



DITN



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

CONTENTS

EDITORIAL：糖尿病専門家だからこそできる一次予防	曾根 博仁
Diabetes Front：糖尿病の医療費解析	ゲスト：池田 俊也 司会：渥美 義仁
連載：ここで導入！外来インスリン導入のノウハウ③	河盛 隆造
連載：実践 サルコペニアと運動療法④	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②	福岡 勇樹、山田 祐一郎
糖尿病シンポジウム in 東京	編集部
Q&A：DPP-4阻害薬と心血管リスク	平野 勉

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



糖尿病専門家だからこそ できる一次予防

合併症を防ぐ最も有効な手段は2型糖尿病そのものの予防

忘れがちな 「診察室に現れない患者」の存在

われわれ臨床家が診ることができるのは、基本的には病
 院に来てくれた患者さんだけであるが、通常それだけで
 も膨大な数になるため、その診療だけで手一杯となる。その
 ような毎日を送っていると忘れがちなのが、「糖尿病なのに
 受診していない人」や「糖尿病であることすら気づいていな
 い人」の存在、すなわち未診断および不通院糖尿病の問題で
 ある。

国民栄養・健康調査によると、糖尿病が強く疑われる人
 のうち通院中の方は6割に過ぎず、さらに働き盛りと言われ
 る40歳代では4割まで低下する。それ以外の人々の糖尿病
 は、いわば放置状態であり、それが合併症の温床であること
 は言うまでもない。

通院さえしてくれば合併症は防げる

この二十数年間で、経口血糖降下薬のクラスが、事実上の
 1種から7種に急増した。これに象徴される糖尿病診療の急
 速な進歩に伴い、糖尿病患者と非糖尿病患者との動脈硬化疾
 患などのリスク差が縮まってきた。JDCSを含む、わが国の
 糖尿病専門施設の患者を長期追跡した大規模臨床研究で
 も、透析導入や失明の発生率はかなり低く、専門施設の患者
 では、以前よりかなり合併症が防げるようになってい
 る。それにもかかわらず例えば、わが国の腎症による透析導入患
 者の絶対数が増え続けているのは、「放置(未診断・不通院)
 糖尿病」の影響が強いと思われる。多くの専門医が「糖尿病
 で透析や失明に至る人は、大体長期の放置歴がある」という
 実感を持っているが、どんなに薬の種類が増えても、受診し
 てくれなければ治療できないのである。

一次予防の重要性を見直そう

同様に、合併症抑制を通じて、患者の健康寿命を延伸させようと日夜奮闘しているわれわれ臨床家が忘れがちなのは、合併症を防ぐ最も有効な手段が、実は糖尿病そのものの予防(一次予防)であるという視点である。そもそも境界型も含め、糖尿病にならなければ合併症は起きないし、頻回の通院や薬も不要で、手間も費用もかからない。

したがって糖尿病合併症の減少を目指すなら、われわれ臨床家もそろそろ本気で放置糖尿病患者の問題、あるいは2型糖尿病そのものの予防に取り組まなければならない。しかし現在でも糖尿病専門医や療養指導スタッフは、専ら発症後の治療を担うという意識が強く、一次予防活動やその研究は公衆衛生専門家や行政担当者の仕事、という雰囲気がある。

確かに、糖尿病の一次予防には、医学・医療分野を超えた、社会経済あるいは行政的な取り組みや国民の意識向上が必須である。しかしその対策は、発症メカニズムや病態、疫学やリスク因子、治療管理に精通した臨床専門家の参画や、リーダーシップ抜きには実効性あるものにならない。特に糖尿病を筆頭とする生活習慣病においては、多くの改善可能な(modifiable)リスク因子が明らかにされているため、将来の発症リスクや予防介入効果の予測もかなり精密にできる。

したがって、発症前の検診レベルから糖尿病専門医や糖尿病療養指導士が積極的に関与し、科学的エビデンスに基づくアドバイスや生活習慣介入を実施することにより、糖尿病そのものの発症や重症化を大幅に抑制することが可能なのである。

検診結果から二次予防まで連続的に診る

そのためには、わが国で発達した人間ドックを含む検診

や保健指導システムを有効活用し、糖尿病専門医や糖尿病療養指導士が、プライマリ・ケア医や行政とも連携しつつ、発症前の高リスク者に対する一次予防から、既発症者に対する二次予防(すなわち合併症予防)までをシームレスに行えるようなシステム作りが重要である。臨床疫学や臨床研究のリテラシーを有する臨床専門家には、その中心的役割を果たすことが求められる。

それにより、

- 検診受診率の向上
- 糖尿病スクリーニングや将来の発症予測の精度の向上
- 検診有所見者の医療機関受診率向上
- 通院開始者の中断率低下

などについての有効な手段が確立できれば、透析導入や失明の予防に対して新薬開発に匹敵する、あるいはそれ以上の臨牀的インパクトや意義を有するはずである。

例えば、検診における糖尿病未発症者を、米国の「前糖尿病Pre-diabetes」の定義に用いられる①空腹時血糖値100～125mg/dLと、②HbA1c値5.7～6.4%という2つの基準で分類すると、将来的に糖尿病発症リスクが高い者を絞り込むことができる¹⁾(図)。すなわち、「①、②いずれの基準にも当てはまらない人(=99 mg/dL以下かつ5.6%以下)」と、「どちらか片方のみ当てはまる人」「両方に当てはまる人」の5年間の糖尿病発症リスクを比較すると、それぞれ約6倍、約32倍にも達する。このようなリスクに基づく絞り込みにより、少ない時間と労力を高リスク者に集中させ、臨床医として効率の良い予防医療が可能になる。検診で初めて糖尿病を指摘された人のうち、毎月1回の通院を開始した人は、放置した人と比較して、翌年の検診でHbA1cが1%以上改善する可能性が10～14倍も高まることが明らかになっており²⁾、検診における糖尿病診断をいかに効率よく受診に結び付けるかは、われわれ臨床家も一緒になって考えるべき問題である。糖尿病専門医や糖尿病療養指導士の、一次予防活動やそれに関する研究へのより一層の参画を願わずにはいられない。

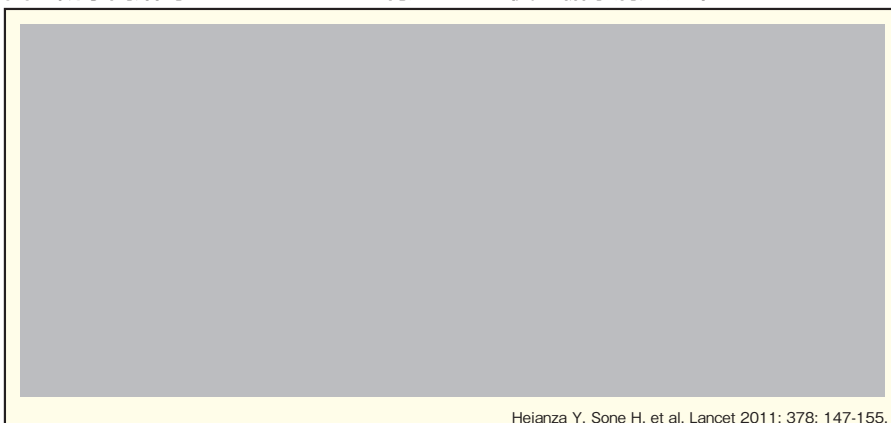
参考文献

- 1) Heianza Y, et al. Lancet 2011; 378: 147-155.
- 2) Heianza Y, et al. J Epidemiol Community Health 2014; 68: 1189-1195.

曾根 博仁

(新潟大学大学院 歯学総合研究科
血液・内分泌・代謝内科学分野)

図 観察開始時のスクリーニング判定とその後の糖尿病発症率



Heianza Y, Sone H, et al. Lancet 2011; 378: 147-155.

