



DITN

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

CONTENTS

EDITORIAL : SGLT2阻害薬を使いこなす—故事来歴を見ると、使い方が見えてくる— …… 松岡 健平

Diabetes Front : SGLT2阻害薬の光と影—有効性と適正使用—

…………… ゲスト：横手 幸太郎 ホスト：岩本 安彦

連載：実践 サルコペニアと運動療法② …………… 山田 実

連載：インクレチン関連薬を用いた糖尿病治療の実際① …………… 福岡 勇樹、山田 祐一郎

学会REPORT② : 第58回日本糖尿病学会年次学術集会 …………… 編集部

Q&A : 糖尿病患者に潜在する肝疾患—拾い上げの注意点— …………… 江口 有一郎

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

SGLT2阻害薬を使いこなす —故事来歴を知ると、使い方が見えてくる—

問題がある場合ベッドサイドからベンチに投げ返すべき

2014年5月1日から市販後1年を過ぎたSGLT2阻害薬(以下SGLT2-i)の2週間処方制限が逐次解除され、処方しやすくなった。しかし、専門家の解説は依然として画竜点睛を欠く。友人たちから、「君はどうしてる?」と聞かれる。

腎性糖尿とは

1983年、全国済生会総会の折、記念品として、「済生会糖尿病マニュアル」(堀内光・編による日本版SDMの原点)を編纂・配布した。無粋な手土産と言われたが、当時の私どもの糖尿病治療の貴重な記録だ。その中で、腎性糖尿にはLawrence型とMarble型があり、前者は正常耐糖能例で血糖上昇とともに尿糖陽性になる、後者はグルコースの腎排泄閾値が著しく低く家族性に発生し、と書いた。また、症候性腎性糖尿の原因として配糖体「フロリジン」を忘れないで挙げた。

1990年頃、ラジオの電話相談で「腎性糖尿で低血糖になるが、どうすればよいか」と聞かれた。「それはめったにないことですが、糖分を余分に食べるしかないですね」と、しどろ

もどろに答え、血糖降下力の大きい腎性糖尿があることを知った。

糸球体で濾過されたグルコースの90%を近位尿細管の上流で再吸収するのがSGLT2(sodium-glucose co-transporter2)だ。その阻害薬は、持続高血糖による糖毒性を解消し、インスリン抵抗性が改善され膵β細胞の温存に寄与すると期待された。膵β細胞機能を介さない薬剤としてはα-グルコシダーゼ阻害薬以来だ。

Double blind試験ができない薬

他の施設のSGLT2-iの治験に参加した患者がいた。世話人の某先生から丁寧な挨拶状をいただいたが、薬剤名はマル秘だった。しかし、クロスオーバーで実薬のときは、尿糖(4+)となって血糖値が下がるので、何の治験かすぐに分かった。先入観が入り込む隙間はあった。

SGLT2-iは血糖値を下げることにより、血圧、尿酸値も下がり、腎を保護するという¹⁾。糖毒性を軽減し膵β細胞を保護し再生する機会が増すかもしれない。しかし、SU薬なし

でインスリン産生の増加が期待できる²⁾とは、少々はしゃぎすぎだ。

SU薬と併用してはいけない

今日では考えられないことだが、私が東京都済生会中央病院に入職した1967年頃は、腎性糖尿を糖尿病の一種と理解していた医師がいた。さらに、血糖コントロールの指標といえば、外来ではまずは尿糖定性で、検査室での血糖値の結果は翌日で、特別緊急な症例に限って簡易キットで測定していた。だから、尿糖が強陽性に出れば、SU薬を簡単に処方したようだ。結果として、重症低血糖が多発し、死亡例もあり、その危険性は社会問題として取り上げられ、故・平田幸正先生(初代東京女子医科大学病院糖尿病センター所長)が、「腎性糖尿にSU薬を出すべからず」と警鐘を鳴らした。

SGLT2-i発売当初、「SU薬を追加するときには糖質を多く食べるよう」勧めるコメントに驚いたのは小生だけではなく。SGLT2-iは廃棄物処理業者にお金を出して糖質を捨ててもらっているようなメカニズムなのに、何のために糖質を多く食べさせる必要があるのか。低血糖予防に食べさせなければならないのなら、SU薬を追加すべきではない。HbA1cを下げるためにSU薬を用いて体重増加を招くのはよくない。専門家ならSGLT2-iを使って欲しくない症例を先に述べるべきだ。

尿路感染症と外陰部感染は別

腎性糖尿例に尿路感染症が多いという話を聞いたことがあるだろうか。外陰部の真菌感染とは区別して考えるべき問題だ。糖尿病例のカンジダ症はただならぬ発赤を伴う。糖尿病に特有な宿主抵抗力の減衰、つまり易感染性がある³⁾。また、神経障害もある。私が「糖尿病性神経障害の定量的検査法」の調査をしていた50年前、まだ超音波診断はR&Dの段階だったが、X線上、排尿後の膀胱残尿像の増大が尿路感染と相関した。確かにグルコースはバクテリアや酵母の食べ物だが、高濃度になると、逆に細菌の生育が減る可能性もある。外来での検尿の際、保険で査定されることもあるだろうが、尿沈渣は必ず追跡することだ。

皮疹は未知の原因か

皮膚関連の副作用は治験時にも報告されていたが、皮疹・紅斑は市販後減少傾向という。皮疹・紅斑の発現は、特に投与1～2週以内が目立っており、Stevens Johnson症候群が疑われる症例もある。「皮膚症状が出たら直ちに服用をやめ、皮膚科受診」という服薬指導が必須だ。

5年前、オルメサルタンで出現した軽度の皮疹について、化粧品や金属アレルギーの鬼才と称される皮膚科医から「五員環化合物に感作されている可能性あり要注意」なる情報提供書が届いた。五員環アレルギーは神出鬼没で、いつも同じ顔ではない。糖尿病患者がしばしば用いる抗真菌薬、シタグリプチンの骨格にもあり、頻度として多くはないが丘疹など疹が出る。

問題は、いったん感作された例で数時間後に出現し、皮膚粘膜症候群となりかねないことだ⁴⁾。感作しやすい化学構造上の位置は不明で、パッチテストの成績は不安定であることから、代謝産物の可能性もあるという⁵⁾。五員環は重要な薬の構造で、それを持つ薬を否定するつもりはないが、調剤薬局で薬剤師が皮疹を見たら、処方された薬の構造式くらい調べて、医師に知らせるのが6年制時代の薬剤師だ。

内因性インスリン分泌が保たれている過体重例に適応

SGLT2-iによる1日の尿糖排泄量は75g(300kcal)以上になる。エネルギー制限を糖質制限食で試してみたくなる(蛋白質制限を要する例を除く)中年患者が適応だ。欧米の2型と日本人のそれとは異なるというが、発症間もない例や人間ドックなどで、空腹時インスリン値が高く、インスリン抵抗性を指摘されている例は多い。過去50年、日本人の体質は胎内環境から変容した。また、従来用いた抗糖尿病薬による治療変形も無視できない。

