



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



EDITORIAL : SGLT2阻害薬の臓器保護効果に関する最新の知見	三好 秀明
Diabetes Front : 糖尿病血管合併症の発症・進展予防の新戦略とは	…………… ゲスト:門脇 孝 ホスト:山内 敏正
米国CDE事情:糖尿病予防教育~米国の現状~	…………… 松本 絵理
Educators : 糖尿病療養指導における臨床検査技師の関わり	…………… 伊藤 貴代生
Q&A : 糖尿病患者の口腔ケアのポイント	…………… 宮田 勝、高木 純一郎、名倉 功

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 / 羽場 一郎
 〒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

SGLT2阻害薬の臓器保護効果に関する最新の知見

臨床試験結果から見るSGLT2阻害薬の現在

欧米では2012年から、本邦では2014年からSGLT2阻害薬が使用可能になり、これまでに数々の臨床および基礎研究の結果が報告されている。中でも、2015年に発表されたEMPA-REG OUTCOMEの結果は衝撃的であった。心血管イベントに関するDPP-4阻害薬の大規模臨床試験の結果を受け、その優越性を糖尿病治療薬で示すことはもう無理だろうという考えが広がっていた中で、エンバグリフロジンは複合心血管イベント二次予防、特に心血管死と心不全入院を著しく減少させた¹⁾。さらに、本剤は肥満の欧米人向きの薬剤であると考えられていた中、その効果はむしろアジア人で大きく、その後に発表されたアジア人対象サブ解析では、心血管死がプラセボ対象で56%も減少する結果であった²⁾。さらに、今年CANVAS Programの結果が発表され、ほぼ同様の結果を示した³⁾。最近では、CVD-REAL Nordic試験が発表になった⁴⁾。これは北欧3国の保険データベースを基に、SGLT2阻害薬もしくはDPP-4阻害薬新規投与の2型糖尿病患者約4万人(平均フォローアップ期間0.95年)について比較した研究である。DPP-4阻害薬と比較して、SGLT2阻害薬は21%の複合心血管イベント抑制、38%の心不全入院の減少、41%の総死亡減少効果を示した。

この対象患者の76%は心血管疾患の既往がなく、心血管イベントの1次予防効果も期待させる結果であった。

腎臓への保護効果

腎症の進展抑制効果を主要評価項目においたCANVAS-Rでは、期待通り腎症の進展抑制だけではなく、その改善効果、さらにはこれまでの糖尿病治療薬では示せなかった末期腎不全への進展抑制効果まで証明した³⁾。この腎保護効果に関してもEMPA-REG OUTCOMEのサブ解析であるEMPA-REG腎アウトカムで同様の結果を認め⁵⁾、腎保護も前述の心保護作用もSGLT2阻害薬のクラスエフェクトと考えられている。

体重減少効果

また、イブラグリフロジン使用3~4か月後には平均3kg程度の体重減少効果を認めるが、その減少の約7割が脂肪重量の減少であり、脂肪重量減少のうちの4割程度が内臓脂肪重量の減少であること⁶⁾が、日本人を対象にした数々

の臨床研究で報告されている。骨格筋重量もわずかに減少はするが、長期に使用した報告でも3カ月以降その進行がなく、1年後の体重減少に占める脂肪重量減少は85%と増加していた⁷⁾。反対に、骨格筋内中性脂肪含量の低下やインスリン感受性改善に関する動物実験の結果のほか、使用後に握力が増加するといった臨床報告も存在する。

内臓脂肪減少に伴い、もろもろのメタボリック関連検査値(脂質、血圧、肝機能、尿酸値)が改善するが、特に顕著に見られるのが肝機能検査でのALTの低下である。脂肪肝の改善は早期から認められ、内臓脂肪減少よりも血糖値、HbA1c値低下と相関が強く、イプラグリフロジン投与後に見られる低インスリン血症による、直接的な脂肪肝改善効果が考えられている⁸⁾。また、脂肪組織の炎症性低下に伴い、健康的な脂肪貯留が可能となった結果、肝臓や骨格筋への異所性脂肪蓄積が減少し、各臓器・組織でのインスリン感受性改善効果も報告されている⁹⁾。

想定されている他の臓器保護効果

膵保護効果については動物実験レベルで既に報告があり、我々の教室でもDPP-4阻害薬をしのぐほどのβ細胞増加と膵島の形態保持作用を確認している。同様に、糖尿病マウスでの検討になるが、エンパグリフロジン投与により脳白質および海馬での酸化ストレスが軽減され、認知機能

表 SGLT2阻害薬に期待される臓器保護効果

- 糖・脂質代謝改善、低インスリン血症改善
- 内臓脂肪減少(インスリン抵抗性改善)
- 心拍数を増加させない降圧
- 電解質に影響しない、レニン活性を上げない利尿(心臓の前負荷軽減)
- 血管リモデリング抑制?(血管抵抗減少・後負荷軽減)
- 交感神経活性抑制
- 心腎でのケトン体有効利用
- 造血効果(組織虚血改善)
- 尿細管糸球体フィードバック機構(腎)の改善

図 SGLT2阻害薬に期待される臓器保護効果



DeFronzo RA. Diabetes. 2009; 58: 773-795. より改変

が改善することも報告されている。インスリン非依存的な血糖降下作用による、諸臓器・組織での酸化ストレスの軽減が、その保護に関連していることが報告されているが、他にも表に示すように多くの臓器保護の機序が想定されている。まだ登場して数年の薬剤であるが、予想外、予想以上の多くの発見が相次ぎ、常に近年のトピックスになっている。しかし、忘れてはいけないのは、DPP-4阻害薬のようにほぼ全員に好ましいというわけではなく、使用に際し、推算糸球体濾過量(eGFR)30mL/min/1.73m²未満の腎不全患者や、寝たきりや認知症、フレイルの進行した患者、極端な低糖質ダイエットを行っている(正常血糖ケトアシドーシスのリスクのある)患者では不向きであるということ、また、5%程度の性器感染症(特に陰カンジダ症)、2%程度の乾燥が原因とされる皮疹などの副作用に注意が必要である。これらを守るためにもシックデイの際の休業は、メトホルミン同様、重要である。特に使用初期に多い高齢者でのふらつきなどの脱水症状に対して、使用開始1週間程度の水バランスの変化しやすい期間の飲水増量は、エビデンスはないが行った方が良く考える。

利点を生かした活用を

最近では、SGLT2が癌細胞にも発現してくることから制癌作用としての期待もあるようである。SGLT2阻害薬にはさまざまな臓器保護効果が認められているが(図)、心血管疾患、心不全、腎症、脂肪肝を合併する2型糖尿病患者の治療薬としては糖尿病薬の中でも優れており、前述の膵保護を目的としてより早期に使用開始すべき薬剤でもある。並行して食事療法を行うことで治療効果が上がり、開始初期の体重減少が患者の目に見えることで患者の行動変容も期待できる薬剤であり、内服中の降圧薬や脂質治療薬も減じていける薬剤でもある。医師と患者がうまくコミュニケーションを取りながら、上手にメリットを引き出して使っていただきたい。

参考文献

- 1) Zinman B, et al. N Engl J Med. 373 (22) : 2117-2128, 2015.
- 2) Kaku K, et al. Circ J. 81 (2) : 227-234, 2017.
- 3) Neal B, et al. N Engl J Med. 377 (7) : 644-657, 2017.
- 4) Persson F, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Aug 3. doi: 10.1111/dom.13077. [Epub ahead of print]
- 5) Wanner C, et al. N Engl J Med. 375 (4) : 323-334, 2016.
- 6) Yamamoto C, et al. Endocr J. 63 (6) : 589-596, 2016.
- 7) Seino Y, et al. J Diabetes Investig. 2017 May 14. doi: 10.1111/jdi.12694. [Epub ahead of print]
- 8) Takase T, et al. Endocr J. 64 (3) : 363-367, 2017.
- 9) Komiya C, et al. PLoS One. 11 (3) : e0151511, 2016.

