



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



EDITORIAL : 第61回 日本糖尿病学会年次学術集会の見どころ、聴きどころ …… 宇都宮 一典
 Diabetes Front : 1型糖尿病の早期予防と治癒の可能性 update
 …… ゲスト: Åke Lernmark、島田 朗 ホスト: 武井 泉
 REPORT : Total Diabetic Management 2017
 フレイルにならないためのライフスタイル～ Successful agingをめざして～ …… 編集部
 ZOOM UP : 脂肪酸の質の観点から考える2型糖尿病の新たな治療戦略
 Elovl6による脂肪酸鎖長制御と糖尿病 …… 島野 仁
 海外糖尿病NEWS …… 成宮 学
 Q&A : 糖尿病患者とうつ病 …… 石澤 香野

監 修 ● 岩本安彦 門脇 孝 河盛隆造
 武井 泉 田嶋尚子

編 集 長 ● 渥美義仁

編集委員 ● 川浪大治 浜野久美子 宮塚 健 山内敏正

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61回日本糖尿病学会年次学術集会の 見どころ、聴きどころ

糖尿病におけるサイエンスとアートの探究

19世紀に近代内科学を体系化したウィリアム・オスラーは「臨床医学はサイエンスとアートからなる」という言葉を残している。アートとは人を診る力とされているが、大局的にはサイエンスを人類の福祉に還元する見識と解釈できる。サイエンスは、必ずしも人類に幸福をもたらすとは限らないからである。

日本人の糖尿病の病態は、わが国の生活習慣の変貌を背景に、著しく多様化した。また、人口の高齢化に伴って高齢者糖尿病が増え、その反面、小児肥満の増大による若年化も進行している。そして、こうした糖尿病の増加には、近年のわが国における社会的格差が大きく寄与していることも忘れてはならない。今後の糖尿病診療には、個々の患者の背景にある生活習慣の違い、経済格差など、さまざまな条件を見据えた個別化医療が求められているのである。

一方、糖尿病学におけるサイエンスの進歩は目覚ましく、病態の解明は飛躍的に進み、再生医療の領域でも着実に成果が上がっている。また近年、メカニズムの異なる糖尿病治療薬が多く登場し、治療の選択肢が豊富になった。すな

わち、現在の糖尿病診療が直面している課題は、糖尿病学研究におけるサイエンスの成果を今後どのように臨床現場に還元するか、多様化した日本人糖尿病の診療に活用する方略を模索することであり、まさにオスラーの前掲の言葉が、それを象徴している。そこで、本学会のテーマを「糖尿病におけるサイエンスとアートの探究」とした。現在の糖尿病学の最先端のサイエンスを余すことなく網羅するとともに、これからの糖尿病診療の在り方、すなわち「アート」について、多くの職種を交え、多角的に論じていただきたいと願っている。

本学術集会のプログラムの 見どころ

シンポジウムは基礎系、臨床系を併せて計32を予定している。基礎系では糖尿病や合併症の病態から、ゲノム、エピゲノム、再生医療に至るまでさまざまなシンポジウムを企画した。臨床系では、日本腎臓学会、日本栄養・食糧学会、

日本医療情報学会、ヨーロッパ糖尿病学会といった他学会との合同シンポジウムのほか、現在国際的に注目されている大規模介入研究について、実際の主任研究者に発表していただくシンポジウムなどが注目される。また、近年、インスリンポンプ、血糖モニターなどのデバイス開発が目まじしく、これらの最新の知見を総覧する一方で、地域での糖尿病診療の在り方についても、公募シンポジウムとして取り上げた。

さらに3つの特別講演に加え、61回は還暦を過ぎて初心に戻る時宜でもあることから、会長特別企画として、講演「糖尿病克服の歴史—その光と影」、今後も多くの医療従事者に糖尿病診療を志してほしいという思いを込めて、著名な先生方に「私はなぜ、糖尿病医療を志したか」というテーマでお話をさせていただき企画を用意している。

また、debateセッションは毎回人気があるが、実際には白黒をつけることが難しい課題が多い。そこで本学術集会では、一つのテーマに異なった見方があることを明らかにする目的で、Controversyとした。例えば、脂質異常症治療については「中性脂肪」と「コレステロール」、血糖変動では「日内変動」と「日差変動」という2つの論点で、それぞれの意義と課題を解説していただく。いずれも、どちらが重要かという解答のない問題で、それぞれのエキスパートに演者をお願いした。

その他にも、女性演者を揃えたシンポジウム、教育講演、Current Issue、市民セミナーなど、さまざまなプログラムを予定している。

これからの糖尿病学に向けたメッセージ

糖尿病は、インスリン不足によって生じる一連の代謝症候群と定義されている。あらゆる臓器にインスリン受容体があって、インスリンがエネルギー代謝を制御しているが、その作用不足によって臓器障害、すなわち合併症を生じる。私は糖尿病を、慢性的多臓器不全としている。糖尿病の治療目標が合併症の抑制にあることは言うまでもなく、そのために私たちは高血糖の是正に多大の努力を費やしてきた。一方で、最近話題となっているSGLT2阻害薬による介入試験では、HbA1c値のわずかな低下で、心血管疾患や腎症の発症率が抑制されている。また、わが国発のJ-DOIT3研究は、血糖、脂質、血圧の包括的な管理が合併症を阻止することを明らかにした。

これらの研究結果は、高血糖の是正のみでは合併症の抑制は不十分であって、糖尿病の背景にある全身のエネルギー代謝異常を改善する必要があることを示している。これが糖尿病の本態であるが、その病態や原因はいまだ不明と言わざるを得ない。

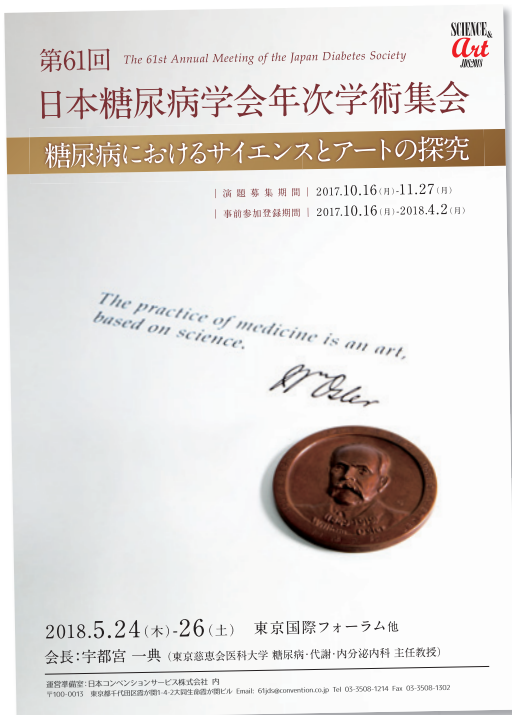
東京慈恵会医科大学の建学の精神は「病気を診ずして病人を診よ」であるが、私たちは糖尿病の研究と診療について、これを怠ってきたのではないかと反省がある。つまり、血糖ばかりみて糖尿病の本態をみていない、血圧、脂質でも同じだが、それでは真の目的は達成できない。本学術集会のスローガン「糖尿病におけるサイエンスとアートの探究」には、そのような意味も込めている。学問、医療技術の進歩は着実に、糖尿病の治療、合併症の阻止といった夢の実現に近づいている。

本学術集会が、新たな時代へのステップになることを期待している。

第61回 日本糖尿病学会年次学術集会

会長 宇都宮 一典

(東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科)



1型糖尿病の早期予防と治療の可能性 update

ハイリスク新生児を追跡した大規模コホート研究の結果から読み解く



ゲスト

Åke Lernmark先生
(Lund 大学)



ゲスト

島田 朗先生
(埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科)



ホスト

武井 泉先生
(原宿リハビリテーション病院)