投与中尿ケトン体がしばしば(2+)～(3+)出る。ケトン体の尿排泄閾値は0に近く、空腹時に強い運動をすると出るものだ。血糖値が良好で、全身状態がOKなら経過観察でよい。ただ、ケトン体が出るようなときには食欲は下がるというが、体重が増える例もあるのはなぜだろうか。

現在、類薬が6種7製品発売されていて、メーカーは他社との差を打ち出したところであろう。大きな差はないと思われるが、臨床家は、これらを十把ひとからげで見てはいけない。副作用や既存の抗糖尿病薬との併用で問題となる場合がある場合、ベッドサイドから筋を通して、ベンチ(研究室)に向かって投げ返すべきである。さまざまなメリットが期待できる中、このような受容体阻害薬を何十年も使っているのか、悪性腫瘍の発現の可能性も含めて、いささか気がかりだ。

参考文献

- 1) Panchapakesan U, et al. PLoS One 2013; 8: e54442.
- 2) Michael J, et al. Diabetes 2011; 60: 890-898.
- 3) Johnsson KM, et al. J Diabetes and its Complications 2013; 27: 473-478.
- 4) ダゲット留理, アレルギーの臨床: 2014; 34: 336-340.
- 5) 中山秀夫, 皮膚病診療 2005; 27: 196-197.

松岡 健平

(東京都済生会中央病院 顧問・東京都済生会渋谷診療所)

SGLT2阻害薬の光と影

～有効性と適正使用～

食事療法の指導がある環境で履行できることが大事な条件

岩本●2014年に全く新しい作用機序を持った経口糖尿病薬であるSGLT2阻害薬が発売されました。尿中に糖を排泄するという薬剤は過去の経口薬の歴史になく、創薬の点で大きく期待され6種類の製剤がほとんど1年以内に登場しました。同時に、その作用機序から見て、療養指導上、主治医の側、あるいは患者側にもいろいろ留意いただきたい点があり、現実上市されて問題点も明らかになりつつあると思います。今日はSGLT2阻害薬の有効性と適正使用に焦点を当てて、使用経験も豊富で第一線で活躍中の横手幸太郎先生(千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学講座)にお話を伺いたいと思います。



ゲスト

横手 幸太郎先生
(千葉大学大学院医学研究院
細胞治療内科学講座)



ホスト

岩本 安彦先生
(朝日生命成人病研究所)

SGLT2 阻害薬の位置付け

岩本●最初に、SGLT2阻害薬の位置付けからお話いただけますか。

横手●現在、日本ではインスリンをはじめ、さまざまな糖尿病の治療薬が使われるようになり、血糖コントロールも改善されていると思います。その中で、2014年にSGLT2阻害薬が新たな作用機序の薬剤(図1)として日本で発売されましたが、欧米ではすでに大変多くの患者に処方されていると聞き、驚くとともに興味を持ちました。

なぜSGLT2阻害薬が今登場したかという一番のポイントは、「糖尿病患者の肥満」という問題にあるでしょう。現在、世界中で肥満が増え続け、2014年の「The Lancet」に世界の成人の3人に1人がBMI 25以上であると報告されました。日本も例外ではありません。現在使われている糖尿病の治療薬は、インスリンを注射するか、分泌させるか、あるいは効かせるかという作用機序で、食事、運動療法を守れない限りは、どうしても体重が増えてしまう傾向にあります。その中で、SGLT2阻害薬は体重を減少してくれるところに、欧米で大き

な注目が集まったと思います(図2)。

一方、2009年に発売されたDPP-4阻害薬は低血糖を起こしにくく、体重も増加させずにインスリン分泌を促進させるという全く新しいタイプの薬剤として、日本においてはすでに幅広く使われています。欧米のガイドラインではメトホルミンが第1選択薬ですが、日本の実臨床においてはDPP-4阻害薬がその位置にあるといえるかもしれません。そのような状況の中、SGLT2阻害薬は発売当初、糖尿病内服治療における最後の切り札のような位置付けで迎えられた気がします。

しかし、この1年の動向を振り返ると、いろいろな薬剤を使い、万策尽きて最後に使う薬剤というよりも、第1剤とまではいなくても2～3剤目として、「この患者はあともう一步、体重が減少すれば改善するのに」という比較的糖尿病が軽症の患者に、今後使われていくべき薬剤ではないかと思っています。

SGLT2 阻害薬の「光」

岩本●SGLT2阻害薬は新しい作用機序を持っているため、

使い方において発想を少し転換しないといけないと思います。また、欧米でかなり受け入れられている背景に肥満患者が多いことがあげられます。どのように上手に使っていくべきでしょうか。

横手●日本人の場合、例えばBMI 23～24でも糖尿病になる場合があるのに対して、欧米の糖尿病はBMI 30以上の肥満が主流になっています。したがって、既存の薬剤を使用すると、さらに肥満して治療しにくくなること、おそらく現場の悩みであろうと思います。そのような背景の中、アメリカのEndocrinologist、すなわち日本の糖尿病専門医に当たる医師が、新規に処方する薬剤の筆頭は今やDPP-4阻害薬を抜いてSGLT2阻害薬に代わったといわれています。日本では経口血糖降下薬のわずか2%しかSGLT2阻害薬が使用されていない現状を考えると、驚くべき対比があると思います。

一方、日本では欧米ほど高度肥満者は多くないのですが、30年前に比べると中年の男性を中心として確実に肥満者が

増加しています。日本人は膵β細胞機能が脆弱といわれていますが、2015年にアメリカ糖尿病学会から、アジア人は軽度の体重増加でも糖尿病の発症リスクが高まるため、BMI \geq 23から糖尿病のスクリーニングが必要であるという論文が発表されました。そういうことを考えると、SGLT2阻害薬の特長はインスリンを過剰に分泌させることなく血糖を下げ、また体重を減らし得ること、この点が「光」だと思います。したがって、日本人の場合、高度な肥満ではなくても「少し体重を減らすことができれば代謝が改善するのに…」という糖尿病患者に対しSGLT2阻害薬を使用して体重管理を行い、血糖を下げるというストラテジーが成り立つものと思います。その範囲については今後検証すべきことです。

岩本●おそらく欧米の医師は、高度に肥満した患者を前にして、体重は確実に減って、しかも血糖コントロールはよくなるという薬剤に対し大きな期待を持った結果、売上が急速に伸びていると思います。今までなかなか減量できなかった患者にとって大きなメリットです。受診を継続するという、いい面

につながっているのではないかと思います。

横手●血糖コントロールが悪くても通院さえしてくれれば、何らかの手を打てますが、来院されなくなってしまうともうお手上げです。そういう意味で、体重が減少することは患者が通院を継続するモチベーションになると思います。「体重が減少する」「血糖が下がる」「医師、コメディカルにほめてもらえる」といったことは、いわば患者さんにとっての“報酬”であり、通院継続に重要と思います。

SGLT2 阻害薬の「影」

岩本●次に、SGLT2阻害薬の「影」の部分についてお話しいたきたいと思います。この薬剤は、留意すべき点があることでは、皆さん認識が一致していると思います。そこで、横手先生からこの薬剤を処方する場合、どういう点を患者に説明すべきかをお話いただけますか。

