)</sup>。また、糖尿病教育をデータベース化することで、短期・中期のみならず、長期のアウトカムの測定も可能になる。また、つらい食事制限は長く続かない。楽しく患者をやる気にさせ、長期のQOLを改善させる糖尿病教育プログラムの開発が望まれる<sup>30)</sup>。

## おわりに

日本における糖尿病教育のアウトカム研究は始まったばかりである。糖尿病教育をやりっぱなしにするのではなく、短期、中期、長期のアウトカムを測定し、評価していく姿勢が大切であると思われる。今後の糖尿病教育のアウトカム研究の進展に期待したい。

## 文 献

- 1) Sone H, Tanaka S, Iimuro S, et al. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a nationwide multicentre randomised controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). *Diabetologia* 2010; 53: 419.
- 2) 坂根直樹. 糖尿病患者教育プログラム. *日本臨床* 2008; 66 Suppl 7: 93.
- 3) 坂根直樹. 楽しく患者をやる気にさせる糖尿病教育—体験型糖尿病教室のススメ—. 東京: 日本医学出版; 2003.
- 4) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the

- American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 193.
- 5) 坂根直樹, 藤内修二, 中村伸一, ほか. 地域における糖尿病対策の新たな展開—プリシード・プロシードモデルの応用—. *糖尿病* 2001 ; 44 : 587.
  - 6) Moreau A, Aroles V, Souweine G, et al. Patient versus general practitioner perception of problems with treatment adherence in type 2 diabetes : from adherence to concordance. *Eur J Gen Pract* 2009 ; 15 : 147.
  - 7) Tokuda Y, Okubo T, Yanai H, et al. Development and validation of a 15-item Japanese Health Knowledge Test. *J Epidemiol* 2010 ; 20 : 319.
  - 8) Zgibor JC, Peyrot M, Ruppert K, et al. AADE/UPMC Diabetes Education Outcomes Project. Using the American Association of Diabetes Educators Outcomes System to identify patient behavior change goals and diabetes educator responses. *Diabetes Educ* 2007 ; 33 : 839.
  - 9) Anderson RM, Fitzgerald JT, Gruppen LD, et al. The Diabetes Empowerment Scale-Short Form (DESF). *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1641.
  - 10) Osborne RH, Elsworth GR, Whitfield K. The Health Education Impact Questionnaire (heiQ): an outcomes and evaluation measure for patient education and self-management interventions for people with chronic conditions. *Patient Educ Couns* 2007 ; 66 : 192.
  - 11) Deakin TA, Cade JE, Williams R, et al. Structured patient education : the diabetes X-PERT Programme makes a difference. *Diabet Med* 2006 ; 23 : 944.
  - 12) Brown SA, Blozis SA, Kouzekanani K, et al. Dosage effects of diabetes self-management education for Mexican Americans : the Starr County Border Health Initiative. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 527.
  - 13) Davies MJ, Heller S, Skinner TC, et al ; Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed Collaborative. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes : cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008 ; 336 : 491.
  - 14) Moriyama M, Nakano M, Kuroe Y, et al. Efficacy of a self-management education program for people with type 2 diabetes : results of a 12 month trial. *Jpn J Nurs Sci* 2009 ; 6 : 51.
  - 15) Anderson RM, Funnell MM, Aikens JE, et al. Evaluating the Efficacy of an Empowerment-Based Self-Management Consultant Intervention : Results of a Two-Year Randomized Controlled Trial. *Ther Patient Educ* 2009 ; 1 : 3.
  - 16) Tang TS, Funnell MM, Brown MB, et al. Self-management support in “real-world” settings : an empowerment-based intervention. *Patient Educ Couns* 2010 ; 79 : 178.
  - 17) Funnell MM. Peer-based behavioural strategies to improve chronic disease self-management and clinical outcomes : evidence, logistics, evaluation considerations and needs for future research. *Fam Pract* 2010 ; 27 Suppl 1 : i17.
  - 18) 岡田 浩, 山田和範, 菊池 秀, ほか. 国立病院機構における教育入院パスの比較について教えてください. Q&Aでわかる肥満と糖尿病 2010 ; 9 ; 25.
  - 19) 徳野みどり, 宮岡弘明. 「糖尿病教育入院クリニカルパス」と「糖尿病教育入院アウトカム表」. *糖尿病診療マスター* 2008 ; 6 : 293.
  - 20) Kawahara T, Takahashi K, Inazu T, et al. Reduced progression to type 2 diabetes from impaired glucose tolerance after a 2-day in-hospital diabetes educational program : the Joetsu Diabetes Prevention Trial. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 1949.
  - 21) Ko SH, Song KH, Kim SR, et al. Long-term effects of a structured intensive diabetes education programme (SIDEPE) in patients with Type 2 diabetes mellitus—a 4-year follow-up study. *Diabet Med* 2007 ; 24 : 55.
  - 22) 岡田 浩, 中野美紀, 古賀 充, ほか. 保険調剤薬局における服薬指導を通じた糖尿病療養支援の有効性. *プラクティス* 2009 ; 26 : 563.
  - 23) 佐野喜子, 坂根直樹・監修. *すぐわかる! すぐできる! 糖尿病の食事療法 カロリーつき カーボカウントナビ*. 東京: エクスナレッジ; 2010.
  - 24) DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive

- insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes : dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. BMJ 2002 ; 325 : 746.
- 25) George JT, Valdovinos AP, Russell I, et al. Clinical effectiveness of a brief educational intervention in Type 1 diabetes : results from the BITES (Brief Intervention in Type 1 diabetes, Education for Self-efficacy) trial. Diabet Med 2008 ; 25 : 1447.
- 26) McCarrier KP, Ralston JD, Hirsch IB, et al. Web-based collaborative care for type 1 diabetes : a pilot randomized trial. Diabetes Technol Ther 2009 ; 11 : 211.
- 27) 坂根直樹, 岡崎研太郎, 小谷和彦, ほか. インスリン治療患者における低血糖の実態調査とエラーニングの開発. Q&Aでわかる肥満と糖尿病 Vol.08 別冊. 特定検診時代の職域での保健指導の新たな試み. 2009. p. 5.
- 28) 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 2009 ; 56 : 893.
- 29) Lenz M, Kasper J, Mühlhauser I. Development of a patient decision aid for prevention of myocardial infarction in type 2 diabetes- rationale, design and pilot testing. Psychosoc Med 2009 : 19 ; Doc05.
- 30) 坂根直樹. Dr.坂根のやる気がわいてくる糖尿病ケア. 東京: 医歯薬出版; 2009.

