



# DITN



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

## CONTENTS

EDITORIAL：ルイジアナ州ニューオーリンズで6月10日～14日開催 第76回米国糖尿病学会年次学術集会(ADA2016)  
ADA2016の目玉は2つのセッション …………… 小田原 雅人

Diabetes Front：国家戦略として動き始めた糖尿病重症化予防  
…………… ゲスト：片山 茂裕 ホスト：門脇 孝

REPORT：第59回日本糖尿病学会年次学術集会② …………… 編集部

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② …………… 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

ルイジアナ州ニューオーリンズで6月10日～14日開催  
第76回米国糖尿病学会年次学術集会(ADA2016)



# ADA2016の目玉は2つのセッション

注目を集めたLEADER試験と  
EMPA-REG OUTCOME試験の腎サブ解析

### Overview

第76回米国糖尿病学会年次学術集会(76th Scientific Sessions of American Diabetes Association)は、2016年6月10日(金)～14日(火)にルイジアナ州ニューオーリンズで開催された。本学会は、世界127カ国の糖尿病専門医を中心に約1万5000人が参加する世界最大規模の学術集会であり、主な参加者の内訳は北米約46%、欧州約25%、極東アジア地域約19%である。米国以外では、日本、中国、カナダ、UK、インドからの参加者が多かった。開催地がニューオーリンズと、日本からのアクセスがあまり良くないにもかかわらず、日本から多くの医療関係者が参加した。

### メトホルミンに対する関心は衰えず

6月9日(木)のプレシンポジウムでは、メトホルミンに関する新たな知見や、現在進行中の大規模臨床試験などについて発表され、相変わらずメトホルミンに対する関心が高い。メトホルミンは、疫学的に各種のがん抑制の可能性が指摘されているが、現時点では信頼度の高いメタ解析で必ずしも良い結果が得られているわけではない。メトホルミンを用いたがん抑制をエンドポイントとした前向き大規模臨床介入試験が複数進行中であり、糖尿病治療薬の選択に関係するため大変注目されている。

## ADA2016の目玉

今回の学会で最も注目を集めた演題は、4日目の6月13日(月)のセッションで発表されたGLP-1受容体作動薬のリラグルチドを用いた心血管アウトカム試験である「LEADER試験\*」(Liraglutide Effect and Action in Diabetes-Evaluation of Cardiovascular Outcome Results Trial)の結果と、5日目最終日の6月14日(火)に発表された「EMPA-REG OUTCOME試験の腎サブ解析」の2つであった。いずれも極めて優れた結果で、この2つを聴講する目的で本学会に参加された先生方も多かったことだろう。

### LEADER試験

LEADER試験は、9340人の心血管リスクの高い2型糖尿病患者を組み入れた最長5年間にわたるプラセボ対照大規模臨床介入試験で、心血管アウトカムを検討している<sup>1)</sup>。EMPA-REG OUTCOME試験同様、FDA(アメリカ食品医薬品局)が定めた「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準(FDAガイダンス)」に準拠して、新規糖尿病薬の心血管安全性を確認する目的で行われており、プラセボ群に対する非劣性(プラセボに比し心血管イベントが増加しないこと)と優越性が示された。これまで、DPP-4阻害薬などのインクレチン関連薬を用いた同様のアウトカム試験においては、いずれも非劣性は示されているが優越性は示されていない。FDAガイダンスに沿ったアウトカム試験が施行されるようになってから優越性が示されたものは、2015年EASD(欧州糖尿病学会)で発表されたEMPA-REG OUTCOME試験<sup>2)</sup>に続いてLEADER試験が2つ目である。LEADER試験では、追跡期間が3.8年(中央値)と長く、イベント数も当初の予定より多く発生していた。1次エンドポイントの3P-MACE(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)は13%と有意に低下しており( $p < 0.001$ )、心血管死、全死亡もそれぞれ、22%( $p = 0.007$ )、15%( $p = 0.02$ )低下し、有意差が認められた。一方、非致死性心筋梗塞と非致死性脳卒中の低下は有意ではなかったが、全体として優れた結果であった。



## EMPA-REG OUTCOME試験 腎サブ解析

もう1つの注目は、EMPA-REG OUTCOME試験の腎サブ解析<sup>3)</sup>であった。1次エンドポイントの結果は、2015年9月のEASDで発表され、本学会においても同様の詳細なデータ発表が別に行われた。エンパグリフロジンはグローバルではSGLT2阻害薬で3番手、日本では6番手として発売されたが、心血管アウトカム試験は早期から計画され、SGLT2阻害薬としては結果が最も早く報告された。腎アウトカムは、事前に計画された副次評価項目であるため、信頼性が高い。顕性アルブミン尿への進展、血清クレアチニン値の倍増、腎代替療法(透析など)の開始、腎疾患による死亡の腎複合エンドポイントにおいて39%の抑制が認められた。サブグループ解析でも、ほぼ患者背景によらず同様の腎イベントの抑制効果が認められた。また、1年目以降はeGFRもプラセボ群に比しエンパグリフロジン群で維持されており、エンパグリフロジンの腎保護作用が示された。

### SGLT2阻害薬と 心血管・腎関連の演題が増加

本学会では、他のダパグリフロジン、カナグリフロジンなども含めSGLT2阻害薬の演題は多く、2014年以降、65題、86題、101題と年々増加傾向にある。内容は血糖管理関連が、38%、44%、31%と頭打ちになる一方、心血管関連、腎関連をはじめとした血糖以外に関連する演題が増加している。今回は、E. Ferrannini教授とR. R. Henry教授より、SGLT2阻害薬による心保護、腎保護作用のメカニズムについて“Thrifty Fuel Hypothesis<sup>4),5)</sup>”という仮説が提出された。SGLT2阻害薬により心筋、腎のエネルギー基質が脂肪酸やグルコースから、よりエネルギー効率のよいケトン体のような基質に変換することで、心筋や腎のエネルギー産生や機能改善が得られたとする仮説であり、注目を集めていた。

\* LEADER試験は日本を除く世界32カ国で、日本国内で承認された用量とは異なる高用量で実施された。リラグルチドの日本国内における承認最大用量は0.9mg/日である。

#### 参考文献

- 1) Marso S.P, et al. N Engl J Med 2016; Jun 13.
- 2) Zinman B, et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.
- 3) Wanner C, et al. N Engl J Med 2016; Jun 14.
- 4) Ferrannini E, et al. Diabetes Care 2016; 39: 1108-1114.
- 5) Mudaliar S, et al. Diabetes Care 2016; 39: 1115-1122.

