

糖尿病患者を悩ます神経障害とは？ —基礎と臨床から考える診断と治療—

放っておいてはいけない合併症、糖尿病性神経障害

糖尿病性神経障害は、病状が進行するとしづれや痛み等の自覚症状が患者の日常生活を損なう程度まで増悪し、また触った感覚、痛みや熱さがわからないといった感覚鈍麻も認めます。さらに自律神経障害の起立性低血圧、膀胱無力症、ED、無自覚性低血糖あるいは糖尿病性壊疽による下肢切断に至る場合もあり、患者のquality of life (QOL)を大きく損なうことになります。また、心伝導系の異常は致死的な不整脈を起こし、糖尿病患者の突然死の原因になり、患者の生命予後にも影響します。神経障害は積極的な治療法が確立されていないことから放置されがちな合併症ですが、他の糖尿病合併症と同様に放っておいてはいけない合併症です。

糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準と新しい診断機器

我が国では「糖尿病性多発神経障害の簡易診断基準」が作成されており、現在、広く臨床利用されています。この簡易診断基準では、①両側下肢のしづれ、痛み、異常感覚、②両側のアキレス腱反射の減弱・消失、③両側内踝の振動覚閾値の低下を確認し、また自覚症状が必ず足趾・足底から出現していることを確認します。この3条件のうち2条件を満たせば、他疾患を除外した上で神経障害と診断するものです。

神経障害の診断には神経伝導検査が最も正確ですが、専門施設でしかできません。近年DPNチェック[®]といって、簡単に短時間で腓骨神経の伝導速度と振幅が測定できる機器が使用できるようになり保険適応となりました。また、最近では角膜共焦点顕微鏡(CCM)といって非侵襲に網膜の小径神経線維を直接測定できる機器や最小痛覚閾値検査(PINT)といって非侵襲的に表皮内刺激電極により敏感に痛覚感受性を調べる検査も使用されています。今後これら

の機器を用いて神経障害の診断や治療経過の判定が行われることが期待されます。

糖尿病性神経障害の治療とエビデンス

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) やThe Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study(EDIC)等の大規模臨床研究により、神経障害の治療には血糖値の厳格なコントロールと早期から血糖コントロールの重要性が報告されました。一方、EURODIAB Prospective Complications Studyでは、血糖とは独立したリスク因子として、血圧、脂質異常症、肥満、喫煙が報告されました。また、The Look AHEAD studyでは適度の運動が神経障害の改善に有効と報告されました。

神経障害の治療には厳格な血糖コントロールが不可欠ですが、血糖値を正常にすることは困難です。そこで神経障害の成因に基づく治療が必要となります。神経障害の成因は多岐に亘りますが、成因に基づく治療薬ではポリオール代謝を是正するエバルレスタットが唯一臨床で使用可能です。この薬剤はARI-Diabetes Complications Trialで血糖コントロールが良好な症例で効果が大きいと報告されましたが、基本的には神経障害の悪化を抑制するために継続して使用する薬剤であり、疼痛の治療薬には適さないと考えられます。

疼痛に対する対症療法は、現在ではCaイオンチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンドのプレガバリンやSNRIのデュロキセチンが第一選択薬として使用されています。これらの薬剤は副作用のふらつきに注意する必要があります。最近 $\alpha_2\delta$ サブユニット-1に選択性が高いミロガバリンが発売されており、その有効性と副作用の軽減が期待されています。

僅かな高血糖や低血糖でも神経が障害される！

我々の基礎研究では、神経系細胞のシュワン細胞において僅か1回1時間、1日3回を3



愛知学院大学薬学部医療薬学科
薬物治療学講座 教授
加藤 宏一

日間という短時間の反復する高血糖(食後血糖スパイクモデル)が、小胞体(ER)ストレスを介して酸化ストレスを亢進しアポトーシスを誘導することを報告しました。さらに高血糖のみならず短時間の反復する低血糖(インスリン治療による食後低血糖モデル)も酸化ストレス亢進とアポトーシスを惹起することが明らかとなりました。これらの結果は、短時間の高血糖および低血糖でも神経障害が惹起される可能性を示唆しています。事実、IGT患者では神経障害の頻度が高いことが報告されており、低血糖による神経障害も動物実験で報告されています。一方、神経障害の成因として重要な酸化ストレスに対して、DHAやEPAである ω -3多価不飽和脂肪酸が抗酸化酵素を誘導して神経系細胞に保護的に作用することも報告しました。このデータは、DHAやEPAが抗酸化作用を発揮することから成因に基づく治療薬として有用である可能性を示唆しています。

糖尿病性神経障害に対する総合的治療

以上の基礎と臨床研究を考慮すると、現時点で行うべき糖尿病性神経障害の治療法としては、血糖をできる限り早期から厳格にコントロールし、低血糖や血糖値スパイクも同時に抑制し、高血圧、脂質異常症や肥満を是正し、禁煙を行い、適度な運動療法を行います。さらにポリオール代謝や酸化ストレス等の主要な複数の成因を抑制する薬剤を併用する総合的治療が必要と考えられます。今後の研究により神経障害の治療法の確立が望まれます。

ネットワークアンケート ⑥1

糖尿病ネットワークを通して 医療スタッフに聞きました

Q. SMBGの測定結果を管理するソフトを導入していますか？

Q. どんな方法で患者さんのSMBGの記録を確認していますか？ n = 62 複数回答(%)

- 自己管理ノート 79
- 製薬企業等が配布する管理手帳やグラフ表など 32
- 患者さん独自の手帳や日記など 23

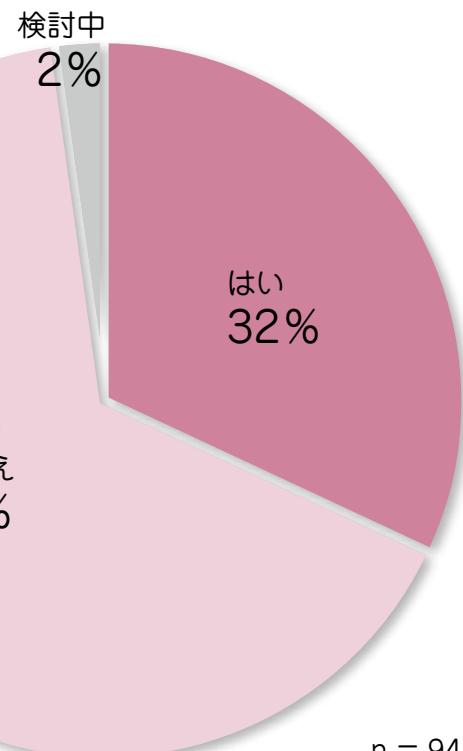
血糖自己測定(SMBG: Self Monitoring of Blood Glucose)は、インスリン量の調整や血糖状態の把握に欠かせません。また患者さんの日常生活で蓄積された一連のデータは、治療のフィードバックに大いに役立ちます。そこで今回は、SMBGの測定結果がどのように管理され、医療スタッフと共有されているかについて伺いました。