\* \* \*



3. 厚生労働省糖尿病戦略研究

# J-DOIT 1

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 1

葛谷英嗣 Hideshi Kuzuya 坂根直樹 Naoki Sakane

## 2型糖尿病予防戦略

生活様式の変化や人口の高齢化とともに、いまや糖尿病人口はパンデミックといえるほどに増加している。糖尿病やその合併症は国民の健康と社会活動に重大な支障を及ぼし、医療費の増大の原因ともなっている。糖尿病の90%以上を占め、生活習慣病の代表的なものである2型糖尿病対策は、今や多くの国々で最大の健康課題となっている。

2型糖尿病はIGT(impaired glucose tolerance; 耐糖能異常)やIFG(impaired fasting glucose; 空腹時血糖異常)などいわゆる境界型といわれる段階を経て発症する。したがって、IGTやIFGは糖尿病発症のハイリスク者といえる。WHOはIGTなどハイリスク者を対象に糖尿病発症を予防することを「一次予防」、早

期発見・早期治療により糖尿病の進展を予防することを「二次予防」、糖尿病患者を対象に合併症の発症・進展、合併症による身体機能障害を予防することを「三次予防」と定義している(図1)。昨今の糖尿病人口の増加をみると、糖尿病戦略として「一次予防」がきわめて重要であることはいうまでもない。

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。フィンランド(Finnish Diabetes Prevention Study; DPS)や米国(Diabetes Prevention Program; DPP)で行われた2型糖尿病の発症予防研究(表1, 2)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%程度の体重減少と運動習慣の獲得が糖尿病への移行を約58%抑制することが示された。このように比較的

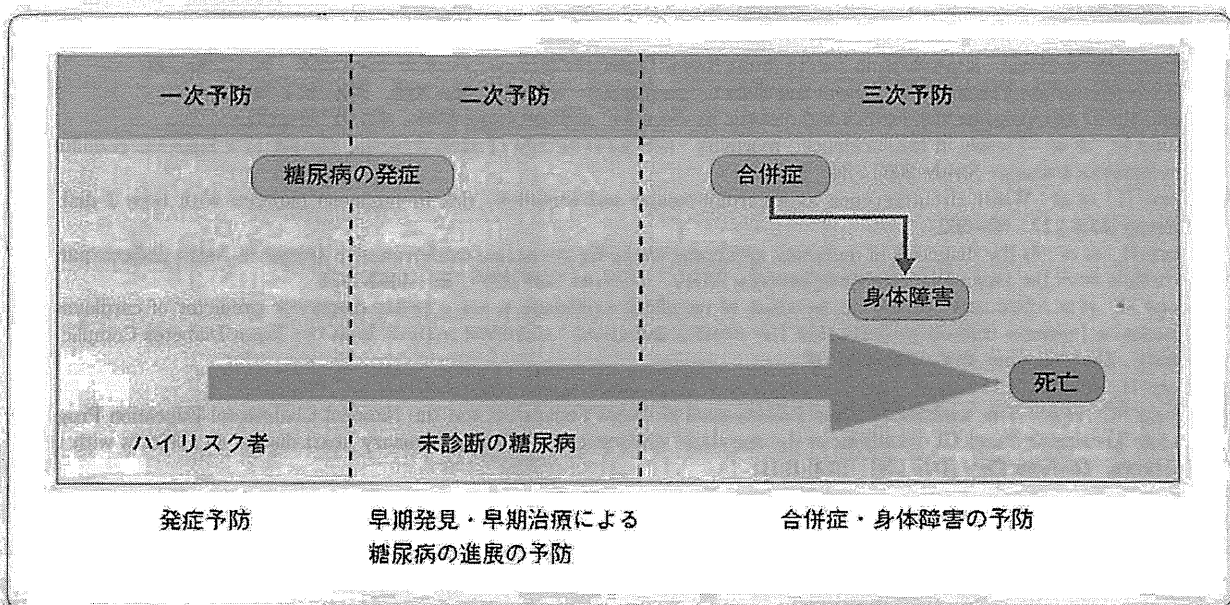


図1 糖尿病の予防

表1 フィンランドにおけるライフスタイル介入研究(DPS)

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>①5%以上の体重減少</li> <li>②脂肪のエネルギー比率30%以下, 飽和脂肪酸エネルギー比率10%以下</li> <li>③食物繊維15g/1,000kcal以上</li> <li>④毎日中等度の運動を30分以上</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>・未精白の穀類, 野菜, 果物, 低脂肪のミルクや肉製品, ソフトマーガリン, 一価不飽和脂肪酸に富む植物油の摂取を勧める.</li> <li>・栄養士による個人指導(最初の1年は7回, 続いて年4回). 食事記録(年4回)に基づいて指導.</li> <li>・持続運動と筋肉トレーニングの個人指導.</li> </ul>

(Tuomilehto J, et al : N Engl J Med 2001 ; 344 : 1343より引用)

表2 米国糖尿病予防プログラム(DPP)

対象者	肥満IGT 年齢:51(28~85)歳, 平均BMI:34
目標	<p>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%以上を減量し, それを維持する.</p> <p>そのために, 最初の6か月間に専属のライフスタイルコーチによる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.</p>

(Knowler WC, et al : N Engl J Med 2002 ; 346 : 393より引用)

