



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



EDITORIAL：糖尿病治療と低血糖～低血糖で“心”揺さぶられ～	麻生 好正
Diabetes Front：メタボリックサージェリーと糖尿病	……ゲスト：笠間 和典 ホスト：渥美 義仁
学会報告：第49回 糖尿病学の進歩	……編集部
REPORT：第1回 日本糖尿病理学療法学会学術集会	……森本 信三
連載：インスリン注射のコツ②	……伊藤 新
Q&A：食品交換表の効果的な活用法	……山本 浩司

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

糖尿病治療と低血糖 ～低血糖で“心”揺さぶられ～



重度の低血糖を回避するために患者教育が第一

無自覚性低血糖の不安で夜も眠れず

インスリン治療を必須とする1型糖尿病患者はもちろん、インスリン治療中の2型糖尿病患者においても、治療に伴う低血糖は重大な問題である。われわれ医療者側にとっても、治療に伴う低血糖ほど厄介なものはない。

低血糖の症状はさまざまである。交感神経刺激により、発汗、動悸(頻脈)、手指振戦などを呈し、中枢神経症状では空腹感、頭痛、眠気、痙攣、そして昏睡に至る。

低血糖を起こした患者のトラウマは想像以上に強く、大きな心理的負担になる。無自覚性になれば、心配で夜も安心して眠れない。さらに、家族にも大きな負担をかけ、不安にさせる。特に、自動車運転中の低血糖発作による重大事故は社会的にも大きな問題となっている。

低血糖で心拍数は頻脈にも徐脈にもなる

若年の1型糖尿病患者が就寝中に突然死をする“dead-in-

bed” syndromeは、1型糖尿病患者に特有の現象とされてきた。実際、1型糖尿病患者の突然死リスクは一般人口と比べてかなり高いことが示唆されている。いまだ原因は確定されていないが、心室細動など致死性不整脈が有力な候補として挙げられ、重症低血糖と密接な関係があることが推察されていた。

2008年に、強化療法によって2型糖尿病患者の心血管疾患を低減できるかどうかを検討する臨床試験(ACCORD試験)の結果が発表になり、強化療法群で死亡率が有意に上昇したことが報告され、糖尿病専門医に衝撃を与えた。その死亡原因については不明であったが、重症低血糖により急性冠症候群などの心血管イベントが誘発されて、死亡率が増加した可能性が推定されていた。ところが2014年、英国のグループから、心血管疾患の既往のある2型糖尿病患者において、夜間の遷延性低血糖により不整脈が誘発されることを示す研究が報告された。持続グルコース測定(CGM)と24時間ホルター心電計を同時測定した検討により、夜間低血糖が遷延すると重度の徐脈となり、同時にQT時間が延長する

ことを明らかにした(図)。すなわち、低血糖の直後は交感神経が活性化されるが、その後、迷走神経活性が過剰に代償され、かえって徐脈を来す。その結果、致死性の不整脈(重度房室ブロック、心室性頻拍、トルサード・ド・ポアンツ型、心室細動など)を惹起して、突然死を招くことが考察された。また、遷延性低血糖による徐脈は、結果的に心臓への血流を妨げ、致命的な虚血性心疾患を惹起するという機序も推定される。これらの結果は、若年の1型糖尿病患者の“dead-in-bed” syndromeの発症にも共通する成因を説明できるかも知れない。重度の低血糖、致死性不整脈を引き起こす低血糖を回避するためには、目標血糖値は個別に設定することが重要であることはいうまでもない。

心臓も気持ち(こころ)も平穏となるには

患者と医療者側が協力して、低血糖の予防に努めることが肝要であり、そのストラテジーを表に示した。何といても、患者教育が第一である。低血糖による症状、徴候をしっかりと教え、低血糖発作時の的確な対応法(ブドウ糖の常時携

帯など)を指導する。カーボカウントを含めた食事療法、運動療法(タイプ、時間、量)と血糖値の関係、およびそれに付随したインスリン投与量の自己調節法なども重要な患者教育である。

血糖自己測定も低血糖予防の重要なツールになる。現時点では、SMBGが主力であるが、これからはReal-time CGMが重症低血糖に予防法として期待される。テクノロジーの進歩により、Real-time CGMとインスリンポンプを組み合わせたSAP(sensor augmented pump)が使用可能となり、低血糖時は患者にアラートで通知する。今後は、低血糖を察知した場合、基礎インスリン注入を停止する機能が使用可能になる。このデバイスの使用が可能になれば、無自覚性低血糖患者の重症低血糖の予防に有益である。

インスリンポンプ以外でも、頻回注射法の基礎インスリン治療として、ピークレスインスリンであるインスリン デグルデク、インスリン グラルギンを用いることも予防法となる。2型糖尿病では、SU薬の使用の前に、メトホルミン、インクレチン関連薬を選択するのも戦略の1つである。

今後、さらなる開発により低血糖を起こさず、十分な血糖低下作用のある新薬の登場を待ち、患者はもちろん、われわれ医療者側も、こころ(心臓)穏やかに治療できる日がくることを期待して稿を閉じたい。

麻生 好正

<獨協医科大学内科学(内分泌代謝)>

図 夜間遷延性低血糖後の徐脈



表 低血糖予防法

Frier BM, Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 711-722.(改変)

メタボリックサージェリーと糖尿病

スリーブバイパス術で9割以上の患者がHbA1c<7%を1年間キープ

渥美●糖尿病は内科的治療が基本ですが、近年、減量外科手術が糖尿病や高血圧などに高い改善効果があることから「メタボリックサージェリー」と呼ばれ、大きな注目を集めています。さらに、2014年4月より腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険適応になり手術件数が増加しつつあります。本日はわが国で先進的に減量外科手術を行い、この分野の第一線でご活躍中の笠間 和典先生(四谷メディカルキューブ 減量・糖尿病外科センター)をお招きして、減量外科手術の現状、特にメタボリックサージェリーの適応などについてお話を伺いたいと思います。

減量外科手術の歴史と術式

渥美●最初に、肥満症に対する外科治療の歴史と、現在の主流についてお話いただけますか。

笠間●欧米では1950年代から高度肥満者に対してBariatric Surgeryという外科治療が行われていました。“Bari”はラテン語で“重さ”という意味であり、重さを治療する手術ということで減量外科手術と訳されます。近年の世界的な肥満人口の増加と、腹腔鏡手術が1990年より導入されたことによって、この外科治療は爆発的に増え、2013年に世界中で行われた手術件数は約46万件となり、欧米では胃癌や大腸癌の手術よりも多いポピュラーな手術になっています。

最近では、減量外科手術が糖尿病や高血圧、高脂血症に対して効果を発揮することから、「メタボリックサージェリー」といわれ、特に糖尿病の改善効果は著しく、現在、世界各国で、病的肥満症ではない糖尿病患者に対して糖尿病改善のための手術が行われつつあります。

渥美●減量外科手術の術式について説明していただけますか。

笠間●減量外科手術は90%以上が腹腔鏡下で行われます。原理で分類すると、①「胃を小さくして摂取量を抑制：胃バンディング術、スリーブ状胃切除術」(図1)、②「①+消化管(小腸)バイパスで消化吸収を抑制：胃バイパス術(図1)、スリーブバイパス術(図2)」があります。世界で最も多く行わ



ゲスト

笠間 和典先生

(四谷メディカルキューブ
減量・糖尿病外科センター)