三好 秀明

(北海道大学大学院医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室)

糖尿病血管合併症の発症・進展予防の新戦略とは

多因子介入の大規模臨床試験 J-DOIT3 の結果が示す、これからの糖尿病治療

山内●本年9月に開催された欧州糖尿病学会で、J-DOIT3 (the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases) の解析結果が発表され、その内容に関心が集まっています。J-DOIT3は、厚生労働省の新たな枠組みとして創設された「戦略研究」として開始した大規模臨床研究の一つで、糖尿病発症抑制を目的としたJ-DOIT1、糖尿病治療中断率抑制を目的としたJ-DOIT2とともに実施されました。その研究内容は、2型糖尿病の血管合併症の発症・進展の抑制を目的として、生活習慣の改善を中心に、血糖・血圧・脂質の多因子介入による抑制効果を検証するというものです。本日は本研究の研究リーダーでいらっしゃる門脇 孝先生をお招きし、お話を伺いたいと思います。

血管合併症をいかに安全かつ効果的に抑制するかが J-DOIT3 研究の出発点

山内●はじめにJ-DOIT3実施の背景について教えてください。

門脇●J-DOIT3が開始されたのは2006年ですが、当時の状況は、糖尿病患者数の増加と同時に合併症も大変深刻になってきていました。特に、メタボリックシンドローム型糖尿病が増え、大血管合併症がより大きな問題となっていました。こうしたことから糖尿病治療においては心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症や死亡をいかに抑制するかが非常に大きな課題であったと同時に、細小血管合併症への対応も依然として重要な課題でした。

糖尿病治療の目標は、日本糖尿病学会の『糖尿病治療ガイド 2016-2017』にもある通り、血糖・体重・血圧・血清脂質の良好なコントロールの維持により、糖尿病細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)および動脈硬化性疾患(冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患)の発症、進展を阻止し、健康な人と同様の寿命と日常生活の質(QOL)を維持するこ



ホスト

山内 敏正先生

(東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科)



ゲスト

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)

とです。この目標達成のための戦略を考える上で確固たるエビデンスが必要でした。

山内●それまでの大規模研究は主に血糖に介入する研究で、DCCT、UKPDS、熊本スタディ、ACCORD、ADVANCE、VADTなどがあり、いずれも介入により細小血管合併症の抑制効果は示されたものの、介入期間中の大血管合併症の抑制や減少は示されませんでした。

門脇●そうですね。しかも、ACCORDでは重症低血糖や体重増加を来すような強化療法は逆に死亡率を上昇させてしまったわけです。ACCORD、ADVANCE、VADTは2008年に報告された研究であるため、J-DOIT3開始時点では、UKPDSなどの結果を基に、血糖に対する介入だけでは、介入期間中に細小血管合併症は抑制できても大血管合併症や死亡に対する有効性は示されないことが課題として残っていました。

山内●時を同じくして当時、厚生労働科学研究の新たな枠組みである「戦略研究」が厚生労働省主導で創設され、後のJ-DOIT3につながったわけですね。

門脇●「戦略研究」は、研究者側からのボトムアップ型の提案ではなく、わが国の重要疾患について国の方から戦略的

な課題を示し、それを達成する研究計画を公募により採択するというものでした。戦略研究の最初のテーマの一つであった糖尿病については3つの研究、J-DOIT1、J-DOIT2、J-DOIT3を公募することになりました。J-DOIT1は糖尿病発症の50%抑制、J-DOIT2は2型糖尿病治療中断率の50%抑制、J-DOIT3は2型糖尿病患者の血管合併症の30%抑制がそれぞれ目標として掲げられました。

私はJ-DOIT3に応募し、大血管合併症も含めた血管合併症の30%抑制を達成するための最適な方法として、血糖・血圧・脂質(LDL-コレステロール)に対する多因子介入を提案しました。

山内●国際的にみると、それまでの多因子介入によるエビデンスはSteno-2のみだったかと思えます。

門脇●Steno-2はJ-DOIT3同様、血糖・血圧・脂質に介入し、介入期間内に複合心血管エンドポイントを53%抑制しました。しかし、Steno-2で留意すべきは、第一に、対象が従来治療群80例と強化療法群80例の計160例と非常に小規模であるという点です。日本糖尿病学会の診療ガイドラインでは、最もエビデンスレベルが高い研究は大規模ランダム化比較試験(RCT)かRCTのメタ解析で、Steno-2はRCTであっても小規模なため、エビデンスレベルはその次となります。

第二に、Steno-2は微量アルブミン尿を呈する大血管合併症の高リスク患者を対象としているため、真の一次予防とは言にくい点です。実際、J-DOIT3の症例は、約4分の3が該当しません。

第三に、血糖コントロールについていえば、治療目標値HbA1c 7%に対し、従来治療群は9%、強化療法群も7.9%と、良好ではありませんでした。

山内●そうした先行研究の結果もベースにしてJ-DOIT3のプロトコルが作成されたのでしょうか。

門脇●プロトコルは、血糖・血圧・脂質に対する多因子介入の大規模RCTのデザインで、従来治療群は現行ガイドラインの遵守とし、従来治療群と比較して強化療法群が血管合併症を30%抑制することを目標としました。

研究の検出力を考え、3000名以上のリクルートを目指しましたが、最終的には、高血圧または脂質代謝異常を有する血糖コントロールが良好ではない45~69歳の2型糖尿病患者2542名をリクルートしました。コントロールが良好ではないという基準は、HbA1c値の国際標準化前だったため、わが国の当時の基準であったJDS値で6.5%以上(NGSP値:6.9%以上)としました。現在の基準に比べると0.1%厳しめになっています。

山内●では、具体的なプロトコルについてご説明いただけますか。

門脇●従来治療群は、血糖・血圧・脂質に対する現行ガイドラインに従った治療ということで、HbA1cは6.9%未満

(JDS値:6.5%未満)、血圧130/80mmHg未満、LDL-コレステロール120mg/dL(冠動脈疾患既往の場合は100mg/dL)未満を目標値としました。

一方、強化療法群は、低血糖を起こさず血糖値を正常化することを念頭に、HbA1cは6.2%未満(JDS値:5.8%未満)、血圧120/75mmHg未満、LDL-コレステロール80mg/dL(冠動脈疾患既往の場合は70mg/dL)未満と設定しました。

