



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



## EDITORIAL：糖尿病におけるMultimorbidity (多疾患状態)

—多疾患状態になりやすい糖尿病、エビデンスのない領域へ— …………… 松岡 健平

Diabetes Front：妊娠と糖尿病～最近の話題～ …………… ゲスト：平松 祐司 司会：荒田 尚子

REPORT：第50回 糖尿病学の進歩 …………… 編集部

連載：実践 サルコペニアと運動療法(最終回) …………… 山田 実

Q&amp;A：糖尿病と脳血管障害 …………… 野川 茂

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

# 糖尿病におけるMultimorbidity (多疾患状態)

## —多疾患状態になりやすい糖尿病、エビデンスのない領域へ—

### 多種に及ぶ処方薬が患者の予後を悪化させている

Multimorbidityとは多疾患状態のことである。つまり、同時に2種類以上の病的状態が併存することである。糖尿病は患者にとって基礎的な身体条件であり、罹病年数とともに合併症も出現するため、Multimorbidityを来しやすい。さらに加齢とともに、糖尿病以外の慢性疾患を抱え込むと、他の診療科の専門医も介入することが多くなる。処方薬が多種におよび、それら薬剤の副作用に対する処方が重なって、恐怖のポリファーマシー (polypharmacy：多剤投与) が深刻な問題になる。また、Multimorbidityは患者の心理的・社会的問題も含めて複雑性が増し、これからのプライマリ・ケアの重大なテーマといえる。

#### 故障した部品修理では済まない

筆者がこの問題に関心を持ったのは、日系2世の患者が、「深刻な記事がある」といってニューヨークタイムズ (2009年3月30日号) を見せてくれたからのことである。最初は「米

国ではよくある話のようだ」と思いながら読んでいたが、記者は「米国で80歳以上の68%が多種健康問題を持っている。本来なら予防可能な病気を背負い、簡単な服薬で済んでいた人たちより先に死亡する。患者の全体像ではなく、機能低下した部分の治療に投薬で対処し、その副作用にさらなる薬剤を投与した結果だ。高齢患者にとって何が良くて、何が良くないか、考えるときだ」と論評する。

記事の主題となった症例は、骨粗鬆症があって転倒による骨盤骨折となり、さらにうつ既往もある84歳の老婦人で、高コレステロール、高血圧、心筋虚血などの治療のため、都合13種の薬を飲まなければならない。高価だし、治療が複雑になるばかりか、複数の薬による複雑怪奇なカクテル効果で、説明不能で我慢できない症状となる。もちろん、食道・胃逆流症の薬も服用していた。さらに不幸なことに、2歳上の夫は老老介護に耐えられない。わが国でも「よくある出来事」だ。誰かマネージャー役が必要だ。

## 多疾患状態に苦しむ患者の擁護者は？

多疾患患者の場合、エビデンスが整っていないのだから、EBMを実践しようにもガイドラインがない。雇っている病气それぞれのガイドラインをより合わせて使うことなどできない。Johns Hopkins医科大学のホームページでは、Multimorbidityによる重荷を取り除くために、社会的因子や心理面を取り入れた実用的な治療ガイドを作成し、患者の可能性の評価方法はもとより、その予防策の研究を促進すべきであることを強調している<sup>1)</sup>。

最近の高齢者には、初期のコンピュータ世代であるマニアックな人もいる。「健康を自己管理できるようにするには、まずうつ状態から脱し、身体活動能力を改善する方が先ではないか。私たちの健康を全体的に俯瞰してくれる誰かが必要だ。信頼できるウェブサイトを見るのと、長年連れそった家内の励ましが救いだ」と語ったという。

## 多疾患状態を整理する

いよいよわが国における医療保険制度が診断群分類別包括評価を機軸とする中で、専門病院とかかりつけ医の連携の質を、より高めなければならない時代に入った。

7種類以上処方すると、コンピュータから「大丈夫か？」との問いかけが出る電子カルテもある。しかし、他院や他科の処方内容には無関心な医師も多い。「お薬手帳を見ればわかる」とばかり言うてはられない。患者の中には、「先生には申し訳ないが、気を悪くさせたくない」という配慮なのか、別の医師用に、もう一冊持っている人もいる。ある医学関連の新聞に「〇〇科の医師が治療する糖尿病」などという特集記事があった。米国のウェブサイトでも「循環器科医のための糖尿病」という連載が出ている。そのためか、別科の専門医からさらなる糖尿病薬が出ることがある。

米国では1回の受診で3～6カ月分の長期処方が多く、その分わが国より重複処方の機会も増える。その結果、poly-pharmacyとなり、廃棄された処方薬による環境汚染まで問題になっている。電子カルテは医療保険点数の請求には強いが、糖尿病のように長期経過を俯瞰するには不便なように思う。診療録にproblem listを常にrenew(更新)し、「Review of systems」(身体所見・問診)を入院カルテ並みに丁寧に記載すればよい<sup>2)</sup>。ただし、これには10分足らずの外来診療の壁も問題だ。患者の欲求を聞き、主治医自身が

どこから優先していくかを考える暇もなく、自らを犠牲にしなければならないのが現状ではないだろうか。

## Translational Medicineの 実践によるチーム医療が救いの手に

DITN2015年8月号に、Translational Medicine(以下:TM)のことを書いた。ベンチ(研究室)とベッドサイドの双方向性を促し、EBMの後に来る医療の形である、と紹介した。しかし、Translational Researchと混同して「創薬に寄与する研究論文の書けるPhD(医学博士)を育てる」というイメージを持っている方が多い。TMの名がつく雑誌の中身は、ほとんどが基礎研究の応用で創薬に関する論文なのだから無理もないが、15年前、NIH(米国国立衛生研究所)で議論された理念は「あらゆる人にあらゆる条件下で格差のない医療を提供する」という目的が記されている。

TMにはベンチからベッドサイドのルートとベッドサイドからベンチへのフィードバックのルートのほかに、「ベッドサイドの情報と技術を臨床へ」というもう1本のルートがある。

