



DITN

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

CONTENTS

EDITORIAL: 免疫チェックポイント阻害薬と1型糖尿病	今川 彰久
Diabetes Front: 1型糖尿病～最新の知見～	
.....ゲスト: Matthias von Herrath	ホスト: 池上 博司
Educators: 回復期リハビリテーション病院における糖尿病療養指導	酒井 孝征
ZOOM UP: 糖尿病と結核	山岸 文雄
TOPICS: 隠性糖尿病～最近の知見～	目黒 周
Q&A: アルコール依存症を合併した糖尿病患者を診療する際のコツ	小松 知己

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

免疫チェックポイント阻害薬と 1型糖尿病

抗PD-1抗体投与後発症型糖尿病の病態を解明しよう

抗PD-1抗体薬とは何か

癌に対して免疫チェックポイント阻害薬、特に抗PD-1抗体薬を投与した後に1型糖尿病を発症したという報告が内外から相次いでいる。

抗PD-1抗体薬は、いわゆる「癌免疫療法」に用いられる薬剤である。従来の抗癌薬が、癌細胞に対する毒性を利用することにより抗癌薬として作用するのは異なり、癌細胞を排除する免疫機構を活性化させることにより抗癌薬として作用する。

一般にT細胞による免疫反応では、T細胞側の受容体が、抗原提示細胞から主要組織適合抗原複合体(MHC)抗原とともに提示される特異的な抗原を認識することにより、T細胞の活性化シグナルが伝達される。ここでいう抗原として、ウイルス(由来)や細菌(由来)のペプチドを想定すれば、

感染防御に関与した免疫反応であるし、癌細胞(由来)のペプチドを想定すれば癌免疫に関与した反応、自己のペプチドを想定すれば自己免疫疾患に関与した反応となる。これらの免疫反応は、抗原の量や受容体の発現量による調節以外に、種々の制御を受けており、その1つにPD-1の関与する制御系がある。PD-1はT細胞に発現している分子であり、そのリガンドである抗原提示細胞のPD-L1/L2と結合することにより、免疫反応を負に制御するシグナルをT細胞側に伝達する(T細胞を不活性化する)。

一方、癌細胞が宿主の免疫機構から逃れるメカニズムの1つとして、癌細胞自身がPD-L1を発現することが知られている。抗PD-1抗体薬は、癌細胞とT細胞間のPD-1とPD-L1の反応をブロックすることにより、免疫反応を活性化させ、癌細胞を排除しようとするのがその作用機序である。このような薬剤は免疫チェックポイント阻害薬と総称されており、T細胞に発現し、同じく免疫反応を負に制御

する細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (CTLA-4) に対する抗体薬などが含まれる。

2017年1月末の時点で、日本で販売されている抗PD-1抗体薬はニボルマブ(オプジーボ®)であるが、最初に使用が認められた悪性黒色腫に加えて、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫に適応が拡大されている。特に肺癌に対する適応拡大により、投与症例が著しく増加した。今後もさらに適応拡大と投与症例の増加が想定される。

抗PD-1抗体薬投与後に 発症する糖尿病

抗PD-1抗体薬は前述のような作用機序から、癌免疫以外の過剰な免疫反応を惹起することが推測される。1型糖尿病も免疫異常が関与して発症する疾患であり、実際、抗PD-1抗体薬投与後に1型糖尿病を発症した症例が内外から報告されている。日本におけるニボルマブ投与後に発症した1型糖尿病の報告は41例あり、発症率は約0.28%となる(2017年1月末現在、製造販売会社の資料による)。

日本では1型糖尿病は主に発症時の経過により、「急性発症」「劇症」「緩徐進行」の3つの病型に分類される。このうち、抗PD-1抗体薬投与後の1型糖尿病は劇症1型糖尿病の診断基準を満たす症例が多く、急性発症1型糖尿病の診断基準を満たす症例も報告されている。すなわち、抗PD-1抗体薬投与後に発症する糖尿病は急激なものが多く、できるだけ早期に診断し、治療を開始する必要がある。診断が遅れると予後に影響するのは、劇症1型糖尿病の特徴である。

また、報告例には口渴・多飲などの高血糖症状を認めない症例もあること、抗PD-1抗体薬投与開始から糖尿病発症までの期間は非常に多様であることから、抗PD-1抗体薬投与の際は全例において1型糖尿病の発症を念頭におき、発症時には遅滞なく対応することが重要である。

日本糖尿病学会による Recommendation

このような現状に対し、日本糖尿病学会では「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」を示し、警告している(日本糖尿病学会ホームページ参照 http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf)。このRecommendationは、ニボルマブ投与開始前、および投与開始後来院日ごとに、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定することなどの内容で、糖尿病専門医よりも、むしろ1型糖尿病の診療経験がない癌治療担当医(皮膚科医、呼吸器内科医など)を対象としたものである。1型糖尿病の診療に従事しており、コンサルテーションを受ける立場としては、普段通り劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病を適切かつ丁寧に診断し、治療すればよい。しかし、そこからさらに踏み込んで、Recommendationの情報を院内他科とも共有し、1型糖尿病発症の可能性についての患者教育や、癌治療担当医、糖尿病専門医および薬剤師、看護師などを含めた医療チームを育成するといった対応に発展すれば理想的と考えられる。

今後解明すべき課題について

多くの抗PD-1抗体薬投与症例のうち、どのような症例がどのような時期に1型糖尿病を発症するのか。リスク因子は何か。解明すべき課題は山積している。発症に遺伝子の関与も想定されるが、投与開始から糖尿病発症までの期間はさまざまであり、何らかの修飾因子の存在も考えられる。

現在、日本糖尿病学会の日本人1型糖尿病の成因、診断、病態、治療に関する調査研究委員会において、「抗ヒトPD-1/PD-L1抗体投与後に発症する1型糖尿病に関する疫学調査」の症例募集が行われている。今後、できるだけ多くの糖尿病医による診療データを集積し、「抗PD-1抗体投与後発症型糖尿病」の症例を理解し、病態を解明することが重要と思われる。

開示すべきCOI関係にある企業：小野薬品工業(株)(奨学寄附金)

今川 彰久

(大阪医科大学 内科学I教室)

1型糖尿病～最新の知見～

1型糖尿病の発症予防は可能か

池上●糖尿病分野ではインスリン製剤やデバイスが大きく進歩していますが、1型糖尿病の治療はまだまだ難しく、良好なコントロールを維持し、健常人と変わらない予後達成することは必ずしも容易ではありません。このため、発症機序に関する研究を進め、予知、予防、治療に役立てることは極めて重要です。本日は、1型糖尿病の免疫療法の第一人者であるMatthias von Herrath先生に、1型糖尿病の発症機序と予防に関する最新の知見、さらに今後の展望について伺いたいと思います。



