

令和糖尿病診療革命

—生活習慣病治療の いま と これから

名古屋市立大学 消化器・代謝内科学分野

田中智洋

COI 開示

発表者名： 田中智洋

発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業等として、



①顧問:なし

②株保有・利益: 住友ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社

③特許使用料:なし

④講演料:大正製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、第一三共株式会社、アストラゼネカ株式会社、EAファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、興和株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、日本イーライリリー、MSD株式会社、アステラス製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、ノバルティスファーマ、ノボノルディスクファーマ、住友ファーマ株式会社、三和化学、キッセイ薬品、サノフィ、富士フィルム富山化学、バイエル薬品株式会社、杏林製薬株式会社

⑤原稿料:大正製薬株式会社、小野薬品工業株式会社

⑥受託研究費等:武田薬品工業株式会社(共同研究費)、カミツレ研究所(受託研究費)

⑦奨学寄付金:興和株式会社、日本イーライリリー、MSD株式会社、小野薬品工業株式会社、サノフィ、ノボノルディスクファーマ、大正製薬株式会社、ノバルティスファーマ、キッセイ薬品

⑧寄附講座所属:なし

⑨贈答品などの報酬:なし

本講演内容における免責事項

＜承認外の情報について＞

本講演内容には一部、国内承認外の効能・効果、用法・用量の臨床成績等がふくまれておりますが、承認外の処方推奨するものではありません。

国内で承認された効能・効果、用法・用量につきましては、当該製品の添付文書をご参照ください。

＜他社医薬品の紹介について＞

本講演内容には一部、他社医薬品の臨床成績等に関する情報があります。

当該医薬品の効能・効果、用法・用量、使用上の注意につきましては、当該医薬品の添付文書をご参照ください。

＜紹介する症例について＞

本日紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様の結果を示すわけではありません

令和は**糖尿病診療革命**の時代

2型糖尿病を治す：寛解導入革命

血糖変動の波を制御する：血糖見える化革命

しあわせを実現する：合併症克服革命

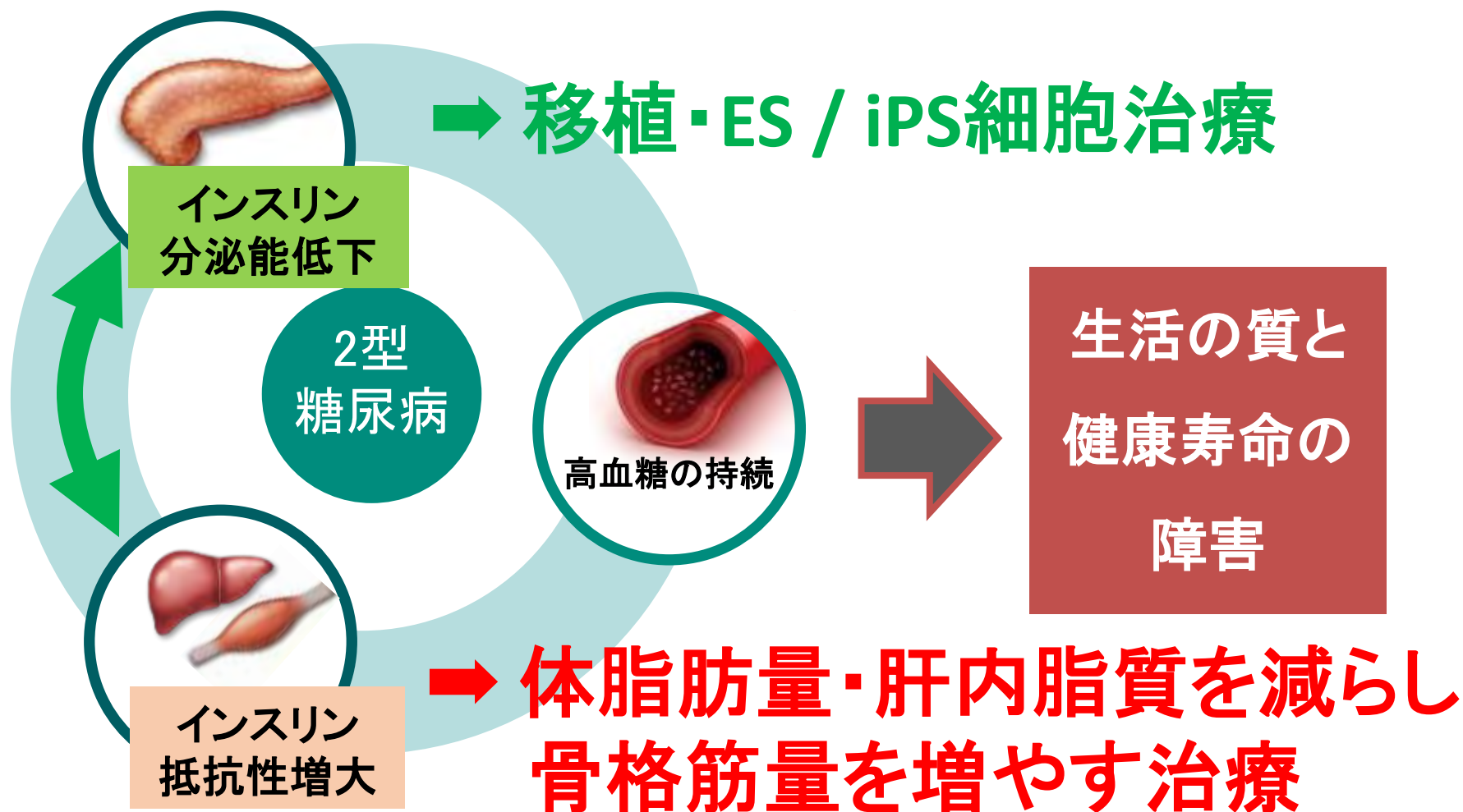
令和は**糖尿病診療革命**の時代

2型糖尿病を治す：寛解導入革命

血糖変動の波を制御する：血糖見える化革命

しあわせを実現する：合併症克服革命

2型糖尿病とは、インスリン分泌能低下、インスリン抵抗性増大 および高血糖の持続を特徴とする代謝疾患群¹⁻³



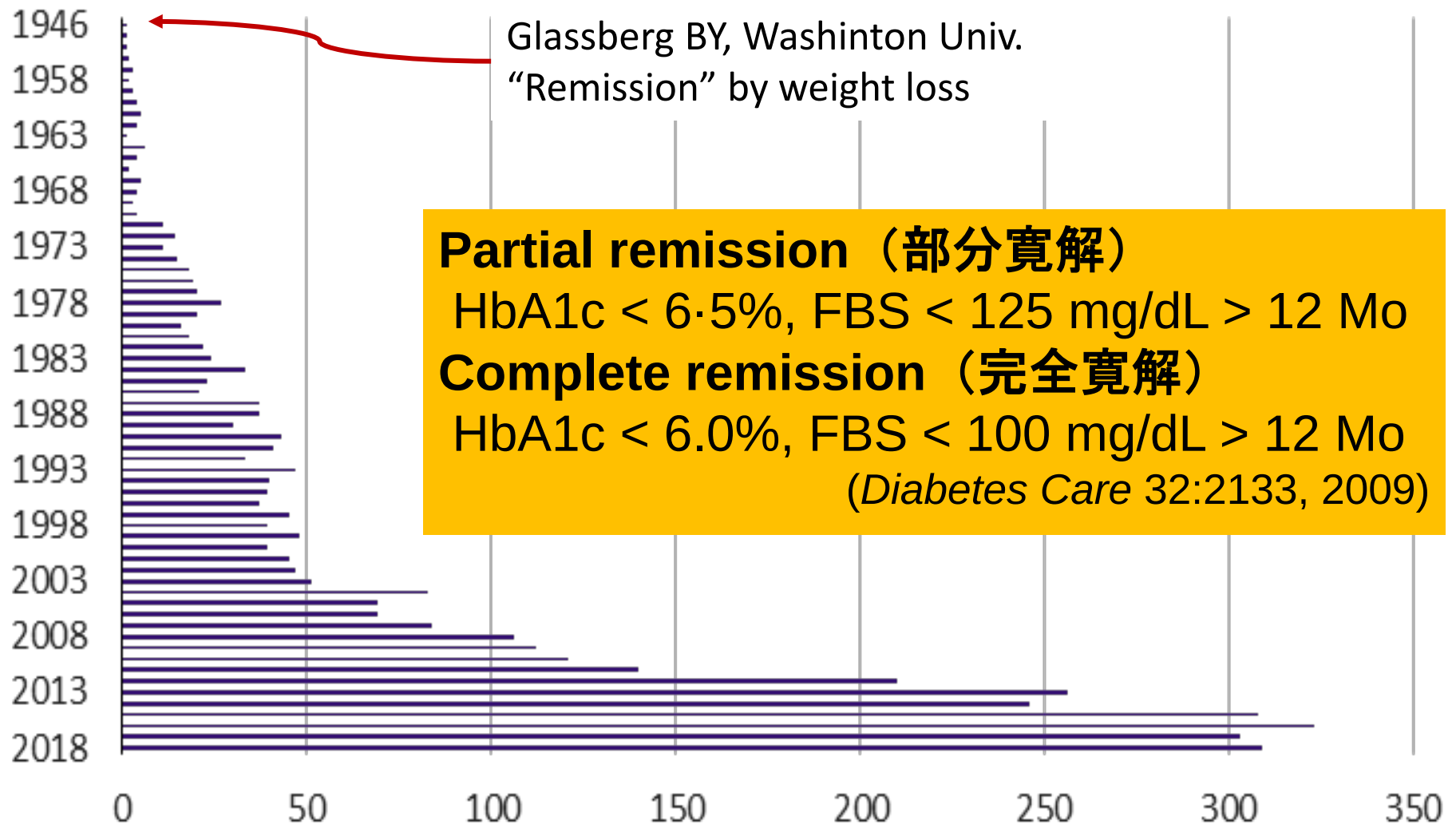
1. DeFronzo RA. *Diabetes*. 2009; 58: 773-795 一部改変;

2. Poitout V, Robertson RP. *Endocrinology*. 2002; 143: 339-342 一部改変;

3. Robertson RP, et al. *Diabetes*. 2003; 52: 581-587 一部改変.

“糖尿病の寛解 (Diabetes remission)”

論文数の年次推移



糖尿病を手術で治す-代謝外科手術

スリーブ状胃切除術

健康保険
適用

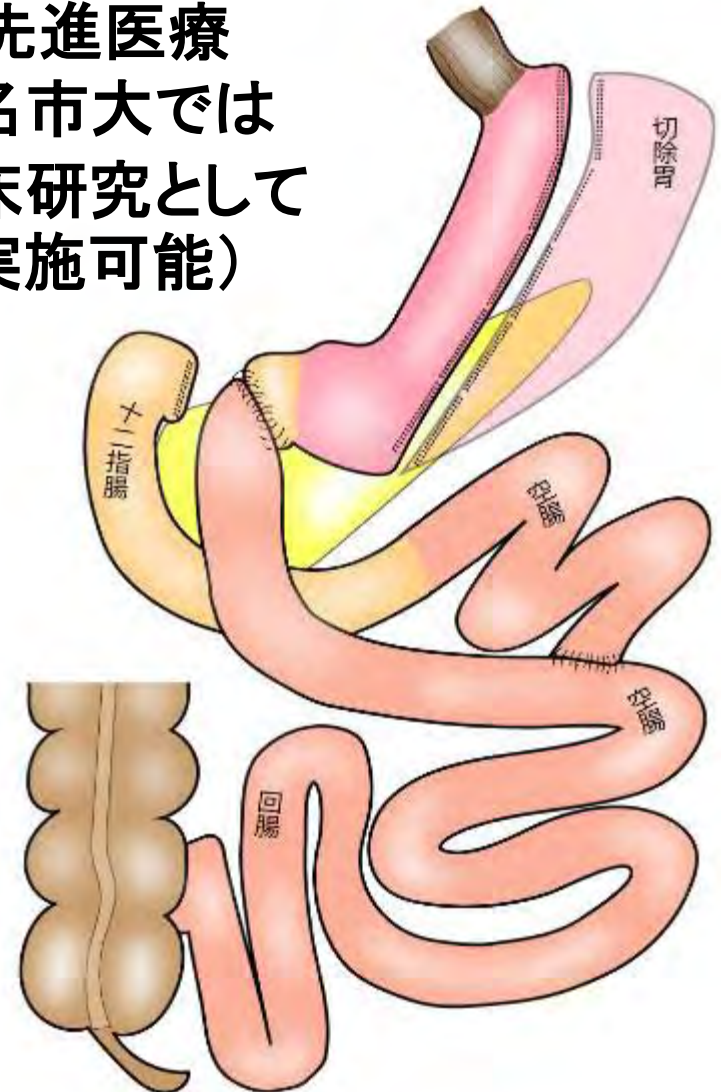
BMI ≥ 35
+ 合併症

BMI ≥ 32
+ 重症合併症



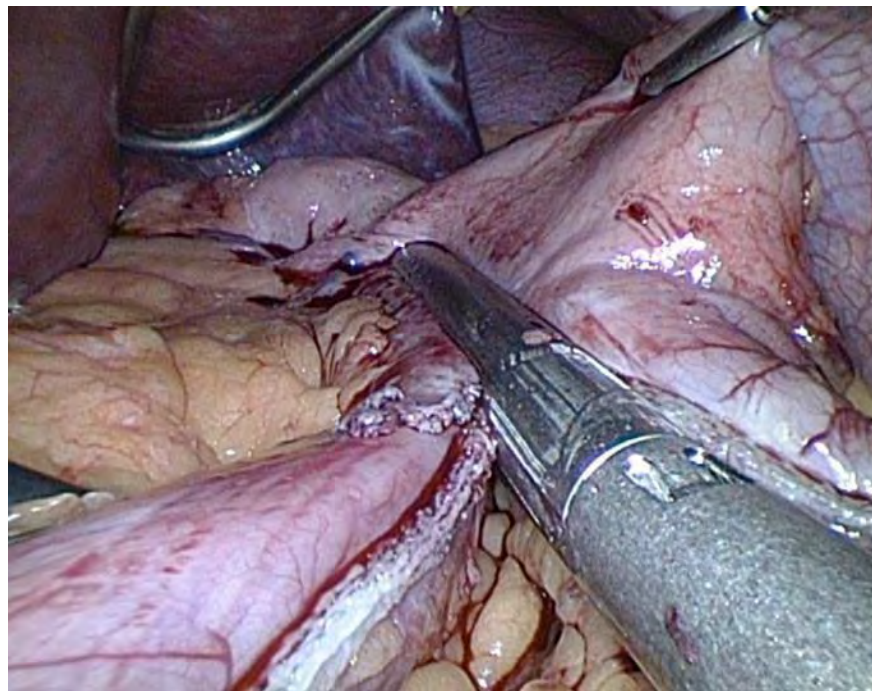
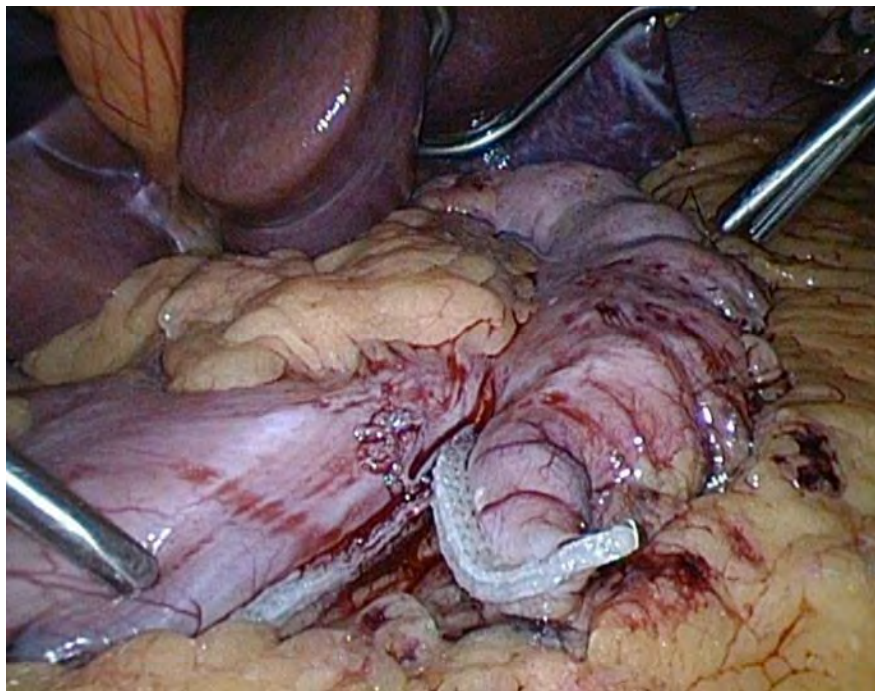
スリーブバイパス術

