

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	フィンランド研究			
デザイン	前向きコホート研究			
対象者	糖尿病既往なし			
対象数	19,518 人			
平均年齢(年齢幅)	20~98 歳			
追跡人年	304,227 人年追跡			
評価法	一日あたり平均コーヒーを何杯飲みますか？			
エンドポイント	糖尿病			
解析方法	Cox 回帰モデル			
平均コーヒー/日				
2 型糖尿病発症例	855 症例			
コーヒー摂取量別 糖尿病発症例	<2 杯 n=115	3-4 杯 n=215	5-6 杯 n=313	>7 杯 n=212
100,000 人年あたり の糖尿病発症例	<2 杯 241	3-4 杯 291	5-6 杯 301	>7 杯 270
年齢・性別で調整し た 2 型糖尿病の相対 リスク比 RR(95%CI)	<2 杯 1.00	3-4 杯 1.12 (0.89-1.40)	5-6 杯 1.06 (0.85-1.31)	>7 杯 1.05 (0.84-1.32)
BMI・喫煙・インシュ リン作用時間で調整 した 2 型糖尿病の相 対リスク比 RR(95%CI)	<2 杯 1.00	3-4 杯 1.01 (0.81-1.27)	5-6 杯 0.98 (0.79-1.21)	>7 杯 0.92 (0.73-1.16)
結論	コーヒーの消費と 2 型糖尿病の発症には関連がない			
発表	<b>Lancet 2003 Feb. 22; 361: 702-703.</b>			

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

スタディ	日本研究
デザイン	横断研究 (前向き研究 JPHC コホートのデータを利用)
対象者	日本人
対象数	1,916 人(男性) 2,704 人(女性) 合計 4,620 人
平均年齢(年齢幅)	40~50 歳
追跡人年	
観察期間	
評価法	
エンドポイント	糖尿病
解析方法	
平均コーヒー/日	
2 型糖尿病発症	
高血糖予防リスク オッズ比 (95%CI)	コーヒー飲む/飲まない(少なくとも 1 週間) 0.614(0.472-0.804) カフェイン入りコーヒー 0.910(0.857-0.962)
結論	白人ヨーロッパ人だけでなく日本人にも、コーヒーの消費は糖尿病予防の効果がある
発表	<b>Lancet 2003 Feb. 22; 361: 703-704.</b>

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

スタディ	米国研究					
デザイン	前向きコホート研究 設定: 2つの前向きコホート研究のデータを利用した Health Professionals' Follow-up Study (HPFS・男性) The Nurses' Health Study(NHS・女性)					
対象者	糖尿病、がん、心疾患の既往なし					
対象数	41,934人 (HPFS・男性)、84,276人 (NHS・女性)、合計 126,210人					
平均年齢(年齢幅)	40~75歳 (HPFS)、30~55歳 (NHS)					
エンドポイント	糖尿病					
解析方法	ハザードモデル、コーヒー・お茶、カフェインなしコーヒー別に解析					
2型糖尿病発症	1,333症例(HPFS・男性) 4,085症例(NHS・女性) 合計 5,418症例					
カフェイン入りコーヒー摂取量別糖尿病発症例(男性)	0杯 n=316	<1杯 n=370	1-3杯 n=552	4-5杯 n=62	>6杯 n=12	
カフェイン入りコーヒー摂取量別糖尿病発症例(女性)	0杯 n=717	<1杯 n=927	1-3杯 n=2108	4-5杯 n=236	>6杯 n=87	
年齢・BMIで調整した2型糖尿病の相対リスク比 RR(95%CI) (コーヒー) (HPFS・男性)	0杯 1.00	<1杯 1.00 (0.86-1.16)	1-3杯 0.92 (0.80-1.06)	4-5杯 0.70 (0.53-0.92)	>6杯 0.46 (0.26-0.82)	P値 <0.001
年齢・BMIで調整した2型糖尿病の相対リスク比 RR(95%CI) (コーヒー) (NHS・女性)	0杯 1.00	<1杯 1.10 (1.00-1.21)	1-3杯 0.90 (0.83-0.98)	4-5杯 0.67 (0.58-0.78)	>6杯 0.75 (0.60-0.93)	P値 <0.001
2型糖尿病の Multivariate 相対リスク比(コーヒー) (HPFS・男性)	0杯 1.00	<1杯 0.98 (0.84-1.15)	1-3杯 0.93 (0.80-1.08)	4-5杯 0.71 (0.53-0.94)	>6杯 0.46 (0.26-0.82)	P値 0.007
2型糖尿病の Multivariate 相対リスク比(コーヒー) (NHS・女性)	0杯 1.00	<1杯 1.16 (1.05-1.29)	1-3杯 0.99 (0.90-1.08)	4-5杯 0.70 (0.60-0.82)	>6杯 0.71 (0.56-0.89)	P値 <0.001
BMI<25kg/m <sup>2</sup> で調整した2型糖尿病の相対リスク比(コーヒー) (HPFS・男性)	0杯 1.00	<1杯 1.16 (0.79-1.69)	1-3杯 1.12 (0.76-1.62)	4-5杯 1.06 (0.54-2.09)	>6杯 0.60 (0.14-2.55)	P値 >0.2
BMI<25kg/m <sup>2</sup> で調整した2型糖尿病の相対リスク比(コーヒー) (NHS・女性)	0杯 1.00	<1杯 1.32 (0.97-1.79)	1-3杯 1.02 (0.77-1.34)	4-5杯 0.67 (0.42-1.05)	>6杯 0.51 (0.25-1.06)	P値 0.004
結論	長期間コーヒーを飲めば2型糖尿病のリスクは有意に低くなる					
発表	Ann Intern Med 2004 Jan. 6; 140: 1-8.					

