

## 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、より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<sup>1-3)</sup>(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。

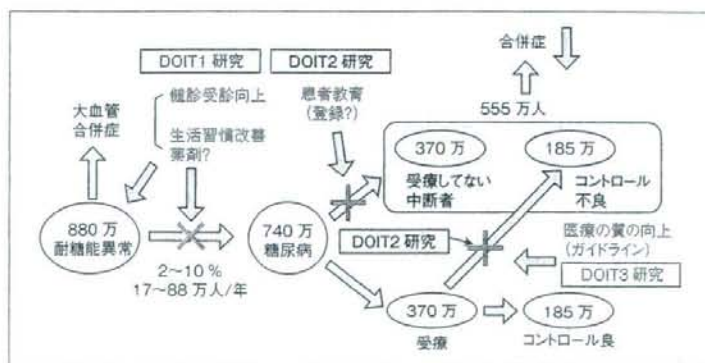


図22-1 糖尿病発症から合併症進展に対する対策

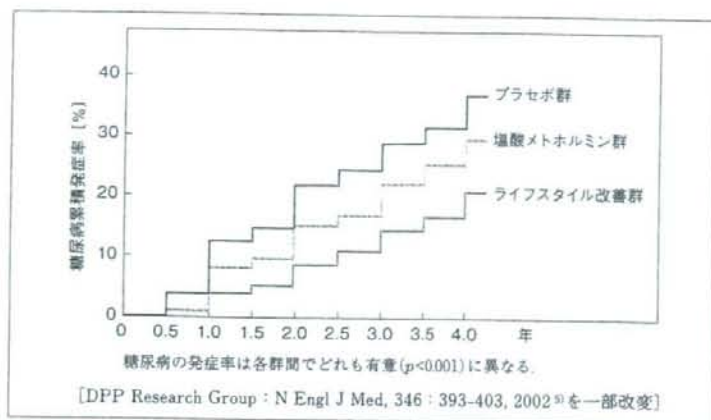


図 22-2 Diabetes Prevention Program (DPP)における糖尿病の累積発症率

### 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、直接的医療費だけで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ている。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<sup>4)</sup>。

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）<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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）<sup>7)</sup>。

### 2. スクリーニングが必要である対象者<sup>8)</sup>

- ①糖尿病の家族歴のある人、妊娠糖尿病や巨大出産児の既往のある人、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：110 mg/dl以上で126 mg/dl未満、あるいは、負荷後2時間値：140 mg/dl以上で200 mg/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 <sup>2</sup> )
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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 以上の者は BMI 23 kg/m <sup>2</sup>	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, 2002<sup>6)</sup>

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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。

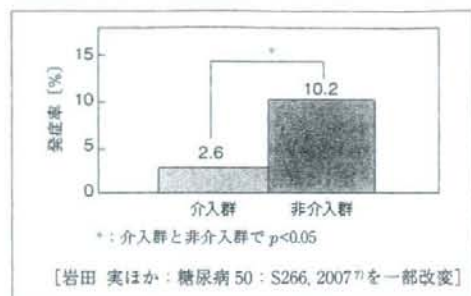


図 22-3 大山町スタディでの3年間における糖尿病累積発症率

は特にリスクが高い<sup>6,8)</sup>。

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<sup>4)</sup>。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<sup>6)</sup>。

- 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<sup>9)</sup>。
- 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<sup>10)</sup>。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/m<sup>2</sup>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<sup>10)</sup>。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<sup>3,6,11)</sup>。

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、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 Science<sup>12)</sup> 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… (1SV, 2SV…, SV; サービング) という概念を入れ、実際の食事にあつた単位で構成し、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、相当のマニ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

