



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

CONTENTS

EDITORIAL：糖尿病における骨格筋の量と質、サルコペニアとダイナペニア ……松久 宗英
 Diabetes Front：糖尿病患者における脂質管理の戦略 ……ゲスト：横手 幸太郎 ホスト：山内 敏正
 REPORT：第62回日本糖尿病学会年次学術集会 ……編集部
 海外糖尿病NEWS ……成宮 学
 REPORT：第79回国糖尿病学会(ADA2019) Scientific Sessionsレポート ……松本 絵理
 ZOOM UP：2型糖尿病遺伝素因の最新知見 ……岩田 実
 Q&A：糖尿病患者のステロイド治療にはインスリン増量や経口血糖降下薬で対応 ……松田 昌文

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

糖尿病における骨格筋の量と質、 サルコペニアとダイナペニア

ダイナペニアは骨格筋量が維持されているのに筋力低下

糖尿病とサルコペニア

わが国では人口の高齢化とともに、糖尿病患者の増加に歯止めがかからない状況にある。とりわけ、糖尿病は高齢者に合併しやすい老年症候群を進行させることが明らかとなってきた。中でも、認知症およびサルコペニアは、フレイルの状態を加速させ、身体機能障害(Disability)へ至る要因であることが示されている。近年その用語が定着した感のあるサルコペニアは、1987年にRosenbergらが提唱した概念で、Sarco(筋肉)とPenia(萎縮)から作成された造語である。加齢に伴い筋萎縮による筋力低下を来し、転倒や骨折から身体機能障害に至ることとなる。

われわれも徳島大学病院内分泌・代謝内科へ外来通院する40歳以上の、壮年期の患者も含む対象から、Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS)の診断基準¹⁾に基づき、患者の四肢骨格筋量(SMI)、歩行速度、握力を評価した。その結果、サルコペニアの合併率は、2型糖尿病患者

者では7.2%であり²⁾、既報の日本人の非糖尿病患者の割合(4~11%)と同等であったが、1型糖尿病患者では40歳以上から16.6%と著明に高値であることを認めた³⁾。

ダイナペニアとは

上記の検討において、握力と同時に測定した下肢進展筋力では、転倒を来しやすいレベルにまで低下している者が、1型糖尿病および2型糖尿病のいずれにおいても約半数の症例に認められた。これらの対象者の半数以上は、SMIが正常レベルに保たれているにもかかわらず、筋力低下が顕著であった。また握力低下よりも下肢筋力が低下している者が高頻度に見られた。このような骨格筋量が維持されているにもかかわらず筋力低下を来す病態を、ClarkとManiniは「ダイナペニア」として提唱した⁴⁾。2型糖尿病患者では、ダイナペニアはサルコペニアの約2倍高率に認められたことから、その骨格筋障害の特徴はサルコペニアよりもダイナペニアが主体であると考えられた。特に、サル

コペニアはBMIが低値の者に好発するのに対し、ダイナペニアはBMI高値者に好発しており、慢性的な過重負荷が下肢骨格筋量を保持するものの、糖尿病状態での筋力低下が進行することが推察された(図)。

新しいサルコペニアの診断基準 EWGOS2

AWGSに先行して策定された欧州でのサルコペニアの診断基準(European Working Group on Sarcopenia: EWGOS)が、2018年10月にEWGOS2として改訂された⁵⁾。その改訂の主たる部分は、SARC-Fという5項目のアンケートを用いた高リスク者のスクリーニングが追加されるとともに、診断項目から歩行速度が除かれ、SMIと握力とともに下肢筋力の直接評価検査として椅子立ち上がり試験(Chair Stand Test)が追加されたことである。歩行速度は下肢筋力のみならず下肢関節の状態、姿勢などにより大きく影響を受ける複合的指標であるため、重症度を定める身体パフォーマンスを示す指標となった。この基準を用いると、SMIが保たれている場合においても、上下肢の筋力が低下するダイナペニアを抽出しやすく、今後ダイナペニアの概念とその基準、頻度を明確にできることが期待される。

糖尿病と筋障害の成因

これまで糖尿病における骨格筋の障害は、糖尿病の発症要因である身体活動度の低下、インスリン抵抗性、あるいは合併症である神経障害、さらに肥満に関わる異所性脂肪の蓄積や炎症性サイトカインの関与など複合的要因が報告

されてきた。前述のわれわれの検討では、皮下でのAGE蓄積を骨格筋内AGEの代替指標として評価した。その結果、皮下AGE量の上昇は1型糖尿病では筋力の低下と関連し³⁾、2型糖尿病では筋力と筋肉量の低下と強く関連していた²⁾。従って、慢性高血糖が骨格筋内のAGE蓄積を高め、糖尿病患者に特有の骨格筋障害を引き起こすことが示唆された(図)。

おわりに

増加する高齢糖尿病患者において、サルコペニアとともにダイナペニアを考慮した対策の必要性が明らかになりつつある。サルコペニアを改善させるためには、タンパク質の摂取とレジスタンス運動が有効であることが、非糖尿病患者を対象にした多くのエビデンスで示されている。しかし、糖尿病患者における最適なタンパク摂取量やエネルギー必要量、また運動療法の科学的根拠は十分に示されているわけではない。今後、骨格筋を量と質の観点から、適正な食事療法と運動療法を科学的に示していく必要がある。そして、そのゴールである骨折転倒をいかに防ぐのかを、これからの糖尿病治療の大きな焦点として議論していきたい。

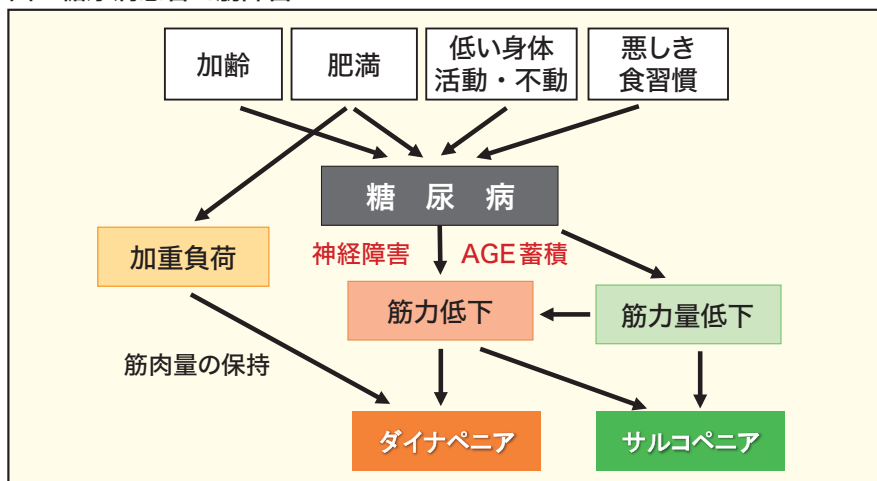
参考文献

- 1) Chen LK, et al. J Am Med Dir Assoc 15 (2): 95-101, 2014.
- 2) Mori H, et al. J Diabetes Investig. 2019 Jan 24. doi: 10.1111/jdi.13014.
- 3) Mori H, et al. J Diabetes Investig 8 (3): 377-382, 2017.
- 4) Manini TM, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 67 (1): 28-40, 2012.
- 5) Cruz-Jentoft AJ, et al. Age Ageing 48 (1): 16-31, 2019.

