



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

CONTENTS

EDITORIAL：第62回日本糖尿病学会年次学術集会の見どころ、聴きどころ……………藤田 浩樹
 Diabetes Front：糖尿病網膜症へのAIの挑戦……………ゲスト：田淵 仁志 ホスト：渥美 義仁
 REPORT：第53回糖尿病学の進歩……………編集部
 海外糖尿病NEWS……………成宮 学
 ZOOM UP：新しい1型糖尿病の補助療法；SGLT2阻害薬への期待と懸念……………阿比留 教生
 Educators：リアルタイムCGM活用に向けたeラーニング研修始まる……………小出 景子
 Q&A：免疫チェックポイント阻害薬について糖尿病医療者が知っておくべきこと……………山田 正信

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62回日本糖尿病学会年次学術集会の 見どころ、聴きどころ

予測的・予防的・個別化・参加型の糖尿病医療を

秋田大学が主催する初の 日本糖尿病学会年次学術集会

第62回日本糖尿病学会年次学術集会在2019年5月23日(木)から25日(土)までの3日間、秋田大学大学院医学系研究科内分泌・代謝・老年内科学講座教授の山田祐一郎先生を会長として、仙台市の仙台国際センター、東北大学百周年記念会館川内萩ホール、仙台市民会館(トークネットホール仙台)、せんだいメディアテーク、宮城県民会館(東京エレクトロンホール宮城)の5会場で開催される。同講座が平成6年に秋田大学に医学部附属病院老年科として新設されて以来、秋田県における糖尿病診療の中核診療施設としての役割を担ってきたが、このたび日本糖尿病学会年次学術集会在秋田大学としては初めて主催させていただくことになった。仙台市での開催は、2007年の第50回年次学術集会在以来12年ぶりとなる。

この間、DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬のインクレ

チン関連薬、さらにはSGLT2阻害薬が登場し、糖尿病の治療が飛躍的に進歩するに至っている。また、糖尿病性腎症重症化予防プログラムが日本医師会・日本糖尿病対策推進会議・厚生労働省の三者で策定され、全国の各自治体と医療関係者の協働・連携のもと活発に取り組みされてきている。この間のもう一つの大きな注目点は、日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会により、2016年に「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」が作成されたことである。近年、わが国では超高齢社会を迎え、高齢者糖尿病は増加の一途をたどってきている。高齢者にはサルコペニア・フレイル・認知機能障害など特有の問題点を伴うことから、高齢者における適切な糖尿病治療のあり方は、医師と糖尿病療養指導士を中心とした医療スタッフの連携のもとで今後も議論されるべき重要な課題の一つとなっている。

第62回年次学術集会上では、現在の糖尿病診療におけるこうした諸問題についての講演・発表、そして議論の場を設けさせていただく。糖尿病診療に携わる全ての方々に活発な議論をしていただきたい。

メインテーマは「DM4.0」

糖尿病の領域では、治療の三本柱(食事・運動・薬物)や三大合併症(腎症・網膜症・神経障害)など3つの要素でまとめられていることが多い。糖尿病治療の目標である「健康な人と変わらない日常生活の質の維持、健康な人と変わらない寿命の確保」を達成するため、先進的医療の分野で提唱されているP4(Predictive 予測的・Preventive 予防的・Personalized 個別化・Participatory 参加型)に根差した個別化医療・精密医療が次世代の糖尿病医療の目指すかたちと考えられる。4つの要素の大切さとこのような目標の達成に願いを込めて、本学術集会のメインテーマを「DM4.0」とさせていただいた。

本学術集会の見どころ

第62回年次学術集会では、特別講演、会長特別企画のほか、28のシンポジウム、専門医更新のための教育講演を予定している。シンポジウムには海外から著名な先生方をお招きし、最新のトピックスを盛り込んだ内容でご講演いただく予定である。また、今回は第11回アジア糖尿病学会(The 11th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes : AASD)(5月23日と24日)と第6回肝臓と糖尿病・代謝研究会(5月25日)との同時開催となる。AASDと日本糖尿病学会との合同シンポジウム、AASDとヨーロッパ糖尿病学会(EASD)との合同シンポジウムなど

多彩な企画も予定されている。国内のみならずアジアを含む世界各国の糖尿病の医学・医療に携わる研究者・医師・医療スタッフに加えて、肝臓学をはじめとする多くの関連領域の研究者・医師・医療スタッフも参加されるので、ぜひ交流を深めていただきたい。

会場は大きく2つのエリアに分かれ、仙台国際センターと東北大学百周年記念会館川内萩ホールが一つのエリア、仙台市民会館、せんだいメディアテーク、宮城県民会館がもう一つのエリアとなる。2つのエリア間はシャトルバスで10分程度、歩いて20分程度で行き来が可能である。シャトルバスを仙台国際センターとせんだいメディアテーク間で約10分置きに運行し、参加される皆さまの移動が容易にできるように計画している。シンポジウムは別のエリアでもストリーミングで視聴できるようにし、専門医更新用の教育講演も同時中継によりどちらのエリアでも単位の取得ができるように会場の準備を進めている。また、新しい試みとして本学術集会では、ポスターセッションはデジタルポスター形式での発表にして、常に自身や会場に設置されているPCで見られる予定である。仙台国際センター展示棟側にはフードコートを設置し、秋田の郷土料理を堪能できるよう準備を進めているのでご利用いただければ幸いである。

なお、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、今回から臨床研究や疫学研究などの演題登録に当たり倫理審査が必須となった。本学術集会では、この倫理指針ののりかたでの研究発表がなされる。

次世代へ貢献できる学術集会に

次世代の糖尿病医療の象徴として掲げさせていただいた本学術集会のメインテーマ「DM4.0」を目指して、さらには糖尿病性腎症重症化予防や高齢者糖尿病診療など糖尿病領域における多くの課題について、参加される皆さまには活発な議論をお願いしたい。本学術集会が、参加される皆さまにとって最高の研究発表の舞台となるとともに、次世代の糖尿病診療へ貢献できる充実した学術集会となることを期待する。多くの方々のご参加を心よりお待ちしております。

第62回日本糖尿病学会年次学術集会

事務局長 藤田 浩樹

(秋田大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝・老年内科学講座)



糖尿病網膜症へのAIの挑戦

職種、診療科、さらに施設の垣根を越えた柔軟で迅速な連携を

渥美●近年、頻繁に人工知能 (artificial intelligence : AI) に関するニュースを目にするようになりました。本日は精力的にAI研究を行っているツカザキ病院眼科の田淵仁志先生をお招きして、医療におけるAIについて、また眼科領域におけるAIの活用、AIの今後の展望についてお話を伺いたいと思います。ツカザキ病院眼科はAI研究開発に注力する人工知能チームを擁し、田淵先生は中心的役割を果たしておられます。



ゲスト

田淵 仁志先生
(ツカザキ病院眼科)



ホスト

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)

AIは自ら学ぶ

渥美●まずAIについて簡単に教えてもらえますか。

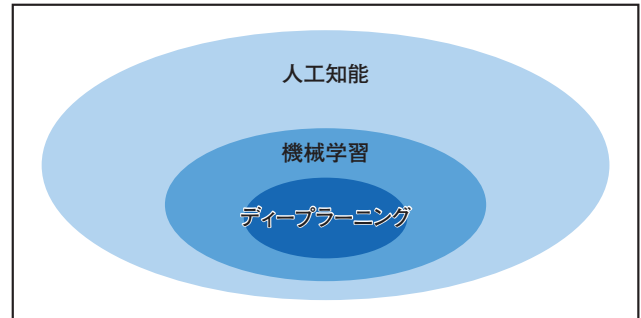
田淵●AIというと、一般の方はロボットが人間の言葉を理解し、自分の意思を持って、やがて人間に対抗する存在になるような想像をされることもあるかと思います。そんな映画もありましたね。実際、AIに明確な定義はなく、「AIは自ら学ぶ」という言葉でよく表現されますが、そこに自意識はなくて、あくまで自動的に学ぶ仕組みが入っているのです。

