



— 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 : 第58回 糖尿病学の進歩の見どころ・聴きどころ
「糖尿病学の真髓 ～心・技・知・考～」…………… 池上 博司

Diabetes Front : 『高齢者糖尿病診療ガイドライン2023』改訂のポイント —実臨床での生かし方—
…………… ゲスト: 稲垣 暢也 ホスト: 山内 敏正

TOPICS : インスリンクリアランス亢進型の2型糖尿病とは …………… 陣内 秀昭

REPORT : CGM・インスリンポンプの新时代は大きな進歩…………… 小出 景子、渥美 義仁

Q&A : 糖尿病性神経障害の治療について —感覚系陽性症状・陰性症状とその対処法—
…………… 出口 尚寿

©2024 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

第58回 糖尿病学の進歩の見どころ・聴きどころ

「糖尿病学の真髓 ～心・技・知・考～」



●第58回糖尿病学の進歩 世話人 池上 博司(近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科)

糖尿病学 Update 2024 in 京都

第58回 糖尿病学の進歩は2024年2月16日(金)、17日(土)の2日間、京都宝ヶ池の国立京都国際会館にて開催される。糖尿病学の進歩は、年次学術集会と並ぶ糖尿病学会主催の2大イベントの一つ。年次学術集会が主として最先端の研究発表の場であるのに対して、糖尿病学の進歩は生涯教育、post-graduated courseとしての意味合いが強く、糖尿病における最新の知識や技術、臨床・研究面における最近の進歩を学ぶ貴重な機会を提供する。糖尿病診療に携わる医師と看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床検査技師、理学療法士などのメディカルスタッフが一堂に会し、糖尿病の臨床・研究に関する最先端を学び、議論する場として60年近くの歴史を重ねてきた。

テーマは「糖尿病学の真髓：心・技・知・考」

今回の開催では、「糖尿病学の真髓：心・技・知・考」をテーマとした。インスリン発見から100年以上が経過し、

糖尿病学・糖尿病診療は格段に進歩したが、糖尿病の治療という究極の目的はまだまだ達成できていない。患者さんと診療チームが総力を挙げて、糖尿病のない人とかわらない人生のために日々努力しているのが現状である。

全ての疾病への対応がそうであるが、特に糖尿病の治療・診療においては、しっかりとした「心」を持った上で、「技」(最先端のテクノロジー)と「知」(最新の知識・情報)を集集し、知恵を絞ること「考」が大切である。心・技・知・考のどれ一つが欠けても、糖尿病治療の最終目標は達成されない。

今回のテーマ「心・技・知・考」はそのような思いで私が創った造語。2017年に第54回日本糖尿病学会近畿地方会を担当させていただいた際に初めて掲げた言葉を今回近畿支部担当で開催する糖尿病学の進歩に際し、全国版として使わせていただくこととした。

糖尿病の基礎・臨床両面において「心・技・知・考」を駆使することで、研究面では糖尿病の治療へ向けて、臨床面ではよりよい診療と治療目標の達成、「糖尿病がない方とかわらない人生」から「糖尿病があるが故の病息災、健康長寿」への展開が可能となる。

開催概要とプログラム

会期は2024年2月16日、17日の2日間、会場は京都宝ヶ池の国立京都国際会館で、対面形式の現地開催・現地参加を予定している。一部、教育認定に関わる指定講演に関してはオンデマンド配信の併用も考慮中である。

主なプログラムは表の通りである。専門医更新のための指定講演(22セッション)、糖尿病診療に必要な知識(22セッション)、糖尿病療養指導に必要な知識(16セッション)、臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎(11セッション)に加えて、二つの世話人特別企画、三つの特別企画、七つのシンポジウムを設定した。世話人特別企画1)は現在学会を挙げて精力的に取り組んでいる1型糖尿病への公的助成制度確立へ向けての現状と将来展望、世話人特別企画2)は、離島や過疎地を含む地方と都市部における糖尿病医療の現状を対比しながら、地域の実情に応じた糖尿病診療と多職種連携による医療の均てん化に向けた取り組みをご紹介いただく予定である。特別企画では、1)糖尿病の根治へ向けた取り組み、2)テーラーメイド医療、3)人生100年時代の糖尿病診療、といういずれも糖尿病の根本に関わる重要テーマについて議論いただく予定である。シンポジウムでは、2型糖尿病薬物療法アルゴリズム、IoT・デジタル機器を活用した糖尿病診療、発達著しいインクレチンアナログ製剤が肥満・糖尿病治療をどう変えるか、2型糖尿病治療の根本に関わる食欲・食行動の制御、糖尿病合併症の最新治療、超高齢社会の糖尿病診療、心と体に寄り添う糖尿病医療、といずれ劣らぬ重要テーマが目白押しである。特別企画とシンポジウムには、本学会のテーマ「心」「技」「知」「考」の中で特に関わりの深いものを付記したので、聴講演題を選択する際に参考としていただければ幸いである。

静謐な冬の京都、近大マグロも満喫

きりっと空気が澄み渡る冬の京都を満喫しつつ、糖尿病学の進歩を学び、考える機会になるよう着々と準備を進めている。対面開催を前提とし、初日夕方には久々に対面で会員懇親会を開催、近畿大学が誇る「近大マグロ」の解体ショーをご披露して、皆さまにご賞味いただく予定である。多数の皆さまにご参加いただき、活発な議論で会を盛り上げていただければ幸いである。

