

Visual

ヴァジュアル

● 糖尿病臨床のすべて ●

糖尿病予防と 治療の エビデンス

編集主幹 ● 荒木栄一 熊本大学

専門編集 ● 植木浩二郎 東京大学

中山書店

序

Evidence-Based Medicine (EBM) という言葉が高唱されるようになって久しい。この言葉のもつ意味は、「現在利用可能な情報＝エビデンスを吟味して、目の前の患者に対して最善の治療を行う」ことであろう。しかしながら、疾患の成因や病態に関する基礎的な研究成果の理解もさることながら、実際に人を対象にした疫学的研究や臨床試験などから得られた成果にはどのようなものがあるのか、あるいはその意味をどのように解釈すべきか、などについて、私たちはまだまだ知識そのものや、それを得るための方法論を十分に身につけているとはいえない。

そこで本書では、まず臨床研究全般に関する意義と、個々の研究についてどのような重み付けをし、その成果をどのように解釈すればよいのかを、東京大学の大橋靖雄先生に解説いただき、その後、臨床研究に基づいた糖尿病の病態・合併症・検査・治療などに関するわが国と海外のエビデンスを、各々の分野のエキスパートの先生方に解説いただいた。

臨床研究などで得られたエビデンスを目の前の患者に適用しようとする場合には、PICOまたはPECO (PatientあるいはProblem, InterventionまたはExposure, Comparison, Outcome) のフォーマットに沿って、真にその患者にとってメリットがあるのかどうかを検討することが有用といわれている。実際、臨床研究である特定の集団にとって効果が実証された治療法でも、目の前の治療を検討している患者にとって有効かどうか、また実施可能かどうかは個々に検討すべき問題である。また、逆にこれまでの臨床研究では有効性が認められていない治療法であっても、特定の患者の病態や治療法の理論的背景から効果を期待して実施することも決して間違った方針ではない。

このように、個々の患者にとって最も有効で安全であると期待できる治療法を選択するうえでも、これまでに得られているエビデンスをよく知ることは重要である。このような観点から、本書を通読することで、読者が体系的な知識や方法論を身につけられるよう構成をはかったつもりである。また、本書で取り上げた研究については、研究の種類や概要をクイックインデックスとして巻頭にまとめてあり、辞書的な使用も可能なようになっている。

本書が、読者の実際の医療に役立ち、糖尿病の発症予防や糖尿病患者の合併症予防に貢献できれば、何よりの喜びである。

2012年4月

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

CONTENTS

1 章 エビデンスとは何か？

臨床研究の意義と解釈	大橋靖雄	2
■ COLUMN Fisher の実験計画法	——	8
■ COLUMN WOSCOPS と MEGA Study の違い	——	12
知っておきたい TOPICS UGDP の落とし影	葛谷 健	16

2 章 糖尿病の疫学

A 糖尿病の疫学—わが国と海外

1 型糖尿病の疫学	倉敷有紀子, 今川彰久	24
■ COLUMN IDF 報告による小児 1 型糖尿病の地域別推定有病者数と 新規発症数	——	25
2 型糖尿病の疫学	山本万友美, 野田光彦	31
■ COLUMN 健康日本 21	——	38

B 合併症の疫学—わが国と海外

腎症の疫学	滝山由美, 羽田勝計	40
■ COLUMN 糖尿病腎症の病期分類と CKD のステージ分類	——	43
網膜症の疫学	佐藤幸裕	47
神経障害の疫学	八木橋操六	53
■ COLUMN 糖尿病神経障害の成因論と治療の流れ	——	59
足病変の疫学	大江真琴, 真田弘美	61
冠動脈疾患の疫学	朝倉正紀, 北風政史	68
脳卒中の疫学	河野智之, 細見直永, 松本昌泰	73
■ COLUMN 2 型糖尿病に対する厳格な血糖管理の功罪	——	79

糖尿病と癌	津金昌一郎	81
■ COLUMN 糖尿病と癌—因果関係と交絡, バイアス, 偶然—		82
■ 知っておきたい TOPICS JDCP study	田嶋尚子	87

3章 糖尿病の成因と病態に関するエビデンス

インスリン分泌—わが国と海外	富田礼子, 堀川幸男, 武田 純	94
■ COLUMN 日本人のインクレチン分泌—		98
インスリン抵抗性—わが国と海外	羽田裕亮, 山内敏正, 門脇 孝	100
肥満—わが国と海外	片上直人, 下村伊一郎	107
■ COLUMN 肥満が糖尿病を起こすメカニズム—		108
メタボリックシンドローム—その定義の変遷	船橋 徹	113
■ COLUMN わが国の動脈硬化疾患対策の歴史—		114

4章 糖尿病の検査—診断・合併症予測因子としてのエビデンス

糖尿病の診断基準の変遷	高本偉碩	122
■ COLUMN 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) の実施方法—		123
■ COLUMN 妊娠糖尿病—		125
■ COLUMN 糖尿病の早期発見に向けて—		127
血糖値	三家登喜夫	130
HbA1c の有用性と国際標準化	西尾善彦, 柏木厚典	136
グリコアルブミン	梶尾 裕	141
■ COLUMN グリコアルブミンへの血糖変動の影響 (最近の研究から) —		142
1,5-AG	山内俊一	147
■ COLUMN 1,5-AG の最近の知見—		148
CGM	西村理明	153

