



DITN



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

CONTENTS

EDITORIAL: サルコペニア肥満と糖尿病	荒井 秀典
Diabetes Front: 糖尿病患者の治療と就労の両立支援	
ゲスト: 南條 輝志男	ホスト: 浜野 久美子
REPORT: 第60回日本糖尿病学会年次学術集会	編集部
海外糖尿病NEWS	成宮 学
Q&A: 運動療法～有酸素運動とレジスタンス運動どちらが良いのか～	
	細井 雅之、薬師寺 洋介、小原 正也

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 ● 川浪大治 武井 泉 浜野久美子
 宮塚 健 山内敏正
 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

サルコペニア肥満と糖尿病

糖尿病医療において注意すべき加齢・肥満・サルコペニアの関係

サルコペニア肥満とは

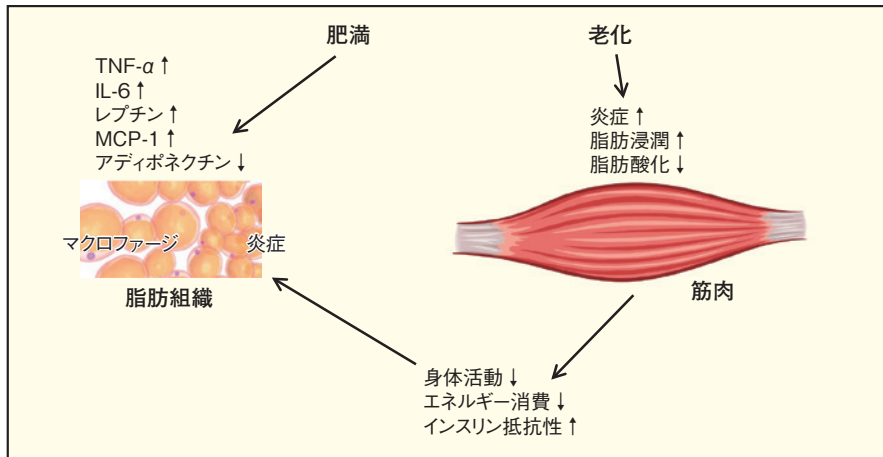
サルコペニア肥満とはサルコペニアと肥満が併存した状態であり、転倒骨折、運動機能低下、要介護状態だけではなく、糖尿病、心血管イベントなど種々のアウトカムとの関連性が示されている。用語が提唱された当初、サルコペニア肥満は運動機能低下との関連性を示す報告が主であったが、2007年頃から炎症性サイトカインや心血管イベントとの関連性も示されるようになり、近年では死亡リスクとの関連性も報告されるようになってきている。そのため、以前は広義の意味での肥満を指していたのに対して、近年ではアディポサイトカイン分泌異常を伴う内臓脂肪型肥満とサルコペニアの合併として注目され、糖尿病との関連も指摘されている。また、骨格筋量減少と肥満との関連もサルコペニア肥満が着目される一要因となっている。蓄積した内臓脂肪から分泌される炎症性サイトカインやレプチンが骨格筋の異化に作用することや、内臓脂肪が異所性脂肪(骨格筋内脂肪)を増加させることなどが示されている(図)。

一方、サルコペニアによる身体活動量の減少は内臓脂肪の蓄積に寄与することから、骨格筋量減少と肥満は相互に関連し合いながら状態を悪化させると考えられている。

体組成の加齢変化

一般的に、加齢に伴って身体組成や代謝に変化が認められる。20歳から70歳にかけて除脂肪体重が約40%減少するが、この変化は主として骨格筋量の減少によりもたらされる。一方で、脂肪量は年齢とともに増加するが、70歳以降は除脂肪体重も脂肪量も減少していく。また、加齢とともに脂肪は脂肪組織だけではなく、骨格筋や肝臓においても蓄積するようになる。骨格筋、脂肪組織、肝臓はいずれもインスリンの標的臓器であり、これらの臓器における脂肪蓄積はインスリン抵抗性に影響を及ぼし、糖尿病や高血圧、メタボリックシンドロームの頻度が増加することになる。同時に加齢は重要な心血管疾患の危険因子であることから、心血管疾患の合併頻度は高齢になるほど高くなる。脳卒中を含む心血管疾患の合併により、高齢者のADL、QOL

図 脂肪蓄積とサルコペニアとの関係



は著明に低下し、また脳卒中は要介護状態にもつながるため、中年期から前期高齢期にかけての肥満の予防は極めて重要である。また、BMI値25以上の肥満は膝関節症や慢性腰痛の相対危険度を男女とも増加させる。そのため、中年期における肥満の放置は高齢期における足腰の慢性的な痛みにつながり、身体活動性の低下をもたらす、サルコペニアとともに糖尿病発症にもつながる。

メタボリックシンドロームからサルコペニア肥満へ

サルコペニア肥満の原因としては、中年期からの肥満・メタボリックシンドロームを放置することで身体活動性が向上しないまま高齢者となり、骨格筋量が次第に減少してサルコペニア肥満となる、というプロセスがメインと考えられる。従って、メタボリックシンドロームを合併した高齢者に対する食事療法・運動療法は極めて重要である。肥満を伴わないサルコペニアの場合には低栄養を伴うことが多く、高タンパク食とともに十分なカロリー摂取を推奨するが、サルコペニア肥満においては高タンパク食に加え、総カロリーへの配慮も必要となる。そのため栄養指導・運動処方に当たっては管理栄養士や健康運動指導士、または理学療法士を加えた多職種連携による介入が望ましい。

糖尿病とサルコペニア肥満

糖尿病患者はサルコペニア合併リスクが高いが、肥満を伴う場合にはその傾向がより顕著となる。糖尿病の罹病期間が長くと、末梢神経障害や血管合併症により筋肉量が低下すると推定され、筋肉内の脂肪浸潤が増加し、それにより筋肉の質の低下、筋力の低下が起きるといわれている。これは、サルコペニア肥満とも関係する。すなわち、インスリン抵抗性の増加に伴って、炎症性サイトカインであるTNF-αやCRP

の増加が生じ、筋力低下が起きることが示唆されている。

サルコペニア肥満のための栄養指導・運動処方とは

サルコペニア肥満に対して現時点で推奨される治療法は栄養療法および運動療法である。栄養療法に関してはビタミンDの補充と高タンパク食が推奨される。サルコペニアがある場合には1日当たり1.2～1.5g/kg程度のタンパク質の摂取が必要とされる(重度の腎疾患の場合は除く)。高齢者の場合、歯科的な問題や味覚の問題により通常の食事のみでは十分なタンパク質の摂取が困難なケースもある。そのようなケースでは、経口的栄養補助食品の使用を検討する。

運動療法に関しては、有酸素運動とレジスタンス運動(無酸素運動)を組み合わせることが推奨される。ただ、レジスタンス運動は筋疲労をもたらすため、高齢者においては週2～3回程度が望ましい。また高齢者においては関節疾患などのため十分な運動負荷をかけにくい場合があり、整形外科医や理学療法士との連携が重要である。

最後に

サルコペニア肥満は重要な概念であるものの、現在のところ判定基準の統一がなされておらず、現場に浸透しているとは言い難い。先行研究では、肥満の判定だけでも内臓脂肪面積、ウエスト周囲長、体脂肪率、BMI値など種々の指標があり、体脂肪率については男性では27%以上、女性では38%以上、BMI値25以上などといった指標が用いられている。さらに、サルコペニアの判定基準もいまだ一定ではない。今後は、判定基準の統一や介入による短・長期的な効果検証などが求められる。

荒井 秀典

(国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター)

糖尿病患者の治療と就労の両立支援

これからの日本を支えるために、それぞれの立場から何ができるのか

浜野●今日は「糖尿病患者の治療と就労の両立支援」をテーマとして、和歌山ろうさい病院 病院長、日本糖尿病協会 理事の南條輝志男先生をお招きしてお話を伺いたいと思います。