ホスト

渥美 義仁先生

(永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター/
DITN 編集長)

れている術式は「胃バイパス術」です。1960年代から行われ、世界の手術の半数を占めています。続いて「胃バンディング術」で、この2つで7割を占めます。しかし、胃バイパス術では空置した胃を内視鏡で観察できなくなり、胃癌発生が多い地域では問題があるため、スリーブ状に胃を切除する「スリーブ状胃切除術」が開発されました。私自身も数百例のスリーブ状胃切除術を行って良好な結果を得ていますが、重症糖尿病患者には効果が落ちるため、私どもは2007年からスリーブ状胃切除+十二指腸バイパス術の「スリーブバイパス術」を開始しました。この術式は、2014年ではわれわれの施設での件数の40%を占めるようになり、ここ数年で大きく伸びています。今後の展開としては、患者の状態によって術式を分けていくべきと考えています。

肥満症患者の手術適応

渥美●欧米と日本では、もともとの肥満の定義が違いますが、手術適応についてはいかがでしょうか。

笠間●日本肥満症治療学会が2013年に発表された肥満症患者の手術適応についてのガイドラインでは、18歳以上65歳以下でBMI \geq 35、あるいはBMI \geq 32で糖尿病、あるいは高血圧など肥満に起因する合併症を2つ以上持つもの、としています。若い人のほうが代謝が高いためより効果的です。

IDFは糖尿病に対する外科手術のステートメントを2011年に発表して、アジア人はBMI 27.5でも糖尿病のコントロールが難しい場合は手術適応になりうるとしています。

渥美 ●例えばBMI 25～30となると、かなり多くの糖尿病患者が含まれ、「どこで外科手術に踏み切るか」という問題があります。これはどのように考えたらよいでしょうか。

笠間 ●JDDMのデータによると、内科治療で血糖コントロールが難しい患者像は、若くして発症した罹病期間の長い2型糖尿病で、かつ肥満を伴っている患者とあります。このような患者に内科的治療を数年行っても改善できない場合、外科手術を考えていただいてもよいと思います(図3)。

やはり糖尿病治療のメインは内科治療であり、どうしてもうまくいかない患者に対しての治療オプションの1つとして外科治療があると思います。

スリーブバイパス術の効果

渥美 ●具体的に、スリーブバイパス術の効果についてお話しいただけますか。

笠間 ●スリーブバイパス術は5年間という長いスパンで見ても、理想体重をBMI 22としたときの超過体重減少率が7割をキープできているので高い効果があると思います。

糖尿病に関しては、術後1年で判断しています。2009年にADAから出されたComplete remissionの基準は「HbA1c < 6.0%、空腹時血糖 < 100mg/dL、投薬なしで1年以上続く」、Partial remissionは「HbA1c < 6.5%、空腹時血糖 100～125mg/dL、投薬なしで1年以上続く」¹⁾とありますが、スリーブバイパス術を行った場合、70%がComplete remission、13%が6 ≤ HbA1C < 6.5%になります。

Remissionに至らなかった人でも、HbA1c < 7%をキープできている率は9割を超えます(図4)。

また、肥満糖尿病患者への内科的治療と外科治療を比較したRCTは7つ論文が出ていますが、今までで最も長く3年フォローした論文が2012年に発表されました²⁾。それを見ると、コントロール不良の肥満した2型糖尿病患者において、3年の強化内科的治療と減量外科手術を併用した群では、減量外科手術を併用した群のほうが有意に血糖がコントロールされ、低血糖が少なくな

ることからQOLも上がったという結果でした。

チームアプローチでリバウンドを防ぐ

渥美 ●手術を受ける場合、入院期間はどのくらいでしょうか。また術後の生活はどのように変わりますか。

笠間 ●患者は働き盛りの人が多いため、早めに社会復帰させないといけません。私どもの施設では、手術前日に入院、手術当日、術後3日で退院なのでトータル5日間です。

食事については、術後1カ月までは流動食からソフトピュレで、1カ月以降は基本的には何でも食べられますが、食べ方には注意が必要です。現在、私どもの施設の管理栄養士が術後の患者の摂取カロリーについて500人以上のデータを集めています。術後1カ月の摂取カロリーの平均は1日約800kcalです。1年経つと1600kcalは摂れるようになり、そ

図1 世界で多く行われている減量手術の術式

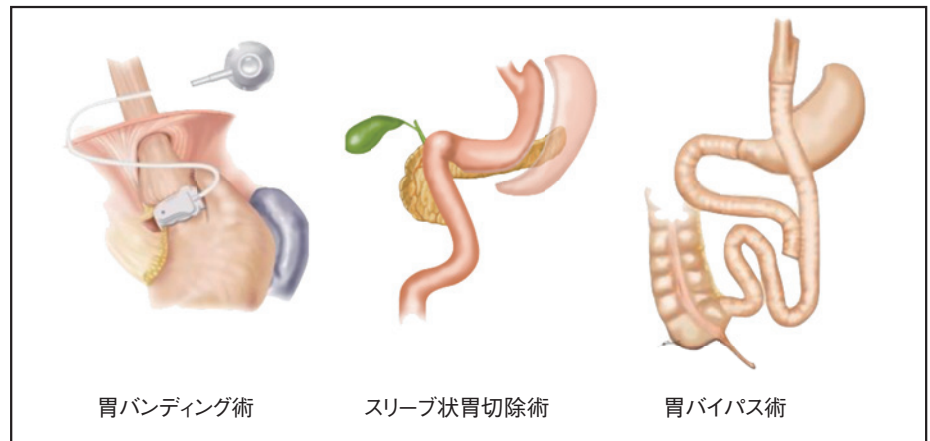
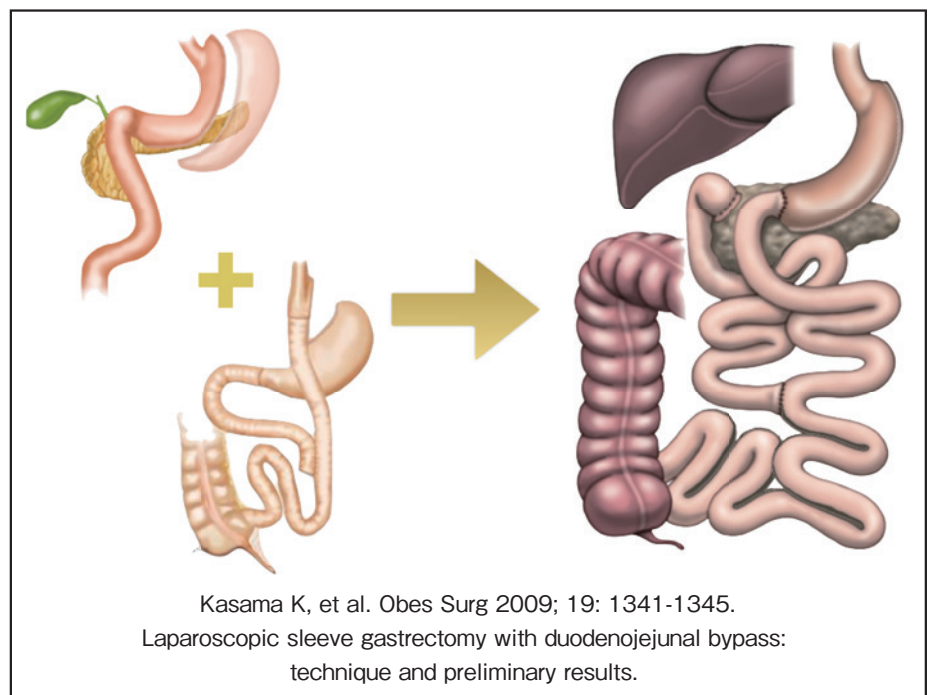


