

図10 受診中断発生率
—治療支援群と通常群の比較—

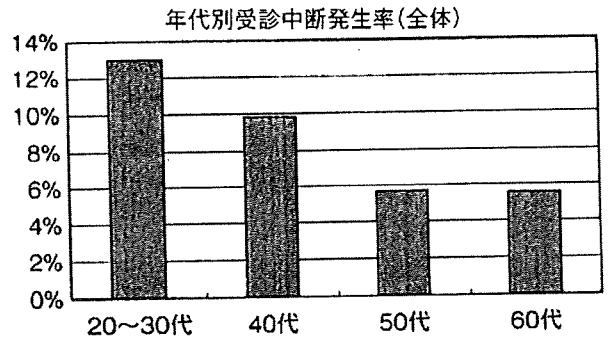


図11 年代別受診中断発生率

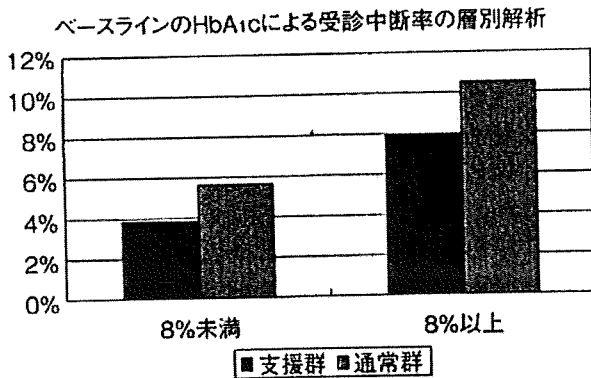


図12 ベースラインのHbA1cによる受診中断率
—支援群と通常群—

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に示すように治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、治療支援群と通常診療群の比較は図10に示すように治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、治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、最初から比較的良好な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。

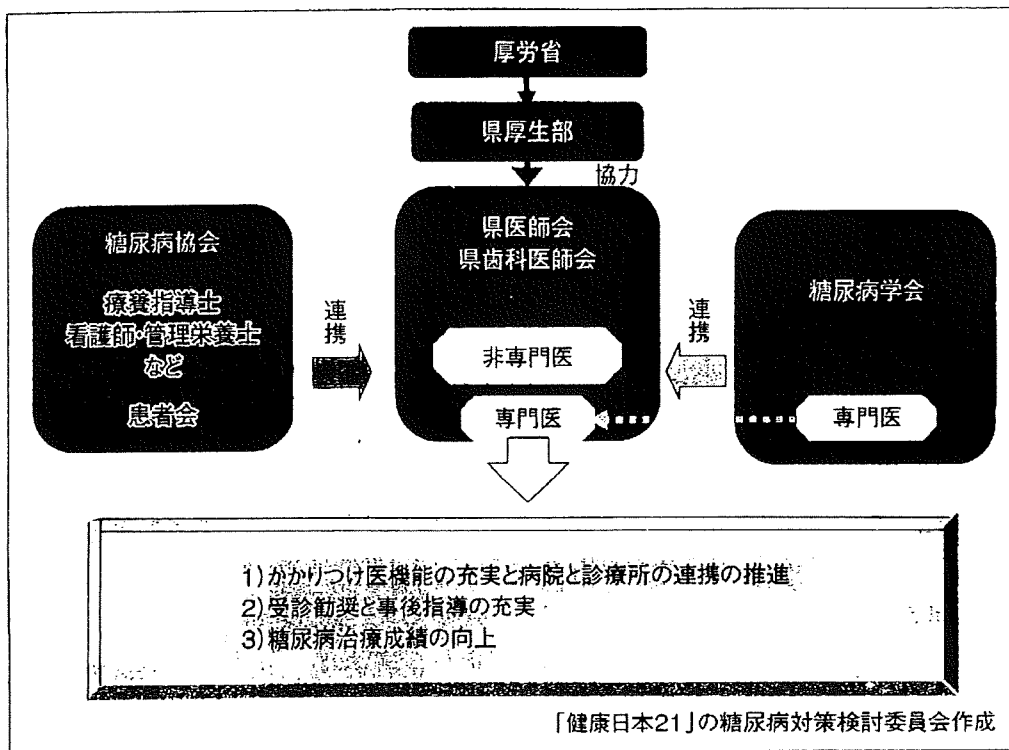


図14 都道府県における糖尿病対策推進会議

**日本における糖尿病患者の足外観異常
および
糖尿病神経障害の実態に関する報告**

平成20年3月

日本糖尿病対策推進会議
日本医師会・日本糖尿病学会・日本糖尿病協会
日本歯科医師会・糖尿病病態学会・国民健康保険中央会

図15

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

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

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する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。

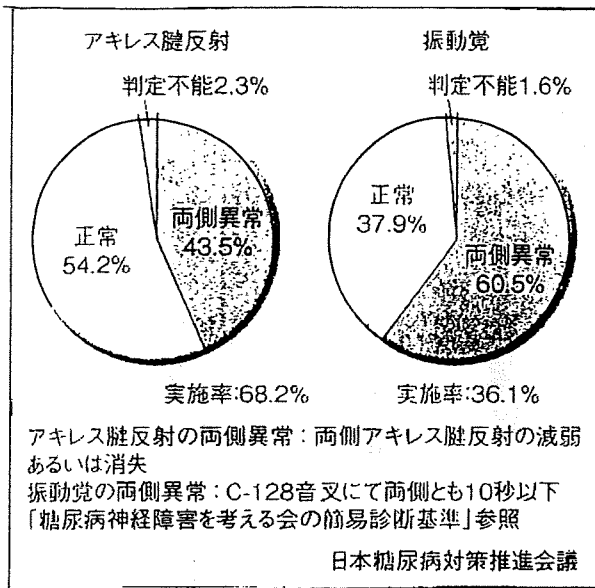


図16 神経機能検査の異常頻度

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%ぐらいで罹患歴か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。

J-DOIT2の概略と現状： 糖尿病診療の継続と質の 向上のために

小林 正（富山大学附属病院長）

Point

- 現在、糖尿病診療の場では、全患者の20%である約70万人を専門医が診療し、80%である300万人をかかりつけ医が診療している。かかりつけ医における医療の質が重要であり、また継続的な診療に努めることが必須となる。
- J-DOIT2では、かかりつけ医を対象とし、アウトカム(達成指標)として受診中断率の低下、糖尿病診療目標の実施率・達成率、HbA_{1c}や血圧・脂質などの患者アウトカムを中心とし、これらの達成、すなわち介入による改善がみられるのか、あるいはどのような医療システム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることを目標とする。
- 2007年12月、パイロット研究が終了し、現在その結果が解析中であるが、速報では次のようなことが明らかとなっている。①中断率は介入により、抑制効果が有りそうである。糖尿病の血糖コントロールの悪い患者が中断率が高い傾向にある。②食事・運動の行動変容の改善は、介入により改善の傾向にある。③HbA_{1c}で示される血糖コントロールは平均7.1~7.2%程度と良好であり、研究後半では介入・非介入群とも改善傾向がある。

