



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



EDITORIAL：糖尿病と慢性腎臓病：血糖コントロールをめぐる……繪本 正憲  
 Diabetes Front：インスリン発見から100年の歩み……ゲスト：河盛 隆造 ホスト：渥美 義仁  
 見どころ聴きどころ：第64回 日本糖尿病学会年次学術集会……戸邊 一之  
 見どころ聴きどころ：第26回 日本小児・思春期糖尿病学会年次学術集会……南昌 江  
 TOPICS：糖尿病とインフォマティクス……小出 景子  
 糖尿病 DATA BOX：2018年度の糖尿病の医療費……編集部  
 BOOK：糖尿病と妊娠の医学 糖尿病妊婦治療の歴史と展望 第3版(著者：大森 安恵)……書評：杉山 隆  
 海外糖尿病 NEWS……成宮 学  
 Q&A：腸内細菌と肥満……木村 郁夫

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

# 糖尿病と慢性腎臓病：血糖コントロールをめぐる

## “unknown”に挑み「当たり前」をもう一度考えよう

### 30年前の透析患者へのインスリン導入

30年前、インスリン治療の再導入に抵抗を示す糖尿病透析患者を前にして、しばしば疑問に思うことがあった。「腎臓は透析で代替されているし、網膜症も burn out して視力も低下しているし、高血糖による脱水は起こりにくい…この状況で血糖を下げるために、再度インスリン治療した方がよいのか？」

末期腎不全状態では、従来インスリン治療を行ってきた患者でもインスリン必要量も減り食思不振もあり、インスリン治療を離脱していることもしばしば見受けられた。そして、透析導入後食欲も改善し一見元気になってくると、再度血糖値が悪化してくる。そのような状況で、当時、このような疑問を持ちながら患者に血糖コントロールの目的やインスリン再導入の説得をどうするかと考えた。

### 透析患者も血糖コントロールは重要

2013年熊本宣言以降、血糖コントロールは一般的には HbA1c 7% が目標とされている。この目標値は、1990年代に発表された DCCT、Kumamoto study、UKPDS により細小

血管症を予防する大規模臨床試験の知見より導き出された。

しかしながら、これらの介入試験では末期腎不全や透析患者は対象とされていない。そこで、筆者らは糖尿病透析患者と血糖コントロールについて糖尿病・透析専門病院である1施設の観察研究を行った。血液透析導入時の HbA1c 7.5% 以上、維持血液透析中の HbA1c 8.0% 以上の患者群では、それ以後の生命予後が不良、HbA1c 上昇により死亡リスクも上昇することを見いだした<sup>1),2)</sup>。その後、わが国や欧米からも同様の報告が、また、世界の10件の観察研究のメタアナリシスからもほぼ同様の知見が示された<sup>3)</sup>。

これらの知見には、3つの意義がある。第1に糖尿病透析患者でもやはり血糖コントロールは必要であり治療の意味があるということ、第2に HbA1c とハードエンドポイントである死亡との関連性が示されたこと、第3に HbA1c 8% 前後という熊本宣言でも示されたハイリスクグループの治療目標と同じレベルが、同宣言の前から示されていたことである。

### GAは貧血の影響を受けない

一方、これらの知見には重要な問題もある。いずれも観察研究からの知見であり、DCCT や Kumamoto study のよ

うなランダム化した介入試験(RCT)ではないことである。もし介入試験をすると8800例以上の症例数が必要だろうとの試算もあり、実際にこのようなRCTの実現は困難であろう。もう一つの大きな問題は、HbA1c自体に関するもので、腎不全では、腎性貧血とその治療により本来の血糖コントロール状態に比べてHbA1cは低値を示すことである。

ここで代替指標となるのは、グリコアルブミン(GA)である。GAはわが国ではこれまでに多くの知見が報告され、HbA1cに比してより短期間の食後血糖を反映しやすい指標として、日常診療でも汎用されている。貧血とその治療の影響を受けないことにより、末期腎不全や透析患者での意義が期待される。実際、HbA1cとGAを同時測定した日本透析医学会の調査データの報告では、HbA1c 8.0%以上の症例頻度は6.8%に対して、GA 24%以上は22.1%の頻度であり、HbA1cでは血糖コントロール不良が予想される頻度は低い。また、わが国からはGA 25%以上の透析患者は生命予後不良とする報告もある。

日本透析医学会の「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」でもGAが血糖コントロール指標として推奨されGAの目標値が示され、その測定が一般的に広く行われている。

一方、GAの課題としては、高度低アルブミン血症、肥満症、肝硬変合併時などアルブミン代謝が変化し得る状態では、血糖コントロール状態を十分に反映できない。何よりも残念なことに、欧米での認知・評価はまだ十分な状況ではない。実際、最近発表された腎疾患の国際的ガイドラインKDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcome)2020<sup>4)</sup>においてもGAは十分なエビデンスがないなどにより、末期腎不全患者でもHbA1cでの評価が推奨され、個々の患者の病態に応じて6.5~8.0%が目標とされている。驚くことに透析患者の目標レベルは“unknown”と記載されている。

## CGMの有効活用を

現在は、末期腎不全においても、インスリン製剤のみならず、グリニド薬、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬などが使用可能である。HbA1cもGAもどちらにも長所、短所がある。「糖尿病透析患者では何を指標に、どれくらいにコントロールしたらよいか」という研修医の質問に、結局、最後には「血糖を測ろう！」と言うしかないだろうか？

近年、CGMが使用できるようになり、2009年ごろから透析患者での有用性の報告も散見される。2019年には、新たな指標としてTIR(Time in Range)やその関連指標が提唱された<sup>5)</sup>。過去のエビデンスからTIR 70%がHbA1c 7%相当、また、高齢者やハイリスクグループではTIR 50%がHbA1c 8%相当として提唱されている。今後、ITツールの進歩とともに、この指標や概念は広がっていくことが予想される。

## CGMの血糖の線を治療へつなげる

しかし、治療目標HbA1cレベルに相当するCGMの値を指標(とそのレベル)として用いることのみを、CGMの活用方法として集約することでよいであろうか。CGMは、SMBGにより従来は“点”でしか評価できなかった血糖プロフィールを“線”へと“見える化”し、患者や医療者に重要な情報を与えている。平均グルコース値やTIRのみならず、低血糖や血糖変動に関する指標も十分活用し、パーソナライズした治療へ生かしていくことが本来の意義だと考える。一方、これらの指標が、果たして長期的な臨床アウトカムにつながるのか、治療目標はどれくらいか？ まだまだ“unknown”なことが多い。末期腎不全患者では食後血糖上昇、透析治療による影響、尿糖欠如など血糖変動が大きくなる要因が強い。臨床アウトカムとするのは死亡、心血管疾患死だけでよいのか？ 高齢糖尿病患者が増加している現在、感染症、認知症、サルコペニアなどをアウトカムとした場合はどうなるのか……疑問はつきない。

本稿をお読みいただいた若手読者の皆さん、なんとなく「当たり前だよ」と思っていることも一度よくよく考えてみませんか。日々の仕事と異なった風景が見えてくるかもしれません。ワクワクしながら……。

### 関連文献

- 1) Morioka T, et al. Diabetes Care 24(5): 909-913, 2001.
- 2) Oomichi T, et al. Diabetes Care 29(7): 1496-1500, 2006.
- 3) Hill CJ, et al. Am J Kidney Dis 63(1): 84-94, 2014.
- 4) KDIGO Diabetes Work Group: Kidney Int 98(4S): S1-S115, 2020.
- 5) Battelino T, et al. Diabetes Care 42(8): 1593-1603, 2019.

