



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

CONTENTS

EDITORIAL：デジタル化・AIへの健全なる懐疑と共感力……………渥美 義仁
 Diabetes Front：統合失調症と糖尿病の合併患者を診る ……ゲスト：古郡 規雄 ホスト：山内 敏正
 REPORT：第54回 糖尿病学の進歩／第80回米国糖尿病学会 (ADA) 学術集会……………編集部
 ZOOM UP：コロナ禍における運動療法指導のポイント……………東 宏一郎
 BOOK紹介：「こういうときはこうする！腫瘍糖尿病学Q&A がん患者さんの糖尿病診療マニュアル」
 ………………書評：石井 均
 糖尿病DATA BOX：糖尿病が強く疑われる者はこの10年有意な増減なし……………編集部
 Q&A：血糖コントロール悪化および低血糖が心不全増悪に影響……………丹野 雅也

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

デジタル化・AIへの健全なる懐疑と共感力

**テクノロジーを社会に還元するのは人。
 医療者は高い理想、患者への共感、強い意志を。**

本年3月24日、私が勤める永寿総合病院は、入院患者および職員へのCOVID-19感染拡大により外来を停止した。翌日から、糖尿病外来では予約患者に電話をし、電話再診、処方せんやSMBG、CGM、ポンプ関連用品を郵送する作業が始まった。しかし、院内PHSから電話をしても、携帯電話も固定電話も通じないことが大きな壁であった。詐欺を警戒し、非登録の電話に出ないのが現在の常識と痛感した。スマホの優れたコミュニケーション力も、安全・安心を優先すると力を発揮できないという二律背反を示している。本稿では、話題のデジタル化やAIに伴う二律背反を考えたい。

デジタル化の夢と懐疑

COVID-19感染拡大中、保健所と医療機関の連絡がFAXで行われ、そのデータをPCに手入力している現場が映ると、さすがにわが国のデジタル化の遅れに愕然とした。同じころ、マイナンバーも組上に上がり、全国民の銀行口座がマイナンバーに登録されていれば、給付金が早く届いたのにと叫ばれた。

確かに、マイナンバーが浸透すれば、行政の効率が良くなることは理解できる。一方、脱税するような人は抜け道に抜けるであろうし、不健康情報やさまざまな忘れたい過去が一生付きまとう不安もある。このような漠とした不信や不安は、給付金が早く届くくらいのこととは引き換えられない。しかも、デジタル化の本質は、効率化ではなく価値創造と聞いて納得するとなおさらである。

マイナンバーはまだ登録を選択できるが、街の監視カメラは選択なしにわが国でも普及してきた。防犯に有効なことはよく分かるが、監視されている不安は増している。もちろん、マイナンバーや監視カメラ自体が悪いのではなく使い方の問題である。米国の銃規制反対派流に言うと、銃そのものが悪いのではなく、銃で人を殺める人間が悪いと言うのと似ている。私は銃が売られていないわが国で、監視されずに生活したい。

パーソナルヘルスレコード (PHR) の、利便性と安全性はどうか。デジタル化先進国のエストニア、フィンランドやスイスでは、医療データの所有権は国民に付与され、PHRのメリットを国民が理解して普及したとされてい

る。エストニアでは、ブロックチェーンという技術でPHRのセキュリティーを担保しているようである。デジタル庁創設も良いが、情報の所有権やセキュリティーの議論を深めて、PHRを進めてほしいものである。セキュリティーに関する記事によると、医学論文ではないが、某国は世界中の論文をAIで監視して、某国批判には自国の法律を域外適用して訴えるとにおわせているそうである。警戒する国々の教授は、名前を伏せて論文を投稿するよう指導していると報じられている。デジタル化の夢を語る時は、健全な懐疑で本質を見失わない姿勢が欠かせない。

HbA1cの呪縛を超える

菅首相はオンライン診療定着の決意を固めたようだが、医師会は反対とされている。オンライン診療は、通院や待合室の密集などの感染リスク回避のため、世界中で急拡大している。しかし、対面診察も採血も画像検査もできない。米国での糖尿病のオンライン診療事情は、本紙DITN(7月5日発行)に松本絵理氏が体験をレポートしている。そのレポートによると、医療者は自宅からでもオンライン診療できるようであるが、細かな臨場感、診察、採血データがない点が指摘されている。

オンライン診療が最も適するのは、EDや脱毛症の処方であるという。対面診察の必要性が少なく、自費であるので、通院と診察の手間が省けて、お互いのメリットが大きいので急増しているようである。オンライン診療を始めた糖尿病専門医に聞くと、データがないと医師も患者も話が弾まず、診察が早く終わると言う。何か情けない気がする。

現在、糖尿病の診療でHbA1cの値がないと、血糖コントロールを評価できないのは確かである。しかし、HbA1cよりCGMの方が、どう考えても血糖変動を正確に把握できる。CGMは、TIR(Time in Range)にとどまらず低血糖も明らかにできるので、HbA1cを超える日が来る可能性は高いと考える。CGMであれば採血なしに利用できるのも、オンライン診療にもなじみやすい。確かに、オンライン授業では医師は育たないが、オンライン診療にも、専門医のいない遠隔地の難しい患者を、離れた専門医が治療できるなど、メリットはある。

ディープメディスン

究極のデータ解析とされるAIと医療については、2020年5月に発刊された「ディープメディスン：AIで思いやりのある医療を！」(エリック・トボル著、中村祐輔監訳)が秀逸である。優れた医師でもある著者は、膨大な遺伝情報の処理でのAIの成果からAIの多くの課題まで、幅広く深く分かりやすく提示している。

AIによる顔認証の精度が100%に近づいている現在、AIは皮膚腫瘍、眼底写真、病理診断など一部ではあるが、画像診断で成果を上げている。米国の広い国土と少ない皮膚科医や眼科医を支えるために、糖尿病網膜症の診断や皮膚癌の診断などで実用化が進んでいると書かれている。もちろん、AI診断の責任の所在や、仕事を脅かす可能性など課題はある。幸い、糖尿病分野では、すぐに仕事を奪うAIはないようである。

著者は糖尿病の医師ではないが、糖尿病とAIにも触れている。現段階では、AIコーチが患者の生活習慣を変えるのは難しく、健康行動をもたらし効果的なナッジ(一押し)はまだ見つかっていないとしている。しかし、AIが心疾患の遺伝スコアを本人に教えた患者を追跡した調査では、リスクが高い人の17%が禁煙し、14%が減量できたとAIの指導が有効であったという報告も紹介している。AIは、人間より得意なデータ処理により、個別化・精密化する糖尿病のPrecision medicineを推進し、動機付けにも貢献する日が来るであろう。しかし、著者は、AIの解決能力が高まっても、病の苦痛に共感を示す誠実な医師や医療チームによるAIの適正利用が必須と、一貫して述べている。

テクノロジーやデジタル化が進んでも、それらを利用し社会に還元するのは人である。医療者は、高い理想を求め、病める人に共感し、強い意志で臨まなければならない。

文献

- 1) 松本絵里：糖尿病ケアと遠隔医療。DITN 488号, 2020. 7月
- 2) エリック・トボル：ディープメディスン。NTT出版, 2020.
- 3) 外山健太郎：テクノロジーは貧困を救わない。みすず書房, 2016.
- 4) 佐藤俊樹：社会は情報化の夢を見る。河出文庫, 2010.
- 5) Chung WK, et al. Diabetes Care 43 (7): 1617-1635, 2020.

