



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

CONTENTS

EDITORIAL : 患者さんの視点を変える工夫を	成宮 学
Diabetes Front : DKD (Diabetic Kidney Disease) と糖尿病	
..... ゲスト : 南学 正臣 ホスト : 川浪 大治	
REPORT : 第5回日本糖尿病療養指導学術集会	森川 浩子
ZOOM UP : 糖尿病と睡眠	近藤 ふさえ
連載 : 海外糖尿病NEWS	成宮 学
Q&A : 糖尿病患者の呼吸器感染症対策	長谷川 直樹

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

患者さんの視点を変える工夫を

2型糖尿病治療にいかに取り組むか

現代の糖尿病治療は科学的なエビデンスに基づいて行われ、糖尿病治療指針は総論的に糖尿病患者さん誰にでも普遍的に当てはまるものとなっています。しかし、長年、糖尿病治療を行っている、患者さんによっては、科学を超えた面も考慮しなければならない場面に遭遇します。

人間の非合理性をも考慮した 治療アプローチを

病気の治療の過程は、第1段階が「病気の診断」、第2段階が「治療方針の決定」、ここまでは医療者側が行いますが、続く第3段階の「治療の実行」は、患者さん自身が行うわけです。多くの病気では、この第3段階は服薬などが主体でそれほど困難ではありません。しかし、糖尿病の場合、治療の基本はよく車の両輪に例えられるように食事・運動療法で、この「治療の実行」が簡単ではないわけです。

当院の糖尿病外来通院患者さん326人にアンケート調査をしたところ、「食べることに関心がある」と答えた人は87%、「運動が好き」と答えた人は17%でした。科学的なエビデンス

に基づいた治療には、好き嫌いという患者さんの感情面を組み込むことが困難です。治療方針を説明して実行できる患者さんの場合は問題ありませんが、実行の継続が困難な場合、いかに治療を成功させるかを考えることが大切です。

どんなに素晴らしく完璧な治療理論を確立しても、人間の非合理性を計算に入れていない理論は必ず失敗します。食事・運動に関しては、栄養学や運動生理学に基づいた治療理論、つまり食事を単にエネルギー摂取の手段、運動をエネルギー消費の手段として捉えるという視点に加え、食事を味わう、会食者との会話を楽しむ、運動も移動手段としてだけでなく、周りの景色を楽しむ、同伴者との会話を楽しむといった面にも患者さんの目を向けさせる必要があります。

また、多くの病気では、病気になるということは川のこちら岸から向こう岸に移動することを意味します。そして治療が終了すればこちら岸に戻ることができます。すなわち、ある一定期間だけ頑張ればよいわけです。洞窟に入ったとき、先に出口の明かりが見えているとってよいでしょう。一方、糖尿病の場合はどうでしょうか。糖尿病は生活習慣病の一つで、日常生活のわずかなずれが積み重なって生じる病気

であり、川のこちら岸にとどまったまま病気になります。つまり、洞窟に入ったとき、先に出口が見えず真っ暗闇なわけです。英国の名優チャールズ・チャップリンの『ライムライト』という映画の中で、傷ついた踊り子に言うせりふに、“人生にとって大切なのは、希望と勇気とサムマナーである”というような言葉があります。人間はやはり希望がないと生きていけないようです。

医療者に求められる、患者さんの視点に立った診療と“待つ”姿勢

糖尿病患者さんが教育入院をすると、入院中は血糖コントロールが著明に改善しても、退院後、継続できない症例をよく経験します。糖尿病治療は短距離型ではなく長距離型で、いかに治療を継続させるかが問題となります。関西の落語家の故・桂枝雀さんの言葉に、“知的なものには記憶があるが、情的なものには記憶がない”というものがあります。記憶があるものは飽きが来ます。従って、治療の継続には前頭葉的なものと脳辺縁系的なもの、言うなれば感性の面にもっと目を向ける必要があると思います。

患者さんに治療の重要性をいくら説明しても理解してもらえないことがあります。作家・司馬遼太郎の本を読んでいたら、“建物の屋上から見える景色と1階から見える景色とは異なり、屋上から見ている人の考えは、1階から見ている人にはなかなか理解できない”という大変興味深い言葉に出会いました。屋上にいる医療者は1階まで下りて、1階にいる患者さんを根気よく、上の階に導いてあげることが大切だと思います。以前、外来の患者さんで、毎月、受診時にかなり時間をかけて話し合っても血糖コントロールがなかなかうまくいかない方がいました。しかし諦めず、根気よく指導して、1年たってささいなきっかけからようやく治療に成功した例を経験しました。患者さんの話をよく聞いてあげ、共感^{そったく}はしても共鳴はせず、禅の言葉にある“啐啄の迅機”という言葉通り、時機を“待つ”ことの大切さを感じました。

患者さん目線で想像力を働かせよう

次に、私が外来で患者さんに指導している食事・運動指導のポイントを紹介します。

まず、食事療法がうまくできない患者さんには、第1のポイントとして“3つの希望”を勧めています(図)。その際、量質転化で良質のものを少量味わうように指導しています。

最近、血糖コントロール改善や肥満の解消に糖質制限が注目されていますが、これは日本人の食物繊維摂取量が半減し、糖質の食後血糖上昇作用が強くなったことが関係しています。従って、第2のポイントは「かまざるを得ない硬い物を食べること」です。よくかむと食欲中枢を介して食欲が抑

制されます。また、食物が腸管でゆっくり吸収されるため、血糖上昇が緩やかになり、低インスリンダイエットにもなりません。さらに、食事誘発性熱産生が亢進し、熱として消費されるカロリーが増えます。硬いものとしては食物繊維の多いものに加えて、スパゲティ、そば、うどんなどを通常より短めにゆでることも有効です。続く第3のポイントは「食事量を8分目程度にするよう心がけること」です。そうすると同じ物を食べてもカロリーを20%程度削減できます。また茶わんは、女性には大きめの子供用茶わんを、男性には女性用の茶わんにご飯をふわっとよそい、竹の箸など細身のものを使うと満足感が得られます。第4のポイントとして、運動に関しては「通勤・買い物など毎日行うことを運動に利用し、習慣化すること」です。例えば、歯を磨きながらの“つま先立ち体操”も効果があります。

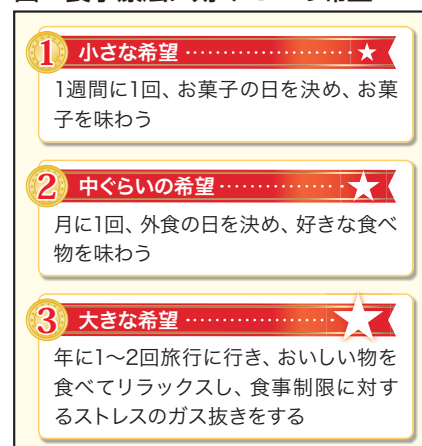
これらの指導に当たって大切な点は患者さんの身になって“想像力”を働かせることです。「食物繊維が多い食材なら玄米」と極端に走ると長続きしません。お米に雑穀を混ぜるのが次善手として有効ですが、ただ混ぜるだけでは、家族から不満が出ることもあるでしょう。そのような場合、炊飯の直前にお米の上に雑穀を軽くまぶし、炊き上がった患者さんにだけ上部を食べさせるとうまくいきます。通勤で階段を使うようにさせるには、降車時に目の前に階段がある位置に止まる車両に乗るよう指導します。

食事・運動療法は、実際に自分でやってみると継続が大変であることが分かります。必ず医療者が自分で試し、できないことは患者さんに勧めないことです。どうしたらできるか、医療者が自分の体を使って試行錯誤することにより、いろいろとアイデアが浮かんでくるのではないのでしょうか。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

図 食事療法に効く“3つの希望”



