

■ 座談会 ■

今こそ、糖尿病治療の温故知新 食事療法、SU薬、1型糖尿病治療の歴史と展望



[司会]

弘世 貴久 氏

東邦大学
糖尿病・代謝・内分泌学



山田 悟 氏

北里研究所病院
糖尿病センター



鈴木 亮 氏

東京大学
糖尿病・代謝内科



内野 泰 氏

東邦大学
糖尿病・代謝・内分泌学

2014年12月9日(火)

弘世 新薬の登場に代表されるように、糖尿病の治療は大きな進歩を遂げています。新たな知見を加え、治療戦略が変わったものもありますが、一方で依然として変わっていないもの、今後変わるべき点もあります。本日は、糖尿病診療の経験豊富な先生方にお越しいただき、専門医の視点から読者である内科の先生方に向けて、糖尿病治療の変遷と現状、今後の方向性についてお話を伺いたいと思います。

食事療法：糖質制限の是非

1. 食事療法黎明期からの変遷

弘世 いかに治療薬が進歩したとしても、糖尿病治療において一番重要なのは食事療法・運動療法であることに変わりはありません。現状としては食事療法・運動療法なしに血糖をコントロールすることは不可能です。近年では、“糖質制限”というキーワードが取り上げられることが多くなっていますが、まずは食事療法がど

のような歴史を辿り、専門医の間でどこがコントラバーシアルなのかというところを、山田先生にお話ししたいと思っています。

山田 まず、食事療法の歴史的な変遷を簡単にお話しします。インスリンが発見されたころの食事療法としては、ニューヨークのFrederic Allenによるstarvation diet(飢餓療法；エネルギーも糖質も極端に制限する食事法)と、ボストンのElliott Joslinによる糖質制限食が存在していました。1923年発行の『オスラー内科学』という教科書にJoslinが記載している糖尿病食事療法は、1,795 kcal/日、糖質摂取10 g/日とされており、今で言う極端な糖質制限食であったことがわかります。糖尿病の食事療法の黎明期は、徹底的なエネルギー制限食と極端な糖質制限食から始まっているのです。

その後、インスリンが普及するようになると、飢餓療法は衰退し、糖質制限食についても、炭水化物の摂取をどんどん自由化し、患者さんの自由度を上げようという変化が起こります。さ



弘世 貴久 氏

ひろせたかひさ、1985年大阪医科大学卒業。大阪大学、米国国立衛生研究所(NIH)、西宮市立中央病院、順天堂大学を経て、2012年より東邦大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌分野教授。趣味は山歩きや釣りで、休日は自然のなかで過ごす。著書に『もう迷わない! 外来インスリン療法マスターブック』(南江堂)、『まずはこうする! 次の一手はこれだ! 糖尿病治療薬最新メソッド』(日本医事新報社)など、本特集企画者。

らに、1970年には、「Circulation」誌に seven countries study が掲載され (Circulation 41 : 1162-1183, 1970)、低脂質食が心臓病のリスク軽減に働くという仮説が提唱され、脂質制限が主流という時代がきます。そこから20世紀末にいたるまで高糖質、低脂質がよい食事だという高糖質食礼賛の時代が続くのです。

そして、21世紀になるとこの動きに対する揺り戻しが起こり、糖質をとり過ぎているのではないかと、脂質を食べてもよいのではないかとという時代が今の状況です。

カロリー制限に関しては、米国は肥満・メタボ型の糖尿病が多いですから、減量のために摂取カロリーを減らす一方で、1型糖尿病で痩せている人に対しては理想的な体重を目指して摂取カロリーを増やすという考え方で (Diabetes 20 : 633-634, 1971)、1970年代から1990年代

まで米国糖尿病学会でも食事療法のカロリー制限が主たる課題とされていました (Diabetes Care 17 : 519-522, 1994)。一方で、1,500 kcal/日以下の制限に関してはそれが適切かどうか注意深く評価することが推奨されていました (Diabetes 28 : 1027-1030, 1979)。この1,500 kcal/日以下の食事への注意という話が、最近になってリバイバルしていると感じています (Diabetes Care 37 : 2822-2829, 2014)。

その後、1994年には、理想的な体重を維持することは難しいとされるようになり (Diabetes Care 17 : 519-522, 1994)、2004年には、多くの患者さんは短期間にはカロリー制限で体重を落とせるけれども、長期間は維持できないのでカロリー制限はもっとも重要な事項ではないという表現になりました (Diabetes Care 27 : S36-S46, 2004)。2008年からは、糖尿病管理の鍵となるのは糖質のモニタリングであるとしています (Diabetes Care 31 : S61-S78, 2008)。基礎カーボカウントのような考え方が21世紀になってからは主要になってきているということになります。さらに、この時から糖質制限食を肥満治療の選択肢の一つとして受容するようになり、2013年になり、さまざまな食事様式が糖尿病治療食として受容可能で、そのなかに糖質制限も含まれるという表現になっています (Diabetes Care 36 : 3821-3842, 2013)。