渥美 義仁

(永寿総合病院糖尿病臨床研究センター/DITN編集長)

統合失調症と糖尿病の合併患者を診る

統合失調症の糖尿病合併率は一般の約2倍

山内●統合失調症の患者は心血管疾患による死亡率が一般より高く、平均余命が短いというデータが出ています(表)。また、糖尿病の合併率も高い状況です。その対策のために、日本糖尿病学会、日本精神神経学会、日本肥満学会は合同で「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」を2020年5月に発行しました。本ガイドの編集委員長である獨協医科大学精神神経医学講座の古郡 規雄 先生をゲストにお迎えして、統合失調症について、また糖尿病との合併症例についてさまざまな角度からお話を伺いたいと思います。



ゲスト

古郡 規雄 先生

(獨協医科大学精神神経医学講座)



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)

統合失調症とは

山内●はじめに統合失調症の病態、患者数などについて教えてください。

古郡●統合失調症は、生物学的な疾患で、病態生理的には、脳内のドーパミンの過活動によって、陽性症状という幻覚や妄想が出ます。反対に前頭前野のドーパミンの低活動によって、陰性症状、引きこもりなどの社会活動の低下が起きます。つまり、幻覚や妄想などの激しい症状と、引きこもりなどのネガティブな症状の両方が混在する疾患です。

はっきりした原因は特定されていませんが、おそらく生物学的な背景があるだろうといわれています。統合失調症の発症率は大体0.7%となっていて、これは世界中どこでも、男性も女性も、どの時代でも、大体同じ数字が出てくることから、社会的な要因はあまり関係ないだろうと考えら

表 統合失調症患者の平均死亡時年齢と死亡原因

--

れています。日本には約70万人の患者がいます。

山内●統合失調症は、その素因を持っている人が、時期がきて発症するのでしょうか。

古郡●20歳ぐらいで発症することが多いです。遺伝は関係あるといわれていますが、はっきりした原因遺伝子はまだ分かっていません。一卵性双生児のケースでは一人が統合失調症の場合、もう一人が罹患する確率は50%と報告されており、家族集積性は非常に高く、遺伝の関連は大体50%とされています。

山内●環境因子も関連あるのでしょうか。

古郡●引き金は環境因子です。たいていストレスが引き金になって、ドーパミンの分泌機能が破綻してしまいます。20歳前後は、大学受験や、恋愛、仕事、友人関係など、いろいろ悩む時期ですから。

山内●引き金となったストレスが取り除かれても、治るわけではないのでしょうか。

古郡●一回破綻すると、もう治らないです。ただ、統合失調症を発病する素因を持っていても、すんなり進学し、恋愛や友人関係もうまくいき、仕事も順調など、ストレスが限りなく少ない人生だったりすると発症しないことがあります。ツーヒットセオリーといわれていて、ファーストヒットは遺伝的な素因を持っていることや胎児期や出産時のトラウマ、セカンドヒットが思春期以降のストレスです。ここは遺伝因子と環境因子で発症するといわれている糖尿病の発症と似ているかもしれませんね。

統合失調症は発病から治療開始まで平均1年という報告が

あります。早期発見、早期治療によって予後が良くなるので、早期発見ができる仕組みが必要ですし、できれば発症を防止するところまでいきたいです。

山内●陽性症状と陰性症状は、一人の患者の中で両方あるのでしょうか。

古郡●統合失調症の患者には必ずその2つが存在しますが、その比率はそれぞれの患者によって違います。陽性症状主体の患者もいれば、陰性症状主体の患者もいます。

そしてその割合は変化することもあります。発症直後は陽性症状が目立ちますが、少し時間がたつてくると陰性症状主体へと変わってくることが多いです。だから、時間がたてばたつほど、激しい症状は減少していき引きこもり傾向が強くなって、少しずつ社会機能が落ちていくような進行性の慢性病ということになります。

統合失調症患者における 糖尿病合併リスク

山内●統合失調症患者における糖尿病の合併リスクについてお伺いしたいと思います。

古郡●一般人口と比較して統合失調症の患者は、糖尿病の合併率が約2倍と報告されております(図1)。その背景については実はよく分かっていないのですが、一つは、糖尿病の疾患感受性遺伝子と統合失調症のそれが重なっていることです。これは遺伝学研究のGWAS(Genome Wide Association Study)で明らかとなりました。つまり何か遺伝的なバックグラウンドに重なりがあるのだらうと考えられています。

これと関連するのですが、統合失調症を発症したばかりでまだ薬物治療を行っていない症例において、空腹時血糖、OGTTをみるとすでに耐糖能が悪いというデータが出ているのです。

山内●統合失調症と糖尿病はメカニズム的なつながりがありそうなのですね。

古郡●それから、陰性症状が出現すると引きこもりがちとなってセルフコントロールができない状態となり、過食につながるものがよくあります。また、例えばインスタントラーメンやポテトチップスなど、好きなものだけを食べて続けてしまうこともありがちです。つまり、体重管理や食生活の管理ができない生活になってしまい、それが肥満や糖

図1 統合失調症患者における糖尿病のリスク



B Stubbs, et al. Acta Psychiatr Scand 132(2): 144-157, 2015.

尿病を引き起こします。

抗精神病薬と糖尿病の関連

山内●統合失調症の治療と糖尿病の関連について教えてください。

古部●統合失調症の治療は、精神療法やリハビリテーションの心理社会的な治療と抗精神病薬による薬物療法になります。患者は抗精神病薬の服用が必須です。抗精神病薬は病気を完治させる薬ではなくて、症状をコントロールする薬ですので基本的にはずっと飲み続けます。

現在、第一選択として用いられている第二世代抗精神病薬は、第一世代より錐体外路症状の出現がより少ないというメリットがありますが、体重増加や高血糖、糖尿病を発現させるリスクが明らかになっていますので注意が必要です。

山内●他に注意すべきことはありますか。

古部●抗精神病薬は副交感神経系の働きを阻害するため、唾液が出にくくなって、喉が渇いてしまう副作用があります。患者に口渇、多飲の症状が出たときに、それが糖尿病からきているのか、薬によるものなのか、両面から検討する必要があります。

精神科と内科（糖尿病）のスムーズな連携のために

山内●精神科とわれわれ内科のスムーズな連携のためにどのようにしたらよいか、先生のお立場から、教えてください。

古部●精神科医は高血糖による症状を見抜くことが難しく、精神症状が悪化しているだけだと考えて、対応が遅くなってしまうことがあります。精神科医は高血糖という可能性を頭に入れておいて、もしおかしいと思ったときはやはり身体的な検査、血糖値や尿糖をみるようなことを積極的に行い、血糖が高い場合は速やかに糖尿病を診ておられる内科の先生と連携していく形が大事だと思っています。

内科の先生は、基本的な知識はもちろんあると思いますが、それほど統合失調症の患者の接し方に精通されているわけではないと思います。例えば、統合失調症の患者はセルフコントロールができないために、糖尿病の栄養食事指導をしてもなかなかうまくいかないということがあります。つまり食事や運動指導の実践はなかなか難しく、効果が出にくいのです。統合失調症の症状は患者ごとに状況がかなり異なりますので、精神科医との患者情報の共有が重要です。

