

平成13年度厚生労働科学研究費補助金  
21世紀型医療開拓推進研究事業 研究報告書

# 糖尿病とその合併症の治療・予防についての 最適ストラテジーの探索とそのデータベース化

(H13-21EBM-025)

<主任研究者>

野田 光彦 朝日生命糖尿病研究所 主任研究員

<分担研究者>

折笠 秀樹 富山医科薬科大学医学部統計・情報科学 教授  
佐々木 敏 国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部 室長  
島田 朗 慶應義塾大学医学部内科(腎内分泌代謝科) 講師  
松島 雅人 東京慈恵会医科大学内科学講座 講師  
大原 毅 神戸大学大学院応用分子医学講座 助手  
杉本 俊郎 滋賀医科大学医学部第三内科 助手

平成13年度厚生労働科学研究費補助金 (21世紀型医療開拓推進研究事業)

糖尿病とその合併症の治療・予防についての  
最適ストラテジーの探索とそのデータベース化

目 次

総括研究報告書

糖尿病とその合併症の治療・予防についての最適ストラテジーの探索とそのデータベース化	1
野田光彦	

分担研究報告書

メタアナリシスの手順とARIの総合評価について	6
折笠秀樹	
糖尿病における血糖コントロール及び糖尿病・循環器疾患発症予防におけるglycemic indexの有効性	9
佐々木敏	
「インスリン非依存」糖尿病患者における抗GAD抗体測定の意義	14
島田朗	
糖尿病とその合併症の治療・予防についての最適ストラテジーの探索とそのデータベース化	17
松島雅人	
糖尿病患者における経口血糖降下薬の併用療法ならびに低容量アスピリン療法の有効性について	20
大原毅	
エビデンスのある糖尿病性腎症の治療をめざして	23
アンギテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)・アンギテンシンII受容体阻害剤(ARB)の有効性について	
杉本俊郎	

## 総括研究報告書

# 糖尿病とその合併症の治療・予防についての 最適ストラテジーの探索とそのデータベース化

主任研究者 野田光彦  
(朝日生命糖尿病研究所)

## 糖尿病とその合併症の治療・予防についての 最適ストラテジーの探索とそのデータベース化

主任研究者 野田 光彦 朝日生命糖尿病研究所 主任研究員

### 研究要旨

糖尿病は、成因論的にも病態論的にもその疾患スペクトルは広範であり、臨床上遭遇する設問（疑問）は多岐にわたる。一方、この広い疾患スペクトルから、また、治療に生活習慣が大きく関与することも加わって、規模の大きい臨床研究によるエビデンスを得られにくい。本研究ではこのような、糖尿病の臨床上重要であってもいまだ確答の得られていない種々の設問に対し、システマティック・レビューの手法を用いて解答を与えることを目的とする。

本年度は本研究班におけるシステマティック・レビューの研究課題であるテーマの選択について検討し、これを確定するとともに、それらについて文献蒐集を行った。一部課題ではメタアナリシスによる検討も行っている。以上のように本研究では、本年度の研究計画を予定通り終了した。

### 分担研究者氏名・所属施設名

#### 及び所属施設における職名

折笠秀樹（文献情報の検索・蒐集と統計解析）

富山医科薬科大学医学部統計・情報科学

佐々木敏（文献情報の検索・蒐集と食事・栄養に関する分析）

国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部

島田 朗（1型糖尿病に関する分析）

慶応義塾大学医学部内科（腎内分泌代謝科）

松島雅人（糖尿病の治療に関する分析）

東京慈恵会医科大学内科学講座

大原 毅（2型糖尿病に関する分析）

神戸大学大学院応用分子医学講座

杉本俊郎（糖尿病合併症に関する分析）

滋賀医科大学医学部第三内科

### A. 研究目的

糖尿病はその患者数が現在 40 歳以上の 10 人に一人以上を占めると推定され、細小血管症を引き起こし、また虚血性心疾患や脳卒中（大血管合併症）の危険を増大する生活習慣病の大きなテーマである。一方で、昨今の医療技術の進歩や医療ニーズの多様化に効率的に対応するた

めには、“根拠に基づいた医療”(EBM)を実践することが重要であり、この点は糖尿病の領域も例にもれない。

糖尿病は、成因論的には1型から2型まで、病期としては一次予防の段階から種々の合併症を併発した時期まで、治療手段としては食事療法単独からインスリン療法まで、病態的にも昏睡を生ずる急性期から進行した慢性期まで、年齢層的にも小児・青年層から高齢者まで、また妊娠中の患者と、非常に広範なスペクトラムを含む疾患である。従って、糖尿病の臨床現場で対応すべき状況や設問も多岐にわたる。

