

2008-26006B

厚生労働科学研究費補助金
糖尿病戦略等研究事業

1型糖尿病およびインスリン療法を要する2型糖尿病
の自己管理能力向上に関する研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 坂根直樹

平成21(2009)年3月

目 次

I. 総合研究報告

1型糖尿病およびインスリン療法を要する2型糖尿病の自己管理能力向上に関する研究

1

坂根直樹
(資料)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

22

III. 研究成果の刊行物

「糖尿病患者のためのカーボカウント完全ガイド」

23

厚生労働科学研究補助金（糖尿病戦略等研究事業）
総合研究報告書

1型糖尿病およびインスリン療法を要する2型糖尿病の自己管理能力向上に関する研究

研究者代表者 坂根直樹

独立行政法人国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室 室長

研究要旨

健康フロンティア戦略の中で、糖尿病合併症の予防は緊急を要する課題である。平成 18 年度より、DOIT-1、DOIT-2、DOIT-3 の戦略研究が開始されたが、いずれも 2 型糖尿病を対象としており 1 型糖尿病やインスリン療法中の 2 型糖尿病者は研究対象者として含まれていない。平成 18 年度時点で、糖尿病治療者は 228 万人であり、管理良好な者は約 2 割に過ぎず、残りの 8 割は合併症予備軍である。特に、血糖コントロール不良者にはインスリンを使用されるケースが多く、現在、インスリン療法者は 70 万人を超える。インスリン療法者は不適切なインスリン使用や不適切な自己管理による低血糖を頻発する。1 型糖尿病において血糖コントロール良好者は 1 割以下に過ぎず、自己管理能力向上プログラムの開発が望まれる。低血糖予防に関する多施設調査の結果、他人の助けを必要とする「重症低血糖」を全体で 14% が経験しており平均 0.5 ± 2.3 回/人年、通常の低血糖は全体で 63% が経験しており平均 3.5 ± 5.8 回/月、夜間低血糖は全体で 30% の人が経験しており、平均 1.4 ± 2.5 回/月であった。低血糖予防に関する知識テストの正解率は意外と低く、解説書と e-ラーニングの開発を行った。1 型糖尿病患者の自己管理能力を向上させるために、医師が診察を行うまでに研究班が開発したツールを用いて管理栄養士または看護師が 15 分～20 分、患者と療養指導について面談し、その後に医師が診察する介入群は、対照群と比べ、血糖コントロール指標である HbA1c が 1 年後に有意に改善し ($+0.01 \pm 1.05\%$ vs. $-0.39 \pm 0.64\%$; $p < 0.01$)、低血糖回数も減少した。また、重症低血糖予防のための血糖認識トレーニングの開発と低血糖予防ガイドラインの作成を行った。

分担研究者	
山田和範	京都医療センター 糖尿病センター
成宮学	西埼玉中央病院
佐野喜子	二葉栄養専門学校
小谷和彦	自治医科大学
岡崎研太郎	京都医療センター 臨床研究センター
村田敬	京都医療センター 糖尿病センター
北岡治子	清恵会病院

A. 研究目的

健康フロンティア戦略の中で、糖尿病合併症の予防は緊急を要する課題である。平成18年度より、DOIT-1、DOIT-2、DOIT-3の戦略研究が開始されたが、いずれも2型糖尿病を対象としており1型糖尿病やインスリン療法中の2型糖尿病は研究対象者として含まれていない。平成18年度時点で、糖尿病治療者は228万人であり、管理良好な者は約2割に過ぎず、残りの8割は合併症予備軍である。特に、血糖コントロール不良者にはインスリンを使用されるケースが多く、現在、インスリン療法者は70万人を超える。インスリン療法者は不適切なインスリン使用や不適切な自己管理による低血糖を頻発する。欧米5カ国の共同研究では、1型糖尿病患者の交通事故率は糖尿病がない人の2倍以上である。但し、1型糖尿病患者でも運転前に血糖値を測定する人や適切な強化インスリン療法者では交通事故は少なく、低血糖による交通事故を未然に防ぐ有効な手段があることも報告されている。日本の報告でも糖尿病患者全体と一般人口全体では交通事故発生率には差がないが、インスリン療法者では低血糖の割合が多く、運転時の「ひやり体験」が多いことから、管理不良なインスリン療法者は救

急外来受診や交通事故の危険性が高いと考えられる。また、合併症併発予防のために厳格な血糖コントロールをすると低血糖が起きやすい。しかし、インスリン療法者における自己管理アウトカム指標の達成度及び低血糖の頻度については明らかではない。そこで、糖尿病患者の自己管理達成度と低血糖の調査、自己管理能力向上プログラムの開発と検証、さらに低血糖予防ガイドラインの作成を目的とした。

B. 研究方法

- ・インスリン療法者における自己管理や低血糖に関する研究のレビューと批判的吟味および調査票の作成

MEDLINEで糖尿病(Diabetes Mellitus)、1型糖尿病、インスリン療法、低血糖(Hypoglycemia)を検索語として用い、批判的に吟味した。同様に、医学中央雑誌で検索し、調査票を作成した。

・低血糖予防に関する多施設共同調査

低血糖の頻度(軽症、中等症、重症、回数など)、治療内容(インスリンの種類や使い方)、低血糖時や高血糖値に対する対処法に関する調査票を作成した。京都医療センター糖尿病センターを含めた数施設の医療機関において、本調査票の使い勝手について検討し、その結果を通じて調査票の内容を改訂し、改訂された調査票を用いて実態調査を行った。本調査における重症低血糖・低血糖・夜間低血糖の定義は以下のように定め調査を行った。重症低血糖：他人の助けを必要としたり意識を失う様な低血糖。低血糖：低血糖症状を感じた場合または低血糖症状は無かつたが、測定した血糖値が50(mg/dl)以下であった

場合。夜間低血糖：就寝から起床までの間に起こった低血糖とした。研究協力機関は国立病院機構の内分泌代謝ネットワーク参加医療機関と糖尿病専門医のネットワーク参加医療機関である。

全国を 7 つのブロック（北海道、東北、関東甲信越、中部、近畿、中国・四国、九州）に分け、1,000 名以上のインスリン療法者に対し、倫理委員会が終了した医療機関からアンケート調査を実施した。データ管理は京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室で行い、診療部門とは独立させて行った。データ解析はセンター内とセンター外の独立した 2 名の統計学者により実施した。

