



— 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: 臨床と研究の架け橋 ~ Translational Research ~

第68回日本糖尿病学会年次学術集会の開催に当たって 金藤 秀明

Diabetes Front: 心不全診療 UPDATE — 循環器内科と糖尿病内科との連携に向けて —

..... ゲスト: 伊藤 浩 ホスト: 宮塚 健

TOPICS: 「先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関する

コンセンサスステートメント」公表について 西村 理明

REPORT: AIとスマートフォンを用いた眼科画像解析モデルと網膜血管評価への可能性

..... 中澤 徹

Q&A: 歯周病と糖尿病の相互作用による相乗効果を意識した治療 片桐 さやか

©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

臨床と研究の架け橋 ~ Translational Research ~

第68回日本糖尿病学会年次学術集会の開催に当たって

●第68回日本糖尿病学会年次学術集会 会長 金藤 秀明(川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学)



中国四国では10年ぶりの開催、 岡山では15年ぶりの開催

第68回日本糖尿病学会年次学術集会をお世話させて頂くことになりました川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学教室の金藤秀明です。2025年5月29日(木)から5月31日(土)まで、「ホテルグランヴィア岡山」、「ANA クラウンプラザホテル岡山」、「岡山コンベンションセンター」、「岡山シティーミュージアム」、「ラヴィール岡山」、「岡山県医師会館」にて開催予定としております。会場施設はすべて岡山駅周辺にあり、各会場間も徒歩5分程度とコンパクトにまとまっています。また、岡山には新幹線の「のぞみ」も停まりますので、交通の便もとてもいいところです。

中国四国支部で糖尿病学会年次学術集会が開催されるのは、2015年に谷澤幸生先生が会長をされた第58回大会以来10年ぶりで、また岡山で開催されるのは、2010年に加来浩平先生が会長をされた第53回大会以来15年ぶりとなります。このような大役を頂きまして、教室員一同、非常に身の引き締まる思いです。できる限り実り多い年次学術

集会となりますように、教室員で力を合わせて準備を進めてまいります。

臨床と研究の架け橋 ~ Translational Research ~

今回のテーマは「臨床と研究の架け橋~Translational Research~」とさせて頂きました。これは、実臨床で得られた疑問を基礎研究・臨床研究で確かめ、また逆に基礎研究・臨床研究で得られた結果を実臨床に応用することの重要性を示したものです。糖尿病診療においては、古典的な糖尿病合併症の予防や進展阻止だけでなく、悪性腫瘍や認知症、サルコペニアやフレイルなどへの対策もとても重要となっています。

さらに、新規糖尿病治療薬が数多く上市されて、糖尿病治療も大きく変貌していますので、糖尿病の病態を把握し、病態に合った治療の選択がとても重要となっています。このような状況から、糖尿病に携わる医師および医療スタッフが学ぶべきことはとても多く、また社会における責任も重大となっています。この会が、臨床から研究へ発展させ

る、あるいは研究を臨床に生かすことを実現する契機となるように、最大限努めてまいります。

開催概要とプログラム

今回の特別講演には、Domenico Accili 先生 (Columbia University, USA) (座長：門脇孝先生) と Jens J Holst 先生 (University of Copenhagen, Denmark) (座長：清野裕先生) をお招きする予定となっております。また、2つのディベート(下記)と32のシンポジウムを予定しております。

(1)「イメグリミン vs メトホルミン：日本人2型糖尿病にとってより有益なのは？」

(イメグリミン：植木浩二郎先生、メトホルミン：小川渉先生) (座長：加来浩平先生)

(2)「DPP-4 阻害薬 vs SGLT2 阻害薬；第一選択薬としてどちらが優れる？」

(DPP-4 阻害薬：綿田裕孝先生、SGLT2 阻害薬：西村理明先生) (座長：谷澤幸生先生)

教育講演への参加のために、一般演題やシンポジウムに参加できなくなることを避けるために、教育講演はすべてオンデマンドにて開催予定ですので、学会に参加できない先生方にも聴講できるようにしております。

また、今回の Run & Walk は夕方に開催の予定としております。コースはライトアップされてとても綺麗な岡山城の周囲であり、爽快な気分になると思いますので、お時間の許す方はぜひご参加ください。

ポスターとロゴ

今回の年次学術集会のポスターとロゴを下記に載せております。ひとつのロゴは岡山の名産「桃」をシンボルとして、学会開催地の岡山から糖尿病に関する多くの情報を発信する様子を示唆しています。また、もうひとつのロゴは学会テーマの「架け橋」、「瀬戸大橋」、「岡山(晴れの国)の太陽」

をシンボルとして、糖尿病学会の未来を明るく照らす様子を示唆しています。

最後に

現在、教室員が一丸となって、皆さまを岡山の地にお迎えするための準備を行っており、2025年5月にお迎えできることをとても楽しみにしております。できるだけ多くの先生方のご参加、またできるだけ多くのご演題をお待ちしております。どうかよろしくお願い申し上げます。



岡山の名産「桃」をシンボルとして、学会開催地の岡山から糖尿病に関する多くの情報を発信する様子を示唆しています。



学会テーマの「架け橋」、「瀬戸大橋」、「岡山(晴れの国)の太陽」をシンボルとして、糖尿病学会の未来を明るく照らす様子を示唆しています。

Diabetes Front

心不全診療UPDATE

—循環器内科と糖尿病内科との連携に向けて—



ゲスト 伊藤 浩 先生

(川崎医科大学 総合医療センター内科部長／特任教授、
日本循環器学会「糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・
治療に関するコンセンサスステートメント」委員)

宮塚 高齢化により心不全を合併する2型糖尿病患者が増加し、心不全パンデミックともいわれる状況の中、糖尿病内科においても心不全を合併した患者を診る機会が増えています。心不全の臨床・研究において長年にわたり世界の第一線で活躍し、糖尿病診療にも造詣の深い伊藤浩先生をゲストにお招きし、最新の心不全診療について伺います。

*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 宮塚 健 先生

(北里大学医学部 糖尿病・内分泌代謝内科学 主任教授)