松久 宗英

(徳島大学 糖尿病臨床・研究開発センター)

図 糖尿病患者で筋障害



糖尿病患者における脂質管理の戦略

～動脈硬化性疾患予防を目指して～

山内●糖尿病性合併症のうち、特に心血管疾患などの大血管合併症の発症や進展には脂質代謝異常が深く関わっています。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」では、糖尿病患者はリスクが高い群として、厳格な脂質低下療法が求められています。

本日は、動脈硬化領域の専門医である千葉大学大学院医学研究院 内分泌代謝・血液・老年内科学の横手幸太郎先生に、糖尿病に伴う脂質異常症の病態や、糖尿病患者における動脈硬化性疾患予防の観点から、脂質管理の実際などを幅広く伺います。



ゲスト

横手 幸太郎先生

(千葉大学大学院医学研究院
内分泌代謝・血液・老年内科学)



ホスト

山内 敏正先生

(東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科)

糖尿病に伴う脂質代謝異常は インスリン作用不足が背景に

山内●まず糖尿病に伴う代謝異常の特徴についてお話しただけですか。

横手●糖尿病という糖代謝異常にあると、非常に高い割合で脂質代謝異常を合併します。糖尿病の原因はインスリンの作用不足ですが、インスリンはリポ蛋白リパーゼ(LPL)に対し非常に重要な酵素の働きも担っています(図)。

LPLの働きは、糖尿病の管理が不良の患者で特に弱くなっており、中性脂肪の多い食事を取ると①肝臓からの超低比重リポ蛋白(VLDL)の放出が増え、また②トリグリセライド(TG)やレムナントリポ蛋白の増加により低比重リポ蛋白(LDL)の粒子が小型化し、③HDLコレステロール(HDL-C)の低下を来し、脂質代謝異常になります。

またLDLコレステロール(LDL-C)が増えていない状態でも、LDLの粒子が小型化しsmall dense LDL(sdLDL)という血液中に滞留しやすく、酸化変性を受けて動脈硬化を進展しやすいLDLが増えてきます。単にTGやLDL-Cが高いだけではなく、TGが増えてHDL-Cが減り、sdLDLが増えるというリポ蛋白プロファイルになり、脂質代謝異常をもたらすことが、特に管理不良の糖尿病で多くみられます。

山内●sdLDLは、どういうメカニズムで増えているのでしょうか。

横手●内臓脂肪の蓄積やインスリン抵抗性、高TG血症は、血中リポ蛋白におけるTGの含量増加を伴います。この結果、LDLも相対的にTGを多く含むようになります。肝性トリグリセライドリパーゼやリポ蛋白リパーゼの働きでTG-richのLDLが取り除かれると、もともとTG-richでLDL-Cの比率が小さくなったLDLが、TGが取り除かれた分だけ、小型化すると考えられています。

糖尿病患者は 厳格な脂質管理が必要

山内●糖尿病患者の脂質管理目標について教えてもらえますか。

横手●糖尿病患者の脂質管理として、最も動脈硬化性疾患をもたらしやすく、低下することで動脈硬化性疾患を防げる最大のターゲットがLDL-Cだと思います。LDL-Cは、欧米では糖尿病であれば100mg/dL未満を目指して最初からスタチン系薬剤で治療します。

日本では冠動脈疾患のリスクが欧米に比べると1/3～1/4程度ということで、欧米ほど厳格ではありませんが、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版(JASガイドライン2017)¹⁾では、糖尿病があるとLDL-C 120mg/dL未満にしています。

一方、糖尿病で動脈硬化性疾患の高リスク群、メタボリックシンドローム合併例、リスクファクター重積例、あるいは

図 糖尿病に合併した脂質異常症と関連リスクファクターの関係

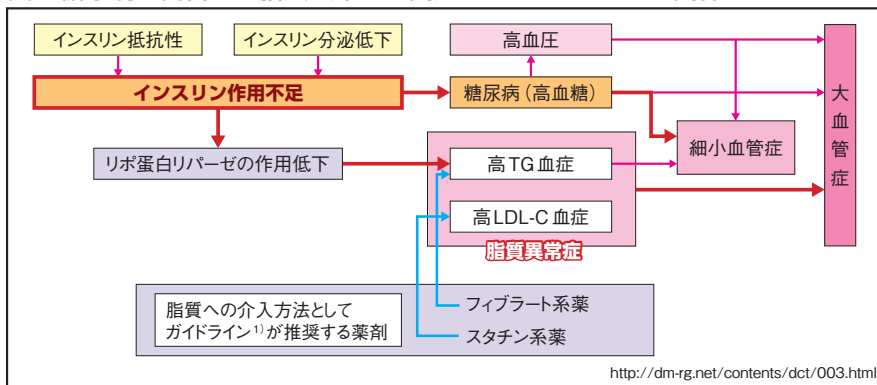


表1 リスク区別脂質管理目標値および二次予防においてより厳格な管理が必要な患者病態

①リスク区別脂質管理目標値		脂質管理目標値 (mg/dL)			
治療方針の原則	管理区分	LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後 薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

*家族性高コレステロール血症、急性冠症候群の時に考慮する。糖尿病でも他の高リスク病態(表1②-b)を合併する時はこれに準ずる。

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物療法を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭においておくこと(「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」第5章参照)。
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、その後non-HDL-Cの達成を目指す。
- これらの値はあくまでも到達努力目標値であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%、二次予防においてはLDL-C低下率50%以上も目標値となり得る。
- 高齢者(75歳以上)については「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」第7章を参照。

②二次予防においてより厳格な管理が必要な患者病態

a	家族性高コレステロール血症 急性冠症候群 糖尿病	b	非心原性脳梗塞 末梢動脈疾患(PAD) 慢性腎臓病(CKD)	メタボリックシンドローム 主要危険因子の重複 喫煙
---	--------------------------------	---	--------------------------------------	---------------------------------

日本動脈硬化学会(編)。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版。p54-55, 日本動脈硬化学会, 東京, 2017.

喫煙者という場合は100mg/dL未満まで下げた方がよいといわれています。また、日本で二次予防のLDL-C管理目標値は100mg/dL未満ですが、糖尿病があり、再発リスクが高い方は、70mg/dL未満とすることがJASガイドライン2017で提唱されました(表1)。

LDL-Cをしっかり管理目標値まで下げた上でTGが高い場合には、non-HDL-C(総コレステロールからHDLコレステロールを引いた値)の管理目標値は、LDL-Cが100mg/dLであれば、それに30mg/dLを足した値の130mg/dL未満まで下げるのがよいと提唱されています。さらに、TG、HDL-Cは、それぞれ150mg/dL未満、40mg/dL未満が従来の管理目標値で、全て実現できれば動脈硬化性疾患リスクを防げることが解明されています。

動脈硬化性疾患のリスク分類

山内●吹田スコアの使い方について教えてください。

横手●オリジナルの吹田スコアは、吹田研究²⁾で導き出された10年間の冠動脈疾患発症リスクを評価するものです。

JASガイドライン2017では、まず冠動脈疾患の既往、次に糖尿病、慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患の有無を確認し、該当した場合は、それぞれ「二次予防」「高リスク」と評価され、脂質管理目標値が示されています(表1)。そこに該当しないケースでは吹田スコアを計算します。オリジナルの吹田スコアの評価項目には「糖尿病」「慢性腎臓病」がありますが、ここでは対象者はすでに「二次予防」となっているため、それらはなく、「耐糖能異常」「早発性冠動脈疾患家族歴」が追加されています。そして合計点数で低、中、高リスク(表1)と評価します。この「吹田スコアによる冠動脈疾患発症確率と脂質管理目標値」を求めるアプリが日本動脈硬化学会で作成されています(http://www.j-athero.org/publications/gi2017_app.html)。

糖尿病患者の脂質管理の実際： 基本は生活習慣の是正

山内●糖尿病患者の脂質管理の目標達成に向けて実際にはどうすればよいのか。まずは生活習慣の是正についてお話をお願いいたします。

横手●生活習慣の是正は糖尿病と脂質異常で共通しており、それが糖尿病のために生じている脂質代謝異常だとすると、血糖コントロールを良くしなければなりません。糖尿病の治療に準じた食事・運動療法、そして肥満の是正と適正体重の維持が必要になります。

脂質管理における食事療法は、LDL-Cを下げるために、飽和脂肪酸を総エネルギーの7%以下にすることが推奨されています。飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置き換えることも有用です。1日のコレステロール摂取量は、200mg未満に下げることがJASガイドライン2017などでも提唱されています。

一方、TGやHDL-Cについては状況が異なります。TGの場合はアルコールや糖質の摂取を減らすことが、TGを下げることに繋がります。HDL-Cを増加させるには、有酸素運動や禁煙が効果的です。

山内●脂質管理のために、食物繊維などのコレステロールを低下させる推奨される食品や、食べる順番などによってコレステロール上昇を抑えるコツはありますか。

横手●水溶性の食物繊維の摂取により血中コレステロールが低下することが知られています。食べる順番については、血糖ほど詳細な検討はありませんが、繊維質や野菜を摂取するとコレステロールの吸収が抑えられることは示唆されています。

糖尿病患者のコレステロール 摂取制限のメリット

山内●コレステロール摂取の制限は、どれくらい推奨されているのでしょうか。

横手●コレステロール摂取の制限については、一般集団の研究では卵を食べる量やコレステロール摂取量と、心血管イベントや死亡リスクは必ずしも相関しないと報告されています^{3,4)}。ところが、糖尿病患者に限ると、卵を食べ過ぎるよりも少ない方が、イベントが少ないという報告があります^{5,6)}ので、動脈硬化性疾患リスクの高い人は、コレステロールの摂取は少ない方がよいでしょう。