医療スタッフ94名(医師19名、看護師47名、管理栄養士10名、薬剤師6名、臨床検査技師3名、作業療法士1名、保健師1名、その他7名)。うち日本糖尿病療養指導士37名、地域糖尿病療養指導士17名、糖尿病認定看護師9名(重複あり)患者さんやその家族352名(病態/1型糖尿病160名、2型糖尿病180名、その他の糖尿病9名、その他3名、罹病期間/5年以下84名、6~9年37名、10~19年106名、20~29年61名、30年以上57名、その他7名)

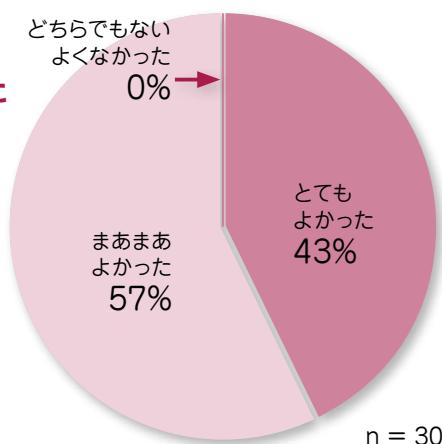
血糖測定器から測定結果をパソコンで読み取り、表やグラフで解析できる「管理ソフト」を導入していると答えた人が、32%。それ以外の方法では、約8割が自己管理ノートを用いていることがわかりました。また自己管理ノートや手帳といったアナログでの記録方法の改善点を聞いたところ、「患者さんが記録を持参するのを忘れる」65%、「記入漏れや誤記、虚偽の申

告の疑いがある」58%、「患者さんに問題点が伝わりにくい」31%といった声が多くあがりました。「良くない結果を隠したい」という心理が働き、虚偽記載につながっている」「高齢者や合併症の進行で、自己管理ノートなどの記入がうまくできない人もいる」などのコメントも寄せられています。

一方、管理ソフトを導入した人全員が「とてもよかった」「まあまあよかった」と回



Q. 導入してよかったと思いますか？

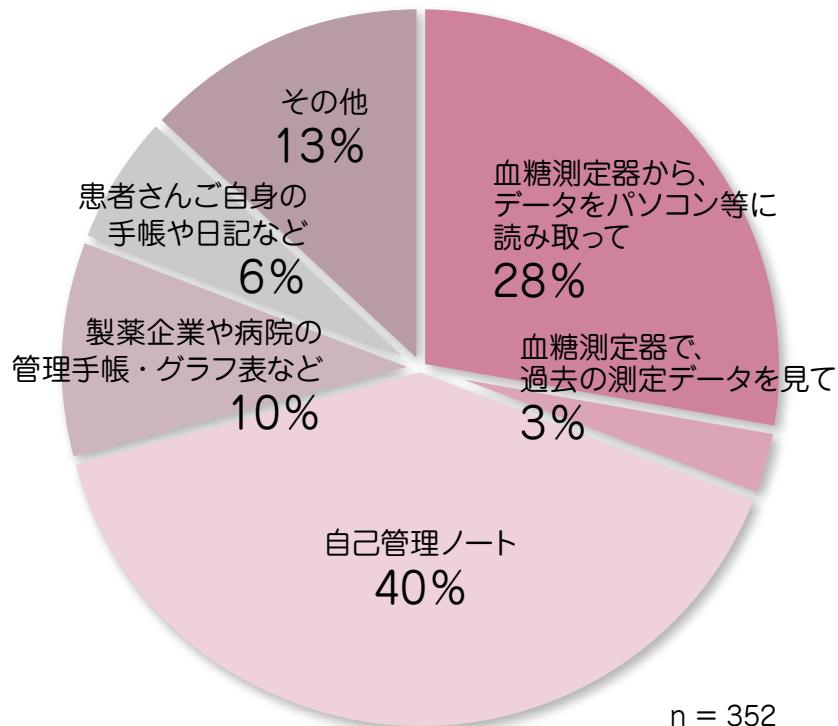


Q. 管理ソフト導入前と比較して、改善した点は？

n = 30 複数回答(%)

- 治療効果の判定に役立った 63
- 患者さんと血糖管理について話しやすくなった 60
- 患者さんやご家族への説明がスムーズになった 57
- 血糖変動の傾向がより把握できるようになった 50
- 高血糖や低血糖に気づくことができた 50
- 治療目標を立てやすくなった 40
- その他、血糖の問題点が発覚した 30
- 患者さんが治療に前向きに取り組むようになった 30

Q. 受診時、SMBGの記録をどのような方法で確認してもらっていますか？



自己管理ノートを見せるという人が最も多く40%、他の管理手帳やグラフ表を用いている人が10%程度でした。血糖測定器からデータをパソコン等に読みとて確認してもらう人28%に比べ、アナログな方法での管理が多いようです。こうしたアナログな管理方法での改善点として、「記録が面倒くさい」「記録し忘れることがある」「記録を持参するのを忘れる」といった声や、「きちんと

と治療に反映されているのか疑問」といった声が多く聞かれました。一方で「特に問題ない」という人も16%いました。

またパソコンに読み込んだデータを画面や出力で見ながら診察を受けるメリットを聞いたところ、8割以上の人が「グラフや表で、血糖の動きがわかりやすい」と回答。「先生の説明が理解しやすい」「食事や運動の血糖値への影響がわかる」「血糖管理の改善点がわかる」という声も。多少の手間や痛みを伴う血糖自己測定の結果が、グラフや表のわかりやすい形で見える化され、医療スタッフと共有されることで、患者さんの治療満足度につながっているのかもしれません。