このような多様性は、一方で糖尿病の領域における大規模研究によるエビデンスの集積を困難にしており、さらに糖尿病の治療には容易に変容しうる食事など生活習慣が絡んでくることから、種々の臨床研究の施行は他疾患に比べ容易でなく、患者数の多さにもかかわらず糖尿病に関するエビデンスは豊富とはいえない。したがって現時点で、定量性をもって明確に答えられている設問が、必ずしも多いとはいえない。

本研究では以上のような状況に鑑み、糖尿病

臨床における種々の設問にシステマティック・レビューの手法を用いて最善の解答を与えることを目的とする。

## B. 研究方法

本研究では、現時点で解答が明確でない設問に対し、人手しうる限りの文献情報（Medline や医学中央雑誌など）に当ることにより、糖尿病臨床における種々の設問にシステマティック・レビューの手法を用いて最善の解答を与える。レビューの手法としてはメタアナリシスを中心とし、これが困難な場合は記述的なレビューを行う。また、エビデンスの乏しい分野についてはそれを明らかにし、今後の研究の方向性を呈示することを目的とする。

得られた結果は論文として公表し、また最終的にデータベース化して出版物、インターネット等を介して公表する。

### 年次計画

平成 13 年度：設問(研究テーマ)の立案・設定、

文献蒐集、分析の開始

平成 14 年度：分析の継続、一部のテーマでは完了

平成 15 年度：分析の終了・論文化、データベースの完成と公表

## C. 研究結果

昨年度は、当初からの研究計画に基づき、本研究班によるレビューの方針を決定し、候補課題を持ち寄り、文献蒐集を行い、研究課題（研究テーマ）として適切であるかどうかを2度の班会議により検討した。その結果以下のテーマを課題として設定し、分析を開始した。

まず、扱うテーマは以下の条件を満たすものとした。

1) 糖尿病を専門とする医師が臨床の場において遭遇し、高い関心を現在もっているテーマであること。血糖のコントロールと細小血管症との関係など、すでにほぼ結論が得

られており、種々のガイドライン等に盛り込まれている事項については研究対象としない。

2) システマティック・レビューを行うにたる十分な数の臨床研究がなされていること。

3) ここ 2～3 年以内に同種のシステマティック・レビューが行われていないこと。

その結果、下記の 12 テーマを研究課題として選択した。

- 1) 1 型糖尿病の有効な予防法についてのシステマティックな検討
- 2) 緩徐進行型 1 型糖尿病の適切な治療法のシステマティックな検討—抗 GAD 抗体陽性者の取り扱い
- 3) 糖尿病食事療法における食物繊維の意義
- 4) 糖尿病食事療法における Glycemic Index の意義
- 5) 糖尿病食事療法における多価不飽和脂肪酸の意義
- 6) 糖尿病食事療法におけるエイコサペンタエン酸・ドコサヘキサエン酸の意義
- 7) 就眠前インスリン療法のスルホニル尿素薬二次無効例に対する有効性
- 8) 経口血糖降下薬の併用による効果の評価
- 9) 顕性腎症に対する蛋白制限療法の有効性
- 10) アルドース還元酵素阻害薬の糖尿病神経障害に対する有効性
- 11) 糖尿病足病変の二次予防に対する教育の有効性
- 12) 低用量アスピリン療法の、とくに日本人糖尿病患者の脳卒中における有効性

上記のうち多くの課題について、文献蒐集を開始し、一部の課題については分析に入っている。これらを以下に示す。

### 4) 糖尿病食事療法における Glycemic Index (GI) の意義

中・長期（長期：2 ヶ月以上）の GI 値と血糖コントロールとの関係については、検索の結果、GI 値について記載がある文献として全体で

15文献が該当した。このうち(1)高GI群、低GI群におけるGI値の差が大きい(中期で20%、長期で10%以上)こと、(2)食物繊維についてのデータがあり、その差が小さい(~25%以下)こと、(3)適切な血糖コントロールの指標が選ばれていること、の3条件満たす文献として6文献がピックアップされた。

これら6文献からは、低GI食によって血糖コントロールの改善が可能であると結論づけられた。これらの検討はいずれも欧米からのものであり、今後わが国での検討が必要であろう。

