



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



EDITORIAL：人生100年時代を見据えた糖尿病・生活習慣病診療を考える……………益崎 裕章  
 Diabetes Front：2型糖尿病と遺伝子～最新情報～……………ゲスト：櫻井 晃洋 ホスト：吉岡 成人  
 Educators：糖尿病療養指導～Flourishing Approachの先にあるもの～……………東海林 渉、山田 憲一  
 TOPICS：腸内細菌と2型糖尿病……………入江 潤一郎  
 連載：高齢糖尿病患者におけるテーラーメイドの血糖管理のポイント①……………井藤 英喜  
 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③……………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

# 人生100年時代を見据えた 糖尿病・生活習慣病診療を考える

## 運動と食事はエピゲノムの変化に大きな影響を与える

### カーナビは持っても 健康のナビは持たない

優れたカー・ナビゲーションが搭載されている自動車に乗っている人は多いのに、肝心の人生のナビ・健康のナビを持たない人が少なくない。人類史上、未曾有の超高齢社会を迎えたわが国において、生活習慣病になったら誰かが手を差し延べて助けてくれる時代は終わりを告げつつあり、一人一人が正しい、アップデートされた健康知識を駆使できるヘルス・リテラシーを身につけ、自分自身の健康に責任を持つことが求められる時代が到来した。膨張を続ける国民医療費には既に限界が見え始めており、最近、閣議決定された「骨太の方針2016」では、2017年度中に生活習慣病関連医薬の適正な使用に関する方向性を打ち出す見込みと、報じられている。自分自身の健康に責任を持つことなしに、最新鋭の生活習慣病関連医薬の恩恵を自由に享受することは、今後難しくなっていくだろう。

### 糖尿病診療は標準診療から 個別化診療へ

わが国の糖尿病患者は、確実に高齢化と肥満化に向かっている。代謝・栄養の基礎研究の進歩から、肥満症の改善が難しい科学的根拠が次第に明らかになってきた。肥満症の発症・進展は、摂取カロリーや運動量で抑えられるほど単純なものではなく、さらに遺伝子の構造で決まる部分も極めてわずかである。背景には生活リズムの規則性、食習慣(食材選択や摂取の順序、時刻、速度、嗜好)、加齢、インクレチンや胆汁酸シグナル、腸内フローラを含む消化管機能、生活習慣に伴うゲノム修飾(エピゲノム)など、多彩な要素が複雑に関わっている。例えば、糖尿病や肥満症の複数の患者が同じ分量、同じカロリーの食事を摂っても、体重増加や血糖値の上昇に与えるインパクトには大きな個体差があり、同じではない。運動や薬剤が体重や血糖値に及ぼす効果、血管合併症の予防や進展阻止に対する効果にも、多様性

と大きな個体差が認められる。今後の糖尿病診療は従来の標準診療(ガイドライン診療)から、ゲノム・エピゲノム情報、生体組織情報を取り込んだ個別化診療(Precision Medicine Initiative: PMI)へと急速に舵を切っていくことが予想される。PMIは特に糖尿病、肥満症などの生活習慣病とがん診療において、世界的規模で展開されることになるだろう(図)。

## エピゲノム医薬が生活習慣病領域に応用される可能性

環境の変化は、エピゲノムに影響を与え、遺伝子の働き方を変えることによって、さまざまな疾病を引き起こす。多くのがんでは、がん抑制遺伝子の転写調節領域にDNAメチル化が過剰に生じ、がんを食い止めるブレーキが十分に機能しなくなっている。白血病前段階の骨髄異形成症候群に対して、がん抑制遺伝子群の転写調節領域に集積したDNAメチル化を解除する「脱メチル化エピゲノム医薬」が臨床応用され、優れた治療成績をあげている。エピゲノム制御を担う、もう一つの主要な酵素、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害するエピゲノム医薬も、悪性腫瘍の治療に投入されている。がん領域で目覚ましい進歩を遂げているエピゲノム医薬は、今後、2型糖尿病や肥満症などの生活習慣病領域に応用される可能性が極めて高いと予測されている。

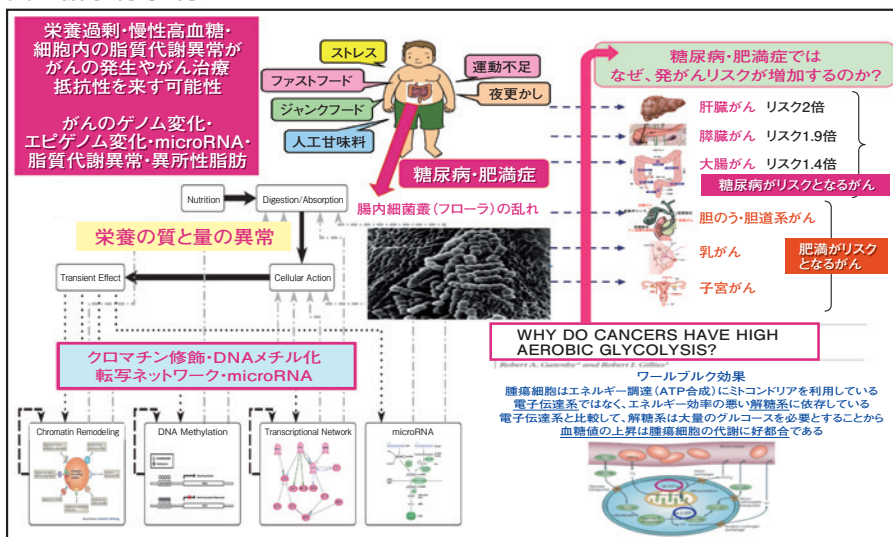
実際、運動と食事はエピゲノムの変化に大きな影響を与えており、男性肥満者に対する減量治療(運動療法や肥満外科治療)では、比較的短期間に精子のエピゲノムに大きな変化が生じることが報告されている。生活習慣によって精子のゲノム修飾が容易に変動するという事は、父親の良くない生活習慣の刻印が、次世代に引き継がれる可能性を示唆しており、もはや生活習慣病は自分自身の問題だけではなくなってきた。

## 偏食によるゲノム修飾が代謝・内分泌の恒常性維持に影響

マウスに動物性脂肪を与えると、短期間で視床下部に炎症惹起性の活性化マクログリア細胞が浸潤し、脳にダメージを与える。このような脳の炎症は、マウスを定期的に運動させることによって、劇的に改善することが知られている。動物性脂肪に対する依存と、麻薬・ニコチン・アルコールなどの依存症との類似性にも注目が集まっている。依存症において、刺激物質の摂取量が増加していく仕組みは、脳内報酬系の刺激閾値が上昇し、従来の摂取量では脳が満足や喜び(報酬)を得られなくなることにある。動物性脂肪とショ糖の高カロリー餌を与えて肥満させたラットでは、高カロリー餌に脳内報酬系が反応できるレベル(刺激の閾値)が上昇し、摂食による脳内報酬が得られなくなる。報酬シグナルはドパミン・ニューロンによって伝えられるが、高脂肪食肥満者に対する機能的MRI検査では、食後の線条体(報酬系の主要な神経核の一つ)の活性化(血流増加)が消失し、ドパミン受容体シグナルが低下していることが示されている。動物性脂肪の過剰摂取に伴う脳内報酬系のドパミン受容体シグナル低下を説明するメカニズムとして、ドパミン2型受容体(D2R)の遺伝子プロモーター領域で、DNAメチル化が亢進していることが挙げられる。食の偏りによるゲノム修飾に伴い、脳内報酬系でドパミン受容体の発現レベルが低下すれば、食事による満足を脳が感じにくくなる可能性がある。

