



# DITN



DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS

## CONTENTS

EDITORIAL: 抗肥満症薬開発の展望	中里 雅光
Diabetes Front: 糖尿病専門医の隣・腎移植体験	ゲスト: 木村 真理 ホスト: 浜野 久美子
REPORT: 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会	佐藤 志織、荒田 尚子
TOPICS: リアルタイムCGMとSAP	黒田 暁生
連載: 米国CDE事情	松本 絵理
連載: 海外糖尿病NEWS	成宮 学
Q&A: 認知症の抑制を目指した糖尿病治療	櫻井 孝

監 修●岩本安彦 門脇 孝 河盛隆造 田嶋尚子  
 編 集 長●渥美義仁  
 編集委員●武井 泉 浜野久美子  
 松岡健平(特別編集委員)

発行所/株式会社メディカル・ジャーナル社  
 発行人/鈴木 武  
 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目7番10号  
 TEL.03(6264)9720 FAX.03(6264)9990

## EDITORIAL

# 抗肥満症薬開発の展望



## 医療費削減のために抗肥満症薬の登場が期待される

### 2型糖尿病患者のBMIは年々上昇

肥満は脂肪蓄積による過体重の状態であるが、わが国では2000年の日本肥満学会による「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」の発表以来、肥満に基づく糖・脂質・尿酸代謝障害などを伴う疾病として肥満症を定義している。かつては、わが国の2型糖尿病患者の平均BMIは25以下で、欧米の肥満型糖尿病とは大きく異なると考えられていた。糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)の報告では、わが国でも2型糖尿病患者のBMIは年ごとに増加する傾向があり、2013年の5万6997人の調査では2型糖尿病患者の平均BMI

は25.0(1型糖尿病では23.5)となっている。これには食生活の欧米化が大きく関係している。2012年の国民健康・栄養調査では3大栄養素の占める比率のうち、脂肪が26.2%と60年前の約3倍に急増している。

### 食事、運動療法の指導は難しい

体重の制御は摂食とエネルギー燃焼のバランスからなるが、燃焼のうち約60%が基礎代謝、約30%が運動(日常生活での活動であるnon-exercise activity thermogenesisも含まれる)、約10%が食事誘発性熱産生である。このうち随意に制御できるのは食事と運動であり、この2つが糖尿

病の生活習慣改善のキーとなる。両者の比率は100%:30%であることから、1に食事、2に運動と言われる根拠となっている。体重が増加するメカニズムは複雑であるが、過剰の栄養が中性脂肪として蓄積される方向に代謝が動いていることが大きな要因になっている。例えば、毎日平均2500kcalを摂取している人が、今の生活習慣を変えずに50kcal分(普通サイズの茶碗の約1/5のごはんの量)余計に摂取すると、10年後には体重が25kgも増えることになる。これはインスリン作用に負う所が大きい。以前と比べて格段に高カロリーの食料品や嗜好品が入手しやすい環境では、食事療法は極めて困難になっている。

一方、運動では多くのエネルギーが消費されると誤解されやすい。例えば70kgのヒトが30分間、時速8kmでジョギング(フルマラソンを5時間台で完走できる速度)しても、消費カロリーは約280kcalで、菓子パン1個にも満たない。運動は摂食と比べ時間効率的に見ても分が悪い(もちろん進化により2足歩行となり、エネルギー消費を減らせるようになったことは、飢餓の時代を生き抜く上には大きなメリットだった。運動の効果が単にエネルギー燃焼だけではないことは、近年の科学的研究からも明らかになっており、1シーズンに3レースほどフルマラソンを走っている筆者も、そう実感している)。

決まったことを、決まった手順で、決まった言葉で相手に伝えることは簡単なことだが、相手の環境や仕事、価値観など、相手の心を読み解きながら、生活習慣の改善を理解してもらうことは困難なことが多い。

## 抗肥満症薬の開発状況

このような背景から抗肥満症薬の開発が長年、切望されてきた。わが国では、抗肥満症薬としてマジンドールのみが認可されている(2015年2月現在)。その作用機序は、脳内での食欲調節中枢のノルエピネフリン再取り込み抑制作用による。BMI 35以上の高度肥満患者に使用が限られ、3カ月以内の使用制限がある。また、アンフェタミン

と類似した薬理作用から依存性に注意が必要で、糖尿病でも慎重投与となっており、メタボリックシンドロームを伴う肥満患者には使用しづらい。2013年にリパーゼ阻害薬であるセチリスタットが、わが国での製造販売承認を受けたが、販売開始の日程は未定である。

ロルカセリンはセロトニン2C受容体のアゴニストであり、2012年に米国FDAから承認された。1日2回経口投与する。セロトニンは脳内に広く存在するモノアミンで、摂食抑制作用がある。BMI 30以上あるいはBMI 27以上で高血圧、脂質異常症、2型糖尿病などを有する場合は適応である。なお、初期の体重から5%以上の減少が認められない場合は無効と判断して、投与を中止することになっている。2014年4月～12月の米国での売上高は39億円であった。わが国でも本剤のphase Iが開始されている。米国では抗てんかん薬のtopiramateとノルエピネフリン放出促進作用をもつphentermineの合剤であるQsymia<sup>®</sup>が2012年に、2014年にはContrave<sup>®</sup>も上市されている。GLP-1アナログ製剤は、わが国でも2型糖尿病治療薬として3種類が販売されている。このうち、リラグルチドと同じ成分の薬剤であるSaxenda<sup>®</sup>が、抗肥満症薬(ただし用量が1日1回3mg)として2014年12月に米国で承認された。Saxenda<sup>®</sup>は臨床現場での混乱を避けるため、糖尿病治療薬としては認可されていない。適応はロルカセリンと同じである。

日本人一般住民を対象にしたコホート研究から、肥満者では生活習慣病や心血管疾患のリスクが高くなり、医療費も正常体重者と比べて約16%高くなると報告されている<sup>1)</sup>。長期的な医療費削減のためにも体重減少とともに肥満症の改善が長期に得られ、かつ有害事象の少ない抗肥満症薬の登場が期待されている。

### 参考文献

1) Nakamura K, et al. Eur J Public Health 2007; 17: 424-429.