山内●コレステロールの1日摂取量200mgというのは何か根拠があるのですか。

横手●コレステロールは1日100mg、200mgから400mgまで、取れば取るほど直線的に血中濃度が上がります⁷⁾。ところが、摂取量が500mgを超えると、500mgでも

1000mgでもほぼ横ばいになります。コレステロールを1日1g取っている人が、600mgに減らしても、血中コレステロールに影響しませんが、500mgを取っている人が、200mgに減らすと、LDL-Cは下がります。

糖尿病は管理目標値が120mg/dL未満、100mg/dL未満と低く、生活習慣の改善だけでは実現できないことが少なくありません。一方、コレステロール摂取量を200mgと控えめにすれば、スタチンなどの薬剤をあまり増やさずに管理目標を達成できる可能性もあります。コレステロール値や飽和脂肪酸の摂取量を制限する意味は十分あるといえるでしょう。

糖尿病患者の脂質管理の実際： 厳格な脂質管理 薬物療法

山内●糖尿病患者の脂質管理で次に薬物療法についてもお話していただけますでしょうか。

横手●薬物治療については、LDL-Cの管理目標値は、120mg/dL未満、または100mg/dL未満と結構厳格です。生活習慣だけでこれを実現することは難しく、薬物治療の助けを借りなければいけないケースが多いです。エビデンスが豊富で、安全性が高いスタチン系薬剤、中でもストロングスタチンを使うことが多いです(表2)。横紋筋融解症のリスクが高いなど、何らかの理由でスタチン系薬剤が使えない方以外は、2型糖尿病でLDL-Cが管理目標値に達していなければ、スタチン系薬剤が望ましいと思います。

スタチン系薬剤が使えない場合や、スタチン系薬剤増量によってもLDL-C管理目標値を実現することが難しい場合には、エゼチミブ(小腸コレステロール吸収トランスポーター阻害薬)を単独もしくはスタチン系薬剤と併用して用います。

さらに糖尿病合併の家族性高コレステロール血症のような高リスクかつ管理目標が厳格な患者に対しては、注射剤のPCSK9(ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシニン9)阻害薬を併用することもあります。

一方、TGが高い患者でスタチン系薬剤だけでは下げきれない場合は、フィブラート系薬、あるいはEPA/DHAというn3系多価不飽和脂肪酸製剤を用います。

スタチン系薬剤とフィブラート系薬との併用は、これまで原則禁忌になっていたのが、2018年10月に厚生労働省の指針が変わり禁忌が削除されました。

山内●それはどのような理由でしょうか。

横手●欧米ではスタチン系薬剤とフィブラート系薬剤の併用が禁忌ということはありません。国内の安全性情報は限定的でしたが、併用を必要とする症例が一定の割合で存在し、副作用リスクよりも有用性が期待されるケースがある

表2 脂質異常症治療薬の薬効による分類

分類	LDL-C	TG	HDL-C	Non-HDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓~ ↓↓↓	↓	-~↑	↓↓↓~ ↓↓↓	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	↓↓↓	↑	↑	↓↓↓	コレステリド、コレステラミン
プロブコール	↓	-	↓↓↓	↓	プロブコール
フィブラート系薬	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート、フェノフィブラート、ベマフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート
n3系多価不飽和脂肪酸	-	↓	-	-	イコサペント酸エチル、オメガ-3脂肪酸エチル
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓↓	↑	↓	ニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロール
PCSK9阻害薬	↓↓↓↓	↓~↓↓	-~↑	↓↓↓↓	エボロクマブ、アリロクマブ
MTP阻害薬*	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	ロミタピド

*ホモFH患者が適応
 ↓↓↓↓:-50%以上 ↓↓↓:-50~30% ↓↓:-20~30% ↓:-10~20%
 ↑:10~20% ↑↑:20~30% -:-10~10%
 日本動脈硬化学会(編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. p18, 日本動脈硬化学会, 東京, 2017.

ことなどから判断されました。ただ、中等度以上の腎機能障害を有する患者では、これらの併用でフィブラート系薬剤の血中濃度が上昇する場合があります。クレアチニンが2.5mg/dL以上の場合には慎重投与です。高リスクの場合はスタチン系薬剤でLDL-Cを下げ、さらにTGを下げるためにフィブラート系薬剤を上乗せしてもよいことになりました。

新しい選択的PPAR α モジュレーター (SPPARM α) は、より高い安全性とTG低下、HDL-C増加に加え、脂肪肝の改善などの期待もあるため、これからさまざまに活用されていくと思います。

PCSK9阻害薬は、自己注射やデバイスを使った注射剤です。一般の先生方には使いにくい場合もありますが、導入の際に動脈硬化や循環器の専門医に依頼すれば、それ以降はそれぞれの先生方のところでも、十分管理できるでしょう。

動脈硬化防止のためにチーム医療を

山内●続きまして動脈硬化防止とチーム医療についてもお話をお願いいたします。

横手●そうですね。動脈硬化性疾患を起こした人は、再発を予防しなければなりません。動脈硬化性疾患のリスクの高い人は、生活習慣の改善で予防することが必要ですが、糖尿病に比べると動脈硬化のチーム医療はまだ、十分に確立していません。糖尿病には療養指導士があり、これに準じたもの、例えば日本動脈硬化学会、日本高血圧学会などで、**生活習慣病改善指導士などを確立して、多職種から成るチーム医療体制が必要です。**

医師が短時間の診察で生活習慣全般を解決するのは難し

く、管理栄養士や看護師の役割、服薬継続のための薬剤師の役割、運動を指導するための理学療法士の役割が大きくなってきます。

例えば糖尿病でフットケアが必要な人には、神経障害と末梢動脈疾患(PAD)があり、特にPADがあると、動脈硬化性疾患あるいは脳血管障害のリスクが高くなります。さまざまな視点で糖尿病患者を診て動脈硬化性疾患の兆しがあつた場合には、管理し予防することが重要です。これは理想ですが、これに近づくために、さまざまな医療スタッフが関わるチーム医療が必要であるという機運が、少しずつ芽生えてきていると思います。

山内●PADの治療は何を一番大事にすればよいですか。

横手●看護師は、爪や指の状態、温かさ冷たさ、そして下肢動脈の触知などをしていると思いますが、一般的には、動脈の狭窄の程度に対してはABI(足関節上腕血圧比)検査が、全身の動脈硬化の程度に対してはCAVI(心臓足首血管指数)検査が非常に役に立ちます。これらの検査結果を医療スタッフとも共有して、診ていくことができると素晴らしいですね。

現状の課題—エビデンス構築や高齢者の管理、および今後の展望

山内●現状の課題とそれを克服していく上で、今後の展望をお聞かせください。

横手●そうですね。LDL-Cの管理は、エビデンスが確立していますが、一方、TGをしっかり下げれば、動脈硬化を抑えられるのかということ、いまだ明確なエビデンスに乏しいのが実情です。REDUCE-IT試験⁸⁾では4g/日のEPA製剤併用により糖尿病の有無にかかわらず、心血管イベ

ントが抑制されるという結果が報告されましたが、これには日本人が入っていません。2型糖尿病を対象としたPROMINENT試験というスタチン既治療の高TG患者に、SPPARM α を用いてTGを下げたら、心血管イベントが減るのかという大規模臨床試験が進行中です。

糖尿病患者にも動脈硬化性疾患予防の選択肢が増えてきますので、予後改善につながっていくことが期待されます。

山内●高齢者の糖尿病や脂質の管理目標についてはいかがでしょうか。

横手●動脈硬化性疾患はさまざまな治療のいかもあって、世界的にも若干減少傾向にあります。その最も強いリスクファクターは加齢です。糖尿病患者も高齢化し、動脈硬化性疾患は必然的に増えてくるでしょう。そこで高齢者における脂質管理が、若年者と同じでよいのかということが課題として挙げられます。

また食事・運動療法は、若年者と同じようにすることで、かえって栄養不足になりフレイルやサルコペニアを引き起こす問題が大きいと思います。糖尿病の場合は低血糖への懸念から高齢者も若年者も熊本宣言以来、血糖値の下げ過ぎに注意するという考え方が浸透してきました。

高齢者は、80歳でも元気な方もいれば、65歳でも寝たきりや認知症の方もいます。糖尿病患者を暦年齢ではなく、身体機能や認知機能に応じて、その人に適した血糖管理目標値を示すべきという、一歩進んだ考え方があります。脂