表 プログラムの概要

※「心」「技」「知」「考」については本文参照

世話人特別企画	1) 1型糖尿病への公的助成制度の確立を求めて	「考」「心」
	2) 地域の実状に応じた糖尿病診療と多職種連携	「心」
特別企画	1) 糖尿病の発症予防・寛解・根治へ向けた取り組み	「技」「知」
	2) 糖尿病のテーラーメイド医療の確立を目指して	「技」「知」
	3) 人生100年時代を見据えた糖尿病診療 ～新生児から高齢者まで～	「考」
シンポジウム	1) 2型糖尿病の薬物療法アルゴリズムを考える ～欧米との違い～	「知」「考」
	2) IoT・デジタル機器を活用した糖尿病診療の未来	「技」
	3) インクレチンアナログは肥満・糖尿病治療をどう変えるか?	「知」
	4) 2型糖尿病治療の根本: 食欲・食行動の制御	「知」
	5) 糖尿病合併症の管理と最新治療	「技」「知」
	6) 超高齢社会における糖尿病診療の課題	「考」
	7) 心と体に寄り添う糖尿病医療学	「心」
専門医更新のための指定講演	22セッション	
糖尿病診療に必要な知識	22セッション	
糖尿病療養指導に必要な知識	16セッション	
臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎	11セッション	

Diabetes Front

『高齢者糖尿病診療ガイドライン2023』改訂のポイント

—実臨床での生かし方—



ゲスト 稲垣 暢也 先生*1

(公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院)

*1 ガイドライン作成委員会 日本糖尿病学会代表委員

山内 『高齢者糖尿病診療ガイドライン2017』の6年ぶりの改訂となる『高齢者糖尿病診療ガイドライン2023』が2023年5月に発刊されました。超高齢社会のわが国において、豊かな人生100年時代をどう求めていくかが最重要課題ですので、本ガイドラインへの関心度は非常に高いのではないかと思います。今日は、ガイドライン作成委員会の日本糖尿病学会代表委員である稲垣暢也先生をゲストにお迎えし、今回の改訂のポイントや実臨床でどのように生かすのかについて伺いたいと思います。

*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 山内 敏正 先生*2

(東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学)

*2 ガイドライン作成委員会 日本糖尿病学会委員

高齢者糖尿病の傾向

山内 近年、わが国の高齢化率は上がり続けています。糖尿病のある方の数は、最新の2019年のデータで1150万人と報告されており、その中でも65歳以上の方が3分の2以上、75歳以上の方が3分の1以上という状況ですので、高齢者糖尿病の診療は極めて重要だと思います。

稲垣 お話しいただいたような社会背景から、2015年に「高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会」が設置され、2017年に『高齢者糖尿病診療ガイドライン2017』が発刊され、そのときから私も編集委員に加わっています。今回の合同委員会では、私が日本糖尿病学会の代表委員を務め、荒木厚先生が日本老年医学会の代表委員を務められ、改訂を進めました。山内先生にも委員としてご尽力いただきました。

高齢者糖尿病診療ガイドライン改訂版の作成

山内 ありがとうございます。最初に今回の改訂の背景を伺いたいと思います。

稲垣 改訂に至った理由は大きく三つあります。

前回のガイドラインが発刊された2017年当時、高齢者糖尿病に関するエビデンスは、残念ながら少なかった。では現在、エビデンスが十分にあるかというと、必ずしもそうではないものの、この6年間に多くのエビデンスが蓄積されてきたということが一つ目です。二つ目は2017年から6年たち、糖尿病に関する新たな薬剤がいくつか登場し

てきたという点です。三つ目は、高齢者糖尿病におけるさまざまな併存疾患の存在や併存疾患への対策がより明確化してきたという点です。

山内 今回のガイドラインの特徴について教えてください。

稲垣 今回は前回より増員し63人で作成にあたりました。本ガイドラインの読み方を図1に示します。まずCQ(Critical Question)を設定し、それに対応するような文献を収集します。そしてPICO(P: Patients/Problem/Population, I: Interventions, C: Comparisons/Controls/Comparator, O: Outcomes)、つまり、誰を対象に、どんな介入をして、何と比較して、結果アウトカムは何かを設定して、エビデンスから抽出します。文献はさらにエビデンスレベルの階層構造によって評価します。

そしてステートメントの内容によってエビデンスを用い、それぞれ検討してステートメントの【推奨グレード】を付けます。このグレードとエビデンスレベルは、関連性はありますが、相関性はありません。

