



DITN



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

CONTENTS

EDITORIAL : EMPA-REG OUTCOME試験がもたらす 糖尿病治療の新時代	片山 茂裕
Diabetes Front : サルコペニア、フレイルを意識した糖尿病患者のマネジメント	
…………… ゲスト : 荒井 秀典 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④	河盛 隆造
REPORT : 「第19回日本病態栄養学会年次学術集会」報告記	北谷 直美
ZOOM UP : 「出前! 糖尿病教室」	山内 理恵子
連載 : 海外糖尿病NEWS	成宮 学
Q&A : 糖尿病と骨粗鬆症~最近の進歩~	竹田 秀

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

EMPA-REG OUTCOME試験がもたらす 糖尿病治療の新時代

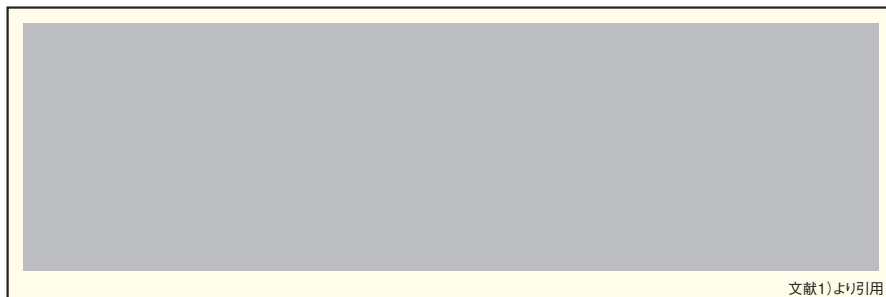
SGLT2阻害薬が第一選択薬となる可能性も

エンパグリフロジン投与群で 心血管死が38%減少

2015年9月にストックホルム(スウェーデン)にて開催された第51回ヨーロッパ糖尿病学会(EASD)で、SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジン(ジャディアンス[®]、以下エンパと略)を心血管(CV)疾患のある2型糖尿病患者に投与し

たEMPA-REG OUTCOME試験が発表され、「The New England Journal of Medicine」に同時掲載された¹⁾。血糖降下薬としては初めてとっていいかもしれないが、従来治療に比べて一次エンドポイント(CV死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中)が14%低下し、CV死は38%減少(図)と、大きな驚きを与えた。これまでのDPP-4阻害薬などの試験結果と一緒に表に示すが、今回の試験がいかに際立った結果かが分かる。

図 EMPA-REG OUTCOME試験におけるCV死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中



文献1)より引用

表 DPP-4阻害薬やSGLT2阻害薬を用いた心血管安全性試験

	SAVOR-TIMI 53	EXAMINE	TECOS	EMPA-REG
対象患者	CVD(+) or >55歳(女性>60歳)で1つ以上の危険因子(+)	15~90日以内に急性心筋梗塞あるいは不安定狭心症を発症	CVD(+)	CVD(+)
n	16492	5380	14671	7020
平均年齢	65.1歳	61.0歳	65.5歳	63.1歳
HbA1c	8.0%	8.0%	7.2%	8.1%
治療中のHbA1c	実薬群で-0.2%	実薬群で-0.36%	実薬群で-0.29%	実薬群で-0.4%強
観察期間(年)	2.1年	1.5年	3.0年	3.1年
薬剤名	サキサグリブチン 5mg (eGFR≤50:2.5mg)	アログリブチン 25mg (eGFRにより12.5mg→6.25mgへ減量)	シタグリブチン100mg/日 (eGFR 30~50:50mg)	エンパグリフロジン 10mg & 25mg/日
一次エンドポイント	3P-MACE	3P-MACE	4P-MACE	3P-MACE
発症率(実薬群 vs プラセボ群)	7.3% vs 7.2%	11.3% vs 11.8%	11.4% vs 11.6%	10.5% vs 12.1%
ハザード比(HR)	1.00(0.89~1.12)	0.96(≤1.16)	0.98(0.88~1.09)	0.86(0.74~0.99)*
心不全の発症率	3.5% vs 2.8%	3.1% vs 2.9%	3.1% vs 3.1%	2.7% vs 4.1%
心不全のHR	1.27(1.07~1.51)**	1.07(0.79~1.46)	1.00(0.83~1.20)	0.65(0.50~0.85)**
心不全の既往歴(+)	12.8%	27.9%	18.3%	10.1%
3P-MACE: CV死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中 4P-MACE: CV死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中+不安定狭心症による入院				** : P<0.05, ** : P<0.01 著者作成

従来の試験との違い

本試験は、新規の糖尿病治療薬の承認にあたって米国食品医薬品局(FDA)が求めるCV安全性試験である。この安全性試験は、従来の大規模介入試験のように、プラセボに比べて被験薬が血糖を低下させて、CVイベントをどのくらい減少させるかを検証するものではない。新規血糖降下薬と従来の血糖降下薬で同等に血糖を低下させた際に、CVイベントが増えない(非劣性:ハザード比<1.3)ことを証明するための試験であり、非劣性が証明されて初めて優越性、すなわち新規血糖降下薬によるCVイベントの減少を検証することとなる。

EMPA-REG OUTCOME試験

今回のEMPA-REG OUTCOME試験は、CV疾患の既往歴のある2型糖尿病患者7020例に、プラセボ、エンパ10mg/日、25mg/日を2.6年間(中央値)投与し、3.1年間(中央値)追跡した二次予防試験である。エンパ10mg/日と25mg/日の投与群で、HbA1c低下度、血圧低下度や脂質プロファイルに大きな差がなかったため、2つのエンパ群とプラセボ群とを比較している。図に示すように、エンパ群ではプラセボ群に比べ、一次エンドポイントが14%低下した(非劣性について $p<0.001$ 、優越性について $p=0.04$)。従来治療に比べてCV死は38%、全死亡が32%減少した(いずれも $p<0.001$)。また、心不全による入院は35%減少した($p=0.002$)。両群の心筋梗塞、脳血管障害の頻度は有意差に至っておらず、主にCV死がエンパ群で減少したことが特筆される。そして、層別解析では、65歳以上、アジア人、HbA1c<8.5%、BMI<30でエンパはより有効であった。この結果も、

従来、SGLT2阻害薬がより有効とわれわれが考えていた患者層のイメージを覆すものである。

エンパグリフロジンで心血管死が減少した理由

それでは、エンパはなぜこれほどまでにCV死を抑制したのだろうか。エンパ群では、既に投与3カ月後からCV死の減少が明らかであり、エンパが従来のCVリスクを改善するという点では説明がつかない。おそらくは、エンパが循環血漿量の減少や血行動態の改善をもたらしたのであろう。