先進医療
(名古屋市大では
臨床研究として
実施可能)

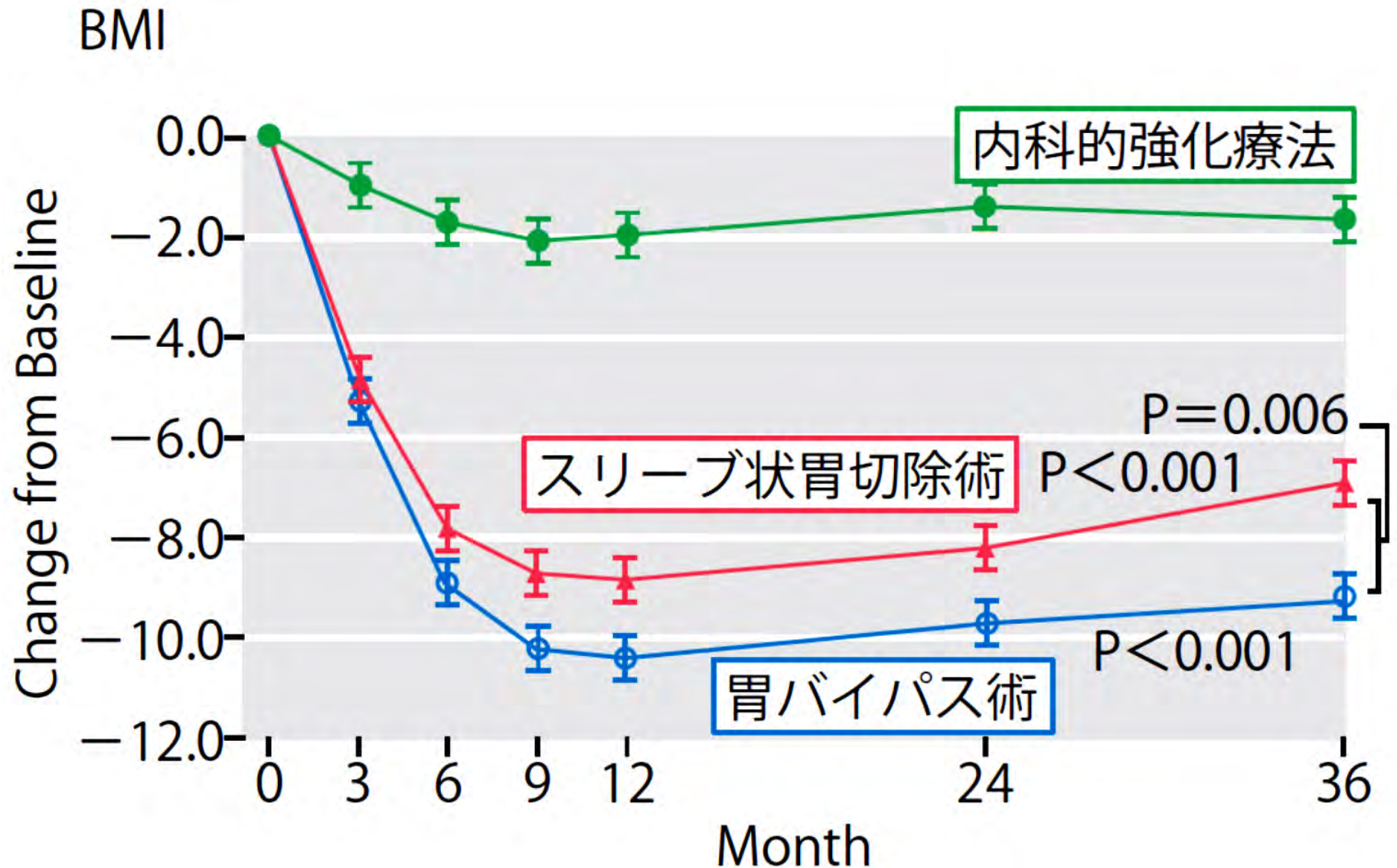


減量・代謝改善手術

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術



減量手術によるBMIの減少(3年)



肥満代謝外科手術による糖尿病寛解率予測 ABCDスコア

表9 ABCD スコア：各因子のスコアの和で算出される（文献17より引用）

Score	0 点	1 点	2 点	3 点
Age（年齢：才）	≥40	<40		
BMI（kg/m ² ）	<27	27-34.9	35-41.9	≥42
CPR：血中 C ペプチド（ng/mL）	<2.0	2-2.9	3-4.9	≥5
Duration：糖尿病罹患期間（年）	>8	4-8	1-3.9	<1

35歳
BMI 40kg/m²
CPR 4.5 ng/mL
糖尿病歴3年

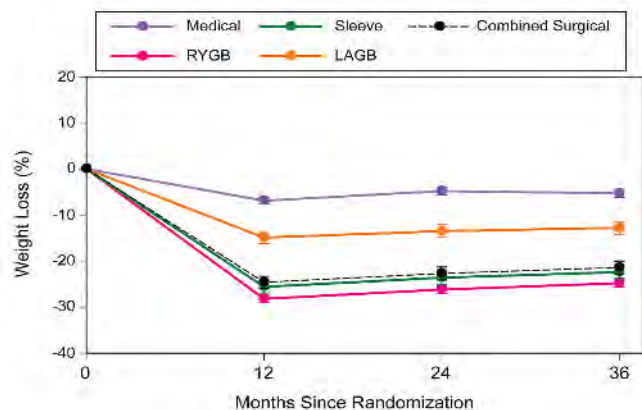


7点
5年寛解率
68%

表10 スリーブ状胃切除術施行後の ABCD スコアごとの 2 型糖尿病寛解率（文献14より引用）

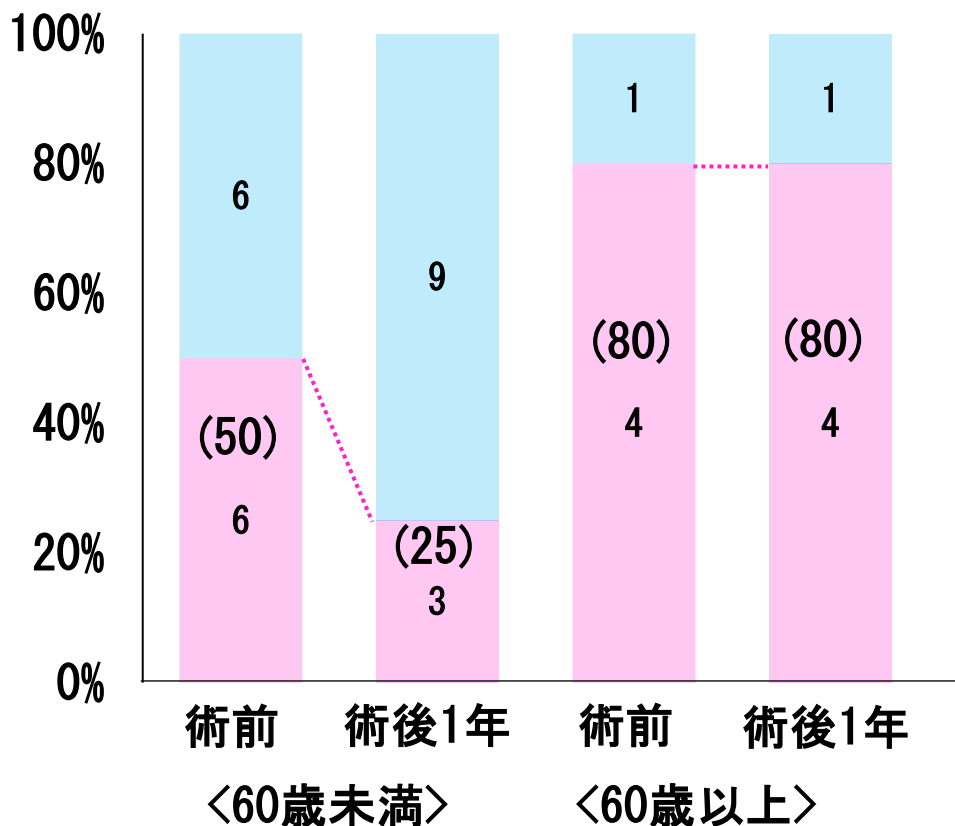
ABCD score	N	Remission at 1 year N (%)	Remission at 5 years N (%)	P value	Recurrence N (%)
10-9	7	7 (100%)	4 (57.1%)	0.192	3/7 (42.8%)
8-7	22	19 (86.4%)	15 (68.2%)	0.281	4/19 (15.8%)
6-5	16	7 (43.8%)	4 (25.0%)	0.458	3/7 (42.8%)
4-3	12	4 (33.3%)	1 (8.3%)	0.317	3/4 (75.0%)
2-0	2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	—
Total	59	37 (62.7%)	24 (42.4%)	0.027	13/37 (35.1%)

糖尿病の寛解導入率において代謝外科手術は内科治療に優る (ARMMS-T2D)

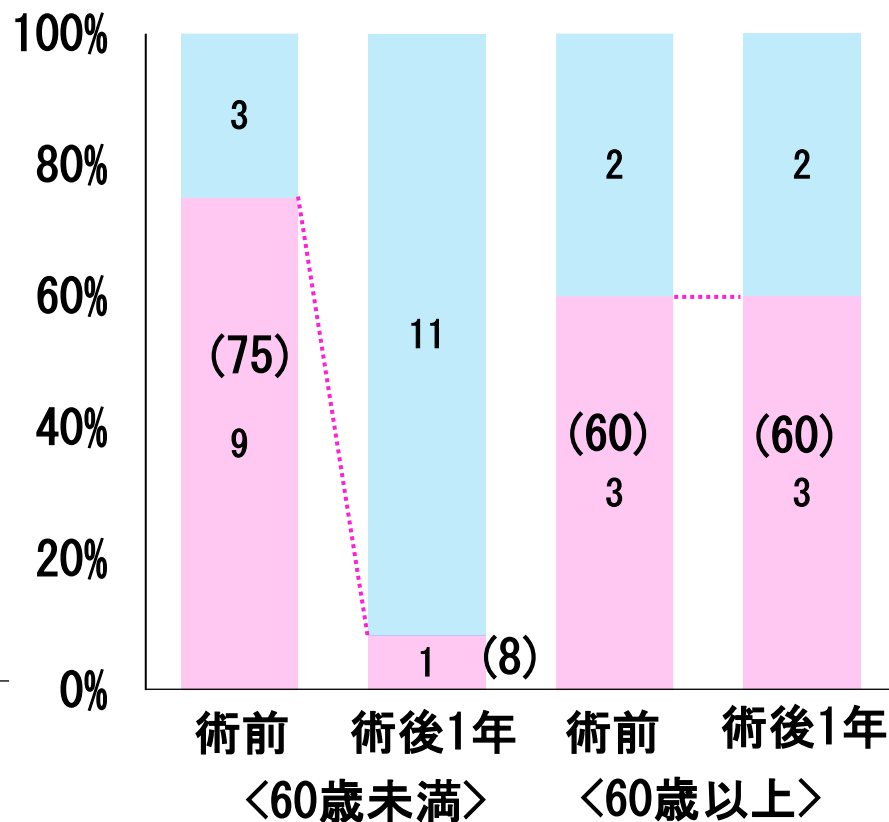


外科治療前後の薬物療法

〈術前後の血糖降下薬使用率〉

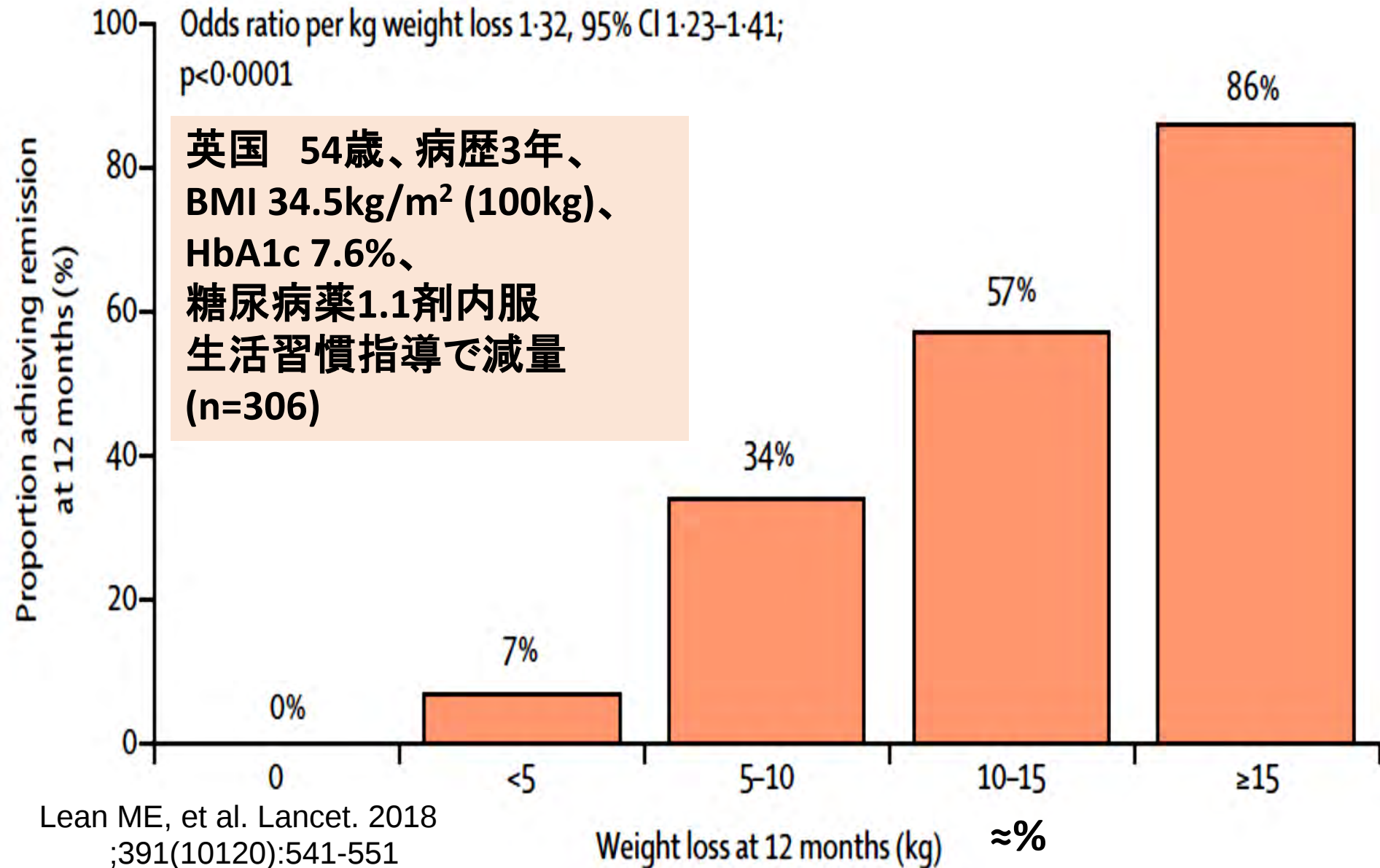


〈術前後の降圧剤使用率〉



高齢者では術後1年で血糖降下薬と降圧薬の離脱が難しい傾向にあった。

減量による2型糖尿病寛解導入



肥満の定義

①脂肪組織に

②脂肪が過剰に蓄積した状態

③体格指数

$$\text{BMI} = \text{体重}[\text{kg}] / \text{身長}[\text{m}]^2 \geq 25$$

身長別のBMI 25相当体重

140cm	150cm	160cm	170cm	180cm
49 kg	56 kg	64 kg	72 kg	81 kg

肥満と肥満症

Obesity is a disease

肥満は病気です

肥満症は病気です

(肥満症 = Obesity Disease)

肥満症とは = 肥満＋健康障害

肥満関連健康障害

(赤: 肥満症の診断に要する項目)

1. 耐糖能障害(糖尿病)
2. 脂質異常症
3. 高血圧
4. 高尿酸血症・痛風
5. 冠動脈疾患
6. 脳梗塞
7. 脂肪肝(NAFLD)
8. 月経異常、妊娠合併症
9. 睡眠時無呼吸症候群
10. 整形外科的疾患
11. 肥満関連腎臓病(CKD)