質も40歳の方と80歳の方で同様のLDL-C管理目標値とするのか、まだ十分に議論が出尽くしていません。

75歳以上の方でも心筋梗塞既往例に対する、スタチン系薬剤の有効性は証明されていますが、一次予防の場合に本当にLDL-Cを下げた方がよいのかは、まだデータが十分ではありません。加えて寝たきりや、癌などの消耗性疾患で予後が限られている方は、スタチン継続のメリットとデメリットが、若年者とは異なると考えられます。JASガイドライン2017では、エンドオブライフ期の高齢者にはスタチン系薬剤をやめた方が、メリットがあるかもしれないという表現も追加されました。これから10年間の脂質管理でも重視すべき点だと思います。

山内●なるほど、今後は日本人のエビデンスで新たな基準を追加すること、あるいは高齢者にはさらに個別化した脂質管理などが必要ということですね。本日はありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) 日本動脈硬化学会(編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版. 日本動脈硬化学会, 2017.
- 2) Kokubo Y, et al. *Cir J* 81 (11): 1580-1588, 2017.
- 3) Rong Y, et al. *BMJ* 346: e8539, 2013.
- 4) Nakamura Y, et al. *Br J Nutr* 96 (5): 921-928, 2006.
- 5) Djoussé L, et al. *Am J Clin* 87 (4): 964-969, 2008.
- 6) Houston DK, et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 (6): 430-437, 2011.
- 7) Connor WE et al. *Curr Atheroscler Rep* 4 (6): 425-432, 2002.
- 8) Bhatt DL, et al. *N Engl J Med* 380 (1): 11-22, 2019.

REPORT

第62回日本糖尿病学会年次学術集会

DM4.0

2019年5月23日(木)～25日(土)に、山田祐一郎会長(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)のもと、仙台国際センター(宮城県仙台市)をはじめとする5会場において、上記学術集会が開催された。お天気にも恵まれ、全国より1万1000人強の糖尿病医療関係者が参集し、活発に情報の収集、意見交換を行った。本稿では「S9 Recent advances in type 1 diabetes research」「S16 糖尿病腎症重症化予防のための戦略」「教育講演」からいくつかの演題を紹介する。

シンポジウム9

Recent advances in type1 diabetes research

座長 島田 朗(埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科)、今川 彰久(大阪医科大学内科学I)

S9-2 Estimated number of patients with type 1 diabetes in Japan

演者 川村 智行(大阪市立大学大学院発達小児医学教室)



1型糖尿病の疫学研究の多くは、幼年期と青年期に診断された症例に焦点を当てており、成年1型糖尿病の研究はとても少ない。そこで今回、日本における全年齢層の1型糖尿病の有病率と患者の社会的状況の調査を行った。

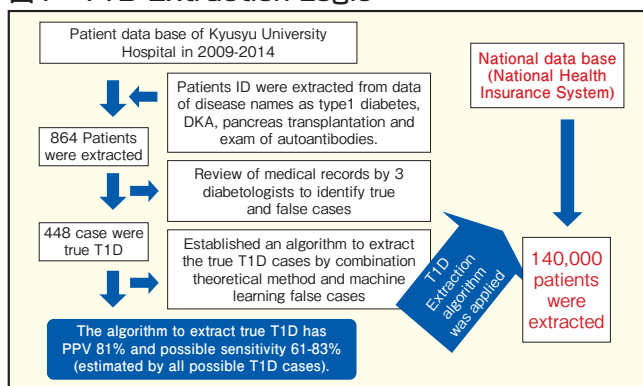
調査は2つの方法で行った。1つは国民健康保険のデータを利用して、1型糖尿病の抽出アルゴリズムを確立し、それを全国的なデータベースに適用する方法である。図1のように九州大学病院の国民健康保険データを利用して調査を行い(中島直樹先生)、日本の1型糖尿病患者数は14万人と推定された。

もう1つは大阪府の1型糖尿病患者数に関する病院ベースの調査である。大阪府の日本糖尿病協会の会員の医師、日本糖尿病学会もしくは日本小児内分泌学会の理事会認定会員の医師に1型糖尿病患者数についてのアンケートを送付した。さらにこれら対象ではない医師が代表を務めている病院や診療所にも、ベッド数により無作為に抽出して同様

のアンケートを送付した。合わせて759人に送付し、回収率は69%、1型糖尿病患者数の合計は5546人であった。そこから1型糖尿病患者数は、大阪府で8000人、日本全体では11万5000人と推定された。

今後のさらなる研究が必要であると考えられる。

図1 T1D Extraction Logic



S9-6 The Immunological Significance of Insulin Peptide in Type 1 Diabetes

演者 及川 洋一(埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科)



1型糖尿病の多くは膵β細胞を標的とした臓器特異的自己免疫疾患であり、インスリン分子はβ細胞特異的自己免疫応答に初期の段階から関わる最も重要な自己抗原と考えられている。特にインスリンB鎖の9～23番目のアミノ酸ペプチド(B:9-23)は、マウスおよびヒト1型糖尿病の両者において膵島関連自己反応性T細胞の主要エピトープである可能性が指摘されている。実際、わが国においても、B:9-23特異的Interferon(IFN)-γ産生性単核球が小児1型糖尿病患者の末梢血中で増加していることが報告されており、さらにB:9-23に加えてB:10-24、B:11-25、B:12-26(以

下、“B:9-23関連ペプチド”)についても、各ペプチド特異的IFN-γ産生性単核球の増加が観察されている。

一方、日本人成人1型糖尿病患者を対象とし、末梢血中のB:9-23関連ペプチド特異的IFN-γ産生性単核球の頻度について検討を試みた報告はない。そこで本研究では、日本人成人1型糖尿病患者における同単核球の末梢血中の頻度を調査した。

急性発症1型糖尿病患者72人、緩徐進行1型糖尿病患者51人、対照としてインスリン治療中の2型糖尿病患者25人より末梢血を採取し、Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISpot)

法を用いて検討した。その結果、B:9-23関連ペプチド特異的IFN- γ 産生性単核球の頻度は、2型糖尿病ならびに緩徐進行1型糖尿病と比較して急性発症1型糖尿病において有意に増加していた。一方、緩徐進行1型糖尿病では、同単核球の頻度と内因性インスリン分泌能との間に有意な逆相関が認められた。

以上の結果から、B:9-23関連ペプチド特異的IFN- γ 産生

性単核球の末梢血中の頻度は1型糖尿病の疾患活動性や β 細胞傷害(β 細胞量の低下)の程度を反映している可能性があり、同単核球は1型糖尿病の病態形成において重要な役割を担っている可能性が示唆された。今後は、インスリン分子以外の自己抗原やネオアンチゲン(Hybrid Insulin Peptidesなど)についても検討していくことが重要と思われる。

シンポジウム 16

糖尿病腎症重症化予防のための戦略(日本糖尿病学会・日本糖尿病協会ジョイントシンポジウム)

座長 荒木 栄一(熊本大学大学院生命科学研究部代謝内科学分野)、安西 慶三(佐賀大学医学部内科学講座肝臓・糖尿病・内分泌内科)

S16-2 佐賀県ストップ糖尿病対策における糖尿病性腎症重症化予防の成果、保険者と医療機関の連携について

演者 小島 基靖(済生会唐津病院、佐賀大学医学部附属病院)



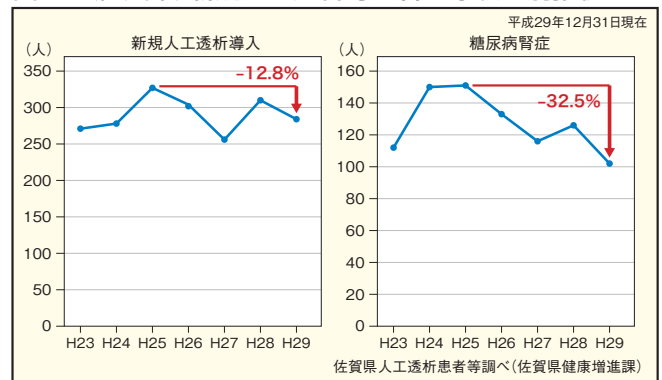
平成24年より糖尿病コーディネート看護師事業を開始し、CKD重症患者数の割合が減少した。同事業は平成27年に終期を迎えたが、平成28年から、医療機関・保険者・県が協働して糖尿病の1次・2次・3次予防を推進するため、コーディネート看護師事業を一部継承した「ストップ糖尿病対策事業」を開始した。特に「糖尿病性腎症重症化予防対策プログラム」を重視し、地域の実情に応じて保険者が個別に対応するとともに、医師会と県が積極的な支援を行っている。医療機関側では、腎臓内科と糖尿病内科が協働し、糖尿病性腎症重症化予防に取り組んでいる。

