

2017 4 No.469

DITN



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

CONTENTS

EDITORIAL : No Data, No Care データに振り回されないデータマネジメントの必要性
.....小出 景子、渥美 義仁

Diabetes Front : 膵島移植の最前線ゲスト: 後藤 昌史 ホスト: 渥美 義仁

REPORT : 第51回 糖尿病学の進歩 編集部

REPORT : 第20回 日本病態栄養学会年次学術集会 北谷 直美

連載 : 海外糖尿病NEWS 成宮 学

Q&A : 糖尿病と自律神経障害~消化器症状~ 今枝 博之

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

No Data, No Care

データに振り回されないデータマネジメントの必要性

血糖モニタリングの新時代 FGMを用いたデータマネジメントの展望

CGMに新機種登場

2016年12月、持続グルコース測定 (CGM) が新しい時代に入った。同月1日から、工場出荷時にキャリブレーションが済んでいる連続皮下グルコース測定システム「FreeStyle リブレPro (製造販売元: アボット ジャパン株式会社、以下リブレPro)」が、保険診療下で使用できるようになった。このリブレProは、既に用いられている「メドトロニック iPro[®]2 (製造販売元: 日本メドトロニック株式会社、以下iPro2)」と同じように、皮下間質液中のグルコース濃度を連続的に測定、記録する。連続測定されたデータの記録については、リブレProは15分ごとで、iPro2の5分ごとに比べて長い、測定可能日数はiPro2の7日間に対し2倍の14日間である。今回のリブレProは、iPro2同様にプロフェッショナル向けのブラインドタイプであり、時々刻々変化するグルコース値を

患者自身がリアルタイムに見ることができるパーソナルタイプとは異なる。いずれの機器も、センサーに記録されたデータは、医療機関のドックステーションあるいはリーダーを介してコンピュータ上の専用ソフトウェアに取り込んでから、臨床にフィードバックされる。リブレProではキャリブレーション用の血糖自己測定は不要であるが、日常的に行っている血糖自己測定 (SMBG) を止める必要はない。キャリブレーションの情報入力が不要な分、出力までのプロセスが簡略化できる可能性がある。

FreeStyle リブレ Pro



提供: アボット ジャパン(株)

メドトロニック iPro[®]2



提供: 日本メドトロニック(株)

このようなブラインドタイプの測定機器は、リアルタイムのグルコース値の測定結果に患者が振り回され、生活が変化することがない分、日常生活の血糖変動を知るには優れているといえる。診療報酬上の適応は、従来と同様に、血糖プロファイルの把握が必要な1型糖尿病患者・至適インスリン用量の決定が必要な糖尿病患者・低血糖を繰り返す2型糖尿病患者、とされている。施設基準もこれまでのCGMと変わらない。

革新的FGMの理解

今回、リブレProがブラインドで用いられるようになったが、このシステムの本来は非ブラインド式のパーソナルFGM(Flash Glucose Monitoring)である。FGMのFlashとは、写真の“フラッシュ”のことで、“一瞬の”“一瞥の”を意味するように、リーダーをセンサーにかざした瞬間の皮下グルコース値を読み取る機器である。もちろん、このグルコース値は皮下の値であり、その時点の血糖値とはタイムラグがある。リーダーをかざすと、同時にセンサー内の過去のデータも取り込まれ、変動グラフとして見ることができる。逆に、リーダーをセンサーにかざしていないときの皮下グルコース値は、読み取られないので、リアルタイムのアラート機能はない。この点が、現在リアルタイムCGMとして用いられている、インスリンポンプ一体型の「ミニメド620Gシステム(以下620G)」のパーソナルCGMとの大きな違いである。620GのパーソナルCGMは、皮下グルコース値を体に着けているポンプにリアルタイムで送信しているので、低血糖・高血糖アラートをいつでも受け取ることができる。就眠中などの低血糖を、リアルタイムに検知しリスクを避けるためには、アラート機能付きのパーソナルCGMでなければならない。

革新的FGMへの期待

パーソナルFGMのエビデンスも出てきている。1型糖尿病患者を対象としたSMBGとの比較研究では、パーソナルFGMを常時用いると、SMBGに比べて低血糖時間(SMBG群も3、6カ月目の2週間FGMをブラインドで使用して比較)が有意に短縮したと報告されている¹⁾。パーソナルFGMのリアルワールドでの約5万例の調査から、HbA1c値が約1%改善したという報告もある[2017年2月 第10回国際糖尿病治療テクノロジー学会(ATTD)発表]。

昨年、永寿総合病院 糖尿病臨床研究センターではパーソナルFGMを約50例に用いる機会を得た。その経験からい

えることは、パーソナルFGMは、タイムラグや精度などに課題はあるが、SMBG登場以来の革新的な機器だということである。

FGMは、常時リアルタイム測定でないことによるアラート機能の限界、インスリン調節に関わるリスク、血糖値の上昇や下降を頻繁に確認する患者のプレッシャーなど、十分に留意し、指導して用いなければならない。

課題としては、出血で貼付できなかった例、かゆみや発赤で中止した例、脱衣時にはずれた例などあったが、センサー装着時は痛みなく、患者の受け入れは良好であった。

また、プロフェッショナルCGM以上に著しく増加するデジタルデータを解析して、食事、運動や薬物療法のデータと合わせて指導するためには、データマネジメントが必要である。現在、パーソナルFGMを2週間ごとに連続して使用するパッケージの保険適用を申請中と聞いているが、データマネジメントについても診療報酬で評価されるべきと考える。

データマネジメント

データを用いた治療と指導は、インスリン治療と合わせたSMBGでも十分ではなかった。理由として、SMBGではアナログでのデータ記入が原則とされ、測定器メーカー各社が提供するデータマネジメント用ソフトウェアが普及しなかったこと、外来スペースの不足やIT機材の不足、さらにカーボカウントの利用率が低かったことなどが挙げられる。カーボカウントについては、今年、日本糖尿病学会からガイドの発行が予定されているので、普及に弾みがつくことと思う。日本糖尿病療養指導士(CDEJ)も、データマネジメントにまでは手が回っていないことが少なくない。永寿総合病院ではデータマネジメント外来を立ち上げ、CDEJの薬剤師が、SAP中心のインスリンポンプ外来導入と継続指導、SMBG、CGM、FGMやスマートe-SMBGのデータ解析・指導などを医師と協働で行っている。データ解析に基づいた指導は患者の満足度も高く、血糖コントロールの改善も見られるので、今後もこのようなデータマネジメントの拡大と定着を図っていきたい。

小出 景子、渥美 義仁

(永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター)

参考文献

1) Bolinder J, et al. Lancet 2016 Nov 5; 388 (10057): 2254-2263. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 31535-5. Epub 2016 Sep 12.

