



— 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**：糖尿病のクラスター分類を日常診療にどう活かすか 島袋 充生
- Diabetes Front**：膵臓β細胞の分化・新生、減少、増殖とその制御因子
..... ゲスト：稲田 明理 ホスト：中神 朋子
- TOPICS**：電子診療録直結型データベースJ-ORBITの活用—J-DREAMSとの関係も含めて—
..... 廣田 勇士、小川 涉
- REPORT**：オベシティ・スティグマに配慮した糖尿病診療とコミュニケーション 脇 裕典
- Q&A**：2型糖尿病患者の転倒リスク因子と転倒予防運動について 鈴木 康裕

©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

糖尿病のクラスター分類を日常診療にどう活かすか



● 島袋 充生 (福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学講座)

はじめに

糖尿病をもつ方は、発症様式、リスク因子、病態、合併症の起こり方、治療反応性などが個々に異なるため、これらすべてを考慮しながら最適な医療を進めることが望まれる。これを糖尿病の個別化医療と呼ぶ¹⁾。

個別化医療とは別のアプローチとして、糖尿病のクラスター分類があげられる。クラスター(cluster)とは、人工知能の手法、機会学習で用いられる用語で、群れ、固まりを指す(大辞林)。クラスターは、データ間の類似性のみに基づいてグループ化されるもので、既存の分類とは異なる視点から個人や問題にアプローチできる。本稿では、糖尿病のクラスター分類の日常診療での活用法について考えてみたい。

糖尿病を分ける：糖尿病クラスター分類

糖尿病は1型糖尿病と2型糖尿病に分類される。1型糖尿病は、膵島炎によるβ細胞障害でインスリン分泌能が低下・枯渇して起こる。2型糖尿病は、インスリン抵抗性とインスリン分泌能低下の2つがさまざまな割合で重なり起こる。これら個々の症例の多様性、異質性を考慮して、病態、合併症

の起こりやすさを予測し、食事、運動療法や糖尿病薬の種類を決定することが、個別化医療の要である。しかし、日常臨床で、この多様性、異質性を評価する手段は限られている。これを解決する手段に、糖尿病を複数のサブタイプ(亜分類)に分け、サブタイプごとに病態や治療を検討するアプローチがある。サブタイプに分ける手法の一つがクラスター分類である。

糖尿病のクラスター分類は2つある。遺伝的特徴をもとに分類した遺伝的クラスターと、臨床指標をもとに分類した臨床的クラスターである。

遺伝的クラスターは、ゲノムワイド関連解析GWASの結果をもとに計算される。GWASは、糖尿病の臨床的特徴に関連するゲノム(遺伝子)配列の型(一塩基多型、SNP)を網羅的に調べ、その組み合わせをスコア化して予測する。鈴木、山内らは、2型糖尿病で8つの遺伝的クラスターを報告し²⁾、それぞれで、冠動脈疾患、脳梗塞、末梢動脈疾患、腎症5期(透析)、増殖糖尿病網膜症の起こり方で違いがあったという²⁾。

臨床的クラスターでは、Ahlqvistらの報告がある³⁾。北欧の糖尿病集団の機械学習(k-means法)で、抗GAD抗体、発症年齢、BMI、HbA1c、HOMAβ、HOMA-IRの6つで、5つの糖尿病クラスターを示した³⁾。クラスターごとに

糖尿病合併症 (ESRD 末期腎不全、冠動脈疾患など) の発症率に著しい差異があった。糖尿病クラスターと合併症のパターンは、複数の人種で再現性があった⁴⁻⁷⁾。

クラスター分類を日常診療に活かすには、症例を現場でクラスターに分類する必要がある。ここからは Ahlqvist の臨床的クラスター分類 (以下 Ahlqvist 分類) について述べる。

5つのクラスターの臨床的特徴と、臨床的クラスター分類で何ができるか

Ahlqvist 分類では、重症自己免疫性糖尿病 (SAID)、重症インスリン欠乏性糖尿病 (SIDD)、重症インスリン抵抗性糖尿病 (SIRD)、軽症肥満関連糖尿病 (MOD)、軽症加齢関連糖尿病 (MARD) の5つのクラスターがある^{8,9)}。この分類は、肥満、加齢、自己免疫、インスリン分泌能、インスリン抵抗性などの病態生理を反映しているため^{8,9)}、合併症リスクを適切に評価できると考えられる⁹⁾。

Ahlqvist 分類を日常診療に活かす方法を2つ述べたい。

●血糖コントロール：食事、運動、薬物療法の個別化治療

高血糖は、肥満に関連したインスリン抵抗性が主体となる場合と非肥満におけるインスリン分泌能の低下の病態に分けることができる。これに基づく食事、運動、薬物療法の5段階アプローチを提案した⁹⁾。クラスタリングに基づく糖尿病分類は、インスリン分泌能およびインスリン抵抗性の程度を、日常診療・健診の血液生化学項目から簡単に推定することができるため¹⁰⁾、血糖降下薬のクラス選択に役立つことができる。

●糖尿病合併症の予防

2型糖尿病の包括的リスク管理に関する勧告では、患者の特性や併存疾患に応じて個別化された治療を行うことの重

要性が強調されている^{11,12)}。

筆者らは、インスリン抵抗性とインスリン分泌能の2次元マッピングを用いて、5つのサブクラスごとに病態、糖尿病合併症、治療を検証する提案をした⁹⁾。各クラスターで、起こりやすい合併症、最適な治療および関連する問題点を、2次元マップに配置した (図)。詳細は既報を参照されたい⁹⁾。

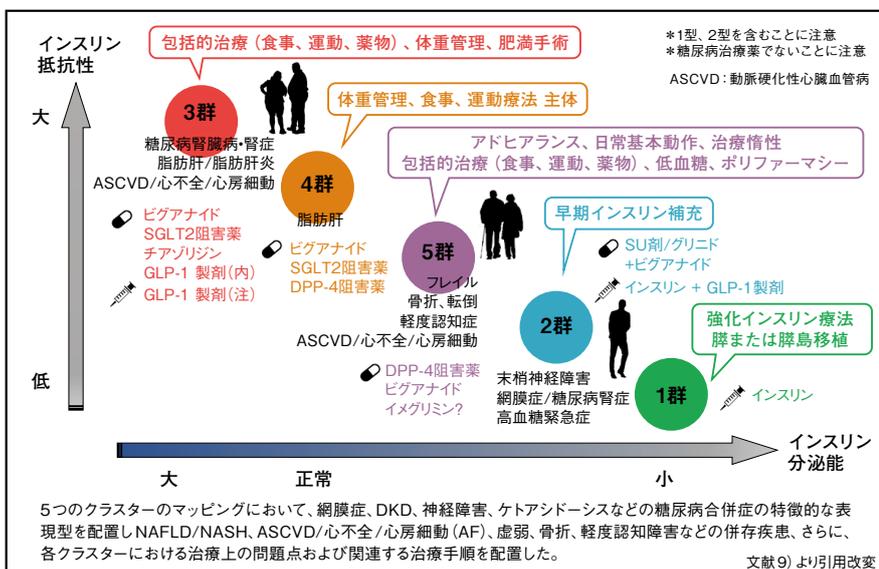
おわりに：糖尿病クラスター分類を日常診療で活用するために

筆者らは、J-DREAMS 参加者で k-means 法によるクラスター解析を行い、Ahlqvist 分類と同じ5つのクラスターに分かれること、クラスター3 (3群) で既報同様に糖尿病腎症が起こりやすいことを確認した (論文投稿中、大杉満先生、植木浩二郎先生らとの共同研究)。日本人の糖尿病の方でこの分類を用いれば、糖尿病と診断された直後に、合併症予測や薬物の個別化が検証できる可能性を示唆する。

