



— 糖尿病医療を支える情報をお届けする —

DITN

Diabetes In The News

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

CONTENTS

EDITORIAL : ゲノム医学の進歩とヒューマニティ	門脇 孝
Diabetes Front : 糖尿病網膜症—知っておくべき最新の眼科診療について—	ゲスト: 北野 滋彦 ホスト: 森 保道
TOPICS : 糖尿病治療のPrecision Medicine—臨床での活用に向けて—	安田 和基
ZOOM UP : コロナ禍の糖尿病とフレイル	鈴木 亮
Q&A : 高齢の緩徐進行1型糖尿病の治療	及川 洋一

©2022 株式会社メディカル・ジャーナル社 Printed in Japan

本紙に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)メディカル・ジャーナル社が保有します。

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本紙の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構の許諾を得てください。(電話 03-3513-6969、FAX 03-3513-6979、e-mail : info@jcopy.or.jp)

EDITORIAL

ゲノム医学の進歩とヒューマニティ

●門脇 孝(国家公務員共済組合連合会 虎の門病院)

2015年1月に米国のオバマ大統領(当時)の一般教書演説で、今後の医学のチャレンジとして精密医療(Precision Medicine)が提唱された。精密医療とはゲノムをはじめとするさまざまなデータに基づき、個々人にあった治療法・予防法を適用するという考えである。

日本人2型糖尿病の遺伝素因も説明可能に

ゲノム医学の急速な進歩の結果、ゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study: GWAS)により2型糖尿病のような多因子疾患の原因遺伝子(SNP)が次々と同定されてきた。しかし、最近までGWASは日常臨床とはまだ遠いと考えられてきた。その理由は大規模なGWASで厳しいゲノムワイド有意水準に達した2型糖尿病遺伝子(SNP)のみの組み合わせによって疾患の発症予測をするGenetic Risk Score (GRS)という方法では、糖尿病の2~3%しか予測できなかったからである。2018年10月、“GWAS to the people”という総説がNature Medicine誌に掲載された¹⁾。この総説では、Polygenic risk score (PRS: ポリジェニクリスクスコア)の開発が紹介され、GWASの結果の臨床応用への期待が述べられている。図1に示すように、従来のGRSがいわば氷山の一角

のSNPの情報のみを利用していたのに対し、PRSは氷山の水面下にある多数のSNP、一つ一つはゲノムワイド有意水準に達していなくても、さまざまな程度で2型糖尿病に関係する何万、何十万個のSNPの情報も含め、個々のSNPに重み付けを行い、ビッグデータ解析を駆使して全て足し合わせ、一人一人の糖尿病の発症リスクをより正確に予測する方法である。2018年には、欧米人の2型糖尿病のPRSが報告され、より正確な糖尿病の発症予測が可能なが示された(図1)²⁾。私たちも日本人集団のGWAS³⁾の結果のうち約8万個のSNPを用いて日本人2型糖尿病のPRSを算出すると、糖尿病のリスクが高い上位10%の集団は、低い下位10%の集団と比較して糖尿病発症のリスクは約5倍であった(鈴木 顕、山内敏正、門脇 孝ら: 未発表データ)。現在、日本人2型糖尿病の遺伝素因の30%近くを説明できるのではないかと考えている。一方、欧米人のGWASのデータから計算されたPRSでは、日本人の2型糖尿病は全く予測できなかった。

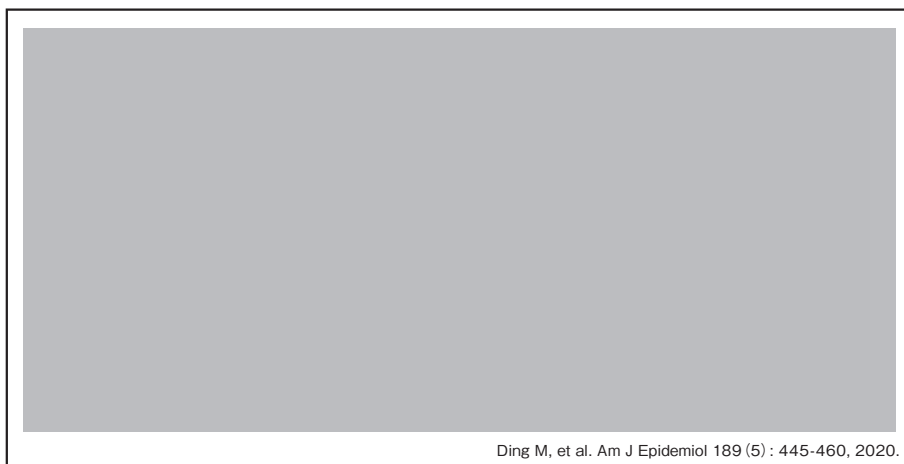
生活習慣介入と相対リスク

しかし、実際の2型糖尿病の発症は遺伝・環境相互作用で決定される。図2は、対象者をPRSの高値群と低値群で分け、それぞれの生活習慣に応じた2型糖尿病の相対リス

図1 PRS(Polygenic risk score)による2型糖尿病の発症リスク予測



図2 2型糖尿病のPRSの臨床応用への期待：生活習慣との組み合わせ



クを解析したものである⁴⁾。PRSが高く生活習慣が最も不健康であったグループは、PRSが低く生活習慣が最も健康的であったグループに比べて2型糖尿病の相対リスクが約6倍に上る。一方、PRSが高値であっても、健康的な生活習慣であればリスクは約1.7倍まで抑制されたことから、遺伝的リスクの高い集団に対する生活習慣介入の重要性も明らかにされた。

【知る権利】

【知らないでいる権利】

ゲノムを医療に活用する時代が到来し、その倫理的課題も真剣に議論されている。まず、遺伝子を「知る権利」と「知らないでいる権利」がどちらも保障される必要がある。知りたいという場合には、その遺伝子の情報を今後の生活や治療に正しく役立てるカウンセリングが必要である。また、遺伝子情報が不適切に扱われた場合には、患者とその血縁者に、保険や雇用、結婚、教育など医療以外のさまざまな場面で不当な差別や社会的不利益がもたらされる可能性がある。例えば、現在糖尿病があると、その治療状態や