渥美●ではAIはどのように学ぶのでしょうか。

田淵●手法の一つの機械学習では、例えば、多くの事例とそれが○か×かの情報を与え、自ら事例を読み込むことで、○か×かを判断できるようになります。そこにはルールは存在せず、事例から学んでいくわけです。当然、どのようなデータを用い、どのような方法で学習させるかは人間が設計する必要があります。その機械学習の中に最近注目されているディープラーニングという手法があります。これは簡単にいうと人間の脳のニューロンをまねて作られています。ニューロンからニューロンへ伝達していくように、層を重ねて深くなっていく仕組みをディープニューラルネットワークといい、それを利用して学習することをディープラーニングといいます(図1)。

また、機械学習には、強化学習というものがあり、これは自動運転や囲碁、将棋などのボードゲームに使用される学

図1 人工知能、機械学習、ディープラーニングの関係性



習法で、機械が試行錯誤することで、最善の取るべき行動を学んでいくものです。

渥美●2018年12月には、Googleが開発したAIソフトウェアのアルファゼロはすでに囲碁の世界チャンピオンでしたが、さらにチェス、将棋においても世界最強になったと発表して話題になりましたね。

田淵●将棋は持ち駒があるので、チェスよりも複雑なゲームですが、アルファゼロは学習を開始してわずか12時間程度で習熟したとのことでした。

データの蓄積・分析から 医療を効率化

渥美●先生の眼科では開設時よりAIの活用も想定して、ICT (information and communication technology : 情報通信技術) 応用に努めておられるそうですが。

田淵●当院眼科は2004年の開設当初よりデータベースの構築を基本としています。電子カルテとは違う、例えば、年齢、性別など言語で特徴抽出したデータをストレージすることを、まだ眼科開設前から準備して、そして実行してきました。

現在、眼科医師20人、視能訓練士43人をはじめとしたコメディカルのほかに、AIエンジニアら7人のチームで診療し、年間1万件を超える手術を行い、データの蓄積、解析をしています。特に手術は行うだけではなく、それをデータ化して分析することが重要だと考えています。合併症の発生割合などさまざまな情報を管理し、そのデータから、その手術はどのように改善すべきだったのか、さらに手術室も含めて、各部門がどのように稼働しているかもリアルタイムで管理しています。それらのデータから医療レベルの向上と医療の効率化を常に図っています。

渥美●チーム運営上のポイントは何か。

田淵●ICTを活用することとそれによる情報共有、そして組織をフラットにすることです。医療を集約することは効率の面から重要ですが、そのためには現場でどんどんデータに基づいた判断をしていくことが求められるからです。

AIによる画像診断

渥美●AIの医療への応用例について教えてください。

田淵●AIのディープラーニングは画像認識の分野で大きく発展を遂げ、AIは学習したデータから自分で特徴を学び、識別ができるようになります。例えば、学習によって、人混みの中から1人の人を見つけることができるようになります。

その画像認識機能の医療における活用が検討されてきています。AIを皮膚科領域に応用した研究が2017年1月に報告されました¹⁾。この研究では、カルチノーマ、メラノーマ、良性腫瘍などの判定のために、12万9450件の皮膚病変の画像を用い、AIにディープラーニングさせました。そして、生検によって確定診断の出ている画像データを用いて、AIによる識別結果と21人の皮膚科医による結果を検討したところ、ほぼ一致するというものでした。

糖尿病の分野では2016年12月に、Google社が糖尿病網膜症を97.5%の感度で検出できるAIアルゴリズムを開発したと報告しました²⁾。12万8175件の検証用画像を使い、アルゴリズムを用いてAIに学習させました。そして1万2000件の検証用画像をAIが解析したところ、この研究に参加した米国とインドの眼科医54人とほぼ同じ正確さで診断できたのです。

渥美●なるほど、もともと画像を分析する研究が進んでいたところで、医療分野における画像診断への応用がなされつつあるんですね。そのほかにはどのようなことがありますか。

田淵●画像診断のほかに人間の手の動きを実現するマニピュレーターとか、生産工程を自動化するファクトリーオートメーションの世界があります。

渥美●例えば、手術支援ロボット ダヴィンチが自動になるような感じでしょうか。

田淵●そうです。開発が進んでいます。われわれのところでは、手術の際に必要なアラートを出すシステムを開発中ですが、これは自動運転技術の応用です。どの診療科でも研修医の手術は指導医の手術に比較して何倍ものリスクがありますが、研修医に手術をさせないと次世代が育たないわけです。そこで、AIによって手術を管理できないかと考えました。手術の工程と進行についてAIに学習させ、手術の際におかしな動きを検知して、トラブルの前にアラートを出すシステムです。

FDAはAIによる糖尿病網膜症 検出機器を承認

渥美●糖尿病網膜症の問題についてはいかがお考えですか。

田淵●国際的な前向き研究35本のデータを解析した報告では、糖尿病患者の34.6%に糖尿病網膜症が合併しているという結果でした³⁾。日本の久山町での調査では15.0%です⁴⁾。日本で視覚障害者認定となる原因疾患の第2位は糖尿病網膜症ですので、患者のQOLにとって重大な問題です。しかし、通院中の糖尿病患者で定期的に眼科を受診しているのは45%という報告⁵⁾もありますように、まだまだ眼科受診率が低いのが実情だと感じています。

渥美●糖尿病網膜症診断におけるAIの活用はさまざまな研究が行われていますが、実用化についてはいかがでしょうか。

田淵●米国食品医薬品局(FDA)は2018年4月に糖尿病網膜症を検出するAIを用いた初めての医療機器を承認したと発表がありました。IDx-DRというもので、無散瞳眼底カメラ(TRC-NW400[®]トプコン)で撮影し、そのデータをAIを用いたアルゴリズムで解析する機器です。実際には「糖尿病網膜症を検出：専門医の受診を勧める」もしくは「糖尿病網膜症は未検出：12カ月以内の再検査を勧める」の結果が得られます。IDx-DRは軽度以上の糖尿病網膜症を87.4%、軽度以上の糖尿病網膜症でない人を89.5%の精度で識別できるという試験結果が出ています⁶⁾。また、プライマリケア医でも使いこなせるだろうとされています。

また、2018年7月に開催されたAPTOS(Asia Pacific Tele-Ophthalmology Society)という学会では、中国で使用されている糖尿病網膜症AI診断システムについての報告がありました。このシステムは60万枚の画像で学習し、400以上の協力医療機関から毎月計6万枚以上の画像が追加され

ているという、膨大なデータに支えられているものです。

渥美●世界ではAIを利用した網膜症の診断の実用化がなされつつあるのですね。日本ではどうなのでしょう。

田淵●自治医科大ではディープラーニングおよび超高感度測定法を用いた、滲出型加齢黄斑変性や糖尿病網膜症を中心とする眼内新生血管の診断、治療法の検討を行っています。この研究では従来の中心1方向の眼底写真に対し、4方向に基づく読影結果を用いています⁷⁾。