ゲスト

マシアスフォンヘラース
Matthias von Herrath先生

〈ラホヤアレルギー・免疫研究所 /
ノボノルディスク社1型糖尿病
研究開発センター(米国)〉



ホスト

池上博司先生

(近畿大学医学部
内分泌・代謝・糖尿病内科)

1型糖尿病発症の誘因

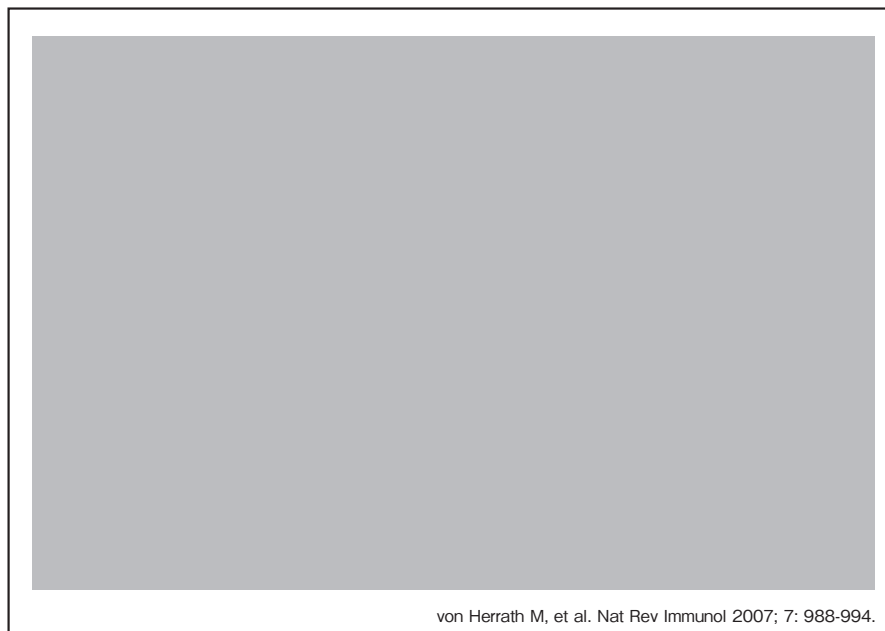
池上●最初に、1型糖尿病の発症機序について伺いたいと思います。

図¹⁾はHerrath先生が提唱されている1型糖尿病の再発・寛解モデルです。このモデルの中で、まず1型糖尿病発症の誘因(トリガー)となるのは何でしょうか。

Herrath●正直なところ、まだ分かっていません。1型糖尿

病で糖尿病を発症する前のステージは、膵島関連自己抗体が陽性であることで診断されます。しかし、米国の膵臓ドナーネットワーク(Network for Pancreatic Organ Donors with Diabetes: nPOD)から入手したドナーの膵臓を調べたところ、複数の膵島関連自己抗体を持つ症例の膵臓であっても、膵島炎は必ずしも多くありませんでした。膵島炎がある場合もあれば、ない場合もあります。このことは、膵β細胞傷害が再発と寛解を繰り返すプロセスであることを意味しています。この段階から顕性糖尿病発症へと進む

図 1型糖尿病の再発・寛解モデル



von Herrath M, et al. Nat Rev Immunol 2007; 7: 988-994.

誘因が何かというご質問ですが、ウイルス感染は考えておく必要があります。ロタウイルスやEBウイルスなどの関与が報告されていますし、最近、私たちはRoseolaウイルスを確認しています。ただし、これもウイルス感染に関する“コッホの原則”に照らして考えると、この疾患の単一の原因物質が1つのウイルスに限定できるわけではありません。

その他の原因については、米国ではさまざまな研究者が、膵β細胞は単に死滅するだけではないという仮説を提唱しています。Mark Atkinson先生(フロリダ大学)は、膵β細胞が免疫系に働きかけて膵β細胞の消失の手助け、いわば“自殺ほう助”することを初めて提唱しました。この仮説は正しいと思われます。プロインスリンからインスリンへプロセッシングされる初期の段階で何か間違いが起きるといえるものです。そのような異常は膵β細胞にストレスを与えるとともに、免疫系に提示されて再発・寛解のプロセスに関与する可能性があります。

外因性のものでウイルス、栄養素や腸内細菌叢など、また内在性のもので膵β細胞の何らかの異常が誘因なのかもしれません。これらのいずれもが1型糖尿病の遺伝的素因を有する人に誘因として働く可能性があります。さらに別の因子の検索も進める必要があります。

1型糖尿病発症時の2つの仮説

池上●予防という観点からみると、発症の誘因を同定することはとても重要です。次に、膵β細胞量の減少に関してお話を伺いたと思います。従来、直線的に減少すると考えられていた膵β細胞量が、1型糖尿病発症時に突然急激な減少を来すことを報告されていますが、これをもたらすものは何でしょうか。

Herrath●まず、膵β細胞の表面積は減少していない場合があるという観察結果があります。これは最初、Mark Atkinson先生の研究グループが発見し、私たちのグループも確認しています。膵臓ドナーからのサンプルを使って調べましたが、複数の膵島関連自己抗体を持つ症例の膵臓でも、膵β細胞の表面積は対照群と同じか、むしろ大きい場合があります。膵β細胞量が直線的に減少するという仮説とは異なる結果といえます。ここで出る疑問は重要で、膵β細胞量が多いままとしたら、なぜこれが起きるのかということです。

2つの仮説が考えられます。1つは、地球の「気候変動」のようなモデルで説明できます。気候に影響する出来事がありますが、これがいつ大きい変化になるのか、徐々に変化するのは誰にも分かりません。生物におけるシステムでは、安定化させるフィードバックループが多数働いています。再発と寛解を繰り返し、長い間その状態を維持する傾向があります。例えば、血中pHの維持を考えてみると分かると思います。この調節から大きく外れると、修正できなくな

ることもあります。これが糖尿病性ケトアシドーシスです。この場合、フィードバックループを持つシステムを安定化させるための治療や予防を見つける必要があります。

2つ目は「反復トリガー」です。これは樽にワインを入れていくとあふれ出した時点で初めて樽が一杯になったことを認識する、というようなことをいいます。糖尿病を発症して初めて体の異常に気が付きますが、そこに至るまでに「反復トリガー」があるという考え方です。私たちは多数のウイルスを研究してきましたが、発症機序に寄与する単一のウイルスはないと考えられます。その他の多くの環境要因、また、腸内細菌叢との関連性や、オメガ3脂肪酸、ビタミンD3の欠乏なども研究されています。さらに、乳幼児期に十分な量の病原菌に触れないことで、免疫系の発達が阻害されるという衛生仮説もあります。これらが何らかの形で関与していることには異論がないと思いますが、それぞれの影響の程度は小さなものです。このため、治療の観点からすると、これらを全て阻止しても予防できるとは限りません。