厚生労働省の戦略研究としてJ-DOITの1~3が始められ、糖尿病診療のエビデンスを得るための大規模研究としてその成果が期待されている。J-DOIT2は診療中断の抑制とかかりつけ医の診療の質の向上を目的に始められ、すでに1年間のパイロット研究が

終わり、さらなる大規模研究への準備に向け、検討が始められる¹⁾。この戦略研究の概略と一部のパイロット研究の結果の一部を紹介し、この研究の意義とかかりつけ医の糖尿病診療に対しての新しいエビデンスとその応用の可能性につき概説する。

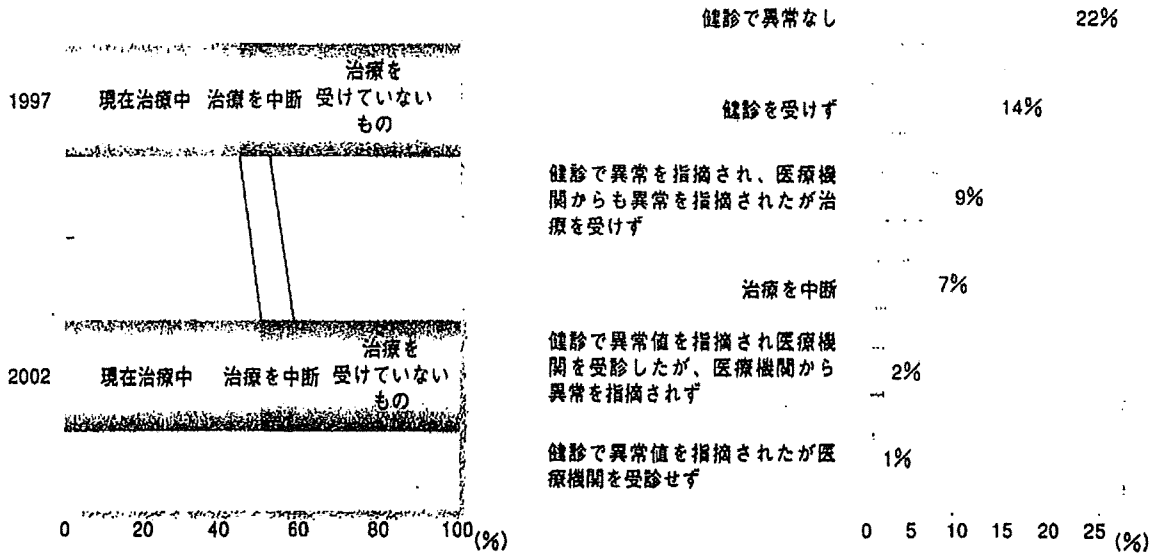


図1 糖尿病患者、未治療の状況(national survey by MHLW in 1999 and 2002. より引用)

	米国	日本
糖尿病患者	1,380万人	740万人
糖尿病予算	15兆円 (\$14million)	2兆円
CDE	1万5千人	1万5千人
平均HbA _{1c}	7.8%	7.2%
診療目標達成度	7%	13%
専門医	4,000人	3,700人

表1 日米における糖尿病診療におけるマンパワー(2005年6月, 米国糖尿病学会会長講演, より引用)

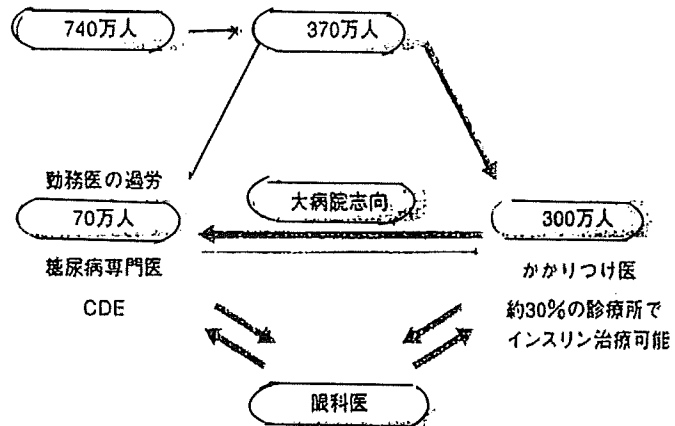
CDE : Certified Diabetes Educator

J-DOIT2の背景

厚生労働省の調査によると、糖尿病の患者の50%しか、医療機関にて受療していないことが明らかにされ(図1)、その原因には健診を受診されず、

自分が糖尿病であることの自覚が無く糖尿病が悪化する場合がある²⁾。さらに、自覚症状も無く、医療機関に受診後も仕事が多忙であることから、治療を中断することがあり、これらの患者には合併症が発症することになる³⁾。したがって、医療の質を上げる必要も

重要であるが、まず、患者を継続的に医療機関で診療することが重要である。現在、医療の場では、糖尿病専門医は3,700人しか存在せず(表1)、80%もの患者はかかりつけ医が診療している(図2)。したがって、20%の患者である約70万人を専門医が診療し、



皆保険であり、毎月1回受診(米国では、3~6カ月に1回受診)

図2 糖尿病患者の受療状況

表2 受療中断者とコントロールとの比較
(文献5より引用)

	NIDDM(男/女 35/19)		IDDM(男/女 14/6)	
	コントロール	中断者	コントロール	中断者
平均年齢	56.7	55.7	47.7	47
平均罹患年数	8	10.3	15.8	16.7
平均血糖 (mmol/L)	7.2	8.0	9.7	9.5
平均HbA _{1c}	8.5	11.7	10.4	11.8

80%の患者である300万人をかかりつけ医が診療していることになる。このようなことから、かかりつけ医における医療の質が重要であり、また継続的な診療に努めることが必須となる。すなわち、診療の評価の一つとなるかかりつけ医による血糖コントロールを示すHbA_{1c}の値や、血圧・コレステロールの値がどの程度ガイドラインの目標値に近いかを検討することも重要であると思われる。実際、種々の報告によると、HbA_{1c}が高い血糖コントロールの悪い患者では、受療中断が多