繪本 正憲

(大阪市立大学大学院 代謝内分泌病態内科学)

# インスリン発見から100年の歩み

## 1型糖尿病：死の病から共に生きる病、そして完治へ

渥美●2021年はインスリン発見から100年です。糖尿病医療を考える上でも最も大きな足跡であるインスリン発見100周年ということで、インスリン研究のレジェンドの一人でもあり、インスリンを発見したトロント大学とも関係の深い河盛隆造先生にお話を伺いたと思います。



ゲスト

河盛 隆造先生

(順天堂大学名誉教授 /  
トロント大学医学部教授)



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)

### 若き研究者の熱意とアイデアが インスリン発見へ

渥美●まずインスリンが発見されたころの糖尿病医療についてお話しいただけますか。

河盛●100年前までは1型糖尿病は死に至る病でした。当時は世界中で多くの研究者が暹ラ氏島からインスリンを取り出そうと躍起になっていました。

渥美●インスリンの発見は大変な快挙だったのですね。

河盛●29歳のバンティング先生は、「膵臓の消化酵素がインスリンを分解しているのだろう、では膵管を結索し、膵液の影響をなくせばいい」と考えたそうです。

渥美●バンティング先生は開業医だったそうですね。

河盛●バンティング先生は、トロント大学卒業後トロントから車で2時間ほどのロンドンという街で、整形外科医として開業していましたが、暇だったので大学の図書館に通い、論文を読みまくり、インスリン抽出のアイデアを得て、マクラウド教授の元へ駆け付けました。教授は「こんなプロトコルでは無理だ」と突き返したそうですが、何回か討論し、教授も興味を持ち始めて許可をもらいました。そして、医学生だったベスト先生を助手にして実験を開始し、わずか4カ月後の1921年夏にインスリンの抽出に成功したのです。

渥美●若くて研究の経験も乏しいバンティング先生がたったの4カ月で成功したのは驚きですね。

河盛●「トロントの奇跡」です。抽出したインスリンは、夾

雑物も多く、濃度も低かったため、マクラウド教授がコリップ先生という専門家をチームに入れ、短期間に純度の高いインスリン溶液を生成して、1922年の1月11日にはレオナルド トンプソンという1型糖尿病の少年に注射し、劇的な効果が発揮されました。

### 1型糖尿病は死の病から治療できる病へ

渥美●トンプソン少年の治療に成功した翌年の1923年に、早くもバンティング先生とマクラウド教授がノーベル賞を受賞しましたね。

河盛●ノーベル賞受賞に際しては、2人の不仲が取り沙汰され、ベスト先生やコリップ先生が受賞しないことの是非も議論になったそうです。しかし、「インスリンの発見とその臨床応用」を成し得たのはバンティング先生、マクラウド教授、ベスト先生、コリップ先生がチームで取り組んだ結果なのだと捉えられています。

渥美●バンティング先生が成功したことは、熱意やアイデアを持つことの重要性を教えてくださいますね。また、マクラウド教授の的確な指導が効果を発揮したという評価なのでしょうね。

### 100年前のインスリンの奇跡と限界

渥美●トンプソン少年のその後はどうなったのでしょうか。

河盛●「トンプソン少年はインスリン治療のおかげで立派な青年に成長したが、残念なことにオートバイ事故で亡くなっ

た」とトロントでずっと伝えられてきました。ところが、1982年のN Engl J MedのMedical Intelligenceに「A Case of Diabetes Mellitus」というありふれたタイトルのレポートが載ったのですが、それがトンプソン少年についてだったのです<sup>1)</sup>。

**渥美**●なぜ、死後何十年もたってから発表されたのでしょうか。

**河盛**●トロントジェネラルホスピタルが建て替えの際に、地下倉庫のカルテを整理していたら、トンプソンのカルテが発見されました。彼は13歳でインスリンを開始した後も、何回もケトアシドーシスや低血糖で入院しており、1936年に肺炎で入院し亡くなっていました。剖検により、27歳なのに全身血管の重篤な動脈硬化症が証明されました。今、計算し直すと当時のインスリン溶液は1mLに8単位しか含まれていなかったため、ガラスの注射器や金属の太い針で何度も注射しなければならなかったのです。血糖値の測定にも何時間もかかったのです。

## ベスト先生のインスリン発見 50周年での講演

**渥美**●河盛先生はトロント大学に留学されたときにベスト先生にご指導を受けたと聞いています。

**河盛**●1971年9月、トロント大学での初日にバンティング・ベスト研究所所長室にご挨拶に参りました。私は聞かれるままに、大阪大学で行っていた経口インスリン製剤の研究、さらに経口だと注射の50倍ものインスリンが必要なことをお話ししました。するとベスト先生は「世界中の畜産業者に依頼して牛と豚の脾臓を提供してもらい抽出しているが、インスリンはまだまだ足りないのだ。それは大切なインスリンの無駄遣いだ」と激怒されました。私は若気の至りで、「腸からインスリンが吸収され、門脈から肝臓へと流入すると、生理的なインスリンの投与ルートになると思います」とお答えしてしまい、後でポスのウラニッチ先生に、「ベスト先生に言い返すなんて」と叱られました。ところが2カ月後、インスリン発見50周年シンポジウムでベスト先生がまとめの講演の中で、「より良いインスリン治療のため、脾移植、人工臓器、それに経口投与インスリン開発など積極的に進めたらどうか」とおっしゃったのです。スライド係をしていた私は感動して、ご指導いただいていた当時大阪大学の七里元亮先生のご自宅にすぐにお電話したことを今もよく覚えています。

それから50年経ちましたが、残念なが

らこれら3つはいまだに活用できていません。

**渥美**●それはすごい経験をされましたね。

**河盛**●名著「インシュリン物語」(二宮陸雄訳)の著者、レンシャル先生にイヌの実験の手ほどきを受けました。レンシャル先生は核物理学者でしたが、1型糖尿病を発症なされたので、ベスト先生の元でインスリンの研究を開始なさいました。医学分野にラジオアイソトープを導入なされた第一人者として有名です。イヌにラジオアイソトープをラベルしたブドウ糖を注入し、食事や運動時の肝や筋のブドウ糖利用率に及ぼすインスリンやグルカゴン、ブドウ糖の影響を緻密に計測しました。種々の刺激で例え血糖値が変わらなくても、インスリンやグルカゴンの作用で体内では大きな変動が起こっていることがわかりました(図1)。しかし、インスリン分泌が過少となったり、グルカゴン分泌が過剰であると高血糖を呈するのです。帰国後は安定同位体を活用して、ヒトで精密に肝・筋・脂肪組織などでのブドウ糖利用率を測り、それらに及ぼす諸因子の解析を続けております。学生や研修医にいつも話していることですが、私どもは毎日500~800gものブドウ糖をエネルギー源として活動しており、それを緻密に制御しているのが、刻々変動するインスリン分泌であることから、それを的確に補充するのが糖尿病の治療の根本だ、と捉えてきました(図2)。インスリンから始まった血糖応答の解析が、グルカゴン、インクレチンなどの他のホルモンの関与、肝や筋などでのホルモン作用に依存することなど、解明されるにいたったと思います。

**渥美**●レンシャル先生はご自身が1型糖尿病だったのですか。

**河盛**●頻回のレギュラーインスリン注射と規則正しい生活を実践しておられましたが、実験に夢中になり、昼食やコーヒープレイクが遅れると、低血糖症状がありました。当時やっと1分で血糖値が測定できる比色計が登場し、それ

図1 種々の外乱に対して、ランゲルハンス島と臓器が連携して血糖応答を緻密にコントロールしている(イヌ)

