

フォローアップ編の支援について

被験者自身が、次回までに取組む、生活習慣改善に関する内容や課題を記載する。

被験者自身が、前回記載した内容や課題に関して10点満点で評価をし、感想や気づいたことも記載する。

スタッフが、今後の生活習慣支援に適切だと考えるシールを選択し冊子に貼付する。

私は前回から、以下のことに取り組んできました。
達成度は下記の通りでした。
(10点満点の評価と自身の感想や気づいたこと)

① / 10点

② / 10点

③ / 10点

私は次回までに次のことに取り組んでいます。

①

②

③

「新しいことを始める時、ついつい、食べ過ぎてしまうあなたに
「腹をつけてはいけません、つい食べ過ぎてしまう...」
お薬などの工夫で食べすぎを予防してあげませんか」

決まった量を食べ、分量を把握して食べる

自分の食べる分は自分の器に盛りきって食べる

一回に食べる量は少なく、回数を多く準備する

年 月 日 担当: _____

生活習慣改善プログラム チェック表(うら)記入方法

- ・指導終了後、使用したシールの項目にチェックをする。
- ・食事、運動のシールシートはそれぞれ2種類ありますが、どちらを使用しても同じ項目を○で囲む。
- ・記入後、チェック表はシールシートファイルに入れて保管し、次回以降の指導時にも同様に記入する。
- ・チェック表は試験終了時に回収をするので、試験終了まで保管・管理する。

(記入例)運動のシールを使用した場合

	1冊目	2冊目	3冊目	4冊目	5冊目
1回	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()
2回	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()
3回	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()	1. 食事 2. 運動 3. ストレス 4. 禁煙 5. ()

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂根直樹	2型糖尿病発症予防に関するメガスタディ：その解釈と現場への適用	日本糖尿病学会	糖尿病の進歩2010 (第44集)	診断と治療社	東京	2010	37-41
植木浩二郎	糖尿病からみた心疾患対策 食後高血糖への経口血糖降下薬の選択と使い方.	堀田 饒	【対糖尿病合併症のイノベーション 成 因から管理、治療まで】 (糖尿病UP-DATE 賢島セミナー26)	時事通信出版局	東京	2010	32-41
岡崎由希子	糖尿病統合治療のエビデンス Steno-2	門脇孝	NAVIGATOR 糖尿病ナビゲーター第2版	メディカルレビュー社	東京	2010	280-281
葛谷英嗣、坂根直樹、岡崎研太郎	レクチャー3「わが国における2型糖尿病発症予防戦略」	日本糖尿病学会	糖尿病学の進歩2011	診断と治療社	東京	2011	13-14
笹子敬洋、門脇孝	糖質代謝異常の概念と血糖管理の意義	監修：小川道雄、諏訪邦夫、門脇 孝	臨床に役立つ最新血糖管理マニュアル	医学図書出版	東京	2012	1-9
笹子敬洋、植木浩二郎、門脇孝	【病態・検査値からみた薬剤選択－選択基準・処方の実際・注意点】	監修：稲垣暢也	経口糖尿病薬の新展開	フジメディカル出版	大阪	2012	59-65
岡崎由希子、植木浩二郎	【6. 糖尿病の治療】J-DOIT3.	専門編集：植木浩二郎	糖尿病予防と治療のエビデンス ヴィジュアル糖尿病臨床のすべて	中山書店	東京	2012	292-296
門脇孝	【Ⅲ.各種臨床試験における併用療法のエビデンス】 4. J-DOIT3	門脇孝	糖尿病治療のコンビネーションセラピー	医薬ジャーナル社	大阪	2012	133-137

岡崎由希子、 植木浩二郎	【Ⅲ.各種臨床試験 における併用療法の エビデンス】3. ACCORD 、 ADVAVCE、VADT	門脇孝	糖尿病治療の コンビネーシ ョンセラピー	医薬ジャ ーナナル社	大阪	2012	127-132
小畑淳史、 笹子敬洋、 高本偉碩	最新のメガスタディ と話題	共同編集： 門脇孝、稲垣 暢也、難波光 義、山田祐一 郎、植木浩二 郎	ファーマナビ ゲーター、イ ンクレチン薬 編	メディカ ルレビュー ー社	大阪	2012	64-69

