



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



EDITORIAL：糖尿病診療において脂肪肝は重要な疾患か？……………太田 嗣人
 Diabetes Front：糖尿病診療における大規模データベースとIoTの活用
 ………………ゲスト：植木 浩二郎 ホスト：川浪 大治
 REPORT：第78回国糖尿病学会 Scientific Sessions (ADA2018) レポート ……麻生 好正
 ZOOM UP：胆汁酸代謝とメタボリックシンドローム ………………渡辺 光博
 Educators：地域医療における行政の役割と糖尿病医療 ………………大江 浩
 海外糖尿病NEWS ………………成宮 学
 BOOK ………………川村 智行
 Q&A：配合薬は服薬アドヒアランスを向上させる ………………佐倉 宏

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

糖尿病診療において 脂肪肝は重要な疾患か？

NAFLDはステージ別に糖尿病薬の選択を

変わりゆく“脂肪肝”の臨床的意義

飽食の時代を迎えて久しい。肥満人口は世界的に増加し、日本人成人の3人に1人は肝機能異常を指摘される現在、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は common disease であり、2型糖尿病に高頻度に合併する。研修医だった20年前の教授回診を思い起こすと、小太りの糖尿病患者で、トランスアミナーゼの上昇がみられ、肝炎ウイルスが陰性の場合、「脂肪肝でしょうから体重を減らしましょう」と、さらっと通り過ぎていった記憶がある。脂肪肝は良性疾患として看過されてきた。しかし現在、ウイルス性肝疾患の制御が可能になり、アルコール消費量は減少に転じており、近い将来、わが国でもNAFLDは肝硬変や肝不全、肝癌の主要な原因疾患となることに疑いの余地はない。今では学生や研修医に、NAFLDのうち非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は、肝硬変、肝癌に進展し得るので、脂肪肝の所見があったら、進行のま

れな非アルコール性脂肪肝 (NAFL) とNASHを鑑別する必要があると教えるようになり、時代は確かに変わってきた。

脂肪肝が先か、糖尿病が先か？

古くから、糖尿病と肝疾患には密接な関連があるとされてきた。最近10年 (2001年～2010年) の日本人糖尿病患者の死因においても、肝疾患は9.3%であり、肺炎11.6%に次ぐ第2位を占める¹⁾。消化器・肝臓外来はもとより、糖尿病外来や一般内科外来において、肥満や糖尿病に伴うNASHを背景とした肝硬変や肝癌と遭遇する機会が増えている。一方、NAFLDはメタボリック症候群の肝臓における表現型とされ、2型糖尿病や心血管疾患のハイリスク因子であり、全身疾患として捉える必要もある。しかし、患者を診るたびに、いくつかの疑問が思い浮かぶ。NASH/NAFLDは、糖尿病の新たな合併症なのか？あるいは、単なるinnocent bystanderなのか？さらには、脂肪肝と糖尿病のどちらが

先行して発症するのか？という疑問である。従来の横断観察的な研究では、NAFLDが先か、糖尿病が先かを見極めることは難しい。少なくとも、2型糖尿病とNAFLDは悪循環を呈する関係にあるとは言えるだろう。内臓脂肪・異所性脂肪、脂肪毒性、インスリン抵抗性、慢性炎症などが双方の進展に深く関わっている²⁾。

2型糖尿病とNAFLDの悪循環を断つには？

近年の研究から、両疾患の誘因となる高脂肪食の摂取により、腸内細菌叢のバランスが乱れ(dysbiosis)、腸管透過性が亢進し、血中のリポ多糖(LPS)が増加する代謝性エンドトキシン血症(metabolic endotoxemia)が生じ、炎症を誘導・遷延化させることが分かってきた³⁾。脂肪化した肝臓に、metabolic endotoxemiaの病態が加わると、肝臓や全身の炎症を惹起させ、NASHの進展のみならず、インスリン抵抗性の増大に伴う2型糖尿病の発症にも寄与する。最近われわれは、ブロココリースプラウト由来のグルコラファニンが“肥満型”腸内細菌叢の形成および血中LPS濃度の増加を抑え、インスリン抵抗性およびNAFLDを改善させることを明らかにした⁴⁾。Metabolic endotoxemiaはNAFLDと2型糖尿病の悪循環を断ち切る新たな治療標的ではないかと考えている。

NAFLD合併糖尿病の治療の方向性

“Multiple parallel hits”といわれるように、病態が複雑なNASHの治療schemeはいまだ確立されていない。最近、NAFLD合併糖尿病に対し、糖尿病薬をどう選択すれば良いか？と問われる機会が多い。NAFLDステージ別に糖尿病薬の選択を考えてみたい(図)。ビグアナイド薬とチアゾリジン薬は、NAFLDに対して有効性は示されているが、前者は線維化を有する進行したNASHへの効果は不十分で

ある。また、繁用されるDPP-4阻害薬の肝病変に対するエビデンスは乏しい。今後、期待されるのは、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬であろう(図)。体重や内臓脂肪を減少させる両薬剤は、肝臓の異所性脂肪も減少させるため、非肥満NAFLDが多いわが国でも、有効性が示唆されている。作用機序の異なる両薬剤の併用による相加・相乗効果も期待される。

他の肝疾患と同様、NASHの予後を規定するのは肝線維化とされ、肝硬変を含むNASHを対象に肝線維化の制御を目指した新薬の治験が行われている。しかし将来的に、糖尿病専門医が線維化を標的とした新薬を処方するとは予想しがたい。糖尿病学と肝臓・消化器病学の接点であるNASH/NAFLDにおいては、新たな知見を集約し、脂肪毒性、炎症、線維化を標的としたステージ別アプローチ、それらのcombinationによるアプローチ、また、脂肪組織や腸管などの臓器間ネットワークを念頭に置いたアプローチが求められる。

おわりに

糖尿病と肝疾患をめぐって、今後、糖尿病・代謝内科と肝臓・消化器内科との連携診療の強化が重要となるであろう(図)。糖尿病専門医の果たすべき役割は増大している。脂肪肝は重要な疾患か？という問いかけへの答えは、“YES”といえよう。

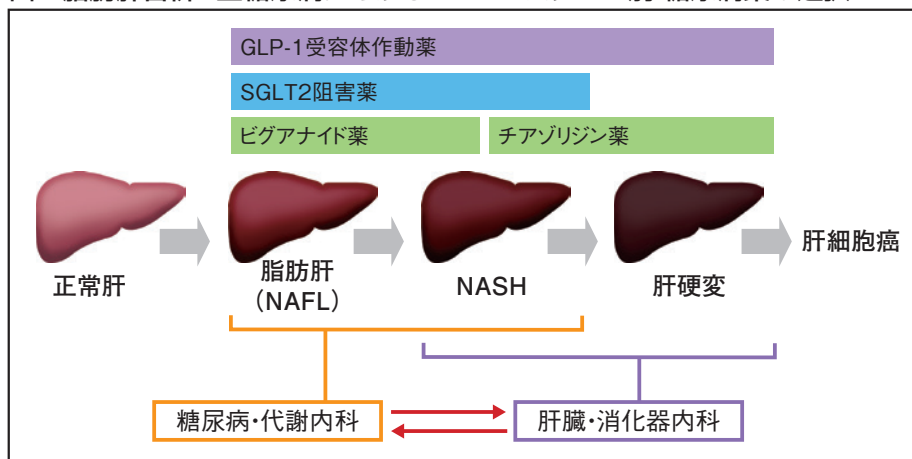
参考文献

- 1) 中村二郎ら. 糖尿病 59(9): 667-684, 2016.
- 2) 太田嗣人. 糖尿病診療マスター15(10): 873-878, 2017.
- 3) Cani PD, et al. Diabetes 56: 1761-1772, 2007.
- 4) Nagata N, et al. Diabetes 66(5): 1222-1236, 2017.