わずかの体重減少で糖尿病発症予防効果があることが明らかとなったことは意義深い。

DPSやDPPで行われた介入方法をみると、トレーニングを受けた栄養士や看護師が対象者と1対1の個人面談を繰り返すというかなり濃厚なものである。DPPでは対象者にマンツーマンでライフスタイルコーチがついた。はたしてプライマリーヘルスケアのレベルで、すなわち現場の人的資源を用いて可能な方法での介入が、有効な糖尿病予防対策につながっていくのであろうか。

特に糖尿病の発症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、できるだけ簡単に利用しやすく、しかもコストのかからない方法が必要となる。どのような方法が現実には実施可能で、それによってどの程度の効果が期待できるか、この点についてはまだ十分なエビデンスがない。対面式の介入は対象者の数におのずと限界が生ずるし、一般にコスト高といわれている。働き盛りの年齢層が参加しやすいかどうかという点でもさらに工夫が必要

であろう。

## 2型糖尿病発症予防のための介入試験(J-DOIT1)

厚生労働省は増え続ける医療費の削減のため、糖尿病をはじめとする生活習慣病対策に力を入れてきている。2005年には、重要性の高い施策推進とそれらを支える科学技術の振興を図ることを目的として10か年計画で健康フロンティア戦略を策定し、そのなかに戦略研究を創設した。戦略研究というのは、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である。その成果は、できるだけ速やかに診療ガイドラインなどに反映され、実際の診療などに広く生かされることが期待される。初年度である2005年度には、まず高優先順位課題である「糖尿病予防対策研究」(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial ; J-DOIT)が開始された。このなかの課題Iが2型糖尿病発症予防のための介入試験(J-DOIT1)である。

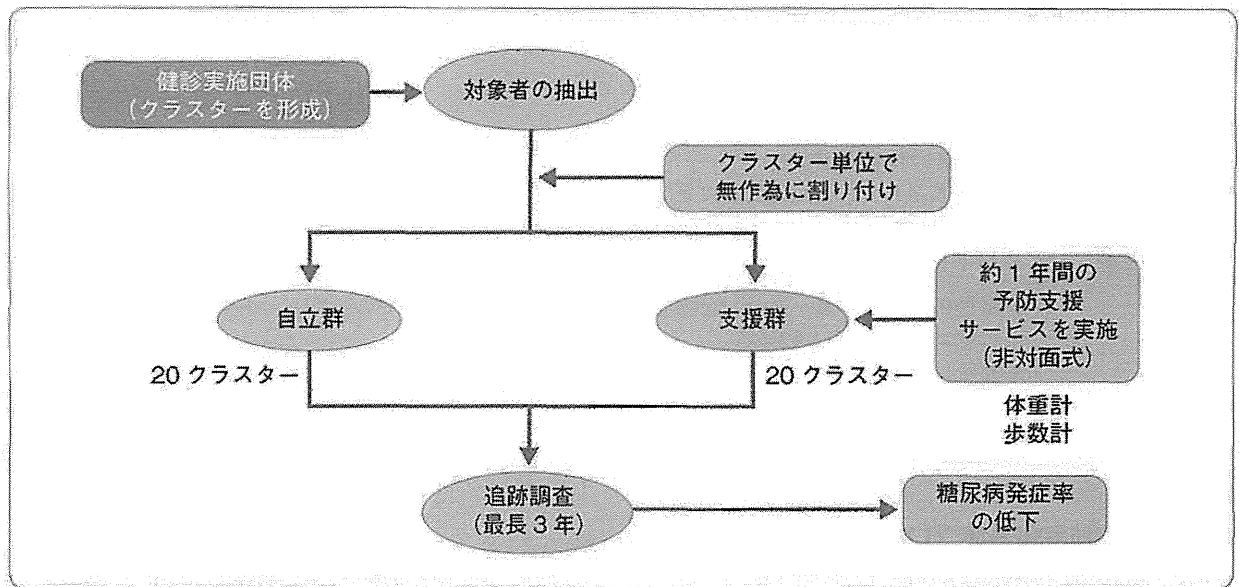


図2 J-DOIT1 実施概要

J-DOIT1の目的は、生活習慣への介入を実施することにより糖尿病の前段階にある予備群(ハイリスク者)から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病の発症率を低下させることである。J-DOIT1の特徴的な点として、①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、②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するクラスター・ランダム化比較試験であること、③働き盛りの年齢層が参加しやすいように、非対面式のツール(電話、郵送、PC、携帯情報端末など)を用いることなどがあげられる。

### ① J-DOIT1のプロトコルの概要(図2)

健診を実施している企業健保組合、市町村などに研究参加を呼びかける。参加施設は一定規模のクラスターに分け、クラスターごとに、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を行う。対象者は、①年齢が20～65歳までの男女で、②2006年度の健診で空腹時血糖値が100mg/dl以上かつ126mg/dl未満の者、かつ、③除外基準に該当しない者とする。このようにハイリスク者の選択基準とし

ては、本研究では健診以外に追加の検査をしないことから、ブドウ糖負荷試験は行わず、ADA(American Diabetes Association; 米国糖尿病協会)のIFGの診断基準に該当する者とした。

対象者全員に、定期的にニュースレターを配布し、送信機能のついた体重計、歩数計を提供する。健診結果や食事・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する(表3)。さらに支援群に対しては、予防支援センターが電話などを用いた非対面式方法にて、定期的にサービスを提供し目標達成を支援する。また体重や歩数測定の実送を促し、その結果のフィードバックを行う。予防支援サービスの業務は民間(3社)に委託し、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サービスを提供する。介入の基本的な流れは、到達目標に基づき具体的な行動目標の設定、セルフモニタリング、目標達成評価である。予防支援の期間は約1年とする。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。

表3 J-DOIT1：介入の到達目標

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 25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

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。糖尿病の発症は, 空腹時血糖値100mg/dl以上かつ126mg/dl未満の対象者が, 次のいずれかに至った場合とする。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, 血圧, 血糖, HbA1c, 脂質, メタボリックシンドローム有所見率, 健康行動の変化などである。

