

D. 考察

パイロット研究の結果で、受診中断は抑制され、性、HbA1c、BMI、在職の有無、糖尿病治療満足度、糖尿病治療薬の有無により調整すると有意な差がみられた。すなわち、受診勧奨、療養指導、かかりつけ医の診療の質の向上への三つの協調された介入は、受診中断を抑制することが、示された。また、介入の効果は年齢、在職の有無、診療への満足度などの対象者の背景により異なっていた。このように多面的な介入が、受診中断の抑制に有効であることが初めて示され、さらに、受診勧奨の強化、かかりつけ医のミーティングを行うことによる診療の質の向上を図る事などを通じ、大規模研究では更に介入効果の向上を図るべくプロトコルを策定した。パイロット研究と同様に参加医師会を単位として診療支援群と通常診療群に割り付ける場合、1医師会での登録可能な参加被験者数をパイロット研究の結果から250名とすると、必要な医師会数は30、必要被験者数は7,500名となった。しかし、医師会の募集開始後の状況から、医師会の参加は容易には得られないとの判断のもと、各医師会を診療所の地理的位置等を考慮して2つのクラスターに分割し、15医師会で30のクラスターを構成するデザインに変更した。必要被験者数は3,750名となった。医師会の参加に関しては、全国の医師会に対して、日医ニュースを通じて参加を呼びかけたり、研究リーダーより各地域医師会に直接、医師会の研究参加を、種々の方法で呼びかけた。しかし、大規模研究に対する理解と医師会内のまとめを担当する責任者の不在や、熱心な責任者が前向きに検討しても、医師会内での研究に対する不十分な理解と業務の煩雑さに対する否定的な会員の反対意見などで最初は15医師会を目論んでいたが、結局種々の研究者側努力は及ばず11医師会が研究参加に同意した。医師不足の地方で糖尿病専門医の少なく連携が取れない医師会では、研究への参加が少なく、特に東北、北海道では医師会の参加は得られなかった。これらの地方での、他地方に比較した介入研究が必要であり、その地方にあった連携の在り方、専門医の全国における遍在も糖尿病診療に対し、影響を及ぼし、さらに基本的なこれらの地方での糖尿病診療の在り方も考慮する必要があるものと考えられる。

パイロット研究では、40歳以下の年代で診療支援群の介入で、逆に受診中断が多く、この年代において、職場環境が受診の機会に抑制的に働いていること、これらの年代では健康に対する自信があり、受診に対して、その必要性をあまり感じていないことも、このような結果になることも考えられるが、これらの年代に対する介入の在り方として、受診し易い時間帯の設定や、介入そのものの在り方も工夫する必要があり、さらにこの年代の問題として研究を別に行うことが必要であるものと考えられる。

行動変容ステージについては、食事では、診療支援群では維持期では前が10.2%、後で20.5%と増加し、通常診療群では前が9.4%、後が12.4%と変化少なく有意に介入群で維持期が増加していた。運動変化ステージでも同様に、介入群で有意に維持期が増加していた。診療支援センターの電話による介入は効果があったと考えられ、経済的にも日本での telemedicine の在り方として育成すべき分野である。しかし、電話介入と対面での指導にどの程度の差があるのか、本大規模研究では、診療支援センターの電話介入及び可能な医師会では対面による糖尿病療養指導士や管理栄養師等による介入が比較できる機会を設けた研究としてその結果が待たれる。対面指導がより有効であるのか、経済的な面で優れている電話介入が総合的に対面指導に対し有利であるのか、興味ある問題である。

診療達成目標に関してのIT支援については12ヶ月の観察期間中、9~10ヶ月から、かかりつけ医に結果をフィードバックした結果、終了時には眼科への紹介、血圧測定、血清脂質の測定など総合計13項目で診療支援群で通常診療群に比し、有意に上昇した。大規模研究ではフィードバックの間隔は1ヶ月と同じであるが、毎月参加医からFAXで送付されたデータを基にフィードバックすることとした。更に、診療支援群のかかりつけ医のミーティングを開催することにより、かかりつけ医がより刺激され、

糖尿病診療の在り方を、実際場で教育され、診療の質の向上が期待できるものと、実際のミーティングの場に立ちあって感じられた。

E. 結論

パイロット研究の結果を基に、大規模研究でのサンプルサイズを算出した。また、本研究の実行可能性がパイロット研究で確認された。パイロット研究で得られた結果、すなわち、受診中断は、抑制され、性、HbA1c、BMI、在職の有無、糖尿病治療満足度、糖尿病治療薬の有無により調整すると有意の差がみられた。すなわち、受診勧奨、療養指導、かかりつけ医の診療の質の向上への三つの協調された介入は、受診中断を抑制することが、初めて示された。大規模研究ではパイロット研究で問題となった部分を改善し、これらの結果の確認とさらなる介入の強化による効果を検証することを目的として、現在介入研究が順調に進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小林 正：インスリンの働きから患者ケアまで，糖尿病 UP・DATE 賢島セミナー25 対糖尿病戦略のイノベーション 予知・予防から治療へ．時事通信出版局，154-181，2009.
- 2) 小林 正：特集 わが国の糖尿病の現状と変遷（1989-2009 年） 糖尿病患者の管理状況，*Diabetes Frontier*, 20(4)： 410-415, 2009-8.
- 3) 小林 正：小児での生活習慣と糖尿病．*富山教育*. 898：4-19, 2009.
- 4) 山崎勝也，戸邊一之，小林 正：特集 糖尿病データマネジメント研究 糖尿病治療を中断させないためのコツ，*Phama Medica*, 27(6)：65-68, 2009.
- 5) Yamazaki K, Suzuki H, Hayashino Y, Izumi K, Noda M, Kobayashi M: The Effect of Coordinated Intervention to Improve the Adherence with Regular Visits to Primary Care Physicians in Patients with Type 2 Diabetes-Cluster Randomized Controlled Trial: the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2-Pilot study (J-DOIT 2-PS) : the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Group. (投稿準備中)
- 6) Hayashino Y, Suzuki H, Yamazaki K, Izumi K, Noda M, Kobayashi M: Depressive symptoms, inadequate response to a depression screening questionnaire and risk of poor compliance with regular primary care visits in patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Group. (投稿中)

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

- 1) 山崎勝也，小林 正：糖尿病データベース（JDCP）研究とかかりつけ医の通院中断の抑制の研究（J-DOIT2）．第52回日本糖尿病学会年次学術集会，2009，5，21-24，大阪．

H. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし

糖尿病予防のための戦略研究課題 3

J-DOIT3

課題 3 研究リーダー 東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 門脇 孝

研究要旨：わが国は男女ともに世界の最長寿国（WHO：2006年版「世界保健報告」）となったが、反面、これまでどの国も経験したことがないスピードで超高齢化社会を迎えようとしている。このため、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」を策定して2005～2014年までの10年間で「明るく活力ある社会」と「健康寿命の延伸」をめざして、糖尿病を含む8疾病の予防・改善を目的とする大規模臨床研究を実施することとなった。そのうちの一つが「糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT（Japan Diabetes Outcome Intervention Trial）-J-DOIT1・J-DOIT2・J-DOIT3-」である。J-DOIT3は2型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者約3000人を、血糖値・血圧・脂質に対して従来治療（従来治療）を受けると、目標をより厳しく設定した強力な治療方法（強化療法）を受けるとに割り付け、心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を強化療法群において約4年間で30%抑制することを目標としたランダム化比較試験である。これまでに細小血管合併症の抑制に成功した臨床試験はあるが、大血管合併症を抑制する有効な治療法は世界的にみてもいまだに確立されていない。したがって、J-DOIT3の結果によりはじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、わが国から世界に向けて発信することが期待される。

| 協力研究者氏名 | 所属施設名及び職名 | |
|---------|---------------------|------|
| 山崎 義光 | 大阪大学先端科学イノベーションセンター | 招聘教授 |
| 北風 政史 | 国立循環器病研究センター | 部長 |
| 北川 泰久 | 東海大学 | 院長 |
| 新井 昌史 | 群馬大学 | 准教授 |
| 西上 和宏 | 済生会熊本病院 | 副部長 |
| 羽田 勝計 | 旭川医科大学 | 教授 |
| 宮田 敏男 | 東北大学 | 教授 |
| 槇野 博史 | 岡山大学 | 教授 |
| 古家 大祐 | 金沢医科大学 | 教授 |
| 佐藤 幸裕 | 自治医科大学 | 教授 |
| 北野 滋彦 | 東京女子医科大学 | 教授 |
| 加藤 聡 | 東京大学 | 准教授 |
| 植木浩二郎 | 東京大学 | 准教授 |
| 永井 良三 | 東京大学 | 教授 |
| 伊藤 貞嘉 | 東北大学 | 教授 |
| 清野 弘明 | せいの内科クリニック | 院長 |
| 藤沼 宏彰 | 太田西ノ内病院 | 科長 |
| 石橋 俊 | 自治医科大学 | 教授 |
| 片山 茂裕 | 埼玉医科大学 | 教授 |
| 本田 佳子 | 女子栄養大学 | 教授 |
| 齋藤 康 | 千葉大学 | 学長 |
| 渥美 義仁 | 東京都済生会中央病院 | 副院長 |
| 大橋 靖雄 | 東京大学 | 教授 |
| 河盛 隆造 | 順天堂大学 | 教授 |
| 佐々木 敏 | 東京大学 | 教授 |
| 柴 輝男 | 東邦大学医療センター大橋病院 | 教授 |
| 宮地 元彦 | 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 | リーダー |
| 加来 浩平 | 川崎医科大学 | 教授 |
| 荒木 栄一 | 熊本大学 | 教授 |
| 伊藤 千賀子 | グランドタワーメディカルコート | 所長 |
| 石井 均 | 天理よろづ相談所病院 | 部長 |

A. 研究目的

平成19年の厚生労働省の糖尿病実態調査では「糖尿病が強く疑われる人」は約890万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約2,210万人であり、その中で血糖値が適切な水準 (hemoglobin A1c [HbA1c] < 6.5%) に管理されている受療者は約90万人に過ぎない。糖尿病の合併症には網膜症、腎症、神経障害に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症とがあるが、いずれの発症頻度も高く合併症が重症化すると患者のQOLは低下し、死に至ることもある。また糖尿病患者の増加により、合併症治療のために費やされる医療費も年々上昇してきている。こうした国内の現状を考えると、合併症の発症・進展予防のための糖尿病の適切な管理方法を確立することは必須である。

海外では糖尿病の治療戦略を評価した臨床研究が実施されており、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) をはじめとするこれまでの大規模臨床試験の結果から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた。大血管合併症に関しては、2005年に血糖降下薬の一種のチアゾリジン誘導体 (TZD) を用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) にて、TZD投与により大血管合併症を抑制できることが示された。また小規模な試験ではあるがSteno-2 Studyにて、血糖値・血圧・脂質の複合的な強化療法の糖尿病の大血管合併症を抑制することが示唆されている。さらに2008年になり、厳格血糖コントロールにより大血管合併症が抑制できるかどうかを検討するACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)等の試験結果が発表されたが、いずれも血糖コントロールによる大血管合併症の効果について有意な結果を出すことはできなかった。

我が国でも細小血管合併症の抑制を評価した臨床試験は実施されているものの、大血管合併症の抑制を評価する臨床試験は実施されておらず、強力な治療が実際にどの程度大血管合併症のリスクを減少させるかは明らかにされていない。このような背景から、本試験は2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって血糖値・血圧・脂質を強力に管理する強化療法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証することを目標としている。

評価項目に関しては、研究当初より主要評価項目を「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、副次評価項目を「腎症の発症または増悪」、「大血管合併症の発症」および「網膜症の発症または増悪」と設定して研究を進めてきた。しかし登録開始後約3年半目の一斉調査にて、主要評価項目に相当するイベント発症が少ないが故に強化療法群と従来治療群の主要評価項目イベント発症の差を30%検出することが困難であることが分かってきた。

そこで2010年3月に、研究の趣旨を変えずにイベント数を確保できるような主要評価項目への変更を中央倫理委員会に提案し、許可後実施した。なお、主要評価項目の変更に伴い、副次評価項目も変更となった。新しい主要評価項目は「心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生」であり、新しい副次評価項目は「心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生」、「腎症の発症または増悪」、「下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生」および「網膜症の発症または増悪」である。

B. 研究方法

本試験はHbA1cが6.5%以上の2型糖尿病患者を対象として従来治療と強化療法の有効性を比較する多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。症例の選択基準は、2型糖尿病 (HbA1c \geq 6.5%) に加えて、高血圧 (降圧薬服用中の場合：血圧 \geq 130/80 mmHg、降圧薬服用なしの