いと米国の報告がある³⁻⁵⁾(表2)。このような中断は手紙や電話などによって予防できるとの報告もあり⁶⁾、そのような方法が果たして日本の医療で中断が抑制できるのかを検証する必要がある。このような背景でJ-DOIT2は、かかりつけ医が治療している患者の治療中断を電話介入によって、どの程度抑制可能かを各医師会の非専門医の協力を得て前向き介入試験を行った。合併症の抑制のための生活習慣の改善、血糖コントロール、治療の継続などが合併症抑制に重要であり、このた

めの施策が必要である。政府は平成25年までに生活習慣病に要する治療費のうち2兆円の削減を計画し、このため種々の対策が考えられている。そのなかの一つの施策がこの戦略研究であり、患者治療における有効性を上げることが狙いである。厚生労働省が現在まで進めている「健康日本21」では、肥満の予防、運動では1日の歩数の増加など目的に添って、啓発に努めてきたが、表3に示すように目的よりもはるかに劣った実績値を示している⁷⁾。すなわち、国民の生活習慣の改善や行動

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%
	20~60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	
▼	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
				↓ 減少
▼	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%	7.1%
▼	脂質異常症の減少			
	脂質異常症の割合 男性	10.5%	5.2%以下	11.5%
	同 女性	17.4%	8.7%以下	18.2%

表3 健康日本21の目標値と直近の実績値

	NHANESⅢ (1988-1994)	NHANES (1999-2000)	JDDM
HbA1cが<7%に到達した患者	44%	37%	50%
血圧が<130/80 mmHg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<130/80mmHg Chol.<200mg/dLを全て満足した患者	5%	7%	13%

表4 日米における血糖・血圧・脂質のコントロール比較

(Kobayashi M, et al. Diabetes Res Clin Practice 2006; 73: 198-204. Saydah SH, et al. JAMA 2004; 291: 335-42. を一部改変引用)

変容は単なる呼びかけでは実現が困難であることは明らかであり、患者の行動変容を促す他の方法を模索する必要がある。一方、糖尿病の治療の現場ではその治療の現実を示す一つとして、全国の専門医の治療のアウトカムを示

すCoDiCのソフトによるデータの解析によるJDDM (Japan Diabetic Clinical Data Management Study Group)の結果は、平均のHbA1cが7%であり、6.5%以下を示す患者は34%程度である⁹⁾。さらに表4に示すように血圧、

コレステロールなどを含む成績では、米国の結果よりも優れているが、学会の目標レベルまではまだ程遠い現実がある⁹⁾。

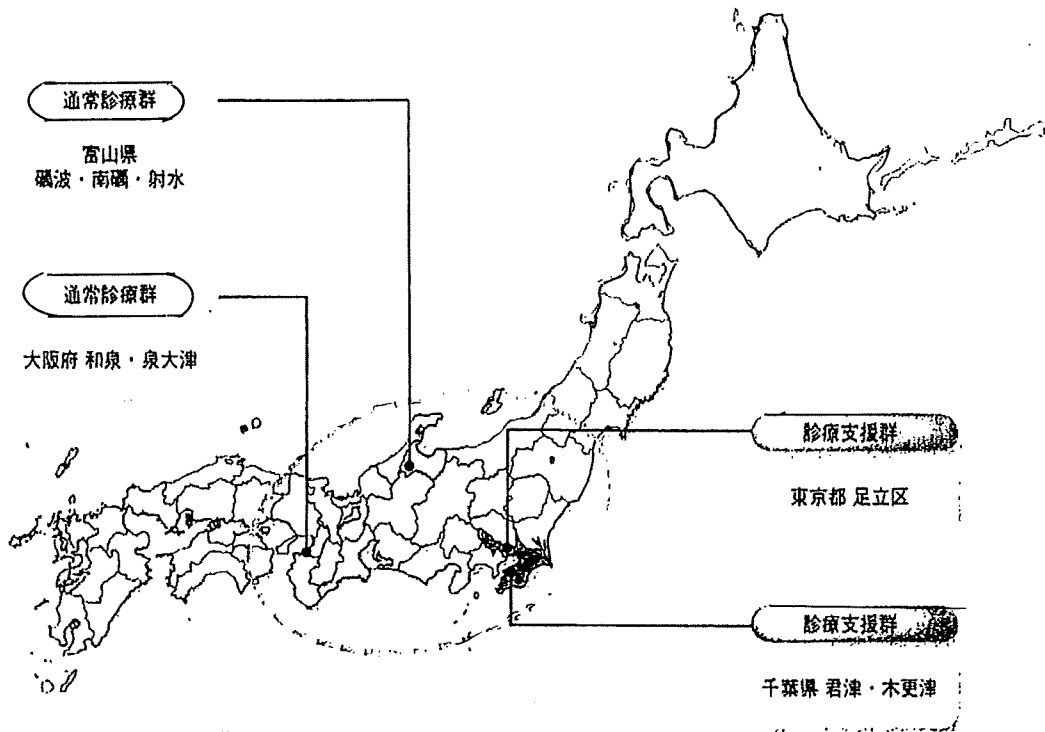


図3 糖尿病予防のための戦略研究課題2(DOIT2) 4医師会(介入群と非介入群)

J-DOIT2の概略

糖尿病の半数の患者は治療中断をし、実際糖尿病治療を受けずにいる。さらに、治療を受けていても、血糖コントロールなど治療が十分でなく合併症が発症してしまう。このような現実を改善するためには、治療の継続の重要性や生活習慣の改善などの患者指導の充実や糖尿病治療ガイドラインに則った適切な治療が必要である。このような目的のため厚生労働省戦略研究「2型糖尿病患者の治療中断率改善のための介入試験」(DOIT2)が始められ

た。この研究ではかかりつけ医を対象とし、アウトカム(達成指標)として受診中断率の低下、糖尿病診療目標の実施率・達成率、HbA_{1c}や血圧・脂質などの患者アウトカムを中心とし、これらの達成、すなわち介入による改善がみられるのか、あるいはどのような医療システム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることを目標とする。

この研究は人口20万人以上の地区での医師会単位で、糖尿病専門医や眼科医とかかりつけ医の連携が確立していること、またかかりつけ医は20名以上の2型糖尿病患者を登録できるこ

とが必要で、およそ30名のかかりつけ医による介入試験であり、また医師会内での糖尿病専門医や眼科専門医との地域連携などが機能していることも条件となり、医師会でのまとまりと研究に対する意欲が重要な鍵となる。一昨年9月から研究の実効性やサンプルサイズの妥当性の検証のためパイロット研究の患者登録が始められ、図3に示すように、2地区医師会が診療支援群、他の2地区医師会が通常診療群であり、患者登録が2006年9月1日から始まった。公募したところ、9地区の医師会が手を上げ、そのなかから4地区の医師会が選ばれ、診療支援群の医

