

平成15年度厚生労働科学研究費補助金
医療技術評価総合研究事業 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

(H14-医療-045)

<主任研究者>

野田 光彦 虎の門病院 内分泌代謝科 部長

<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 国立健康・栄養研究所 健康増進・人間栄養学研究系 リーダー

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

杉本 俊郎 滋賀医科大学医学部 第三内科 助手

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 (虎の門病院 内分泌代謝科 部長)

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、システムティック・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。

本研究ではこのような課題について設問の立案・設定、文献蒐集を行い、それらを分析することにより、計12の課題について結論を得た。

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)

独立行政法人国立健康・栄養研究所健康増進・人間栄養学研究室

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

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

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ムティック・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。

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。

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、入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。

C. 研究結果

平成 13、14 年度は設問の立案・設定を下記のように行い、文献蒐集、分析に着手し、一部の課題についてはこれらの年度（とくに平成 14 年度）に結論を得た。

平成 15 年度はそれらの分析を行うとともに、新たな課題についても文献蒐集・分析を行い、結論を得た。本年度に結論を得た事項につき、その一覧を下記に掲げる。

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、今年度から調査・解析を開始した項目も含め、下記の 12 テーマについて、以下の結論を得た（下線は本年度の結果を示す）。

本研究班の分析により得られた結論

- 1) 顕性腎症期の血糖管理は腎症の進行に対しては大きな影響を及ぼさないが、生命予後改

善の可能性がある。(H15 年度・杉本)

- 2) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は糖尿病腎症の進展抑制に有効である。(H14 年度・折笠)
- 3) 顕性腎症期の蛋白制限食の有効性については、対象患者数 20 名以上、観察期間 6 ヶ月以上、Randomized controlled trial を論文選択基準とすると、対象論文は 1 型糖尿病で 3 論文、2 型糖尿病で 1 論文しか存在せず、その有効性を支持する質の高い根拠はほとんど存在していない。(H14 年度・杉本)
- 4) GCSF (granulocyte colony stimulating hormone) は糖尿病足病変に対する治療として有効である(下肢切断を減少させる)。(H15 年度・松島)
- 5) 経口血糖降下薬+bedtime のインスリン併用療法は、インスリン単独療法(2 回注射法)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(その定量的な効果については、大きな heterogeneity が存在するため、一定の見解を得られなかった)。(H14 年度・松島)
- 6) インスリン非存状態の糖尿病における抗 GAD 抗体陽性例においては、45 歳以下の発症では 3-6 年以内に高率にインスリン治療が必要になる。(H15 年度・島田)
- 7) アルコール摂取に関し、欧米人においては、エタノール換算で 30g/日程度までは相対危険が低下する傾向が多くの研究で認められ、その範囲は 0.6 から 0.8 の範囲にあり、このレベル(軽度または中等度)の飲酒は、2 型糖尿病の発症をわずかに予防する可能性が示唆される。(H14 年度・佐々木)
- 8) しかし日本人においては、少なくとも BMI (body mass index) 22 未満の者では、1 日 2 合以上の飲酒は 2 型糖尿病の発症を増加させる。(H15 年度・野田)
- 9) コーヒー摂取は(結論は決定的ではないものの) 2 型糖尿病の発症を予防する。(H15 年度・折笠)
- 10) GI (glycemic index) の低い食事は短期的に

血糖コントロールを改善することが確認されている。(H13年度・佐々木・野田)

- 11) 栄養素と糖尿病発症に関しては、多価不飽和脂肪酸、穀類由来の食物繊維、マグネシウムで有意な負の関連を得た研究が複数存在し、ほぼ一貫した結果が得られていた。有意な正の相関が観察された栄養素で一貫して有意な結果を得たものは少ないが、その中ではトランス型脂肪酸とヘム鉄が注目された。食品(群)では、未精製穀物で有意な負の関連、加工肉製品で有意な正の関連を得た研究が複数ある点が注目された。(H15年度・佐々木)

- 12) 動機付け面接の効果は、現時点で必ずしも有効性が検証されていない。(H15年度・松島)

[13) 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については、MEDLINEで9件、国内で1件のRCTがあるが、これらのunpublished reportsについてもpublication biasをよく考えて再reviewする必要がある。(H13年度・折笠)]

以上のうち、平成13年度に行った分析で得られた結論の概要は以下の通りである。

10) 糖尿病食事療法における Glycemic Index(GI)の意義

中・長期(長期:2ヵ月以上)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。

13) 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。

また、平成14年度に行った分析で得られた結論の概要は以下の通りである。

2) 糖尿病性腎症に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の有効性

糖尿病の合併症である糖尿病腎症に対して、比較的新規の降圧薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬の効果・有効性をメタアナリシスにより解析、総合評価した。対象としたエンドポイントはクレアチニンの倍化・ESRD・死亡を複合したもの、及び尿中アルブミン排泄率の2つである。MEDLINE検索から前者のエンドポイントに関する研究は2つ(RENAALとIDNT)得られた。アンジオテンシンII受容体拮抗薬のプラシーボに対する相対リスクは0.82(95%CI: 0.70 to 0.96, P=0.012)であった。

真のエンドポイント(クレアチニンの倍化・ESRD・死亡)に対しては相対的にリスクを18%抑える(20人に1人の割合で救う)という有効性のあることがわかった。代理のエンドポイントであるアルブミン排泄率については中程度の効果が観察されたものの、研究ごとの結果にばらつきが大きかった。

3) 顕性腎症に対する蛋白制限療法の有効性

diabetic nephropathies[MESH]をkey wordとし、(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。

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。

5) 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

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。

7) 糖尿病発症におけるアルコール摂取の意義

糖尿病の発症・予防要因としての飲酒（アルコール摂取）の影響を検討するために、コホート研究に限って、2003年2月末日現在で Medline に掲載されており、2002年まで（2002年を含む）に学術雑誌に掲載された論文について、飲酒習慣と糖尿病発症との関連を系統的レビューの手法を用いて検討した。

該当した論文は15（国内からは2）で、これら（コホート研究）を検討対象とした。すべての研究が年齢で、ほとんど（9論文）が肥満度で統計学的な調整を行った結果を報告していた。

