



— 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  
西村 理明 綿田 裕孝

## 編集長

渥美 義仁

## 編集委員

川浪 大治 中神 朋子  
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：これからの血糖管理指標

—臨床試験におけるContinuous Glucose Monitoring機器選定・  
結果として示す指標の標準化に向けての指針が発表された—…………… 西村 理明

**Diabetes Front**：摂食調節—糖尿病と食欲の基本…………… ゲスト：中里 雅光 ホスト：中神 朋子

**TOPICS**：新型コロナワクチン接種後の1型糖尿病発症について…………… 森岡 与明

**ZOOM UP**：糖尿病性腎症の新しいエビデンスと治療の進歩  
—新エビデンスによるガイドライン改訂を臨床に反映する—…………… 四方 賢一

**Q&A**：妊娠糖尿病の対応について…………… 荒田 尚子

©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

## これからの血糖管理指標

### 臨床試験におけるContinuous Glucose Monitoring機器選定・ 結果として示す指標の標準化に向けての指針が発表された

●西村 理明(東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科)

#### 臨床家・研究者間で同じ尺度を 用いた情報交換が可能に

2023年度においても、糖尿病分野における新薬の臨床試験で選択される主要評価項目(primary endpoint)は、ほぼ100%、HbA1cの改善度である。一方で、糖尿病臨床において、近年、持続グルコース測定(continuous glucose monitoring: CGM)機器の使用頻度が急増している。わが国において、CGM機器の使用に関する保険点数が初めて決定したのは2010年のことである。その後、2017年から間歇スキャン式CGM(intermittently scanned CGM: isCGM)が使用可能となり、CGMを頻用する医療機関数が急増したことは、糖尿病診療に携わる者全てが実感されているのではなかろうか。

この世界的な流れの中、CGMから得られるデータを、より簡便に有効に活用できないかという点について、さまざまな臨床家・研究者が検討してきた。血糖変動に関して、雨後のたけのこのように多様な指標が示され、それを自動計算してくれるホームページまで現れ、エビデンスも存在

しない中、どれを使用したらよいのか、路頭に迷われた方々も少なくないと思う。その中で、非常に単純ながら明確な指標であるTime in Range (TIR)がスロベニアの小児科医Battelinoらから2019年に報告された<sup>1)</sup>のは、あくまでも個人的意見だが朗報であった。TIRの登場により、CGMを使用する臨床、研究に携わるものが同じmetrics(尺度)で情報交換できるようになったからである。

#### TIRの達成は糖尿病患者の 生命予後の延長につながるか

しかし、CGMを用いた臨床研究を行うとなるとさらなる統一が必要となる。そこで、2023年に発表されたのが、同じくBattelinoらによる“Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement”<sup>2)</sup>である。

ここでは、臨床試験におけるTime in Rangeに関するcoreエンドポイントとしての推奨項目として、①Time in Range 70~180mg/dL、②Time below Range<70mg/dL (Time below Range<54mg/dLを含む)、③Time

below Range<54mg/dL、④ Time above Range>180mg/dL(Time above Range>250mg/dLを含む)、⑤ Time above Range>250mg/dL、⑥ Coefficient of Variation、⑦ SD of Mean Glucose、⑧ Mean Sensor Glucose を選択すべき、と明示されている。また、臨床研究でこれらの指標を使用する際には、最低14日間CGMを施行し、その期間に70%以上のデータが得られた参加者のデータのみを使用すべきとも記されている。

細かな点であるが、◎臨床試験の結果としての Time in Range、Time below Range、Time above Range に関しては、1日あたりに占める時間の割合(%)、ならびに24時間に占める具体的な時間(○時間○分)の両者を示すこと、◎安全性、効果、介入の臨床的影響を評価する臨床試験においては、CGM関連のデータは、夜間(0時から5時59分)と日中(6時から23時59分)に分けたものも報告されるべき、◎CGMデータの平均値から得られたグルコース管理指標(Glucose Management Indicator:GMI)とHbA1cと

に乖離が生じることを熟知している必要あり、とも記載されている。

さらに、臨床試験におけるCGM機器選定に関する Consensus Recommendation (表)、が本reviewで明示されたことにより、データ収集におけるCGM機器環境が整備された臨床研究が全世界で行われ、より正確な知見が集積されるようになるであろう。そして、TIRの達成が、糖尿病患者における、合併症の予防・進展阻止、生命予後の延長につながるかについても、この指針が出たことにより、より正確なデータに基づき、その答えが明らかにされる日が来るであろう。

#### 参考文献

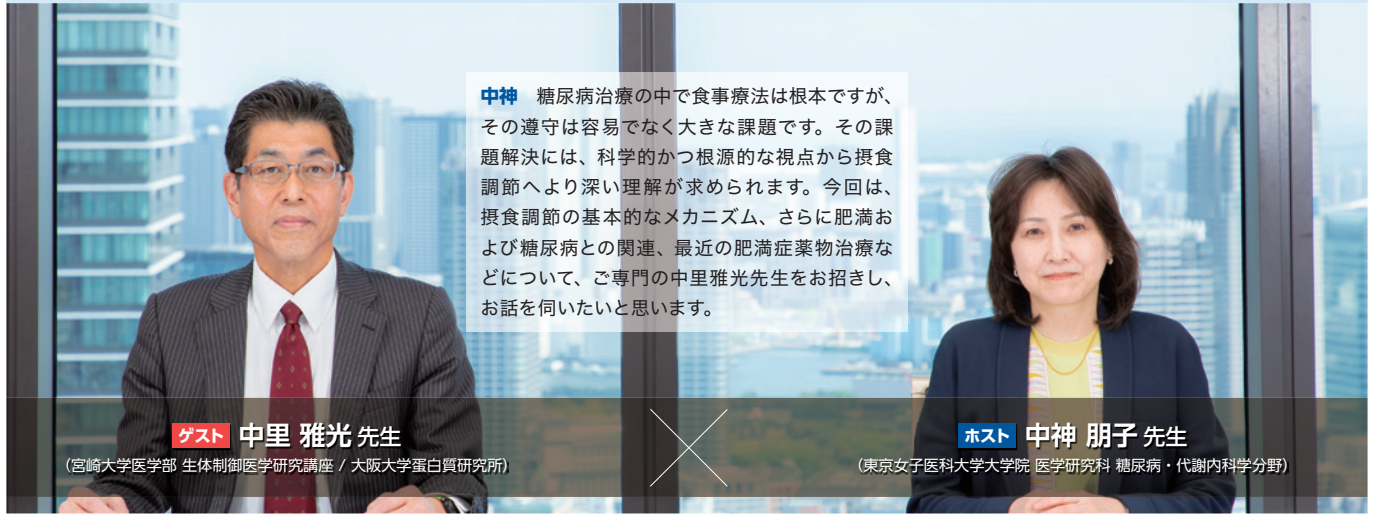
- 1) Battelino T, et al. Diabetes Care 42 (8) : 1593-1603, 2019.
- 2) Battelino T, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 11 (1) : 42-57, 2023.