合併症の程度に応じ保険加入に制限があるが、血糖値が全く正常な時期からPRSを用いた糖尿病発症リスクが保険加入の制限に利用されることがあってはならない。そもそも、UNESCOの「ヒトゲノムと人権に関する世界宣言」(1997)では、「何人も、遺伝的特徴に基づいて、人権、基本的自由および人間の尊厳を侵害する意図または効果を持つ差別を受けることがあってはならない」と述べられている。欧米やアジア各国では、遺伝子差別禁止法などにより遺伝情報の悪用を防ぐ仕組みができてきているが、わが国ではこのような仕組みがなく、今後、倫理的・法的な整備が喫緊の課題である。この度、日本医学会^{*1}・日本医学会連合^{*2}ならびに日本医師会は、国が遺伝情報・ゲノム情報による不当な差別や社会的不利益を防止するための法的整備を早急に行うことを共同声明で呼びかけた。

偏見や差別の払拭と 治療環境向上のために

2型糖尿病の約50%は遺伝子により、残りの約50%の環境因子によって決定されると考えられている。本稿で述

べたように、2型糖尿病の遺伝子の本態は解明が大きく進んだ。環境因子についていえば、生活習慣を含む環境因子の相当の部分は社会経済的要因によるものであることが明らかになっている。実際、社会経済的弱者は糖尿病に罹患しやすいことが知られている。このような事実を考えれば、「糖尿病は性格の欠点、個人の責任感の欠如のせい」という“糖尿病の自己責任論”は二重、三重に誤りであることは明白である。こうした糖尿病に対する偏見やそれに基づく差別は日本社会の中でもまだまだ払拭されていない。糖尿病について正しい理解を広め、糖尿病患者の治療環境の向上を図るアドボカシー活動が、現在ますます重要になっていることを改めて強調したい。

参考文献

- 1) Editorial. Nat Med 24 (10): 1483, 2018.
- 2) Khera AV, et al. Nat Genet 50 (9): 1219-1224, 2018.
- 3) Suzuki K, et al. Nat Genet 51 (3): 379-386, 2019.
- 4) Ding M, et al. Am J Epidemiol 189 (5): 445-460, 2020.

※1 : <https://jams.med.or.jp/>

※2 : <https://www.jmsf.or.jp/index.html>

Diabetes Front

糖尿病網膜症—知っておくべき最新の眼科診療について—

進歩した治療法の恩恵を患者に最大限にもたらすために



ゲスト 北野 滋彦 先生

(白矢眼科 黄斑疾患研究所 所長 / 東京女子医科大学糖尿病センター 糖尿病眼科 元教授)

ホスト 森 保道 先生

(虎の門病院 内分泌代謝科(糖尿病・代謝部門) 部長)

森 糖尿病の合併症である細小血管症が眼の中の網膜で生じるのが糖尿病網膜症です。眼底出血や網膜剥離を伴って失明に至る場合もありますが、近年、治療法も進歩してきています。本日は、東京女子医科大学糖尿病センター糖尿病眼科で長年、糖尿病網膜症の治療に当たられ、現在、白矢眼科黄斑疾患研究所所長で、わが国のエキスパートの一人である北野滋彦先生に、糖尿病網膜症の分類や検査、治療など幅広いお話を伺いたいと思います。

網膜症発症に関与する
メタボリック・メモリー

森 糖尿病合併症抑制の観点から2013年の「熊本宣言2013」では、HbA1c 7%未満にすることが打ち出されています。まず、糖尿病網膜症と血糖コントロールについて教えてください。

北野 近年、インクレチン関連薬やSGLT2阻害薬などの新しい治療薬の登場により、血糖コントロールが改善されています。それに伴い糖尿病網膜症の有病率が徐々に低下してきており、特に初診のときにすでに重症で視力障害を起こしている患者は、ここ数年の間はかなり減ってきています。

森 血糖コントロールと糖尿病網膜症の発症、進展は相関していますか。

北野 われわれが、若年発症の1型糖尿病において、20年間のHbA1cから網膜症を予測できるかどうかをレトロスペクティブに検討したところ、高血糖がどのくらい持続したか、いわゆるメタボリック・メモリーが網膜症の発症に関与していることを示唆する結果が得られました¹⁾。

森 1型糖尿病の網膜症の進展リスクは、2型と比べて違いはありますか。

北野 1型は、2型よりも血糖値の変動や重症の低血糖が生じ得るので、それが影響すると思います。

森 一方で高齢の糖尿病患者が増加しています。

北野 東京女子医科大学糖尿病センターでデータを分析し、70代、80代あるいは90代の患者の糖尿病網膜症がどのように進展するかを調べたところ、やはり高齢だと進展率が低いので、高齢糖尿病患者の目標とする血糖値についてはあまり厳格に考えずに、ケースによってはHbA1c 8%くらいでもよいのではないかと考えます。

高齢になると、眼科疾患で失明要因の第1位である緑内障を起こしやすく、最近では加齢黄斑変性の頻度も高くなっています。これは患者の高齢化とともに食事の欧米化も影響していると考えられ、糖尿病網膜症の観察とともに、他の眼疾患にも注意が必要だと思います。

3つの重症度分類の特徴とは

森 糖尿病腎症が進行すると、糖尿病網膜症にも悪影響がありますか。

北野 糖尿病網膜症の一型ですが、糖尿病黄斑浮腫といって、黄斑にむくみを生じ、失明には至らないものの、文字を読んだりテレビを見たりするのに支障を来す中等度の視力障害が生じる疾患があります。糖尿病黄斑浮腫は腎症、特に透析導入の直前などの末期の腎症に合併しやすいのですが、透析導入前に黄斑浮腫で視力が低下した患者が、透析を導入することによって黄斑浮腫が改善したという例を

われわれ眼科医は多く経験しています。

森 体液の貯留が排出された結果ですか。

北野 そうです。下腿の浮腫などは内科の先生もご覧になっていると思いますが、眼も同様で、黄斑に浮腫を呈して視力障害を来すのです。

森 糖尿病合併の妊婦の網膜症のケアについて教えてください。

北野 妊娠の前期、中期、後期と網膜症がなくても、必ず3期にわたるチェックが必要です。妊娠後期には血圧、血糖、その他の全身の状態が悪くなりがちなので、当然、網膜症も進展しやすくなります。また産後も、必ず1回は網膜症の検査をしていただきたいと思います。

森 網膜症のある糖尿病患者は妊娠前に眼科的な治療を受けるなど、眼科とも連携しながら計画妊娠をすることが望ましいでしょうか。

北野 そうですね。妊娠中は厳格な血糖コントロールを行うため、特に血糖の状態が悪い患者が妊娠すると血糖値が極端に下がることとなります。妊娠前に網膜症の進行度を把握しておかないと、妊娠時の急激な血糖コントロールによって網膜症が急速に進展するケースがあるので、糖尿病の医師と産科の医師、眼科医とも連携し、しっかり計画妊娠をしていただきたいと考えます。