## ② 進捗状況

2007年4月より募集を開始し, 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のクラスターがつくられ

た。各クラスターでの健診結果から, 候補者としてリストアップされたハイリスク者は14,473名に達した。このうち研究参加に同意したものが3,134名, 対象者として適格と判定され登録されたものが2,911名(登録率: 20.1%)となった。約85%が男性で, 年齢 $49 \pm 8$ 歳, BMI  $24.3 \pm 2.7$ であった。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。

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」が新たに導入された。「2型糖尿病発症予防のための介入試験(J-DOIT1)」により, 保健指導に関しての多くのエビデンスが得られ, わが国の糖尿病対策が一層進むことが期待される。

# Multifaceted intervention to promote the regular visiting of patients with diabetes to primary care physicians: rationale, design and conduct of a cluster-randomized controlled trial. The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2 study protocol

Kazuo Izumi · Yasuaki Hayashino · Katsuya Yamazaki · Hikari Suzuki · Naoki Ishizuka · Masashi Kobayashi · Mitsuhiro Noda · The J-DOIT2 Study Group

Received: 27 September 2010 / Accepted: 10 December 2010 / Published online: 20 January 2011  
© The Japan Diabetes Society 2011

## Abstract

**Background** Regular clinic visits are essential for keeping diabetes well controlled. Nevertheless, about half of the known diabetic patients do not receive regular medical care, as estimated by the National Survey in Japan. From the viewpoint of medical resources, primary care physicians (PCPs) should provide regular medical care to the many diabetic patients in Japan. Therefore, maintaining regular care and improving care quality are expected for diabetes treatment at the PCP level.

**Methods/design** The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2 (J-DOIT2) is a cluster-randomized two-armed intervention study. Fifteen district medical associations (DMAs) and 300 PCPs will participate. The PCPs in each

DMA will be divided into two groups and randomized, with each group acting as a cluster within the DMA. Then, 3,750 type 2 diabetes patients (aged 40–64 years) will be recruited. In the intervention group, patients will receive reminders for medical visits to their PCP and lifestyle advice over the telephone or face to face. The PCPs will be provided with benchmark indicators of his/her own diabetes treatment activities. In the control group, the PCPs will provide ordinary medical treatment to his/her patients. With a 1-year intervention and follow-up period, the primary outcome will be the rate of patient dropout from regular medical care of both groups. The quality of diabetes treatment provided by the PCPs will also be evaluated.

**Discussion** The J-DOIT2 is a large-scale trial for improvement of diabetes care in an ordinary primary care

---

K. Izumi, Y. Hayashino and K. Yamazaki contributed equally to this work.

---

K. Izumi · M. Noda  
Office of Strategic Outcomes Research Program,  
Japan Foundation for the Promotion of International  
Medical Research Cooperation, 1-21-13 Toyama,  
Shinjuku-ku, Tokyo 162-0052, Japan

Y. Hayashino  
Department of Epidemiology and Healthcare Research,  
Kyoto University Graduate School of Medicine,  
Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto, Kyoto 606-8501, Japan

K. Yamazaki · H. Suzuki  
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Toyama University, 2630 Sugitani,  
Toyama, Toyama 930-0194, Japan

N. Ishizuka  
Division of Medical Informatics, Department of Clinical  
Research and Informatics, Research Institute, National Center  
for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama,  
Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan

M. Kobayashi  
Section of Medicine, Graduate School of Medicine  
and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama,  
2630 Sugitani, Toyama, Toyama 930-0194, Japan

M. Noda (✉)  
Department of Diabetes and Metabolic Medicine,  
National Center for Global Health and Medicine,  
1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan  
e-mail: mnoda@hosp.ncgm.go.jp

setting and is expected to contribute to establishing widely adoptable countermeasures for diabetes.

**Keywords** Diabetes · Dropout · Regular medical care · Primary care physician · Quality of diabetes care

### Abbreviations

CG	Control group
CRC	Clinical research coordinator
DMA	District medical association
IG	Intervention group
J-DOIT	Japan Diabetes Outcome Intervention Trial
J-DOIT2-LT	J-DOIT2 large-scale trial
J-DOIT2-PS	J-DOIT2 pilot study
LA	Lifestyle adviser
NVD	Next visit day
PCP	Primary care physician
TSC	Treatment support center

### Background

The incidence and prevalence of type 2 diabetes are steadily and rapidly increasing worldwide, and the World Health Organization has estimated that the number of adults with diabetes will increase from 135 million in 1995 to 300 million in 2025 [1]. This explosive increase in diabetes will in turn raise the risk of cardiovascular diseases and diabetes-associated microvascular complications, deeply impacting the finances and socioeconomic status of nations. In Japan, the incidence and prevalence of diabetes are also increasing, and diabetes is one of the most important public issues affecting national health. In 2005, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan started the Japan Diabetes Outcome Intervention Trials (J-DOITs) [2]. The J-DOITs consist of three strategic studies on diabetes supported by a Health and Labour Sciences Research Grant (Strategic Outcomes Research Program for Research on Diabetes) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Namely, the aims and protocols of this strategic research into the prevention of type 2 diabetes and its complications consist of three research programs: (1) a trial aiming at a 50% reduction in the conversion rate of pre-diabetes to diabetes by moderate education and lifestyle modifications; (2) a trial aiming at a 50% reduction in the dropout rate from diabetes treatment by providing education to patients and an information technology-based treatment-support system to physicians in clinics; and (3) a trial aiming at a 30% reduction in the development and exacerbation of diabetic complications, particularly cardiovascular complications, by aggressive lifestyle modifications and drug therapy to achieve a

high-level control of plasma glucose, blood pressure and serum lipid levels. These three interventional trials have been designated as J-DOIT1, J-DOIT2 and J-DOIT3.