武井 ● 1型糖尿病は、インスリンを産生する膵β細胞が破壊されてインスリンが欠乏し、生涯にわたりインスリン欠乏状態が続く疾患です。小児・思春期に発症する疾患と思われていましたが、その後、成人であっても発症することが分かっています。発症には、遺伝因子と環境因子が相互に複雑に作用し合うといわれているものの、いまだ予防法は確立していません。

本日は、「1型糖尿病の早期予防と治療の可能性」をテーマとして、Åke Lernmark先生(スウェーデン・Lund大学)、島田 朗先生(埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科)をお招きし、Lernmark先生が参加施設の principal investigatorを務める欧米の新生児を対象とした大規模コホート研究・TEDDY Studyの結果をみながら、現時点で考えられる早期予防や今後の治療の方向性についてお話を伺いたいと思います。

自己抗体出現前に起きている出来事が鍵

武井 ● 1型糖尿病はさまざまな因子が関連して発症するため、etiologyならびにpathogenesisの解明が非常に難しい。Lernmark先生は、TEDDY Studyにおいて1型糖尿病の環境因子の解明を試みられていますが、研究の概要から教えてくださいいただけますか。

Lernmark ● TEDDY StudyのTEDDYは、The Environmental Determinants of Diabetes in the Youngの頭文字をとったもので、欧州(スウェーデン、フィンランド、ドイツ)および米国の複数の医療施設が参加した多施設共同コホート研究です。これまでの数々の先行研究から、1型糖尿病は遺伝因子によるものと、もう一つの原因として環境因子の関与が考えられていますが、具体的にそれがどのようなもので、どう作用して発症に至るのかについては分かっていません。そこで我々は、新生児をスクリーニングしてハイリスク児

を抽出し、彼らが15歳に達するまでの過程を追跡することで膵島関連自己抗体や食事、ウイルス感染、ライフイベントなどと発症との関連から環境因子を同定、トリガーを解明して、1型糖尿病の予防に役立てたいと考えました。

小児の1型糖尿病発症には、第一度近親者に1型糖尿病患者がいるか否かということと膵島関連自己抗体[グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体、インスリン自己抗体(IAA)、IA-2抗体、ZnT8抗体]の存在が重要となります。

島田 ● スクリーニングの内容は、どのようなものだったのでしょうか。

Lernmark ● まず、2004～2010年の間に生まれた新生児44万人に対して1型糖尿病の発症に最も強く関連するハイリスクHLA遺伝子の有無を調べ、ハイリスク遺伝子を保有する小児を抽出しました。彼らはもちろんまだ糖尿病を発症していないprediabetesの段階です。

次に、ハイリスク遺伝子を持つ小児を登録し、毎月1回の検便と、3カ月に1回の血液検査を実施しました。4歳までは

3カ月に1回、それ以降は半年に1回受診してもらい、15歳に達するまで追跡します。2017年4月時点での登録症例の平均年齢は9.5歳、最年少7歳、最年長は13歳です。

島田●現時点で何人くらいが1型糖尿病を発症したのでしょうか。

Lernmark●膵島関連自己抗体の出現を確認したのは2017年前半時点で約800人、1型糖尿病を発症したのは281人です。

1型糖尿病の病期分類では、1型糖尿病は症状が現れる前から始まり、いくつかの段階を経て発症するという考えから、3つのステージに分けて考えられます(図1)。Stage 1は複数の膵島関連自己抗体が出現しているが血糖値は正常、stage 2では高血糖状態になり、stage 3では糖尿病の症状が出現します。最初の膵島関連自己抗体の出現前、つまり図1のstage 1の前の段階でβ細胞に何かが起こっているはずですが、それが一体何か。その解明が検討すべき大きなテーマです。

これまでの研究結果から分かったこと

武井●TEDDY Studyは現在も継続中ですが、これまでの結果を振り返って、新たに気づかれた点などありましたか。

Lernmark●私が本当に驚いたのは、1型糖尿病発症リスクの高い遺伝因子と複数の膵島関連自己抗体を保有する小児では、生後1歳未満という非常に早い段階で最初の膵島関連自己抗体(primary autoantibody)が出現したことです。

TEDDY Studyにおけるprimary autoantibody出現と年齢との相関をみた追跡調査の結果は図2の通りです。膵島関連自己抗体の出現は生後9カ月まで急激に増え続け、その後ゆっくりと減少します。生後1年以内では、最初にIAAが出現し、その後5年間で減少します。一方、GAD抗体は生後2~3年まで増え、6歳まで比較的維持されます。

1型糖尿病発症リスクの高い小児では、膵島関連自己抗体を2つ以上保有している場合、30~70%は72カ月(6年)後に1型糖尿病を発症しています。また、1つしか保有していなくても20%が発症しました。

TEDDY Studyの症例をご紹介します。12歳で1型糖尿病を発症した男児の例ですが、この症例では1歳の時にIAA陽性となり、その6カ月後にGAD抗体の力価が上昇しました。さらにその6カ月後にIA-2抗体の力価が上昇しましたが、その後低

下しました。一方、GAD抗体の力価は発症まで維持されました。

また、2人目の男児の例では、10歳の時に1型糖尿病を発症しましたが、7歳まではGAD抗体、IA-2抗体ともに陰性でした。その後、両者とも陽転化しましたがIAAは陰性のままでした。彼の場合は進行が非常に速く、無症状のprediabetesの段階からHbA1c値の上昇が見られました。

島田●無症状にもかかわらず、HbA1c値が上昇するのは興味深いですね。遺伝的に1型糖尿病発症リスクが高く、膵島関連自己抗体を複数保有している小児では、発症率が非常に高くなるのお話がありましたが、ある自己抗体が陰転化してもリスクは低下しないということですね。

Lernmark●恐らく。まだ断定はできませんが、このことは、我々が次世代シーケンサーによって発見したマイナーなHLA多型において説明がつくかもしれません。

島田●非HLAプロセスの関与でしょうか。

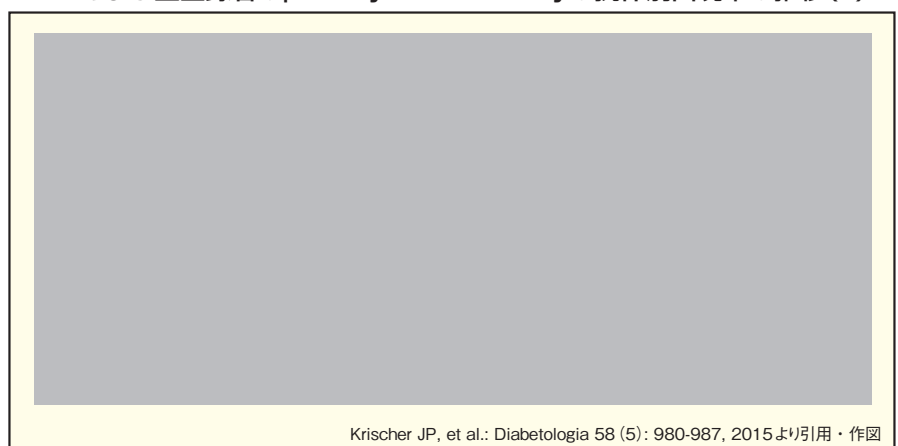
Lernmark●非HLAも寄与し得ますが、本当のところはまだ分かりません。

島田●TEDDY Studyでは、1型糖尿病の発症機序において

図1 1型糖尿病の病期分類



図2 TEDDY Studyにおける、0~6歳児の膵島関連自己抗体出現の分布(a)および全登録者のprimary autoantibodyの抗体別出現率の推移(b)



膵島の自己免疫にinitiationステージが存在することが発見されました。そして、非HLAがそのステージに寄与している可能性があり得る、と。しかし一方で、非HLAは関与しないといっている論文もありますし、興味深いところです。

抗PD-1抗体治療と劇症1型糖尿病

島田●日本では、悪性黒色腫(メラノーマ)や非小細胞肺がんなど悪性腫瘍を治療する患者の多くが免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1抗体)による治療を受けていますが、免疫機序を介すると考えられる副作用が発生するといわれています。日本では抗PD-1抗体治療を受けている患者の約0.3%が劇症1型糖尿病を発症していることから問題になっています。極めて急激な発症経過をたどる劇症1型糖尿病は、制御性T細胞の機能低下によるのではないかと考えますが、いかがでしょうか。