小田原 雅人

(東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌科)

# 国家戦略として動き始めた糖尿病重症化予防

## 埼玉県モデルにみる糖尿病重症化予防の取り組み

**門脇** ●糖尿病性腎症の重症化予防に向けたプログラムを国レベルで策定し、全国に広げて、人工透析への移行を防止する目的で、2016年3月24日、厚生労働省、日本医師会、日本糖尿病対策推進会議で「糖尿病性腎症重症化予防に係る連携協定」を締結しました。この連携協定が結ばれるに至ったモデルケースとして、埼玉県での「市町村国保共同による糖尿病重症化予防」があります。本日は、この取り組みに中心となって活動され、また学術的にも糖尿病性腎症のオピニオンリーダーでもいらっしゃる片山 茂裕先生(埼玉医科大学)をお招きして、お話を伺いたいと思います。



ゲスト

片山 茂裕先生

(埼玉医科大学 かわごえクリニック、  
埼玉糖尿病対策推進会議副会長)



ホスト

門脇 孝先生

(東京大学医学部附属病院  
糖尿病・代謝内科)

### 医療費削減の費用対効果が高い 糖尿病重症化予防

**門脇** ●埼玉県の取り組みが始まった経緯についてお話しただけですか。

**片山** ●最初に、埼玉県の現況からお伝えしたいと思います。埼玉県の人口は約720万人で、全国で5番目に人口が多い都道府県です(2010年国勢調査)。平均年齢は43.6歳で若い方から全国5位、1人当たりの医療費は25万5700円と、低い方から全国2位です。10万人当たりの生活習慣病の受療率は、601人と全国最下位ですが、それは若い人が多いという理由もあります。

全国では75歳以上の後期高齢者が2025年には2010年の約1.5倍、死亡率も1.5倍と予測されますが、埼玉県では後期高齢者が2倍、死亡率は2.3倍となり、高齢化のスピードが速く、規模も大きくなると見込まれています。

高齢者の医療の中でも、人工透析は1人当たり年間約500万円と高額で、ほぼ全額が公費負担で行われます。2014年の統計によると、全国の人工透析患者数は約32万人、その中で糖尿病性腎症に起因する人が約38%です。医療費40兆円のうち、1兆6000億円が人工透析に使われていることとなります。

埼玉県の人工透析患者数は2013年の統計では1万6753人

と全国で5番目に多く、2001年と比較して約1.5倍に増加しました。その中で、糖尿病性腎症に起因する人は6742人で約40%、2025年には8700人になり、人工透析の医療費は435億円になると予測されます。

これは大きな問題で、埼玉県は「健康長寿埼玉プロジェクト」に生活習慣病対策を組み込み、上田知事をはじめ保健医療部が積極的に動き出したわけです。生活習慣病の中でも、自覚症状がなく重症化しやすい糖尿病に集中した対策を行うのが最も費用対効果が高いと考えられ、糖尿病重症化予防に焦点が当てられました。糖尿病性腎症の予防事業で人工透析患者を減少させた広島県呉市の取り組みを参考に、埼玉県の保健医療部が3~4年前から準備し、2014年度から「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」を始めました。

### 受診勧奨は密接なコンタクトが重要

**門脇** ●糖尿病性腎症重症化予防プログラムはどのようなもので、実際は誰が行うのでしょうか。

**片山** ●プログラムは、埼玉県保健医療部、埼玉県医師会、埼玉糖尿病対策推進会議で作成しました。埼玉県下19市町村在住の国民健康保険の被保険者約100万人の特定健診データ、レセプトデータをチェックし、糖尿病なのに通院していない人には受診勧奨、通院中でも腎症第2期、第3期、第4期の人には保健指導を行います(図1)。チェックなどを行

うのは、県職員だけでは足りないため、埼玉県国民健康保険団体連合会に業務委託し、ここから株式会社NTTデータにレセプトデータの分析・抽出を依頼しています。レセプトデータに治療内容は含まれていますが、検査データの記入はないため、各市町の医師会の先生方に、その患者を特定して腎症のステージなどのデータを書いていただきます。抽出された患者に対して、2014年度は受診勧奨の案内(図2)を送った上で、県職員が電話をかけたり、直接訪問したりして、受診勧奨を行いました。2015年度は2014年度ほどマンパワーがなく、受診勧奨の案内を送り一部の患者に電話しました。

また、通院中でも腎症第2期、第3期、第4期の人には、生活指導の案内を送り、無料の支援プログラムである保健指導を受けることを勧めます。さらに、かかりつけ医からも「保健指導を受けてください」という勧奨を行いました。保健指導では保健師、看護師、管理栄養士が、初回、2カ月後、6カ月後と3回面談します。その間に電話によるフォローアップも行うため、6~7回コンタクトをとっていることになります。門脇●ダブルで勧奨が行われるため、促進されますね。

片山●はい。その結果、図3に示しますように、両年度の受診勧奨では、受診率は10.0%から18.3%と約1.8倍になりました。患者に電話をかけると効果が高まるため、密接なコンタクトが重要といえます。また、生活指導の案内を出し、実際に保健指導を受けた人は両年度で1195人、そのうち6カ月のコースを修了されたのは1086人でした。この人々のHbA1cは指導前7.1%から指導後6.8%へ、0.3%低下しました。従って、保健指導は効果的であったと考えています。

