



# DITN

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

## CONTENTS

EDITORIAL：2型糖尿病個別化医療の実現に向けて—病型細分類と臨床パラメーター規定SNPへの期待—  
 .....大澤 春彦  
 Diabetes Front：足病の患者を救う .....ゲスト：大浦 武彦 ホスト：渥美 義仁  
 Educators：釧路CDE研究会のこれまでの取り組みとこれから10年の「DO TO 1!」プロジェクト  
 .....古川 真  
 ZOOM UP：血糖コントロールの悪化は、がんを発見する手掛かりとなり得るか .....金子 至寿佳  
 REPORT：第4回 日本糖尿病療養指導学術集会 報告記 .....森川 浩子  
 連載：海外糖尿病NEWS .....成宮 学  
 Q&A：Cペプチドインデックスによるβ細胞機能の評価とその活用 .....税所 芳史

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

# 2型糖尿病個別化医療の実現に向けて —病型細分類と臨床パラメーター規定SNPへの期待—

## 2 型糖尿病のmissing heritability (見失われた遺伝性)

### 個別化医療の実現の鍵は 疾患感受性SNP

日本人糖尿病患者の約95%は2型糖尿病である。その成  
 因として、肝臓、骨格筋、脂肪組織といったインスリン標的  
 組織におけるインスリン抵抗性、ならびに膵β細胞からの  
 インスリン分泌低下がある。これらを規定する遺伝因子に、  
 肥満や運動不足といった環境因子が作用して2型糖尿病が  
 発症すると考えられている。

個別化医療の実現には、疾患のリスクを高める感受性遺  
 伝子の同定が鍵となる。一塩基多型 (single nucleotide  
 polymorphism ; SNP) は、個人間のゲノム上の一塩基の違  
 いをいい、全ゲノムに約1000万存在するとされている。特  
 に、転写調節領域にあるSNPは遺伝子発現の量的違いに、  
 蛋白コード領域にあるSNPは質的違いに影響し、疾患・薬

剤感受性といった体質の違いをもたらす可能性がある。そ  
 のため、SNPは疾患の発症予知、あるいは個別化医療のた  
 めの有力なDNAマーカーとして期待されている。

### Missing heritability (見失われた遺伝性)

疾患感受性遺伝子の解析法としては、全ゲノムをカバー  
 するように選択した代表的SNPを用いるゲノムワイド関連  
 解析 (genome-wide association study ; GWAS) が、2007年  
 以降盛んに行われてきた。GWASは、「頻度の高い疾患の  
 遺伝性は頻度が高い変異によってもたらされる」という  
 common disease-common variant仮説に基づいている。こ  
 れまでに、約100種の2型糖尿病感受性SNPが同定されたが、  
 いずれも2型糖尿病発症リスクとの関連は弱いことが明ら  
 かになってきた。また、これまでに同定された2型糖尿病感

受性SNPは、代表的なものを含わせても遺伝性のせいぜい5～10%しか説明できない。残された遺伝性は、“missing heritability (見失われた遺伝性)”と呼ばれている<sup>1)</sup>。

Missing heritabilityを説明するものとして、エピジェネティクス、腸内細菌叢の影響、環境因子との相互作用などが研究されている。また、解析技術が進歩したことにより、頻度が低く、効果の強い変異を探索する手法として、全エクソンや全ゲノムシーケンスが盛んに行われている。特定の疾患の多発家系の解析には有用であるが、common diseaseにおいては、まれな変異が機能に影響し、原因を見極めるには困難を伴う。最近、低頻度ないし、まれな変異は2型糖尿病発症リスクには大きく寄与しないことが報告されている。

一方、偽陽性を排除するために統計学的な有意基準を厳しくしていること、疾患が人為的に定義されていることが、感受性SNPの見逃しの一因であると考えられる。

## 病型の細分類と臨床パラメーターを規定するSNPの可能性

これまで同定された2型感受性SNPのほとんどは、インスリン分泌に関わるものであり、インスリン抵抗性に関わるものは極めて少ない。一見不思議な現象であるが、インスリン分泌が低下して初めて血糖値が上昇することを考えると、2型糖尿病を表現型としている限りはこうなるのかもしれない。インスリン抵抗性の原因SNPを同定するには、血糖値ではなく、インスリン抵抗性を反映する表現型を標的とする必要があると思われる。

このように、疾患感受性SNPの同定においては、人為的な疾患単位や表現型の設定が検出力を下げ、本来意義のあるSNPを見逃す可能性がある。特に、2型糖尿病には、1型、その他特定の型を除外した糖尿病がすべて含まれている。そのため、さまざまな成因而よるものが混在していると考えられる。したがって、成因而病態から2型糖尿病を細分類できれば、より効果の大きな感受性SNPを同定できる可能性がある。一方、人為的要素が入らないように、病態生理学的に重要な臨床パラメーターに着目し、それに関連するSNPを同定していくことも有意義と考えられる。例えば、サイトカインやホルモンといった鍵分子の生体内の量や分布を規定するSNPを一つ一つ同定し、その統合的な解析によってインスリン分泌やインスリン抵抗性を引き起こすメカニズムを解明できる可能性がある。

## 血中レジスチン濃度を規定するSNP

SNPが強く血中濃度を規定している鍵分子の例として、筆者らが研究しているレジスチンを紹介する。レジスチンは、マウスにおいては、脂肪細胞から分泌され、インスリン抵抗性を惹起する悪玉サイトカインの一つである。

一方、ヒトでは、主として単球・マクロファージに発現し、炎症と関連する可能性がある。そこで、ヒトの2型糖尿病候補遺伝子としてレジスチンを解析した<sup>2)</sup>。血中レジスチンを規定するSNP-420はレジスチン遺伝子の転写調節領域に存在し、CないしGの塩基をとる。SNP-420の遺伝子型がG/Gの場合、2型糖尿病発症リスクは1.8倍に高まった。その機序として、SNP-420がGの場合にのみ転写因子がその領域に結合し、遺伝子の転写を高め、血中濃度を高めることが想定された。

実際、一般住民2078人において、血中レジスチンはC/C < C/G < G/G型の順に高かった<sup>3)</sup>。統計解析の結果、血中レジスチンの全変動の26%は、SNP-420の遺伝子型により説明された。通常、SNPで説明される臨床パラメーターの変動はせいぜい1%であることから、これは例外的に強い。すなわち、レジスチンは、自身のプロモーターに存在するSNPが血中濃度を強く規定しており、多岐にわたる表現型との関連や遺伝子・環境子相互作用を遺伝疫学的に解明するための最適なモデルと言える。

## 新たな発見が個別化医療の実現につながる

これまでに、日本において、劇症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病、インスリン自己免疫症候群などの疾患単位が発見されてきた。今後も、新たな糖尿病の表現型の発見や臨床パラメーターを規定するSNPの同定が個別化医療の実現につながることを期待したい。

### 参考文献

- 1) Manolio TA, et al. Nature 2009; 461: 747-753.
- 2) Osawa H, et al. Am J Hum Genet 2004; 75: 678-686.
- 3) Osawa H, et al. Diabetes Care 2007; 30: 1501-1506.

