



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



EDITORIAL : 第52回糖尿病学の進歩の見どころ、聴きどころ ..... 井口 登與志  
 Diabetes Front : カーボカウントによる食事指導の有用性と課題  
 ..... ゲスト: 高橋 和真 ホスト: 渥美 義仁  
 REPORT : 第32回日本糖尿病合併症学会・第23回 日本糖尿病眼学会総会 ..... 編集部  
 ZOOM UP : FGF21と栄養との関連 ..... 清水 亮  
 Educators : 服薬アドヒアランス向上のために ..... 森 英樹  
 REPORT : 第6回日本くすりと糖尿病学会学術集会 ..... 編集部  
 Q&A : 甲状腺疾患と2型糖尿病 ..... 後藤 広昌

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

# 第52回糖尿病学の進歩の 見どころ、聴きどころ

多様化する糖尿病の基礎から最新知識までを幅広く学ぶ

## 糖尿病学進歩のエッセンスを 2日間で学ぶ

2018(平成30)年3月2日(金)から3日(土)にわたり、福岡国際会議場、福岡サンパレスを会場として「第52回糖尿病学の進歩」を開催させていただきます。「糖尿病学の進歩」は日本糖尿病学会によって「臨床医および医療従事者の糖尿病に関する知識の向上および最新の知識の普及を目的とした教育講演会」と位置付けられています。

本会は、糖尿病専門医ばかりでなく、糖尿病診療に関心のある多くの医師、看護師、栄養士、薬剤師、臨床検査技師、健康運動指導士にも有用なプログラム構成となっており、レクチャーは「専門医更新のための指定講演」「糖尿病診療に必要な知識」「糖尿病療養指導に必要な知識」「臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎」の各セッションに大別し、各分野のエキスパートの先生方から短時間で分かりや

すく講演していただくことで、糖尿病学の基礎から最新知識までのエッセンスを学べる、大変ぜいたくな会です。

それに加えて、糖尿病診療における最近のトピックスについては、シンポジウム8題、特別企画3題を企画し、より詳細にエキスパートの先生方に議論していただき、参加者の方々とともに理解を深めることができるプログラムにしたいと考えています。

## 変革期を迎えた糖尿病診療

本邦の糖尿病患者数は約1000万人に達し、その合併症の発症や重症化予防がますます重要な課題となっています。それに伴い、糖尿病診療も大きな変革期を迎えています。

合併症については、細小血管障害や動脈硬化症に加え、認知症、がん、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、骨粗鬆症・サルコペニア、歯周病との関連が注目され、これらの多様な疾患を考慮した糖尿病診療が重要となってきた

ます。また、糖尿病とこれらの疾患がなぜ密接に関連するのかは、新たな興味深い課題となっています。

最近の糖尿病患者の動向としては、高齢糖尿病患者と欧米型の肥満糖尿病患者の増加が挙げられます。高齢糖尿病患者では、個人の日常生活動作(ADL)、認知機能など、多角的に個人を評価して診療することが重要です。昨年(2017年)、日本糖尿病学会と日本老年医学会が初めて共同で作成した「高齢者糖尿病診療ガイドライン2017」が出版されましたが、今回の「糖尿病学の進歩」に合わせて「高齢者糖尿病治療ガイド」も発行される予定です。高度肥満糖尿病については外科手術例も増加しており、治療も多様化しています。

治療薬については、SGLT2阻害薬が上市から約2年を迎え、心血管イベントや腎の保護作用が報告され、新たな展開を見せています。また、糖尿病治療薬としては初めての週1回製剤も使用可能となりました。併用療法や配合剤も含めて、多彩な機序の治療薬をどのように有効に使用すべきかが課題となっています。検査では、CGM(持続血糖モニター)の普及は血糖変動の把握や治療効果判定に大きく貢献しましたが、リアルタイムCGMを装備したCSII(持続皮下インスリン注入)機器の臨床応用も可能となり、CGMの治療への応用も進んでいます。さらに新たな皮下連続式グルコース測定システムが上市され、その有用性に期待が集まっています。

## ますます重要になる 医療連携とチーム医療

今、糖尿病診療はこのようにさまざまな面において飛躍的な進歩を遂げていますが、同時にいっそう複雑化・多様化しています。また、治療薬や治療機器の進歩ばかりでなく、治療の原点に戻った食事や運動、睡眠や喫煙など生活習慣の重要性が今まで以上に注目されるようになっています。

糖尿病の重症化予防の取り組みに見られるように、医療従事者のみならず、行政や保険者などとの連携も重要となっています。糖尿病診療において、さまざまな職種や分野での医療連携やチーム医療は今や絶対的に不可欠なもので、その重要性は一段と増えています。

## 最後に

本会では、会の趣旨に沿った糖尿病診療や療養指導に必要な最新の基本的知識についての講演を中心としながらも、上記のような内容にも焦点を当て、今回のテーマである「糖尿病診療：新ステージへの飛躍」にふさわしい内容にしたいと考えています。

3月初旬の福岡は、気候も良く、食べ物もおいしい季節です(食べ過ぎにはご注意ください)。本会で大いに勉強し、大いに福岡の町を闊歩して(ウオーキング)、楽しんでいただければ幸いです。多くの皆さまのご参加をお待ちしております。

井口 登與志

(第52回 糖尿病学の進歩 世話人・福岡市健康づくりサポートセンター)

第52回  
**糖尿病学の進歩**  
Advances in Diabetology,  
The 52nd Annual Postgraduate Course

**糖尿病診療  
新ステージへの飛躍**

会期 | 2018年3月2日(金) - 3日(土)  
会場 | 福岡国際会議場・福岡サンパレス  
世話人 | 井口 登與志  
福岡市健康づくりサポートセンター センター長

福岡サンパレス 福岡国際会議場

【事務局】九州大学豊前町内科 〒812-8582 福岡市豊前区豊前 3-1-1 TEL: 092-642-5294 FAX: 092-642-5297  
【運営事務局】株式会社コム九州支社 〒810-0201 福岡市中央区支庁1-9-17-11F TEL: 092-716-7116 FAX: 092-716-7143 E-mail: 52shiripoll@comgre.co.jp



In Hakata

# カーボカウントによる食事指導の有用性と課題

## カーボカウントへの理解を深めて、患者に合わせて実践する

渥美●糖尿病食事療法のテキスト「糖尿病食事療法のための食品交換表」第7版、そしてその「活用編」第2版が刊行されたことを受け、昨年(2017年)4月に「カーボカウントの手びき」と「[医療者のための]カーボカウント指導テキスト」が出版されました。食事の糖質を把握して食後高血糖を安定させることを目的に導入されたカーボカウントの考え方は、食事療法の選択肢を増やした一方、医療者、患者双方にとってその十分な理解においてはまだ課題が残されているようです。

本日は、「カーボカウントを利用した食事指導の有用性と課題」をテーマとして、日本糖尿病学会の食品交換表編集委員であり、カーボカウント小委員会の委員でもいらっしゃる高橋和真先生からお話を伺います。

### 食品交換表に続く カーボカウントの位置付け

渥美●まず、日本の糖尿病患者への食事指導では、長年にわたり「糖尿病食事療法のための食品交換表(以下、食品交換表)」が活用されてきたのですが、「カーボカウント」も選択肢の一つとして加え、手びきが作成されるに至った経緯についてお話しいただけますか。

高橋●9年ほど前に、カーボカウントについて勉強することを目的としてカーボカウント小委員会が立ち上げられました。

当時、既に、大阪市立大学の川村 智行先生たちが先行して、欧米のカーボカウントを糖尿病患者の食事管理法として取り入れられていました。

カーボカウントにはご存知の通り基礎と応用の2パターンがあり、基礎カーボカウントは2型糖尿病患者にも利用できるものですが、当初はその辺りの整理ができていなかったため、まずは日本の栄養療法におけるカーボカウントの位置付けを整理し勉強していく過程で、方法論を医療者向け、患者向けの手びきとしてまとめようという流れになりました。



