

により糖尿病発症リスクがわずかに上昇する (OR 1.09 ; 95%CI 1.02-1.17)¹⁵⁾。これは 255 例にスタチンを 4 年間投与した際に 1 例余分の糖尿病が発症することを示している。一方、スタチン投与により冠動脈疾患は 5 例減少することを示している。J-PREDICT など介入試験の結果が待たれる。

おわりに

糖尿病予防の原則は適正体重の維持と運動習慣の獲得にある。また、ハイリスク者に対する治療薬の選択も重要である。糖尿病予防の拠点の整備、地域や職域の状況に合わせた糖尿病予防プログラムの開発、さらには糖尿病予防の指導に自信がもてる人材の育成が今後の課題として求められる。

文献

- 1) Miyake K, Yang W, Hara K, *et al.* : Construction of a prediction model for type 2 diabetes mellitus in the Japanese population based on 11 genes with strong evidence of the association. *J Hum Genet* 2009 ; 54 : 236-241.
- 2) 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。日本公衆衛生雑誌 2009 ; 56 : 893-896.
- 3) Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, *et al.* : 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009 ; 374 : 1677-1686.
- 4) Li G, Zhang P, Wang J, *et al.* : The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study : a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008 ; 371 : 1783-1789.
- 5) Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, *et al.* :

Translating the Diabetes Prevention Program into the community. The DEPLOY Pilot Study. *Am J Prev Med* 2008 ; 35 : 357-363.

- 6) Venditti EM, Bray GA, Carrion-Petersen ML, *et al.* : First versus repeat treatment with a lifestyle intervention program : attendance and weight loss outcomes. *Int J Obes* 2008 ; 32 : 1537-1544.
- 7) Saaristo T, Peltonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, *et al.* : National type 2 diabetes prevention programme in Finland : FIN-D2D. *Int J Circumpolar Health* 2007 ; 66 : 2.
- 8) 坂根直樹, 葛谷英嗣：諸外国の糖尿病対策。 *Diabetes Frontier* 2006 ; 17 : 234-238.
- 9) 葛谷英嗣, 坂根直樹：日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program : JDPP). *Diabetes Frontier* 2008 ; 19 : 608-611.
- 10) 坂根直樹, 岡崎研太郎, 葛谷英嗣：2型糖尿病発症予防のための介入試験 J-DOIT1. *Diabetes Frontier* 2008 ; 19 : 638-642.
- 11) Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, *et al.* : The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006 ; 49 : 289-297.
- 12) Hanefeld M, Karasik A, Koehler C, *et al.* : Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM trial. *Diabetes Vas Dis Res* 2009 ; 6 : 32-37.
- 13) Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, *et al.* : Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus : a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009 ; 373 : 1607-1614.
- 14) Andraws R, Brown DL : Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol* 2007 ; 99 : 1006-1012.
- 15) Sattar N, Preiss D, Murray HM, *et al.* : Statins and risk of incident diabetes : a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 ; 375 : 735-742.

Essential Points

- ◆糖尿病予防の原則は適正体重の維持と運動習慣の獲得にある。
- ◆ハイリスク者に対しては発症を予防させる治療薬を選択することが考慮される。



食後高血糖への 経口血糖降下薬の 選択と使い方

植木 浩二郎

東京大学大学院医学系研究科准教授／糖尿病・代謝内科

要旨……大血管症を引き起こす一因として、食後の高血糖が挙げられている。食後の血糖の変動が大きい人ほど死亡リスクも高まることから、適切な血糖降下薬の使用が重要となってくる。そこで、食後高血糖の改善に使われる各薬剤の特徴と作用について述べるとともに、現在注目を集めているインクレチン製剤についても解説する。

1 …… 食後高血糖の管理目標と、主な経口血糖降下薬

食後高血糖の目標値あるいはガイドラインは、アソシエーションごとに定められている。米国やヨーロッパではピーク値、日本では2時間値となっており、国際糖尿病連合 (IDF) も2時間値である。日本やIDFの目標値は140mg/dlであるが、これは、正常な人なら140mg/dl以上には通常ならいであろうことがその根拠となっている (表1)。

食後高血糖の管理目標がHbA_{1c}の管理目標とは別に定められているのは、たとえ食前の血糖値が低くても、食後高血糖があると死亡のリスクが上がるからである。たとえばDECODE Studyでは図1のようなデータが示されている¹⁾。

▶グルコーススパイク

その理由は、グルコーススパイク (血糖値の大きな変動) があると、血管内皮の酸化ストレスを招いて大血管症に至るためと考えられている。

2型糖尿病の人を対象にしたCAPRI Studyをみてみよう。こちらは糖尿病の人に炭水化物を多く含むテストミールで食事をし、食後の血糖推移を数値化したものである (図2)。このデータから、同じHbA_{1c}でも、食後の血糖上昇が大きい人ほどIMTの肥厚が大きいことがわかる²⁾。なお、このデータは欧米人のものだが、日本人でも食後1時間値が最も高かったという報告もあり、日本やIDFが目標として定める2時間値が適切かどうかという問題は残る。

▶速効型インスリン分泌促進薬

▶α-GI

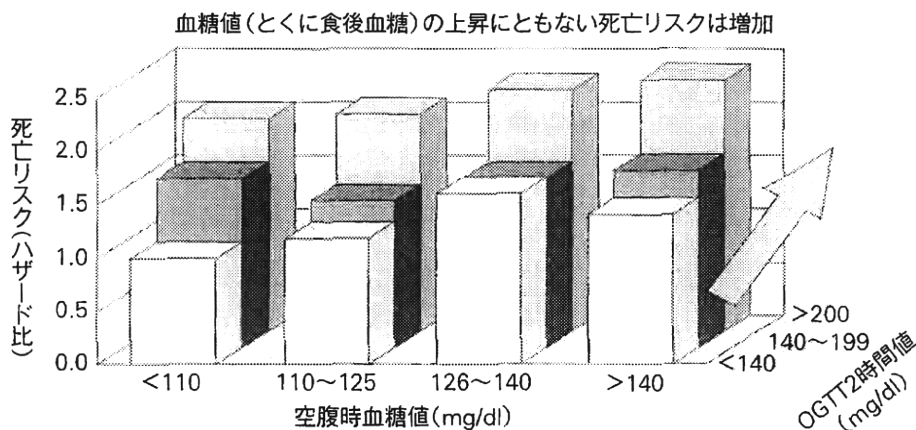
『糖尿病治療ガイド』にも示されているとおり、食後の高血糖を是正する治療法は、大別して速効型インスリン分泌促進薬を使用するか、α-GIを使

表1 食後血糖管理目標値とガイドライン

〈各国管理目標値〉	
●アメリカ	米国糖尿病学会(ADA)2008
食後2時間値	180mg/dl 未満
●ヨーロッパ	欧州心臓病学会/欧州糖尿病学会(ESC/EASD)2007
食後2時間値	140mg/dl 未満
●日本	日本糖尿病学会2007
食後2時間値	優 140mg/dl 未満
	良 160mg/dl 未満
〈ガイドライン〉	
	IDF(国際糖尿病連合)2007
食後2時間値	140mg/dl 未満

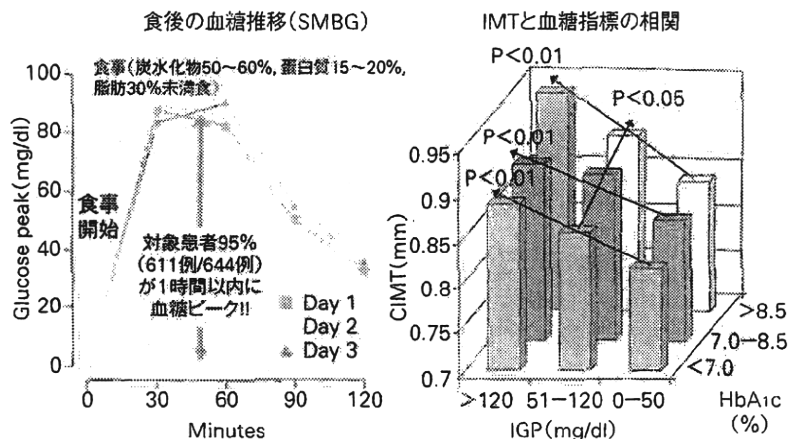
American Diabetes Association: Diabetes Care 31(1): S12-S54, 2008
 Ryden L et al.: European Heart Journal 28: 88-136,2007
 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン[第2版](南江堂)2007
 International Diabetes Federation. Guideline for management of postmeal glucose 2007

図1 食後/空腹時血糖値と死亡の相対危険度(DECIDE Study)