山内 合意率が掲載されていますが、どのようなものですか。

稲垣 合意率は委員会による投票によって決定し、70%以上の合意をもって採択しています。

最終的には評価委員、リエゾン委員の方々の審査、査読を経て、さらにパブリックコメントを両学会にて受け付け、意見を反映させつつ完成させました。

山内 内容について伺います。高齢者糖尿病はどのように定義されますか。

稲垣 第1章の最初で、高齢者糖尿病として「65歳以上の糖尿病を高年齢糖尿病と定義する」とし、「75歳以上の高齢

図1 本ガイドラインの読み方

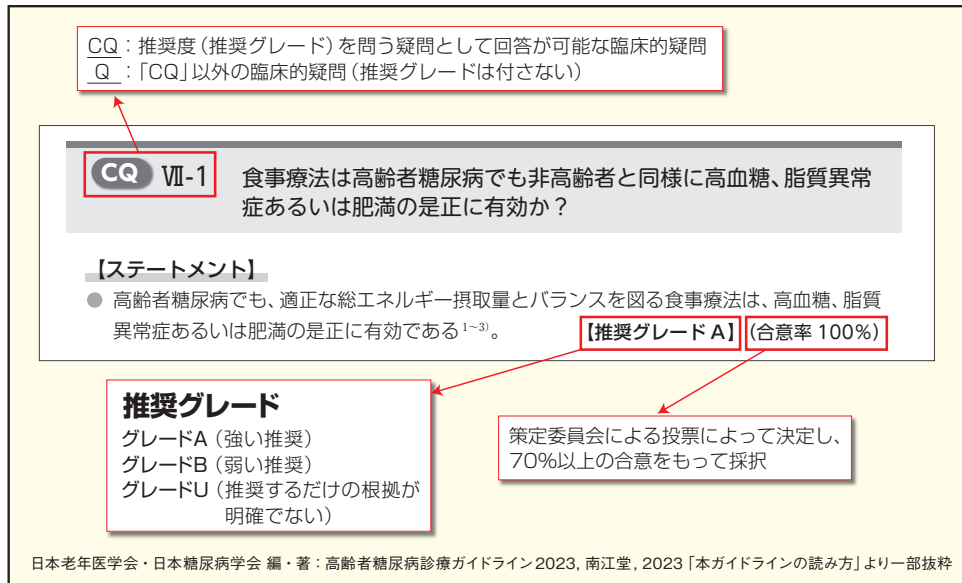
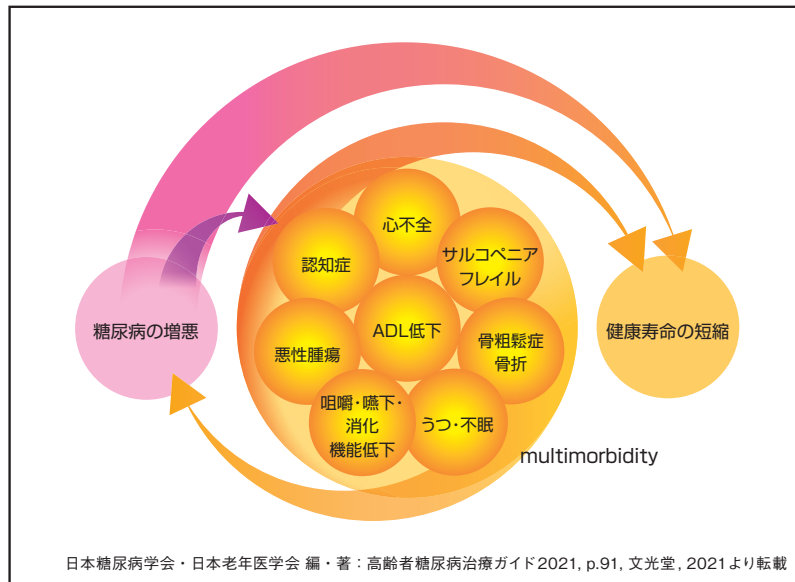


図2 併存症(群)と糖尿病、健康寿命の短縮との関係



者と、身体機能や認知機能の低下がある65～74歳の糖尿病を、治療や介護上、特に注意すべき(高齢者糖尿病)」とする」と続けて、定義を明確化している点に着目していただきたいと思います。

山内 今回新たに追加された章について教えてください。

稲垣 新たに加わった章は、「高齢者糖尿病の併存疾患」、「さまざまな病態における糖尿病の治療」、それから「高齢者糖尿病をサポートする制度」です。

「高齢者糖尿病の併存疾患」では認知症、フレイル・サルコペニア、ADL低下、転倒、うつ、骨粗鬆症、悪性腫瘍、心不全、歯周病や口腔の問題、multimorbidityという10の項目を設けています。

山内 前回のガイドラインでも、認知症、ADL低下、フレイル、サルコペニアなどについて記載されていますが、

今回新たに「併存疾患」の章が設定されページ数も大幅に増え、より充実した内容になっています。

稲垣 中でも特に重要だと考える項目の一つは「認知症」です。高齢者糖尿病、高血糖、低血糖あるいは重症低血糖が、認知症や認知機能低下の危険因子となると記載されており、エビデンスがより充実しています。ただし、血糖コントロールや糖尿病治療薬による治療が認知機能低下、認知症発症予防に有効であるかについては、まだ明らかになっていないため、【推奨グレードU】です。

実は、この「U」は非常に重要なメッセージです。今回のガイドライン全体を通して言えることですが、「U」とされているステートメントはエビデンスが十分ではないので、これを参考に、さらなる研究にぜひ取り組んでいただけたらと思います。

山内 【推奨グレードU】の背景についても詳しく述べられているので、大変参考になります。

稲垣 さらに二つ重要な項目として、「フレイル・サルコペニア」と「multimorbidity」が挙げられます。高齢者糖尿病の高血糖、あるいはHbA1cの低値や低血糖が、フレイルやサルコペニアの危険因子であるということが述べられています。

Multimorbidityとは、「1人の患者において2つ以上の慢性疾患が併存し、中心となる疾患が設定し難い状態」をいいますが、『高齢者糖尿病治療ガイド2021』でmultimorbidityという言葉初めて使い図示しています(図2)。

わが国において、糖尿病のある方で4つ以上の疾患を併発している割合は、65歳以上の前期高齢者では44.0%、75歳以上の後期高齢者で53.5%と、非常に多くの方がmultimorbidityを抱えており、そのようなケースでは死亡のリスクが高い。そして身体的、精神的、あるいは社会的な問題を抱えていることが多く、多職種による支援が必要となります。高齢で糖尿病のある方はmultimorbidityになりやすい点は明確に記載されていますが、multimorbidityの高齢者糖尿病に対する多職種支援についてはエビデンスがまだ十分ではなく、今後の研究が必要とされています。

山内 臨床現場では、高齢で糖尿病のある方の多くが multimorbidity であり、重要な課題と捉えています。

稲垣 「さまざまな病態における糖尿病の治療」の章では、ステロイド治療、周術期、感染症、介護施設入所、エンドオブライフケア時について記載しています。実臨床での多くのヒントを得られる内容だと思います。

「高齢者糖尿病をサポートする制度」の章では、これまで記載のなかった分野を意欲的に取り上げました。高齢者糖尿病の方では、要介護リスクが高くなるので、実際にどのような社会サービスを利用できるのかなどの知識が重要と考え、分かりやすく記載されています。

山内 高齢者糖尿病において、サポート制度についての知識は大変重要ですね。認知症を合併した糖尿病のある方へのサービスなど、われわれも知っておくべきことが多く記載されています。

