



DITN

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

CONTENTS

EDITORIAL : brainstormingのお勧め	河盛 隆造
Diabetes Front : 肝臓から探る糖尿病の新病態	ゲスト: 篁 俊成 ホスト: 戸邊 一之
REPORT : 第59回日本糖尿病学会年次学術集会①	編集部
連載 : インクレチン関連薬を用いた糖尿病治療の実際(最終回)	福岡 勇樹、山田 祐一郎
連載 : 海外糖尿病NEWS	成宮 学
Q&A : 糖尿病専門医の力量が試される周術期血糖管理 連載①	浜野 久美子

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

brainstormingのお勧め

EMPA-REG OUTCOME試験をどう評価するか

海外の仲間と 1-day brainstormingを楽しむ

筆者は、30年近く前から、欧米加の糖尿病研究に携わる仲間数人と、年に1~2回、1-day brainstormingを楽しんできた。今回は2016年4月に「大血管障害阻止」をテーマに討論した。若かった連中も、今や名誉教授などとなり、体力・筋力の低下に悩んでいるが、相変わらず脳と、特に口はますます達者で、発言を遮って自らの意見を述べるなど当たり前で、期待通り種々の意見が交錯して盛り上がった。

EMPA-REG OUTCOME試験を考える

今回は、当然SGLT2阻害薬を用いたEMPA-REG OUTCOME試験の結果をどう評価するか、が話題の中心となった。心血管疾患の高リスク患者(大半が二次予防であっ

た)を対象に限定した研究であり、肥満、高血圧(大半の例でACE-I、ARB、利尿薬が併用されていた)、高脂血症(スタチン投与例が多かった)、さらに、メトホルミンやSU薬、インスリンが併用されているが血糖コントロール不良、といった特徴を有する例であったことから、試験中の心血管イベント発症率は、一般の2型糖尿病患者での発症率に比べ高かった。結果が目されたのは、心不全による入院と心不全死がSGLT2阻害薬追加投与群で有意に減少したことであった。しかし、心不全発症は投与開始初期の6カ月間でプラセボ群に比べ抑制されていたが、その後の発症率には差がなかった。心筋梗塞や脳梗塞発症率には両群で差がなかった。

■試験結果の解釈と評価は

では、この結果をどのように解釈し評価すべきであろうか。心不全は疾患名ではなく症状である。心不全発症の原因を動脈硬化性機序と血行動態性機序に大別すると、本研究でこのような短期間での効果が発揮されたのは、動脈硬化

性病変の改善によるとは考え難く、血行動態改善によるものと判断せざるを得ない。SGLT2阻害薬による利尿効果が既に投与されていた利尿薬の作用を高め、心臓への負担抑制に働いた可能性を強く否定することはできない。心血管イベント高リスクで、高齢の非糖尿病患者を対象としたSPRINT試験では、利尿薬による厳格な血圧コントロールが心不全発症を防止したことが認められており、その結果をほうふつさせるものである。

それ以外に、血圧低下、HDLコレステロール値上昇、体重減少などが総合的に効果を発揮したのかもしれない。

■新たな薬剤には未知の作用がある？

一方、SGLT2阻害薬は今までにない新たな作用を有する薬剤であることから、未知なる種々の効果の結果であると想定もできよう。例えば、抗不整脈作用や抗炎症作用があるのか、腎臓の濾過作用軽減が直接的に心臓にシグナルを伝え、心不全抑制作用を発揮したのか、などである。

SGLT2が心筋や血管には発現していないことは証明されているが、他の種々の臓器でSGLT1やSGLT2が秘められた作用を担っていたり、それが相加的に好影響を与えた可能性があるのかもしれない。今後、検討されるべきであろう。

一方で、SGLT2阻害薬投与時に発生する好ましくない現象が、思いがけず有利に働いた可能性も無視できない。ケトン体は心筋へのthrifty fuelであり、a superfuel for ATP productionでもあることが長らく知られてきた。さらに、脱水により濃縮した血液、Hbが心筋への酸素供給を高めたのかもしれない。

■SGLT2阻害薬に期待されることは？

筆者が、SGLT2阻害薬に最も期待している点、従来の糖尿病薬にない作用点として、インスリンを介さず血糖応答を顕著に改善することにより、glucose toxicityを解消し、インスリン分泌を回復させ、低下していたインスリンの働きを高めることである。EMPA-REG OUTCOME試験では、平均HbA1c値は開始直後こそ低下したが、長期的には開始前値に比べ少々の低下にとどまった。果たして、この薬剤の位置付けはどこにあるのか悩ませる結果でもある。

brainstormingで浮かび出てきた 新しい疑問点を解決する

種々の新しい疑問点がbrainstormingで浮かび出てくるので、次に、それらを解決する方法を模索すべきであろう。例えば、本研究の追加解析により、研究開始から少なくとも6カ月間の心不全発症例などの臨床的特徴を詳細に把握することなどが求められるだろう。しかし、本研究では、3カ月ごとの来院により、低血糖症状の有無などの聴取や、その時点の採血を行っているに過ぎない。投与直後に血糖コントロールの急速な改善が見られた例、見られなかった例と

分けて、イベント発症の有無などの解析が待たれる。

一方で、これらの疑問点を解決する臨床試験を実施することも必要だ。例えば、倫理的問題が解決されれば、心不全を有する入院糖尿病患者において、心不全状況をエコー法など駆使して詳細にモニターしつつ、SGLT2阻害薬を利尿薬に追加投与し、血清ケトン体など種々の血液情報や心不全状況を連日のように観察する、など容易に実行できそうであるが…。

近年発表された多くの研究から、血糖コントロール状況は心血管イベント発症や進展に大きな影響を及ぼさないとニュアンスが示されている。本邦で長年行われてきたJ-DOIT3の結果がよいよ発表される。長期にわたり、極めて良好な血糖コントロールが継続された結果、心血管イベント発症例は少なかったようだ。糖尿病患者では、心血管イベント防止には血糖コントロールが何より重要、とするoutcomeを期待している。

brainstormingのルール

基礎研究の成果が次々と発表され、臨床の場で新手法が登場する現在、問題解決法を模索する方法として、brainstormingをお勧めしたい。

brainstormingでは、参加者全員が意見を出し、話がスパークしてパチパチ飛び跳ねるようにしたい。①判断・結論を出すものではない、②前例にとらわれない、自由奔放な考えを歓迎する、③質より量を尊重する、頭に浮かんだ考えをすぐに口にする、④他人のアイデアを新しいアイデアに発展させ、発言する、奇抜なアイデア大歓迎であり、他人の意見を非難しない、などのルールを尊重したい。

