



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

CONTENTS

EDITORIAL：糖尿病の治療中断を防ぐために～患者の治療に対するモチベーションを高める～・・・吉岡 成人
 Diabetes Front：糖尿病と呼吸器感染症・・・・・・・・・・・・・・・・・ ゲスト：長谷川 直樹 司会：武井 泉
 REPORT：「第31回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会」報告記・・・・・・・・・・・・・・・・・ 荒田 尚子
 連載：実践 サルコペニアと運動療法⑤・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 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③・・・・・・・・・・・・・・・・・ 福岡 勇樹、山田 祐一郎
 糖尿病DATA BOX・・・ 編集部
 Q&A：糖尿病と歯周病・・ 成瀬 桂子

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

糖尿病の治療中断を防ぐために ～患者の治療に対するモチベーションを高める～

年間51万人もの患者が治療中断

糖尿病と診断されて 15年以上も眼科を受診しない

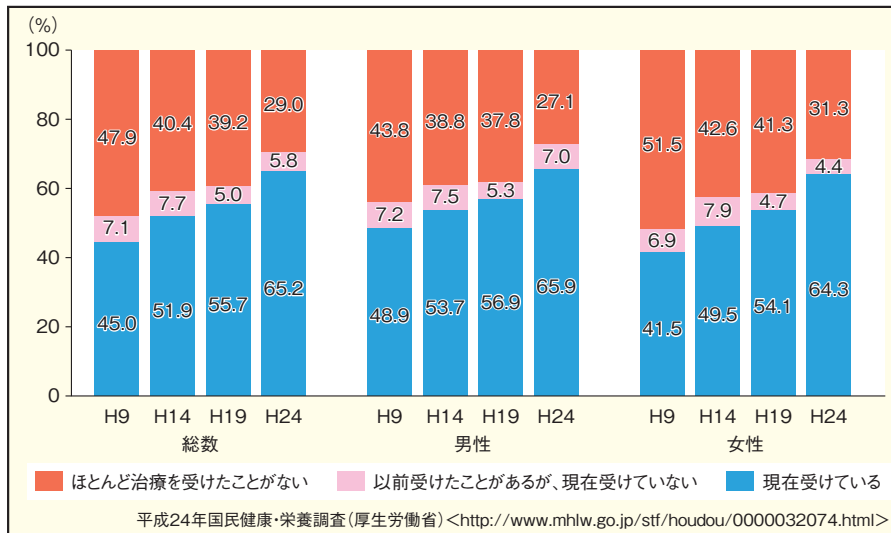
15年以上も前のことだが、当時勤務していた市立札幌病院で、硝子体切除術を受けた患者158人の臨床的背景を調査したことがある。硝子体切除が必要なほど進行した網膜症を持つ患者であっても、糖尿病発見の契機で最も多いのは健康診断で、全体の46%を占めていた。しかし、健診で糖尿病を発見されても65%の人たちは医療機関を受診せず、内科を受診したのは平均で10.6年後、その後、眼科を受診するまでには、さらに5.2年のタイムラグがあった¹⁾。「糖尿病と診断されてから、15年以上も眼科を全く受診しないなんて・・・」と大きな驚きを覚えたことは忘れられない。今では、このようなことはないと思うが、「糖尿病という病気を、多くの人たちに正しく知ってもらいたい」という私の思いは、当時も今も変わることはない。

糖尿病患者の受診状況

厚生労働省の国民健康・栄養調査では、「糖尿病が強く疑われる者」(HbA1c 6.5%以上)の治療状況を経年的に調査している(図)。平成9年には、「糖尿病が強く疑われる者」の中で、「現在治療を受けている」のはわずか45.0%(男性48.9%、女性41.5%)、「以前受けたことがあるが、現在受けていない」「ほとんど治療を受けたことがない」が55.0%(男性51.0%、女性58.4%)にも及んでいた。15年後の平成24年のデータでは、「現在治療を受けている」が65.2%(男性65.9%、女性64.3%)と増加し、「以前受けたことがあるが、現在受けていない」「ほとんど治療を受けたことがない」は34.8%(男性34.1%、女性35.7%)に減少している。

この15年で糖尿病という疾患について、より多くの人々が正しい知識を身につけ、糖尿病を放置することのリスク、継続的に治療を受けることの意義を意識した結果が、この数字に表れていると思う。

図 「糖尿病が強く疑われる者」における治療の状況 (20歳以上、性別)



しかし、平成24年の調査でも、「境界型」「糖尿病の気がある」「血糖が高い」と言われ、糖尿病、あるいは糖尿病の予備群であることを指摘されたにもかかわらず、「ほとんど治療を受けたことがない」が29.0%、「以前受けたことがあるが、現在受けていない」も5.8%いるという事実が明らかになっている。糖尿病患者がどんどん増えている中で、3人に1人の患者が治療を受けず、7人に1人の患者が受診を中断してしまうことは大きな問題である。

糖尿病専門クリニック42施設が共同で、2型糖尿病患者の治療中断について調査を行った成績によれば²⁾、糖尿病の未治療患者は男性が多く、なおかつ診断時の年齢が若いことが指摘されている。また、治療中断群はHbA1cが高く、腎症の病期が進行しており、日常生活で介助が必要なほど重度の視力障害を持つものが多い傾向にあること、さらに、糖尿病を指摘されても放置している患者は、その後も治療を中断しやすいことが確認されている。

受診中断を防ぐために

J-DOIT 2 (Japan Diabetes Outcome Intervention Trial 2) では、このような背景を元に、地域の医師会に所属し「かかりつけ医」として活動する医師と、外来の糖尿病患者を対象に、「予定日に受診しなかった患者に、電話や手紙で積極的に受診を呼びかける」「検査値の目標達成度をフィードバックする」「支援センターが食事と運動のアドバイスをを行い、患者を励ます」などの「診療支援」を行うことの有用性を検証している。

その結果、診療支援を行った群における中断率は3.04%、通常の診療群では8.25%であった。中断の理由としては、「仕

事(学業)のため、忙しい」「医療費が経済的に負担」「体調が良い」「今通院しなくても大丈夫だと思う」(7.0%)が多かったと報告され、糖尿病治療の必要性や治療の優先度が十分に理解されず、また医療費による経済的な負担も問題となることが明らかになっている。これらを踏まえて、「初診の患者に継続的な治療が必要であることを伝える」「栄養指導、療養指導を行う」「電話や郵便物による受診勧奨を行う」などが、受診中断を防ぐために有用であるとされている。

糖尿病治療に対するモチベーションを高める

現在、日本における糖尿病の患者数は950万人、その中で実際に医療機関を受診している患者は620万人と推計されている。未治療の患者が330万人もいて、年間51万人もの患者が治療中断しているのは大きな問題である。糖尿病の治療は医療機関で行われるが、治療の継続のためには、病院や診療所以外でも、地域や職域の事情に合わせて受診をうながす仕組みを作ることが求められている。積極的な療養指導、療養支援によって、患者1人1人の治療に対するモチベーションを高めることが必要である。糖尿病の診療に携わる多くの人たちの、知恵を集結することが喫緊の課題となっている。

参考文献

- 1) 吉岡成人, プラクティス 1999; 16: 614-616.
- 2) 杉本英克, ほか, 糖尿病 2013; 56: 744-752.

