

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in-cidence, 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、日本もだいたいお色づいています。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

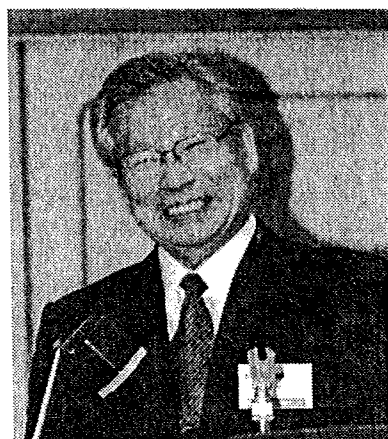
図6は日本の糖尿病患者数の推移ですが、1997年から2002年にかけての約5年間で約50万人増えています。そして、2002年から

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

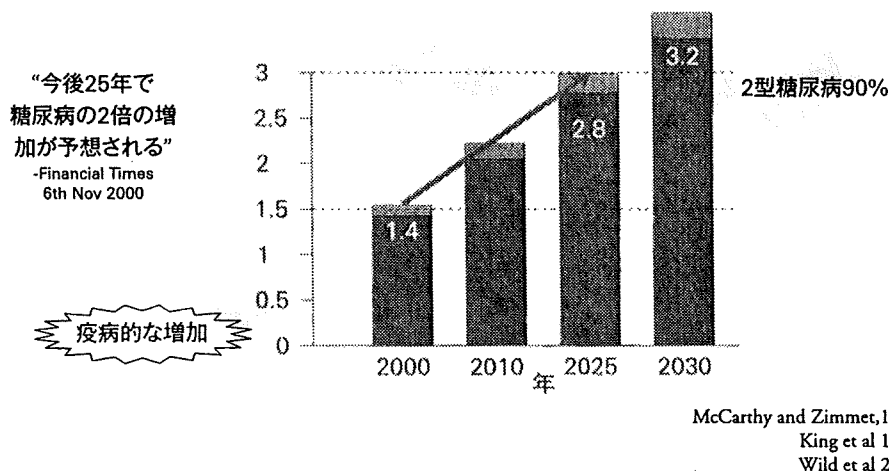


し、それ以降子どもたちはフライドチキンを食べて育っていくわけです。また、翌年には東京の銀座にハンバーガーショップがオープンしました。それ以来、脂質の摂取量は一挙に1.5倍ほどに上がり、1975年には22.3%、1985年には24.5%、そして2000年には26.5%になっています。アメリカでは35%ということですから、まだまだアメリカには及びませんが、日本人にとってはこの程度の脂質摂取量でもあまりよくないということがわかってきています。