The DECIDE study group: Lancet 354: 617-621, 1999

図2 CAPRI (Campanian post-Prandial hyperglycemia group) study



対象: 2型糖尿病患者644例 (HbA1c 6.5%以上, 罹病期間 10年未満, 年齢 35-70歳)
 IGP = incremental glucose peak (食後ピーク値-食前値)

Esposito K., Ceriello A. et al. J Clin Endocrin Metab: published online 2008

セミナー1

発言2

▶両者の併用

用するか、あるいは両者を併用するかのいずれかとなる。糖尿病の治療は早期からの介入や全身管理が肝要であることはよく知られているが、軽症の糖尿病患者の特徴として、インスリンの初期分泌が遅延あるいは低下していることが挙げられる。したがって速効型インスリン分泌促進薬を使用して正常なインスリン分泌を模倣するか、あるいは、 α -GIで食事の吸収を遅らせインスリン分泌のタイミングと合わせるの、いずれも理にかなった治療法といえる(図3)。

2 速効型インスリン分泌促進薬と α -GIの代表的な薬剤

速効型インスリン分泌促進薬は、SU薬と同じようにスルホニルウレアレセプターに結合する。SU薬に比べると結合度は非常に低く、結合時間は短時間であるという特徴がある。実際に投与すると、正常な人と同じインスリン分泌とはいかないまでも一応食後のピークをつくることはできると考えられる。

▶ボグリボース

▶ミグリトール

▶アカルボース

一方、 α -GIとして、現在日本で使用されているのはボグリボース、ミグリトール、アカルボースの3つである。ボグリボースとミグリトールは、 α -グリコシダーゼの阻害作用を特異的にもつ。一方、アカルボースは α -アミラーゼの阻害作用をもっているため、デンプンのオリゴ糖への分解も抑制してしまう。そのため、鼓腸のような副作用がいちばん強いと考えられている。また、ミグリトールは腸管から吸収されるため、小腸遠位から大腸でグルコースが吸収される。つまり、薬が腸内を進むほど吸収が多くなるわけである。その点、ボグリボース、アカルボースは、吸収がある程度一定になっているという特徴が挙げられる(図4)。

軽症の患者は病態に合わせて、速効型インスリン分泌薬または α -GIのいずれか、あるいはそれらを組み合わせて使うことで、食後の高血糖が是正できると考えられる。ただし、それで大血管症を抑制できたというエビデンスはいまのところ見つけることができていない。

▶STOP-NIDDM試験

「STOP-NIDDM試験」は、糖尿病患者を対象としているわけではないが、IGTを伴う肥満の人の糖尿病への進展を、アカルボースを使って抑制できるかどうかを調べたものである(図5)。図のとおり確かに抑制できているが、セカンダリーエンドポイントをみると、高血圧、心筋梗塞、虚血性心疾患も抑制できたというデータを得ることができ、食後の高血糖の是正は、糖尿病の発症予防や心血管病の抑制につながると考えられる³⁾。

▶ナテグリニド

▶ミチグリニド

続いて、主な食後高血糖改善薬を比較し、それぞれの薬の特徴を示した(図6)。先述のとおり、ミグリトールは腸管から吸収されるため食後1時間値をよく抑え、2時間値になると抑える力が弱くなる。ボグリボースやアカルボース、特にアカルボースは2時間値をよく抑える。インスリン分泌促進薬のナテグリニド、ミチグリニドでは、さきに述べたとおり、ミチグリニドのほうが作用時間がやや長いという特徴がある。こうしたさまざまな特徴をもつ食後高血糖改善薬を、患者の病態に合わせて使用することが肝要である。

図3 インスリンの初期分泌遅延と食後高血糖

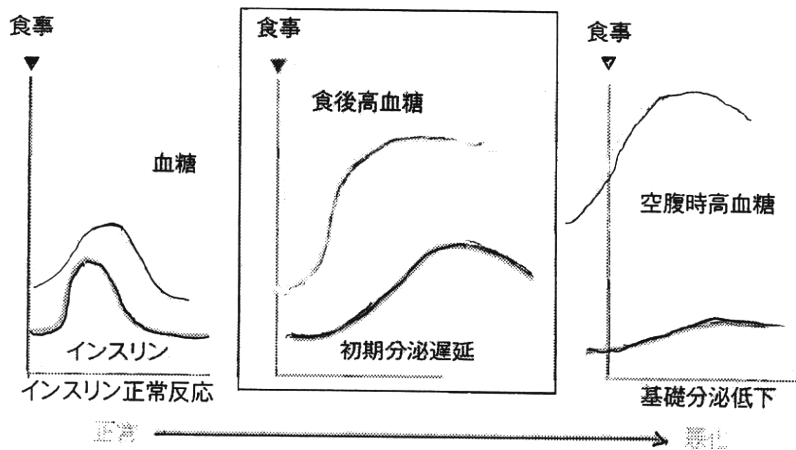


図4 α-GIの薬物動態

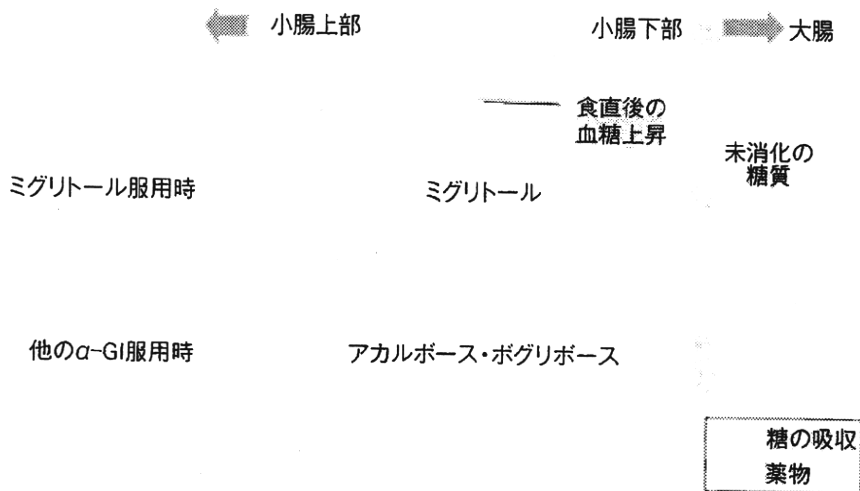
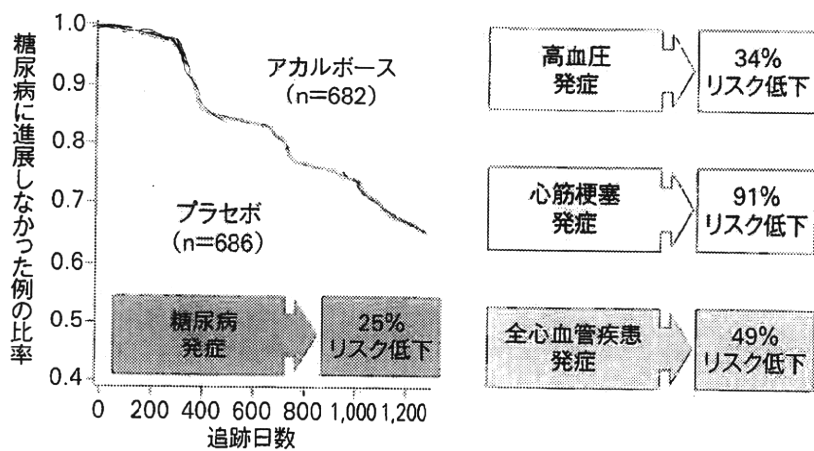


図5 食後高血糖改善による糖尿病発症予防と心血管病抑制 —STOP-NIDDM試験—



【対象と方法】

BMI 25kg/m²以上のIGT 1,368例を無作為にアカルボース300mg/日群とプラセボ群に割り付け、二重盲検下で追跡した

Chiasson J-L, et al.: Lancet, 359, 2072-77, 2002

Chiasson J-L et al.: JAMA 2003; 290: 486-494

セミナー1...