・自己管理能力向上プログラムの開発と検証

欧米でのカーボカウント指導の現状を把握するため、アメリカ糖尿病協会（ADA）発行「糖尿病患者のためのカーボカウント完全ガイド」「医療従事者のためのカーボカウント実践ガイド」の翻訳を行った。また、カーボカウントの文献検索とジョスリン糖尿病センターの RD より栄養指導の情報を収集した。

「3 大栄養素が血糖に変換される速度と割合についての理解」、「臨時に何か食する場合に炭水化物（カーボ）の量に合わせてインスリンを追加する」（追加インスリン）、「就寝前の高血糖に対する修正インスリン」（修正インスリン）、「就寝前に血糖が低い場合には乳製品などを補食する」など患者にわかりやすいツールの開発を行った。

非肥満、血糖コントロール不良（HbA1c6.5%以上）の 1 型糖尿病患者 14 名（平均年齢 36±17 歳、男性 4 名・女性

10 名）を対象にパイロット研究を行った。

それらの結果を基に以下の自己管理能力向上プログラムを開発した。自己管理能力向上プログラムは 1) 各種調査票の記入、2) 管理栄養士または看護師による療養指導、3) 医師によるインスリン療法の指導より構成される。まず、診察までの待ち時間（5-10 分）に患者さんに炭水化物量を簡単に計算できる簡易食物調査票、自己管理チェック票、ライフスタイル調査票に記入してもらった。医師の診察前に 20 分程度、管理栄養士または看護師がカーボカウント基礎編（3 大栄養素と食後血糖との関連、適正な炭水化物量など）、よくある低血糖の場面、低血糖時の補食、食事や運動療法の療養指導について 20 分程度の面談を行った。その後、医師が外食や間食時の追加インスリン、就寝前の修正インスリンなどについて面談した。

1 型糖尿病患者 63 名（平均年齢 47±19 歳、男性 27 名、女性 36 名、平均 HbA1c 7.9±1.1%）を対象に本プログラムの有効性の検討を行った。除外基準は若年者、認知症、たんぱく制限を要する者等である。年齢・性をマッチさせた対照群を設定した。

・重症低血糖予防プログラムの開発

重症低血糖への不安、糖尿病カード・手帳の携帯率、グルカゴンの処方、グルカゴンの所持希望などを調査した。そして、血糖認識トレーニングを取り入れた重症低血糖教育プログラムの開発をおこなった。

各項目の測定結果は平均±標準偏差で示した。すべての統計解析には SPSS 11.0J を用い、統計学的有意水準を 5%に設定した。

(倫理面への配慮)

本研究の趣旨や目的、内容等について対象者に説明し、文書で同意を得て実施する。また、個人情報保護の観点から、個人を特定できないデータに変換した上で集計解析を行い、倫理的な問題について配慮を行った。なお、本研究は京都医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

・インスリン療法者における自己管理や低血糖に関する研究のレビューと批判的吟味と調査票の作成

1型糖尿病 1,441 名を対象とした米国 DCCT 研究では、従来のインスリン療法に比べ、強化インスリン療法の実施により、血糖コントロールは改善し（8.9% vs.7.2%）、神経障害を 60%、網膜症を 76%、顕性腎症の発症を 54% 低下させた（N Engl J Med.1993）。しかし、1型糖尿病及びインスリン療法中の 2型糖尿病において、慢性合併症を予防するための厳格な血糖コントロールを達成するためには「低血糖」は大きな障壁である。DCCT 研究では、厳格な血糖コントロールにより重症低血糖の頻度は約 2 倍となった（5.4% vs.10.0%）。また、頻回の低血糖体験は無自覚低血糖を増加させ、その持続は認知機能を低下させる。欧米 5カ国の共同研究では、1型糖尿病患者の交通事故率は糖尿病がない人の約 2 倍である。Anderson らは速効型インスリンに比べ、超速効型インスリンの使用者では重症低血糖の頻度が低いことを報告している（2.2% vs.0.6%）。1型糖尿病患者に対しては、カフェインが低血糖時の警告症状

を早期に知らせるため、カフェインサプリメントの有効性について検討されている。2型糖尿病を対象とした英国 UKPDS 研究では、速効型インスリン使用者の 2.3% に重症低血糖が観察された。2型糖尿病において従来の中間型に比べ、持続型インスリンの使用により夜間低血糖は激減する（24.0% vs.9.9%）ため、適切なインスリン使用が重要である。また、インスリン療法中の 2型糖尿病患者 110 名を対象とした熊本研究では、従来の療法群に比べ、強化療法群において血糖コントロールは改善し、網膜症、腎症、神経障害の進展が抑えられた。しかし、日本におけるインスリン療法の自己管理や重症低血糖（昏睡）に関するエビデンスはまだまだ少ない。欧米に比べ、日本人の 1型糖尿病者の予後は不良とされてきたため、現況と自己管理能力向上開発プログラムの開発が急がれる。英国では自由な食事に対するインスリン調節によるプログラム（DAFNE 研究）が開発されている。成宮らによる 2型糖尿病 193 名を対象とした、自己管理能力向上に関する研究では、意欲が高い者ほど食事療法、運動療法、薬物療法の実践度が高かった。また、実践度の高い者ほど血糖コントロールの指標である HbA1c が有意に低かった。血糖コントロールが良好な者ほど治療に対する満足度が高かった。

これらの文献を参考に、外来の待合の時間で記入できるライフスタイル調査票（11 間）と自己管理チェック票（11 間）を作成した。また、郵送法で回答をもらう低血糖予防に関するアンケートを作成した。重症低血糖、無自覚低血糖、夜間

低血糖を含む低血糖の頻度、低血糖予防に関する知識 10 問、属性 8 問、低血糖の頻度と補食など低血糖時の対処法 18 問、グルカゴン関連 4 問、合併症への不安 2 問、車の運転 7 問の合計 49 問より構成されている。