場合：血圧 $\geq 140/90$ mmHg)、脂質代謝異常 (LDL-C ≥ 120 mg/dl、またはトリグリセリド (TG) ≥ 150 mg/dl、または HDL-C < 40 mg/dl) のいずれかまたは双方をもち、かつ除外基準に該当しない症例としている。従来治療群の各パラメータの目標値は日本糖尿病学会が定めている現行の目標値とした。一方強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、血糖値 (HbA1c $< 5.8\%$)、血圧 $< 120/75$ mmHg、脂質 (LDL-C < 80 mg/dl、TG < 120 mg/dl) という目標値を設定した。これらの目標値を達成するために作成されたプロトコールに沿って、生活習慣への介入、および血糖値・血圧・脂質に対する段階的な薬物療法を行っている。生活習慣への介入に関しては、目標とすべき体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量等を細かく設定しているため、達成援助のための自動血圧計、加速度計、血糖自己測定の機器・消耗品 (強化療法群のみ) を貸与・給付している。またDPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考にJ-DOIT3独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点を置いている。

生活習慣を改善しても各目標値に達しない症例には、段階的に薬物療法を強化していくステップアップ治療を行っている。血糖値に関しては、ステップ1では BMI (body mass index) に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合には主に TZD を、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し、目標に達しない場合にはステップ2として TZD とインスリン分泌促進薬を併用している。それでも目標に達しない場合には、ステップ3としてインスリン療法を開始している。血圧に関しては、ステップ1ではアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) あるいはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を最大用量まで投与し、目標に達しない場合にはステップ2として長時間作用型 Ca 拮抗薬 (CCB) を追加し、さらにステップ3ではその他の降圧薬を投与する。脂質に関しては、ステップ1ではストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2では同薬を最大用量まで増量し、ステップ3では陰イオン交換樹脂を投与する。これらのきめ細かなステップアップ治療により、現時点では重篤な有害事象をほとんど起こさずに各パラメータで良好なコントロールが得られている。

また本研究では、上記のような厳格な糖尿病治療が患者の QOL に与える影響を調査することで、患者にとって真に良い治療方法を探っていく予定である。

J-DOIT3 は前記のようにあらかじめ目標やプロトコールの概略が決まっているアウトカムスタディである。厚生労働科学特別研究 (戦略的アウトカム研究策定に関する研究：黒川清班長) によって、2005～2010年度までの研究として立案されたが、研究リーダーの公募などの遅れもあり、2006年度より実質的にはスタートとなり、2009年3月までを症例登録期間、2013年3月までを追跡期間としており、2009年3月末の時点で、2,538名をエントリーし、これらの患者を追跡することとした。今のところ、強化療法群、従来治療群のいずれに割り当てられた場合でも血糖値・血圧・脂質のコントロールは改善しており、とくに強化療法群でのコントロール状況は非常に良好で、コントロールの目標値に近づきつつある。また生活習慣の改善が順調であるため、強化療法群の薬物療法による低血糖の頻度は従来治療群と比べると確かに多いが、重篤な低血糖発作はほとんどみられていない。これは患者が日々の食事・運動療法を記録しながら実践し、また自己血糖測定による自己管理をしつつ積極的に治療に取り組んでいることが何よりも大きい。また、参加施設の医師やコメディカルチーム医療としての患者指導も大いに貢献していると思われる。

(倫理面への配慮)

本試験は、ヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針 (平成16年厚生労働省告示第459号)」及びこれに関連する通知 (平成16年12月28日医政発第1228001号) に従って実施する。本試験に関係する

すべての研究者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。また中央倫理委員会、施設倫理審査委員会が設置されており、被験者本人からの文書による同意取得を行っている。

C. 健康危険情報

2010年3月までに発生した重篤な有害事象は従来治療群 256 件、強化療法群 241 件である。このなかで試験治療と因果関係があるとされた有害事象は、従来治療群 46 件(3.6%)、強化療法群 46 件(3.6%)で、特に群間で有意に差があるものや、本試験に特徴的と思われるものは無かった。意識障害を伴ったり入院が必要となるような「重篤な低血糖」は強化療法群の 1 例のみであった。

D. 研究発表

1. 総説

- 1) 門脇孝：糖尿病の強化治療をめぐる。Medical Practice 26 (4) :684-686, 2009.4.
- 2) 植木浩二郎：糖尿病の治療に関する最近の知見 血糖コントロールにより大血管症は抑えられるかどうか ADVANCE、ACCORD、VADT 研究 糖尿病内科の視点から、分子糖尿病学の進歩：基礎から臨床まで(1344-0861)2009 :100-105, 2009.4.
- 3) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝：糖尿病セミナー 厳格な血糖管理の新しい視点 - ACCORD 試験・ADVANCE 試験を中心に -。Medical Practice 26(4) : 599-604, 2009.4.
- 4) 植木浩二郎, Dr.M.Angelyn Bethel, Dr.Peter Gaede, 門脇孝 (司会)：2 型糖尿病治療における最近の大規模臨床試験 - 座談会 -。International Review of Diabetes 1(1):9-26, 2009.4.
- 5) 植木浩二郎：糖尿病と合併症 臨床と研究の進歩 血糖の厳格なコントロール 大規模臨床試験からのメッセージ。月刊糖尿病 1(1):112-116, 2009.6.
- 6) 植木浩二郎, 稲垣暢也, 羽田勝計, 門脇孝 (司会)：糖尿病と合併症 糖尿病の成因と治療, 合併症をめぐる話題 - 座談会 -。月刊糖尿病 1 (1) : 18-33, 2009. 6.
- 7) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇孝：J-DOIT3 特集 大規模臨床研究から糖尿病治療のあり方を考える。ホルモンと臨床 57 (6) : 65-69, 2009.6.
- 8) 笹子敬洋, 門脇孝：J-DOIT3 について。International Review of Diabetes 1 : 42-46, 2009.7.
- 9) 植木浩二郎：日本人 2 型糖尿病患者における血糖はどこまで下げるべきか(ACCORD study を受けて) それでも厳格なコントロールを目指すべき 診療 controversy medical decision making のために。内科 (0022-1061) 104 (1) :136-141, 2009.7.
- 10) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝：UKPDS, Steno-2 試験から明瞭に示されたメタボリックメモリーからのメッセージ - 糖尿病の罹患機関の短いうちに厳格な血糖コントロールを目指すことの重要性 -。BIO Clinica 24,964-968, 2009.10.
- 11) 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇孝：2 型糖尿病治療のエビデンス。治療学 44, 20-25, 2010. 1.
- 12) 植木浩二郎：大規模臨床研究からみる糖尿病の血糖管理の課題 - ACCORD/ADVANCE/VADT/J-DOIT3 などの大規模研究から - 特集 わが国の糖尿病治療においてインクレチン製剤をどのように使うか。Progress in Medicine (0287-3648)30(2):314-319, 2010.2.
- 13) 植木浩二郎：大規模臨床試験からみた糖尿病薬の特性, ACCORD, ADVANCE, VADT, そして J-DOIT3 糖尿病治療薬の新たな展開 インクレチン関連薬を中心に。診断と治療 (0370-999X) 98 (3) : 379-385, 2010.3.
- 14) 笹子敬洋, 門脇孝：J-DOIT3 における禁煙指導。内分泌・糖尿病・代謝内科 30, 255-259, 2010.3.