発言2

3 …… 血糖コントロールの難点

食後高血糖改善薬の選定とともに、重要なのは、糖尿病の病歴が長い患者の血糖値をいかに管理しコントロールするかである。

厳格な血糖コントロールをする際、HbA_{1c}が高いうちは、食前の空腹時の血糖が貢献する割合が高いため、それを目標に血糖のコントロールをすればよい。しかしHbA_{1c}が下がってくると、食後高血糖が問題になってくる(図7)。

ACCORD, ADVANCE, VADTのHbA_{1c}達成値はそれぞれ、6.4, 6.5, 6.9%である。これはNGSP値のため、日本のJDS値に換算すると0.4%ほど下がり、ACCORDではHbA_{1c} 6.0%という驚異的なコントロールを平均では達成した^{4), 5), 6)}(表2)。

ところが、死亡が有意に増えている点に注意が必要である。これはACCORDとVADTのいずれにおいても、重症の低血糖が増えたことと、体重の増加が要因であろうと考えられている。2009年のADA発表では、通常療法でも強化療法でも、低血糖を起こした人のほうが死亡率が高かったというデータが公表された。ACCORDにおいては、血糖値のコントロールが厳格すぎたことが要因ともいわれていたが、実際にはHbA_{1c}が7%未満の人のほうが、強化療法では死亡率は低かったということがわかった。このことから、低血糖を起こさずに血糖コントロールすることの重要性が示唆される。

一方VADTでは、各因子と心血管死との関係をまとめたところ、心血管死の最も強い予測因子が低血糖であることを示している。低血糖を起こさないように食後高血糖を是正することの重要性が、あらためて認識された。

糖尿病でない人や軽症の糖尿病患者は、血糖値の正常化の指標としてHbA_{1c}を用いればよい。だが、病状が進行した患者は、HbA_{1c}の低下が血

▶ACCORD

▶2009年のADA発表

▶低血糖を起こさずに血糖コントロールする

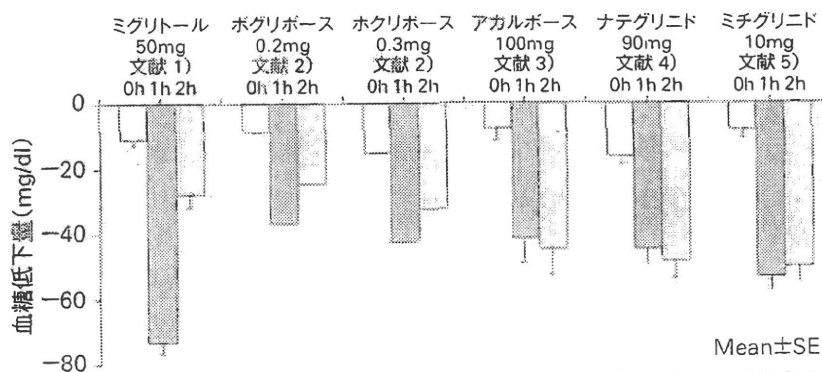
▶VADT

▶低血糖を起こさないように食後高血糖を是正する

セミナー…1

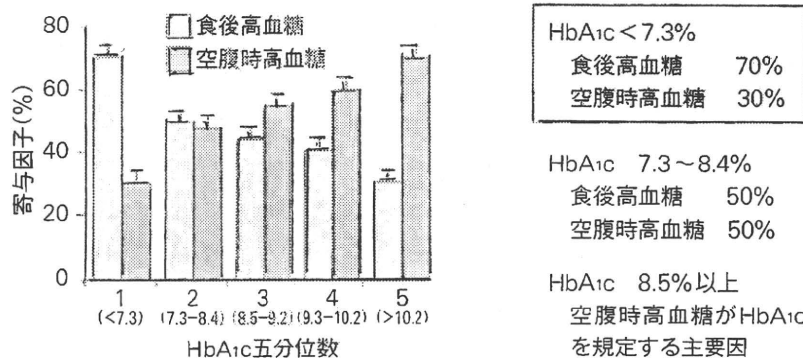
発言2

図6 食後高血糖改善薬の比較 —血糖低下量—



- 1) Kawamori R, et al. 2003. Presented as a poster display, IDFより引用・改変
- 2) 後藤由夫, 他. 臨床と研究. 1992; 69(4): 241-260より引用・改変
- 3) 五島雄一郎, 他. 医学のあゆみ. 1989; 149:591-618より引用・改変
- 4) 小坂樹徳, 他. 薬理と臨床. 1997; 7: 699-727より引用・改変
- 5) グルファス! 錠申請資料集要より引用・改変

図7 食後高血糖と空腹時高血糖のHbA1cへの寄与率

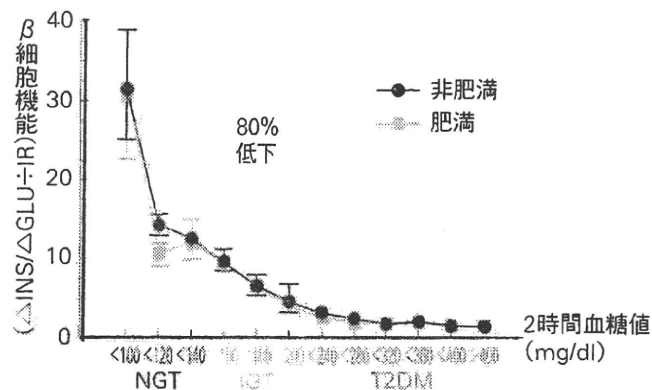


Monnier L et al Diabetes Care 2003

表2

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
症例数	10,251人		11,140人		1,791人	
平均観察期間	3.5年		5年		6.3年	
平均年齢	62.2歳		66歳		60.4歳	
平均罹病期間	10年		8年		11.5年	
2次予防の比率	35%		32%		40%	
HbA1c(前)	8.1%		7.5%		9.5%	
HbA1c(目標)	<6.0%	7-7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8-9%
HbA1c(最終)	6.4%	7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%
心血管病変	10%減少 (p=0.10)		6%減少 (p=0.32)		13%減少 (p=0.13)	
細小血管症	ND		10%減少 (p=0.01)		変化なし	
死亡	22%増加 (p=0.04)		7%減少 (p=0.28)		7%増加 (p=0.61)	
重篤低血糖	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.1%	9.7%
体重変化	+3.5kg +0.4kg 強化27.8% (>10kg)		-0.1kg -1.0kg		+8.2kg +4.1kg	
インスリン	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

図8 IGTの段階からβ細胞機能は80%低下している



NGT (138例), IGT (49例), T2DM (201例) にOGTTと euglycemic clamp法を実施し、耐糖能とβ細胞機能の関係を検討した

DeFronzo.R.A.: Diabetologia 47.31, 2004.

セミナー...1

発言2

▶ Mayo ClinicのButlerらの剖検のデータ

▶ β細胞の量と機能を保つ治療

糖値の正常化と必ずしも同一にはならないことを念頭に置かなければならない。

最近のCGM(持続血糖モニター)のデータをみると、SU薬治療では食後血糖が是正できないだけでなく、思わぬところに低血糖が起きていることがわかる。ACCORDやVADTを見ると、インスリン治療とSU薬を併用している人が8割ほどみられ、その状態で食後の高血糖を是正しようとしたため、低血糖が頻発したのではないかと考えられる。

ではどうすれば、低血糖を起こさずに食後高血糖を是正できるのか。

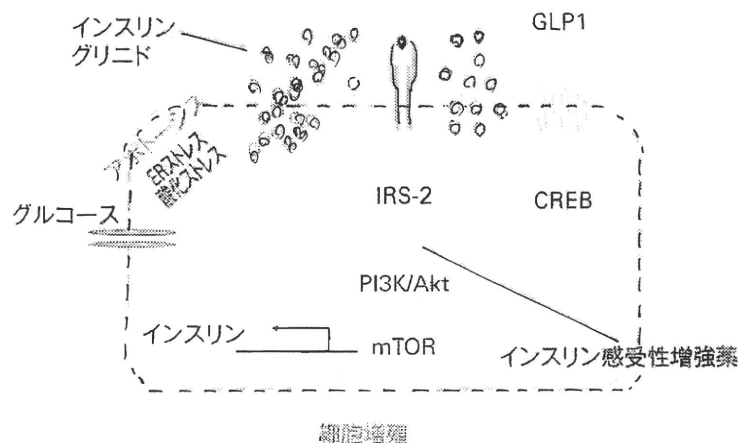
一つの問題として、DeFronzo博士も述べているように、糖尿病が進行すると、β細胞の機能が減るといえる点が挙げられる。IGTの時点でβ細胞はすでに正常の80%ほども低下するといわれており、必ずしもβ細胞量と同じではないが、Mayo ClinicのButlerらの剖検のデータでも、糖尿病の人の3分の1はβ細胞の量が減っているとされている⁷⁾(図8)。

通常は低血糖が起こりそうになると、第1段階として内因性のインスリン分泌の停止が起こる。したがって、低血糖を防ぐには、内因性インスリン分泌をなるべく保つようにすればよい。つまりβ細胞の量と機能を保つ治療が大切で、そのためには、①早期からの介入・予防、②生活習慣の改善、③インスリンの必要量を少なくするためインスリン感受性促進薬を使う、という3点が重要である。

