



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

CONTENTS

EDITORIAL：第65回日本糖尿病学会年次学術集会 見どころ聞きどころ …… 小川 渉

Diabetes Front：日本糖尿病学会の目指す方向 1000万とおりの個別化医療から糖尿病の克服へ
…… ゲスト：植木 浩二郎 ホスト：渥美 義仁

TOPICS：糖尿病性腎症に対するSGLT2阻害薬の使い方・考え方 …… 川浪 大治

ZOOM UP：EBM再考 —基本から糖尿病臨床への応用— …… 山田 悟

Q&A：ミトコンドリア機能を改善する経口糖尿病薬ツイミーブ …… 野村 政壽

監 修 ● 岩本安彦 門脇 孝 河盛隆造
武井 泉 田嶋尚子

編 集 長 ● 渥美義仁

編集委員 ● 川浪大治 浜野久美子 宮塚 健 山内敏正

発行所 / 株式会社メディカル・ジャーナル社
発行人 / 羽場 一郎

〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目7番10号
TEL.03(6264)9720 FAX.03(6264)9990

EDITORIAL

第65回日本糖尿病学会年次学術集会 見どころ聞きどころ

知の輝きと技の高みへ 一人の集いがつくる明日の糖尿病学—

3年ぶりの現地対面を主体に オンラインの利点も生かすハイブリッド開催

第65回日本糖尿病学会年次学術集会は、2022年5月12日(木)から5月14日(土)までの3日間、神戸で開催される。神戸での年次学術集会の開催は、神戸大学第二内科初代教授竹田正次先生が主催された第6回大会(1963年)、同第3代教授馬場茂明先生が主催された第21回大会(1978年)、同第4代教授春日雅人先生が主催された第48回大会(2005年)に続いて4回目であり、第48回大会以来、17年ぶりの開催となる。

第63回、第64回と、過去2回の年次学術集会は完全オンラインでの開催であったが、今大会は現地での対面開催を主体として、オンライン開催の利点も取り入れたハイブリッド開催とする予定である。

学会開催のハード面では大変恵まれた神戸の環境を活用して、神戸国際会議場、神戸国際展示場、神戸ポートピアホテルを会場とし、感染予防の面にも留意して、講演会場、ポスター会場、展示会場のいずれも広いスペースを取って開催する。人の集いこそが、学問の知を輝かせ、医療の技を高める。オンラインの効率性や利便性を生かしつつ、集

うことによって得られる知的な刺激や楽しみを通じて、糖尿病学が解決すべき様々な問題の理解を深める場となるよう準備を進めてきた。

JDS²⁰²² in KOBE
第65回 The 65th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society
日本糖尿病学会年次学術集会

知の輝きと技の高みへ
— 一人の集いがつくる明日の糖尿病学 —

2022年5月12日(木)～14日(土)
神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場、神戸国際会議場
小川 渉 [神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 糖尿病・内分泌内科学部門 教授]

65th JDS in KOBE
<https://site.convention.co.jp/65jds/>

事務局
神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 糖尿病・内分泌内科学部門
〒650-0017 神戸市中央区東横町7-5-1 TEL.078-382-5881

運営事務局
日本コンベンションサービス株式会社 関西支店
〒511-0042 大阪府大阪市東淀川区4-7 東淀川産業ビル62F
TEL.06-6221-5933 E-mail: 65jds@convention.co.jp

主題企画はリアルタイムで配信し 会期終了後にはオンデマンド配信も

現地対面開催ならでの、活発かつ刺激的な議論を期待して、シンポジウムやワークショップなどの主題企画では座長・演者ともに現地にお越し頂く予定である。主題企画のうち特別講演や受賞講演、また一部のシンポジウムやワークショップなど、5会場程度で行われる企画を、現地参加が難しい方のためにリアルタイムでオンライン配信する。同意を得られた演者の発表は、その場で撮影させて頂き、会期終了後にオンデマンド配信に供する予定である。

特別講演やシンポジウムには 多くの外国人演者を招聘

特別講演には、 β 細胞の分子生理学の第一人者であるコロンビア大学のDomenico Accili教授と、運動の分子生理学の大家であるカロリンスカ研究所のJuleen Zierath教授を迎える。特別企画の一つであるSusumu Seino Memorial Symposiumでは、故清野進先生とご親交が深かった糖尿病遺伝学の大家であるシカゴ大学のGraeme Bell教授に登壇頂く。また、イメグリミンの開発者であるPascale Fouquieray博士、週1回型インスリンの開発に関わられたErica Nishimura博士など、企業の研究者もシンポジウムで登壇する。この他、シンポジウム演者を中心に、基礎・臨床医学研究者、企業の研究者を含め、20人以上の海外演者の招聘が予定されている。わが国の入国規制のため、海外演者はオンラインでの参加になる可能性もあるものの、入国後の隔離期間の日数によっては来日可能と返事を頂いている演者もおられ、3年ぶりに海外からの演者と直接交流ができる学術集会となることが期待される。

一般演題は現地での口頭発表と 紙ポスター発表で参加者間の交流を

新型コロナウイルスパンデミックの中でオンラインでの学会開催が増え、対面での口頭発表の機会が減っていることは、若い医師・医療者の教育の面からも大きな問題となりつつある。本学術集会では、約700題の一般演題口頭発表は現地での発表を原則とする。一般演題も同意を得られた演者の発表は撮影し、オンデマンド配信を行う。