・低血糖予防に関する多施設共同調査

375 名（平均年齢 56 ± 16 歳、男性 182 名・女性 193 名、平均 HbA_{1c} $7.4 \pm 1.2\%$ 、1 型 156 名・2 型 211 名・その他 8 名、病歴 15.2 ± 9.4 年、インスリン歴 9.2 年 ± 8.0 年）について検討したところ、他人の助けを必要とする「重症低血糖」を全体で 14% が経験しており、平均 0.5 ± 2.3 回 / 人年であった。2 型糖尿病に比べ、1 型糖尿病でその頻度は多かった (0.3 ± 1.5 vs. 0.8 ± 3.6 回 / 人年)。また、通常の低血糖は全体で 63% が経験しており、平均 3.5 ± 5.8 回 / 月であった。2 型糖尿病に比べ、1 型糖尿病でその頻度が有意に多かった (1.3 ± 1.9 vs. 6.5 ± 7.7 回 / 月)。夜間低血糖は全体で 30% の人が経験しており、平均 1.4 ± 2.5 回 / 月であった。2 型糖尿病に比べ、1 型糖尿病でその頻度が有意に多かった (0.8 ± 1.8 vs. 1.8 ± 2.8 回 / 月)。低血糖予防に関する知識クイズ (10 点満点) は、平均 5.8 ± 1.8 点であった。正解率が低かった項目は、低血糖による死亡率、グルカゴンに関する理解、運転時の血糖値の目安、飲酒と血糖変動の関連、夜間低血糖予防策、運動と血糖変動の関連であり、低血糖予防に関する知識が十分でないことが判明した。そこで、低血糖予防について学べる糖尿病 e-ラーニングを開発した。

・自己管理能力向上プログラムの開発と検証

対象は 1 型糖尿病患者 63 名（平均年齢 47 ± 19 歳、男性 27 名、女性 36 名、平均 HbA_{1c} $7.9 \pm 1.1\%$ ）である。除外基準は若年者、認知症、たんぱく制限を要する者等である。年齢・性をマッチさせた対照群を設定した。介入群では血糖コントロールの指標である HbA_{1c} は介入前 $7.93 \pm 1.09\%$ から介入 1 年後に $7.54 \pm 0.96\%$ へと有意に低下した。介入群の体重、炭水化物摂取量には介入前後で有意な変化は認めなかった。外食や間食時に追加インスリンをする者、就寝前に修正インスリンをする者の割合が有意に增加了。食品のカロリーよりも炭水化物量を正確に把握することで、食後高血糖は改善し、インスリンの過量投与による低血糖の頻度は少なくなった。対照群に比べ、介入群では HbA_{1c} の改善度は有意に大きかった ($+0.01 \pm 1.05\%$ vs. $-0.39 \pm 0.64\%$; $p < 0.01$)。

・重症低血糖予防プログラムの開発

重症低血糖への不安は約 8 割を感じており、重回帰分析の結果、過去 1 年間に重症低血糖を経験した者は不安度が高かった。糖尿病カード・手帳の携帯率は約 4 割と低かった。グルカゴンへの認知度が低く、約 2 割は所持希望しているにも関わらず、医師から処方されていない現状が明らかとなった。これらの調査結果をもとに重症低血糖で救急外来を繰り返す患者、重症低血糖で交通事故を起こした患者、糖尿病ケトアシドーシスなどで入退院を繰り返す患者に対する再発予防のための、血糖認識トレーニングを取り入れた重症低血糖教育プログラムの開発を行った。

そして、3 年間の調査及び介入研究を踏

まえ、インスリン療法者の低血糖予防及び自己管理向上ガイドラインの作成を行った。

D. 考察

1型糖尿病患者やインスリン療法を要する2型糖尿病患者において、不適切な管理は、大きく2つに分けられる。低血糖を恐れるあまりに高血糖を維持し、合併症が引き起こされる。一方、不適切なインスリン使用で低血糖を起こし、救急外来を受診したり、交通事故を引き起こす可能性が増加することも考えられる。1型糖尿病において低血糖が起きやすい理由は、インスリンのみならず血糖を上昇させるグルカゴンが欠乏することがある。また、2型糖尿病患者と一緒に教育されるため、炭水化物ではなくカロリー重視の食事療法を実践している者も多い。高脂肪でカロリーは高い焼肉やバーベキューなどでは炭水化物が少なく、低血糖が起りやすい状態となっている。また、運動時に補食をしなかったり、インスリン量を減らさないと低血糖を引き起こす。アルコールによる低血糖で救急外来を受診するケースも多い。

外来では、主にHbA1cを指標として管理する。しかし、同じHbA1cであっても、高血糖と低血糖を繰り返す管理不良の者が存在する。HbA1cで管理するのではなく、行動変容についても調査が必要であると考えられる。また、血糖目標値を患者と相談し、決定しておくことも重要と考えられる。

デンマーク、スウェーデン、スコットランド、オランダでの研究規模は52～1076名で、重症低血糖は1.1～1.7回人

年であった。米国DCCT研究では、従来療法群が0.2回/人年に対し、強化療法群では0.6回と多かった。日本における重症低血糖予防に関する多施設共同研究はこれまでなかった。

日本における多施共同での調査結果を発表したのは本研究が初めてである。他人の助けを必要とする「重症低血糖」を全体で14%が経験しており、平均 0.5 ± 2.3 回/人年であった。2型糖尿病に比べ、1型糖尿病でその頻度は多かった(0.3 ± 1.5 vs. 0.8 ± 3.6 回/人年)。また、通常の低血糖は全体で63%が経験しており、平均 3.5 ± 5.8 回/月であった。2型糖尿病に比べ、1型糖尿病でその頻度が有意に多かった(1.3 ± 1.9 vs. 6.5 ± 7.7 回/月)。夜間低血糖は全体で30%の人が経験しており、平均 1.4 ± 2.5 回/月であった。2型糖尿病に比べ、1型糖尿病でその頻度が有意に多かった(0.8 ± 1.8 vs. 1.8 ± 2.8 回/月)。低血糖予防に関する知識クイズ(10点満点)は、平均 5.8 ± 1.8 点であった。正解率が低かった項目は、低血糖による死亡率、グルカゴンに関する理解、運動時の血糖値の目安、飲酒と血糖変動の関連、夜間低血糖予防策、運動と血糖変動の関連であり、低血糖予防に関する知識が十分でないことが伺えた。これらの調査より、低血糖予防ツールの開発に用いる重要な結果が得られたと考えられる。