現段階で分かっているのは、一卵性双生児を対象とした研究から、自己免疫の遺伝素因を共有していても、発症時期は大きく異なることから、環境因子の関与があるということは間違いありません。

気候変動と同様に、いまだ完全なモデルがないために、私はこのシステムの切り替えにとっても関心を持っています。1型糖尿病の発症を明確に予測したいところですが、今のところ、私たちは発症リスクが高いことだけしか予測できません。

1型糖尿病の予防

池上●もし、樽がワインで一杯になるように、いくつかのイベントが蓄積するのであれば、クリティカルなレベルに達しないよう各段階を治療してチェックすべきで、多種多様なアプローチが必要ですね。

Herrath●おっしゃる通り、複雑な方法が必要になります。ワクチンを製造しても全員に与えることはできないし、人々の腸内細菌叢を長期間修正することは容易ではありません。

もし調節障害であれば、膵β細胞自体によって引き起こされる何かの原因かもしれません。私が考える予防のビジョンは、抗原特異的な免疫寛容のような状態の膵β細胞にとって良い何か、例えばGLP-1受容体作動薬のようなものを投与し、併用療法を行うことです。いずれの方法も予防として用いる際には、副作用が許容範囲内である必要があります。

また、1型糖尿病の発症予防・遅延効果を検証するType1 Diabetes TrialNet (<http://www.diabetestrialnet.org>)のプログラムでも、糖尿病予防のために2試験が行われてお

り、図の中央部分にある高リスクの患者にも、どのように有効かが検討されています。結果がどうなるか、とても興味深い試験です。

池上●1型糖尿病の予防で、免疫療法についてお話しただけですか。

Herrath●1型糖尿病に免疫系が関わっているというエビデンスは強力です。自己抗体の出現により、発症前の早い段階から何らかの形で免疫系が糖尿病発症に関わっています。ブラジルで行われた試験では、小児1型糖尿病患者に自己幹細胞移植を行ったところ、その患者の60%でインスリン投与が数カ月中止できました²⁾。このことは、免疫系を改善することができれば、たとえ発症後でも治療できる可能性を示しています。ただしその試験では、ベネフィットと副作用のバランスが適当ではなかったことが大きな問題とされました。

免疫系には抗炎症の要素があり、ベネフィットと副作用の正しいバランスがとれることが重要です。

膵β細胞傷害の不均一性

池上●次に、膵β細胞量について伺いたいと思います。1型糖尿病患者の中には、膵β細胞量とインスリン分泌能が長期間維持されている方もいますが、早期から膵β細胞の機能が完全に消失している方もいます。この差、不均一性は何によるものでしょうか。

Herrath●これは重要な問題です。ある程度の不均一性は、年齢の違いで説明できるかもしれませんが、若い時に罹患した場合は膵β細胞の消失が早く、高齢になるほど穏やかになります。成人よりも小児で顕著にみられる疾患感受性遺伝子が関与しているのかもしれませんが。あるいは、完全に異なる型があるのかもしれませんが。日本では劇症1型糖尿病の有病率が、他の国や地域よりも高いようです。ウイルス性の病因が考えられており、他のタイプとは異なる治療を必要とする症候群のように見えます。疾患の不均一性が高いほど、複雑性を増します。

劇症1型糖尿病は別として、1型糖尿病の若年患者と高齢患者の病理には、膵島炎の程度と頻度以外に違いはほとんど認められません。また、膵島炎に関しても、糖尿病と診断される時期の前後で程度が顕著になる可能性はありますが、T細胞、樹状細胞、マクロファージなどの構成する細胞要素に変化はなく、明らかな違いはみられないようです。

池上●患者間で不均一性がありますが、さらに1人の患者の中でも、例えば膵臓の小葉によっても不均一性があるわけですね。

Herrath●不均一性とは、1つの小葉は機能しているのに、他の小葉では膵β細胞が全て消失、あるいは機能していないという意味です。まるで違う臓器の違う小葉のように見

えますが同じ1つの膵臓の中で違いがあるのです。これが遺伝的素因に基づくランダムなプロセスであれば、膵島ごとにバラバラであるはずで、小葉単位ではないはずですが、小葉単位であるという事実が奇妙です。多発性硬化症(MS)では、脳の中で不均一性があっても小葉性にはなりません。脳の左前頭葉だけにMSがあるなどということはありません。私の共同研究者で友人でもあるGeorge Eisenbarth先生がまだご存命の時、これを「膵臓の白斑」と呼んでいました。私はこれを「脱毛症」に例えています。しかし脱毛症でも、斑状に出てくることはあっても全身の左側だけ脱毛症になることはありません。なぜなのか分かりませんが、この点について、私は次の2つのことに興味を持っています。1つ目は、膵臓の1つの小葉にたまたまウイルスが感染したという可能性です。2つ目は膵臓への神経支配の影響です。実際、代謝や膵機能などに対する中枢性の制御については、ほとんど分かっていません。これら2つとの関連性をより深く理解することはとても重要ですが、大部分は仮説の段階です。この小葉性の変化は謎であり、われわれが生きているうちに解明できれば良いのですが、難問だと思います。

バイオマーカーの開発

池上●次は、各ステージのバイオマーカーについて伺いたいと思います。私たちは現在、発症前であれば自己抗体、発症後にはC-ペプチドをマーカーとして、自己免疫や膵β細胞機能のステージを評価しています。しかし、発症の各プロセスをチェックして何らかの介入を行うためには、さらに多くのマーカー、例えば膵β細胞傷害を反映するマーカーなどが必要だと思いますが、いかがお考えですか。

Herrath●おっしゃる通り、より多くのマーカーが必要だと思います。例えば、膵β細胞が攻撃され、傷害を受けているステージを示すようなマーカーがあれば有用です。メチル化されたインスリンの測定で、それができるかどうかを研究しているグループが複数あります。各ステージの同定とその背後にある疾患プロセスの解明が進めば、患者にもたらされる利益は大きいです。私たちは、血中の活性化CD8陽性T細胞などをバイオマーカーとして検討してきましたが、今言えることは膵島関連自己抗体やC-ペプチドよりも優れたものは、まだ発見できていないということです。今後は、膵島を非侵襲的に高い解像度で画像検査する必要があるでしょう。これはMRIやさらに改良された検査機器を使って、可能になるかもしれませんが、まだまだ実現には大きなギャップがあります。実現できれば、疾患の理解が進むとともに、治療のエンドポイントもより良いものになり、臨床試験もより小規模、短期間で実施可能となります。多くのことが次々と明らかになっていくと思います。

