



DITN



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

CONTENTS

EDITORIAL：中壮年の糖尿病患者に福音をー将来の超高齢化社会に備えてー……………駒津 光久
 Diabetes Front：人工膵島を用いた正常血糖域クランプ法の新たな評価法の開発
 ………………ゲスト：西田 健明 ホスト：渥美 義仁
 学会REPORT①：第58回日本糖尿病学会年次学術集会……………編集部
 ZOOM UP：糖尿病と健康食品②……………高橋 久仁子
 特別寄稿：ジャイアンツ・コースウェイで見た正六角形……………酒井 庸禎
 Q&A：糖尿病患者の記憶の無い夜間摂食症候群……………山田 研太郎

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

中壮年の糖尿病患者に福音を ー将来の超高齢化社会に備えてー

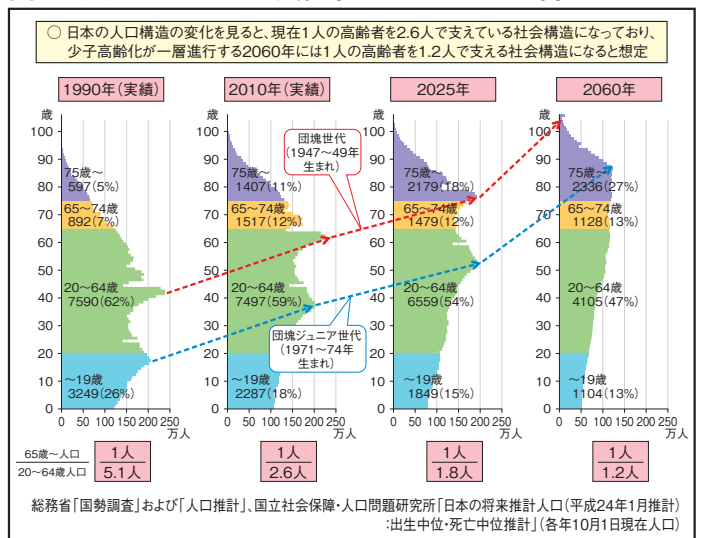
治療を継続するために糖尿病を患者に手渡す

超高齢化社会をむかえる日本

いわゆる団塊の世代が後期高齢者になる2025年は、日本の超高齢化社会が具体化するタイミングとして注目を浴びている。人口ピラミッドの経時変化をあらためてみると、ことの深刻さが理解できる(図1)。2010年には後期高齢者は全人口の11%であったが、2025年には18%、2060年には27%まで増加すると推測されている。さらに、20歳未満の人口は2010年の18%から2025年には15%、そして2060年には後期高齢者の半分以下となる13%まで減少すると見積もられている。「少ない若者で高齢者を支える社会」が迫っているのである。われわれ日本人は、この超高齢化社会を乗り切る対策を各方面から遂行しなくてはならない。賛否あるものの、消費税率アップをこの流れから理解するという立場もあろう。医療的には、在宅医療の整備、総合診療医の育成、看護師の特定行為の実施推進などは超高齢化社会を視野に入れたものといえよう。

このような背景を踏まえて、今や国民病となった糖尿病に関わる医療者として、どのような視点が必要であろうか。もちろん、高齢化社会に伴い急増している高齢糖尿病患者をしっ

図1 人口ピラミッドの変化(1990~2060年)



かりと治療していくことが求められるが、このことは、むしろ糖尿病専門医の枠を超えた、より広い対応が必要であろう。本稿では、この高齢社会を支え、さらに将来の超高齢化社会の主役となる中年から壮年、特に40歳代、50歳代の糖尿病患者への糖尿病専門医の関わりが重要という観点で私見を述べる。

中壮年糖尿病患者と向き合う

2012年の厚生労働省の発表によれば、日本の糖尿病患者は950万人に上り、その中で定期的に治療を受けている患者の割合は、以前よりは増えているもののいまだに60%程度に過ぎない(図2)。さらに40歳代では男女ともに、治療を受けている患者は50%にも満たないことにはあらためて驚かされる。男性ではさらに50歳代でも未治療が多い。そして、多くの調査で明らかになっているように、40、50歳代の糖尿病患者では治療を受けていても、彼らの血糖コントロールは高齢者と比べ、悪いことが知られている。血糖コントロールの目標が個別化されている中、まさにその流れに逆行するような現状である。われわれ糖尿病治療に関わるものにとって、この中壮年糖尿病患者の現状を強く意識し、その改善に取り組むことが喫緊の課題である。

なぜ中壮年糖尿病患者の糖尿病治療が難しいか考えてみたい。ここでは生活習慣病としての2型糖尿病に絞って考える。やはり何といても通常は症状がないことによる。これは全ての年代、全ての生活習慣病に共通するが、自覚症状を欠くと、治療開始への動機づけが容易ではない。特に、中壮

年では仕事や家事などに生活の中心があり、治療に向ける時間的な余裕がないことが多く、治療への動機づけがさらに難しくなる。また、経済的理由が治療継続の障害となっているケースも少なくない。一般にインスリン治療を開始する際には、さまざまな心理的抵抗感が患者内面に存在するが、インスリン治療を一度開始してからは、その医療費負担が治療継続の妨げになっていることも経験する。

治療を諦めない

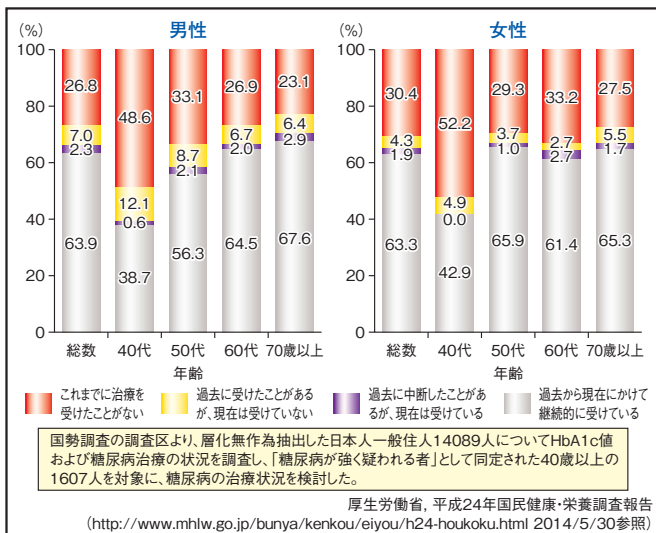
これらの障壁を乗り越えて治療を継続するために最も有効なことは「糖尿病を患者に手渡すこと」である。信頼できる医療者との間に十分な意思疎通ができ、治療の必要性を実感したとき初めて効果的な治療を継続することが可能となる。そのために、われわれはどのようなアプローチをすべきだろうか。一番大切なことは、患者に前向きに、興味をもって接することではないだろうか。どのような生活をしていて、糖尿病についてどう考えているのか、じっくりと患者の言葉に耳を傾け、患者の気持ちに同化していくプロセスが大切である。もちろん、これは1回や2回の面接で達成できるものではなく、治療関係が継続する間は永続すべき姿勢である。そして、患者と「同化した気持ち」をもとに医学的客観的判断を加え、自分であったらどうするかを踏まえて治療方針を提案していく。そうすれば、患者は自身の糖尿病を自分のものとして受けとめてくれることが多い。もちろん、このような努力をしても糖尿病を引き受けることのできない患者は少なくない。この状況に対しては、われわれ医療側が諦めないことが肝要である。医師や看護師一人では諦めそうときも、日頃から糖尿病診療を幹とするチームワークが形成されていれば、たとえ不十分な血糖コントロールでも治療継続はしてもらえ、将来より良い療養に変容する可能性が持続するのである。

