

4 日本における大規模臨床試験

1. J-DOIT1

糖尿病ハイリスク者に対して行う強力な生活習慣介入が発症予防に有効であることは、多くの臨床研究で実証されている。それでは real world ではどうであろうか。健診で見つかった多数のハイリスク者を対象に、どのような介入方法が实际的で、どれだけの効果が期待できるであろうか。これを明らかにするため、2007年3月～2012年3月までの期間、「糖尿病予防のための戦略研究1 (J-DOIT1)」が実施され、電話を用いての非対面式介入の効果が検討された。研究には、職域や地域などの健診実施組織43団体が参加した。2006年度の健診結果から、20～65歳のハイリスク者(空腹時血糖異常者 IFG)が抽出され、介入群(1,367人)、自立群(1,240人)として登録された。介入群には1年間にわたって、①体重管理、②運動の習慣化、③食物繊維の摂取、④節酒を目標に、電話介入が行われた。介入は民間企業3社に委託され、各社の保健師等が担当する対象者にそれぞれの会社が作成したプログラムを用いて行った。1回の電話時間は20分程度、電話回数は、年に3回、6回、10回と会社により異なった。一方自立群は電話介入を受けず、自力で糖尿予防に取り組んだ。介入終了後、毎年健診とアンケート調査により、平均5.5年間追跡された。その結果、全例について解析すると累積糖尿病発症率は両群で差がなかった。しかし3社個別に解析すると、電話回数が10回では発症が41%有意に抑制された。電話を用いる非対面式介入は多くの対象者に個別的な介入が可能であり、働き盛りの年齢層も参加しやすい。民間の力を利用した電話介入により糖尿病発症を予防した本研究は世界ではじめてであり、糖尿病予防戦略に重要なエビデンスを提供した。

2. J-DOIT2

J-DOIT2は2型糖尿病患者の治療中断を減少させるための研究であり、かかりつけ医へ通院している糖尿病患者への受診勧奨、療養指導と、かかりつけ医への診療支援を介入手段としている。本来企図されていた大規模な研究(「J-DOIT2大規模研究」)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4地域の医師会において実施された。

パイロット研究を踏まえて遂行された研究では、全国11地域の医師会の参加を得て、192名のかかりつけ医に通院する2,199人(診療支援群954人、通常診療群1,245人)の被験者が解析対象であった。その結果、主要評価項目である受診中断は63%低下し、介入の効果は有意であった。また、介入による診療の質指標の上昇も有意に認められたことが確認され、報告されている。さらに、HbA1cとBMIの低下も介入群で有意に大きかった。

このように望ましい結果が得られたことから、かかりつけ医の診療現場をフィールドとして受診中断の抑制を図るための介入方法を確立するという本研究の目的は十分に達成されたと考えられる。また、この研究の結果などにに基づき、糖尿病患者の受診中断対策のためのマニュアルも作成されている。

3. J-DOIT3

J-DOIT3は、45歳から69歳までの2型糖尿病で高血圧か脂質異常症のある患者2,542名を、現在のガイドラインに沿った治療を施す従来療法群（目標：HbA1c<6.9%，血圧130/80mmHg，LDLコレステロール<120mg/dL〔心血管病の既往がある場合は<100mg/dL〕）とより厳格なコントロールを目指す強化療法群（目標：HbA1c<6.2%，血圧120/75mmHg，LDLコレステロール<80mg/dL〔心血管病の既往がある場合は<70mg/dL〕）とにランダムに割り付けた¹⁾。

ベースラインの年齢は59歳，糖尿病罹病期間は約8.5年，BMIは25弱，HbA1cは約8.0%，血圧は約134/80mmHg，LDLコレステロールは約125mg/dLで，11%心血管病の既往者が含まれていた。また，喫煙者が従来療法群より強化療法に有意に多く含まれていた（21.0% vs. 25.8%）。最終的に従来療法群と強化療法群の各パラメータの平均は，HbA1c（7.2% vs. 6.8%），血圧（129/74mmHg vs. 123/71mmHg），LDLコレステロール（104mg/dL vs. 85mg/dL）でいずれも有意に強化療法群で改善していた。一次エンドポイントは「全死亡，心筋梗塞，脳卒中，冠動脈および脳動脈血行再建術」で，二次エンドポイントは「全死亡，心筋梗塞，脳卒中，腎症の発症・進行，網膜症の発症・進行，下肢血管病変（下肢切断，血行再建術）」であった。中央値8.5年の介入の結果，強化療法によって一次エンドポイントについては統計学的に有意でないものの19%の減少（ $p=0.094$ ）を認めたが，あらかじめ定められた喫煙などの因子で調整すると24%の有意な減少（ $p=0.042$ ）となった²⁾。一次エンドポイントのコンポーネントである全死亡，冠動脈イベント（心筋梗塞+冠動脈再建術）に有意差はなかったが，事後解析で脳血管イベント（脳卒中+脳血管再建術）は強化療法によって58%有意に抑制されていた（ $p=0.002$ ）。二次エンドポイントについては，腎症が32%（ $p<0.0001$ ），網膜症が14%（ $p=0.042$ ）有意に抑制されていた。