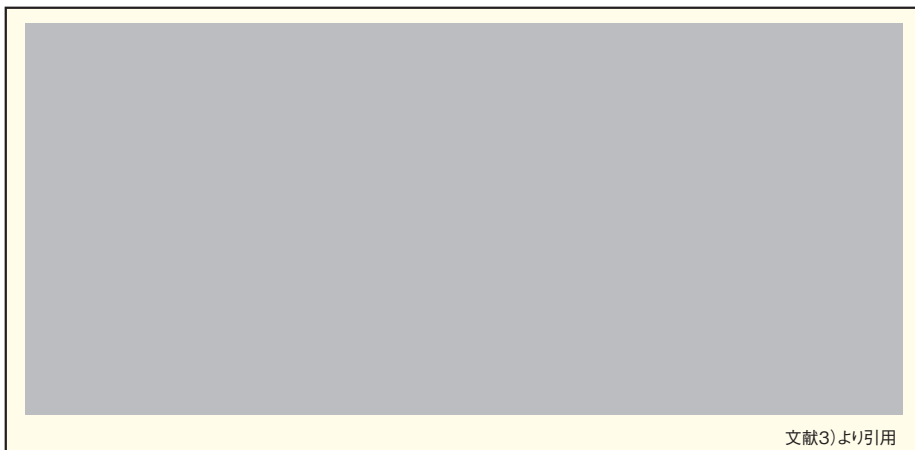
横手●日本糖尿病学会から詳しいエビデンスに則った「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」¹⁾(表)が出さ

図1 既存の糖尿病薬の作用機序とSGLT2阻害薬の作用点との比較



文献2)より引用

図2 メトホルミンへのダパグリフロジンもしくはプラセボ追加による体重の推移



文献3)より引用

れていますので、補足するところは多くないのですが、一言申し上げると、このSGLT2阻害薬の「光と影」、良い面と悪い面は表裏一体、つまり密接に関連しているということかと思えます。しかし上手に使えば「影」を「光」に転じることができるはずです。

欧米で最も確立している「影」の1つは、尿路・性器感染症です(図3)。外陰部感染はもともと糖尿病患者に多い疾患ですが、SGLT2阻害薬の投与により尿中にブドウ糖が増え、真菌を始めとする病原体が繁殖しやすくなると考えられます。特に女性に多いといわれていますが、毎日お風呂に入ったり、シャワーを浴びる日本人では案外多くないのではないかとはいわれています。しかし、感染症の既往のある患者では特に注意をすべきです。

一方、現在日本で最も心配されているのは、脱水に伴う有害事象でしょう。日本の糖尿病患者は、欧米に比べて圧倒的に高齢者が多いのですが、高齢者は我慢強い方が多いため、夏暑く

でもクーラーをつけずにがんばってしまったり、トイレが近くなるからと飲水を控えたりして脱水症を起こしやすいのです。不幸な患者では脳梗塞を起こす可能性もあります。

したがって、水をきちんと飲むことに理解、同意の上、実行してくれる患者が適応になります。脱水は命にもかかわることなので配慮すべきですが、適切な患者さえ選ばば過度な心配は必要ないと思います。例えば食事の度にお茶を1杯ずつ余計に飲んでもらうことは有用でしょう。

もう1つ、この薬剤は低血糖を生じにくいといわれていますが、状況によっては重篤な低血糖を起こすことが報告されています。特に、インスリン多量、あるいはSU薬と併用した場合です。CGMSで24時間血糖変動を評価してみると、 α -GIやDPP-4阻害薬は食後高血糖を特異的に抑えますが、SGLT2阻害薬はSU薬に似て、食後も空腹時も“平行移動”で血糖値を下げる特徴がみられます。また、服用開始したその日から直ちに効果がみられることが多いようです。した

がって、低血糖を起こし得る症例があることを十分認識して、例えば、インスリンは減量して併用する、あるいは併用薬剤が多い場合は1~2剤やめてSGLT2阻害薬を追加するという工夫も必要だと思えます。

また、SGLT2阻害薬の服用によって空腹感を覚えたり、食欲を増加させることがあるとされています。このような症例の中には食前に低血糖が隠れている可能性があるように思います。

さらに、SGLT2阻害薬には血糖を下げて脂肪を燃やす働きがあるため、ケトン体の合成が増えます(図3)。特に、糖質制限を強化していた患者で、血糖は高くないのにケトアシドーシスが起きてしまうという一般的ではない有害事象が認められたので、この薬剤を服用中の極端な糖質制限は避けるべきです。管理栄養士から適切な栄養指導を受けることができる環境で、患者もそれを履行できることがSGLT2阻害薬の使用には望ましいと思います。

また、筋肉が痩せてサルコペニアを助長する(図3)可能性があるという動物実験のデータが報告されています。臨床における検証は

表 日本糖尿病学会「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」による「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」(2014年8月29日版)



文献1)より引用

図3 SGLT2阻害薬の作用と副作用



文献4)より引用

これからの課題ですが、本薬剤が肥満傾向の患者に適していることを示すデータだと思います。

岩本●その辺りは、日本糖尿病学会から啓発すべき点ではないかと思います。他に何か付け加えることがありましたらお願いします。

横手●もう1つ大事なこととして、シックデイにはSGLT2阻害薬を投与してはいけないということを改めて強調すべきだと思います。日本の高齢患者は真面目で医師の言うことをよくきく人が多いため、例えば風邪をひいたり、お腹の調子が悪くて食事ができなくても「お医者さんが処方してくれた薬を飲めば元気になるに違いない」と、利尿薬やSGLT2阻害薬を服用してしまうことがあります。もちろん、これは本末転倒です。SGLT2阻害薬は一定の栄養素を摂れている状態で服用することに意義のある薬剤という認識を、医師も患者も理解すべきで、それができる患者に投与することが適切です。

投与後1カ月間の観察が重要

岩本●もう1点お聞きしたいと思いますが、SGLT2阻害薬の副作用として臨床試験の段階であまり目立たなかった皮疹です。ごく一部に重篤な症状を呈する場合もあると聞いています。その点についてお話しいただけますか。

横手●欧米では、臨床試験や発売後の実地使用を通じて問題とならなかった皮疹が、日本の診療において有害事象として報告されました。重篤な有害事象に分類される全身性の皮疹も報告されています。一方、わが国で最初に発売されたSGLT2阻害薬である「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、皮疹の頻度は治験レベルでの判定とあまり変わらないため、多くの症例数が集まった段階で、改めて慎重に実態を検証する必要があるでしょう。

SGLT2阻害薬に伴う皮疹の一番の特徴は、服用開始後2週間～1カ月以内と比較的早期に発現しているところとされています。その機序は不明ですが、現時点においては「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」にも

ある通り、皮疹を認めたら速やかに投薬を中断し、皮膚科医にコンサルテーションすることが推奨され、それが今後の病態解析にもつながると思います。皮疹という有害事象がSGLT2阻害薬の製剤全てに共通することなのか、あるいは特定の薬剤で多いものなのかを含めて、今後のデータ集積が待たれます。

岩本●SGLT2阻害薬は長期処方が可能になりましたが、糖尿病患者の受診頻度は一般的に2カ月に1回です。したがって、新規にこの薬剤を処方するときには、1カ月以内に受診を促すことが大切です。