ホスト

高橋 和真先生

(岩手県立大学看護学部 基礎看護学講座 / 健康サポートセンター)



ゲスト

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)

渥美●当時は、海外でもとりわけ応用カーボカウントが1型糖尿病患者を対象に先行していましたね。

高橋●はい。日本でも同様でした。しかし、当時の日本では糖尿病の専門医においても「食品交換表」がmeal planning(食事計画)法の中心でした。一方、海外においては、米国糖尿病学会(ADA)を例に挙げると基礎カーボカウントの知識を土台にして応用カーボカウントへと進む形が既に確立されており、大きな違いがありました。さらに欧米では、カーボカウントの前段階として、日本にはないHealthy Food Choicesのような患者にとって理解しやすい栄養教育プログラムもありました。これは、小学校3年生ぐらいの学力でも理解できるよう、栄養についての知識を分かりやすく解説したものです。

海外はそうした状況であるということをも食品交換表編集委員会でも認識し始めており、「食品交換表」に加えてmeal planning法の選択肢の一つとしてカーボカウントを導入するにあたって、医療者、患者双方が勉強できるチャンスを作ってもいいのではないかとということになりました。

しかし当時はまだ、それまでの「食品交換表」とカーボカウントを併用することに違和感を覚えるという声もあり、実際の導入には時間がかかりました。

渥美●議論を重ねて導入に慎重な方々にも納得していただ

いたのだと思いますが、ちょうどその時期に糖質制限食という概念も出てきましたね。そうしたこともカーボカウントに対する誤解に拍車をかけた側面もあるかと思いますが、いかがでしょうか。

**高橋**●そうですね。おっしゃる通り、ちょうど糖質制限食が話題になったのと同じタイミングでした。

当時は、糖尿病専門医でもカーボカウントと糖質制限を混同している状況で、それがカーボカウントの日本への導入をより難しくした側面は否めません。

また、糖質制限食を実行している患者の間では、カーボカウントと完全に混同した誤った自己解釈に基づいてブログやSNSなどのソーシャルメディアを通じて発信する動きもあり、全体的に相当混乱を来しました。

**渥美**●食品交換表編集委員会でもそうした影響に左右されず、きちんとした議論を進めようということで、より慎重に、しかも「食品交換表」に準拠してカーボカウントを広めようということで、かなりご苦労されたと思います。

**高橋**●「食品交換表」と連続性をもたせた形でカーボカウントをどう位置付けていくのかは、かなり難しいところでした。というのも、欧米での糖尿病栄養療法の手順は、「食品交換表」やカーボカウントなどのmeal planningのイントロダクションのところでは患者に対する基礎教育、例えば、三大栄養素とは何か、どれぐらい食べたら良いかというところを患者に教えていくわけです。しかし日本では、食事療法といえば1963年(昭和38年)ぐらいから「食品交換表」一本槍でしたので、カーボカウントの位置付けから考えなければいけませんでした。

日本の場合、摂取エネルギーを何kcalにすべきか、また各種栄養素に対する知識といった患者への基礎教育の部分も「食品交換表」に一体化されているわけです。ですから、「食品交換表」の編集委員長である杏林大学の石田 均先生が強調されているように、日本ではまず「食品交換表」を勉強して総エネルギーや栄養学の基礎知識を得て、その上でカーボカウントのように糖質を中心に考える方法もあるという紹介の仕方が適切だろうということになりました。

## カーボカウントの メリットとデメリット

**渥美**●先生は海外の糖尿病栄養療法に関する論文も非常に多く読まれて、小委員会の中でもご紹介されたと思いますが、カーボカウントを日本に導入することのメリット、デメリットについてはどのようにお考えになりましたか。

**高橋**●日本の場合、食事療法の目的として、患者ごとに総エネルギーや炭水化物、脂質、タンパク質の割合を設定するため、アウトカムとして体重は強調していません。一方、欧米の場合、ADAの教科書を見ても、最終的に重要視す

るアウトカムは体重です。それも自分にとってのベスト体重、つまり身体の調子の良い状態を保てる体重まで減量するところがあり、適量の炭水化物(糖質)と常識的なおかずを食べて体重を見ていこうという考え方です。ですから、カーボカウントの第一のメリットとしては、患者にとって自由度が高い方法であるという点が挙げられます。また、1カーボ=10gとして、食品の1カーボ当たりのおおよその大きさを覚えておけば、それと連動させて食事の中の糖質量を把握できるということだと思います。つまり、「食品交換表」の「表1」だけ守る、といった具合のかなり緩い「食品交換表」の使い方となりますが、「食品交換表」との連続性という意味では、そうしたカーボカウントの利用の仕方もメリットではないかと思います。

デメリットとしては、総エネルギーや摂取カロリーというところから始まる「食品交換表」をベースにした従来の日本の糖尿病食事療法にとって、炭水化物(糖質)だけに着目していくという考え方は医療者にとっても患者にとってもなじみにくいという点でしょう。

実例を挙げると、私が担当した2型糖尿病患者でインスリン分泌能が若干低下していた方だったのですが、「食品交換表」でずっと実行してきたので、まず「お膳」のイメージで考えるわけです。そこにカーボカウントの概念が入ると、食事の炭水化物一つ一つ、このジャガイモは炭水化物(糖質)何gかなど、かなり細かいところまで考えてしまったのです。

**渥美**●そうですね。確かに日本は従来から主食であるご飯を中心に食事療法を実践してきたので、ある意味ではカーボカウントはやりやすいと考えられますが、実際、患者によっては「食品交換表」との区別という面がかえって混乱を来すこともあるということですね。

## 取り過ぎている糖質を 調整するという考え方

**渥美**●糖質摂取量を一定にして食後高血糖の安定を図ることを目的とした基礎カーボカウント、糖質制限、さらに低糖質という3つの考え方を混乱しないようにするため、カーボカウントの手びき作成では、どのような工夫をされたのですか。

**高橋**●カーボカウントとの差別化という面では、特に糖質制限に関しては、依然として定義も定まっていない上に、患者によっては忍容性が低かったり、総エネルギー不足に陥っていたりする場合があります。糖質制限食の減量効果を検討した代表的な研究としてはDIRECT試験が挙げられますが、その結果だけでは効果を説明し得ない部分もあるわけです。ですから、指導する側の医療者も患者に教える前にそうしたことをきちんと理解していなくてはいけ

ないということが伝わるよう、検討を重ねました。

**渥美**●つまり、あくまでも患者に合わせて食事療法のアプローチの仕方を考えていくということを主眼に作成されたのですね。

**高橋**●糖尿病患者の食事療法において、何から減らすか、どこから減らすか。これについては、さまざまな議論があると思いますが、「いつも取っている量からまず減らす」ことを考えるべきだと思います。総エネルギーを取り過ぎている人の場合、やはり糖質を取り過ぎているケースが多いことは、最近の研究でも示されています<sup>1)</sup>。私の経験から申し上げますと、患者への聞き取りで、近所の人たちと毎日のように集まって、そこで一度にお団子2本におまんじゅうを2~3個食べるというような、信じられないくらい糖質を取っていることは決して珍しくありません。ですから、自分が毎日取っている糖質を振り返ってみて“取り過ぎている”分の糖質を減らすために糖質量を調整することは必要です。2型糖尿病患者で、インスリンの分泌能が残っている患者が基礎カーボカウントを学ぶメリットというのはそうしたところにあると思います。

一方で、栄養士など医療スタッフの間ではカーボカウントをどこまで厳密に実践すべきかもよく話題に上りますが、それは「食品交換表」の指導と同様ではないかというのが私の意見です。つまり、相手(患者)を見て、カーボカウントを取り入れるのか、取り入れずに「食品交換表」のみに基づいた食事療法でいくのか、個々に合う方法を模索していくのが一番ということですね。