この取り組みは2014年度に19市町、2015年度に30市町で行われました。

図1 埼玉県の糖尿病性腎症重症化予防プログラムの概要

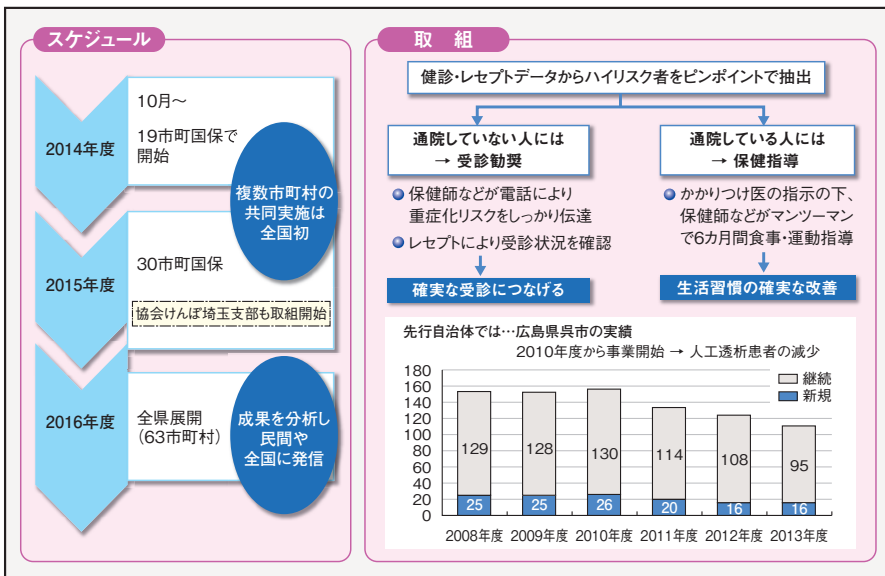


図2 埼玉県の受診勧奨の案内通知

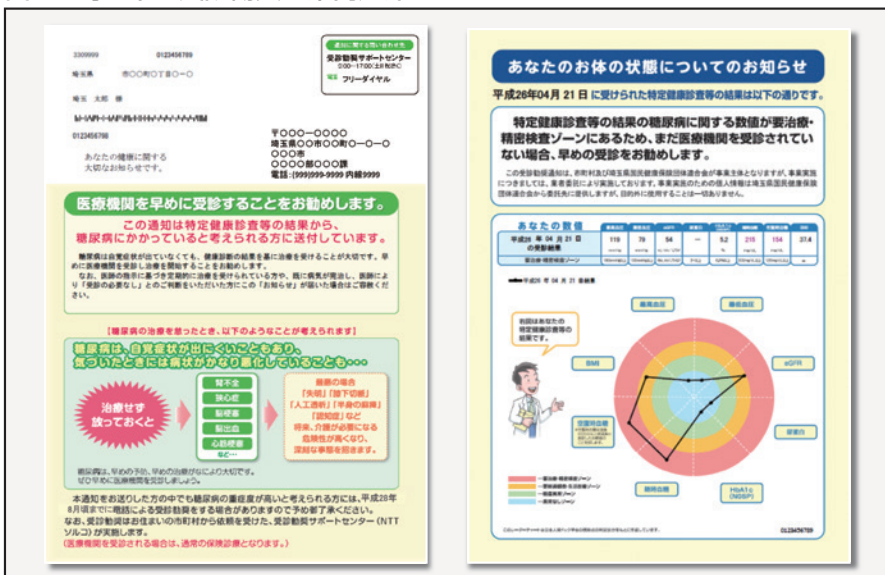
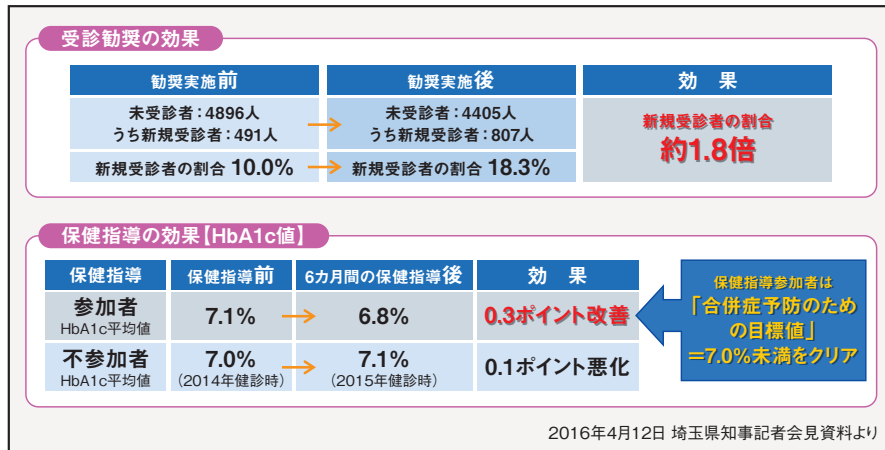


図3 埼玉県の糖尿病重症化予防対策の効果



## 年間約4億円の医療費削減

**門脇** ● 受診勧奨を行うと受診率が約1.8倍に上がり、実際に指導を6カ月行くとHbA1cは0.3%下がったわけですね。この取り組みは今後どのように展開されていくのでしょうか。

**片山** ● 6カ月の支援プログラムを修了した人にセルフコントロールの実施状況についてアンケート調査を行ったところ、「指示通りの服薬、インスリン注射ができる」と答えた人が88.1%、「指示通りの通院ができる」という人が92.6%でした。「体重や血圧を毎日測定し、記録できる」という人が58.9%、「指導があった運動を継続できる」という人が48.1%でした。皆さんのモチベーションが上がり、今後も自己管理を継続できると期待しています。

しかし、開始してまだ2年なので、人工透析患者が減少したというアウトカムを得るまでには至っていません。埼玉県では、HbA1cが0.3%下がった435人の医療費は、1人当たり月7万5000円の減少になると試算し、その人々の医療費が年間約4億円削減できると見込んでいます。

そして、2016年度から埼玉県全63市町村でこのプログラムを実施しています。今年度は腎症第3期、第4期の人に集中的に保健指導を実施、第2期の人には電話介入を1回のみ行うというプログラムに変更しました。

それから、かかりつけ医に患者情報を書いていただく負担が大きく、一律1万円お支払いするというインセンティブがありました。何人書いても1万円だったので、今後

は4例まで1万円、1例増えるごとに割り増しすることになりました。

もう1つ、かかりつけ医と糖尿病専門医の病診連携の強化を図ります。例えば、草加市立病院では「糖尿病腎症重症化予防外来」を開設して、普段はかかりつけ医が診ている腎症が進行した患者について、栄養相談や、今後の治療への提案などを受けることができます。

## CDEはプログラム推進のヘッドクォーター

**門脇** ● 埼玉県などの好事例を全国的に横展開する目的で、日本医師会、日本糖尿病対策推進会議、厚生労働省三者によって、2016年3月24日に「糖尿病性腎症重症化予防に係る連携協定」が締結されました(図4)。埼玉県の例からさまざまな教訓をお伺いしたいと思います。糖尿病性腎症では、いろいろな段階からの取り組みがあると思いますが、いかがお考えでしょうか。

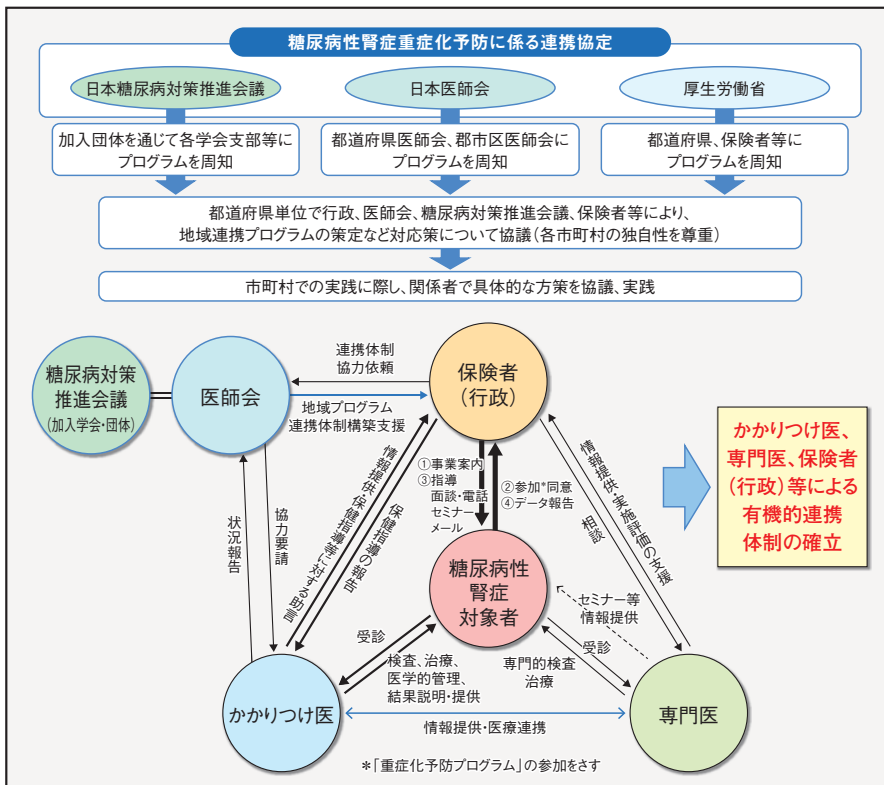
**片山** ● われわれは以前、JDACS (Japan Diabetes Complications Study) というスタディを行いました。約1550人の2型糖尿病患者において、糖尿病性腎症の第2期までの軽い患者を治療すると、第3期に移行する比率は年間0.67%でした。海外ではUKPDSなどの成績によると、第1期から第2期、第2期から第3期への移行は2~3%であり、わが国は早期診断、早期治療で腎症の進展を抑制しています。従って、未受診の人や治療中断している人を、いかに治療

