



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

CONTENTS

EDITORIAL: SHORT syndromeに想う……………春日 雅人
 Diabetes Front: COVID-19ー血糖コントロール良好にして重症化リスク低下をー…成宮 学、渥美 義仁
 TOPICS:「糖尿病治療ガイド2020-2021」改訂のポイント……………植木 浩二郎
 ZOOM UP: わが国の糖尿病診療におけるインクレチン薬の歴史: 上市10年を振り返る
 ………………櫻井 瑛章、飯塚 勝美、矢部 大介
 米国CDE事情: 糖尿病ケアと遠隔医療……………松本 絵理
 BOOK紹介「糖尿病治療からDMS指導まで いま読んでおきたい! 血糖データの活かし方」…書評: 益崎 裕章
 BOOK紹介「糖尿病のABC DIABETES MELLITUS ABC」……………書評: 吉岡 成人
 DITN Information……………編集部
 Q&A: 糖尿病性神経障害の診断と治療……………神谷 英紀

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

SHORT syndromeに想う

20年以上も前の想定が実在、「事実は小説より奇なり」

IRSに結合する分子の インスリン作用伝達とは

1990年に東京から神戸大学医学部第二内科に赴任した私は、神戸の地でも研究グループを立ち上げ、インスリン作用機序の研究を始めることができた。当時は、インスリンがインスリン受容体に結合するとその受容体に内在するチロシンキナーゼが活性化され、IRS (insulin receptor substrate) のチロシン残基をリン酸化し、そのリン酸化部位にSH2ドメインが特異的に結合する。従ってIRSにはSH2ドメインを持つPI3-キナーゼ、Grb2/Sos複合体、SHP-2の3つの分子がインスリン依存性に結合することが分かっていた。そこで次の重要な課題は、IRSに結合するこれらの3つの分子がどのようなインスリン作用を伝達しているかであった。当時は、変異を入れた遺伝子を細胞で発現することはできたが、特定の遺伝子の発現をノックダウンするなどの技術は開発されていなかった。そこで、われわれは、優位抑制型変異体 (dominant negative mutant) を細胞に過剰発現する方法でこの課題を解決できないかと考えた。

PI3-キナーゼ伝達を 低下させてみる

この時点で、PI3-キナーゼはp110の触媒サブユニットと、SH2ドメインを持つp85 α の調節サブユニットのヘテロ二量体からなることが報告されていた。そこで、われわれはp110と結合し得ないが、IRSとは結合する変異体 (Δ p85 α) を細胞に過剰発現すれば、IRS上のPI3-キナーゼ結合部位が Δ p85 α によって占拠され、正常のp85 α /p110複合体は結合し得なくなり、PI3-キナーゼが伝達しているインスリン作用は低下すると考えた(図1)。

幸いにもp85 α の479-513番目の35アミノ酸を欠失した変異体が、p110と結合し得なくなることが報告されており、このような Δ p85 α を作製しそれをCHO細胞に過剰発現すると、インスリン依存性の糖輸送など各種のインスリン依存性代謝作用が低下した¹⁾。Grb2/Sos複合体やSHP-2の優位抑制型変異体を過剰発現しても、インスリン依存性糖輸送などは抑制されなかった。

以上の成績からインスリン分子の持つ情報はIRSで分岐して伝達され、少なくとも代謝作用は主にPI3-キナーゼを介して伝達されるのではないかと考えた。

図1 欠失変異型($\Delta p85\alpha$)

図2 SHORT syndromeに認められる変異



PIK3R1に変異の症例

今から2～3年前に、神戸大学糖尿病・内分泌内科の小川渉先生から、高度のインスリン抵抗性、低身長と特有の顔貌を呈する症例について、インスリン受容体遺伝子には変異がないので全エクソーム解析をしたところ、p85 α をコードする遺伝子であるPIK3R1に変異が見つかった²⁾との連絡をいただいた。同時に以前SHORT syndromeとして報告されていた症例の原因遺伝子としてPIK3R1が想定されているということも教えていただいた。

SHORT syndromeとは

SHORT syndromeは、常染色体性優性遺伝を呈する遺伝性疾患であり、Short stature、Hyperextensibility of joints、Ocular depression、Rieger anomaly、delays of Tooth eruptionなどの表現型を示し、それらの頭文字をとって名付けられたものであるが、以上に加えて部分的脂肪萎縮や高度のインスリン抵抗性を伴うことが報告されていた。長い間その原因遺伝子は不明であったが、2013年にSHORT syndromeにおいてPIK3R1のヘテロ変異が認められることが多数報告された³⁾。小川先生が報告された症例に認められたp85 α の649番目のArgがTrpに置換されている症例が最も多く、実際この変異をヘテロに持つノックインマウスが作製され、低体重、低身長、部分的脂肪萎縮、インスリン抵抗性を呈すること、ならびにこの変異はC端のSH2ドメインに生じていることから予想されるように(図2)、このp85 α はIRS-1に結合し得ないことが報告されている⁴⁾。

われわれはp110と結合できないp85 α の変異体を作製して細胞に発現したので、同様の機序が働いている症例が実際に存在するかどうかは非常に興味があるところであったが、そのような症例の報告を1例見つけることができた。す

なわち、ヒトのp85 α の489番目のGluがLysへ置換された7歳男児で、低身長、部分的脂肪萎縮、高度のインスリン抵抗性、特有な顔貌を伴うことが報告³⁾されていた。ウシとヒトのp85 α のアミノ酸配列はよく保存されており、ウシの489番目も同じGluであり、このアミノ酸はp110との結合に必要な部位(479-513番目)に位置し(図2)、Lysへ置換されたためp110との結合ができなくなった可能性はあると考えられる。

遺伝子治療の進歩を願う

われわれが20年以上も前に、インスリン作用を抑制するのではないかと考えて作製した変異と類似の遺伝子変異を持ち、そのために高度のインスリン抵抗性等を示す患者さんが現実におられたのである。まさに「事実は小説より奇なり」である。遺伝子治療の技術が進歩し、このような患者さんの治療が安全に行える日が一日も早く来ることを願っている。

文献

- 1) Hara K, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 91 (16): 7415-7419, 1994.
- 2) Hamaguchi T, et al. J Diabetes Investig 9 (5): 1224-1227, 2018.
- 3) Thauvin-Robinet C, et al. Am J Hum Genet 93 (1): 141-149, 2013.
- 4) Winnay JN, et al. J Clin Invest 126 (4): 1401-1412, 2016.