## カーボカウントには 気楽に柔軟に取り組むのが良い

**渥美**●指導する側としては、医師がカーボカウントをどの程度正しく指導できるか、患者とともにコラボレーションしながら良い方向へと導けるかも重要ですね。さらに、インスリン/カーボ比によるインスリンの調整について、患者への指導面で看護師や栄養士と医師の役割分担はどうすべきだとお考えですか。

**高橋**●現在私が非常勤講師を務めている岩手医科大学の場合、カーボカウントを指導できる栄養士が数人おります。ただし、インスリン投与量やグラム/インスリン比の変更などに関しては、医師の指示の下に行うことを徹底しています。カーボカウントを自動計算できるポーラスウィザードの活用は、設定方法など高齢患者が使いこなすことができるかという懸念はあるものの、カーボカウントが合う患者には有効な方法だと思います。そのためにも、カーボカウント小委員会として、医師だけでなく、看護師や栄養士がカーボカウントをより深く理解できるよう勉強する機会を作っていくこと、さらには栄養指導の中でカーボカウン

トについて患者と議論できるような機会を提供していくことも必要だと考えています。

**渥美**●カーボカウントは、元々1型糖尿病患者の食事療法として確立されたという経緯があるので、1型糖尿病患者を診る機会の多い基幹病院でないと、医師もカーボカウントを習熟してインスリン量を調節する方法を患者に教えるのはなかなか難しいと思われそうですが、その辺りはどのようにされていますか。

**高橋**●私の場合、カーボカウントを実践している患者に対するグラム/インスリン比は、とりあえず基準値である300とか400から始め、微調整していく方法をとっています。患者には必ず「これは理論上の初期値」だということを説明し、「自分でおかしいと思ったら微調整してください」と伝えています。

**渥美**●あとは食べた量を計算できるように栄養指導して、それによってどのように血糖が変動したかを説明する、と。

**高橋**●はい。ただ、インスリンは、朝は効きにくく、昼や夕方はだんだん効きやすくなるという傾向があるので、朝・昼・晩と変更することもあります。

**渥美**●それでもずれてくる場合もあるかと思いますが、その点についてはいかがですか。

**高橋**●インスリン感受性と血糖値との関連性については、どう考えても理屈では説明しきれないときもあります。ストレスが大きいときにはインスリン感受性が低下して効きにくくなりますし、季節も影響します。また、女性は月経周期にも左右されます。ですから、そこは悩み過ぎないのが良いのではないかと。とにかくどう考えても納得がいかない数字が出る。そのときはサクッとあきらめなさいと。

**渥美**●こだわり過ぎないというか、数字を合わせようとし過ぎないということですね。

## 食事の自由度が高いDAFNEプログラムは 新たな患者教育プログラムとして有用

**高橋**●最近、オーストラリアの研究者からDAFNEプログラムについて話を聞く機会がありました。DAFNEとは、dose adjustment for normal eatingの略称で、患者のQOL向上を目的として食生活に合わせて柔軟に強化インスリン療法を行っていくという患者教育プログラムです。

頻回のインスリン注射や食事制限など制約の多い1型糖尿病患者を対象として主に用いられていますが、2型糖尿病患者の食事療法としても十分活用できると思います。DAFNEプログラムは従来の強化療法とは正反対の考え方に基づいており、治療に患者の生活を適応させるのではなく、患者の生活に合わせてインスリン治療を行っていくという、自由度の高い治療法です。具体的には、患者の食べたい食事を取らせて、それに応じてインスリンを調整するというもの

で、ドイツのデュッセルドルフの研究グループが始め、英国、オーストラリアへと広がって、現在はその3カ国を中心に実践されています。DAFNEプログラムにより血糖コントロールのみならず、QOLや精神状態も改善したことが英国の研究<sup>2)</sup>で示されており、英国では3カ国中で唯一、医師や医療スタッフ向けの教育システムも確立されています。

DAFNEプログラムをいかに医療者に学習してもらい、新たな患者教育プログラムとして昇華させていくかという大きな課題はありますが、私はこのDAFNEプログラムをぜひ日本に導入できればと考えています。

**渥美**●広く普及させていくためには、医師、看護師、栄養士や薬剤師の啓発をいかに進めていくかが重要になりますね。

**高橋**●はい。欧米、特に米国では看護師も大学院のようなコースに進んでregistered nurse (RN)、nurse practitioner (NP)などを取得し、医師と看護師の中間のような役割を担う人もいますし、栄養士についてもregistered dietitianなどの職が確立されています。いずれも取得には相当なトレーニングを要する資格職ですが、日本ではまだそこまで至っていないため、チーム医療の一環としてDAFNEのような教育プログラムを遂行していくのは、その前提からして異なっているという難しさがあるということ、また保険制度の違いをクリアにしていかなければならないという問題もあります。

**渥美**●なるほど、そうですね。カーボカウントが日本に定着したら、その次のステップとしてDAFNEプログラムの

導入が実現すると良いですね。今後の日本におけるカーボカウントの展望についてはどのように考えていらっしゃいますか。

**高橋**●まず、患者にいかに関心を持っていくか、医療者がどうくみしていくかというところが、これからの課題だと考えています。例えば、仕事で忙しくしている患者にいつ教えるか。現実的には、有給休暇をまとめて5日間取れる人はそうそういるわけではありません。また、子供たちに教えるにしても夏休みなどに教えるスタッフの確保をどうするか、などといったことです。資金、時間、社会・経済的な側面をいろいろ考えなければなりません。

**渥美**●日本でも、糖尿病患者はかなり多様化しており、個々の患者の病態に合わせて、患者背景や人生観などの考え方も含めて、それに即した栄養指導をしていく段階に入ってきています。そして、実践法の一つとしてカーボカウントがあるわけですが、患者にとって実行しやすい方法の開発などについて、今後さらに検討していく余地があるということですね。

**高橋**●カーボカウントについては、指導する医療者への啓発や教育をいかに進めるかも依然として大きな課題ではないかと考えています。

**渥美**●どうもありがとうございました。

DITN

#### 参考文献

- 1) 加藤剛寿 他. 看護総合科学研究会誌. 17 (1); 3-19, 2016.
- 2) DAFNE Study Group. BMJ. Oct 5; 325 (7367): 746, 2002.



## REPORT

## 第32回日本糖尿病合併症学会・第23回日本糖尿病眼学会総会

～チームで結ぶ 輪と和～

●編集部

2017年10月27日(金)～29日(日)に、石田 均会長(杏林大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・代謝内科学)、今泉 寛子会長(市立札幌病院 眼科)の下、京王プラザホテル(東京都新宿区)において上記学術集会在開催された。現在の日本では小児から高齢者に至るまで糖尿病患者は多様化の様相を呈している。本稿では、日本の社会構造と合併症の関連から問題点を提起、検討したシンポジウム「少子高齢化を迎える社会を見据えた糖尿病合併症対策」について、眼科学、脳卒中医学、産婦人科学それぞれの立場から述べられた合併症対策についてお届けする。

## シンポジウム：座長

宇都宮 一典 先生(東京慈恵会医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科)、  
平形 明人 先生(杏林大学医学部 眼科学教室/杏林アイセンター)

## 高齢化社会の糖尿病眼合併症



廣田 和成 先生(杏林大学医学部 眼科学教室)

糖尿病網膜症は、現在、日本における中途失明原因の第2位で、毎年、約3000人が失明している。日本の総人口は今後減少が予測されるが、高齢者人口の割合は増加する。従って、高齢の糖尿病患者は増加し、眼をはじめとする合併症併存患者も増加する可能性が高い。糖尿病網膜症の危険因子には、HbA1c高値、高血圧の存在、長い罹病期間、BMI高値などがあるが、高齢者では加齢により骨格筋量が減少してインスリン抵抗性が増加すること、また、罹病期間も長期化することから、網膜症リスクが高い。