太田 嗣人

(旭川医科大学 内科学講座病態代謝内科学分野)

図 脂肪肝合併2型糖尿病におけるNAFLDステージ別・糖尿病薬の選択



糖尿病診療における大規模データベースとIoTの活用

J-DREAMSとPRISM-J

川浪●近年、糖尿病の重症化予防が国家的な課題となっています。これを解決するためには、わが国における糖尿病合併症の診療の実態把握が可能となるデータベースの構築が必須だと考えられます。2015年より国立国際医療研究センターと日本糖尿病学会が共同で、診療録直結型全国糖尿病データベース事業、J-DREAMS*¹を開始しています。一方、重症化予防には患者の自己管理の継続が欠かせませんが、これをIoT (Internet of Things) 技術によって支援しようと、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験、PRISM-J*²が現在進行中です。

本日は、J-DREAMSとPRISM-Jを推進しておられる国立国際医療研究センター糖尿病研究センターの植木浩二郎先生に、両者の進捗状況と今後の展望について伺います。

大規模研究の結果では日常診療に必要な情報が得られていない

川浪●最初に大規模研究の結果が抱える課題について伺います。研究結果が示すエビデンスは、臨床的判断に大きな影響を与えています。われわれは、このエビデンスをどのように解釈する必要があるのでしょうか。

植木●現在の心血管合併症や腎合併症に対するエビデンスのほとんどが、米国FDAが求めるCV safety試験であり、心血管イベントハイリスクの糖尿病患者を対象とし、比較的短期間に想定イベント数を達成するようなデザインになっていると思います。基本的には特定の薬剤の安全性や有効性を検証し、非劣性を示すことを一義的な目的としています。

一方、私たちが診ている糖尿病患者のうち、心血管イベントにハイリスクを有する方は全体の1割ぐらいという点で、前述の海外試験とは違います。また、これらの試験では対照群で血糖低下がみられないので、イベント抑制には薬剤独自の作用の他に血糖を下げたという効果も影響しているのではないかと思います。



ゲスト

植木 浩二郎先生
(国立国際医療研究センター
糖尿病研究センター)



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)

*1 J-DREAMS: Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System

*2 PRISM-J: Prevention of Worsening Diabetes through Behavioral Changes by an IoT-based Self-Monitoring System in Japan

多くの大規模臨床試験では、私たちが本当に知りたい「HbA1c値、血圧、脂質の目標値はどのくらいに設定して、どのような方法で達成すると合併症を防ぐことができるのか」という情報が得られないことが大きな問題ではないかと思っています。

外国人と日本人で糖尿病の病態が違うことも想定されず。現状の大規模臨床試験の結果をそのまま、日常臨床に応用するには少し障壁があると思います。

従来のレジストリー研究では時間、労力、精度などの問題がある

川浪●J-DREAMSが開始された背景について伺います。わが国では糖尿病患者を対象とした介入研究のJ-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases)、長期観察研究であるJDCP (Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective) 研究があり、糖尿病合併症の発症や進展抑制に関する多くの成果が発表されています。また、糖尿病専門クリニックを中心とするJDDM (Japan Diabetes

clinical Data Management) 研究も存在します。J-DREAMSは、これら従来のレジストリー研究とどう違うのかを教えてください。

植木●大規模臨床無作為比較試験(RCT)結果の解釈は非常に大事ですが、大規模に行うには時間、費用、労力が相当かかるため、それらがより少なくて済むレジストリー研究も極めて重要です。

ただ、日本糖尿病学会のデータベースとしてのJDCP研究は、2006年の開始からすでに10年以上たっており、かつ糖尿病のレジストリー研究としては6000例以上とかなり大規模ですが、治療法や患者の背景の違いが危険因子のコントロールや合併症の発症にどの程度影響を与えるのかを解析するには十分とはいえません。またJDCP研究は年に1回、紙ベースでデータを収集しているため、リアルタイムの検証が難しいと思います。その点JDDMは非常に優れた研究ですが、データ取得は同じく年1回ですし、カルテから電子的にデータを取得するEDC(Electronic Data Capture)に書き写すという労力がかかり、転記ミスの可能性もあります。

J-DREAMSは 診療時に入力したデータがそのまま反映

川浪●そこで診療録直結型全国糖尿病データベースの構築(図1)ということになったのですね。

植木●医師や医療スタッフがカルテから転記することなく、詳細な臨床情報が全て入ったデータを、何十万例と大規模に集めることを企図しています。東日本大震災を機に国立大学病院をはじめとして、大きな病院に配備されているSS-MIX2(Standardized Structured Medical Information eXchange2)というストレージを利用して、開発者である東京大学の大江和彦先生のご指導により、2015年からフィジビリティスタディ(実現可能性を検討する試験)として始めたわけです。

実際には標準診療テンプレートを電子カルテの中に組み込み、診療時に記入する血圧、体重、イベントを起こした時期など、電子カルテに記載された臨床情報が構造化されて、処方や検査データと一緒にSS-MIX2の中に定期的に格納されるという仕組みを構築しました。それにより診療そのものがデータベースになり、インターネットを介して、私どもの

国立国際医療研究センターの糖尿病クラウドセンターにデータを送っていただきます。基本的なデータであれば、解析もリアルタイムに近い形で行われるなど、今までの弱点を克服しているのではないかと思います。

川浪●われわれにとっては、診療録直結型データベースに関わることで、日常診療が「エビデンスの構築」に貢献することにつながり、診療のモチベーションも非常に上がるシステムですね。電子カルテのフォーマットは統一されているのでしょうか。

植木●取得項目に関してはまったく同じ仕様になっており、SS-MIX2を配備している大きな病院のほとんどの電子カルテベンダーをカバーしています。

川浪●最終的にはどのくらいの実施設数、患者の登録数を目指していますか。

植木●本年(2018年)初頭で35施設から40000例程度ですが、2020年までに100施設まで拡大するよう、日本糖尿病学会の認定教育施設を中心に参画をお願いしています。これにより約20万例規模のデータベースが出来上がることが期待されます。

J-DREAMSの日常診療における 期待は疾患領域を超えて広がる

川浪●J-DREAMSを推進していくことで、集積データがどのように日常診療にフィードバックされることが期待されるのか教えてください。

植木●まず、大規模データベースを3年、5年と追跡することにより、どのような背景の糖尿病患者に対して、どのような治療をすると合併症を抑制できるのかが明らかになるのではないかと期待しています。

図1 J-DREAMS : 診療録直結型全国糖尿病データベース事業



Sugiyama T, et al. Diabetology International 8: 375-382, 2017.より作図

さらに、日本腎臓学会と共同で糖尿病性腎臓病(DKD: Diabetic Kidney Disease)の実態を解明し、その有効な治療法を同定する研究を進めています。J-DREAMSの約35000名(1700名の1型糖尿病患者を含む)の解析では、1型糖尿病では腎機能悪化の主な原因は高血糖に基づいているのに対し、2型糖尿病患者ではその割合が低く、いわゆるDKDの病態であると考えます。集積したデータを腎臓学会のデータベース(J-CKD-DB)と突合することによって、DKDの患者像や、腎機能低下を阻止するのにどのような治療をしたらいいのかが分かってきます。

川浪●J-DREAMSでもう一つ期待できることとして、大きなデータベースの下で、われわれの診療がより均てん化され、質の向上、標準化がもたらされるのではないかと思います。いかがでしょうか。

植木●その通りです。標準診療テンプレートは今後さらなる改良が必要ですが、実際に、ある国立大学の協力を得て電子カルテの記載内容を検証したところ、ゼロに近かった糖尿病患者の生活習慣、喫煙状況、アルコール摂取量の記載率が、J-DREAMS参加後にはかなり上がったことが分かりました。J-DREAMSは臨床情報の質の均てん化や向上につながると思います。

