

坂根直樹

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

栄養指導における カウンセリングの役割と目指すもの

はじめに

糖尿病をはじめとする生活習慣病の予防や治療には、食習慣の改善が欠かせません。たとえば、『糖尿病治療ガイド2010』では「腹八分目に」「栄養バランス」などが推奨されています¹⁾。しかし、これらの食習慣を完全に守っている人

は2～3割にすぎません(図1)。できていない患者に対して、一昔前までは、「将来このままにしておくと、目が見えなくなるかもしれない」「心筋梗塞を起こすかもしれない」などの医学的な脅しを用いることで患者の危機感を強め、行動変容を促そうとする指導が一般的でした。これは保健信念モデルという考えかたからきています(図2)。

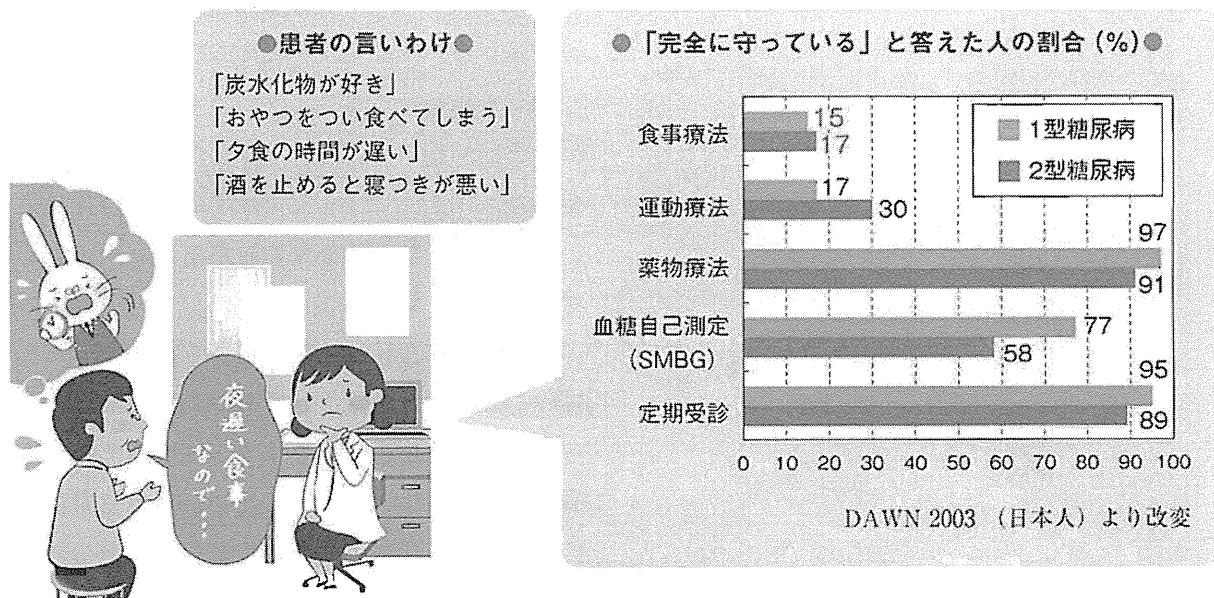


図1 糖尿病患者の自己管理実行度

『糖尿病治療ガイド2010』では「腹八分目に」「栄養バランス」などが推奨されているが、これらの食習慣を完全に守っている人は2～3割にすぎない。



しかし、危機感を感じていても、「つい食べてしまう」「アルコールを減らす自信がない」「もう年だから」と食習慣を変える自信がない、つまり自己効力感（セルフエフィカシー）の低い人もいます。このような人に一般的な食事に関するアドバイスを提供するだけでは、なかなか行動変容は起こりません。また、単回の栄養指導で終わってしまう場合もよく経験します。

本稿では「栄養指導におけるカウンセリングの役割と目指すもの」と題して、楽しく患者をやる気にさせる栄養カウンセリングについて概説します。

今日の栄養指導はどうだった？

生活習慣病患者の栄養指導を終えた管理栄養

士に「今日の栄養指導はどうだった？」と尋ねることがあります。「患者さんもやる気があって、うまくいきました」というときもあれば、「今日の患者さんはあまりやる気がないようで、がんばって説明したのですが……」と答えが返ってくる場合もあります。時には、「患者さんの話を聞くだけで終わってしまい、よいアドバイスができなかった」ということもあります。逆に、患者に「この間の栄養指導はどうだった？」と尋ねると、「あまり参考になることはなかった」と言われる場合があります。

栄養指導がうまくいかなかった、患者の心に響かなかった理由は何でしょうか？もしかしたら、「これだけは伝えたいと思い、話しすぎた」「患者に理想を求めすぎた」というように、こちらの熱意が原因なのかもしれません（図3）。そういった場合に、栄養カウンセリングが役に

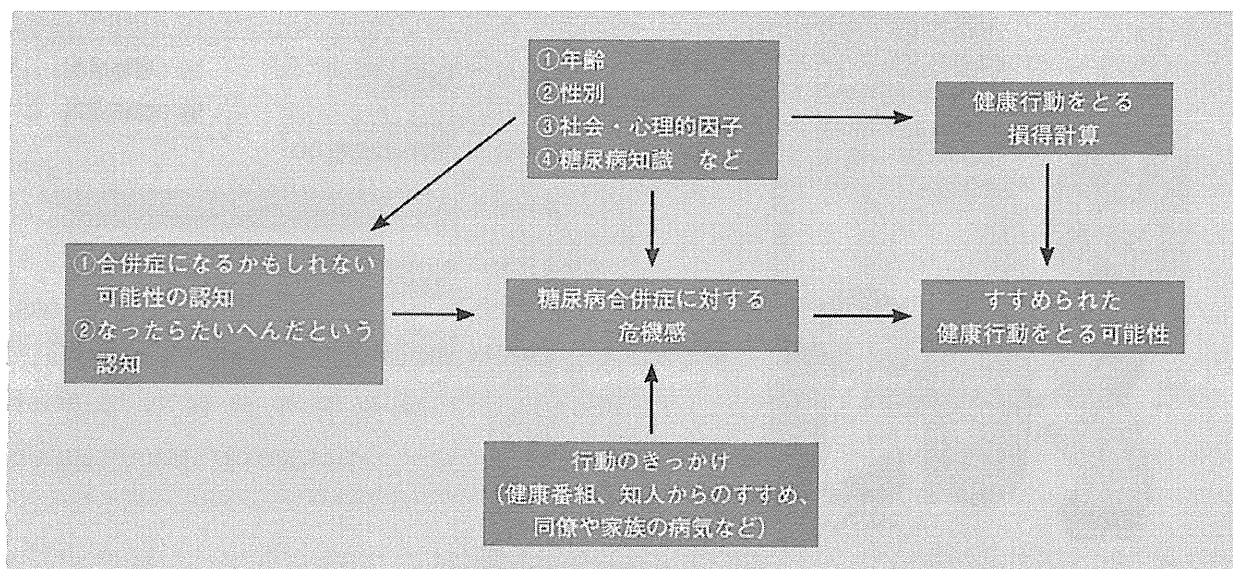


図2 糖尿病の保健信念モデル

かつては、医学的な脅しを用いることで患者の危機感を強め、行動変容を促そうとする指導が一般的であった。

理想ばかりを追い求めていませんか？
—治療は段階的にやるのがコツ—



図3 治療は段階的に

栄養指導がうまくいかなかった、患者の心に響かなかった理由が何だったのか考えてみよう。

立ちます。

栄養指導と 栄養カウンセリングの違いは？

栄養指導と栄養カウンセリングの違いは何でしょうか？

従来の栄養指導では、管理栄養士からの「こうしたらよいですよ」「このようにしてみてはいかがですか？」というようなアドバイスや提案が中心となります。患者は健康的な食事、とくにエネルギー制限と栄養バランスを習得することが求められます。しかし、そのアドバイスを参考に、すぐに食習慣を修正できる患者ばかりではありません。「たしかに、それはよい方法だ」「そのとおりだな」と思っても、実際にその行動や考えかたができないということが生じる場合があります。

そのような場合には、「その行動や考えかたが

実行できない背後の気持ち」に注目した栄養カウンセリングが必要となってきます²⁾。そのためにも、1回だけの栄養情報の提供で終わらず、患者から「今日は、話を聞いて納得できた！」「また、あの先生と話がしたい」と言ってもらえるように、継続的で、楽しくてためになる栄養カウンセリングのスキルを身につけておくといよいでしょう（表1）。

私とカウンセリングとの出会い

私とカウンセリングとの出会いについてご紹介します。

私がはじめて「カウンセリング」に出会ったのは医学部5年生のころです。その当時「相談心理学」の授業を担当され、カウンセラーでもあった楡木満生先生（はなぶみみつさき）のセミナーに入り、カウンセリングの基本的な考えかたについて学ぶこと