森 糖尿病網膜症の重症度分類、病期分類について教えて

ください。

北野 表1にわが国で主に使われている網膜症の重症度分類、病期分類を示しました。最近、眼科でよく使われているのが「国際重症度分類」です。これは内科の先生にはなじみが薄いかもかもしれませんが、国際的な共通分類ですので、ぜひ知っていただきたいと考えます。広く使われるのが「Davis分類」です。単純、増殖前、増殖網膜症と、大きく3つに分類されていて分かりやすいと思います。「新福田分類」は、眼科的治療が介入して落ち着いていることを表す分類が加えられているので、状態をよりの確に示すことができます。

森 眼科治療が示されるのはありがたいですね。

北野 国際重症度分類は単なる病期分類ではなく、重症度とそれに対応したエビデンスを関連付けたもので各病期によって治療方針が立てられます。その基になったのは、1年間の経過からどの程度が増殖網膜症に至ったのか、それを出血、静脈の拡張、網膜内細小血管異常の三つの所見にスポットを当てて分類したものです。重症非増殖網膜症は、治療しないと約50%が1年後に増殖網膜症に進展し、失明リスクが高まるというデータがあるので、このステージになったら治療は必須です。

表1 糖尿病網膜症重症度分類の対応の目安

国際重症度分類	Davis分類	新福田分類
網膜症なし 異常所見なし	—	—
軽症非増殖網膜症 毛細血管瘤のみ	単純糖尿病網膜症 毛細血管瘤	A1: 軽症単純網膜症 毛細血管瘤, 点状出血
中等症非増殖網膜症 毛細血管瘤以上の病変が認められる重症 非増殖網膜症よりも軽症のもの	網膜点状・斑状・線状出血 硬性白斑・網膜浮腫 (少数の軟性白斑)	A2: 重症単純網膜症 しみ状出血, 硬性白斑, 少数の軟性白斑
重症非増殖網膜症 ・眼底4象限で20個以上の網膜内出血 ・2象限以上での明瞭な静脈数珠状拡張 ・明確な網膜内細小血管異常 上記のいずれかを認める 増殖網膜症の所見を認めない	増殖前糖尿病網膜症 軟性白斑(綿花様白斑) 静脈異常 網膜内細小血管異常 (網膜無灌注領域: 蛍光眼底造影)	B1: 増殖前網膜症 軟性白斑, 網膜浮腫, 線状・火焰状出血 静脈拡張 網膜内細小血管異常 (網膜無血管野: 蛍光眼底造影)
増殖網膜症 新生血管または硝子体出血・網膜 前出血のいずれかを認めるもの	増殖糖尿病網膜症 新生血管(網膜・乳頭上) 網膜前出血, 硝子体出血 線維血管膜 牽引性網膜剥離	A3: 軽症増殖停止網膜症 陳旧性の新生血管 A4: 重症増殖停止網膜症 陳旧性の硝子体出血 A5: 重症増殖停止網膜症 陳旧性の(線維血管性)増殖組織 B2: 早期増殖網膜症 乳頭に直接連絡しない新生血管 B3: 中期増殖網膜症 乳頭に直接連絡する新生血管 B4: 末期増殖網膜症 硝子体出血・網膜前出血 B5: 末期増殖網膜症 硝子体への(線維血管性)増殖組織 を伴うもの
*: 新福田分類においては治療により6か月間以上鎮静化している場合には、増殖停止網膜症とする。 **: 新福田分類における合併症に関する表記: 黄斑病変(M), 牽引性網膜剥離(D), 血管新生緑内障(G), 虚血性視神経症(N), 光凝固(P), 硝子体手術(V)。		
出典: 日本糖尿病眼学会 日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会, 糖尿病網膜症診療ガイドライン(第1版). 日眼会誌 124(12): 955-981, 2020.		

OCTと蛍光眼底造影 (FAG) の検査の使い分け

森 黄斑の状態を検査する上では、通常の検眼の他に、最近ではOCT (optical coherence tomography: 光干渉断層計) もよく使われているようですが。

北野 最近では、検眼よりもOCTの方が確実に診断できるのではないかとされるほど、OCTが進歩しています。OCTは赤外線を利用して網膜の断面を画像化しますが、非侵襲で、特に糖尿病黄斑浮腫、つまり黄斑が盛り上がっているような形態的な変化を一目瞭然に診断することができます。

森 黄斑浮腫は患者の両眼でほぼ等しく同時に起こるものですか。

北野 片眼だけ悪くなるという患者もいます。両眼の場合は自覚症状が強いのですが、片眼では本人の認識が難しいこともあるので、さらに注意が必要です。

森 黄斑浮腫の病変部が中心窩に接近しているかどうかによって、視力に大きく影響しますか。

北野 中心窩に浮腫があると、中等度の視力障害を呈します。中心窩に及んでいない限りはほとんど自覚症状がない。ですから黄斑浮腫の分類も、中心窩にどのくらい近づいているかという判断が主になっています (表2)。

森 黄斑部の病変、黄斑浮腫は、糖尿病網膜症の単純網膜症や増殖前網膜症の患者にも合併することがありますか。

北野 単純網膜症から増殖前網膜症、増殖網膜症と、徐々に黄斑浮腫の合併が増えてきますが、単純網膜症でも黄斑浮腫を呈することがあり、網膜症が軽いからといって、一概に黄斑浮腫が進まないわけではありません。今は患者に糖尿病があるなら、OCTを使って黄斑浮腫が合併していないかを見るのが、いわゆる王道になっています。

森 蛍光眼底造影 (fluorescein fundus angiography: FAG) の検査の位置付けはどのように考えればよいですか。

北野 FAGとは腕の静脈から造影剤を注入し、約10分間、眼底写真を連続して撮影していく検査で、眼動脈から末梢の血行動態を観察できます。一時期、欧米ではFAGを行わないというスタンスがあり、国際重症度分

類はこの検査を使わずに分類します。国際重症度分類が出てきた頃から、FAGを行う眼科医が徐々に減ってきましたが、最近では、血管閉塞領域を同定する上では、やはり重要な検査であると改めて見直されてきています。

森 黄斑浮腫の治療の際には、FAGを行うことが多いのですか。

北野 最近ではOCTが非常に進歩し、OCTを経時的に見ていくことで血流が動いているところと動いていないところを識別することができる、つまりOCTで血管造影ができるのです (OCT angiography)。一方、FAGは、網膜血管透過性亢進、無灌流領域、網脈絡膜新生血管を鮮明に描出します。