任意の時間に発表内容を確認でき、また、ポスターを前にして気軽に議論できることがポスター発表の利点である。本学術集会では約700題の一般演題を紙ベースのポス

ターで発表して頂く。十分に間隔を取ってポスターを掲示し、マイクやスピーカーを活用して、密にならなくとも発表が聞けるよう工夫する。

盛りだくさんの特別企画

例年に做った、糖尿病の臨床・基礎的な話題について議論する23のシンポジウムに加え、様々な特別企画も予定している。神戸にはスーパーコンピュータ富岳が設置されている。「スーパーコンピュータが切り開く先端生命科学」のセッションでは、富岳のような最先端スーパーコンピュータの生命科学研究への活用について議論して頂く。「糖尿病のスティグマについて考える」のセッションでは、患者さんご本人にも登壇頂き、自身の経験を基にしたスティグマによる不利益について議論し、マスコミなどを通じ、広く社会において糖尿病のスティグマの現状についての理解が深まることを目指す。「グローバル企業が目指す糖尿病創薬の方向性」のセッションでは、主に企業で創薬に携わる研究者に登壇頂き、新薬の開発の経緯や今後の開発の動向についての情報を共有する。この他、10のシンポジウム形式の特別企画が予定されている。

華やかな企業展示や神戸ならではのおもてなし

この2年間に糖尿病診療の分野では、多くの新薬や新規診療デバイスが上市された。企業展示会場では、各企業が工夫を凝らし、様々な楽しい展示を通して糖尿病診療に関する最新の情報を提供する。また、デバイスを手にとってみることのできるホスピタリティールームも3カ所程度設置する予定である。

神戸はケーキ/スイーツとコーヒーが国内で最初に普及した街としても有名である。神戸の人気スイーツを人気カフェのコーヒーとともに、ポスター会場に隣接した休憩所で無料でお配りする予定である。ランチオンセミナーで提供されるお弁当には、神戸の有名中華料理店や老舗料亭とのコラボ企画に加え、神戸大学医学部附属病院で入院患者に提供している特別メニューをアレンジしたものも企画中である。3年ぶりに現地に足を運んで頂く学会となるため、現地に来てこそ楽しめる様々なおもてなし企画も多くの方に楽しんで頂きたい。

第65回日本糖尿病学会年次学術集会 会長
小川 渉

(神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学)

日本糖尿病学会の目指す方向

1000万とおりの個別化医療から糖尿病の克服へ

渥美 ● 創刊45周年を迎えるDITNは、今号から発行形態が変わり、新たなスタートを切りました。今後も、糖尿病診療に携わる専門医や医療スタッフなど多くの方々にご協力いただき、一歩踏み込んだ糖尿病医療情報を分かりやすくお伝えしていきます。そこで本日は、日本糖尿病学会理事長を務める植木浩二郎先生をゲストにお招きしました。幅広い基礎研究をバックグラウンドにしながら、当学会の事業全般をリードされておられる植木先生より、「日本糖尿病学会が目指す方向」についてお話しさせていただきます。

本当は何なのか糖尿病の真の姿を問い直す

渥美 ● 糖尿病医療において、2021年はインスリン発見から100年という大変エポックメイキングな年でした。2020年以來、世界中がコロナ禍にあり、日本糖尿病学会としてもまた歴史的にも舵取りが非常に重要となる2020年7月に、植木先生は当学会の理事長に就任されました。まずはインスリン発見100周年事業について教えてください。

植木 ● 日本糖尿病学会では、2020年の年次学術集会からインスリン発見100周年を念頭に置き、さまざまなシンポジウムなどを企画してきました。さらに2021年の世界糖尿病デーである11月14日には、インスリン発見100周年記念シンポジウムを開催しました(表1)。シンポジウムでは大変有益で活発な議論が展開され、私たちは新たな気持ちで糖

表1 インスリン発見100周年記念シンポジウム

<p>2021年11月14日(日) Web開催(LIVE・オンデマンド配信) オンデマンド配信期間: 2021年12月1日(水) 12:00~12月14日(火)</p> <p>内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ●特別講演1「インスリン治療の100年」 葛谷 健(自治医科大学) ●特別講演2「糖尿病とは何か」 植木浩二郎(日本糖尿病学会 理事長/ 国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター) ●4つの分科会に分かれてパネルディスカッション形式で、(1)インスリン分泌・製剤・デバイス・細胞、(2)インスリン作用、(3)糖尿病とは? 100年後の糖尿病治療は?、(4)糖尿病合併症とは? に関して、今後100年を見据えた議論を実施。
--



ゲスト

植木 浩二郎先生

(国立国際医療研究センター研究所
糖尿病研究センター / 日本糖尿病学会 理事長)



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)

尿病、ならびに合併症・併存症を制圧することを誓い、参加者からのアンケートによる意見を考慮しつつ、当学会としてのステートメントを作成しました(表2)。

渥美 ● 「今、あらためて糖尿病を問い直す」というステートメントのタイトルに込めた思いをお聞かせください。

植木 ● インスリン発見100周年は、糖尿病という病気が本当は何なのか、真の姿を問い直すよい機会ではないかと考えました。私たちには解決しなければならない課題がいくつもあります。例えば、そもそも診断にしても、空腹時血糖値126mg/dLやHbA1c 6.5%は、それ以上になると網膜症の罹患率が明らかに高くなるという判定基準です。しか

表2 「今、あらためて糖尿病を問い直す」ステートメント

2021年11月14日は、インスリン発見100周年を機に糖尿病学を志すものにとって「糖尿病とは何か?」を問い直す、素晴らしい機会となりました。皆様のご意見を頂いて、今後の100年を見据えた糖尿病学の目指すべき方向性が明らかとなりました。

- ①インスリン: 血糖コントロールを正常化するために、生理学的に適切な臓器に適時・的確に作用するインスリン・インスリンデリバリーを探索します。
- ②インスリン抵抗性: 個々の臓器や細胞におけるインスリンの糖代謝を含む多面的作用と多臓器クロストークを解明し、糖尿病治療の障壁となるインスリン抵抗性を解除する治療を探索します。
- ③糖尿病: 合併症発症を指標とした現在の糖尿病診断の概念をさらに発展させ、糖尿病の病態をより正確に反映する診断指標、個々の合併症・併存症の予防・管理に向けた治療目標の開発を行います。
- ④合併症: 個々の合併症・併存症の発症メカニズムを解明し、各々の予防・進展抑制に必要な治療法・治療目標を確立し、その克服を目指します。