#### 7) 就眠前インスリン療法のスルホニル尿素薬二次無効例に対する有効性

Bedtime insulin limited to (Randomized controlled trial)の検索式により、5文献が得られた。

#### 8) 経口血糖降下薬の併用による効果の評価

SU(sulfonylurea)+ピオグリタゾン：1文献

SU+ビグアナイド：4文献

SU+αGI(glucosidase inhibitor)：8文献

ナテグリニド+ビグアナイド：2文献

の文献が見いだされた。

#### 9) 顕性腎症に対する蛋白制限療法の有効性

diabetic nephropathies[MESH]をkey wordし、(diabetic nephropathies[MESH]) AND ((double [WORD] AND blind\* [WORD]) OR placebo [WORD]) Clinical Queriesを用いての検索、diabetic nephropathies [MESH]limits Human, Clinical study)や、NEJM, Lancet等の雑誌のHome Pageの検索機能を用い論文を検索した。またこれらの論文や過去5年の糖尿病、腎臓病関係の総説(英語、日本語も含む)に引用されている論文もHand Searchし、2型糖尿病患者の糖尿病性腎症に関するcohort studyやrandomized controlled trial (RCT)の論文を選択し(平成14年3月末現在)、EBMの手法を用いて、批判的吟味を行った。

#### 10) アルドース還元酵素阻害薬の糖尿病神経障

#### 害に対する有効性

1996年以降systematic reviewは行われていないが、その後のRCTを検索したところ、MEDLINEで9件、国内で1件(1998年のもの)が見つかった。藤沢の開発品が開発中止、三和化学のものが現在やり直し試験計画中であり、これらのunpublished reportsについてもpublication biasをよく考えてreviewする必要があると思われる。

#### D. 現段階での考察

以上のように、当初の検索で確認された文献数と実際の検討段階で対象に含めうる文献数がかなり異なる(実際に検討対象にしうる文献数が減少する)場合もあるが、おおよその課題においてレビューするにたる文献数が得られており、一部課題でシステマティックなレビューを行っている。

#### E. 結論

以上のように本研究では、研究課題であるテーマについて検討し、これを確定するとともに、文献蒐集を行った。また、一部の課題について実際にシステマティックに検討を行っている。このように、本研究では、本年度の研究計画を予定通り終了した。

#### F. 研究発表

##### 論文発表(予定を含む)

##### 英文

- 1) Sasaki S, Noda M: Food glycemic index and glycemic control of diabetes: a systematic review. (manuscript in preparation)
- 2) Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Yokoyama J: Multicenter intervention trial of slowly progressive IDDM with small dose of insulin (The Tokyo Study). Diabetes/Metabolism Research and Reviews S29, 2001.
- 3) Katoh S, Hata S, Matsushima M, Ikemoto S, Inoue Y, Yokoyama J, Tajima N: Troglitazone prevents the rise in visceral

adiposity and improves fatty liver associated with sulfonylurea therapy - a randomized controlled trial. *Metabolism* 50: 414-417, 2001.

#### 和文

- 3) 野田光彦, 門脇 孝: 診療ガイドラインレビュー—糖尿病. *日本内科学会雑誌* 91: 1240-1249, 2002.
- 4) 折笠秀樹: EBM 実践にさいして必要な統計学—ランダム化比較試験とメタアナリシス論文の読み方を中心に. IN: 「EBM 循環器疾患の治療」, 東京: 中外医学社, pp.1-20, 2001.
- 5) 折笠秀樹: システムティックレビュー. *JOHNS*, 17(7): 11-16, 2001.
- 6) 折笠秀樹: 高血圧治療のメタ解析を検証する—メタ解析の手法と意義. *Mobio*, 18(6): 140-143, 2001.
- 7) 折笠秀樹: メタアナリシスとコンバインドアナリシスとは? *臨床医*, 27(5): 725-726, 2001.
- 8) 佐々木敏: Evidence-based Nutrition に立ったカルシウム栄養: カルシウム摂取量と骨密度・骨折に関する疫学研究の系統的レビューより. *Clinical Calcium* 12: 1229-1233, 2002.
- 9) 島田朗: I型糖尿病の発症予防. *糖尿病 2001 からだの科学 (増刊)*. 日本評論社, p. 80-85, 2001.
- 10) 大原 毅, 春日雅人: Common Diseases の個別診療 (Evidence に基づく生活習慣指導と治療戦略) 糖尿病 病期・重症度に応じた糖尿病の治療指針. *Medical Practice* 18: 1471-1477, 2001.
- 11) 杉本俊郎, 吉川隆一: 糖尿病性腎症の管理と注意点の実際. *Geriatric Medicine* 40 91-98, 2002.
- 12) 杉本俊郎: エビデンスからみた糖尿病性腎症の治療. *内分泌・糖尿病科* 14, 328-338, 2002.
- 13) 杉本俊郎, 栗原美香, 吉川隆一: 糖尿病性腎症 病態栄養ガイドブック 日本病態栄養学会編 メディカルレビュー社 pp266-269,

2002.

- 14) 杉本俊郎, 吉川隆一: 晩期糖尿病性腎症の管理と注意点の実際 腎疾患最新の治療 2002-2004 飯野靖彦, 横野博史, 二瓶宏編 pp 125-129, 2002, 南光堂.