## 分担研究報告書

食事要因と糖尿病: 栄養素・食品摂取が2型糖尿病発症に与える影響に関する系統的レビュー

分担研究者 佐々木 敏

独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養所要量策定企画・運営担当リーダー

### 研究要旨

栄養素ならびに食品(群)摂取量と2型糖尿病の発症リスクとの関連を検討したコホート研究で、原著論文として発表されているものを系統的かつ網羅的に収集し、両者の関連に関する総括表を作成した。研究論文の抽出には Medline を用い、抽出された論文の参考文献リストも活用した。アルコールとの関連は今回の検討からは除いた。2004年2月末日現在で、量的な関連を報告していたコホート研究は、研究を単位として15、論文数として33が存在した。その結果、栄養素としては、脂質(脂肪酸)、食物繊維、一部のミネラル類に関する検討が多く、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。一方、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く、その中ではトランス型脂肪酸とヘム鉄が注目された。抗酸化栄養素(ビタミン類)としてビタミンEとカロテノイドを検討した研究があり、結果の一貫性は乏しいものの有意な場合は負の関連であった。糖類(ショ糖など)との関連は2つの研究による報告のみであったが、その範囲では意味のある関連は観察されなかった。研究数としてはまだわずかであるが、カフェインで有意な負の関連が報告されていることも注目された。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。

しかし、検討対象となった研究がすべて欧米で実施されたものであり、日本人と欧米人の食習慣のちがいを考慮すると、今回得られた結果をそのまま日本人の糖尿病予防に活用することは困難であると考えられた。そのため、日本人による質の高いコホート研究の確立が急務である。一方、一般に流布している食事と糖尿病との関連と、今回明らかになった結果とは必ずしも一致していない点があり、このような欧米での研究成果を(限界を明示した上で)広く知らしめることも必要であると考えられた。

### A. 研究目的

科学的根拠に基づいた疾病予防・疾病管理を行うためには、徹底した既存資料(科学論文)の洗い出しとその有効活用が必須である。糖尿病においては、食事要因が予防ならび治療において重要な役割を果たしていることが学術的ならびに一般的に知られている。予防や臨床の現場で有用なエビデンスを扱う場合には、ヒト研究に限定することが必要となる。しか

し、食事要因と糖尿病の関連を扱ったヒト研究を十分に科学的な手続きを経て、系統的にまとめた資料はわが国では乏しいのが現状である。

そこで、本分担研究者は、糖尿病の予防の食事要因に着目して、いくつかの食事要因について、系統的レビューを行うことを目的とする。

今年度は、現時点で存在する栄養素・食品(群)摂取量と2型糖尿病発症リスクとの関連を検討した質の

高いコホート研究を網羅的に収集し、その要約を行うことを試みた。ただし、飲酒(アルコール)については昨年度に作業を行っているため、今回の検討栄養素から除外した。

## B. 研究方法

健康な成人集団を対象として食事調査を行い、糖尿病の発症を結果因子とするコホート研究のみを検討対象とした。

2004年2月にMedline(PubMed)を用いて、「(diet OR dietary OR intake OR consumption) AND (diabetes OR diabetic) AND (cohort OR follow-up OR prospective)」に該当する原著を抽出した。

次に、原著であり、①対象集団の特性が明記されていること、②追跡方法・期間、糖尿病発症の定義が明記されていること、③栄養素・食品(群)摂取に関する調査方法が明記され、量的(食品の摂取頻度も含む)な調査を行っていること、④相対危険(および95%信頼区間)として結果が報告されていること、⑤相対危険算出時の調整因子が明らかであること、を条件として抽出した。