大澤 春彦

(愛媛大学大学院医学系研究科  
分子機能領域 糖尿病内科学講座)

# 足病の患者を救う

## 足病重症化予防のための連携拡大に向けた取り組み



ゲスト

大浦 武彦先生

(日本下肢救済・足病学会 理事長)



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)

### ●プロフィール

北海道大学名誉教授、医学博士。  
日本の形成外科領域の先駆者。  
日本形成外科学会理事長、日本  
熱傷学会理事長、日本褥瘡学会  
理事長などを歴任。

## 日本の慢性創傷患者は 推定約250万人

渥美●最初に、足病の現状を教えてください。

大浦●わが国では、まだ慢性創傷患者数の統計データはありません。米国の慢性創傷患者数は人口の約2%と言われており、これを基に日本の患者数を算出すると約250万人と推定されます。また、慢性透析患者は年々増加しており、2014年12月末現在で約32万人です<sup>1)</sup>。透析患者の増加に伴い、足病の患者も増えています。透析患者は足病の自覚がない上、透析医療に取り組む医師は足病に関心が薄いという現状があります。そもそも、日本には足病医がいません。欧米では昔から足の病気に注意が払われており、100年以上前から足病医が存在しています。従って、足病変で受診する診療科、クリニックが明確です。一方、日本では足病に携わる専門医がいないため、足の調子が悪くなったときに受診する医療機関がわからず、患者が右往左往してしまうことがあります。すぐに治療を開始していれば、切断にまでは至らなかっただろうという例が多数あります。

渥美●透析患者の約38%は、糖尿病腎症を原疾患としています。透析患者は足病を発症する可能性が高いです。2016年度の診療報酬改定では、透析関連の点数は全体的に低下

渥美●2016年4月に改定された診療報酬で「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」の新設に尽力された日本下肢救済・足病学会理事長の大浦 武彦先生をお招きして、足病変の重症化予防、診療報酬の新設に至るまでの経緯など、お話を伺いたいと思います。

しましたが、フットケアを適切に実施している施設では「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」を取得できることになりました。

## 透析患者の足病を救う制度 下肢末梢動脈疾患指導管理加算

渥美●「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」新設までの経緯を教えてください。

大浦●糖尿病患者を対象とすると、あまりに膨大になりますので、まず糖尿病の下流にあたり、最も足病患者が多く発生している透析患者を対象にしました。透析患者は足病発症後の生存率が悪いと言われていまして、早期に発見して、治療を開始することが大切です。

そこで、日本下肢救済・足病学会では透析患者の足病を救う制度を作ることを考え、医師で、厚生労働省職員を経て、参議院議員になられた秋野公造先生にご協力いただき、関連7学会(日本足の外科学会、日本形成外科学会、日本血管外科学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本透析医学会、日本糖尿病学会、日本皮膚科学会：五十音順)の賛同を得て、「足の重症化予防に関する要望書」を厚生労働省に提出し、患者会の合意とサポートを受けて立法府を動かし、国会討議まで至りました。このときに国会討

議にまで進めるルートがあることを知りました。「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」は活動開始から約1年と短期間で新設に至ったのです。これからもこのようなルートを活用して、医療改正を行っていきたいと考えています。

**渥美**●「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」についてご解説いただけますか。

**大浦**●「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」は、透析クリニックで人工透析患者の下肢末梢動脈疾患に関するリスク評価

を行い、重症度の高い虚血がある患者が見つかった場合には、その旨を患者や家族に説明し、同意を得た上で、専門的な治療体制がある院内の診療科、または医療機関に紹介すると、100点が加算されるというものです。患者に指導管理などを行い、臨床所見、検査実施日、検査結果および指導内容などを診療録に記載していることが必要です。また、連携する専門的な治療体制を有している保険医療機関をあらかじめ定め、地方厚生局等に届け出なければなり

ません(図1)。この制度の目的は、透析医に足病に関心を持ってもらい、他の専門医と連携して足病の治療をすることです。このような連携に点数がついたのは初めてです。

## 足病の医療連携を広げる

**渥美**●人工透析科の医師の注意を足に向けさせているのですね。足病は糖尿病と同様に多職種の間わりが必要ですが、どこかの連携が重要とお考えですか。

**大浦**●「下肢末梢動脈疾患指導管理加算」は第一ステップで、潰瘍の治療、潰瘍・足切断を防ぐ血行再建、歩行支援をするリハビリテーションや、技師および義肢装具士など、関係者がスムーズに連携して患者を治療支援する仕組みを作るところまでを目指しています。

これまで、足病に関しては、患者はどこにかかってよいかかわらず右往左往していました。この仕組みができれば、患者はすぐに適切な診療科に行くことができるようになると考えています。重症下肢虚血の血行再建手術は一刻を争うため、足病は早期発見と早期治療開始が重要です。「下肢切断をしても、装具を使えば歩けるのではないか」と考える方がいらっしゃいます。パラリンピックで素晴らしい活躍をされている方の印象が強く残っているのだと思います。しかし、活躍している方は若い人で、高齢者ではありません。高齢になってから下肢切断した患

図1 下肢末梢動脈疾患指導管理加算

別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届けた保険医療機関において、人工腎臓を実施している患者に係る下肢末梢動脈疾患の重症度等

### 1 下肢末梢動脈疾患指導管理加算に関する施設基準

- (1) 当該医療機関において慢性維持透析を実施している全ての患者に対し、下肢末梢動脈疾患に関するリスク評価を行っていること。また、当該内容を元に当該医療機関において慢性維持透析を実施している全ての患者に指導管理等を行い、臨床所見、検査実施日、検査結果及び指導内容等を診療録に記載していること。
- (2) 検査の結果、ABI検査0.7以下又はSPP検査40mmHg以下の患者については、患者や家族に説明を行い、同意を得た上で、専門的な治療体制を有している医療機関へ紹介を行っていること。また、当該医療機関が専門的な治療体制を有している医療機関の要件を満たしている場合は、当該医療機関内の専門科と連携を行っていること。
- (3) 専門的な治療体制を有している医療機関をあらかじめ定め、当該医療機関について事前に届出を行っていること。また、当該医療機関について、院内掲示をすること。なお、専門的な治療体制を有している医療機関とは、次に掲げるアからウまでの全ての診療科を標榜している病院のことをいう。

- ア 循環器科
- イ 胸部外科又は血管外科
- ウ 整形外科、皮膚科又は形成外科

### 2 届出に関する事項

下肢末梢動脈疾患指導管理加算の施設基準に係る届出は様式49の3の2を用いること。

| 様式 49 の 3 の 2  |  | 下肢末梢動脈疾患指導管理加算に関する施設基準 |  |
|--|--|------------------------|--|
| ※該当する届出事項を○で囲むこと。  |  |                        |  |
| 1  | 当該医療機関において慢性維持透析を実施している患者に対し、全例に下肢末梢動脈疾患に関するリスク評価及び指導管理等を行っている<br>( 該当する ・ 該当しない )   |                        |  |
| 2  | 下肢末梢動脈疾患に関するリスク評価及び指導管理等を行った1月間の患者数<br>(実績期間 年 月) 人  |                        |  |
| 3  | ABI検査0.7以下又はSPP検査40mmHg以下の患者については、全例に患者や家族に説明を行い、同意を得た上で専門的な治療体制を有している医療機関へ紹介を行っている<br>( 該当する ・ 該当しない )                              |                        |  |
| 4  | 専門的な治療体制を有している医療機関の名称及び当該医療機関が標榜する診療科<br>名称:<br>ア 循環器科 循環器科の標榜 ( 有 ・ 無 )<br>イ 胸部外科又は血管外科 標榜する診療科 ( )<br>ウ 整形外科、皮膚科又は形成外科 標榜する診療科 ( ) |                        |  |
| 5  | [4]に定める医療機関に係る院内掲示の有無 ( 有 ・ 無 )  |                        |  |
| [記載上の注意]<br>1 [4]について、当該届出医療機関が専門的な治療体制を有している医療機関の要件を満たしている場合、自院の所在地及び名称を記入すること。 |  |                        |  |