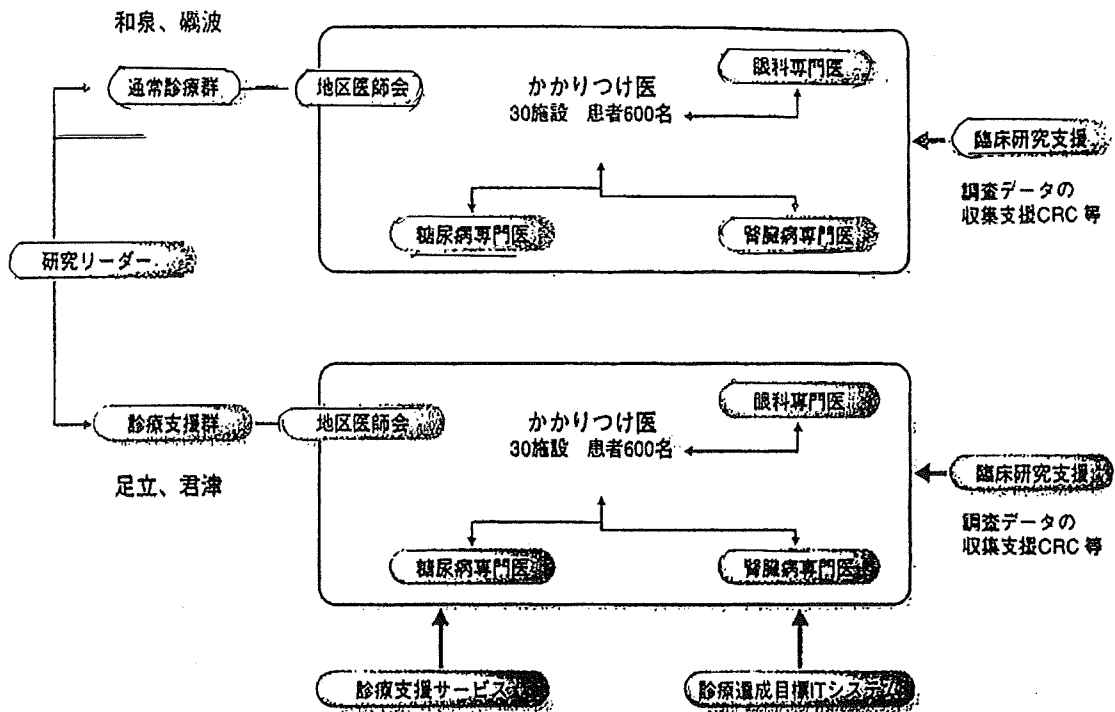


図4 研究組織の概要

師会として、東京都の足立区医師会と千葉県君津・木更津医師会、通常診療(非介入)群として大阪府の和泉市医師会と富山県の磯波・南礪・射水医師会にて研究を行った。診療支援としての介入としては、①歩数計、体組成計を貸与し、介入・非介入群とも、webにて成績を2週間ごとに伝える。②オペレーターが医師(かかりつけ医)の指示のもと、主として電話により、食事・運動などの指導を行い、患者の行動変容を促し、生活習慣の改善をもたらす。また、受診日のリマインドを行い、受診を促進し、中断を抑制する。③診療支援群ではカウンセラーに

よる指導の結果や、種々のかかりつけ医の診療行為の目標の達成度をかかりつけ医にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する(図4、5)。

パイロット研究では、診療達成目標は13項目設定し、そのなかには、「年に1回眼科に紹介受診すべきである」「糖尿病罹病歴5年以上で顕性蛋白尿が無い場合尿中微量アルブミンの測定を半年に1回行うべきである」などがある。このように診療目標の達成度のデータをフィードバックすることにより、診療行為の向上と合併症の発症抑制が期待できる。

2007年12月、パイロット研究が終

了し、現在その結果が解析中であるが、速報では次のようなことが明らかとなっている。①中断率は介入により、抑制効果が有りそうである。糖尿病の血糖コントロールの悪い患者が中断率が高い傾向にある。②食事・運動の行動変容の改善は、介入により改善の傾向にある。③HbA_{1c}で示される血糖コントロールは平均7.1~7.2%程度と良好であり、研究後半では介入・非介入群とも改善傾向がある。すなわち、かかりつけ医による糖尿病診療の質は比較的高いと考えられた。④研究に付随する事務手続きの煩雑な部分は改善する必要があった。⑤医師会全体にこの