例えば、仕事が終了した医局でリラックスして、仲間数名で開催してはいかがであろうか。会では、取りまとめ役だけが冷静に、討論をかき混ぜたり、アイデアを引き出したりするようにする。

また、前もってテーマを決めておくとよい。特に、若手医師は、既に発表された多くの研究の背景、結果のインパクト、問題点を改めて自分なりに理解する機会にもなる。まず実際にやってみて、そのインパクトを実感していただきたい。

河盛 隆造

(順天堂大学名誉教授)

肝臓から探る糖尿病の新病態

肝臓由来ホルモン「ヘパトカイン」が生活習慣病に及ぼす影響

戸邊●肝臓、骨格筋、脂肪組織は古典的なインスリンの標的臓器で、これまで脂肪組織、あるいは骨格筋に注目した解析はたくさんありました。本日は、肝臓の役割に着目して肝臓由来ホルモン「ヘパトカイン」を研究しておられる篁 俊成先生(金沢大学)をお招きして、現在までの新たな発見や今後の臨床応用など、お話を伺いたいと思います。



ゲスト

たからら
篁 俊成先生

(金沢大学大学院医学系研究科
内分泌・代謝内科学分野)



ホスト

戸邊 一之先生

(富山大学医学部第一内科)

ヘパトカインとは何か

戸邊●最初に、肝臓に注目した背景を教えてください。

篁●私が金沢大学第一内科で研究を始めた当時は大内科制で、4つの講座がありました。消化器グループが最も大きく、肝臓癌や肝炎の研究を行い、代謝グループでは、肝硬変患者のインスリン抵抗性などを調べていました。私は、「肝臓は代謝の中心臓器」と考え、当時、助教授であった金子周一先生に「肝臓本来の役割を追究しませんか」と提案したところ、意気投合し、肝臓の遺伝子発現研究の準備をしていた金子先生と共に代謝関連のDNAチップを作ることから始めました。

その頃はアフィメトリクス社のDNAチップがまだ高額で、DNAチップを手作りしようと、畳1枚分ある機械が教室に設置されていました。消化器グループと代謝グループで、それぞれの関心のある遺伝子を選び、1080個の第一世代のDNAチップを作ることからスタートしました。

また、われわれ代謝グループが肝臓をターゲットにした理由としては、当時、糖尿病教育入院患者を対象に肝生検を行って、サンプルが手に入る環境にあったことも大きかったです。

戸邊●独自にDNAチップを作製して、ヒトのサンプルを用いて、そこから遺伝子を選び出すというユニークな方法で研究をスタートしたわけですね。

大内科制だったので、自然とそういうことができたと思いますが、1080個のDNAチップから、どのようなものが見

つかったのでしょうか。

篁●2004年に初めて報告した肝臓の遺伝子発現プロファイルは¹⁾、2型糖尿病患者の肝臓では、糖代謝に直接関連する遺伝子だけではなく、動脈硬化のリスクにつながる血管新生因子が、協調的に発現亢進していることを確認しました。つまり、2型糖尿病というだけで血管合併症を底上げするプロファイルを観察できたのです。

一方、われわれは代謝グループですので、1つ1つの遺伝子に着目して「臓器由来の新しい生理活性分子を見つけた」という夢がありました。未知の遺伝子も含めて、DNAチップに搭載していないものも採りたかったので、SAGE法²⁾を用いた解析を2004年にスタートして、モデル動物で検証し、遺伝子を絞り込んでいきました。そうすると、肝臓に発現する多くの分泌蛋白の機能は未知であることがわかり²⁾、これらの中で臓器間ネットワークを制御する分泌蛋白を「ヘパトカイン」と定義し、研究を進めていきました(図1)。

2つのヘパトカインを同定

戸邊●そこから多くの分泌蛋白が見つかったと思いますが、どのようにして絞り込んだのでしょうか。

篁●対象症例を増やしてDNAチップ解析することで、HbA1c、BMI、インスリン抵抗性と関連して肝臓で発現変動する分泌蛋白の候補遺伝子を62個まで絞り込みました。当初は血管合併症の形成に関与するヘパトカインを同定する目的で、*in vitro*で血管新生/形成を観察できる系で候補分子をスクリーニングしました。血管新生を強力に低下させる

生理活性を持つ分子として同定したのが「セレノプロテインP (SeP)」です。

SePは、必須微量元素であるセレンの輸送蛋白、また抗酸化蛋白として機能することは知られていましたが、糖代謝に与える影響は不明でした。スクリーニングの系で、血管新生、内皮細胞の増殖を抑制し、周皮細胞の増殖を高める結果が出たので、主に肝臓で産生していれば、血中レベルのメーカーにもなるし、機能を持っていれば治療の標的にもなると考えました。

戸邊●SePは、ヒトのサンプルでは糖尿病のどのような病態と関係しているのですか。

篁●SePは、糖負荷試験2時間値と最も強く相関するヘパトカインとして同定しました(図2)³⁾。実際に、肥満ではあまり高まらず、インスリンの作用不足と高血糖で誘導されます。

次に、糖尿病患者で肝遺伝子発現とBMIが正相関するヘパトカインとして、「LECT2(Leukocyte cell-derived chemotaxin-2)」を同定しました(図3)。糖尿病の有無では

差がなく、肥満があると高まります。肥満関連ヘパトカインがLECT2、高血糖、インスリン作用不足がSePと位置づけています。

セレノプロテインPがインスリン抵抗性を引き起こす機序

戸邊●SeP、LECT2とターゲットがフォーカスされた後は、どのように研究を進めましたか。

篁●グルコースクランプ試験で、SePは肝臓と骨格筋でインスリン抵抗性を引き起こすことがわかりました。そもそも、SePは抗酸化作用を持つため、インスリン抵抗性をブロックすると予想しました。しかし、実際はインスリン抵抗性を誘導するというパラドックスが出てきたため、このメカニズムの解明に最も苦労しました。