＜診断基準には含まない障害＞

胆石症、静脈血栓・肺塞栓症、
気管支喘息、男性不妊、
胃食道逆流症、皮膚疾患、
精神疾患
悪性疾患(大腸、食道(腺)、子宮
体部、膵臓、腎臓、乳腺、肝臓)

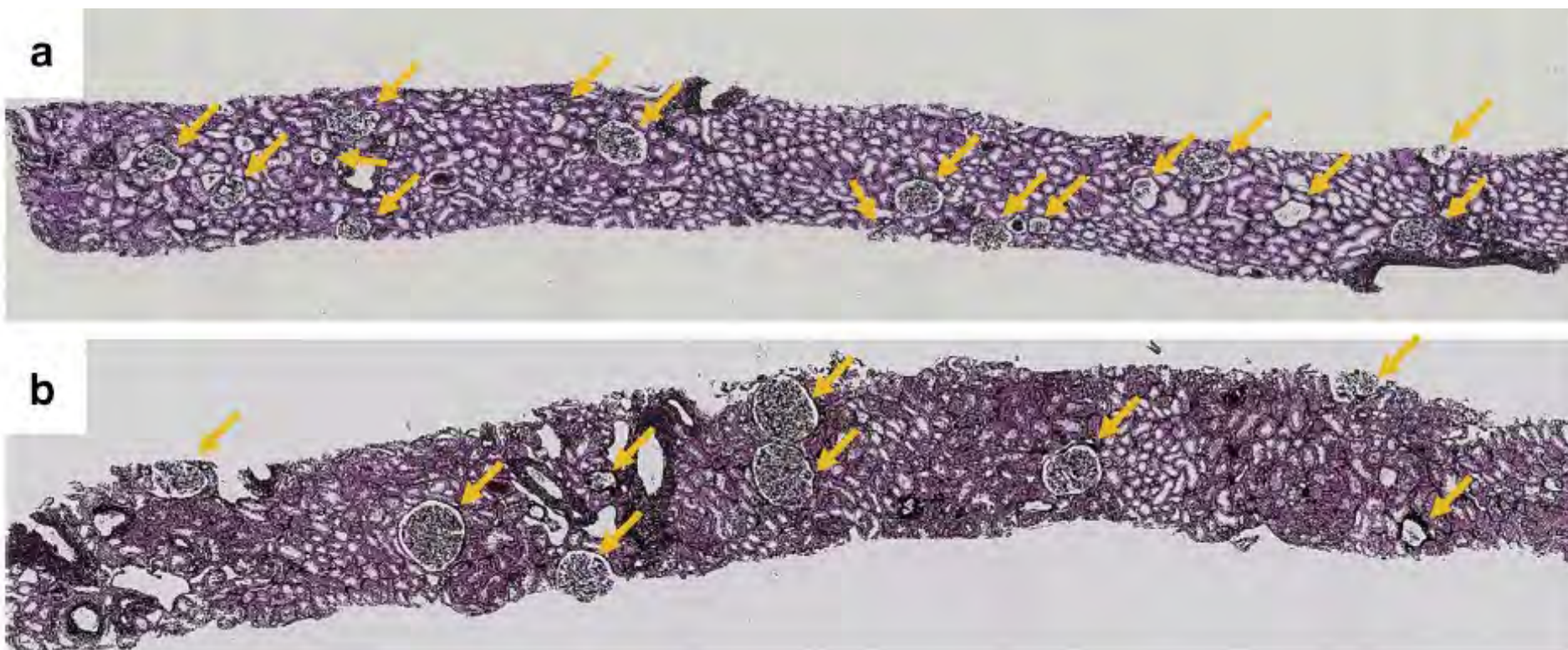
＜高度肥満症注意すべき障害＞

心不全、呼吸不全、静脈血栓、睡
眠時無呼吸症候群、肥満低換気
症候群、運動器疾患

The Renal Pathology of Obesity 肥満関連腎臓病

Nobuo Tsuboi¹, Yusuke Okabayashi^{1,2}, Akira Shimizu² and Takashi Yokoo¹

¹Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; and ²Department of Analytic Human Pathology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan



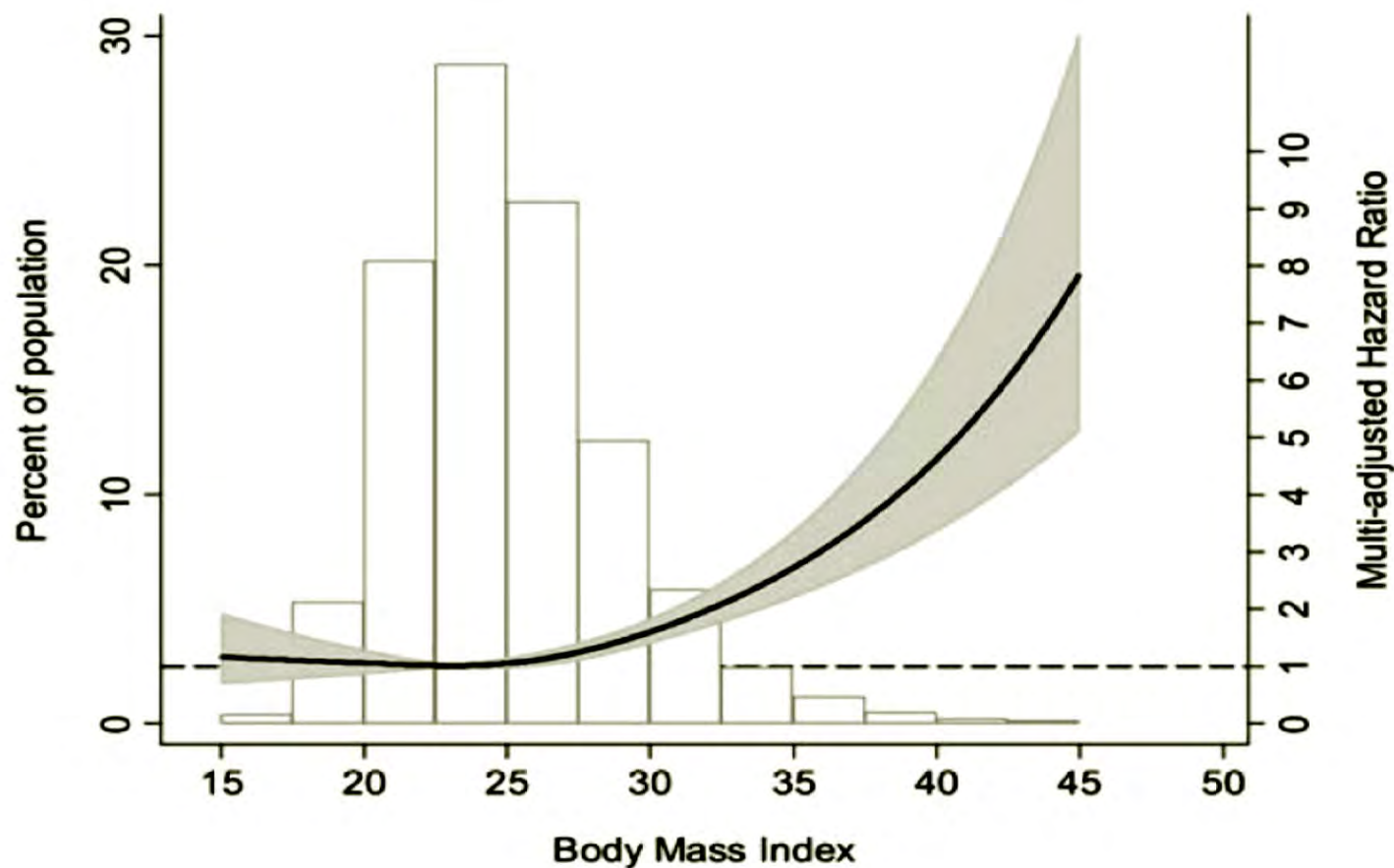
肥満関連糸球体障害 **ORG** (Obesity-related glomerulopathy)

Scope and Mechanisms of Obesity-Related Renal Disease

Tracy E. Hunley¹, Li-Jun Ma², and Valentina Kon¹

¹Division of Pediatric Nephrology, Monroe Carell Jr. Children's Hospital at Vanderbilt, Nashville, Tennessee

²Department of Pathology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

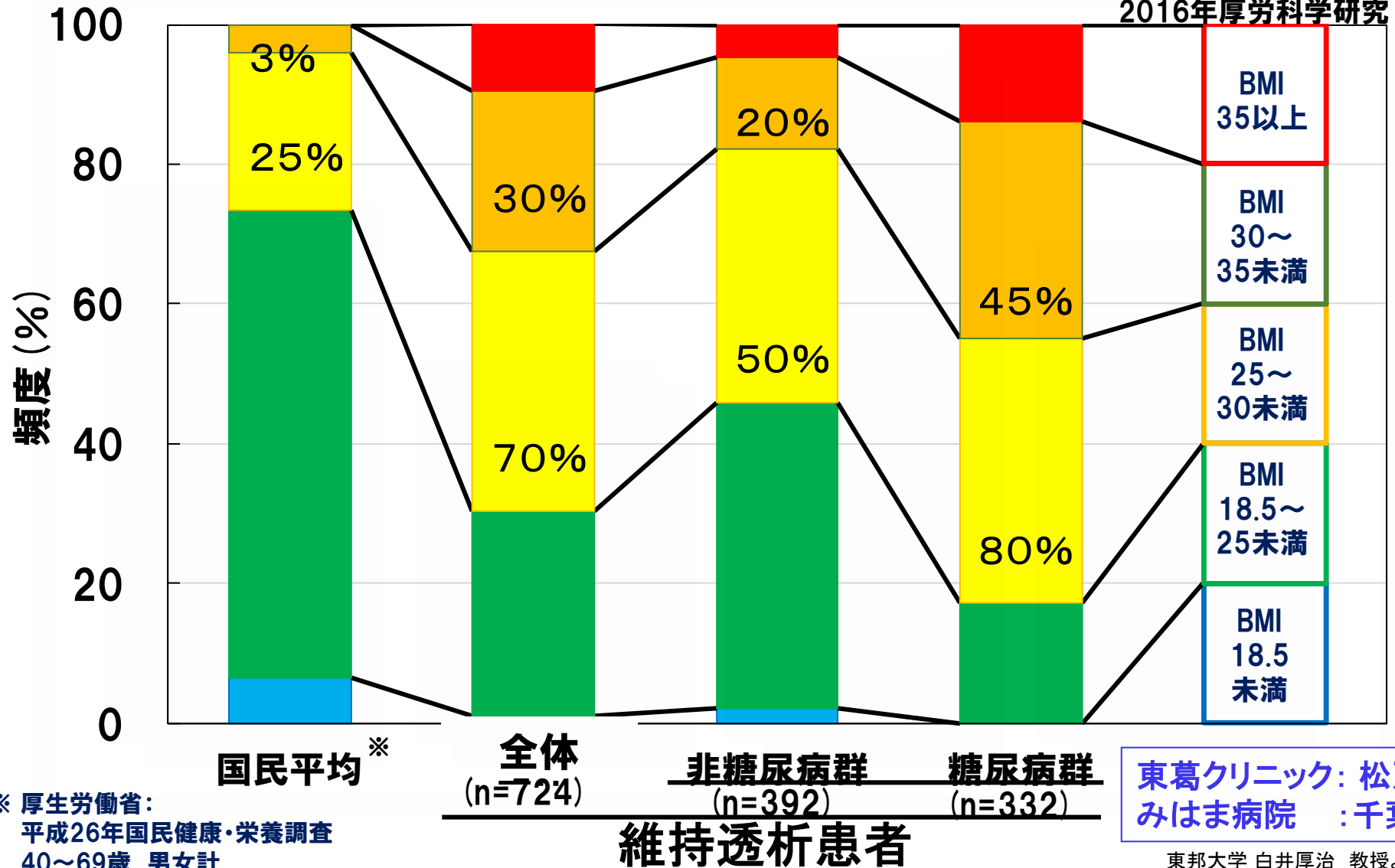


Left axis and bar graph: Distribution of BMI in the study population of 74,986 adults in the HUNT I Study in Norway. Right axis: Hazard ratio for treated ESRD or CKD-related death by BMI, multi-adjusted for age, gender, smoking status, physical activity, and socioeconomic status. (Adapted from[5]).

透析患者の過去最大BMI区分別割合

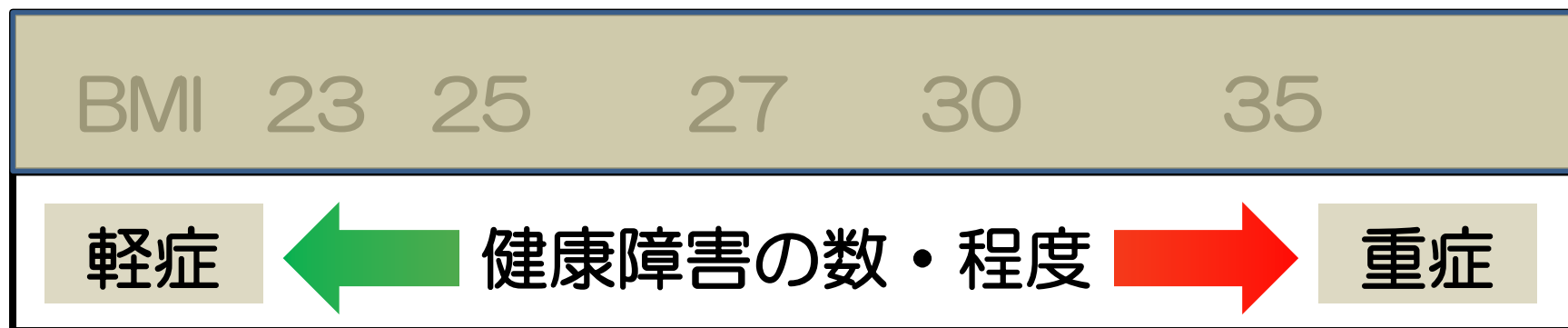
- 日本国民平均との比較 -

平成22年6月1日～平成28年5月31日 透析導入患者
2016年厚労科学研究



※ 厚生労働省:
平成26年国民健康・栄養調査
40～69歳 男女計

肥満症の重症度と治療戦略



食事・運動療法・認知行動療法

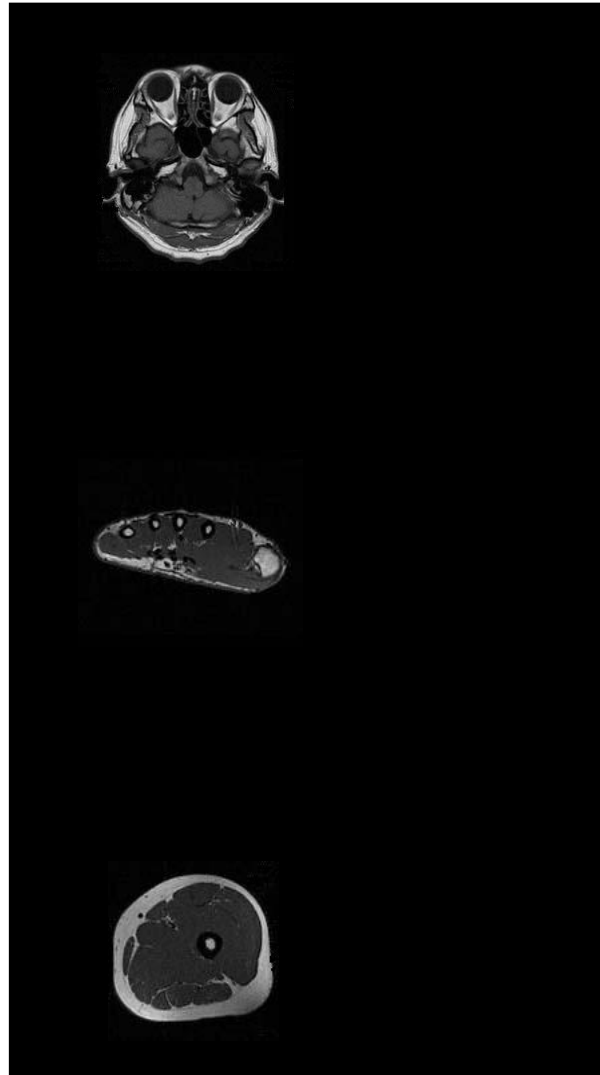
薬物療法

外科療法

敵は肥満にあらず、代謝異常にあり！

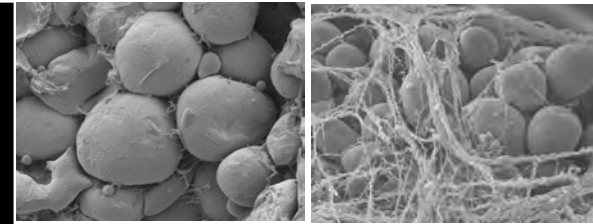
代謝 異常 正常	体脂肪量	
	正常	過剰
異常		MUO M etabolically U nhealthy O bese 肥満、代謝異常
正常	非肥満、健康	MHO M etabolically H ealthy O bese 肥満、健康 皮下脂肪型、欧米人、女性

