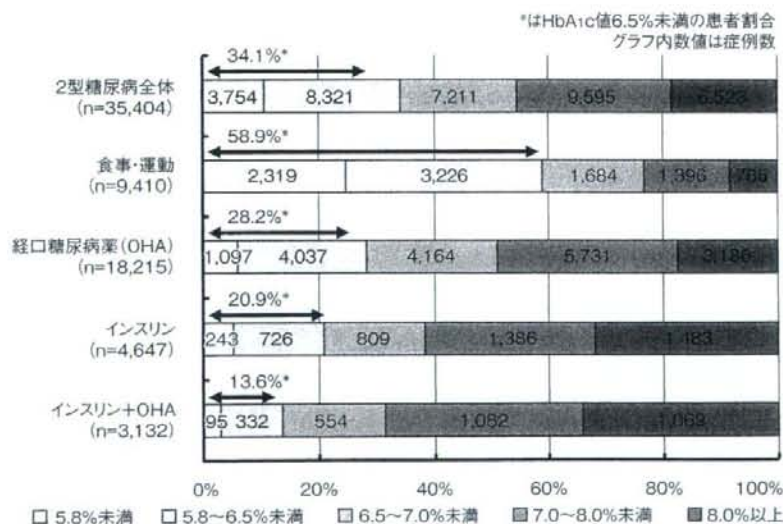


小林 正, 他: 糖尿病診療マスター 5(4): 401-406, 2007

図4 2005年5~7月の治療別患者数と比率



小林 正, 他: 糖尿病診療マスター 5(4): 401-406, 2007

図5 治療別 HbA1c コントロール分布と 6.5%未満の患者割合

はリスプロとかノボラビッドなどが使われますが、ヒトインスリンはどんどん少なくなりつつあります。インスリン療法というものが非常に簡単に、しかもグッドコントロールにもっていくこと

ができる世の中になってきたわけです。

このような現状ではどれだけ血糖コントロールができていのでしょうか。これを HbA1c のコントロールで、図5に示しますと、2型糖尿病の

全体の約34.1%の人が学会の目標値の6.5%以下で、3分の1の人しかいいコントロールの範疇に入っていません。食事・運動療法の人には軽症で、6割ぐらいの人が6.5%以下です。それが経口血糖降下剤になると少し落ちて28.2%と3割以下になり、インスリン治療になると5分の1で、2割しかいません。インスリンと経口血糖降下剤併用では13.6%ですから、14%ぐらいしかいません。したがって、我々がみている患者のうち約65%の人は合併症が起こりやすいということになります。

しかし、こういう数字でも、すでに示したように米国よりずっと優れています。HbA1cの値を各国比べ合おうと、「バロメーター (Barometer)」というプロジェクトが考えられ、2007年の10月、ニューヨークに各国が集まりました。そのなかで日本が糖尿病の診療の質は図抜けているのです。もちろんステノスホスピタルとか、非常に優秀なところはありますが、国全体としては、やはり日本は非常に医療の質が良いということがいえます。

血圧や脂質も、実は糖尿病のコントロールの重要なファクターであり、アウトカム指標として、血圧やコレステロールの値をこの中に入れてみても、先ほど述べた我々の研究会 (JDDM) の成績がいかに優れているかということを示しています (表2)。HbA1cが7%以下に達したものが、アメリカではNHANESという cohort では40%

しかありませんが、それが日本では50%あります。日本糖尿病学会のガイドラインで、糖尿病の患者は130/80以下にするべきであるとしています。それがアメリカでは3割ぐらいしかありませんが、日本では60%近くあります。また、ガイドラインでコレステロールの目標値は200以下ですが、アメリカでは大体34~48%、日本では53%です。これらの血糖、血圧、コレステロールの目標値すべてを満足するようなコントロールができれば一番理想的ですが、それがアメリカではたったの5~7%しかありません。それに比べて日本では約倍の13%を達成しています。血糖だけでなくコレステロール、高血圧に関してもいい結果を得ているということが、実際の我々の日本でのコントロール状態です。

もう一度これを図2でみると、820万人の糖尿病の患者のうち、実際に受診・受療しているのは410万人。あとの410万人では一度は医師にみてもらっていても、それ以後、継続的に診療されていません。患者の8割である330万人はかかりつけ医で、あとの80万人は糖尿病の専門医で受療しています。しかし専門医は3700人しかいないので、これが勤務医の過労となって現れます。

この80万人を一般的に公的病院の糖尿病専門医のところで育てることが多く、CDEとともに糖尿病専門医がみることになりますが、勤務医の過労が非常に激しいのです。何とかかかりつけ医のほうに押し戻そうとしています。患者は大病院志向が強く、ますます勤務医の過労がみられるということになるわけです。

いま、厚生労働省の4疾患5事業の医療計画において、各県府県でそれぞれの先生方の役割を分担し、連携することになります。たとえばインスリン治療に関して、富山県でかかりつけ医が実際にどの程度インスリン治療を行っているのかというアンケートをしたところ、約30%の人が「私のところではインスリン治療ができる」という結果ができました。これはインスリン導入ができるのか、あるいは専門医の導入したインスリンの治療で落ちついた患者を預かれるという意味なのか不明ですが、このような結果は、東京などでも同程度ときいています。しかし、はっきりとした日本

表2 日米における血糖・血圧・脂質のコントロール比較

	NHANES III (1988~1994)	NHANES (1999~2000)	JDDM
HbA1cが<7%に到達した患者	44%	37%	50%
血圧が<130/80mmHgに到達した患者	29%	36%	57%
コレステロールが≤200mg/dlに達した患者	34%	48%	53%
HbA1c<7%, BP<130/80, Chol.<200mg/dlをすべて満足した患者	5%	7%	13%

JAMA 291 : 335-342, 2004 を一部改変

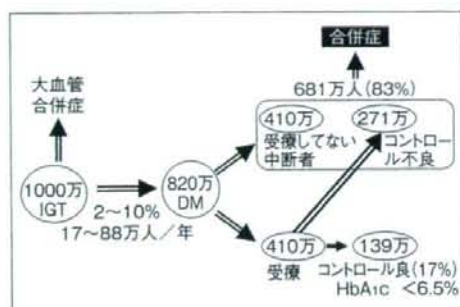


図6 わが国における糖尿病患者の受療状態と血糖コントロール

全体のデータはまだありません。

このようにして、糖尿病患者の410万人が図2に示すような割りつけで受診されていて、HbA1cが平均7%のコントロール状態にあります。また、血圧、コレステロールも、半分ぐらいはガイドラインに沿った目標値に達しているということになります。日本は皆保険であり、毎月1回受診されていますが、米国では大体3～6ヵ月に一度程度であり、医者がみるよりCDEに任せて、ナースが、主治医の監督下でインスリンの単位まで電話で命じることでもできるようになっています。日本でも最近ではそういう方向につつあるというのが現状です。

図6が以上のことをまとめたものです。820万人のうち、受療していない人、中断者が410万、それから受療した410万のうち3分の1、139万人だけがコントロールが良い。あとの271万人がコントロール不良で、これを全部合わせると681万人です。820万人の83%の人は、合併症が起こっても不思議ではない状態です。これから特定健診も始まるので、健診で引かかった人を何とか受療させる、継続性を持たせるということが、日本では一番重要と思われる。

2. 糖尿病患者の受診中断抑制への J-DOIT 2 戦略研究

そこで始まったのがJ-DOIT 2という研究でDiabetes Outcome Intervention Trialという英語

の略語で、これの第2課題です。J-DOIT 1は一次予防、J-DOIT 3は合併症の予防で、J-DOIT 2というのは受療中断を抑制するためにどうしたらいいのかという研究です。地域の医師会に所属するかかりつけ医を対象にしています。糖尿病の専門医は、主治医であっても、その患者を対象にすることはできません。ただし、専門医は、医師会の研究のコーディネーターとなっていていただくことになります。人口20万人を背景にする医師会で地域連携のできているところで、まとも役の糖尿病専門医が必要になります。図7のように、一つの群は糖尿病診療支援を実施します。診療支援というのは、患者に対して電話で食事・運動療法の指導や、受診日の確認を行うものです。パイロット研究では、患者に保健師などが電話して、間違いなく決まった日にはかかりつけ医で受診するようにリマインドし、食事・運動療法をきちんとしていただくことで、生活習慣を改善する、行動変容を変えていくというものです。