厚生労働省 平成28年度診療報酬改定関係資料

者のQOLは低く、50%以上が1年以内に死亡しています。糖尿病の先生にも、足病を早期に発見し、治療へ導いていただきたいと思います。

**渥美**●重症下肢虚血は、あまり動かなくなっている方のため、間欠性跛行の症状が出ず、なかなか発見されないのではないのでしょうか。

**大浦**●間欠性跛行は、末梢動脈疾患(PAD)の重症度が進み、重症下肢虚血になる前が出る症状ですので、重症化の程度の目安になります。しかし、重症下肢虚血の患者に、必ずしも間欠性跛行の症状が出るわけではないことが最近わかってきました。フットケアには看護師が積極的に取り組んでいますので、足病変を早くに発見できます。そして神経障害と血流障害を区別して診て、患者に説明する、ということができるようになっています。

**渥美**●そういうことができるコメディカルを増やし、レベルアップしていくことが大切です。問診だけでは心もとないから、直接視診をして欲しいということですね。

**大浦**●触診と視診である程度目星がついても、医師に引き継がなければ治すことはできません。そこで足病に医師の注意を向けさせる仕組みが必要と考えています。

**渥美**●そうですね、それは私も旗を振っているのですが、なかなか浸透できていないと感じています。

**大浦**●糖尿病の場合には神経障害が出てくると、靴擦れやタコなどの外傷が発生してしまいます。それらを治すためには装具と靴が必要です。そして、装具を付けても筋肉がないと治りませんので、リハビリが欠かせません。潰瘍と血流の治療が重要であり、これらが連携してできるようになることが大切です。

**渥美**●連携先として、条件を満たした施設は限られるのではないのでしょうか。

**大浦**●おっしゃる通り限られています。中でも膝下の血行障害を治す施設と、それ以外の施設を明確にしなければいけません。今年状況を分析して、効果を確認し、課題が見つければ、改善していきたいと考えています。

**渥美**●登録して点数は取るのに、実際に血行再建を行っても歩けないというのでは困ります。今後は施設の振り分けを目指しているということですね。

**大浦**●現在は、潰瘍の治療をエンドポイントにしているのですが、それだけでは患者は歩けるようになりません。歩行ができると、心

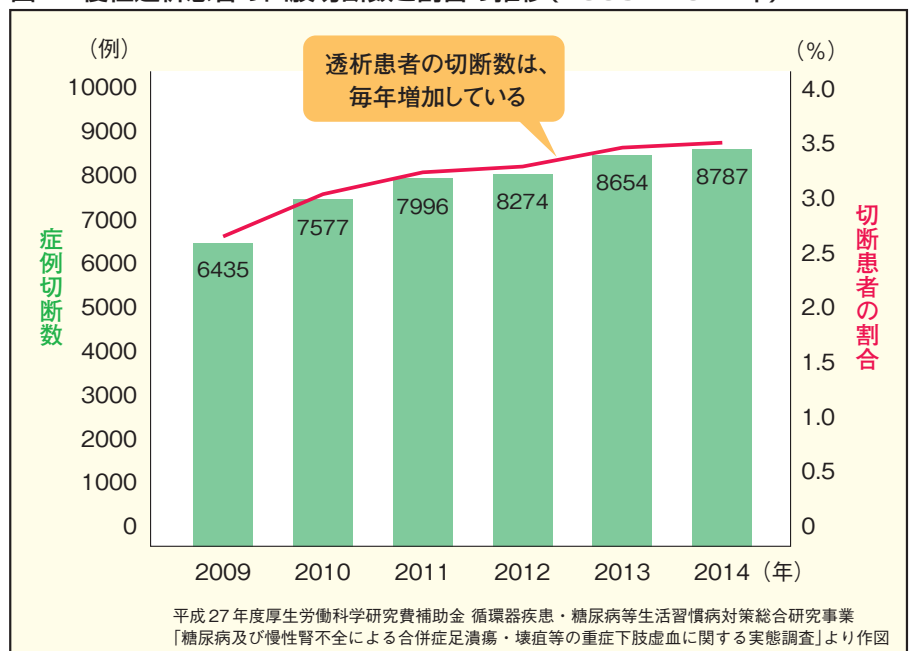
臓や脳のリハビリもできるようになりますので、患者が歩くというところをエンドポイントに持っていきたいと考えています。患者が適切な治療を受けられないまま病状が悪化し、足の切断に至ってしまう現状の中、PAD患者は、多くが高齢者で、動脈硬化の割合が高く、過半数が心臓疾患を持っています。また、四肢を切断する透析患者は毎年増加しており(図2)、その状況は悲惨です。平成27年度厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「糖尿病及び慢性腎不全による合併症足潰瘍・壊疽等の重症下肢虚血に関する実態調査」(研究代表者:大浦武彦)で調べたところ、足を切断した後、その改善、いわゆる装具を付けて歩行できるようになるのは約9%であり、切断に至った人のうち約半数が亡くなり、残る半数近くは寝たきりになっていることがわかりました。足病は、やはり早く見つけることが重要です。足の小さな傷が悪化、重症化し、切断に至る症例がありますので(図3)、足病を専門に診る医療機関の見分けがつくようにしないといけないと考えています。

## 足病は医療の中の一つ

**渥美**●今は透析の開始年齢が高くなり、透析患者が高齢化していますので、歩けるようになること自体が、なかなか達成しにくいのではないかと思います。歩行を可能にするトレーニングやリハビリなどチーム医療で行わないといけません。寝たきりを減らして、健康寿命を長くすることが目標になりますね。

**大浦**●「医師に足を見せるなんて」と躊躇する患者がいらっ

図2 慢性透析患者の四肢切断数と割合の推移(2009~2014年)