#### 学会発表

- 1) 野田光彦: 糖尿病診療における EBM—現状と将来展望, 第 44 回日本糖尿病学会次学術集会 (シンポジウム), 京都, 2001.
- 2) Origasa H, Zhu Y, Sakai H: Systematic review of the meta-analysis articles in beta-blockers for heart failure. 9<sup>th</sup> International Cochrane Colloquium, Lyon, October 2001.
- 3) 佐々木 敏: GI 研究における多施設共同研究及び標準化プロトコールの重要性に関する科学的根拠. 第 I 回 Glycemic Index 研究会, 東京, 2002.
- 4) 小林哲郎, 丸山太郎, 島田朗, 春日明, 金塚東, 武井泉, 横山淳一: GAD 抗体陽性 NIDDM 患者における早期インスリン療法による IDDM への進展防止. 第 44 回日本糖尿病学会 (シンポジウム), 京都, 2001.
- 5) 鈴木竜司, 島田朗, 春日明, 猿田享男, 丸山太郎: GAD 抗体陽性 NIDDM における GAD 抗体価とサイトカイン反応の検討. 第 98 回日本内科学会, 横浜, 2001.
- 6) 小林哲郎, 丸山太郎, 島田朗, 春日明, 金塚東, 武井泉, 横山淳一: GAD 抗体陽性 NIDDM 患者における早期インスリン療法による IDDM への進展防止. 第 44 回日本糖尿病学会次学術集会 (シンポジウム), 京都, 2001.
- 7) 杉本俊郎, 羽田勝計, 吉川隆一: エビデンスに基づく糖尿病性腎症の発症・進展 血糖・血圧の管理指針 第 44 回日本糖尿病学会年次学術集会 (シンポジウム), 京都, 2001.
- 8) 羽田勝計, 杉本俊郎, 吉川隆一: 糖尿病性腎症. 第 44 回日本腎臓学会学術総会, シンポジウム「根拠に基づいた進行性腎疾患の治療戦略」, 東京, 2001.

## **G. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

## **H. 健康危険情報**

特になし



## 分担研究報告書

# メタアナリシスの手順とARIの総合評価について

分担研究者 折 笠 秀 樹

(富山医科薬科大学医学部統計・情報科学)

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）分担研究報告書  
糖尿病とその合併症の治療・予防についての最適ストラテジーの探索と  
そのデータベース化

メタアナリシスの手順と **ARI** の総合評価について

分担研究者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学教授

研究要旨

糖尿病領域のメタアナリシスあるいは系統的レビューについて、主としてコクランライブラリーを用いて調査した。それらを参考にして、本研究班で取り組むメタアナリシステーマを各自設定した。私のテーマは、糖尿病神経障害の治療薬である **ARI**（アルドース・リダクターゼ・インヒビター）の臨床評価になった。さらに、メタアナリシスを実施するに当たってその手順について見直し、その結果を班員に周知した。最後に、**ARI** に関するメタアナリシスを行うための準備作業を実施した。

A. 研究目的

糖尿病領域のガイドラインでは、その根拠としてメタアナリシスが使われることも多い。その例としては、1型の糖尿病腎症での ACE 阻害薬が第一選択薬になった例が挙げられる（*Diabetes Care*, 25Suppl1: S85-S89, 2002; *Ann Intern Med*, 134: 370-379, 2001.）。それ以外にもメタアナリシスで治療・予防効果を実証できるものがあるのではないかと思います、まずコクランライブラリーで取り上げられているテーマを調べる。さらに、実際にメタアナリシスを行うに当たってその手順を決めておくことも大切なことなので、それについても整理しておく。最後に、私の担当テーマである **ARI** の臨床効果についてのメタアナリシスを行うための準備作業を実施する。以上3点が研究目的である。

B. 研究方法

糖尿病領域のメタアナリシスですでに行われているテーマの検索については、コクランライブラリーと **MEDLINE** で実施した。さらに、すでに **ADA** など出されている診療ガイドラインも参考にした。

メタアナリシスを行う手順を整理するに当たっては、過去の出版物・著書を参考にした。さらに、**QUOROM** 声明 (*Lancet*, 354: 1896-1900, 1999.) という指針も参考にした。

担当テーマである **ARI** の臨床効果については、まずコクランライブラリーを点検し、そこでの評価結果を分析した。それ以降の文献があるかどうかについて、**MEDLINE** 及び医学中央雑誌のデータベースで検索し、関連情報をさらに収集した。