**表 臨床試験におけるCGM機器選定・使用に関する Consensus Recommendation (抜粋、一部著者が加筆)**

<p>機器の特性・センサーの誤差による影響を避けるために、臨床試験内においては、同一ブランドの同一のCGM機器を使用すべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ブランドとCGM機器を明示する。</li> <li>● 選択されたCGM機器は、添付文書、取扱説明書に従って使用する。</li> </ul> <p>臨床研究に携わる関係者は、CGM機器の製造者が定期的に測定値から血糖値を推定するアルゴリズムをupdateすること、を熟知していなければならない。</p> <p>研究において使用するCGM機器は、統一されたアルゴリズムで運用されるべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 国際共同研究では、同一ブランドの同一のCGM機器であっても、地域によりセンサーが使用するアルゴリズムが異なるため、異なった値が示されることがないようにすべきである。</li> </ul> <p>臨床研究で使用するCGM機器は、公的機関により一般臨床での使用が承認された機器でなければならない。また、安定した測定を行えるよう、承認された方法で運用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 特に、isCGMにおいては、研究への参加者は、1日最低3回、そして8時間に1回はセンサーをスキャンすることを徹底する必要がある。</li> <li>● SMBGによる較正が必要なCGM機器では、研究参加者全員に同一のSMBG機器が供給されるべきである。また、研究参加者は、CGM機器メーカーが示す、使用法、</li> </ul>	<p>較正のタイミング、手技を順守しなければならない。</p> <p>臨床研究で使用されるCGM機器に関して、臨床研究に関連するスタッフ全員、参加者全員、医療従事者全員を対象に十分に習熟できる機会を提供する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究で使用される全てのデータ収集機器、スマートフォンならびにスマートウォッチならびにそのアプリに関しても、習熟する機会を提供すること。</li> </ul> <p>研究開始前の研究プロトコル策定段階で、臨床研究で 사용되는CGM機器の精度について十分に検証すること。民族や人種により研究参加に支障を来さないか、研究対象者ならびに、エンドポイントの評価に適しているかについても検証すること。</p> <p>臨床研究に携わる関係者は、CGM機器メーカーにより、もしくは、すでに報告された研究により示されているセンサーの精度に影響する干渉薬剤(Hydroxycarbamide(抗がん剤:偽性高値)、Acetaminophen(偽性高値)など)について熟知していなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究参加者全員に対して、研究参加前に、特定の薬物をCGM試行期間中に使用するか否か聞き取り調査をしなければならない。</li> <li>● 特定の薬剤の使用を禁止することが、参加者の短期もしくは長期的な健康状態に悪影響を及ぼすようであれば、その参加者をリクルートすべきではない。</li> </ul>
---	---

## Diabetes Front

## 摂食調節—糖尿病と食欲の基本—



**中神** 糖尿病治療の中で食事療法は根本ですが、その遵守は容易でなく大きな課題です。その課題解決には、科学的かつ根源的な視点から摂食調節へより深い理解が求められます。今回は、摂食調節の基本的なメカニズム、さらに肥満および糖尿病との関連、最近の肥満症薬物治療などについて、ご専門の中里雅光先生をお招きし、お話を伺いたと思います。

**ゲスト** 中里 雅光先生

(宮崎大学医学部 生体制御医学研究講座 / 大阪大学蛋白質研究所)

**ホスト** 中神 朋子先生

(東京女子医科大学大学院 医学研究科 糖尿病・代謝内科学分野)

## 恒常的摂食と快楽的摂食

**中神** まず摂食調節について教えてください。

**中里** 摂食には恒常的摂食と快楽的摂食があります(図1)。恒常的摂食は、内分泌系や自律神経系が関与しており、これは末梢臓器において、エネルギーの代謝や蓄積状態、消化管ペプチド、レプチンなどのシグナルによって、主に脳の視床下部でエネルギーのプラスとマイナスを調節しています。これは生物学的に重要です。

快楽的摂食は報酬、喜びであったり、ストレスの解消などに由来するものです。例えば食べ放題だと、元を取らないといけないなど、いろいろなことが摂食の動機付けとなります。これには主にドパミンとかエンドルフィン、カンナビノイドなどが関与していて、脳においては、大脳辺縁系といわれている場所です。

私たちが患者さんに食事療法について尋ねると、適正な体重を保つのに大事なことは、皆さん、理解されています。けれども、しばしば快楽的な摂食といわれるメカニズムによって食べ過ぎてしまうという問題が起こっています。

**中神** 摂食は、われわれが進化していく過程で重要なことだったと思いますが、快楽的摂食が発達してきた引き金みたいなものはあるのでしょうか。

**中里** 農業革命、産業革命を経て、ヒトはより多くの種類の、よりおいしい、よりたくさんの食べ物を手に入れることができるようになってきました。そういった社会的進歩がビジネスに直結し、企業はより多く消費してもらおうと、メディアを通してヒトの食行動を刺激するようになってきました。

**中神** 現代では、時としておなかはずいいていないのに、快楽的に食べてしまうということですね。

**中里** 生活の変化、例えば深夜まで活動するようになったこと、あるいはコンビニエンスストアに代表されるように、安価で簡単に食べられるものを容易に手に入れることが可能になったことが、快楽的摂食を増長させたと考えられます。

## 摂食亢進物質と摂食抑制物質

**中神** 摂食亢進物質、摂食抑制物質について教えてください。

**中里** 消化管では胃体部から大腸に至るまで、多数の摂食調節物質が作られており、その情報は血液を介して直接、また消化器の感覚情報を伝える迷走神経求心路を介して、脳に伝達されます(図2)。Gutペプチドのうち、グレリンは癌カヘキシアに対する摂食亢進効果があり、GLP-1、グルカゴン、GIPは摂食抑制や肥満症治療に効果があり、これらは5Gsとして注目されています。