The objective of J-DOIT2, the study described in this paper, is to improve the quality of diabetes care in primary care settings. Recent clinical studies have revealed that it is crucial to keep the plasma glucose, blood pressure and serum lipid levels of diabetic patients well controlled [3, 4]; therefore, regular visits to clinics or hospitals are fundamental. But according to the National Health and Nutrition Survey performed in 2007 by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, the number of diabetic subjects in Japan is approximated to be around 8.9 million, and only half of these patients are estimated to be receiving medical care [5]. On the other hand, only about 4,000 doctors specializing in diabetes are registered in Japan. Consequently, primary care physicians (PCPs) must play an important role in providing diabetes treatment to the 8.9 million diabetes patients of Japan. The J-DOIT2 aims to help the PCPs do so by improving the quality of diabetes care provided by PCPs, educating diabetes patients and reducing the insufficient adherence of the patients to regular visits to their PCPs.

Until now, randomized controlled trials have seldom focused on the dropout rate of diabetes patients and the quality of medical treatment for diabetes at primary care settings. For diabetes patients receiving care in hospitals, mailing of information, appointment reminders and telephone calls for rescheduling reportedly increased the scheduled visits per month by 9.1%; nevertheless, this intervention was not sufficient to reduce hospitalization [6]. In the J-DOIT2, we have planned a coordinated intervention comprised of appointment reminders for patients, patient education and feedback of the diabetes treatment quality indicators to PCPs. In advance of the large-scale trial, we conducted a J-DOIT2 pilot study (J-DOIT2-PS) to evaluate the feasibility of such a trial and the required sample size for the large-scale trial as well as the effect of the planned intervention in 2006–2007. The presently reported study is designated as the J-DOIT2 large-scale trial (J-DOIT2-LT) when differentiated from the J-DOIT2-PS.

### Methods/design

#### Aim of the study

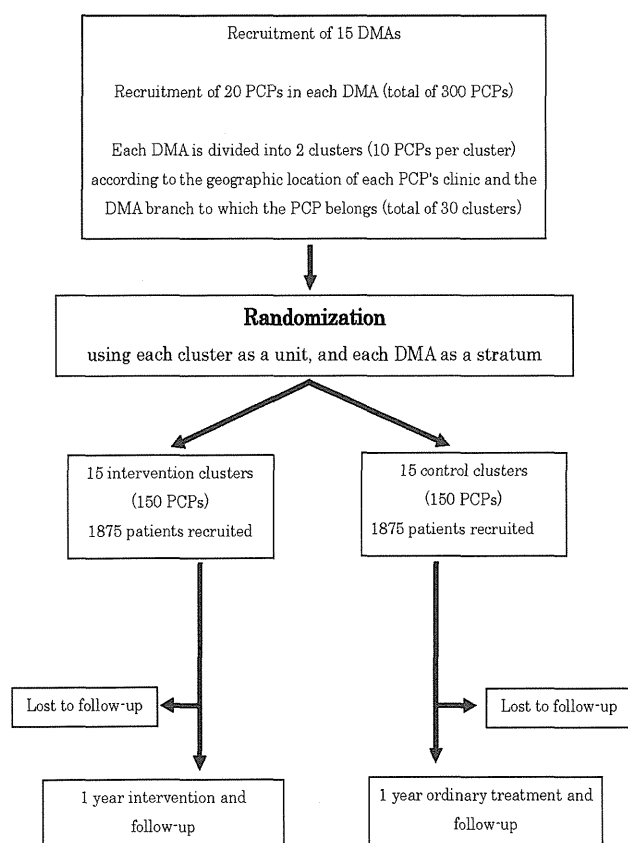
The primary objective of the study is to determine the effectiveness of interventions for reducing the patient dropout rate from regular diabetes treatment in the primary care setting. The secondary objectives are to determine the effectiveness of the interventions for improving the quality of medical treatment for diabetes provided by PCPs, the



patients' behavioral stages of change and the patients' clinical data, including their HbA1c levels.

### Study design

The study is a prospective cluster-randomized two-armed intervention study. PCPs in a district medical association (DMA) in Japan will be divided into two groups based on the geographical location of the PCP's clinic and the DMA branch to which the PCP belongs, so that the geographically neighbor clinics and the clinics belonging to one DMA branch are in the same group, respectively. One cluster is composed of PCPs belonging to one group of a DMA and their diabetes patients. A cluster-randomized study was chosen because this type of study design allows the internal validity (absence of confounders) to be optimized and the contamination of interventions associated with patient randomization to be reduced. The flow chart of the study is described in Fig. 1.



**Fig. 1** Participant flow diagram. From the results of the J-DOIT2-PS, we originally calculated that 125 patients per cluster and 15 clusters per arm (namely, 15 DMAs and 250 patients for each DMA), resulting in 3,750 patients, are needed and will be recruited. It is anticipated that 20 PCPs for each DMA will be able to participate in this study

### Sample size

Sample size calculations for cluster-randomized trials differ from sample size calculations for common randomized controlled trials [7, 8]. Based on the main outcome parameter of insufficient adherence to regular visits to a PCP, we performed a power calculation using the method reported by Hayes and Bennett [9]. From the results of the J-DOIT2-PS, assuming that the effect of the intervention on patient dropout from regular visits is a 45% reduction, that the incidence of primary outcome measure is 71.6 per 1,000-person years, and that the coefficient variation is 0.43, we calculated that in case of recruiting 125 patients per cluster, 15 clusters per arm are needed, resulting in 3,750 patients, with a two-tailed alpha of 5% and a beta of 10%.

### Recruitment of PCPs and randomization

Fifteen municipal-level DMAs in Japan will be recruited. The DMA eligibility criteria are as follows: about 20 PCPs are able to participate in the study; the PCPs can be divided into two groups in consideration of the geographical locations of their clinics and the DMA branch to which the PCP belongs, with an anticipated registration of 125 diabetic patients in each group for one DMA; the DMA is capable of establishing a diabetes treatment network consisting of PCPs, physicians specializing in diabetes, physicians specializing in kidney disease and ophthalmologists. The eligibility criteria for the PCPs are membership in a recruited DMA, working as a PCP, not specializing in diabetes, having the prospect of acquiring the consent of ten or more diabetic patients and no participation in a study with similar interventions to those of the present study within the last 5 years. After the recruitment of the PCPs and the division of each DMA into two groups, randomization will be performed with each group employed as a cluster and each DMA as a stratum.