Lernmark●スウェーデンでは劇症1型糖尿病の報告はないため、お示しできるのはこの病型に類似する症状を呈した例になりますが、私は膵島の慢性炎症に起因すると考えます。私が診た小児2症例は、いずれも脳浮腫で死亡しましたが、膵臓に大量の炎症細胞が存在したにもかかわらず、膵島関連自己抗体は陰性でした。うち1例はケトアシドーシスを伴ったもののHbA1c値は正常でした。

島田●劇症1型糖尿病の症状と類似していますね。

Lernmark●はい。2つの症例のうち1例では、マクロファージと樹状細胞の浸潤がみられました。膵島炎は1型糖尿病の臨床的発症に近づいていることを示すマーカーだと思えますが、先ほどの1型糖尿病の病期分類(図1)のstage 1では、例えば炎症の蓄積など、何か他のことも起こっているのだと考えられます。

島田●膵所屬リンパ節の反応でしょうか。

Lernmark●はい。我々はTEDDY Studyで一つの抗体出現の前に起こっていることを解明しようとしているので、ウイルスをトリガーと考えた場合、抗原に最初に出会うIgMについても観測しなければなりません。しかし現段階で調べることができているのはIgMの次に反応するIgGです。検査のタイミングが追いついていないということになります。我々は検査のタイミングが1カ月間隔でも遅すぎるとみえています。しかも、ウイルスの種類は200以上あるのに、生後3、6、9カ月の子供たちから採取できる静脈血はとても少量で、抗体を持つ子供は少ない…我々のジレンマです。

ウイルスが1型糖尿病発症の 主要なトリガーか

島田●1型糖尿病の発症の誘因となる環境要因として、先ほどのウイルスの他に、乳児期の人工乳の摂取なども候補と

して挙げられています。国際的な多施設共同研究TRIGR試験の結果では、加水分解した牛乳が1型糖尿病の発症リスクを高めるか否かが検討された結果、予防効果はないと報告されています。TEDDY Studyでも同様の見解が示されていたと思いますが、やはり牛乳摂取は発症の誘因として貢献しないとお考えになりますか。

Lernmark●はい。そのようです。

島田●発症誘因となる主な環境要因はウイルスということでしょうか。

Lernmark●ウイルスは環境要因の一部と考えられます。その根拠にTEDDY Studyの検討結果があります。TEDDY Studyでは参加者に3カ月に1回の受診を依頼していますが、次の受診までの3カ月の間にIAA陽性となった子供が上気道感染症を発症したという報告がありました。

島田●TEDDY Studyでの検討結果によれば、その3カ月以内に上気道感染を起こしたウイルスが1型糖尿病発症の誘因の一つと考えられる、ということですね。

GAD-alumワクチン療法の可能性

武井●欧米における1型糖尿病への治療介入は、従来のインスリン療法による疾患のコントロールから、免疫療法で免疫寛容を誘導し、発症の予防や進展を抑制する方向へと大きく変化してきています。

一例として、1型糖尿病の主要抗原であるGADに水酸化アルミニウムを配合したGAD-alumを投与し、GADに対する反応を抑制する治療法の開発が挙げられます。GAD-alumは発症を予防し進展を抑制すると考えられている一方、T細胞の活性化がみられたとの報告もあります。この矛盾についてはどのようにお考えになりますか。

Lernmark●DIAPREV-ITという、1型糖尿病発症リスクの高い子供に対するGAD-alum投与の安全性と一次予防効果をみたプラセボ対照試験の結果が公開されましたが、この試験ではGAD-alumの安全性については検証されたものの1型糖尿病の進展抑制や予防の効果については示されていません。T細胞反応についてもまだ調査中ですし、正確な用量漸増調査もまだ行っていません。従って、GAD-alum 20 μ gの2回投与により、ある群では自己免疫反応が活性化されるかもしれませんし、投与量が十分に低い場合には制御性T細胞がさらに活性化もしくは維持されることがあるかもしれません。

そのため、私はGAD-alumの効果検証の次のステップとして、ピーナッツアレルギーの場合と同様に、さらに低い投与量から始めて、徐々に投与量を増やして免疫寛容の状態を観察していく臨床試験の実施が必要だと考えています。同時に、さらに多くの血液サンプルを採取し、T細胞の反応についても調べる必要があると思います。

我々が最初に行ったGAD-alumの調査研究では、GAD-alum 20 μ gを2回投与した群でのみ5年経過時点でC-ペプチドが維持されたことを示しました。

島田●1型糖尿病発症の主要な誘因として考えられるウイルスの話に戻りますが、発症のトリガーとなるウイルスの特定についてはいかがでしょうか。私個人としては、Toll様受容体(TLR)に付着したRNAウイルスまたはDNAウイルスなどがトリガーとなるのではないかと推察していますが。

Lernmark●そうかもしれません。しかし、発症にはウイルス以外に他の何かが必要だと私は考えています。ウイルスだけでは十分ではありません。

グルテンに起因する自己免疫疾患のセリアック病の例で考えてみましょう。セリアック病に関する知見によれば、生後9カ月までのグルテン過剰摂取だけでは発症要因として不十分です。一方、ロタウイルスへの感染だけでも不十分です。しかし、両方の要因が合わさるとトリガーとなり、発症に至ります。ロタウイルスに感染したものの不顕性で食欲のない子供にgruel(牛乳ベースの粥状の燕麦のこと)を与える、つまりウイルスによって胃腸炎を起こしているところに大量のグルテンを一度に摂取すると、それら2つの要因がトリガーとなって免疫反応が引き起こされるのではないかと考えられるのです。

1型糖尿病治療の今後

武井●1型糖尿病の治療や完治の可能性についてはいかがでしょうか。

Lernmark●予防が第一だと思います。まず我々は糖尿病の

etiologyを理解しなければ治療できません。何がトリガーとなり、免疫系がどのように反応するのか——つまり人間の免疫系についてより多くの臨床試験を行うことでさらに理解を深める必要があるでしょう。

我々は今後、TEDDY Studyで遺伝的にインスリン自己抗体を持つ可能性の高い子供を抽出してインスリンの経口投与を行う予定です。これにより、リスクの高い子供においてprimary autoantibody発現が阻止されることを願っています。そのようにして制御のメカニズムを理解できれば、予防も可能ではないかと思えます。

完治に関しては、移植膵島における免疫系の活性化やGAD抗体陽性化の再発を止めることができれば、治療につながる免疫寛容をもたらすことができるでしょう。

島田●移植は、レシピエントに自己免疫がなければ有効ですが、自己免疫があると効き目がありません。従って、私は自己免疫の制御が非常に重要だと考えています。1型糖尿病治療のポイントとしては、自己免疫系の制御と膵島移植、iPS細胞の活用などを組み合わせることが重要だと思います。

Lernmark●そうですね。

TEDDY Studyの長期目標は、1型糖尿病の疾患感受性遺伝子を有する個人においてトリガーとなる感染性因子、食事要因、心理社会面も含めたその他の環境因子の同定にあります。そうした因子の同定が1型糖尿病のpathogenesis理解につながり、予防への新たな戦略をもたらすでしょう。

武井●本日は、今後の1型糖尿病治療にとって示唆に富む議論ができました。

ありがとうございました。

REPORT

Total Diabetic Management 2017

フレイルにならないためのライフスタイル

～ Successful agingをめざして～

●編集部

去る2017年11月19日(日)、東京・有明の東京コンファレンスセンター有明で、「Total Diabetic Management (TDM) 2017」が開催された。TDMは高齢糖尿病患者の問題を検討する研究会で、4回目を迎える今回のテーマは「フレイルにならないためのライフスタイル ～ Successful agingをめざして～」。基調講演、参加型ディスカッションのワールドカフェ、総合討論を通して、フレイル予防のための介入について多面的に意見が交わされた。