表1 栄養指導がうまくいかない理由と解決策

栄養指導の問題点	患者の気持ちや考えかた	解決策の例
よいアドバイスができない	⇒ アドバイスがあまり参考にならない	⇒ コーチング、説明力
ガンバリズムで押しとおす	⇒ 3日坊主で長続きしない	⇒ 変化のステージと行動変容の技法
理想論を提示する	⇒ 自分には無理だと感じる	⇒ ステップ・バイ・ステップ法
カロリー制限で減量を促す	⇒ カロリー計算は面倒	⇒ セルフモニタリング法
医学的脅しで動機づけを図る	⇒ 1人ではなかなかできない	⇒ ピア・ラーニング法、グループ指導
高齢者も同じ指導をする	⇒ もう年だから	⇒ 生きがい連結法
即時に褒めていない	⇒ 責められてばかりで嫌な気分	⇒ 行動強化法、オペラント強化法
間違った考えであることを責める	⇒ 自分はだめな人間だと悲観する	⇒ 認知行動療法
やる気を出すように促す	⇒ あまりやる気がでない	⇒ 動機づけ面接法
間食を控えるよう指示する	⇒ つい食べてしまう	⇒ 刺激統制法
患者の話聞きすぎる	⇒ 不安は解消するが実行できない	⇒ 質問力
誰にでも同じように説明する	⇒ 自分にはやりかたが合わない	⇒ 性格タイプ別アプローチ
すべてを説明しようとする	⇒ 何からはじめればよいのかわからない	⇒ 解決志向型アプローチ

ができました²⁾。そのセミナーのなかで、『グロリアと3人のセラピスト (Three Approaches to Psychotherapy)』というビデオをみる機会がありました。これは20世紀を代表する3人の心理療法家と現実生活に悩みをもつ1人の女性との面接場面を記録したものです。①来談者中心療法 (カール・ロジャーズ)、②ゲシュタルト療法 (フレデリック・パールズ)、③論理療法 (アルバート・エリス)³⁾ など、いろいろなカウンセリングがあるのだなと感じました。また、われわれ医療従事者はカウンセラーではないので、1人に1時間近くの話聞く時間をとることはできないとも思いました。

また、セミナーのなかで、『Six minutes for the patients (患者のための6分間)』⁴⁾を原文で読む機会がありました。そのなかには面接法の種類として、①伝統的な問診、②探偵型の面接、③フラッシュテクニックという3つの方法が出

てきます。朝昼晩に何を食べたか、間食はどのくらいするのか、お酒は飲みすぎているかと、あたかも探偵のように問題を探す面接法に比べ、カメラのフラッシュを浴びたように患者自身に気づき生まれ、自ら行動を開始する面接法が「フラッシュテクニック」です。私自身はこのフラッシュテクニックのようにふだんから気づき、納得、楽しく実践、効果を実感してもらえるような面接法を心がけています。

自分に合った カウンセリング技法を学ぶ

●1・性格タイプ別アプローチ

医師になってからもさまざまなカウンセリングについて勉強する機会がありました。京都府立医科大学時代には、精神科の先生と協働で摂食障害の症例をみる機会があり、行動療法や家

表2 性格タイプ別アプローチ

性格タイプ	効果的なアプローチ
赤色タイプ (外向・論理型)	ポイントや結論を先に提示する。決断力があるので自分で治療法を選択してもらう。挑戦を好むので競争させる。
黄色タイプ (外向・感情型)	速いペースでテンポよく、感情的表現を上手に使う。おもしろい教材を用いて飽きさせない。誰かと一緒にやってもらう。
緑色タイプ (内向・感情型)	ゆっくりペースで、リラックスしてもらい意見を聞き、答える。時間をゆっくりに与える。思いやりや謙遜した態度をとる。
青色タイプ (内向・論理型)	十分な情報を提供する。体系的に熟考してもらう。教科書的な提示を行う。データを重視する。スローペースで指導する。



図4 間食に関する相反する感情

人間の気持ちのなかには相反する感情（アンビバレンス）があり、管理栄養士が間食を控えるメリットを強調すればするほど、患者は間食を食べなければならない言いわけをはじめます。

家族療法について勉強していました。そのなかでも、ユングの性格類型をもとにした「性格タイプ別アプローチ」⁵⁾は秀逸で、私のカウンセリングの幅が広がるきっかけとなりました(表2)。

個人的には、神経言語プログラミング(NLP)なども大好きです。非言語的コミュニケーションである目の動きやボディランゲージなどを大切にしたいと思っています。

●2・動機づけ面接法

英国の一般医(GP)でもあるクリストファー・バトラー先生から動機づけ面接のセミナーを受け、翻訳を手伝う機会がありました⁶⁾。

人間の気持ちのなかには相反する感情(アンビバレンス)があります。管理栄養士が間食を控えるメリット(「体重や血糖が下がる」など)を強調すればするほど、患者は間食を食べなければならない言いわけ(「近所の人をもってく

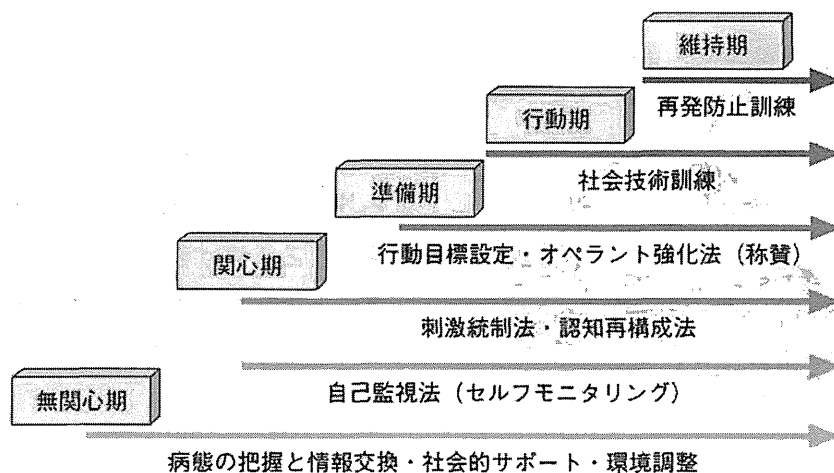


図5 変化ステージとおもな行動変容の技法

変化ステージとそれに合わせて行動変容の技法を覚えておくと、アドバイスがとても楽になる。

る」など)をはじめます(図4)。

この言いわけが心理学的抵抗で、この抵抗を減らすのが「動機づけ面接法」です。この方法は、時間がない栄養指導の現場では強い味方となります。変化ステージとそれに合わせて行動変容の技法を覚えておくと、アドバイスがとても楽になります(図5)。

たとえば「つい食べてしまう」というような誘惑に弱い人には、行動置換、食べかたの工夫、刺激統制法、ソーシャルサポート、認知的対処などが有効です⁷⁾。また、なかにはステージに従わずに、ある日突然、やる気を起こして行動に移す人もいます⁸⁾。まずは、患者の心の準備状態を把握しておくといでしょう(図6)。最近では、時間軸(タイムライン)に合わせた栄養指導やナラティブ・アプローチも用いられています。また、個別支援に限界を感じた場合は、グループ支援も有効な手法の一つです⁹⁾。

このように、いろいろなカウンセリング技法に出会うことで、自分に合った面接技法を習得できます^{10), 11)}。

電話による支援

現在、日本では2型糖尿病発症予防のための介入試験J-DOIT1が進行しています¹²⁾。J-DOIT1は糖尿病のハイリスク者(年齢20~65歳、空腹時血糖100~125mg/dLもしくは随時血糖118~143mg/dL)を対象に「糖尿病予防支援(非対面の電話支援)」を実施し、糖尿病の発症率を低下させる効果について、クラスター・ランダム化比較試験を用いて検証する大規模試験です。

「主要評価項目(プライマリエンドポイント)」は3年間の累積糖尿病発症率、「副次的評価項目

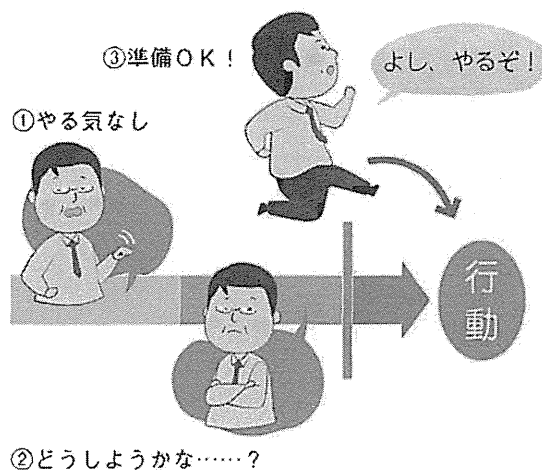


図6 信頼関係の確立と行動変容

なかにはステージに従わずに、ある日突然やる気を起こして行動に移す人もいます。まずは患者の心の準備状態を把握しておこう。

(セカンダリエンドポイント)」は体重、BMI、腹囲、血糖、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドロームの有所見率、健康行動の変化です。

