

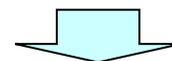
「糖尿病予防のための戦略研究」全体像

（背景と経緯）

平成14年の国民健康・栄養調査によると、わが国の糖尿病またはその可能性がある人口は急速に増加して1,620万人に達した。（さらに、平成19年の調査では2,210万人まで増加している。）糖尿病はその合併症を合わせると国民医療費の大きな部分を占める疾患であり、糖尿病対策に直結するエビデンスを創出することの政策上の優先度は高い。本研究では、3つの大規模研究によって、総合的な糖尿病対策の方法を検証する。

「糖尿病予防のための戦略研究」の研究目的・概要

研究課題	2型糖尿病発症予防のための介入試験（J-D01T1）	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-D01T2）	2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入研究（J-D01T3）
研究目的	糖尿病のハイリスク者を対象に「糖尿病予防支援」を実施し、糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。	2型糖尿病患者とそのかかりつけ医に対する診療支援介入を実施し、受診中断率、「糖尿病達成目標」の達成率、糖尿病患者のアウトカムの改善効果を検証する。 ※パイロット研究によりサンプルサイズの決定および実施可能性を検討した上で大規模研究を実施する。	2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって、生活習慣の改善を中心として血糖、血圧、脂質を厳格にコントロールする治療方法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証する。
アウトカム	糖尿病ハイリスク者から糖尿病への移行率を半減	糖尿病患者の治療中断率を半減	糖尿病合併症の進展を30%抑制
研究リーダー	葛谷英嗣 （国立病院機構 京都医療センター客員室長）	小林 正（当初～H21.9.30）（富山大学大学院 特別研究教授） 野田 光彦（H21.10.1～22.3.31）（財団法人国際協力医学研究振興財団 プロジェクト推進部部長）	門脇 孝 （東京大学大学院 教授）
研究実施団体	財団法人 国際協力医学研究振興財団		



糖尿病予防・合併症の重症化抑止対策の確立

研究デザイン

研究方法:

健診実施団体を必要に応じて分割してクラスターを構成し、クラスター単位で「支援群」「自立群」とをランダムに割付ける。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。

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、主として電話等を用いた非対面方式にて実施する。

調査対象	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
主要評価項目	<p>予防支援実施後3年間の累積糖尿病発症率</p> <p>糖尿病発症の定義：1 空腹時血糖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)</p>
副次評価項目	体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、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、虚血性心疾患の発症、脳卒中の発症
研究実施期間	<p>介入期間1年</p> <p>追跡期間3年(最長66か月)</p>

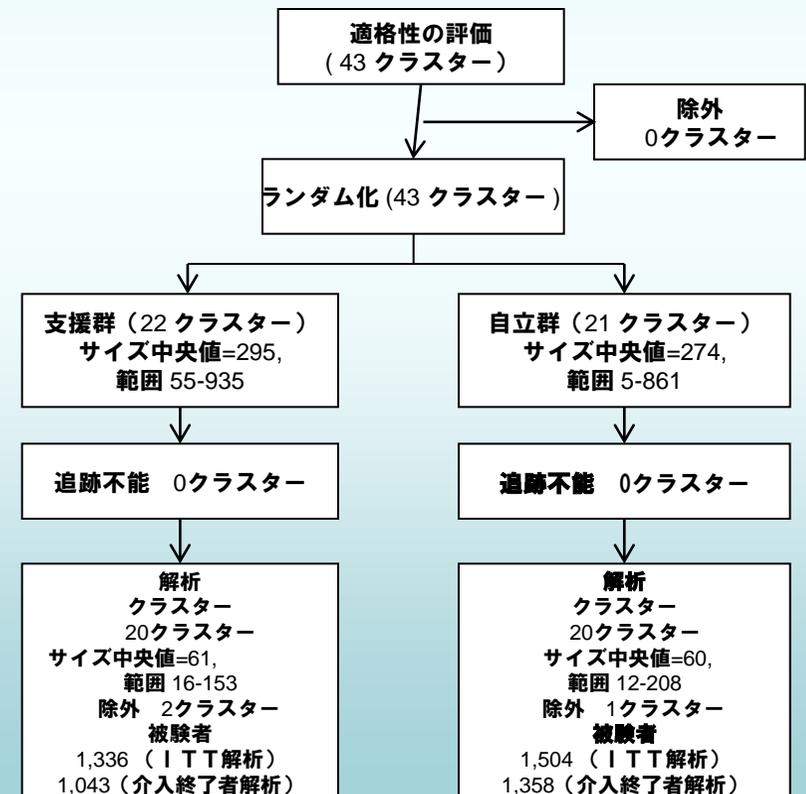
研究の実施内容

研究参加団体(健診実施団体):

- ・全国から募集した健診実施団体(企業健保組合、市町村等)をクラスター分けの単位とし、支援群(22クラスター)、自立群(21クラスター)に割り付けた。
- ・14,473名の糖尿病のハイリスク者の中から、2,840名の空腹時血糖異常者がリクルートされた(19.6%)。有害事象はほとんどなく、電話支援のアドヒアランス良好者の割合は約8割であった。

【参加団体】

健診実施団体(13企業健保組合及び4地域)



研究目的の達成状況および成果(1)

- 両群の研究対象者に、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。
- 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、主として電話等を用いた非対面方式にて実施。

介入内容	支援群(n=1,336 20クラスター)	自立群(n=1,504 20クラスター)
到達目標の設定	1) 運動の習慣化－1日1万歩あるいは中強度の運動を週60分以上等 2) 適正体重の維持－肥満者;5%減量、非肥満者;3%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	
予防支援	・定期的ニュースレター配布 ・体重計・歩数計の提供 ・健康診断の受診勧奨等	
	◆ 到達目標に基づく具体的な行動目標設定 ◆ 体重・歩数の測定結果を毎月フィードバック ◆ 定期的な食事・運動指導(主として電話)	・体重・歩数の測定結果を3か月に1回、フィードバック(希望者のみ)



【介入1年後の到達目標の成功率】

・全体では「適正体重の維持」、「食物繊維の摂取」、「適正飲酒の成功率」で有意差が認められた。

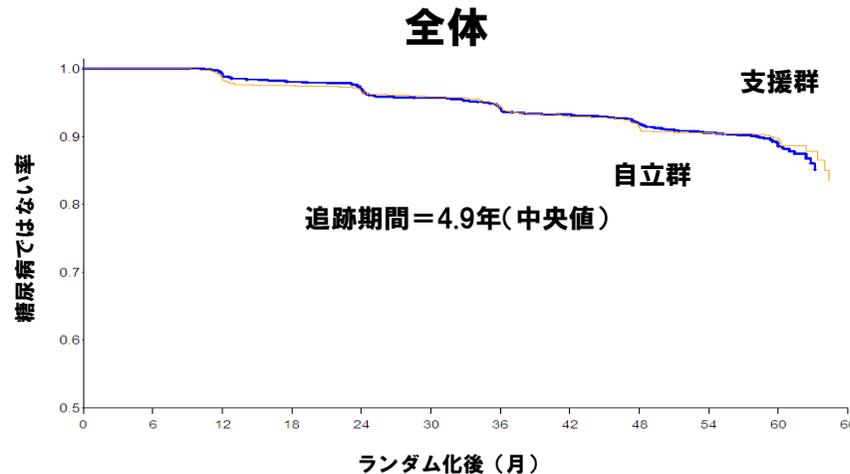
項目	支援群(n=745)	自立(n=963)	P値
① 運動の習慣化	71.7%	67.9%	0.094
② 減量成功	58.9%	53.1%	0.016
③ 食物繊維の摂取	5.2%	0.5%	<0.001
④ 適正飲酒	45.9%	39.6%	0.009

研究目的の達成状況および成果(2)

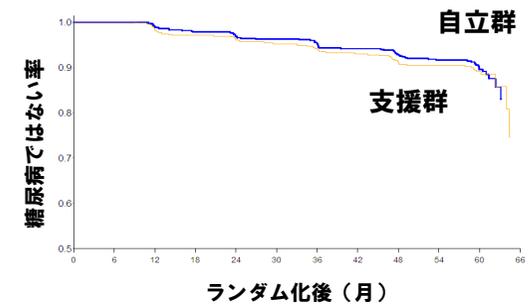
累積糖尿病発症率 (ITT解析):

○ランダム化後、最長66か月を追跡。全体では介入により糖尿病発症は抑制されなかった。

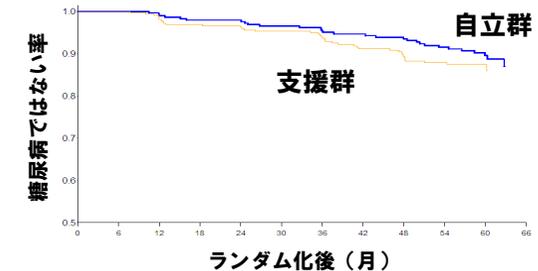
予防支援の委託会社別の分析では、C社でのみ、糖尿病発症が有意に抑制された(41%減) (p=0.003)。



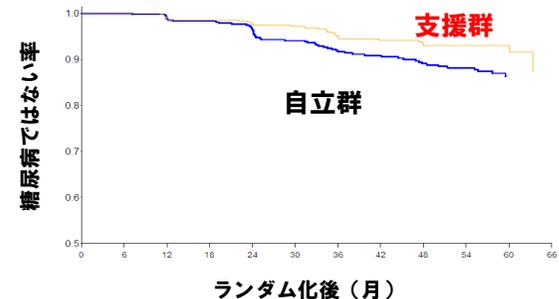
A社



B社



C社



分類	HR (95% 信頼区間)*1	P値
全体	0.97 (0.75-1.25)	0.804
電話支援		
A社 (3回)	1.13 (0.82-1.55)	0.463
B社 (6回)	1.28 (0.79-2.09)	0.315
C社 (8回)	0.59 (0.42-0.83)	0.003