複数の方法を用いて解析した結果を示していた論文に関しては、もっとも多数の因子で調整した場合の結果を採用することにした。また、対象集団を特性によって分類し、層別解析を行っていた場合には、性別に報告されている場合を除き、層別解析でない結果(集団全体をまとめた解析結果)を採用することとし、男女別に結果が報告されていた場合は、男女別の結果をそれぞれ採用することにした。

## C. 結果

最終的に検討対象となったコホート研究は15(アメリカ合衆国で行われた研究が10、ヨーロッパ諸国が

5)、論文数として33であった。食事評価法は、質問紙を用いたコホートが13(妥当性が検討された質問紙を用いたものがそのうちの5)、24時間思い出しが1、食事歴法(面接式)が1であった。

要約表(サマリー・テーブル)を表1に示す。<sup>1-33)</sup>

表1の結果を栄養素ごとにまとめた結果を表2に、食品(群)ごとにまとめた結果を表3に示す。

栄養素は合計58種類について検討がなされていた。その中で、複数の研究で検討され、かつ、複数の研究で有意な関連(最小摂取群に対する最大摂取群の発症リスクの比、または、摂取量のちがいのに対する発症リスクのちがいの傾向性のいずれか1つ以上)で観察されたものは、正の関連では、トランス型脂肪酸とヘム鉄であった。負の関連では、植物性脂質、多価不飽和脂肪酸、食物繊維、穀物の食物繊維、マグネシウム(サプリメント以外、サプリメント含む、ともに)、カフェインであった。糖類の関連を検討した報告が2つあったが、異なる糖類のあいだで結果が一致せず、明らかな関連は見出されなかった。抗酸化栄養素としてビタミンEとカロテノイドとの関連を検討した報告が1つあり、複数の栄養素について有意な負の関連が観察されている。

食品(群)では、合計38種類について検討がなされていた。その中で、複数の研究で検討され、かつ、複数の研究で有意な関連(最小摂取群に対する最大摂取群の発症リスクの比、または、摂取量のちがいのに対する発症リスクのちがいの傾向性のいずれか1つ以上)で観察されたものは、正の関連では、肉加工品とベーコンであった。負の関連では、穀物、未精製穀物、コーヒーであった。まだ報告数は少ないものの、さまざまな種類の未精製穀物(または未精製穀物を含む加工品)、種実類で有意な負の関連の報告があり、複数の種類の肉加工品で有意な正の関連の報告がみられたことは興味深いと考えられた。

## D. 考察

結果が必ずしも一貫していないこと、研究数がまだじゅうぶんでないなどのために、結果の解釈や利用は慎重であらねばならない。しかし、未精製穀物、穀物由来食物繊維に予防効果がありそうなこと、肉加工品がリスクとなりそうなことは中程度のエビデンスとして理解しても良いかもしれないと考えられる。また、コーヒーによる発症予防効果の存在も考えられるが、他の研究成果も含め、慎重に解釈する必要があるものと思われる。一方、いわゆる砂糖類と糖尿病発症リスクとのあいだに関する研究が乏しいこと、そして、研究結果も肯定的というより否定的であることは興味深い。食物繊維の糖尿病発症予防効果はメカニズム的にも考えやすいが、その効果が穀物由来の食物繊維に限定されるのか、他の食品に由来する食物繊維全体にも期待できるものなのかについての結論を得るには、まだ研究数がじゅうぶんではないというべきであろう。同時に、水溶性・不溶性の別についても同様であり、今後の研究成果を待ちたい。ミネラルで注目されるのは、マグネシウムと鉄である。マグネシウム(サプリメント由来のマグネシウムを除く)の発症予防効果は8つの研究で検討され、そのうちの4つの研究で有意な負の関連を報告している(有意な正の関連を報告した研究はない)。マグネシウムは未精製穀物に豊富に含まれる栄養素であり、観察された効果が、マグネシウムに直接由来するものか、穀物に含まれる他の栄養成分(食物繊維など)によるものか、また、両者には相加的または相乗的な効果を期待できるかについてはこれからの課題であろう。ヘム鉄との関連を検討した報告は2つあり、2つとも有意な正の相関を観察している。しかし、貧血対策としてのヘム鉄の有用性は確立していると考えても良いと思われ、ヘム鉄が糖尿病発症のリスクになることが確実となったとしても、糖尿病の一次予防におけるヘム鉄の扱いには慎重な