糖尿病の医療費解析

費用対効果のエビデンスを反映した診療ガイドラインを作成する

渥美●わが国の2014年度国民医療費は、ついに40兆円に達し、過去最高額になりました。このうち、糖尿病の医療費は約1.2兆円とされていますが、透析や腎症など糖尿病合併症の医療費は別であり、これらを含めると医療費は膨れ上がると考えられます。糖尿病の発症予防、ならびに早期介入による重症化の予防は、臨床的観点のみならず、経済的観点からも重要な課題となっています。本日は、医療政策に深く関わられ、この分野にお詳しい医療経済学者の池田 俊也先生(国際医療福祉大学薬学部薬学科)をお招きして、糖尿病の医療費について伺いたいと思います。



ゲスト

池田 俊也先生

(国際医療福祉大学薬学部薬学科)

プロフィール

慶應義塾大学医学部卒業、ハーバード大学大学院卒業。
元米国ペンシルバニア大学訪問
研究員、前慶應義塾大学医学部
専任講師。
医療政策・管理学修士。医学博士。



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)

治療の費用対効果

渥美●最初に、医療経済学とはどのような学問か、お話しいただけますか。

池田●医療経済学は保健・医療を経済学の手法で考え、分析、研究する学際的な学問分野で、多岐にわたる幅広い研究があります。医療費増加のさまざまな要因を分析したり、医療保険制度を変えるとどのような影響があるのか調べたり、政策の側面からみた研究が多いのですが、私は医学部出身なので、最も関心があるのは治療の「費用対効果」です。さまざまな治療法がある中で、どのようなタイミングで、どのような治療を行えば最も健康改善につながるのかを主に研究しています。

渥美●「費用対効果」は、どのような指標で評価するのでしょうか。

池田●研究の手法はいくつかに分けられます。最も単純なものは、2つの治療法があって、費用は違うが効き目は同じという「費用最小化分析」で、結果的に費用だけを比べて優劣を決めます。複数の医療技術、治療法については、費用と効果、そしてQOLと生存年の両方を加味した「QALY (Quality-Adjusted Life years: 質調整生存年)」という単位で評価することが、世界的に一般的な手法となっています。

特に糖尿病の場合には、QALYが最も適した効果指標になると考えます。

渥美●QALYは疾患によって異なるのでしょうか。例えば、急性期疾患、あるいは癌などの場合はいかがでしょうか。

池田●癌は長らく生存年で評価されてきましたが、最近では、薬剤による症状の改善、あるいは副作用による悪化もあり、QOLに与える影響が無視できないことからQALYを使うことが増えてきています。

短期的な経過をたどるインフルエンザなどであれば、患者が回復するまでのQALYと費用を測り、比較すれば済みます。しかし、糖尿病の場合は罹病期間が長いので、例えば、フラミンガムスタディや久山町研究のような疫学研究のデータを用いて、新規薬剤を投与した場合に、どれだけ検査値の改善があり、合併症が抑制できたか、あるいは生命予後がどれくらい改善したかなど、実測データに加え、さまざまなシミュレーションをして、長期的な視点から評価を行います。

増え続ける日本の医療費

渥美●わが国の2014年度概算医療費は40兆円に達しましたが、なぜこれほど増えたのでしょうか。

池田●医療費増大の原因として、1つには1961年に導入された国民皆保険があげられます(図1)。もちろん、国民皆保険には、よりよい治療を多くの人を受けられるようになったという恩恵がありますが、そこには「限られた財源のもとで」という条件があることを忘れてはいけません。

また、人口の高齢化も医療費を押し上げる原因として大きいのですが、それと並んで「技術の進歩」があげられます。これは日本に限った話ではありません。さまざまな治療法がある中で、費用対効果に優れたものをどう選んでいくかというところに、各国の関心が集まっています。

具体的な薬剤選択まで 推奨する英国のガイドライン

渥美●日本ではガイドラインを出す際、必ずしも治療コストが最優先ではないことが多いと思います。その辺、海外ではいかがでしょうか。

池田●医療の領域で、費用対効果に関するエビデンスをつくり、それを政策に利用している国といえば、英国が有名です。英国は全ての医療費を税金で保障するNHS(National Health Service:国民保健サービス)が築きあげられています。1999年にNHSの下に特別保健機構NICE(National Institute for Health and Care Excellence)が設立され、医薬品や医療技術、手術法などを対象に臨床的評価および経済的評価を行っています。

NICEでは、まず財政的に影響の大きい高額な薬剤などが評価対象として選択され、既存治療で行った場合に比べ、その薬剤を使用した場合の臨床的な有効性と、医療経済的な検討が行われています。

一般的な手順としては、まず製薬企業が既存の薬剤と比較した追加費用の推計と臨床的な効果、すなわち費用対効

果の分析を行い、NICEに提出します。NICEは、中立的な研究者に委託し、企業の分析結果の吟味と、必要に応じ差異分析が行われます。結果が臨床的にも経済的にも優れたものであると判断されれば、この薬剤はある条件の患者に推奨されるというガイダンスを出しています。糖尿病関連の薬剤もたびたび評価対象として取り上げられており、最近では2型糖尿病患者に対するリラグルチドの評価が行われ、推奨との結果が示されています。

こうしたデータが集積されると、具体的な薬剤選択まで推奨する「診療ガイドライン」となり、費用対効果のエビデンスが反映されています。これは実際の臨床現場での意思決定にかなり影響を与えています。

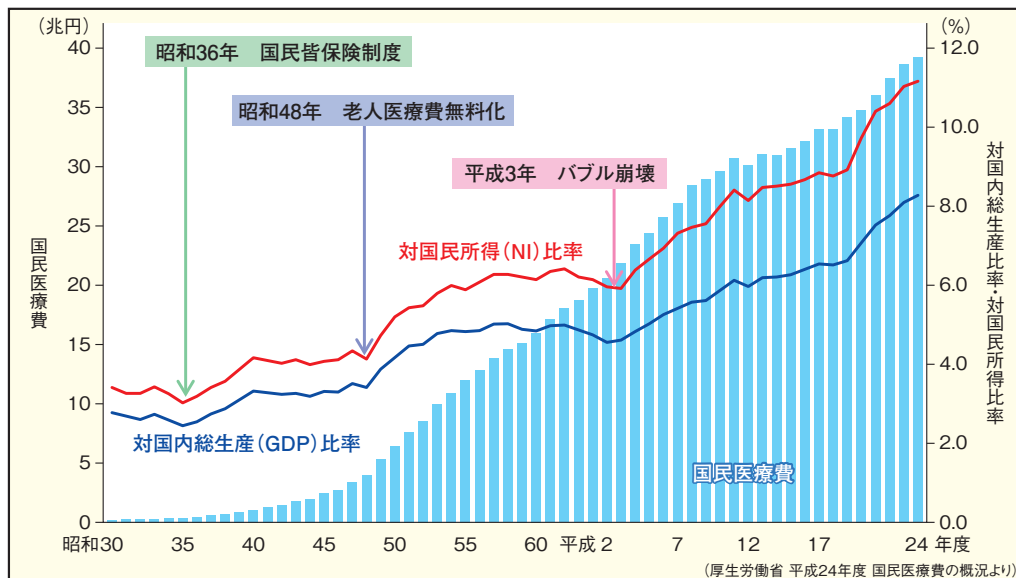
日本の場合、医療提供の仕組みが違うため、NICEの組織、あるいはプロセスをそのまま適用するにはいろいろ問題がありますが、費用対効果の考え方は世界の潮流です。カナダ、オーストラリアでは90年代から、最近ではフランスでも、政策レベルでの意思決定に、この費用対効果の考え方が導入されています。