労災病院は勤労者医療の中核的役割を担っており、働く人々の職業生活を医療の面から支える役割を持った病院です。私も南條先生と同じく労災病院に勤めており、本日のテーマ「糖尿病患者の治療と就労の両立支援」については日頃の臨床の課題でもあります。本日はよろしくお願いたします。



ゲスト
南條 輝志男先生
(和歌山ろうさい病院)



ホスト
浜野 久美子先生
(関東労災病院 糖尿病・内分泌内科)

はじめに

浜野●まず、南條先生から「糖尿病患者の治療と就労の両立」がどうして課題になっているかということの背景をあらためてご説明いただけますでしょうか。

南條●大前提として日本の超高齢社会、という背景があります。超高齢社会というのは、総人口の21%以上が65歳以上の高齢者となった状態を指します。日本は2007年に超高齢社会に突入し、2016年9月時点の推計では、総人口の27.3%が高齢者となっています。

さて、一方で通院中の糖尿病患者に占める高齢者の割合は7割を超えともいわれています。40歳～50歳くらいの、就労期にある働き盛りの方があまり来院していないために、通院中の高齢者の比率がぐんと上がっています。これはせっかく早期発見された糖尿病患者が治療を継続していない、という事実の一つの裏付けになるのではないかと思います。働き盛りの人が受診や通院を継続できないことが、現在の大きな問題だと思います。ですから、就労期の方がより受診しやすく、継続療養しやすい環境づくりが非常に大事です。

2017年1月に、日本老年学会と日本老年医学会が「高齢者の定義を現行の65歳以上から75歳以上に引き上げてはどうか」という提言を行いました。これは現役世代の働き手が少なくなっていく中で、高齢者の方にももう少し働いてもらいたいという要請だと感じています。

このような社会背景から、現役世代の方々の就労をより積極的に支援する必要が出てきた、というのが現在の状況だと考えています。

浜野●現在高齢の糖尿病患者の現役時代は、今ほど豊富な治療の選択肢もなかった時代です。糖尿病の世界でよく耳にするLegacy effect、つまり早期にしっかりした治療を行うことが長期的な予後の改善につながるという観点から、元気に働ける高齢者を増やすためにも現役の就労世代へのアプローチが必要なのかなと感じます。

南條●おっしゃる通りです。就労支援が必要とされる5大疾病として、がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病、精神疾患が挙げられます。糖尿病以外の就労支援はその大部分が「復職支援」であり、休職状態から復職に至る支援がメインになるのですが、糖尿病はちょっと性質が異なります。糖尿病は合併症が進まなければ、仕事を休むほど重篤な症状は現れません。しかし、糖尿病は早期発見・早期治療を行い、継続的な治療で合併症を予防することが大切です。企業に勤めている方は、健康診断で糖尿病が早期に発見されるのですが、そこからの治療の開始・継続がうまくいっていないことが多いのです。これは先ほどのLegacy effectを考えた長期予後の観点からも問題です。

浜野●気付かないうちに合併症を起こし、重症化してしまう恐れもありますね。

南條●ええ。定年後に時間ができてから、または合併症が表面化してきた段階でようやく通院を始める、というようなケースが多いのです。

浜野●例えば脳卒中などの疾病は重篤な症状を発現してからの復職がメインですが、糖尿病の場合には、重症化を防ぐために治療の継続を支援することが就労支援のポイントです。糖尿病は自覚症状に乏しく、重篤になるまで放置されやすい。超高齢社会を迎えた今、社会的なニーズもあり、改善のための積極的な取り組みが求められているということでしょうか。

南條●その通りです。早期発見のための健康診断の徹底。そして糖尿病と診断された方への「早期治療しましょう」、「治療を継続しましょう」という積極的な呼びかけが重要です。

就労支援のための連携のあり方

浜野●では続いて、就労世代の糖尿病患者はどのような課題を抱えているかについてお伺いしたいと思います。今回、南條先生がお話しされたような早期診断、治療の必要性という観点から、糖尿病患者は現在、どのような状況に置かれているのでしょうか。

南條●大きな問題として、糖尿病患者が糖尿病医療の専門施設に集中してしまっているという状況があります。診察までの待ち時間も長く、十分な時間の療養指導も受けられていません。日本糖尿病対策推進会議は、打開策として「病診連携」を打ち出しています。専門医と非専門医、専門施設と非専門施設との間で連携を図ることで、患者の分散を図る狙いです。

また、もう一つの考え方の柱として「チーム医療」があります。これは医師以外の医療スタッフも糖尿病の専門知識・技術を持ち、チームで療養支援をしていくという考え方です。日本には、日本糖尿病療養指導士認定機構が認定する日本糖尿病療養指導士(CDEJ)と、全国各地の養成団体が認定する地域糖尿病療養指導士(CDEL)の2種類の糖尿病療養指導士(CDE)がいます。日本糖尿病協会ではCDEネットワークという活動を通じて、糖尿病療養指導士の活動を支援しています。糖尿病療養指導士に、より積極的にチーム医療に参加していただき、高度で良質な糖尿病診療の均てん化を図る取り組みです。

浜野●糖尿病患者が就労しながら通院・治療を継続するために、われわれ医療者はどのようなことができるでしょうか。

南條●例えば、学校に通っている小児糖尿病患者のために、通学前や、放課後、休みの日に診察するといった工夫をしている診療所もあります。就労者に対して、仕事に支障を来さずに診療を続けるためにどのような形が望ましいのか考える必要があると思います。大きな専門病院では個別の事例に細かく対応していくことは難しいです。そこで病診連携の考え方で、勤務が終わった後に受診できる診療所との連携というのは一つの形として考えられます。そのために、診療所の医師の先生方にも、糖尿病の知識を持って

いただけると大変心強いわけです。日本糖尿病協会では、2005年から「日本糖尿病協会登録医・療養指導医制度」を整備し、病診連携やチーム医療の実践により糖尿病対策推進の役割を担っていただける医師の養成にも注力しています。病診連携を深め、質の高い糖尿病医療を行える環境を増やしていくことで、通院継続も行きやすくなるのではないのでしょうか。

浜野●就労支援というと、企業側の協力も必要となってくるとは思いますが、こちらについてはいかがでしょうか。

南條●企業側からは、やはり産業医の先生方にご協力いただくことが必要です。企業の医務室などで働いておられる産業医の先生方にも、より糖尿病についての知識、理解を深めていただくことが重要だと考えます。

浜野●臨床現場と産業医とのつながりはまだまだ不十分だと感じます。また、産業医の先生方のバックグラウンドや糖尿病に関する理解もさまざまだと思います。情報共有と連携を密にしていかなければいけませんね。

南條●連携においてはいかに適切な情報共有を図るかが、その成否を決めるファクターとなるでしょう。情報共有ということだと、同じ職場で働く方々の糖尿病への理解や気付きも大切です。糖尿病患者が普段の生活で抱える問題については、就労されていない方の場合はご家族が、入院患者であれば看護師が気付くことが多い。では就労中の糖尿病患者が抱える問題に一番よく気付くことができるのは誰かといえば、やはり職場の方だと思えます。ただ、企業の場合、周りの方はそこまで信頼関係が深くない他人なので、その部分は配慮する必要がありますね。

浜野●以前、私も糖尿病患者の意識調査に携わったことがあるのですが、自分が糖尿病であることを職場に告げる人は多くはありませんでした。自分の病状を勤務先に知らせたくないという意識があり、休めない、通院できないという方もいらっしゃるのかなと思います。

南條●職場に病気を打ち明けることで、不利になると感じている糖尿病患者もおられるでしょう。

浜野●糖尿病治療を理由にした体のいい配置転換というような事例も聞いています。例えば、エビデンスもなしにHbA1c値10%を超えた者の就労を認めない、というような考え方は、情報共有を妨げるばかりでなく、疾病を理由にした差別にもつながりかねません。また、インスリンを打っているから作業をさせない、という判断をしている職場もあります。そういった古い考え方に対しては、しっかりと啓発活動が必要だと思います。

