



DITN



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

CONTENTS

EDITORIAL: 糖尿病患者の生命予後のさらなる改善に向けて	佐藤 譲
Diabetes Front: 糖尿病と重症低血糖	ゲスト: 難波 光義 ホスト: 渥美 義仁
特別企画: 療養指導は情報科学の進歩とともに(後編)	松岡 健平
REPORT: 第114回日本内科学会総会・講演会	編集部
ZOOM UP: 運動療法の科学的機序	眞鍋 康子
Q&A: 血糖値と血圧値の関連性から見る糖尿病医療	坂本 昌也

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

糖尿病患者の生命予後のさらなる改善に向けて

近年の研究成果から見る早期治療の重要性

はじめに

糖尿病患者の平均寿命は非糖尿病患者と比べて約10年短いといわれている。だが、近年、早期治療や包括的治療が死亡リスクを低下させることが長期フォローアップ研究によって明らかになった。また、新薬による死亡リスク低下効果も報告されており、糖尿病を発症しても早期からしっかり治療すれば健康で長生きできる、ということを患者にはっきりと言えらる時代になってきた。

糖尿病患者の生命予後

2017年1月に発表された米国の調査報告に基づいた研究によると、従来の調査において糖尿病は米国民の死因の2.8%、第7位であるとされていたが、詳細に検討した結果、糖尿病に起因する死亡者の割合は実に11~12%と推定された。これは心疾患と悪性新生物(がん)に次ぐ、米国民の死

因第3位に相当する数字であり、糖尿病対策の強化の必要性が指摘されている¹⁾。2016年に発表された人口動態統計によれば、日本人の死因として糖尿病の病名は死因の上位10位以内には入っていないが、糖尿病は日本人の主要死因であるがん・心疾患・肺炎(感染症)など、大半の疾患のリスク因子である。

日本糖尿病学会「糖尿病の死因に関する調査委員会」が2016年に発表した10年間ごとの糖尿病患者死因調査結果によると、糖尿病患者の死亡時平均年齢は一般の人と比較して約10年短い。だが、40年前と比べるとその差は2~3年縮まっている²⁾。近年の糖尿病治療の大きな進歩を考えると、たった数年!という印象だが、次の10年間ではもっと大きな改善が期待されるのではないだろうか。

糖尿病患者の死因としては、心血管疾患や腎障害などが減少し、相対的にがんや感染症が増加している。日常診療においても、がんへの警戒をさらに強めていく必要があるだろう。

図1 DCCT/EDIC Study : 27年間のフォローアップ



図2 Steno-2 Study : 21年間のフォローアップ



糖尿病治療の長期予後

糖尿病患者の生命予後の改善には何が有効であろうか。DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)、熊本スタディなどの歴史的な研究によってHbA1c値の低下が細小血管障害の発症予防や進展防止に有効であることが明らかとなり、われわれはHbA1c値の低下を治療の指標にしてきた。しかし、血糖改善のみでは短期的な生命予後は改善しないどころか、重症低血糖による心血管死の増加、細小血管障害や認知機能の悪化といった事例が報告されるに至り、いわばもろ刃の剣のような血糖管理の側面が露呈した。

一方、DCCT/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) およびSteno-2 Studyにおける長期予後データが最近報告された。1型糖尿病を対象としたDCCT/EDIC Studyの27年間のフォローアップ調査結果によると、強化インスリン療法群と標準療法群とのHbA1c値の有意差(約1.8%)は最初の7年間のみであり、その後20年間の血糖コントロールに有意差は認められなかった。にもかかわらず、27年後の強化インスリン療法群の累積死亡率は、標準療法群に比べ33%低かった(図1)³⁾。Metabolic memoryと呼ばれるこの現象は発症早期からの血糖コントロールの重要性を示しており、Metabolic memoryの機序としてAGEs(Advanced Glycation End Products: 終末糖化産物)によるエピジェネティック(DNA配列ではなく後天的な因子がもたらす遺伝情報の発現)な効果が示唆されている。

早期腎症合併2型糖尿病を対象に、血糖・血圧・脂質の包括的治療が大血管障害を抑制することを示したSteno-2 Studyの、計21年間のフォローアップデータも昨年報告された⁴⁾。最初の7.8年間に血糖・血圧・脂質といった多因子を厳格に管理した強化療法群は、その後約13年間は標準療法群との間で多因子のコントロールに差がなかったにもかかわらず、標準療法群と比較して21年後の累積死亡率が45%低下し、50%累積死亡期間は7.9年も長かった(図2)。

これにより、死因につながる大血管リスクに対する多因子の包括的治療の有効性が示された。

長期臨床研究の成果によって、日々の治療の目的を見失いがちな自覚症状のない糖尿病患者に対して、発症早期からの血糖コントロールおよび複数の危険因子に対する包括的治療が将来の健康寿命や生命予後の改善につながることを自信をもって言えるようになった。

新薬の登場と 生命予後改善への期待

単独で心血管イベント抑制や生命予後改善が報告されている治療薬には、 α -グルコシダーゼ阻害薬、メトホルミン、チアゾリジン薬などがある。最近、これにGLP-1受容体作動薬⁵⁾やSGLT2阻害薬⁶⁾が加わった。後ろ向き解析によると、DPP-4阻害薬についても延命効果が示唆されている⁷⁾。このような薬物の単独または併用療法によってさらなる死亡リスクの低下が期待できるが、新薬の長期安全性や経済効果など、検討課題も残っている。

終わりに

以上のように、糖尿病治療の目標である健康寿命の延伸と生命予後の改善を実現する治療法が、近年明らかになってきた。だが、理解不足や経済的問題で治療を中断する患者も少なくない。これらの医学研究の成果をいかに多くの患者に還元していくかが、これからの糖尿病治療の課題の一つと思われる。

参考文献

- 1) Stokes A, Preston SH. PLoS One 2017; 12: e0170219.
- 2) 中村二郎 他. 糖尿病 2016; 59: 667-684.
- 3) Orchard TJ, et al. JAMA 2015; 313: 45-53.
- 4) Gæde P, et al. Diabetologia 2016; 59: 2298-2307.
- 5) Marso SP, et al. N Engl J Med 2016; 375: 311-322.
- 6) Zinman B, et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.
- 7) Yang TY, et al. Acta Diabetol 2016; 53: 461-468.