に導くかが重要な課題であり、今回の糖尿病性腎症重症化予防に焦点を当てた全国的な取り組みは、未受診者、受診中断者の掘り起こしにつながる有効なプログラムになると思います。

**門脇** ● 受診中の第3期、第4期の人に保健指導を行うところも大きなポイントですね。埼玉県ではどのような保健指導が行われたのでしょうか。

**片山** ● 医師と連携した保健指導の中で、減塩、節酒などの食生活の改善、それから禁煙、肥満者においては血糖、血圧コントロールはもとより適度な運動を維持して減量を図っていただくよう指導しています。食事については、通常、糖尿病性腎症の第4期になると蛋白制限が入ります。エネルギー制限が中心であった食事が蛋白制限へ移行する際、エネルギーは摂取していいというスタンス

図4 「糖尿病性腎症重症化予防に係る連携協定」の関係者の役割分担



に変わるため、患者は戸惑うわけです。そのため、1～2回の栄養指導ではスムーズに移行できないことから、時間をかけて低蛋白食を指導する必要があります。

**門脇**●プログラムの条件として、「保健指導を実施する場合には、専門職が取組に携わること」としていますが、管理栄養士、看護師、保健師などの役割分担や連携はどう考えたらよろしいですか。

**片山**●例えば、糖尿病の専門外来ではCDEを取得した専門性の高いコメディカルがいるため、CDEがヘッドクォーターになって全般的な生活指導を行います。保健師、管理栄養士はそれぞれの立場から、減塩、減量などを指導し、薬剤師も入り服薬指導を行う、チーム医療が大切です。全県で取り組むときは、地域連携ネットワークの中で、基幹病院が中心となり、かかりつけ医が診ているハイリスクの人々に、コメディカルスタッフによる指導を受けられるようにすることも、今回のプログラムでは重視されています。従って、地域の実情に応じて、患者が30分～1時間でアクセスできるような基幹施設、保健指導のできる場所を用意していただくと良いと思います。

**門脇**●保健指導を行う場合、管理栄養士や保健師の役割は大きいのですが、CDEはこのプログラムを推進していく上で重要ですね。

もう1つ、プログラムの条件として、取り組みの実施にあたり「地域の実情に応じて各都道府県の糖尿病対策推進会議等との連携を図ること」としています。各都道府県の糖尿病対策推進会議は、この活動の中心となって取り組んでいただくことが重要ですが、腎臓専門医から見ると、もう少し糖尿病専門医と連携したいという気持ちが強いです。両方をよくご存知である片山先生は、どのようにお考えでしょうか。

**片山**●各地の糖尿病対策推進会議には腎臓の先生方があまり入っていらっしゃらないので、ぜひ加わって助言をいただくことが必要だと思います。また、糖尿病専門医が診ている患者は主に第2期までで、第3期の蛋白尿が出始めた患者は自分たちの守備範囲ではないと考え、早い段階から腎

臓専門医に診ていただく傾向があります。腎臓専門医がない地域もあるため、糖尿病専門医でも第3期、第4期に対応できる能力を持つべきで、そのような指導が両学会で必要だと考えます。

**門脇**●そこは重要な問題だと思います。日本糖尿病対策推進会議には、構成団体として日本腎臓学会が入っていますが、連携をさらに深めていかなくてはいけないと思います。

## 糖尿病性腎症を減少させるには

**門脇**●今回、国家戦略として糖尿病性腎症重症化予防プログラムが作られましたが、今後、糖尿病性腎症を減少させるにはどのようにすればいいのでしょうか。

**片山**●1つは薬剤です。血糖、血圧コントロールに効果がある薬剤は多くありますが、腎症の治療薬はなく、患者満足度の低い領域です。基礎あるいは臨床研究をする人たちに、腎症の治療薬を開発、創薬していただきたいと思います。ただ、それには時間がかかるため、基本に戻って第2期の早い時期から「早期に診断し治療を開始する」「治療中断者を出さないようにする」「中断した患者を引き戻して治療する」ことが重要です。全ての糖尿病患者に早い段階でアルブミン尿を測定し、微量アルブミン尿が出始めたときから積極的に介入していくことが大事だと考えます。

JDCSでは、第2期の患者の約30%が正常アルブミン尿に回復しました。第3期になった人でも、多剤併用の積極的な介入をした場合、時に寛解が可能という時代になり、われわれも患者も大きな励みになっています。こうした地道な努力を患者と一緒に続けながら、糖尿病性腎症で人工透析になる患者が少しでも減る日が来ることを期待しています。

**門脇**●国家戦略として動き始めた今回の「糖尿病性腎症重症化予防」は、ぜひとも成功させなくてはいけない糖尿病医療の正念場だと考えています。埼玉県の実例が広がり、良いアウトカムが得られることを楽しみにしています。

本日は貴重なお話をどうもありがとうございました。

(DITN)

## REPORT

## 学会REPORT

②

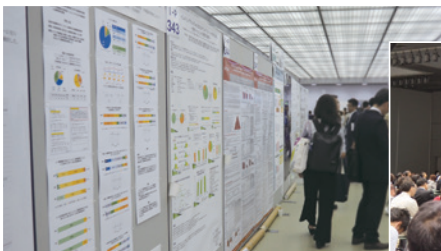
第59回 The 59th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society

## 日本糖尿病学会年次学術集会



# 知の融合が拓くあたらしい糖尿病学

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、みやこめっせ、ロームシアター京都で開催された。先号に引き続き、数多くのプログラムの中から、ディベート1「日本人糖尿病治療の第一選択薬を何にするか」と、教育講演16「糖尿病とがんのますます“危険な関係”」を紹介する。



## ディベート1

## 日本人糖尿病治療の第一選択薬を何にするか

座長 春日 雅人 先生(国立研究開発法人国立国際医療研究センター)・松田 昌文 先生(埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科)



## メトホルミンにする立場から

演者 吉岡 成人 先生(NTT東日本札幌病院 糖尿病内分泌内科)