### Lifestyle advisor inclusion criteria

For the lifestyle advisors (LAs) who will provide lifestyle advice to the patients in the study, the following criteria are recommended: certified diabetes educators, registered dietitians or public health nurses. The LAs will participate in lifestyle management workshops for the study. The LAs who will provide lifestyle advice to the patients by telephone will belong to the treatment support center (TSC) of the study. The TSC will be operated by private corporations that provide lifestyle advice by telephone as part of their business work and will be selected from applicants recruited through a public announcement. The LAs of the TSC will be trained by the TSC to provide lifestyle advice

over the telephone. LAs who provide face-to-face advice have been working in the area of the DMA and will be contracted with the DMA for their services.

#### Patient inclusion criteria

The patient eligibility criteria are a diagnosis of type 2 diabetes prior to registration, an age of 40–64 years, not receiving hemodialysis, not hospitalized, not having a bedridden status, not living in a nursing home, not blind, not with lower limb amputation, not having been diagnosed as having a malignant tumor within 5 years, not pregnant or potentially pregnant, not having two or more medical doctors in charge of his or her diabetes treatment (except for the treatment of diabetes complications), and not potentially having type 1 diabetes.

There is no restriction for inclusion regarding the plasma glucose or the HbA1c value.

#### Patient informed consent and registration

The DMA and PCP will inform the patients who reside in their district about the study using posters, a web site and other miscellaneous methods. During the registration period, the PCP will verbally explain the study to all the eligible patients who visit his or her clinic (consecutive recruitment). If a patient consents to participate in the study, the PCP will record the consent in his or her medical record (provisional registration) and will give the patient a consent form and a baseline questionnaire. The patient will sign the form and complete the questionnaire after leaving the clinic, and will mail them by post to the registration center of the study (definitive registration). The PCP will continue to collect provisional registrations until 125 patients have been provisionally registered in each cluster or 30 patients have been provisionally registered at his or her own clinic.

#### Data collection

Clinical research coordinators (CRCs) will visit the PCP clinics on a regular basis and will collect the anonymous medical records of the registered patients. In the intervention group (IG), the CRCs will visit each clinic at 1, 4, 7, 10 and 13 months after the beginning of the follow-up term. In the control group (CG), the CRCs will visit each clinic at 1 and 13 months after the beginning of the follow-up term. Patients in both groups will be asked to complete a self-administered questionnaire regarding lifestyle, diabetes-related stress, and depressive symptoms at baseline and at the end of the study. A questionnaire asking whether a patient has an experience of dropping out and the reason

for that will be distributed at baseline. A questionnaire regarding satisfaction with the treatment support will be distributed to the PCPs and patients in the IG at the end of the study. A questionnaire regarding the reasons for drop-out will be distributed by mail to the patients who discontinued their regular visits to a PCP during the follow-up period. All the questionnaires will be mailed to the data center and collected there. If the patients in the IG agree, they will be supplied with a weight scale and a pedometer that can send data of body weight and steps directly to the data center via a transmitter wirelessly. These patients will be requested to send data to the center every week.

#### Intervention

The study group will establish a TSC that will send the patients in the IG reminders for regular medical visits to their PCPs and provide lifestyle advice.

Reminders for regular medical visits consist of a letter sent 1 week before the appointed next visit day (NVD), and when missed, a letter sent 2 weeks after the NVD and a phone call made 4 weeks after the NVD. If the patient does not visit his or her PCP within 6 weeks of the NVD, the PCP (or the staff of the PCP's clinic) will contact the patient by letter or by telephone. Lifestyle advice will be provided to encourage progress through the behavioral stages of change concerning diet and exercise. Such advice will be given to IG patients based on their PCP's instructions regarding a target body weight, recommended food intake, and permission or notandum for exercise therapy. In a part of the DMAs that can train LAs and provide a location for face-to-face advice, the LAs will fill the role of the TSC. IG patients will receive six lifestyle advice phone calls for about 15–30 min each or four face-to-face advice sessions for about 30 min each during a 1-year follow-up period. The study group has defined eight diabetes treatment quality indicators, displayed in Table 1. The data needed for the calculations of these indicators will be submitted by the PCPs themselves by facsimile to the data center every month. (This data will be used for feedback during the follow-up period. For analysis of the study, the data collected by the CRC will be employed.) The PCPs in the IG will receive a feedback letter concerning the indicators for themselves as well as the benchmarks for each indicator, representing the average of the top 10% of PCP indicators every month that are being regarded as achievable goals.

Furthermore, the PCPs in the IG will hold meetings in each cluster to discuss their treatment quality indicators calculated by the data center and how to improve their diabetes treatment three to four times a year. All the interventions will be conducted for 1 year.



**Table 1** Diabetes treatment quality indicators

1. All diabetic patients should have a medical checkup at least every 3 months
2. For all diabetic patients, the HbA1c level should be examined at least every 3 months
3. For all diabetic patients, the serum lipid level should be examined at least every 12 months
4. For all diabetic patients, their blood pressure should be checked at each visit to the clinic
5. For all diabetic patients, a funduscopy should be performed at least every 12 months
6. For all diabetic patients, the patient's feet should be examined at least every 12 months
7. For all diabetic patients without overt proteinuria, the urinary microalbumin level should be examined at least every 6 months
8. For all diabetic patients who smoke, smoking cessation should be recommended at least every 12 months

**Table 2** Outcome parameters

Outcome	Definition or instrument
Primary outcome	
Adherence to regular visit	Failure to visit a PCP within 2 months after a missed appointment
Secondary outcome	
Quality of diabetes treatment	PCP's adherence to the diabetes treatment quality indicators CRC collects the data from the medical records
Patients' behavioral stages of change	Questionnaire
Patients' clinical data (including plasma glucose level, HbA1c, lipid profile, blood pressure, body weight, body mass index)	CRC collects the data from the medical records

### Outcome measure

Table 2 shows the outcome parameters. The primary outcome is adherence to regular visits to a PCP for diabetes treatment. We defined the dropout from regular visits as the failure to visit a PCP within 2 months after missing an appointment for the planned visit. The secondary outcome measures are the quality of diabetes treatment provided by the PCP, the patients' behavioral stages of change and the patients' clinical data including plasma glucose level, HbA1c, lipid profile, blood pressure, body weight and body mass index.