我々、糖尿病学を目指すものは、100年後の2121年「インスリン発見200周年」を記念している社会から見て、2021年が「糖尿病」概念のパラダイムシフト元年として歴史に刻まれたメモリアルイヤーになっていることを確信します。これまで100年のレガシーを基盤として、糖尿病研究・診療・社会貢献をさらに加速させ、糖尿病とその合併症・併存症を制圧することを誓います。

し、糖尿病の血管合併症は高血糖に長期間さらされていると発症するので、その基準で有病率が一定程度増えるということは、一部の糖尿病患者を見逃していることにはならないでしょうか。いま一度、糖尿病の定義を考え直さないといけないのかもしれない。

昨今、インスリンが悪者扱いされる傾向があって、インスリンが足りなくても極端な糖質制限によって血糖値を正常に保つことで合併症は起きないのではないかという議論もなされています。しかし、実はまだ明らかになっていない多彩なインスリン作用があって、その作用不足によって体の不調が生じている可能性はないでしょうか。もしそうならそれを含めての治療は、どのように行うべきでしょうか。まだまだ分かっていないのが現状ではないかと思えます。あらためて糖尿病研究の進展が望まれます。

コロナ禍において 医療者が発信すべきメッセージとは

渥美●COVID-19(新型コロナウイルス感染症)は、糖尿病医療にも大きな影響をもたらしていますが、日本糖尿病学会としてCOVID-19に対しての方針や医療者に伝えたいことなどを教えてください。

植木●COVID-19の重症化リスクとして糖尿病、さらに糖尿病に密接な関係がある肥満も挙がっています。感染症一般にいえることですが、感染のリスクを下げるかどうかは別にして、血糖コントロールをよくしていくことが重症化のリスクを下げるということは繰り返し強調していくべきです。

また、テレワークになったり、外出制限をしたりという患者の生活様式の大きな変化による血糖コントロールへの影響はあると思います。そこは両極化していて、例えば外食や宴会がなくなって血糖コントロールがかなりよくなる人、一方、運動不足に陥ってとても悪くなる人もいます。今後さまざまなケースを分析する必要があり、それが私たちの目指す100万とおりの個別化医療にもつながると考えています。

渥美●コロナ禍においては今まで以上に患者によって適切なアプローチは異なりますね。

植木●私たち医療者は、糖尿病だからといってリスクを強調するのではなくて、コロナ禍においても、家でもできる運動や、オンラインの可能性、ストレスの解消の仕方など、「こういう方法もありますよ」というポジティブなメッセージを発信することが非常に大事だと思っています。

渥美●コロナ禍の最初のころ、メディアで糖尿病や肥満の方の重症化リスクがかなり強調されていたように思います。

植木●メディアの取材を受けた際には、私どもの施設を通じて、血糖コントロールがよければ、重症化リスクは非糖尿病の方と大差ないという話はしてきました。

また、糖尿病患者がCOVID-19に罹患した場合、保健所の指示を待つなどして糖尿病の主治医に連絡をしないまま、適切な糖尿病治療が行われずにケトアシドーシスになった1型の方の例などがありました。COVID-19に限らず、普段からシックデイのときにどう対処するかを医師と患者で話し合っておくことが大切です。シックデイの際に誰に連絡して、どういう指示を受けたらいいのかを、患者にしっかり理解していただくように、私たちが普段から努力する必要があります。

病態やライフステージに応じて 薬を選択するためのガイドを

渥美●近年、糖尿病薬の種類も増加し、新しいエビデンスも構築されてきています。

植木●そうですね、いろいろな変化がありますね。例えば2022年のADA(米国糖尿病学会)の「Standards of Medical Care in Diabetes-2022」も、2型糖尿病に対するファーストライン候補がメトホルミン単独からSGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬が加わり、アテローム動脈硬化性心血管疾患(ASCVD)の合併といった患者要因に応じてファーストラインを判断するという形になりました。

渥美●患者ごとに最適な薬物治療を選択するのはなかなか簡単ではないですね。患者の病態やライフステージも変化しますから、それに依って治療も見直していかないといけないわけです。

植木●一度、ある薬で治療を開始すると、その見直しが行われない、いわゆるクリニカルイナーシャという状態となっていることがありますね。「糖尿病治療ガイド」も後ろの方を見ていただくと、「こういうふうに変えよう」、あるいは「薬はこのように減らそう」ということが記載されています。

渥美●「糖尿病治療ガイド」もだんだん厚くなってきました。

植木●日本では糖尿病患者の7割くらいが、糖尿病専門医ではない、かかりつけ医の先生方が診ておられます。お忙しい中、非専門医の先生方が読みこなすのは難しいと思いますので、もっとシンプルで分かりやすいガイドを作成する予定です。当学会の若手の先生を中心に、日本でどの薬がファーストラインとして使われているかを分析した結果¹⁾を基に、どのような患者にどのような薬をファーストラインとして使うのがよいか、また投薬内容の見直しや減薬など、患者ごとに薬の選択について解説したものを2022年中に発行して、今後なるべく短い間隔でアップデートしていく計画を立てています。

選択肢が豊富になったインクレチン関連薬

渥美●近年、インクレチン関連薬の登場など糖尿病治療薬

の種類が増えましたが、使用法の注意点はありますか。

植木●インクレチン関連薬で初めて日本に登場したのはGLP-1受容体作動薬のリラグルチドで、2010年でしたが、以降、DPP-4阻害薬が出て薬剤の種類も多くなりました。GLP-1受容体作動薬は注射剤でしたが、2021年にセマグルチドの内服薬が上市されるなど、いろいろな選択肢が出てきました。GLP-1受容体作動薬は、日本人の場合には最高用量でなくてもかなり効果があることは分かっていますし、特に若くてある程度肥満があるようなケースには十分有用だと思います。あるいは高齢者も食欲の低下がないような人には、用量を調節して使っていくことも可能です。また、近いうちにGLP-1/GIP受容体デュアルアゴニストも登場してくると聞いています。