J-DOIT1では、①体重管理、②運動習慣の獲得、③食物繊維の摂取、④適正飲酒など、設定された到達目標の達成を目指して、管理栄養士などが電話を通じて具体的な糖尿病のハイリスク者と話をしながら、それぞれで行動目標を設定します。この電話支援では変化ステージなどを用いた栄養カウンセリングが行われています。2013年にはデータ収集が終了し、その効果について解析される予定になっています。

おわりに

栄養カウンセリングでは、その問題を解決する答えは患者自身も持っていると考え、それを発見する手助けをするのが管理栄養士の役割であると考えています。みなさんも自分に合ったカウンセリングの方法をみつけて、スキルアップしてみましょう。

引用・参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 東京, 文光堂, 2010, 108p.
- 2) 山内恵子. いま, なぜ栄養カウンセリングか:医療における意義とその評価. 栄養:評価と治療, 21(4), 2004, 333-7.
- 3) アレン・E・アイビー. マイクロカウンセリング:“学ばうー教える”技法の統合:その理論と実際. 東京, 川島書店, 1985, 266p.
- 4) Balint, E. et al. Six minutes for the patient: Interactions in general practice consultation. London, Tavistock Publications, 1973, 182p.
- 5) 坂根直樹ほか. 糖尿病患者に対する性格タイプ別アプローチ:ユング心理学の性格類型を用いた糖尿病教育研修会. プラクティス, 18(3), 2001, 309-14.
- 6) ステファン・ロルニックほか. 健康のための行動変容:保健医療従事者のためのガイド. 東京, 法研, 2001, 401p.
- 7) 玉浦有紀ほか. 体重管理における誘惑場面の対策尺度の作成. 栄養学雑誌, 68(2), 2010, 87-94.
- 8) West, R. et al. "Catastrophic" pathways to smoking cessation: findings from national survey. BMJ, 332(7539), 2006, 458-60.
- 9) 坂根直樹ほか. 自分にあった減量法をみつけよう:朝晩ダイエットでスマートライフ:保健指導ツール. 東京, 東京法規出版, 2012, 34p.
- 10) 坂根直樹ほか. 質問力でみがく保健指導:特定健診・特定保健指導従事者必携. 東京, 中央法規出版, 2010, 243p.
- 11) 坂根直樹ほか. 説明力で差がつく保健指導. 東京, 中央法規出版, 2011, 164p.
- 12) 葛谷英詞ほか. 糖尿病に必要な知識:わが国における2型糖尿病発症予防戦略. 糖尿病学の進歩, 45, 2011, 13-7.

III-1

特集 メタボリックシンドロームと糖尿病 —日本人の健康増進のために—

III. 海外のエビデンス2：生活習慣介入試験より

介入内容の違いからみた効果

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 室長

メタボリックシンドローム (MetS) と糖尿病の人が世界的に増加しており、その対策が急務とされている。肥満を伴う糖尿病のハイリスク者を対象とした大規模な糖尿病予防プログラム (DPP) やフィンランド糖尿病予防研究 (FDS) において、低脂肪食と運動習慣の獲得による減量が、糖尿病発症のリスクを低減させることが示されている。このように生活習慣の修正を行うと、減量や心血管リスク因子の改善がみられるが、介入内容の違いにより効果はどの程度異なるのであろうか。実際に、外来で MetS や糖尿病を持つ人から、「どのような食事が減量に効果があるのか?」「どのような運動療法をすればよいのか?」などと尋ねられることは多い。欧米での食事療法の介入研究では、低脂肪食だけでなく、低炭水化物食、地中海食など多彩な食事が用いられている。また、従来は MetS や糖尿病の運動療法としてウォーキングなどの有酸素運動を勧めることが多かったが、最近ではレジスタンス運動が積極的に用いられるようになってきた。

そこで、本稿では「介入内容の違いからみた生活習慣介入の効果」と題して、海外で行われた介入内容の違いからみた、生活習慣介入試験のエビデンスを中心に概説する。

介入内容の違い

食事療法において、同じエネルギー制限の条件下で、低脂肪食と低炭水化物食を比較した介入研究が数多く行われている。その他に、オリーブオイルなどを加える地中海食なども、介入試験のひとつのオプションとして用いられている(表1)。また、肥満者には「つい食べてしまう」「寂しいと食べる」「大きめのものを食べる」などの行動心理が働いている。プレートなどを用いたポーションコントロール、食前に水を飲む、体重計での測定などの行動療法を用いた介入研究なども行われている。

運動療法では、ウォーキングなどの有酸素運動とレジスタンス運動を比較した研究がなされており、両者を併用した場合、有酸素運動とレジスタンス運動のどちらを先行させるかといった比較がされている。行動療法としては、歩数計などのツールを用いた介入試験なども行われている。

肥満・メタボリックシンドロームに対する食事療法別の効果

外来で肥満者からよく尋ねられる質問のひとつに「なにを食べたらやせますか?」というものがある。従来は、低脂肪で栄養バランスのとれたエネルギー制限食が用いられ

表1 介入内容の違い

治療法・方法		具体的な内容
食事療法		エネルギー制限食
		低脂肪食
		低炭水化物食
		地中海食など
運動療法	有酸素運動	監視下, 非監視下
		ウォーキング, 水中運動
		1回30分 vs 10分3回
	レジスタンス運動	監視下, 非監視下
	有酸素運動+レジスタンス運動	
行動療法		動機づけ面接
		歩数計利用
		ポーションコントロール
		食前に水飲用
		体重測定など
提供方法		個別指導
		グループ指導
		電話指導
		web利用
回数		低頻度, 高頻度

ることが多かったが、地中海食、低炭水化物食なども介入試験として用いられ、その効果(減量、心血管リスク因子)が比較されている。

DIRECT 研究では、中等度肥満者322名(平均年齢52歳、平均BMI 31、男性86%)を、エネルギー制限した低脂肪食群、エネルギー制限した地中海食群、エネルギー制限していない低炭水化物食群の3群に無作為に割りつけている¹⁾。介入を終了した272名における体重減少は、それぞれ平均3.3 kg、4.6 kg、5.5 kgであった(図1)²⁾。総コレステロール/HDLコレステロール比の相対的な低下は、低炭水化物食群で20%、低脂肪食群で12%であった。糖尿病を有していた36名においては、空腹時血糖値とインスリン値について、低脂肪食群よりも地中海食群のほうがより高い改善効果が得られている。この結果から、地中海食と低炭水化物食は、低脂肪食の有効な代替食となる可能性があることが報告されている。この介入試験での「エネルギー制限を伴う低脂肪食」とは、アメリカ心臓協会のガイドラインに基づいたものである。女性は1日に1500 kcal、男性は1800 kcalを目指し、脂質割合は総エネルギーの30%、飽和脂肪酸は10%、コレステロールは300 mgとなっている。さらに、低脂肪食群では低脂肪の穀物、野菜、果物、豆類などを摂取し、脂質、間食、高脂

肪なスナックなどは制限するように指導されている。それに対して、「エネルギー制限を伴う地中海食」とはWillettとSkerrettによるもので、脂質割合は総エネルギーの35%である。30~45 gのオリーブオイルとひとつかみのナッツ(5~7個で、20 g未満)などを摂取するように指導されている。低脂肪食と地中海食についてのNordmannらによるメタ解析(6研究、2650名、女性50%;35~68歳、BMI 29~35)では、低脂肪食に比べて、地中海食では体重(-2.2 kg)、BMI(-0.6)、収縮期血圧(-1.7 mmHg)、拡張期血圧(-1.5 mmHg)、空腹時血糖値(-3.8 mg/dl)、総コレステロール(-7.4 mg/dl)、高感度CRP(-1.0 mg/dl)が改善していた³⁾。「エネルギー制限を伴わない低脂肪食」とはAtkinsによるもので、最初の2カ月は1日あたり20 gの炭水化物を摂取し、120 gの炭水化物で維持するものである。総エネルギー、蛋白質、脂質については制限しないが、植物性の脂質や蛋白質を選び、トランス脂肪酸を避けるように指導されていた。

24ヵ月時点でのアドヒアランスは平均85%であったが、低脂肪食85%、低炭水化物食78%、地中海食85%であった。脱落率は女性(14% vs 29%)と喫煙者(14% vs 25%)で高く、ベースライン時のBMI高値や、6ヵ月時点での減量効果が少ないことが脱落率を予測する因子であった。6ヵ月間における低炭水化物食では、自己申告によるアドヒアランスは高かったが、12ヵ月時点では81%、24ヵ月時点では57%までに低下した。食事のアドヒアランスの低下には「休日」が関連しており、リバウンドのきっかけとなっていた。制限されているのに守れなかった食品はクッキー(45%)と果物(30%)であった。活動的な人のうち、10%が運動後によく食べると答えていたが、44%は運動後に少なく食べる傾向があると報告していた⁴⁾。最初の6ヵ月の減量の程度が、長期継続と減量成功の予測因子となる。よって、女性、喫煙者、休日が注目すべきポイントであると考えられる。また、身体活動は摂取量の減少と関連していると考えられる。その後の頸部の動脈硬化の変化をみると、3群のいずれも動脈硬化の退縮が認められていたが差はなく、血圧の改善が退縮と関係していた⁵⁾。