### Ethical principles

The study was planned and will be conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 2004, the Ethics Guidelines for Clinical Research of 2008 published by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and the Act concerning the Protection of Personal Information of Japan. The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Japan Foundation for the Promotion of International Medical Research Cooperation prior to the start of the study. The study was registered at the University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) as UMIN000002186.

Patients will participate in the study on a volunteer basis except that all patients who are registered will receive a gift certificate with a value of ¥1,000 (equal to about \$11 when

\$1 equals ¥90). The patients will be informed that they can cancel their participation at any time without negative consequences to their future medical care.

### Data management

All the data obtained in the study and used for the analysis will be stored in an anonymous format in the data center and will be used in conformity with the study aims only. The registration center will use the patient data for registration, including name, sex, age, birth year and month, address, phone number and data related to the inclusion criteria. The TSC will use the IG patient data for lifestyle advice, including name, sex, age, birth year and month, address, phone number and the PCP's instructions for lifestyle advice. Only the staff of each center who are directly engaged in the study will be able to access this private patient data.

### Rate of recruitment

Until the end of the registration period, 11 DMAs and 214 PCPs were recruited, and 22 clusters were constructed. The clusters have been randomized using each DMA as a stratum; 110 PCPs were assigned to the IG and 104 PCPs were assigned to the CG. A total of 2,478 patients were registered, and 2,236 patients were finally definitely registered. Compared with the study sample calculations presented above, the number of registered clusters, registered PCPs

and definitely registered patients were 73.3, 71.3 and 59.6% of the target, respectively. The power for this study sample was estimated to be 77%, which was judged to be acceptable; thus, the recruitment was terminated without prolongation of the registration period.

### Statistical analysis

Adherence to regular visits will be analyzed as the time from entry into the study to the first dropout event. To analyze the study hypothesis, Kaplan-Meier curves and the Cox proportional hazard model with Huber-White sandwich estimator for clustered data [10] will be used. The primary data analysis will be based on the intention-to-treat principle. All statistical tests will be two-sided with an alpha level of 0.05.

### Discussion

This study is designed to test the effect of a coordinated intervention on the patients' adherence to regular visits for diabetes treatment as well as to evaluate the effect on the quality of diabetes treatment provided by PCPs and the patients' behavioral stages of change. The interventions used in the J-DOIT2-LT are modifications of those used in the J-DOIT2-PS based on the results and experiences of the latter study.

The dropout rate in the IG after adjustments for the patients' characteristics was reduced by 44% in the J-DOIT2-PS, which was slightly smaller than the reduction by 50% that we had anticipated. In the J-DOIT2-LT, reminders for regular visits were newly added at 2 and 6 weeks after the NVD to intensify the effect of the interventions. In particular, the reminders given at 6 weeks after the NVD will be conducted by the PCP or a staff of the PCP's clinic and are expected to be more effective.

Regarding the diabetes treatment quality indicators, we have modified and reduced the number of indicators from 13 in the J-DOIT2-PS to 8 and have stopped to provide feedback on a web site in the J-DOIT2-LT, which was performed in the J-DOIT2-PS. In the J-DOIT2-PS, for some indicators including those requesting new actions for the treatment of a particular condition (e.g., when a patient has hyperglycemia over a certain level), the number of such conditions was too small. We have removed these indicators, modified the remaining indicators and added a new indicator regarding recommendation for smoking cessation in the J-DOIT2-LT. Feedback data were provided both by mailing and on the web in the J-DOIT2-PS, but few PCPs used the web feedback possibly because of less convenience compared with the feedback letters. We have decided not to provide web feedback in the J-DOIT2-LT,

which will simplify the study procedure and system. Though we have ceased providing feedback on the web in the J-DOIT2-LT, it can be reinstated with some preparation, if necessary. We have also introduced a new protocol concerning the indicators. In the J-DOIT2-LT, the data used to calculate the indicators will be submitted every month by the PCPs themselves in the IG, while all the data used for the feedback to the PCPs were collected by the CRCs in the J-DOIT2-PS. This new approach was created with the goal of providing a training effect to make the PCPs more conscious of the points in treatment for diabetes. Furthermore, the feedback system using the data forms can be generalized for nationwide use after minimal modification. We anticipate that the data used to calculate the indicators can be collected automatically through the electronic health record system in the future; at present, however, it is unfeasible to collect the data required for the indicators automatically from the clinics in this study because of the variety of the systems adopted at the clinics.

Patient education provided by the LAs in the TSC or DMA will be restricted to diet and exercise because it is practically inappropriate for the LAs to communicate closely with the PCPs and to know the details of the PCPs' treatment strategies in detail. When the LAs provide lifestyle advice to the patients, the LAs will make a complete report on the advice and send it to the PCPs, allowing the PCPs to be fully aware of the lifestyle advice that has been given to their patients, which may possibly help some PCPs do so next time.

The study group considers that the interventions of this study can be performed in the real clinical settings, but in that case it will need some modifications of the Japanese healthcare system including those regarding legislation, which will only be considered when the aim of this study is successfully attained in the end.

The power for the initial plan of the study was 90%. But the numbers of registered clusters, PCPs and patients were less than the numbers in the study sample calculations, and the power for the registered samples was estimated to be 77% as mentioned above. The study group evaluated it to be acceptable, but this possibly might be of some limitation to the study.