非飲酒群に比べた各研究の最高飲酒群の糖尿病発症相対危険は3論文で有意な低下を示し、有意な上昇を示した研究はなかった。5論文でほぼ一貫した減少傾向（量-反応関係）を示した。全体として、30g/日程度までは相対危険が低下する傾向が多くの研究で認められ、その範囲は0.6から0.8の範囲にあり、このレベル（軽度または中等度）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、飲酒が糖尿病発症に与える影響は肥満の程度によってリスクが異なる可能性を示唆する論文もあり、かつ、検討対象とした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、得られた結果をそのまま現在の日本人に適用することに、科学的根拠は十分でないと考えられた。

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。

平成15年度に関しては、各分担研究者の項を参照されたい。

D. 考察

以上のように、多くの課題について結論を得たが、実際の検討段階でレビューの対象に含めうる文献、とくにわが国の文献の数が十分でない場合も多い。

E. 結論

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、多くの課題について検討を行い、上述の結論を得た。

また、杉本は、独自の「糖尿病性腎症診療ガイド（私案）」を作成している（杉本の項参照）。

なお、本研究の内容の多くは、近々出版される日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」（南江堂）に反映されている。

F. 研究発表

論文発表

英文

- 1) Yokoyama A, Origasa H, for the JELIS Investigators: Effects of eicosapentanoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003; 146: 13-20.
- 2) 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* 20(1): 83-90, 2003
- 3) 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* 1005: 362-9, 2003
- 4) Seike N, Noda M, Kadowaki T: Alcohol Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese: a Systematic Review. (manuscript in preparation)

和文

- 1) 野田光彦: 糖尿病治療は患者アウトカムを改善させるか. *メディチーナ* 40: 477-480, 2003.
- 2) 野田光彦, 門脇 孝: 「科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドライン」と糖尿病診療. *EBM ジャーナル* 4: 60-64, 2003.
- 3) 野田光彦: 食物繊維, グライセミックインデックスと血糖コントロール. 「糖尿病診療のコツと落とし穴」(河盛隆造 編) 中山書店, 東京, 44-45, 2003.
- 4) 野田光彦: 科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドライン. *からだの科学増刊「EBM 診療ガイドライン解説集」*: 226-230,

2003.

- 5) 野田光彦: 第 17 章 糖尿病. 「新薬開発・申請のポイントと疾患別ガイドライン」情報機構, 東京, 297-319, 2003.
- 6) 野田光彦: 科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドライン. 「今日の治療指針 (2004) (デスク版, ポケット版)」(山口 徹, 北原光夫 総編集) 医学書院, 東京, 1557-1559, 2004.
- 7) 野田光彦: EBM 時代の糖尿病診療. 「症例から学ぶ EBM 時代の糖尿病診療」(門脇 孝 監修, 野田光彦 編集) 医学書院, 東京, 1-9, 2004.
- 8) 折笠秀樹 (監訳): はじめて学ぶ医療統計学. 159pp., 総合医学社, 東京, 2003.
- 9) 折笠秀樹: 論文の書き方. In: 「EBN と臨床研究 (日野原重明・井村裕夫、監修)」, pp. 276-287, 中山書店、東京、2003.
- 10) 折笠秀樹: EBM と生物統計学. *Jpn J Biomet* 2003; 24(Special issue): S104-S113.
- 11) 折笠秀樹: 系統的レビューとメタアナリシスの実際. *日本循環器病予防学会誌* 2003; 38: 34-42.
- 12) 折笠秀樹, 朱燕波, 松倉知晴, 森岡斗志尚, 寺澤捷年: 漢方薬に関するランダム化比較試験の文献調査. *臨床薬理*, 2003; 34(2): 363S-364S.
- 13) 嶋田修二, 横山奈緒美, 折笠秀樹, 恒枝宏史, 木村郁子: 前立腺肥大のアンドロゲン除去療法に伴う骨密度減少のメタアナリシス. *臨床薬理* 2004; 35(1): 154S.
- 14) 折笠秀樹: EBM の落とし穴: 統計学の立場からコメント. *薬剤疫学* 2003; 8(Suppl): S26-S27.
- 15) 折笠秀樹: 仮説の設定と必要症例数. *血圧* 2003; 10: 1275-1279.
- 16) 折笠秀樹: 介入試験の原則. *Lipid* 2003; 14: 26-30.
- 17) 折笠秀樹: 臨床医学における介入研究. *整形外科* 2003; 54: 101-108.
- 18) 杉本俊郎: 日常診療に有効な治療指針・ガイドライン糖尿病性腎症治療指針 腎臓 26 29-35、2003

- 19) 杉本俊郎、羽田勝計：糖尿病の降圧療法と臓器保護 性腎病と生活習慣病 33 1542-1545, 2003
- 20) 杉本俊郎、羽田勝計、吉川隆一：糖尿病腎症をどう管理するか Medicina 40 486-489, 2003
- 21) 杉本俊郎、羽田勝計：腎疾患診療ガイドライン 糖尿病性腎症 腎と透析 2004 (印刷中)
- 22) 杉本俊郎、羽田勝計：糖尿病性腎症患者の尿蛋白・腎機能検査 腎機能(GFR)・尿蛋白測定ガイドライン、日本腎臓学会編 pp96-pp107 東京医学社 東京 2003
- 23) 杉本俊郎：糖尿病性腎症 門脇孝、野田光彦編、症例から学ぶEBM時代の糖尿病診療 医学書院 東京 2004
- 24) 杉本俊郎 吉川隆一：科学的根拠(evidence)に基づく糖尿病診療ガイドライン第2版 2004 (印刷中)
- 5) 丸山太郎、島田朗、春日明、金塚東、武井泉、横山淳一、小林哲郎。日本人の1型糖尿病 緩徐進行型(Tokyo study を中心に) 第46回日本糖尿病学会、富山、2003
- 6) 小林哲郎、丸山太郎、島田朗、春日明、金塚東、武井泉。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間共同研究(Tokyo study) (第6報) 第46回日本糖尿病学会、富山、2003