横手●その通りだと思います。SGLT2阻害薬の使用にあたっては、最初の1カ月の観察が重要と考えられます。皮疹だけでなく、他の合併症も最初の4週間に出現する場合が最も多いからです。患者にそのことを説明して、新規に処方した場合は、2週間から1カ月の間に1回来ていただく。それが難しい場合は、電話、メールなども含めてコンタクトをとって問題がないことを確認することが重要だと思います。

岩本●薬剤選択の幅、特に経口薬の幅が広がると、1つ使ってみて、あまりいい結果が出ない場合に、また同じクラスの別の薬に切り替えてみようという考えにどうしてもなりません。血糖コントロールが不十分なまま経口薬にこだわって、なかなか血糖コントロールが難しい場合に、患者に最も適した治療の開始が遅れることにつながるのは問題だと思います。

横手●私もその通りだと思います。

岩本●おそらく多くの先生方は、これだけ同じクラスの薬が一度に認可されると、どういう違いがあるのか、あるいはどういう特徴があるのか関心があるところかと思われます。今後、長期の安全性、有効性をみながら、SGLT2阻害薬の位置付けが決まってくると思います。

本日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) 日本糖尿病学会, SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2014年8月29日版.
- 2) Bailey CJ, et al. Trends Pharmacol Sci 2011; 32: 63-71.
- 3) Bolinder J, et al. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 159-169.
- 4) 添田光太郎 ほか. Mebio 2015; 32: 10-14.

サルコペニアと転倒

●山田 実(筑波大学大学院 人間総合科学研究科)

転倒のさまざまな関連因子

高齢者の3人に1人は1年間に1回以上転倒すると言われている。この転倒にはさまざまな関連因子が報告されているが、中でも筋力低下を要因と挙げる調査は多く、サルコペニア高齢者では非サルコペニア高齢者と比較して2～3倍も転倒する危険性が高まることが報告されている^{1), 2)}。同様に、サルコペニアでは転倒に対する恐怖感を有する割合も高まることが分かっており(サルコペニアの約7割が転倒恐怖感を有する)、興味深いことにサルコペニア肥満ではさらに転倒恐怖感を有する割合が高まることも示唆されている(サルコペニア肥満の約8割が転倒恐怖感を有する)³⁾。転倒恐怖感を有する割合は、正常、サルコペニア、サルコペニア肥満の順に高くなる傾向にあり、年齢調整後であっても男性では正常と比較してサルコペニアでオッズ比=2.7、サルコペニア肥満でオッズ比=4.7となり、女性では正常と比較してサルコペニアでオッズ比=2.7、サルコペニア肥満ではオッズ比=4.5となった。

また、糖尿病は筋力とは独立して転倒の危険因子となっており、糖尿病患者では転倒のリスクが高まることが報告されている⁴⁾。糖尿病で転倒リスクが高まる理由としては、末梢神経障害、服薬数増加、それに血糖コントロール不良などが挙げられている。加えて、糖尿病とサルコペニアは関連性が強く、前述のような転倒リスクにサルコペニアの影響が加わればさらに転倒の危険性は増大することになる。糖尿病がサルコペニアを惹起する原因としては、末梢神経障害の影響やインスリン抵抗性が挙げられており、HbA1cが7%以上になると身体機能の低下⁵⁾が、8%以上では骨格筋量の減少が認められる

ことが明らかとなっている⁶⁾。また、糖尿病に関しては治療者と未治療者とは大きく異なり、インスリン抵抗性改善薬の服用によって骨格筋量の減少を抑制しうることなどが報告されている⁷⁾。つまり糖尿病患者の転倒予防を考える場合には、サルコペニアに対する介入と、疾病に対する治療の2方向からアプローチしていくことが重要である。

転倒予防の効果

サルコペニアに対する転倒予防効果を検証したという報告は少なく、ここでは包含基準にフレイルに関する何らかの定義を設けていたフレイル高齢者に対する転倒予防介入の効果について検討する。フレイル高齢者を対象に転倒予防を目的とした12の介入研究で、レジスタンストレーニングを含む運動介入を実施していたのが7論文、レジスタンストレーニング含まない運動介入を実施していたのが5論文であった。いずれも有意に転倒発生を抑制する効果が得られていたが、前者の転倒発生オッズ比は0.45、後者の転倒発生オッズ比は0.61となり、フレイル・サルコペニア高齢者の転倒予防を目的とした場合には、積極的にレジスタンストレーニングを取り入れるべきである。

転倒予防のためのレジスタンストレーニングの実際

ここではサルコペニア予防(≒転倒予防)を目的とした自宅で1人でも行える運動を紹介する(図1～3)。トレーニングの頻度は週に3回、期間は6カ月以上、全ての運動において10

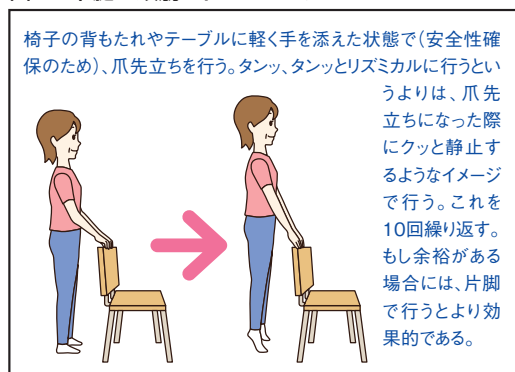
図1 下肢(大腿四頭筋、股関節周囲筋)のトレーニング



図2 股関節内転筋のトレーニング



図3 下腿三頭筋のトレーニング



回(もしくは10秒)を1セットとし、それぞれ3セット実施することを目標とする。あくまで負荷設定は自己裁量とするためオーバーユースになる可能性は低いものの、関節疾患などを有する場合には、これらの運動によって疼痛が生じないか確認する必要がある。

転倒予防を考えた場合には、ここで紹介したトレーニングのように骨格筋量を増加させる、筋力を強化するという点だけでなく、環境を整備するという点も重要である。特に高齢者世帯および独居になると、衣類や新聞などを床面に置いたままにして、まさに足の踏み場がない状況で生活している方も少なくない。さらに高齢による白内障や糖尿病による眼症状によって視力が低下している方も多く、このような環境で床面のものを誤って踏んでしまい滑って転倒というケースも多い。まずはトレーニング場所の確保のためにも、部屋の整理整

頓から転倒予防に取り組むことを推奨する。

今回は3種類の運動のみの紹介としたが、次回(10月号掲載予定)以降にも順次簡単に行える運動を紹介する。また、ここでは自宅で行えるレジスタンストレーニングを中心に解説したが、実際には運動だけでなく栄養に対しても適切に介入を行うことが重要である。この点については、次々回(12月号掲載予定)に解説を行う。

参考文献

- 1) Landi F, et al. Clin Nutr 2012; 31(5): 652-658.
- 2) Yamada M, et al. J Am Med Dir Assoc 2013; 14(12): 911-915.
- 3) 山田実ほか. メタボリックシンドローム 2013; 10: 29-36.
- 4) Pijpers E, et al. Age Ageing 2012; 41(3): 358-365.
- 5) Wang CP, et al. Diabetes Care 2011; 34: 268-273.
- 6) Park SW, et al. Diabetes 2006; 55: 1813-1818.
- 7) Lee CG, et al. Diabetes Care 2011; 34: 2381-2386.