ただし、k-means 法による分類は、①臨床現場で個々の症例のクラスター分類を決定できない、② (HOMA 指数など) 6つの説明因子が必須、③経時的な再現性がない、という問題点があり、臨床応用が阻まれていた。福島医大共同研究チームはその課題を克服するモデル (千葉大学 AI 医学川上英良教授が開発したランダムフォレスト法を応用) を開発し¹⁰⁾、これを用いたオープンプラットフォームを世界に共有する計画を進めている (福島エフコム社との共同開発 <https://www.f-com.co.jp/>)。

ランダムフォレスト法によるオープンプラットフォームが普及すれば、日常診療の現場で、臨床的クラスター分類を行うことができるため、合併症予測と治療の個別化の一部を実現することが期待される。

図 糖尿病群から考える糖尿病治療のデザイン (戦略)



参考文献

- 1) Tobias DK, et al. Nat Med 29 (10) : 2438-2457, 2023.
- 2) Suzuki K, et al. Nature 627 (8003) : 347-357, 2024.
- 3) Ahlqvist E, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 6 (5) : 361-369, 2018.
- 4) Zou X, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 7 (1) : 9-11, 2019.
- 5) Zaharia OP, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 7 (9) : 684-694, 2019.
- 6) Safai N, et al. Diabetes Res Clin Pract 141: 275-283, 2018.
- 7) Tanabe H, et al. J Clin Med 9 (7) : 2083, 2020.
- 8) Ahlqvist E, et al. Diabetes 69 (10) : 2086-2093, 2020.
- 9) Tanabe H, et al. Diabetes Res Clin Pract 180: 109067, 2021.
- 10) Tanabe H, et al. Diabetologia 67 (11) : 2446-2458, 2024.
- 11) American Diabetes Association. Diabetes Care 44 (Suppl 1) : S73-S84, 2021.
- 12) Buse JB, et al. Diabetologia 63 (2) : 221-228, 2020.

Diabetes Front

膵臓β細胞の分化・新生、減少、増殖とその制御因子



ゲスト 稲田 明理 先生
(奈良女子大学 研究院 生活環境科学系
食物栄養学領域 教授)

中神 糖尿病医療の近年の進歩で注目されている分野に再生医療があります。将来、生体内でβ細胞を増やすような治療法を確立できるのではないかと、糖尿病医療従事者は大きな関心を寄せています。β細胞の幹細胞が膵管上皮細胞から生成されることを、マウスで突き止めることに初めて成功し、日本糖尿病学会の女性研究者賞を2024年度に受賞されました稲田明理先生をゲストに、この分野の最新のお話を伺います。

*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 中神 朋子 先生
(東京女子医科大学 内科学講座
糖尿病・代謝内科学分野 教授)

糖尿病治療方法の変化・進歩と膵臓β細胞再生研究の現在

中神 糖尿病の現在までの治療薬の進歩の大まかな流れの解説をお願いします。

稲田 ご存知のように1920年代から、ブタや犬、魚の膵臓からインスリンの抽出が始まり、1950年代にインスリンを構成するアミノ酸と配列が決定され、立体構造が解明されました。1980年代にヒトインスリン遺伝子のクローニングが成功し、遺伝子工学や組換え技術の進歩によりインスリンの合成に成功して、バクテリアや酵母で生産できるようになりました。1990年代以降は作用時間の異なるヒトインスリン製剤を含め、さまざまなタイプの薬が開発されてきました¹⁾。

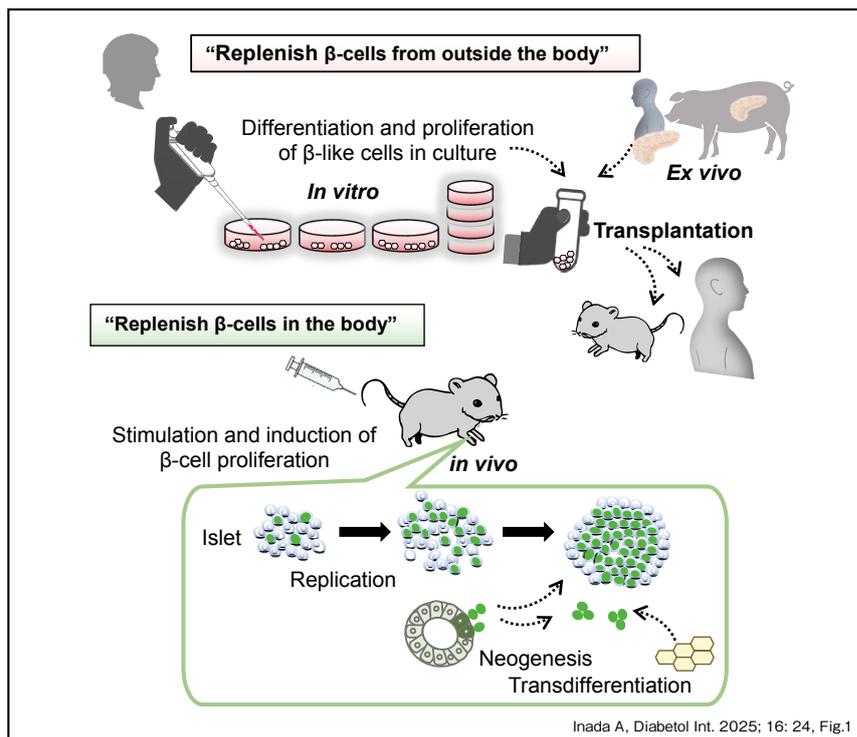
1980年頃から1998年頃に、受精後もない胚から作られた動物やヒトの胚性幹細胞(ES細胞)、2007年にはヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)が樹立されたので、2020年代には再生医療の応用や細胞移植療法の資源として、試験管内で分化させたものを人体に移植することが期待されました(図1)。しかしin vitroにおけるβ細胞の作製は困難を極めており、いまだに実用化につながる成功例は極めて少ないのが現状です。

2000年代から膵島を移植する技術も発展してきており、免疫隔離膜を装着したデバイスや特殊なカプセル、あるいはヒドロゲルやシートの中に膵島を封入して、皮下や腹腔内に移植する方法などの

開発が進められてきました。しかし今でも、これらは一般的になっていません。移植膵島が生存して生着するには、新しく血管が移植膵島へ伸びていき酸素と栄養素を供給することが必要なのですが、免疫隔離膜により新生血管が遮断された場合は、酸素と栄養素の供給が不十分になり、多くの移植膵島は死滅してしまいます。すると、十分量のインスリンを分泌できずに血糖を下げる治療効果を発揮できなくなってしまうのです。

