



— 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

- Celebrating the 500th issue** : DITN 500号を迎えて…………… 渥美 義仁
Diabetes Front : 糖尿病運動療法への新アプローチ —運動の見える化と運動模倣葉の開発—
 …………… ゲスト:岩部 真人 ホスト:渥美 義仁
EDITORIAL : 第38回 日本糖尿病合併症学会 見どころ聴きどころ…………… 四方 賢一
ZOOM UP : 第31回 日本医学会総会を顧みて —糖尿病治療の展望—…………… 春日 雅人
TOPICS : 全ゲノム関連解析による出生時体重と2型糖尿病・生活習慣病の遺伝的関連の探索
 …………… 堀越 桃子
REPORT : エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023 —5年ぶりの改訂のポイント—
 …………… 丸山 彰一、安田 宣成、小杉 智規
Q&A : GAD抗体陽性で症状がない場合の考え方と対応について
 —ハイリスクHLA、高抗体価、重複陽性は1型糖尿病発症のリスク因子—…………… 川崎 英二

©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止されています。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)

Celebrating the 500th issue

DITN 500号を迎えて

編集長

渥美 義仁(永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター)



46年前に創刊

DITN (Diabetes In The News) が500号を迎えました。1977年の創刊から約半世紀です。46年前、阿部正和先生、後藤由夫先生、馬場茂明先生、平田幸正先生の監修(50音順、以下同)という陣容でDITNは創刊されました。1980~81年にかけて池田義雄先生、石渡和男先生、伊藤徳治先生、菊池方利先生、堀田饒先生、松岡健平先生が編集委員として加わり充実が図られました。

読者対象や編集方針についての熱い議論の後、対象を糖尿病専門か非専門かにかかわらず糖尿病診療に携わる医師と医療スタッフとして、糖尿病関連の最新かつ確かな情報を分かりやすく提供することが編集方針とされ、今日まで受け継がれています。

本年4月から新陣容に

編集の担い手は、1986年から松岡健平先生が編集長となり紙面作りをリードされました。1998年から私渥美が編集長となり、編集委員は穴澤園子先生、門脇孝先生、川浪

大治先生、武井泉先生、浜野久美子先生、宮塚健先生、山内敏正先生が歴任され、松岡健平先生が特別編集委員、岩本安彦先生、岡芳知先生、門脇孝先生、河盛隆造先生、武井泉先生、田嶋尚子先生が監修に当たられました。本年4月から500号発刊を期して、川浪大治先生、中神朋子先生、宮塚健先生、山内敏正先生の編集委員、岩本安彦先生、門脇孝先生、西村理明先生、綿田裕孝先生の監修という新陣容となりました。

厳選情報をじっくり読む

DITNの発行形態は時代とともに変わりましたが、現在は季刊で約16,000部印刷されメディカル・ジャーナル社から読者へ直接、あるいは医局や薬剤課や看護部宛てに郵送されています。最近では医療ニュースもメール配信が増えています。DITNが届ける厳選情報をアナログでじっくり読む価値は廃れないと思っています。お手元に届いていない方で送付を希望される方には、右の二次元コードから手続きされるようお勧めください。



各コーナーの特徴

本紙の構成は、Editorial、Diabetes Front（対談）、Topics、Zoom up、Report、Q&Aが基本で、発行時点での最新の糖尿病に関するニュースやテーマを選んで紙面を作っています。Editorialはエキスパートの先生に大所高所からご高説いただいたり、日本糖尿病学会と日本糖尿病合併症学会の会長に学会を案内していただいたりしています。対談は、ホットな研究や案件に携わる先生が背景から展望まで本音で語る人気のコーナーです。TopicsからQ&Aでは専門の先生方に新しいガイドラインから臨床上の疑問などについて紹介や解説をいただいています。

糖尿病治療発展の歴史とこれから

創刊以来取り上げてきた糖尿病治療上のトピックスは、1978年のヒトインスリン合成、1981年のインスリン自己注射保険適用、2001年のインスリンアナログ製剤登場、2009年以降はインクレチン製剤、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、持続性GIP/GLP-1受容体作動薬など新薬、CGM (continuous glucose monitoring) やハイブリッドクローズドループポンプ (Hybrid Closed-Loop pump) など先進医療機器、画期的なエビデンスなど糖尿病治療発展の歴史を物語っています。DITNのバックナンバーはメディカル・ジャーナル社のWeb DITNサイトで見ることができます。

500号以降も新メンバーで糖尿病の臨床と研究の最新かつ適正な情報を分かりやすく届けられるように努めますので、ご指導と情報提供をよろしくお願いいたします。

監修



岩本 安彦

新百合ヶ丘総合病院
糖尿病センター



門脇 孝

国家公務員共済組合
連合会 虎の門病院



西村 理明

東京慈恵会医科大学
糖尿病・代謝・内分泌内科



綿田 裕孝

順天堂大学大学院
医学研究科
代謝内分泌内科学

編集委員



川浪 大治

福岡大学医学部 内分泌・
糖尿病内科学講座



中神 朋子

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



宮塚 健

北里大学医学部
内分泌代謝内科学



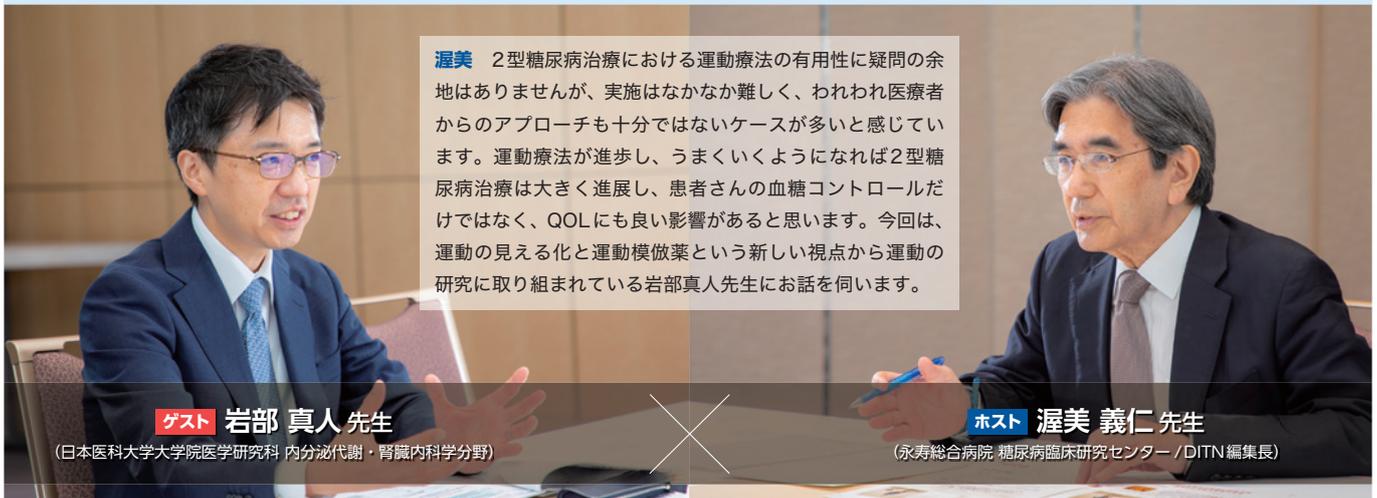
山内 敏正

東京大学大学院
医学系研究科
代謝・栄養病態学

Diabetes Front

糖尿病運動療法への新アプローチ

— 運動の見える化と運動模倣薬の開発 —



渥美 2型糖尿病治療における運動療法の有用性に疑問の余地はありませんが、実施はなかなか難しく、われわれ医療者からのアプローチも十分ではないケースが多いと感じています。運動療法が進歩し、うまくいくようになれば2型糖尿病治療は大きく進展し、患者さんの血糖コントロールだけではなく、QOLにも良い影響があると思います。今回は、運動の見える化と運動模倣薬という新しい視点から運動の研究に取り組まれている岩部真人先生にお話を伺います。

ゲスト 岩部 真人 先生

(日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野)

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)

全世界の死亡に対する危険因子
第3位は運動不足

渥美 先生は大変精力的に運動について研究されていますが、どのような背景から問題意識をお持ちになったのですか。

岩部 先生もご存じのように、糖尿病の患者さんは運動実施率が低いことが明らかになっています。それはなぜかと考え、運動の成果が表れにくいということがあると思いました。そこで何らかの方法で運動の見える化を実現したいと考え、研究に取り組んでいます。