吉岡 成人

(NTT東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科)

糖尿病と呼吸器感染症

糖尿病は結核、肺炎発症の大きなリスクの1つ

武井●糖尿病患者では、感染症のリスクが高くなるがよく知られています。呼吸器系において肺結核は、アルコール依存症者に次いで糖尿病患者に多い疾患であり、肺結核症例の15%程度に糖尿病の合併が認められます。実際、呼吸器感染症はよく耳にする言葉だと思いますが、糖尿病と呼吸器感染症に絞ってお話する機会はあまりないと思います。今日は、この分野に詳しい長谷川 直樹先生(慶應義塾大学病院 感染制御センター)をお招きして、糖尿病と呼吸器感染症に焦点をあて、糖尿病患者に多い呼吸器感染症の特徴、予防や治療法、最新の知見などを伺いたいと思います。



ゲスト

長谷川 直樹先生
(慶應義塾大学病院 感染制御センター)



ホスト

武井 泉先生
(井上記念病院 健康管理センター /
糖尿病・代謝内科)

忘れてはならない結核

武井●最初に、糖尿病に関連した呼吸器感染症の特徴について、お話しいただけますか。

長谷川●糖尿病患者の感染症全体にいえることかもしれませんが、重症の割に自覚症状が軽い傾向があります。呼吸器感染症の場合にも、発熱が乏しく、咳や喀痰が少ないことなども挙げられます。この点は糖尿病患者の呼吸器感染症を診る上で、重要なポイントと思われれます。糖尿病患者に多い感染症として、例えば尿路感染症や胆道感染症などがよく知られていますが、呼吸器感染症の頻度も、糖尿病ではない人に比べて高くなるのが疫学的にわかっています。中でも、忘れてならないものが結核です。糖尿病患者では、結核感染後、発病率が有意に高く、重症化しやすいこと、また治療しても再発率が高いことがよく知られています。

武井●現在、高齢者の糖尿病が問題になっています。高齢者のリスクとして、何に注意して感染症を診ていらっしゃいますか。

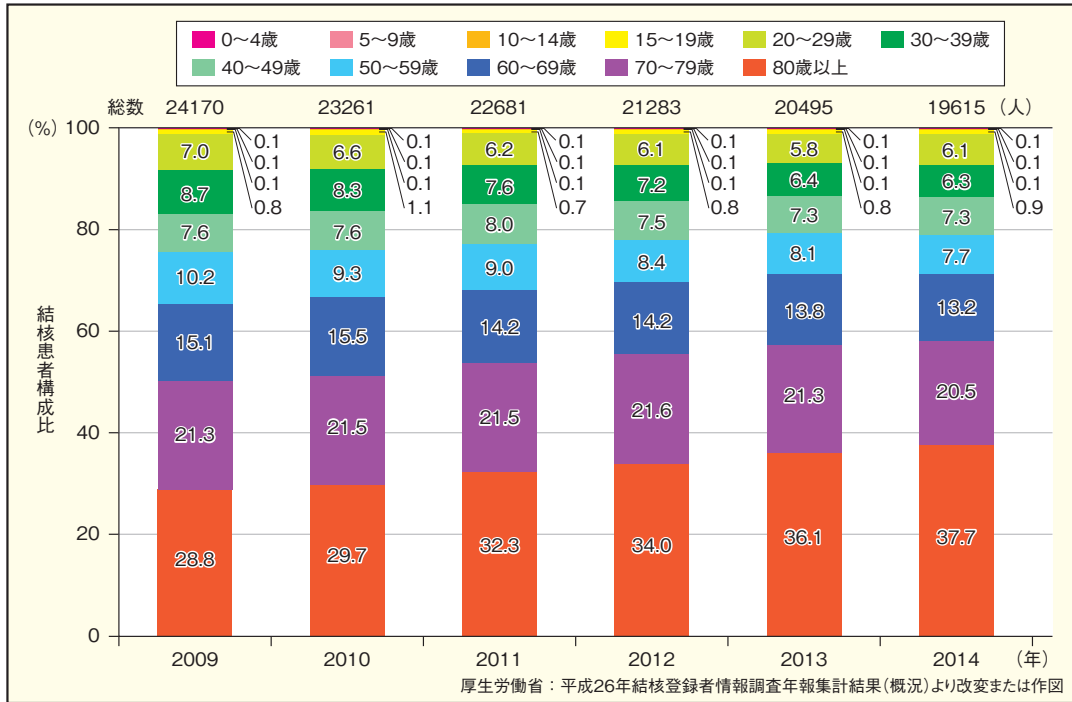
長谷川●日本の結核罹患率は減少傾向が鈍り、1997年にはついに上昇に転じ、厚生労働省から結核緊急事態宣言が出されました。その後、結核は着実に減少していますが、こ

こ数年では新規患者の7割以上が60歳以上の高齢者です(図1)。これは結核がまん延した戦前、戦後の時代に結核菌に感染した人が、年をとって免疫力が弱まり、発病したものと考えられます。糖尿病患者では、結核に対する免疫力が低下することが知られていますが、特に血糖コントロール不良になると、それが顕著になり、発病リスクは4倍以上になるといわれています。

わが国の結核対策として、今後、発病者を確実に診断し、治療を完遂することにより感染源をできるだけ減らすこと、さらに発病しやすい感染者、つまり「潜在性結核感染症」を的確に判断し、発病前に治療を行うことが重要だと考えられています。高齢糖尿病患者では、発病リスクが高いため、結核感染が示唆された場合には、潜在性結核感染症の治療を行います。通常はisoniazidを9カ月間投与します。この場合も感染症法の下、発生届を提出することが必須です。

また、多くの患者を診ていると、症状は全くなくても、胸のレントゲンを撮ると、比較的高齢の先生方が「オールドテーバー(陳旧性肺結核)*」と呼ぶ所見を見つけることがあります。その患者に結核治療歴がない場合、結核発病のリスクは、治療歴がある場合に比べて6~19倍になるとされています。ここで注意しなければならないことは、患者が無症状でも喀痰検査をすると結核菌が検出される場合がある

図1 年次別・年齢階級別 新登録結核患者数



ことです。

したがって、「高齢」「レントゲン上、古い結核の影がある」「結核の治療歴がない」「糖尿病」という要素が重なった人は、きわめて高い結核発病リスク、あるいは慢性持続排菌状態の可能性があると思います。

最近の結核菌検査では、液体培地が用いられますが、これはわが国で通常用いられてきた固形培地の小川培地に比べて、明らかに菌の検出率が向上しているため、微量排菌を捉えることができます。

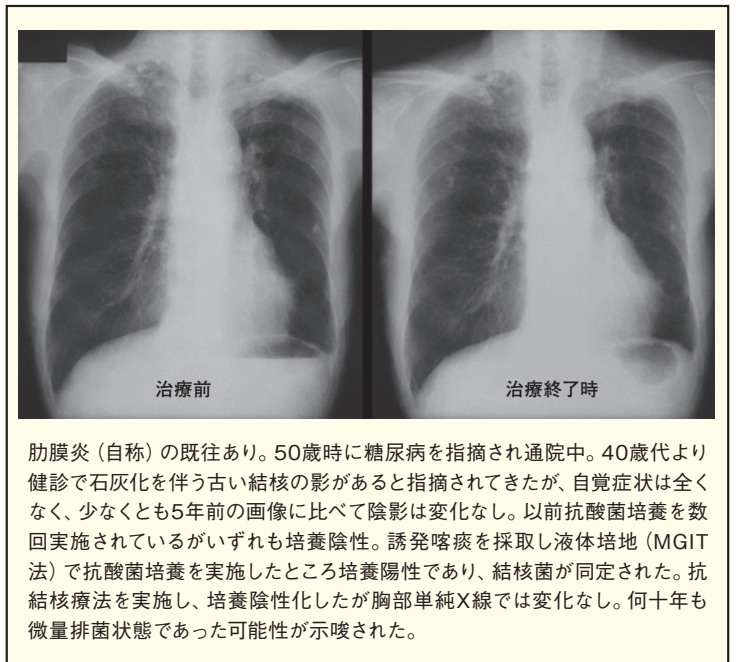
喀痰検査とレントゲン

武井●現在、私は健康管理センターも兼任しているため、レントゲンをよく見ますが、65歳以上になると過去の胸膜肥厚などの所見が多く認められます。そういう人は、その後どのような検査を進めるべきでしょうか。