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、現在はさまざまなも

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

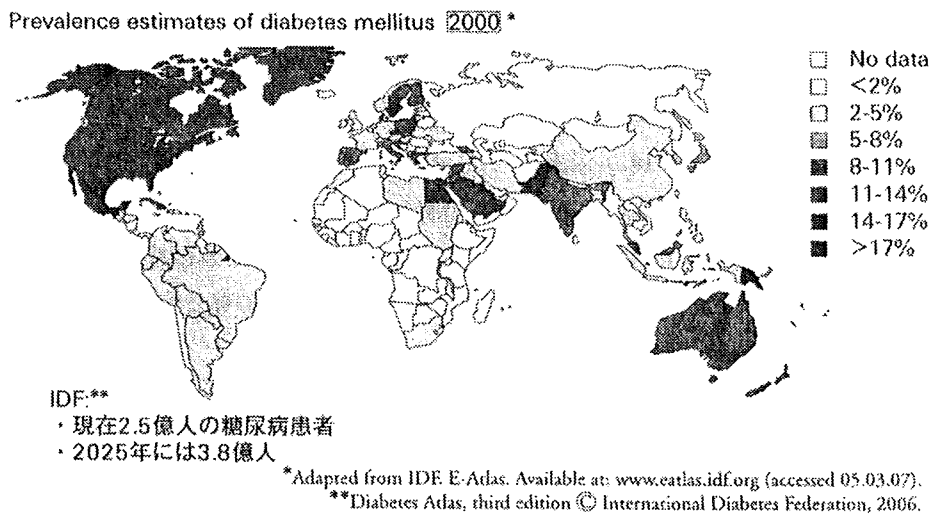


図3 増加する糖尿病 —各国の重荷— 2001年

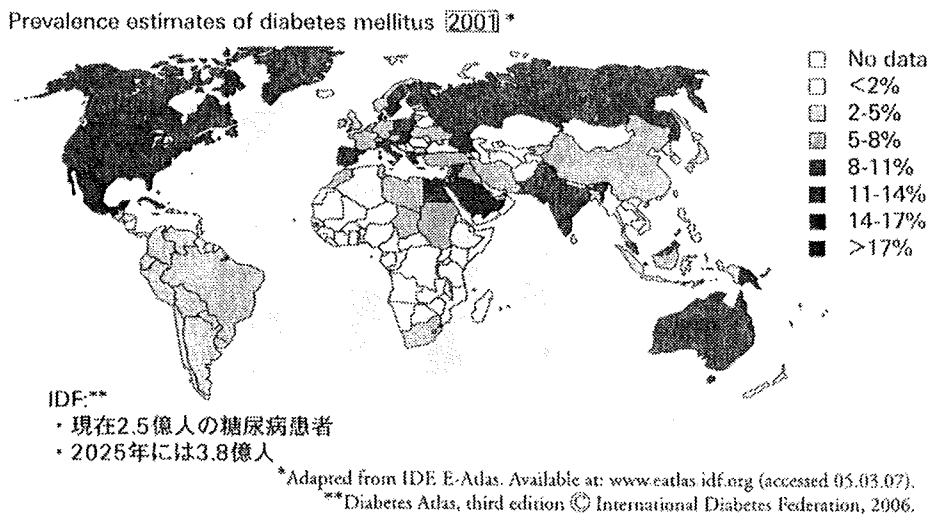


図4 増加する糖尿病 —各国の重荷— 2003年

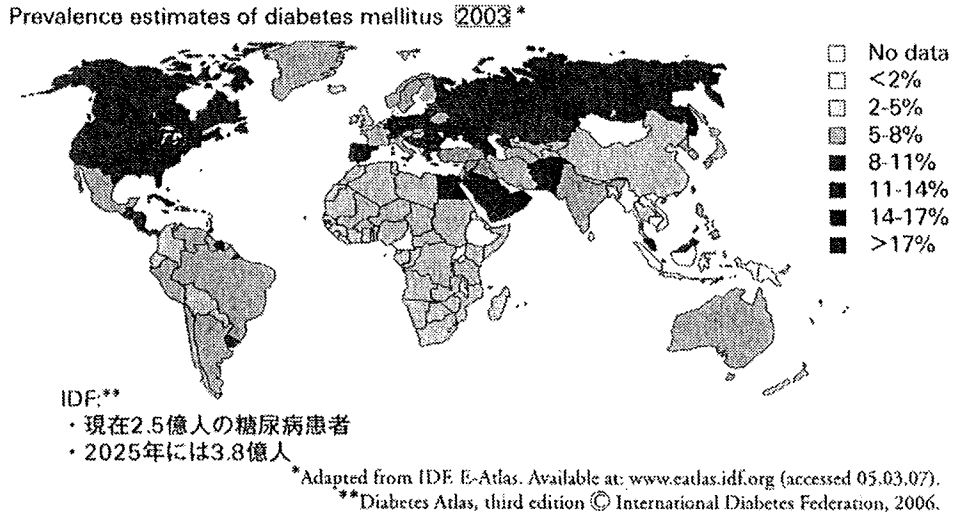
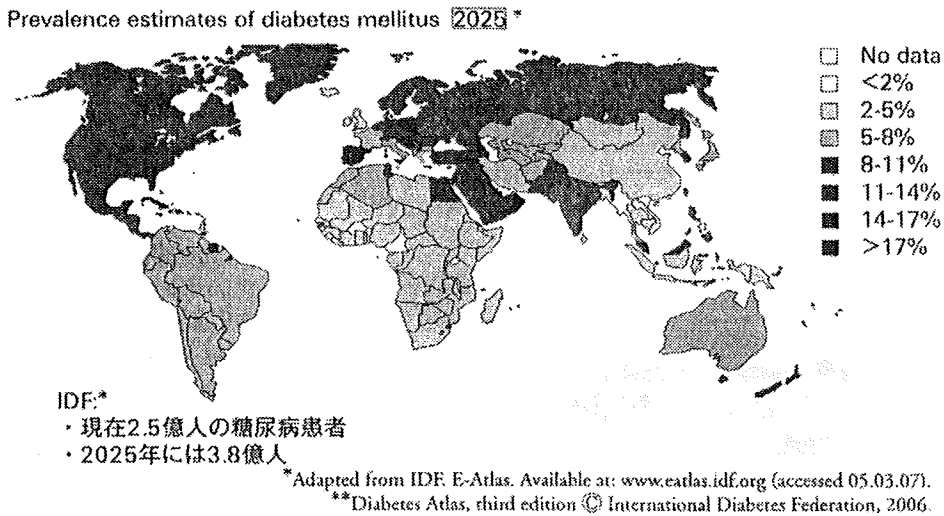
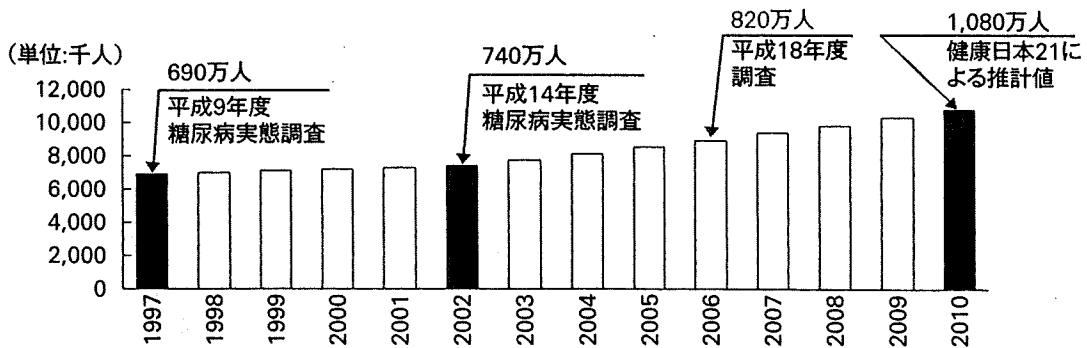


図5 増加する糖尿病 —各国の重荷— 2025年



デ
イ
ナ
ー
ス
ビ
ー
チ

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>]

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思います。ということも考えられるわけです。

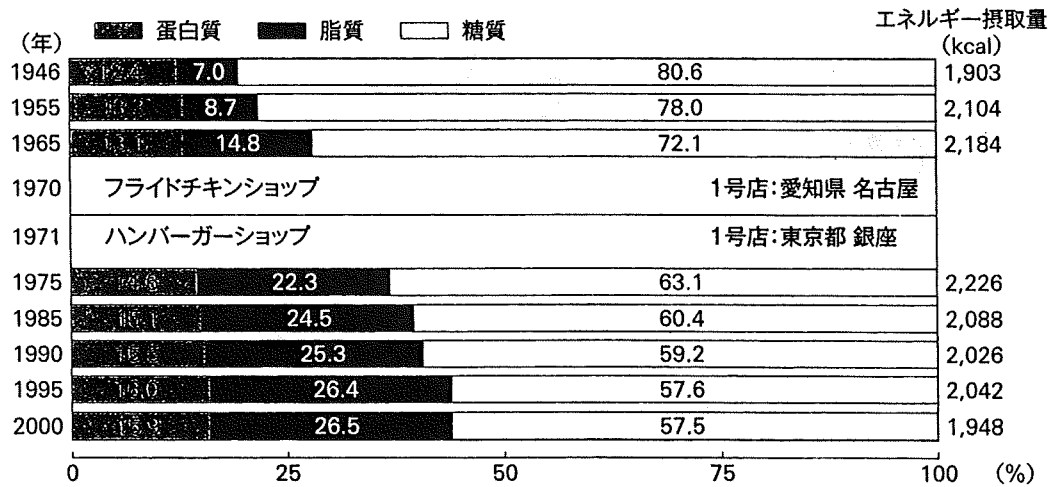
そして、このことを人間で証明したのが2000年の沖縄県「26ショック」といわれるものです(表2)。従来、沖縄県は長寿の県でした。女性は平均寿命がずっと全国1位で、男性も1985年には1位でした。ところが、男性は1990年には5位になり、1995年は4位、そし

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てみると、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

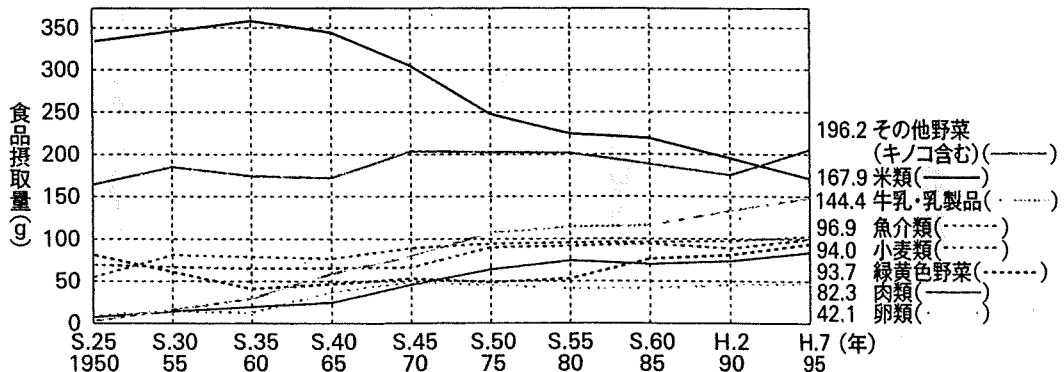
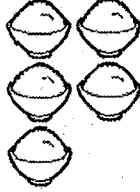













表1 昭和と平成 食事内容の変化

	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)

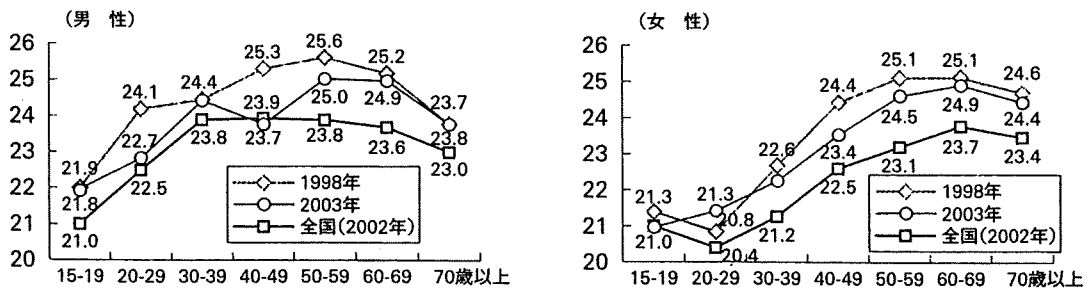
農業白書より

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					
	男 性			女 性		
	福井	長野	沖縄	福井	長野	沖縄
1976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