米国DCCT研究では、食事指導としてカーボカウントが採用され、現在、米国では糖尿病患者に対して、カーボカウントを用いた食事指導が行われている。日本では2型糖尿病と同様に、1型糖尿病患者に対しても食品交換表を用いた指導がされること

が多い。石橋らは、健常者に比べ、1型糖尿病患者は望ましい食習慣が形成されていなかったが、ストレスを感じる者が多かったと報告している。さらに、食事療法実践意識により HbA1c 値や低血糖回数には差はみられず、1型糖尿病の食事療法の教育内容を検討しなおし、ストレス軽減に考慮した栄養教育を展開していく必要があることを述べている。

インスリン療法者に対する自己管理能力を向上させるために、「3 大栄養素が血糖に変換される速度と割合についての理解」「臨時に何か食する場合に炭水化物（カーボ）の量に合わせてインスリンを追加する」（追加インスリン）、「就寝前の高血糖に対する修正インスリン」「就寝前に血糖が低い場合には乳製品などを補食する」など患者にわかりやすいツールの開発を行った。

自己管理向上プログラムとして、医師の診察の前に管理栄養士や看護師による療養指導を 20 分程度行い、カーボカウント基礎編（3 大栄養素と食後血糖との関連、適正な炭水化物量など）、よくある低血糖の場面、低血糖時の補食、食事や運動療法について指導を行うスタイルの有効性を検証を行った。対象は 1型糖尿病患者 63 名（平均年齢 47 ± 19 歳、男性 27 名、女性 36 名、平均 HbA1c $7.9 \pm 1.1\%$ ）である。除外基準は若年者、認知症、たんぱく制限を要する者等である。年齢・性をマッチさせた対照群を設定した。自己管理能力向上プログラムは 1) 各種調査票の記入、2) 管理栄養士または看護師による療養指導、3) 医師によるインスリン療法指導より構成される。まず、診察までの待ち時間（5-10 分）に患者さんに炭水化物量

を簡単に計算できる簡易食物調査票、自己管理チェック票、ライフスタイル調査票に記入してもらった。医師の診察前に 20 分程度、管理栄養士または糖尿病療養指導士がカーボカウント基礎編（3 大栄養素と食後血糖との関連、適正な炭水化物量など）、よくある低血糖の場面、低血糖時の補食、食事や運動療法の療養指導について 20 分程度の面談を行う。その後、医師が外食や間食時の追加インスリン、就寝前の修正インスリンなどについて面談した。介入群では血糖コントロールの指標である HbA1c は介入前 $7.93 \pm 1.09\%$ から介入 1 年後に $7.54 \pm 0.96\%$ へと有意に低下した。介入群の体重、炭水化物摂取量には介入前後で有意な変化は認めなかった。外食や間食時に追加インスリンをする者、就寝前に修正インスリンをする者の割合が有意に増加した。食品のカロリーよりも炭水化物量を正確に把握することで、食後高血糖は改善し、インスリンの過量投与による低血糖の頻度は少なくなった。対照群に比べ、介入群では HbA1c の改善度は有意に大きかった ($+0.01 \pm 1.05\%$ vs. $-0.39 \pm 0.64\%$; $p < 0.01$)。これらの結果より、本プログラムはインスリン療法者への血糖コントロール改善に関する有効性が示されたと考えられる。患者は、医師には遠慮や叱られるのではないかといった思いなどから言えないことをコメディカルスタッフに打ち明ける事がある。その為、診察の前に行われるコメディカルスタッフとの面談の内容を診察に生かすことにより、今までの診療スタイルでは取り上げられなかった問題に効率的に取り組む事ができ、糖尿病のような疾患の治療には効果的であると考えら

れる。

英国では DAFNE 研究により、食事に合わせたインスリン調整が血糖コントロールと QOL の改善に有効であることが示されている。今回の我々の研究でも同様の結果が得られた。今後は、カーボカウントや上手なインスリンの使い方を指導できる医療従事者の育成をする研修会等を行うことで、医療機関における展開が期待できる。

今回の調査結果からグルカゴンへの認知度が低いことが明らかとなった。今後はグルカゴンの認知向上をはかる必要があると考えられる。また、低血糖が置きやすい時間を把握するために連続血糖モニター (CGMS) による観察も必要であった。

また、血糖認識トレーニングを用いた重症低血糖予防プログラムを広めることで、重症低血糖による救急外来、交通事故、糖尿病ケトアシドーシスの発生リスクを低減させることができよう。

E. 結論

1 型糖尿病において血糖コントロール良好者は 1 割以下に過ぎず、自己管理能力向上プログラムの開発が望まれる。低血糖予防に関する多施設調査の結果、他人の助けを必要とする「重症低血糖」を全体で 14% が経験しており平均 0.5 ± 2.3 回/人年、通常の低血糖は全体で 63% が経験しており平均 3.5 ± 5.8 回/月、夜間低血糖は全体で 30% の人が経験しており、平均 1.4 ± 2.5 回/月であった。1 型糖尿病患者の自己管理能力を向上させるために、医師が診察を行うまでに管理栄養士が 15 分～20 分、患者と療養指導について面談し、その後に医師が診察するシステムに変え

たところ低血糖回数が減り、血糖コントロールは有意に改善した。医師の診察の前に、管理栄養士や看護師がカーボカウントなど中心に療養指導を行う自己管理能力向上プログラムの有効性が示された。今後は、カーボカウントや上手なインスリンの使い方を指導できる医療従事者の育成をする研修会等を行うことで、医療機関における展開が期待できる。また、血糖認識トレーニングを用いた重症低血糖予防プログラムを広めることで、重症低血糖による救急外来、交通事故、糖尿病ケトアシドーシスの発生リスクを低減させることができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kotani K, Morii M, Asai Y, Sakane N: Application of mobile-phone cameras to home health care and welfare in the elderly: Experience in a rural practice. Aust J Rural Health. 13: 193-194, 2005.
2. Kotani K, Katase H, Saiga K, Sakane N: Japanese guidelines-based management of lipid levels in a hypercholesterolemia education class. Arch Med 37(1): 175-177, 2006
3. Kotani K, Saiga K, Sakane N: Pulse wave velocity measurements on life0style modification in a hypercholesterolemia education class. Arch med Res 37(1): 184-185, 2006
4. Kotani K, Katase H, Saiga K, Sakane N: Japanese guidelines-based management of lipid levels in a