もう一歩進めて、AI(人工知能)などで成功例を抽出することにより、こういう糖尿病患者に対しては、こういう治療をすると合併症抑制ができる、あるいは安全に血糖コントロール改善ができることなどが分かると、非専門医の診療支援になるかもしれません。また、それを電子カルテにガイドとして取り込み、非専門医に供給して、患者の背景を加えると、望ましい治療法を随時指示するリアルタイムガイドを、専門医の先生方のデータベースから構築することができると期待しています(図2)。

川浪●先ほどのDKDのように、他学会データベースとの連携、あるいはネットワーク化はどの程度進んでいるのか教えてください。

植木●SS-MIX2はインフラとしては多くの病院で採用されており、厚生労働省が推奨する一つの基準です。実際には

他の学会、日本腎臓学会、日本肥満学会、日本循環器学会などで進行中ですが、われわれのような標準診療テンプレートを使っているところは日本肥満学会だけです。

今後期待できるのは、多くの学会で生活習慣病、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などのSS-MIX2、あるいは標準診療テンプレートを使ったデータベースができれば、高い互換性を持って、さまざまな疾患を包括した生活習慣病データベースが構築できると思います。

川浪●各学会から出ている診療ガイドラインに対し、疾患領域の枠を超えて横断的に連携して、一つの大きなデータベースができるかもしれないという、大変期待が持てるお話ですね。

J-DREAMSの今後の展望について、ご意見を聞かせていただけますか。

植木●今後は参加施設を増やしていくことと、利用方法を考えていくことです。例えば今の市販後調査は、特定の薬剤を使っている患者のデータですが、私どものデータを対照として使えば有害事象との関連性を推測することができます。また、どの施設にどのような背景の患者を抱えているのかといった治験に必要なデータも分かります。日本糖尿病学会会員の先生方の研究に大いに活用していただきたいと期待しています。

PRISM-Jでは有効な自己管理ツールを検証

川浪●実臨床で大切なことは、糖尿病患者への療養指導です。そこで、療養指導の向上を目指したPRISM-Jの話を進めたいのですが、これはIoTを通じて糖尿病の重症化予防を目的とした研究ですね。実際にどのような手法ですか。

植木●われわれはJ-DOIT3研究を通じて、対照群で従来の結果と比べて合併症が抑制されること、さらに厳格に危険因子の管理を行うと、脳卒中58%、腎症32%と非常に有意に抑制されることを見いだしました¹⁾が、これは糖尿病専門施設において、CDEJ(日本糖尿病療養指導士)をはじめとする医療スタッフが豊富にそろっている環境で実施された研究です。実際にはわが国では糖尿病患者の3分の2が、かかりつけ医の先生方に診療されており、十分な療養指導が難しいため、どのような自己管理ツールが供給できるか、今回経済産業省の支援を受けて、AMED(日本医療研究開発機構)の研究として始めたものです。

実際には、2型糖尿病患者に活動量計、体重・体組成計、血圧計を貸与して、毎日体重、体組成、血圧、活動量を測り、データを送信していただきます。われわれのデータセンターで受信したそれらのデータに基づき、あいち健康の森健康科学総合センターの津下一代先生が作られた「七福神」というアプリケーションを用いて、「叱り」はせず「励ま

図2 J-DREAMSデータの有効利用：診療支援



す]、「悲しむ」というフィードバックにより自己管理、行動変容を起こすという試験です(図3)。

これまでのスマートフォンのアプリケーションを使った臨床研究は、飽きてしまう、参加のサンプルサイズが小さい、試験期間も3カ月や6カ月という研究がほとんどです。PRISM-Jは介入群1000例と対照群1000例のRCTで1年間観察するという、世界初の大規模臨床研究を目指しています(表)。本年6月末の段階で500例弱が参加し、12月までのリクルート期間で2000例に届くように頑張っています。

川浪●糖尿病患者が飽きないようにするために工夫をされている点を教えてください。

植木●データの入力によって、日本橋から京都まで東海道を進みます。本年2月くらいから糖尿病患者に入っていたとき、最初の3カ月の時点でもすでにかなり血糖コントロール

が改善した方も多いのではないかと期待しています。

川浪●遊び心をふんだんに取り入れて、楽しみながら継続してゴールを目指すという工夫がされているのですね。

PRISM-Jを療養指導に応用することで負担軽減にもつながる

川浪●PRISM-Jによって何が明らかになり、療養指導の現場に何がもたらされるのかを教えてください。

植木●PRISM-JはRCTで、療養指導における比較的簡易なサービスを目指したものであり、運動療法を中心とした生活習慣改善による血糖コントロール改善効果を検証する研究を実施しています。食事に関しては、自分で立てた目標に到達していることを自己評価していただくだけです。

活動量については、どのくらい長い座位時間だといけないか、どのくらいの強度の運動をすると血糖コントロールの改善につながるのかという運動処方方を確立することが目的です。もう一つはどのようなアドバイスをすると、どのタイプの糖尿病患者が効果的に反応するかが分かるのではないかと思います。

これらのデータをAIにかけ、どういうアドバイスをすると行動変容が起きるかというアルゴリズムを作って、新しいアプリケーションに組み込むといったことができると思います。

また、診療の際に糖尿病患者のスマートフォンを見ながら、われわれが普段知り得ない、自宅での行動を可視化することにも役立ちます。

川浪●本日はJ-DREAMSとPRISM-Jについて、分かりやすく解説していただきました。この二つの事業に共通する目的は、治療アルゴリズムを創出し、糖尿病重症化を予防するという点にあります。J-DREAMSとPRISM-Jのハードとソフトが融合され、糖尿病とその合併症の克服が達成される日は近いと期待を抱くことができました。植木先生、本日はありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) Ueki K, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 5 (12): 951-964, 2017.

図3 PRISM-Jのシステムの流れ



表 PRISM-Jの研究デザイン

研究デザイン	多施設共同無作為化群間比較試験
対象	スマートフォンを日常的に使用している2型糖尿病患者: 2000例(介入群1000例+対照群1000例)
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1 HbA1cの値が6.0以上8.9以下の患者(ー8週までで直近のデータを採用する) 2 年齢が20歳以上75歳未満の患者 3 割付前8週間以上、治療薬剤の用法・用量に変更のない患者 4 研究への参加について本人の文書同意が得られた患者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1 重篤な肝障害・腎障害・悪性腫瘍(無再発期間が5年未満の患者)・感染症を合併している患者 2 4剤以上の経口糖尿病治療薬の処方を受けている患者 3 インスリンまたはGLP-1受容体作動薬による治療を受けている患者 4 活動性の糖尿病増殖網膜症を合併している患者 5 6カ月以内に心血管疾患を発症した患者 6 非代償性心不全を合併している患者 7 妊娠中の患者 8 低血糖治療のために第三者の介入を必要とした患者 9 研究担当者により本研究への参加が不適当と判断された患者

REPORT

第78回 米国糖尿病学会 Scientific Sessions (ADA2018) レポート ADA 2018 注目のトピックス

●麻生 好正(獨協医科大学 内分泌代謝内科)

第78回米国糖尿病学会 Scientific Sessions (ADA 2018) は2018年6月22日(金)～26日(火)、フロリダ州オーランドの Orange County Convention Center で開催された(写真1)。ADA は例年、世界中から2万人以上が参加する巨大会のため、収容可能なコンベンションセンターが全米でも数カ所に限られ、オーランドでの開催は6年ごとくらいのペースで回ってくる。オーランドは全米屈指の観光・保養都市として知られているが、何といても、市郊外に約20ものテーマパークや遊園地を有し、老若男女を問わず、魅力的な都市として人気が高い。