**中神** 食欲増進、あるいは抑制に対して薬剤によるアプローチができるようになってきたんですね。

**中里** 高齢社会においては、フレイルの抑制などの点から、食欲増進作用も今後ますます大事になってくるだろうと思います。

**中神** 摂食に関わる物質やメカニズムは、人種による差はあるのでしょうか。

**中里** 先ほど申し上げたグレリンやGLP-1などは炭水化物に対する反応性が高い。一方GIPなどは脂肪に対する反応性が高い。一般的にアジアの場合は炭水化物の摂取割合が高く、欧米は脂質が高いので、そういう意味でアジアと欧



米では摂食調節に関与する物質の度合いは違うと思います。

## 摂食調節と肥満症

**中神** 肥満と摂食調節機構との関連性についてお話しただけですか。

**中里** 肥満は「脂肪が蓄積して太っている状態」を指す言葉で、病気を意味するものではありません。一方、肥満症は肥満に伴って合併症がある、または合併症になるリスクが高いため、治療の必要があります。具体的にはBMIが25以上かつ、肥満による11種の健康障害(合併症)\*が1つ以上あるか、健康障害を起こしやすい内臓脂肪蓄積がある場合に肥満症と診断されます。さらにBMIが35以上になると高度肥満症と診断されます。

**中神** 肥満は、摂食調節の不具合によるのでしょうか。

**中里** 肥満については摂食調節物質のセットポイントの問

題があります。今まで、過食は個人の習慣や性格の問題だと考えられていましたが、いろいろなことが分かってきて、実は50~60%は遺伝子に由来することが明らかになってきました。レプチン受容体の異常やメラノコルチン系などの異常の関与も分かっています。

脂肪の蓄積については、インスリンの過剰とコルチゾールの過剰、この2つは大きな問題点だろうと思います。先生が研究されている2型糖尿病の肥満の問題においても、高インスリン血症自体が肥満をもたらす、肥満がまた高インスリン血症をもたらすという悪循環がありますね。

また、ストレスがかかるときにコルチゾールが増えてくる。それで唾液を使ったストレスの判定が行われていますが、コルチゾール増加は脂肪の合成系につながっています。こういうエネルギー同化ホルモンは肥満の病態に関わっているのです。

## 運動でストレス解消を

**中神** 摂食調節についていろいろ分かってきたことがありますが、臨床で肥満を改善するためにはどうすればよいのでしょうか。

**中里** 基本は生活習慣の改善、つまり食生活を変えること、運動習慣を身につけることなどが主体になります。

**中神** それで効果を出すのが難しい人もいます。

**中里** 今までの運動療法の考え方は、運動をすることによる消費カロリーにフォーカスしており、運動療法の継続は難しかったのです。しかし、運動による楽しさや、幸福感を重視した指導を考えていけば、運動によってストレスを減らしてコルチゾールを下げることも可能ではないかと思えますし、さらに運動でインスリン感受性を上げることが、インスリン分泌抑制にもつながります。

**中神** ストレスを解消するような個別化した運動療法が望まれるわけですね。

**中里** HbA1cや肥満が改善することも大事ですが、患者さん自身にとって、治療をすることで健康感が回復したとか、QOLが上がっ

図1 恒常的摂食と快楽的摂食

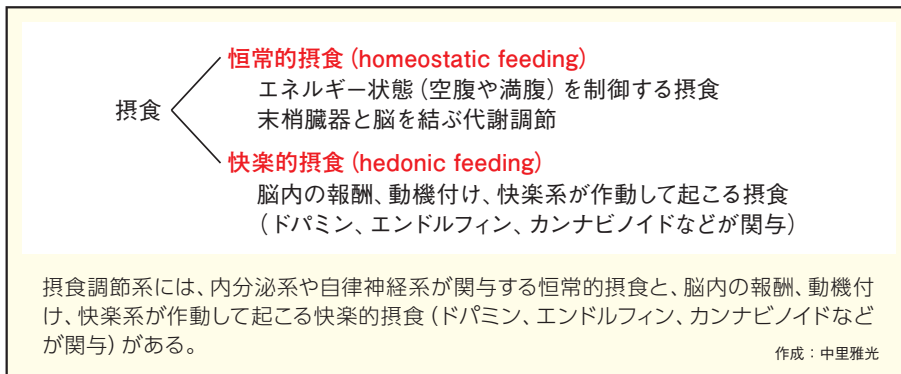


図2 末梢で産生される摂食・代謝調節物質



たとか、仕事に前向きに取り組めるようになったなどのよい影響について評価する客観的なスケールが増えてきており、これからはそういう視点が治療の上で重要性を増してくるのではないかと思います。

**中神** なるほど。さまざまな数字の改善のみではなく、運動が患者さんの幸せに寄与するようなアプローチができたらいいですね。

## 血糖コントロール改善で正常な満腹感を

**中神** 摂食調節の機構は、糖尿病の発症前と後で、変化していくものなのでしょうか。

**中里** インスリンは、脳では基本的には摂食を抑え、副交感神経を介して肝糖産生も抑えるシグナルを出しています。しかし、インスリン抵抗性という状態が脳でも起きてくると、当然そのような作用が減弱します。また、糖尿病が進んでくると、末梢から脳に満腹を伝えるシグナルの感受性が下がり、満腹感を感じにくくなるのが分かっています。

**中神** それは血糖コントロールの改善によって解決してくるものなのでしょうか。

**中里** ある程度の期間であれば改善すると思います。例えば現在MRIで視床下部の摂食調節系の部位に炎症が起きているのが分かりますが、ある時期までは血糖コントロールの改善によって、そのような炎症も抑制されます。

## 摂食調節の薬物治療

**中神** 薬物治療の現状について教えてください。

**中里** 30年ぶりに新登場となる抗肥満薬として2023年3月にセマグルチドが承認されました(図3)。

**中神** セマグルチドはすでに糖尿病薬として使われていますね。

**中里** 今回は肥満症の別の薬剤として承認されていて、週に1回の注射剤ですが、2.4mg/週までの用量を用いることができます。

また糖尿病薬で体重減少作用が認められた持続性GIP/GLP-1受容体作動薬のチルゼパチドが2023年4月に登場しました<sup>1)</sup>(図3)。これは初のGIPとGLP-1の両方の受容体へ作用する糖尿病治療薬です。