われわれは広角眼底撮影装置 (Optos[®] Nikon) で撮影した無治療の増殖糖尿病網膜症の自動診断を報告しました⁸⁾。この装置はわずか2mmの自然瞳孔下から、200度の超広角な範囲を1ショットで撮影可能です (図2-A)。従来の眼底カメラは50度前後での撮影のため、疾患によっては複数の画像によって病変全体を把握する必要がありました (図2-B)。そこをこの装置は1枚の画像で見ることができるようになったこと、また、無散瞳撮影が可能であることが大きなメリットです。結果は感度94.7%、AUCは0.969でした。

AIの診断は「誰の責任か？」

渥美●糖尿病網膜症診断のAIの実用化についてはどのようにお考えですか。

田淵●診断の実用化は技術の前に壁があると感じています。

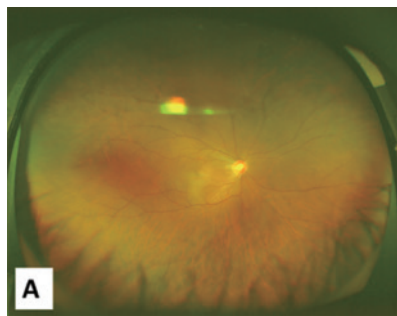
医師の場合は、あらゆることを考慮して診断をして、それが結果、間違っていたとしてもある意味、許される範囲があると思うのです。しかし、AIの場合はその許容度が世の中になないように思います。実際、100%の診断はないわけです。

渥美●そうですね。「誰の責任か？」ということになりかねないですね。やはり、AIの技術をどのように用いていくのかを考えていく必要がありますね。

田淵●その通りなのです。糖尿病網膜症の診断ならば、米国ではFDAがすでに承認していますし、技術面での実用化は視野に入ってきているかと思います。しかし、その技術をどのように使っていくのが課題になります。眼科医は糖尿病網膜症だけではなく、当然、ほかの疾患についても診断をするわけです。糖尿病網膜症だけの診断となると、糖尿病であることが前提になりますので、例えば、一般の健康診断にAIによる糖尿病網膜症の診断が、採用されることにはならないと思います。また、糖尿病患者のみに使用した場合でも、100%の診断はできません。われわれ眼科医も同じかもしれないのですが、われわれはそもそも1枚の眼底写真のみでは診断しません。そうすると、1つのデバイスのみで診断を確定することは困難だと考えられます。

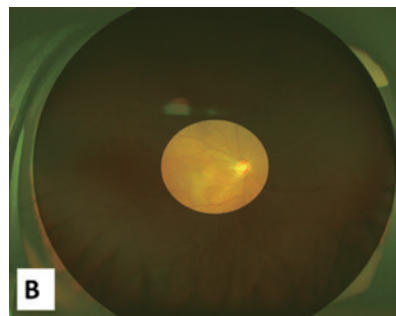
渥美●米国は広いですから、日本とはまた状況が違いますね。

図2 広角眼底写真



A：広角眼底写真

眼底の80%をカバーする200度の超広角範囲を1ショットで撮影できる。



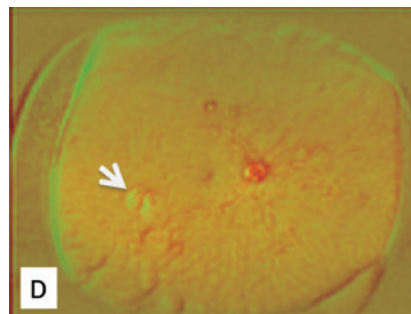
B：Aの画像の中心50度の範囲

Aと比較して一般の眼底カメラの撮影範囲が狭いことが分かる。



C：増殖糖尿病網膜症

白矢印は巨大な新生血管を指している。



D：写真Cのheat map画像

大量の多次元データを一目で関係を指し示すために色を利用し可視化したもので、白矢印は新生血管を認識している。

田淵●実はフライングドクターが活躍している広大な国土を持つオーストラリアでもAIによる画像診断研究が盛んで、論文も多数出てきています。あとはインドもそうですね。

渥美●なるほど。国土が広大だと、眼科過疎地域が存在してしまうので、遠隔医療が求められますが、一歩進めて現地でAIによる疾患のスクリーニングができればより利便性が高まりますね。では、状況の異なる日本ではどうなのでしょう。

田淵●日本ではわざわざAIを利用して糖尿病網膜症の診断を行う必然性はないように思います。眼科医は偏在の問題はありますが、決して不足している状態ではありません。例えばですが、糖尿病診療を行っている内科の先生が、FDAの承認したIDx-DRを導入してそれによって患者の糖尿病網膜症を診断し、その結果をもって眼科医へ紹介を行うのは、健康保険、診断の確実性、患者への説明、眼科医との連携の問題など、いろいろな課題があるように思います。

渥美●日本では技術的な問題のほかにも課題が多いわけですね。

田淵●そう感じています。IDx-DRに搭載されている無散瞳眼底カメラ (TRC-NW400[®]) を製造しているトプコンは日本のメーカーです。そのほかにも、ニデック、トーメーコーポレーション、ニコンなど、この分野の製品を製造している日本のメーカーは世界的に高い評価を得ています。私はせっかく日本製の優れた製品があるのですから、そこに搭載するソフトウェアもぜひ日本で開発したいと思っています。そして、AIによる医療の改善、効率化を実現したいです。

スピード感のある AIアルゴリズムの開発を

渥美●世界中でAIの医療への活用に向けた開発がどんどん進んでいるんですね。

田淵●2012年にGoogleがディープラーニングを用いて、AIによる猫の画像認識に成功したことがこの分野のスタート地点だと思います。わずか6年と少し前のことなのです。

米国、中国ではどんどん開発が進んでいますし、AIを国の産業構造の高度化への機会として捉えているシンガポールやインドなども加わり、戦国時代ともいえる状況となっています。日本でも厚生労働省が2018年7月に「保健医療分野AI開発加速コンソーシアム」を設置し、検討を重ねていますが、各学会が中心となって収集している医用画像を、公平性を担保しつつ広く提供する仕組みの構築や、インフォームドコンセントについてなど、技術的な課題のほか、倫理的あるいは法的な問題など、検討すべきことは多くあるのが現状です。

しかしながら、スピード感なくしては、AIの分野における医療プラットフォーム構築に日本が参加することは困難になってしまいます。

渥美●日本でもぜひ各分野の専門家がうまく連携し、パワーを結集して、取り組んでいきたいですね。そのためにはどうしたらよいとお考えですか。

田淵●当院の人工知能チームは多職種から成り、スピード感のある技術開発を行っています。医療機関におけるAI開発は、外部の企業に依頼することが多いと思います。しかし、外注することで開発のPDCAサイクルを回すスパンが遅くなってしまったり、コミュニケーション不足を招いたりして、開発に支障が出るのが考えられます。われわれは全てのメンバーをそろえ、全ての業務を内製化することで、着想から実装、検証までのスパンを短時間で進めています。