また、SGLT2阻害薬がもたらす血糖低下作用に加えて、減量・内臓脂肪の減少、血圧低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセリド低下、尿酸低下などの総合的結果として、酸化ストレス軽減や交感神経系の緊張の緩和がもたらされたのであろうか。今後、その機序のさらなる解明が待たれる。

エンパグリフロジンの効く患者層 ~全てのSGLT2阻害薬が効くのか~

それでは、心不全の既往やCKD(慢性腎臓病)の有無によって、エンパの有効性に差はあるのだろうか。これらの疑問点について、2015年11月に開催された米国心臓協会(AHA)と米国腎臓学会(ASN)の発表では、エンパは心不全の既往の有無にかかわらず有効であり、GFR<60mL/分のCKD患者群でも腎複合エンドポイントが46%有意に減少したと報じている。

また、エンパによるCV死減少は、SGLT2阻害薬のクラスエフェクトであろうか。この回答は、他のSGLT2阻害薬、ダパグリフロジンやカナグリフロジンを用いて行われてい

るCV安全性試験の結果が出る2～4年後を待ちたい。

SGLT2阻害薬がもたらす 2型糖尿病治療へのインパクト

HbA1cにしてわずか0.4%強の差が、全死亡をも減少させたこのEMPA-REG OUTCOME試験は、2型糖尿病治療のアルゴリズムを根底から変え、SGLT2阻害薬が第一選択薬になる可能性があることを示唆する。わが国では、当初報告

された他剤との併用での低血糖や、脱水に起因する脳梗塞などへの危惧から、SGLT2阻害薬の使用にまだまだ慎重な医師が多い。日本発のSGLT2阻害薬も多く、大事に育てていきたいものである。

参考文献

1) Zinman B, et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.

片山 茂裕

(埼玉医科大学かわごえクリニック)

サルコペニア、フレイルを意識した糖尿病患者のマネジメント

患者がいくつになっても尊厳ある生活を送るために

渥美 ● 糖尿病患者の約半分以上が高齢者であり、糖尿病専門医の多くが老年症候群を持つ患者を抱えている中、サルコペニア、フレイルという新しい概念が注目されています。これらを意識して高齢糖尿病患者を診ることの重要性が高まっていますが、一般の医療・介護職における認知度が低いため、必要な介入が行われていないのが現状です。今日は、これらの概念を周知していただくため、この分野についてエキスパートでいらっしゃる荒井 秀典先生（国立長寿医療研究センター）をお招きして、サルコペニア、フレイルとは何か、診断基準、介入方法などについてお話を伺いたいと思います。



ゲスト

荒井 秀典先生

(国立長寿医療研究センター病院)



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)

サルコペニア、フレイル、ロコモティブシンドロームの概念

渥美 ● 最初に、サルコペニア、フレイルの概念と、加齢との関係についてお話しいただけますか。

荒井 ● サルコペニアは骨格筋量に焦点を当てた概念です。加齢はサルコペニアの大きな要因となり、加齢とともに筋肉量は減少します。さらに、糖尿病や関節リウマチなどの疾患を持つ人は、サルコペニアの合併が多くみられ(表1)、筋

表1 サルコペニアのリスクが高い患者

● 関節リウマチ
● COPD(慢性閉塞性肺疾患)
● 透析
● 心不全
● パーキンソン病
● 糖尿病

肉量が少ない人は予後が悪いというデータもあります。

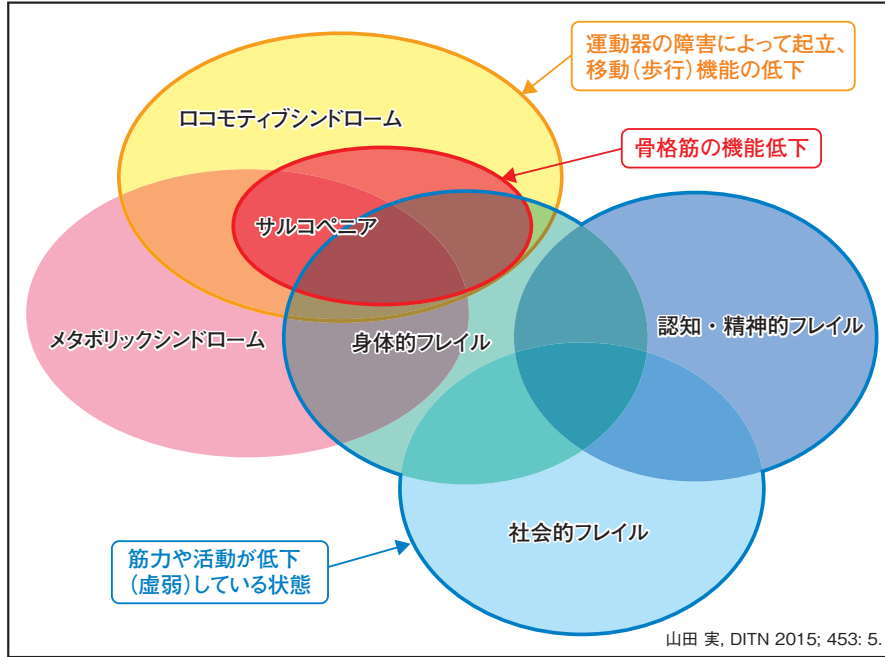
フレイルは加齢に伴って起こる臓器の機能低下を総合的にみた概念で、昔は「虚弱」と言われていました。要介護に至る前の段階で、今まで介入の対象としてみられていませんでしたが、そこに介入することによって、骨格筋の機能が改善され、活動性やQOLが上がる可能性があるため、フレイルという概念が提唱されるようになりました。特に、同じ年齢でも慢性的な疾病をもっている人はフレイルになりやすいことがわかっています。

渥美 ● ロコモティブシンドローム(以下ロコモ)の概念と重複する部分はどこでしょうか。ロコモの診断は臨床的に実行しやすいのですが。

荒井 ● ロコモは整形外科の先生方が考えられた概念で、測定項目や診断がクリアです。脊椎の疾患や骨粗鬆症など、いくつかの病態を複合したもので、要介護の手前という点ではフレイルと似ていますが、運動器に限られることが大きな違いです。サルコペニアは完全にロコモの中に含まれます(図1)。フレイルは認知やうつなどの精神的な問題、貧困、独居など社会的な要因も含まれます。