脂肪萎縮症 Lipodystrophy



Control

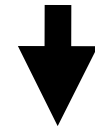
Pt



脂肪組織
が無いと



糖尿病
高脂血症
脂肪肝



脂肪組織は代謝
調節に重要！

肥満による健康障害の発症（仮説）

非肥満
健康



異所性
脂肪
(肝・筋・膵)

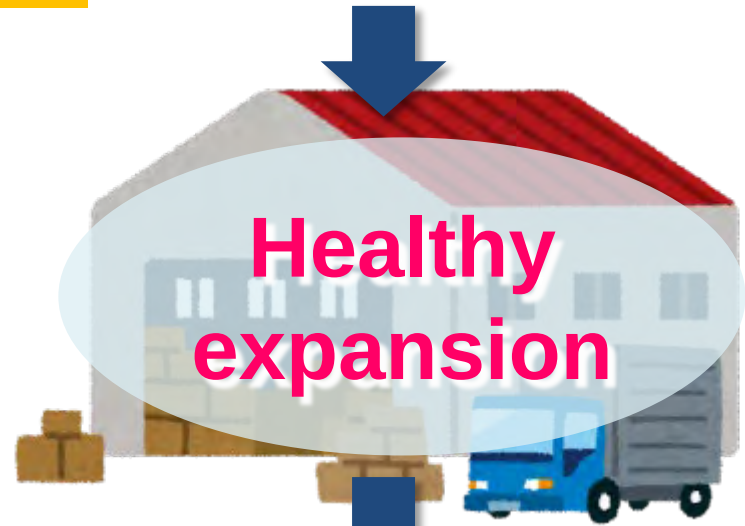


正所性
脂肪

肥満でも健康
(MHO)



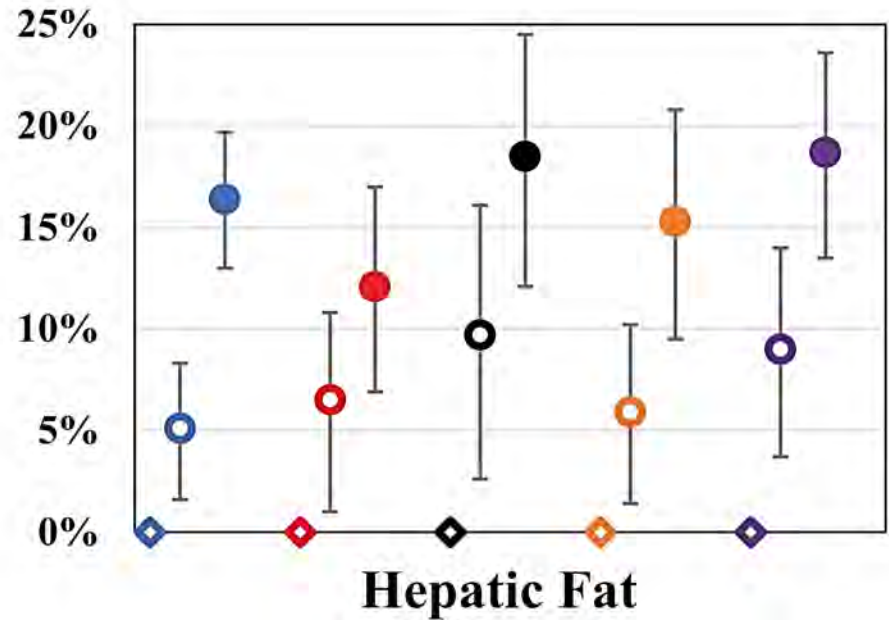
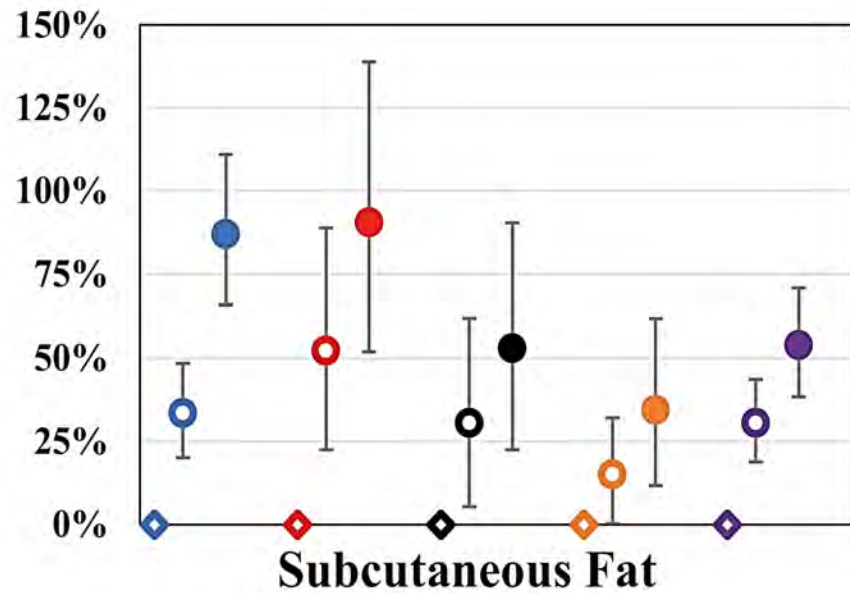
Healthy
expansion



肥満症・
かくれ肥満症
(MUO,
MONW)



心血管プロフィールと皮下脂肪量・肝脂肪量との関連性 — 人種間の比較 —

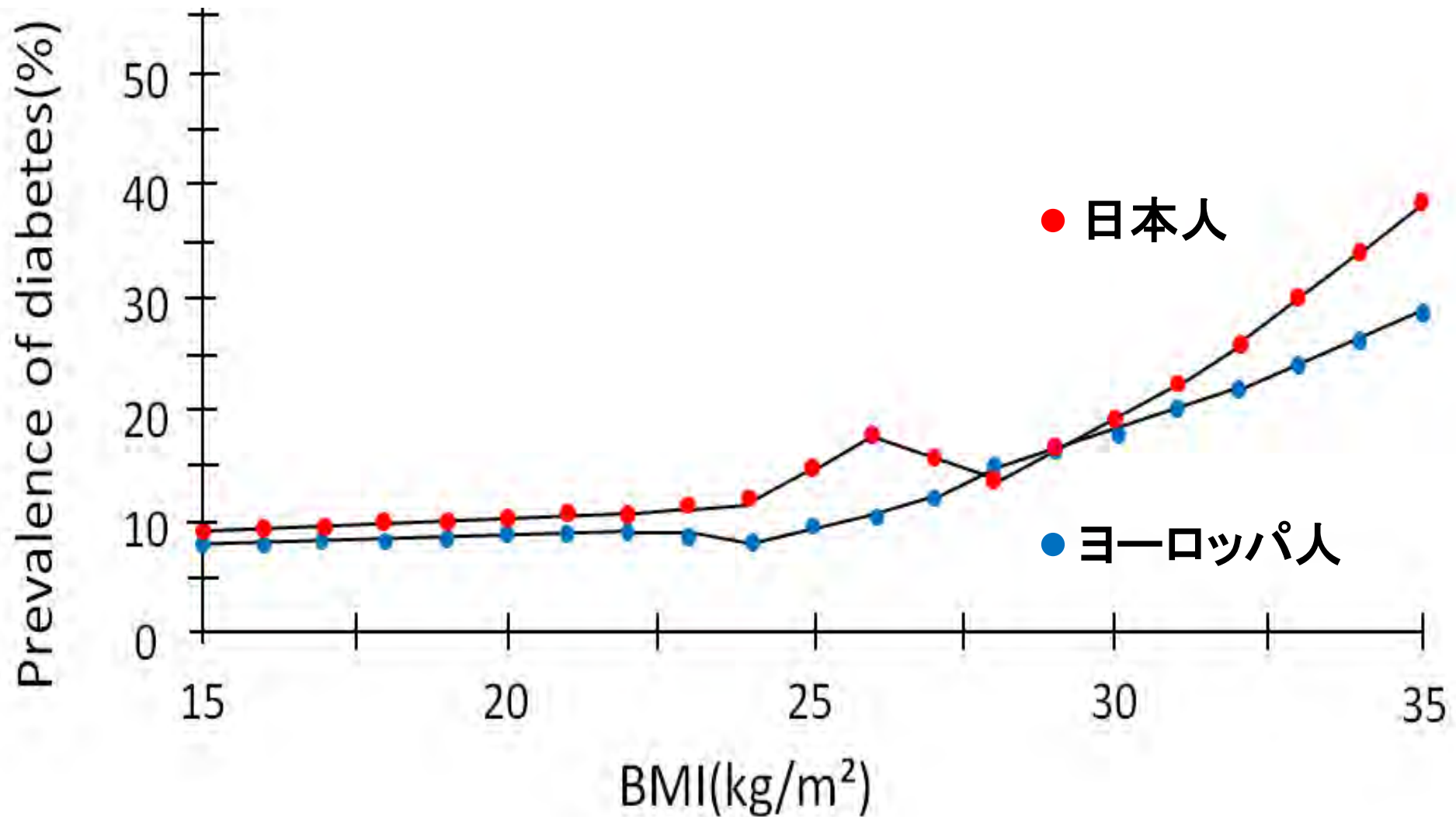


● Non-Hispanic White ● African American ● Hispanic ● Chinese American ● South Asian

Cardiovascular Health Categories:

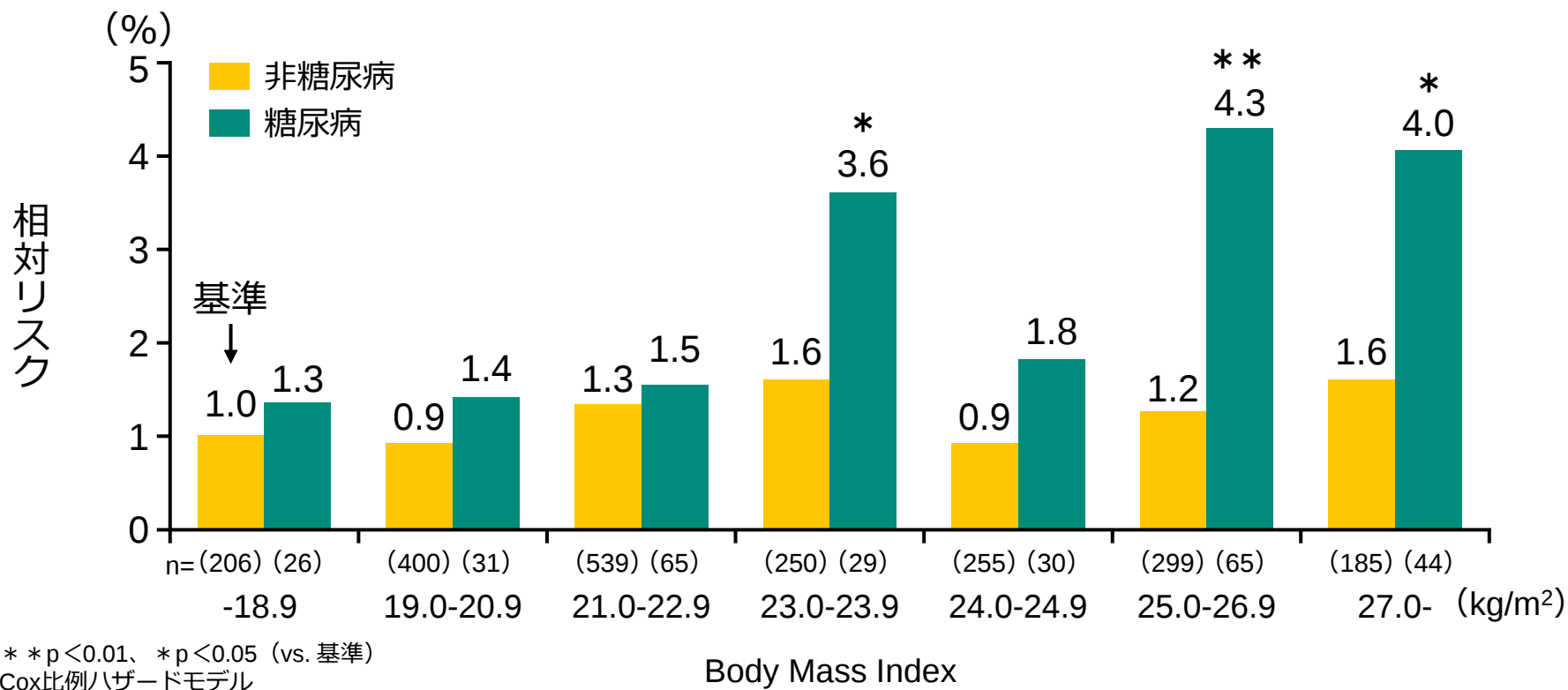
● Poor ○ Intermediate ◇ Ideal (Reference)

日本人では小さいBMIから糖尿病リスクが増える



糖尿病の有無とBMI別にみた循環器疾患発症の相対リスク

- 非糖尿病患者に比較して糖尿病患者においては、BMI 23.0以上で循環器疾患発症の有意なリスク上昇が認められた



久山町研究

対 象：久山町第3集団のうち、40歳以上で脳卒中と心筋梗塞の既往がない2,424例。

方 法：対象者を1988年から1996年の8年間追跡調査し、BMIと循環器疾患発症の関連を検討した。

糖尿病治療における肥満症治療の重要性

Table 8.1—Treatment options for overweight and obesity in type 2 diabetes

Treatment	BMI category (kg/m ²)		
	25.0–26.9 (or 23.0–24.9 [*])	27.0–29.9 (or 25.0–27.4 [*])	≥30.0 (or ≥27.5 [*])
Diet, physical activity, and behavioral therapy	†	†	†
Pharmacotherapy		†	†
Metabolic surgery			†

^{*}Recommended cut points for Asian American individuals (expert opinion). †Treatment may be indicated for select motivated patients.