配慮が必要であろう。

今回、検討に加えた論文は、量的な食事調査を行っていることに加え、糖尿病発症の判定基準、統計学的な交絡因子の調整などについて質の高い研究に限った。そのため、わずか15のコホート研究しか検討の対象とすることができなかった。もう少し研究の質に関する除外基準を下げて文献収集を行うことが必要であったかもしれない。しかし、食事評価の困難さを考えると、質の低い食事評価法を用いた研究を参照する価値は乏しく、その観点からいえば、今回、検討対象とした研究によって得られる結果は、可能な限り信頼度の高いものであらうと考えられる。

ところで、最近、食事・栄養と2型糖尿病発症との関連に関する総説が報告され、表4のようなまとめがなされている。<sup>34)</sup> ここでも、非澱粉性多糖類(食物繊維と事実上同義と考えても実際の予防上における問題は少ないであらう)がprobableな予防因子として挙げられており、今回の結果と一致している。しかし、probableな促進因子として飽和脂肪酸があげられており、今回の結果とやや異なる結論となっている。ただ、今回の結果でも有意なリスクの上昇を観察した肉加工品は飽和脂肪酸が豊富なものであり、摂取頻度の高いものでもあることから、飽和脂肪酸が直接に糖尿病の促進因子であるか否かへの最終的な結論を得るのは難しいものの、飽和脂肪酸が豊富な食品でリスクが高いという点では一致した結果となっている。

## E. 結論

栄養素ならびに食品(群)摂取量と2型糖尿病の発症リスクとの関連を検討したコホート研究で、原著論文として発表されているものを系統的かつ網羅的に収集し、両者の関連に関する総括表を作成した。研究論文の抽出にはMedlineを用い、抽出された論文の参考文献リストも活用した。アルコールとの関連は

今回の検討からは除いた。2004年2月末日現在で、量的な関連を報告していたコホート研究は、研究を単位として15、論文数として33が存在した。その結果、栄養素としては、脂質(脂肪酸)、食物繊維、一部のミネラル類に関する検討が多く、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。一方、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く、その中ではトランス型脂肪酸とヘム鉄が注目された。抗酸化栄養素(ビタミン類)としてビタミンEとカロテノイドを検討した研究があり、結果の一貫性は乏しいものの有意な場合は負の関連であった。糖類(ショ糖など)との関連は2つの研究による報告のみであったが、その範囲では意味のある関連は観察されなかった。研究数としてはまだわずかであるが、カフェインで有意な負の関連が報告されていることも注目された。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。

しかし、検討対象となった研究がすべて欧米で実施されたものであり、日本人と欧米人の食習慣のちがいを考慮すると、今回得られた結果をそのまま日本人の糖尿病予防に活用することは困難であると考えられた。そのため、日本人による質の高いコホート研究の確立が急務である。一方、一般に流布している食事と糖尿病との関連と、今回明らかになった結果とは必ずしも一致していない点があり、このような欧米での研究成果を(限界を明示した上で)広く知らしめることも必要であると考えられた。

#### (謝辞)

論文の抽出ならびに総括表の作成で献身的な働きをしてくれた静岡県立大学大学院村上健太郎氏、独立行政法人国立健康・栄養研究所大久保公美氏に

深く感謝致します。

#### (参考文献)

1. Snowdon DA, Phillips RL. Does a vegetarian diet reduce the occurrence of diabetes? *Am J Public Health* 1985; 75: 507-12.
2. Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1018-23.
3. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472-7.
4. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Colditz GA, Hennekens CH, Willett WC. A prospective study of whole-grain intake and risk of type 2 diabetes mellitus in US women. *Am J Public Health* 2000; 90: 1409-15.
5. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-7.
6. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73, 1019-26.
7. Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 2002; 288: 2554-60.
8. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004; 27: 134-40.
9. Salazar-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.
10. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20: 545-50.
11. Fung TT, Hu FB, Pereira MA, Liu S, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Whole-grain intake and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 535-40.
12. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002; 136: 201-9.
13. van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men.

- Diabetes Care 2002; 25: 417-24.
14. Jiang R, Ma J, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 70-5.
  15. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004; 27: 134-40.
  16. Salazar-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.
  17. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2151-9.
  18. Stevens J, Ahn K, Juhaeri, Houston D, Steffan L, Couper D. Dietary fiber intake and glycemic index and incidence of diabetes in African-American and white adults: the ARIC study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1715-21.
  19. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 921-30.
  20. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1528-35.
  21. Lee DH, Folsom AR, Jacobs DR Jr. Dietary iron intake and Type 2 diabetes incidence in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Diabetologia* 2004; 47: 185-94.
  22. Ford ES, Mokdad AH. Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S. adults. *Prev Med* 2001; 32: 33-9.
  23. Mayer-Davis EJ, Costacou T, King I, Zaccaro DJ, Bell RA; The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type 2 diabetes: The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 2002; 25: 2172-7.
  24. van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2002; 360: 1477-8.
  25. Janket SJ, Manson JE, Sesso H, Buring JE, Liu S. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1008-15.
  26. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27: 59-65.
  27. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Aromaa A, Reunanen A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 622-9.
  28. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 362-6.
  29. Reunanen A, Heliovaara M, Aho K. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361: 702-3.
  30. Saremi A, Tulloch-Reid M, Knowler WC. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2211-2.
  31. Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Processed meat intake and incidence of Type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Diabetologia* 2003; 46: 1465-73.
  32. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, Thelle D, Johansson S. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. *Intern Med* 2004; 255: 89-95.
  33. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Jousilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004; 291: 1213-9.
  34. Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, Lindstrom J, Louheranta A. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr* 2004; 7(1A): 147-65.