渥美●わが国でも費用対効果の考え方を取り入れる動きはあるのでしょうか。

池田●実は日本でも2012年に、中央社会保険医療協議会(中医協)で費用対効果の問題を専門的に議論する「費用対効果評価専門部会」が新たに設立され、私も参考人として加わっています。その中で、まずは薬剤や医療機器の価格設定に費用対効果の考え方を入れる、すなわち、現在、加算という形で高く評価されている薬剤は、費用対効果の点で加算に値する価値があるのかどうかなど議論しているところです。2016年度からの試行的導入を目指し、専門部会で慎重な議論が行われています。臨床現場に影響するには、もう少し時間がかかるかもしれませんが、政策レベルでの薬価の設定という意思決定は導入目前であると考えています。

さらに、英国ではガイドラインに沿った治療を行っている医師に対して、簡単に言えばボーナスを払うPay For Performance(P4P)というインセンティブが導入されています。日本の場合、標準仕様の電子カルテが全ての医療機関で導入されているわけではないので、医療内容の質を統一的に評価することは難しいのですが、将来的にはP4Pのような報酬も検討の余地が

図1 国民医療費・対国内総生産および対国民所得比率の年次推移



あると思います。

糖尿病の医療費は過小評価されている

渥美 ●糖尿病の医療費について、池田先生の分析をお話いただけますか。

池田 ●わが国の糖尿病の医療費は2013年度で1.2兆円強ですが、糖尿病合併症である腎不全や虚血性心疾患などを合わせると、その数倍はかかっていると推測されます(図2、3)。しかし、どの部分が糖尿病によるものなのか明確には分けにくく、推計を難しくさせています。ちなみに、透析は「糸球体疾患、腎尿管間質性疾患及び腎不全」という分類に入り、約1.5兆円の医療費がかかっています。透析の約44%は糖尿病性腎症が原因です。

したがって、糖尿病関連医療費は、まさに過小評価されて

いると考えていいと思います。

実は、保険診療でカバーされる医療費以外にも、さまざまなコストがあります。ADAは米国における糖尿病費用を報告していますが、2012年度は医療費として約1760億ドルです。加えて、例えば糖尿病による失業、死亡など社会的な損失である「生産性損失」(間接費用)も推計され、これが約690億ドルと推計されています(図4)。

したがって、医療費だけではなく、社会的な損失コストにも、同時に着目する必要があると思います。

渥美 ●1993年に1型糖尿病患者に対する大規模スタディDCCTが出たことと、1990年代後半から糖尿病の薬剤が増えて進歩したことで、糖尿病患者数は増加しているものの、合併症は減少しているのではないかと思います。これはまさに薬剤の費用対効果だと思いますが、池田先生はどのようにお考えでしょうか。

池田 ●DCCTの結果を踏まえて、インスリンによる強化療法における費用対効果の論文が、早速JAMAに報告されました¹⁾。2型糖尿病に関しても、UKPDSのデータを使った費用対効果の論文が出ています²⁾。

これらの推計で示されている通り、早期に適切な介入を行うことによって、将来的な合併症を減らし、医療費の削減とまではいなくても、投資に対して十分な健康改善の見返りがあることが示されていると思います。

日本の場合、なかなかそういった分析は十分に行われていませんが、レセプトを集計すると、糖尿病の進展とともに医療費が増大することが確認されています。

ただ問題は、どの時期からの早期介入で、どの程度医療費が減らせるかということです。レ

図2 日本の糖尿病関連医療費用

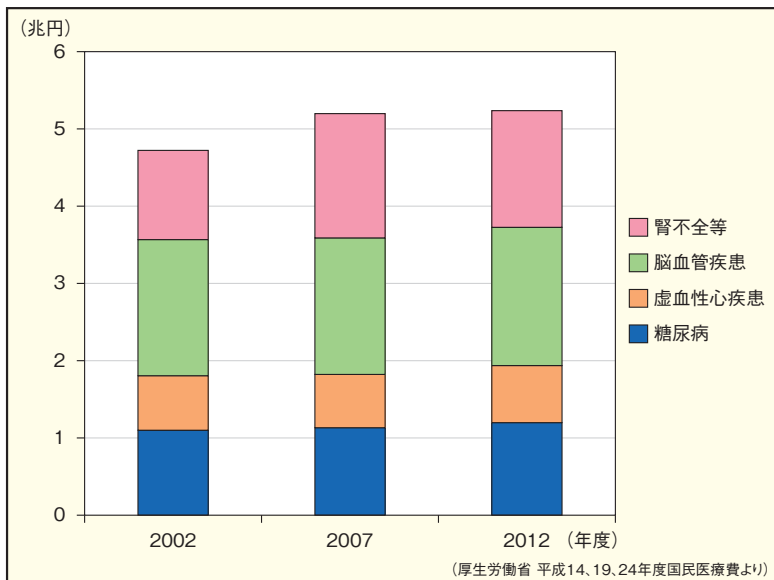


図3 糖尿病合併症医療費(6カ月毎)

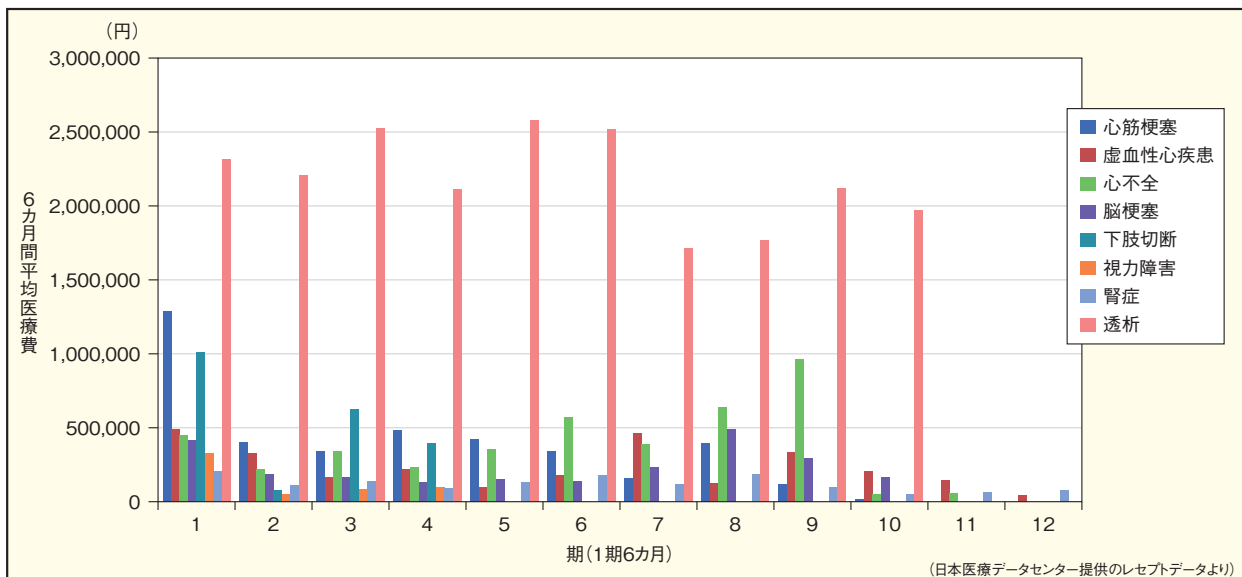
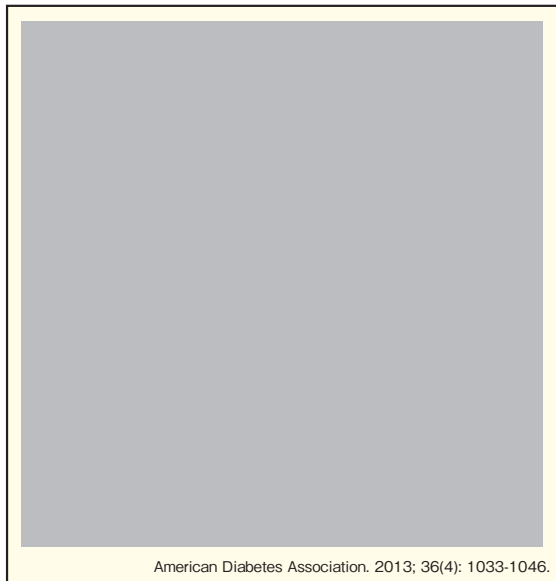