本プログラムでは、保険者がかかりつけ医と情報共有を図った上で、対象者の同意を得て保健指導を行うシステムがある。保健師からかかりつけ医への連絡回数は、県全体で393件に上る。

保健指導の介入前にHbA1c 8.0%以上であった患者の介入後のHbA1cは、改善56.9%、維持36.3%、悪化6.7%と、

介入効果が得られた。腎症病期についても、介入前に3期以上であった患者が、介入後には、改善35.4%、維持58.1%、悪化8.1%を示し、同様に高い効果がみられた。以上の取り組みの結果、平成29年の新規人工透析導入者が平成25年から12.8%減、糖尿病性腎症に限ると32.5%減となった(図2)。

図2 (佐賀県)新規人工透析導入者の原疾患別推移



S16-4 奈良県における糖尿病対策推進会議の活動:腎症重症化予防対策を中心に

演者 石井 均(奈良県立医科大学糖尿病学講座)



腎症重症化予防を考えると、医療者は個々の患者の思いを受け止めるという医の原点を常に心に留めておきたい。

奈良県では、糖尿病患者の治療状況を把握し、糖尿病合併症(特に腎障害による人工透析導入)の予防対策に生かすことを目的とした実態調査を2014年に実施した。県内171医療機関において2013年8月1日~翌年7月31日の間に糖尿病で受診した3万8766例を解析した。これは、県内の糖尿病患者の37%、通院患者の57%と推定される。

調査の結果HbA1cは、平均6.7%と高値ではなかったが、治療法別にみると、「インスリン+経口薬」「インスリン」では7%以上、さらに年齢層別分布結果では、65歳未満で8%

以上の割合が高く、腎症重症化予防の照準は、血糖コントロール不良の若年層と考えられた¹⁾。

CKDに該当したのは、1万6119人(45%)であったが、約2000人がGFR30mL/min/1.73m²未満であった。しかし、尿アルブミン定量検査の実施率は29%と低かった。

奈良県では「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」を作成し、3年間の活動(受診勧奨、保健指導、病診連携の強化)の結果、尿アルブミン定量検査実施率が2014年から2015年の間に3%上昇するなどの成果が出ている。

1) 岡田定規 ほか, 糖尿病 60(4): 279-287, 2017.

教育講演5

座長 吉岡 成人 (NTT 東日本札幌病院)

糖尿病患者とがん

演者 大橋 健 (国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院総合内科・歯科・がん救急科, 同 東病院糖尿病腫瘍外来)

90年代から日本人糖尿病患者の死因のトップはがん。現代は糖尿病患者をがんで看取る時代である。糖尿病(主に2型)ではがん罹患リスクが高くなり、非糖尿病患者と比較して、肝臓がん、膵臓がん、子宮体がんリスクは2倍程度、大腸がん、乳がんのリスクが1.2~1.3倍程度になることが知られている。1型糖尿病でも、男女共通に生じるがんについてみると、男性1.15倍、女性1.17倍という報告がある。糖尿病ががんのリスクとなる機序としては、インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症、高血糖による酸化ストレス、慢性炎症、アディポサイトカイン、腸内細菌の関与などが推定されている。

糖尿病患者のがんを見逃さないことが、われわれ医療者に求められており、そのための注意点を表1に示す。また、初診時には患者の糖尿病が、膵臓がんによるケースがあることを、忘れずに考慮していただきたい。米国の調査によると頻度は1%弱と低いですが、表2のような点に注意することが重要である。

まだ基礎実験の段階であるが、高血糖だと抗がん剤の効果が減弱するかもしれないという知見がある¹⁾。前立腺がん

の細胞株に抗がん剤を添加し、培養液中のグルコース濃度の影響を検討したところ、135mg/dLから影響が表れ、高くなるに従って抗がん剤の効果が減弱することが示されている。抗がん剤投与中の血糖コントロールについては、今後検討が必要であろう。また終末期のSMBGや糖尿病治療については安易に簡略化せずに、患者および家族とよく話をし、気持ちに寄り添って決定していくようにしたい。

1) Biernacka KM, et al. Endocr Relat Cancer 20 (5) : 741-751, 2013.

表1 糖尿病患者のがんを見逃さないために

1. 意図しない体重減少
2. Hbの低下・貧血の進行
3. 説明できない血糖コントロールの悪化
4. 初診時は膵臓がんの可能性も念頭に

表2 膵臓がんによる糖尿病を見逃さない

Lee JH, et al. J Clin Gastroenterol 46(7): e58-61, 2012.

教育講演15

座長 荒田 尚子 (国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科)

糖代謝異常妊婦の管理と課題・問題点

演者 和栗 雅子 (大阪府立病院機構大阪母子医療センター母性内科)

妊娠可能年齢の女性糖尿病患者には、妊娠前管理についてきちんと説明しておかなくてはならない。妊娠中の明らかな糖尿病では、妊娠前に診断されていないので、妊娠前管理ができず先天異常の頻度が高くなっている。妊娠前の糖尿病の発見も課題である。

妊娠中の血糖管理指標を表3に示す。血糖の管理にはSMBGが欠かせない。また、FGMは2018年5月より妊婦に保険適用となっており、1型糖尿病の場合はリアルタイムCGMも使用可能で、SMBGでは把握が難しい時間帯のグルコース値が分かる。しかし、間質液中のグルコース濃度を反映しているため、血糖値と乖離することがあり、注意が必要である。

妊娠中のインスリン治療では、妊娠の経過とともにインスリンの必要量は変化する。妊娠初期は減り、その後徐々に増えて、分娩前には妊娠前の1.5~2倍くらいになることが多い。肥満合併の場合はインスリン抵抗性が強く、妊娠中期以降はさらに増強するため、より多くのインスリンが必要になる。

適正な体重増加についてはいろいろ提示されているが、「健やか親子21」(厚生

労働省)では、母体BMI 18.5~25では7~12kg増とされている。糖代謝異常妊婦では、非肥満例で6~8kg増、肥満例で4~5kg増という報告がいくつかあるが、今後、検討が必要であろう。運動療法は効果的であるが、開始前にはメデイカルチェックを行い、インスリン使用者では低血糖に注意し慎重に行う。

分娩後は、糖尿病や糖尿病合併症が悪化しやすく、妊娠糖尿病(GDM)既往者は糖尿病に進展するリスクが高い。GDM既往者は分娩1~3カ月後に再評価し、正常型や境界型であっても定期的にフォローアップすることが重要である。特に肥満例では注意が必要で、長期間のフォローアップが望まれる。

表3 妊娠中の血糖管理指標

- 1) 糖尿病診療ガイドライン2016、2) 糖尿病治療ガイド2018-2019、3) Hiramatsu Y, et al. Endocr J 59(2): 145-151, 2012.
- 4) American Diabetes Association. Diabetes Care 42(Suppl 1): S165-S172, 2019.
- 5) NICE guideline, <https://www.nice.org.uk/>

米国ワシントン州シアトルより

1990~2017年の195カ国における食事リスクの健康への影響： システマティック分析：Global Burden of Disease Study 2017

GDB 2017 Diet Collaborators. Lancet 393 (10184) : 1958-1972, 2019.