「つかみやすい」という意見も多く、医療スタッフが感じている手応えと同様の結果でした。

その他、「自分にあった治療をしてもらえる」「療養の頑張りがいを感じる」という声も。多少の手間や痛みを伴う血糖自己測定の結果が、グラフや表のわかりやすい形で見える化され、医療スタッフと共有されることで、患者さんの治療満足度につながっているのかもしれません。

患者さんの自由記述より

- グラフ化することが最重要！ 数値の変化が一目瞭然で、異常な数値が出た時に、食事内容、生活内容を見直すことができる。努力の結果が可視化されることで大きな励みになる。
- 測定記録を直接、先生へ送信できればノートへの記録やパソコンに写しかえる手間が省ける。
- 自己管理ノートは書き込み欄が狭いので、別に手書きの記録ノートを作成している。

【お詫び】「糖尿病情報BOX&Net. No.60 ネットワークアンケート60」(2019年4月1日発行)に誤解をまねきやすい表記がございました。「食べる順番で食後高血糖が改善」については、ご紹介した記事より以前の2010年に、今井佐恵子先生(京都女子大学教授)、梶山静夫(梶山内科クリニック院長)らが論文を発表しておられます*。

*今井佐恵子 ほか, J Japan Diab Soc 53(2):112-115, 2010.

Q. 記録方法(記入式)で改善点や

問題点はありますか？ n = 255 複数回答(%)

- | 問題点 | Percentage |
|--------------------|------------|
| 記録が面倒くさい | 27 |
| 記録し忘れることがある | 23 |
| きちんと治療に反映されているのか疑問 | 20 |
| 診察時に記録を持参するのを忘れる | 15 |
| 特に問題ない | 16 |

Q. 読み込んだデータの画面や出力を見ながらの診察で、よい点は？

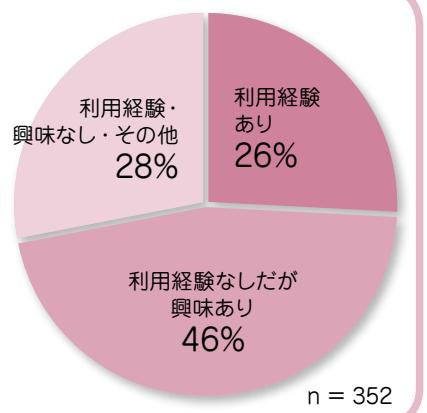
n = 97 複数回答(%)

- | よい点 | Percentage |
|---------------------|------------|
| グラフや表で、血糖の動きがわかりやすい | 82 |
| 先生の説明が理解しやすい | 39 |
| 食事や運動の血糖値への影響がわかる | 39 |
| 血糖管理の改善点がつかみやすい | 37 |
| 自分にあった治療をしてもらえる | 24 |
| 記録し忘れることがないから助かる | 21 |
| 療養の頑張りがいを感じる | 19 |

スマートフォンアプリについても聞いてみました

最近話題の、SMBGの結果をスマートフォンで管理するアプリ。

利用したことがある人は3割程度でしたが、約5割の人が、「興味がある」と回答しています。



認知症のリスク低下のために生活習慣の改善を

糖尿病などの血管危険因子が認知症のリスクになるとの報告、また、運動と健康的な食事および長期的な肥満の解消が認知症の予防につながるとの発表がありました。生活習慣の改善が認知症の改善、予防に寄与することが明らかになりつつあります。

糖尿病などの血管危険因子による認知症のリスク上昇が脳のMRI検査で明らかに

サイモン コックス氏(エдинバラ大学、英国)らは、英国バイオバンクに登録されている44~79歳の9,772人を対象に脳をMRIで検査し、脳の状態と血管の危険因子について検討しました。

その結果、血管危険因子である喫煙、高血圧、高脈圧、肥満、糖尿病が脳収縮、つまり灰白質(脳の表面の神経細胞の集まり)や白質(灰白質の内側の神経細胞の連絡路<軸索>)の減少に関連していることを発見しました。特に喫煙、高血圧および糖尿病は、測定されたすべての脳組織にわたって

一貫した関連を示しました。

コックス氏は「各血管危険因子による脳への悪影響は中年の人々にとどまらず、高年齢の人々にとどまらず同じくらい強く、そして血管危険因子が増えると、相乗的に脳の状態を悪化させる」と述べています。さらに「最も多くの血管リスクをもつ人は、リスクが最も低い人と比較して、約18mL、すなわち3%近く、灰白質の量が少ないことが分かった」と指摘しました。そして、これらの結果から、脳の認知機能のために、生活習慣の改善が求められると述べています。

半年間のウォーキングとDASH食で脳が9歳若返り

ジェームズ ブルーメンタール氏ら(デューク大学、米国)は、高血圧などがあり、認知機能に関連した症状をもつ平均年齢65.4歳の160人を対象として、6ヵ月間、週3回のウォーキングや室内サイクリングの運動とDASH食(食塩分、脂肪分、糖分の摂取を減らし、野菜と果物を増やす健康的な食

事)の効果を検討しました。

被験者は第1グループ(DASH食)、第2グループ(運動)、第3グループ(DASH食と運動)、第4グループ(食生活や運動しない習慣は変えない)に分けました。

6ヵ月後の結果をみると、運動を行ったグループでは行っていないグループと比較して、計画的に行動する実行機能が大幅に改善し、さらにブルーメンタール氏によると、運動とDASH食の両方に取り組んだグループで、最もその改善効果が高く、脳の実行機能の能力が9歳ほど若返ったのです。また、同氏は「脳の健康を改善するためには、今日から食事や運動などの生活スタイルを見直すべきである」と述べています。

- Smoking, high blood pressure, diabetes and obesity each linked to unhealthy brains (欧洲心臓病学会 2019年3月11日)
- Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank (European Heart Journal 2019年3月11日)
- Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial (Neurology 2019年1月15日)

日本高血圧学会 「高血圧治療ガイドライン2019」 高血圧対策は社会全体で

「高血圧ガイドライン」が5年ぶりに改訂され、高血圧の基準値、糖尿病患者の降圧目標は従来通りとなりましたが、一部の対象では引き下げられました。「高血圧への対策は、個人のレベルにとどまらず、社会全体で行う必要がある」と同学会は強調しています。