DKD (Diabetic Kidney Disease) と糖尿病

糖尿病患者の腎臓疾患における協働について

川浪●糖尿病腎症には高血糖だけではなく高血圧や脂質異常も関連しており、現在、病態が多様化してきています。以前はレニン・アンジオテンシン系阻害薬に大きく依存していた腎症治療も、インクレチン関連薬やSGLT2阻害薬の登場によって画期的な変革がもたらされようとしています。集約的な治療を実践すれば、腎症の進展抑制、あるいは寛解を期待できることが明らかとなってきた昨今、糖尿病診療に関わる医師や医療スタッフは、腎症に関する最新の知見について整理して、腎臓専門医とも連携を深めるべき時が来ていると思います。このような背景から、本日はこの領域の第一人者である東京大学大学院医学系研究科の南学正臣先生をお招きし、お話を伺いたと思います。



ゲスト

南学 正臣先生
(東京大学大学院医学系研究科
腎臓・内分泌内科)



ホスト

川浪 大治先生
(東京慈恵会医科大学
糖尿病・代謝・内分泌内科)

糖尿病腎症の現在

川浪●最初に、糖尿病腎症を取り巻く状況や患者像、透析患者数の実態等についてお伺いしたいと思います。

1998年を境に、糖尿病腎症が日本人の透析導入原疾患第1位となりましたが、最近はその平坦～減少傾向に転じているという統計結果が出ています(図1)¹⁾。この要因と、今後もこの傾向は続くかどうかということについて教えてください。

南学●ご指摘の通り、糖尿病腎症を原疾患とする透析導入患者はある程度プラトー(水平状態)に達しています。これは糖尿病専門医の先生方が、血糖値を適切に管理され、かつ腎保護療法をしっかり行ってこられた効果が表れているのだと思います。

その効果は、糖尿病腎症による透析導入患者の増加が止まっただけではなく、透析導入年齢が上がっていることにも表れています(図2)¹⁾。透析導入に至るまでの期間を延ばせているということなので、これは糖尿病を専門とする医療者の方々の努力が実を結んだのではないかと考えています。

川浪●糖尿病専門医と腎臓専門医との連携も良くなってきていると考えてよろしいでしょうか。

南学●はい。糖尿病を専門とする先生方と腎臓を専門とする先生方が協力して診療に当たることの重要性について十分理解が浸透し、現在は連携が非常にうまくいっていると思います。日本糖尿病学会の門脇孝理事長と、日本腎臓学会の柏原直樹理事長のお2人がリーダーシップを発揮しながら相互に連携することで全体的な連携強化が進んでおり、非常に素晴らしいことだと思います。

DKD

～糖尿病腎症を包括する新概念～

川浪●近年、Diabetic Kidney Disease (DKD)という言葉が使われるようになってきました。日本語では「糖尿病性腎臓病」という訳が当てられていますが、そもそもDKDの概念とは一体何なのか、国際的にはこのDKDはどう扱われているのか、そして従来の糖尿病腎症(Diabetic Nephropathy)との違いとは何かという点についてご教示いただけますでしょうか。

南学●従来から言われている糖尿病腎症というのは、まず糸球体の過剰濾過が起きて、GFRが上がり、微量アルブミン尿が出る。これが顕性タンパク尿に変わり、ネフローゼ状態となって、それに伴いGFRが下がってきて、やがて末期腎不全に至る。これが古典的な糖尿病腎症です。

図1 透析導入患者の主要原疾患の割合推移



図2 透析導入患者の主要原疾患別の平均年齢推移



一方、糖尿病患者の血糖コントロールが向上し、レニン・アンジオテンシン系阻害薬が適切に使用されるようになり、糖尿病腎症を発症する時期が遅くなって、かついろいろな保護因子が働くことで、病像が変わってきた。その結果、加齢に伴う動脈硬化といった要素がかなりオーバーラップするような腎臓病で、糖尿病ではあるのだけれども、古典的な糖尿病腎症ではなく、しかし末期腎不全に至って

しまう人が増えていることが、近年、経験的かつ疫学的に分かってきました。

最近の研究では、米国における糖尿病患者の病態変化に関する調査が今年の『JAMA』に出ています。それによると、1988～1994年に比べて、2009～2014年ではアルブミン尿を呈する糖尿病患者の数は減っているにもかかわらず、GFRの低下を呈する患者はむしろ増えている²⁾という

研究結果が出ています。これは古典的な糖尿病腎症患者の比率が減ってきて、動脈硬化などがオーバーラップしてGFRが低下した患者の増加を示していると解釈されています。

このような症状を糖尿病腎症、「Diabetic Nephropathy」と呼ぶのは難しいのではないかと、ここで、「Diabetic Kidney Disease (DKD)」という言葉が考えられました。古典的な糖尿病腎症を含めたもっと広い概念で、糖尿病でありつつ腎機能が低下している人たちを捉えようという用語です。訳語は日本糖尿病学会と日本腎臓学会で決めたのですが、まだ詳細な解説は提示されておりません。世界的にも言葉が先行しており定義が明確ではなく、概念的に使われている状況なので、今後定義をはっきりさせる必要がありますね。

川浪●広くDKDの中にDiabetic Nephropathyが含まれるというお話でしたが、DKDとは糖尿病を伴う慢性腎臓病、つまり「CKD (Chronic Kidney Disease: 慢性腎臓病) with Diabetes」という捉え方でよろしいのでしょうか。

南学●これも非常に難しい点で、「CKD with Diabetes」と「DKD」を同じものだと考えている人と、違うものだと考える人がいます。違うものだという立場の人たちによると、糖尿病の人で腎臓が悪くなれば、これはすべて「CKD with Diabetes」。例えば、多発性嚢胞腎の患者に糖尿病があり、糖尿病の罹病期間は非常に短いので糖尿病の代謝性の影響は腎臓には全くないけれども、腎機能に問題がある、これは「CKD with Diabetes」です。他の要素も絡んでいるけれども、糖尿病の要素も腎機能低下に何らかの形で絡んでいるものであるのが「DKD」であるという人もいます。また、たとえ「CKD with Diabetes」、「多発性嚢胞腎」があろうが、糖尿病があればそれが悪さをしているので、その2つは一緒だという人もいて、これも混沌としているところです。

川浪●日本でもまだ混沌としているということですが、国際的な疾患分類では今後DKDがメインになり、糖尿病腎症、Diabetic Nephropathyという言葉もゆくゆくはDKDに置き換わっていくと考えてもよろしいのでしょうか。

南学●DKDの方の一部は、古典的な糖尿病腎症なので、そういう方には今後も「Diabetic Nephropathy」という言葉が使われると思います。

DKDという言葉が出てきたときに、一部の方からは「もともと腎臓病にはIgA腎症や膜性腎症といった種類がある。それを全部ひっくるめてCKDと大雑把にくくっていた。ここでまた今まで『Diabetic Nephropathy』としていたものに、もっと広い概念を出してくることで診療をより大雑把にしてしまうのではないか」という批判もありました。あくまでDKDとは包括的な概念であって、その中には明確なDiabetic Nephropathyが含まれます。Diabetic Nephropathyが5割、加齢に伴う糸球体硬化症が5割とい

うような症状は、Diabetic Nephropathyとはいえないので、それはDKDという言葉で捉える、と考えていくのが大事だと思っています。

診断についての考え方

川浪●もう1点、Diabetic Nephropathyの診断をする際に、具体的にどういう方が腎生検の適応となるかについて教えていただきたいと思います。

南学●これは非常に難しいところです。Diabetic Nephropathyは腎生検をしないで、臨床的にも診断できると考えられていて、他の病気の合併が疑われた場合、例えば、網膜症がないのに腎臓が悪いとか、血尿が妙に出ているとか、思っているよりも進行が速い、そういう場合に腎生検をするのが一般的です。

一方、そういった姿勢が糖尿病患者の腎症についての研究を遅延させてきたとみて、最近では糖尿病患者の方にもっと積極的に腎生検をするべきだという考え方も出てきています。