*1 ハザード比(95%信頼区間)・LWAモデル(Lee, Wei, and Amato., 1992)

研究目的の達成状況および成果(3)

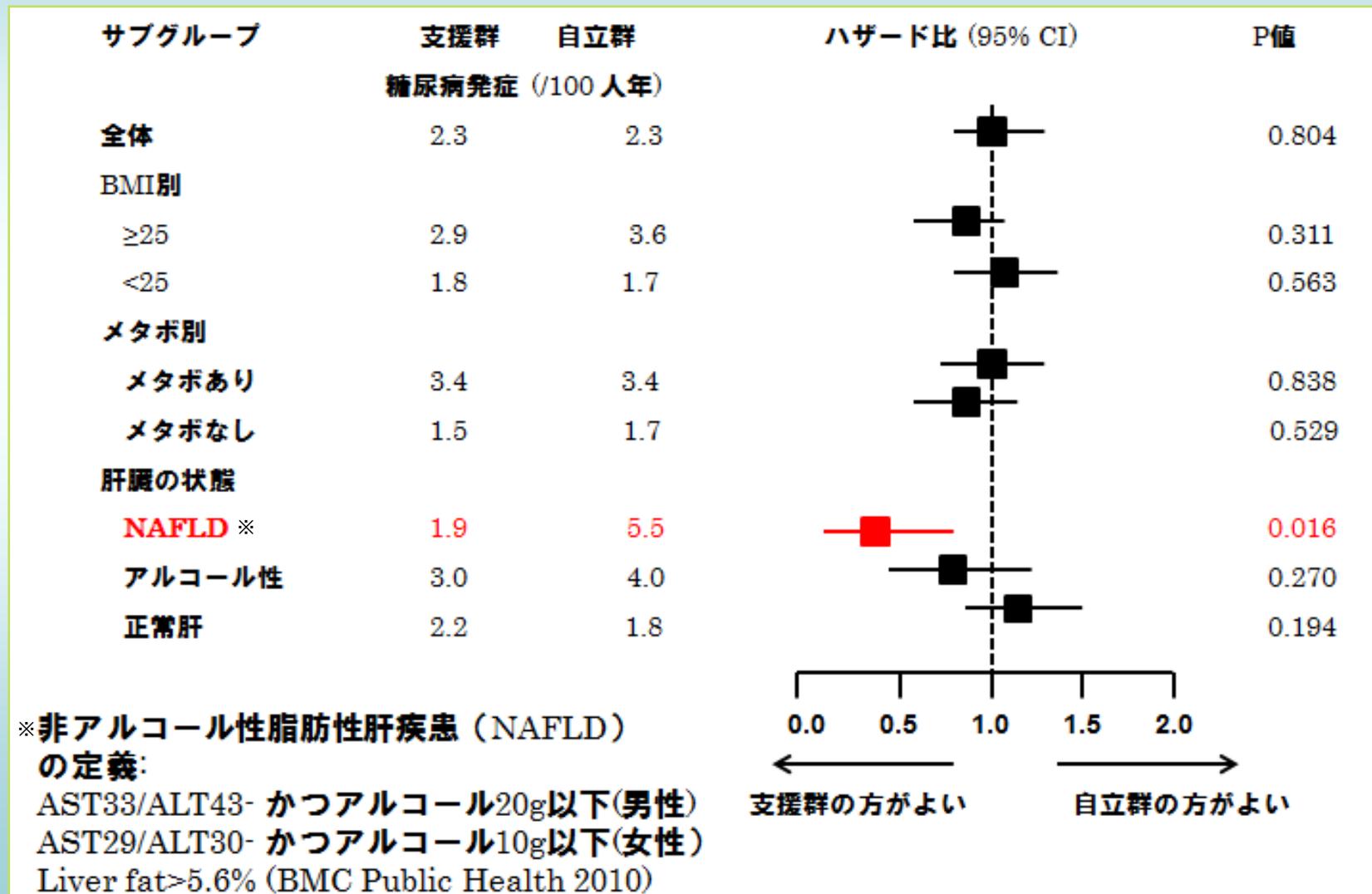
3社の比較： 支援者の態度・知識・スキルのスコアについて、差はみられなかった。
C社は、電話回数・到達目標の成功率・電話支援の満足度が高かった。

項目	A社	B社	C社
職種	主に保健師	主に管理栄養士	看護師/保健師
支援者の態度・知識・スキル※			
熱意・態度スコア (/70点)	59.9 (6.7)	62.3 (3.9)	61.0 (5.9)
知識スコア (/70点)	37.3 (4.3)	36.3 (6.3)	38.4 (3.1)
自信度スコア (/35点)	18.4 (2.9)	20.8 (3.9)	20.2 (2.2)
無関心層への自信度 (/100%)	34.3 (15.1)	37.3 (19.5)	51.1 (26.2)
電話支援の回数	3回 (手紙などで補完)	6回 (webを併用)	8-10回
1回の平均時間	15-20分	10-20分	15-20分
担当制の有無	無	有	有
特定保健指導、ポイント	180ポイント	200ポイント	450ポイント
到達目標(自立群との比較)			
1. 運動習慣	+2.7%	+5.8%	+2.7%
2. 減量成功	+2.9%	+1.8%	+8.5%* ¹ (p=0.037)
3. 食物繊維	+1.6%	+1.6%	+11.8%* ¹ (p<0.001)
4. 節酒	+6.3%	+6.8%	+5.2%
電話支援の満足度 (/6点)※			
電話支援全体	4.4 (1.0)	4.5 (1.2)	4.9 (1.1)* ² (p<0.001(vs.A社),p<0.001(vs.B社))
食事指導	4.3 (1.1)	4.3 (1.3)	4.9 (1.1)* ² (p<0.001(vs.A社),p<0.001(vs.B社))
運動指導	4.2 (1.1)	4.2 (1.3)	4.7 (1.1)* ² (p<0.001(vs.A社),p<0.001(vs.B社))
継続したいか?	3.6 (1.4)	3.5 (1.7)	4.1 (1.5)* ² (p=0.011(vs.A社),p<0.001(vs.B社))
他人への勧めたいか?	3.9 (1.4)	3.8 (1.6)	4.4 (1.4)* ² (p=0.004(vs.A社),p<0.001(vs.B社))

※ ()は標準偏差。 *¹P<0.05 (vs.自立群)。*²P<0.05 (vs.A社、B社；一元配置分散分析)

研究目的の達成状況および成果(4)

- 肥満やメタボリックシンドロームの対象については、介入による効果は確認されなかった。
- NAFLDの対象では、介入により糖尿病の発症抑制に有意差が認められた(64%減)



研究目的の達成状況および成果(5)

【研究論文】

- 1 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. (2013). 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*, 13, (81).

【学会発表】

- 1 Sakane, N., et al. (2013, June). Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-1(J-DOIT1), a nationwide trial of type 2 diabetes prevention by telephone-delivered lifestyle support for high-risk subjects detected at health checkups: a cluster randomized controlled trial. 73rd Scientific Sessions American Diabetes Association, CHICAGO, U.S.A.

【臨床現場への波及効果】

- 糖尿病学会のガイドライン(「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」)において、本研究の実施についてふれられている。
- 健康診断実施組織、予防支援組織、データセンター等のネットワークが確立され、研究終了後もそれぞれ活動し、随時連絡をとりあっている。



【研究に参加した若手研究者の活動状況①】

- 本研究の流動研究員は、特別推進研究終了後、平成25年度から大学院医学系研究科 地域総合ヘルスケアシステム開発 寄附講座で教員として採用され、地域に根差した糖尿病や生活習慣病予防の研究に引き続き取り組んでいる。

研究目的の達成状況および成果

【研究に参加した若手研究者の活動状況②（糖尿病予防のための戦略研究共通）】

- 本戦略研究では3つの課題を遂行するに際し、研究実施団体である国際協力医学研究振興財団が各研究リーダーグループによる研究の遂行を支援し、必要な委員会運営等もマネージすることが当初より企図された。これは、このような活動を通じて次代の臨床研究を担う研究者を育成することが主眼であり、この点も本戦略研究の一つの大きな目標となっている。
- この目的のために、実施団体に設置した「糖尿病予防のための戦略研究 プロジェクト推進部」に、専任として雇用された2名の医師である研究者は、戦略研究終了後、国立国際医療研究センター臨床研究センターの室長や医薬品医療機器総合機構の主任専門員として臨床研究に広く携わるとともに、わが国の臨床研究体制の活性化に尽力している。

研究成果の評価

専門的・学際的観点からの評価

【学際的・国際的・社会的意義】

- ・詳細な解析の必要はあるが、本研究で、電話回数を多くした支援において、糖尿病発症が有意に抑制されたというエビデンスは臨床現場でのプログラム作成に役立つものとする。
- ・NAFLDを持つ空腹時血糖異常者が電話支援の効果が高い集団であることは、少ない資源を活用する際に、指導対象者を選択するのに役立つと考えられる。

行政的観点からの評価

- ・保健指導の有効性(非対面式)、保健指導が有効な対象者層の探索(性、年齢、検査値、体重、メタボリックシンドローム)、費用便益の確認等の政策的エビデンスの確立がなされれば、糖尿病の予防対策において、更なる効率的・効果的な事業の推進を図ることができ、健康長寿社会の実現に繋がると考えられる。