今後日本がAIの医療分野で発展していくためには、職種や診療科、さらに施設の垣根を越えた連携を柔軟に迅速に行っていく必要があると考えています。

渥美●最後に眼科医として糖尿病医療関係者へのメッセージをお願いします。

田淵●当院での深刻な症例の多くは、糖尿病網膜症か緑内障です。糖尿病網膜症は患者のQOLに多大な影響を与えます。また、日本の高齢化に伴って、当然患者の高齢化も進んでいますので、緑内障の患者数は増加傾向にあります。先生もよくご存じのように、いずれも深刻な状況になるまで自覚症状が出にくいのです。眼科で「まだ様子を見ていきましょう」で済むくらいがよいと思うので、遠慮なく患者を送ってきていただきたいです。また、患者には定期的な眼科受診の重要性をお話いただけたらと思います。患者のためにも、内科と眼科がうまく連携していくことは大切だと考えます。これからもどうぞよろしく願いいたします。

渥美●AI、またその医療への応用について、そしてAIによる糖尿病網膜症の診断について分かりやすくお話しいただきました。今後のますますのご活躍を期待しています。本日はありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) Esteva A, et al. Nature 542(7639): 115-118, 2017.
- 2) Gulshan V, et al. JAMA 316(22): 2402-2410, 2016.
- 3) Yau JW, et al. Diabetes Care 35(3): 556-564, 2012.
- 4) Mukai N, et al. Cardiovasc Diabetol 45: 13, 2014.
- 5) 吉野昌恵 ほか. プラクティス 32(6): 721-726, 2015.
- 6) Abramoff MD, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 57(13): 5200-5206, 2016.
- 7) Takahashi H, et al. PLoS One 12(6): e0179790, 2017.
- 8) Nagasawa T, et al. Int Ophthalmol, 2019, Feb. doi: 10.1007/s10792-019-01074-z

REPORT

第53回 糖尿病学の進歩

Advances in Diabetology, The 53rd Annual Postgraduate Course

2019年3月1日(金)、2日(土)に、「第53回糖尿病学の進歩」が大門 眞先生(弘前大学大学院医学研究科)世話人のもと、リンクステーションホール青森・ホテル青森・ホテルクラウンパレス青森(青森県青森市)にて開催された。全国から2500人の糖尿病医療関係者が参集し、活発な議論が展開された。「糖尿病診療に必要な知識」「プレシジョンメディスン—現状とこれから」「生活習慣と糖尿病の関連」から幾つかの演題を紹介する。

糖尿病診療に必要な知識

1型糖尿病治療のupdate

座長 花房 俊昭(堺市立総合医療センター)

演者 今川 彰久(大阪医科大学 内科学I)

1型糖尿病治療の基本であるインスリン強化療法において、CSIIは有効性だけでなく重症低血糖の発現が少ないなど、頻回注射に比べて多くの点で優位である。CSIIと持続グルコースモニターを併用したSAP(sensor augmented pump)による治療が導入されているが、最近、さらに予測低血糖自動停止機能が付いたものが登場した。例えば下限血糖値を50mg/dLに設定した場合、血糖が120 mg/dLより低下してきて、あと30分で70mg/dLになると予測したら、そこでインスリン注入が自動停止、そして血糖上昇や時間経過に伴いインスリン注入が再開する。

小児1型糖尿病患者を対象とし、予測低血糖自動停止機能がついた機器を使用したPLGM(predictive low-glucose management)群とSAPT(sensor augmented pump therapy)単独群に無作為化した対照研究より、試験開始3カ月後には、血糖値63mg/dL(3.5mmol/L)未満あるいは54mg/dL(3.0mmol/L)未満の時間帯の割合はPLGM群の方がSAPT群に比べて有意に短時間になった(図)。一方、高血糖

時間他の割合は両群で有意差がなく、予測低血糖自動停止機能の有用性が示された。

本邦では膵腎同時移植が1型糖尿病患者に行われ、生着率は良好である。問題はドナー不足だが、その解決のために、ブタ由来膵島(バイオ人工膵島)、iPS細胞から膵島やβ細胞を作製する研究も進んでいる。

注)一部「センサーグルコース値」を「血糖(値)」と記述している。

図 PLGM/SAPTと血糖



Abraham MB, et al. Diabetes Care 41: 303-310, 2018.

シンポジウム4 プレシジョンメディスン—現状とこれから

座長 前田 士郎(琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学 / 琉球大学医学部附属病院検査・輸血部)

大澤 春彦(愛媛大学大学院医学系研究科糖尿病内科学講座)

デジタルヘルスデバイスと健診データを活用した
糖尿病precision medicine構築の試み:沖繩久米島プロジェクト

演者 益崎裕章(琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科))

2017年秋から久米島(沖縄県)において、スマートホンのアプリや通信デジタルヘルスデバイス、健診データなどを

活用して糖尿病予防・改善を目指す久米島デジタルヘルスプロジェクトを立ち上げた。蓄積したデータを人工知能に



よって分析し、個人にとって最適な生活習慣モードを提案するアルゴリズムの開発、住民への指導、医療機関への支援を行う予防医学システムの構築を目的としている。久米島は生活習慣病が全国に比べて多く深刻化しており、さらに住民の転入・転出が少ない、網羅率が高いクラウド型医療

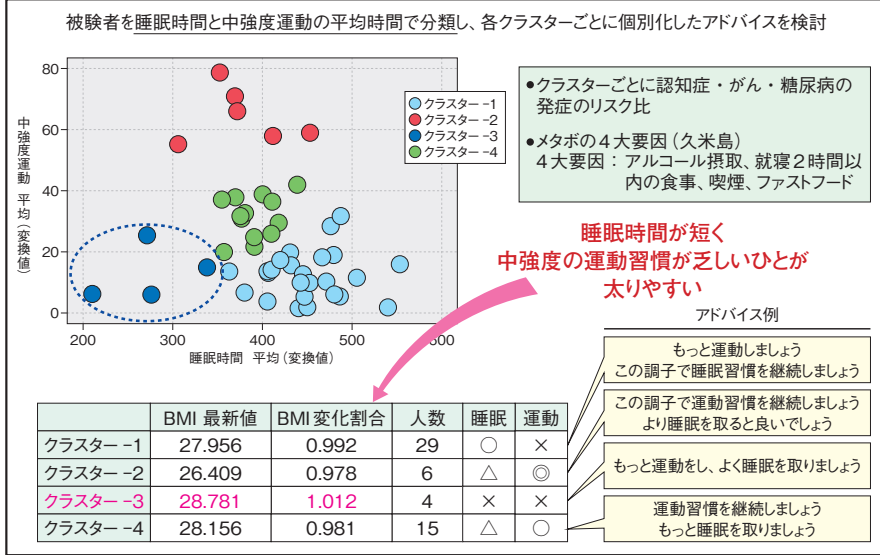
情報基盤が整っている、全島 Wi-Fi環境が整備されているなどの検証フィールドに適した特徴がある。

図は予備的なクラスタリング解析だが、平均の睡眠時間と中強度運動時間で4つのクラスターに分けると、睡眠時間および中強度運動時間の短い集団が一番太りやすいことが、

このスモールスケールの解析からも見えてくる。さらにBMIが減少した割合を見ると、健康改善アドバイスを受け取った群で65%、受け取らなかった群で58%と健康改善アドバイスの効果が示唆された。また、血圧、HbA1cの改善においても、同様に健康改善アドバイスの効果が示唆された。

現在、久米島における探索研究の段階であるが、それがまとまったら次は本格研究として沖縄本島に活動の場を広げ、さらにいずれは全国、および国際的な健康貢献につなげていきたい。

図 介入研究-クラスタリング解析 試行結果



特別企画3 生活習慣と糖尿病の関連(睡眠、食事、鬱、等)

座長 笹岡 利安(富山大学 病態制御薬理学)、村上 宏(弘前大学医学部 内分泌代謝内科)