弘世 そもそも糖質制限に対する批判が出てきた背景に、糖質をある程度とらなければいけないという論調がありました。しかし、歴史の変遷からすると、最初は制限されていたが、“糖質を摂取してもよい”とされて徐々に摂取量が増えてきたということでしょうか。

山田 そうです。

弘世 “糖質を摂取しなければいけない”というような、糖質摂取を必須とすることは歴史的には最近までなかったのですね。

山田 ありませんでした。

弘世 それがなぜ“摂取しなければいけない”

と日本では指導されてきたのでしょうか。

山田 明確には言えませんが、1973年に「A critique of low-carbohydrate ketogenic weight reduction regimens. A review of Dr. Atkins' diet revolution」という題名で Atkins' diet に対する批判的な論文が「JAMA」誌に掲載されていて、糖質制限は決して革命的でも目新しくもなく昔から行われているということ、高脂肪食になり動脈硬化につながる危険性があるということが述べられています (JAMA 224: 1415-1419, 1973)。それがいつの間にか“低脂肪食、高炭水化物でないと危険”というようにニュアンスが変わっていったのかなと思います。

2. 日本における食事療法の歴史と現在

弘世 日本における食事療法の歴史はどのようなものだったのでしょうか。

山田 日本の場合は、1965年に「食品交換表」の第1版が発表され、この時点では昔の ADA に似てカロリー制限かつ糖質制限でした。1969年に第2版が発表され、一番重要なポイントはカロリー制限に一本化されますが、同時に“普通の人よりも明確に糖質摂取は抑えられることになります”という記載をして糖質制限の価値も残して記載するようになります。その後、実は第4版までメインはカロリー制限で、糖質摂取は自動的に抑えなければいけないという表現を残しています。1993年に発表された第5版で初めて“糖質制限”という言葉がなくなり、3大栄養素比率は普通の人と同じになるという記載になります。ただし、第4版までの内容を否定しているのではなく、あくまでも患者さんがより使いやすいように、メインの目的はカロリー制限なのでそれ以外のことは取り扱うというニュアンスです。ですので、少なくとも20世紀の終末まで、日本糖尿病学会のなかでも糖質をたくさん摂取しないと危険だという概念はなかったわけです。

弘世 現在は、食事に占める炭水化物の割合

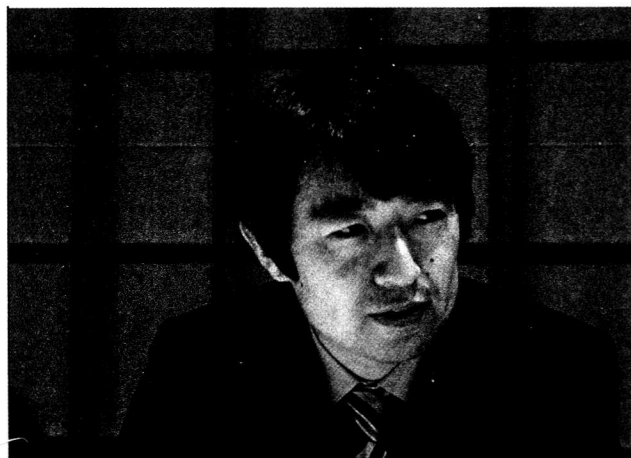


山田 悟 氏

やまださとる。1994年慶應義塾大学卒業。慶應義塾大学医学部内科学教室、東京都済生会中央病院等を経て、2002年より北里研究所病院、2007年より糖尿病センター長。社団法人 食・楽・健康協会代表理事も務め、楽しく継続できる健康的な生活習慣の普及に尽力。美食家としての顔ももつ。著書に『外でいただく“糖質制限食”奇跡の美食レストラン』(幻冬舎)、『緩やかな糖質制限ハンドブック』(日本医事新報社)などがある。

は60%と記載されています。これは国民の標準的な炭水化物の摂取割合がおおよそ60%であり、その伝統的な日本の食事に合わせて設定されたものということですが、第4版以前はどのような設定だったのでしょうか。

山田 第4版以前は低糖質が原則です。ただ、第4版までは基礎食と付加食の時代なので(基礎食で1,200 kcalを食べたら、その人の適切なエネルギー量まで表1から表6までどのように付加食を食べてもよいという考え方)、カロリーについての記載はありますが、栄養素の摂取割合に関しては規定がまったくありませんでした。しかし、“糖質は少なくなります”という記載があり、通常、基礎食では糖質摂取は約150 g/日になっています。たとえば、基礎食を1,200 kcal/日とって、食品交換表の表1、表2以外から640 kcalをとって付加食にするとすれば、