2. 学会発表

a. 国際学会

なし

b. 国内学会

- 1) 門脇孝：糖尿病患者の新たなる治療ステージ. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー, 大阪, 2009. 5.
- 2) 植木浩二郎, 門脇孝：糖尿病治療の光と影 大血管症抑制を目指した危険因子の統合的厳格管理ーJ-DOIT3. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム, 大阪, 2009. 5.
- 3) 植木浩二郎：心血管症予防を目指した糖尿病治療. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー, 大阪, 2009. 5.
- 4) 植木浩二郎：大血管症危険因子の厳格コントロールの意義. 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー, 大阪, 2009. 5.
- 5) 門脇孝：2 型糖尿病の新しい治療戦略ー早期軽症からの厳格な血糖管理に向けて. 第 2 回日本肥満症治療学会学術集会, 東京, 2009. 7.
- 6) 門脇孝：日本人 2 型糖尿病の病態と治療戦略. キッセイメディアフォーラム, 東京, 2009. 7. 29.
- 7) 門脇孝：わが国の糖尿病患者の心血管予防をいかに進めるかーJ-DOIT3 の現状と将来展望. (財) 国際協力医学研究振興財団「糖尿病予防のための戦略研究」, 東京, 2009. 7. 30.
- 8) 笹子 敬洋：J-DOIT3 に関しての中間報告. (一般講演) サノフィ・アベンティス アピドラ注 ソロスター新発売記念講演会, 東京, 2009. 9. 9.
- 9) 門脇孝：糖尿病患者における積極的・多角的治療介入ーその意義と実践：J-DOIT3 からー. 第 13 回長崎循環器フォーラム, 長崎, 2009. 11. 4.
- 10) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフト. 秋田アクトス 10 周年記念講演会, 秋田, 2009. 11. 13.
- 11) 門脇孝：臨床医学からの提言. (特別講演 2) 第 2 回日本の創薬向上シンポジウム, 東京, 2009. 12. 4.
- 12) 門脇孝：糖尿病の成因と治療戦略ー網膜症を含めて. (特別講演) 第 15 回日本糖尿病眼学会総会, 名古屋, 2009. 12. 6.
- 13) 門脇孝：2 型糖尿病の病態と治療のパラダイムシフト. (特別講演) アクトス 10 周年記念講演会, 大阪, 2010. 1. 21.
- 14) 門脇孝：糖尿病の成因と治療戦略ー最新の知見ー. 第 4 回徳島 Vascular Endocrinology Conference, 徳島, 2010. 2. 4.
- 15) 門脇孝：糖尿病の病態と治療法・予防法ー基礎から最新情報までー 今こそセルフコントロール糖尿病. (特別講演) シンポジウム, 東京, 2010. 2. 22.
- 16) 門脇孝：糖尿病の病態と治療の進め方ー最近の考え方ー. 高槻市糖尿病アカデミー, 京都, 2010. 2. 24.
- 17) 門脇孝：合併症抑制に向けた糖尿病治療戦略. 第 44 回糖尿病学の進歩 ランチョンセミナー, 大阪, 2010. 3. 6.

E. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-------|---|--|---|---------|-----|------|---------|
| 小林 正 | インスリンの働きから患者ケアまで | 堀田 鏡, 門脇 孝, 柏木 厚典, 清野 裕, 中村 二郎 | 糖尿病UP・DATE 賢島セミナー25 対糖尿病戦略のイノベーション 予知・予防から治療へ | 時事通信出版局 | 東京 | 2009 | 154-181 |
| 植木浩二郎 | 糖尿病の治療に関する最近の知見. 血糖コントロールにより大血管症は抑えられるかどうか. ADVANCE、ACCORD、VADT研究. 糖尿病内科の視点から | 矢崎義雄 | 分子糖尿病学の進歩 2009 基礎から臨床まで | 金原出版 | 東京 | 2009 | 100-105 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|------------------|---|-------------------|-------|-----------|------|
| 加藤昌之, 泉 和生, 野田光彦 | わが国の糖尿病の大規模臨床試験の現場から | 医と食 | 1 | 17-21 | 2009 |
| 泉 和生, 野田光彦, 加藤昌之 | わが国におけるメガスタディーへの期待 | 日本内科学会雑誌 | 98(4) | 824-833 | 2009 |
| 野田光彦, 加藤昌之, 泉 和生 | J-DOIT1,2,3 | 日本内科学会雑誌 | 98(9) | 2231-2240 | 2009 |
| 岡崎研太郎 | 糖尿病の一次予防 | 糖尿病ケア | 6(5) | 465-470 | 2009 |
| 坂根直樹 | 糖尿病予防における運動・身体活動の役割と現場への適用 | 日本公衛誌 | 56 | 893-896 | 2009 |
| 小林 正 | 特集 わが国の糖尿病の現状と変遷(1989-2009年) 糖尿病患者の管理状況 | Diabetes Frontier | 20(4) | 410-415 | 2009 |
| 小林 正 | 小児での生活習慣と糖尿病 | 富山教育 | 898 | 4-19 | 2009 |
| 山崎勝也, 戸邊一之, 小林 正 | 特集 糖尿病データマネジメント研究 糖尿病治療を中断させないためのコツ | Phama Medica | 27(6) | 65-68 | 2009 |
| 門脇 孝 | 糖尿病の強化治療をめぐる | Medical Practice | 26(4) | 684-686 | 2009 |