渥美 臨床でも患者さんの運動の実情を正確に把握することは困難です。今、運動不足は世界的な課題といわれているのではないのでしょうか。

岩部 運動不足クライシスというのはますます進んでいます。世界の成人4人に1人以上が運動不足で¹⁾、日本の成人3人に1人以上が運動不足²⁾、さらに世界の青少年の5人に4人が運動不足という報告があります³⁾。WHOの報告も衝撃的で、全世界の死亡に対する危険因子の第1位が喫煙、第2位が高血圧、それに次ぐ第3位が運動不足です⁴⁾。運動不足は、心血管イベントや一部の悪性腫瘍の発症頻度も高めるといことで、運動不足が原因で毎年世界で530万人が命を落としているという試算もあります⁴⁾。

見える化=数値化に向け
チャレンジしている二つのこと

渥美 運動不足の要因は何ですか。

岩部 まず社会全般のオートメーション化が進んだことと、もう一つ、運動の研究がこれまであまりなされてこなかったことだと思います。

渥美 皆さん、運動が体に良いことは知っているわけですが。

岩部 運動を始める人は多くいますが、なかなか継続できません。その一因は運動の効果が短期的には表れないことだと思います。

渥美 血圧、血糖、HbA1cのように身体活動の状況を把握できるといいですね。以前から歩数計や活動量計が用いられてきましたが。

岩部 その通りです。既に多くの活動量計といえる測定機器があります。腕時計のようなリストバンド型、衣服に装着できるクリップ型などで、モデルによって機能は異なりますが、身体の揺れなどから運動の強さを測定して消費カロリーを計測したり、歩数や走行距離、心拍数や睡眠状態を測定したりするものです。

渥美 リストバンド型や腕時計型を利用している人をよく見ます。

岩部 現在の活動量計には、注意すべきことがあります。測定誤差が大きいという点⁵⁾と、立っている状態と座っている状態の識別ができないため、立位でも座位でも同じ測定値になるという点です。立っているという状態が大事で、肥満の人は痩せている人に比べ、座っている時間が1日で2.5時間長いという結果もあります⁶⁾。座っている時間をモニターしなければいけません。

渥美 先生がお使いになっているものは何かありますか。

岩部 最近ではスマートフォンに搭載されているものがあ

ります。精度が良くなっていますが、先日、1日3時間、屋外で自転車をこぎましたが、夜確認すると「今日はまったく運動ができていませんね」と指摘されました。

渥美 自転車の動きは感知しない。

岩部 そうなのです。自転車の運動はカウントされませんでした。

渥美 先生が取り組まれている身体活動量の計測システムについて教えてください。

岩部 私たちは身体活動の数値化、つまり見える化に向けて二つのことにチャレンジしています。まず一つは、新たな身体活動量を計測するシステムであるテキスタイル型ウェアラブルデバイスの開発です。

もう一つは、バイオマーカーの開発です。最終的には外来でHbA1cと同じように、当たり前前に計測して、運動バイオマーカーとして患者さんにお示しすることによって、運動へのモチベーションを上げてほしいと考えます。

テキスタイル型ウェアラブルデバイスの開発

渥美 テキスタイル型ウェアラブルデバイスとはどのようなものですか。

岩部 私たちは東京大学大学院工学系研究科教授の染谷隆夫先生との共同研究で、モーションキャプチャーシステム e-skin MEVA を作りました。これは電子基板が組み込まれた布（電子回路布）で衣服（テキスタイル型ウェアラブルデバイス）を作って、それを着用した際に得られる情報を基に、身体活動量を評価するものです（図1）。

従来のモーションキャプチャーは、360度カメラに囲まれた状態で動きを把握するものでした。しかし、私たちのテキスタイル型ウェアラブルデバイスはカメラ不要で、着るだけで全ての動きのモニタリングが可能ですので、そのデータから、どれだけその人が動いたかを数値化できるの

です。

渥美 どのような衣服なのですか。全身を覆うようなものでしょうか。

岩部 まず、上下に分かれた衣服を作りました。しかし、着用する際の負担を考えると、長時間上下とも着るのは大変なので、現在は下半身だけのものを作製しています。下半身の動きだけでほぼ日常の身体活動を把握できることが分かったのです。当初は足首までのスパッツ型の衣服でしたが、ひざ上の情報だけで1日の身体活動量を十分推定できることが分かってきたので、臨床応用段階ではショートパンツ、男性の下着でいうとトランクスくらいの長さになると思います。そうなれば着用の負担感はなくなるのではないかと考えます。

ウェアラブルデバイスの実用化に向けて

渥美 大変面白い取り組みですね。運動療法以外にもいろいろ使い道がありそうです。

岩部 現在、幸いなことに、大手のスポーツメーカーやスポーツジムからも協力のお申し出をいただいています。スポーツのシーン、例えばゴルフのスイングのチェックなどでも役立つと考えられます。

高齢者の歩き方指導にも使えるのではないかと思います。サルコペニアがベースとなって足が上がっていない人も多く、転倒しやすい状態であっても歩き方の指導は難しい状況です。患者さんは「足が上がっていません」といわれてもピンとこないと思うのですが、そこが見える化できれば理解してもらいやすいと考えます。睡眠時無呼吸症候群の検査のように、ウェアラブルデバイスを1日お貸しして履いていただくだけで、その人の日常の足の動かし方が把握できるのではないかと考えています。

渥美 ささまざまな可能性がありますね。

岩部 電子回路布で作るウェアラブルデバイスは、家で何度も洗濯できます。最終的には、洗い替えも気軽に買えるような価格、例えば数千円くらいで大手アパレルメーカーでも販売して、身近なものになるように進めています。

渥美 それは良いですね。実用化も近そうで本当に楽しみです。

運動バイオマーカーの研究開発

渥美 運動バイオマーカーの研究も進んでいるのですね。

岩部 身体活動が増加した場合に、そ

図1 最新型次世代モーションキャプチャーシステムe-skin MEVAを基盤としたライフロギングシステムの開発に成功



れによって患者さんに体が変わったことを実感するというか、データとして示したいと考えて、私たちは運動バイオマーカーの開発にもチャレンジしています。最終的にはHbA1cと同じように、採血の項目にこの運動バイオマーカーを加えて患者さんにお示しすることによって、その人の運動量が分かるようにしたいと思っています。

渥美 どのような運動バイオマーカーなのですか。

岩部 運動バイオマーカーの開発に関しては、世界中の研究者がこれまでチャレンジしてきました。最初に登場したのはIL-6という炎症のマーカーです。IL-6は、運動後に血中濃度がぐんと上がってくるのですが、24時間後にはベースの段階まで低下します。つまり半減期が非常に短いということが分かり、運動バイオマーカーの臨床応用ができませんでした。

現在、私たちは運動により運動器（筋肉・骨）から分泌され、全身の代謝調節を行う分子をロコモカインと命名し、マウスでその候補分子の同定に複数成功しました。そのうち最も先行しているのがEXPM1 (Exercise-induced protein derived from muscle1) です。これは、半減期が1週間以上であるということが分かっています。ですからバイオマーカーになり得ると考えています。イメージ的にはグリコアルブミンのように利用できたらよいと思っています。

渥美 ロコモカインEXPM1の作用機序について教えてください。

岩部 EXPM1は運動によって筋肉から分泌され、血中濃度が高くなることが明らかになりました。そして、白色脂肪組織をベージュ化して全身の基礎代謝をアップさせることが分かりました。つまり運動によって体が温まる作用機序の一部に関与しているのです。

渥美 ヒトでも同様の作用がありますか。

岩部 ヒトの血中のEXPM1が測定できるようになり、ヒトにおいても、運動量に比例して血中のEXPM1濃度が上昇することが確認できました。現在、大規模臨床研究を行っていて、臨床応用を目指しているところです。

渥美 EXPM1値は年齢、性別など、人によって違いがありますか。

岩部 EXPM1は筋肉量に比例することが分かっています。筋肉は女性より男性の方が多いので、やはり基準値も変わってくると思います。イメージとしては、絶対評価ではなく、その患者さんごとの数値の変化に注目して、どのくらい運動したかを判断することになると思います。一方、EXPM1は筋肉量に比例するということから、サルコペニアのマーカーにもなるのではないかと考え、臨床研究を行っています。

渥美 リハビリや運動療法の効果が数値で分かれば、大いに励みになりますね。

岩部 まだ時間がかかると思いますが、5、6年後には何らかの形で示すことができるように、日々研究を行っています。

薬物によるアプローチ： 運動模倣薬開発への挑戦

渥美 運動をしたような効果を発揮する薬の研究もされていると聞いています。

岩部 運動の数値化、見える化を実現したいと思っていますが、一方、もともと重篤な心不全や腎不全、あるいは整形外科的な疾患、老年症候群などで運動ができない人もいます。そういった人が薬によって運動のメリットの一部でも享受できればよいと考え、現在、運動模倣薬の開発にもチャレンジしています。