将来の超高齢化社会を踏まえ、中壮年糖尿病患者の治療継続が重要であることを記した。それにしても糖尿病の患者は多い。最後になってしまったが、糖尿病治療へ関わる医師や看護師、管理栄養士などの人材を育成することも急務であることは忘れてはいけない。

駒津 光久

(信州大学医学部 糖尿病・内分泌代謝内科)

図2 「糖尿病が強く疑われる者」の治療状況(2012年)



人工膵島を用いた正常血糖域クランプ法の新たな評価法の開発

患者の病態を把握して薬剤選択の方向性を決める

渥美 ● 1977年に人工膵島が大阪大学で開発研究され、その後、商品化されて以来、内科系では糖尿病の検査・診断装置、外科系では周術期の血糖管理機器として使用が広がっています。特にグルコースクランプでの使用は歴史が長く、研究が進んでいます。本日は人工膵島を用いた正常血糖域クランプ法の研究を長年行っており、最近、新たな評価法を開発された西田 健朗先生(熊本中央病院 内分泌代謝科)をお招きして、クランプ法の歴史、人工膵島のメリットなどお話をうかがいしたいと思います。



ゲスト

西田 健朗先生

(熊本中央病院 内分泌代謝科)



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)

高インスリン正常血糖域クランプ法とは

渥美 ● 最初に、人工膵島でインスリン抵抗性を評価する目的や方法、歴史などについて、ご説明いただけますか。

西田 ● 糖尿病患者の病態を大きく分けると、「インスリン分泌能の低下」と「インスリン抵抗性の増大」と2つあり、どちらに対してもいろいろな検査が行われていますが、インスリン抵抗性を最も正確に評価する臨床検査は、人工膵島を用い

た「高インスリン正常血糖域クランプ法」です(表1)。歴史的にはDeFronzoらが1979年に開発した検査方法で、基本的な考え方としては、インスリン濃度を100 μ U/mLまで上昇させ、肝臓からの糖の放出を抑制させた状態で、末梢での糖の取り込み量を測定します。

実際の方法は、人工膵島を使用して最初の10分間でインスリンを大量に注入し、血中インスリン濃度を100 μ U/mLまで上げます。その後、正常血糖域を維持できるようにブドウ糖を注入して、その注入率をインスリン抵抗性の指標としてみ

表1 インスリン抵抗性を評価する臨床検査

種類	方法・特徴	判定基準
空腹時インスリン濃度		インスリン抵抗性: 10~15 μ U/mL
HOMA-R	HOMA-R=空腹時血漿インスリン濃度(μ U/mL)×空腹時血糖値(血漿; mg/dL)/405	インスリン抵抗性: >2.5
75g糖負荷試験時の血中インスリン反応	75g糖負荷試験における0~120分の血糖値とインスリン反応下面積の比(Σ BS/ Σ IRI)や Σ IRI、血糖値の最高値とそのときのインスリン濃度の比などが指標となる。	Σ IRI: \geq 90 μ U·mL/hr
インスリン負荷試験	速効型インスリン(0.1U/kg)を静注し、血糖値が前値の半分に低下するまでに要した時間などで評価する。	
SSPG(steady state plasma glucose)法	内因性インスリン分泌をソマトスタチンで抑制しつつ、一定量のインスリンとブドウ糖を注入し、注入90分以後の恒常血糖(SSPG)を測定する。	インスリン抵抗性: \geq 125mg/dL
ミニマルモデル解析	0.3g/kgブドウ糖を静脈内投与し、180分まで頻回に血糖値およびインスリン濃度を測定、数学的モデルを用いてインスリン抵抗性を解析する。	
高インスリン正常血糖域クランプ法	現在最も信頼できるインスリン抵抗性の評価法。 人工膵島を使用してインスリンを一定速度で注入し、血中インスリン濃度を一定に保ちつつ、ブドウ糖を注入することにより目標血糖値に維持する。血糖値の維持に必要な体重当たりのブドウ糖注入速度の測定により、インスリン抵抗性を推定することができる。	GIR(mg/kg/min): 健常人: 8.0~12.0 インスリン抵抗性: \leq 6.0

ます。インスリン抵抗性が高いと、インスリンが大量に入ってもインスリンが効きにくいいため血糖が下がらず、ブドウ糖注入率は少なくなります。逆にインスリン抵抗性が低いと、ブドウ糖をどんどん入れないと血糖値が下がってしまうため、多くのブドウ糖が注入されます。

正常血糖域クランプ法の標準的なプロトコールは、2009年に研究会を立ち上げて、その会の中で決めました(表2)。DeFronzoらが1979年に発表した論文に基づいて初期のインスリン注入率を決め、目標血糖値は95mg/dLを基本とします。評価方法はクランプを始めてから90～120分間のブドウ糖注入量の平均値であるグルコース代謝率GIR(Glucose Infusion Rate:M値)の数字でインスリンの効き具合を診断します。健常者は8～12mg/kg/minで、インスリン抵抗性が高い人は6mg/kg/min以下になります。

患者の病態を厳密に把握できる

渥美●西田先生は人工膵島を使用した正常血糖域クランプ

表2 正常血糖域クランプ法の標準プロトコール

プラクティス 2009; 26(5): 557-562.

表3 正常血糖域クランプ法によるインスリン抵抗性評価

<p>利点</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 内因性インスリン分泌が枯渇した患者にも応用できる。 ② 肝の影響を排除し、筋肉・脂肪組織のインスリン抵抗性を評価できる。 ③ インスリン抵抗性を定量化でき、信頼性が高い。
<p>欠点</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 手技が煩雑であり、時間も要する。 ② 機器が高価である。 ③ 評価基準が曖昧で、評価者で結果が異なる。

法を、どのような患者に使っておられますか。

西田●1つは、いろいろな薬剤を使っても血糖コントロールに難渋する患者、また他の指標ではインスリン抵抗性を評価できない患者の病態をみるために使用します。インスリン抵抗性を厳密に評価することで、今後インスリン抵抗性を改善する薬剤にするか、あるいはインスリンの補充に向けるかなど薬剤選択の方向性を検討します。例えば、チアゾリジン系の薬剤を投与する前に正常血糖域クランプ法を1回行い、インスリン抵抗性が高ければ薬剤を投与して、投与3カ月後、6カ月後にもう1回正常血糖域クランプ法を行い、改善されているかをみます。どのタイミングで検査を行うかで値が変わってくるため、治療に行き詰まった時には、こういう検査を行うと良いと思います。

もう1つは、例えば、患者の体重が10%減るとGIRが4mg/kg/minだった人が6～7mg/kg/minまで上がり、正常域近くまで改善する場合があります。したがって、体重が減少した時に検査を行い、患者に数値を見せることで自己効力感を上げ、行動変容につなげていくということも行っています。