睡眠時無呼吸症候群

演者 福永 興彦(慶應義塾大学医学部 呼吸器内科)



本邦の睡眠時無呼吸症候群(Sleep Apnea Syndrome : SAS)治療中の患者数は約30万人、潜在患者は200万人といわれており、21世紀の国民病の一つである。SASの多くは気道が閉塞する閉塞性無呼吸症候群である。

健康人は寝始めると階段を下りるように深い睡眠に入る。一方、SAS患者は筋弛緩、いびきをかき、無呼吸・低呼吸が発生し、交感神経優位となり苦しいから覚醒するというサイクルを一晚中繰り返す。このため心拍数は増加し、眠りも浅い状態になる。SASによって日中の眠気や疲労感、起床時の頭痛、記憶力・集中力の低下、時に性格変化が起きる。また夜間頻尿の原因がSASということもある。SAS患者は、健康成人に比べて糖尿病などの合併リスクは高くなり、糖尿病患者のSAS合併率は23%と報告されている(図)。

また別の報告によるSASの糖尿病合併率は、SASのない例2.8%に対し

て、軽症SASでは5.5%、中等症以上のSASでは14.7%である¹⁾。SASを含めた睡眠障害が糖尿病に与える影響は、グレリン増加・レプチン減少などによる摂取カロリー増加、また酸化ストレス、さらに炎症性サイトカイン産生増加によるインスリン抵抗性の助長が考えられる。

SAS治療により糖尿病などさまざまな病気の改善につながり得る可能性がある。

1) Reichmuth KJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 172(12): 1590-1595, 2005.

図 各疾患における睡眠時無呼吸の合併頻度



GLP-1に着目した食事療法の時間代謝学を考える

演者 田中 逸 (聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科)



糖尿病の食事療法における時間代謝学とは、時間因子を考慮した有利な食事の取り方の概念である。朝食前の遊離脂肪酸(FFA)が高いと、インスリン作用が妨害され朝食後の血糖値が高い。朝食を取るとインスリン追加分泌で脂肪分解が抑制されて、昼食前にはFFAが下がる¹⁾。また朝食を取った方が朝欠食時より、昼食前のみならず夕食前のGLP-1が高くなり、昼・夕食後のインスリン分泌が速くなり、昼・夕食後の血糖が改善される。これがsecond & third meal phenomenon (2&3回目の食事の現象)である²⁾。

もち米玄米による血糖改善効果がみられた。外来糖尿病患者を対象に、もち米玄米(食物繊維3.2g/100g、脂肪酸入

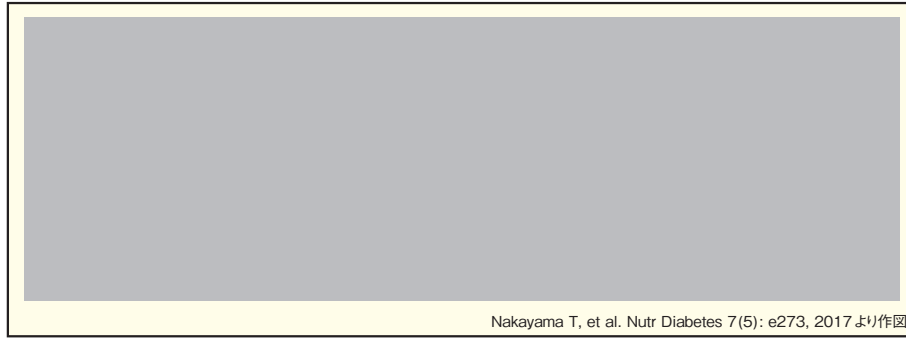
り、3食のうち最低2食)と白米(食物繊維0.2g/100g入り)の8週間のクロスオーバー試験を行った。HbA1cとグリコアルブミンは、いずれも白米摂取時では横ばいであるが、もち米玄米摂取時で有意に下がった(図)。朝食前の活性型GLP-1の血中濃度は、DPP-4阻害薬の有無によらず、もち米玄米摂取時は白米摂取時の約2倍であった。もち米玄米のような食材を主食に取り入れると、朝食前のGLP-1を底上げするような食事の取り方になり、1日中の血糖改善につながるのではないかと考えられる。

1) Jovanovic A, et al. Clin Sci (Lond) 117(3): 119-127, 2009.

2) Jakubowicz D, et al. Diabetes Care 38(10): 1820-1826, 2015.

図 もち米玄米は外来患者の血糖を改善

(特許第6378926号)



Nakayama T, et al. Nutr Diabetes 7(5): e273, 2017より作図

糖尿病と歯周病

演者 花田 信弘 (鶴見大学歯学部 探索歯学講座)



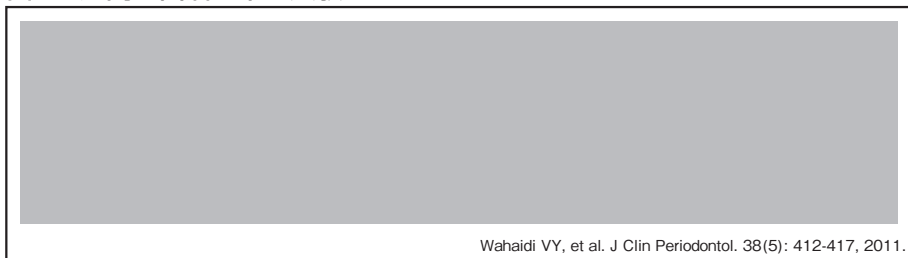
歯周病と糖尿病には、慢性炎症と低栄養という共通したリスク因子がある。歯周病菌は慢性炎症を引き起こし、上皮細胞内に侵入すると動脈硬化の原因になり、そのサロゲートマーカーが著しく上がる。米国インディアナ大学で健康人50例を対象に3週間歯磨きを中止すると、血中にエンドトキシンが検出された(図)。これと同じプロトコルでハーバー医科大学で追試がされ、ドイツ人30例に3週間歯磨きを中止したところ、動脈硬化のサロゲートマーカーであるインターロイキン-6、単球走化性因子および高感度CRPが上昇し、歯を磨くと低下した。

また低栄養、特にマグネシウム(Mg)摂取不足により、インスリン抵抗性増大あるいはインスリン分泌低下を招く。血清Mg濃度は2型糖尿病および慢性歯周炎のバイオマーカーである。歯周病を伴う2型糖尿病患者で歯周病治療介入後、創傷治癒に使われるMgの消費が減り、血清中Mg量が増えた¹⁾。また、Mg摂取量と歯の喪失に有意な逆用量反応関係が示されている²⁾。栄養学的に共通リスク因子アプローチを展開し、歯周病と糖尿病を管理するために医科歯科の連携は重要である。

1) Shetty A, et al. J Clin Diagn Res 10(12): ZC59-ZC61, 2016.

2) Tanaka K, et al. Magnes Res 19(4): 268-275, 2006.

図 3週間の歯磨き中止実験



Wahaidi VY, et al. J Clin Periodontol. 38(5): 412-417, 2011.

米国マサチューセッツ州ボストンより

糖質摂取と死亡率：前向きコホート研究とメタ分析

[Dietary carbohydrate intake and mortality : a prospective cohort study and meta-analysis]

Seidelmann SB, et al. Lancet Public Health 3: e419-e428, 2018.