膵島移植の最前線

免疫学的、組織工学的なアプローチによる膵島移植の新しい展開

渥美●1型糖尿病を根治する膵島移植、膵臓移植は、日本ではドナー不足からなかなか浸透していませんが、最近は膵島細胞の分離やカプセル化の技術の進歩、また異種移植が実現する可能性が高くなり、新たな展開を見せようとしています。今日は、この分野のエキスパートでいらっしゃる後藤昌史先生をお招きし、お話を伺いたと思います。



ゲスト

後藤 昌史先生

(東北大学大学院医学系研究科
移植再生医学分野)



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)

膵臓移植と膵島移植の概要

渥美●最初に、膵臓移植と膵島移植の概要を解説していただけますか。

後藤●インスリン治療では十分な血糖コントロールができない重症1型糖尿病患者は、膵臓の置換療法が必要になります。それには、膵臓移植と膵島移植があります。

歴史的には、1960年代から膵臓移植が臨床で行われ、日本では2006年に保険適用になっています。ただ、膵臓にはインスリンを分泌する膵島は1%しかなく、残りは消化酵素を分泌する外分泌組織です。膵臓移植手術では時として合併症が起りますが、合併症の主な原因はこの外分泌組織です。糖尿病患者に膵臓そのものを移植するのではなく、膵島細胞のみを抽出して移植する膵島移植が理にかなっていることから、1960年代より本格的に研究が開始されました。膵島移植は海外で多くの良い成績が報告されていますが、大きな課題は、1人の患者を1つの臓器で治すのが難しいということです。良好な状態のドナー臓器を2～4個組み合わせ初めて1人の患者を治療できます。従って、膵島移植は1型糖尿病の発症率が高く、脳死が多く出る北欧と北米のスウェーデン、カナダでいち早く保険適用になり、その後イングランド、オーストラリアでも保険適用になりました。現在のところこの4カ国以外、海外での保険適用はありません。日本では先進医療Bという厚生労働省の認可のもと、日本膵・膵島移植研究会が認定している6施設が多施設共同臨床研究として、臨床試験を行っている段階です。

膵島移植、膵臓移植を受けるために

渥美●実際に膵島移植、膵臓移植を希望する場合、どのような手続きが必要ですか。

後藤●膵臓移植は保険適用になっているため、政府のサポートを受けた日本臓器移植ネットワーク(JOTNW)に、3万円の新規登録料(他に年1回の更新料5000円)を支払い、臓器を提供してもらいます。臓器のマッチングに関しては、公平性を期すためにJOTNWの定める移植希望者選択基準に基づき、コンピュータで選ばれます。

膵島移植は保険適用ではないため、JOTNWでは取り扱っていません。日本移植学会傘下の日本膵・膵島移植研究会が主導する形で、患者の登録・認定を行っています。主治医である内科医から申請、登録を行い、移植適応検討委員会でその患者が移植にふさわしいかどうか判断されます。申請が受理された順番や血液型などで規定するルールに従って、日本膵・膵島移植研究会事務局から患者に連絡があり、移植を行っていくという流れです。

渥美●患者が膵臓移植と膵島移植のどちらかを選ぶことはできるのでしょうか。

後藤●膵臓移植は1回で治療が終了し、インスリンから離脱できる可能性が高いというメリットがあるので、インスリン注射から解放されたいという患者には膵臓移植を推薦しています。ただし、米国では100人のうち5人が手術だけで亡くなるというデータがあり、日本でも死亡例が出ています。リスクが高いことを理解して、それでも希望される患者に限ります。

一方、膵島移植は1～2回の移植で、完全なインスリン離脱にはならなくても、血糖コントロールは良好になるため「運転ができるようになる」、子どもであれば「林間学校に参加する」といった目的であれば、膵島移植を推薦しています。最終的には患者の希望に合わせて登録しますが、両方に登録することも可能です。

渥美●1型糖尿病患者が膵島移植を行うタイミングとは、どのようなときでしょうか。

後藤●3つポイントがあり、①インスリンから解放されたいという希望が強い患者、②血糖コントロールが悪い重症患者、③3大合併症や心筋梗塞、脳梗塞などの早期発症予防です。

国によって状況は異なりますが、日本の場合ドナーが少ないため、②が膵島移植の主目的となっております。具体的には、他者の介助が必要な重篤な低血糖発作が年に1回以上あったかどうか絶対的適応条件になっています。

渥美●ちなみに、北欧ではどれくらい膵島移植が行われているのでしょうか。

後藤●6カ国でノルディック・ネットワークという移植のネットワークがつくられています。加盟国で提供された全ての膵臓はスウェーデンのウプサラ大学に集められ、膵島分離が行われます。変わったシステムで、ノルウェーから臓器が出た場合、分離した膵島はノルウェーに優先的に送り返し、ノルウェーの患者に移植します。各国どれくらい臓器が出ているかは分かりませんが、統計として年間200個程度の臓器が集められます。そのうち膵島分離成功率は35%～40%なので、年間70～80個が移植されています。

一方、膵臓移植の患者は年間登録が1桁のため、膵臓移植に使われる臓器はほんの一部です。数としてはわが国と全く逆転しています。患者にしてみたら、全身麻酔も開腹手術もなく、保険適用になっている膵島移植は極めて魅力的だと思います。

膵島移植の具体的な方法

渥美●膵島移植の具体的な方法についてお話しいただけますか。

後藤●膵島移植は、まず取り出した細胞を点滴バッグに詰めます。日本では、東北大学とニプロ株式会社、酸素の透過性が高く癒着しにくいバッグを共同開発し、「TD (Tohoku Device)」として全国の施設で使ってもらっています。ちなみに現在、カナダとスウェーデンでこのバッグを使いたいとの要望があり、臨床試験が始まろうとしています。

そして、肝臓に超音波ガイド下でカテーテルを1本刺して、カテーテルを少し広げていく作業を行います。傷は約1cmで、局所麻酔で済みます。その後、点滴の要領で1パッ

グ20～30分、細胞が多くとれたときは2バッグを約1時間かけ、門脈圧を測定しながら注入し、終了後カテーテルを抜去するという段取りになります。全工程に要する作業時間は約1時間ほどです。

日本の場合、年間で臓器が数個しか出ないため、膵島移植も年に3～4回です。臓器が出たらすぐ移植し、その後、経過をみながら、また臓器が出たら追加で移植します。膵島移植は負担が少ないため、門脈圧さえ上がらなければ理論上、何回も追加移植が可能です。海外の多くのケース同様、わが国でも1人の患者への移植回数上限を3回と規定しております。

細胞分離酵素の開発

渥美●後藤先生は、細胞分離酵素の研究も最先端で行っていますね。

後藤●膵臓から膵島細胞を、いかに効率よく構造的にも機能的にも障害せず分離させるかは、ひとえに細胞分離酵素の性能にかかってきます。

1980年代はクルドタイプといわれる *Clostridium histolyticum* (ヒストリチクス菌) 由来の精製もしないコラゲナーゼが使われていました。酵素にはロット差があるため、たまたま良い酵素で膵島分離ができたことで、1例目が1980年代に報告されました。しかし、酵素が変わると再現できなくなり、治療が止まってしまったという経緯があります。1997年になり、「リベラーゼ」という精製酵素が出てきましたが、これも *Clostridium histolyticum* 由来なのでロット差があります。なおかつ、コラゲナーゼは分離活性の違いにより、コラゲナーゼG (ColG) とコラゲナーゼH (ColH) という2種類のサブタイプがあり、役割が異なります。2つの比率は操れないため、膵島分離の成功率は30～40%でした。実際、若年者や痩せ型ドナー由来の膵臓からの膵島分離成功率は、極めて低いことが分かっています。