新しいガイドラインでは、高血圧の基準値は従来通り、診察室血圧が140/90mmHgで、家庭血圧が135/85mmHgとされました。

降圧目標は、診察室血圧が130/80mmHgで、家庭血圧が125/75mmHg。糖尿病患者、CKD患者(蛋白尿陽性)、抗血栓薬服用中の患者などの降圧目標も、従来通り130/80mmHg未満(家庭血圧は125/75mmHg未満)です。

ただし、75歳未満の成人の降圧目標は130/80mmHg未満、75歳以上の高齢者で140/90mmHg未満とより強化され、さらに併存疾患などによって130/80mmHg未満が望ましいとされる場合は、75歳以上でも忍容性があれば個別に判断して130/80mmHg未満への降圧を目指します。

「減塩」と「臨床イナーシャ」の克服が課題

日本高血圧学会は日本人の高血圧の特徴の一つとして、食塩摂取量が多いことを挙げ、社会全体として食塩摂取量を低下させる取組みの構築が重要であるとしています。

また高血圧対策がいまだ不十分である原因として、服薬アドヒアランスの不良、不適切な生活習慣とともに「臨床イナーシャ(臨床的な惰性)」を挙げています。高血圧診療

での臨床イナーシャは、「高血圧であるにもかかわらず治療を開始しない、または、ガイドラインで示されている降圧達成目標よりも高いにもかかわらず、治療を強化せず、そのまま様子をみること」です。

同学会はその克服のためには、高血圧患者を多く診ている実地医家と高血圧専門医との連携、治療ガイドラインの浸透を推進すること、患者・一般に対する啓蒙・教育プログラムの提供が必要と指摘しています。

「高血圧治療ガイドライン2019」で定められている降圧目標(抜粋)

75歳未満の成人	130/80mmHg未満★
糖尿病患者	130/80mmHg未満
CKD患者(蛋白尿陽性)	130/80mmHg未満
75歳以上の高齢者	140/90mmHg未満★

★「ガイドライン2014」ではそれぞれ140/90mmHg未満、150/90mmHg未満

■特定非営利活動法人 日本高血圧学会
<http://www.jpnsh.jp/>

■高血圧治療ガイドライン
<http://www.jpnsh.jp/guideline.html>

4万6,000人の糖尿病患者のレセプトデータから 課題は眼底・尿アルブミン検査の実施

糖尿病患者のレセプトデータを分析したところ、眼底検査および尿アルブミン検査での実施率が低く、また高血圧や脂質代謝異常などの併存症の治療は質の向上が示されたとする報告がありました。

杉山雄大氏(国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター)と田中宏和氏(東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野)らの共同チームによって、健康保険組合の加入者374万239人の2006年4月~2016年3月のレセプト(診療報酬請求明細書)データベースから、糖尿病患者約4万6,000人について分析しました。

その結果、HbA1c検査および血中脂質検査の実施率は高く、また、「高血圧治療薬を処方されている糖尿病患者がACE阻害剤またはARBの処方を受けている割合」と「脂質異常症を併存している糖尿病患者がスタチンの処方を受けている割合」は向上傾向にありました。

しかし、推奨される年1回以上の糖尿病網膜症の検査を受けている糖尿病患者の割合は約40%にとどまり、尿アルブミン検査は2007年度の14.0%から向上傾向にありますが2015年でわずか約

24%でした。

また、インスリンの処方を受けている糖尿病患者はそうでない場合と比較して、適切な(あるいは推奨されている)検査や治療を受けている割合が高い(診療の質がよい)ことが示されています。同様に、中規模以上の病院(200床以上)の糖尿病患者は、小

規模の病院(20~199床)や診療所の患者と比較して、診療の質がよいことも示されています。

研究チームは「糖尿病合併症の発症・進展の予防について、糖尿病治療ガイドなどで推奨されている適正な検査のさらなる普及が望まれる」と述べています。

表 糖尿病患者の検査実施割合および薬剤処方割合の推移*

糖尿病患者数**	2007年度 (1,908人)	2009年度 (3,060人)	2011年度 (8,531人)	2013年度 (15,222人)	2015年度 (32,471人)	評価***
血糖検査						
HbA1c検査(年1回以上)	93.7%	95.5%	95.8%	95.8%	95.9%	良好
HbA1c検査(3ヶ月1回以上)	68.2%	69.3%	69.2%	68.3%	68.9%	向上せず
脂質検査						
血清脂質検査(年1回以上)	75.5%	83.3%	84.9%	84.9%	85.4%	向上
網膜症検査						
眼底検査(年1回以上)	42.0%	40.3%	38.5%	37.8%	38.7%	向上せず
腎症検査						
尿アルブミン検査(年1回以上)	14.0%	20.3%	21.5%	23.3%	24.2%	向上したものの低い
血清クレアチニン検査(年1回以上)	88.0%	88.2%	88.2%	88.3%	88.6%	良好
薬剤処方						
スタチン処方 (脂質異常症を併存した患者へ)	61.7%	64.3%	64.5%	65.0%	64.1%	向上
ACE阻害剤またはARB処方 (高血圧治療薬処方患者へ)	77.0%	78.9%	82.5%	83.6%	82.0%	向上

*論文本文のTable2より作成した。項目により評価方法が異なるため詳細な定義や結果は本文を参照のこと。

**3ヶ月に1度以上の頻度で医療機関を受診し糖尿病治療薬の処方を受けていた糖尿病患者である。

***「評価」はプレスリリースのために著者らが加筆した。なおこの表にある数値(粗率)だけでなく、共変量(性別、年齢など)で統計学的に調整後の結果(論文本文のFigure 2、3)も踏まえて総合的に評価した。

■出典：国立国際医療研究センター、東京大学大学院医学系研究科 発表資料(改変)
http://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20190308.pdf

腎疾患と糖尿病の相互関係を解明 BUN高値が2型糖尿病リスクを上昇させる

血中尿素窒素(BUN)高値が2型糖尿病リスクを上昇させるとの報告がありました。糖尿病が腎症の危険因子であることはよく知られていますが、その逆のことも起こりうるということです。

セントルイス・ワシントン大学医学部の研究チームは腎疾患と糖尿病の関係を検証するため、退役軍人(VA)データベースで医療記録を解析し、ベースラインで糖尿病を発症していなかった成人133万7,452人の5年間の記録を検討しました。

BUNが25mg/dL以下(BUN低値)と25mg/dL超(BUN高値)に分け、糖尿病リスクを比較したところ、BUN低値では推算糸球体濾過量(eGFR)と糖尿病発症に関連はみられませんでしたが、BUN高値ではeGFR