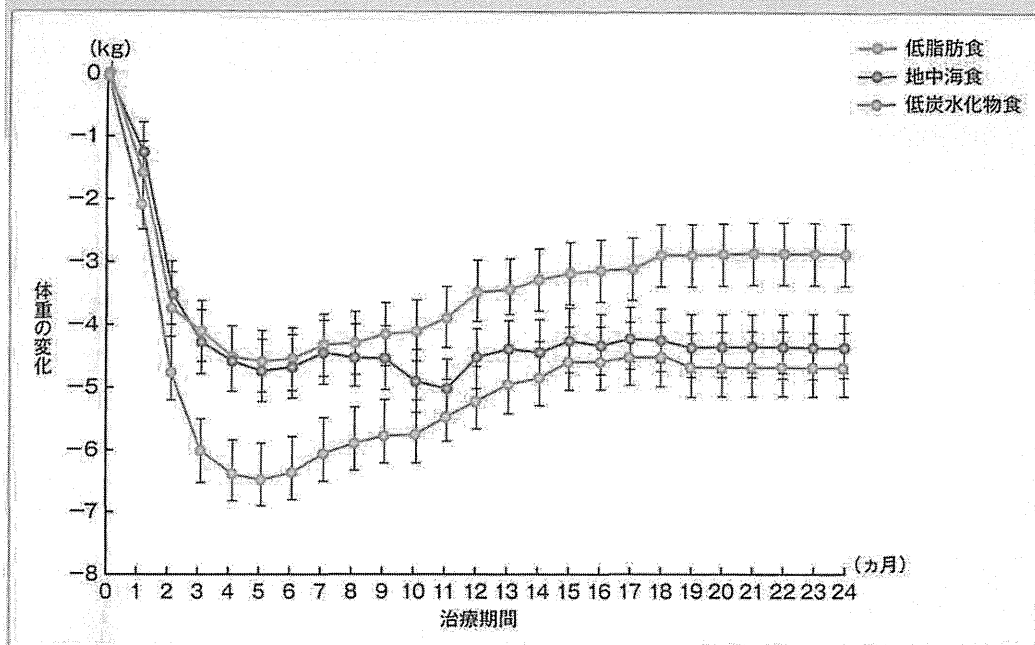


図1 低脂肪食、地中海食、低炭水化物食の違いと体重の変化(文献2)

3大栄養素である「脂質：蛋白質：炭水化物」の割合(%)と体重変化をみた研究も興味深い。Sacksらは、811名の肥満者を、「脂質：蛋白質：炭水化物」の比率が①20：15：65、②20：25：55、③40：15：25、④40：25：35の4群に割りつけた⁶⁾。食事の内容は同じような食品で、心血管疾患ガイドラインに合致したものである。プライマリアウトカムは2年後の体重変化である。6ヵ月後には、どの食事群も平均6 kgの体重減少がみられたが、12ヵ月後には増加しはじめた。蛋白質の割合(3.0 kg [15%] vs 3.6 kg [25%])、脂質の割合(3.3 kg [20%] vs 3.3 kg [40%])、炭水化物の割合(2.9 kg [65%] vs 3.4 kg [35%])の違いでは、統計学的な差を認めなかった(図2)。満足度、空腹、満腹感、グループセッションへの参加率は、どの食事群も同じであり、セッションへの参加率が高いほど体重減少度が大きかった。この研究結果からは、3大栄養素の配分に関係なく、どの食事群でも臨床的に意味のある減量効果が得られたことを示している。米国糖尿病協会が推薦する以外にも、肥満者には商業用も含めてさまざまな食事療法が用いられている(表2)。そのなかで代表的なAtkins、Ornish、Weight Watchers、Zoneダイエットの4群を比較した研究では、4群間の減量効果に統計学的な差は認められなかった⁷⁾。また、減量の程度には、食事のアドヒアランスが関係していた。

「A to Z減量研究」では、非糖尿病・閉経前の肥満女

性311名(BMI 27～40)が、Atkins群(n=77)、Zone群(n=79)、LEARN群(n=79)、Ornish群(n=76)の4群に無作為に割りつけられた⁸⁾。2ヵ月間は週に1度、その後10ヵ月間フォローアップされた。それぞれの減量効果は、Atkins群が-4.7 kg、Zone群が-1.6 kg、LEARN群が-2.6 kg、Ornish群が-2.2 kgで、Atkins群が他の3群よりも大きかった(図3)。高炭水化物・高蛋白質の朝食は、グレリンの抑制を通じて減量後の体重再増加を予防する可能性があることも報告されている⁹⁾。従来はエネルギー制限を伴う低脂肪食が減量食として勧められていたが、地中海食や低炭水化物食も、個人の嗜好に合わせて処方されてもよいのではないかと欧米では考えられている。

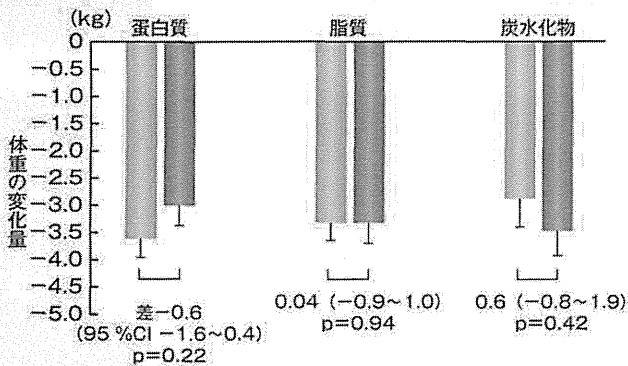
肥満に対する運動療法の違いによる効果(図3)

肥満者に対する介入として、有酸素運動はよく用いられている。メタ解析では、6ヵ月時点で-1.6 kg (95% CI -1.64～-1.56 kg)、ウエスト周囲径は-2.12 cm (95% CI -2.81～-1.44 cm)¹⁰⁾。メタ解析(35研究)では、対照群と比べて有酸素運動群で有意な内臓脂肪の減少がみられたが、レジスタンス運動群ではみられなかった。直接的に有酸素運動とレジスタンス運動を比較した9研究によると、効果量に統計学的な差は認められなかった¹¹⁾。

運動の種類では、水中における有酸素運動と、地上でのウォーキングには差を認めていない¹²⁾。座りがちな肥満

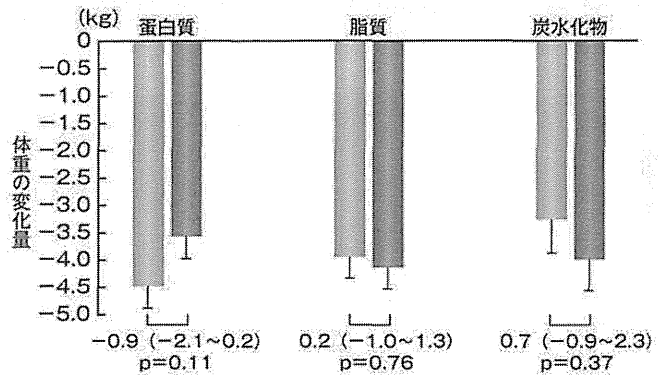
■ 高蛋白質、高脂質、高炭水化物 ■ 低蛋白質、低脂質、低炭水化物

■ 全被験者

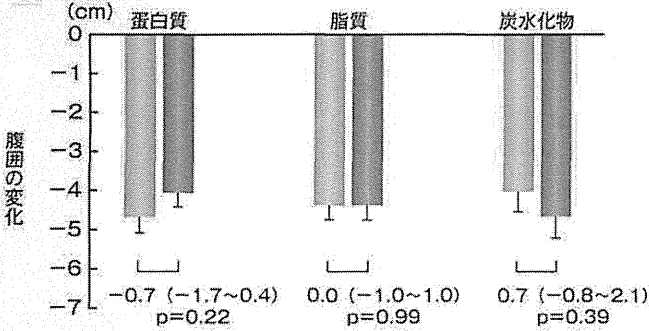


■ 介入終了者

■ 介入終了者



■ 全被験者



■ 介入終了者

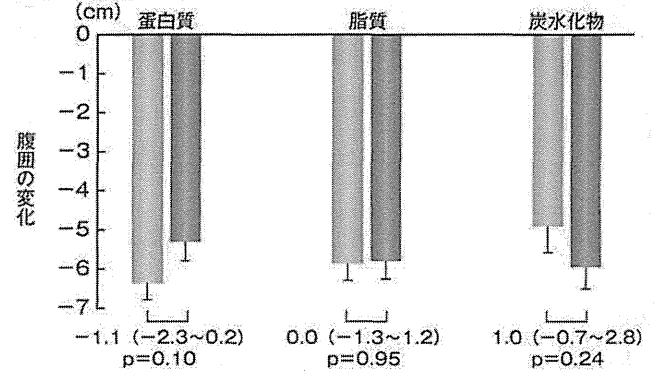


図2 高/低蛋白質、脂質、炭水化物の違いと体重および腹囲の変化(文献6)