総合評価

- ・本邦において大規模なクラスター・ランダム化比較試験を用いた介入研究は初めてであり、本研究を通じて、研究デザイン方法、ランダム化の手法、統計解析法などのノウハウが蓄積された。
- ・本研究においては、空腹時血糖で糖尿病を判定していること、また、自立群においても予測された半分程度の糖尿病の発症率であり、歩数計・体重計を貸与することによって介入差を縮めた可能性がある等、結果の解釈には留意が必要であるが、電話回数を多くした支援において糖尿病発症を抑制されたこと等、非対面型の電話支援による糖尿病予防プログラムの確立に向けて一定のエビデンスを提供した。
- ・今後、詳細な解析を行い、さらに具体的なエビデンスが提示されることが期待される。

研究デザイン(パイロット研究)

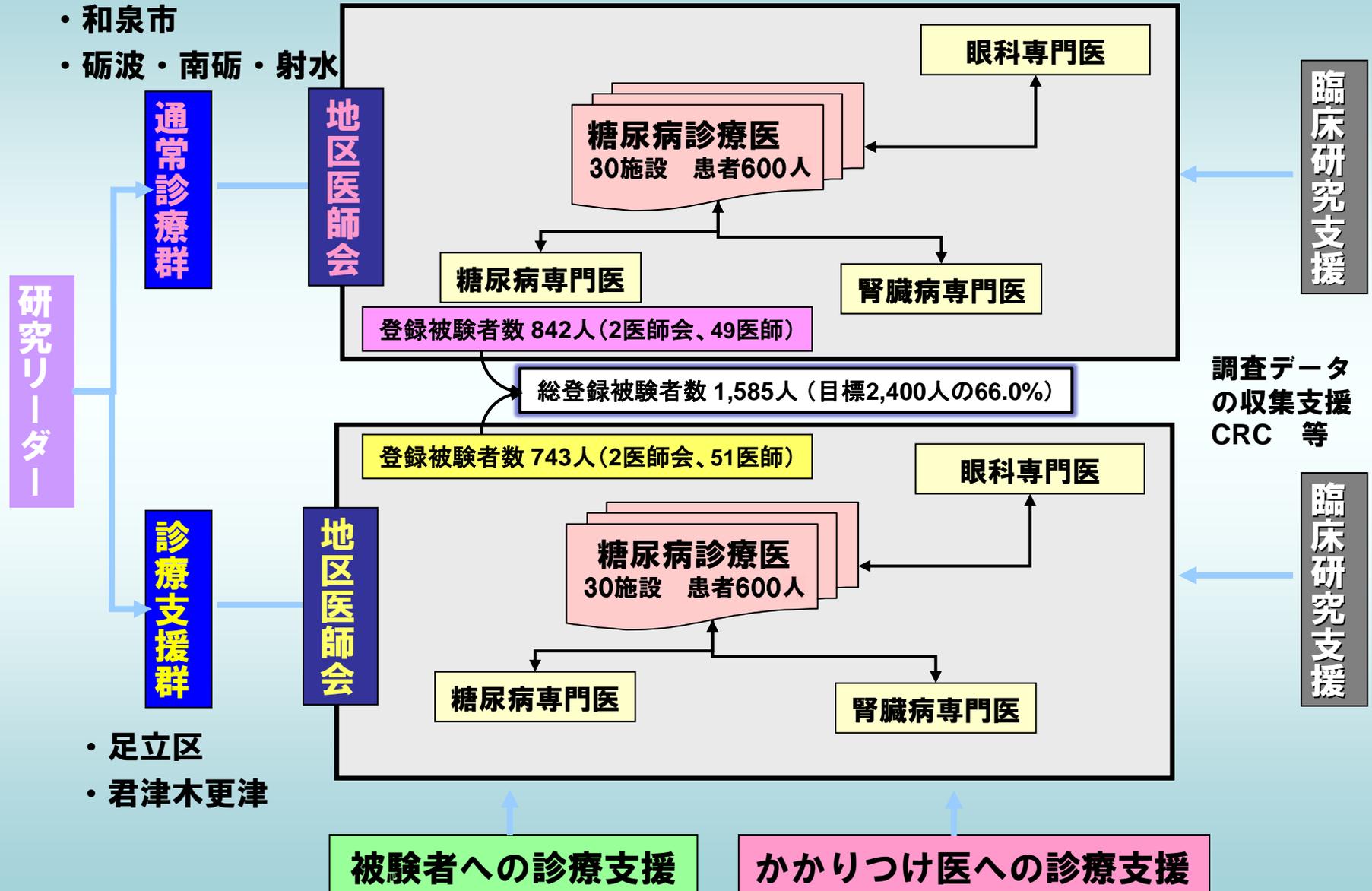
研究方法:

4地区を対象にパイロット研究を実施。パイロット研究では、地区医師会ごとに、非対面型患者指導およびICTを活用した診療支援を行う群と通常診療を行う群に割り付けを行い、大規模研究の実施可能性を検討。

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師は、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」のほかにも、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。

調査対象	20～65歳の2型糖尿病患者で、各医師会当たり600人、合計2400人を目標
主要評価項目	「大規模研究」に必要なサンプルサイズの算出に用いるパラメータの推定 および「大規模研究」の実行可能性の評価
副次評価項目	診療達成目標の達成率、診療支援の効果の推定、患者中間アウトカム、日常生活で測定する体重・歩数、患者紹介率・逆紹介率、診療支援サービスに対する満足度、診療達成目標の探索的分析
研究実施期間	介入・追跡期間1年

研究の実施内容(パイロット研究)

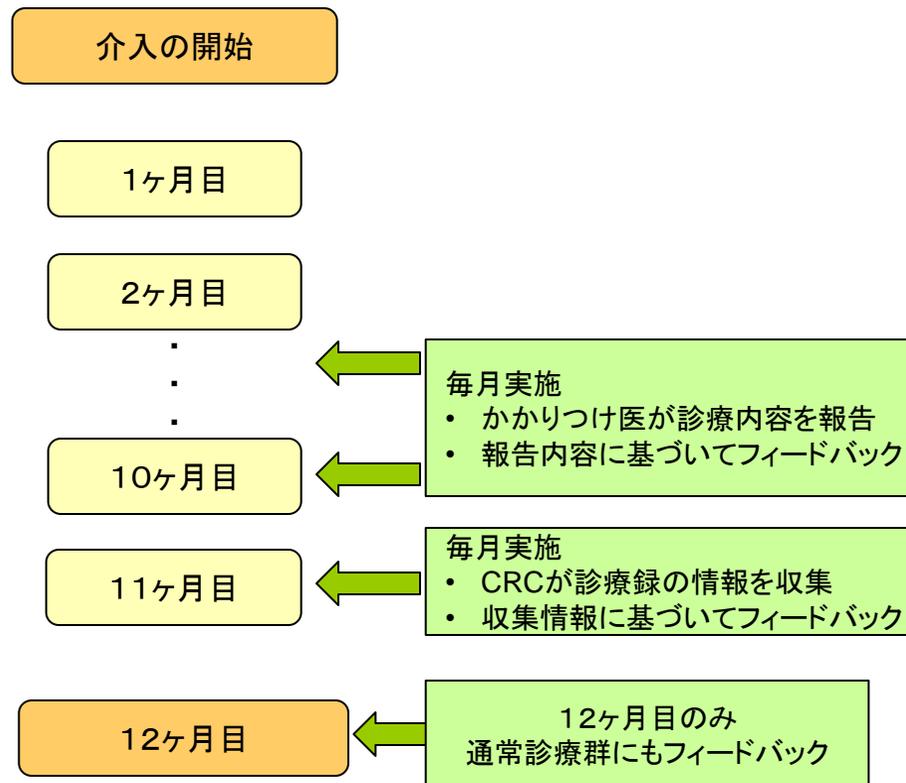


研究の実施内容(パイロット研究)

- 診療支援群、通常診療群の両群に体重計、歩数計を提供。
- 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師は、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。ICTを活用した診療支援システムには、「糖尿病診療達成目標」のほかにも、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。