中里 雅光

(宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野)

# 糖尿病専門医の膝・腎移植体験

患者に移植医療を説明できる糖尿病専門医を目指す

浜野●わが国には、臓器移植を受け元気に生活している人が1万5千人以上いますが、私ども糖尿病を専門とする内科医にとって、移植医療に関しては少し垣根があるような気がします。今日は糖尿病専門医であり、ご自身が1型糖尿病で膝・腎移植体験をなさった木村 真理先生(米子医療センター 糖尿病・代謝内科)をお迎えして、糖尿病専門医の視点で見た膝・腎移植体験と、移植医療の現状などをお話しいただければと思います。



ゲスト

木村 真理先生

(米子医療センター 糖尿病・代謝内科)



ホスト

浜野 久美子先生

(関東労災病院 糖尿病・内分泌内科 / DITN 編集委員)

## 1型糖尿病への世の中の無理解から糖尿病専門医を志す

浜野●最初に、木村先生は1型糖尿病をいつ頃発症されたのか、お話しいただけますか。

木村●小学校2年生の時です。体調がかなり悪くなり、体重も32kgから25kgまで減少し、学校の尿検査で糖尿病とわかりました。今から40年以上前になりますが、当時は小児の糖尿病のことはほとんど知られておらず、保健所で紹介されたのは都内大学病院の内科で、成人糖尿病専門の医師でした。月1度は学校を半日休んで通院していました。インスリン注射はガラス製注射器で、注射針と共に煮沸消毒して使っていました。

浜野●当時の状況を想像するだけでも相当なご苦労があったと思います。その後、医師を目指されたわけですが、何かきっかけがあったのでしょうか。

木村●小学校5年生の時に、小児糖尿病のサマーキャンプに参加したところ、多くの情報が得られて世界がガラッと変わりました。その関係で小学6年時に東京女子医科大学病院小児科に転院しましたが、サマーキャンプに参加していた先輩たちから「将来、1人で生きていく可能性が高いから、資格を持った方がいい」と言われました。当時、中学校受験をして、国立の中学校に入りましたが、願書に糖尿病についての記載がなかったということで、入学式の翌日に両親が教頭先生に呼び出され、入学取り消しにする、と言われました。結局取り消しは免れましたが、伝統行事の臨海学校は校医からス

トップがかかって、参加できませんでした。その時に「自分が医師になって、糖尿病の子供たちが参加できるようにすればいい」と思ったことがきっかけで、医師になろうと強く思いました。

浜野●世の中の無理解がまだまだある時代で、木村先生はそういうバリアーを乗り越えて、無事に横浜市立大学医学部に入学され、糖尿病専門医になられたのですね(表)。

## ハードワークで合併症発症

浜野●横浜市立大学には23年いらっしゃったわけですが、その間、ご自分の病状はだんだん変わってきたわけですか。

木村●高校時代からSMBGの機器を使い始めましたが、弁当箱くらいの大きさで、まだ保険適応がなく自費でした。大学生になってHbA1が使われるようになりましたが、結構悪い値だったようです。

研修医になってからは仕事がとてもハードでコントロールがさらに悪くなりました。入局時に眼底出血を起こして当直

### 表 木村 真理先生 ご略歴

1990年	横浜市立大学医学部 卒業
1992年	横浜市立大学医学部第三内科 内分泌・糖尿病グループ；現 内分泌・糖尿病内科入局
1998年	横浜市立大学医学部大学院修了
2005年	横浜市立大学附属病院内分泌・糖尿病内科 准教授
2009年	生体腎移植
2011年	膵臓移植
2013年	国立病院機構米子医療センター 糖尿病・代謝内科診療部長
学会活動	日本内科学会、日本糖尿病学会(専門医、指導医)、 日本内分泌学会、日本移植学会

などを免除してもらっていたため、大学院進学後は人よりも余計にがんばらなければと思って、血糖コントロールは二の次になってしまいました。

大学院を卒業して、関連病院に勤務しましたが、内科医が4人しかいない病院で、循環器の先生の手伝いで心臓カテーテル検査なども行う生活を送っていた2年間で、体調が一気に悪くなり、その後蛋白尿、神経障害、黄斑症などが発症しました。中でも神経障害は急に大腿部の痛みが起こって歩くのもつらく、担当していた入院患者さんから「お大事に」と言われるほどでした。

本格的に歩けなくなったので、勤務していた病院に入院しましたが、神経内科医に「手に負えない」と言われ、元の東京女子医科大学病院にお願いして入院させてもらいました。神経内科でいろいろ治療を試していただきましたが、痛みのコントロールができず、病気で「もう医師を続けられない」と初めて思いました。鎮痛剤の筋肉注射を1日20回打って、どうにか痛みのコントロールができましたが、筋肉注射をしていたら退院できないので徐々に減量して、どうにか座薬1日4～5回にして退院できました。

**浜野**●その間、インスリン療法は進化していましたか。

**木村**●大学生になってヒトインスリンが出た頃から強化療法に切り替えましたが、バイアルと注射器の持ち歩きは大変でした。その後ペン型デバイスが出てからは、ずっとペン型デバイスを使用しています。インスリン製剤も、超速効型や持効型などアナログ製剤に切り替えていきました。

**浜野**●それでも合併症は進んでしまったのですか。

**木村**●有痛性神経障害を発症したのは、血糖コントロールが急激に良くなったせいで、いわゆる治療後神経障害です。また、蛋白尿も出ていて、いずれは腎症が悪化するとわかっていました。神経障害で入院した時にネフローゼになり、ひどく浮腫んだりしましたが、退院後に改善して、仕事復帰しました。

ちょうどその頃、寺内康夫先生が横浜市立大学内分泌・糖尿病内科学教室の教授になられ、「クレアチニン値がある程度上がったなら、辞めさせてください」ということを条件に横浜市立大学に赴任しました。ただ、当時教室のスタッフがあまりにも少なく、クレアチニン値が上がっても辞めるといだけませんでした。

## ご主人からの提案で生体腎移植

**浜野**●手さぐりでしか治療できなかった発症初期、医師としての使命感から自らの健康が二の次になってしまった時代を経て、2009年にご主人からの提案で、生体腎移植をなさったわけですが、ご主人も医師でいらっしゃいますね。

**木村**●はい。腎臓内科の医師で、クレアチニン値が上がってきた頃から、「どのように維持透析を行うか」という相談はし

ていました。

ところが、ある日主人から「自分が腎臓を片方提供するから、君は移植しろ」と提案され、自分が移植をすることは全く考えていなかったので大変驚きました。結婚して20年以上になるので、いろいろ段取りをした後で申し出をしているのはわかっていたのですが、大きな葛藤もあり、どうしようかと迷っていました。

**浜野**●ご主人は、数多くの透析患者を見ておられて、移植医療のほうがベターだと決断されたのですか。

**木村**●そうですね。あと、腎臓を診てもらおうと思っていた東京女子医科大学病院の腎移植が国内随一であることを知っていたようです。

**浜野**●「チャンスの扉を開けてみろ」と。最近では、生体腎移植は夫婦間が多いそうですね。

**木村**●生体腎のドナーは両親から、とくに母親が多いようですが、最近では免疫抑制療法の進歩や、血液型不適合でも移植が可能となったために、夫婦間が30～35%と多くなってきています。高齢の夫婦で、余生を一緒に過ごすためにパートナーが提供を希望することも多いようです。

**浜野**●愛情物語ですね。ところで、木村先生は日常臨床の中で、移植をされた患者はいらっしゃったのですか。私は30年の臨床で、移植をした患者を診たことはありますが、自分が移植に携わったことはありません。

**木村**●私も経験はありませんでした。恥ずかしながら全然知識もなく、自分がいざ移植治療を受けることになった時に、わからないことだらけでした。当時はひどく浮腫み、極度にだるくて、日常生活がとにかく不自由でしたが、最低限のことは勉強して腎移植手術に臨みました。