一方、生体から取り出したヒトの膵島の移植医療も実施されてきました。ただ、ヒトの膵島移植にはドナーや免疫抑制剤の問題があります。移植細胞に対する拒絶反応を防ぐために免疫抑制剤の使用が必須で、移植後は生涯にわた

図1 β細胞を補充する2つの方法



Inada A, Diabetol Int. 2025; 16: 24, Fig.1

り免疫抑制剤を服用しなければならず、免疫力低下による感染症や悪性腫瘍を誘発するなど、副作用が課題となります。小児においては、免疫抑制剤は発育障害をもたらす副作用があり使用できませんので、膵島移植は行われていません。そこで免疫抑制剤を用いない、新しい拒絶反応を制御する方法や、あるいは膵島を移植する時の素材の工夫がなされ、さらに移植部位としては従来、肝臓が用いられてきましたが、肝臓特有の早期拒絶反応などの課題があったのでそれを皮下脂肪組織内にするなど、工夫はずっと行われてきました。

しかしヒトの細胞も、試験管内で作ってきた細胞もどちらも生着率が悪いのです。移植当初は血糖値が下がって良好なのですが、数カ月、あるいは1年経つと、せっかく移植したものがなかなかもたない、一生もつことがないという、新たな課題も出てきています。

さらに、異種移植、ヒトの臓器をブタの体内で作ってヒトに戻すという画期的なアイデアも生まれています(図1)。例えば遺伝子操作によりブタの細胞から拒絶反応に関係する遺伝子などを削除し、ヒトの遺伝子を挿入した遺伝子組換えブタを作り、そのブタの中で作られた心臓や腎臓を取り出してヒトに移植することが実際にアメリカで実施されたのですが、残念なことに移植を受けた患者様2人は2カ月後に死亡するという結末になり、その後、進展がないと認識しています。科学者がブタの体内で完全なヒト臓器を作出するには、拒絶反応を防ぐためにどの程度の遺伝子改変が必要なのかなど、課題があります。このように有効性の高い糖尿病の治療方法や治療薬が常に求められている現状があります。

膵管上皮細胞にβ細胞の幹細胞が存在、一部のβ細胞が供給される

中神 現在の糖尿病治療薬では残存するβ細胞の量が減ってしまうと血糖管理は難しくなります。血糖管理が大変困難な場合は膵島移植が検討されますが、生着率の低さや免疫抑制剤の副作用、ドナー不足などの課題を抱えているため、新たな治療法の開発が待たれます。近年、研究者は糖尿病におけるβ細胞の減少を補うため、in vitroでES細胞やiPS細胞などからβ様細胞を分化させようと試みています。これに対して稲田先生のご研究は、in vivoでβ細胞を刺激して新生・増殖誘導し、β細胞を補充するという新たな発想です。

稲田 糖尿病のβ細胞減少を補うために、in vivoでβ細胞を刺激・増殖誘導させる、あるいはその幹細胞を刺激して分化させる方法があるのではと考えました。私たちは生後の膵β細胞の起源と分化・新生、減少、増殖とこれらのプロセスの制御因子に焦点をあてて、糖尿病モデルマウスを用いて、細胞生物学的研究を推進してきました(図1)。

中神 先生はアメリカで、β細胞の幹細胞が膵管上皮細胞にあることを実証されて、生後のβ細胞の供給源をめぐるそれまでの議論を変えた位置づけられています。膵管上皮細胞から出生後もβ細胞が分化していることを示された研究についてご解説ください。

稲田 マウスやラットでは、出生後最初の1カ月の間にβ細胞が急激に増加することが知られています。細胞分裂のみによる増加(推計値)と実際の細胞数との間には、顕著な差があります。つまり、β細胞は分裂だけではなく、他の細胞、例えば幹細胞から供給されていて、その割合は30%から50%はあるのではないかと考えました。

β細胞が形成される幹細胞には、いろいろな細胞があるのではないかと、膵臓内の細胞では、膵管上皮細胞、腺房細胞、あるいは未知の細胞と考えられてきましたし、膵臓外細胞もあります。数ある候補の中から、膵管上皮細胞を考えたのは、膵島が膵管上皮細胞に隣接して存在することや、急激にβ細胞数が増加する成長期や成体の組織再生時において膵管上皮細胞中にβ細胞が多く見られるからです。肥満の人の膵臓組織においても、膵管上皮から大量のインスリンの陽性細胞の像が観察できます。また、2000年にはヒトの膵島移植で移植しない残りの細胞から膵管を集めてきて長期間培養すると、割合は少ないけれども試験管の中でβ細胞に分化した実験結果もあります。このような背景から、膵管上皮細胞が組織幹細胞で、ここから一部のβ細胞になるのではないかと、1960年代より注目されてきました。

細胞を遺伝子標識(マーキング)して追跡するという、少し複雑な実験方法がありまして、その手法を用いて膵管上皮細胞をマーキングすると、もし膵管上皮細胞が分化してその性質を失い、性質の違う細胞に変わっていたとしても、マーカーが半永久的に失われぬ工夫によって残るので、膵管上皮細胞由来であることが分かります。このマーカーを利用して、膵管上皮細胞から一部のβ細胞や腺房細胞に分化していることが分かりました²⁾。

インスリン遺伝子の転写を制御する転写因子

中神 次にβ細胞の抑制因子の増加がインスリン産生の低下とβ細胞の減少につながっていることをどのように明らかにされていったか、解説をお願いします。

稲田 膵管上皮細胞から、膵ラ氏島、β細胞、腺房細胞に実際になることが分かったのですが、ここから膵β細胞に分化するものの数はすごく少なかったのです。ですので、幹細胞からの分化を刺激して、糖尿病の回復につなげていくのは、難しいと思っています。

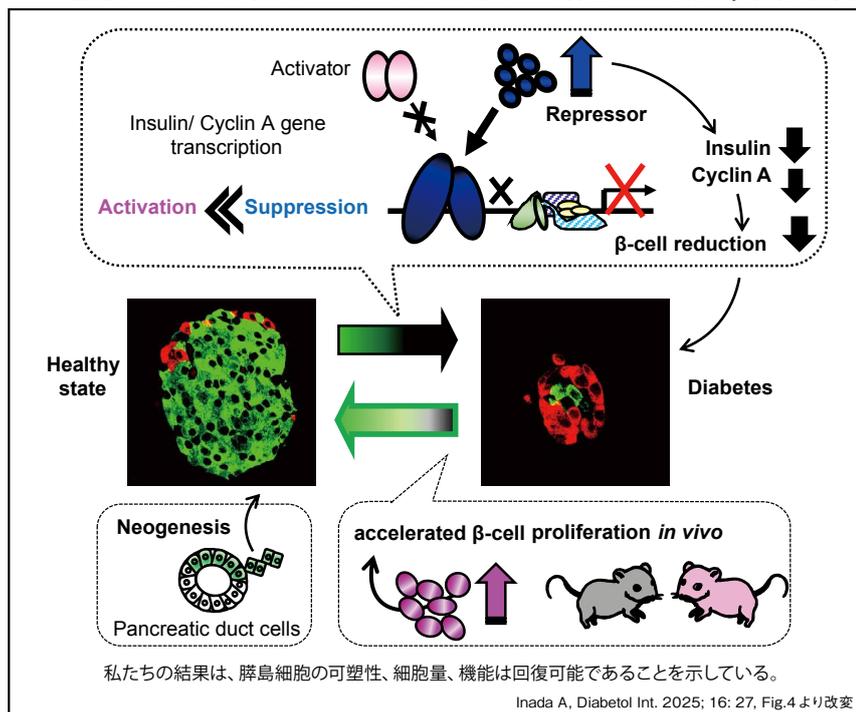
以前、糖尿病はインスリン分泌量が少ないから発症すると思われていて、私の学生の頃は産生と分泌は別ものと切り離して考えられていました。しかし、糖尿病の後藤