糖尿病網膜症の病態は、病期によって以下の3つに分類できる。まず、「単純期」から始まり、やがて「前増殖期」へと進行する。この「前増殖期」は、眼科医の立場から申し上げると糖尿病網膜症治療で最も重要な病期であり、ここに至るまでの対応が予後を左右するといっても過言ではない。「前増殖期」が進行すると「増殖期」に進む。可能な限り汎網膜光凝固を行うが、いったん「増殖期」に至ると、治療で一時的に良好な視力を得ても最終的に予後不良となる可能性がある。

もう一つ、全ての病期で起こり得る、糖尿病網膜症の視力低下の主因に「黄斑浮腫」がある。薬物療法ではステロイド薬投与または抗VEGF薬の硝子体注射、外科的治療では光凝固や硝子体手術を行う。

高齢糖尿病患者の網膜症による視機能低下は服薬やインスリン注射などの支障を来し、血糖コントロール不良につながる。また、視機能障害によりADL(日常生活動作)が低下して血糖コントロールが悪化、腎症や認知症など他の合併症リスクも増加するという悪循環に陥りやすい。一方、高齢糖尿病患者が要介護状態に陥ると医療費や介護給付費など社会保障費が増大し、社会全体の負担増加にもつながる。

以上のことから、「前増殖期」に至るまでの過程で各科連携により血糖値や腎機能などの全身管理を行い、適切な時期での網膜光凝固施行など、「増殖期」に進行させない対応が非常に重要だと考えられる。

## 質疑応答から

**Q** 合併症がかなり進行した患者に対する血糖コントロールについて、急激な血糖低下は網膜症の進行リスクを高めることが懸念されるがどう対応すべきか。

**A** 熊本スタディで急速な血糖コントロールは網膜症を悪化させることが示されたが、既に増殖期に至った場合は適切なタイミングで手術ができるよう、速やかな血糖低下を優先することを私個人としてはお勧めする。

## 超高齢社会の浮沈を握る脳卒中・認知症対策



平野 照之 先生(杏林大学医学部 脳卒中医学教室)

現在の日本は既に超高齢社会で、2016年時点の高齢化率は27.3%である。平均寿命が延伸しているのは良いことであるが、日常生活を支障なく健康に過ごせる健康寿命との差は男性で約9年、女性は約12年であり、この差をいかに縮

めていくかは今後の重要な課題である。

さて、健康寿命から寿命を迎えるまでの期間は何らかの疾患を抱えることになるが、介護が必要となる主な原因を平成25年の「国民生活基礎調査」の結果でみると、第1位が

脳血管疾患、第2位が認知症となっている。

脳卒中は脳梗塞と脳出血に大別されるが、いずれにおいても糖尿病が危険因子となる。久山町研究のデータからは糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて脳梗塞リスクが3倍以上であること、また、JPHC (Japan Public Health Center) 研究においても血糖正常群に比べて糖尿病群では脳梗塞発症リスクが男性で2.22倍、女性で3.63倍となることが示された。さらに、日本人虚血性脳卒中患者を対象とした研究では、糖尿病と診断されていない脳梗塞患者の6割以上に糖代謝異常が認められたという報告もある。「脳卒中治療ガイドライン2015[追補2017]」には、糖尿病患者の脳卒中の一次予防について表の通り示されている。この追補版では糖尿

表 脳卒中発症予防における糖尿病患者の危険因子の管理

【脳卒中治療ガイドライン2015[追補2017]】(発行:協和企画)より作表

病患者に対する降圧薬の使い分けについて新たにレニン・アンジオテンシン系薬の考慮も追加された。

また、脳梗塞発症後についても、糖尿病の管理状況の良否が予後不良につながる事が報告されており、この点でも血压管理は重要となる。

一方、認知症はアルツハイマー型認知症と血管性認知症に大別されるが、実際には、両者の要素が複雑に絡み合って病態を形成していることが多い。糖尿病と認知症との関連については、アルツハイマー型認知症において糖尿病合併患者は非合併患者と比べて言語性記憶力の低下が1.4~3.2倍、進行リスクも1.6~2.1倍高まることが分かっている。また、大規模疫学研究においてもアルツハイマー型認知症、血管性認知症いずれにも糖尿病の関与が報告されている。いったん認知症になると糖尿病の管理が極めて困難になることが非常に悩ましいところである。糖尿病が認知症につながるパスウェイとしては、動脈硬化による脳梗塞、潜在的脳虚血に起因する脳血管病変、糖毒性による終末糖化産物の蓄積や酸化ストレスの増大、インスリン抵抗性の増大によるアミロイド代謝の破綻などから脳の病理学的変化を来すことが考えられる。

## 母体の高齢化と妊娠合併症



平松 祐司 先生 (岡山市立総合医療センター)

近年、女性の結婚年齢の上昇に伴って出産年齢の高齢化も進み、30~40代で出産する女性の割合が増加している。母体の高齢化は不妊・流産率の上昇や妊娠合併症の増加をもたらす、そのことは母児の将来の健康状態を左右するのみならず、社会にも大きな影響を及ぼす(図)。

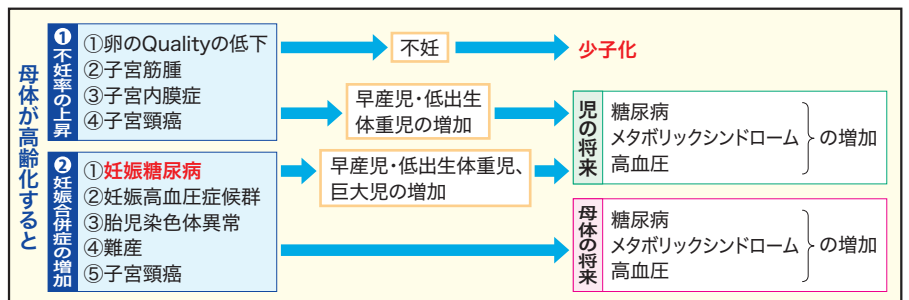
我々産婦人科医が遭遇する妊娠中の糖代謝異常には、妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM)、妊娠中の明らかな糖尿病 (overt diabetes in pregnancy)、妊娠前に既に診断されている糖尿病を持つ糖尿病合併妊娠 (pregestational diabetes mellitus) の3種類がある。わが国では、割合にして出産100万人当たり10万人の女性が何らかの糖代謝異常を持っているのが現状だ。

産婦人科医は、糖代謝異常を呈する患者に対して、合併症予防のみならず、将来の母児の糖尿病やメタボリックシンドローム、肥満の予防を目標とした方策を真のチーム医療という側面から講じるべきであろう。また同時に、糖尿病をはじめとする周産期の生活習慣病に対して、診断後にいかに治療するかという従来のアプローチから胎児期からいかに予防するかへと大きく方向変換することも非常に重要であろう。そのためには、妊娠前の母体のスクリーニングや妊娠時の厳重な

GDMスクリーニング、厳重な血糖コントロールが不可欠となる。そして、産後の耐糖能評価と併せて、母児のフォローアップ体制の整備も必要と思われる。

産婦人科医には女性にも男性にも自身の体や健康について知っていただくよう発信することが求められている。その試みの一つとして、日本産科婦人科学会では新しい健康手帳「男と女のデクショナリー HUMAN+」と副読本「Baby+ お医者さんがつくった妊娠・出産の本」を発売・配布している(日本産科婦人科学会HPでも閲覧可能)。女性には妊娠・出産には適した年齢があるということを認識していただき、一億総活躍社会の実現を目指す社会において、女性はいつ妊娠・出産するかをあらかじめよく考えて人生設計をすべきであろう。一方、迎える側の社会も女性が働きやすく、産後復帰しやすい環境をよりいっそう整えることが必要である。