**浜野**●手術を受けられて生着したわけですが、生体腎移植の生着率は何%なのでしょう。

**木村**●近年国内の腎移植は、年間1500～1600件行われています(図1)。大部分が生体腎移植で、2000年以降の実施例では5年生着率が90%以上と、とても高いと思います。私は腎移植後、1週間で歩くことができ、だるさや歩行時の息切れがなくなり劇的に体調が良くなって、これはすごいと思いました。

**浜野**●家族からの提供の場合は、待機期間がなくて、条件さえ合えば手術は行われるのでしょうか。

**木村**●そうです。現在、献腎移植の場合は平均待機期間が15年程度になっていますし、レシピエントは事前の準備ができませんが、生体腎移植は条件を合わせて、いい状態で実施できるというメリットがあります。

ただ、献腎でも生体でもドナーがあつてのことで、本当にそのドナーが自主的に腎臓を提供したいと思っているのか、ということは厳格に判定する必要があります。東京女子医科大学病院の場合は、コーディネーターと精神科の医師が介入していました。

**浜野**●例えば、患者の家族、親類の中で1人だけドナーとして

適合する場合、どうしても周囲からのプレッシャーがかかりますよね。そういう場合は適正に判断され、あくまでドナーの同意が優先されるわけですね。

**木村**●そうですね。腎移植については精神的な審査はかなり進んでいるとは思いますが、全部の施設で実施するのは難しいと思います。

**浜野**●ご主人は移植後、健康上の問題はありませんでしたか。

**木村**●移植直後はクレアチニン値が上がりましたが、今は戻って問題ありません。手術前後も心配しましたが、その点は良かったと思います。

## 無自覚性低血糖の多さで膵臓移植を決意

**浜野**●その後、木村先生はまた復職され、次に膵臓移植を経験されるのですが、そこまではどのような経緯があったのでしょうか。

**木村**●1型糖尿病の移植医療では、膵単独移植、腎移植後膵移植と膵・腎同時移植が行われます。当初私も膵、腎両方の移植を考えていましたが、腎移植で劇的に体調が良くなり仕事も生活もほぼ普通にできるようになったので、これで十分と思っていました。膵臓移植を決心したのは無自覚性低血糖が多くなったからです。動けるようになったせいか、移植後1年くらいして急に多くなり、道や電車の中で倒れて、何回か救急車にも乗りました。それで、腎移植の主治医からも主人からも膵臓移植を勧められ、「もしもそういうチャンスがあるのであれば、やはりやってみたい」と思うようになりました。

2010年7月の「臓器移植法」改正後に症例が増えて(図2)、腎移植の主治医から「順番だけでも取ったほうがいい」と勧められて、藤田保健衛生大学を紹介していただき登録しました。

当時も今も膵臓移植では平均待機期間が3年半くらいですが、私は比較的早く移植の機会をいただきました。腎移植の時に仕事を8カ月休んで復帰した際「本当に良かった」と、待ってくださっていた患者がいっぱいいらしたことで、職場で無理を言って休ませてもらったことを考えると、腎移植との間が予想

以上に短かったので、受けていいのか迷いました。寺内先生に相談したら、「それはやったほうがいい」と言ってくださり、そこではっきり決意できました。すぐ新幹線に乗り、名古屋へ行きました。

**浜野**●移植後、無自覚性低血糖は起こらなくなりましたか。

**木村**●手術直後からインスリンフリーになり、糖尿病状態を脱したので、全くなくなりました。

術後は腎移植の時のように劇的な体調の変化はありませんでしたが、だるさがなくなって、すごく楽であることを実感しました。説明が難しいのですが、血糖の上下変化がだるさの原因になるのではないかと思います。しかし、半年後から拒絶反応が出て入退院を繰り返し、残念ながら2014年に膵臓は機能喪失してしまいました。

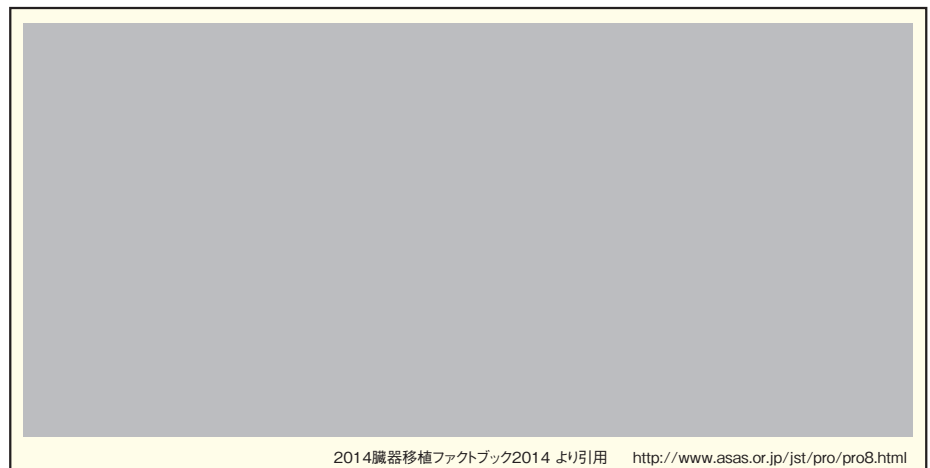
**浜野**●そうなると、膵臓移植というのはトータル的にいかがでしょう。

**木村**●膵臓移植も腎移植も、患者はインスリン注射や透析から解放されて、バラ色の人生が待っているようなイメージを持っている場合が多いようですが、決してそうではありません

図1 腎移植数の推移



図2 膵移植症例数の推移



ん。糖尿病症例の手術ですし、さらに腎移植に比べて、膵臓移植は感染症や拒絶の問題など難しい部分が多いためです(図3、4)。私も膵臓移植を受けるにあたっていろいろ調べましたが、成績について国内でも海外でも統計的に報告されている文献はあまり多くはありません。ただ、現状で1型糖尿病を完治できる手段は膵臓移植しかなく、その効果は明らかなので、症例ごとにその患者にとってのベネフィットがどれくらいあるか、内科医のほうで判断する必要があると強く思います。

**浜野**●腎移植、膵臓移植のコスト面についてはいかがでしょうか。

**木村**●脳死膵臓移植、献体腎移植、生体腎移植は保険適応になっているので、一般的な手術と同様です。生体膵臓移植は保険適応ではありませんので、実施施設で対応が異なるようです。

## 糖尿病治療の選択肢としての「移植医療」

**浜野**●臓器移植に関しては、海外と比べると文化的な違いもあって、国内の症例はとて少ないですし、情報も多くはありません。

ただ、私たち糖尿病専門医が糖尿病治療の選択肢として

「移植医療」を全く持たないことは、患者にとって不利益かもしれません。例えば、私どもの病院では臓器提供意思表示カードの扱いについて院内マニュアルにありません。ドナーとしての意思を持っている人が亡くなっても、医療機関側として、それを100%生かす方策がまだないのではないかと懸念が1つあります。もう1つ、木村先生は2013年から米子医療センター(鳥取県)に糖尿病・代謝内科診療部長として赴任されていますが、東京と地方では状況が異なるのではないかと思います。その辺りはいかがですか。