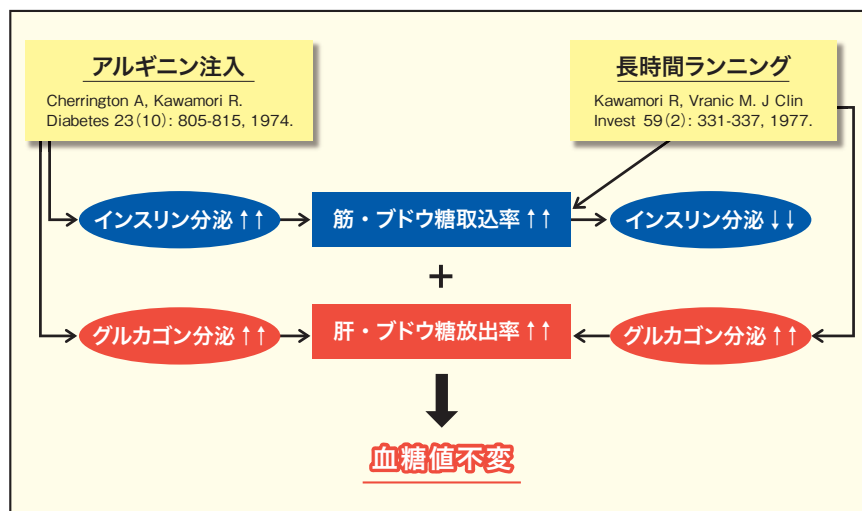


図2 健常人にみる“糖のながれ”、臓器のブドウ糖利用率、それを制御するインスリン分泌動態



でレンシャル先生の血糖値を研究室やご自宅で測っていたら、案の定、高血糖、低血糖の繰り返しでした。それから、よくインスリン投与量をどう変えるか相談を受けましたし、奥様から意識がなくなった際の対処法についての相談も受けました。実験に使っていたブタグルカゴンバイアルを万一のためにと奥様にお渡ししていましたが、私たち家族が夏に先生の別荘にお邪魔させていただいた折に、私がレンシャル先生に注射したことがありました。奥様が冷たい湖水に保存していたグルカゴンの場所を教えてくださいましたので、走って取りに行きました。今でもあの焦った気持ちを思い出します。

渥美●先生はレンシャル先生の命の恩人ですね。

河盛●当時はインスリンが登場して既に50年もたったのに、患者さんは大変だったのです。今は糖尿病治療も急速に進展しましたが、2型糖尿病においても、インスリン療法が必須になっている、大量のSU薬を服用せざるをえない患者さんとても多くおられます。本人が対処できない低血糖も起こりうるので、家族や周囲の方々が低血糖とその対処について十分に理解しておくことの重要性を実感しています。最近、利便性の高い点鼻のグルカゴンが登場しました。いざという時のために、家族や周りの方々が投与できる体制を作っておかないといけませんね。

渥美●まだまだ糖尿病患者を支える家族や周囲の方への情報提供は不十分という印象があります。

## DCCTによって「良い血糖コントロールは糖尿病合併症抑制につながる」

渥美●1型糖尿病治療を振り返る上で、1型糖尿病における良好な血糖コントロールが合併症抑制につながる事が初

めて示された1983年から1993年に実施されたDCCT (The Diabetes Control and Complications Trial)<sup>2)</sup>のインパクトが大きかったと思います。

河盛●私は帰国後も長年にわたりトロント大学に行き、その際DCCTにエントリーしている患者を間近で見えておりました。本邦と異なり、1型糖尿病なのに肥満例が多くて驚いていました。過食、過剰インスリン投与で、今や1型糖尿病の方もたやすく肥満にもなるのですね。

この10年は皮下注射後の吸収の安定度が高い、作用時間の異なる種々のインスリン製剤が登場し、本邦では、1型糖尿病の方は血糖自己測定を駆使し、緻密に食事内容や身体活動量に合わせ、インスリン投与量も調整するなどして、本当によ

い状況を継続してくれていますね。

渥美●インスリンポンプ療法が最近はかなり進歩したと思います。国によっては、インスリン治療は注射よりポンプの割合の方が大きいですよ。

河盛●24時間にわたって基礎分泌インスリン量を過不足なく補充する、食事摂取時の追加量をポンプで速やかに注入するポンプ療法が普及してきました。最近CGMと連動させたSAP (sensor augmented pump) が始まりましたが、私はいまだにCGMの測定値に対応してインスリンを自動的に注入することを危惧しています。私どもは、針型ブドウ糖センサーを作成し、私どもの前腕部に刺入し、その結果をLancetに発表しました<sup>3)</sup>。皮下間質液中ブドウ糖濃度は血糖値の70%程度であり、血糖値に遅れて約10分でやっとな変化します。sensor outputをアルゴリズムで血糖値であるかのように変換しているので、正しい保証はありません。closed-loop control systemでは、時間遅れのない正しい計測 (sensor)、正確なアルゴリズム (controller)、的確な場所への投与 (effector) が必須です。皮下インスリン注入では効果が出るまで時間的遅れも大きく、その後の低血糖すら危惧されます。現状では、むしろSMBG値でタイミング良く投与インスリン量を頻回調整の方が効果的なのではないでしょうか。

渥美●肝にインスリンを供給する投与方法について、どのようなブレイクスルーが求められていますか。

河盛●新規経口インスリン製剤は、今も国際学会で新しい発表があります。いまだに魅力的なプロジェクトですね。腸管での吸収に少々乱れがあっても、実は肝・ブドウ糖処理率に対するインスリンのハンドルの遊びは大きいことを認めました。インスリン流入率が乱れても肝はうまく対応するようです。皮下注射しても、肝のfenestraeだけは通り

抜けるように工夫した、肝にのみ作用するインスリン製剤も開発されていますね。実用化に期待しています。

**渥美**●血糖測定も進歩してきました。

**河盛**●日本でSMBGが保険適用になったのは1986年のことですね。現在、涙や唾液で“血糖値”が測れる、という報道もありますが、信用できかねます。やはり血糖値は血液で正しく測るべきでしょうね。

## 機を逸さずにインスリン導入を

**渥美**●2型糖尿病のインスリン治療についてのお考えをお願いします。

**河盛**●2型糖尿病の治療の目標は、内因性インスリン分泌を活用して、安定した血糖コントロールを維持することです。食後高血糖の持続こそが内因性インスリン分泌を低下させることを分子、細胞、動物レベルで実証してきました。そこで、インスリン療法は毎食前の超速効型インスリン注射から開始することを第一選択として、永年実践してきました。食後高血糖を改善できるのみならず、食前・夜間の低血糖発症リスクがないので、外来でも安心して開始できます。かつ、比較的早くインスリン療法から離脱させてあげるメリットがあります。機を逸さず、うまく高血糖を取り除いてあげることが大切ですね。

**渥美**●2型糖尿病ですと、インスリン導入に抵抗のある患者も多いと思います。

**河盛**●インスリン注射針は細く短くなり、痛みも感じないほどになっていること、を先ず理解してもらうことが大切です。外来ではインスリン療法を開始しない、という最前線の先生方に、是非理解いただいて、「インスリンを2型糖尿病の最後の手段にしない」ようにしたいものです。