この3つの概念は重複する部分があり、同じような言葉がいくつもあって混乱するという話もありますが、最終的な目標は要介護高齢者と介護期間を減らし、健康長寿の延伸を

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



目指すことです。共通の願い、目的があるので、お互いの専門性を生かしたアプローチや啓発活動が必要だと思います。

サルコペニアとフレイルの診断基準

渥美●サルコペニアとフレイルの診断基準をお話しいただけますか。

荒井●サルコペニアは、①骨格筋量、②筋力、③歩行スピード、の3つを診断項目にしていますが、筋力または歩行スピードの低下と骨格筋量の低下により定義されます。フレ

イルはサルコペニアも含む広い概念で、現在、世界中の6～7割の研究者が使っている定義は、Linda Fried先生が2001年に作成したものです(表2)。ただ、アメリカ人の体重減少が日本人に当てはまるのか、また歩行スピードや握力に関しても、研究者によって基準がバラバラという問題があるため、われわれは「簡易フレイル評価」を作成しました(表3)。この5つの質問だけで、予後を正確に予測できるため、活用していただきたいと思います。

渥美●筋肉量の測定法は、DXA法とインピーダンス法がメインですが、高額な機械が必要なので、これらが診断基準に

表2 フレイルの定義は? -Linda Fried-

--

Fried et al. J Geront 2001; 56: M146-M156.

表3 簡易フレイル評価表

--

Yamada and Arai, JAMDA, in press

入ると、なかなか広めにくいところがありますね。他に筋肉量を簡単に測定できる方法はあるのでしょうか。

荒井●一部の研究者は、筋肉量の測定をやめて、握力と歩行スピードだけで診断することを提唱しています。それでも予後の予測は可能ですが、サルコペニアの概念が骨格筋量の低下をスタートポイントにしており、骨格筋量を外すのには抵抗があるようです。

骨格筋量の測定方法として一番簡単なのは、ふくらはぎの最大径(下腿周囲長)を測定する方法です。男性は31cmというカットオフ値で筋肉量と相関しますが、女性は浮腫などの要因のため、きれいなデータがないという問題があります。飯島勝矢先生(東京大学)のグループでは、両手の親指と人指し指で輪っかをつくり、下腿を囲んで隙間ができるほどサルコペニアの可能性が高いという「指輪っかテスト」を提唱しています。これも男性には使えますが、女性では問題が残ります。そのほか、エコーを使う研究者もいます。将来的には簡単な測定方法が出てくるのではないかと思います。

渥美●このような診断は、人間ドックや一般の健診では行われていませんが、荒井先生はいかがお考えですか。

荒井●サルコペニアは大体65歳から少しずつ増えて、前期高齢者では約5%、75歳になると15~20%、80歳では約30%です。われわれはサルコペニアのスクリーニングが必要と考え、2018年度に変更予定の後期高齢者の健診制度に、握力測定が入ることを期待しています。測定機器は必要ですが、測定自体は費用がかかりません。

渥美●サルコペニア、フレイルになる環境的な要因として、例えば、都会と地方という生活環境の違いは関係あるのでしょうか。

荒井●一般的には、都会のほうがサルコペニアは少ないと思います。都会では病院へのアクセスの良さや、ジムに通えるなど環境が整っています。

一方、地方では畑仕事などやっている人は別として、一般のビジネスマンがリタイアすると、あまり外出しなくなり、移動も車が多くなります。疾患のマネジメントがうまくいかず、フレイルになるリスクが高くなると思います。

糖尿病、認知症との関連

渥美●糖尿病とサルコペニア、フレイルの関係を解説していただけますか。

荒井●2型糖尿病に関しては、明らかにサルコペニア、フレイルの頻度が高まります。これは高血糖が影響するのか、あるいは糖尿病患者のライフスタイルによるものなのか、十分に解析されていません。

また、フレイルは認知機能の低下と関連しています。北欧のデータで、認知機能が軽度低下した高齢者に「運動」「食事」「認知トレーニング」「血管リスク管理」の4つのうち、1つ以上介入する群(9割は3つ以上の介入)と、介入しない群に分けて、2年間フォローしたところ、介入群において有意な認知機能の改善が認められました。

糖尿病患者ではフレイルを合併しやすいため、早期からの対応が大事であり(表4)、栄養や運動の介入を行うことで、認知症の発症を減らすことができると考えています。

また、英国では年々増えると思われていた認知症が、1990年代に比べて2010年代では23%も減少しているとキャロル・ブレイン教授(ケンブリッジ大学)のチームが発表しました。これは、10数年前にスタートした生活習慣病対策により、脳卒中と心臓病がともに40%も減少したことが大きな理由と考えられます。さらに、患者の生活習慣病を減らし、健康を維持できれば医師にポイントが付く制度が取り入れられ、これにより医師の収入が15%程増えたと言います。

このように、生活習慣病対策は社会全体で対応することが必要です。糖尿病と認知症は重要な疾患なので、日本糖尿病学会や日本老年医学会、そして厚生労働省と一緒に、予防対策に取り組むことが重要だと思います。

栄養、運動介入の実際

渥美●高齢者に対して、栄養、運動に介入する場合、具体的にはどのようにすれば良いのでしょうか。

表4 フレイルな糖尿病患者への対応

● 転倒、感染、認知症、要介護リスクが高い
● 低血糖リスクが高い
● 低栄養に注意する
● 薬剤副作用に注意、Polypharmacy(多重投与)は避ける
● SGLT2阻害薬の使用は避ける
● サルコペニア肥満に注意
● 運動、栄養指導の重要性

荒井●栄養に関しては、日本人の場合、どうしても蛋白質の摂取量が少ない傾向にあります。われわれは、高齢者に推奨されている1日の蛋白質摂取量1g/kgを、サルコペニアの場合、1.2～1.5g/kgに増やすよう勧めています。また、運動の効果を増強させるビタミンDの摂取も有効であると考えられます。

また、有酸素運動のみでは筋肉量の維持はできても増加は難しいため、レジスタンス運動、いわゆる筋トレを週3回行っていただきます。「運動+栄養」でうまく介入すると3カ月で筋肉が5.4% (図2)、半年続ければ7～8%増え、筋力もある程度回復することができます。筋力が上がると、歩くのが速くなる、荷物が軽く感じるなど患者が実感できるので、モチベーションを上げやすいと思います。