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

なし

##### 2.学会発表

なし



表3. 検討された食事性因子と2型糖尿病発症との関連の有意性(まとめ): 食品・食品群

発症との関連を検討した食事要因	研究数	有意な結果(リスクの上昇)を得た研究数		有意な結果(リスクの減少)を得た研究数	
		群間比較 <sup>1</sup>	傾向性	群間比較 <sup>1</sup>	傾向性
穀物	3			3	3
未精製穀物	4			2	3
ライ	1				
その他の未精製穀物	1				
精製穀物	4				
精製穀物/未精製穀物	1	1	1		
小麦由来の未精製穀物	1				
ダークブレッド	1			1	1
未精製穀物ブレックファストシリアル	1			1	1
ポップコーン	1				
オートミール	1				
ブラウンライス	1				1
小麦胚芽	1				1
ブラン	1			1	1
その他の穀物	1			1	1
肉類	2	1			
肉加工品	2	2	2		
ハンバーガー	1	1	1		
ベーコン	2	2	2		
ホットドッグ	2	1	1		
赤身の肉	1				
MDとしての羊・牛肉	1				
MDとしての豚肉	1				
ソーセージ	1	1	1		
SWやXDとしての牛、豚、羊肉	1				
他の肉加工品	1		1		
野菜と果物	3			1	
野菜	1				
果物	1				
豆類					
ナッツ	1			1	1
ピーナッツバター	1			1	1
成熟した豆	1				
嗜好飲料					
コーヒー	8			5	4
カフェイン抜きコーヒー	2				2
紅茶	2				
その他					
食習慣スコア <sup>2</sup>	1			1	
健康志向型パターン <sup>3</sup>	1				
西洋型パターン <sup>4</sup>	1	1	1		

<sup>1</sup> もっとも摂取量(頻度)が低かった群ともっとも摂取量(頻度)が高かった群との比較。

<sup>2</sup> トランス型脂肪酸摂取量、穀物の食物繊維摂取量、グリセミックロード、P/S比のそれぞれで対象者を5分位に分けて得点を与え(高得点が低リスクを示す)、4つの得点の合計をさらに5分位に分けた食習慣パターン。

<sup>3</sup> 野菜、豆類、果物、完全穀物、魚、鶏肉の高摂取によって特徴づけられた食習慣パターン。

<sup>4</sup> 赤身肉、肉加工品、精製穀物、フレンチフライ、高脂肪乳製品、甘いお菓子やデザート、高砂糖含有飲料、たまごの高摂取によって特徴づけられた食習慣パターン。

P/S、多価不飽和脂肪/飽和脂肪; INCP、不溶性非セルロース性多糖類; SP、サプリメント; MD、主菜; SW、サンドイッチ; XD、mixed dish。

## 「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。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 2003 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 才以上の場合においては、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、昨年度に引き続き、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

- 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  $\beta$ -cell Function. J Autoimmun 20(1): 83-90, 2003
- 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 1005: 362-9, 2003

### 学会発表

- 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

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

## 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

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「granulocyte-colony stimulating factor が diabetic foot infection に有効か？」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。

4 RCTs が見出され、方法論も妥当であることから下肢切断を endpoint ととして meta-analysis を行ったところ、結果に有意な heterogeneity はなかった。risk ratio の pooled estimate は 0.428 (95%信頼区間 0.189 ~ 0.966) となり、統計学的にも有意となった。すなわち G-CSF を標準的な治療に追加することによって、下肢切断のリスクが約 2/5 に減少することが示された。

#### A. 研究目的

糖尿病足病変、特に下肢切断は、糖尿病患者の生活の質を著しく損なう。欧州での St. Vincent Declaration, 米国での Healthy People 2000 とともに、糖尿病患者での下肢切断発生率を低下させることを目標として掲げた。この背景として欧米では糖尿病足病変が高頻度であることが容易に想像される。わが国で従来、欧米ほどには糖尿病足病変が注目されてこなかったのは、その発生頻度があまり高くなかったためであろう。しかし近年わが国における糖尿病足病変への関心の高まりは、糖尿病足病変をもつ患者個人の生活の質や予後への影響が欧米と変わらないこととともに、その発生頻度が以前より増加していることを示唆するものである。