インスリンシグナルとクロストークする種々の経路を検討した結果、SePがエネルギーセンサーAMPキナーゼのリン酸化を減弱させることを見出しました。

恒常活性型AMPキナーゼがSePによるインスリン抵抗性を解除したことから、SePはautocrine/paracrineに肝臓に作用し、AMPキナーゼの不活化を介して肝細胞にインスリン抵抗性を誘導することがわかりました。

次に、SePの血管系細胞に対する作用を検討しました。2型糖尿病患者の血中濃度と同等なSePをヒト血管内皮細胞(HUVEC)に投与すると、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に依存的な細胞増殖、細胞遊走が低下することを見出しました。

一方、SeP欠損マウスでは、皮膚潰瘍の治癒速度は有意に上昇していました。また、SeP欠損マウスでは、下肢に作製した急性の大腿動脈閉塞からの血流回復が早いこともわかりました。これらの結果により、SePは血管内皮細胞でのVEGF抵抗性を惹起することで、血管新生を障害することが明らかになりました⁵⁾。

セレノプロテインPは運動効果を低める

戸邊●SePが骨格筋インスリン抵抗性を誘導する機序は何でしょうか。

図1 臓器由来生理活性分子オルガノカインが糖尿病の病態を形成する可能性

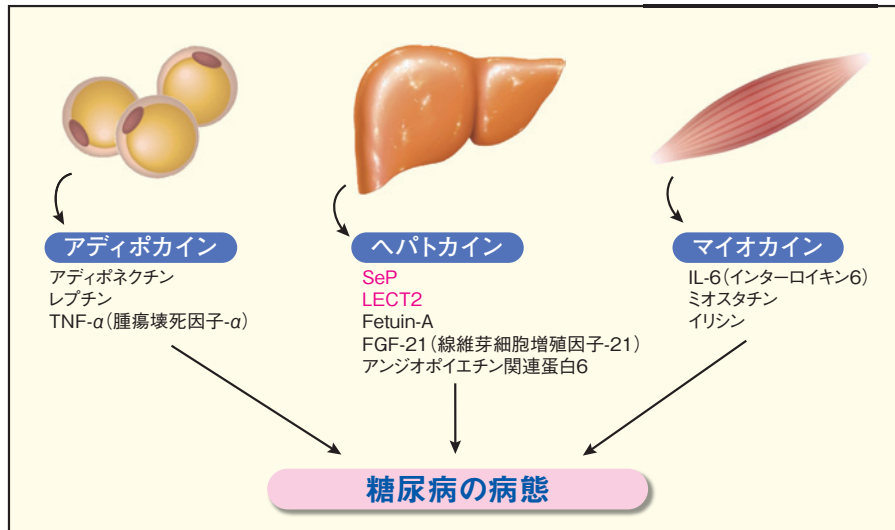
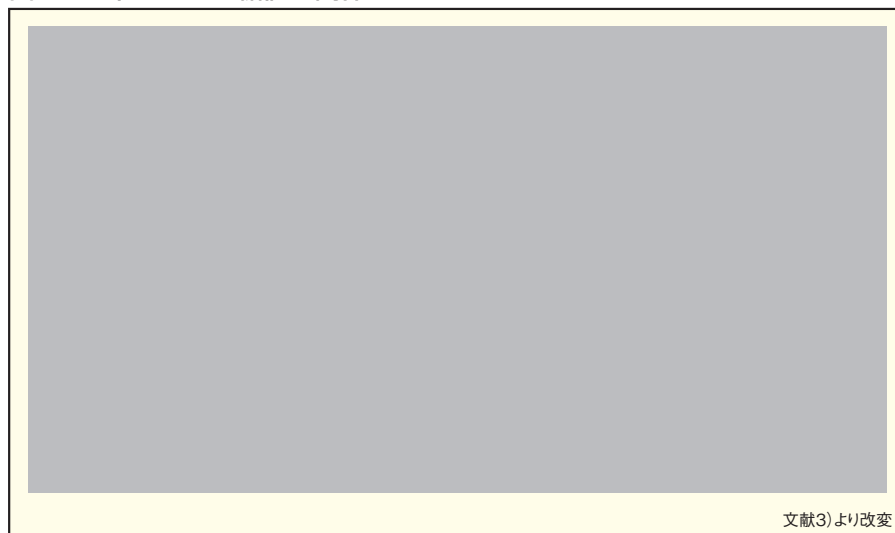


図2 血中SePと血糖値の関係



篁●共同研究により、運動介入時のSeP濃度を測定し、運動前後の最大酸素消費量から運動の効果を検討しました。その結果、ベースラインの血中SeP値が高いと、運動後の最大酸素消費量の上昇が乏しいという関係が観察されました。運動によって局所で発生する活性酸素種(ROS)は、

AMPキナーゼを活性化することはわかっています。このROSをSePが消去して、AMPキナーゼの活性化をブロックしているのではないかとというのが、現在の仮説です。

2型糖尿病患者の一部では、運動抵抗性があることが既に観察されています。その機序の一部として、高血糖に反応して、あるいはインスリンの作用不足に応答して、SePが過剰に産生されてしまうことで、骨格筋で運動の効果を邪魔している、そのようなメカニズムがあるのではないかと考えています(図4)。

セレノプロテインPの臨床応用

戸邊●SePは、今後どのように臨床において活用されるとお考えでしょうか。

篁●2型糖尿病患者では、肝臓で過剰に作られたSePが血管新生を低下させるため、さまざまな合併症が起こればと考えられます。しかし、SePは肥満糖尿病モデル動物で1.5倍しか増えていません。SePは30%抑制しただけでインスリン感受性が改善されます。SePは抗酸化作用を有し、また中枢神経、甲状腺、精巣などの臓器では、正常な機能維持にセレンの供給が大切です。

したがって、SePを完全に抑制せず、過剰に産生されている分だけ抑制することで、インスリン抵抗性を改善させる、あるいは、血管新生を促すことで、足切断、皮膚潰瘍など糖尿病合併症の新たな治療薬の開発につながると考えています(表)。