現在、日本腎臓学会では腎生検に関するガイドラインの変更に取り組んでいます。この変更の方向性によっては、糖尿病の方に対してもっと積極的に腎生検を行う方針となっていく可能性もあるだろうと思っています。

川浪●病理診断について伺います。病理診断の意義は、古典的なDiabetic Nephropathyであれば糸球体病変ですが、それが見られない腎硬化性の要素が強いような方、いわゆるCKD with Diabetesに入るような方を病理診断で区別することには、どのような臨床的な意義があるのかについて教えていただきたいと思います。

南学●一番治療法が変わってくるのは、糸球体腎炎を合併している場合だと思います。糸球体腎炎の場合はステロイドを使ったり、糖尿病を悪化させかねない治療にあえて踏み切るのかという判断をしなければいけないので、その場合は、腎機能低下のスピードと、糸球体病変がどの程度アクティブであるのか、糖尿病のコントロールがどれくらいきちりできているのかを総合的に判断して、ステロイド、あるいは免疫抑制薬を使うのか判断をすることになると思います。

一方、腎硬化症に関しては、いずれも生活習慣病であり、生活習慣の正常化と血糖管理・血圧管理が治療の基本です。腎硬化症や動脈硬化の進行度が違っていても、基本的な治療方針はあまり変わらないだろうと思っています。

川浪●「糖尿病性腎症病期分類2014」に書かれていますが、とにかく鑑別診断が重要であると強調されています。われわれ糖尿病専門医がその点によく注意し、腎臓専門医の先生方に相談をしながら、生検なども進めていく必要があるということですね。

DKD 研究の現在

川浪●現在、南学先生は日本医療研究開発機構 (AMED) で、日本糖尿病学会と日本腎臓学会の協働による、DKD に関する臨床研究を進めておられます。その中で DKD の成因に関する研究、予後予測、あるいは予防法の開発という目標が掲げられていますが、この研究で先生が明らかになされたい点について教えていただければと思います。

南学●この研究は、まだ十分に把握されていない日本の DKD の状況を把握するとともに、予後予測因子などを解明し、最終的には治療法の開発につなげることを目標としています。現在、幾つかの大学で行われている大規模コホート研究を解析し、まず日本の DKD の現状把握を試みています。糖尿病を専門とされる先生方が行ったコホート研究は非常に規模が大きく、かつ早期の腎症の方が多いのが特徴です。一方、腎臓病を専門とされる先生方が行ったコホート研究は腎症が進展した患者のデータが集まっており、両者を統合し読み解かなければ DKD がどのように悪くなっていくのかは分からないと思っています。

日本糖尿病学会は J-DREAMS、日本腎臓学会は J-CKD-DB という素晴らしいデータベースを持っています。この2つを統合した解析を、日本腎臓学会の柏原直樹理事長と日本医療情報学会の理事長である大江和彦先生が試みてくださっています。各大学の持っているコホートを合わせるのと、両学会のデータベースを合わせることで、この2点から日本の DKD の全体像を把握し、かつ、後ろ向き解析によって何が早期の腎症の悪化と関連しているのかを解き明かそうと考えています。

研究の焦点としては、特に早期に悪化する群が重要で、DKD の方の一部、恐らく全体の1割程度だといわれていますが、こういう方は **Rapid Decliner** といって、急激な腎機能の低下を呈します。こういった方をより集中的に治療することで、効率のよい予後の改善が可能になるだろうと想定されています。しかし現時点では Rapid Decliner をあらかじめ同定することはできません。経過を見てから「この人たちは Rapid Decliner でしたね」ということしかできていないので、早期に予測できる因子を見つけられればと思っています。

腎症治療の適切な サロゲートマーカーとは

川浪●今お話がありましたが、DKD の治療をしていく上で、サロゲートマーカーを何にしたら良いのかということが臨床上問題になってくるといえます。現在、アルブミン尿であったり、最近では2年間の eGFR の低下率30%以上の人

が重症化しやすいということで注目されていますが、より信頼性の高いマーカーを見つけることが大きな研究の目的だと思います。現時点ではアルブミン尿と% Δ eGFR、この2つが腎臓病のサロゲートマーカーであると考えてよろしいでしょうか。

南学●臨床試験を行う際のサロゲートマーカーとして、何が適切かという問題があります。この点については現在、日本腎臓学会と日本糖尿病学会が協働して AMED で研究しています。腎臓病の薬の開発が遅れている原因については以前から世界的に議論されているのですが、その大きな理由として、薬の開発に当たって腎死や透析導入例について検討する必要があり、臨床試験が非常に大規模かつ長期化し、コストが高くなってしまっている点が指摘されています。より適切なサロゲートマーカーを利用することで腎臓病の薬の開発を促進できないか、現在 AMED の研究班が最終取りまとめをしています。パブリックコメントも募集し、現在、その集約を行っているのですが、今年度中には最終案が出せるのではないかと思います。それによれば、恐らく数年間の eGFR の30~40%の低下が腎臓死の適切なサロゲートマーカー、代替エンドポイントとなり得るのではないかと見通しです。恐らく、結論としては、糖尿病腎症においても、それ以外の腎領域における慢性疾患においても、2年ないし3年の間に eGFR が3割から4割低下することを、サロゲートポイントとして採用できる可能性があります。ただし、研究をデザインし実施する際に、適切なエンドポイントを設定する必要があります。アルブミン尿とタンパク尿の変化を末期腎不全に代わるサロゲートエンドポイントとして採用するエビデンスは現時点では十分でないが、採用できる可能性はあるので今後エビデンスを蓄積して検討していく必要がある。そういう主張になっていくだろうと思っています。

また、この考え方は CKD が進行した人たちには良いのですが、早期腎症の人は2~3年では eGFR は3割~4割も低下しないので、そういう方をどうするかが問題です。これについても世界的な議論が行われています。今回のガイドラインでは、これは重要な課題だけれども、現時点ではエビデンスが不十分なので、今後そのための研究を行いましょうという記載になるだろうと考えています。

来年の3月には、米国食品医薬品局 (FDA) と全米腎臓財団 (NKF) が合同で、eGFR の低下のスロープと、アルブミン尿、タンパク尿を組み合わせることで、早期腎症のサロゲートエンドポイントとして採用できないかという合同カンファレンスが開かれ、私も参加する予定です。恐らくそういった流れで、今後、早期の腎症に対してもエンドポイントが設立できるのではないのでしょうか。

Rapid Decliner の予測因子については、現時点では「まず1年間 GFR の低下スピードを見ないと分からない」とい

われています。TNF 受容体が予測因子となるのではないかという意見もありますので、今後検証を重ねていく必要があります。

川浪●どのマーカーを考えるにしても、古典的な Diabetic Nephropathy と、アルブミン尿の増加を呈さない DKD 患者で、共通に使えるようなマーカーが望まれていると思いますので、またいずれ進展をご教示いただければと思います。

糖尿病専門医と腎臓専門医の協働

川浪●次に、糖尿病腎症の治療における糖尿病専門医と腎臓専門医の連携について伺いたいと思います。

DITN の読者から「どのタイミングで糖尿病専門医が腎臓専門医にコンサルトをすれば良いのか、明確でない」という意見も寄せられています。実際のところ、施設によって異なるのが現状ではないかと思えます。「血清クレアチニン値が3mg/dL 以上になったらコンサルトしてください」とか、「顕性タンパク尿が出た時点でコンサルトしてください」など、ばらばらなのではないでしょうか。基準を設けるのは難しいと思いますが、腎臓専門の先生から見て「こういう時点で相談してくれたら良かったのに」ということがありましたら教えていただけますか。

南学●私の病院は連携が非常にうまくいっている病院だと思えます。川浪先生のところもそうだと思いますが、腎臓専門医に早めにコンサルトしていただければ「次にこのような症状になったらもう一度診せてください」ということをお伝えできます。先に患者を診るのは糖尿病専門の先生なので、アルブミン尿が出たり、血清クレアチニン値の変化があったり、何かおかしいと思ったら腎臓専門医にまず一度コンサルトをするべきです。そうすると、症状の程度によって、例えば、「1年後に診せてください」とか、「これはちょっと様子がおかしいので、2カ月後にこちらで診ます」といった方針が立てられると思えます。