渥美●正常血糖域クランプ法は、インスリン療法を行っている患者でも構わないわけですね。

西田●大丈夫です。前日まで持効型インスリンは使用できます。検査当日の朝だけ使わないようにして、インスリンの濃度で補正します。

渥美●インスリン抵抗性を評価する臨床検査としてHOMA-Rなどありますが、相関はいかがですか。

西田●最もよく使われている検査はHOMA-Rだと思いますが、全体的には良い相関があります。しかし、HOMA-Rは主に肝臓のインスリン抵抗性を、正常血糖域クランプ法は主に筋肉のインスリン抵抗性をみるため、個別に症例をみていくと、かなりずれている場合があります。

ただ、HOMA-Rは簡便な検査であるのに対して、正常血糖域クランプ法はどうしても2時間必要なので、それが欠点だと思います(表3)。

渥美●一方、インスリン分泌能の評価に対してはいかがでしょうか。

西田●一般的には、ブドウ糖負荷試験である程度評価できますが、もっと詳細に調べたい場合、特にインスリン分泌の第1相と第2相のどちらが低下しているかをみる時に、正常血糖域クラ

ンプ法は有用な検査だと思えます。

血糖値を200mg/dL、もしくは空腹時血糖値をプラス100mg/dLに短時間で上昇させて、最初の10分間は第1相をみるために2分ごとの採血、その後は第2相の分泌をみるため5分ごとに採血を行います。頻回な採血なので大変ですが、きれいにインスリンの動きをみることができます。実際、糖尿病患者はインスリン分泌の第1相が低下すると、なかなか戻りません。

人工膵島の機器の進歩

渥美●従来に比べて今の人工膵島の機械は性能が良くなったと思えますが、その辺はいかがでしょうか。

西田●1980年代に開発された人工膵島「STG-22」は、イン

図1 ベッドサイド型人工膵臓
「STG-55」 日機装株式会社

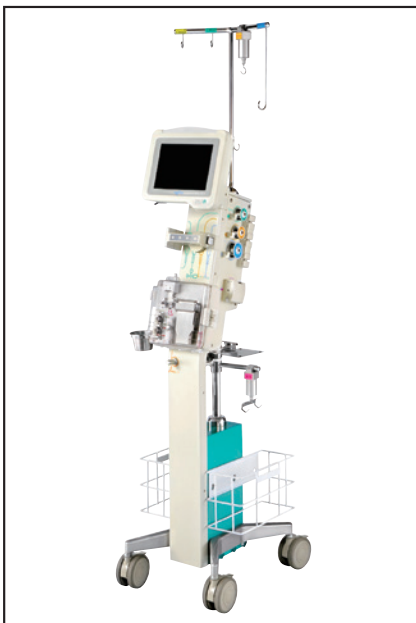
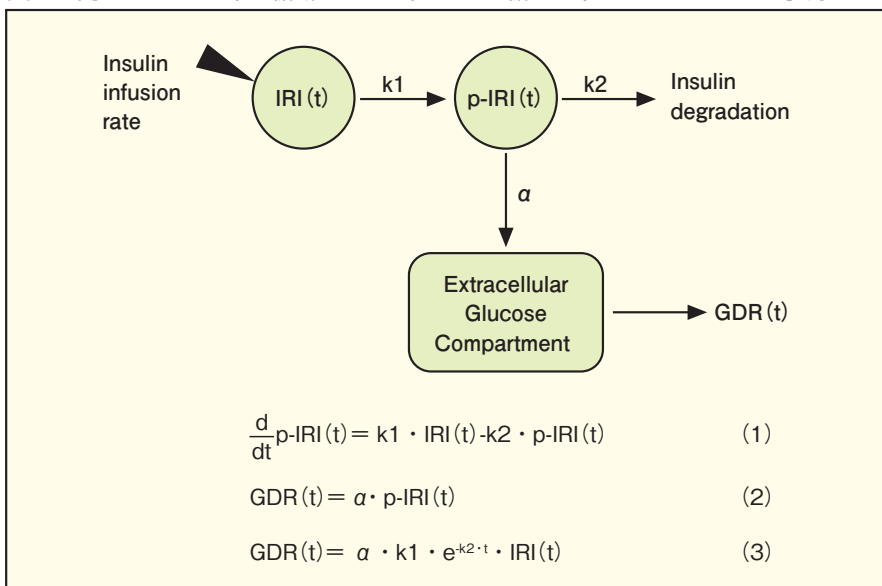


図2 高インスリン正常血糖域クランプ中のブドウ糖注入率をシミュレートする予測モデル



スリン注入量をマニュアルで1分ごとに入力するなど、いろいろと手作業が多かったのですが、現在販売されている「STG-55」(図1)では、スイッチを押すだけで、最初の10分間大量にインスリンを注入して、その後1.25 mU/kg/minという決められたインスリン量を自動的に注入できるシステムになりました。

また、従来ではブドウ糖を測定するセンサーのセットアップに半日くらい時間がかかっていましたが、今は1時間～1時間半でセットアップできるようになり、かなり進歩しています。

私どもは人工膵島を患者の病態の評価以外に、周術期やケトアシドーシス、いろいろな感染症の時にも使用しています。例えば、患者に点滴が入る、また患者の状態が悪くなりインスリン抵抗性が高まるということがあっても、それに応じて人工膵島がブドウ糖やインスリンを注入して血糖値をコントロールしてくれるため、安心して管理ができます。

さらに、前の「STG-22」はバッテリーがなかったため、移動する時にコンセントを抜くと運転が止まってしまいましたが、今の「STG-55」はバッテリーが搭載され、病室から手術室に移動の際も連続して運転できるところも大きなメリットだと思います。

正常血糖域クランプ法の新しい評価法

渥美●西田先生は正常血糖域クランプ法の新しい評価法を開発されましたが、それについてご説明いただけますか。

西田●正常血糖域クランプ法はどうしても2時間は必要であり、患者の負担になるため、検査時間を大幅に短縮した新しい評価法を開発しました。短い時間でブドウ糖注入率をみるために、インスリン注入率と血中インスリン濃度、インスリン作用と血糖値の関係をそれぞれモデル化し、ブドウ糖注入

率の経過を解析することにより、M値の算出法を標準化しました。さらに、この予測モデルを用いることにより、短時間でM値の推定が可能となり、最短30分で評価が可能です。しかも、正常血糖域クランプ法を2時間行った時のM値との相関係数は0.7～0.8とかなり高いです。

具体的には、30分で2時間のM値を予測するための予測モデルを作成するのに、まず血中にインスリンを注入した時にインスリンが拡散するコンパートメント(図2)、そこから実際に末梢の組織にインスリンが移行するコンパートメント(図2)の2つのモデルを作成し、その移行係数



を算出し新たな指標である「インスリン抵抗性指標 α 」を作成しました。

実際、2型糖尿病患者58例に正常血糖域クランプ法を行い、30分、60分で算出した $\alpha(30)$ 、 $\alpha(60)$ を検証したところ、 $\alpha(30)$ では図3右のように赤い点が実測値で、黒い線がシミュレ-