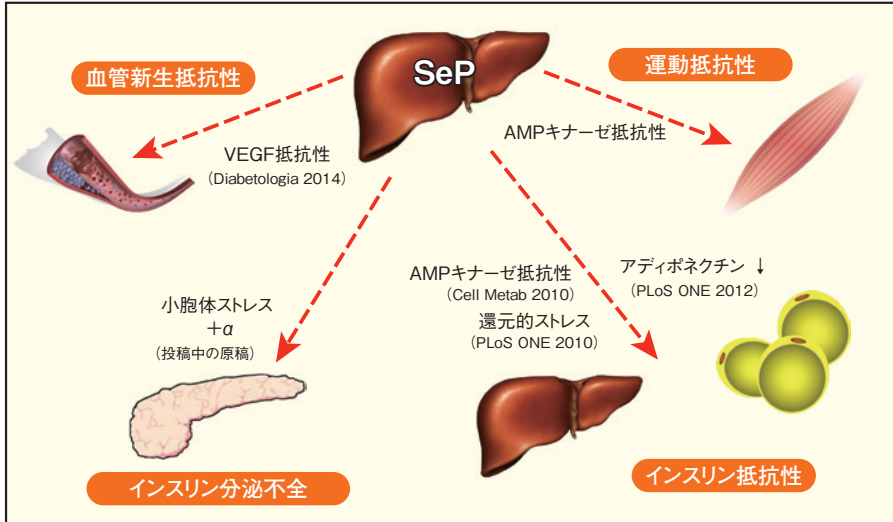
私たちが同定した骨格筋型の受容体を選択的に阻害することで、運動の効果を高めることができれば、糖尿病、肥満症、血管合併症の病態を改善させることが期待できます。さらに、糖尿病患者が心筋梗塞や脚の壊疽などの虚血を起こした時、一時的にSePを抑制して血管新生を促す治療も考え、現在、循環器グループと共同研究を進めています。今後、明らかになれば、急性疾患での応用

図3 血中LECT2濃度と肥満の関連



文献4)より改変

図4 SePが2型糖尿病を引き起こすメカニズム



も可能になるかもしれません。

戸邊●SePは最初、血管形成を阻害する系で発見した蛋白ですが、その後、解明が進み、現在、糖尿病、メタボリックシンドローム治療の有力なカギ分子となっているという点で、今後期待されますね。

今日は貴重なお話をありがとうございました。

DITN

※SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) 法：包括的遺伝子解析法の1つで、未知遺伝子の発現コピー数を捉えることができる。

表 想定されるマーケットと用途

想定されるマーケット	想定される用途
世界的に爆発的広がりを見せる糖尿病・肥満症患者	ヒトの病態で変動している新規ホルモン候補
生活習慣病関連製薬会社 糖尿病 肥満症 脂肪肝 循環器疾患・動脈硬化症	受容体アゴニスト・アンタゴニストを用いた新規の生活習慣病治療薬開発
臨床検査会社 糖尿病の病態理解 糖尿病の重症度・合併症 糖尿病の発症予知	患者の病態にあわせたテーラーメイド治療の実現 糖尿病予防に向けた生活習慣是正

参考文献

- 1) Takamura T, et al. Diabetologia 2004; 47: 638-647.
- 2) Misu H, et al. Diabetologia 2007; 50: 268-277.
- 3) Misu H, et al. Cell Metab. 2010; 12: 483-495.
- 4) Lan F, et al. Diabetes 2014; 63: 1649-1664.
- 5) Ishikura K, et al. Diabetologia 2014; 57: 1968-1976.

REPORT

学会REPORT

①

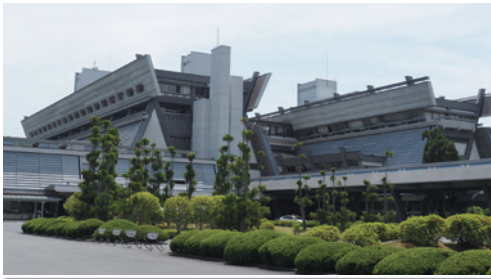
第59回 The 59th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society

日本糖尿病学会年次学術集会

知の融合が拓くあたらしく糖尿病学



2016年5月19日(木)～21日(土)に、第59回日本糖尿病学会年次学術集会在稲垣 暢也会長(京都大学)のもと、国立京都国際会館、みやこめッセ、ロームシアター京都で開催された。新緑が美しい京都に1万4400名もの参加者が集まり、大盛況であった。数多くのプログラムの中から、今回は大きく注目を集めた日本糖尿病学会/日本老年医学会合同シンポジウムから「高齢者糖尿病とフレイル、要介護—血糖コントロール目標をどのように考えるか?」、日本糖尿病学会/日本下肢救済・足病学会合同パネルディスカッションから「パネルディスカッションの目的・経緯と“下肢・足病の現状”」、シンポジウム25から「CDEJが求める理想の医師像～船をすすめるキャプテンとして～」を紹介する。



◀国立京都国際会館



ロームシアター京都▶



◀みやこめッセ

会長特別企画3

日本糖尿病学会/日本老年医学会合同シンポジウム

高齢者の糖尿病治療をどうするか

座長 門脇 孝 先生(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)・井藤 英喜 先生(東京都健康長寿医療センター)



高齢者糖尿病とフレイル、要介護—血糖コントロール目標をどのように考えるか?

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)

2016年5月20日、日本糖尿病学会と日本老年医学会が発表した「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」(図1)では、カテゴリー分類に身体機能の手段的ADL(activities of daily living:日常生活動作)低下と基本的ADL低下を盛り込み、かつ、SU薬やインスリンなど重症低血糖の発症が危惧される薬剤を使用している場合には、目標値を段階的に上げるよう示している。ここでは、それらの基となるエビデンスやデータを示し、解説する。

糖尿病患者は、非糖尿病患者と比べると、手段的ADL、基本的ADL共に低下しやすいことがメタ解析で明らかになっている。また、高齢者では身体機能が低下するとともに死亡のリスクが高くなることが示されている。高齢糖尿病患者を対象にしたJ-EDIT研究でも、年齢、性別、HbA1c、合併症の数などで補正しても、ADL自立、手段的ADL低下、基本的ADL低下の順に死亡のリスクが高くなっている。この層別解析では、75歳未満でこの傾向が強く、HbA1c 8.5%未満で顕著であった。さらに、SU薬を使用している場合には、

手段的ADL、基本的ADLが低下すると、死亡のリスクが高まっていた。

高齢者の血糖コントロールと転倒、骨折、フレイルの関連をみると、HbA1c 8.0%以上では、入院に至る転倒傷害が1.76倍、骨折関連の入院が1.63倍、フレイルが3.3倍、歩行速度の低下が2.8倍起こりやすくなる。一方、インスリン治療を受けている患者では、HbA1cが低値(6.0%以下)になると、転倒が増えるという報告がある。次に、SU薬の使用、または重症低血糖と骨折のリスクの関連をみた報告では、SU薬使用で1.46倍、重症低血糖発症では2.42倍、SU薬使用かつ重症低血糖発症では2.36倍、骨折のリスクが増える。