不適切な食事内容は、非感染性疾患の予防可能な重要な危険因子である。今回の研究の目的は、195カ国、22の地域における主要食物と栄養素の摂取を評価し、ならびに非感染性疾患の死亡率と罹患率に対する不適切な食事の影響を定量的に検討することである。

比較リスク評価アプローチを用いて、25歳以上の成人における各食事の危険因子による疾病特異性負荷の比率(人口寄与割合)を評価した。この分析における主要な入力内容は、各食事因子の摂取量、疾病エンドポイントに対する食事因子の影響の大きさ、死亡率の最も低い摂取量である。また、疾病特異性人口寄与割合、死亡率、障害調整生命年(病的状態、障害、早死により失われた年数を意味した疾病負荷を総合的に示すもの)を用いて、各疾病アウトカムについて、食事に起因する死亡数、人口寄与割合を算出した。

2017年の調査では、1100万人の死亡と2億5500万の障害調整生命年が、食事由来の危険因子によるものであった。

世界規模でみると、ほとんどの健康食品の摂取が不十分であった。理想と現実の摂取ギャップの最も大きかったものは、ナッツ、種子類、ミルク、全粒穀類であった(1日の適正摂取量の各12%、3g、16%、71g、23%、29g)。加えて、健康に好ましくない全ての食品と栄養素の摂取が許容量を超えていた。特に、糖加清涼飲料の摂取(1日49g)は許容量(1日3g)をはるかに超えていた。糖加清涼飲料の摂取は若年層に多く、年齢とともに減少する傾向が見られた。同様に、加工肉(1日適正量4gを90%超過)、ナトリウム(1日適正量6gを86%超過)が過剰摂取となっていた。

わずかな食事由来のリスクが健康結果に大きな影響を及ぼした。2017年の成績では、半数以上の食事関連死ならびに食事由来障害調整生命年が、ナトリウム過剰摂取(300万人の死亡と7000万の障害調整生命年)と全粒穀類摂取の不足(300万人の死亡と8200万の障害調整生命年)、果物摂取の不足(200万人の死亡と6500万の障害調整生命年)に由来した。全粒穀類摂取の不足が、男女共に、障害調整生命年の主要な食事危険因子であった。ナトリウム摂取過剰は男性の食事リスクの第1位を占め、次いで全粒穀類と果物摂取の不足が続いた。全粒穀類摂取の不足は若壮年層(25~50歳)の主要な死亡率と障害調整生命年の危険因子であった。そしてナトリウム過剰摂取は高齢者(70歳以上)の第1位に位置した。

今回の研究は、不適切な食事の潜在的な影響と、国を超えた食事の改善に焦点を当てている。われわれの研究は、EBMに基づいた食事介入を推進するため、食事の健康への影響を毎年評価することを目指している。

コメント：最近わが国では糖質制限食が注目されているが、口当たりの軟らかい精製された米や小麦の摂取についても考えるべきであろう。意識的に硬い全粒穀類を選ぶ必要が出てきた。また塩分の過剰摂取は、加工食品による場合があるので注意したい。果物は、日本人は皮をむいて食べるため食物繊維が失われること、糖分が多いことを頭に留めておきたい。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

REPORT

第79回 米国糖尿病学会 (ADA2019) Scientific Sessions レポート ADA2019 注目のトピックス

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

RN (Registered Nurse) / CDE (Certified Diabetes Educator) / FNP (Family Nurse Practitioner) /
BC-ADM (Board Certified-Advanced Diabetes Management)

2019年6月7日(金)～11日(火)、通常はまだ涼しいはずのサンフランシスコは、ADA参加者の熱気を反映してか、異例な真夏日が続き、気温が37度にまで上がった。高層ビルと緑豊かなヤーバ・ブエナ・ガーデンズの景色を望む光あふれるモスコニー・センターで第79回米国糖尿病学会が開催された。総参加者は約2万人、その半数はアメリカからで、その他は文字通り世界中から医療従事者、科学者、教育者が集結し、会議室内外の会話は英語が少数派かと思うほどさまざまな言語が飛び交っていた。180のミーティングは急性・慢性合併症、行動医学・栄養・運動・教育法、糖尿病治療、遺伝、移植、分子代謝、隣島生物学などのテーマに分類され、2000もの研究が発表され、展示会場は350のブースでにぎわった。今回はその中から、臨床者・CDEの立場から実践的なトピックを選んで紹介する。

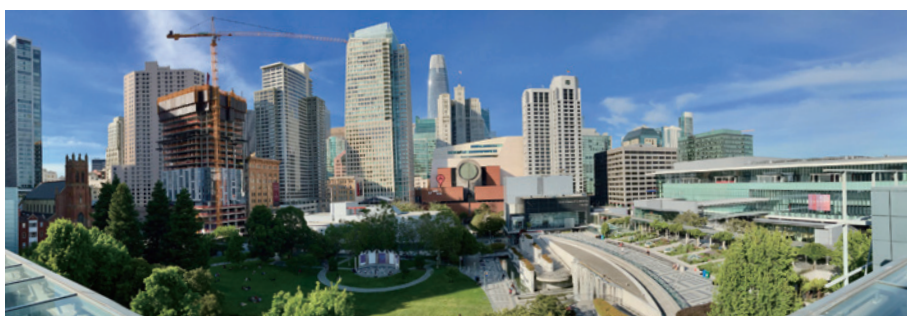
人工膵臓 (ポンプとCGMとアルゴリズム)

CGM (Continuous Glucose Monitoring) が開発された2000年代から、特に過去10年は人工膵臓 (ハイブリッド・クローズド・ループ) システムの研究開発がホットなトピックであった。アルゴリズム装備のポンプは、CGMが感知する随時の血糖値に合わせてインスリン量が自動調節され、平均で71%の血糖値が目標値内に調整される。日本ではまだアメリカやヨーロッパほど使用されてはいないかもしれないが、世界中ですでに18万人もの患者が使用している。しかし頻繁な警報とプログラムの中断、高価格や使用中止者の多さなど、まだまださまざまな課題がある。今後のCGMは、

より正確でコンパクト化され、新しいインターフェースで違うメーカーのCGMとポンプを組み合わせで使えるようになるという。その一方、ポンプを使用しない患者には、臨床者がCGMのデータを正確に解釈し、適当な薬剤調整を行うためのスタンダードを規定、合理化する必要がある。この技術が洗練され、一般患者が安価に購入できるようになれば、1型糖尿病患者はもちろん、2型や妊娠糖尿病、糖尿病予備群にも適用性があり、臨床者にとっても患者にとっても糖尿病のコントロールを容易にしてくれることは間違いないだろう。

HbA1c目標値と医療費

国民健康保険のある日本とは違い、アメリカの高額医療費は常に大きな課題であるが、近年のインスリン価格の急激な上昇は、インスリンを節約し過ぎて死に至る糖尿病患者も出てくるほど深刻である。ACP (米国内科学会) のTimothy Wilt氏は2018年に発表されたHbA1cの目標値7～8%について、これには低血糖の回避だけでなく、安価なNPHインスリン (中間型インスリン) とRインスリン (速効型インスリン) の使用を推奨する医療費抑制の意図もあると述べた。一方、デューク大学のDavid D' Alessio医師は、緩和した目標値は診療の惰性を促す恐れもあり、UKPDS他の研究結果に見られるHbA1c 7%以下の合併症予防効果は否定できないことから、低血糖リスクの少ない患者のHbA1cの目的を個別化し、妥当なら7%以下を目指すべきで、高価な薬剤を使用せずに目標達成が可能な場合もあると主張した。



モスコニー・センター (右端) とヤーバ・ブエナ・ガーデンズ

5分間糖尿病コンサルト

個別化した患者中心ケアのためには診断、処方をするだけでなく、患者の話に耳を傾け、個々のユニークな問題を解決する必要がある。では具体的にどのようなことができるか、「5分で違いを生む」例が発表された。

BDI(Behavioral Diabetes Institute)のWilliam Polonsky氏は患者がインスリンの使用を敬遠する傾向、自己効力感の欠如などを「心理的インスリン抵抗性」と呼ぶ。それを克服する一番の方法は、患者を説得するより、実際に5分間、注射のデモをすることだという。インスリンのペンや注射器の使用法を見せながら、患者の懸念は自然であるとサポートしつつも、インスリンに関する患者の間違った概念を正し、インスリンの利点を話すことが解決につながると述べた。

同じくBDIのSuzan Guzman氏は「糖尿病バーンアウト」を診断するために、患者に5分間で糖尿病困難度アンケート(THE DIABETES DISTRESS SCREENING SCALE¹⁾)に答えてもらい、もしその兆候のある場合は以下のバーンアウト対処のポイントを話し合う。「バーンアウト対処法」①完璧さを目指さないこと、②薬の必要性の強調、③合併症の可能性を脅かさず「より安全な」血糖ゾーンを強調、④「失敗」という概念は使わず、結果よりも患者の努力を認める、⑤治療は目標と計画設定に基づいた患者と臨床者の「共同作業」であることを強調する。

薬物治療の推奨アルゴリズム

SGLT2阻害薬の心血管イベント抑制効果など、多くの薬剤の効果についての研究発表があったが、ADAではエビデンスを踏まえた薬物治療の推奨アルゴリズムとして「血糖降下薬：総括的アプローチ」²⁾を作成しており、ADAポケット・カードにも反映されている。また患者中心のケアの推奨ツールも、「患者中心の血糖マネジメント決断サイクル」²⁾として発表されているので、紙面の制約上、薬剤についての詳細は割愛する。



Tracey D. Brown氏(左)と筆者(右)

ADAのリーダーシップに期待

筆者は、2018年6月に就任したADAの新しいCEO、Tracey D. Brown氏と同席し、個人的に話を聞く機会があった。Brown氏が大企業からADA取締役に就任時の最初の課題は、ADAがいかにその使命を遂行しているかの現状把握であった。そのため医療関係者、関係企業、教育機関との対話を深め、ADAは医療者と教育関係者の視点はすでに十分反映しているが、患者からの視点が欠けているという現実を学んだという。彼女は自分自身が糖尿病との葛藤を経験しており、現在テレビ、インターネット、また「A Touch of Sugar」³⁾という動画を通じて、患者の個人的な糖尿病の物語をそれぞれの生の声で語ってもらう運動を始めた。

糖尿病を持つ人々を代表する存在となることを新たな目標とするADAは、今後、最新技術を開発する研究者や企業、実際に治療を行う医療者、そして患者との人間的「つながり」を大切にしていくことをモットーとしているという。ADAの将来は頼もしい限りである。

See you at the next ADA in Chicago (6/12-6/16/2020).

