

度)の飲酒は、糖尿病の発症をわずかに予防する可能性が示唆された。しかし、肥満の程度によってリスクが異なる可能性を示す研究結果があり、かつ、今回検討対象とした対象集団の多くが欧米人であり、日本人に比べると肥満傾向を示す集団であったため、今回の結果をそのまま現在の日本人に適用することはできないものと考えられた。今後、日本人を対象とした研究成果の蓄積を待つか、欧米人を対象とした研究の中から日本人に近い肥満度を示す集団を解析した結果を検索するなどの方法を用いて、日本人において活用可能な「飲酒と糖尿病発症の関連」を明らかにする必要があるものと考えられた。

また、今回は「発症要因としての飲酒」に限って検討を行い、糖尿病患者の食事指導における飲酒の意味に関しては検討しなかった。糖尿病患者の食事指導における飲酒の意味とその具体的指針を科学的根拠に基づいて作成することも必要である。

(検討対象論文)

1. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 549-58.
2. Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1101-8.
3. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. A prospective population-based study of alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 902-9.
4. Gurwitz JH, Field TS, Glynn RJ, et al. Risk factors for non-insulin-dependent diabetes mellitus requiring treatment in the elderly J *Am Geriatr Soc* 1994; 42: 1235-40.
5. Monterrosa AE, Haffner SM, Stern MP, et al. Sex difference in lifestyle factors predictive of diabetes in Mexican-Americans *Diabetes Care* 1995; 18: 448-56.
6. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310: 555-9.
7. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, et al. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle-aged British men. *BMJ* 1995; 310: 560-4.
8. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, et al. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999; 22: 1432-7.
9. Ajani UA, Hennekens CH, Spelsberg A, et al. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1025-30.
10. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, et al. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000; 23: 18-22.
11. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet,

lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 2001; 345: 790-7.

12. Kao WH, Puddey IB, Boland LL, et al. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol 2001; 154: 748-57.
13. Conigrave KM, Hu BF, Camargo CA Jr, et al. A prospective study of drinking patterns in relation to risk of type 2 diabetes among men. Diabetes 2001; 50: 2390-5.
14. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ, et al. Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes. J Epidemiol Community Health 2002; 56: 542-8.
15. Watanabe M, Barzi F, Neal B, et al. Alcohol consumption and the risk of diabetes by body mass index levels in a cohort of 5,636 Japanese. Diabetes Res Clin Pract 2002; 57: 191-7.

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

- (1) 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1回日本GI研究会 2002年7月22日(東京).

表1. 飲酒量(アルコール摂取量)と糖尿病発症に関するコホート研究のまとめ(サマリナー・テーブル)

参考文献	発表年	地域または研究名	性別	年齢(平均)	特性	平均BMI(kg)	追跡期間(年)	対象総数	糖尿病発症数	糖尿病判定基準(列記した基準を1つ以上満たす場合)	アルコール摂取量(単位)	相対危険(95%信頼区間)	統計学的に調整した因子
1 Stampfer MJ et al.	1988	看護婦健康調査コホート(アメリカ)	女性	34-59	癌、冠動脈疾患、糖尿病非罹患患者		4	85051	526	1. 空腹時血糖値 ≥ 140 mg/dl, 2. 随時血糖値 ≥ 200 mg/dl (または無症状であるが別の日に行った検査で少なくとも2回高血糖を示した場合) 3. 1980から1984/2/1までの質問票	なし <1.5 1.5-4.9 5.0-14.9 15.0+	1.0 0.9 (0.7-1.2) 0.8 (0.6-1.0) 0.9 (0.6-1.0) 0.6 (0.4-0.8)	年齢、BMI、エネルギー摂取量
2 Feskens EJM et al.	1989	Zurphen study (オランダ)	男性	40-59 (50 \pm 5.5)	II型糖尿病患者のみ、ベースライン時に完全な情報を有する者	24.1 \pm 2.7	25	841	58	1. I型糖尿病と推察され、インスリン注射による治療を受けている者 2. II型糖尿病と推察され、食事療法または経口血糖降下剤を服用している者	0 10	1.0 1.1 (0.6-2.3)	年齢、肩甲骨皮脂肪厚、安静時心拍数、喫煙数、アルコール摂取、エネルギー摂取量
3 Holbrook TL et al.	1990	カリフォルニア(アメリカ)	男性	40-79 (58.5)	上流、中流階級の白人	26.3	14	221	31	WHO判定基準 1. 空腹時血糖値 ≥ 140 mg/dl, 2. 糖負荷試験後2時間値 ≥ 200 mg/dl, 3. 内科医による糖尿病診断あり	なし 0.1-84.3 84.4-176.0 176.1+	1.0 0.7 0.7 1.7	年齢
4 Gurwitz JH et al.	1994	EPESE	男性/女性	65以上	65歳以上のポストン西部居住者		6	4682	185	WHO診断基準 1. 空腹時血糖値 ≥ 140 mg/dl, 2. 糖負荷試験後2時間値 ≥ 200 mg/dl, 糖尿病と診断を受けた者	なし <0.5 0.5<1 1+	1.2 (0.85-1.8) 1.0 0.41 (0.17-0.99) 0.98 (0.53-1.5)	年齢、性別、BMI、身体活動レベル、アルコール消費量、血圧、自己申告による高血糖
5 Monterrosa AE et al.	1995	サンアントニオ心臓調査(アメリカ)	男性	24-64 (42.4 \pm 0.7)	糖尿病非罹患患者	27.4 \pm 0.3	8	353	20	WHO診断基準 1. 空腹時血糖値 ≥ 140 mg/dl, 2. 糖負荷試験後2時間値 ≥ 200 mg/dl, 糖尿病と診断を受けた者	<10 ≥ 10	1.0 2.31 (1.03-5.15)	年齢、社会経済的地位、社会的構造の同化程度
6 Rimm EB et al.	1995	保健専門職員追跡調査(アメリカ)	男性	40-75	糖尿病、心疾患、癌非罹患患者	25.5	6	41810	509	1. 典型的な糖尿病症状の存在(口渇、多尿、体重減少、pruritus)さらに空腹時血糖値 ≥ 7.8 mmol/l) または随時血糖値 ≥ 11.1 mmol/l) 2. 糖尿病症状は見られないが、別の日に行った検査で少なくとも2回高血糖を示す場合(空腹時血糖値 ≥ 7.8 mmol/l) または随時血糖値 ≥ 11.1 mmol/l) または糖負荷試験後2時間またはそれ以上 11.1 mmol/l a) 3. 血糖降下剤による治療	なし 0.1-4.9 5.0-9.9 10.0-14.9 15.0-29.9 30.0-49.9 50+	1.0 1.17 (0.91-1.49) 0.88 (0.64-1.20) 0.90 (0.64-1.24) 0.91 (0.67-1.24) 0.61 (0.44-0.91) 0.84 (0.51-1.40)	年齢、BMI、糖尿病家族歴、身体活動量
7 Perry J et al.	1998	イギリス24地域	男性	40-59	非糖尿病患者、空腹時血糖値が糖尿病の範囲(≥ 11.1 mmol/l)に含まれていない者を除去		12.8	7734	194		なし <1 1-15 16-42 >42	1.1 (0.51-1.8) 1.0 0.8 (0.50-1.1) 0.64 (0.43-0.96) 1.1 (0.52-1.5)	年齢、BMI
8 Tsumura K et al.	1999	大阪健康調査(日本)	男性	35-61 (52.8 \pm 9.2)	糖尿病、空腹時血糖値異常、高血圧、肝硬変なし	22.6	1981-1997	6362	456	1. 空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl 2. 内科医による診断	なし 0.1-19.0 19.1-29.0 29.1-50.0 50.1+	1.0 0.99 (0.73-1.36) 1.00 (0.74-1.34) 0.67 (0.47-0.94) 1.10 (0.81-1.51)	年齢、BMI、喫煙習慣、余暇の身体活動、糖尿病家族歴、空腹時血清グルコース値
9 Ajani UA et al.	2000	内科医健康調査(アメリカ)	男性	40-84 (52.8 \pm 9.2)	心疾患、癌、糖尿病非罹患患者	24.9	12.1	20951	766		回/月 回/週 回/日 2-4/週 5-6/週 1+/日	1.0 1.03 (0.80-1.33) 0.89 (0.70-1.14) 0.74 (0.59-0.93) 0.67 (0.51-0.88) 0.57 (0.45-0.73)	年齢、無作為割付による治療指示、喫煙、BMI、身体活動