■ COLUMN 持続血糖モニター（CGM）とは—— 154

■ COLUMN CGM によりとらえた血糖変動と合併症との
関係を示すエビデンス—— 157

5章 糖尿病の予防

A 生活習慣の改善

生活習慣への介入試験—海外 石井 均 160

生活習慣の改善—国内 石黒喜美子, 森 保道 167

■ COLUMN 生活習慣の介入はどこまで必要か—— 170

B 薬物療法による糖尿病の予防

チアゾリジン誘導体 柱本 満, 加来浩平 175

α-グルコシダーゼ阻害薬と2型糖尿病の発症予防 河盛隆造 181

ビグアナイド薬 根本憲一, 出雲博子 187

グリニド薬 森 豊 196

知っておきたいTOPICS J-DOIT1 泉 和生 202

6章 糖尿病の治療

患者教育のエビデンス 大橋 健 208

■ COLUMN 糖尿病患者教育のアウトカムとは—— 209

食事療法のエビデンス 本田佳子 213

■ COLUMN 実際的な栄養指導のステップ—— 219

運動療法のエビデンス 船山 崇, 田村好史 221

■ COLUMN NEAT (non-exercise activity thermogenesis) —— 224

血糖コントロールと合併症抑制のエビデンス—総論 曾根博仁 226

インスリンのエビデンス 高池浩子, 内潟安子 235

■ COLUMN インスリン注射の方法—— 236

■ COLUMN 健常者のインスリン分泌—— 237

■ COLUMN 4-T study —— 239

インスリン分泌促進薬のエビデンス	熊倉 淳, 小田原雅人	241
インスリン抵抗性改善薬のエビデンス	松田昌文	246
■ COLUMN ビグアナイド薬とチアゾリジン薬の併用——		247
UKPDS	佐倉 宏	254
■ COLUMN legacy effect (遺産効果) と early benefit ——		259
■ COLUMN 血圧コントロールにみられなかった legacy effect ——		260
Kumamoto study	荒木栄一, 岸川秀樹	262
ACCORD, ADVANCE, VADT	佐倉 宏	268
■ COLUMN 主解析, サブ解析, 疫学的解析, メタ解析の解釈の注意点 ——		273
血圧コントロールのエビデンス	廣田大昌, 四方賢一	275
■ COLUMN 塩分摂取量の推定 ——		276
■ COLUMN 糖尿病の新規発症に与える影響 ——		278
脂質コントロールのエビデンス	志賀明菜, 竹本 稔, 横手幸太郎	280
■ COLUMN 糖尿病における脂質代謝異常 ——		281
総合的介入のエビデンス—Steno 2 を中心に	佐藤麻子	286
■ COLUMN 心血管疾患の危険因子 ——		287
■ COLUMN ADDITION-Europe trial ——		290
知っておきたい TOPICS J-DOIT3	岡崎由希子, 植木浩二郎	292
知っておきたい TOPICS インクレチン関連薬	矢部大介, 清野 裕	297
知っておきたい TOPICS 食後高血糖と低血糖—大血管症への影響	大屋純子, 中神朋子	301
索引		305

読者への注意

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

名称	対象	目的	結果	参照頁
ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabetes)	心血管疾患既往など、高リスクをもつ2型糖尿病患者10,251人	厳しい血糖管理目標を設定し、従来治療と比較	平均3.5年の追跡時点で強化療法群で総死亡が増加したため、本試験は中止	227, 243, 268, 282, 295, 302
ACT NOW (Actos now for the prevention of diabetes)	耐糖能異常を示すBMI 25以上の成人602人	ピオグリタゾンの2型糖尿病の発症抑制効果を調べる	平均2.4年の追跡で、ピオグリタゾンの2型糖尿病の発症抑制効果が示された	177, 249
ADDITION-Europe trial	スクリーニングで診断された2型糖尿病患者3,057人	Steno2の患者より早期の患者に対し総合的介入を行った場合の結果を検討	平均5.3年、強化療法群と従来療法群にわけて観察。心血管イベントの発症は両者で改善されたが、強化療法群でより改善された	290
ADOPT (A diabetes outcome progression trial)	新規に2型糖尿病と診断された4,360人	SU薬の二次無効がビッグアナイド薬、チアゾリジン薬でもあるのかを検討	5年次の無効率は、グリベンクラミド34%、メトホルミン21%、ロシグリタゾン15%であった	248
ADVANCE (Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation)	高齢、糖尿病罹病期間の長い2型糖尿病患者11,140人	厳しい血糖管理目標を設定し、合併症の発症を従来療法と比較した大規模臨床試験	大血管症+細小血管症の発症は10%有意に抑制、腎症をはじめとする細小血管症は14%抑制されていたが、大血管症、死亡の抑制効果は有意差がなかった	227, 243, 268, 295, 302
CANOE (Canadian normoglycemia outcomes evaluation) 試験	耐糖能異常を示す207人	低用量のビッグアナイド薬とチアゾリジン薬を併用し、糖尿病発症予防効果を見る	ロシグリタゾンとメトホルミンの併用を約3.9年継続した場合に、新規糖尿病発症率がプラセボに対し、相対的に66%減少した	247
CAPRIE (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events) 試験	糖尿病合併のアテローム血栓症患者	脳梗塞の再発予防薬としてアスピリンとクロピドグレルを比較	再発を含む心血管イベントのリスクをアスピリン群に比し、クロピドグレルが12.5%低下させた	78
CARDS (Collaborative atorvastatin diabetes study)	2型糖尿病患者2,838人	アトルバスタチンの効果を見る	LDL-C値減少、主要冠動脈イベント発生率の減少、総死亡数の減少が認められた	282
CSPS (Cilostazol stroke prevention study)	脳梗塞の既往があり、糖尿病や高血圧合併のハイリスクの患者	シロスタゾールの再発脳卒中予防効果を見る	ハイリスク群にシロスタゾールを投与することにより、非糖尿病群と同等の再発予防効果が示された	78
CTT (Cholesterol treatment trialists') 研究	糖尿病患者18,686人	14件の試験データのメタ解析	血管病変の有無や試験開始時のLDLコレステロールの値に関係なくスタチンは脳卒中の発症を21%低下させた	78
DCCT (Diabetes control and complications trial)	1型糖尿病患者1,441人	インスリンの従来療法と強化療法を比較して、合併症の出現率を比較	細小血管合併症を中心とした血管合併症の抑制に結びつくことを科学的に証明した	227