- hypercholesterolemia education class. Arch Med Res 37: 175-177, 2006
5. Kotani K, Saiga K, Sakane N: Pulse wave velocity measurements on life-style modifications in a hypercholesterolemia education class. Arch Med Res 37: 184-185, 2006
 6. Kotani K, Sakane N, Kurozawa Y: The development of new communication technologies and patient-doctor interaction. Intern Med 45(5): 349, 2006
 7. Nagai N, Sakane N, Moritani T: Impact of aging and β_3 -adrenergic-receptor polymorphism on thermic and sympathetic responses to a high-fat meal. J Nutr Sci Vitaminol 52: 352-359, 2006
 8. Kotani K, Sakane N, Saiga K, Adachi S, Mu H, Kurozawa Y, Kawano M: Serum ghrelin and carotid atherosclerosis in older Japanese people with metabolic syndrome. Arch Med Res 37(7): 903-906, 2006
 9. Kotani K, Sakane N, Kurozawa Y: Increased red blood cells in patients with metabolic syndrome. Endocr J 53(5): 711-712, 2006
 10. Kotani, Sakane N, Saiga K, Tsuzaki K, Sano Y, Mu H, Kurozawa Y: The angiotensin II type 2 receptor gene polymorphism and body mass index levels in healthy Japanese females. Ann Clin Biochem 44(1): 83-85, 2007.
 11. Kotani K, Kurozawa Y, Sakane N, Adachi S, Ishimaru Y: Sweetened canned coffee cessation intervention for subjects with type 2 diabetes mellitus: a preliminary study. Fam Med 39(2): 83-84, 2007.
 12. Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Sakane N, Yamada K, Sunagami T, Kuzuya H, Ogawa Y: Purified eicosapentanoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. Diabetes Care 30(1): 144-146, 2007.
 13. Amano M, Oida E, Moritani T: A comparative scale of autonomic function with age through the tone-entropy analysis on heart period variation. Eur J Appl Physiol 98(3): 276-283, 2006.
 14. 永井成美、坂根直樹、西田美奈子、森谷敏夫: 若年女性の正常体重肥満を形成しやすい遺伝的、生理学的要因の検討. 肥満研究 12(2): 147-151, 2006
 15. 富永典子、佐藤きぬ子、坂根直樹: 働く世代の男性の禁煙が体重増加に及ぼす影響. 肥満研究 12(2): 163-165, 2006
 16. 松岡幸代、坂根直樹、佐野喜子、同道正行、松井浩: 楽しくてためになる減量プログラムの効果—ランダム化比較試験. 肥満研究 12(2): 166-168, 2006
 17. 同道正行、田嶋佐和子、中村伸一、川口きみこ、佐野喜子、松井浩、菅野圭一、坂根直樹: ITを用いた個別健康プログラム（第二報）: 6カ月後の身体組成と血圧に及ぼす影響. 肥満と糖尿病 58-61, 2006
 18. 永井成美、西田美奈子、亀田菜央子、

- 小橋理代、坂根直樹、森谷敏夫：過食と食事組成が心電図 QT 間隔に及ぼす影響、肥満研究 12(3): 206-213, 2006
19. 坂根直樹：耐糖能異常の管理と糖尿病発症予防、動脈硬化予防、4(4):34-39, 2006
20. 坂根直樹、葛谷英嗣：諸外国の糖尿病対策、Diabetes Frontier17(2): 234-238, 2006
21. 坂根直樹：糖尿病、総合臨床 55:858-861, 2006
22. 小谷和彦、坂根直樹：レプチニアディボネクチン比、日本臨床 メタボリックシンドローム—病態解明と予防・治療の最新戦略—、64:540-543, 2006
23. 坂根直樹： β 3-アドエレナリン受容体、月刊臨床神経科学 8:922-924, 2006
24. 坂根直樹：「うま味」を活用したおいしく食べてダイエット教室の効果：日本味と匂学会誌 13(2): 143-148, 2006
25. 坂根直樹：2型糖尿病の発症予防—生活習慣へのアプローチ、糖尿病診療マスター4(6) : 705-709, 2006
26. 坂根直樹：SAS 患者への減量指導、PRPGRESS IN MEDICINE 26(2675-2678, 2006
27. 坂根直樹、葛谷英嗣：境界型の指導、Diabetes Frontier 17(6): 736-740, 2006
28. 坂根直樹：楽しく患者をやる気にさせる減量指導のコツ、心療内科 11(1): 35-40, 2007
29. 坂根直樹：糖尿病、総合臨床増刊 55 : 270-273, 2006
30. 坂根直樹：肥満症、pp75-83、人体の構造と機能及び疾患の成り立ち各論 I , 2006
31. 坂根直樹：肥満改善のための積極的な栄養指導、pp215-223、五十嵐脩、ほか編：DAG の機能と栄養、東京：幸書房、2006
32. 越智祐美、佐野喜子、松岡幸代、坂根直樹：糖尿病患者におけるデジタルカメラを用いた食事分析。肥満と糖尿病 Vol. 6 別冊 633-38, 2007
33. 坂根直樹、佐野喜子、同道正行：糖尿病 e-ラーニングの開発。肥満と糖尿病 Vol. 6 別冊 686-90, 2007
34. Kamikawa A, Ishii T, Shimada K, Makondo K, Inami O, Sakane N, Yoshida T, Saito M, Kimura K : Proinsulin C-peptide abrogates Type-1 diabetes-induced increase of renal endothelial nitric oxide synthase in rats. Diabetes/Metabolism Research and Review 24(4): 331-338 2008
35. Kotani K, Sakane N, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Sano Y, Hamada T, Yamada K : lifestyles and oxidative stress in type 2 diabetic patients. Scand J Clin Lab Invest 68(7):516-518 2008
36. Kotani K, Fujiwara S, Hamada T, Tsuzaki K, Sakane N : Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes. Diabetes Care 31(5): e46 2008
37. 高木洋子、佐野喜子、正木さやか、仁谷めぐみ、小林美保、山田和範、坂根直樹：1型糖尿病患者に対する炭水化