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

学会発表

- 1) Origasa H, Zhu Y, Yokoyama N, Terasawa K: Literature survey on the evidence for Kampo. Presented at 11th Cochrane Colloquium, Barcelona, Oct25 - Nov 1, 2003.
- 2) 折笠秀樹:統計学の立場から過去のEvidenceを吟味する—急性心筋梗塞後の硝酸薬使用を例にとって— 第39回日本心臓病学会・ランチョンセミナー、東京、9.8 - 10, 2003.
- 3) Shimada A, Suzuki R, Maruyama T, Funae O, Morimoto J, Kodama K, Oikawa Y, Kasuga A, Matsubara K, Saruta T, Narumi S. T-cell function in latent autoimmune diabetes in adults. 18th International Diabetes Congress, Paris, 2003
- 4) 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)-Sixth report. 18th International Diabetes Congress, Paris, 2003

日本人におけるアルコール摂取と糖尿病発症リスクの関連性： systematic review

清家伸子 1), 野田光彦 2), 門脇孝 1)

1) 東京大学医学系大学院糖尿病代謝内科 2) 虎の門病院内分泌代謝科

(はじめに)

2002年に発表された厚生労働省の糖尿病実態調査結果によると、現在日本において糖尿病が強く疑われる人は約740万人、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると約1620万人がいと推定されている。さらに50歳以上の男性と60歳以上の女性の2型糖尿病の罹患率はどちらも10%を超えている。2型糖尿病の原因はカロリーの過剰摂取、運動不足、肥満ばかりではなく、食生活、アルコール、運動習慣や喫煙等の生活習慣と密接に関連していると言われている。日本においても過去10年間に生活習慣のひとつであるアルコール摂取と糖尿病発症リスクとの関連性を明らかにするいくつかの疫学的研究が発表されてきた。1)-4)しかし残念ながらこれら疫学的研究結果はまちまちであるため、我々は今回日本人におけるアルコール摂取と糖尿病発症リスクに関するシステマテックレビューを行うことにした。

(方法)

インターネット検索はPub Medを使用した。キーワードとしてdiabetes mellitus, alcohol consumption 又は alcohol intake そしてJapaneseを入力して検索を行った。言語は英語のみに限定した。コンピューター検索は二名(N.S. と M.N.)が各自、複数機会に渡って行った。ランダム化試験、前向きコホート研究又はそれらに関連するメタアナリシスとシステマテックレビューを対象とした。採用はオリジナルのフルテキストのみにした。

(結果)

インターネット検索により全部で4件の論文を採用した。1)-4)それらはすべて前向きコホート研究である。ランダム化試験、又はそれに関連するメタアナリシスとシステマテックレビューは一件もなかった。さらにDiabetic Medicineに掲載予定の我々のグループによる前向きコホート研究を加えて計5件の分析を行った。5) 5件の文献とも参加者が糖尿病あるいは耐糖能障害：impaired fasting glucose (IFG) 又はimpaired glucose tolerance (IGT)を持っている場合は参加当初に除外対象とした。(table1)

津村ら1)は6362名の大阪ガスの男性社員(年齢35-61才)を対象にした前向きコホート研究(Osaka Health Survey)を行った結果、毎年行う定期健診の結果を基にして62016人年の観察期間中に456名の2型糖尿病患者の発症を認めた。健診では毎年空腹時採血を施行しており、2型糖尿病は空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ (7.0 mmol/l)または内科医が診断した場合と定義している。データ検出の基であるアルコール摂取量は質問表により情報収集された。一日あたりのエタノール摂取量は飲酒の頻度、アルコールの種類及び一回あたりの平均的

飲酒量から換算され、計 4 段階に分類してある。各分類に含まれる対象者の割合はほぼ同じであった。エタノール摂取量と 2 型糖尿病の発症リスクとの関係を痩せ型の男性 (BMI $\leq 22.0\text{kg/m}^2$) と肥満傾向の男性 ($\geq 22.0\text{kg/m}^2$) に分けて分析している。一日あたりエタノールを 50.1ml 以上摂取する痩せ型の男性の多因子調整済み相対危険度は飲酒を全くしない人を 1.0 として 2.48(95% 信頼区間 1.31-4.71)であった。一方、一日あたり中等度にエタノールを摂取(29.1-50.0 ml/day) する肥満傾向の男性の多因子調整済み相対危険度は飲酒を全くしない人を 1.0 として 0.58(0.39-0.87) であった。肥満傾向の男性が中等度に飲酒すると 2 型糖尿病の発症が抑制されるが、痩せ型の男性 が多量に飲酒すると 2 型糖尿病の発症が促進されると結論づけられている。

渡辺ら 2) は大都市圏に在住する生命保険会社の社員 5636 名 (男性 72%、年齢 44 ± 7 才) を対象とした前向きコホート研究において、対象者を体重別に低 BMI 群 ($\leq 22.0\text{kg/m}^2$)、中等度 BMI 群 (22.1-24.9 kg/m^2)、高 BMI 群 ($\geq 25.0 \text{kg/m}^2$) に分類してアルコール摂取量と糖尿病発症リスクの関係进行分析した。毎年行う定期健診の空腹時血糖値あるいは質問表を基にして平均 5.7 年間の経過観察期間中に 264 名の IFG 又は 2 型糖尿病患者の発症を認めた。アルコール摂取量は質問表により情報収集され、‘全く飲まない’、‘エタノール摂取量 21g/day 以下’、‘エタノール摂取量が 21g/day より多く 42g/day 以下’、‘エタノール摂取量が 42g/day より多い’ の計 4 段階に分けられている。各分類に含まれる対象者の割合はそれぞれ 22%、41%、26%と 10%であった。現在飲酒習慣のある人の多因子調整済み相対危険度は飲酒を全くしない人を 1.0 として、それぞれ低 BMI 群 3.19(1.09-9.37)、中等度 BMI 群 0.41(0.23-0.73)、高 BMI 群 0.74 (0.44-1.25)であった。飲酒習慣は低 BMI 群では糖尿病発症リスクを促進するが、中等度 BMI 群では抑制的に働くと結論づけている。