現代の薬では完全に病気の進行を止めることはできないので、初期は糖尿病専門医が診て、腎臓が悪くなってくると、腎臓専門医が診る頻度が増えていく。そういう流れが典型的な経過ですので、ぜひ早めに腎臓専門医に診せていただければと思います。

現在、日本腎臓学会ではCKDの診療ガイドラインの改訂を行っています。従来のガイドラインは内容が腎臓専門医向けだったのですが、改訂版は埼玉医科大学の岡田浩一先生が中心となり、専門医でない先生方にも使ってもらえるようなガイドラインを目指しています。従来より平易な形で、どのように腎臓専門医にコンサルトするかということが詳しく記述される予定ですので、そちらも参考にさせていただけるのではないかと思います。

川浪●現在、施設基準を満たせば診療報酬で「糖尿病透析

予防指導管理料」が認められていて、これは糖尿病専門医にとって積極的に介入するチャンスになります。また一方で、行政・自治体レベルでの取り組みでは「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」が行われています。これは自治体が実際に保健指導を行うので、実地医家の先生方もこういうプログラムに積極的に入って行って、腎症の管理を行える環境が整いつつあると考えてよろしいでしょうか。

南学●おっしゃるとおりだと思います。

食事療法について タンパク制限をどう考えるか

川浪●治療についてもお聞きしたいと思います。冒頭で触れていただいたように、糖尿病腎症患者の高齢化が進んでおり、今後食事療法が大きな課題になってくると思えます。サルコペニアの問題等もあって、タンパク制限をどうするか。尿毒症や、リンの管理を考えると、タンパク制限はどうしても必須になってくると思えます。判断が難しい問題ですが、高齢者に対するタンパク制限について、先生のご見解をお聞かせいただけますか。

南学●川浪先生が今非常に重要なことをおっしゃいました。尿毒症やリンの管理にはタンパク制限はとても大事です。以前、腎保護のために低タンパク食を用いる考え方がありました。これは動物実験ではうまくいくのですが、多施設共同の臨床研究においては効果が証明されていません。単施設での実施ではポジティブな結果が出ているケースもあるのですが、これはその施設に低タンパク食のカルスマのような先生がいて、そこに効果を強く信じる患者が集まり、ものすごく厳格に適切な低タンパク食治療をするので、それで効果が出る。一方、食事は薬ではなく嗜好が絡むため、一般的な施設で実施するとどうしても効果にばらつきが出てしまい、結局、大きな腎保護効果は出ないだろうと捉えられています。「腎保護のために低タンパク食療法をやります」というのは、エビデンス上は必ずしも正しくない。従って、尿毒症であったり、リンがコントロールできていない人に対する低タンパク食療法は正しいと思っています。

サルコペニアやフレイルは非常に大きな問題になっていて、透析導入の方も高齢化しているという話をしましたが、そういう方々に低タンパク食療法を行って、食べられなくなるとサルコペニアやフレイルが進んでしまうのは本末転倒だと思います。高齢で多く食べられない方には、まずは適切に栄養を取ってもらうことが大事です。一律には低タンパク食療法は勧められません。摂取カロリーや電解質バランスを考えながら、個々人に合った食事療法をしていくのが適切だと考えています。

川浪●個別化をしながら、目的を持ってタンパク制限を行

うことは高齢者では特に重要だということですね。

糖尿病腎症治療の今後

川浪●最後に、糖尿病腎症治療の今後の展望についてお聞かせいただきたいと思います。現在、インクレチン関連薬、SGLT2阻害薬が登場し、その腎保護効果が注目されています。これらの薬剤は、糖尿病腎症の抑制に大きく貢献して、治療に変革をもたらすものと考えてよろしいでしょうか。

南学●重要なお指摘です。まず、インクレチン関連薬は非常に使いやすい。動物実験では抗炎症作用などが確認されており、腎機能に対しても、少なくとも糖尿病腎症に関する複数の研究で、アルブミン尿、タンパク尿を抑えるといった結果が出ています。先ほど、アルブミン尿やタンパク尿がサロゲートエンドポイントとして本当に適切かどうかという話をしましたが、適切であるという立場に立てば、腎症の進行予防に有効だと思います。

一方、SGLT2阻害薬についてはその有効性が大規模臨床研究で示されていて、EMPA-REG 試験と CANVAS 試験という2種類の研究で、腎臓のハードエンドポイントまで抑制するという、恐らく誰も予想もしていなかった結果が示されました。

メカニズムとしては、SGLT2阻害薬は糸球体の過剰濾過を抑制する作用があるといわれていて、それは近位尿細管の部分でグルコースとナトリウムのトランスポートをブロックし、遠位尿細管にナトリウムが流れていくので、その結果、尿細管糸球体フィードバックが働いて、糸球体の過剰濾過が抑制される。ハードエンドポイントの段階でも効果があるという結果の解釈としては、早期腎症に集中的に加療した効果がそのまま遷延しているという考え方があります。また、腎臓が悪くなったものの、全部の糸球体の機能が一律に下がっているのではなく、一部の糸球体が駄目になっても残りの糸球体は頑張っているという考え方があります。また、腎臓が悪くなったものの、全部の糸球体の機能が一律に下がっているのではなく、一部の糸球体は駄目になっても残りの糸球体は頑張っているという考え方があります。また、腎臓が悪くなったものの、全部の糸球体の機能が一律に下がっているのではなく、一部の糸球体は駄目になっても残りの糸球体は頑張っているという考え方があります。

今後、SGLT2阻害薬は新しい臨床試験も行われると聞いて

ているので、将来的に大きな展望が開ける薬ではないかと思っています。

川浪●糸球体過剰濾過のお話がありましたが、糖尿病腎症には幾つかの成因が知られています。病態が多様化する中で、その成因に基づいて新たな治療薬を開発していく必要があるのではないかと思います。これはどの程度開発が進んでいるのでしょうか。

南学●糖尿病腎症の世界で一番開発が進んでおり注目されているのは、酸化ストレスに対する治療薬「バルドキシロンメチル」だと思います。抗酸化作用を統合的に担う転写調節因子 Nrf2 を活性化する薬で、日本では現在、TSUBAKI 試験というフェーズⅡの臨床試験が行われています。

川浪●もう一つ注目されている腎臓病のメカニズムとして、腎臓の低酸素状態が挙げられると思います。こちらは治療標的として、今どのような開発が進んでいるのでしょうか。

南学●腎臓病進行の共通因子、ファイナルコモンパスウェイとして腎臓の低酸素状態が注目されています。先ほど Nrf2 の話をしましたが、低酸素に対する防衛機構としては、HIF という転写調節因子が働いています。この HIF を活性化する薬がいろいろな製薬会社で開発されていて、現在、臨床試験フェーズⅡ、あるいはフェーズⅢを行っている段階です。

川浪●本日は南学先生のお話を伺って、糖尿病腎症、DKD の現状と今後の展望についてよく理解することができました。新しい薬剤の開発も進んで治療に希望の光が見えてきていますが、糖尿病専門医と腎臓専門医が緊密な連携を保ちながら、適切な時期に適切な介入を行うということが、腎合併症の抑制につながるという思いを新たにしました。本日は貴重なお話をお聞かせいただき、どうもありがとうございました。

南学●ありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2015年12月31日現在. 2016.
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 2) Afkarian M, et al. JAMA. Aug 9; 316(6): 602-610. doi: 10.1001/jama.2016.10924.