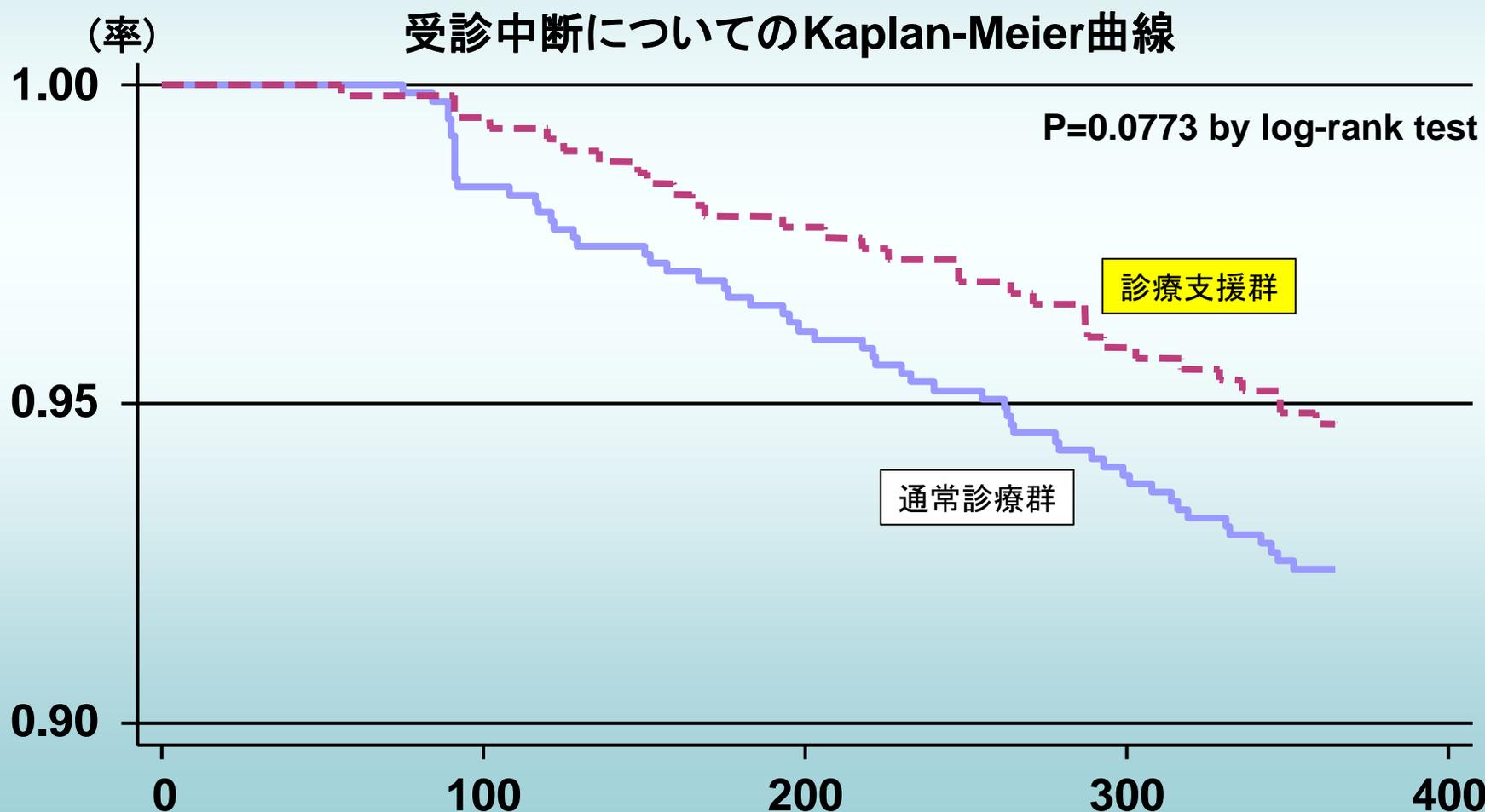
診療支援群	通常診療群
<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重計・歩数計の提供 	
<p>1 受診促進</p> <p>◆ 受診予定日の前の連絡、未受診の場合の連絡</p> <p>2 療養指導</p> <p>◆ 主に電話による被験者への定期的な食事・運動指導と、指導内容のかかりつけ医への報告</p> <p>3 診療達成目標ITシステムによる診療支援</p> <p>◇ 参加医師に対して、診療達成目標を達成するために必要な診療内容の通知</p>	<p>研究目的では特になし</p>

診療支援の手順



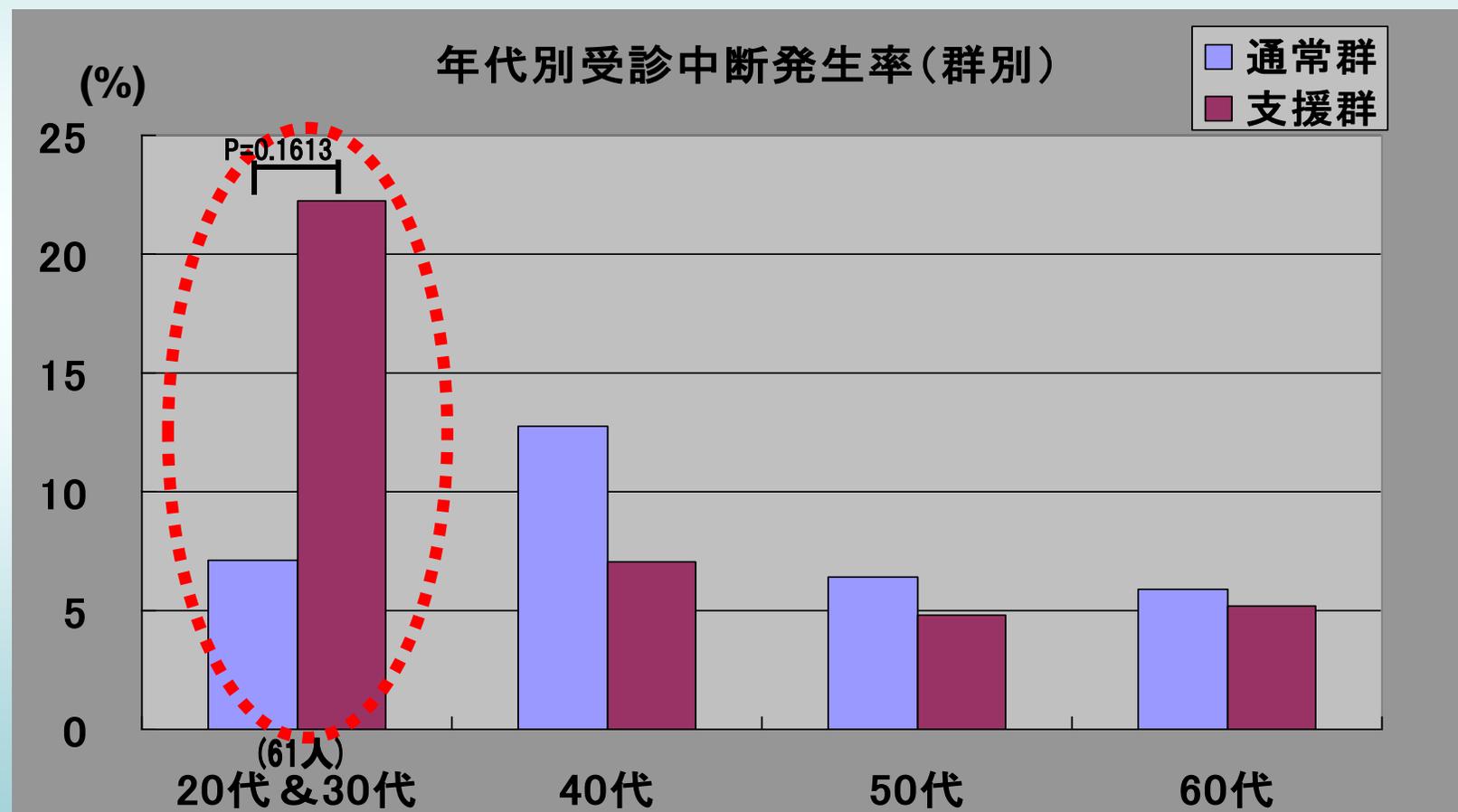
研究目的の達成状況(1)

- 受診中断は100件(診療支援群35件、通常診療群65件)であった。
- 1,000人年当たりの受診中断の発生率は診療支援群で56.6、通常診療群で81.6と31%の抑制がみられたが効果は大きくなく、かつ年齢調整による有意差は認められなかった。(年齢調整後 $p=0.113$)



研究目的の達成状況(2)

- 年齢別に介入効果(受診中断率)をみると、20~30代の1,000人年当たりの受診中断の発生率は診療支援群で222.2、通常診療群で71.4となっており、介入によって受診中断が増加傾向となるという現象がみられた。
- そのため、本研究での介入を実施する場合には、40代以上の被験者を対象とすべきと考えられた。
- 大規模研究のための基礎的資料を得て、研究実施計画書に反映した(次ページ参照)。



研究デザイン(大規模研究)

研究方法:

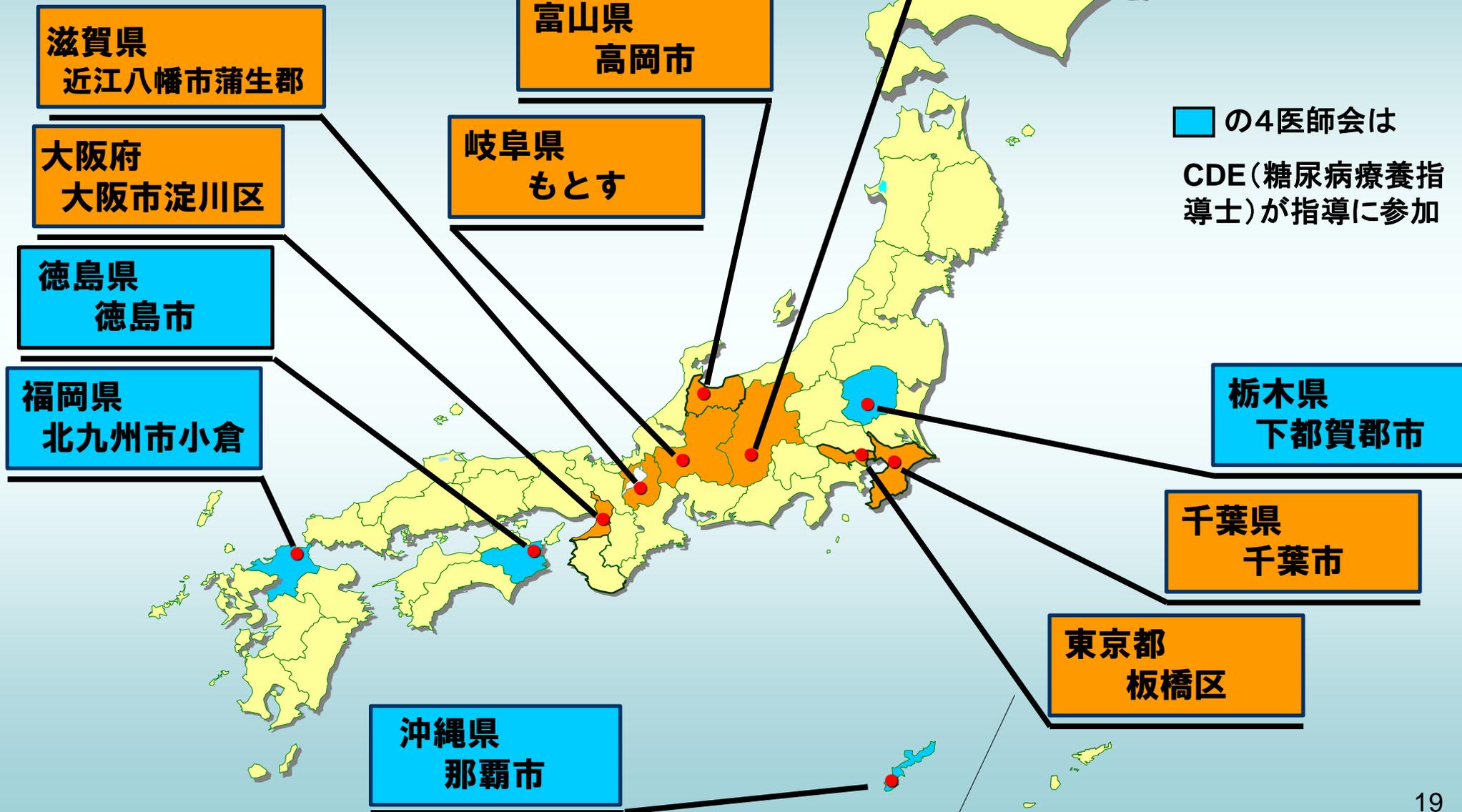
15医師会、かかりつけ医300人、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者3,750人を目標とし、各医師会を2つのクラスターに分割し、医師会を層として診療支援群と通常診療群にランダム割付を行うクラスターランダム化の研究デザインとした。介入は、被験者に対する受診勧奨と療養指導、かかりつけ医に対する診療達成目標遵守割合のフィードバックデータ提供の3種を実施。