糖尿病患者の高齢化に伴い、認知症、がん、骨粗しょう症、うつ、歯周病などの糖尿病関連疾患が問題になる。糖尿病患者は、一般的な日本人と比べて、悪性腫瘍、腎障害、感染症で死亡する頻度が高い。悪性腫瘍の中では、大腸がん、肝臓がん、膵臓がんが多いことが報告されている。メトホルミンは、現在ある糖尿病治療薬の中で唯一、がん罹患リスクを低下させる可能性のある薬剤である。特に大腸がん、肝臓がん、肺がんなどのリスクを減少させることが明らかになっている。ただし、メトホルミンは腎機能障害や肝機能障害のある糖尿病患者には慎重投与となっており、比較的状态の良い患者に投与されるため、メトホルミンが、がんの罹患リスクを低下させるわけではないという意見もある。

また、日本人の糖尿病が強く疑われる人の約3割が未治療であり、治療を中断する患者も少なくない。ある調査では、糖尿病患者の受診中断理由として、「医療費の経済的負担」がかなりの割合を占めていた。高価な新しい糖尿病治療薬が、治療継続の妨げになっている可能性もある。

欧米のガイドラインではメトホルミンを第一選択薬としている。ADA(米国糖尿病学会)では最初にメトホルミンで治療を開始し、2剤併用療法の際もメトホルミンをベースに使用することになっている。米国臨床内分泌学会でも同様である。

一方、日本では、国立国際医療研究センター病院が「糖尿病標準診療マニュアル」で、血清クレアチニンが1.2mg/dL未満で、かつ75歳未満であれば、まず少量のビグアナイド薬(メトホルミン)で治療を開始し、その後、薬剤をステップアップしていくことを提唱している(図1)。メトホルミンは乳酸アシドーシスや胃腸障害といった副作用があるものの、少なくとも前者の報告は適正使用下においてはほとんど認められない。メトホルミンは腎機能の低下に伴い、血中に蓄積する薬剤である。メトホルミン濃度40mg/dL未満では重篤な乳酸アシドーシスは起こさないとされており、総合的に安全域を考えると10mg/dL未満と考えられている。

また、UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes

Study)やREACH (Reduction of Athero-thrombosis for Continued Health) Registryなどの報告から、メトホルミンは大血管障害と細小血管障害の予防効果が確立している。メトホルミンは、現在用いられている薬剤の中で最もエビデンスが豊富な薬剤である。

米国の保険会社が行った、約1万5516人の2型糖尿病患者を対象にした後ろ向きコホート研究では<sup>1)</sup>、「経口糖尿病薬とインスリン投与群」と「経口糖尿病薬単独投与群」で薬剤追加までの期間をみたところ、メトホルミンはチアゾリジン誘導体、DPP-4阻害薬、SU薬と比較して、単剤で、より長期間治療できるという結果が出ている。また、約47万

人の2型糖尿病患者を対象とした英国の非盲検コホート研究では<sup>2)</sup>、失明、高血糖、低血糖、下肢切断のリスクはDPP-4阻害薬とメトホルミンにほとんど差はないものの、腎不全はDPP-4阻害薬で3.5倍であった。

エビデンスの豊富さ、薬剤の価格、がんの予防的作用、安全性を包括して判断すると、日本人の糖尿病治療の第一選択薬としてはメトホルミンが有効と考える。

#### 参考文献

- 1) Berkowitz SA, et al. JAMA Intern Med. 2014; 12: 1955-1962.
- 2) Hippisley-Cox J, et al. BMJ. 2016; 30: 352: i1450.

図1 糖尿病の治療の流れ



国立国際医療研究センター病院 糖尿病標準診療マニュアル(一般診療所・クリニック向け) 第13版, p.9, 2016.



## DPP-4 阻害薬にする立場から

演者 佐倉 宏 先生 (東京女子医科大学東医療センター 内科)

第一選択薬を使用する糖尿病患者の状況は、①未治療または治療中断で初診し、血糖コントロールが不良、②投薬なしでフォローしていたが、血糖コントロールが悪化し、薬を使用したい、③インスリンをすぐに開始すべき緊急性はない、④患者の病態把握がまだ不十分、⑤生活習慣の改善指導(食事・運動療法)はさまざま、⑥超高齢化社会を反映して高齢者の比率が増加、が考えられる。また、糖尿病

は有病率が高い病気であるため、糖尿病専門医よりも糖尿病非専門医が第一選択薬を選ぶことが多い。本日はこれらのことを前提にして講演する。

欧米のガイドラインではメトホルミンが第一選択薬である。一方、日本の糖尿病治療ガイドあるいは糖尿病診療ガイドラインでは第一選択薬は明示されておらず、経口血糖降下薬を使用する場合には病態に合わせて薬剤を選択する



ことになっている。

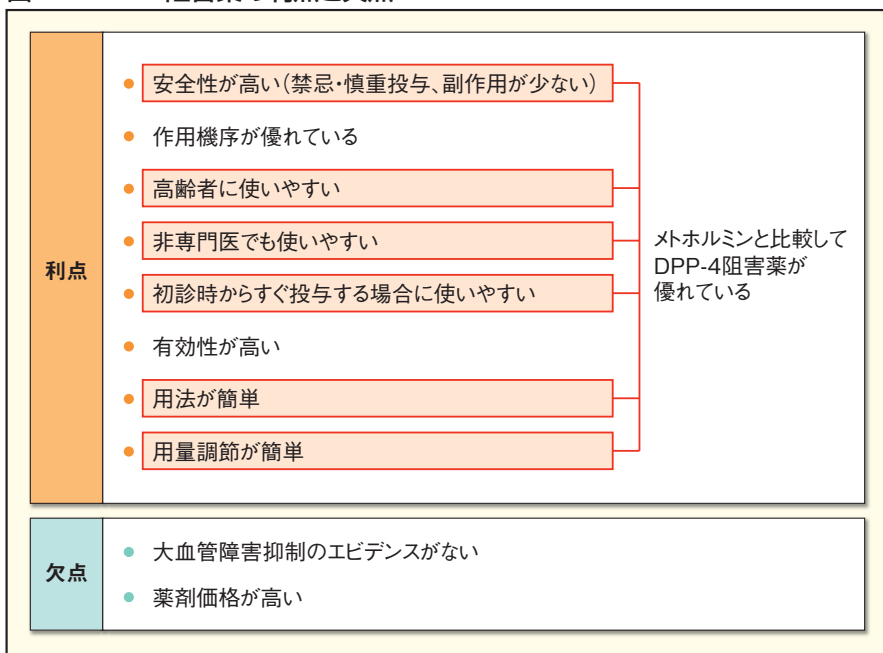
DPP-4阻害薬は、多面的な作用が糖尿病の病態改善に望ましいと考えられている。考慮すべき患者の病態には、血糖値、インスリン抵抗性、インスリン分泌の他にも年齢、性別、肥満度、合併症、併発疾患、治療状況、罹病期間など多数ある。さらに、薬物を選択する際に考慮すべき事項としては、多岐の病態を把握した上での安全性(禁忌・慎重投与)、病態に合致した作用機序、血糖改善効果(空腹時および食後)、服薬コンプライアンス、合併症抑制のエビデンスなどがある。これらの中で、安全性が最も重視されなければいけないと考えている。