最近、ショ糖においても同様のメカニズムが働いていることが報告されている。動物性脂肪やショ糖の過剰摂取による、代謝・内分泌の恒常性維持に関わる重要な遺伝子群を不活性化するゲノム修飾のメカニズムは、2型糖尿病診療における今後の治療ターゲットとして注目される。

図 糖尿病・肥満症とがん



益崎 裕章

[琉球大学大学院 医学研究科  
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)]

## 2型糖尿病と遺伝子～最新情報～

患者から遺伝について聞かれたら、どう答える？

吉岡●日本人の2型糖尿病患者増加の背景には、日本人のインスリン分泌能は欧米人の1/2程度であるという遺伝的要素と、第二次世界大戦後の食事を含むライフスタイルの変化という環境的要素に、高齢化という時間的要素が関与していると考えられます。今日は、遺伝医学についてご研究されている櫻井晃洋先生に2型糖尿病の遺伝について、お話を伺いたいと思います。



ゲスト

櫻井 晃洋先生

(札幌医科大学医学部 遺伝医学)



ホスト

吉岡 成人先生

(NTT東日本札幌病院)

### 糖尿病は遺伝と環境と時間の3つの軸で考える

吉岡●糖尿病家系というと、日本では藤原一族が2型糖尿病の濃密な家系として有名ですが、糖尿病家系にはどのようなことが考えられるのでしょうか。

櫻井●生活習慣病は多因子疾患で、遺伝と環境、時間(加齢)の3つの軸で考える必要があります(図1-a)。各家系における環境要因と遺伝要因が占める程度は、基本的には定量化することはできないものの、家族歴はある程度集積性の要素を反映すると、私たちは重視しています。糖尿病では家族歴がある人は、家族歴がない人に比べて、ハザード比が高いことがすでに知られています。

吉岡●日本人の60歳以上の糖尿病または境界型の患者は、10年前と比べて15%増えていますので、遺伝要因と環境要因

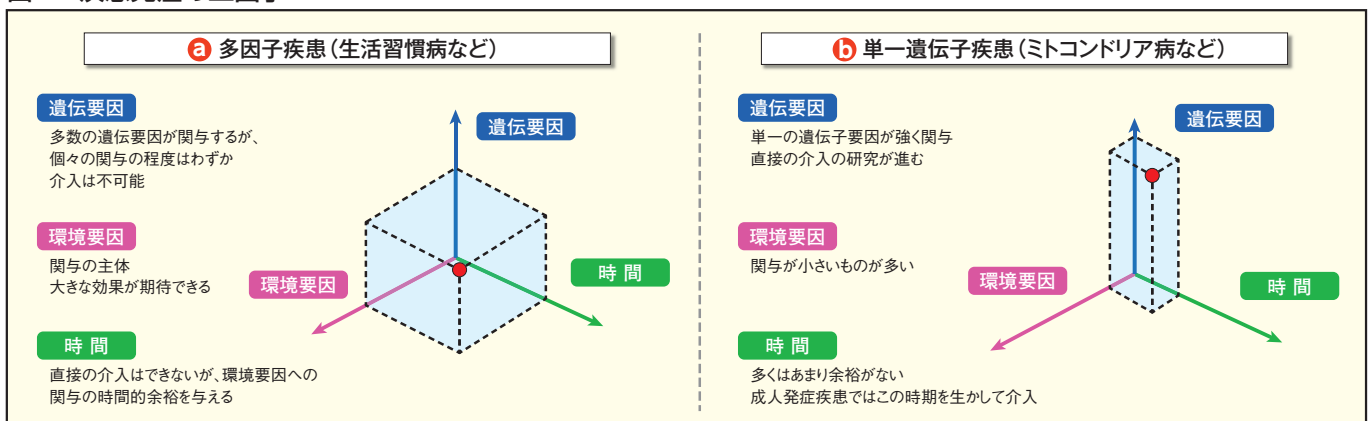
因に加えて、時間要因もかなり重要になっていると考えてよろしいでしょうか。

櫻井●時間要因は重要です。もちろん高齢者の増加が糖尿病患者の増加に影響していると思います。さらに、legacy effect(遺産効果)の裏返しで、現在60～70歳代の人の20～30年前の生活は、20～30年前に同年齢であった人と比べ、幼少期からの食生活は違っていたと思います。そのような蓄積も時間要因という視点で考えることができます。

### 遺伝情報の活用によって将来を見据えたアプローチができる

吉岡●例えば、ミトコンドリア病で知られる遺伝子の3243変異がわかったとき、患者に結果を説明しますが、若い女性の患者で将来家庭を築き、子供が欲しいと希望される場合にはどのように説明すればよいのでしょうか。

図1 疾患発症の三因子



**櫻井**●遺伝要因を診断することの意義には、「患者に対して何が出来るか」と「同じ遺伝素因を持つ可能性がある血縁者に対して何が出来るか」の2つがあります。ミトコンドリア糖尿病を例にご説明します。ミトコンドリア糖尿病では、その後の臨床経過がある程度予想できます。患者本人にとってうれしい話ではありませんが、数年以内にインスリンが必要になる可能性が高いということを考慮しながら、本人も含めて前向きなプランを立てていくことができます。また、心筋症や聴覚の問題を含めた併発症がありますので、そのような併発症に対するサーベイランスを、きちんと根拠を持って行うことが重要です。ファミリープランに関して私たちが出来ることは、考えられる将来像と可能な選択肢を情報提供し、当事者である患者が納得の上で自分の将来設計を組み立て、自分の結論に納得できるようにサポートすることです。お子さんの問題については、患者が女性であれば、「重症度はわかりませんが、お子さんはこのようなリスクを持ちます」と正しい情報を提供することが重要です。心配をかけないように伝えないという態度は適切とは考えません。逆にお子さんへの遺伝を心配している男性の場合、そのリスクがないとはっきり告げることができます。どのようなファミリープランを持つかは、それぞれの個人が決定することですので、どのような決定があっても、私たちはサポートする態度で臨んでいます。

そして、すでにいらっしゃる家族に対しては、例えば本人と母親がミトコンドリア糖尿病の場合、その人の兄弟姉妹も同様の変異ミトコンドリア遺伝子を持っていると考えられますので、私たちは糖尿病が進行する前にアプローチできるようにします。家族にとっては突然病気の当事者になる戸惑いはあるかもしれませんが、長期的に考えれば、早期に診断して医療介入する方がベネフィットは大きいです。これが遺伝性疾患を正確に診断する意義といえます。

ただ、患者や家族への説明は相手の理解や受容に合わせて慎重に進めることが重要です。私が担当している臨床遺伝外来では、1人の患者に1時間はかけています。

## 遺伝学的検査は 検査後のフォローアップが重要

**吉岡**●糖尿病にはチーム医療がとても重要だといわれています。遺伝子の異常を見つけることも重要ですが、見つけた後の患者に対するフォローアップが重要です。トレーニングをしっかり受けた人が担当した方がうまくいく気がします。そのトレーニング体制はどのようになっているのでしょうか。