心不全合併糖尿病患者に
対する診療の現在地

宮塚 心不全を合併した糖尿病患者の診療について、その現状と課題をご教示ください。

伊藤 糖尿病内科と循環器内科はあまり接点がないのが実情ですので、今日は大変よい機会だと思います。お互い、懸命に治療をしていますが、それぞれの治療のゴールが違って、アウトカムがどうなっているか、お互い知らないことが多いのです。なぜこうなったのかというと、糖尿病には腎症、網膜症、神経障害の三大合併症がありますが、これに冠動脈疾患は入っていません。また、糖尿病においては実は心不全が多いことがはっきりしてきたのです(図1)¹⁾。振り返ってみますと、1970年のFramingham studyは疫

学調査で、一般住民の心臓を診てアウトカムを調査したのですが、糖尿病を持っているだけで心不全の発症頻度が女性で5倍、男性で2.4倍になっています²⁾。しかし、そこにアプローチできないままでした。世界的な統計をみれば、糖尿病患者において初回入院の一番の原因は心不全です。ところが心不全は疑わない限り、なかなか分からない。例えば階段で息切れをしたとしても、ゆっくり歩けばいいわけですし、「太っているからだ」と医師も患者も思い込むことが多いと思います。

糖尿病は心不全のハイリスク要因：
HbA1cをこえた治療戦略の重要性

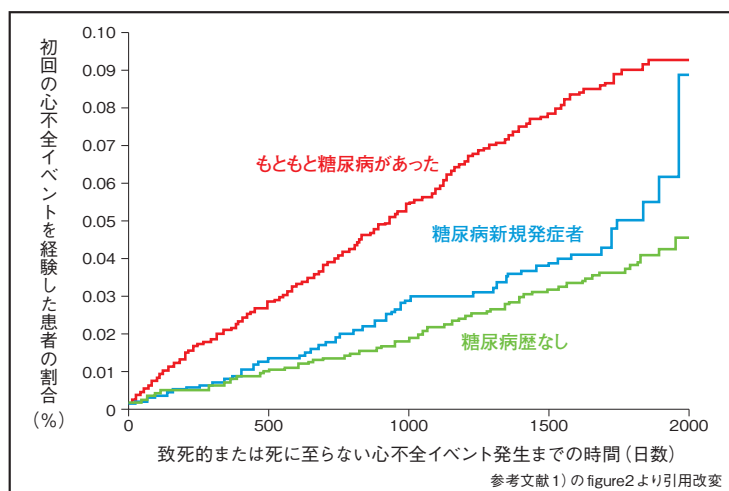
宮塚 私自身、心不全の視点から患者を診ることはそれほど多くはなく、認識が至らない点があるかもしれません。

伊藤 日本循環器学会と日本心不全学会の合同ガイドラインとして「急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)」が作成され、心不全とそのリスクの進展ステージ(図2)が掲載されています。危険因子はあるものの症状のないステージAから、難治化してしまったステージDへと進行していきませんが、糖尿病はステージAの危険因子に入っています。つまり糖尿病患者は、すでに心不全のステージAであり、ハイリスクであると認識することが大事だと思います。

宮塚 糖尿病医療に携わる私たちは、具体的にどのような点に注意すればよいのでしょうか。

伊藤 日本心不全学会からは2つのパラメーター、BNPとNT-proBNPを使うことが提唱されました(図3)。BNP ≥ 18.4 pg/mLあるいはNT-proBNP \geq

図1 2型糖尿病は心不全発症のハイリスク



55pg/mLであれば、心不全を考慮すべきとされています。心不全になるとレニン-アンジオテンシン系が亢進し、それを抑える系のBNPが増加しますので、BNPがこの値より少し高いだけでも心不全を疑う必要があります。

またBNPが35pg/mL以上100pg/mL未満、あるいはNT-proBNPが125pg/mL以上300pg/mL未満だと「前心不全、または心不全の可能性がある」となります。患者に自覚症状はほぼないため、先生方も放置してしまいがちで、注意が必要です。もう一つ考慮してほしいことは2型糖尿病に存在するインスリン抵抗性です。心筋にとってインスリンが効きにくいということは、エネルギーとしてのブドウ糖を取り込みにくいということです。心筋は6~7割が脂肪酸を燃やしてATPを作っています。2~3割がブドウ糖で、あとは乳酸、そして本当に空腹時になればケトン体を燃やすことができます。

しかし、インスリン抵抗性があるとブドウ糖が入ってこなくなるため、心筋はエネルギーコストの悪い脂肪酸をより多く利用することとなり、その脂質中間代謝産物が細胞内に蓄積しやすくなります(脂肪毒性)。この心筋への脂肪沈着により心機能の低下が生じます。さらにミトコンドリア機能も低下し、一挙にエネルギー代謝が悪くなってきて、いわゆる拡張の悪い心不全、HFpEF^{*1}(拡張性心不全)が生じてしまうのです。