4. インクレチン作用増強剤の現状と今後

私どもは数年来、β細胞の量を保つうえでβ細胞内のインスリンのシグナルがきわめて重要だということを提唱している。動物実験によるデータではあるが、インスリンが分泌されなくなるほどインスリンのシグナルが弱くなり、そのためにますますβ細胞が減って、糖尿病の悪化につながるのではないかと考えている。β細胞自身はERストレスや酸化ストレスに弱い細胞

図9 膵β細胞数増加をターゲットにした糖尿病治療・予防



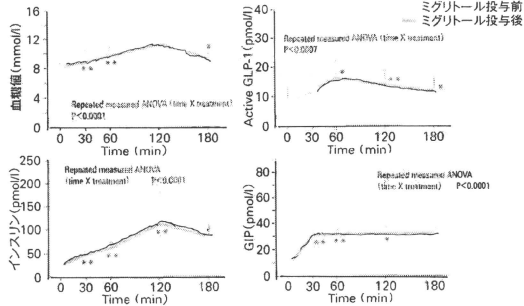
Jhaka et al. Genes Dev 2003
Ueki et al. Nat Genet 2006

であるため、「インスリンをつくりなさい」という命令が常にあり、アポトーシスを起こしやすい。そこでインスリン感受性増強薬や、外部からのインスリン補給などβ細胞に負荷の少ない薬を使用することになる。それに加えて、今後はインクレチン製剤が導入されると考えている(図9)。

インクレチンはグルコースに反応してインスリンを分泌させるため、低血糖を起こさないという特徴がある。インクレチンにはGLP-1とGIPがあるが、GLP-1はとくに食欲、摂食を抑制して体重を減らすという作用があり、GIPは逆に体重を増やすという作用がある。さらにGLP-1やGIPの受容体は、CREBという転写因子を介してIRSタンパクを増やして、β細胞の増殖を促す作用もあるため、できる限りGLP-1だけを増やしたい⁶⁾(図

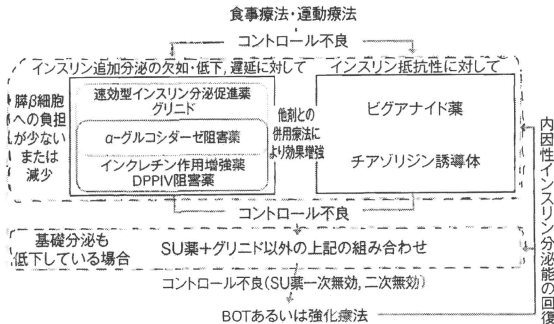
▶インクレチン

図13 ミグリトールによる血糖、IRI、GLP-1、GIPへの影響(テストミール負荷試験)



*p<0.05, **p<0.01 vs 投与前 一標本t検定
日本人2型糖尿病患者9例(平均年齢66.2歳, 平均BMI 24.1, 食事療法 or SU or TZD)
成田琢磨, Progress in Medicine 28(8)1893-1897, 2008

図14 食後高血糖は正のためのフローチャート



▶エキセナチド

10). 実際、GLP-1のアナログであるエキセナチド(注射薬)は、食後の高血糖を効果的に抑制できるというデータも得られている。さらに驚くべきことに、ACCORD治験の各薬剤と死亡のハザード比によると、エキセナチドだけが低血糖を起こさず、唯一死亡を減らしたとされている。これは低血糖を起こさずに血糖コントロールを改善させ、かつ体重を増加させなかったためと考えられる。

▶DPP-IV阻害薬

以上は注射薬についてだが、経口薬について述べると、2009年暮れから2010年初頭にかけて、DPP-IV阻害薬が登場した(図11)。これは血糖降下作用もGLP-1アナログに比べるとやや弱く、またGLP-1もGIPも増やすため、体重に関してはニュートラルといわれている。

GLP-1を増やす方法として、先述のミグリトールなどの α -GIは、遠位でグルコースの流入が増えるため、GLP-1だけが増えるのではないかと考えられている(図12)。実際にミグリトール投与後を見ると、GIPは減って、GLP-1は増えており、DPP-IV阻害薬と α -GIの併用によって、GLP-1の作用だけを特異的に増やすことができる可能性が示唆される(図13)。

以上のまとめとして、治療フローチャートを図14に示した。インスリン抵抗性を改善する薬と、インスリン分泌の欠如・低下・遅延を補う薬の組み合わせにより、食後高血糖の是正を推奨することを結論としたい。

文献

- 1) Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161: 397-405, 2001
- 2) Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Sardelli L, Di Tommaso D, Misso L, Saccomanno F, Ceriello A, Giugliano D: Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1345-1350, 2008
- 3) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002
- 4) Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503-2515, 2009
- 5) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008
- 6) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009
- 7) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110, 2003
- 8) Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696-1705, 2006

糖尿病統合治療のエビデンス

Steno-2

Steno-2 Study

岡崎由希子

Steno-2 試験は、心血管病の危険因子のひとつである微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者において、血糖値、血圧、脂質に対する複合的な強化治療が、血管合併症の発症・増悪を抑制することを示した臨床試験である。

目的

いくつかの大規模臨床実験により、高血糖、高血圧、脂質代謝異常などの個々のリスクを強力に治療すると、2 型糖尿病の血管合併症の発症や増悪が抑制できることが示されてきた。Steno-2 試験¹⁾は、心血管病の危険因子のひとつである微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者において、血糖値、血圧、脂質に対する複合的な強化治療が、血管合併症の発症・増悪を抑制することを示した臨床試験である。

対象と方法

Steno-2 試験はデンマークの Steno Diabetes Center において、2 型糖尿病かつ微量アルブミン尿症と診断された患者 160 人(平均年齢 55.1 歳)を、強化療法群 80 人と従来療法群 80 人に分けて平均 7.8 年間追跡したランダム化比較試験である。一次エンドポイントは心血管死、非致死的心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、非致死の脳卒中、虚血による四肢切断、下肢血行再建術、二次エンドポイントは糖尿病腎症の発症、糖尿病網膜症・糖尿病神経障害の発症・増悪である。

強化治療群の食事療法は、1 日の総エネルギー摂取量に占める脂質の割合が 30% 未満、飽和脂肪酸の割合が 10% 未満となるように行われた。強化治療群の運動療法は、軽～中程度の運動を少なくとも 1 回 30 分間、週に 3～5 回行うことを基本とし、また禁煙が推奨された。強化療法群の全例にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(カプトプリル換算 100mg/日)、またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)(ロサルタン換算 100mg/日)、アスピリン 150mg、ビタミン C・E、葉酸、クロミウムが投与された。

食事・運動療法開始 3 カ月後に目標(表)を達成できない場合には、段階的薬物療法が開始された。血糖値については、HbA1c(NGSP 値^{註)}) < 6.5% に達しない場合、BMI > 25 の患者にはメトホルミン、BMI ≤ 25 の患者にはグリクラジドが投与され、高血糖が改善されない場合はそれぞれの薬剤を最大量まで追加・併用された。それでも HbA1c(NGSP 値) > 7.0% の場合は就寝時の中間型インスリン投与が開始となり、改善が認められない場合には速効型インスリンが追加された。

血圧についても目標値(表)に達していない場合には段階的治療が実施された。前述のように ACE 阻害薬および ARB は全例に投与されていたが、必要に応じてサイアザイド系利尿薬、Ca 拮抗薬、β 遮断薬が追加投与された。

脂質に関しては空腹時血清コレステロールが上昇した場合はスタチンを投与され、最大量まで追加された。空腹時中性脂肪(トリグリセリド)高値が存在する場合にはフィブラート系薬剤が投与された(スタチンの併用投与も可)。

従来治療群には各目標値に向けての標準治療が行われた。

結果

血糖値、血圧、脂質のすべてにおいて、従来治療群に比べて強化治療群で有意な改善が認められた。一次エンドポイントの発症は従来治療群で 44% (35/80 例)、強化治療群で 24% (19/80 例)に認められ、強化治療群において有意に低かった(ハザード比 0.47, $p=0.008$) (図)。二次エンドポイントの発症は、腎症は従来治療群 31 例・強化治療群 16 例(ハザード比 0.39, $p=0.003$)、網膜症は従来治療群 51 例・強化治療群 38 例(ハザード比 0.42, $p=0.02$)、自律神経障害は従来治療群 43 例・強化治療群 24 例(ハザード比 0.37, $p=0.002$)に認められ、いずれも強化治療群で有意に低かった。

註：NGSP 値については p332 の用語解説を参照。

表 Steno-2 試験における各目標値

	従来治療群		強化治療群	
	1993~1999年	2000~2001年	1993~1999年	2000~2001年
血圧(mmHg)	<160/95	<135/85	<140/85	<130/80
HbA1c(NGSP値)(%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
空腹時 総コレステロール (mg/dL)	<250	<190	<190	<175
空腹時 トリグリセリド (mg/dL)	<195	<180	<150	<150