表1. (つづき)

参考文献	発表年	発表地域または研究名	性別	年齢(平均)	特性	平均BMI(kg)	追跡期間(年)	対象総数	糖尿病発症数	糖尿病判定基準(列記した基準を1つ以上満たす場合)	アルコール摂取量(95%信頼区間)	統計学的に調整した因子
Wei M et al.	2000	Cooper Clinic (アメリカ、テキサス州ダラス)	男性	30-79	追跡1年以内に糖尿病、心臓発作、癌罹患者なし、安静時または活動時の心電図異常なし	26.2 ± 3.2	6 ± 4.8	8633	149	1. 空腹時血清グルコースレベル ≥ 126 mg/dl 2. 糖尿病歴と現在のインスリン治療	なし 1-61.8 61.9-122.7 122.8-276.6 >276.6	年齢、糖尿病家族歴、追跡期間
Hu FB et al.	2001	看護健康調査コホート(アメリカ)	女性	30-55	心疾患、癌、糖尿病非罹患患者		16	84941	3296	1. 典型的な糖尿病の症状に加え空腹時血糖値が140 mg/dl (7.8 mmol/l)以上または随時血糖値が200 mg/dl (11.1 mmol/l)以上 2. 糖尿病症状は見られないが、別の日に行った検査で少なくとも2回高血糖を示す場合(空腹時血糖値140 mg/dl以上、随時血糖値200 mg/dl以上、または糖負荷試験後2時間それぞれ200 mg/dl以上を継続する場合) 3. 血糖降下剤による治療	なし 0.1-5.0 5.1-10.0 >10.0	年齢、性別、期間、糖尿病家族歴、更年期症状の有無、更年期後のホルモン療法
Kao WH et al.	2001	ARIC study (アメリカ)	男性	45-64	黒人と白人、糖尿病非罹患患者	27.2 ± 4.0	6	5423	547	1. 空腹時血糖値 ≥ 7.0 mmol. 2. 随時血糖値 ≥ 11.1 mmol. 3. 糖尿病薬の服用 4. 医師による糖尿病診断	なし 過去飲酒 ≤1 1.1-7 7.1-14 14.1-21 >21	年齢、人種、教育、糖尿病家族歴、BMI、ウエスト/ヒップ比、身体活動スコア、エネルギー摂取量、喫煙歴、高血圧歴、開始時の空腹時血清インスリンレベル、開始時の空腹時血糖値
Conigrave KM et al.	2001	保健専門職員追跡調査(アメリカ)	男性	40-75	糖尿病非罹患患者	25.5	12	46892	1571	1. 高血糖を示し(空腹時血糖値 ≥ 7.8 mmol/l、随時血糖値 ≥ 11.1 mmol/l、または糖負荷試験後2時間値 ≥ 11.1 mmol/l)、典型的な糖尿病症状の存在 2. 別の日に行った検査で2回高血糖を示した場合 3. 血糖降下剤による治療	なし 0.1-4.9 5.0-9.9 10.0-14.9 15.0-29.9 30.0-49.9 50+	年齢、BMI、喫煙、身体活動、グリセミックロードの5分位、トランス型脂肪酸・多価不飽和脂肪酸摂取量、エネルギー摂取量、専門職、高血圧の診断歴、高脂血症、冠動脈疾患、癌、2型糖尿病家族歴
Wannamet hee SG et al.	2002	イギリス18地域	男性	40-59	冠動脈疾患、糖尿病、発作なし		16.8	5221	198		なし <1 1-15 15-42 42+	年齢、喫煙、身体活動、社会的地位、冠動脈疾患の既往、BMI、インスリン、HDL-コレステロール
Watanabe M et al.	2002	日本の保険会社従業員(日本)	男性/女性	35-68 (44 ± 7)	血清グルコースレベル < 7.8 mmol/l 慢性膵炎の病歴なし	22.9 ± 3.1	5.7	5636	264	空腹時血清グルコースレベル 7.8 mmol/l 以上 糖尿病の診断を受けた	非飲酒 飲酒	年齢、性別、BMI、空腹時血糖値、ベアスライイン、喫煙数、