山内●評価項目については、どのように設定されたのでしょうか。

門脇●主要評価項目は、当初、先行研究であるJDCS(the Japan Diabetes Complication Study)に基づいたイベント数を想定し、死亡、心筋梗塞、脳卒中としていました。しかし、当初の計画で30%とされていた二次予防群の組み入れが11%と少なかったこと、また、治療状況が良かったことから、主要評価項目のイベント数が最初の想定よりかなり少なかったため、途中で血行再建術も主要評価項目に加えました。血行再建術を加えると、全体として研究のパワーを低める方向に作用するため避けたかったのですが、10年以内に研究を終えなくてはならず、やむを得ませんでした。

副次評価項目は、当初、腎症の発症・増悪、網膜症の発症・増悪、下肢血管イベント(切断または血行再建術)でした。

生活習慣へのきめ細かい介入こそが J-DOIT3の基本であり、大きな特徴

山内●J-DOIT3には全国から81の医療機関が参加しましたが、介入で重視された点について教えてください。

門脇●最も重視したのは生活習慣への介入です。食事について、強化療法群には現行ガイドラインの食事療法に加え、食事内容の記載と報告をしていただきました。また、運動についても従来治療群には歩数計を貸与、強化療法群には加速度計を貸与して、1回15~30分の歩行を1日2回以上行っていたいただきました。

また、両群ともに血圧計を貸与して毎日血圧を測定し、記録を報告していただきました。さらに強化療法群には、インスリン治療の有無を問わず重症低血糖防止のため血糖自己測定器を貸与しました。

また、J-DOIT3では生活習慣に関するコアカリキュラムを作成し、強化療法群の患者に対し、生活習慣に対する自己評価や目標設定、実行の意思表示をしてもらい、治療意欲を引き出す工夫をしました。

例えば、ある患者が「駅までの道のりバス4駅分を徒歩に代えること」を目標にした場合、そのために「何が必要か?」を患者自身に考えてもらい、「20分早起しなくてはいけない」という提案を引き出します。そしてさらに、「予想される障害は?」と問いかけます。すると、患者は「バスを見

かけたら乗ってしまう」と答える。「では、その予防・改善方法はどうしたら良いか」とさらに質問し、「バスの定期券を購入しない」と導いていくといった具合です。患者一人一人に対する生活習慣の指導は、J-DOIT3の基本であると同時に大きな特徴といえると思います。

山内●J-DOIT3の薬物療法について、実施の背景や研究の推移はいかがでしたでしょうか。

門脇●開始当時の薬剤の使用状況は、血糖についてはスルホニル尿素(SU)薬40%強、 α グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)30%弱、ピグアナイド薬15%前後、チアゾリジン薬が7~8%という状況でした。ただ、SU薬を増量し、 α -GIを追加して不十分ならインスリンに切り替えるという方法では良好な血糖管理と重症低血糖回避の両立は困難と考え、できるだけインスリン抵抗性改善薬(チアゾリジン薬、ピグアナイド薬)を使用するプロトコルとしました。BMI 25kg/m²以上はインスリン抵抗性改善薬、BMI 22~25kg/m²未満の場合にはインスリン抵抗性改善薬またはインスリン分泌促進薬(当時はSU薬中心)、BMI 22kg/m²未満の場合にはインスリン分泌促進薬という形で、重症低血糖を発現しにくいプロトコルとしました。研究のちょうど中ごろの2011年1月からはDPP-4阻害薬も使えるようになり、単独では低血糖リスクが低いため、積極的に使用されました。

血圧についてはARBあるいはACE阻害薬を第一選択として最大量まで使い、不十分な場合にはカルシウム拮抗薬としました。また、脂質はストロングスタチンを第一選択として最大量まで使い、不十分な場合にはその次のステップとしました。

山内●治療介入の成績としてはどのような結果になったのでしょうか。

門脇●まず、この研究は追跡率が非常に良く、年間脱落率は最終的に1%未満でした。脱落率を非常に低く抑えられたこともJ-DOIT3が評価される大きな理由の一つかと思えます。

強化療法群と従来治療群で、年齢、性、HbA1c、大血管合併症既往の有無で割り付けを行いました。2500名以上をリクルートしましたので、他の大部分の危険因子も当然のことながらマッチしてきます。ただ、結果的には、喫煙については現喫煙者の割合が従来治療群21%に対して強化療法群26%と、強化療法群に少々不利な状況になり、そのことを当時残念に思ったことを覚えています。

山内●私もよく覚えています。喫煙も含め、5項目をマッチさせることは難しかったのでしょうか。

門脇●そうですね。2500名規模の研究では、4項目程度が標準といわれています。

J-DOIT3は、当初は3年ほどで介入を終える予定でしたが、検出力を確保するために必要なイベント数250例が得られた時点で終了としていましたので2回延長し、最終的な介

入期間は8.5年となりました。しかし、結果的にUKPDSに次いで介入が長かったことも非常に良かったと思います。

私自身、従来治療群が現行ガイドラインを遵守した形で進まないという研究の趣旨に合致しないため、従来治療群で現行基準を目標達成するように力を注ぎました。

従来治療群の治療成績が示した日本の糖尿病治療の水準の高さ

山内●介入因子の数値結果についてはいかがでしたでしょうか。

門脇●HbA1cは、従来治療群で7.2%、強化療法群は6.8%、群間差0.37%でした。

血圧は、従来治療群は129/74mmHgで、現行ガイドラインをクリアしました。強化療法群は123/71mmHgで、収縮期血圧は若干及ばなかったものの、拡張期血圧はクリアしました。

LDL-コレステロールについては、従来治療群は目標値を大きくクリアし104mg/dL、強化療法群は85mg/dLでした。HDL-コレステロールは、恐らく運動療法が奏効して上昇し、従来治療群と強化療法群の群間差は2.5mg/dLと有意でした。

体重は一時、増加が懸念されましたが、DPP-4阻害薬の登場により、両群とも開始時に比べて若干低くなりました。

全体としては、従来治療群は現行の治療目標を達成しました。強化療法群も安全に目標達成、あるいは達成に近づいたかと思えます。

もう一つ、忘れてはならない大事な点は、重症低血糖が欧米の研究に比べ桁違いに少なかったことです。

山内●ADVANCEの10分の1ほどですね。

門脇●ADVANCEの10分の1程度、ACCORDの50分の1程度でした。J-DOIT3はACCORD研究が発表される前から生活習慣介入やインスリン抵抗性改善薬を重視し、プロトコル上、重症低血糖回避を優先しています。

山内●使用した薬剤の最終的な割合はどのようなものだったのでしょうか。

門脇●強化療法群の血糖降下薬はピグアナイド薬とDPP-4阻害薬が多く、次いでチアゾリジン薬、SU薬の順です。インスリンについては両群ともに先行研究と比較して使用率は低かったのですが、従来治療群との比較では、強化療法群でチアゾリジン薬とインスリン使用が有意に多いという結果でした。

降圧薬では、強化療法群でARBが有意に多いことが特徴ですが、カルシウム拮抗薬については同等でした。

脂質低下薬では、強化療法群で有意にストロングスタチンが多く、使用率は従来治療群49.8%に対して77.8%でした。

山内●ここまで、J-DOIT3開始当時の時代背景と概要、プ

ロトコルの内容と推移、成績などについて詳しく教えていただきました。

次に、主要評価項目や副次評価項目について教えていただけますか。

門脇●J-DOIT3は、JDCSに比べて10年ほど遅く始まりましたが、患者背景は類似しています。しかし、従来治療群においても年率イベント数は冠動脈疾患や脳卒中が大幅に減少していました。