BMI 23以上で
食事療法
運動療法
行動療法

BMI 25以上で
抗肥満薬治療

BMI 27.5以上で
肥満外科治療

Standards of Medical Care in Diabetes -2022
(American Diabetes Association)

Venus von Willendorf

富と豊穡の象徴？

氷河期の生存戦略？

(28,000-25,000 BC)

<https://www.britannica.com/topic/Venus-of-Willendorf>

Johnson RJ et al. Obesity. 29:11-15, 2021

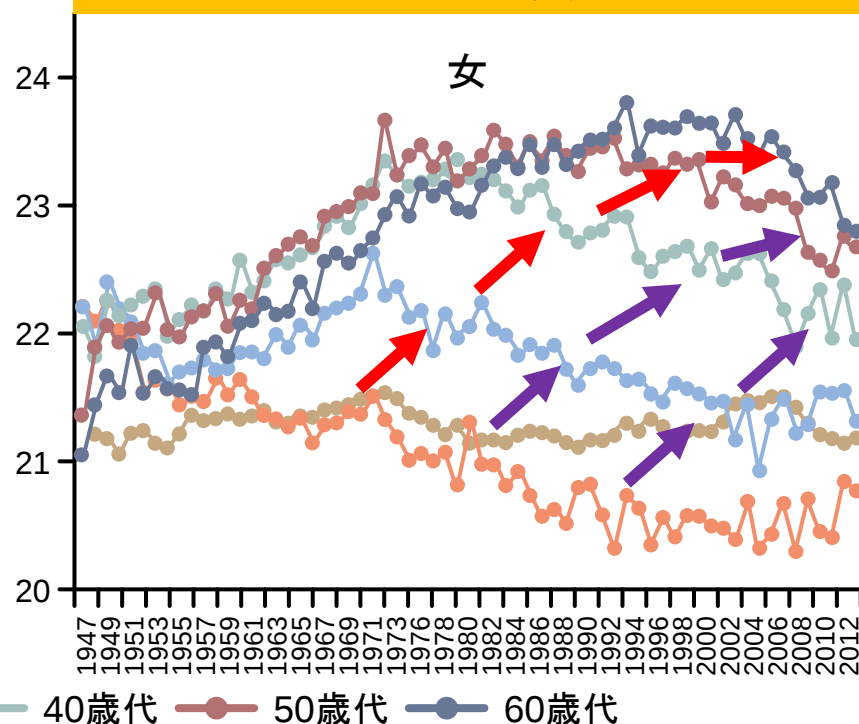
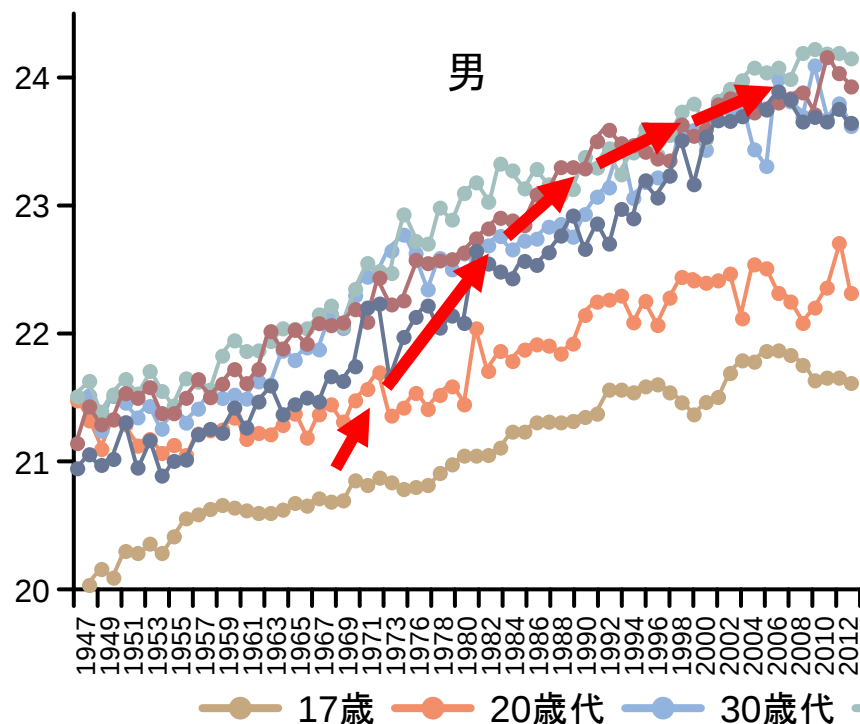


日本人のBMIの推移

1950年生まれ（現在72歳）

日本人の体格の変化（BMIの推移）（1947～2012年）

20歳以上の男性の33%、女性の22%が肥満
（2019年国民健康・栄養調査）



BMI: 体格指数

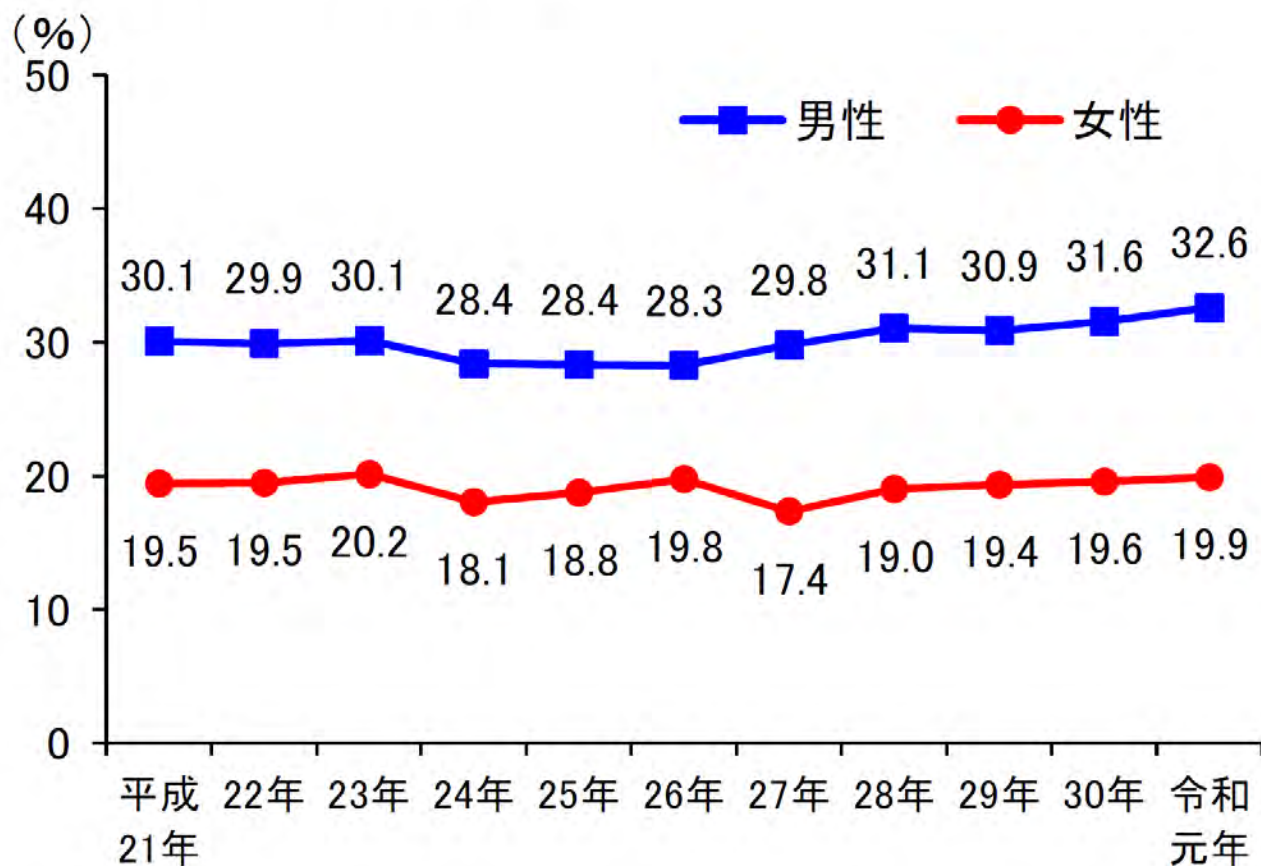
対 象: 国民健康・栄養調査(全国から無作為に抽出)および学校保健統計(全国の幼稚園、小学校、中学校、高等学校および中等教育学校のうち、文部科学大臣があらかじめ指定する学校から抽出)の対象者。

方 法: 平均体重と平均身長から、体重(kg)を身長(m)の2乗で割ったBMI(体格指数)を算出した。1987年までの20～29歳は20～25歳の各歳データおよび26～29歳データによる平均値から算出した。

国民健康・栄養調査(厚生労働省、1974年調査なし)、学校保健統計(文部科学省、17歳);
社会実情データ図録(<http://www2.ttcn.ne.jp/honkawa/>).

肥満者の割合の年次推移(20歳以上・年齢調整後)

(平成 21～令和元年)

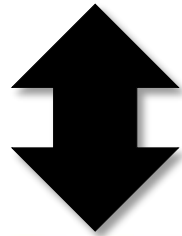


肥満症はどの臓器の病気？

中枢神経系

(視床下部・延髄孤束核・報酬系・大脳)

栄養素
ホルモン
自律神経系



自律神経系
ホルモン

末梢代謝臓器

白色脂肪組織・褐色脂肪組織・肝臓・
腎臓・骨格筋・消化管...



肥満症発症には脳と末梢臓器の両者の異常が関与

Babinski-Frölich 症候群



- 低身長・発育障害（GH欠損）
- 性腺発育不全（LHRH欠損）
- 多飲多尿（ADH欠損）
- 頭痛
- 視力障害
- **肥満**

→鞍上部頭蓋咽頭腫による過食・肥満

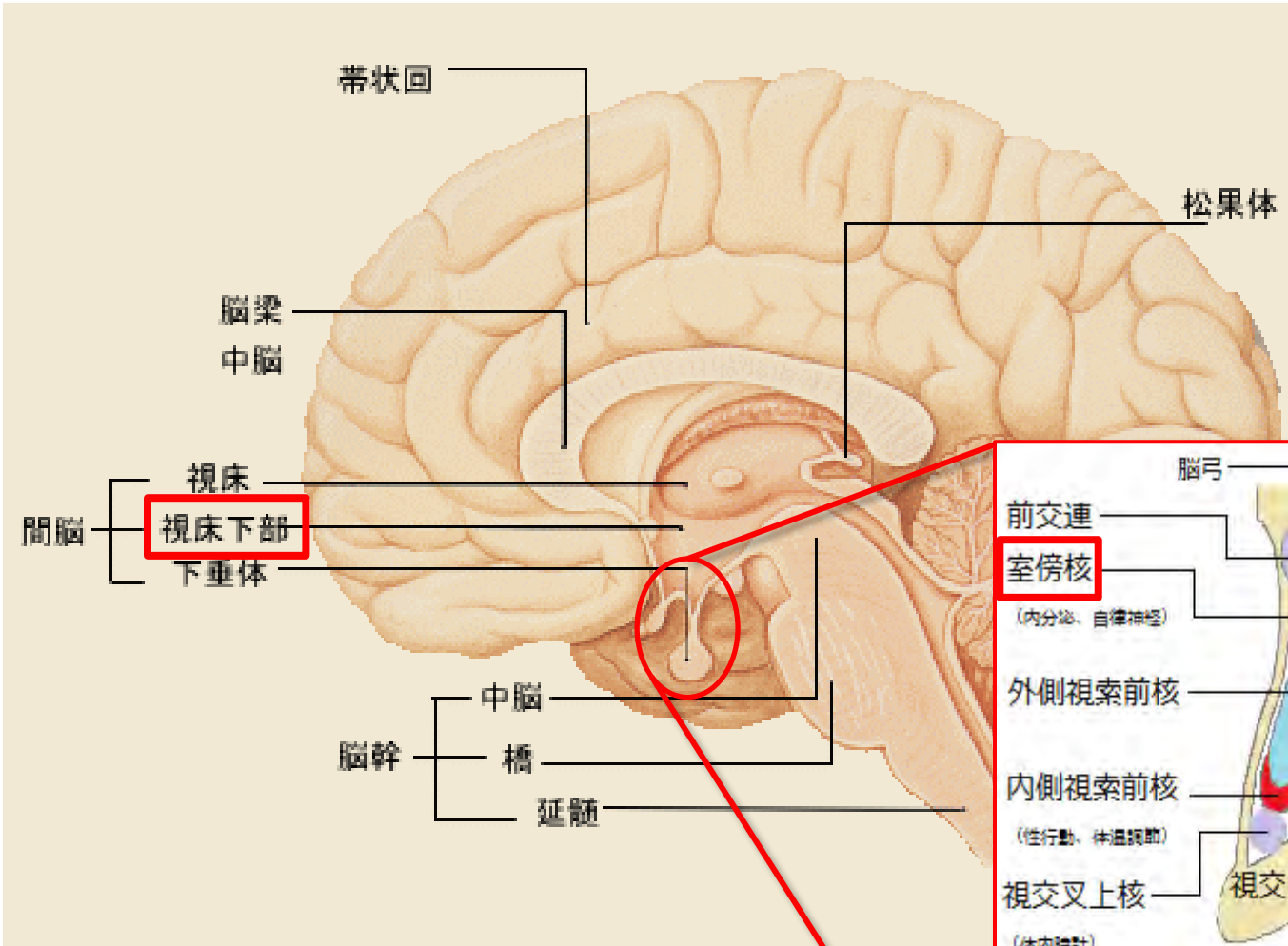
視床下部性肥満

<http://afairgo.net/frohlich-syndrome/>

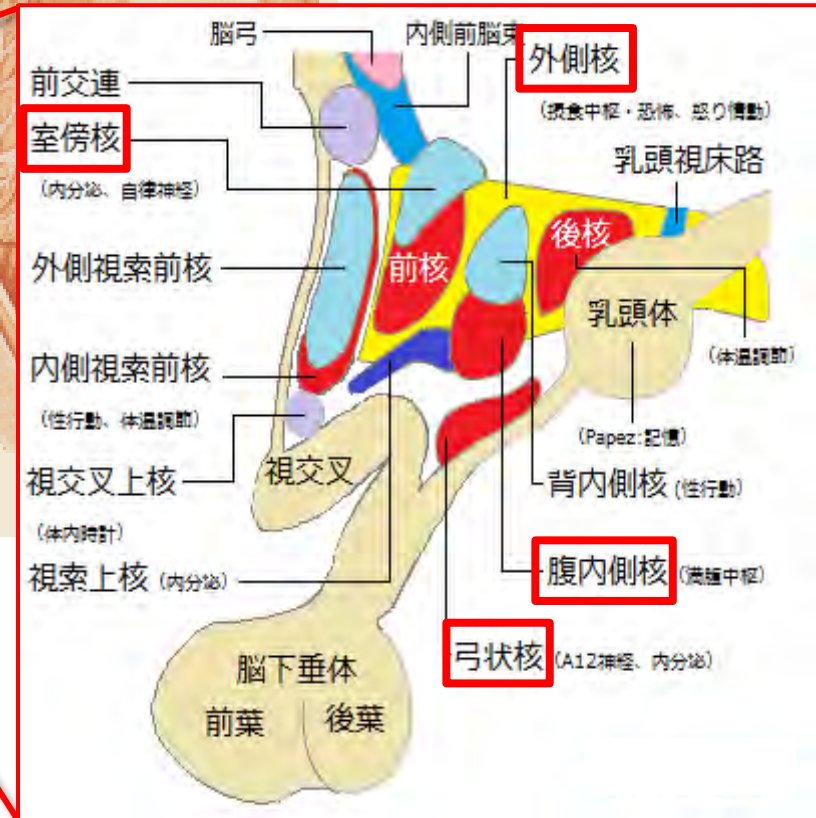
Babinski 1900, Frohlich 1901

ICD10 E23.6

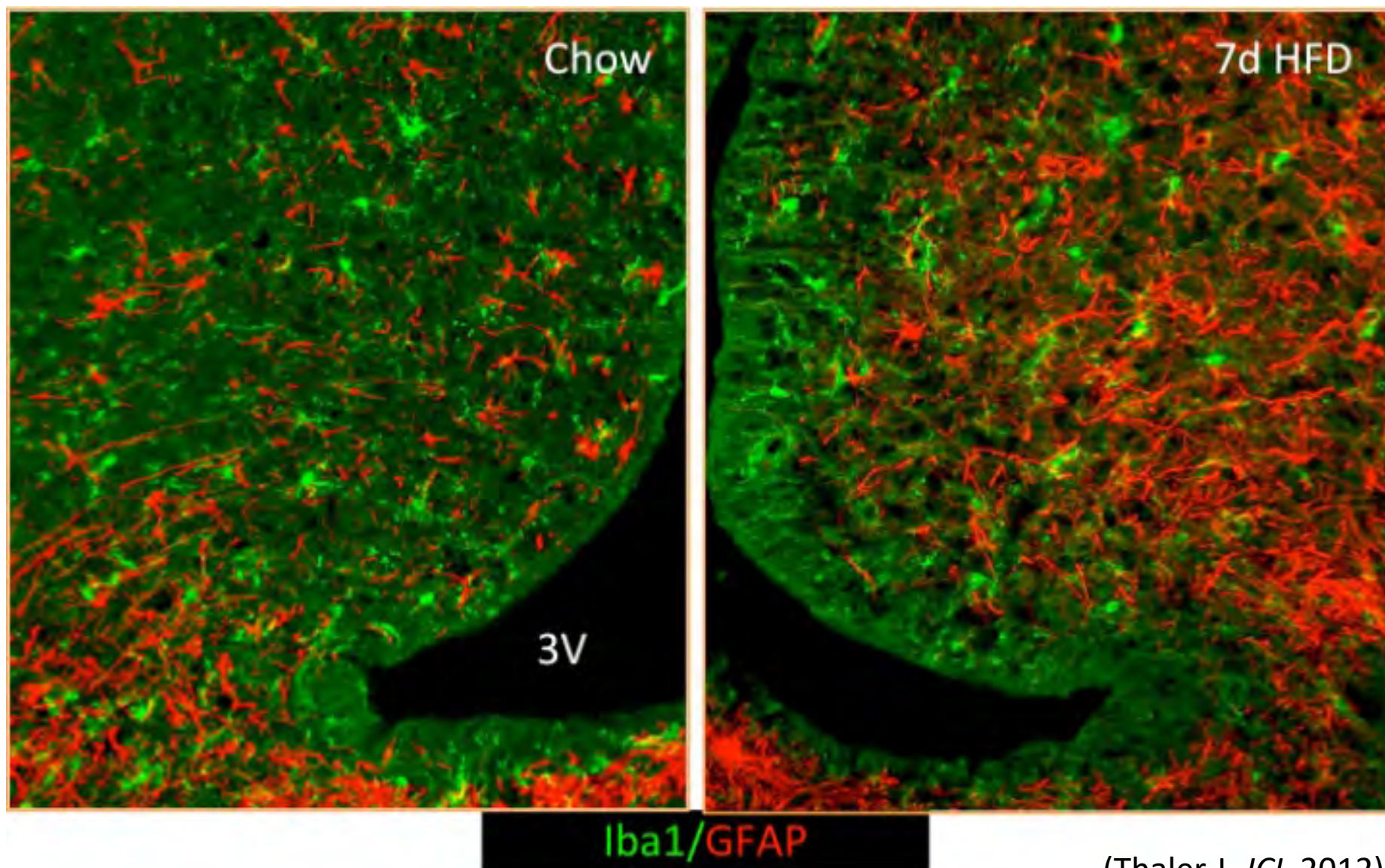
視床下部：生体恒常性（Homeostasis）制御の中樞



成長、食欲・代謝、性機能、水、電解質、
時計、季節、体温、授乳、愛着、やる気...