- 凡例
- : 発症予防研究
 -
 : 合併症予防研究
 -
 : 発症予防/合併症予防研究
 -
 : 疫学研究
 -
 : 合併症予防研究(糖尿病以外の患者も対象を含む)

名称	対象	目的	結果	参照頁
DECODA (Diabetes epidemiology collaborate analysis of diabetic criteria in Asia) study	日本人やインド人などアジア民族 6,817 人	空腹時血糖値と 75g OGTT による負荷後 2 時間血糖値のどちらが予後の判定に優れているか	5~10 年の観察の結果、負荷後 2 時間血糖値のほうが優れていた	301
DECODE (Diabetes epidemiology collaborate analysis of diabetic criteria in Europe) study	30 歳以上の男女 25,364 人	13 の前向きコホート研究をもとに負荷後血糖値の有用性を解析	OGTT 2 時間値の上昇が総死亡率の相対リスクを高めた。大血管症の有意な予測因子としては空腹時血糖のほうが 75gOGTT よりも鋭敏であった	71, 301
DIS (Diabetes intervention study)	新規発症 2 型糖尿病患者 30~55 歳の 1,139 人	新規発症 2 型糖尿病患者において心筋梗塞や死亡の危険因子を探る	11 年間の観察後、食後 1 時間血糖値が空腹時血糖値よりも鋭敏な大血管症予測因子であった	301
DPP (Diabetes prevention program)	BMI 24 以上 (アジア人 22 以上) で耐糖能異常を示す 3,234 人	薬剤や生活習慣への介入が、肥満による 2 型糖尿病への移行を予防するかを検討	プラセボ群と比較して、糖尿病の発症が生活習慣介入群で 58 % 低下、メトホルミン群で 31 % 低下した	110, 160, 167, 175, 190, 202, 249
DPPH (Diabetes prevention program of Hiroshima)	75gOGTT で境界型と判定された 204 人	生活習慣介入による糖尿病発症予防	糖尿病発症率は対照群 (19.6 %) に比し、介入群 (6.9 %) で有意に低下した	171
DREAM (Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) 試験	空腹時高血糖 and/or 耐糖能異常で、心血管疾患の既往のない 30 歳以上の成人 4,996 人	ロシグリタゾンによる糖尿病発症抑制効果を見る	3 年間の投薬により糖尿病の発症率が有意に抑制された。空腹時血糖異常・耐糖能異常も正常耐糖能へ回復する可能性が有意に向上することも示された	176, 249
DREAM On (DREAM ongoing follow-up)	DREAM 試験でロシグリタゾンを投与された患者	ロシグリタゾンの効果が、投薬終了後も持続するかどうかを見る	期間限定で投与した場合に糖尿病発症が長期にわたって抑制され、その効果は薬剤投与終了後も持続した	177
Finnish diabetes prevention study (FDPS)	肥満 (BMI 25 <) で耐糖能異常を示す男女 522 人	生活習慣介入群と対照群に無作為に割り付け、糖尿病の発症を追跡した介入試験	累積糖尿病発症率は 58 % 抑制された	110, 167, 202
Finnish 研究	非糖尿病患者 1,373 人と 2 型糖尿病患者 1,059 人	2 型糖尿病患者の冠動脈疾患による死亡リスクを見る	心筋梗塞の既往がない 2 型糖尿病患者の予後は、心筋梗塞の既往がある非糖尿病患者と同等であることがわかった	69, 280
4-T study	SU 薬・ビッグアナイド薬が効果不十分な 2 型糖尿病患者 708 人	どの種類のインスリンを 1 日に何回注射するのがよいか、HbA1c 値と低血糖の頻度、体重増加で評価	血糖コントロールの効果として超速効型インスリン 1 日 3 回注射が一番の成績だったが、低血糖の頻度も多かった	239
Framingham study	アメリカ/マサチューセッツ州 Framingham の地域住民約 5,000 人	心血管疾患の危険因子を見極める	糖尿病の罹患が心血管疾患の死亡リスクを有意に増加させた	69, 184

糖尿病と癌

POINT

- ▶日本人を対象としたコホート研究や既存疫学研究のメタ解析などから、糖尿病があると、何らかの癌になるリスクが1.2~1.3倍程度高くなる。
- ▶部位別では、肝臓、膵臓、子宮体部の癌は2倍程度、結腸（男性）癌も1.3倍程度リスクが高くなることが示されているが、前立腺癌は0.8倍とリスクが低下する。
- ▶インスリン抵抗性やそれによる性ホルモンへの影響が、発癌リスクを高める可能性が示唆される。

JPHC studyからのエビデンス

糖尿病歴と癌

- JPHC (Japan public health center-based prospective) studyは、1990~94年時点で40~69歳だった男性46,548人、女性51,223人の合計約10万人について、糖尿病歴と癌の関連について検討を行った(1)¹⁾。



疫学研究 ▶糖尿病などの要因と癌などの疾病との関連を検証し、エビデンスを示す研究方法で、無作為化比較試験、コホート研究、症例対照研究などの研究デザインがある。

① 糖尿病と癌罹患リスクとの関連：40~69歳の日本人約10万人を対象としたコホート研究 (JPHC study)