しゃいます。足病は医療の中の一つであると、啓発していかなくてはならないと考えています。

**渥美**●日本下肢救済・足病学会では「フットケアの日」を定めてらっしゃいますね。

**大浦**●語呂合わせで2月10日フットケア。1年に1回でいいから足をよく観察しましょうと、各地域の市民講座で、医師が患者の足を診るイベントを開催しています。

**渥美**●認知度を高めることは重要で、他の学会でも取り組んでいます。今後の展開についてお聞かせいただけますか。

**大浦**●がん治療のように中核病院を位置づけ、リハビリや義肢装具士たちとの連携も含めた治療システムを構築していきたいと考えています(図4)。

**渥美**●足病変の医療連携がさらに広がり、重症化予防が進むことを期待しています。今日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

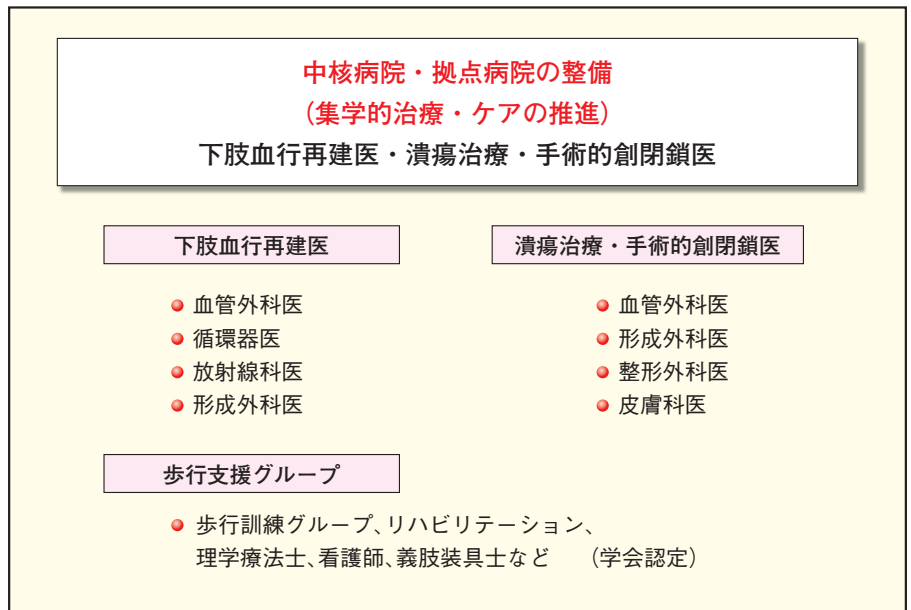
参考文献

- 1) 一般社団法人 日本透析医学会 統計調査委員会、図説 わが国の慢性透析療法の現況 2014年12月31日現在「慢性透析患者数の推移」

図3 足の傷が悪化、重症化し、切断になった症例



図4 足病重症化予防のための連携拡大に向けた日本下肢救済・足病学会の2016年の目標



## Educators

# 釧路CDE研究会のこれまでの取り組みと これから10年の「DO TO 1!」プロジェクト

●古川 真(釧路赤十字病院 内科)

## 釧路CDE研究会の幕開け

2006年6月、私は、釧路赤十字病院薬剤師の千田泰健氏(現薬剤部長)に、院内のATM前で呼び止められ、「先生、CDEに合格しました！ CDEの研究会を立ち上げようと考えていますので、ぜひとも手伝ってください」と言われ、「いいよ」と天下の安請け合いをした。これが「釧路CDE研究会」の始まりである。

当初のメンバーは、CDE 6人で、代表世話人を釧路市内で開業している糖尿病専門医の芦野クリニック 高橋忠良院長にお願いした。コンセプトは、①地域一体、②糖尿病患者さんのためにみんなで汗をかく、③座学よりも実践を、だからワークショップ、④愉快に！楽しく！役に立つ！である。

## 患者がどう受け取るかに思いを馳せる

釧路CDE研究会では、座学の知識習得の勉強会だけではなく、さまざまなワークショップを開催し、患者さんの療養生活や、メンバーの療養サポート内容を体験することにより、相互理解を強化している。「500kcalを作ろう！」をテーマにしたワークショップでは、実際に自分たちで食材を計量しながら調理し、日々の食事療法の大変さを痛感した。また、「患者さんに情報を伝えるということ(検査編)」では、さまざまな検査結果を取り上げ、「悪い情報の伝え方」と「良い情報の伝え方」に分けて、伝え方を考えて説明し、比較した。「糖尿病教室を作ろう」では、低血糖などテーマを決め、

教室運営を疑似体験し、患者の立場からの教室を検討した。「よ〜く考えよう。お金は大事だよ。医療とお金の大事なお話」では、初診の糖尿病患者の検査と治療の計画を立て、患者の経済的な負担を計算した。糖尿病患者が日常生活で体験することを、われわれCDEも実際に体験することを重視する。そうすることで、少しでも「自分の行動や言葉を、患者さんはどう受け取るだろう」ということに思いを馳せることができるようにと願いを込めている。

## 毎年、くしろ糖尿病デーを開催

その思いをさらに発展させて、2009年11月14日の世界糖尿病デーに「くしろ糖尿病デー」を開催した。地域住民を対象とした市民公開講座と、フットケア、糖尿病食実食体験、血糖測定、よろず相談など、一緒に糖尿病療養体験をしていただけるような内容のイベントを行った。現在も「くしろ糖尿病デー」は世界糖尿病デーの前後に開催している。

## 糖尿病療養を支援する仲間を育成

このような取り組みを継続してきて、振り返ってみると、現実には糖尿病療養が充実しているとは言えない地域の実情があった。「何が足りないのか？」と考えてみると、「われわれはまだ自分達の殻に閉じこもり、仲間うちで凝り固まっているのではないだろうか」という考えに至った。そこで、2014年11月15日の「くしろ糖尿病デー」には、「釧路糖尿病療養サポーター研修会」を行い、単に糖尿病療養体

写真1



▲くしろ糖尿病デー会場「釧路市生涯学習センター まなぼとち幣舞」のブルーライトアップ

釧路根室地域糖尿病療養指導士(夕日丹頂CDEL)が▶  
北海道新聞(2015年6月23日)に取り上げられた



写真2

▲釧路のシンボルである幣舞橋を釧路CDE研究会のブルーTシャツで染める

写真3



験を受けていただくだけでなく、療養サポートと一緒に実践する仲間を広げていった。さらに2015年の「くしろ糖尿病デー」(写真1、2)からは「釧路根室地域糖尿病療養指導士(夕日丹頂CDEL)研修会」を併設し、継続してこの地域で糖尿病療養を支援する仲間を育成する事業も始めた(写真3)。こうして継続してきた活動を「道東さざなみプロジェクト」と銘打って、10年前に始めた小さな活動「さざ波」は、多くの仲間を呼び込み、広まっていった。

## これからの10年に向けた 「DO TO 1!」プロジェクト

少子超高齢化、地域医療崩壊、人口減少、地方消滅など暗いキーワードが世間を賑わしているが、そんな大変な時代

であるからこそ、この地域の人々と一致団結して、少しでも糖尿病療養で苦勞されている人たちの力になりたいと考えている。現在、さらなる10年を目指して「DO TO 1!」プロジェクトを展開している。「DO TO 1!」には、「目の前の一人のために行動しよう!」、そのために「道東(DO TO)が一つになろう!」という思いが込められている。一人でも多くの方に糖尿病療養をする知識と力(技術)と心を持っていただきたい、取り戻してもらいたいと願っている。もしかすると、われわれ医療者は、医療が高度に発展してきたということを言い訳にして、過度に介入し、患者から基本的な療養する力を奪ってしまってきたのかもしれない。10年後には「DO TO 1!」プロジェクトを成就させ、「道東地域で糖尿病療養できて幸せだと患者さんに言っていただけること」が目標である。



## ZOOM UP

# 血糖コントロールの悪化は、 がんを発見する手掛かりとなり得るか

●金子 至寿佳(高槻赤十字病院 糖尿病・内分泌・生活習慣病科)

## 血糖コントロール悪化の背景

高血糖の持続やインスリン抵抗性、高インスリン血症は、発がんの促進に関連すると考えられている。一方、耐糖能異常を有する患者が担がん状態になると、がん細胞から産生されるインスリン抵抗性因子により血糖コントロールが悪化する。いずれの場合にも、血糖コントロールの悪化はがんを診断する手掛かりになる場合も多く、糖尿病外来を担当する医師は、血糖コントロールの悪化の背景に注意を払う必要がある。

がんによる血糖値上昇と、緩徐進行1型糖尿病の発症、もしくは急性増悪による血糖値上昇との鑑別は難しく、いずれも数カ月単位の亜急性の血糖値上昇と体重減少を来す。HbA1c 6%台にコントロールされていた血糖値が急激に悪化した場合には、抗GAD抗体の測定とがんの両方の精査を行う必要がある。

## 血糖値以外の身体の変化に注意

当院において2006年1月から2015年12月末までの10年間に、2型糖尿病治療中に新規にがんの診断を受けた1155人の診療記録を基に、がん発見の直前3カ月間のHbA1c値をTMN分類に準じて病期別に後ろ向きに解析し、血糖コントロールの悪化ががん発見の手掛かりとなり得るかを臓器