1) http://www.diabetesed.net/page/_files/diabetes-distress.pdf

2) <http://diabetologia-journal.org/wp-content/uploads/2018/12/Management-of-hyper-glycaemia-in-T2D-2018-figures.pdf>

3) <https://americasdiabeteschallenge.com>

ZOOM UP

2型糖尿病遺伝素因の最新知見

●岩田 実(富山大学附属病院 糸魚川・地域医療支援学講座/糸魚川総合病院 内科)

はじめに

2型糖尿病は遺伝的要因に環境要因が組み合わさって発症する多因子病であるが、長い間、その遺伝要因の解明は困難であった。2003年にヒトゲノム設計図が解明され¹⁾、ゲノム情報データベースの整備が次々に行われたことにより、ゲノム医学研究分野は目覚ましく進歩した。2007年以降、複数の欧米グループからの2型糖尿病のゲノムワイド関連解析(genome wide association study: GWAS)の報告を皮切りに、全世界で精力的に疾患感受性領域の同定が行われてきた。これまでにGWASや候補遺伝子アプローチなどにより、2型糖尿病の疾患感受性遺伝子が次々と同定され、海外では現在までに120個余りの疾患感受性遺伝子が報告されている²⁾。本稿では2型糖尿病の遺伝素因の最新知見と、その成果の臨床応用について、われわれの報告も含めて概説する。

ゲノムワイド関連解析とは

2型糖尿病の遺伝的素因の解明のため、病態から疾患への寄与が想定される分子を調べる「候補遺伝子アプローチ」が長く行われてきたが、疾患の遺伝の全体像を説明するには程遠かった。先述したように、2003年に30億塩基対から成るヒトゲノムの設計図が解明¹⁾されてから、約1000塩基に1カ所の割合で各個人によって塩基が異なる箇所が存在することが明らかになり³⁾(図)、これを一塩基多型(single

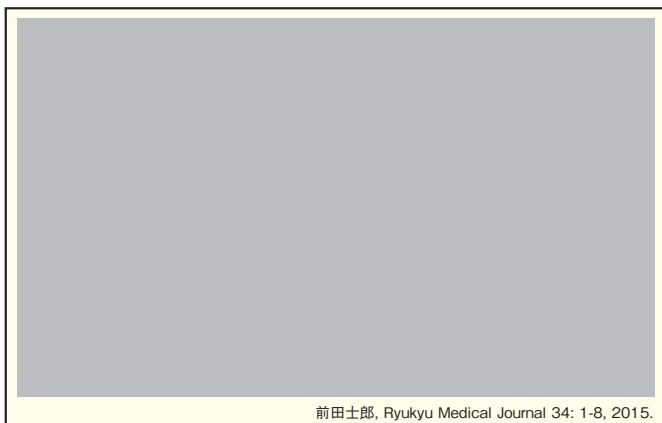
nucleotide polymorphism: SNP)と呼んでいる。SNPは、30億塩基対ある全ゲノム中300万から1000万個存在する。また、このSNPが、ある疾患へのかかりやすさ(疾患感受性)や、かかりにくさ、などの個人差(体質)を説明できるのではないかと推定され、疾患群と対照(非罹患患者)群の間においてSNPが存在する場所のgenotypeの頻度の違いについて、統計学的な解析が行われた。これが関連解析(association study)である。また、関連解析を全ゲノム領域にわたって、調べたものがGWASである。GWASにおける2群間の有意水準は、偽陽性の検出を防ぐため、他の解析における有意水準($P < 0.05$)に比べて厳しい基準が用いられ、一般的に P 値 $< 5 \times 10^{-8}$ が採用されている。

GWASで同定された2型糖尿病の遺伝素因

GWAS、候補遺伝子アプローチなどにより、2型糖尿病の疾患感受性遺伝子が次々と同定され、海外では現在までに代表的なTCF7L2などをはじめ、120個余りの疾患感受性遺伝子が報告されている²⁾。本邦でも日本人集団を用いたGWASにより2015年までにKCNQ1、UBE2E2、C2CD4A-C2CD4B、ANK1、MIR129-LEP、GPSM1およびSLC16A13の7つの2型糖尿病疾患感受性領域が同定された。このうちKCNQ1、UBE2E2、C2CD4A-C2CD4B、ANK1は欧米人の大規模解析においても2型糖尿病との関連が再現されており、SLC16A13はメキシコ人集団を用いた解析にて同様の結果が確認されている⁴⁾。

また、GWASは先述したように疾患群と対照群におけるgenotypeの頻度の違いを統計学的に解析する手法であるため、当然、サンプル数が多いほど有意差が得られやすい。2015年までに行われた日本人の2型糖尿病GWASの解析規模は最大で約2.5万人であったが、より多くのサンプル数での検討を行うため、欧米のみならず、本邦においても2016年以降、幾つかの解析サンプルを統合したGWASメタアナリシスが行われるようになった。その1つが、2016年にImamuraらにより報告された研究である⁵⁾。その研究において、疾患群 約1万5000例、対照群 約2万6000例の計4万1000例余りにおいて検討がなされ、新規の7つ(CCDC85A、FAM60A、DMRTA1、ASB3、ATP8B2、MIR4686、

図 SNPとは



INAFM2)の2型糖尿病疾患感受性遺伝子が同定された。また、そのうち、FAM60A、DMRTA1、MIR4686、INAFM2の4領域は日本人以外の集団においても統計学的に有意な関連を示すことが確認された。また、最近、Suzukiらは、さらに大規模の日本人集団において検討を行った⁶⁾。4つの本邦で行われた2型糖尿病GWASのメタアナリシス(疾患群約3万6000例、および対照群約15万例、計約19万例)を行い、15の2型糖尿病と関連するミスセンス変異(塩基が置換されることにより異なったアミノ酸残基になった変異を生じている状態)を新たに報告した。この15のミスセンス変異の中には、膵臓腺房細胞に関わるGP2や、インスリン分泌に関わるGLP-1受容体(GLP-1R)の変異(R131Q)が含まれ、両者とも、欧米人ではほとんど見られない変異であるが、日本人ではよく認められる変異であった。また、後者の変異は、GLP-1によるインスリン分泌を2倍以上に増加させるため、個人ごとの薬剤反応性マーカーとして応用できる可能性を示唆している。

GWASで得られた 疾患感受性遺伝子の特徴

Imamura⁵⁾、Suzuki⁶⁾らの報告でも認められたように、疾患感受性遺伝子には各人種特有のものがあり、また、人種差を越えて認められた疾患感受性遺伝子の中でも、人種により各疾患感受性遺伝子の2型糖尿病発症貢献度は異なっており、欧米人では、TCF7L2が、日本人では、欧米人と異なりKCNQ1の貢献度が最も高いと考えられている。また、各疾患感受性遺伝子の糖尿病発症に関わる機序については、例えば、TCF7L2タンパクは、膵β細胞の分化・増殖・アポトーシス・機能制御や、小腸におけるGLP-1の発現調節に関わると考えられ、インスリン分泌低下を介して糖尿病リスクを高める。また、KCNQ1遺伝子は、インスリン分泌障害を介して疾患リスクを上げることが分かっているが、そのメカニズムについてはまだ不明である。一方、FTO遺伝子のあるSNPは、最近の研究から脂肪細胞の質に影響を与えて⁷⁾(エネルギー消費型のBeige脂肪細胞からエネルギー貯蔵型の白色脂肪細胞に変化させる)、インスリン抵抗性を惹起することが知られている。われわれもFTO遺伝子がインスリン抵抗性を惹起することを確認している⁸⁾。