さらに、コラゲナーゼの培養には、ウシの脳と心臓の抽出物から得られる栄養分であるブレインハートインフュージョンを培地に添加する必要があり、2007年に狂牛病の問題が起こったことで、米国の国立衛生研究所 (NIH) の勧告により、膵島移植自体が5年間止まったという経緯がありました。そこでわれわれは、ロット差を解消すると同時に動物成分も完全除去できるように、コラゲナーゼの遺伝子を大腸菌に入れ培養することにより安定的なりコンビナント型酵素の構築に取り組みできました。

ドナー膵臓に最適な酵素組成にすることで、テラーメード型膵島分離が可能になりました(図1)¹⁾。この酵素は細胞分離用「コラゲナーゼ」として、2016年2月にMeiji Seikaファルマ株式会社から上市しました。患者に使用するには臨床試験が必要なので、ノルディック・ネットワー

クと連携して海外で試験を行いました。試験は2015年に終了し、現在は移植後の経過を観察している状態で、それがまとまったらノルディック・ネットワークと共に報告する予定です。このコラゲナーゼは膵島分離だけでなく、コラゲナーゼを使う全ての再生医療、例えばiPS細胞やES細胞の分離などに利用可能で、汎用性が高い酵素です。これから海外の臨床試験をもとに日本でも使えるようにしたいと考えています。現在は、次のステップとして、動物成分フリーでロット差のない新規中性プロテアーゼの構築に取り組んでおります。

渥美●素晴らしいですね。

バイオ人工膵島用埋め込み型細胞デバイスの開発

渥美●移植の分野では、他にどのような課題があるのでしょうか。

後藤●多くの課題がありますが、移植後の免疫抑制剤をいかに使わないようにするかが、この分野の大きな課題です。それには、大きく2つの流れがあり、1つは免疫寛容です。日本はその先端を走っていて、免疫応答を抑制する制御性T細胞(Treg)を使う方法が研究されています。

もう1つは、われわれを含め多くのグループが研究していますが、免疫を遮断するデバイスの開発です。補体や抗体は透過させずにインスリンや糖は透過する膜を作成し、細胞デバイスの中に膵島細胞を封じ込める方法です。これはさまざまな利点を考慮し、皮下からのアプローチを考えています。ただ、皮下は血流が足りないため、血流をつくるために、間葉系幹細胞を使用するなど創意工夫を行っております。生きた細胞と人工物を組み合わせ、臓器の機能を置換する装置なのでバイオ人工膵島といいます(図2)。「移植部位」「デバイス」「免疫寛容」の3つは、これからの研究の重要なテーマです。

無菌ブタの膵島カプセル化

渥美●動物種からは大量に供給できる可能性があることから、この方面も研究が進んでいますね。

後藤●いろいろなグループが試みていますが、最も可能性が高いのはブタです。人とブタではインスリンのアミノ酸配列が1個しか違わないため人体が受け入れやすいことと、家畜動物であることが理由です。世界的にも、ブタだけは学会でも承認され、実際、ニュージーランドで8例の患者へ治療が行われています。

図1 テーラーメイド型膵島分離

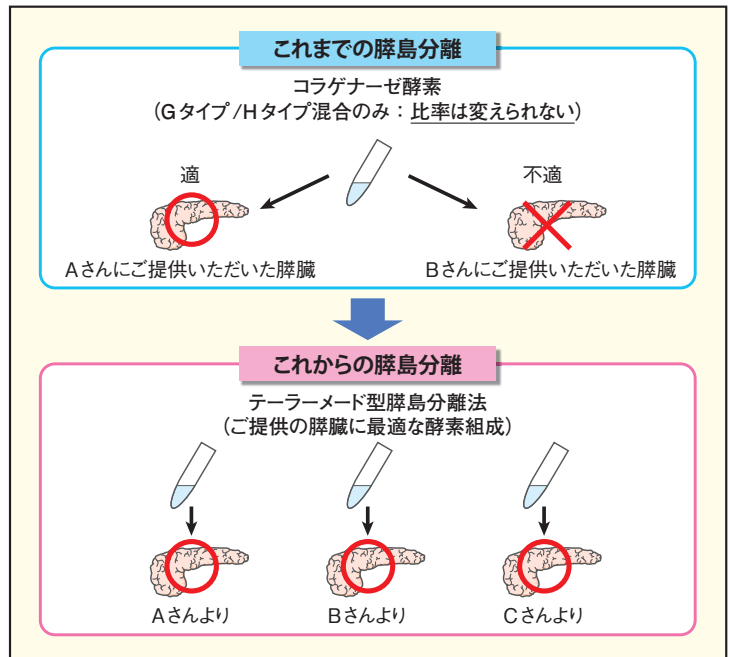


図2 バイオ人工膵島用埋め込み型細胞デバイス



ブタの種も重要で、株式会社大塚製薬工場はニュージーランドのベンチャー企業であるDiatranz Otsuka Limited (DOL) 社と、ニュージーランドのオークランド諸島で無菌ブタを飼育し、膵島細胞を抽出してDOL社でカプセル化を行っています。このカプセルはアルギン酸で膵島と懸濁した後、高圧ジェットで圧力をかけて、高カルシウム液の中に落とし、瞬時にカルシウムバリアをつくるという方法で、イメージとしては人工イクラのような形です。それを患者の腹腔内に移植します。免疫抑制剤が要らないことと、大量に供給できるという大きなメリットがあります。

われわれも同じようなコンセプトで、免疫反応を遮断す

るカプセルを作成しています。カプセルにはマクロタイプとマイクロタイプの2つがあり、株式会社大塚製薬工場で使用しているのはマイクロタイプです。これは直径400 μ mほどでカプセルも非常に薄く、腹腔内に入れた後一部が損傷すると、抗原がさらされることにより感作が惹起されるリスクがあります。

一方、マクロタイプは高分子化合物のゲル化を応用した頑強な袋状のデバイスで細胞を包んでおり、袋が損傷する前にその袋を入れ換えれば、感作させることなく細胞の入れ換えが可能です。マクロタイプには追加移植の容易さ、感作防御といった点でのメリットがあります。

また、iPS細胞を用いた治療では未分化細胞が残る可能性があります。マクロタイプのカプセルであれば、デバイスの中で腫瘍が増殖しても、患者と融合しない状態でのコントロールが可能です。今後はマクロタイプのデバイスが膵島の再生医療に重要ではないかと考えています。

動物工場で膵島を作成

渥美●iPS細胞の将来の道筋、展望はいかがでしょうか。

後藤●iPS細胞は今盛んに研究が行われており、インスリン産生細胞をつくるまでできています。課題は、細胞にグルコース応答性を持たせられるかどうかです。加えて、未分化細胞が残らないようにするというハードルもあります。そこをショートカットする方法としては、「動物工場」という概念があります。これは中内啓光先生(スタンフォード大学医学部、東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター)のグループが行っている研究で、膵臓欠損動物の体内に胚盤胞補完法という技術を使い、ヒトのiPS細胞に起因するヒト膵臓を持つ医療用ドナー動物を作製するプロジェクトです。その動物から摘出した膵臓をiPS細胞の提供者である患者に移植するという方法です。既に小動