別に検討した(表、図1)。

結腸・直腸がんを診断された患者は、全病期においてHbA1c 7%台であったが、ステージⅢ、ⅣでHbA1cが低下する傾向があった。胃がんと診断された患者のうちステージⅢの患者は、他の病期に比べて、HbA1c 6%以上の患者が少なかった。消化管のがんにおいては、病期が進行すると、貧血による見かけ上のHbA1c値の低下を認めやすい。肝がんにおいても病期が進行するにつれて、HbA1c値は低下を示したが(図1)、これは肝硬変が進行して、脾腫を来したことによる脾機能亢進の影響が考えられた。ステージⅢの胃がん、ステージⅢ以降の肝がんを見つける手掛かりとしては、HbA1c値ではなく、血糖値そのものを参考にすることがある。男性の消化管がんの診断には、MCV、MCHの低下が参考になる(図2)。

食後や空腹時の血糖値が悪化しているにもかかわらず、HbA1c値が上昇しない、といった矛盾に注意する必要がある。

膵がんを診断された患者のHbA1c値は、他臓器のがんに比べて有意に上昇しており、血糖コントロールの悪化は膵がんを発見する手掛かりとなり得る。HbA1c値が悪化した場合は、まず腹部超音波検査を行うことが重要である。一方で、ステージⅣの肺がんは転移まで至っていても、他のステージと比較してHbA1c値の有意な上昇がみられない。検診や人間ドックを利用した画像による定期健診が勧められる。腎がん・膀胱がんでは、患者本人が食事・運動療法に問題があると思っていたことが多く、膀胱がん発見の手掛

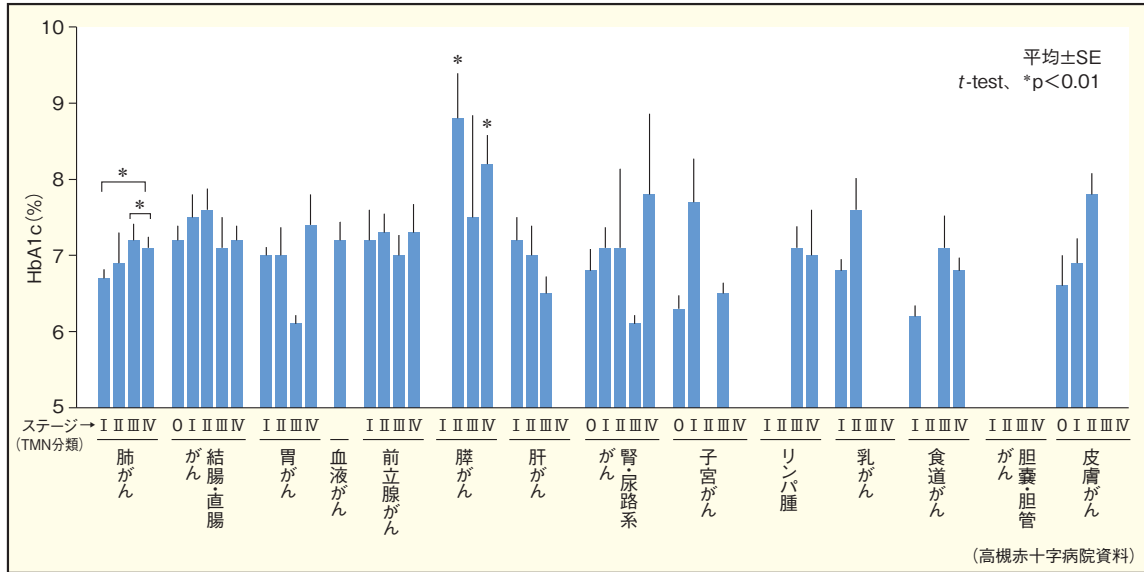
表 患者プロフィール(10症例以上あったがんについて記載)

平均±SD

|             | 肺がん          | 結腸・直腸がん             | 胃がん            | 血液がん            | 前立腺がん          | 膵がん            | 肝がん            | 腎・尿路系がん        | 子宮がん           | リンパ腫          | 乳がん            | 食道がん           | 胆嚢・胆管がん        | 皮膚がん          |                |
|-------------|--------------|---------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
| 総人数(人)      | 247          | 218                 | 218            | 81              | 75             | 65             | 60             | 49             | 43             | 33            | 32             | 29             | 28             | 14            |                |
| 解析対象(人)     | 163<br>(127) | 133<br>(96)         | 113<br>(86)    | 49<br>(34)      | 59<br>(59)     | 47<br>(31)     | 28<br>(22)     | 27<br>(19)     | 12<br>(0)      | 18<br>(13)    | 19<br>(0)      | 7<br>(7)       | 2<br>(0)       | 12<br>(7)     |                |
| ステージ(TMN分類) | 0            | —<br>48<br>69.8±9.4 | —              | 49<br>72.2±12.4 | —              | —              | —              | 8<br>76.1±7.6  | 3<br>67.3±5.0  | —             | 0              | —              | —              | 3<br>78.0±7.8 |                |
|             | I            | 34<br>70.0±8.2      | 22<br>73.3±9.7 |                 | 86<br>72.3±8.1 | 4<br>71.5±1.7  | 0              | 11<br>66.0±8.7 | 11<br>68.5±9.6 | 6<br>59.8±6.4 | 0              | 11<br>68.3±9.1 | 2<br>71.0±4.2  | 0             | 6<br>76.0±10.7 |
|             | II           | 9<br>76.7±6.5       | 25<br>71.7±9.6 |                 | 6<br>73.8±4.1  | 32<br>72.0±6.7 | 15<br>67.3±6.9 | 11<br>70.2±9.2 | 3<br>81.3±6.0  | 1<br>—        | 1<br>73.0±7.1  | 7<br>—         | 0<br>—         | 0<br>—        | 2<br>61.5±4.9  |
|             | III          | 37<br>70.9±8.3      | 20<br>72.6±8.6 |                 | 3<br>69.0±1.0  | 11<br>72.6±6.2 | 2<br>60.5±3.5  | 5<br>69.6±7.0  | 3<br>73.0±9.8  | 2<br>59.0±9.9 | 8<br>73.0±18.4 | 1<br>—         | 2<br>73.0±7.1  | 1<br>—        | 0<br>—         |
|             | IV           | 83<br>69.3±9.9      | 18<br>73.0±9.4 |                 | 18<br>72.6±8.5 | 12<br>71.5±9.7 | 30<br>72.2±6.3 | 1<br>—         | 2<br>69.0±5.7  | 0<br>—        | 9<br>67.0±25.5 | 0<br>—         | 3<br>81.0±13.0 | 1<br>—        | 1<br>—         |
|             | 不明           | 8                   | 8              |                 | 7              | 0              | 3              | 7              | 6              | 4             | 1              | 0              | 0              | 3             | 0              |
| HbA1c <6.0% | 76<br>(30.8) | 77<br>(35.3)        | 61<br>(28.0)   | 32<br>(39.5)    | 13<br>(17.3)   | 11<br>(16.9)   | 26<br>(43.3)   | 18<br>(36.7)   | 30<br>(69.8)   | 15<br>(45.5)  | 13<br>(40.6)   | 19<br>(65.5)   | 26<br>(92.9)   | 2<br>(14.3)   |                |

解析対象欄下段( )内は男性の人数、ステージ欄各ステージ上段は症例数(人)、下段は平均年齢(歳)、HbA1c<6.0%欄上段は症例数(人)、下段( )内は総人数に占める割合(%)を示す。  
(高槻赤十字病院資料)