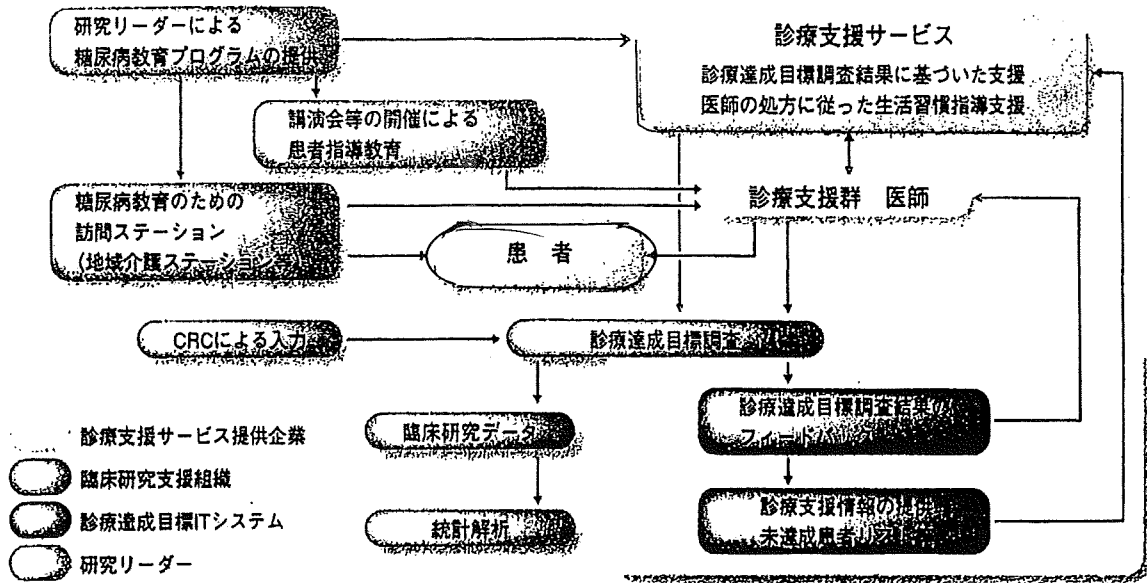


図5 DOIT2の診療支援群の診療支援サービスと臨床研究支援組織

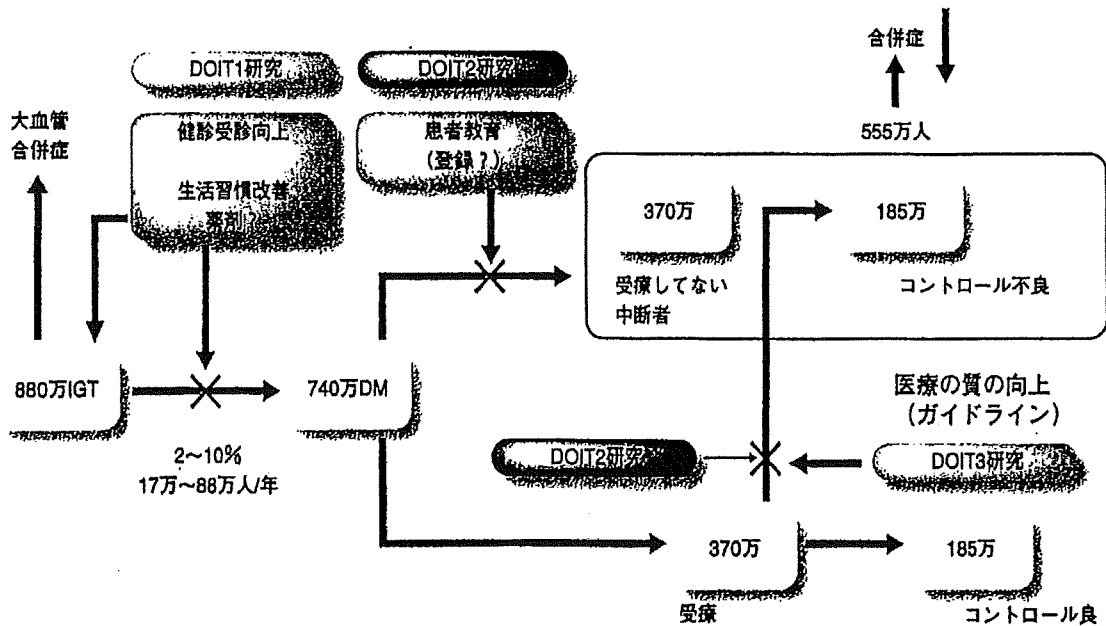


図6 糖尿病発症から合併症進展に対する対策と戦略研究(DOIT)の標的部位

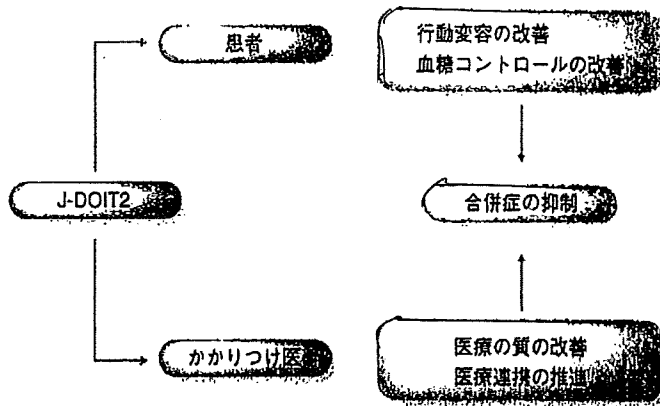


図7 J-DOIT2による糖尿病診療に及ぼす影響

研究により連携やcommunication が良くなり、糖尿病診療に対する認識が高くなった。

このような研究による良い結果が得られ、さらに解析を進め、研究のサンプルサイズの問題などに検討を加え、さらに診療支援となった医師の医療行為に対するフィードバックに対する考

察も必要であり、これらを明らかにして、さらなる大規模研究に移行することになっている。医師会へのさらなる働きかけと介入に療養指導士の対面による指導の有無による行動変容に対する影響などにつき大規模研究で検討したく現在計画中である。図6に示すようにJ-DOIT2は糖尿病の継続的治療

と医療の質の向上を目的としており、これにより合併症の抑制が期待できる(図7)。大規模研究に本年取り掛かるべく医師会などに働きかけ、多くの熱意のある医師会の先生方に参加していただく予定である。

文献

- 1) 小林 正. J-DOIT2. 医学の歩み. 2007; 220: 1264-9.
- 2) 厚生労働省平成15年調査.
- 3) Benoit SR, Ji M, Fleming R, Phillis-Tsimikas A. Predictors of dropouts from a San Diego diabetes program: A case control study. Prev Chronic Dis 2004; 1: 1-5.
- 4) Jacobsen AM, Adler AG, Derby L, Anderson BJ, Wofsdorf JI. Clinic attendance and glycemic control. Diabetes Care 1991; 14: 599-601.
- 5) Hammersley MS, Holland MR, Walford S, Thorn PA. What happens to defaulters from diabetic clinic? BMJ 1985; 291: 1330-2.
- 6) Goldman L, Freidin R, Cook F, et al. A multivariate approach to the prediction of no-show behavior in a primary care center. Arch Int Med 1982; 142: 563-7.
- 7) 厚生労働省平成16年度調査.
- 8) Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, Oishi M, Kanatsuka A, Yamauchi M, et al.; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. The Status of Diabetes Control and Antidiabetic Drug Therapy in Japan-A cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus(JDDM 1)-. Diabetes Res Clin Practice 2006; 73: 198-204.
- 9) Saydah SH, et al. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004; 291: 335-342.

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- 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、膵 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