中西ら 3)は大手企業に勤務する 2953 名の男性事務員 (年齢 35-59 才) を対象にした前向きコホート研究を行った。毎年行う定期健診の空腹時血糖値を基にして平均 7 年間の経過観察期間中に 370 名の空腹時血糖値 140mg/dl 以上への上昇 又は 2 型糖尿病の自己申告を認めた。アルコール摂取量は質問表により情報収集され、‘全く飲まない’、‘エタノール摂取量 0.1-22.9g/day’、‘23.0-45.9g /day’、‘46.0-68.9g/day’、‘69.0g /day 以上’ の計 5 段階に分けられている。各分類に含まれる対象者の割合はそれぞれ 14%、18%、24%、30%と 14%であった。エタノール摂取量が 0g/day、0.1-22.9g/day、46.0-68.9g/day、69.0g/day 以上の男性の多因子調整済み相対危険度はエタノール摂取量が 23.0-45.9g/day の人を 1.0 としてそれぞれ、1.51(1.07-2.13)、1.31(0.93-1.84)、1.18(0.87-1.61)と 1.43(1.01-2.02)であった。この結果はエタノール摂取量が中等度 (23.0-45.9g/day) の場合に糖尿病発症リスクが一番抑制されるといういわゆる U 字型の関連性を示している。

清原ら 4)は九州福岡市の郊外にある久山町の住民 1075 名 (男性 38%、年齢 40-74 才) を 1988 年から 1993/1994 にかけて追跡調査する前向きコホート研究(Hisayama Study)を施行した。参加者は開始時点で全員 75g OGTT と食事調査を受けている。開始時点で正常耐糖能の参加者のみが 1993/1994 年に再度 75g OGTT と食事調査を受けた。調査に最後まで

参加した 1075 名の中で、119 名の IGT と 24 名の糖尿病患者の発症を認めた。マルティプルロジスティック回帰分析によるとエタノール摂取は男性において独立した耐糖能異常促進因子であり、一日 10g エタノール摂取が増加した場合のオッズ比は 1.19(1.08-1.33)であった。日本人男性はエタノール摂取量に依存的して耐糖能異常になるリスクが増大すると結論づけている。

脇ら 5) は非都市部に居住する住民 28893 名 (男性 45%、年齢 40-59 才) を対象にした前向きコホート研究を行った。参加者には調査開始時 5 年目と 10 年目に今までに医師から糖尿病と診断されたことがあるかを質問する調査票が送付された。自己申告の信頼性を確かめるために著者らは糖尿病と診断されたと申告した人の診療記録を調査した結果、完全な診療記録が入手された場合には 94% の自己申告が診療記録と一致することが判明した。エタノール摂取量は質問表により情報収集され、'全く飲まない'、'軽度の摂取量(0 < ≤ 23.0g/day)'、'中等度の摂取量(23.0 < ≤ 46.0g/day)'、'高度の摂取量(>46.0g/day)' の計 4 段階に分類された。各分類に含まれる対象者の割合は男性が 20-30%、一方女性は 90% の参加者が '全く飲まない' に属していた。10 年間の経過観察期間中に 1185 名(男性 703 名と女性 482 名)の糖尿病患者の発症を認めた。一日のエタノール摂取が中等度あるいは高度で BMI が 22kg/m² 以下の男性の多因子調整済み相対危険度は、飲酒を全くしない人を 1.0 としてそれぞれ 1.91(1.05-3.46)と 2.89(1.63-5.11)であった。痩せ型の男性には中等度～高度のアルコール摂取は糖尿病の発症に促進的に働くと結論づけている。

(考察)

2 型糖尿病の原因は肥満や家族歴は勿論、食生活、アルコール、運動習慣や喫煙等の生活習慣と密接に関連している。これまでアルコール摂取と糖尿病の発症リスクの関係を明らかにするためにいくつかの疫学的研究が行われてきた。欧米の疫学的研究の中にはアルコール摂取と糖尿病の発症リスクは無関係というものもあれば、6)7) 多量の飲酒は糖尿病の発症リスクを促進するという結果もある。8)9) 一方 4 件の論文が軽度～中等度の飲酒は糖尿病の発症リスクを抑制すると報告している。10)-13) さらに最近 2 件の論文が軽度～中等度の飲酒は 2 型糖尿病の発症リスクを最も抑制し、多量の飲酒はリスクを促進するという U 字型の関連性を報告している。14)15) Goude D ら 16) は世界で始めてクランプ法を用いて、軽度～中等度の飲酒がインスリンを媒介したグルコースの取り込みを有意に促進したと報告した。この研究ではアルコール摂取量がメタボリックシンドロームを持つ群、持たない群で有意差がなく各群間の条件が均一であるため信頼性が高いと考えられる。これは軽度～中等度の飲酒がインスリン感受性を増強するという過去の欧米の論文と合致する。17)-20) 欧米の疫学的論文を要約すると軽度～中等度の飲酒ではインスリン感受性増強作用によって糖尿病の発症リスクが抑制されるが、多量の飲酒は糖尿病の発症リスクを促進すると解釈できる。一方日本人は欧米人とは人種、体格、生活スタイル、食習慣、運動量、アルコール摂取や喫煙習慣が異なるため、日本人を対象とした疫学的研究結果は欧米人とは異なる可能性があると考えた。我々は日本人におけるアルコール摂取と糖尿病の発症リスクと

の関連性を確認するため日本の疫学的研究のシステマテックレビューを行った。津村ら 1) と渡辺ら 2) はおおむね痩せ型の人が毎日飲酒すると糖尿病の発症リスクが促進されるが、肥満気味の人には抑制的に働くと報告している。この原因としては中等度の飲酒はインスリン感受性を増強させるので、インスリン抵抗性が高い肥満者が飲酒するとインスリン抵抗性が改善されることが考えられる。中西ら 3) はエタノール摂取量が中等度 (23.0-45.9g/day) の場合に糖尿病発症リスクが一番抑制されるがそれ以外では促進的に働くといういわゆる U 字型の関連性を報告しているが、BMI との関係については述べられていない。清原ら 4) は飲酒量にかかわらずアルコール摂取は男性の糖尿病発症を促進すると報告している。脇ら 5) は 23.0g/day 以上のエタノール摂取は痩せ型の男性の糖尿病発症を促進すると述べている。