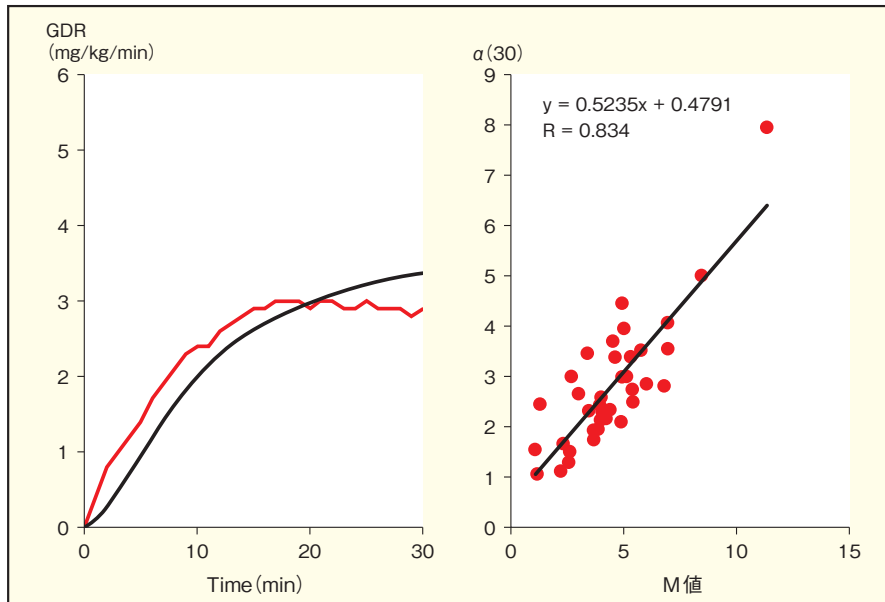
ーションになりますが、M値との相関係数 $R=0.834$ と有意に高い相関を認めました。したがって、この指標を用いれば正常血糖域クランプ法30分でも評価ができます。

渥美●このモデルを用いると大幅に時間が短縮されるわけですね。これは再現性の評価はどのようにされていますか。

西田●現在、150例以上に行っていますが、再現性は同じくらい得られています。また人工膵島の場合、例えば採血不良になって血糖値がぶれるとブドウ糖注入率もぶれてしまうのですが、このモデルを使うと検査時間が短いため、そういう影響を受けにくいところも現実的には良いところだと思います。

渥美●わかりました。人工膵島は日本で研究され進歩したもので、機器の性能の高さも含めて世界に発信すべき技術ではないかと思います。本日は貴重なお話をありがとうございました。

図3 $\alpha(30)$ とM値との関連



(DITN)

学会 REPORT ①

第58回 日本糖尿病学会年次学術集会

糖尿病学の進化と深化～サイエンスとヒューマニティーの融合～

2015年5月21日(木)～24日(日)、第58回日本糖尿病学会年次学術集会が谷澤 幸生会長(山口大学)のもと、海峡メッセ下関、門司港ホテル、ぱしふいっくびいなすなどで開催された。本州と九州を結ぶ関門海峡を望む山口県下関市に全国から約1万1000人も参加者が集まり、大盛況であった。数多くのプログラムの中から、今回は大きく注目を集めた巖流島ディベート4「SGLT2阻害薬は糖尿病治療の主役になりうるか」と、日本高血圧学会と日本糖尿病学会の合同シンポジウムから「低血糖—ここまで分かった脳心血管リスク—」を紹介する。

巖流島ディベート4

SGLT2阻害薬は糖尿病治療の主役になりうるか

座長 清野 裕先生(関西電力病院)・植木 浩二郎先生(東京大学大学院医学系研究科 分子糖尿病科学講座)



SGLT2阻害薬は糖尿病治療の主役になりうる立場から

演者 加来 浩平先生(川崎医科大学 総合内科1)

SGLT2阻害薬は米国では高い評価を受け、大きなシェアを獲得している。しかし、日本では使用頻度が予想を超えて低いのが現状である。

日本における市販後調査(2015年3月時点)では6402件の副作用報告があり、うち21.1%(1353件)が「皮膚および皮膚組織障害」である。米国と比較すると使用者数は1/10でありながら、副作用報告は3～4倍となっている。SGLT2阻害薬は日本人に副作用が多いのであろうか。私は、日本の先生方が安全性に関する関心が高く、熱心にレポートした結果であり、かつ製薬企業が熱心に啓蒙活動を行ったからと考える。薬剤は上市後、最初の2年に副作用報告が集中する“Weber effect”が起こり、次に“Notoriety bias”(悪評による報告バイアス)、さらに“Ripple effect”(波及効果)が起こることがある。この現象がSGLT2阻害薬で生じているのかわからないが、「皮膚および皮膚組織障害」の発現頻度の日米の差をみると否定できないと思われる。

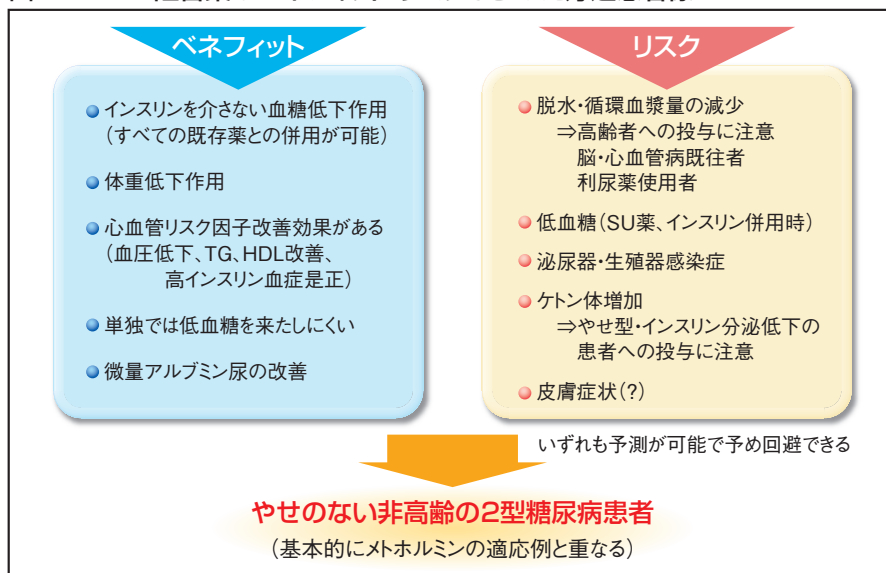
実臨床のデータであるトホグリフロジン特定使用成績調査(対象:65歳以上2型糖尿病患者1251例)の結果をみると、重篤な副作用は5例(0.4%)で、脳梗塞の1例以外は軽快、回復している。皮膚症状1.2%など主な副作用も、臨床試験で得られた頻度を上回るものはなかった。有用性をみるとeGFR

がよい人ほどHbA1cが低下し、BMIが高い人ほど体重減少が大きかった。

臨床試験と実臨床から見てきたSGLT2阻害薬の特徴は、治療早期から効果が目に見えやすいことである。効果としては、速やかかつ確実な血糖降下作用、体重減少、血圧改善、TG減少とHDL-C上昇、脂肪肝改善、微量アルブミン尿の改善が認められており、適正使用をすれば安全性に関する大きな問題はないと考える。また、効果が見えやすいため、それによる行動変容が期待できる。