表2 海外で用いられている食事療法の一覧

食事	アトキンス・ダイエット	Protein Power	シュガー・バスターズ・ダイエット	ゾーン・ダイエット	ADA	高繊維食	Pritikin	Ornish
朝食	卵焼き ソーセージ バター カフェイン抜き のコーヒー	カッテージチーズ ベリー類 コーヒー	オレンジジュース オートミール スキムミルク コーヒー	オレンジジュース オートミール スキムミルク コーヒー	ベーグル オレンジジュース スキムミルク 低脂肪クリームチーズ リンゴ	低脂肪ヨーグルト オートマフィン イチゴ マーガリン(カロリー 控えめ)	オレンジ オートミール ウィートブラン スキムミルク	ブランのシリアル 無脂肪ヨーグルト ブルーベリー オレンジジュース コーヒー
昼食	ベーコンチーズバー ガー(パン抜き) ブルーチーズとドレ ッシングで和えた小 さいサラダ	グリルチキン グリーンサラダ オリーブオイル ピネグレット 黒オリーブ リンゴ 1/2個 ミネラルウォーター	ターキー(2切れ) 全粒粉パン マスタード マヨネーズ(カロリー 控えめ) レタス トマト ダイエットソーダ	ターキー(2切れ) 全粒粉パン マスタード マヨネーズ(カロリー 控えめ) レタス トマト ナッツ類	チキンヌードルスー プ ソフトチーズ 全粒小麦 Roll pear マーガリン(カロリー 控えめ)	野菜ジュース 大豆のチリ 梨	豆と野菜の全粒 粉ピタ レタス ブロッコリー スキムミルク	小豆と野菜の全粒 小麦 ブルーベリーと トマト サルサのターティ ライズ 7グレイン、コリア ンダー のサラダ
間食		テンダーロインの ビーフ、リンゴ、 ブロッコリー	リンゴ	リンゴ	ブレッツェル	バナナ	ニンジンとセロリ (生)	全粒粉クラッカー
夕食	小エビのカクテル マスタード マヨネーズ コンソメ(クリア) ステーキ サラダ ドレッシング ヘビークリームと ダイエットゼリー	焼きえびとオリーブ オイル トマトとモッツァ レラのサラダ 焼きブロッコリー 白ワイン ミネラルウォーター	テンダーロインのホク 玄米 サヤエンドウ	グリルチキン サラダ オリーブオイル ピネグレット スカッシュ マーガリン コーヒー	生マグロ ナス 夏カボチャ ディナーロール マーガリン エンジェルフードケー キ イチゴ添え	ガーデンサラダ ヒヨコマメ 低脂肪ドレッシング 鶏の胸肉 サヤマメ ポテト トマト 低脂肪ヨーグルト (ブルーベリー)	野菜とトマトソー スの全粒粉パスタ サラダ オリーブオイル ピネグレット イチゴ 全粒粉ロール	ほうれん草のラビオリ セロリのガーリックク ルトンとクリームレン ズ豆のスープ サラダ 桃
間食	肉類	ナッツ類 桃 ミネラルウォーター	ナッツ	ターキー ブドウ マヨネーズ(カロリー 控えめ)	ポップコーン スキムミルク	ポップコーン	メロン	イチゴ

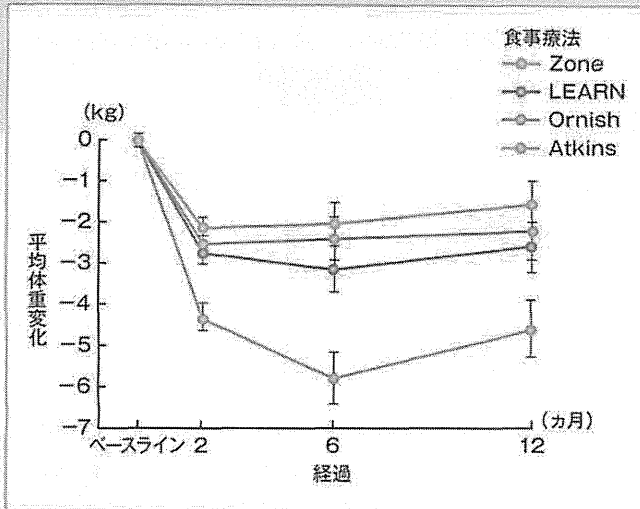


図3 A to Z減量研究：食事療法の違いと体重変化

表3 運動療法の違いと生活習慣介入の効果

文献	対象	方法	解析	アウトカム
9	肥満	有酸素運動	メタ解析	体重(-1.6 kg)など
10	肥満	有酸素運動 vs レジスタンス運動	メタ解析	内臓脂肪減少(有酸素運動)
12	肥満	運動療法 30分1回, 10分3回	ランダム化比較試験	減量効果(10分3回>30分1回)

表4 肥満者に対する行動療法などの効果

文献	対象	方法	解析	結果
15	肥満	個別指導 vs グループ指導	メタ解析	減量(グループ指導>個別指導, 12ヵ月時点)
20	肥満	NLP vs グルメ料理コース	ランダム化比較試験	減量後の体重変化, 脱落率(NLP>グルメ料理コース)
19	肥満	手厳しい医師 vs やさしい医師	観察研究	減量(コミュニケーション能力が高い医師 vs 低い医師)
22	肥満	食前に水を飲む	ランダム化比較試験	減量(飲水群)

NLP：神経言語プログラミング

女性56名(平均BMI 33.9)では、30分に1回の運動処方をするよりも、10分3回の運動処方をするほうが、アドヒアランスが高く、減量効果を促進した¹³⁾。

食事介入を伴わない歩数計を用いた運動介入のメタ解析(9研究, 中央追跡期間16週)では、307名(うち男性27%)では、平均1.27 kg(95% CI -1.85 ~ 0.70 kg)の体重減少がみられた。介入期間が長期になるほど減量効果が大きく、平均すると週あたり0.05 kgの減量ペースであった¹⁴⁾。また、食事制限による減量に伴う筋肉量の減少を予防するためにも、運動療法は有効であることが報告されている¹⁵⁾。

肥満に対する行動療法などの効果(表4)

行動療法は、食事療法や運動療法による減量プログラムを促進させる。患者同士の励まし合いなどのグループダイナミクスが働くため、グループ指導は個別指導よりも効果が高い¹⁶⁾。また、方法や介入回数も重要である。対面指導だけ

でなく、栄養士による電話介入(高頻度)も減量に効果がある¹⁷⁾。体重が増加すると、体重計にのりたくないなどの心理が働く。観察研究では、体重計にのる習慣のある人ほど、また、のる回数が多い人ほど、BMIが低くなり¹⁸⁾、1日1回よりも2回のほうが減量効果が高いことも示されている¹⁹⁾。

医師の態度(厳しいか共感的か)も大切である。Project CHATは、プライマリケア医40人と医師が診察した肥満患者461名の観察研究である²⁰⁾。この研究では、診察時に医師と患者の会話を録音し、初診時の体重の3ヵ月後の体重を比較している。動機づけ面接などのコミュニケーション能力が低い医師に比べて、高い医師では約1.6 kg程度減量効果が大きかった。患者は医師から指示されるのを嫌うようで、不満があっても一般的には医師に言い返したりはしない。「1日のうち少しでも運動する時間はとれないか」と指示するよりも、「なるほど。運動する時間を見つめるのはなかなか大変ですね」と共感することで、患者は本音をもらし、指導に役立つ重要な情報を打ち明

けると考えられている。

減量後の体重変化をみた興味深い研究もある。最初に12週間の減量プログラムに肥満者56名に参加してもらい、8%以上の減量に成功した49名を5ヵ月間のNLP治療群あるいはグルメ料理コースに無作為に割りつけた²¹⁾。5ヵ月後、NLP治療群では1.8 kg、グルメ料理コース群では0.2 kgの減量がみられた。脱落率はグルメ料理コースが4%に対して、NLP治療群では26%であった。楽しいコースでないと減量は続かないのかもしれない。