- 物に注目した療養指導の有用性. プラクティス 25(3) 328-330 2008
38. 西雅美、岡田朗、岡崎研太郎、坂根直樹: 成人1型糖尿病患者の自尊心に関する研究—自尊感情尺度と理想自己個性記述質問紙法を用いて-. プラクティス 25(2) 215-218 2008
39. 坂根直樹: 最新の生活習慣改善指導法. JIM 18(1) 26-29 2008
40. 坂根直樹: 指導法—教室、グループー. 治療 90(5) 1745-1749 2008
41. 坂根直樹: 糖尿病における運動療法. 動脈硬化予防 7(2) 16-22 2008
42. 坂根直樹: 新糖尿病患者教育プログラム. 日本臨床 66巻増刊号7 93-99 2008
43. 坂根直樹: 糖尿病診療におけるチーム医療の重要性とその構成要員. 日本臨床 66巻増刊号9 477-483 2008
44. 坂根直樹: 糖尿病療養指導に必要な知識 糖尿病患者支援のあり方. 糖尿病の療養指導: 糖尿病学の進歩 42 70-74 2008
2. 学会発表
1. Sakane N, Sano Y: E-learning and workshop training in motivational interviewing for diabetes educators. 1st Therapeutic Patient Education, Italy, 2006
 2. Sano Y, Sakane N: Development and effects of a weight-loss program using a mobile phone with digital camera. 1st Therapeutic Patient Education, Italy, 2006
 3. Sakane N, Kuzuya H: Japan Diabetes Prevention Program (JDPP): Interim report on the lifestyle intervention in IGT subjects. 10th International Congress on obesity, Sydney, 2006
 4. Sano Y, Sakane N: Development and effects of a weight-loss program using a mobile phone with digital camera. 10th International Congress on obesity, Sydney, 2006
 5. Murata T, Tsuzaki K, Sakane N: Association of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene with small low-density lipoprotein fraction in a Japanese rural population. Nuclear Receptor 2006, Sweden, 2006
 6. Saito Y, Shirai T, Oikawa S, Teramoto T, Yamada N, Ishibashi S, Tada N, Miyazaki S, Satoh N, Sakane N: Effectiveness of Microdiet and ordinary meals on the improvement of glucose and lipid metabolism per unit weight reduction in obese diabetic patients. 19th World Diabetes Congress, Cape Town, 2006
 7. Sakane N, Kuzuya H: Japan diabetes prevention program (JDDP). E-learning and workshop training in motivational interviewing for diabetes educators. 19th World Diabetes Congress, Cape Town, 2006
 8. Sano Y, Sakane N: E-learning and workshop training in motivational interviewing for diabetes educators.

- 19th World Diabetes Congress, Cape Town, 2006
- 9. 坂根直樹、竹中重雄、河田照雄：高脂肪食負荷ラットにおける梅酢クエン酸カルシウムの体脂肪蓄積抑制効果. 第 60 回日本栄養・食糧学会大会、静岡、2006
 - 10. 西田美奈子、坂根直樹、森谷敏夫、永井成美：アンジオテンシン交換酵素遺伝子多型と肥満との関連・自律神経活動動態、エネルギー収支からみた検討. 第 60 回日本栄養・食糧学会大会、静岡、2006
 - 11. 永井成美、坂根直樹、西田美奈子、森谷敏夫：若年女性の「隠れ肥満」を形成しやすい食事摂取パターン及び遺伝的、生理学的要因の検討. 第 60 回日本栄養・食糧学会大会、静岡、2006
 - 12. 同道正行、田嶋佐和子、松井浩、佐野喜子、坂根直樹：カメラ付き携帯電話を用いた個別健康支援プログラムの効果：ランダム化比較試験. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 13. 佐野喜子、坂根直樹、松井浩：エンパワーメントを活用した糖尿病予防教室の効果. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 14. 佐藤哲子、小谷和彦、小山一憲、須藤聰子、岡嶋泰一郎、田中公貴、能登裕、加藤泰久、森豊、大石まり子、坂根直樹、山田和範、島津章、服部正和、葛谷英嗣：本邦の肥満症におけるメタボリックシンドロームの実態・国立病院機構多施設共同研究-第 1 報. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 15. 津崎こころ、小谷和彦、佐野喜子、松岡幸代、島津章、坂根直樹；木屋平研究：63-AR 遺伝子多型と脂質プロファイ尔との関連. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 16. 坂根直樹、成宮学、石川公子、大星隆司、加藤泰久、小堀祥三、東堂龍平、能登裕、山田和範、大石まり子、森川浩子、黒江ゆり子：日本における糖尿病教育アウトカム指標の開発. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 17. 小谷和彦、佐野喜子、坂根直樹：血中アディポネクチン濃度の規定要因. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 18. 箕田映一、天野真佐理、坂根直樹：心拍変動指標による糖尿病性自律神経障害の評価・新エントロピー指標とCVRR 指標との比較. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 19. 天野真佐理、箕田映一、坂根直樹：心拍変動指標による糖尿病性自律神経障害の評価・新エントロピー指標とCVRR 指標との比較. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 20. 山崎法子、佐野喜子、坂根直樹：高齢者の健康管理におけるカメラを用いた食事調査の有用性. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 21. 安藤理子、阿部恵、坂根直樹、山田和範、葛谷英嗣：1 型糖尿病における CSI I 治療の有用性. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 22. 松岡幸代、佐野喜子、同道正行、坂根直樹、松井浩：楽しくてためになる減量プログラム：ランダム化比較試験. 第 49 回日本糖尿病学会、東京、2006
 - 23. 小林美保、仁谷めぐみ、正木さやか、