図2 スリーブバイパス術



の後5年くらい1600~1800kcalを維持するケースもあり、少ない量で満足する状態になります。

渥美●肥満で困るのはアドヒアランスが悪い患者で、胃を小さくしてもリバウンドして効果がないのではないかと危惧します。その辺りかがお考えでしょうか。

笠間●リバウンドは私どもが最も恐れていることの1つで、単純に外科で胃を切ったからといって、肥満が簡単に治るとは思っていません。手術をすることによってグレリンという食欲を起すホルモンが減るので、通常のダイエットとは大きく異なります。しかしそれでも、空腹でなくても食べ続けたりするとリバウンドの可能性はあります。したがって、私どもはリバウンドを防ぐためにチームアプローチを重要視しています。栄養士、運動療法士、看護師、ソーシャルワーカーが術前から術後まで患者にかかわり、食事に関しては術前に指導教育を行い、メールや電話で連絡を取り、術後も定期的に来院していただきます。私どもの施設では5年間のフォローアップ率が約8割です。これは海外と比較しても高いデータだと思います。

渥美●海外では何十万例も手術して、フォローアップも徹底できないと思いますが、リバウンドは問題になっているのでしょうか。

笠間●問題になっています。リバウンドしたときに、2つのアプローチがあり、1つは心理的行動療法、もう1つは再手術です。大きくなってしまった胃を再度切除、もしくは初回手術がスリーブ状胃切除術単独であったら胃バイパス術を付加します。胃は必ず大きくなりますが、元の大きさまでは戻りません。例えば元の胃が2Lあるとしたら、最初に作る胃は約100mLで、術後200~500mLまで大きくなりますが2Lにはなりません。

メタボリックサージェリーで医療費を削減

渥美●メタボリックサージェリーはアジアを含む世界各国で行われていますが、一番のメリットは何でしょうか。

笠間●大きなメリットの1つとして、費用対効果が高いことがあげられます。米国では手術のコストが約3万ドルですが、手術を受けたことによってその後の医療費は減少し2~4年で元が取れます。また、手術によって糖尿病の寛解が得られ

図3 手術による糖尿病の寛解

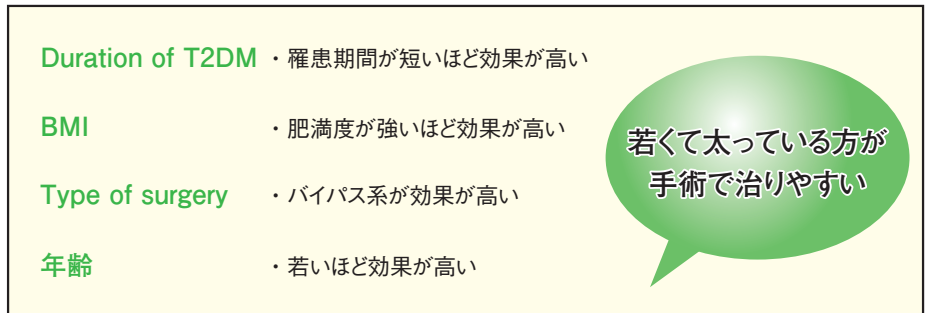


図4 スリーブバイパス術糖尿病寛解率

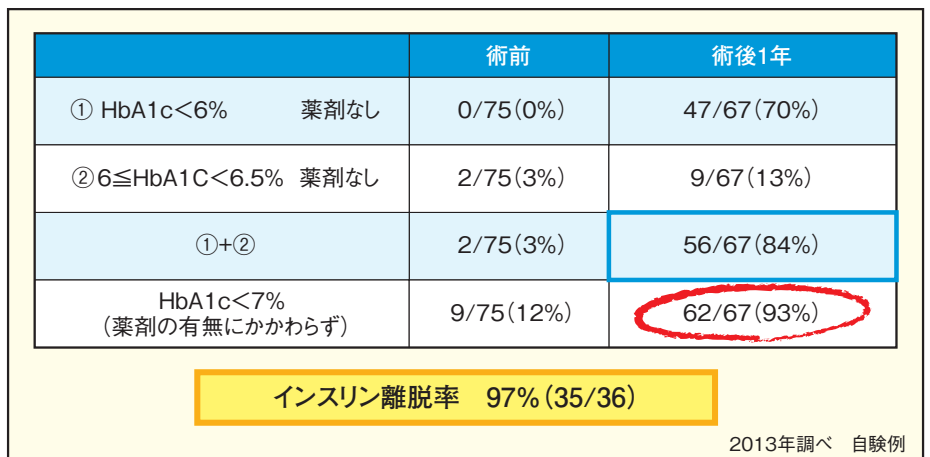
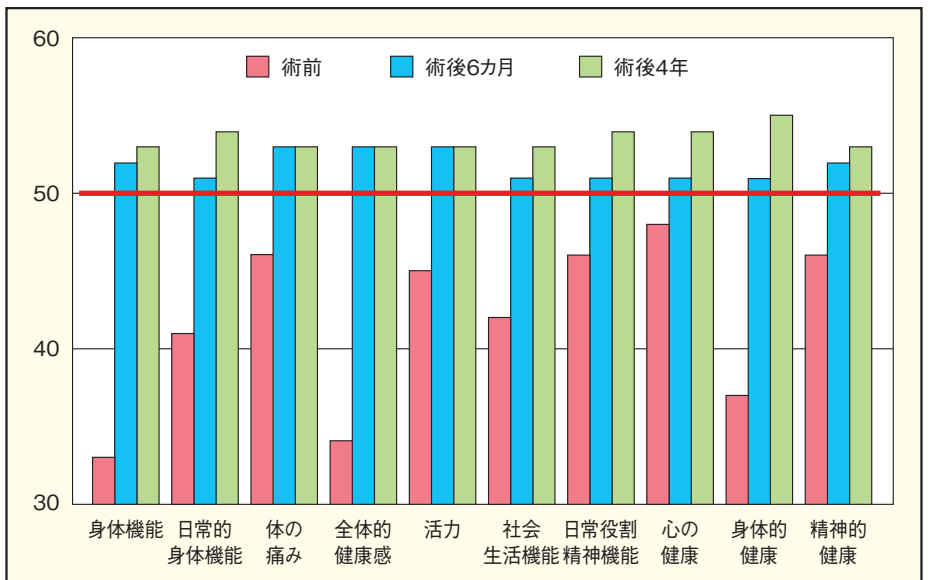


図5 生活の質の変化 SF-36® 自験例



ると、必然的に透析や失明といった合併症が減少して大幅に医療費を削減できます。

私どもは医療経済ご専門の柿原浩明先生(京都大学)と共同研究を行い、減量手術を受けた人の医療費、食費など自発的支払額の変化を術前、術後で比較したところ、月に約6万3000円支払額が減ることがわかりました。これは1年で80万円弱です。例えばスリーブ状胃切除術は約200万円なので、手術費は3年弱で元が取れ、その後合併症の医療費もかからない可能性があります。実際、手術を受けた患者で「今までの人生で最も賢い買い物をした」という人もいました。