## トロント大学発 インスリン100周年イベント

**渥美**●トロント大学からはインスリン100周年のイベントがオンラインであると聞きました。

**河盛**●私どもトロント大学は6年前から準備を進めていましたが、コロナ禍で世界中大変な状況ですので、オンライ

ンのイベントとなりました。A Scientific Symposium : In celebration of the 100th anniversary of the University of Toronto's discovery of insulin.が開催されています(<https://insulin100.com/>)。たくさんの貴重な講演が既に公開されており、4月15日、16日にはライブでのディスカッションが視聴できます。バンティング・ベスト両先生が「今後の糖尿病医療のために」とたった1ドルでトロント大学へインスリンの権利を譲ったことにちなんで、本イベントの参加費はcomplementary、つまり無料です。日本から視聴できますので、かえってラッキーかもしれません。

## 糖尿病研究を通じて世界へ

**渥美**●最後に読者の方へのメッセージをお願いしたいと思います。

**河盛**●私は50年前にトロント大学に行き、世界中からやってきていた多くの仲間たちと共に、素晴らしく情熱にあふれた指導者のもとで斬新な研究に打ち込むことができました。当時の仲間たちが世界中で活躍しており、今も交流が絶えません。そのおかげで、①絶えず知的活動を眺め、自分なりに考え、より新しい知見を得たいと願った、②世界を常にドライに見つめ続けることができた、③時間空間のスケールを大きくすることができた、のではと感謝しています。このことは私にとって、いろいろな面で大きな力となり、人生を豊かにしてくれたと思います。

ですから、若い先生方には、糖尿病研究を通じて、世界中に多くの仲間を作って、視野を広げてもらいたいですね。このコロナ禍が収束したら、ぜひ世界へ飛び出して行ってほしいです。

**渥美**●インスリン発見から100周年ですが、まだ糖尿病の克服には至っていません。われわれは常に探求心を持って、研究に臨床に尽くしていきたいですね。本日は、大変貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

### 文献

- 1) GN Burrow, et al. N Engl J Med 306(6): 340-343, 1982.
- 2) DCCT Research Group. N Engl J Med 329(14): 977-986, 1993.
- 3) Shichiri M, et al. Lancet 2 (8308): 1129-1131, 1982.

## 見どころ聴きどころ

## 第64回日本糖尿病学会年次学術集会

日々の診療での気付きから新しい糖尿病学を切り拓く  
—Online開催の利点を生かして新たな糖尿病学を—

●戸邊 一之(第64回日本糖尿病学会年次学術集会会長/富山大学医学部第一内科)

第64回日本糖尿病学会年次学術集会は、Live配信にて2021年5月20日(木)から5月22日(土)までの3日間開催され、オンデマンド配信は上記の通りとなる。本大会は参加型の学術集会を目指し、参加者が投票するディベートや、患者面接の方法を学ぶスモールグループディスカッションも企画している。大きな会場で挙手をしての発言は勇気が要るが、Zoomのチャット機能を使ってどんどん質問し、「新しい糖尿病学を切り拓く」に積極的に参加いただきたい。Chatで優れた質問をされた方には「Chatで質問賞」を大会会長より授与する予定である。

本年次学術集会では「日々の診療での気付きから新しい糖尿病学を切り拓く」をメインテーマに、若い世代の医療従事者の飛躍を期待した学会にしたいと考えている。また、奇しくも2021年は「インスリン発見から100年」という記念すべき年に当たる。今年はいくまでの糖尿病の診療と研究の進歩と発展を振り返り、新たな次の100年に向けて、現在および将来の課題と向き合う良い機会であろう。

### 1. 「インスリン発見から100年」を記念する企画

インスリン発見にまつわるさまざまなエピソードとともに、最新のインスリン作用、インスリン治療に関するシンポジウムを準備している。さらに、糖尿病学の発展に貢献してきた先生方による糖尿病学の発展の歴史と到達点とこれからの展望に関するご講演をいただく企画を準備した。

### 2. メインテーマと公募企画

日々の診療や研究を行う中での悩み、工夫、気付きが、明日の糖尿病学を切り拓くことにつながるようお願いを込めて前述のメインテーマとした。皆さまの日々の活動における工夫が明日の糖尿病学につながるように、下記のような公募企画を設けている。

### 3. 特別講演

世界の糖尿病学をリードしてきたC. Ronald Kahn先生(Joslin糖尿病センター)と門脇孝先生(虎の門病

院)に特別講演をお願いした。2型糖尿病の病態解明の歴史とともに、最新データ、考え方を伺いできると思う。また、テクノロジーと、病を持った患者との関係を考える上で、ロボット開発の第一人者である石黒浩先生にご講演をいただく。

### 4. 公募企画「病院での糖尿病力を上げる」

糖尿病患者の教育入院には、診療報酬や看護重症度の観点から、病院執行部側からの理解が得られにくくなりつつある。また、血糖コントロールについても病院全体に浸透させるのは至難の業である。このような問題にどのように取り組んでおられるか、会員の皆さまに意見を伺う企画である。

#### 【インスリン発見から100年企画】

【会長特別企画1】 座長：春日雅人先生、河盛隆造先生

- 「インスリンの受容体への結合(構造生物学)」  
Michael C. Lawrence 先生
- 「インスリン作用機序のオミックス解析」 黒田真也先生
- 「インスリン産生細胞を創る」 Timothy J. Kieffer 先生
- 「人工膵臓開発の現状」 Mark D. DeBoer 先生

【会長特別企画2】 座長：植木浩二郎先生、稲垣暢也先生

- 「日本の糖尿病学の歴史・到達点とこれからの課題を考える」
- 「インスリン作用機序の解明と今後の展望」 春日雅人先生
  - 「インスリン分泌の分子機序の解明と今後の展望」  
高橋晴美先生、清野 進先生
  - 「2型糖尿病におけるインスリン分泌とインクレチンの役割」  
清野 裕先生
  - 「血管合併症研究(腎症を中心に)の歴史と到達点、これからの展望」  
羽田勝計先生
  - 「1型糖尿病研究の歴史と到達点、これからの展望」花房俊昭先生

#### 【記念企画】

「インスリン発見とインスリン分泌・インクレチン100年の歴史」

- 演者：堀田 饒先生、座長：中村二郎先生
- 演者：清野 裕先生、座長：稲垣暢也先生

#### 【公募企画】

- ① 病院全体の糖尿病力を上げる
- ② COVID-19のパンデミックを経験して～私たちが糖尿病患者にできること、これからの診療・教育研究のあり方～

## 完全WEB開催

Live配信期間	……………5月20日(木)~22日(土)
オンデマンド配信期間(予定)	
教育講演	……………5月20日(木)~6月21日(月)
一般演題(ポスター)	……………5月20日(木)~5月27日(木)
主題プログラム	……………6月7日(月)~6月21日(月)
一般演題(口演)	……………6月7日(月)~6月14日(月)

**【特別講演】**

- 1) C. Ronald Kahn 先生 (ハーバード大学 Joslin 糖尿病センター)
- 2) 門脇 孝先生 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院)
- 3) 石黒 浩先生 (大阪大学名誉教授)

**【ディベート】**

1. 次に投与する薬剤は何か? ~薬剤選択に迷う症例~ (公募企画)  
座長: 田嶋尚子先生、加来浩平先生
2. 高度肥満症例 内科的治療 vs 外科的治療 (公募企画)  
座長: 小川佳宏先生、益崎裕章先生
3. サルコペニアかつ腎症を合併した糖尿病; サルコペニアの治療を優先 vs 腎症の治療を優先  
座長: 金崎啓造先生、繪本正憲先生