- 佐藤三枝子、山本靖子、佐野喜子、高木洋子、阿部恵、坂根直樹、山田和範：1型糖尿病外来を開設して、第49回日本糖尿病学会、東京、2006
24. 越智祐美、佐野喜子、坂根直樹：非対面式モバイルダイエットプログラムの開発、第49回日本糖尿病学会、東京、2006
25. 川原三千世、佐藤哲子、服部正和、坂根直樹、小谷和彦、津崎こころ、島津章、山田和範、葛谷英嗣：メタボリックシンドロームのアディポサイトカイン、レムナントリポ蛋白、LDL分画異常に対するEPAの改善効果、第49回日本糖尿病学会、東京、2006
26. 坂根直樹、葛谷英嗣：効果的な糖尿病予防プログラムの開発と指導者育成の重要性、第49回日本糖尿病学会、東京、2006
27. 松井浩、坂根直樹、佐野喜子：筋力トレーニングを中心とし、やる気を高めた運動指導の効果、第49回日本糖尿病学会、東京、2006
28. 坂根直樹：減量指導の理論と実際、第46回日本呼吸器学会学術講演会、東京、2006
29. 坂根直樹：メタボリックシンドロームを標的とした西洋薬の開発動向、第57回日本東洋医学会学術総会、2006
30. Sakane N : The salt taste and angiotensin type 2 receptor polymorphism. 日本味と匂学会第40回大会、2006
31. 田嶋佐和子、同道正行、坂根直樹：カメラ付き携帯電話を用いた個別健康支援プログラムの効果：メール投稿数による検討、第6回糖尿病教育資源共有機構年次学術集会、2006
32. 越智祐美、佐野喜子、坂根直樹：糖尿病患者におけるデジタルカメラを用いた食事分析、第6回糖尿病教育資源共有機構年次学術集会、2006
33. 佐野喜子、坂根直樹：中年男性を対象としたカメラ付き携帯電話を用いた食事相談システムの効果、第6回糖尿病教育資源共有機構年次学術集会、2006
34. 二木佳子、坂根直樹：家庭高血圧者に対する血圧伝送と電子メールを用いた在宅健康管理システムの開発、第6回糖尿病教育資源共有機構年次学術集会、2006
35. 坂根直樹：糖尿病e-ラーニングの開発、第6回糖尿病教育資源共有機構年次学術集会、2006
36. 坂根直樹：糖尿病の一次予防研究—JDPPからJ-DOIT1へ—、第60回国立病院総合医学会、京都、2006
37. 同道正行、田嶋佐和子、松井浩、佐野喜子、中村伸一、川口きみこ、坂根直樹：国保ヘルスアップモール事業：働き盛り世代の生活習慣改善に有効なプログラムの開発、第46回全国国保地域医療学会、広島、2006
38. 坂根直樹、中村正和：地域における糖尿病予防推進のための指導者教育に関する研究、第65回日本公衆衛生学会総会、2006
39. 佐野喜子、富永典子、坂根直樹：中年男性を対象としたカメラ付き携帯電話を用いた食事相談システムの効果、第65回日本公衆衛生学会総会、2006
40. 富永典子、鮎子田睦子、松岡幸代、同

- 道正行、佐野喜子、坂根直樹：職域におけるダイエット教室「3日坊主のあなたも出来る楽しくやせる教室」実施報告、第65回日本公衆衛生学会総会、2006
41. 小路浩子、坂根直樹：地域におけるメタボリックシンドローム予防教室（お腹すっきりスリム教室）の効果、第65回日本公衆衛生学会総会、2006
42. 二木佳子、坂根直樹、細川公代、篠田玲子：家庭高血圧者に対する血圧伝送と電子メールによる在宅支援システムの効果（第2報）、第65回日本公衆衛生学会総会、2006
43. 西田美奈子、坂根直樹、森谷敏夫、永井成美：摂取する水の温度が若年女性のエネルギー代謝、自律神経活動に及ぼす影響、第27回日本肥満学会、神戸、2006
44. 永井成美、坂根直樹、西田美奈子、森谷敏夫：正常体重肥満女性における和食を中心とした食事介入の予防医学的効果、第27回日本肥満学会、神戸、2006
45. 富永典子、鮎子田睦子、松岡幸代、同道正行、越智祐美、佐野喜子、坂根直樹：職域におけるダイエット教室「3日坊主のあなたも出来る楽しくやせる教室」の有効性について、第27回日本肥満学会、神戸、2006
46. 佐野喜子、坂根直樹：脂質低下に及ぼす減量と食事の質の影響、第27回日本肥満学会、神戸、2006
47. 松岡幸代、佐野喜子、津崎こころ、田嶋佐和子、佐藤哲子、坂根直樹：耐糖能異常を伴う肥満者においてフォーミュラ食併用治療法が減量と摂取栄養に及ぼす影響、第27回日本肥満学会、神戸、2006
48. 坂根直樹、津崎こころ、小谷和彦：肥満2型糖尿病モデルマウスに対するリモナバンの抗肥満・抗糖尿病作用、第27回日本肥満学会、神戸、2006
49. 津崎こころ、小谷和彦、坂根直樹：メタボリックシンドローム予防教室における減量効果と脂質プロファイルの関連、第27回日本肥満学会、神戸、2006
50. 吉村麻紀子、堀川千賀、江川香、前田哲史、北川義徳、阿部圭一、辛基玉、田中吝太郎、西田美奈子、永井成美、坂根直樹、森谷敏夫、木曾良信：新フォーミュラ食を用いたカロリー制限の有効性、及び空腹感に関する検討、第27回日本肥満学会、神戸、2006
51. 越智祐美、佐野喜子、富永典子、坂根直樹：中年男性を対象としたカメラ付き携帯電話を用いた食事相談システムの効果、第27回日本肥満学会、神戸、2006
52. 玉井公子、神原真規子、北島則子、小川史穎、金井恵理、成瀬昭二、同道正行、松岡幸代、坂根直樹、金達龍：脳の健康づくりプログラム「らくな教室」の取り組み、第16回乙訓医学会、京都、2006。
53. 岡崎研太郎、同道正行、兼田淳子、坂根直樹：地域住民対象の単回健康教室は、糖尿病の知識やセルフケア行動への態度を改善するか？、第43回日本糖尿病学会近畿地方会、京都、2006
54. 坂根直樹、小谷和彦、松岡幸代、津崎こころ、佐野喜子、兼田淳子、岡崎研太郎、山田和範、葛谷英嗣：2型糖尿