柿崎ラットの膵島の発現解析をしますと、実際にはインスリンのメッセンジャーRNAが非常に少なくなっていることが分かりました。インスリンの量が減るから分泌が減るのではないかと考え、インスリンの量を規定しているものとして、インスリン遺伝子の転写を制御する転写因子が重要ではないかと考えて、膵臓β細胞の中に発現している転写因子に何があって、どのくらいの量が解析しました。当時は転写因子が盛んにクローニングされていた時期で、さまざまな活性型の転写因子が発見されていたのですが、私は車にアクセルとブレーキがあるように、両方が必要ではないかと思い、複数の転写因子をクローニングしました。その中に活性型と抑制型の両方を見つけることができました。

中神 どのように見つけたのでしょうか。

稲田 糖尿病状態やグルカゴンレベルが上昇すると、抑制型因子が増えることが分かりました。この抑制型因子が過剰発現すると糖尿病になるのではと思いつきました。つまり、活性と抑制のバランスの上に成り立っているだろうと思ったので、抑制型因子を極端に増やすとどうなるかを、トランスジェニックマウスを作って確かめました。するとたった1つの転写因子が増えただけでマウスが重症の糖尿病になり、調べますとβ細胞が劇的に減っていたのです。それは抑制型の転写因子が増えることによってインスリン産生が減少し、さらに細胞の増殖を司るCyclin Aも減少していて、それでβ細胞が一気に減ったことが分かり、インスリン産生量、β細胞量の増殖を規定する抑制型の転写因子が関わっていて、抑制因子と活性化因子の転写因子のバランスが重要であることが証明されたのです³⁾ (図2)。

図2 インスリン遺伝子とサイクリンA遺伝子は転写活性化または抑制因子により制御され、糖尿病に性ステロイドホルモンが関与、膵管上皮細胞はβ細胞を分化



その過剰発現したマウスを毎日喜んで観察しておりますと、高血糖が持続し、腎症になっていきました。ここから高血糖だけで腎症が進行していくことが分かり、糖尿病性腎症のモデルとして確立しました⁴⁾。高血糖マウスに様々な手法で介入し、血糖値を正常範囲に回復させると、随分腎臓も回復することが分かりました。昔から腎症が悪化すると回復は難しいといわれていましたが、驚くほど回復しました^{5, 6)}。

中神 高血糖が及ぼす影響は大きいですね。先生の研究を進展させて、将来、ヒトに応用するには何が必要でしょうか。

稲田 糖尿病マウスでβ細胞を再生させる、つまり新生させたり、増殖させたりするのは非常に難しいという印象を持っています。インスリン注射を長期間行ってもβ細胞は増えません⁷⁾。他のもので刺激してもなかなか増えなかったのです。現在はβ細胞の増殖を司る遺伝子の研究を進めていて、今後は、なぜ良くなるのかというメカニズムを詰めていきたいと思っています。それが明らかになれば、治療に役立つヒントが得られるのではないかと考えています。

中神 多くの疾患の治療につながる可能性がある、夢のある研究だと思います。

「ちょっと真実を見せてください」という気持ちで研究

中神 ハーバードのジョスリン糖尿病センターでの研究はいかがでしたか。

稲田 私は、大学院時代から遺伝子に関する研究を続けており、糖尿病マウスの作製や解析も経験があったのですが、アメリカでは実験条件が異なっていたため、慣れていない遺伝子実験がなかなかうまくいきませんでした。幹細胞の実験は、3年目にマウスの作製を最初からもう一度すべての行程をやり直す決心をして、正確な結果を導き出すのに計5年間かかりました。顕微鏡の下で初めて、膵管上皮細胞から出てきた膵ラ氏島にキラキラ緑色に光る点々があるのを見た時、本当に涙があふれました。

中神 粘り強い努力を重ねて成功した瞬間ですね。

稲田 やっと結果を出したのですけれども、そこから論文が通るまで、雑誌の編集者が変わって突然落とされたり、審査員との激しい議論があったりで、さらに2年ほどかかってしまいました。彼らは単に新しい説を受け入れたくないだけなのか、それとも何らかの利害関係がある

のか、初めての説はなかなか承認されないことが身に沁みました。

中神 約30年間の研究生活をどう思うで続けてこられたのでしょうか。

稲田 楽な時は全然なくて、しんどい思いの連続でした。医学や生物の研究は、もともと自然に存在するものの仕組みを解き明かし、「おそらくこの過程はこう機能するのだろう」「おそらくこれがその仕組みだろう」といった推論を行っているのだと思います。人間がこれらのものを一から創造したわけではないので、私たちは常に「人間が偉いわけではない」ということを忘れず、研究に臨む際には「どうか私にちょっと真実を見せてください」という気持ちで取り組んでいます。

リーダーになる女性を増やすために

稲田 先生は女性リーダーとして、何が大事だとお考えですか？

中神 最後は自分が責任を取る、という覚悟を持つ女性人材を育てなくてはと思います。日本の若い人たちも変わってきていますので、今後に期待しています。

稲田 思い返すと日本の教育、社会にはアンコンシャス・バイアスがあると感じています。皆が子どもの頃からずっと「女性だから」「嫁だから」という価値観を埋め込まれてきたのではないのでしょうか。

中神 そうですね。私自身、自分から引いてしまったりするような埋め込まれた価値観もあったと感じます。性別に関係なく昇進や活躍ができる環境と、平等な育児参加などを促進する社会の雰囲気作りが大切で、そのために私たちは学生に男女格差のない世界を作る重要性を伝えて、卒業後も男性と変わらずに、研究を続けていける人材を育てたいと思います。女性のキャリアアップを進めてリーダーを増やすには、ドリルで穴を開けるように私たちの力で少しずつ社会を変えて、進んでいくしかないと思います。

稲田 ありがとうございます。励みになります。

中神 最後に、研究を続けるためには、どのような機会や環境が重要になるとお考えでしょうか。女性研究者のキャリア形成や研究を志す後進を後押しするアドバイスを、お願いいたします。