**中神** これは血糖コントロール改善とともに摂食調節にもGIPとGLP-1

へのダブルの作用が期待できますね。

**中里** GIPは生理学的濃度では脂肪細胞に脂肪を蓄積する作用があり、体重の増加作用が懸念されてきていましたが、薬理的濃度では、脳において食欲を抑制する作用があることが分かっています。つまり、薬理的な量で投与すると、摂食と体重を抑える働きがあるということです。

**中神** 大変興味深い糖尿病薬だと思います。

**中里** 食事・運動療法で減量に成功しても、リバウンドの問題があります。リバウンドが起こるのは患者さんの意志の問題ではなくて、生物学的な問題、つまり元々のセットポイントの異常です。これくらい食べ物が必要であるというセットポイントの異常ですから、そこへ戻ってしまうのはある意味当然なのだと思います。

**中神** それを変えてあげることはいくつかあるのでしょうか。

**中里** それが期待できるのが、セマグルチドやチルゼパチド、あるいは今後登場してくるさまざまな薬剤なのではないかと思います。もちろん薬剤のみではなく、食事・運動療法とともにうまく用いることで、大きな効果があるのではないかと期待しています。

**中神** GLP-1受容体作動薬を使って最初のうちは体重が減少していくけれど、ある程度過ぎると体重が徐々に元に戻ってきてしまうという経験をしました。

**中里** やはりβ細胞にしり、神経細胞にしり、加齢とともに基本的には数が減っていき再生しません。そのような加齢に伴う現象を抑えるために薬の力が必要になって、場合によっては徐々に薬を増やす必要が出てくるのです。ケースにもよりますが、これは誰が悪いわけでもない加齢現象というべきものなのではないでしょうか。

図3 コアゴニストによる糖尿病肥満症の改善効果



## 高度肥満の問題

**中里** 肥満といっても、当然その程度によって状況は違います。おそらくBMI 30くらいまでが代謝的には正常な肥満、30を超えてくると明らかに代謝異常が起こってきて、35を超えると代謝異常にプラスして無呼吸や関節の問題が生じて、さらに精神的な問題を抱えている傾向があります。

**中神** 高度肥満の人は自己肯定感が低い人が多い印象です。治療の継続のためにも、精神的な問題の改善を図りたいところです。

**中里** そうですね。患者さんとよく相談して、場合によっては精神科や心療内科に紹介する必要があると思います。その場合、本人が納得することが重要です。なお、精神科や心療内科への紹介について、2022年度診療報酬改定で、こころの連携指導料（I）が新設されました。

**中神** 肥満症の治療に先ほどお話しいただいたGLP-1受容体作動薬のセマグルチドが使えるようになることで、患者さんの治療継続につながっていくと思います。食事・運動療法のみでは治療の継続が難しいことが多いのですが、プラスして薬物治療が可能になると効果も出やすくなりますし、薬が受診の動機付けにもなることが期待できると思います。

**中里** 肥満症は病気ではないという認識の人も多く、なかなか医療機関にアクセスしないという問題もあります。しかし実際に薬物による治療法があることによって、われわれもアピールしやすくなります。もちろん必要に応じて肥満手術の方をコンサルすることはあると思いますが、セマグルチドを2.4mg/週まで使うことができるので、その効果に期待していますし、今後も肥満症薬として新しい薬剤が登場してくると思います。

## 摂食調節関連の薬剤

**中神** どのような薬剤が開発中なのでしょう。

**中里** 図3に示すように膵β細胞で産生されるアミリンを含め、グルカゴン、GLP-1、GIPの4種類のペプチドを配

合、あるいはそれぞれのアミノ酸配列を組み合わせたハイブリッドペプチドが、コアゴニストとして糖尿病や肥満症の治療に臨床開発が進められています。

**中神** 作用も多彩ですね。

**中里** グルカゴンは確かに肝糖産生を増やして血糖値を上げます。それはあくまでも低血糖のときの作用で、グルカゴンの基本は肝臓におけるタンパク質、つまりアミノ酸の代謝、あるいはケトンの産生です。脳においては摂食抑制の働きをします。ハイブリッド製剤のチルゼパチドの成功で分かったことは、ターゲットのペプチドの比率によってその問題点をキャンセルできることです。つまりGIPの問題点があってもGLP-1で補うことによって、問題をキャンセルできます。同様のことがこのグルカゴンとGLP-1を活性化するハイブリッド製剤でも考えられると思います。

**中神** グルカゴンは低血糖の対応に用いてきましたので、脳における摂食抑制作用などについてはよく勉強していないと混乱しますね。肥満の研究や治療はさらなる進歩が期待できますので、われわれはよく理解をしていかないといいけませんね。肥満と糖尿病の両方の改善を図る場面は多いですし、セマグルチドなどのインクレチン関連薬は多彩な作用があるので、常に情報を収集して、患者さんに最適な治療を考えていきたいと思います。

**中里** 糖尿病と肥満は関連が深く、肥満の改善はさまざまな代謝の改善にもつながるだけでなく、メンタル面でもよい影響があると思いますので、患者さんのQOLにとって大切です。われわれは全力で適切にサポートしていかなくてはなりません。

**中神** その通りですね。本日は摂食調節や肥満について、多方面から、大変有益なお話をいただきました。ありがとうございました。

\*耐糖能障害、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈疾患、脳梗塞、脂肪肝、月経異常・女性不妊、睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、運動器疾患、肥満関連腎臓病

### 参考文献

1) Heise T, et al. Diabetes Care 46(5): 998-1004, 2023.



## TOPICS

# 新型コロナウイルスワクチン接種後の1型糖尿病発症について

●森岡 与明(大阪公立大学大学院 医学研究科 代謝内分泌病態内科学)

## はじめに

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の世界的流行下において、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)ワクチンの接種が世界的に急速に普及しており、接種済みの人口がすでに全世界で50億人(総人口の70%)を超えている<sup>1)</sup>。大規模接種が始まった2021年以降、因果関係は不明であるものの、SARS-CoV-2ワクチンの接種後にパセドウ病や糸球体腎炎などの自己免疫疾患を発症した症例が報告されている<sup>2,3)</sup>。1型糖尿病の新規発症例についても2022年以降に複数の報告がある。本稿では自験例<sup>4,5)</sup>を含めた報告例を踏まえて、SARS-CoV-2ワクチン接種と1型糖尿病の発症との関係について概説する。