- 病における酸化ストレスと抗酸化力測定の意義、第 43 回日本糖尿病学会近畿地方会、京都、2006
55. 根本浩一郎、福島あゆみ、西川哲男、山内敏正、坂根直樹、田ジマ尚子：職域における糖尿病発症予防研究第 3 報～介入 1 年後の検討～、第 50 回日本糖尿病学会、仙台、2007
56. 高木洋子、佐野喜子、正木さやか、仁谷めぐみ、小林美保、坂根直樹、山田和範：1 型糖尿病専門外来における療養サポート、第 50 回日本糖尿病学会、仙台、2007
57. 松岡幸代、佐野喜子、津崎こころ、佐藤哲子、田嶋佐和子、坂根直樹：耐糖能異常を伴う肥満者においてフォーミュラ食併用療法が減量と血糖コントロールに及ぼす影響、第 50 回日本糖尿病学会、仙台、2007
58. 坂根直樹、小谷和彦、佐野喜子：糖尿病予防のための指導者育成に関する研究 第 50 回日本糖尿病学会、仙台、2007
59. 西雅美、岡田朗、岡崎研太郎、坂根直樹：成人 1 型糖尿病患者の自己評価 自尊感情尺度と理想自己個性記述を用いて、第 48 回日本心身医学会総会、福岡、2007
60. 坂根直樹：楽しく患者をやる気にさせる糖尿病教育、第 45 回日本糖尿病学会九州地方会、宮崎、2007
61. 坂根直樹、津下一代、佐藤寿一、佐藤祐造、小谷和彦、臼井健、葛谷英嗣：生活習慣介入による 2 型糖尿病の予防：初期 BMI 値や遺伝子多型との関連、第 28 回日本肥満学会、東京、2007
62. 藤原真治、坂根直樹、佐野喜子、小谷和彦；地域を基盤とした糖尿病による腎不全予防の取り組み：MIMA Study、第 66 回日本公衆衛生学会総会、愛媛、2007
63. 佐野喜子、坂根直樹、中村正和：地域における糖尿病予防推進のための指導者育成に関する研究、第 66 回日本公衆衛生学会総会、愛媛、2007
64. 坂根直樹、津下一代、佐藤寿一、佐藤祐造、佐藤茂秋、富永真琴：地域や職域における生活習慣介入による 2 型糖尿病の予防、第 66 回日本公衆衛生学会総会、愛媛、2007
65. 津崎こころ、松岡幸代、大極麗子、小谷和彦、山田和範、坂根直樹：糖尿病における血清脂質プロファイル解析の意義、第 44 回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2007
66. 西雅美、岡崎研太郎、佐野喜子、村田敬、成宮学、小谷和彦、山田和範、坂根直樹：インスリン療法者の低血糖・合併症への不安に関する多施設調査、第 44 回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2007
67. 岡嶋昭、坂根直樹、山田和範：SMBG 解析ソフトをもちいた 1 型糖尿病の血糖変動の評価、第 51 回糖尿病学会年次学術集会 東京 2008
68. 安藤理子、吉良友里、内藤雅喜、姫野亜紀裕、中川内玲子、阿部恵、村田敬、坂根直樹、河野茂夫、山田和範：1 型糖尿病に対する CSII 療法の臨床的検討、第 51 回糖尿病学会年次学術集会 東京 2008
69. 高木洋子、佐野喜子、仁谷めぐみ、小

- 林美保、井上真紀子、風間敬一、村田敏、坂根直樹、山田和範：I 型糖尿病患者に対するカーボカウントと追加インスリン導入の有効性。 第51回糖尿病学会年次学術集会 東京 2008
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録
 3. その他 なし
70. 佐野喜子、高木洋子、仁谷めぐみ、小林美保、村田敏、坂根直樹、山田和範：I 型糖尿病専門外来におけるコメディカルの役割：自己管理、血糖コントロールに及ぼす影響。 第51回糖尿病学会年次学術集会 東京 2008
71. 西雅美、岡崎研太郎、村田敏、小谷和彦、佐野喜子、成宮学、山田和範、坂根直樹：インスリン療法者を対象とした低血糖・合併症への不安に関する多施設調査。 第51回糖尿病学会年次学術集会 東京 2008
72. 岡崎研太郎、西雅美、村田敏、小谷和彦、佐野喜子、成宮学、山田和範、坂根直樹：インスリン療法者における低血糖の実態に関する多施設調査(中間報告)。 第51回糖尿病学会年次学術集会 東京 2008
73. 岡崎研太郎、西雅美、佐野喜子、村田敏、成宮学、小谷和彦、山田和範、坂根直樹：インスリン療法者の低血糖と自動車運転、交通事故に関する多施設横断調査。 第45回日本糖尿病学会近畿地方会 神戸 2008
74. 西雅美、岡崎研太郎、村田敏、小谷和彦、佐野喜子、成宮学、山田和範、坂根直樹：インスリン療法者における低血糖自覚症状と血糖認識トレーニング 第45回日本糖尿病学会近畿地方会 神戸 2008

1型糖尿病およびインスリン療法を要する2型糖尿病の自己管理能力向上に関する研究

研究組織

○坂根直樹、山田和範、成宮学、佐野喜子、
小谷和彦、岡崎研太郎、村田敬、北岡治子

研究の背景：欧米との比較

研究の背景

- 本邦においてインスリン療法者は、合併症併発率が高く、医療費高騰のひとつの要因。
- 欧米では管理不良な1型糖尿病患者において低血糖による救急外来受診の増加や交通事故の増加が報告。
- 米国DCCT研究より、従来療法に比べ、強化インスリン療法が合併症が低下。
- 英国では自由な食事に対するインスリン調節によるプログラム(DAFNE)が開発。



臨床的経験

- 低血糖を恐れるあまりに高血糖を維持（→合併症を併発）
- 不適切なインスリン使用で低血糖を起こし、救急外来を受診したり、交通事故を起こすことがある（→低血糖の予防）
- 2型糖尿病患者と一緒に教育されるため、カロリー重視でインスリン注射を行うため、低血糖を引き起こす。

研究の目的

- 自己管理不良のため、糖尿病性昏睡や低血糖などで救急外来を受診する患者が多い。
- 自己管理や低血糖の実態調査を実施。
- 重症低血糖予防、自己管理向上プログラムの開発とその検証。