さらに、この介入はかかりつけ医にも行われ、13項目の最低限すべき診療行為がどの程度なされているかということ、診療内容などのデータを解析して、かかりつけ医にフィードバックされます。

2型糖尿病の患者の受診中断率を改善する効果を検証しますが、さらにアウトカムとしては、研究期間前後の体重、血糖値、HbA1c、血圧、コレステロール、行動変容ステージの変化を調べ、またITによる診療達成目標あるいは診療行為の達成度をかかりつけ医にフィードバックします。

大阪の和泉市、富山の砺波市が通常診療群（非介入群）、東京の足立区、千葉の木更津医師会が診療支援群（介入群）としてパイロット研究を1年間行い、平成19年12月末で終了した結果を紹介いたします。

参加できる医師会は人口20万人で、20人程度以上の糖尿病患者を診察しているかかりつけ医が30人以上存在することが必要で、眼科や糖尿病専門医との連携ができていたことも条件となります。このパイロット研究にはサンプルサイズ、すなわちどれぐらいの医師会、さらには患者数が必要かを検証することや、また種々の臨床データ、

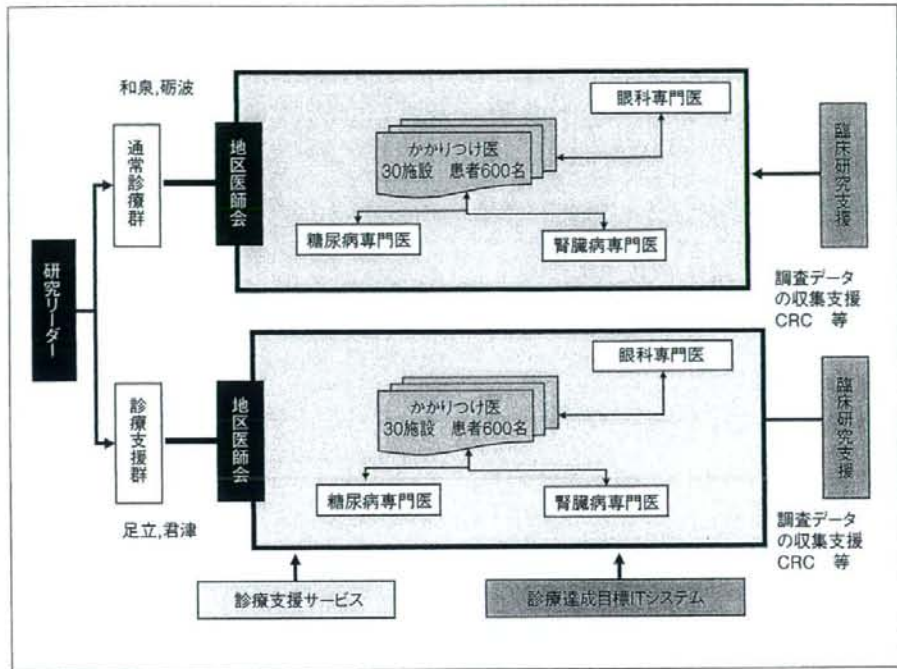


図7 研究組織の概要

中断率などの中間アウトカムについても調査します。さらに、かかりつけ医でのこのような研究の実行可能性も調査に対象になります。このなかで受診中断がどれくらい抑制されるかということが一番重要な結果ですが、それ以外に、体重、血糖値、HbA1c、血圧、コレステロール、あるいは患者の行動変容の変化、それから、歩数の変化や、糖尿病専門医や眼科医への紹介率なども解析の対象となります。

診療支援サービスは、すでに述べたように、患者に対して電話で「中断しないように」、それから「食事・運動療法をきちんとするように」などといったことを、かかりつけ医の指示のもとに指導します。診療達成目標、ITシステムと書いてありますが、かかりつけ医に最低限これだけはやってほしいという内容の診療行為について評価し、これをフィードバックするものです。「先生、ここはちょっとできていません」とフィードバックしますから、時間経過とともに非常によくなっ

てきます。

中断の定義は、内容などにかかわらず、一律に次回受診予定日から2ヵ月以上受診していない状態です。CRCが開業医のところへ足を運んで、カルテからデータを収集します。最初は、ドクターの字が読めなくて困ったということも多いようでしたが、慣れてくると汚い字でもわかってくるらしく、最終的には非常に効率よく全部のデータを集めることができたということです。これをデータセンターに集めて統計解析中ですが、一部結果が出たものもあるので報告します。

4医師会はそれぞれ特徴があり、一番熱心だったのは和泉市で、種々の注文は出たが最後まで正確に研究を進めていただきました。後々まで患者さんの面倒もよくみてくれましたし、中間に立つ先生方も非常に苦勞されて、努力されていました。

砺波にしても、木更津にしても、田園地帯は高齢者が多く、年齢を60歳までに限っているのので、「もうちょっと上げてほしい、65か70ぐらいにし

てほしい」という声も上がったり、若い人が多いところは非常に登録がスムーズなのに対して高齢者の多い医師会では登録が遅れ気味になるということもありました。しかし、解析できるような数の300人程度まで登録することができました。

行動変容、すなわち、患者にやる気があるのかどうかというのは、表3に示すように5つの時期に分けられます。ほとんどやる気のない無関心期、それから、関心が出てきたというときを関心期、やるぞというところで、かつ実行する準備期、それから、ずっと維持できる状態の維持期となります。

図8は4つの医師会でどのように変わったかということを示しています。運動のステージの変化

表3 行動変容ステージ

1. 無関心期：6ヵ月以内に行動変容に向けた行動を起こす意思がない時期（行動変容についての無関心の時期）
2. 関心期：6ヵ月以内に行動変容に向けた行動を起こす意思がある時期（行動変容についての関心がある時期）
3. 準備期：1ヵ月以内に行動変容に向けた行動を起こす意思がある時期（行動変容についての関心があり、かつ行動を実行したい時期）
4. 実行期：明確な行動変容が観察されるが、その持続がまだ6ヵ月未満である時期（今後の持続についての不安がある時期）
5. 維持期：明確な行動変容が観察され、その期間が6ヵ月以上続いている時期（今後の持続についても不安がなくなる時期）

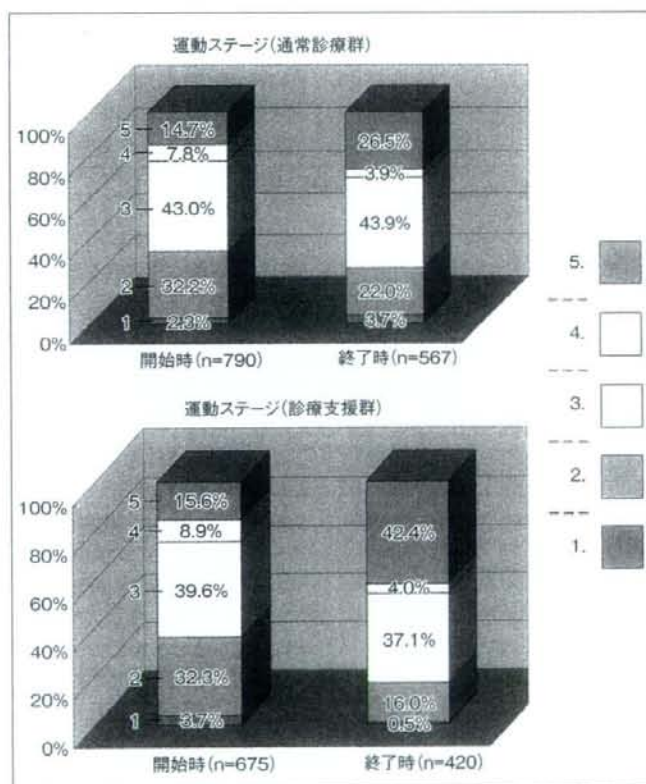


図8 運動ステージ

を示します。療養指導士はよくご存じだと思いますが、一番上の部分が維持期です。維持期は通常診療群、電話をかけない群では14.5%から26.5%に上がっていますが、研究に参加しているという意識が関係している可能性があります。診療支援群、電話をすると15.6%から42.5%、つまり3倍弱ぐらいやる気が出てきていることがわかります。同様の傾向が食事でもみられました。電話するという点に関しては、どちらかというアメリカの文化のなかでは有効であり、十分に相手に伝え説得できます。すなわち電話で何でも用件が済ませられるというのがアメリカの文化ですが、日本は目と目で対面しないとなかなか患者の納得がいかないという文化です。したがって、電話だけで本当に有効かどうかということを心配しましたが、約1年を通じて電話介入でもある程度有効でした。しかし、電話介入よりも療養指導士の対面による話しかけのほうがさらに有効性が高い可能性もあり、本試験ではこのような介入も考慮中です。