**木村**●臓器提供について経験している施設は多くないですし、実際の対応となるととても面倒なことで、提供可能な全ての施設で組織としてマニュアル整備などに取り組む段階までいかないのが現状ではないかと思います。ドナーカードにしても、現在は運転免許証や保険証でも提供についての意思を記入できますが、実際に何らかの方法で意思を記入している人は、2013年の調査で12.6%です。そこから始めないといけないように思います。

地域差に関しては、例えば神奈川県で腎移植希望の登録者は約950人、鳥取県では約40人です。人口差もありますが、地方では患者にそういった情報を提示できる施設が少ないことも影響していると思います。

私は移植を受けさせてもらった事を本当に感謝していますし、良かったと思っています。でも自分が移植を受けるまで、どのような手術でどのようなリスクがあるのか、また手術後注意すべきことや予後など詳しくは知らなかったもので、糖尿病専門医が、適応のある患者に対して、膵移植や腎移植について情報提供する必要がありますと思います。これからは患者に膵・腎移植を治療方法として説明できる糖尿病専門医になりたいと思っています。

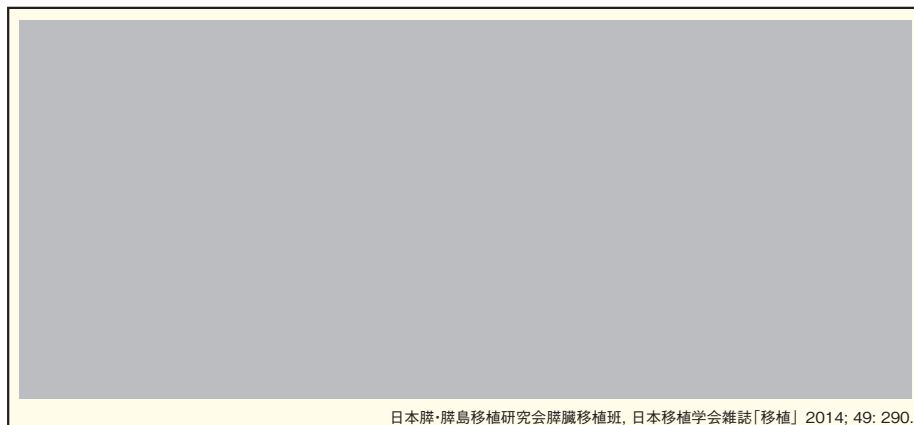
**浜野**●今日は貴重なお話をありがとうございました。

**(DITN)**

図3 膵臓移植後のレシピエント生存率とグラフト生着率(～2013年12月)



図4 膵生着率; SPK vs PAK/PTA(～2013年12月)



## REPORT

## 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会

## 妊娠糖尿病新診断基準導入による恩恵を享受できる時代に



●佐藤 志織、荒田 尚子(国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科)

## 周産期とウィメンズヘルスケアを繋ぐ

2014年11月28日(金)～29日(土)に、安日 一郎学会長(国立病院機構長崎医療センター産婦人科)のもと、「周産期とウィメンズヘルスケアを繋ぐ」をメインテーマに「第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会」が長崎ブリックホールにて開催された。ワークショップ5演題、一般口演40演題、ポスターセッション46演題と多くの演題が発表され、産科医、内科医、小児科医、看護師、助産師、薬剤師、保健師などの多職種多専門家にわたる全509人によって、糖尿病と妊娠について熱く議論された。

## 妊娠糖尿病の血糖管理と血糖自己測定法

学会1日目に、「妊娠糖尿病(GDM)の血糖管理と血糖自己測定法(SMBG)」に関するワークショップが開催された。米国内分泌学会ガイドライン(2013)では、すべてのGDMにSMBGを推奨しているが、日本ではGDM管理におけるSMBGの保険適応は、インスリン使用例かハイリスクGDM(HbA1c<6.5%だが、GDM診断時の糖負荷試験の2時間血糖値が200mg/dL以上の場合)のみに限られている。GDMにおけるSMBGの保険適応拡大に向け、GDM管理におけるSMBGの役割について5人の演者が自施設のデータをもとに発表された。

山下 洋先生(国立病院機構長崎医療センター)は、GDM症例のうち、20単位/日以上インスリン治療を要したものの、あるいはHFD(Heavy-for-date)児分娩例を“高リスクGDM”と定義し、GDM診断時の糖負荷試験での空腹時血糖84mg/dL以上、妊娠前BMI 24以上、GDM診断時の糖負荷試験で2ポイント以上の異常、年齢40歳以上の4リスク因子を用いてリスクスコアリングを行った。すべての因子が陰性であるカテゴリー1の場合、“高リスクGDM”の割合は低いことから、このカテゴリーの場合は、“less intensive管理”が可能であることを示された。

和栗 雅子先生(大阪府立母子保健総合医療センター)は、GDM1点陽性例においてまず集団栄養指導と受診ごとの血液検査および体重管理を行い、その後必要に応じて

SMBG・インスリン導入を行い管理した経験を報告された。受診時採血結果が良好であっても母児周産期合併症を起した症例や、持続血糖モニターでは血糖高値であった症例などを提示され、一見低リスクと思われるGDM症例でもSMBGが必要な場合があり、GDM全例にSMBGを施行する必要性を述べられた。

平野 友美加先生(岡山大学)と宮越 敬先生(慶應義塾大学)は、それぞれの施設の後方視的検討(retrospective study)から、GDMにおけるリスク因子によるインスリン導入予測感度は低く、GDM全例にSMBGを推奨する必要性を述べられた。

森川 守先生(北海道大学)は、児の出生体重とSMBGの関連を検討し、単胎GDMではSMBG施行により出生体重3500g以上の児を減少させる可能性があることを報告された。いずれの内容も、GDM管理におけるSMBGの必要性を説く内容であり、その後のディスカッションでは、SMBGの保険適応拡大申請に向け、保険適応対象となるGDMの選別や、具体的な測定回数などについて活発な討議が行われた。

## 30年前、学会立ち上げの歴史

同じく1日目の学会30周年記念企画「30年前、学会立ち上げの歴史を熱く語る！」において、本学会設立の功労者である4人の偉大な先生方のご講演を拝聴することができたことは、本学術集会での大きな糧の1つであった。

大森 安恵先生(海老名総合病院糖尿病センター)は、妊娠中に初めて発見された2型糖尿病をGDMと診断していた旧診断基準が、2010年の“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”をGDMと区別する新診断基準への改訂までの長いご苦労を語られた。杉山 陽一先生(三重大学)は1974年の日本短波放送で大森 安恵先生と初対談され、その際に糖尿病と妊娠に関する研究会の立ち上げが話題に上がったことなど、本学会設立に関わる歴史をその当時の思い出と共に語られた。