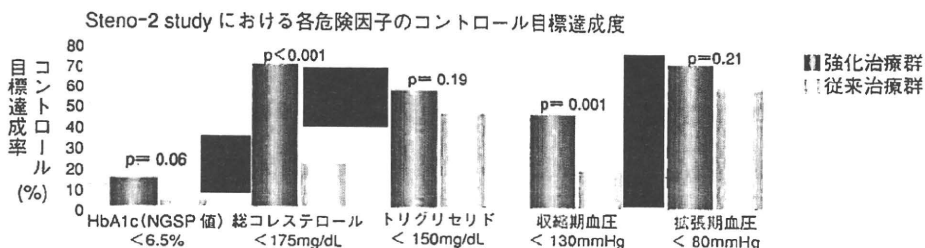
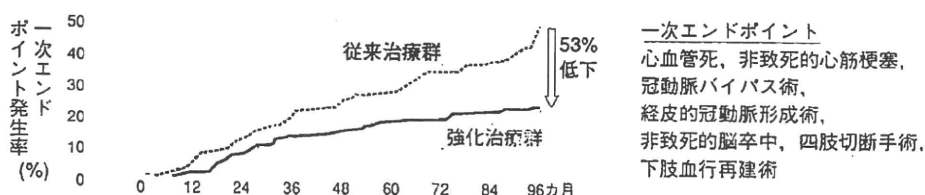


図 Steno-2 試験

結論

血糖値、血圧、脂質に対する複合的な強化治療が、大血管合併症および細小血管合併症の発症・増悪を有意に低下させることが明らかになった。また本研究の終了後さらに5.5年のフォローアップが行われた結果、強化治療群では全死亡率が半減することが示された。

臨床への応用

Steno-2 試験は血圧や脂質に関しては70%前後の目標達成率であったが、血糖値に関してはわずかに15%が目標を達成したにすぎなかった。それにもかかわらず、約8年間で心血管イベントの発生が53%抑制できたという結果は、糖尿病の血管合併症の予防に血圧・脂質のコントロールが重要であることを示しているが、血糖コントロールがどれほど寄与するものなのかどうかについては不明確である。また、この試験は症例数が160人の小規模な試験である。現在わが国では対象患者を約2,500人とする多因子介入臨床試験 J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) が進行中である。

References

- 1) Gaede P et al : N Engl J Med 348 : 383-393, 2003
- 2) Gaede P et al : N Engl J Med 358 : 580-591, 2008

関連事項

- 糖尿病血糖管理のエビデンス—UKPDS, UKPDS follow-up study ▶ 276 頁
- 血糖管理による糖尿病大血管症抑制の試み
 - ACCORD, ADVANCE, VADT ▶ 278 頁
 - J-DOIT3 ▶ 310 頁
- 糖尿病に合併した高血圧の治療 ▶ 400 頁
- 糖尿病に合併した脂質異常症の治療 ▶ 402 頁

糖尿病予防のための戦略研究“J-DOIT 1~3”の成果と 臨床現場での応用

野田 光彦¹⁾ 加藤 昌之²⁾ 泉 和生²⁾

国立国際医療研究センター 糖尿病・代謝症候群診療部 / 国際協力医学研究振興財団 糖尿病予防の
ための戦略研究プロジェクト推進部¹⁾

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プロジェクト推進部²⁾

J-DOIT1, 2, 3 as the Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications.

Noda Mitsuhiko¹⁾ Kato Masayuki²⁾ Izumi Kazuo²⁾

Department of Diabetes and Metabolic Medicine, National Center for Global Health and Medicine / Office
of Strategic Outcomes Research Program, Japan Foundation for the Promotion of International Medical
Research Cooperation¹⁾

Office of Strategic Outcomes Research Program, Japan Foundation for the Promotion of International
Medical Research Cooperation²⁾

J-DOIT1, 2, 3 as the Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications are currently ongoing in Japan, and is being conducted with the aim of obtaining evidence for the prevention of type 2 diabetes and its complications.

The Strategic Research for the Prevention of Type 2 Diabetes and its Complications consists of three interventional trials: (i) a trial aimed at a 50% reduction in the conversion rate of pre-diabetes to diabetes by intensive education and lifestyle modification; (ii) a trial aimed at a 50% reduction in the dropout rate from diabetes treatment by providing education and confirmation to the patients and an information technology-based treatment-support system to physicians in clinical practice; and (iii) a trial aimed at a 30% reduction in the development and exacerbation of diabetic complications, especially cardiovascular and cerebrovascular complications, by combining highly aggressive lifestyle modification with intensive drug therapy (for glycemia, blood pressure and hypercholesterolemia). The three interventional trials have been designated as the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)-1, -2 and -3, respectively.

Keywords: diabetes, randomized controlled trial

1. はじめに

糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発することによって、患者の生活の質ならびに社会経済的活力と社会保障資源に多大な影響を及ぼす。2007年の国民健康・栄養調査によると、わが国の20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人(HbA1c(JDS値)≥6.1%または糖尿病の治療を受けている人)」は約890万人、「糖尿病の可能性が否定できない人(5.6%≤HbA1c(JDS値)<6.1%、「強く疑われる人」を除く)」は約1,320万人と推計され、両者を併せると2,210万人に達していた。両者の合計の人数を2002年、1997年の糖尿病実態調査と比較すると、最近の5年間、10年間でそれぞれ590万人、840万人の増加であり、国家的な糖尿病対策が急務となっている。

厚生労働省はこのような状況を踏まえ、「糖尿病予防のための戦略研究(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial; J-DOIT)」という大規模臨床研究を実施し、介入の効果を検証した上で総合的な糖尿病対策を実施することとした。糖尿病予防のための戦略研究は戦略研究の枠組としては2009年度で終了したが、その後3年度の研究期間を予定する厚生労働科学指定研究として行われている。

2. 戦略研究について

厚生労働省は、新しいタイプの大型臨床研究として2005年度から戦略研究という制度を創設した。戦略研究は、国民の健康の維持・増進を図る上で政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関してその予防法・治療法・診療の質の改善方法等を検証し、政策の策定に有用なエビデンスを生み出すことを目的としており、従来の厚生労働科学研究とは異なる特徴を有している。これまでに6つの戦略研究がスタートしており、初年度の2005年度に糖尿病予防のための戦略研究が開始された。

糖尿病予防のための戦略研究は戦略研究の枠組としては2009年度で終了したが、その後3年度の研究期間を予定する厚生労働科学指定研究として引き続き行われている。

3. J-DOITについて

前述の通り、わが国において、糖尿病は患者の絶対数が多い上に、現在もなお増加傾向にある。そこで厚生労働省は、国民の健康増進政策として健康フロンティア戦略を策定し、糖尿病対策を盛り込んだ。生活習慣病対策では9つの分野について取組みがなされているが、糖尿病の分野では糖尿病の発生率を20%減少させることが目標として掲げられ、また、心疾患及び脳

卒中の死亡率をそれぞれ25% 減少させることも目標として明記された。

J-DOITは、こうした政策目標を達成するための介入効果を検証する研究として立案され、戦略研究の初年度に開始する研究として選定された。現在、J-DOIT1、J-DOT2、J-DOIT3 という3 つの研究が進行中である。

4. J-DOIT1

2 型糖尿病の一次予防を担当するのがJ-DOIT1 (「2 型糖尿病発症予防のための介入試験」)である。健診で見出された糖尿病のハイリスク者約3,500人を対象とし、非対面型の生活習慣介入が糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。

4.1 背景

フィンランドの糖尿病予防研究(Diabetes Prevention Study; DPS)¹⁾や米国の糖尿病予防プログラム(Diabetes Prevention Program; DPP)²⁾、日本糖尿病予防プログラム(Japan Diabetes Prevention Program; JDPP)³⁾によって、対面式の濃厚な介入が糖尿病の発症を抑制することについては、一定のエビデンスが与えられてきた。しかし、このような方法は、全国的に政策として実施するという観点から検討すると、いくつかの問題がある。

第1の問題は人的資源の問題である。現在の医療の現場では、対面式の濃厚介入を実施できる糖尿病療養指導士や管理栄養士の多くは、すでに糖尿病を発症した患者の指導に追われている。第2の問題は介入コストの問題である。対面式の濃厚介入は一般にコストが高く、多人数を対象とする場合は大きな制約となる。前述の米国DPPでは、直接費用だけでも最初の1年間で1,399USドル、3年間では2,780 USドルであったと報告されている⁴⁾。第3の問題は介入を受ける側の時間的制約の問題である。糖尿病の発症予防では働き盛りの世代も主要な対象となるが、こういう患者の中には、病院や保健所等を訪れて定期的な指導を継続して受けられる人は多くない。