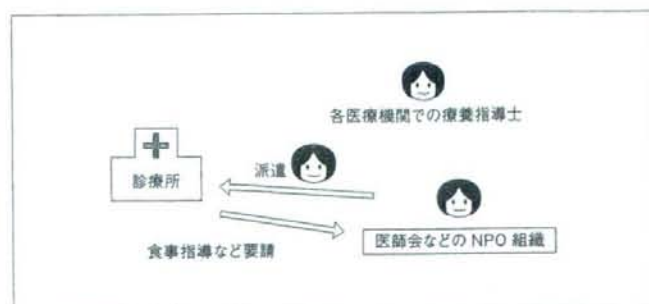


図 22-4 医師会 NPO 組織による糖尿病療養指導士派遣事業

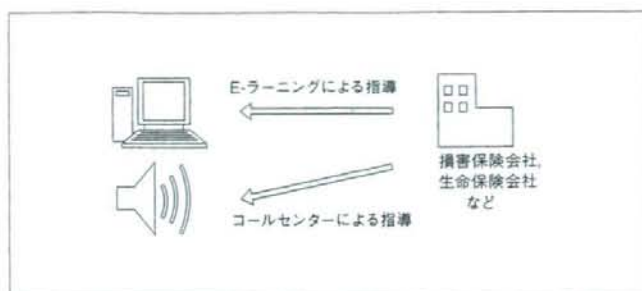


図 22-5 損保会社などの民間事業者へのアウトソーシングによる患者指導

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減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はわが国では多い。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, 2007<sup>10)</sup>。

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)<sup>13)</sup>、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. 日本臨床, 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 戸邊一之

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- $\gamma$  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<sup>1-3)</sup>。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,  $p < 0.001$ )<sup>4)</sup>。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、 $\beta$  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

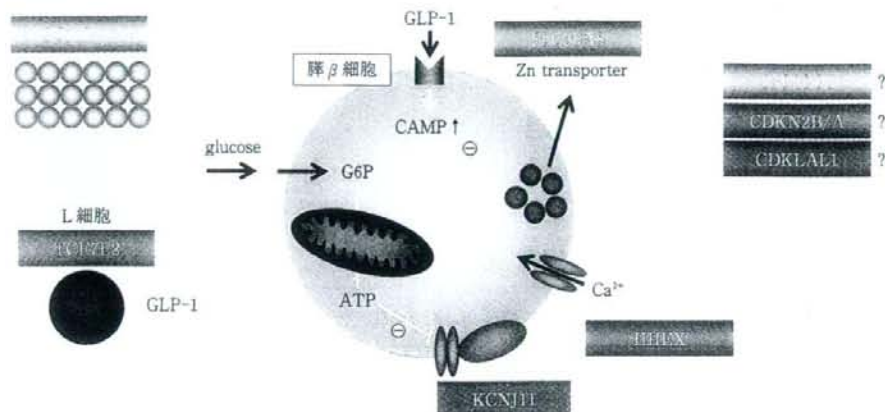


図1 最近明らかにされた糖尿病原因遺伝子の報告

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<sup>9)</sup>。

## 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<sup>6)</sup>。この中には MCP-1、レジスチン、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、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<sup>7)</sup>。すなわち、TNF- $\alpha$  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)。アデノバクター 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<sup>8-10)</sup>。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<sup>10)</sup>。