キーパーソンはMSW

浜野●糖尿病の治療は費用もかかるし、就労している人が休むことになれば、当然その分の収入も減る可能性があります

ます。経済的な問題、就業上の手当といった制度上の問題、あるいは企業側からの差別やハラスメントといった問題に対して労働者の権利を守るためには、ソーシャルワーカーの活動も重要です。脳卒中やがんの分野でも、患者の復職支援のためにメディカルソーシャルワーカー（MSW）が活躍していると聞きますが、糖尿病の領域では、MSWの活躍への認識はまだ不十分であるように思います。例えば、MSWの方はCDEJの認定を受けられないといった点です。こちらについてはいかがでしょうか。

南條●労働者健康安全機構の発行する「治療と就労の両立支援マニュアル」(図1)にも復職コーディネーターの育成が大事だと書いてありますが、これに最も適しているのは、情報共有と連携のキーパーソンとなるMSWだと思います。なぜMSWにCDEJの受験資格がないのか、という疑問はいろいろなところから出ています。CDEJはその受験資格を看護師、管理栄養士、薬剤師、理学療法士、臨床検査技師の医療系国家資格5職種に限っています。日本糖尿病療養指導士認定機構の考え方としては、それらの職種の方が糖尿病のチーム医療に携わっているかどうか、という点を重視しています。専門医の指導の下でチーム医療に何年携わったかが認定のポイントの一つとなるので、医療職ではないMSWにCDEJの受験資格を認めるのは、現時点では困難だと思います。ですが、全国各地で養成されているCDELについては、MSWをはじめ保健師、調剤薬局薬剤師、事務職員、介護福祉士といった各職種の方々も取得することができます。CDELも十分に糖尿病知識を勉強できますし、地域ごとに養成機関が認定を行うので、その地域の医療機関スタッフと顔の見える関係ができるということも大きなメリットだと思います。就労支援のキーパーソンと

なるMSWには、是非CDELの資格取得を考えて欲しいと思います。

就労支援と薬物療法の現在

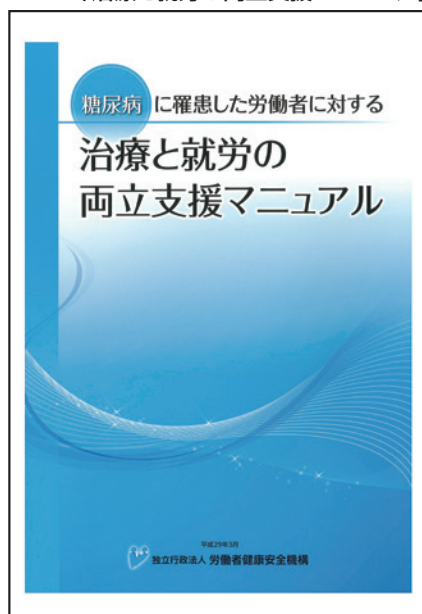
浜野●薬物療法についてもお伺いしたいと思います。昨今、GLP-1受容体作動薬や持効型溶解インスリンといったフレキシビリティの高い薬も出ています。就労中の糖尿病患者にとって職場でのインスリン注射はこれまで大きな負担であったと思いますが、薬物療法の進歩によって、その状況は変わってきているのでしょうか。

南條●薬物療法のあり方については、良い方向に変わってきていると言っているいいでしょう。持効型溶解インスリンの登場で、インスリン治療は就業の大きな障害ではなくなりました。その患者が就いているのは時間通りに進む仕事か、食事は規則的にきっちりと摂れるかといった情報が共有されることで、適切な薬剤の選択が可能となったのは、明るい方向性の変化です。治療を継続してもらうためにも、患者の病態やインスリン分泌能だけではなく、就労状況などの患者の事情も視野に入れた薬の選択をしなければなりません。

浜野●強化インスリン療法を行っている患者のお昼のインスリンのスキップ率は高いという調査結果もあります。もし糖尿病になったら、医療の仕事をしている先生も私も、お昼のインスリンはなかなか時間通りに打てないかもしれませんね。

南條●そうですね。医療者が仕事をしながら、糖尿病の治療を適切に受け続けるのは難しいかもしれません。本日のテーマからは少々外れますが、疾病を抱えた医療者の就業形態というのも議論が必要な話題ですね。

図1 労働者健康安全機構
「治療と就労の両立支援マニュアル」



就労支援のさまざまな形

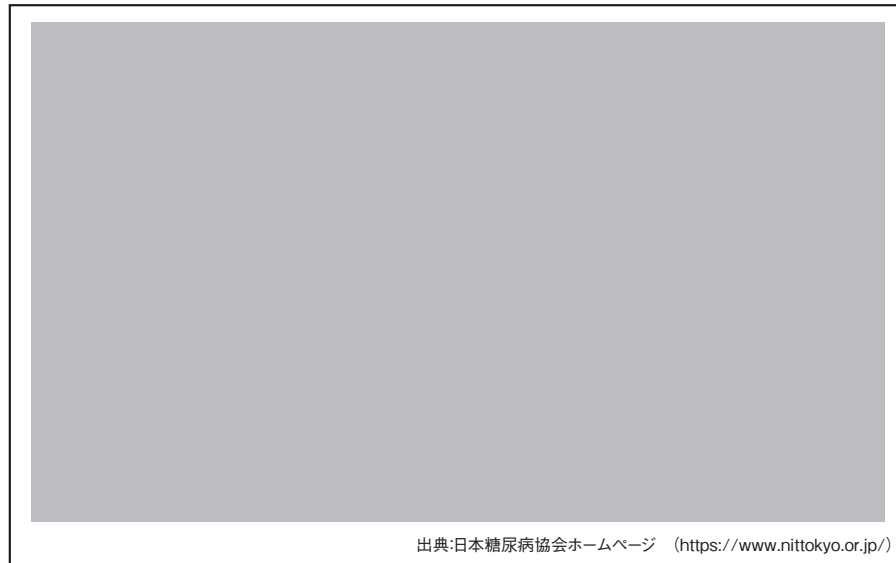
浜野●日本糖尿病協会では糖尿病患者の就労支援のための委員会も立ち上がり、さまざまな活動を行っているとお伺いしております。

南條●日本糖尿病協会では、糖尿病教室といった啓発活動への支援や産業保健スタッフへのeラーニングといった教育活動を盛んに行っています。最近では、より若い働き盛りの世代への支援のために、日本糖尿病協会の公式キャラクター「マールくん」のLINEスタンプを作成しました(図2)。

浜野●若い世代へのアピールを特に重視されているということでしょうか。

南條●患者会活動や日本糖尿病協会の活動が、若い方々や現役世代になかなかアピールできていないという課題がありました。そこで日常的にLINEを活用している若い糖尿病患者の方々から広く意見を集め、クラウドソーシングを

図2 日本糖尿病協会 公式キャラクター「マールくん」LINE スタンプの一例



利用してスタンプをデザインしました。「就労と治療の両立をソフトに支援」がテーマで、長期にわたる糖尿病治療への周囲の理解と支援を求めるため、糖尿病患者同士のみならず、医療者や家族、友人といった周囲の方々にも使いやすいフレーズを多く採り入れています。この記事を読まれる読者の方にも、是非お使いいただければと思っています。

浜野●就労支援のツールということだと、南條先生や私が勤める労災病院でも、日本糖尿病協会と協力し、情報共有のための「就労と糖尿病治療両立支援手帳」というものを作って、患者と医療者、職場で三角形の支援をしようという活動を2年前から行っています。

南條●最近では企業側からの支援のアプローチも見られるようになりました。社会に健康志向という考え方が根付いてきたこともあり、例えば健康を重視した社員食堂の導入であるとか、お弁当屋さんとの連携でカロリー制限をしたお弁当を出前してもらおうといったことですね。