物とブタでは成功しているので、人間のモデルであるサルへの移植が成功すれば、将来的に試験管でiPS細胞から膵島を生成するという難しい技術にも多大な知見をもたらすのではないかと考えています。

渥美●それは期待が持てますね。現在、1型糖尿病で苦しんでいる患者がたくさんいらっしゃるの、その技術が早く臨床で生かせるようになることを願います。

膵島移植を保険診療にする

渥美●最後に、今後の展望を伺いたいと思います。

後藤●膵島移植が海外並みに進み、先進医療Bから保険診療となるように、現在全力を尽くしています。並行して行っているのは、先ほどの細胞デバイスの研究です。新しくつくった細胞分離酵素を使用し、ブタの良好な膵島が大量にとれる技術は確立しているので、この2つを組み合わせさせてカプセル化し、移植することを5年以内に行いたいと思います。その先は、ES細胞、iPS細胞から分離した膵島細胞をカプセル化して患者に移植することが目標です。

そして膵島移植では、糖尿病患者を多く抱えている内科の先生方に移植の情報を患者に伝えていただくことが必要です。2018年3月2日～3日に、膵島移植および膵臓移植の専門医が集まる「第45回日本膵・膵臓移植研究会」が仙台で開催される予定で、私が当番世話人を務めます。多くの内科の先生方にも、ぜひ参加していただきたいと思います。

渥美●まずは患者へのアナウンスが極めて重要ですね。後藤先生の研究が進むように期待しております。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) Goto M, et al. Transplantation 2015; 99: 1349-1355.

REPORT



第51回 糖尿病学の進歩

2017年2月17日(金)、18日(土)に、中村 直登先生(済生会京都府病院)世話人のもと、「第51回糖尿病学の進歩」が国立京都国際会館で開催された。約4000人が参加し、活発な議論が交わされた。「高齢者での糖尿病治療」と「在宅患者の糖尿病治療とケア」をテーマにしたプログラムが目立った。多くのプログラムの中から、「糖尿病利用者のQOLを支えるための医療介護連携」「副腎疾患と糖尿病」「診療における臨床検査一病態把握のための検査」の3演題を紹介する。

世話人特別企画

在宅糖尿病患者のケア



糖尿病利用者のQOLを支えるための医療介護連携

座長 中村 直登 先生(済生会京都府病院)、横野 浩一 先生(北播磨総合医療センター)

演者 甲田 由美子 先生(京都府介護支援専門員会)

糖尿病は加齢とともに発症リスクが高まる疾患であり、私たちケアマネジャーが担当する機会も多い。本日はまずケアマネジャーについて概説し、その立場からの糖尿病患者の生活支援についてお話ししたい。

ケアマネジャーとは、2000年4月の介護保険制度の導入に伴い創設された資格で、介護保険制度においてケアマネジメントを実施する有資格者のことを指す。日本語では「介護支援専門員」と表記する。

ケアマネジャーの主な仕事は、利用者を取り巻く環境の調整である。要介護認定を受けている方、認知症の方など、生活に困難を抱えた方々の自立支援のお手伝いをする。利用者を直接サポートするというよりは、利用者の個別課題に応じてさまざまな社会資源と利用者をつ結びつけ、各種の専門職に携わっていただく仲立ちをすることが主な仕事である。

現在、居宅介護支援事業所が算定する居宅介護支援費は、1人当たりのケアマネジャーの担当件数に応じて規定されている。ケアマネジャー1人当たりの担当件数が40件未満の場合に最も報酬が高くなるように制度が設定されており、ほとんどの居宅介護支援事業所はこの1人当たり件数が40件未満の“居宅介護支援費Ⅰ算定”事業所の届け出を行っている。

さて、糖尿病の利用者に対するケアマネジメントの実施にあたっては、いくつか留意すべきポイントがある。

まず、医師による定期的な診察は必須であり、その頻度と方法については確認が必要だ。要介護認定の方は体が不自由な方が多く、1人で通院できない場合は、介護保険で通院介助に訪問介護を利用することができる。ただ、タクシー運賃などには介護保険は適用されないため、糖尿病が悪化し腎不全に至っている方などから、透析のための介護

タクシー利用が経済的に厳しいというような相談も受ける。診察の前後には、利用者ご本人がどの程度自身の状態を理解されているかということ把握するため、居宅訪問の際にお薬手帳や糖尿病手帳を拝見し、血糖値の推移を確認することもある。場合によっては診察の際にケアマネジャーも同席する。

また、食事も重要なポイントだ。糖尿病治療においてはカロリー制限が課されるが、高齢で身体が不自由になると「食事だけが楽しみだ」という利用者も多く、カロリー制限の順守は困難なケースが少なくない。特に自宅療養の場合、利用者の日々の食生活を厳密に制限することは難しい。医師から「ケアマネジャーがついているのになぜそんな生活になってしまうのか」といったお叱りの連絡が来ることもあるが、ケアマネジャーは利用者へ指示をする立場ではないため、利用者へ食事内容を確認することはできても、強制させることはできない。

薬の管理も重要なポイントとなる。糖尿病の薬はもちろん、糖尿病以外にも多くの薬の処方を受けている方もいる。こういった方にはポケットの付いた「お薬カレンダー」を利用し、服薬を意識してもらえよう工夫する。飲み忘れの多い方には、服用時間になったらヘルパーに訪問していただき、服用を促すこともある。利用者がインスリン注射をしている場合は、訪問看護の看護師に注射をお願いすることもあるが、準備さえすれば自分で注射ができるという方については、ヘルパーに事前の準備をお願いする。

糖尿病の治療にあたっては運動療法も重要だが、要介護状態の方の多くは運動ができる身体レベルにない。こういったケースに対しては、社会資源として訪問リハビリテーションや通所リハビリテーションなどを通じて運動の機会となるように利用している。専門職の方に「この方が

できる運動はどのようなものか」と伺い、専門的アドバイスをいただくこともある。要介護1、2の、少々歩けるといいうレベルの方であれば散歩などが望ましいが、転倒のリスクもあり、1人では困難な場合もある。こういった場合にヘルパーの付き添いをお願いされることもあるが、訪問介護は原則「居宅内」を支援の対象としているため、介護保険制度においては居宅以外の場所で支援することはできないというのが現状だ。

常に留意しなければならないのは、緊急時の対応だ。低血糖症状が起きた際に誰がどこに連絡するのか、ケアに関わる各担当者がそれぞれどのような役割を果たすのかとい

うことを、ケアプランに落とし込み、関係者全員で確認する。

このように、ケアマネジャーの業務は多職種の方々と関わり、介護保険、地域にあるさまざまな社会資源、ひいては近隣住民の協力や家族の力なども取り入れて、利用者が生活できる自立支援をしていくことである。ケアマネジャーは、いろいろな職種の専門職や近隣住民の協力を得つつ、毎日、利用者がどのように生活されているか情報を収集し、より良いケアの方法を模索し、発信していく。協働と連携がとても重要である。ケアマネジャーとして情報の発信地となりながら、1人でも多くの利用者の生活を支えていきたい。

シンポジウム 1 糖尿病と内分泌疾患のかかわり



副腎疾患と糖尿病

座長 島津 章 先生 (国立病院機構京都医療センター)、大月 道夫 先生 (大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科)