長谷川●実際に、肺尖部の胸膜肥厚が真の病変であることは少なく、大事なのは肺内の病変です。石灰化や、肺尖部に小さな粒々した影があると、実は排菌している可能性があります(図2)。また結核の好発部位といわれる肺尖部や、S6の陰影は単純X線では認めにくいことがあります。肺内病変が疑われる場合、できれば一度CT撮影で評価をして、結核を否定できない場合には、積極的に喀痰検査を行っていただきたいと思います。また、石灰化は必ずしも安定した古い陰性とは限らないという認識も重要です。

武井●喀痰検査は、具体的にどのような検査をすればよろし

図2 72歳 男性の例(治療後も変化なし)



いでしょうか。

長谷川●喀痰のない患者が多いかもしれませんが、可能であれば、少し高張な食塩水を吸入してもらって、咳を誘発して喀痰を採り、抗酸菌の検査をしていただきたいと思います。また高齢者では脱水傾向にあるため、水分補給後に喀痰採取をするとうまくいく場合があります。結核を疑う場合には、抗酸菌塗抹検査やPCR法などの核酸増幅法検査、および培養検査を依頼します。注意すべきこととして、塗抹検査と核酸増幅法が陰性でも、結核菌の排菌を否定しないことです。培養検査の感度は核酸増幅法に勝るため、数週間し

て結核菌が培養されることがあります。また培養法として、特に外部委託される場合には、感度の高い液体培養を実施してください。

武井●ほかに結核に関して、注意すべきことがあればお願いします。

長谷川●わが国の結核罹患率は確実に減少傾向にあります。患者の多くが高齢者です。今後の結核対策として、特に高齢患者の在宅医療を受け持つ家庭医に、患者で呼吸器症状が認められる場合、積極的に胸部レントゲンを撮影し、喀痰検査を行うことが求められています。

武井●高齢者が集団で生活する介護施設などで、感染してしまうケースは考えられるのでしょうか。

長谷川●閉鎖的な空間の中で結核患者が出た場合、リスクが非常に高くなります。ただ、高齢者の多くは既感染であり、施設に勤務している未感染の人に比べれば、再度結核に感染するリスクは少ないと思います。ただし分子疫学的検査で、結核は再感染することがわかっているため、注意する必要があります。

一番大事なことは、たとえ肺の中に多くの結核菌があっても、咳をしなければ結核菌は周囲に飛散しないため、感染源にはなりにくいことです。結核の施設内感染対策として、施設の中でも積極的にサージカルマスクをする「咳エチケットの推進」が重要です。咳エチケットは結核に限らず、冬季にはインフルエンザ対策としても有用です。加えて手洗いは、すべての感染症対策で大事です。

呼吸器感染症のワクチン

武井●呼吸器感染症のワクチンに関して、どのようにお考えでしょうか。

長谷川●呼吸器感染症に関する身近なワクチンとして、1つはインフルエンザワクチン、もう1つは肺炎球菌ワクチンがあります。

日本人の死因をみると、肺炎が次第に増加し、2011年には脳血管疾患を抜き第3位になりました(図3)。肺炎は高齢者にとっては致命的といえます。さらに、基礎疾患を多く持つ人ほど肺炎になりやすいことがわかっています(図4)。現在、肺炎球菌ワクチンには13価の結合型ワクチンと23価の多糖体ワクチンの2種類ありますが、2014年10月からは後者が65歳以上に定期接種化されています。

インフルエンザワクチンは、そのシーズンに流行する株を予想して、それを有精卵に接種、増殖させてウイルスのHA成分を精製し作製します。総じて6割くらいの効果があります。

しかし、インフルエンザウイルスは少しずつ変異しており、HA抗原も変化することが知られています。そのためワクチンを作るために用いられるウイルスが、そのシーズンに流行するウイルスと一致しないと、効果が低下することがあります。2015年から、インフルエンザのワクチンが今までの3種類の抗原から4種類になり、接種時の疼痛が従来より強くなったといわれていますが、効果の向上も期待されます。

インフルエンザに罹患した時に重症化する要因として、1つは糖尿病が挙げられるため、糖尿病患者は毎年忘れずインフルエンザが流行し始める前にワクチンを接種するよう心がけていただきたいと思います。

もう1つは、二次性の細菌性肺炎が挙げられます。インフルエンザによる死亡例のほとんどが、二次感染による肺炎が原因といわれています。インフルエンザに引き続き発生する二次性肺炎の原因菌としては、肺炎球菌(55%)、クラ

図3 主な死因別にみた死亡率の年次推移

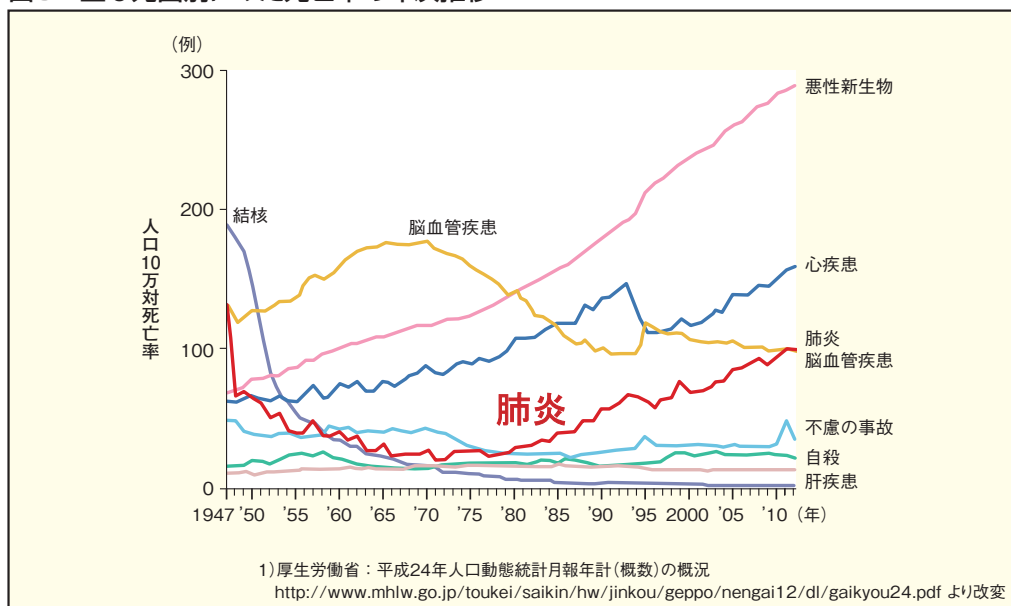


図4 基礎疾患数別 肺炎球菌性肺炎の発症率(65歳以上)