ベネフィットとリスクからみたSGLT2阻害薬の好適患者像は図に示した通り、やせのない非高齢の2型糖尿病患者と

図 SGLT2阻害薬のベネフィット・リスクからみた好適患者像



考える。

SGLT2阻害薬は糖尿病治療の主役になりうる可能性を秘めている。そのためには実臨床における科学的論拠(エビデ

ンス)の構築が不可欠であり、有用性の検証には、われわれ糖尿病専門医が指導的役割を果たすべきである。



SGLT2阻害薬は糖尿病治療の主役になり得ない立場から

演者 岡本 元純先生(大津赤十字病院 副院長・第二内科)

2006年に実施された滋賀県医師会糖尿病実態調査をみると、若年肥満糖尿病患者が増加していることがわかる。SGLT2阻害薬の適応症例は医師が脱水、シックデイに対する説明と注意を十分に、患者が医師の指示および食事療法を遵守でき、腎機能が保たれている若年の肥満糖尿病患者である。しかしながら、DPP-4阻害薬の処方数は急速に伸びているが、SGLT2阻害薬は伸び悩んでいるのが現状である。その理由を考えてみると、まず、SGLT2阻害薬の副作用がDPP-4阻害薬に比較して頻度が高く、種類が多いことがあげられる。

日本糖尿病学会の「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」をみると、低血糖、ケトアシドーシス、脱水・脳梗塞、皮膚症状、尿路感染症などへの注意喚起がなされている。DPP-4阻害薬のRecommendationでは他剤との併用に伴う低血糖への注意が中心である。SGLT2阻害薬においては「副作用は段階を踏んで発症するか」「副作用の発症は医師が制御可能か」「発症途中に対処したら可逆的か」などの懸念がある。しかし、DPP-4阻害薬の低血糖は、多くの先生方は今までの経験により、使い方の工夫で回避できると考えられる。

「イプラグリフロジン市販直後調査後の継続安全性監視・情報提供活動 副作用集計結果報告(3569例、2014年4月17日～2015年3月16日)」をみると65歳以上での副作用発現は約5割、投与後30日以内の副作用発現は約6割であった。これは「65歳未満なら安全とは言えない」「投与30日以降なら安全とは言えない」ととることができる。さらに脱水症、脳血管障害、脳血管以外の血栓・塞栓症は、発症が段階を踏まず、予測困難で、不可逆的となる懸念がある。

2015年5月にFDAよりSGLT2阻害薬による入院加療を要した糖尿

病性ケトアシドーシス(DKA)発症例の報告があった。特徴は非定型で血糖値が200mg/mL未満の症例もあったことから、血糖値とHbA1cを指標にしても、発症の予測、回避、制御が困難と考えられる。

患者にシックデイは必ずある。今、先生方に「SGLT2阻害薬を投与するにあたり、脱水やシックデイに対する説明と注意を十分に行ったとして、患者に脱水や脳梗塞などを完全に回避してもらえる自信がありますか」と質問したら、自信のある先生がどのくらいいらっしゃるだろうか。これらがSGLT2阻害薬の障壁となっているのであろう。

さらにSGLT2阻害薬の適応症例は若年の肥満2型糖尿病患者で、患者が医師の指示を遵守でき、食事療法も遵守できる場合であるが、そもそも食事療法が遵守できないから肥満しているのではないだろうか。SGLT2阻害薬による体重減少効果予測と実際をみた研究では、実際の体重減少量は予測より少なく、要するに尿糖への喪失カロリーが過剰カロリー摂取により補填されているという結果も報告されている。

つまり、SGLT2阻害薬は、予測・回避・制御できない副作用と、患者選択のための指標が明確でない点(表1)から、現時点では糖尿病治療の主役にはなり得ないのである。

表1 結論に至る根拠の整理と結論

<p>① 心配の種：十分な説明をしたとしても、副作用の予測・回避・制御ができるとは限らない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用は、段階を踏んで発症するとは限らない ・副作用の発症を医師が制御できない場合もある ・発症途中に対処しても、不可逆的な可能性 ・患者に任せざるを得ない部分が大きい <p>② SGLT2阻害薬の効果が期待できる患者のうち、実際に処方してもよい患者を選択するための指標がまだ明確でない</p>
<p>結論</p>
<p>SGLT2阻害薬は糖尿病治療の主役にはなり得ない</p>

巖流島ディベート4 ディスカッション



岡本

加来

植木 ●引き続きディスカッションに移りたいと思います。SGLT2阻害薬の副作用について市販後調査は対象薬剤のみの評価ですが、その点についていかがお考えでしょうか。

加来 ●市販後調査は分母がはっきりしない点が問題だと思います。あくまで科学的に評価できるデータを出していくべきで、SGLT2阻害薬を使わずに検証しないまま「危ない」と言うべきではないと思います。

植木 ●岡本先生、市販後調査の突然死のデータをお示しいただきましたが、SGLT2阻害薬との因果関係についてはどのようにお考えですか。

岡本 ●SGLT2阻害薬と突然死の因果関係については、これから検証していかなくてはならないと思います。FDAから出たDKAの警告は、SGLT2阻害薬では血糖値がそれほど高くなくてもDKAを生じる可能性があるということです。SGLT2阻害薬によって、細胞内代謝異常と細胞外の血糖値に乖離が生じるため、SGLT2阻害薬を使うべきではない症例をどう選択していくのが重要です。また、患者指導は難しく、SGLT2阻害薬投与にあたり、水分摂取、シックデイ、過食など、心配なことは多いです。

清野 ●SGLT2阻害薬による臓器の代謝異常改善について、ご意見をお願いします。

加来 ●SGLT2阻害薬によって血糖が改善し、糖毒性の解除によるインスリン分泌能の改善、肝糖新生作用による脂肪利用の促進がみられます。脂肪肝の改善、インスリン感受性増強による高インスリン血症の是正から、更なるインスリン抵抗性改善効果が期待でき、筋肉での糖利用が増加するとの報告もあります。

岡本 ●SGLT2阻害薬によって、細胞が必要な糖を取り込めない場合、DKAが生じるのではないかと考えます。それは必要以上に、尿中に糖を放出してしまう一部のケースで起き

てくることなのではないかと思いますので、どうやってそういうケースを見つけるかが課題だと思います。

清野 ●SGLT2阻害薬の適応症例を65歳未満の肥満例とすると、糖尿病治療の主役にはなりにくいとも思えますが、いかがでしょうか。

加来 ●今後、高齢者への投与の検討も必要でしょう。特定使用成績調査は患者の33%は75歳以上、腎機能障害の症例も含まれておりました。このような安全性の検討は重要です。

植木 ●SGLT2阻害薬を投与すると60～90g/日の糖が排出されるわけですが、食事指導はどうしたらいいのでしょうか。

加来 ●私は今までの食事を続けてもらうように言っています。食事療法が必ずしも守られてはいないでしょうが、それは他の薬剤も同様です。つまり、いろいろ手を尽くしても血糖値が改善しないので、薬剤を投与するわけです。SGLT2阻害薬によって、肥満が改善してくると、患者の行動変容も期待できると思います。