が60mL/分/1.73m²以上でも、低値の場合と比較すると糖尿病リスクは1.27倍となりました。さらにeGFRを連続変数に加えて解析したところ、BUN高値では低値の場合と比較して、糖尿病リスクは1.23倍でした。BUN値の上昇はeGFR値とは独立して糖尿病リスクに影響を及ぼし、BUN値が10mg/dL上昇するごとに糖尿病リスクは1.15倍でした。

研究期間の各年における10万人当たりの糖尿病発症数は、BUN低値群で2,989例であったのに対し、BUN高値群では3,677例であり、血中の高尿素により、688例が増加したことが示唆されました。

BUN高値の影響については、腎不全を誘発したマウスでBUN値が上昇し、インス

リン抵抗性とインスリン分泌不全が認められたことが、カナダのモントリオール大学病院リサーチセンターによって2016年に報告されています。

「今回の研究でヒトにおいても尿素レベルと糖尿病リスクに関連があることが分かった。研究期間中、BUN高値の被験者の割合は約9%と一定だった。この結果は一般集団にも反映できる可能性がある」と研究チームのZiyad Al-Aly氏は語りました。さらに薬物療法やタンパク質制限などの食事療法により、BUN値を低下させることで、2型糖尿病を抑制できる可能性があると指摘しています。

• Kidney disease increases risk of diabetes, study shows
(セントルイス・ワシントン大学 2017年12月11日)

「2017年患者調査の概況」厚生労働省 糖尿病の総患者数は過去最高の328万人超に

「2017年患者調査の概況」(厚生労働省)が発表され、糖尿病の総患者数(調査日に継続的に医療を受けている推計患者数)は前回(2014年)調査より増加し、過去最高の328万人超となりました。

本調査は3年ごとに行われていますが、糖尿病の総患者数は2008年の237万1,000人から、今回の328万人超まで増加を続けています。

糖尿病の総患者数の推移

※統計表9 総患者数、性・年次・主な傷病別をもとに作成



■出典:平成29年(2017)患者調査の概況(厚生労働省) (改変)
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>

その他の主な傷病の総患者数は最も多いのが、高血圧性疾患993万7,000人でした。推計患者数(調査日に受療した推計患者数)は入院が131万2,600人(病院127万2,600人、診療所3万9,900人)、外来719万1,000人(病院163万人、診療所421万3,300人、歯科診療所134万7,700人)で、ともに前回調査より減少しています。また、調査日に在宅医療を受けた推計外来患者数は18万100人で、

年次推移をみると2005年の6万4,800人まではほぼ横ばいでしたが、それ以降は今まで増加を続けています。これについて厚生労働省は、「新薬開発や医療技術の向上を背景に、在宅医療が可能な疾患が増えていることなどが挙げられる」としており、高齢社会を受け、入院医療を抑制して、在宅医療を推進している同省の政策が影響していると考えられます。

主な疾病の総患者数

※表7 主な傷病の総患者数より抜粋

主な傷病	総数	男性	女性
糖尿病	328万9,000人	184万8,000人	144万2,000人
高血圧性疾患	993万7,000人	431万3,000人	564万3,000人
脂質異常症	220万5,000人	63万9,000人	156万5,000人
心疾患(高血圧性のものを除く)	173万2,000人	96万3,000人	77万5,000人
悪性新生物(がん)	178万2,000人	97万人	81万2,000人
脳血管疾患	111万5,000人	55万6,000人	55万8,000人
慢性腎臓病	39万3,000人	24万2,000人	15万1,000人

日本IDDMネットワーク

1型糖尿病根絶を目指して研究を支援

NPO法人日本IDDMネットワーク(佐賀県)は、同法人の設立した1型糖尿病研究基金による第13回1型糖尿病研究基金助成課題を発表しました。

日本IDDMネットワークは2005年に「1型糖尿病研究基金」を設立し、1型糖尿病根絶(予防+根治+治療)を目指し研究を支援しています。基金設立後、2019年4月現在で計56件、2億8,880万円の研究助成を行っています。

4月2日に第13回1型糖尿病研究基金助成課題が発表されました。

【第13回1型糖尿病研究基金助成課題】

● 1型糖尿病モデルマウスを用いた新規インスリン基礎分泌促進ペプチド(ターケペプチド)の前臨床研究 [治療]

〈研究代表者〉 佐伯久美子 国立国際医療研究センター研究所・室長

● 1型糖尿病に対するIL-7R標的Antibody-

drug conjugate(ADC)の開発 [治療]

〈研究代表者〉 安永正浩 国立がん研究センター・先端医療開発センター・新薬開発分野ユニット長

● 1型糖尿病に対する根治治療としての自己由来脂肪幹細胞から作成したinsulin producing cell自家移植法臨床応用に関する

研究開発 [治療]

〈研究代表者〉 池本哲也 徳島大学病院消化器・移植外科特任准教授

● ヒト臍島を用いた臍β細胞量増大の実現に向けた研究 [根治]

〈研究代表者〉 白川 純 横浜市立大学医学部内分泌・糖尿病内科講師



第62回日本糖尿病学会年次学術集会開催

2019年5月23日(木)~25日(土)

仙台市で開催された今回の学術集会では、個別化医療・精密医療を実現する次世代の糖尿病医療「DM4.0」をテーマに、さまざまな発表が行われました。詳細は、次号の「糖尿病情報BOX&Net. No.62(10月発行号)にて紹介いたします。





糖尿病リソースガイド 「インスリン製剤・インクレチン関連薬・ SGLT2阻害薬早見表」2019-2020を公開

医療従事者向けの糖尿病専門サイト「糖尿病リソースガイド」が、『インスリン製剤・インクレチン関連薬・SGLT2阻害薬 早見表(以下、早見表)』の2019-2020年版を公開しました。

インスリン製剤は、プレフィルド、カートリッジ、バイアルの剤型ごとに合計47の製剤の、薬価や作用時間、添加物情報を紹介。インクレチン関連薬(DPP-4阻害薬・GLP-1

受容体作動薬)やSGLT2阻害薬については、薬価や識別コードのほか、用量用法を掲載しています。

また2019-2020年版では、配合薬の情報を充実。DPP-4阻害薬とビグアナイドの配合薬3剤、DPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬の配合薬2剤が新たに追加されました。