| | | | | | |
|---|---|--|--------|---------|------|
| 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇 孝 | 糖尿病セミナー 厳格な血糖管理 の新しい視点 - ACCORD試験・ ADVANCE試験を中心に - | Medical Practice | 26(4) | 599-604 | 2009 |
| 植木浩二郎, Dr.M.Angelyn Bethel, Dr.Peter Gaede, 門脇 孝(司会) | 2型糖尿病治療における最近の大 規模臨床試験 - 座談会 - | International Review of Diabetes | 1(1) | 9-26 | 2009 |
| 植木浩二郎 | 糖尿病と合併症 臨床と研究の進 歩 血糖の厳格なコントロール 大規模臨床試験からのメッセージ | 月刊糖尿病 | 1(1) | 112-116 | 2009 |
| 植木浩二郎, 稲垣暢也, 羽田勝計, 門脇 孝(司 会) | 糖尿病と合併症 糖尿病の成因と 治療, 合併症をめぐる話題 - 座談 会 - | 月刊糖尿病 | 1(1) | 18-33 | 2009 |
| 岡崎由希子, 植木浩二 郎, 門脇 孝 | J-DOIT3 特集 大規模臨床研究か ら糖尿病治療のあり方を考える | ホルモンと臨 床 | 57(6) | 65-69 | 2009 |
| 笹子敬洋, 門脇 孝 | J-DOIT3について | International Review of Diabetes | 1(1) | 42-46 | 2009 |
| 植木浩二郎 | 日本人2型糖尿病患者における血 糖はどこまで下げるべきか (ACCORD studyを受けて) それで も厳格なコントロールを目指すべ き: 診療controversy medical decision makingのために | 内科 | 104(1) | 136-141 | 2009 |
| 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇 孝 | UKPDS, Steno-2試験から明瞭に示 されたメタボリックメモリーから のメッセージ - 糖尿病の罹患機 関の短いうちに厳格な血糖コント ロールを目指すことの重要性 - | BIO Clinica | 24 | 964-968 | 2009 |
| 笹子敬洋, 植木浩二郎, 門脇 孝 | 2型糖尿病治療のエビデンス | 治療学 | 44 | 20-25 | 2010 |
| 植木浩二郎 | 大規模臨床研究からみる糖尿病の 血糖管理の課題 - ACCORD/ADVANCE/VADT/J-DOI T3などの大規模研究から - 特集 わが国の糖尿病治療においてイン クレチン製剤をどのように使うか | Progress in Medicine | 30(2) | 314-319 | 2010 |
| 植木浩二郎 | 大規模臨床試験からみた糖尿病薬 の特性, ACCORD,ADVANCE,VADT,そし てJ-DOIT3 糖尿病治療薬の新た な展開 インクレチン関連薬を中 心に | 診断と治療 | 98(3) | 379-385 | 2010 |
| 笹子敬洋, 門脇 孝 | J-DOIT3における禁煙指導 | 内分泌・糖尿 病・代謝内科 | 30 | 255-259 | 2010 |

IV. 參考資料

インスリンの働きから 患者ケアまで

小林 正……………富山大学附属病院長

●25年で2倍に急増するといわれる糖尿病

糖尿病の増加は世界的な問題になっております。2000年11月6日付の「FINANCIAL TIMES」には、「今後の25年で糖尿病患者は2倍に増加する」という予想が掲載されました。糖尿病患者は2010年には2億人を超え、2030年には3.2億人になり、そのうちの90%は2型糖尿病だといわれています(図1)。

こうした状況は各国の経済に少なからぬ負荷をかけることとなります。つまり、糖尿病の増加は病気に限定された問題ではなく、世界経済にも影響を及ぼすような社会的な現象なのです。IDF(国際糖尿病連合)の調べでは、現在すでに世界中で2.5億人の糖尿病患者がいるといえます。図2は2000年のprevalenceを示したものです。北アメリカはprevalenceが10%前後と高い値を示しています。また、インドやパキスタン、中東、ヨーロッパの一部、オーストラリアなどでも、すでに非常に高いprevalenceが見られます。

2001年には新しいデータが出ており、その時点でも非常に多くの糖尿病患者がいるとい

うことがわかりました(図3)。インドや中国で糖尿病患者数がかなり多くなっており、中国よりもインドの方が多いということがわかっています。また、中東も incidence, prevalence が非常に高くなっています。

図4に示すように、2003年には南アメリカでも糖尿病患者が非常に多くなっています。また、ユーラシア大陸や中東、インドも人口の8%以上、11%以上になっています。それらの国々と比べれば少し薄い色ですが、日本もだいたい色づいています。これは、糖尿病患者が人口の5~8%ということです。アフリカは食料事情が悪いため、糖尿病患者は従来それほど多くありませんでしたが、エジプトをはじめとして年々多くなっていったと推察されます。そして、図5は2025年の状況です。これから世界中の糖尿病患者は激増すると推測されるわけです。

●食生活やライフスタイルの変化が糖尿病増加の要因

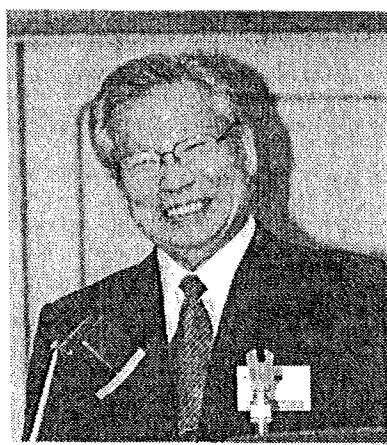
図6は日本の糖尿病患者数の推移ですが、1997年から2002年にかけての約5年間で約50万人増えています。そして、2002年から

2006年までのわずか4年で740万人から820万人に増えています。1997年から2002年までの棒グラフの勾配に比べて、その後の棒グラフの勾配が急になっているということは糖尿病患者の増加率が高くなっているということです。このままの勾配で推移すると、2010年には1,000万人を超え、1,080万人という計算になります。その時点での人口が1億2,000万人か1億1,000万人ということですから、12人に1人が糖尿病患者という非常に高い罹患率となるわけです。

では、なぜこれほど糖尿病が増えたのかについて、食生活の変遷という観点から考えてみたいと思います(図7)。

戦後間もない1946年は蛋白質や脂質の摂取量が非常に少ないですが、その後は徐々に増加して1965年には脂質の摂取量は14.8%になっています。そして、この頃は芋などの炭水化物を中心に摂っていました。