* 1回の飲酒 = エタノール12g として換算。

図1. 男性におけるアルコール摂取量と糖尿病発症の関連(11のコホート研究結果)

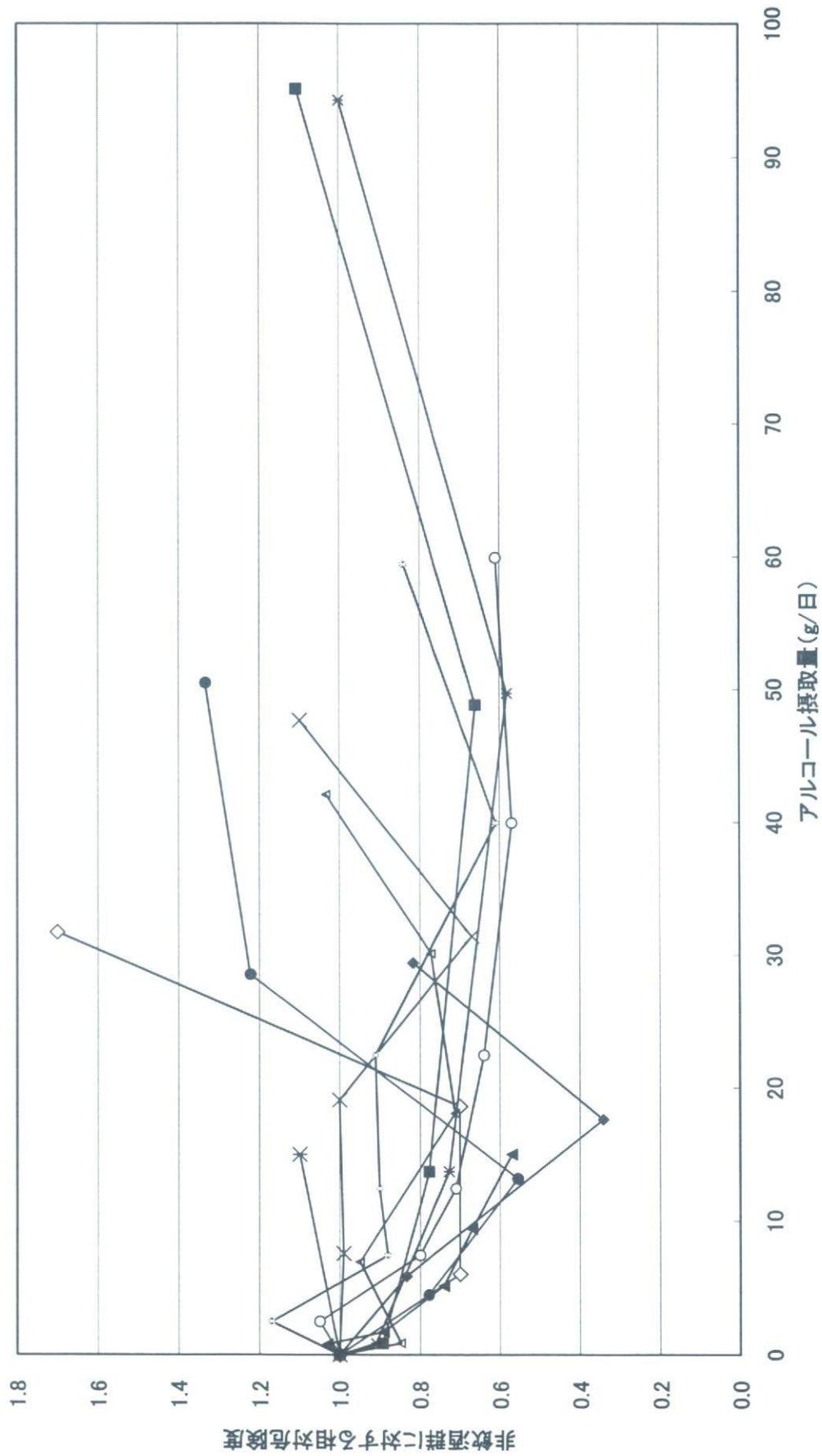
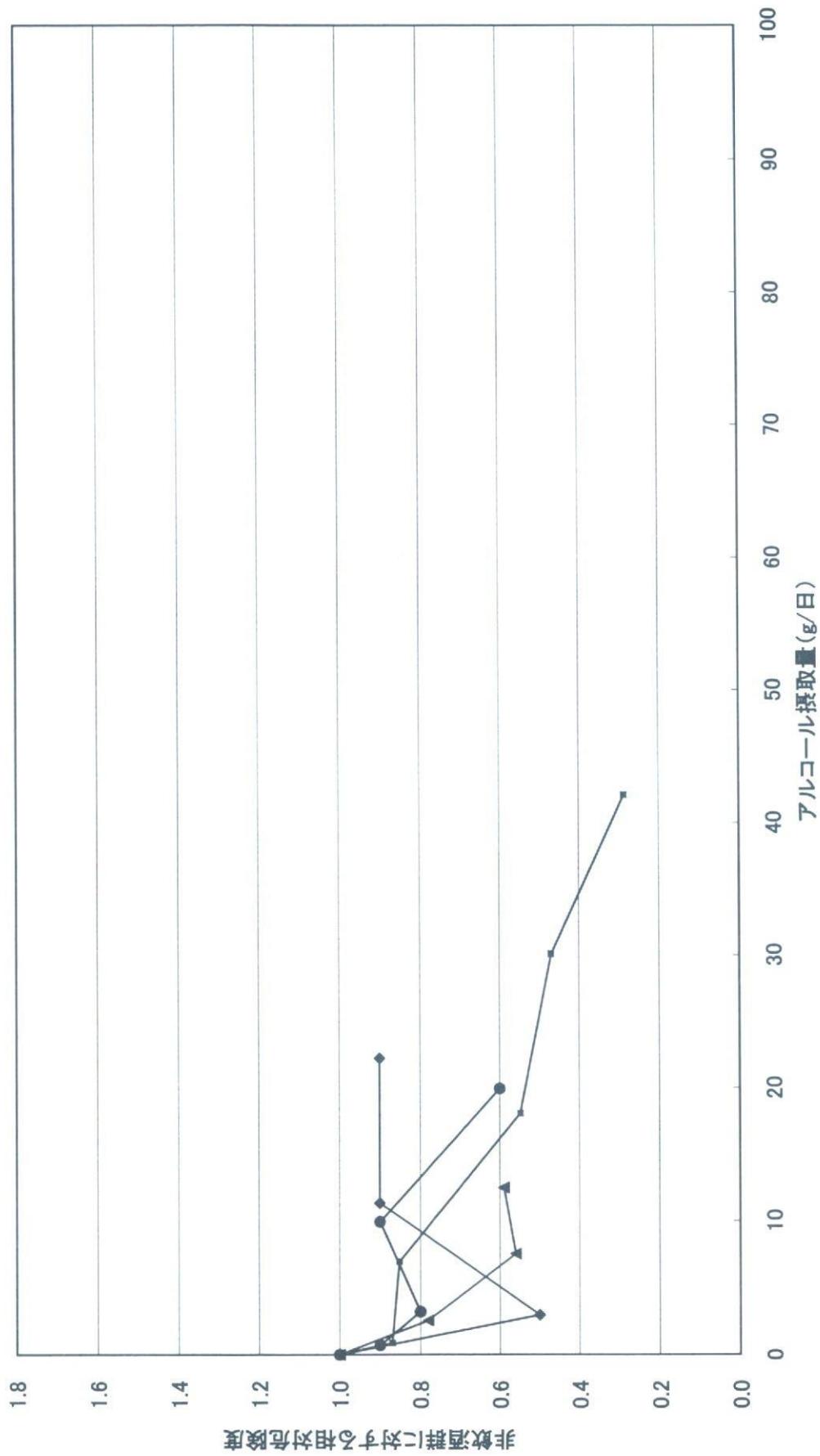