主要評価項目(心筋梗塞、脳卒中、血行再建術、総死亡)では、ハザード比(HR)0.81、 p 値が0.094と19%抑制が認められましたが、統計学的な有意差にまでは至りませんでした(図)。

ただ、あらかじめ規定していた介入時の危険因子で補正すると、HRは0.76、 p 値は0.042となりました。喫煙の補正も効いたと考えています。

また、オリジナルの主要評価項目で、途中から筆頭副次評価項目となった心筋梗塞、脳卒中、総死亡は、HRが0.74、 p 値は0.055でした(図)。研究の最初の第一目標は、このエンドポイントの30%抑制でしたので、おおむね、その目標に近い抑制ができたと考えています。

強化療法による脳血管イベント抑制効果は、罹病期間にかかわらず有効

門脇●次に、事後解析の結果ですが、総死亡と冠動脈イベントは有意差なしでしたが、脳卒中を中心とした脳血管イベントはHR 0.42 ($p=0.002$)と58%抑制されました(図)。強化療法群で1例の脳血管イベントを抑制するための治療必要数を検討すると、8年で47.6と、インパクトのある数値になっていると思います。

さらに、罹病期間などあらかじめ規定したサブグループ

解析では、どのサブグループでも抑制効果が示されました。

山内●罹病期間が長い患者でも抑制されたのですね。

門脇●罹病期間10年未満と10年以上で、傾向として確かに10年未満でより抑制されましたが、有意差はありませんでした。

一方、ローリスク、ミドルリスク、ハイリスクを組み合わせて比べると、数値の上ではローリスクが一番抑制されているように見えることから、早期介入がより良いということになります。

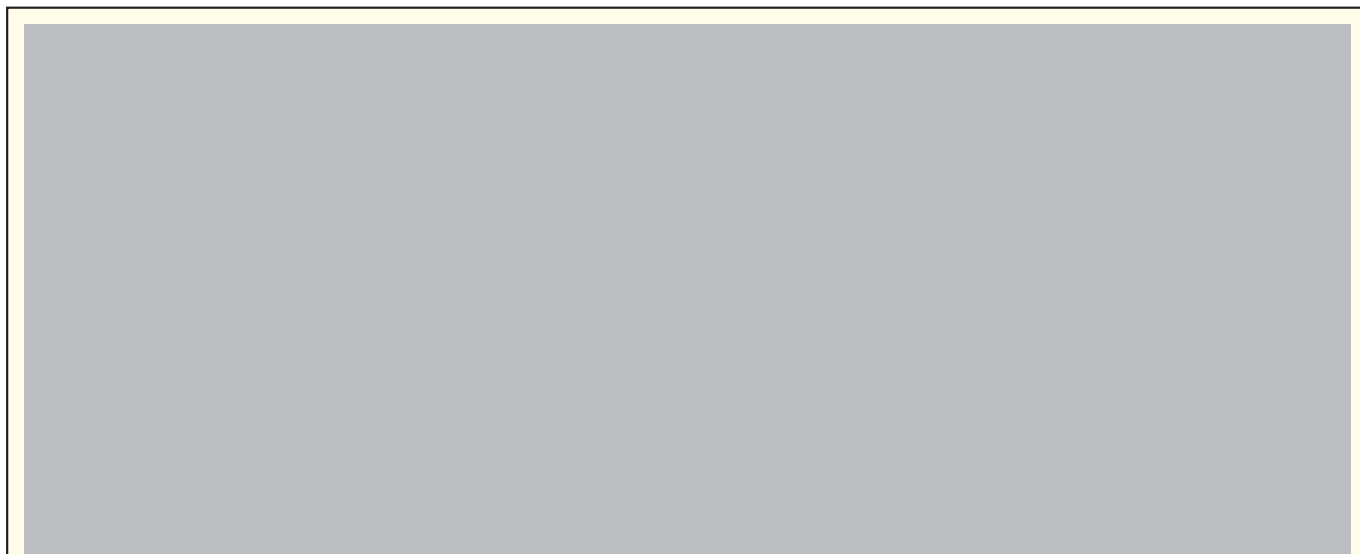
両群を併せた総イベント数の内訳をみると、冠動脈イベントの心筋梗塞16例に対し、脳血管イベント数は52例と約3倍でした。欧米の研究では心筋梗塞が脳卒中の約2倍であることを考えると、J-DOIT3での心筋梗塞イベント数がいかに少なかったかが分かると思います。では、日本人で脳血管イベントが欧米に比して非常に多いかということではなく、今回の結果は欧米の研究で比較的少ない脳血管イベント年率発症数とJ-DOIT3の脳血管イベント年率発症数が同程度だということです。

山内●続いて、副次評価項目についてはいかがでしたか。

門脇●まず、オリジナルの主要評価項目の心筋梗塞、脳卒中、総死亡が、途中から筆頭副次評価項目となりました。次に、副次評価項目の腎症イベントについては、アルブミン尿の変化と血清クレアチニン値2倍以上の上昇、あるいは透析導入、腎移植の複合評価項目である末期腎不全でみましたが、32%の抑制($p<0.0001$)でした。網膜症は14%の抑制($p=0.046$)、下肢イベントは少なく、有意差はありませんでした。

次に、副次評価項目の中でより重篤なイベントの解析ですが、透析は、中央値8.5年のフォローアップ期間中で従来治療群は5例、強化療法群では透析導入はありませんでした。全体として、単純計算でわが国の糖尿病患者の透析導

図 J-DOIT3 強化療法群における治療効果



出典 : www.jdoit3.jp (Ueki K, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Oct 24. pii: S2213-8587 (17) 30327-3. doi: 10.1016/S2213-8587 (17) 30327-3. [Epub ahead of print] を元に作成)

入率の約7分の1以下でした。失明、下肢切断は、従来治療群、強化療法群ともにありませんでした。

以上のことから、J-DOIT3により現行ガイドラインの遵守、あるいは危険因子を安全に現行ガイドラインの目標値に近づける治療は、予後を改善することが示されたといえるのではないかと思います。研究結果を発表した欧州糖尿病学会(EASD)でも、「これだけの治療は欧州ではなかなかできないと認めざるを得ない」と言われましたが、実際に欧米の先行研究をみると、欧米では従来治療群はどれもうまくいっていないのです。

死因は悪性新生物が両群いずれにおいても多く、5割から6割を占めました。心血管死数は、従来治療群で5例、強化療法群ではありませんでした。

安全性についてですが、患者報告による低血糖では強化療法群で有意に多かったのですが、第三者の介助または入院を要する重症低血糖については従来治療群で4例、強化療法群7例で、どちらも極めて低率かつ全てブドウ糖の注射か短期入院で完全に回復しています。

浮腫は、強化療法群で1.5倍ぐらい多いのですが、これはチアゾリジン薬の影響かと思っています。

問題の心不全は、従来治療群で7例、強化療法群で9例と、極めて低率かつ両群で差がありませんでした。

両群で差があったのはGPT上昇、CPK上昇など検査値の異常で、強化療法群に若干認められましたが、これはストロングスタチン使用に伴うものではないかと考えています。

つまり、現行ガイドラインを遵守した従来治療群と比較しても、強化療法群ではあらかじめ設定した危険因子で補正すると、特に脳血管イベントが有意に抑制され、腎症イベント抑制においても非常にインパクトのある数字が出せたと思います。