つぎにかかりつけ医への介入はどうでしょうか。表4に示すような診療達成項目を13項目決め、かかりつけ医がどの程度達成しているかのフィードバックを介入群では行います。通常診療群ではフィードバックは行わずデータのみ収集します。その項目には「2型糖尿病患者で、食事療法と運動療法を行っても、HbA_{1c}が3ヵ月以上8%を超える場合には、経口血糖降下薬を開始すべきである」や「経口血糖降下薬のみで治療を受けている2型糖尿病患者さんのHbA_{1c}の値が3ヵ月以上8%を超える場合には、食事療法と運動療法の再評価を行って、経口血糖降下薬を増量すると変更する、あるいはインスリンの使用を考慮する、あるいは専門家へ紹介する」、「インスリンを含む治療を受けている2型糖尿病患者さんのHbA_{1c}が3ヵ月以上8%を超える場合には、食事療法と運動療法の再評価を行い、インスリンの増量、変更を考慮するか、経口血糖降下薬の併用、変更、増量、あるいは専門家へ紹介を行う」などがあります。「少なくとも1年に1回はコレステロール、中性脂肪、LDLコレステロールなどの血清脂質を検査する」それから、「すべての

表4 診療達成項目

III aii.	スタチン製剤を内服していない糖尿病患者の総コレステロールが220mg/dl以上もしくはLDLコレステロールが140mg/dl以上の場合、スタチン製剤による治療を開始すべきである
III bi.	すべての糖尿病患者に対して、受診ごとに血圧の測定を行うべきである
III bii.	収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上の場合には、生活習慣修正の指導とともに、降圧剤を開始する
IV a.	すべての糖尿病患者に対して、少なくとも12ヵ月に1回は眼底検査を行うか、眼科への紹介を行うべきである
IV bi.	糖尿病の罹病歴が5年以上の顕性蛋白尿のない糖尿病患者に対して、少なくとも6ヵ月に1回は尿中アルブミンを行うべきである
IV bii.	高血圧を合併した糖尿病患者に、微量アルブミン尿を検出した場合には、ACE阻害薬もしくはARB等の降圧薬を処方すべきである
IV c.	すべての糖尿病患者に対して、少なくとも12ヵ月に1回は足の診察を行い、診察毎に糖尿病足病変についての注意を促すべきである



図9 IV bi. 糖尿病の罹病歴が5年以上の顕性蛋白尿のない糖尿病患者に対して、少なくとも6ヵ月に1回は尿中アルブミンを行うべきである

糖尿病患者に対して受診ごとに血圧の測定を行うべきである」「眼科への紹介は1年に1回か2回ぐらい行ってほしい」。それから、「尿中アルブミンの検査を1年に1回か2回やってほしい」これを達成することが困難でした。図9に示すように、この研究の中でも10~15%程度しか達成できなかったというのが現実です。ほかにもデータはありますが、こういう診療達成目標を全部合わせると、55%ぐらいの項目に対してはよくやっているということでした。

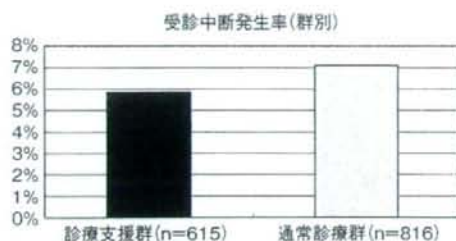


図10 受診中断発生率
—診療支援群と通常群の比較—

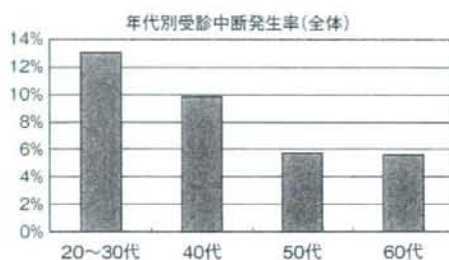


図11 年代別受診中断発生率

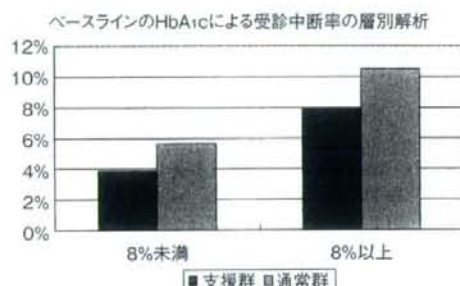


図12 ベースラインのHbA1cによる受診中断率
—支援群と通常群—

フィードバックははじめからやるべきなのですが、このソフトがうまくいかなくて、実はこの9月ぐらいから始めました。フィードバックしますと、やはり図9に示すように診療支援群のほうは上がってきます。また、プライバシーに関しては保護されていて、どの先生がやっていないとか、どこの医師会が悪いなどは一切発表しません。

中断率に関しては、診療支援群と通常診療群の比較は図10に示すように診療支援群のように電話で支援したところは5.8%ぐらいで、電話していない通常診療群では7.2%ぐらいと、傾向は出ましたが有意差はありませんでした。これはやはりサンプルサイズが小さくさらに医師会数や患者数を増やすなどが必要であり大規模研究が必要であるものと考えます。しかしながら、電話をすると、中断は抑えられる傾向があるということが明らかになりました。中断を年代別順にみると、図11に示すように、一番低いのは高齢者、高いのは30歳代以下で、中年以下で高くなっているこ

とがわかりました。ほかでも報告されているように男性で若い年齢の人に多くなりました。それから、ベースライン HbA1c による受診中断率の層別解析です。図12に示すようにコントロールの悪いほうが中断率が高く、支援するといくら血糖コントロールが悪くても、その中断率を抑制することができます。つまり、血糖コントロールが悪い人は我々のいうことを聞かないということでもなくて、電話で介入すると中断がよくなるということなので、やはり電話による介入をすべきであるといえます。

中断率に関してまとめると、診療支援により受診中断が抑制されます。すなわち、電話でも面接でも、「なるべく中断しないように、継続的にお医者さんにかかってください」と患者に伝えると効果があり、また若年患者ほど受診中断率が高く、女性に比べて男性のほうが受診中断率が高いということです。それから、血糖コントロールがいいほど受診中断率は低下していたということで、これもアメリカのデータと同じでした。

非常に興味あることには、図13に示すように、HbA1cの平均値が7.0~7.2%程度に入っており、専門医の平均値とほぼ同程度にあることがわかりました。また、研究の終わるころには平均値も良くなっておりこの介入研究の影響も少しは存在したことも考えられますが、最初から比較的良いコントロールであることがわかります。かかりつけ医のカルテから直接とってきた客観的なデータをみたのは我々がはじめてだと思います。専門医と同じようなコントロールをされていることに敬意を表したいと思います。

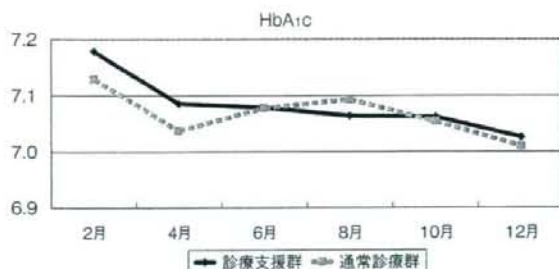


図13 2群における平均HbA1cの推移

今回のパイロット研究のDOIT 2からどのような効果があったかをつぎに述べます。受診中断率抑制や良好な血糖コントロールに導く患者の行動変容をもたらす患者教育のあり方への根拠では、電話介入でもできますが、実際にフェース・ツー・フェース、やはり目と目が合って、療養指導士の方々に指導していただくのが一番いいと思います。

地域における専門医との連携のあり方と研究後の連携の継続性はどうか。研究の最後に各医師会の方々がいわれたことは、何といても4つの医師会とも、この研究を行ったことで連携がよくなったということと、やる気が出てきたということでもあります。