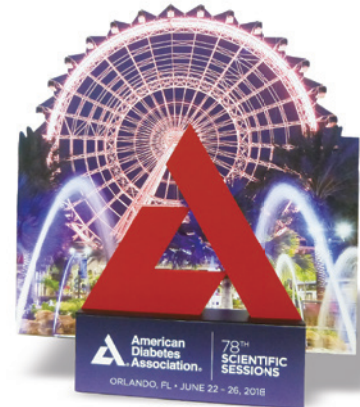
中高年男性の代表である私は、まったくといっていいほどテーマパークには興味がないため、むしろ勉強に集中できる場所になる。今年のオーランドは特に蒸し暑く、度々のスコールもあって外出する気がせず、5日間のほとんどを学会場の中で過ごした。本報告記のため、トピックスを聴講すべく出発前に検索していたのだが、今年は、例年のような目玉となる糖尿病治療を変える大規模臨床試験(EBM)の新たな結果発表はまったくなく、「今年のADAの報告記の執筆は大変だね」と参加された日本の先生方から同情されたほどである。

しかし、さすがに天下のADAである。つぶさにプログラムを調べると、実に興味深い発表が数多く見つかり、あらゆる参加者を飽きさせないプログラムに構成されている。その中から、臨床研究を中心にいくつかピックアップして報告する。いずれも、自分で会場に足を運び、生で聴講したものである。

VADT at 15 Years: No Legacy Effect From Intensive HbA1c Control

VADT試験は、退役軍人で罹病期間の長い2型糖尿病患者1791例(97%が男性)を対象としたランダム化試験である。9.8年のフォローアップ(中央値)で、厳格な血糖コントロール群では、標準治療群に比しHbA1c値が1.5%も低く血糖コントロールを達成できたが、心血管イベントの有意な減少を示せなかった。

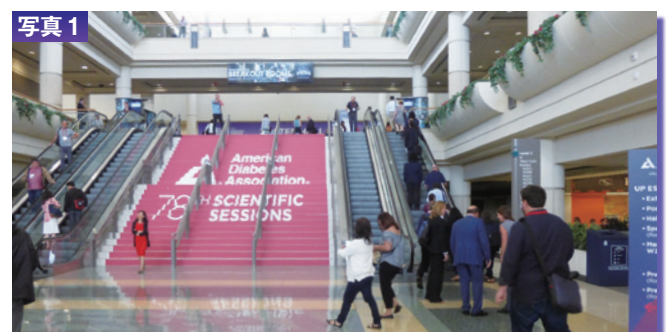
VADT本試験終了後15年(1655人が追跡された)経過し、UKPDS試験で観察された治療初期の厳格な血糖管理が後年の細小血管障害や心筋梗塞などの大血管障害を引き続き



減少させる legacy effect (遺産効果)の有無を調査した。興味深いことに、フォローアップ10年後で観察された legacy effect (ハザード比0.83; 95% CI, 0.70-0.99)が、15年後には消失した(HR 0.91; 95% CI, 0.78-1.06)。シンポジウムの最後の演者が、今回の結果を“A legacy may not last forever. People squander their inheritance and the legacy is gone.”と見事に表現した。

Canagliflozin vs. Other Antihyperglycemic Agents on the Risk of Below-Knee Amputation for Patients with T2DM-A Real-World Analysis of >700,000 U.S. Patients

2年前、SGLT2阻害薬カナグリフロジンの心血管安全性を評価したCANVASプログラムで下肢切断のリスク上昇が報告され、その関連性が物議を醸した。それを受けて、米国の大規模な保険請求データベースを用いたメタ解析結果によるSGLT2阻害薬の下肢切断に関するデータが発表された。計70万人のデータを4つのデータベースから、カナグリフロジンの新規投与患者14万3037例、他のSGLT2阻害薬の新規投与患者11万1053例、SGLT2阻害薬以外の血糖降下薬の新規投与患者46万3953例を抽出し、カナグリフロジン群と他のSGLT2阻害薬群、SGLT2阻害薬以外の血



糖降下薬群を比べ、下肢切断のリスクについて検討された。その結果、カナグリフロジン群は、他のSGLT2阻害薬あるいはSGLT2阻害薬以外の血糖降下薬群と比べて、下肢切断は増加させなかったことが報告された。レトロスペクティブ研究ではあるが、カナグリフロジンによる下肢切断のリスク上昇は否定された形になった。しかしながら、SGLT2阻害薬と下肢切断の関連ははまだ明確ではなく、今後のさらなる解析が待たれる。

Long-Term Sotagliflozin Safe, Effective as Adjunct Therapy to Insulin in Type 1 Diabetes (in Tandem1)

SGLT2阻害薬ダパグリフロジンの1型糖尿病患者を対象としたDEPICT-1試験で、低血糖を伴わない血糖コントロールの改善、体重減少、インスリンの1日総投与量の減少効果が示され、欧米では成人1型糖尿病患者のインスリン治療への経口の補助治療として承認されようとしている。SGLT1とSGLT2のdual inhibitorであるsotagliflozinの1型糖尿病患者793人を対象としたHbA1c低下度と、重症低血糖の発現を評価項目とした試験結果が発表された。投与52週後のHbA1cの低下度は、sotagliflozin 200mg (n=263)で-0.36%、400mg (n=262)で-0.41%と有意な低下を認めた。重症低血糖の発現頻度は、プラセボに比し、むしろsotagliflozin群で低かったが、糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)の頻度は有意に高かった。やはり、1型糖尿病にSGLT2阻害薬あるいは今回のdual inhibitorを投与する場合、DKAのリスクは念頭に置く必要がある。

その他にも「Novel Systems Could Expand 'Hybrid Closed-Loop' Field in Diabetes」、 「Efficacy and Safety of

ITCA 650, an Injection-Free GLP-1RA, in T2D Patients」、 「PIONEER-1 trial」など興味深い演題もあるが、紙面の都合で割愛させていただく。

当教室からはポスター発表があり、広いポスター会場で偶然にもRalph DeFronzo教授にお会いでき、獨協医科大学の仲間たちと一緒に話しさせていただいた(写真2)。若手の先生方には貴重な経験になったと思う。ADAに参加すると、糖尿病の世界的な研究者と遭遇し、比較的リラックスして会話できることも参加の楽しみの一つである。

オーランドは、ADAの会場としては日本から最も遠く、高湿度・高温の気候もあってか、例年のADAに比べ日本からの参加者は少ない印象を受けた。特に、現地時間で6月24日の11:00~14:00の時間帯は、日本から参加した先生方を発表会場ではほとんど見かけなかった。オーランドだけに、どこにも“おらんど”なんて…(笑)。2018年は折しも、4年に一度のサッカーワールドカップ開催の年である。6月開催のADA期間中と重なるときは、ADAのご配慮により、会場の一画に「World Cup Lounge」コーナーが設けられ、大画面スクリーンとソファや椅子が準備される。実は、この時間帯には日本vsセネガル戦が行われていた。私も試合が気になり、「パンチング・メダル」受賞講演を聞き終わるや否やラウンジに駆け付けると、多くの参加者が画面にくぎ付けで声援を送っていたのである(写真3)。結果的に、今年のADAは糖尿病研究の世界の祭典に加え、サッカーの祭典も楽しめ、非常に充実した学会となった。

来年のADAは、2019年6月7日(金)~11日(火)、サンフランシスコで開催される予定である。日本から多数の若手医師が参加し、素晴らしい研究が数多く発表されることを切に望み、稿を閉じたい。



ZOOM UP

胆汁酸代謝とメタボリックシンドローム

● 渡辺 光博 (慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科、慶應義塾大学 環境情報学部)

要 旨

胆汁酸は単に脂質の消化吸収に関与するだけでなく、体内の代謝を調節する生体シグナル伝達分子としての役割も有することが近年明らかとなった。特に、胆汁酸受容体であるGタンパク質共役受容体(GPCRs) TGR5/M-BARと核内受容体FXRを介したシグナル伝達は、糖・脂質・エネルギー代謝制御に重要であり、さまざまな代謝疾患の治療標的因子として注目を浴びている。本稿ではTGR5やFXRによる代謝制御メカニズムとメタボリックシンドロームへの作用効果について解説するとともに、近年話題となっている腸内細菌-胆汁酸を介した代謝制御について概説する。