REPORT



第5回日本糖尿病療養指導学術集会

人口減少日本で起きる糖尿病診療の選択と集中

● 森川 浩子 (福井大学学術研究院 医学系部門 看護学領域)

ダイアログの魔力

2017年7月29日(土)・30日(日)、国立京都国際会館にて「第5回日本糖尿病療養指導学術集会(会長:佐賀大学医学部 肝臓・糖尿病・内分泌内科 安西慶三先生)」が開催された。テーマは「あなたの一歩が患者さん、施設、地域を変える」であった。

本学術集会では、糖尿病重症化予防に関連した教育講演の他、アクティブラーニング形式のプログラムが生まれ、相互討論による課題解決を目指す実践的な試みが行われた。自由で活発な議論が交わされるが、それだけに厳しい反対意見にたじたじとなることもある。しかし反対意見は「良薬は口に苦し」であり、反対意見を受け取った人は、それを取り入れることでチェンジエージェント(変化を促す人)としての役割を見いだすことにもつながるだろう。このようなダイアログの魔力によって、学術集会に参加された1376人は、大会テーマにうたわれている「あなたの一歩」を踏み出したのではないだろうか。

人口減少日本とクロニックケアモデル

平成28年版高齢社会白書(内閣府)によると、日本の高齢化率(総人口に占める65歳以上の人口比率)は2005年に20.2%になり、世界第1位となった。高齢化率は2025年には30.3%、2045年には37.7%になると予測されている。2040年には人口が1万人を切る自治体は消滅の可能性が高く、医療や介護を担う人的資源が枯渇する「多死社会」が起りかねない¹⁾。

一方米国では、生産年齢人口は増加傾向のため、2016年の高齢化率は15.2%であり世界第38位である。しかし高齢者数自体は急増しているため、65歳以上人口対策は重要課題である。米国では、1998年、高齢化や疾病構造の変化に対応したクロニックケアモデル(Chronic Care Model)が提唱され²⁾、ピッツバーグ大学医療センター(UPMC)などで研究が行われてきた。ペンシルベニア州(人口推計約1278万人)東部をペンシルベニア大学、西部をピッツバーグ大学を中心とした医療圏に分割し、ピッツバーグ医療圏



会長
安西 慶三 先生

では約400万人の住民を対象に、大学関連20病院とサテライト事業拠点(クリニックや介護施設など)400施設を最適配置した。

UPMCは大規模医療事業体としてガバナンスを形成し、各施設の特徴を生かして医療の「選択と集中」を地域全体で展開した。また自己管理支援としてUPMCから各施設にナーススペシャリストを派遣し、施設の壁を越えた活動を行った。さらにUPMCの医療成長戦略は食品産業や製薬企業と提携し、収益構造を大きく改善した。

佐賀県のアクション

会長講演「あなたの一歩が地域を変える、佐賀県の取り組み」では、約5年前から厚生労働省「地域医療再生基金」助成を受け実施された佐賀県糖尿病予防対策支援事業が紹介された。

2016年10月時点での高齢化率は、全国平均27.3%、佐賀県では28.3%であった。佐賀県では、行政(佐賀県健康増進課)と佐賀県糖尿病対策推進会議の協議によって、佐賀県を5つの医療圏に分け、基幹病院と医師会推薦糖尿病医療機関の連携を推進している(図)。糖尿病重症化対策として、佐賀県内9カ所の基幹病院に勤務する糖尿病療養指導

士を中核とし、約50人の糖尿病コーディネーター看護師を認定するなどの支援を行っている。4年間の活動を通じて循環型連携クリニカルパスをつくり、事業登録医療機関数175施設、登録患者数495人、糖尿病コーディネーター看護師の訪問は3190件となった。

ライフヒストリーの教訓

本学術集会では「事例検討会」が企画され、エビデンスに基づく医学モデルだけでなく、2型糖尿病患者A氏の40～80歳の人生を時間軸で捉え、施設だけでなく地域全体でどう向き合うかについて討議が行われた。このセッションは、初日・2日目とも3時間かけて、同じ事例を16グループ(参加者計94人、ファシリテーター計16人、全体進行者計5人)で取り組んだ。

治療が困難な慢性疾患では、医療職の視点による疾患(Disease)だけではなく、患者家族の視点による感情や体験(Illness)も把握しなければならない²⁾。今回の事例では、安西慶三会長が市川海老蔵もびっくりの熱演で40歳の患者A氏を演じられる場面から始まり、白熱した討論が交わされた。検討されたA氏の状況は下記の通りである。

[40歳代] 職場健診で糖尿病の診断を受けるが放置し、45歳で下肢のしびれが起こり受診。A総合病院での教育入院と内服治療でHbA1c値7%未満に達するが、半年後には通院が不定期になり、紹介元のクリニックで治療を継続する。

[50歳代] クリニックで治療を継続するが、体重増加と管理

不良(HbA1c値8%前半)になる。家族はA氏の食事療法に取り組むが、A氏は営業職で外食が多い。

[60歳代] A氏は定年退職し、国民健康保険に切り替え。糖尿病腎症や労作性狭心症を発症し、インスリン治療を始める。禁煙もしたが68歳で糖尿病網膜症を発症し「どうにもならん」と落胆。

[70歳代] クリニック通院によりHbA1c値7～8%を維持する。70歳代後半から認知症を発症し、自分でインスリン注射はできるが内服治療(10種類)は飲み忘れが多くなった。急速に腎機能が悪化するが腎症重症化予防は困難であった。

[80歳代] 80歳で妻が死亡し、独居老人となった。食事は3食コンビニ弁当とアルコールで喫煙も再開した。腎症4期となりクリニック医師は透析導入について説明するが「透析になるんだったら死んだほうがましや」と暴言を吐く。

この事例は、どこにでもいる団塊世代の男性である。エビデンスを診療に導入する上でDiseaseだけでなくIllnessへの視点を持ち、多職種連携で関わることの重要性を考えさせてくれる。

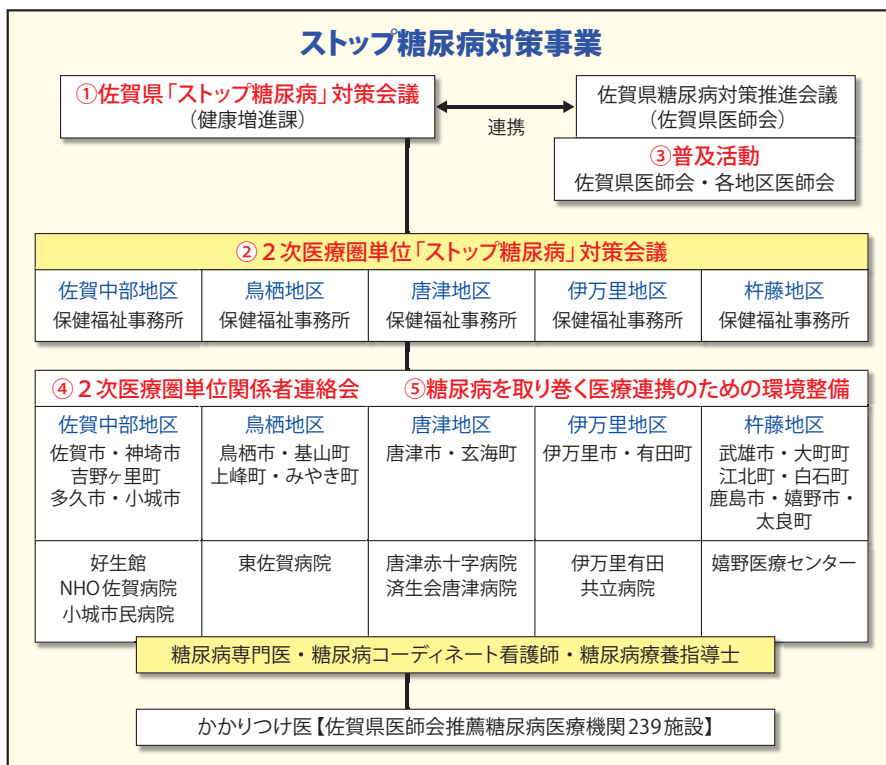
佐賀発「楽しい減塩対策」

シンポジウム「高齢者の糖尿病」内講演「糖尿病性腎症患者に対する保険薬剤師の役割」において、高木一範氏(薬剤師)が、佐賀県有田町の陶器メーカー(株)東洋セラミックスが開発した「有田焼ヘルシー醤油スプレーボトル」を紹介された。これは、ボトルを1回押すと0.14mLの醤油が噴霧される仕組みである。スプレーで食材の表面に少量の醤油が付くため減塩となり、味を損なわず、そして有田焼の美しさも楽しむことができる。糖尿病患者の生活を向上させるチェンジエージェントとして、このような対策に産官学連携で熱く取り組む時代ではないだろうか。

参考文献

- 1) 河合雅司: 未来の年表 人口減少日本でこれから起きること. 講談社, 東京, 2017.
- 2) アイリーン・モロフ・ラブキン, パメラ D. ラーセン 著, 黒江ゆり子監訳: クロニックイルネス人と病いの新たななかかわり. 医学書院, 東京, 2007.