森 それぞれ特徴があるわけですね。

北野 図に示した上の写真が「蛍光眼底写真」です。新生血管が蛍光漏出を起こして真っ白に見えます。下の写真の「OCT angiography」を見ると、その辺りの新生血管が細かく造影されているのが分かります。血管閉塞についても、見え方は違いますが、蛍光眼底写真でもOCT angiographyでも確認できます。OCT angiographyでは網膜血管透過性亢進を見ることはできないので、例えば黄斑浮腫もその一つの病型ですが、そういうケースはFAGを行わないと分かりません。また、血管閉塞に対して網膜光凝固の治療を行うと、OCT angiographyでは血管閉塞のままの画像なのですが、蛍光眼底写真では凝固斑が現れています。

森 網膜光凝固術の効果判定では、その前後のFAGが重要な役割を果たすということですね。

図 蛍光眼底写真とOCT angiography

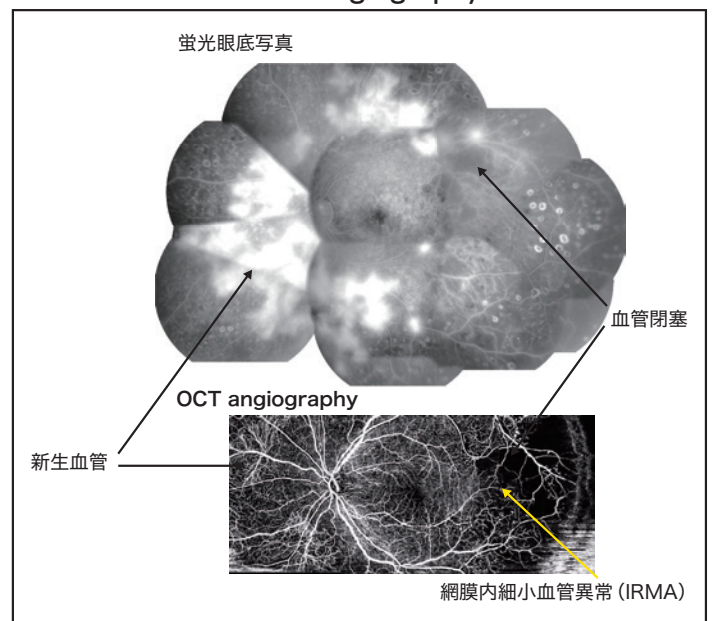


表2 眼底所見に基づいた糖尿病黄斑浮腫重症度分類

重症度	眼底所見
糖尿病黄斑浮腫なし	後極部に網膜肥厚や硬性白斑なし
糖尿病黄斑浮腫あり 軽症	後極部に網膜肥厚や硬性白斑あり 黄斑部中心から離れている
中等症	黄斑部中心に近いが、含んでいない
重症	黄斑部中心を含む

出典：日本糖尿病眼学会 日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会、
糖尿病網膜症診療ガイドライン (第1版)、日眼会誌 124 (12): 955-981, 2020.

網膜症の左右差と内頸動脈閉塞

森 網膜症の左右差がある例での内頸動脈閉塞の可能性についてはどうでしょうか。

北野 網膜症が軽度であるのに、なぜか片眼だけ血管新生緑内障になるという例が、しばしばあります。血管新生緑内障は糖尿病網膜症がかなり進展しないと生じません。その場合、頸動脈エコーによって動脈閉塞があるかを確認します。内頸動脈閉塞があると、血流が悪くなり、網膜症が軽度でも血管新生緑内障を起こすことがあるのです。

森 少し横道にそれますが、私ども虎の門病院には睡眠センターがあり、睡眠時無呼吸症候群(SAS)の患者を長年治療しています。SASと網膜症は関連があるとお考えでしょうか。

北野 あると思います。最近も、脳梗塞の患者に増殖網膜症が見られた例があったのですが、血糖値に問題はありませんでした。いろいろ検討したところSASが認められ、その治療を行った結果、増殖網膜症の重症化を抑えられたという経験をしました。

森 われわれもSASと網膜症が関連し得ることを理解しておかないといけませんね。SASの患者は少なくありませんから。

クオリティ・オブ・ビジョンとパターンスキャンレーザー

森 糖尿病網膜症の網膜光凝固について教えてください。

北野 いまだに網膜光凝固は糖尿病網膜症治療の第一選択という認識は変わりません。最近、クオリティ・オブ・ビジョン(QOV)を求める傾向にあります。網膜光凝固は眼に瘢痕を作ります。患者の高齢化も関係して後遺症というべきもの、例えば視野が狭くなるとか、明順応や暗順応に不都合が生じて夜の運転が難しくなるなどが問題となっています。そこで侵襲を少なくするパターンスキャンレーザーが用いられるようになってきました。これは高出力で照射時間が短く、最大25発までの連続照射が可能のため、従来のレーザーと比べ、治療時の疼痛を軽減し、治療時間を短縮するという利点があります。

森 パターンスキャンレーザーを選択するポイントはありますか。

北野 通常の網膜症であれば、パターンスキャンレーザーを行います。重症の患者では、通常の網膜光凝固で確実に凝固斑を作るといった対応が必要になる場合があります。

糖尿病黄斑浮腫の第一選択薬とは

森 抗血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)薬治療について教えてください。

北野 抗VEGF薬は硝子体内に投与(注射)するもので、糖尿病黄斑浮腫の第一選択薬といってよいと考えます。

森 抗VEGF薬としてはラニビズマブ(ルセンチス®)、アフリベルセプト(アイリーア®)があります。

北野 糖尿病黄斑浮腫の適用はないのですが、ベバシズマブ(アバスチン®)も用いられることがあります。また近いうちに新薬も販売になる予定です。

森 血管内皮細胞増殖因子-A(VEGF-A)およびアンジオポエチン-2(Ang-2)をターゲットにした薬剤と聞いています。

北野 その通りです。ファリシマブ(バビースモ®)という薬剤で、VEGF-AおよびAng-2の働きを阻害する眼科領域で初のバイスペシフィック抗体で、2022年3月に製造販売承認をされました。

森 ファリシマブの特徴を教えてください。

北野 ファリシマブは導入期後の維持期に通常16週間ごとに投与することとなり、これは従来の薬剤より投与間隔が長くなることが期待でき、それによって治療負担が軽減するのではないかと考えられます。

森 抗VEGF薬治療は投与期間も長く、費用負担も大きいのでこれは朗報ですね。この対談が掲載されるDITNは6月に発行予定ですが、その頃には販売になっているかもしれませんね。抗VEGF薬治療において、われわれ内科医が注意することはありますか。