インスリン製剤、インクレチン関連薬、SGLT2阻害薬の情報がひとまとめになった



■インスリン製剤・インクレチン関連薬・
SGLT2阻害薬 早見表2019-2020
<http://dm-rg.net/news/2019/05/020086.html>

「早見表」を、医療スタッフの学習、製品の比較・検討、患者さんへの指導などに、ぜひご活用ください。

上記からPDFファイルでダウンロードいただけます。パンフレット版は、主な学会やイベント等で配布しています。

一般社団法人 日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会 「糖尿病標準診療マニュアル」第15版公開 (一般診療所・クリニック向け)

一般社団法人 日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会(代表理事:野田光彦 国際医療福祉大学市川病院)が、「糖尿病標準診療マニュアル」第15版(一般診療所・クリニック向け)を公開しました。

同マニュアルは、「糖尿病治療のエッセンス」日本糖尿病対策推進会議、「糖尿病治療ガイド」、「糖尿病診療ガイドライン」日本

糖尿病学会との併用を推奨するもので、それらへの橋渡しとなることを目的に作成されています。

第15版となる今回の改訂では、経口血糖降下薬の使用上の注意点が明確に示されました。また、高齢者の血圧目標値も改訂されています。第15版の使用は2020年3月31日までです。



■「糖尿病標準診療マニュアル」第15版
<http://human-data.or.jp/>

2018年 国際糖尿病支援基金・ 年次報告書

「国際糖尿病支援基金」は、途上国における糖尿病患者さんの恵まれない現状を日本の患者さんや医療スタッフに知りていただくとともに、そのような患者さんを支援することを目的に、2001年に発足しました。

17年目を迎えた2018年は、21の個人・団体から寄付が寄せられ、新たに94万800円の基金が集まりました。糖尿病ネットワー

クでも、「ネットワークアンケート」へのご回答1件につき50円を、本基金に寄付しています。集まった寄付金のうち、86万2,342円(送金手数料を含む)が途上国の糖尿病患者さんの支援に活用されました。

活動支援団体

- IFL(INSULIN FOR LIFE Global)／オーストラリア
- FUVIDA(Fundacion Vivir con Diabetes)／エクアドル
- Dream Trust／インド

■国際糖尿病支援基金
<http://www.dm-net.co.jp/idaf/>

2019年も実施! 「10月8日は、糖をはかる日」

糖尿病治療研究会(代表幹事:森 豊)は、今年も「血糖を知る、はかる、コントロールする」をテーマに、さまざまな啓発活動を行います。患者さんや医療関係者はもちろん、全国で1,000万人と言われる糖尿病予備群の方にも、「血糖の変化と健康との関わり」を考えていただく機会をつくりたいと考えています。ご施設でのご活動にもお役立てください。



■10月8日は、糖をはかる日
<http://www.dm-net.co.jp/10-8/>

※2019年の実施内容については近日、公開予定です。



The International Diabetes Aid Fund
JAPAN

最近の出来事

《2019年3月～2019年5月》



2019年 3月

糖尿病・脂肪性肝炎の新たな発症メカニズムを解明

国立国際医療研究センターなどの研究グループは、肝臓で食事のたびに小胞体ストレスが誘導され、インスリンの作用が正常であれば、食事で発現が誘導される「Sdf2l1」という分子が小胞体ストレスを適切に終息させていることを発見した。本研究の結果より、摂食に伴う小胞体ストレスに対する適切な応答が重要であるとともに、その応答不全が糖尿病・脂肪性肝炎の原因となることが示された。研究グループは今後、Sdf2l1が糖尿病・脂肪性肝炎の治療標的となること、その発現量がバイオマーカーとなることを解明したいとしている。

肥満による基礎代謝低下の分子メカニズムを解明

肥満や過栄養の状態では、脂肪細胞からの熱産生が低下し、基礎代謝が下がることで、肥満がいっそう助長されるという悪循環が生じやすい。

広島大学の研究グループは、過栄養状態で脂肪細胞内の「Pin1(プロリン異性化酵素)」が増加し、熱産生に関わるUCP-1の発現が減少することで基礎代謝量が低下することを発見した。近年は、熱産生能力を上昇させ、基礎代謝量を上げることが、肥満や2型糖尿病に対する新しい治療手段として注目されている。過剰なPin1の機能を阻害し、基礎代謝量の増加を導くことで、糖尿病などを改善できる可能性がある。

研究グループは今後、過剰なPin1を化合物によって阻害し、脂肪肝やNASH、肥満を治療する治療法の開発に着手するという。また現在、Pin1に特異的な阻害化合物の開発を、東京大学創薬機構および東京薬科大学と共同で進めており、開発した新規化合物3件について海外特許として出願しているという。

世界の腎臓病患者8億5,000万人／

世界腎臓デー (World Kidney Day)

毎年3月の第2木曜日に開催される「世界腎臓デー」。今年は「腎臓の健康はみんなのもの」をテーマに、3月14日に開催された。

世界中で腎臓病は増加傾向にあり、国際腎臓学会によると、世界の有病者数は8億5,000万人にのぼるという。わが国でも腎臓病患者は増加しており、患者数は1,330万人、透析患者も32万人を超える。糖尿病は腎臓病のリスクであり、米国では成人糖尿病患者の4人に1人が腎臓病に罹患している。腎臓病の早期発見には微量アルブミン尿の検査が適しているが、通常の健康診断では検査されないため、糖尿病患者はかかりつけの医療機関で検査を受けることが推奨されている。

2019年 4月

人工知能(AI)を使った血糖値予測システムを開発

インスリン療法を行っている患者では、インスリンの投与量の調整がうまくいかないと低血糖が起こるおそれがある。低血糖を防ぐためにも、血糖値の変動の予測は重要である。

そこで名古屋大学の研究グループは、人工知能(AI)の技術の一つである機械学習を用い、測定した血糖値データのみによって30分後の血糖値を予測するシステムを開発した。予測には時系列予測に特化した「ニューラルネットワーク」(人の脳機能を模した機械学習の一種)を用い、学習と予測を交互に行うことによって予測性能を向上させた。

同システムは将来的な目標として、涙液から発電し血糖値のセンシングを行うコンタクトレンズへの搭載を想定している。実現すれば、穿刺をすることなく血糖値の測定と予測を行える一体的なシステムとなる。