This study, if successful, should provide an effective means of improving the situation regarding diabetes care in primary care settings. The scheme for the interventions made in this study is widely generalizable, and this study is expected to contribute to improving the quality and the quantity of diabetes treatments easily accessible from the public.

**Acknowledgments** This study is funded by a Health and Labour Sciences Research Grant (Strategic Outcomes Research Program for Research on Diabetes and Comprehensive Research on Diabetes/

Cardiovascular and Life-Style Related Diseases) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The funding body has determined the goal of this study, that is, verification of the intervention for reducing patient dropout from regular diabetes treatment.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414–31.
2. Yazaki Y, Kadowaki T. Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med*. 2006;12(1):73–4.
3. 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*. 1998;352:837–53.
4. Gæde 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*. 2003;348(5):383–93.
5. Outline for the Results of the National Health and Nutrition Survey Japan, 2007. <http://www.nih.go.jp/eiken/english/research/pdf/nhns2007.pdf>. Accessed 1 Sept 2010.
6. Smith DM, Weinberger M, Katz BP. A controlled trial to increase office visits and reduce hospitalizations of diabetic patients. *J Gen Intern Med*. 1987;2(4):232–8.
7. Campbell M, Grimshaw J, Steen N. Sample size calculations for cluster randomised trials. *Changing Professional Practice in Europe Group (EU BIOMED II Concerted Action)*. *J Health Serv Res Policy*. 2000;5(1):12–6.
8. Campbell MK, Mollison J, Grimshaw JM. Cluster trials in implementation research: estimation of intracluster correlation coefficients and sample size. *Stat Med*. 2001;20(3):391–9.
9. Hayes RJ, Bennett S. Simple sample size calculation for cluster-randomized trials. *Int J Epidemiol*. 1999;28(2):319–26.
10. White H. A heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity. *Econometrica*. 1980;48(4):817–38.

# Depressive Symptoms, not Completing a Depression Screening Questionnaire, and Risk of Poor Compliance with Regular Primary Care Visits in Patients with Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Study Group

## Authors

Y. Hayashino<sup>1</sup>, H. Suzuki<sup>2</sup>, K. Yamazaki<sup>2</sup>, K. Izumi<sup>3</sup>, M. Noda<sup>3,4</sup>, M. Kobayashi<sup>5</sup>

## Affiliations

Affiliation addresses are listed at the end of the article

## Key words

- ◉ diabetes
- ◉ primary care
- ◉ compliance
- ◉ depression
- ◉ questionnaire survey

## Abstract

**Objectives:** To explore the association between depressive symptoms as measured by the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale or not completing the questionnaire and subsequent risk of poor compliance with regular visits to primary care physician in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** Using data from patients with type 2 diabetes who participated in the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Pilot Study, which was conducted at primary care settings, we examined the association between depressive symptoms or not completing the questionnaire and risk of poor compliance with regular visits as an event.

**Results:** Among 1 584 patients who participated in the J-DOIT2 Pilot Study, we excluded 140 who did not meet inclusion criteria or who declined

participation after randomization, leaving 1 444 for entry in the present analysis. During 1 409 person-years of follow-up (median 1 year), 90 events were observed (incidence rate 63.9/1 000 person-years). The multivariable-adjusted hazard ratio of poor compliance with regular visits in those having depressive symptoms was 1.23 (95% CI: 0.46–3.31). In contrast, the multivariable-adjusted hazard ratio of poor compliance in those not completing the questionnaire was 2.26 (95% CI: 1.94–2.63).

**Conclusion:** Not completing a questionnaire was significantly associated with an increased risk of poor compliance with the maintenance of regular visits to a primary care physician in patients with type 2 diabetes. Patients who do not comply with questionnaire surveys require increased attention to ensure their compliance with regular visits, and thereby ensure better diabetes outcomes.

received 04.07.2010  
first decision 04.08.2010  
accepted 06.09.2010

## Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265213>

Published online:  
October 28, 2010

Exp Clin Endocrinol Diabetes  
© J. A. Barth Verlag in  
Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0947-7349

## Correspondence

**M. Noda, MD, PhD**

Director, Office of Strategic  
Outcomes Research Program  
Japan Foundation for the  
Promotion of International  
Medical Research Cooperation  
1-21-13, Toyama  
Shinjuku-ku  
162-0052 Tokyo-to  
Japan  
Tel.: +81/3/3202 7181  
(ext. 5370)  
Fax: +81/3/3207 1038  
mnoda@hosp.ncgm.go.jp

## Introduction

The prevalence of diabetes increases with age to reach about 10% by age 60 years in most populations [1]. Prevalence has risen in all age groups during the past 20 years. WHO has estimated that the number of patients worldwide will double within the next 20 years, from about 150 million in 2000 to about 300 million in 2025 [2]. Japan is no exception to this problem. The 2007 National Health and Nutrition Survey estimated the number of patients with diabetes at about 8.9 million in Japan, an approximately 1.3-fold increase over that in 1997, and further that diabetes imposed a substantial burden. The economic cost of diabetes is estimated to be as much as \$100 billion per year in both Japan and the United States [3,4].

Successful control of diabetes mellitus requires lifelong adherence to multiple self-management

activities in close collaboration with health care providers. Lack of adherence is associated with unfavorable diabetes outcomes. For instance, prescription refill adherence to diabetes medications correlates with improved hemoglobin A1c results [5,6]. Similarly, adherence to blood glucose self-monitoring is also associated with lower A1c levels, as is adherence to diet and lifestyle change [7–11]. Estimates of the prevalence of unkept appointments at diabetes clinics vary but are less than 10%, which appears to be lower than that for other non-chronic conditions. Nevertheless, patients who do not attend have significantly more risk factors and complications than those who do keep appointments [12–16]. This finding emphasizes the strong importance of reducing the rate of unkept appointment among patients with diabetes.

The presence of diabetes doubles the odds of comorbid depression, which is very common in