



— 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: 糖尿病学維新 つなぐ医療、拓く未来

第66回日本糖尿病学会年次学術集会 見どころ聴きどころ 西尾 善彦

Diabetes Front: 2型糖尿病のNAFLD/NASHについて —臨床の最新知見—

.....ゲスト: 篁 俊成 ホスト: 川浪 大治

TOPICS: 糖尿病医が知っておくべき「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」のポイント

.....石垣 泰

ZOOM UP: 糖尿病医のNAFLD/NASHへのアプローチ 高橋 宏和

Q&A: 2型糖尿病の高齢女性の大腿骨近位部骨折予防 —診断の確認項目と方策— 竹内 靖博

©2023 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

糖尿病学維新 つなぐ医療、拓く未来

第66回日本糖尿病学会年次学術集会 見どころ聴きどころ

●第66回日本糖尿病学会年次学術集会 会長 西尾 善彦(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 糖尿病・内分泌内科学)

10年ぶりの九州そして初の鹿児島開催

第66回日本糖尿病学会年次学術集会は、2023年5月11日(木)から5月13日(土)までの3日間、鹿児島県鹿児島市で開催され、今回は第9回肝臓と糖尿病・代謝研究会が5月13日(土)に併催となる。九州での日本糖尿病学会年次学術集会は、荒木栄一先生が熊本市で主宰された第56回大会(2013年)以来10年ぶりとなる。また、鹿児島での開催は今回が初めてである。

COVID-19感染症の拡大により、第63回、第64回の年次学術集会は完全オンラインでの開催となった。昨年の第65回の年次学術集会は3年ぶりに現地対面参加が再開され、オンラインとの組み合わせによるハイブリッド開催になり、約12000名の参加者のうち4000名を超える現地参加により久々の熱気あふれる年次学術集会を経験できた。

今年度も昨年に引き続きハイブリッド形式の学術集会を予定しており、COVID-19感染症の状況にもよるが、現時点での感染者の状況を見る限り、昨年を上回る対面参加者数となることを期待している。

オンラインはリアルタイム配信とオンデマンド配信の併用

ハイブリッド開催の形式として、一般演題に関しては口演、ポスター発表(デジタルポスター形式)ともにライブ感のある発表経験を積んでいただくことを重視して、現地での対面形式での発表のみとする予定である。一方、ディベートセッション、シンポジウムに関してはできるだけ多くの参加者にご視聴いただける機会を提供したいということから、ライブ配信を併用して現地参加できない参加者にも配慮した形式とさせていただいた。

特に特別講演に関してはライブ配信に加えてオンデマンド配信にも対応して、より多くのご視聴をいただけるように配慮した。また、教育講演に関しては、専門医の維持のための単位取得が必要な多くの参加者の方の利便性を配慮してオンデマンドによる視聴により確実にご希望の講演の視聴が可能ないように配慮させていただいた。

事情が許す限り現地参加を

この数年は世界中がCOVID-19に振り回され学会や研

研究会はオンライン形式で行われ、会議や討論もコンピューター画面を通じて行うことにずいぶん慣れてきた。実際オンライン形式にもたくさんのメリットがあることはよく理解できたが、やはり対面開催による学会場での直接の質問や討議、発表後の情報交換などは学会参加の醍醐味であり、事情が許す限り、ぜひとも現地参加していただき学会を盛り上げていただければ幸いである。

糖尿病合併症研究の第一人者による特別講演を予定

学会の内容であるが、特別講演にはジョスリン糖尿病センターの George L. King 先生とペンシルベニア大学の Katalin Susztak 先生を予定している。

King 先生は糖尿病血管合併症の成因に関する基礎研究の第一人者であり、私を含め多くの日本人研究者の指導をしていただいている。一方、Susztak 先生は糖尿病性腎症の分子機構研究の第一人者でありお二人の講演を聴講いただければ、糖尿病合併症研究の基礎的分野における歩みと到達点を俯瞰していただけると期待している。

さらにもう一人、志學館大学教授・鹿児島県立図書館館長の原口泉先生に明治維新についてご講演いただく。日本の近代化の出発点となった明治維新において大きな役割を担った鹿児島の地で、あらためて明治維新に思いをはせていただければと考えている。

本学会の目指すところ

シンポジウムにおいては糖尿病学の全般に関して、基礎的分野から臨床的分野までできるだけ全範囲を網羅できるように 35 のテーマを設けて開催する。

特に今学会のテーマを『糖尿病学維新』としたことを意識して、今後数年で大きく変革するであろうと予想される糖尿病治療の臨床的問題についてさまざまな観点から取り上げた。

血糖モニター機器とインスリンポンプの連携、新たなインクレチン関連薬の開発、SGLT2 阻害薬による臓器保護効果の臨床的エビデンスの登場、新規経口薬の登場など、この数年はまさに糖尿病臨床における維新といえる展開を示している。

これまでは医療介入がなかなか困難であった肥満に起因する糖尿病での肥満そのものへのアプローチも、外科的、内科的選択肢を比較検討して選択が可能になりつつある。さらに、今学会では糖尿病医療学の分野にも力を注いでおり、対面開催の利点を生かしてのワークショップ形式の採用や、久々に糖尿病劇場も復活させていただいているので、この分野に関心の高い先生方や新たに学びたい方にもぜひ