DPP-4阻害薬の利点と欠点をまとめた(図2)。一部のDPP-4阻害薬は、中等度～重度の腎機能障害では慎重投与、重度の肝機能障害では禁忌であり、副作用として急性膵炎など複数挙げられている。しかし、これらの副作用の発現頻度は低く、糖尿病治療薬の中で最も安全性の高い薬と考えられる。作用機序が優れており、病態把握が不十分でもすぐに投与が必要な場合、また高齢者にとっても最も使いやすい薬である。また、メトホルミンは少量から慎重に用量を上げていく必要があるが、DPP-4阻害薬は1日1回、最近では週1回投与の薬も出ているため、用法、用量調整が簡単である。しかし、

現時点でDPP-4阻害薬の大血管障害抑制作用は証明されておらず、薬剤価格はメトホルミンの方が安い。作用機序と有効性に関してはメトホルミンもDPP-4阻害薬もそれぞれ良い点があり、優劣はつけがたい。

糖尿病専門医は多岐にわたる病態を考えながら薬を選択すれば良いが、糖尿病非専門医に向けた、簡便なアルゴリズムがあった方がよい。ガイドラインがなければ、糖尿病専門医が不整脈薬や気管支喘息薬の選択が困難であるのと同じである。従って、糖尿病治療の第一選択薬としては、現段階で最も安全で使いやすいDPP-4阻害薬を推奨したい。

図2 DPP-4阻害薬の利点と欠点



## ディスカッション

(敬称略)

松田●両薬剤の一番の利点を解説いただけますか。

吉岡●メトホルミンの長所は、安価で、高齢の方を除いて安全性が高く、さらに、がんのリスクを低下させる可能性があり、患者から理解が得やすい点です。少量でも十分な効果が得られるので、最近では多くの医師が処方しています。

佐倉●DPP-4阻害薬は安全性について前提となる条件が少なく、糖尿病非専門医でも使いやすい薬であるということですか。

松田●安全性に関してはいかがでしょうか。メトホルミンは日本では未だに劇薬指定の薬です。

吉岡●メトホルミンによる乳酸アシドーシスは、実際には腎機能が悪くなく、病院まで元気に歩いて来られる人にとっては問題ありません。乳酸アシドーシスの例は、そのほとんどが極めて状態の悪いシックデイに使用した、

または透析患者に使用したという報告です。

佐倉●患者の半数以上はメトホルミンの慎重投与にあたります。乳酸アシドーシスの報告はかなり多く、それは決して透析患者だけではありません。また、乳酸アシドーシスは診断が難しく、血中の乳酸値の測定が必要ですので、過小評価されている可能性が高いです。

春日●今後、高齢者の糖尿病患者が増えると、非専門の先生も経口糖尿病薬を使われることになると思います。そのあたりを考慮しても、吉岡先生としてはやはりメトホルミンを第一選択薬に推奨しますか。

吉岡●メトホルミンを推したいところですが、現実には65歳以上の患者ではDPP-4阻害薬を使用する機会が多く、70歳以上でも薬剤の効果や腎機能を勘案して、メトホルミンよりDPP-4阻害薬を処方することが多いです。

春日●メトホルミンとDPP-4阻害薬の服薬コンプライア

ンスはそれぞれいかがでしょうか。

**吉岡** ●メトホルミンは、多くの一般の先生方が250mgを1日3回処方されているために、消化管の副作用が強い患者では服用しなくなることが多いです。ですから、メトホルミンに関しては、まずは夕食後や就寝前に1日1回1錠から服用し、1週間継続して何もなければ朝晩2回に分けて用量を増やすようにすると、患者の薬剤に対するアドヒアランスが悪くなることはありません。昼も服用できる方には1日3回で処方します。

**佐倉** ●私も同じで、メトホルミンは胃腸障害が多いことから、250mgを1日1錠から開始することが一番多いです。



1500mgまで増量しますが、そこから先は躊躇します。その点、DPP-4阻害薬では用量の調整は簡便です。

**春日** ●フロアの河盛先生、ご意見をお願いします。

**河盛隆造** (順天堂大学) ●私は「メトホルミンは必ず食前に服用してください」と指導しています。メトホルミンは空腹の十二指腸に作用し、AMPK-GLP-1信号伝達経路を介して、脳へ、さらに迷走神経により肝へ情報を伝え、ただちに肝・ブドウ糖放出率を抑制することにより食後過血糖を抑制する働きがあることが、2015年に認められました。しかし、この効果は神経障害のある例では期待しにくいこととなります。メトホルミンのこの効果を発揮させるには、発症直後から服用することが望まれます。Diabetes Prevention Programでは、生活習慣の是正が境界型からの糖尿病発症を強く抑制しましたが、肥満など高リスク例ではメトホルミンの効果が勝りました。まして2型糖尿病患者に対しては病態を把握し、より早めの治療を施すべきであり、メトホルミンはその候補である、と考えています。

**春日** ●お二人の先生の議論を踏まえて、この2つの薬剤に関して、それぞれの長所、短所をよくご理解いただけたのではないかと思います。どうもありがとうございました。

## 教育講演 16

### 糖尿病とがんのますます“危険な関係”



**座長** 西川 武志 先生 (国立病院機構熊本医療センター 糖尿病・内分泌内科)

**演者** 大橋 健 先生 (国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 総合内科・歯科・がん救急科)

まず最近の重要なトピックとして、新しいがん治療薬の「免疫チェックポイント阻害薬」についてお伝えしたい。画期的な新薬と期待されるニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬が、「劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病」を誘発することが明らかとなった。日本糖尿病学会、日本臨床腫瘍学会、厚生労働省で速やかに連携がとられ、2016年1月29日に日本糖尿病学会と日本臨床腫瘍学会による注意喚起「免疫チェックポイント阻害薬に関連した劇症1型糖尿病の発症について」が出された (<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=58>)。

免疫チェックポイントには、T細胞の表面に発現しているPD-1 (Programmed cell death-1) と、腫瘍細胞の表面に発現しているPDL-1 (Programmed cell death ligand-1) の2つのキー分子がある (図3)。T細胞は腫瘍細胞の存在を、T細胞受容体と抗原を提示する主要組織適合抗原複合体との結合により見つける。結合後、T細胞から腫瘍細胞への攻

撃が起こるには、もう一段階チェックが必要とされ、それを担っているのがPD-1とPDL-1である。この両者が結合すると、T細胞の攻撃にブレーキがかかるため、腫瘍細胞は巧みにT細胞の攻撃から免れる。腫瘍の治療として、PD-1とPDL-1の結合を防ぐ抗体薬の開発が進められ、抗PD-1抗体として開発された薬剤がニボルマブである。免疫チェックポイント阻害薬はT細胞を活性化することで抗腫瘍効果を持つが、免疫のブレーキを外すことで、今までの抗がん剤にはなかった免疫関連有害事象を惹起し、副作用として種々の自己免疫疾患、例えば間質性肺炎や甲状腺炎・下垂体炎、そして劇症1型を含む1型糖尿病などが起こってくる。

ニボルマブは、もともと比較的頻度の低いメラノーマ (悪性黒色腫) に対して2014年7月に日本で承認された薬剤だが、2015年12月には、桁違いに患者数が多い「非小細胞肺癌」にも適応が拡大された。さらに、抗PD-1抗体としてペンブロリズマブも承認申請中である。海外の報告では、ニボルマブ、ペンブロリズマブのいずれも1型糖尿病を誘発

## 図3 腫瘍細胞とT細胞の免疫チェックポイント



Ribas A. N Engl J Med 2012; 366: 2517-2519.