さらに、術前術後の患者のQOLを「SF-36®」という指標で調べたところ、術前は活力、身体機能、社会生活機能などのすべての項目が日本人の平均以下です。しかし術後6カ月にはすべての項目が平均以上となり、4年目でもキープしています(図5)。食事が大幅に減りQOLが低下するのではないかと考える人がいますが、実際には食べる楽しみは術後もあり、従来のように大量に食べ物をかきこむのではなく、美味しい物を少量食べるというふうに変わりQOLは高くなります。

内科と協力して治療を行う

渥美●現在、いろいろな患者が来られると思いますが、内科の医師からの紹介はあるのでしょうか。

笠間●数年前までは、内科の先生から勧められてくる患者は皆無でした。しかしここ数年、いろいろなメディアに取り上げていただき、内科の先生からの紹介が増えてきています。それは私ども外科にとってとても喜ばしいことで、内科の先生方と協力して治療できます。まず、術前に糖尿病をコントロールしていただかなければなりません。そして術後の来院

は3カ月に1回、長くなれば年1回になるため、やはりかかりつけの先生との関係を大事にさせていただきたいと思います。

減量外科手術の効果がわかる ABCDスコア

渥美●最後に、今後の目標などございましたらお願いします。

笠間●今後、私ども外科医がやるべきことは、データを蓄積して世の中に出していくことだと思います。台湾を中心に日本、韓国、香港、インドなどアジアの先生方がアジア人の症例登録を行い、どういった状態の糖尿病であれば減量手術の効果がどうか判断できる「ABCDスコア」というスコアを作りました。AはAge、BがBMI、Cが術前の空腹時Cペプチド、DがDuration of Diabetes(糖尿病罹病期間)です。これらを解析して、4つのスコアを足して、0から10までになっています。点数が高い6以上の人たち、つまり若年者でBMIが高く、Cペプチドが高く、糖尿病罹病期間が短い人は、非常に高い率でADAの基準による寛解(remission)が起こります。

しかし点数が低い人、すなわち、高齢者でBMIが低く、Cペプチドが低く、糖尿病罹病期間が長い人は減量手術をしても糖尿病は寛解しにくいことがわかっています。この指標を元にして、私どもは患者にあなたの糖尿病は何%の確率で寛解することになるか、それで手術を受けたいかどうか、という話をしています。

渥美●アジアのデータなので今後活かされますね。本日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) Buse JB, et al. Diabetes Care 2009; 32: 2133-2135.
- 2) Schauer PR, et al. N Engl J Med. 2012; 366: 1567-1576.



学会報告

第49回 糖尿病学の進歩

●編集部

2015年2月20日(金)、21日(土)に、榎野博史先生(岡山大学病院)世話人のもと、「第49回糖尿病学の進歩」が岡山市にて開催された。全国から4350人も参加者が晴れの国岡山に集まり、会場は活気にあふれた。今回は多くのプログラムの中から、糖尿病診療に必要な知識「大血管障害とリスク評価」「これからの高齢者糖尿病医療に必要な知識とスキル」、糖尿病療養指導に必要な知識「糖尿病と嚥下障害-歯周病が重度化因子となる二つの病態」、臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎「糖・エネルギー代謝と臓器ネットワーク」の4つを紹介する。

糖尿病診療に必要な知識

大血管障害とリスク評価



座長 奥屋 茂 先生(山口大学大学教育機構 保健管理センター)

演者 佐藤 麻子 先生(東京女子医科大学臨床検査科・糖尿病センター)

糖尿病は大血管障害の危険因子の1つである。疫学研究により証明されている古典的な危険因子-性別、年齢、高血圧症、脂質異常症、喫煙、肥満に加え、最近の臨床研究からCKD(chronic kidney disease:慢性腎臓病)、PAD(peripheral arterial disease:末梢動脈疾患)、アルブミン尿、糖尿病網膜症なども危険因子となることが明らかとなってきた。

各々の危険因子は、その種類のみならず組み合わせや重症度などにより大血管障害へのリスクの重みづけが異なる。そのため、患者個々人の危険因子を精度高く定量的に評価する必要がある。欧米では、Framinghamスコアなど患者ごとのイベント発症リスクを算出する方法が提唱されているが、イベント発症リスクは人種によっても大きな違いがある。そこで、以下にわが国で開発したシステムを説明する。

日本動脈硬化学会は日本人の疫学調査であるNIPPON DATA80を元に大血管障害リスク評価システム「リスク評

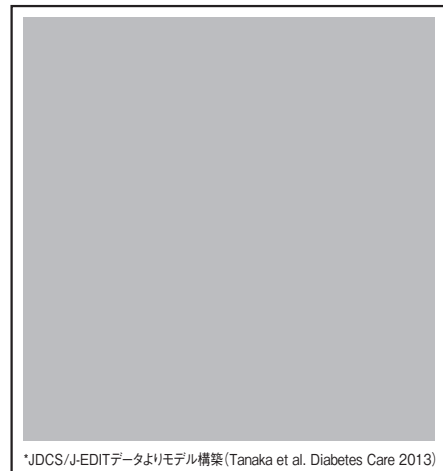
価チャートアプリ」を構築した。NIPPON DATA80とは層化無作為抽出した30歳以上の約1万人を19年間追跡し、死亡を調査したものである。アプリに年齢、性別、収縮期血圧、血清総コレステロールや喫煙、糖尿病の有無などを入力すると、10年以内の循環器疾患、心筋梗塞、脳卒中による死亡確率が予測値として算出される(図1)。しかし、NIPPON DATA80では糖尿病は随時血糖値が200mg/dL以上と未満で評価されているにすぎず、また、大血管障害の既往のない人が対象で、死亡のみがエンドポイントであることが問題である。アプリのCD-ROMは「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012」に付属している。

「JJリスクエンジン」は全国59カ所の糖尿病専門施設の協力を得て進められている2型糖尿病患者の大規模臨床研究(JDCS)と、その高齢者版姉妹研究(J-EDIT)の結果を合わせ、日本人2型糖尿病患者に最適化された合併症予測アルゴ

図1 リスク評価チャートアプリ



図2 JJリスクエンジン



リズムである。性別、年齢、身長、体重、HbA1c、糖尿病罹病期間、収縮期血圧、総コレステロール、HDL-C、尿アルブミン、心房細動、運動習慣、喫煙の有無を入力すると、5～10年以内の冠動脈心疾患、脳卒中、非心血管死亡、顕性腎症と網膜症進展が発生する確率を表示する(図2)。日本人2型糖尿病患者1748人を対象とし、大血管障害のみならず細小血管障害の予測も行うことができ、さらに、禁煙や運動習慣のような生活習慣も危険因子として含まれる。対象人数が少なく高齢で

あることが問題である。しかし、高齢であることは現在の日本人2型糖尿病の現状に添っているかもしれない。JJリスクエンジンは新潟大学医学部のHP (<http://www.med.niigata-u.ac.jp/emh/jjre.html>) で利用することができる。

これらはあくまでも予測値であるが、患者自身の大血管障害の予測が数値で示されることは患者の治療へのモチベーションアップであり、日常診療に役立てていければよいと考える。

糖尿病療養指導に必要な知識

糖尿病と嚥下障害—歯周病が重度化因子となる二つの病態



座長 澤野 文夫 先生(広島赤十字・原爆病院 内分泌・代謝内科)