インクレチン関連薬を用いた糖尿病治療の実際①

●福岡 勇樹、山田 祐一郎(秋田大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝・老年内科学講座)

はじめに

インクレチン関連薬は2009年より相次いで上市され、400万人以上の患者に実臨床で広く使用されている。本稿ではインクレチン薬と経口糖尿病薬・インスリンとの併用療法を中心に、3回に分けて解説する。

インクレチンとは

インクレチンとは食後のインスリン分泌を促進する消化管ホルモンである。主に小腸上部のK細胞で産生されるGIP (gastric inhibitory polypeptide) と、小腸下部のL細胞で産生されるGLP-1 (glucagon-like peptide-1) が食後に血液中に増加する。インクレチンは膵β細胞に発現するGIP受容体やGLP-1受容体に働き、血糖依存的に細胞内cAMP濃度を上昇させることで、インスリン分泌を促進する。また、インクレチンは全身各所に発現する受容体を介して発揮される多くの膵外作用を有しており、GIPは骨形成促進・骨吸収抑制、脂肪細胞での脂肪蓄積促進作用などが、GLP-1は胃排泄抑制、食欲抑制、心保護作用などが報告されている。しかし、分泌されたGIPおよびGLP-1は分解酵素であるDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) により速やかに分解・不活化され、

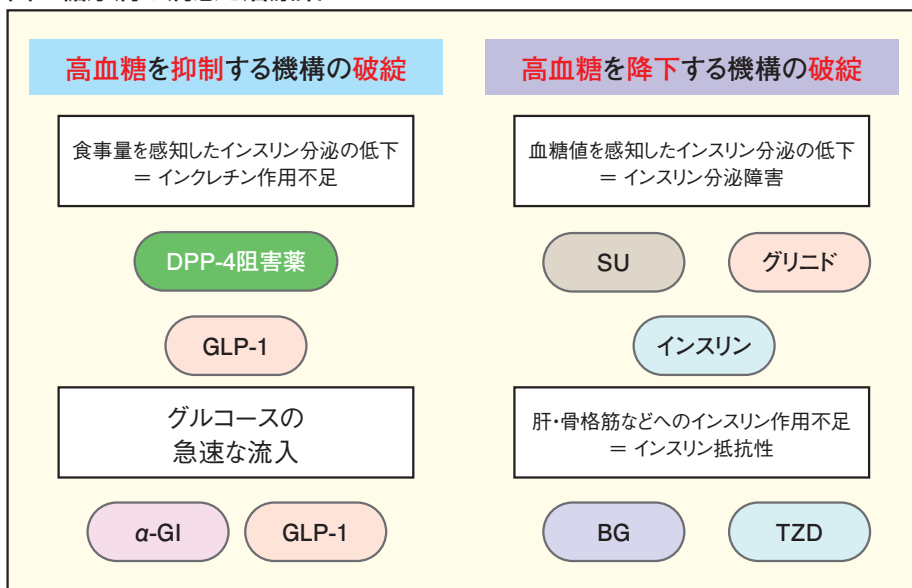
生体内における血中半減期は約2分と極めて短く、血中に分泌されたGLP-1はDPP-4による分解作用により、肝臓を通過して体循環に流入するのは全体の約15%にすぎないとされている¹⁾。そのため、活性型インクレチンの血中レベルを亢進させるための薬剤として、DPP-4の活性を抑制するDPP-4阻害薬と、DPP-4による分解を受けにくいペプチドであるGLP-1受容体作動薬が開発された。糖尿病の病態は、高血糖を「降下」する機構の破綻と、高血糖を「抑制」する機構の破綻として説明され、インクレチン関連薬は後者を改善する薬剤である(図)。

DPP-4 阻害薬の特徴

2015年6月現在、国内では8種類のDPP-4阻害薬が使用可能であり実臨床で汎用されている。DPP-4阻害薬は内因性の活性型GLP-1とGIPの血中濃度レベルを高め、インスリン分泌刺激とグルカゴン分泌抑制を持続することで血糖依存的にインスリン分泌を促し、食後高血糖および血糖日内変動を改善させ、単独では低血糖を来しにくい特徴を持つ。2型糖尿病ではGIPによるインスリン分泌促進作用は通常の約20%と低下しており、高血糖時のDPP-4阻害薬の血糖降下作用の主体はGLP-1による作用増強と考えられる。DPP-4阻害薬は1日1～2回(1週間に1回の製剤もあり)の内服投与で、

食事摂取の影響を受けないので食前食後いずれの投与も可能であるため服薬アドヒアランスの面で有利であり、単独では重篤な低血糖をほとんど起こさず、体重にも影響が少ない。さらに近年は骨折防止効果や認知症の進展防止効果、抗動脈硬化作用の可能性も報告されている²⁻⁴⁾。また、GLP-1受容体作動薬になくDPP-4阻害薬が持つ特徴の1つとして、低血糖に対する抵抗性が考えられている。生体の低血糖に対する防御反応として、まず膵β細胞からのインスリン分泌が停止し、続いて膵α細胞からグルカゴンが分泌され肝臓か

図 糖尿病の病態と治療薬



らの糖放出が促進されるが、GIPは低血糖状態でのみグルカゴン分泌を促すことがわかってきており、DPP-4阻害薬投与時は低血糖に対する生体の防御反応が亢進状態にあると考えられる。

DPP-4 阻害薬の使い方の実際

日本人2型糖尿病患者のインスリン分泌能は低下していることが多く、DPP-4阻害薬は血糖依存性のインスリン分泌促進薬であり、第1選択薬として使用されている。DPP-4阻害薬は高齢糖尿病患者で低血糖をできるだけ防ぎたい人、多忙で食事時間が不規則な人など種々の状況において使用しやすい薬剤であるといえる。さらに、DPP-4阻害薬と他の糖尿病薬の改善する病態が異なることから(図)、単剤投与のみならずすでに経口糖尿病薬使用中の患者への追加投与や、BOTでの使用などが可能である。2015年6月時点での保険診療上の併用可能薬剤は、アナグリプチンとインスリン・速効型インスリン分泌促進薬が未承認の他は、全製剤が全ての経口糖尿病薬・インスリンと併用可能な状況となっている。ただし、シタグリプチンとアログリプチンを除いては、インスリン製剤との併用投与の有効性および安全性は検討されていないことには留意が必要である。

DPP-4 阻害薬とSU 薬の併用

SU薬は強力にインスリン分泌を促進する。その機序として、膵β細胞上のSU受容体に結合し、 K_{ATP} チャネルの閉鎖を介してインスリン分泌を促進する、いわゆる惹起経路を活

性化させる。したがって、cAMP濃度の上昇を介したインスリン分泌の増幅経路側を活性化させるDPP-4阻害薬との併用は、インスリン分泌促進の観点からいえば非常に理に適っているといえる。インスリン分泌能低下が主体の2型糖尿病患者で、空腹時および食後血糖値がともに高い症例への使用が適していると考えられ、強力に血糖低下作用を発揮する組み合わせである。臨床上最も注意が必要なのは低血糖であり、特に高齢者や腎機能の低下した症例では注意を要する。DPP-4阻害薬にSU薬を追加する場合はグリメピリドなら0.5mg、グリクラジドなら20mg以内の少量からが安全である。一方でSU薬にDPP-4阻害薬を追加する場合は、SU薬を「インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬)の適正使用に関する委員会」のRecommendationの推奨用量以下(表)に減じてから併用を開始することが、重症低血糖予防の観点から望ましい。