渥美 それは大変興味深いチャレンジです。どのような研究なのですか。

岩部 体質を変える、つまり筋肉においてミトコンドリアの量を増やすということなどによって、運動しなくてもその慢性効果を補うような薬を開発したいと思っています。

渥美 それは世界初の薬剤となりますね。

岩部 ターゲットとなるのは、アディポネクチンとアディポネクチン受容体です。アディポネクチンは1996年に同定された分子です。アディポネクチンは肥満によって発現が低下して、それがメタボリックシンドローム、2型糖尿病、動脈硬化などの発症、増悪の原因につながるということが国内外の多くの研究チームによって明らかになっています。2003年にはアディポネクチン受容体の一つとしてAdipoRが同定されました。

私たちは2010年にこのアディポネクチンとAdipoRが骨格筋において、運動を行った場合と同様なシグナルを活性化することを明らかにしました(図2)⁷⁾。

図2 アディポネクチンはCa²⁺とAMPキナーゼの両経路を活性化し、PGC-1 α の発現増加と活性化を引き起こす



参考文献7)より引用改変

2013年にアディポネクチン受容体活性化低分子化合物(Adiponectin Receptor Agonist: AdipoRon)が取得され⁸⁾、AdipoRonはヒト型AdipoRマウスにおいて抗糖尿病作用を示しました⁹⁾。

現在、日本医科大学、東京大学のメンバーとともに、アディポネクチン受容体の立体構造解析に基づいたアディポネクチン受容体アゴニストの最適化を行っており、近い将来、新たな生活習慣病の分子標的薬・運動模倣薬の開発を目指しています。

渥美 運動は相当複雑な仕組みですが、その効果をアディポネクチンだけで考えてよいのでしょうか。

岩部 とても重要なポイントだと思います。やはり一番大事なのは運動で、運動の全てをアディポネクチンだけで考えようというのは無理なのです。運動の作用の一部をこのAdipoRを活性化する薬で補うことができればと考えています。

健康長寿社会の実現と エクササイズゲージの確立

渥美 今後の展望をお聞かせください。

岩部 テキスタイル型ウェアラブルデバイスを用いたライフログシステムと運動バイオマーカーのロコモカインの測定によって、エクササイズゲージを確立したいと思います(図3)。エクササイズゲージとは、分かりやすい運動

指標を表す新たな造語です。そして、それによって健康維持のためのセルフマネジメントを可能とし、運動によるメリットを享受し、健康長寿社会が実現するように努力したいと思っています。

また運動ができない人には、運動模倣薬によって運動効果を得て、健康長寿に近づいてほしいと考えています。

運動の効果は大変重要ですが、その研究は本当にまだまだ進んでいないと思いますので、ぜひ多くの若い先生方にも研究をしてもらいたいと考えています。

渥美 先生には、今後もこの大きな可能性のある運動分野の研究を、先頭に立って切り開いていただけると期待しております。今日は本当に素晴らしいお話を伺うことができました。先生の果敢にチャレンジする姿がより若い世代の読者に伝わって後に続く人が増えると確信いたします。ありがとうございました。

参考文献

- 1) Guthold R, et al. Lancet Glob Health 6 (10): e1077-1086, 2018.
- 2) 厚生労働省「平成30年国民健康・栄養調査報告」
- 3) Guthold R, et al. Lancet Child Adolesc Health 4 (1): 23-35, 2020.
- 4) WHO, Global Recommendations on Physical Activity for Health, 2010.
- 5) Murakami H, et al. JAMA Intern Med 176 (9): 1409-1410, 2016.
- 6) Levine JA, et al. Science 307 (5709): 584-586, 2005.
- 7) Iwabu M, et al. Nature 464 (7293): 1313-1319, 2010.
- 8) Okada-Iwabu M, et al. Nature 503 (7477): 493-499, 2013.
- 9) Iwabu M, et al. Commun Biol 4 (1): 45, 2021.

図3 健康長寿社会実現に向けた新規運動指標エクササイズゲージの構築



EDITORIAL

第38回 日本糖尿病合併症学会 見どころ聴きどころ



●第38回 日本糖尿病合併症学会 会長 四方 賢一 (岡山大学病院 新医療研究開発センター・糖尿病センター)

岡山での開催は14年ぶり

第38回日本糖尿病合併症学会が、2023年10月20日(金)と21日(土)の2日間にわたって岡山市の岡山コンベンションセンターで開催される。本学会は、糖尿病の合併症を主題とする日本糖尿病学会の分科会で、岡山での開催は2009年以来14年ぶりとなる。今回の学会は、現時点では現地対面での開催(教育講演はオンデマンド配信もあり)を予定している。

テーマは「糖尿病合併症への新たな挑戦」

近年、糖尿病治療薬とデバイスの開発が急速に進み、糖

尿病治療は飛躍的な進歩を遂げた。また、多くの臨床試験により心血管疾患や腎症をはじめとする合併症治療のエビデンスも集積されてきた。これらにより、糖尿病合併症の発症・進展を予防することが可能となり、糖尿病の予後がさらに改善することが期待される。その一方で、超高齢社会を迎えて、サルコペニア、フレイル、認知症などの併存症への対策が急務となり、社会環境の変化とともに糖尿病医療が抱える課題にも大きな変化が見られる。

このような背景の下で、本学会のテーマは「糖尿病合併症への新たな挑戦」とした。糖尿病治療が新しい時代を迎える中で、糖尿病合併症の新たな知見と対策について、基礎から臨床まで最新的话题を広く発表・議論ができる学会にしたいと考えている。

最新の知見とエビデンスを基に 活発なディスカッションを期待

新型コロナウイルス感染症の影響でさまざまな活動が制限されている間にも、糖尿病や糖尿病合併症の領域では、多くの臨床試験が行われて新たなエビデンスが得られ、治療薬とデバイスも飛躍的に進歩した。また、基礎研究からも多くの新知見が得られている。今回の学会では、最近の糖尿病と合併症治療のエビデンスや新知見を改めて整理して議論するとともに、糖尿病のある人の予後改善に向けて、今後の診療にどのように生かすのか、活発な議論が行われることを期待している。

本学会のプログラムの見どころ

今回の学会では、ワークショップ、受賞講演、教育講演に加えて、10のシンポジウムを企画した。

特別企画「糖尿病合併症治療の新たなエビデンス」では、糖尿病と合併症治療薬の作用機序と臨床試験から得られたエビデンスについて、海外招聘演者(Groningen大学のHiddo J.L.Heerspink教授)も含めたエキスパートの先生方にお話しいただく予定である。また、シンポジウム「わが国の臨床研究から考える糖尿病合併症の発症・進展予防」では、日本で行われている臨床研究から、糖尿病合併症に

SDC
38th ISDC
The Japan Society of Diabetic Complications
第38回
日本糖尿病合併症学会
会場
岡山コンベンションセンター
会長
四方 賢一
岡山大学病院
新医療研究開発センター・糖尿病センター
会期
2023年10月20日・21日
開催
<https://www.kwec.jp/38jsdc/>

岡山大学病院 糖尿病センター
〒760-0811 岡山県岡山市北区東山1-1-1
TEL: 086-235-7209

第38回日本糖尿病合併症学会 運営事務局 株式会社キョードープラス
〒760-0811 岡山県岡山市北区東山1-1-1
TEL: 086-230-7681 / FAX: 086-230-7682 E-mail: 38jsdc@kwec.jp

関する疫学的な情報やリスクファクター、チーム医療による集約治療の有効性などを取り上げて議論する。

「デジタル化糖尿病診療の最前線」では、最近目覚ましい進歩を遂げているデジタル化診療について最新の情報を取り上げて、糖尿病医療が向かう未来について議論する予定である。「糖尿病性腎症重症化予防に向けた取組みと展望」では、行政を含めた多方面からの取組みを紹介して、糖尿病性腎症の重症化予防について考える。「多職種連携のチーム医療による糖尿病合併症の進展予防」では、糖尿病療養指導士など多職種のメディカルスタッフによるチーム医療の在り方について議論していただく。

さらに、第29回日本糖尿病眼学会総会との合同シンポジウムとして、「糖尿病に伴う眼疾患の診断・治療と内科との連携」を開催する。この他に、大血管障害、神経障害、腎症、歯周病に関するシンポジウムにおいて、それぞれのエキスパートの先生方に臨床と基礎の両面から新しい知見を紹介していただき、議論を深めたいと考えている。

また、本学会では「糖尿病網膜症の診断と治療の進歩」、「糖尿病におけるスティグマとアドボカシー活動」、「糖尿病性腎症の治療戦略」、「糖尿病合併症を予防するための食事療法」、「糖尿病診療における動脈硬化のリスク管理」、「肥満症治療の進歩」、「歯周病診断と治療の新展開～最新のガイドラインを踏まえて～」、「糖尿病合併症の成因に関する最近の知見」の8つの教育講演を予定しており、それぞれの領域のエキスパートによる現地での講演に加えてオンデマンドでの配信も予定している。さらに、Outstanding Foreign Investigator Award、Expert Investigator Award、Young Investigator Awardの受賞講演も行われる予定である。