浜野●「健康経営」という形で、労働者の健康を守る企業を認証する動きもあると聞いています。健康経営に取り組んでいる企業はイメージもアップし、人材も集まるそうです。さまざまな方向から健康づくりの意識を普及し、就労中の糖尿病患者が治療しやすい環境づくりを目指さなければいけませんね。

就労支援の考え方

浜野●ここまでの話をまとめますと、治療と就労の両立支援のため、企業や周囲の方々からも働く糖尿病患者の立場を考えた療養支援をしていかなければならないし、患者自身にも早期発見、早期治療を意識してもらうことが大切ですね。

南條●はい。そして、われわれ医療者も、就労中の糖尿病患者の療養指導に当たっては常にその患者の就業状態を正確に把握した指導を心がけていかなければなりません。そして、そのための啓発活動と情報共有を行っていくことも重要です。

良かれ悪しかれ、今や65歳まで働けばそれで良い、という時代ではなくなりつつあります。健康で長生きするために、糖尿病合併症の早期発見・早期治療とそれによる予後の改善は非常に重要です。就労支援の考え方は、今後の日本社会においてさらに大きな意味を持つことになるでしょう。

浜野●現在の日本が抱える糖尿病の就労支援の問題と、将来の展望、支援のあり方についてさまざまな観点からお話いただきました。本日はどうもありがとうございました。

(DITN)

REPORT

第60回日本糖尿病学会年次学術集会

糖尿病学の夢の実現へ：未来への架け橋



2017年5月18日(木)～20日(土)に、第60回日本糖尿病学会年次学術集会が中村二郎 会長(愛知医科大学)のもと、名古屋国際会議場をメインに3会場で開催された。国内外の研究者、臨床医、医療スタッフ1万4200名が参加し、大盛況であった。数多くのプログラムから、特別講演2「2型糖尿病の成因と治療—真理の追究」、Hot Topics 1「グルカゴンUp to Date」、シンポジウム13から「認知症を併せ持つ糖尿病患者への支援～認知症看護の立場から～」、ディベート1「DPP-4阻害薬の可能性を探る～その血管合併症抑制効果は期待できるのか期待できないのか?～」を紹介する。

特別講演 2

座長：中村 二郎先生 (愛知医科大学医学部内科学講座糖尿病内科)



2型糖尿病の成因と治療—真理の追究

門脇 孝先生 (東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科)

■ 糖尿病学における臨床——

研究の不断のフィードバックとサイクル

私は、糖尿病学は3つの研究の不断のサイクルにより進められていくべきだと考えている。3つの研究とは、疾患に対する「基礎研究」、患者あるいは臨床からのクエスチョンやニーズに対する研究を行って仮説を提出し、unmet needsに対して新薬開発などにつなげる「展開研究」、臨床に直接役立つエビデンスを提供する「臨床研究」である。これら三者は切り離されることなく、常に臨床や患者を意識しながら行われるべきであろう。

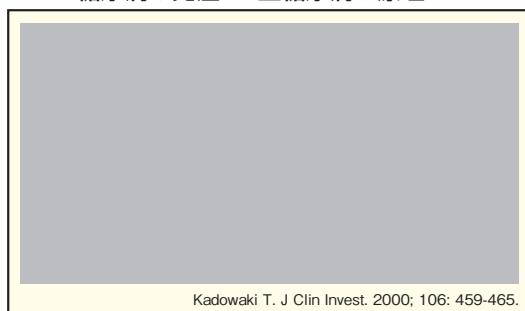
そうしたことを念頭に置きつつ、今回は私が関わってきた研究の一端を紹介することで、今後の発展を担う若手研究者に向け、糖尿病学の臨床、研究あるいは真理について考える機会を提供したい。

私が初めて行った研究は、「日本人における2型糖尿病のリスクファクターの同定」という臨床疫学的研究で、この研究は糖尿病の成因の根本に関わる、臨床的に大事な私の出発点であり、その後の研究のモチベーションともなった。

私の基礎研究の恩師は、インスリン受容体のチロシンキナーゼ活性を同定した春日雅人先生である。先生のご指導を受けて行った研究の一つにインスリン受容体下流のsubstrateの同定があるが、これが後にインスリン受容体基質-1 (IRS-1)と呼ばれるようになった。その後、私は春日雅人先生の推薦を受け、米国国立衛生研究所 (NIH) で研究を行い、多くのインスリン受容体遺伝子異常を同定した。これは、インスリン受容体の存在がヒトの糖代謝に必須であることを実際に証明した初めての研究結果となって実を結んだ。しかし、私は次のステップとしてIRS-1が個体レベル

でインスリン作用に重要であるか否かを解明したく、他分野のアプローチを応用することを思いついた。それは、当時NIHのジャーナルクラブで私が担当した、Mario Capecchiにより発見された「発生工学技術」であった。これを糖尿病学に応用し、IRS-1欠損マウスを使った臨床研究に臨み、IRS-1が個体のインスリン作用に関連することを初めて証明した。しかし、IRS-1欠損マウスはインスリン抵抗性を示すがインスリン分泌亢進により代償され、糖尿病は発症しなかった。そこからIRS-1以外の経路を考え、IRS-2の同定へとつながった。IRS-2欠損マウスをIRS-1欠損マウスと比較すると、IRS-1では膵β細胞が増殖してインスリン抵抗性を代償したが、IRS-2ではそれが起こらず、2型糖尿病を発症した(図1)。ここから2型糖尿病は膵β細胞の機能不全とインスリン抵抗性に起因するという基本的原理が導き出された。その後も発生工学技術により研究を進め、結果として、肥満マウスでは血管内皮細胞のIRS-2 down-regulationにより骨格筋の糖取り込みが低下するという重要なメカニズムが解明された。

図1 インスリン抵抗性に対する膵β細胞の反応と糖尿病の発症—2型糖尿病の原理—



Kadowaki T. J Clin Invest. 2000; 106: 459-465.

また、現在、この分野で非常に大きな話題である、2型糖尿病やメタボリックシンドロームに特徴的な肝臓の選択的インスリン抵抗性(糖新生亢進=インスリン抵抗性、中性脂肪合成亢進=インスリン作用過剰)についても、高脂肪食・肥満モデルマウスでは、IRS-1の発現に変化はない一方、IRS-2はdown-regulationされ、発現が低下すると分かった。ここで私は、肝臓のmetabolic zonation—門脈側と中心静脈側とでは全く機能が違うことが重要な鍵ではないかと考えた。両者の代謝能の違いは既知であったが、zonationを調べると、肥満に伴う高インスリン血症があるとIRS-2のdown-regulationによりIRS-1の少ない門脈側ではインスリンシグナル伝達障害が生じて糖新生亢進が惹起される一方、IRS-1の多い中心静脈側では高インスリン血症と相まってインスリン作用が過剰となり中性脂肪合成亢進が惹起される。

さて、「なぜ肥大脂肪細胞がインスリン抵抗性を起こすのか」ということは、糖尿病の成因における最大の問題で、私はかねてより脂肪細胞に強い興味を抱いてきた。そこで私はまず、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターであるPPAR γ について、チアゾリジン誘導体を用いた実験から始めた。PPAR γ が活性化すると大型脂肪細胞がアポトーシスにより低下し、小型脂肪細胞に置き換わるという仮説を提唱し、悪玉サイトカインが低下することを検証した。さらに、成熟脂肪細胞におけるPPAR γ の役割を知るため、PPAR γ ヘテロ欠損マウスによる実験を行い、PPAR γ 欠損では高脂肪食による肥満や肥大脂肪細胞が抑制され、むしろインスリン感受性が良好となることが判明した。ここから小型脂肪細胞がインスリン感受性を亢進させる善玉アディポカインを分泌するのではないかということに思い至り、アディポネクチンのインスリン感受性亢進作用の発見に至った。これらの研究から、肥満などに伴うアディポネクチンの低下が、2型糖尿病、インスリン抵抗性あるいは肥満に伴う動脈硬化の原因であるという「アディポネクチン仮説」を提案した(図2)。そして、アディポネクチン受容体のクローニングによりわれわれの研究チームがAdipoR1とAdipoR2を同定した。さらに、それらが7回膜貫通型でありながら、実はGPCRとは逆向きの受容体ファミリーであるという新たなシグナル伝達経路と立体構造を持つことも発見した。これらが基となり、われわれは、肥満・内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性、糖尿病、その合併症に対し、インスリン抵抗性の改善やさまざまな臓器に対する直接の保護効果を持つ物質‘AdipoRon’を同定した。今後は、AdipoRonのさらなる最適化による臨床開発を進めることが、最大の課題である。