春日 雅人

(朝日生命成人病研究所)

COVID-19 — 血糖コントロール良好にして重症化リスク低下を —

文献から学ぶ

中国武漢から世界に広がったコロナウイルス感染症2019 (COVID-19) は、全世界に1150万人の感染者と53.7万に及ぶ死亡者という恐怖と混乱をもたらし、依然として増え続けている。わが国でも感染者は19,843人、死亡者は978人(米国ジョンズ・ホプキンス大学集計7月7日)に達した。医療現場も混乱する中、世界中から臨床像、感染性、治療法、治療効果など、膨大な研究報告がなされている。その中で、糖尿病は重症化要因の1つとされている。DITNは、4月号で慶應義塾大学感染症学の長谷川直樹先生に時宜を得た解説をいただいた。その後の拡大を受けて、本号では成宮学先生に膨大な研究報告の中から数編を選んでまとめていただいた。参考にしていただきたい。(DITN編集長 渥美 義仁)

中国、武漢におけるコロナウイルス感染による成人入院患者の臨床経過と死亡率の危険因子についての検討

Zhou F, et al. Lancet 395: 1054-1062, 2020

中国湖北省の省都、武漢市において2019年12月、原因不明の肺炎が爆発的に発生した。2020年1月7日までに、中国の研究者は、これらのウイルス性肺炎の患者から新型コロナウイルス、重篤な急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) の分離に成功した。このウイルスは、2月にWHOにより、コロナウイルス疾患2019 (COVID-19) と命名された。この感染爆発は、当初、生きた野生動物の売買を行っている大規模な海鮮市場から発生した人畜共通感染によるものではないかと考えられたが、ヒトからヒトへの感染もまた広範囲に起こっていることが明らかとなった。武漢において肺炎で入院した多くの患者についての観察から、SARS-CoV-2感染は広範囲の無症状感染、中等度の上気道呼吸器疾患、呼吸不全を伴う重篤なウイルス性肺炎、そして死に至るものと多彩な臨床像を示した。これらの初期の症例報告では、重篤な疾病と死亡に対する危険因子についての評価が希薄であったが、その後も詳細な解明はいまだ付け加えられていない。

今回の報告では、2つの武漢の指定病院に入院した全ての患者の詳細な臨床像を示す。さらに入院患者の死亡の危険因子を調べ、入院中の症状、ウイルス排出、検査データ推移の臨床経過についても言及した。

方法: 後ろ向き多施設コホート研究を実施した。対象は、武漢金銀潭病院と武漢呼吸器病院に入院し、2020年1月31日までに退院ないし死亡したCOVID-19の診断が確定していた18歳以上の成人患者全員である。患者背景、臨床治療経過、ウイルスRNAの一連の検体を含む検査データは電子カルテから抽出し、回復者と死亡者について比較検討した。

入院患者の死亡に関係した危険因子を調べるために、単量ならびに多変量ロジスティック回帰分析法を用いた。

結果: 191人の入院患者(135人は武漢金銀潭病院、56人は武漢呼吸器病院)が検討対象となり、そのうち137人が退院、54人が死亡した。全対象患者の年齢の中間値は56歳(18~87歳)、退院患者は52歳、死亡患者は69歳で死亡者に高齢者が多かった。全対象患者の性別を見ると、男性119人、女性72人と男性が多く、死亡者も男性38人(31.9%)、女性16人(22.2%)と男性が多かった。91人(48%)の患者が併発疾患に罹患しており、内訳は高血圧が最も多く(58人[30%])、次いで糖尿病(36人[19%])、冠動脈疾患(15人[8%])の順であった。入院時に最も多くみられた症状は、発熱と咳嗽で、喀痰と疲労感がそれに続いた。検査データではリンパ球数減少が77人(40%)にみられた。リンパ球数は生存者の方が死亡者より多い傾向がみられ、発症7日目が最も低く、入院中に回復傾向がみられた。一方、死亡者では重篤なリンパ球数減少が死亡時まで持続した。治療内容では、181人(95%)が抗生剤、41人(21%)が抗ウイルス薬を投与された。生存者と死亡者との間でコルチコステロイド全身投与と免疫グロブリンの経静脈投与に有意差が認められた。

多変量ロジスティック回帰分析の結果では、年齢の増加とともに死亡率が上昇(odds ratio 1.10、95% CI 1.03-1.17、人年増加率; $p=0.0043$)、臓器不全スコア(Sequential Organ Failure Assessment score: SOFA score)も増加(5.65、2.61-12.23; $p<0.0001$)、入院時のD-dimerが $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の割合も多かった(18.42、2.64-128.55; $p=0.0033$)。生存者のウイルス排出期間の中間値は20日(最短8日、最長

37日)であり、死亡者ではウイルスは死亡時まで検出された。

結論: 年齢の上昇、SOFAスコアの高値、D-dimer 1 μ g/mL以上の所見は、発症段階で予後不良患者を予知する一助と

なる。長期間のウイルス排出は、感染患者の隔離と今後の抗ウイルス介入戦略を合理化するものである。

CDC COVID-19 Response Team

米国におけるコロナウイルス感染症2019患者の持病の併発についての予備評価—集計期間2020年2月12日～3月28日

Gierke R, et al. Morbidity and mortality weekly report 69 (13); 382–386: April 3, 2020.

2020年3月11日、WHOはコロナウイルス感染症2019 (COVID-19)をパンデミックステージと宣言した。中国とイタリアからの報告では、高齢やいくつかの持病の少なくとも1つ以上の併発が疾病の重症化の危険因子となることが示唆されている。米国においても65歳以上、特に85歳以上の高齢は重篤なCOVID-19関連疾患のハイリスクであると考えられる。しかし、米国においてCOVID-19患者の持病について記載されたデータはこれまでほとんど報告されていない。

2020年3月28日、米国とその領土における122,653人のCOVID-19患者データが、米国疾病予防管理センター(CDC)に送られ、患者の持病と重篤な呼吸器感染の危険因子について報告されている。その結果、7,162人中2,692人(37.6%)で、1つ以上の持病や危険因子を有していた。さらにその割合は、入院を必要としない患者では5,143人中1,388人(27%)で、それに比較してICU治療を必要とする入院患者(457人中358人、78%)およびICU治療を必要としない入院患者(1,037人中732人、71%)では多かった。併発疾患は、糖尿病(784人、10.9%)、慢性肺疾患(656人、9.2%)、心血管疾患(647人、9.0%)が上位3位までを占め、それに続いて、免疫不全疾患(264人、3.7%)、慢性腎疾患(213人、3.0%)、妊娠(143人、2.0%)、神経障害・神経発達障害・知的障害(52人、0.7%)、慢性肝障害(41人、0.6%)であった。これらの予備データから、米国においても、持病や重篤な呼吸器感染などその他の危険因子を有する患者は、COVID-19がより

重篤化する危険が高いと考えられる。

糖尿病を併発したCOVID-19感染患者のうち、入院を必要としなかったのは331人(6%)、ICU不要の入院251人(24%)、ICU入院148人(32%)と、糖尿病が併発すると重篤化する危険があることが明らかとなった。同様の傾向は慢性肺疾患、心血管疾患、免疫不全疾患、慢性腎疾患の併発でも認められた。

米国においても、他の国々で認められているように、持病の併発はCOVID-19の重篤化の危険が高いことが明らかとなった。持病のある人が、発熱、咳嗽、息切れなどCOVID-19の症状を呈した場合には、直ちに健康管理者に連絡を取らなければならない。持病のある人は、手洗い・消毒を習慣化し、不要な外出を控え自宅にとどまる、人混み・集会・旅行を自粛する、感染者との接触を避けるなどソーシャルディスタンスを保つように注意し、少なくとも30日分の薬を保持し、2週間分の食物と日常必需品を確保し、COVID-19の症状について十分な知識を持つことが推奨される。

全ての人々が、自分自身と周りの人をCOVID-19から守るように行動すべきである。感染者は、病院での治療を必要とする場合を除き自宅にとどまり、職場への出勤を控え、他人との接触を避けるべきである。このことは、特に持病のある人と同じ職場にいる場合や、感染の重篤化の危険が高い状況では大切である。COVID-19の広がりを遅らせるためのコミュニティの戦略が、全ての人々、特に持病のある人を、COVID-19から守るために重要である。

COVID-19に感染した2型糖尿病患者の血糖コントロールと臨床像との関係

Zhu L, et al. Cell Metabolism 31; 1-10: June 2, 2020.