山内●糖尿病治療にはその患者に合わせた生活指導が必要ですが、統合失調症を持つケースではその患者ごとの状況をよりよく知らないといけませんね。

古部●それから、特に統合失調症の患者に限ったことでは

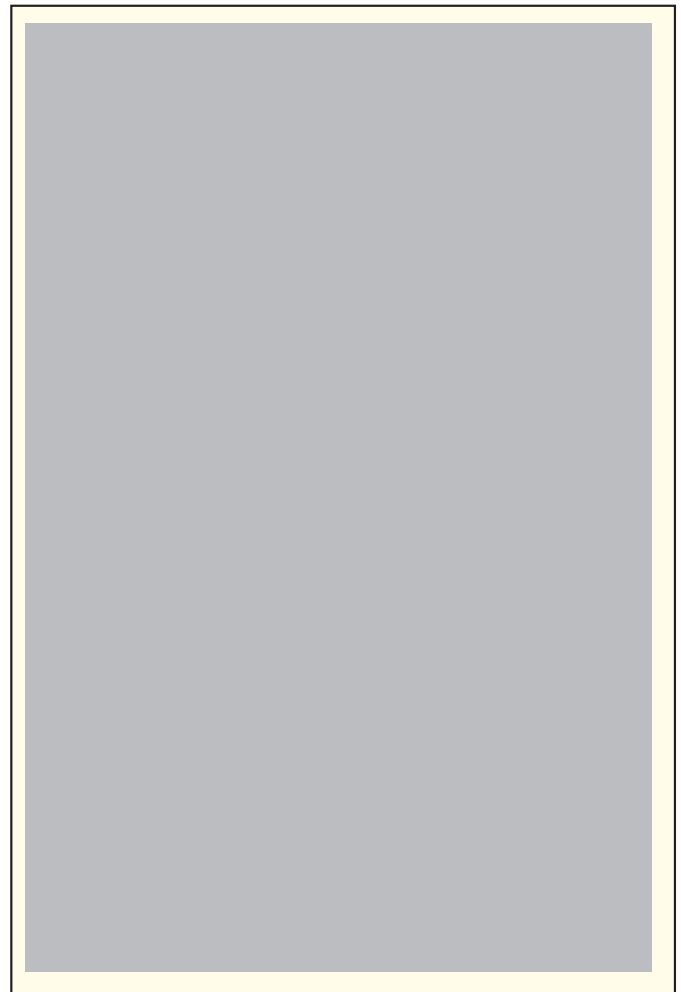
ないのですけれども、精神科の患者は、基本的に自分は病気ではないと思っています。つまり自分の病気を否認する傾向がありますので、糖尿病だと言われても、本人は「いや、糖尿病じゃありません」と言って糖尿病の治療が進まないことがあります。また、理解力が乏しいこともあるので、分かりやすい言葉で、病態や治療について繰り返し説明する必要があります。理解力が不十分な場合は、できるだけキーパーソンに同席してもらうことが望ましいと思います。

また、一部の不安定な患者では処方薬の大量服薬が起こり得ますので、リスクのありそうな場合は家族などに服薬管理をお願いする必要があります。そういう点は精神科医としっかり話し合うことが重要です。

病気のスティグマ

山内●現在、糖尿病の分野では、スティグマやアドボカシーが注目を集めており、日本糖尿病学会、日本糖尿病協会でもさまざまな取り組みを始めています(図2)。糖尿病患者はたまたま糖代謝に異常を来しているだけなのに、患

図2 アドボカシー活動



公益社団法人日本糖尿病協会HPより
(https://www.nittokyo.or.jp/modules/about/index.php?content_id=46)

者が糖尿病を恥ずかしいと思うこと、またそう思わせてしまう社会に問題があるのではないかという考えがその根底にあります。

古郡●それは統合失調症でも同じだと思います。

山内●その問題を考える一つのポイントとして、生活習慣病、糖尿病という名称についてもよく考えてみるという機運があります。生活習慣病は1996年に成人病から変更になりました。それは生活習慣を改善すれば良くなるということの啓発には良かったと思いますが、生活習慣が悪いから罹患したという捉え方をされてしまうことがあります。つまり、生活習慣が悪いので病気になった、自己責任だ、となってしまうのです。

糖尿病という名称にも以前からいろいろな意見が寄せられています。「尿」という文字が入っているせい、イメージが悪いという一面があります。実際、食べ過ぎ、運動不足だから糖尿病になったという捉え方をされ、糖尿病を隠したがる患者は多いのです。

古郡●それは残念なことですね。必ずしも患者のせいでは罹患するわけではないですね。

山内●生活習慣病の発症は本人の生活習慣による部分もあるにはありますが、もともとの体質、さらに所得などの社会環境が影響します。日本でも米国でも収入が低い方が肥満傾向が強く、健康格差があるというデータが出ています。

古郡●糖尿病患者はどう思っているのでしょうか。

山内●まずは少数ながらpreliminaryに患者自身にアンケートをとってみたいという段階ですが、6～7割の方が糖尿病という病名に抵抗があったり、変更を希望される可能性があるという回答結果でした。

精神分裂病から統合失調症へ

山内●統合失調症も以前は精神分裂病とっていましたがね。

古郡●そうです。2002年に精神分裂病から統合失調症へ変更になりました。

山内●病名を変えることは保険病名や、関連の学会や協会などの名称、医療機関の名称や診療科の表記などにも関連しますし、一般の方々への周知も必要になりますので、かなり大変なことだと思います。

古郡●当時、日本精神神経学会が主導して、精神分裂病から統合失調症への変更を行いました。検討開始から変更まで10年近くを要し、賛否両論があったのですが、変更後はその理由も広く周知されましたし、新しい病名を使う方が先進的だという雰囲気が醸成されてうまくいったと思います。

山内●患者側の受け止め方はいかがだったのでしょうか。

古郡●調査の結果、病気に対する差別とか、患者自身のスティ

グマとか改善されたという報告がありましたので、患者にとっても良かったと思います。

ただ、病気そのものが変わったわけではなくて、単に病名が変わっただけですので、10年ぐらいたつと、今度は統合失調症がスティグマを背負うようになってきて、時代が繰り返されていくという感じはします。最終的には根本的な治療というか、病気を克服することがゴールだと思います。ただ、精神分裂病よりは統合失調症の方が、差別を生み出す度合いは低いです。

山内●病気の名称による影響はやはりあるということですね。

古郡●患者に、説明しやすいのは重要なことなので、病名が病態につながる感じだと良いと思います。統合失調症は患者に説明する際に、「考えを統合することがうまくできない病気」というと納得してもらいやすいです。統合失調症の根本的な症状は思考障害なので、考えをまとめる、統合するのが苦手な病気と伝えると「あ、それ私です」となります。

アドボカシーへの取り組みが必要

山内●2019年のADAで糖尿病のアドボカシーについて取り上げていまして、それをきっかけにわれわれも取り組んでいかなくてはいけないという機運が高まり、患者の抱えるスティグマの問題などの調査が行われ始めました。糖尿病に関する正しい知識と正しい理解を社会全体に広げてスティグマを取り除くアドボカシーの活動が最も重要です。

古郡●なるほど、生活習慣病や糖尿病には今、そういう議論が起きているのですね。

おわりに

山内●本日はいろいろな角度から有意義なお話を伺うことができました。

古郡●今後、精神障害者の地域移行がさらに進むことが考えられますので、糖尿病だけでなくさまざまな身体合併症を抱えた統合失調症の患者が、内科の先生に診ていただくことが増えていくと思います。しっかり情報共有をさせていただいて、共に患者を支えていけたらと考えています。

山内●その通りですね。本日はどうもありがとうございました。

(DITN)

REPORT

第54回 糖尿病学の進歩

2020年9月14日(月)～23日(水)に世話人である古家 大祐先生(金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学)のもと、オンデマンド配信にて、第54回糖尿病学の進歩が開催された。新型コロナウイルス感染症2019(COVID-19)の拡大により、当初の3月から9月へ変更し、予定通り金沢での開催を目指してきたが、COVID-19の収束には至らず、本日程でオンデマンド配信での開催となった〔共催セミナーは9月2日(水)、3日(木)にLIVE配信〕。なお、参加人数は約5000人であった。いくつかの演題について概略を紹介する。

世話人特別企画

健康長寿を目指した糖尿病および合併症に対する新規治療への展望
～基礎研究から臨床への架け橋～

座長 古家 大祐(金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学)、前澤 善朗(千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学)

Diabetes Cureに向けた β 細胞新生誘導

演者 宮塚 健(順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科)

内分泌細胞特異的転写因子であるPdx1、Neurog3、Mafaを膵房細胞に同時に導入すると、acinar-to- β repro-grammingが誘導されることが明らかとなっている。われわれは以前、STAT3シグナルが膵房細胞の可塑性を制御するのに重要な役割を担っていることを見いだした。