松岡 健平先生(東京都済生会渋谷診療所)は、Evidence based medicineの後に来る新たな医療形態“the clinical translational mission”を紹介され、臨床医として診療にあたる姿勢を語られた。また、1型糖尿病患者の結婚・妊娠をテーマに制作した映画「いのち萌ゆるとき」(1985年)を上映

され、当時を知らない若い世代も30年前のご苦勞を少しではあるが実感できた。座長を務められた濱田 悌二先生(久留米総合病院)はGDM診断基準作成の歴史、経緯を紹介された。わが国における糖尿病と妊娠に関する診療や研究は、偉大な先達の築かれた歴史の上になりたっていることをあらためて確認することができた貴重な企画であった。

## 妊娠糖尿病への関心が深まる今

最後に、本学会のメインテーマである「糖尿病女性とウィメンズヘルスケア」に関するシンポジウムで幕を閉じた。大場 隆先生(熊本大学)は、思春期医学と耐糖能異常の観点から、インスリン抵抗性を来す疾患、特に多嚢胞性卵巣症候群やTurner症候群を取り上げ、病態や治療、耐糖能障害との関連について発表された。倉澤 健太郎先生(横浜市立大学附属市民総合医療センター)は糖尿病女性のQOLについて、3大合併症のみならず、認知症、歯周病、悪性腫瘍、骨粗鬆症などの健康寿命に影響する合併症について幅広く発表された。鳴本 敬一郎先生(浜松医科大学)は、家庭医によるGDM既往女性の生涯にわたる包括的なケアを提案された。筆者(荒田)は、GDM既往女性の5年後の糖尿病発症について、自施設を含む4施設970例のフォローアップデータの解析を行い、産後5年の糖尿病進展率は、旧基準では非GDMでの6%に対しGDMでは30%、新基準では非GDMの1%に対してGDMでは20%であり、新診断基準は5年後の糖尿病発症ハイリスク女性の選別に適していることを示した。

GDMの新診断基準の導入から5年目を迎え、多くの人々のGDMへの関心が深まった今、GDM新診断基準導入による恩恵を将来にわたって享受できる時代に移行しつつあることを確信することができた長崎の2日間であった。

次回「第31回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会」は、内湯安子学会長(東京女子医科大学糖尿病センター)のもと、2015年11月20日(金)～21日(土)リーガロイヤルホテル東京にて開催される予定である。





## TOPICS

# リアルタイムCGMとSAP

## さらなる進歩の先にClosed Loopによる完全な血糖制御の時代

●黒田 暁生(徳島大学 糖尿病臨床・研究開発センター)

### リアルタイムCGMとは

Continuous Glucose Monitoring(以下CGMと略す)は、皮下間質のブドウ糖濃度をモニターすることによって血糖管理に役立つ機器のことを示す。CGMはその機能からBlinded CGMとUnblinded CGMに大別される。前者は検査の最中の使用者にはブドウ糖の値が見えず、検査後に解析が行われて初めて結果がわかるというものであり、本邦において使用できるものは日本Medtronic社製の「メドトロニック ミニメド CGMS-Gold」および「メドトロニック iPro<sup>®</sup>2」のみである。Unblinded CGMであるリアルタイムCGMは、その場での皮下間質におけるブドウ糖濃度が示されるものであり、本邦では日本Medtronic社製の「ミニメド 620G インスリンポンプ」という機器1種類のみ認可を受けている。Unblinded CGMを用いることによって、実際の血糖管理に大いに役立つことが報告されており<sup>1)</sup>、2015年からわが国でも導入見込みとなった。特に、リアルタイムCGMは他人の介助を要するような重症低血糖発作を繰り返すような患者にとっては、血糖値の動きを可視化できるものであり大変役に立つと予想される。

### CSIIによる治療

Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (持続皮下インスリン注入療法：以下CSIIと略す)は健常人のインスリン分泌を模倣するように、インスリンを皮下注入することによって、1型糖尿病症例の血糖管理を改善することを目的に使用されてきた<sup>2)</sup>。1型糖尿病におけるインスリン治療は、何も食べない状態で血糖値を一定に保つための基礎インスリンと食事、あるいは高血糖の補正のための追加インスリンの2つにより構成される。CSIIで使用するインスリンは通常超速効型インスリン1種類のみ

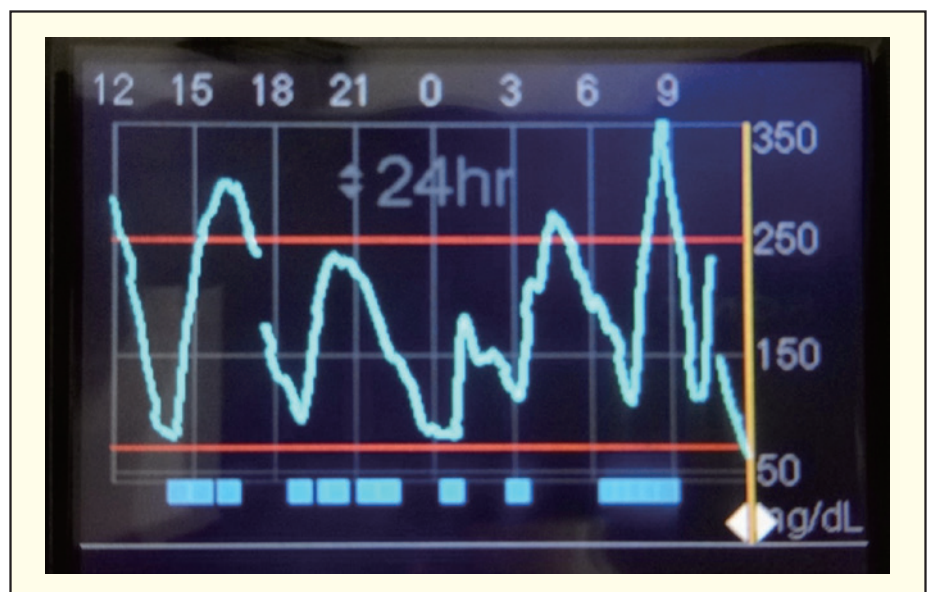
であり、時間あたり少量のインスリンを注入することによって基礎インスリンを形成して、食事や高血糖の補正のためには追加インスリンとして急速注入する。CSIIはテクノロジーの進歩により、基礎注入量のプログラム化や、血糖値や食事に含まれる糖質量を入力すると、必要インスリン量を計算するアルゴリズムの導入などが可能となるようなインスリン治療の質を改善する機能が付き、インスリン治療としてのアドバンテージが明確となった。