図2. 女性におけるアルコール摂取量と糖尿病発症の関連(4つのコホート研究結果)



「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 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。その結果、「インスリン非依存」抗 GAD 抗体陽性糖尿病患者のうち、45 才以下発症の場合は、高率に 3-6 年以内にインスリン治療が必要となるが、45 才以上の場合は、3 割程度に留まることが明らかになった。以上により「インスリン非依存」抗 GAD 抗体陽性糖尿病患者においては、少なくとも 45 才以下の場合は、インスリンの早期導入が望ましいと推測された。

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する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、と考えた。

B. 研究方法

システマティックレビューの対象論文は RCT と controlled trial (non-RCT)とし、過去

の meta-analysis、システマティックレビューも検討対象とした。テーマは、「2型糖尿病」を患者層、「抗 GAD 抗体の検出」を介入、そして「インスリン依存(必要)状態」を期待結果とした。検索の方法としては、Medline (pubmed)、Cochrane library、医学中央雑誌(日本)を探索の対象とし、「GAD (glutamic acid decarboxylase) antibody and type 2 diabetes」「GAD antibody and NIDDM (non-insulin dependent diabetes mellitus)」「SPIDDM (slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus)」「LADA (latent autoimmune diabetes in adults)」を key words とし、1980 年以降 2002 年 12 月まで検索した。なお、文献の評価は 2 人で独立に行なった。

C. 研究結果

方法に記載したような手順で文献の抽出を行い、以下の 5 論文が選出された。

Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997 Nov 1;350(9087):1288-93.

Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care*. 1995 Dec;18(12):1557-65.

Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ostman J, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, Eriksson JW, Lithner F, Schersten B, Wibell L. Islet cell and glutamic acid

decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassifiable diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Mar;22(3):409-12.

Torn C, Landin-Olsson M, Ostman J, Schersten B, Arnqvist H, Blohme G, Bjork E, Bolinder J, Eriksson J, Littorin B, Nystrom L, Sundkvist G, Lernmark A. Glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) is the most important factor for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as Type 1 diabetes on clinical grounds. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Nov-Dec;16(6):442-47

Seissler J, de Sonnaville JJ, Morgenthaler NG, Steinbrenner H, Glawe D, Khoo-Morgenthaler UY, Lan MS, Notkins AL, Heine RJ, Scherbaum WA. Immunological heterogeneity in type I diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia*. 1998 Aug;41(8):891-7.

この際、2 型糖尿病(もしくは分類不能糖尿病)として発症し、罹病期間 3 年以上のものを取り上げた。他に、"adult diabetes" を対象としたものが 2 論文存在したが、典型的 1 型糖尿病を多数含む可能性を考慮して除外した。表に示すごとく、45 才以下では、合わせて 121 例中 105 例(約 87%)が 3-6 年以内にインスリンが必要な状態になったのに対して、45 才以上では、合わせて 138 例中 50 例(約 36%)が 3-6 年以内にインスリンが必要な状態になった。

D. 考察

以上のように本研究では、文献的に「インスリン非依存」糖尿病患者における抗 GAD 抗体測定の意味を検討し、「インスリン非依存」状態の抗 GAD 抗体陽性糖尿病患者においては、45 才以下の場合には、発症後比較的早い時期からインスリンが必要となることから、発症後早期からのインスリン導入が望ましいと推測された。45 才以上の場合には、抗 GAD 抗体価が高い方がインスリンが必要になる率が高くなる(約 52%)傾向にあると UKPDS25 において報告されているが、抗体価による差異については、今後の検討を要すると考えられる。

E. 結論

以上のように本研究では、文献的に「インスリン非依存」糖尿病患者における抗 GAD 抗体測定の意味を検討し、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