高齢者の食事療法

稲垣 今回のガイドラインの食事療法に関する改訂内容自体は、『糖尿病診療ガイドライン2019』、『高齢者糖尿病治療ガイド2021』にはすでに記載されていますが、『高齢者糖尿病診療ガイドライン』においては初めての記載となります。

食事療法の内容としては「BMI 22を基準とした標準体重」から「総死亡率が最も低いBMIを基に年齢に応じて算出する目標体重」(表1)へ、「身体活動量」は「身体活動レベルと病態によるエネルギー係数」(表2)に変更されました。

山内 より柔軟に個別化できます。

稲垣 高齢者のサルコペニア・フレイル予防を目的とする場合には、タンパク質を十分に摂取することが重要であると記載されています。低栄養または低栄養リスクがある高齢者においては、筋量・筋力維持のためのタンパク質摂取量は1.2～1.5g/kg実体重/日が推奨されると具体的に記載されています。

山内 高齢者のタンパク質摂取量についてのエビデンスが増えてきました。

稲垣 腎症を抱えた高齢者糖尿病の方は、従来タンパク質制限をしていましたが、近年は議論の最中かと思えます。本ガイドラインではCQ「タンパク質の摂取制限は顕性腎症を併発した高齢者糖尿病で腎症の進展抑制に有効か？」に対して、【ステートメント】「高齢糖尿病では、タンパク質摂取制限の腎症の進

展抑制に対する効果は明らかではない」【推奨グレードU】となっており、エビデンスはまだ十分ではありません。今後はこういう点にまで踏み込んだ検討が必要であると示されているわけですから、その意味においても重要なポイントだと思います。

山内 現状では、やはり患者さんごとにさまざまな病態を考慮して最適化を考えていくことですね。

稲垣 その通りです。タンパク尿が多い患者さんに関しては、タンパク質制限はある程度有効かもしれませんが、フレイル・サルコペニアを考慮するとやはり制限し過ぎては良くないわけです。個別に状態をよく考慮することが大切だと思います。

高齢者の運動療法

山内 運動療法のポイントについてお話しください。

稲垣 運動療法の章については、記載内容がかなり増加しています。これは継続してエビデンスの積み重ねがあるということ、つまり重要な項目であると同時に皆さんの関心が高いということだと思います。

山内 内容について少しご紹介いただけますか。

稲垣 運動療法の効果について、血糖コントロール・脂質異常・高血圧の改善に有効、筋力の増強・筋肉の質の改善、BMI低下・脂肪量の減少、バランス能力などの転倒関連の身体機能改善に有効などが記載されており、いずれも【推奨グレードA】となっています。

山内 運動療法は血糖コントロールだけではなく、さまざ

表1 目標体重(kg)の目安

65歳未満	[身長(m)] ² ×22
65～74歳	[身長(m)] ² ×22～25
75歳以上	[身長(m)] ² ×22～25*

※ 75歳以上の後期高齢者では現体重に基づき、フレイル、(基本的)ADL低下、合併症、体組成、身長短縮、摂食状況や代謝状態の評価を踏まえ、適宜判断する。

日本糖尿病学会・日本老年医学会 編・著：高齢者糖尿病治療ガイド2021, p.44, 文光堂, 2021より転載

表2 身体活動レベルと病態によるエネルギー係数(kcal/kg目標体重)

① 軽い労作(大部分が座位の静的活動)	25～30 kcal/kg目標体重
② 普通の労作(座位中心だが通勤・家事、軽い運動を含む)	30～35 kcal/kg目標体重
③ 重い労作(力仕事、活発な運動習慣がある)	35～ kcal/kg目標体重

高齢者のフレイル予防では、身体活動レベルより大きい係数を設定できる。また、肥満で減量を図る場合には、身体活動レベルより小さい係数を設定できる。いずれにおいても目標体重と現体重との間に大きな乖離がある場合には、上記①～③を参考に柔軟に係数を設定する。

日本糖尿病学会・日本老年医学会 編・著：高齢者糖尿病治療ガイド2021, p.45, 文光堂, 2021より転載

まな身体機能への効果があるということですね。

稲垣 運動療法の効果について、認知機能の改善が【推奨グレードA】、ADL、うつやQOLの改善が【推奨グレードB】です。そして近年、注目されているフレイル、プレフレイルを有する高齢者糖尿病の方に対して栄養状態を適正に保つ食事療法とレジスタンス運動によって身体機能を改善するが【推奨グレードB】となっています。運動療法が認知機能やフレイルに有効であるとしている点は重要なポイントだと思います。

山内 認知機能やうつの改善効果をはじめ運動療法の多彩な効果について、エビデンスに基づいて詳しく記載され、充実した内容になっていると思います。

高齢者の薬物療法

山内 経口血糖降下薬治療のポイントを教えてください。

稲垣 「高齢者糖尿病で経口血糖降下薬は心血管イベントを抑制するか？」というCQで、メトホルミンについては以前から、心血管イベントを抑制する可能性があることが記載されていましたが、今回、それに加えてSGLT2阻害薬が心血管イベントを抑制する可能性があることが新たに記載されています。いずれも【推奨グレードB】です。

さらに「高齢者糖尿病で経口血糖降下薬は複合腎イベントを抑制するか？」というCQに関して、SGLT2阻害薬は複合腎イベントを抑制する可能性がある【推奨グレードB】が新たに記載されています。

山内 高齢者糖尿病の注射薬についてはいかがでしょうか。

稲垣 「高齢者糖尿病でGLP-1受容体作動薬は心血管イベントを抑制するか？」というCQのステートメントとして、GLP-1受容体作動薬は心血管イベントを抑制する【推奨グ