渥美●GLP-1受容体作動薬は一部で適応外の処方の問題となっているようです。

植木●適応外使用である痩身などを目的として自由診療で用いられているようですが、その安全性と有効性は確認されていません。当学会としては、そのような処方は厳に慎むべきとのメッセージを出しています。

適応の広がりを見せるSGLT2阻害薬

渥美●SGLT2阻害薬ダパグリフロジンは、2021年に2型糖尿病合併の有無にかかわらず「慢性腎臓病(ただし、末期腎不全または透析施行中の患者を除く)」の効能または効果の追加承認がありました。

植木●ダパグリフロジンは2020年に慢性心不全を適応症とする追加承認もなされています。ですので、糖尿病で腎機能が悪い人、あるいは心不全が疑われる人に使用を推奨するという形が適切なのではないかと考えています。

日本透析医学会の統計ですと、透析導入は頭打ちの傾向にありますが、年代別にみると高齢者が増加している状況です。また透析導入に占める糖尿病腎症の割合は増加傾向にあります。私どものJ-DOIT3でも示されていますが、腎症の2期くらいまでに適切に治療介入していくことが非常に重要です。

魅力ある糖尿病専門医の育成とワークライフバランス推進のために

渥美●糖尿病医療の進展のための課題は何でしょうか。

植木●今、心配しているのは、糖尿病の基礎的研究者が減っていることと、研究をスタートする年齢が2018年に開始された新専門医制度では今までより遅くなる傾向があることです。新専門医制度により、糖尿病専門医になるためには、内科の専門研修と連動して、新設された「内分泌代謝・糖尿病内科領域」の研修を行い、標準的な内分泌疾患・糖尿病代

謝疾患を診療することができる内分泌代謝・糖尿病内科専門医を取得した後、さらに専門的な糖尿病診療能力を有する糖尿病内科専門医を取得するコースが始まっています。

この制度はメリット、デメリットがありますが、私たちは高度な知識や技能を身に付けた糖尿病専門医を今まで以上に多く育成していくことも責務だと思っています。そういう意味で魅力のある糖尿病専門医像を作り上げていきたいですし、教育施設の先生方にもご協力をお願いしたいと思います。

渥美●医師の働き方改革にはどのように対応していきますか。

植木●日本糖尿病学会の30代以下の会員では約半数が女性医師です。ライフイベントを考慮し、十分なワークライフバランスを取った上で、研究や臨床の道を歩んでいただきたいと思っています。そのためにはワークシェアを広めていき、男性女性を問わず互いにサポートする体制の構築が必要で、マンパワーの確保が非常に重要です。

そのための大きな課題として、入院患者の「重症度、医療・看護必要度」の評価項目に糖尿病が入っていないことがあります。つまり、糖尿病医は術前血糖管理などに多大なエフォートを割いているのに、それが診療報酬として全く反映されていません。それにより施設の中には糖尿病チームの人員縮小が行われているケースもあると聞いています。正当に評価されることで、人員の減少を回避できればと、国に対して実情を強く訴えていきます。

ゲノム情報をデータベース化し1000万とおりの個別化医療に

渥美●第4次「対糖尿病戦略5カ年計画」が2020年から始まっています。多岐にわたる内容ですが今注目している点を教えてください。

植木●J-DREAMS(診療録直結型全国糖尿病データベース事業)を活用して個別化医療を図っていくことが重要だと思います。患者の診療情報がデータベース化されているわけですが、さらにゲノム情報なども含めたデータベースにできれば、個別化医療に近づけると考えます。学会、国、研究者、医療者、製薬企業、糖尿病患者も幅広く巻き込む形で進めていきたいと考えています。

最近、私が感銘を受けたのは、ACCORD試験のサブ解析²⁾で、強化療法でHbA1cが顕著に低下し、さらに低血糖も少なかったグループは、いくつかの遺伝的背景があるというデータです。このようなデータが積み重なっていけば、1000万とおりの個別化医療につながっていくと思います。患者によって、強化療法が適している、あるいは低血糖に要注意などが分かれば、治療成績は格段に向上するのではないのでしょうか。

渥美●J-DREAMSでの先生の研究結果について教えてください

さい。

植木●J-DREAMSは2015年に開始されましたが、第1報を2020年に報告しました³⁾。日本において糖尿病の大血管症の有病率は寿命の面で、癌の既往と同じくらいのインパクトがあり、大変重要だと思いました。本当の意味で糖尿病の研究や診療を発展させていくためには、癌や循環器の分野で国によって制定された対策基本法を糖尿病の分野でも目指していきたいと考えます。循環器の分野での制定は2018年でしたが、関係の先生方には大変なご苦労があったと聞いています。糖尿病は患者数が多く、日本人にとって癌と同じくらいの重要な疾患だと考えていますが、国からの研究予算は癌と比較すると数十分の一しかありません。糖尿病克服に向けた研究のために、この課題にもぜひ取り組んでいきたいと思っています。

stigmaをなくすために医療者自身ができること

渥美●大事なテーマであるstigma(スティグマ)についてはどのようにお考えですか。

植木●日本における糖尿病患者のstigma(図)は、主に社会的、心理的な差別ですが、それをなくすことで治療効果は上がっていくと思います。当学会と日本糖尿病協会は2019年に共同で「アドボカシー委員会」を設立し活動しています。

渥美●「糖尿病」、「生活習慣病」という病名、名称についての議論もあります。

植木●「生活習慣病」については、患者の責任で罹患したという印象を与えますが、これは間違いですので、できるだけ早く使用を控えるようにならなくてはなりませんし、これには一定の意見の一致があるのではないかと考えています。

一方、「糖尿病」は、さまざまな議論がまだなされている段階かと思います。個人的な意見ですが、「diabetes(ダイアベティス)」はどうでしょう。その良し悪しはともかくとして、今後も医療者、患者、その家族、さらに一般の人々の意見も聞きながら、議論を進めていきたいと考えています。

stigmaは目に見えるものではありませんので、医療者自身も「糖尿病患者だからこうするべきだ」などと思っていないか、いま一度考えてみる必要があります。また、糖尿病が改善されればstigmaはなくなります。社会への情報発信と同時に、医療者がよりよい医療の提案に努力することで治療効果が上がれば、stigmaの解消につながるのではないのでしょうか。