図4 米国の糖尿病医療費用



セプトデータのみでは分析は難しく、さまざまな疫学的なデータなどを組み合わせたシミュレーションが必要になってきます。

糖尿病予防の費用対効果

渥美●糖尿病予防の大規模スタディとしてはDPPが有名で、生活習慣への介入をケースマネージャーが行うことでかなりコストを下げています。予防そのものの価値は証明されていると考えてよろしいでしょうか。

池田●最近、糖尿病患者へのさまざまな介入の費用対効果について、196の論文を対象としたシステムティックレビューが発表されましたが、大部分の介入は費用対効果が高いという結果でした³⁾。

一時、米国でも疾病管理が流行り、医師による診察ではなく、看護師の電話による介入など、コストを下げたさまざまな方法を試みて費用対効果を改善させた報告がいくつかあります。

しかし、日本の外来診療のように出来高払いでは、さまざまな介入を行うことでかえってコストがかかり、医療者側の収入になるという側面があります。そこには制度の違いがあるわけです。

渥美●糖尿病の治療は多剤処方が主流であり、精神科領域も同様で問題になっています。日本ではあまり制限なく処方できることが、世界の潮流と違うように思えますが、その

辺、いかがお考えでしょうか。

池田●どうしても多剤併用が必要な患者は存在するとは思いますが、1剤追加することによってどのくらい効果があるのかエビデンスを示す必要があると思います。

そもそも費用を負担しているのは患者であり、社会でもあるので、社会に対しての説明責任も必要ではないでしょうか。

医療費を抑制するために

渥美●最後に、日本の医療費はこの先、国家予算をはるかに超えるという推測が出ています。どうすればこれを抑制できるとお考えですか。

池田●国民皆保険制度の持続可能性という観点からいけば、まず医療者側がコスト意識を持つことが重要です。それを実践するためには、何らかの経済的なインセンティブが一番有効だと思います。

また、長期的な経過をたどる糖尿病のような病気に対しては、どの治療にどれだけの健康改善があるかという臨床経過を分析できるデータベースの構築も必要です。医療経済に関わる研究者にも、利用可能になることを期待したいと思います。

渥美●現在、調剤薬局で後発医薬品使用促進にインセンティブがついたことで、かなり変わってきていますね。

池田●そうですね。現在の診療ガイドラインのように効果が証明された薬剤を全部並べるのではなく、今後は費用対効果を重視し、効果が同等であれば安価なものを推奨すべきだと思います。そうすると、日本でも費用対効果を意識した診療の実践が定着してくると思います。

糖尿病は適切な治療を早期に行うことによって、医療費の削減につながる領域だと思います。将来の医療費抑制につながることを、もっとアピールして評価していく必要があると思います。

渥美●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) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. JAMA. 1996 Nov 6; 276 (17): 1409-1415.
- 2) CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. JAMA. 2002 May 15; 287 (19): 2542-2551.
- 3) Zhong Y, et al. Value Health. 2015 Mar; 18(2): 308-314.

ここで導入！外来インスリン導入のノウハウ③

2型糖尿病に対する外来診療でのインスリン療法導入を再考しよう

●河盛 隆造<順天堂大学大学院医学研究科(文部科学省事業)スポーツロジックセンター>

私は1型糖尿病になってしまったのですか

2型糖尿病に対してインスリン療法を施す目的は、「HbA1cを7%内外にもってくる」ことでは決してなからう。インスリン療法を開始する例の大半は、2型糖尿病として長年治療を受けてきて、徐々に経口糖尿病薬の量も種類も増え続けたにもかかわらず、血糖コントロール状況が悪化し、「もうインスリンが必要かもしれません。専門医をご紹介します」と言われて来院したケースであろう。

究極の目標は、再び内因性インスリン分泌を回復させ、さらにインスリンの働きを高め、インスリン注射を中止しても良好な血糖コントロール状況を維持できるようにすることである。うまくいかずに、インスリンを用いていながら良好な血糖状況に達しないでいると、患者は『長年「2型糖尿病ですから飲み薬で十分ですよ」と言われてきたのに、私は1型糖尿病になってしまったのですか』と聞いてくることが多い。そのような質問に、どのように答えれば患者は納得してくれるのだろうか。

食後高血糖の病態生理を
十分把握する

実は本邦において、インスリンを用いている2型糖尿病患者数は激増し、140万人にも達しているという。さらにその中で、HbA1cが7%未満になっている例は、たかだか20%弱にすぎないとの報告がある。そのような例に対して「血糖コントロールを良くしようとインスリン投与量を増やすと、たやすく低血糖が起こる」との医師サイドの嘆きも聞かれる。

この現状を打破するには、インスリンを用いてでも良好な血糖コントロール状況を維持して、速やかにインスリン分泌の回復を図るべきであろう。一般的に、「罹病期間が長くなると、それは期待できない」と捉えられているが、前回(DITN 2015年9月号)示した筆者らの30年前の結果を見るまでもなく、食後高血糖を十分抑制し続けていると、罹病期間の長い2型糖尿病患者においてもインスリン分泌の回復が高率に観察される。

食後高血糖を抑制する手段を講じるには、食後高血糖の病態生理を十分把握することが必須である。

肝・ブドウ糖取り込み率を
高める工夫

筆者は、食後に門脈から流入したブドウ糖を肝が十分に取り込めないことが食後高血糖として示されている、と捉え、肝・ブドウ糖取り込み率を制御する因子の解析を行ってきた。その結果、

- ①食事摂取後、肝へのブドウ糖の流入を緩やかにする。
- ②肝でのインスリンの働きを高める。
- ③肝へのインスリンの流入を瞬時に高める。
- ④肝へのブドウ糖流入時に、門脈域-肝静脈のブドウ糖濃度勾配が大である。

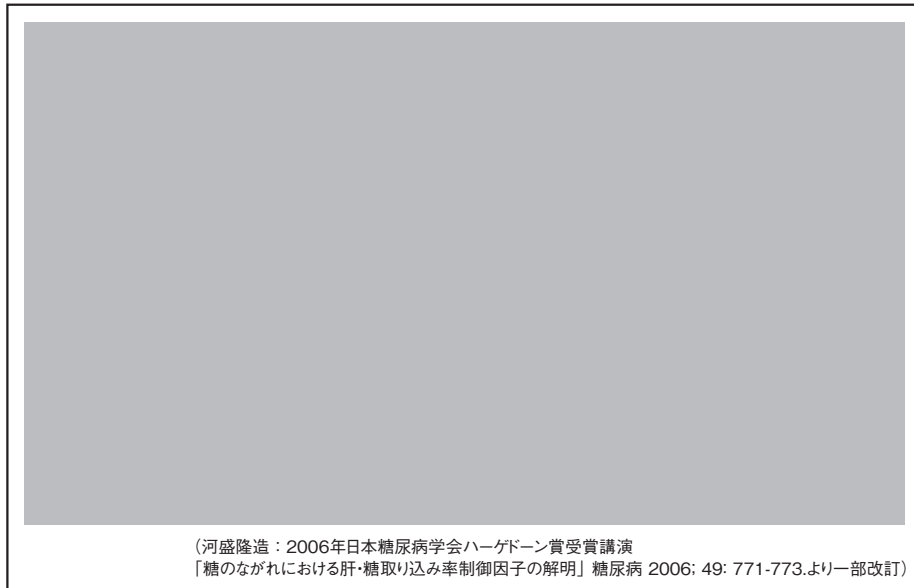
などであることを、イスやヒトで、isotope dilution methodや人工臓を駆使して、肝・ブドウ糖取り込み率、肝・ブドウ糖放出率、筋・ブドウ糖取り込み率を定量して証明してきた。