これらの問題から、従来からの対面型の健康教育や保健指導を代替または補完する方法として、非対面型の介入方法の検討が必要と考えられ、J-DOIT1 はこのような観点から計画された。

4.2 研究の概要

対象は、健康診断における空腹時血糖値が100mg/dL以上126 mg/dL未満で、20~65歳の男女である。糖尿病についての一般的な情報提供を受ける自立群(対照群に相当する)と、それに加えて個人別に非対面型の生活習慣介入を1年間受ける支援群(介入群に相当する)の2群間で、空腹時血糖によって評価した糖尿病の発症率を比較する。目標被験者数は各群1,750人、合計3,500人である。主要評価項目は、糖尿病の発症である。

介入に当たっては、健診結果や、食事と運動に関するアンケート結果に基づいて、運動習慣、体重管理、食事、飲酒についての到達目標を設定し、両群の被験者に提示する。そして、支援群にのみ、到達目標を達成するための具体的な行動目標を設定するなど、目標を達成するための支援を、主として電話を用いて実施する。J-DOIT1には17の地域・職域の健康診断実施団

体が参加し、43のクラスターが構成された。2007年3月から被験者の登録が開始され、最終的に43クラスター、2,904人が登録された。介入群への介入は2009年5月に全ての対象者で終了し、今後、2011年3月まで追跡を行う予定である。

5. J-DOIT2

J-DOIT2は2型糖尿病患者の治療中断を減らすための研究である。大規模な本研究の実施に先立って、パイロット研究である「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」がまず実施された。その結果を受けて「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研究」が大規模研究として進行中である。

5.1 背景

近年に実施された複数の大規模臨床試験によって、血糖、血圧、脂質を良好にコントロールすることで合併症の発症率や死亡率を低下させる可能性が示されてきた。したがって、適切な治療を継続して受けることが糖尿病診療においては極めて重要である。しかし、2007年の国民健康・栄養調査によると、医療機関で治療を受けているのは約半数(50.8%)であり、受診を中断した人や治療を受けたことがない人が相当数存在する。そのため、これらの人が医療機関を受診し、受診を継続するための施策が求められている。一方、890万人に上る糖尿病患者の診療は糖尿病専門医がコアとなるべきであるが、2009年現在、全国の糖尿病専門医数は約4,000名に過ぎず、多くの糖尿病患者は一般のかかりつけ医で治療を受けることになる。そのため、かかりつけ医による糖尿病診療機能を強化・支援し、病診連携を促進することも医療政策上の優先度が高い課題である。J-DOIT2はこのような観点から計画された。

なお、かかりつけ医を対象としてその診療を支援するというのはこれまでにない試みであるため、まずパイロット研究を実施し、「大規模研究」の実行可能性を評価することとした。

5.2 パイロット研究の概要とその結果

対象は人口20万人程度以上の地域の医師会、当該医師会に所属してかかりつけ医として活動する開業医、及び当該かかりつけ医に通院する20~65歳の2型糖尿病患者である。割付は医師会単位で実施し、診療支援を実施する診療支援群(介入群)と通常診療群(対照群)に各2医師会ずつ割付けた。被験者の登録期間は4カ月、被験者への介入期間は登録から1年間であった。

診療支援群では、被験者に対する支援と「診療達成目標ITシステム」による支援を実施した。被験者に対する支援は、かかりつけ医の指示に従って患者に対して実施する食事及び運動に関する療養指導(主として電話により実施)と、受診を促すための連絡(受診勧奨)からなる。診療達成目標ITシステムはかかりつけ医に対する支援システムで、研究リーダーが糖尿病診療のベンチマークとなる診療達成目標を予め作成しておき、その目標を達成するための補助情報をかかりつけ医に提供するシステムである。

パイロット研究の被験者登録は2006年9月から

2-F-4-2 共同企画/2-F-4:共同企画9

開始され、1,585 人の被験者が登録された。パイロット研究の追跡期間は2007年12月で終了し、その結果から大規模研究の実施が可能であると判断された。すなわち、ITT(Intention-to-Treat)解析では、明らかに介入が逆効果となっていた40歳以下の被験者を除いた因子調整後の受診中断抑制効果は40%であったが、介入の強化により45%の抑制が見込めると判断した。

5.3 パイロット研究から大規模研究へ

パイロット研究の結果を踏まえ、大規模研究のプロトコルが策定され2008年12月より公募を開始した。大規模研究では、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者(40~64歳)3,750人を、15の医師会(医師数300名)から登録する計画としており、1医師会を2クラスターに分割し、クラスター単位での介入を行うこととした。

大規模研究は登録期間を終了し、最終的に11の医師会の参加を得て、11医師会による22クラスター、215かかりつけ医、2,236被験者(目標3,750人の59.6%)が登録された。2009年10月から2010年9月まで介入・追跡を実施する予定で、現在、研究が進行中である。

6. J-DOIT3

2型糖尿病の血管合併症に対する予防法を検討するのがJ-DOIT3(「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」)である。強化療法群では、生活習慣、血糖値、血圧、脂質を強力に管理し、通常治療群よりも大血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証する。

6.1 背景

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、強力な治療のもたらす効果が検証されている。たとえば、UKPDS(Unted Kingdom Prospective Diabetes Study)33では、強力な治療が細小血管合併症を減少させた⁵⁾。大血管合併症に関しては、PROactive(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)では、チアゾリジン薬の投与が総死亡・非致死性心筋梗塞・脳卒中の発症を抑制する可能性が示唆されている⁶⁾。また、少人数の研究

ではあるが、Steno-2 studyでは、血糖値、血圧、脂質等を強力に治療する複合的な強化療法が2型糖尿病の心血管疾患の発症を抑制した⁷⁾。

しかし、我が国では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。J-DOIT3はこのような観点から計画された。

6.2 研究の概要

45歳以上70歳未満で、高血圧または脂質代謝異常の少なくとも一方を有する、HbA1c(JDS値)が6.5%以上の2型糖尿病患者を対象とし、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。目標被験者数は、強化療法群、従来治療群各1,669人、合計3,338人で、主要評価項目は、「死亡、心筋梗塞または脳卒中のいずれかの発生」である。

両群とも、生活習慣(減量、食事、運動、禁煙)、血糖、血圧、脂質について、コントロールの目標を設定し、介入する。強化療法群への生活習慣介入は、目標体重、摂取カロリーと脂肪の割合、コレステロールと塩分の摂取量、運動量などが細かく設定された。また、生活習慣の改善を補助するため、血圧計、加速度計、血糖自己測定機器の無償貸与を行う他、J-DOIT3独自の生活習慣改善カリキュラムが作成され、実施されている。

血糖、血圧、脂質のコントロールについては、従来治療群の目標値は日本糖尿病学会が定めている通常の目標値である。一方、強化療法群では、先行する研究の成果をふまえて、より高い目標値が設定された(表1)。また、強化療法群の血糖、血圧、脂質の薬物コントロールについては治療のステップを設定しており、目標に到達するまでプロトコルに従って治療をステップアップしていくことになっている。

被験者の登録は2006年6月より開始され、2009年3月で登録を終了し(登録被験者数2,542人;従来治療群1,271人、強化療法群1,271人)、現在、81の医療機関において研究が進行中である。登録状況とイベントの発生状況から、2013年3月まで追跡する予定となっている。

表1 J-DOIT3のコントロール目標

	強化療法群	従来治療群
生活習慣	BMI \leq 22 kg/m ² (運動, 食事) 禁煙, 節酒	BMI \leq 24 kg/m ²
血糖値	HbA1c(JDS 値) $<$ 5.8 %	HbA1c(JDS 値) $<$ 6.5 %
血圧	$<$ 120/75 mmHg	$<$ 130/80 mmHg
脂質	LDL $<$ 80 mg/dL, TG $<$ 120 mg/dL, HDL \geq 40 mg/dL	LDL $<$ 120 mg/dL, TG $<$ 150 mg/dL

6.3 これまでの研究経過から得られた成績

現在進行中の研究であるが、例えば、開始から24か月の時点で、スルホニル尿素薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、ピグアナイド薬、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド系薬)、インスリンの使用割合が、従来治療群でそれぞれ55%、35%、34%、44%、9%、5%、強化療法群では62%、44%、66%、53%、14%、13%、薬剤を使用せず食事、運動療法のみの方の割合が、従来治療群、強化療法群でそれぞれ10%、5%であるなどの成績が得られている。

7. おわりに

J-DOITはわが国の糖尿病診療にインパクトを与えるエビデンスを構築することを目指して開始され、3つの研究課題のそれぞれが革新的な試みとなっている。その成果は糖尿病分野にとどまらず、戦略研究という臨床研究の新たな枠組みで研究を推進していく中で、わが国の今後の臨床研究の在り方が示されるとともに、臨床研究体制が整えられていくことが期待されるであろう。

参考文献

- [1] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344 : 1343–1350, 2001.
- [2] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* ; 346 : 393–403, 2002.