Multimorbidとなった患者はエビデンスのない藪の中にいる<sup>3)</sup>。どのように介入するか、主治医とコメディカルがチームとなって病状を仔細に検討し、問題点の優先順位を考慮し、患者の生活やコンプライアンスの条件について理解を深めることである。エビデンスの蓄積を待つてはられない。

同じ糖尿病でも、発症様式が違う、発症年齢、現在の年齢によっても治療方針が異なる。50年前と現代では子宮内から始まる環境因子の変化が過酷なまでに大きい。その上、加齢、過去の治療歴、慢性併存疾患の病状によって管理基準が一定であるはずがない。ベッドサイドからベンチへの提案はますます重要となり、それなりの責任を持たねばならない。

### 参考文献

- 1) Boyd C, et al: Multimorbidity pattern analyses and clinical opportunities: Diabetes, CHCS Report (Johns Hopkins Univ) 2010, www.chcs.org
- 2) Barnett K, et al: Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study, Lancet 2012; 380: 37-43.
- 3) 松岡健平; 2型糖尿病におけるmultimorbidity, 薬局2015; 66: 2146-2147.

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 内科)

## 妊娠と糖尿病～最近の話題～

妊婦への糖尿病教育は家族のライフスタイルを変える

荒田●2010年に国際糖尿病・妊娠学会 (IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) から、妊娠糖尿病 (GDM: gestational diabetes mellitus) の新しい診断基準が提唱されたことで、わが国も GDM の診断基準が 26 年ぶりに大きく改訂されました。GDM 管理の目標は、妊娠中の母児の周産期合併症の軽減、妊娠糖尿病の母体あるいは児の将来の糖尿病、メタボリックシンドローム発症予防です。本日の対談では、この分野に焦点をあて、GDM の診断、妊娠中の注意点、産後のフォローアップなど、日本糖尿病・妊娠学会理事長の平松祐司先生にお話を伺いたいと思います。

### 「妊娠中に扱う糖代謝異常」の新診断基準

荒田●わが国の GDM の診断基準は 2010 年に改訂されました (表 1)<sup>1)</sup>。2015 年 8 月より、表 2 の新診断基準<sup>2)</sup> に一部変更になりましたが、その経緯を教えてください。

平松●2010 年、IADPSG は HAPO study<sup>3)</sup> の結果をもとに GDM の新診断基準を提唱し、日本でもそれに並行し検討委員会を立ち上げ検討し、26 年ぶりの大改訂を行いました。そのときに、関連学会との最後のすり合わせで不十分などところがあり、日本糖尿病・妊娠学会と日本産科婦人科学会の診断基準は完全に一致していましたが、日本糖尿病学会のものと一部差違がありました。その 1 つが表 1 の「2) 妊娠時に診断された明らかな糖尿病」です。「診断された」と入ると、日本糖尿病学会では糖尿病を HbA1c だけで診断しないため、表 2 の「2) 妊娠中の明らかな糖尿病」に変更しました。

次に、2010 年の診断基準 (表 1) では、表 1 の 2) に「③ 確実な糖尿病網膜症が存在する場合」という項目を入れていました。「糖尿病網膜症」が入ると、GDM 全例に眼底検査の必要性が出てくるため、これも省きました。さらに、「high



ゲスト

平松 祐司先生

(日本糖尿病・妊娠学会 理事長 / 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室)



ホスト

荒田 尚子先生

(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)

risk GDM」という言葉を使用していましたが、これはわが国独自のものとして定義されていたため省きました (表 3)。

これらは私から日本糖尿病学会の門脇孝理事長にお願いして、日本糖尿病・妊娠学会と日本糖尿病学会との合同の委員会を立ち上げ、何回かの協議を経て、日本糖尿病・妊娠学会、日本産科婦人科学会、日本糖尿病学会、全て同じ診断基準を 2015 年 8 月に作成することができました。そして各学会の機関誌、あるいはホームページで周知徹底を図ってきたところです。

ただ 1 点、注意していただきたいことは、「high risk GDM」という言葉が、保険診療の血糖自己測定 (SMBG) の適応病名になっています。少しややこしいのですが、当面は「high risk GDM」という表記を保険病名として使用することを先生方に理解いただきたいと思います (表 3)。

### 4 倍に増えた GDM をどう診るか

荒田●2010 年に GDM 診断基準 (表 1) が変わりましたが、2010 年以降の GDM の頻度の変化をみた JAGS trial では、GDM が 4.1 倍に増加したと報告されています。これについてはいかがお考えでしょうか。

平松●GDM が 4 倍になった理由として、75g OGTT の 1 点

表1 2010年改訂：妊娠糖尿病診断基準<sup>1)</sup>

表2 2015年改訂：妊娠中に取り扱う糖代謝異常<sup>2)</sup>

表3 2015年改訂：定義の変更に関する補足解説<sup>2)</sup>

食事療法などで介入している施設と、介入していない施設がありましたが、どちらも周産期合併症発症に差がないということでした。しかし、妊娠前からBMI 25以上の肥満群を抽出して検討すると、介入によって、妊娠週数に比して大きな児(HFD: heavy for date)の頻度を軽減できることが分かりました。したがって、診断基準変更により増加したGDMに対しては、産婦人科や一般診療施設で管理可能ですが、肥満症例に関しては糖尿病専門医がいる施設で管理したほうが良いと思います。

## 妊娠中のスクリーニング

荒田●次に、スクリーニングについて伺いたいと思います。IADPSGでは妊娠中期(24～28週)に、75gOGTTを全員行います。日本におけるGDMのスクリーニングについて教えてくださいいただけますか。

平松●「産婦人科診療ガイドライン-産科編2014」では、全妊婦を対象に2段階のGDMのスクリーニングを行います。1回目は妊娠初期(4～12週頃)に随時血糖測定を用います。多忙な施設でもスクリーニングを徹底していただきたいので、カットオフ値は「95mg/dLあるいは100mg/dL」と各施設で独自に設定してもらおうようにしました。この検査で陰性の妊婦に対しては、妊娠中期(24～28週)に、再度スクリーニングを行います。このとき、随時血糖値 $\geq 100$ mg/dL、あるいは50g GCT (Glucose Challenge Test)  $\geq 140$ mg/dLであった場合は陽性として、75gOGTTを行いGDMの判定をします。