	男性			女性			
	症例数	全症例	5年未満罹患例除外	症例数	全症例	5年未満罹患例除外	
全部位	3,907	1.27 (1.14~1.42)	1.16 (1.00~1.35)	全部位	2,555	1.21 (0.99~1.47)	1.23 (0.95~1.59)
胃	977	1.23 (0.98~1.54)	1.09 (0.79~1.50)	胃	362	1.61 (1.02~2.54)	1.92 (1.06~3.47)
結腸	491	1.36 (1.00~1.85)	1.14 (0.74~1.75)	結腸	303	0.83 (0.42~1.61)	0.58 (0.21~1.57)
直腸	243	0.80 (0.47~1.36)	0.90 (0.46~1.78)	直腸	153	1.65 (0.80~3.39)	1.22 (0.38~3.90)
肝臓	312	2.24 (1.64~3.04)	2.30 (1.49~3.55)	肝臓	120	1.94 (1.00~3.73)	1.84 (0.79~4.30)
膵臓	118	1.85 (1.07~3.20)	1.97 (1.01~3.88)	膵臓	92	1.33 (0.53~3.31)	1.32 (0.41~4.28)
腎臓	99	1.92 (1.06~3.46)	2.41 (1.22~4.78)	腎臓	35	1.36 (0.32~5.78)	1.44 (0.19~11.1)
肺	547	1.05 (0.77~1.44)	1.05 (0.77~1.44)	肺	198	1.12 (0.55~2.29)	1.24 (0.54~2.84)
前立腺	284	0.82 (0.51~1.33)	0.50 (0.24~1.01)	乳房	451	0.83 (0.44~1.57)	0.93 (0.44~1.98)
				子宮頸	133	0.61 (0.15~2.48)	0.66 (0.09~4.83)
				卵巣	74	2.42 (0.96~6.09)	1.70 (0.41~7.11)

太字は統計学的有意性を表す。

糖尿病既往「なし」と自己申告した人たちの1としたときの「あり」*の人たちの癌罹患リスク** (95%信頼区間)。

*男性の7%、女性の3%が、糖尿病の既往(医師からの診断)「あり」と申告。妥当性研究：糖尿病「あり」と申告した人の94%は、実際に糖尿病と診断されていた。

**年齢、地域、脳卒中・虚血性心疾患の既往、喫煙、飲酒、BMI、余暇の運動、緑色野菜・コーヒーの摂取で補正。

(Inoue M, et al. Arch Intern Med 2006¹⁾より)

糖尿病と癌—因果関係と交絡、バイアス、偶然

疫学研究の結果として「糖尿病有病者は癌になりやすい」という関連が示されたとしても、必ずしも因果関係ではない可能性がある。第一に、共通の要因が糖尿病と癌のいずれにも関係することによる「見かけ上の関連」の影響がある。たとえば、喫煙、肥満、低身体活動度などは、癌と糖尿病のどちらにも確実なリスク要因であるので、糖尿病患者の癌罹患率が高くなることが予想できる。この場合、糖尿病患者には、これらの要因との関連が強い部位の癌が、より多く発生することが推測される。このような関連を“交絡”と称する。次に、糖尿病患者に対する医療機関での継続的かつ注意深いフォローアップが癌の発見率を上げることによる見かけ上の罹患率の増加、また、癌の存在が糖尿病を起す因果の逆転など、系統的に起こる“バイアス”による関連である可能性がある。さらには、対象数が少ない場合など、確率的に起こる“偶然”という可能性もある。したがって、糖尿病と癌という因果関係を示すためには、交絡、バイアス、偶然による見かけ上の関連を否定する必要があり、研究デザイン上のさまざまな工夫が必要である。

最も理想的なのは、無作為化により交絡要因とバイアスを均等に振り分け、偶然の可能性を最小

にするために統計的検出力を確保した無作為化比較試験である。たとえば、糖尿病患者を治療群と非治療群に無作為に割り付けて、治療群において癌の罹患率が低くなるかどうかを検証するデザインが考えられるが、現実的ではない。

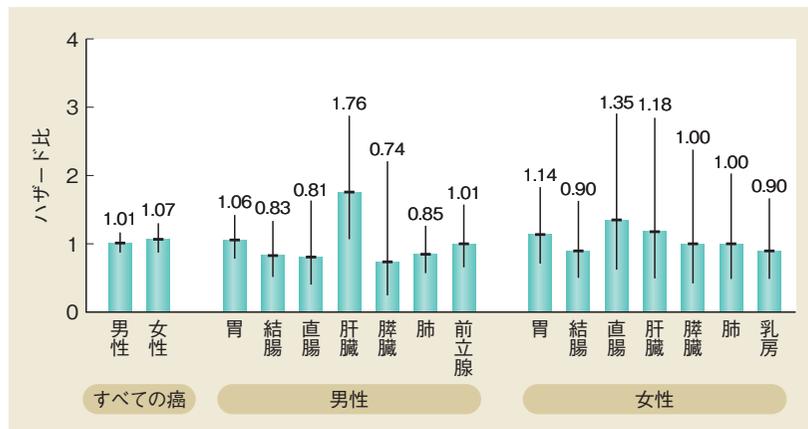
介入を行わない観察型研究のうち、症例対照研究は、癌の症例と健康な対照に、過去の糖尿病歴を調査してリスクを比較するデザインである。このデザインには、バイアスがかかりやすいという弱点がある。たとえば、対照に人間ドック受診者という健康志向が強い集団を選択した場合は、糖尿病歴保有者が少なく、見かけ上、癌患者に糖尿病歴が多くなる可能性がある。また、癌患者と健康な対照では、過去の糖尿病歴に対する思い出し方に差異が生じる可能性もある。

同じく観察型の研究でより信頼性の高い手法として、コホート研究がある。ある集団（コホート）を設定し、前向きに追跡することで偶然やバイアスを最小にして、可能性のある交絡要因を推計学的に補正しながら、糖尿病とその後の癌発生との関連についてエビデンスを示す方法である。対象集団の規模が大きく観察期間が長いなどの困難さはあるが、バイアスを避けて実証データを得るためには最も有用な疫学研究である。

MEMO

JPHC studyは、1990～94年にかけてベースライン調査が実施された、国内11保健所地域の住民約10万人を対象としたコホート研究である。5年後、10年後にも調査が実施されるとともに、癌、脳卒中、心筋梗塞の罹患と死亡・死因などについて追跡調査され、現在も継続している。