図 佐賀県の糖尿病医療連携



ZOOM UP

糖尿病と睡眠

～糖尿病患者における睡眠時間と睡眠の質の関係～

●近藤 ふさえ(順天堂大学保健看護学部・同大学院医療看護学研究科)

はじめに

人は人生の3分の1を睡眠に費やすといわれ、睡眠は生命活動に欠かせない基本的ニーズの一つである。睡眠は自然なものにみえるが、社会的、文化的、環境的要因に影響を受けている。また一人一人の多様な生活背景があるがゆえに、睡眠は個性に富んでいる。

厚生労働省健康局では健康づくり推進のために、国民が自分の睡眠に関心を持ち対処していくことを目的に「健康づくりのための睡眠指針2014～睡眠12箇条～」を示した。これが功を奏したと一概にはいえないものの、「2015年NHK国民生活時間調査」によると、日本人の平日の睡眠時間は1995年以降、年々減少傾向にあったが、その流れが止まったと報告されている¹⁾。しかし、依然として眠気や居眠りは作業効率の低下や交通事故を引き起こす原因であり、社会問題として取り上げられている。一方、糖尿病患者の睡眠に目を転じてみると、小路ら²⁾は生活習慣病と睡眠に関する調査において、糖尿病患者では健康成人に比べ不眠を訴える割合が2倍以上で、患者の37%が不眠を経験していることを明らかにしている。また、同調査よりHbA1cコントロール不良群ならびに糖尿病神経障害により下肢の痛みやしびれのある人は、中途覚醒・早朝覚醒・熟眠障害がみられ、糖尿病および合併症の進展、増悪に比例して増加することが示唆された。従って、糖尿病患者においては、睡眠時間と睡眠の質の両面から睡眠を評価することが重要といえる。

糖尿病患者の睡眠の生理学的特徴

睡眠生理学における糖尿病患者の睡眠の生理学的特徴に関する主な研究を概観する。まず Spiegel ら³⁾は、健康な18～27歳の男性11人において睡眠不足の状態下ではインスリン分泌量は変化しないにもかかわらず、朝食後の血糖値が上昇し、耐糖能の悪化がみられ、正常な睡眠に戻すと血糖値が回復したと述べている。また、González-Ortiz ら⁴⁾および Röst ら⁵⁾は健康成人に対する断眠実験により、耐糖能低下やインスリン抵抗性増大とコルチゾール分泌亢進

が起こることを明らかにしている。さらに、Tasali ら⁶⁾によって、徐波睡眠の縮小はインスリン感受性を減少させ、糖尿病リスクの増加に至ることが明らかにされている。

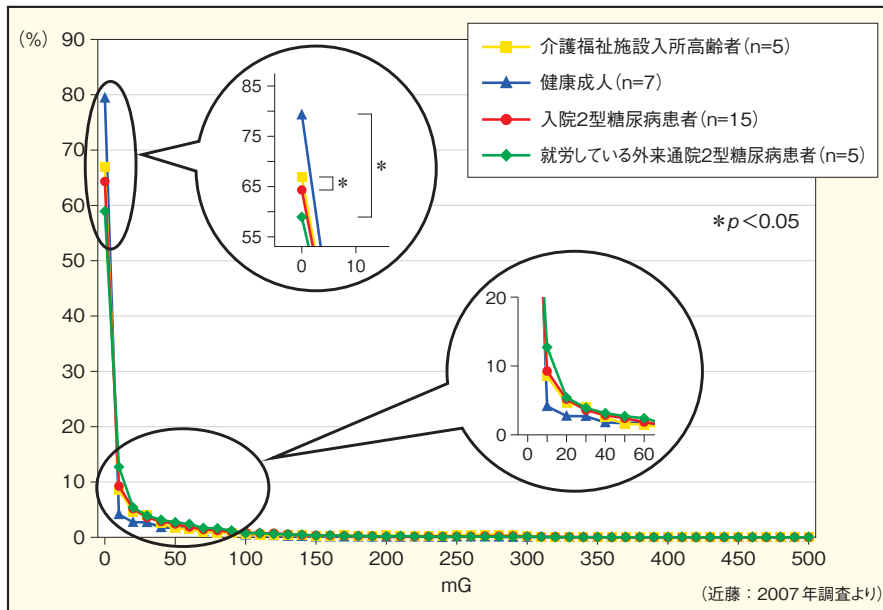
睡眠時間と糖尿病の発症との関連については、睡眠時間が5時間以下の場合で糖尿病発症リスクが2.5倍、耐糖能異常リスクが1.33倍となり、睡眠時間9時間以上でも発症リスクが増大し⁷⁾、睡眠障害が糖尿病の発症リスク因子となる可能性も示唆されている。さらに満腹中枢に関わるレプチンの血中濃度は睡眠時間が長い人ほど高く、空腹中枢に関わるグレリンの血中濃度は睡眠時間が短い人ほど高いことが明らかにされている⁸⁾。

そこで筆者らは、入院または就労している外来通院2型糖尿病患者、健康成人、介護福祉施設入所高齢者らに対して携帯型身体活動測定器(MicroMini-Motionlogger® Actigraph)を用いて調査を行った⁹⁾。非活動(睡眠)期と活動(覚醒)期における活動量を層別化した場合の比率の平均を図に示す。非活動(睡眠)期における活動量(mG)=0の比率は、入院中の糖尿病患者で64.3%、就労している外来通院2型糖尿病患者では58.9%、健康成人79.4%、介護福祉施設入所高齢者68.4%であった。就労している外来通院2型糖尿病患者と健康成人の間、および入院中の2型糖尿病患者と介護福祉施設入所高齢者の間において有意な差が認められ、糖尿病患者では良質な睡眠が得られていないことが示唆された。特に就労している外来通院2型糖尿病患者に対する主観的睡眠調査であるピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh Sleep Quality Index:PSQI)およびエプワース眠気尺度(Epworth sleepiness scale:ESS)の結果では有意な差を認めなかった。このことから、糖尿病患者においては潜在的に睡眠の質が低く、日中の眠気を自覚していないことも示唆された。

看護師睡眠に対する認識

糖尿病の治療に携わる医療スタッフは患者の睡眠に対する認識が低い、との問題提起をされてから約10年が経過したが、その後の高血圧症、糖尿病などの生活習慣病と睡眠に関する研究の進歩や報道により、医療スタッフ側の認識にも変化がみられる。筆者は、糖尿病外来で看護に携わる

図 2型糖尿病患者と健康成人・高齢者との非活動(睡眠)期の活動量(mG=0)の比較



慢性疾患看護専門看護師、糖尿病看護認定看護師、糖尿病療養指導士ら10人に対して患者の睡眠に対する認識とケアについて面接調査を行った。その結果、6人の看護師が患者の睡眠の問題に対してケアを実践していた¹⁰⁾。例えば、低血糖が怖いから眠れないと訴える事例、食事療法やインスリン療法をきちんと行っても血糖値が改善しなかった50代の女性患者に対し、睡眠状況を本人に尋ね、医師との相談の下、持続陽圧呼吸療法 (continuous positive airway pressure: CPAP) を導入したことで血糖値が改善した事例などが語られた。