結論として低 BMI 群の人が多い日本人には中等度のエタノール摂取 (23.0-46.0 g /day) でも糖尿病発症リスクが促進されると考えられる。低体重の人はインスリン抵抗性が低いいためアルコール摂取による副作用がインスリン感受性増強効果を相殺するからである。一日のエタノール摂取量 23g は日本酒にしてわずか一合 (180ml) に過ぎないので日本の臨床の現場においては飲酒量を減らすかあるいは全く飲まないように指導した方が良いと考えられる。

(文献)

- 1) Tsumura K, et al. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999; 22: 1432-1437
- 2) Watanabe M, et al. Alcohol consumption and the risk of diabetes by body mass index levels in a cohort of 5636 Japanese. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002; 57: 191-197
- 3) Nakanishi N, et al. Alcohol consumption and risk for development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2003; 26: 48-54
- 4) Kiyohara Y, et al. Dietary factors and development of impaired glucose tolerance and diabetes in a general Japanese population: The Hisayama Study. *J Epidemiol* 2003; 13: 251-258
- 5) Waki K, et al. Alcohol consumption and other risk factors for self-reported diabetes among middle-aged Japanese: A population-based prospective study in JPHC Study Cohort I. *Diabetic Medicine in press*
- 6) Feskens EJ, et al. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130(6): 1101-8
- 7) Hodge AM, et al. Abnormal glucose tolerance and alcohol consumption in three populations at high risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1993; 137(2):178-89
- 8) Holbrook TL, et al. A prospective population-based study of alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132(5): 902-9
- 9) Kao WH, et al. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(8): 748-57

- 10) Stampfer MJ, et al. A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1988; 128(3): 549-58
- 11) Eric B Rimm, et al. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995; 310: 555-559
- 12) Ivan J Perry, et al. Prospective study of risk factors for development of non-insulin-dependent diabetes in middle-aged British men. *BMJ* 1995; 310: 560-564
- 13) Ajani UA, et al. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med* 2000; 160(7): 1025-30
- 14) Wei M, et al. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000; 23: 18-22
- 15) Wannamethee SG, et al. Alcohol consumption and the incidence of type II diabetes. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2002; 56:542-548
- 16) Goude D, et al. Alcohol consumption, the metabolic syndrome and insulin resistance in 58-year-old clinically healthy men (AIR study). *Clinical Science* 2002; 102: 345-352
- 17) Mayer EJ, et al. Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation* 1993; 88: 2190-7
- 18) Facchini FS, et al. Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994; 17: 115-119
- 19) Kiechl S, et al. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large prospective, cross sectional population study (Bruneck Study). *BMJ* 1996; 313:1040-4
- 20) Lazarus R, et al. Alcohol intake and insulin levels: The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145: 909-16

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）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

コーヒーと糖尿病の発症抑制に関する系統的レビュー

分担研究者 折笠 秀樹 富山医科薬科大学教授

研究要旨

最近4年間の糖尿病領域におけるメタアナリシスをまず総説した。4年間で26件が観察された。薬物治療に関するものが多かったが、Low GI 食事やサプリメントなどに関するものや、Metformin と乳酸アシドーシスなど副作用に関するものも一部見られた。

これらを踏まえて、コーヒーと糖尿病の発症に関する系統的レビューを開始した。関係する研究は4件だけであった。オランダ研究が2002年に発表され、それに関するLetterとして2件（フィンランド研究、日本研究）発表された。それから2004年に米国研究が発表された。日本のものは横断研究なので参考としてみた。オランダ研究と米国研究ではコーヒーをかなり（1日5～6杯以上）飲むと、糖尿病の発症を半減させるというデータであったが、フィンランド研究ではそのような結果は得られていなかった。このため、まだ決定的とはいえないことが示唆された。

A. 研究目的

糖尿病領域における最近のメタアナリシスとしてどのようなものが公表されているかをまず明らかにし、その後コーヒーと糖尿病の発症との因果関係に関する系統的レビューを行うことを目的とした。

B. 研究方法

糖尿病領域における最近のメタアナリシスにはどのようなものが出版されているかの調査には、MEDLINE 医学文献データベースを用いた。期間として1966年から2004年1月の第1週までとし、検索用語として Diabetes Mellitus, Type I; Diabetes

Mellitus, Type II; Diabetes, Gestational; Obesity in Diabetes; Diabetes.mp で調べ、その後 Publication Type の Meta-Analysis で絞ることにした。メタアナリシス研究としてどのようなものかの調査項目としては、研究仮説（テーマ）、試験数と対象数、結果の要約、書誌、研究グループとした。

続いて、コーヒーと糖尿病の発症については、同じく MEDLINE データベースで Coffee と Diabetes で単純に掛け合わせて調べた。このテーマで介入研究はなく、疫学研究くらいしかないと想像されたため、研究デザインは別段問わずに検索することにした。その後、適当かどうかは目の子で

1つ1つ確認することにした。検索されて適当と思われた研究については、デザイン名称、対象者、対象数、年齢幅、エンドポイント、解析方法、糖尿病の発症例数、コーヒーを飲む量別の糖尿病発症率などを調べることにした。

C. 研究結果

糖尿病領域のメタアナリシス研究

糖尿病関連領域に関する研究論文は169,196件見つかった。そのうちメタアナリシスに絞ったところ、**Table 1**に示されるような200件が上がった。1990年から1995年あたりが黎明期と思われ、年平均5論文程度であった。1996年あたりから2000年にかけては、年平均で15論文に増加した。今回特に取り上げた2000年以降については、年平均25論文ものメタアナリシス研究がMEDLINEに収録されていた。

この中で2000年から2003年までの4年間の109件のメタアナリシス論文を取り寄せ、それらの内容を検討した。その結果単なる総説などが多く含まれており、結局メタアナリシスの原著論文と決定されたのはわずか26件であった。この26件の論文について内容をまとめたのが**Table 2**である。Metforminによる乳酸アシドーシスといった副作用に関するものから、Low GI食事の効果といった食事に関するものなどもあったが、多数は薬物治療に関するメタアナリシスであった。また、最近注目を浴びているCochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)が書誌だとされたものも2件(8%)だけあった。それらの研究の質は多様であり、試験数や対象数が明示されていない研究もいくつか見られた。研究グ