かかりつけ医の研究を通じての医療の質の向上。これも先ほどのHbA1cで示したように非常によくなり、特にフィードバックしたITシステムが有効であると考えられました。地域をあげての糖尿病に対する啓発運動とムードの高揚も非常によくなりました。これが期待できる効果のトップに来るのではないのでしょうか。その証拠を一つあげます。足立区において、DOIT 2が終わるか終わらないかの間に、特定健診・保健指導の問題があるが、そのときに療養指導をするにはどうしたらいいのかということがありました。医師会がADMS（アダムス）というNPOを立ち上げ、NPOのなかに療養指導士を囲い込み、派遣する制度や生活習慣指導医や生活習慣指導員などの制度をつくりあげました。DOIT 2研究を機会にこういうこともできるんだということを申し上げたいです。ぜひ、この大阪でも2つの医師会にお願

いしたいことです。

つぎに、日本糖尿病対策推進会議の意義、さらに対策推進会議の経緯について述べます。今から4年ぐらい前、2004年の1月12日に厚生労働省から「健康日本21という政策プランがあるが、これがうまくいっていない。何とか学会の支援を受けたい」旨の依頼がありました。そのときに私はその窓口をしていまして、春日雅人先生と2人で厚生労働省にいき、いろいろ会談を重ねました。学会で健康日本21糖尿病対策検討委員会を立ち上げ、そのときに藤崎清道参事官が来られ、意見交換したところ、やはり医師会と一緒に立ち上げてはとの提言を受けました。大部分の糖尿病の患者をみているのは医師会の先生方、かかりつけ医の先生方であることがその理由であります。そこで、共同作業の相手の医師会に打診することになりました。そのときの医師会長が植松治雄先生で、我々がお願いしたところ、それはいいことだということでした。賛同され、2004年の7月1日に医師会と糖尿病学会、厚生労働省の三者による第1回糖尿病対策発起人会準備会が駒込の医師会館で行われました。学会と医師会と一緒にこのように共同事業を行うというのははじめてのことで歴史的なものでした。

2005年2月9日に医師会館で全国糖尿病対策推進会議第1回の総会が開かれました。先生方の中にも出席された方がおられると思いますが、医師会と糖尿病学会と協会の3団体が参加しました。それから2007年の8月8日には日本歯科医師会、今年の2月27日には健保組合も参画しました。図14に示すように、厚生労働省から県の厚

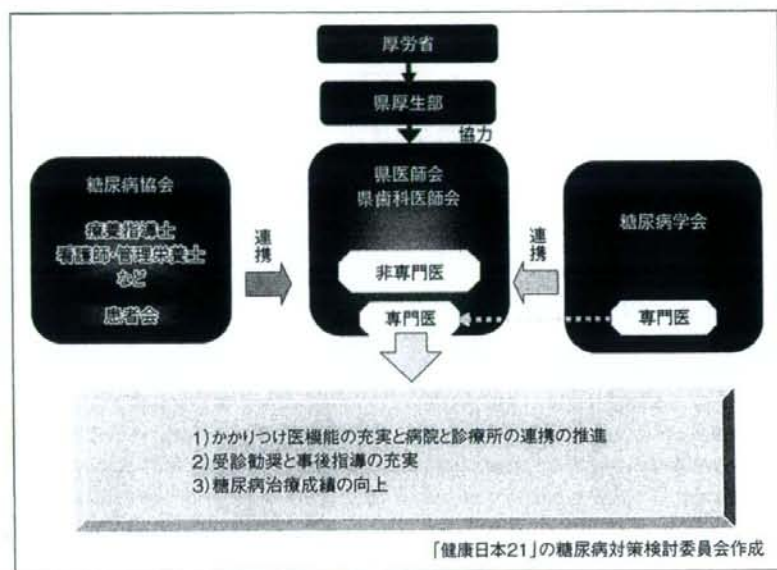


図14 都道府県における糖尿病対策推進会議

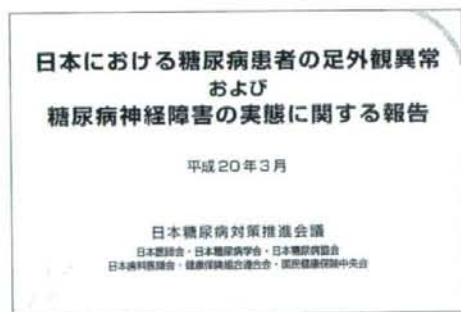


図15

生部に指令が出ているというのですが、これがあまり通じていません。糖尿病学会の専門医が中心になり、図のような活動を行います。名目はやはり医師会が中心です。目標は図に掲げている3つで、かかりつけ医機能の充実と病院と診療所の連携の推進、2つ目は受診勧奨と事後指導の充実。受診勧奨ということは、やはり継続的な受診をしてほしいということです。それから事後指導、すなわち健診などの後の指導をお願いしますということです。3つ目は糖尿病治療成績の向上、糖尿

表5 患者背景

症例数	198,353
糖尿病罹病期間 (年)	10.5 ± 8.4
身長 (cm)	159.3 ± 9.5
体重 (kg)	61.9 ± 12.6
BMI	24.3 ± 3.9
空腹時血糖値 (mg/dL)	140.1 ± 47.2
HbA1c (%)	7.1 ± 1.4
性別 (男/女)*	57.0%/43.0%
年齢 (歳)*	64.4 ± 11.9
病型 (2型/1型)*	94.8%/5.2%

*: 性別, 年齢, 病型は全施設での調査ではないため参考値
日本糖尿病対策推進会議

病の治療の質を上げるということで、これは特にかかりつけ医にお願いしたいということです。

日本糖尿病対策推進会議の活動の一つとして東京の、ある地区の先生方が、糖尿病性神経障害に対してのチェックリストを始めたようで、これがきっかけとなり全国に広がり、最終的に19万8353例の患者のデータになりました(図15, 表5)。これはその種のデータとしては最大で、全国の受診している糖尿病患者の5%に当たります。

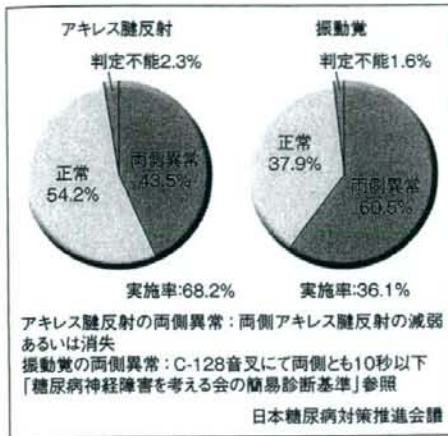


図16 神経機能検査の異常頻度

このデータが非常に信頼性があるというのは、このデータが、我々のJDDM（データマネジメント研究会）、すなわち専門医の患者のデータと非常によく合っているということからです。たとえば平均年齢にしても64.4歳で、JDDMの64.2歳に近い。それから、平均HbA1cは7.1%で非常に良く、空腹時血糖値が140、BMIが平均24.3であることや治療内容をもみても、経口血糖降下剤が半分であるなどJDDMと一致しており、日本を代表するようなデータであるということは、これで明らかです。

それから、図16に示したとおりアキレス腱反射の実施率が68.2%です。つまり7割ぐらいの先生方はやはりアキレス腱反射をきちんとやってお

られるということです。振動覚がやはりちょっと悪くて36.1%。これらの実施率もこれから上がればと思います。

糖尿病性神経障害の頻度を、今までの定義に基づいてやると、「あり」が大体47.1%です。先ほど述べたように、HbA1cが7.1%ぐらいで罹患歴が10数年ぐらい、という人たちの糖尿病性神経障害のある割合が47%ぐらいということです。無症候性神経障害が大体19.0%、症候性が大体28.1%であり、何らかの症状があります。

このような人を対象にした推進会議のデータは非常に重要であると我々は位置づけたわけです。これをきっかけに推進会議が非常に前進するのではないかとということで、各地でその地方のデータの神経障害の発表会も行われ、富山県でも県の推進会議で発表会が催されました。

もう一つお願いしたいことは、学会で主催しているJDCPという研究へのご協力です。糖尿病の患者の一人一人のデータをきちんとまとめるというのは非常に重要であり、2年前からこれを始め、1万例を目標にしています。