北野 抗VEGF薬治療では、頻度的にはそう高くはないのですが脳梗塞、心筋梗塞などの血栓症に注意が必要です。そのため、脳梗塞の既往が6カ月以内の症例では抗VEGF薬治療は避けるようにしています。

眼科と内科の委員による糖尿病網膜症診療ガイドライン

森 われわれが糖尿病患者の血糖値のコントロールをする上で、具体的なアドバイスがありましたらお願いします。

北野 急激に血糖コントロールを行うと網膜症が進展するケースがあります。過去の血糖状態が悪かった患者、すでに網膜症がある患者の場合、ぜひ眼科医と情報を共有していただきたいと思います。必要なら眼科の治療を行い、その必要がなくても心配な症例では眼底検査の頻度を高めていくなどの対応を行うべきと考えます。

森 2020年12月に「糖尿病網膜症診療ガイドライン(第1版)」²⁾が発表されたそうですね。

北野 日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会によって作成されました。

森 委員会は眼科と内科の両方の先生方がメンバーだそうで、内科医にも分かりやすいものになっていると思います。

北野 定期的に更新していく予定です。日本眼科学会のHP※よりダウンロードできますので、内科の先生方もぜひご覧になって、お気づきの点などをお聞かせいただきたいと考えます。

森 今後の糖尿病医療について、読者の先生方にメッセージをいただけますでしょうか。

北野 最近の新しい薬剤は低血糖の心配がかなり低くなっています。またインスリンポンプの進歩も著しく、最新のタイプは人工膵臓に近いものなのではないでしょうか。これらの治療法の進歩と、その恩恵を糖尿病患者に最大限にもたらそうとする内科の先生方の努力によって血糖コントロールが改善し、糖尿病網膜症の発症および進展は抑制傾向にあると考えています。内科の先生方とわれわれ眼科医はよりいっそう連携を深めて、糖尿病患者のQOL向上に努めていきたいと思っています。

森 本日はありがとうございました。

参考文献

- 1) Hirose A, et al. Diabetes Care 36 (11): 3812-3814, 2013.
 - 2) 日本糖尿病眼学会診療ガイドライン委員会, 日眼会誌 124 (12): 955-981, 2020.
- ※日本眼科学会 HP/「糖尿病網膜症診療ガイドライン(第1版)」<https://www.nichigan.or.jp/member/journal/guideline/detail.html?itemid=324&dispmid=909>

TOPICS

糖尿病治療の Precision Medicine —臨床での活用に向けて—

●安田 和基(杏林大学医学部 糖尿病・内分泌・代謝内科)

Precision Medicine とは

「Precision Medicine」とは、2015年1月、米国のオバマ大統領(当時)が一般教書演説の中で、これまでの「平均的な患者(average patient)」を対象とした医療に対して、「遺伝子、ライフスタイル、環境などを考慮した治療や予防を目指す医療」について使った用語である。特に、より良いがんの治療法の開発・提供を中心に想定されており、その実現のために、100万人以上のコホート、個人情報保護、規制の近代化、官民共同事業などが必要と述べられた。日本語では「精密医療」と訳されることも多いが、病因・病態を正確に把握して行う医療という意味で「適格な医療」の方がふさわしいかもしれない。

がん医療では、ドライバー遺伝子の同定と分子標的薬の使用など、個別化した治療法が進められている。一方、糖尿病などでは、まだ大きく遅れているのが現状である。

単一遺伝子病の場合

糖尿病には、遺伝要因と環境要因が関与するが、Precision Medicineを考える上では、単一遺伝子病と多因子遺伝病とに分けて考える必要がある。

単一遺伝子異常による糖尿病では、病態への遺伝因子の寄与が大きく、原因遺伝子が同定されれば、病気の原因・病態が明らかになり、治療法の選択に有用な可能性がある。実際、MODY(家族性若年糖尿病)も病型によってはインスリンでなくSU(スルホニルウレア)薬が奏効するとの報告もあり、新生児糖尿病も原因遺伝子の同定により、インスリン以外の治療が推奨されることが多い。

将来、基礎研究が進めば、新たな創薬につながり、治療へのfeedbackがさらに可能になると期待される。患者にとっても、自分の病気や治療の受容に有用なことが多い。日本糖尿病学会でも、「単一遺伝子異常による糖尿病」の診断支援を行っており、活用できる状況にある。

ただし、個人情報の保護や本人・家族への心理的な配慮も重要であり、検査方法によっては予期せぬ病気が見つかってしまう場合もあることから、検査前から遺伝カウンセリングが必要である。

多因子遺伝病の場合

多因子遺伝病の遺伝解析は、ゲノムワイド関連解析(Genome-wide association study: GWAS)により急速に進歩し、2型糖尿病でも数百の遺伝因子が報告されている。この解析法は、既知の病態に依存しないと同時に、高い再現性を持つ。

最近ではメタ解析などにより、さらに大規模な解析が行われるようになり、遺伝因子のリストが拡大するだけでなく、病態のメカニズムの解明、民族による病態の共通性と特異性、などに新たな知見が得られている。

一方で、得られた個々の遺伝因子の効果は弱く、糖尿病の発症を予測する力は低いとされてきた。最近ビッグデータを活用して、数万~数十万以上のSNP情報から、個人の疾患感受性(病気のなりやすさ)をスコア化する「Polygenic risk score (PRS)」が開発され、予測能が高く注目されている。多因子遺伝病については、このPRSがPrecision Medicineの鍵となると考えられている。

今後こうした研究が発展すれば、遺伝的に糖尿病になりやすいハイリスク群の人たちの予防や、病気の早期発見に役立つであろう。すでに発症した糖尿病患者の場合でも、遺伝因子の面から病態の細分化(インスリン分泌障害、臓器別のインスリン抵抗性など)、合併症や予後の予測、環境因子(生活習慣)の介入方法の検討、有効かつ安全な薬剤の選択、などについても、それぞれのPRSの活用が期待される(図1)。PRSについて、糖尿病では特に人種差が顕著であることが報告されており、日本人におけるPRSの構築と、大規模コホートやバイオバンクなどによる検証が必要である。