宮塚 血糖値が高くても心筋内ではブドウ糖が不足しているということですね。

伊藤 これは高血糖になるもっと前の肥満の段階で起きます。つまり肥満がHFpEFにつながるということです。

宮塚 糖尿病になる前の段階ですでに心不全の入口にすることになります。

伊藤 次に血糖値が高くなって、心筋細胞に炎症が起きる

図2 心不全とそのリスクの進展ステージ

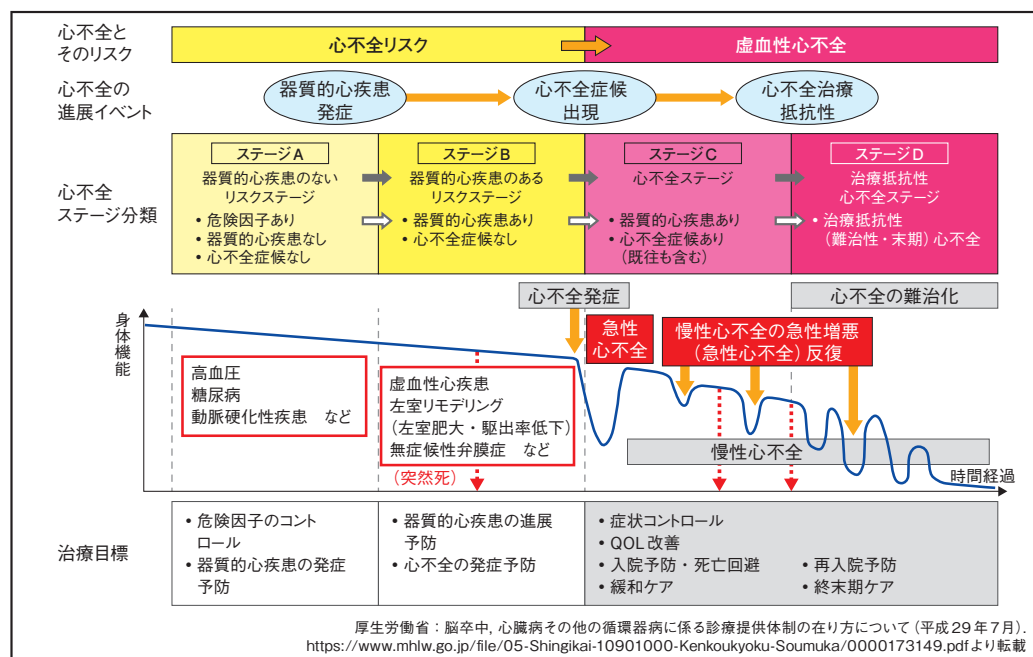
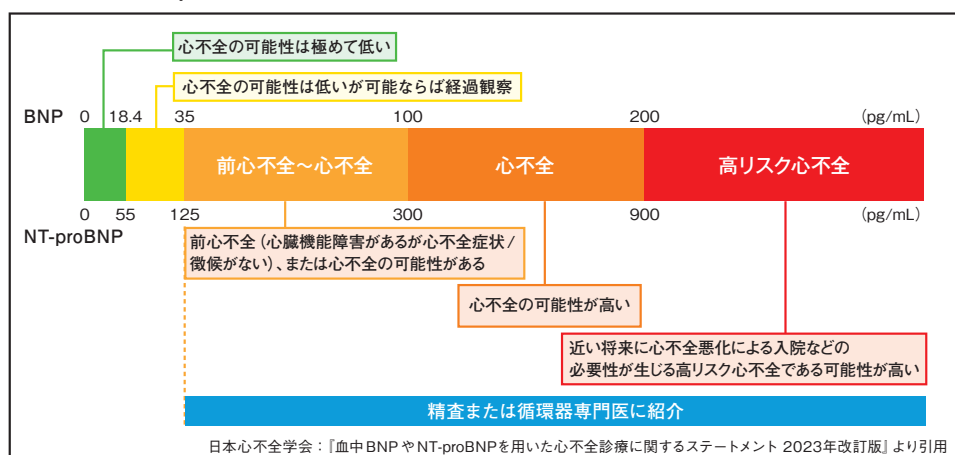


図3 BNP/NT-proBNPを用いた心不全診療や循環器専門医への紹介基準のカットオフ値



ことで周りの線維化が起きてきて、左室心筋が硬く広がりにくくなり、HFpEFとなります。つまり糖尿病性心筋症は拡張不全という形で出てきます。そして心肥大がとても多いのですが、これはエコーで見ないと分かりません。ですから心不全の一次予防のために、先生方の段階でBNPまたはNT-proBNPを測り、エコーの検査をしていただきたいのです。HFpEFの患者は多く、命にかかわる疾患なのですが、なかなか周知できていないのが現状で、今後の課題です。

宮塚 われわれによる心不全の一次予防が重要ということですね。

伊藤 糖尿病診療にあたられている内科のかかりつけ医、また糖尿病専門医の先生方には心不全の予防を念頭において治療を考えていただきたいのです。

宮塚 循環器内科にお世話になる前から心エコーを行った方がよいでしょうか。

伊藤 はい、ぜひお願いしたいです。左室心筋の厚さがだい

たい11ミリまでは正常だと思われていますが、そのレベルで実は心肥大に入っています。

宮塚 その他に進めておくべき検査はありますか。

伊藤 50歳以上の糖尿病患者は足関節上腕血圧比(ABI)を計測することが推奨されています³⁾。ABIは足首と上腕の血圧比で、下肢動脈硬化が分かります。しかし、なかなか実施されていないのが現状です。

宮塚 ABIの正常値は1.0から1.4のように、基準が分かりやすいと思います。

伊藤 ABIが0.9未満ですと末梢まで及んだ動脈硬化、さらに0.4未満ですと重症の下肢動脈硬化病変の存在を示しています。

宮塚 伊藤先生は2010年代前半に「血糖コントロールから血管コントロールへ」を提唱されていました。

伊藤 血糖値のみに注力するのではなく、さまざまな要因に左右される血管の健康に留意する、つまり合併症の評価と対処が大切なのだと思います。例えば欧米のガイドラインはエビデンスに基づいて変わってきました。今、彼らのステップ1は「合併症の評価」になっています。合併症によって、HbA1cにかかわらず、推奨される治療薬が決まるようになっているわけです。

心不全に対する Additional benefits

宮塚 心不全患者に糖尿病治療薬を選択する際の注意点をご教示ください。

伊藤 まずインスリン抵抗性を改善したいのです。血糖値の改善のみならず心不全の視点からも重要です。

宮塚 インスリン抵抗性を改善するという観点ではメトホルミンも候補に挙がるかと思います。いかがでしょうか。

伊藤 メトホルミンは最近のスタディで心不全に対するベネフィットが示され、欧米ではよく用いられていますが⁴⁻⁸⁾、日本では心不全には禁忌とされています。

宮塚 GLP-1受容体作動薬はその体重減少効果と相まってインスリン抵抗性改善も期待できます。心不全診療に対する有効性も示されていますが、この点はいかがでしょう？

伊藤 STEP-HFpEF試験では、肥満を合併したLVEF(左室駆出率)の保たれた心不全に対するGLP-1受容体作動薬の効果が検討されました⁹⁾。その結果、糖尿病の有無にかかわらず、心不全のサロゲートマーカーの改善を伴って、体重減少・自覚症状の改善・6分間歩行距離の延長が得られており、CRPの減少など内臓脂肪の減少も示唆されました。動脈硬化も炎症ですから、CRPの減少という抗炎症効果が現れたことには驚きましたが、動脈硬化も炎症であることを考えると納得できますね。

宮塚 近年、SGLT2阻害薬のアディショナルなベネフィットが次から次へと出てまいりました。

伊藤 SGLT2阻害薬は、尿に糖を排出させるシンプルな作用の薬剤だと思っていたら、糖尿病にも、そうでない方の心不全、腎不全にも効きます^{10,11)}。私はこれを「腎臓を楽にする薬」だと思っています。われわれの身体では尿糖をゼロにするように、原尿に出てきた糖をナトリウムと一緒に近位尿細管で再吸収しています。それがATPを必要とします。糖尿病になると高血糖、そして高尿糖になるので、それを全部再吸収するには莫大なエネルギーを使い、腎臓が虚血になってしまうのです。それと、ナトリウムも同じモル数を吸収するために、むくみやすかったのです。これらが心不全につながっているわけです。