糖尿病性足病変にて下肢切断を施行せざるを得ない場合の一つの大きな理由として、感染が挙げられる。糖尿病患者の易感染性や、難治性の感染は宿主免疫機能、とりわけ好中球機能の低下が考えられている。すなわち好中球遊走能、貪食能、superoxide production などの障害と糖尿病との関連が論じられている。Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) は、白血球分化と骨髄からの白血球の放出を促す内因性の成長因子であり、化学療法による顆粒球減少症、無顆粒球症の治療に使用されている。また G-CSF は正常さらに障害された好中球機能を高めることが示されていることから、最近では好中球数は正常であっても、機能が障害されている場合、例えば糖尿病のような immunocompromized host への日和見感染への応用も検討されている。そこで糖尿病足病変への感染に対し、G-CSF の効果について systematic review を行うことにした。

## 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 January Week 4 2004

1: granulocyte colony stimulating factor.mp. or exp Granulocyte Colony-Stimulating Factor/

10251件 (granulocyte colony stimulating factorをMesh及びテキストワードで検索)

2: diabetic foot.mp. or exp Diabetic Foot/ 2759件

3: 1 and 2 15 件

#### EMBASE

期間 1966 to 2004

#1 'granulocyte colony stimulating factor' 18611 件

#2 'diabetic foot' 3350 件

#3 #1 AND #2 27 件

#### 医学中央雑誌

#1 糖尿病性足部疾患/TH 629 件

#2 "Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor"/TH 82 件

#3 #1 AND #2 0 件

### 論文の選択

上記で抽出された論文から、granulocyte colony-stimulating factor の糖尿病足病変に対するを評価した研究として次の 論文をまず選択した。

Gough A. Clapperton M. Rolando N. Foster AV. Philpott-Howard J. Edmonds ME. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection.[see comment]. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] *Lancet*. 350(9081):855-9, 1997 Sep 20.

Yonem A. Cakir B. Guler S. Azal O O. Corakci A.

Effects of **granulocyte-colony stimulating factor** in the treatment of **diabetic foot infection**. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 3(5):332-7, 2001 Oct.

de Lalla F. Pellizzer G. Strazzabosco M. Martini Z. Du Jardin G. Lora L. Fabris P. Benedetti P. Erle G.

Randomized prospective controlled trial of recombinant **granulocyte colony-stimulating factor** as adjunctive therapy for limb-threatening **diabetic foot infection**. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 45(4):1094-8, 2001 Apr.

Kastenbauer T. Hornlein B. Sokol G. Irsigler K.

Evaluation of **granulocyte-colony stimulating factor** (Filgrastim) in infected **diabetic foot ulcers**. *Diabetologia*. 46(1):27-30, 2003 Jan.

まず初めに、これらの研究の妥当性をチェックする目的で研究デザインを検討した。

Gough の研究は、double-blinded placebo-controlled randomized controlled study である。明確な記載はないが、結果の table より intention to treat analysis も行われていると考える。また追跡率も 100% である。しかし 2 重盲検であるが、G-CSF には局所あるいは骨の痛みという副作用があり、実際に盲検が保たれたのかは難しいかもしれない。

Yonem et al. の研究は、上記論文とは異なり、プラセボは使用せずしたがって盲検では行われていない。追跡率も 100% である。Intention to treat analysis も結果の table より、なされていると考えられる。Lalla et al. の研究も randomized controlled study ではあるが、placebo control ではなく、抗生物質投与および局所治療の標準治療群を対照群においている。追跡率も 100% である。同様に intention to treat analysis も行われていると考える。他の研究に比べて追跡期間が長いのも特徴である。

Kastenbauer et al. の研究は、placebo-control single (patient)-blinded randomized controlled study である。Intention to treat analysis と per protocol analysis の両方が行われたが結果に差はなく intention to treat analysis のみを記載したと明記されている。G-CSF 群からは 2 例、Placebo 群からは 1 例の drop-out がありその理由も示されている。