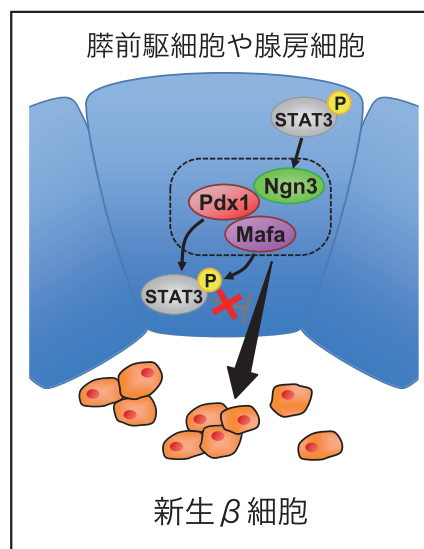
これらのことからSTAT3シグナルの活性化がacinar-to- β reprogrammingを制御するのではないかと考えられた。そこでPdx1、Neurog3、Mafaを発現させたmPAC細胞でアデノウイルスやSTAT3阻害薬を用いてSTAT3シグナルを抑制したところ、 β 細胞数が増加し、反対にSTAT3を恒常的に活性化させると β 細胞数は減少した。これらの結果は、STAT3シグナルの活性化が β 細胞へのリプログラミングを負に制御することを示唆している。次に、生体内におけるSTAT3の役割を検討するために、 β 細胞新生モデルマウスでStat3遺伝子を欠失させたところ、Stat3欠失マウスの膵臓では新生 β 細胞数が増加し、複数の新生 β 細胞が一塊となった膵島様構造を形成することが判明。さらに、糖尿病モデルマウスの膵臓にアデノウイルスを用いてPdx1、Neurog3、Mafaを発現させ、STAT3阻害薬(BP-1-101)を投与することで高血糖を改善することに成功した(図)¹⁾。

α 細胞も β 細胞再生医療の標的細胞として検討が進んでおり、ex vivoで作製されたヒト α 細胞由来インスリン産生細胞を、糖尿病モデルマウスに移植することによって高血糖を是正できるという報告²⁾がある。またわれわれはSTAT3シグナルを抑制することにより、 α 細胞から β 細胞へのリプログラミングが効率的に誘導されることを見いだ

している³⁾。これらは、STAT3は α 細胞の可塑性制御にも重要な役割を担っていることを示唆している。

- 1) Miura M, et al. EBioMedicine 36: 358-366, 2018.
- 2) Furuyama K, et al. Nature 567 (7746): 43-48, 2019.
- 3) Wakabayashi Y, et al. Diabetes 68 (supple1), 2019.

図 STAT3シグナルを抑制すると β 細胞新生が亢進する



膵前駆細胞や膵房細胞において転写因子Pdx1とMafaの発現によりSTAT3は活性化(P=リン酸化)され、活性化型STAT3は β 細胞へのリプログラミングを負に抑制する。そこでPdx1、Neurog3(Ngn3)、Mafaを外因性に誘導し、かつSTAT3シグナルを抑制すると、新生 β 細胞数が増加するとともに、複数の新生 β 細胞が一塊となった膵島様構造が形成された。

糖尿病およびその合併症に対する腸内細菌を応用した新規治療法

演者 入江 潤一郎 (慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科/日本医療研究開発機構 (AMED)-CREST)

糖尿病やインスリン抵抗性を有する個体は、腸内細菌叢と遺伝子の多様性が少なく、胆汁酸や短鎖脂肪酸、アミノ酸などの腸管内での代謝が変化し、それが糖尿病の病態を修飾していることが分かってきた¹⁾。腸管内の短鎖脂肪酸産生の減少は、腸管内分泌細胞からの短鎖脂肪酸受容体を介した腸管ホルモン分泌や、腸管バリア機能の低下をもたらす。また *Akkermansia muciniphila* など腸管バリア機能維持に寄与する細菌の減少は、細菌および菌体成分の宿主への流入を増やし、宿主の慢性炎症と糖代謝異常を悪化させる(図)。さらに糖尿病腎症でも、腸内細菌叢と代謝産物に偏倚が認められ、腸内細菌由来代謝産物による糸球体障害が報告された²⁾。また腸内細菌がサルコペニアを悪化させることも示されている³⁾。

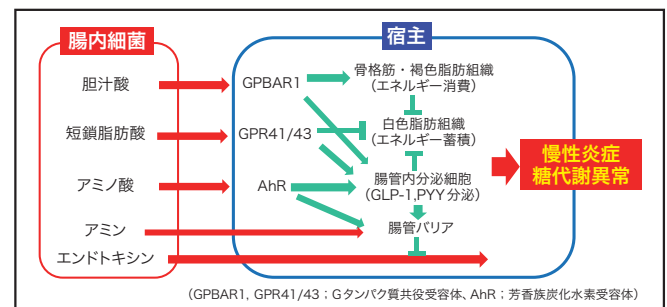
そこで腸内細菌の機能修正による、糖尿病および合併症の治療が試みられている。食事療法では、脂質の多い食事、特に動物性脂肪の多い食事は、腸管バリア機能障害を悪化させ、一方で短鎖脂肪酸の原料となる食物繊維はバリア機能を保護する。しかし、脂肪も腸内細菌によって代謝されるため、脂質の質も重要である⁴⁾。運動療法でもインスリン抵抗性の改善が、短鎖脂肪酸とアミノ酸の腸内細菌による代謝能から予測できることが報告された⁵⁾。薬物療法では、プロバイオティクスや *Akkermansia muciniphila* の経口投与が、血中エンドトキシン濃度を低下させ、インスリン抵抗性

を改善することが報告されている⁶⁾⁷⁾。また、短鎖脂肪酸の注腸や経口投与により、腸管ホルモン分泌が促進されることも示されている⁸⁾。メトホルミンや bariatric surgery による *Akkermansia muciniphila* 増加なども明らかになった⁹⁾¹⁰⁾。

腸内細菌が糖尿病の病態に与える影響は大きく、個別化された糖尿病治療のためには、腸内細菌の理解が重要である。

- 1) Hartstra AV, et al. *Diabetes Care* 38 (1): 159-165, 2015.
- 2) Kikuchi K, et al. *Nat Commun* 10 (1): 1835, 2019.
- 3) Uchiyama K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 35 (9): 1501-1517, 2020.
- 4) Miyamoto J, et al. *Nat Commun* 10 (1): 4007, 2019.
- 5) Liu Y, et al. *Cell Metab* 31 (1): 77-91, 2020.
- 6) Yoshifuji A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 31 (3): 401-412, 2016.
- 7) Depommier C, et al. *Nat Med* 25 (7): 1096-1103, 2019.
- 8) Chambers ES, et al. *Gut* 64 (11): 1744, 2015.
- 9) Wu H, et al. *Nat Med* 23 (7): 850-858, 2017.
- 10) Kikuchi R, et al. *Clin Drug Investig* 38 (6): 545-552, 2018.