SGLT2阻害薬のブドウ糖再吸収抑制によって腎臓の虚血が取れ、浸透圧利尿、ナトリウム再吸収抑制によるナトリウム利尿、そして心腎連関で交感神経を介して心臓に対してよい効果が出てきて、突然死も減りました。それ以外にもこの薬はブドウ糖がどんどん排出されるので、飢餓と同じような状態になりますから、いわゆるサーチュイン遺伝子を活性化して、いろいろな臓器への保護効果も出てくるという、諸種の効果が加算的に出ていると考えられます。

SGLT2阻害薬は、心不全、腎不全の基礎的な治療薬だと思います。もし尿路感染症になってしまっても、治療も予防もできますので、それだけで薬を切らずに継続していく方向で考えていただきたいと思います。

宮塚 メトホルミン、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬の使い分けはどのように考えればよいでしょうか。

伊藤 糖尿病の罹病期間が浅く、心不全発症前であれば、まずメトホルミンを、肥満であればGLP-1受容体作動薬を、心不全のリスクが高ければSGLT2阻害薬を検討していただきたい。そして心不全をくい止めてほしいと思います。

宮塚 SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用は、血糖降下作用だけではなく体重管理にも有効であることが報告されています。心不全に対しても同じと考えていいでしょうか。

伊藤 そう思います。

宮塚 私が研修医だった90年代と大きく変わったと感じているのは、心臓の悪い方に対しても循環器の先生が運動療法を推奨するようになったことです。

伊藤 血糖値が上がってインスリンが出て、どこに取り込まれるかというと、骨格筋なのです。骨格筋が満杯になると次に脂肪、肝臓に取り込まれます。糖をしっかりと取り込むためには骨格筋を太くすることも大事です。

宮塚 具体的なポイントをお願いします。

伊藤 高齢者でも筋力を強化するレジスタンス運動のトレーニングをしていただきたいし、有酸素運動も必要だと思います。有酸素運動は脈拍120から130を超えない範囲内の運動が適していますので、脈拍を測りながら行ってください。心不全の予後の改善にもいいですし、糖尿病にも

当然プラスです。もちろん、その方の状態によっては、運動をお勧めできないケースもあります。

糖尿病専門医が心不全を診る際の留意点

宮塚 心不全を合併した糖尿病患者を診る際に、糖尿病内科ではどのような点に注意すればいいでしょうか。

伊藤 実際のところ、循環器内科医は減少傾向にありますので、心不全の一次予防はかかりつけ医の先生、あるいは糖尿病専門医の先生にお願いしたいのです。うまく連携するにはコミュニケーションがとても重要だと思います。

宮塚 高齢化により心不全を合併する2型糖尿病患者が増加している中であって、循環器内科の医師が減っているのですね。まさに心不全パンデミックともいわれるこの状況に対してどのような方策が必要でしょうか。

伊藤 まずはガイドラインで医療の標準化をしました。例えばHFrEF^{*2}(収縮性心不全)で30%の収縮不全がある患者には4つの薬、β遮断薬、ARNI(またはACE阻害薬)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)、SGLT2阻害薬を使うようになっていて、これら4剤は「ファンタスティック4^{フー}」と呼ばれています。循環器の薬物治療は、かなり定まっているのです。ポリファーマシーの問題もありますので、かかりつけ医の先生、あるいは糖尿病専門医の先生のとこで処方していただきたいのです。

宮塚 循環器の先生には最初の診断と今後の方針を決めていただいて、その後は私たちが連携しつつ治療を行うということですね。

伊藤 その通りです。他科の先生方にご協力をいただき、うまくコミュニケーションを取りながら、なるべく効率のよい医療の提供をしていきたいのです。

宮塚 心不全は前段階を入れるととても多くの患者がいますので、かかりつけ医の先生方にもご協力をいただく必要がありますね。

伊藤 そうしていかないと、回らなくなってしまうと思います。

宮塚 われわれも循環器の先生と連携しながら、ファンタスティック4を含めて薬物治療を行っていききたいと思います。

伊藤 ぜひお願いします。

宮塚 逆になるべく早く循環器内科に紹介すべき症例はどうでしょうか。

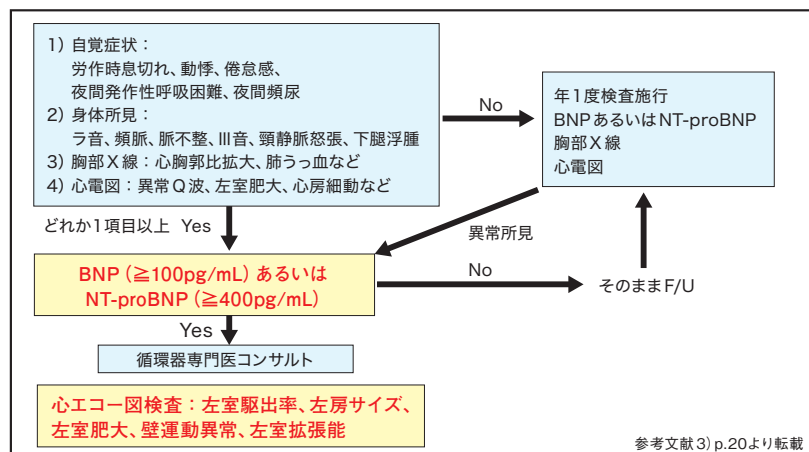
伊藤 年に1回、レントゲン、心電図をとると思いますけれども、そこで心拡大、心房細動があった場合は紹介してください。また、年に1回BNPを測っていただいて、上昇がみられたら、われわれに一度診察させてください(図4)。

宮塚 本日は糖尿病医療に携わる私たち全てにとって重要な心不全診療への向き合い方について、予防と治療両面から大変分かりやすくご解説いただきました。今後は糖尿病のある方が心不全リスクを持っていること(図2のステージA)をより意識しながら診療してまいります。誠にありがとうございました。

*1 HFpEF : heart failure with preserved ejection fraction

*2 HFrEF : heart failure with reduced ejection fraction

図4 心不全スクリーニングプロセス(糖尿病患者における心不全の診断フローチャート)



参考文献

- 1) McMurray JJV, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2 (10): 843-851, 2014.
- 2) McKee PA, et al. N Engl J Med 285 (26): 1441-1446, 1971.
- 3) 日本循環器学会・日本糖尿病学会 合同委員会 編:『糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するステートメント』南江堂, 2020.
- 4) Eurich DT, et al. Diabetes Care 28 (10): 2345-2351, 2005.
- 5) Andersson C, et al. Diabetologia 53 (12): 2546-2553, 2010.
- 6) Aguilar D, et al. Circ Heart Fail 4 (1): 53-58, 2011.
- 7) Eurich DT, et al. Circ Heart Fail 6 (3): 395-402, 2013.
- 8) Crowley MJ, et al. Ann Intern Med 166 (3): 191-200, 2017.
- 9) Kosiborod MN, et al. N Engl J Med 389 (12): 1069-1084, 2023.
- 10) McMurray JJV, et al. N Engl J Med 381 (21): 1995-2008, 2019.
- 11) Packer M, et al. N Engl J Med 383 (15): 1413-1424, 2020.