渥美●stigmaの具体例として就労の問題があると思います。例えばある大手企業では、糖尿病に罹患している従業員が当直を行う際の条件として、産業医がHbA1c 8.3%未満とラインを引いているそうです。その数字にエビデンスがあるのでしょうか。糖尿病を持つ人に就労の場面でそのような制限を加えるのはstigmaと言わざるを得ないと思います。もちろん、安全面から配慮が必要なものもありますが、それは医学的に適切なものであるべきです。

植木●「事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン」(厚生労働省)作成に携わった際に私たちが強調したのは、危険を伴う職種の場合は低血糖には要注意であるが、HbA1c値でくくりくりに就労について制限をすることは適切ではないということです。

渥美●おっしゃるとおりです。手術の際でも、一律の、例えばHbA1c 6.5%以下という基準を満たすことができずに手術不可となることがあるようです。

植木●外科領域では一律のHbA1c値で考えることがまだ多いです。

渥美●ある意味で、医学的stigmaになりかねないわけです。

植木●そうですね。そういうことも私たちは考えていかないといけません。

渥美●最後に糖尿病医療者の皆さんにメッセージをお願いします。

植木●コロナ禍の終わりはまだ見えてきませんが、私たちは糖尿病患者をサポートしつつ、究極には糖尿病の克服に向けて、糖尿病医療に携わる皆さんと共に一つ一つの課題に前向きに取り組んでいきたいと思っています。今後ともご協力のほどお願い申し上げます。

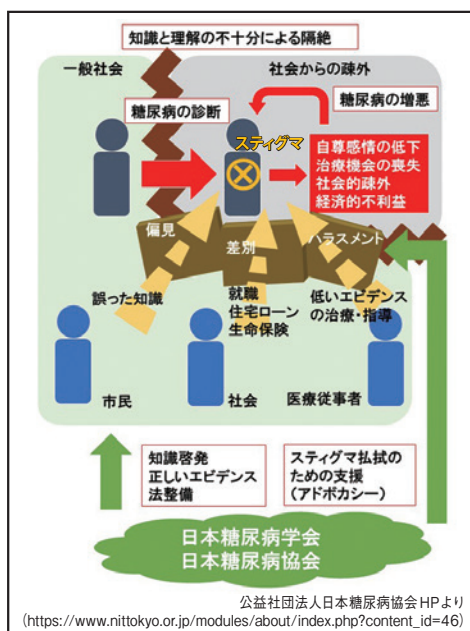
渥美●私たちも頑張っていきたいと思っています。本日はお忙しい中、大変貴重なお話をありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) Bouchi R, et al. J Diabetes Investig 2021 Jul 26, doi: 10.1111/jdi.13636.
- 2) Mariam A, et al. Diabetes Care 44 (6): 1410-1418, 2021, doi: org/10.2337/dc20-2700
- 3) 大杉満, 他. 糖尿病 63 (Suppl): S-145, 2020.

図 糖尿病のスティグマの環境構造



TOPICS

糖尿病性腎症に対するSGLT2阻害薬の使い方・考え方

●川浪 大治(福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学)

はじめに

SGLT2阻害薬は2014年にわが国で使用が可能となり、その心腎保護作用が大きく注目されている。2021年には一部のSGLT2阻害薬において慢性心不全、慢性腎臓病(CKD)に対して保険適用が拡大された。本稿では、これまでに蓄積されたエビデンスを整理し、糖尿病性腎症におけるSGLT2阻害薬の投与意義について考えたい。

SGLT2阻害薬の腎保護作用

ハイリスク2型糖尿病患者(eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²)を対象とした心血管疾患アウトカム試験(CVOT)であるEMPA-REG OUTCOME試験(エンパグリフロジン)で46%、CANVAS試験(カナグリフロジン)で40%、DECLARE-TIMI58試験(ダパグリフロジン)において24%、SGLT2阻害薬が腎複合アウトカムを抑制することが示された。進行した腎症患者(eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²、アルブミン尿300~5000 mg/gCr)を対象として実施されたCREDESCENCE試験では、カナグリフロジン投与によって腎複合アウトカム(腎代替療法、eGFR < 15 mL/min/1.73m²の末期腎不全、血清クレアチニン倍化、腎または心血管死)が30%抑制されることが報告された¹⁾。これらの効果はHbA1c低下作用とは独立しており、試験開始時のアルブミン尿やeGFRの値に関係なく一様に腎保護作用が発揮されることから、幅広いステージの腎症においてSGLT2阻害薬が有効であることが示唆される。

SGLT2阻害薬の腎保護作用については多くのメカニズムが提唱されている。代表的なものは、糸球体過剰濾過(糸球体高血圧)、酸化ストレスや炎症の抑制である。これらに加えて、尿糖の再吸収を抑えることで尿細管における異常な解糖系の誘導が是正されること、SGLT2阻害薬によって生じるケトン体が腎保護作用に

働くことなどが報告されている。この中でも臨床的によく知られているものとして、SGLT2阻害薬投与初期に見られるeGFRの一過性の低下(initial eGFR dip)が挙げられる。これは糸球体過剰濾過の抑制を反映しており、その後はeGFR低下速度が抑制されると考えられている。しかし、initial eGFR dipの有無や程度にかかわらず腎アウトカム抑制が得られることが報告されており²⁾、SGLT2阻害薬の腎保護作用は、糸球体過剰濾過抑制だけによらない複合的なメカニズムによってもたらされると思われる。

日本人における腎保護作用のリアルワールドエビデンス

21の大学病院からなる日本人CKD患者のレジストリーであるJ-CKD-Data base(J-CKD-DB)において、SGLT2阻害薬で治療を開始された群(n=1033)と他の血糖降下薬で治療を開始された群(n=1033)を2年間追跡して比較した結果、SGLT2阻害薬群において腎複合アウトカム(持続する50%以上のeGFR低下、末期腎不全)が60%抑制されることが明らかにされた(図)³⁾。本研究は、わが国で発売されている6種類のSGLT2阻害薬全てが含まれた検