**櫻井**●日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が認定する「臨床遺伝専門医制度」があります。ただし、必要なトレーニングを受けて、試験に合格した専門医は、日本に

約1300人しかいません。その内訳は、小児科医、産婦人科医、その他がそれぞれ1/3です。その他のうち、約6割が内科医で、多くは神経内科医です。先天性難聴の遺伝学的検査が保険収載されたため、最近耳鼻科医も増えています。

糖尿病を含めた生活習慣病を主に扱う遺伝のスペシャリストは極めて少ないため、生活習慣病の遺伝医療を遺伝の専門医だけに任せるのは無理があります。糖尿病診療に従事されている先生方にも、遺伝に関する知識と遺伝情報の解釈や情報提供のあり方などについて、研修を受けていただく機会が必要と思います。

遺伝学の分野は解析という技術からスタートし、当初は研究ベースが中心で、臨床応用が可能なものはごく一部に限られていました。しかし、現在では単一遺伝子疾患における遺伝子解析の多くが診療として行われるようになりました。つまり、解析することよりも、その情報をどのように医療に活用するかが重要になっているのですが、体制と人材の両方とも、急速な遺伝医学の発達に追いついていません。

**吉岡**●これからの課題ですね。いろいろな遺伝子があっても、実際にはエピジェネティクス\*の関与や、特に糖尿病ですと、胎児のときの環境が将来に影響することもありますよね。

**櫻井**●米国では、ゲノムだけでなく、生活習慣、薬剤歴、既往歴などを全て集積したビッグデータを構築して、大規模コホート研究を行おうとしています。それが個別化診療(Precision Medicine Initiative : PMI)です。今までの症例対象研究や疾患コホート研究には限界があり、これからは前向きコホート研究を数十年かけて行い、将来的にはその結果に基づいた、真の意味での個別化医療の実現が期待されます。

## DTC検査は医療につながらない

**吉岡**●現在、遺伝子ビジネスが増加しています。粘膜を採取、送付して得られる遺伝子検査結果をどのように捉えるのでしょうか。

**櫻井**●インターネットの遺伝子検査ビジネスは、医療機関を介さないDTC(Direct-to-Consumer)検査といえます。DTC検査を利用する人が増えると、かかりつけ医がその結果について問い合わせを受けることも増えてくると思います。

私たちが医療として行う検査は、ほとんどが単一遺伝子疾患、糖尿病であればMODY(家族性若年糖尿病)やミトコンドリア糖尿病などの発見、診断のために行うので、疾患のリスクの高い遺伝型を持っているか、リスクの低い遺伝型を持っているかにより、疾患発症リスクは大きく異なります(図1-b)。また結果に基づいた治療戦略が立てられます。一方、DTC検査で調べているのは、網羅的解析によって拾い上げてきた多型で、高リスク群と低リスク群を比べても、

そのオッズ比は糖尿病で最も高いものでも1.4くらい、ほとんどは1.2以下にすぎません<sup>1)</sup>(図2)。また、あくまでも集団間の比較であるため、その結果を個人のリスク判定に用いることは無理があります。結局のところ具体的な最終メッセージは「適度な運動、腹八分目」といった程度のものにならざるを得ず、根拠に基づいた医療につなげることはできません。

## どのような人でも 環境要因には対処の仕方がある

吉岡●遺伝や遺伝子とといいますと、すごくミステリアスだけれども調べてみたいという人は一定の割合いるため、ビジネスになるのでしょうか。また、遺伝というものをかなり重要な要素として捉えている患者が多いような気がします。日本人は糖尿病になりやすい民族なのに、「糖尿病になったのは親のせいだ」という患者もいらっしゃいます。その患者

図2 2型糖尿病関連遺伝子座

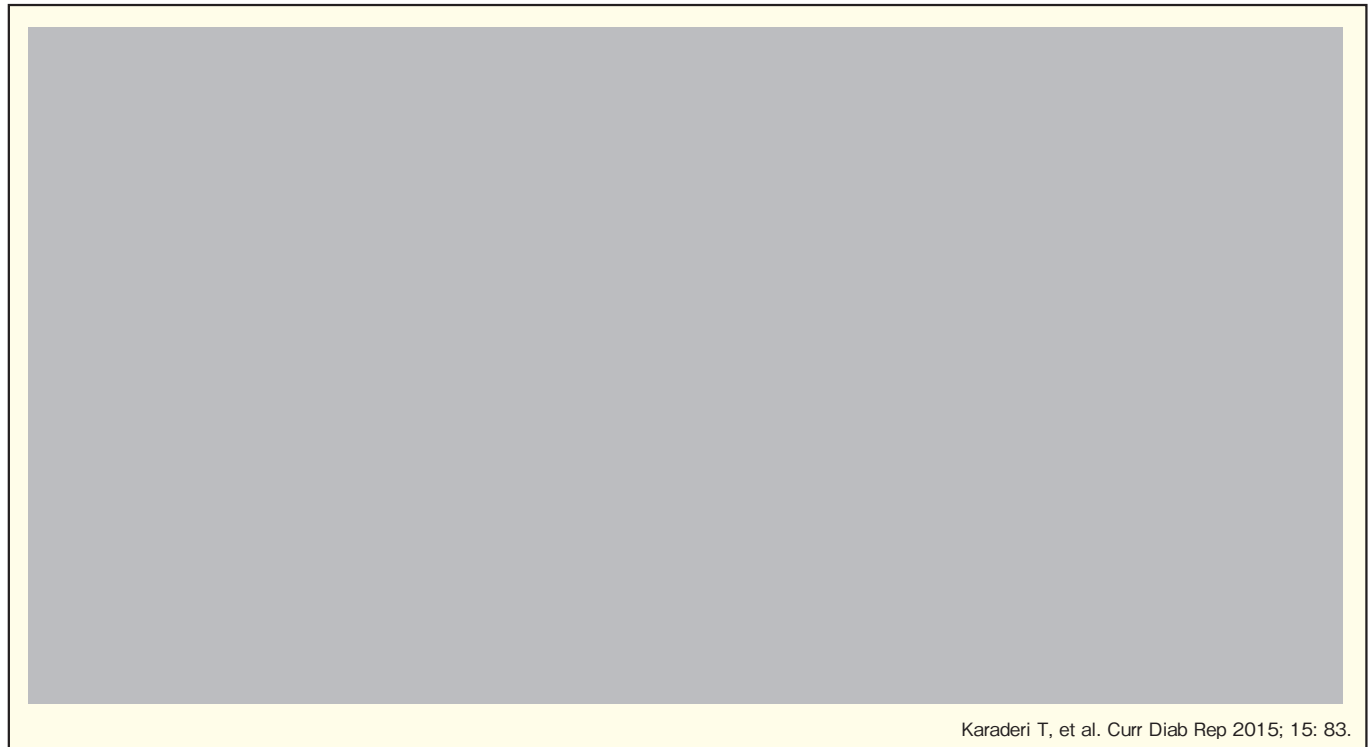


図3 糖尿病には遺伝要因と環境要因がどの程度かわると思うか?