稲田 女性にとっては、進学、就職、結婚、育児に遭遇した時に初めてこの世の中の女性の生きづらさを実感することになると思います。しかし私は、それらに直面した際に困難と認識し、乗り越える勇気と強い希望を持つことが重要だと考えています。同時に、継続的な努力も必要です。私は約30年間にわたり研究活動を続けてきましたが、決して容易な道のりではなく、成果を挙げたり、研究を継続したりする上で、多くの困難の連続でした。しかし、私は一人では

なく、周りに理解してくれる人がいました。切磋琢磨する良き友人たちや、模範(ロールモデル)となる存在がいました。私のロールモデルは、米国で研究していた時の女性教授、スーザン・ボナーウイアー博士(当時は准教授)です。スーザンは、研究責任者(PI)として、博士研究員全員の仕事に対し、一人ひとりと向き合いながら、直接指導しておられました。私とスーザンは実験で60匹のマウスを解剖し、細胞の観察も一緒に楽しんで行いました。スーザンは結果が出る頃、待ちきれず実験室に訪れ、「どうなった?」と尋ねて来られたことがよくありました。また海外の招待講演や筆頭著者として学術論文の執筆を精力的にこなし、エネルギーに活躍するのを目の当たりにしたことが、困難な状況でも努力を続ける動機付けになったと思います。自分の行動を通して他者を鼓舞し、模範となることは重要だと考えます。

さらに、私が困った時に手を差し伸べてくださった方や、協力し支えてくださった方々、そして友人や家族の存在も忘れてはいけないと思います。彼らのおかげでここまで続けることができたと思いますので、自分を支えてくれる人々に対する感謝の気持ちを大切にすることが重要です。まとめますと、キャリア形成には、困難に立ち向かう強さ、継続的な努力、周囲への感謝、そして他者を励ます姿勢が重要ではないかと考えており、その実現に努めたいと思います。

中神 本日は大変、興味深いお話をお聞かせいただき、ありがとうございました。

参考文献

- 1) 糖尿病サイト：インスリンの100年 インスリン製剤の誕生とその進化。 https://www.club-dm.jp/novocare_all_in/inslin/inslin2.html
- 2) Inada A, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 105 (50) : 19915-19919, 2008.
- 3) Inada A, et al. Mol Cell Biol 24 (7) : 2831-2841, 2004.
- 4) Inada A, et al. Am J Pathol 167 (2) : 327-336, 2005.
- 5) Inada A, et al. Am J Pathol 192 (7) : 1028-1052, 2022.
- 6) Inada A, et al. J Am Soc Nephrol 27 (10) : 3035-3050, 2016.
- 7) Inada A, et al. Diabetol Int 1 (1) : 49-59, 2010.

TOPICS

電子診療録直結型データベースJ-ORBITの活用

—J-DREAMSとの関係も含めて—

- 廣田 勇士(写真左) (神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学部門)
- 小川 渉(写真右) (神戸大学大学院医学研究科 橋渡し科学分野 代謝疾患部門)



はじめに

近年、糖尿病をはじめとする慢性疾患の診療・研究において、リアルワールドデータの活用が急速に進展している。医療情報の標準化・構造化が進む中、日常診療から得られる膨大な臨床情報をいかに臨床研究や疾患管理に活用するかは、現代の臨床医学における重要課題の一つである。

本稿では、日本肥満学会が構築を進める電子診療録直結型肥満症データベース「J-ORBIT (Japan Obesity Research Based on electronic healTh record)」について、先行事業である診療録直結型全国糖尿病データベース事業「J-DREAMS (Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System)」との関係も含めて概説する。

SS-MIX2と診療録直結型データベース

SS-MIX2は、厚生労働省が推進する電子的診療情報交換推進事業の一環として整備された、電子診療録から診療情報を標準フォーマットで保管するストレージシステムである。異なるベンダー間の診療録情報を統一化し、医療連携や災害時の情報保全などに活用されている。全国の主要医療機関に広く導入されており、診療により自動的に患者基本情報、診断名、検査値、処方内容などがSS-MIX2に保存されるため、大量のデータを効率的に収集できる点が特徴である。

しかし、電子診療録には非構造化情報も多く、そのままではSS-MIX2に反映されない。こうした課題に対し、J-DREAMSでは「標準診療テンプレート」を用いたデータ構造化の仕組みが開発された¹⁾。J-DREAMSは国立健康危機管理研究機構と日本糖尿病学会が共同で推進するプロジェクトであり、電子カルテ上でのクリック操作によって、糖尿病病型、発症年代、合併症などの臨床情報を構造化して記録可能とする。加えて、多目的臨床データ登録システム(MCDRS)を用い、SS-MIX2に保存された情報を匿名化・抽出し、データセンターへ送信する仕組みも整備された。

J-ORBITの開発と現状

J-ORBITは、日本肥満学会が主導する肥満症の疫学・診療実態に関する包括的データベースの構築事業である。J-DREAMSで培われたシステムを応用し、2018年7月に肥満症標準診療テンプレートの開発が開始された。本テンプレートは、以下の4つの要素で構成されている。

- 1) 肥満の成因、体重・腹囲・BMI、最大体重などの基本情報
- 2) 『肥満症診療ガイドライン』²⁾で診断に必要とされる11の健康障害に関する情報
- 3) 診断基準には含まれないが肥満に関連する健康障害に関する情報
- 4) 減量・代謝改善手術も含む治療内容に関する情報

このテンプレートに記載された情報は、電子カルテ上に表示されると同時に、SS-MIX2内に構造化データとして保存される。検査項目の多くは糖尿病標準診療テンプレートと共通しているが、二次性肥満の鑑別に必要な内分泌検査項目などが追加されている。両テンプレートは相互運用が可能で、神戸大学医学部附属病院で導入されているIBM社製の電子カルテシステムでは、糖尿病テンプレートからワンクリックで肥満症テンプレートの新規作成が可能となっており、共通項目は自動的に転記される設計となっている。

また、データの抽出および外部送信については、J-DREAMSと同様にMCDRSを活用し、国立健康危機管理研究機構医療情報管理部に設置されたJ-ORBITデータセンターへ送信される体制が整備されている。

2019年1月に、神戸大学で本テンプレートが初めて実装され、その後、東京大学、国立国際医療研究センター、滋賀医科大学、岡山大学、徳島大学、岐阜大学、東北大学の7施設で導入が進んでいる。今後3年間で20施設への導入と、1万人規模のデータ収集体制の構築を目標としている。J-ORBITの最新の状況については、公式ホームページ(<https://j-orbit.jp/>)を参照されたい。

J-ORBIT ベースラインデータにおける BMI 別の肥満関連健康障害の有病率

2024年7月時点でJ-ORBITに登録された1169例のベースラインデータを用いた解析では、平均年齢は56.9±15.3歳、男性が47.1%であった³⁾。平均BMIは31.4±6.1kg/m²、ウエスト周囲長は103.4±14.2cmであり、高度肥満(BMI≥35kg/m²)は20.5%であった。肥満症の診断基準に含まれる11の肥満関連健康障害の平均合併数は3.5±1.4個で、最頻値は3個、最大10個の併存が認められた。各健康障害の有病率は以下の通りである：耐糖能障害91.2%、脂質異常症87.8%、高血圧症71.9%、高尿酸血症・痛風34.5%、冠動脈疾患10.8%、脳梗塞・一過性脳虚血発作3.8%、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 62.3%、月経異常・女性不妊68.9%、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)・肥満低換気症候群(OHS) 19.5%、運動器障害18.2%、肥満関連腎臓病5.7%。