糖尿病性神経障害を考える会 学術講演会の開催

本学会のプログラムの中で、令和5年度糖尿病性神経障害を考える会学術講演会が開かれる。糖尿病性神経障害の病型分類、簡易診断基準や治療のフローチャートについて、エキスパートの先生方のご講演と熱い議論が期待される。

全て口演によるワークショップ(一般演題)と 優秀演題賞

一般演題には多くの演題をご応募いただいたので、これまで通りワークショップとして十分な時間を取ってご発表いただき議論を深めたいと考えている。また、第36回から新たに設けられた40歳以下の若手研究者を対象とした「優秀演題賞(Excellent Presentation Award)」にも多くのご応募をいただいたので、今年も審査員による選考を行う予定である。

秋の岡山の魅力と リラクゼーションセミナー

糖尿病合併症学会では、学術プログラムに加えて、毎年リラクゼーションセミナーが開かれている。今回は、岡山の名産の一つであるブドウをテーマにして、「あなたの知らないブドウの世界」と題したセミナーを開催する。このセミナーでは、岡山のブドウ生産者の方をお招きして、岡山のブドウの魅力と品種改良の成果などをご紹介する予定である。学術プログラムの後で少し力を抜いてお楽しみいただきたい。

秋の岡山は、果物や魚などの食べ物がおいしく、観光にもちょうど良い気候である。多くの皆さまにご参加いただき、学会での活発な議論と情報交換とともに、秋の岡山を楽しんでいただければ幸いである。



ZOOM UP

第31回 日本医学会総会を顧みて

—糖尿病治療の展望—



●第31回 日本医学会総会 会頭 春日 雅人(朝日生命成人病研究所)

1902年(明治35年)以来
4年に1度開催されてきた学術集会

「ビッグデータが拓く未来の医学と医療～豊かな人生100年時代を求めて～」のテーマの下、第31回日本医学会総会を本年4月15日(土)～23日(日)に東京国際フォーラムを中心とした丸の内・有楽町エリアで開催した。今回は、新型コロナウイルス感染症が拡大する懸念もあり、現地参加に加えライブ配信ならびにオンデマンド配信を行うハイブリッド開催とした。多くの方々のお力添えにより4万人以上の方に登録いただき、8000人以上の方に現地参加いただいた。また一般市民の方を対象にした展示(博覧会)には約36万人の方にご来場いただいた。日本医学会総会は、日本内科学会をはじめとして141の学会が加盟している日本医学会が主宰する学術集会で、1902年(明治35年)に第1回が開催されて以来4年ごとに開催されてきた。医学会総会を機に、日本医学会を構成する各学会が一堂に会して広く分野横断的な医学・医療を巡る課題について討議し、医学・医療の現状、課題、将来像について社会に発信し対話することは非常に意義のあることと考えられ、個人的にも4年に1度、自分の専門分野を離れて、わが国における医学・医療の全体像を俯瞰しその将来像に思いをはせることは必要ではないかと思慮する。

医学・医療界で注目される
3つのビッグデータ

今回の日本医学会総会のテーマは“ビッグデータ”であった。明確な定義は存在しないが、ビッグデータとはヒトでは全体を把握することが難しい巨大なデータ群のことで、Volume(量)、Variety(多様性)、Velocity(速度)を高いレベルで備えていることが特徴とされている。現在、医学・医療の世界では、ゲノム解析情報、ウェアラブルデバイスから得られる情報そして電子カルテから得られる情報がビッグデータとして注目されている。この3つのビッグデータの視点から将来の糖尿病診療について展望してみたい。

ゲノム解析情報と2型糖尿病

将来の糖尿病診療を変えるゲノム解析情報としてPRS(polygenic risk score)がある。近年の急速なゲノム解析技術の進歩により、10万人以上を対象にヒトゲノム全体を網羅する約1000万カ所のSNV(一塩基バリエーション)についてゲノムワイド関連解析(Genome-wide Association Study: GWAS)が盛んに行われており、2型糖尿病についても200以上の有意なSNVが見いだされている。このGWASの結果を用いてPRSの計算が可能になってきた。

PRSとは各個人の持つ遺伝的なリスクの積み重なりを数値化したもので、個々のSNVの持つリスクは小さくても、それをゲノム領域全体にわたる非常に多数(数100万カ所)のSNVの遺伝子型と組み合わせることで、精度の高い発症予測が可能になった。2型糖尿病においても、オッズ比が4～5以上の単一遺伝子疾患に近い発症リスクを持つ人々を同定することが可能となった。PRSにより生まれた時点で糖尿病の発症リスクを計算できるので、今までは不可能であった糖尿病発症前からの個別化予防が可能になり、どのような成果が得られるか非常に注目されている。しかしながら、PRSを予防医療として社会に実装するには、遺伝カウンセリングの体制やELSIの問題、またゲノム



に関するリテラシーの向上など、まずは社会インフラの整備が必要であり、しばらく時間がかかるのではないかと懸念される。

ウェアラブルデバイスとより良い血糖コントロール

次に、ウェアラブルデバイスから得られる情報もビッグデータとして注目される。糖尿病関連の情報としては、持続血糖測定器による数分ごとの連続血糖測定値がある。今後は、この連続血糖測定値をアプリを介して医療関係者や家族と共有するとともに、PHR(Personal Health Record)を構成する情報の一つとして自らが管理し、オンライン診療などに役立てることになると期待される。また、各個人において詳細な食事内容に加えて食事の時刻、身体活動、身長、体重、睡眠、腸内細菌叢などの情報とその時の食後連続血糖値を収集、集積して、それらを機械学習アルゴリズムによって統合することにより、各個人における食後血糖値の変動が予測可能になることが報告されており、その際の腸内細菌叢の役割が強調されている¹⁾。今後、糖尿病患者さんのより良い血糖コントロールのために、同様の各個人に最適なアルゴリズムが開発されると思われる。

電子カルテとリアルワールドエビデンス

日常の診療における各種の情報であるリアルワールドデータ、特に、情報量の多い電子カルテからの情報を収集することができれば実臨床を反映したリアルワールドエビデンスを得ることができると期待されており、これらもビッグデータといえる。しかしながら、電子カルテでは標準化に基づく相互運用性が確保されておらず、テキストに

記載される情報は構造化されていない。そこで、2015年、日本糖尿病学会と国立国際医療研究センターがSS-MIXを用いて電子カルテベンダーの垣根を越えて、電子カルテ由来診療情報を共通の形式で格納、収集し大規模データベースを構築する共同事業、診療録直結型全国糖尿病データベース事業J-DREAMSを開始した。2022年11月末で70施設が参加し、約8万8000人の糖尿病患者さんのデータが集積している。このシステムの最大の特徴は、テンプレートを使用して診療することで診療内容がカルテに記載されると同時にデータベースに収集・蓄積される点にある。このシステムに集積されているデータを用いて日本人2型糖尿病患者約1万人について、4疾患以上の合併症あるいは併存症を有する方が43%と最多で、脂質異常症あるいは高血圧との併存は75%以上の方で認められることが報告されている²⁾。電子カルテに自由記載された文章から構造化されたカルテ情報を生成できるまでは、構造化したテンプレートを用いた診療がリアルワールドデータの収集には有用と考えられ、今後J-DREAMSから日常診療にも役立つ情報が次々と報告されることが期待される。

われわれ医療人が備えるべきこと

今回の医学会総会に参加して、健康リテラシーが高くゲノム情報やウェアラブルデバイスを活用して糖尿病の予防や自己管理に主体的に取り組む患者さんの時代が意外に早く来るかもしれないという感触を得た。われわれ医療人もそのような時代に備えなければならない。

参考文献

- 1) Zeevi D, et al. Cell 163 (5) : 1079-1094, 2015.
- 2) Ohsugi M, et al. Diabetes Res Clin Pract 178: 108845, 2021.