最後に医療政策に対して、改善してほしい点は医師不足の解消、卒後研修制度の解消が大幅な改善、高齢者医療の改善、実現性のない健診制度の立て直し、医療費抑制策の解消などです。根本に経済的な問題があるにせよ、日本人の命と人材育成に関して最も大切なことで、これだけは聖域として扱い日本という国が弱体化しない方向に持ち直してもらいたいと考え、また実現してほしいと願うところであります。

糖尿病予備群ならびにメタボリックシンドロームを呈する糖尿病患者に対する対応・方策

小林 正 岩田 実

糖尿病予備群は症状のない多くの患者数であることから、医療機関で受診することが少なく、その一次予防には行政が中心となって医師会、基幹病院、専門医などが積極的に取り組む地域医療が必要となる。さらに、食事・運動療法にはマンパワーが必要であり、しかも習熟した糖尿病療養指導士などが必要である。多くの一次予防は有効である成績が報告されており、約60%の抑制効果がある。またスクリーニングが必要な患者として、糖尿病の家族歴、肥満、高血圧、脂質異常症、糖負荷後2時間値が140~200 mg/dl などリスクスコアが高いものが挙げられる。健康教育はあまねく国民が受け、これを実践する義務があり、これらの実践には、食育から始まり、医師会のNPO法人による糖尿病療養指導士による指導など種々あるがその体制づくりが望まれる。肥満を伴わない糖尿病あるいはその予備群は、よききめ細かな指導が必要である。

キーワード

•一次予防 •健康日本21 •糖尿病リスクスコア •NEAT
•糖尿病療養指導士

22-1 糖尿病予備群に対する対応・対策

糖尿病予備群は現在およそ880万人と多く、このなかから毎年2%前後から8%程度の耐糖能異常(IGT)が糖尿病に進展し¹⁻³⁾(図22-1)。また耐糖能異常でメタボリックシンドロームの者から動脈硬化・心筋梗塞・脳梗塞などの疾患がみられ、糖尿病予備群に対する対応・対策がこれからのわが国で重要であると考え、何よりも対象者が多く、また本人の病識が少なく対象者の行動変容を

きたすような指導は容易ではなく、また多くのマンパワーを必要とする。さらにいわゆる予防医学的な要素が多く、かかりつけ医などによる保険医療の対象になることが少なく、多くの場合行政が中心となって医師会、基幹病院、専門医などとの地域連携を整理する必要がある。さらに一般住民への啓発運動や食育などの幼少からの学校教育、会社組織における産業医などによる健診やその後の指導が重要である。

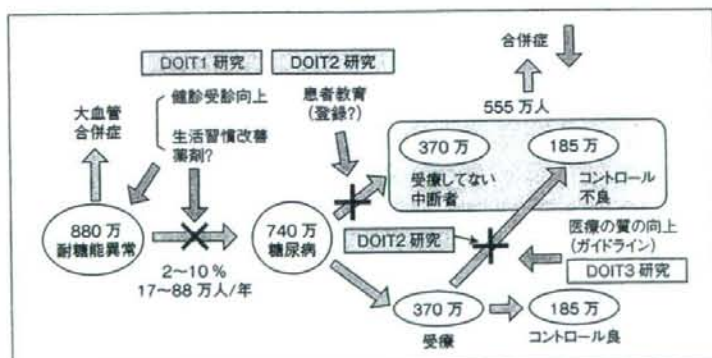


図 22-1 糖尿病発症から合併症進展に対する対策

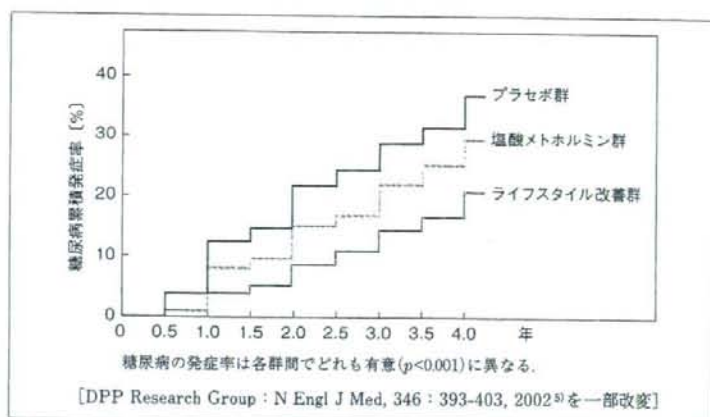


図 22-2 Diabetes Prevention Program (DPP) における糖尿病の累積発症率

1. 糖尿病予備群への対応・対策の重要性

2002年の糖尿病にかかる医療費は、直接の医療費だけで1.2兆円、その合併症にかかる医療費（糖尿病性腎症が原因の血液透析の治療費も含む）は1.3兆円で、合計2.5兆円と推定されている。これが2010年には、4.3兆円まで増加すると推定されており、糖尿病診療にかかわる医療費の増大が問題となってきた。医療経済面において糖尿病の一次予防は重要である。

糖尿病発見時、すなわち糖尿病に対するコントロールが開始されたときの糖尿病の状態が、その後の合併症発生率を左右することが多いのは周知の事実である⁴⁾。

たとえば、網膜症の累積発生率は、健診で発見された空腹時血糖値が高いほど、低い群に比較して高いことが知られている。その一因として、耐糖能が著しく悪化して高血糖が持続している症例では膵β細胞の疲弊も招来しており、良好なコントロールが得られにくい症例が少なくない。これが、合併症発生率を上昇させる一因と思われる。合併症によってQOLを低下させないためには、早期発見はもとより、その前段階である糖尿病発症予防が重要である。早期に発見された軽症糖尿病では、食事療法や運動療法による日常生活習慣の是正だけで耐糖能を改善させることができる。糖尿病発症が阻止できれば、合併症発症頻度は著しく低下すると考えられる。

さらに後述するように、Diabetes Prevention Program (DPP) などの糖尿病の一次予防の大規模臨床研究では、生活習慣や薬物の介入により、境界型から糖尿病への進展を阻止できることが証明されている（図 22-2）⁵⁾。p.171の表 22-1に示すように、境界型から糖尿病に進展を抑制するこれまでの研究では60%程度の抑制率が種々の介入で可能であることが報告されている⁶⁾。筆者らも富山市大山町で行った耐糖能異常に対する食事・運動療法による介入研究でも有意に糖尿病発症を抑制したことを報告している（p.172の図 22-3）⁷⁾。

2. スクリーニングが必要である対象者⁸⁾

- ①糖尿病の家族歴のある人、妊娠糖尿病や巨大出生児の既往のある人、境界型の人、過体重、肥満のある人、脂質代謝異常、高血圧の患者は2型糖尿病のスクリーニングが必要である。
- ②75gブドウ糖負荷試験（75g OGTT）で境界型（日本糖尿病学会1999年診断基準、空腹時血糖：110mg/dl以上で126mg/dl未満、あるいは、負荷後2時間値：140mg/dl以上で200mg/dl未満、静脈血漿値）に分類されるものは、正常型の者に比べ、2型糖尿病を発症するリスクが高い。

これらを支持するものとしていくつかの臨床データがある。山形県舟形町の住民調査では、5年間の観察で正常型からの発症率が3.5/1,000人

表 22-1 耐糖能異常に対する生活習慣への介入の糖尿病発症抑制率と介入後の年間糖尿病発症率

		介入内容 (運動)	介入内容 (食事)	体重 目標	介入による 糖尿病発症 抑制率(%)	介入後の年 間糖尿病 発症率(%)	介入時の BMI [kg/m ²]
日本	東京・虎の門 小坂樹徳, 2000	週 500 kcal 以上 の運動	摂取エネルギーを 制限	BMI が 22 kg/m ² 以下	69	0.8	24.0
スウェー デン	Malmö feasibility study Eriksson K-F, et al, 1991	身体活動を増加 させるためのガ イダンス	摂取エネルギー、 糖質、脂肪の制限	肥満者には減 量	63	2.1	26.6
フィンラ ンド	Finnish Diabetes Prevention Study Tuomilehto J, et al, 2001	毎日中等度の運 動を 30 分以上	脂肪、飽和脂肪酸 の制限、食物繊維 の奨励	5%以上の体重 減少	58	2.9	31.3
USA	Diabetes Prevention Program Marrero M, 2001	1 週間に 150 分 以上の運動	低カロリー、低脂 肪食の奨励	7%の体重減少	58	5.1	34.0
中国	DaQing IGT and Diabetes Study Pan X-R, et al, 1997	毎日中等度の運 動を 30 分以上	摂取エネルギー、 糖質、脂肪の制限	BMI 25 kg/m ² 以上の者は BMI 23 kg/m ²	39	11.4	28.6
日本	広島 伊藤千賀子	余暇の身体活動 の増加	摂取総エネルギー 量、動物性脂質、 ショ糖の過剰摂取 の是正、食物繊維 の奨励		65	6.9	23.7
日本	JDPP 葛谷英嗣, 2004	週 700 kcal 以上 の積極的な運動	食習慣の改善	7%以上の減量	57	4.3	24.6