座長には、門脇孝先生(虎の門病院)、植木浩二郎先生(理事長)、戸邊らを予定している。

## 5. ディベート企画 ~明日の糖尿病学を切り拓くために、あなたの一票を~

Web開催のメリットは、全国どこからでも参加できるという点である。Zoomを用いて、参加者がディベートの後に投票するセッションを3つほど設けた。症例が提示され、ディベーターの討論の後に投票という形式である。

## 6. 研究者を志す、若手の先生方のセッション

### 1) Meet the Cell Metabolism Editorセッション

世界的に有名な糖尿病・代謝系の学術雑誌Cell MetabolismのDeputy EditorであるRandy Scott Levinson氏をお迎えして、Meet the Cell Metabolism Editorセッションを初めて企画することになった。権威ある学術誌に採用されるためのポイントを学ぶ、実践的なセッションにしたいと思っている。Levinson氏の講演に続いて、レビュアタイムを設け、応募者の研究に対して、Editorの視点から、ご意見をいただく予定である。

### 2) 研究者のサークルを作ろう

リサーチはグループワークである。糖尿病学はこれまで、さまざまな分野の新たな知見を迅速に取り入れて進展してきた。互いの進歩の情報交換が新たな分野を開拓する。本年次学術集では、女性研究者、基礎研究者、臨床研究者のセッションを設け、新しい糖尿病学を作るサークルの形成に貢献したいと考えている。特に、女性研究者のセッションについては、女性研究者賞受賞者(浅原哲子先生、今村美菜子先生)、リリー賞受賞者(岩部美紀先生、藤坂志帆先生)が企画したセッションを予定している。“女性、連携、新しい糖尿病学を切り拓く”をキーワードに、女性研究者による最新の研究内容と、若手研究者へのメッセージを含めて講

演いただく。

## 7. Talkセッション

Zoomを使ったスモールグループディスカッションを2つ設けている。1つはリス☆カン(岸本美也子先生)である。リス☆カンは、指導者役、患者役、観察者役を互いにロールプレイし、他者から自分の療養指導に対するフィードバックにより、療養指導に対する自身の新たな「気付き」や「自信」を得ることを目指す実践形式の企画である。もう1つは日本糖尿病医療学会とのコラボ企画である(石井 均先生、寺内康夫先生)。COVID-19感染症、東北大震災体験、がん併発の3症例をめぐる、医学のおよび当事者の視点から最適な医療(治療とケア)について講演ならびに討論を行う。科学とパーソン・センタード・ケアの融合という新しい糖尿病学の方向を探る。

## 8. RUN & WALK

糖尿病疾患啓発と運動療法の実践を目的としたRUN & WALK 2021 Virtual Challenge in TOYAMAを開催する。今回GPSアプリと連動させ、参加者が走った距離の合算で、“糖尿病撲滅の木を育てる”という企画とし、富山の良さや魅力を感じていただける県内の名所を紹介する予定である。

コロナ禍ではあるが、糖尿病学は着実に進歩しています。コロナ禍が収束に向かいface to faceの集合型の学会が開催できる日のために、力を蓄える学会になるよう皆さまの積極的なご参加をお待ちしております。





見どころ聴きどころ

# 第26回日本小児・思春期糖尿病学会年次学術集会

自立への扉を拓くために

2021年6月20日(日)開催

●南 昌江(第26回日本小児・思春期糖尿病学会年次学術集会 会長・医療法人 南昌江内科クリニック)

## 1年延期して福岡にて開催

このたび私が会長を務めさせていただくこととなった第26回日本小児・思春期糖尿病学会年次学術集会は、本来ならば2020年6月開催の予定であったが、新型コロナウイルス感染症の世界的感染拡大の影響で延期となり、2021年6月20日に当初の予定のアクロス福岡で開催する。

これまでは東京と大阪で交互に開催されていたが、本来ならば2020年はオリンピックイヤーであり、大都市での開催は困難であろうと思われたため、初めて地方都市の福岡市で開催することとなった。

## 患者とその家族のQOL向上のために

本学会は1995年に第1回小児・思春期糖尿病研究会として始められ、2018年からは学会としてその形態を変更した。本会は、小児期発症糖尿病に関する研究調査、ならびにそれについての発表、知識の交換、会員相互の交流、および情報の提供などを行うことにより、小児・思春期に関する研究の進歩および知識の普及を図り、わが国における糖尿病合併症の発症、進展を阻止することにより、特に患者とその家族のQOL向上に寄与することを目的としている。現在、理事長の大阪市立大学小児科の川村智行先生のもと、小児・思春期糖尿病について研究・臨床経験のある医療従事者(医師、メディカルスタッフ)およびそれらを志向する学生で構成されている。

今年2021年は、インスリンが発見された1921年から数えてちょうど100周年の年である。

1型糖尿病患者は、インスリン治療によってこれまでかなわなかった生命の維持ができるようになった。その後、インスリン製剤や注入器、SMBGなどの医療の進歩によって生活がより便利になり、血糖のコントロールも行いやすくなり、それが合併症予防や寿命の延長につながっている。特に昨今ではインスリンポンプやCGMなどのテクノロジーの進歩が目覚ましく、上手に活用することによりさらに安全で良質な血糖コントロールが可能な時代になってきた。しかし、いくらテクノロジーが進歩したとしても、それ

を使うのは“人”であり、患者自身である。

## 患者の思春期を支える多職種からの発表

小児・思春期は、精神発達段階で最も変化し成長する時期であり、大変難しい時期でもある。治療の主導権も保護者から徐々に患者本人へ移行していかなければならない。

患者が「自立して生きていく力を持った成人になるために」、いま一度考える機会にしたいと思い、本学術集会のテーマを「自立への扉を拓くために」とさせていただいた。広く一般演題を募集し、小児・思春期糖尿病に関わる多職種のたくさんの方々にご発表いただきたいと思う。

## 公開シンポジウムには患者、家族も参加

また、今回の学会の特徴として、午後は公開シンポジウムとし、患者、家族、小児・思春期糖尿病に関心のある方々もご参加できる形とした。

特別講演では、小川弓子先生(福岡市立心身障がい福祉センター)に、視覚障害を持つ息子さんを育てられた経験と、小児科医としての立場から自立についてのお話をしていた

だ。またシンポジウムでは、ヤングの1型糖尿病の患者と1型糖尿病患者のお母さんに体験談を語っていただく。

## 1型糖尿病患者として医師として感謝を込めて

私事であるが、私が1型糖尿病を発症したのが1977年、14歳の夏だった。思春期真ただ中で発症した私は、多くの悩みを抱えながら突然襲ってきた糖尿病と共に思春期を過ごしてきた。主治医の先生や関わってくださった看護師、サマーキャンプの仲間、そして家族が支えてくれたおかげで思春期を乗り越えることができたのだらうと、44年たった今になって思う。こんな私が今回会長を務めさせていただくことは、大変重責に感じているが、ここまで育ててくださった恩師や両親に対しても精いっぱい感謝を込めて責務を全うしたいと思っている。

本学術集会が、参加された方々にとって明日への扉を拓く一助となることを願っている。

なお、新型コロナウイルス感染症に対する感染予防対策を徹底し、会場は人数制限の集会形式とさせていただき、同時にライブ配信を併用したハイブリッド形式にて開催予定である。

盛夏を迎える前の福岡の地だが、一足早く皆さまと「熱い」意見交換ができることを心待ちにしています。

## TOPICS

## 糖尿病とインフォマティクス

## 日本糖尿病インフォマティクス学会始動

●小出 景子(永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター／第21回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会 会長)