英文

1) Suzuki R, Shimada A, Maruyama T, Funae O, Morimoto J, Kodama K, Oikawa Y, Kasuga A, Matsubara K, Saruta T, Narumi S. T-cell Function in Anti-GAD65+ Diabetes with Residual β -cell Function. J Autoimmun (In Press)

2) Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, Kobayashi T. MULTI-CENTER PREVENTION TRIAL OF SLOWLY PROGRESSIVE TYPE 1 DIABETES WITH SMALL DOSE OF INSULIN (THE TOKYO STUDY)-PRELIMINARY REPORT-. Ann N Y Acad Sci.(In Press)

和文

3) 島田朗. 1型糖尿病のエビデンス. 糖尿病ナビゲーター p.214-215、メディカル

レビュー社、2002

学会発表

4) Suzuki R, Shimada A, Maruyama T, Funae O, Morimoto J, Yamada S, Kasuga A, Saruta T, Narumi S. T-cell function and titer of GAD65 antibody in LADA. American diabetes association, 62nd Scientific session, San Francisco, 2002

5) Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, Kobayashi T. Multi-center prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (The Tokyo Study) Fifth report. 6th Immunology of diabetes society meeting, Denver, 2002

6) 丸山太郎、島田朗、春日明、金塚東、武井泉、横山淳一、小林哲郎. 早期インスリン投与による GAD 抗体陽性 NIDDM における IDDM への進展抑制に関する多施設共同研究(Tokyo Study) 第5報. 日本糖尿病学会、東京、2002

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

I. 研究協力者

慶應義塾大学医学部内科

山田 悟

鈴木竜司

表 「インスリン非依存」抗GAD抗体陽性患者に
おける3-6年後のインスリン必要率

報告者	雑誌	年	観察期間	年齢 (才)	フォローアップ後の インスリン使用率
Tumer	Lancet	1997	6年	25-44 45-65	42/54 41/116
Niskanen	Diabetes Care	1995	5年	平均 55	2/10
Littorin	Diabetes Care	1999	6年	15-34	41/43
Tom	DiabetMet Res Rev	2000	3年	15-34	22/24
Seieleler	Diabetologia	1998	3年	平均 65	7/12

分担研究者 松島雅人 (東京慈恵会医科大学内科学講座 講師)

研究要旨：大規模臨床試験では解決されていない臨床上の方針決定に関連する疑問点を解決するため、controversial な事項について、systematic review を行い、可能であればメタ分析を行うことを目的とした本年度は「SU2 次無効患者に Bedtime insulin regimen+OHA の combination therapy は、他の治療法に比べて有効か？」という命題に対して、MEDLINE, EMBASE, 医学中央雑誌の各データベースを用いて検索を行い、得られた情報に対して批判的吟味を行った後、結果をアブストラクトした。

傾向としては、bedtime+インスリン併用療法は、インスリン単独療法と比べ、体重増加が小さく、血糖コントロールはほぼ同等、インスリン量は半分近く少なく、低血糖の頻度にも差が認められない。しかしその定量的な効果については、今回の meta-analysis でも、大きな heterogeneity が存在するため、一定の見解を得られなかった。

A. 研究目的

糖尿病は生活習慣病の代表として今後の国民の健康状態に暗い影をおとす大きな要因の一つである。厚生省は平成9年国民栄養調査で栄養摂取状況調査に応じた20歳以上の10,865人を対象に、その中で血液検査に応じた6059人を解析対象とした糖尿病実態調査を行った¹⁾。この調査では現在糖尿病として治療を受けている人ならびにHbA1c値が6.1%以上の人を「糖尿病が強く疑われる」とした。また糖尿病の治療を受けておらず、HbA1c値が5.6%以上6.1%未満の人を「糖尿病の可能性を否定できない」と定義し分類したところ、「糖尿病が強く疑われる」人は約690万人、「糖尿病の可能性を否定できない」人は約680万人と発表され、社会的に大きな反響を得た。このことから糖尿病に妥当にかつ効率的に対処する

ことは国民全体の健康にも重要な意味をもつことになる。

糖尿病の多彩な病型分類のなかでも実際には2型糖尿病が、そのほとんどを占める。2型糖尿病に対しては、食事や運動療法をベースにした行動変容療法が基本となるのは言うまでもないが、薬物療法の果たす役割も近年の大規模臨床試験でその効果が確認された。United Kingdom Prospective Diabetes Studyは、2型糖尿病を食事療法による従来治療群と、薬物治療を併用した強化群に割り付け、中央値約11年追跡した大規模ランダム化比較試験である²⁾。これによってすべての糖尿病関連イベントをエンドポイントとすると強化群の従来群に対するNNTは、1.9となり、強化群の優位性が確認された。しかし強化群での低血糖の頻度の増加と追跡が進むにつれて体重が増加してくることが問題点として指摘

された。このように現在行われている，経口血糖降下剤（以下 OHA）やインスリン治療のそれぞれ単独療法がパーフェクトであるとは言い難い状況である。

欧米では 10 数年前より，combination therapy という，薬剤を複数組み合わせた治療法が評価されるようになった。日常の診療で，SU 剤 2 次無効例に対し，SU 剤投与を継続しながらインスリン治療を開始すべきか，それとも SU 剤をすべて中止し，インスリン治療のみに切り替えるかは議論の分かれる点である。

そこで本研究は，combination therapy の中でも，就寝前のインスリン注射 (bedtime insulin) と日中の OHA による combination therapy がインスリン治療単独（ただし 2 回うち以上）と比べてどの程度有効かを systematic review によって評価することとした。

B. 研究方法

使用データベース

検索に使用したデータベースは，MEDLINE，EMBASE および医学中央雑誌である。

検索方針

使用した検索式は，

MEDLINE

期間 1966 to March Week 1 2003(検索日 2002 年 3 月 18 日)

'bedtime insulin'.mp. 26 件 (bedtime insulin をテキストワードで検索)

また

1: *insulin/tu [Therapeutic Use] 3810 件

2: bedtime.mp. 1727 件

3: 1 and 2 53 件

4: limit to English language 42 件

5: limit to clinical trial 24 件

EMBASE

期間 1966 to 2003 (検索日 2002 年 3 月 14 日)

'bedtime insulin' and ('clinical trial'):it 23 件

医学中央雑誌

(((眠前中間型インスリン/AL) or 眠前インスリン/AL) or 就寝前中間型インスリン/AL) or 就寝前インスリン/AL limit(87-03) 6 件数

論文の選択

上記で抽出された論文のなかからタイトルと抄録より，bedtime insulin の効果を評価した研究として次の 10 論文をまず選択した。

Chazan AC, Gomes MB.