0047-1852/08/¥40/頁/JCLS

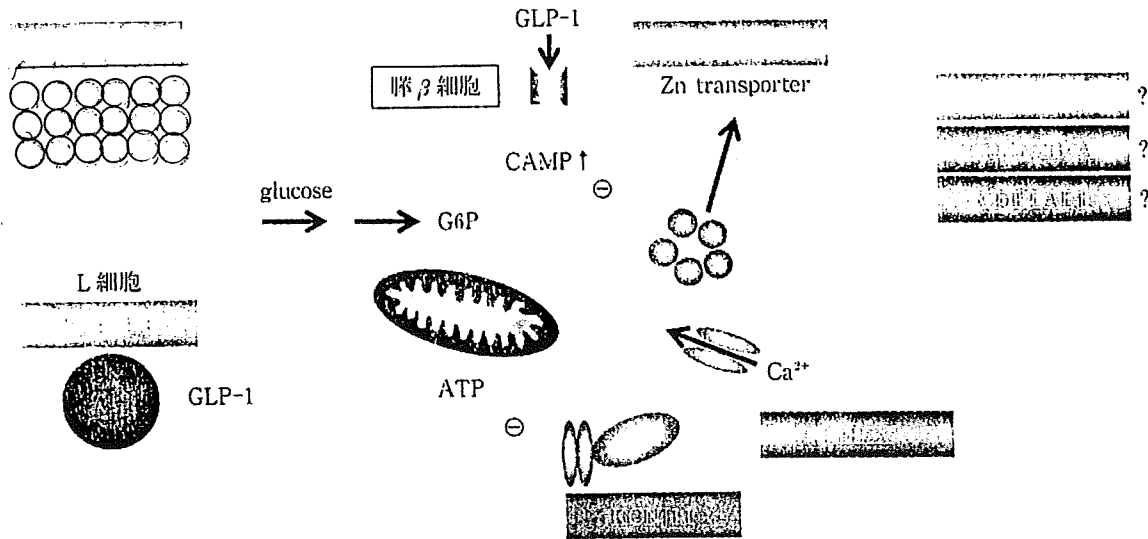


図1 最近明らかにされた糖尿病原因遺伝子の報告

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

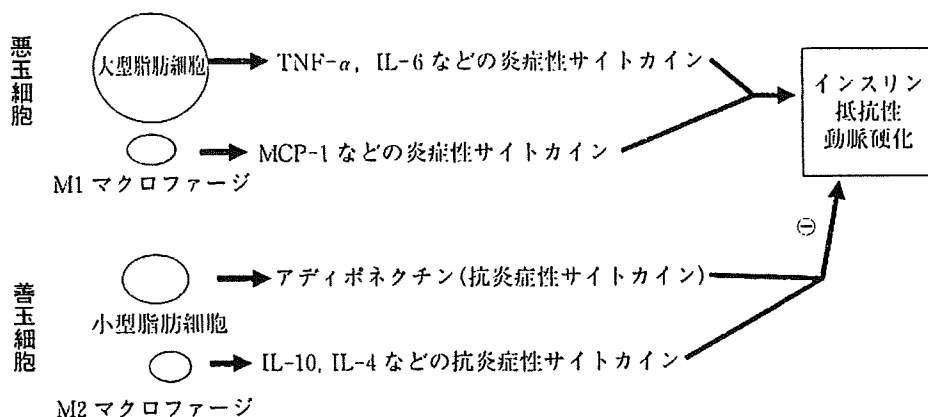


図2 炎症性および抗炎症性サイトカイン

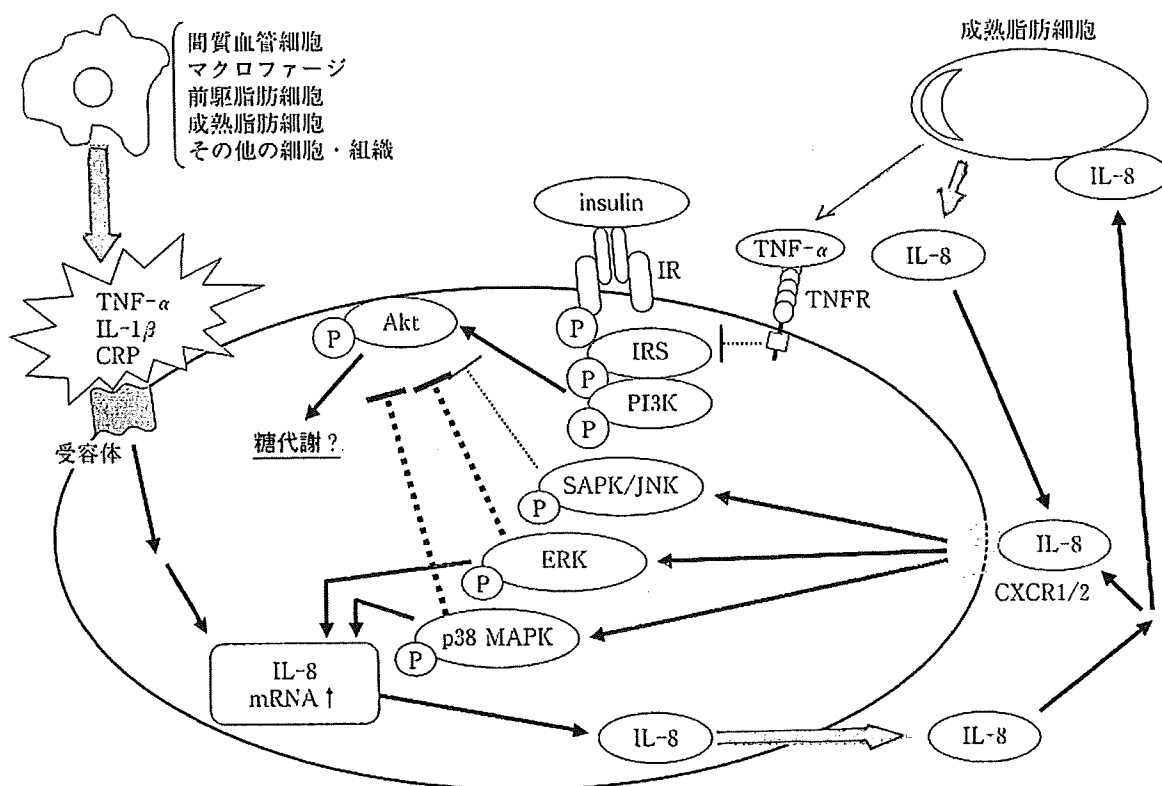


図3 ヒト脂肪細胞でのインスリン抵抗性におけるIL-8の作用 (文献⁹⁾より引用)

て、PPAR- γ 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 β 細胞の量的、機能的能力の保存と2型糖尿病

膵 β 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 β 細胞の mass の減少によるものとされている¹¹⁾。