TOPICS

「先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関するコンセンサスステートメント」公表について



●西村 理明(東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科)

Continuous Glucose Monitoring (CGM) 機器の普及

日本でContinuous Glucose Monitoring (CGM) 機器の普及が一気に進んだのは、2017年にintermittently scanned CGM (isCGM) が登場して以降のことである。本機器により、糖尿病を持つ人自身が日々の日常生活での血糖値の全貌を容易に把握することが可能となった。それ故、糖尿病の自己管理は以後、別次元に突入したといっても過言ではない。

欧米においても、日本を数年リードする形でCGMの利用が急速に拡大したため、CGMがもたらす膨大なデータを、どのように標準化して評価するかという議論が盛んに行われるようになった。その中で、提唱されたのがTime in Range (TIR) という概念である。

Time in Range (TIR)

2019年に、糖尿病治療に関する国際会議「Advanced Technologies and Treatments for Diabetes (ATTD)」において、「TIR (Time in Range)」に関する国際的なコンセンサスが提唱された¹⁾。このコンセンサスでは、血糖値70~180mg/dLを目標範囲と定め、この範囲内にある時間の割合をTIR (%) と定義した。

Time in Range (TIR) の目標値

一般的な糖尿病の人では、TIR > 70% が目標値として推奨されている。これはTIR 70%以上の達成がHbA1c 7%程度に相当するという研究結果に基づいている。TIRより高血糖域にある時間の割合をTAR (Time above Range) と定義し、181~250mg/dLをレベル1、250mg/dL超をレベル2に分類する。一般的な糖尿病の人では、TAR (> 180mg/dL) < 25%、TAR (> 250mg/dL) < 5%が目標値である。一方、TIRより低血糖域にある時間の割合をTBR (Time below Range) と定義し、54~69mg/dLをレベル1、54mg/dL未満をレベル2に分類する。一般的な糖尿病の人では、TBR (54~69mg/dL) の目標は4% (約1時間)

未満とし、TBR (54mg/dL未満) は1% (15分) 未満を目標値としている。

本ステートメント作成の目的

ATTDならびにBattelinoらにより、TIR、TAR、TBRの概念と、その目標値が示された。しかしながら、日常臨床でCGM機器のレポートが提供するTIR、TAR、TBRを見たときに具体的にどのようなアクションを取るべきかについては、未だ明確に示されていない。それ故、日本糖尿病学会として、先進医療機器により得られるこれらの新たな血糖関連指標をどのように理解し、日常臨床においてどのように活用したらよいのか、さらに、それぞれの指標のエビデンスについて、具体的な項目を立てて解説したのが「先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関するコンセンサスステートメント」である²⁾。

本稿では、本ステートメントの骨子、特にTIR、TAR、TBRの活用法について解説する。

CGM機器が示すTIR、TAR、TBRの活用法

実臨床では、低血糖を頻回に起こしている (TBRの割合が高い) ことによりHbA1cが5~6%台を示している人は少なくない。また、HbA1c値の目標未達成の人に対して、TIR、TAR、TBRを活用することで、具体的にどのように治療法を変更、もしくは強化すべきかを示せば、より効果的な解決策を模索する際の拠り所となり得る。

本ステートメントでは、TIR、TAR、TBRをどの順番で活用すべきか、また取るべき方策の例について、1型糖尿病、2型糖尿病それぞれについて図示した (本稿では1型糖尿病用を例示する)。

1型糖尿病、2型糖尿病のいずれにおいても、最優先に取り組むべきことは、HbA1c値にかかわらず、「低血糖予防を目指してTBRを可能な限り減らすこと」である。万が一、TBRの目標値が達成されていない場合には、対処法の例を参考に低血糖時間の減少に取り組むことが、第一ステップであることが一目瞭然である。

そして、HbA1c 7% * 未満 (* HbA1cの目標値に関しては個別に柔軟に設定) を達成していれば良好なコントロール

を達成していると考えられる(TARが高ければ、必要に応じて対処する)。HbA1c 7%*以上の人においては、TARを減らすための治療の選択、もしくは治療の強化などを検討(具体的な対処法が図中に示されている)する。重要なのは、治療の変更によって、TBRが増加していないか常に注視すべきことである。そして、結果としてTIRの増加を目指すべきであることが明示されている(図)。