(参考)パイロットスタディ研究からの主な変更点

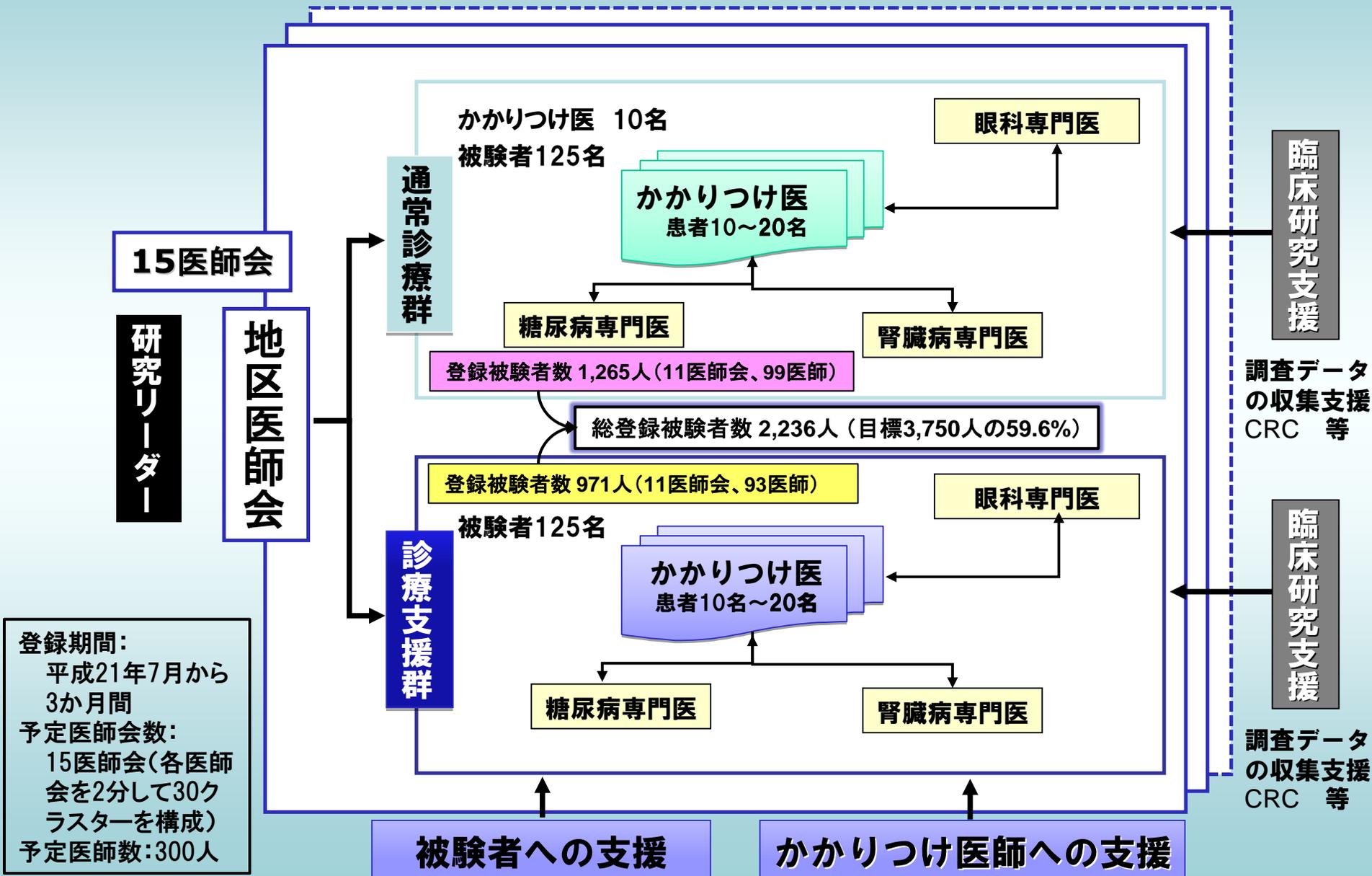
- ・クラスターランダム化:各医師会を診療所の所在地により二分し各々への通院患者を診療支援群、通常診療群とした
- ・受診勧奨:1回(電話)としていたのを、2回以上(手紙、電話)(3回目は各医療施設から)とした
- ・療養指導:電話→電話に加え、準備できる医師会ではCDE(糖尿病療養指導士)等による対面指導も可能とした
- ・体重計・歩数計を大規模研究では診療支援群の希望者にのみ、データの送信があることを提示して配布した

調査対象	40～64歳の2型糖尿病患者で、15医師会計3,750人を目標 (参考)パイロットスタディでは20～65歳を対象)
主要評価項目	受診中断率の改善率
副次評価項目	診療達成目標遵守割合、及び患者中間アウトカム(随時血糖値、HbA1c 値、脂質(TC、HDL-C、LDL-C)、血圧、体重、BMI)
研究実施期間	介入・追跡期間1年

J-DOIT2 大規模研究 参加 11 医師会



研究の実施内容(大規模研究)



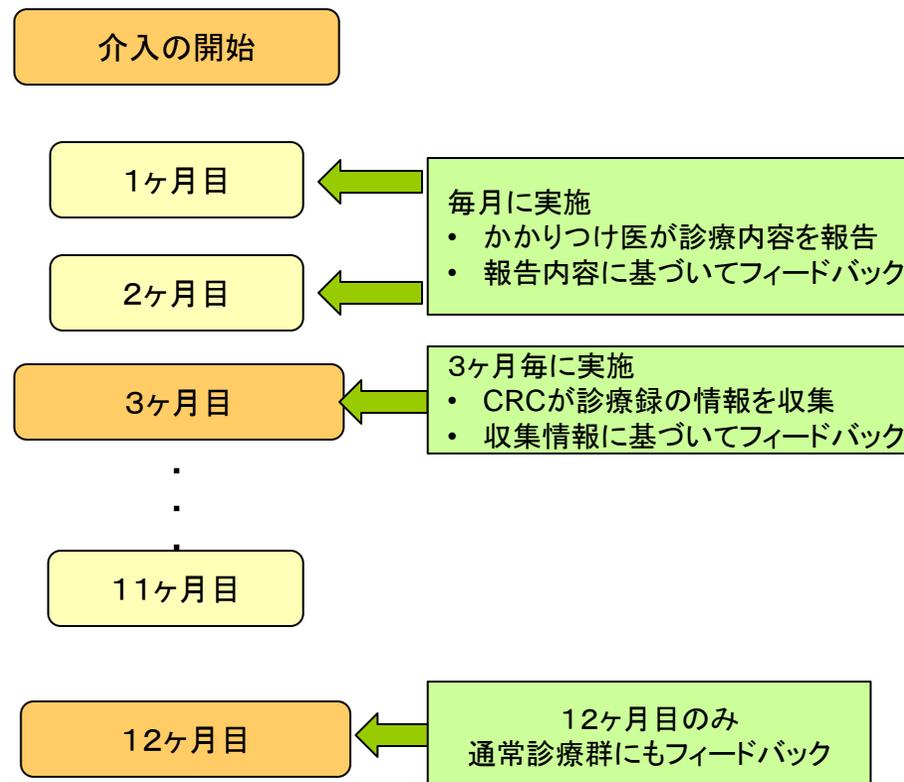
研究の実施内容(大規模研究)

パイロットスタディを踏まえ、大規模研究での介入について以下の変更を行った。

- ・受診勧奨: 1回(電話)としていたのを、2回以上(手紙、電話)(3回目は各医療施設から)とした
- ・療養指導: 電話→電話に加え、準備できる医師会ではCDE(糖尿病療養指導士)等による対面指導も可能とした
- ・体重計・歩数計を大規模研究では診療支援群の希望者にのみ、データの送信があることを提示して配布した