患者の睡眠と糖尿病との関連に対し、調査対象となった医療スタッフらは、「患者の生活の中で糖尿病が邪魔にならないこと、糖尿病が患者自身の価値を下げないようにすることが大切」であり、「寝ている時間も生活の一部」、「24時間という時間軸で生活リズムと血糖値変化を捉える」と考えていたことが示された。また「就労している人は眠ることができなくても、明日働くという目的のため、割合、元気に仕事をしている印象がある」、「24時間の中での休息と睡眠という観点から考えると日中の居眠りも大切」だと認識していた。

睡眠ケアの今後

2型糖尿病患者への睡眠ケアでは、血糖コントロールの視点から睡眠時間を含めた24時間を“生活”と捉え、総合的に判断することが必要であろう。特に就労している2型糖尿病患者の場合、やむなく仕事を優先せざるを得ない状況下では、睡眠時間を削ることで調整している。日々の睡眠不足の蓄積により睡眠負債は膨れ上がるが、休日の起床

時間を平日より1～3時間ほど遅くすることで睡眠負債を解消しているのが現状といえる。その結果、2型糖尿病患者は睡眠時間短縮や睡眠の質の低下を自覚せず、「眠らなくても大丈夫」という認識に至りやすくなる。一方、そうした状況下では身体反応として交感神経が亢進して耐糖能が低下し、高血糖や合併症発症リスクが高くなる。そして高血糖に伴う多飲・多尿や糖尿病神経障害による痛みやしびれなどの症状から睡眠が中断するという悪循環が予測される。糖尿病患者が“良質な睡眠”を得るためには、睡眠ケアの充実をいかに図るかが課題となるであろう。

参考文献

- 1) NHK放送文化研究所(世論調査部): 2015年国民生活時間調査報告書, p47, 2016.
- 2) 小路眞護 ほか: 各臨床科でみられる睡眠障害 2) 糖尿病における睡眠障害, 特集 生活習慣病と睡眠障害. Prog Med. 24: 987-992, 2004.
- 3) Spiegel K, et al. Lancet. 354: 1435-1439, 1999.
- 4) González-Ortiz M, et al. Diabetes Nutr Metab. 13(2): 80-83, 2000.
- 5) Rössler M, et al. Lakartidningen. 99(3): 154-157, 2002.
- 6) Tasali E, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 105(3): 1044-1049, 2008.
- 7) Gottlieb DJ, et al. Arch Intern Med. 165(8): 863-867, 2005.
- 8) Taheri S, et al. PLoS Medicine. 1(3): 210-217, 2004.
- 9) 近藤ふさえ ほか: 就労している壮中年期2型糖尿病患者の睡眠状態の生理学的検討. 平成19年度科学研究費補助金(萌芽研究)研究成果報告書, 2007.
- 10) 近藤ふさえ, 堤かおり: 糖尿病患者の睡眠に関する熟練看護師の認識と睡眠ケアの体験. 第19回日本糖尿病教育・看護学会学術集会, 2014.

イタリア ナポリ

2型糖尿病患者のインスリンとGLP-1受容体作動薬併用療法：ランダム化比較試験のシステマティックレビューとメタ分析

Maiorino MI, et al. Diabetes Care. 2017; 40: 614-624.

現在の2型糖尿病の高血糖管理においては、メトホルミン単独初期治療で血糖コントロール不十分な患者では、2剤併用、続いて3剤併用治療が推奨されている。しかしながら、2型糖尿病の継時的進行を考慮すると、結局、多くの患者でインスリン治療が必要となる。これは通常、就寝時の持続型溶解（基礎）インスリンで開始する。基礎インスリンは、空腹時血糖値が許容範囲内になるまで増量するが、HbA1c値が目標値まで達していない場合には、食前インスリン（超速効型インスリン1日1～3回）を追加するか、混合型インスリンに切り替える。これらの強化インスリン療法（1日3～4回）は、低血糖の発現と体重の増加を引き起こす危険があり、血糖コントロール目標をやむなく緩める結果を招く可能性がある。

米国糖尿病学会（ADA）のStandards of Medical Care in Diabetes-2016は、2型糖尿病におけるインスリン開始ならびに調節のアプローチについてレビューを行い、1日2回までの回数の段階において、新しい治療法の選択肢として基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬の併用療法を提唱した。この併用療法は、血糖コントロールと代謝面において、2型糖尿病治療に潜在的な有用性を示し、治療モデルの新たな一歩となる可能性が期待できる。Engらのメタ分析の結果は、インスリン治療にGLP-1受容体作動薬を追加するという選択肢を支持している*。なぜなら、この併用療法は他の糖尿病治療と比較して、HbA1c値を平均0.44%減少させ、低血糖の発現頻度を増加させず、体重減少をもたらしているためである。しかしながら大部分の試験が併用療法のプラセボに対する有用性を比較したものであったため、現場の糖尿病治療とはかけ離れたものであった。他の試験もあったが、併用療法と食後血糖上昇をカバーできない基礎インスリンの漸増法との比較であった。

本論文においてMaiorinoらは、この併用療法を2型糖尿病患者の標準的な治療法として臨床医に提供する前に、以下に示す問いに答えることが、この治療戦略を実臨床に広めるのに役立つと述べている。異なる試験計画、介入法、試験対象の多くの試験を利用できるため、2型糖尿病患者におけるGLP-1受容体作動薬とインスリン併用療法のランダム化比較試験のシステマティックレビューとメタ分析を

実施した。特に以下の3点について回答を求めた。

1. この併用療法は、ベーサルプラス（1日1回の基礎インスリンに、夕食時の超速効型インスリンを追加）、フルベーサルボーラス（インスリン1日4回注射）と比較して試験開始時点からのHbA1c値の低下に同様の効果があるのか。
2. GLP-1受容体作動薬と基礎インスリン製剤が固定比率で配合された製剤の役割はどこにあるのか。
3. 目標HbA1c値を達成した患者の割合、低血糖の発現頻度、体重の変化を含む糖尿病コントロールの側面において、この併用療法の付加的な有用性があるのか。

まず、文献データベース上にて検索期間は2016年11月までとし、HbA1c値の変動、HbA1c値7%以下を示した患者の割合、低血糖の発現頻度、体重変化の評価が可能なランダム化比較試験を検出した。95%信頼区間にて加重平均の差（WMD：Weighted Mean Difference）、相対危険率（RR：Relative Risk）を算出するためにランダム効果モデルを用いた。

これにより、観察期間12～52週、11425人の患者を含む26のランダム化比較試験が検出された。GLP-1受容体作動薬とインスリン併用療法を他の注射治療法と比較した結果、試験終了時におけるHbA1c値の低下（WMD = -0.47%、95% CI -0.59～-0.35）、目標HbA1c値を達成した患者数の増加（RR = 1.65、95% CI 1.44～1.88）、類似の低血糖イベント（RR = 1.14、95% CI 0.93～1.39）、体重の減少（WMD = -2.5kg、95% CI -3.3～-1.7）を認めた。また、事前に計画されたサブグループ解析では、GLP-1受容体作動薬とインスリン併用療法は、ベーサルボーラスインスリン治療と比較した結果、血糖コントロールは同程度で、低血糖イベントは少なく（RR = 0.66、95% CI 0.46～0.93）、体重減少が大きかった（WMD = -4.7kg、95% CI -6.9～-2.4）。GLP-1受容体作動薬と基礎インスリン製剤が固定比率で配合された製剤においても総合的分析の結果、同等の評価が得られた（HbA1c値：WMD = -0.56%、95% CI -0.72～-0.40）。

以上の結果から、GLP-1受容体作動薬とインスリン併用療法、GLP-1受容体作動薬と基礎インスリン製剤が固定比率で配合された製剤は、経口薬でコントロール不十分な2型

糖尿病患者の基礎インスリン治療を進める、ないし注射療法を始める有望な選択肢の一つとなる可能性が示唆された。この治療の耐久性と忍容性については、長期的な検討が必要であろう。

* Eng C, et al. : Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 384: 2228-2234, 2014.