#### C/D. 研究結果と考察

糖尿病 (Diabetes) という用語でコクランライブラリーを検索し、Complete Review を調べた。その中には関連性の薄いものも多数あり、結局 9 件のテーマが挙げられた。それらの中には、微量アルブミン尿を呈する正常血圧糖尿病患者における ACE 阻害剤の臨床効果、妊娠糖尿病における食事制限などが含まれた。さらに、Protocol (計画中) のものも多数検索され、16 テーマが関連あると思われた。その中には、2 型糖尿病における Metformin の臨床効果、足潰瘍を予防するための教育効果などが含まれていた。さらに、すでに出版されたテーマも数多く (34 件程度) 見られた。これらを参考にして、各自が取り上げるテーマを設定した。

次にメタアナリシス実施に当たっての手順を考えた。手順 1 : テーマを明確に決めること。それには患者層、介入内容、期待結果を含む。手順 2 : 関連する文献 (論文) を検索・収集する。MEDLINE や Cochrane Library、医学中央雑誌で探すが、その際には検索方法についてメモしておく必要がある。できれば RCT と CCT が含める論文としてはふさわしい。本邦においてはそれらが少ないので、Self-controlled (つまり前後比較デザイン) や観察研究でもあれば引いておくほうが良いだろう。手順 3 : 各論文のチェックリストを作成する。論文をいくつか読み、チェックリストの内容を考える。その際には、QUOROM 声明なども参考にする。通常は、第 1 著者名、年代、患者対象概略、患者数、比較アーム、脱落率、結果数値 (エンドポイントごとに) などが推奨される。文献の評価は 2 人が独立に行う

べきである。手順 4 : 必要となる結果データ部分を抜き出してメモする。連続データと二値データではその記載方法は異なるが、連続データでは例数・平均・SD、二値データでは総例数・イベント数である。手順 5 : 統計解析ソフト (例えば、Comprehensive Meta-Analysis) で併合解析を行う。その際、Forrest プロット、異質性の検討、FE モデルと RE モデルでの解析、出版バイアス点検のための Funnel プロットなどを行う。手順 6 : 報告書を書く。ここでは QUOROM 声明と同種のメタアナリシス論文の記載法を真似ると良いだろう。

ARI の評価については、1992 年までのデータを用いて一度コクラングループで総合評価されていた。その後、1996 年までのデータで更新した結果が CDSR に載っていた。しかし、その後このテーマが CDSR から消えてしまっていた。その理由はわからないが、1997 年以降について更新することは可能ではないかと考えた。1996 年時点での総合評価結果は以下のとおりであった。運動神経の伝導速度は少しだけ改善するが (統計学的には有意)、感覚神経については確かな改善効果は見られない。そこで 1997 年以降の RCT 論文を MEDLINE で調べると、10 件を超える論文が出版されていた。本邦では原著・会議録で検索したところ (ヒト \* ARI \* 糖尿病)、1997 年以降では 26 件見られた。もちろん、それらのほとんどが症例報告かもしれないが、臨床研究には違いないだろう。また、別の検索 (糖尿病神経障害 \* 臨床試験) から、上に含まれない臨床試験がいくつか現れたりしており、まだ正確な件

数はつかめていない。いずれにせよ、本邦でもいくつか追加する情報があるものと思われる。また、某製薬企業が第2番目のARIの臨床試験を終え、現在申請中との情報も聞いている。そこで、2001年現在での更新済みメタアナリシスを行うことは意義のあることであり、その準備を進めているところである。

#### E. 結論

糖尿病領域におけるメタアナリシスの現状を広範に調査し、その結果をもとに各自がそれぞれのテーマを設定した。次に、メタアナリシス実施に当たっての手順を整理して、それを班員に周知した。最後に、担当テーマであるARIについて1996年時点でのメタアナリシスは見られたが、その後論文も出版されているので、それらを集めて評価する準備を始めた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

- 1) 折笠秀樹：EBM 実践にさいして必要な統計学—ランダム化比較試験とメタアナリシス論文の読み方を中心に。IN: 「EBM 循環器疾患の治療」、東京：中外医学社, pp.1-20, 2001.
- 2) 折笠秀樹：システムティックレビュー。JOHNS, 17(7): 11-16, 2001.
- 3) 折笠秀樹：高血圧治療のメタ解析を検証する—メタ解析の手法と意義。Mebio, 18(6): 140-143, 2001.
- 4) 折笠秀樹：メタアナリシスとコンバインドアナリシスとは？ 臨床医, 27(5):

725-726, 2001.

- 5) Origasa H, Zhu Y, Sakai H: Systematic review of the meta-analysis articles in beta-blockers for heart failure. 9<sup>th</sup> International Cochrane Colloquium. Lyon, October 2001.