DPP-4 阻害薬と速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)の併用

グリニド薬はSU薬と同様に、膵β細胞上のSU受容体に結合して内因性インスリンの分泌を促進するが、受容体との結合力は弱く解離までの時間が短いのでインスリン分泌促進は速効型である。DPP-4阻害薬との併用は、SU薬と同様の理論でインスリン分泌がさらに促進されると考えられ、空腹時血糖値は比較的控制されるが、食後のインスリン追加分泌が不足し食後高血糖を呈する2型糖尿病に対してよい適応である。また、グリニド薬が食後のインスリン分泌遅延の是正に寄与し、DPP-4阻害薬は血糖依存的にインスリン分泌を促すので、適切に使用すれば重症低血糖を起こすことなく血糖日内変動の低下が期待される組み合わせである。ただし、1日3回毎食直前投与という服薬アドヒアランスの問題はある。

参考文献

- 1) Holst JJ. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-1439.
- 2) During MJ, et al. *Nat Med* 2003; 9: 1173-1179.
- 3) Tsukiyama K, et al. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1644-1651.
- 4) Fadini GP, et al. *Vascul Pharmacol* 2011; 55: 10-16.

表 「インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬)の適正使用に関する委員会」のRecommendationより一部抜粋

グリメピリド	2mg/日 以下
グリクラジド	40mg/日 以下
グリベンクラミド	1.25mg/日 以下

※特に高齢者(65歳以上)、軽度腎機能低下者(Cr 1.0mg/dL以上)、あるいは両者が併存する場合、SU薬の減量を必須とする。

学会 REPORT ②

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。今回はシンポジウム22「日本糖尿病療養指導士認定機構との合同シンポジウム」から「薬剤師はCDEJとして何ができるのか」「糖尿病療養指導に求められる理学療法士」、シンポジウム11「超高齢化時代の糖尿病診療」から「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標とガイドライン」を紹介する。

シンポジウム22

日本糖尿病療養指導士認定機構との合同シンポジウム

「糖尿病療養指導を支えるCDEJの底力」 ～力量アップの取り組みと課題～

座長 南條 輝志男先生(和歌山ろうさい病院)・福井 トシ子先生(公益社団法人 日本看護協会)



薬剤師はCDEJとして何ができるのか

演者 中野 玲子先生(萬田記念病院 薬局)

1982年～2012年の薬剤師数をみると大きく増加しているが、特に薬局勤務が増加しており、2012年12月31日時点では薬局勤務15万3012人、病院・診療所勤務5万2704人(平成24年医師・歯科医師・薬剤師調査の概況 厚生労働省)となっている。2009年にチームでまとめた糖尿病療養指導に関するアンケート結果をみると、薬局薬剤師は病院薬剤師と比べて服薬指導の時間が短かった。またインスリンの指導内容では、意義、作用時間、注射方法、保管方法、注射器・針などの廃棄方法のいずれも薬局薬剤師は病院薬剤師と比べて、指導率が低かった。

指導が十分にできていない理由を調べると、調剤薬局薬剤師で「薬剤師の勉強不足」と答えた率が高かった。具体的には「実際にインスリンを袋から出したことがない」「デバイスの不具合の知識がない」「患者に薬のこと以外何を話したらいいかわからない」「患者のデータがわからない」などの声があった。

日本糖尿病療養指導士(CDEJ)

の受験は、勤務先の施設に日本糖尿病学会専門医がいることが前提となっているため、残念ながら調剤薬局勤務の薬剤師に受験資格はない。地域によってはローカルCDEが機能しているが、すべての都道府県であるわけではなく、私たちの地域

図1 糖尿病療養指導グループワークの資料例

78歳男性 身長167cm 体重75kg 病院を受診した経緯：
 【初回面談シートからの情報】 20年前から、かかりつけ医のもと糖尿病治療をうけていた。
 副作用歴：ラムシール錠で肝障害 最近、札幌へ転居したため●●病院を初めて受診した。
 アレルギー歴：なし 疲れやすい。時々めまいあり。
 最近、ふらつきを感じることもある。

お薬手帳：前医の処方継続
 家族構成：一人暮らし

質問 あなたがBさんの服薬指導をすることになりました。
 Bさんからどのようなことを聴取し、どのように指導しますか。

項目	標準値	単位	結果	検査日
血糖	200～300	mg/dL	400	9月1日
HbA1c	40～75	%	80	9月1日
Hb	13.4～17.8	g/dL	9.8	9月1日
PL	120～400(×1000)	/μL	188(×1000)	9月1日
AST	15～40	U/L	23	9月1日
ALT	8～42	U/L	18	9月1日
γ-GTP	16～43	U/L	80	9月1日
BUN	8～22	mg/dL	20	9月1日
Cr	0.8～1.1	mg/dL	0.9	9月1日
Ca	0.8～2.0	mg/dL	0.8	9月1日
CK	42～287	U/L	92	9月1日
PT-INR	0.85～1.25		測定なし	
HbA1c	4.6～6.2	%	8.0	9月1日

身体情報
 身長 167 cm
 体重 75 kg
 体表面積 1.84 m²

の北海道にはない。そこで、われわれCDEJが糖尿病療養指導を行える薬剤師を育てていく必要があると考えた。

薬剤師向けの糖尿病勉強会を開催したが、一方通行になりがちで参加者からの意見を聞くことは難しかった。さらに服薬指導の寸劇を行う糖尿病シアターを開催した。これはパネラー2人を立て、それぞれ意見を述べてもらい、参加者にはどちらを支持するか考えてもらうものであったが、なかなか関連な意見交換までは至らなかった。そこで最近、図1の

ような例をあげて、グループディスカッションを行っている。回を重ねるごとにどんどん参加者から意見が出るようになってきた。われわれもさらに勉強を重ねて、グループワークを継続させていきたい。また、このような活動を通して、薬剤師の横のつながりを作っていきたいと思っている。

薬剤師が糖尿病療養指導の問題として、自身の勉強不足を感じている現状の中、われわれCDEJがその改善に力を尽くしていきたいと思う。



糖尿病療養指導に求められる理学療法士

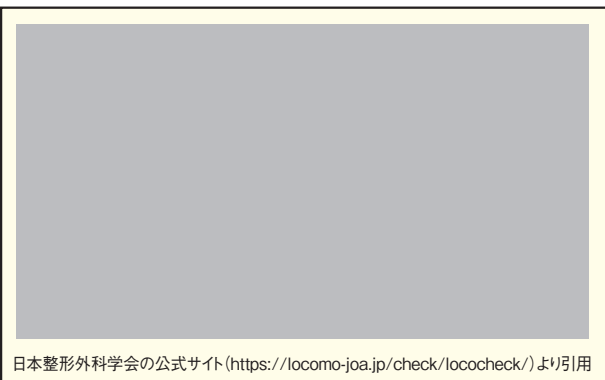
演者 片岡 弘明先生 (KKR高松病院 リハビリテーションセンター、香川大学大学院 医学系研究科)