また、今後日本人の2型糖尿病の個別化予防・医療に向け、2型糖尿病遺伝子・合併症遺伝子・薬剤感受性遺伝子を全ゲノムシーケンスにより同定するプロジェクトをAMEDの協力を得て行っ

ている。血糖・血圧・脂質への多因子介入による心血管合併症、死亡の抑制を目指すJ-DOIT3の介入研究の結果については9月15日のEASD 2017の特別シンポジウムにて発表の予定である。

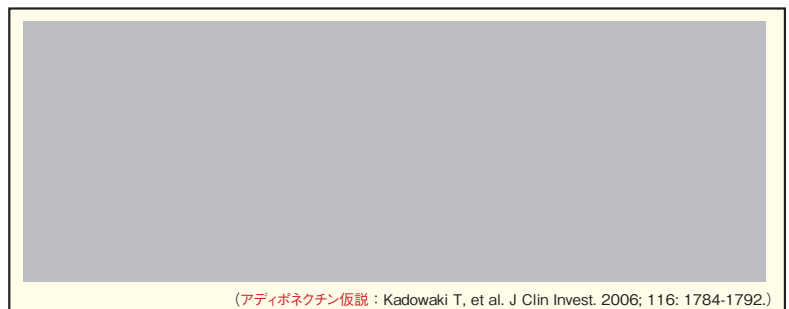
■真理への理念とその実践に向けて

東京大学名誉教授である故・沖中重雄先生は、ご自身の最終講義で「書かれた医学は過去の医学であり、目前に悩む患者の中に明日の医学の教科書の中身がある」とおっしゃった。これは、糖尿病学の研究は患者から出発して患者に還元される必要があることを意味する。私が特に若い先生方に訴えたいのは、研究は、「予測と不一致の結果が出たときこそ飛躍のチャンス」ということだ。私の経験でいえば、IRS-1欠損マウスが糖尿病を来さなかったことがIRS-2同定や2型糖尿病発症における β 細胞の役割解明のきっかけとなり、PPAR γ ヘテロ欠損マウスがインスリン感受性良好だったことが小型脂肪細胞仮説の提唱とアディポネクチンのインスリン感受性亢進作用同定のきっかけとなったわけである。

私は、科学の発展とは観察事実の蓄積による自然の原理の法則化であり、その具現化のステップは仮説と検証であると思う。合理的な仮説を立て、あくまでも正しい実験、ありのままの観察を行うことである。正しくない実験や観察から仮説が誤って検証される「科学の停滞」、また予測と不一致の結果が出た場合に検証もなく新しい仮説を提唱する「真理からの逸脱」は絶対にあってはならない。観察事実を誠実に向き合い、自由な発想で徹底的に議論し、次の仮説を立てられたとき、真理へ飛躍的に接近する。そして、科学者と科学者、研究者と研究者には、同じく真理を目指す立場にある者として、相互理解、公正な相互評価、協調と競合が必要であろう。科学は、個人だけではなく、科学者の集団によって発展していくべきものであるからだ。

最後に、糖尿病学の研究にあたっては、ヒューマニズム、自己実現への希求を重視し、科学知と人間知を統合して患者の幸福、ひいては人類の進歩に貢献していくべきだ。糖尿病学の目指すべきは、患者中心医療、エビデンスに基づく医療、精密医療(precision medicine)であり、糖尿病の根治医療・再生医療である。私はそこを到達点に、希望を持って挑戦を続けていきたい。

図2 アディポネクチンの遺伝因子・環境因子相互作用による欠乏は2型糖尿病・メタボリックシンドローム・心血管病の主要な原因である



(アディポネクチン仮説: Kadowaki T, et al. J Clin Invest. 2006; 116: 1784-1792.)

Hot Topics 1

グルカゴンUp to Date

座長：難波 光義先生(兵庫医科大学)



新規測定系で得られたグルカゴンの新知見

北村 忠弘先生(群馬大学生体調節研究所 代謝シグナル研究展開センター)

グルカゴン測定には、C末端を抗原認識する抗体を用いた競合法ラジオイムノアッセイ(RIA)が主に用いられている。この測定法には、グルカゴンと同様のC末端アミノ酸配列をもつグリセンチン(1-61)なども交差反応してしまうという特異性における課題があった。そこでグルカゴンをN末端抗体とC末端抗体で挟んで検出するサンドイッチELISA法が開発された。サンドイッチELISA法により、グルカゴン測定における反応特異性は著しく向上したものの、改善の余地は残されている。

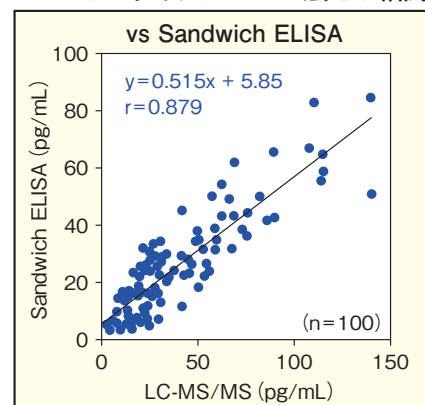
われわれは三和化学研究所と共同で質量分析装置(LC-MS/MS)を用いてグルカゴンのみを特異的に検出し、かつ定量する方法を開発し、グルカゴンを正確に測定することを可能にした。しかしLC-MS/MSを用いた測定は、測定時間が長く、コストがかかることから、汎用性に乏しい。そのため、残念ではあるが、サンドイッチELISA法を使用せざるを得ない。

サンドイッチELISA法は、血漿中の交差分子や干渉物質の影響を受けるため、LC-MS/MSと測定値が一致するレベルではないが、相関性は高い(図3)。サンドイッチELISA法で得た測定値を群として扱い、グルカゴン変化を解析することは可能である。ただし測定値を基に診断を行う場合には注意が必要である。健常人に糖負荷と食事負荷を行い、LC-MS/MSとサンドイッチELISA法それぞれのグルカゴン値の変化をみたところ、両方のグラフは類似していた。両方ともグルカゴン値は糖負荷により低下したが、食事負荷では

緩やかに上昇した。食事(サンエット®-SA)はタンパク質、脂質を含み、それがグルカゴン上昇に結びついている。

高野幸路先生(北里大学)らと共同で、糖負荷試験の際のグルカゴン値(サンドイッチELISA法)を確認したところ、空腹時のグルカゴンは境界型の段階で有意に高値であり、糖負荷に対するグルカゴンの初期分泌応答が糖尿病型では低下していることが示された。糖負荷に対するグルカゴン分泌応答は糖尿病の進行により変化する。つまり、糖尿病病期の診断に役立つことが期待できる。一方グルカゴン関連の薬剤も開発中であり、グルカゴン研究は糖尿病医療に大きく貢献するであろう。

図3 LC-MS/MSと
サンドイッチELISA法との相関

グルカゴンの特異的生理作用はアミノ酸代謝と α 細胞増殖の制御である

林 良敬先生(名古屋大学環境医学研究所 発生・遺伝分野)