出典：小坂樹徳：日本臨床，60：423-467, 2002⁴⁾

年であるのに対し、耐糖能異常からは 21.3/1,000 人年と報告されている¹⁾。健診センターの成績はさらに高い発症率が報告されている。たとえば大阪成人病センターの人間ドックでは耐糖能異常からの発症率は 69.5/1,000 人年（観察期間 3.6 年）であった²⁾。広島原爆障害対策協議会健康管理センターの成績では、耐糖能異常を 2 時間の血糖値から IGT-1、IGT-2 と 2 群に分け

てみているが、正常型からの 2/1,000 人年に対し、2 時間値 140~169 mg/dl (IGT-1) からは 34/1,000 人年、170~199 mg/dl (IGT-2) からは 87/1,000 人年（観察期間 2.1~3 年）と報告されている³⁾。

③境界型のなかでも、血糖値（空腹時血糖値や糖負荷後 2 時間値）の高いもの、糖負荷後初期（負荷後 30 分）インスリン分泌の低下しているもの

キーワード解説

- **糖尿病リスクスコア**：糖尿病の発症を予測するために、家族歴、肥満の有無や生活習慣などをスコア化し、糖尿病予備群あるいは糖尿病患者の早期の発見を行うためのスコア。高いリスクの患者に対し適切な保健指導や健診などを積極的に行い、糖尿病の早期発見と治療を行うことで合併症の抑制が可能である。
- **NEAT**：J.A. Levine らが Science に 1998 年に報告した概念で、"Role of Nonexercise Activity Thermogenesis in resistance to fat gain in humans" のイタリックの部分をとって NEAT というが、通常の運動でなく家庭内でのちょこまかした掃除や庭の手入れなどでも脂肪を減少させ、体重減少もできることをいう。
- **糖尿病療養指導士**：糖尿病患者に対して、糖尿病の知識をわかりやすく教え、生活習慣の改善や薬物治療の支援を行い、糖尿病患者の治療が円滑に行えるように支援する医療スタッフ。看護師、栄養士、薬剤師、検査技師、運動指導士などが含まれ、すでに全国的な認定機構があり、毎年資格を審査しているが、さらに各地方で研修会による地域での指導がある。

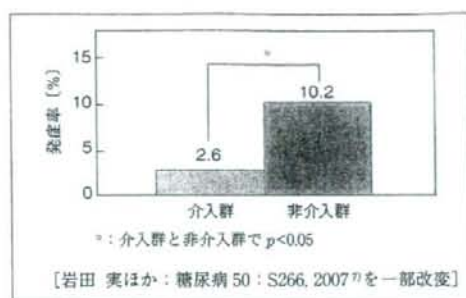


図 22-3 大山町スタディでの 3 年間における糖尿病累積発症率

は特にリスクが高い^{6,8)}。

これを裏づけるデータとしては以下に示す臨床研究がある。先に述べた広島原爆障害対策協議会健康管理センターの成績をみても、糖負荷試験で 2 時間値の高い耐糖能異常では低い耐糖能異常に比べ移行率が高い⁴⁾。虎の門病院健康医学センターの健診受診者については 8 年間の追跡成績によると耐糖能異常からの累積糖尿病発症率は、追跡開始時の糖負荷試験で初期インスリン分泌の低下があるもの（負荷後 30 分の $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BG} < 0.5$ ）では低下のないものの約 5 倍にもなっている⁶⁾。

- ④ 体重 (BMI) は 2 型糖尿病の強力な発症促進因子である。肥満の範疇に入らないような軽度の BMI の増加（いわゆる過体重）は糖尿病のリスクを高める⁹⁾。
- ⑤ ほかに、上記のようなブドウ糖負荷試験以外に糖尿病を拾い上げる方法として、採血せずに、糖尿病のリスクスコア (Diabetes Risk Score) でまずスクリーニングし、それからブドウ糖負荷試験を行うと効率がかなりよいという報告がある¹⁰⁾。近年、同様の報告がいくつか存在するが、具体的には、

- ・ 年齢: 50 歳以上
- ・ 性: 男
- ・ 肥満度: BMI 25 kg/m² 以上
- ・ 糖尿病の家族歴
- ・ 身体活動度や食事などの生活習慣 (週 4 時間以上)
- ・ 高血圧の有無

などをスコア化し、その点数がある一定の点以上であれば、糖尿病の発症を予測するとしたものである。フィンランドの報告では、用いた糖尿病のリスクスコアが薬物治療を必要とする糖尿病を予測する感度、特異度はともに約 8 割にも達する¹⁰⁾。わが国においても、既存のコホートをを用いて、独自の糖尿病のリスクスコア作成の検討が必要である。

22-2 糖尿病予備群患者に対する保健指導のあり方

これまでに行われた糖尿病予備群に対する介入研究から得られたエビデンスなどから、行動変容への指導のあり方に関して種々の結果が得られているので次に述べる。

毎日中等度の運動を 30 分（消費エネルギーを 1 日 50~100 kcal 減少）、食事の制限を平均 10% 程度（1 日約 200 kcal 減少）、野菜を増やし、体重を 4 年間で約 2~3 kg 減などが、これまで内外の研究、そのなかでも主としてわが国の研究からの成績に裏づけられたものをまとめたものである^{3,6,11)}。

したがって、このような食事・運動を順守できる環境づくりが重要である。このためには、栄養士、運動療法士などの定期的な指導が必要であり、このマンパワーをいかに毎日の生活のなかで現実に用立てることができるのか？ この問題が最も大きく、型通りの電話相談や電話指導などではなかなか困難である。

糖尿病予備群患者の積極的な介入への本人の参加へのやる気をどのように起こさせるか？ 言い換えれば、境界型の自発的な体重のコントロールや運動療法の続行が実際に行われるにはどのような指導が必要なのか？ この問題は最も重要であり、メタボリックシンドロームや糖尿病の予防には本質的なものである。保健指導への参加はまったく本人の自由意思であるが、健診の結果指導を受けることを勧奨された場合、よほどの理由がないと受講しない場合が多いと考えられる。これは、健診の受診にも通じる。これらの健診受診、糖尿病発症予防のための情報の受け入れや健康増進のための教育支援の受け入れに関しての国民教育は、

表 22-2 健康日本 21 の目標値と直近の実績値(主な項目)

目標	策定時の現状値	目標値	直近実績値
▼ 適正体重を維持している人の増加			
20歳代女性のやせすぎ	23.3%	15%以下	26.9%
20~60歳代男性肥満	24.3%	15%以下	29.4%
40~60歳代女性肥満	25.2%	20%以下	26.4%
▼ 朝食を欠食する人の減少			
男性(30歳代)	20.5%	15%以下	24.7%*
▼ 日常生活における歩数の増加			
男性	8,202歩	9,200歩以上	7,676歩
女性	7,282歩	8,300歩以上	7,084歩
男性(70歳以上)	5,436歩	6,700歩以上	4,787歩
女性(70歳以上)	4,604歩	5,900歩以上	4,328歩
▼ 多量に飲酒する人の減少			
多量飲酒者の割合 男性	4.1%	3.2%以下	7.1%*
▼ 脂質異常症の減少			
脂質異常症者の割合 男性	10.5%	5.2%以下	11.5%
同 女性	17.4%	8.7%以下	18.2%



*: 暫定直近実績値は、調査方法としてベースライン調査と暫定直近実績値を把握した調査が異なっている数値。

表 22-3 1エクササイズに相当する活動(1週間 23エクササイズ以上が目標)