糖尿病患者は健常者と比較して、一般的に易感染性で予後不良であることが知られている。この傾向は、以前観察された他のコロナウイルス、例えばSARSでも認められている。疫学的研究で重篤ないし致死的中東呼吸器症候群(MERS)CoV感染においても、2型糖尿病が主要な併発症となっている。今回のCOVID-19パンデミックに関しても、

あくまでも限定的な少数例ではあるが、いくつかの報告で2型糖尿病はよくみられる併発症で、重篤なICU入院例が多いことが示されている。しかし急速で厳格な血糖コントロールは重篤な低血糖リスクを増す可能性があり、死亡率の上昇を招きかねない。また、血糖コントロールの死亡率への影響をみたこれまでの臨床試験の結果では、意見の一

致をみていない。

COVID-19と2型糖尿病の併発患者に関して、臨床家の課題は、維持すべき血糖コントロールの程度と、全ての治療における有益性とリスクへの影響を明らかにすることである。これらの患者の血糖値と死亡率を含めた臨床像に関する詳細なデータの分析が必要である。

今回の研究は、中国湖北省の19の病院で登録されたCOVID-19が確定した7,337人を対象とした、血糖値と2型糖尿病を有するCOVID-19の臨床像に焦点を当てた後ろ向き縦断多施設コホート研究である。

結果：7,337人中952人(13.0%)がCOVID-19と2型糖尿病を併発していた(うち男性510人[53.6%])。中国国内の2型糖尿病罹患率は10.9%でほぼ同様であった。年齢の中間値は、糖尿病で62歳(55～68歳)、非糖尿病で53歳(40～63歳)、BMIは、それぞれ、24.7(22.0～26.4)、23.4(21.0～26.0)であった。主要症状は両者とも、発熱(71.8%)、咳嗽(63.5%)、疲労感(32.3%)、息切れ(16.1%)であった。HbA1cは、糖尿病群では7.9%(6.8～9.5%)、非糖尿病群で6.1%(5.7～6.6%)であった。リンパ球数の減少(糖尿病群44.5%、非糖尿病群32.6%)、白血球数(11.3%、6.6%)および顆粒球数(17.2%、9.9%)の増加、CRP(57.0%、42.4%)、血中クレアチニン(12.0%、5.0%)、D-dimer(50.5%、33.3%)、およびSpO₂の95%以下の低下は、いずれも前者(糖尿病群)が後者(非糖尿病群)より多かった。

また糖尿病群では、非糖尿病群と比較してより高度な医

学的介入を必要とし、死亡リスクが高く(7.8%、2.7%、 $p<0.001$)、全死亡調整ハザード比(HR) 1.49(95%CI 1.13-1.96、 $p=0.005$)であった。また、COVID-19に伴う有害合併症が多かった。

2型糖尿病がCOVID-19の進行を促進する病態生理機序としては、糖尿病における肺機能の低下、免疫反応の低下などが考えられる。

952人の2型糖尿病患者のうち282人(男性136人、48.2%)は血糖コントロールが良好で、528人(男性298人、56.4%)が不良であった。血糖の中間値は、前者は後者より低値を示し(6.4mmol/L[5.2～7.5]、10.9mmol/L[7.6～14.3])、HbA1c値も同様であった(7.3%[6.6～8.2]、8.1%[7.2～10.1])。血糖コントロール良好群では、不良群と比較してリンパ球数減少(30.5%、49.6%)、白血球数増加(6.3%、12.2%)、顆粒球増加(10.7%、19.4%)、CRP上昇(47.5%、59.5%)、D-dimer上昇(37.6%、55.4%)、SpO₂の95%以下の低下(12.6%、22.7%)が有意に少なかった。

血糖コントロール良好群では、不良群と比較して高度な医学的介入の必要性は低く、全死亡調整HRは0.13(95%CI 0.04-0.44、 $p<0.001$)で、COVID-19に伴う有害合併症は少なかった。

結論：今回の結果から、2型糖尿病がCOVID-19の有害合併症の危険因子となることが示された。そして3.9～10.0mmol/Lの良好な血糖コントロールの維持が、これらの有害合併症と死亡率を低下させることが明らかとなった。

コメント

成宮 学(国立病院機構 西埼玉中央病院)

今回の成績から、糖尿病がCOVID-19の危険因子となること、特に血糖コントロール不良時にはそのリスクが高まることが明らかとなった。

最近、本感染症の広がりにより、外出自粛、自宅待機が続き、HbA1c値が上昇している外来の糖尿病患者が増えてきた。ウォーキングやジョギングを控えたり、スポーツクラブの閉鎖などにより運動の機会が減少しているようである。室内でできる体操、ストレッチなどを習慣化していただきたい。特に毎食前後に爪先立ち体操を組み入れていただくのも効果的である。さらに家で過食になる傾向もあるようである。“おくさんあぶないコーチポテト(お菓子、果物、酒、高脂肪食品、スナック菓子)は糖尿病・肥満

の敵”である。ご注意ください。

高齢糖尿病患者1万9806名の1年間の後ろ向きコホート調査による血糖コントロールと感染症罹患率の関係を調べたMcGovernらの成績¹⁾では、HbA1c 7%未満、7～8.4%、8.5%以上の3群において、7%未満と比較すると8.5%以上で肺炎が2.35倍、尿路感染が1.38倍、皮膚・軟部組織の感染が1.42倍増加することが示されている。7～8.4%では7%未満と比較して有意差は認められていない。ただ糖尿病だというだけで怖がらず、良好な血糖コントロールに努める必要がある。

文献

1) McGovern AP, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 4 (4) : 303-304. 2016. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00043-7. Epub 2016 Feb 16.