岡本 ●摂取カロリーを指示してもそれを守ることは困難です。結果を見つつ、調節していきたいと思っています。

清野 ●今回は「SGLT2阻害薬は糖尿病治療の主役になりうるか」について、お二人の先生にそれぞれYESとNOの立場からお話いただきましたが、リスクを予測できるか否かなどをお考えいただき、実際に薬剤を選択されるのは主治医の先生方です。少なくとも投薬する限りは生活指導を十分に行ってからというのが、私の見解です。どうもありがとうございました。



関門海峡



▲海城メッセ下関

◀ばしふいっくびいなす

シンポジウム14

日本高血圧学会と日本糖尿病学会の合同シンポジウム

低血糖 —ここまで分かった脳心血管リスク—

座長 片山 茂裕先生(埼玉医科大学かわごえクリニック)・難波 光義先生(兵庫医科大学 内科学 糖尿病・内分泌・代謝科)



1型と2型糖尿病における重症低血糖と心血管リスク

演者 辻本 哲郎先生(国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科)

糖尿病患者における重症低血糖は心血管疾患や死亡リスクを上昇させる可能性が指摘され、問題となっている。私どもは、実際に重症低血糖で緊急搬送されてきた1型、2型糖尿病の重症低血糖時の臨床所見について調査した¹⁾。1型糖尿病群(n=88)、2型糖尿病群(n=326)において、重症低血糖発症時の血糖レベル、糖尿病罹病期間に両群間に違いは認めなかったが、平均年齢(1型44.6歳、2型71.4歳)、HbA1c(1型8.3%、2型6.6%)、eGFR(1型86mL/min/1.73m²、2型56mL/min/1.73m²)においては有意差を認めた。重症低血糖時のGCS(Glasgow Coma Scale)^{※1)}に関しては有意差なく両群とも低下し、血糖値の低下とともにGCSも低下していた。重症高血圧(180/120mmHg以上)は1型、2型糖尿病群で各々19.8%、38.8%と2型糖尿病群で2倍近く有意に多く発生していた(表2)。また、重症低血糖とともに新規に診断された心血管疾患と心房細動、また、退院までフォローした際の死亡は、2型糖尿病群においてのみ認められた。2型糖尿病と比べ1型糖尿病において重症低血糖の治療前後で血圧に大きな変化は認められなかったが、繰り返す低血糖による自律神経不全が一部関与していると考えられる。

低血糖を繰り返すことで交感神経系の反応性が低下することが以前より知られており、無自覚低血糖につながる可能性だけでなく、低血糖を再び繰り返す可能性が高い状態と考えられる。

重症低血糖は交感神経系を活性化させ、著明な血圧上昇などから心血管ストレスが増大し、高血圧緊急症や心仕事量の増大に伴いイベントが発生する症例もあれば、血管内皮障害などを通じてイベントリスクが上昇する症例もあると考えられる。また、交感神経系の活性化と一部関連する部分でもあ

るが、重症低血糖時の低カリウム血症やQT延長^{※2)}、低体温などは致死的不整脈につながりうる危険な状態だと考えられる。さらに、臨床的に重要なことは、意識レベルの低下が間接的に心血管イベントに大きく関与している可能性があるということである。これにより低血糖の遷延や初期対応の遅れが生じ、数時間続く持続的な交感神経系の活性化につながり、心血管リスクをさらに上昇させると考えられる。2012年にADAとEASDが「患者中心のアプローチ(Patient-Centered Approach)」という共同声明を発表し、2015年も踏襲されアップデートされている²⁾。患者の背景や病態、薬剤特性を十分考慮して、低血糖のない最適な管理を目指す必要があると考えられる。

参考文献

1) Tsujimoto T et al. Diabetes Care 2014; 37: 217-225.

2) Inzucchi SE et al. Diabetes Care 2015; 38: 140-149.

Diabetologia 2015; 58: 429-442.

※1) GCS: Glasgow Coma Scale. 意識障害の分類

※2) QT延長: 心電図におけるQ波の始まりからT波の終わりにいたるまでの時間が長いこと。

表2 重症低血糖時のイベント

イベント	1型糖尿病 (n=88)	2型糖尿病 (n=326)	P値
重症高血圧(≥180/120mmHg)	19.8%	38.8%	0.001
既存の高血圧有り	34.6%	41.3%	0.51
既存の高血圧無し	13.3%	33.3%	0.005
低体温(<35°C)	18.8%	22.4%	0.37
低カリウム血症(<3.5mEq/L)	42.4%	36.3%	0.30
QT延長(QTc ≥0.44秒)	50.0%	59.9%	0.29
新規の心血管疾患	0%	1.5%	0.58
新規の心房細動	0%	4.3%	0.04
重症低血糖時の外傷	5.8%	5.8%	0.95
外傷性くも膜下出血	0%	0.6%	1.00
骨折	0%	0.6%	1.00
重症低血糖後の死亡	0%	1.8%	0.34

ZOOM UP

糖尿病と健康食品②

(DITN 2015年6月号より続き)

●高橋 久仁子(群馬大学名誉教授)

特定保健用食品の「効果」はごくわずか
「食品」だから当然

特定保健用食品(トクホ)は消費者庁の審査に合格した製品であり、許可された範囲内で保健効果を記載できる。すなわち「トクホである」ことはヒトを対象に行った実験研究において、実験群と対照群との間で、ある測定項目の値の差が統計的に有意(有意差)であったことを意味している。しかし、この有意差が実用的に意味を持つのか否かまでは考慮されない。なぜなら、トクホの許可要件の1つは「食生活の改善が図られ、健康の維持・増進に寄与することが期待できるものであること」であり、「寄与するもの」ではないからである。

トクホについて国立健康・栄養研究所のサイト*には「特定の保健の目的が期待できることを表示した食品であり、身体の生理学的機能などに影響を与える保健機能成分(関与成分)を含んでいます。…(中略)…健康が気になる方を対象に設計された食品であり、病気の治療・治癒を目的に利用する食品ではないことに留意して下さい」とある。すなわち糖尿病の患者は利用対象外なのだが、「血糖値」に言及する商品もあるので糖尿病に関わる方々は気になると思われる。

2015年6月10日現在、トクホは1163品目あり、「許可を受けた表示内容」の文言に「血糖値」を含むのは199品目(全体の17.1%)、「関与する成分」は複数あるが、185品目が難消化性デキストリンを含む。ちなみにこれを「関与する成分」とするトクホは全体のほぼ3分の1を占める。

トクホのうち、「難消化性デキストリンの働きで糖の吸収をおだやかにするので、食後の血糖値が気になる方に適している」の意を表示するトクホが151品目ある。ある商品は宣伝広告紙面に「食後血糖値の推移」と題するグラフを載せ、米飯摂取30分後の血糖値が対照群で149.7mg/dL、実験群で141.8mg/dLとの部分に「食後30分の血糖値の上昇を抑制!」と大きく書いている。食後血糖値が上がりやすい被験者22名に米飯とともに難消化性デキストリンを添加した製品6.8gを摂取させ、30分ごと120分まで血糖値を測定している。「当該製品摂取群は対照群に比べ摂取30分後の血糖値に明らかな上昇抑制効果が見られた」とも書いてあった。