積極的にご参加いただきたい。

また、私が日常診療で疑問に感じること、困っていることをテーマや症例として取り上げたディベート／教育セッションを「会長こだわり企画」として設けているのも期待していただきたい。

一般セッションに関しては従来の形式を踏襲して行う予定である。口演とポスター発表合わせて約 1360 の演題をご投稿いただいた。

今回より、倫理審査の事前承認が必須となったことから、演題登録のハードルが上がり、登録数の減少につながることも懸念していたが、幸いそのようなこともなく多くのご登録をいただけた。印象的なのはインクレチン関連薬治療、特に GLP-1 受容体作動薬関連の演題が圧倒的に多かったことであり、糖尿病臨床での関心度の高さを反映したものと考えられる。

おもてなし企画

最後に、「おもてなし企画」も鋭意準備中であることをお伝えしたい。鹿児島は県外の方の想像以上に食べ物のおいしい所であり、和牛、黒豚、地鶏、魚、サツマイモなど枚挙にいとまがない。さらに、プレミアム焼酎だけではなく隠れた焼酎の逸品銘柄もそれこそ数え切れないほどあり、ぜひ多くの方に楽しんでいただけるように企画を立案中である。また、鹿児島市内およびその近郊にはさまざまな泉質を楽しめる温泉が数多くあるので、温泉好きの方にもぜひ楽しみにしていただきたい。

JDS 2023
The 66th Annual Meeting of the Japanese Diabetes Society

JDS66
糖尿病学維新
つなぐ医療 拓く未来
Kagoshima 2023

第66回
日本糖尿病学会 年次学術集会
同時開催：第9回肝臓と糖尿病・代謝研究会
2023年5月11日(木)～13日(土)

会場：城山ホテル鹿児島、かごしま県民交流センター、宝山ホール
司会：西尾 善彦
鹿児島大学大学院医学総合研究科
糖尿病・内分泌内科学

運営事務局：日本コンベンションサービズ株式会社 関西支社
〒541-0042 大阪市中央区今橋 4-4-7 京阪神産婦ビル 2F
TEL: 06-6221-5933 FAX: 06-6221-5939

in KAGOSHIMA

Diabetes Front

2型糖尿病のNAFLD/NASHについて

—臨床の最新知見—



ゲスト 籾 俊成 先生

(金沢大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学)

近年、肝疾患において非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) が増えており、中でも非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) の増加が注目されている。今回は2型糖尿病のNAFLD/NASHについて、編集委員の川浪大治先生が、本領域のスペシャリストの一人である籾 俊成先生と対談し、先に発表された臨床試験結果や最新知見について伺った。

*対談はonlineで行いました。写真は今回の対談時のものではありません。



ホスト 川浪 大治 先生

(福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科学)

新しい概念の脂肪性肝疾患 MAFLD (マッフルディー)

川浪 まずNAFLDとNASHについて教えてください。

籾 NAFLDは、肥満や糖脂質代謝異常などの因子に深く関連する非アルコール性脂肪性肝疾患を指し、そのうち、

肝硬変、肝癌へ進展するリスクの高い肝疾患がNASHです。

ただし“nonalcoholic”に限定されており、飲酒習慣のある人や他の肝疾患を持つ人を除外するので、例えばC型肝炎などのウイルス性肝疾患やアルコール性肝障害などを持つ人に肥満、糖尿病などの因子が加わった場合は、病態としては明らかにNAFLD/NASHと同様であっても、診断はC型肝炎やアルコール性肝障害になります。その病態

図1 脂肪性肝疾患の新たな概念 metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) : 国際専門家委員会によるコンセンサスステートメント



参考文献1)より引用改変

の背景に隠れているリスクを正確に評価できない点がジレンマでした。

川浪 メタボリックシンドロームとの関連性は大きいのですか。

篁 そうです。まだ確立はしていませんが、最近新しい概念として提唱されているのが、代謝異常を伴う脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: MAFLD) です (図1)¹⁾。脂肪肝が前提となり、過体重・肥満がある、2型糖尿病がある、あるいはこれらがなくても従来のメタボリックシンドロームに該当するリスクを2つ以上併せ持てば MAFLD と定義してもよいこととなります。

川浪 MAFLD は痩せ型の人でもなり得るのですね。

篁 アジア人ではオーバーウエートは BMI 23kg/m² 以上と定義していますが、BMI 23kg/m² 以下であっても、脂肪肝があって代謝異常があれば MAFLD と定義することができます。

肝臓の炎症・線維化と高血糖について

川浪 高血糖が肝臓の炎症・線維化を促進するという話がありますが、どのようなメカニズムなのでしょう。

篁 そこを明らかにしたいと考えています。

肝臓に蓄積する脂肪は、約60%が内臓脂肪由来の、門脈を介して肝臓に流れ込む遊離脂肪酸です²⁾。食事の影響が約15%で、約26%は de novo lipogenesis といって肝臓で合成されます。肝臓で合成される脂肪は、血糖コントロールが十分ではない糖尿病患者によく見られるような高インスリン血症や高血糖によって、それぞれ転写因子 SREBP-1c、ChREBP を介して脂肪合成酵素 (lipogenic enzymes) が誘導されて亢進してきます。