個別対応が求められるオンライン診療

渥美 義仁 (DITN編集長/永寿総合病院糖尿病臨床研究センター)

コロナ禍による社会の変化とオンライン診療

COVID-19は、1月以来、世界中に拡大し、日本でも患者数・死者数は世界に比して少ないが、このウイルスの感染力の強さと、慢性疾患患者の重症化の脅威で人々の活動は抑制され、また政府による海外との往来規制などによる経済や雇用へのダメージなど計り知れない。一方でこの非常事態は、学校のオンライン授業や企業のテレワークの常態化という急激な社会変革をもたらし、医療の世界でもオンライン診療に焦点が当てられている。

COVID-19は、専門病床や機材の不足、医療スタッフの疲弊、受診抑制、入院や手術の減少などで医療機関を苦境に陥れている。確かに、密集した待合室、対面診療、受診のための外出など、それぞれ感染リスクを高めるとされている。従来、医療は対面診療が原則とされてきた。COVID-19渦中の米国でも対面診療が原則ゆえに、救急外来に患者があふれる中、慢性疾患患者はリスクを冒して対面受診するか、リスクを避けて受診を延ばすか選択を迫られたという。デジタル化が進んでいると思われる米国でも、わが国と同様にオンライン診療はさまざまな規制と不十分な診療報酬で進んでこなかったとされている。しかし、COVID-19に見舞われた米国ではテレメディスンの診療報酬を上げ、規制を緩めたと報告されている¹⁾。米国の外来診療におけるオンライン比率は、2018年で2.4%にすぎなかったが、感染拡大後約30倍に達すると予想されている(日本経済新聞2020年5月18日)。

わが国では、厚生労働省による2020年4月10日の事務連絡で、電話や情報通信機器を用いた診療も、通常の対面診療と同等と扱う時限措置が発せられた。その後、同省は、オンライン診療対応を標榜する病院・診療所10,000施設以上を公表し、オンライン診療の初診も可とした。この急激な変化にあって今後を見通すのは困難であるが、糖尿病のオンライン診療を考えてみたい。

オンライン診療とは

政府の未来投資戦略2017によるSociety5.0戦略の中に、医療のデジタル化が明記された。内容は、「遠隔診療について、例えばオンライン診察を組み合わせた糖尿病などの生活習慣病患者への効果的な指導・管理や、血圧・血糖などの遠隔モニタリングを活用した早期の重症化予防など、対

面診療と遠隔診療を適切に組み合わせることにより効果的・効率的な医療の提供に資する…」と記された。手術支援ロボットダヴィンチによる手術を、遠隔地の専門医が現地の医師と協力して行うことも想定されているが、一般的なオンライン診療とは、患者がパソコンやタブレット端末、スマートフォンなどを使って医師の診断や処方を受ける診療形態のことである。

その後、厚労省や中医師会を中心に議論が進み、オンライン診療の基本理念を、①患者の日常生活の情報を得て医療の質向上、②患者の医療アクセス確保と、より良い医療を得る機会増、③患者が治療に能動的に参画し、治療効果を最大化、とした。2018年にオンライン診療の診療報酬が認められ、2020年4月に改訂された。現在、オンライン診療は診療内容以外に、受診者獲得、規制改革、運用ソフト、時限措置の期間などの問題で混乱が生じている。

CGMの進歩と普及が追い風に

対面診療必須の根拠は、医師法(1948年)の第20条で、「医師は自ら診察しないで治療をし、診断書もしくは処方せんを交付などしてはならない」と無診察治療が禁止されていることだ。情報通信技術が進歩しても、オンライン診療では、まだまだ微妙な患者の表情や顔色、患部の色調の把握や触診ができないなどのデメリットは間違いなく存在するので、対面診療が必要な場面ももちろんあるであろう。

しかし、医師法制定から約70年が経ち、社会環境の変化、医療と情報通信技術の進歩、わが国の人口動態、医師の偏在、遠隔医療の必要性、医師の働き方改革、患者の利便性、感染症対策などを考えて、今こそ将来を見据えた新たなオンライン診療を創造すべきである。

糖尿病診療を考えると、さらにCGMの進歩と普及により日々の血糖コントロール把握が可能となったことが、オンライン診療への追い風となっている。先進国内での、わが国のデジタル化の遅れが、行政手続きやビジネス慣行で指摘されている中、オンライン診療も後塵を拝するわけにはいかない。患者へのより良い医療提供のためにも、オンライン診療の構築が必須である。

文献

1) Sirina K, et al. N Engl J Med 382 (23); e82: 2020.

TOPICS

「糖尿病治療ガイド2020-2021」改訂のポイント

● 植木 浩二郎(国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター / 「糖尿病治療ガイド」編集委員長)

「糖尿病治療ガイド2020-2021」発行

「糖尿病治療ガイド」は、1999年の初版発行以来、ほぼ2年に1度改訂され、糖尿病専門医のみならず、糖尿病専門医を目指す若手医師、糖尿病を専門としない医師、医療従事者、学生にいたる幅広い層に活用されてきた。その最新版である「糖尿病治療ガイド2020-2021」が、2020年4月30日に発行された。

これまでの改訂では、「糖尿病診療ガイドライン」との整合性をとりつつ糖尿病診療の進歩を取り入れてきたが、今回の改訂でも、2019年に発行された「糖尿病診療ガイドライン2019」における糖尿病の食事療法でのエネルギー摂取

量の考え方の変更を受けて、これまでの標準体重から目標体重に合わせた摂取エネルギーの設定法を記載した(表)。

さらに、糖尿病性腎症における蛋白制限についても、腎症2期や3期におけるエビデンスや実効性に乏しいことや、サルコペニア・フレイルに対する配慮から厳しい制限を求めない内容になっている。

31症例を挙げて新規薬剤の選択、既存薬の変更などを解説

また、これまで日本糖尿病学会では、2型糖尿病における薬物療法の選択については、欧米のガイドラインと異なりメトホルミンを一義的に第一選択薬とはせず、病態に基づ

いた薬剤の選択を推奨してきた。しかしながら、糖尿病非専門医を中心に「病態に基づいた薬剤選択」は容易ではなく、薬剤選択のアルゴリズムや具体的な例示を求める声が以前から存在していた。そこで今回の改訂では、第11章として「病態やライフステージに基づいた治療の実例」を設け、病態や合併症の異なる31症例を挙げて、新規薬剤の選択のみならず既存薬の減量や中止のやり方について解説している。

薬剤を再分類し解説

さらに、この間糖尿病治療薬の作用についての理解が深まったことから、前版まで「病態に合わせた経口血糖降下薬の選択」というタイトルで、薬剤をインスリン抵抗性改善系、インスリン分泌促進系、糖吸収・排泄調節系に分類しおのおのインスリン抵抗性やインスリン分泌低下、食後高血糖などの病態と結びつけていた図9を改訂し、「図9 2型糖尿病の病態」と「表6 2型糖尿病の血糖降下薬の特徴」に分離し、表6ではインスリン製剤も含めて薬剤を再分類して、各クラスの主な作用、低血糖や

表 治療開始時の目安とするエネルギー摂取量

日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド2018-2019, 2018, 文光堂, P.44.
日本糖尿病学会編・著、糖尿病治療ガイド2020-2021, 2020, 文光堂, P.48.