高脂肪食による視床下部“リモデリング”



(Thaler J. *JCI*, 2012)

脂質摂取による肥満発症の一機序

植物油（サラダ油・マーガリンなど）の摂取
リノール酸（ ω -6多価不飽和脂肪酸）



視床下部の脂質組成の変化
リノール酸・アラキドン酸の蓄積



炎症惹起性脂質メディエーターの増加
PGE₂ 等



視床下部炎症

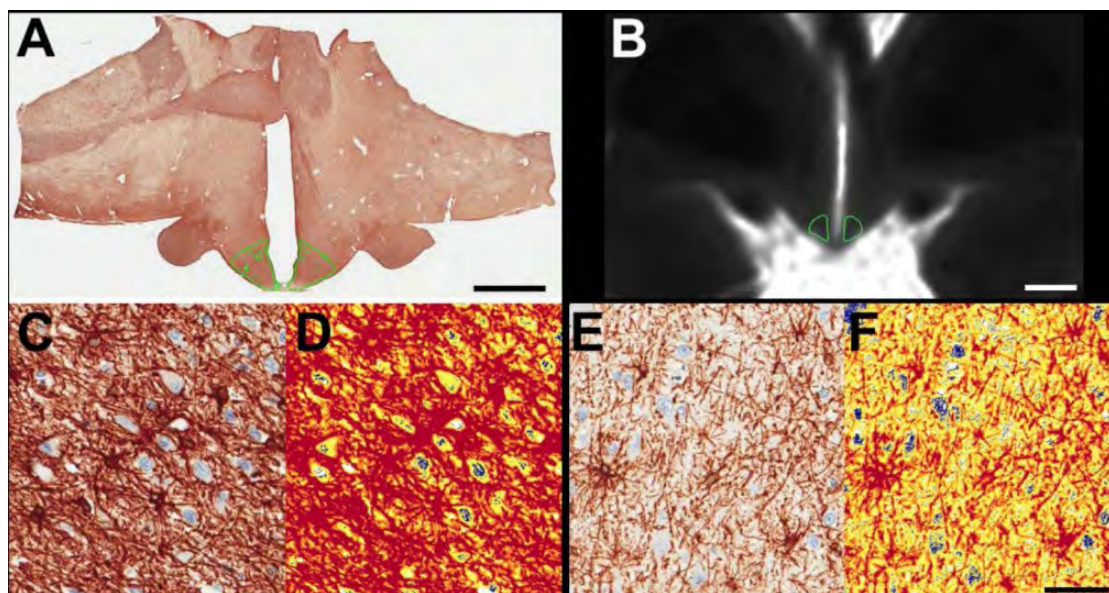


レプチン受容体シグナルの減弱



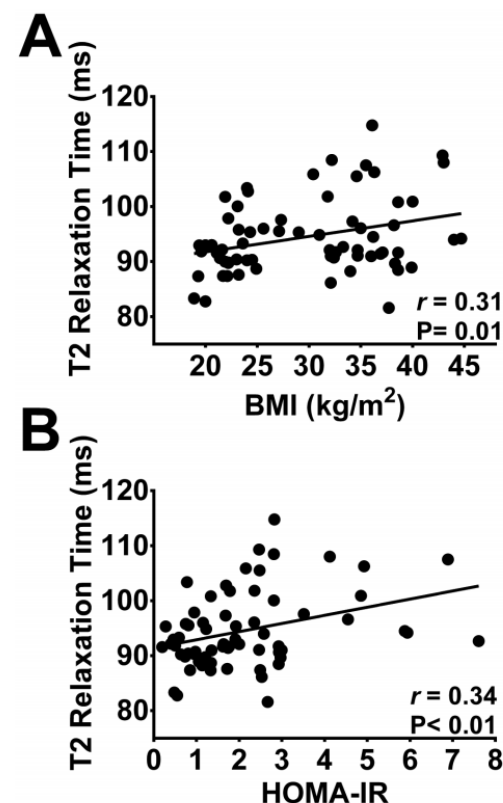
肥満発症

ヒト肥満症患者における視床下部炎症の評価



T2緩和時間が長い症例

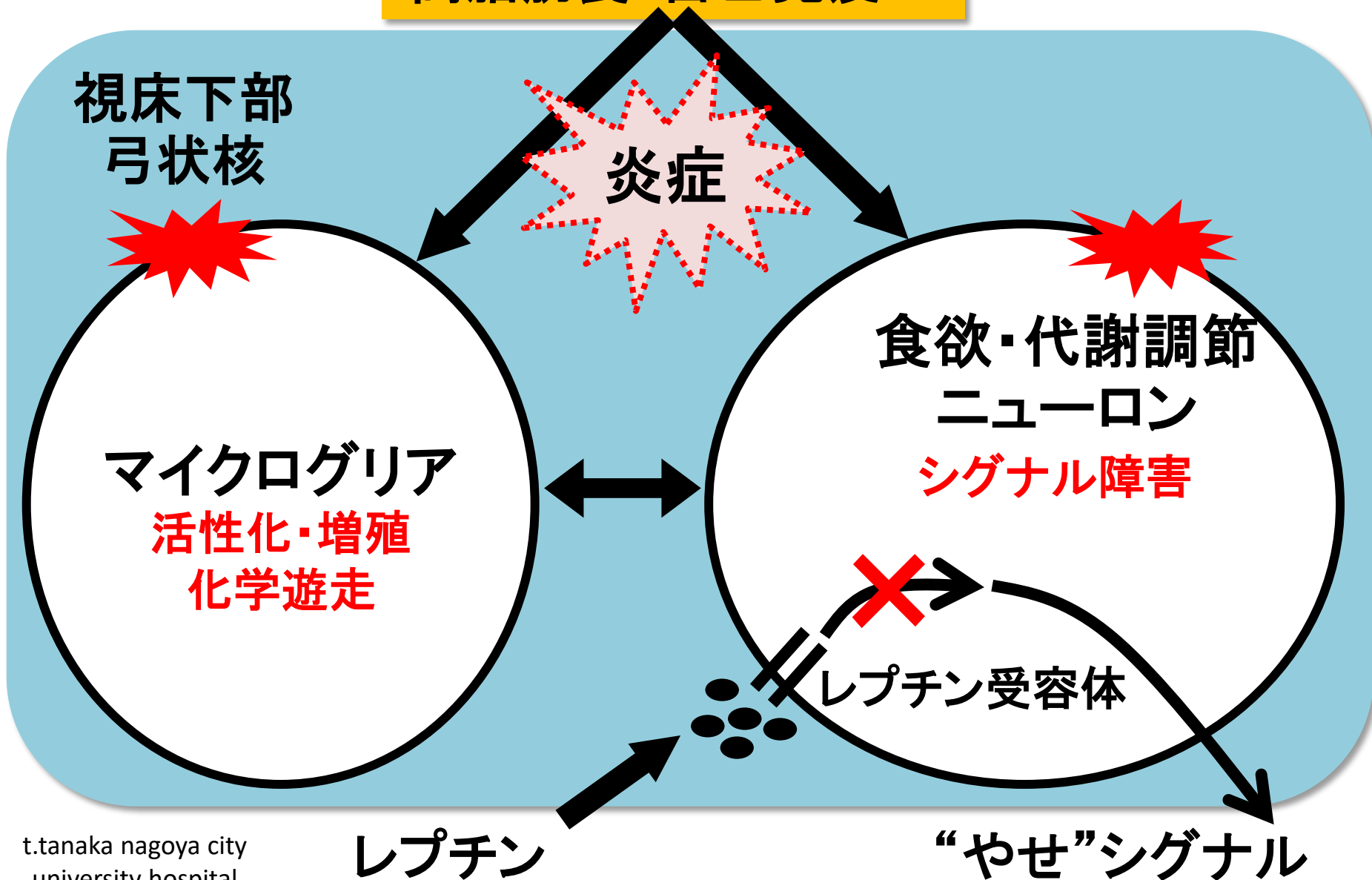
T2緩和時間が短い症例



ヒトの視床下部でのT2緩和時間は肥満・インスリン抵抗性・GFAPの染色強度と相関する

肥満症の基盤病態としての視床下部炎症

高脂肪食・自己免疫？



**肥満症治療
による
糖尿病治療**

と

**糖尿病治療
による
肥満症治療
による
糖尿病治療**

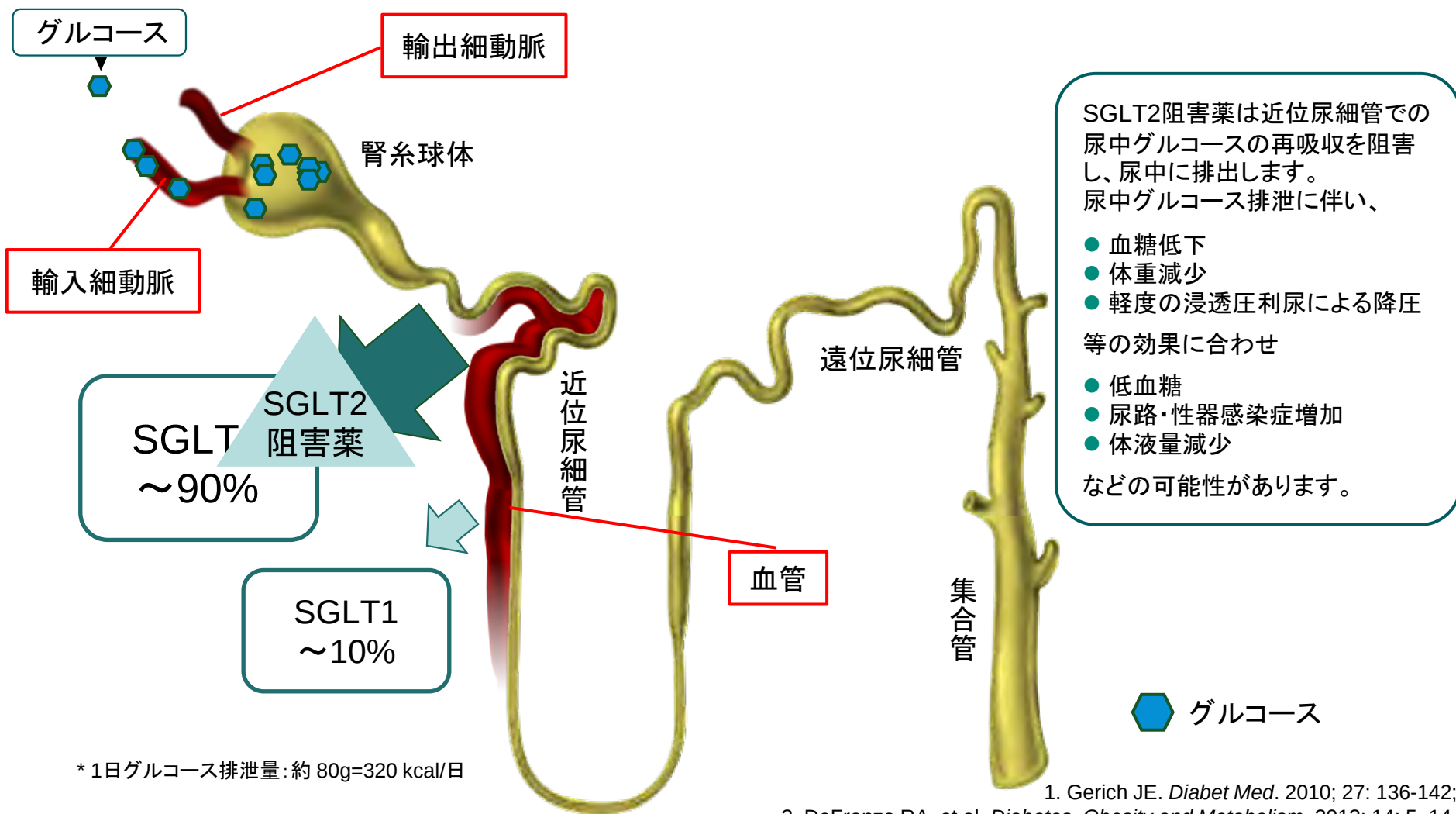
マジンドール

**SGLT2阻害薬
GLP-1受容体作動薬**

Tomohiro Tanaka @ Nagoya City Univ.



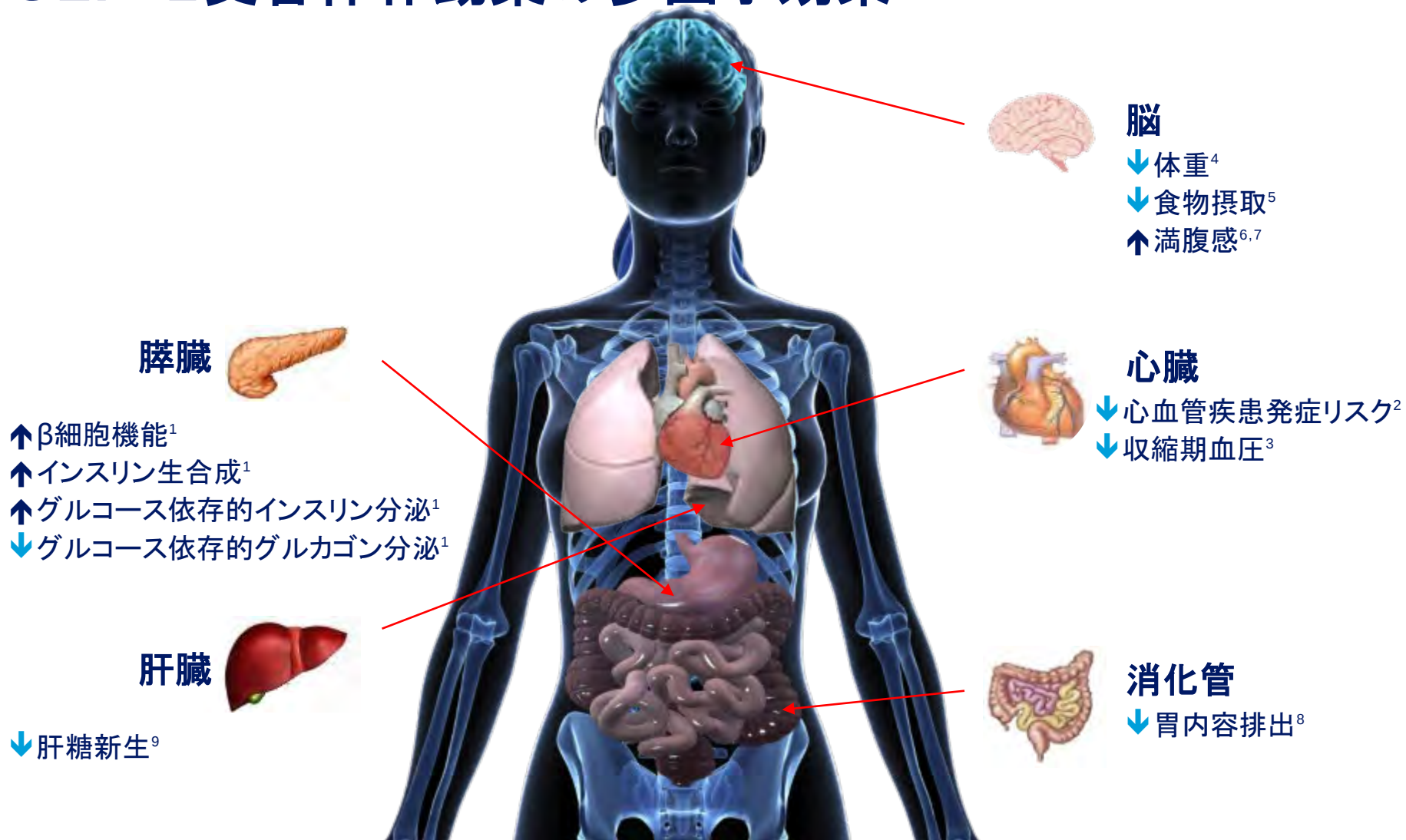
グルコースの再吸収機構とSGLT2阻害薬



* 1日グルコース排泄量: 約 80g=320 kcal/日

1. Gerich JE. *Diabet Med.* 2010; 27: 136-142;
2. DeFronzo RA, et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2012; 14: 5-14.