ディナーズピーチ

10). BMIが非常に高かった1998年には、脂質の摂取量が31.0%にもものぼっています。その後、2000年の「26ショック」を経て、沖縄県が県をあげて啓発活動を行った結果、2003年の脂質摂取量は28.4%に減り、BMIも少し改善されたということです。また、2000年の沖縄県の男性の死亡原因をみてみると、やはり動脈硬化による心筋梗塞や脳梗塞が非常に多いということがわかりました。また、BMIの上昇から当然糖尿病の患者数は増加するこのように、沖縄県の「26ショック」は、食生活やライフスタイルによって糖尿病が悪化したり、あるいは動脈硬化が悪くなったりするということが証明された事件でした。

表3にあるポーク缶詰というのはアメリカの進駐軍が持ち込んで沖縄に定着したランチオンミートの缶詰で、沖縄の男性はこの缶詰を毎朝食べていたと聞いています。習慣になっていたようです。一方で、女性はあまり食べなかったといえます。また、図中にファストフード店の写真がありますが、ここはドライブスルー方式をとってまして、ハンバーガーなどをマイクで注文すると車まで品物を届けてくれます。つまり、歩かなくてもすむ。しかも、高蛋白質、高脂肪の食べ物です。これは、高蛋白質、高脂肪食と運動不足の象徴のように思います。2000年以降、沖縄県民のライフスタイルの改善により心筋梗塞・脳梗塞は減少しました。

以上をまとめると、沖縄県の男性の平均寿命が短くなった背景には、高蛋白質・高脂肪食、そして鉄道導入が遅れ自家用車やオートバイが広く普及したための運動不足があったということです。

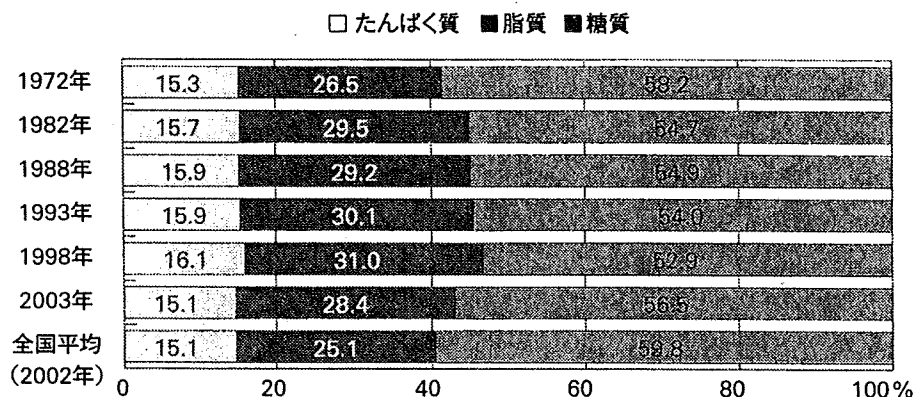
こうしてみると、遺伝的な要素もありますが、BMIの上昇や糖尿病、動脈硬化の悪化、ひいては平均寿命を下げる原因になる重要な

要素はライフスタイルであることが、沖縄県の男性のデータによって如実に証明されたわけですね。

●糖尿病診療におけるIL-10の可能性

さて、メタボリックシンドロームについては皆さんよくご存知だと思いますが、もう一度おさらいしますと、メタボリックシンドロームの診断基準は腹部肥満を重要視しています。男性85cm以上、女性90cm以上という基準ですが、私はこの基準に少し疑問をもっています。私たちは富山県大山地区で男女のウエスト径測定を行いました。男性が90.8cm、女性が87.0cmということでした。この結果からも、やはり私は男性のウエスト径が女性よりも大きいのが普通ではないかと思えますので、この基準は見直す必要があるのではないかと考えています。腹部肥満のほかに、中性脂肪とHDL-コレステロール、血圧、空腹時血糖がメタボリックシンドロームの基準となっていますが、私はLDL-コレステロールや喫煙なども考慮に入れてもよいのではないかと思います。また、メタボリックシンドロームの基準としてもっとも重要なのは腹部肥満ということですが、滋賀医科大学の上島弘嗣先生に伺ったら、腹部肥満がそれほどなくても動脈硬化が進んでいる「隠れメタボ」の患者も多いということですので、現在のメタボリックシンドロームの基準で本当によいのかということを考えるわけです。もう一つはさきほども申し上げたLDL-コレステロールと喫煙がどうして基準から抜けているのかという問題です。動脈硬化には喫煙がもっとも悪いわけですから、やはり喫煙やLDL-コレステロールを考慮する必要があるのではないかと考えています(図11)。

図10 沖縄県民のエネルギーの栄養素別摂取構成(PFC)比の年次推移



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

表3 高蛋白・高脂肪食，運動不足の原因

・ポーク缶詰の利用



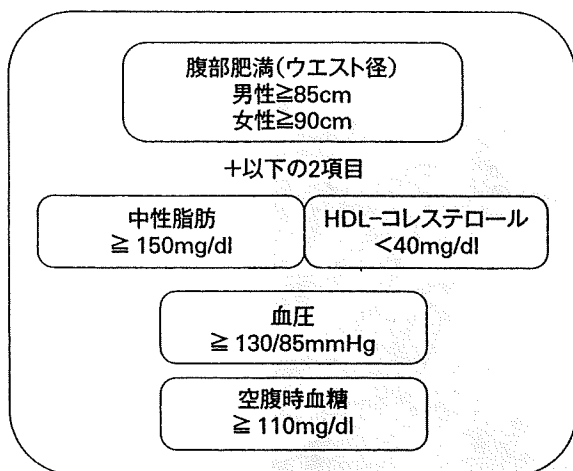
・ファストフードの誕生 (1963年)

・戦後の鉄道導入の遅れ
自家用車，ファミリーバイクの普及



デ
イ
ナ
ー
ス
ピ
ー
チ

図11 メタボリックシンドロームの基準に対する考え方



1. 女性のウエスト周囲径90cm以上では、危険因子(糖尿病・高血圧・脂質異常症)およびその重積の見逃しがきわめて多い(男性と女性の有病率の差を小さく)富山市大山地区(岩田, 小林 et.al.,) (男性90.8cm, 女性87.0cm)
2. 腹部肥満(ウエスト周囲径)を前提条件にしない
3. 心血管イベントのハイリスクグループの抽出に焦点を当てるならLDL-コレステロールや喫煙なども考慮にいれてもよいのではないか?

図12はOlefsky教授のラボにいた薄井先生が集められた写真の一つですが、このようにお太りになった女性の写真を20枚ほどもっておられます。この写真の女性は皮下脂肪が非常に増加した状態ですが、欧米人にはこれだけ太っている高インスリン血症の患者さんがたくさんいますが、血糖はあまり上昇していないことが多いのです。つまり、欧米人はこれだけ太っていてもインスリンの分泌でプロテクトできる民族というわけです。しかし、清野裕先生もおっしゃっていますように、日本人は太りすぎるとインスリンの分泌がそれに対応できるほど増加できず、血糖が高くなってしまいう問題があります。

図13のように、元来、「人」はこういう形をしています。狩りや農業などで走り回っていましたから、腹部はぺったんこで、それほど脂肪を溜めないわけです。その前までは「類人猿」といっており、その後は「人」といっていますが、近年は右端のような似たこともないアニマルが出現してきました。では、このアニマルを「どういふふうによんだらいいか」と秘書に聞きましたら、彼女は「メタボンでいいんじゃないですか」と言うのです(笑)。なるほどうまいことを言うなと思って図中に書かせていただきましたが、それ以前の「人」とはこれ