には、どう対応すればいいのでしょうか。

**櫻井●**一般的には、2型糖尿病は遺伝要因と環境要因の関与がおおよそ3対7程度(遺伝率が約0.3)といわれています。糖尿病患者と健常者に、糖尿病には遺伝要因と環境要因がそれぞれどの程度関わるとするか調査したことがあります<sup>2)</sup>(図3)。その結果、家族歴のない糖尿病患者では環境要因の関与を過大に認識している傾向がありました。その認識の歪みは、自分がしっかり自己管理できないから糖尿病になってしまうのだ、といった自己肯定感の低さにつながっている可能性があります。そこで、医師から「後天的な要因です」と言われてしまうと、二重にダメ押しをされたと感じるかもしれません。どの人にも遺伝要因と環境要因が関与しており、環境要因には対処の仕方があるというメッセージが必要です。もう一つ、ミトコンドリア糖尿病などの単一遺伝子疾患は少ないのですが、ぜひ、先生方のアンテナで早く拾い上げていただきたいと思います。患者が将来的な目安を立てられることと、家族に早く病気に気付いていただける点は、大きなメリットです。そこは重ねてお願いしたいところです。

多くの患者は、遺伝的な要因は非常に影響力が強い、決定的だという認識を持たれていますが、糖尿病の遺伝要因は

ただか3割で、環境要因の方がむしろ大きいわけです。DTC検査で糖尿病のリスクが高いと言われても、そのリスクは集団としてほんの少し高くなる程度で、実際は生活習慣の影響の方が大きいのです。リスクが高いと不安を持たれている人にまず必要なのは、正確な知識です。何も知らなければ不安は生じませんが、中途半端な知識は不安を招きます。私たちは十分かつ正確な情報を提供することで、患者の不安を解消し、前向きに糖尿病に向き合っていただけるようにする責務があります。

**吉岡●**実際に、糖尿病は遺伝的な要素もありますが、それより環境要因や時間軸がとて重要です。患者には、「多くの場合、遺伝子で決まるのはスタートだけで、その後は違う」ということをお話ししていかなければいけませんね。今日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

※DNAの塩基配列の変化を伴わず、DNAやヒストンへの後天的な化学修飾によって遺伝子が制御される仕組み。

#### 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.

# 糖尿病療養指導～Flourishing Approachの先にあるもの～

## 糖尿病が人生を彩る個性の一つになるために

●東海林 渉(東北大学大学院医学系研究科 予防精神医学寄附講座)、山田 憲一(山田憲一内科医院(宮城県多賀城市))

### Flourishing Approachのゴール

筆者らは、DITN第458号(2016年5月5日発行)の「国際糖尿病連合(IDF)世界糖尿病会議(WDC)2015報告記」で、「糖尿病療養指導のパラダイムシフト～Flourishing Approach～」を紹介した。Flourishing Approachを提唱しているRiva Greenberg氏<sup>\*1</sup>は、厄介な糖尿病に対処(coping)するアプローチから、糖尿病であることの価値を共に創造するflourishing(「花が開く」が語源で「繁茂する」の意)アプローチへの発展・展開を説いている。Flourishing Approachのゴールは、患者が「糖尿病だけれども」素晴らしい人生を創造できるように「糖尿病であることによって」素晴らしい人生を創造できるように「援助することである<sup>1)</sup>。本稿では、このアプローチを紹介し、さらに筆者らが考える「Flourishing Approachの先にあるもの」を新たに提示したい。

### 糖尿病から創造される価値 「金継ぎ」のメタファー

Flourishing Approachによって生み出されるものを、Greenberg氏は「金継ぎ」のようなもの」と紹介している。金継ぎは、陶磁器の割れや欠けを漆で接着し、純金粉の蒔絵で装飾して修復する日本独特の伝統技法である(写真)。Flourishing Approachでは、糖尿病を持つ人々が自分の糖尿病と向き合い、割れた器を愛おしく復活させるように、新たな意味を創造できると考えている。

Flourishing Approachにおいては、治療者は患者との関係性を大切に、患者が行っていることに基づいて対話を進め、患者自身の中から表出されることを注意深く聴き取り、患者が何をしたいかに焦点を当てる。さらに、患者が持っている強みを基盤にして、患者と医療者が相互的に治療計画を設計するという糖尿病患者と医療者の協同的なプロセスが展開される。

Flourishing Approachの理論的基盤には、①健康生成論、②解決志向短期療法、③ポジティブ心理学、の3つがある<sup>2)</sup>。

①**健康生成論**：疾病の原因に焦点を当て、それを除去する

のではなく、健康になるための健康増進のファクターを解明し、強化するという理論で、Aaron Antonovsky氏により提唱された。well-being(健康で安心なこと)を高めるために、客観的に状況を判断し、行動を起こすことの意義を理解した、自己肯定の上での対処が必要である。

②**解決志向短期療法**：「強みの同定」や「例外探し」などの技法を用いて、問題の原因が何であるかよりも、どのように問題を解決できるかに焦点を当てる。「どうなりたいか、どうしたらうまくいくか」というアプローチである。

③**ポジティブ心理学**：人間のネガティブな面に注目してきた20世紀の心理学への反省から、人間の優れた機能に焦点を当てるべく発展した領域である<sup>3)</sup>。肯定的感情への注目は、個人の内的な強みや資源を充実させ、精神的健康を活気づける。このアプローチでは、不安、恐怖、罪悪感、恥などの否定的感情よりも、喜び、愛、幸福、感謝などの肯定的感情を積極的に取り上げる。

### Flourishing Approachと Coping Approach

従来のCoping Approachでは、合併症の発症・進行などの脅威を避けるために、「問題の同定→対策の検討→実行→評価→次の問題の同定→…」という問題焦点型のサイクルが中心となる。Coping Approachでは、例えば糖尿病の受け入れなどの拒否感の感情に着目し、その心理状態をもたらしている原因を探って対処する。Greenberg氏はCoping ApproachとFlourishing Approachを対比的にとらえ、Flourishing ApproachはCoping Approachを超えるアプローチであるとみなしている。

一方、Greenberg氏の考えに対して、筆者らは次のように考えている。問題に対峙するプロセスにおいてcopingは不可欠な要素であり、療養行動の獲得と継続には、flourishingな状態が強い動機づけになる。

2016年米国糖尿病学会のBanting Medal受賞講演は、Barbara B. Kahn博士<sup>\*2</sup>による「Adipose Tissue, Inter-Organ Communication, and the Path to Type 2 Diabetes」であった。肥満がインスリン抵抗性や糖尿病とどのように関連するのかから始まり、抗糖尿病作用と抗炎症作用を有

する新規の脂肪酸(9-PAHSA)の発見までの極めて精緻で膨大な内容が丁寧に示された。Kahn博士は10代で1型糖尿病を発症し、その時から自分に関わる病態—インスリン作用や血糖制御の仕組みに関する全ての疑問を解決しようと決心し、糖尿病であることが研究推進の強い動機づけの一つになったと、講演の中で述べられた。糖尿病を受け止め、疑問を一つずつ解決するプロセスが、その後の輝かしい成果に結実したものである。この例は、Coping ApproachとFlourishing Approachは相補的關係で、両者とも極めて重要であることを示すものである。