GLP-1受容体作動薬の多因子効果



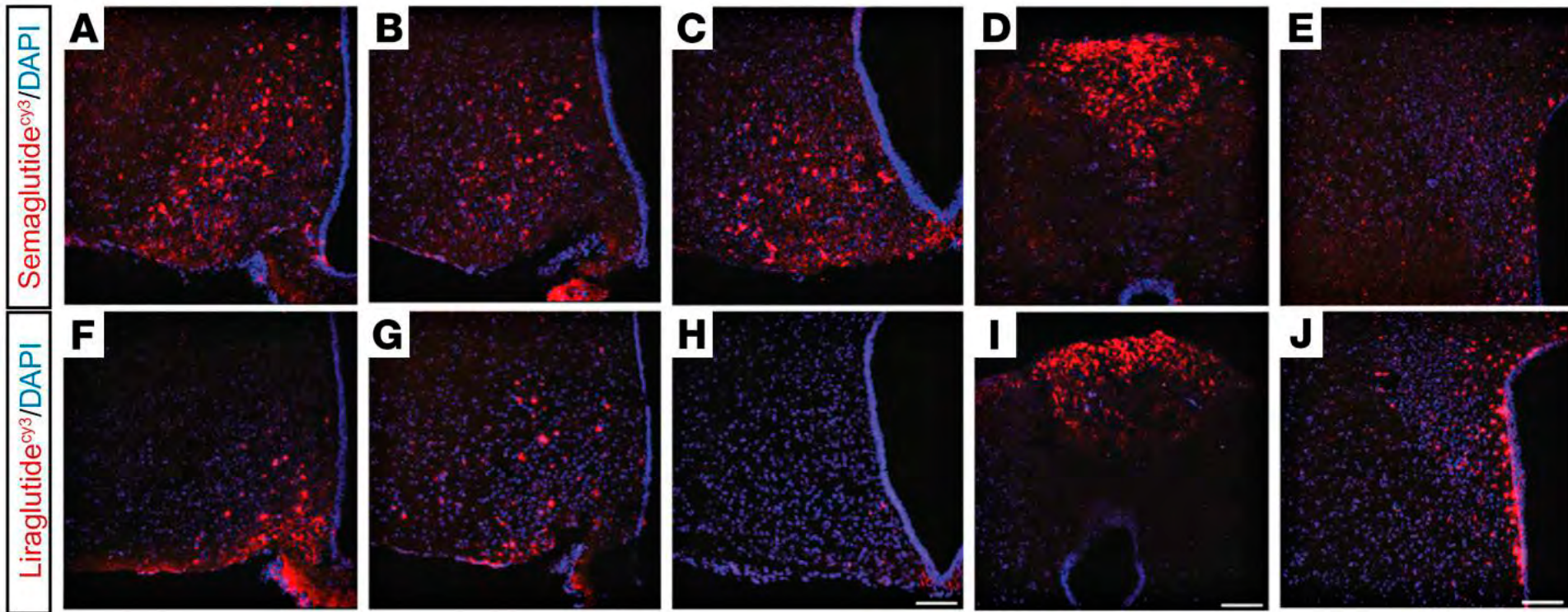
1. Campbell JE, DJ Drucker: Cell Metab, 17: 819-837, 2013; 2. Marso SP et al.: N Engl J Med, 375: 311-322, 2016; 3. Ryan D, Acosta A: Obesity, 23: 1119-1129, 2015; 4. Baggio LL, Drucker DJ: J Clin Invest, 124: 4223-4226, 2014; 5. Bagger JI et al.: Clin Endocrinol Metab, 100: 4541-4552, 2015; 6. Flint A et al.: J Clin Invest, 101: 515-520, 1998; 7. Blundell J et al.: Presented at the 76th Scientific Sessions of the American Diabetes Association June, 10-14, New Orleans, Louisiana, USA: Oral Presentation 23-OR, 2016; 8. Tong J, D'Alessio D: Diabetes, 63: 407-409, 2014; 9. Armstrong MJ et al.: Lancet, 387: 679-690, 2016

セマグルチド・リラグルチドの視床下部への集積

弓状核

最後野

室傍核



Scale bar: 100 μ m.

Representative high-magnification confocal images from mice injected for 4 consecutive days with semaglutide^{Cy3} or liraglutide^{Cy3} from tail vein (red, each $n = 3$); DAPI nuclear stain (blue).

【表6】2型糖尿病の血糖降下薬の特徴

機序	種類	主な作用	空腹時の血糖値のリスク	体重への影響	主な副作用	禁忌・過剰症	使用上の注意	主なエビデンス
インスリン分泌非促進系	α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GT)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	低	なし	胃腸障害、膨満、肝障害	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①低血糖時にはブドウ糖などの単糖類で対応する ②1型糖尿病患者において、インスリンとの併用可能	
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	低	減少	性器・尿路感染症、脱水、皮膚、ケトアシトシス	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①1型糖尿病患者において、一部の製剤はインスリンとの併用可能 ②eGFR30未満の重症腎機能障害の患者では、血糖降下作用は期待できない	①心・腎の保護効果がある ②心不全の抑制効果がある
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	低	増加	浮腫、心不全	心不全例、心不全疑例、急性冠脈症候群中の例、1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があり、体重増加や浮腫を認める ②閉経後の女性では骨折のリスクが高まる	HDL-Cを上昇させ、TGを低下させる効果がある
	ビグアナイド系	肝臓での糖新生抑制	低	なし	胃腸障害、乳酸アシドーシス、ビタミンB ₁₂ 低下	透析例、eGFR 30mL/分/1.73m ² 未満例、乳酸アシドーシス疑例、大量飲酒例、1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFR20以下のメトホルミンの最高用量の目安 (30≤eGFR<45: 750mg、45≤eGFR<60: 1,500mg) ②eGFR30～60の患者では、ヨード造影検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止する。ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し、腎機能を評価した後に再開する	肥満2型糖尿病患者に対する大血管症抑制効果がある
インスリン分泌促進系	イヌリン	血糖依存性インスリン分泌促進、インスリン抵抗性改善作用	低	なし	胃腸障害	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFR<45の患者には推奨されない ②メトホルミンとの併用で消化器症状の頻度増加	
	DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	なし	SU薬との併用で低血糖増悪、胃腸障害、皮膚障害、膵炎増悪	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SU薬やインスリンの減量を考慮する	
	GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずにGLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	減少	胃腸障害、注射部位反応（発赤、皮疹など）	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SU薬やインスリンの減量を考慮する	心・腎の保護効果がある
	スルホニル尿素 (SU) 薬	インスリン分泌の促進	高	増加	肝障害	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①高齢者では低血糖のリスクが高いため少量から投与開始する ②腎機能や肝機能障害の進行した患者では低血糖の危険性が増大する	
インスリン製剤	速効型インスリン類似剤 (グリコチド系)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善	中	増加	肝障害	1型糖尿病例、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬とは併用しない	
	①基礎インスリン製剤 (持効型遅延インスリン製剤、中間型インスリン製剤) ②追加インスリン製剤 (短効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤) ③短効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④短効型と持効型遅延の配合遅延インスリン製剤	短効型や速効型インスリン製剤は、食後高血糖を改善し、持効型遅延や中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する	高	増加	注射部位反応（発赤、皮疹、痒み、皮下結核など）	当該薬剤に対する過敏症の既往例	①短効型インスリン製剤は、食前に投与 ②速効型インスリン製剤は、食後30分後に投与	

*経口糖尿病薬に共通する禁忌例：重症ケトアシトシス例、意識障害例、重症感染症例、手術前後の例、重篤な外傷例、重度な肝機能障害例、妊娠または妊娠している可能性のある例、当該薬剤に対する過敏症の既往例

食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮する。
作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが、一部の薬剤では有効性および安全性が確立していない組み合わせもある。詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

2型糖尿病の寛解のために

- 若齢での大幅な減量が重要（手術＞内科治療？）
- 肥満関連健康障害は10～20年を経て顕在化
- 肥満症の重症度はBMIでは判定できない
- 肥満症は脳の食欲中枢の炎症を伴う
- 体重に影響を及ぼす薬剤が出現しつつある

令和は**糖尿病診療革命**の時代

2型糖尿病を治す：寛解導入革命

血糖変動の波を制御する：血糖見える化革命

しあわせを実現する：合併症克服革命

厳格な血糖管理によるリスク低下の限界

試験名	細小血管症		心血管イベント		死亡	
	RCT	延長試験	RCT	延長試験	RCT	延長試験
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT/EDIC	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD	↓	↓	↔	↔	↑	↔
ADVANCE	↓	↓	↔	↔	↔	↔
VADT	↓	↓ (中間解析) ↔	↔	↓ (中間解析) ↔	↔	↔

注) ↓:有意減少 ↔:有意差なし ↑:有意増加

血糖の積極治療による効果を検証した代表的なRCTの結果 ACCORDとADVANCEDではレガシー効果が認められなかった。なお、DCCT/EDICの対象は1型糖尿病患者

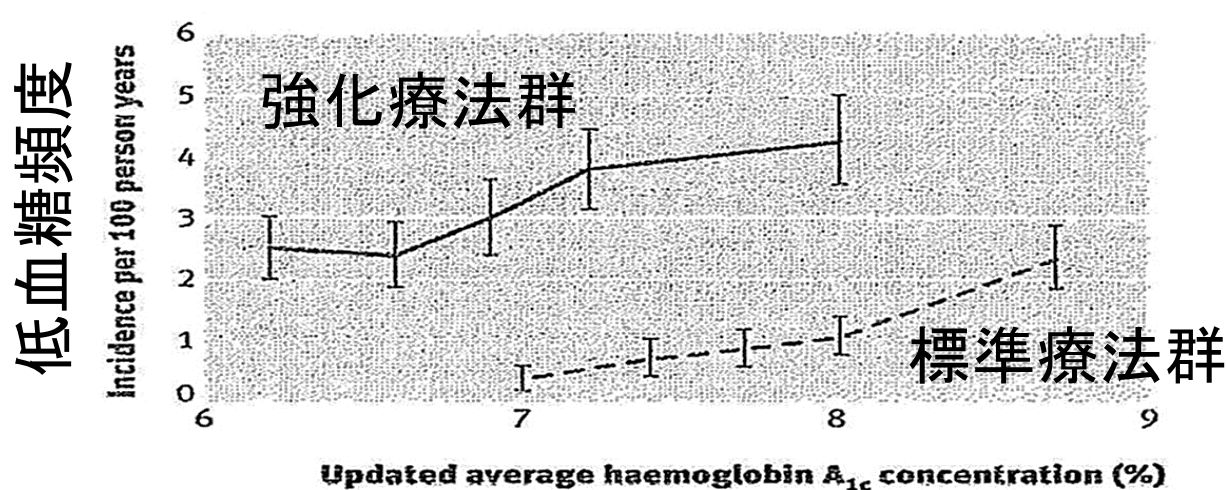
Kendall DM, Bergenstal RM. c International Diabetes Center 2009
 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854.
 Holman RR et al. N Engl J Med. 2008;359:1577. DCCT Research Group. N Engl J Med 1993;329:977.
 Nathan DM et al. N Engl. J Med. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. N Engl J Med. 2008;358:2545.
 Patel A et al. N Engl J Med 2008;358:2560. Duckworth W et al. N Engl J Med 2009;260:129.
 (Erratum: Moritz T. N Engl J Med 2009;361:1024).
 Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. JAMA. 2015;313:45.

VADT試験とは、積極的な血糖管理によって糖尿病合併症の発症・進展リスクの抑制が可能かを検証した、代表的なRCTの1つだ。血糖コントロール不良の2型糖尿病患者(1791例)を積極治療群または標準治療群にランダムに割り付け、5.6年(中央値)追跡した。ベースラインで平均9.4%あったHbA1cは積極治療群で9%に低下し、標準治療群(9.4%)との群間差は1.5%と大幅だった。
 主要評価項目である確心心血管イベント(心臓死、心筋梗塞、脳卒中、うつ血性心不全などの複合)の相対リスク減少は12%にとどまり、有意差を示すことはできなかった。しかし、RCT終了後に登録患者の92.4%(1655例)を引き続き追跡した延長試験の中間解析(RCT期間と合わせて9.8年の追跡)では、積極治療群の心血管イベントのリスクが標準治療群に比べ17%、有意に減少したことが明らかになった。
 RCTと異なり延長試験では、積極治療群と標準治療群で血糖の治療強度に差はない。より厳格な血糖管理に対して、心血管イベントのリスク減少という利益が遅れて認められる現象は、2型糖尿病ではUKPDS試験で初めて報告され、レガシー効果と命名された。同様な所見がVADTでも認められたことから、レガシー効果の存在を補強するエビデンスと位置付けられた。ところが、今回報告された最終解析では再度、有意差が消失した。
 実は、UKPDSやVADTと同様に積極的な血糖管理による利益を検証したRCTの中でも、ACCORDやADVANCEでは、レガシー効果は認められなかった(表1)。VADT延長試験の最終解析でレガシー効果が消失したことで、その概念自体が揺らぐことになるのだろうか。

積極的治療による低血糖発現のリスク

— ACCORD — (海外データ)

	強化療法群 (n=5,128)	従来療法群 (n=5,123)	p値
治療が必要な 低血糖	538 (10.5%)	179 (3.5%)	<0.001
何らかの対応が必要な 低血糖	830 (16.2%)	261 (5.1%)	<0.001



Fisher's 直接検定

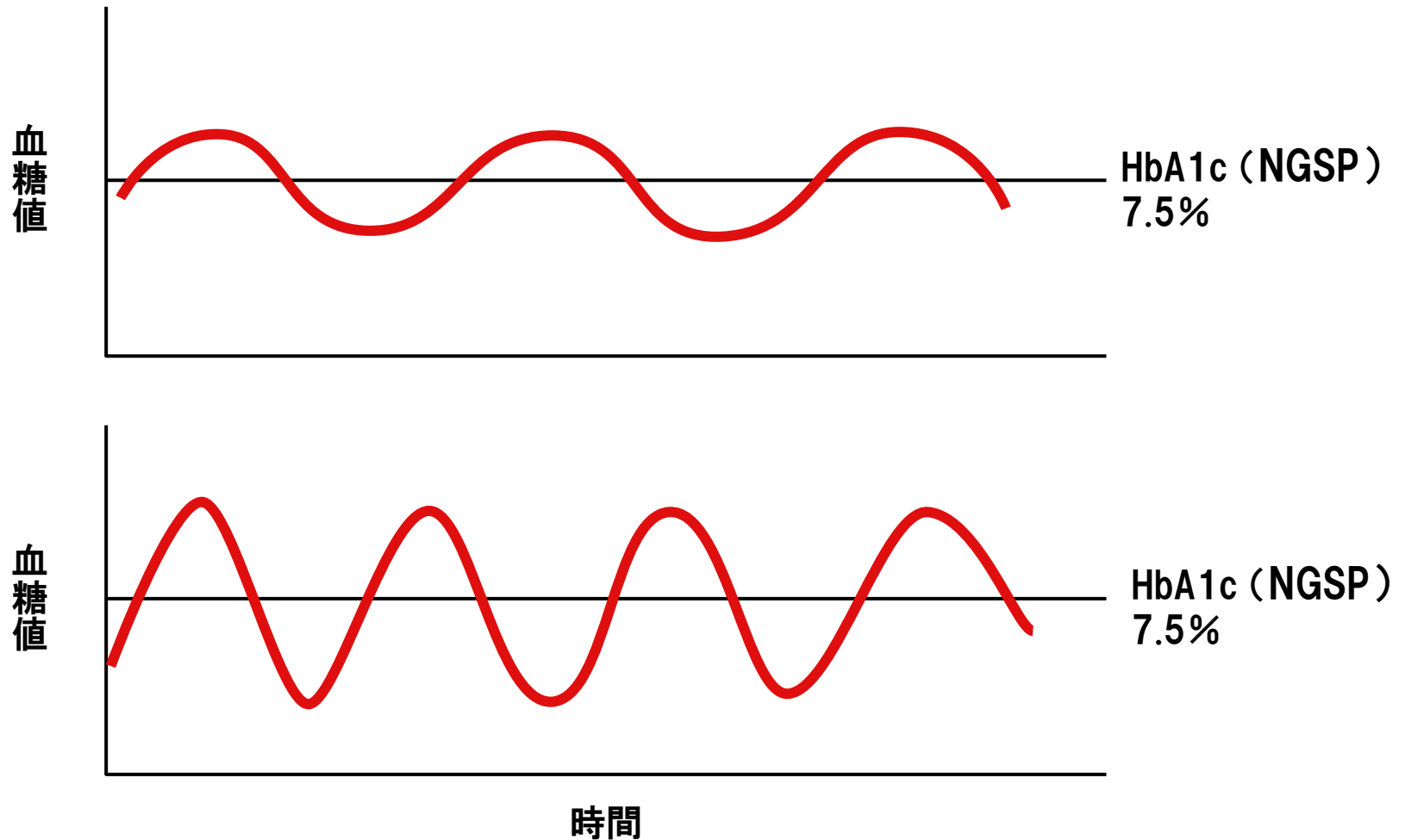
★ 対象: 心疾患または複数の心疾患リスクを有するHbA_{1c}(NGSP)7.5%以上の2型糖尿病患者10,251例