日本においては、脳卒中の発症・進展予防にさらなる降圧、LDLコレステロール低下が必要

山内●これまでJ-DOIT3研究の評価項目についてさまざまな角度からお話を伺いましたが、研究の意義についてはどのようにお考えになりますか。

門脇●まず血糖のコントロールについては、体重増加を来さず、かつ重症低血糖が少ない形で推移したことがイベント抑制につながった点を示せたことです。

重症低血糖が非常に少なかった要因としては生活習慣指導に非常に力を入れ、低血糖リスクを増加させるポリファーマシーに陥らなかった点が一番大きいのではないかと思います。さらに、低血糖リスクの低い薬剤を重視した点も要因だと思います。

体重増加についても生活習慣指導が非常に重要かつDPP-4阻害薬やピグアナイド薬使用が奏効したと思います。

現時点ではあくまでも推測ですが、血糖低下は腎症、網膜症など細小血管合併症の抑制に寄与し、脳卒中予防には降圧が寄与したのではないかと思います。ACCORD-BPに比べ、J-DOIT3における従来治療群と強化療法群の血圧の差は、収縮期で5.3mmHg、拡張期で2.9mmHgと若干小さい程度なのに、なぜこれだけ脳卒中が抑制されたのか。結局、ACCORD-BPの介入期間3年に対し、J-DOIT3は8.5年と介入期間の長かったことも効いたと考えています。

特に強調したい点として、最近、欧米では降圧の基準値が緩められ、米国糖尿病学会は140/90mmHg、EASDは140/85mmHgとなりました。これは、従来の130/80mmHg未満に目標を設定しても、冠動脈疾患のそれ以上の抑制効果が必ずしも認められないことなどによるものです。

一方、わが国は、欧米と異なり、冠動脈疾患に比して数の多い脳卒中に対する降圧の有効性のエビデンスの観点から、日本糖尿病学会は従来の130/80mmHgを基準としていますが、J-DOIT3の結果を受け、脳卒中に限ってはさらなる降圧を目指すべきということが示されたのではないかと思います。

山内●そのほか、今後の治療に与える影響の点ではいかがでしょうか。

門脇●これも現時点では推測ですが、脳卒中の抑制については、これまでのエビデンスに照らして、LDL-コレステロールの低下も寄与している可能性があります。

また、生活習慣改善によるHDL-コレステロールの増加も脳卒中抑制に寄与しているかもしれません。

現在、それぞれのイベント抑制に、血糖・血圧・脂質がどれくらい寄与しているか、検討を開始しています。

また、従来治療群と強化療法群をまとめた疫学的な解析により、血糖・血圧・脂質について、各イベント抑制に対する、いわゆるカットオフ値を求めることについても検討予定です。

今後の降圧ならびにLDL-コレステロール目標値の再設定については、ガイドライン改訂の議論につながるという点で影響が大きいと思います。

また、腎症イベントの減少には血糖と血圧の改善が寄与したと思いますが、腎症抑制は国の非常に大事なテーマでもあり、この点に対しても意義があると思います。

山内●J-DOIT3の研究結果は本年(2017年)のEASDで発表されたわけですが、研究全体に対しての反応や評価はいかがでしたでしょうか。

門脇●EASDの我々のセッションでコメンテーターを務めたPer-Henrik Groop先生から、J-DOIT3の意義について、「2型糖尿病に対する多因子介入は、これまでSteno-2が唯一のエビデンスで、ある意味では限定的だったが、J-DOIT3はそれを15倍の規模の研究で再現した」と評してくれました。

また、Groop先生が特に強調されたのは、「J-DOIT3は、従来治療群で現行のガイドラインに沿った、とても良い治療が達成され、それに比してさらに、血糖・血圧・脂質を正常化あるいは正常に近づけることがマクロもミクロも抑制し、かつ人種を問わず抑制することを示した」という点で、現行の標準治療に比べても強化療法が優れているというのはSteno-2と大きく違う新たなメッセージではないか、とのコメントをいただきました。

山内●標準治療すらうまくいかないのによくぞ達成したということですね。

J-DOIT3はこれからが正念場 患者の真の予後改善への方向性を探る

山内●最後に、介入後の追跡研究について伺います。

J-DOIT3についてもレガシーエフェクトという点が大変期待されるかと思いますが。

門脇●J-DOIT3は決して終わったわけではなく、これからが正念場だと思っています。というのも、J-DOIT3が始まってから、次々にレガシーエフェクトが報告されました。まず、UKPDS、続いてSteno-2。Steno-2では、介入期間内には差のなかった総死亡に追跡期間中に差が出ました。

J-DOIT3は脳血管障害や腎症では差が出ていますが、総死亡などのエンドポイントを含めてレガシーエフェクトをみる研究が追跡研究として既に始まっており、認知機能についてもみていきます。

介入の結果というものは、最終的に患者の真の長期予後を変えていくのか。例えば、Steno-2は小規模研究ですが、最近になって平均生存期間を7、8年短縮するということが報告されました。ですので、J-DOIT3についてもそうしたデータまで出したいと思っています。

山内●今回の結果から高齢糖尿病患者の治療、また全体として結果の解釈についてはどう捉えるべきでしょうか。

門脇●高齢者の糖尿病治療との関連でいえば、重症低血糖

を起こさない血糖管理がイベント抑制に寄与したと考えられ、改めて重症低血糖予防の重要性が確認できたかと思えます。

J-DOIT3は45～69歳の患者を、中央値8.5年検討した研究ですので、これから治療を開始する75歳以上の後期高齢者に対するエビデンスとして直結するものではないということです。

血糖・血圧・脂質の正常化の重要性は示唆されましたが、特に高齢者の場合には、個々の患者のADL(日常生活動作)や認知機能を十分に勘案する必要があります。厳格管理を一律に適用することには慎重であるべきです。

また、患者のQOLの維持や寿命を確保する治療という視点も非常に大切です。DCCTにおいて、合併症は減ったものの患者は厳しい治療に耐えられるだろうかという議論が起き、J-DOIT3では強化療法群でQOLについても検討しています。これらは登録前と試験終了時に行い、QOL、具体的には、包括的QOL、疾患特異的QOL、うつやストレス調査などを行いました。

願わくば、強化療法がQOLや心理状態に大きな影響を及ぼさないという、医学的に新たなものが得られることを望んでいます。できるだけ早く解析して発表したいと思っています。

J-DOIT3は、強力な生活習慣への介入と危険因子に対する治療が糖尿病患者の予後を大きく改善し得ることを示した、とても重要な研究です。その達成のためには、医師、医療スタッフのチーム医療が重要です。先に申し上げた通り、日本糖尿病学会『糖尿病治療ガイド2016-2017』にある糖尿病治療の目標は、健康な人と変わらない寿命の確保と、健康な人と変わらないQOLの確保であり、それに向けて、治療をさらに向上させる力強いエビデンスとなります。