はじめに

胆汁酸は、Cyp7A1が律速酵素となり、コレステロールより一次胆汁酸であるコール酸(CA)とケノデオキシコール酸(CDCA)の2種類が合成され、胆嚢に蓄えられている。食事を摂取すると胆嚢から十二指腸へ分泌され、腸管で脂質の消化・吸収に携わった後、その約95%は回腸下部より胆汁酸トランスポーターにより再吸収される、再吸収された胆汁酸は門脈を介して肝臓に戻り再利用される。これを腸管循環と呼び、ヒトにおいては1日に4~12回繰り返しており、その量は成人で約30gと報告されている。また、再吸収されなかった5%の胆汁酸は大腸を介して糞便と共に排泄されるが、その際、腸内細菌により変換を受け、リトコール酸(LCA)やデオキシコール酸(DCA)といった二次胆汁酸に代謝される。

受容体であるFXRやTGR5は肝臓や小腸だけでなく、さまざまな組織でも発現が認められることから、胆汁酸が生体シグナル伝達分子として重要な役割を担っていることが示唆され、近年では胆汁酸を介した糖・脂質・エネルギー代謝や癌などに対するさまざまな制御機構も報告されており、臨床への応用もなされている。

①胆汁酸受容体を介した代謝制御

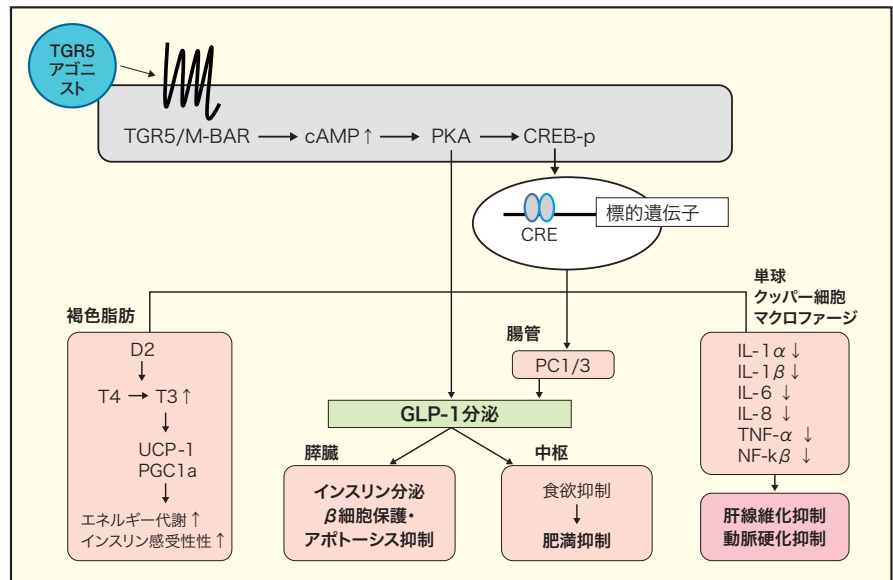
TGR5の発現は肝臓、胃、回腸、大腸、胆嚢上皮、骨格筋、褐色脂肪細胞などさまざまな組織に認められ、活性化されたTGR5はcAMPを誘導し、PKAを活性化させることによりCREBのリン酸化を促進させ、CREを有する標的遺伝子の発現を誘導する(図1)。それにより、脱ヨード酵素2(D2)を介したエネルギー代謝活性化¹⁾、GLP-1などのインクレチン発現制御を介した糖代謝改善²⁾、マクロファージTGR5の炎症を介したインスリン抵抗性の改善や抗動脈硬化作用などが報告されている。

また、FXRも肝臓、小腸、脂肪組織など、さまざまな組織で発現しており、ターゲット遺伝子の発現を直接的に制御したり、SHP、FGF15/19やセラミドなどの発現を促進したりして、間接的に生体制御をする(図2)。これにより、胆汁酸合成制御、脂質合成制御³⁾、糖代謝制御などが報告されている。

②胆汁酸吸着レジン(BABR)による代謝改善効果

高コレステロール血症治療薬である陰イオン交換樹脂製剤BABRは、腸管内で胆汁酸と結合し、糞便への胆汁酸排

図1 胆汁酸受容体TGR5による代謝制御



泄を促進し、腸管からの胆汁酸の再吸収を阻害する。その結果、肝臓内胆汁酸が減少し、それを補うためにコレステロールから胆汁酸への異化代謝が亢進し、肝臓内のコレステロールが減少する。そして肝臓のLDL受容体によるLDLコレステロール取り込みが促進され、血中コレステロールが減少する。BABR投与は一次胆汁酸合成量を増加させ、エネルギー代謝を活性化し、血糖値が低下することから、欧米では糖尿病治療として用いられている⁴⁾。

また、近年の研究において、BABR投与により活性化されたTGR5が、GLP-1産生関連酵素であるPC1/3の発現を誘導し、GLP-1分泌を増加させることから、DPP-4阻害薬との併用が有効であることが示唆された⁵⁾。今後の研究、治療法への応用が期待される

③腸内細菌と胆汁酸組成変化に着目した代謝研究

近年、腸内細菌が宿主のエネルギー代謝に重要であることが常識となっているが、そのメカニズムの一つ、腸内細菌の産生する二次胆汁酸を介したTGR5、FXR制御機構が注目され、腸内細菌叢の変化と胆汁酸組成の変化に着目した研究が世界中で積極的に行われている(図3)。

先述のBABRを高脂肪食負荷マウスに投与すると、脂肪蓄積が抑制され、盲腸のバクテロイデス種の割合が増加し、短鎖脂肪酸の一種であるプロピオン酸量を増加させることが報告されている⁶⁾。

図2 核受容体FXRによる代謝制御

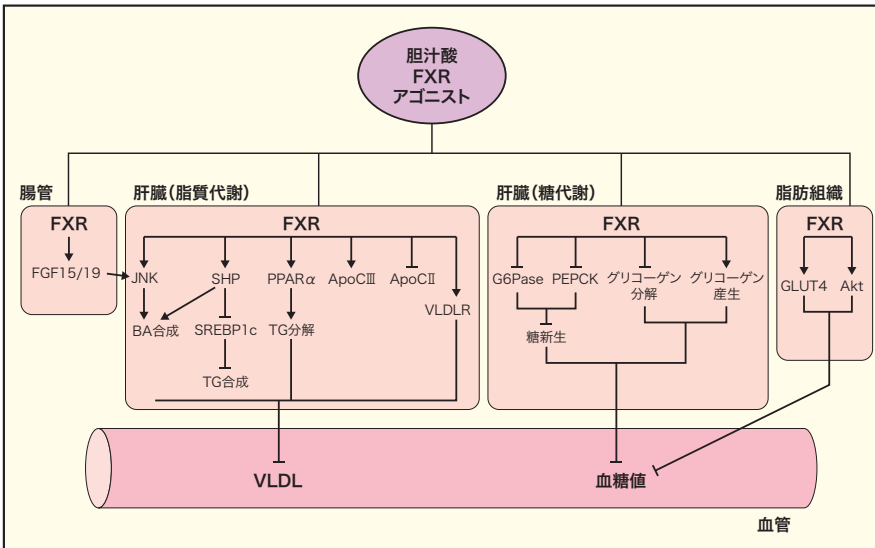
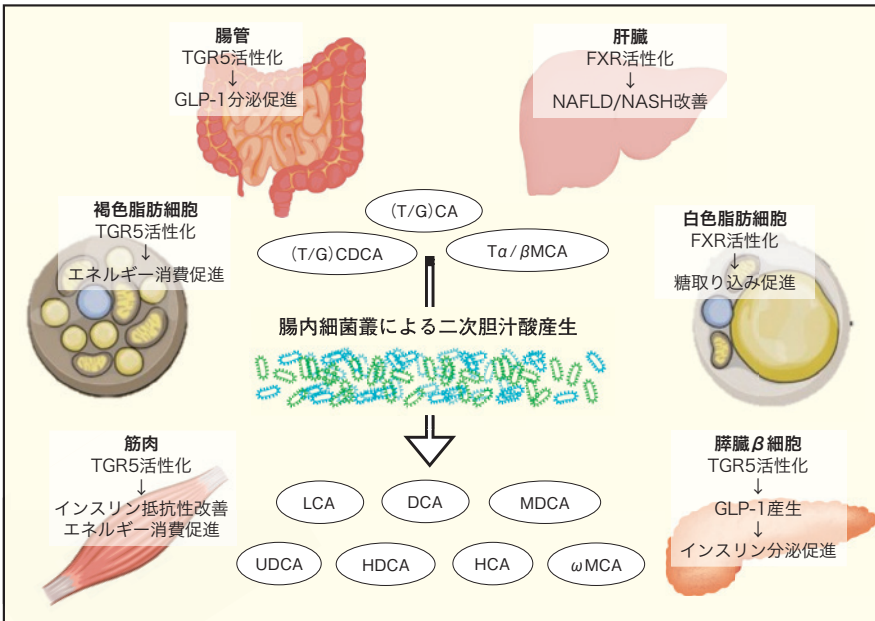