佐藤 譲

(東北医科薬科大学 若林病院)

糖尿病と重症低血糖

日本糖尿病学会「糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査」を読み解く

渥美●今日は、日本糖尿病学会「糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会」の委員長として、糖尿病と重症低血糖の実態を究明する本調査の実施に尽力された、兵庫医科大学病院 病院長の難波光義先生をお招きしております。2017年2月に開催された「第51回糖尿病学の進歩」と、5月に開催された「第60回日本糖尿病学会年次学術集会」において、本調査の結果が公表されました。本日はこの調査結果についての解説と、今後の展望についてお話を伺いたいと思います。



ゲスト

難波 光義先生
(兵庫医科大学病院)



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)

調査のきっかけ

渥美●まず、日本糖尿病学会で「糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会」が設けられたいきさつについてお話しいただけますか。

難波●2013年の「第56回日本糖尿病学会年次学術集会」の際、糖尿病患者がどの程度低血糖で悩んでいるのかを調査し、今後のガイドラインなどに反映していくべきではないか、という議論が起きました。これを受けて「糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会」が立ち上がり、日本糖尿病学会理事会の諮問を受け、委員が選ばれました。渥美先生にもメンバーに入っていただき、私は委員長を務めました。

渥美●昔から低血糖による交通事故や、あるいは高齢者へのスルホニル尿素薬(SU薬)投与によって低血糖が起こるといった問題を耳にすることがありました。学会での議論をきっかけに本格的な調査が始まったのですね。

難波●その通りです。重症低血糖の頻度、誘因、患者背景、注意を要する治療といったことを洗い出して糖尿病医療者に警鐘を鳴らしたいという考えがありました。

渥美●そういったお考えのもとに、学会として全国的な調査を行ったということですね。調査対象はどのように選ばれたのでしょうか。

難波●調査対象施設は日本糖尿病学会の認定教育施設としました。また、2015年4月1日から「人を対象とする医学系

研究に関する倫理指針」が施行されることを受けて、事前に文書で同意の得られた患者を調査対象としました。

調査の方法

渥美●それでは、調査概要についてお伺いしたいと思います。

難波●全国631の日本糖尿病学会認定教育施設のうち327施設にご協力いただき、施設データについては193施設、症例データについては798例の回答をいただき、分析いたしました。調査対象期間は2014年4月1日から2015年3月31日までとしました。

渥美●ご苦勞のかがあって、大変貴重なデータが集積されたと思います。実際の調査方法ですが、重症低血糖の定義はどのようにされたのでしょうか。

難波●症状優先で「自己のみでは対処できない低血糖症状があり、発症・発見・受診時の静脈血漿血糖値が60mg/dL未満(毛細管全血50mg/dL未満)であることが明らかにされている」としました。第三者の助けを必要とするレベルであるということをも前提として、その後、発見されたか、搬送されたか、どちらかの時点の血糖値が分かっていることが望ましい、という形です。

集積された施設データと症例データ

渥美●調査結果はいかがでしたでしょうか。施設データからお伺いしたいと思います。

難波●まず救急部併設の有無について確認しました。重症低血糖が起きた際の連絡が、普段から診ている糖尿病科の担当医や当直医に入ると、救急部に搬送される場合があるためです。すると193施設のうち149施設に救急部があり、救急部への年間総救急搬送件数は4962件。このうち、重症低血糖症例は0.34%に当たる17件でした。

定期受診中の糖尿病患者は34万6939人、このうち1型糖尿病患者は約6.2%でした。また3人に1人がインスリン治療を、5人に1人がSU薬の処方を受けていました。これらは重複があり得ます。

193施設の年間の重症低血糖受診数は1施設当たり6.5人。このうち32.3%が60歳から74歳までの方で、42.7%が75歳以上の方でした。合わせると75%で、重症低血糖を生じた人のおよそ4人に3人は60歳以上ということになります。

重症低血糖による年間入院数は1施設平均4人程度で、うち1型糖尿病の方は16.2%です。診察後、1日入院して様子を見るのは2型糖尿病の方が多いですね。72.2%は2型糖尿病の方ですが、高齢者が多いことと、SU薬による帰宅後の低血糖の再発を懸念したことが影響しているのではないのでしょうか。

渥美●年間6.5人の重症低血糖患者のうち、2人ぐらいい入院せずにいられているということですね。

続きまして、これは深いお話になるかと思われそうですが、症例データについてご説明いただけますか。

難波●まず患者背景(表1)ですが、1型糖尿病が30.1%、2型糖尿病が60.2%となっています。性別は男性が少し多いですね。年齢の中央値は71.5歳でした。罹病期間の中央値は19年。糖尿病を発症すると20年後くらいに低血糖症状の認知能の低下が起こりやすいという調査報告がありますので、これは糖尿病性の自律神経障害に気付くのが遅れ、意識レベルの低下に至ってしまいやすいということを示しているのかもしれない。

また、興味深い点があります。本調査では性質上、重症低血糖が発見された時間・起こった時間・第三者が気付いた時間しか分かりませんが、発症時間帯を調査したところ、これらに大差はありませんでした。逆に考えると、これらは

夜間睡眠中の低血糖には誰も気付いていないという恐さも示しているのではないかと思います。

渥美●日中ですと、重症低血糖はお昼前に起きることが多いと感じますが、いかがでしょうか。

難波●多いですね。9時から12時にかけての発症率は14.7%に上ります。

渥美●朝食の取り方や、仕事などが関係しているのかなと思います。

難波●患者が低血糖の前駆症状に気付いたかどうかを確認すると、自覚がなかった方は35.6%でした。前兆に気付かぬまま意識レベルが低下し、誰かに助けてもらった方が多いということですね。

渥美●一人では対処できないというのは恐いですね。

難波●一人暮らしの高齢者が増えているので、注意しなければいけませんね。また、認知機能の低下が残ってしまったケースが8例、覚醒せずそのまま亡くなられたケースが11例ありました。これが重症低血糖の怖さだと思います。

表1 重症低血糖患者背景

項目		分布	
糖尿病の病型 *1	1型糖尿病	240 (30.1%)	
	2型糖尿病	480 (60.2%)	
	その他(不明含む)	78 (9.8%)	
性別(男/女) *1		464 (58.1%) / 334 (41.8%)	
年齢 *2		71.5 (58.0-81.0)	
糖尿病罹病期間(年) *2		19.0 (10.0-28.0)	
受診時の血糖値(処置前) *2		32.0 (24.0-40.0)	
HbA1c (%) *2		7.0 (6.3-8.1)	
重症低血糖発症時間帯 *1	0~3時	64 (8.3%)	
	3~6時	41 (5.3%)	
	6~9時	92 (11.9%)	
	9~12時	114 (14.7%)	
	12~15時	110 (14.2%)	
	15~18時	105 (13.6%)	
	18~21時	149 (19.3%)	
	21~24時	99 (12.8%)	
低血糖の前駆症状の有無 *1	無	284 (35.6%)	
	有	283 (35.5%)	
	不明	231 (28.9%)	
重症低血糖による重篤な合併症の有無 *1	無	768 (96.0%)	
	有	30 (3.8%)	
	(重複あり) その障害内容	冠動脈疾患	1
		不整脈	1
		死亡	11
		認知機能低下	8
その他		14	
過去に重症低血糖での救急受診の有無 *1	無	354 (44.5%)	
	有	296 (37.2%)	
	不明	146 (18.3%)	
交通事故の経験、または起こしかけた割合 (%) *1	無	567 (71.1%)	
	有	15 (1.9%)	
	不明	215 (27.0%)	