図1 がんの存在を疑う契機となったHbA1c、もしくはがんが診断された直前のHbA1c



かりが全て血尿であったことから、糖尿病外来においても血糖値以外の身体の変化を患者から聞き出すことが大切である。

前立腺がんが発見された症例は、HbA1cの変動はなく、胆嚢・胆管がんが発見された症例はステージに関係なくHbA1c値は6%未満が多かった。

副腎不全を合併する副腎腫瘍は、まず副腎B細胞リンパ腫を考える必要があるが、これは腫瘍性リンパ球がびまん性に副腎に浸潤するために副腎不全を認めやすいことによる。一方で、肺がんや胃がんなどの固形腫瘍では、副腎組織の90%以上に浸潤しなければ副腎不全を呈しないことと大きく異なっており、診断の参考となる。血糖コントロールが平常より改善し低Na血症を認める副腎腫瘍では、まず副腎リンパ腫を念頭に精査を進める必要がある。

### 病歴聴取が重要

高血糖を主訴とする患者の診察においては、自覚症状が乏しい場合が多いことから、スクリーニング検査も重要な意味を成す。しかし、糖尿病患者全例に腫瘍マーカーを測定する施設も散見されるが、まずは患者からの病歴聴取と理学所見の診察が大切にされるべきである。血糖値以外の軽微な症状の訴えにも注意し、普段の食事の内容が血糖値に見合わない際には、がんの精査を勧めることも検討する。

### がんは高血糖の原因なのか、結果なのか

糖尿病患者のがんは、高血糖ががん発症リスクを高める場合と、逆にがんによる二次的な血糖上昇を来す場合が考えられるが、これらを区別することは困難である。

高血糖を介したがんの発生機序は十分に解明されていな

図2 67歳 男性糖尿病歴32年 喫煙歴49年 40本/日

| 検査日         | HbA1c (%) | Hb (g/dL) | MCV (fl) | MCH (pg) | CEA (ng/mL) |
|-------------|-----------|-----------|----------|----------|-------------|
| 2013年12月10日 | 6.9       | 13.1      | 98.0     | 32.4     | 10.0        |
| 2014年1月21日  | 8.5       | 12.1      | 100.2    | 32.3     | 10.5        |
| 2014年2月18日  | 9.1       | 12.6      | 101.2    | 32.7     | 10.7        |
| 2014年3月14日  | 8.1       | 11.2      | 100.7    | 33.5     | 10.2        |
| 2014年4月18日  | 8.3       | 11.0      | 99.3     | 31.9     | 9.7         |
| 2014年6月6日   | 8.2       | 9.6       | 96.4     | 31.7     | 9.0         |
| 2014年7月15日  | 8.1       | 10.0      | 95.2     | 30.5     | 10.6        |
| 2014年8月26日  | 8.4       | 10.1      | 91.3     | 29.3     | 11.3        |
| 2014年10月7日  | 8.0       | 10.1      | 88.0     | 28.0     | 11.4        |

いが、遺伝子レベルではテロメアの短縮が、また個体レベルではインスリン過剰による腫瘍細胞増殖やアポトーシス抑制の関与が示唆されている。逆に、がんの存在により血糖値の上昇を来すのは、担がん状態では腫瘍壊死因子αなどによってインスリン抵抗状態となるためである。耐糖能異常があるところに進行がんの罹患が加わると、血糖値がさらに上昇し、早期にがんの初発症状として高血糖が現れやすくなる。そして、何らかの機会に高血糖を指摘され、糖尿病外来を受診するに至っていると考察される。

### 高血糖患者はがんの存在を疑う

今後も耐糖能異常を有する人の増加が見込まれる。高血糖のみを主訴として、潜在的担がん患者が糖尿病外来を受診する機会が以前よりも増してきており、高血糖患者を診察する場合は、三大合併症だけでなく、がんの存在を注意深く疑う姿勢が必要である。

## REPORT

## 第4回 日本糖尿病療養指導学術集会 報告記

## Best Practiceは、現状の再設計から

● 森川 浩子 (福井大学学術研究院医学系部門看護学領域)

## 祇園祭の災厄除去

2016年7月23日(土)～24日(日)、第4回日本糖尿病療養指導学術集会が、南條輝志男会長(和歌山ろうさい病院)のもと、国立京都国際会館で開催された。テーマは「チーム力UP! -自分にできること 自分にしかできないこと-」であり、21世紀の医療提供者として、Best Practiceを実現するために、自分の専門領域(出番)をいかに発揮するか、を各自に問いかける企画であった<sup>1)</sup>。

7月24日には祇園祭山鉦巡行が行われ、祇園囃子も賑やかに町中が熱気にあふれた。祇園祭は貞観11年(869年)災厄除去を祈って始まったと伝えられる。貞観11年、三陸沖に貞観地震が起こり、東日本大震災はその再来ではないかといわれる。

震災で家族を失った喪失感から再起することができなくても、山鉦巡行というTransformation(舞台転換)に参加することで、「内なる光」を見出すことができたのではないだろうか?

糖尿病という災厄の除去を祈る現代の巡行に、1402人も参加者が引き寄せられるように集まった。

## 和而不同がキーワード

南條会長は、「<sup>わじふどう</sup>和而不同」(子曰く、君子は和して同ぜず。小人は同じて和せず→人と協力はしても、いたずらに同調しない)をキーワードとして、高齢化し続ける21世紀を迎

南條輝志男会長  
(和歌山ろうさい病院)

え、糖尿病診療には、複雑な断層(Chasm)があると問題提起された。

「和而不同」は論語にある言葉で、「和」とは、互いに個性を尊重し合いながら、仲良くすることであり、つまりMicroの尊重が、Macro(強い組織)作りの秘訣となる。

日本では、対立や衝突を避け空気を読むことを「和」と捉える風潮がある。しかしこの方法では、問題は先送りされ、質の改善には至らない。

南條会長は、第5代日本糖尿病療養指導士(CDEJ)認定機構理事長(2012年6月3日～2016年6月25日)として、CDEJの質と量の両面から糖尿病療養指導体制を強化された(図1)。

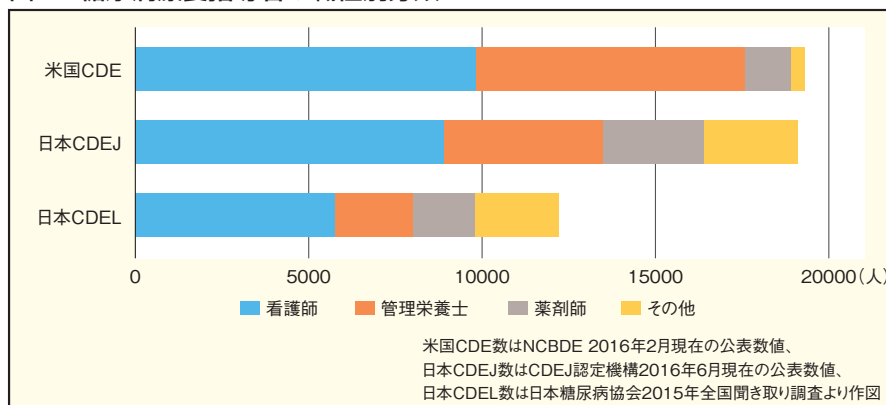
米国では、NCBDE(National Certification Board for Diabetes Educators)によるCDE認定試験が1986年に始まり、同年ADA(米国糖尿病学会)による糖尿病教育国家基準(構造・プロセス・アウトカム)が報告された<sup>2-4)</sup>。糖尿病教育に対する医療費償還を得るためには、ADAによる厳しい国家基準に適合しなければならない。CDEは糖尿病教育部門責任者として、収益性の高い企画・運営・行政機関との連携・人材育成を担当する。