スクリーニングを2回行う理由は、妊娠初期で陰性でも妊

異常のみでGDMと診断されることになったのに加えて、カットオフ値が変わったことがあげられます。カットオフ値が変わった理由は、「妊婦のその後の糖尿病発症予防」から「妊娠中の周産期合併症予防」を目的とする診断基準に変更したからです。

結果として4倍に増えたGDMを誰が診るのか、臨床現場で混乱が生じたため、日本糖尿病・妊娠学会では「GDM旧診断基準1点異常に対する後方視的研究」を、杉山 隆先生(愛媛大学)を中心に行いました。その結果、1点異常の妊婦に

娠経過とともにインスリン抵抗性が増し、妊娠中期で発症するリスクがあるためです。また、スクリーニング陰性でも、35歳以上、肥満者、糖尿病家族歴、巨大児出産、習慣流産、胎内死亡などの既往のある妊婦には、積極的に糖負荷検査を行うことも考慮すべきと思います。

## GDMの患者に対するSMBG

荒田●私たち糖尿病内科医としては、妊娠中の血糖が気になります。GDMの患者に対するSMBGは、どのように考えたらいいでしょうか。

平松●SMBGの保険適応は①インスリン使用例、②high risk GDM、③妊娠中の明らかな糖尿病、の3つでしたが、日本糖尿病・妊娠学会では妊婦の糖代謝異常に対するSMBG適応拡大を交渉してきた結果、「75gOGTTの基準3点のうち2点以上」「75gOGTTの基準1点以上かつBMI>25」が、従来の項目に加え2016年3月に認められました。

今後のSMBG使用に当たっては、2015年の第31回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会ワークショップのコンセンサス<sup>4)</sup>にしたがって、1日4検を基本に、必要最小限のSMBG実施を目指していただきたく思います。

不要な頻回の検査で膨大な費用になれば、2年後に削減される可能性がありますので留意ください。

## 子宮内環境は成人後の疾患リスクをつくる

荒田●GDMの場合、赤ちゃんが大きくなりすぎることを懸念して食べなくなったり、痩せているのに体重を増やさない妊婦が時々おられます。それにより、2500g未満の低出生体重児になってしまう問題も出てきます。その点、内科医にメッセージをお願いできればと思います。

平松●糖尿病の話から少し離れますが、現在、わが国では低出生体重児が10%弱(年間約10万人出生)います。そういう赤ちゃんは子宮内環境が悪く、将来肥満、高血圧、糖尿病などのリスクが高くなる「成人病胎児期発症起源(DOHaD: Developmental Origins of Health & Disease)」(図1)という概念が提唱され、問題になっています。

大事なことは、妊婦に糖代謝異常が見つかった時点から、産婦人科医、糖尿病内科医、助産師、栄養士などチームを組んで妊婦に糖尿病教育を行うことです。妊婦は家庭で主婦であり母親です。母親が正しい糖尿病の知識を持つと、夫、子どもなど、そ

の一家のライフスタイルも変わり、家族への波及効果が大きいわけですから。したがって、糖尿病内科医の先生方にも、そういう視点で診ていただきたいと思います。

## 糖尿病内科医と産科医の連携

荒田●妊婦の糖代謝異常を診るために、産科医と内科医の意思の疎通が大切だと思いますが、いかがお考えですか。

平松●妊婦の糖代謝異常は、チーム診療が必要な代表的な疾患です。当院の例をあげると、GDMの定義が変わったときに私が講義したのを契機に、糖尿病内科の先生方やメディカルスタッフの方とチームを作りました。そして、電子カルテに専用のページを作成し、家族歴、検査値、体重、食事量、胎児発育、羊水量など、どちらの科でも全部見られるようにしました。情報を共有しながら、定期的にチームでミーティングを行っています。このようなチーム診療を、全国でぜひ広げてほしいと思います。

## 産後のフォローアップ

荒田●分娩の時期について伺いたいと思います。GDM妊婦は血糖コントロールが良くても巨大児となる傾向があるので、米国の産婦人科学会は胎児の推定体重が4500g以上の場合、帝王切開を勧めています。

平松●糖代謝異常があると、子宮内胎児死亡(IUFD)の危険が今でもあります。このため、妊娠32週以降、胎児の健康状態を評価し、血糖管理状態の悪い場合は入院管理し、分娩時期はケースバイケースで、血糖管理、赤ちゃんの発育、妊婦の産道の状態などを合わせて決めます。血糖管理が良好な例では、37週以降に①子宮頸管が熟化している場合には誘発分娩、②自然陣痛待機のいずれかを行います。

巨大児が疑われ、児頭骨盤不均衡がある場合は帝王切開します。しかし、外国で言われている4500gという値は日本

図1 児の糖尿病、メタボリックシンドローム予防



人では大きすぎるので、わが国では4000gが目安になると思います。また、大きな赤ちゃんを経陰分娩するときは、肩甲難産に対する注意が必要です。

**荒田**●産後について、出産したお母さんたちを、どのように長期で診ていくか、日本ではこの点がまだ十分に浸透していないように思えます。

**平松**●それも大きな問題です。GDMでは、産後6～12週のときに糖負荷試験を行い、日本糖尿病学会の診断基準で糖尿病を判断します。ドロップアウト予防のためには産後1カ月健診のときにOGTTを行うのも1つの工夫です(表4)。

このときの説明で注意していただきたいのは、GDM既往女性の2型糖尿病発症の相対危険率は、妊娠中の正常血糖女性の7.43倍であることです<sup>5)</sup>。したがって、糖尿病内科で診断して正常型でも、「今は正常型ですが、将来健常者よりも糖尿病になる可能性が7倍以上あります。今後もきちんと検査を継続していきましょう」と、ぜひ説明していただきたいと思います。正常型は年1回、境界型は年2回ぐらいの頻度で、フォローアップしていくのがいいと思います。母乳外来で助産師さんに母乳の意義・フォローアップについて説明してもらおうのも、1つの手だと思います。