診療支援群	通常診療群
<ul style="list-style-type: none"> ・ 日本糖尿病学会の発行する最新の診療ガイドライン(糖尿病治療ガイド、糖尿病治療のエッセンス)を配布 ・ 定期的なニュースレターの配布 ・ 研究終了後に診療達成目標遵守割合をフィードバック 	
体重計・歩数計	
希望者にのみ、データの送信があることを提示して配布した。	研究終了後希望者に配布した。
<p>1 受診促進</p> <p>◆ 受診予定日の前の連絡、未受診の場合の連絡</p> <p>2 療養指導</p> <p>◆ 主に電話による被験者への定期的な食事・運動指導と、指導内容のかかりつけ医への報告</p> <p>3 診療達成目標ITシステムによる診療支援</p> <p>◇ 参加医師に対して、診療達成目標を達成するために必要な診療内容の通知</p>	研究目的では特になし

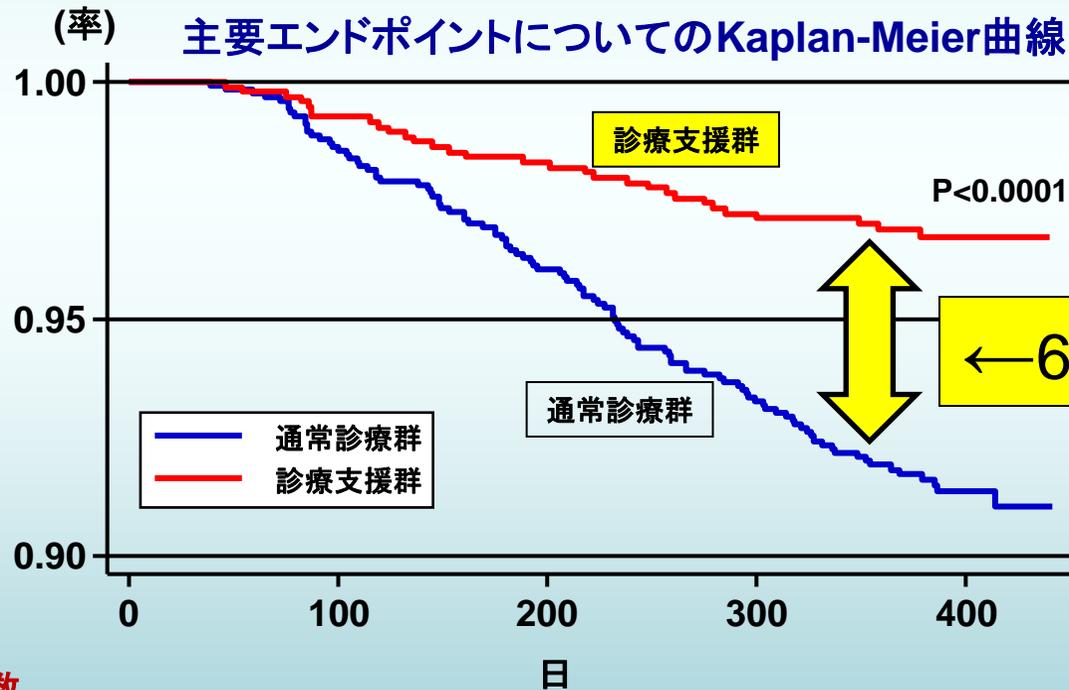
診療支援の手順



研究目的の達成状況および成果(1)

- 主要評価項目である受診中断は135例(診療支援群30例、通常診療群105例)であった。
- 1,000人年当たりの受診中断の発生率は全体で59.7、診療支援群で30.4、通常診療群で82.5であった。
COX比例ハザードモデルを用いて推定した、通常診療群と比較した場合の診療支援群のハザード比は0.367でHuber/Whiteらの方法により割り付けの単位であるクラスター内の相関を考慮したロバストな標準誤差を用いた検定の結果、診療支援群での受診中断の抑制は有意であった($p < 0.0001$)。

J-DOIT2大規模研究の介入効果(受診中断)



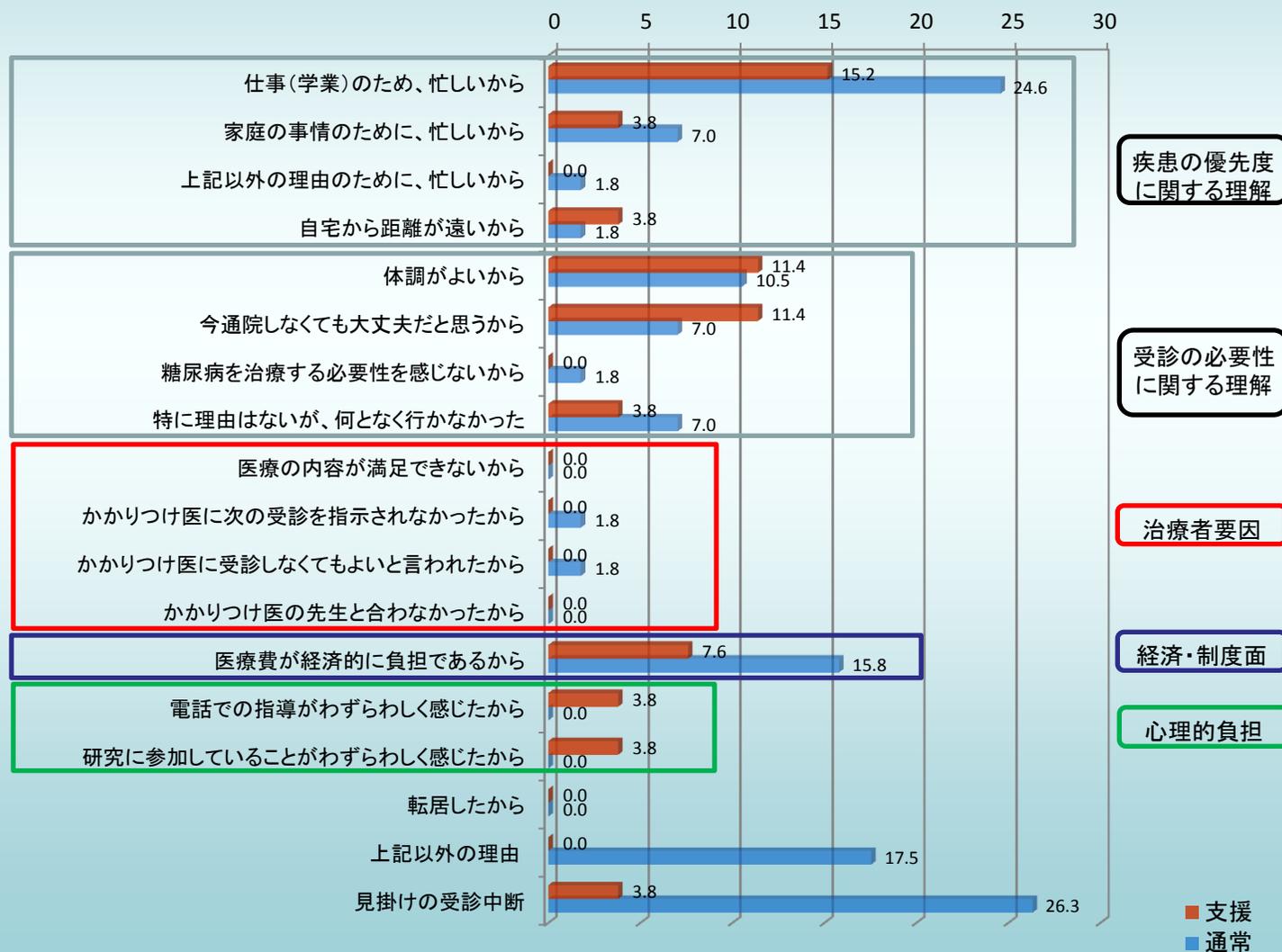
対象者数

通常診療群	1246	1227	1180	1141	499
診療支援群	954	941	924	908	366

研究目的の達成状況および成果(2)

○受診中断の理由では、疾患の優先度に関する理解や受診の必要性に関する理解、経済的負担に関するものが多かった。

1000人年当たりの受診中断理由数 (J-DOIT2 大規模研究)



研究目的の達成状況および成果(3)

○ 副次評価項目である診療達成目標遵守割合については、8項目の平均は両群全体の研究前後がそれぞれ50.1%、60.0%、診療支援群で49.9%、69.6%、通常診療群で50.2%、51.0%であった。

研究前後での変化の差を線形回帰モデルを用いて推定した結果、診療支援群における診療達成目標遵守割合の改善の程度は通常診療群を19.0%ポイント上回った。

Huber/Whiteらの方法によりクラスター内の相関を考慮した堅牢な標準誤差を用いた検定の結果、通常診療群と比較すると診療支援群での診療達成目標遵守割合は有意に増加した($p < 0.001$)。

診療達成目標遵守割合の変化

	全体	通常診療群	診療支援群		
被験者数	2199	1245	954		
参加診療所数	192	99	93		
診療達成目標遵守割合(全8項目の平均) (95% 信頼区間)				介入の効果	P値
研究開始前	50.1 (48.7 - 51.5)	50.2 (48.2 - 52.3)	49.9 (48.2 - 51.7)	19.0 (16.7 - 21.3)	< 0.001
12か月後	60.0 (40.4 - 89.7)	51.0 (38.3 - 71.4)	69.6 (49.5 - 95.2)		

研究目的の達成状況および成果(4)

【研究論文】

- 1 Izumi, K., Hayashino, Y., Yamazaki, K., Suzuki, H., Ishizuka, N., Kobayashi, M., Noda, M. & The J-DOIT2 Study Group. (2010). Multifaceted intervention to promote the regular visit 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 (J-DOIT2) Study Protocol. *Diabetol Int*, 1, 83–89.
- 2 Hayashino, Y., Suzuki, H., Yamazaki, K., Izumi, K., Noda, M., Kobayashi, M. & The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT 2) Study Group. (2011). Depressive symptoms, not completing a depression screening questionnaire, and risk of poor compliance with regular primary care visits in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 119, 276–280.
- 3 Noda, M., Hayashino, Y., Yamazaki, K., Suzuki, H., Goto, A., Izumi, K. & Kobayashi, M. Cluster-randomised trial of the effectiveness of multifaceted intervention to promote the regular visiting of patients with diabetes to primary care physicians: The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2 (J-DOIT2). (投稿中)