別の難消化性デキストリン添加トクホ飲料も米飯摂取

高橋 久仁子 先生 ■Profile

食生活教育、特に食べものや栄養が健康と病気に与える影響について、熱狂的、あるいは過大に信じる「フードファディズム」という概念を紹介し、長年研究を行っている。著書『「食べもの情報」ウソ・ホント』『「食べ物神話」の落とし穴』(ブルーバックス)など。

30分後の血糖値が、対照群(163.6 ± 17.5mg/dL)と実験群(157.9 ± 17.7mg/dL)で有意差があったことを「食後血糖値の上昇を抑える」根拠としていた。

難消化性デキストリンがもたらすこの程度の血糖値上昇抑制が糖尿病の予防につながるかどうかは全く検討されていない。

次に、「体脂肪が気になる方に」と表示し、「腹部脂肪を減らす」とグラフ付きで宣伝する2商品、および「脂肪の吸収を抑える」と宣伝するトクホコーラ飲料の「効果」は以下のとおりである。

●**クロロゲン酸コーヒー飲料**：12週間にわたり継続飲用した結果、「おなかの脂肪が9.3cm²低減」との線グラフを宣伝に使っている。被験者の平均腹部全脂肪面積は350cm²とのことで脂肪面積の減少率は「9.3/350=0.0266」、すなわち2.7%。体重は75.8kgが1.5kg減少。

●**ケルセチン配糖体飲料**：この飲料を継続飲用した結果、「8週目から体脂肪の低減が認められました」とあるが、減少を示す折れ線グラフに飲用開始時の脂肪面積は無記載。出典論文を読むと、飲用開始時の平均腹部脂肪面積は292.26cm²で、8週目の変化量が「-10.58cm²」である。「10.58/292.26= 0.036」、すなわち減少率は3.6%。体重は69.74kgが0.14kg減少。

●**トクホコーラ飲料**：トクホのコーラ飲料が2012年に2商品発売され「脂肪の吸収を抑える」と派手に宣伝しているが、両商品とも難消化性デキストリン5g添加飲料である。どの程度「脂肪の吸収を抑える」のかを根拠論文から計算すると「1日に55gの脂質を摂取したとき、糞便中の脂質量を0.22g増加させる」でしかない。これを根拠に「脂肪の吸収を抑える」と宣伝している。

機能性表示食品の「科学的根拠」は脆弱

「厳重な審査を経て許可」されたはずのトクホでさえ、「効果」

はこの程度である。それを無視して、「トクホより簡単に機能性を表示できるようにする」などできるはずがない。しかし、強引にも2015年度当初から「機能性表示食品」制度は始まった。制度導入に至る経緯は省くが、この制度は「規制改革に関する答申～経済再生への突破口～」に根拠を置く経済戦略であり、健康戦略ではない。

2015年6月10日現在、37商品の届出が受理されており、消費者庁のウェブサイトに設けられた「機能性表示食品に関する情報」サイトの「届出詳細内容」には商品別にその商品の科学的根拠や安全性に関する基本情報を収載したPDFファイルが並べられている。

機能性の科学的根拠はヒト試験もしくはシステマティックレビュー (SR) とされている。「表示しようとする機能性」に例えば「○○に役立ちます」と書いてあればヒト試験の結果が、一方、「○○に役立つことが報告されています」とあればSRが科学的根拠と読み分けることができる。

37商品中7商品がヒト試験を科学的根拠としており、その研究論文はPDFファイル内にあるのでネット上で読むこ

とができる。しかし、いずれの論文にも実験方法や被験者などに少なからぬ問題点があり、これを「企業などの責任において科学的根拠の下に機能性を表示できる」ことの理由にするにはあまりにも脆弱である。消費者庁は提出書類が一応整ってれば届出を受理せざるを得ず、それが「届け出制」が持つ問題性でもある。

なお、この機能性表示食品の利用対象者はトクホと同じく、「疾病に罹患していない者」である。

おわりに

食べものや栄養が健康や病気へ与える影響を過大に信奉・評価することを「フードファディズム：Food Faddism」という。保健機能食品を含め、「健康食品」類は総じてフードファディズム的側面が強いことを申し添えておきたい。

* https://hfnet.nih.go.jp/contents/sp_health.php

特別寄稿

「ジャイアンツ・コースウェイで見た正六角形」

●酒井 庸禎 (酒井内科・皮フ科(愛知県半田市))

プロフィール

1939年生まれ。名古屋市立大学医学部卒業後、東市民病院(名古屋市)を経て、University of Washingtonへ留学。帰国後は藤田大学分院の坂文種報徳會病院(名古屋市)に勤務しながら、名古屋市立大学生化学研究室で研究を継続。半田病院勤務を経て、1980年4月に酒井内科・皮フ科を開院。

残された人生の中で、生きているうちに一度は訪れてみたい場所はたくさんある。私の診療所は1週間の夏休みがある。2014年夏は、アイルランド島の一番北にある世界遺産のジャイアンツ・コースウェイ(Giant's Causeway)に妻と個人旅行を楽しんできた。

アイルランド島は地図で見ると、変形したじゃがいものような島であるが、実は北部(約15%)はイギリス領の北アイルランド。残る約85%の南アイルランドはアイルランド共和国で、別々の国である。誇り高いアイルランド人は北アイルランドと言うことはなく、この地方を表すUlsterと呼ぶ。Ulster(北アイルランド)の通貨はイギリスと同じくポンドであるが、アイルランド共和国の通貨はEUに加盟しているためユーロである。

このジャイアンツ・コースウェイは六角形の石柱群で有名である。石柱群は全て強風、荒波の海に面しており、その数約4万本。伝説では、ケルト神話に登場する巨人フィン・マックールが、スコットランドの巨人ベナンドナーとの戦いに赴く際にこの石の道を作ったと語り継がれている。人の手で造り上げられたかのように、規則的に敷き詰められた正六角形の石柱は、約5～6千万年前に起こった火山活動で作られされたものである。この一帯に流出した溶岩(玄武岩)が、冷えて固まる際に収縮し、広範囲にわたるひび割れが生じた。この割れ目が地殻変動で隆起し、現在見られる階段のような石柱群を形成した。

なぜ正六角形の石柱が生まれたのか。蜂の巣や亀の甲が正六角形であることは以前から知っていた。現地に行って実際に見た正六角形の石柱は圧巻であった(写真1,2)。

さて、六角形とは?と考えていたら、インスリン デグルデク、SGLT2阻害薬の構造を思い出した。さらに、コレステロール、コルチゾールなども六角形がある。他にも抗凝固剤のワルファリンなど、数え上げたら限