体重への影響、副作用や禁忌、合併症に関するエビデンスを記載し、適切な薬剤選択に資する内容になっている。

治療目標を 「健康な人と変わらない人生」へ

一方、今回のある意味一番の改訂点は、初版以来基本的に内容が維持されてきた「図6 糖尿病治療の目標」を大幅に変更したことであろう。これまで糖尿病治療ガイドでは、糖尿病治療の目標を「健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、健康な人と変わらない寿命の確保」としてきた(図)。

1999年の初版発行以来、20年余の間に糖尿病治療は格段に進歩し、低血糖などの副作用が少なく顕著な血糖降下作用のある薬剤が登場し、また患者のライフスタイルにも配慮した治療法が選択できるようにもなっている。このような治療法の進歩を受けて、少なくとも糖尿病の治療を継続して受けていれば、糖尿病の合併症の発症率は減少し¹⁾、寿命についても糖尿病でない人と遜色ないまでに改善しているのではないかとされるようになってきている²⁾。

図 糖尿病治療の目標



一方で、国民全体の高齢化や合併症の減少の影響によってわが国の糖尿病患者の70%以上が高齢者となっており、サルコペニア・フレイル、認知症などの加齢関連疾患の併存も増加している。これらの疾患が糖尿病の血糖コントロールに悪影響を及ぼし、また糖尿病がこれらの併存症を増悪させていると考えられ、このような併存症の管理が糖尿病患者の寿命やQOLにとっても重要であることが明らかになってきている。がんやNASHなども含めたこのような併存症を糖尿病の合併症とする考え方も広く喧伝されるようになってきており、そのような疾患の予防の啓発に役立っている半面、糖尿病そのものや糖尿病患者に対する偏見やネガティブなレッテル貼り(stigma)の原因ともなっている。日本糖尿病学会は日本糖尿病協会と連携して、このようなstigmaを除去すべくadvocacy活動を強めているが、わが国では残念ながらいまだにこれらの概念の普及が十分ではない。

そこで今回の改訂では、糖尿病治療の目標を「健康な人と変わらない人生」として(図)、そのために従来の糖尿病合併症の抑制による寿命の確保のみならず、高齢化に伴う併存症の管理と、advocacy活動の普及による糖尿病患者の

stigma除去を併せてその目標を達成するという新しい構想を示している。

このような新しい治療ガイドの理念も理解された上で、読者の皆さまに大いに活用していただくことを願ってやまない。

文献

- 1) Gregg EW, et al. N Engl J Med 370(16): 1514-1523, 2014.
- 2) Goto A, et al. J Diabetes Investig 11(1): 52-54, 2020.

ZOOM UP

わが国の糖尿病診療におけるインクレチン薬の歴史： 上市10年を振り返る

● 櫻井 瑛章^{1, 2)}、飯塚 勝美^{1, 3)}、矢部 大介^{1, 4, 5)}

〔 1) 岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学、2) JA 岐阜厚生連中濃厚生病院 内分泌糖尿病内科、
3) 岐阜大学医学部附属病院 生体支援センター、4) 関西電力医学研究所 糖尿病研究センター、5) 神戸大学大学院医学研究科 分子代謝医学 〕

インクレチン薬の歴史

インクレチンの歴史は、1906年、十二指腸粘膜抽出物が糖尿病患者の尿糖を減じることを明らかにしたB. Mooreらの発見にさかのぼる¹⁾。1929年には、J. La Barreが腸管由来のインスリン分泌刺激因子の抽出に成功し、これをインクレチン (*intestine secretion insulin* : INCRETIN) と命名した。1960年代、インスリンの測定が可能になると、H. ElrickらやN. McIntyreらが、ブドウ糖の経口投与と経静脈投与を比較し、インクレチン効果の証明に成功した。1974年、J. BrownらはGIPが血糖依存的にインスリン分泌を増強することを示したが、GIPのみでインクレチン効果が十分に説明できないことから、第2のインクレチン探索が始まった。1983年、G. Bellらが単離したプログルカゴン遺伝子から作られるGLP-1が、第2のインクレチンとして血糖依存的にインスリン分泌を増強することがM. Nauckらによって1987年に示された。その後、清野裕らやD. Druckerらのグループなどが、GIP、GLP-1の受容体や不活化酵素であるDPP-4の遺伝子欠損マウスを精力的に研究し、今日、臨床で用いられるインクレチン薬 (GLP-1受容体作動薬、

DPP-4阻害薬)の礎を築いた。

その後、世界中で製薬会社がインクレチン薬開発にしのぎを削り、わが国では、2009年12月にDPP-4阻害薬シタグリプチンが、2010年6月にGLP-1受容体作動薬リラグルチドが上市され、その後に上市されたDPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬とともに、国内の糖尿病診療を大きく変革してきた(図)。

インクレチン関連薬のエビデンス

インスリン分泌障害を主な特徴とする日本人や東アジア人の2型糖尿病では、他民族と比較して、インクレチン薬の奏効する例が多く²⁾、DPP-4阻害薬はわが国で処方を受ける糖尿病患者の7割に使用されるに至る³⁾。

特にインクレチン薬は血糖依存的にインスリン分泌を増強するため、低血糖リスクの低い糖尿病治療薬として上市前から注目を集めていた。しかし、2009年12月にDPP-4阻害薬シタグリプチンが上市されると、重篤な低血糖の報告が散見された。エキスパートらの解析により、高用量のSU薬使用中の高齢者や腎機能低下者にDPP-4阻害薬が追加された場合に重症低血糖を生じていることが明らかとな

図 わが国で使用可能なインクレチン薬



り、「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会からのRecommendation」として、DPP-4阻害薬開始時にSU薬を減量する必要性が周知され、DPP-4阻害薬開始に伴う重症低血糖は激減したが、引き続き注意が必要である。

一方、GLP-1受容体作動薬は、当初インスリンとの併用が承認されておらず、インスリン依存状態の患者にインスリン代替療法として使用されていたため、糖尿病性ケトアシドーシスを生じた症例が問題となり、上述の委員会からRecommendationが発表され、同様の有害事象は減少に転じたが、今後も注意を要する。

基礎研究の知見からインクレチン薬に対して、心保護作用や腎保護作用が期待されてきた⁴⁾。2008年以降、米FDAが新規糖尿病治療薬に対して心血管アウトカム試験(CVOT)を義務付けたことから、心血管リスクの高い糖尿病患者を対象に、心血管死や非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中に対するインクレチン薬の安全性ならびに有効性が検討された。その結果、一部のGLP-1受容体では、心保護作用や腎保護作用が示され、国際的なガイドラインにおいて、心血管リスクの高い糖尿病患者に対する第一選択薬として推奨されるに至る。

一方、DPP-4阻害薬や一部のGLP-1受容体作動薬では、当初の期待と反して心保護作用は示されなかったが、CVOTがハイリスク患者を対象とした安全性試験であることから慎重な解釈が必要である。なお、CVOTのメタ解析からDPP-4阻害薬について、頻度は極めて低いものの急性膵炎との関連が示唆されており、一部のDPP-4阻害薬で指摘された心不全リスクの上昇とともにメカニズムに関する検討が必要とされる。

実臨床から多くの知見

わが国では実臨床データの蓄積からDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬の有効性や安全性についても多くの報告がなされてきた。DPP-4阻害薬に関するコホート研究からBMIの高い患者では血糖改善効果が低いことや、食事・運動療法が順守できていない患者では、血糖改善効果が減