渥美●高齢糖尿病患者では、食事療法を厳格に行うと痩せる場合もあるため、個別に診ることが大切ですね。

荒井●そうですね。大きな病院では、インピーダンス法で筋肉量と脂肪量を把握しながら、栄養指導を行うところも増えています。特に高齢者の場合、脂肪と筋肉の体組成を見ながら、栄養指導を調整していくことが大事であり、場合によっては、カロリーを増やすことも必要です。体重だけではなく、筋肉量をもう少し中心に置いて考えていただければと思います。

渥美●実際、地域のかかりつけ医では、栄養、運動の介入がなかなかできないことが多いと思います。これについてはどのようにお考えでしょうか。

荒井●患者には個人差があるため、個々に指導方法を考えないといけません。経済的に余裕がある人は、病院で栄養指導を受け、ジムに通い筋肉をつけることもできます。この集団は介入の必要がないと思います。

そこまでできない人は、自宅で行える運動プログラムを提

供することが大事だと思います。われわれは「セラバンド®」というゴム製のエクササイズバンドを使用したトレーニングを推奨しています。付属のDVDを観ながら、1日1回行っていただくものです。

最近ではデイケアセンターでも運動介入を積極的に行っているところが増えているので、介護保険サービスの中でデイケアセンターを利用していただくのも良いと思います。そのような施設が増えてくれば、サルコペニアもかなり改善の余地があると思います。

渥美●私の患者さんでも、デイケアセンターで運動している方がいます。最初は嫌がっていましたが、積極的になられ、効果が出ているようです。

筋肉を増やすために、栄養、運動介入以外で、現在、薬物療法はあるのでしょうか。

荒井●前臨床試験の段階ではいくつか出てきています。開発中の薬剤としては、筋細胞を減少させるマイオスタチンという分子の阻害薬があり、それを使うと明らかに筋肉が肥大してきます。遺伝疾患でマイオスタチンが欠損したヒトの赤ちゃんは筋肉隆々です。このような薬剤ができれば、ある程度筋肉を増やすことができると考えています。唯一の懸念は、肥大するだけで機能につながるのかどうかで、トレーニングを加えることも必要だと思います。あとは実験レベルですが、電気刺激で筋肉を増やす研究も行われています。

ただ、これらは筋ジストロフィーなどの筋疾患の治療薬、療法として開発中のものです。サルコペニアは疾患としてまだ十分認知されていないため、現在、日本老年医学会や日本リハビリテーション医学会を中心に、疾患として認めていただくよう要請しています。

しかし、基本的には食事と運動が大事だと思います。

図2 「運動+栄養」で筋量増加



Yamada M, Arai H, et al. Journal of Frailty & Aging 2012

いくつになっても 尊厳ある生活を送るために

渥美●モチベーションの高い高齢者には運動などに取り組んでいただけますが、そうではない人はなかなか難しいですね。

荒井●それが一番の問題だと思います。われわれが多職種で、栄養、運動の介入を一生懸命行っても、反応してくれるのは大体1/4ということが経験的にわかっています。残りの3/4をどうするかということだと思います。

高齢になると死が近くなることもあり、諦めてしまう人

もいます。そこをいかに説得するか、臨床医にとって難しい問題だと思います。

渥美●いくつになっても一人で歩けるということが、患者の人間としての尊厳を守ると思います。最後まで、尊厳ある生活を送れるようにすることが、われわれの治療ではないかと思います。

荒井●そうですね。尊厳をもった生活を長期間続けられるよう、フレイルにはしっかりと介入するというメッセージが出せればと思います。

渥美●本日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

ここで導入！外来インスリン導入のノウハウ④

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>

インスリン療法と経口糖尿病薬

読者の先生方は、外来診療で対象患者一人一人の病態を推定しつつ、食後高血糖を抑制するために種々の手段を駆使して、治療を行っていることだろう(図1)。具体的な薬剤の作用機序、ならびに併用効果を図2にまとめた。

しかし、このような作戦が功を奏するのは、膵β細胞からのインスリン分泌が多少なりとも保たれており、「インスリンが肝に流入している場合」に限ることは容易に理解できよう。SU薬を十分量使用しても、インスリン分泌が過小で高血糖が持続している際には、インスリン療法を実行しなければならない。この際、使用してきた経口糖尿病薬は中止すべきであろうか。

インスリン療法の目標は、高血糖状況を解消し、良好な血糖応答状況を維持して、内因性インスリン分泌を回復させることにある。しかし、皮下注射したインスリンが、速やかに門脈内インスリンレベルを高めて、肝・ブドウ糖放出率を抑制、肝・ブドウ糖取り込み率を高めて食後高血糖を是正するかといえば、決してそうではなからう。血中インスリンレベルの上昇により、筋・ブドウ糖取り込み率を高めることが中心的役割となる。

一方、インスリン療法により血糖応答が改善し、内因性イ

ンスリン分泌が回復した際に、SU薬が遅延してインスリン分泌を促すと、思わぬ低血糖を惹起する危険性があることから、原則としてSU薬は中止しているが、他の薬剤を巧みに使用することも考慮すべきであろう。

α-GIは、食直後の門脈内インスリンレベルが十分高まるまでの間、ブドウ糖流入を緩やかにするのみならず、次の食前、インスリンによる低血糖発症好発時期に、ブドウ糖がまだ流入することから、低血糖防止に役立つ。決して十分ではない供給インスリンの働きを高めるべく、肝や筋におけるインスリンの働きを高める薬剤も必要ではなからうか。さらにDPP-4阻害薬は、インスリンによるグルカゴン分泌抑制作用を高め、結果的にインスリン注射療法の効果を高めることになるであろう。

毎食直前の超速効型インスリンからスタート

外来診療でインスリン療法を開始する際、第一選択の方法は毎食直前の超速効型インスリン製剤注射療法である。その理由として、“足りないインスリンを、足りない時間帯に”補充し、食後高血糖を速やかに改善すること、加えて医師が最も危惧する低血糖発症の危険性が低いことにある。現在の超速効型インスリン製剤は、皮下注射後の血中イン

スリンレベルの立ち上がりが早いのみならず、消失が早いという優れた特徴を有している。この点は、次の食前や夜半でのインスリンによる低血糖発症を防ぐ上で大きな利点である。