糖質を制限し、タンパク質および脂肪の単独ないし両者の摂取を増やす低糖質食が有効なダイエット法として広まっている。多くの低糖質食の無作為化比較対照試験が、短期的な体重減少と心血管代謝リスクの軽減をもたらすことを示唆しているが、長期にわたる研究による死亡率への影響については検討されていない。低糖質食の長期的な健康に関する影響を調べるために大規模前向きコホート研究の成績が用いられてきたが、一致した結論に至っていない。例えば、北米とヨーロッパの大規模コホート研究のメタ分析では糖質摂取の減少により死亡率の増加が示唆されている。一方、最近報告されたアジア多国間研究では、逆に、糖質摂取の増加が死亡率の増加につながることを示している。しかしこれまでの死亡率に関する検討では糖質の摂取量に幅があり解釈が難しい。また、食事の糖質を、植物由来ないし動物由来タンパク質と脂肪に置き換えるかによって異なる可能性がある。今回の研究ではこの点を踏まえ糖質摂取と死亡率の関係を検討した。

対象は Atherosclerosis Risk in Communities (ARC) 研究に登録し食事調査を実施した、社会経済的背景の異なるジョージア州、ジャクソン、ミネアポリス、ワシントン州の4つの米国のグループに属する45~64歳の成人1万5428人である。極端な糖質摂取(男性:1日600kcal以下ないし4200kcal以上、女性:1日500kcal以下ないし3600kcal以上)のものは対象から除外した。今回のコホート研究では非曲線関係の可能性を考慮し、糖質摂取のエネルギーの割合と全死亡の関係を調べた。さらにARC研究のデータに7つの多国間前向き研究のデータを加えてさらに検討した。

中央値25年の期間中、ARC研究で6283人の死亡が認められた。全コホート研究では4万181名の死亡がみられた。

多変量解析の結果、ARCコホートでは、糖質摂取の割合(平均48.9%、SD9.4)と死亡率との間にU字曲線関係が認められた。糖質摂取の割合が50~55%が最も低い死亡率を示した。全コホート(43万2179人)のメタ分析の結果では、低糖質摂取(40%以下)と高糖質摂取(70%以上)で死亡率が高く、U字曲線関係が認められた(低糖質摂取:蓄積危険率1.20、95%CI 1.09-1.32、高糖質摂取:蓄積危険率1.23、95%CI 1.11-1.36)。しかし栄養源の違いによる分析では、動物性では死亡率が増加し(1.18、1.08-1.29)、植物性では死亡率が減少した(0.82、0.78-0.87)。

糖質摂取は多くても、少なくとも死亡率は増加し、糖質摂取の割合が50~55%が最も低い死亡率を示した。糖質制限食では、ラム、ビーフ、ポーク、チキンなどの動物由来のタンパク質と脂肪の摂取が増加する傾向があり、死亡率の増加をもたらす。一方、野菜、ナッツ、ピーナツバター、全粒粉パンなどの植物由来のタンパク質と脂肪の摂取は死亡率の減少をもたらす。食物源の違いが、糖質摂取と死亡率の関係に大きく影響することが明らかとなった。

コメント：今回の成績では糖質摂取の割合が50~55%が最も低い死亡率を示した。日本糖尿病学会の治療指針でも糖質摂取量は50~60%となっており、これを支持する成績となっている。また、栄養源の違いによる死亡率の違いの成績も示されている。昨今、わが国でも動物性脂肪摂取の増加と食物繊維摂取の減少の傾向があり、積極的に植物性栄養源の摂取が必要と考える。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

ZOOM UP

新しい1型糖尿病の補助療法： SGLT2阻害薬への期待と懸念

●阿比留 教生(長崎大学医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻 内分泌・代謝内科学分野)

はじめに

1型糖尿病診療の現場では、インスリンポンプや持続血糖モニタリングなどの近年の進化した技術を用い強化インスリン療法を駆使しても、多くの患者で治療目標を達成できない現状がある。1型糖尿病ではHbA1c低下を目指す、低血糖リスクの上昇、体重増加、インスリン必要量増加などさまざまな問題が生じることから、現在インスリン治療へのadjunctive therapy；補助療法の開発が進められている。今回SGLT2阻害薬であるイプラグリフロジンが、国内外で初めて成人1型糖尿病患者のインスリン製剤との併用療法として適応を取得した。本稿では1型糖尿病の補助療法としてのSGLT2阻害薬の有効性と安全性について、臨床試験の結果を概説し、適正使用のための注意点を解説する。

1型糖尿病における SGLT2阻害薬の有効性と安全性

SGLT2阻害薬の1型糖尿病への適応拡大に向けた、国際共同臨床試験のメタ解析では、SGLT2阻害薬群はプラセボ

群に比べ、HbA1c、空腹時血糖値が有意に低下し、また体重とインスリン投与量の有意な減少を認めた。本邦でのイプラグリフロジンの第Ⅲ相臨床試験においても、ほぼ同等の有効性が確認された^{1),2)}(表)。

有害事象ではメタ解析の結果、低血糖関連や重症低血糖の頻度はSGLT2阻害薬群とプラセボ群でほぼ同等であったが、糖尿病ケトアシドーシス(DKA)リスクや性器感染症リスクは3倍以上に増加していた。イプラグリフロジンの臨床試験でもほぼ同様の結果であり、明らかなDKA発症は認めなかったものの、ケトン体増加に関連した有害事象頻度が増加していた^{1),2)}(表)。

1型糖尿病へのSGLT2阻害薬服用が ケトーシスを助長する機序

SGLT2が1型糖尿病患者のケトーシスを誘発する因子として、インスリンの過度の減量、感染症やインスリンポンプトラブル、糖質制限食などの関与が考えられる。海外の報告では、女性ややせている患者のDKA頻度の上昇も報告されている。SGLT2阻害薬は、腎での尿糖排出促進により負のエネルギーバランスを生じ、さらに血糖低下などの代償機転としてのグルカゴン分泌が上昇するため、脂肪組

表 1型糖尿病におけるSGLT2阻害薬の補助療法としての有効性と安全性



Yamada T, et al. Diabetes Obes Metab 20(7): 1755-1761, 2018.
アステラス製薬株式会社 承認時評価資料 1型糖尿病患者・第Ⅲ相臨床試験

織での脂肪分解や肝でのケトン体産生亢進につながると考えられる。1型糖尿病患者では低血糖予防のために、インスリンを過度に減量すると、さらにケトーシスを助長する可能性がある。一方、腎でのNa再吸収の低下は尿細管でのケトン体排出を抑制する可能性が示唆されており、ケトーシスの促進機序の一つと考えられている³⁾(図)。通常、インスリンポンプ使用者ではポンプトラブルにより基礎インスリンが中断されると、高血糖が先行し、早めの発見が可能だが、SGLT2阻害薬を服用していると、インスリン中断時の血糖上昇が抑制され、ケトーシスの早期発見の機会を逃し、DKAを重症化させてしまう可能性がある⁴⁾。

1型糖尿病にSGLT2阻害薬を適切に使用するために

SGLT2阻害薬を提案すべき1型糖尿病症例は、専門医の指導により適切なインスリン治療を十分に行い、それでも血糖コントロールが不十分な患者に限定すべきであり、体重を減らすなどの目的で安易に使用すべきではない。また、重症低血糖や嘔気、腹痛を繰り返す症例、糖質制限や摂食障害が疑われる症例は処方控え、女性、やせ、インスリンポンプ使用者には慎重な問診やモニタリングが必要と考える。