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
野田光彦、加藤昌之、 泉和生	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	医療情報学	30(Supp 1.)	44-47	2010
坂根直樹	糖尿病 ～2型糖尿病発症予防のメ ガスタディ～	MEDICAMEN T NEWS	2038	11-13	2011
坂根直樹	糖尿病教育のアウトカム研究	内分泌・糖尿 病・代謝内科	31 (3)	202-211	2010
葛谷英嗣	3.厚生労働省糖尿病戦略研究 J-DOIT1(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 1)	日本医師会雑 誌	139特別 号 (2)	326-329	2010
Izumi K, Hayashino Y, Yamazaki K, Suzuki H, Ishizuka N, Kobayashi M, Noda M: The J-DOIT2 Study Group:	Multifaceted intervention to promote the regular visit of patients with diabetes to primary care physicians: - rationale, design, and conduct of a cluster randomized controlled trial - the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT2) Study Protocol	Diabetol Int	1(2)	83-89	2010
Hayashino Y, Suzuki H, Yamazaki K, Izumi K, Noda M, Kobayashi M; the Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2 (J-DOIT 2) Study Group:	Depressive symptoms, not completing a depression screening questionnaire, and risk of poor compliance with regular primary care visits in patients with type 2 diabetes	Exp Clin Endocrinol Diabetes	119(5)	276-80	2011

植木浩二郎	【メタボリックシンドロームUp to Date】メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病の管理の仕方	月刊糖尿病	2(4)	70-74	2010
植木浩二郎	【2型糖尿病治療の新時代 治療薬選択のパラダイムシフト】2型糖尿病治療薬選択の考え方 血管合併症抑制からの視点	月刊糖尿病	2(5)	23-26	2010
門脇孝	糖尿病大血管症発症・進展制御のための糖尿病治療戦略	日本臨床	68(5)	788-795	2010
岡崎由希子、 植木浩二郎、 門脇孝	【糖尿病大血管症 エビデンスに基づく発症・進展制御】我が国における糖尿病大血管症発症・進展制御のエビデンス 発症・進展予防に対する介入試験からの知見 糖尿病大血管合併症抑制の戦略研究(J-DOIT3)(解説/特集)	日本臨床	68(5)	861-864	2010
植木浩二郎	【糖尿病と大血管障害】大血管障害予防の血糖管理 インスリン抵抗性改善薬	月刊糖尿病	2(9)	78-82	2010
門脇孝	厚生労働省糖尿病戦略研究 J-DOIT3 糖尿病診療2010.	日本医師会雑誌	139	S334-S337	2010
植木浩二郎	【糖尿病診療2010】糖尿病の早期治療 早期治療の意義 血管合併症予防の観点から.	日本医師会雑誌	139 特別号(2)	S114-S117	2010
岡崎由希子、 植木浩二郎	【糖尿病性細小血管症(第2版) 発症・進展制御の最前線】大規模試験から得られた発症・進展制御のエビデンス J-DOIT3 糖尿病性細小血管症	日本臨床	68(増・9)	87-90	2010
植木浩二郎、 岡崎由希子	【糖尿病診療Update いま何が変わりつつあるのか】大規模臨床試験から見えること 血糖介入試験と心血管リスク	Medicina	47(12)	1954-1959	2010
門脇孝	最近のエビデンスに基づく糖尿病治療戦略	Medical Practice	28(1)	12-19	2011
植木浩二郎	【メタボリックシンドローム(第2版) 基礎・臨床の最新知見】予防・管理・治療 治療法開発の今後の展望 シグナル伝達分子を標的とした治療の展望	日本臨床	69(増刊1)	700-704	2011