*1: 症例数(割合)

*2: 中央値(25パーセンタイル値-75パーセンタイル値)

既往歴を調べたところ、3人に1人は過去にも重症低血糖で救急受診をされていました。

渥美●再発があるということですね。

難波●再発防止も課題です。主治医が治療目標を緩和するとか、薬の処方を考え直していかないといけない。医師が治療方針を定めるときは大体数年間のスパンで考えてしまいますが、治療期間中に患者の年齢と罹病歴も進行するということを、とすれば忘れがちです。例えばHbA1c値が8%から7%になるのは通常の糖尿病医療では良い傾向ですが、調査結果を見ると手放しでは喜べないという気がします。

また、1.9%の方が交通事故を起こした、またはヒヤッとすることがある、と回答していました。2017年の3月12日から改正道路交通法が施行され、高齢者ドライバーへの認知機能のスクリーニングが義務化されましたが、今から数年前、日本糖尿病学会と警察庁の間で、低血糖と運転免許について討議されています。今後とも糖尿病の治療大綱と整合性を取り、他の学会とも足並みをそろえつつ、重症低血糖を起こした患者については慎重に対応していかなければならないと思います。

渥美●運転免許のほか、例えば就業制限にもつながりかねないデリケートな問題ですね。

2型糖尿病患者に関する分析

難波●表2は重症低血糖を起こした2型糖尿病患者のデータです。やはり高齢者が多い。罹病期間が20年以上の方もおり、eGFR値は中央値で50.6です。腎機能の低下した方への薬剤の使用には注意が必要ですね。

渥美●重症低血糖を起こす直近のHbA1c値も低いですね。

難波●糖尿病治療の際、担当医が良かれと思って、70歳以上の方に対してもHbA1c値をタイトに管理し過ぎてしまっているのではないかと思います。

渥美●日本糖尿病学会と日本老年医学会は合同で「高齢者糖尿病診療ガイドライン」を作成しています。ガイドラインの一部として、2016年に「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」が発表されましたが、その中では重症低血糖が危惧され

る薬剤を使用する際のHbA1c値コントロールの下限は7%前後でした。

難波●両学会が提示した目標値は本調査報告の前に出されていますが、本調査でも近い値が出ました。重ね合わせると「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」は大筋で正しいと考えます。2型糖尿病の高齢者でHbA1c値が7%を下回る場合には低血糖を起こしていないか再評価が必要だと思います。

渥美●これらの患者の治療法の実態はいかがでしたでしょうか。

難波●重症低血糖を起こした2型糖尿病患者の3人に2人がインスリンを、3人に1人がSU薬を使用しており、合わせると94%となりました。他の薬剤でも重症低血糖が起こらないとは限りませんが、高齢者へのインスリンとSU薬の使用には特に注意が必要でしょう。

表3は2型糖尿病における薬剤別の重症低血糖発症関連因子の分析です。SU薬群を見ますと、年齢の中央値が81歳でHbA1c値が6.4%というのは、コントロールが厳格過ぎるのではないかと思います。

渥美●高齢者へのSU薬の使用はリスクが大きいですね。

難波●SU薬群のeGFR値が42.3ですから、やはり腎排泄型のSU薬を多く使うのは避けるべきではないかと思います。

渥美●いろいろな解釈があると思いますが、高齢でインス

表2 2型糖尿病における重症低血糖関連項目

項目	値
年齢(歳)*3	77.0 (68.0-83.0)
糖尿病の罹病期間(年)*4	20.4±11.7
BMI(kg/m ²)*4	22.6±4.5
処置前の血糖値(mg/dL)*3	32.0 (26.0-40.0)
直近のHbA1c(%)*3	6.8 (6.1-7.6)
eGFR(mL/min/1.73m ²)*3	50.6 (31.8-71.1)
前駆症状の発現率(%)	56.9
中枢神経系の後遺症率(%)	2.90
重症低血糖による受診歴率(%)	33.1
受診歴がある患者の総受診回数(回)*3	1.0 (1.0-2.0)
交通事故の経験、または起こしかけた割合(%)	1.3

(n=480)

*3: 中央値(25パーセンタイル値-75パーセンタイル値)
*4: 中央値±標準偏差

表3 2型糖尿病患者における薬剤別重症低血糖発症関連因子の比較

	インスリン群(n=292)	SU薬群(n=159)
年齢(歳)	74.0 (65.0-81.0)	81.0 (75.0-85.0)***
HbA1c(%)	7.2 (6.5-8.1)	6.4 (5.8-6.9)***
eGFR(mL/min/1.73m ²)	55.9 (36.1-75.4)	42.3 (29.9-59.9)***

中央値(25パーセンタイル値-75パーセンタイル値)

Kruskal-Wallis test 後 Bonferroni の補正 vs インスリン群 *** p<0.001

リンを適切に使用するのが難しい糖尿病患者の場合、どうしてもSU薬を用いてしまいがちですね。

難波●SGLT2阻害薬の上市はこの調査期間とほぼ同時期でしたので、SGLT2阻害薬の使用者は調査対象に入っていない。この時点では、インスリンを打てない高齢者の場合、SU薬を増やさざるを得ないが多かったのかもしれない。

渥美●現在は選択肢が増えたとはいえ、SGLT2阻害薬も高齢者への使用には注意します。調査結果からはさまざまなことが読み取れますが、高齢者の薬剤投与に注意を要することが強く表れていると考えてよろしいでしょうか。

難波●そうですね。重症低血糖を生じるのはSU薬の中でも作用時間が長い薬剤が多かったです。重症低血糖予防の観点からすると、薬剤は作用時間が短いものが望ましいですね。

渥美●薬剤の選択にあたって、今回の調査結果を活用することができますね。

難波●グリニド薬の中にも、ショートアクティングのSU薬のように使えるものもあります。そういう薬の少量使用をベースに、低血糖を起こしにくい薬剤をカバーに少し用いる、という方法も選択肢として考えられます。