現在、Type1 Diabetes TrialNetにより行われている研究でT細胞の活性化を確認していますが、インスリン特異的T細胞や膵島反応性のT細胞ではないこともあってか、疾患プロセスの進展を反映するマーカーとは相関しませんでした。移植膵島の拒絶反応をフォローするのは異なり、少数の膵β細胞が徐々に長期間かけて消失するような膵臓では、血中のシグナルは非常に小さいということです。

バイオマーカーに関して最もニーズがあると思われる若年性糖尿病については、米国の国際若年性糖尿病研究財団(JDRF)が研究を推進しているので、この分野は大きく前進するものと思われます。ヨーロッパでも、これらのバイオマーカーに関心を持ち研究を進めています。

1 型糖尿病の治癒に向けて

池上●最後に、膵β細胞の再生医療と疾患の再発についてご意見をいただけますか。

Herrath●Sutherland David先生(ミネソタ大学)は、一卵性双生児間の膵臓移植で疾患の再発を報告しています。このことは、移植にしても、再生医療にしても、非自己に対する攻撃だけではなく、自己免疫の再発による攻撃も繰り返し受けることを意味します。このため、免疫系から保護するために膵島をカプセルに入れることが必要だという研究者もいます。カプセル化の条件としては、丈夫で到達可能であること、そして膵β細胞に十分酸素を与えられることです。簡単ではありませんが、多くの人々が研究して前進しています。

私たちは、1型も2型も全ての糖尿病患者について、発症

後にどう対応するかを考えなければなりません。全ての膵β細胞が消失したり機能不全に陥ったりしたらどうするか。新しく膵β細胞を作るしかありません。困難な問題ではありますが、いつか実現できると思います。

人類はずっと空を飛びたいと願い、試行錯誤の結果、持続供給可能なエネルギー源、翼の技術などが現実のものとなり飛行機を発明し、全てのハードルを越えて空を飛ぶことができるようになりました。膵β細胞の再生も同じことだと思います。膵島のカプセル化で膵β細胞を免疫系から攻撃されなくすること、免疫療法を行うこと、新しい機序を発見して膵β細胞が破壊されない方策を構築すること、これらを極めることで、いつか根本解決に到達する時が来ます。1型糖尿病は複雑な疾患ですが、その病理をより詳細に理解できるところまで来ていますし、癌の免疫療法などからヒトの免疫システムに対する理解も格段に高まっています。これら全てが最終的解決へ向けて統合される時が必ず訪れます。われわれ人類が空を飛べるようになった時のように。

池上●本日はHerrath先生に1型糖尿病研究における最新の知見と今後の展望についてお話しいただきました。1型糖尿病の根治へ向けて大いに期待を抱かせるお話だったと思います。研究のさらなる発展を祈っています。本日は貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) von Herrath M, et al. Nat Rev Immunol 2007; 7: 988-994.
- 2) Voltarelli JC, et al. JAMA 2007; 297: 1568-1576.



回復期リハビリテーション病院における糖尿病療養指導

入院期間の長さを生かし、患者に食事・運動療法の効果を実感してもらう

●酒井 孝征<甲西リハビリ病院薬局(滋賀県)、CDE>

リハビリテーションは 人間らしく生きる権利の回復

リハビリテーションとは、訓練やトレーニングだけではない。「リハビリテーション」(Rehabilitation)は、re(再び、戻す)とhabilis(適した、ふさわしい)から成り立っているとされている。「人間らしく生きる権利の回復」や「自分らしく生きること」が重要で、そのために行われるすべての活動がリハビリテーション(以下、リハビリ)である。

回復期リハビリでは、障害を持った患者が、現在の能力で今後より良い人生を送ることができるようサポートを行っていく。患者は、必ずしも血糖コントロール目的で入院するわけではない。しかし、多数の糖尿病患者が「入院して良かった」と言って退院される。その現状を報告したい。

回復期リハビリは 糖尿病療養指導に適している

患者によって障害の程度、種類は異なり、その患者に合ったリハビリがある。医療者は、一方的にならないよう、その患者のライフスタイルに即したリハビリを計画し実践していく必要がある。

糖尿病治療も、最近は個別の血糖管理目標が大切といわれている。回復期では、当初から患者個々の病状や能力を評価した医療行為が行われ、入院期間が数カ月に及ぶため、血糖値だけではなく患者自身をしっかりと診ることができ、糖尿病療養指導に適した環境といえる(表)。以下、回復期リハビリの主な利点を紹介する。

キーパーソンの把握

回復期病棟への入院初日に、多職種で患者の能力評価、リハビリの目標設定のカンファレンスを行う。患者が糖尿病治療中であれば、その場で糖尿病療養指導の内容についても話し合い、キーパーソンは誰なのか、ソーシャルワーカーから情報の提供を受ける。早めにキーパーソンを把握することで、効果的な療養指導を早期に開始できることは回復期の利点になる。キーパーソンを交えて、これまでの療養指導内容の理解や生活習慣を聞き取ることで指導のポイントが明確になり、今まで改善しなかった血糖値が良くなることは少なくない。

多職種で行うデバイスの 提案、手技指導

内服薬で血糖コントロールできない患者には、インスリン療法が導入されるため、インスリン注入器や血糖測定器のデバイス提案や手技指導を行う。回復期に入院される患者は、片麻痺や脳血管障害による高次脳機能障害を発症している方もいる。

現在、さまざまなデバイスが各社から発売されているが、医療者が優れたデバイスと思っても、患者にとって必ずしも使いやすいとは限らない。身体機能評価のみでなく、認知機能評価や患者の声に耳を傾けてデバイスの提案や評価をする。例えば、障害を持って以前に使っていたデバイスを使い続けたい場合は、ペン型インスリン製剤にゴムバンドなどを使用して、滑り止めの工夫をした上で、作業療法士と

表 回復期リハビリテーション病院での糖尿病療養指導のポイント

- リハビリ病院で糖尿病治療に使える医療費は限られている
- そのような環境の中での強みは**入院期間**である
- **療養生活の重要性を実感**できれば、**退院後の治療意欲**につながる
- 患者も医療者も置かれた環境でできる工夫をすることが大切である

一緒に手技指導する。また、高次脳機能障害を発症した患者で、デジタルの数字表記でなく、時計の文字盤のようなアナログ表示のほうが分かりやすい場合には、言語聴覚士の評価を踏まえてイノレット®の提案をすることも必要である¹⁾。

同居家族の有無や協力体制によっても提案内容は変わるので、患者の生活環境は多職種で情報共有する。どのデバイスを使用してもインスリンがきちんと注射されないといけないので、理学療法士の運動機能評価を確認しながら手技指導を行う。インスリンの最後の1滴まで責任を持つ気持ちで注射部位を確認しているとインスリンボールの発見につながる。一般的に、インスリンボールは両下腹部にできやすい²⁾。片麻痺や関節可動域が狭い患者では、わき腹や片側の下腹部に限局して注射している場合がある。