## SARS-CoV-2ワクチン接種後に発症した1型糖尿病の報告例

SARS-CoV-2ワクチンの接種後に1型糖尿病を新規に発症した症例について、2023年4月までに医学専門誌に報告されたものを下表に示す。急性発症1型糖尿病として報告された症例は10例あり(表A)、いずれも初回接種後から高血糖の発症まで4週間以上たっており、HbA1cは高値を示している。また内因性インスリン分泌能は発症時に欠乏に至っていない例も多く、必ずしも糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)を伴ってはいない。膵島関連自己抗体は全例で陽性を示しており、甲状腺自己抗体の陽性例も多い。human leukocyte antigen(HLA)クラスIIの遺伝子型が解析された日本人の2症例においては、いずれも1型糖尿病に対する感受性が確認された<sup>6)</sup>。

劇症1型糖尿病として報告された症例は6例あり(表B、C)、初回接種後より約1週間以内にDKAで発症しているのが特徴である。発症時に内因性インスリン分泌能が欠乏しており、膵島関連自己抗体はいずれも陰性である。HLA遺伝子型が解析された東アジアの3症例についてはいずれも1型糖尿病の疾患感受性が確認された<sup>6)</sup>。劇症1型糖尿病のうち免疫チェックポイント阻害剤の投与が関連する2症例(表C)については、高血糖の発症が初回接種後1カ月程度であるものの、2回目接種の数日後に発症しているこ

とや、HLA遺伝子型が1型糖尿病に感受性を示さない点があるが他の症例とは異なっている。

## SARS-CoV-2ワクチン接種と1型糖尿病の発症との関係

これらの報告例より、因果関係は明らかでないものの、遺伝的素因を有する場合あるいは免疫チェックポイント阻害剤使用のような免疫素因を有する場合に、SARS-CoV-2ワクチンの接種が契機となって自己免疫反応が誘導され、1型糖尿病を引き起こす可能性が考えられる。SARS-CoV-2ワクチンとして今回初めて実用化されたmRNAワクチンが、他のタイプのワクチンと比べて自己免疫異常を惹起しやすいか否かは現時点で不明である。ワクチンに含まれるポリエチレングリコールがアジュバントとして作用する<sup>7)</sup>ことや、mRNAがセルフアジュバントとして作用することにより免疫異常が惹起される<sup>8)</sup>ことが示されており、1型糖尿病を含めた自己免疫異常の発症につき、異なるタイプのワクチンとの比較も今後の検討課題となる。

一方、ワクチン接種の普及状況に比べて報告例が少数であることや1型糖尿病の遺伝的素因の強い白色人種での報告がほとんどないことから、両者の因果関係については慎重に捉えるべきであり、地域性や人種差のある可能性、あるいは個々の1型糖尿病の発症時期がSARS-CoV-2ワクチンの大規模接種の時期と一致しただけである可能性もある。今後のさらなる検討により、SARS-CoV-2ワクチン接種に関連する1型糖尿病の発症頻度および因果関係が明らかにされることが期待される。

## おわりに

COVID-19流行の終息にはワクチン接種の普及が不可欠であるため、ワクチンの安全性の確保が重要である。1型糖尿病の発症時には医療機関での適切な対応が必須になるため、まれながらSARS-CoV-2ワクチンの接種が1型糖尿病の発症契機になり得ることを多くの医療従事者が認識しておくことが望まれる。

## 参考文献

- 1) Our World in Data. 2023 [cited 2023 April 25]. Available from: [https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL)
- 2) Nakatani S, et al. CEN Case Rep 11 (3): 358-362, 2022.
- 3) Patrizio A, et al. J Autoimmun 125: 102738, 2021.
- 4) Sasaki K, et al. J Diabetes Investig 13(7): 1286-1289, 2022.
- 5) Yano M, et al. Intern Med 61 (8): 1197-1200, 2022.
- 6) Kawabata Y, et al. Diabetologia 52(12): 2513-2521, 2009.
- 7) Garvey LH, et al. Br J Anaesth 126(3): e106- e108, 2021.
- 8) Talotta R. Clin Immunol 224: 108665, 2021.