欧米では、肥満者に対して食前に水を飲むよう勧めている医師も多い。実験的には、食前に水を飲むと被験者の摂取カロリーが1食につき75～90 kcal、1日で300 kcal少なくなる²²⁾。55～75歳の男女48人を、1日3回の食事前にコップ2杯(約454 ml)の水を飲む群と、飲まない対照群に無作為に割りつけた²³⁾。同時に1日1200～1500 kcalの低カロリー食を指示した。12週間後の減量が対照群で約5 kgだったのに対し、飲水群では約7 kgと大きかった。食前に水を飲むことによって胃が膨らみ、少ない食事で満腹感が得られる。または、加糖飲料の代わりに水を飲むようになったことが減量を促進したと考えられている。ただし、過剰な水分摂取による低ナトリウム血症に留意する必要がある。

2型糖尿病に対する食事療法別の効果

2型糖尿病に対する食事療法介入の違いによって、効果に差はあるのだろうか。2型糖尿病患者(年齢30～75歳、BMI 27以上)を低脂肪・高蛋白食(蛋白質30%、炭水化物40%、脂質30%)または、低脂肪・高炭水化物(蛋白質15%、炭水化物55%、脂質30%)に無作為に分けた。12ヵ月間に18のセッションに参加してもらったところ、その継続率は約7割であった。体重、腹囲について、試験期間中および12ヵ月間の追跡時点では、両群に差を認めなかった。両群とも2～3 kgの体重減少と2～3 cmの腹囲の減少が

12ヵ月までにみられ、12ヵ月間はほぼ維持されていた²⁴⁾。

2型糖尿病46名を低炭水化物群と低脂肪群の2群に分け食事介入が行われた。12ヵ月後、両群で性機能、エネルギー、動作性のQOLが改善した。一方、介入群、減量の程度、HbA1cの変化とは関連しなかった。どのような食事療法であっても、QOL項目のいくつかは改善する²⁵⁾。なかには、低脂肪食よりも地中海食のほうが体重の変化が大きく、血糖コントロールや心血管リスク因子の改善に加え、糖尿病薬の必要性も低くなったとする報告もある²⁶⁾。

肥満を伴う2型糖尿病患者では、大きな茶碗から一回り小さな茶碗へ、小皿盛りへなどのポーションコントロールが重要である。欧米では糖尿病患者の食事指導に、ポーションコントロールプレートが用いられている。肥満を伴う2型糖尿病患者130名(55人がインスリンを使用)が、6ヵ月間のポーションコントロールプレートを用いた介入群と通常の食事指導を受けた対照群に無作為に割りつけられた²⁷⁾。介入群では対照群に比べて、体重減少が有意に大きかった(18% vs 0.1%)。介入群では、対照群に比べて、6ヵ月時点での糖尿病薬がより多く減量できた(26.2% vs 10.8%)。

2型糖尿病患者に対する運動療法

2型糖尿病の運動介入では、ウォーキングなどの有酸素運動が指導される場合が多いが、最近では、レジスタンス運動が取り入れられるようになってきた。Umpierreらは、2型糖尿病の運動療法に対する効果についてメタ解析(47研究)を行った²⁸⁾。有酸素運動群では-0.73%、レジスタンス運動群では-0.57%、有酸素運動とレジスタンス運動の併用療法群では-0.51%のHbA1cの低下が認められた。週に150分以上の運動をすることで、HbA1cが-0.89%低下したが、150分以下では0.36%の低下にとどまった。ただし、監視下におけるレジスタンス運動は血糖コントロールを改善させるが、家でのレジスタンス運動だけでは血糖コントロールが改善しなかったとの報告もある。運動療法のアドヒアラン

スや指導方法などが今後の課題であろう。QOLを改善するといわれる運動療法のなかでも、レジスタンス運動が、有酸素運動に比べて若干ではあるがQOLの改善に有効であるとの報告がある²⁹⁾。

MetS有所見率、健康行動の変化などである。現在進行中であり、その結果が待たれる。

耐糖能異常に対する運動療法

工作中、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。また、歩く速さによっても糖尿病の発症率は異なる。時速3.2 km以下の人に比べると、時速4.8 kmの人の糖尿病発症リスクは約40%低下する。レジスタンス運動のみでも、週150分以上行っていた場合では、糖尿病発症リスクは34%減少し、同じ時間の有酸素運動を併用した場合は59%の減少が示されている³⁰⁾。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40～60%低下する。これらのエビデンスを現場にいかに関用していくかが今後の課題である。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、生活習慣改善の重要性を説明した後、電話などによる非対面式の糖尿病予防支援サービスを提供することで、どの程度の糖尿病発症予防効果が得られるのかを検討したクラスター・ランダム化比較試験である。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年間にわたり電話など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、電話など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値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、血糖値、HbA1c、血圧、血清脂質、

1型糖尿病に対する介入方法別の効果

1型糖尿病では、食事中の炭水化物量に合わせたインスリン調節が血糖コントロールを改善させることが報告されている。運動療法はインスリン感受性を高める効果があるため、その結果1型糖尿病患者ではインスリン使用量が少なくなり、体力の向上とQOLの改善が期待できる³¹⁾。歩数計とやる気になるようなテキストメッセージだけでは、身体活動量は増加しなかったと報告されている³²⁾。

運動の順番も重要である。運動習慣のある1型糖尿病患者12名を対象にしたクロスオーバー試験では、有酸素運動(60%強度のトレッドミル負荷、45分間)とレジスタンス運動(3セットずつ6種目、45分間)の順番を変えて、血糖変化をみている³³⁾。運動の順番にかかわらず、レジスタンス運動中にはほとんど血糖低下はみられず、有酸素運動では低下が認められた。一方、有酸素運動先行群に比べ、レジスタンス運動先行群のほうが有酸素運動中の低下が軽度であった。また、運動終了後の回復期60分間における、血糖値は、有酸素運動先行群のほうが高く推移していた。レジスタンス運動を先行させたほうが低血糖予防になるといった情報を運動処方時に知っておくことは大切であると思われる。

妊娠糖尿病に対する介入方法別の効果

妊娠糖尿病は、妊娠中の合併症、出産時合併症、児の奇形リスクを増加させるのみならず、将来の母児の糖尿病発症の温床となる。日本では晩婚・晩産化に伴い、妊娠糖尿病が増加している。欧米では、低GI食が妊娠糖尿病に対する食事療法のひとつのオプションとして用いられてい

る。妊娠糖尿病妊婦63名が、低GI食あるいは従来食に無作為に割りつけられた³⁴⁾。対照群に比べて、低GI群ではインスリンを必要とする者の割合が少なかった(59% vs 29%)。インスリンが必要とされた19名のうち9名は、低GI食にすることでインスリン使用を避けることができた。その後の研究では、低GI食では、周産期や新生児体重などのアウトカムには従来食群との統計学的な差は認められていない³⁵⁾。妊娠糖尿病の人が運動療法を行うと、妊娠中の体重増加が少なく、元の体重に戻りやすいことも示されている。

妊娠糖尿病予防を目的とした肥満妊婦に対する運動介入も行われている³⁶⁾。不活動な12~14週齢の女性を、週に4回の中等度の有酸素運動45~60分を36週まで行い、31名が試験を終了した。その結果、座りがちな女性に比べ、活動的な女性は、体力、筋力が改善し、帝王切開が少なかった³⁷⁾。同様にレジスタンス運動についても検討されている。妊娠糖尿病患者64名をレジスタンス運動群と対照群に無作為に割りつけたところ、インスリン治療

を必要とした割合は、対照群に比べて運動群で少なかった(56% vs 22%)³⁸⁾。日本でも、妊娠糖尿病予防を目指した介入研究が行われることが期待される。

おわりに

生活習慣の修正を行うことで、MetSや糖尿病を持つ人の減量や心血管リスク因子の改善が期待できる。また、食事療法や運動療法などの介入内容の違いによって、減量効果や血糖コントロール改善には若干の違いがみられる。食事療法や運動療法のアドヒアランスやセッションへの参加率が効果に差をもたらしている可能性もある。臨床現場においては、海外でのエビデンスも参考にしながら、目の前の患者の嗜好や病態に合わせた処方、私たち医療従事者には求められている。