TOPICS

全ゲノム関連解析による出生時体重と 2型糖尿病・生活習慣病の遺伝的関連の探索



●堀越 桃子* (東京山手メディカルセンター 糖尿病内分泌科、理化学研究所IMS生命医科学研究センター)

*2023年度 日本糖尿病学会賞「女性研究者賞」受賞

1. 2型糖尿病リスク因子としての出生時体重

低出生時体重は、2型糖尿病を含めた成人の心血管・代謝疾患のリスク因子である。かつて1991年に英国で64歳の男性(1925年生まれ)らの出生時記録を調査したところ、出生時体重が小さくなるほど2型糖尿病罹患率が高く、2500g以下の未熟児で生まれた人で最も将来の2型糖尿病罹患率が高いことが報告された¹⁾。

これに対する説明として、妊娠中の母体の低栄養に適応するために、胎児が栄養の少ない胎内でインスリン分泌を減らしたり、その効き目を落としたりすることで低栄養状態に適応し、その体質が成人期まで及んで2型糖尿病の素地となるという「儉約表現型 (thrifty phenotype)」仮説が1992年に提唱された²⁾。この仮説はその後Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説へと発展を遂げている。

一方で、1998年にはもう一つの仮説が提唱された。ヒトが受精したときから遺伝的に規定されるインスリン分泌能やインスリン抵抗性が、実は子宮体内での胎児の成長にも影響を与えており、その遺伝素因が低出生時体重と将来

の2型糖尿病発症との関連をつなぐ要素なのではないか、という「胎児インスリン (fetal insulin)」仮説である(図1)³⁾。

2. 単一遺伝子疾患としての糖尿病と胎児インスリン仮説

グルコキナーゼ遺伝子 (GCK) に heterozygous な変異を持つ MODY の母親から生まれた子供の出生時体重を調べたとしても示唆に富んだ研究がある³⁾。

GCK-MODY の人は、空腹時血糖のセットポイント (インスリン分泌が惹起される閾値) がやや高いため、生涯を通じてマイルドな高血糖にさらされる。母親が GCK-MODY 変異を持つが胎児が変異を持たない場合、その胎児は常にやや高血糖にさらされているため、出生時体重が平均より600g多かった。胎児も変異を持つ場合は母子ともに空腹時血糖のセットポイントが高いため、血糖値が高くてもインスリン分泌自体は通常と変わらないため、出生時体重は平均と変わらなかった。

それに比べて母親が GCK-MODY 遺伝子変異を持たないが、胎児が父親からその変異を受け継いだ場合、出生時体重は平均より500g少なかった。これは母親から胎盤を通して胎児へ血糖が送られても、胎児の空腹時血糖のセットポイントが高いため、なかなかインスリン分泌が刺激されず、そのため胎児のインスリン分泌が少なかったからである。

この研究から、母体の血糖値と子宮体内での胎児の成長、そしてそれを規定する胎児の遺伝子変異の関係が明らかにされ、「胎児インスリン」仮説の基盤となった。

同様に、インスリン遺伝子が全く機能しない (Loss-of-function) 変異を持って生まれた新生児糖尿病の胎児や、臍無形成で生まれた新生児糖尿病

図1 儉約表現型 (thrifty phenotype) 仮説と胎児インスリン (fetal insulin) 仮説



Hughes AE, et al. Diabetologia 64 (4): 717-726, 2021 より引用

の胎児は、インスリン分泌能が欠如しており、出生時体重が通常産の半分しかなかった、という報告がある⁴⁾。

3. 多因子疾患としての2型糖尿病と胎児インスリン仮説

これまでは単一遺伝子疾患としての糖尿病の原因遺伝子と低出生時体重との関連から、胎児のインスリン分泌能を左右する遺伝子は胎児の子宮体内での成長と将来の糖尿病発症のリスクの双方に影響する、ということが明らかになった。

折しも2000年代になってゲノムワイド関連解析(Genome-wide Association Study: GWAS)が花開くと、2型糖尿病の遺伝に関する知見は一変した。2型糖尿病に影響する遺伝子変異は出生時体重にも影響を与えているのか？出生時体重に関連する遺伝子多型は2型糖尿病の発症リスクにも関連があるのか？もし出生時体重と2型糖尿病に共通して関連する遺伝領域があるならば、その遺伝領域(またはその領域内にある遺伝子)は低出生時体重と将来の2型糖尿病発症リスクの関連を説明し得るのか？これらが私たちの研究課題となった。

4. 出生時体重のGWAS

私たちは、出生時体重をはじめとした胎生期から小児期までの発達に関するさまざまな形質について共同研究を行っているEarly Growth Genetics (EGG) コンソーシ

アムで集められた、主に欧米白人のゲノムデータを用いて出生時体重GWASを行った。

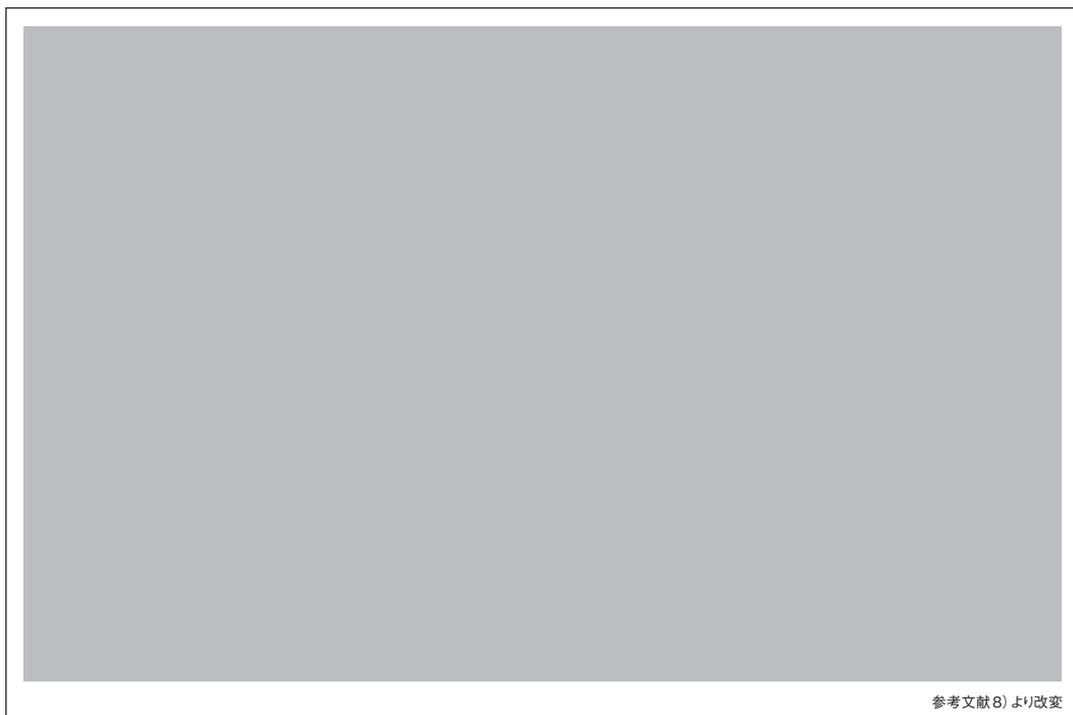
初期のころは、2型糖尿病と関連する遺伝領域を中心に低出生時体重と関連があるか検討したところ、*CDKALI*と*HHEX-IDE*領域の2型糖尿病リスク多型は低出生時体重と関連があることが明らかになった。そのリスク多型が出生時体重に与える影響は、母親が妊娠第3期に1日当たり3本の喫煙をした場合に胎児の成長に与える影響と同等であった⁵⁾。

初めての出生時体重GWASで出生時体重と関連があると判明した領域は、すでに2型糖尿病と関連すると知られていた*ADCY5*領域であった⁶⁾。7万人弱のゲノムデータを解析した第2弾の出生時体重GWASでは、7カ所の出生時体重関連領域が同定された⁷⁾。

その中には2型糖尿病と関連すると知られていた*ADCY5*領域の他に*CDKALI*領域も同定され、またその他の出生時体重関連領域の中には高血圧やウエスト/ヒップ比など他の生活習慣病と関連がオーバーラップする領域が複数あった。

15万人以上のゲノムデータでGWASをした第3弾、40万人以上のゲノムデータを統合した最新の出生時体重GWASでは、合計190カ所の出生時体重関連領域が同定された(図2)^{8, 9)}。このGWASでは出生時体重に与える胎児自身のゲノムの影響と、母親ゲノム由来の影響がそれぞれ独立して計算できる手法を用いた。これにより出生時体重と2型糖尿病の双方と関連する11カ所の遺伝領域が同定された。

図2 出生時体重とさまざまな形質の遺伝的相関係数



5. 2型糖尿病関連領域と出生時体重との多様な関係

出生時体重と2型糖尿病の双方に最も強く関連している領域 (*ADCY5*、*CDKALI*) は、主に膵β細胞の機能に影響を与える領域として知られている。しかし膵β細胞の機能に影響する遺伝子(領域)が必ずしも全て出生時体重を下げるわけではない。例えば、2型糖尿病との関連がとても強い *TCF7L2* 領域は、出生時体重とは全く関連がなく、*ANK1-NKX6-3* 領域の *NKX6-3* は膵β細胞の発達に必須の転写因子であるにもかかわらず、この領域は低出生時体重とは関連せず、むしろ高出生時体重と関連している⁸⁾。

このように同じように膵β細胞の機能に影響を及ぼしてインスリン分泌低下を介して2型糖尿病を起こすような遺伝領域であっても、領域によってはその機能が胎生期から働いている場合と、成人になってから作用し出す場合とさまざまである。