食事・運動療法の効果を実感できる

回復期リハビリの入院期間は数カ月に及ぶため、食事・運動療法の効果を実感できる。インスリンの減量や中止ができた症例も存在する³⁾。

以前に、糖尿病教育入院をした経験があっても、数日から数週間では食事療法の効果を実感できず、短期間に詰め込まれた情報により栄養に関する知識に偏りがあることが多い。結果、適正な食事を摂取する意味を正確に理解していない。リハビリ病院への入院期間中、定時に3度の食事を摂取し、リハビリを毎日行うことにより、血糖値と体重は改善する。体験型糖尿病教室といっても過言ではなく、理想的環境が回復期リハビリには存在する。体調の変化を実感した患者は退院時に、「痩せた体型、下がった血糖値を維持したい」という気持ちになる。

退院後の療養生活のために、管理栄養士の食事指導と薬剤師の退院時指導内容を家族にも聞いてもらうだけでな

く、訪問看護師やケアマネージャーにも伝達している。実体験した効果への反応は良好で、退院後の外来受診時の姿から自宅でも食事療法ができていることを確認できる。

回復期リハビリで必要な力は 想像力と創造力

回復期リハビリでは、患者のこれまでの生活と退院後の生活の両方を多職種で考えていくことが重要である。カルテや処方箋といった情報提供書に記載されているHbA1c値や血糖値にとどまらず、個々の患者の生活背景を想像し、多職種で意見交換しながら試行錯誤することで、患者の退院後の生活が創造されていく。患者を取り巻くすべての人間関係、生活背景を大切にして糖尿病療養指導に従事していきたい。このことが回復期リハビリ病院で働く楽しみであり、やりがいである。「ねばならない」ということは何もない。自由な発想で患者がより良く生きていく手助けができれば、それが最大の喜びである。

参考文献

- 1) 小園 真知子, 高次脳機能研究 2006; 26: 180-188.
- 2) 西村 博之ほか, 糖尿病 2007; 50: 217-221.
- 3) 酒井 孝征ほか, 糖尿病 2015; 58: S-343.



ZOOM UP

糖尿病と結核

●山岸 文雄(国立病院機構千葉東病院 名誉院長)

はじめに

結核の罹患率は低下しているが、最近の結核発病は特別な問題を持ったハイリスク集団に集中する傾向がある。既感染者、中でも最近結核の感染を受けた者、特に喀痰塗抹陽性患者と接触して感染を受けた者は発病率が高い。また既感染率の高い高齢者では、体力、免疫力が低下し、余病を併発して結核を発病することが多く、2015年の新登録結核患者18280人中、65歳以上の高齢者は66.6%、80歳以上の者は38.2%にも及んでおり¹⁾、結核患者に占める高齢者の割合は増加している。一方、免疫抑制宿主としてHIV/AIDS、免疫抑制剤使用、腎透析、コントロール不良の糖尿病などでは結核発病リスクが高く、健常者と比較すると相対危険度が高いことが知られている(表)。糖尿病患者は、感染症に対する抵抗性が減弱することがよく知られている。血糖コントロール不良の糖尿病患者では結核を発病しやすいといわれている。糖尿病患者全体で見ると、他の免疫抑制宿主と比較して必ずしも結核発病リスクが高いわけではないが、糖尿病患者数は極めて多いため、結核を発病した免疫抑制宿主の中で最も多い疾患である。2015年の新登録結核患者のうち、糖尿病合併頻度は14.7%、喀痰塗抹陽性者に限定すれば16.9%である。

一方、HIV/AIDSは患者数が少なく、また検査実施者も少ないが、新登録結核患者に占めるHIV検査陽性者は40人、0.2%である¹⁾。

糖尿病患者における結核の特徴²⁾

排菌陽性の肺結核症例のうち糖尿病合併例では、非合併例に比較して、空洞が認められる症例が多く、また病巣の広がりが大きく、排菌量も多いことから、肺結核の病状の進行した重症例が多いと考えられている。一方、^{がいそう}咳嗽などの症状出現から保健所での患者登録までの有症状期間

は、糖尿病合併例では非合併例よりも短いことが判明している。以上、糖尿病患者での肺結核の病状は、重症例が多いにもかかわらず有症状期間が短いことから、肺結核の進展は非合併例よりも早いと推測されている。

抗結核薬投与による菌陰性化は、糖尿病合併例では非合併例に比較して遅れるが、これは肺結核の病状が重症であるためと考えられており、厚生労働省の結核医療の基準に従って結核治療が行われれば、最終的には菌陰性化が図られる。しかし治療中に再度排菌してしまう失敗例や治療中断する症例は、糖尿病合併例では非合併例よりも多く認められるので、結核の治療を担当する医師、および保健所の保健師は、治療が終了するまで十分に留意する必要がある。

結核の治療法

日本における結核の標準治療は、初期2カ月間をリファンピシム(RFP)、イソニアジド(INH)、ピラジナミド(PZA)にエタンブトール(EB)またはストレプトマイシン(SM)を加えた4剤、以後の4カ月間をRFPとINHを使用する計6カ月間の標準治療(A)を原則としている。しかしPZA投与ができない場合には、初期2カ月間をRFP、INHにEBまたはSMを加えた3剤、以後の7カ月間をRFPと

表 結核感染者中の活動性結核発病リスク要因

--

日本結核病学会予防委員会・治療委員会, 結核 2013; 88: 497-512より抜粋

INHを使用する計9カ月間の標準治療(B)を行うこととしている(図)。

免疫低下が疑われる時、例えばHIV感染、糖尿病、じん肺、関節リウマチなどの自己免疫疾患、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制作用がある薬剤の使用時などでは、治療終了後の再発率が高いので、RFPとINHを使用する期間を3カ月間延長することができる。すなわち全治療期間は、標準治療(A)を選択した場合には9カ月間、標準治療(B)を選択した場合には12カ月間とするが、糖尿病を合併した場合には、排菌状況を含む結核の病状、糖尿病のコントロールの状態なども考慮して、延長の可否を決定するとされている。

糖尿病を合併する時の結核治療薬の選択であるが、前述のごとく糖尿病を合併している肺結核症例では重症例が多いので、治療を成功させるために、また再発の危険性を減らすために、PZAを含む4剤治療の標準治療(A)で治療を開始することが望ましい。EBとSMとの選択では、抗菌力ではSMが勝るが、SMは注射薬であり患者の負担が大きいこと、初回耐性はSMよりもEBの方が低いことなどより、通常は経口薬のEBが選択されることが多い。なおEBはまれに糖尿病を悪化させることがあるが、糖尿病患者であるというだけでEBを避ける理由にはならないといわれている。また腎障害がある場合には、SMの使用は避けEBを選択する。