演者 舘村 卓 先生(一般社団法人 TOUCH)

かつて糖尿病患者は重度の歯周病を有することが知られていた。それは歯周ポケットから口腔内に分泌される浸出液と歯周組織粘膜の低い抵抗性によって生じる出血が、歯周病菌にとっての栄養源になるためとされてきた。しかし近年、歯周病菌自体が産生する内毒素が糖尿病の増悪因子である可能性が示されてきた。

歯周病は歯周ポケットにプラークがあり、プラーク1gには 10^{11} の菌が存在し、それらの分泌する酸によって歯周ポケットの中の内縁上皮に炎症が生じ、潰瘍となる。歯が28本、歯1本に5ミリの深さの歯周ポケットがあるとすると、手のひらと同じ面積が潰瘍になっていると考えることができる。歯周病菌は歯肉溝内面の微小潰瘍から血中に入り、それによって脂肪細胞ではTNF- α が生成される。このTNF- α によって、インスリン抵抗性が惹起され、血糖コントロールは悪化する。口腔ケアによって歯周病が改善すると、血糖コントロールも改善し、HbA1cが1%よくなるという報告もある(図3)。

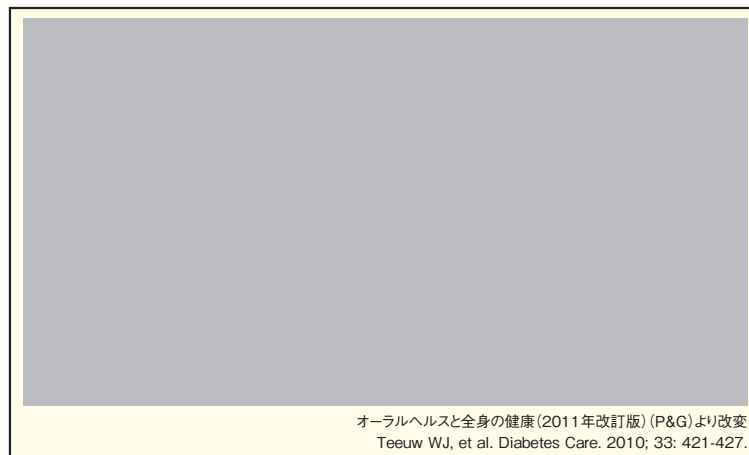
歯周病が軽症の場合は、歯科衛生士による歯磨き指導と3カ月に一度の歯石除去・歯面清掃(PMTC: Professional

Mechanical Tooth Cleaning)を行うと有効である。重症の場合は、抜歯せざるを得ないケースもある。抜歯にいたると残存歯を切削したうえで被せる人工歯冠を連結したブリッジや、残存歯の維持を求める義歯を入れることになるが、咀嚼しづらくなるだけでなく、著しく口腔衛生状態を悪化させるため、治療自体が歯周病のリスクファクターとなる。

咀嚼機能の低下が起きると、刺激性唾液の分泌が減少し、軟食化が起き、低栄養につながる。また唾液減少は自浄作用低下、嚥下障害を引き起こす。これらはお互いに影響しながら、負のループとなる。このように特に重度の歯周病は口腔内だけの問題ではないため、できる限り防止していかなくてはならない。

歯周病は脳血管障害や重度の神経障害とともに、嚥下障害ならびに誤嚥性肺炎の間接的原因の1つとなることは十分に考えられる。それらは歯周病を防止することで、大幅にリスクを低減できる。糖尿病の診断の際、口腔検診と歯周病の早期治療を開始すること、また栄養指導だけでなく、咀嚼を要する食品の献立の指導、さらに定期的歯科検診が重要である。

図3 歯周病になると糖尿病が悪化する



オーラルヘルスと全身の健康(2011年改訂版)(P&G)より改変
Teeuw WJ, et al. Diabetes Care. 2010; 33: 421-427.

臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎

糖・エネルギー代謝と臓器ネットワーク



座長 宮川 潤一郎 先生(兵庫医科大学内科学 糖尿病・内分泌・代謝内科)

演者 山田 哲也 先生(東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野)

ヒトをはじめとする多臓器生物では、体重や血糖値も一つの臓器で決まるものではなく、全身の臓器連関によって成り立っている。過栄養になると脂肪組織の増大に伴い、エネルギー消費の亢進や摂食低下に働くレプチンの分泌が増加し、過栄養摂取に対する体重の恒常性維持に寄与する。これは「ネガティブフィードバック機構」として働く臓器間ネットワークと捉えることができる。しかし、過栄養が進行して肥満になると視床下部においてレプチン抵抗性に陥り、恒常性維持機構が破綻し、さらなる肥満を呼び起こす。

インスリンやグルカゴン、GLP-1などの液性因子が介する臓器間ネットワークは重要であるが、私どもは臓器間神経ネットワークに注目し研究を行ってきた。まず、UCP1(脱共役蛋白1遺伝子)を白色脂肪組織に後天的に遺伝子導入し代謝を亢進させたところ、白色脂肪組織からの求心性神経シグナルが視床下部のレプチン抵抗性を改善し、過食を抑制する働きを有していることを発見した¹⁾。また、肝PPAR γ の発現上昇を伴う脂肪肝から、神経シグナルが迷走神経求心路を介して脳に伝達され、交感神経を活性化することでエネルギー消費を増加させ、最終的には肥満やインスリン抵抗性を予防するという新規の臓器間神経ネットワークが存在することを見出した²⁾。これらにより、神経ネットワークを介した臓器連関がエネルギー代謝の「ネガティブフィードバック機構」に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

このように、さまざまなネガティブフィードバック機構があるにもかかわらず、肥満者数が加速度的に増加している原因として、ネガティブフィードバック機構に相反する「ポジティブフィードバック機構」を個体が備えている可能性を考えた。そこで、解糖系の律速酵素GK (glucokinase)を肝臓特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、高脂肪食負荷による体重増加の程度が大きいという2003年の報告³⁾に着目し、肝GKの個体レベルのエネルギー代謝に及ぼす影響を詳細に検討した。過栄養摂取によって肝GK発現が上昇し糖代謝