日常の診療では、服薬回数が多い薬ほど残薬が出てしまうことが多いと感じます。ただ、では週1回の使用で済む薬剤にすれば良いかという、こちらは1週間薬効が続くため、シックデイなどが生じた際に体から薬を除去できないというデメリットがあります。

渥美●薬の選択は本当に難しいですね。高齢者の治療でどこに力点を置くかというのは、ディスカッションを重ね、患者ごとに目標を設定していくことが必要だと思います。

血糖値変動も判断材料に

渥美●高齢者への薬剤選択のお話が出ましたので、難波先生の専門分野である血糖測定についてもお話を伺いたく思います。最近は持続皮下血糖測定なども盛んですね。

難波●いわゆるグルコースモニタリングですね。保険の制

約がありますが、最近では2週間連続で血糖測定を行える機器がありますので、日中・夜間の血糖値低下はないかということを2週間測定し、治療方針の決定に役立てる。これは非常に有効だと思います。なぜかという、高齢者の低血糖の前駆症状は必ずしも冷汗や振戦や空腹感を伴わず、ふらつくだけということが多いのです。それが転倒、骨折、寝たきりにつながっているという説もあります。ある時間帯にふらつく、ということに患者自身気付かずに生活している可能性がある。グルコースモニタリングによってふらつきと血糖値の低下する時間帯が一致していると分かれば、主治医による薬の処方変更、投与タイミングの適正化などにつながります。

調査を振り返って

渥美●最後に、今回の調査を振り返っておっしゃりたいことはございますか。

難波●調査結果は、全国的で一定レベル以上の施設からのデータと考えていますが、拾い上げきれていない地域のデータもあると思います。調査を始める際、渥美先生が各自治体の蓄積データやDPCデータから分析をしたらどうかという良い提案をしてくださりました。最終的には、日本糖尿病学会が主導で調査を行う以上、学会で責任をもって裏付けたデータを発表したかったということもあり、今回は日本糖尿病学会の認定教育施設という切り口から調査を行いました。この調査結果に基づいて、今後各地域、各施設でも調査が行われるでしょう。地域ごとの詳細なデータを地方会などで煮詰め、これらも合わせて発展的に活用していくと良いと思います。

渥美●今回の調査をベースに、これからより地域の特性に応じた対応を行っていけるということですね。

本日は「糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査」について、調査の目的・方法・結果と大変詳細にご説明いただきました。調査結果に基づいたさらなる展望、今後の方向性についてもお示しいただけたと思います。本日はどうもありがとうございました。

(DITN)

特別企画

療養指導は情報科学の進歩とともに (後編)

～ DITN 40年 われわれは何をしてきたか～

●松岡 健平 (東京都済生会中央病院 顧問、DITN 特別編集委員)

メトホルミンの復権、インクレチン関連薬とSGLT2阻害薬の登場など、糖尿病専門医にとって地殻変動期を経験した。いずれも糖質制限によるインスリン節約効果と関係がある。日本糖尿病学会は高齢者の血糖値管理基準を緩和した。また、米国で空腹時血糖値の下限目標を70mg/dLから80mg/dLに上方修正したのも、低血糖症の危険を避ける意味があった。ところが、患者から、近所の医師に、HbA1c値6.5%で「ずいぶん高いなあ」と言われたとか、眼科で「HbA1c値6.2%で白内障手術はできない」、歯科で「HbA1c値が高いので抜歯できない」と言われた、という話を聞くに及んで、糖尿病専門医から非専門医、あるいは他の診療科への情報伝達がスローであることにも留意しておく必要がある。世は「血糖値指向」から「合併症や併存疾患のアウトカム」を物差しとする方向へと、急速に動いている。

インスリンポンプは
超小型化されたが……

血糖自己測定はインスリン発見に次ぐ20世紀の糖尿病医療における革命的出来事だった。患者自身が自らの状態を知り次の行動を考えるきっかけとなる。1979年、筆者は菊池方利先生、景山茂先生らとドイツのウルム大学へ赴き、E.F. Pfeiffer教授の研究室で開発中のバイオステイター(Biostator)を見学した(写真)。彼らはそれを人工膵臓とは呼ばず、「Glucose Controlled Insulin Infusion System (GCIIS)」と呼んだ。今日、40年かけてその大きさはマッチ箱ほどになったが、機能としては依然「ポンプ」であり、まだ「人工膵臓」と呼べるほどのものではない。門脈系へインスリン注入を行うわけではなく、グルカゴン注入もできない。

私が主治医としてインスリンポンプ療法を用いた患者は2人。1人は在日アメリカ人のお金持ちの夫人で、当初は従来のインスリン強化療法を行っていた。10年ほど経って帰国する際、ジョスリンククリニックに紹介した。旧知のホートン先

生から「彼女に合併症は全くない」とお褒めの手紙をいただいた。再来日時にはインスリンポンプを使い始めており、母国から1年分ほどのセットの部品と治療材料を持参していた。機材が故障したときは簡単に従来法に戻ることができた。もう1人はフランス人の語学教師で、来日時既にインスリンポンプを使用していた。ところが在日中にポンプが故障してしまい、彼は羅針盤を失った船のようにパニックに陥ってしまった。従来法を教えたが「フランスとは違う」と抵抗する。インスリンスケール(前向き用量調節)ではなく責任インスリン方式(後ろ向き用量調節)を説明したからだ。夏休みに帰国し、パリの医師から「日本のやり方でよい」というお墨つきをもらうまで、不安だったらしい。彼は従来の強化療法になって日本に戻ってきた。

血糖自己測定器の故障でもパニックは起こる。操作不能となってしまったときに、メーカーサポートの電話が繋がらず、休日の病院まで来て代替器をもらって治まった。また、機材を貸し出す際書類に、紛失した際患者に弁償の義務がある、という文言があるのも問題だ。患者の経済力によってストレス耐性の差が生じるということも考慮すべきである。Reverse innovation(逆改良)を考える時だ。現在、米国ではV-Goというディスプレイのインスリンポンプ製品が発売されている(日本未発売)。「使い物にならない」と言う人もいるが、これはお腹に装着し、シャツの上



▲手術中に装着したBiostator、東京都済生会中央病院(1980年)

からレバーで必要量を注入できる。食前にトイレに立つ必要も、人前で注射を見せる必要もない。持続血糖測定器を装着していれば、血糖値がどのように変化しているかわかる。なんととっても安価が売らだ。