図 腸内細菌が宿主の糖エネルギー代謝へ影響を与える機序



シンポジウム 3

糖尿病と心疾患・動脈硬化症～その特徴・診断・危険因子の管理～

座長 倉林 正彦 (群馬大学大学院医学系研究科循環器内科学)、島野 仁 (筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科)

あたらしいトリグリセリド管理：コンピュータ予想に基づく構造解析と選択的PPAR α モジュレータ (SPPARM α)

演者 島野 仁 (筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科)

最近、登場したペマフィブラートは従来の薬剤に比べ、低用量で強力な血中トリグリセリド低下作用を持ち、腎機能が正常ならスタチンとの併用も可能だ。

構造解析の情報を利用することは医薬品開発に有効である。非特異的結合の排除や機能向上のための変異をどの位置のアミノ酸や側鎖で行うかなどを、コンピューターを用いてシミュレーションすることが可能となっている。さらにタンパク質のデータベースを用いることで、タンパク質の配列から3次元構造も予測できるようになってきた。

FMO (Fragment Molecular Orbital) 法はタンパク質分子をアミノ酸単位に分割し、それらのアミノ酸単独と隣接したアミノ酸の組のエネルギーを組み合わせることにより、精度よく計算値を再現できる。

第一原理計算を用いた手法 (FMO-Inter Fragment Interaction Energy [IFIE]) によるペマフィブラートと PPAR α との結合に立体構造の予想を行い、ペマフィブラートの高親和性や優れた転写活性の分子機序の解明を試みた。

その結果、ペマフィブラートは PPAR α の大きな LBP (Ligand Binding Pocket) 3つの全てにきれいにハマっている。タイトに安定化 (induced fit) し、cofactor を呼び込んでいる (図)。このような構造がコンピューターで明らかになることは驚きであった。

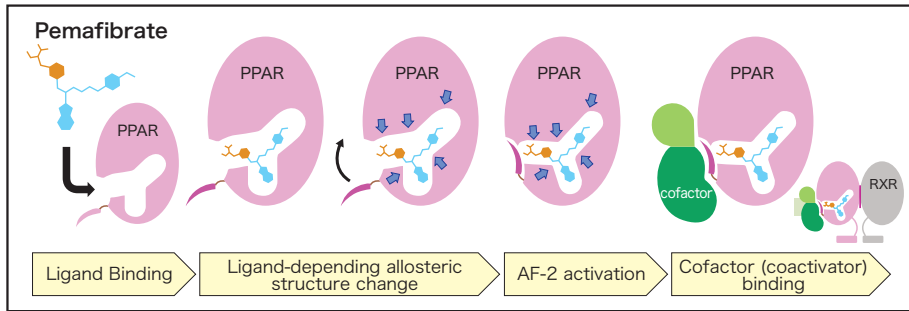
また FMO-IFIE 解析から量子エネルギー論的に結合に重要であると予想された PPAR α 構成アミノ酸のミューテーション実験から示唆されたことは、ペマフィブラートが LBP の構造全体にわたり、個々のアミノ酸が包括的に疎水

結合に寄与して全体としては高い親和性を得ていることである。

を検査すると、SRC1結合ドメインがある場合、電子密度が明瞭にペマフィブラートを確認できる。

さらにPPAR α -ペマフィブラート-SRC1のX線結晶構造

図 Molecular Activation Mechanism of SPPARM α



特別企画 1

食事療法について多面的に再考する

座長 豊田 長興(関西医科大学内科学第二講座)、福井 道明(京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学)

糖尿病薬物治療の効果を最大限に生かす食事療法

演者 大杉 満(国立国際医療研究センター糖尿病情報センター)

血糖コントロールをする上で、食事が重要であることは、論をまたない。今回は「食べ方でも血糖の推移が変化する」と「食事量と内容の把握とその適切なフィードバック方法」について述べたい。

「食べ方でも血糖の推移が変化する」ことが明らかとなっているが、魚、肉、野菜を米飯よりも先に食べた場合について、表1に示す。

米飯よりも魚料理を先に喫食することでGLP-1分泌が促進され、胃排出時間が延長されるため食後の血糖値上昇が抑制される。肉料理でも同様であるが、肉料理ではGIP分泌も促進され、長期的には肥満が懸念される。野菜を米飯の前に喫食することで、胃排出時間の延長は認められず、魚や肉とは異なる機序(おそらく、糖の吸収抑制)を介して血糖上昇を抑制する。

糖尿病患者における肥満は対処するのは難しく、さまざまな報告で肥満の人は摂取エネルギーを過小評価することが明らかとなっており、また管理栄養士の栄養指導は1カ月に30分ほどというのが実情であることから、「食事量や内容の把握とともに適切なフィードバック法が必要である」と考えられる。

そこでスマホアプリを用いた介入による効果を検討した。

対象は境界型または薬剤未治療(もしくは1剤程度)の2型糖尿病患者でHbA1c 6.0~8.0%。介入方法は患者にスマホアプリを用いて、活動量、体重、血圧、食事記録(写

真)などを送信してもらい、管理栄養士がコメントをチャットによって、フィードバックすることとした。記録については双方がすべて見ることができ、例えば患者が自分で体重のグラフを確認することが可能である。食事の記録は食べたものの全ての写真データを送信することとした。集中治療群(週3回のチャットを9週後、チャットなしでこれを繰り返す)は81例、継続治療群(週1回のチャット)は66例であった。

結果は、群間差はなく両群ともに9週時点で、HbA1cが低下し52週まで維持され、体重も減少した。まとめを表2に示す。生活習慣指導は、チャットなどの声掛けと状況を可視化することでより効果を上げられると考えられる。今後さらに研究を進めていきたい。

表1 「食べる順番」の効果発現のメカニズムについてのまとめ

	魚 → 米飯	肉 → 米飯	野菜 → 米飯	
	タンパク質 多価不飽和脂肪酸	タンパク質 飽和・一価不飽和脂肪酸	食物繊維	
食後血糖上昇	抑制	抑制	抑制	
インクレチン	GLP-1	↑↑	↑↑	→
	GIP	↑	↑↑	→
胃排出	延長	延長	変化なし	

表2 まとめ

- ・スマートフォンを情報ハブにして、生活習慣情報を可視化し、管理栄養士による生活習慣改善のシステムを構築した。
- ・3カ月から1年間、体重減少と血糖コントロール改善が認められた。
- ・対象者を選別すれば、IoT機器利用、遠隔、チャット利用の指導は、体重などの低減により重症化予防に結び付く可能性がある。

REPORT

第80回 米国糖尿病学会 (ADA) 学術集会

6月12日～16日、第80回米国糖尿病学会学術集会(ADA2020)が開催された。イリノイ州シカゴ市で開催予定だったが、新型コロナウイルス感染症対策のためオンラインでの開催となり、世界各国から1万2500人以上が参加、800を超えるプレゼンテーションが行われた。講演はライブ配信とともに9月までオンデマンド配信された。そのうちの2演題をここに紹介する。

遠隔医療の集中的介入で、僻地の2型糖尿病患者の血糖コントロールが改善

Intensive Use of Telehealth Improves Glycemic Control Among Rural Patients with Type 2 Diabetes (6月12日)

「Implementation of Intensive Telehealth Intervention for Rural Patients with Uncontrolled Diabetes (僻地に住む制御不良な糖尿病患者に対する集中的遠隔医療介入の実施)」と題するプロジェクトにおいて、患者のHbA1c値が改善されたことが明らかになった。

これまで僻地での糖尿病の管理は、専門的なケアや自己管理プログラムへのアクセスが限られているため困難とされていた。Advanced Comprehensive Diabetes Care (ACDC)と呼ばれる集中的な糖尿病管理介入プログラムを臨床的に可能な方法で設計し、Iowa Cityの退役軍人保健資料センターから既存の遠隔医療(VHA HT)のインフラと臨床スタッフを供与されて、配信プログラムを構築した。

ACDCは、遠隔モニタリングと自己管理支援および投薬管理を組み合わせた6カ月間の遠隔医療で、VHA HTに携わるスタッフが隔月、30分間サービスを提供する。最初の

50人の無作為化試験でHbA1c値や血圧の推移から糖尿病のセルフケアが改善したことが明らかになり、2017年以降、全国7カ所のVHA施設で臨床実践されている。

最新の調査では、5施設でACDCを受けている125人の患者について、平均HbA1c値はベースライン時の9.25%から6カ月後には7.89%に改善し、その効果は試験開始から18カ月後もほぼ持続している。定性分析でも、ACDCを受けることで患者の糖尿病コントロールに対する関心、意識を向上させている。

本研究の代表E. Kobe氏(Duke大学)は「遠隔医療が既存の資源を活用して設計されれば、十分なサービスを受けられない僻地の住民の糖尿病ケアを大幅に改善できる。また、このアプローチは他の慢性疾患にも応用できると考える」と述べている。