これら研究は方法論的には概ね基準は満たしていると考えられ、meta-analysis に含めることとする。

Meta-analysis の統計処理には SPSS 12.0J 及び STATA/SE release 8.0 を使用した。

### C. 研究結果

以下に 4 論文の abstract table を示す。エンドポイントは、true endpoint として、下肢切断術の施行



とした。

論文	対象と方法	エンドポイント
		Amputation
Gough	UK: University hospital (diabetic foot clinic からの入院) Placebo control, Double blinded n=40 aged 30-86 years M/F=29/11 Evaluated on the 7 <sup>th</sup> day	G-CSF 群 (n=20): 0(%) placebo 群 (n=20): 10(%)
Yonem	Turkey: University hospital? Standard therapy control n=30 aged 60.3±1.3 years (G-CSF 群), 61.0±1.4(標準群) Evaluated on the 10 <sup>th</sup> day	G-CSF 群 (n=15):13.3(%) 標準群 (n=15):20.0(%)
Lalla	Italy: Diabetes center of a hospital (病院規模不明) Standard therapy control n=40 aged 56.6±8.6 years (G-CSF 群), 59.8±9.6(標準群) Evaluated 3 and 9 weeks after	3weeks follow-up G-CSF 群 (n=20):5.0(%) 標準群 (n=20):25.0(%) 9weeks follow-up G-CSF 群 (n=20):15.0(%) 標準群 (n=20):45.0(%)
Kastenbauer	Austria: 代謝栄養疾患の研究所および病院 (規模不明) Placebo control Single blinded (patient blinded) n=37 aged 60.8±11.1 years (G-CSF 群), 58.2±8.1(placebo 群) Evaluated on the 10 <sup>th</sup> day	G-CSF 群 (n=20):5.0(%) 標準群 (n=20):5.0(%)

上記 4 つのデータを統合することにする。

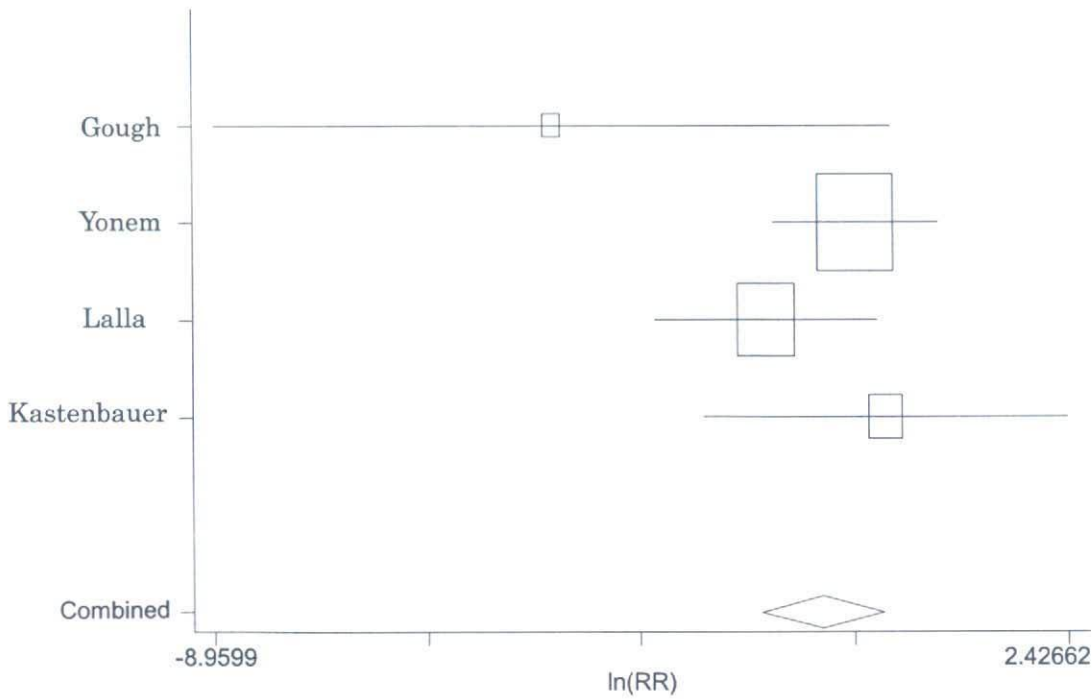
論文	Risk ratio		
	(RR)	log(RR)	Var(log(RR))
Gough	0.011	-4.44	2.30
Yonem	0.67	-0.40	0.56
Lalla	0.20	-1.59	0.75
Kastenbauer	1	0	1.24

Meta-analysis

Method	Pooled Est (ln(RR))	95% CI		Asymptotic		No. of studies
		Lower	Upper	z_val	p_value	
Fixed	-0.849	-1.664	-0.035	-2.043	0.041	4
Random	-0.961	-2.094	0.172	-1.663	0.096	

Test for heterogeneity:  $Q= 4.511$  on 3 degrees of freedom ( $p= 0.211$ )

Heterogeneity は有意水準を 0.1 としても有意でなく, heterogeneity はないと考える. したがって fixed effect model を使用することとする. pooled estimate of ln(RR)は-0.849 (95% 信頼区間-1.664~-0.035) となった. これを risk ratio に変換すると pooled point estimate は 0.428 (95%信頼区間 0.189~0.966) となり, 有意水準 0.05 にて統計学的にも有意であった.