笹子敬洋、 植木浩二郎、門脇孝	大血管症予防のためには－糖尿病治療を理解するうえでの基礎知識－	からだの科学	269	23-26	2011
春日雅人、葛谷英嗣、 野田光彦、門脇孝	J-DOIT1,2,3 up date	Diabetes Journal	39(2)	14-24	2011
坂根直樹	特集 予備群と特定健診「世界の糖尿病予防研究は？」世界の糖尿病予防研究の現状について教えてください	肥満と糖尿病	10(4)	558-560	2011
葛谷英嗣	生活習慣介入による2型糖尿病予防戦略	ホルモンと臨床	258(11)	51-56	2011
坂根直樹	J-DOIT1「生活習慣の改善はどのくらいの奇与因子となりますか」	糖尿病レクチャー	2(4)	663-669	2011
岡崎由希子	【特集 臨床医学の展望2011 糖尿病学】12. 大血管症の成因と予防・治療の進歩.	日本医事新報	4535	63-64	2011
笹子敬洋、植木浩二郎、 門脇孝	【特集 糖尿病診療においてよく出くわす疑問点と考慮のポイント update】血糖コントロールはどこまで厳格にすべきか？	内分泌・糖尿病・代謝内科	32(4)	331-336, 2011. 4	2011
岡崎由希子、 植木浩二郎	【次世代の2型糖尿病薬物治療】これからの糖尿病薬物治療、求められる理念 日本人にあった糖尿病治療（ガイドラインの理念）	Mebio	28(4)	86-90	2011
門脇孝	生活習慣病の分子機構と治療戦略. 成人病と生活習慣病. (第45回日本成人病（生活習慣病）学会「特別講演」より)	成人病と生活習慣病	41(5)	556-564	2011
門脇孝	糖尿病治療を理解するうえでの基礎知識 新たな糖尿病治療の幕開け.	からだの科学	269	2-4	2011
植木浩二郎	【動脈硬化の新展開 イベントを起こす前に】冠動脈疾患予防のための糖尿病治療戦略.	進歩する心臓研究	XXXI 1	22-27	2011
笹子敬洋、植木浩二郎、 門脇孝	【特集 血糖降下薬療法のコツ】血糖降下薬療法のエビデンス	月刊糖尿病	3(6)	18-26	2011
勝山修行、窪田直人、 門脇孝	【予備軍と特定健診】アクトス（ACT NOW）アクトスを用いた糖尿病予防研究について教えてください（Q&A/特集）	Q&Aでわかる肥満と糖尿病	10(4)	616-618	2011

門脇孝	2型糖尿病の分子機構と治療戦略. (第108回日本内科学会講演会 招請講演)	日本内科学会 雑誌	100(9)	2437-2446	2011
笹子敬洋、高本偉碩、 植木浩二郎	【特集 21世紀の糖尿病治療の最新戦略－糖尿病の診断基準と治療薬選択指針－】2型糖尿病治療のエビデンス, ガイドラインと課題	MEDICINAL	1(1)	81-88	2011
笹子敬洋、門脇孝	【注目される用語の解説】J-DOIT3	動脈硬化予防	10(4)	114-115	2012
岡崎由希子、植木浩二郎	【特集 血糖値の把握と正常化を目指して】血糖正常化への挑戦：これまでとJ-DOIT3	月刊糖尿病	4(1)	10-14	2012
岡崎由希子、植木浩二郎	【特集 変貌する糖尿病治療】大規模臨床試験から示された糖尿病治療の考え方	臨床と研究	89(1)	7-9	2012
岡崎由希子、植木浩二郎、 門脇孝	【I 大規模臨床研究のエビデンス】Q7我が国で行われているJ-DOIT3研究の概要について教えてください	糖尿病レクチャー そここが知りたい糖尿病大血管合併症Q&A	2(4)	682-686	2012
笹子敬洋、植木浩二郎、 門脇孝	【特集 大血管障害抑制の視点からみた糖尿病治療のパラダイムシフト】大血管障害抑制の視点からみたチアゾリジン薬	Angiology Frontier	11(1)	38-44	2012
坂根直樹	心理的アプローチのためのキーワード10 ①抵抗	糖尿病ケア	9(7)	20-24	2012
坂根直樹	栄養指導におけるカウンセリングの役割と目指すもの	Nutrition Care	5(5)	10-16	2012
坂根直樹	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 - 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	月刊糖尿病	4(12)	19-26	2012
門脇孝、羽田勝計、春日雅人	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？	最新医学	67(1)	7-16	2012
門脇孝、河盛隆造、柏木厚典	動脈硬化予防における血糖管理	動脈硬化予防	10(4)	98-109	2012
門脇孝	メタボと糖尿病対策 メタボ・2型糖尿病の病態と管理・初期治療の重要性	東京都医師会 雑誌	65(2)	119-128	2012