レードA】が新たに加わっています。

さらに「高齢者糖尿病でGLP-1受容体作動薬は複合腎イベントを抑制するか？」というCQのステートメントとして、GLP-1受容体作動薬は複合腎イベントを抑制する可能性がある【推奨グレードB】も新たに記載されています。

山内 SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬について、エビデンスが集積してきています。

稲垣 高齢で糖尿病のある方に関するエビデンスが集まってきたことにより、CQを掲載することができました。

インスリン療法についても重要な点があります。「高齢者糖尿病でインスリンを使用する場合にはどのような点に注意すべきか？」というQに「低血糖への対策を立てて、患者や介護者に対処法を説明する」「認知機能やQOLに配慮して注射回数をできるだけ少なくすることが望ましい」という【ポイント】が記載されています。

注射回数をいかに減らして、患者の負担を軽減するかについて具体的な記載があり、基礎インスリンを長時間型にして、低血糖のリスクの少ないメトホルミン、GLP-1受容体作動薬またはSGLT2阻害薬を追加して、インスリン投与の回数を減らす方法などが紹介されています。踏み込んだ提案があることが特徴の一つだと思います。

山内 大変参考になり、新しい診療ガイドラインを日々の診療に役立てたいと思います。

稲垣 高齢者糖尿病は年齢だけでは判断できない面もあり難しいのですが、本ガイドラインをぜひ最大限に利用されて、高齢者糖尿病の診療の向上と研究の発展に役立てていただけたらうれしく思います。

山内 先生の解説を伺い、私もあらためて重要な点が整理できたと思います。今日は貴重なお話をいただき、ありがとうございました。

TOPICS

インスリンクリアランス亢進型の2型糖尿病とは



●陣内 秀昭(陣内病院 理事長・院長)

1. 2型糖尿病の病態に関する従来の考え方

2型糖尿病の病態はインスリン分泌能とインスリン抵抗性のバランスの乱れによる高血糖が両者に糖毒性を来し、悪循環の結果として糖尿病を発症するとされてきた。欧米に多く見られる著明な肥満を伴う2型糖尿病においては、高度肥満によるインスリン抵抗性が長期にわたった末に過剰な内因性インスリン分泌能でもカバーできずに高血糖状態をもたらすと説明されている。

2. 日本人2型糖尿病の病態に関する従来の考え方

一方、日本人2型糖尿病においては、「やせ形」もしくは「小太り」の段階であっても、糖尿病を発症する例をよく経験する。内因性インスリン分泌能が低いため、軽度のインスリン抵抗性であってもカバーできないと説明されてきた。末梢血中のインスリン濃度(IRI)低値を示す例が多いことから、日本人の人種的特徴としてのインスリン産生能力が低く、軽度のインスリン抵抗性であっても内因性インスリン分泌能でカバーできずに高血糖状態を呈するものと解釈されてきた。

3. インスリンクリアランス (Insulin Clearance : IC)

膵β細胞においてインスリンとC-ペプチド(CPR)は等分子数で産生・分泌され、門脈より肝臓に入る。CPRは肝臓や末梢循環においても代謝を受けず全身を循環してほぼ全て尿中に排泄される。一方、インスリンは肝臓でまず半分以上が代謝(クリアランス)を受け、残りが腎臓、筋肉、心筋などで代謝され、再び肝臓に流入し代謝を受けるといった複雑な代謝経路をたどる(図1)¹⁾。

4. インスリンクリアランスの評価法

ICの評価法には従来さまざまな手法が試みられており、末梢血中CPR/IRIを用いる方法は簡便だがインスリンの複雑な代謝経路を考慮すると厳密な評価法とならない。動物実験によりブドウ糖で膵β細胞からのインスリン分泌刺激をした後に肝臓の前後におけるIRI測定をして比較する直接的なIC評価方法は、ヒトにおいては実施困難である。コンパートメントモデルを用いたさまざまな手法が考案され、現在もその試みは継続されている¹⁾。一方、日機装の人工膵臓を用いた方法でもICを評価することができ、高インスリン正常血糖域クランプ法での定常状態におけるインスリン投与速度IIR(インスリン注入率: insulin infusion rate)を末梢血中IRIで除算したIIR($\mu\text{U}/\text{m}^2$)/IRI($\mu\text{U}/\text{mL}$)をMCRI(metabolic clearance rate for insulin)として評価する方法がある(図2)。

5. インスリンクリアランス亢進型の日本人2型糖尿病(Type2 J-DM)とは

われわれは個々に異なる病態の把握と、それに基づく治療戦略構築のため、日機装の人工膵臓を用いたインスリン抵抗性の評価ならびにMCRIの評価を施行してきた。その中で、尿中CPRより評価したインスリン分泌能は十分に

図1 インスリンクリアランス



参考文献1)より引用改変

保たれており、高インスリン正常血糖域クランプ法で測定したインスリン抵抗性は亢進しておらず、インスリン感受性も良好であるのに、MCRI が過剰亢進していて末梢血中 IRI が低値を示し糖尿病を発症している例を経験し、Type2 Japanese diabetes mellitus (Type2 J-DM) と名付けて報告した²⁾。

6. 日本人2型糖尿病の約半数はIC亢進型か

日本人におけるこのようなIC亢進型の2型糖尿病 (Type2 J-DM) がどの程度の頻度で存在しているかを調べてみた。文献上、欧米におけるICは400~500前後、日本人では500~600前後とされている。自院にて新規登録した未治療2型糖尿病患者101人において、暫定的に設定したIC閾値700を超えるものは44人も存在していた(図3)³⁾。