ほど違った形をしています。この「メタボン」を以前の「人」に戻すには、非常な努力が必要ではないかと思えます。

図14は、腹部のCTスキャンです。図12のような欧米人の女性の場合は皮下脂肪型で、脂肪が皮下脂肪として蓄えられており、男性に多い内臓脂肪型とはまったく違っています。この2人の脂肪細胞を調べてみると、内臓脂肪型の脂肪細胞はFFA (free fatty acid) をものすごく放出しており、メタボリックシンドロームの状態の内臓脂肪細胞は非常にアクティブに脂肪分解も行っているということです。また、私が留学時にはTNF- α などに関してはあまり解明されていませんでした。

その後、図15のように、脂肪細胞から分泌されるTNF- α やFFA、レジスチン、アンジオテンシノーゲン、IL-6、PAI-1などが解明されてきました。われわれの教室の研究では、脂肪細胞からもものすごい量のIL-8が出てくることわかりました。IL-8はレジスチンやアンジオテンシノーゲン、IL-6などよりも多く放出されており、インスリン抵抗性あるいは動脈硬化に関与しているということもわかりました。ただ、脂肪細胞からは善玉のサイトカインも放出されます。また、脂肪細胞が小さくなると、とくにアディポネクチンが放出されると

図12



図13

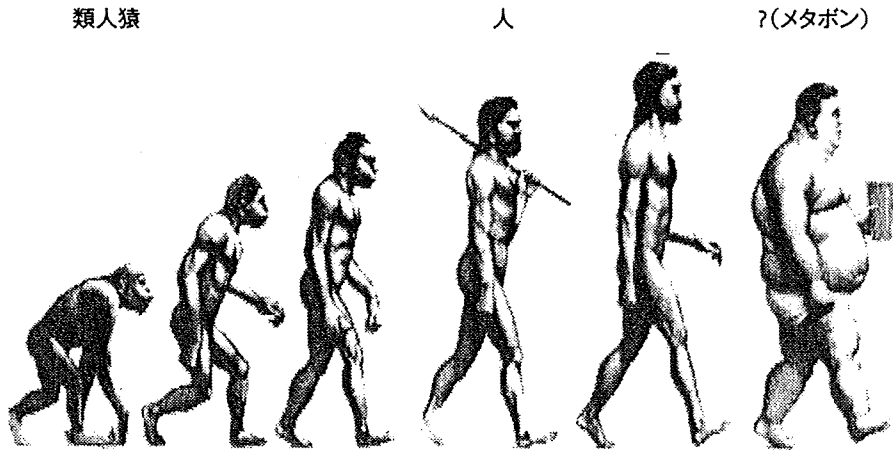
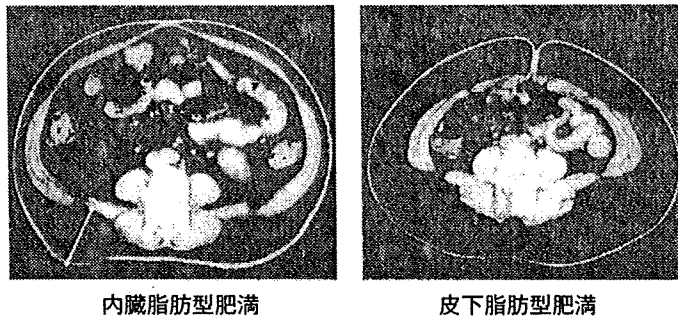
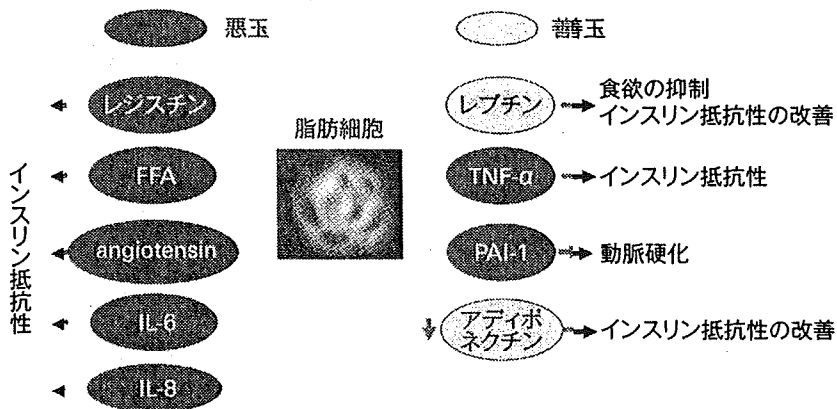


図14 臍の位置でのCTスキャン



ディナーズピーチ

図15 肥大した脂肪細胞から分泌される種々のサイトカインなど



いうことで、小型の脂肪細胞と大型の脂肪細胞とではまったく違うものが放出されるということがわかってきたわけです。

われわれの教室ではリウマチも扱っていますので、サイトカインについての研究も行っています。そのことについて少しお話ししますと、炎症サイトカインというのは図16の写真のようなマクロファージから分泌されるわけですが、マクロファージはワイルドタイプ(WT)のマウスよりも、このようなob/obマウスの脂肪細胞のほうに多く集まってくるということがわかってきました。また、マクロファージからはMCP-1などがたくさん分泌されるということもわかってきました。

図17は、Lazarらがまとめたものですが、肥満や内臓脂肪の蓄積があると自然免疫が活性化されます。それによってマクロファージがどんどん浸潤し、このマクロファージが肝臓にいくと脂肪肝になって炎症が起こり、酸化ストレスが起こります。また、マクロファージが脂肪細胞にいくと炎症が起こって酸化ストレスが起こり、TNF- α やレジスチン、アンジオテンシノーゲン、IL-6、PAI-1などの物質がどんどん分泌され、またアディポネクチンを低下させるということです。それらの物質のなかでも非常に重要なのがMCP-1です。MCP-1の詳細については後で述べますが、MCP-1が分泌されるとインスリン抵抗性や動脈硬化、血管の炎症などが起こり、これらによって糖尿病が悪化するわけです。

脂肪細胞が大型になると悪玉のサイトカインが放出され、脂肪細胞が小型になると、アディポネクチンなどが放出されるとさきほど申し上げました。そして、実はマクロファージにも悪玉と善玉があり、善玉をM2マクロファージ、悪玉をM1マクロファージといいます。悪玉のM1マクロファージのサイトカイン

はなにかというと、MCP-1という物質が悪さをするわけです。そして、善玉のM2マクロファージはなにを放出するかと調べたところ、IL-10という抗炎症作用を有するインターロイキンが放出されることがわかりました。リウマチでは、IL-10とIL-4と一緒に治療に用いると、関節の状態が非常によくならないことが知られています。したがって、糖尿病においても、抗炎症作用を有するインターロイキンであるIL-10が血糖コントロールにどう作用するかは非常に興味のあるところです。肥満の初期にはIL-10は高値を示しますが、さらにエネルギー過剰状態が進んでメタボリックシンドロームが悪化すると、IL-10が低下をきたすということが報告されています(図18)。

このIL-10に関して、われわれは一連の研究を行いました(図19)。IL-10のアデノウイルス、アデノベクターを使い、これをマウスに注射してみました。すると、IL-10は脂肪細胞に作用し、TNF- α の発現を抑制しました。それから、肝臓ではSTAT3が活性化し、インスリン抵抗性を改善するGluconeogenicないろいろなgenesの発現を抑えるため、結果的に糖新生を抑えるということがわかりました。また、IL-10によるこうした働きは肝臓でも、骨格筋でも起こるということもわかりました。つまり、IL-10は肝臓や骨格筋でのインスリン抵抗性も改善するというわけです。では、IL-10が糖尿病の薬として活用できるかということについてですが、IL-10は低濃度でも効果があるのかということが課題になってくるかと思えます。