鈴木 亮 氏

すずきりょう。1996年東京大学卒業。米国ハーバード大学ジョスリン糖尿病センター、東京大学システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点を経て、2011年より東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科特任講師(病院)、2012年同科特任講師、2014年より同科講師。年1回開催のセミナー「やさしく教える糖尿病治療」のオーガナイザーを務め、若手医師への指導にも注力する。

糖質 150 g/日で、カロリーが 1,840 kcal/日ということになります。

弘世 それだと糖質の割合は約 33%なので、すごく厳しいですね。

山田 量は少ないですが主食を食べられますので、それほどきつくはありません。おそらく、糖質を摂取しなければいけないという概念が普及するようになったのは、2002年に発表された「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」のプロトタイプ(糖尿病 45 [Suppl] : 17-20, 2002)にて、炭水化物の比率 50~60%というのがまず書かれて、次に蛋白質が 1~1.2 g/kg、残りを脂質にする、というようにメインであるカロリー制限に続く 2 番目の項目に炭水化物の比率をあげたところからではないかと思います。ただ、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」の食事療法についての記載の

根拠は、最新の 2013 年版まですべてコンセンサスとなっています。つまり、科学的な根拠はないのです。危険だという主張の根拠のほとんどは観察研究で、糖質摂取の少ない群において糖尿病発症率や死亡率が高かったというようなデータをもとにしています。

弘世 根拠となる無作為比較試験はないわけですね。

山田 欧米では、1973 年の「JAMA」誌で批判されて以来、無作為比較試験による検証が始まります。2007 年の A to Z 試験 (JAMA 297 : 969-977, 2007)、2008 年の DIRECT 試験 (N Engl J Med 359 : 229-241, 2008) にて糖質制限の有効性が報告され、2008 年から ADA は糖質制限にもう一度戻るわけです (Diabetes Care 31 : S61-S78, 2008)。

日本では、2014 年になって糖質制限食で治療成績がよいというわれわれの無作為比較試験に加え (Intern Med 53 : 13-19, 2014)、NIPPON DATA 80 が発表され、日本人では糖質摂取の少ない群で死亡率が低いというデータが出ました (Br J Nutr 112 : 916-924, 2014)。

弘世 どれぐらい死亡率が低いのでしょうか。

山田 糖質の摂取比率に応じて 10 群に分けて、摂取率が一番低い群は一番高い群に対して死亡率が 0.9 ほど低いです。

鈴木 NIPPON DATA 80 の結果はとても興味深いです。たとえば、炭水化物中心の食事をしている方は経済的な要因でお米中心の食事になっている一方、炭水化物の摂取量が少ない方は比較的裕福な人が多かったり、受けている医療レベルが高かったり、そういう違いも加味されている可能性はあるのでしょうか。糖質制限をずっと維持できる方は、医療を受ける状況においても恵まれている方が多いのかもしれない。

山田 もちろんその可能性はあると思います。ただ、観察研究全般に言えることですが、糖質摂取の少ない人たちは、実は糖質制限を行って

いるというわけではありません。糖質摂取の少ない人たちの食事内容が“low-carbohydrate diet”と呼ばれることがありますが、パーセンテージの範囲も大きく、low-carbohydrate diet とするのは少し違和感があります。私があえて“糖質摂取の少ない群”という言い方をしているのは、その方たちの食事が糖質制限食というわけではないからです。

弘世 糖質の摂取率が低い人というのは、どの程度低いのでしょうか。

山田 もっとも摂取率が低い群で50%強です。多くの人が50~60%の範囲に入ります。

弘世 そこが間違っただけで伝わってしまうと糖質摂取が少ないほうがよいという捉え方になりますが、結局のところ日本糖尿病学会が出している50~60%という範囲のなかの話なのですね。

山田 NIPPON DATA 80 から、糖質制限をしていないと危険だということは到底言えません。観察研究はあくまでも仮説を提唱するものであって、因果関係を読み取ることはあってはならないと思います。無作為比較試験で判断するしかないだろうと私は思っています。

そもそも「糖質制限は短期には有効だが、長期の有効性は確立されていない」という糖質制限批判がありました。その根拠として、無作為比較試験で最初に行われたメタ解析が2006年の「Archives of Internal Medicine」誌に掲載されていて、この段階では、6ヵ月では減量効果があるが12ヵ月後には有意差がなくなったので、確かに長期の有効性は確認できなかったという内容になっています(Arch Intern Med 166: 285-293, 2006)。一方、観察研究では糖質摂取の少ない群で糖尿病発症が多い、心血管イベントが多い、死亡率が高い、といった結果があり、「糖質制限食はリスクがあるかもしれない」とされたわけです。しかし、確実に糖質制限食のリスクを証明した研究が存在したわけではありません。これで糖質制限食が危険だと言いつけるのは危険なことです。