高インスリン血症、高血糖が著しい人では、本来26%である de novo lipogenesis の影響が高まるので、肥満症に見られる高インスリン血症や遊離脂肪酸の亢進のみならず、高血糖も肝臓の脂肪化を促進していきます。特に炎症・線維化には肥満にもまして血糖の影響が高いと考え、その機序に興味を持っています。炎症・線維化が進展し肝硬変のような状態の burned-out NASH になると、脂肪組織が減少し、トランスアミナーゼなども低下して体重はむしろ減り始めますが、一つにはその影響があるのかもしれませんが。

川浪 痩せ型の人でも MAFLD になるということでしたが、高血糖の影響が大きいのでしょうか。

篁 脂肪化、つまり脂肪肝という点では、やはり肥満の影響は大きいと思います。一方、de novo lipogenesis の影響というのはそれほど大きくないながらも、高血糖が続いている人、あるいは清涼飲料水の多飲などで高インスリン・高血糖が続く人では、肝臓が脂肪化しているので、高血糖

の影響もあります。一に肥満、二に高血糖だと思います。

“隠れNASH”のを見つけ方と診断のポイント

川浪 NASH と診断するには、生検は必須でしょうか。

篁 生検はゴールドスタンダードですが、いくつか課題があります。侵襲的であるということや、炎症や線維化は肝臓に均一に生じるわけではないため、サンプリングの部位によって過小評価や過大評価になることです。

肝臓の脂肪化と線維化は、超音波や MRI を利用したエラストグラフィで評価できます。近年、消化器内科の先生方は肝生検をできるだけミニマムにして、複数のモダリティによる画像で評価する傾向にあります。ただし脂肪化と線維化をつなぐ炎症と肝細胞変性を評価するイメージングがまだ確立しておらず、そこを評価できるのが肝生検です。

川浪 われわれ糖尿病医は、日常診療において、NAFLD/NASH、MAFLD の診断をどのようなステップで進めていけばよいですか。

篁 糖尿病は NASH の炎症・線維化の促進に関与するので、糖尿病外来で単純性脂肪肝と NASH を見分けることは重要です。糖尿病外来で NASH をスクリーニングして見落とさない、また消化器内科と連携して肝癌を見つけていくことが大切だと思います。

NASH のスクリーニング、すなわち“隠れNASH”のを見つけ方をお話しします。

ポイントは3つあります。①**まず皮膚を診る**です。肝障害の皮膚所見には、手のひらの外周が赤くなる手掌紅斑 (palmar erythema)、頬・上腕などの上半身の毛細血管が拡張して不規則に広がり紙の赤い繊維のように見える紙幣状皮膚 (paper dollar skin)、顔面・頸部・胸部・上腕などの上半身に毛細血管が遠心性に広がるクモ状血管腫 (vascular spider) などがあります。頬の毛細血管拡張は早めに現れます。

皮膚所見があれば、次は②**血小板数を診る**です。血小板数が20万 (×10⁴/μL) くらいになると要注意です。他の疾患が除外できれば約20万 (×10⁴/μL) 以下で進行 NASH を、15万 (×10⁴/μL) 以下で肝硬変を疑います³⁾。NASH の患者では20万 (×10⁴/μL) 程度で肝癌のリスクが高まるという報告もあります。

3つ目は③**AST/ALT 比を診る**です。ALT 優位 (AST < ALT) であれば NASH であってもしばらくの間は単純性脂肪肝ですが、AST 優位 (AST ≥ ALT) になると、線維化が進行した NASH になりますので、消化器内科と連携するべき症例かと思います。

②と③は、線維化の進行度を評価する FIB-4 index の構成要素です。年齢を加えて計算すると、FIB-4 index のスコアが出ます。NASH のカットオフ値は2.67です。電子

カルテで自動計算される施設もあります。

川浪 日常診療において身体観察が重要であり、ルーティンで行う血液検査から FIB-4 index のスコアを割り出すことで、NASH のスクリーニングが可能だということですね。スクリーニングの次は画像検査でしょうか。

篁 超音波の検査は必ずやっていただきたいと考えます。超音波エラストグラフィは全ての施設にあるわけではないですが、可能な場合は検査します。それから血液検査では、ヒアルロン酸やIV型コラーゲンなどの線維化マーカーも参考になります。MR エラストグラフィは消化器内科の先生からオーダーしてもらおうとよいと思います。

NASH の患者では、肝硬変に至る前に肝細胞癌が発生するケースがあるので、肝硬変でなくても、消化器内科と連携し年1回は肝細胞癌のスクリーニングを行うことが大切です。

SGLT2阻害薬、SU薬投与の臨床試験結果について

川浪 昨年発表された、NAFLD 患者に SU 薬または SGLT2 阻害薬を投与した臨床試験についてお聞かせください。

篁 NASH について、何が最も影響して肝臓の線維化に至るのかを明らかにしたいと考え、今から13年前、当時39例の連続肝生検の結果を発表しました⁴⁾(図2)。あくまでパイロット研究です。1~8.5年間経過観察し、前後で肝生検を行った結果、約1/3の人で線維化が軽減し、約1/3の人で線維化が進展していました。臨床パラメータを多変量解析で絞り込むと、最終的に残った線維化軽減の因子は、