しうるが、発現時期は1カ月以内、半年、1年後などさまざまである。

問題は、患者を診るのは皮膚科や呼吸器内科、または腫瘍内科の先生方ということである。花房俊昭先生(大阪医科大学)、今川彰久先生(大阪大学)らが“The New England Journal of Medicine”に劇症1型糖尿病を報告し、疾患概念が確立されたのは2000年である。現在、皮膚科、呼吸器内科、腫瘍内科などで主にニボルマブを処方する立場の40歳以上の中堅の先生方は、劇症1型糖尿病を医学部で教わっていない。がんの先生方は「劇症1型糖尿病」という疾患名は耳にしたことがあっても、診断・治療が遅れると患者が亡くなることもある緊急性の高い病気であることは、まだまだ十分には理解されていないのではないだろうか。このままでは、免疫チェックポイント阻害薬使用中に起こった劇症1型糖尿病に適切に対処できず、死亡例が出かねないと危惧している。

患者が明らかな体調不良や高血糖を呈して受診すれば診断のきっかけがあるが、注意したいのは次のようなケースである。自験例だが、患者は1年にわたり免疫チェックポイント阻害薬で治療中であり、糖尿病の既往や家族歴はなく、これまで血糖値は正常だった。ところが、ある定期受診の際、血糖値が突然250mg/dLに上昇。しかし、口渇・多飲などの自覚症状はなく、元気そうに見えた。がんの主治医は、経過観察が必要と考え、1週間後の受診を指示して帰宅させた。

患者は受診3日後から体調不良を自覚。そして、受診5日後には意識障害を起こし、他院に救急搬送された際には、重篤な糖尿病性ケトアシドーシスを起こしていたのであ

る。幸い一命を取り留め、インスリン強化療法を行いながら現在もがん治療を継続できている。

この症例は、定期受診日の時点ですでに劇症1型糖尿病を発症しており、 $\beta$ 細胞の破壊が急速に進んでいる過程にあったと考えられる。本来なら直ちに入院として経過観察すべきであった。

このような対応を周知徹底するために、2016年5月18日、日本糖尿病学会HPに「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関する Recommendation」が出された(<http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=58>)。ニボルマブを投与する場合、投与開始前および開始後は来院ごとの血糖測定を必須とし、もし空腹時血糖値が126mg/dL以上、あるいは随時血糖値が200mg/dL以上であった場合は、ただちに糖尿病専門医にコンサルトの上、糖尿病の確定診断と治療を行うと記載されている。ぜひ先生方の施設でも、ニボルマブを使用する先生方に、このRecommendationを周知するとともに、必要な対策を講じていただきたい。

同文書によると2016年3月31日までに、わが国では4888例の症例にニボルマブが投与され、そのうち12例が1型糖尿病(劇症1型を含む)を発症したという。つまり、約400例に1例の頻度で1型糖尿病が起こっている。副作用の頻度としては稀なものではあるが、わが国の1型糖尿病の自然発症は10万人に1~2人であるため、明らかに頻度が高い。

免疫チェックポイント阻害薬は、これからのがんの治療においてきわめて重要な薬剤であるからこそ、副作用の劇症1型糖尿病で患者が命を落とすようなことがあってはならない。われわれ糖尿病専門医の出番である。

## オランダ ヴァーヘニンゲン

乳製品の摂取量と2型糖尿病発症率に関する検討：  
観察研究からなる用量反応メタ解析

Gijsbers L, et al. Am J Clin Nutr. 2016 Apr; 103(4):1111-1124.

世界の糖尿病の発症率は、2015年の8.8%から2040年には10.4% (約6億4200万人に達する)まで増加すると予想されている (IDF Diabetes Atlas 7th Editionより)。2型糖尿病は食事ならびに生活習慣に関係した病気であり、大規模介入試験の結果でも、健康的な食生活と身体活動の増加が2型糖尿病の発症リスクを40%減少させることが報告されている。蓄積されてきた前向きコホート研究の結果から、乳製品の適量摂取が2型糖尿病の予防に効果があることが示唆されている。しかし、これまでの乳製品摂取量と2型糖尿病に関するメタ解析では見解が分かれており、乳製品の用量依存性の効果を説明できる、より総括的なシステマティックレビューが求められる。

これまでの観察研究のメタ解析で、低脂肪乳製品の摂取量と2型糖尿病発症リスクとの間に逆相関があることが示されている (1日200g摂取で発症リスクが10%低下)。また、別のメタ解析では、ヨーグルト、および、チーズの摂取量と2型糖尿病発症リスクの間には逆相関があるという報告があったが、全ての研究で一致しているわけではない。一方、観察期間18~30年の3つの米国の大規模コホート研究を含む、14の最新の前向き研究からは、乳製品の摂取量と2型糖尿病発症リスクとの間に相関はないという結果が得られている。そして、3つの米国のコホート研究の個別解析では、低脂肪乳製品または高脂肪乳製品と2型糖尿病発症リスクの間に相関がないことが示されている。しかし、ヨーグルトの毎日の摂取は2型糖尿病の発症率を18%減少させることが明らかになった。近年、2型糖尿病予防における乳製品摂取のいくつかの新しい集団ベースのコホート研究が報告された。新たな報告を含めた22の前向きコホート研究を用いて、乳製品摂取量と2型糖尿病の発症リスクに関して数量化するメタ解析を実施した。

2015年4月14日までのThe Pud Med、Scopus、Embaseのデータベースを用いて、システマティックレビューを実施し、健常成人の乳製品摂取量と2型糖尿病発症リスクに関する前向きコホート研究を検討した。乳製品全体、低脂肪と高脂肪乳製品、牛乳、ヨーグルト、チーズ、クリーム、アイスクリーム、シャーベットについて用量反応データの