J-EDIT研究の血糖コントロールと脳卒中発症のリスクを解析すると、そのリスクは、HbA1c 7.0%未満で2.35倍、8.5%以上で2.63倍、脳卒中が増加する。

HbA1cと低血糖頻度の関係を見ると、60歳以上(経口血糖降下薬、主にSU薬を使用)ではHbA1c 7.0%未満で重症低血糖が増える。インスリン治療を受けている場合には、75

図1 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)



高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会
日本糖尿病学会編・著：糖尿病治療ガイド2016-2017, p.98, 文光堂, 2016

歳以上かつHbA1c 7.0%未満になると低血糖が増加した。

以上をまとめると、HbA1c 7.0%未満では、脳卒中、転倒、骨折、重症低血糖が増加する。逆に、HbA1c 8.0%以上では、慢性合併症、認知症、転倒、骨折、フレイルが起きやすくなる。特に、SU薬やインスリンを使用し、ADLが低下した後期高齢者でこの傾向が強い。

高齢糖尿病患者では、認知機能低下や手段的ADL低下、基本的ADL低下に伴って、死亡、転倒、および認知症進展のリスクが高くなる。これに高血糖と重症低血糖が加わると、そのリスクはさらに増える。そのため、高齢者の糖尿病治療においては、認知機能や身体機能が低下するほど、柔軟な血糖コントロールが求められる。

会場風景

▼稲垣 暢也会長挨拶



▲メイン会場



特別講演1 こころの法話「命こそ仏さま」森 清範氏(清水寺貫主)▶

パネルディスカッション 日本糖尿病学会 / 日本下肢救済・足病学会合同パネルディスカッション

糖尿病における下肢救済・足病治療の向上による重症化予防

座長 大浦 武彦 先生 (日本下肢救済・足病学会理事長)・羽田 勝計 先生 (旭川医科大学内科学講座 病態代謝内科学分野)



パネルディスカッションの目的・経緯と“下肢・足病の現状”

演者 大浦 武彦 先生 (日本下肢救済・足病学会理事長)

最初に、糖尿病と創傷の関係を中心に解説する。日本の慢性創傷患者は、海外の統計を基に算出すると250万人と推定される。アメリカでは、糖尿病患者の3.6%が下肢を切断しており、神経障害では7.3%、重症下肢虚血(critical limb ischemia: CLI)では67.7%が下肢切断に至っている。

諸外国では約100年前から足病専門医が活躍しているが、日本には足病専門医制度はない。そのため、足病の血流障害治療には影響がないものの、初診を対応する診療科が定まっていないうことなど足病周辺の問題がある。あるCLI患者は、初診から41日後には足の2/3が壊疽していた。CLIの治療開始は一刻を争うにもかかわらず、この患者が皮膚科あるいは整形外科を受診すると、「次回は1カ月後に来院してください」と言われ、次の来院時には切断にまで至ってしまうのである。足病は進展が早いので、すぐに処置しなければいけない。

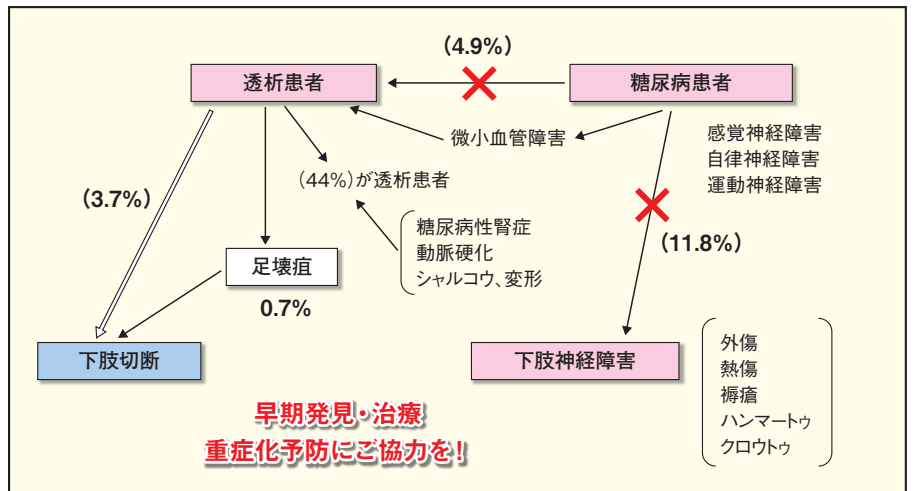
日本下肢救済・足病学会では、この課題を医療制度で対応して解決できないかと考えた。生活習慣病の合併症重症化予防を組み込んだ「骨太方針2015」が閣議決定され、具体策として「透析患者が下肢切断に至ると、その後の死亡率は高くなり、QOLは悲惨である」と、“足の重症化予防”を厚生労働省に提出した。そして、2016年度から診療報酬「下肢末梢動脈疾患指導管理加算*」が新設された。下肢末梢動脈疾患指導管理加算は、透析患者

の足病重症化を予防し、下肢切断者を減らすことを目的とした診療報酬制度である。下肢切断の上流となる透析患者を診る糖尿病専門医の先生方にも、このことを考えて足病の患者を早期に治療に導いてほしい。

糖尿病患者は、その4.9%が透析に、11.8%が下肢神経障害、透析患者の3.7%が下肢を切断する(図2)。透析、下肢神経障害を阻止するため、今後は糖尿病性動脈硬化を減少させる働きかけを考えている。ここでも重症化予防を念頭に置き、早期発見、早期治療が大切と考える。

*慢性維持透析患者の下肢末梢動脈疾患について、下肢の血流障害を適切に評価し、他の医療機関と連携して早期に治療を行うことを評価する。

図2 糖尿病から下肢・足病までの流れ図(経過)



シンポジウム25 日本糖尿病学会 / 日本糖尿病療養指導士認定機構合同シンポジウム

医師が求める理想のCDEJ像 VS CDEJが求める理想の医師像～有機的な連携とCDEJの役割充実～

座長 南條 輝志男 先生 (和歌山労災病院 / 日本糖尿病療養指導士認定機構)・河原 和枝 先生 (川崎医療福祉大学 臨床栄養学科)