図 母体の高齢化が及ぼす影響





## ZOOM UP

## FGF21と栄養との関連

●清水 亮(青森県立保健大学 健康科学部 栄養学科)

## はじめに

多機能性細胞間シグナル因子である線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor : FGF)は22種類存在し、その中の一つであるFGF21は内分泌ホルモン様作用を持つ。FGF21は肝臓、脂肪組織、膵臓、骨格筋などで発現しているが、生理条件下における血液中のFGF21はほぼ全て肝臓から分泌される<sup>1)</sup>。

FGF21の受容体は、主にFGF受容体(FGFR)1cと補たんぱくである $\beta$ -Klothoから構成される。FGFR1cは肝臓以外の組織で広く発現しているのに対し、 $\beta$ -Klothoは肝臓・脂肪組織・脳・膵臓とその所在が比較的限定されていることから、肝臓以外の $\beta$ -Klotho発現組織がFGF21の標的臓器とされている。なお、肝臓へのFGF21の作用は、主に脳の視床下部を介し、神経を経て伝達される。

FGF21は、マウスやサル、ヒトにおける過剰発現あるいは投与などが行われた際に、抗肥満作用、脂質代謝や糖代謝の改善がみられることから、さまざまな代謝異常を改善し得る新規治療薬としての可能性が注目されている。

## 栄養摂取状況の変化による影響

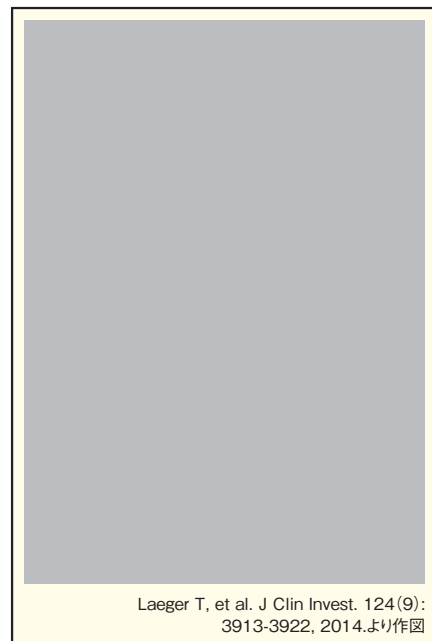
FGF21は、身体の栄養摂取状況により血中濃度が変化するという特徴があることから、筆者は特に栄養とFGF21の関連について注目している。

絶食や高脂肪低炭水化物食(ケトン食)摂取によって肝臓でのFGF21発現が誘導され、血中のFGF21濃度が上昇することが確認されており、その機序としては $\alpha$ 型のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(peroxisome proliferator-activated receptor : PPAR)などの転写因子が関与している。絶食とケトン食摂取で共通しているのは、肝臓で脂肪酸が酸化されてケトン体産生が亢進し、産生されたケトン体がエネルギー源として全身で利用されることである。当初、動物実験によりケトン食によるケトン体産生へのFGF21の関与が示され、FGF21は体内のエネルギーや炭水化物が不足した際に、肝臓のエネルギー源を糖から脂肪酸に移行するためのスイッチ的な役割を担うと考えられた。従って、内因性のFGF21を誘導することで脂肪酸酸化が促され、そ

の結果、体重減少につながる可能性があることは想像に難くない。しかしながら近年、動物実験のみならずヒトにおいてもFGF21のケトン体産生への関与について否定的な見解が示され、絶食7日後に血中FGF21濃度は上昇したものの、血中ケトン体濃度はそれ以前に増加していたなど、誘導されたFGF21の生理的役割については依然として未知の部分が残されている。

他方、たんぱく質摂取や必須アミノ酸のロイシン摂取を制限することで、FGF21が誘導されることも動物実験で確認されている。つまり、FGF21の誘導には、たんぱく質制限により、肝細胞内のアミノ酸欠乏センサーであるGCN2(general control nonderepressible 2)の活性化が起こり、それに続くeIF2 $\alpha$ (eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ )のリン酸化およびAFT4(activating transcription factor 4)の活性化が関わっているのである(図)。たんぱく質制限食により、エネルギー消費の亢進や体重減少、白色脂肪組織や肝臓の中性脂肪含量、除脂肪量の減少などがみられるが、FGF21ノックアウト動物ではそれらが認められない<sup>2)</sup>。ヒトにおいても、低たんぱく質食(エネルギー比率9%以下)摂取により、摂取7日目には有意な血中FGF21濃度の増加

図 低たんぱく質食によるFGF21誘導の機序と耐糖能やサルコペニアとの関連の可能性



Laeger T, et al. J Clin Invest. 124(9): 3913-3922, 2014.より作図

が確認されている。前述のケトン食により増加する血中 FGF21 濃度は、動物実験において炭水化物を補給しても増加の抑制はみられず、たんぱく質の補給により増加が抑制されている。すなわち、絶食やケトン食による FGF21 の誘導には、エネルギー不足による異化亢進とそれに続く細胞内必須アミノ酸の枯渇を介している可能性が考えられる。

## 食事療法と FGF21 のつながり

わが国は超高齢社会であり、糖尿病患者も高齢化している。糖尿病の食事療法を実施する際に、高齢者に必要以上の食事制限を課すことは、加齢に伴う筋肉量や筋力の減少であるサルコペニアやフレイルの増長を促しかねない。糖尿病を治療する上では、体重の適正化に加え、筋肉量を維持することが、サルコペニア予防のみならず、糖代謝の改善にもつながる。2型糖尿病患者を対象にした我々の研究でも、筋肉量と HbA1c 値の1年間の変化に負の相関があることを確認している。前述のように FGF21 は摂取する栄養を制限することで誘導され、中でも低たんぱく質食により血中濃度の増加がみられた。従って、適正体重と筋肉量を維持することが求められるような高齢糖尿病患者においては、栄養摂取量と併せて血中 FGF21 濃度についても考慮した栄養・食事指導を行うことで、より適切な食事療法につ

ながる可能性があるのではないかと考え、検討中である。

また近年、FGF21 の遺伝子多型の違いにより、炭水化物または脂質のいずれかを強く制限して減量した場合に、両者間に体組成の減少における有意な違いがあることが報告された<sup>3)</sup>。肥満を伴う高齢糖尿病患者では、減量の際に体脂肪を効果的に減らすことの有益性は高く、報告の結果を応用することで、患者の FGF21 遺伝子型に合わせた炭水化物と脂肪の必要量の提案ができるようになるかもしれない。

## おわりに

FGF21 は、ある種の栄養不足によって誘導され、その機序の生理的意義については不明な部分が多く残されているものの、誘導のメカニズムについては明らかにされている部分が少なくない。FGF21 は治療薬としてだけでなく、将来的には食事療法を実施する際に、患者の遺伝子多型を基に方針を立て、適切に実践できているかをモニタリングする生体指標としても活用できる可能性があると捉えている。

### 参考文献

- 1) Markan KR, et al. Diabetes. 63 (12): 4057-4063, 2014.
- 2) Laeger T, et al. J Clin Invest. 124 (9): 3913-3922, 2014.
- 3) Heianza Y, et al. Diabetes Care. 39 (11): 1909-1914, 2016.