糖尿病における Precision Medicine 確立への課題

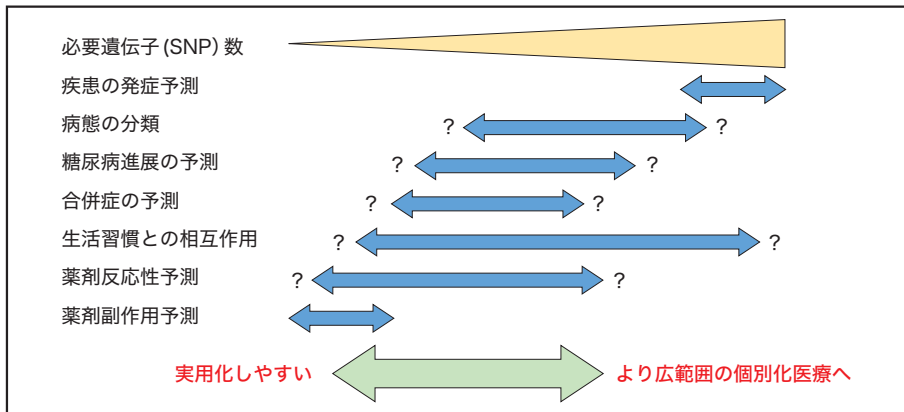
糖尿病のPrecision Medicineの確立へ向けて、現段階でいくつもの課題がある。糖尿病の遺伝因子はまだ大部分が明らかになっていない。環境因子が糖尿病の発症・進展に与える効果の分子メカニズムも不明の点が多く、遺伝因子との相互作用や、エピゲノムと呼ばれる、後年に影響を

図1 遺伝子による糖尿病のリスクスコア



Udler MS, et al. Endocr Rev 40 (6) : 1500-1520, 2019. より改変

図2 糖尿病のPrecision Medicineに必要な遺伝子数は、目的により異なる



残す仕組みの関与についても、ヒトにおいては未解明である。また合併症を起こしやすく(あるいは起こしにくく)する遺伝因子についても、解析が進められている段階である。

さらに、Precision Medicineの実用化のためには、ゲノムに関するリテラシー(教育、マスコミ、商業利用などの面で)の向上や、ゲノム情報による差別を禁止する法の制定など、社会のインフラ整備が重要であり、糖尿病だけ

でなく、健康・医療全般に関する社会的問題として扱う必要がある。

遺伝情報は重要ではあるが、あくまでPrecision Medicineのツールであり、前述のように、必要な遺伝子数は目的により異なると考えられる(図2)。薬物反応性や副作用予測をはじめとして、今後Precision Medicineが段階的に実用化され、より良い糖尿病の予防・診療が可能になることが期待される。

ZOOM UP

コロナ禍の糖尿病とフレイル

●鈴木 亮(東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学分野)

身体活動量の低下と孤立が与える影響

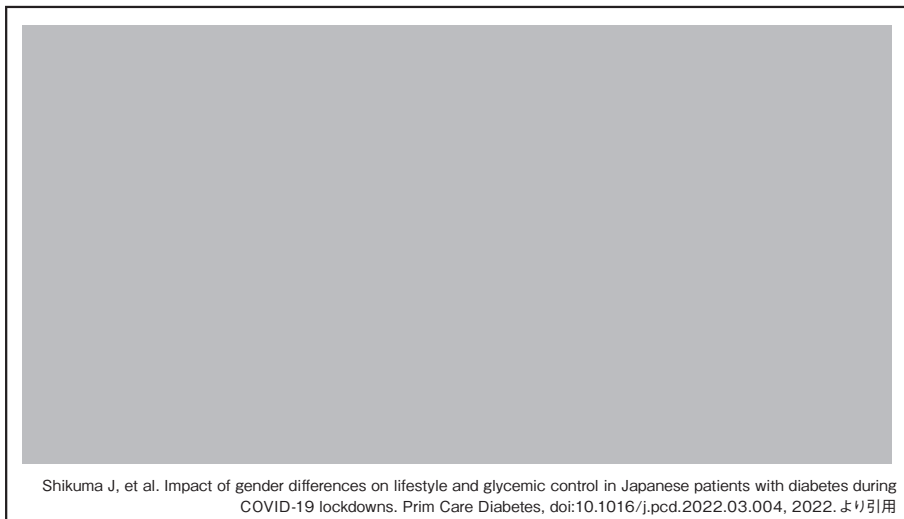
新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が歴史的規模のパンデミックに拡大し、はや2年以上が経過した。海外では複数の都市が一時的なロックダウン(都市封鎖)に踏み切った。ワクチン接種推進と並行して平常への回帰が模索されている中、上海をはじめ、今もなお日常生活の厳しい制約に直面している地域がある。わが国では2020年4月に感染拡大防止のため緊急事態宣言が発令され、その後も2021年から2022年にかけて、多数の自治体が断続的なまん延防止等重点措置の対象となり、引き締めと緩和を繰り返してきた。

コロナ禍が糖尿病の治療に与える影響は一面的ではない。緊急事態宣言やまん延防止等重点措置の結果、接待や会食が減り、血糖コントロールが改善した働き盛りの人も多い。一方で、在宅勤務へのシフトが間食の増加につながってしまう人もいる。また、外出を控えることによる身体活動量の低下と、社会との交流が途絶えてしまう孤立が、心身の健康に与える影響は無視できない。これらは血糖値上昇の原因となるだけでなく、特に高齢者の場合、フレイルの進行につながる可能性が高い。フレイルの進行は年齢とは独立したCOVID-19予後不良因子であり¹⁾、もともとハイリスクである高齢糖尿病患者で特に注意を要する。

コロナ禍でHbA1cが有意に上昇した原因

韓国の高齢糖尿病患者246人(平均年齢74歳)の報告によると、ソーシャルディスタンスが強化された2020年4~7月のHbA1cは前年同時期より有意に上昇し、上昇の程度は体重増加および身体活動量の減少と関連していた²⁾。当科に通院する糖尿病患者323人(平均年齢63歳)を対象とした調査においても、コロナ禍の2020年7~9月期における平均HbA1cが前年同時期と比較して有意に上昇していた。対象者全体の47%で身体活動量が減少しており、女性では6割に至っていた(図)³⁾。国立国際医療研究センターの報告では、2020年夏のHbA1c上昇と有意に関連が見られたのはテレワークと犬の飼育の有無だった⁴⁾。われわれの調査ではテレワークや活動量自体の直接的な関連は見いだせなかったが、男性の就労者でHbA1cが上昇するケースが多く³⁾、通勤やジム通いなど、コロナ禍で失われた運動習慣をいかに回復させるかは、働き方の変化が続く今もなお重要である。一方で、就業していない高齢者の不活動に対しても、能動的な働きかけが必要であり、高齢者がいったん「閉じこもり」の状態に陥ると、社会が再び動き始めたときに、取り残されてしまう恐れが大きい。