### Sensor Augmented Pump (SAP) を用いた治療

CSIIと5分ごとの皮下間質ブドウ糖濃度を表示するリアルタイムCGMを併用するSAP療法により、皮下注射による強化インスリン療法よりもHbA1cが0.68%低下したと報告されている<sup>3)</sup>。

患者としてリアルタイムCGMを使用してみると、超速効型インスリンを用いているにもかかわらず、予想外の食後血糖上昇に驚き、そして後悔の念を抱く。また図に示すような激しい血糖値の上昇下降を繰り返すことで気分を害する。これを解決すべくDr. Kaufmanが提唱するように<sup>4)</sup>超速効型インスリンを食前15分以上前に追加した。これにより食後血糖

図 筆者のリアルタイムCGMで見たある日の24時間の血糖値変動



管理が改善することに気付いた。実際に、超速効型インスリンを食事開始15～20分前に追加することで、食後血糖管理が優れることが現在の3種類の超速効型インスリンを用いた検討でも報告されている<sup>5-7)</sup>。筆者のHbA1c値はリアルタイムCGMの装着前で6.8%前後であったが、装着後は重症低血糖をきたすことなく6.2%程度で維持できている。

1型糖尿病患者は血糖値に応じてどう対応するかを、患者自身が十分に把握しなければならない。SAP療法で血糖値の上昇下降を目の当たりにしたときに、どのように対応すべきか瞬時に考えられると、よりその恩恵を得られると考える。このためSAP療法を始めるにあたり、医療従事者は患者を十分に教育する必要がある。

## SAP療法の問題点

常にリアルタイムCGMを用いたCSII療法を行うと、30%負担の医療保険を用いても個人負担が通常のインスリンポンプ療法よりも概ね1万円多くなり、外来での支払いが1カ月で検査費用を含めて約2万8000円(薬剤費別)ほどになる。このことを考慮して、SAP療法の積極的な適応患者を金銭的な面から考えると表のようになる。一般的な若年で、1型糖尿病を患いながら働く世代でも使用できることが望ましいと考える。ただし、ある一定金額を超過すると患者の自己負担は還付されることがある。加入している健康保険組合に確認してみると、CSII療法のみに比して大きな自己負担額増加にならない可能性がある。

620Gのセンサーでは、同じロットでも測定した値がセンサーによって正確に表示される場合と、全く不正確に表示されることがあるのが大きな問題である。これは刺入部位の問題の可能性が考えられている。ただし、他社のリアルタイムCGMでは刺入部位によ

て差がないものもあり、個々のセンサーによる差であると考えられる。また、やや低めにブドウ糖濃度を表示することがあり、それに伴い低血糖でもないのに頻繁に鳴る低血糖のアラートは大変煩わしい。患者の納得のゆくアラートであればいいが、納得のいかないアラートがたびたび鳴ることが問題である。また誤操作の予防のために操作する前に正しいボタンを押さないと入力できない点は、せっかくのポンプの簡便性に逆行するものである。早急にブドウ糖測定の精度を高めるとともに、プログラムを改正いただきたいところである。

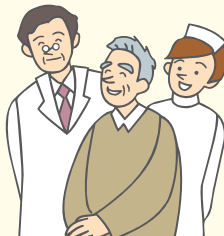
## おわりに

この技術のさらなる進歩の先にはClosed Loopによる完全な血糖制御が行える時代が期待される。しかし、現在のCGMの精度ではいまだに十分とは言えず、また医療費の膨大化が予測されることは大きな問題である。

### 参考文献

- 1) Battelino T, et al. Diabetologia 2012; 55: 3155-3162.
- 2) Pickup JC. N Engl J Med 2012; 366: 1616-1624.
- 3) Yeh HC, et al. Ann Intern Med 2012; 157: 336-347.
- 4) Kaufman FC. Medical Management of Type 1 Diabetes(Sixth edition). American Diabetes Association p75.
- 5) Rassam AG, et al. Diabetes Care 1999; 22: 133-136.
- 6) Luijck YM, et al. Diabetes Care 2010; 33: 2152-2155.
- 7) Cobry E, et al. Diabetes Technol & Ther 2010; 12: 173-177.

表 自己負担金から考えたSAP療法の積極的な対象症例

1型糖尿病でインスリンポンプ療法中の	
①後期高齢者	
②小児慢性特定疾患治療研究事業の患児	
③生活保護を受けている症例	
④透析中の症例	
⑤裕福な症例	

## Diabetes Care from the USA ~米国CDE事情~

# 2014年度American Diabetes Association (ADA) 総会の影響

●松本 絵理(米国カリフォルニア州在住、モントレー・ペニンストラ・コミュニティー病院でNP、CDEとして活躍中)

RN (Registered Nurse)

CDE (Certified Diabetes Educator)

FNP (Family Nurse Practitioner)

BC-ADM (Board Certified in Advanced Diabetes Management)

2014年6月13日から17日まで、サンフランシスコにおいて米国糖尿病協会(以下ADA)の総会が開かれた。米国内50州全てから、また世界の120カ国から約1万7400人の参加者が集まった。日本からの参加者も多かったようで、毎朝前日の総会の内容をまとめた日本語のニュースレターが配布されていたのには驚いた。おそらくその総会の内容は日本でも報道されたと推測するが、今回はその総会で目立ったトピックが、その後いかにわれわれの毎日の糖尿病ケアに影響しているかを述べたい。2014年度のADAで目立ったトピックといえば、2014年の初めから続くコレステロールガイドラインの討論、糖尿病とディストレス(ストレスを上手に処理できず、心身が不調に陥った状態)、人工膵臓(スマートポンプ)が挙げられるだろう。

## コレステロールのガイドライン

前回(DITN2014年5月号)、ADAポストグラジュエートの報告にも書いたが、2013年末に発表された、ACC/AHA (the American College of Cardiology and the American Heart Association)のコレステロールのガイドライン改定は、多くの議論を呼んでおり、この総会も例外ではなかった。今回はガイドライン作成に参加したロバート エックル(Robert H. Eckel)氏と、過去に同様のガイドライン作成に参加したヘンリー ギンズバーグ(Henry Ginsberg)氏の討論となり、各氏はそれぞれの立場を述べた。エックル氏はcommitteeが、あくまでエビデンスに基づいてスタチンの使用を強調する結論に達したと説明した。ギンズバーグ氏は、以前のLDL絶対値のゴールとスタチン以外の薬剤の使用を継続するべきだと述べた。最後にスピーカーは、会議場狭しと集まった聴衆に「われわれ糖尿病の治療に携わる者たちは、新しいガイドラインに沿うべきか、それともADAは糖尿病患者向けの独自のガイドラインを保持するべきか」と問いかけた。筆者が見た範囲によると、「ADA独自のガイドラインを保持するべきだ」と手を挙げた聴衆の数の方がはるかに多いようであった。