# 服薬アドヒアランス向上のために

● 森 英樹 (岡山赤十字病院 薬剤部)

## 服薬アドヒアランスへの 薬剤師の関わり方

近年、残薬問題やポリファーマシー(多剤併用)について取り上げられる機会も多く、これらは社会問題にまで発展している。厚生労働省がまとめた75歳以上の患者の薬剤費から推計すると、年間の残薬の総額は約475億円とも言われている<sup>1)</sup>。平成25年度の厚生労働省保険局医療課委託調査「薬局の機能に係る実態調査」(速報値)によると、薬局調査(n=998)で残薬について確認したところ、「残薬があった患者は頻繁にいる・時々いる」と答えた割合は90.3%に上った。また、患者調査(n=1927)における「医薬品が余ったことがありますか」との質問について「大量に余ったことがある・余ったことがある」と答えた方は55.6%に上る。このことは、薬剤師として対策を早急に行わなければならない事実だといえる。

服薬アドヒアランスを向上するための工夫としては、①服薬数を少なくする ②服薬法の簡便化 ③介護者が管理しやすい服用法 ④剤形の工夫 ⑤一包化調剤の指示 ⑥服薬カレンダー、薬ケースの利用といった事柄が挙げられる<sup>2)</sup>。

服薬アドヒアランスに関して、医師や患者に任せきりで薬剤師の責任を果たしているとはいえないだろう。薬剤師は、果たして患者は服薬してくれているか、薬の効果は出ているか、副作用は出していないか、といった点について

誰よりも患者に興味を持ち、指導する必要がある。服薬アドヒアランス低下に関する因子を表1に示す。また、服薬したくない、あえて服薬しない、といった患者も見受けられる。こういった患者のことを、岡山赤十字病院(以下、当院)ではPicky Patient(薬を勝手に選ぶ人)と呼んでいる。さらに、予約しているが来院してくれない方もいる。なぜ自分の判断で薬を選ぶのか、なぜ来院してくれないのか。これからは考えていくことが大切である。

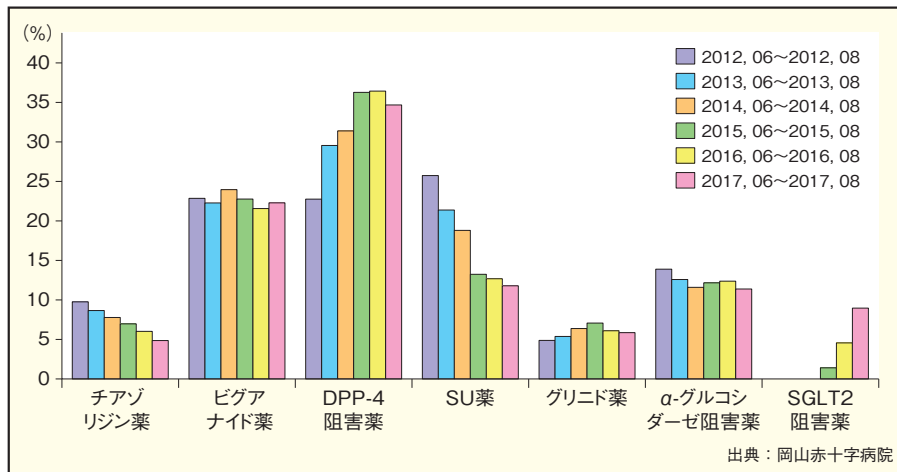
## 処方提案も有用 服用錠数・回数を減らす

当院における、2012～2017年にかけての6～8月の経口血糖降下薬の使用状況を図1に示した。DPP-4阻害薬の使用量は発売後から右肩上がりであり、ビッグアナイド(BG)薬はほぼ一定の水準で推移している。2型糖尿病治療薬として、2015年に週1回投与型のDPP-4阻害薬が登場した。週1回投与型の薬剤は、骨粗鬆症治療薬が2006年に登場しており、薬剤師は連日投与型薬剤からの切り替えには既に慣れているものと考えられる。週1回投与型薬剤の使用を医師に提案することで服薬アドヒアランスの向上が見込める可能性があるということは、頭に入れておく必要がある。また、当院における新規発症2型糖尿病患者に対する薬物療法のデータを表2に示す。メトホルミンとDPP-4阻害薬の併用率は32.8%である。このデータからも、これらを単剤から合剤に変更

表1 服薬アドヒアランス低下に関する因子

Osterberg L, et al. N Engl J Med. 353(5): 487-497, 2005. より抜粋・作表

図1 当院における経口血糖降下薬使用状況



し、服用錠数を減少するという処方提案も服薬アドヒアランス向上につながるのではないかと考える。患者の費用負担や服用錠数を軽減できることは、大きなメリットになるのではないかと。私見ではあるが、服用錠数が減少し、服薬アドヒアランスが向上し、血糖コントロールの向上を実感することができれば、患者にとっても治療を続けることが喜びとなっていくのではないだろうか考える。

## 薬薬連携への取り組み

当院の院外処方率は84%であり、疑義照会は全て薬剤部で行っている。また、新規のインスリン導入や低血糖に関する内容などは、必ず当院で患者指導を行っている。指導内容は、薬剤管理指導依頼書(以下、依頼書)に当院薬剤師が記入し、再確認事項に不安点も記載する。これを患者に手渡し、保険調剤薬局に行ってもらい。保険調剤薬局での患者指導後、記入した依頼書をFAXで返送してもらい。その依頼書はスキャンし、電子カルテに付記する。現在、依頼書の記入時間短縮を目指し、様式の変更について模索中である。外来指導件数は非常に多いが、インスリンやリウマチの自己注射などは患者にデモ器での指導を行うため、その復習となる保険調剤薬局での指導への貢献も大きい。

表2 当院における新規発症2型糖尿病患者に対する薬物療法(治療開始後6カ月以降)

DPP-4阻害薬の使用率 60.0%
メトホルミンの使用率 56.0%
メトホルミンとDPP-4阻害薬の併用率 32.8%

出典：岡山赤十字病院

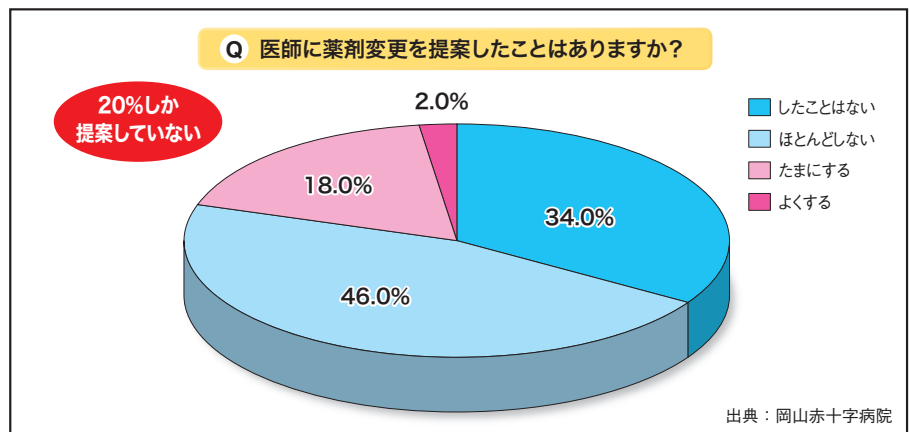
## 薬剤師からの処方提案

当院の保険調剤薬局の薬剤師69名に対し、合剤に関するアンケートを行った。図2に回答結果の一部を紹介する。「医師に薬剤変更を提案したことはありますか」という問いへの回答は、したことはない(34.0%)、ほとんどしない(46.0%)、たまにする(18.0%)、よくする(2.0%)というように、全体の20%の薬剤師しか医師に処方提案をしていない事実が判明した。薬剤師は糖尿病領域に限らず、例えば吸入器のデバイスがその患者に適しているか、検査結果に照らして各薬剤の投与量が最適なのかどうかなど、医師に遠慮することなく処方提案をすべきだと考える。患者の服薬アドヒアランス向上のためにも、薬剤師の積極的な姿勢を期待したい。

### 参考文献

- 1) 日本薬剤師会. 「後期高齢者の服薬における問題と薬剤師の在宅患者訪問 薬剤管理指導ならびに居宅療養管理指導の効果に関する調査研究報告書」. 2008-03. [http://www.nichiyaku.or.jp/action/wp-content/uploads/2008/06/19kourei\\_hukuyaku1.pdf](http://www.nichiyaku.or.jp/action/wp-content/uploads/2008/06/19kourei_hukuyaku1.pdf), (参照2017.11.1)
- 2) 日本老年医学会. 健康長寿診療ハンドブック 実地医家のための老年医学のエッセンス. P.109, メジカルビュー社, 2011.