## 治療の主体が医療サイドから患者へ

今年インスリンが発見されて100周年である。発見後、インスリン製剤は研究開発が続き、糖尿病治療に大きく貢献してきた。最近、50年前発症の1型糖尿病患者から、子供の頃は毎日1日1回のインスリン注射に通院したと聞き、隔世の感を覚えた。

このような半世紀前のインスリン治療に対して、最も先進的なインスリン治療はSAP(sensor augmented pump) therapyであろう。SAP利用者の中には、トレンド矢印を見ながらチョコチョコ頻回に注入して高血糖を防ぎ、低血糖は注入の自動停止で予防し、肥満せずに自己管理している患者もいる。つまり、長い歴史の中で医療サイドからの一方的治療は、患者主体のリアルタイムな自己管理へ大きく変貌した。

治療の変化は早いので、50年前の治療法を「信じられない!」と言っているわれわれも、10～20年後には「2021年ごろの頻回注射は4回注射が最善とされ、血糖は1日1～4回しか測らなかったんだって。血糖は24時間変動しているのに不思議だよ」と言われているかもしれない。

## 糖尿病とインフォマティクス

2019年秋、日本糖尿病情報学会の将来構想委員会に参加すると、学会名称変更の話し合いの中で、小谷和彦先生(自

治医科大学)が“インフォマティクス”という名称を提案された。聞き慣れないのでにわかには調べると、“インフォマティクス”とは「情報の科学」で、情報は「データ+意味」とある(International Medical Informatics Association)。コンピューターの急速な進歩により可能となったさまざまな情報の集積・処理・統合・活用を扱う研究分野の呼び名である。まさに現在の糖尿病治療の情報環境に合致する名称と合点がいった。

## 情報の価値を高めることが課題

糖尿病に「データ+意味」を当てはめると、血糖値は単なる「データ」で、その高い低い以外に、これから上がるか下がるか、影響する食事や運動の内容や量を統合すると情報となるのであろう。現在、血糖データを把握する情報技術は進歩してきたので、情報の価値を高めるのが今後の課題であろう。情報の価値向上を支えるPCやスマートフォンやインターネットは進歩し、AIも視野に入ってきている(表)。

一方、24時間の血糖情報は膨大であり、医師のみでは解析やフィードバックは難しい。この状況の打開案として、筆者は“データマネジメントシステム(DMS)指導”を提唱してきた。昨年(2020年)は、書籍「糖尿病治療からDMS指導まで一いま読んでおきたい! 血糖データの活かし方」(編集:小出景子, 渥美義仁, 編集協力:SCC研究会, 南山堂, 2020)を発刊した。

表 糖尿病を困む製剤と情報技術の進歩

製剤・テクノロジー	50年前	現在
インスリン	ブタ・ウシインスリン製剤	各種アナログ製剤
経口血糖降下薬	SU薬、メトホルミン	多種
血糖測定	病棟用SMBG出現	簡易SMBG、rtCGM、isCGM
血糖測定の活用	未	経口薬治療ケース保険適用なし
電話	固定電話	スマートフォン
通信速度	未	5G
パソコン	1976年Apple I発売	高速大容量
インターネット	1982年に概念化	急速な拡大
AI	限定的概念	急速な進歩と実用化

## 第21回日本糖尿病インフォマティクス学会 年次学術集会 (2021年8月28日、29日)

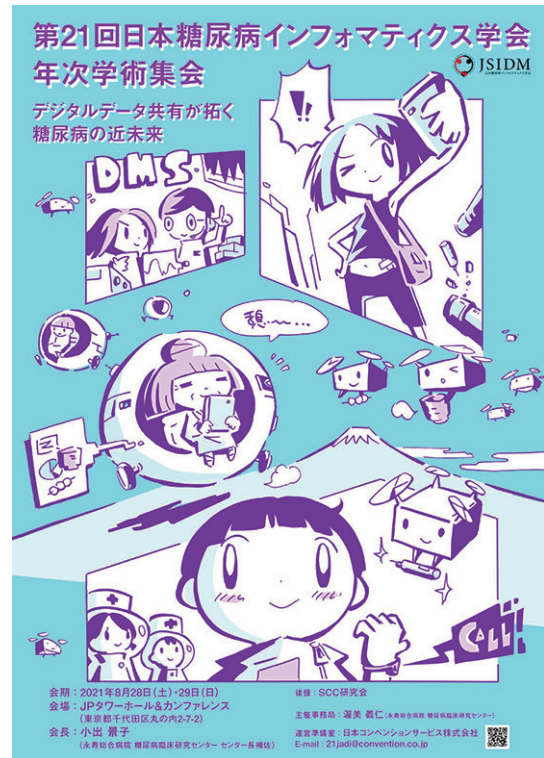
日本糖尿病インフォマティクス学会(理事長:安西慶三先生)は、日本糖尿病情報学会を引き継ぐので、2021年8月末の学術集会が第21回となる。薬剤師である筆者が医師以外で初めて会長を拝命したので、医療スタッフの多数参加を目指している。「デジタルデータ共有が拓く糖尿病の近未来」をテーマとしポスターを制作した(図)。

本学術集会では、CGM、インスリン治療、患者指導、PHR(パーソナルヘルスレコード)、ビッグデータの活用、オンラインの診療や服薬指導、地域医療、網膜症のAI診断、個別治療、個別化保険、などを取り上げる。インフォマティクスに必要な情報リテラシーを学ぶ場や、最新機器やアプリに触れて学ぶハンズオンも設ける。医師、薬剤師、看護師、栄養士、検査技師、理学療法士のみならず、情報技術の研究者や企業の方々にも参加いただいで、熱い議論ができる場を提供したい。

学会は、2021年8月28日(土)、29日(日)、会場は東京駅丸の内南口前のJPタワーホール&カンファレンスルームである。ぜひ、ホームページをフォローしていただきたい(図)。

図

第21回日本糖尿病インフォマティクス学会年次学術集会  
ポスターとホームページのQRコード



## 糖尿病 DATA BOX

## 2018年度の糖尿病の医療費 1兆2059億円

前年度より180億円減

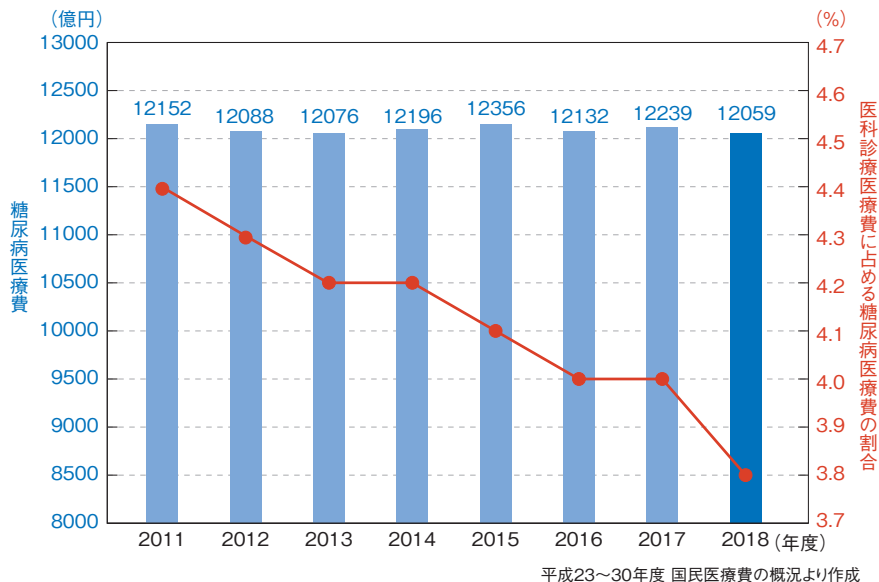
厚生労働省が2020年11月30日付で発表した「平成30年度国民医療費の概況」によると、2018年（平成30年）度の国民医療費は43兆3943億円で、前年度の43兆710億円に比べると3239億円、0.8%の増加となっている。人口一人当たりの国民医療費は34万3200円で、前年度の33万9900円に比べ3300円、1.0%増加している。