文献

- 1) Freedland SJ *et al.*, *Eur Urol.* 2009; 55(1): 249-50.
- 2) Shai I *et al.*, *N Engl J Med.* 2008; 359(3): 229-41.
- 3) Nordmann AJ *et al.*, *Am J Med.* 2011; 124(9): 841-51.e2.
- 4) Greenberg I *et al.*, *J Am Coll Nutr.* 2009; 28(2): 159-68.
- 5) Shai I *et al.*, *Circulation.* 2010; 121(10): 1200-8.
- 6) Sacks FM *et al.*, *N Engl J Med.* 2009; 360(9): 859-73.
- 7) Dansinger ML *et al.*, *JAMA.* 2005; 293(1): 43-53.
- 8) Gardner CD *et al.*, *JAMA.* 2007; 297(9): 969-77.
- 9) Jakubowicz D *et al.*, *Steroids.* 2012; 77(4): 323-31.
- 10) Thorogood A *et al.*, *Am J Med.* 2011; 124(8): 747-55.
- 11) Ismail I *et al.*, *Obes Rev.* 2012; 13(1): 68-91.
- 12) Gappmaier E *et al.*, *J Sports Med Phys Fitness.* 2006; 46(4): 564-9.
- 13) Jakicic JM *et al.*, *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19(12): 893-901.
- 14) Richardson CR *et al.*, *Ann Fam Med.* 2008; 6(1): 69-77.
- 15) Weinheimer EM *et al.*, *Nutr Rev.* 2010; 68(7): 375-88.
- 16) Paul-Ebhohimhen V *et al.*, *Obes Facts.* 2009; 2(1): 17-24.
- 17) Digenio AG *et al.*, *Ann Intern Med.* 2009; 150(4): 255-62.
- 18) Linde JA *et al.*, *Ann Behav Med.* 2005; 30(3): 210-6.
- 19) Ohshima, *et al.*, *Obes Res Clin Pract.* 2012 in press.
- 20) Poliak KI *et al.*, *Am J Prev Med.* 2010; 39(4): 321-3.
- 21) Sorensen LB *et al.*, *Can J Diet Pract Res.* 2011; 72(4): 181-5.
- 22) Davy BM *et al.*, *J Am Diet Assoc.* 2008; 108(7): 1236-9.
- 23) Dennis EA *et al.*, *Obesity (Silver Spring).* 2010; 18(2): 300-7.
- 24) Krebs JD *et al.*, *Diabetologia.* 2012; 55(4): 905-14.
- 25) Davis NJ *et al.*, *Diabetes Educ.* 2012; 38(2): 250-5.
- 26) Esposito K *et al.*, *Ann Intern Med.* 2009; 151(5): 306-14.
- 27) Pedersen SD *et al.*, *Arch Intern Med.* 2007; 167(12): 1277-83.
- 28) Umpierre D *et al.*, *JAMA.* 2011; 305(17): 1790-9.
- 29) Ng CL *et al.*, *Health Qual Life Outcomes.* 2011; 9: 59.

- 30) Grönved A *et al.*, *Arch Intern Med.* 2012; 1-7. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3138.
- 31) D'hooge R *et al.*, *Clin Rehabil.* 2011; 25(4): 349-59.
- 32) Newton KH *et al.*, *Diabetes Care.* 2009; 32(5): 813-5.
- 33) Yardley JE *et al.*, *Diabetes Care.* 2012; 35(4): 669-75.
- 34) Moses RG *et al.*, *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 996-1000.
- 35) Louie JC *et al.*, *Diabetes Care.* 2011; 34(11): 2341-6.
- 36) Callaway LK *et al.*, *Diabetes Care.* 2010; 33(7): 1457-9.
- 37) Price BB *et al.*, *Med Sci Sports Exerc.* 2012.
- 38) de Barros MC *et al.*, *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(6): 556.e1-6.

Profile

坂根直樹 (さかね なおき)

1989年 自治医科大学 医学部 卒業, 京都府立医科大学附属病院 研修医 (第1内科)
 1991年 大江町国保大江病院
 1993年 弥栄町国保病院
 1994年 京都府保健福祉部 医療・国保課勤務技術吏員
 1995年 綾部市立病院 (内分泌科)
 1998年 大宮町国保直営大宮診療所
 1999年 京都府立医科大学附属病院 修練医 (第1内科)
 2001年 神戸大学大学院 医学系研究科 分子疫学分野 (旧衛生学) 助手
 2003年 独立行政法人国立病院機構京都医療センター (旧国立京都病院) 臨床研究センター 予防医学研究室 室長, 現在に至る

● 座談会

糖尿病とその合併症の成因

－研究成果をどのように臨床に生かすか？－

門脇 孝*¹ 羽田勝計*² 春日雅人*³ (司会)

春日 糖尿病の予防、診療に関して、多くの方々の努力にもかかわらず、現在に至っても糖尿病患者さんの数が減ったとか、合併症が減ったという成績は得られていません。糖尿病合併症の成因を明らかにし、画期的な予防法あるいは治療法が望まれているところです。本日は我が国を代表する糖尿病研究の専門の先生にお出でいただき、糖尿病発症の成因あるいは合併症の成因についてお話を伺いたいと思います。まず糖尿病の発症メカニズムについて門脇先生に伺いたいと思いますが、最近の糖尿病の成因に関するいろいろな研究をご覧になって、重要な研究、あるいは研究の方向性があれば教えていただけますでしょうか。

糖尿病の発症メカニズム

門脇 たくさんあると思いますが、その中で少し絞って申し上げますと、1つはゲノムワイド関連解析 (GWAS) が行われ、common variant で一つひとつの effect size はそれほど大きくありませんが、2型糖尿病に寄与している遺伝子が世界で 30 以上、日本

でも 13 個同定されて、それらを合わせると日本人の糖尿病のリスクを約 6 倍の範囲で予測することができるようになった点が大きな進歩だと思います。その大部分はインスリン分泌にかかわるものなので、これまで一般的に信じられていたインスリンの分泌低下が遺伝素因として最も重要だということが裏づけられたと思います。

一方、それらの遺伝子を全部合わせても、せいぜい 20% くらいしか糖尿病の遺伝的な素因は説明できていません。春日先生が序論に書かれていますが、より頻度の低い rare variant かつ effect size の大きい遺伝子が相当数あり、その中に非常にインパクトのある遺伝子がまだあるのではないかという余地もあり、そういう方向に研究が向かっていると思います。さらに non-coding RNA が遺伝子の非常に大きな部分を占めており、その中に糖尿病の遺伝的な素因と関係しているものがあるのではないかということで、ゲノム関連研究が非常に進んでいると思います。

春日 GWAS の結果がある程度出てきたということですね。臨床の現場でその情報を用いるのは難しいと思いますが、日本人で明らかになった 13 個の糖尿病感受性遺伝子のリスクアレルを、糖尿病患者が実際に持っているかどうかは見ることもできるわけですね。

*1 東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科教授

*2 旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野教授

*3 国立国際医療研究センター 研究所長



門脇 そうですね。

春日 それをどのように診療の場に活かすかということについてはいかがお考えですか。

門脇 先ほどの GWAS で同定された 13 個の遺伝子、すなわち 26 個のアレルがあるわけですが、少ない人でも 6~10 個のリスクアレルを持っていて、多い人で 19~21 個のリスクアレルを持っています。その間に 6 倍のリスク差があるということですので、ある程度予測に使えます。以前 TCF7L2 では、体重を 5% 減少させるだけで糖尿病の発症がほぼ完全に抑制されるというデータもありました。今後、我が国がこれまで弱かったコホート研究で、これまで同定された 2 型糖尿病の遺伝子と、生活習慣や肥満度などと組み合わせることで、糖尿病のリスクをさらに精密に予測することで、予防に役立ってくるのではないかと思います。

春日 実際に門脇先生がおっしゃったようなデータを得ようと思うと、かなりたくさん症例がないと難しいですね。リスクアレルが十幾つになればなるほど、それぞれの組み合わせを出すには非常に多くの症例が必要ですね。

門脇 そうですね。1 塩基多型 (SNPs) の組み合わせと生活習慣の組み合わせがありますので、少なくとも 10 万人以上の規模のコ

ホート、できれば数十万人規模のコホート研究が必要です。欧米ではすでに立ち上がっているのですが、我が国も早く立ち上げなくてははいけません。これまでも糖尿病の発症を検討しているコホートがありますが、採血をしてあっても、遺伝子検査ができていませんでした。倫理指針などを工夫し、遺伝子研究がテラーメイドの予防などに繋がることを、国として考えていく必要があると思います。

もう 1 つは、エピゲノムの研究です。環境因子には高脂肪食や過食、あるいは運動不足がありますが、糖尿病が発症するまでには時間が必要です。その時間経過が一体何を意味するのかということを見ると、ヒストンコードの修飾や DNA のメチル化といったクロマチンの構造変化が膵 β 細胞、肝臓や筋肉、脂肪組織などに起こり、各臓器の機能不全がネットワークを形成し、糖尿病を起こしてくると考えられます。今後は SNPs をもとにした研究だけでなく、最初はモデル動物だと思えますが、ヒトの組織を使い、もちろん組織によっては生体の組織や剖検の組織などを使いながら、エピゲノムの変化が同定できるようになると思います。ゲノム創薬は難しい面がいろいろありますが、エピゲノム創薬ですと regulation などにかかわるヒストンのコードの変化などに共通性があるので、より