また、GDMの妊婦から生まれた子どもは、将来肥満や糖尿病、メタボリックシンドロームになる頻度が高いことがわかっているので、母児ともにフォローアップが必要です。日本糖尿病・妊娠学会では、現時点でのエビデンスを集約した『妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル』(図2)を作成したので、病棟、外来で有効に利用いただければと思います。

**荒田**●私たちは妊婦だけではなく、生まれてくる子どもの小児糖尿病も予防するという意識を持って診ることも大事ですね。

## DREAMBee Study

**荒田**●最後に、日本糖尿病・妊娠学会では、「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：DREAMBee

Study (Diabetes and Pregnancy Outcome for Mother and Baby Study)」をスタートさせています。DREAMBeeは、大森 安恵先生(東京女子医科大学名誉教授、海老名総合病院)が1970年に開始された研究調査を、学会の研究事業として引き継いだものです。GDMを対象として登録を開始していますが、平松先生のほうから、ぜひDITN読者の先生方にご協力いただけるよう、メッセージをお願いします。

**平松**●今回、荒田先生、杉山先生に中心となっていただき、前方視的研究「DREAM Bee Study」を開始しました。妊娠中のデータ収集や産後5年目までの検査値データや母児の長期予後を追跡します。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をご協力いただきたいと思います。

そして、全国的に糖代謝異常のフォローアップ事業を進めていく予定です。岡山県の例をあげると、年間約1万7000人の出産があり、約1500人のGDMが見つかります。現在、県全体の施設が協力して、全例をフォローアップできるシステムを構築中です。フォローアップによって、家族のライフスタイルを変えることができれば、将来的な医療費節減にもつながります。まずは岡山県から、そのメッセージを発信していきたいと思います。

**荒田**●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) 妊娠糖尿病診断基準検討委員会. 糖尿病と妊娠 2010; 10: 21.
- 2) 日本糖尿病・妊娠学会と日本糖尿病学会との合同委員会. 日本産科婦人科学会雑誌 2015; 67: 1656-1658.
- 3) HAPO Study Cooperative Research Group. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.
- 4) 糖尿病と妊娠 2015; 15: 70-90.
- 5) Bellamy L, et al. Lancet 2009; 373: 1773-1779.

図2 妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル



表4 GDM産後フォローアップ

	産後初回評価		その後のフォローアップ	
	実施時期	方法	初回検査が正常	初回検査が境界型
WHO	6～8週	OGTT	2年毎	2回/年
ADA	6～8週	空腹時血糖	3年毎	毎年
ACOG	6～8週	OGTT	空腹時血糖(適宜)	
Canada	6～12週	OGTT		
Australia	6～8週	OGTT	1～2年毎(挙児希望あり) 3年毎(挙児希望なし)	2回/年
当科	4週 (産後健診時)	OGTT	糖尿病内科に依頼 毎年	2～4回/年
<b>GTTが正常型でも正常と言わないで!</b>				

## REPORT

## 第50回 糖尿病学の進歩

2016年2月19日(金)、20日(土)に、内潟安子先生(東京女子医科大学糖尿病センター)世話人のもと、「第50回糖尿病学の進歩」が東京国際フォーラムにて開催された。全国から4570人も参加者が東京に集まり、会場は活気にあふれた。多くのプログラムの中から、『糖尿病治療における食事療法のサイエンス』『今後の糖尿病治療薬の開発動向』『患者さんから「遺伝」について質問されたら』の3演題を紹介する。



## 糖尿病治療における食事療法のサイエンス

座長 伊藤 千賀子 先生(グランドタワーメディカルコート)

演者 宇都宮 一典 先生(東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科)

近年、「低炭水化物食」が大きな話題となり、体重減少などへの有効性が議論されている。DIRECT試験<sup>1)</sup>では、肥満成人322人に、総摂取エネルギー量を制限した「低脂肪食」と「地中海食」、総摂取エネルギー量の制限がない「低炭水化物食」の3群に分け2年間追跡したところ、体重減少が最も大きかったのは「低炭水化物食」であった。しかし、栄養摂取状態を調べると、3群とも総摂取エネルギーが500～600kcal減少しているため、低炭水化物群の体重減少が、炭水化物制限のみの効果とは解釈できない。また、肥満成人を対象に、総摂取エネルギー量は同等とし、炭水化物を制限した群と制限しない群に分けたこれまでの研究のメタ解析では、体重減少率に有意な差は見られなかったとしている<sup>2)</sup>。

さらに最近、注目すべき成績が発表された。米国国立衛生研究所(NIH)の研究チームが行ったもので、肥満成人19人をNIH臨床センターの「メタボリックユニット」に数週間入院させ、脂質制限食を6日間摂取、もしくは炭水化物制限食を6日間摂取させて比較した結果、長期的な経過では、体重減少に大きな差がないものの(脂質制限食群-1.4kg、炭水化物制限食群-1.8kg)、体脂肪の減少率は脂質制限食群のほうが高いと推定された(図1)<sup>3)</sup>。すなわち、体脂肪を減少させるために

は、低脂肪食が有用であることを示唆している。

一方、炭水化物を制限すると蛋白質摂取量が増えるが、蛋白質の摂取量と死亡率との関連について、50歳以上の約7,000人を対象とした米国の疫学調査が2014年に発表された。65歳以下において、高蛋白質摂取群(総摂取カロリーの20%以上)は、低蛋白質摂取群(総摂取カロリーの10%未満)より死亡率が高くなり、65歳以上では逆という結果であった<sup>4)</sup>。蛋白質摂取量の増加は、耐糖能障害、癌、心血管疾患、骨粗鬆症とも関連すると報告されており、糖尿病では蛋白質摂取比率は20%以下が望ましいと考える。

食事療法は患者個々の病態に合わせ、あらゆる側面からその妥当性が検討されなければならない。長期にわたる継続を可能にするためには、安全性とともに地域の食文化、あるいは患者の嗜好性に配慮しながら、個別化していくことが必須である。

## 参考文献

- 1) Shai I, et al. N Engl J Med 2008; 359: 229-241.
- 2) Naude CE, et al. PLoS One. 2014 Jul 9; 9: e100652. doi: 10.1371/journal.pone.0100652. eCollection 2014.
- 3) Kevin D, et al. Cell Metab 2015; 22: 427-436.
- 4) Levine ME, et al. Cell Metab 2014; 19: 407-417.