現在の若年糖尿病患者の血糖コントロールは、過去の若年層より悪化

Current Youth and Young Adults with Diabetes Have Worse Glycemic Control Than Past Group (6月15日)

糖尿病の管理技術、新しい治療法、積極的な血糖値目標といった対策にもかかわらず、今日の米国の若年糖尿病患者は、過去の若年層患者と比較して血糖コントロールが悪化していることが明らかになった。

「SEARCH for Diabetes in Youth research」は、疾病予防管理センター(CDC)と国立糖尿病・消化器・腎臓病研究所(NIDDK)の資金提供により2000年に開始、米国内の若年糖尿病の最大規模の研究を行い、20歳前に糖尿病と診断された患者の大規模コホート研究により、有病率や年間発症率、年齢、人種・民族、性別および糖尿病の種類による傾向を分析している。

本研究では1年以上罹患している6492人を対象に、施設訪問期間(2002～2007年、2008～2013年、2014～2019年)、罹患期間(1～4年、5～9年、10年以上)、年齢層(10～14歳、15～19歳、20～24歳、25歳以上)で分類、調査した。研究の結果、以下のことが示された。

- 現在糖尿病を有する若年者の多くが、推奨されるA1c目標値を満たしていない(平均値:1型糖尿病患者8.7%、2型糖尿病患者8.5%)。
- 最近の1型糖尿病患者(10～14歳、15～19歳、20～24歳)は、2002～2007年より血糖コントロールが悪く、同様に25歳以上の2型糖尿病患者では、その他の期間に比べて血糖コントロールが悪い。

本研究の代表F. Malik博士(ワシントン大学)は「この結果は、糖尿病管理技術の積極的利用、血糖レベルを改善するのに効果的な行動、社会的アプローチを組み合わせた介入の必要性を示唆している」と述べ、共同研究者でSEARCH主任研究員のD. Dabelea博士は「若年糖尿病の長期フォローアップを継続することは、糖尿病の歴史や傾向を理解するために必要であり、合併症の予防への最適なアプローチを開発し、実施することを可能にするだろう」と付け加えた。

ZOOM UP

コロナ禍における運動療法指導のポイント

—10分でも活動量を増やすと健康上のメリットあり—

●東 宏一郎(練馬総合病院内科・スポーツ医学センター)

はじめに

糖尿病は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の罹患・重症化リスクであることが分かっており、糖尿病患者では、非糖尿病患者に比してより感染予防に留意する必要がある。その一方で、感染機会を減らすための外出自粛(ステイホーム)の結果、活動量が減少したり、病院受診抑制が起こったりし、食事・生活の乱れと相まって血糖コントロールが悪化し、かえって罹患・重症化リスクを高めるという悪循環が危惧される。この悪循環を断ち切る上で、最も重要なことのひとつが、いかに活動量を増やし、身体不活動(座位時間)を減らすかである。

運動と血糖変動
～運動量と健康効果の関係～

糖尿病の進行とともに血糖変動は大きくなることが知られており、特に罹病期間の長い高齢者で、低血糖が問題となる。そして低血糖の回避の観点から、高血糖・高HbA1cを容認する必要が生じている現状がある。それだけでなく、血糖変動は、高血糖の持続以上に血管内皮へのダメージや酸化ストレスを高めるとの報告もあり、持続血糖モニタリング(CGM)の進歩と相まって、より変動の少ない血糖コントロールの重要性が認識されつつある。

ここで、糖尿病が血管病であることは周知の事実であるが、COVID-19も肺炎だけでなく、血管の炎症や血栓症を起こしやすくなることから、血管病との認識も必要である。最近の中国における7000人以上のCOVID-19患者の後ろ向き検討で、入院後の血糖変動が小さい群(随時<180mg/dL)では大きい群に比して、有意に重症化・死亡率が低い結果が報告されている¹⁾。後ろ向き検討であり因果逆転を考慮すべきであるが、血糖変動が血管内皮へのダメージを相加的に増幅した可能性も示唆される。

その中で、運動は低血糖頻度を増やさずに高血糖を減らし、結果として血糖変動を減らすことがCGM結果のメタアナリシスから報告されている²⁾。ただし、インスリンやSU薬などの低血糖を起こす薬剤が使用されている場合は、運動時の適切な調整(運動前の食直前超速効型インスリンのあら

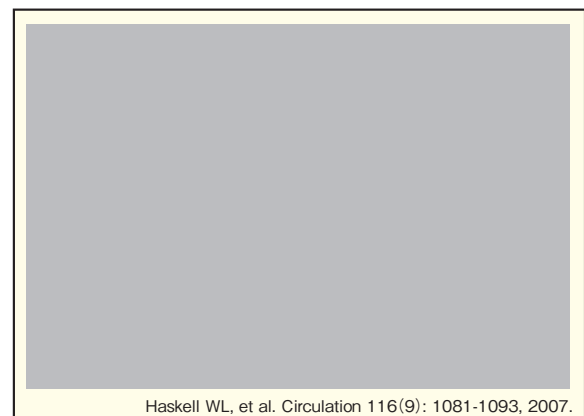
かじめの減量など)が必須であることには注意を要する。

そして、その血糖改善効果は、強度・時間・頻度の積で表される運動量が多いほど大きいことが分かっている(図1)³⁾。すなわち、できるだけ強い運動を長い時間、頻度多く行うほど効果が期待できる。ただ、コロナ禍においてまとまった長時間運動を行うことは現実的でない場合も少なくない。さらに糖尿病患者は、一般人に比して高齢・運動不足であることが多いため、概して持久力・筋力レベルが低下している。そのため、中等度強度以上の運動をまとめて行うことはかえって、運動後の活動量低下や、膝痛をはじめとした運動器障害の発生・悪化などのデメリットが大きい場合が少なくない。また、そもそも(強度不足のため)時間ばかりかかって効果が上がらないことも経験される。健常人に推奨される「1日1万歩」の指導は、無理なく達成できる・できている人では効果が期待できる半面、できない人への指導としては注意が必要である。

図1で注目すべきもう一つの点は、血糖・体重への効果は運動量に比例して起こるのに対して、血圧・寿命への影響は運動量が少ない人が10分でも15分でも活動量を増やすことができれば、かなり健康上のメリットを得られることである。指導の際に「今より1日10分多く動く(プラステン)」ところからまずスタートし、徐々に活動量を増やすよう指導することが有用である。

運動には、食事療法にない積み重ね効果があり、どんな運動でも継続して行うことができれば、数カ月後には、より強い運動をより長い時間行えるとともに、筋肉のインスリン感受性(質)の改善も期待でき、より血糖が上がりにく

図1 運動の量反応関係



い、体重が増えにくい体質となる。これが運動の最大の特長といえ、指導の際に強調すべきポイントである。

レジスタンス運動の勧め

レジスタンス運動は、有酸素運動と同様に死亡率やリスク因子の改善(血圧低下、糖代謝改善)、心血管疾患発症リスク低下が認められ、有酸素運動と併用して行うことが、特に糖尿病患者・高齢者には勧められる。注意点として、筋力・筋量の維持・向上のためには筋肉に十分な刺激を与えなくてはならず、高強度で行うか、初心者には勧められる自重トレーニングでは疲労困憊するまでまとめて行う必要がある。有酸素運動が、強度を気にしなければむしろ細切れに、できるだけ頻度を多く行うことが勧められるのは対照的である。また、間違ったフォームや関節の痛みを我慢して行えば、運動器障害の原因ともなり注意が必要である。

じっとしていることの弊害

コロナ禍における体重増加、いわゆる「コロナ太り」も、糖尿病患者で特に注意が必要で、座位時間を減らすことが、特に活動量が少ない場合に有効である。

Levineらは、肥満および非肥満でいずれも運動習慣のない男女を対象に、姿勢変化と身体活動量を連続10日間計測し、肥満者は非肥満者に比べて、1日当たり3時間座っている・じっとしている時間が多いことを報告し、身体不活動時間が、生体のエネルギーアンバランスに重要な役割を果たしていると報告した⁴⁾。