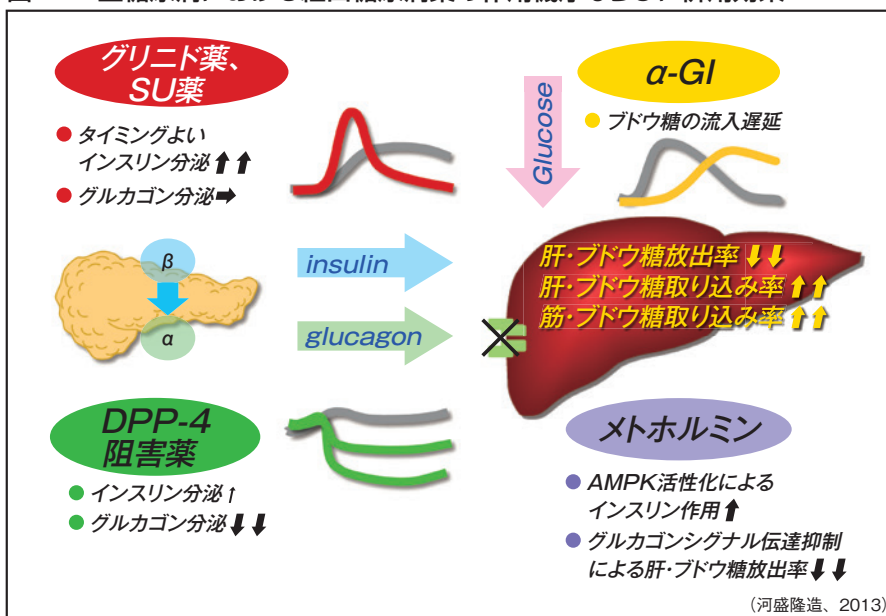
初めは毎食前4～6単位程度から開始してもいいだろう。すでに示したように、健常人では食事摂取後1時間以内に速やかに10単位程度のインスリンが分泌されている。一方、皮下投与インスリンは直接的に大循環に供給されるので、筋・ブドウ糖取り込み率を高めやすい。それらを勘案して少量から開始するのが無難であろう。しかし、筋でのインスリン抵抗性状況などを、投与量

図1 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？



(河盛隆造：2006年日本糖尿病学会ハーゲドーン賞受賞講演
「糖のながれにおける肝・糖取り込み率制御因子の解明」糖尿病 2006; 49: 771-773.より一部改訂)

図2 2型糖尿病における経口糖尿病薬の作用機序ならびに併用効果



とその効果から把握し、至適用量に速やかにもっていくことが必須となる。

GAの変化を見つつ インスリン投与量を是正

では、その効果をどのように評価すべきであろうか。外来診療の場合、最初はできれば毎週のように来院してもらって評価していきたい。その際、指標はHbA1cではなく、グリコアルブミン(GA)を重視すべきだ。いうまでもなくHbA1cは赤血球の寿命が120日であることから、採血前約3カ月間の平均血糖値を表す。一方、GAはアルブミンの半減期17日より考察すると、採血前約2週間の平均血糖値を表すことから、短期の血糖応答状況を把握するには良い指標となる。インスリン療法開始前から、GA測定に切り替えておくことも必要だ。保険診療においては、インスリン療法開始時から6カ月間は月に2回、HbA1cやGAの測定が認められている。入院患者での、積極的なインスリン療法の成績では、GAは週に2%程度低下している。十分量の超速効型インスリン製剤注射時には、血糖のピークは食後1.5時間になるため、血糖値はできれば食後1～2時間に測定したい。インスリン投与量、来院時血糖値、GAの変化を見つつ、インスリン投与量を是正していきたい。

SMBGの開始時期

インスリン療法開始時に血糖自己測定(SMBG)は必須であろうか。最初は必要ないだろう。測定したところで高値であり、患者ががっかりすることが多いからだ。インスリン注

射手技にも慣れ、血糖値が改善し、低血糖発症の可能性がなくなっているからSMBGを開始してもいいだろう。筆者はGAが20%を下回り、食後血糖値が200mg/dL以下になってから開始していることが多い。今までの多くの経験からは、治療開始4週間後にインスリン使用量が最大となり、その後、内因性インスリン分泌の改善や肝・筋などでのインスリン作用改善により、需要量が減少することが多い。一方、毎食前に十分量のインスリンを補充し、食後血糖応答を改善しても、SMBGで見た朝食前血糖値が130mg/dLを下回らず、その結果、GAが20%以下に低下しない際には、持効型インスリン製剤を追加開始することが必要、と判断できよう。

筆者らは、インスリン使用量が1日12単位以下となり、かつGA 18%以下、あるいはHbA1c 6.5%以下を維持できている際には、患者に「外から12単位しか補充していません。おそらく20単位程度は自ら分泌できるほど回復してきているのでしょ。そのインスリンを有効利用しましょう。インスリン注射を中止してみましょ」と説明している。そして、決して十分ではないインスリン分泌の効果を高めるべく、経口糖尿病薬を使用して、経過を観察すると功を奏するケースが多い。

図2に示すように、種々の薬剤の作用機序を考察し、補完するように併用薬を選択すべきである。しかし、膵β細胞のインスリン分泌が高度に低下した際には、この効果は発揮されない。機を逸さずインスリン療法を開始すべきであろう。

REPORT

「第19回 日本病態栄養学会年次学術集会」報告記

栄養食事療法 そのサイエンスとヒューマニティ

●北谷 直美(関西電力病院 疾患栄養治療センター)

第19回日本病態栄養学会年次学術集会が、2016年1月9日(土)、10日(日)の両日、パシフィコ横浜において女子栄養大学の本田佳子先生を会長として開催された。参加者も年々増え続けており、その傾向は、医師・管理栄養士のみならず、看護師・薬剤師・理学療法士など多職種に及んでいる。2016年は診療報酬改定の年。医療における栄養管理の期待の大きさを表れとして、シンポジウム、一般演題の各会場とも熱気にあふれていた。

トピックス

招待講演では、厚生労働省政策統括官の武田俊彦先生をお招きし、「これからの保健医療政策 ～薬から食の支援へ栄養指導の新展開～」と題し、ご講演いただいた。病態栄養に対する期待、特に高齢者の栄養管理、フレイルへの対策と重症化予防に向けての取り組みの重要性を強調されるなど、今後の栄養管理の方向性を示す貴重なお話を聴くことができた。

特別講演では、2015年に日本病態栄養学会が「日本医学会」への加盟(No.123)を認められたことを受けて、日本医学会会長の高久史磨先生に「わが国の医学研究と医療の方向性」と題し、ご講演いただいた。高久先生の「日本における病態栄養はとても重要であり、日本病態栄養学会に期待する」といった力強いメッセージが印象的であった。