D. 考察及び結論

糖尿病性足病変による下肢切断の発生率の国際比較研究である Global LEA study では, 糖尿病患者での下肢切断発生率を比較すると, 英国がおよそ 520/10 万人/年, 日本 47/10 万人/年となり, 糖尿病患者の

下肢切断のリスク比は、英国：日本=11：1にも及びわが国の糖尿病患者で下肢切断発生率が低いことが示された (preliminary data)。これは欧米が治療として下肢切断を選択しやすいという理由も考えられているが、糖尿病性足病変そのものの発生率が低いことはまちがいないであろう。このこと自体はわが国にとって幸運なことであるが、一方、糖尿病性足病変の診療経験をもつ専門医は少なく、いったん糖尿病性足病変を発症してしまった患者にはこの状況はかえって不幸とも言える。Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) は、近年、糖尿病性足病変特に感染合併例の治療への応用が試みられてきた。しかしその有用性については論文によって見解が異なる。そこで今回、G-CSFの有効性について systematic reviewを試み、その結果を meta-analysis によって解析することとした。

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、G-CSFが糖尿病性足病変に対する治療に有用であるか検索を行った。G-CSFと糖尿病性足病変のキーワードを用いて検索した結果をさらに randomized controlled study であるかによってふるいにかけ計4論文が見出された。この4論文のうち、2つは placebo control で2つは open trial である。2つの placebo control のうち1つは double blinded であるが、もう一つは patientのみ mask 化した single blinded である。4論文とも追跡率は良好で、intention to treat analysis も行われており、大きなバイアスや交絡因子による結果への影響は少ないと考えられた。したがってこの4論文を使用して meta-analysis を行った。それぞれの論文の primary endpoint は異なり、surrogate endpoint が多かったが、今回の metaanalysis では、臨床的に重要な true endpoint として、下肢切断されたかどうかを採用した。

その結果、4研究の結果に heterogeneity は見出されず、risk ratio の pooled estimate は 0.428 (95% 信頼区間 0.189~0.966) となり、統計学的にも有意となった。すなわち G-CSF を標準的な治療に追加することによって、下肢切断のリスクが約 2/5 に減少することがわかった。

以上のように、糖尿病性足病変に対する G-CSF が有効である可能性が高い。ただ G-CSF は高価な薬剤でもあり、最終的には大規模な randomized controlled study が施行され、より確かな evidence が示されるべきであると考えられる。

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「Motivational interviewing は糖尿病患者に有効か？」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。

選択された 3 研究を統合し meta-analysis を行ったところ、heterogeneity は有意でなく fixed effect model での pooled estimate は、HbA1c で -0.66 となったが、 $p=0.069$  と有意には至らなかった。今後さらに研究成績が集積されれば、motivational interviewing の糖尿病治療に対する有用性に一定の見解が得られるものと予想される。

#### A. 研究目的

従来の成人病という概念は生活習慣病 (life style related disease) と言い換えられている。生活習慣病という概念は、これまで成人病対策として病気の早期発見・早期治療を目指す二次予防に重点を置いていた従来の方策に加え、生活習慣を改善することによって健康増進・疾病発生予防すなわち一次予防対策を推進することを明確にしたといえる。

厚生労働省は、平成 14 年国民栄養調査に応じた 20 歳以上の人 (10,067 人) を対象とし、糖尿病実態調査を行った<sup>1)</sup>。それでは HbA1c が 6.1% 以上または現在、糖尿病の治療を受けていると答えた人を「糖尿病が強く疑われる人」とすると、日本全国での推定値は 740 万人であり、また HbA1c が 5.6% 以上 6.1% 未満で現在、糖尿病の治療を受けていないと答えた人を「糖尿病の可能性を否定できない人」とすると日本全国で 880 万人と推定された。日本の総人口が約 1 億 2700 万人 (平成 12 年度国勢調査) とすれば、日本人の約 5.8% が「糖尿病が強く疑われる人」となる。一方、平成 11 年度の患者調査では日本全国の糖尿病患者総数は 212 万人しかいないすなわち、糖尿病の可能性が高い 740 万人のうち、約 30% しか医療機関には受診していないことになる。

この原因として、糖尿病が極端な高血糖状態であったり、合併症が進行しなければ自覚症状が出にくいことが、患者の危機意識を弱めていることが挙げられる。実際に医療機関で糖尿病と診断される時点ですでに慢性合併症を有している患者を少なからずいることも傍証の一つである。