HbA1c 低下とインスリン投与でした。インスリン投与が線維化に保護的に作用した点にやや驚きました。成長ホルモン・IGF-1 シグナルが欠乏していると NASH のリスクが高まることが報告されており、インスリンも同様に炎症・線維化に保護的に作用する可能性があります⁵⁾。

そこで高血糖とインスリンの問題を介入研究によって明らかにしたいと考えました。NAFLD 患者に SGLT2 阻害薬(トホグリフロジン群)または SU 薬(グリメピリド群)を投与し、血糖を同等に低下させながら、一方は内因性のインスリン分泌を低下させ(トホグリフロジン群)、一方にはそれを増加させ(グリメピリド群)、その比較を行ったのです。1年間前後でプライマリーエンドポイントを肝病理に置くという非常に厳しい臨床研究を遂行しました。

結果は、トホグリフロジン群もグリメピリド群も同等に

図2 HbA1c変化量と肝線維化進展との関係



図3 NAFLD患者に対するトホグリフロジンあるいはグリメピリド投与1年後の肝組織スコアの変化



血糖を低下させ、トホグリフロジン群のみが体重を低下させて、グリメピリド群はニュートラルでした。プライマリーエンドポイントとして、トホグリフロジンは、肝臓の脂肪化を65%、肝細胞風船様腫大(肝細胞変性)を55%、肝細胞炎症を50%、そして肝臓の線維化については60%も軽減させたのです(図3)⁶⁾。意外なことにSU薬も、肝細胞風船様腫大を有意に軽減させ、線維化を軽減させる傾向を示しました。

川浪 それはSU薬でインスリン分泌が増えたことが、保護的に働いたためでしょうか。

篁 血糖低下に加えてインスリン分泌亢進も影響しているのかもしれませんが。

これまで肝病理に有効な糖尿病関連薬には、ピオグリタゾン(pioglitazone)^{7, 8)}、ビタミンE(vitamin E)⁸⁾、オベチコール(obeticholic)酸⁹⁾、リラグルチド(liraglutide)¹⁰⁾、セマグルチド(semaglutide)¹¹⁾が報告されていますが、いずれも3~4割程度の線維化軽減効果でした。今回のトホグリフロジンによる線維化軽減率は6割ですので、重要な結果といえます。

トホグリフロジン群のサブ解析結果では、脂肪化の軽減には体重減少とHbA1c低下が共に影響しています。一方、線維化の軽減については元の血糖値が高い人ほど、そして血糖値が下がった人ほど軽減しています。体重は逆に作用し、むしろ体重が増加した人の方が線維化は軽減しています。これは線維化が進むことで痩せてしまうようなburned-out NASHの病態も一部反映していると思います。

脂肪化には高血糖と肥満が共に影響しますが、線維化に対しては血糖低下が影響していることが改めて分かりました。肥満の程度が軽度な日本人での解析から見えてきた“糖尿病脂肪肝炎(diabetic steatohepatitis: DiSH)”という病態が存在するかもしれません。

トホグリフロジン群の遺伝子発現解析を行ったところ、エネルギー代謝、炎症・線維化に関与する遺伝子の肝発現は、肝組織学的変化と相関し、トホグリフロジンによって改善することが示されました。

川浪 他にも体重減少、血糖降下の作用を持ちNASHに効果のある薬剤がありますが、先生のこの研究では、SGLT2阻害薬が、これまでの結果を凌駕するような大変印象的な効果を示しました。その要因について教えてください。

篁 SGLT2阻害薬の多面的な作用については、今後もまだ多くの検討が必要ですが、例えば、ヘマトクリットを高めて、低酸素を是正する働きが血管内皮細胞を守り、それが肝臓への効果に関わっているようなことがあるかもしれないと考えています。

現在、2型糖尿病に、心不全やタンパク尿を伴うCKDを合併すると、ファーストラインとしてSGLT2阻害薬が推奨されつつあります。今後、NAFLDを合併するケース

でも、同様にSGLT2阻害薬が推奨される日が来る可能性はあると思います。

今後の課題と展望 治療薬の開発

川浪 最後に、NAFLD/NASHについて今後の課題、展望をお聞かせください。

篁 炎症・肝細胞変性をどう評価していくかという診断上の課題があります。多くのNASH患者を潜在的に診ていらっしゃる糖尿病診療に携わる先生方が、NAFLDの中からハイリスクNASHの患者を拾い上げ、消化器内科と連携して、肝硬変、肝不全、肝癌をスクリーニングすることが求められます。

治療薬の開発については、日本人を対象とした検討により、DiSHの病理が明らかになってきましたが、世界的には肥満ベースのNASHが大多数なので、そういうケースにはこれから臨床に登場してくる高用量のGLP-1受容体作動薬やGIP/GLP-1受容体作動薬に期待が持てると思います。治療にはまだ多くの課題がありますが、光も見えてきています。