おわりに

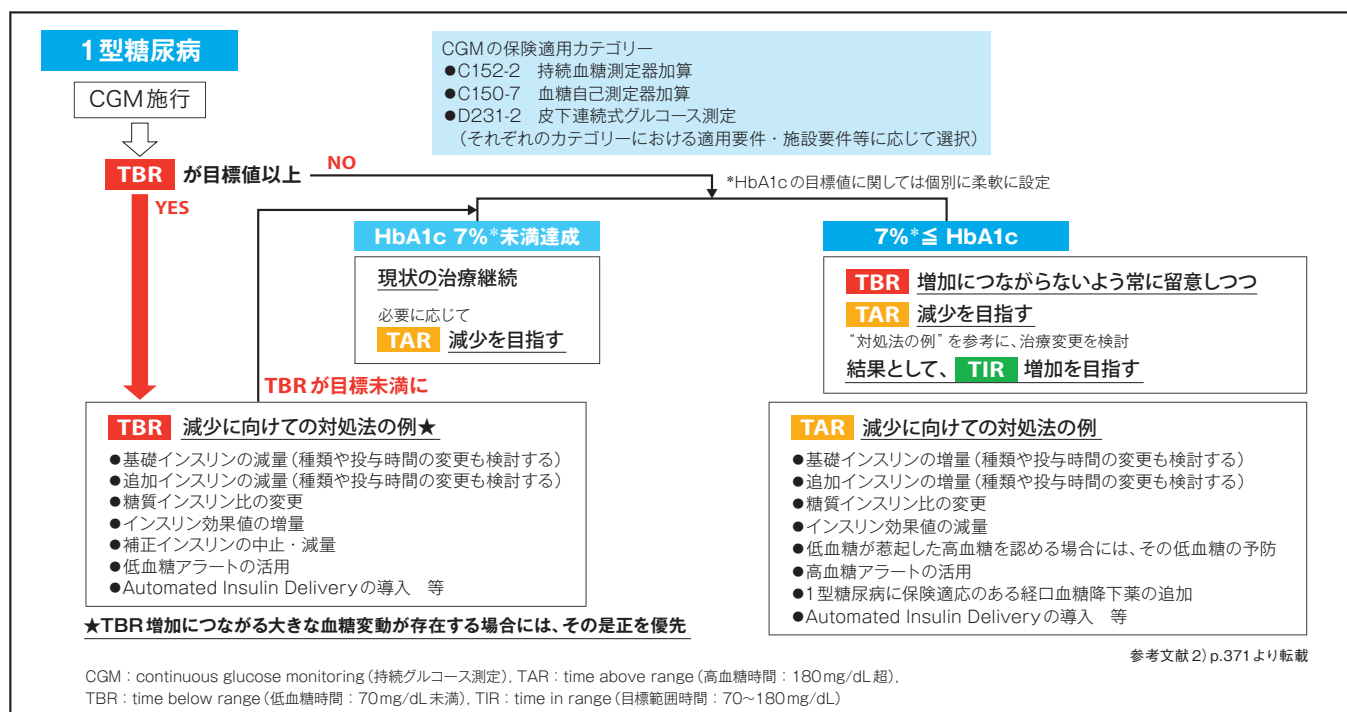
CGM機器が示すTIRなどの指標が、より多くの糖尿病患者を持つ人や医療関係者によって有効活用されることに、本

ステートメントが少しでも貢献できれば幸甚である。適切な治療方針を決定する際には、このTIR、TAR、TBRに留意して、まず、低血糖を防ぐためにTBRを可能な限り減らし、次にTARの減少をめざし、結果としてTIRの目標を達成するという治療法選択のステップが、本ステートメントにより明文化された。本ステートメントが幅広く活用され、理想的な血糖コントロールを達成する人が増加することを祈念している。

参考文献

- 1) Battelino T, et al. Diabetes Care 42(8): 1593-1603, 2019.
- 2) 日本糖尿病学会:「先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関するコンセンサスステートメント」糖尿病 67(9): 369-386, 2024.

図 1型糖尿病における、目標範囲内・外であった時間(TIR、TAR、TBR)についての考え方と取るべき対処法の例



REPORT

AIとスマートフォンを用いた 眼科画像解析モデルと網膜血管評価への可能性



●中澤 徹(東北大学大学院 医学系研究科神経・感覚器病態学講座 眼科学分野)

視覚維持における現状と課題

人は外界からの情報の80%を視覚情報を通じて得ているとされており、世界に類を見ない超高齢社会を迎える本邦において100歳まで視覚を維持することは、QOLを高く保ち、社会とつながる上でも大変重要である。糖尿病網膜症は、緑内障と並び不可逆的な網膜神経細胞の障害による失明の原因疾患である。特に60歳未満の働き盛りの世代においては、糖尿病による失明が上位に位置しており、眼科医として最も注力すべき眼疾患の一つである。

現在の医療システムは、症状を自覚してから病院に行く形態が一般的であり、自覚症状のない時期に糖尿病を早期発見する手立てがないことが課題である。そのため、眼科受診率の向上には、健診の充実や早期発見できる場の開拓が重要であり、無自覚であっても内科医から眼科医を紹介する病診連携や、アプリを活用したシームレスな情報の連携が求められる。一方、糖尿病網膜症の治療は、虚血網膜に対するレーザー光凝固治療や、医療経済的に負担も大きく対症療法である抗VEGF抗体治療が中心となっており、早期治療という概念がない。そのため、糖尿病による毛細血管の損傷を早期に捉え、早い段階からのセルフケアが可能となれば、糖尿病による失明患者も減少する可能性があると考えられる。

Small vessel diseaseと 糖尿病

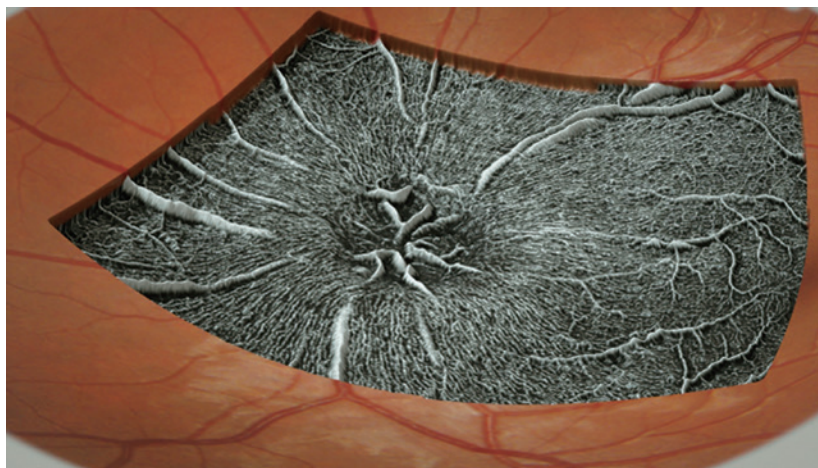
毛細血管は約6000km存在しており、血流の95%がそれらの毛細血管を通して全身の細胞につながり、酸素や栄養素を運び、老廃物を排出するという重要な役割を担っている。全身の酸化ストレスや持続する炎症により毛細血管内皮細胞のダメージが引き起こされると、組織では血管透過性亢進、血小板や白血球の凝集抑制による微小血管梗塞、自動調節能の低下やバリア機能の低下などが生じる。しかし、毛細