- ベースライン調査で糖尿病歴「あり」と回答したのは、男性の7%、女性の3%であり、11年の追跡期間中に男性3,907人、女性2,555人に癌罹患が確認された。
- 一部の対象について、自己申告による糖尿病を医療機関におけるカルテにより確認したところ、糖尿病歴「あり」と申告した人の94%は、実際に糖尿病と診断されていた。
- すなわち、糖尿病歴「あり」の群のほとんどは実際に糖尿病であるが、糖尿病歴「なし」の群の一部に、医師により診断された糖尿病や潜在的な糖尿病の人たちが含まれている可能性があるため、糖尿病歴と癌との関連を過少評価する可能性がある。
- 解析の結果、糖尿病歴と交絡の可能性のある年齢、居住地域、脳卒中・虚血性心疾患歴、喫煙、飲酒、BMI (body mass index)、余暇時の運動、緑色野菜摂取、コーヒー摂取を調整した後も、癌全体やいくつかの部位



② 高血糖*と癌罹患リスクとの関連 (JPHC study)

男性：9,548 人から 986 の癌
女性：18,176 人から 872 の癌
糖尿病や癌に関係するいくつかの要因を調整。

*高血糖：空腹時 100 mg/dL 以上、または、空腹時以外 140 mg/dL 以上。

男性：2,161 人 (23%)、女性：2,166 人 (12%) が該当。

(Inoue M, et al. Eur J Cancer Prev 2009²⁾より)

の癌について、糖尿病歴ありの群で有意にリスク上昇がみられた。

- 男性では、全部位 (ハザード比 <HR>=1.27)、結腸、肝臓、膵臓、腎臓の癌で統計学的有意にリスクの上昇がみられた。
- 女性では、胃と肝臓の癌で有意なリスク上昇がみられたが、全部位 (HR=1.21)、膵臓、子宮体部、卵巣、腎臓の癌についてもリスクが上昇する傾向にあった。
- 癌の診断や罹患による糖尿病診断の影響を取り除くために、追跡開始から5年までの癌罹患例を除いて解析した結果でも、多少の変化はあるものの同様の傾向であった。

高血糖と癌

- JPHC study の一部 (男性 9,548 人、女性 18,176 人) については、健診参加時の血糖値と癌罹患リスクとの関連について検討を行った (②)²⁾。
- 空腹時血糖値 100 mg/dL 以上、または、随時血糖値 140 mg/dL 以上により高血糖を定義すると、男性の 23%、女性の 12% が該当した。
- 非高血糖に対する高血糖の癌のリスクは、男性 1.01 倍、女性 1.07 倍であり、統計学的有意なリスクの上昇は認めなかった。
- 部位別では、男性の肝臓癌においては、1.76 倍 (95% 信頼区間 1.07~2.89) と有意なリスク上昇が示され、糖尿病と肝臓癌の関連の強さを示唆した。
- 他の部位との関連は明らかではなかったが、対象の 1~2 割が該当する高血糖は、1 割未満の糖尿病歴よりも、リスク因子としては強くない可能性が示唆される。

● 韓国からのエビデンス

- 30~95 歳の国民健康保険受給者約 130 万人 (男性 83 万人、女性 47 万人) を 10 年間追跡した韓国のコホート研究では、ベースライン時点の空腹

グリコアルブミン

POINT

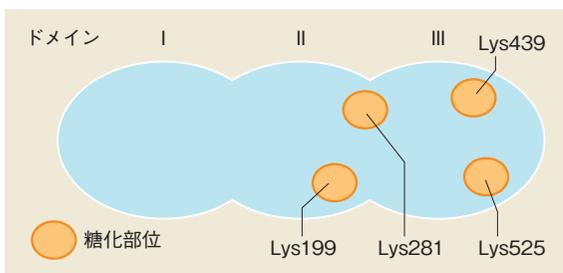
- ▶ グリコアルブミンは、過去約 2~3 週間の血糖コントロール状態を反映している。
- ▶ グリコアルブミンは、血中アルブミンの半減期に応じて変化する。
- ▶ グリコアルブミンは HbA1c よりも血糖値の変動をより敏感に反映するので、食後高血糖や治療の効果をみる指標として有用である。
- ▶ グリコアルブミンが高値の場合、糖尿病と診断できる可能性が高い。
- ▶ グリコアルブミンの値は、糖尿病患者の血管合併症の頻度や重症度と関連している。

● グリコアルブミンとは

- グリコアルブミン (GA) は糖化蛋白の一つで、グルコースが結合する部位はヘモグロビンでは N 末端のバリン 1 か所であるのに対し、アルブミンでは 4 か所のリジンである (①)。
- リジンはバリンよりグルコースが結合しやすく、グリコアルブミンの値は HbA1c よりも血糖値の変動に早く反応する。
- グリコアルブミンは、アルブミンの糖化の割合をアルブミン全体の割合 (%) で表し、基準値は 12~16 % で、その割合はグルコース濃度によって決まる。
- アルブミンの半減期は約 17 日であり、グリコアルブミンは過去約 2~3 週間の血糖コントロール状態を反映している。

● グリコアルブミンと HbA1c¹⁾

- グリコアルブミンは HbA1c よりも血糖値の変化に対して早く変化し、食後の一時的な高血糖も反映する。



① アルブミンの糖化部位

(河盛隆造ほか. グリコアルブミン. 日本臨床 2008; 66 (増刊号 4): 270-3 より)

Key words

糖化蛋白 ▶ 血液中の蛋白は N 末端やリジン残基でグルコースと Schiff 塩基結合し、さらに安定な Amadori 産物となる。この糖化蛋白はフルクトサミンと呼ばれ、グリコアルブミンはその主成分である。

MEMO

妊娠時には鉄欠乏貧血の影響を HbA1c は受けるが、グリコアルブミンは受けない。通常、妊娠 2 期で HbA1c は低下するが、グリコアルブミンは全期間を通じて不変である。