図2 当院保険調剤薬局の薬剤師69名へのアンケート結果(抜粋)



## REPORT

## 第6回 日本くすりと糖尿病学会学術集会

～実験室から在宅へ 在宅から実験室へ～

●編集部

2017年9月17(日)、18日(月・祝)に、清水 淳一 会長(東京都済生会中央病院 薬剤部)の下、上記学術集会が開催された。本稿では、今後、糖尿病チーム医療での活躍が期待される糖尿病薬物療法認定薬剤師について取り上げたシンポジウム「糖尿病薬物療法認定薬剤師に求めるもの」を紹介する。

## シンポジウム6：座長

小林 庸子 先生(杏林大学医学部付属病院 薬剤部)、  
八代 智子 先生(国立病院機構 村山医療センター 臨床研究部)

## 糖尿病治療への参画 現在そして未来へ

## 【糖尿病薬物療法認定薬剤師に求めるもの】—病院薬剤師の立場から—



濱口 良彦 先生(関西電力病院 薬剤部)

現在、糖尿病有病者および糖尿病予備軍者数は推計で約2000万人といわれ、糖尿病専門医が一人当たり4300人ほどの治療にあたらなければならないことになる。これに糖尿病療養指導士をプラスしてチーム医療としてみても、1チーム当たり1075人で、医療スタッフによる医師のフォローが求められている。

こうした状況を背景に、日本くすりと糖尿病学会でも2015年、「糖尿病薬物療法認定薬剤師」制度が設立された。期待される役割は、糖尿病患者に対し、投薬前から投薬後に至るまで有効かつ安全な治療を目指した処方提案ならびに患者介入を行っていくことであろう。

糖尿病治療においては、仕事や家庭の事情などから治療を優先できない患者、また治療の重要性を理解できない患

者にいかに介入して改善を図るかが、経済的負担への配慮と併せて非常に重要である。慢性疾患治療の服薬遵守率において、糖尿病は経口血糖降下薬を含めても遵守率が6割台と良好でないことが海外研究で報告されている。糖尿病薬物療法認定薬剤師は、遵守率を注視すると同時に、「お薬手帳」に患者への説明内容を記載するなどしてチーム医療の一員として情報共有化に努め、必要に応じて処方提案を行うことも必要となる。

今後、糖尿病薬物療法認定薬剤師は、糖尿病薬物療法に関する十分な知識および技能を持つと同時に、高齢化とともに増加する併存疾患を持つ糖尿病患者の認知症、ADL(日常生活動作)、心血管や腎機能障害、骨折などのリスクも勘案し、積極的に治療に参画してほしい。

## 糖尿病薬物療法認定薬剤師に求めるもの、薬局の立場から



大木 一正 先生(東京都品川区 クリーン薬局)

地域の薬局は、患者にとって医療者とコミュニケーションをとるファーストアクセスの場である。薬局薬剤師は、患者の「住まい」を中心に、後方支援としていかにサポートするかが常に重要である。さらに、今後は薬局薬剤師にとっても地域包括ケアという視点が不可欠になってくると思われる。

薬物療法の基礎知識を持ち、「調剤した薬剤が本当にその糖尿病患者にとって的確か」までを考えて薬学的アセスメントを行うのは薬剤師の基本である。最近では、添付文書を使って一方的に患者や医師に情報提供を行う従来型から、医師・看護師らと情報共有をして患者の生活そのものを見ていくチーム医療型に変わりつつある。こうした流れの中で、薬局薬剤師も患者の生活を見る視点、具体的には食

事・排泄・睡眠・運動機能・認知機能などの状況を把握し、服薬指導も含めて糖尿病治療薬が患者の生活にどのような影響を与えるかを考えていかなければならない。

対「患者」から対「地域」への参画へと薬剤師の関わりをシフトすることが求められている。地域連携の中では、患者の退院後の生活という面から病院薬剤師と薬局薬剤師の「薬薬連携」が非常に重要になる。また、医療者のみならず介護など福祉関係のスタッフとも連携していく必要性から、「糖尿病連携手帳」を活用して情報を共有し、患者家族も含めた糖尿病療養の共通認識の再確認が、今後、大きなテーマになってくるであろう。

## 学生にとって憧れの薬剤師となれるか



厚味 徹一 先生 (帝京大学薬学部 病態生理学研究室)

大学の薬学部が6年制に移行して既に11年が経過した。移行に伴い、医療人教育の視点から薬学部においても「薬学教育モデル・コアカリキュラム」が作成され、4年前の2013年にその改訂版が完成した。この改訂版の大きな特徴は、未来像の不明瞭な従来の「教育目標基盤型」からゴールを明確に示した「学習成果基盤型」に変化した点である。そのゴールとは、文部科学省が示した、学生が卒業時まで身に付けるべき「10の資質」の習得である(表)。これにより、現在、各大学では「実際に薬剤師として働くときに必要なもの」を意識した教育が行われており、本学でも「6つのアウトカム」と称した最終目標に向かって指導している。このような大学の現状に合わせて、糖尿病薬物療法認定薬剤師は、学生が目指し憧れる薬剤師になっていただきたい。そのためにも「見える化」をすすめて欲しい。

また、現場の薬剤師と大学教員との共同研究は依然として低い割合にとどまっている。「専門性を究める学術研究を推進する」という日本くすりと糖尿病学会の設立趣旨に照らしても、私は、糖尿病薬物療法認定薬剤師に「研究マイン

ドを持った薬剤師であり続ける」ことも望みたい。ここでいう「研究マインド」とは、患者と接することにより糖尿病の薬物治療に関する問題を発見し、解決を試みる気持ちを持ち続けるということである。さらに、得られた成果を見える形で発信していくことこそが重要と考える。

表 薬剤師として求められる基本的な資質(10の資質)

- ① 薬剤師としての心構え
- ② 患者・生活者本位の視点
- ③ コミュニケーション能力
- ④ チーム医療への参画
- ⑤ 基礎的な科学力
- ⑥ 薬物療法における実践的能力
- ⑦ 地域の保健・医療における実践的能力
- ⑧ 研究能力
- ⑨ 自己研鑽
- ⑩ 教育能力

### ディスカッション

質疑応答では、来場者が携帯電話やスマートフォンなどから回答してシンポジストと意見交換する「モバイル de アンサー®」を導入した新鮮な試みが行われた。さまざまな質問が寄せられた中から主な内容を抜粋してお伝えする。

**Q1.** 日本糖尿病療養指導士(CDEJ)を持つ薬剤師が糖尿病薬物療法認定薬剤師を取る意義はあるか。

**A**

患者と接する際に必要な情報を収集する情報源となるので、ステップアップとしては必要と思われる。どんな資格にも共通することだが、取得して終わりではなく、そこから患者をはじめさまざまな形で情報発信をしていくという活動を行わない限り、取得の意義はない。

**Q2.** 現役薬剤師が大学と共同研究を行うにはどこを窓口とすればよいのか。

**A**

まずは、今日のような学会の場をきっかけとして交流の機会を作ること。さらに、冒険的ではあるが、自分の出身大学に赴いて相談できる教員を紹介してもらうように頼むなども方法の一つではないか。これからの薬学は、現場と、教育や研究との連携を無視しては進んでいけないと思われる。

## Q &amp; A

## 甲状腺疾患と2型糖尿病



● 後藤 広昌

(順天堂大学大学院 医学研究科 代謝内分泌内科学)