また、国民医療費から歯科診療医療費、薬局調剤医療費、入院時食事・生活医療費、訪問看護医療費を除いた医科診療

医療費は31兆3251億円。そのうち、糖尿病に支払われたのは1兆2059億円で、前年度の1兆2239億円に比べ、180億円減少した。構成割合では、糖尿病は3.8%で、前年度の4.0%から低下した。

1兆2059億円の内訳は、入院が2880億円、入院外が9179億円。年齢階層で見ると、45～64歳3036億円、65歳以上8340億円と、65歳以上で69.2%を占めていた。

(編集部)



## BOOK

# 糖尿病と妊娠の医学

## 糖尿病妊婦治療の歴史と展望 第3版

- 著者：大森 安恵 (東京女子医科大学名誉教授)
- 判型・頁数：B5判 156頁
- 発行：2020年10月8日
- 発行所：文光堂
- 定価：本体4000円+税



### ●杉山 隆 (愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座 日本糖尿病・妊娠学会 理事長)

わが国において糖尿病と妊娠の領域に関するパイオニアが大森安恵先生であることは、本紙の読者であればどなたもご存じであろう。2020年11月、大森先生は、本領域において最も権威ある International Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) なる医学団体 (欧州糖尿病学会の分科会) から第6回 IADPSG Lifetime Achievement Award を受賞された。本書は、これまで半世紀以上にも及ぶ本領域への大森先生のご功績のまとめといっても過言ではない内容となっている。

さて、本書第2版が発行され18年が経過し、このたび、第3版が発行された。特筆すべき点は、ほぼ全ての内容を大森先生お一人で執筆されたことである。ご自身の体験談に始まり、1960年代、わが国の糖尿病合併妊娠に対する管理が遅れていた中、世界のトップランナーが集う学会、研究会、会議に参加され、最新の医療をわが国に導入されるべく奔走された経緯を知ることができる。妊娠中の血糖コントロールのみならず、妊娠前からの計画妊娠の重要性、強化インスリン療法の重要性、網膜症や腎症などの糖尿病合併症の管理、妊娠合併症、さらには糖尿病女性の次世代の健康に至るまで、幅広い視野から解説がなされている。私自

身、大森先生が今なお患者一人一人を丁寧かつ長期的に診療されるお姿に、心より敬服する次第である。事実、大森先生の患者の中には、リリー インスリン50年賞を受賞された方が18人もおられ、そのうち15人が妊娠ご経験者であり、さらにはお孫さんをお持ちになっている方もおられ、まさに Lifetime Achievement Award に値する。

大森先生がよくおっしゃる恩師の言葉の一つに「優れた臨床は優れた研究から生まれ、優れた研究は優れた臨床から生まれる」がある。本書を読むことにより、大森先生の臨床マインド、研究マインドにも触れつつ、本領域の臨床や研究の流れを知っていただけると確信する次第である。

わが国において、糖尿病と妊娠に関するマニュアル的なものは幾つかある。しかしながら、糖尿病と妊娠の領域に関するわが国における臨床や研究の歴史、世界とのつながりを知ることができる本は本書以外に存在しない。わが国において、本領域の金字塔を打ち立てられた大森先生の60年以上に及ぶご足跡について再確認することができる本書を、糖尿病専門医のみならず、ぜひとも多職種の方に読んでいただきたい。

## 海外糖尿病 NEWS

## イタリア ロンバルディア州より

## COVID-19感染2型糖尿病患者の入院時の併発症と血糖値ならびにDPP-4阻害薬の影響：イタリア、ロンバルディアの大学病院からのケースシリーズ

Mirani M, et al. Diabetes Care 43 (12) : 3042-3049, 2020.

SARS(重症急性呼吸器症候群)やMERS(中東呼吸器症候群)などのコロナウイルス感染症が糖尿病患者に影響を与えることがこれまで報告されているが、糖尿病がCOVID-19感染者の予後に好ましくない影響を与えることを示唆する明らかな証拠が認められる。糖尿病が世界における有病率と死亡率の主要な原因の一つとなっており、糖尿病自体が生体の免疫の不全を助長することから、このような結果は当然予想されることである。逆に、感染症は糖尿病患者の有病率と死亡率の重要な因子でもある。

糖尿病患者のCOVID-19感染による死亡増加の動態は、現在検討されている。中国、武漢における調査では、糖尿病を併発したCOVID-19感染者では、主に高齢化と併発している高血圧により好ましくない結果が報告されている。代謝コントロールと生存率との関係を指摘する報告や、インスリン治療が臨床経過の悪化と関係があるという報告もある。一方で、交絡因子補正後は、糖尿病は疾病の重症度や死亡率に影響を与えていないという報告もある。研究母集団の多様性も、少なくとも文献の成績のばらつきに一部影響を与えている可能性がある。

今回イタリア、ミラノ市南部の大規模研究病院で実行された単一センター研究では、2型糖尿病とCOVID-19感染アウトカム、特にベースラインの併発症、臨床像、血糖値ならびに糖尿病治療薬の死亡率への影響の可能性に重点を置いて分析評価した。

**方法：**2020年2月20日～4月9日に新型コロナウイルスの重篤な急性呼吸器症候群の2つのパンデミックの震源地、ロンバルディア州の単一センターに入院した387人のCOVID-19感染者のケースシリーズである。非糖尿病患者と2型糖尿病患者の病歴、薬物治療、検査成績、臨床アウトカムを比較検討した。死亡率に関する危険因子の検討にはコックス比例ハザード分析を用いた。

**結果：**90人の2型糖尿病患者群(23.3%)では対照群と比較して2倍の死亡率を示した(42.3% vs. 21.7%,  $P<0.001$ )。年齢と性別の補正後は、死亡率は高血圧(aHR 1.84, 95%CI 1.15～2.95,  $P=0.011$ )、冠動脈疾患(aHR 1.56, 95%CI 1.04

～2.35,  $P=0.031$ )、慢性腎疾患(aHR 2.07, 95%CI 1.27～3.38,  $P=0.003$ )、脳卒中(aHR 2.09, 95%CI 1.23～3.55,  $P=0.006$ )、悪性腫瘍(aHR 1.57, 95%CI 1.08～2.42,  $P=0.042$ )で有意な増加を認めたが、2型糖尿病では有意差がみられなかった( $P=0.170$ )。糖尿病患者では、入院時の血糖値(aHR 1.22, 95%CI 1.04～1.44,  $P=0.015$ )とIL-6値(aHR 2.47, 95%CI 1.28～4.78,  $P=0.007$ )、インスリン治療(aHR 3.05, 95%CI 1.57～5.95,  $P=0.001$ )、 $\beta$ 阻害薬(aHR 3.21, 95%CI 1.50～6.60,  $P=0.001$ )が死亡率の独立した増加をもたらした。一方、DPP-4阻害薬の使用は死亡率の独立した減少を示した(aHR 0.13, 95%CI 0.02～0.92,  $P=0.042$ )。DPP-4阻害薬使用者では、非侵襲性人工呼吸法の使用頻度と死亡率が低いことから、重篤な肺炎の合併が少ないことが示唆された。