日本では2001年からCDEJ認定機構によるCDEJ認定試験が始まった。米国に比べて15年遅れの開始であったが、現在ではCDE数は1万9000人超になり、肩を並べるまでになった。

米国では約30年にわたり、糖尿病教育国家基準を明確に定めているが、わが国では確立しているとは言えない。

また、わが国ではCDEJ認定と並行し、日本糖尿病協会各支部が中心になってCDEL(地域糖尿病療養指導士)の認定が行われ、地域包括医療や在宅医療を担う重要な役割を果たしている。

図1 糖尿病療養指導者の職種別分類



## 高齢化社会の糖尿病診療

学会テーマである「自分にできること 自分にしかできないこと」を具体的に展開するために、「それぞれの現場における役割」として5人のシンポジストが登壇した。

進行役の津村和夫先生(川崎市立川崎病院)、矢部大介先生(京都大学大学院医学研究科)は、「2025年問題」といわれる高齢者人口が3500万人(人口比約30%)になる予測をもとに、医療制度改革と医療の質向上を同時に成り立たせる厳しい時代にあることを問題提起された。病床の機能分化と連携体制は表裏一体であり、専門領域を横断する学際的な医療チームを協力して作り出さなければならない。

「多職種が揃っている施設」では、幣憲一郎先生(京都大学医学部附属病院)が、複数の併存症(Comorbidity)をもつ重症糖尿病患者に対し、糖尿病専門医を中心に、多職種連携による総合的な医療を実施していることを述べられた。また2015年より「糖尿病病態栄養専門管理栄養士」の認定が始まり、より高度な栄養管理が展開されている。

「職種が限られている施設」では、金森晃先生(かなもり内科)が、病診連携の一翼を担うクリニックにおいて、限られた人的資源・限られた物的資源のなかで、インパクトのある教育方法について報告された。

「専門医がいない施設」では、松浦秋湖先生(雲南市立病院)が、糖尿病専門医がいた時期にCDEL養成が進み、専門医が不在となった現在も、CDELを中心に糖尿病に強い医療職養成に取り組んでいる現状を報告された。

この他、「調剤薬局」(佐竹正子先生:薬局恵比寿ファーマシー)と「在宅及び介護施設」(森光大先生:あいの里クリニック)が報告された。

## CDEを構成する職種

米国において、2016年2月時点のCDE総数は1万9283人であり、構成する職種は、看護師が約51%、管理栄養士が約40%、薬剤師が約7%、残り約2%は心理学者と運動指導士である。このようにCDEは看護師と栄養士に二分されており、ハーバード大学医学部附属ジョスリン糖尿病センター教育部門では、集団指導のほかに個人指導として30分の時間枠を決め、症状マネジメントや心理社会的問題の場合は看護師、悪性新生物など併存症が起こった場合の栄養管理は栄養士が担当する。インスリンポンプは看護師、栄養士の両方が担当し、共通部分はフレキシブルに対応する。

病院勤務の薬剤師がCDEを取得した後、薬局薬剤師として独立することも多く、インスリン注射や低血糖対処など地域に根ざした活動を行っている。

2016年ADA年次集会において、ADA President, Health

Care & Educationという重責を担うマーガレット・パワーズ氏(栄養士)は、「米国糖尿病患者数は約3000万人(有病率9.3%)であり、米国医療費の3分の1が糖尿病関連に費やされている。糖尿病と診断された患者のうち、1年以内に糖尿病教育国家基準に適合した糖尿病自己管理教育(DSME)を受けている方は7%未満である。DSMEによって糖尿病医療費が39%減少できるという調査結果を得た」と述べていた。

わが国では、2016年6月時点のCDEJ数は1万9062人で、内訳は看護師が約47%、管理栄養士が約24%、薬剤師が約15%、臨床検査技師が約8%、理学療法士が約6%であり、看護師が占める割合が非常に高い。

また、今学術集会参加者総数1402人中約45%が看護師であった。チーム力UPを図る上で、看護師が担う役割をさらに明確にする必要がある。

## 高齢者の糖尿病ABC

高齢化社会において、糖尿病をかかえる人々は、図2に示した「高齢者の糖尿病ABC」にVulnerability(脆弱性)を持つ。脆弱性を払拭することはできないが、脆弱性を抱えたまま生活機能を維持することで、人間としての尊厳を守るとは可能である。一方では、医療の質保証から有効性の側面において、過少・過剰な医療サービス双方を回避することが求められる。ところが有効性を客観的に評価する臨床指標や患者満足度は、脆弱性を抱える人々では身体機能の低下が進むため、指標には必ずしも反映されない。脆弱性を抱える人は変調を来しやすく心のこもったケアが基本である。高齢化社会に向けて医療は「なおす」段階から「支える」段階へと、Transformationをとげている。

図2 高齢者の糖尿病ABC



### 参考文献

- 1) DM Ensemble Vol5増刊号, 2016年11月(印刷中).
- 2) Kahn CR, et al. ジョスリン糖尿病学第2版 2007; 671-686.
- 3) 大橋健, 荒木栄一編集主幹, 植木浩二郎専門編集, 糖尿病予防と治療のエビデンス 2012; 208-212.
- 4) 森川浩子, 最新臨床糖尿病学(下) 2012; 617-623.

## 米国メリーランド州 ロックビル

## 妊娠糖尿病の既往のある女性における低糖質食スコアと長期的な2型糖尿病発症リスクとの関係を検討した前向きコホート研究

Bao W, et al. Diabetes Care 2016; 39: 43-49.

妊娠糖尿病の既往は2型糖尿病発症のハイリスクグループに含まれ、妊娠糖尿病の既往のない妊婦に比べて、発症率は約7倍である。これまでの研究から、良質な食事と活動的な生活が、妊娠糖尿病から2型糖尿病への発症リスクを減少させることが明らかとなっている。

低糖質食は体重減少を促進することが知られているが、全穀粒、食物繊維、果物、野菜など、健康に良い食物成分の摂取を制限する可能性があり、栄養の不足や偏りを招く恐れがある。加えて、動物性脂肪、赤身肉の摂取が増加し、2型糖尿病発症リスクを高める危険がある。従って、動物由来の食物を中心とする低糖質食を長期間続けることは、糖代謝恒常性を乱し、2型糖尿病の発症に大きく関連している。これまでの研究から、中等度の低糖質、動物性たんぱく質や動物性脂肪の多い食事を摂取することは、2型糖尿病発症リスクを高めることがわかっている。しかし、妊娠糖尿病患者への栄養指導では、主要なポイントとして、妊娠中と産後に糖質制限をするよう指導されている。例えば、米国内分泌学会の日常診療ガイドラインでは、妊娠糖尿病患者は、糖質を総カロリーの35～45%に抑えることが推奨されている。低糖質食は、妊娠糖尿病患者の血糖コントロールを短期的に改善させるが、妊娠糖尿病から2型糖尿病への進展という長期的な影響は不明である。今回の研究では、妊娠糖尿病の既往のある女性に食事調査を行い、3パターンの低糖質食の2型糖尿病発症リスクへの長期的な影響を検討した。

The Nurses' Health Study II (NHS II) コホート研究に参加している妊娠糖尿病の既往のある女性4502人を対象に、1991年から2011年まで追跡調査を実施した。1991年か