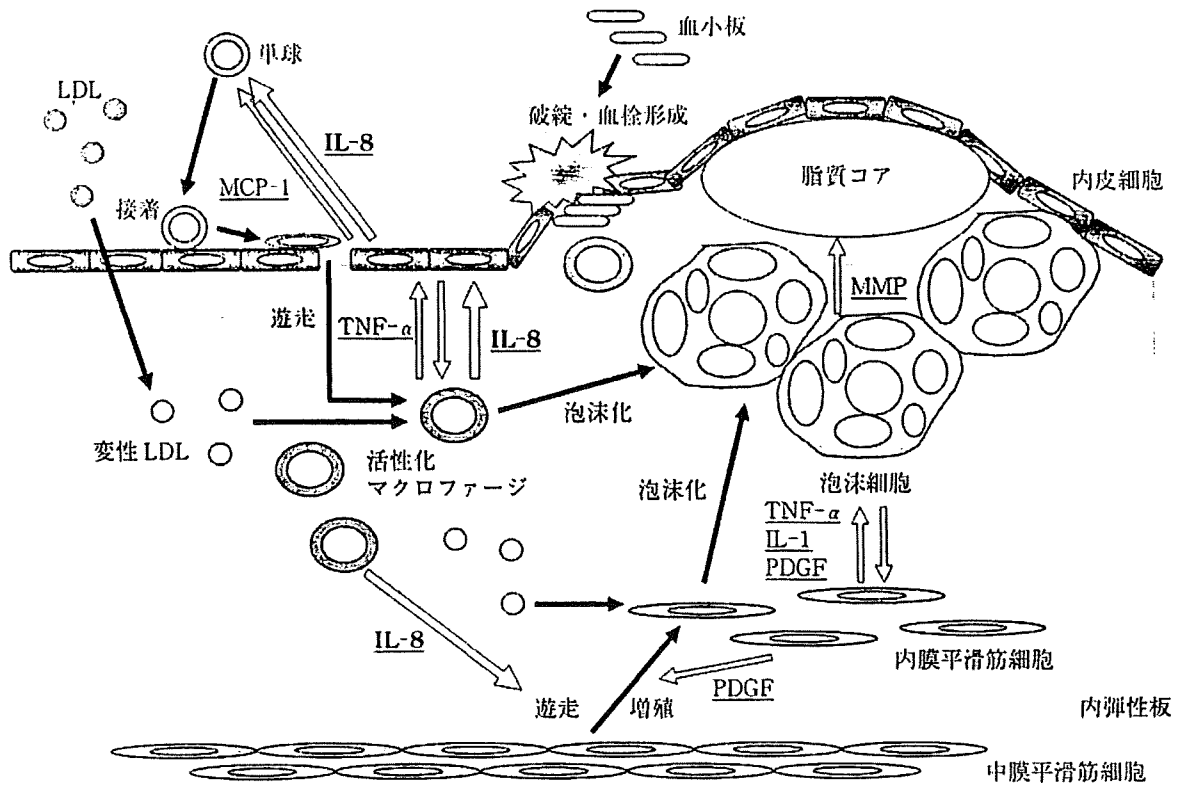


図4 動脈硬化病巣の形成・進展と IL-8
(文献²⁾より引用)

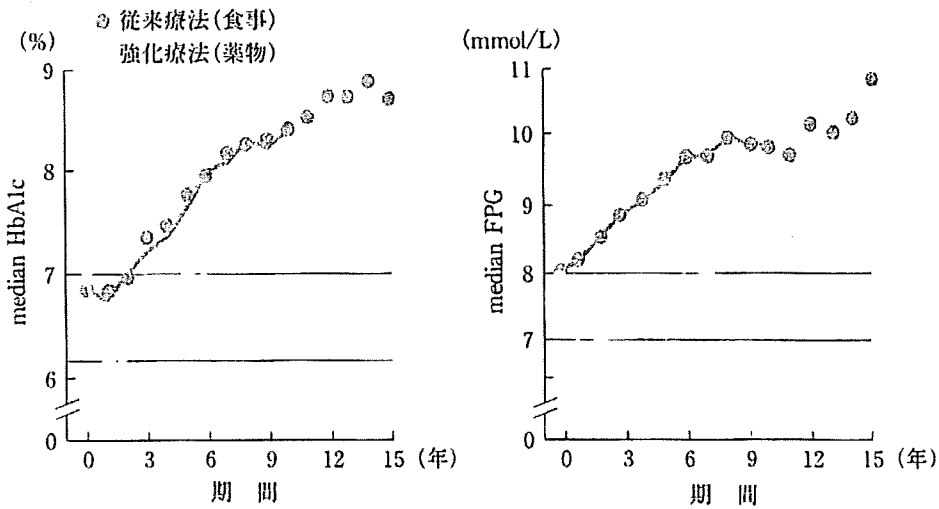


図5 長期治療期間での血糖コントロールの成績
(文献³⁾より引用)

この問題を解決するためには、減少するメカニズムを(薬剤が関係するののかも含め)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¹⁹⁾。更には、PPAR- γ も膵 β 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

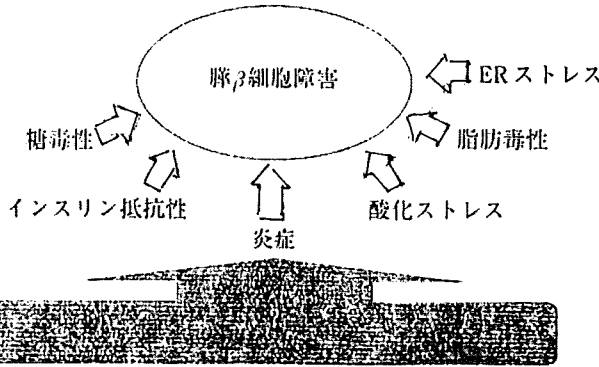


図6 膵β細胞に対する抑制機序—2型糖尿病におけるそのmassと機能の抑制—(文献¹³⁾より改変)

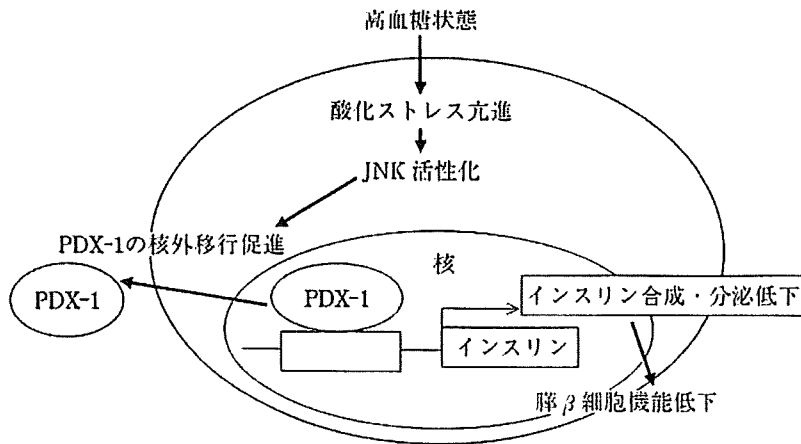


図7 JNK経路活性化による膵β細胞機能低下

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¹³⁾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¹⁴⁾。