- [3] 葛谷英嗣, 坂根直樹, 佐藤寿一. 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program)の経過報告. *Diabetes Journal* ;33 : 126–129, 2005.
- [4] Hernan WH, Brandle M, Zhang P, et al. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* ;26 : 36–47, 2003.
- [5] UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837–853, 1998.
- [6] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* ; 366 : 1279–1289, 2005.
- [7] Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* ; 348 : 383–393, 2003.

新春特集＝主要疾患の最新の話 2011

糖尿病

～2型糖尿病発症予防のメガスタディ～

●米国糖尿病予防プログラム(DPP) ●地域を基盤とした糖尿病予防研究 ●日本における糖尿病予防研究 ●薬物による糖尿病予防研究



さかね なおき 坂根 直樹

国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター 予防医学研究室長

INTRODUCTION

国際糖尿病連合の調査によると、世界の糖尿病人口は2億8,360万人(2010年)で、2030年には4億3,840万人に達するのではないかと報告されている。糖尿病が原因で亡くなる人は年間400万人で、失明・腎不全など細小血管障害と心筋梗塞・脳梗塞など大血管障害の原因となり、家族への負担も大きくなるため、その対策が急務である。糖尿病は遺伝と環境の相互が複雑にからみあい発症する。仕事中、通勤中、余暇や日中の定期的な運動・身体活動により、2型糖尿病の発症リスクは15～60%低下する¹⁾。また、歩く速さによっても糖尿病の発症率は異なる。時速3.2km/時以下の人と比べると、時速4.8km/時の人の糖尿病発症リスクは約40%低下する。ちなみに、時速4.8km/時

は不動産広告の「駅から徒歩〇分」と同じ程度の速度に相当する。壮年男性においては筋肉量を反映する血清クレアチニン低値が2型糖尿病発症と関連する。逆に、身体活動・栄養・体重に対するカウンセリングを含めた生活習慣介入により、2型糖尿病発症リスクはハイリスク者では40～60%、一般では約20%低下する。これらのエビデンスを現実世界の現場にいかん適用していくかが今後の課題である。

1 米国糖尿病予防プログラム(DPP)

肥満を伴う耐糖能異常者3,234名(女性が68%、少数民族が45%、平均年齢51歳、平均BMI 34kg/m²)を対象に、低脂肪食(1,200～1,800kcal)と週に150分以上の運動の達成により、肥満体重の7%以上の減量をめざし、①生活習慣修正群、②メトホルミン群(850mg)、③食事や運動に関する一般的なアドバイスの他はプラセボを投与される対照群の3群に無作為に割り付けられた。生活習慣修正群は、最初の24週間は専属のライフスタイルコーチが食事・運動・行動修正に関して16回のセッションをもち、介入目標の達成を目指した。このライフスタイルコーチは主に栄養士で、1人のコーチが20人を担当し、参加者と頻回にコンタクトをとった。コーチ同士も1年毎にどのような活動をしているかの確認を行う。その後は維持期として、毎月個別ないし集団で面談あるいは電話(E-mailも含む)で行動変容を強化した。24週間後の減量達成率は38%、運動達成率は24%であった。3年後の累積糖尿病発症率は、対照群で29%、メトホルミン群で22%(NNT=13.9)、生活習慣修正群で

14%(NNT=6.9)であった(図2)。ただし、対照群に比べメトホルミン群では胃腸障害など副作用が、生活習慣修正群では整形外科的疾患の有害事象発生率が高かった。これらの結果を受けて、医療機関のみならず国民の生活習慣に影響のある地域団体(YMCA、教会、学校など)を介しての啓発を行うコミュニティアプローチが導入されることとなった。なお、DPPはオーバーラップ期間(全群に生活習慣修正を実施)を経て、アウトカム研究(DPPoS)へ引き継がれている。中には体重が元に戻った人もいたが、糖尿病予防効果は10年続くことも報告されている²⁾。また、遺伝子解析インスリン分泌に関連するTCF7L2(rs7903146)のハイリスク多型(TT)を持つ者でも生活習慣修正により糖尿病発症率が抑えられている。34遺伝子リスクスコアが高いほど糖尿病発症率が高いことや、メトホルミンのトランスポーター遺伝子SLC47A1(rs8065082)のCTがTTタイプを持つ者はメトホルミンによる糖尿病発症抑制効果が大きいことが明らかにされている³⁾。

2 地域を基盤とした糖尿病予防研究

5つのセンターを中心に行われたフィンランド糖尿病予防研究(DPS)では、肥満を伴うIGT者522名(平均BMI 31)を無作為に生活習慣介入群と対照群に割り付けたところ、4年後の累積糖尿病発症率は対照群で23%に対し、介入群で11%であった(表1)。注目すべき点はいずれの群に属していたかに関係なく、1年目の行動目標(5%以上の減量、脂肪摂取30%未満、飽和脂肪酸摂取10%未満、食物繊維15g/1,000kcal以上、運動4時間以上/週)の成功スコア数が多いほど、糖尿病の発症が抑制された。フィンランドでは、これらのエビデンスを用いた糖尿病予防対策が開始された(図3)。一方で、小児期から成人までを対象に地域を基盤とした介入研究が行われており、糖尿病予防に関する知識の普及、身体活動の増加と健康的な食生活の獲得に効果が認められている(表2)⁴⁾。兵庫県加東市ではメタボや糖尿病予防を目的に、「加東サンサンチャレンジ」を企画した。これは年齢20～74歳、BMI 23以上で減量を希望する住民をケーブルテレビ、ホームページ、健康教室等を通じて募集したところ、平成19年度には310名の登録があった。2時間の説明会後、参加者はホームページ上で安全

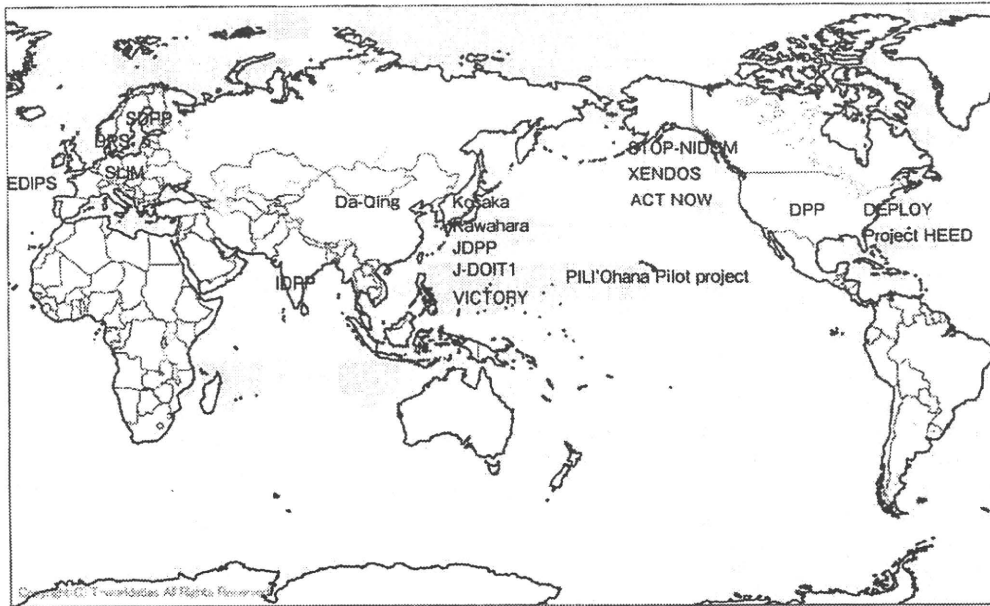


図1 世界における糖尿病予防研究

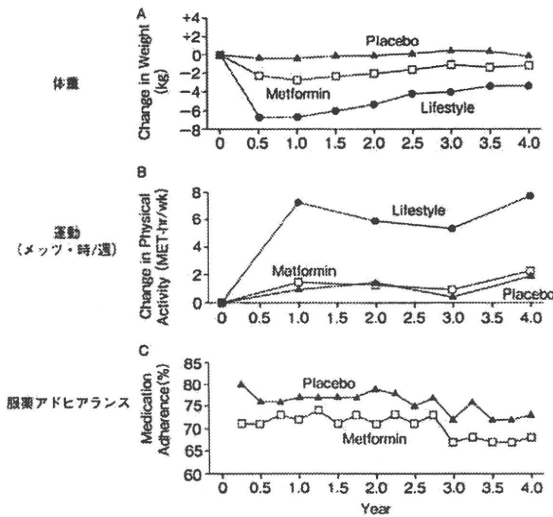
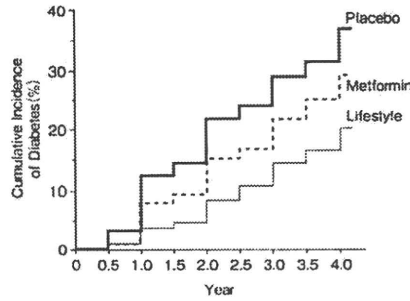