BMI カテゴリー別(25.0-29.9、30.0-34.9、35.0-39.9、40kg/m²以上)に解析すると、耐糖能障害はBMIの上昇に伴い低下する傾向がみられた。一方、脂質異常症および高血圧症は全カテゴリーで一貫して高率であり、月経異常・女性不妊も全カテゴリーで高率で、BMI 25.0-29.9kg/m²群でも74.7%に認められた。

これに対して、高尿酸血症・痛風、NAFLD、OSAS・OHS、運動器障害、肥満関連腎臓病の有病率は、BMIの上昇に伴い増加した。特に、BMI 40kg/m²以上の群では、

OSAS・OHSが約6倍、運動器障害が約3倍、肥満関連腎臓病が約4倍、BMI 25.0-29.9kg/m²群と比して高率であった(図)。

一方で、冠動脈疾患および脳血管障害は、BMIの上昇に伴い有病率が低下する傾向を示したが、これは高BMI群に若年層が多く含まれることによる年齢構成の影響を考慮する必要がある。また、気管支喘息および精神疾患もBMIの上昇に伴い有病率が上昇し、BMI 40kg/m²以上の群では精神疾患の有病率が38.1%と、25.0-29.9kg/m²群の3倍以上に達しており、高度肥満を有する人々に対する身体・精神両面での包括的な診療支援の必要性が示唆された。

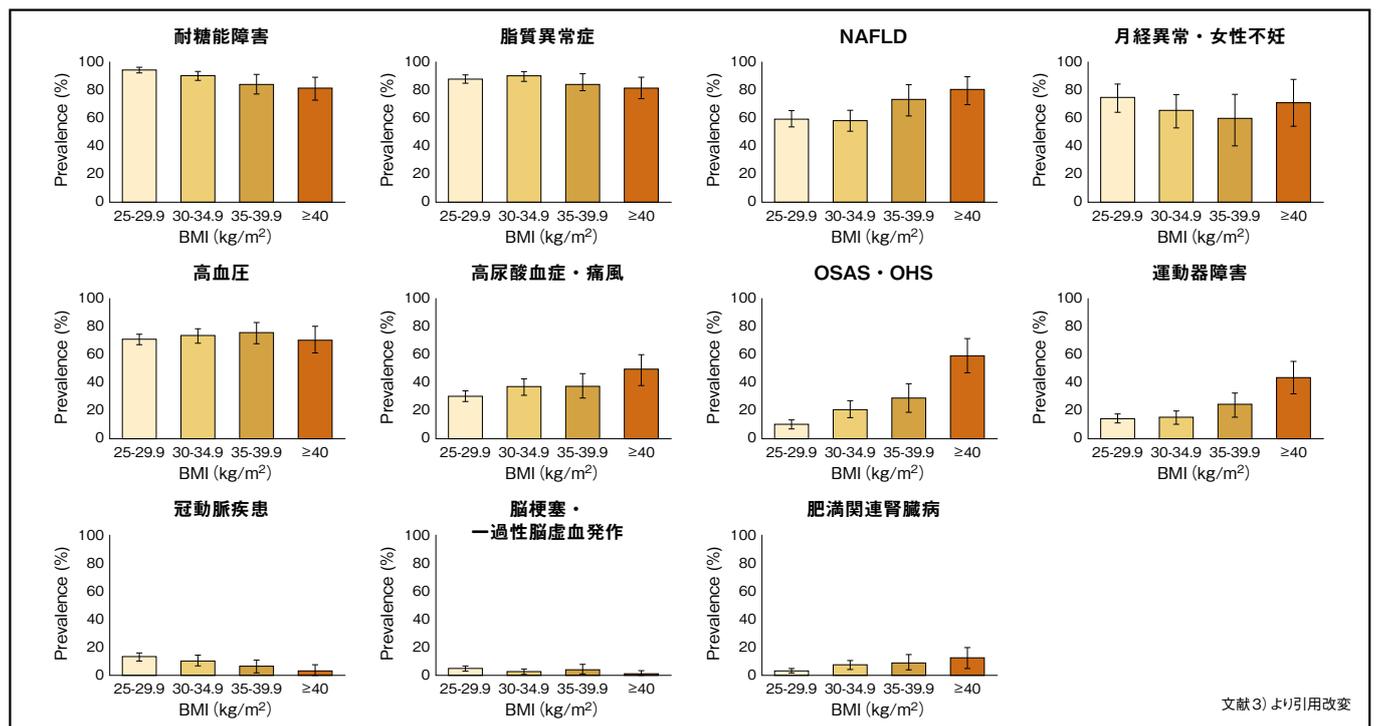
おわりに

J-ORBITは、診療現場から得られる構造化データを基盤とした、わが国初の肥満症に特化したリアルワールドデータベースである。糖尿病領域で先行するJ-DREAMSの知見を生かしながら、全国規模でのデータ収集・解析を通じて、肥満症の実態解明と診療の質向上に貢献することが期待される。今後、さらに多くの医療機関への導入と、臨床研究への応用が進むことで、エビデンスに基づいた肥満症診療の発展に寄与することが望まれる。

参考文献

- 1) Sugiyama T, et al. Diabetol Int 8 (4) : 375-382, 2017.
- 2) 日本肥満学会(編)：『肥満症診療ガイドライン2022』ライフサイエンス出版、2022.
- 3) Nishikage S, et al. J Diabetes Investig 16 (6) : 1100-1111, 2025.

図 BMIごとの健康障害(肥満症の診断に必要な11の健康障害)



REPORT

オベシティ・スティグマに配慮した 糖尿病診療とコミュニケーション



● 脇 裕典(秋田大学大学院医学系研究科 代謝・内分泌内科学講座)

はじめに

従来、糖尿病の合併症の発症や進展の予防のために血糖を管理することは糖尿病診療の根幹である(gluco-centricアプローチ)。近年、SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬などが、血糖管理とは独立した心血管(腎)イベントの抑制作用を有することが大規模臨床試験で示され、合併症の抑制が注目されてきた(cardio-centricアプローチ)。さらに、最近になって、極めて優れた血糖降下・体重減少作用を有するインクレチン関連薬が糖尿病診療に用いられるようになり、糖尿病診療における体重管理の重要性が再認識されている(weight-centricアプローチ)¹⁾。病態生理において、肥満は2型糖尿病を含むさまざまな健康障害の根本的な要因の一つであり、2型糖尿病の治療において、適切な体重管理を行うことは本質的に重要である。

肥満者は、必要以上に肥満の原因を食習慣など個人の生活習慣に帰せられることが多く、しばしば「自己管理能力が低い」などの偏見にさらされている。したがって、肥満と糖尿病のある人と良好な関係を構築し、診療でよい成果を得るには、これらの偏見への理解と配慮が欠かせない。