ちなみに、私の働く病院のコレステロールクリニックの責

任者である心臓医に意見を聞くと、以前のガイドライン(一般患者LDL 130mg/dL以下、糖尿病患者のLDL 100mg/dL以下)と改定後のガイドライン(糖尿病などのリスクと年齢により患者のLDLをスタチンの使用により50%以上または30~50%下げる)の両方を使用して、どちらか数値の低いほうをめどにして薬剤の調整を言った。地域の医師達は、いまだに以前の簡易なガイドラインのLDLゴールを使用している場合が多いように見受けられる。近年ナイアシンの使用が心臓病予防のアウトカムにつながっていないという研究に基づいて、患者のナイアシン使用を停止するケースも見られはじめています。

## 糖尿病とディストレスの関係

糖尿病とうつ病の関係は以前から研究され、つながりが認められてきているが、うつ病とは診断されないまでも、毎日の糖尿病ケアのため「ディストレス」を感じている患者が少なくないという報告があった。今回ディストレスがいかに頻繁で、しかもそれが死亡率の増加につながっているという研究結果も出ており、今までよりもさらに、ディストレスに苦しむ患者にリソースを提供することの大事さが強調された。リソースの一環として、オンラインや郵便を使つてのサポートがディストレスのレベルを低下させること示した研究結果もある。

以前、地元のCDEのグループは、今回Professional Section Interest Group Awardを受賞したウィリアム ポロンスキー(William H. Polonsky)氏を招いて、「糖尿病バーンアウト」に関しての講義をしていただいたことがあるので、その状況はある程度わかっていました。長年の糖尿病ケアに疲れて、投げやりになりそうな患者を見るたびに、ポロンスキー氏の本「Diabetes Burnout」を薦めたり、その本からのアイデアを紹介してきた。またポロンスキー氏が作成した「糖尿病エチケット」という小さなカードを患者に配布している。「糖尿病エチケット」カードには、糖尿病患者の家族、友人、同僚に対して、どうしたら彼らが、患者をポジティブにサポートできるか、「すべきこと」と「してはいけないこと」がリスト化されてい

る。患者が他者から助けて欲しい時、または他者からのプレッシャーを感じる時にその人に渡せる便利なカードである。

米国では主に65歳以上を対象とする政府の保険メディケアがある。糖尿病教育の最初の年には13時間、その後も毎年4時間の糖尿病教育とフォローアップがカバーされる。患者には保険が糖尿病の生涯教育をカバーしてくれることを強調し、個人またはグループのクラスを通じての教育、情報のアップデート、問題解決に利用してもらうようにしている。

## スマートポンプ

筆者は、1型糖尿病患者でポンプ使用の患者を多数診ているため、ポンプには特に興味があり、糖尿病関係の会合では人工膵臓/スマートポンプの講義にできるだけ行くようにしている。米国各地で同時に研究が行われている中、今回特に印象に残ったのはハーバード大学のスティーブン ラッセル (Steven J. Russell) 氏のスマートポンプの使用で、患者の血糖がCGM (continuous glucose monitoring) で随時モニターされ、その情報を元にアルゴリズムに沿って、インスリンとグルカゴンの2種類のカートリッジの入ったポンプから、自

動的に必要な量のインスリンまたはグルカゴンが患者の皮下に注射される。発表された研究では、患者がスマートポンプを5日間着用し、自由に飲んだり食べたり運動したりして、その血糖値をスマートポンプを使用していない場合と比較した。その結果、ポンプ経験者のスキルよりも、アルゴリズムに沿ったスマートポンプ使用の方が、より効果的に血糖値をゴール内に維持できるという結論が出た。

こういった最近の画期的なテクノロジーの飛躍の結果は、1型糖尿病患者に希望を与えるもので、特にディストレスの見られる1型糖尿病患者には、将来のより良い治療の可能性を感じさせる。そのテクノロジーが一般市民の手に入るようになるまでは、まだ時間がかかるだろうが、その間、注射やCGMやポンプ、またはそのコンビネーションで糖尿病の管理を維持するように励ましている。また、われわれの月2回の糖尿病サポートグループや、月1回の糖尿病フリーセミナーでこのような最先端の情報を伝えている。

日本からの参加者の方々も、この会合から有益な情報を得て、より良い糖尿病管理につなげられ、また将来の研究を刺激する実りのある学会であったと信じる。

## イタリア ナポリ

## 2型糖尿病の予防にはどのような食事が有効か —前向き研究のメタ分析

Esposito K, et al. Endocrine 2014; 47: 107-116.

2型糖尿病の世界的な蔓延は、患者が2030年までに今までの推測をはるかに超える5億5200万人にまで達すると予想され、公衆衛生問題に発展している。新規糖尿病の90%近くが、食事の乱れ(カロリーの過剰や質の低下)などの基本的な日常生活の問題に起因していると考えられる。米国糖尿病協会は、2型糖尿病発症のハイリスク者に対して、砂糖や果糖などの糖入り甘味飲料の摂取を制限し、総カロリー量と脂肪摂取量を減少させ、食物繊維と全粒穀物を含む食品の摂取を増やすことを推奨している。栄養素ならびに食品が糖尿病のリスクに関係していることが分かっているが、食事様式の検討により、食事全体の集積効果を評価できるため、伝統的な単一栄養素の分析に代わる新たな方法としてますます用いられるようになってきた。しかしある特定の食事様式が集団全体ならびに個人において、2型糖尿病の予防のために推奨されてはいない。これまでの報告で健康的な食事は、2型糖尿病の発症リスクと逆相関の関係にあることがわかっている。2002年～2009年に報告された10のメタ分析の成績では、健康的な食事様式は2型糖尿病の発症リスクを32%減少させることを明らかにしている。しかし食事内容の多様性が大きく、サブグループの分析は研究数が少なく、研究デザインにばらつきがあり、食事内容の違いに関して検討されていない。

今回の研究では、これまでに2型糖尿病の発症予防に有効であった健康的な食事を評価した異なった集団、地域の前向き研究のメタ分析を行った。それぞれの研究に固有な制限があるため、長期間の大規模な臨床研究の結果が出る前に、常に影響を与える独立ならびに非独立した種々の変動因子間の関係を推測するためには、前向き研究はベストの研究様式である。今回のメタ分析の目的は、(1) 民族によって調理法や食物が異なる可能性がある世界の異なった地域において、健康的な食事が2型糖尿病の発症を予防できるかどうかを調べる、(2) 2型糖尿病発症リスクの減少を定

量化する、(3) 特定の食事様式に2型糖尿病発症予防においてアドバンテージがあるかどうかを調べることである。

2013年8月までの期間の多種の電子データベース(MEDLINE、Scopus、EMBASE、ISI web of knowledge)を用いて検索した。2型糖尿病予防に対する異なった食事の役割を評価するため前向きコホート研究を調べた。研究報告は2人の独立した査読者によって選択された。健康的な食事様式の糖尿病の発症の相対危険度(RR)を決定するため、ランダム効果モデル型メタ分析を実施した。世界の4地域の20のコホート研究から、2万1372件の糖尿病発症例が検出された。20のコホート研究のランダム効果モデル型メタ分析によるRRは0.80(95% CI=0.74-0.86、 $P < 0.001$ )で、大きな多様性( $I^2=57\%$ 、 $P=0.001$ )を示した。地域間(米国、ヨーロッパ、アジア)の差、観察期間(10年以下かそれ以上か)による差、食事様式[地中海食、DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension)食]の差による糖尿病発症リスクの違いは認められなかった。