内野 泰 氏

うちのひろし。1993年順天堂大学卒業。順天堂大学大学院医学研究科、トロント大学生理学糖尿病部門を経て、2012年より東邦大学医学部医学科内科学講座糖尿病・代謝・内分泌学講師。専門は糖尿病・内分泌学、とくに1型糖尿病の診療に尽力する。趣味は運動。通勤時間を利用しての読書など。運動の継続が重要だと感じ、空いた時間を見つけて運動するよう試行錯誤している。

弘世 糖質制限を批判する根拠は実はなかったということでしょうか。

山田 はい。今は、糖質制限食は血糖、体重、脂質、血圧を良好にコントロールするという結果が無作為比較試験のメタ解析で出ています(Obes Rev 13: 1048-1066, 2012)。観察研究のメタ解析でも糖質摂取の少ない群で糖尿病発症率が低く(J Am Coll Nutr 31: 243-258, 2012)、中国人の観察研究では糖質摂取の少ない群で心血管イベントも少ないです(Am J Epidemiol 178: 1542-1549, 2013)。そして、NIPPON DATA80で、日本人では糖質摂取の少ない群で死亡率が低いということになっているので、今の時点では、糖質制限を批判することは不可能だと思います(Br J Nutr 112: 916-924, 2014)。

今、糖質制限を批判するということは、「血糖、体重、脂質、血圧を良好にコントロールする治

療法が糖尿病の治療に向かない」という概念を提唱するということになります。つまり、日本糖尿病学会が出している「糖尿病治療の概念」からかけ離れたストーリーを独自に構築していかなければいけません。糖質制限は誰もが受け入れなければいけない状況だと思っています。

弘世 糖質制限が食事療法のスタンダードになるということでしょうか。

山田 いえ、糖質制限が唯一無二の治療法であるというのはあってはならない考え方です。ADAも2013年に“個別化”と謳っていますが、糖質制限だけでなく、たとえばベジタリアン、低脂質食、DASH食、地中海食など、いろいろな選択肢があって、患者さんが幸せな生活を維持できるということが優先されなければいけません。

残念なことに、日本は、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」がすべてコンセンサスでできているように、エビデンスが足りていません。無作為比較試験のレベルで日本人を対象にして行われているのは、当施設で出した糖質制限のデータ(Intern Med 53:13-19, 2014)と、大阪府立大学の今井佐恵子先生たちが出された順番ダイエットぐらいしかありません(Asia Pac J Clin Nutr 20:161-168, 2011)。これからは日本式地中海食とか、純然たる和食の試験を行う必要があると思っています。個人的には、純然たる和食が糖尿病の治療あるいはアンチエイジングにも効果があるのではないかと考えていて、何とかして日本食の医学的意義を確立しなければと思っています。

内野 昔ながらの日本の食事というのは、糖質の量が比較的多いようです。代表的なのは精進料理があります。ただ、精製しない炭水化物を多用しているので、食物繊維が豊富で、もともと日本人は高糖質・高食物繊維で生きてきたのではないかと思います。

あと、食事療法に関するさまざまな前向き研究のデータをみて感じることは、やはり達成率

を上げることがすごく難しいですね。1年間の試験でも、何人もドロップアウトしています。食事の嗜好を調整することの難しさを感じます。

山田 まったくおっしゃるとおりです。

それから、食物繊維はやはり重要です。これは継続率の話にもつながってくるのですが、最近、小麦ふすま(小麦の外皮)を使った商品がたくさん出ています。小麦ふすまは、糖質は削れているけれども、食物繊維がとても豊富です。たった1個のパンで、1日に必要とされている食物繊維の3分の1以上が摂取できるという商品がコンビニエンスストアに並んでいるので、やりやすくなっているなと思いますね。

3. 日本人における食事療法と運動療法の関係

弘世 運動療法についても簡単に触れていただけますでしょうか。

山田 糖尿病の発症率の増加は、自動車の保有台数で示される身体活動の低下と、エネルギー摂取の増加ではなく脂肪摂取の増加が関与していると言われていました。しかしその後、日本人は脂質の摂取比率を明確に減らしているにもかかわらず、21世紀になると血糖値上昇者が増えている。つまり、脂質の摂取率が糖尿病発症の原因になっていたわけではないのでしょう。原因として一番考えやすいのは、やはり身体活動の低下です。最近、運動量が多い人ほどインスリン分泌量が高いというメキシコのグループの論文もありますし(Diabetes Care 36:638-644, 2013)、身体活動が大きいということは、やはり糖質の処理能力を高めるのだと思います。