栄養療法の標準化を目指して

2015年、日本病態栄養学会が各学会に呼びかけて「日本栄養療法協議会」が設立された。これは各分野の関連学会が共

同し、疾患ごとの適正な栄養量、栄養バランス、栄養投与方法などのエビデンス構築を行い、効果的な栄養療法の確立と標準化のための協議を行うことを目的としている。本集会では、2日間を通じて「栄養療法協議会合同パネルディスカッション」が開催された。

栄養療法協議会合同
パネルディスカッション1

「栄養療法の標準化を目指して ～各学会における栄養療法の取り組みと現状～」(座長：清野裕先生、門脇孝先生)をテーマに、日本肝臓学会、日本癌治療学会、日本腎臓学会、日本心不全学会、日本糖尿病学会、日本動脈硬化学会、日本肥満学会、日本臨床腫瘍学会、日本老年医学会、日本栄養士会、日本病態栄養学会の代表者、オブザーバーとして日本透析医学会代表者のご講演では、臨床現場におけるガイドラインの問題点や、その現状についてデータを示した報告もあり、活発なディスカッションが行われた。

栄養療法協議会合同
パネルディスカッション2

「高齢者の診療 ～診断・治療も含めて～」をテーマに、日本老年医学会の葛谷雅文先生(名古屋大学)、日本糖尿病学会の羽田勝計先生(旭川医科大学)からご講演いただいた。日本老年医学会からは「高齢者が入院した場合、栄養状態が悪く、食事がとれない状況も多い。必要な栄養摂取量を決定することも大切であるが、まず食べていただくようにすることが先決」など、臨床現場での対応についての意見も述べられた。現在、両学会合同で「高齢者糖尿病の診療ガイドライン」の策定も進んでいる。

栄養療法協議会合同
パネルディスカッション3

「栄養補給法」をテーマに「静脈栄養法」を井上善文先生(大阪大学)、「経腸栄養法」を濱田康弘先生(徳島大学)、日本摂食嚥下リハビリテーション学会から「嚥下調整食学会



▲メインホール

分類2013について」を^{かやした}栢下淳先生(県立広島大学)、「経口治療食」について^{おおべ}大部正代先生(中村学園大学)の4人の先生方に、それぞれの基本的な知識、臨床現場で活かしていくための方法についてご講演をいただいた。

最後に、日本栄養療法協議会会長である座長の清野裕先生は、「栄養療法の標準化をすればするほど、個別化が大事になってくる。患者に最善の栄養を施すには、自分達の専門分野だけをやってはだめであると改めて思った。さら

に、今回強く感じたのは、体重だけ見ても栄養治療にはならず、体組成、除脂肪体重、栄養状態を見ることが重要である。この『栄養療法協議会』では、互いに他学会の意見を聞きながら、齟齬のあるところは話し合い、良いところは取り上げていき、今後も進めていきたい」と締めくくった。

専門管理栄養士制度

日本病態栄養学会が日本栄養士会と共同で取り組む「専門管理栄養士制度」についても、パネルディスカッション「専門管理栄養士」、シンポジウム「がん病態栄養専門管理栄養士の活動と今後の課題」が行われた。2日目の午前中にはこれらに先立って、厚生労働省健康局健康課栄養指導室長の河野美穂先生から基調講演をいただいた。先生からは、「管理栄養士の専門領域は幅広いため、特定の領域において他職種との協働で高度な専門性を発揮し、活躍する管理栄養士の育成を図ることは急務である。厚生労働省では、平成25年度より管理栄養士専門分野別人材育成事業を開始し、現在『がん病態栄養専門管理栄養士』が動きだしている。チーム医療の中で『がん病態栄養専門管理栄養士』による専門的ながんの栄養管理が行われることにより、がん患者のQOLや治療効果の向上に寄与することが期待される」とのお話をいただいた。

2017年には、日本病態栄養学会年次学術集會も「第20回」という節目を迎える。栄養療法に関心が高まる中、診療報酬改定にも熱心に取り組む日本病態栄養学会に期待したい。



▲栄養療法協議会
合同パネルディスカッション



▲ポスター会場

ZOOM UP

出前！糖尿病教室

～施設を超えた、地域の糖尿病治療の取り組み～

●山内 理恵子〔医療法人社団 淀さんせん会 金井病院(京都市)〕

「楽しくてためになる、明日から使える」 をモットーに

2006年、地域の病診連携の推進と糖尿病診療支援体制の確立により、地域の糖尿病患者の健康増進を目的とし、伏見医師会に伏見糖尿病研究会が設立された。その活動の一環として、2009年より「スタッフのための糖尿病教室」をスタートした。

地域の医療機関に勤める看護師、管理栄養士、薬剤師、検査技師に事務職も含めたスタッフを対象とし、2012年からは、歯科衛生士、調剤薬局のスタッフ、在宅ケアマネージャーが参加し、より多くの職種が参加する会となった。糖尿病教室の開催は年4回、地域の糖尿病患者の健康増進、患者指導のできる人材の育成と、患者がどこでも糖尿病療養指導を受けられるようにすることを目的としている。

糖尿病教室は、「楽しくてためになる、明日から使える」をモットーに、体験型、参加型の教室、明日から実践できる内容、を特徴としている。テーマは食事、運動、薬に加え、患者心理や認知症、糖尿病手帳の使い方など、多方面からのアプローチを行っている。毎回参加者にはアンケートを取り、次年度の計画作成に役立てている。

世話人制度を発足

2011年から世話人制度を発足した。参加者の要望がより反映されやすい環境になるよう、世話人は毎年この会に参加し、糖尿病患者指導に関心の高い参加者から選出し、糖尿病研究会の医師・コーディネーター指導のもと、企画・運営を行っている。また、さまざまな視点から意見が取り入れられるように、病院・糖尿病専門クリニック・内科診療所・調剤薬局などに所属の看護師・薬剤師・管理栄養士と多職種で構成している。教室で学んだことを自施設にフィードバックし、各施設での取り組みも紹介している。これにより、教室での学びがどのように各施設に役立てられているかの評価が可能となっている。

世話人は講師を担当することで、コミュニケーション能力やプレゼンテーションスキルの向上にも繋がり、また、司

会も担当して、時間の配分や、引き継ぎ、質問の仕方などを習得できる場となった。このような経験から、世話人の糖尿病指導へのモチベーションもあがり、2014年には世話人として活動している9人のメンバーから5人が日本糖尿病療養指導士に、2人が京都府糖尿病療養指導士に認定された。自施設での健康教室開催、食事指導の開始、待合室に糖尿病療養に役立つ掲示物の作成など意欲的な取り組みを見せている。