多疾患罹患 (Multimorbidity) は 高齢化とともに

Multimorbidityとは同時に2種類以上の病気を持つ状態のことだ(本紙457号)。患者の高齢化とともに罹病年数が延び、糖尿病合併症以外にも、動脈硬化性疾患、COPD(慢性閉塞性肺疾患)、骨・関節症状など多くの併存疾患が現れるようになった。必然的に複数の診療科からの処方が増え、薬剤の相互作用や副作用が複雑化し、多処方状態となる。糖尿病はこうした多疾患罹患患者へのガイドラインが比較的よくできている分野とされているが、その対策の研究はこれからである。

糖尿病医療においては膨大な疫学的データがEBM(Evidence Based Medicine)の基盤として利用された。製薬企業が作るデータを医療ジャーナリストが一般医や患者向けに翻訳する現実もあった。また、製薬企業主導のEBMもどきもあり、要注意とされた。問題はデータが悪化に転じる手前で調査期間が打ち切られてはいないか、調査対象が広くカバーされているかなど。EBMの基本である無作為化前向き試験は、当初「固定観念や、特定の権威者の誤った考えを打ち砕く」と言われたが、現在は実証の情報、新技術への移行といった事柄について、consumer(顧客:患者と臨床医、医療スタッフ)が疑義を差し挟むことなく受け入れる時代ではない。人口構成の高齢化とともに疾病構造が変化し、多疾患罹患が常態化する中で、疾病管理の個別化が考慮されるようになっていく。

20世紀末に行われたDCCT(Diabetes Control and Complications Trial)はスタート時点で調査対象に26歳もの年齢差があり、UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)は「患者は食べ放題、医者はSU薬など薬の処方のし放題」であったに違いない。比較的最近のACCORD(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)試験でも、BMI 45までの症例が含まれている。

欧米人のインスリン分泌能は高いが、1990年代後半になると、東京都済生会中央病院の症例でも、既に肥満の若年化や膵B細胞機能の増大の兆しを垣間見ることができた。かつて、とある発表の場で「私の病院の成績ではこのような兆候がある」と言ったら、「済生会中央病院のデータだけでは世界に通用しない」と注意を受けたことがあるが、臨床経験の豊富な先生方が「魅力があるのは介入研究だ」と慰めてくれたことが印象に残っている。高齢の患者が増え、疾患の多様性はますます広がっている。血糖コントロールの指標はともかく、合併症、合併疾患の指標を併用重視しなければならない時代に入っている。先生方が診察室の机の下で取った統計が物言う時が来た、と思う。

多疾患罹患状態の治療ガイドラインはまだ定まっていない。多疾患罹患患者は薬の臨床試験に参加できない。医療スタッフと共に、チームとしてきめ細かい観察から解決法を見いだす機会を失わないようにしたい。受付のクラークの「先生!先ほどの患者さん、何かお気付きになりませんでしたか」の一言がきっかけで診療が進むこともある。

糖尿病の多様性や地域性を考慮すると、条件別、つまり政治・経済・文化などを加味した層別解析、介入疫学でなければ臨床の実際に合わない面があることに気付いた方は多いと思う。ビッグデータは不純物をふるい落とす傍ら、些細なデータをまとめたものにした。一方、層別の介入解析が臨床家にとって有用なデータを提示し、人工知能が多疾患罹患患者への個別対応についての的確な判断を示唆する時代が来るのではないかと期待している。



かつてDITNには米・英・豪版もありましたが、発行元のAmes社がバイエル傘下に入って廃刊となり、残ったのは日本版だけです。外国からの情報をただ日本語に訳するのではなく、日本の医師と医療スタッフに対応する翻訳(トランスレーション)と情報発信を心がけてきたことが、読者の方々から長年ご愛顧いただいている理由の一つであると思います。DITN創刊40周年に際して、ご支援くださった読者の皆様に深甚なる感謝の意を申し上げます。

REPORT

第114回日本内科学会総会・講演会

超世代の内科学 —GeneralityとSpecialtyの先へ—

特別シンポジウム「理想の内科医像」

2017年4月14日(金)～16日(日)に、小池和彦会長(東京大学)のもと、「第114回日本内科学会総会・講演会 超世代の内科学 —GeneralityとSpecialtyの先へ—」が東京国際フォーラムで開催された。今回は、4月15日(土)に行われた特別シンポジウム「理想の内科医像」の内容から、特に、医学教育、地方の中規模病院、大学病院における育成、在宅医療にテーマをしぼり、それぞれの立場から述べられた「理想の内科医像」についてお届けする。

医学教育の立場から

松村 正巳 先生 (自治医科大学)



現在、地域別に内科医のGeneralityとSpecialtyへのニーズをみると、都市部ではSpecialtyに対するニーズが高い一方、地方においてはSpecialtyだけでは必要とされる医療ニーズに応えられないという現実がある。しかし今後は併存疾患を有する高齢人口の急増により、都市部においても内科医のGeneralityへのニーズが高まるだろう。医療においてGeneralityとSpecialtyは対極構造として捉えられがちだが、時代や地域を超え、両者は協働してこれからの超高齢社会の医療ニーズに対応していく必要がある。

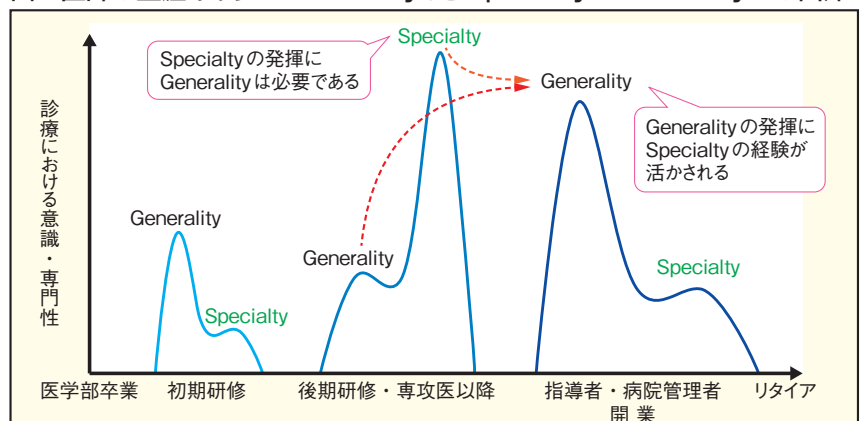
では、内科医育成の医学教育の場で両者の調和を図っていく課題として、第一に、臓器横断的診療マインドを若手医師にどう伝えていくか、ということが挙げられる。第二に、医学生は臓器別知識を最初に学ぶが、これをいかに内科学、つまりGeneralityとして統合するような教育を行っていくかが重要であろう。本学での取り組みを紹介すると、2015年から医学部3年生のカリキュラムに、実症例を基に診断プロセスを考えさせるという問題解決型の講義を新設した。また、4年生には近隣の市民病院総合診療科で外来診療実習を行い、学生からは「コモンな疾患を診ることができて有意義」「大学病院の診断と治療重視の医学では見えなかった患者家族も含めたケアが理解できた」など、今後のSpecialtyとGeneralityの協働を目指す観点からは好ましい結果をもたらしているようだ。