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

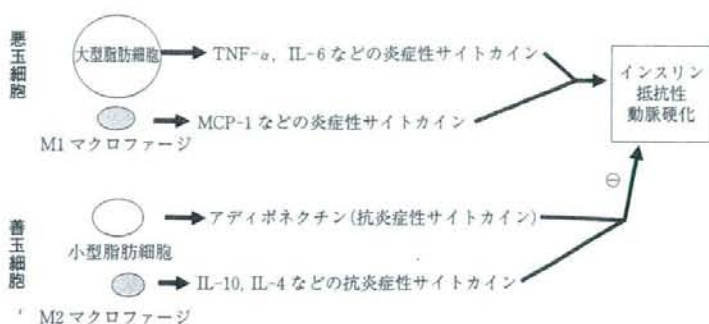


図2 炎症性および抗炎症性サイトカイン

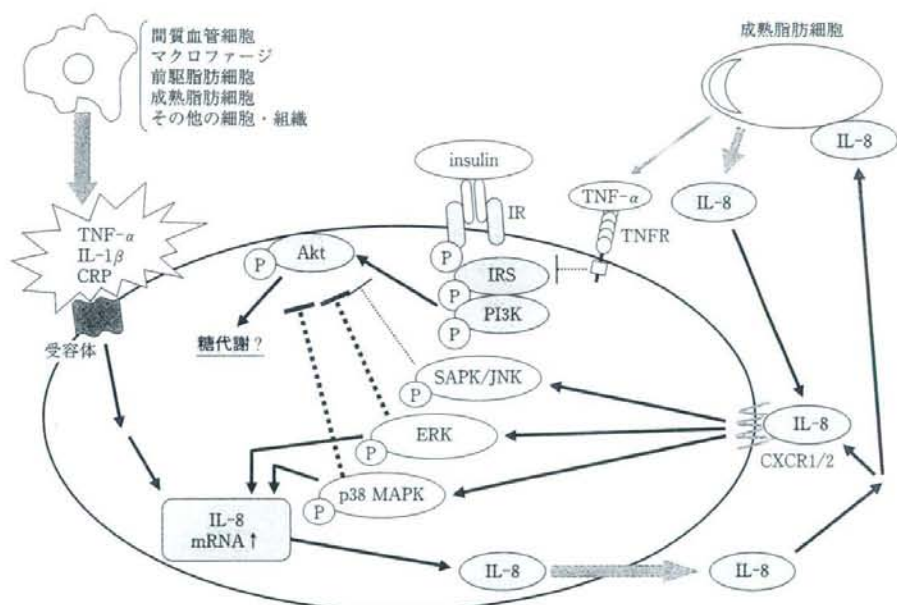


図3 ヒト脂肪細胞でのインスリン抵抗性におけるIL-8の作用  
(文献<sup>9</sup>より引用)

て、PPAR- $\gamma$ や、IL-10、更にはアディポネクチン、悪玉マクロファージに対して抑制的に働く specific な抗体などが必要であり、臨床的な効果ある治療法の確立が待たれる。

### 3. 膵 $\beta$ 細胞の量的、機能的能力の保存と2型糖尿病

膵 $\beta$ 細胞の量的な変化が糖尿病の病態を決定し、UKPDSによる結果が示すように(図5)いずれの治療でも血糖値が上昇し、これが膵 $\beta$ 細胞の mass の減少によるものとされている<sup>11</sup>。