	時間	
運動	ボウリング、バレーボール	20分
	体操、ゴルフ、卓球、バドミントン	15分
	軽いジョギング、バスケットボール、エアロビクス、テニス	10分
	ランニング、水泳、柔道、空手	7~8分
	歩行、床掃除、子どもの世話、洗車	20分
日常生活	自転車、庭仕事、子どもと遊ぶ	15分
	家具の移動、階段の上り下り、雪かき	10分
	重い荷物を運ぶ	7~8分

地域だけでなく国すなわち厚生労働省などの行政の重要な責務であると考え、国民が義務教育を受ける権利をもっているのと同時に健康教育を受ける権利をもち、またこれに従い健康的な生活を営む義務を国民はもっていると考える。このような考えから義務教育時から健康教育を十分に行い、最新の医学に則した食事や運動にかかわる情報を教えることが重要である。なぜなら健康であるには自己がこれを守るように努力することが必要であり、あくまでも決定権は自己がもつからである。このような、考え方を学校教育に加えることが重要である。現在の状態では、健診や健康講

座の受診・受講はまだ不十分であり、この点が特定健診・特定保健指導の欠点となりうる。

従来の「健康日本21」では、最近の中間発表の成績が当初の目標値に達せず、むしろ以前の最初の値よりも低下していることが発表された(表22-2)。歩数・肥満の頻度などがそのような結果であり、このような現実に対して、厚生労働省も種々の対策を考え始めている。たとえば、運動についても単なる歩行だけでなく生活に密着した身体活動についても考慮し、表22-3に示すような日常生活中にある活動(庭掃除、雪かきなど)も運動のなかに入れ、より生活に密着した身体活動も

表 22-4 ちょこまか運動とは

- ・ 日常の仕事場や家庭内で自分にあった運動をする！
- ・ とにかくちょこまか腰軽に動くこと！

考慮している。このようなことは、すでに NEAT (Role of Nonexercise Activity Thermogenesis in resistance to fat gain in humans) という概念で 1998 年に Science¹²⁾ 誌上にも発表されており、これらも積極的に取り入れ、運動という概念をさらに広げ、実現可能な身体活動の実現に努力している (表 22-4)。

食事療法では、食品交換表に代え、1つ、2つ… (ISV, 2SV…, SV; サービング) という概念を入れ、実際の食事にあった単位で構成し、コマの回る要領で運動の重要性を強調している (p.153, 図 20-2)。しかし、このような概念でも、一般の患者に浸透させるには、困難を伴い、もう少し一般の人にわかりやすい概念が必要である。

22-3 糖尿病予備群に対する生活習慣を中心とする指導体制のあり方

現在 880 万人の糖尿病予備群が実際に存在するが、これら全員に食事・運動をはじめとする生活習慣の指導による改善および健診が必要であるが、個人に対する指導には、相当のマンパワーが必要であり、現在の状態では不可能に近い。これを解決するためには、次のような方法が考えられる。

- ① face-to-face の患者指導がわが国では望ましいが、多数の境界型の各個人を教育することは困難であり、集団指導に頼らざるをえない。この指導にあたる人材として、厚生センターや市町村の保健師などが当然担当することになるが、それだけでも十分ではない。現在全国には 1 万 2 千人の糖尿病療養指導士が存在し、この人たちの知識や指導力を利用することが最も有効性が高い。公的病院などに属している療養指導士に対し、どのように組織してこれにあたるか、仕組みを考える必要がある。医師会による NPO 組織なども考えられる (図 22-4)。現在、糖尿病予備群への指導には、この療養指導士が最も力量があり、生活習慣の改善へと導くことが期待できる。
- ② コールセンターによる電話指導も考えられるが、その有効性については、わが国では十分なエビデンスはない。民間事業者へのアウトソーシングによる方法も考えられるが、その指導の質などに対しては十分考慮しなければならない。すでに損保会社などで肥満などの指導に関してマニュアルなどで、実施されているが、その効果に対する明確なエビデンスが必要である。
- ③ その他、上記の 2 つの方法を両方使用した方法によるものや、E-ラーニングなど新しい方法なども考えられる (図 22-5)。
- ④ 以上の指導は個人を対象とするが、ある地域のグループでの指導は時に成功する可能性もあり、参加者のお互いの競争心をもたらし、また

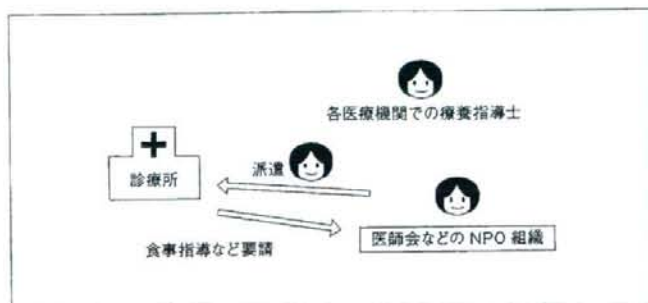


図 22-4 医師会 NPO 組織による糖尿病療養指導士派遣事業

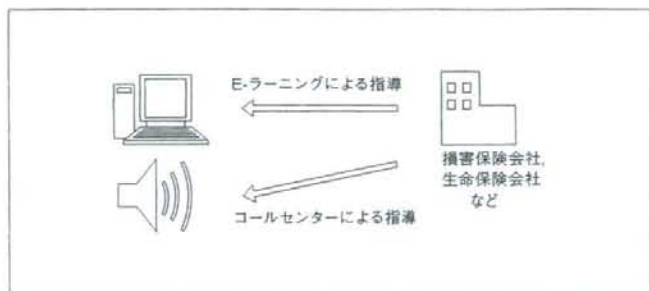


図 22-5 損保会社などの民商事業者へのアウトソーシングによる患者指導

効率も上がる。しかし、個人指導に対し、それぞれの患者の年齢・性格や病態に合った指導は困難であり、まずグループ指導をしたうえで、個人指導が考えられ、地域の特性なども考慮する必要がある。

えてしてこのようなグループ指導では参加者が決まった患者ばかりになる可能性が強く、これを防ぐには、指導法に何らかの工夫が必要である。

22-4 肥満を伴わない糖尿病あるいは糖尿病予備群に対する教育・指導

メタボリックシンドロームを呈さない糖尿病患者あるいは糖尿病予備群の患者も、わが国では多い。欧米の患者に比較して、日本人は肥満が少なく、インスリン分泌能力も低下しており、インスリン抵抗性の成分はいくぶん少ない。したがって、欧米のように、メタボリックシンドロームを経て、糖尿病になるよりも、メタボリックシンドロームを経ずにやせ型の糖尿病を呈する場合がわが国では多い。このような患者でも動脈硬化も同様に認められ、実際、糖尿病患者でメタボリックシンドロームが合併しているか否かを詮索することはあ

表 22-5 隠れメタボリックシンドロームの存在

肥満度	リスク因子数	心血管系での死亡率*
BMI < 25	2	1.5 倍
	> 3	2.4 倍
BMI > 25	2	2.0 倍
	> 3	2.8 倍

*：非肥満でリスク因子のないコントロール群に比較。

出典：Kadota A, et al: Diabetes Care, 30: 1533-1538, 2007¹³⁾。

まり意味のないことであると考えられる。すなわち、わが国では、上島らが報告しているように、やせ型の糖尿病患者で、動脈硬化を呈している患者が多いという現実を反映し(表 22-5)¹³⁾、これらの患者での患者指導が重要であり、欧米のインスリン抵抗性と肥満が成因の大部分を占めている場合とは指導法に大きな違いが考えられる。わが国における予備群に対する対応は欧米と異なり、糖負荷後血糖あるいは食後血糖の重要性を認識し、さらに血糖管理を中心に考え、少しの体重増加も厳格に管理することが重要である。わが国ではこのような指導教育が広く行われることが重要である。

文献

- 1) 江口英行ほか：山形県舟形町における糖尿病発症率と危険因子。糖尿病, 41(Suppl) : 487, 1998.
- 2) 佐々木陽ほか：糖尿病の発症に関する危険因子の検討—Person-year 法による追跡調査から。糖尿病, 37(Suppl) : 296, 1994.
- 3) 伊藤千賀子：耐糖能異常(境界型)の自然史。日本臨牀, 54 : 2624-2627, 1996.
- 4) 伊藤千賀子：糖尿病の一次予防—疫学研究によるアプローチ。第1版, 診断と治療社, 2001.
- 5) Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 346 : 393-403, 2002.