山内●本日伺ったお話は、J-DOIT3に主任施設の責任医師として参加させていただいた私にとっても、研究の意義をあらためて振り返る貴重な機会となりました。

本日は、ありがとうございました。

(DITN)



米国CDE事情

糖尿病予防教育～米国の現状～

●松本 絵理 (米国カリフォルニア州在住、モントレー・ペニンストラ・コミュニティ病院でNP、CDEとして活躍中)

■昨今の米国糖尿病事情

米国糖尿病学会(American Diabetes Association: ADA)によると、米国の総人口3.2億人のうち3000万人が糖尿病患者、8400万人が境界型糖尿病だという。また境界型糖尿病10人のうち9人は自身の糖尿病発症リスクを認識していないとされる。カリフォルニア州の人口3925万人のうち、糖尿病患者は250万人、境界型糖尿病もしくは診断されていない糖尿病の人は州人口の約3分の1に相当する約1300万人にも上るといわれる。境界型糖尿病の多くは、生活習慣への介入なしでは5年以内に糖尿病を発症する可能性が高いといわれている。糖尿病は米国では死因の第7位である。糖尿病患者の医療費は糖尿病を保持しない患者に比べると約2.3倍かかり、糖尿病と境界型糖尿病を合わせると、年間医療費は3220億ドルと見積もられる。この境界型糖尿病数の激増のため、米国では国家ぐるみの疾病予防対策が緊急に必要とされている。

■国家規模の取り組み～全米糖尿病予防教育プログラム～

全国的な糖尿病予防教育プログラム(National Diabetes Prevention Program)は米国国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)が調査したDiabetes Prevention Program(DPP)に基づき、政府と民間機関が協力して、境界型糖尿病の治療、すなわち糖尿病の予防に努める取り組みである。この取り組みは糖尿病発症リスクのある成人を対象に、根拠に基づいた質の高い予防教育プログラムを手頃な費用で一般に提供し、糖尿病発症リスクの減少と国民の全体的な健康改善を目的としている。協力関係者は国、州、地元レベルの政府機関、保健局、病院、保険会社、大学、企業などを含む。筆者の在住するモントレー地区では5年ほど前から病院でDPPを始めたほか、1年半前からは地域ぐるみでいくつかの病院と保健局と民間機関を含んだプロジェクトを立ち上げ、糖尿病予防教育プログラムの拡大と実践を急いでいる。

2002年に報告された当初のNIHのDPPは、全国各地のクリニックで3000人以上の患者を対象に、メトホルミン投与、または生活習慣介入による糖尿病発症予防効果を研究した。その結果、メトホルミンの使用は糖尿病の発症リスクを31%減少させ、生活習慣介入は発症リスクを58%減少させることができると報告された。生活習慣介入グループは定

期的に医師や糖尿病療養指導士(栄養士や看護師など)との個人またはグループ面談により、食事と運動療法など生活習慣改善の指導とカウンセリングを受けた。最終的に5～7%の減量と体重維持を目的として、主に食事の脂質・エネルギー摂取量の減少と、週に計150分の運動が指導された。

米国の疾病対策センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)はDPPの結果に基づいて、糖尿病予防プログラムの教育実践ガイドラインを規定し、米国糖尿病教育者協会(American Association of Diabetes Educators: AADE)やADAなどを通じた広報活動を行い、DPPを実践できる医療機関や民間機関の認定を始めた。米国では白人に比べ、黒人、ヒスパニック系、インディアンなどの糖尿病発症率が高いため、例えばインディアンを対象にした医療団体が政府補助を受け、DPPを無料で提供できる場合もある。また貧しい地域の機関などでは、参加者を募る一策として昼食や運動靴などを無料で提供する場合もあるという。

DPPの対象者は境界型糖尿病の診断を持つ成人(空腹時血糖値100～125mg/dL、経口糖負荷後2時間血糖値140～199mg/dL、またはHbA1c値5.7～6.4%)または、BMIが24kg/m²以上(アジア人は22kg/m²以上)の肥満成人である。機関によっては妊娠糖尿病歴など、その他のリスクファクターを含む場合もある。プログラムの内容は各機関の予算やその他の事情に応じて多少異なるが、CDCの援助を受けているプログラムの一例としては、民間人が通いやすい機関であるキリスト教青年会(Young Men's Christian Association: YMCA)が行うものなどが挙げられる。

一般的なDPPの概要は表の通りである。

■DPPの成果と今後

全米で200カ所以上あるDPP実施中のYMCAは、既に数千人もの参加者の糖尿病発症リスクを低下させた実績があり、その他にも、94%の参加者が食事のエネルギー摂取量を低減し、88%が運動量を増やし、83%が自尊心の向上、84%がスタミナの向上、91%が全体的な健康状態の改善を報告しているという²⁾。

このように、DPPに基づく生活習慣介入によって、境界型糖尿病の人の糖尿病発症リスクを大幅に低減できることが証明されている。米国では糖尿病発症のリスクの高い人

表 一般的なDPPの概要

DPP参加期間	・1年間
費用	<ul style="list-style-type: none"> ・政府補助のあるプログラムでは無料、もしくは1年間で300ドル程度。 ・政府補助のないプログラムでは人件費、施設費や必要経費などをカバーするため1000ドル程度を課する場合があるが、医療機関が提供するプログラムでは保険が適用できる場合もある。
講師	<ul style="list-style-type: none"> ・CDC、AADEなどの認定教育コースを通じて「ライフコーチ」として認定された医療従事者または一般人。 ・カリキュラムには毎回のクラスの内容とライフコーチの指導内容が綿密に記述されており、ライフコーチはその概要に沿ってグループクラスを進める。
クラスの構成	<ul style="list-style-type: none"> ・最初の4カ月は毎週1回1時間のグループミーティング。 ・5カ月目からは月に1度程度。毎回、体重測定と参加者の食事/運動記録のレビューを含む。
指導内容	<ul style="list-style-type: none"> ・5～7%の減量が第1目的。各参加者は減量のゴールを設定する。 ・1週間に150分の運動をいかに組み入れるかの検討。 ・ゴール到達までの障害(費用、時間、交通手段、けがや身体の故障、天候など)と、その障害をいかに克服するかについて討論。 ・食品計量の仕方、分量制限の仕方、栄養成分表示の読み方、分量制限すべき食品と十分に摂取すべき食品、といった食事改善指導。 ・食事改善に関して予測される問題(値段、買い物や料理に費やす時間、食品の好き嫌いなど)の解決法の指導および参加者による討論。 ・食事療法では主に脂肪分を控えるように指導。日常の摂取脂質量と摂取エネルギー量をノートに記録し、徐々に減少させていく。 ・運動療法ではウォーキングや水泳などの中程度の運動を30分間、週に5回行うことを目標とする。運動量をノートに記録し、徐々に時間を増やしていく¹⁾。

がとりわけ増加しているため、政府の指針の下、医療機関と民間機関が協力して多数の患者の参加を募り、少しでも多くの人の糖尿病発症リスクを減少させようと努めている。現代人の生活習慣が大幅に変化しない限り、2型糖尿病の撲滅は困難だろう。しかし、その危機を前にして、同じ目的に向かい多機関が協力し始めたDPPの動きは、今後もさらに拡大・補強されていく可能性が高いといえよう。