最近の傾向

外国人結核患者が年々増加している。2015年では1164人であり、新登録患者に占める割合は6.4%である。外国人結

核患者は若い世代に多く、20～29歳では565人で、この年代の新登録患者の50.1%を、30～39歳では252人で22.9%を占めている¹⁾。この傾向は欧米ではさらに著しく、2014年のアメリカでは60.0%、オーストラリアでは87.6%、2015年の英国では71.8%であった¹⁾。外国人結核患者の問題点としては、①帰国により治療中断や治療脱落し、再入国時には薬剤耐性となる恐れがある、②薬剤耐性結核、特に多剤耐性結核が多く、日本人への感染の恐れがある、などが挙げられる。

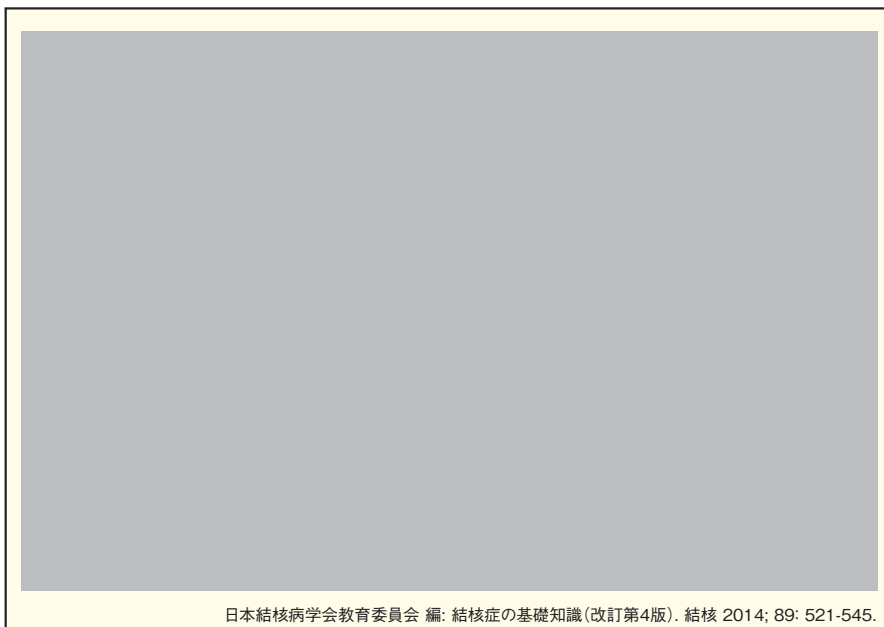
また新登録結核患者数の減少に加え、入院基準の適正化による入院期間の短縮から結核入院患者数が減少し、それに伴い結核病床の減少が著しい。2015年4月の結核病床数は全国で200医療機関、4273床であり、結核病床を有する指定医療機関が1カ所しかない都道府県は10県にも及んでいる³⁾。その中で、種々の合併症の治療を適切に行える病院は少ない。特に腎透析、精神科疾患の合併症がある場合には、入院先を探すのに苦労することが多い。同様に、糖尿病専門医が常勤している病院は、モデル病床を有する大学附属病院などを除くと少なく、結核入院中は、きめ細かな糖尿病治療が行われていないのが現実であろう。

結核医療に携わる専門医師の減少も著しい。長年、結核医療に関わっていた団塊の世代の医師はすでに定年退職し、若手医師で結核医療に興味を持つ者は極めて少ないのが現状である。

参考文献

- 1) 結核予防会編: 結核の統計2016. 結核予防会. 2016.
- 2) 山岸文雄. 結核 2006; 81: 631-638.
- 3) 厚生労働省: 第二種感染症指定医療機関の指定状況(2015年4月1日現在). <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou15/02-02-01.htm> (2016年8月31日アクセス)

図 結核の初回標準治療



日本結核病学会教育委員会 編: 結核症の基礎知識(改訂第4版). 結核 2014; 89: 521-545.

TOPICS

膵性糖尿病

～最近の知見～

●目黒 周(慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科)

糖尿病の1.7%を占める膵性糖尿病

膵性糖尿病は、膵疾患の進展に伴い膵臓の内分泌機能が低下して糖尿病が出現するもので、インスリン分泌反応の低下や、グルカゴン分泌反応の低下により生じる。1型糖尿病や2型糖尿病とは異なった病態や臨床像を呈することが多く、治療も異なる。膵性糖尿病を来す原疾患には、膵炎、膵外傷、膵摘出術、膵腫瘍、膵ヘモクロマトーシス、自己免疫性膵炎などがある。厳密には膵疾患に伴って出現した糖尿病(真の膵性糖尿病)であるが、通常型糖尿病または耐糖能異常(Impaired glucose tolerance: IGT)が先行して存在し、膵疾患によって糖代謝が悪化したものも広義の膵性糖尿病と捉えられる。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性膵疾患に関する調査研究班」が行った全国調査(2005年)では、膵性糖尿病は4万2100人で、糖尿病の1.7%を占め、人口10万当たりの有病患者数は32.9人、新規発症数は約2.4人/年と推定される¹⁾。

膵性糖尿病の成因では、慢性膵炎が40.0%と最も多く、次いで膵癌(24.6%)、膵切除後(10.2%)、急性膵炎(7.5%)、膵嚢胞性腫瘍(6.8%)、自己免疫性膵炎(6.1%)、膵外傷(0.8%)の順となる。膵疾患発症に伴い初めて糖尿病を発症した「真の膵性糖尿病の割合」は、慢性膵炎症例の46.3%、膵癌症例の33.7%、膵切除後症例の65.2%、急性膵炎症例の47.6%と報告されている¹⁾。

膵性糖尿病における糖尿病合併症の頻度

膵性糖尿病における糖尿病合併症の頻度は、真の膵性糖尿病において罹病期間を一致させた通常型糖尿病と比較すると、網膜症合併率のみ通常型糖尿病より低く、他の神経障害、腎症、脳血管疾患、心疾患の合併率に差は認めなかった(図1)¹⁾。一方で、膵性糖尿病では低血糖発作の重症化や遷延を生じやすく、血糖をコントロールする上で注意を要する。

急性膵炎においては膵炎発症48時間以内で重症急性膵炎の88%、中等症急性膵炎の70%で血糖値の異常が報告されている。重症急性膵炎によりランゲルハンス島が破壊され、インスリン分泌が低下することが重症急性膵炎の高血糖の原因と考えられるが、重症急性膵炎では炎症性サイトカインの産生が亢進し、発症早期の炎症やストレスによるインスリン抵抗性の亢進も病態に寄与する²⁾。

慢性膵炎において、正常のβ細胞面積の65%および21%が破壊すると、それぞれ糖尿病と耐糖能異常の発症につながるがMeierらは報告している³⁾。HbA1c値および血糖値はβ細胞の面積と逆相関し、β細胞面積が小さいものほどインスリン分泌も低下している⁴⁾。また、α細胞からのグルカゴンの分泌も膵外分泌機能悪化とともに低下し、ケトン体産生が抑制される。そのため、ケトアシドーシスは比較的起こりにくいが、薬物療法に対する遷延性の低血糖を起こしやすく、治療に難渋する例も多い⁵⁾。