ループはほとんど(22件、85%)が北米と英国であり、その他ではドイツ2件、イタリア1件、豪州1件であった。

コーヒーと糖尿病発症の関係

MEDLINE データベースで1966年から2004年1月Wk 3までに関して、本テーマの原著論文で検索したところ147件が見つかった。これらの中には2型糖尿病の発症に関するものと1型糖尿病の発症に関するものが混在していたが、今回は2型糖尿病に限定した。その後はAbstractを読みながら適切な論文を探し出したところ、1件しか該当する研究がなかった。これが下に示したオランダ研究である。この研究は前向きCohort研究であり、糖尿病の発症例数は306例であった。

- van Dam RM, Feskens EJM: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet 2002; 360: 1477-1478. (オランダ研究と呼ぶ)

翌年になってLetterではあるが、この研究論文に対するコメントがいくつか載っていることに気づいた。コメントは全部で4件掲載されていたが、その中で2件については参考となるデータが載っていた。1つはフィンランドの前向きCohort研究であり、糖尿病の発症例数は855例であった。このことから、さきほどのオランダ研究よりも3倍の情報であった。もう1つのLetterは、日本のJPHC-Cohort研究データであった。

- Reunane A, Heliovaara M, Aho K: Letter to the Paper as in above. Lancet 2003; 361: 702-703. (フィンランド研究と呼ぶ)
- Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S: Letter to the Paper as in above. Lancet 2003; 361: 703-704. (日本研究と呼ぶ)

日本研究では糖尿病の発症を前向きに見ているのではなく、ある一つの断面において調べたもの（つまり横断研究）であった。従って、因果関係まで言及するのは適当ではないと判断した。

最後の米国研究というのは、検索時には見つからなかったが偶然出くわしたものである。2004年の1月6日号に載った研究である。これは著名な Nurses' Health Study(NHS) と Health Professionals' Follow-up Study(HPFS)という、2つの大規模前向き Cohort 研究データに基づく結果であった。この研究における糖尿病の発症例数は5,418例（NHSで4,085例、HPFSで1,333例）とこれまでの研究よりも1桁多い情報量を含んでいた。

- Sakazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Hu FB: Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1-8. (米国研究と呼ぶ)

コーヒーと糖尿病発症に関する結果の詳細は **Table 3** に示した。最初のオランダ研究では1日2杯以下を基準にして、3-4杯で0.79、5-6杯で0.73、7杯以上で0.50という相対リスクであり、コーヒーと糖尿病発症抑制に有意な関係が観察された。フィンランド研究では、同じく1日2杯以下を基準にして、3-4杯で1.01、5-6杯では0.98、7杯以上では0.92であり、コーヒーと糖尿病発症との間には有意な関係を認めなかった。米国研究では、NHS（女性看護師）とHPFS（男性医療関係者）と層別した結果が得られている。ここではコーヒーを飲まない人をコントロールにしている。NHS研究のほうでは、コーヒーを1日1-3杯飲んでいる人は全く飲まない人に比べて、糖尿病発症

リスクは不変か多少高いくらいであった。一方、1日4-5杯飲むようになるとリスクは0.67と減少し、6杯以上飲むと0.51とリスクは半減していた。HPFS研究のほうでもほぼ同様の傾向が観察されたが、コーヒーと糖尿病発症抑制の関連に有意性が見られたのはNHS研究のほうだけであった。

D. 考察

今回のテーマに関して、系統的レビューを定性的な観点から実施した。定量的なメタアナリシスを行うには米国研究が圧倒的情報量のため、その結果に引っ張られてしまうため実施しなかった。われわれの系統的レビューの結果、まだ研究数が少なく（実質3件）、しかも結論が一致していない（2件は肯定的、1件は否定的）ことがわかった。従って、現段階で決定的なことは言えないと結論した。

今後の課題として3点挙げておく。第一に、世界中には同様のCohort研究はたくさんあるはずである。ぜひデータを発表してもらい、系統的レビューを完成する必要がある。第二に、その際には2型糖尿病発症の定義をよく確かめることが重要になってくると思う。ただ定義を一致させることに労力を使いすぎるとまとまらないので、多少の定義の違いは許容する形で進めることがメタアナリシス研究では大切と思われる。第三に、発症リスクを交絡因子で調整していた点は良いが、観察年数で補正している例は見られなかった。観察年数が長いほど糖尿病の発症例数も多くなるので、両者には相関があり結論に影響は少ないかもしれないが、この点についても考慮するような解析が求められるかもしれない。

E. 結論

最近 4 年間の糖尿病領域におけるメタアナリシス研究は 26 件見られ、その件数は増加していた。コーヒーと糖尿病発症に関連する研究は実質 3 件しかなかったが、それらの結論は一致していなかったため、今後のデータ追加を待たれるところである。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- 1) 折笠秀樹 (監訳) : はじめて学ぶ医療統計学. 159pp., 総合医学社、東京、2003.
- 2) 折笠秀樹 : 論文の書き方. In: 「EBN と臨床研究(日野原重明・井村裕夫、監修)」, pp.276-287, 中山書店、東京、2003.
- 3) Yokoyama A, Origasa H, for the JELIS Investigators: Effects of eicosapentanoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003; 146: 13-20.
- 4) 折笠秀樹 : EBM と生物統計学. *Jpn J Biomet* 2003; 24(Special issue): S104-S113.
- 5) 折笠秀樹 : 系統的レビューとメタアナリシスの実際. *日本循環器病予防学会誌* 2003; 38: 34-42.
- 6) 折笠秀樹、朱燕波、松倉知晴、森岡斗志尚、寺澤捷年 : 漢方薬に関するランダム化比較試験の文献調査. *臨床薬理*, 2003; 34(2): 363S-364S.
- 7) 嶋田修二、横山奈緒美、折笠秀樹、恒枝宏史、木村郁子 : 前立腺肥大のアンドロゲン除去療法に伴う骨密度減少のメタアナリシス. *臨床薬理* 2004; 35(1): 154S.
- 8) 折笠秀樹 : EBM の落とし穴 : 統計学の立場からコメント. *薬剤疫学* 2003; 8(Suppl): S26-S27.
- 9) 折笠秀樹 : 仮説の設定と必要症例数. *血圧* 2003; 10: 1275-1279.
- 10) 折笠秀樹 : 介入試験の原則. *Lipid* 2003; 14: 26-30.
- 11) 折笠秀樹 : 臨床医学における介入研究. *整形外科* 2003; 54: 101-108.
- 12) Origasa H, Zhu Y, Yokoyama N, Terasawa K: Literature survey on the evidence for Kampo. Presented at 11th Cochrane Colloquium, Barcelona, Oct25 - Nov 1, 2003.
- 13) 折笠秀樹 : 統計学の立場から過去の Evidence を吟味する—急性心筋梗塞後の硝酸薬使用を例にとって—. 第 39 回日本心臓病学会・ランチョンセミナー、東京、9.8 - 10, 2003.