一次エンドポイントについて補正前には有意差を認めなかったことについて，従来療法のコントロールも極めて良好であったこと，強化療法群でいくつかの項目で目標に達しなかったこと，心血管死が極めて少なかったこと，血行再建をエンドポイントに加えたことなどが考えられた。一方で，重症低血糖を起こさずに（8.5年間で従来療法群4例，強化療法群7例）良好な血糖コントロールを得ることができていることが示され，現在のガイドラインよりも厳格な介入で現状より脳血管障害，腎症，網膜症を減少させられる可能性が示唆された。

4. JDCP study

JDCP studyは，日本の1型・2型糖尿病患者を対象とし，追跡期間中に発症した糖尿病併発症のリスクファクターを示すことを目的とした大規模前向き観察研究である。対象は2007年6月～2009年11月に全国の464医療機関に通院中の40～75歳未満の患者6,338人（2型糖尿病94%），一次エンドポイントは腎症，網膜症，神経障害，大血管症，歯周病の発症・進行とした。

患者背景は，2型糖尿病では，平均年齢61歳，男性60%，平均罹病期間11年，BMI24.5，糖尿病の家族歴あり53%であった。治療内容は，食事療法10%，経口血糖降下薬62%，インスリン治療（経口血糖降下薬併用を含む）28%で，経口血糖降下薬は，スルホニル尿素薬（44%），ビグアナイド薬（34%）が使用されていた。1型糖尿病では，平均年齢56歳，男性44%，平均罹病期間12年，BMI22.1，糖尿病の家族歴あり32%であった。平均インスリン使用量は33単位/日，0.58単位/kg/日で，90%が強化療法（頻回注射法87%，CSII3%）を行っ

ていた。

登録時の平均 HbA1c は 2 型 7.4%，1 型 7.8%，HbA1c 7% 未満達成の割合はそれぞれ 41% および 25% であった。平均血圧は 2 型 130/75 mmHg，1 型 125/72 mmHg で、130/80 mmHg 未満に達していたものは 41% および 56% であった。糖尿病併発症のリスク因子の解析に十分なイベント発生数が得られたと判断し、2017 年 11 月に追跡を終了した（平均観察期間 5.8 年）。現在、確定している観察期間中における大血管症のイベント発症は 1,021 件、死亡は 183 人（死亡率 5.3/1,000 人年）であった。専門別 8 作業部会で全イベントについて最終判定中である。

5. J-DREAMS

わが国の糖尿病患者は増加を続けており、またその併発症によって健康寿命の短縮や医療費の増大など国民の健康や国の財政に及ぼす影響は非常に大きい。一方、糖尿病治療の改善によって、併発症の発症率や糖尿病患者の平均寿命が延伸しているという海外のデータも多くみられるようになってきている。残念ながら、わが国にはこれを検証できるデータベースが存在せず、人工透析を除けば併発症の発症率や有病者数なども明らかではない。現在の糖尿病患者の診療実態や併発症の発症状況を明らかにし、これに基づいた治療法の改善や政策提言などを行うためには、大規模なデータベース構築が必須である。このような観点から、日本糖尿病学会（Japan Diabetes Society：JDS）と国立国際医療研究センター（National Center for Global Health and Medicine：NCGM）は共同事業として、糖尿病学会の認定教育施設に参加を募り、大規模データベースの構築を 2015 年から開始している。このようなデータベースとしては、検査データや処方および電子カルテの記載とデータベースがシームレスに連動しているシステムが理想的である。一方現在では、厚生労働省標準的医療情報交換推進事業で開発され、国立大学病院をはじめとする大規模病院を中心に配備されている SS-MIX2（Standardized Structured Medical record Information eXchange 2）というシステムを用いると、患者の基本情報、採血・尿検査結果、処方された薬剤、病名などの診療情報を病院情報システムから共通の形式で格納（標準化ストレージ）でき、電子カルテベンダーの垣根を超えてデータを収集することが可能となっている。そこで、JDS の認定教育施設の中で SS-MIX2 が採用されている病院において、そのシステムを用い効率的に診療情報を収集することで糖尿病大規模データベースの構築を行うことを目的とした「診療録直結型全国糖尿病データベース事業」（Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System：J-DREAMS）を開始した。J-DREAMS では、病歴・併発症・体重や血圧などの身体所見など日常の診療項目を構造化し SS-MIX2 拡張ストレージに送ることができる糖尿病標準診療テンプレートを電子カルテ上に組み込み、これを使って診療することで、診療内容が SS-MIX2 拡張ストレージを経由してデータベースに収集される仕組みになっている³⁾。併せて標準化ストレージに格納された年齢や性別といった患者基本情報、採血・尿の検査結果、処方された薬剤なども同時に収集している。拡張ストレージに格納されたテンプレートの記載内容と、標準化ストレージに格納された関連データが自動または手動で定期的に抽出され、連結可能匿名化・暗号化された上で、NCGM の糖尿病クラウドセンターに送信される。また、糖尿病クラウドセンターに蓄積されたデータは解析センターにて解析される。2018 年度末で、大学病院を中心に 51 施設の参加を得て、すでに約 5 万 4,000 例が登録されている（<http://jdreams.jp>）。そのうち、1,900 名以上が 1 型糖尿病であるというこれまでにない糖尿

病データベースになっている。今後は、公的資金や企業からの援助を受けながら2020年度までに100施設以上に拡充する計画である。

[引用文献]

- 1) Ueki K, Sasako T, Kato M et al : Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3) : a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 4 : e000123, 2016
- 2) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y et al : Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3) : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017
- 3) Sugiyama T, Miyo K, Tsujimoto T et al : Design of and rationale for the Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). *Diabetol Int* 2017