われわれはグルカゴン遺伝子欠損(GCGKO)マウスを作成して、グルカゴンの生理作用の研究を進めてきた。プログルカゴンをグルカゴンへ変換するプロホルモン変換酵素2(PCSK2)を欠損したマウスおよびグルカゴン受容体(GcgR)欠損マウスでは、血糖値が低下、GLP-1が上昇し、 α 細胞の過形成が認められる。一方、グルカゴン・GLP-1の両者を欠損するGCGKOマウスは、正常血糖値のもとで、 α 細胞の過形成を示す。このことから、低い血糖値やGLP-1過剰は α 細胞過形成の必要条件ではないこと、また、グルカゴン作用欠損のみでは血糖値は低下せず、GLP-1過剰が加わって初めて血糖値が低下することが分かった(図4)¹⁾。なお、ヒトにおいてもグルカゴン受

容体の変異により α 細胞の過形成が起きる。

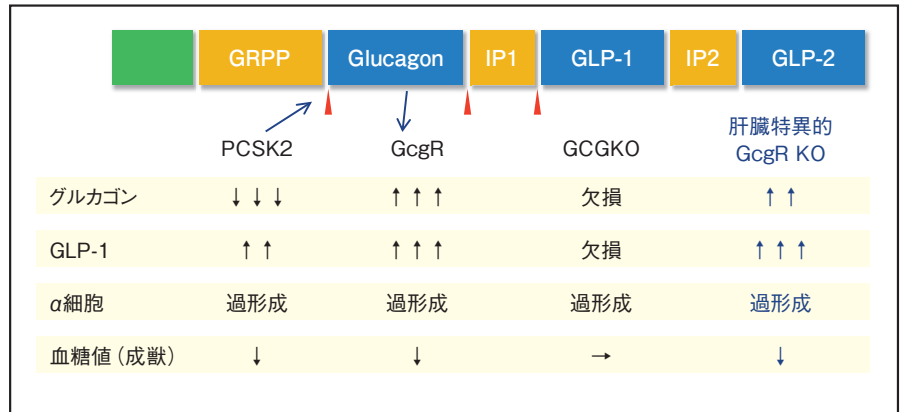
肝臓特異的にグルカゴン受容体を欠損(GcgR KO)したマウスにおいても、 α 細胞の過形成が認められることから、 α 細胞の増殖を制御する因子は肝臓に由来すると考えられる²⁾。GCGKOマウスの肝臓の遺伝子発現プロファイルを解析したところ、アミノ酸代謝に関わる遺伝子群の発現が低下して、アミノ酸異化能力(糖新生基質へ転換する能力)が低下していることが推察された。血中アミノ酸濃度を調べると、GCGKOマウスは高アミノ酸血症を呈していた³⁾。

インスリンは血糖値を下げる一方で、アミノ酸を細胞へ取り込んでタンパク質の合成を促進する。逆にグルカゴンは糖

新生を促進するためにアミノ酸を細胞へ取り込む。GCGKOマウスの血中インスリン濃度は低いため、インスリン・グルカゴン両者の作用が減弱することにより高アミノ酸血症を来すと考えられる。最近、グルカゴン受容体阻害抗体を投与すると、血中アミノ酸濃度が上昇してα細胞が増殖すると報告され^{4,5)}、アミノ酸がα細胞増殖制御因子である可能性に注目が集まりつつある。

グルカゴンの基礎研究、臨床研究は今後、ますます重要となるであろう。グルカゴンによるアミノ酸代謝制御機構の解明、α細胞増殖機構の全体像の解明は、今後も進めていかなければならない。

図4 α細胞増殖・過形成の機構：ほかのグルカゴン作用欠損モデルとの比較



参考文献

- 1) Hayashi Y. Diabetes Obes Metab 2011; suppl 1:151-157.
- 2) Longuet C, et al. Diabetes 2013; 62: 1196-1205.
- 3) Watanabe C, et al. Diabetes 2012; 61: 74-84.
- 4) Okamoto H, et al. Endocrinology 2015; 156: 2781-2794.
- 5) Solloway MJ, et al. Cell Rep 2015; 12: 495-510.

シンポジウム13

合併症を有する糖尿病患者への支援～様々な領域の認定看護師からの視点～

座長：佐藤 譲先生(東北医科薬科大学 若林病院)、森 小律恵先生(公益社団法人日本看護協会看護研修学校)



認知症を併せ持つ糖尿病患者への支援～認知症看護の立場から～

清川 邦子先生(労働者健康安全機構 東北労災病院 看護部)

近年、認知症および認知機能の低下した糖尿病患者が増えている。当院には、専門看護師・認定看護師会があり、互いに分野を超えて連携しながら患者への支援を行っている。今回は、認知症看護認定看護師の立場から、認知症を併せ持つ糖尿病患者への介入事例について紹介する。

当院の外来勤務の糖尿病看護認定看護師より、ある患者に認知症のような症状が見られ、患者の妻が対応に困っているため相談に乗ってほしいと連絡を受けた。患者は80歳代の男性。糖尿病腎症第4期。増殖網膜症、神経障害も合併している。70歳頃に脳梗塞の既往がある。

認知機能については、認知症高齢者の日常生活自立度判定基準ではⅢa。また、アルツハイマー型認知症の評価に限定されるが、FAST (Functional Assessment Staging) はステージ4～5に相当すると考えられた。

妻との初回の面談では、自宅での様子を聞き取り、訴えを傾聴した。妻の介護負担が非常に大きく、長男家族と同居しているものの孤立感が強いことが分かった。患者はインスリン自己注射はできるが何単位打つのが分からず、妻が「インスリンの単位が違う」と指摘すると怒り出す。見当識障害と着衣失行も見られ、介護保険のサービスを利用することを提案したが、患者自身が他人を家に入れること

を拒否するとのことであった。

面談を重ねた後、地域の認知症初期集中支援チームに介入を依頼した。医師にも相談して受診日を設定し、患者と妻、認知症初期集中支援チームの相談員と地域包括支援センターのケアマネジャー、看護師でカンファレンスを行った。そこで患者の思いを聞くと、「外に出たいし、歩きたい」と話した。麻雀が好きだという話が出たため、認知症初期集中支援チームの相談員が、「麻雀をする人が足りないので、来ていただくと助かります」とデイサービスでの麻雀に誘ったところ、試験的な参加を経て、週2回のデイサービスの利用につながった。

患者は正月にも休まずデイサービスに通い、外来受診の際にも笑顔が見られるようになった。患者は生活に楽しみを見つけてことができ、妻の介護負担の軽減にもつながった。この患者は現在、外来通院で糖尿病のコントロールができています。

生活全般に支援を必要とする患者に対する認知症ケアにおいて、患者の思い、家族の思いをよく傾聴した上で、院内、地域を含めた多職種で連携することの重要性を再認識した事例である。

ディベート1

DPP-4阻害薬の可能性を探る～その血管合併症抑制効果は期待できるのか期待できないのか?～

座長：下村 伊一郎先生 (大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学)



DPP-4阻害薬に血管合併症抑制効果は期待できる

石垣 泰先生 (岩手医科大学 糖尿病・代謝内科)

2016年、LEADER試験とSUSTAIN6試験によって、GLP-1受容体作動薬による心血管合併症の抑制効果というアウトカムが示された。同じインクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬においても、同様の心血管合併症抑制効果があるのではないかと期待されている。

DPP-4阻害薬はGLP-1の持つ血管保護効果を強めると期待される。またさまざまな基礎実験から、炎症性サイトカインの発現抑制、マクロファージの泡沫化抑制といった形で炎症を抑えることが示され、抗動脈硬化に働く可能性についても期待されている。さらには、DPP-4の基質となるストロマ細胞由来因子1 α (SDF-1 α)の作用を強めることでDPP-4阻害薬は骨髄からの血管内皮前駆細胞(EPC)の動員を誘導し、このEPCが血管内皮機能の改善につながる。同じく血管拡張作用を持つとされる神経ペプチドY(NPY)やサブスタンスPの作用を増強することで血管保護に働く可能性、心不全のマーカーとしても用いられる脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)が心筋保護に働く可能性なども示唆されており、DPP-4阻害薬はGLP-1を介した経路・GLP-1と独立した経路の両面から、抗動脈硬化作用を発揮するのではないかと期待されている(図5)。