表 新型コロナワクチン接種後に新規発症した1型糖尿病の報告例

	著者・掲載誌	年齢・性別・国	ワクチン種別	接種後発症時期	血糖値 HbA1c DKA有無	血清Cペプチド	膵島関連自己抗体	甲状腺ほか自己抗体	HLA-DNA型
<b>A 急性発症1型糖尿病としての報告</b>									
1	Patrizio A, et al. J Autoimmun 125:102738, 2021.	52歳男性 イタリア	BNT162b2 (Pfizer)	2回目の4週間後	N/A 10.1% N/A	1.0 ng/mL	GADAb (+)	TgAb (+) TPOAb (+) TRAb (+)	N/A
2	Yano M, et al. Intern Med 61 (8): 1197-1200, 2022.	51歳女性 日本	mRNA1273 (Moderna)	初回の6週間後, 2回目の2日後	648 mg/dL 10.3% DKA (+)	1.72 ng/mL	GADAb (-) IA-2Ab (-) IAA (+) ZnT8Ab (-)	TgAb (+) TPOAb (+) TRAb (-)	DRB1*09:01/09:01 DQB1*03:03/03:03
3	Sasaki H, et al. J Diabetes Investig 13 (6): 1105-1108, 2022.	73歳女性 日本	mRNA1273 (Moderna)	2回目の8週間後	318 mg/dL 9.3% DKA (+)	1.80 ng/mL	GADAb (+) IA-2Ab (-) IAA (+) ZnT8Ab (-) ICA (-)	TgAb (-) TPOAb (-) TRAb (-)	DRB1*04:05/04:05 DQB1*04:01/04:01
4	Bleve E, et al. J Endocrinol Invest 45 (6): 1269-1270, 2022.	57歳女性 イタリア	ChAdOx1-S (Vaxzevria)	初回の7日後	>300 mg/dL 10.38% N/A	N/A	GADAb (+) IA-2Ab (+)	TGA-IgA (+)	N/A
5	Bleve E, et al. J Endocrinol Invest 45 (6): 1269-1270, 2022.	61歳女性 イタリア	BNT162b2 (Pfizer)	2回目の4週間後	640 mg/dL 11.5% DKA (+)	N/A	GADAb (+)	TPOAb (+)	N/A
6	Aydođan Bİ, et al. Endocrine 78 (1): 42-46, 2022.	(4症例) 27~56歳 男性3例, 女性1例 トルコ	BNT162b2 (Pfizer) 4例 CoronaVac (Sinovac) 1例	2回目の2~8週間後	320~440 mg/dL 8.2~12.6% Ketosis 1例 DKA 1例	0.38~ 1.50 ng/mL	全例で GADAb (+)	1例に自己 免疫性甲状腺疾患あり	N/A
7	Moon H, et al. J Korean Med Sci 38 (2): e12, 2023.	56歳女性 韓国	mRNA1273 (Moderna)	2回目の2カ月後	371 mg/dL 11.0% DKA (-)	1.74 ng/mL	GADAb (+)	N/A	N/A
<b>B 劇症1型糖尿病としての報告</b>									
1	Tang X, et al. Diabetes Metab 48 (2): 101324, 2022.	50歳男性 中国	CoronaVac (Sinovac)	初回の5日後	N/A N/A DKA (+)	感度未 満	GADAb (-) IA-2Ab (-) ZnT8Ab (-)	N/A	DRB1*09:01/09:01 DQB1*02:03/03:03
2	Sasaki K, et al. J Diabetes Investig 13 (7): 1286-1289, 2022.	45歳女性 日本	BNT162b2 (Pfizer)	初回の8日後	344 mg/dL 7.6% DKA (+)	0.33 ng/mL	GADAb (-) IA-2Ab (-) ZnT8Ab (-) IAA (-)	TgAb (-) TPOAb (-)	DRB1*04:05/13:02 DQB1*04:01/06:04
3	Sakurai K, et al. J Diabetes Investig 13 (7): 1290-1292, 2022.	36歳女性 日本	BNT162b2 (Pfizer)	初回の3日後	501 mg/dL 7.0% DKA (+)	0.35 ng/mL	GADAb (-) IA-2Ab (-) ZnT8Ab (-) IAA (-)	N/A	DRB1*04:05/08:03 DQB1*04:01/06:01
4	Lin R, et al. Vaccines 10 (11), 2022.	39歳女性 台湾	①MVC-COV1901 (Medigen) 2回 ②BNT162b2 (Pfizer) 1回	①の8カ月後, ②の14週間後	364 mg/dL 6.4% DKA (+)	<0.002 ng/mL	GADAb (+) IA-2Ab (-)	N/A	N/A
<b>C 劇症1型糖尿病としての報告(免疫チェックポイント阻害剤の投与あり)</b>									
1	Ohuchi K, et al. J Dermatol 49 (5): e167-e168, 2022.	45歳男性 日本	BNT162b2 (Pfizer)	初回の24日後, 2回目の3日後	655 mg/dL N/A N/A	0.09 ng/mL	GADAb (-) IA-2Ab (-)	N/A	N/A
2	Sato T, et al. Emerg Infect Dis 28 (7): 1518-1520, 2022.	43歳男性 日本	mRNAワクチン	初回の35日後, 2回目の14日後	655 mg/dL 8.0% Ketosis (+) DKA (-)	0.33 ng/mL	GADAb (-) IA-2Ab (-) ZnT8Ab (-)	N/A	DRB1*11:01/13:02 DQB1*03:01/06:04

DKA: diabetic ketoacidosis, HLA: human leukocyte antigen, N/A: not available, Ab: antibody, GAD: glutamic acid decarboxylase, IA-2: insulinoma-associated protein-2, IAA: insulin autoantibody, ZnT8: zinc transporter 8, ICA: islet cell antibody, Tg: thyroglobulin, TPO: thyroid peroxidase, TR: thyrotropin receptor.



## ZOOM UP

# 糖尿病性腎症の新しいエビデンスと治療の進歩

—新エビデンスによるガイドライン改訂を臨床に反映する—

●四方 賢一(岡山大学病院 新医療研究開発センター)

## 糖尿病性腎症の合併率と危険因子

糖尿病性腎症は、わが国の末期腎不全の最大の原因疾患であり、2021年には新規慢性透析療法導入原因疾患の約40%を占めている<sup>1)</sup>。糖尿病性腎症の典型的な臨床経過では、アルブミン尿／タンパク尿の増加とともに腎機能が低下して末期腎不全に至るが、アルブミン尿が陰性のまま腎機能が低下する症例も存在する。

JDCP studyのベースラインデータを解析した結果、わが国の2型糖尿病患者5194例におけるアルブミン尿陽性率は約30%、腎機能低下例(eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)は約15%であり、アルブミン尿が陰性の腎機能低下例は約9%であった。糖尿病性腎症の病期分類で第2期～4期の症例は約30%であった(JDCP studyでは透析症例<第5期>は含まれていない)。アルブミン尿に対する危険因子は年齢、罹病期間、高血糖、肥満、高血圧であり、腎機能低下(eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)に対する危険因子は、年齢、罹病期間、肥満、高血圧、性別(男性)、脂質異常であった<sup>2)</sup>。

## 糖尿病性腎症治療に関する新たなエビデンス

糖尿病性腎症の治療の基本は、1) 血糖値・血圧・脂質の管理、2) レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用、3) 食事療法である。Steno-2 studyやJ-DOIT3 studyにおいて、2型糖尿病患者に対して血糖値・血圧・脂質などを厳格に管理する集約的治療を行うことにより、腎症の発症や進展を抑制できることが示されている<sup>3,4)</sup>。また、進行した糖尿病性腎症に対する集約的治療の有効性を検証しているDNETT-Japanでは、スタチンを用いたLDLコレステロール(LDL-C)低下療法が腎不全への進行阻止に有効であることが示された<sup>5)</sup>。

これまで、糖尿病性腎症に対する有効性の十分なエビデンスを持つ薬剤は、ACE阻害薬とARBのみであった。最近の糖尿病治療薬の心血管アウトカム試験において、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬が副次や探索的評価項目である腎イベントのリスクを減少させることが示された。さらに、CREDESCENCE(カナグリフロジン)、DAPA-

CKD(ダパグリフロジン)、EMPA-KIDNEY(エンパグリフロジン)において、SGLT2阻害薬が2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者の腎イベントを抑制することが示された<sup>6-8)</sup>。これらの結果から、糖尿病性腎症の治療におけるSGLT2阻害薬の有効性が明らかとなった。

また、GLP-1受容体作動薬の心血管アウトカム試験であるLEADER(リラグルチド)やSUSTAIN-6(セマグルチド)、REWIND(デュラグルチド)では、副次や探索的評価項目としての腎イベントのリスクが減少する結果が得られており<sup>9-11)</sup>、糖尿病性腎症に対する有効性が期待される。