糖尿病によるインスリン抵抗性がアルツハイマー病の原因に

アルツハイマー病の発症メカニズムはすべてが解明されているわけではなく、有効

な治療法もまだないが、その発症にインスリン抵抗性が関わっていることが分かってきており、それを解消する治療法の開発も進められている。

今回、東京大学の研究チームは、インスリンの働きの低下と関係なく、高脂肪の食事を摂り続けることで脳に代謝ストレスが生じ、アルツハイマー病の原因となるアミロイド β が蓄積するメカニズムを解明した。本研究チームは「末梢の臓器や脳における小胞体ストレスや慢性炎症を標的として、アミロイド β の形成を抑制できる可能性が示唆されました。今後は、より具体的な代謝ストレスの経路の特定と、介入法を解明することで、アルツハイマー病の新たな予防・治療法の開発につなげたい」としている。

糖尿病の重症化予防 未来投資会議「全世代型社会保障」の糖尿病戦略

政府は「未来投資会議」で、2型糖尿病などの生活習慣病の一次予防・二次予防への積極的な取り組みを促すため、保険者への財政支援を拡充する方針を示した。

具体的には、まず病気の予防について、国民健康保険における保険者努力支援制度の抜本的強化と配分のメリハリを強化する。この際、民間サービスの活用も重要となる。これにより検診などの受診率の向上や、生活習慣病の重症化予防をはかるという。

安倍晋三首相は「個人の努力に加えて、地方自治体や健康保険組合といった保険者の予防への取組みが重要。本年は全世代型社会保障元年。夏にとりまとめる成長戦略の実行計画に向けて、病気・介護予防についての保険者のインセンティブ強化策の具体的な検討を進める」と述べている。

2019年 5月

食事を「朝型」にすると糖尿病が改善 血糖コントロールが良好に

食事パターンを「朝型」にすると、体重が減り、糖尿病の人では血糖コントロールが改善するという研究を、イスラエルのテルアビブ大学が、第100回米国内分泌学会年次総会(ENDO 2018)で発表した。

朝食のボリュームを増やし、昼食は平均的、夕食は少なめにする食事療法を続けたところ、3ヵ月後に体重を平均して5kg減らした。空腹時血糖値は54mg/dL低下(161から107に低下)、平均血糖値は、38mg/dL低下(167から129に低下)したという。

●各記事の詳細およびその他のニュースについては、

「糖尿病ネットワーク」「糖尿病リソースガイド」のニュースをご覧ください。

イベント・学会情報

2019年

7月～10月

第51回日本動脈硬化学会 総会・学術集会

第1群 臨床検査技師1単位、理学療法士1単位

[日 時] 7月11日(木)～12日(金)

[場 所] 国立京都国際会館

[連絡先] (株)コングレ

Tel.06-6229-2561

<http://www.congre.co.jp/jas51/>

第25回日本小児・思春期糖尿病学会 年次学術集会

[日 時] 7月15日(月・祝)

[場 所] 中野セントラルパーク カンファレンス

[連絡先] (株)コンベンション・ラボ

Tel.042-707-7275

<http://jspad25.org/>

第7回日本糖尿病療養指導学会 学術集会

第2群4単位

[日 時] 7月20日(土)～21日(日)

[場 所] 福岡国際会議場

[連絡先] (公社)日本糖尿病協会

Tel.03-3514-1721

<https://www.nittokyo.or.jp/modules/meeting/>

第7回日本腎栄養代謝研究会 学術集会・総会

[日 時] 7月27日(土)～28日(日)

[場 所] 名古屋国際会議場

[連絡先] (株)プランニングウィル内

Tel.03-6801-8084

<http://www.jsrnm.jp/meeting.php>

2019年度西東京糖尿病療養指導 プログラム

第1群 看護師4単位、臨床検査技師・理学療法士2単位など、または第2群2単位

[日 時] 7月28日(日)

[場 所] 北里大学 薬学部 白金キャンパス

[連絡先] 一般社団法人 臨床糖尿病支援ネットワーク

<https://www.cad-net.jp/index.php/news/detail/48>

日本糖尿病療養指導士認定更新に取得できる単位数をイベント・学会名の次に表示しています。

[第1群] は自己の医療職研修単位。

[第2群] は糖尿病療養指導研修単位。

現在申請中または予定も含みます。

詳細は各会のHPをご覧ください。

第19回日本糖尿病情報学会 年次学術集会

[日 時] 8月3日(土)～4日(日)

[場 所] リジェール松山

[連絡先] (株)メッド

Tel.086-463-5344

<https://www.med-gakkai.org/jadi2019/>

第8回日本くすりと糖尿病学会 学術集会

第1群 薬剤師2単位、第2群2単位

[日 時] 9月7日(土)～8日(日)

[場 所] 札幌コンベンションセンター

[連絡先] (株)コンベンションリンクエージ

Tel.011-272-2151

<http://www.c-linkage.co.jp/jpds2019/>

第93回日本糖尿病学会 中部地方会

第2群4単位

[日 時] 9月7日(土)～8日(日)

[場 所] フェニックス・プラザ(福井県)

[連絡先] (株)ネクステージ

Tel.076-216-7000

http://www.jds.or.jp/modules/tyubu_t/index.php?page=article&storyid=10

第55回欧州糖尿病学会(EASD)

[日 時] 9月16日(月)～20日(金)

[場 所] バルセロナ(スペイン)

<https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2019.html>

第24回日本糖尿病教育・看護学会 学術集会

第1群 看護師4単位、第2群4単位

[日 時] 9月21日(土)～22日(日)

[場 所] 幕張メッセ 国際会議場

[連絡先] (株)幕張メッセ内

Tel.043-296-0623

<https://www.jaden24.jp/>

第34回日本糖尿病合併症学会

第25回日本糖尿病眼学会総会

第2群2単位

[日 時] 9月27日(金)～28日(土)

[場 所] 大阪国際会議場

[連絡先] 日本コンベンションサービス(株)

関西支社内

Tel.06-6221-5933

<https://site.convention.co.jp/34jsdc25jsod/>

第6回日本糖尿病医療学学会

第2群2単位

[日 時] 10月12日(土)～13日(日)

[場 所] 京都大学百周年時計台記念館

[連絡先] (株)総合医科学研究所

Tel.03-3295-3510

http://jasdic.org/?meeting=jasdic_vol6

第53回日本糖尿病学会 北海道地方会

第2群4単位

[日 時] 10月20日(日)