岡崎由希子、 植木浩二郎	【糖尿病の血管合併症】 J-DOIT3 研究	The Lipid	23(2)	160-164	2012
門脇孝	【Ⅰ総論】日本糖尿病学会のアク シヨンプラン2010 (DREAMS)	日本臨床増刊 号 最新臨床 糖尿病学(上)	70(3)	51-59	2012
河盛隆造、植木浩二郎、 及川眞一、河合俊英、 島田和典、西山和利、 山科章	脳・心血管系イベントを抑制する ための今から始める新しい糖尿病 治療	Therapeutic Research	33(5)	609-614	2012
岡崎由希子、 植木浩二郎	【Ⅲ糖尿病の疫学とEBM 疫学研 究・大規模臨床試験より得られた EBM】 J-DOIT3	日本臨床増刊 号 最新臨床 糖尿病学(上)	70(3)	290-294	2012
門脇孝、稲垣暢也、 綿田裕孝、窪田直人	【座談会】個々の患者さんの特徴 を踏まえた糖尿病治療の留意点	DIABETES UPDATE	1(1)	4-13	2012
田中治彦、植木浩二郎、 門脇孝	世界の糖尿病臨床・研究における 日本の位置づけ	プラクティス	29(5)	510-515	2012
門脇孝、植木浩二郎、 小室一成、横手幸太郎	糖尿病患者における心血管イベン ト抑制を考慮した集約的治療の意 義	Cardio-Renal Diabetes	1(1)	9-19	2012
岡崎由希子、 植木浩二郎	【6. 血管障害予防のための治療戦 略】 J-DOIT3を中心に	BIO Clinica	27(14)	39-43	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

糖尿病診療に必要な知識 2

レクチャー

3 2 型糖尿病発症予防に関するメガスタディ：その解釈と現場への適用

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

● Key Words ● 糖尿病, 耐糖能異常, 発症予防, 食事療法, 運動療法

Summary

- 生活習慣の修正により、ハイリスク群で 40~60%、一般住民で 20% 程度の糖尿病発症率低下が期待できる。
- メトホルミン、オルリスタット、 α -グルコシダーゼ阻害薬、ピオグリタゾンには糖尿病予防効果が証明されている。ただし、わが国で保険適応があるのは、ボグリボースのみである。
- 高血圧者に ACE/ARB を投与することで糖尿病の予防効果が認められる。
- 上記のようなエビデンスを正しく解釈し、現場へ適用することが求められている。

はじめに

世界的に 2 型糖尿病患者数が増加しており、その対策が急務とされ、糖尿病予防研究が幅広く行われている (表 1, 図 1)。

2 型糖尿病の発症には遺伝と環境が複雑に関与する¹⁾。観察研究からは肥満、運動不足、多量飲酒、ストレスなどが 2 型糖尿病発症リスクを高める。生活習慣の修正を行うと、ハイリスク群で 40~60%、一般住民で 20% 程度の糖尿病発症率の低下が期待でき²⁾、その効果は 10~20 年続く^{3,4)}。

そこで 2 型糖尿病発症予防のメガスタディの紹介と現場への適用について概説する。

米国糖尿病予防プログラム (DPP)