Table 1. Yearly increase of the meta-analytic articles related to diabetes mellitus:
Results by using the Medline database

<u>Year</u>	<u>Number</u>	<u>Confirmed*</u>
2003	30	9
2002	26	5
2001	30	8
2000	23	<u>4</u>
1999	19	26
1998	12	
1997	7	
1996	19	
1995	5	
1994	8	
1993	4	
1992	6	
1991	7	
<u>1990</u>	<u>4</u>	
	200	

* Confirmed as meta-analysis by two professionals

Table 2. A total of 26 meta-analysis articles in diabetes mellitus during 2000 - 2003

整理番号	仮説	試験数、対象数	結果	書誌	研究グループ
2003年					
1)	2型糖尿病 Metforminによるlactic acidosisの危険性	194 studies 36,893 person-year (for metformin) 30,109 person-year (for non-metformin)	8.1 per 100,000 py (for metformin) 9.9 per 100,000 py (for non-metformin)	Arch Intern Med. 163(21): 2594-2602, 2003 Nov;24.	Stanford Univ School of Medicine, Dept of Medicine
2)	速効型Insulin analogues vs Soluable insulin in CSII(持続皮下インスリン注入)	?	差は0.26% (-0.47% to -0.08%) 糖化ヘモグロビン上昇(Lispro: 速効型Laで)	Diabetic Medicine. 20(10): 863-886, 2003 Oct.	Univ of Southampton, Health Technology Assessment Centre
5)	2型糖尿病 ACE阻害薬	?	ACEはNephropathyの進展を抑制した。	Pharmacotherapy. 23(7): 909-915, 2003 Jul.	Albany College of Pharmacy.
14)	Low GI食卓 血糖コントロール	10 studies included (<= 14 studies, 358人)	HbA1c 0.43% (0.72 to 0.13) Low GI食卓はHI 食卓よりもHbA1cを下げた。	Diabetes Care. 26(8): 2261-2267, 2003 Aug.	Univ of Sydney, Human Nutrition Unit.
16)	2型糖尿病 Educational/behavioral intervention	18 studies (2,720人)	糖化ヘモグロビン 0.43%下げた。	Diabetes Educator. 28(3): 488-501, 2003 May-June.	Johns Hopkins Univ, Dept of Epidemiology.
21)	2型糖尿病 Metformin & Glibenclamide 併用 vs Monotherapy Hypoglycemic symptoms	1,856人、? studies	Combination is more effective than monotherapy.	Diabetes, Obesity & Metabolism. 5(3): 171-179, 2003 May.	Baylor College of Medicine
22)	2型糖尿病 RosiglitazoneをMetforminに上乗せ	550人、2試験	Metforminだけでコントロール不良にROS加えるとは血糖コントロール改善。	Diabetes, Obesity & Metabolism. 5(3): 163-170, 2003 May.	GlaxoSmithKline.
23)	2型糖尿病での降圧療法の効果	?	Goal 135/80の降圧療法はDramatic benefitがあった。	Ann Intern Med. 138(7): 593-602, 2003 April.	VA Health Services Research.
24)	CSII vs Conventional Insulin	52 studies, 1,547人	CSIIにより従来のインスリン療法よりも糖化Hbを下げた。	Diabetes Care. 26(4): 1079-1087, 2003 Apr.	Children's Memorial Hospital, Chicago.
2002年					
1)	Hydrogel, diabetic foot ulcerの治療	3 RCT	Hydrogelは有量にGauze/Standard careに比べてHealing rateが高かった。	Cochrane Database of Systematic Reviews. (4): CD003556, 2002.	York District Hospital.
4)	1-2型糖尿病 Anxietyがpoor glycemic controlに関連するか	11 studies	Not associated with GC (P=0.19).	Int J Psychiatr. 32(3): 235-247, 2002.	Washington Univ School of Medicine.
13)	Human insulin vs Animal insulin (GGIに関して)	45 RCT, 2,156人	Not show clinically relevant differences.	Cochrane Database of Systematic Reviews. (3): CD003816, 2002.	Univ of Duesseldorf, Dept Metabolic Diseases & Nutrition.
15)	2型糖尿病 Dietary trivalent chromiumサプリメント	15 RCT, 618人	No effect of chromium on glucose.	Am J Clin Nutrition. 76(1): 148-155, 2002 Jul.	Statistics Collaborative社
21)	1型糖尿病 CSII vs Optimised insulin injections.	12 RCT, 301人	差は1.0 mmol/L (Mean Blood Glucose), 0.51% (糖化Hb) CSII is better on glyceimic control.	BMJ. 324: 705, 2002 Mar 23.	Guy's, King's St Thomas's Hosp School of Medicine, Dept of Chemical Pathology.