CDEJが求める理想の医師像「船をすすめるキャプテンとして」

演者 渡辺 啓子 先生 (公立学校共済組合九州中央病院医療技術部栄養管理科)

食事療法は糖尿病療養指導の基本の治療である。それと同時に、食事は患者にとって楽しみであり、生活そのものの一部を成す。医療スタッフ、特にわれわれ管理栄養士はそのことを理解し、患者目線での指導と、患者の思いへの理解が必要となる。しかし、食事指導にあまり時間が取れないことも多く患者一人一人に十分な指導を行うことは容易ではな

い。また、食事療法は一時的なものではなく、継続して実施してもらわなくてはならず、そのための支援も必要である。

チーム医療は糖尿病のみでなく、さまざまな分野で行われており、われわれ管理栄養士が参加することも増えてきた。チームのメンバーが同じ目標を持って情報を共有し、それぞれの専門性を生かした行動が求められる。コメディカ

ルは医師の指示で動くとしても、まず自分で判断すること、協力的に働くことが必要である。そのためには、治療目標など、患者情報の共有を図らなくてはならない。船をすすめるキャプテンである医師には、情報共有の場を多く作っていただき、チームで協力できるように舵を取っていただきたい(表)。

例えば、「1600kcalの食事の指導をしてください」という医師からの指示があった場合、カルテを見て、われわれはいろいろ考えるわけだが、その際に「外食が多い」「とてもやる気がある」など、医師が感じたことをプラスしていただくと、とてもありがたい。その情報のおかげで、一步踏み込んだ指導ができることも多い。

さらに医師に「管理栄養士に期待してください」と申し上げたい。期待されたら、私たちはそれに応えようともっとがんばるだろう。また、2016年度、「外来栄養食事指導料」「入院栄養食事指導料」が指導対象及び内容の拡充とともに、保

険点数が上がった。われわれ管理栄養士は今まで以上に努力していかなくてはならない。そして、医師には、期待を持ってどんどん私たち管理栄養士に食事指導を指示していただきたい。

表 キャプテン(医師)の明確な情報

目的地はどこなのか(目に見える目標)
どんなルートで行くのか(治療方法)
患者の状況にあわせた対応と決断
管理栄養士に期待

専門性を発揮できるチーム医療環境ができていること

インクレチン関連薬を用いた糖尿病治療の実際〈最終回〉

週1回投与のDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬の使い方

●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

近年、インクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の週1回投与製剤が、相次いで承認され、注目されている。2015年5月トレラグリプチン(ザファテック®)が世界初の週1回投与DPP-4阻害薬として上市され、同年11月にはオマリグリプチン(マリゼブ®)の販売も開始されている。一方、週1回投与GLP-1受容体作動薬としては、2013年5月に持続性エキセナチド(ビデュリオン®)が、2015年9月にデュラグルチド(トルリシティ®)が上市され、現在実臨床で使用可能である。

週1回投与DPP-4阻害薬の特徴と使い方

■利点

昨今の糖尿病診療において、薬物療法における服薬アドヒアランスは常々問題になっていた。認知機能低下や要介護状態の高齢者、シフトワークや出張が多いなどの多忙な労働者、細小血管・大血管合併症が進行した患者などで、特に問題になりやすい。そういった患者では、薬剤管理の面で本人・患者家族・医療従事者の負担は大きい。また、アドヒアランスの低下は血糖コントロールの悪化だけではなく、医療費の圧迫にもつながり、良質な糖尿病診療を行う上で大きな課題といえる。週1回製剤を用いて服薬回数を減らすことは、アドヒアランスを向上させる有用な方策であると報告されており¹⁾、週1回製剤はこの点からも服薬順守率ならびに血糖コントロールの改善をもたらす可能性がある。週1回製剤が適すると考えられる患者像を表に示す。

表 週1回投与インクレチン関連薬が適する患者像

内服管理や自己注射に周囲のサポートを要する患者 (認知機能低下・要介護者・精神疾患・脳梗塞後遺症など)
低血糖が重大な事故につながる職業 (バスやタクシーのドライバー・建設作業員・漁師など)
生活リズムが不規則な患者
シフトワーカーや出張が多い労働者
視力障害がある患者
子育てで多忙な主婦
薬剤多剤併用(polypharmacy)が懸念される高齢者

■各製剤の特徴と使用方法

トレラグリプチンとオマリグリプチンは、いずれも週1回投与にて生体内で有効なDPP-4阻害率を持続することが示されており、保険診療上の適応は「2型糖尿病」で併用薬の制限はない。日本人2型糖尿病患者を対象とした第3相試験結果より、トレラグリプチン100mg/週はアログリプチン25mg/日に対して有効性と安全性の両面で非劣性であることが報告され、また、オマリグリプチン25mg/週はシタグリプチン50mg/日に対して非劣性であることが示されている。

トレラグリプチンは通常100mg錠を1週間に1回服用する。本剤は主に腎臓から未変化体で排泄されるため、中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス30~50mL/分)では、50mg週1回に減量して投与する。なお、高度の腎機能障害・透析中の末期腎不全患者では禁忌となっている。

オマリグリプチンは通常25mg錠を1週間に1回服用する。本剤は肝臓でほとんど代謝されず、腎臓より未変化体で排泄され、さらにその大部分が尿細管で再吸収されるといった特徴的な薬物動態メカニズムにより、作用が1週間持続する。重度腎機能障害のある患者・透析中の末期腎不全患者には、12.5mg週1回に減量して投与する。添付文書上、内服予定日に飲み忘れた場合は、気付いたときに1回分を服用し、その後はあらかじめ定められた曜日に内服することとされている。

実際の使用方法としては、「新規患者」「従来のDPP-4阻害薬からの切り替え」「他剤への追加併用」「インスリンとの併用」などさまざまな状況が想定される。週1回投与のメリットは、併用薬の有無にかかわらず存在すると考えられる。例えば、併用薬の服薬アドヒアランスが悪いケースでも、週1回DPP-4阻害薬の効果により血糖コントロールの安定化に寄与する。さらに高齢者糖尿病においてはしばしば問題になる多剤併用(polypharmacy)の解決の一助にもなる。他製剤との併用療法については、先の連載(DITN 2015年8月・12月・2016年2月号)にて述べたので参考にしていただきたい。SU薬との併用に際しては、日本糖尿病学会のRecommendationを参照して適正使用を心掛ける²⁾。