基調講演 1

座長 吉岡 成人 先生 (NTT 東日本札幌病院)

フレイルの社会的側面 ～その実態と予防戦略

演者 藤原 佳典 先生 (東京都健康長寿医療センター研究所)



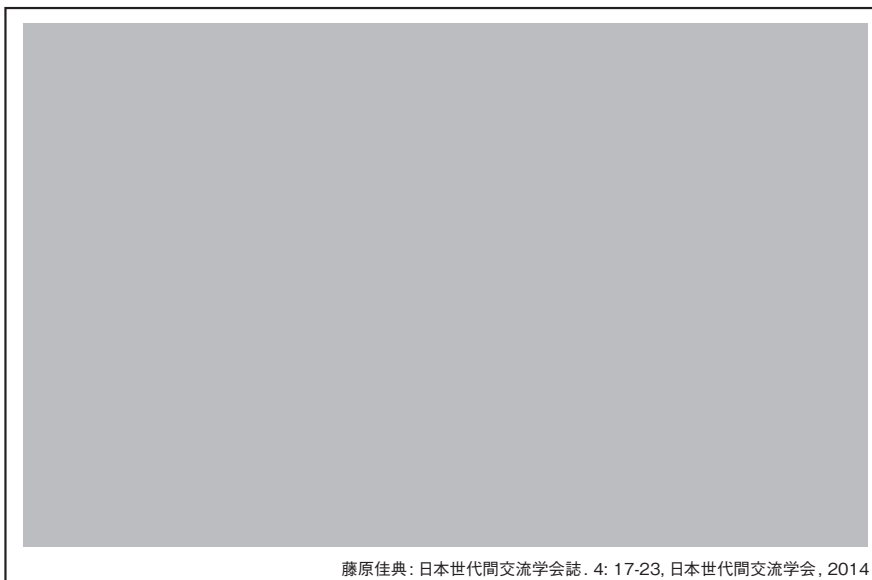
フレイルは、ご存じの通り frailty の日本語訳で、元々、加齢に伴って生理的機能が低下することにより体全体が脆弱になった状態を指す言葉だが、現在は、これに加え認知機能低下、精神・心理面での衰え、社会的問題が加味された多面的要素をもつ概念として捉えられている。2010年に Gobbens が提唱した「フレイルの統合的概念モデル」¹⁾に則れば、身体的フレイル、心理的フレイル、社会的フレイルに分類できる。

本日のテーマ「フレイルの社会的側面」は、この分類の社会的フレイルに該当する。社会的フレイルについてはまだ定義が確立されていないが、我々が使いやすい表現として使っ

ているものを挙げると、「社会活動への参加や社会的交流に対する脆弱性が増加している状態」ということができる。

さて、日本の高齢者全体の生活機能、健康度の分布をみるとおおむね図のようなになる。下位10%が要介護高齢者、次の下位10%は要支援高齢者である一方、その対極にある上位20%はproductive aging、つまり、まだ現役で社会貢献をし得る「恵まれた高齢者」である。しかし、この健康度は、障害や病気あるいは加齢変化等により徐々にダウンシフトし、フレイルの状態に近づいていく。具体的には、「就労」というproductiveな社会貢献からボランティア活動や地域活動などの「無償の社会貢献」へ、さらにそこから趣味・け

図 生活機能に応じたシームレスな社会参加・関係



藤原佳典: 日本世代間交流学会誌. 4: 17-23, 日本世代間交流学会, 2014

いこなどの「生涯学習」へ、さらにその次の「友人・近所付き合い」を経て、最終的には送迎付きの「通所サービス」へと、社会参加のハードルの高い活動から低い活動へと重層的に移行する。社会的フレイル回避のためには、友人や近所付き合いなどの「交流」や「外出」により社会性・社会関係を維持することが重要である。

とはいえフレイルは、身体的フレイル、心理的フレイル、社会的フレイルが三位一体となり、徐々に悪化していくため、介入においては全体を底上げするような戦略が必要となる。

まず、介入が必要な高齢者を特定するためには、「閉じこもり状態」の有無が指標となる。「閉じこもり状態」とは、基本的に外出頻度が週1回以下の場合をいう。より早期のフレイル予防を考えると、「閉じこもり」傾向の時点で把握する必要がある。さらに、単に外出するだけではなく、「交流しているか」ということ、つまり社会的孤立状態の有無も介入の指標となる。この場合、電話、メール、対面接触の全てを合わせて週1回未満である状態を指す。ちなみに、我々の調査結果では、この両者が重なると、いわゆる老年症候群といわれる転倒発生リスクが増加することが分かっている。

ここで我々の研究所が行った埼玉県・鳩山町における、地域でのフレイル予防・改善介入プログラムをご紹介したい。この介入プログラムは、週2回、1コマ100分×22回、3カ月

間の構成で、毎回60分間の体操を基本に、残りの時間で栄養指導・学習、調理実習などの栄養面と心理・社会的アプローチを交互に受けるというものである。3カ月後の調査結果では、介入群でフレイル状態が有意に改善したことが示された²⁾。従って、こうした三位一体のプロジェクトはある程度展開が可能と考えられるのではないかと思う。

問題は、今後、こうした活動を地域でどう展開・普及していくかである。わが国では、フレイル対策のメインターゲットとなる75歳以上の後期高齢者がこれから急増する大都市部と、既に増加が頭打ちとなった地方とで二極化している。こうしたことに加え、区や市内においてもフレイル該当者の多いエリアもあれば少ないエリアもあるという格差が存在する。そのため、1つの市や町村をひとつくりにするのではなく、対象となる高齢者が主体的に参加できる地域、つまり生活圏内で考え、対応していく必要がある。さらに、フレイルの対策には、身体面、栄養、運動、社会参加、心理面など、複合的な対応が必要となる。従って、現在途上にある地域包括ケアシステムの地域づくりの中での複合的なフレイル対策の実施こそが行政にも医療者にも求められている。

参考文献

- 1) Gobbens RJ, et al.: J Am Med Dir Assoc 11(5): 344-355, 2010.
- 2) Seino S, et al.: Geriatr Gerontol Int 17(11): 2034-2045, 2017.

基調講演 2

座長 小川 吉司 先生 (青森県立中央病院 糖尿病センター)

糖尿病患者における骨粗鬆症の予防と治療の実際

演者 岡崎 亮 先生 (帝京大学ちば総合医療センター 内分泌代謝内科)



骨粗鬆症は圧倒的に女性に多い疾患だが、実は、外見上や日常生活上は問題がなくとも骨折リスクの高い高齢男性は多いため、男性も75歳を過ぎたら骨に注意が必要である。骨粗鬆症は、高齢者のQOL低下の要因であると同時に、要介護、寝たきりの主要な原因でもある。骨粗鬆症は薬物により治療可能な疾患であり、薬物治療が非常に有効である。にもかかわらず、日本の骨粗鬆症の薬物治療率は世界的にみても低い。従って、骨粗鬆症、さらに骨折予防に対しても、積極的に薬物治療を行うべきだというのが私の基本的な考えである。

では、高齢者に対する最初の介入において何をすべきかだが、第一に、患者に「骨折歴を尋ねること」である。原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準の要件にはまず、大腿骨近位部骨折または椎体骨折、次に軽微な外力により骨折する脆弱性骨折がある。脆弱性骨折があれば薬物治療が基本だが、骨折がない場合には骨密度を測定し、非常に低い場合

に薬物治療開始となる。

第二は、「身長を測ること」である。もし身長がトータルで2cm縮んでいる場合には椎体骨折を起こしている可能性が高い。そのため、X線撮影により胸椎や腰椎の椎体骨折の有無を確認する必要がある。少なくとも年に1回は身長を測るべきであろう。

しかし、上記以外にも、骨折のリスク因子がある場合には薬物治療を開始してもよく、リスク因子となる疾患として生活習慣病が考えられることが、海外の研究結果で示されている。