血管網には組織の恒常性を維持するための余力があることから、すぐには組織障害としての症候性にはならない。経時的な毛細血管の損傷により、小血管から中大血管へ障害が及ぶと、QOLの著しい低下が引き起こされ、脳梗塞、心筋梗塞、眼疾患、腎疾患などを発症する。これらの疾患は医療費への負担も多く、QOLを大きく低下させる。血管障害の予兆を捉えるためにはSmall vessel diseaseの早期発見が重要と考えられる。糖尿病は毛細血管障害を引き起こす代表的な疾患である。

OCT Angiographyによる 中枢毛細血管の評価

目は血管や神経を非侵襲的に観察できる唯一の臓器である。そのため、眼底の毛細血管評価により、中枢毛細血管の障害を早期に検出可能である。最近ではOCT Angiography (OCTA) の登場により、眼底の毛細血管の撮像が可能となってきた(図)。その結果、黄斑部の無血管領域(FAZ)の面積が拡大し、FAZの円形度の減少や毛細血管密度の低下が糖尿病において報告されている。これまでは眼底の点状出血などが糖尿病網膜症の初発と考えられていたが、OCTAの登場により、眼底に全く網膜症の所見がないステージでも、糖尿病性の微小毛細血管障害が検出可能と

図 OCT Angiographyによる眼底画像



視神経乳頭に向かう毛細血管が描出されている

筆者提供

なり、Preclinical diabetic retinopathyという新しいステージ分類が登場してきた。

しかし、OCTAにおいてはスペックルノイズが発生し、毛細血管の正確な測定を妨げていることが知られている。そこでわれわれは目標のタスクに有用なパターンに重みを付けるAttention blockと、さらに有用な特徴を増幅するChannel narrowingを採用することで、セグメンテーションの性能を向上し、モデルサイズの小容量化によりスマートフォンでも可能であり、少ない画像数で有効なトレーニングが可能であるLightweight deep learning model (LWBNA Unet)を開発した。このアルゴリズムにより、OCTAの欠点であったスペックルノイズを軽減できるAIモデルの軽量化に成功した。また、検者熟練度を必要としないフルオートのOCTも登場しており、われわれのAIアルゴリズムによるデノイズの技術と連携し、糖尿病による微小血管障害を早期検出できる可能性が向上した。

宮城県病診連携ネットワークとAIアルゴリズム

みやぎ医療福祉情報ネットワーク協議会(MMWIN)は、震災復興プロジェクトとして宮城県・宮城県医師会・東北大学病院が協力し、診療情報のバックアップおよび地域医療連携に資する基盤整備事業に取り組んできた。MMWINは、強固な安全性を有する光ファイバーのイントラネットが整備され、世界標準規格であるSS-MIXを採用している。2014年より宮城県で運用を開始し、現在、住民6万5千人に同意を得ており、国内最大規模(のべ850万人、3億件を蓄積)で全診療科を対象とした基本情報、処方以外に、眼科画像や透析データ、産科、脳卒中、がん地域連携パスなどが

運用されている。MMWIN IDに紐づいて突合され、患者の同意をもとに加入する病院間での共有・閲覧が可能である。眼科に関しては、眼科連携システムにより、画像情報などの共有・閲覧が可能であり、現在、AIによる補助レポートが閲覧できる仕組みのPoC(概念実証)を取っているところである。

東北大学COI-NEXT「Vision to Connect」拠点

われわれはJSTが支援するプログラム「COI-NEXT」に採択され、10年間の社会変革プロジェクトに取り組む中で、日常生活動線上で手軽に全身の毛細血管障害に気づき、健康活動への行動変容を促す新たなフィールドを構築した。具体的には宮城県の富谷市にある「イオンモール富谷」内に「まちかど健康ラボ」と称した健診センターを開設。来院者が自身の毛細血管障害の程度に気づきを持ち、食事や運動などの行動変容を起こすきっかけづくりをサポートし、同時に糖尿病網膜症の早期発見の場として研究活動を行っている(東北大学COI-NEXT「Vision to Connect」拠点 <https://coinext-mieru.tohoku.ac.jp/>)。

むすびに

糖尿病による失明患者を減らすためには、患者の早期自覚・早期受診・診断・予後予測・治療・治療継続など、全てのステップが適切に行われる必要がある。本稿では、東北大学が進めている毛細血管障害を鋭敏に検出するAIアルゴリズムと、近い未来に実現を目指す患者中心の診療体系について紹介した。

Q&A

歯周病と糖尿病の相互作用による
相乗効果を意識した治療

Q

口腔内細菌叢破綻が糖尿病を引き起こすエビデンスと、歯周病予防や治療の指導方法について教えてください。(京都府 M.A)

A



片桐 さやか

東京科学大学 大学院医歯
学総合研究科 口腔生命医
科学分野

はじめに

歯周病と糖尿病の相互作用は現在では既知となり、医療従事者はもちろん、患者、一般の人々にも認知されつつある。本稿では『糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン2023』¹⁾と『糖尿病診療ガイドライン2024』²⁾を反映しつつ、最新のエビデンスを紹介、解説していく。

歯周病とは

歯周病は、歯の周囲に堆積したプラーク中の歯周病原細菌を主とした感染による炎症性疾患である。歯周病は日本人の中高齢者において約70%で罹患が認められ、抜歯の主要な原因となる口腔内疾患である。歯周治療では、患者自身のプラークコントロール(セルフケア)の確立に加え、歯周ポケット内のプラークや歯石を取り除く原因除去療法によって歯周組織の炎症の改善を図り、その後も再発防止のために定期的なメインテナンス(プロフェッショナルケア)が必要とされる。

歯周病と糖尿病は相互リスク因子

歯周病に罹患すると、糖尿病患者に限らず、プラークに対する炎症反応として、歯周組織でIL(interleukin)-6や腫瘍壊死因子(TNF[tumor necrosis factor]- α)などの炎症性サイトカインが産生される。炎症性サイトカインは局所的な歯槽骨の吸収を生じさせ、支持組織の喪失を招く。歯周ポケット内面は微小潰瘍となっており、細菌が産生したLPSなどの病原因子も血行性に全身に還流し、菌血症を引き起こす。つまり、この歯周ポケット内の炎症は口腔内の局所だけでなく、血液を介して血清レベルで全身性に影響を及ぼす。炎症性サイトカインを介してC反応性タンパク質[C-reactive protein(CRP)]の増加やインスリン抵抗性の上昇、もしくはインスリン感受性の低下を招いていると考えられている²⁾。加えて、近年では口腔内細菌叢の変化による腸内細菌叢の変化を介した影響も報告されている³⁾。