一方、最近開発された非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)の一つであるフィネレノンは、2型糖尿病を合併するCKDを対象とした臨床試験(FIDELIO-DKD)において、その有効性が示された<sup>12)</sup>。

## ガイドラインによる推奨

これらのエビデンスは、さまざまなガイドラインに採用されている。昨年改訂された腎臓病学の国際機関(Kidney Disease Improving Global Outcomes: KDIGO)の「CKDにおける糖尿病管理のためのガイドライン」では、従来と同様に生活習慣への介入や自己管理を行った上で病態に応じて薬物療法を加えるアプローチを示しているが、最近の臨床試験のエビデンスを基にして、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の推奨が改訂され、新たに非ステロイド型MRAに関する推奨が追加された<sup>12)</sup>。

SGLT2阻害薬に関しては、腎臓と心血管に対する保護作用があり、非糖尿病CKD患者への有用性と安全性も確認されており、2型糖尿病とCKD患者に対する第一選択薬であると記載された。SGLT2阻害薬の投与対象となるeGFRの下限値は、従来の「30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上」から「20mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上」に変更となり、SGLT2阻害薬で治療されている患者のeGFRが20mL/min/1.73m<sup>2</sup>以下となった場合でも、透析や腎移植が行われるまで投与を継続することは合理的であると述べられている。

血糖降下療法では、SGLT2阻害薬やメトホルミンで管理目標値を達成できない場合や、これらの薬剤が使用できない患者にGLP-1受容体作動薬を推奨し、GLP-1受容体作

動薬による体重減少の有用性を述べた実践ポイントを追加した。

MRAについては、フィネレノンによる臨床試験であるFIGARO-DKDとFIDELIO-DKDのエビデンスに基づいて記載が追加された<sup>12,13)</sup>。最大耐用量のRAS阻害薬が投与されているにもかかわらずアルブミン尿が陽性であり、eGFRが25mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上、血清カリウム値が正常の2型糖尿病患者には、腎臓と心血管に対する有益性が示されている非ステロイド型MRAが推奨された。また、投与開始後は血清カリウム値を定期的に検査することが記載されている。

米国糖尿病学会(ADA)のガイドライン(2023年)においても、SGLT2阻害薬や非ステロイド型MRAのエビデンスに基づいた推奨が記載された<sup>14)</sup>。

## 新しい時代の糖尿病性腎症治療

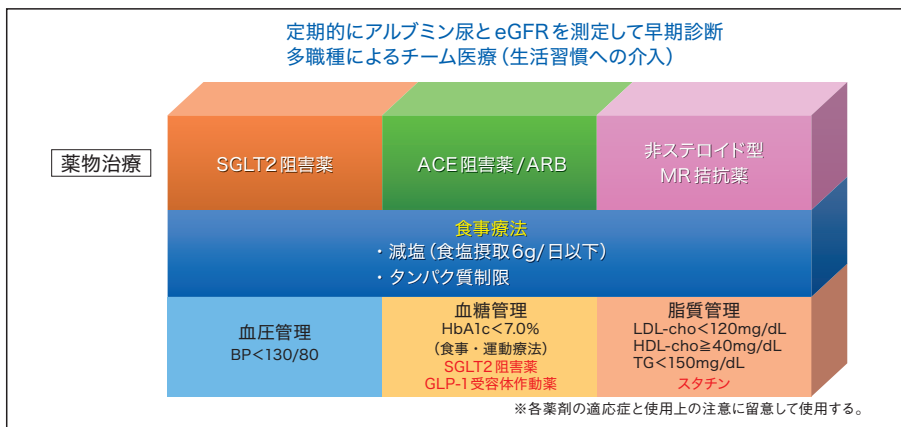
糖尿病性腎症の治療は新しい時代を迎えたと言える。糖尿病性腎症の治療には、①血糖値・血圧・脂質の管理、②減塩とタンパク質制限を基本とする食事療法、③ACE阻害薬/ARBを基本として、SGLT2阻害薬、非ステロイド型MRAを加える薬物療法が推奨される。腎症を伴う糖尿病

患者における血糖管理のためには、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬、脂質管理にはスタチンの使用が推奨される。このように、腎症に対する薬物療法は進歩したが、チーム医療による包括的アプローチが重要であることは言うまでもない(図)。

### 参考文献

- 1) 日本透析医学会, わが国の慢性透析医療の現況(2021年12月31日現在), 第2章 2021年慢性透析患者の動態: <https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- 2) Shikata K, et al. J Diabetes Investig 11 (2): 325-332, 2020.
- 3) Gaede P, et al. N Engl J Med 348 (5): 383-393, 2003.
- 4) Ueki K, et al. Kidney Int 99 (1): 256-266, 2021.
- 5) Shikata K, et al. J Diabetes Investig 12 (2): 207-216, 2021.
- 6) Perkovic V, et al. N Engl J Med 380 (24): 2295-2306, 2019.
- 7) Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 383 (15): 1436-1446, 2020.
- 8) The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, N Engl J Med 388 (2): 117-127, 2023.
- 9) Mann JFE, et al. N Engl J Med 377 (9): 839-848, 2017.
- 10) Marso SP, et al. N Engl J Med 375 (19): 1834-1844, 2016.
- 11) Gerstein HC, et al. Lancet 394 (10193): 131-138, 2019.
- 12) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. Kidney Int 102 (5S): S1-S127, 2022.
- 13) Pitt B, et al. New Engl J Med 385 (24): 2252-2263, 2021.
- 14) ElSayed NA, et al. Diabetes Care 46 (Suppl 1): S191-S202, 2023.