図 東京医科大学病院に通院する糖尿病患者323人のCOVID-19流行期間における生活習慣の変化



リソースを活用し失われた習慣を取り戻す

緊急事態宣言が発出されていた期間は自宅で過ごす時間が増え、ジムやプールなどの運動環境が利用できなくなったことから、自宅ですることができる運動が注目されるようになった。国立長寿医療研究センターは高齢者向けに自宅で実践できる運動を紹介する「在宅活動ガイド2020」を2020年5月にホームページで公開した⁵⁾。同時期にわれわれの施設でも、CDE(糖尿病療養指導士)が中心となり自宅でできる運動のコツや注意点をまとめ、シックデイの対処法や食事のポイントと併せてリーフレットを作成し、病院ホームページに掲載した⁶⁾。これらは緊急事態宣言のような日常生活に強い制限がかかる状況から脱している現在も、運動療法のためのリソースとして活用することができる。

今必要な働き掛けとしては、外に出掛ける習慣が減ってしまった人に対して、家から外に出て、体を動かすことの推奨だろう。かつて熱心にウォーキングをしていた人が、「すっかり外に出なくなった」とこぼす光景は、実際に外来でよく経験する。体調の良くない友人に気を使って定期的な集まりがなくなった、外出すると家族が心配する、など、それぞれさまざまな事情がある。「密を回避して」という枕ことばがなくなるにはまだ時間がかかるかもしれないが、「外に出ることからはじめよう(そとでる)」などのウォーキングアプリや、医療スタッフが感染防止に十分配慮して関与することのできる患者会イベントなどの紹介は、失われた習慣を取り戻すきっかけになるかもしれない。

高齢者糖尿病の診療をフレイル予防に

コロナ禍が長期化している現在、もう一つ重要な観点として、運動で身体的フレイルを予防することに加え、精神的フレイル、社会的フレイルを予防する必要性もまた、改めて強調されるべきである。

コロナ禍の2020年度とコロナ前の2019年度の75歳以

上高齢者の心身の状態に関する調査では、外出の機会が減少した人が約18%増加し、うつの項目に該当する人が約5%増加した⁷⁾。政府が2019年に策定した「健康寿命延伸プラン」では、「介護予防・フレイル対策、認知症予防」のため「通いの場」の大幅な拡充が掲げられていた。「通いの場」とは、体操や趣味の活動を行う地域住民主体のコミュニティで、農作業や生涯学習、多世代交流など多様な取り込みがなされている。緊急事態宣言の時期には「通いの場」の9割が活動を自粛していたが、現在はその多くが活動を再開する途上にある。厚生労働省は、COVID-19に配慮した「通いの場」の取り組み事例などをまとめた特設ウェブサイト「地域がいきいき 集まろう！ 通いの場」を開設している⁸⁾。

糖尿病の外来受診は、複数の医療スタッフが患者の日常生活に定期的に関わることのできる機会であり、高齢者糖尿病の診療はフレイル予防と重なるところが大きい。多職種連携と地域連携を介して、患者や家族に情報を提供することで、多面的なフレイル防止に向けて一歩踏み出す背中を後押しできると期待したい。

参考文献

- 1) Izzi-Engbeaya C, et al. Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. *BMJ Open Diabetes Res Care* 9(1): e001858, doi: 10.1136/bmjdr-2020-001858, 2021.
- 2) Shin SM, et al. Effects of Social Distancing on Diabetes Management in Older Adults during COVID-19 Pandemic. *Diabetes Metab J* 45(5): 765-772, doi:10.4093/dmj.2021.0096, 2021.
- 3) Shikuma J, et al. Impact of gender differences on lifestyle and glycemic control in Japanese patients with diabetes during COVID-19 lockdowns. *Prim Care Diabetes*, doi:10.1016/j.pcd.2022.03.004, 2022.
- 4) Terakawa A, et al. Living and working environments are important determinants of glycemic control in patients with diabetes during the COVID-19 pandemic: A retrospective observational study. *J Diabetes Investig*, doi:10.1111/jdi.13758, 2022.
- 5) 国立長寿医療研究センター：国立長寿医療研究センター 在宅活動ガイド 2020, <https://www.ncgg.go.jp/hospital/guide/index.html>, 2020.
- 6) 東京医科大学病院 Team Diabetes: STAY HOME ~糖尿病患者さんが今特に気を付けたい10の事~, <https://hospinfo.tokyo-med.ac.jp/news/shinryo/20200501.html>, 2020.
- 7) 厚生労働省: 特集 健康長寿に向けて必要な取り組みとは? 100歳まで元気、そのカギを握るのはフレイル予防だ. 厚生労働: 10-15, 2021.
- 8) 厚生労働省: 地域がいきいき 集まろう! 通いの場, <https://kayoinoba.mhlw.go.jp/>, 2020.

Q&A

高齢の緩徐進行1型糖尿病の治療

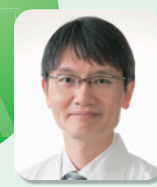
経口薬を併用し、無理のない現実的な治療を計画する

Q

高齢の緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) の治療について教えてください。
(北海道 T.W)



A



及川 洋一

埼玉医科大学
内分泌・糖尿病内科

緩徐進行1型糖尿病とは

緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) は、発症早期はインスリン非依存状態にあり2型糖尿病様の臨床像を呈するが、その後、数年以上かけて徐々にインスリン分泌能が低下し、やがてインスリン依存状態へと緩徐に進行する1型糖尿病である¹⁾。定義上、抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体 [もしくは膵島細胞抗体 (islet cell antibody : ICA)] の陽性が必須であり、β細胞に対する自己免疫応答の関与が示唆される。以下に、高齢者を含む緩徐進行1型糖尿病の治療について私見を交えて解説する。

一般的な緩徐進行1型糖尿病の治療の流れ

典型的な緩徐進行1型糖尿病の場合、保険診療上の制約はあるものの、病初期の段階では何らかの経口血糖降下薬による血糖の是正が可能なが多い。ただし、Tokyo Studyの結果からスルホニル尿素 (sulfonylurea、以下SU) 薬の使用は避けなければならない²⁾。β細胞に直接作用しないビグアナイド薬やα-グルコシダーゼ阻害薬の使用は通常問題にならないが、チアゾリジン薬はインスリン依存状態への進展を促す可能性が報告されているので注意を要する³⁾。インクレチン関連薬については、近年、シタグリプチンによるβ細胞保護効果の可能性が報告されており、さらなるエビデンスの蓄積に期待したい⁴⁾。また、注射薬であるGLP-1受容体作動薬にはHbA1cの改善効果が期待されている⁵⁾。SGLT2阻害薬は、1型糖尿病患者において血糖改善作用やインスリン必要量の低下、体重減少をもたらし、さらに重症低血糖を増やすことなくTime in Range (TIR)を増加させることが明らかになっている⁶⁾。しかし、一部の臨床試験においてインスリン分泌能の低下したlatent autoimmune diabetes in adults (LADA)患者を中心に糖尿病ケトアシドーシスの発症が報告されていることから、使用の際には注意を要する⁷⁾。なお、わが国において1型糖尿病に対して保険適用があるのは一部のSGLT2阻害薬(ただし、インスリン使用中の