図 J-CKD-DBにおけるSGLT2阻害薬の腎保護作用



※文献3)より引用改変

討である。これらの作用は試験開始時のタンパク尿の有無およびeGFRに関係なく認められたことが報告されており、日本人におけるSGLT2阻害薬の腎保護作用を示す重要なリアルワールドエビデンスであると考えられる。

非糖尿病合併CKDにも有効なのか？

DAPA-CKD試験はCKD患者4304例（アルブミン尿200～5000mg/gCr、eGFR 25～75mL/min/1.73m²、RAS阻害薬投与中）を対象にダパグリフロジンの腎保護作用が検証されたRCT（ランダム化比較試験）である。試験参加者の約33%が非糖尿病患者であった。腎複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展、心血管死または腎死）はプラセボ群に比べてダパグリフロジン群で39%抑制されていた⁴⁾。ダパグリフロジンによる腎保護作用は糖尿病合併群、非糖尿病合併群のいずれにおいても認められていた。この研究結果を根拠にわが国でもダパグリフロジンのCKDへの保険適用が拡大された。DAPA-CKD試験はダパグリフロジン10mgで実施されたが、5mgでも同様の効果が期待できると考えられる。CKDとして投与する場合には、eGFR 25mL/min/1.73m²以上（2型糖尿病では30mL/min/1.73m²以上）が適応となる。これより低い腎機能での効果は検証されていない。

腎症におけるSGLT2阻害薬の課題と展望

現在までのエビデンスから考えるSGLT2阻害薬の糖尿病性腎症に対する作用を表にまとめた。SGLT2阻害薬は、末期腎不全や透析施行中の症例を除けば、どのステージの腎症であっても腎保護作用があり、ベースラインのアルブミン尿の多寡やeGFRに関係なく有効性が期待できる。RAS阻害薬はCVOTにおいて約80%、腎症患者を対象とした試験では全例に投与されていることから、併用が望ましいと考えられる。SGLT2阻害薬を投与するとレニン活性およびアンジオテンシン(Ang) Iが上昇するが、ACE阻害薬を併用することでAng IIから、ACE2を介してAng II拮抗作用を持つAng (1-7)の産生が増加することが臨床的に示されている⁵⁾。SGLT2阻害薬はアルブミン尿を呈さない症例に対しても理論的には有効と考えられる。後ろ向きの検討からはタンパク尿の有無に関係なく腎保護作用が得られることが報告されているが、この点についてはEMPA-KIDNEY試験の結果を待ちたい。

参考文献

- 1) Perkovic V, et al. N Engl J Med 380 (24): 2295-2306, 2019.
- 2) Xie Y, et al. J Am Heart Assoc 10 (11): e020237, 2021.
- 3) Nagasu H, et al. Diabetes Care 44 (11): 2542-2551, 2021.
- 4) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 384 (4): 388-390, 2021.
- 5) Antlanger M, et al. Diabetes Obes Metab 2022, doi: 10.1111/dom.14639.

表 SGLT2阻害薬の糖尿病性腎症に対する作用

- 腎保護作用は幅広いステージの腎症で期待できる
- 日本人におけるリアルワールドエビデンスが示されている
- 投与開始後にみられるinitial eGFR dipの有無に関係なく腎保護作用は得られる
- 投与開始時のアルブミン尿の多寡やeGFRに関係なく腎保護作用が発揮される
- 一部の薬剤でCKD(非糖尿病合併例を含む)に投与可能となった
- 糖尿病、CKDいずれの場合も末期腎不全や透析施行中の症例は適応外
- アルブミン尿のない腎機能低下例への有効性についてはEMPA-KIDNEY試験の結果が待たれる

ZOOM UP

EBM再考

—基本から糖尿病臨床への応用—

●山田 悟(北里大学北里研究所病院 糖尿病センター)

EBMは普及していない

2021年はインスリン発見100周年であった。2022年はEBM 30周年である。EBMという言葉が世界に向けて発信された年が1992年だからである¹⁾。わが国においてもEBMという言葉が知らぬ医療従事者はいないであろう。しかし、EBMの本質は全く普及していない。例えば、「根拠に基づく医療」²⁾の監訳者である久繁哲徳氏は、そのEBMの中心となるのは、「臨床疫学」であり、そこに「臨床判断学」「臨床経済学」「メタ解析」が加わると前書きに記している。残念ながら、先に結論ありきで自身の持論に合致する研究を探し、それを見つけられればEBMだと誤解する者は多い。しかし、持論を捨てて目的に合致する研究論文を探し、「臨床判断学」をもって(持論とは無関係に)結論、決断するのがEBMなのである。

EBMの5step

EBMでは、臨床家が持論から独立し、先入観に流されずに研究を探索、抽出し、臨床判断ができるように、以下の5つのstepを求めている。

- ① 解答可能な臨床上の質問を作成する
- ② 最善の根拠を探す(参考となる論文を抽出する)
- ③ 根拠を批判的に吟味する(結論を出す)
- ④ 自分の患者に適用できるか検討する(決断する)
- ⑤ その決断を振り返って評価する

①で作成される質問はclinical question (CQ) と呼ばれ、CQの作成においてはPICOの成分を考えることが求められている。PICOとはPatients、Interventions、Comparisons、Outcomesの頭文字を取ったものである。

②ではPubMed、Embase、Cochrane Libraryなどのデータベースを利用して、例えば“(P) AND (I) AND (C) AND (O)”といった検索式で論文の検索を行う。データベースが同一で、検索日時が明確であり、検索式が明示されていれば、第三者も同様の論文を抽出できるはずである。また、あまりに膨大な数の論文が抽出される場合には、無作為比較試験に限定するとか、シソーラスやサブヘディングを利用するなどといった方法で適切な数の論文に絞る(初