図2 米国糖尿病予防プログラム(DPP)



4 薬物による糖尿病予防研究

IDPP(インド)でもメトホルミンの予防効果が示された。STOP-NIDDMではアカルボースの糖尿病発症と心血管疾患予防効果が報告された。MSのない者(NNT=16.5)に比べ、MSのある者(NNT=5.8)の糖尿病発症予防効果は高かった。発症予防効果に差のみられた日本人1208名を対象にしたVICTORY studyでは、ボグリボース0.2mgが1日3回投与され、糖尿病発症が抑制された(HR 0.595; 95%信頼区間0.433-0.818)⁹⁾。その結果を受けて、耐糖能異常に高血圧、脂質異常、肥満、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかがあるものに対して、「2型糖尿病の発症抑制」の効能が追加された。ピオグリタゾン45mgを用いたACT NOW試験では、糖尿病発症のHR 0.30(95%CI 0.17~0.54)になった。メタ解析によると高血圧者へのACE/ARB投与のOR 0.73(95%CI 0.66~0.82)¹⁰⁾であり、耐糖能異常を伴う高血圧者へのACE/ARB投与が望まれる⁹⁾。また、スタチン投与により糖尿病発症リスクがわずかに上昇する(OR 1.09; 95%CI 1.02~1.17)¹⁰⁾。これは255例にスタチンを4年間投与した際に1例余分の糖尿病が発症することを示している。一方、スタチン投与により冠動脈疾患は5例減少することを示している。J-PREDICTなど介入試験の結果が待たれる。

な減量と運動の情報を学び、3カ月間にE-mailが週に2回、届けられた。脱落率は17.7%で、255名(平均年齢59±11歳、平均BMI 26.4±2.8kg/m²)を解析した。介入3カ月時点で、ベースラインに比べ、体重は平均2.2±1.9kg減少した。3kgの減量成功率は38.8%であった⁹⁾。低コストで、多数人を巻き込むことが可能なヘルスプロモーションによるアプローチは働き盛り世代へも有効であると考えられる。

3 日本における糖尿病予防研究

わが国でも医療機関、地域や職域において生活習慣修正による糖尿病予防研究が報告されている(表3)⁸⁾。糖尿病予防のための戦略研究J-DOIT1(研究リーダー：葛谷英嗣)は、働き盛り世代のハイリスク者約2900名を対象とした、非対面の電話支援等による糖尿病発症予防研究である⁷⁾。到達目標の目安は、運動の習慣化、適正体重の維持、食物繊維の摂取、適正飲酒の4

点である。支援群では予防支援センターから1年間にわたり電話等で非対面式の支援サービスを受け、食事と運動を中心とした生活習慣の改善に努める。一方、自立群では、到達目標を設定した後は定期的なニュースレターの配布と毎年の健診を受診するよう勧奨を受ける程度で、電話等による予防支援サービスを受けることはない。主要評価項目は主として空腹時血糖により判定した介入開始後3年間の累積糖尿病発症率とし、両群で比較する。副次評価項目は介入前後の体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化等である。現在、進行中であり、その結果が待たれる。

おわりに

糖尿病予防の原則は適正体重の維持と運動習慣の獲得にある。また、ハイリスク者に対する治療薬の選択も重要である。糖尿病予防の拠点の整備、地

表1 世界の糖尿病予防研究

研究	施設、国	人数	平均BMI	リスク減	期間
Da-Qing IGT and Diabetes Study	33	577人	25.8	食事 -31% 運動 -46% 食事+運動 -42%	6年間
Diabetes Prevention Study (DPS)	5	522人	31	生活習慣修正 -58%	6年間
US-Diabetes Prevention Program (US-DPP)	27	3,234人	34.0	生活習慣修正 -58% メトホルミン -31% (トログリタゾンは中止)	3.3年間
INDIAN-DPP	—	531人	25.8	生活習慣修正 -28% メトホルミン -26%	3年間
Study to Prevent Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)	9カ国	1,429人	31	アカルボース -25%	3年間
Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus	103	1,780人	25.8	ボグリボース -40%	4年間
ACT NOW	—	602人	34.5, 34.2	ピオグリタゾン -70%	40カ月以上

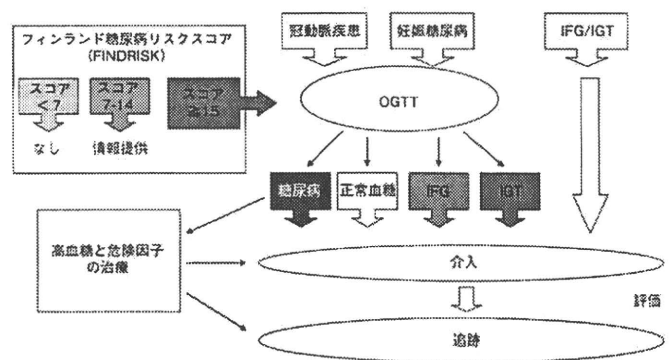


図3 FIN-D2Dプロジェクト(フィンランド) (Saaristo T, et al: Int J Circumpolar Health 66 : 2, 2007)

表2 地域を基盤とした糖尿病予防研究

プロジェクト名, 文献	場所, ターゲット	サンプルサイズ	期間	結果など
Holcome, et al (1998)	Webb Country, Texas, 94% Hispanic (USA)	835人	3カ月	知識, 自信の増加
Macaulay, et al (1997)	Kahwake, Quebec (Canada)	1,200人	3年間	-
Stockholm Diabetes Prevention Program (2001)	Swedes (Sweden)	6,400人	10年間	運動増加
Engelgau, et al (1998)	North California, African Americans (USA)	31,049人	5年間	-
Healthy study group (2010)	42 schools	4,603人	2年間	肥満割合の減少
Sakane, et al (2010)	健康支援員養成による地域介入, 一般住民(日本)	1,296人	3年間	BMI減少, 運動増加(2年後)

域や職域の状況に合わせた糖尿病予防プログラムの開発, さらには糖尿病予防の指導に自信が持てる人材育成が今後の課題として求められる。

文 献

- 1) 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. 日本公衆衛生誌 56(12): 893-896, 2009
- 2) Knowler WC, et al: 10-year follow-

up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet 374: 1677-1686, 2009

- 3) Jablonski KA, et al: Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. Diabetes 59(10): 2672-81, 2010
- 4) HEALTHY Study Group, et al: A

表3 日本における生活習慣修正による糖尿病予防研究

研究	施設	人数	n	群	糖尿病発症率	リスク減	備考
Kosaka	1	458	356	対照群	9.3%(4年間)	-46%	病院 100g OGTT, GPG 140mg/dL
			102	介入群	3.0%(4年間)		
Kawahara	1	426	142	対照群	13.2(/100人年)	-27%	病院 平均BMI 24.6
			141	糖尿病教育群	10.7(/100人年)		
			143	短期教育入院群	8.0(/100人年)		
JDPP	32	298	148	普通介入群	14.8%(3年間)	-53%	保健センター 75gOGTT, BMI 24.5
			150	強力介入群	8.2%(3年間)		
J-DOIT1	43	2904	1529 1375	自立群 支援群			進行中 クラスターランダム化 電話支援(非対面)

school-based intervention for diabetes risk reduction. N Engl J 363(5): 443-53, 2010

- 5) 二木佳子ほか: メールマガジンを活用したヘルスプロモーションの展開と糖尿病 8 巻別冊 8: 51-56, 2009
- 6) 葛谷英嗣ほか: 日本糖尿病予防研究 (Japan Diabetes Prevention Program: JDPP). Diabetes Frontier 19: 608-611, 2008
- 7) 坂根直樹, 岡崎研太郎, 葛谷英嗣: 2型糖尿病発症予防のための介入試験 J-DOIT1. Diabetes Frontier 19: 638-642, 2008
- 8) Kawamori R, et al: Voglibose for prevention of type 2 diabetes melli-

tus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Lancet 373: 1607-1614, 2009

- 9) Andraws R, et al: Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). Am J Cardiol 99: 1006-1012, 2007
- 10) Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 375: 735-742, 2010