図3 腸内細菌-胆汁酸の相互作用による代謝調節



垂直スリーブ状胃切除手術 (Vertical Sleeve Gastrectomy: VSG) や胃バイパス手術 (Roux-en-Y Gastric Bypass: RYGB) などの外科手術は、肥満治療に効果的であるが、その効果は胃の縮小によるものだけでなく、腸内細菌の変化を介した循環胆汁酸量・組成の変化が重要であるという報告がある⁷⁾。

また、マウスに抗生物質を投与すると lactobacillus が減少し、FXRのアンタゴニストである T-βMCA が増加し、FXRの標的遺伝子であるセラミド合成の低下により、肝臓の脂肪合成が低下することが報告された⁸⁾。腸内細菌・胆汁酸組成相互作用による腸内環境の変化は、さまざまな疾患において重要であると考えられ、今後の研究の進展と臨床応用が期待される。

参考文献

- 1) Watanabe M, et al. Nature 439: 484-489, 2006.
- 2) Harach T, et al. Sci Rep 2: 430, 2012.
- 3) Watanabe M, et al. J Clin Invest 113: 1408-1418, 2004.
- 4) Watanabe M, et al. PLoS ONE 7 (8): e38286, 2012.
- 5) Morimoto K, et al. Endocrinology 157 (3): 1071-1081, 2016.
- 6) Kusumoto Y, et al. Metabolism 71: 1-6, 2017.
- 7) Nakatani H, et al. Metabolism 58: 1400-1407, 2009.
- 8) Jiang C, et al. J. Clin Invest 125: 386-402, 2015.

地域医療における行政の役割と糖尿病医療

●大江 浩(新川厚生センター(富山県))

2016(平成28)年度からの「市町村国保の保険者努力支援制度の前倒し実施」では「糖尿病等の重症化予防の取組の実施状況」が評価指標の一つとされ、各地で「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」に基づき、かかりつけ医、専門医、保険者(行政)などによる有機的連携体制の構築が進められている。

保険者インセンティブは2018(平成30)年度から本格化し、都道府県医療費適正化計画や保険者データヘルス計画において、糖尿病重症化予防の取り組みがますます重要になっている。また、糖尿病対策は健康増進計画(都道府県、市町村)や都道府県医療計画でも柱の一つであり、「糖尿病腎症による年間新規透析導入患者数の減少」や「コントロール不良者の割合の減少」などの目標を掲げたPDCA(Plan, Do, Check, Act)が行われている。

ここでは、2009(平成21)年度からの富山県糖尿病対策推進強化事業(透析患者等発生予防推進事業)と新川医療圏(富山県東部の2市2町で構成、人口約12万人)の取り組みを踏まえ、糖尿病の医療連携・保健医療連携における行政の果たす役割について述べる。

富山県糖尿病対策推進強化事業 (透析患者等発生予防推進事業)

当事業を通じて、関係機関・団体による会議、資源の把握、マニュアル・指針の作成、従事者研修、住民普及啓発などに取り組んでおり、詳細は専用サイト(http://www.pref.toyama.jp/cms_cat/104020/kj00009975.html)で公表している。主なものを紹介する。

1. 富山県透析患者等発生予防推進事業連絡協議会

2009(平成21)年度に、医療連携・保健医療連携による糖尿病重症化予防対策を検討するため、医師会、公的病院、健診機関、看護協会、栄養士会、厚生センター(保健所)、市町村などで構成する連絡協議会(会長:富山大学 戸邊一之教授、事務局:県庁厚生部健康課)を設置し、司令塔の役割を果たしている。下部組織として連絡協議会の構成機関・団体の実務者で構成するワーキンググループを置き、後述のさまざまな事業を戦略的に行っている。

2. 糖尿病医療資源調査、市町村糖尿病関連事業調査

糖尿病医療資源調査は、糖尿病専門医が在籍する医療機

関、および医療計画で専門治療を担う医療機関を対象とし、①マンパワー(指導医、専門医、療養指導士、認定看護師など)、②合併症対応(透析、網膜光凝固術、フットケア、PCIなど)、③診療(インスリン外来導入、急性期入院治療など)、④指導体制(教育入院、糖尿病教室、患者会など)、⑤人材育成(院内外の医療従事者に対する研修会)、⑥連携ツールなどについて、毎年把握し、一覧にまとめて公表しているものである。

また、市町村糖尿病関連事業調査は、各市町村の糖尿病関連事業として、健康教室・健康相談(開催日時、場所、内容、医療機関からの紹介受け入れの有無など)、家庭訪問(対象基準、訪問頻度など)、糖尿病保健指導担当連絡先などについて、毎年把握し、一覧にまとめて公表しているものである。

これらは医療連携・保健医療連携の推進のため、「資源の見える化」「取り組みの見える化」として行政が果たす役割といえる。

3. 糖尿病重症化予防対策マニュアル

連絡協議会を通じた全県的な連携ツールの整備として、糖尿病重症化予防対策マニュアルには、連携イメージ(図1)、連携様式(①保健から医療への連絡票、②保健から医療への保健指導実施確認書、③医療から保健への保健指導依頼書、④保健から医療への保健指導報告書、⑤かかりつけ医から専門医への診療情報提供書、⑥専門医からかかりつけ医への診療情報提供書、⑦眼科疾患診療情報提供書、⑧歯科疾患診療情報提供書)、連携基準などを記載している。また、別冊として、富山県糖尿病性腎症重症化予防プログラムを作成・公表している。

4. 糖尿病診療用指針

ワーキング委員である専門医が中心となり、非専門医向けに、糖尿病の診断・治療・指導などのポイントを分かりやすく示した「糖尿病診療用指針」を作成・更新し、県予算で全ての診療医療機関に配布している。

新川医療圏糖尿病地域ケア体制検討会 (医療計画に係る圏域連携会議の糖尿病部会)

公的病院(専門医、療養指導士)、医師会、歯科医師会、患者会、市町、厚生センターにより、圏域連携会議の糖尿病部会として検討会(事務局:新川厚生センター)を毎年開催

し、以下のような新川医療圏の糖尿病関連データを共有し、取り組みの評価を行っている。

- 国保データベース (KDB) システムによる糖尿病レセプト分析では、糖尿病合併症は60代以降に多い
- 身体障害者手帳交付者の分析では、糖尿病性腎症による新規透析導入は増加傾向にあり、60代・70代が多い
- 医療計画作成支援データブックによる「患者住所地と医療機関所在地のクロス集計 (国保、後期高齢)」では、糖尿病診療は各市町でおおむね完結
- 同データブックによる SCR (年齢調整標準化レセプト出現比) では、アルブミン定量 (尿) が非常に低い など
また、医師会長、専門医 (糖尿病、腎臓)、市町糖尿病担当者 (国保担当課、保健センター)、厚生センターによる糖尿