変量効果メタ解析を実施した。

57万9832名 (4万3118名の2型糖尿病症例を含む) のデータを統合して解析した。乳製品全体では2型糖尿病の発症リスクと負の相関を示した (RR: 0.97、95%CI: 0.95-1.00、 $P = 0.044$ 、 $I^2 = 66\%$ 、1日200g増加につき2型糖尿病発症リスクは3%減少)。低脂肪乳製品でも2型糖尿病の発症リスクと負の相関を示した (RR: 0.96、95%CI: 0.92-1.00、 $P = 0.072$ 、 $I^2 = 68\%$ 、1日200g増加につき2型糖尿病発症リスクは4%減少)。ヨーグルトでは相関は示さなかったが、1日80g以上の摂取は非摂取と比較して2型糖尿病発症リスクを14%減少させた (RR: 0.86、95%CI: 0.83-0.90、 $P < 0.001$ 、 $I^2 = 73\%$ )。アイスクリームの摂取に関しても相関は示さなかったが、1日10gまでの摂取は、摂取しない場合と比べると、2型糖尿病発症リスクを19%減少させた (RR: 0.81、95%CI: 0.78-0.85、 $P < 0.001$ 、 $I^2 = 86\%$ )。

しかし、ヨーグルト、アイスクリームともに、摂取量を増やしても効果が増強することはなかった。高脂肪乳製品、チーズ、牛乳、クリーム、シャーベットは2型糖尿病発症リスクに影響を与えなかった。

今回の観察研究の用量反応のメタ解析結果から、乳製品、特にヨーグルトの摂取が2型糖尿病の発症リスクを低減させる可能性が示唆された。

**コメント:** 昨今、腸内細菌叢の種々の効果が話題となっている。ヨーグルトの摂取は、腸内細菌叢を変化させ、プロバイオティクス効果を示すことが知られている。乳酸菌は、短鎖脂肪酸の産生を増加させ、インスリン抵抗性を改善し、インスリン分泌機能の改善をもたらす可能性が示唆されている。最近、遺伝子を改変した乳酸菌が、インクレチンのGLP-1の分泌を促進し、糖尿病ラットの高血糖を30%低下させたという成績が米国コーネル大学から報告されており、今後さらなる研究が望まれる。

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②



● 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)



DITN 2016年7月号  
Q&A より続き

### Leuven I Study と NICE-SUGAR Study の違い

Leuven I Study と NICE-SUGAR Study の違いは、単施設と多施設の違い、そして、Leuven I Study の対象は心臓外科系のバイパス手術が多く、中心静脈栄養 (TPN) をかなり使用していることである。また、エンドポイントが ICU での死亡のため、3～7日に対象者が死亡していたという結果である (表1)。一方、NICE-SUGAR Study に関しては内科系の患者が中心だったが、外科系のサブスタディもフォローアップが90日と長いスパンで見ている。

NICE-SUGAR Study で目標としたのが144～180mg/dL だったため、各国ガイドラインの目標血糖値はこのくらいに設定されている。

### 自己血糖測定器の測定誤差に注意

注意すべきは、血糖測定を簡易型の自己測定機器で行う

場合、重症患者、特にカテコラミンを投与している患者、血圧が下がっている患者、またICUで低体温、貧血、血液濃縮、酸素吸入をしていて高酸素状態や低酸素血症にある患者では、グルコース・オキシダーゼ法による測定は溶存酸素の影響を受け、測定誤差が生じることである。また、一部グルコース・デヒドロゲナーゼ法を用いる機種では、マルトース点滴による測定誤差を生じることがあるため、理想的には静脈採血、あるいは動脈採血による中央検査室機器を使用した測定が望ましい。

しかし、測定頻度、医療スタッフや患者への負担を考えると、現実的には簡易血糖測定機器を使わざるを得ないのではないと思われる。

### 血糖管理の方法はインスリンがベスト

血糖管理の方法については、古今問わずインスリンがベストである。投与方法として最近のガイドラインをみると、2015年の米国糖尿病学会 (ADA) では、インスリン経静脈投与 (IV) はICU内では調節のしやすさや速効性から好まれるものの、食事が安定している人にはBasal-Bolus療法、さらにBasalプラス補正インスリン (correction insulin) の皮

表1 Leuven I Study と NICE-SUGAR Study の違い

	Leuven I Study	NICE-SUGAR Study
研究施設	1	37
対象患者	心臓外科手術中心	内科系集中治療患者が中心
栄養管理	TPN 積極的使用	経腸栄養中心
フォローアップ期間	ICU 死亡	90日死亡
目標血糖値 (mg/dL)	(強化: 80 ~ 110) vs (従来: 180 ~ 200)	(強化: 81 ~ 108) vs (従来: 144 ~ 180)
低血糖発生率 (%)	(強化: 5.1) vs (従来: 0.8)	(強化: 6.8) vs (従来: 0.5)
低血糖発生リスク比	5.9	13.7

下注射が推奨されている。共通項としてはスライディングスケールを漫然と使わないことである。

インスリンのIVは、コンピュータ化されたプロトコルや適切な指示書のもとで、随時調節可能であるという条件下で使うと明記されている。実際に、インスリンのIVと皮下注の比較に関してもエビデンスはない。また、持続血糖測定(CGM)に関しては、2016年のADAガイドラインではまだ十分なエビデンスはないとされている。

最近のインスリン製剤の進化によれば、基本的には皮下注で十分対応できる。補正インスリンは当施設では眠前には適応としないことを原則としている。

## 周術期のインスリン調節法

まず、周術期のインスリン調節を確認してみよう(表2)。絶食にあたっては、1型と2型で対応は異なるが、持効型溶解インスリンは継続する。しかし、同量の単位を使うと低血糖を起こす人がいるので、10～20%減じることが多い。イン

スリン注入療法(CSII)の患者では、Basal-Bolusに移行するのがベターであろう。

静注から皮下注への移行は作用時間も考えて少し前倒しで、点滴中止の1～2時間前から皮下注射する。総投与単位の8割を目安にBasal-Bolusに分割していく。TPNで栄養摂取を受けていた人が経口摂取へ移行するときは、インクレチン効果により、インスリン必要量が減少することも頭に入れておく。また患者が発熱などで食べられない場合は、糖質摂取量に応じて食直後にインスリン注射をすることも有効である。

胃腸の動きが悪いなどで24時間経管投与をする場合は、Basalとして持効型溶解インスリン、Bolusとして速効型インスリンをその作用時間の特性に合わせて6～8時間ごとに皮下注射する。朝夕または朝昼夕の注入に関しては、注入前に超速効型ではなく速効型を皮下注射するのが有用である(表3)。

(DITN 2016年9月号Q&Aに続く)

表2 周術期のインスリン調節

- 絶食にあたっては持効型溶解インスリンは継続するが、低血糖回避のため10～20%減じることが多い
- CSII療法の患者では術野、術式に応じてBasal-Bolusに移行
- 静注から皮下注に移行するときには点滴中止の1～2時間前から皮下注射する
- 総投与単位の75～80%を目安にBasal-Bolusに分割する
- TPNから経口摂取に移行するときにはインスリン必要量は減少する
- 食事が安定しない場合には糖質摂取に応じて食直後注射も可能(主食スケール)

表3 経管栄養 or TPN

	Basal	Bolus
持続 経管	持効型溶解インスリン	速効型インスリン 6～8時間ごと皮下注射
Bolus 経管	持効型溶解インスリン	速効型インスリン 注入前に皮下注射
TPN	TPN bagに速効型インスリン 混注(よく混和)	超速効型インスリン 4～6時間ごと皮下注射