膵性糖尿病の臨床像

膵性糖尿病の臨床像は、一般的には痩せ型であり消化機能低下や栄養障害を合併することが多い。また、飲酒・脂肪便・腹痛などが所見として挙げられ、2型糖尿病における治療とは異なる点が多い⁶⁾。食事療法は脂肪便を抑制しつつ、栄養状態を改善させることが重要となる。膵疾患の場合は低脂肪食という考えが広く定着しているが、代償期、非代償期にかかわらず低脂肪食にしてしまうと、非代償期では必

図1 真の膵性糖尿病における糖尿病合併症の頻度



要量の栄養素が摂取できず低栄養となることもある。膵外分泌機能も低下しているため、膵酵素補充療法によって十分に消化能力を補うことも重要である⁶⁾。原疾患や個人の栄養の状態によっても適正なカロリー量は異なるが、『標準体重(kg)×30～35kcal』や『標準体重(kg)×30kcal以上』が一般に推奨されている。

薬物療法の基本は インスリン療法

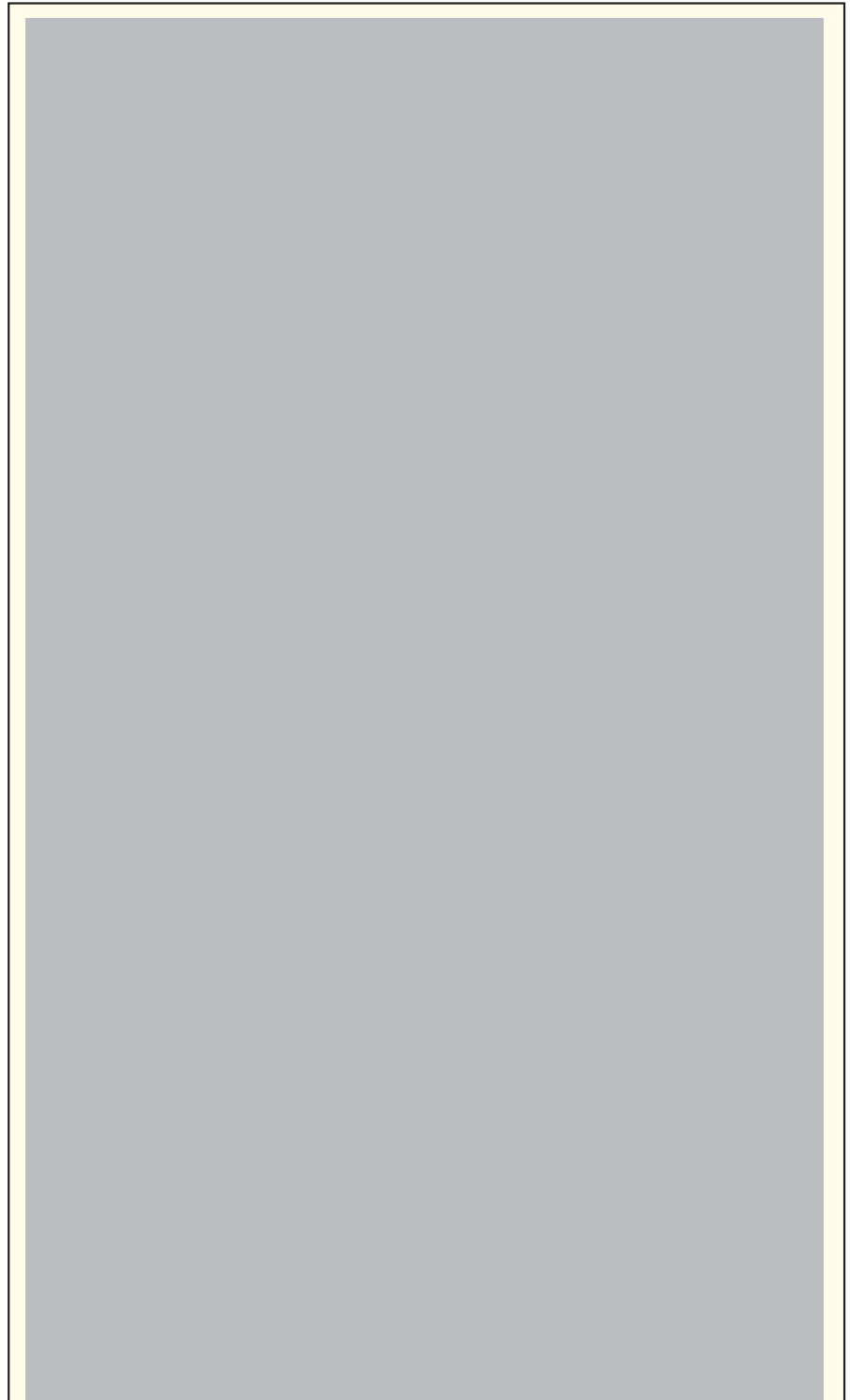
膵性糖尿病に対する薬物療法に関しては、定まったエビデンスがないが、インスリン分泌能が低下している例が多く、インスリン療法が薬物療法の基本となる。インスリン分泌能が保たれている場合は、経口薬での治療も可能である。メトホルミンの膵癌抑制効果を期待する向きもあるが、そのエビデンスは十分に確立されているとはいえない。SU薬やグリニド薬も可能であるが、インスリン分泌能が低下している症例では効果はなく、さらに低血糖のリスクもある。

DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬は、膵炎や膵癌のリスクを増加させるとの懸念が当初あったため、膵性糖尿病に使用する場合は、使用のメリットとデメリットを十分に勘案する必要がある。しかし、最近ではインクレチン関連薬の使用で膵炎や膵癌のリスクは増加しないという報告も多い(図2)。

参考文献

- 1) Ito T, et al. *Pancreas* 2010; 39: 829-835.
- 2) 木原康之, ほか. *胆と膵* 2014; 35: 1113-1117.
- 3) Meier JJ, et al. *Diabetologia* 2012; 55: 1346-1354.
- 4) Schrader H, et al. *Diabetologia* 2010; 53: 1062-1069.
- 5) 清水京子. *胆と膵* 2016; 37: 157-161.
- 6) 廣峰義久, ほか. *肝胆膵* 2016; 72: 1077-1079.