図1 脂質制限食群(RF)と炭水化物制限食群(RC)における体脂肪の変化



Kevin D, et al. Cell Metab 2015; 22: 427-436.

## シンポジウム1 2型糖尿病に対する薬物療法の最前線

## 今後の糖尿病治療薬の開発動向



座長 谷澤 幸生 先生(山口大学大学院医学系研究科 病態制御内科学) / 荒木 栄一 先生(熊本大学大学院生命科学研究部 代謝内科学)

演者 森 豊 先生(東京慈恵会医科大学附属第三病院 糖尿病・代謝・内分泌内科)

米国研究製薬工業協会(PhRMA)のサイトによれば、米国では現在、糖尿病治療薬128剤、糖尿病関連疾患治療薬52剤の合わせて180剤も、既承認薬の適応拡大も含め臨床開発ステージにある。本日はこの中から4剤に絞ってお話したい。

### 1) グルコキナーゼ活性化薬 (glucokinase activator : GKA)

GKは解糖系でグルコースをグルコース-6-リン酸へ変換する律速酵素であり、膵β細胞、肝臓、中枢神経、消化管に発現する。膵臓ではグルコース濃度に依存してインスリン分泌を制御する一方、肝臓では糖の利用を亢進し、グリコーゲン合成を増加させる。2011年にインスリン治療中の2型糖尿病患者にGKA(開発コード:MK-0941)を投与した研究<sup>1)</sup>では、血糖コントロールは14週目で有意に改善したものの、30週目までは持続しなかった。この理由として、膵β細胞特異的GK活性化型モデル動物で、初期はβ細胞の増殖が起こるが、後に膵β細胞内のブドウ糖毒性から膵β細胞不全が生じることが説明されている。グルコースシグナルの増強という治療法が生体に及ぼす影響を、今後注意深く検証する必要がある。

### 2) GPR(G protein-coupled receptor) 40 作動薬

GPR40はブドウ糖応答性のインスリン分泌に関与している受容体で、ここに作用することによりグルコース濃度依存的

にインスリン分泌を促進する。日本で行われた国内第Ⅲ相試験<sup>2)</sup>では、2型糖尿病患者に対してGPR40作動薬fasiglifam(TAK-875)を投与した結果、24週にわたり有意な血糖コントロール低下が示された。血糖依存性の生理的なインスリン分泌を促進する作用があるため、first in classになり得る画期的な薬剤であったが、「肝臓における安全性の懸念がある」として、2013年12月に開発中止に至った。現在は数社により開発が持続されている。

### 3) dual SGLT 1/2 阻害薬 Sotagliflozin (LX4211)

日本で使用されているSGLT2阻害薬の大部分は、SGLT1の阻害作用がほとんどなく、SGLT2の選択性が高いことを特徴にしている。Sotagliflozinは、主に小腸に存在するSGLT1を強力に阻害する作用を持ち糖の吸収を抑制、かつSGLT2阻害作用で尿への糖排泄を促進する。メトホルミン単独投与中の2型糖尿病患者を対象としてSotagliflozinを投与した研究<sup>3)</sup>では(図2)、用量を増やしても尿糖排泄量は変わらないが、HbA1cは用量に依存して低下したことから、小腸でのSGLT1阻害がHbA1cの低下に関与している可能性がある。また、Sotagliflozinを健常者に「朝食1時間前投与」「朝食30分前投与」「朝食直前投与」で食後血糖の低下を見た研究<sup>4)</sup>では、どの投与時間でも朝食後、昼食後、夕食後の血糖

図2 メトホルミン単独投与中2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験におけるソタグリフロジン投与後のHbA1c値と尿糖排泄量の変化



Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2015; 38: 431-438.



値を低下させる。朝1回投与にもかかわらず、夕食後の血糖上昇を抑制する機序は不明である。

4) 配合薬

現在、開発中の配合薬を表に示す。米国臨床内分泌学会では、生活習慣改善の後HbA1cの値によってdual、またtriple combination therapyから開始することを推奨しているが、このような視点からも配合薬の臨床的意義は今後大きくなると考えられる。

参考文献

- 1) Meininger GE, et al. Diabetes Care 2011; 34: 2560-2566.
- 2) Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 675-681.
- 3) Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2015; 38: 431-438.
- 4) Zambrowicz B, et al. Clinical Therapeutics 2013; 35: 1162-1173.

表 現在、開発中の配合薬

SGLT2阻害薬/BG薬
カナグリフロジン/メホルミン ダバグリフロジン/メホルミン エンパグリフロジン/メホルミン
SGLT2阻害薬/DPP-4阻害薬
ダバグリフロジン/サキサグリプチン エンパグリフロジン/リナグリプチン カナグリフロジン/テネリグリプチン イブラグリフロジン/シタグリプチン
DPP-4阻害薬/BG薬
シタグリプチン/メホルミン (Janumet®, Janumet® XR) サキサグリプチン/メホルミン (Kombiglyze™ XR)
その他
insulin degludec/liraglutide insulin glargin/lixisenatide リナグリプチン/ピオグリタゾン

糖尿病療養指導に必要な知識



患者さんから「遺伝」について質問されたら

座長 前田 士郎 先生 (琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学講座)

演者 櫻井 晃洋 先生 (札幌医科大学医学部 遺伝医学)