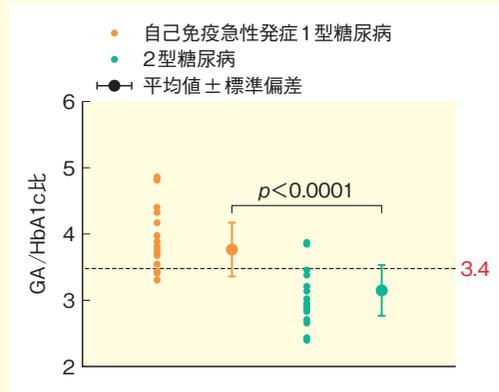
グリコアルブミンへの血糖変動の影響(最近の研究から)

血糖変動を敏感に反映する指標として HbA1c と比べてグリコアルブミンの有用性が注目されており、血糖変動に関連して以下のような報告がある。

HbA1c の変動があまりない 2 型糖尿病患者で、HbA1c は空腹時血糖値を最もよく反映していたが、グリコアルブミンは朝食後 2 時間の血糖値を最もよく反映し、特にインスリン治療患者でその傾向が著明であった²⁾。また、インスリン分泌能が低いほど、血糖変動が増大、食後血糖値が上昇し、HbA1c に比べてグリコアルブミンが高値となった³⁾。

1 型糖尿病患者と 2 型糖尿病患者で HbA1c に差がない場合でも、1 型糖尿病患者では血糖値の変動が激しく、グリコアルブミンの値が相対的に高値となっていた⁴⁾。また、自己免疫急性発症 1 型糖尿病と 2 型糖尿病の診断時のグリコアルブミンと HbA1c (NGSP) を比較すると、その比〔グリコアルブミン/HbA1c (NGSP)〕は自己免疫急性発症 1 型糖尿病で有意に高く、カットオ

フ値を 3.4 にすると感度 94%、特異度 79% となった⁽¹⁾⁵⁾。劇症 1 型糖尿病でも同様の結果だった⁶⁾。



1 自己免疫急性発症 1 型糖尿病と 2 型糖尿病での診断時のグリコアルブミン (GA)/HbA1c (NGSP) 比の比較

(Koga M, et al. Diabetes. Res Clin Pract 2011⁵⁾ より)

MEMO

腎不全のとき HbA1c は腎性貧血の影響を受けて実際よりは低値を示すのに対し、グリコアルブミンは影響を受けないので、透析患者の血糖コントロールのよい指標となる。

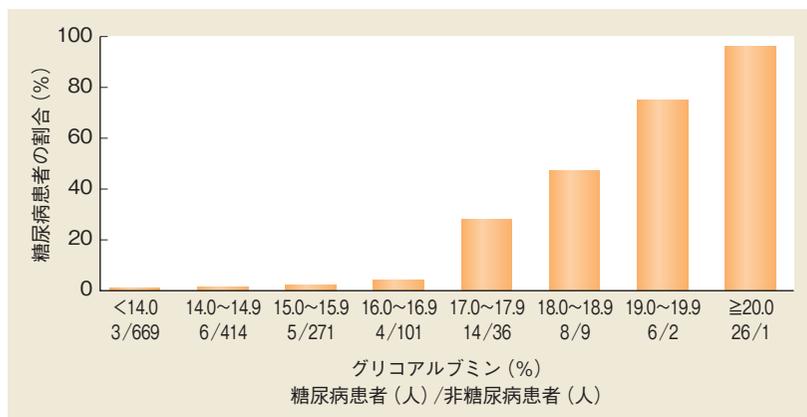
MEMO

慢性肝疾患、特に肝硬変では、赤血球寿命が短縮して HbA1c は実際よりも低値を示すのに対して、グリコアルブミンは、アルブミン合成の低下によって実際よりも高値を示す。肝障害の進行に伴いグリコアルブミン/HbA1c 比は上昇する。

- 軽度の糖尿病や耐糖能異常、特に IGT では HbA1c よりも適切に血糖変化を反映する。
- 糖尿病の治療や病態の変化によって血糖値が変動しているとき、HbA1c よりも血糖値の変動をより敏感に反映する。治療の開始や変更の際に、効果判定の指標として有用である。
- グリコアルブミンは、HbA1c が血糖コントロールの指標として使えないとき、たとえば異常ヘモグロビンや貧血などで赤血球の生成や寿命が変化している場合(溶血、失血、鉄欠乏など)には、HbA1c に替わる平均血糖値を示す指標となる。
- 妊娠時には、HbA1c よりも糖尿病の状態についてより適切に反映する。
- 新生児では胎児性ヘモグロビン (HbF) の割合が大きいため、グリコアルブミンは HbA1c よりも適切な指標である。