日本は元来“歩く”文化で、欧米は“馬車”文化でした。だからこそ、日本食の高糖質が日本人には合っていたのではないのでしょうか。それが欧米と同じように自動車が普及し、日本人は糖尿病に対して脆弱になったのかなとも思います。もし、戦前並みに日本人が動けるという保証が

あるならば、たぶん高糖質でもこなせるだろうと思います。逆に言うと、糖質摂取を増やしたいのであれば、もっと動く必要があるということになります。

弘世 山田先生のお話を聞いていて思ったのは、やはり食事というのはその人の嗜好が一番大事で、それを生かしながらいま指導していく必要があるというところです。いろいろな考え方の人がたくさんいるなかで、今はうまくこなせていないような気がしますね。

山田 いろいろな食事療法の引き出しをもっていなければなりません。現在、日本人のデータがあるのは糖質制限と順番ダイエットだけなので、より多くの種類の食事療法のデータを出して、患者さんの嗜好に応じて提案できるようにしていく必要があります。

SU薬：新薬とのハーモニーを考える

弘世 次に、薬物療法の現状、とくに数々の新規経口薬の陰で“悪者扱い”されているSU薬について、鈴木先生にお話を伺いたいと思います。

鈴木 開業医の先生も含めて、今、経口血糖降下薬の処方内容が急速に変わりつつあるところです(Int Heart J 54 : 93-97, 2013, J Diabetes Invest 5 : 581-587, 2014)。厚生労働省の研究事業として実施されている「J-DOIT3」という多施設大規模臨床研究(研究リーダー：門脇孝先生(東京大学))で、専門外来の処方内容をみると、DPP-4阻害薬が急速に増えています。一方、SU薬は処方されている患者さんの割合が少しずつ減っており、それ以上に1人に処方される投与量が減っているようです。1人当たりの使用量の減少というのは、重要な変化であり、正しく使用するとそうなるのだと思います。

弘世 SU薬が悪者扱いされてきている原因として、低血糖ということがありますが、

いかがでしょうか。

鈴木 低血糖に焦点を当てたときに、短期的なイベントとしてSU薬が低血糖を起こしやすいというのは確かにあると思います。ただ、SU薬によって繰り返し低血糖を起こしてしまうような使い方が、-そもそも適切な使い方ではないという議論があります。

SU薬を使ってHbA1cがどんどん下がったから治療がうまくいったと判断するのは適切ではなく、本来はβ細胞が興奮しやすい状況をつくり出して、そこにグルコースの刺激が加わったときにインスリンが分泌される状況ができればよいのであって、空腹時からインスリンの過剰な分泌を起こしてしまうような大きい用量で処方されることが問題だと思います。

弘世 まったくの悪者というわけではなく、適切に使用することが重要であるということですね。適正使用に関しては、日本糖尿病学会「インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬)の適正使用に関する委員会」からリコメンデーションが発表されています。

鈴木 適正使用のリコメンデーションを受けて、1人当たりに処方される量は減ってきています。しかし、すべての患者さんでSU薬が必要ないということは決していないわけです。やはりSU薬がないとコントロールができない場面も多くありますし、適切な使い方というのがあるのだと思います。

SU薬が死亡率などの長期的なイベントに影響するのではないかという疑問もあるわけですが、何と比較するのかというのが大きな問題となります。たとえば、metforminと比較した場合に、やはりSU薬が不利とする報告はあります(Diabetologia 58 : 50-58, 2015, Diabetes Care 37 : 3106-3113, 2014)。インスリンと比較した場合に、最近「JAMA」誌に出た論文では、インスリンのほうが全死亡が増えるという結果もあります(JAMA 311 : 2288-2296, 2014)。ただ、それは患者背景の違いなどいろいろな要素

がありますし、必ずしもどの薬が一義的に悪いということではないと思います。後ろ向きにみたデータでは、結局因果関係をみることはできません。長く観察したものとすると、やはりSU薬が悪いというデータが集まりやすいのですが、昔のSU薬の使い方の結果であって、2010年以降の使い方は変わってきていると思います。

これから本当に必要なのは、今われわれが適切だと思っているSU薬の使い方、そのほかの薬と比べたときに、どういったメリット・デメリットがあるのかしっかりと評価することだと思います。