糖尿病に限らず、私たちの健康状態に不具合を生じさせる要因は、「遺伝要因」「環境要因(薬含む)」「時間(加齢)」の3つである。

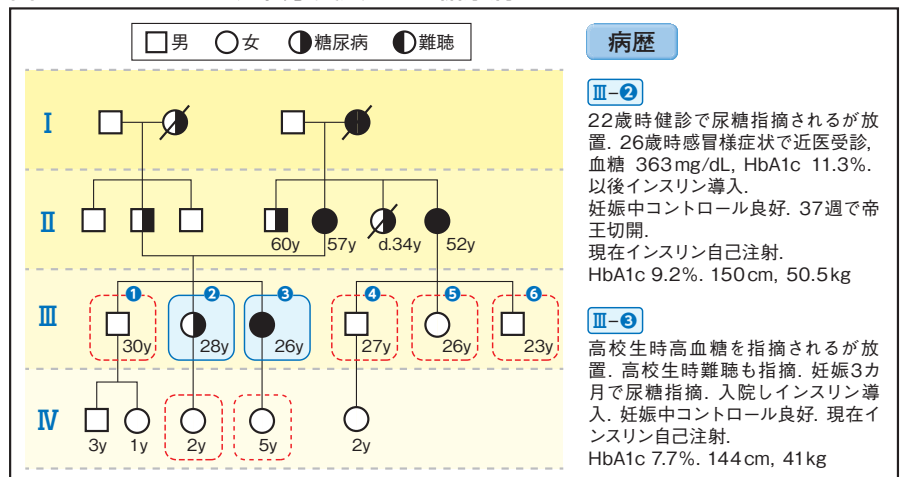
「遺伝要因」として単一の遺伝子が強く関与している場合で、頻度が高いのがMIDD (maternally inherited diabetes and deafness) と呼ばれるミトコンドリア遺伝子変異が原因の糖尿病である。ミトコンドリア遺伝子変異は母親からしか伝わらず、程度の差はあるが男女を問わず子どもに遺伝する。この遺伝子変異を持つと、典型例では身長は男女とも低めで、肥満はなく (BMIは18kg/m<sup>2</sup>台)、平均30歳代で糖尿病を発病し、発症からインスリン導入まで3年と、早い経過をとる。MIDDの他の症状としては、非常に高頻度に難聴が起きる。また心筋症や神経筋障害など、いろいろな障害が出てくる。診断したら糖尿病だけでなく、他の疾患もきちんと管理していかなければならない。

経験した症例を図3に示す。図3のⅢ-②、③の患者らをMIDDと診断したが、赤の点線で囲った同様の遺伝子を持つ家族にもアプローチ

すべきである。患者らの子どもは2歳と5歳であるが、神経症状は早く出ることもあるので、早めに医療介入が行えるように親に対して情報提供をする必要がある。

単一遺伝子に関係する糖尿病を含めて、1つの遺伝子である程度規定される病気を診断する意義は、原因がはっきりすることにより、他の大多数の患者とは経過も注意点も異なる、その患者に合った経過観察、治療を提供できるようになることだ。診断を付けることは、個別医療を実現するという点で極めて重要である。

図3 ミトコンドリア遺伝子変異による糖尿病



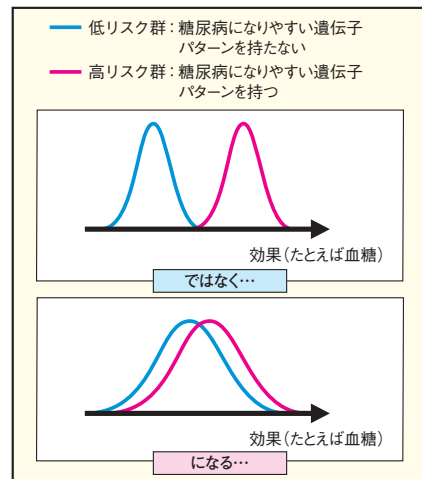
さらにその患者の血縁者も同じ遺伝的体質を持っている可能性があるが、そのような方々に早くから介入できる。1人を診断することにより、たくさんの人の将来の健康状態をより良いものに持っていく、これが遺伝医療の一つの使命であり醍醐味である。

家族歴に難聴があり、小柄、若いなどの糖尿病患者の場合は、MIDDの可能性も考慮していただきたいと思う。一方で遺伝の問題はさまざまな心理社会的問題を伴うことも多い。遺伝性の糖尿病が疑われるときは、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなど、経験豊富な遺伝の専門家にコンサルトするのが望ましい。

2型糖尿病をはじめ大多数の患者の糖尿病は多因子疾患であり、多数の遺伝子が発症に関与するが、環境要因の関与が相対的に大きく、個々の遺伝子の関与の程度はわずかである。2000年代に入ってから、多くの糖尿病患者と非糖尿病患者の協力のもとに、両者のDNA上で多型の頻度に差がある部分を数理統計学的に拾っていく作業が行われた。その結果、糖尿病のなりやすさに関係する遺伝子が大量に見つかった。

一つ一つの遺伝子による糖尿病のなりやすさを比べると、ほとんどの遺伝子では、1.2倍以下に過ぎない<sup>1)</sup>。糖尿病になりやすい遺伝的なパターンを持っている人と、そうではない人の血糖の差は図4の上図ではなく下図のように考えることができる。つまりこうした遺伝子は先ほどのミトコンドリア遺伝子の場合とは異なり、診断目的には利用できないし、将来の発症リスクの推定もまだ臨床的に有用と言える段階には達していない。患者から遺伝の関与について問われた場合は、多くの糖尿病において遺伝要因の関

図4 低リスク群と高リスク群

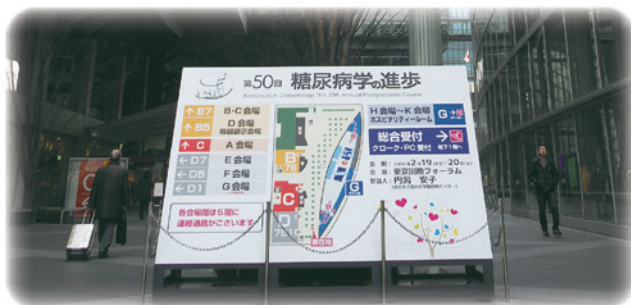


与はあるが、そう大きくはないことを分かりやすく患者に説明するべきである。

では、患者は自身の糖尿病の遺伝要因と環境要因の関わりをどう考えているのか。それを調査した報告によると、家族歴のない患者は環境要因の関与を過大に評価する傾向がみられる<sup>2)</sup>。遺伝要因の関与が全くないことは考えられないが、家族歴のない患者は「自己管理ができないせいで糖尿病になった」と否定的な自己評価に傾きがちであることを示唆している。この点は療養指導の際に重要なファクターとなり得るだろう。

#### 参考文献

- 1) Karaderi T, et al. Curr Diab Rep 2015; 15: 83.
- 2) 羽深美恵子 他, 糖尿病 2012; 55: 185-192.