## Q

甲状腺機能異常と2型糖尿病患者の関係について、実臨床で見落とさないためのポイントを教えてください。

(北海道 H.M)

## A

66歳女性、10年前から2型糖尿病で外来通院中であった。SU薬とDPP-4阻害薬内服でHbA1cは6~7%台で推移していたが、定期外来の際に突然の血糖コントロール悪化と体重減少を認め、原因精査のために入院加療の方針とした。

本例での血糖コントロールの急激な悪化の原因として何を考慮すれば良いだろうか。日常の外来診療で血糖コントロールが急激に悪化した場合、圧倒的に頻度の高い原因は食事・運動療法の何らかの不遵守であるが、昨今では悪性疾患・感染症への罹患や認知能悪化による服薬アドヒアランス低下も増加していることに留意したい。一方で、他の内分泌疾患の合併でも糖代謝が悪化し得ることを考慮する必要もある。

本例では、胆道系酵素であるALPおよびγ-GTPの増加を認めていたため、当初は胆道系悪性疾患の合併が懸念されたが、腹部画像診断では悪性疾患の存在は否定的であり、急激な体重減少とALP上昇から甲状腺機能亢進症の存在を疑い測定したところ、FT3とFT4値の上昇および甲状腺刺激ホルモン(TSH)値の低下を認め、精査の結果、無痛性甲状腺炎による糖代謝悪化と診断した(図1)。

## 甲状腺機能亢進症による糖代謝悪化の機序

以前は胃蠕動運動亢進によるgastric emptying rateの短縮と腸管内での糖吸収速度増加による門脈-肝への急速な糖流入により耐糖能異常が生じるとされていたが、胃蠕動運動の亢進自体に疑問を呈する報告もあり、現在少なくともこれらは甲状腺機能亢進症における糖代謝悪化の主因ではないと考えられている。

糖代謝を制御する重要な臓器の一つである肝臓では、甲状

腺機能亢進下でグリコーゲン分解促進に加えて、①筋組織または脂肪組織での乳酸産生増加 ②グルカゴン分泌増加と肝でのカテコールアミン作用の増強 ③筋組織での蛋白分解亢進によるアミノ酸動員 ④脂肪組織での脂肪分解亢進によるグリセロール・遊離脂肪酸動員 ⑤視床下部室傍核へT3が作用することによる交感神経幹を介した中枢神経作用など、複合要因によって糖新生が亢進することが分かってきた。

糖代謝を制御するもう一つの重要な臓器である骨格筋においては、グルコースクランプ法(euglycemic-hyperinsulinemic clamp)を用いて、肝臓からの糖産生の完全抑制下で評価すると、甲状腺機能亢進下ではインスリン依存性の糖取り込み自体には変化を認めない一方、骨格筋でのグリコーゲン合成は抑制され、glucose oxidationおよび乳酸産生は増加し、耐糖能悪化の要因となり得ることが分かってきた。これらの耐糖能変化に対して膵β細胞が代償性インスリン過分泌で対応できなくなると、糖代謝の恒常性は破綻し、糖尿病発症に至ると考えられている<sup>1)</sup>(図2)。

治療に際しては、甲状腺ホルモン過剰により体全体のエネルギーバランスが負に傾いているため、十分な栄養摂取を促し、強化インスリン療法やインスリン分泌促進作用のある薬剤を適

図1 症例提示

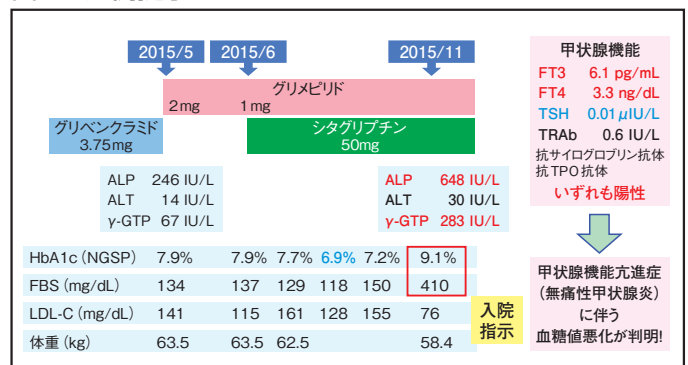
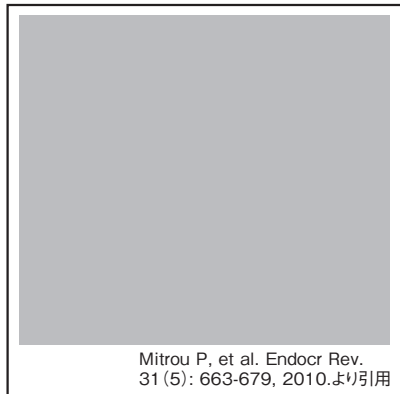


図2 甲状腺機能亢進症における糖代謝悪化のメカニズム



切に用いてエネルギーバランスを正に是正すべきと考えられる。絶対禁忌とはいえないが、消化管への副作用が比較的多い $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬やエネルギーバランスをさらに負に至らしめる懸念があるSGLT2阻害薬は初期の処方としては避けるべきと思われる。

## 甲状腺機能低下症と糖代謝異常

65歳未満の潜在性甲状腺機能低下症自体は心血管疾患の発症増加によって全死亡リスクを増加させ、ホルモン補充療法によってリスクを改善できることが複数報告されている<sup>2,3)</sup>。甲状腺機能低下症による脂質代謝異常や直接的な心機能低下作用がまず原因として挙げられているが、糖代謝異常が関与しているのか否かに関してはデータが乏しい。

少人数での検討では、顕性甲状腺機能低下症においては筋組織・脂肪組織・単核球においてインスリン作用低下および糖取り込み低下が報告されている<sup>4,5)</sup>。一方で、本邦で

の健診データを用いた観察研究では甲状腺機能低下症とメタボリックシンドロームの有病率自体には関連があるが血糖値上昇との関連性は認めなかった。さらにイスラエルからの観察研究では、顕性甲状腺機能低下症(TSH > 10 IU/mLの未治療患者)ではスタチン薬使用の有無にかかわらず新規糖尿病発症リスクが増加したが、潜在性甲状腺機能低下症( $5.5 \leq \text{TSH} \leq 10 \text{ IU/mL}$ の未治療患者)ではスタチン薬使用者でのみ新規糖尿病発症が増加したと報告された<sup>6,7)</sup>。現在までのところ、甲状腺機能低下症が糖代謝悪化に寄与する程度はあったとしても限定的なのではないかと推察されるが、糖尿病治療の大きな目的である心血管イベントの抑制のためには、特に若年者においては甲状腺機能への適切な注意も怠るべきではないことを示唆していると思われる。

## 終わりに

日常の糖尿病診療では、①高ALP血症 and/or 血中コレステロールの低値傾向を認めたら甲状腺機能亢進症 ②高CPK血症 and/or 血中コレステロール高値傾向を認めたら甲状腺機能低下症の可能性を想起し、詳細な問診や甲状腺機能検査を検討するのが、限られた医療財源下での現実的対応法と思われる。

### 参考文献

- 1) Mitrou P, et al. Endocr Rev. 31(5): 663-679, 2010.
- 2) Razvi S, et al. Arch Intern Med. 172(10): 811-817, 2012.
- 3) Grossman A, et al. Am J Med. 129(4): 423-430, 2016.
- 4) Maratou E, et al. Eur J Endocrinol. 160(5): 785-790, 2009.
- 5) Dimitriadis G, et al. J Clin Endocrinol Metab. 91(12): 4930-4937, 2006.
- 6) Gronich N, et al. Diabetes Care. 38(9): 1657-1664, 2015.
- 7) Nakajima Y, et al. J Clin Endocrinol Metab. 98(8): 3280-3287, 2013.