## 分担研究報告書

# 糖尿病における血糖コントロール及び糖尿病・循環器 疾患発症予防におけるglycemic indexの有効性

分担研究者 佐々木 敏

(国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部)

## 糖尿病における血糖コントロール及び糖尿病・循環器疾患発症予防における glycemc index の有効性

国立がんセンター研究所臨床疫学研究部 佐々木 敏

### 研究要旨

「糖尿病における血糖コントロール」及び「糖尿病・循環器疾患の発症予防」における glycemc index の有効性を、Medline を用いたシステムティックレビューによって明らかにすることを目的とした。

### はじめに

分担研究者は、食事要因が糖尿病とその合併症の治療及び予防に果たしうる食事要因の効果にする最適ストラテジーの探索とデータベース化を担当する。現在、糖尿病の治療及び予防に有効であることが期待されているにもかかわらず、その科学的根拠がじゅうぶんにまとめられていない栄養素や食品は多い（たとえば、glycemc index[以下、GI と略す]、食物繊維、脂肪酸[特に一価不飽和脂肪酸及び n-3 系多価不飽和脂肪酸]）。また、わが国で従来より行われているエネルギー摂取量のコントロールを中心とする栄養指導の効果に関してもじゅうぶんな科学的根拠が与えられていないという指摘もある。したがって、これらの点についても EBM の見地からじゅうぶんな検討を加えることが急務である。本年度は、上記のうち、GI と食物繊維について検討を行ったが、そのうち、集計作業が進んでいる GI に限って報告する。特に、臨床試験（clinical trials）によって低 GI 食が血糖コントロールに及ぼす効果を検討した報告と疫学的前向きコホート研究によって GI（及び glycemc load [GL]）と糖尿病または心筋梗塞の発症を検討した報告を検討対象とした。

### 方法

(1) 臨床試験（clinical trials）によって低 GI 食が血糖コントロールに及ぼす効果  
Medline を用い、“glycemc” “index” で抽出された 747 論文を対象とし、以下の条件（criteria： “randomized” AND (“parallel” OR “cross-over” OR “crossover” OR “cross over” OR “ clinical trial”) AND (“plasma glucose” OR “serum glucose” OR “HbA1c” OR “glycated hemoglobin” OR “fluctosamine”)) を満たすか否かを抄録より判断した。さらに、条件を満たした論文の参考文献リストの論題から criteria を満たす可能性が高いものを抽出し、それらの抄録より criteria を満たすものを選択した。

(2) 疫学的前向きコホート研究によって GI（及び glycemc load [GL]）と糖尿病または心筋梗塞の発症を検討した報告

Medline を用い、“glycemc” “index” で抽出された 747 論文を対象とし、以下の条件（criteria： (“prospective” OR “cohort”) AND (“diabetes” OR “coronary” OR “ischemic” OR

"ischaemic")) を満たすか否かを抄録より判断した。さらに、条件を満たした論文の参考文献リストの論題から criteria を満たす可能性が高いものを抽出し、それらの抄録より criteria を満たすものを選択した。

## 結果

### (1) 臨床試験 (clinical trials) によって低 GI 食が血糖コントロールに及ぼす効果

14 の独立した報告が存在した。最初の報告は 1987 年になされていた。報告別にみた対象者の疾患特性は、NIDDM が 6、IDDM が 3 (その中で小児が 2)、NIDDM または IDDM が 2、NIDDM または過体重者が 1、高脂血症者が 1、健常者が 1 であった。試験期間は 2 週間から 12 か月間の幅があった。1980 年代の報告では 6 報告中 3 報告で食物繊維摂取量が両群 (高 GI 食群と低 GI 食群) で異なるという研究デザイン上の問題を有していたが、1990 年代以降の研究では 8 報告中 1 報告であった。1988 年以降の報告はすべてが糖尿病患者を対象としたものであった (1 報告は過体重者を含んでいた)。以上のように、1980 年代に比べて 1990 年代以降の報告で研究デザインの向上が認められた。血糖コントロールの指標に与える低 GI 食の効果は、表 1 の 4 指標のいずれかによって評価されていた。その中で、報告数は多くないものの、結果を報告した中では、平均血糖及びフルクトサミンの改善に有意差を認めたものが多かった。これは、空腹時血糖への効果が認められなかった報告が多いことと対称的である。HbA1c は効果を認めた報告と認めなかった報告が同数であった。

低 GI 食に用いた食品は、ライ麦パン、オーツ麦ふすま、バルガーパン、朝食用シリアル (All-Bran)、パスタなどが多く、高 GI 食に用いた食品は、朝食用シリアル (コーンフレーク)、精製小麦パン、じゃがいもなどが多く、必ずしも日本人で一般的な食品ではなかった。食品の選択及び組み合わせに日本人の主食であり、もっとも重要な炭水化物源である米 (めし) を考慮した報告は 14 報告の中には存在しなかった。