参考文献

- 1) National Diabetes Prevention Program. Centers for Disease Control and Prevention. 2017-03-10. <https://www.cdc.gov/diabetes/prevention/lifestyle-program/curriculum.html> (参照2017-10-04)
- 2) YMCA's Diabetes Prevention Program. YMCA of the USA: the Y. 2017-10-04. <http://www.YMCA.net/diabetes-prevention/about.html> (参照2017-10-04)

図 DPP参加者用のガイドブック(左)と、最初の16週間のスケジュール(右)



モンレー・ペニンスラ・コミュニティー病院 糖尿病患者クリスマスパーティーの様子

ミスター・サンタクロース(写真右)は境界型糖尿病だったが、生活習慣改善プログラムによって10kg以上の減量に成功した、糖尿病予防教育の達成者の一人(筆者は中央)。



糖尿病療養指導における臨床検査技師の関わり

●伊藤 貴代生(独立行政法人地域医療機能推進機構 下関医療センター 臨床検査部)

糖尿病療養指導士資格を持つ 臨床検査技師の役割

糖尿病療養指導チームにおける臨床検査技師の役割は、患者への継続的な自己管理の意識付け、血糖自己測定や療養指導の計画作りとその評価、特に専門知識を必要とする糖尿病に関する検査、といった事柄である。しかしながら、糖尿病療養指導士としての臨床検査技師の活動範囲はまだ狭いと感じている。

患者教育への取り組み

患者の自発的な関わりが必要な糖尿病の治療において、患者教育は重要な役割を担っている。当院では患者教育のため、糖尿病教室に日本糖尿病協会が発行している「糖尿病カンパセッション・マップ™」(糖尿病患者や家族などが、病態や合併症、フットケアなどのテーマに分かれたすごろくのようなマップを見ながら話し合い、互いに学び合う糖尿病学習教材)を導入しており、私たち臨床検査技師もその準備段階より糖尿病教室の運営に積極的に携わることで、臨床検査技師の活動範囲を拡大することができた。糖尿病カンパセッション・マップ™を用いた学習は、休診日以外、毎日開催しており、臨床検査技師は、テーマごとに分かれている各マップのファシリテーターが可能なオールラウンダーである。マップによる学習を進めていく際は検査値などの話題も多く、臨床検査技師としての知識も生かされている。特に「フットケア・マップ」では医師が診察時間内に行うことが難しい糖尿病神経障害のスクリーニング、痛みの感覚テスト、モノフィラメント検査、振動覚検査、足背動脈の触知、足の乾燥状態の観察、竹串を使用した感覚検査、疼痛の視覚アナログ尺度(VAS)を使用した定量的評価などを実施し、結果をレポートにして報告している。所見の認められる患者に対しては足の写真撮影も行っており、その写真はiPad®を使用した電子レポートで閲覧できる。我々、臨床検査技師は、今まで検査値からしか患者に関わることができなかったが、チーム医療の一員に加わることで、他の分野にも関与することができるようになった。

糖尿病教室は休診日を除き毎日開催しているが、合併症を持つ入院患者は身体事情により参加しにくい。そこで日本糖尿病協会が発行する療養指導支援ツール「糖尿病療養指導カードシステム」についても導入段階から携わり、専門病棟以外の入院患者のベッドサイドにも出向いていくことで、患者一人一人の疑問や不安を聞き、適切に指導することができた。

糖尿病カンパセッション・マップ™や療養指導カードは多職種協働で活用するため、月に一度ミーティングを開き、予定を立てている。またこのミーティングが、多職種間の情報交換や職場の状況などをうかがい知る場となっている。そこから得た情報を基に、臨床検査技師が糖尿病療養指導士の人的資源としてもっと活躍できないかと考えた。

透析予防指導に参加して 見えてきたもの

現在、当院では糖尿病腎症3・4期の患者を対象に、医師・認定看護師・管理栄養士による糖尿病透析予防指導を行っているが、私も糖尿病療養指導士の有資格者として、さらには家族に透析患者を持つ臨床検査技師として、看護師とともに糖尿病透析予防指導に参加した。指導は午前中に行うため、自身の担当部署の協力を得て、業務、勤務形態などを調整した。看護師と同席することにより、不安を抱えることなく指導に参加できた。

病状が進行してくると、患者はもちろん家族も不安な気持ちになり、検査結果を聞くたびに一喜一憂する。私も家族に透析患者を持つ身として、検査値が示す病状の進行、透析予防から透析導入へ方向転換がなされた際の、患者やその家族の透析に対する不安、疑問などに寄り添い、心理的働きかけができた。糖尿病教室と異なり、患者との個別面談になるので、患者と接することの少ない臨床検査技師として、患者の話をよく聞き取り、引き出すことに努力した。話を進める中で、家族に透析患者を持つという個人的体験も役立った。

また、患者・家族からは、検査値の話だけでなく薬剤についての質問もあるため、薬剤師の参加も必要と感じた。診療報酬制度で定められた糖尿病透析予防指導管理料における施設基準には、「薬剤師、理学療法士が配置されること

が望ましい」とあるが、残念ながらここに臨床検査技師は含まれていない。当然のことではあるが、糖尿病療養指導士の資格を持つ臨床検査技師や薬剤師が、糖尿病透析予防指導に携わっても糖尿病透析予防指導管理料を算定することはできない。今後、算定要件において職種を限定することなく、「糖尿病療養指導士有資格者」という形で要件が拡大されれば、多くの糖尿病療養指導士が透析予防指導に携わりやすくなり、活躍の場が広がられるのではないかと感じた。チーム医療の推進という面からも、指導に関わる医師・看護師・管理栄養士の負担が軽減されるだろう。また、臨床検査技師が専門性を活かし他職種と連携を取ることで、療養支援の一端を担っているという自覚が生まれ、糖尿病療養指導士の有資格者としてのモチベーションの維持にも役立つと思う。

さまざまな取り組み

患者に対する継続的な自己管理の意識付け、血糖自己測定をサポートの面からも、糖尿病療養指導士の資格を持つ臨床検査技師が患者に合った機器選択のアドバイスをし、患者が自分で選んだ機器を使用することで、血糖自己測定の実施率が上がり、血糖コントロールが良好になるのではないかと考えている。現在、当院では、血糖自己測定器、

穿刺器具それぞれ5種類を採用しており、これらを患者に貸し出し実際に使用してもらうことで、患者自身が自分に合うと思った機器を選択するシステムをとっている。血糖コントロールの結果が出るのはまだまだ先になるが、経過が楽しみである。

また、糖尿病療養指導と関連する形で糖尿病患者会にも立ち上げから臨床検査技師が携わっており、関連雑誌の配布や、催しのお知らせなども行うことで患者との関わりがより深まっている。

検査室から出ることで広がる活躍の場

これらの活動の結果、検査部以外との関わりも広がり、医師からの信頼も得られるだけでなく、他部署からも頼られ、臨床検査技師は当院の糖尿病療養指導のチーム医療の要となってきたと感じる。臨床検査技師が検査室から一歩踏み出すことで、活躍の場は広がっていく。この記事を読んだ臨床検査技師の皆さんも検査室の外に一歩出てみてはいかがだろうか。

当院の臨床検査技師の中には、日本糖尿病療養指導士(CDEJ)2人、地域糖尿病療養指導士(CDEL)3人、合計5人の糖尿病療養指導士がいる。これからも、仲間を増やし、糖尿病診療に役立っていききたい。



下関医療センター 臨床検査部スタッフ ▶

◀ 糖尿病カンパセーション・マップ™を用いた療養指導の様子



Q & A

糖尿病患者の口腔ケアのポイント



宮田 勝

●宮田 勝、高木 純一郎、名倉 功

(石川県立中央病院 歯科口腔外科)



糖尿病患者の口腔ケアでは、どのようなことに気を付ければ良いのでしょうか。

(千葉県 H.Y.)