一般的には、DPP-4阻害薬の抗動脈硬化作用については懐疑的な意見を持たれる方が多い。これは、DPP-4阻害薬を用いたEXAMINE、SAVOR-TIMI53、TECOSという3つの大規模臨床試験において、心血管イベントに対してDPP-4阻害薬は影響を及ぼさない、と解釈できる結果が示されたことによるものと思う。しかし、これら3つの試験はそもそも米国食品医薬品局(FDA)の発したガイダンスに基づいて行われたものであり、FDAの承認を受けるために「糖尿病治療薬は心血管リスクを増加させない」ということを示す必要のある試験であった。いずれの試験も「心血管イベントへの影響に関して糖尿病治療薬はプラセボに比べ非劣性である」ということを証

明する目的でデザインされた試験である点には注意しなければならない。

また、冠動脈の狭窄率に対するDPP-4阻害薬の影響を調べた研究によると、動脈硬化のあまり進んでいない群と進行した群の全死亡に対する影響を見た結果、前者は有意に生存率が高かった一方、後者ではDPP-4阻害薬内服の有無による差は認められなかった。動脈硬化がすでにある程度進行してしまった患者に対しては、DPP-4阻害薬の血管保護効果は発揮し得ないのではないかとと思われる。

動脈硬化は基本的に一方向性に進行していく疾患だ。先に述べた3つの臨床試験は、ある程度進行した段階の動脈硬化、心血管リスクの高い患者を対象に行われた試験である。しかし、軽度の冠動脈狭窄の患者に対してのみ動脈硬化抑制効果が示されたという先ほどの研究結果から考えると、動脈硬化の進行度の低い糖尿病患者に対しては、DPP-4阻害薬の抗動脈硬化作用が発揮される可能性がある。

また、介入研究による血管障害のアウトカムが明らかになるまでには長い年数を要するが、DPP-4阻害薬に関する研究は、最長のTECOSでも3年程度という短い投与期間で結果を判断している。DPP-4阻害薬に血管保護作用がある

図5 DPP-4阻害薬による心血管保護メカニズム



Fadini GP, et al. Vascul Pharmacol. 2011; 55: 10-16.を改変

のかないのかという結論を下すには、現時点では試験期間があまりにも短い。現在、6～7年の試験期間を予定しているCAROLINA試験が行われており、これまでの試験より一歩進んだ結果が明らかになることが期待される。

これらの理由から、早期段階の動脈硬化の症例に使用することで、DPP-4阻害薬に血管合併症を抑制する可能性があると考えられる。



DPP-4阻害薬の可能性を探る～その血管合併症抑制効果は期待できるのか期待できないのか?～NOの立場より

大門 眞先生(弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科学講座)

大血管障害を予防するためには、食後高血糖を適切に治療し、血糖プロファイルを正常化することが大事だといわれている。

DPP-4阻害薬は空腹時血糖値、そして食後血糖値を下げる。また、グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)の血中濃度も上げてくれるため、GIPによる効果も期待できる。さらにGLP-1はインスリンの分泌を増やし、グルカゴンの分泌を抑制する。他にも心保護作用や、脳に働きかけ食欲を抑える降外作用もある。また、GIPにも同様に脳を保護したり、骨を強くしたりといった降外作用があり、さまざまな副次的効果が期待できる。それから、石垣先生のお話でも触れられた通り、DPP-4阻害薬による心血管保護のメカニズムとしてSDF-1 α 、あるいは神経ペプチドYを介して大血管障害に予防的に働くだろうということも想定されている。こういった事柄から、DPP-4阻害薬は大血管障害予防効果も高いだろうと予測される。しかし、果たしてそのエビデンスは明確か、ということがポイントとなる。

DPP-4阻害薬の心血管イベントへの影響を解析したメタアナリシスでは、特にプラセボに比してDPP-4阻害薬群は有意差を示したとされている。結果だけを見ると、DPP-4阻害薬が心血管イベントへの影響を示したように思われるが、この結果はプラセボとの比較が最も大きいので、これは薬そのものの効果ではなくて、血糖プロファイルの改善効果を反映しているだけではないか、とも考えられる。血糖プロファイルの改善とは別に、DPP-4阻害薬の作用として大血管障害を予防する効果があるかという点については、メタアナリシスでは判明していない。

では大規模臨床研究ではどうか。EXAMINE、SAVOR-TIMI53、TECOSといったいずれの臨床試験

においても、プラセボ群に比してDPP-4阻害薬が心血管イベントの抑制に優越性を持つ、という結果は示されなかった。これらは糖尿病薬が心血管イベントに対して非劣性であることを証明するためにデザインされた試験であるから、優越性が示されなくとも当たり前である、という考え方には疑問が残る。

また、これらの3つの試験を含めた10万人規模のメタアナリシスも行われたが、それでもDPP-4阻害薬の優越性は示されなかった(図6)。

UKPDSにおけるLegacy effectのように、短期的には有意差が示されなかったが、10年以上の経過を見ることで有意差が示される事例もある。糖尿病治療のアウトカムを判断するためには長期の研究が必要であり、現状、DPP-4阻害薬の心血管イベントへの抑制効果について十分なエビデンスが示されているとは言い難い。血管合併症の1次予防に関しては、種々のデータはあるものの明確なエビデンスは示されていない。2次予防についても、血糖改善による効果を越えた有効性は示されていないものと思われる。

結論としては、明確なエビデンスがなく、よく分かっていないため、現時点ではDPP-4阻害薬に血管合併症抑制効果が期待できるとは言えないのではないかとと思われる。

図6 DPP-4阻害薬と心血管イベントのメタ解析 -Up date-



Savarese G, et al. Int J Cardiol. 2016; 220: 595-601.

海外糖尿病 NEWS

中国 杭州

アントシアニンとベリー類の摂取と2型糖尿病発症リスクとの関係:
前向きコホート研究のシステマティックレビューとメタ分析

Guo X, et al. Eur J Clin Nutr. 2016; 70: 1360-1367.

ここ数十年、先進国ならびに開発途上国において、非感染性疾患(主に生活習慣病)が空前の増加を示し、医療支出において大きな割合を占めるようになってきている。主要な非感染性疾患の一つである2型糖尿病は、2035年には5億9200万人まで増加すると予想されている。適切な食事管理によるアプローチは、インスリン抵抗性および2型糖尿病の予防と管理の賢明な戦略である。地中海式食習慣や低グリセミック指数の食品を用いた食事療法は、全粒穀物と食物繊維と同様に、2型糖尿病発症リスクと逆相関を示すことが明らかになっている。加えて、果物や野菜(食物繊維やアントシアニンが豊富)は、2型糖尿病の予防および管理に有用であると広く信じられている。

アントシアニンは、果物、野菜、草花、穀物に含まれるファイトケミカル(植物由来の生理活性成分)である。アントシアニンは、自然界には植物由来の二次代謝産物として、ピンク、レッド、パープル、ブルーを呈し、植物上皮組織の液胞に存在している。アントシアニンが肥満、がん、心血管疾患の予防に重要な役割を担っている可能性を明らかにした知見は増えつつある。食事由来のアントシアニンの主要な供給源としては、ベリー類(ブラックベリー、ブルーベリー、ラズベリー、ストロベリーなど)が知られ、新鮮な果物、ジャム、ジュースとして日常生活で広く摂取されている。非感染性疾患を改善する作用により、ベリー類の摂取が、ますます一般の関心を集め、研究対象としても注目されるようになってきている。The Health Professionals Follow-up Study (HPFS; 1986-2006)を除き、Nurses' Health Study (NHS; 1984-2008)およびNHS II (1991-2007)を含む前向きコホート研究の成績では、アントシアニンとベリー類の日常的な摂取が2型糖尿病発症リスクと逆相関を示すことが明らかになっている。しかし、米国で実施された他の前向きコホート研究では、アントシアニン摂取における2型糖尿病発症リスクの軽減効果は認められなかった。