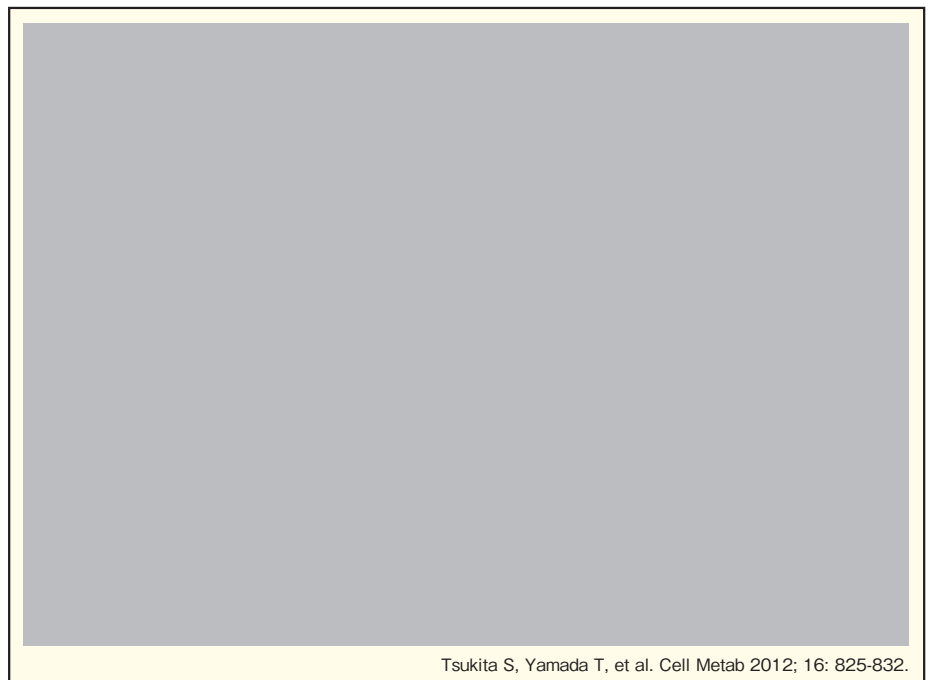
が亢進すると、肝臓からの神経シグナルが迷走神経を介して脳に伝達され、交感神経活性の低下により褐色脂肪の熱産生低下が生じ、最終的には体重の増加に繋がるということが明らかとなった(図4)⁴⁾。この臓器間神経ネットワークは過栄養摂取に対して体重増加を促進するように働く「ポジティブフィードバック機構」と捉えることができる。飢餓を頻繁に経験する時代には生存に有利に働いたと考えられるこのシステムは、飽食の現代においては、肥満増加の原因の1つと想定される。加えて、この機構の働きの違いが、マウスの系統間の「肥満になりやすさ」の違いをも説明しうることが明らかとなった⁴⁾。最近、GKに遺伝子異常を有する患者の体重が、健常人に比べて有意に低いことが報告され⁵⁾、ヒトにおいても「肥満になりやすさ」に関与していることが示唆されている。

個体レベルでの糖・エネルギー代謝の調節は、神経ネットワークや液性因子を介する臓器連関によって制御されている。今後、これらのシステムの相互作用や分子機序の解明など、さらなる研究の進展が期待される。

参考文献

- 1) Yamada T, et al. Cell Metab 2006; 3: 223-229.
- 2) Uno K, et al. Science 2006; 312: 1656-1659.
- 3) Ferre T, et al. Diabetologia 2003; 46: 1662-1668.
- 4) Tsukita S, et al. Cell Metab 2012; 16: 825-832.
- 5) Steele A.M, et al. JAMA 2014; 311: 279-286.

図4 過食が肝臓の糖代謝を亢進し体重増加を来すメカニズム



Tsukita S, Yamada T, et al. Cell Metab 2012; 16: 825-832.

糖尿病診療に必要な知識

これからの高齢者糖尿病医療に必要な知識とスキル



座長 佐藤 利昭 先生(松江赤十字病院 糖尿病・内分泌内科)

演者 梅垣 宏行 先生(名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学)

高齢糖尿病患者の特徴として、インスリン追加分泌の低下、身体活動量の低下、筋肉量の低下、脂肪組織量の増加があげられ、さらに合併疾患や併用薬剤が多く、腎機能の低下の頻度も高いことを背景に低血糖が起きやすいことも忘れてはならない。

糖尿病は認知症の発症危険因子でもある。イギリスで75歳以上の1047人の糖尿病患者のMMSE*を調べたところ、22.5%がMMSE 23点以下¹⁾であった。私どもの外来でも高齢糖尿病患者113人のうち前期高齢者の24.0%、後期高齢者の47.4%がMMSE 23点以下であった²⁾。認知機能が低下すると、服薬や食事、運動など自己管理能力が低下し、また低血糖への対応能力も低下する。医療者と家族や介護関係者などが協力しあって高齢糖尿病患者のケアを支えていく必要がある。

また、高齢糖尿病患者では筋肉量や筋力の低下(サルコペニア)を合併しやすい。サルコペニアを基盤として、転倒、ADLの低下、入院、死亡のハイリスク状態になる「フレイル(虚弱)」にもなりやすいことも理解しておくべきである。

薬物療法については、高齢になると糖尿病以外でも多くの

疾患を持つ人が増えるため、多剤併用が多い。多剤併用はアドヒアランスの低下につながり、薬物相互作用により有害事象を引き起こしやすくなるので注意が必要である(図5)。さらに、高齢者では低血糖が増えるが、症状が非典型的で自覚症状が軽微であるため発見が遅れることも多い。そして重症低血糖の危険因子は、腎不全、多剤併用、インスリン使用、食事摂取の低下、認知症、退院直後などであり、これらの因子をもつ患者には一層の注意が必要である。

高齢糖尿病患者では、身体機能、認知機能、生活機能に個人差が大きいため、個人の身体的状態、身体機能、精神心理、社会環境を評価できる「高齢者総合機能評価(CGA: Comprehensive Geriatric Assessment)」が有用である。今後ますます増加する高齢糖尿病患者の診療のための知識とスキルはわが国の糖尿病専門医に重要である。

※MMSE: 認知機能検査(Mini-Mental State Examination) 27~30点: 正常値、22~26点: 軽度認知障害の疑いがある、21点以下: 認知症などの認知障害がある可能性が高い

参考文献

- 1) Hewitt J, et al. Diabet Med 2011; 28: 117-118.
- 2) Umegaki H, et al. Geriatr Gerontol Int 2014 Mar 5. doi: 10.1111/ggi. 12273.

図5 高齢糖尿病患者の薬物療法

SU薬	腎機能に注意、低血糖のリスク
ビグアナイド	腎機能、肝機能、心不全の有無に注意、75歳以上には原則として新規処方しない
α-GI	イレウスなどに注意、特に腹部手術既往者
チアゾリジン	浮腫、心不全に注意、骨折リスク増加の可能性
SGLT2阻害薬	脱水に要注意
DPP-4阻害薬	腎機能に注意、他剤との併用時には低血糖にも注意

REPORT

第1回 日本糖尿病理学療法学会学術集会

未来への一步、糖尿病理学療法の確立へ向けて

● 森本 信三(白浜はまゆう病院 理学療法科)

糖尿病理学療法確立へ向けて

第1回日本糖尿病理学療法学会学術集会が、井垣 誠学術集会長(公立豊岡病院日高医療センター)のもと、千里ライフサイエンスセンター(大阪府)で2015年1月31日(土)に開催された。日本糖尿病理学療法学会は日本理学療法士協会によって2013年に設立され、代表運営幹事である野村 卓生先生(関西福祉科学大学)を筆頭に14人の運営幹事が選任されて活動を開始した。今回は第1回の記念学術集会であり、テーマを「未来への一步、糖尿病理学療法確立へ向けて」としてさまざまな内容が企画された。

プログラムの内容は、野村先生の開会挨拶から始まり、Campaign Speech、学術集会長基調講演、座談会、ランチョンセミナー、特別講演、糖尿病理学療法研究3題、シンポジウムで、理学療法士以外にも多くの職種が集い、参加者は512人であった。

理学療法士には糖尿病の基本治療である運動療法の専門家として、糖尿病チーム医療の主軸を担うことが期待されている。また、理学療法士による糖尿病患者への関わりは世界的にも類がなく、糖尿病理学療法に関するエビデンスは蓄積されていない。そこで、日本糖尿病理学療法学会は、糖尿病に対する理学療法の理論、介入方法および効果検証に関する学術研究の振興と発展を図り、世界に先駆けて糖尿病理学療法の体系化を目指した取り組みを行い、理学療法診療ガイドラインや成書の作成、糖尿病理学療法を専門とする人材育成についての活動も推進するとしている。