昨今、全国の各大学、各病院では総合内科・総合診療科が作られているが、こうした臓器横断的な診療科では、診断困難患者、複数の併存疾患を有する患者、救急患者に対する初期対応、慢性疾患管理な

ど、幅広い臨床経験を積むことができる。本学附属病院では、総合診療内科の入院診療を2017年から内科総合病棟とし、Subspecialtyの内科医も参加し、若手医師が内科診療の基本を学ぶ場としている。ここでの教育目標は、多臓器疾患、診断困難、救急の患者を主に診療し、総合医育成の教育・研修を行うことだ。メリットとしては、迅速な対応、地域医療連携円滑化、現場の労力軽減などがあるが、Subspecialtyとの協力でも、迅速なコンサルテーションが可能となり問題解決が速く、必要であればすぐ専門科に移ることができる。

最後に、医師の生涯キャリアの観点からSpecialtyとGeneralityを考慮すると、病院の指導医や管理者になるにしても開業するにしても、地域のニーズへの対応が求められる立場になるに従い、Specialtyの先にGeneralityが必要となるであろう(図)。医学教育においては従来の教育手法や教育の場を見直す時期にきている。同時に、指導側であるわれわれが若手医師のロールモデルたることが必須であろう。

図 医師の生涯キャリア GeneralityからSpecialty—Generalityへの回帰



地方中規模病院における内科診療と理想の内科医像

山邊 裕 先生 (市立加西病院)



当院のある兵庫県加西市は人口4万5000人ほどの地方都市である。当院は診療科が15科の総合病院かつ地域で唯一の急性期病院で、中核的な医療を行っている。地方の病院では医師不足が厳しいといわれて久しいが、地方の中規模病院でも状況は変わらない。そうした病院での内科医減少は病院全体に深刻な影響を及ぼす。当院は内科系診療科全体を一つの内科として運用しているため、循環器の専門であっても消化器の専門であってもさまざまな疾患領域の患者を診ている。また、入院患者の高齢化が進んでおり、そうした患者は身体の脆弱性に加え、複雑な家族関係が背景にあり対応が難しい場合が多く、Subspecialty専門医が内科一般の患者を担当する場合のモチベーション低下の一因

となっている。そのため、当院では初期研修医の育成の一環として、多くの研修医をマッチングし、上級医と主治医団を組んで内科一般の患者を担当する体制をとっている。これは研修医の理想的な内科診療能力の習得に役立つと同時に、Subspecialty専門医が他領域の入院患者を担当する助けともなって、これにより病院の常時体制が維持でき、内科系Subspecialty診療科の不足を補っている。診断・治療をスーパーバイズする総合内科医が少数でもいれば、内科診療全体の大きな支えとなる。地域中規模病院にとっての理想の内科医像とは、Subspecialty専門医であると同時に一般内科も診療でき、若手医師の教育指導を行える勤務医ということになるであろう。

大学病院における指導的立場から

佐々木 裕 先生 (熊本大学)



日本の専門医制度は2段階制で、1階部分の基本領域の上に2階部分のサブ領域、つまり、より専門性が高く、診療領域が独立した専門医がいる構造である。このサブ領域のスペシャリストにジェネラリストとしての視点が必要とされる理由には、まず、人口の高齢化という日本社会の構造変化がある。当然患者の高齢化が進めば、併存疾患を持つ割合も高くなる。となると、医師にも主疾患のみならず併存疾患への積極的なアプローチが求められるようになるからだ。私ども消化器内科での例を挙げると、内視鏡専門医である主治医が、臓器別診療科体制以前に在籍していたナンバー内科時代に得た呼吸器に関する知識により、基礎疾患

に関節リウマチを持つ高齢患者の器質化肺炎を診断でき、適切な治療をなし得たことがあった。これこそまさにスペシャリストがジェネラリストの視点を持つ意義を示す好例ではないか。次に、診療領域をまたぐような疾患概念が登場し、それに対する臨床現場のニーズという現実がある。

大学病院での若手育成という点で、専門領域以外の所見や症状にも注目させ、鑑別診断能力の向上を図りたいと思う。サブ領域の専門性(Subspecialty)を高めるだけでなく、基本領域である内科全般—Generalityについての知識と経験を広める医師こそ、これからの「理想の内科医」といえるのではないだろうか。

開業医として在宅医療を中心に取り組んでいる立場から

川越 正平 先生 (松戸市・あおぞら診療所)



日本が高齢社会となり、病院型医療から地域型医療への移行、いわゆる地域包括ケアという政策がいわれるようになってきている。日本内科学会で在宅医療の話題を取り上げるのは初と伺っている。本日は「患者の人生に寄り添い、病院と地域をつなぐ医師」という立場からお話しさせていただきたい。

はじめに、在宅医療の理解の仕方として、地域を一種のバーチャル病院として捉えていただくのが適切かと思う。つまり、地域が‘病棟’、患者の自宅が‘病室’、地域の道路が‘病棟の廊下’であり、地域という‘病棟’を在宅医療の医師や看護師が巡回するというイメージである。在宅医療では患者の人生に寄り添うことが求められるので、治療する

以前に患者の生活を支える視点と、2001年に緩和ケア医が提唱したエンド・オブ・ライフにおける「疾病の軌道」の視点をもつこと—つまり、「疾病の軌道」を踏まえ、個々の患者にどのような医療やケアが適切かの見通しを立てることが必要であると思う。それができれば、地域でも病棟に近い機能は継続可能だ。また、在宅医療による治療の継続は、環境変化により生じる患者の不利益、いわゆるリロケーションダメージに対する解決策の一つともなり得る。

今後は、地域の医療・介護という現場と病院医療の連動が重要になっていくだろう。在宅医療を行う医師は、患者にとって難解な医療の伝道役として病院と地域をつなぐ役割を果たすことが可能である。

ZOOM UP

運動療法の科学的機序

●真鍋 康子(首都大学東京 人間健康科学研究科 ヘルスプロモーションサイエンス学域)