さらに、近年のDPP-4阻害薬の臨床応用により、
⑤肝に流入するグルカゴンレベルを抑制すること。
が制御因子に加わってきた。これらの手段を活用し、食後血糖応答を良好に維持していると、膵β細胞からのインスリン分泌がわずかであれ回復する。その分泌インスリンが夜間の肝・ブドウ糖放出を抑制し、朝食前血糖値の降下をもたらし、さらなる好循環が期待できる(図)。

これを2型糖尿病のインスリン療法にいかん活用すべきであろうか？食前に超速効型インスリンを注射しても、門脈内インスリンレベルが急速に十分高まるわけではなからう。肝を通り抜けたブドウ糖を、皮下注射されたインスリンが速やかに筋に取り込み、血糖値上昇を短時間に抑制することになる。そこで、肝・ブドウ糖取り込み率を高めるには、工夫する必要がある。

- ①単純糖質である果物のジュースや清涼飲料水を控える。
α-グルコシダーゼ阻害薬を服用し、ブドウ糖の流入を緩やかにする。この薬剤は、低血糖が起こるリスクのある次の食前まで緩徐に血中にブドウ糖を流入させるという付加価値を有している。
- ②脂肪肝を改善するため、運動・食事療法を駆使する。メトホルミンなどにより肝でのインスリンの働きを高める。
- ③肝へ流入するインスリンを増加させるには、内因性インスリン分泌を刺激することが必須となる。一度、SU薬に反

図 肝・ブドウ糖取り込み率を高め、食後血糖応答を正常化するには？



応しなくなった膵β細胞機能を少しでも改善することを目指すべきとする理由が、ここでも重要視されよう。

④門脈域－肝静脈のブドウ糖濃度勾配を大とするには、食前血糖値を正常域に維持することが必須となる。すなわち、各食後に上昇した血糖値を速やかに下降させるべく、十分なインスリンの投与が必要となる。

⑤DPP-4阻害薬は、インスリン分泌を促すよりも、むしろグルカゴン分泌を抑制することにより、血糖応答を改善することを示してきた¹⁾。この機序として、膵β細胞よりのわずかなインスリン分泌を介して、隣接する膵α細胞からのグルカゴン分泌を抑制すること、インクレチンがこの作用

を高めることなどの相加効果が考察されるが、筆者らは2型糖尿病患者においてDPP-4阻害薬投与により、double isotope tracer dilution法で定量した肝・ブドウ糖放出率が抑制され、食後血糖応答が改善したことを証明した²⁾。肝へのグルカゴン流入の低下が、インスリンの働きを高め、肝・ブドウ糖取り込み率をも高めることになる。

インスリン療法を開始する際に、これら薬剤の特質を活用することも念頭におくべきであろう。

参考文献

- 1) Kudo-Fujimaki K, et al. J Diab Invest 2014; 5: 400-409.
- 2) Watanabe T, et al. J Diab Invest 2015; 6: 164-172.

サルコペニアに対する運動と栄養のコンビネーション介入

●山田 実(筑波大学大学院 人間総合科学研究科)

運動と栄養の コンビネーション介入の必要性

メタボリックシンドロームや糖尿病、腎臓疾患に対する介入では、食事制限が設けられるのが一般的であるが、サルコペニア高齢者に対しては、逆にしっかりと栄養を摂るといった指導が重要である。前回(DITN 2015年10月号)でも解説したように、蛋白質、分岐鎖アミノ酸(BCAA)、 β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸(HMB)、ビタミンDなどはサルコペニアの保護因子であると考えられており、いくつかのレビューでもこれらの摂取が推奨されている。

運動(レジスタンストレーニング)と栄養補助の組み合わせを検討した6編の研究論文を参考に介入のフレームを考えると、レジスタンス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(運動単独でも同様)。

栄養補助に関しては毎日摂取するというのが各研究間で唯一共通している内容であり、それ以外の栄養素、摂取量に関しては統一されていない。加えて、欧米の研究がほとんどであるが、欧米人と日本人とでは体格差があまりに大きく推奨値の設定は難しい。なお参考までに、「日本人の食事摂取基準2015年版」によると、70歳以上の高齢者における蛋白質の摂取推奨量は、男性で60g/日、女性で50g/日となっている。効果が得られている栄養素としては、ホエイ蛋白、

カゼイン蛋白、HMB、BCAA、ビタミンDであり、期間は24週間以上を推奨する。なお、近年のレビューにおいて、栄養単独であればロイシンおよびHMBが有用となる可能性が高いと報告されたが、運動との組み合わせという観点で検討すれば、前述のような栄養素であればどれもある程度の効果が得られており、現時点では運動との併用で推奨すべき栄養素を特定し言及することは難しい。

それでは、運動に栄養補助を加えることによって、どの程度効果に違いが認められるのであろうか。同じ条件ではないため、あくまで参考程度であるが、15編の研究論文より、運動(レジスタンストレーニング)+何らかの栄養補助、運動単独、何らかの栄養補助単独という3種類の介入の効果の違いを、いくつかある研究結果を統合して検証した。その結果、筋力(レッグプレス)の改善率は「運動+栄養」で約40%、「運動単独」で約20%、「栄養単独」で15%であった(図1)。骨格筋量の増加率は「運動+栄養」で約2.5%、「運動単独」で約1.5%、「栄養単独」で1.0%であった(図2)。

このように筋力、骨格筋量の両側面からみても「運動+栄養」の介入は最も効果的であり、ついで「運動単独」、「栄養単独」という結果となった。なお、前回は説明したように、特に骨格筋量をアウトカムとした場合の「運動+栄養」の介入の効果は、サルコペニア・フレイルの高齢者において顕著になる傾向にあり、サルコペニアの改善を目的とした場合には運動に加えて栄養介入を実施することは重要である。

図1 介入別にみた筋力改善率

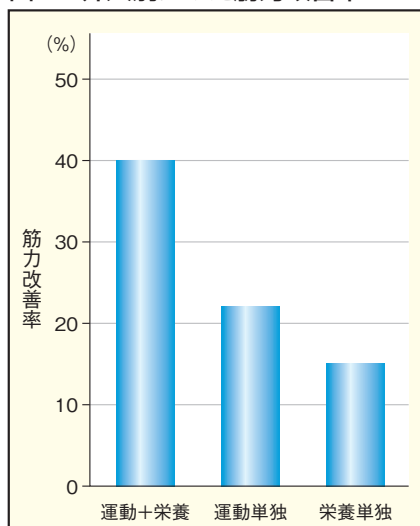
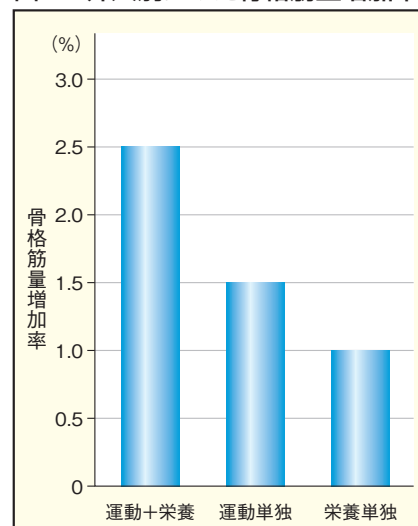