川浪 われわれ糖尿病医は、糖尿病の併存症としてのNAFLD/NASHにもっと目を向けて診療していかなければならないと再認識いたしました。本日は貴重なお話をありがとうございました。

参考文献

- 1) Eslam M, et al. J Hepatol 73(1): 202-209, 2020.
- 2) Donnelly KL, et al. J Clin Invest 115(5): 1343-1351, 2005.
- 3) Yoneda M, et al. J Gastroenterol 46(11): 1300-1306, 2011.
- 4) Hamaguchi E, et al. Diabetes Care 33(2): 284-286, 2010.
- 5) Takahashi Y, et al. Gastroenterology 132(3): 938-943, 2007.
- 6) Takeshita Y, et al. Diabetes Care 45(9): 2064-2075, 2022.
- 7) Belfort R, et al. N Engl J Med 355(22): 2297-2307, 2006.
- 8) Sanyal AJ, et al. N Engl J Med 362(18): 1675-1685, 2010.
- 9) Neuschwander-Tetri BA, et al. Lancet 385(9972): 956-965, 2015.
- 10) Armstrong MJ, et al. Lancet 387(10019): 679-690, 2016.
- 11) Newsome PN, et al. N Engl J Med 384(12): 1113-1124, 2021.

TOPICS

糖尿病医が知っておくべき「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版」のポイント

●石垣 泰(岩手医科大学医学部 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科分野)

はじめに

動脈硬化性疾患発症の高リスク群である糖尿病患者においては、LDLコレステロール(LDL-C)のコントロールが重要視される。糖尿病患者のLDL-C管理目標値の変更を中心に「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」¹⁾のポイントについて述べていきたい。

一次予防糖尿病患者のリスク層別化

一次予防糖尿病患者には、さまざまな病期の患者が混在していることから、ガイドライン改訂に当たってリスク層別化が試みられた。システマティックレビューの結果を踏まえて、糖尿病に家族性高コレステロール血症(FH)、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患(PAD)、細小血管症(糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害)合併、喫煙、血糖コントロール不良状態の持続などを合併した場合、冠動脈疾患のリスクを上昇させることが示された。

その中で、FHや非心原性脳梗塞は、それ自体が厳密な管理

を要する病態に分類されるため、PAD、細小血管症の合併と喫煙ありの一次予防糖尿病患者を特に高リスク群と考えた。

具体的なLDL-C値設定のエビデンスに乏しいものの、一次予防2型糖尿病患者を対象にスタチン治療で介入したCARDS試験では、4年後のLDL-Cはプラセボ群120.7 mg/dLに対しスタチン群で81.6 mg/dLまで減少し、主要心血管イベントは大きく減少した²⁾。

また、糖尿病網膜症を有する日本人一次予防2型糖尿病患者を対象とし、強化療法群(目標LDL-C 70 mg/dL未満)と通常療法群(目標LDL-C 100-120 mg/dL)を比較したEMPATHY試験では、研究期間中の平均LDL-Cは、強化療法群76.5 mg/dL、通常療法群104.1 mg/dLで管理されたものの、複合心血管イベントに有意差は認められなかった³⁾。しかし、LDL-C管理目標値に到達した症例に限定した解析では、複合心血管イベントが52%有意に減少していた⁴⁾。こうした結果から、PAD、細小血管症合併、喫煙をしている日本人高リスク一次予防糖尿病患者においては現行のLDL-C 120 mg/dL未満の目標値から一段階厳格なLDL-C 100 mg/dL未満を管理目標値とすることが妥当と考えられた(表)。

表 リスク区分別 脂質管理目標値

参考文献1)より引用改変

冠動脈疾患二次予防糖尿病患者の管理目標値

冠動脈疾患二次予防症例では、再発予防のために特に厳格なLDL-C管理が重要である。急性冠症候群発症患者を対象に、スタチン単剤とスタチンにエゼチミブを併用した両群を6年間(中央値)にわたって追跡したIMPROVE-IT試験では、単剤群(期間中の平均LDL-C値 69.5mg/dL)に比べ併用群(同53.7mg/dL)で、心血管イベント発生が有意に減少しており、その差は特に糖尿病の有無別に行われたサブ解析で顕著であった⁵⁾。

日本人においても、安定狭心症患者を対象に低用量と高用量のスタチンの効果を比較したREAL-CAD試験では、高用量群で19%の心血管イベント抑制効果が認められ、サブグループ解析では糖尿病を有する群で抑制効果が大きいことが報告された⁶⁾。こうした成績から、より強力にLDL-Cを低下させることが再発予防に有効と考えられた。

二次予防糖尿病患者では、前回のガイドラインではLDL-C管理目標値は100mg/dL未満、中でも高リスク病態を合併した場合に70mg/dL未満を考慮することとされていた。しかし、積極的なLDL-C低下療法のエビデンスが蓄積したことと、循環器領域の診療現場では二次予防糖尿病患者では積極的なLDL-C低下がコンセンサスとなっていることから、二次予防糖尿病患者では一律にLDL-C 70mg/dL未満を目標とする方針となった(表)。

大血管症予防と脂質残余リスク

脂質管理を進めるに当たってはまずLDL-C管理が優先されるが、糖尿病患者ではインスリン作用不足を基盤とした高レムナント血症や低HDL-C血症、small dense LDL