事前の打ち合わせ会と 開催後の振り返りの会

教室運営に当たっては、事前打ち合わせのほか、教室終了後には必ず「振り返りの会」を行っている。司会進行・ワンポイントレクチャー・講演・時間配分など、それぞれに対しての良かった点、悪かった点を挙げて、今後のより良い教室作りに役立てている。

出前！糖尿病教室

これまで学んだことを活かして、2012年には、世話人による出前糖尿病教室を行った。

これは、普段自施設では健康教室などの開催が難しい一般診療所に向いて、患者向けに糖尿病教室を行うというものである。会場は、ホールや会議室ではなく、診療所の待合室を利用した(写真)。事前に、会場の大きさや部屋の構造、机の有無などを確認し、椅子の配置や媒体の見せ方なども計画した。プロジェクターやパワーポイントは使用せず、模造紙や手作りのマグネットを使用し、教室開催がどこでも実現可能なスタイルにした。その診療所において、患者から実際に必要とされているテーマで依頼を受けた。

第1回目は「血糖値を下げるコツ」、第2回目は「おやつ」をテーマとした。事前の打ち合わせで、ペンなどの必要な筆記用具も細かくリストアップし、準備物担当者を決め、ポスターなど作製した。講師と講演内容を決め、各担当者がそれぞれの準備を行った後、リハーサルを行い、出前教室は開催された。

患者は自分が通っている診療所での教室のため、なじみ

やすく、アットホームな雰囲気の中、患者が質問しやすく、普段にはない患者同士の共感や、一緒に学ぶことの楽しさを感じてもらうことができた。終了後は参加証明書を配布し、達成感を感じてもらうこともできた。世話人自身もこれまでの教室開催での経験が活かされ、患者と一緒に笑いのある教室作りをすることができた。

施設を超えた連携(チーム)力

「スタッフのための糖尿病教室」の参加者の感想は、「いつも楽しく参加しています」「現場でもすぐに役立ちます」といった教室の効果についてのものや、「連続して参加することで、他施設の方とお話しでき、各施設での近況も聞けて、励みや勉強になります」「他院での活動など多職種の方の実践経験が、大変参考になりました」などの意見があり、自施設での日常的な問題を相談できる場になっていることがわかる。

また、各施設での具体的な取り組みの実例、成功例、問題点などを共有する時間も欲しいという意見もあり、今後の教室運営に反映させていきたいと考えている。

地域の療養指導体制制作りのために始めたこの糖尿病教室は、多施設、多職種のスタッフの方と話ができる貴重な時間



であると共に、参加者それぞれの熱意が感じられ、通常業務へのやる気、意欲向上にも役立っていると感じている。

糖尿病患者が増加している中、自施設だけでなく地域のスタッフと連携し、患者への療養指導向上を目指している。

イタリア共和国 トスカーナ州ピサ

SGLT2 阻害後のエネルギーバランス

Ferrarini G, et al. Diabetes Care 2015; 38(9): 1730-1735. doi: 10.2337/dc15-0355. Epub 2015 Jul 15.

SGLT2阻害薬投与の臨床試験の成績の大半は、尿中ブドウ糖排泄量から予測される体重減少値より、実際の体重減少は常に低値にとどまる。今回の研究では、2型糖尿病患者に対する、選択的SGLT2阻害薬エンパグリフロジンの体重、エネルギーバランス、体組成に対する効果について、定量的な分析を行った。

2型糖尿病患者86人(女性39人、男性47人、平均年齢58±9歳、身長169±11cm、体重85.9±18.2kg、HbA1c 7.8±0.8%、eGFR 89±19 mL/min/1.73m²)にエンパグリフロジン25mg/日を90週投与し、その間、頻回(11回)に体重、eGFR、空腹時血糖値を測定。さらに、経時的尿糖排泄量や、1日の総エネルギー消費量、摂取量も算出した。

治療90週後、HbA1c(女性-0.56±0.86%、男性-0.81±0.93%)、空腹時血糖値、eGFRは、予測通り低下した。HbA1c、空腹時血糖値、eGFRは、治療4週目まで速やかに低下し、その後低値にとどまった。尿糖排泄量も同様なパターンを示した。治療90週後の尿糖排泄量は51g/日(女性)、52g/日(男性)であり、1日尿中エネルギー消失量は206kcalと算出された。治療90週後の体重減少量は、女性3.2±3.6kg、男性3.1±4.6kgだった。体重は男女とも治療24週で底値となり、その値のままとどまった。さらに、メトホルミン投与群とドラッグナイーブ(血糖降下薬不使用)群とに分けて分析すると、メトホルミン投与群(-4.4±4.4kg)では、ドラッグナイーブ群(-2.0±3.6kg)より男女ともに体重の減少が大きかった。体重減少組成の1/3はLBM(除脂肪量)で、2/3が脂肪であった。

エネルギー摂取量が一定であると仮定した場合、尿糖排泄によるエネルギー消失から算出される治療90週後の予測体重減少量は、11.1±3.2kg(女性)、11.4±3.0kg(男性)と、

実測値よりはるかに大きい。しかし、実測値は予測値の29±41%にとどまった。両者の乖離は、体重減少が底値安定化した24週前頃から始まる。したがって、体重減少の減弱はエネルギー摂取の増加に原因を求められない。

治療開始後、エネルギー消費量は1日31kcal増加した。一方、エネルギー摂取量は治療10～20週後(女性で20週後、男性で10週後)から急峻な増加を示し、その後、この値前後にとどまった。治療終了6週前には、1日269kcalまでエネルギー摂取量が増加した。したがって、実測値と予測値との乖離は、この13%のエネルギー摂取の増加と、それともなう食事誘発性熱産生による2%のエネルギー消費の増加によって説明できる。カロリー摂取の増加は、治療開始時のBMIと逆相関を示し、一方、治療開始群のeGFRとは正相関になった。

継続的な尿糖排泄増加は、代償性エネルギー摂取増加を引き起こすので、より効果的な体重減少のためには、SGLT2阻害とカロリー制限の併用が有用と考えられる。

コメント：実測の体重減少が、尿糖排泄量より予測した値の30%程度だったことは興味深い。急激な体重減少によって、グリシンの分泌の増加、血中NEFA遊離脂肪酸の上昇、インスリン感受性が改善し、食欲が増加したのかもしれない。また、メトホルミン併用群では体重減少が大きいのという結果が示されており、併用薬の種類についても検討の余地がある。さらに、SGLT2阻害薬による体重減少には、食事指導が重要であるとよく理解できる。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