はじめに

厚生労働省が2014年に発表した報告によると、日本人の糖尿病の患者数は300万人を超えており、調査開始以来最高の人数を記録した。日本は長寿国として知られているが、健康に過ごせる期間である「健康寿命」と平均寿命の間には、約10年のギャップが存在している。糖尿病をはじめ生活習慣病は健康寿命に影響するため、病気に罹患する前段階、あるいは初期段階で何らかの予防・改善に取り組むことが重要だ。その方策として挙げられるのは「食事の改善」と「運動」である。糖尿病予防や改善に当たっては第一に食事に関心が寄せられ、運動は二次的に捉えられている場合が多い。しかし、運動は全身の糖代謝に対して重要な役割を果たしている。本稿では運動により糖代謝が改善する機序を中心に、運動療法の効果について概説する。

運動による糖代謝改善効果

(1) 急性運動による糖取り込み促進効果

食後増加した血液中の糖は、膵臓から分泌されるインスリンの作用により、末梢器官に取り込まれる。インスリンに反応して糖を取り込むことができる末梢器官の中で、糖の取り込み能力が最も高いのが「骨格筋」である。インスリンが骨格筋細胞膜に存在するインスリン受容体に結合すると、インスリン受容体基質1 (insulin receptor substrate 1: IRS1)、Aktといった細胞内シグナル伝達分子に情報が伝わり、最終的にグルコース輸送体4 (glucose transporter 4: GLUT4) が細胞膜へ移送されることで、血液中の糖は筋細胞内に取り込まれる(図1左)。健常人ではこれら一連の機序が正常に働いているため、食後一時的に上昇した血糖値は速やかに下降するが、2型糖尿病患者では、インスリンシグナルの伝達経路が複数の箇所

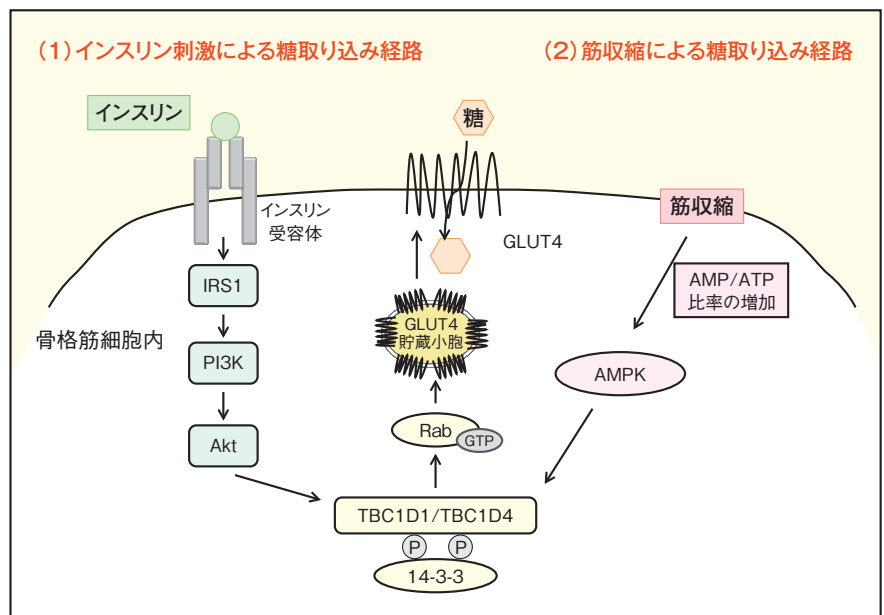
情報が正常に伝わらず、骨格筋への糖取り込みは著しく減少している(図2)¹⁾。

ところが、興味深いことに、2型糖尿病患者でも、運動をすると健常人と同程度に骨格筋への糖取り込みが起こる。運動による糖取り込みの機序はインスリンによる機序とは独立しており、その中心となる分子が、細胞内エネルギーセンサーと考えられているAMP活性化プロテインキナーゼ (AMP-activated protein kinase: AMPK) である(図1右)。運動(筋収縮)は、筋細胞内でアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) を消費し、アデノシン一リン酸 (adenosine monophosphate: AMP) を増加させる。AMP/ATP比率の増加はAMPKを活性化させ、筋への糖取り込みを促進させる。AMPKによる糖取り込みはインスリン感受性が低下している2型糖尿病患者の骨格筋でも観察されることから、運動が血糖値を低下させる機序の一つとして注目されている。

(2) 運動後のインスリン感受性の促進効果

運動によって活性化したAMPKは運動後、数時間以内で元の活性レベルに戻る。AMPKの活性レベルが安静状態に戻ると、急性運動による骨格筋への糖取り込みも元のレベルに戻る。もし、AMPKの活性化のみが運動の効果であるならば、血糖値を低下させるためには常に運動する必要がある。しかし、運動はもう一つの効果、すなわち「インスリ

図1 骨格筋細胞における糖取り込みのメカニズム



ン感受性を亢進させる効果」を有しており、AMPKの活性が失われた後も糖代謝を数日間にわたり亢進させる。トレッドミルで運動をさせたラットを用いて、急性運動の糖取り込み効果が消失した2時間半後の骨格筋をインスリンで刺激すると、運動させた筋での糖取り込みは、安静状態においた筋に比べ有意に上昇する²⁾。運動によるインスリン感受性の亢進は、2型糖尿病患者でも観察されること³⁾、単回の運動でも効果が認められることから、糖代謝を改善するメカニズムの一つとして注目されている。運動がインスリン感受性を亢進させる詳細なメカニズムはまだ明確にはされていないものの、

インスリンと筋収縮という異なるシグナル伝達経路が一点に収束する分子であるTBC1D1(TBC1 domain family member 1)やTBC1D4(TBC1 domain family member 4、別称AS160)が深く関わっていると考えられている(図1)。

近年注目されている運動の効果

運動は糖代謝の亢進作用以外にも、うつ病予防、アルツハイマー病の予防、ある種のがんの抑制、腎機能の改善など、全身に多様な効果を及ぼす。運動による多様な効果を説明するものとして近年注目されているのが、骨格筋から分泌される生理活性因子「マイオカイン」である。マイオカインは、「骨格筋に発現・分泌され、作用するタンパク質性のもの」として定義されているが、最近では、アミノ酸の代謝産物などといった低分子量のものもマイオカインとして作用するとの報告もあることから、タンパク質性分子に限定されるものではない。これまでに、インターロイキン-6(IL-6)、イリシン、線維芽細胞増殖因子21(fibroblast growth factor 21:FGF21)、 β -Aminoisobutyric acid(BAIBA)など、数十種類のマイオカインが報告されている。マイオカインは運動の多様な効果を説明し得る興味深い概念ではあるが、その研究の歴史はまだ浅い。マイオカインとされる分子は骨格筋以外の臓器にも発現するため、運動後に血中で増加するものが骨格筋由来か、他の臓器由来か区別できていないこと、マイオカインの分泌機序が不

図2 2型糖尿病患者の糖利用率の低下



DeFronzo RA. Diabetes 1988; 37: 667-687.