その5年後の1970年には大阪万博が開催されました。そして、万博会場の中にフライドチキンショップが実験店を出店し、その年の11月には愛知県名古屋市に一号店をオープンしています。フライドチキンは非常に脂っこいですが、大変においしいということで人気を博

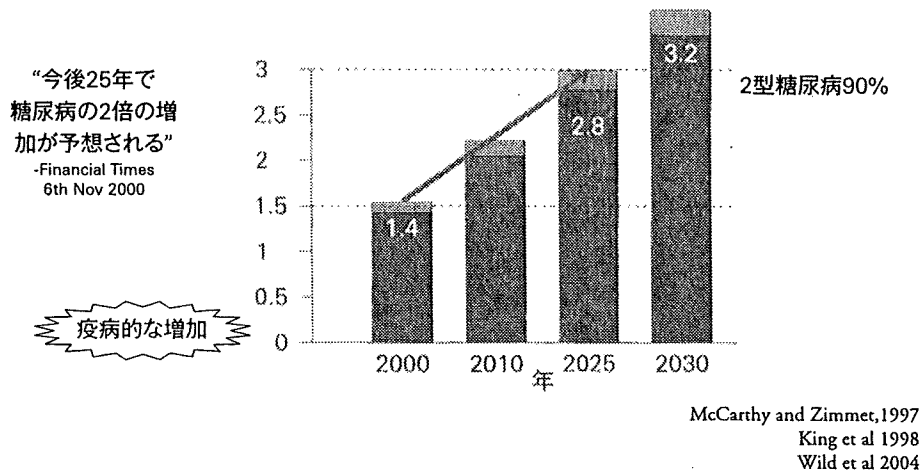


し、それ以降子どもたちはフライドチキンを食べ育てていくわけです。また、翌年には東京の銀座にハンバーガーショップがオープンしました。それ以来、脂質の摂取量は一挙に1.5倍ほどに上がり、1975年には22.3%、1985年には24.5%、そして2000年には26.5%になっています。アメリカでは35%ということですから、まだまだアメリカには及びませんが、日本人にとってはこの程度の脂質摂取量でもあまりよくないということがわかってきています。

つぎに、戦後から今日までの食品摂取量の年次推移をみてみましょう(図8)。食品摂取量のなかでいちばん変化が大きいのは米類です。終戦直後から1960年前後は米類の摂取量

ディナースピーチ

図1 世界的な予想：糖尿病の増加



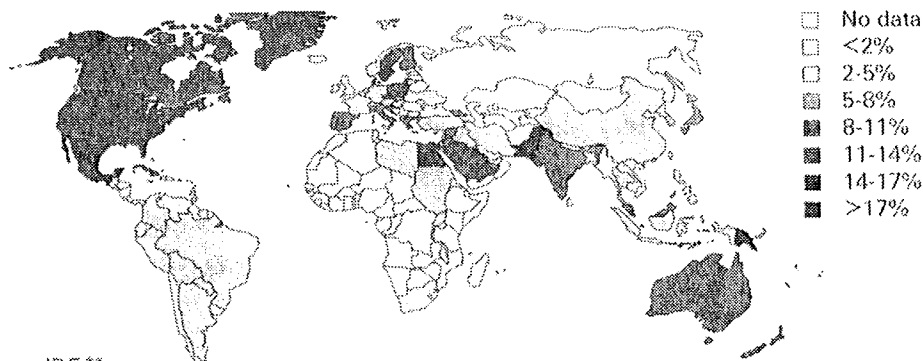
は350g程度でしたが、1995年には半分以下の170gほどになっています。従来の日本食から西洋食への移行が進んで米類の摂取量が減少し、その代わりに肉類や乳製品の摂取量がだんだんと増え、小麦の摂取量もゆっくりですが増えてきています。

昭和と平成の食事内容の変化を表1に示しますが、これだけの違いがあります。昭和40年度では平均して1日5杯ぐらいご飯を食べています。そして、とくに自給率のところに注目してほしいのですが、現在はさまざま

のを輸入品に頼っていますから食料自給率は40%ですけれど、昭和40年度は73%でした。また、昭和40年当時はステーキなどの牛肉料理は月に1回、牛乳は週に2本、植物油は1.5kgボトルを年に3本程度という摂取量でした。ところが、現在ではご飯の摂取量は半分ぐらいになっており、牛肉は4倍、牛乳は2倍の4本、そして植物油は3倍になっています。このことから現在の食事内容の傾向がよくおわかりいただけると思います。つまり、脂質が非常に多くなり、蛋白質も増えているということです。

図2 増加する糖尿病 —各国の重荷— 2000年

Prevalence estimates of diabetes mellitus 2000*

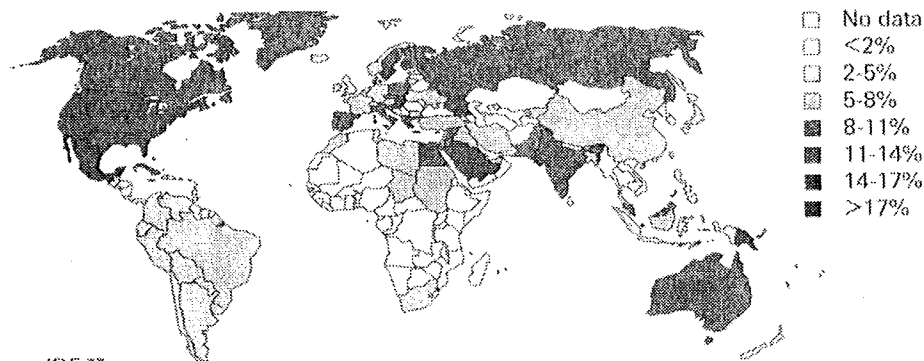


IDF**
 ・現在2.5億人の糖尿病患者
 ・2025年には3.8億人

*Adapted from IDF E-Atlas. Available at: www.atlas.idf.org (accessed 05.03.07).
 **Diabetes Atlas, third edition © International Diabetes Federation, 2006.

図3 増加する糖尿病 —各国の重荷— 2001年

Prevalence estimates of diabetes mellitus 2001*



IDF**
 ・現在2.5億人の糖尿病患者
 ・2025年には3.8億人

*Adapted from IDF E-Atlas. Available at: www.atlas.idf.org (accessed 05.03.07).
 **Diabetes Atlas, third edition © International Diabetes Federation, 2006.