糖尿病と骨粗鬆症～最近の進歩～



●竹田 秀 (東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 細胞生理学分野)



糖尿病と骨粗鬆症との関連で、
最近の進歩についてご教示下さい。

(奈良K.U)



糖尿病と骨粗鬆症

骨粗鬆症は骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大した骨格疾患と定義されている。一般に、骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨強度のおよそ70%が骨密度で、残りの30%が骨質で説明される。1型糖尿病患者では骨密度が低下し、非糖尿病患者と比べて骨折危険率が約7倍に上昇する。一方、2型糖尿病患者は肥満を伴うことも多いため、骨への重力負荷が増大し、骨量はむしろ増加することもある。しかしながら、2型糖尿病患者においても、大腿骨近位部骨折の危険率は1.7倍程度に上昇する。また、同じ骨密度であっても、2型糖尿病患者は非糖尿病群と比べて有意に骨折リスクが高い。こうした一連の検討から、2型糖尿病患者では骨密度以外の要因(骨質)が骨折リスクの増大を招いているものと考えられる。

一方、インスリン使用中の男性2型糖尿病患者では、非糖尿病患者と比べて、体重や転倒回数を補正した後も、非椎体骨折の危険率が約2倍に増加する。また、血糖コントロールが良好である患者(HbA1c 6～7%)に比べて、コントロール不良の患者(HbA1c 9%以上)では骨折リスクが増加することから、血糖コントロールの悪化に従って骨折危険率は増加すると考えられる。

糖尿病における骨粗鬆症のメカニズム

▶酸化ストレスの増大

肥満あるいは肥満に起因するさまざまな生活習慣病では、活性酸素(ROS)の産生亢進により酸化ストレスの増加

がみられる。ROSは骨芽細胞や骨細胞のアポトーシスを誘導し、骨形成を抑制する。加えて、酸化ストレスの増大は組織における終末糖化産物(AGE)の形成を促進する。AGEはHbA1cに代表されるよう、グルコースが非酵素的化学反応でタンパク質や脂質に結合したものであり、長期間に渡り組織に蓄積することで組織障害的に作用する。AGEは骨芽細胞に存在するAGE受容体(RAGE)に作用し、骨芽細胞の分化を抑制する。また、AGEはインターロイキン6などの破骨細胞形成を促進するサイトカインの分泌を促進する。このように、酸化ストレスはさまざまな経路を介して骨代謝を負に調節する。

▶骨質の劣化

骨質とは、骨密度とは独立した骨強度因子であり、骨の形態学的な特徴を反映する構造特性と骨の化学的な性質を反映する材質特性に大別される。

橈骨などの長管骨では、海綿骨よりも皮質骨が骨強度の維持に寄与する比率が高い。近年、超高解像度末梢骨CT(HR-pQCT)が開発され、非侵襲的に骨の微細構造の3次元描出が可能となった。このHR-pQCTを用いた解析では、糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて、皮質骨の多孔化が進展し、骨の脆弱性が亢進していた。また、HbA1cが7.5%以上の患者では、HbA1cが7.5%未満の者や非糖尿病患者に比べて、皮質骨の骨幅が細かった。このように、糖尿病患者では骨の構造特性の劣化がみられる。

I型コラーゲンは骨基質を構成する主要な蛋白である。3重鎖からなるコラーゲン分子は互いに会合しコラーゲン線維となり、力学的強度の増大に寄与している。糖尿病では、持続的な高血糖および前述の酸化ストレスの増加により、酵素非依存的にコラーゲン間にAGE架橋が形成され、コラーゲン細線維の強度低下がもたらされる。代表的なAGEであるペントシジンの血中や尿中濃度は、骨内のペントシ

ジン含有量と相関するため、サロゲートマーカーと考えられているが、糖尿病患者において、血中や尿中ペントシジン濃度の高値が骨密度とは独立した骨折危険因子であることも報告されている。

また、臨床的に骨の材質強度を直接的に測定した検討で、2型糖尿病患者は対照群と比べて骨の材質強度が有意に低下していた。このように、糖尿病患者では骨の材質特性の劣化も合併し、構造特性の劣化と合わせ、骨質の低下が骨脆弱性亢進の一因であると考えられる。

▶スクレロステチン

スクレロステチンは骨細胞が分泌する糖タンパクであり、骨形成促進経路であるWnt経路に作用し骨形成を抑制する。2型糖尿病患者では、血中スクレロステチン濃度が増加していることや、腰椎骨密度で調整した後も、血清スクレロステチン濃度の増加が椎体骨折リスクの増加と関係していることなどから、糖尿病における骨形成の抑制は、血中スクレロステチンの増加に起因するものとも考えられる。

▶転倒の増加

上記一連の骨代謝自体の異常に加え、糖尿病患者では、神経障害、網膜症や白内障による視力の低下、筋力の低下(サルコペニア)などの合併から、転倒の危険が増加する。したがって、糖尿病では複合的な要因から骨折危険性が増加していると言えよう。

糖尿病の治療と骨代謝

▶運動療法、食事療法

一般に、体重の減少は骨密度の低下を惹起する。しかしながら、食事療法に際して、十分量のカルシウムを摂取することで、骨密度の低下はある程度、軽減されうる。また、適切な運動療法を併用して体重をコントロールすると、食事療法のみによる場合と比べて、骨密度の減少を軽度に留める。

▶薬物療法

チアゾリジン誘導体(TZD)はPPAR γ を活性化し、未分化間葉系細胞から骨芽細胞への分化を抑制する。そのため、TZDを内服している患者では骨密度が低下し、骨折危険性が増大する。さらに最近では、TZDの内服で、前述の骨形成抑制因子スクレロステチンの血中濃度が増加する可能性も示唆されている。

また、SGLT2阻害薬は、生体のカルシウムバランスを負に調節し、骨密度の低下を招く可能性も示唆されている。そのため骨折リスクの高い糖尿病患者では、両薬剤の使用は慎重を要する。

一方、糖尿病に合併する骨粗鬆症の治療は、通常の骨粗鬆症の治療と同様に行う。

代表的な骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート製剤は、糖尿病の有無にかかわらず、優れた骨密度増加効果を示す。また、SERM製剤などの骨質改善作用を有する薬剤も糖尿病合併骨粗鬆症の治療に有用と考えられる。