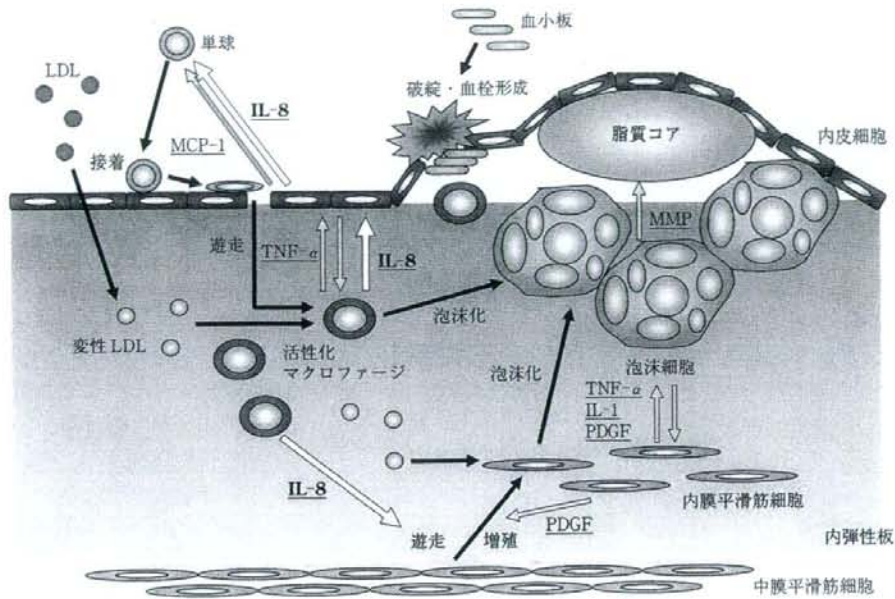


図4 動脈硬化病巣の形成・進展とIL-8  
(文献<sup>8</sup>より引用)

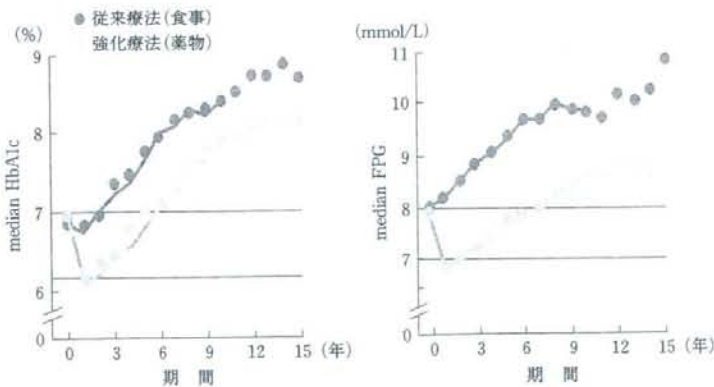


図5 長期治療期間での血糖コントロールの成績  
(文献<sup>10</sup>より引用)

この問題を解決するためには、減少するメカニズムを(薬剤が関係するのかどうかも含め)明らかにすることが重要である。

最近、GLP-1が臨床試験に入り、また DPPIV も欧米では使用され始めている。GLP-1はイ

ンスリン産生を維持し、アポトーシスを抑制する作用を有していると考えられている<sup>10</sup>。更には、PPAR- $\gamma$ も膵 $\beta$ 細胞の機能を維持しインスリン導入の時期を遅らせることができると報告されている。このような、臨床的な観察より

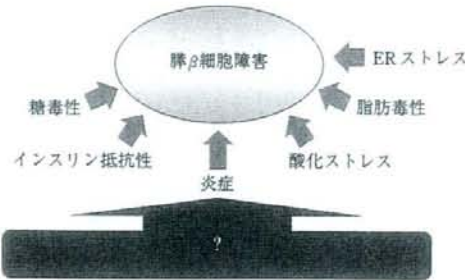


図6 膵β細胞に対する抑制機序—2型糖尿病におけるそのmassと機能の抑制—(文献<sup>13)</sup>より改変)

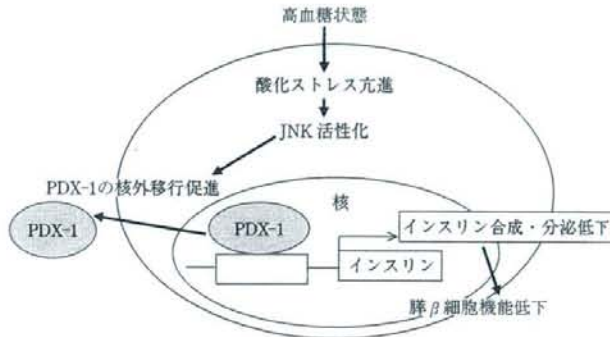


図7 JNK経路活性化による膵β細胞機能低下

膵β細胞の保護、アポトーシスの抑制にメリットがあるものと考え、この分野の明確な機序の解明が必要となる。現在のところ、図6に示すように、糖毒性、脂肪毒性、酸化ストレス、ERストレス、炎症、インスリン抵抗性などが影響を与える重要な機序と考えられている<sup>13)</sup>が、これらのメカニズムは完全には解明されていないが、酸化ストレスには高血糖・炎症のJNKを介するシグナル伝達(図7)や、脂肪毒性には過剰脂肪酸による脂質-糖質の代謝が関係していることも明らかとなっている<sup>14)</sup>。