図2 院内データ

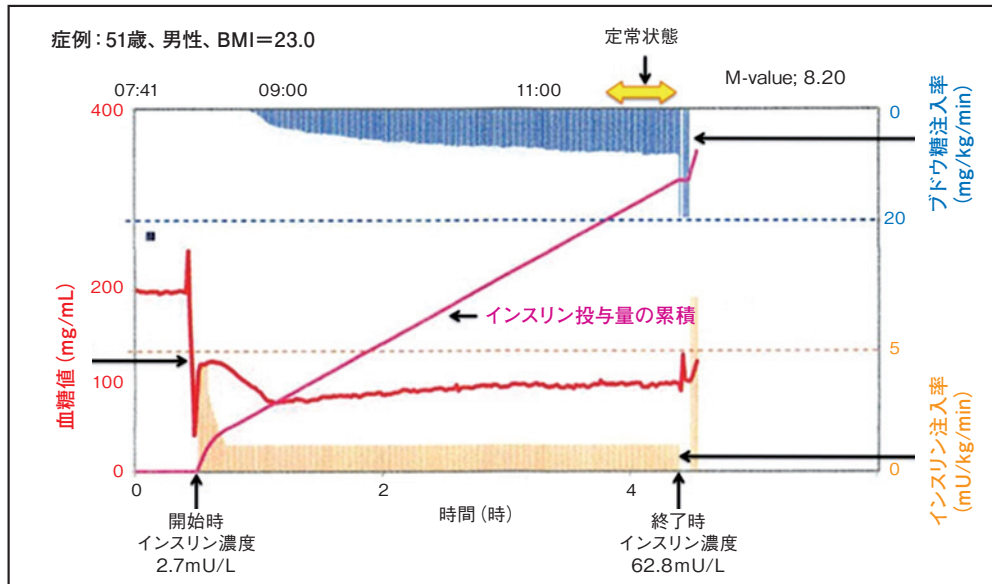


図3 日本人におけるIC亢進型の2型糖尿病の存在頻度



7. Type2 J-DMの臨床的特徴

IC 700以上のクリアランス亢進型と700未満の非亢進型の2群に分け単純および多重ロジスティック回帰分析を行うと、IC亢進型2型糖尿病患者は、BMIが低いやせ形で、末梢血中IRIが低値を示すという、日本における日常診療で多く経験するendotypeを呈することが示された。両群におけるインスリン分泌能に差はなかった。

8. 結語

日本人2型糖尿病の多くにIC亢進型糖尿病が存在する可能性が示唆された。空腹時末梢血中IRIを用いたROC解析を行ったところカットオフ値5.55で曲線下面積0.887、

感度0.773%、特異度0.877%であり、空腹時血中IRI、BMIおよび血中尿酸値を用いた推定式ではさらに良好な結果が得られている。IC亢進のメカニズムおよびその制御機構が明らかにされることで、糖尿病の病態解明と治療における新たな展望が得られるものと期待している。

9. 終わりに

本稿を終えるにあたり、日々の糖尿病診療

現場で奮闘している当院職員に改めてこの紙面を借りて謝意を表します。医師、薬剤師、看護師、検査技師、CRC、管理栄養士、調理師、放射線技師、また透析部、クラーク部、事務部門等の一つでも機能しなければ、今回の知見は得られていませんでした。

参考文献

- 1) Piccini F and Bergman RN, Diabetes Care 43(9): 2296-2302, 2020.
- 2) Sugiyama S, Jinnouchi H, et al. Cureus 13(4): e14354, 2021.
- 3) Sugiyama S, Jinnouchi H, et al. NEJM Evid 1(4): EVIDoa2100052, 2022.

REPORT

CGM・インスリンポンプの新世代は大きな進歩



●小出景子(写真)、渥美義仁(永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター)

2024年春にかけてCGM(continuous glucose monitoring)とインスリンポンプの大幅な世代交代が予定されている。これらの機器は開発スピードが速いため、RCT(randomized controlled trial)による評価が出るころには現場の機器は次世代に移行していることがある。しかし、これらのRCTでは、最新機器群に十分なデータフィードバックが行われて効果が出ていることが重要である。実臨床で以下の機器が良い結果を出すには、RCT同様の十分なデータマネジメント指導が欠かせない。

FreeStyle リブレ2はrtCGMへ

現在のFreeStyle リブレはリアルタイムのアラートがないため低血糖予防に適さない。この課題を克服したのがFreeStyle リブレ2であり、センサとアプリがBluetooth®でつながり間質液中のグルコース値が1分ごとにアプリに送られるrtCGM(real-time CGM)となった(2023年12月発売予定)。アプリで現在のグルコース値、トレンド矢印や過去8時間のグルコースグラフを見られ、就寝中や運動中も低グルコース(60~100mg/dLで設定可)と高グルコース(120~400mg/dLで同)アラートも受けられる。アラートは音かバイブレーションで通知されるがBluetooth®圏外では作動しない。受信圏外アラートは20分間通信がないと発せられる。rtCGMの機能はアプリ利用に限られ、

リーダーではisCGM(intermittently scanned CGM)となる(図1)(新リーダーは2024年春発売予定)。利用期限14日と較正不要は変わらない。FreeStyle リブレ2の1型対象RCTは、SMBG(self-monitoring of blood glucose)群を対照としてHbA1c 0.5%の有意な低下を示した¹⁾。

Dexcom G7は使い勝手向上

Dexcom G6はG7へ代わる(2024年発売予定)。G7はセンサーとトランスミッターが一体となるので、3カ月ごとのトランスミッター交換の手間がなくなる。一体となっても大きさはG6比40%と小さくなり、ウォームアップは2時間から30分へ短縮する。較正はG6同様原則不要。有効期間は10日+0.5日となりセンサ交換に余裕ができる。G7の精度は新たに装着部位となった上腕のMARD(mean absolute relative difference)が8.2%で、腹部の9.1%など全て良好である²⁾。モニターも利用できコスト負担は現在と変わらず利用者次第は同様。Apple Watchへはセンサーから直接データが送られる(図2)。