また、GWASにより同定された2型糖尿病関連遺伝子のうち、糖尿病オッズ比が最も高いのは、先述したTCF7L2とKCNQ1で1.4程度であり、他の遺伝因子は約1.1～1.2、あるいはそれ以下であり、全般的に糖尿病発症への寄与度は低い。

GWASの成果を臨床応用の可能性

1つの疾患感受性遺伝子当たりの2型糖尿病のオッズ比は低いが、複数の異なる遺伝子のリスクアレルが集積した個人においては、疾患へのリスクはより顕著になる。そのため、2型糖尿病疾患感受性SNPのリスクアレルの合計数(遺伝的リスクスコア; genetic risk score、以下GRS)の糖尿病発症予測能について検討されている。われわれも、以前、小規模の集団であるが症例724人、対照763人において、2011年の段階で、日本人で再現性を持って確認された2型糖尿病疾患感受性遺伝子である14遺伝子14SNPs(TCF7L2、KCNQ1を含む)のリスクアレルの合計数GRSと2型糖尿病のオッズ比の関係について検討した⁹⁾。

その結果、GRSが高い群(18～23)では低い群(6～10)に比べて、2型糖尿病のオッズ比は約10倍になった。また、症例群において、GRSと糖尿病診断時年齢やインスリン分泌能の関連について検討したところ、GRS高値群では、糖尿病診断時年齢は若年化し、インスリン分泌能は低下しインスリン治療の割合が高くなることを見いだした⁹⁾。以上の結果から、糖尿病新規発症症例において、GRSを調べ、それが高値であった場合には、将来インスリン分泌が低下し、インスリン治療が必要になる可能性が高いため、強力な生活習慣への介入を行い、早期からβ細胞を保護する薬剤(インクレチン関連薬など)を使用すべきであると考えられた。

おわりに

これまでの本邦、海外における2型糖尿病の遺伝要因の解明は、長い間、困難であったが、2007年以降、ゲノムワイド関連解析の発達により、遺伝子解析が著しく進み、120以上もの2型糖尿病疾患感受性遺伝子が同定され、近年もGWASメタアナリシスの手法により、新たな疾患感受性遺伝子が見つかってきている。これらの発見により、遺伝情報に基づいた薬剤選択が可能になり、そして、個々の糖尿病患者のオーダーメイド治療が可能になる日が来ることを期待したい。

参考文献

- 1) International Human Genome Sequencing Consortium. Nature 431(7011): 931-945, 2004.
- 2) Stančáková A, et al. Endocr Dev 31: 203-220, 2016.
- 3) International HapMap Consortium. Nature 437(7063): 1299-1320, 2005.
- 4) 安田和基, 日本内科学会雑誌 105(3): 367-375, 2016.
- 5) Imamura M, et al. Nat Commun 7:10531, 2016.
- 6) Suzuki K, et al. Nat Genet 51(3): 379-386, 2019.
- 7) Claussnitzer M, et al. N Engl J Med 373(10): 895-907, 2015.
- 8) Kamura Y, et al. PLoS One 11(11): e0165523, 2016.
- 9) Iwata M, et al. Diabetes Care 35(8): 1763-1770, 2012.

Q & A

糖尿病患者のステロイド治療にはインスリン増量や経口血糖降下薬で対応



●松田 昌文

(埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科)



糖尿病患者のステロイド治療についてご教示ください。

(宮城県 H.H)



ステロイド治療をする場合の準備

副腎皮質ホルモンは電解質、血中ブドウ糖濃度、免疫系などに大きな影響を与える。ステロイド治療では副作用を念頭に使用前確認が必要な事項がある。骨粗鬆症、肝炎対策についてはガイドライン^{1), 2)}が参考になる。B型肝炎のチェックには留意されたい。

糖尿病を有する患者では、ステロイド以外の免疫抑制薬が使用可能なら、そちらを選択する場合もある。しかし、インスリンを用いれば対応できるためステロイド治療を保留する必要はないはずである。

特発性難聴や顔面神経麻痺のように短期間で大量のステロイド(プレドニゾロン)を用いる場合には、1週間程度入院することがある。糖尿病患者では、その間の血糖上昇は避けられず、追加のインスリンで対応することはよく経験する。退院後もプレドニゾロンが終了するまでインスリンの自己調節を行ってもらうことで対応できる。

がん患者は高齢者が多く、耐糖能が低下している場合がよくある。糖尿病がもともとなくても、抗がん剤の治療レジメンの中に高用量のステロイドが含まれる場合には高血糖状態になり、浸透圧利尿による腎機能低下に留意することが必要である。また抗がん剤治療では白血球減少を伴うことがあり、その場合には高血糖状態で感染症の重篤化も懸念される。抗PD-1抗体を用いた治療では、劇症1型糖尿病が発症することも最近ではよく知られる。血糖が上昇しやすい患者で、大量のステロイドを用いる場合のインスリンの使い方には留意が必要であろう。

ここでは実診療でのインスリンの使い方について述べる。

実際の高血糖に対応する方法

糖尿病患者の場合には、あらかじめステロイド治療に応じてインスリンの増量や追加を行うことが望ましい。経口薬で対応する場合には、食後の血糖上昇が顕著であるため、レパグリニドやミグリトールやそれらの併用も多く用いられる。

プレドニゾロンの場合は1mgについてインスリン1単位という対応がよく用いられる³⁾。基本的にはインスリン デテミルを朝に用いる⁴⁾。速効型やNPH(中間型)インスリンでもよいかもしれないが、作用時間の推移と安定性からインスリン デテミルはプレドニゾロン作用対応に適すると考える(図)。プレドニゾロン20mg以上ではインスリンは20単位以上にはしない。またSU薬使用時と食事が取れない場合は15単位までとしておく。プレドニゾロン減量に応じてインスリンも減量するが、これはあらかじめ患者に示しておけば外来でも問題なく実施できる。頻回注射をすでに行っている患者には、プレドニゾロン20mg以上を用いる場合に追加インスリンを倍量使用し、調節をしていくことをよく行う。しかし前述のインスリン デテミルの追加は、注射回数は増えるがより調節が容易であり外来治療では有用である。

デキサメタゾンのような長時間作用のステロイドを1～数日だけ用いる場合では、基礎インスリンの調節も必要である。抗がん剤のレジメンを外来で行う場合には、使用中と使用后2日は普段の倍量をまず使っていただくことをよく行う。この場合には血糖値は数日をかけて元に戻るため、あまり細かいインスリン調節をしないことが多い。

図 インスリン デテミル作用の時間推移



早朝低血糖への注意

ステロイド治療の中でプレドニゾロンを朝や昼に用いる場合には、内因性ステロイドが低下するため早朝に低血糖が惹起されやすい。プレドニゾロンを用いる場合にインスリン グラルギンやインスリン デグルデクは、逆に減量が必要な場合もある。基本的には朝にインスリン デテミルを選択すべきである。

病院内での対応の組織作り(最後に)

糖尿病患者であっても必要なステロイド治療は、インスリンの調節により高血糖を起こさずに可能である。インスリンの使い方については「血糖管理マニュアル」シリーズ^{3), 4)}も参考にさせていただくとよいであろう。さらに病院内での治療についてはADA/EASDの2019年版のClinical

Recommendation⁵⁾では、糖尿病専門医というよりも院内の血糖管理チーム(Diabetes Inpatient Support Team)に相談することを推奨しており、そのような組織の構築がよい。特にステロイド治療では、量が固定でないことや食事や輸液状況が変わることもよくあり、糖尿病専門の少数の医師で対応できない。主科の医師もインスリン治療に必ずしも慣れていないことが一般的である。埼玉医科大学総合医療センターでは、各病棟に糖尿病リンクナースが配置され、患者状況を把握し、チームで対応するようにしている。

参考文献

- 1) 日本骨代謝学会. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン: 2014年改訂版. 2014. <http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/gioguideline.pdf>
- 2) 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)(2011.9.26). <https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/news110926/>
- 3) 松田昌文. 病棟血糖管理マニュアル—理論と実践(第2版). 金原出版, 2014.
- 4) 松田昌文. 外来血糖管理マニュアル—理論と実践(増補版). 金原出版, 2017.
- 5) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. Diabetes Care 42 (Suppl. 1): S174, 2019.