進みやすい面もあります。

春日 どうもありがとうございます。次に羽田先生から、糖尿病の合併症の成因に関する最近のトピックスについてお話しいただけますか。

糖尿病合併症成因の最近のトピックス

羽田 門脇先生がおっしゃったことはほとんどすべて合併症の成因にも当てはまります。遺伝因子とエピゲノムが絡み、合併症の場合には、そこへ高血糖以外の高血圧や脂質異常症といった他の併発症の3つが一体となり、合併症が起こってくると思います。ここまではいいのですが、GWASの恩恵が合併症にまでなかなか来ません。合併症の中でも腎症が一番遺伝的背景が強いと言われていますが、糖尿病がないと合併症は起こりませんので、必ずしも遺伝学がそのまま当てはまらないことがあります。日本人のリスクアレルを幾つかまとめて調べても、残念ながら腎症が説明できるところまで行っておりません。エピゲノムに関しては、各臓器でいろいろなことが言われていますし、臓器特異的に発現しているマイクロRNAが合併症に関係しているという仕事が少しずつ出てきています。

少し特異的な話をしますと、網膜症は臨床的に浮腫、虚血、血管新生と進み、そこに炎症が絡んでいると言われていますが、最初に起こるのは周皮細胞喪失 (pericyte loss) で、今は vasoregression という言葉でも表現されるようになってきていますが、血管が減ることです。おそらく血管内皮増殖因子 (VEGF) が出てくるまでにアンジオポエチンの1から2への変換があり、2が出てくるために pericyte loss が起こり、上皮細胞が喪失し、vasoregression が起こるといった経過が想定されています。

腎症に関しては糸球体のメサンギウム細胞が中心で間違いはないのですが、残念なことに



羽田勝計先生

メサンギウム細胞には特異的に発現しているタンパクが発見されていないので、細胞特異的ノックアウトマウスを作ることができません。それに対して、今非常に注目されているのはポドサイトと呼ばれる糸球体上皮細胞です。ネフリンやポドシンといった極めて特異的なタンパクが発現していますので、ポドサイトに特異的なノックアウトマウスを作ることができます。2010年に、ポドサイトにあるインスリン受容体をノックアウトすると、糖尿病性腎症で見られる幾つかの病変が出現し、タンパク尿が出現すると報告されました。そして基底膜が厚くなり、ポドサイトのバリア機能を担っているいろいろなタンパクがなくなります。したがってバリア機能としてのポドサイトを維持するためには、インスリン受容体およびそのシグナルが大切だということが分かってきました。また、mTORを活性化したほうが腎症は悪くなるということも分かってきました。今までは上皮細胞の培養ができなかったのですが、温度感受性ポドサイトのセルラインを使った *in vitro* 試験ができるようになったことも、ポドサイトが注目されている大きな理由だと思います。

また、尿細管も再度脚光を浴びてきています。糖尿病では尿細管がブドウ糖を再吸収し



門脇 孝先生

ないといけないため仕事量が増え、相対的に虚血になります。そうすると、低酸素誘導因子の HIF-1 が出て最初は保護的に働きますが、慢性的に尿細管の仕事量が増え続けると、HIF-1 が線維化に関係する遺伝子の発現を増加させ、尿細管の線維化を引き起こします。これが糸球体濾過量 (GFR) の低下にある程度関係しているのではないかと考えられています。糸球体が主要病変部位であることには変わりありませんが、尿細管の重要性も再度強調されるようになってきていると思います。

あと大血管障害の成因研究では、プロテインキナーゼC (PKC) の活性化、終末糖化産物 (AGE) とそこから出てくる酸化ストレスなど糖尿病絡みのすべての合併症に共通の成因の研究が進行しています。大血管障害は、最近の ACCORD 試験と ADVANCE 試験などからも単に血糖をコントロールするだけでは解決しないということも事実ですので、高血圧や脂質異常症といった他のメカニズムと合わせて考えないと、成因ははっきりしないと思います。

春日 今までのお話を踏まえて、今後の糖尿病治療の戦略として、まず成因との関連から、糖尿病治療あるいは糖尿病予防に関する今後の方向性はどうか考えれば良いでしょうか。

今後の糖尿病の治療戦略

門脇 糖尿病の治療戦略として、今ある治療薬をどのように組み合わせるかについて、意見を述べたいと思います。先ほどの成因のところとも関係してきますが、まずインスリン分泌低下の遺伝素因があり、そこにメタボリックシンドロームなどのインスリン抵抗性が後天的に加わり、 β 細胞が一時的に代償しますが、その代償が破綻したとき、あるいは代償を維持できない人に糖尿病が起こります。

春日 それは今の一般的な考えですね。

門脇 その病態が後の話に繋がっていきます。それから最近の UKPDS や ACCORD 試験などの研究から、HbA1c を正常に近づけることは大事ですが、低血糖を起し肥満を助長するような治療では、そのメリットも相殺されてしまうことが分かってきました。低血糖を起さず、肥満や高インスリン血症も起さずに HbA1c を下げること、すなわち HbA1c の下げ方が重要だと思います。また糖尿病とがんが合併しやすいということが日本でも明らかになり、久山町の研究からは肥満や高インスリン血症がアルツハイマー病に関係していることも明らかになってきました。糖尿病の治療によって肥満や高インスリン血症が起らないように、むしろ改善する方向に進めることを心にとめるべきではないかと思っています。

そういった観点から、まずインスリン分泌低下に対する治療ですが、従来のスルホニル尿素 (SU) 薬は、ともすれば低血糖や肥満や高インスリン血症を起しがちです。一方、インクレチン関連薬の場合は、血糖値に応じたインスリン分泌の促進作用になりますので、エビデンスから見てもインクレチン関連薬がインスリン分泌薬の主役になっていくと思います。もちろんある程度以上 β 細胞が減って

しまうと効果はありませんが、初期治療としてはその方向に進んでいくと思います。

次にインスリン抵抗性改善薬の最近の話題として、ビッグアナイド薬が高用量で使えるようになったことと、ビッグアナイド薬を含んだ治療を受けている者でがんの合併が少ないかもしれないというエビデンスが幾つか出てきました。そういう点で、ビッグアナイド薬が糖尿病治療の中で重要になってきたと思います。

最後に β 細胞の破綻と保護の問題ですが、 β 細胞はインスリンのシグナルが保たれているときにはアポトーシスを起こしませんが、肥満やインスリン抵抗性になると β 細胞にもインスリン抵抗性が起きてきます。 β 細胞においてアポトーシスを抑制するシグナルが減弱することによって破綻を来してくるのではないかと考えています。ではどうやって改善するかと言うと、 β 細胞保護についてはインスリン抵抗性改善薬の中でもチアゾリジン薬に一定のエビデンスがあると思っています。ビッグアナイド薬ではエビデンスがまだ明確ではありません。一方インクレチン関連薬については、 β 細胞のインスリン抵抗性の改善とは独立して、CREB や BCL2 を誘導しアポトーシスを抑制することが示されています。最近のエキセナチドやビルダグリプチンの2, 3年のデータからも β 細胞保護効果があるかもしれないという結果が出ていますので、今後、そういったことを考えながら治療していく時代になっていくのではないかと思います。

春日 門脇先生から現在発売されている経口糖尿病薬の使い方についてお話しいただきましたが、羽田先生はいかがお考えですか。

羽田 少なくとも合併症において、血糖管理をきちんとやらないといけませんので、HbA1c は JDS 値で 6.5% を目指すということが必須です。ただ、大血管障害を考えると食後血糖をきちんとコントロールすることも

大切になってきますので、HbA1c だけですべてを語ってはいけないということは事実です。また、低血糖はすべての合併症を悪化させる、もしくはイベントを起こす要因となるので、そのことも考えて血糖管理をやらなければいけないと思いますが、現時点で合併症に最も有効であるという糖尿病治療薬は存在しません。合併症側から見ると、どの薬剤を使ってもいいので、HbA1c や食後血糖値をきちんとコントロールすることが重要だと思います。

糖尿病合併症の現状

春日 ところで、糖尿病合併症の現状はいかがですか。

羽田 現在、網膜症は成人中途失明原因の第2位になり、緑内障が1位です。腎症は透析療法導入原疾患の第1位ですが、ここ数年の傾向はほぼ横ばいに近づいています。

春日 少し減っている印象がありますよね。

羽田 2010年の1年間で1%減り、実数も減りました。これが続くかどうかはあと数年見てみないと分かりませんが、ほぼ横ばいになってきた感じはあります。また、透析療法全体の導入数からシミュレートすると、おそらく日本で透析を受けている患者さんは2017年をピークに減るだろうという予測も出ていますので、これまでの治療効果が出てきているのだと思います。振り返ってみますと、1993年にDCCT試験結果が出て、合併症ではカプトプリルの臨床試験が同じ年に発表され、腎症にACE阻害薬が有効であることが示されました。その2年後に熊本スタディが、3年後にUKPDSの結果が出ました。またアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の試験結果も2001年に出ています。その1年か2年前にSteno-2研究の細小血管障害版が出て、その次にSteno-2研究の大血管症の報告があり、これらのエビデンスがよう