ガーディアン™4センサは較正不要へ

Medtronic社のガーディアン™コネクトはガーディアン™4センサとなり、較正が原則不要となるが、アセトアミノフェン服用、要血糖値アラート表示時、症状とグルコース値の不一致時、グルコース値が表示されないときは較正する。利用期限は7日間で不変。アラートは高・低グルコースアラート、予測アラートや速度アラートなどとエラー・システムステータスアラートともに変わらない。

図1 FreeStyleリブレ2の利用法による違い

	FreeStyleリブレLink アプリのみ使用の場合	専用リーダーのみ 使用の場合
1分ごとのリアルタイムグルコース測定	○	×
スキャンによる測定	○	○
リブレLinkUpアプリで受信可能項目		
1分ごとのリアルタイムグルコース測定値	○	×
アラートの通知	○	×

ミニメド™780Gの進化

ポンプ利用者はカーボカウントが欠かせないが、負担である上に糖質

量推計は難しい。この課題に挑んだのがミニメド™780Gでadvanced hybrid closed loop (AHCL) ポンプと呼ばれる。780Gに追加されたスマートガード自動補正機能は、カーボカウントの見積もりに多少の誤りがあってもグルコース値が目標範囲内に収まるよう補正ボラスを自動的に投与する。基礎インスリン量は770G同様にセンサグルコース値により5分ごとに自動調整されるが、目標値が100、110、120mg/dLから選択できる。

8カ国で行われた780Gのリアルワールド調査では、780Gへの変更前後でTIR (time in range) は63.4%から76.5%、GMI (glucose management indicator) は7.2%から6.8%へとそれぞれ有意差のある改善を示した(図3)³⁾。

世界ではCGMが900万台以上使われているが、ポンプと連携するAutomated Insulin Delivery (AID) Systemのアルゴリズムにはまだまだ限界がある^{4,5)}。新世代機器による低血糖予防と血糖マネジメント改善は期待できるが安全安心が第一である。

参考文献

- 1) Leelarathna L, et al. N Engl J Med 387 (16) : 1477-1487, 2022.
- 2) Garg SK, et al. Diabetes Technol Ther 24 (6) : 373-380, 2022.
- 3) Da Silva J, et al. Diabetes Technol Ther 24 (2) : 113-119, 2022.
- 4) Garg SK, Diabetes Technol Ther 25 (S3) : S1-S4, 2023.
- 5) Messer LH, et al. Diabetes Technol Ther 25 (1) : 91-94, 2023.

図2 Dexcom G7のセンサ、アプリケーター、アプリとApple Watchの画面



図3 ミニメド™780Gの国際リアルワールド調査



Q&A

糖尿病性神経障害の治療について

— 感覚系陽性症状・陰性症状とその対処法 —

Q

糖尿病患者さんが、足の強い痛みではなく、“何か1枚紙を貼った”ような“はばったい”ような感覚を訴えます。治療法と改善の見込みについて教えてください。(滋賀県 S.N)



A



出口 尚寿

鹿児島大学病院総合臨床
研修センター／糖尿病・
内分泌内科

はじめに

末梢神経には感覚・運動・自律神経があり、糖尿病性(多発)神経障害(diabetic polyneuropathy: DPN)では全ての神経系が侵され多彩な症状を呈する。高血糖がもたらす種々の代謝異常は、神経軸索の長さに依存して左右対称に遠位(足裏、足先)から神経線維を変性させる(dying back型軸索変性)。末梢神経線維には大径神経線維と小径神経線維があり、運動と触覚・振動覚・位置覚などは大径神経線維が、痛覚・温度覚と自律神経は小径神経線維が担う。

DPNでは小径神経線維障害を前景に進展するため、感覚・自律神経障害が先行し運動神経障害は遅れて出現する症候学的特徴がある。今回、問題となっている“感覚”を中心に深掘りしていく。

糖尿病性神経障害は神経変性疾患

高血糖状態が続くと、ポリオール経路亢進、ヘキサミン経路活性化、プロテインキナーゼC(PKC)活性異常、終末糖化産物(AGE)蓄積など種々の代謝異常が惹起され、ミトコンドリア機能異常、酸化ストレス、グリケーション、炎症性シグナル増強、DNA損傷、小胞体ストレス、アポトーシスが惹起される¹⁾。

この結果、神経栄養血管、神経構成細胞(神経細胞体、軸索、シュワン細胞など)が傷害され、神経線維は変性・脱落し、神経線維密度が低下する(図)。高血糖のみならず、合併する高血圧や脂質異常もDPN発症進展に関与する²⁾。すなわち、DPNは病理組織学的には高血糖がもたらす代謝異常による神経変性疾患であり、治療手段が極めて少ない不可逆的合併症と言える。

陽性症状と陰性症状

神経症状のうち、新たに出現する症状を陽性症状、本来の神経機能が低下する(失われる)ことにより出現する症状

を陰性症状と呼ぶ。小径神経線維の変性・脱落・再生の過程で発生する異常な神経伝導が痛みやしびれ(陽性症状)と関連する。神経線維の変性・脱落が進行し神経線維密度が低下すると感覚低下(陰性症状)、筋萎縮・筋力低下(陰性症状)が出現する。自律神経障害(陰性症状)は無自覚潜在性に発症進展し、症状が明らかとなった時点では既に重症化していることも少なくない(図)。