演者 守田 美和 先生 (島根大学医学部内科学講座内科学第一)

近年、エコー・CT・MRIなどの画像診断の発達に伴い、検診や種々の疾患の精査過程で、偶然副腎腫瘍が発見される機会が増えている。この副腎偶発腫瘍の腹部CTにおける発見率は0.42～4.4%程度といわれており¹⁾、高齢であるほど高率で発見される。

当科の2型糖尿病患者および境界型糖尿病患者に対する調査では、副腎偶発腫瘍の内訳は、非機能性副腎腺腫が66.7%、コルチゾール産生腺腫が16.2%、褐色細胞腫が2.0%、アルドステロン産生腺腫が13.1%、副腎癌が1.0%であった。コルチゾール産生腺腫のうち、約8割がサブクリニカルクッシング症候群であった。本日は、特に糖尿病との関連が強いコルチゾール産生腺腫、褐色細胞腫、アルドステロン産生腺腫についてお話ししたい。

1) クッシング症候群

クッシング症候群とは、副腎でのコルチゾールの過剰産生により発生する症候群である。クッシング症候群の臨床所見の中でも、耐糖能障害は高頻度に出現し、境界型糖尿病を合わせると約半数以上に耐糖能障害を認める。

クッシング症候群の診断アルゴリズムは、まず特徴的な身体所見(図)からクッシング症候群を疑い、自律的または過剰なコルチゾール分泌異常を証明し、その後、病型の鑑別診断を行う。クッシング症候群を疑った際のスクリーニングでは、血中のコルチゾールやACTHの測定が必須となる。採血の際は、内服に限らず、注射や吸入薬、または塗布などの外因性のステロイドの影響を確認する必要がある。

治療は基本的に手術治療となる。手術不能例や手術までに時間がかかる例については、副腎皮質ホルモン合成阻害薬であるメチラボンやミトタンを使用する。

血糖上昇メカニズムはインスリン分泌低下作用に加えて、

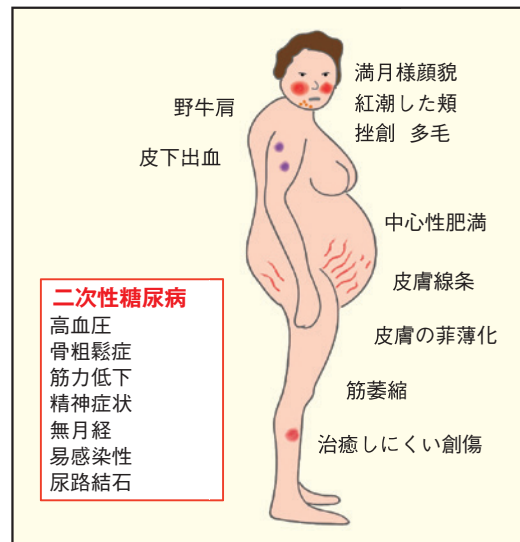
強力なインスリン抵抗性増大作用によると考えられている。

2) 副腎性サブクリニカルクッシング症候群

副腎性サブクリニカルクッシング症候群とは、副腎腺腫が存在し、腫瘍からのコルチゾールの自律分泌を認めるものの、クッシング症候群にみられる身体的特徴を伴わない疾患のことを指す。

副腎性サブクリニカルクッシング症候群の治療法はまだ確立されていない。手術を施行した場合、耐糖能障害は術後約6割が改善を認めたが、手術をせずに経過をみた群では約4割が悪化したと報告されている²⁾。術後の長期予後に関するエビデンスはまだ十分ではなく、個々の患者のQOLやADL(activities of daily living)などを考慮して、手術を検討する必要がある。

図 クッシング症候群の特徴的な身体所見



3) 原発性アルドステロン症 (PA)

PAは、副腎皮質から分泌されるアルドステロンの近位尿管細管への作用により、カリウム排泄亢進と、ナトリウム再吸収により高血圧が生じる疾患である。

PAは治療抵抗性であることが多く、心血管合併症の頻度が高いこと、また糖尿病患者にも合併例が多いことなどから、確実に診断し、加療することが大切である。PAのスクリーニングでは、アルドステロンやレニン活性を測定する。血清カリウム値からだけでは本態性高血圧との鑑別は困難なので、カリウム値にとらわれず測定することが必要である。

レニン、アルドステロンの測定値に影響を与える薬剤が存在する。利尿薬やアルドステロン拮抗薬は約6週間、β遮断薬は約2週間の中止が推奨されている。アルドステロン/レニン活性比は200以上、また血漿アルドステロン値は120pg/mL以上がカットオフ値であるが、アルドステロン値に関しては120pg/mL以上ではない症例においてもアルドステロン症のケースもあるので、疑わしい場合は複数回の採血が必要となる。

高血圧患者全員にこのスクリーニングを実施することが望まれるが、予後の観点や費用対効果が未確立であり、特にPA高頻度の高血圧患者群(低カリウム血症合併、若年、Ⅱ度以上、治療抵抗性、副腎偶発腫瘍合併、40歳以下で脳血管障害発症)³⁾に対して積極的に行うことが推奨される。耐糖能障害患者ではアルドステロン症の合併が高頻度と報

告されていることから、高血圧合併の糖尿病患者も積極的なスクリーニングの対象であると思われる。

4) 褐色細胞腫

褐色細胞腫は、副腎髄質や交感神経節に発生したカテコールアミン産生腫瘍により、高血圧や頻脈、発汗などの症状を呈する疾患である。高血圧患者の0.5%と、頻度はそれほど多くないが、その60%以上に耐糖能障害を認めると報告されており、糖尿病との関連が深い疾患である。

スクリーニングや診断値には、尿中のメタネフリン分画やカテコールアミンなどの検査が有用であり、基準値の2倍以上などを陽性とすることが多い。局在診断を行い、責任病巣を摘出する。

褐色細胞腫を疑うべき臨床症状として、発作性の高血圧や治療抵抗性高血圧と、糖尿病合併の高血圧がある。また最初に示した副腎偶発腫瘍例も本症を疑うべきである。

スクリーニング検査として、随時尿中Cr補正メタネフリン、またはノルメタネフリンを測定する。カテコールアミンは、測定に影響する薬剤が多種あり、また食品や体位、活動も大きく影響するため注意が必要となる。

参考文献

- 1) Young WF Jr, et al. N Engl J Med 2007; 356: 601-610.
- 2) Kawate H, et al. Endocr J 2014; 61: 1205-1212.
- 3) 日本内分泌学会雑誌. 92 Suppl. Sep, 2016

レクチャー

糖尿病診療に必要な知識



診療における臨床検査—病態把握のための検査—

座長 麻生 好正 先生〔獨協医科大学内科学(内分泌代謝)〕

演者 佐藤 麻子 先生(東京女子医科大学臨床検査科・糖尿病センター)

糖尿病診療における臨床検査の目的には、糖尿病の診断、病型(インスリン分泌・成因)鑑別、血糖コントロール状況の把握、合併症の評価などがある。本日はその中でも診断に使用する75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)、血糖コントロール状況の把握に使用するHbA1c、グリコアルブミン(GA)、1,5-AGについてお話しする。