これまで実施された研究では、アントシアニン摂取と2型糖尿病発症リスクの軽減との関係に意見の一致をみていない。今回、本論文の著者らは、アントシアニンとベリー類の摂取と2型糖尿病発症リスクとの関係について、総合的なリスクを算出し、用量依存性との関連の有無も含め、前

向きコホート研究のシステマティックレビューとメタ分析を実施した。

2016年1月までの、関連がある原著論文をCochrane library、EmbaseおよびPubMedのデータベースを用いて検索した。

アントシアニン摂取については20万894人の参加者を対象として、うち1万2611件の2型糖尿病発症例を報告した3つのコホート研究を、またベリー類摂取については19万4019人の参加者を対象として、うち1万3013件の2型糖尿病発症例を報告した5つのコホート研究について検討した。アントシアニンの摂取により2型糖尿病発症リスクは15%減少した[相対危険度(RR):0.85、95%CI:0.80-0.91、 $I^2=14.5\%$]。ベリー類の摂取により2型糖尿病発症リスクは18%減少した(RR:0.82、95%CI:0.76-0.89、 $I^2=48.6\%$)。アントシアニンならびにベリー類の摂取と2型糖尿病発症リスクとの間には有意な曲線相関が認められた(それぞれ、非直線性 $P=0.006$ 、非直線性 $P=0.028$)。2型糖尿病発症リスクは、アントシアニンで1日当たり7.5mgの増量ごとに(RR:0.95、95%CI:0.93-0.98、 $I^2=0.00\%$)、また、ベリー類では1日当たり17gの増量ごとに(RR:0.95、95%CI:0.91-0.99、 $I^2=0.00\%$)、それぞれ5%減少した。

2型糖尿病およびその合併症は医学的ならびに社会経済学的に重大な負担となる。今回のメタ分析の結果は、アントシアニンならびにベリー類の日常的な摂取が2型糖尿病発症リスクを軽減させることに関して十分なエビデンスを提供している。アントシアニンならびにベリー類の摂取と2型糖尿病発症リスクとの関係についてさらに検討するためには、他の地域、民族においてもさらに前向き研究を実施する必要があると考える。

コメント:アントシアニンの作用機序としては、抗酸化作用、抗炎症作用、 α -グルコシダーゼ阻害作用、GLUT4の細胞膜移行増加作用、PPAR γ 活性化作用、AMPK活性化作用などが報告されている。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

Q & A

運動療法～有酸素運動とレジスタンス運動どちらが良いのか～



細井 雅之

●細井 雅之、薬師寺 洋介、小原 正也

(大阪市立総合医療センター糖尿病・内分泌センター糖尿病内科)



糖尿病治療において効果的な運動療法について
教えてください。

(新潟県 A.W.)



有酸素運動と レジスタンス運動(無酸素運動)

糖尿病の運動療法において行われる運動の種類としては、有酸素運動とレジスタンス運動の2種類があるが、どちらが血糖改善に効果的かということは実はあまり知られていない。さまざまなメタアナリシスによって、有酸素運動、レジスタンス運動、両者組み合わせ運動はそれぞれ有意に血糖改善に有効であるという結果が出ている。表に両者の違いをまとめた。

糖尿病の運動療法としては、有酸素運動とレジスタンス運動の両者を組み合わせて行うことが最も理想的だとされている。メタアナリシスによると、両者組み合わせ運動を

12週間以上継続することで、HbA1c値は-0.51%の低下を示すと報告されている¹⁾。

262名を対象とした9カ月間の前向き介入試験では、HbA1c値は非運動群と比べて両者組み合わせ運動を行った際のみ、平均値で-0.34%の有意な低下を示した。レジスタンス運動のみの場合は平均値で-0.16%、有酸素運動のみの場合は平均値で-0.24%であり、有意な低下ではなかったと報告されている(図)。

身体活動量の増加を 「安静が危険」

「安静が危ない、1日で2歳も老化する」³⁾ともいわれているように、患者の安静状態は廃用症候群の誘因となることが明らかになっている。本来、動くものとして作られた身体を持つ動物であるヒトが、身体を動かさなくなることによって、慢性疾患が起こってくる。厚生労働省が策定した

表 有酸素運動とレジスタンス運動

	有酸素運動	レジスタンス運動
定義	歩く、走るなど、呼吸をしっかりと行い、酸素の供給に見合った強度の運動を全身で行うもの。心肺機能を高める効果がある。	重りや抵抗負荷に対して動作を行う運動で、腹筋・ダンベル運動・チューブ運動・スクワット・腕立て伏せなどいわゆる筋肉トレーニングに相当するもの。筋機能(筋力と筋持久力)が高まる。
機序	筋肉のミトコンドリア機能の改善、ブドウ糖の筋肉への取り込みの改善、インスリン抵抗性の改善によって、血糖低下効果が見られる。	筋肉肥大が起こることで、ブドウ糖の取り込みが増加し、血糖低下効果が見られる。
HbA1c値の低下(対照と比較、12週間以上運動療法)	-0.73% ¹⁾	-0.57% ¹⁾
頻度、強度	できれば毎日、少なくとも週に3~5回、強度*中等度の有酸素運動を20~60分間、週に通算150分間以上行うことが勧められる。	週に2~3日、主要な筋肉群を含んだ8~10種類のレジスタンス運動を10~15回繰り返すことより開始し、徐々に強度やセット数を増やしていく。
注意点	ハイリスク患者では、心血管疾患のスクリーニングをしておくことが望ましい。	血圧が上昇するような息こらえ(バルサルバ呼吸、力みを伴った運動)はしない。

*有酸素運動の強度: VO₂maxの40~60%程度 [目標心拍数=(220-年齢)-安静時心拍数]×40~60%。軽く息がはずむくらいの中程度の運動を勧める。自覚的運動強度で、「楽である」または「ややきつい」と感じる程度が至適な運動である。運動の慢性効果は3日以内に低下し、1週間で消失するため、週に3~5日以上が理想である。細切れ運動でも週に通算150分以上の運動を行うと効果的である。

図 有酸素運動、レジスタンス運動、あるいは両者組み合わせ運動のランダム化前向き介入試験(9カ月間)の体重、脂肪量、心肺機能、ウエスト周囲、HbA1c改善効果



「健康づくりのための身体活動指針(アクティブガイド)」では、「今より10分多く(+10)からだを動かす」という「プラス・テン(+10)」運動を推奨している。1日に10分間の身体活動を行うことで、病気や介護のリスクは3%減少するとされている。身体活動により筋肉からインターロイキン-6(IL-6)、インスリン様成長因子2(insulin-like growth factor-2: IGF-2)、アイリシンなどのサイトカイン(細胞から分泌される、細胞間相互作用に関与する生理活性物質)やマイオカイン(骨格筋由来の生理活性物質)が分泌されることで、筋肉が増加し、脂肪酸化を増やし、インスリン感

受性を改善し、抗炎症効果を発生させることができる。すなわち、サイトカイン、マイオカインにより早期死亡や慢性疾患のリスクを低下させることができるのである。まず「立ち上がれ、糖尿病患者」である。

参考文献

- 1) Umpierre D, et al. JAMA 2011; 305: 1790-1799.
- 2) Church TS, et al. JAMA 2010; 304: 2253-2262.
- 3) 上月正博, 「安静」が危ない! 1日で2歳も老化する! 「らくらく運動療法」が病気を防ぐ! 治す!, 2015 さくら舎.