ミジア・ニューモニエ(14%)、黄色ブドウ球菌(7%)などが挙げられます¹⁾。したがって、インフルエンザワクチンと高齢者用肺炎球菌ワクチンを併用することで、効率よく肺炎の重症化を避けることができるため、高齢糖尿病患者には特にお勧めしたいと思います。

武井●糖尿病患者でインフルエンザの治りが悪い場合、細菌性の感染症に対する治療も早めに行ったほうがいいわけですね。

長谷川●そうですね。特に最近は耐性菌対策として、抗菌薬の適正使用の重要性がますます強調されるようになりました。抗菌薬の効果を期待できないウイルス性の気道感染症に対して、安易な使用を控えることの重要性が提唱されています。二次性の肺炎は、インフルエンザがいったん改善した後には咳や喀痰、発熱を伴い発症します。インフルエンザの患者では、適宜喀痰培養を行い、可能であればグラム染色を行うことも有用だと思います。また、肺炎球菌の尿中抗原検出法など、最近では経気道的に採取されない検体を用いた抗原検出方法もありますので、それらも併用しながら、インフルエンザの患者の経過を追うことが重要です。

誤嚥性肺炎の原因は歯周病

武井●高齢者には、誤嚥性肺炎など特徴的な感染症が存在すると思いますが、この点に関してはどのようにお考えでしょうか。

長谷川●高齢者の肺炎の原因として誤嚥は避けて通れません。胃内容物の誤嚥に加えて、口腔内成分の不顕性誤嚥が重要です。不顕性誤嚥に伴う肺炎の原因菌としては、口腔内常在菌の関与が重要になりますが、中でも嫌気性菌やSt milleriグループが注目されます。糖尿病では歯周病の合併

も多く、口腔内の常在菌が増えるため誤嚥性肺炎になりやすく、「口腔ケア」もワクチンに加えて大事なポイントになります。

糖尿病は感染症悪化の大きなリスクの1つ

武井●糖尿病患者では合併症が多く、抵抗力が弱い状況にあると思います。必ずチェックしておくべきポイントがありましたら、教えていただければと思います。

長谷川●糖尿病患者では、呼吸器感染症の症状が軽症でも油断しないことです。糖尿病は感染症悪化の大きなリスクの1つであり、さらに血糖コントロールが悪ければ、いろいろな感染症のリスクになることを、常に念頭において診療することが大事だと思います。

感染症という視点からみると、糖尿病では皮膚軟部組織感染症も多いのですが、神経障害があると疼痛などの自覚症状が鈍くなるため、末梢神経障害の有無を診察することが必要です。起因菌は黄色ブドウ球菌の頻度が高いのですが、動脈硬化に関連するような心血管障害が基礎にあるかをみることも大事なポイントです。

さらに、感染症の治療には一般的に抗菌薬を使いますが、PK-PD(薬物動態・薬力学)理論に基づき、感染臓器により、臓器移行性や検出菌の感受性を鑑み、投与する薬剤の種類、投与量、投与期間を調節します。したがって、呼吸器感染症であれば呼吸器系に移行性のよい抗菌薬を投与する必要があります。糖尿病では腎機能低下例が多いので、腎機能に応じた抗菌薬の用量調節も重要です。実際に、糖尿病患者では腎臓排泄型のバンコマイシンのPK-PDに影響が出ることが知られています。

そして、糖尿病患者で感染症のリスクが高くなる要因として、自然免疫系や獲得免疫機能の低下が挙げられますが、糖尿病と感染症を結びつける免疫学的機序は複雑であり、細かなメカニズムは不明です。しかし、糖代謝異常は呼吸器感染症に限らず、感染症全般にとって不利であるという認識を持つことが重要だと思います。

武井●本日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

※陳旧性肺結核：すでに完治した肺結核のことで、その痕が胸部画像に残っている状態。

参考文献

1) 石田 直, 化学療法領域 2004; 20: 129-135.

REPORT

「第31回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会」報告記

「糖尿病・妊娠」チームが心を一つに行えば何事も成し得ることができる

● 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)

2015年11月20日(金)、21日(土)に、内潟 安子会長(東京女子医科大学糖尿病センター)のもと、「ウイメンズヘルケアは小児期から」をメインテーマに第31回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会が、リーガロイヤルホテル東京にて開催された。ワークショップ4演題、学会調査研究報告1演題、一般口演42演題、ポスターセッション33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、管理栄養士、薬剤師、保健師など615人の多職種、多専門家によって、糖尿病と妊娠について熱い議論が交わされた。

妊娠早期の糖尿病管理が重要

学会1日目の海外招聘講演では、胎盤研究の第一人者である Desoye 教授(オーストリア グラーツ医科大学)から、「糖尿病合併妊娠の胎児に与える胎盤の役割」について拝聴することができた。胎児血糖は母体-胎児濃度勾配に依存し、胎児高血糖によって胎児のインスリン値は上昇する。妊娠後期は、胎児側胎盤内皮にインスリン受容体が存在するために、胎児インスリンがプロテアーゼの活性化や細胞遊走によって胎盤の血管増生に寄与することで、胎児インスリン増大に伴う好気性代謝亢進による胎児側の酸素需要増大に対して適応しようとする。

一方で、妊娠早期は、インスリン受容体は母体血に接している合体栄養膜細胞に存在することから、母体のインスリンがプロテアーゼの活性化など組織リモデリングに重要な胎盤形成因子を調整する可能性がある。さらに、妊娠早期の高血糖は栄養膜細胞の増殖とミトコンドリア活性を修飾することによって、栄養膜層へ影響を与えることが予想される。

すなわち、妊娠早期の母体の高血糖と母体の高インスリン血症は胎盤の成長と発達に影響し、その結果胎児成長と胎児の体組成へ長期的に影響を与える可能性があ

る。糖尿病合併妊娠における胎児の特徴を決定する胎盤の役割は、特に妊娠早期が大切であり、妊娠後期はむしろ胎児需要に適應するためにインスリンのような胎児シグナルに対応しているといえ、妊娠早期の注意深い糖尿病管理が重要であることを強調された。

「糖尿病・妊娠」チームが心を一つにする

同日のランチョンセミナーでは、わが国の糖尿病と妊娠の研究と臨床の草分け、かつ国内外でのこの分野の強力な推進者であられる大森 安恵先生(東京女子医科大学名誉教授、元糖尿病センター長)から、これまでの多岐にわたるご活動や、東京女子医科大学糖尿病センターでの多くの糖尿病合併妊娠管理のご経験から、世界と日本における糖尿病管理の変遷と、糖尿病合併妊娠の特徴の変化、また現在の問題点について、非常に濃縮したお話を伺うことができた。

お話の最初と最後に引用された、2014年に亡くなられた英国 Belfast の Hadden 先生の言葉が実に印象的であった。歌川広重の東海道五十三次の一幅、小田原の漁師が力を合わせて網を引く様子を描いた“Fishermen on the Beach at Odawara”を見られた Hadden 先生は、「皆が心を一つにし



歌川広重

五十三次名所図会 [豎絵東海道] 小田原
“Fishermen on the Beach at Odawara”

▼一部拡大



て、同じ方向に向かえば何事も成し得る」とおっしゃったという。これはまさに「糖尿病・妊娠」チームが心を一にして行えば、何事も成し得ることができるという、糖尿病と妊娠に携わる医療者にとって最も大切なメッセージである。