図2 介入別にみた骨格筋量増加率



遠隔監視通信型サルコペニア予防法

サルコペニアの予防・改善に運動と栄養のコンビネーション介入が有用であることは理解できても、実践するのはなかなか難しい。特に外来患者のように地域で暮らす高齢者の管理は難しいのが実情である。

ここで紹介するのは、われわれが考案した遠隔監視通信型のサルコペニア予防法である。従来は、対象者に週に何回かの頻度で会場へ集ってもらい、運動指導を行うという教室型運動介入が行われている。しかしながら、リスクのある高齢者(参加して欲しい高齢者)は、そのような教室に参加することを拒み、健康意欲の高い高齢者に対して介入が実施されている傾向にあるのが実情である。

この遠隔監視通信型予防法は、日々のウォーキングを主体としており、対象者自身が自宅周辺で行える内容となっているため、参加に対するハードルが低く参加率が高い特徴を有する。対象者には歩数計、栄養補助食品(必要な方に)、アンクルウエイト(足首に巻く錘：自己裁量で)、それに活動記録用の記録用紙を配布する。介入内容はいたってシンプル

であり、①日々の歩数をカウント(自己裁量でアンクルウエイトを装着)、②栄養補助食品の摂取(対象者の状態に応じて)、③食事(多い、普通、少ない)、④睡眠時間および睡眠の質(満足、不満)を記録するというものである。この①～④を1カ月間実施後、データ管理センターへ郵送し、その後フィードバックを受けるというものである(図3)。

フィードバックの内容は、当該月の平均歩数、翌月の目標歩数(10% upが目標)、平均睡眠時間、それに個々人に対応した一言コメントである。

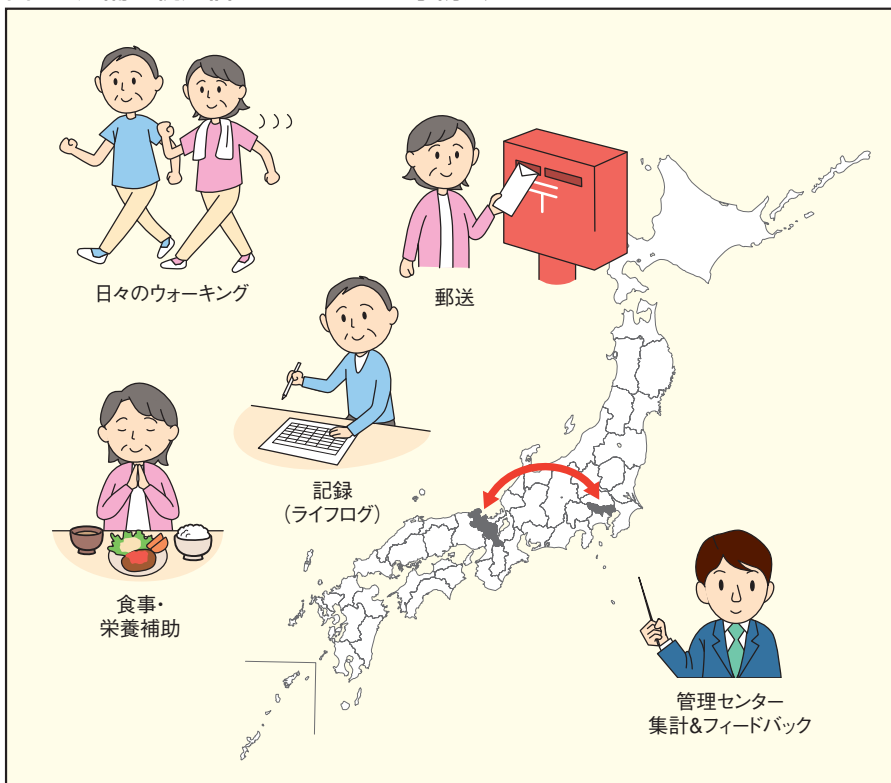
ウォーキング主体でも筋機能向上

前回も説明したように、運動習慣のない高齢者や非活動的な高齢者に対しては1RM(Repetition Maximum)の40%程度の負荷量で筋力増強、筋肥大の効果が得られると言われている。興味深いことに、高齢者では歩行するだけでもこの程度の負荷に到達している筋があり、事実ウォーキングを主体としたトレーニングによって筋力増強および筋肥大の効果が得られている。この遠隔監視通信型サルコペニア予防法でも、半年間継続して介入を実施することによって、

骨格筋の同化関連ホルモンが増加し、骨格筋量が増加するといった効果を得られている。また、健康な高齢者に対してはウォーキング単独でもウォーキング+栄養補助でも効果が同程度であったのに対して、フレイルな高齢者に対してはウォーキング単独ではあまり効果がなく、ウォーキング+栄養補助において良好な効果が得られている。このような内容であれば、外来患者などでも十分にフォローできるため、身近に行える運動介入としてぜひ実践していただきたい。

次回(DITN 2016年2月号)は、運動器疾患(ロコモティブシンドローム)とサルコペニアについて解説を行う。

図3 遠隔監視通信型サルコペニア予防法



インクレチン関連薬を用いた糖尿病治療の実際②

DPP-4阻害薬の併用療法

●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)



福岡 勇樹

DPP-4阻害薬と
ビグアナイド(BG)薬の併用

BG薬は肝臓での糖新生の抑制や骨格筋での糖利用促進などの作用で、インスリン抵抗性を改善させることに加え、腸管での糖吸収抑制などを介して血糖降下作用を発揮する。インクレチンとの関連性についても複数報告されており、メトホルミンは腸管上皮の胆汁酸トランスポーターを阻害して小腸の胆汁酸濃度を増加させ、小腸L細胞からのGLP-1分泌を促進するという報告や、健康人にメトホルミンを投与すると、食後の血中総GLP-1濃度が有意に上昇したという報告がある^{1), 2)}。また、膵β細胞においてPPARα作用を介してGLP-1およびGIP受容体の発現を増加させ、作用増強に寄与することもいわれている³⁾。

以上より、BG薬はインクレチン効果、とくにGLP-1作用を増強させる機序も合わせ持つと想定され、DPP-4阻害薬との併用は血糖依存性インスリン分泌がより促進されると考えられる。

その一方で、インクレチンのグルカゴン分泌抑制がBG薬の肝糖新生抑制を増強させる機序も推察され、双方向的な作用増強が期待できる組み合わせである。実臨床においては空腹時および食後血糖値をともに改善させ、併用しても低血糖は起こしにくく、体重への影響は少なく、膵β細胞を疲弊させにくいことが特徴として挙げられる。メトホルミンは500～750mg/日の少量から開始し、最大2250mg/日まで順次増量することでさらに血糖改善効果が期待されることも使用しやすいポイントである。

DPP-4阻害薬と
チアゾリジン(TZD)薬の併用

TZD薬はPPARγアゴニストであり、インスリン抵抗性改善薬である。本邦においてはピオグリタゾンが承認されている。その作用機序としては、PPARγによる脂肪細胞分化作用を促進することで、脂肪細胞の小型化、脂肪細胞への糖取り込みを増加させ、インスリン感受性を改善させると考えられている。糖代謝のみならず、中性脂肪低下やHDLコレステロールの増加といった脂質改善作用や、アディポ