糖尿病と歯科

糖尿病の慢性合併症の一つに、以前より歯周病が加えられている。しかしながら、内科医と眼科医の定期的な連携に比べれば、内科医と歯科医の連携はまだ限られている。そこで内科医と歯科医の連携を促すためか、あるいは歯周治療の重要性がより強く認識されるようになったためか、2016年2月に発行された日本糖尿病協会配布の『糖尿病連携手帳 第3版』における歯科記載項目が以前の4項目から14項目に増えた。14項目の内訳は、施設名、歯科医師名、検査日、歯周病(なし・軽・中・重)、口腔清掃(良・普通・不十分)、出血(なし・時々・あり)、口腔乾燥(なし・あり)、咀嚼力(問題なし・問題あり)、現在歯数、インプラント(なし・あり)、義歯(なし・あり)、所見の変化(改善・なし・悪化)、次回受診(～カ月後)、備考、である。以前は、検査日、施設名、歯周病、次回受診の4項目のみであったが、具体的な審査項目が加わった。記載スペースは眼科と同等であり、糖尿病医療において歯科医との連携を強く促しているものと考えられる。

歯科との連携が重要視される理由としては、糖尿病患者は健常人と比べ2～3倍歯周病にかかりやすいこと、また一方で、歯周治療により糖尿病患者のHbA1c値は3カ月で平均0.4%低下することがメタ解析で明らかになってきたことなどが挙げられる¹⁾。日本糖尿病学会は2016年版の『糖尿病診療ガイドライン2016』(発行・南江堂)において、「2型糖尿病では歯周治療により血糖が改善する可能性があり、推奨される」と明記している²⁾。歯周炎では細菌性プラークに対する炎症反応から、歯周組織でIL-1、IL-6やTNF- α などが産生され、全身の血清レベルでそれら炎症性サイトカ

インの増加を認め、CRPの上昇が起きる。そのため、歯周治療として原因となっているプラークや歯石を取り除くことで炎症性サイトカインが低下し、インスリン抵抗性の改善が促されると考えられている²⁾。

口腔ケアの注意点

歯周病は、歯肉、歯槽骨、セメント質および歯根膜という歯周組織に起こる炎症性病変で、直接的な病因はプラーク中に生息する細菌による感染症である。糖尿病による高血糖の人は、歯周病が進行して歯肉は腫脹し、易出血性となる。口腔ケア時には、歯肉や周辺粘膜を傷つけない配慮が必要である。歯肉の炎症が強い部位、歯肉の腫れが見られる部位、歯ブラシにより血がにじみやすい部位へのブラッシングには、ナイロン製でヘッドが小さく軟毛の歯ブラシを最初に用いて、プラークの除去を丁寧に行う。硬めの歯ブラシで強い加圧でブラッシングすると、出血が続き、ブラッシングによる菌血症が長く続くことになり、生体にとって脅威となる。炎症が改善してきたら、適切な硬さの歯ブラシに変更する。ブラッシング時の出血が続く人には、早期の歯科受診が推奨される。歯ブラシは毛先が開いてきたら、新しいものに交換する。目安は1カ月に1本程度である。誤嚥のリスクの高い人は、歯磨き剤は無理に使用せず、物理的清掃のみにする。歯磨き剤の量は、長さ・幅とも5mm程度が良い。

プラーク除去というと、歯周ポケットの底まできれいに除去するものと考えがちであるが、深い歯周ポケットまで無理に掃除しようとしても、出血を促すだけになる。プラーク除去に関しては、歯肉縁上と歯肉縁下に分けて考える必要があり、患者自身が行うセルフケアでは、歯肉縁上のプラークを除去することが中心となる。歯肉縁下のいわゆる歯周ポケットには、歯周炎に関連する *Porphyromonas*

gingivalis, Tannerella forsythia, Prevotella intermediaなどのグラム陰性菌が生息する。いずれも偏性嫌気性桿菌のため、嫌気性を高めないためには、歯肉縁上のプラークを丁寧に取り除くことが重要である。プラークの付着の多い場合や、歯肉縁下のプラークの除去には専門的口腔ケアが必要であり、早期の歯科受診が必要となる。

口腔乾燥対策と保湿

また、糖尿病患者は唾液分泌量が低下している。口腔乾燥のため唾液による自浄作用、殺菌作用が低下し、口腔カンジダ症発生の可能性が高まる。食物はよくかむことが大切であり、食事はゆっくり時間をかけて咀嚼しながら取することで唾液分泌が促進される。口腔体操(口唇訓練、舌訓練、頬ストレッチなど)や唾液腺マッサージ(耳下腺・顎下腺・舌下腺)も積極的に行うと良い。乾燥対策のための過度のうがいは、唾液の成分も同時に失われ、かえって口腔乾燥を助長することがあるので注意が必要である。口腔の乾燥対策が必要な場合、処方薬としてはアズレンスルホン酸ナトリウム水和物を選択する。ポビドンヨードうがい薬などはエタノールが含まれるため脱水作用があり、乾燥を助長してしまう。湿潤剤配合洗口剤(ペプチサル ジェントル マウスウオッシュ®、バトラーマウスコンディショナー®など)は口腔内を保湿し、粘膜に潤いを与える。乾燥が著しく口腔内がバサバサしている場合は、保湿ジェル(ペ

プチサル ジェントル マウスジェル®、コンクールマウスジェル®など)を薄く塗り、粘膜を保護することを推奨する。また、保湿後にはマスクを着用する。保湿は口腔ケアの重要なポイントである。

歯科インプラントや義歯を使用中の場合は、インプラント周囲炎の有無、義歯性口内炎・潰瘍の有無の定期的な精査が必要である。

まとめ

糖尿病患者の口腔ケアの基本は、①口腔乾燥を防ぐ対策として、唾液分泌を促すこと ②歯ブラシによるブラッシング ③うがいをすること ④定期的に歯科医院を受診すること、の4点である。①では、耳下腺、顎下腺、舌下腺の唾液腺マッサージ、舌や頬、口唇のトレーニングを行い、②では毎食後と眠前のブラッシング習慣、③に関してはうがいの目的は保湿と大きな食物残渣の除去のためブクブク(歯についている汚れや食物残渣を除去)、クチュクチュ(歯と歯の間に水を通す)、ガラガラ(喉の汚れや細菌を除去)の順で3種類のうがいを行う。④では、3カ月に1度は歯科医院で専門的口腔管理を受ける。これらの点に留意することが大切である。

参考文献

- 1) Teeuw WJ, et al. Diabetes Care. 33(2): 421-427, 2010.
- 2) 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン2016. P.295, 南江堂, 東京, 2016.