弘世 考えてみれば、昔はSU薬とレンテというインスリンしか選択肢がなく、SU薬をどんどん増やして、極量まで増やして、それでもだめならインスリンを1日1回投与していました。でも、今はいろいろな薬が使えるようになって、よい薬があるからSU薬は要らないというのではなくて、もう一度ここでSU薬の適正な使い方を考えるというのがこれからのテーマということですね。SU薬は量を減らしてほかの薬と併用するという方向だと思いますが、SU薬が一番適した患者さんは絶対にいると思います。日本人で、インスリンを少し上げて、門脈や肝臓にインスリンを流すというのは効果的だろうと臨床的な直感があります。そういう意味でのデータというのは、あの薬とこの薬を比べてどちらがよい・悪いというのは、2型糖尿病という一つの病気に対して比べているだけであって、個々の患者さんにとって、どちらが適しているというデータには全然なっていないわけですね。ですので、全部が悪いのではなくて、今、鈴木先生がおっしゃったように、本当の意味での適正使用を日本糖尿病学会も含めた専門医が、一般内科の先生方にしっかりと発信していかなければいけないと思います。

鈴木 自分自身の診療を考えてみても、1人当たりに出しているSU薬の量を10年前の処方と比べると、明らかに違っています。それで

もやはりSU薬を使わないとうまくいかない方は必ずいます。やはり使い方が変わってきているということだと思います。

山田 鈴木先生とまったく同じ考えです。2型糖尿病の場合、インスリン抵抗性とインスリン分泌不全の2つの病態があると言われていますが、とくに日本人は欧米人よりもインスリン分泌不全が多いと考えています (Diabetes Care 36: 1789-1796, 2013)。そうすると、やはりインスリン分泌を刺激する薬というのが合っていて、だからこそ、SU薬やDPP-4阻害薬、グリニドといった薬が合っていると思います。DPP-4阻害薬だけではインスリン分泌を上げきれないときに、重奏低音のようにSU薬が少量入って底上げしてくれることによってほかの薬が生きてくる、ハーモニーがよくなるという感覚で捉えています。ただし、あくまでも少量ということで、上限量については考えないといけないと思っています。

弘世 添付文書の極量設定の変更を考えるべきということですね。

山田 何mg以上は専門医以外は処方できないといった制限をつければよいと思います。

弘世 それはよい提案ですね。その根拠を、多くの先生が納得できる形でまとめる、データもとることがこれから求められること、実はわかっていなくてこれから考えなければいけないことだと思います。

内野 SU薬は、どうしてもヒトを太りやすくさせます。そのメカニズムが、単なる高インスリン血症だけなのか、それとも腓外への作用があるのか、そのあたりも解明されるとおもしろいと思います。

鈴木 SU受容体に作用するということであれば、膵β細胞や心臓以外に脳にも発現しているので、食欲などに影響している可能性はあると思います。血糖値をぐっと下げてお腹が減る薬というイメージは私ももっています。ただ、そこでヒトが本当に食欲を増すかということは、

明確にはわかっていないと思います。動物実験での用量とヒトで使われる用量に開きがあるので、なかなか難しいとは思いますが、解明されるとよいと思います。

弘世 新しい優れた薬が次々に出てくるなかで、私たちがずっと使いなれた古いけれども素晴らしい薬をもう一度見直して、新しい薬とどのようにうまく使い分けるか、あるいは併用するか。批判するばかりではなく、見直していくということは専門医がやらなければいけないことですし、それを一般の先生方に知っていただきたいと思います。

1 型糖尿病の治療：患者さんの人生を考える

弘世 日本人の1型糖尿病の患者数は、欧米に比べればその比率は少ないと思いますので、ほとんど専門医が診療していると思います。ただ、緩徐進行型1型糖尿病が気づかれないうまま経口薬を使われて厳しい状態になってしまう方もなかにはいらっしゃいますので、1型糖尿病について多くの先生方にもう少し知っていただかなければいけないという思いがあります。一方、専門医がうまく診療できているかということもなかなか難しく、私も常に無力感をもっているところです。

とくに、不安定型の患者さんについては、低血糖は避けなければいけません。治療指針もないのではないのでしょうか。仕方なくHbA1c 8~9%という状況で診療している1型糖尿病の患者さんが実はたくさんいて、何かブレイクスルーはないのかなと思いつつながら、インスリンを処方しているのが実情です。

内野先生は1型糖尿病の患者さんをたくさん診療されていますが、治療法についてどのようにお考えでしょうか。

内野 1型糖尿病に関しては、2014年にADAがステートメント(Diabetes Care 37:

2034-2054, 2014)を発表しました。1型糖尿病は今のところ不治の病ですので、発症した日から年少期、青年期、壮年期、そして最期まで、全人生を年代的に追って治療指針が書かれています。それを読んだときに本当に感銘を受けて、自分たちが普段やっていることは大きくずれていなかったのだなと思いました。