糖尿病に関しては、英国の非常に大規模な保険のデータベースから、糖尿病は1型、2型ともに明らかな骨折のリスク因子であることが分かっている¹⁾。それを裏付ける、血糖コントロールと骨折との関連性については、最近の台湾の大規模疫学スタディの結果から説明できる。このスタディでは、7年後の追跡調査において、HbA1c値8.0%、9.0%、

10.0%の血糖コントロール不良群では確実に大腿骨近位部骨折が多いことが示された²⁾。従って、血糖コントロールが悪いと骨折リスクも高くなると考えられる。

さらに、英国の最近の研究では、1型糖尿病患者では非常に若い時点での骨折が多いことが分かった。非糖尿病患者の大腿骨近位部骨折は70歳代に多いが、1型糖尿病の場合には40歳代でも骨折を起こし得ることが示されている³⁾。1型糖尿病の診断を受けている場合には、年齢・性別にかかわらず、骨の評価を一度は行うべきであろう。

一方、一般的に骨密度が高いとされる2型糖尿病においても骨密度測定の重要性は同様である。2型糖尿病では骨密度が低いとさらに骨折しやすくなるため、骨密度の評価は行った方がよい。

ところで、2型糖尿病で骨密度が高くても骨折することには他の要因があるはずだといわれている。現在、骨粗鬆症の定義は、「骨強度が低下し、容易に骨が折れる状態」である。骨強度は骨密度と骨質から成るため、骨密度に問題がないのであれば、骨質が悪いということになる。さらに、骨以外の要因として、転倒しやすさや動脈硬化なども関わるが、ビタミンDも重要である。日本では注目されることが少ないが、実は、世界的にはかなり以前からビタミンD充足度の低い人の方が糖尿病の発症が多いといわれてきた。ビタミンDはカルシウムの吸収に必須だが、閉経後の

日本人2型糖尿病女性の大半がビタミンD不足だという報告もある⁴⁾。ビタミンD充足度評価には血清25(OH)D測定が必須で、日本でも2016年度より保険適用となっている。

では、不足したビタミンDを補えば糖尿病リスクは低下するののかといえばそう単純なことではなく、恐らく10年、20年、30年に及ぶビタミンDが不足した状態の持続が糖尿病の発症と関係しているのではないかとされている。

以上をまとめると、糖尿病患者には、ベースとして「より骨折が多い要因をもっている」ことを自覚してもらい、糖尿病の診断早期から積極的に骨粗鬆症薬物治療を開始し、ビタミンD充足度の評価を定期的に行うことをおすすめしたい。糖尿病患者に骨粗鬆症治療を行うことは、患者のQOL、ADLの維持・向上のみならず、糖尿病の進展抑制にも良い影響を与えると考えられる。

参考文献

- 1) Hippisley-Cox J, et al.: BMJ 344: e3427, 2012.
- 2) Li CI, et al.: J Bone Miner Res 30(7): 1338-1346, 2015.
- 3) Weber DR, et al.: Diabetes Care 38(10): 1913-1920, 2015.
- 4) Mori H, et al.: Intern Med 54: 1599-1604, 2015.

ワールドカフェ

TDMを特徴付ける参加型ディスカッション・ワールドカフェ。参加者がテーマごとに3グループに分かれ、各グループで自由に意見を交わし、一定時間が経過すると、ホストを残して別のグループに移動していく形式で展開される。

参加者からは、多職種が1つのテーマについて意見を出し合い、結論に導いていく経験は糖尿病チーム医療の実践の上でも必ず役立つという感想が挙がっていた。

グループ①

「フレイルにならないための食事と運動」

ファシリテータ

中塔 辰明 先生
(岡山済生会総合病院 糖尿病センター)
山辺 瑞穂 先生
(医療法人社団啓卯会 村上記念病院)

グループ②

「フレイルにならないための骨折予防」

ファシリテータ

辻野 元祥 先生
(東京都立多摩総合医療センター 内分泌代謝内科)
小川 吉司 先生
(青森県立中央病院 糖尿病センター)

グループ③

「フレイルにならないための社会参加」

ファシリテータ

古川 真 先生
(釧路赤十字病院 内科)
赤司 朋之 先生
(医療法人社団シマダ 嶋田病院 内科)

総合討論

座長 貴田岡 正史 先生 (一般社団法人 臨床糖尿病支援ネットワーク)、
福田 正博 先生 (医療法人弘正会 ふくだ内科クリニック)

発表 各ワールドカフェ ファシリテータ

総合討論では、高齢糖尿病患者のポリファーマシーの話題を発端に、会場からは現在のEBM (evidence based medicine) 中心のあり方に疑問が呈された。EBMを重んじるばかりに「患者が現実にとどういったことで困っているのか」という視点がなござりにされがちとの指摘があり、改めて患者からみた医療という側面から対応していく必要性が訴えられた。また、フレイルの予防として、高齢者が自然に行動し、交流の機会をもつことにつながる「高齢者サロン」の活用例も紹介された。

総合討論

グループ① 「フレイルにならないための食事と運動」

食事と運動の面からフレイル予防を考える上で、グループ①では「現在、何が問題なのか」、「その問題点の解決のために何が必要か」「各自でどのような取り組みをすべきか」の3段階でディスカッションが進められた。最終的に、「診療後に患者のライフスタイルをよく聞く」「その情報をチームで共有できるようにするのがよい」という結論が導き出された。

ラウンド1 ～フレイルにならないための食事と運動～

今何が問題か、
各施設の現状や問題点を持ち寄って、
現状における認識を共有しましょう

「フレイルの予防」を考える上で、現在何が問題な
のでしょうか。各施設や地域における現状や問題
点を話し合っ、認識を共有しましょう。

- ・フレイルに対する認識と理解の現状
- ・高齢者糖尿病における食事療法の現状と問題点
- ・高齢者糖尿病における運動療法の現状と問題点

ラウンド2 ～フレイルにならないための食事と運動～
では、その問題点を解決するために、
何が必要でしょうか？

- ・フレイル・サルコペニアに対する認識不足
- ・認識を広めるためにはどうすれば良いか
- ・フレイル・サルコペニア診断の遅れ
- ・臨床の現場でフレイルの概念を活用するにはどうしたら良いか
- ・早期の発見・診断のためにはどうすれば良いか
- ・高齢者の食事療法に対する理解不足とふさわしくない食事療法
- ・望ましい食事療法とは（その理論と指導の実際）
- ・そのためにはどのような取り組み、サポート、社会資源などが必要か
- ・サルコペニアに対する理解不足と不十分な運動指導
- ・望ましい運動療法とは（その理論と指導の実際）
- ・そのためにはどのような取り組み、サポート、社会資源などが必要か

ラウンド3 ～フレイルにならないための食事と運動～
これからどのような取り組みを
していけば良いでしょうか？

実際にどのような取り組みをしていきたいですか？

- ・自分としては（自分の職種としては）何ができそう
ですか？
- ・自分の強みは何ですか？
- ・自分としてはどのような役割を果たしたいですか？
- ・チームメンバーの強みは何ですか？
- ・その強みを生かすために、どうしたら良いですか？
- ・明日からできることは？

グループ② 「フレイルにならないための骨折予防」

グループ②では、具体的な症例3つを取り上げ、症例ごとに本人、家族、社会資源の切り口から問題点を抽出し、対処法を検討する形で進められた。高齢患者の骨折予防に対し、栄養指導の取り入れ方、社会資源の活用の仕方などについて積極的に意見が交わされた。

検討項目

- 本人に対して
 - ・ 食事指導
 - ・ 生活指導
 - ・ 必要な検査
 - ・ 治療介入
 - ・ その他
- 家族に対して
 - ・ 指導
 - ・ 協力
- 社会資源の活用