コメント：厳格な血糖コントロールを行うためにインスリン療法を実施すると、低血糖と体重増加が問題となる。GLP-1受容体作動薬とインスリンの併用療法、およびGLP-1受容体作動薬と基礎インスリン製剤が固定比率で配合された製剤は、この問題を解決するための一つの選択肢として期待される。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

Q & A

糖尿病患者の呼吸器感染症対策



●長谷川 直樹

(慶應義塾大学 医学部 感染制御センター)



糖尿病患者の呼吸器感染症について、
予防や診療上の注意点を教えてください。

(北海道 E.O)



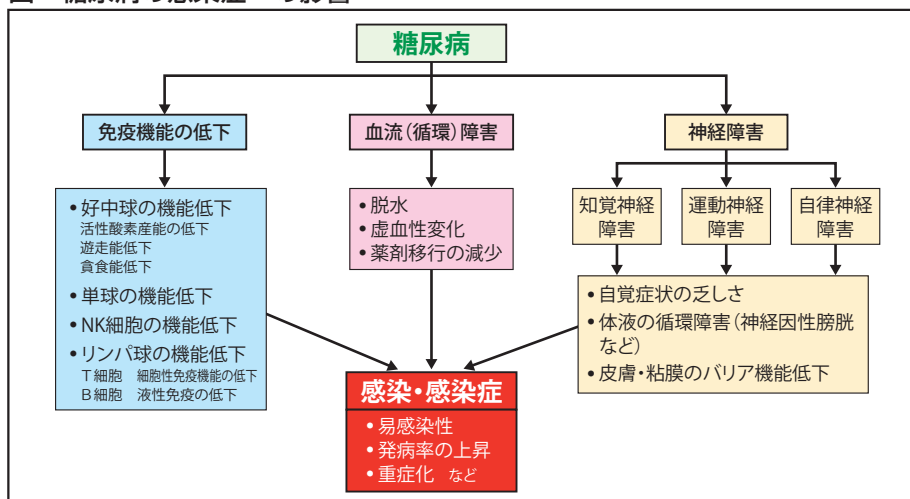
糖尿病と感染症

糖尿病患者は感染症にかかりやすい。高血糖状態により、感染防御に関わる自然免疫を司る好中球の貪食能や遊走能などの機能が抑制されることや、糖尿病によるサイトカイン産生能の低下などを介して、リンパ球の司る細胞性免疫や液性免疫（免疫グロブリンなど）の獲得免疫機能が低下する。また血流障害に伴う虚血や神経障害に伴う運動機能・知覚機能の低下、自律神経障害などに伴う皮膚・粘膜のバリア機能の低下なども、糖尿病による感染症罹患リスクに関連することも知られている（図）。糖尿病患者の代表的な呼吸器系感染症としては、結核や、真菌によるムーコル症などが挙げられる。

糖尿病と結核

血糖コントロール不良の糖尿病では、結核の発病リスクは非糖尿病に比べて4倍以上にもなり、独立した発病リスク因子であるといわれている。また、肺結核の発症に伴い糖尿病もまた増悪すること、糖尿病合併結核は重症化し排菌・菌陰性化が遅れる傾向があることが知られている。糖尿病患者の長期血糖コントロールに当たっては、患者が高齢になるほど結核合併の可能性を念頭に置き、適宜、胸部の画像を撮影し、随時、喀痰抗酸菌検査を行うことが重要である。また、高齢者の肺結核には無症状例が少ないことも留意すべきポイントである。喀痰の採取においては、脱水を補正し、感染対策を行った上で、3%前後の高張食塩水の吸入により喀痰を採取できれば、結核診断の検出感度は気管支鏡検査に匹敵するといわれている。

図 糖尿病の感染症への影響



糖尿病と肺炎

糖尿病が独立した危険因子であることが明らかな呼吸器感染症については、まだよく分かっていない。しかし、糖尿病では誤嚥のリスクとなる穿通枝の閉塞による大脳基底核のラクナ梗塞の合併が多いこと、う蝕（虫歯）・歯周病が多いこと、などの理由から嫌気性菌を含む口腔内菌の気道系への誤嚥による肺炎を合併するリスクは高いと報告されている。また、糖尿病は結核と同様に、肺炎球菌感染症やレジオネラ肺炎の重症化・死亡のリスク因子になることが知られている。これらの点から、糖尿病患者に対しては感染症の予防も重要である。

糖尿病における呼吸器感染症用ワクチン

呼吸器感染症の予防法としては、誤嚥の防止、口腔内清浄化、ワクチンの接種、適切な感染対策などが挙げられる。

誤嚥防止のためには、食後の頭部挙上や ACE 阻害薬の使用とともに、う蝕・歯周病に対する適切な処置を含む口腔ケアが大切である。

ワクチンの中では、インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンが重要である。現在、日本では、4種類の抗原（A型2種、B型2種）を含む不活化インフルエンザワクチンの予防接種が流行シーズン前に実施されている。ワクチンの効果はワクチン株と実際の流行株との一致率に影響を受けるものの、予防接種によりインフルエンザの発症率・重症化が抑制されることが報告されている。糖尿病はインフルエンザの重症化に関連することが知られており、厚生労働省の定めるインフルエンザワクチンの優先接種対象疾患として挙げられている。予防接種後3週間前後で抗体価は上昇し、効果は5カ月間程度持続するが、流行株は変異するため、毎年、インフルエンザが流行する前に予防接種を行うことが重要である。

呼吸器感染症の起因菌としては、肺炎球菌が最も頻度が高いが、一般細菌の中では肺炎球菌に対してのみワクチンが存在している。現在、肺炎球菌ワクチンには23価の荚膜多糖体ワクチン（PPV23）と13価の肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）の2種類がある。わが国では、2014年11月より、65歳以上の高齢者に対してPPV23が定期接種（B類疾病：個人予防に重点）に指定された。PCV13については一部の自治体を除いて公費補助はないが、PCV13にはアジュバント（薬効の補助因子）が含まれ、T細胞を介して肺炎球菌に対する免疫記憶（終生免疫）が賦与される。2015年、オランダの65歳以上の高齢者8万人を対象に行われた前向き二重盲検試験では、ワクチンに含まれる荚膜型の肺炎球菌性肺炎の発症を有意に抑制し、さらにサブ解析により、糖尿病患者における抑制効果も示された。PPV23はPCV13に比べてカバーする荚膜型の種類は多いが、PCV13で誘導されるIgG抗体の方がPPV23使用時よりオプソニン効果が高いこと、肺炎球菌の鼻咽頭腔への保菌を抑制する効果を有することも知られている。現在、米国ではPPV23とPCV13を接種すること、可能であればまずPCV13を接種し、次いでPPV23を接種することがCDC（疾病管理予防センター）により推奨されている。これを受けて日本呼吸器学会と日本感染症学会が発表した「65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方」においても、65歳以上の高齢者に対してはPPV23の公費負担制度を利用しながらPCV13も接種することが推奨されている。さらに2017年4月に改訂された「成人肺炎診療ガイドライン2017」でも、肺炎球菌ワクチンの接種、特にインフルエンザワクチンとの同時接種には高い推奨度が付された。

参考文献

- 1) Gupta S, et al. *Infect Dis Clin North Am.* 21 (3) : 617-638, 2007.
- 2) Torres A, et al. *Thorax.* 70: 984-989, 2015.
- 3) Huijts SM, et al. *Vaccine.* 35: 4444-4449, 2017
- 4) Goeijenbier M, et al. *Vaccine.* 35: 5095-5101, 2017.
- 5) Lee MR, et al. *Clin Infect Dis.* 64: 719-727, 2017.
- 6) Restrepo BI. *Microbiol Spectr.* Dec; 4: doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016.