井垣 誠学術集会長

糖尿病理学療法可能性

糖尿病の基本治療である運動療法のエビデンスは集積されているが、他の基本治療と比べて実施率が低く、この状況は現在も改善されていない。Campaign Speechで、日本糖尿病学会を代表して参加された植木 浩二郎先生(東京大学)は、食事療法についてエビデンスの整備や普及に一定の成果を挙げているが、運動療法については診療報酬の裏付けがなく、糖尿病専門医で指導している者は4割未満にとどまることを指摘した。そこで、日本糖尿病理学療法学会への期待として、運動療法の有効性に関するエビデンス構築、身体活動の評価や疾患に与える影響の研究などを挙げた。

近年、糖尿病では、特有の合併症である糖尿病神経障害の合併とその重症化によって、筋力低下などの運動器障害、バランス障害や歩行障害を来すことが明らかにされ、新しい疾患概念を形成して診療にあたる必要がある。学術集会長基調講演で井垣 誠先生は、高齢化社会における糖尿病患者は、筋力低下や身体活動の低下などから起こるサルコペニアまたはフレイルの問題があることを強調し、「理学療法士は糖尿病の発症予防から合併症予防、訪問リハビリテーションに至るまで運動療法を通じて糖尿病患者の全ての病期に関われる可能性がある」と提言した。

日本糖尿病理学療法学会の課題

座談会では、清野 裕先生(関西電力病院)と日本糖尿病理



左から清野 裕先生、石黒 友康先生、野村 卓生先生

理学療法学会運営幹事の石黒友康先生(健康科学大学)と野村先生が「日本糖尿病理学療法学会に求めること」と題して、理学療法士が糖尿病チーム医療の中へもっと参画していく必要があることを課題に挙げた。また、清野先生は「糖尿病チーム医療の一員として、理学療法士には糖尿病の専門知識のみならず、さまざまな疾患の知識を学習し、多職種と議論しながらよりよい療養指導が行えるよう、時代のニーズにあった職種として、病院だけでなく地域でも活躍してほしい」と提言された。そして、「糖尿病運動療法に診療報酬が請求できるように、日本糖尿病理学療法学会が率先してエビデンスを整備し、国に働きかける必要がある」と指摘した。日本糖尿病理学療法学会の使命として、①理学療法士の介入により運動療法の実施率が向上することを示す。また、②糖尿病患者の運動器障害に対する理学療法介入の必要性と有効性を明らかにする。さらに、③理学療法は神経障害や動脈硬化性疾患(足病変や末梢動脈疾患)などの糖尿病慢性合併症に有効だが、十分に普及しているとはいえない。そこで、神経系や運動器などを専門とする理学療法士への協力を要請し、これらの課題に取り組み、糖尿病理学療法を広範に普及させる活動を行う、という3つのことが必要である。



今回、植木先生と清野先生からの助言は、私たち理学療法士にとって課題は山積みではあるが、今後、理学療法士が糖尿病チーム医療の中で活躍するために、どのように考え、どのような行動を起こしていく必要があるかを考えさせられる、大変有意義な第1回の記念学術集会となった。

インスリン注射のコツ

糖尿病と仲良くなる② 血糖値の記録と時刻

●伊藤 新(東京歯科大学市川総合病院内科)

■就寝前と朝食前

朝一番(朝食前)の高血糖は、1日の最初にがっかりする出来事である。昨日の飲み会のせい、夜食のせい、いやインスリンポンプのトラブル、あるいは打ち忘れか、などと余計な詮索が始まり、仕事に向かう準備が進まず重大な忘れ物(特に勤務先のPHS)をしそうになることを筆者はよく経験する。

朝の高血糖の原因は夜間低血糖後のソモジー現象あるいは基礎インスリン量の不足(暁現象)が原因となることが一般的に想定され、前者が原因であれば基礎インスリン減量、後者ならば増量して対応する。しかし、基礎インスリン補充量が適切かどうかの判定には朝食前血糖値の測定のみでは不十分である。

実は、夕食後の高血糖を引きずったまま朝を迎えていることが多々経験される。しかし、それに気づかず朝食前血糖を正常値にすることばかり重視して持効型溶解インスリン製剤の単位数を設定した場合には、持効型インスリン製剤の効果持続時間を仮に約24時間とすると、朝食を摂取しなかった際に午前中低血糖に陥る可能性が高い(図)。低血糖後には補食やインスリン減量で、さらなる血糖変動の不安定性を引き起こす可能性が高い。

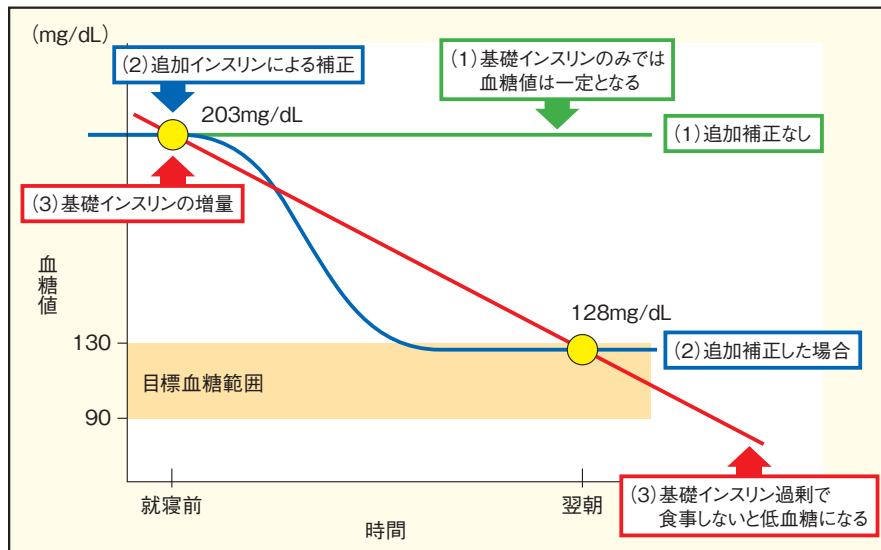
そこで筆者は基礎インスリン(特に持効型溶解インスリン製剤あるいはインスリンポンプのBasal Rate)の調整のために、まずは就寝前と翌日の朝食前をセットで血糖測定し、時刻と共に血糖値を記録することを推奨している。両者の血糖値がなるべく等しく(±20mg/dL以内)なるような基礎インスリン単位数を見つける。就寝前に血糖測定した時刻だけでなく早起する平日、あるいは朝寝坊する休日であっても、起床して血糖測定した時刻も一緒に記録すれば、その時間帯の基礎インスリン量が適切か判定可能である。この段

階で持効型溶解インスリン単位数を上下させても血糖値が等しくならない場合には暁現象が強い症例と考えられ、インスリンポンプの良い適応である。

就寝前と朝食前血糖値がおおむね等しくなる単位数が見つかった次に行うことは、就寝前高血糖の補正である。具体的には、インスリン効果値に基づいて追加インスリン製剤による高血糖補正を行ってから就寝し、朝食前血糖値を測定する。インスリン効果値を調整することで、良好な朝食前血糖値が得られるようになる。患者には残業や歓迎会などで帰宅が遅くても、就寝前の血糖測定を行い、必要があれば追加インスリンによる補正を行ってから就寝することを勧めている。すでに就寝前と朝食前血糖値が一定になるように調整済みであるこの段階では、基礎インスリンにより引き起こされる夜間低血糖の恐れは少なくなっている。それでも夜間低血糖に不安感を抱いている患者とはよく相談して、安心して補正できる目標血糖値を決めておく。