Table 2. A total of 26 meta-analysis articles in diabetes mellitus during 2000 - 2003

整理番号	仮説	試験数、対象数	結果	書誌	研究グループ
2001年					
1)	Pycnogenol for treatment/prevention of retinopathy	5 studies, 1,289人	progressionを抑える。	Int. Ophthalmol. 24(3): 161-171, 2001.	Westfälische Wilhelms Universität, Germany Inst of Pharmaceutical Chemistry.
4)	Selective alpha 1 blockers 2型糖尿病で高血圧の人	22 studies	DoxazosinがFBG、インスリン抵抗性、TC、HDL、LDL、SBP、DBPに良好な効果を示した。	Int. J. Clin. Prac. 55(10): 694-701, 2001 Dec.	Harvard Vanguard Medical Associates社。
5)	2型糖尿病、心疾患の予防 コレステロール、血圧、血糖を下げる療法。	7+6+5=18 studies	心イベントのRR=0.75 血糖を下げるだけではRR=0.87。	Am. J. Med. 111(8): 633-642, 2001 Dec 1.	Univ of Chicago, General Medicine Division.
6)	コンピュータ管理により血糖コントロール改善するか。	13 studies	有意なamelioration of metabolic controlが見られた。	Diabetes Technol. Ther. 3(3): 347-356, 2001 Fall.	Universita di Pavia, Italy, Dept of Information System.
13)	2型糖尿病 運動効果の血糖コントロール、BMIへの影響。	14 studies	HbA1c: 7.65%(運動)vs8.31%(コントロール) BMIには差なし。	JAMA. 286(10): 1218-1227, 2001 Sep 12.	Ottawa Health Research Institute, Clinical Epidemiology Unit.
18)	子供時代に感染症にかかると1型糖尿病を発症しにくい。	Several Case-control studies	ディケア(5歳以前に糖尿病と診断された群において)でOR = 0.6。	Diabetic Care. 24(8): 1350-1358, 2001 Aug.	Univ of Manitoba, Dept Pediatrics & Child Health.
24)	Diabetic neuropathic foot ulcer	26,599人のデータを含む。	治療: Standard care (30.9%), Standard Trt in a specialized wound care center (43.0%), Trt with becaplermin (36.8%), Trt with platelet releasate (35.6%) Macroalbuminuriaへの進展はOR=0.38(有意差) アルブミン排泄率の改善率は、74.1% vs 17.8%で有意差。	Diabetol Surg. 27(4): 347-351, 2001 Apr.	Univ Penn School of Medicine, Dept of Biostatistics.
26)	1型糖尿病&MicroalbuminuriaでACEIによりalbumin excretion?	12 studies, 698人		Ann Intern Med. 134(5): 370-379, 2001 Mar 6.	Univ Southern California School of Medicine, Gastrointestinal Division.
2000年					
5)	2型糖尿病 Self-monitoring blood/urine glucose	4 studies	Hb reduction 0.25% (NS), BloodとUrineの違いは0.03%(B>U)。	Diabetic Medicine. 17(11): 755-761, 2000 Nov.	Guy's King's St Thomas' School of Medicine, Dept of Public Health Sciences.
17)	2型糖尿病で高血圧。 ACEは心イベントの抑制に有効か?	4 studies ABCD, CAPP, FACET (有効の結果), UKPDS (NSの結果)	ACEは血圧低下以外の心イベントには効果があるかもしれない。	Diabetic Care. 23(7): 888-892, 2000 Jul.	Wake Forest University, Dept of Internal Medicine.
22)	Diabetic Chronic Renal Diseaseに対するACEの効果	9 studies	Diabetic nephropathy & MicroalbuminuriaでRR(マクロアンギオへの) = 0.35 ACE vs Placeboとして。	Am. J. Kidney Diseases. 35(4): 695-707, 2000 Apr.	UNG-CH, Div of Nephrology&Hypertension.
23)	DM/nonDMの人で、ACEIによりNephropathy progressionを抑えるか?	12 RCT (ACE-Iに1,102人割付、他は不明)	ACEIにより最初の2ヶ月でCrが安定化した(Cr>1.4の人に対して)。	Arch Intern Med. 160(5): 685-693, 2000 Mar 13.	Rush Presbyterian - St Luke's Medical Centre, Chicago.

Table 3. Summary of the selected articles to deal with the association between coffee consumption and type 2 diabetes mellitus

スタディ名	オランダ研究				
デザイン	前向きコホート研究				
対象者	ランダムに選択 インフォームドコンセントあり ドイツ人男女 2型糖尿病のリスクあり コントロール群なし				
対象数	17,111人				
平均年齢(年齢幅)	30~60歳				
追跡人年	125,774人年				
評価法	自己記入式質問票 例:あなたは一日何杯コーヒーを飲みますか?				
エンドポイント	糖尿病				
解析方法	Cox's 比例ハザードモデル				
平均コーヒー/日	平均 5.2(SD2.9)杯/日				
糖尿病発症例	306 症例				
コーヒー摂取量別 糖尿病発症例	<2 杯 n=62	3-4 杯 n=84	5-6 杯 n=97	>7 杯 n=63	
100,000 人年あたり の糖尿病発症例	<2 杯 319	3-4 杯 237	5-6 杯 246	>7 杯 200	
年齢・性別・居住地 で調整した 2 型糖尿病 の相対リスク比 RR(95%CI)	<2 杯 1.0	3-4 杯 0.71 (0.51-0.99)	5-6 杯 0.73 (0.53-1.01)	>7 杯 0.60 (0.43-0.86)	P 値 0.0127
BMI・ライフスタイル で調整した 2 型糖尿病 の相対リスク比 RR(95%CI)	<2 杯 1.0	3-4 杯 0.84 (0.60-1.17)	5-6 杯 0.76 (0.55-1.06)	>7 杯 0.53 (0.37-0.76)	P 値 0.0005
心疾患・高血圧・高 コレステロール血症 で調整した 2 型糖尿病 の相対リスク比 RR(95%CI)	<2 杯 1.0	3-4 杯 0.79 (0.57-1.10)	5-6 杯 0.73 (0.53-1.01)	>7 杯 0.50 (0.35-0.72)	P 値 0.0002
結論	コーヒーを飲めば 2 型糖尿病のリスクは低くなる(カフェインの有無別に検討していない)				
発表	Lancet 2002 Nov. 9; 360: 1477-1478.				