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

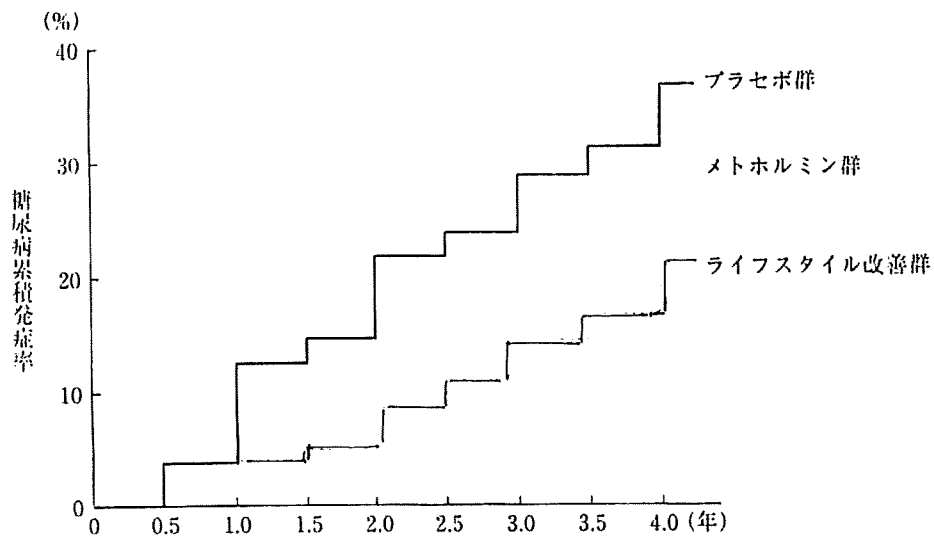


図8 DPPにおける糖尿病の累積発症率
糖尿病の発症率は各群間でいずれも有意($p < 0.001$)に異なる。

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¹⁶⁾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 (kg/m^2)
日本	東京・虎の門 小坂樹徳, 2000	週500kcal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 Diabetes 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 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
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, 動物性脂肪, 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700kcal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

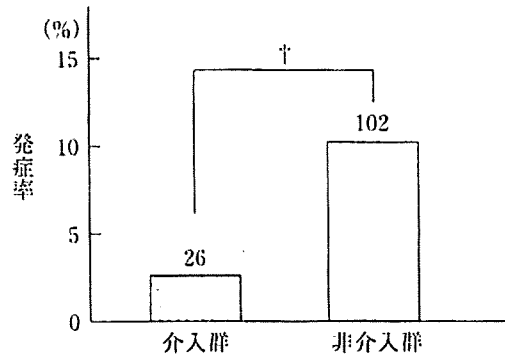


図9 富山-大山スタディでの3年間における糖尿病累積発症率
 †介入群と非介入群で $p < 0.05$.

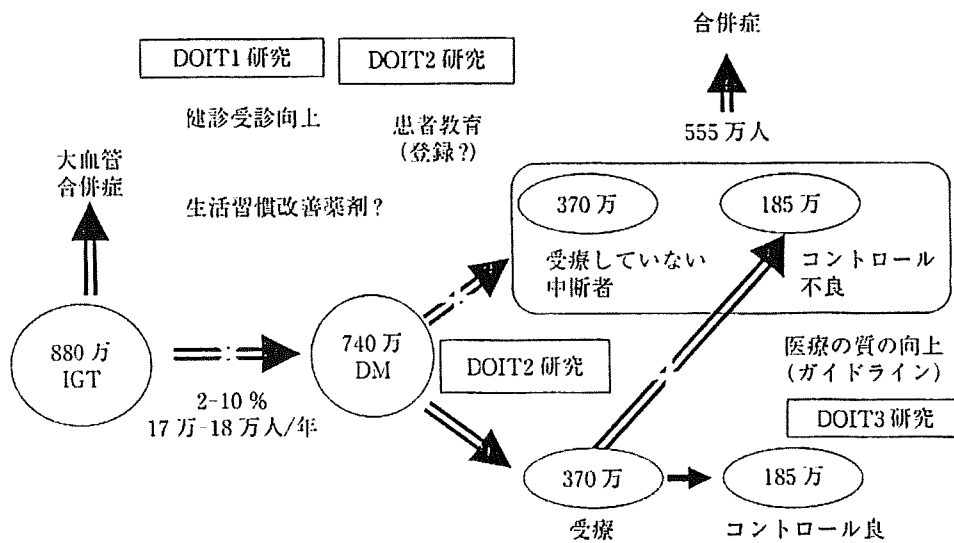


図10 糖尿病発症から合併症進展に対する対策

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¹⁶⁾(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¹⁶⁾。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)¹⁷⁾。

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.

2型糖尿病患者を対象とした 血管合併症抑制のための 強化療法と従来治療との ランダム化比較試験：J-DOIT3

岡崎由希子 Yukiko Okazaki (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

植木浩二郎 Kohjiro Ueki (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科准教授)

門脇 孝 Takashi Kadowaki (東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科教授)

● key words 強化療法群/従来治療群/生活習慣介入/ステップアップ治療

はじめに

Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT) は厚生労働省が策定した「健康フロンティア戦略」の大規模臨床研究の1つであり、「2型糖尿病発症予防のための介入試験：J-DOIT 1」, 「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究：J-DOIT 2」, および「2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験：J-DOIT 3」の3つの研究からなっている(図1)。本稿ではJ-DOIT 3の背景や試験方法について概説する。

I. 糖尿病血管合併症の抑制

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、心筋梗塞や脳卒中などの大血管合併症がある。United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)をはじめとするこれまでの大規模臨床試験から、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¹⁾³⁾。しかし大血管合併症に関しては、UKPDSやその他の試験でも血糖値の改善が心筋梗塞や脳卒中などの抑制につながっ

ていないのが実情であった²⁾(図2)。ところが、2005年にピオグリタゾンを用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events)⁴⁾の結果が発表され、ピオグリタゾン投与群ではコントロール群と比較すると、総死亡・心筋梗塞・脳卒中のエンドポイントが有意に改善されたことが報告された。この研究はすでに過去に大血管合併症を発症している症例を対象にしていることから、少なくとも治療法によっては、糖尿病やその合併症が相当進行した状態でも大血管合併症を抑制できることが示唆された。

それでは血糖値のコントロール目標はどのあたりにおけばよいのであろうか。イギリスのNorfolk地区の住民10,000人以上を対象とした観察研究であるEPIC-Norfolk study⁵⁾では、HbA1c < 5.0%の住民の心筋梗塞や総死亡の危険度を1とすると、男性ではHbA1c 5.8%付近ですでに相対危険度は1.5倍程度に上昇しており、6.5%付近では3倍も高くなることが示されている(表1)。またわが国でもKawamoriらは、平均のHbA1cが6.0%であった患者を追跡し、2年後にHbA1cがわずかに悪化して6.28%になった群と、HbA1cが5.67%に改善した群と比較すると、動脈硬化の進行度を表す内腹中腹複合体肥厚度(IMT)が血糖悪化群では肥厚が進行したのに対して、血糖改善群では肥厚が減少していたことを報告している⁶⁾。IMTが心血管病変の指標の1つであることを考えると、わが国においても