の増加といった特徴的な脂質異常を合併することから、non-HDL-Cを指標にした高TG血症の管理にも留意する。高TG血症を主とした脂質残余リスクの病態の是正にフィブラート系薬剤やn-3系不飽和脂肪酸が選択される。

おわりに

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」では、動脈硬化性疾患の予防に向けて複数の改訂が行われた。随時(非空腹時)のトリグリセライドの基準値を設定したこと(175mg/dL未満)、動脈硬化性疾患の絶対リスク評価手法として、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞を合わせた動脈硬化性疾患の発症確率を予測する久山町研究スコアを採用したことも重要なポイントである。また、脂質管理目標値は薬物治療介入基準を意味するわけではなく、個々の症例に応じた生活習慣の改善が治療の基本である。

日本人2型糖尿病で危険因子の包括的管理の有用性を検討したJ-DOIT3試験では、強化療法群で複合一次エンドポイントが補正後24%有意に減少し、事後解析では脳血管イベントが58%有意に減少している⁷⁾。糖尿病患者の動脈硬化性疾患の予防には血糖と脂質管理のみならず、高血圧症、肥満症(内臓脂肪型肥満)、喫煙などの危険因子を包括的に管理することが推奨される。

参考文献

- 1) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版, 2022, https://www.j-athero.org/jp/jas_gf2022
- 2) Colhoun HM, et al. Lancet 364 (9435): 685-696, 2004.
- 3) Itoh H, et al. Diabetes Care 41 (6): 1275-1284, 2018.
- 4) Itoh H, et al. Diabetes Obes Metab 21 (4): 791-800, 2019.
- 5) Giugliano RP, et al. Circulation 137(15): 1571-1582, 2018.
- 6) Taguchi I, et al. Circulation 137(19): 1997-2009, 2018.
- 7) Ueki K, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 5(12): 951-964, 2017.

ZOOM UP

糖尿病医のNAFLD/NASHへのアプローチ

●高橋 宏和(佐賀大学医学部附属病院 肝疾患センター、佐賀大学医学部肝臓・糖尿病・内分泌内科)

はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)は2型糖尿病の50%前後に合併する慢性肝疾患である。また近年はその診断基準に糖尿病が加えられる代謝異常関連脂肪肝(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: MAFLD)の概念も普及しつつあるが、いずれにしてもこれらの脂肪肝病態の一部は、肥満や生活習慣病、2型糖尿病を背景として進展し、肝臓や肝硬変に至る。疾患マネジメントにおいて糖尿病医にかかる期待は大きく、その要点を整理する。

① NAFLD診断およびハイリスク群の囲い込みとその実践

NAFLDの有病率はグローバル、またわが国においても25~30%であり、前述の通り2型糖尿病患者においては50%前後である。2型糖尿病を含め、肥満や脂質異常、高血圧などを有する患者では必ず腹部超音波などでのサーベイランスが必要である。

脂肪肝が確定した患者は、NAFLDの最も重要な予後因子である肝線維化の評価を行う。

肝線維化評価にはFIB-4 indexを用いる。FIB-4 indexが1.3以上であれば、進展した肝線維化が否定できないことから、この段階で肝臓・消化器専門医との連携が推奨されている。ただし特に高齢者や糖尿病合併患者ではFIB-4 indexの精度がやや低下することから、追加してIV型コラー

ゲン7s(4.5ng/mL以上)、Mac-2結合タンパク糖鎖修飾異性体(M2BPGi)(1.0 C.O.I以上)などの肝線維化マーカーの血清学的測定を順次行い、高値の症例で連携を考慮するのも一つの方法である。

FIB-4 indexが1.3未満の症例では1年後の腹部超音波やFIB-4 indexの再評価を行う。

② 肝臓・消化器専門医との連携(表)

NAFLDに保険適用のある治療薬がないこと、またピオグリタゾン、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬などが“additional benefit”として脂肪肝病態に良好に作用することから、肝臓・消化器専門医との連携を積極的に行わないケースが散見される。

一方で肝臓・消化器専門医においては、十分な対応を行わずに紹介元へ患者を戻すケースが見受けられる。地域や医療機関の設備や人的資源に応じて連携体制はケース・バイ・ケースであるが、双方の基本的な役割は大きくは変わらない。糖尿病医においては、前述の通りNAFLDをサーベイランスすること、さらにハイリスク=肝線維化が進展している可能性のあるNAFLDの拾い上げを行うことが最も重要である。

肝臓・消化器専門医においては、他の肝疾患の除外、画像診断や場合によっては肝生検まで含めた肝線維化の再評価、肝硬変を疑う症例では胃食道静脈瘤などの肝硬変合併症評価、また肝臓のサーベイランスが行われる。肝臓早期発見のためには6カ月ごとに超音波検査や必要に応じてCT、MRI検査が行われる。症例によっては肝移植の適応が検討