米国糖尿病予防プログラム (Diabetes Preven-

tion Program : DPP) では、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 34 kg/m²) の対象が、低脂肪食 (1,200~1,800 kcal) と週に 150 分以上の運動の達成により、肥満体重の 7% 以上の減量を目指す①生活習慣修正群、②メトホルミン群 (850 mg)、③食事や運動に関する一般的なアドバイスのほかはプラセボを投与する対照群、の 3 群に無作為に割りつけられた。

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おもに栄養士で、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 年ごとにどのような活動をしているかの確認を行った。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) にて行動変容を強化した。24 週間

表 1. 糖尿病予防の大規模研究

研究	施設, 国	人数	BMI	群	リスク減	追跡期間
Da-Qing IGT and Diabetes Study	33 施設	577	25.8	食事 運動 食事+運動	-31 % -46 % -42 %	6 年間
Diabetes Prevention Study (DPS)	5 施設	522	31	生活習慣修正	-58 %	6 年間
US-Diabetes Prevention Program (US-DPP)	27 施設	3,234	34.0	生活習慣修正 メトホルミン (トログリタソンは中止)	-58 % -31 %	3.3 年間
Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP)		531	25.8	生活習慣修正 メトホルミン	-28 % -26 %	3 年間
Study to Prevento Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)	9 か国	1,429	31	アカルボース	-25 %	3 年間
Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus	103 施設	1,780	25.8	ボグリボース	-40 %	4 年間



図 1. 世界の糖尿病予防研究

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、対照群に比べて、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、米国の糖尿病対策は、合併症の予防と並行して糖尿病の一次予防という新しい目標を加え、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) を介して啓発を行うコミュニティアプローチへと変わっていった⁵⁾。なお、DPP はオーバーラップ期間 (全群に生活習慣の修正) を経て、アウトカム研究 (Diabetes Pre-

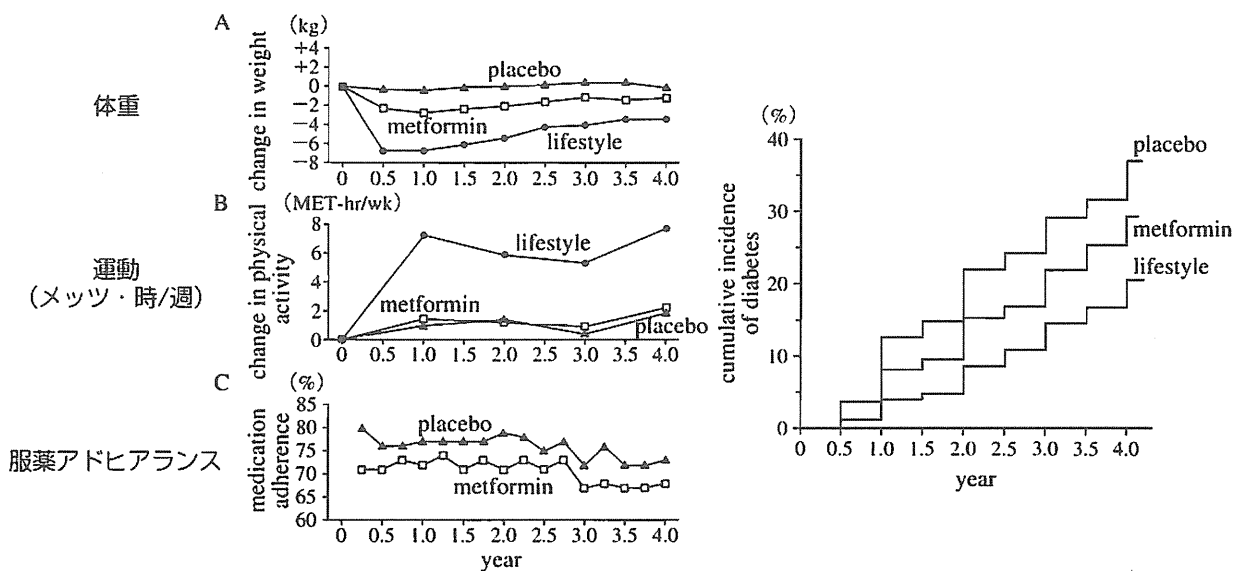


図 2. 米国糖尿病予防プログラム (DPP)

vention Program Outcomes Study : DPPOS) へ引き継がれている⁶⁾.