つぎに、肥満、炎症とインスリン抵抗性について図20に示します。M2マクロファージ、抗炎症マクロファージですが、痩せている人に多く、IL-10の放出が多いということです。一方、肥満型の人にはM1マクロファージが多い

図16 大型肥大化細胞組織にはマクロファージが集積し炎症サイトカインを分泌している

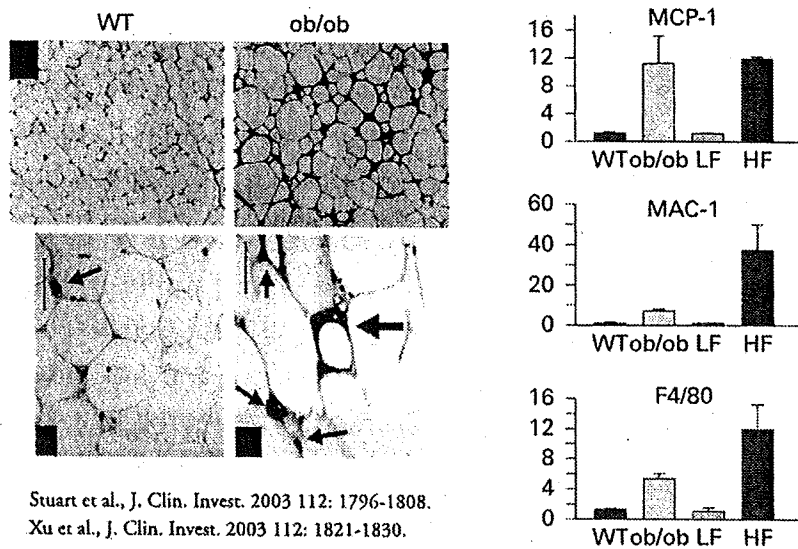


図17 肥満・炎症に伴うアディポカイン異常とインスリン抵抗性

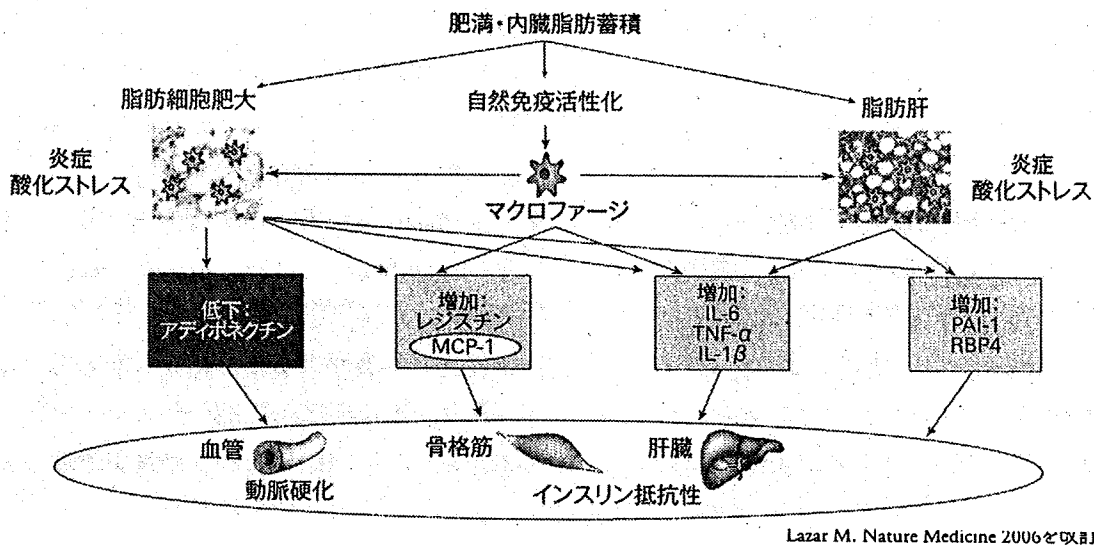
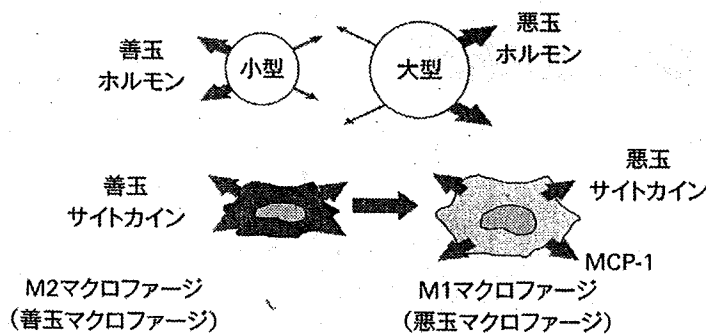


図18 Interleukin-10



IL-10はM2マクロファージから分泌される抗炎症作用を有するインターロイキンである

肥満の初期には高値を示すがさらにエネルギー過剰状態が進行しメタボリックシンドロームが増悪すると低下を示すと報告されている

アデノIL-10を作製してIL-10を肝臓に高発現するマウスでの耐糖能を検討した

アグス, 薄井, 小林他

ディナーズピーチ

ため、炎症性マクロファージの浸潤が多く、IL-6やTNF- α 、MCP-1の分泌、あるいはインスリン抵抗性がよくみられます。そこで、IL-10はマーカーとしても使えるのではないかと考えられるわけです。

では、IL-10はどういうシグナル伝達を起こしているのかを調べてみると、どうやら3つぐらいのシグナルがレセプタを介して発せられているらしいということがわかりました。図21の左のJAK1からSTAT3へのシグナル伝達では抗炎症作用がありTNF- α 、IL-6、IL-1 β など炎症性サイトカインに対して抑制的な働きをするということがわかりました。また、右のIRS2は細胞増殖の調節をします。さらに調べていくと、どうやらこのSTAT3を介しての細胞がインスリン抵抗性を軽減しているのではないかとわかったわけです。これは最近わかったことではなく、2002年からすでに解明されていることです。

IL-10の過去の臨床的な研究結果を図22に示します。雑誌「Diabetes」では、2型糖尿病が起こった時はIL-10のproductionが少なくなると報告されています。また、2002年のJCEMでは、メタボリックシンドロームではIL-10が低いことや、インスリンのsensitivityと

パラレルに動く、つまりインスリンのsensitivityがよい時にはIL-10のレベルが上がるといったことが報告されています。すなわち、血中のレベルをみても、インスリン感受性が非常に高いときはIL-10のレベルが上がり、インスリン抵抗性がある時はIL-10のレベルが下がるということが報告されています。

われわれはIL-10に非常に興味をもちまして、IL-10は筋肉や肝臓だけではなく、ひょっとしたら脳にもあるのではないかとということで、STAT3の活性化などをいろいろ調べてみました。その結果が図23ですが、筋肉ではいろいろなオキシデーション、 β 酸化が起こりますが、IL-10を脳室内に注射すると β 酸化が活性化されるということがわかりました。

図24に示すように、hypothalamusをみると、STAT3の活性化が起こっているわけです。つまり、以上のことをまとめると、IL-10はSTAT3を介して肝臓にも筋肉にも、おそらくhypothalamusにもよい影響をおよぼす。そして、hypothalamusはsympathetic nerveを介して筋肉の β 酸化を昂進させるということで、非常によい影響があるのではないかと思います。善玉、悪玉の脂肪細胞、それからマクロファージ、そしてIL-10という物質が最近注目