写真1



写真2



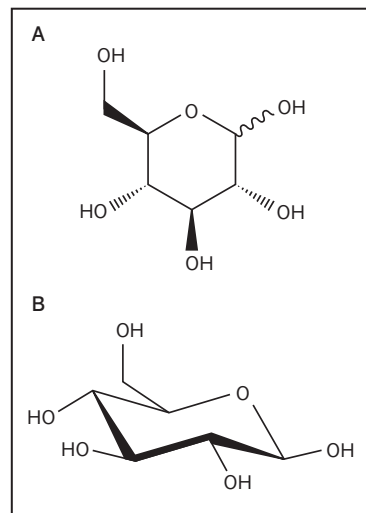
りない。

考えてみると、正六角形の基本はベンゼン環である。最も単純な芳香族化合物である。原油に含まれており、石油化学における基礎的化合物である。原油の元は、5億年前の三葉虫や海洋性藻類などの有機生物であるが、なぜ長い年月をかけてベンゼン環が生まれたかは知る術もない。

正六角形ならブドウ糖も同じと考えていたが、これは私の大きな間違いであった。平面的には図-Aであるが、立体的には図-Bである。1996年に日本糖尿病学会年次学術集会でハーグドーン賞を受賞した「膵β細胞のグルコース認識機構—ヘキソースアノマーを用いての研究—」のおしどり夫婦の研究者、仁木 厚先生(愛知学院大学名誉教授)、仁木 初美先生(元愛知学院大学歯学部内科)にお叱りを受けるところであった。仁木先生は年下の私にいろいろと教えてくださり、ラボも案内して下さった。

仁木先生は糖尿病領域を超えた博識家で交流も広く、トロントに留学中に知り合った指揮者の小澤征爾さんとも親交がある。小澤征爾さんは、2010年に74歳で食道癌の手術を受けた。2014年晩夏には音楽祭「サイトウ・キネン・フェスティバル 松本」でベルリオーズの「幻想交響曲」を3日間振った。小澤征爾さん得意十八番の「幻想交響曲」であり、大病を克服した姿を見て、負けてられない思いがした。小澤征爾さんに負けないように今後も糖尿病診療に尽くしていきたいと六角形の石柱群を見ながら、アイルランドにて思ったわけである。

図 ブドウ糖



Q & A

糖尿病患者の記憶の無い夜間摂食症候群



●山田 研太郎(久留米大学医学部 内分泌代謝内科)



夜中に記憶の無い摂食をする

夜間摂食症候群についてご教示下さい。

(山梨 T.I.)



記憶の無い夜間摂食 (UNES)

夜間摂食が体重増加や糖尿病悪化の原因となることは良く知られている。就寝前の遅い時間だけでなく、一旦就寝した後、夜間に起きだしてかなりの量を食べる人もまれではない。もちろん、そのような場合も、普通は摂食した事実を翌朝まで覚えている。ところが、私どもの行った調査では、就寝後に物を食べたにもかかわらず、そのことを全く記憶していない人が少なからずいることが明らかになった。

食べるものは米飯やパン、菓子類、ソーセージ、ヨーグルトなどさまざまである。食パン1斤など、かなり大量に食べる人もいる。夜間の摂食に気づいたきっかけは、目撃した家族に指摘されたか、食べた痕跡を見て自分で悟ったかである。最初は他の人が食べたのではないかと思ったという人もいた。そこで、このような奇妙な食行動を、記憶の無い夜間摂食症候群 Unremembered Nocturnal Eating Syndrome (UNES) と名づけた。

UNESに関する共同研究

今回の調査は福岡県下の5施設の共同研究であり、内分泌代謝内科外来を受診した糖尿病患者を対象とした。ピッツバーグ睡眠質問表に夜間摂食に関する2項目を追加したアンケート調査を行い、UNESの可能性のある症例には追加の聴き取り調査を実施したところ、有効な回答が得られた1169人中9人(0.8%)がUNESと判定された。1型糖尿病1人、2型糖尿病8人であり、男性3人、女性6人、年齢は 52 ± 15 歳で、BMIは $30.1 \pm 9.5 \text{ kg/m}^2$ と肥満者が多かった。UNES

の頻度は月に1回程度からほぼ毎晩までさまざまであったが、月に2～5回あるいはそれ以上の6人はHbA1cが $9.0 \pm 0.9\%$ と高値であった。したがって、これらの症例ではUNESが肥満および血糖上昇の一因となっていたと考えられる。

CGMでとらえたUNES

1型糖尿病の1人はインスリンポンプ療法(CSII)による治療中であったが、血糖コントロールのため入院し、インスリン注入量を調節する目的で持続血糖測定(CGM)を行っているときに、偶然夜間の急激な血糖上昇が記録された(図)。夜間摂食の記憶は無かったが、ベッドサイドに置いていたスナック菓子の袋が空になっていた。自宅でも同様のエピソードを何度も経験していたことから、UNESによる血糖上昇であったことはほぼ確実である。

UNESの原因

それではUNESはどのような機序で引き起こされるのであろうか。UNESを認めた症例の臨床的特徴として注目されるのは、9人のうち8人がベンゾジアゼピン系あるいは非ベンゾジアゼピン系の睡眠導入薬を服用していたことである。睡眠導入薬がUNESを引き起こす機序としては2つの作用が考えられる。第一に、睡眠導入薬が服用後に一過性の前向き健忘を来すことがあるので、夜間に摂食した記憶がとんでしまった可能性である。第二は、睡眠導入薬が夜間に夢遊病様の症状を引き起こしうることが知られているので、夢遊病の部分症状として夜間の摂食が起こった可能性である。夢遊病の症状としての夜間摂食は、睡眠関連食行動障害として以前から報告がある。通常の覚醒状態での夜間摂食とは異なり、睡眠関連食行動障害は覚醒時の食行動に

異常のない人にみられ、肥満や代謝異常とは関連しないとされてきた。糖尿病患者で認められるUNESは、肥満や血糖上昇と関連する点の特異といえる。また、今回の9人では、聴取できた限り摂食以外の夢遊症状は認められなかった。糖尿病患者では食事制限のため普段から食欲が満たされていないことや、糖尿病治療薬により夜間血糖が低下しやすいことから、夢遊症状がしばしば「夢遊食」という形で現われるのかもしれない。

いずれにせよ、睡眠導入薬を中止できた症例ではUNESが起こらなくなっており、睡眠導入薬の服用とUNESは密

接な関連があると考えられる。また、9例中4例はうつまたは双極性障害のため精神科で治療中であった。これらの精神疾患あるいはその治療薬が、一部の症例ではUNESの発症に関わっていた可能性もある。

見逃されてきた病態

糖尿病患者におけるUNESはこれまで見逃されてきた病態であり、頻度も不明であったが、今回の調査では全糖尿病患者の0.8%、睡眠導入薬服用中の患者の中では約4%と、決

してまればではない。睡眠導入薬に伴うUNESは、肥満者や糖尿病患者に限らず起こりうると思われる。しかし、肥満や糖尿病を持っている人は、UNESが病気の悪化につながるの特に注意を要する。患者自身がUNESを自主的に報告することはまれである。睡眠導入薬を常用している糖尿病患者、特に肥満していたり空腹時血糖が激しく変動するような症例では、UNESがないかどうかを医療者側から問う必要がある。

参考文献

- 1) Yamada K, et al. Endocr J. 2013; 60: 1059-1063.

図 CGMでとらえた1型糖尿病患者のUNESによる血糖上昇(矢印)