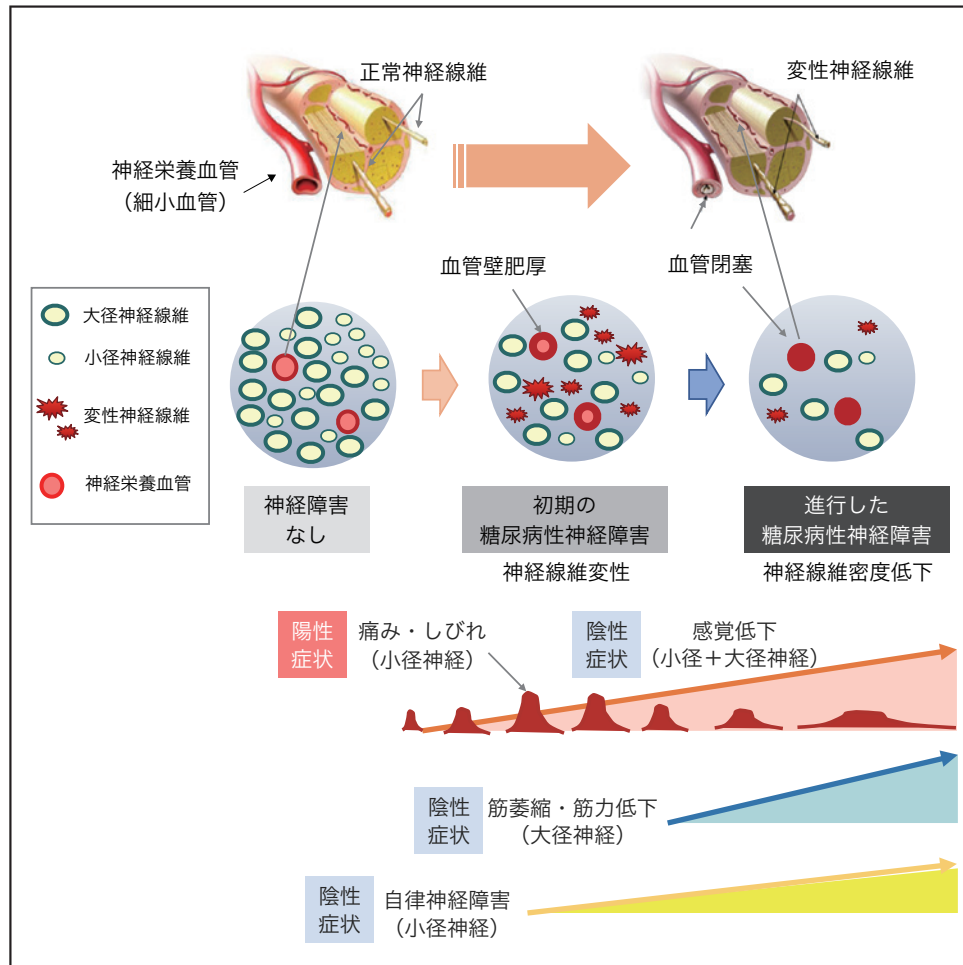
陽性症状は神経線維に生じる生理的異常を、陰性症状は神経線維密度低下を反映する。DPNでは、痛みやしびれなどの陽性症状を自覚することなく、いつの間にか感覚低下や自律神経障害が進行する“無症候性DPN”が20%近く存在する³⁾。陰性症状の多くは不可逆で治療困難となるため、陽性症状を問診で拾い、陰性症状を神経診察で見つけるDPN簡易診断基準⁴⁾を積極的に実施することが大切である。

糖尿病性神経障害の治療

ポリオール経路の律速酵素であるアルドース還元酵素(AR)を阻害するエパルレストアットはDPNの成因に対する唯一の薬剤である。しかしながら、エパルレストアットは陽性症状主体、すなわち、神経線維が残存すると推定される患者に血糖コントロールを行いながら投与する。エパルレストアットで痛みやしびれの軽減が不十分であれば、疼痛対症療法は別途行う。また、感覚低下など陰性症状が目立つ(神経線維密度が低下している)患者では、DPNの進行を抑制できても感覚低下の改善はあまり期待できない⁵⁾。

「はばったい(方言?)感覚」とは、むくみ感やつっぱり感などの異常感覚、いわば軽い陽性症状と推定されるが、「何か1枚紙を貼った感じ」とは触覚低下(大径神経障害)が想定され、陰性症状(神経線維密度低下)であるため症状の軽減は残念ながら難しいと思われる。しかしながら、陽性症状軽減と神経機能回復を信じて血糖コントロール強化下にエパルレストアットを一度は試したい。エビデンスに乏しいが、軸索再生、髄鞘形成を狙ってメコバラミンを投与する(特にビタミンB12が低下しやすいメトホルミン高用量投与患者)。なお、国際疼痛会議(IASP)は痛みを「実際の組

図 糖尿病性神経障害の病態と症状



織損傷もしくは組織損傷が起こり得る状態に付随する、あるいは、それに似た感覚かつ情動の不快な体験」と定義しており⁶⁾、患者の自覚症状を不快な情動体験と捉え、患者が治療を望めば、神経障害性疼痛治療薬をアルゴリズム⁵⁾を参考に試みてもよいかもしれない。ただし、症状の軽減がなければ薬剤は漸減中止すべきである。

おわりに

陰性症状主体のDPNは、有効な治療手段が少なく改善の見込みに乏しい。主治医が見つめる努力をしなければ見逃してしまうDPNを見過ごさない、悪化させないためには、DPN簡易診断基準を積極的に実施し、神経機能低下の有無を早期に把握するとともに、糖尿病治療への意識を高め、食事・運動・服薬など行動変容につなげることが大切である。

参考文献

- 1) Pop-Busui R, et al. Diabetes Care 40 (1) : 136-154, 2017.
- 2) Tesfaye S, et al. N Engl J Med 352 (4) : 341-350, 2005.
- 3) 佐藤 譲, 他. 糖尿病 50 (11) : 799-806, 2007.
- 4) 糖尿病性神経障害を考える会. 末梢神経 17: 101-103, 2006.
- 5) 出口尚寿. 内科 131 (4) : 848-853, 2023.
- 6) Raja SN, et al. Pain 161 (9) : 1976-1982, 2020.