[場 所] 札幌プリンスホテル

[連絡先] 北海道大学医学部第二内科

Tel. 011-706-8192

http://www.jds.or.jp/modules/hokkaido_t/index.php?page=article&storyid=14

第57回日本糖尿病学会 九州地方会

第2群4単位

[日 時] 10月25日(金)～26日(土)

[場 所] 佐賀市文化会館ほか

[連絡先] アンプロデュース(株)

Tel.092-401-5755

<http://jdsk2019.com/>

第41回日本臨床栄養学会総会

第40回日本臨床栄養協会総会

第17回大連合大会

第1群 管理栄養士・栄養士2単位、第2群2単位

[日 時] 10月26日(土)～27日(日)

[場 所] 名古屋ガーデンパレス

[連絡先] (株)コンベンションリンクエージ内

Tel.052-433-1011

<http://www.c-linkage.co.jp/rinsyo-eiyo2019/>

●各イベントの詳細や、このページに掲載されていないイベントについては、糖尿病ネットワーク(dm-net)のイベント・学会情報のコーナーをご覧ください。

第35回 高齢者糖尿病診療の特徴と注意点(9) <GLP-1受容体作動薬-2>

加藤光敏（加藤内科クリニック院長 東京・葛飾区）

前回は高齢者のGLP-1受容体作動薬（以下、GLP-1R）の特徴とその使い分けまでふれました。今回は高齢者への適応と注意点を具体的に記載します。

■高齢者に対するGLP-1Rを使用しているケースは

高齢者でGLP-1Rを使用した当院例は①高齢でも食行動が活発な肥満例②インスリンでは低血糖の対処が不安③インスリンアレルギー④認知症などで家族か介護スタッフの助けで週一回注射するケースです。④は重要な導入理由となりつつあります。

■高齢者GLP-1R導入の注意点

デイリー製剤¹⁾のリラグルチド（ピクトザ[®]）は導入時漸増していくので嘔気、嘔吐はとても少ないと見えます。現在日本で使用できる週1回製剤はデュラグルチド（トル

リシティ[®]）²⁾と持続性エキセナチド注射剤（ビデュリオン[®]）ですが、後者は高齢者には不向きと考えます。セマグルチド（オゼンピック[®]）は製造承認されたものの、現在保険収載されていません。デュラグルチドは注入量の調節が利かず、最大10日効果が持続するので、嘔気、食思不振、胃部不快感が長く続く可能性があり、導入時にはその可能性を本人・家族に話しておくことが大切です。発売時の国内第Ⅲ相臨床試験513例をみると、胃腸障害等の副作用は65歳～75歳未満は2.3%ですが、75歳以上では9.1%と増加していました。

■高齢者導入後の注意点とまとめ

高齢者にGLP-1R導入後、目立たないが体重が減り続ける症例を経験します。体重変化を流れで把握し、可能なら体組成計に

て骨格筋量の減少が無いかSGLT2阻害薬使用時³⁾と同様に注意します。次に薬価ですが1日17単位注射として、インスリンデグルデク（トレシーバ[®]）は3,968円/4週、インスリンアスパルト（グアルギンリリー[®]）は2,352円/4週です。これに対しリラグルチド（0.9mg/日）14,343円/4週、デュラグルチド13,848円/4週です。話しておかないと薬剤費が跳ね上がり驚かれます。1割負担でも大変な高齢者も多くいます。「低血糖が来なくて良い薬だよ」とだけ言っていられません。なおDPP-4阻害薬との併用は原則認められないことにも注意が必要です。

1) 加藤光敏：GLP-1受容体作動薬(2)BOX&net. No.50, 2017

2) 田牧千裕ほか：日薬理誌 146 : 215-24, 2015
3) Kato M, Kato N. Diabetol Int.8(3) : 275-285, 2017

医科歯科連携の歩みとこれから(1)

2007年は糖尿病領域における医科歯科連携元年

最近は、様々な分野で医科歯科連携の構築が進んでいますが、糖尿病領域は中でも先進的な内容を誇っています。しかし極めて残念なことに、この連携機構を熟知し、日頃の臨床で運用できている医療従事者は、現時点では限られているようです。そこで、これから4回の連載を通して、我が国における「糖尿病医科歯科連携」の歴史と最新情報を紹介致します。

連携の最初の芽生えは、2007年まで遡ります。2005年、日本糖尿病学会、日本糖尿病協会、日本医師会の三者は糖尿病対策推進会議を設立しましたが、その2年後の2007年、日本歯科医師会が新たに参画しました。現在、この四者は幹事団体を構成しています。同会議には、眼科医師、薬剤師、看護師、理学療法士、栄養士などをはじめとして、多

くの医療従事者が参加しているにもかかわらず、これらの職種が所属する組織は、幹事団体ではなく、すべて構成団体として参加しています。なぜ日本歯科医師会が、幹事団体に加わっているのでしょうか？その謎は、今後の連載を通して明らかになります。

2007年には、日本糖尿病協会が糖尿病に理解が深い歯科医師を育成するために、新たに歯科医師登録医制度を発足させています（2018年から登録歯科医制度に改変）。現在、日本全国では約3200名の登録歯科医が活躍しています。

そして翌2008年、日本糖尿病学会が発行する糖尿病治療ガイドに、第六の合併症として歯周病が初めて登場したのです。同ガイドには、今読み返してみても驚くほど先進的な言葉が記されています。「初診時に

西田 瓦（にしだわたる糖尿病内科 院長）

必ず歯科に依頼する。以後も定期的に歯科を受診させ、必要に応じ治療を受けさせる。」すなわち、糖尿病患者が初診で受診した際は、必ず歯科外来を紹介した上で、医師や糖尿病専門医が歯科定期通院を指導するように、明記されたのです。

2007-2008年の出来事を契機として、日本の糖尿病医科歯科連携は大きく進み始めます。



医療スタッフのための 糖尿病情報BOX&Net. No.61

2019年7月1日発行

●本誌のバックナンバーは糖尿病ネットワーク (<http://www.dm-net.co.jp/>)で公開しています。

監修・企画協力：糖尿病治療研究会

提 供：株式会社三和化学研究所

企画・編集・発行：糖尿病ネットワーク編集部（株）創新中国
〒105-0003 東京都港区西新橋2-8-11
TEL. 03-5521-2881 FAX. 03-5521-2883
E-mail : dm-contact@dm-net.co.jp