## 内部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)

### 内部疾患とサルコペニア・悪液質

内部疾患の中でも特にサルコペニアとの関連性が指摘されているのが、慢性腎臓病(CKD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、心不全、それに糖尿病である。CKDでは、蛋白質摂取を制限する食事療法だけでなく尿毒症、全身性炎症、それに糖尿病などの併存疾患の影響によって蛋白質エネルギー障害(PEW: protein-energy wasting)を来しやすく、骨格筋量の減少が認められやすい。COPDは全身性慢性炎症性疾患ともいわれ、炎症性サイトカインの上昇や栄養摂取不良、それに息切れなどによる活動量減少によって骨格筋の異化が促進される。比較的軽度なCOPD患者でも大腿四頭筋筋力(膝伸筋力)の低下が認められやすく、この筋力低下は生存率にも大きなインパクトを与えている<sup>1)</sup>。心不全も同様に炎症性サイトカインの上昇や活動量減少が骨格筋量減少の原因と考えられており、加えて低酸素状態も関与しているのではないかと考えられている。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の増加に伴って運動機能が制限され、骨格筋量が減少することも報告されている<sup>2,3)</sup>。

糖尿病を除くこれら3疾病(CKD、COPD、心不全)に関しては、サルコペニアというよりも、むしろ悪液質(カヘキシー)と呼ぶ方が妥当かも知れない。悪液質は慢性消耗性疾患において認められる症状であり、いわゆる二次性のサルコペニア(広義のサルコペニア)に含まれるものの、一次性のサルコペニア(狭義のサルコペニア)とは異なる点も多く、区別して考えた方が理解しやすい。

2008年にCachexia Consensus Working Groupより『悪液質とは、基礎疾患によって惹起され、脂肪量の減少に関係なく骨格筋量の減少を特徴とする、複合的な代謝異常症候群である』という定義が報告された<sup>4)</sup>。また、悪液質の診断基準としては、過去1年以内の5%以上の体重減少(あるいはBMI<20)に加えて、次の①~⑤のうち3項目以上該当している場合とされている: ①筋力低下、②易疲労性、③食欲不振、④除脂肪量の減少、⑤生化学データの異常(CRP>0.5mg/dLあるいはIL-6>4.0pg/mL、Hb<12g/dL、Alb<3.2g/dL)。なお、先行研究によればCKD患者の30~60%、COPD患者の27~35%、それに心不全患者の16~42%が悪液質が認められることが報告されている<sup>5)</sup>。

### 内部疾患に対する運動処方

米国スポーツ医学会による運動処方のガイドラインでは<sup>6)</sup>、腎疾患、呼吸器疾患、心疾患、それに糖尿病のそれぞれにおいて運動処方の指針を紹介している。これらの疾患のサルコペニア対策に関するガイドラインではないが、リスクなどを考慮して検討されているため参考になる。

加えて、今回は比較的大きな筋群に対する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1~3)。トレーニングジムやトレーニング器具のある通所介護施設を利用されている方も多いため、ここで示す2つはトレーニング器具を用いたものである。これまでに紹介した運動(DITN 2015年8月号、10月号、2016年2月号)に加えて実施していただきたい。

また、表で示したように多くの内部疾患でウォーキングが推奨されている。前々回(DITN 2015年12月号)の運動と

図1 腸腰筋・大腿四頭筋のトレーニング



図2 ロータリートーン: 体幹(腹直筋、腹斜筋、腹横筋など)のトレーニング



栄養のコンビネーション介入でも触れたが、歩数計などのアイテムの利用は運動習慣の定着に有用と考えている。これまでの研究でも歩数計を持たせるだけでも運動量の増加につながる事が報告されているが、少し強制力を持たせるために、高齢者の場合には記録用紙への記入、場合によ

ては記録用紙の提出を求めることも重要である。図4に示すように、われわれは歩数だけでなく、食事、睡眠といった生活記録(ライフログ)をつけることを推奨している。記録項目が増加することによって、アドヒアランスが低下する危険性もあると思われるが、実際には参加者のほぼ100%が全て記入していた。高齢者自身(患者自身)がこのようなライフログをつけることによって、健康意識を高めるような働きもある。

図3 レッグプレス：下肢全体、特に大腿部、臀部の大筋群のトレーニング



両足を曲げた状態から、下肢全体を伸展させる運動。動きが速過ぎると関節に負荷がかかるため、ゆっくりと行う。曲げる(戻す)際にも力を入れながら(大腿四頭筋の遠心性収縮を行いながら)ゆっくりと動かすことがポイントである。これを10回繰り返す。

図4 生活記録(ライフログ)の例

	4/3 (日)	4/4 (月)	4/5 (火)
歩数	歩	歩	歩
食事	多い ぶつう 少ない	多い ぶつう 少ない	多い ぶつう 少ない
睡眠	満足 不満 時間	満足 不満 時間	満足 不満 時間

表 内部疾患別の運動処方

内部疾患	腎臓病		COPD(軽症)	心不全	糖尿病	
	有酸素運動	レジスタンストレーニング	有酸素運動	レジスタンストレーニング	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	3~5回/週	2~3回/週	3~7回/週	2~3回/週
強度	中等度	1RM*の60~75%程度 *RM:Repetition Maximum	低強度	上肢は1RMの30~40%程度 下肢は1RMの50~60%程度	中等度	1RMの60~80%程度
時間・回数	20~60分/日	10回×1セット以上	20~60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	150~300分/週	10回×2~3セット以上
特記事項	ウォーキング、サイクリングなど		ウォーキングなど			大筋群を動かすようなトレーニングを行う

## Q &amp; A

## 糖尿病と脳血管障害



●野川 茂(東海大学医学部付属八王子病院 神経内科)



糖尿病と脳血管障害との関連について  
ご教示下さい。

(愛知Y.N)