図4 増加する糖尿病 ―各国の重荷― 2003年

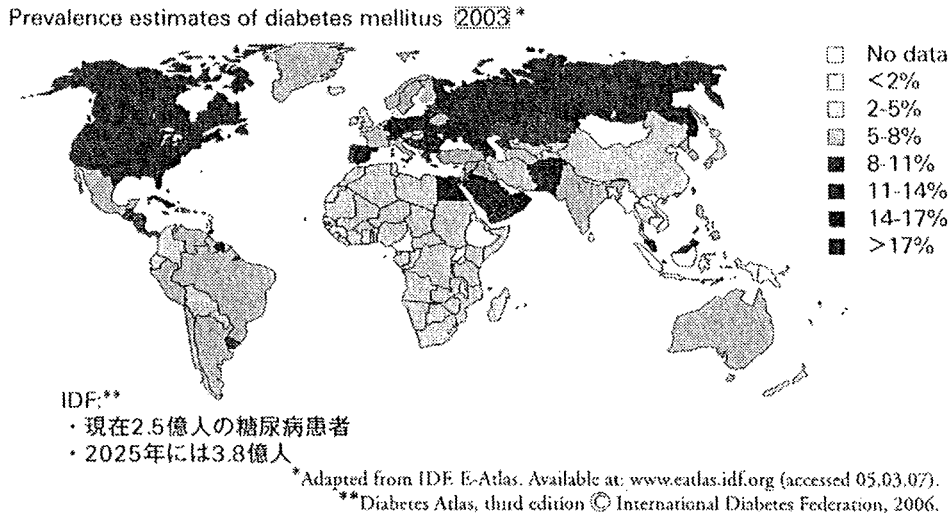


図5 増加する糖尿病 ―各国の重荷― 2025年

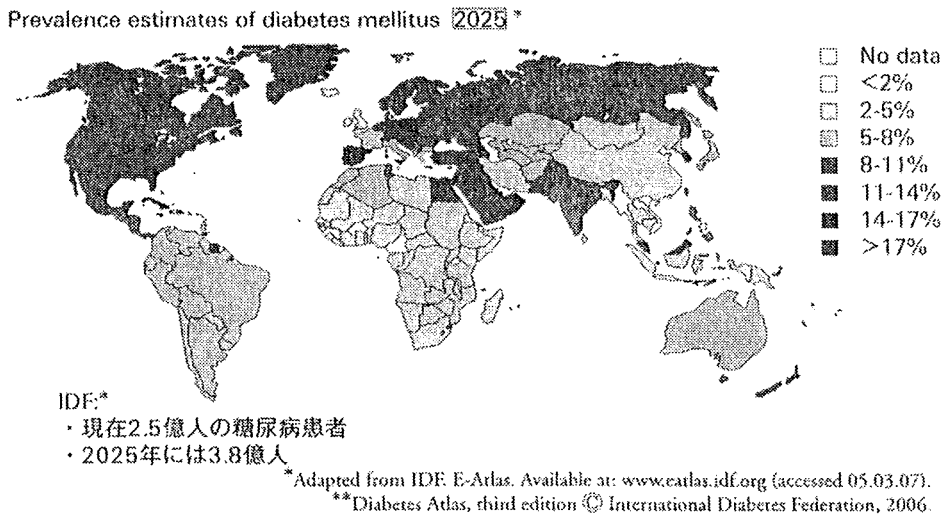
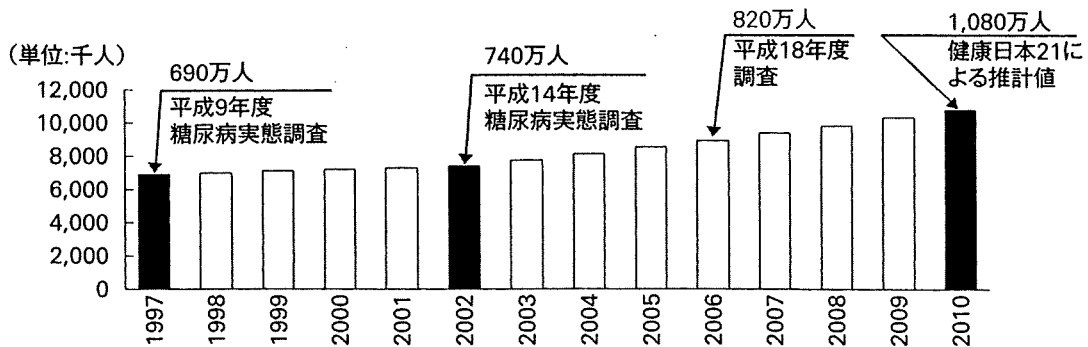


図6 糖尿病患者数の推移:糖尿病実態調査および推計値



引用:平成9年度糖尿病実態調査[<http://www1.mhlw.go.jp/toukei/tounyou/>]
 平成14年度糖尿病実態調査[<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0318-15.html>]
 健康日本21[<http://www.kenkounippon21.gr.jp/kenkounippon21/about/kakuron/index.html>]

ディナースピーチ

こうした食生活は、少しカロリーを摂りすぎていますし、なんといっても脂質を摂りすぎています。high fat dietを行ったマウスにはインスリン抵抗性が生じるという研究がよくなされていますが、脂質の多い食生活がインスリン抵抗性に直接影響しているのではないかとすることも考えられるわけです。