もし就寝前の高血糖補正を何日間も行わなければならない場合には、夕食後の高血糖の存在が確実であるため、次は夕食前の追加インスリン投与量の調整を行って、夕食後、そして就寝前の高血糖を予防する。

図 就寝前・朝食前血糖値とインスリンの関係



食品交換表の効果的な活用法



●山本 浩司(住友病院 総合診療科/内分泌代謝内科)



食品交換表の効果的な活用法について
ご教示下さい。

(奈良 Y.D)



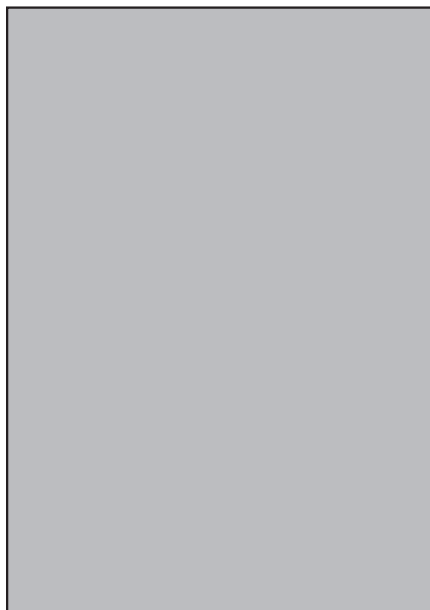
食品交換表は食事療法のバイブル

糖尿病、特に2型糖尿病の治療において、食事療法は運動療法とともに多くの例で薬物療法の前に行う車の両輪とも言える存在である。「糖尿病食事療法のための食品交換表」(以下、食品交換表)は1965年に第1版が発行されてから約50年の月日が経過し、2013年11月には第7版(図1)へ約10年ぶりに改訂された。これまでの累計で1500万部ほどが日本の糖尿病治療に利用されていて、まさに糖尿病食事療法のバイブルといってよい書籍である。

第7版からPFCバランスで食事指導

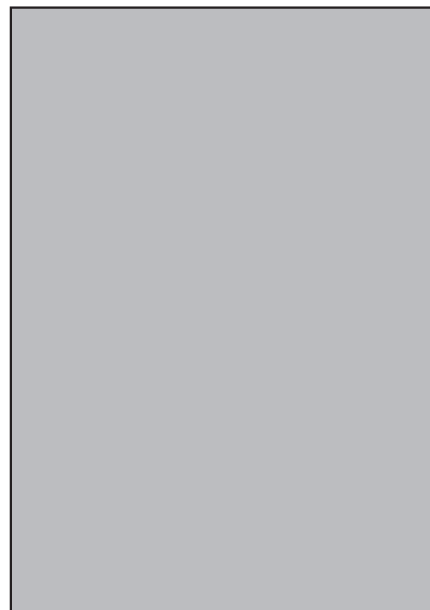
食品交換表では日本人にとって日常的な食品を、多く含まれる栄養素の組成により表1から表6および調味料に分類している。医師が指示する1日の摂取エネルギーと各栄養素の摂取量に応じて、管理栄養士が各食事に占める表1から表6の配分を患者に示す。同じ表の中の食品は交換できるが、異なる表の食品とは交換できないというのが栄養素のバランスもとれた食事療法の原則になる。第6版までは糖尿病食の総摂取エネルギーに占める炭水化物比率は60%に固定されていたので、医師は患者の体格および活動量をもとに指示エネルギーを決定して管理栄養士に栄

図1 食品交換表第7版の表紙



日本糖尿病学会編・著：糖尿病食事療法のための食品交換表 第7版，
日本糖尿病協会・文光堂 2013

図2 活用編第2版の表紙



日本糖尿病学会編・著：糖尿病食事療法のための食品交換表活用編
献立例とその実践 第2版，日本糖尿病協会・文光堂 2015

養指導を依頼すると、後は管理栄養士にお任せということが多かっただろう。第7版では炭水化物比率が60%、55%、50%の3段階を示した。医師は総摂取エネルギーに加えて少なくとも炭水化物(C)、タンパク質(P)、脂質の割合(F)、いわゆるPFCバランスを指示しなければ食事指導をしたことにはならなくなったわけである。もちろん、個々の施設で標準的な炭水化物比率を決めていけば、総摂取エネルギーを指示することで食事指導につながることを妨げるものではない。ただ昨今、低炭水化物ダイエットがマスコミにもよく登場するようになってきている。日本糖尿病学会は極端な低炭水化物食を推奨せず、総摂取エネルギーに占める炭水化物比率を50～60%にすることを勧めていることもあり、炭水化物比率およびその量を意識した食事指導を医師も心がけなくてはならない¹⁾。私も、合併症のない肥満2型糖尿病の患者は炭水化物比率を50%程度に減らして指導し、その結果、総摂取カロリーも減らして減量しやすくなる工夫を実践している。

日本の食文化に合致するモデル献立

医師にとって具体的な食事指導はなかなか難しく、そこで役立つのが2015年1月に刊行したばかりの「糖尿病食事療法のための食品交換表 活用編 献立例とその実践」(以下、食品交換表 活用編)第2版(図2)である。食品交換表第7版に準拠した形で改訂しており、さらにモデル献立が全てカラー写真で示されている。医療スタッフが自分も食べたいと思える献立集になっている。炭水化物比率も60%、55%、50%の3段階の献立が示されていて、患者ごとの個

別治療へのニーズにもこたえられる。また、例えば1日20単位(1600kcal)炭水化物55%のモデル献立は、鮎など夏の食材を用いており、季節感も盛り込んで日本の食文化に合致する内容になっている。糖尿病食は制限食であるというイメージの強い患者には、日本人が平均的に摂取している食事に近いエネルギーと栄養素バランスにおける調整食が糖尿病食であることを言葉で説明してもなかなか受け入れ難く、視覚に訴えるとより説得力があると思う²⁾。

「食品交換表 第7版」と「食品交換表 活用編 第2版」を合わせて利用すれば、具体的な食事指導がより容易になる。基本的な食事療法が実践できている患者であれば、「食品交換表 活用編」を用いることで、よりバラエティーに富んだ食事を楽しみ、食事療法において自立につながることを期待される。ぜひとも患者には2冊の本を手元において、医師が決定した総摂取エネルギー量および炭水化物量を、管理栄養士から指導を受け適切に3食に振り分けてほしい。

医師は「適したエネルギーと栄養素の摂取量を患者に指示」、管理栄養士は「食品交換表を用いて献立のたて方など具体的な食生活について患者に指導」、患者は「指示に従って食事療法を実践」と、それぞれの役割を果たしながら、お互いに連携していくチーム医療のもとで患者には食事療法を継続してほしい。

参考文献

- 1) 【PRESS RELEASE】日本人の糖尿病の食事療法に関する日本糖尿病学会の提言 糖尿病における食事療法の現状と課題 2013年3月 日本糖尿病学会 <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=40>
- 2) 厚生労働省：平成22年国民健康・栄養調査結果の概要 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb.html>