その後、テレビ視聴に代表される座位時間・じっとしている時間(身体不活動)の増加が身体活動量とは独立して、死亡率はもちろん生活習慣病などの発症に関連しているエビデンスが集積しつつある。中でも、活動量が低下した群では、特に身体不活動の負の影響が出やすいこともメタアナリシスより報告されている(図2)⁵⁾。すなわち、太りやすい場合や、まとまった運動・身体活動を行うことが難しい場合には、できるだけこまめに体を動かす、じっとしている時間・座位時間を減らすことで運動不足の弊害を回避できる。具体的には、テレビのコマーシャルごとに立ち上がって、足踏みをする、体操をする、ストレッチ運動をするなどである。

マスク下での運動の注意点

COVID-19予防のためにマスク着用は

欠かせないが、マスク着用の懸念として、深部体温の上昇による熱中症リスクの増大や、運動負荷の増大が指摘されている。ただ、これまでの研究報告を見る限り、マスク装着による局所の温度上昇は認められる一方、深部体温の上昇は $<0.1^{\circ}\text{C}$ 程度と報告されており、また運動によるエネルギー消費量は変化しないとする報告が多い。

ただ、マスク着用により脱水に気付きにくい可能性があり、熱中症対応の基本原則である水分のこまめな摂取の励行や、直射日光を避ける、帽子の着用など服装の注意を行うことは重要である。また換気抵抗・呼吸努力は増加することから、呼吸器疾患のある患者では注意が必要である。運動に慣れていないと高頻度浅呼吸となりやすく、換気効率のさらなる悪化につながるため、より低頻度の深呼吸を行うような呼吸指導も有用かもしれない。

まとめ

- 糖尿病患者では、体力レベルが低下し、活動量も低下していることが多いため、特にコロナ禍の運動として、今より少しでも多く(10分でも)体を動かす、運動強度や時間よりも、できるだけ頻度を増やす、こまめに体を動かす、じっとしていない、座位時間を減らすことが勧められる。
- その一方で、レジスタンス運動も重要で、こちらはフォームや鍛える筋肉を意識しながら、丁寧にじっくりとまとめて行い、筋肉に十分な刺激を与える必要がある。

文献

- 1) Zhu L, et al. Cell Metab 31 (6) : 1068-1077, 2020.
- 2) MacLeod SF, et al. Diabetes Metab Res Rev 29 (8) : 593-603, 2013.
- 3) Haskell WL, et al. Circulation 116 (9) : 1081-1093, 2007.
- 4) Levine JA, et al. Science 307 (5709) : 584-586, 2005.
- 5) Ekelund U, et al. Lancet 388 (10051) : 1302-1310, 2016.

図2 身体活動量(運動)と身体不活動(座位時間)の健康への交互作用

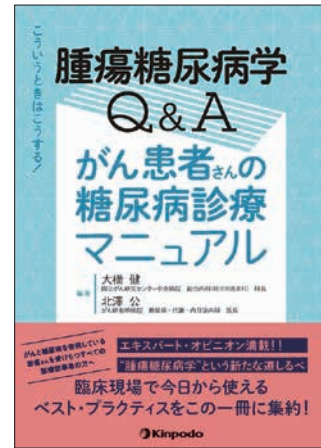


Ekelund U, et al. Lancet 388(10051): 1302-1310, 2016.

BOOK

こういうときはこうする！ 腫瘍糖尿病学 Q&A がん患者さんの糖尿病診療マニュアル

- 編者：
大橋 健 (国立がん研究センター中央病院総合内科〔糖尿病腫瘍科〕)
北澤 公 (がん研有明病院糖尿病・代謝・内分泌内科)
- 判型・頁数：A5判 292頁
- 発行：2020年7月31日
- 発行所：株式会社金芳堂
- 定価：本体5000円+税



現場の問題を丁寧に拾い上げたQAを中心とした 癌併発糖尿病の治療についての待望の書

当院の糖尿病・内分泌内科では、他科入院中の患者で糖尿病を持っておられる方のコンサルテーションを多数受けている。癌を主病として入院されている方もかなりの割合を占めている。

コンサルテーションの内容としては、術前を含めた周術期血糖コントロール、化学療法時の薬剤調整（ステロイドを含む）、中心静脈栄養、経管・経腸栄養時の血糖管理、感染症併発時の血糖管理、などがある。

血糖管理で難しいこととしては、食事摂取量が安定しない場合の治療、主科からの連絡なしで食事内容が変更になること、予後があまり望めない患者の食事内容の設定、退院後の食事との乖離が大きいことなどがある。家族との治療方針の相談も必要である。

このように、癌を併発する方の糖尿病治療は臨床的に重要な課題であるが、その実際的な対応法を専門的に扱った書物はほとんどなかった。このたび、大橋健、北澤公、両先生の編集により「腫瘍糖尿病学 Q&A がん患者さんの糖尿病診療マニュアル」が発刊された。

内容は大きく、がんと糖尿病の基礎知識、周術期の血糖管理、がん化学療法中の血糖管理、がんサバイバー／長期のがん治療が必要なケース（終末期を含む）の4部に分かれている。

記述形式は、「Q」（例：糖尿病患者さんはがんになりやすいのか？）が提示され、これに対して簡潔に「A」（例：一般に、糖尿病はがんのリスク増加と関連がある。日本人に限ると、大腸がん、肝がん、膵がんのリスク増加と関連がある）が書かれている。続く本文には、これを証明するエビデンスが提示されており、理解を助けるための表や図が多い。そして最後に、「具体的にこうする！」というまとめがある。「Q」と「A」と「具体的にこうする！」だけでも大筋が理解できるように工夫されている。

このような形式で、周術期や化学療法中あるいは終末期の管理について丁寧に解説されており、前述したコンサルテーションの内容がほぼカバーされている。「Q」の立て方が秀逸で、本当に現場の問題を丁寧に拾い上げて、作られた本であると思う。

糖尿病と癌の関係が話題になって10年以上が経過する。しかし、関連だけを強調していても前へは進まない。今回このような本が出版されたことによって、より実際的にこの領域の発展が期待できる。糖尿病専門医だけでなく、ぜひ癌治療の専門医にも読んでいただきたい本である。

石井 均

(奈良県立医科大学 医師・患者関係学講座)

糖尿病DATA BOX

糖尿病が強く疑われる者は この10年有意な増減なし：男性18.7%、女性9.3%

●編集部

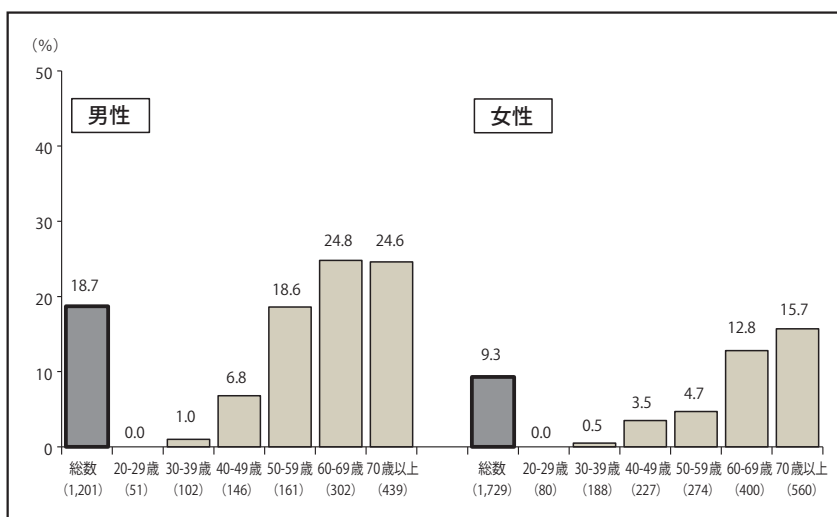
2020年に公表された平成30年「国民健康・栄養調査」の結果を見ると、糖尿病が強く疑われる者※は男性18.7%、女性9.3%と、この10年では有意な増減はみられなかった。年齢階級別に見ると、年齢が高い層でその割合が高い傾向があり、男性60～69歳24.8%が最も高く、次が男性70歳以上24.6%であった(図)。