インスリンの調整で重要な点は、SGLT2阻害薬を開始する際には血糖が低下したからといって、決してインスリン注射を中止しないことをしっかりと指導することである。

服薬開始日より15%前後のインスリンの減量を行い、その後は患者自身の自己調整を行うが、過度に減量しないよう注意を促す。さらに、糖質制限やインスリンポンプでのケトーシスリスクを回避するために、基礎カーボの再指導や、ポンプ使用者では、嘔気、腹痛などのケトーシス症状があれば血糖が上昇していなくても、速やかにポンプトラブルの対処を行うよう指導する。また、感染症や脱水併発時のシックデイルールの指導は繰り返し行い、インスリンは継続するがSGLT2阻害薬は速やかに中止することを徹底する必要があると考える。

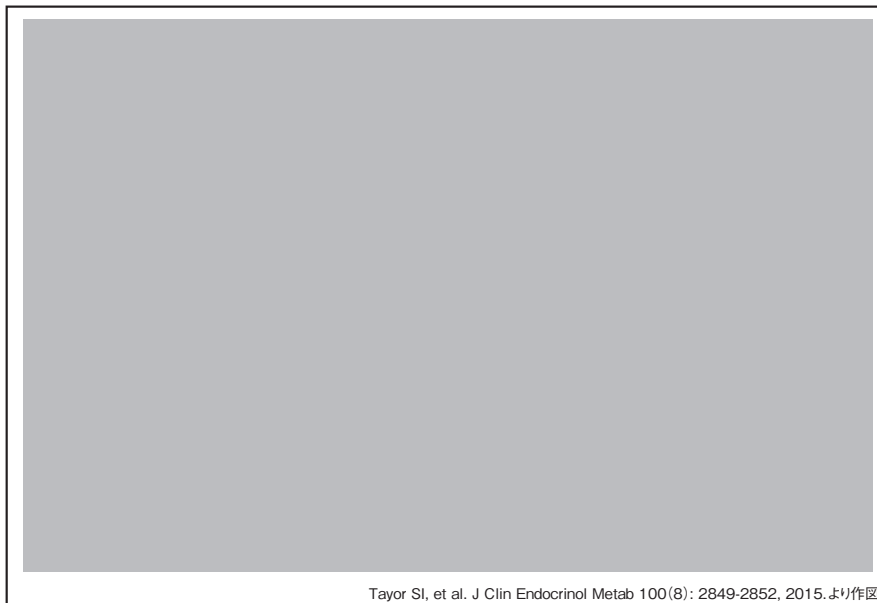
おわりに

これまでの結果よりSGLT2阻害薬は、1型糖尿病患者において血糖コントロール改善効果や体重減少、さらにインスリン必要量の減少が期待される一方で、有害事象では、特にDKAリスクの上昇に対する対策を十分に講じる必要があることが明らかとなった。今後、1型糖尿病における血糖変動抑制効果や、2型糖尿病で確認された心不全による入院減少や腎保護作用など多面的効果が存在するのかなど、さまざまなエビデンスの集積が期待される。

参考文献

- 1) Yamada T, et al. *Diabetes Obes Metab* 20 (7): 1755-1761, 2018.
- 2) アステラス製薬株式会社 承認時評価資料 1型糖尿病患者・第Ⅲ相臨床試験
- 3) Taylor SI, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 100 (8): 2849-2852, 2015.
- 4) Patel NS, et al. *Diabetes Technol Ther* 19 (11): 618-622, 2017.

図 推定されるSGLT2阻害薬が1型糖尿病においてケトーシスを促進する機序



Taylor SI, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 100(8): 2849-2852, 2015. より作図

リアルタイムCGM活用に向けた eラーニング研修始まる

●小出 景子(永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター)

rtCGMの保険適用

糖尿病の低血糖予防と血糖変動幅縮小に有効とされる、持続血糖測定が急速に普及しています。持続血糖測定のうち、幅広い患者が利用できるFGM(Flash Glucose Monitoring)システム(FreeStyle リブレ)に対して、インスリンポンプ使用者に限られていたリアルタイムCGM(rtCGM)が、ポンプ以外の患者も利用できるようになりました。2018年12月1日、間歇注入インスリンポンプと連動しないrtCGMが、保険診療内で認められましたが、適応患者が急性発症1型あるいは劇症1型糖尿病に限定され、さらに、以下の5項目全てを満たした場合に限るとされました。この項目の中に、療養指導担当の看護師、薬剤師の役割が記載され、チームとしての重要性に触れていますので紹介します。

- ①関連学会が定める適正使用指針を遵守すること。
- ②rtCGMを用いる患者は、少なくとも1日2回の血糖測定を行っていること。
- ③rtCGMに関する施設基準の届出を行っている医療機関であること。
- ④糖尿病治療の専門知識と、同治療の少なくとも5年以上の経験を有する常勤医師1名以上が配置されていること。
- ⑤糖尿病治療の専門知識を有し、持続皮下インスリン注入療法に従事した経験が2年以上あり、適切な研修を修了した常勤の看護師又は薬剤師が1名以上配置されていること。

eラーニングによる研修開始

この施設基準の発表を受けて、日本糖尿病学会は、rtCGMが適正に普及することを目指して、「リアルタイムCGM適正使用指針」を2019年1月11日にホームページ上に掲載し、eラーニングによる研修にも着手しました。rtCGM関連eラーニング研修は、日本糖尿病学会の診療報酬関連委員会(委員長 田中逸先生)指導の下、西村理明先生、中條大輔先生、渥美義仁先生とわたくし小出の4人のメンバーで作成されました。総論からrtCGMの原理、使用法、事例ま

での4パートから構成されています。今回は、時間の関係で、音声なしですが、後日、より理解しやすい音声付きeラーニングへの変更が予定されています。

このeラーニング研修は、2019年3月下旬から遅くとも4月早々に、日本糖尿病学会のホームページ上にアップされる予定です。現在のところ、学会員以外も自由にアクセスでき、4パートを自分のペースで学習し、各パートの最後にある設問に答えて、正解となると修了証が発行されると聞いています。この修了証と、他の必要書類を併せて役所に提出し、許可を得ると診療報酬が請求できます。

rtCGMはアラートの設定が可能

今回のrtCGM機器は、メドトロニック ガーディアンコネクト(日本メドトロニック)と、Dexcom G4 PLATINUMシステム(テルモ)の2つであり、センサーとモニターが常時つながるシステムです。さまざまなアラート機能やトレンド矢印が有効となりますが、表示値に一喜一憂したり、過剰対応しないで、有効活用する指導が必要です。メドトロニック ガーディアンコネクトの特徴は、低/高グルコースのアラートから予測アラートまで設定できるのと、モニターがスマホのアプリ(CareLink™ Pro)で、アラート発生時に家族や保護者などにテキストメッセージを送れることです。

Dexcom G4 PLATINUMシステムは、専用モニターを用い、高め/低めアラートなどが設定できます。

両者とも、測定範囲は40~400mg/dL、使用限度は6日間で、キャリブレーションが必要です。

チームで取り組んで rtCGMの有効活用を

rtCGMの意義は、リアルタイムのグルコース値を知ること、生活習慣やストレスやインスリン投与による血糖変動を患者自身が把握できることと、アラートで低血糖が予防できることです。さらに、rtCGMから得られる膨大なデータを処理し、低血糖予防はもちろん血糖変動幅縮小などの成果を上げるのが、データマネジメントシステム指導です。膨大なデータをソフトに取り込み、活用するには、医