6. ゲノム全体としての低出生時体重と2型糖尿病との関係

出生時体重と2型糖尿病の両方に共通して関連するゲノム領域は11カ所あり、個々の領域は低出生時体重と関連するものもあれば、高出生時体重と関連するものもあった。ではゲノム全体として見たときはどうであろうか？ゲノム全体で出生時体重と2型糖尿病に共有する遺伝背景があるのかを知るために、二つのGWASから遺伝的相関係数(r_g)を求めた⁸⁾。

図2にはゲノム全体として見たときの出生時体重とさまざまな形質との遺伝的相関係数を図示している。2型糖尿病は高血圧や心血管病といった他の生活習慣病と同様に、出生時体重とは逆相関していた。すなわち、遺伝背景から見ると、小さく生まれる胎児は将来2型糖尿になりやすいと示唆された。

では低出生時体重と将来の2型糖尿病の間の関連のうち、どのくらいの部分が遺伝で説明できるだろうか？ゲノム全体で計算すると出生時体重と2型糖尿病の逆相関関係の36%(15~57%)が遺伝によって説明できた⁹⁾。ただし注意しなければならないのは、繰り返しになるが、2型糖尿病領域の中には低出生時体重と関連するところも高出生時体重と関連するところもあること、また出生時体重は小さくても大きくても将来の2型糖尿病発症リスクになることなど非直線的な関係があるため、求めた数値の中には不確実性が残されている。

7. 結語

疫学で観察された低出生時体重と2型糖尿病との関連の背景には、確かに遺伝で説明できる部分があることが全ゲノム関連解析を通して明らかにすることができた。

両者は共通するゲノム関連領域を持ち、そこではインスリン分泌低下を介して2型糖尿病発症リスクを上げたり、低出生時体重のリスクを高めたりしている。

もともとの「胎児インスリン」仮説では、インスリン分泌とともにインスリン作用も重要なキーファクターと考えられていたが、全ゲノム解析からはインスリン作用(抵抗性)に関わる遺伝領域は浮かび上がってこなかった。

8. 終いに

このたびは日本糖尿病学会賞である「女性研究者賞」を拝受し、同学会に深謝すると同時に、これまでご指導いただいた多くの先生方、一緒に働いてくださった同僚および共同研究者の先生方に、この紙面をお借りして感謝申し上げます。

東京大学医学部附属病院で内科研修を始めたころは、まさか将来自分が一生懸命研究するとは夢にも思っていなかったもので、このような学会賞をいただけた幸運にとっても驚いている。

振り返ってみれば、これまでのキャリアパスは糖尿病臨床医になるために臨床に励んだ最初の4年間、その後大学院生・ポスドクとして研究のイロハを学びつつ臨床にも勤しんだ8年間、英国オックスフォード大学に留学して思いっきり研究し、研究仲間をつくった6年半、そして日本に帰国して理化学研究所で自分のラボを持った7年間。どの期間も楽しいこともあれば苦しいこともあったが、とても充実していた。

大切だと思うのは、いつも少し先の目標を立ててそれに向かって確実に全力を尽くすこと、自分のやりたいこと、学びたいことをよく考えること、そして一緒に働く同僚・研究仲間とよくコミュニケーションをとることなど、ごくごく当たり前のことだが、若い読者の参考になれば幸いです。

参考文献

- 1) Hales CN, et al. *BMJ* 303 (6809): 1019-1022, 1991.
- 2) Hales CN, et al. *Br Med Bull* 60 (1): 5-20, 2001.
- 3) Hattersley AT, et al. *Lancet* 353 (9166): 1789-1792, 1999.
- 4) De Franco E, et al. *Lancet* 386 (9997): 957-963, 2015.
- 5) Freathy RM, et al. *Diabetes* 58 (6): 1428-1433, 2009.
- 6) Freathy RM, et al. *Nat Genet* 42 (5): 430-435, 2010.
- 7) Horikoshi M, et al. *Nat Genet* 45 (1): 76-82, 2013.
- 8) Horikoshi M, et al. *Nature* 538 (7624): 248-252, 2016.
- 9) Warrington NM, et al. *Nat Genet* 51 (5): 804-814, 2018.

REPORT

エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023

—5年ぶりの改訂のポイント—



●丸山 彰一(写真)、安田 宜成、小杉 智規(名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科学)

1. はじめに

わが国の透析患者数は依然増加を続け、2021年末の時点で約35万人となっている。透析導入の原因としては、糖尿病性腎症が第1位、腎硬化症が第2位である。長らく2位を占めていた慢性糸球体腎炎は、2019年以降は腎硬化症と入れ替わり第3位となっている。透析医療に要する医療費は1人当たり年間約500万円、国全体では約1.7兆円に上る。透析医療は、患者個人のみならず、社会にとっても大きな負担となっている。さらに、慢性腎臓病(CKD)は心血管疾患(CVD)発症や死亡のリスクとなることも問題である。高齢者が急増しているわが国ではCKDは最重要課題の一つと認識されている。

日本腎臓学会は、日本糖尿病学会をはじめとする関連学会と協調し2023年6月に『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023』を発刊した。本稿では、5年ぶりとなった改訂のポイントを中心にその内容を概説する。

2. 『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023』の作成方針

日本腎臓学会は、2007年に「CKD診療ガイド」を発刊したのに続き、順次「診療ガイドライン」、「診療ガイド」を改訂してきた。今回、『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023』を発刊したが、作成方針として前回(2018年版)から大きな変更点が二つある。

一つは、CQのみならずテキスト解説を取り入れた点である。2018年版はMindsの推奨に従い、全編CQ形式のみで構成されていた。今回、厳密な意味ではガイドラインとはいえない部分もあるが、CQ形式では書ききれない情報を記載するよう心掛けた。ページ数は大きく増加したが、読みやすくなったと感じている。

もう一つの変更点は、本ガイドライン作成後に、2012年以来改訂されていなかった「CKD診療ガイド」を、かかりつけ医やメディカルスタッフに向けて作成することを決定したことである。日本糖尿病学会が「糖尿病診療ガイドライン」と「糖尿病治療ガイド」を並行して発刊されていること

を参考に決定した。これにより、『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023』は、その位置付けがより明確になったと考える。

3. CKDの診断法と重症度分類

CKDの診断法には変更はない。

【CKDの診断】

CKDの定義は以下の通りであり、①、②のいずれか、または両方が3カ月を越えて持続することで診断する。

- ①尿異常、画像診断、血液検査、病理診断で腎障害の存在が明らか、特に0.15g/gCr以上の蛋白尿(30mg/gCr以上のアルブミン尿)の存在が重要
- ②GFR<60mL/分/1.73m²

CKDの重症度分類の表には一部修正がなされた(表1)。主な変更点は、GFR区分G5の説明が「末期腎不全」であったものを「高度低下～末期腎不全」と再定義したことである。透析導入時のeGFRは、米国においては10mL/分/1.73m²以上であるが、わが国では約5.5mL/分/1.73m²である。G5に至ったらすぐに透析導入する米国と違い、最後まで医療者と患者が共に透析導入を避けるための努力を続けているわが国の現状を反映したものになっている。もう一つの変更点は、原疾患として、「糖尿病」、「高血圧」と記載されていたものをそれぞれ「糖尿病性腎臓病」、「高血圧性腎硬化症」と腎疾患の病名にしたことである。

4. 尿アルブミン測定の意義を強調

蛋白尿・アルブミン尿は末期腎不全、CVD死亡、全死亡など重大なイベントを予測する重要な因子であることから、eGFRとともにCKDを診断するための項目の一つとなっている。2023年版では、糖尿病、非糖尿病を問わず、尿アルブミン測定の重要性を強調した。

CKDの診断および重症度分類には、国際的にはアルブミン尿が用いられる。一方、わが国の保険診療では「糖尿病または糖尿病性早期腎症患者であって微量アルブミン尿を疑うもの(糖尿病性腎症第1期または第2期のものに限る)」に適応が限定されている。腎機能低下にアルブミン尿評価を

加えるとCKD有病率が約2倍になることが示されている¹⁾。今回の改訂版では、「尿中アルブミン定量は糖尿病の有無にかかわらず鋭敏な指標である。日本腎臓学会は、保険診療における尿アルブミン測定の適応拡大を求めている。今後、日本でもCKD評価において原疾患に限らず尿中アルブミン定量が施行可能となることが望ましい」と記載されている。

表1 CKD重症度分類

日本腎臓学会編集：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023, 東京医学社, 2023より引用

表2 CKD患者への降圧目標(診察室血圧)と推奨度

日本腎臓学会編集：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023, 東京医学社, 2023より引用