耳という方は用語の存在を知っていただければ十分である)。

③では、抽出された論文の中で採用、重視すべき論文を選択し、結論を得る。このとき、エビデンスレベル(無作為比較試験のメタ解析>単一無作為比較試験>コホート試験>症例対象研究>症例報告)が用いられる。同じ2018年の発行でありながら、ADVANCE試験を重視した米国糖尿病学会がHbA1c<7%を目標に据えたのに対し、ACCORD試験を重視した米国内科学会は7%<HbA1c<8%を目標としたように、同じ論文を採用しても結論には医療者側の個性が反映される。

④ではpatient-centered approachesが大切となる。医療者側の結論を患者に押し付けるのではなく、医療者側の結論を背景としつつ患者とともに決断する(shared-decision making)。つまり、決断には患者側の個性が反映される。

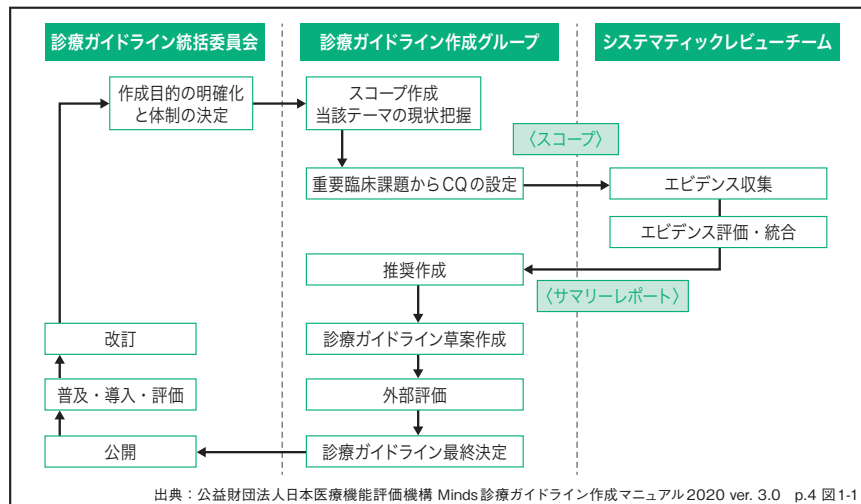
⑤で最後に、その決断が本当に患者に益をなしているのかを振り返り、もし、益をなしていないのであれば、①からやり直して新たな決断をする。

EBMとガイドラインの相違

EBMは、個々の臨床家が個々の患者のための最善の医療を施すにあたって、いかに決断するかを定めた方法論である。しかし、全患者に対し毎度EBMを実施することは不可能であり、普遍的な患者像に対して、複数の臨床家がEBMの方法論をもって結論を出せば、それがガイドラインである。EBMがテーラーメイドであるとする、ガイドラインは既製服といえよう。

一方で、ガイドライン作成における科学的根拠の批判的吟味の質を向上させるべく、GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)システムが開発された。そして、GRADEは、論文検索や情報統合(メタ解析)の方法のみならず、ガイドライン作成グループの組織構成にも方法論を提示している(図)。すなわち、①診療ガイドライン統括委員会(ガイドラインパネルの任命、ガイドラインの承認)、②診療ガイドライン作成グループ(CQの作成、ガイドラインの作成)、③システマティックレビューチームである。また、診療ガイドライン作成グループや外部評価委員として、患者・市民の参画も推奨している。

図 診療ガイドライン作成過程と担当組織



わが国の臨床糖尿病学の課題

残念ながら、日本糖尿病学会の「糖尿病診療ガイドライン」はこうした本来の作成過程を経ずに作成されてきた。実際、CQとすべき(ガイドラインで取り扱うべき)は前景疑問(実臨床の場において医療行為を選択する意思決定に関する疑問)であり、背景疑問(疾病の特性などの疑問)はCQとして取り上げない(ガイドラインで取り扱わない)とされている(これが診療ガイドラインと教科書の主な違いとされている)。しかし、「スルホニル尿素(SU)薬の特徴は何か？(Q5-3*)」「インスリン製剤にはどのような種類があるか？(Q6-1*)」などといった背景質問がCQとされている(正確には、CQでなくQなのだが、CQと区別してQを取り上げるということもGRADEで推奨されていない)。また、「糖尿病の管理に食事療法は有効か？(CQ3-1*)」において採用された9本の論文のうち3本が非糖尿病を対象とした論文になっていたり、食事療法単独での介入の論文が存在していなかったりなどと、明確にPICOのない中で論文抽出がなされている³⁾。まさに結論に合わせたCQ設定、結論に合わせた論文選択がなされているのである。これには、個人的資質の問題があることも否定はしないが、日本糖尿病学会

においてEBMが普及していないという組織としての問題も少なからずあるだろう。

これからの展望

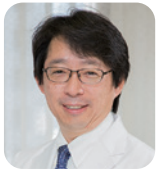
このたび、私も糖尿病診療ガイドライン作成に関与させていただけることとなった。残念ながらシステマティックレビューサポートチームという、何をするのか不明瞭な立ち位置ではある。しかし、その組織構成を含めて、最善のガイドライン作成がなされるよう全力を尽くす所存である。ただ、私は微力である。そして、日本糖尿病学会においてEBMが普及していないという組織の問題がある。ぜひ、日本糖尿病学会の学会員一人一人がEBMの実践や、より良いガイドライン作成・利用を意識していただきたく願う。それでこそ、わが国の臨床糖尿病学が大きく発展することであろう。

参考文献

- 1) JAMA 268 (17): 2420-2425, 1992.
 - 2) Sackett DL, 他: 根拠に基づく医療—EBMの実践と教育の方法, オーシーシー・ジャパン, 1999 (原著 1997).
 - 3) Diabetes Strategy 10 (2): 45-59, 2020.
- *いずれも、日本糖尿病学会編・著: 糖尿病診療ガイドライン2019, 南江堂, 2019.