妊娠初期の妊娠糖尿病の診断は有用か？

2日目の理事長要望ワークショップでは、妊娠初期に妊娠糖尿病(GDM)を診断することの有用性に関して自施設でのデータ、もしくは2001年から2004年に行われた多施設前向き研究であるJAGS(Japan Assessment of GDM screening) trialのデータの解析結果をもとに議論が行われた。2010年に発表されたIADPSG(国際糖尿病・妊娠学会)の新妊娠糖尿病診断基準は、妊娠24～28週に実施した75gOGTTの各血糖値と妊娠転帰から算出されており、妊娠初期は「見逃されていた糖尿病の発見」を第1の目標としている。一方、わが国では妊娠初期と中期に血糖スクリーニングを行い、陽性者に対して、初期も中期も同様の75gOGTTでの診断基準が用いられている。

山下 洋先生(国立病院機構長崎医療センター産婦人科)は、妊娠前半に妊娠糖尿病と診断された肥満例(非妊時BMI ≥ 24)ではインスリン使用量が多く、妊娠高血圧症候群などの頻度が高かったことから、早期の診断と治療介入の意義を説かれた。対して、非肥満例ではGDMの妊娠前半診断例のうち、20単位以上の高用量インスリンを要した例の7割以上が妊娠24週以降であり、早期治療介入を省略できる可能性があることを示された。

岩間 憲之先生(東北大学産婦人科)はJAGS trialのデータベースを用い、妊娠24週未満に行った75gOGTTの各ポイントの血糖値、および妊娠前BMIとHFD(Heavy for Date)児(不当重量体重児)との関連を検討された。968例を解析し、各血糖値および妊娠前BMIが1SD上昇するごとのHFD児が出生する調整オッズ比は、負荷前値1.16(95%CI: 0.93-1.46)、負荷1時間値0.75(0.54-1.02)、負荷2時間値1.31(0.95-1.80)、妊娠前BMI 1.44(1.15-1.78)であり、妊娠前BMIのみがHFD児と有意に関連し、妊娠前肥満は75gOGTTの各血糖値と独立してHFD児と有意に関連すると報告された[調整オッズ比2.93(1.58-5.45)]。このことから妊娠24週未満では、妊娠中の明らかな糖尿病の検出を主眼とした糖代謝異常スクリーニングで十分である可能性、および肥満妊婦では妊娠24週未満の75gOGTTの値によらず、HFD児のハイリスク妊娠として認識する必要性を示された。

DREAMBee Study の進捗状況

最後に、学会調査研究報告として、「妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠の妊娠転帰および母児の長期予後に関する登録データベース構築による多施設前向き研究: Diabetes and Pregnancy Outcome for Mother and Baby (DREAMBee) Study」の進捗状況を、同事務局の筆者より報告させていただいた。DREAMBeeは、1970年に大森 安恵先生が開始された全国調査を、同学会が「糖代謝異常妊娠全国調査」として受け継ぎ、さらに継続可能な前向き研究として発展させたものである。妊娠糖尿病の妊娠転帰、および産後短期の糖代謝予後に関する登録調査研究は、すでに登録を開始しており、今後、糖尿病合併妊娠・妊娠中の明らかな糖尿病の妊娠転帰に関する登録調査研究も2016年度内に開始していく予定である。この場をお借りして、全国の糖尿病診療施設、および周産期施設の先生方に、より多くの症例登録のご協力を、ぜひお願いさせていただきたい。

その他にも、多くの内容が満載された2日間であり、わが国における糖尿病と妊娠の分野の発展の歴史と、今後の展望を確認できた年次学術集会であった。素晴らしい企画を実行された内湯 安子会長に改めて敬服の意を表したい。

次回、2016年11月18日、19日に岡山県にて開催される第32回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会(心臓病センター 榊原病院 清水 一紀会長)が今から楽しみである。



運動器疾患とサルコペニア(介入の実際)

●山田 実(筑波大学大学院 人間総合科学研究科)

運動器疾患(ロコモティブシンドローム)とサルコペニア

運動器疾患の中でも、有病率が高くわが国で2530万人以上の方が罹患しているとされているのが変形性膝関節症である¹⁾。その主要なリスクファクターは、加齢、女性、それに肥満とされており、サルコペニアというよりはむしろサルコペニア肥満との関連性が指摘されている。事実、横断的な調査では骨格筋量(サルコペニアでは減少)と変形性膝関節症の重症度との間に関連性は認められないことが多い。

骨粗鬆症も有病率が高い疾患であり、わが国で1280万人の方が罹患しているとされる¹⁾。この骨粗鬆症に関してはサルコペニアとの関連性が認められるという報告が多数存在しており、ビタミンDやインスリン様成長因子(IGF-1)などのホルモンの減少が共通した因子として挙げられている。

このような運動器の機能低下(疼痛、筋力低下、可動域制限など)によって要介護状態になる高齢者が多く、社会的な問題にも発展していることから、2007年に日本整形外科学会よりロコモティブシンドローム(ロコモ)という概念が提案された。このロコモは、運動器の障害によって起立、移動(歩行)機能の低下した状態と定義されている。類似した概念として運動器不安定症(MADS: Musculoskeletal

Ambulation Disability Symptom Complex)があるが、これは保険収載された疾患概念であり、高齢化によりバランス能力および移動歩行能力が低下し、閉じこもりや転倒リスクが高まった状態と定義されている。

なお、運動器不安定症の診断基準は、『運動機能低下をきたす疾患の既往があるか、罹患している者で日常生活自立度が制限(要支援および要介護1、2)、あるいは運動機能が以下の機能評価基準に該当する者(開眼片脚起立時間<15秒もしくは3m Timed up and go test ≥11秒)』とされている。

サルコペニア、フレイル、それにロコモと類似する症状がいくつかの言葉で表現されているため、ここで簡単に整理しておく。サルコペニアはあくまで骨格筋の機能低下(骨格筋量減少・筋力低下)であり、身体的フレイルの一部である。もちろん、ロコモも身体的フレイルの一部であるが、ロコモには運動器(骨、関節、骨格筋など)が含まれるため、サルコペニアはロコモに含まれることになる。加えて、メタボリックシンドロームとの関連も検討する必要があり、老年期のフレイルに関連する概念は複雑性を増している(図1)。