表 NAFLDの診療連携で求められる役割

| 糖尿病医 | 肝臓・消化器専門医 (専門医療機関) |
|-------------------------------------|--|
| ✓ NAFLDのサーベイランス (腹部超音波) | ✓ 肝線維化の再評価・確定診断 (エラストグラフィなどの画像検査、 線維化マーカー測定、肝生検など) |
| ✓ 肝線維化評価 (FIB-4 index、線維化マーカー測定) | ✓ 肝臓サーベイランス (超音波、CT、MRIなどの画像検査) |
| ✓ 統合的な食事・運動療法の継続 | ✓ 統合的な食事・運動療法の立案 |
| ✓ Additional benefitを考慮した薬物療法 | ✓ Additional benefitを考慮した薬物療法 の立案と実施 |

されることもある。

またNAFLDに対する生活習慣介入は、肥満を有する患者では減量が目標とされ、加えて糖尿病合併症やサルコペニアへの配慮も要する。肝硬変症例では夜食療法(late evening snack: LES)が導入されるケースもあり、血糖コントロールに影響する。可能であれば、管理栄養士も含めた紹介先医療機関での統合的な食事・運動療法計画の立案をリクエストすることを考慮する。

またNAFLDの肝病態に“additional benefit”をもたらす薬剤は糖尿病治療薬に限らない。さらに食事・運動療法の見直しや紹介先医療機関での糖尿病治療薬の見直しによって、“additional benefit”を有する糖尿病治療薬の使用が可能となるケースも存在する。糖尿病医、肝臓・消化器専門医、さらに多職種での連携がNAFLDのマネジメントにおいて重要であり、連携先に何を求めるのかを明確にしていく必要がある。

③ 今後の展望

糖尿病診療においては、血糖コントロールのみならず、細小血管合併症、心血管疾患を含めたさまざまな合併症のリスク評価とそのマネジメントで糖尿病医は多忙を極めてい

る。また不要な検査は患者負担が増大する。そのため、“気が付いたら肝硬変であった”“肝癌が既に進行していた”といった不幸なケースを回避するために、NAFLDのリスク管理を漏れなく、かつ極力、糖尿病医に負担がかからないように行えるシステム作りが重要である。

近年、多くの電子カルテや外注検査結果によりFIB-4 indexが表示可能となってきている。また既に利用している療養連携手帳やクリニカルパス、検査計画表などに腹部超音波検査やFIB-4 indexの評価を包含することも一案である。

まとめとして

NAFLDやMAFLDの診療連携と、そこで期待される糖尿病医の役割は現時点で流動的な部分が多く、さらに将来的に薬物療法が確立されると、連携体制は大きく変化する可能性がある。

しかし現時点でハイリスクNAFLDを合併した糖尿病患者の予後を向上するために、地域の糖尿病医、肝臓・消化器専門医が協力し双方を補完し、高め合うことができる関係性を構築することは極めて重要である。

Q&A

2型糖尿病の高齢女性の大腿骨近位部骨折予防

—診断の確認項目と方策—

Q

2型糖尿病を持つ高齢女性の大腿骨近位部骨折を防ぐポイントについて教えてください。(宮城県 K.N)

A



竹内 靖博

国家公務員共済組合連合会
虎の門病院 内分泌センター

1. 骨折リスク因子としての2型糖尿病

欧米の白人を対象とした観察研究では、2型糖尿病患者は非糖尿病対照者と比較して骨密度が高いことから、2000年ごろまでは2型糖尿病と骨折の関連性の検討は十分ではなかった(図)。21世紀に入ると臨床疫学的研究の進歩により、2型糖尿病を持つ白人高齢女性の骨折リスクの上昇が明らかにされた¹⁾。これは糖尿病患者の骨強度は骨密度(bone mineral density: BMD)から推測されるよりも低いことを示唆し、糖尿病の病態は骨質(bone quality)の劣化による骨強度の低下であるという考え方が注目されることとなった。現在では糖尿病患者における骨折リスク上昇は、糖尿病性骨症という特有の病態によるという理解が広まりつつある。

具体的には、2型糖尿病患者では大腿骨近位部骨折の相対リスクは1.3~2.8倍に上昇する²⁾。2型糖尿病患者では非糖尿病者に比して骨密度が有意に高い¹⁾が、大腿骨頸部の骨密度で補正すると、2型糖尿病患者の大腿骨近位部骨折リスクは非糖尿病者よりも高い¹⁾。

コホート研究であるRotterdam研究では、観察開始時にHbA1c 7.5%以上の2型糖尿病群では、非糖尿病群と比較して全骨折のリスクが1.47倍に上昇した³⁾。一方、HbA1c 7.5%未満の2型糖尿病群は、非糖尿病群と比較し

て骨折リスクに有意差を認めなかった。

わが国ではJ-DOIT3試験のサブグループ解析で、2型糖尿病を持つ女性では、標準的な骨折リスク評価ツールで算出されるよりも骨折発生率が高いと報告されている⁴⁾。糖尿病治療薬のチアゾリジン誘導体は骨折リスクの上昇と関連し、J-DOIT3試験では、女性においてピオグリタゾンが骨折リスクを高める可能性が明らかにされている⁴⁾。