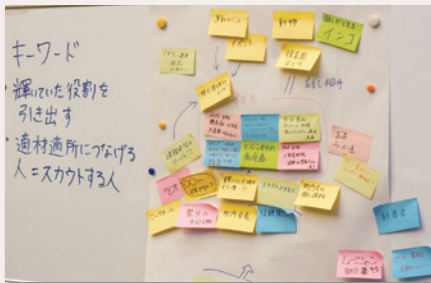
キーワード

- 本人
 - ・ 体重減少→低栄養、栄養評価、悪性疾患
 - ・ 握力低下・サルコペニア→ADL・自己注射
 - ・ 薬物療法→アドヒアランス・コンプライアンス
低血糖、ポリファーマシー、脱水
- 家族
 - ・ 独居、家族
 - ・ 転倒予防→住居環境
- 社会資源
 - ・ 介護保険
 - ・ 社会参加、高齢者サロン、通所リハビリ



グループ③ 「フレイルにならないための社会参加」

ディスカッションから生まれたアイデアを参加者が行動を起こすきっかけにすることを目標にして、参加者自身が体験した患者症例を持ち寄って共有、社会参加の基本となるコミュニティーのメンバーとして何が出来るかを出発点にディスカッションが行われた。



ムーブメントの起こし方

- ① リーダーがガッツを持って立ち上がり、嘲笑される。
- ② 最初のフォロワーが参加。リーダーにどのように付いていくのかを示す。リーダーは彼を対等に扱う必要がある。
- ③ 2人目のフォロワーが現れる事で、ただの変人から集団に変わり、存在が公になる。彼らが他の人たちを呼ぶ。
- ④ 参加する人が増えてきて、ティッピングポイント（転換点）に達してからはどんどん参加者が増えていく。こうなると参加するリスクは減り、参加しても笑われなくなる。

ZOOM UP

脂肪酸の質の観点から考える2型糖尿病の新たな治療戦略

Elovl6による脂肪酸鎖長制御と糖尿病

● 島野 仁 (筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科)

脂肪酸の新しい質的視点：
脂肪酸伸長酵素Elovl6

脂肪酸は、血中遊離脂肪酸、脂肪肝、膵β細胞などにおいて、脂肪毒性やインスリン抵抗性、分泌不全の重要な構成要因と考えられるが、多くはその高値や蓄積すなわち量的視点で議論され、肥満や臓器脂質の蓄積の解消が治療・予防に重要と考えられていた。

我々は、従来から脂質合成のマスター転写因子SREBP (sterol regulatory element-binding protein)-1による量的制御と脂肪毒性機序の研究を展開してきた¹⁾が、その標的遺伝子の一つとして発見したelongation of very long-chain fatty acids family member 6 (*Elovl6*)は飽和あるいは単価不飽和脂肪酸の鎖長をC16からC18に延長する脂肪酸伸長酵素の一つで、臓器の主要な長鎖脂肪酸組成を鎖長の視点で制御している酵素である(図1)²⁾。

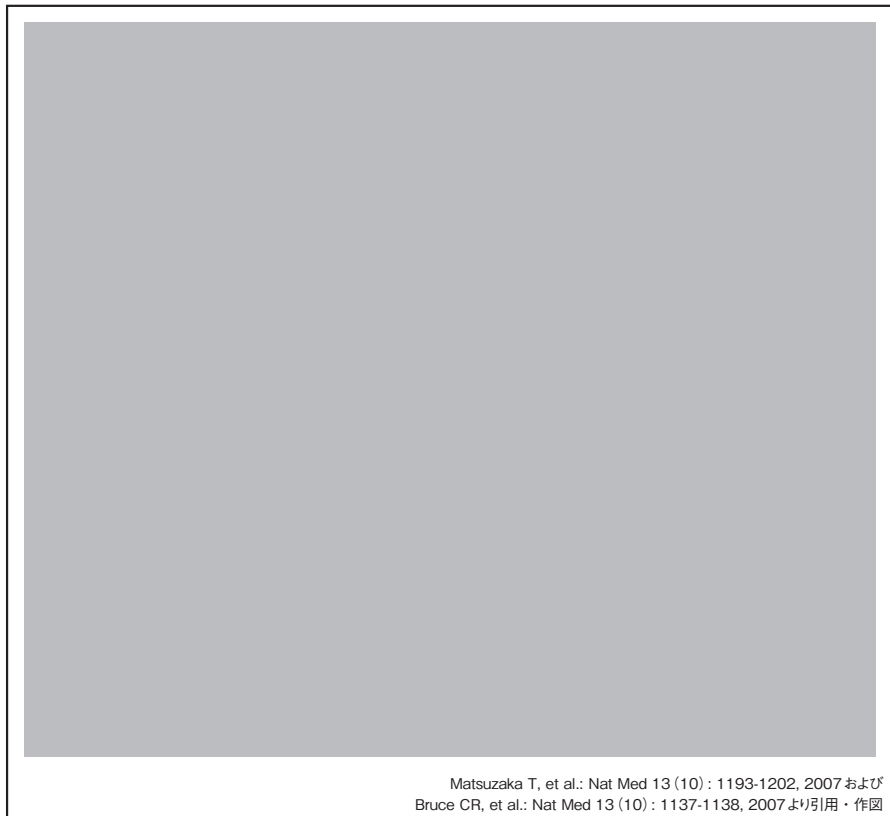
*Elovl6*ノックアウト(KO)マウスの解析から、肥満でもインスリン抵抗性を来さない(図1)³⁾、脂質異常症があっても動脈硬化にならない⁴⁾、脂肪肝でも脂肪性肝炎にならない⁵⁾など、臓器や血中の脂肪酸の量ではなく、質の違い、特に脂肪酸鎖長の違いがさまざまな代謝性病態に重要な影響を及ぼすことが見いだされ、生活習慣病の新しい治療の可能性を提言している。さらに最近では、血管障害モデルにおいて新生内膜肥厚の抑制を認めている⁶⁾。

Elovl6欠損はdb/dbマウスの
糖尿病発症を抑制

本稿では、*Elovl6*による脂肪酸の質的制御がインスリン分泌にもたらす影響を、肥満2型糖尿病モデル*db/db*マウス(以下、*db/db*マウス)で検討した結果を紹介する⁷⁾。*Elovl6*全身KOマウスを*db/db*マウスと交配して作製したダブルミュータントマウス*dbdb/Elovl6* KOでは、対照の

*db/db*糖尿病モデルに比し、肥満は変わらないもののインスリンが高値のため、血糖値とHbA1c値が改善して糖尿病症状が消失し、糖尿病の発症を完全に抑制した(図2)。これは著明なラ氏島の増大、インスリン分泌保護のためであった(図3)。

この*Elovl6*欠損による膵β細胞保護作用の分子メカニズムを解析したところ、*db/db*マウスのラ氏島は、炎症性サイトカインおよび細胞ストレスの増加、インスリン分泌の低下を来し、糖尿病発症時には、β細胞量の低下を観察する。それに対し、*dbdb/Elovl6* KOでは、これらの炎症やストレスが軽減し、インスリン分泌の回復に加え、細胞増殖能の増加とアポトーシスの低下を伴うβ細胞量の著明な増加を認めた。このβ細胞保護の機転における臓器脂肪酸の視点からの重要な示唆として、*db/db*マウスのラ氏島ではオレイン

図1 *Elovl6*の欠損により肥満に伴うインスリン抵抗性が改善される

酸が著明に増加しているのに対し、*dbdb/Elov16* KOでは、*Elov16*の酵素活性から予想されるようにオレイン酸の増加が消失しており、グルコース応答性インスリン分泌回復のメカニズムと考えられた。膵β細胞の脂肪毒性としてはパルミチン酸が主役と考えられていたが、少なくとも肥満*db/db*マウスのラ氏島においては、オレイン酸の脂肪毒性という新しい視点が得られた。従って、*db/db*マウスではβ細胞内のオレイン酸が関与する機能的なインスリン分泌障害とβ細胞外から炎症を介した障害によるβ細胞量の低下という2つの機序が作用しているようであり、いずれにおいても*Elov16*欠損によるオレイン酸の低下がこれら機能的、細胞量障害のいずれにも保護的に働いたと考えられる。現在、β細胞特異的KOマウスとの交配を施行中で、炎症機序での解析が進行中である。