図19

IL-10は、脂肪細胞に作用してTNF- α の発現を抑制するとともに肝臓でのstat3を活性化し、インスリン抵抗性を改善する

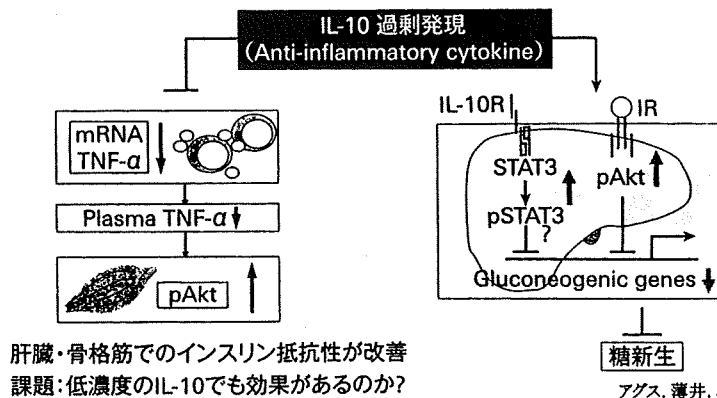
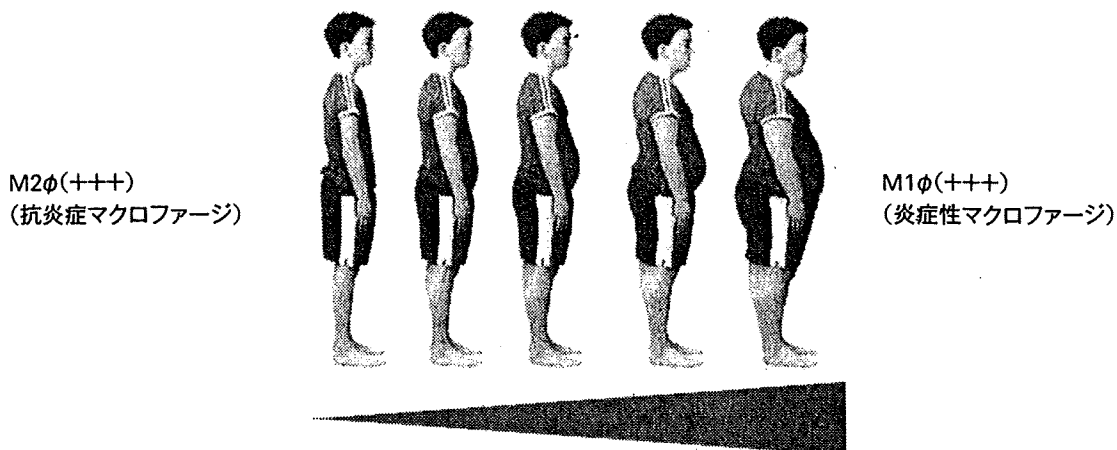


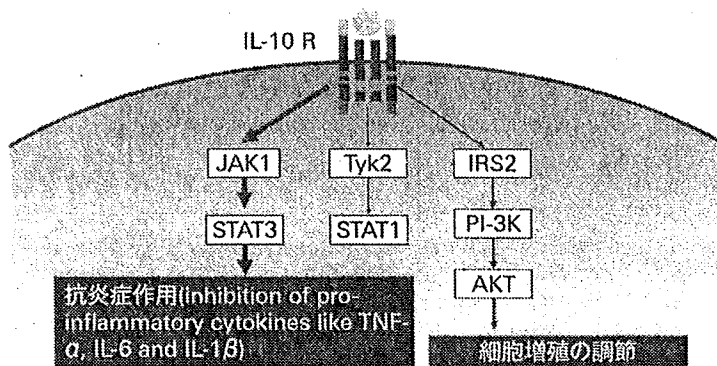
図20 肥満, 炎症とインスリン抵抗性



MCP-1, TNF- α , IL-6
インスリン抵抗性

J. intern. Med.262;408-, 2007;
J. Clin. Invest. 166;1973-, 2006
Eur. J. Endocrinol 148;535-, 2003
J. Clin. Invest., 117;175-, 2007

図21 Interleukin-10 のシグナル伝達



Immunology 113;281-,2004

図22 IL-10の過去の臨床的な結果

- Decreased production of IL-10 has been implicated in the development of T2D
Diabetes 51;1088-, 2002
- Lower plasma IL-10 level in subjects with metabolic syndrome
J. Clin. Endocr. Metab. 88, 1055-, 2002
- Plasma levels of IL-10 are positively correlate with insulin sensitivity
Diabetes Care 28;2036-, 2005
- IL-10 levels increase along with insulin sensitivity after exercise
Eur.J.Endocrinol 154;577-, 2006



インスリン感受性:
IL-10 ↑



インスリン抵抗性:
IL-10 ↓

されているということの一つの話題として提供いたしました。

●糖尿病診療の現状と問題点

つぎに、糖尿病診療の現状と問題点について述べたいと思います。糖尿病診療の現状ということを考えた場合、やはりたくさんのデータを収集・分析しなければなりません。そこで、われわれは2001年に糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)という有限責任中間法人を立ち上げ、81の医療機関と約10万人を登録し、データを収集して種々の解析を行っています(図25)。

このJDDMにおける糖尿病患者のHbA_{1c}の経年的推移をグラフに示しました(図26)。2000年から2007年までの8年間で、1型糖尿病と2型糖尿病のHbA_{1c}の平均値がどのように変わっているかということを見ました。1型糖尿病では2000年は7.9%で、2007年は7.51%ですから、やはりちょっとずつよくなっています。インスリン製剤がよくなり、デバイ

スが改善されているということもHbA_{1c}の平均値が下がっている背景にあるのかもしれませんが、そして、2型糖尿病では長年HbA_{1c}は7%台でしたが、この2、3年で少しよくなっています。これはひょっとするとJ-DOIT3(Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases)の影響かもしれませんが、やっただけのこともあるかもしれません。2007年には6.85%まで改善されています。そして、このままずっと改善されていくと仮定すると、どのぐらいの時期に6.5%になるかということもわかるわけです。それについては、後で述べたいと思います。

糖尿病専門医がケアしている患者でHbA_{1c}が6.5%以下の糖尿病患者は現在のところ34%しかいません。かかりつけ医、いわゆる非専門医では30%程度です。したがって、7割程度の患者は合併症が起こる可能性があるということです(表4)。