**結論：**入院時の血糖値とDPP-4阻害薬の使用が2型糖尿病患者のCOVID-19感染による死亡率に影響を与える可能性が示唆された。

**コメント：**2型糖尿病患者群では対照群と比較して2倍の死亡率を示したが、年齢と性別の補正後は、死亡率は、2型糖尿病では有意差がみられなかった。一方で、糖尿病患者では入院時血糖値、IL-6値、インスリン治療が死亡率の独立した有意な増加をもたらした。

DPP-4/CD26がウイルスのスパイクグリコタンパクのS1ドメインに結合し、SARS-CoV-2分子と細胞表面のACE受容体との結合を促進し、ウイルスの細胞内侵入をもたらす。DPP-4阻害薬の使用はDPP-4/CD26炎症経路を阻害しウイルス毒性を軽減する。その結果、肺レベルの危険なサイトカインストームを抑制し、疾病の予後に影響する可能性も考えられる。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

## Q &amp; A

## 腸内細菌と肥満



●木村 郁夫

(京都大学大学院 生命科学研究所 生体システム学分野)

Q 腸内細菌叢が腸の機能以外の面からも体に影響を及ぼすと聞きましたが、  
どういふことがあるのでしょうか。

(岡山県 N.M)

A

## はじめに

2006年にGordon博士らの研究グループによって腸内細菌叢の変化が宿主の肥満に直接的に関係することが示され、以降、腸内細菌叢の破綻が肥満や糖尿病に代表される生活習慣病の発症につながる可能性が実証されている。そして、腸内細菌叢の変化が宿主エネルギー恒常性に影響を及ぼす実質的な分子実体として、腸内細菌代謝物が注目され、宿主側作用分子を介した反応機序が明らかとなりつつある。

## 腸内細菌叢と肥満の関係

ヒトやマウスの腸内細菌は、主にFirmicutes、Bacteroidetes、Actinobacteria、Proteobacteriaの4つの門レベルに分類される。肥満症患者や肥満モデルマウスにおいて、Firmicutes門の増加とBacteroidetes門の減少が確認されており、この腸内細菌の構成が宿主のエネルギー調節と密接に関わることが示された(図)。このとき、肥満症患者が食事療法により肥満を解消することで、健常者の腸内細菌叢に類似することも確認されており、腸内細菌が宿主のエネルギー状況を反映する指標となり得る。さらには、肥満症・糖尿病患者やそのモデルマウスにおいて、腸内細菌の一種であるVerrucomicrobia門に属するAkkermansia muciniphilaの割合が減少していることが単一菌種のレベルで示された。また、中国や欧州における2型糖尿病患者は、人種や食生活の違いに関係なく、酪酸産生菌の割合が低いことが報告されている。日本でも、2型糖尿病患者と健常者の比較において、Clostridium coccooides, Clostridium

leptumやLactobacillusなどの有意な増加が確認された一方で、Prevotellaや短鎖脂肪酸濃度の低下が報告されている。また、416組の双子を含む糞便のメタゲノム解析は、Christensenellaceae科はBMI値と逆相関を示し、実際にChristensenellaceae科の一種であるChristensenella minutaをマウスに投与すると体重増加が抑制された。

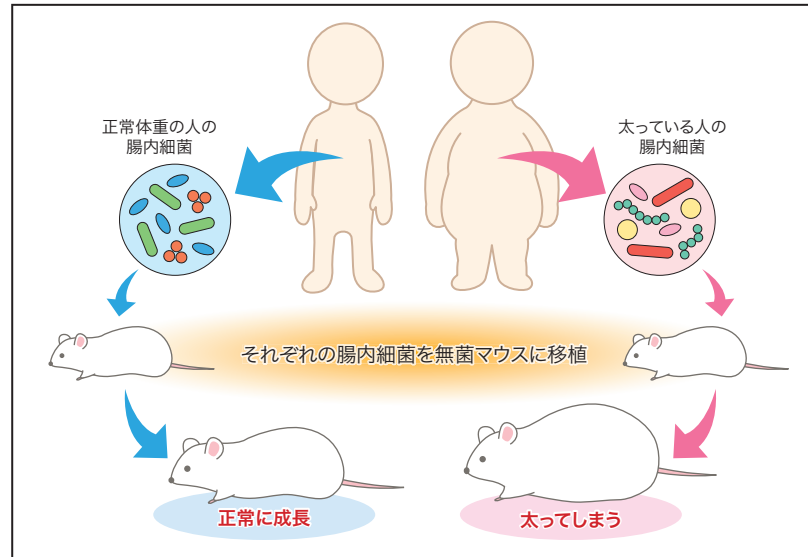
また、重度な肥満症患者や2型糖尿病患者に対する有効な治療法として、胃バイパス手術が有効であると知られているが、手術を受けたマウスの腸内細菌叢はEscherichiaやAkkermansiaの割合が増加し、このマウスの糞便を無菌マウスに移植すると、体重や体脂肪量の減少が確認された。抗生物質もまた、腸内常在菌に大きな影響を及ぼすが、肥満患者にグリコペプチド系抗生物質であるバンコマイシンを投与すると、Firmicutes門の顕著な減少とインスリン感受性低下が見られるのに対し、β-ラクタム系抗生物質であるアモキシシリン処置はインスリン感受性に変化が見られない。また、マウスにおける離乳後からの抗生物質投与は、体脂肪重量の増加とともにFirmicutes門の有意な増加も確認されている。

## 腸内細菌代謝物と肥満の関係

このように腸内細菌叢変化が肥満や糖尿病と密接に関連することが報告されているが、さらに、実質的な原因分子とその作用機序もまた明らかになりつつある。例えば、腸内細菌などの細胞壁構成成分を認識するToll-like receptorは、宿主の炎症や免疫を介するパターン認識受容体であると同時に、宿主エネルギー恒常性にも影響する。食物繊維のような難消化性多糖の腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸は宿主エネルギー源として利用されるほか、宿主側の短鎖脂肪酸受容体GPR41やGPR43を介して、体重増加抑制、食欲抑制、糖代謝改善、インスリン感受性亢進など、エネルギー



図 腸内細菌叢と肥満



ギー代謝を制御する重要因子として知られている。腸内細菌が生成する二次胆汁酸は、宿主の腸内分泌細胞のTGR5受容体を介して、腸管ホルモンGLP-1の分泌を促進し、糖代謝制御に関与することや、*Lactobacillus*の減少からbile salt hydrolase活性の低下により誘導される抱合型胆汁酸の上昇は、核内受容体farnesoid X receptorを介し肥満を抑制する。肥満患者において*Prevotella copri*と*Bacteroides vulgatus*の分岐鎖アミノ酸合成酵素が顕著に亢進し、血清分岐鎖アミノ酸レベルが高値であることがインスリン感受性や耐糖能の悪化に関わると報告されている。多価不飽和脂肪酸の腸内細菌代謝脂肪酸が、核内受容体であるペロオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$ や、カプサイシン受容体、長鎖脂肪酸受容体などを介して宿主エネルギー制御に

関わる可能性も報告されている。

## 腸内細菌と肥満予防・治療へ向けて

腸内細菌叢の変化が、菌体成分や代謝物を介して宿主のエネルギー代謝機能に影響し、肥満や糖尿病に関連することが明らかとなりつつある。腸内細菌叢とその代謝物を含めた腸内環境の網羅的な解析と、宿主側の受容体をターゲットとした腸内細菌-宿主臓器間ネットワークの解明が、新たな生体エネルギー代謝制御機構の理解のみならず、生活習慣病に対する新規予防・治療法の開発にまでつながることが期待される。