なお、2000 及び 2001 年報告分は一部未整理のため、この 2 年間のカバー率は他の年度よりも低い。加えて日本人を対象とした研究は含まれず、すべて欧米からの報告であった。

表 1. 高 GI 食群と低 GI 食群で比較した血糖コントロールの指標の差の有意性 (数字は報告数)

	空腹時血糖	平均血糖	HbA1c	フルクトサミン
有意(p<0.05)な改善	2	4	4	7
統計的有意性なし	9	1	4	2
報告なし	3	9	6	5

### (2) 疫学的前向きコホート研究によって GI 及び GL と糖尿病または心筋梗塞の発症を検討した報告

糖尿病の発症に関して3、心筋梗塞の発症に関して2の報告が存在した。そのうち、3報告はひとつの研究グループによるものであり、1報告はヨーロッパで、他の4報告はアメリカ人を対象としたものであった(表2・3)。GIまたはGLと有意な正の関連が観察した報告は3であり、これらはひとつのグループによる2つの研究であり、類似の研究デザインによるものであった。他の2報告ではGIやGLと糖尿病または心筋梗塞発症率とのあいだに有意な関連は認められなかった。

表2. 糖尿病の発症との関連を検討した前向きコホート研究

報告者 (年)	対象者 特性 (国)	対象者 数	追跡 年数	糖尿病発症率との関連		調整因子*
				GI	GL	
Salmeron et al. (1997)	女性 (USA)	65173	6年	有意な正の関連 (5分割 RR=1.37、トレンド p=0.005)	有意な正の関連 (5分割 RR=1.47、トレンド p=0.003)	糖尿病家族 歴、穀物由来 食物繊維摂取 量
Salmeron et al. (1997)	男性 (USA)	42759	6年	有意な正の関連 (5分割 RR=1.37、トレンド p=0.03)	有意でない正の 関連(5分割 RR=1.25、トレンド p=0.17)	糖尿病家族 歴、穀物由来 食物繊維摂取 量
Meyer et al. (2000)	高齢女 性 (USA)	35988	6年	関連は有意でない (3分割 RR=0.89、トレンド p=0.051)	関連は有意でない (3分割 RR=0.95、トレンド p=0.53)	W-H比、教育 歴、食物繊維 摂取量

5分割RR: 5分割した最低位群に対する最高位群の相対危険度、3分割RR: 3分割した最低位群に対する最高位群の相対危険度。

\*年齢、肥満度、喫煙、運動レベル、飲酒量、総エネルギー摂取量はすべての報告で調整されていた。その他の調整因子を表に示した。

表3. 心筋梗塞の発症との関連を検討した前向きコホート研究

報告者 (年)	対象者特性 (国)	対象者 数	追跡年数	心筋梗塞発症率との関連	調整因子
Dam et al. (2000)	高齢者男性 (オランダ)	646	平均 11.7 年	関連は有意でない(3分割 RR=1.11、トレンド p=0.70)	食事要因
Liu et al. (2000)	女性 (USA)	75521	10年	有意な正の関連(5分割 RR=1.98、トレンド p<0.001)	別掲**

5分割RR: 5分割した最低位群に対する最高位群の相対危険度、3分割RR: 3分割した最低位群に対する最高位群の相対危険度。



\*年齢、肥満度、喫煙、運動レベルはすべての報告で調整されていた。その他の調整因子を表に示した。

\*\*飲酒量、心筋梗塞家族歴、高血圧既往、高脂血症既往、閉経有無、アスピリン使用、ビタミンE 剤使用、たんぱく質・食物繊維・葉酸・ビタミンE・総エネルギーの各摂取量。

## 考察

血糖コントロールにおけるGIの有効性を支持した報告は疑問視した報告数とほぼ同数であったが、平均血糖、フルクトサミンでは有効性を示した報告が疑問視した報告よりも多かった。血糖コントロールの有効性を検討した報告では研究デザインの質の向上が1990年以降の報告で認められたため、最近の報告を入念に検索・収集し、詳細な解析を試みる必要があると考えられた。また、日本人を対象とした研究は今回の検討には含まれなかったため、日本人を対象とした研究に関しては、クライテリアを緩める、検索対象データベースを和文雑誌を中心とするものも含む、などの配慮を行い、全体の検索作業とは別に行う必要があると考えられた。