ヨーロッパにおける糖尿病予防研究

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 (Diabetes Prevention Study : DPS) では、肥満を伴う耐糖能障害 (impaired glucose tolerance : 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つけたところ、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。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年目の行動目標の成功スコア数が多いほど糖尿病の発症が抑制されたことである。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)⁷⁾。

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)⁸⁾。

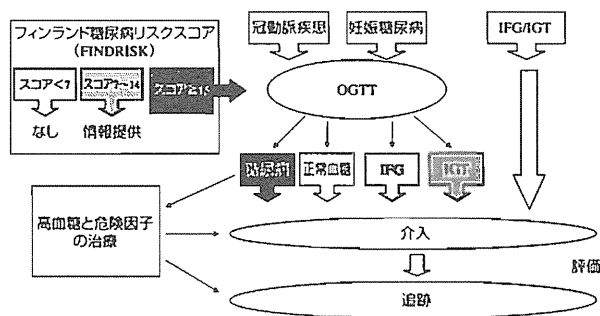


図 3. FIN-D2D プロジェクト (フィンランド)

(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 より引用)

わが国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)⁹⁾。糖尿病戦略研究 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial : 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 3,000 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り、現在進行中である¹⁰⁾。

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, <i>et al.</i> (1998)	Webb Country, Texas, 94 % Hispanic (USA)	835 人	3 か月	知識, 自信の増加
Macaulay, <i>et al.</i> (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, <i>et al.</i> (1998)	North California, African Americans (USA)	31,049 人	5 年間	—
Sakane, <i>et al.</i> (2010)	健康支援員養成による地域介入, 一般住民 (日本)	1,296 人	10 年間	BMI 減少, 運動増加 (2 年後)

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	
			102	介入群	3.0 % (4 年間)			100 gOGTT, GPG 140 mg/dL-
Kawahara	1	426	142	対照群	13.2 (/100 人年)	-27 %	病院	
			141	糖尿病教育群	10.7 (/100 人年)			75 gOGTT
			143	短期教育入院群	8.0 (/100 人年)			-42 %
JDPP	32	298	148	普通介入群	14.8 % (3 年間)	-53 %	保健センター	
			150	強力介入群	8.2 % (3 年間)			75 gOGTT, BMI 24.5
J-DOIT1	43	2,904	1,529	自立群	進行中		クラスターランダム化	
			1,375	支援群				電話支援 (非対面)

薬物による糖尿病予防研究

Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP, インド) でもメトホルミンの予防効果が示された¹¹⁾。Study to Prevento Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus (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。metabolic syndrome (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¹²⁾。発症予防効果にも差がみられた¹⁰⁾。

日本人 1,208 名を対象にした VICTORY

study では, ボグリボース 0.2 mg が 1 日 3 回投与され, 糖尿病発症が抑制された (HR 0.595; 95% CI 0.433-0.818)¹³⁾。その結果を受け, 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 45 mg を用いた ACT NOW 試験では, 糖尿病発症の HR 0.19 (95%CI 0.09-0.39) 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)¹⁴⁾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。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)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点は残る。

▶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1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1時間値 180mg/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 130mg/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 (DECODE Study)