5. CKD患者における血圧管理目標値

先に結論を述べると、CKD患者における降圧目標値は表に記す通り、前回と大きな変化はない(表2)。

国際的なガイドラインであるKDIGO 2021 Clinical Practice Guideline²⁾では、「標準化された血圧測定法で収縮期血圧<120mmHgを提案する」と記載されている。糖尿病の有無を問わず、120mmHg未満、つまり高くとも110mmHg台にコントロールすることが推奨されている。これは、非糖尿病患者を対象としたSPRINT試験の結果を受けたものである。SPRINT試験の中のCKD患者のサブ解析でも、収縮期血圧<120mmHgを目指した厳格降圧療法は全死亡を有意に抑制した³⁾。糖尿病患者については、2型糖尿病患者4733例を対象としたACCORD試験の結果を根拠としている⁴⁾。ACCORD試験では、収縮期血圧目標値を120mmHg未満とした積極的降圧群では、140mmHg未満とした対照群と比較し、1次エンドポイントである冠動脈疾患発症率に差が認められなかったが、2次エンドポイントである脳血管障害は有意に減少した。この試験では、血清Cr値1.5mg/dL以上および蛋白尿が1g/日以上以上の症例は除外されている。つまり進行したCKD患者は含まれていない。

その上で、KDIGOガイドライン2012年版では、1次エンドポイントに差がなかったことから、積極降圧は推奨せず、降圧目標値は正常アルブミン尿(A1)患者では140mmHg未満、アルブミン尿がある場合(A2、A3)では130mmHg未満とされていた。一方、わが国のガイドライン2018年版では、脳血管障害を低下させたことを重視し、糖尿病があればアルブミン尿の有無にかかわらず、降圧目標値は130/80mmHg未満とされた。KDIGOガイドライン2021年版では、糖尿病を有する

CKD患者全般に対し、収縮期血圧目標値を120mmHg未満としている。その根拠は、2012年版と同じく ACCORD試験の結果を用い、今回は脳血管障害抑制効果を重視したとしている点が興味深い。

さて、今回のガイドライン改訂委員会の中で降圧目標値に関して議論がなされた。その中で、SPRINT試験では自動診察室血圧(automated office blood pressure: AOBP)が用いられていることが確認された。AOBPとは、患者が、医療機関内の医療従事者がいない1人静かな環境下または医療従事者が部屋にいる環境下で、自動的に3回続けて血圧を測定するようにプログラムされた自動血圧計を用いて測定した血圧値である。一方、本ガイドラインでは診察室血圧の目標値を示している。一般に、AOBPの収縮期血圧は診察室血圧よりも10mmHg程度低くなる。したがって、今回の改訂では血圧の管理目標上限値を変更するには至らなかった。

血圧の管理目標下限値について、CKD診療ガイドライン2018年版では、「収縮期血圧110mmHg未満へ降圧しないよう提案する」とされていた。今回、110mmHgという下限値について再検討した結果、エビデンスが少ないため今回の改訂では本提案は採用しないという結果になった。最近になってわが国のCKDコホートの解析から、下限値110mmHgが良いことを示唆する研究が報告された⁵⁾。CKD患者の血圧管理目標下限値については、さらなる検討を要する課題と考える。

6. CKD患者に対するRAS阻害薬

CQ: 高血圧を伴う蛋白尿のないCKD患者にACE阻害薬/ARBは推奨されるか?

【推奨】高血圧を伴う蛋白尿のないCKD患者においては、DM合併の有無にかかわらず、ACE阻害薬/ARBがCVDイベントおよび腎予後を改善させるという十分なエビデンスはない【なしC】。*

糖尿病合併、非合併を問わず、微量アルブミン尿あるいは蛋白尿のあるCKD患者においては、ACE阻害薬/ARBが腎保護作用を呈することを示すエビデンスは豊富に存在する。よってA2、A3については、ACE阻害薬/ARBを第1選択とすることは前回と変わっていない。問題は、正常アルブミン尿(A1)の糖尿病性腎臓病(DKD)患者に対する推奨降圧薬である(表3)。実は、この患者群にお

いてRAS阻害薬の有効性を示すエビデンスは十分ではない。今回、新たなエビデンスが出たわけではないが、同じ臨床試験の結果をより厳格に吟味した結果、アルブミン尿のない患者は糖尿病の有無にかかわらず、RAS阻害薬を第1選択とする推奨は採用されなかった。

7. DKD患者における尿アルブミン測定

CQ: DKD患者の尿アルブミン測定は推奨されるか?

【推奨】DKD患者の定期的な尿アルブミン測定は予後判定に有用であり、行うことを強く推奨する【1B】。*

前回は同じCQに対して、「DM患者における尿アルブミン測定は糖尿病性腎症の早期診断に有用であり推奨する。【B1】」という推奨文であった。これ自体、間違いではないが、今回はさらに進めて上記のような推奨文となった。複数のRCTのサブ解析では尿アルブミンが減少したDKD患者では末期腎不全・透析導入のリスクが低下すること、逆に増加したDKD患者ではリスクが増大することが示されている。今回は、糖尿病性腎症の診断のみならず、予後判定に有用であり、定期的に測定することの意義が強調されている。

8. DKD患者に対するSGLT2阻害薬

CQ: DKD患者に対するSGLT2阻害薬の投与は推奨されるか?

【推奨】DKD患者に対して、腎予後の改善とCVD発症抑制が期待されるため、SGLT2阻害薬の投与を推奨する【1A】。*

SGLT2阻害薬に関する推奨は、今回のガイドライン改訂

表3 CKD患者への推奨降圧薬

--

日本腎臓学会編集: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023, 東京医学社, 2023より引用

で新たに取り上げられたものである。SGLT2阻害薬のDKDにおける腎アウトカムを評価したRCTを対象としたシステマティックレビューを行い2021年12月末までの9編のRCTを抽出した(EMPA-REG、CANVAS Program、DECLARE-TIMI 58、CRE-DENCE、DAPA-CKD、DAPA-HF、VERTIS CV、EMPEROR-Reduced、SCORED)。SGLT2阻害薬の投与はCVD死亡、心不全入院、腎イベント(血清Cr値の倍化あるいはeGFR 40%低下、透析導入・末期腎不全)を減少させた。さらに、2022年に報告されたEMPA-KIDNEY試験の結果もSGLT2阻害薬の有効性を示すものであった。本ガイドラインでは、数少ない1Aでの強い推奨となっている。

日本腎臓学会による「CKD治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するrecommendation」では「eGFR 15mL/分/1.73m²未満では新規に開始しない。継続投与して15mL/分/1.73m²未満となった場合には、副作用に注意しながら継続する」ことが提案されている。eGFR 20mL/分/1.73m²未満の症例でのSGLT2阻害薬の開始についてはエビデンスがなく、有効性、安全性のいずれについても今後の検討課題である。

9. 糖尿病非合併CKD患者に対するSGLT2阻害薬

CQ：糖尿病非合併のCKD患者に対するSGLT2阻害薬の投与は推奨されるか？

【推奨】糖尿病非合併CKD患者において、蛋白尿を有する場合、SGLT2阻害薬は腎機能低下の進展抑制およびCVDイベントと死亡の発生抑制が期待できるため、投与を推奨する【1B】。蛋白尿を有さない場合や、eGFR 20mL/分/1.73m²未満でのSGLT2阻害薬の開始についてはエビデンスがない【なしD】*。

糖尿病非合併CKD患者に対するSGLT2阻害薬についても、本ガイドライン改訂の重要課題として取り上げた。今回、糖尿病非合併CKD患者を対象に含むRCTが4編抽出された(Jhund PS, et al. Circulation 143(4): 298-309, 2021、Zannad F, et al. Circulation 143(4): 310-321,

2021、Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 383(15): 1436-1446, 2020、The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. N Engl J Med 388(2): 117-127, 2023)。EMPA-KIDNEYは改訂ガイドラインの最終稿締切ギリギリのタイミングであった。

メタ解析の結果、糖尿病非合併CKD患者を対象患者に含む場合でもSGLT2阻害薬投与により腎機能低下の進展抑制およびCVDイベントと死亡の発生抑制を示唆する結果が得られた。よって、前述のような推奨となった。蛋白尿を有さない糖尿病非合併CKD患者においては明確なエビデンスはないこと、eGFR < 20mL/分/1.73m²でのSGLT2阻害薬の新規導入についても同様にエビデンスはないことに注意が必要である。

10. 最後に

今回、『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023』の改訂作業には、総勢約260人以上の先生方が参加された。まさに日本腎臓学会を挙げての大事業であったといえる。本稿では、紙面の関係で一部のみを取り上げたが、今回紹介した項目以外の解説にも執筆者の熱い思いが込められている。ぜひ目を通していただき、日常診療の参考にいただければ幸いです。

参考文献

- 1) Murphy D, et al. Ann Intern Med 165 (7): 473-481, 2016.
- 2) KDIGO Blood Pressure Work Group, Kidney Int 99 (3S): S1-S87, 2021.
- 3) Cheung AK, et al. J Am Soc Nephrol 28 (9): 2812-2823, 2017.
- 4) ACCORD Study Group, N Engl J Med 362 (17): 1575-1585, 2010.
- 5) Kurasawa S, et al. In press: Hypertens Res doi: 10.1038/s41440-023-01358-z, 2023.