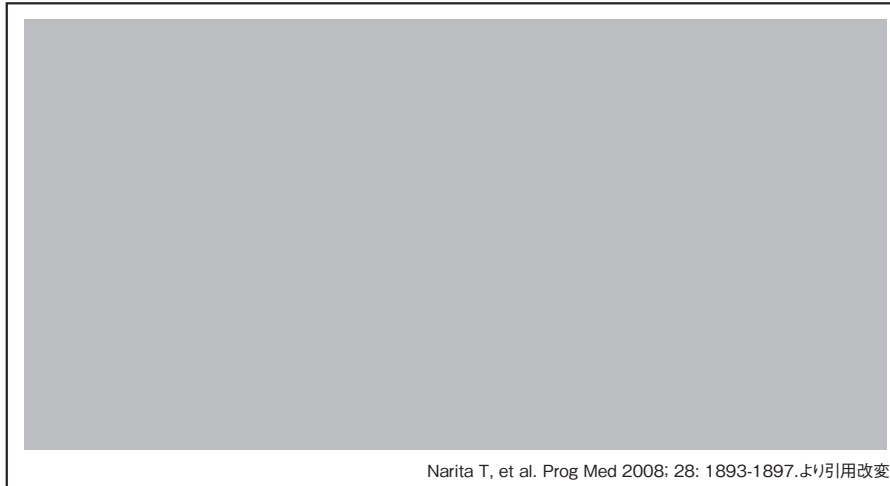
ネクチンを直接増加させる作用があり、抗動脈硬化作用も期待されている。血糖コントロールの観点からは、DPP-4阻害薬との併用はインスリン分泌能と抵抗性の両面からの効果が見込まれ、国内の臨床研究においてTZD薬にDPP-4阻害薬を追加すると、12週間でHbA1cは0.5～0.7%程度の低下が認められたと報告されている。

DPP-4阻害薬とTZD薬併用による膵外作用について、心血管と骨代謝の観点から述べる。大血管障害既往を有する2型糖尿病患者を対象としたPROactive試験のサブ解析で、ピオグリタゾンは心血管イベント発症を抑制したと報告されており、DPP-4阻害薬(シタグリプチン)の心血管リスクに関する研究であるTECOS試験では、複合心血管イベントの発症率に差が認められなかった。したがって、DPP-4阻害薬は心血管に直接的な悪影響は及ぼさないと考えると、DPP-4阻害薬とTZD薬の併用は血糖コントロールが改善することも相まって心血管イベントの抑制が期待できる。

骨代謝に関しては、TZD薬は海外の臨床試験において女性の骨折の発現頻度増加が指摘されており、機序としては骨芽細胞の分化を抑制することが考えられている。その一方で、GIPは骨芽細胞を刺激することで骨形成を促し、GLP-1はカルシトニンを介して骨吸収を抑制することが報告されており、DPP-4阻害薬はGLP-1とGIPの血中濃度を高めることで骨量増加作用が期待できるため、併用によってTZD薬の骨折リスクが軽減される可能性がある。

DPP-4阻害薬と
α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI)の併用

α-GI薬は小腸刷子縁のα-グルコシダーゼ活性を抑制することで、単糖の吸収の場を小腸上部から小腸の中～下部に移行させ、食後高血糖を改善する。このような単糖の吸収はインクレチン分泌に重要である。われわれの行った研究ではα-GIの投与でGIPの分泌は抑制され、GLP-1分泌は促進されることを示している⁴⁾(図)。DPP-4阻害薬はGLP-1の作用増強が血糖降下や体重減少に有利に働くため、α-GIとの併用は非常に相性がよい組み合わせといえる。α-GIはしばしば服薬アドヒアランスが問題となるが、DPP-4阻害薬と1日1～2回のα-GI投与にても血中GLP-1は上昇し、血糖コントロール改善効果があることが報告されており^{5), 6)}、

図 糖質吸収、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)とインクレチン分泌の関係

Narita T, et al. Prog Med 2008; 28: 1893-1897.より引用改変

個々の生活スタイルに合わせて柔軟に投与回数を変えることも、血糖管理に有用である可能性が示唆されている。

DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬の併用

SGLT2 阻害薬は、腎尿細管におけるブドウ糖の再吸収を抑制して体内から尿中にブドウ糖を排泄するという、インスリン作用を介さない機序で血糖降下作用を有する経口薬である。本邦における SGLT2 阻害薬の臨床試験第Ⅲ相成績において、DPP-4 阻害薬に追加併用で単独療法と同程度の血糖低下が認められている。SGLT2 阻害薬が体重減少作用を有することや、血糖を低下させて糖毒性をとることは DPP-4 阻害薬の作用増強に寄与する可能性がある。SGLT2 阻害薬を投与すると、糖排泄に反応して代償的に血漿グルカゴン濃度が上昇し内因性糖産生能を増大させることが報告されているが、DPP-4 阻害薬はグルカゴン分泌に対して拮抗的に働くと考えられるため、その面からも有効な併用療法のひとつと考えられる⁷⁾。

以上より、この併用療法は血糖コントロールの観点からは空腹時および食後血糖値をともに改善し、かつ低血糖を起しにくい特徴を持ち、理論上は膵 β 細胞保護に有用である可能性がある。ただし、SGLT2 阻害薬を使用するにあたっては日本糖尿病学会の「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」を参照して適切な症例に使うべきであり、またこの組み合わせは薬価が高くなる点には留意が必要である。

DPP-4 阻害薬とインスリンの併用

インスリン療法に DPP-4 阻害薬を使用するメリットとしては、インスリン投与量が減ること、それにより体重管理がしやすくなること、血糖日内変動を改善させることが挙げられる。持効型インスリンとの併用、いわゆる BOT は外来でも導入しやすいインスリン療法の形態であり、持効型インスリンで空腹時血糖をコントロールし、食後血糖は DPP-4 阻害薬で是正する方法である。インスリン頻回注射に DPP-4 阻害薬を併用すると、定期インスリンでは抑制できなかった高血糖が生じた際に、内因性分泌を増加させることで血糖変動が少なくなることが期待される。結果的にインスリン必要量が減ることになり、低血糖リスクも軽減されることになる。胃排泄機能が低下してインスリン作用と食後血糖ピークが合わないような状況でも DPP-4 阻害薬は効果を発揮するであろう。いずれにせよ、内因性インスリン分泌が残存していることが有効な併用療法を行う上での条件と考えられる。

参考文献

- 1) Mulherin AJ, et al. Endocrinology 2011; 152: 4610-4619.
- 2) Migoya EM, et al. Clin Pharmacol Ther 2010; 88: 801-808.
- 3) Cho YM, et al. Diabetologia 2011; 54: 219-222.
- 4) Narita T, et al. Diabet Med 2009; 26: 187-188.
- 5) Aoki K, et al. Acta Diabetol 2012; 49: 225-230.
- 6) Masuda K, et al. Expert Opin Pharmacother 2013; 14: 1111-1118.
- 7) Merovci A, et al. J Clin Invest 2014; 124: 509-514.