私が糖尿病療養指導に関わり始めた頃、教育入院中の時間割にしたがって運動の理論と方法論を患者に解説し、その後は患者に毎日、運動を実践してもらっていたが、話を聞いてもらえない、退院後は運動の継続ができないなどのことに悩んでいた。そこで運動療法が継続できない要因を検討したと

ころ、「社会的な支援がない(家族、友人、同僚のサポートがない)」「仕事が忙しく時間がない」「何かしらのストレスがある」が主なものとしてあがってきたが、一番の要因は「膝や腰が痛い(痛くなる)」であった。

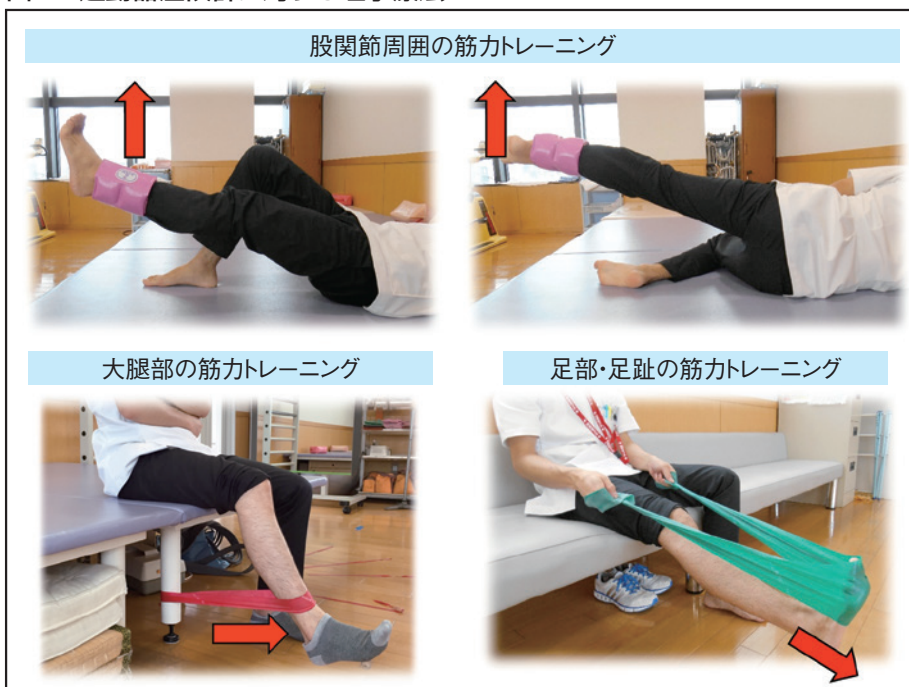
そこで運動療法の前に問診で痛みを評価し、必要に応じて痛みに対するアプローチをしてから運動療法を行うようにした。痛みのない状態で有酸素運動、レジスタンス運動を行い、運動後には血糖測定によって効果を確認した。その結果、患者の運動能力が向上しただけでなく、患者が本音まで吐露してくれるようになった。具体的には、「血糖値が高いのは悪いこと、治療が必要なこともわかっている。でも仕事が忙しくてうまくいかないから教育入院したのに、病気や治療の話ばかりでうんざりだ」「実はチョコレートを隠し持っている」「夜中に低血糖を起こしたけど、自分で対処できたから言っていない」など、自分に都合の悪いことも話してくれるようになった。

表 ロコモティブシンドローム(運動器症候群)



日本整形外科学会の公式サイト(<https://locomo-joa.jp/check/lococheck/>)より引用

図2 運動器症候群に対する理学療法



これは運動療法が効果的に行えて、血糖改善効果が確認できたことに加え、以前より患者と接する時間が長くなったことでコミュニケーションの質が向上し、信頼関係が築けたためと思われる。理学療法士は糖尿病チームの一員として運動療法のみではなく、患者の相談窓口となり、問題点をチームで共有できるように働くことも重要と考える。

誰が糖尿病患者に運動療法の指導をしているかをみると、実は理学療法士は約3%というデータがある¹⁾。実際、糖尿病運動療法に関わっている理学療法士は少ないのが現実であろう。そういう状況の中で、理学療法士として、他職種の方が運動療法の指導を行う際に知っておいた

だきたいことに、運動器症候群がある。多くの患者が運動療法としてウォーキングを勧められているが、運動器症候群があるケースでは危険が伴う。表の項目のうち1つでも該当すると「運動器症候群」となる。そのようなケースでは、運動器症候群に対する理学療法を行い改善を図ることが必要である。簡

単で効果的な運動(図2)がいろいろあるので、ぜひ実践していただきたい。

参考文献

1) 佐藤祐道, プラクティス 2013; 30(5): 562-568.

シンポジウム11

超高齢化時代の糖尿病診療

座長 荒木 厚先生(東京都健康長寿医療センター 糖尿病・代謝・内分泌内科)・佐倉 宏先生(東京女子医科大学 東医療センター 内科)



高齢者糖尿病の血糖コントロール目標とガイドライン

演者 荒木 厚先生(東京都健康長寿医療センター 糖尿病・代謝・内分泌内科)

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年に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.

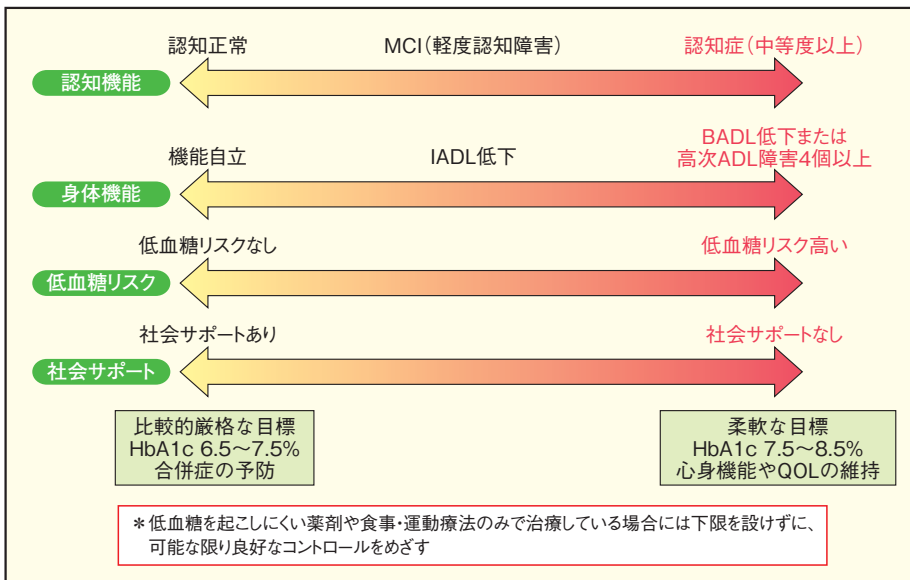
2) Inzucchi SE et al. Diabetes Care 2015; 38: 140-149.