Gliclazide and bedtime insulin are more efficient than insulin alone for type 2 diabetic patients with sulfonylurea secondary failure.

Braz J Med Biol Res. 2001 Jan;34(1):49-56.

Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M.

Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial.

Ann Intern Med. 1999 Mar 2;130(5):389-96.

Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS.

Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients.

Diabetes Care. 1995 Mar;18(3):307-14.

Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA.

Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM.

Diabetes. 1995 Feb;44(2):165-72.

Groop LC, Widen E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Schalin-Jantti C, Eriksson JG.

Morning or bedtime NPH insulin combined with sulfonylurea in treatment of NIDDM.

Diabetes Care. 1992 Jul;15(7):831-4.

Aguilar CA, Wong B, Gomez-Perez FJ, Rull JA, Combination

daytime chlorpropamide-metformin/bedtime insulin in the treatment of secondary failures in non insulin dependent diabetes

Rev Inv Clin. 1992 ; 44(1): 71-76

Gedik O, Bayraktar M, Ozdemir T, Akalin S, Adalar N, Usman A, Telatar F,

Low-dose bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea in treatment of secondary failure to oral hypoglycemic agents in type II NIDDM patients

Hacettepe Medical Journal. 1991; 24(3-4): 89-92

Miller JL, Salman K, Shulman LH, Rose LI, Bedtime insulin added to daytime sulfonylureas improves glycemic control in uncontrolled type II diabetes

Clinical pharmacology & therapeutics. 1993; 53(3): 380-384

Soneru IL, Agrawal L, Murphy JC, Lawrence AM, Abaira C,

Comparison of morning or bedtime insulin with and without glyburide in secondary sulfonylurea failure

Diabetes Care 1993; 16(6): 896-901

Takahashi K, Fujita M, Tokuyama Y, Yokota T, Kusumoto T, Miyake Y,

Effect of bedtime insulin treatment combined with sulfonylurea and α -glucosidase inhibitor for non-insulin-dependent diabetes mellitus

J. Japan Diab. Soc. 1998; 41(11): 995-1001

この中で、bedtime insulin+スルフォニル尿素剤 (SU)の combination therapy とインスリン治療のみを比較した論文をまず抽出した。

Aguilar et al, Gedic et al, Miller JL et al の3論文は、not-controlled studyすなわち対照がない、いわゆる pre-post studyのため評価対象から除外した。

Groop LC et al.の論文は、bedtime insulin+SU剤と morning insulin+SU剤の比較であり、インスリン単独療法との比較ではなかったため除外した。同様に Chazan AC et al. Shank ML et al.らの2論文は、bedtime insulin+SU剤と bedtime insulinのみとの比較のため除外した。

さらに、検索された論文についてさらにランダム化、高追跡率 (95%以上)、intention to treat、SU剤2次無効が確認されていること、エンドポイントとして、血糖もしくは HbA1cによる血糖コントロールと体重を含んでいるかを確認した。Soneru IL et al.の論文は、体重がエンドポイントとして含まれておらず、またランダム化されていないことより除外した。

Takahashi K et al.の論文はランダム化されていない、追跡期間が教育入院中と短い、唯一本邦からの研究であり含めることとした。

Meta-analysis の統計処理には STATA/SE release 8.0を使用した。

C. 研究結果

以下に3論文の abstract table を示す。エンドポイントは、体重、血糖コントロール(空腹時血糖)、インスリン量、低血糖の頻度の4つを選んだ。

	差(U) BI+SU 7±16 BI+MI 23±28	BI+MI 記載なし
--	---	------------

BI: bedtime insulin

MI: morning insulin

BMI: body mass index

FPG: fasting plasma glucose
(mean±SD)

まずかなり論文の選択基準を緩やかにしたにも関わらず、bedtime insulin+SU 剤と2回うち以上のインスリン単独療法を比較したのは、3論文しかなく、そのうち本邦からの報告はランダム化されていないかった。研究対象や方法も様々で、特に対象の体重、BMI や追跡期間には大きな違いがみられる。

しかし念のためデータの統合を試みてみると体重については、

論文	対象と方法	エンドポイント	
		体重 or BMI	血糖コントロール
Yki-Jarvinen H	Finland: 4 regional centers n=46 (male 63%) BMI 29 Follow-up 1 year	体重の前後の差 (kg) BI+SU +3.9±3.3 BI+MI +4.6±4.9	FPG 前後の差(mg/dl) BI+SU -82.8±42.2 BI+MI -95.4±61.7
Chow CC	Hong Kong: one teaching hospital n=87 Follow-up 6 months	体重の前後の差 (kg) BI+SU +2.1±2.5 BI+MI +5.2±4.1	FPG 終了時 (mg/dl) BI+SU 154.8±45 BI+MI 176.4±63
Takahashi K	Japan: one regional hospital N=23 Follow-up 1 month	BMI 終了時 (kg/m ²) BI+SU 22.6±8.6 BI+MI 22.1±5.6	FPG 終了時 (mg/dl) BI+SU 94±72 BI+MI 111±67

論文	mean difference	variance of mean difference
Yki-Jarvinen H	-0.7	0.37
Chow CC	-3.1	0.26
Takahashi K	0.5	0.88

論文	エンドポイント	
	インスリン量	低血糖
Yki-Jarvinen H	インスリン量の前後の差(U) BI+SU 24±14 BI+MI 53±21	Symptomatic hypoglycemic episode (/patient.month) BI+SU -0.28±1.4 BI+MI -0.33±7.8
Chow CC	インスリン量の前後の差(U) BI+SU 15±7 BI+MI 57±15	Hypoglycemic reaction (/patient.month) BI+SU 0.23 BI+MI 0.16
Takahashi K	インスリン量の前後の	対処を要する低血糖 BI+SU 0.043±0.21

Method	Pooled		95%CI		Asymptotic	
	Est		z	p		
Fixed	-2.165	-2.564	-1.766	-10.627	0.000	
Random	-1.209	-3.283	0.866	-1.142	0.253	

Test for heterogeneity: Q= 38.595 on 2 degrees of freedom (p= 0.000)

以上のように heterogeneity は高度に有意となるため、pooled estimates を算出する意味は乏しいという結論に至った。これは Takahashi K et al.