11月14日はWorld Diabetes Day (世界糖尿病デー)

糖尿病シンポジウム in 東京

テーマ：インスリンのある生活～注射？ポンプ？



world diabetes day
14 November

11月14日の世界糖尿病デー関連イベントとして、東京では「糖尿病シンポジウム in 東京」(主催：日本糖尿病協会、東京都糖尿病協会)が有楽町のよみうりホールにて開催され、多くの患者やその家族が集まった。テーマは「インスリンのある生活～注射？ポンプ？～」。

講演1では森 保道先生(虎の門病院)が「インスリン治療の進歩」と題して、今あるインスリンを上手く使うことによって、ポンプ療法に次ぐ良い血糖コントロールを行うことが可能であることをわかりやすく解説した。

講演2では、1型糖尿病患者2人が講演。1人目はプロ囲碁棋士の木部 夏生さん。10歳で1型糖尿病を発症したが、「国際戦で戦える女流のトップ棋士になる」という夢と目標があったため、前向きに1型糖尿病と付き合い合っていることを話された。2人目は日本糖尿病協会副会長の高橋 一征さん。50歳で1型糖尿病を発症。血糖コントロールが上手くいかず、インスリンポンプ療法を導入。今ではSAP療法をいち早く取り入れ、血糖コントロールがいかにやりやすいか、「選択肢の1つとして気軽にポンプを活用してほしい」と勧められた。

講演3では、小出 景子先生(永寿総合病院)より「インスリンポンプ治療-外来でも始められます」というテーマで、ポンプをよく知らない患者さんに向けて、多くの写真を用いて具体的な使用法や、最先端のSAP療法をわかりやすく解説。ただ、コストの面では負担になるという現在のデメリットも話された。糖尿病専門医で1型糖尿病患者でもあ

る伊藤 新先生(東京歯科大学市川総合病院)は「インスリン治療のポイント」と題して、インスリン治療を二刀流に例え、守り(基礎インスリン)を固め、攻め(目標血糖値を決め、インスリンを効果的に打つ)、対戦結果(血糖推移)を記録するという積極的な治療の考え方を提示された。

総合パネルディスカッションでは、会場の参加者から矢継ぎ早に多くの質問があった。「私の娘が10歳で1型糖尿病。学校での生活など心配」「孫が1型糖尿病。低血糖を自覚させるにはどうしたらいいのかわかるか」など、患者を心配する家族からの質問が多かった。木部さんは「注射のことは正しく理解してもらうことが必要。いろいろな人に話してほしい」。伊藤先生は「お子さんには、低血糖のときに変わった様子があったかを聞いて、気付きを促すといいと思う」など回答し、参加者は熱心に聞き入っていた。

患者や家族の不安、糖尿病との向き合い方をそれぞれに考えた絶好の1日になったと思われる。



糖尿病シンポジウム in 東京
代表世話人
渥美 義仁 先生



DPP-4阻害薬と心血管リスク



●平野 勉 (昭和大学医学部 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)



DPP-4阻害薬と心血管リスクについてご教示下さい。

(高知T.U)



DPP-4阻害薬のCVアウトカムに関する 大規模臨床介入研究

糖尿病治療の目標は合併症の予防であるが、生命予後に影響が大きい大血管合併症(CV: cardiovascular diseases)においては、積極的な血糖低下が低血糖を誘発して、むしろ死亡を増やすことが報告されている。またチアゾリジン系薬剤では、心不全の増加による死亡の増加が問題となり、アメリカ食品医薬品局(FDA)は新規糖尿病治療薬が標準治療と比較して、有意にCVを増加させないことを承認の条件にしている。このため、新薬であるDPP-4阻害薬も、標準治療に対する非劣性試験が行われることとなった。その結果、3つの大規模臨床介入研究、SAVOR-TIMI53、EXAMINE、TECOS研究いずれもCVアウトカムに関してDPP-4阻害薬の標準治療に対する非劣性が示された。

しかし、予想に反して、SAVORでサキサグリプチンが心不全による入院を有意に増加させ、EXAMINEでは有意差ではないものの、アログリプチンの心不全増加傾向が観察された。一方、最近発表されたTECOSでは、シタグリプチンが心不全を増加させることはなかった。メタ解析ではDPP-4阻害薬のクラスとしての心不全への悪影響は否定された。SAVORで観察された心不全による入院増加の原因は、今もって不明である。

DPP-4阻害薬の血糖への影響

DPP-4阻害薬は、インクレチンである活性型GLP-1を上昇させ、GLP-1による血糖依存性のインスリン分泌促進と

グルカゴン分泌抑制により血糖が低下する。DPP-4阻害薬はもう1つのインクレチンである活性型GIPを上昇させ、インスリン分泌を増加させるが、慢性高血糖状態では膵島のGIP受容体が減少するため、コントロール不良の糖尿病ではGIPの関与は少ないと考えられている。他方、グルカゴン分泌はGIPで上昇し、とりわけ低血糖時に血糖上昇に作用するとの報告もある。DPP-4阻害薬は、特に食後の高血糖に対する抑制効果が高く、血糖変動を平坦化させることが明らかになっている。食後高血糖は、空腹時血糖以上にCVリスクであることは衆目の一致するところであり、その機序に血糖変動に伴う酸化ストレスの増加が考えられている。酸化ストレスは血管内皮機能を損ない、LDLを酸化させ、動脈硬化プロセスを加速させる。DPP-4阻害薬は血糖変動を平坦化し、酸化ストレスを軽減すると考えられる。

血糖以外のCVリスクへの影響

DPP-4阻害薬は、脂質代謝に対しても好影響があることがメタ解析から報告されている。代謝回転研究からは、腸におけるカイロミクロン生成抑制を介して、食後トリグリセリド上昇(食後高脂血症)を抑制すると明らかになった。食後高脂血症も食後高血糖と同様に、酸化ストレスを増大させる。GLP-1受容体作動薬は、体重減少やナトリウムの腎排泄を促進するなどの機序を介して血圧を低下させるが、DPP-4阻害薬はGLP-1上昇が十分ではないためか、血圧、体重に対してはほぼ影響を与えない。

血管に対する直接作用

GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬ともに、動物、特にマウスを用いた研究において動脈硬化を抑制する多数の報告

がある。多くは非糖尿病モデルであり、血糖、脂質、血圧に大きな変化がないことから、インクレチン関連薬の直接効果と考えられる。GLP-1受容体は血管内皮、平滑筋に存在する。GLP-1は内皮でのNO産生を促進させ、内皮依存性血管弛緩反応を促進させる報告が多いが、DPP-4阻害薬では一定の結論には至っていない。血管平滑筋の増殖、新生内膜化は動脈硬化の重要なプロセスである。インクレチン関連薬はこのプロセスを抑制するが、その詳細な分子メカニズムは明らかではない。動脈硬化はコレステロール蓄積による血管の慢性炎症である。DPP-4はCD26と言われるT細胞の増殖を促進させる免疫関連分子である。最近、CD26が血管炎症を促進させる一種の悪玉サイトカインとの仮説がある。DPP-4阻害薬には、CD26の炎症惹起作用を阻害する可能性があり、これが動脈硬化抑制に大きな役割を果たしているのかもしれない。

インクレチン関連薬の心筋に対する影響

以前より、インクレチン関連薬には、動物の冠動脈結紮、再灌流モデルで生じた心筋梗塞の面積、梗塞後に発生した心肥大を抑制するとの報告がある。しかし最近、心室筋にはGLP-1受容体が存在しないことが明らかとなり、インクレチン関連薬の心保護効果が、血管を介した心血流の改善による間接作用である可能性が高まっている。ヒトにおけるインクレチン関連薬の心保護効果に関する報告は少ないが、心機能を悪化させた報告はほとんど見られない。

なぜ前臨床研究と大規模臨床研究結果は乖離するのか

以上のようにDPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬ともにCVリスクを低下させる多くの前臨床研究があるが、大規模臨床研究ではCVアウトカムの抑制に結び付かなかった。その理由は以下が考えられる。

- 1) 大規模臨床研究はほぼ二次予防試験であるが、動物実験はイベントではなく動脈硬化の進展抑制を評価しているため一次予防に近い。
- 2) 動脈硬化性疾患の発症予防を観察するには長期間を必要とするが、大規模臨床研究は非劣性を証明する目的のため観察期間は2～3年であり、優位性を証明する期間としては短すぎる。
- 3) 対象の大多数が、スタチン、アスピリン、ARBなどすでにCV予防のエビデンスが確立している薬剤を併用しており、DPP-4阻害薬の作用が陰に隠れてしまった。

おわりに

筆者は多くの動物実験で、DPP-4阻害薬の動脈硬化抑制効果を目の当たりにしてきた。ヒトにおいても、DPP-4阻害薬はCVリスクを低下させるはずである。今後、一次予防を目的とした長期の臨床研究に期待したい。