糖尿病に罹患すると、口腔乾燥が生じて唾液の自浄作用が低下すること、白血球の遊走能・貪食能・殺菌能などの機能低下を生じて免疫応答が低下すること、血中ブドウ糖がタンパク質と結合して最終糖化産物(AGEs)が歯周組織のコラーゲンなどの機能的な性質を変化させてしまうことが知られており、歯周病が悪化する原因と考えられている²⁾。糖尿病に罹患すると歯周病の発症率が増加することが最近の研究でも報告されており、Zhengらのメタアナリシスによると糖尿病患者の歯周炎有病率が67.8%、非糖尿病患者では35.5%とあり、糖尿病患者で有意に高い(OR: 1.85、95%信頼区間1.61-2.11)⁴⁾。また、糖尿病に罹患すると歯周病の発症率が増加するだけでなく、歯周病が増悪するとの研究結果もある。Inagakiらの研究では、日本において、糖尿病患者6099人のHbA1cと口腔内所見を検討すると、1型糖尿病ではHbA1c 7.0%以上で現在歯数が20歯未満になるオッズ比が2.38、2型糖尿病ではHbA1c 8.0%以上で現在歯数が20歯未満になるオッズ比が1.16となり、糖尿病患者の血糖コントロールが悪化すると歯の喪失リスクが高まることが報告されている⁵⁾。

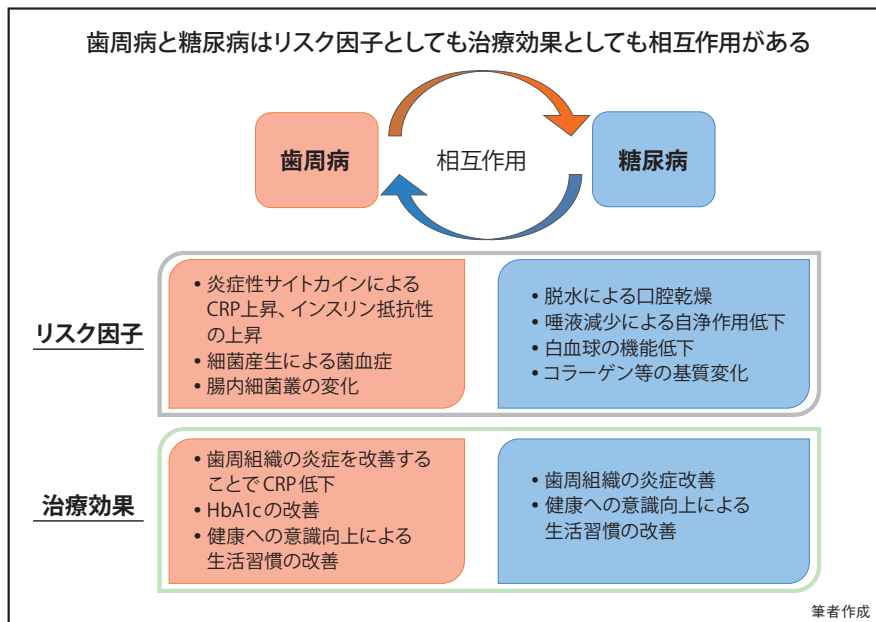
歯周病と糖尿病の相互治療効果

歯周病と糖尿病は相互リスク因子であるのみならず、相互の治療が不可欠であり、治療効果も双方向性であると考えられている^{1,2)}(図)。

2型糖尿病患者に歯周治療を行うとHbA1cの値が改善したとの報告は多数なされている。筆者らは、歯周治療を受けた被験者のうち高感度CRPの低下が認められた被験者において特にHbA1cの低下が認められ、一方、高感度CRPの低下が認められなかった被験者ではHbA1cの改善が認められず、歯周治療による炎症の改善が血糖コントロールの改善に重要なことを示している⁶⁾。糖尿病診療ガイドラインにおいても、「2型糖尿病において歯周治療は血糖コントロールの改善に有効であり推奨される」と明記されている²⁾。

また、糖尿病の治療を積極的に行うと歯周病が改善したとの研究報告がある。筆者らは2型糖尿病患者に対して歯周治療は行わず、食事指導、経口血糖降下薬、インスリン投

図 歯周病と糖尿病の相互関連



与、あるいはこれらの強化治療のみを行った。6カ月後に平均1.8%のHbA1cの低下が見られるとともに、歯周組織の炎症の改善が示された⁷⁾。

歯周病の予防や治療について

歯周治療においては、炎症の原因となっているプラークの機械的除去が中心である。患者自身の日々のブラッシングによるプラークコントロール(セルフケア)と、歯科医師や歯科衛生士による歯周ポケット内のプラークや歯石の除去(スケーリング・ルートプレーニング)によって、歯周組織の炎症をコントロールすることが重要である。進行した歯周病では、歯肉を切開・剥離して病変部を直接搔把する歯周外科治療を行うこともある。患者自身のプラークコントロールが不十分であると、通院していても十分な治療効果が得られないことを理解していただくことも大切である。また、改善が見られた後も、再発防止のために、定期的に口腔内の清掃状況の確認や管理(メンテナンス、サポートィブペリオドンタルセラピー)を行う。糖尿病のコントロール状態によっては、歯周病の病状に大きく影響を与え

るおそれがあるため、内科主治医による全身状態等に関する文書がある場合には、月1回の受診も勧められている。

おわりに

歯周病と糖尿病は相互リスク因子であるため、双方の治療を並行して継続していくことが大切である。医科と歯科の連携がより強化されることで双方の治療が相乗効果を生み、歯周病にも糖尿病にも良い影響を与え合う。今後もエビデンスレベルの高いランダム化比較試験が行われることで、より強固なエビデンスになると思われる。

参考文献

- 1) 日本歯周病学会編：『糖尿病患者に対する歯周治療ガイドライン 改訂第3版』2023.
- 2) 日本糖尿病学会編・著：『糖尿病診療ガイドライン2024』南江堂，2024.
- 3) Kitamoto S, et al. Cell 182(2): 447-462, e14, 2020.
- 4) Zheng M, et al. Acta Diabetol 58(10): 1307-1327, 2021.
- 5) Inagaki K, et al. Diabetol Int 12(1): 52-61, 2021.
- 6) Katagiri S, et al. Diabetes Res Clin Pract 83(3): 308-315, 2009.
- 7) Katagiri S, et al. J Diabetes Investig 4(3): 320-325, 2013.