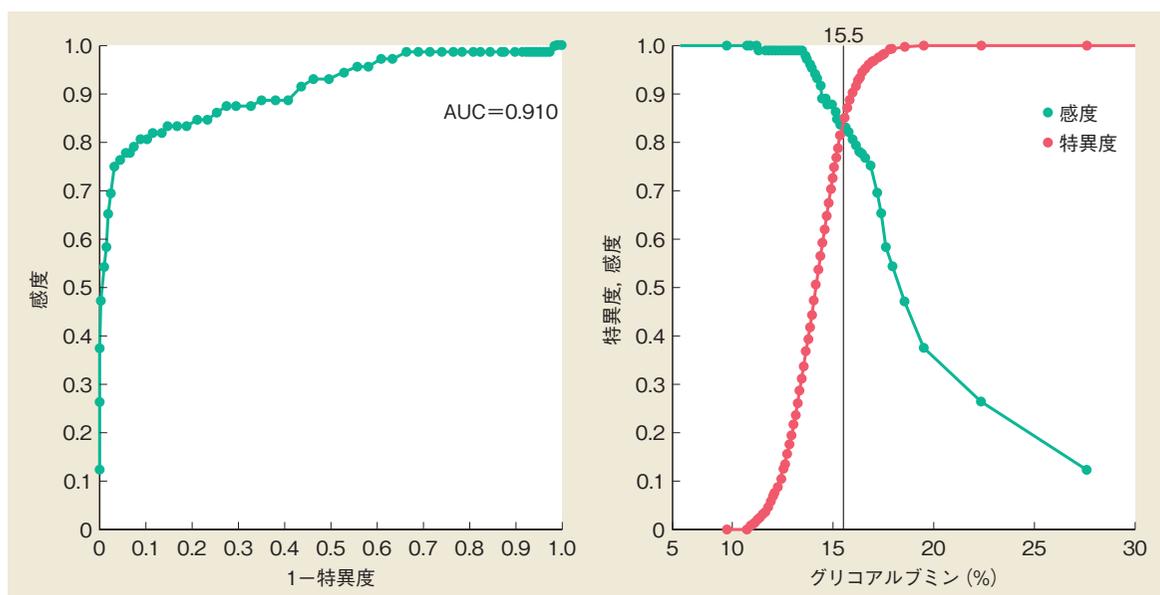
● グリコアルブミンが影響を受ける因子

- グリコアルブミンはアルブミンの代謝の変化の影響を受ける。
- グリコアルブミンが低値を示すのは、血中アルブミンの代謝が亢進、あ



② グリコアルブミンの大きさ別にみた糖尿病として診断された症例の割合

(Furusyo N, et al. Diabetologia 2011⁷⁾より)



③ 新規に診断された2型糖尿病のROC解析によるカットオフ値

(Furusyo N, et al. Diabetologia 2011⁷⁾より)

るいは血中半減期が短縮するとき、たとえば、ネフローゼ症候群、蛋白漏出性胃腸症、過剰の腹水、甲状腺機能亢進症の場合である。

- グリコアルブミンが高値を示すのは、血中アルブミンの代謝が低下、あるいは血中半減期が延長するとき、たとえば、肝硬変や甲状腺機能低下症の場合である。

● グリコアルブミンの糖尿病診断としてのエビデンス

- Furusyo らは、九州、沖縄地域の検診受診者を対象にグリコアルブミンと HbA1c や空腹時血糖値との関係を調べ、糖尿病と診断するカットオフ値を、グリコアルブミンが 15.5 % とした場合、感度 83.3 %、特異

患者教育のエビデンス

POINT

- ▶ 糖尿病の患者教育は治療の重要な一部である。
- ▶ 従来の知識伝達型の教育から、患者のニーズとエンパワーメントの理念に基づいた支援へと変化している。
- ▶ 心理・行動学的手法を取り入れ、専門的研修を受けた糖尿病療養指導士を含むチームによるアプローチが有効である。

MEMO

糖尿病患者教育のパイオニア Elliott P. Joslin (1869~1962) は、"The person with diabetes who knows the most lives the longest." と述べている。

MEMO

わが国では「患者教育」や「療養指導」に代わり、「療養支援」という言葉がよく用いられるようになった。

● 糖尿病は「患者教育の病気」

- 糖尿病の患者教育は治療の重要な一部であり、「糖尿病は患者教育の病気」といわれる。
- 糖尿病治療の95%以上は、患者の自己管理（セルフマネジメント）によってなされている。食事療法や運動療法はもちろん、薬の内服やインスリン注射の実施まで、日常生活のなかでは治療のほとんどが患者の手に委ねられており、治療の成否を大きく左右する。
- 治療の成功のためには、患者が十分な知識やスキルをもち、積極的に治療に取り組むことが不可欠である。
- 患者教育は単なる知識の伝達ではなく、行動変容のサポートなどセルフマネジメントの支援を含む概念である。
- わが国でも、従来から1対1での患者指導や、糖尿病教室のような集団指導が行われてきた。

● 「患者教育」から「セルフマネジメント教育」へ

- 従来の患者教育では、糖尿病や治療に関する知識の提供に重きがおかれ、その知識をいかにセルフマネジメントの実践につなげるかについては不十分であった。
- 糖尿病患者教育の本来の目的は、効果的なセルフマネジメントの促進である。この点を強調するため、アメリカでは以前から「糖尿病セルフマネジメント教育」(diabetes self-management education ; DSME) という言葉が用いられている。
- アメリカでは、1985年の糖尿病療養指導士認定制度の発足と同時に「糖尿病セルフマネジメント教育のためのナショナル・スタンダード」が策

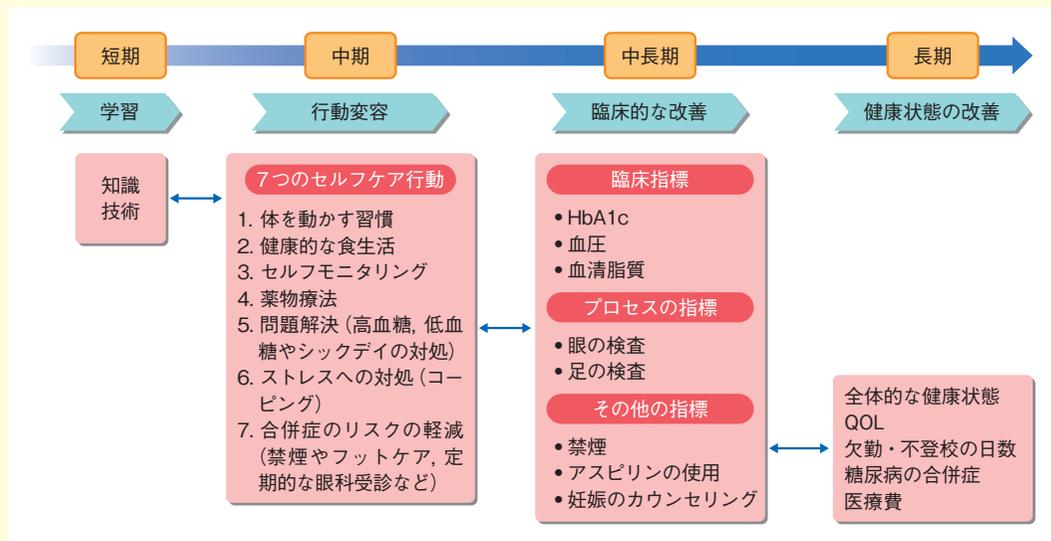
糖尿病患者教育のアウトカムとは

患者教育の有効性を評価するためには、適切なアウトカムの設定が不可欠である。それでは、そもそも糖尿病教育のアウトカムとは何であろうか。

アメリカ糖尿病療養指導士協会（American Association of Diabetes Educators；AADE）では、アウトカムを時間軸のなかで評価・測定することを提言している¹⁾。それによると、アウトカムは短期、中期、中長期、長期のアウトカムに分けられる（**1**）。短期的なアウトカムは糖尿病に関する知識や技術の習得、糖尿病の自覚や意識の高揚である。その結果、中期的なアウトカムと