今回の研究から、種々の健康食はいずれも同等に2型糖尿病の発症リスクを20%軽減させた。

### コメント：

今回の研究では、糖尿病発症予防効果に食事様式間の差異は認められなかったが、各食事様式にいくつかの共通の食事成分が認められている。全粒穀物、果物、野菜、ナッツ、豆、健康的な食卓オイル(オリーブオイルなど)、白身肉、シーフードなどが多く、アルコール、赤身肉と加工肉、糖入り甘味飲料が少ないという共通点がみられることは特記すべき点と考える。

成宮 学

(国立病院機構西埼玉中央病院)

## Q &amp; A

## 認知症の抑制を目指した糖尿病治療



● 櫻井 孝 (国立長寿医療研究センター もの忘れセンター)



認知症の抑制を目指した糖尿病治療について  
ご教示ください。

(北海道U.Y)



## 糖尿病では認知症が多い

高齢者の認知症と糖尿病が増加している。メタ解析では、糖尿病があると認知症のリスクが1.6倍高いという。血管性認知症(VaD)のみならず、アルツハイマー型認知症(AD)も多い。糖尿病に認知症が合併すると、その管理は極めて困難となるため、認知症予防は重要である。

## 糖尿病の要因が認知症に関連する

糖尿病に認知症の合併する機序として、遺伝的な素因に加えて、糖尿病の血管性因子、代謝性因子が促進的に働きAD、VaDの病理が加速されると考えられる(図1)。

## ～高インスリン血症～

ADの発症機序の根幹に、高インスリン血症(インスリン抵抗性)がかかわる可能性がある。高インスリン血症はアミロイド代謝異常に直接関連するという。高インスリン血症

では、脳のインスリンシグナルが不足すること、また神経細胞のインスリン感受性が低下することが動物実験で示されている。

## ～低血糖～

重症低血糖は認知症の発症リスクとなる。重症低血糖の既往が2回以上あると、認知症の相対リスクが約2倍に増加する。低血糖と認知症の関係で重要なことは、認知症があると逆に重症低血糖のリスクも増加することである<sup>1)</sup>。つまり脳機能が低下した高齢者糖尿病では低血糖の危険性が増しており、さらに認知症のリスクを高める。

## ～高血糖～

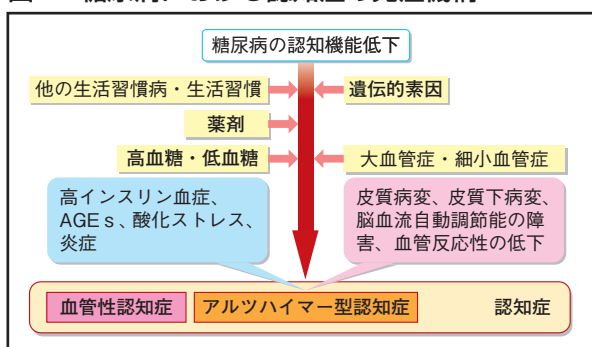
HbA1cが1%増加するごとに、軽度認知障害(MCI)と認知症のリスクが約1.5倍に高まるという。血糖の日内変動が認知機能と負の関連を示すことも示されている。

## 認知症予防のための血糖管理目標値

ADは高齢者の病気と考えられてきた。しかし脳脊髄液中のアミロイドの変化はAD発症の25年前から、脳のアミロイド沈着は15年前から始まっているという。ADは70歳以降に発症することが多いが、50歳代から脳内の病理的变化は生じていることになる。50歳～70歳という世代は、わが国でも腹部肥満が進行し、耐糖能障害・糖尿病が増える年代に重なる。つまり高インスリン血症を背景として、高齢者になってAD発症が増加すると考えられる。

認知症の発症を予防する血糖管理目標値：OGTTで負荷後2時間血糖値が高いと、AD、VaDの発症が増加するという<sup>2)</sup>。2時間血糖値が140mg/dL以上でADとの関連が示され、認知症発症を予防するためには、かなり厳格な血糖管理が必要と考えられる。後期高齢者の糖尿病を主たる対象にした研究では、HbA1c 7.2～7.6%で認知症発症リスクが最も低く、7.9%

図1 糖尿病における認知症の発症機構



以上では有意に増加していた<sup>3)</sup>。

## 認知症を合併した糖尿病の治療

糖尿病における認知症の治療は、糖尿病の管理と、認知症の治療を同時に行うことが必要である。高齢者糖尿病の管理目標ガイドラインが海外から提唱されており、認知症合併例の管理目標値についてのヒントが含まれている(表)。ガイドラインを統合すると、①健常高齢者ではHbA1c 7.0 ± 0.5%、②虚弱な高齢者では8.0 ± 0.5%となる。認知症を合併した高齢者糖尿病では、さまざまな程度の生活機能障害を合併する。少なくともある程度進行した認知症では、HbA1cの目標値を8.0 ± 0.5%と考えることは妥当であろう。

糖尿病治療薬の選択では、患者の病態、合併症、薬剤の特性に加え、社会的状況も考慮することで、実現可能な処方箋を考慮する。SU薬には遷延性低血糖が、速効性インスリン分泌促進薬やα-グルコシダーゼ阻害薬には服薬コンプライアンス

に問題がある。インクレチン関連薬は、単独で使用する限り低血糖リスクは極めて低く、血糖降下作用に加え、血糖の変動を改善する作用があり、認知症高齢者では理論上は第1選択薬となりえる。最近、DPP-4阻害薬が認知機能を改善したとする研究が報告された。GLP-1受容体作動薬を用いた治療により、パーキンソン病の運動障害、認知機能低下が抑制されることも報告されている<sup>4)</sup>。

近年の欧米の疫学研究では、認知症は減少しているとの報告がある。教育レベルが改善し、動脈硬化リスクの適正な管理が浸透したことで、2次的に認知症の発症が減少したのではないかとされる。認知症の予防を見据えた、中年期からの糖尿病の管理が求められている(図2)。

### 参考文献

- 1) Yaff e K, et al. JAMA Intern Med. 2013; 173: 1300-1306.
- 2) Ohara T, et al. Neurology. 2011; 77: 1126-1134.
- 3) Crane P, et al. N Engl J Med. 2013; 369: 540-548.
- 4) Aviles-Olmos I, et al. J Clin Invest. 2013; 123: 2730-2736.
- 5) 櫻井 孝: 糖尿病 2014; 57 (9): 696-698.

表 高齢者糖尿病の管理目標値～世界のガイドライン～

文献 5) より

図2 認知症予防を見据えた糖尿病治療(先制医療)