の論文を除外しても同様の結果であった。

D. 考察及び結論

わが国において、SU 剤とインスリン併用療法は、論文数など欧米と比較しても関心が薄いと言わざるを得ない状況である。今回の検索においても本邦からの報告はほとんどなかった。この理由として、わが国の場合、一般的にインスリン導入が外来よりむしろ入院をベースに行われている現状が考えられる。SU 剤の 2 次無効例を入院させ、SU 剤を全面的に中止しインスリンのみの治療に切り替えるためには、短期間の内にある程度 dose を増量し退院させることが必要となる。一方、外来でインスリン導入する際には、bedtime insulin を少量開始し、血糖値や低血糖症状等に注意しながら、徐々に増量させていく方法が、全面的にインスリン治療に切り替える場合に比べ、安全である。このようなインスリン導入の環境の差が、わが国における combination therapy の関心の低さにつながっていると考える。事実、今回本邦から唯一見いだされた論文も入院時における検討である。

さらにこのような bedtime insulin を含む combination therapy が、インスリン単独より優れた点として、体重増加の軽減や、末梢インスリン濃度を上げないなどが指摘されてきた。しかし実際に Combination therapy としての bedtime insulin と SU 剤併用療法の定量的な価値は統一された見解が出ていない。

今回、MEDLINE、EMBASE、医学中央雑誌という、欧米と本邦で代表的な医学文献データベースを使用し、bedtime insulin+SU 剤併用療法と従来 SU 剤 2 次無効例からインスリン治療に切り替える際に使われてきたインスリン単独（1 日 2 回うち以上）療法とを、体重、血糖コントロール、インスリン量そして低血糖頻度をエンドポイン

トとした論文での systematic review を試みた。

欧米からは、bedtime insulin をテーマにした論文が、ある程度報告されていることが確認されたが、not-controlled study すなわち対照群を設定せず、治療前後での比較を行った研究が多く、今回設定した疑問に答えられる研究は少なかった。bedtime insulin+SU 剤併用療法とインスリン単独をランダム化臨床試験で比較しているのは、フィンランドと香港からの 2 研究だけであった。本邦からの研究も、結果を要約したが、実際にはランダム化されていない点、追跡期間が短い点から、今回の評価から必ずしも妥当であるとはいえない。

傾向としては、bedtime+インスリン併用療法は、インスリン単独療法と比べ、体重増加が小さく、血糖コントロールはほぼ同等、インスリン量は半分近く少なく、低血糖の頻度にも差が認められない。しかしその定量的な効果については、今回の meta-analysis でも、大きな heterogeneity が存在するため、一定の見解を得られなかった。フィンランド、香港からの研究を比較してみても、まず BMI、体重といった肥満度にかかなりの差があることが、この heterogeneity の原因となっていることが予想される。今後、研究が集積されるかは不明であるが、もし集積されれば、BMI と治療の effect の間の関連も検討することが可能となる。この分野における臨床的検討がさらに行われ一定の結論がでることを望むものである。

文献

- 1) 厚生労働省統計表データベースシステム, 統計調査別公表データ http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/indexkk_4_1.html

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 typ

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）分担報告書
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

糖尿病顕性腎症に対する蛋白制限食の効果

分担研究者 杉本俊郎 滋賀医科大学内科

研究要旨

顕性糖尿病性腎症に対する蛋白制限食の有効性を知るため、文献検索を行い、システマテックレビューを行った。質の高い根拠を得るため、対象患者数 20 名以上、観察期間 6 ヶ月以上、Randomized controlled trial を論文選択基準とした。顕性腎症期を対象としたものは、1 型糖尿病で、3 論文、2 型糖尿病で 1 論文しか存在せず、蛋白制限食の有効性を支持する質の高い根拠がほとんど存在しないことが明らかになった。

A 研究目的

糖尿病性腎症の治療において、血糖管理、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) や、アンギテンシン II 受容体阻害薬 (ARB) による血圧の管理、蛋白制限食が腎症の進展・腎機能悪化の予防に有効な治療法と考えられているが、蛋白制限食に関しては、評価が分かれるところである。よって、本レビューでは、蛋白制限食が顕性腎症に及ぼす効果を再度評価することにした。

B 方法

MEDLINE をもちいて、Diabetic nephropathies[MESH] AND (protein restriction OR low protein diet) を key words として、論文を検索した。また、Diabetes, Diabetes Care, 等の糖尿病専門誌、New England Journal of Medicine, Lancet 等の一

般内科の専門誌の関連論文の参考文献のハンドサーチをおこなった(2003 年 2 月末現在)。

また、より質の高い根拠を得るため、論文の選択基準を

- 1, 対象患者数が、20 名以上で、最低 6 ヶ月の観察期間を有するもの
 - 2 Randomized controlled trial (RCT) であること
 - 3 エンドポイントとして、腎機能の変化、死亡、透析療法への移行をみたもの
- とした。

C 結果

質の高い根拠を得るため、論文の選択基準を厳しくしたため、1 型糖尿病で 4 論文(1-4)、2 型糖尿病で 2 論文(5-6) が選択基準に合致した。そのうち顕性腎症の患者を対象にしたものは、1