ら4年ごとに実施した食事調査から、総低糖質スコア、動物性低糖質スコア(糖質、動物性たんぱく質、動物性脂肪に基づく)、植物性低糖質スコア(糖質、植物性たんぱく質、植物性脂肪に基づく)を算出した。スコアは0から10までのポイントで、脂肪、たんぱく質の摂取量が多くなるとポイントが高く、糖質の摂取量が多くなるとポイントが低くなるルールで付与した。

観察期間中6万8897人年あたり722名の2型糖尿病の発症が認められた。糖質摂取量により5分位に分けた場合、糖質摂取量が最も少ない群は、最も多い群と比較して、2型糖尿病発症の多変量補正ハザード比(95%信頼区間)は、総低糖質スコアでは1.36(1.04-1.78)( $p=0.003$ )、動物性低糖質スコアでは1.40(1.06-1.84)( $p=0.004$ )、植物性低糖質スコアでは1.19(0.91-1.55)( $p=0.50$ )であった。

妊娠糖尿病の既往のある女性において、動物由来の高たんぱく質・高脂肪を伴う低糖質食は2型糖尿病の発症リスクが大きかった。一方、植物由来の高たんぱく質・高脂肪を伴う低糖質食では2型糖尿病の発症リスクに有意な関連性は認められなかった。

コメント：動物由来の高たんぱく質・高脂肪を伴う低糖質食では、肥満の影響も加わっているが、肥満度を補正しても2型糖尿病の発症リスクに有意差が認められている。これには赤身肉の摂取量が多いことに加えて、果物、野菜、全穀粒の摂取が少ないことも影響していると考えられる。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

## Q &amp; A

## Cペプチドインデックスによるβ細胞機能の評価とその活用



● 税所 芳史 (慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科)



Cペプチドインデックスについて  
ご教示下さい。

(東京 M.S)



### CペプチドとCPR

Cペプチドはconnecting peptideの略称であり、CPR (C-peptide immuno-reactivity)として測定される。Cペプチドはプロインスリンを構成するペプチドであり、インスリンのA鎖とB鎖をつなぐ。分泌顆粒中でインスリンと切断され、インスリンと等モルのCペプチドが血中に分泌されるため、血中CPR値はβ細胞からのインスリン分泌を反映する。

血中インスリンおよびCPR値は共にβ細胞機能の指標として用いられる。インスリンは約50%が肝臓で取り込まれるが、Cペプチドは生体内でほとんど利用されず、半減期がインスリンよりも長い。そのため、CPR値はβ細胞からのインスリン分泌をより正確に反映し、インスリン療法施行中の患者のβ細胞機能評価にも活用できる。

### 血糖値の影響を補正する指標CPI

CPR値はインスリン分泌の絶対量を反映するが、インスリン分泌は血糖依存的に増加する。たとえば、CPR値が1.5ng/mLで、その際の血糖値が80mg/dLと200mg/dLの場合では、インスリン分泌能は同等ではない。そこで、血糖値の影響を補正するための指標であるCペプチドインデックス(CPI)を使用する。CPIは空腹時に同時測定したCPR値(ng/mL)を血糖値(mg/dL)で除し、100を掛けたものである<sup>1)</sup>。前述の例ではCPIはそれぞれ約1.9(1.5/80×100)および約0.8(1.5/200×100)となり、前者の方がインスリン分泌能は高いと考えられる。

### 食後CPIは インスリンの最大分泌能を反映

通常、CPIの測定は早朝空腹時に行われるが、最近われわれは食後CPIも有用であることを報告した<sup>2,3)</sup>。食後は血糖値が上昇し、インクレチンによるインスリン分泌促進作用も加わることから、食後のインスリン分泌は最大分泌能に近い状態を反映すると考えられる。

われわれは当院入院の2型糖尿病患者579名において、入院時に測定した空腹時CPI、朝食後2時間CPIおよび24時間尿中CPIと、その後のインスリン療法の必要性との関連を検討した<sup>2)</sup>。その結果、食後CPIは、将来のインスリン療法の必要性をより正確に予測した(図)。その際の食後CPIのカットオフ値は2.02で、感度と特異度はそれぞれ81%と63%であった。また、特異度が80%となる食後CPI

図 将来のインスリン療法の必要性に対する各Cペプチド指標の予測能の比較(receiver operating characteristic; ROC解析)



参考文献2)より改変

値は1.53ng/mLであった。他施設からも、治療法の選択に食後CPIが有用と報告されている<sup>4,5)</sup>。

最近、食後CPIが真の $\beta$ 細胞機能の指標とされる Disposition indexと有意に相関したと、Okunoらが報告した<sup>6)</sup>。また、Meierらは、膵摘出術を受けた患者において、空腹時CPIやHOMA- $\beta$ よりも食後CPIが、摘出膵の $\beta$ 細胞量と最も強く相関したと報告した<sup>7)</sup>。食後CPIはインスリン最大分泌能を反映することで、 $\beta$ 細胞量ともより強く相関する可能性がある。

## CPI測定上の注意点

CPRおよびCPIは糖尿病の病型診断、病態の評価そして治療法の選択に有用な指標であり、糖尿病の診断時には抗GAD抗体とともに一度は評価しておく必要がある。その後も、血糖コントロールの悪化時や治療法の変更を考慮する際などには、適宜再評価を行う。

食後CPIは、食後の測定タイミングや食事内容によって影響を受ける可能性があるため、外来で評価する際には適宜空腹時と食後測定を組み合わせる評価するのがよい。前述

表 インスリン療法の必要性に対する特異度80%となる各CPIのカットオフ値

|  |
|--|
|  |
|--|

参考文献<sup>8)</sup>

したわれわれの検討で、インスリン療法の必要性に対する特異度を80%としたときの各指標のカットオフ値を表に示す<sup>8)</sup>。この値を参考にすると各CPI指標を比較しやすい。

また、CPRは腎で排泄されるため、腎不全の患者では血中CPRは高値に、逆に尿中CPRは低値になる。また、CPIはインスリン分泌促進薬を使用していると高値傾向、高血糖による糖毒性が存在すると低値傾向を示す可能性がある。これらの状況も考慮した上でCPIの値を評価し、必要があれば条件を変えて再検査することを検討する。

## CPIは治療選択時の指標の一つ

CPRおよびCPIによる $\beta$ 細胞機能の評価は病型診断のみならず、病態の把握、そして治療法の選択に有用であり、適宜評価を行うことが重要である。CPIは空腹時、食後採血および尿による評価が可能であり、それらを組み合わせる総合的に $\beta$ 細胞機能の評価することが望ましい。CPIは治療選択の際の客観的な指標の一つである。治療方針を決定する際に、患者とCPIの情報を共有すると、患者自身の病態への理解が深まり、その後の治療に対するアドヒアランスや満足度も高まる可能性がある。

### 参考文献

- 1) 浅野貴子, 他. 糖尿病 2008; 51: 759-763.
- 2) Saisho Y, et al. Endocr J 2011; 58: 315-322.
- 3) Saisho Y, et al. Acta Diabetol 2013; 50: 987-988.
- 4) Fujiwara D, et al. J Diabetes investig 2013; 4: 618-625.
- 5) Lee EY, et al. J Diabetes Investig 2014; 5: 517-524.
- 6) Okuno Y, et al. Metabolism 2013; 62: 1470-1476.
- 7) Meier JJ, et al. Diabetes 2009; 58: 1595-1603.
- 8) 税所芳史, 糖尿病診療マスター 2015; 13: 244-250.