おそらく米国で1型糖尿病を診療するのは、多くは小児と成人の両方を診療する医師です。1型糖尿病の患者さんが一般のクリニックに行くことはあまりなく、専門医のところに3ヵ月から半年に一度行って30分程度の診療を受けるケースが多いようです。そこにインスリンポンプなどの新しいインスリン治療の治験が集まっていて、驚くぐらいの人数をインスリンポンプで管理しているという先生が実際にいらっしゃいます。

新しい治療としては大きく分けて二つあります。一つは、新しいインスリンを上手に使う、あるいは新しいインスリンと既存のものを組み合わせるというもの。もう一つは、持続皮下インスリン注入療法(continuous subcutaneous insulin infusion: CSII)のような、小さい機器のなかにインスリンが入っていてチュービングで体に入れていくというものです。どのように持続血糖測定(continuous glucose monitoring: CGM)とリンクさせて使っていくかというところで、「New England Journal of Medicine」誌に立て続けに2本の論文(N Engl J Med 369(3): 224-232, 2013, 同 368(9): 824-833, 2013)が掲載されまして、関心の高い話題になっています。“cell-based medicine”といって臍島ないしはβ細胞を再生して治療するというものもありますが、こちらに関しては実現まで時間が必要と考えます。

弘世 CGMとリンクするというのは、クローズドループでインスリンが自動的に調節されるという意味でしょうか。リアルタイムCGM付きのインスリンポンプは米国ではすでに出てき

ていて、日本ではミニメド 620 G が承認されていますね。

内野 そうですね。

弘世 たとえばそういうものを患者さんに任せて血糖管理を四六時中してもらうことについては、どうお考えですか。

内野 率直に言って難しいと思います。QOL という観点もありますし、やはり機械ですのうまく機能しないときもあると思います。コンピュータでアルゴリズム化しているとありますが、インスリン治療に数十年取り組んでいる先生方でも難しいことを患者さん自身が行うのはなかなか難しいと思います。

弘世 食事療法についてはいかがでしょう。食事は自由にすべきでしょうか。あるいはカーボカウントが基本にあるべきだと思いますか。

内野 基本的には自由です。カーボカウントが基本にあるべきだと思いますが、あくまでもツールの一つと考えています。炭水化物/インスリン比といったものは今回の ADA のステートメントからも記載が外されています。“栄養についての勉強はしたほうがよい、炭水化物は体のなかでどういう働きをするのかということを最初に学んでください。ただ、食事は基本的には楽しむものなので、制限してしまうのはあまりお勧めしません”とはっきり書いてあります。

上手だなと思ったのは、標準的なダイエットのときは単位を指示するように書かれています。それよりちょっと少なめ、ちょっと多め、あと一口、というのもあり、たった4段階に分かれているカーボカウントです。それでも結果は同じぐらいうまくいきます。

弘世 今、日本糖尿病学会でカーボカウントのガイドラインのようなものをつくらうという動きがあって、2型糖尿病にも応用するという話もあるのですが、ADA のステートメントからみると、少し逆行している感じがですね。

内野 米国は少し先に進んでいる感じがしま

す。

弘世 総エネルギー計算の方法としての食事指導というのはとても難しいので、患者さんがよりわかりやすく、より使いやすいように、もっと簡単にしようというのが本来のカーボカウントの考え方だったと私は理解しているのですが、日本ではあたかも高等な治療法の一つのように考えられている気がします。

内野 その通りです。もともとカーボカウントは、英国の DAFNE というスタディを行ったグループがつくったもので、“Dose the Adjustment For Normal Eating”ということで、自分が食べたいときに少し食べる、それぐらいのものとして伝えられています。何グラムとか何単位というものではないですね。

弘世 食事の自由度は与えてあげたい、あまり難しいことは言いたくない、しかし HbA1c はいつ来ても 8% というような患者さんに、今何をしてあげられるのかなと、いつも主治医として限界を感じています。内野先生は何か工夫されていることなどありますか。

内野 お腹をみさせていただきますね。長期間かつ頻回にインスリンを使っていますので、腹壁が相当変化していることが多いです。私が行っているのは、注射するゾーンを6つに分けて、1週目はゾーン1に全部打ってください、2週目はゾーン2、というようにすると、6週間経たないと最初のゾーンに戻ってきません(図1)。大体1~2ヵ月するとインスリンボール(頻回に、同じ部位にインスリン注射を行うことで、皮下組織の増生を認め、ボール状に触れる)が消えるというデータがありますので、同じ個所には続けて打たないように工夫しています。