運動器疾患に対する運動処方

アメリカスポーツ医学会による運動処方のガイドラインでは²⁾、関節炎、骨粗鬆症のそれぞれにおいて運動処方の指

図1 サルコペニア、フレイル、ロコモティブシンドロームのイメージ

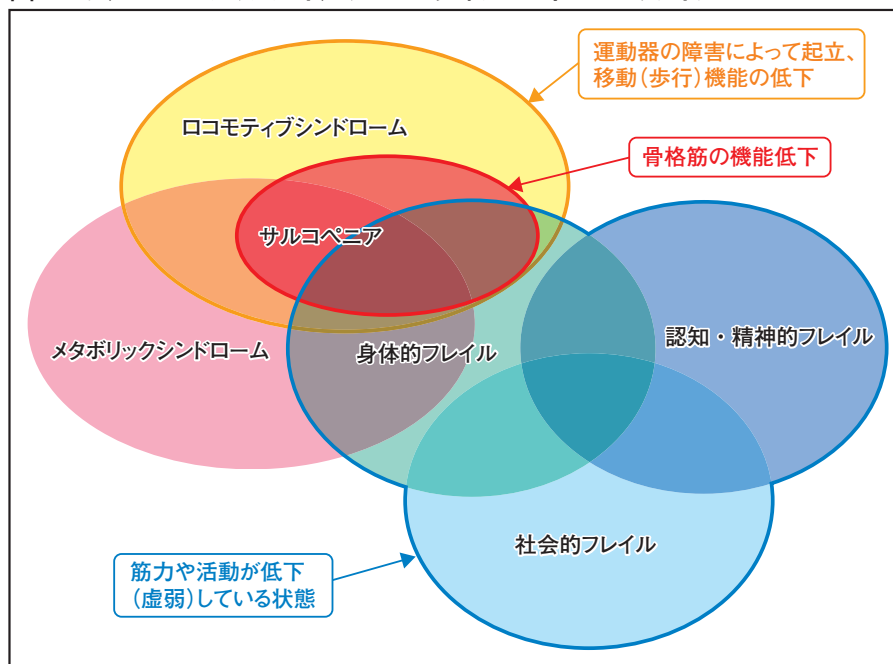


表1 関節症に対する運動処方

	有酸素運動	レジスタンストレーニング
頻度	3~5回/週	2~3回/週
強度	——	1RMの40~60%程度
時間・回数	20~30分/日	10回×1セット以上
特記事項	ウォーキング、サイクリング、水泳など	

表2 骨粗鬆症に対する運動処方

	有酸素運動	レジスタンストレーニング
頻度	3~5回/週	2~3回/週
強度	——	1RMの60~80%程度
時間・回数	30~60分/日* *レジスタンストレーニングとの組み合わせで	10回×1セット以上
特記事項	階段昇降、ウォーキングなど	

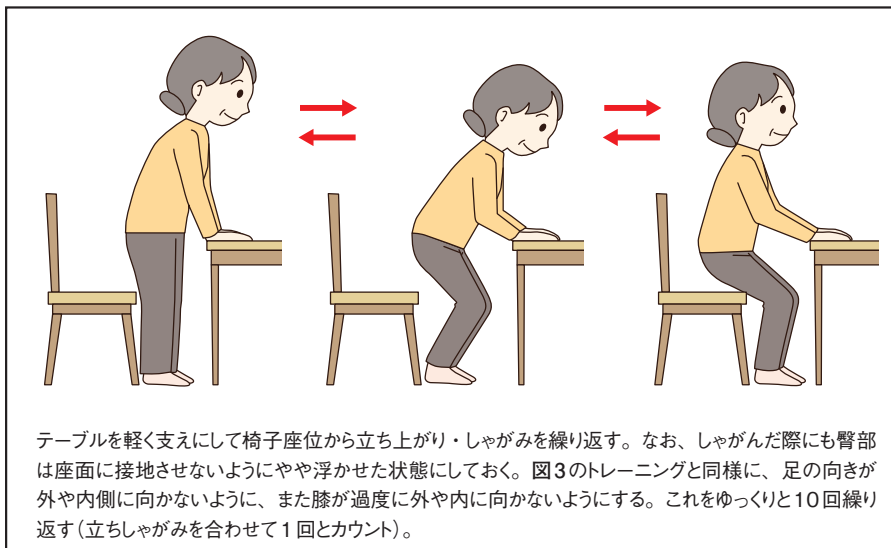
図2 大臀筋のトレーニング



図3 大腿四頭筋のトレーニング (より健全な方向へ)



図4 大腿四頭筋のトレーニング(杖や歩行器などを使用している方向へ)



針を紹介している(表1、2)。これら疾患のサルコペニア対策についてというガイドラインではないが、リスク等を考慮して検討されているため参考になる。

今回はレジスタンストレーニングとして3つの運動を紹介する(図2~4)。特に変形性膝関節症患者に重要な臀部および大腿四頭筋のトレーニングである。これまでに紹介した運動(DITN 2015年8月号、10月号)に加えて実施していただきたい。なお、大腿四頭筋のトレーニングに関しては現状のレベルに応じた2種類を掲げるので、個々の安全性を考慮してアドバイスしてもらおうとよい。

次回(連載最終回：DITN 2016年4月号)は、内部疾患とサルコペニアについて解説を行う。

参考文献

- 1) Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab 2009; 27(5): 620-628.
- 2) American College of Sports Medicine: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription (8th ed), Lippincott Williams & Wilkins/ Wolters Kluwer Health, IL, 2011.

インクレチン関連薬を用いた糖尿病治療の実際③

GLP-1 受容体作動薬の特徴と併用療法

●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

GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) の特徴

GLP-1RAは膵β細胞に作用して血糖依存性のインスリン分泌を増幅し、血糖降下作用をもたらす。また同じく血糖依存性にグルカゴン抑制効果も認める。げっ歯類において、GLP-1は膵β細胞の分化増殖促進作用と、アポトーシス抑制作用の可能性が示唆されており、2型糖尿病患者においても同様の効果が認められるのではないかと大いに期待されている。

GLP-1受容体は脳、心臓、腎臓、消化管など広範囲に発現しており、広く膵外作用を有している。中枢神経系や消化管への作用で、食欲を抑制したり胃排泄を遅延させたりすることで体重減少効果があり、これらの作用がGLP-1RAの食後血糖改善効果の一端を担っていると考えられる。

GLP-1RAには、作用時間の違いによってshort-actingとlong-actingがある。short-actingでは胃排泄遅延作用が長期持続するため、食後血糖の低下作用が強い。一方、long-actingは胃排泄作用が早期に消失するが、空腹時でも血中濃度が高く保たれるため、食後血糖値より空腹時血糖値を低下させるという特徴がある。この現象は、long-actingの

GLP-1RAにはタキフィラキシー(脱感作)が存在しているためと考えられている^{1,2)}。

2015年8月現在、GLP-1RAはリラグルチド、エキセナチド、徐放型エキセナチド、リキシセナチド、デュラグルチドの5剤が使用可能である(表)。作用時間の観点から、エキセナチド・リキシセナチドはshort-actingに、リラグルチド・徐放型エキセナチド・デュラグルチドはlong-actingに分類される。

GLP-1RAが適した症例としては、膵β細胞機能の保たれている2型糖尿病例で、特に体重管理困難な肥満例や、複数の経口薬でコントロール不良例、高齢者・認知症患者などで低血糖を避けたい場合で有用と考えられる。GLP-1RAはインスリンと同様に注射剤であるが、インスリンの代替とはならないことに注意が必要である。インスリン依存状態にある患者では、本剤への切り替えは糖尿病ケトアシドーシスの発症リスクがあり、行ってはならない。

したがって、1型糖尿病や膵全摘症例など、内因性インスリン枯渇例ではもちろんのこと、2型糖尿病においても患者がインスリン依存状態にあるか、非依存状態にあるかについて評価を行った上で本剤使用の可否を判断するが、その鑑別は難しい場合も多く、迷った際は専門医に判断を委ねるべきである。