### 臨床の現場から— 患者と医療者をつなぐもの

臨床の現場では、さまざまな心理的アプローチが用いられている。心理療法の理解や習得は意味がある。しかし、理論に合わせて患者を診るのではなく、患者と医療者の継続的關係とそのプロセスが極めて重要である。その例を花房俊昭先生(大阪医科大学)の第57回日本糖尿病学会年次学術集会会長講演より引用する。

『劇症1型糖尿病を発症した22歳女性。CSIIを導入し、治療後も病気を受け入れられず、SMBG、外来での検査も中止、通院とCSIIだけは続けるよう指示した。傾聴・受容・共感による支持的アプローチから、解決指向アプローチによる心理療法を開始した。すると、SMBGを再開し、「子供が欲しい」と目標を持った。頻回のSMBGにより、血糖コントロールが改善し、第一子誕生に至った。相手を思いやる温かい気持ちで時間をかけて相手に接すること、それがコミュニケーションの極意であり、良い結果につながったと思われる』

#### 写真 金継ぎ



kintsugi Showzi Tsukamoto  
金継ぎ家 塚本 尚司

## Flourishing Approachの先にあるもの ～樹木のイメージ～

稿を終わるにあたり、「Flourishing Approachの先にあるもの」のイメージを樹木の絵(図)として表した。木々は大地に一本一本立っている。その中には、勢いよく成長する樹木も、折れたり傷ついたりする樹木もあるだろう。折れた枝、傷ついた幹は傷跡として残るが、その形こそがその樹木の特徴である。人も一人一人が自分自身の場所に立ち、自分の形で、人生を生きる樹木である。

「Life is continuous」 生命は続いていくことに畏敬の念を持ち、糖尿病が人生を彩り、自己を獲得した個性の一つになることを願って、患者と共に歩み続けたい。

- ※1 Riva Greenberg氏：ジャーナリスト。18歳の時に1型糖尿病を発症、罹病期間は43年。ブログなどを通し、糖尿病に関する情報を世界に向けて発信している。<https://diabetesstories.com/about-riva/>
- ※2 Barbara B. Kahn博士：極めて卓越した糖尿病研究者で、新しい発見を展開し数多くの受賞歴をもつ。Vice Chair of Research Strategy in the Dept. of Medicine at Beth Israel Deaconess Medical Center, George R. Minot Professor of Medicine at Harvard Medical School.

#### 参考文献

- 1) Greenberg R. Scientific Programme of the World Diabetes Congress 2015.
- 2) Greenberg R, et al. Diabetes Care and Education 2013; 34: 33-36.
- 3) 島井哲志 編. ポジティブ心理学—21世紀の心理学の可能性 2006; ナカニシヤ出版.

#### 図 Flourishing Approachの先にあるもののイメージ



山田憲一内科医院教育研究所で創出



## TOPICS

# 腸内細菌と2型糖尿病

## 腸内細菌を標的とした治療法の開発

●入江 潤一郎(慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科)

### はじめに

近年、腸内細菌の遺伝子および腸管内代謝産物の網羅的解析がさまざまな疾患で行われるようになり、生活習慣が発症の誘因となる2型糖尿病においても、腸内細菌がその病態に多くの影響を与えていることが明らかとなってきた<sup>1)</sup>。そこで、2型糖尿病と腸内細菌に関する最近の知見と、その臨床応用について概説したい。

### 2型糖尿病患者の腸内細菌の特徴

肥満およびインスリン抵抗性を有するモデル動物や患者では、*Firmicutes*門に属する腸内細菌が多く、*Bacteroidetes*門に属する細菌が少ない<sup>2)</sup>、また2型糖尿病患者では、*Lactobacillus*属の細菌や大腸菌が多く、酪酸を産生する*Roseburia*属や、*Faecalibacterium prausnitzii*が少ないなどの特徴が、複数のグループから報告された<sup>3)-5)</sup>。

さらに最近、特定の細菌種の多寡だけでなく、腸内細菌全体が有する遺伝子に注目した検討も行われ、2型糖尿病患者が保有する腸内細菌では、酪酸産生能やムチンバリア層の維持機能が低下していることも示された。

従って、2型糖尿病患者の腸内細菌は量的・質的に偏りが生じており、これらが糖尿病の病態に影響していると考えられる<sup>3)-6)</sup>。

### 腸内細菌が血糖制御に影響を与える機序

腸内細菌は宿主の血糖制御に、短鎖脂肪酸や胆汁酸などの腸管腔内での代謝や慢性炎症を惹起することなどで、影響を与えていることが明らかとなってきた。

#### 1) 腸管内代謝産物を介する機序

短鎖脂肪酸である酢酸、プロピオン酸、酪酸は、体内で主に腸内細菌により食物繊維などから産生され、腸管腔内に高濃度で存在する。これらは腸管上皮細胞の重要なエネルギー源であるが、宿主の肥満形成にも寄与し、インスリン抵抗性を惹起し耐糖能を悪化させることが、無菌動物との比較で明らかになった<sup>7)</sup>。

また、これらの短鎖脂肪酸はGタンパク質共役受容体GPR41、GPR43のリガンドでもあり、シグナル分子としても作用する。GPR41とGPR43は腸管内分泌細胞L細胞上に発現しており、L細胞のペプチドYY (PYY) およびGLP-1産生は、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸により促進される<sup>8)</sup>。また、GPR43は白色脂肪組織にも発現を認め、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸は、末梢脂肪組織に作用し脂肪蓄積にも影響を与えることが報告された<sup>9)</sup>。腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸は、これらの機序を介し、宿主の糖代謝に影響していると考えられる。

胆汁酸は腸肝循環し脂肪吸収を補助するが、FXRやGPBAR1のリガンドとしても作用する。このGPBAR1もL細胞上に発現を認め、胆汁酸もL細胞のGLP-1の産生を促進する<sup>10)</sup>。胆汁酸は腸内細菌により脱水酸化などの代謝を受けるが、胆汁酸の違いによりGPBAR1の活性が異なるため、腸内細菌による胆汁酸代謝の違いが腸管ホルモン産生および耐糖能の差に繋がっている可能性がある。実際に、肥満者と非肥満者の腸内細菌を移植されたマウスを比較したところ、両者の腸管内胆汁酸代謝が異なることが報告されている<sup>11)</sup>。

#### 2) 慢性炎症を介する機序

2型糖尿病では慢性炎症が認められるが、その原因の1つとして、腸内細菌およびエンドトキシンの関与が注目されている。高脂肪食を摂取させたマウスでは、腸内細菌叢の変化と腸管バリア機能の低下が生じ、血中エンドトキシンの増加を認め、抗生剤を投与するとインスリン抵抗性と耐糖能が改善する。このlow gradeなエンドトキシン血症はmetabolic endotoxemiaと称され、2型糖尿病患者で血中エンドトキシン濃度が高値であること、また、血液中から微生物由来核酸が検出されることなどが報告されている。ヒトにおいても、腸内細菌を源流とした慢性炎症が耐糖能に影響していると考えられる<sup>5), 12), 13)</sup>。