Elov16欠損は肝臓におけるインスリン抵抗性を抑制する

以前の報告で、*Elov16* KOが遺伝性(レプチン欠損*ob/ob*マウス)との交配あるいは食事誘導性肥満モデルマウスにおいてインスリン抵抗性から免れていることを観察した。この際、インスリン感受性維持の主たる責任臓器は肝臓と考えられた。現在、肝臓特異的KOで詳細な機序と、責任分

子、脂質を特定中である(松坂ら、論文作成中)。予備実験によると、肝細胞で内因性脂肪酸合成lipogenesisと肝細胞外からの炎症による2つの機序がインスリン抵抗性に関与している印象である。

新たな脂肪毒性機序制御戦略に向けて

エネルギー収支の改善により肥満や臓器脂質蓄積が解消され、インスリン作用が改善し、細胞ストレスや炎症を抑制することが、糖尿病、動脈硬化、NASHなど生活習慣病による臓器障害の改善・治療の標準であった。今回示したように、*Elov16*あるいは脂肪酸組成が、肝臓におけるインスリン抵抗性や膵β細胞のインスリン分泌の脂肪毒性病態に深く関わっており、蓄積した臓器脂肪酸の組成や鎖長という質の視点が新たな脂肪毒性機序制御戦略として提唱される。メタボリックシンドローム病態においては*Elov16*を抑制することが好ましいと思われるが、*Elov16*抑制が好ましくない病態(肺線維症⁸⁾、胆石⁹⁾、軟骨分化¹⁰⁾など)を呈する他の観察もあり、臓器、疾患に応じた戦略が必要である。また、脂肪酸組成の変動は*Elov16*によるlipogenesisを修飾した結果であり、食事性の脂肪酸組成が同様の影響をもたらせるかは今後の課題である。

図2 *Elov16*の欠損は*db/db*マウスの2型糖尿病の発症・進展を抑制する

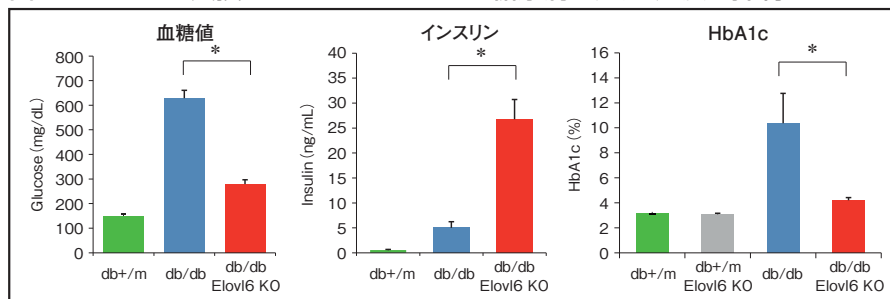


図3 *db/db*マウスにおける*Elov16*の欠損は膵β細胞を増加させる



参考文献

- 1) Shimano H, et al.: Nat Rev Endocrinol 13(12): 710-730, 2017.
- 2) Matsuzaka T, et al.: J Lipid Res 43(6): 911-920, 2002.
- 3) Matsuzaka T, et al.: Nat Med 13(10): 1193-1202, 2007.
- 4) Saito R, et al.: Arterioscler Thromb Vasc Biol 31 (9): 1973-1979, 2011.
- 5) Matsuzaka T, et al.: Hepatology 56(6): 2199-2208, 2012.
- 6) Sunaga H, et al.: J Am Heart Assoc 5(12): pii: e004014, 2016.
- 7) Zhao H, et al.: Diabetes 66(7): 1833-1846, 2017.
- 8) Sunaga H, et al.: Nat Commun 4: 2563, 2013.
- 9) Kuba M, et al.: Sci Rep 5: 17604, 2015.
- 10) Kikuchi M, et al.: PLoS ONE 11 (7): e0159375, 2016.

中国 上海より

都市部在住の成人中国人における食事の質と2型糖尿病リスクの検証

Yu D, et al.: Diabetes Care. 41(4): 723-730, 2018.

健康的な食事と糖尿病発症リスクとの関連はこれまでもっぱら先進国の欧米人を対象として検証されてきた。今回紹介する論文は、経済発展とともに食生活が大きく変化している中国都市部在住の中国人を対象に行った前向き大規模解析の結果を示したものである。

2型糖尿病は、世界的に喫緊の健康課題である。世界の成人人口の約9%が糖尿病に罹患し、20~79歳の死因の14.5%は糖尿病に起因している。糖尿病はまた経済的にも非常に負担が大きく、世界の医療費の12%は糖尿病とその合併症に費やされている。中国、インド、米国は、世界的にみても、成人糖尿病患者数と糖尿病関連医療費が突出して高い国々であり、これらの国々において糖尿病の予防が公衆衛生上、最優先されるべきであることは疑う余地がない。

2型糖尿病予防に健康的な食事が重要な役割を果たすことは先行の前向きコホート研究や無作為化比較試験の結果からも支持されており、地中海食やDASH食(dietary approaches to stop hypertension)などの食事療法や野菜中心の健康的な食事、ならびに米国民に対する食事ガイドラインに基づいた食事は糖尿病発症リスクを25%程度低減することが示されている。

しかし、こうした研究の大半は先進国の欧米人を対象としたものであり、研究の知見を欧米人とは食習慣が異なり、病態生理も異なる可能性があるアジア人にそのまま当てはめることはできない。また、食事パターンや食事の質と2型糖尿病リスクとの関連を長期的にみたアジア人対象の研究はほとんど行われていない。

そこで今回の研究では、糖尿病との関連が示唆されている8種類の食物群;野菜(じゃがいもは除く)、果物、乳製品、魚介類、ナッツなどの種実類、赤身肉、加工肉、精製穀物に基づいて算出したhealthy diet score (HDS)を評価尺度として用い、食生活の変化により栄養摂取状況が変わった中国都市部に在住する中国人から得た回答を基に解析を行い、食事の質およびその変化と2型糖尿病リスクとの関連の検証を試みた。HDSで用いる8つの食品群の摂取頻度を5つに分類して評価を行った。摂取頻度の高い5つの食品群と摂取頻度の低い3つの食品群がそれぞれスコア化され、高スコ

アを健康的な食事を取っていることの指標とした。

本解析はベースライン時に糖尿病、心血管疾患、がんの既往のない40~74歳の中国人男女117,919人を対象として行われた。解析のベースとしたデータは、上海在住女性74,940人を対象とした前向きコホート研究(Shanghai Women's Health Study: SWHS)と、同年齢の上海在住男性61,480人を対象とした研究(Shanghai Men's Health Study: SMHS)である。食事の質は、先述のHDSにより評価し、長期的な食事の質とその変化の評価は半定量的な食物摂取頻度質問票(FFQ)の調査結果により行われた。

解析の結果、平均11.5年の追跡期間中、6,111例の糖尿病発症が同定された。BMIを含む潜在的交絡因子で補正後、HDS高値は糖尿病リスクの低下に関連していた[ハザード比(HR): 0.85、最高五分位と最低五分位における95% CI: 0.78-0.92、 $P_{\text{continuous}} < 0.0001$]。追跡期間中のHDS高値の持続は、低HDS値に比べ、糖尿病リスクの26%低下に関連していた(HR: 0.74、95% CI: 0.63-0.85)。また、HDSと糖尿病発症の逆相関関係は、年齢、性別、喫煙状況、運動習慣、肥満および代謝性疾患の有無にかかわらず認められたが、余暇に運動する習慣のある者においてより顕著であった。以上の結果を合わせると、HDS高値と運動習慣の維持は、糖尿病リスクの45%低下と関連していることが示された(HR: 0.55、95% CI: 0.45-0.67)。