弱してしまうことが複数のグループから報告された。著者らも脂肪酸、特に飽和脂肪酸の摂取量が多い患者では、恐らくGIPの脂肪蓄積作用により体重が増え、DPP-4阻害薬の血糖改善効果が減弱する可能性を報告している。

また、GLP-1受容体作動薬の血糖改善効果と残存する膵β細胞機能の関係についても国内外の複数のグループが同様の報告をしている。安全性についても、DPP-4阻害薬使用中の患者で類天疱瘡リスクが増大することが示唆されており、リスク因子として高齢者、特定のHLA保有者、選択性の低いDPP-4阻害薬の使用などが指摘されている。

均一な集団を対象とした質の高いランダム化比較試験から得られる知見を補完する実臨床から得られたこうした知見は、インクレチン薬を安全かつ有効に使用する上で極めて重要であると考えられる。

今後への期待と展望

今日までにDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬の週1回製剤、メトホルミンやSGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬の合剤、持効型インスリンとGLP-1受容体作動薬の混合製剤などが登場した。また、GLP-1受容体とGIP受容体のdual agonist、GLP-1受容体とグルカゴン受容体のdual agonist、さらにはGLP-1受容体とGIP受容体、グルカゴン受容体のtriple agonistの開発が進んでいる。また、GLP-1受容体作動薬に関して従来から指摘されてきた注射の障壁に対して、経口GLP-1受容体作動薬の開発も進められている。

インクレチン薬の上市から10年を節目に、次の10年、上述したさまざまなインクレチン薬を用いてどのような糖尿病治療が可能になるのか、個々の糖尿病患者の病態はもちろん、生活習慣、社会的背景、経済的な問題などを勘案し、患者の生活の質向上に向けた使い分けを期待したい。

文献

- 1) Seino Y, et al. J Diabetes Investig 1 (1-2): 8-23, 2010.
- 2) Cho YM. J Diabetes Investig 6 (5): 495-507, 2015.
- 3) Seino Y, et al. J Diabetes Investig 7 (Suppl 1): 102-109, 2016.
- 4) Seino Y, et al. J Diabetes Investig 4 (2): 108-130, 2013.

米国CDE事情

糖尿病ケアと遠隔医療

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)拡大を受けて

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

新型コロナウイルスのモントレイ到来

カリフォルニア州中部のモントレイ地区では2020年3月17日に最初の新型コロナウイルス感染者が認められ、同日地区全体に外出自粛令が出た。本稿執筆時点の6月中旬、アメリカ全体のコロナ患者数は213万人近く、死者も11万人を超えた。モントレイ地区の感染者は1000人強で死者は11人。現在まだ連日陽性患者は出ているが、近日入院患者も死者も出ていないため、店舗や飲食店の部分的な営業が許可された。先に緊急事態が解除された州では感染者と死者の再増加が報告されているところもあり、第2波襲来の懸念は高く、外出時にはまだマスクの装着が義務付けられている。

モントレイ郡政府の発表によると、この地域のコロナ患者の特徴は高齢者よりも18～44歳の若い層が半数以上、人種としては中南米出身のヒスパニック系が77%を占めていることだ。その多くは農業に従事しており(40%)、集団作業が避けにくい状況である。また狭い家屋に親戚家族が多く同居している住宅事情も理由の一つと推測される。糖尿病や高血圧などの慢性疾患は新型コロナウイルス感染症の重症化に関連しているといわれるが、事実モントレイ地区でも患者の持病の一番が糖尿病(13%)、次いで高血圧(12%)と喘息(3%)である。

遠隔医療の導入の背景

モントレイ地区では一番大規模な当クリニックでは、通常この時期平均で毎日530人ほどの患者を診る。外出自粛の条例の発表を受けてすぐに、通院を急性疾患の患者のみに制限し診療患者の総数が30%ほど減少した。また患者の診療のうち30%が即電話診療に変更された。外出自粛も2週目に入るとビデオ診療も取り入れられ、診療の60～70%が電話またはビデオの遠隔医療となり、特に4月半ばからは後に述べる理由でビデオ診療が急増し、電話や対面診療をはるかに上回った。この傾向は当クリニックだけではなく、アメリカ国内の多くの外来クリニックと同様であろう。ミシガン州の統計によると2月には全く存在しなかったビデオ診療が4月には85%を占めた。

この変換時期のカオスの真ただ中、クリニックの方針は日毎に経営側と医療側の代表者らによるビデオカンファレンスで話し合わせ、州と地元政府の規定に沿うよう調整されて行った。最初の数週間、われわれ医療者は次々と詰め込み勉強の形で、自宅から患者の電子カルテにアクセスする方法、患者のプライバシーを守るビデオ電話の使用法、診療自体と診療代の計算に必要な要素(診療時間とその内容)の記録の仕方などを習った。

もちろん新型コロナウイルス発生以前も患者からの質問や薬剤の調整に電話で対処してはいたが、それらは診療報酬外だった。しかし4月に景気刺激法案の一部として、遠隔医療サービスの報酬対象の規制が緩和された。アメリカでは高齢者用(65歳以上)の国民保険はメディケアと呼ばれるが、その受益者は4500万人にのぼる。特に新型コロナウイルス感染症の重病化リスクの高いこの年齢層に対し、遠隔医療でそのリスクを抑制しながら医療ケアへのアクセスを容易化するのが目的であった。それ以前は、患者の地理的条件や診療の理由また視聴覚的プラットフォームの安全性に関する制約があり、受益者が自宅で診療を受けることは困難だった。しかし国家的緊急事態に基づく一時的なものであるとはいえ、現時点で医療従事者は遠隔医療でも対面診療と同等の保険償還を受取できるようになった。もちろんメディケア以外は個々の保険会社の方針は異なるが、概ねメディケアの例に倣うことが多く、他の保険会社も遠隔医療を認め始めた。

糖尿病遠隔医療の現実

糖尿病のような慢性病は急性期の対処だけでなく、長期的な合併症予防のため定期的な診療が不可欠であり、その管理には患者の血糖状態を把握することが必須である。電話やビデオの会話を通した患者からの数値の報告だけでは、その信頼性、包括性に疑問が残りの、的確なアセスメントが困難な場合が多いが、近年の技術の発達がそこにタイムリーに大きく貢献している。

アメリカの糖尿病患者には1型2型を問わず、CGM(持続血糖測定)やインスリンポンプの使用が増加している。現在当院ではおよそ30～40%の患者が各種のCGMを使用し

ている。ちなみにCGM使用が保険から承認される一般的な基準は、自己血糖測定を1日4回継続して行っていることと1日3回以上インスリン投与をしていることである。CGM各種は現在ブランドによるが世界中でそれぞれ10万人から200万人以上の患者に使用されていると言われ、糖尿病ケアの将来には欠かせない要素となるだろう。