現状として、厚生労働省の調査では、日本

図23

ICV INJECTION OF RECOMBINANT IL-10 UPREGULATES MITOCHONRIAL OXPHOS AND BETA-OXIDATION IN SKELETAL MUSCLE

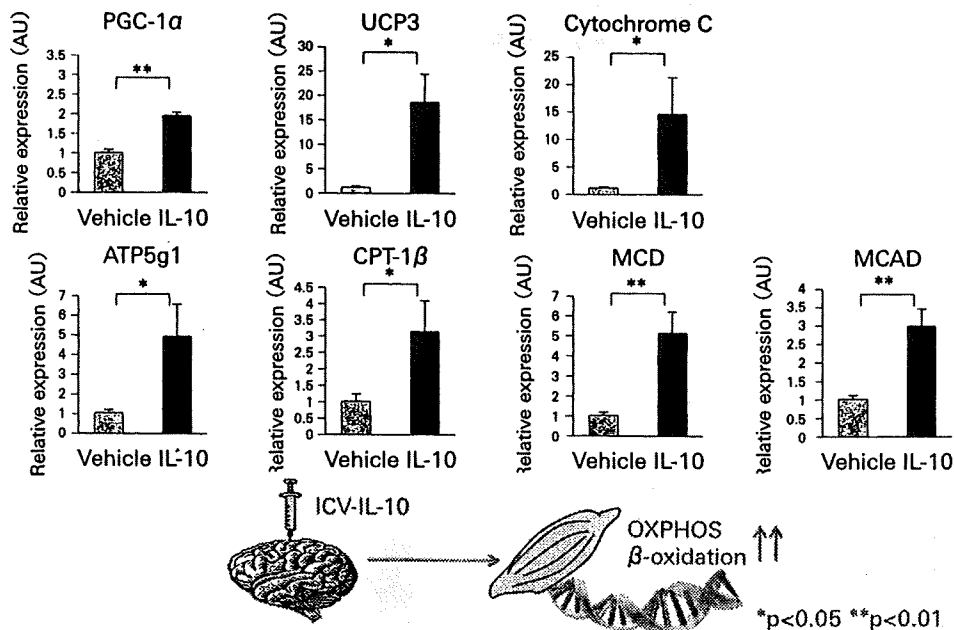


図24 まとめ

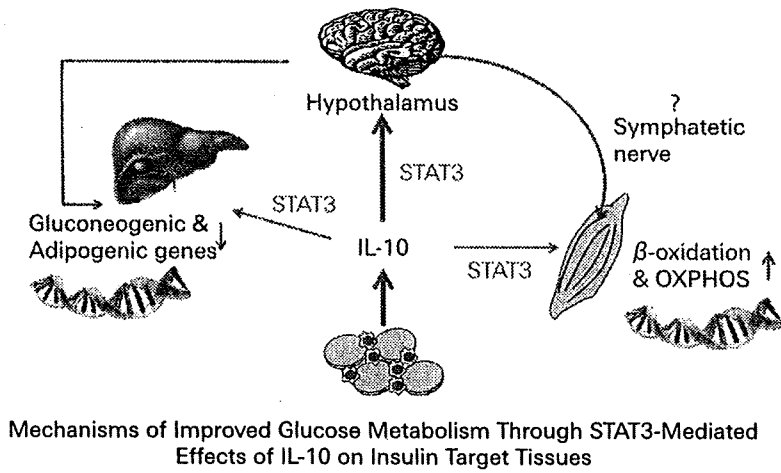


図25 有限責任中間法人 糖尿病データマネジメント研究会 (JDDM)

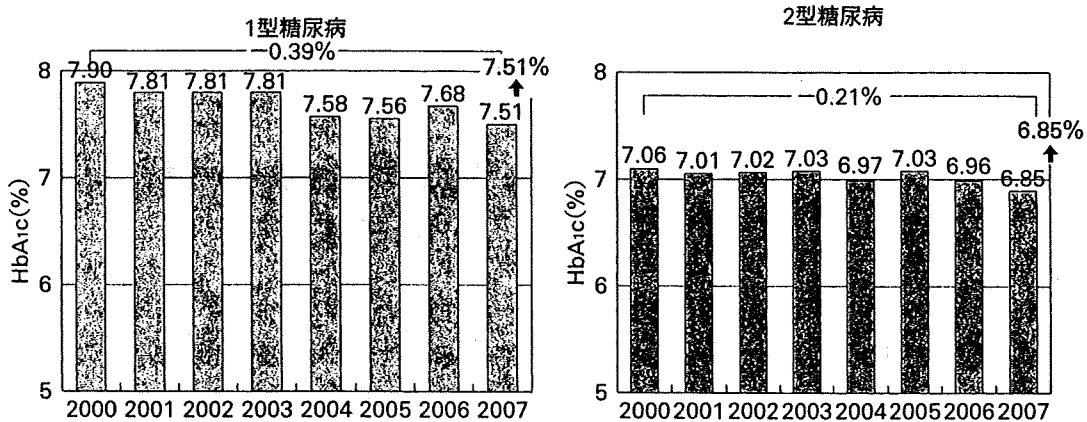
- 糖尿病データ管理ソフトCoDiC®を用いた多施設共同研究を実施する組織として2001年2月に発足
- 会員施設数:81医療機関
- データベース登録患者数:約100,000例

JDDM
Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group
有限責任 中間法人 糖尿病データマネジメント研究会



ディナースピーチ

図26 JDDMにおける糖尿病患者のHbA1cの経年的推移



には820万人の糖尿病患者がいますが、受診している人はこの半分です(図27)。820万人のうちの410万人ということです。そのうちの80%である330万人はかかりつけ医を受診しており、残りの20%である80万人はわれわれ勤務医、つまり糖尿病専門医を受診しているということです。なかには個々のクリニックで糖尿病専門医をされている先生もおられると思いますが、専門医の多くは勤務医ではないかと思えます。また、糖尿病療養指導士(CDE)の育成はどちらかという糖尿病専門医の担当となります。

最近、四疾患五事業の流れで医療機能の連携がとて重要になってきました。そこで、かかりつけ医はインスリン治療を導入できるかというアンケートを富山県で実施しました。そうしましたところ、約30%の先生方が診療所でインスリン治療は十分行えるという回答をしています。この回答に関しては、診療所でインスリン治療の導入ができるのか、あるいは専門医で導入したものをそのまま引き継いでいるのかは不明ですが、他の地域で行ったアンケートでも30%ほどがインスリン治療はできるという回答でしたので、約30%というのは妥当な数字ではないかと思っています。しかし、かかりつけ医で受診している糖尿病患者さんは勤務医に受診したいと考えているので、かかりつけ医にお任せしたい患者さんが何度も勤務医に戻ってくるため、勤務医が非常に疲れているわけです。そんな状態ですから、われわれ勤務医も仕方なく3カ月に一度とか、場合によっては6カ月に一度の間隔で診て、日常的な診察はかかりつけ医の先生にお願いして診てもらっているという状況です。ですので、もう少しかかりつけ医の先生に分担して診ていただければ、われわれの外来も少しは楽になるのではないかなと思っています。

す。また、日本は皆保険で毎月1回の受診ですけれども、米国ではCDEの役割が非常に充実しているため、医師の受診は3~6カ月に1回ということです。

以上が日本の糖尿病医療の現状ですが、さきほど申し上げましたように、アメリカに比べて日本は医療費をそれほど使わなくても糖尿病患者におけるHbA_{1c}の経年的推移は非常によいですから、これは勤務医あるいはかかりつけ医の犠牲でなんとかうまくいっているのではないかと考えるわけです。

これらのことをまとめますと、1,000万人強のIGT、820万人の糖尿病患者がおり、820万人のうち受療していない人が半分の410万人、受療している人が410万人。受療している410万人のうち、コントロールが良好(HbA_{1c}が6.5%未満)な人が139万人。139万人というのは糖尿病患者820万人のうちの17%です。ということは、残りの83%、681万人はコントロールが十分でないということを示しています。したがって、われわれは17%の人たちにしか貢献していないのではないかと考えるわけです。もちろん、HbA_{1c}が6.5%以下でなくとも受療中の患者さんで血糖コントロールをまあまあ良好にしている人もいますので、いくらかの人はHbA_{1c}が6.5%以下の良好群にくるとは考えられますが、とにかくコントロールが良好でない681万人の人たちが合併症を起こしやすいという現状ですから、われわれとしてはまだまだがんばる必要があるのではないかと思います(図28)。