表 GLP-1受容体作動薬の特徴

GLP-1RAの型	long-acting			short-acting	
	リラグルチド	徐放型エキセナチド	デュラグルチド	エキセナチド	リキシセナチド
製剤名	ビクトーザ® ビクトーザ®	ビデュリオン®	トルリシティ®	バイエッタ®	リクスマリア®
投与回数	1日1回	週1回	週1回	1日2回	1日1回
投与量	0.3~0.9mg	2mg	0.75mg	10~20μg	10~20μg
保険適応	2型糖尿病	SU・BG・TZD これらの単剤または 2剤との併用	2型糖尿病	SU SU+BG SU+TZD	SU SU+BG インスリン SU+インスリン
血糖降下作用	主に空腹時血糖を下げる			主に食後血糖を下げる	
胃排泄への影響	遅延は一過性で、減弱する(脱感作)			強い遅延が持続しやすい	
消化器症状	少ない			多い	
注射タイミング	食事と関係なく投与可能			食直前に投与	

SU:スルホニルウレア BG:ビグアナイド TZD:チアゾリジン インスリン:持効型インスリンもしくはNPH製剤

GLP-1受容体作動薬と経口薬の併用

GLP-1RAは経口薬とうまく組み合わせることで、より効果的な血糖降下作用を発揮する。実臨床では併用に関して保険診療上の制約があるが、ここでは作用機序での考え方を述べたい。

GLP-1RAとSU薬：GLP-1RAとSU薬との併用は、これまでの保険診療上の制約の経緯から、現在最も汎用されていると予想される。SU薬はインスリン分泌を強力に促進させ、空腹時血糖値の低下に寄与するが、その作用は非常に強いため、特に夜間～朝の低血糖には十分注意する必要がある、なるべく低用量で使用すべきである³⁾。長期的にみたときに、食事療法が不十分であるとGLP-1RAの特性である体重減少や、膵β細胞保護の可能性といったメリットは減少してしまうと考えられる。

GLP-1RAとグリニド薬：GLP-1RAとグリニド薬との併用は、特にlong-acting GLP-1RAで、食後高血糖の抑制が不十分な例に対して適していると考えられる。グリニド薬も血糖非依存的なインスリン分泌促進薬であるため、低血糖に注意が必要だが、作用時間が短いためSU薬と比べるとそのリスクは小さい。

GLP-1RAとビグアナイド薬：GLP-1RAとビグアナイド薬との併用は、肥満患者でインスリン抵抗性が高い症例に対して使用することで、インスリン感受性を増加させ、よりインクレチン効果が高めることが期待される。どの製剤と組み合わせても良い効果は得られると思われるが、特にshort-acting GLP-1RAで空腹時血糖値のコントロールが不十分な状況において、糖新生を抑制することでその部分をカバーするような使い方が効果的かもしれない。

GLP-1RAとチアゾリジン薬：GLP-1RAとチアゾリジン薬も同様に、内臓脂肪が多くインスリン抵抗性が高い症例に対して有用な併用療法と考えられる。血糖改善の観点だけでなく、チアゾリジン薬とGLP-1RAはともに認知機能低下の進行を抑制する可能性がこれまでの研究で示唆されており、将来的な認知症発症予防の観点から良い影響を及ぼす可能性がある^{4,5)}。

GLP-1RAとα-グルコシダーゼ阻害薬：GLP-1RAとα-グルコシダーゼ阻害薬との組み合わせは、DPP-4阻害薬の項(DITN 2015年12月号)で述べたとおり、内因性GLP-1を増加させるため⁶⁾、インクレチン効果は更に効率的になると考えられる。α-グルコシダーゼ阻害薬の直接作用である食

後高血糖の改善とも相まって、血糖日内変動がより小さくなることが期待され、また体重管理の点からも有力な選択肢となる。

GLP-1RAとSGLT2阻害薬：GLP-1RAとSGLT2阻害薬との併用は、SGLT2阻害薬がインスリン作用と関係しない形で血糖低下作用を有するため、GLP-1RA単剤でコントロールが不十分な状況において、低血糖頻度を増加させずに血糖改善をもたらすことが期待される。腎機能が悪化している患者では、作用を発揮できない可能性がある。最も体重減少が大きい組み合わせであると考えられる一方で、筋肉に対する影響もあり、高齢者においてはサルコペニアには注意が必要であろう。

GLP-1受容体作動薬とインスリンの併用

これまでの欧米を中心とした併用臨床試験の報告では、HbA1cの低下、体重減少、インスリン投与量の減少が複数報告されている⁷⁾。実臨床における使用方法としては、short-acting GLP-1RAと持効型インスリンとの併用、long-acting GLP-1RAと超速効型インスリンとの併用が効果的な組み合わせと考えられる。すなわち、short-actingではコントロールしがたい空腹時血糖や、long-actingでは高くなりがちな食後血糖を、それぞれインスリンでカバーする方法である。膵β細胞をより効果的に休息させることになり、将来的な膵β細胞保護につながることを期待される。インスリン療法で問題点となる体重増加、GLP-1RAで問題点となる部分的な高血糖の是正困難、これらを併用によって相互補完できることが大きなメリットであろう。

参考文献

- 1) Meier JJ, Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 728-742.
- 2) Nauck MA et al, Diabetes 2011; 60: 1561-1565.
- 3) 日本糖尿病学会, 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. (<http://www.fk.kyorin.co.jp/jds/uploads/photos/797.pdf>)
- 4) Searcy JL et al, J Alzheimers Dis 2012; 30: 943-961.
- 5) Daring MJ et al, Nat Med 2003; 9: 1173-1179.
- 6) Narita T et al, Diabet Med 2009; 26: 187-188.
- 7) Balena R et al, Diabetes Obes Metab 2013; 15: 485-502.

糖尿病 DATA BOX

2013年度の糖尿病の医療費 1兆2076億円

前年度より12億円減↓

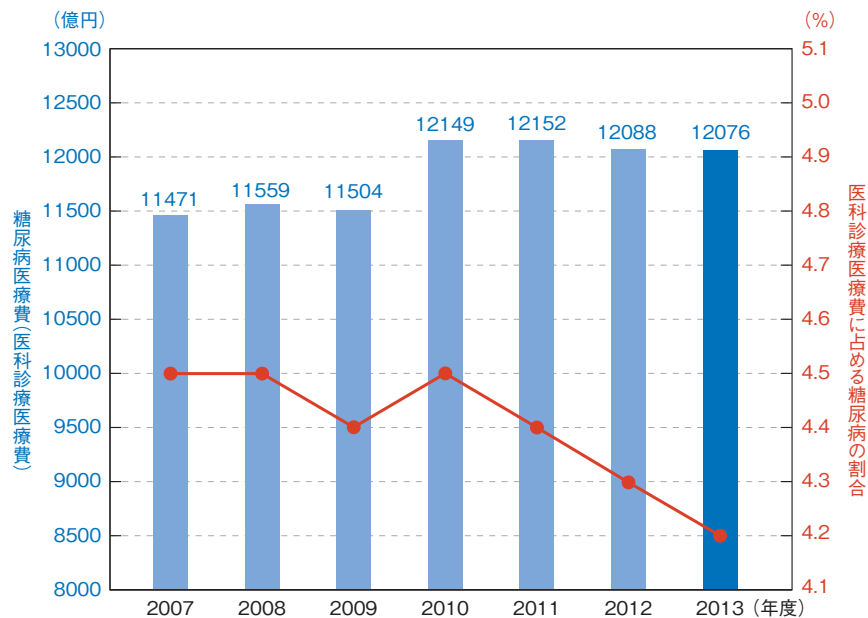
厚生労働省が2015年10月7日付で発表した「平成25年度国民医療費の概況」によると、2013年(平成25年)度の国民医療費は40兆610億円で、前年度の39兆2117億円に比べて8493億円、2.2%の増加となっている。人口1人当たりの国民医療費は31万4700円、前年度の30万7500円に比べ2.3%増加している。