## 腸内細菌を標的とした 2型糖尿病の治療法の開発

これまで述べた2型糖尿病患者の腸内細菌の特徴を踏まえ、腸内細菌を標的とした糖尿病治療の検討が盛んに行わ

れている。

腸内細菌の機能低下を、細菌を用いて回復させる1つの手段として、他人の腸内細菌叢を用いる治療「便微生物移植術 (fecal microbiota transplantation : FMT)」が行われた。インスリン抵抗性を有する患者に対して、健常者の腸管内容物を移植すると、酪酸を産生する腸内細菌が増加し、インスリン抵抗性の改善が認められた<sup>14)</sup>。他に細菌を用いる治療法としては、プロバイオティクスを用いる治療が挙げられ、*Lactobacillus* 属や *Bifidobacterium* 属の細菌の投与により、肥満やインスリン抵抗性、腸管バリア機能の改善、インクレチン産生の亢進などの報告がある<sup>15)-17)</sup>。

より直接的に腸内細菌の機能を補うべく、短鎖脂肪酸を利用した治療も試みられている。短鎖脂肪酸は単独では多くが上部消化管で吸収されるため、下部消化管に作用するようインスリンとエステル化したプロピオン酸を肥満者に投与したところ、PYYとGLP-1産生が亢進し、食事量と内臓脂肪量が減少し、耐糖能の改善が認められた<sup>18)</sup>。

オリゴ糖や食物繊維などのプレバイオティクスでも、モデル動物で *Bifido-bacterium* 属を増加、血中エンドトキシンを減少させ、体重増加を抑制すること、ヒトで血中PYYを増加、グレリンを低下させ、食事量と体脂肪量が減少することが無作為化試験で示されている<sup>19), 20)</sup>。

一方で、日常的に摂取される食品が腸内細菌へ与える影響も検討され、食品用乳化剤や人工甘味料が腸内細菌叢を変化させ、腸管バリア機能などに影響を与え、肥満、耐糖能悪化の原因となることがマウスおよびヒトで報告された<sup>21), 22)</sup>。日常臨床での食事療法においても、食品が腸内細菌叢に与える影響について考慮する必要性を示唆するものであろう。

## おわりに

最近、メトホルミンにより患者の腸内細菌叢と機能が変化することが報告され、腸内細菌の機能変化が同薬の耐糖能改善に重要である可能性が示された<sup>23)</sup>。既存の糖尿病治療法についても、腸内細菌という新たな視点からの理解が可能であることを示すものであり、今後の糖尿病臨床における腸内細菌研究の発展が期待される。

### 参考文献

- 1) Hartstra A. V, et al. *Diabetes Care* 2015; 38: 159-165.
- 2) Ley R. E, et al. *Nature* 2006; 444: 1022-1023.
- 3) Qin J, et al. *Nature* 2012; 490: 55-60.
- 4) Karlsson F. H, et al. *Nature* 2013; 498: 99-103.
- 5) Sato J, et al. *Diabetes Care* 2014; 37: 2343-2350.
- 6) Le Chatelier E, et al. *Nature* 2013; 500: 541-546.
- 7) den Besten G, et al. *J Lipid Res* 2013; 54: 2325-2340.
- 8) Tolhurst G, et al. *Diabetes* 2012; 61: 364-371.
- 9) Kimura I, et al. *Nat Commun* 2013; 4: 1829.
- 10) Thomas C, et al. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177.
- 11) Ridaura V. K, et al. *Science* 2013; 341: 1241-1244.
- 12) Cani P. D, et al. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772.
- 13) Amar J, et al. *Diabetologia* 2011; 54: 3055-3061.
- 14) Vrieze A, et al. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.
- 15) Angelakis E, et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 889-899.
- 16) Yoshifuji A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 401-412.
- 17) Simon M. C, et al. *Diabetes Care* 2015; 38: 1827-1834.
- 18) Chambers E. S, et al. *Gut* 2015; 64: 1744-1754.
- 19) Parnell J. A, et al. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1751-1759.
- 20) Cani P. D, et al. *Diabetes* 2006; 55: 1484-1490.
- 21) Chassaing B, et al. *Nature* 2015; 519: 92-96.
- 22) Suez J, et al. *Nature* 2014; 514: 181-186.
- 23) Forslund K, et al. *Nature* 2015; 528: 262-266.

## 高齢糖尿病患者におけるテーラーメイドの血糖管理のポイント①

## 高齢者糖尿病の治療をどうするか

## ～高齢者糖尿病の新しい血糖コントロール目標～

●井藤 英喜(東京都健康長寿医療センター)

## 高齢者糖尿病の特徴

糖尿病は加齢とともに増加する。高齢化が急速に進むわが国では、糖尿病患者の約80%は60歳以上、約50%は70歳以上が占めている。このようにわが国の糖尿病医療は高齢者医療でもあり、老年医学の知見・進歩を十分に取り入れたものであることが望ましい。

高齢者糖尿病には、①口渴中枢の機能低下、腎尿糖排泄閾値の上昇などにより、口渴、多飲などの高血糖症状が出にくい、②筋肉や肝臓組織といった糖代謝組織量の減少などにより食後高血糖が顕著となる、③糖尿病細小血管症の合併頻度が高い、④大血管症の合併頻度が高い、などの特徴がある。さらに、糖尿病治療のあり方に大きな影響を与える特徴として、⑤重症低血糖の頻度が高く、かつ低血糖症状が非定型的な中枢神経症状であることが少なくない、⑥ADL低下や認知機能低下など自立した生活を困難とする生活機能障害の合併が多い、などの特徴もある。

## 生命予後がどのくらいか

血糖コントロール目標を定める上では、生命予後がどれくらいかがまず問題となる。高齢者糖尿病に関する生命予後を検討した報告をまとめると、糖尿病でない高齢者と比較して高齢者糖尿病の生命予後は不良である。さらに、「成人糖尿病患者群と前期高齢糖尿病患者群」「前期高齢糖尿病患者群と後期高齢糖尿病患者群」「後期高齢糖尿病患者の糖尿病薬未使用群と糖尿病薬使用群」「後期高齢糖尿病患者の経口薬使用群とインスリン製剤使用群」「高齢糖尿病患者のADLや認知機能低下(特に認知症例)のない群とある群」「高齢糖尿病患者の低血糖未発症群と低血糖発症群」という6つの比較では、後者の生命予後が不良であった。

## 高齢糖尿病患者の低血糖と高血糖

また、高齢者糖尿病における低血糖に関する報告をまとめると、中高年期における低血糖の発症が高齢期の認知症発症リスクとなり、さらに認知症は低血糖発症のリスクと

なる。加えて、インスリン製剤、SU薬、グリニド薬の使用、後期高齢者であること、腎機能の低下、痩せていること、HbA1c 7.0%未満などが、低血糖のリスクとして挙げられる。また、低血糖は転倒・骨折やうつなどのリスクともなる。

一方、高血糖の持続は高齢者糖尿病においても、糖尿病細小血管症、脳血管障害などの大血管症のリスクとなる。また、HbA1c 8.0～8.5%以上といった高血糖は、高血糖症状(多飲、多尿、頻尿など)を惹起するばかりでなく、感染症、糖尿病昏睡などのリスクとなる。

## QOLの高い老後を目指すための指針

「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」は、上記のような高齢者糖尿病にまつわる多くの報告を考慮に入れ、成人と同じく高血糖がもたらす糖尿病細小血管症、大血管症、急性合併症などの発症・進展を避けつつ、同時に高齢者に特有な認知症、転倒・骨折あるいはうつなどのリスクとなる低血糖を避け、QOLの高い老後を目指すための指針である必要がある。