週1回投与GLP-1受容体作動薬の特徴と使い方

■利点

GLP-1受容体作動薬は単剤投与時には低血糖を起こしに

くく、中枢神経系や消化管への副作用で食欲を抑制したり、胃排泄を遅延させることなどで体重減少効果があり、また経口糖尿病薬より血糖降下作用が強いという特徴がある。しかしながら、従来のGLP-1受容体作動薬には「1日1回以上の自己注射」「投与開始時の漸増が必要」といった利便性の面で課題があった。週1回製剤である持続性エキセナチドとデュラグルチドは漸増が不要で、また、投与時間も食事と関係なく注射可能であり、これまでの問題点を解決する可能性を持った薬剤である。投与に適した患者像は表に示したが、特に自己注射が困難なケースでは、家族や医療従事者が週1回注射を行うことで血糖コントロールが可能になり、介護負担の軽減にもつながることが考えられる。低血糖がときに重大な事故につながる職種(バスやタクシーのドライバー・建設作業員など)への投与も有用であろう。週1回製剤はlong-actingであり(DITN 2016年2月号参照)、早期に胃排泄遅延作用は消失するが、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。この現象はタキフィラキシー(脱感作)と呼ばれ³⁾、食後の血糖コントロールが不十分となる可能性はあるが、副作用の一つである腹部症状は出現しにくい。

■各製剤の特徴と使用方法

持続性エキセナチドは、エキセナチドを生分解性のマイクロスフェアに封入することより、エキセナチドが徐々に血中に放出されるため、半減期が長くなり、持続的な効果が得られる。エキセナチド1日2回製剤と比較した臨床試験では、26週で有意なHbA1c低下作用を示し⁴⁾、体重変化に差

はみられなかった。本製剤は2mgを週1回皮下注射で投与し、空腹時血糖値の低下は開始後約1週間で認められる。導入に際しては、薬剤を懸濁するために80回以上タップする操作があることや、注射針の太さが23Gであることが、患者によっては障壁となるかもしれない。適応は、「2型糖尿病」で「食事療法・運動療法に加えてSU薬、ビッグアニド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)による治療で十分な効果が得られない場合に限る」となっている。また、重度腎障害例には禁忌である。

デュラグルチドはヒトGLP-1アナログ2分子をペプチドリンカーにてヒト免疫グロブリンIgG4抗体のFc領域に結合したFc融合蛋白質であり、分子量を増加させることで腎クリアランスを低下させ、皮下からの緩徐な吸収を実現した。日本人2型糖尿病患者を対象とした臨床試験では、デュラグルチド0.75mg/週とリラグルチド0.9mg/日の投与群と比較したところ、デュラグルチド投与群は52週後のHbA1cを有意に低下させた⁵⁾。本製剤は0.75mgを週1回皮下注射して投与する。適応症は2型糖尿病であり、併用薬の制限はなく単剤投与も可能で、肝・腎障害のある患者に対しても使用できる。薬液の混和は不要であり、注射デバイスの針は29Gと細く、注射後は自動格納される構造になっている。

参考文献

- 1) Kruk ME, et al. Clin Ther 2006; 28; 1989-1995.
- 2) 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.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/photos/797.pdf)
- 3) Nauck MA, et al. Diabetes 2011; 60; 1561-1565.
- 4) Ji L, et al. Journal of Diabetes Investigation 2013; 4; 53-61.
- 5) Meier JJ, et al. Nat Rev Endocrinol 2012; 8; 728-742.

米国マサチューセッツ州 ボストン

成人の長期体重変化における低脂肪食と他の食事療法の影響の比較検討：システマティックレビューとメタ解析

Tobias DK, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Dec; 3(12): 968-979. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00367-8. Epub 2015 Oct 30.

過体重および肥満が世界規模で広がっており、長期的な体重管理に対する有効な方法を見つけることが切実な問題となっている。体重管理においては、蛋白質、脂質、炭水化物の三大栄養素の摂取エネルギー比率に関心が持たれている。これまで、健常人や肥満患者を対象とした、多くの無作為化比較試験において、体重減少に有効な三大栄養素の至適比率が検討されて、多くの理由から、1日に摂取する脂質のエネルギー比率を減らすことが目標とされてきた。その理由の1つとして、脂質1g当たりのエネルギーが9kcalと、炭水化物や蛋白質の約2倍であることがあげられる。そのため、理論的には、総脂質量の減量が総摂取エネルギーの減少をもたらす。しかし、これまでの他の栄養素への介入と比較した無作為化比較試験では、総脂質のエネルギー比率の減少が長期的な体重減少をもたらしているわけではない。

今回のシステマティックレビューとメタ解析は、低脂肪食と他の食事療法の体重減少効果を、少なくとも1年以上追跡した無作為化比較試験のデータを用いて実施した。今回選ばれた試験は、必ずしも体重減少が目標ではなく、例えば血中脂質レベルや癌発生をエンドポイントとしたものも含まれている。対照群の食事組成など、体重減少に影響を与える可能性のある介入により層別化した。

電子データベースのMEDLINE、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、Cochrane Database of Systematic Reviewsの2014年7月31日までのデータを用いた。比較対象時に1つの群のみ非食事性の体重減少介入を含むものや、サプリメントや食事代用飲料を用いた介入は除外した。統合した加重平均差(WMD)をDerSimonian and Laird無作為化効果法を用いて評価した。

3517の引用研究から、選択基準に適合した6万8128人を含む53研究(69の比較対照を含む)を対象とした。体重減少

では、低糖質食が低脂肪食よりも有意な効果を示した(18の比較対照、WMD 1.15kg [95%CI 0.52 to 1.79]; $I^2 = 10\%$)。低脂肪食は、高脂肪食と比較すると体重減少効果に差はなく(19の比較対照、WMD 0.36kg [95%CI -0.66 to 1.37]; $I^2 = 82\%$)、通常食と比較すると体重減少効果を認めた(8の比較対照、WMD -5.41kg [95%CI -7.29 to -3.54]; $I^2 = 68\%$)。同様に、体重減少を目的としていない試験ならびに体重維持試験では、低脂肪食と高脂肪食は同程度の体重減少を示した。そして、低脂肪食は、通常食と比較した時のみ体重減少効果を認めた。体重減少試験では、観察期間中、脂質によるエネルギー摂取が5%以上異なる場合(18の比較対照、WMD 1.04kg [95%CI 0.06 to 2.03]; $I^2 = 78\%$)、および、血清中性脂肪値が少なくとも5mg/dL以上異なる場合(17の比較対照、1.38kg [95%CI 0.50 to 2.25]; $I^2 = 62\%$)、高脂肪食は低脂肪食よりも体重減少が大きかった。