*日本腎臓学会編集：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023，東京医学社，2023より引用

Q&A

GAD抗体陽性で症状がない場合の考え方と対応について

—ハイリスクHLA、高抗体価、重複陽性は1型糖尿病発症のリスク因子—

Q

19歳女性でたまたま測ったGAD抗体が21.9U/mLと高値で紹介を受けました。症状なくGTTでは血糖値もインスリン分泌も正常範囲で、IA-2抗体は陰性でした。どのように考え、経過を見たらよろしいでしょうか。(東京都 Y.K)



A



川崎 英二

新古賀病院 糖尿病・甲状腺・内分泌センター

GAD抗体ELISA法の特徴(RIA法との比較)

Glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体は、1990年に1型糖尿病患者に高率に出現することが報告され、現在では1型糖尿病の主要な自己抗体として知られている¹⁾。わが国のGAD抗体測定法は2016年よりRIA法からELISA法へ変わり、5.0U/mL以上が陽性と判定される。ELISA法はRIA法に比べ低抗体価領域における感度が高く、RIA法の最小検出感度(1.3U/mL)はELISA法では37.5U/mLに相当する。

ELISA法で5.0~6.5U/mLの超低抗体価陽性の場合には擬陽性の可能性が高いことも報告されている²⁾。特に血漿を用いて測定した場合に擬陽性となることが知られているため、採血後の採血管の不十分な転倒混和や遠心分離までの時間などが値に影響する可能性がある³⁾。また、RIA法は約80%が低親和性(約20%が高親和性)抗体を検出するのに対し、ELISA法が検出するGAD抗体のほとんど(約90%)は、1型糖尿病の病態と密接に関係している高親和性抗体であるという違いがみられる⁴⁾。

健常者におけるGAD抗体陽性率と抗体価

キット製造元のRSR社は健常者300人中2人(0.7%)がGAD抗体ELISA法陽性で抗体価は11.0U/mLと>500U/mLであったと報告している⁵⁾。また、Törnらは200人中4人(2%)にGAD抗体ELISA法陽性の健常者を認め、その抗体価は6.0U/mL、10.5U/mL、337.2U/mL、454.9U/mLであったと報告している⁶⁾。一方、日本人健常者におけるわれわれの検討では、159人中2人(1.3%)が陽性であり抗体価は5.9U/mL、7.0U/mLであった⁷⁾。このように健常者の1~2%にさまざまな抗体価のGAD抗体が検出されることが分かる。

GAD抗体が陽性となるケース

GAD抗体は、健常者の他にも、耐糖能異常のない自己免疫性甲状腺疾患や多腺性自己免疫症候群などの自己免疫疾患において陽性となることが知られており、必ずしも膵島自己免疫を反映していない場合があることに留意すべきである(表)。GADはいうまでもなく膵島β細胞の主要な自己抗原であるが、脳組織をはじめ下垂体、甲状腺、副腎、腎臓、肝臓、精巣、卵巣などにも存在することが報告されており、これらのGADに対する免疫反応により陽性となり得ると考えられる⁸⁾。

GAD抗体単独陽性の臨床的意義

急性発症1型糖尿病の発症・診断時におけるGAD抗体の陽性率は60~80%であり、臨床で使用されている膵島関連自己抗体(インスリン自己抗体、GAD抗体、IA-2抗体、ZnT8抗体)の中では最も陽性率が高い。また緩徐進行1型糖尿病を診断する際の最も有用な膵島関連自己抗体でもある。一方、膵島関連自己抗体は1型糖尿病を発症する前より血液中出现するため、耐糖能正常の時期に1型糖尿病の発症を予知する最も優れたマーカーとしても知られ

表 GAD抗体の疾患特異性

対象	陽性率(%)
健常者	1~2
急性発症1型糖尿病(発症時)	60~80
劇症1型糖尿病	5~9
緩徐進行1型糖尿病(LADA)	80
2型糖尿病(食事・OHA療法)	4~5
多腺性自己免疫症候群1型	30~40
多腺性自己免疫症候群2型	30~50
自己免疫性甲状腺疾患	6~8
Stiff-person症候群	60~70

OHA：経口血糖降下薬、LADA：緩徐発症成人自己免疫性糖尿病

ている。

1型糖尿病患者の第1度近親者や1型糖尿病のハイリスクHLAを有する一般人口を対象とした海外における数々の前向き研究より、膵島関連自己抗体が重複陽性(2抗体以上陽性)であれば、10年以内の発症リスクは70%、生涯にわたる発症リスクは100%とされており、若年における膵島関連自己抗体の出現、3~4つの膵島関連自己抗体の重複陽性、インスリン自己抗体やIA-2抗体の高抗体価は、早期発症のリスク因子である。一方、GAD抗体単独陽性者の場合、10年以内の発症リスクは15%と低く⁹⁾、GAD抗体単独陽性者の約20%は経過中に陰性化し、1型糖尿病を発症しなかったのに対し、いったん重複陽性となった後にGAD抗体が陰性化した者は1型糖尿病の発症リスク低下はみられなかったと報告されている¹⁰⁾。

健常者におけるGAD抗体と1型糖尿病発症との関連

Sørgjerdらは、ノルウェーの前向き研究である2次Nord-Trøndelag County Health Study(HUNT-2、1995~1997年)と10年後に行われた3次(HUNT-3、2006~2008年)の両方に参加した20歳以上の正常耐糖能者4496人において、GAD抗体の意義について検討した。その結果、この11年の間、正常耐糖能であったGAD抗体陽性者のうち、HUNT2でGAD抗体陽性であった76人中41人(54%)はHUNT3で陰性化したこと、陰性化した対象者のGAD抗体価は低値であったこと、また、持続陽性と抗TPO抗体陽性ならびに1型糖尿病の疾患感受性HLAが関連していたことを見いだした¹¹⁾。

さらに、HUNT2でGAD抗体陽性でありHUNT3で自己免疫性糖尿病を発症した32人は、HUNT3においても耐糖能が正常であった76人に比べBMIが大きく(27.8 vs. 26.0kg/m²)、随時血糖値が高く(99 vs. 92mg/dL)、高頻度に糖尿病家族歴を有し(56 vs. 28%)、GAD抗体価が高かったと報告している。

また、Karlsburg Type 1 Diabetes Risk Studyでは、GAD抗体陽性の小学生の中で、高親和性のGAD抗体とGAD65の中央部位(アミノ酸235-444)およびC末端(アミノ酸445-585)のエピトープを認識するGAD抗体が1型糖尿病の発症と関連していたと報告している¹²⁾。

GAD抗体陽性の正常耐糖能者に対するアプローチ

正常耐糖能のGAD抗体単独陽性者をモニタリングする最適な方法や頻度については、いまだ確立されたものがないが、現状においては、1型糖尿病のハイリスクHLA(日本ではHLA-DRB1*04:01、08:02、09:01)の有無、甲状腺自己免疫の有無、GAD抗体価の推移、膵島関連自己抗体重複陽性への移行の有無、血糖値やHbA1cの上昇の有無をモニタリングするとともに、1型糖尿病を発症した場合に備えて高血糖症状について十分に説明し、糖尿病性ケトアシドーシスを予防することが重要と考える。

今後、1型糖尿病の発症リスクの評価に重要な膵島関連自己抗体のエピトープや親和性を簡便に評価する方法、あるいは進行する膵島β細胞破壊を評価できる新規マーカーや画像診断法が一般診療においても使用可能になることを期待する。

参考文献

- 1) Baekkeskov S, et al. Nature 347 (6289) : 151-156, 1990.
- 2) Kawasaki E, et al. J Diabetes Investig 11 (6) : 1507-1510, 2020.
- 3) Nilson E, et al. Clin Chim Acta 388 (1-2) : 130-134, 2008.
- 4) Kawasaki E, et al. J Diabetes Investig 14 (4) : 570-581, 2023.
- 5) Brooking H, et al. Clin Chim Acta 331 (1-2) : 55-59, 2003.
- 6) Törn C, et al. Acta Diabetol 59 (6) : 773-781, 2022.
- 7) Kawasaki E, et al. J Diabetes Investig, in press
- 8) Christie MR, et al. Diabetologia 35 (4) : 380-384, 1992.
- 9) Ziegler AG, et al. JAMA 309 (23) : 2473-2479, 2013.
- 10) Vehik K, et al. Diabetes Care 39 (9) : 1535-1542, 2016.
- 11) Sørgjerd EP, et al. BMJ Open Diabetes Res Care 3 (1) : e000076, 2015.
- 12) Bender C, et al. Diabetologia 57 (9) : 1911-1918, 2014.