Q & A

ミトコンドリア機能を改善する経口糖尿病薬ツイミーグ



●野村 政壽

(久留米大学医学部内科学講座 内分泌代謝内科部門)



ツイミーグ(イメグリミン)の適応や処方について教えてください。

(大阪府 Y.S)



はじめに

イメグリミンはグルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す降糖作用と、肝臓、骨格筋での糖代謝を改善する降糖作用(糖新生抑制・糖取り込み能改善)という2つの血糖降下作用(Dual Mode of Action)を併せ持つ新しい抗糖尿病薬であり、2型糖尿病の治療において新たなポジショニングが期待される。その作用としてミトコンドリア機能の改善が想定されており、糖尿病の包括治療につながる可能性を秘めている。

ミトコンドリア機能と糖尿病

ミトコンドリアは電子伝達系(酸素呼吸)によりエネルギー(ATP)産生を担う細胞小器官である。エネルギー需要に応じて、その融合・分裂のバランスを動的に変化させ、糖酸化やβ酸化などのエネルギー代謝を制御している。一方で、酸化還元反応に伴い細胞を傷害する活性酸素種(ROS)を産生するという二面性を持っている。2型糖尿病やその合併症の発症・進展にこのミトコンドリアの機能不全が深く関与している。すなわち、2型糖尿病では電子伝達系障害によりATP産生が低下し、一方でROSの過剰産生が生じる。ROSの増加やミトコンドリア機能不全により、膵β細胞ではインス

リン分泌の低下、肝臓や骨格筋ではインスリン抵抗性が生じる¹⁾。さらに心血管、腎臓等の糖尿病合併症の進行にも関与する。

イメグリミンの作用機序(動物実験から)

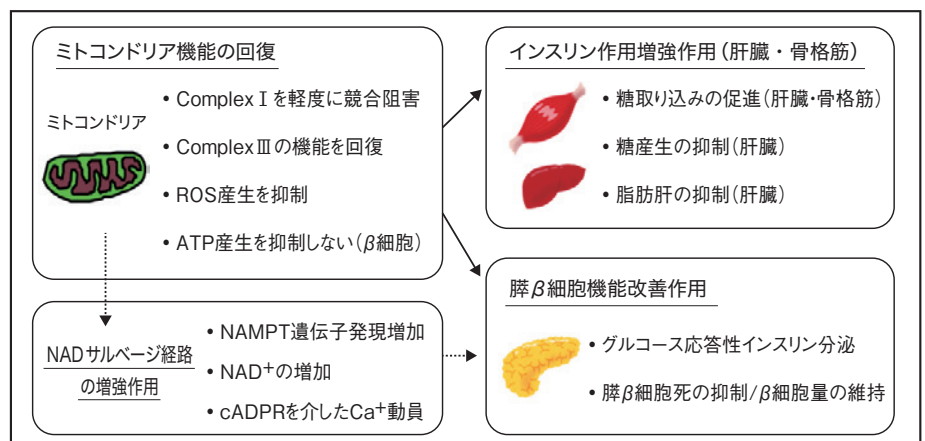
①肝臓でのミトコンドリア機能改善

イメグリミンはミトコンドリア呼吸鎖Complex Iに対し、NADHに対する親和性を低下させ競合阻害作用を示す。一方、Complex IIIを活性化することから、Complex IIコハク酸/CoQレダクターゼ以降の流れがスムーズとなり、ATP合成を抑制することなく、ROSの産生を抑制することから、ミトコンドリア機能改善作用が示されている。

②膵β細胞でのNAD⁺産生増加

イメグリミンはNAMPT(nicotinamide phosphoribosyltransferase)の発現を増加させ、ニコチン酸アミド(nicotinamide)からNAD⁺(nicotinamide adenine dinucleotide)を生成するサルベージ経路を増強する。増加したNAD⁺はCD38によりcADPR(cyclic ADP ribose)に合成され、小胞体よりCa²⁺が動員されインスリン分泌を増幅する(図1)。

図1 イメグリミンのミトコンドリア作用を介したDual Mode of Action



イメグリミンの血糖降下作用と使用のポイント (国内臨床試験から)

日本人2型糖尿病患者を対象に、有効性・安全性ならびに用量設定を目的とした国内後期第2相試験が行われ、悪心・下痢などの胃腸障害が、プラセボ群で8.0%、イメグリミン1000mg群で5.4%に対して、1500mg群で24.0%にみられ、わが国における臨床用量は1000mgを1日2回投与とした(ツイミーグ錠500mg 4T 2×朝夕)。その後3つの第3相試験TIMES (Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety) が実施され、TIMES1ではイメグリミン単剤、TIMES2では既存の経口糖尿病薬またはGLP-1受容体作動薬との併用(図2)²⁾、TIMES3ではインスリン製剤との併用が行われた。インスリン分泌促進系、インスリン分泌非促進系、インスリン製剤など併用薬の種類にかかわらず一定の血糖降下作用を認めており、重篤な副作用はみられていない。HbA1cの低下は～6カ月にわたり緩徐にみられ、体重に影響はみら

れない。このことから、高齢患者などで体重減少を避けたい場合にも有効と考えられる。

メトホルミンとの併用では消化器症状、SU薬やインスリンとの併用では低血糖に十分な注意が必要である。

イメグリミンの適応

イメグリミンは第一選択薬としても、併用薬としても有効性が期待され、幅広い患者に使用可能である。eGFR < 45mL/min/1.73m²での安全性は現時点では不明であり、腎機能障害患者では慎重な投与が望まれる。長期使用時の安全性や、高齢者やCKDでの有効性、安全性などは今後の課題であるが、ミトコンドリアROSを低下させることから心血管、腎への影響などにも興味を持たれる。

参考文献

- 1) Houstis N, et al. Nature 440 (7086) : 944-948, 2006.
- 2) 大日本住友製薬株式会社資料：国内第3相試験 [承認時評価資料]

図2 イメグリミンと経口糖尿病薬およびGLP-1受容体作動薬の併用効果(TIMES2試験)