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。

図3 高齢者の血糖コントロール目標の考え方(私見)



Q & A

糖尿病患者に潜在する肝疾患～拾い上げの注意点～



●江口 有一郎(佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学講座)

Q

糖尿病患者に潜在する肝疾患を
拾い上げるための注意点をご教示下さい。

(大阪U.O)

A

はじめに

肝臓は全身のエネルギー代謝をつかさどる重要な臓器であり、肝疾患と糖尿病は密接に関連する。特に近年は肥満人口の増加を背景としたメタボリックシンドロームや糖尿病の増加に伴い、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFL)の増加が問題となっている。糖尿病に高率に随伴する疾患として改めて認識を深め、適切なサーベイランスや治療を行うことが糖尿病専門医・肝臓専門医ともに求められている。

NAFL/NASHとは

男性でエタノール換算30g/日、女性で20g/日以下の飲酒量で、超音波などの画像的に、または組織学的に脂肪肝を有し、

かつウイルス性や自己免疫性肝疾患に該当しないものがNAFLと定義される。本邦における有病者数は1000～2000万人と推測されており、有病率は30～40%に上る。また有病率には性差があり男性に多く、男性は40歳代、女性は60歳代にピークが存在する¹⁾。報告によってばらつきがあるが、NAFLの5～40%が肝臓の炎症や線維化を呈するNASH(非アルコール性脂肪肝炎)へと進行し、さらに肝硬変やHCC(肝細胞癌)を発症しうる(図)。NAFLとNASHを合わせた脂肪性肝疾患をNAFLD(NAFL/NASH)と呼ぶ。これは高率に内臓肥満、脂質異常症、高血圧、糖尿病を合併し、メタボリックシンドロームの肝における表現型と考えられる。

肝臓癌とNASH

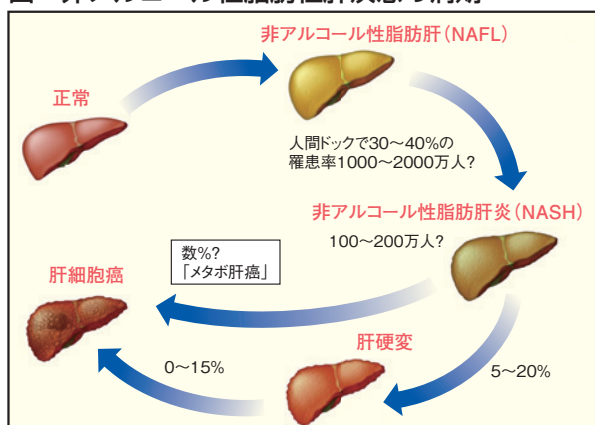
本邦におけるHCCの背景肝疾患としては、C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患が依然として最多であるが、これらは減少傾向にある。一方でウイルス性肝疾患を背景としないHCCは増加傾向にあり、九州においても2007年以降はHCCの2割を占めるまでに増加し、それらの多くはNASHに起因すると考えられている²⁾。

年齢、肝の線維化進展、肝機能異常などがNASH発癌の高リスクと報告されており、またKawamuraらは糖尿病を合併するNASHの発癌リスクは非合併例の3.2倍と報告している³⁾。多数のNAFL患者の中からNASHを推定し、進展予防に並行し特に発癌のリスクの高い線維化進展例や糖尿病合併例を囲い込むことがNAFL/NASHの予後向上に望まれる。

どのような症例でNASHを疑うか

NASH診断のgolden standardは肝生検による組織診断であるが、全例肝生検を行うのは現実的ではない。近年さまざまな

図 非アルコール性脂肪性肝疾患の病期



非侵襲的なNASHの診断予測法が報告されているが、本稿では糖尿病内科医、または一般内科医において測定可能なものを中心に取り上げる。

① **FIB-4 Index** : (年齢 × AST) / (血小板数 (10⁹/L) × ALT^{1/2}) によって計算される。結果が2.67以上で肝線維化進展 (stage 3以上) したNASHの陽性的中率が80%、1.3以下の陰性的中率が90%であり、特に発癌高リスクである高度線維化進展を伴うNASHの囲い込みに有用である⁴⁾。またわれわれの検討では健診受診者においてHbA1cとFIB-4 Indexは相関を呈しており、HbA1c 7.0%以上で肝線維化の存在を否定できないFIB-4 Index 1.3以上のNAFLは約50%存在する。ウェブサイト上でFIB-4 Indexは簡便に計算できる(<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>)。

② **NAFICスコア** : フェリチンが男性300ng/mL、女性200ng/mL以上で1点、空腹時インスリンが10~15μU/mLで1点、15μU/mL以上で2点、IV型コラーゲン7Sが5.0ng/mL以上で2点と加算し、合計が2点以上でNASHの陽性的中率が79.7%である⁵⁾。

③ **血小板数** : Yonedaらの報告ではNASHの血小板数は線維化の進行によって段階的に減少し、stage2、stage3、stage4 (肝硬変) での平均はそれぞれ22.0、18.9、12.4 (×10⁴/mL)であった⁶⁾。従来のウイルス性肝炎と比較すると高い範囲で推移しており20 × 10⁴/mL以下では肝線維化が進展したNASHを疑う必要がある。

これらの非侵襲的な評価法に加え、超音波やCTなどの画像所見も併せ、線維化が進展している可能性のあるNASHは肝生検を含めた確定診断も踏まえ、肝臓専門医との連携が推奨される。

NAFL/NASH の治療

「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」(日本消化器病学会

編集)⁷⁾で治療フローチャートが公開されている。肥満の有無や合併する生活習慣病に応じて治療方針を立て、肥満を有する場合は、体重の7%の減量を目指した食事運動療法がNAFL改善に有効であるとされる。減量の効果が不十分な場合や基礎疾患を有する場合は薬物療法を考慮する。これまでにピオグリタゾン、チアゾリジン誘導体、エゼチミブ、ARBなどのNAFL/NASH改善効果が報告されている。また近年、糖尿病治療において注目されるインクレチン関連薬であるGLP-1アナログやDPP-4阻害薬もNASHの病理学的改善に有効である。メトホルミンに関してはNASHの病理学的な改善は報告されていないが、肝細胞癌に抑制的に働くと報告されている。ただし、乳酸代謝の低下が考えられる高度肝線維化や肝硬変を認める症例においては使用を避けるべきである。

まとめ

NAFL/NASHは肥満や生活習慣病を背景に発症し、肝硬変や肝発癌にまで至る可能性のある病態である。発症、診断、治療、予後の全てにおいて特に糖尿病との関連は深く、NAFL/NASHの存在を念頭に置いた診療が必要であるとともに糖尿病専門医、肝臓専門医の密接な連携が望まれる。

参考文献

- 1) Eguchi Y, et al. J Gastroenterol 2012; 47: 586-595.
- 2) Taura N, et al. Med Sci Monit 2011; 17: 7-11.
- 3) Kawamura Y, et al. Am J Gastroenterol 2012; 107: 253-261.
- 4) Shah AG, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1104-1112.
- 5) Nakamura A, et al. J Diabetes Investig 2013; 4: 651-658.
- 6) Yoneda M, et al. J Gastroenterol 2011; 46: 1300-1306.
- 7) NAFLD/NASH診療ガイドライン2014 日本消化器病学会編