### 血糖コントロールにより 脳梗塞は予防できるのか

脳血管障害は、虚血性心疾患、末梢動脈疾患と並ぶマクロアングリオパチーの一つであり、糖尿病やインスリン抵抗性を有する患者で多いことが知られている。最近のメタアナリシスでは、糖尿病患者の脳梗塞発症リスクは2.27倍、出血性脳卒中発症リスクは1.56倍に増加し<sup>1)</sup>、2型糖尿病患者のHbA1cが1%上昇すると、脳卒中の発症リスクは1.1~1.2倍上昇することが報告されている。

また、「脳卒中データバンク2015」では、糖尿病は50%以上の血管狭窄を有する例で有病率が高く、また予後不良となるオッズ比も1.31と高く、重症化する例が多い<sup>2)</sup>。その原因としては、高血糖、特にスパイク状の食後高血糖が過剰な活性酸素種を産生して血管内皮細胞を損傷し、細小血管のみならず大血管においても動脈硬化を進展させるためと考えられている。

従来、2型糖尿病のマイクロアングリオパチー(網膜症、腎症、神経障害)の予防に関しては、血糖コントロールの有効性が多くのスタディで明らかにされてきた。しかし、マクロアングリオパチーに関しては、厳格な血糖コントロールの有効性が10年後に初めて示されたUKPDS 80においても、脳卒中の有意な抑制効果は示されなかった。さらに、HbA1cを6.0%未満にコントロールすることを目標としたACCORDスタディでは、脳卒中発症を抑制できなかったばかりか、むしろ死亡率

を有意に増加させた。そして、その原因としては、低血糖発作や体重増加の関与が示唆された。このため、「脳卒中治療ガイドライン2015」では、2型糖尿病患者の脳梗塞予防には、血糖コントロールを行うだけではなく、厳格な血压コントロールとスタチンによる脂質管理を併せて行うことが勧められている。

### 新規糖尿病薬により見えてきた 脳梗塞予防の可能性

糖尿病患者への治療介入が、初めて脳梗塞予防に功を奏したのは、インスリン抵抗性改善薬(PPAR $\gamma$ アゴニスト)ピオグリタゾンを用いたPROactiveスタディで、脳梗塞再発が47%も有意に減少した。しかし、この試験のサブアナリシスでは、脳梗塞の既往のない患者には無効であることも明らかにされた。

また、メトホルミン投与中の2型糖尿病患者に対するDPP-4阻害薬(リナグリプチン)とSU薬の二重盲検比較試験では、DPP-4投与群で有意に大血管イベント、特に非致死性の脳卒中の発症が少なかった(図1)<sup>3)</sup>。この結果が他の

図1 リナグリプチンによる非致死性の脳卒中抑制効果<sup>3)</sup>



DPP-4阻害薬にも当てはまるわけではないが、低血糖リスクが少ない新しい経口血糖降下薬を組み合わせることにより、安全に脳梗塞発症リスクを減らせる可能性がある。

選択的SGLT2阻害薬は、機序的に脱水症を引き起こす可能性があるため、脳梗塞患者に対しては慎重な使い方が望まれてきた。しかし、最近発表されたEMPA-REGスタディ<sup>4)</sup>では、心血管リスクが高い2型糖尿病患者にSGLT2阻害薬エンパグリフロジンを追加投与した場合、複合心血管イベントの発症は有意に(14%)減少した。このように、従来のピグアナイドやSU薬にない効果を示す新規糖尿病薬の出現により、糖尿病患者の脳梗塞予防は新たな時代を迎えている。

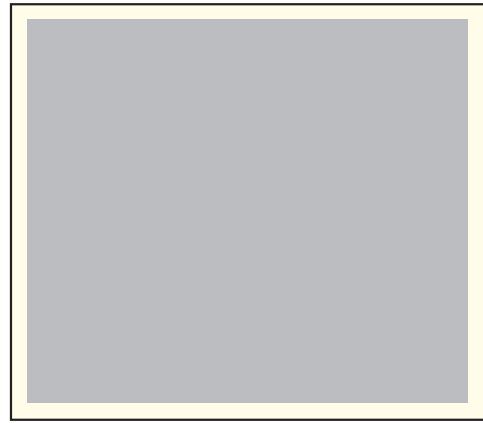
## 認知症発症予防を見据えた糖尿病治療

2型糖尿病患者では、脳血管性認知症のみならずアルツハイマー型認知症(AD)の発症リスクが高いとする疫学的報告がある<sup>5)</sup>。食後の繰り返す高血糖は、血管内皮障害のみならずadvanced glycation end products (AGEs)を産生し、酸化ストレスにより神経障害を引き起こす。

さらに、近年AD脳でみられる老人斑の主要タンパクである $\beta$ アミロイド( $A\beta$ )が、末梢でインスリン分解酵素により分解されることが明らかにされた。肥満を伴う糖尿病患者では、高インスリン血症により炎症性サイトカインが放出され、脳から末梢血への $A\beta$ の遊離が促進されるが、同時に $A\beta$ 蛋白の分解が競合阻害されるため、脳組織への $A\beta$ 沈着が促進されると考えられる(図2)<sup>6)</sup>。

インスリンは脳におけるシグナル伝達にも重要な役割を果たしており、AD患者では髄液中インスリン濃度は低下し

図2 糖尿病性認知症の発症機序<sup>6)</sup>



ている。最近では、脳におけるインスリン抵抗性に対するチアゾリジン誘導体の効果が注目されている。また、GLP-1シグナルは学習・記憶にも関与することから、GLP-1受容体アゴニストにも期待が寄せられている。

本邦における高齢化とメタボリック症候群の裾野の広さを考えると、糖尿病に起因する脳血管障害と認知症の問題は極めて重要である。今後、病態解明に基づく新しい治療の開発が望まれる。

### 参考文献

- 1) Sarwar N, et al. Lancet 2010; 375: 2215-2222.
- 2) 菅貞郎, 他. 脳梗塞と糖尿病 In: 小林祥泰, editor. 脳卒中データバンク2015. 東京: 中山書店; 2015; 80-81.
- 3) Gallwitz B, et al. Lancet 2012; 380: 475-483.
- 4) Zinman B, et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.
- 5) 野川茂, 他. プラクティス 2011; 28: 342-345.
- 6) Biessels GJ, et al. Lancet Neurol 2006; 5: 64-74.