【臨床現場への波及効果】

- 研究成果に基づき、糖尿病学会のガイドライン(「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」)において、非対面型の生活習慣改善支援を援用することにより、受診中断を減少させうることが記載されている。
- 研究による現時点での知見に基づき、一般開業医向けの「糖尿病受診中断対策包括ガイド」を作成中であり、平成25年度内に完成の予定である。
- 研究リーダーが関与する「糖尿病標準診療マニュアル」の有効性検証のパイロット研究」にも、J-DOIT2参加医師会の中から3箇所の医師会(千葉市医師会・足立区医師会・北九州市小倉医師会)が参加し、ネットワークが維持されている。

研究目的の達成状況および成果(5)

【研究に参加した若手研究者の活動状況】

- 研究グループに助教(診療准教授)で参加した研究者は、平成22年10月に診療教授となり、平成23年4月に地域の糖尿病診療において中心的な役割を果たしている糖尿病専門クリニックの副院長として転出、平成25年4月に院長となって、本研究での経験を活かしながら地域の糖尿病診療に積極的に取り組んでいる。
- 本研究の流動研究員は、平成23年4月より地域の大病院の糖尿病センターの医師として、本研究での経験を活かしながら地域の糖尿病診療に積極的に取り組んでいる。
- 本研究の研究協力者は、平成22年4月に大学の講師から特定准教授となった後、平成24年4月に地域の中核的な大病院の副部長として転出し、糖尿病診療および臨床研究について指導的な立場にある。研究は、大規模なデータベースを作成して実施する疫学研究、合併症の治療方法の策定に関する国際共同研究、患者の心理・社会・経済的な側面に関する疫学研究など、糖尿病診療全般に関わる臨床研究に携わっている。

研究成果の評価

専門的・学際的観点からの評価

【学際的・国際的・社会的意義】

- ・ わが国の通院糖尿病患者の多くをカバーしていると推測されている地域のかかりつけ医の診療現場をフィールドとして、複合的な介入によって受診中断を63%減少させるとともに、診療達成目標で計測したかかりつけ医の診療の質を向上させ、約0.2%ポイントのHbA1c低下効果を示すことができた。数百万人以上の糖尿病患者の合併症悪化を防ぎ、わが国の社会資源の維持と医療費増加の抑制に資する成果を示したと言える。ただし、複合的な介入のうち、どれがどれだけの効果を有していたかを明らかにすることは今後の課題である。

行政的観点からの評価

- ・ かかりつけ医の糖尿病診療機能強化と病診連携促進は重要であり、糖尿病の重症化対策において、更なる効率的・効果的な事業の推進を図ることができ、健康長寿社会の実現に繋がると考えられる。

総合評価

- ・ 本研究によって、2型糖尿病患者に対する受診勧奨、療養指導及び当該患者を定期的に診療するかかりつけ医に対する診療支援を提供することで、受診中断率を減少させることが検証された。
- ・ 本研究の成果をもとに現在作成が進められている「糖尿病受診中断対策包括ガイドライン」が普及されれば、各地域における有効な患者支援体制が構築され、糖尿病患者のアウトカム改善に貢献するものと考えられ、本研究の意義は大きい。
- ・ 本研究では、全体で15医師会、292名の医師が研究に参加しており、今後、地域を研究フィールドとした臨床研究の推進に当たってこれらの大型研究への参加実績のある医師は貴重なリソースとなるものとする。

研究デザイン

研究方法:

45歳以上70歳未満で、高血圧または脂質異常症の少なくとも一方を有する2型糖尿病患者を対象とし、強化療法群、従来治療群の2群に割付け、ランダム化並行群間比較試験を実施する。

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、運動量などを細かく設定した。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。

調査対象	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が6.9%以上の2型糖尿病患者
主要評価項目(注1)	心筋梗塞, 冠動脈バイパス術, 経皮的冠動脈形成術, 脳卒中, 頸動脈内膜剥離術, 経皮的脳血管形成術, 頸動脈ステント留置術, 死亡のいずれかの発生
副次評価項目(注1)	<ol style="list-style-type: none"> 心筋梗塞, 脳卒中, 死亡のいずれかの発生 腎症の発症または増悪 下肢血管イベント(下肢切断, 下肢血行再建術)の発生 網膜症の発症または増悪
研究実施期間	介入・追跡期間: 2013年11月現在 7年5ヶ月、イベント数が250に達するまで実施

研究の実施内容

2型糖尿病患者

同意取得時に45歳以上70歳未満の2型糖尿病患者で「(1)(2)の両方」または「(1)(3)の両方」または「(1)(2)(3)のすべて」のいずれかに当てはまる患者

- (1) 血糖値 : HbA1c \geq 6.9% (内服なし or 経口糖尿病薬1剤 or 経口糖尿病薬1剤+ α GI)
- (2) 血圧 : 血圧 \geq 140/90 (内服なし) or 血圧 \geq 130/80 (ARB, ACEI, 長時間作用型CCBを計2剤まで)
- (3) 脂質代謝 : LDL-C \geq 120 or TG \geq 150 or HDL-C $<$ 40 (内服なし or 高脂血症治療薬1剤)

ランダム割付

強化療法群 (N=1,271)

【生活習慣】

- ・減量 BMI \leq 22
- ・食事 : 総エネルギー量, 総エネルギー中の脂肪割合, コレステロール摂取量, 食塩摂取量を厳格に管理, 節酒・禁煙を徹底
- ・運動 : 1回あたり15~30分の歩行を1日2回以上

【血糖値】血糖正常化のレベルを目標値

HbA1c (NGSP) $<$ 6.2%

【血圧】海外の大規模臨床試験の結果に基づいた目標値

120/75mmHg

【脂質】海外の大規模臨床試験の結果に基づいた目標値

LDL-C $<$ 80mg/dl HDL-C \geq 40mg/dl TG $<$ 120mg/dl
(*LDL-C $<$ 70mg/dl) *虚血性心疾患の既往のある場合

従来治療群 (N=1,271)