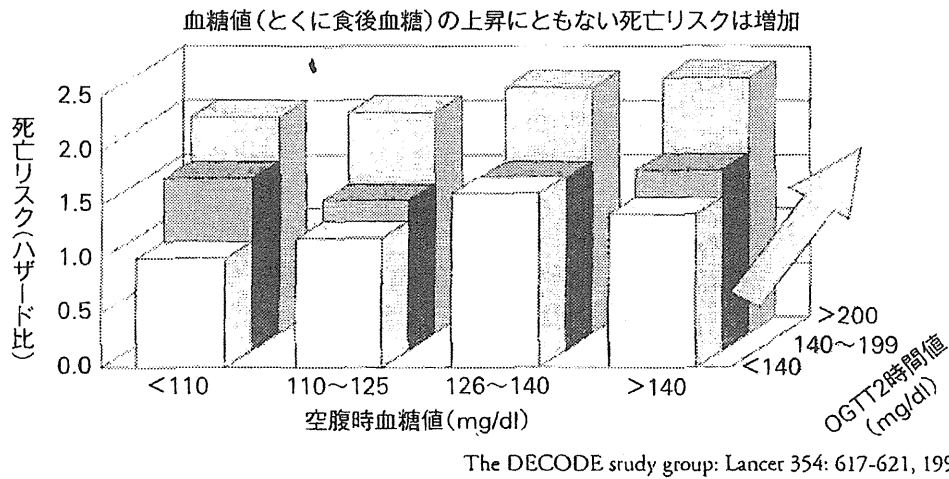
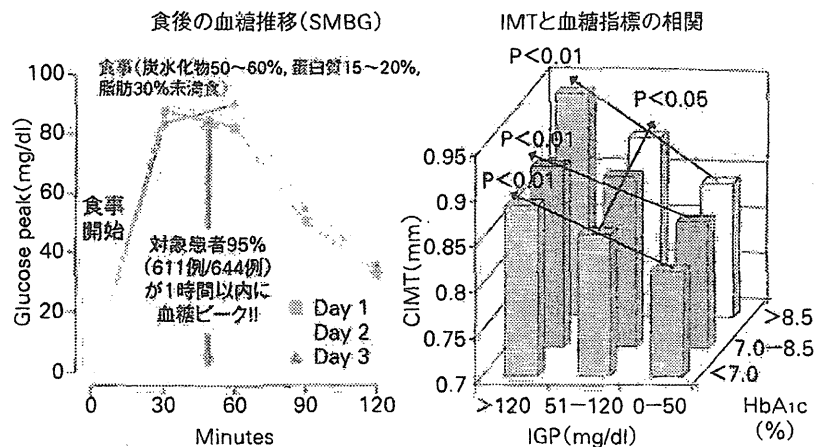


図2 CAPRI (Campanian post-Prandial hyperglycemia group) study



対象: 2型糖尿病患者644例 (HbA_{1c} 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 Endocrinol 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ることで、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⁾。