習慣的に喫煙をしている者の割合は男性29.0%、女性8.1%で、この10年でいずれも有意に減少している。年齢階級別に見ると、30～60歳代男性でその割合が高く、3割を

超えており、最も高いのが30～39歳男性37.4%であった。今回、初めて加熱式たばこについて調査した。現在、習慣的に喫煙している者が使用しているたばこ製品の組み合わせについては「紙巻きたばこのみ」「加熱式たばこのみ」「紙巻きたばこ及び加熱式たばこ」の割合は、男性では順に68.1%、22.1%、8.5%であり、女性は76.1%、14.8%、8.8%であった。

(編集部)

図 「糖尿病が強く疑われる者」の割合(20歳以上、性・年齢階級別)



厚生労働省 平成30年「国民健康・栄養調査」の結果の概要より

※「糖尿病が強く疑われる者」とは、HbA1c測定値のある者のうち、HbA1c値が6.5%以上または糖尿病治療の有無に「有」と回答した者を指す。

■お詫びと訂正■ DITN(No.488)に誤りがありました。

2面 Diabetes Front 本文9行目 (誤) コロナウイルス疾患2019(CQVID-19)

(正) コロナウイルス疾患2019(CQVID-19)

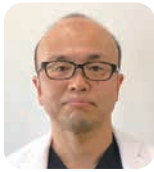
4面 TOPICS 表(上)注2 (誤) 標準体重(kg) = 身長(m) × 22

(正) 標準体重(kg) = 身長(m) × 身長(m) × 22

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

Q & A

血糖コントロール悪化および低血糖が心不全増悪に影響



●丹野 雅也

(札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座)



糖尿病患者では心不全のリスクが高いのでしょうか。
その予防や治療など、知っておくべきポイントはなんですか。

(東京都 M.M)



糖尿病と心不全

糖尿病により心不全の発症リスクが増加することは1974年の Framingham 研究により明らかにされ、男性で2.4倍、女性で5.1倍高いと報告された。最近の心不全患者を対象とした大規模臨床試験における糖尿病の有病率は約30%であり、一般住民における糖尿病の有病率(4~8%)より明らかに高い。これらの成績から、心不全が糖尿病と密接に関係していることは明らかである。

また、米国の Medicare System で糖尿病診療を受けた65歳以上のコホート研究の解析では、心不全を合併しない症例の5年後の生存率が80%以上であるのに対して心不全合併例では20%以下であり、心不全の合併により糖尿病の予後は著明に悪化することが示唆される。NIPPON DATA80の成績では、日本人の40歳以降の平均余命は糖尿病罹患により男性で8.8年、女性で6.6年短くなることが知られる。その死因として最も多いのは悪性新生物であるが、悪性腫瘍を臓器別に解析すると、心不全は肺炎(11.6%)、肺癌(7.0%)に次ぐ第3位の死因であり、本邦においても心不全は糖尿病の予後に重大な影響を与えることが示唆される¹⁾。

糖尿病患者における心不全は、合併する高血圧や冠動脈疾患による二次性の病態である場合も多いが、高血圧や冠動脈疾患を有さない症例も散見され、糖尿病性心筋症と定義されている。糖尿病性心筋症は発症早期より左室拡張機能障害を呈し、左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)の主要な危険因子となるが、その後左室駆出率の低下した心不全(HFrfEF)へと進行することが多い²⁾。

血糖コントロールと心不全

心不全患者を対象としたCHARM試験のサブ解析では、全死亡や心不全悪化による入院は、HbA1cが1%上昇するごとにそれぞれ1.22倍、1.25倍増加したことが示され、血糖コントロールの悪化は心不全増悪に影響する可能性が高い。一方、スコットランドのコホート研究では、心不全合併糖尿病患者の死亡リスクが、HbA1c 6.1~7.0%の群に比べてHbA1c 6.0%以下の群では約2.5倍高いというU字現象が観察されている。この研究では、HbA1c 6.0%以下の群にインスリン分泌刺激薬が38%、インスリンが25%使用されていたことから、厳格な血糖コントロールに伴う低血糖が心不全増悪のリスクとなった可能性が考えられる。

新しいエビデンスと診療ガイドライン

ここ数年、SGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬の心血管イベント抑制効果を検証する大規模臨床試験が複数行われ、両薬剤の高い有効性が示された。特に心不全抑制に関しては、SGLT2阻害薬は一貫した効果を示し、クラスエフェクトであると考えられる。EMPA-REG OUTCOME試験のサブ解析においてはSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンベースラインでの心不全の有無にかかわらず予後を改善したため、SGLT2阻害薬は糖尿病患者の心不全の予防のみならず、糖尿病合併心不全患者の治療としても有効である可能性が高い。さらに、その心不全抑制効果はベースラインのHbA1cのレベルや治療後のHbA1cの低下度に依存しないことや、ベースラインのメトホルミン服用の有無にかかわらずに観察されることが示された。

このような成績を反映し、ADA/EASD Consensus Report

2019³⁾においては、糖尿病の1stラインの治療としての生活習慣改善とメトホルミン投与に引き続き、動脈硬化疾患の高リスク症例や心血管疾患、心不全または慢性腎臓病を有する症例では、HbA1cレベルにかかわらずSGLT2阻害薬（心不全や慢性腎臓病の発症進展の抑制を主目的とするとき）またはGLP-1受容体作動薬（動脈硬化疾患の抑制を主目的とするとき）を2ndラインとして投与することが推奨されている。また、欧州心臓病学会-欧州糖尿病学会合同作成ガイドライン2019⁴⁾では薬剤未投与の糖尿病症例において、動脈硬化性心血管疾患や高リスク症例（標的臓器障害を有する、または、動脈硬化危険因子が集積している症例）では、従来の1stラインであるメトホルミンよりもSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬を優先して使用することを推奨している（図）。

糖尿病合併心不全に対する治療方針

SGLT2阻害薬に加えて従来用いられている心不全の標準治療薬は、糖尿病合併心不全に対しても有効であることが示されている。7つの臨床試験のメタ解析の結果より、ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害薬は、糖尿病合併の有無にかかわらずHFrEF患者の全死亡を有意に抑制することが示された。CHARM試験やVal-HeFT試験においては、ARB（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）が糖尿病患者においても有効であることが報告されている。β遮断薬に関しては、carvedilol（COPER NICUS試験）やbisoprolol（CIBIS-II試験）で、糖尿病合併の有無にかかわらずHFrEF患者の心不全入院や死亡率を有意に改善させ

た。さらに、MRA（ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬）もHFrEFに対して糖尿病合併の有無によらない有効性が示されている。

しかし、いずれの薬剤も糖尿病合併心不全において頻度が高いHFpEFに対する有効性が証明されていないことや、腎機能障害を合併した症例に対するACE阻害薬、ARB、MRAは高K血症のリスクがあることに注意が必要である。

文献

- 1) 中村二郎, 他. 糖尿病59(9): 667-684, 2016.
- 2) Miki T, et al. Heart Fail Rev 18(2): 149-166, 2013.
- 3) Buse JB, et al. Diabetes Care 43(2): 487-493, 2020.
- 4) ESC Scientific Document Group, et al. Eur Heart J 41(2): 255-323, 2020.

図 ESC-EASD合同作成
糖尿病治療ガイドライン2019