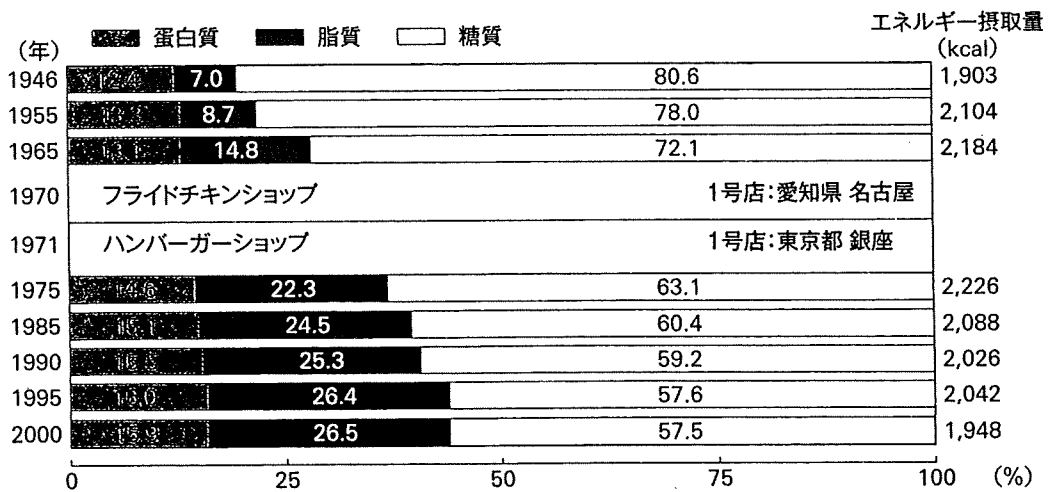
そして、このことを人間で証明したのが2000年の沖縄県「26ショック」といわれるものです(表2)。従来、沖縄県は長寿の県でした。女性は平均寿命がずっと全国1位で、男性も1985年には1位でした。ところが、男性は1990年には5位になり、1995年は4位、そし

て2000年は一気に26位まで落ちたのです。これが、沖縄県「26ショック」です。

では、沖縄県の男性の平均寿命がなぜ急に短くなったのかをよくみると、BMIの高さがあげられると思います。図9は、沖縄県民のBMIと全国平均値を男女別に表したものです。1998年あたりから沖縄県の男性のBMIは非常に高くなっていますが、2000年の「26ショック」を経て2003年には少し下がったということがわかります。県民の努力によってBMIを下げたということですね。

つぎに、沖縄県におけるエネルギーの栄養素別摂取構成比の年次推移をみてみます(図

図7 食生活の変遷



廣部一彦:Modern Physician, 23, 1201-1204, 2003 (L20031022295)より改変
平成13年度厚生労働省「国民栄養調査」

図8 戦後から今日までの食品摂取量の年次推移

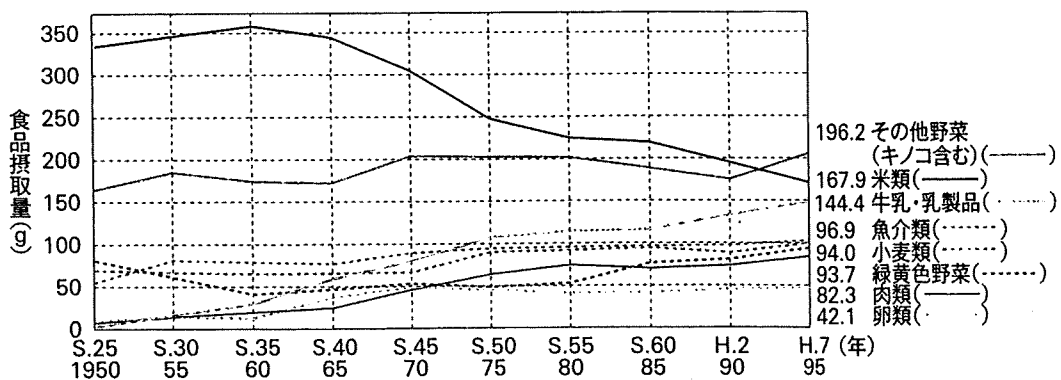
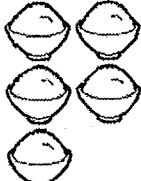







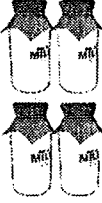
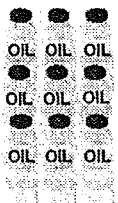




表1 昭和と平成 食事内容の変化

| | ごはん | 牛肉料理 (1食150g) | 牛乳 (びん) | 植物油 (1.5kgボトル) | 野菜 | 魚介類 |
|------------------------------|---|--|---|---|--|--|
| 昭和40年度 当時 食料自給率 73% |  1日5杯 |  月1回 |  週に2本 |  年に3本 |  300 1日300g 程度 |  80 1日80g 程度 |
| 現在 食料自給率 40% |  1日3杯 |  月4回 |  週に4本 |  年に9本 |  260 1日260g 程度 (緑黄色野菜 以外は減少) |  100 1日100g 程度 (輸入物増) |

農薬白書より

表2 2000年沖縄県「26ショック」

平均寿命の年次推移

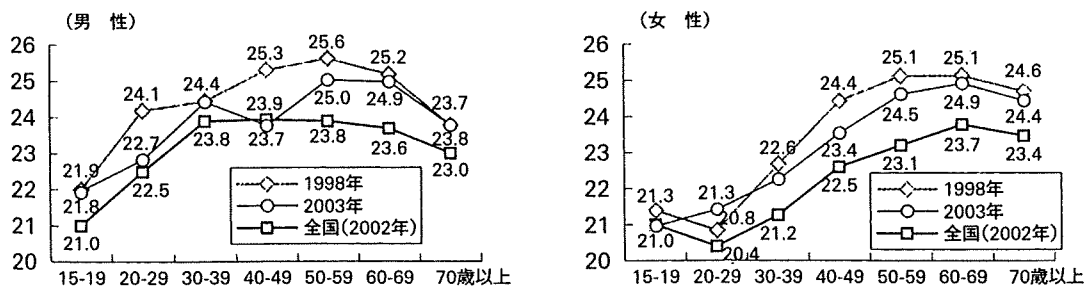
平均寿命における沖縄男性の凋落

26ショック!

| | 男 性 | | | 女 性 | | |
|-------|-----|----|----|-----|----|----|
| | 福井 | 長野 | 沖縄 | 福井 | 長野 | 沖縄 |
| 1975年 | 8 | 4 | 10 | 22 | 16 | 1 |
| 1980年 | 6 | 3 | 2 | 16 | 9 | 1 |
| 1985年 | 3 | 2 | 1 | 12 | 9 | 1 |
| 1990年 | 2 | 1 | 5 | 12 | 4 | 1 |
| 1995年 | 2 | 1 | 4 | 12 | 4 | 1 |
| 2000年 | 2 | 1 | 26 | 2 | 3 | 1 |

ふくい健康長寿公開講座HPより

図9 沖縄県民は肥っている —BMIの平均値—



県民の健康と栄養：平成15年沖縄県県民健康栄養調査成績
県内20市町村，1,895人の調査より

デ
イ
ナ
ー
ス
ピ
ー
チ