オベシティ・スティグマとは

肥満は、遺伝要因、環境要因、心理社会要因などが複雑に絡んでいることが示されている。欧米の肥満のゲノムワイド関連解析では、遺伝的に肥満しやすい10分位の遺伝型をもつ人と、肥満しにくい10分位の人では体重において13kgの差があるとされる²⁾。食事、運動、座位行動など生活習慣は肥満と密接に関わり、重要な介入ポイントだが、これらは住む時代や地域、社会経済状況などの複雑な影響を受けている。

それにもかかわらず、必要以上に個人の生活習慣に肥満の原因が帰せられる傾向や偏見があり、オベシティ・スティグマと呼ばれる。2019年の国際的な共同声明では、社会の人々が幅広く、かつ無意識にオベシティ・スティグマを有していることに対して警鐘を鳴らし、まずはスティグマの存在を自覚することの重要性が提唱された³⁾。

肥満者の心理社会的な特性

肥満はさまざまな身体的な健康障害を有しやすいだけではなく、心理社会的特性として、うつ病などの気分障害、不安障害、知的・発達障害、摂食障害などを合併しやすいといわれている。特に、高度肥満のある人は、回避傾向の強い「ハイラムダ型」パーソナリティがみられやすいとされる⁴⁾。肥満のある人は、周囲から常にオベシティ・スティグマにさらされやすいことも、こうした心理社会的背景に影響していると考えられる。

「IWQOL」という体重関連の生活の質を評価する指標がある。具体的な評価項目には、「かがみにくい」「望むほど遠く/速く歩けない」「劇場や飛行機などの小さな椅子はきゅうくつである」「体が痛い」といった身体機能スコアや、「公共の場所での食事で人の視線が気になる」「服を買う時に不快である」などの心理社会的スコアがある。これを見ると、肥満のある人が日常生活でどのような苦勞やスティグマを受けているかを理解することができる⁵⁾。また、神経性過食症や神経性やせ症、むちゃぐい症候群などの摂食障害の合併も多く、注意が必要である。

良いコミュニケーションのために

まずは、肥満の成因を科学的に正しく理解し、患者さんが肥満である原因は、生活習慣だけにあるわけではないことを意識することが重要である。その上で、生活習慣を変えることが言葉でいうほど容易ではないという理解と共感には欠かせない。継続して受診するだけでも評価されるべきである。

実現可能な生活習慣改善の内容や、体重管理のめやすを知るためには、「ベスト体重はどのくらいですか?」と問いかけ、さらに、その時にどのようなことを頑張っていたかを尋ねることを勧める。できないことを話題にするより、患者さん自身がよくできたことを話題にする方が、よりリラックスして話すことができる。そして、多くの人が改善に向けて何らかの努力をしていることが実感される。

短期的には医療者の期待通りに効果が得られなくても、患者さんを信じて粘り強く接することが重要である。その

際、回避的なパーソナリティを意識し、「体重が増えても責められない」という安心感を与え、サポートする姿勢を保つ⁶⁾。

新しいインクレチン関連薬について

優れた血糖降下・体重減少作用を有するインクレチン関連薬が糖尿病診療に用いられるようになり、糖尿病診療は大きな転換期を迎えている。生活習慣改善だけではなかなか体重や血糖の管理がうまくいかなかった患者さんが、新たな薬物療法によって目標を達成できるようになる例を多く経験する。これらの薬剤は、単なる治療効果を超えて、これまで得られなかった成功体験を患者にもたらし、自己効力感やQOLの向上に寄与すると考えられる。

一方で、薬物療法によって一時的に著効した患者さんの中には、少なからず体重がリバウンドする例も見られる。そのようなときにどのような言葉をかけるかは、個々の医療者が熟慮したい重要なポイントである。

いずれにせよ、薬物療法の進歩は、食事療法や肥満症に対する外科療法と対立するものではなく、むしろ相乗的に作用すると考えられる。

おわりに

あらためて、糖尿病診療における体重管理の重要性が再認識されている。体重は糖尿病管理の重要な指標ではあるが、HbA1cのような絶対的な指標が存在するわけではなく、体重管理のめやすは個別に定められるべきである。さらに、体重管理は手段であって目的ではない。体重減少量のみ焦点を当てるのではなく、意欲や行動の変容、長期的な健康障害の予防や生活の質、治療満足度、自己効力感などを総合的に判断しながら、目の前の患者さんと向き合うことが重要である。

参考文献

- 1) Lingvay I, et al. Lancet 399 (10322) : 394-405, 2022.
- 2) Khera AV, et al. Cell 177 (3) : 587-596.e9, 2019.
- 3) Rubino F, et al. Nat Med 26 (4) : 485-497, 2020.
- 4) Saiki A, et al. Ann Gastroenterol Surg 3 (6) : 638-647, 2019.
- 5) Kolotkin RL, et al. Clin Obes 9 (3) : e12310, 2019.
- 6) 齋木厚人, DM Ensemble 11 (2) : 19-25, 2022.

Q&A

2型糖尿病患者の転倒リスク因子と
転倒予防運動について

Q

SGLT2阻害薬が2型糖尿病患者の転倒リスクを高め、特にGLP-1受容体作動薬との併用が高リスクと聞きましたが、その理由と対策を教えてください。(大阪府 Y.H)

A



鈴木 康裕

筑波大学 システム情報系
知能機能工学域

転倒とは

転倒とは、「対象者の意思に反して、立位もしくは座位姿勢から足部以外の身体の一部が地面(床面)に接触した状態」と定義される。2021年(令和3年)の調査によると、わが国の65歳以上の転倒・転落・墜落による全死亡者数は交通事故の4倍以上とされている¹⁾。既報では主な転倒危険因子として、転倒歴、バランスおよび視力障害、筋力低下、特定の薬剤、歩行障害、認知機能低下、糖尿病などが挙げられている。

2型糖尿病患者の転倒リスク因子

糖尿病を患う高齢者は、糖尿病のない高齢者に比べて転倒する可能性が1.5～3倍高くなることが知られている²⁾。これまで、糖尿病における転倒のリスク因子として、低血糖症や低血糖のリスクのあるスルホニル尿素(SU)薬やインスリンの使用、糖尿病性合併症(神経障害、網膜症)などが知られていた。2型糖尿病患者の転倒の危険因子に関する前向きコホート研究では、重度の低血糖と転倒の発生率の間に有意な関連があることが明らかになり(ハザード比2.23)³⁾、インスリンまたはSU薬の使用に関連する転倒発生率の増加は、これらの薬剤による低血糖の誘発が一因と考えられている。

以前、われわれは機械学習を使用して、機能的に自立した2型糖尿病患者における重要な転倒危険因子(追跡1年間)を特定したが、インスリンおよびSU薬による治療は含まれなかった⁴⁾。近年数多くの血糖降下薬の登場により、SU薬の使用は減少し、DPP-4阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1受容体作動薬(GLP-1RA)、およびナトリウム・グルコース共輸送体2

阻害薬(SGLT2i)の併用療が増加している。インスリン療法単独と比較して、これらの薬剤を併用したインスリン療法は、低血糖リスクを増大させることなく、より良好な血糖コントロールを達成することが報告されている。つまり糖尿病薬物療法の進歩により低血糖リスクが減少していたため、転倒因子にインスリンおよびSU薬が含まれていなかった可能性がある。