明であることなど、解明すべき点はまだまだ多く残されている。しかし、複数のマイオカインが骨格筋から分泌されることは多くの研究によって明らかにされており、今後、マイオカインの役割や分泌機序が解明されることで、これまでとは異なる視点からの運動療法の開発に結びつく可能性もある。

おわりに

運動が全身に多様な健康の恩恵効果を生み出すことは疑いのない事実である。これを治療として応用したものが「運動療法」であり、現在ではさまざまな疾患の治療・改善のために運動療法が実施されている。しかし、運動がなぜ健康に対して多様な恩恵効果をもたらすのかということについては、まだ十分に解明されていない。運動が糖代謝を改善するメカニズムの研究は、比較的先行して進められており、現在では明らかにされたメカニズムに基づいた効果的な運動療法が開発されている。今後、運動による全身への恩恵効果がさらに詳細に解明されることで、より効果的で安全性の高い運動療法の開発や、新薬の開発にも発展していくことが期待される。

参考文献

- 1) DeFronzo RA. Diabetes 1988; 37: 667-687.
- 2) Garetto LP, et al. Am J Physiol 1984; 246: E471-475.
- 3) Devlin JT, et al. Diabetes 1987; 36: 434-439.

血糖値と血圧値の関連性から見る糖尿病医療



●坂本 昌也

(東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科)



血糖値と血圧値の変動の関連性について、最新の知見をご教示ください。

(石川県 Y.K.)



はじめに

GLP-1受容体作動薬やSGLT2阻害薬の使用によって糖尿病患者の心血管死が抑制されたことで、糖尿病治療は新時代を迎えている。両薬剤とも血糖値のみならず血圧値に対しても影響があり、血糖値と血圧値のコントロールの関連性により一層注目が集まっている。また、近年、血糖値と血圧値の数値にかかわらず、その変動自体も心血管イベント予防に影響することが相次いで報告されている。

血糖値の変動

血糖値の変動と心血管イベントの関連性が示されたのは、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)のアカルボースが糖尿病発症¹⁾、心血管イベントを抑制できる²⁾と報告され、食後血糖値の急変動予防の重要性が叫ばれた頃からである。その後、HbA1c値の低下を目標とする治療の際に引き起こされる低血糖が心血管イベント発生の誘因であること、また低血糖によって引き起こされる交感神経系の賦活化・血管内皮障害なども心血管イベント発生に影響するということが相次いで報告された。さらに、近年では血糖測定器の進歩に伴い、血糖値の日内変動を把握する24時間測定が可能となったことで、持続血糖測定(continuous glucose monitoring: CGM)によって測定した血糖変動(変動係数: CV)が入院期間の延長および予後に関連するという報告もなされている³⁾。また時間軸を離れた血糖変動(日差変動・受診間変動)も心血管イベントに影響すると報告されており、特に受診間変動に関してはADVANCE試験のサブ解析

において2型糖尿病患者の合併症と死亡率に関与しているという報告がなされ、注目を集めている⁴⁾。

血圧値の変動

Rothwellらが2010年に『The Lancet』誌で、一過性脳虚血発作(transient ischemic attacks: TIA)既往患者および既治療の高血圧患者を対象にした試験を再解析した結果、外来受診ごとの収縮期血圧変動の標準偏差に脳卒中発症リスクとの相関が認められ、血圧変動幅を10等分した場合にその最大群は最小群に比べ約10倍の脳卒中発症リスクを有することが示されたと発表した⁵⁾。これをきっかけに、近年、血圧値の変動に注目が集まっている。

その後、2型糖尿病患者においても血圧変動が細小血管障害や大血管障害といった合併症を進行させることが明らかになった(図1)⁶⁾。さらに日本人に関しても、血圧変動を改善すれば死亡リスクが低下するといった報告や、薬剤別の血圧変動とその影響に関する報告が相次いでいる。

血糖変動と血圧変動の関連

糖尿病および高血圧の罹患歴が長くなれば、インスリン抵抗性・インスリン分泌低下および自律神経障害の合併から血糖値と血圧値のコントロールが難しくなり、その変動も大きくなることが推測されるが、われわれも2型糖尿病合併高血圧患者のCGMと24時間連続血圧測定(24 hour ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)を同時に行うことで、血糖変動と血圧変動が正相関し、変動が大きい群は動脈硬化が進行していたことを確認している。一方、大動脈弓および頸動脈洞には血圧変動をつかさどる器官である圧受容器⁷⁾が存在するが、高血圧を合併していない糖尿病患者においても糖尿病性神経障害の発症以前から

図1 血圧変動をもたらす合併症発症リスク



圧受容器の機能低下が報告されている。これらは、血糖値・血圧値変動に共通するメカニズムの一端を担っている可能性があると考えられる(図2)⁸⁾。

おわりに

糖尿病と高血圧を結びつける病態としては、従来からインスリン抵抗性などが報告されていたが、その他にも、これまで血糖変動への関与は少ないと考えられていた圧受容器が実は血糖変動に関与していた、という報告もある。これらの現象が交感神経賦活化・動脈硬化と関連している可能性は高い。その原因としては酸化ストレス・炎症などが考えられるが、いまだ詳細は不明である。さらに研究が進み、将来的に臨床応用されることを期待したい。

図2 糖尿病で血圧変動増大が発生する機序(仮説)



参考文献

- 1) Chiasson JL, et al. Lancet 2002; 359: 2072-2077.
- 2) Chiasson JL, et al. JAMA 2003; 290: 486-494.
- 3) Mendez CE, et al. Diabetes Care 2013; 36: 4091-4097.
- 4) Hiraoka Y, et al. Diabetes Care 2014; 37: 2359-2365.
- 5) Rothwell PM, et al. Lancet 2010; 375: 895-905.
- 6) Hata J, et al. Circulation 2013; 128: 1325-1334.
- 7) Parati G, et al. Nat Rev Cardiol 2013; 10: 143-155.
- 8) Iuchi H, Sakamoto M, et al. J Adaptation Med 2014; 18: 9-16.