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。

▶ナテグリニド

▶ミチグリニド

図3 インスリンの初期分泌遅延と食後高血糖

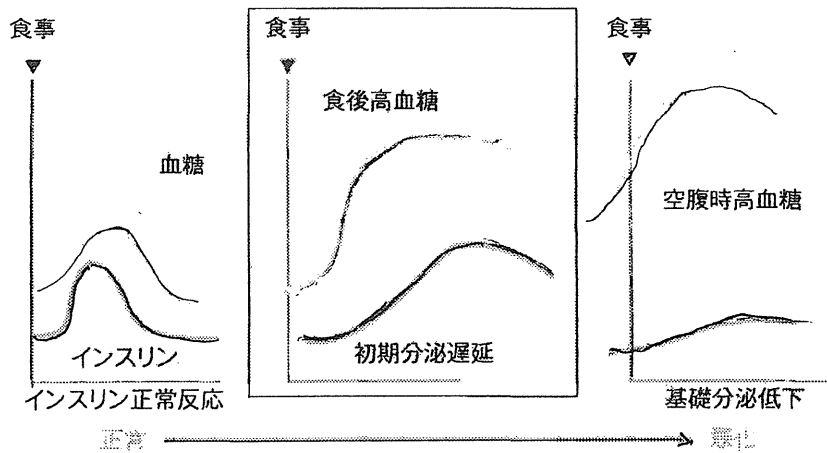


図4 α-GIの薬物動態

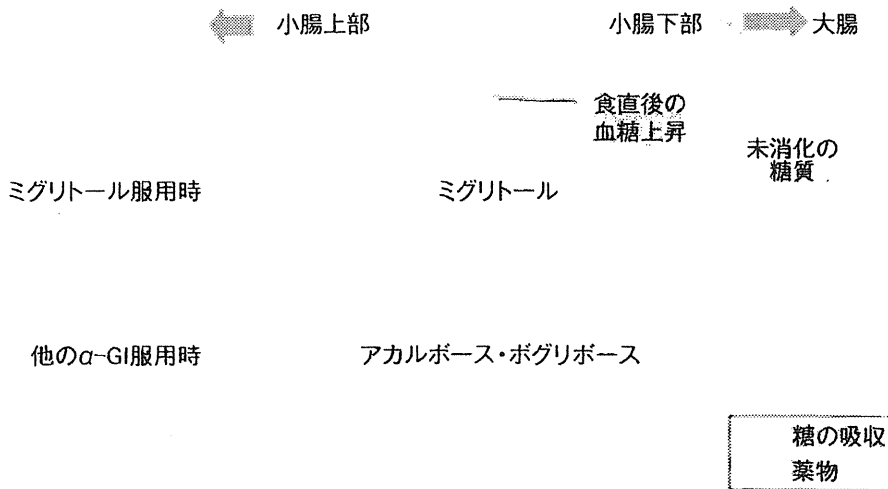
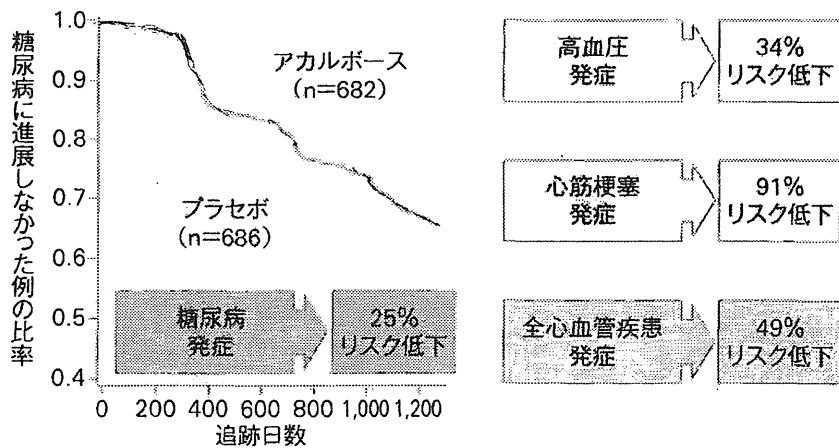


図5 食後高血糖改善による糖尿病発症予防と心血管病抑制 —STOP-NIDDM試験—



【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

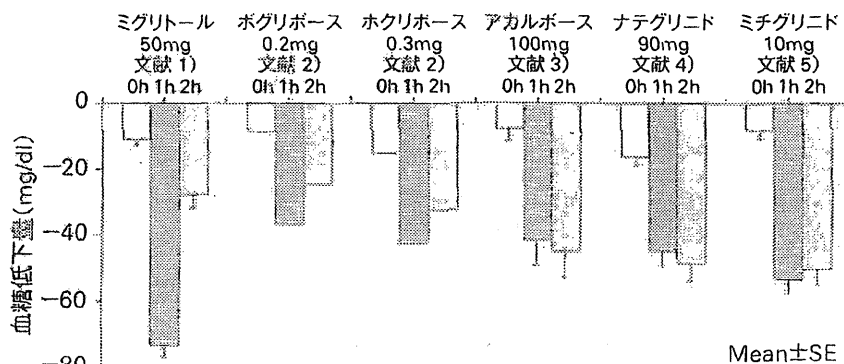
▶VADT

▶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) 五島謙一郎, 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) グルファメス! 錠申請資料票より引用・改変