糖尿病・循環器疾患発症予防にGIまたはGLの有効性を検討した報告はまだ少数であった。しかし、得られたものの研究デザインは高く、信頼度は高いものと判断されたものの、結果は一致せず、今後の新たな報告が待たれる。同時に、日本人を対象とした研究が今回の検討には含まれなかったため、日本人を対象とした報告を独自のクライテリアを設け、別の論文データベースを用いて収集する必要があるものと考えられた。加えて、がん（特に、大腸癌）の発症や巨大児の出産へのGIの影響を検討した追跡研究も存在したため、糖尿病や心筋梗塞以外の疾患にGIが及ぼす影響についても文献収集を行い、検討する必要があるものと考えられた。

## 今後の課題

メタアナリシスを行うには、得られた報告数はじゅうぶんではなかったため、クライテリアを再考する、Medlineに収載されていない研究報告に関するも何らかの方法を用いて検索するなどによって、より広く収集し、内容を詳細に検討する必要があると考えられた。日本人を対象とする論文が検討対象にならなかったため、検索方法を再検討する必要があると考えられた。

今後は、GI以外の栄養成分（たとえば、脂肪酸・たんぱく質・アルコール）摂取状態が血糖のコントロール、糖尿病合併症の発症、糖尿病の発症などに及ぼす影響を類似の方法によって明らかにすることを予定している。また、糖尿病患者を対象とした教育入院や糖尿病外来で行われている食事療法が、その後の病態の進展に及ぼす効果についても検討する予定である。

文献（これは平成13年度掲載論文です。この研究とは直接関係ありませんが、一応リストアップしておきます。ご指示ください。）

1) Takahashi Y, Sasaki S, et al. Development and validation of specific carotene food

- composition tables for use in nutritional epidemiologic studies for Japanese populations. J Epidemiol 2001 Nov;11(6):266-75
- 2) Sasaki S, Yanagibori R. Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre- and postmenopausal Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2001 Aug;47(4):289-94
  - 3) Tsugane S, Sasaki S, et al. Dietary habits among the JPHC study participants at baseline survey. Japan Public Health Center-based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. J Epidemiol 2001 Oct;11(6 Suppl):S30-43.
  - 4) Yamamoto S, Sasaki S, et al. Validity and reproducibility of a self-administered food-frequency questionnaire to assess isoflavone intake in a Japanese population in comparison with dietary records and blood and urine isoflavones. J Nutr 2001 Oct;131(10):2741-7
  - 5) Hanaoka T, Sasaki S, et al. Residuals of beta-hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary components in rural residents in Japan. Sci Total Environ 2002 Mar 8;286(1-3):119-27.

## 分担研究報告書

# 「インスリン非依存」糖尿病患者における 抗GAD抗体測定の意味

分担研究者 島 田 朗

(慶應義塾大学医学部内科(腎内分泌代謝科))

## 「インスリン非依存」糖尿病患者における抗 GAD 抗体測定の意義

分担研究者 島田 朗（慶應義塾大学医学部内科 講師）

**研究要旨** インスリン非依存状態で発症した糖尿病患者において、抗 GAD 抗体が陽性であった場合、近い将来インスリン依存状態に必ず陥るのか、あるいはインスリン治療を早期に開始した方が内因性のインスリン分泌能を保持できるのかどうか、明確な解答は得られていないのが現状である。そこで、今回、「インスリン非依存」糖尿病患者において抗 GAD 抗体がインスリン依存を予知し得るかどうか、またインスリン治療の早期導入が必要なのか、システマティックな検討を行うこととした。

### A. 研究目的

糖尿病の成因が次第に明かになり、その分類についても近年、新しく改訂が行われている。特に新分類においては、1型、2型を問わず、正常耐糖能からインスリン依存状態にまで幅広く変化しうることも盛り込まれており、以前の「インスリン非依存型」に属するような患者の中にも実は1型糖尿病に分類し、1型糖尿病として対応すべき者が含まれることも認識されている。このような患者群は、いわゆる「緩徐進行型の1型糖尿病」などと呼ばれており、臨床的には、2型糖尿病のような発症の仕方をして、患者血清中に膵島に対する自己抗体、特に抗 GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体が検出されることで診断されている。抗 GAD 抗体の測定はわが国においては、既に保険適用となっていることもあり、

臨床的にも汎用されているが、当初2型糖尿病（インスリン非依存状態）と診断され、後から抗 GAD 抗体が検出された場合に、本当に将来その患者がインスリン依存状態になるのかどうかについては、（抗 GAD 抗体の抗体価についての問題や年齢についても問題もあり）意見が分かれているのが現状である。そこで、今回、2型糖尿病として発症した（インスリン非依存状態の）糖尿病患者における抗 GAD 抗体のインスリン依存の予知に関してのシステマティックな検討を行い、現時点での臨床の現場でとるべき対応として妥当な結論を（インスリン治療の早期導入が必要なのかも含めて）得たい、と考えている。

### B. 研究方法

システマティックレビューの対象論文