減量効果のある糖尿病治療薬の服用は
2型糖尿病患者の転倒リスクを高める

一方、SGLT2iおよびGLP-1RAは、低血糖を防ぐには有効であるが、減量効果が強いいため体重だけではなく骨格筋量の減少を引き起こす可能性がある⁵⁾。われわれは2型糖尿病患者を対象に、最長5年間にわたり転倒調査を実施した。対象者471名(年齢中央値64歳)を2年間(中央値)追跡し、転倒発生率は100人年あたり17.1人、転倒の独立し

図1 転倒に関連する因子のオッズ比(95%信頼区間)

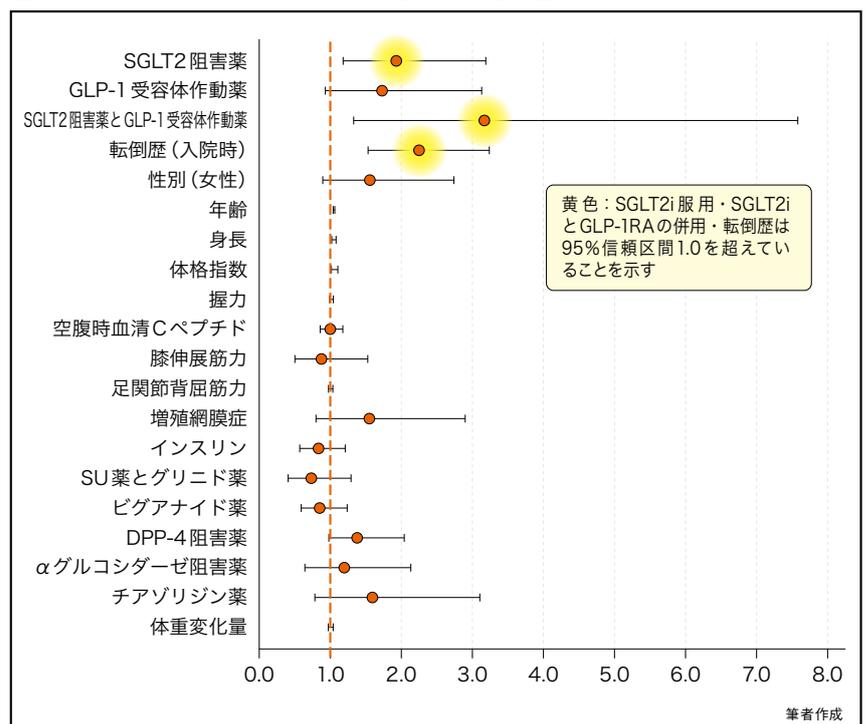
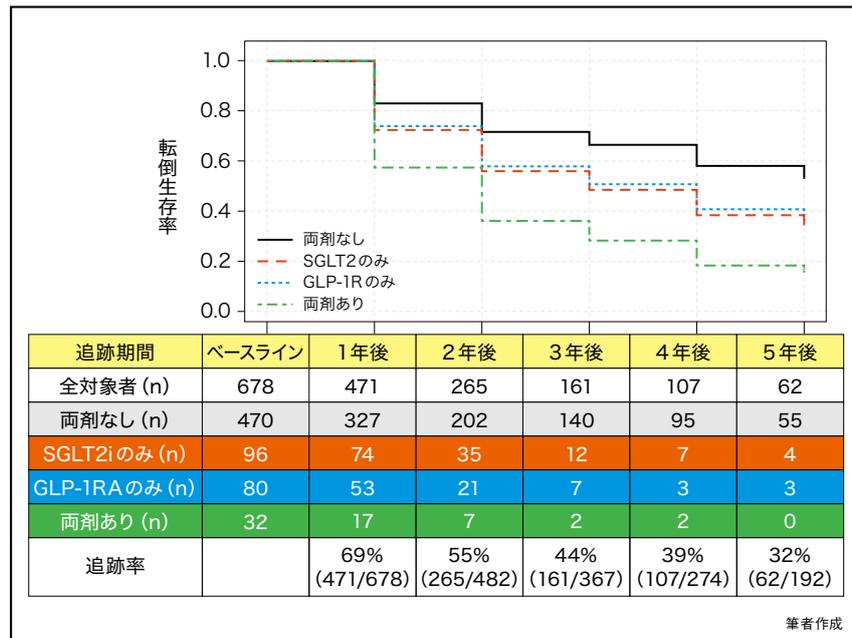


図2 SGLT2iおよびGLP-1RA服用の有無に基づく4群比較の5年転倒曲線(推定値)



た予測因子として、転倒歴、SGLT2iの使用、および年齢が特定された。SGLT2i単独、GLP-1RA単独、および両者の併用使用のオッズ比(95%信頼区間)は、それぞれ1.80(1.10-2.92)、1.61(0.88-2.84)、2.89(1.27-6.56)であり、SGLT2iとGLP-1RAの併用によって転倒リスクが約3倍高まることが明らかとなった(図1、図2)。この結果は、GLP-1RAおよびSGLT2iにおける骨格筋量の低下や夜間排尿回数の増加、起立性低血圧などが転倒につながった可能性を示唆するものである⁶⁾。

転倒対策について

転倒予防を目的とした運動プロトコルについて、レジスタンス運動単体では効果が少なく、歩行練習や応用動作練習などを組み合わせることで有効となることが報告されている。そこでわれわれは、運動の複合性効果の観点から低負荷レジスタンス運動によるスロースクワットおよび閉眼片脚立位によるバランス運動の2種類によって構成された「スクバラ[®]」を開発している。スクバラ[®]は在宅でも運動継続が可能となる遠隔モニタリング式運動システムであり、地域在住高齢者対象の介入(12週間)で、平均週6.2回という高頻度の実践と骨格筋量2%、膝伸展筋力13%の向上を確認している⁷⁾。

おわりに

2型糖尿病患者の転倒の独立したリスク因子として、従来から知られている転倒歴や年齢に加えて、SGLT2iの服用も影響すること、また、SGLT2iとGLP-1RAの併用によって転倒のリスクがより上昇したことから、サルコペニア肥満のリスクが高い患者に両剤を処方する際には注意が必要になる。特に高齢の2型糖尿病患者に対しては、体重のみならず骨格筋量の変化を含めた転倒のリスクを考慮し、適切な栄養療法と運動療法を組み合わせた指導が重要であると考えられる。

参考文献

- 厚生労働省: 令和3年「人口動態調査」, 2021.
- Yang Y, et al. Age Ageing 45(6): 761-767, 2016.
- Lee AK, et al. Diabetes Care 43(9): 2060-2065, 2020.
- Suzuki Y, et al. Sci Rep 12(1): 11965, 2022.
- Sargeant JA, et al. Endocrinol Metab 34(3): 247-262, 2019.
- Suzuki Y, et al. Sci Rep 15(1): 9178, 2025.
- Suzuki Y, et al. Geriatrics(Basel) 9(1): 20, 2024.



←本稿の基となった研究発表の動画はこちら