わが国の糖尿病患者の高齢化が顕著になってきたことや、欧米で高齢者糖尿病の血糖コントロール目標を含む高齢者糖尿病の診療ガイドラインの公表、J-EDITなど高齢者糖尿病に関するわが国のエビデンスも出てきたことなどから、2015年4月に「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」が組織され、高齢者糖尿病の診療ガイドライン作成を目指して論議を始めた。図は、第59回日本糖尿病学会年次学術集会において、合同委員会から公表された「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」を示したものである。

## 合同委員会「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」の特徴

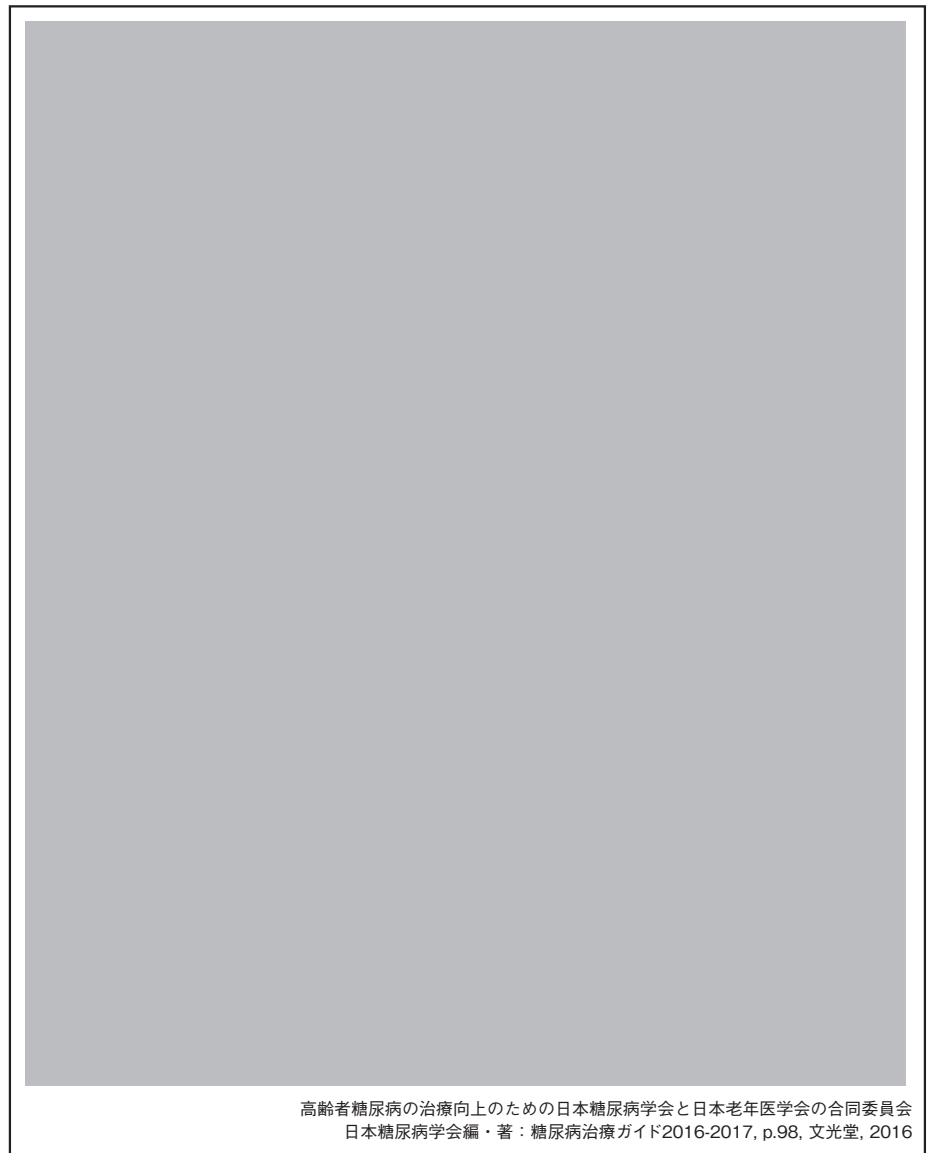
合同委員会「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」の特徴は、①患者の特徴・健康状態を、自立した生活が可能か否かを見極める上で最も重要な認知機能、手段的ADL、基本的ADLおよび併存疾患・機能障害の有無、重症度を判断基準として3段階のカテゴリーに分類したこ

と、②年齢、重症低血糖が危惧される糖尿病薬(インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など)の使用の有無によりカテゴリーをさらに細分化し、それぞれに血糖コントロール目標(HbA1c値)を定めたこと、③カテゴリー分類に測定指標の開発が進んでいる認知機能、手段的および基本的ADLを用いることにより比較的容易に分類できるようにしたこと、④重症低血糖が危惧される薬剤を使用していない例において「熊本宣言2013」の趣旨を生かしたこと、⑤低血糖を予防する目的で、重症低血糖が危惧される糖尿病薬使用例の血糖コントロール目標を、それらを使用しない例より高値とし、さらに下限値を定めたこと、⑥これらの目標値や下限値を参考にして、最終的には患者の個別性を重視し、目標値を下回るあるいは上回る設定も可としたことである。

合同委員会「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)」が臨床現場で広く活用され、高齢者糖尿病の診療の質が向上することを期待している。

詳しくは、日本糖尿病学会編・著「糖尿病診療ガイドライン2016」(2016年6月発行)の「19.高齢者の糖尿病(認知症を含む)」を参照されたい。

図 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標(HbA1c値)



## 米国カリフォルニア州 フェアフィールド

## アロエベラ経口摂取の空腹時血糖ならびにHbA1c改善効果に関するメタ分析

WR Dick, et al. J Altern Complement Med. 2016 Jun; 22(6): 450-457.

アロエベラは、ギリシャ、エジプト、インド、メキシコ、中国、日本において、何千年もの間、種々の医療目的で民間薬として用いられてきた。現代でも、脂漏性皮膚炎、尋常性乾癬、陰部ヘルペスの塗布薬、さらに下剤として用いられている。また、アロエベラが、喘息、緑内障、脂質異常症、高血圧、骨関節炎、炎症性腸炎、糖尿病などの慢性疾患に有用という報告もある。伝統医学では、アロエベラの経口摂取が血糖降下作用を示すとされ、長年、糖尿病治療に関する知見が集積されてきた。しかし、アロエベラの経口摂取が糖尿病に与える効果に対しては見解が分かれている。1999年にVoglerとErnstが行ったシステマティックレビューでは、アロエベラの経口摂取は血糖降下の補助療法として有用とされたが、断定的ではなかった。また、2010年にNgoらが行ったレビューでは、アロエベラの経口摂取は糖尿病治療に有用な可能性がある結論付けたものの、このレビューで対象とした試験に矛盾があるなどの理由から、糖尿病患者へのアロエベラ使用は推奨できないと注意喚起している。

アロエベラの経口摂取が糖尿病治療に与える効果に関しては、追加試験がほぼ完了し、現存データが充足できた。今回のメタ分析では、初めて、空腹時血糖ならびにHbA1cに対するアロエベラ経口栄養補助食品の有用性を検討している。