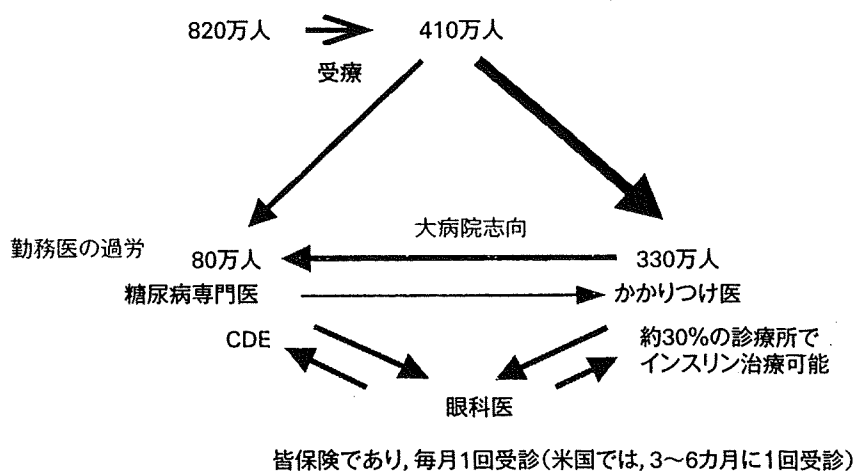
●2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性

つぎに、J-DOITのお話をしたいと思います。J-DOIT1は国立病院機構京都医療センターにいらした葛谷英嗣先生(現東山武田病

表4 HbA1cが6.5%以下の患者

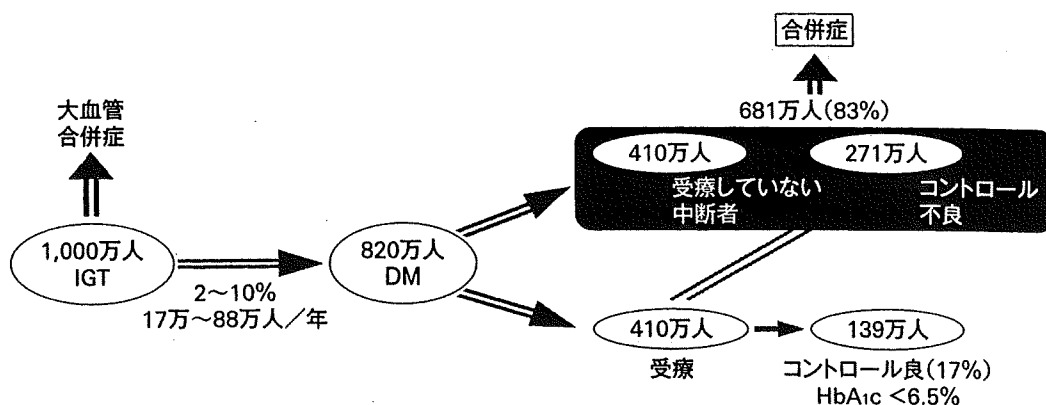
1. 糖尿病専門医がケアしている患者でJDDMの studyでは, 6万人のうち34%しかいない
2. 非専門医では30%程度
3. したがって, 7割の糖尿病の患者は合併症が発症する

図27 糖尿病患者の受療状況



ディナースピーチ

図28 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



院院長)が2型糖尿病の発症を50%抑制する介入方法の研究を、J-DOIT2では、われわれが2型糖尿病の治療中断率を改善する介入方法の研究を、そして、J-DOIT3では、門脇先生が2型糖尿病の動脈硬化を中心に血管合併症を30%改善する介入方法の研究を行っています(表5)。今日はわれわれが行いましたJ-DOIT2について少しお話をさせていただきます。

J-DOIT2では、2007年12月にパイロットstudyが終わりました。その結果をここにお示しします。J-DOIT2は糖尿病診療支援によってどの程度受診中断が改善されるかという介入研究ですが、かかりつけ医の先生方で行うというのが理想です。なぜかと申しますと、糖尿病患者の80%を占める330万人を診ているのはかかりつけ医の先生方ですので、その現状がどうなっているかということは厚生労働省にとっても非常に重要な問題であるからです。しかし、非常にお忙しいかかりつけ医の先生方に研究していただくのは大変心苦しく、まずはパイロットstudyで行い、サンプルサイズといいますが、どれぐらいの患者数をそろえたら有意な差が出てくるかという研究も含めて進めていくことといたしました(表6)。

9つの医師会がこのパイロットstudyに協力してもよいと手を挙げてくださいました。その中から、都市と田園地帯というような環境の

違い、あるいは人口構成などを考慮して4つの医師会を選んだわけです。そして、このうちの千葉県の君津木更津と東京の足立区の2つが診療支援群、富山県の砺波と大阪府の泉大津市あるいは和泉市には通常診療群としてお願いしました(図29)。

パイロットstudyでは診療支援群・通常診療群どちらもかかりつけ医約30人、30施設で、それぞれ約20人の患者を1年間診療していただきました(図30)。全部で約1,200名の患者を1年間ずっとフォローしていただき、その患者のデータをわれわれがもらって解析したわけです。このstudyに入るには糖尿病専門医と眼科の専門医、腎臓病専門医の連携がなければならず、また糖尿病専門医のコーディネーターの役回りをしてくれる人も必要だという条件で始めました。そして、診療支援群のほうには、たとえば、患者に電話をして食事や運動療法のアドバイスを رفتり、受診中断をできるだけなくすためにつぎに外来へ行く日を思い出させ、「絶対に行ってくださいね」というようなアプローチを行ったわけです。診療支援群では、ほかに診療達成目標ITシステムも導入しました。たとえば、眼科検診は年1回はやってほしいとか、尿アルブミン検査は年に1、2回実施してほしいなど、先生方に最低限これだけはやってほしいという13項目を用意し、実際に先生方がどの程度実施してい

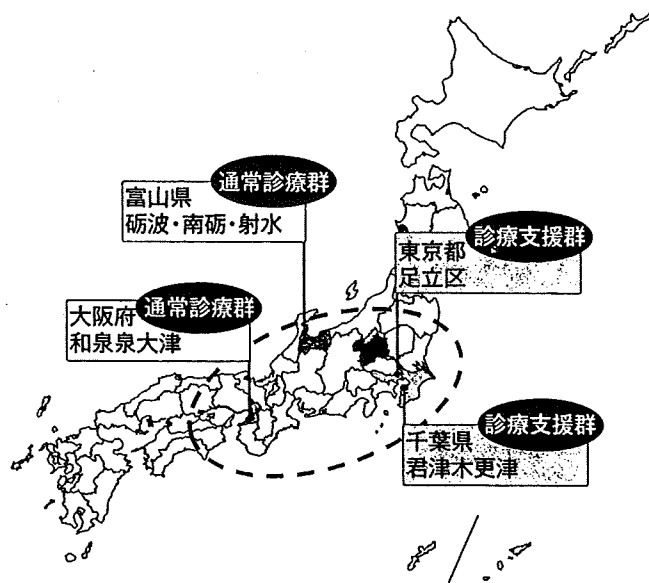
表5 わが国から発信されるエビデンスを目指す糖尿病戦略研究Japan Diabetes Outcome Intervention Trial: J-DOIT

J-DOIT(平成17年度～21年度, 40億円以上の研究費を投入)	
J-DOIT1	国立京都医療センター 葛谷 英嗣 アウトカム:2型糖尿病の発症を50%抑制する介入方法の研究
J-DOIT2	富山大学副学長・第一内科 小林 正 アウトカム:2型糖尿病患者の治療中断率を改善する介入方法の研究
J-DOIT3	東京大学糖尿病・代謝内科 門脇 孝 アウトカム:2型糖尿病の血管合併症を30%改善する介入方法の研究

表6 パイロット研究の目的

- ・「大規模研究」のサンプルサイズの推定と研究の実行可能性の評価
- ・糖尿病診療支援が受診中断率を改善する効果を検証し、糖尿病患者の体重、血糖値、HbA1c、血圧、コレステロール値と、患者の行動変容ステージの変化等の中間アウトカムを調査する研究

図29 糖尿病予防のための戦略研究 課題2 4医師会(介入群と非介入群)



ディナーズビーチ

図30 研究組織の概要