これからは、このようなメカニズムに膵β細胞のアポトーシスに関係する遺伝的素質の関係も含め、臨床的にどの機序が最も主たる原因であるかを明らかにする必要があり、また臨床的に簡便に膵β細胞のmassを計測できる方法が

開発されるとこの分野の研究が進歩することが考えられ、この方面の研究が望まれる。更に、GLP-1やチアゾリジン誘導体での膵アポトーシスに対する抑制に関する臨床的な研究はもとより、その機序の解決も望まれる。このような研究が特に2型糖尿病の成因および治療あるいは予防に大きなインパクトを与えるものと考えられる。

#### 4. 戦略研究と糖尿病対策

現在、糖尿病の最も大きな問題は糖尿病人口の増大とこれに対する取り組みである。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。更

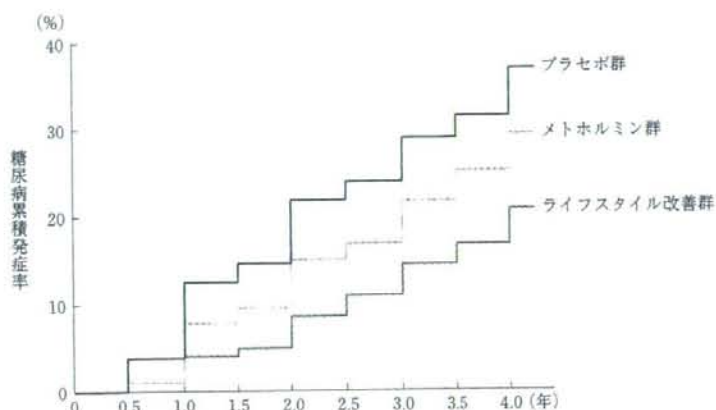


図 8 DPP における糖尿病の累積発症率  
糖尿病の発症率は各群間でいずれも有意( $p < 0.001$ )に異なる。

表 1 IGT 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 (文献<sup>10</sup>より引用)

		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 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
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 $22 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以下	69	0.8	24.0
Sweden	Malmö feasibility study Eriksson ら, 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
Finland	Finnish Diabete s Prevention Study Tuomilehto ら, 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 Preven tion 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
China	DaQing IGT and Diabetes Study Pan ら, 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 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の者は BMI $23 \text{ kg}/\text{m}^2$	39	11.4	28.6
日本	広島 伊藤千賀子, 2001	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

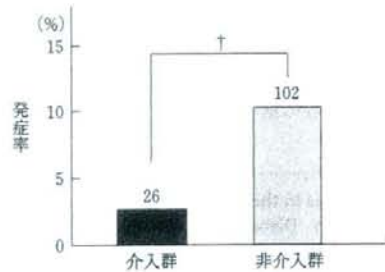


図9 富山-大山スタディでの3年間における糖尿病累積発症率

†介入群と非介入群で $p < 0.05$ .