1) 75gOGTT

糖尿病の早期発見は早期治療に結びつき、合併症予防の第一歩である。75gOGTTの結果により、耐糖能を糖尿病型・境界型・正常型に判定する。糖尿病は症状が乏しい疾患であり、検査なしでは発見は難しい。このため、糖尿病のリスクが高いと考えられる脂質異常症、高血圧、肥満、空腹時血糖値が100~109mg/dLの正常高値、HbA1c値が5.6~5.9%の正常高値、糖尿病の家族歴がある人は積極的に75gOGTTを行うことが望ましい。境界型の判定には空腹時血糖異常(IFG)と負荷2時間値異常による耐糖能異常

(IGT)が含まれる。DECODE研究や舟形研究により、負荷2時間値異常による境界型は心血管障害の危険因子になり得ることが知られている。また、同時にインスリン値を測定することで、インスリン抵抗性や分泌能などの病態を評価し、治療に役立てることもできる。75gOGTT施行時の絶食条件や施行中の喫煙・運動の禁止、小児のブドウ糖負荷量の調節、一般と異なる妊娠糖尿病の判定などに留意する必要がある。

2) HbA1c

HbA1cは、赤血球中のヘモグロビンがグルコースと非酵素的に結合した糖化タンパクで、過去1~2カ月の血糖平均値を反映する。血糖コントロールの指標のゴールドスタンダードとして日常臨床や検診に使用され、大規模臨床試験の判定基準にも汎用されている。最近では、高齢者糖尿病の血糖コントロール目標の下限値としても使用されている。

HbA1c値と平均血糖値の間には乖離が生じることがある

(表)。乖離の多くは赤血球の寿命や糖化速度などによることが多い。高値・低値のどちらにもなり得る病態として異常ヘモグロビン症がある。異常ヘモグロビンとは、グロビン鎖のアミノ酸配列異常を呈するヘモグロビンの総称であり、変異により真に糖化ヘモグロビンの割合に変化を来すものと、測定段階に異常ヘモグロビンが影響を与え正負の測定誤差を生じる例がある。前者では外国人の鎌形赤血球症などが症例報告されている。また、後者では血糖値が正常値であるにもかかわらず、HPLC法によるHbA1c値が偽性高値であるために糖尿病治療が続けられ、低血糖が遷延してしまったというケースもある。HbA1c値と血糖値に乖離があり疑問に思った場合は、GAや、抽出時間を遅くした精度の高いHPLC法などの検査で確認を行う必要がある。

3) GA

GAの定義は「グルコースが結合したリジン残基を持つアルブミン」である。GAの特徴としては、糖化速度がHbA1cの4.5倍であるため血糖値の変化に対する変動幅が大きいことと、約2週間の反応をみているので血糖値の変化に対し迅速に反応することが挙げられる。また、生化学項目と同時に普通採血で測定できるため、献血時にも測定されている。

臨床的には、GA測定は妊婦や透析患者のように貧血などでHbA1cが偽性異常値を示す病態における血糖コントロールの指標として使われているのが現状である。しか

し、DCCT研究の保存検体においてGAと糖尿病合併症の関連が報告されたことをはじめ、ARIC研究や久山町研究でも心血管障害の罹病・死亡率、動脈硬化との関連が報告されている。また、HbA1cとの比較で食後血糖の指標となる可能性が示唆され、今後広く臨床の場で使用される可能性がある。GAは日本で開発され、現在、GAの定義、標準化体系(基準測定法、標準化物質など)とその国際標準化が進められている。

4) 1,5-AG

1,5-AGは、構造がグルコースに非常によく似た糖類の一種であり、腎尿細管でほとんどが再吸収される。高血糖状態では、1,5-AGの再吸収がグルコース排泄により競合阻害を受け、尿中へ喪失され、血中の1,5-AGの濃度が低下する。

1,5-AGは非常に早く血糖コントロール状況を反映するため、治療開始直後や変更後のモニタリング、教育入院などでの短期間の血糖コントロールを知るために使用することが推奨される。ただし、1,5-AG測定値は、一部の漢方薬やSGLT2阻害薬など薬剤の影響を受けるため、注意が必要である。

それぞれの検査の特徴を理解して、患者の病態に合わせた適切な検査を選択することが大切である。また、臨床所見や他の検査との乖離が生じた場合には原因を検討する必要がある。

表 HbA1c値と平均血糖値の間に乖離があるとき

HbA1c値が高め	HbA1c値が低め	どちらにもなり得るもの
<ul style="list-style-type: none"> 急速に改善した糖尿病 鉄欠乏状態 	<ul style="list-style-type: none"> 急激に発症・増悪した糖尿病 鉄欠乏性貧血の回復期 溶血(赤血球寿命↓) 失血後(赤血球生成↑)、輸血後 エリスロポエチンで治療中の腎性貧血 肝硬変 	<ul style="list-style-type: none"> 異常ヘモグロビン症

日本糖尿病学会 編・著: 糖尿病治療ガイド2016-2017, P.9, 文光堂, 2016

REPORT

第20回 日本病態栄養学会年次学術集会

～第20回記念大会を迎えて～

●北谷 直美(関西電力病院 疾患栄養治療センター)

栄養への関心が高まる中での開催

第20回日本病態栄養学会年次学術集会(会長:清野裕先生 日本病態栄養学会 理事長)が、2017年1月13日(金)～15日(日)の3日間、国立京都国際会館で開催された。雪の降りしきる天候にもかかわらず、過去最高の5000人を超える参加者が集まり、熱い議論を展開した。

第20回記念大会として、全国の医師養成機関、管理栄養士養成機関にも幅広く案内を行い、医師・管理栄養士を目指す学生が、実臨床で活躍する多職種の先輩達と議論することで、臨床医や管理栄養士として将来の活動に生かしてもらうことも期待してプログラムを作成、一般演題に「YIA(若手研究賞)」「学生セッション」「卒業研究セッション」を設けた。「栄養学」の重要性が叫ばれる昨今、臨床医や、より高度な栄養療法の実践が可能な専門管理栄養士、医師や管理栄養士を目指す学生の育成にも力を注いでいくとい

う学会としての意気込みが感じられた。13日に開かれた「20周年記念式典」では、1998年に開催された第1回の研究会から、第20回までの日本病態栄養学会の歴史が歴代の会長とともに紹介された(写真1)。初回は約200人の参加者で始まった「日本病態栄養学会」は、回を重ねるごとに参加者、演題数が増えており、今回も過去最高の参加者数と演題登録数(703演題)となったことに、「栄養」に対する関心のいっそうの高まりを感じた。

トピックス

招待講演では、厚生労働省保険局長の鈴木康裕先生に、「平成30年医療・介護同時改定」と題してご講演いただいた(写真2)。栄養を取り巻く環境が変化し、その重要性が増す中での講演は、会場を埋め尽くす参加者の熱気にあふれていた。

また、今回の学術集会では、日本医師会との共催で「男女

写真1



▲日本病態栄養学会年次学術集会 歴代会長(20周年記念式典にて)