2. 2型糖尿病患者の大腿骨近位部骨折を防ぐために確認する項目

1) 原発性骨粗鬆症の診断基準に該当するか？

該当する場合は骨粗鬆症の薬物治療が推奨される。既存骨折の有無とその部位(椎体、大腿骨近位部、その他)と骨密度を確認し、椎体もしくは大腿骨近位部骨折があれば要薬物治療である。骨密度が若年成人平均値の70%以下もしくはTスコア-2.5SD以下なら、骨折の有無にかかわらず要薬物治療となる。

2) 年齢は？

75歳以上の日本人女性の骨折リスクは、骨粗鬆症の薬物治療対象となるほど高い。2型糖尿病を持つ75歳以上の女性の場合は、まず骨粗鬆症治療薬を始めることを考慮する。

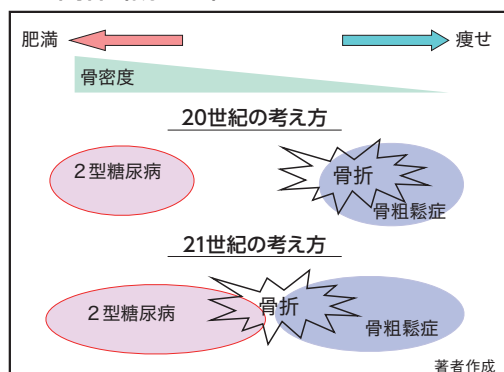
3) 骨密度は？

50歳以上の女性であれば骨密度の評価は可能な限り実施する。原則的に、腰椎または大腿骨頸部あるいはトータルヒップ領域の骨密度を二重エネルギーX線吸収度測定(DXA)装置で評価する。糖尿病患者では骨密度による骨折リスクは過小評価されるため、Tスコア換算では、実測値より0.5SD低く見積もるとする意見もある。具体的には、低骨密度で原発性骨粗鬆症と診断されるのはTスコア-2.5SD以下であるが、糖尿病患者の場合は-2.0SDをカットオフ値とする提案がある⁵⁾。

4) 血糖管理の状況は？

HbA1c 7.5%および罹病歴10年以上が有意な骨折リスク上昇と関連する血糖管理の目安となる。コホート研究では、HbA1cと骨折リスクとはおおむね相関する。

図 2型糖尿病と骨粗鬆症および骨折との関係(概念図)



3. 骨折予防の方策

1) 生活指導は？

運動指導は、骨粗鬆症のある糖尿病患者においても有用であり、骨密度の改善よりも転倒予防に主眼を置くことが大切である。従って、下肢および体幹筋の強化やバランス感覚を改善する運動が望ましい。スクワット、爪先立ちや片脚立ちは屋内で簡便にできる方法である。

食事療法では、過度の体重減少は骨密度の低下をもたらす可能性がある点に注意が必要である。カロリー制限により、乳製品や魚類の十分な摂取に制約がある場合、ビタミンDとカルシウムのサプリメントの補充が勧められる。ビタミンDは、天然型ビタミンD 1000～1200国際単位を1日摂取量の目安とする。サプリメントのカルシウム摂取量は1回当たり500mgを超えないように配慮し、ビタミンDの充足度は、血清25-ヒドロキシビタミンD値が30ng/mL以上を目安とする。

2) 骨粗鬆症治療薬の処方例は？

骨折予防のための薬物治療は、糖尿病患者の場合も原発性骨粗鬆症と基本的に同様である。骨折発症をエンドポイントとして糖尿病患者のみを対象にした前向き介入研究は存在しない。骨粗鬆症治療薬の大規模臨床試験での糖尿病患者のみを抽出したサブグループ解析結果では、多くの薬剤で、糖尿病患者にも非糖尿病患者と同等の効果が期待できることが報告されている。

アレンドロネートあるいはラロキシフェンを投与した場

合の骨折リスクに関するコホート研究では、両薬剤共に糖尿病患者と非糖尿病患者との間で有意差を認めなかった。この結果は、両薬剤の骨折抑制効果は糖尿病患者も非糖尿病患者と同程度と示唆している。早期の骨折予防では、アレンドロネートなどのビスホスホネート薬の処方が標準的で、週1回内服、月1回内服・静注、年1回点滴静注の選択肢があるため使い分けが可能である。抗RANKL抗体のデノスマブは6カ月に1回の皮下注であり、内服薬の多い患者には良い選択肢となる。しかし一方で、デノスマブは休薬後に急速な骨密度低下を来すため、確実な継続が必要である。

これらの薬剤には抜歯後に顎骨壊死症発症のリスクがある。糖尿病罹患は顎骨壊死症のリスク因子のため、歯周病対策と併せて歯科との緊密な連携が大切である。

おわりに

糖尿病治療の進歩と高齢化の進展により、とりわけ2型糖尿病を持つ高齢女性患者では骨折予防が重要な課題となっている。

参考文献

- 1) Schwartz AV, et al. JAMA 305 (21) : 2184-2192, 2011.
- 2) Melton LJ 3rd, et al. J Bone Miner Res 23 (8) : 1334-1342, 2008.
- 3) Oei L, et al. Diabetes Care 36 (6) : 1619-1628, 2013.
- 4) Sasako T, et al. J Clin Endocrinol Metab, 106 (5) : e2116-e2128, 2021.
- 5) Ferrari SL, et al. Osteoporos Int 29 (12) : 2585-2596, 2018.