## 図 新たなエビデンスに基づいた糖尿病性腎症の治療



# Q&A 妊娠糖尿病の対応について

**Q** 妊娠糖尿病についてコンサルトを受けた場合の対応について教えてください。  
(新潟県 T.W)



**A**



荒田 尚子

国立成育医療研究センター  
周産期・母性診療センター  
母性内科

## はじめに

妊娠糖尿病の診療の際には、妊娠転帰の改善はもちろんのこと、長期的に女性とその児の代謝面を改善させるために、リーフレット\*などを活用し、個々の患者の心理面や社会的状況、個人の志向性なども尊重しながら多職種によるチーム医療を提供する。

## 妊娠糖尿病とは？

妊娠糖尿病は、「妊娠中に初めて発見または発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常である」と定義され、妊娠中の明らかな糖尿病や糖尿病合併妊娠とは区別された軽度の耐糖能異常である。妊娠中は、種々のインスリン拮抗ホルモンやアディポサイトカインが胎盤で産生され、生理的インスリン抵抗性が増大して母体のインスリン産生が増加する。妊娠中、生理的インスリン抵抗性増大に対しインスリン産生を代償できない場合に妊娠糖尿病が発症する。

## 妊娠糖尿病が妊娠に与える影響

母体合併症として、妊娠高血圧症候群や帝王切開、産後出血の合併が多く、羊水過多は早産などの原因になる。新生児合併症として、巨大児(4kg以上の出生体重)や在胎不当過大児(LGA児)、新生児期の低血糖、高ビリルビン血症、多血症、低カルシウム血症、呼吸障害、分娩時障害の頻度が高くなる。一方で、それらの合併症の多くは妊娠中の適切な妊娠糖尿病の管理で改善する。

## 食事療法

妊娠糖尿病の管理は食事療法が中心である。妊婦に必要な十分な栄養を付加し、胎児の健全な発育と母体の厳格な血糖コントロールおよび適正な体重増加を目指す。2021年に新しい妊娠中の体重増加指導の目安が日本産科婦人科学会から出され、非妊娠時の体格区分で痩せ(BMI<18.5)の

場合は12~15 kg、普通(18.5≤BMI<25)では10~13kg、肥満1度(25≤BMI<30)では7~10kg、肥満2度(30≤BMI)では個別対応(上限5kgまでが目安)とされた。この基準作成の際にLGA児リスクが考慮されていないことから、LGA児リスクの高い妊娠糖尿病にこの目安が適切かどうかは今後の課題である。

妊婦では標準体重[身長(m)<sup>2</sup>×22]×30kcalを基本にし、エネルギー、タンパク質、ミネラルなど妊娠時に必要な付加量を「日本人の食事摂取基準」に基づいて加える。健常妊婦の必要エネルギー付加量は、妊娠初期50kcal、中期250kcal、末期450kcal、授乳期350kcalである。肥満妊婦には、原則として妊娠中のエネルギー付加は行わない。血糖コントロールのみならず、母体の適切な体重増加や胎児の適切な成長を達成できるよう、個々の症例での経時的な調整が必要である。低グライセミックインデックス食やDASH食、地中海食などの精製度の低い穀類を推奨する健康食パターンは妊娠糖尿病患者に対して安全に実施可能な治療効果のある食事介入である。食前血糖が十分にコントロールされている妊婦では、食後の良好な血糖値維持のために1日の総エネルギー量の配分と摂取時刻に配慮し、場合によっては食事の1回量を抑え回数を増やす分食の方法が勧められる。

## 血糖コントロールの指標

血糖自己測定を行い、適正な血糖コントロールを達成できているか否かをモニターすることが望ましい。妊娠中の血糖管理は空腹時血糖値<95mg/dL、食後1時間値<140mg/dL、食後2時間血糖値<120mg/dLを指標とし、食事療法によって目標血糖に達しない場合には、インスリン療法を開始する。間歇スキャン持続グルコースモニタリング(intermittently scanned continuous glucose monitoring: isCGM / FreeStyle リブレ®)の妊娠糖尿病での有用性は今後期待できる。75g糖負荷試験でワンポイントの血糖値のみが異常(2時間値の場合200mg/dL未満)であった非肥満の妊娠糖尿病患者以外は、在宅妊娠糖尿病患者指導管理料および月20回以上から120回以上測定の



血糖自己測定器加算を算定でき、保険診療で血糖自己測定とFree Style リブレ®の併用が可能である。経腹超音波検査による胎児成長や羊水量に関する時系列データも参考にする。

## インスリン療法

食事療法によっても血糖値が目標値に達しない場合、インスリン療法が選択される。妊娠中の厳格なコントロール目標を満たすためには、頻回インスリン療法が必要になることが多い。妊娠中に使用可能とされるインスリン製剤は、ヒトインスリン製剤のほか、いくつかのインスリンアナログ製剤がある。使いやすさから、超即効型であるインスリンアスパルト、インスリンリスプロを食直前に使用し、空腹時血糖が高い場合には、持効型製剤であるインスリンデテミルを始めることが多い。インスリン必要量の増加のピークは妊娠35週付近であり、それ以降はプラトーから漸減になるので低血糖に気を付けながらインスリン量を調整する。

## 産後の管理

産後は胎児・胎盤の娩出とともに高血糖は改善し、インスリンを使用している場合でも多くは中止できる。

この数年、海外での観察研究によって示された母乳栄養の母体糖尿病発症リスク軽減効果が注目され、母乳栄養は児の将来の肥満や耐糖能異常リスク軽減効果も期待できることから、妊娠末期から助産師と協力してスムーズに母乳

哺育に移行できるように努める。

妊娠糖尿病既往女性は、産後2型糖尿病発症のリスクが高い。分娩後6～12週の間75g糖負荷試験で再評価を行い、耐糖能が正常化しても、1～3年ごとに糖負荷試験または空腹時血糖とHbA1cによる定期チェックが必要である。産後の糖尿病発症に気付かないでいると、次子の先天異常や流産の原因になり得る。妊娠糖尿病既往女性の糖尿病発症予防を目的とした介入方法として、母乳栄養のほかに、生活スタイル修正、メトホルミンによる薬物療法の有効性が明らかにされている。

妊娠糖尿病母体の児は、将来の肥満や耐糖能異常のリスクが上昇することから、児の長期予後の点からも妊娠中の血糖コントロールを含めた胎内環境の適正化と産後の長期的な家族単位での生活スタイル修正が必要である。

### \*参考となる患者向けリーフレット

1. 日本糖尿病・妊娠学会編：糖尿病と妊娠に関するQ&A  
<https://dm-net.co.jp/jsdp/qa/>
2. 日本糖尿病・妊娠学会編：元気な赤ちゃんを産むためのサポート資料  
<https://dm-net.co.jp/jsdp/material.php>
3. AMED平松班編：妊娠糖尿病Q&A  
<https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/perinatal/bosei/bosei-leaf09.pdf>

### 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著：糖尿病診療ガイドライン2019, 妊婦の糖代謝異常, 南江堂, 2019.  
[http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content\\_id=4](http://www.jds.or.jp/modules/publication/index.php?content_id=4)
- 2) 日本糖尿病・妊娠学会編集：妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル 第3版, メジカルビュー社, 2021.