図2 インクレチン関連薬の膵炎・膵癌リスクに関する一連の流れ



- 7) Elashoff M, et al. *Gastroenterology*. 2011; 141: 150-156.
- 8) Singh S, et al. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 534-539.
- 9) FDA Drug Safety Communications.
- 10) Butler AE, et al. *Diabetes* 2013; 62: 2595-2604.
- 11) Scirica BM, et al. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1317-1326.
- 12) White WB, et al. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1327-1335.
- 13) Thomas Forest, et al. *Endocrinology*. 2014; 155: 783-792.
- 14) Egan AG, et al. *N Engl J Med*. 2014; 370: 794-797.
- 15) Raz I, et al. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2435-2441.
- 16) Yabe D, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 430-434.
- 17) Green JB, et al. *N Engl J Med*. 2015; 373: 232-242.
- 18) Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2247-2257.
- 19) Cornel JH, et al. *Diabetes Care*. 2016; 39: 2304-2310.
- 20) Marso SP, et al. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311-322.
- 21) Azoulay L, et al. *JAMA Intern Med*. 2016; 176: 1464-1473.

Q & A

アルコール依存症を合併した糖尿病患者を診療する際のコツ



●小松 知己

(沖縄協同病院リエゾンセンター 心療内科 精神保健指定医/日本精神神経学会 指導医・専門医)

アルコール依存症を合併した糖尿病患者を
診療する際のコツをご教示下さい。

(福岡 O.N)



はじめに

現在、日本には109万人のアルコール依存症者がいると推計されている¹⁾。しかし、断酒を志向した専門治療につながる者はわずか4～5万人で、100万人以上がアルコール関連身体疾患にて内科などで体の治療のみ受けていると考えられる。

プライマリケア場面で患者のアルコール問題がどのレベルかを見極め、重症度に応じて対応する枠組みとして世界保健機関(WHO)により推奨されているのがScreening, Brief Intervention, Referral to Treatment (SBIRT; アルコール依存症の予防・早期発見・介入)である。これは、The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT; 飲酒習慣スクリーニングテスト)という10項目のスクリーニング・テストを実施し、その得点・得点プロフィールにより「低リスク飲酒・非飲酒群」「ハイリスク飲酒群」「依存症疑い群」の3つに分別して、それぞれの群に「教育」「ブリーフインターベンション」「専門医療への紹介」を行うものである。2012年からは厚生労働省も健診・保健指導に取り入れている(http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/seikatsu/dl/hoken-program3_06.pdf)。

詳細は、下記URLからダウンロードできる日本語版WHOマニュアルを参照されたい(http://oki-kyo.jp/who-bi-jp_20120215.pdf)。

なお、「依存症疑い群」のcut off値が厚生労働省の保健指導では15点と、WHOマニュアルの20点より低いのは、保健師が保健指導を行う際の目安として、総得点が低くても得点プロフィールで依存症レベルと判断される層も入れたためと考えられる。

アルコール依存症者の対人関係の特徴

未治療のアルコール依存症者は、以下に挙げる独特の対人関係パターンを持つことが多いので、それを熟知して対応することが援助側の「燃え尽き」を防ぐ。これらの対人関係パターンは、もともとの気質性格というよりは彼らの生活経験から醸成されてきたもので、依存症の進行につれてより先鋭化する。もちろん、依存症者全員が以下全ての特徴を持つわけではない。

1. 相談が下手

彼ら彼女ら(以下、彼らと省略)は、大事なことに限って相談しない。自分一人で抱え込んで、行動してしまっただけから事後報告することが多い。あるいは、「常識的に考えて、その相手に相談したら、破滅的な結果しか生まないだろうに…」という相手にわざわざ相談する。例えば、借金返済の問題を飲み友達に相談して、誘われるまま「とりあえず飲みに行く」などである。

健康な人と違って、彼らには「誰かに相談したら物事が解決した」という経験が非常に乏しいので、「とりあえず飲んで、目の前から問題を消す」という“回避”の解決方法を取ることが多い。

また、飲酒問題を起こす前の時期の彼らの適応パターンは、「ひたすらガマン」「相手の意向を(言葉で確認することなく)推察して先回りして動く」などの過剰適応が多い。

2. 対人関係の「境界線」を壊されて育っている

健康な人の場合は、人づきあいの中で「Aさんには職場の電話番号と携帯番号は教えるが、他の情報は教えない」「Bさんには職場の電話番号・携帯番号・メールアドレスだけでなく、自宅の住所も実家の電話番号も教える」「Cさんには職場の電話番号だけ教える」などのように、自ら対人関係での距離を選び、相手に教える情報も選んでいる。

その点、彼らは「あらゆる情報を教えるか、全く何も教えないか」といった極端な選択をすることが多い。それは「自分の持つ感覚に応じて、対人距離は選んでよい」というメッセージを受け取って育ってきていない(=対人関係の「境界線」を壊されて育っている)経験による。

「依存症が回復する」とは

「アルコール依存症が回復する」ということは、上記のような不健康な対人関係パターンがより健康的な対人関係パターンに変化して、「『酒』という『穴が開いた船』を手放して、生活上のストレス・困りごとを『しらふ』で解決できる」状態になることである。

それは、適切な相談相手に適切なタイミングで『しらふ』で相談ができるようになり、結果として安定した断酒を継続できるようになること、ともいえる。

そこから容易に理解できるだろうが、「酒をガマンしている」状態は、依存症の回復段階でいえばほんの初期である。専門治療につながって順調に回復が進むと、約5年で「対人関係や問題解決のスキルが向上して、酒なしの人生を楽しむ」ようになる。アルコール依存症者に断酒を勧めることは残酷でもなんでもなく、新しい人生への誘いである。

依存症が回復するために必要な援助

前述のように、アルコール依存症は慢性疾患であり、回復にかなりの時間を要する。これまでの研究で、アルコール依存症者の予後を左右するのは「医療機関や自助グループにつながって断酒を志向した治療を継続しているか否か」であることが分かっている²⁾。生命予後に直結する治療中断は避けたいが、「治療に来ているから、まあよし」と飲酒・節酒を続ける患者に有効なアプローチができないまま経過すれば、やはり破綻は避けられない。

治療目標はあくまで「患者が断酒を志向し、行動すること」としつつ、目標に向かって今どこにいるか、前進部分を拾い上げて患者に返しつつ、次の課題を小さく設定して、粘り強くアプローチを続けることが望ましい。その際、次の課題は患者と相談して設定する。例えば、「不規則受診→定期受診の割合を増やす」「毎日飲酒→隔週に1、2日は休肝日」「 γ -GTPの値が常に400IU/L台→400IU/L未満」など。

この作業を続けるには、「誰もが率直に発言できる」「発言にレスポンスがある」「話し合った結論が次の治療に生かされる」カンファレンスを定期開催することが不可欠である。

参考文献

- 1) 樋口 進. WHO世界戦略を踏まえたアルコールの有害使用対策に関する総合的研究(厚生労働科学研究)2013.
- 2) McKay, J.R. Addiction 2005, 100; 1594-1610.