師だけでは、手間と時間を考えても困難であることは、このたび、厚生労働省も認めている通りです。rtCGMがポンプ経験を持つ看護師と薬剤師に認められたことから、rtCGMを必要とする1型糖尿病患者に、医師とのチーム連携を密にして、データも有効に活用して指導していきたいと考えます。



Q & A

免疫チェックポイント阻害薬について糖尿病医療者が知っておくべきこと



●山田 正信
(群馬大学大学院 内分泌代謝内科学)



免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病発症例とはどのようなもののでしょうか？

(北海道 M.S)



免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象

2018年のノーベル医学生理学賞に輝いた本庶佑先生とJames Allison先生の発見したprogrammed cell death (PD)-1とcytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA)-4に対する抗体と、PD-1のligandに当たるPD-L1に対する抗体が免疫チェックポイント阻害薬(immune-checkpoint inhibitor: ICI)と呼ばれる新しいクラスの抗癌剤として、臨床応用が拡大し、現在、本邦では6種類のICIが承認され、さまざまな癌種に適応が広がっている。

これらのICIは、癌に対するT細胞性免疫を活性化することで抗腫瘍効果を発揮する一方、過剰な免疫系の刺激により、さまざまな免疫関連有害事象(immune-related adverse events: irAEs)を全身の臓器に引き起こすことが知られており、まれだが劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病も発症する。

抗PD-1/抗PD-L1抗体による劇症1型糖尿病

糖尿病医療者がまず知っておくべきこととして、このirAEには種々の糖尿病内分泌疾患が含まれるが、抗PD-1/抗PD-L1抗体と抗CTLA-4抗体では、irAEの発症臓器と発症頻度がまったく異なる点である。現在までの報告では、糖尿病は劇症1型糖尿病も含め、抗PD-1/抗PD-L1抗体では～0.36%の発症が報告されているが、抗CTLA-4抗体では明らかな発症の報告はない。逆に抗CTLA-4抗体では、10%

以上に下垂体炎を発症し、TSH系そしてACTH系も頻繁に障害されることから低血糖が起こる可能性があり、さらに抗PD-1/抗PD-L1抗体でも、低頻度だがACTH単独欠損症を発症し、やはり低血糖を発症する可能性がある¹⁾。また、抗PD-1/抗PD-L1抗体や抗CTLA-4抗体では甲状腺機能異常が5%～に合併する。今後は、抗PD-1/抗PD-L1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法により、これらのirAEの頻度はさらに高くなることが予想される。

これらirAEのうち劇症1型糖尿病の治療開始の遅れは致命的な転帰をたどる恐れがあり、早急な対応が求められ、日本糖尿病学会から2016年に「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関するRecommendation」²⁾(表)が発表された。重要な点は、ICI投与開始前および投与開始後来院ごとに血糖を測定し、測定値は必ず当日に主治医が確認し、高血糖症状を認める場合は、可及的速やかに糖尿病を専門とする医師にコンサルトすることである。

通常の1型糖尿病とは異なる可能性

これまでの少数例の英文での症例報告によると、日本でのirAEによる糖尿病は抗GAD抗体陰性例が多く、海外では陽性例も多い傾向にあるようである。

実際、日本糖尿病学会の日本人1型糖尿病の成因、診断、治療に関する調査研究委員会から「抗PD-1抗体投与後に発症する1型糖尿病の特徴および臨床経過に関する調査報告」が発表され、この報告では2018年の後半までの学会員への調査と文献検索から22例について検討されている³⁾。この22例の発症までの平均期間は投与から155日、平均HbA1cが8.1%、空腹時血中Cペプチド0.46ng/mL(中央値)、約40%が糖尿病性ケトアシドーシスを発症していた。そして抗GAD抗体陽性例は1例のみであった。また、少数例での検

表

免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病の発症に関する
Recommendation (2016年5月18日)

一般社団法人日本糖尿病学会
理事長 門脇 孝

免疫チェックポイント阻害薬として承認されているヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体ニボルマブ(オプジーボ®)を2014年7月4日から2016年3月31日までに使用した推定4888名中12名(0.25%)が、1型糖尿病を発症したことが報告されました。劇症1型糖尿病も急性発症1型糖尿病も発症しています。劇症1型糖尿病は、発症後直ちに治療を開始しなければ致命的な疾患であるため、疾患の存在を想定し、早期に見つけて適切な対処を行うことが必要です。

そこで日本糖尿病学会では、免疫チェックポイント阻害薬投与患者における1型糖尿病発症に対応するため、以下の方法を推奨します。

1. 投与開始前、及び投与開始後来院日毎に、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定する。
2. 測定値は当日主治医が確認し、高血糖症状を認めるか検査に異常値(空腹時126 mg/dl以上、あるいは随時200 mg/dl以上)を認めた場合は、可及的速やかに糖尿病を専門とする医師(不在の場合は担当内科医)にコンサルトし、糖尿病の確定診断、病型診断を行う。
3. 1型糖尿病と診断されるか、あるいはそれが強く疑われれば、当日から糖尿病の治療を開始する。
4. 患者には、劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿)を自覚したら予定来院日でも受診または直ちに治療担当医に連絡するよう指導しておく。
5. 該当薬の「適正使用ガイド」に、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合に投与を検討する薬剤として記載されている副腎皮質ホルモン剤は、免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険があるため1型糖尿病重症化予防に対しては現時点では推奨されない。また、他の副作用抑制のためにステロイド剤を投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払う。

日本糖尿病学会ホームページ：学会からのお知らせ
http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf

討だが血中Cペプチドの低下の速度を比較すると、irAEによる劇症1型糖尿病では、従来の劇症1型糖尿病と比較し、やや穏やかである可能性も指摘されている。

一方、米国から最近報告された2施設共同研究によると、ICIを使用した2960例中27例(0.9%)で1型糖尿病が発症し、やはり抗CTLA-4抗体投与で1型糖尿病が発症した例はなく、発症時期の中央値は投与後20週だが、1~228週とかな

りばらつきがあり、さらに、投与中止後、半年以上経過して発症した症例や、もともと2型糖尿病で治療されていた症例においても、1型糖尿病が発症した症例が報告されている。また、発症した40%で1型糖尿病に関わる自己抗体が陽性であり、発症年齢が高いこと、進行が速いことから、通常の1型糖尿病とは異なる可能性が示唆されている⁴⁾。

遺伝的素因の関与も示唆

発症の機構としては、膵臓β細胞にはPD-L1が発現していることが報告されており、1型糖尿病モデルマウスであるnon-obese diabetic (NOD) マウスに、抗PD-1抗体あるいは抗PD-L1抗体を投与すると膵島炎の悪化がみられ、1型糖尿病の発症が促進されることが報告されている⁵⁾。ICIにより活性化されたT細胞とこの発現がどのように関与するか興味を持たれる。また、一部のICIによる1型糖尿病発症例において、1型糖尿病と関連するHLAを有することが報告され、遺伝的素因の関与も示唆されている。詳細な発症のメカニズムは今後解明されることが期待される。

ICI治療中には劇症1型糖尿病を含む1型糖尿病が起り得ること、続発性あるいは原発性副腎不全により低血糖も起り得ることは注意が必要である。

参考文献

- 1) Okano Y, et al. Endocr J 63: 905-912, 2016
- 2) 日本糖尿病学会. http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_nivolumab.pdf, 2016.
- 3) 糖尿病 62: 37-46, 2019.
- 4) Stamatouli AM, et al. Diabetes 67: 1471-1480, 2018.
- 5) Ansari MJ, et al. J exp Med 198: 63-69, 2003.