山田 素晴らしいアイデアですね。明日から早速やります。

内野 うまくいくかどうかはケースによりませんが、皮膚の状態にはかなり注意しています。

新しいポンプに関しては、グルカゴンとイン

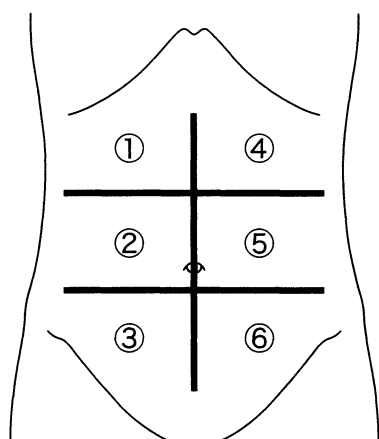


図1 注射部位の工夫

1 週ずつゾーンを決めて打つ。ゾーン内はなるべく広く使う。

スリンの同時注入というシステムが始まっています (N Engl J Med 371 (4) : 313-325, 2014)。自分がイメージしていたよりもグルカゴンを使うのだと驚きました。

弘世 1型糖尿病の人は、インスリンが出ないだけではなく、グルカゴンの低血糖に対する反応も低いという説がありますね。

山田 実際、私自身も、1型糖尿病でしっかりとコントロールできている人がある反面、頻回注射でも限界かなと思う人もいます。そういう人にリアルタイムCGMが付いていないタイプのインスリンポンプを見学してもらい、何とか誘導しようとするのですが、ご本人も面倒くさがったりしますし、一方、われわれのほうでもエビデンスとしてはCSIIのほうがコントロールが若干よいと言いながら、本当にその人に抜本的な改善が見込めるかというところとわからない部分もあって、躊躇しているところがあります。

内野先生は、頻回注射でうまくコントロールできていない患者さんに積極的にCSIIを導入しているのでしょうか。

内野 頻回注射でうまくコントロールできない方にCSIIを勧めることは、私自身はありま

せん。勧めていたときもありましたが、やはりうまくいきませんでした。CSIIというのは、1型糖尿病患者さんの生活における単なる一つのオプションと考えています。月曜から金曜まで同じような生活をするのであれば、それはそれでCSIIでも構わないと思いますが、フレキシブルにというのであれば両方使えたほうがよいと思います。

山田 リアルタイムCGMが付いたポンプがこれから出てくと思いますが、何%ぐらいの患者さんに対して適用しようと考えていますか。

内野 リアルタイムCGMは、保険点数がすごく高いです。1型糖尿病の方は、現役世代が多いですから、経済的な負担が大きいのではないかと思います。

鈴木 私も、経済的な問題が結構大きいのではないかと思います。ただ、現時点で患者さんがリアルタイムに持続して血糖変動をみることが出来る機器で、承認されているものはミニメド620Gしかありません。発売を待ち望んでいる方もたくさんいらっしゃると思いますが、ほかの選択肢もあったほうがよいと思います。

やはり患者さんにとって使いやすく、患者さんが使いたいと思ったときにより適切にCSIIに移行できるような円滑なシステムが理想です。難しかったら頻回注射に戻ればよいと思います。ただ、医師以外の医療スタッフの関わりがふだんの指導には重要です。また、ようやく機器が日本語表示に対応するというような状況ですので、日本で普及するにはまだ越えないといけないハードルがたくさんあります。

弘世 先生方のお話をお聞きして共通して感じるのは、血糖コントロールのために患者さんに大きな負荷をかける治療は、1型糖尿病の人にとって本当に望ましいのかということです。血糖値を何回も測定し、インスリンを足すという形がHbA1cが一番下がるとは思いますが、はたしてそれを受け入れられる患者さんがどれだけいるのか。その方の人生にとって本当によ

かったと思えるのか。自信をもてない分、私たちはなかなかそれを推すことができません。先ほどの4段階のカーボカウントのようなもので患者さんにうまく体得してもらう、というのは機器や治療法の進歩がないとなかなか難しいのかなと思いました。しかし、とくに再生医療への期待は高まっていますし、着実に進歩はしていると思います。

弘世 本日は、食事療法、SU薬、1型糖尿病という3つのテーマでお話いただきました。

運動療法に関してもいろいろと議論しなければいけない部分があると思います。薬に関しても、今回はSU薬にスポットを当てましたが、注射製剤もありますし、ほかにも議論すべき問題はあると思います。

また、食事療法やSU薬については、一般の先生方が誤った認識をもちやすい部分とも思います。専門医の立場から、歴史的背景や現在の状況を整理し、正しい認識をもっていただけるようお伝えできたのではないかと思います。先生方、本日はどうもありがとうございました。



臨床糖尿病マニュアル

著者 小林哲郎

糖尿病の診断や緊急処置からはじまり、一連の治療手順を具体的に解説。読み進めることで、様々なシーンで迅速に対処できる知識が身につく。

■ B6判・510頁 2012.11. 定価（本体4,700円＋税） ISBN978-4-524-26375-2

nankodo

詳細情報

各弊社Web www.nankodo.co.jp でご案内しております。ぜひご覧ください。