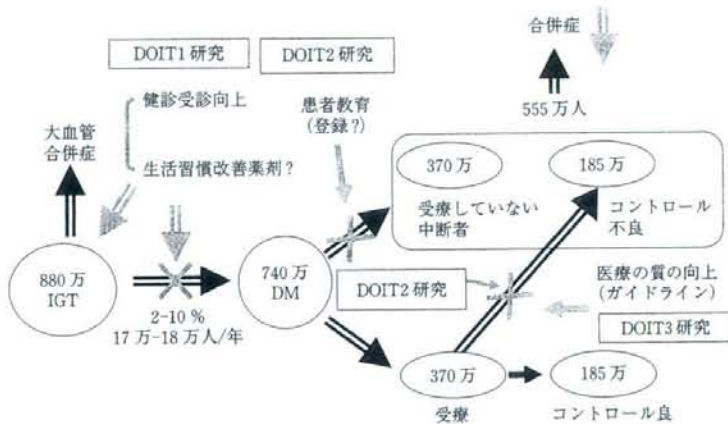


図10 糖尿病発症から合併症進展に対する対策

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。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<sup>15)</sup>(図8)。表1に示すように、境界型糖尿病から糖尿病への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<sup>16)</sup>。著者らが富山市大山町にて行ったIGT患者に対する食事・運動療法による介入研究でも有意に糖尿病に発症を抑制したことを報告している(図9)<sup>17)</sup>。

このように、一次予防の研究は現在も糖尿病の戦略研究の第1課題にて行われており、介入として電話による保健師や栄養士による方法が行われている。戦略研究は厚生労働省が平成17年から開始したもので、大規模の前向き試験を3課題にわたって現在行っている。第2課題は著者が研究リーダーとして担当している‘かかりつけ医を対象とする受診中断を抑制のための介入研究’、更には第3課題として、‘糖尿病合併症進展を30%抑制する介入方法の研究’が行われている。これらは、その方法が明らかにされると、糖尿病患者の減少を踏む方法や合併症の減少を目的とする治療法を明らかにするものであり、その結果が厚生施策に用いら

れることにより、我が国における糖尿病対策の重要な柱となることが予想される。これらのターゲットとなるところは、図10に示すように、それぞれ異なり、これらの成果が現在の糖尿病の予防・診療に対して更に新しい知識・方法を加えるものと思われる。この成功のためには療養指導士の活用や糖尿病対策推進会議の活発な活動も必要である。

## ■ 文 献

- 1) Kirchoff K, et al: Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia* 51: 597-601, 2008.
- 2) Omori S, et al: Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes* 57(3): 791-795, 2008.
- 3) Kang ES, et al: A polymorphism in the zinc transporter gene SLC30A8 confers resistance against posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes* 57: 1043-1047, 2008.
- 4) Florez JC, et al: *TCF7L2* polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 355(3): 241-250, 2006.
- 5) Boullu-Ciocca S, et al: Postnatal programming of glucocorticoid metabolism in rats modulates high-fat diet-induced regulation of visceral adipose tissue glucocorticoid exposure and sensitivity and adiponectin and proinflammatory adipokines gene expression in adulthood. *Diabetes* 57: 669-677, 2008.
- 6) Shoelson SE, et al: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116(7): 1793-1801, 2006.
- 7) Sugiyama E, et al: Interleukin 10 cooperates with interleukin 4 to suppress inflammatory cytokine production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 22(11): 2020-2026, 1995.
- 8) Temaru R, et al: High glucose enhances the gene expression of interleukin-8 in human endothelial cells, but not in smooth muscle cells: possible role of interleukin-8 in diabetic macroangiopathy. *Diabetologia* 40(5): 610-613, 1997.
- 9) Kobashi C, et al: Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res* 97(12): 1245-1252, 2005.
- 10) Kibayashi E, et al: Inhibitory effect of pitavastatin (NK-104) on the C-reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. *Clin Sci (Lond)* 108(6): 515-521, 2005.
- 11) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352(9131): 837-853, 1998.
- 12) Li Y, et al: Glucagon-like-peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 278: 471-478, 2003.
- 13) Bonora E: Protection of pancreatic beta-cells: is it feasible? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18(1): 74-83, 2008.
- 14) Kaneto H, et al: Possible novel therapy for diabetes with cell-permeable JNK inhibitory peptide. *Nat Med* 10: 1128-1132, 2004.
- 15) Knowler WC, et al: Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 54(4): 1150-1156, 2005.
- 16) 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. *日本臨牀* 60(増刊号7): 423-467, 2002.
- 17) 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 1): S-266, 2007.