して行動変容が起こる。行動変容が一定期間維持されることにより、中長期的にHbA1cや血圧、脂質などの臨床指標の改善が得られる。さらに長期的なアウトカムとして、健康寿命の延伸や合併症の軽減、QOLの改善がある。

患者教育・療養指導のアウトカムとしては、HbA1cの改善など、簡単に測定可能な臨床指標に注目しがちであるが、実際のアウトカムは**1**に示すような時間軸に沿って連続的に変化する。したがって、アウトカムの評価では、何を評価するかだけではなく、いつ評価するかが重要になる。



1 糖尿病教育のアウトカム指標の時間軸

（Peeples M, et al. Diabetes Educ 2001¹⁾より）

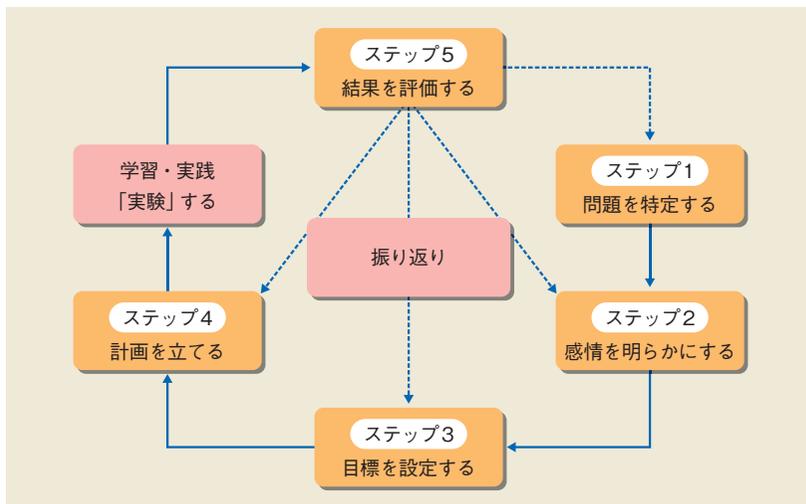
定され²⁾、糖尿病教育プログラムに対する質の管理がなされている。

● セルフマネジメントの7つの領域

- アメリカ糖尿病療養指導士協会（AADE）では、糖尿病のセルフマネジメントを「7つのセルフケア行動」として定義している（**1**）。

① 7つのセルフケア行動

1. 体を動かす習慣
2. 健康的な食生活
3. セルフモニタリング
4. 薬物療法
5. 問題解決（高血糖，低血糖やシックデイの対処）
6. ストレスへの対処（コーピング）
7. 合併症のリスクの軽減（禁煙やフットケア，定期的な眼科受診など）



② エンパワーメントの5つのステップ

(Anderson RM, et al. Ther Patient Educ 2009³⁾をもとに作成)

患者教育の理念

—コンプライアンスからエンパワーメントへ—

- 従来の患者教育では、患者が医療者の指示やアドバイスに従うかどうかというコンプライアンスの概念が用いられてきた。自己管理できないのは「患者のコンプライアンスが悪い」として患者側の問題であることが強調されていた。
- 「教える-守る」というコンプライアンスの考え方には、医療者側にも患者側にも欲求不満が生じやすく、しばしば医療者-患者関係の破綻を招く。
- エンパワーメントでは、患者のニーズに基づき、患者と医療者とが対等なパートナーとして協働作業することにより、問題解決を目指す。医療者は、患者が指示を守るかどうか（コンプライアンス）ではなく、十分な情報や知識に基づいて患者自身が主体的な意思決定（インフォームド・チョイス）できるよう最大限の支援をする。
- ②に示すエンパワーメントの5つのステップをもとに、療養支援を行う介入群と、検査結果とその評価を伝えるのみの群に分けて検討すると、介入群では糖尿病感情負担度、HbA1c、治療満足度などが有意に改善した³⁾。

● チーム医療の重要性と糖尿病療養指導士

- 患者教育においては、医師，看護師，管理栄養士，薬剤師，臨床検査技師，理学療法士など多職種から成る治療チームを結成し，それぞれの強

Key words

エンパワーメント ▶ 患者は医療者の指示を守るだけの受動的な存在ではなく、「糖尿病は患者のもの」であり、患者自身が問題を解決していく能力をもっている」という考え方である。

ヴィジュアル 糖尿病臨床のすべて

糖尿病予防と治療のエビデンス

2012年5月30日 初版第1刷発行© [検印省略]

編集主幹 荒木栄一

専門編集 植木浩二郎

発行者 平田 直

発行所 株式会社 中山書店

〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14

TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565

<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

装丁・本文デザイン・DTP 白井弘志 + 藤塚尚子 (公和図書デザイン室)

印刷・製本 三松堂株式会社

ISBN978-4-521-73380-7

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

● 本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

● **JCOPY** <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

● 本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。

ISBN978-4-521-73380-7

C3347 ¥6800E

定価(本体6,800円+税)



9784521733807



1923347068009

Visual

ヴァジュアル

● 糖尿病臨床のすべて ●

糖尿病予防と 治療の エビデンス