また国民医療費から歯科診療医療費、薬局調剤医療費、入院時食事・生活医療費、訪問看護医療費を除いた医科診療

医療費は28兆7447億円。そのうち糖尿病に支払われたのは1兆2076億円で、前年度の1兆2088億円に比べて12億円減少した。構成割合では、糖尿病は4.2%で、前年度より0.1%減となった。

1兆2076億円の内訳は、入院が3123億円、入院外が8953億円。年齢階層をみると45～64歳3382億円、65歳以上7992億円と、65歳以上で66.2%を占めた。

(編集部)



Q & A

糖尿病と歯周病



●成瀬 桂子(愛知学院大学歯学部 内科学講座)



糖尿病と歯周病の関連について
ご教示下さい。

(名古屋 U.O)



糖尿病と歯周病の関連は双方向性

糖尿病と同様に、歯周病は罹患率が非常に高い疾患であり、「平成23年歯科疾患実態調査」における55～84歳の歯周病罹患率は40%を超えている。糖尿病患者においても、歯周病は糖尿病細小血管障害、大血管障害に次ぐ糖尿病合併症の1つであり、高い罹患率と重症化を特徴とする。その要因として、好中球の機能不全、コラーゲンの合成阻害、歯根膜線維芽細胞の機能異常、微小循環障害、最終糖化産物(AGEs)、ニトロ化ストレスの増加などが報告されているが、いまだ不明な点も多い。他の糖尿病合併症と歯周病の違いは、関連が双方向性である点である¹⁾。ここでは、糖尿病と歯周病の関連について、それぞれの角度より考えてみたい。

血糖コントロールが
歯周病に及ぼす影響

ドイツにおける5年間の前向き観察研究では、1型糖尿病患者、2型糖尿病患者ともにHbA1cが7.0%を超える群においてのみ歯周病が悪化していた(図1)²⁾。また、歯周病を有する日本人2型糖尿病患者に血糖コントロールを行う前向き介入研究では、歯肉の炎症を示すプロービング時の出血(BOP)が低下した³⁾。しかしながら、この報告では歯周ポケットの深さ(PD)は改善せず、糖尿病患者が歯周病を有している場合、血糖コントロールが重要であるとともに、歯科医による歯周病治療が必要であることを示唆している。

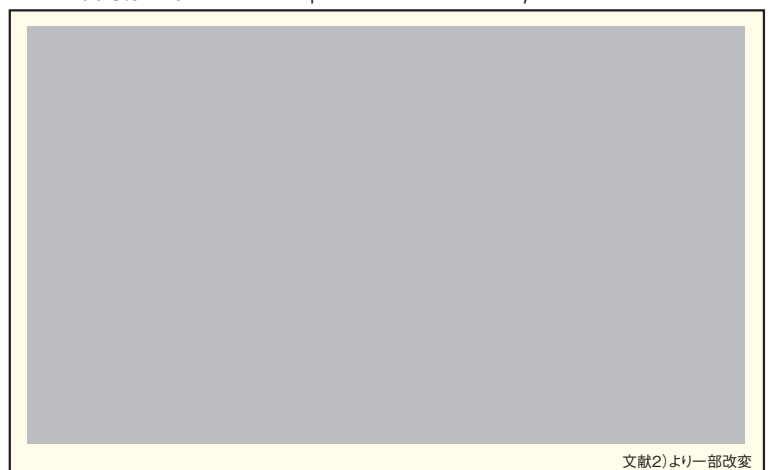
歯周病が糖尿病発症に及ぼす影響

久山町研究において、耐糖能異常や糖尿病を発症した住民を、歯周ポケットの深さによって分類し、10年間後ろ向きに調査したところ、歯周ポケットが2.0mmを超える者では、歯周ポケット1.3mm未満の者と比較して糖尿病発症リスクが2.6倍高かった⁴⁾。米国国民健康栄養調査(NHANES)を用いた研究でも、歯周病患者の糖尿病有病率は、非歯周病者の約2倍高いことが示されている⁵⁾。

糖尿病患者における歯周病治療の必要性

歯周病を有する2型糖尿病患者に歯周病治療を行うと、3～4カ月後のHbA1cが0.3%程度低下する可能性があるが、より長期の効果は不明である⁶⁾。また、米国における外科的

図1 1型糖尿病、2型糖尿病ともに、コントロール不良(HbA1c>7.0%)の糖尿病でのみ、歯周病は悪化していた (Prospective results from the Study of Health in Pomerania (SHIP))



文献2)より一部改変

治療や抗菌薬治療を伴わない歯周病治療を行った2型糖尿病患者に対する大規模臨床試験(the Diabetes and Periodontal Therapy Trial : DPTT)では、血糖コントロールの改善は認められなかった⁷⁾。さまざまな糖尿病治療薬を患者の病態に合わせて使用できる現在の糖尿病診療において、歯周病治療から期待できる血糖降下作用は大きくない。しかし、歯周病による慢性炎症は、糖尿病患者の予後に大きな影響を与える可能性がある。

2型糖尿病を有するピマインディアンを対象にした11年間の前向き観察試験では、歯周病が重症であるほど死亡率が高まり、とくに虚血性心疾患と糖尿病腎症による死亡が増えることが報告された(図2)⁸⁾。本研究では、各因子による補正後も、重症歯周病有病者における虚血性心疾患、または糖尿病腎症による死亡率が、それ以外の群と比較して3.2倍高いことが示された。

図2 2型糖尿病において、歯周病重症度は死亡率と関連する



文献8)より改変

また2型糖尿病Gila river居住区在住インディアンを対象とした22年間にわたる前向き観察研究では、歯周病が重症になるほど、微量アルブミン尿陽性および末期腎不全の割合が増加した⁹⁾。歯周病と虚血性心疾患の関連性が指摘されて久しいが、エビデンスが十分でないことにより、いまだ一定の見解は得られていない。しかしながら、動脈硬化や糖尿病合併症において、慢性炎症が重要な役割を果たしていることが示されており、慢性炎症である歯周病の存在が、直接他の合併症に影響を及ぼす可能性は十分にあり得る。

糖尿病患者は定期的な歯周病検査が必要

熊本宣言2013による合併症予防のための血糖管理目標値、HbA1c 7.0%未満は、歯周病進展予防にも有効である。一方で、歯周病の存在そのもの、またその重症度が糖尿病の発症や血糖コントロール、さらには糖尿病合併症の進展と関連する可能性も示唆されている。こうした事実は、糖尿病患者においては、眼科受診同様に、歯科受診による定期的な歯周病検査、および必要に応じた歯科治療が必要であることを示している。

参考文献

- 1) Chapple IL, et al. J Periodontol 2013; 84: S106- S112.
- 2) Demmer RT, et al. Diabetes Care 2012; 35: 2036-2042.
- 3) Katagiri S, et al. J Diabetes Invest 2013; 4: 320-325.
- 4) Saito T, et al. J Dent Res 2004; 83: 485-490.
- 5) Demmer RT, et al. Diabetes Care 2008; 31: 1373-1379.
- 6) Simpson TC, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015; 11: CD004714.
- 7) Engebretson SP, et al. JAMA 2013; 310: 2523-2532.
- 8) Saremi A, et al. Diabetes Care 2005; 28: 27-32.
- 9) Shultis WA, et al. Diabetes Care 2007; 30: 306-311.