遠隔医療が始まる前は、通常患者がクリニックに到着すると、係が診察前に血糖自己測定器、CGM、インスリンポンプのデータをダウンロードして、診療中に患者とデータのレビューをするという方式を取っていた。遠隔医療では、クリニック側からデータのダウンロードをすることができないので、診療前に係が電話で患者にその指導をする。何らかの理由でダウンロードが困難な場合には、患者が血糖測定器やCGMから平均血糖値、血糖範囲など、必要なデータを書き出してビデオまたは電話診療に臨む下準備を指導する。CGMによる毎日24時間の血糖の記録またインスリンポンプ使用者にはその使用状況の記録と分析結果を駆使すれば、比較的スムーズに問題点を指摘して治療方法の調整ができることが多い。

遠隔医療の不完全さと便利さ

しかしその一方、患者が電話に回答しなかったり、指導に従わなかったり、患者の血糖状態が把握できずに効果的な診療ができない場合もある。また特に高齢患者には、糖尿病用の機器だけでなく、電話やビデオ機器の操作やアクセスにもかなりの指導が必要な場合もある。またバイタルサイン、血液検査や身体検査の欠如もあり、理想的なケアとは言い難い。

しかし完璧でなくとも、患者の声を聞き、健康状態を尋ね、何か不足している薬剤、必需品があるかを確認し、患者の質問と不安に答えて必要な情報を提供するだけでも、このパンデミックの最中の糖尿病患者にとっては貴重なケアの一環であるといえるだろう。患者からは電話やビデオ診療の不完全さよりも、これによって診療の機会が持てることとその便利さに対する感謝の声を聞くことの方がはるかに多い。医療者側にも、いったん遠隔医療に必要な技術を習得した後は、自宅から仕事のできる便利さとウイルス感染の予防がしやすい点は好評である。

遠隔医療の改善と将来の可能性

今後の遠隔医療の効率化を高めてその使用を継続拡大していくには、電話やビデオ自体の接続エラーや音声や画像の質の問題、ネットワークの安全性、自宅から接続する医療者のプライバシーの保護(プライベートな電話番号やメールが表示される可能性)、医療者への適切な報酬の継続的保証など解決すべき問題は多々ある。さらに糖尿病管理に関しては、患者の使用する機器のデータを医療者とシェアする指導、数多くある関連機器のダウンロード用ソフトウェアの信頼性と互換性の確立、そのためのクリニック側の担当者のトレーニングとリソースの確保などが必要である。

遠隔医療の明らかな利点は患者が自宅にいながら必要な医療にアクセスできる便利さ、来院に費やす時間と交通費の削減、必要であれば患者の家族のインプットやサポートが受けられやすい点などが挙げられる。遠隔医療に関する研究はまだ少ないが、いくつかの調査によると患者の遠隔医療に対する満足度は対面診療に比べ同等かむしろ高い。また世話人の負担が軽くなり、救急受診や入院率、および全体的な医療コストが減少するという報告もある。遠隔医療をさらに改善していくため今後さらなる大規模な研究が必要なのはいうまでもない。

最後に、遠隔医療はチームワークなくしては実現できない。医療者と共に患者とのリエゾンとなる担当者のトレーニングとリアルタイムのコミュニケーション、電話やビデオ機器の問題解決を担当するIT、医療機関ぐるみで包括的な方針を決定する管理チーム、各保険から医療者や医療機関への診療報酬を確保するための調査とトレーニングを担当する者、患者一般への広報を担当する者など、医療機関が一丸となってこそ初めてスムーズな遠隔医療が成り立つ。リソースとコストの効率化が進めば、遠隔医療は糖尿病の管理に適したツールの一つとなり得るだろう。パンデミック後も対面診療と遠隔診療のバランスを見極め、両方の利点を最大限に駆使すれば、糖尿病管理の質の向上につながると期待される。

BOOK

糖尿病治療からDMS指導まで いま読んでおきたい！ 血糖データの活かし方

- 編者：小出 景子、渥美 義仁
(永寿総合病院糖尿病臨床センター)
- 判型・頁数：B5判 392頁
- 発行：2020年5月1日
- 発行所：株式会社 南山堂
- 定価：本体4200円+税



ICTの日常化が必須な今、期せずして登場した 血糖管理とデータサイエンス、データマネジメントの指南書

COVID-19によるパンデミックは私たちの日々の生活の在り方を根本からすさまじい勢いで変えつつあり、もはや以前の状態に戻りすることはないとまで予測されている。オンライン、テレワークに代表される生活のリモート化、これを下支えするICT (information and communication technology) の普及と日常化は医療のあらゆる分野の風景を一変させつつあり、糖尿病診療も決してその例外ではない。

血糖データの先進的な研究・臨床におけるわが国のパイオニア、かつ、第一人者でいらっしゃる小出 景子先生、渥美 義仁先生の編集による快著、『糖尿病治療からDMS指導まで 今読んでおきたい！ 血糖データの活かし方』が期せずしてこのタイミングに同期し、5月1日に上梓された。

リアルタイム型を含めたCGM (continuous glucose monitoring) やFGM (flash glucose monitoring) の実際を中心に、豊富な臨床データに即した明快な解説と見やすい図表が見事に工夫されている。膨大な血糖値データを患者と共有化し、「見える化」するプロセスの理論的背景と実際、さらには、デジタルデータを統合し、客観的価値と解釈

を賦与することによって診療の質の向上を目指すデータマネジメントシステム (DMS) の実践が詳細に、かつ、実に分かりやすく解説されている。

記載のすべてに「最新」が徹底されており、豪華な執筆陣による臨場感あふれる生き生きとした記述は類書とは比較にならない白眉であり、“ついに、当該領域における決定版の指南書が登場した！”という新鮮な感動を覚えた。同時に、質の高い血糖管理とデータサイエンス、データマネジメントを通して、一人でも多くの糖尿病患者に喜んでいただきたいという執筆者の先生方の優しい眼差しが随所に感じられ、とても温かい気持ちになった。

本書は医師の皆さまはもちろんのこと、糖尿病診療に携わるあらゆる職域の皆さまにとって座右とすべき渾身の名作である。

益崎 裕章

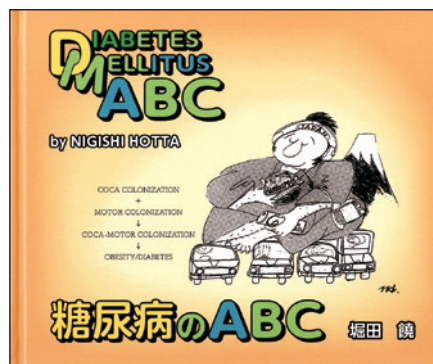
(琉球大学大学院 医学研究科
内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座 (第二内科))

BOOK

糖尿病のABC

DIABETES MELLITUS ABC

- 著者：堀田 饒(中部ろうさい病院)
- 判型・頁数：B5変型判 210頁
- 発行：2020年3月1日
- 発行所：株式会社メディカル・ジャーナル社
- 定価：本体2800円+税



“現代のダ・ヴィンチ”の手による糖尿病の入門書

堀田 饒先生らしい「カラフルで、スタイリッシュなデザインの本」——『糖尿病のABC』を手にしたときの、私の第一印象である。

糖尿病学の泰斗であられ、名古屋大学名誉教授・中部ろうさい病院名誉院長として長年、医学界で活躍されている堀田先生は、同時に著名な切手収集家、卓抜したイラストレーターであり、シェイクスピアを語る文芸批評家でもある。2019年、没後500年を迎えて再注目されたレオナルド・ダ・ヴィンチばりのマルチタレントといっても過言ではない。