病性腎症重症化予防連絡会を開催し、富山県糖尿病性腎症重症化予防プログラムを踏まえて、腎症の受診勧奨 (2~4期の未治療・中断者) と保健指導 (当面は3A期中心) の対象基準を決めるとともに、「特定保健指導と腎症保健指導の役割分担」や「糖尿病透析予防指導管理料算定医療機関とかかりつけ医との連携」(図2) について協議しながら重症化予防に取り組んでいる。

このように関係機関・団体とともに地域のデータに基づくPDCAを推進することが行政の役割である。

なお、今般の医療法改正により、「外来医療機関間の機能分化・連携の推進」が規定 (平成31年4月1日施行) されたが、糖尿病医療の取り組みはまさにこれを先導するものといえるであろう。

図1 医療保険者などと医療の連携イメージ

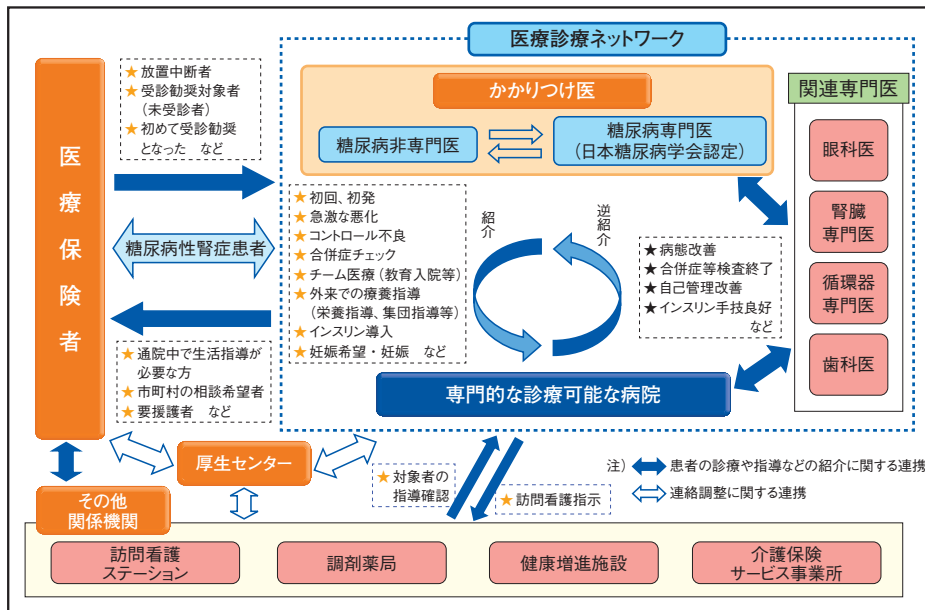
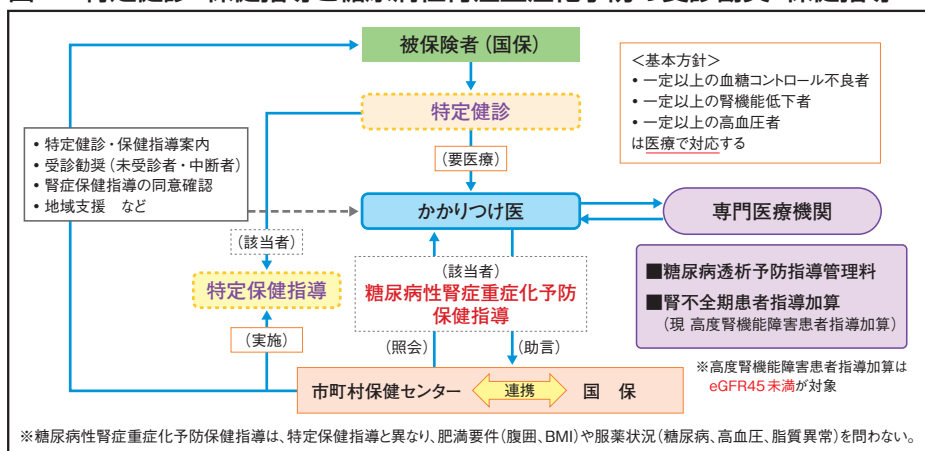


図2 特定健診・保健指導と糖尿病性腎症重症化予防の受診勧奨・保健指導



オーストラリア アデレードより

間欠的食事制限のHbA1c減少効果は持続的食事制限の
効果に劣らない

Carter S, et al.: JAMA Network Open. 1(3): e180756, 2018.

今回紹介するのは、2型糖尿病患者の摂取エネルギーを厳しく抑える日を週2回設ける間欠的食事制限と、毎日緩やかに抑える持続的食事制限の効果を比較する試験で、前者でも12カ月後のHbA1c値減少効果は劣らないという結果報告である。

対象となる18歳以上の2型糖尿病患者、BMIが27以上、血圧が160/100mmHg未満で他の病気を持たない137人を、1対1の割合でランダムに2群に割り摂取制限を12カ月間続けた。間欠的制限群は、1週間に連続しない2日を500～600kcalに抑え、残り5日は通常の食事を取る。持続的制限群は、毎日1200～1500kcalを摂取する。参加者の薬物療法は、HbA1c値が7%を切った場合、スルホニル尿素薬とインスリンを中止、HbA1c値が7～10%の場合、間欠的制限群の週2回の制限日のみ中止する。参加者は朝食前の空腹時血糖値を毎日測定して記録し、血糖値が72mg/dLを切る場合および血糖値が180mg/dLを超える場合は必要に応じて薬剤を変更した。

主要評価項目はHbA1c値の変化、2次評価項目は体重の変化で、ベースラインと3カ月時、12カ月時に行った。137人(うち試験完了者97人:70.8%)の平均年齢は61.0歳、77人が女性、BMI平均36.0、HbA1c値平均7.3%。間欠的制限群は70人(離脱者19人:27.1%)、持続的制限群は67人(離脱者21人:31.3%)だった。

ベースラインから12カ月後までのHbA1c値低下は両群で見られ、持続的制限群では平均-0.5%(標準誤差0.2)、間欠的制限群は-0.3%(0.1)だった。変化量の差は0.2%(90%CI:-0.2～0.5%)で、両群の低下は同等と判定された。食

事制限の効果が最も高いのはベースラインのHbA1c値が8%超の参加者で、12カ月後に平均-1.4%減少、逆に低いのはベースラインのHbA1c値が6%未満だった参加者で-0.03%だった。体重減少も両群に見られ、変化量は持続的制限群で-5.0kg(0.8)、間欠的制限群で-6.8kg(0.8)、両群の変化量の差は-1.8kg(90%CI:-3.7～0.07)。有意な体重減少は両群とも当初3カ月間に見られ、そこから12カ月時までは減少した体重が維持された。両群の参加者のうち、スルホニル尿素薬やインスリンを使用していた46人中8人が低血糖を起こした(持続的制限群2人、平均2.0回、間欠的制限群6人、平均2.5回)が、両群全体では差は見られなかった。

以上より、2型糖尿病患者では間欠的制限のHbA1c値低下効果は、持続的制限に劣らず有効であることが示された。なお、スルホニル尿素薬やインスリンを使用している患者では、導入時期のモニタリングが重要であると注記している。

コメント：週2回の500～600kcalのカロリー制限群が、連日の1200～1500kcalの食事療法群と同等のHbA1c値の低下と、より大きな体重減少が認められたのは興味深い。今回の対象者がBMI27以上、平均BMI36の肥満型2型糖尿病患者で、インスリン抵抗性が主体の欧米型であり、日本のインスリン分泌低下型の軽度肥満患者に有効かは検討を要する。ただ治療の継続の順守の面からは興味深い成績と考える。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

BOOK

安心して「インスリンポンプ」を使用するためのエッセンス

- 著者：小出 景子、池田 富貴、辻野 大介、鈴木 亮
- 発行：2018年7月25日
- 発行所：株式会社メディカル・ジャーナル社
- 定価：本体1500円+税