患者に限る)とα-グルコシダーゼ阻害薬だけであるので、注意されたい。

それでも血糖の是正が困難な場合は、β細胞保護の観点から早期にインスリン療法を試みる。病初期は1日1~2回の注射(基礎インスリン製剤の1日1回注射と経口血糖降下薬の併用療法を含む)で血糖是正が可能と考えられるが、血糖コントロールに苦慮する場合は、ちゅうちょせず強化インスリン療法を考慮すべきである。

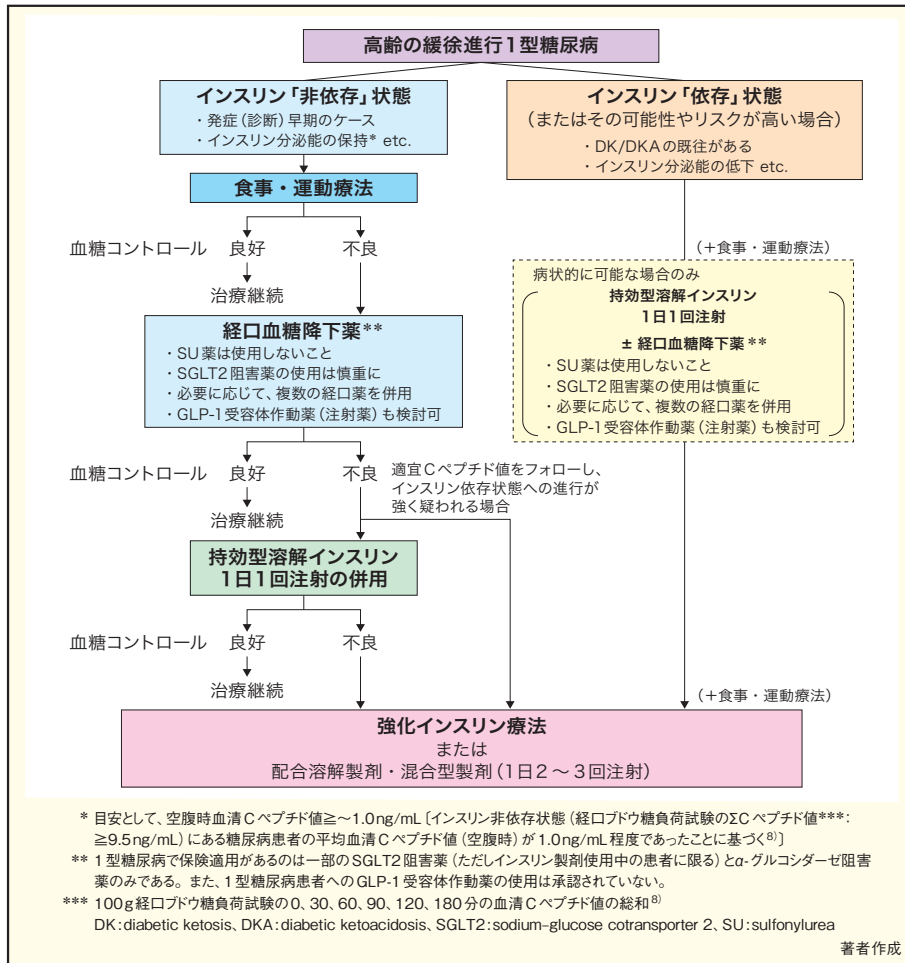
高齢の緩徐進行1型糖尿病における治療の流れ(図)

高齢者の場合も、原則的に上述した治療の流れに準じて治療を行う。インスリン非依存状態の患者では、適切な食事・運動療法の下、経口血糖降下薬(SU薬を除く)による治療を開始する。SGLT2阻害薬の使用も可能だが、糖尿病ケトアシドーシスや脱水、サルコペニア、フレイルなどのリスクを考慮し、必要性について慎重に検討する。ビグアナイド薬についても、適正使用に配慮し必要に応じて使用する。経口薬で血糖コントロールが得られない場合は、低血糖に留意しながら持続型溶解インスリン1日1回注射を併用する。

インスリン依存状態への進行に伴い可能であれば強化インスリン療法へ切り替えるが、患者の身体機能や認知機能、心理状態、社会・経済状況などを考慮し、配合溶解製剤や混合型製剤の1日2~3回注射法を選択する場合がある。しかし、きめ細かな血糖調整は困難なため、現実的には(重症)低血糖や著明な高血糖にならない程度の緩やかな血糖コントロールを目指すことになる。

診断当初よりインスリン依存状態(あるいはその可能性やリスクが高い状態)にある場合は、高齢者においても原則的に強化インスリン療法を開始するが、病状によっては持続型溶解インスリン1日1回注射±経口血糖降下薬(SU薬は除く)も考慮する。高齢者においても可能な限り血糖自己測定や持続血糖モニターを活用し、日々の血糖調整に加えて(重症)低血糖や著明な高血糖の早期発見・予防に努めることが大切である。

図 高齢の緩徐進行1型糖尿病の治療の流れ(私見)



以上、私見を交えて解説したが、緩徐進行1型糖尿病の治療は今後さらに議論を深め、コンセンサスを図っていくべき臨床課題と考える。学会などで皆さまの忌憚のないご意見をお聞かせください。

参考文献

- 1) 田中 昌一郎, 他. 糖尿病 54 (1) : 65-75, 2011.
- 2) Maruyama T, et al. J Clin Endocrinol Metab 93 (6) : 2115-2121, 2008.
- 3) Shimada A, et al. Diabetes Metab Res Rev 27 (8) : 951-953, 2011.
- 4) Awata T, et al. Diabetes Ther 8 (5) : 1123-1134, 2017.
- 5) Pozzilli P, et al. Diabetes Obes Metab 20 (6) : 1490-1498, 2018.
- 6) Danne T, et al. Diabetes Care 42 (6) : 1147-1154, 2019.
- 7) Erondu N, et al. Diabetes Care 38 (9) : 1680-1686, 2015.
- 8) Hsieh SD, et al. Tohoku J Exp Med 142 (3) : 249-260, 1984.