新著『糖尿病のABC』は、季刊誌『べんちのーと』（メディカル・ジャーナル社）に30年以上にわたって堀田先生が語り続けてこられた連載「糖尿病ABC」をもとに、97編が収録された糖尿病の入門書。見開き2ページに趣のあるイラストとエッセイが日英対訳で掲載され、吹き出しのセリフまで

も洗練された英語に翻訳されている。

内容は、糖尿病の診断から病態の知識、療養指導のアドバイスまで至れり尽くせりで、臨床医の視点とアーティストとしての視点が、極めてバランスよく融合した作品に仕上がっている。

読者は患者さんと家族の方々、そして、医療スタッフたちと伺っている。卓越したイラストと文章によって、糖尿病の多面性が鮮やかに表現されたこの一冊に、私は深い感銘を覚えた。「今年(1996年)はインスリン発見75周年」と題する一編はことさら印象的である。“インスリン発見100周年”を迎える2021年、現代のダ・ヴィンチはどのようなアートを『べんちのーと』に披歴されるのか…、待ち遠しい想いでいっぱいである。

吉岡 成人
(NTT東日本札幌病院)

DITN Information

第54回糖尿病学の進歩

日程：2020年9月2日(水)～3日(木)

LIVE 配信 * にて開催。後日オンデマンド配信も予定している。参加登録などについては後日発表予定である。

* 登壇者は金沢にて講演しそれを LIVE 配信。参加者は各地で配信を視聴する。

<https://site.convention.co.jp/54shimpo/>

第63回日本糖尿病学会年次学術集会

日程：2020年10月5日(月)～16日(金)

WEB 配信 ** にて開催。参加登録などについては後日発表予定である。

** シンポジウム・教育講演などのプログラムは主にオンデマンド形式で、一般演題（口演およびポスター）は全演題をデジタルポスターシステムにて、会期中いつでも Web 上で視聴・閲覧・質問できるように調整中。

<https://site.convention.co.jp/63jds/>

Q & A

糖尿病性神経障害の診断と治療



● 神谷 英紀

(愛知医科大学医学部内科学講座 糖尿病内科)



糖尿病性神経障害は合併率が高いとのことですが、どのように評価、治療したらよいのでしょうか。

(千葉県 K.S)



糖尿病性神経障害の分類

糖尿病性神経障害は、頻度の高い慢性合併症であり、糖尿病患者の生活の質の低下だけでなく寿命の損失にもつながる。それを分類すると、多発性神経障害と局所性神経障害に大別されるが、一般的に糖尿病性神経障害といえば前者を意味し、さらに遠位対称性神経障害(感覚・運動神経障害)と自律神経障害に分けられる。遠位対称性神経障害は、左右対称性に体幹から最も遠い足裏・足趾から生じる痛み・しびれ・違和感といった感覚障害で、経時的に中枢側に進行する。しかし症状を伴わないことも多く、注意を要する。自律神経障害に伴う症状は、頑固な下痢や便秘などの消化器症状をはじめ発汗障害や性腺機能の低下などが挙げられる。

糖尿病性神経障害の診断と検査

糖尿病性神経障害の診断は、わが国においては糖尿病性神経障害を考える会が提唱する「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」を用いることが推奨されている。この簡易診断基準に基づくと、1:糖尿病が存在すること、2:糖尿病性神経障害以外の末梢神経障害を否定し得ること、が必須項目として挙げられる。また条件項目として①糖尿病性神経障害に基づくと思われる自覚症状、②両側アキレス腱反射の低下あるいは消失、③両側内踝の振動覚の低下、が挙げられ、この3つの中の2つを満たせば神経障害ありと診断する。

注意点としては、自覚症状は両側で下肢(特に足裏、足

趾)の症状が重要で、上肢のものは除外する。この診断法は、ベッドサイドで比較的容易に実施可能で、感度68%、特異度74%と優れた診断法といえる。この診断基準を用いてわが国で2型糖尿病患者の評価を行うと、神経障害の有病率は30~40%であると報告されている。しかしながら、この簡易診断基準では糖尿病性神経障害を定量的に評価できず、またその重症度評価にはならない。

糖尿病性神経障害に対する定量性を持った検査としては、電気生理学的検査である筋電図・誘発電位装置を用いた神経伝導検査が最も優れた評価法といえる。しかしこの神経伝導検査は時間がかかり、また熟練した検査技師を必要とするため、比較的大きな病院でしか評価ができないことが問題であったが、近年比較的容易に腓腹神経の感覚神経活動電位(SNAP)と神経伝導速度を評価できるDPN(糖尿病性末梢神経障害)チェック(図)が入手可能になった。われわれの検討では、このDPNチェックで測定した腓腹神経のSNAPおよび速度は筋電図計を用いて測定した場合とほぼ同等の結果を示しており、信用性が高いと考えている。このデバイスによる測定は保険適用もあり、今後定量性のある神経障害の評価法として幅広く利用されることに期待したい。

質の良い血糖コントロールとAR阻害薬など

糖尿病性神経障害の治療においては、その発症・進展を抑制するために厳格な血糖コントロールの重要性が示されており、HbA1cを7%未満に維持することが一つの指標となっている。加えて、一過性の高血糖や低血糖も神経障害に関連することが示されており、いわゆる質の良い血糖コントロールが求められている。さらに、血糖コントロールだけでなく、高血圧症・脂質異常症あるいは肥満といった

図 DPNチェックによる腓腹神経伝導検査

メタボリック因子や喫煙も神経障害の危険因子であることが報告されており、これら生活習慣病を含めた集約的な管理が必要といえる。

一方で、糖尿病性神経障害の治療薬というと、わが国ではアルドース還元酵素阻害薬（AR阻害薬）であるエパルレストアットが使用可能である。AR阻害薬は、細胞・動物実験だけでなく臨床試験においても、糖尿病性神経障害に対する有効性が示されている。また、糖尿病性神経障害に伴う痛みやしびれ（有痛性神経障害）に対する治療としては、近年三環系抗うつ薬、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）あるいはCaチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンドといったさまざまな治療薬が入手可能となり、糖尿病患者の生活の質の改善に強く貢献している。しかしこの痛みに対する治療は、あくまでも神経障害に伴う痛みを改善させる

対症療法であり、糖尿病性神経障害の根治的な治療にはなっていないことを覚えておかないといけない。

自律神経障害に対する治療においても、血糖管理およびAR阻害薬に加えてさまざまな自律神経症状に対する対症療法が中心となっているのが現状である。

新たな診断法、治療法の確立に期待

以上、糖尿病性神経障害の診断と治療について概説させていただいた。まずは糖尿病性神経障害の診断を行っていただくこと、また治療においては言うまでもなく血糖管理が最重要である。しかし残念ながら、この領域においてはその診断法も治療法も十分とはいえず、今後の新たな診断法の開発および治療法の確立に期待したい。