【生活習慣】

- ・減量 BMI \leq 24
- ・食事 : ガイドラインに従う
- ・運動 : ガイドラインに従う

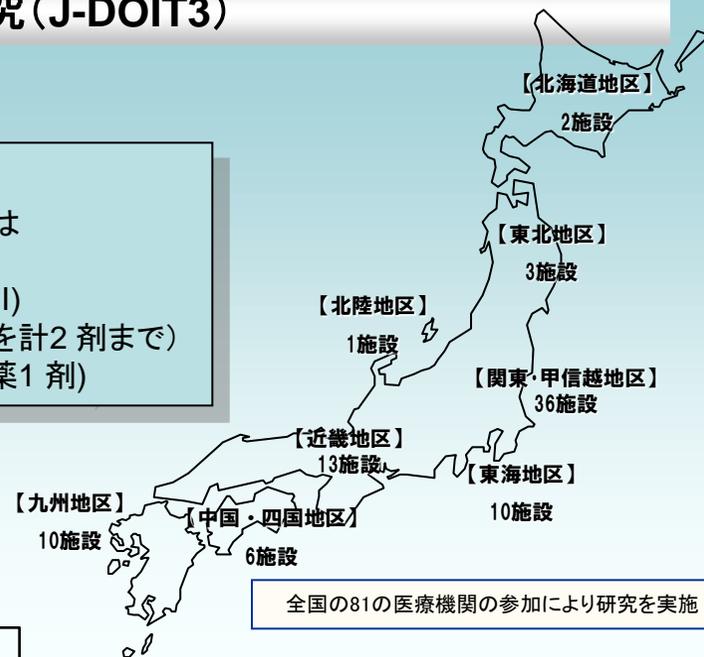
【血糖値】細小血管症抑制のレベルを目標値 HbA1c

(NGSP) $<$ 6.9%

【血圧】ガイドラインに基づいた目標値 130/80mmHg

【脂質】ガイドラインに基づいた目標値

LDL-C $<$ 120mg/dl TG $<$ 150mg/dl
(*LDL-C $<$ 100mg/dl) *虚血性心疾患の既往のある場合



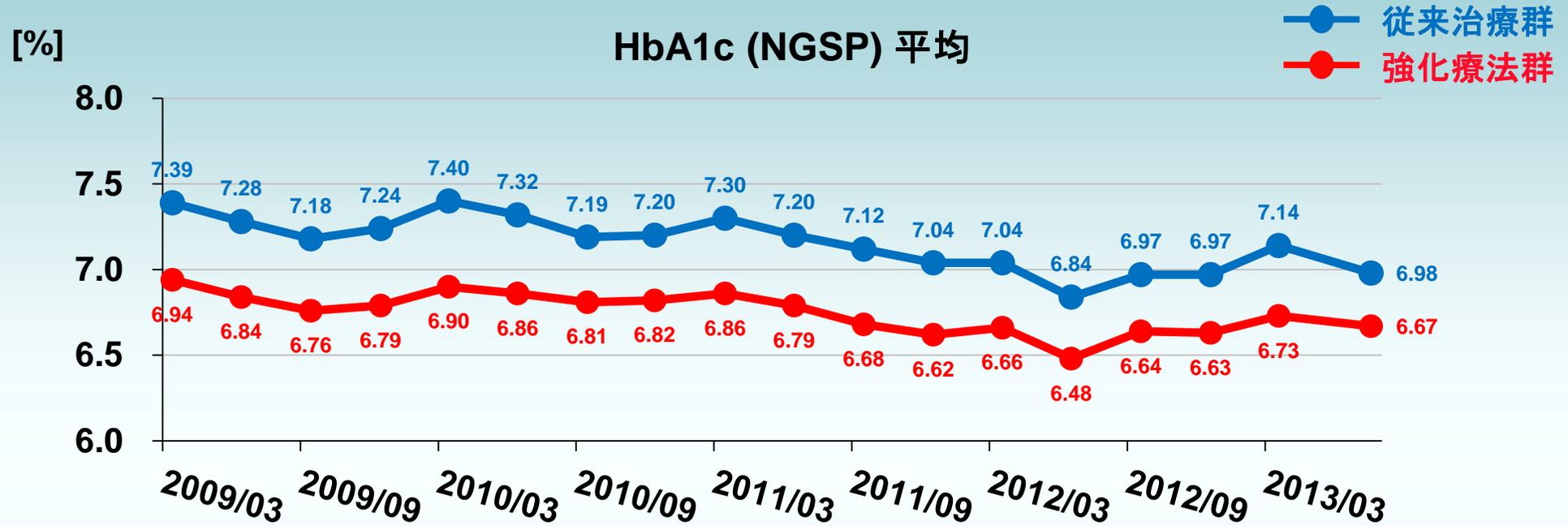
研究の実施内容

脱落率：脱落率を低下させるため各施設に働きかけた結果、2012年8月の脱落率(6.7%)と比較し、5.5%に改善。今後も改善作業が継続して実施される予定。

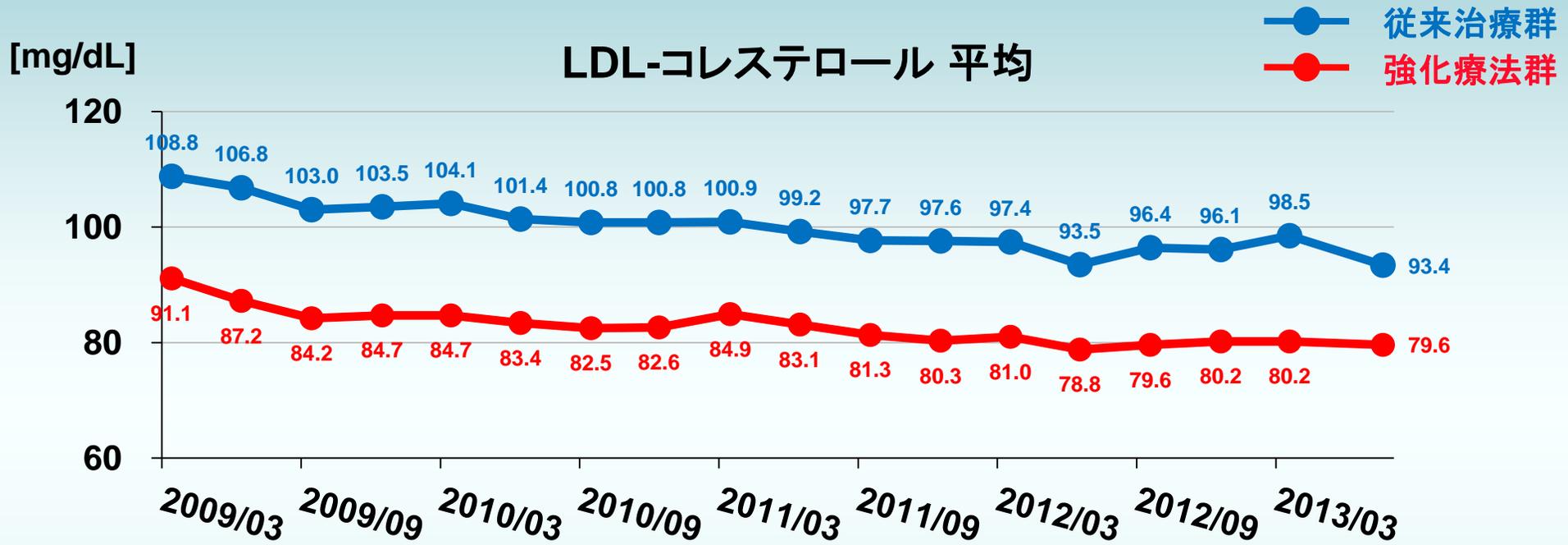
糖尿病の強化療法に関する大規模研究(症例数、平均観察期間、脱落率)

試験名	症例数 [人]	平均観察 期間 [年]	脱落率 [%]	1年あたりの 脱落率 [%/年]
J-DOIT3 (2013年7月末)	2542	5.55	5.5	0.99
UKPDS	3867	10	4.3	0.43
Steno-2	160	7.8	1.9	0.24
ADVANCE	11140	5 *	0.2	0.04
VADT	1791	6.3	14.5	2.30
ADDITION -Europe	3055	5.3	4.3	0.81

研究目的の達成状況および成果(コントロール状況①)



研究目的の達成状況および成果(コントロール状況②)



研究目的の達成状況および成果

イベント発生状況: イベント発生率は研究開始前の予想よりも低く、当初予定の追跡期間では必要イベント数に到達しない可能性が高く、必要イベント数が得られるまで追跡期間を延長することについて倫理委員会で承認を受けた。

イベント発生状況(累積)(2013年6月現在)

イベント	件数
死亡	43件
大血管合併症	
- 心筋梗塞	11件
- 冠動脈バイパス術	8件
- 経皮的冠動脈形成術	51件
- 脳梗塞	38件
- 脳出血	1件
- 脳血行再建術	5件
プライマリーエンドポイント	157件
腎症の発症または増悪	287件
網膜症の発症または増悪	503件
下肢血行再建術	10件

日本人2型糖尿病の死亡等(研究間比較)

	JDCS	JDCP	J-DOIT3
登録期間 [西暦]	1995-1996	2007-2009	2006-2009
症例数 [例]	2205	5004	2542
登録時HbA1c [%]	8.1	7.5	8.1
登録時年齢 [歳]	59.4	61.1	59
登録時罹病期間 [年]	11.3	11.2	8.4
観察期間 [年]	8	2	5.6
冠動脈性心疾患 [/1000人・年]	9.6	13.1	5.0
脳卒中 [/1000人・年]	7.6	5.8	3.1
死亡 [/1000人・年]	5.96	3.8	3.8
癌死 [/1000人・年]	~ 3	1.1	2.3

研究目的の達成状況および成果

【研究論文】

- 1 Yazaki, Y. and Kadowaki, T. (2006). Combating diabetes and obesity in Japan. *Nature Medicine*, 12, 73-74.
- 2 岡崎由希子,植木浩二郎 (2012)【Ⅲ糖尿病の疫学とEBM 疫学研究・大規模臨床試験より得られたEBM】J-DOIT3 *日本臨床*, 2012年増刊号 *最新臨床糖尿病学(上)*, 290-294.

【臨床現場への波及効果】

- 2013年に改訂された「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」には、糖尿病大血管症の包括管理の項目(p.155)、および付録1(p.342)にJ-DOIT3が紹介されており、最終解析結果が明らかとなれば、糖尿病治療の管理目標や薬剤選択なども含め、より幅広くガイドラインに反映されるものと期待される。
- 本研究における生活習慣指導のため、研究参加施設において、管理栄養士、看護師、薬剤師、臨床検査技師も含めたチーム医療が強化され、その経験が日常での糖尿病診療にも活用されている。

【研究に参加した若手研究者の活動状況】

- J-DOIT3においては、参加施設(全国の81施設)へのon-siteモニタリングを実施し、戦略研究実施団体プロジェクト推進部の専任の研究者(医師)とともに、後期研修医、大学院生がモニタリングに参加した。参加した若手の医師・研究者の臨床研究への理解が深まったものと考えられる。

研究成果の評価

専門的・学際的観点からの評価

【学際的・国際的・社会的意義】

- ・本研究においては、血糖値、血圧、脂質の管理に関して、良好なコントロールが得られている一方で、先行研究と比較しても、低血糖などの有害事象は極めて低頻度に抑えられている。さらに、主要評価項目に含まれる死亡や心血管イベントに関しては、当初の見込みの半分程度の発生率にとどまっている。
- ・厳格な血糖コントロールを目指す海外の大規模ランダム化比較試験(ACCORD、VADTなど)により、重症低血糖が心血管イベントの重大なリスクであることが最近明らかになってきた。本研究はこれらの試験と同程度の血糖コントロールであるにもかかわらず、100分の1程度の重症低血糖の発生率である点からも、国際的に大きな注目を集めている。

行政的観点からの評価

- ・2型糖尿病患者を対象とする強力な治療方法(血糖のみならず血圧や脂質などの厳格なコントロール)が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う血管合併症の発症・進展予防に有効であることのエビデンスが確立されれば、今後の糖尿病診療に重要なエビデンスを提供することになると期待される。

総合評価

- ・本研究においては、イベント発生率が研究開始前の予想よりも低く、当初設定した追跡期間では必要イベント数に到達しないという問題があったが、研究実施計画書の規定に基づき、当該戦略研究の倫理委員会で適切に外部評価を受けている。
- ・近年の先行研究では、生理的レベルに近い厳格な血糖コントロールを目指すると低血糖などの有害事象が増加し、心血管イベントは必ずしも減少しないことが示されてきた。その一方で本試験においては、適切な薬剤選択や生活習慣介入により、安全なコントロールを実現することが可能であることが示されつつある。最終解析結果が明らかとなれば、糖尿病治療の管理目標や薬剤選択なども含め、より幅広くガイドラインに反映されるものと期待される。