今回の結果から、低脂肪食の長期的な体重減少効果は、対照群の介入強度に依存することが示唆された。長期的な体重減少に関しては、同程度の強度の介入では、低脂肪食が他の食事介入よりも優位であるとは言えない。

コメント：最近わが国でも、糖質制限と脂質制限のどちらが糖尿病治療に有効か議論されている。人種や世代で異なる脂質に対する耐容力の差、食物繊維摂取量の減少による食後血糖の上昇、インスリン抵抗性と夜間糖新生の増加による空腹時血糖の上昇、運動不足による筋肉量減少に伴う基礎代謝の低下、その結果生じるメタボリックシンドロームの増加などの因子を総合的に考慮して、栄養素の配分を考える必要があるかもしれない。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

糖尿病専門医の力量が試される周術期血糖管理 連載①



● 浜野 久美子 (関東労災病院 糖尿病・内分泌内科)



周術期血糖管理の実際について、
最近の進歩、トピックをご教示下さい。

(神奈川 K.T)



周術期は細やかな血糖管理が必要

一般に、糖尿病患者は手術を受ける頻度が高く、周術期管理の重要性は疑うべくもない。虚血性心疾患の合併など、手術におけるリスクが非常に高く、術後感染症、電解質異常をはじめとした術後合併症の頻度も非糖尿病患者と比べて高い。こうした背景から、術前からの周術期準備をはじめ周術期における細やかな血糖管理に、糖尿病専門医の力量が求められる。

周術期は、一般的な疼痛ストレスや発熱、手術に伴い使用される可能性のあるステロイド、医原性高血糖を来しやすい中心静脈栄養 (TPN)、経管栄養、不適切な輸液管理による脱水などの血糖上昇因子が働く。一方、術後は、摂食量の低下、インスリンや輸液、栄養の不適切な投与など医原性低血糖を来す因子も働く。さらには医療提供側の要因、例えば

血糖測定頻度や測定手法など、非常に複雑な要因が関与する臨床局面である。

本号から3回にわたって周術期血糖管理の実際を解説する。

血糖管理は外科手術の アウトカムを改善するか

2010年の約3000例にわたる成績から術前平均血糖値と術後30日の死亡率をみると、全ての患者において術前血糖値が高ければ高いほど、術後30日の死亡率が高いことが示されている。注目すべきは、術前に糖尿病と分かっていたものの、新規発症、ストレスによるsurgical diabetes (外科的糖尿病) では特にリスクが高かったことである。

術後平均血糖値と術後30日の死亡率をみると、糖尿病と診断されていない患者における非常に高いオッズ比、平均血糖値300mg/dLでは40～50倍もの術後死亡リスクがあることから、術前より術後の血糖管理が重要といえよう(図)。

図 術後平均血糖値と術後30日死亡率のオッズ比



Frisch A, et al. Diabetes Care 2010; 33: 1783-1788.

したがって、①糖尿病と診断を受けていた患者、②新たに糖尿病の診断を受けた患者、③ストレス性高血糖者、のいずれにおいても、周術期、特に術後の血糖管理が重要であることを確認したい。

原則、術前1週間から3日前に余裕を持って入院していただくのが实际的である。すでにインスリンが投与されている患者に関しては、その調節、例えば2回注射から強化インスリン療法に変えていく必要がある。食事療法や経口血糖降下薬のみで治療されている患者に関しては、周術期は強化インスリン療法の導入も検討する。普段の血糖管理が悪くても、入院による食生活の改善や内服薬のコンプライアンスの向上で、急速に血糖値が改善することもある。

内服薬に関しては、全てのクラスの薬剤が原則中止である(表1)。

目標血糖値はどのくらいがよいのか

入院血糖管理において、厳格に血糖値を下げる強化療法と従来療法の有効性を検討した代表的なランダム化比較試験(RCT)を示す(表2)。ICUにおいて厳格血糖管理をすることによって、予後を改善したLeuven I Studyでは、厳格血糖管理(80~110mg/dL)の有用性が示された。

しかしながら、2009年のNICE-SUGAR Studyをもって初期の厳格管理至上という結果が覆された。約6000例という症例数で、強化療法よりも従来療法の死亡率が低いという結果は、外科系の患者だけを抽出したサブスタディにおいても同様であった。

(DITN 2016年8月号Q&Aに続く)

表1 内服薬の中止

ビグアナイド薬 <ul style="list-style-type: none"> 手術中に乳酸アシドーシスを惹起するリスクあり 1週間前、遅くとも3日前には中止 	チアゾリジン薬 <ul style="list-style-type: none"> 体液貯留をまねきやすいため原則中止
スルホニル尿素薬 <ul style="list-style-type: none"> 禁忌 効果が数日間持続することがある 	α-グルコシダーゼ阻害薬 <ul style="list-style-type: none"> 絶飲食においては中止、消化器系疾患、手術においては中止
DPP-4阻害薬 <ul style="list-style-type: none"> 原則中止 	SGLT2阻害薬 <ul style="list-style-type: none"> 禁忌
	グリニド薬 <ul style="list-style-type: none"> 禁食により原則中止

表2 強化療法と従来療法の有効性を検討した代表的なRCT

	血糖管理(mg/dL)		死亡率		P
	従来	強化	従来	強化	
Leuven I Study 2001	153±32	103±20	8.0% 63/783	4.6% 35/765	<0.04
Leuven II Study 2006	153±31	112±29	26.8% 162/605	24.2% 144/595	0.31
Glucontrol Study 2009	144(中央値)	117	15.3% 83/542	17.2% 92/536	0.74
NICE-SUGAR Study 2009	144±23	115±31	24.9% 751/3012	27.5% 829/3010	0.02
GLUCO-CABG Trial 2015	132 ±14	154±17	2.0% 3/151	0.7% 1/151	0.45