**方法：**対象の研究は、PubMed、CINAHL、Natural Medicines Comprehensive Database、Natural Standard databasesから抽出した。境界型ならびに糖尿病患者を対象として、空腹時血糖、HbA1c、HOMA-IR、空腹時血清インスリン、フルクトサミン、OGTTに対するアロエベラの効果に関して検討した。空腹時血糖とHbA1cを評価項目としたデータはメタ分析に十分な量であった。

**結果：**検索の結果、205研究を抽出し、その中から9研究をメタ分析の対象とした。9つの研究から空腹時血糖を評価項目とした283件のデータを、5つの研究からHbA1cを評価

項目とした89件のデータを得た。9つの研究中、3つがアロエベラジュース、4つが粉末アロエゲルカプセル、残りはアロエゲルと乾燥アロエ物質をそれぞれ用いていた。2つの研究では、商業ベースで生産された粉末アロエゲルカプセルを用いた製品、または添加生物活性原料を含むアロエ栄養補助食品を使用していた。アロエベラの経口摂取は、空腹時血糖値を46.6mg/dL (95%CI、-66.54~-26.74mg/dL;  $I^2 = 97.6, p < 0.0001$ )、HbA1c値を1.05% (95% CI、-1.78~-0.33%;  $I^2 = 90.9, p = 0.004$ )有意に低下させた。また、空腹時血糖値200mg/dL以上では、平均109.9mg/dL低下し、より大きな効果が認められた ( $p \leq 0.0001$ )。

**結論：**今回のメタ分析の結果から、アロエベラの経口摂取が、境界型糖尿病ならびに糖尿病患者の空腹時血糖値(46.6mg/dL低下)とHbA1c値(1.05%低下)を有意に低下することが示された。今後、より厳格な比較対照試験を行い、これらの結果を検証する必要がある。

**コメント：**アロエベラは、多くの動物実験で、血糖低下、血清インスリン濃度の改善、インスリン抵抗性の減少を示すことが明らかにされている。アロエベラは、ビタミン、酵素、ミネラル、アントラキノン、モノサッカライド、ポリサッカライド、リグニン、サリチル酸、フィトステロール、アミノ酸、微量元素など、少なくとも75種類の活性成分を含んでおり、特にクロミウム、マグネシウム、マンガン、亜鉛などの微量元素は、インスリン感受性を高め、糖代謝の改善に重要な役割を担っている。フィトステロールやポリサッカライドのアセマンナンが、血糖改善に影響していることを示唆する研究も知られている。アロエベラに含まれるこれらの成分のいずれかが、血糖改善に関与している可能性が考えられる。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

## Q &amp; A

## 糖尿病専門医の力量が試される周術期血糖管理 連載③

最終回



● 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8月号  
Q&A より続き

### 糖尿病患者の術後血糖は 100mg/dL を切る必要はない

術後管理に関しては、感染症を合併すると血糖値が不安定となるため注意が必要である。また、術後ストレスは3日から1週間で治まり、インスリン投与量もそれに伴い急激に減少することはよく経験するため、低血糖に対する警戒が必要である。術前の血糖降下薬に戻すのは、食事摂取が安定した術後1週間以上が一般的である。緊急手術に際しては、リスク軽減の視点から、脱水の補正、血糖値の安定化、ケトアシドーシスの改善を最低限目指す。

手術部位感染 (SSI) は、外科系臨床の大きなテーマである。2001年の報告では強化インスリン療法の方が良かったという結果だったが、その後のメタアナリシスで感染に関しても、さほど厳格血糖管理が良かったというデータはなく、100mg/dL以下まで下げる必要はない。

### 手術の侵襲度でBOT療法も選択肢に

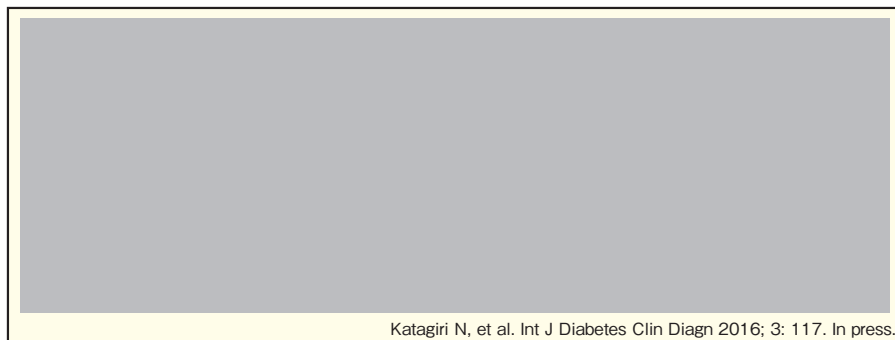
2013年にDiabetes Careに載ったパイロットスタディで、外科も含む入院血糖管理においてBOT (Basal Supported Oral Therapy) 療法の効果を検討したところ、問題なかったという。手術侵襲度によって術後3日で退院できる患者には、BOT療法も1つの選択肢である。

われわれも持効型溶解インスリンとDPP-4阻害薬を用いた周術期血糖管理では、空腹時血糖のみをターゲットとしてタイトレーションを行い、特に侵襲の少ない手術で良好な成績を取っている。

### 周術期の血糖管理 インスリンフリーへの挑戦

周術期血糖管理にインスリンの絶対優位は変わらないが、GLP-1受容体作動薬も、単位調整不要である簡便性や単独での低血糖発現の少なさ、さらには体重減少効果など、特定領域における活用が期待される。われわれが試行した研究の具体的な方法および成績 [金子至寿佳先生 (高槻赤十字病院) との共同研究] を、図1、2に示す。

図1 共同研究「リラグルチドによる周術期血糖管理の有効性」におけるアルゴリズム



Katagiri N, et al. Int J Diabetes Clin Diagn 2016; 3: 117. In press.

図2 共同研究「リラグルチドによる周術期血糖管理の有効性」における  
血糖値推移：整形外科症例



入院して経口血糖降下薬を中止した後にリラグルチドを導入、レスキューとして速効型インスリンによる補正インスリンを投与するというもので、術前・手術前日・手術日・手術後と大変良い血糖プロフィールを得た。BMIも減少、特に周術期において感染や合併症は認めなかった<sup>1)</sup>。

### 入院血糖管理の安全性を保つには

入院血糖管理は、インスリンを含め薬物の使用が難しく、入院患者の血糖値はいろいろな要素で変動する。特に、ケアレベルの変化に応じた看護の連携ミスは防がなければならない。病棟によって対応が違うことや、あるいはICUから一般病棟に出ることによって看護ケアもレベルが変わり、思わぬ低血糖、高血糖が多々生じる。それらの要因を防いでいくことが、われわれ専門医の仕事である。

また、看護師が低血糖処置を医師の指示を仰ぐまでもなく迅速に対応することで、重症低血糖の遷延化<sup>せんえん</sup>の防止が可能となる。そのため、スタッフの教育指導が大切である(図3)。

急性期病院においては糖尿病専門医の地位向上は難しい現状があるが、われわれ糖尿病専門医がきちんと管理して

図3 一般病棟の糖尿病に対する知識の普及とケアの教育が重要!



こそ外科の手術成績の向上につながっているというプライドを持ち、他職種との連携を深めて、より良い周術期の血糖管理を行っていければと思っている。

#### 参考文献

1) Katagiri N, et al. Int J Diabetes Clin Diagn 2016; 3: 117. In press.