患者から指導者まで：インスリンポンプのエキスパートによる良本

1型糖尿病のインスリン療法は、SAP(Sensor Augmented Pump)療法、さらに低血糖を予測した段階で基礎注入が止まる機能を持ったSAPまで急速に進んできております。患者も医療者もその流れに乗っていくには、しっかりと学んでいき、経験を積んでいく必要があります。これまで本邦では、インスリンポンプの解説本はあっても、患者目線に立ったテキストはありませんでした。そんな中、今回、インスリンポンプやSAPの導入を積極的にされているエキスパートによる良本が出版されました。

第1章では、ポンプ療法とCGMの基礎知識を、多くの図やイラストで説明しています。

第2章では、医療者向けとして、使い始めによく起こるトラブルや疑問を取り上げ、やはり豊富な写真やイラストで丁寧に解説しています。著者はこれまでの経験から、初期トラブルを回避することがポンプ療法を導入する際に重要

であると考え、この章には特に力を入れており、あらゆるトラブルを解決に導く充実した内容となっています。

第3章では、患者向けとして、メドトロニックのミニメド620Gと640Gを用いたSAP療法で起こりやすいエラーについて説明しています。エラーの発生時、実際にポンプのディスプレイに表示されるメッセージをもとに、説明と対処法がまとめられています。

そして最後の第4章では、ポンプの知識のない医療者でも分かるように、救急外来でのトラブル対応のしかたが記載されています。

以上のようにこの本は、ポンプ初心者から指導者まで幅広い立場の人に向けて丁寧な説明がなされており、まさに「痒いところに手が届く」配慮がなされている本だと思います。

川村 智行

(大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学教室)

Q & A

配合薬は服薬アドヒアランスを向上させる



●佐倉 宏

(東京女子医科大学 東医療センター内科)



糖尿病治療における配合薬の効果的な使い方と
注意点を教えてください。

(東京都 E.H)



配合薬は、①輸液など用事調整が困難、②副作用(毒性)の軽減・相乗効果がある、③患者の利便性の向上に明らかに資する、④その他配合意義に科学的合理性が認められる、のいずれかを満たすことを条件に2005年に承認になった。降圧薬などでは早くから承認されていたが、経口血糖降下薬は配合の利点がやや不明確なために、少し遅れて2010年7月に初めて承認された。

現在、臨床使用されている配合薬を表に示した。系統別で考えると、6種類の組み合わせの薬剤が使用されている。

配合薬は効果増強の組み合わせも

配合薬の利点としては、低価格である、服薬錠剤数が減少する、服薬アドヒアランスが高くなる¹⁾ことが挙げられる。服薬アドヒアランスが高くなると血糖コントロールが改善することが示されている²⁾。また、服薬アドヒアランスが悪

い患者は死亡率や入院率が高いという報告もある³⁾。特に、最近では高齢者糖尿病が著しく増加しているために、投薬回数や投与薬を少しでも減らすことで、薬剤費の削減効果も期待できることから、経口血糖降下薬の配合薬の使用は増加しており、今後新たな配合薬も数多く開発されるものと予想される。

具体的な配合薬の使い方であるが、AとBの成分が含まれる配合薬の処方为例にとりて示す。AもBも処方していないところに、いきなり配合薬を用いることは保険診療上行ってはならない。必ず、AあるいはBをすでに投与している状況で、他方の薬物を追加する形で配合薬に切り替えるか、AとBを別々に投与している場合に配合薬に変更して錠数を減らすか、のどちらかにしなければならない(図1)。

配合薬は当然、AとBの服用方法が一致したものの同士の組み合わせである必要がある。従来、ビッグアナイド薬は血中半減期が短いことから1日2回または3回投与が行われてきたので、1日1回投与の薬物との配合薬については疑問を呈する意見もあった。しかし、実際にはメトホルミンについては1日1回投与でも血糖改善効果は劣らないことが示されて

表 臨床使用されている配合薬一覧

系統名	一般名	商品名	規格	用法
チアゾリジン薬/ ビッグアナイド薬	ピオグリタゾン/ メトホルミン	メタクト®配合錠	LD/HD	朝食後
チアゾリジン薬/ スルホニル尿素薬	ピオグリタゾン/ グリメピリド	ソニアス®配合錠	LD/HD	朝食前 or 朝食後
DPP-4阻害薬/ チアゾリジン薬	アログリブチン/ ピオグリタゾン	リオベル®配合錠	LD/HD	朝食前 or 朝食後
グリニド薬/ α-グルコシダーゼ阻害薬	ミチグリニド/ ボグリボース	グルベス®配合錠		毎食直前
DPP-4阻害薬/ ビッグアナイド薬	ビルダグリブチン/ メトホルミン	エクメット®配合錠	LD/HD	2回 朝、夕
DPP-4阻害薬/ ビッグアナイド薬	アログリブチン/ メトホルミン	イニシク®配合錠		1回 食直前 or 食後
DPP-4阻害薬/ SGLT2阻害薬	テネリグリブチン/ カナグリフロジン	カナリア®配合錠		朝食前 or 朝食後
DPP-4阻害薬/ SGLT2阻害薬	シタグリブチン/ イプラグリフロジン	スージャヌ®配合錠		朝食前 or 朝食後

いる。これは、組織内濃度は1日1回でも安定しているためと推測されている⁴⁾。

配合薬の科学的な合理性についてはまだエビデンスが不十分である。しかし、メトホルミンとDPP-4阻害薬の併用については、理論的に優れていることが示されている。すなわち、メトホルミンは胆汁酸再吸収抑制作用があり、再吸収されなかった胆汁酸が回腸でL細胞に結合する。その結果、GLP-1の分泌が亢進されるので、DPP-4阻害薬と併用するとさらに効果が増強される(図2)。

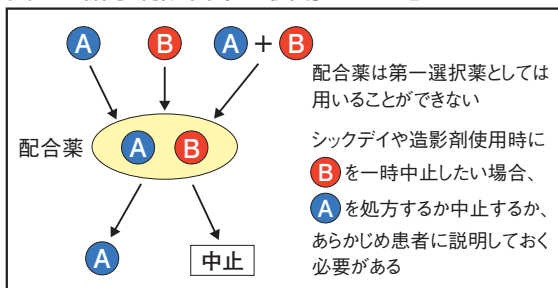
シックデイ時は要注意

一方、問題点・注意点もいくつか挙げられる。いったん配合薬を処方すると、再びAとBの2種類に戻すことは患者にとっても医療者にとっても心理的に困難であろう。した

がって、血糖コントロールが安定していなかったり、血糖コントロールの変動が大きかったりする患者には配合薬の投与は適当でないと思われる。血糖コントロールが安定した状況下で、あるいは多少の血糖変動があっても許容範囲に収まっている患者に対して配合薬を用いるのが効果的な使い方である。

また、シックデイ時や造影剤使用時に図1のBの成分を中止する必要がある場合を考えてみる。Aは継続してもよいので、Aを新たに処方して配合薬を中止するよう指示するのは構わない。しかし、実際にはこのような投薬の変更を患者に説明することはかなり面倒なので、配合薬ごと中止を指示することの方が多いと思われる。その場合、2つの成分を中止することになるので、血糖コントロールに与える影響は非常に大きく、一歩間違えると重大な結果を招く危険性もある。中止が必要な期間が終わったら速やかに再開するなどの指示も同時に行っておく必要がある。

図1 糖尿病配合薬の使用上の注意



参考文献

- 1) Vanderpoel DR, et al. Clin Ther 26(12): 2066-2075, 2004.
- 2) Rozenfeld Y, et al. Am J Manag Care 14(2): 71-75, 2008.
- 3) Ho PM, et al. Arch Intern Med 166(17): 1836-1841, 2006.
- 4) Ohira H, et al. Int J Endocrinol Metab Disorders 1(3): 2015.

図2 メトホルミンによるGLP-1分泌促進