写真2



▲招待講演「平成30年医療・介護同時改定」 厚生労働省保険局長 鈴木康裕先生

共同企画、ワークライフバランスの理解～女性医師・メディカルスタッフ・研修医・学生を応援します～」を初めて企画した。第1回として、元厚生労働省事務次官の村木厚子先生を迎え「誰もが生き活きと働ける社会を創る」と題した基調講演にてお話しいただいた。他に、「日本病態栄養学会の取り組み」「地方の一般病院における勤務医の現状」「看護部長の立場として『育児休業を取得する看護師に対する就業継続支援について』」「日本透析医学会における男女共同企画活動について」が発表され、「男女共同企画、ワークライフバランス」への理解を深める、有意義なディスカッションがなされた。

8つの合同パネルディスカッション

2015年に「日本栄養療法協議会」が発足されたことに伴い、今回のプログラムには8つの「合同パネルディスカッション」が組まれた。昨年に新しく加盟した「日本リハビリテーション医学会」「日本摂食嚥下リハビリテーション学会」「日本褥瘡学会」などの各団体が、「日本病態栄養学会」と合同でディスカッションの場を設け、それぞれの立場から「栄養療法」に関する議論が展開された。

栄養療法協議会合同パネルディスカッション1では、基調講演として厚生労働省保険局医療課 塩澤信良先生より「医療現場の管理栄養士に期待されること」と題しご講演いただき、続いて「各学会のガイドラインのまとめと問題点」について、症例を交えた報告と、複数の疾患を抱える患者の栄養管理についての議論が行われた。

栄養療法協議会合同パネルディスカッション2では、「高齢者糖尿病における栄養療法と運動療法の関係について」をテーマとし、基調講演には立命館大学スポーツ健康科学部の藤田聡先生をお迎えし、ご講演いただいた。

学生も参加しやすいプログラム

今回のプログラムは、学生が参加しやすい・発表しやすい環境作りや学生向けのワークショップを組み入れたことが特徴であった。一般演題に「学生セッション」と「卒業研究セッション」を設定したところ、学生から30演題、卒業研究からは27演題の応募があり、各会場では熱い議論が展開された。

「レシピコンテスト」の「500kcalヘルシーお弁当 学生部門」では実技審査とプレゼンテーションが行われ、最終審査に残った10大学の学生たちが、日頃の臨床栄養の知識を生かしたメニュー作りと、調理実習で培った腕を競った。

「栄養」の重要性 日本病態栄養学会の役割

会長講演では、第20回記念大会として、立川俱子先生(日本病態栄養学会 理事長代行)と清野裕先生がそれぞれ「日本病態栄養学会設立までの歩みから現在まで」「未来にむかって」と題し、日本病態栄養学会の歴史と未来に向けての講演が行われた。

近年、医療のみならず予防医療や介護の分野においても栄養学の重要性が強く認識され、「栄養」の重要性が叫ばれる中、さまざまな疾患の病態に適した栄養療法を科学的根拠に基づき議論し、実用化していくというニーズが臨床医や管理栄養士の間で高まっている。超高齢社会を迎え、糖尿病や腎臓病などの複数の基礎疾患を抱える高齢者の激増を背景に、病態栄養学に精通した臨床医や管理栄養士が、看護師、薬剤師など多職種と連携してテーラーメイドな栄養療法の実践を目指し、病態栄養学の発展に貢献していくことが、今後の日本病態栄養学会の役割である。清野裕先生の会長講演の中には「未来にむかって」のメッセージとともに、強い決意が込められていた。

海外糖尿病 NEWS

オーストラリア メルボルン

食事由来タンパク質摂取と2型糖尿病発症リスク： メルボルン共同コホート研究と前向きコホート研究のメタ分析

Shang X, et al. Am J Clin Nutr 2016; 104: 1352-1365.

2型糖尿病は世界規模の広がりを示し、今後数十年の間に急激な増加が予想され、公衆衛生ならびに経済上の大きな負担となることが危惧される。2型糖尿病の1次予防は避けて通れない問題であり、長期的な食事・運動介入が2型糖尿病のリスク軽減に有効であることが明らかとなっている。肥満ならびに過体重は2型糖尿病の独立した危険因子であり、高タンパク食は、体重減少とその維持のために推奨されており、2型糖尿病予防に有用な可能性が考えられる。1年以上にわたる臨床研究の成績では、高タンパク食は一部の心血管疾患のリスク軽減に好ましい影響を示しているが、長期的な効果に関しては定かではない。同様に、タンパク質摂取と2型糖尿病の発症リスクとの関係については、長期的な観察研究では見解が分かれている。高タンパク質摂取が2型糖尿病の発症リスクを増加させるという報告がある一方、影響がないという報告もある。HPFS (Health Professionals Follow-up Study) ならびにEPIC (European Pro-spective Investigation into Cancer and Nutrition) Studyの成績では、動物性タンパク質の摂取は糖尿病発症と正の相関を示したが、植物性タンパク質の摂取とは相関がみられていない。

これまでの研究では研究開始時の空腹時血糖、血圧、社会経済的地位はほとんど評価されておらず、また、さまざまな食源からのタンパク質摂取と2型糖尿病の発症リスクとの関係についても明らかでない。タンパク質摂取と2型糖尿病の関係について検討したメタ分析が2012年に報告されたが、このメタ分析では4つの報告のみが検討に用いられ、実質的な関係は示されていない。しかし、さまざまな食源からのタンパク質摂取と2型糖尿病との関係について検討した前向きコホート研究の数も増加してきている。今回の研究では、前向きコホート研究のメタ分析を実施し、総タンパク質、動物性タンパク質、植物性タンパク質の摂取と、2型糖尿病の発症リスクとの関係を検討した。

研究にあたっては、糖尿病、心血管疾患、癌、腎結石に罹患していない対象2万1523人(女性61.7%)を、1990年～

2007年にわたり調査した。さらに、今回の研究に加えて、以前に報告された10の前向きコホート研究を含めたメタ分析も実施した。

平均11.7年の観察期間中、929人(対象2万1523人の4.3%)の新規糖尿病患者が報告された。糖尿病発症に関する、最小五分位群と比較した最大五分位群の調整オッズ比は、総タンパク質摂取、動物性タンパク質摂取で、それぞれ、1.23 (95%CI : 0.96, 1.56 ; P = 0.029)、1.29 (95%CI : 0.99, 1.67 ; P = 0.014)であった。この傾向は男性でより大きかった。植物性タンパク質摂取は、女性に限って、2型糖尿病発症リスクと逆相関を示した(OR ; 0.60 ; 95%CI : 0.37, 0.99)。

今回の研究を含めた11の前向きコホート研究のメタ分析(観察期間5～24年、対象は50万5624人の試験参加者と3万7918人の2型糖尿病症例)の検討では、糖尿病発症に関する、最小五分位群と比較した最大五分位群のプール解析による相対危険度は、総タンパク質摂取、動物性タンパク質摂取、植物性タンパク質摂取で、それぞれ、1.09 (95%CI : 1.06, 1.13)、1.19 (95%CI : 1.11, 1.28)、0.95 (95%CI : 0.89, 1.02)であった。