- 6) 小坂樹徳：糖尿病基礎研究の進歩—糖尿病の病因・発症機序—臨床疫学からみた2型糖尿病の成因。新時代の糖尿病学(1)—病因・診断・治療研究の進歩。日本臨牀, 60(増刊号7)：423-467, 2002.
- 7) 岩田 実ほか：富山—大山 Study：短期間の生活習慣介入による糖尿病一次予防の試み。糖尿病 50 (Suppl I)：S266, 2007.
- 8) Nagi DK, et al：Early and late insulin response as predictors of NIDDM in Pima Indians with impaired glucose tolerance. Diabetologia, 38：187-192, 1995.
- 9) Colditz GA, et al：Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. Ann Intern Med, 122: 481-486, 1995.
- 10) Lindstrom J, et al：The Diabetes Risk Score：a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care, 26：725-731, 2003.
- 11) 葛谷英嗣, 日本糖尿病予防研究 (JDPP) グループ：糖尿病型への進行の可能性とその対策：生活習慣への介入による糖尿病予防研究。糖尿病, 47：14-17, 2004.
- 12) Levine JA, et al：Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. Science, 283：212-214, 1998.
- 13) Kadota A, et al：Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity：NIPPON DATA90, 1990-2000. Diabetes Care, 30：1533-1538, 2007.

A. 序 論

糖尿病学の今後の課題

The current issue to be solved in the field of diabetology

小林 正 浦風雅春 薄井 勲 戸遣一之

Key words : 遺伝子多型, epigenetics, IL-10, IL-8, DOIT

はじめに

糖尿病学の進歩は分子生物学の発展とともに糖尿病の発症メカニズムから合併症の進展機序までを明らかにし、更には多くの糖尿病薬の開発とその臨床的な効果と副作用から予測できない新しい発見へと歩み、最近では epigenetics, すなわち環境が糖尿病遺伝子に影響するなど更に複雑で新しい局面へと進んでいる。更に、疫学的には糖尿病が多数の患者を生み出し、社会経済問題としてとらえられ、国家、世界がその予防・治療を真剣に考え、患者の行動変容に対する効果的な治療法や、地域社会での取り組みのあり方が重要であり、更には行政の厚生施策が将来の糖尿病の発症抑制の実現に左右されるところまで真剣な事態になってきている。基礎医学の問題だけでなく、個人から社会、国家、世界を巻き込む問題であり、これらの困難な課題に向かって挑むには、総合的でしかも specific な個々の問題の解決が必要である。

1. 糖尿病発症に関する遺伝子と epigenetic な新しい問題

最近、糖尿病発症にかかわる遺伝子の報告があり、その一塩基多型すなわち SNP が発症に関係することが明らかになりつつある。一つの遺伝子だけでなく、種々の遺伝子の一塩基多型

が重なることにより発症につながる可能性がある。これらの報告は 2006-07 年に欧米を中心になされ、特に 2 型糖尿病の発症が関係することが明らかになりつつある。これらをまとめると図 1 のようになり、2001 年の PPAR- γ などから、最近の TCF7L2 (transcription factor 7-like 2 gene) から HHEX, SLC30A8, CDKN2B/A などが報告されている¹⁻³⁾。TCF7L2 によくみられる多型と 2 型糖尿病との関連が、2006 年の N Engl J Med に Florez ら DPP group (Diabetes Prevention Program group) により報告された。平均 3 年間の追跡期間において、リスクのある TT 遺伝子型を rs7903146 に有する被験者は、CC ホモ接合体の被験者より、耐糖能異常から糖尿病へ進行する傾向が高かった (ハザード比 1.55, 95% 信頼区間 1.20-2.01, $p < 0.001$)⁴⁾。遺伝子型の影響は、プラセボ群の方が、メトホルミン群および生活習慣介入群よりも大であったと報告している。ベースラインにおいて、TT 遺伝子型はインスリン分泌の減少と関連していたが、インスリン抵抗性の増加とは関連していなかった。TCF7L2 によくみられる変異体は、耐糖能異常のある人において、糖尿病リスクの増加と関連していると考えられる。TCF7L2 にみられるリスクのある遺伝子型は、 β 細胞の機能障害と関連しているが、インスリン抵抗性とは関連していないとした。彼らは、生活習

Masashi Kobayashi, Masaharu Urakaze, Isao Usui, Kazuyuki Tobe: Toyama University Hospital 富山大学附属病院

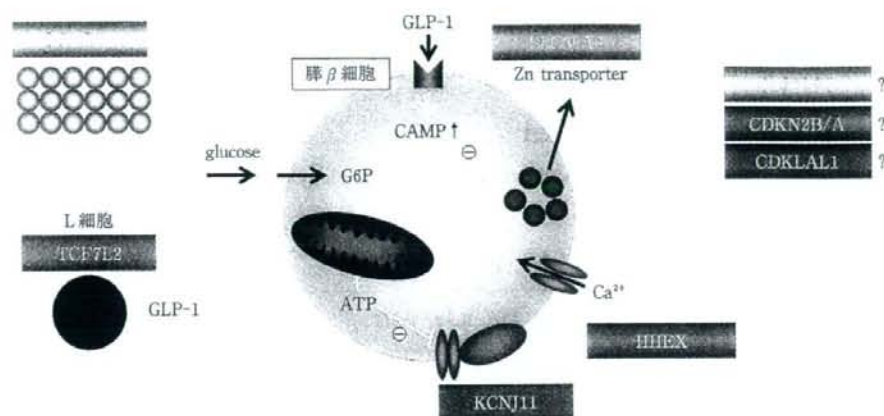


図1 最近明らかにされた糖尿病原因遺伝子の報告

慣への介入またはメトホルミン投与をプラセボ投与と比較した糖尿病予防プログラムに登録された、耐糖能異常のある被験者を対象に、糖尿病との関連性が非常に高い2つの変異体 (rs12255372, rs7903146) が、糖尿病への進行を予測するかどうかを検討した結果、TCF7L2によくみられる変異体は、耐糖能異常のある人において、糖尿病リスクの増加と関連していると報告した。

遺伝子多型による糖尿病罹患に対するリスクファクターは予想されているが、生活習慣そのものが遺伝子に対し何らかの影響を及ぼし、遺伝子の変異が糖尿病発症へと促進する可能性があるであろうことが最近考えられており、これを epigenetic な効果という。現在、この epigenetic な効果に関し、種々の検討がされており、環境が遺伝子に影響するという新しい概念のもとに糖尿病の成因の解明に新しいページが開かれようとしている⁹⁾。

2. 脂肪細胞の炎症と動脈硬化

メタボリックシンドロームでは、内臓脂肪が蓄積し、またこの中には炎症を惹起する細胞であるマクロファージも浸潤し、種々の炎症性サイトカインを分泌する⁹⁾。この中には MCP-1、レジスチン、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、PAI-1、

RBP4 などが含まれている。これらは炎症を惹起するサイトカインであるが、これに対し抗炎症作用をもつサイトカインである IL-4 や IL-10 を分泌する細胞がある⁷⁾。すなわち、TNF- α など悪玉サイトカインを分泌する M1 マクロファージに対し、善玉サイトカイン IL-10 などを分泌する M2 マクロファージがある (図2)。アデノベクター IL-10 の遺伝子を導入して、炎症を抑えることも著者らは実験で行っており、これらの治療法が実際応用できるかは、これからの問題である。このように、善玉、悪玉細胞のバランスのうえに立ち、その関係で動脈硬化が惹起される程度が異なる。更に IL-8 がインスリン抵抗性にも働き、また動脈硬化にも関係していることを著者らは報告した⁸⁻¹⁰⁾。脂肪細胞からの分泌は量的には IL-8 が最も多量の炎症性サイトカインであり、IL-8 もメタボリックシンドロームに重要な役割を果たすものと考えられる。すなわち、図3のように IL-8 はインスリン抵抗性をきたし、アディポネクチンを抑制し、また図4のように動脈硬化をきたす¹⁰⁾。

アディポネクチン、レプチンが重要な働きを示し、余分なエネルギーの蓄積がもたらす病態を修飾し、合併症の増悪にまで導く。この改善にはもちろん、食事・運動という基本的な指導が有効であるが、それ以上に進んだ状態に対し