今回の成績では、野菜、果物、乳製品、種実類、魚介類を豊富に摂取し、精製穀物や赤身肉および加工肉の摂取が少ない食生活は糖尿病リスクの15~25%低下と関連することが示唆され、こうした健康的な食生活が長期間維持され、さらに運動習慣をもつことでリスクは最も低下することが示された。

コメント: 今回の成績は、わが国の高度経済成長による生活環境の変化の影響を見ているようである。車社会になり運動量が低下し、さらに日本人の脂肪の摂取量が明治・大正・昭和30年代までは7~8%であったものが、ファストフードの普及により昭和40年代には15%と倍になり、昭和50年代以降は緩やかに20%台で増加している。昨今、わが国では肥満、糖尿病に対する糖質制限食が注目されているが、こ

れは食物繊維の摂取量が半分となり糖質の食後血糖上昇作用が前面に出たためである。今回の結果は現代の日本人にも当てはまるものである。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

■お詫びと訂正■ DITN 2018年1月号 (No.478) 5面の記載に誤りがありました。

(誤) AFT4 → (正) ATF4

読者の皆さまならびに関係各位にご迷惑をおかけいたしましたことをお詫び申し上げます。

Q & A

糖尿病患者とうつ病



●石澤 香野

(東京女子医科大学 糖尿病センター内科)



糖尿病患者のうつ病の合併に対して、日常診療においてどのように気づき、対応すればよいでしょうか。

(京都府 A.M)



糖尿病とうつ病

糖尿病とうつ病は密接に関連し、糖尿病患者がうつ病を合併する頻度は一般人口の約2倍と高率である。

糖尿病とうつ病の関連は双方向性であり、うつ病患者では食行動変化や身体活動量の減少、さらには副腎皮質系、交感神経系、炎症性サイトカインの亢進などが糖代謝に悪影響を及ぼす一方、糖尿病患者ではセルフケアや合併症による身体機能の制限などが精神的負担となり、うつ病の要因となり得る。糖尿病患者がうつ病を合併した場合、服薬遵守率の低下や、セルフケア行動の減少が生じやすく、さらには糖尿病合併症の発症・進行リスク¹⁾および総死亡率リスク²⁾が有意に上昇する。このため、糖尿病患者のうつ病合併については、糖尿病医を中心とした医療従事者がなるべく早期に気づき、重症化する前に精神科や心療内科などの専門的治療につなげることが望まれる。

糖尿病診療における
うつ病のスクリーニング

プライマリケア診療の場においては、うつ病を合併する患者の半数でうつ病が見逃されていることが知られている³⁾。うつ病では、抑うつ気分や興味・喜びの喪失といった精神症状のほか、体重の増減、不眠、疲労感などの身体症状が主訴となることがあり、糖尿病患者の身体愁訴の背景に、うつ病が潜在する可能性を念頭に置く必要がある。

多忙な糖尿病診療で、糖尿病医がうつ病に気づくためには、まず簡便な方法でうつ病のスクリーニングをすることが勧められる。Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

は、自己記入式のうつ病スクリーニングのツールであり、おおむね1分以内で回答が可能である⁴⁾。PHQ-9では、過去2週間に、質問項目にある9つのうつ症状がどれくらいの頻度で持続したかを質問し、「全くない」、「数日」、「半分以上」、「ほとんど毎日」をそれぞれ0～3点にスコア化して、各項目の得点(0～3点)と総合得点(0～27点)を算出する。PHQ-9の総合得点で、0～4点：うつなし、5～9点：軽度のうつ状態、10点以上：中等度以上のうつ状態に分類され、特に10点以上では大うつ病の感度・特異度が各々88%とされる。アメリカ心臓協会(American Heart Association: AHA)のScientific Statementでは、内科医が行うべきうつ病のスクリーニングと対処として、PHQ-9の総合得点が10点以上の場合、精神科や心療内科へのコンサルテーションを考慮するよう提唱しているので参考にされたい。

うつ病リスクが高い糖尿病患者とは

東京女子医科大学糖尿病センターでは、2012年10月、糖尿病診療の実態を調査する前向き研究(Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University, 以下DIACET)を開始した。

DIACETでは、8,000名を超える当科の糖尿病患者に自己記入式の質問票を年に1回配布し、血糖管理・治療状況、糖尿病合併症の有無などに加え、前述のPHQ-9を用いてうつ症状の有無とその重症度を評価している⁵⁾。

初回調査の解析では、65歳以上の高齢患者4,283名中1,308名(30.5%)⁵⁾、全体では8,509名中2,956名(34.7%)の患者が軽度から中等度以上のうつ症状を合併していた。さらに、1型糖尿病、2型糖尿病のいずれにおいても、うつ重症化に伴い、糖尿病細小血管障害である網膜症や神経障害、透析に至る末期糖尿病性腎症の合併頻度が増加し⁶⁾、2型糖尿病ではさらに大血管障害(心疾患、脳血管障害、足壊疽な

ど)による通院頻度や過去1年間の入院頻度も増加した^{5,6)}。初回調査で「糖尿病性腎症病期分類2014」に基づき糖尿病性腎症病期を確定した2,212名を対象とした解析では、腎症病期が第1期から透析(5D期)へ進行するにつれて、うつ病の頻度、重症度が高まり、移植(5T期)で軽減することが明らかになった⁷⁾。

本調査では、糖尿病型を問わず、うつ症状がより重症な患者で、より若く⁶⁾、女性の割合が多かった^{5,6)}。糖尿病診療において、うつ症状と糖尿病合併症の進行の関連が強いこと、若年者や女性でうつの頻度・重症度が高いことは、知っておく必要がある。

なお、本調査の対象は長期罹病期間を有する患者群(平均罹病期間約20年)であったが、新たに糖尿病と診断された直後(2年以内)の2型糖尿病患者でうつ病のリスクが高いとの報告もある⁸⁾。糖尿病罹病期間とうつ病合併頻度の関連では、Jカーブ現象が存在する可能性も指摘されており⁹⁾、診断直後および長期罹病期間中に糖尿病合併症を併発した患者では、うつ病のスクリーニングがより積極的に求められることが示唆される。

うつ病を合併した場合の治療

糖尿病患者はうつ病を併発しやすく、うつ病の合併に伴って健康障害リスクが高くなることから、うつ病を発見

して適切に介入することの意義は大きい。既に海外のPathway StudyやIMPACT Study、COMPASS Studyでは、うつ病を合併した糖尿病患者に対する共同ケアと呼ばれる介入が試みられ、最近これらの精神的介入が、うつ症状のみならず、血糖コントロールの改善や心血管疾患リスクの低減、さらには医療費の抑制に結びついたことが報告されている。

当院では糖尿病センター内科と神経精神科が密に連携し、うつの重症度に基づいたフィードバックを開始した。今後、うつ病への介入が長期的に糖尿病合併症の発症抑制や生命予後の改善に至るかが注目される。

現代は、糖尿病診療に携わる医療従事者が患者の心身の負担にまで注意を払い、適切な介入を心がけることが求められる時代であり、メンタル・ヘルスへの関心と知識が臨床の場に普及することが重要である。

参考文献

- 1) Lin EH, et al.: *Diabetes Care* 33(2): 264-269, 2010.
- 2) Sullivan MD, et al.: *Diabetes Care* 35(8): 1708-1715, 2012.
- 3) Li C, et al.: *Diabetes Res Clin Pract* 83(2): 268-279, 2009.
- 4) Kroenke K, et al.: *J Gen Intern Med* 16(9): 606-613, 2001.
- 5) Ishizawa K, et al.: *J Diabetes Complications* 30(4): 597-602, 2016.
- 6) 石澤香野, 他. *東京女子医科大学雑誌* 87(臨時増刊号), E198-E206, 2017
- 7) Takasaki K, et al.: *BMJ Open Diabetes Res Care* 4(1): e000310, 2016
- 8) Rathmann W, et al.: *Psychiatry Res* 261: 259-263, 2018.
- 9) Almeida OP, et al.: *Maturitas* 86: 3-9, 2016.