コメント：これまでのコホート研究によれば、食事由来のグリシンとメチオニンは主に動物性食品に由来し、これらは2型糖尿病、高血圧、脳卒中の増加に関与していることが明らかとなっている。摂取タンパク質のアミノ酸組成が、動物性タンパク質の摂取と2型糖尿病発症リスクの関係に関与している可能性も考えられる。女性において、植物性タンパク質摂取は2型糖尿病発症と逆相関を示したが、植物性タンパク質源には食物繊維、マグネシウム、ビタミンなどが含まれている。今回の結果でも、これらの因子の補正を行うと効果が弱められ有意差がなくなっているため、これらの因子の関与も考えられる。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

Q & A

糖尿病と自律神経障害～消化器症状～



●今枝 博之

(埼玉医科大学 消化管内科)



糖尿病性自律神経障害によって起こる
主な消化器症状について教えてください。

(埼玉 Y.T)



胃麻痺

糖尿病患者の75%が消化器症状を訴える

糖尿病性自律神経障害 (diabetic autonomic neuropathy: DAN) は、心血管、消化管、泌尿生殖器を含む全身の自律神経に機能異常を引き起こし、quality of life (QOL) の低下や死亡率の上昇の原因となり、患者の生命予後を左右する重要な合併症である。末期臓器不全を呈したDANは、そのほとんどが治療抵抗性となるため、早期に診断と治療を行い、進行を防止することが重要である。消化器自律神経障害としては、食道、胃、小腸、大腸、胆嚢、膵臓を含む消化器系の臓器すべてが障害を受ける可能性がある。糖尿病患者の75%までが、嘔気、腹部膨満、腹痛、下痢、あるいは便秘など、何らかの消化器症状を訴える¹⁾。

食道運動障害

食道運動障害は糖尿病歴の長い患者の半数にみられ、無効蠕動や食道の自律神経経路の障害を惹起させると推測されている。さらに高血糖そのものも食道運動機能に有意な影響を与える。急性高血糖状態になると、下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter: LES) 圧は低下し、蠕動波の伝搬速度の低下が認められる²⁾。また、食道の通過遅延による逆流、嚥下障害、経口薬の食道内での滞留による食道びらんや潰瘍、狭窄を合併することがある。外来糖尿病患者における胸やけの頻度は14%³⁾、嚥下障害は8～27%と報告されている¹⁾。胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) は糖尿病患者の28～64%に認められている⁴⁾。しかし、糖尿病患者では食道運動障害を有していても症状が全くないことも多い。

胃麻痺は、血糖コントロールの不良例や高血糖症例、罹病期間の長い症例、合併疾患を有する症例と関連している。病歴の長い患者の30～50%に胃麻痺がみられ、胃麻痺患者の28～65%に胃排出遅延が認められる^{1, 5)}。幽門部の高浸透圧が関与しているといわれているが、その原因は解明されていない。また、男性より女性のほうが遅延する⁶⁾。早期飽満感や食後もたれ感は胃の適応性弛緩の障害による。上腹部痛は内臓知覚過敏が原因と考えられ、悪心・嘔吐はカハール間質細胞のペースメーカー機能の低下に伴う胃排出能の低下による。急性高血糖により胃排出時間は遅延し、インスリンによる低血糖により短縮する。一方でインスリン治療中に胃排出能の低下により食後低血糖を来す場合には、胃麻痺の合併を考慮する。胃排出能の検査としては、胃内視鏡検査により空腹時の胃残渣物を直接確認する方法や、¹⁴C-オクタン酸または¹³C-酢酸を用いた呼気試験やアセトアミノフェン法、胃シンチグラフィー、胃電図などがある。

便秘異常

便秘は糖尿病患者の60%までにみられる⁷⁾。一方で、下痢は糖尿病患者の20%までにみられるが、特に夜間に症状を認めることが多い。これは腸管蠕動運動の低下により小腸内での細菌の異常増殖と自律神経障害、膵外分泌・消化管ホルモン〔モチリン、VIP (血管作動性腸管ペプチド)、ソマトスタチンなど〕の分泌異常が生じるためである。下痢の後には便秘が生じ、下痢と便秘には交代性が認められる。このため便失禁を生じ、患者のQOLを低下させる。

胆嚢運動不全

胆嚢収縮能低下による胆汁うっ滞は胆石の形成に寄与する。肥満や高脂血症とともに、インスリン抵抗性そのものが胆嚢運動不全に関与して胆石の形成や無石胆嚢炎を引き起こすと考えられている⁸⁾。

消化器自律神経障害の治療

消化器自律神経障害の治療は対症療法が中心となる。食事・運動療法を中心に、糖尿病そのものを適切に治療することが重要である。

食道機能障害による逆流に対しては、プロトンポンプ阻害薬を使用する。食道炎を予防するために、経口薬は十分な水分とともに服用するよう指導する。

胃麻痺に対しては、高血糖を是正することで胃排出能の改善が期待される。厳格な血糖コントロールによって、食後低血糖や無自覚低血糖が悪化しないよう注意する。少量頻回の食事、十分な咀嚼、高繊維食あるいは高脂肪食の制限などが勧められる。腸管運動賦活薬がしばしば用いられるが、その有効性は明らかとなっていない。ドパミン受容体拮抗薬であるメトクロプラミドやドンペリドン、セロトニン受容体作動薬であるモサブリド、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のイトブリドやアコチアミドを食事30～60分前に経口投与することで有効な場合がある。また、モチリン受容体に作用するエリスロマイシンを、食事30分前に経口投与することで胃排出能を改善できる場合がある。し

かし、早くて数日後に耐性が出現してしまうことがあるため、このような場合には2週間ほどの休薬後に再投与を試みる。

海外では近年、数種類のグレリン受容体作動薬が腸管運動賦活薬として開発され、臨床試験が行われている⁹⁾。注射薬のTZP-101は症状の改善がみられたが、経口薬であるTZP-102はプラセボと比較して有効性がみられなかった。RM-131は胃排出能を有意に改善した。薬物療法に抵抗性で栄養障害が顕著な場合には、幽門部の内視鏡的バルーン拡張術や内視鏡的筋層切開術の有効性も報告されている¹⁰⁾。さらに海外では、埋め込み型胃直接電気刺激や胃垂全摘術なども報告されている。

便秘については日頃から管理、改善を目指すべきである。糖尿病性下痢は、しばしば便秘と交代性に出現する。まずは腸管運動抑制薬のロペラミドにより対症療法を行う。腸管運動の低下による細菌増殖によって引き起こされる場合には非吸収性の広域の抗菌薬を用いる。メトホルミンや α -グルコシターゼ阻害薬、GLP-1受容体作動薬などは慢性下痢の原因となり得るため、投薬中止を検討する。

参考文献

- 1) Feldman M, et al. *Ann Intern Med* 1983; 98: 378-384.
- 2) De Boer SY, et al. *Gastroenterology* 1992; 103: 775-780.
- 3) Talley NJ, et al. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 71-76.
- 4) 堀越 勤, 他. *G.I.Research* 2013; 21: 195-200.
- 5) 安藤明彦, 他. *G.I.Research* 2013; 21: 222-232.
- 6) Kojecky V, et al. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1564-1569.
- 7) Phillips LK, et al. *Curr Diabetes Rep* 2006; 6: 417-423.
- 8) Nakeeb A, et al. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 940-948.
- 9) Shin A, et al. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 8.
- 10) Khashab MA, et al. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 123-128.