型糖尿病で、3論文、2型糖尿病で1論文であった(表)。

1 1型糖尿病

対象患者数は少ないが、Zeller(1)、Raal(3)らの報告で、蛋白制限食群で、GFRの低下の進行が35-40%抑制された。Hansenらの報告は、対象患者数も多く(n=82)、48ヶ月と今までの報告のなかで最長のもので、最も質の高い報告のひとつであるが、蛋白制限食、通常蛋白群で、GFRの低下に差を認めなかった(3.8 vs 3.9ml/year)。しかし、イベント数は少ないが、蛋白制限食群で、死亡、透析導入が少なかった(10% VS. 27% RR 0.23(0.07-0.72))。この報告は、0.89g/kg vs 1.02g/kgと前2論文と比較して、蛋白摂取量の差が少ないことが、GFRの変化に差を認めなかった一因である可能性がある。また、前2論文と比較し、ほぼ前例にACEIやARB等の降圧薬が処方されており、蛋白制限の効果が出なかった可能性もある。また、GFRの低下率に差がみとめられなかったのに、腎死や総死亡が蛋白制限食群で減少した理由も不明である。

2 2型糖尿病

2型糖尿病顕性腎症患者のみを対象としたRCTはなく、Meloni(6)らの報告の、総数69名のなかで、37名の2型糖尿病患者が含まれるもののみであった。12ヶ月の観察期間で、GFRの変化は、両食事群で差を認めず、蛋白制限食群で、血清アルブミンの有意な低下がみられ、低栄養状態になって

いる可能性が示唆された。

C 考察・結論

蛋白制限食は、腎機能の保持に有効であると、広く施行されているが、糖尿病顕性腎症に限定すると、有効性を支持する質の高い根拠がほとんど存在しないことが明らかになった。

今回の検討では、より質の高い根拠から結論を引き出す必要があると考え論文の選択基準を決定した。まず、studyデザインとして、質の高い根拠が得られやすい、最もバイアスの少ないRCTに限定し、クロスオーバーstudyや、前後studyは除いた。対象患者数については、2000年に発行された、National Kidney Foundationのガイドライン(7)選択基準が30名以上であったが、蛋白制限食のstudyは小規模なものが多いので、20名以上と設定した。また、Zellerは、試験開始後(蛋白制限)4ヶ月間、GFRが安定するのに必要とのべており(1)、腎機能の変化を正確に観察するためには、6ヶ月上の観察期間が必要と考えた。よって、かなりきびしい論文選択基準のため、顕性腎症を対象とした論文となると、4論文(1型3論文、2型1論文)しか存在しなかった。

1型糖尿病において、今まで報告されたメタアナリシス(8)やコクランライブラリー(9)で、蛋白制限食は、GFR低下予防効果があると結論づけられていた。Pedriniらのメタアナリシスは(8)、5つのstudy(1型糖尿病総数

108名、観察期間 9-33ヶ月)を検討し、蛋白制限食が、GFRの低下やアルブミン尿増加のriskを0.56(95% CI 0.44-0.77)に減少させたと報告している。しかし、選択された5論文のなかで、対象患者数が20名以下のものが、3つ含まれており、かつ、クロスオーバーstudyが2論文含まれていることや、ACEIが9名しか投与されていないことより、現在の基準からみると導かれた結論の根拠は低いといわざるを得ない。よって、今現在報告されている臨床論文からは、1型糖尿病顕性腎症に対する蛋白制限食の効果は不明であると考えられる。

2型糖尿病顕性腎症に関しては、RCTは一件しかなく(6)、腎機能の低下予防効果がないばかりか、低栄養をひきおこす可能性が示唆されているのが現状である。

また、今後ACEIやARBが積極的に顕性腎症使用されると考えられ、蛋白制限の効果が小さくなる可能性も考えられる。

よって、今現在言えることは、腎機能低下時の、高リン血症等を避けるために、高蛋白食はさけ、0.8-1.0g/kgの程度の蛋白制限を行うべきと考えられるであろう。今後、蛋白制限の効果を知るために、質の高い臨床研究が行われる必要があると考えられる。

D 参考文献

1 Zeller K, Whittaker

E, Sullivan L, et al. Effect of restriction dieting protein on the progression on renal failure in patients with insulin dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 324 78-84 1991

2 Dullaart R, Beusekamp BJ, Meijer S et al. Long term effects of protein restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension Diabetes care 16 483-492 1993

3 Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, et al Effect of moderate dietary protein restriction on progression of overt diabetic nephropathy a 6 month prospective study. Am J Clin Nut 60 579-85 1994

4 Hansen HP, Lassen TE, Jensen BR, and Parving HH, Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. Kindney Int 2002, 62, 220-228

5 Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, et al. The effect

of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 14 1445-53. 1999

6 Meloni C, Morosetti M, Saraci C et al, Severe dietary restriction in overt nephropathy: benefit or risk? *J Ren Nutr* 12 96-101, 2002

7 National kidney foundation hypertension and Diabetes executive committees working group Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kid Dis* 36, 646-661, 2000

8 Pedrini MT et.al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non diabetic renal diseases: a meta-analysis *Ann Intern Med* 1996 124 627-632

9 Waugh NR and Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review). In : *The Cochrane*

Library, Issue 1, 2001.
Oxford: Update Software

E 研究発表

論文発表

1 杉本俊郎 エビデンスに基づく糖尿病性腎症の発症・進展抑制のための治療指針

日本臨床 60 増刊 10 号 294-300 2002

2 杉本俊郎, 羽田勝計 糖尿病性腎症 内科 89 1568-1573, 2002

ACEI 阻害薬及び AT1 拮抗薬の EBM 内分泌・糖尿病科 15 366-368, 2002

3 杉本俊郎, 羽田勝計, 吉川隆一 糖尿病性腎症をどう管理するか *medicina* 40 466-489, 2003

著作

4 杉本俊郎, 吉川隆一, 糖尿病腎症のエビデンス 門脇孝編 糖尿病ナビゲーターメデイカルレビュー社 224-227, 2002

学会発表

5 杉本俊郎, 羽田勝計, 吉川隆一 血圧の制御 エビデンスの検証 ワークショップ 糖尿病性腎症の管理 第 32 回日本腎臓学会西部学術大会 2002 年 和歌山