方法: 心血管イベントの抑制における強化療法群と従来療法群の比較検討を行った。

ACCORD study group: N Engl J Med 358, 2545-2559, 2008

血糖変動

- HbA1cが同じ値でも、血糖変動を安定化させることが重要



持続グルコース モニタリング

15分に1度の“血糖値”を14日間
にわたり継続的に測定



<https://www.myfreestyle.jp/hcp/>



医療従事者・患者・
患者家族間情報共有

FreeStyle
リブレLink



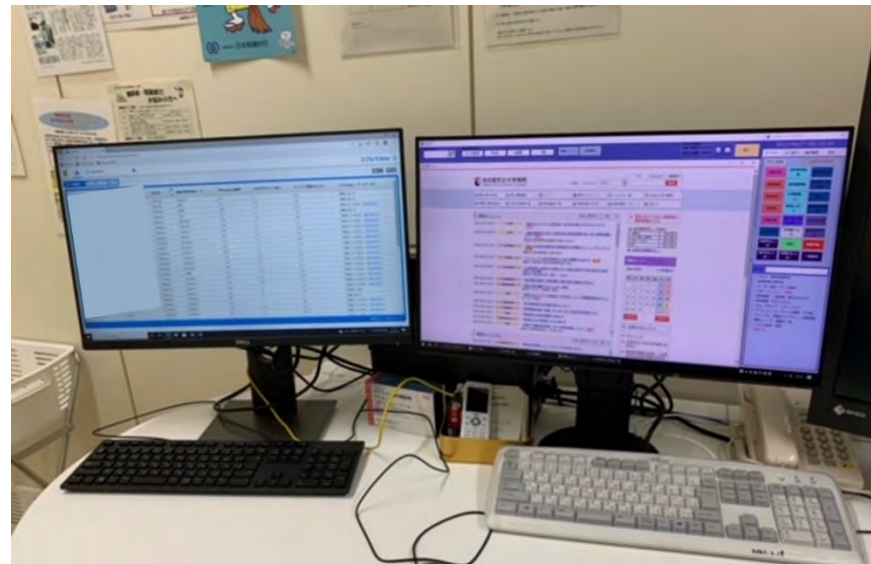
プラグイン

PC

FreeStyle
リブレView

クラウド

医療スタッフ



FreeStyle
リブレLinkUp

家族

Tomohiro Tanaka @
Nagoya City Univ.

T Tanaka,
Nagoya City
University

82歳 男性 2型糖尿病（病歴38年）

HbA1c 7.2% 重症低血糖で救急搬送

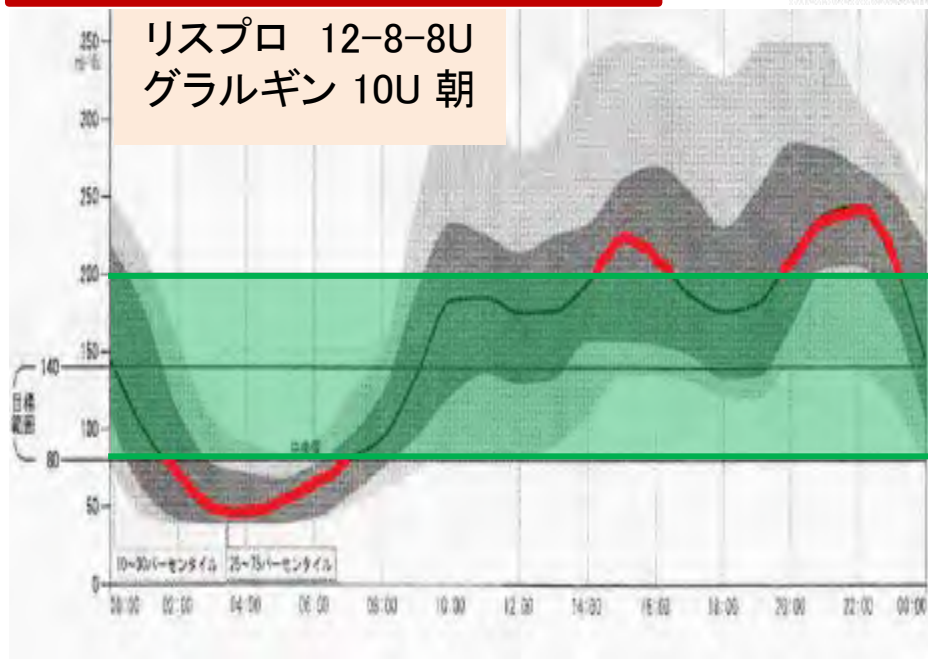


日内パターン（アンビュラトリーグルコースプロフィール付き）

2018年2月14日 - 2018年2月26日（13日）

推定A1c 7.2%

リスプロ 12-8-8U
グラルギン 10U 朝

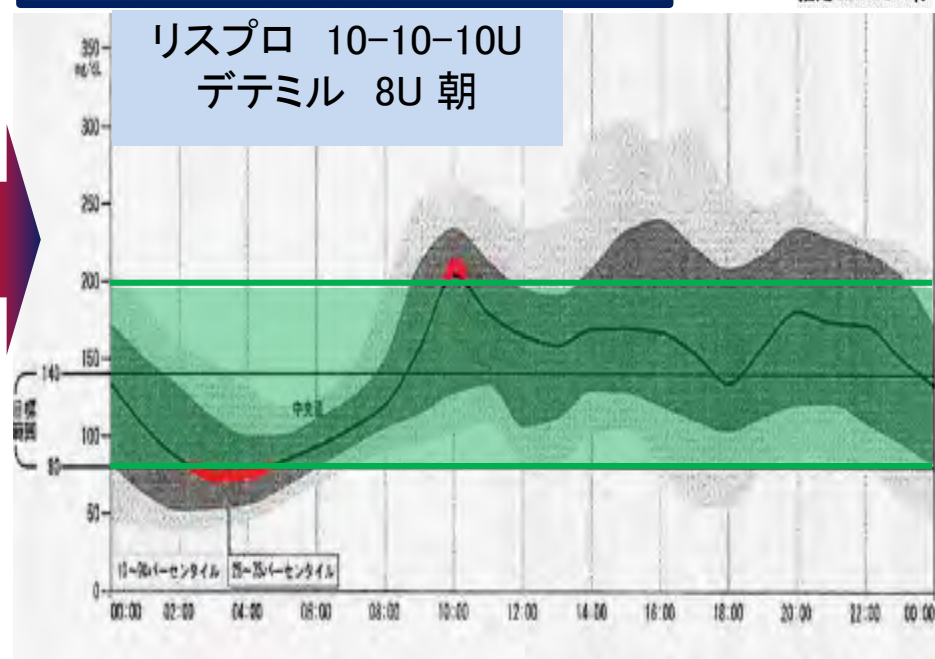


日内パターン（アンビュラトリーグルコースプロフィール付き）

2018年3月14日 - 2018年3月28日（15日）

推定A1c 6.6%

リスプロ 10-10-10U
デテミル 8U 朝



84歳（男性） 2型糖尿病 病歴40年

重症低血糖で
救急搬送歴2回

4/20～4/28
STEP DOWN
入院

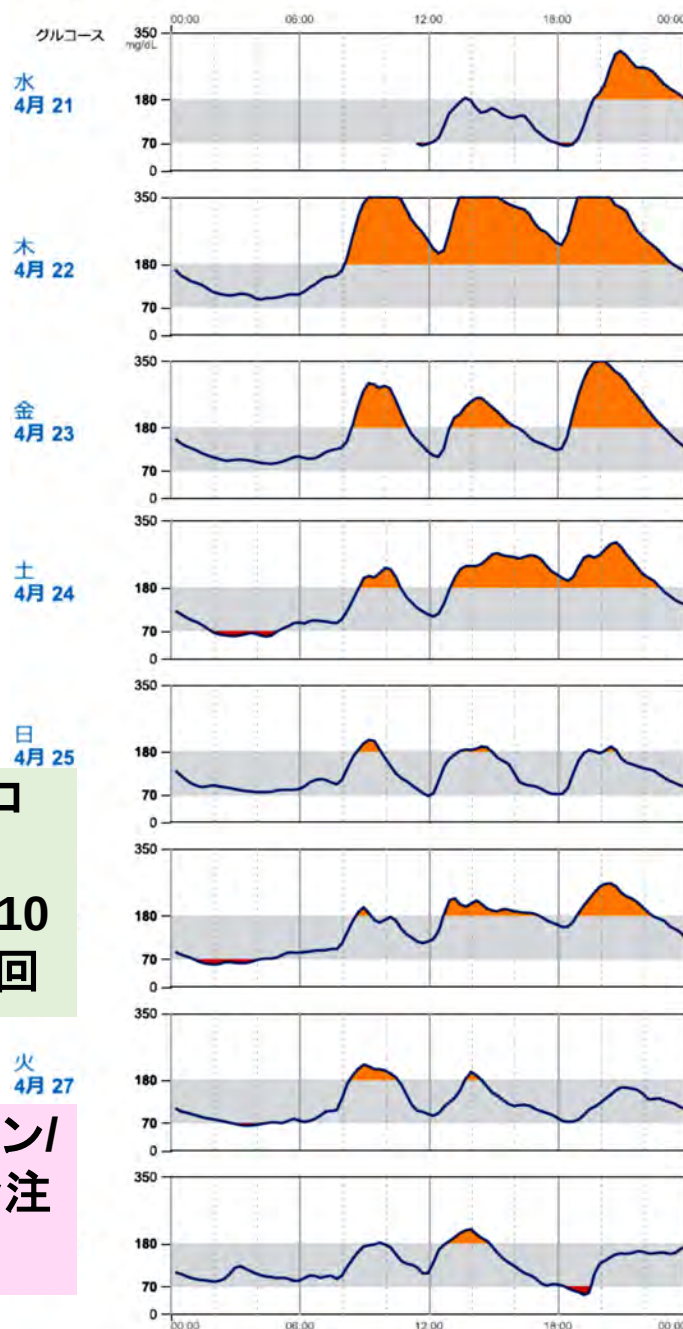
インスリンリスプロ
朝10 昼10 タ8
インスリンデテミル 朝10
デュラグルチド週1回



インスリングルガリン
リキシセナチド配合注
朝10D

△内グルコースサマリー

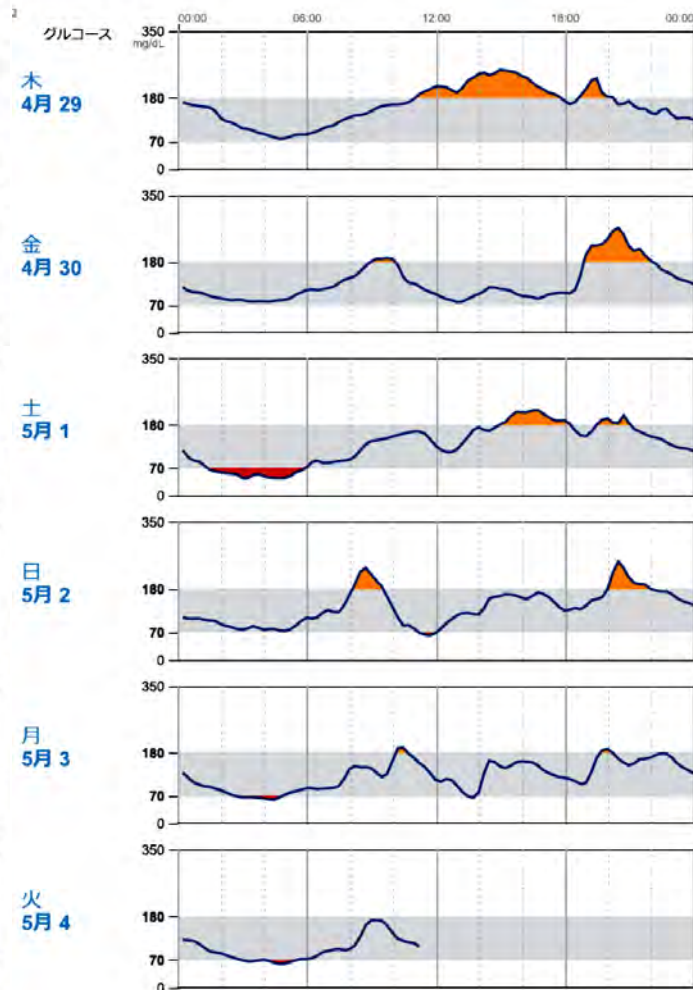
21 4月 21 - 2021 5月 4 (14 日)



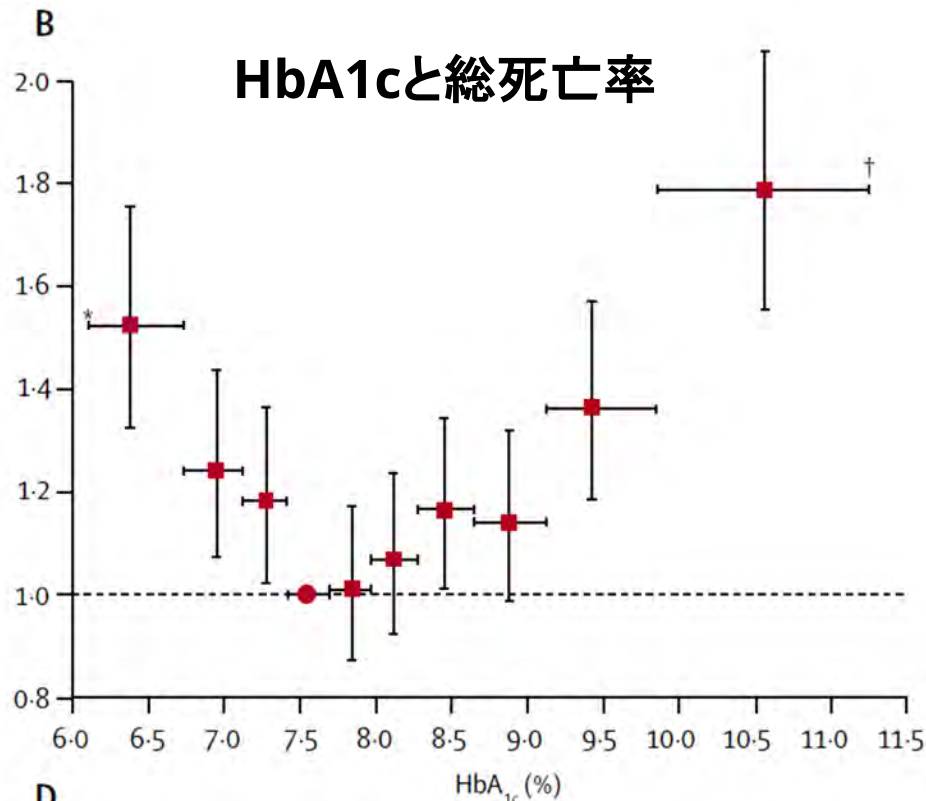
強化インスリン療法＋ GLP-1療法から

△内グルコースサマリー

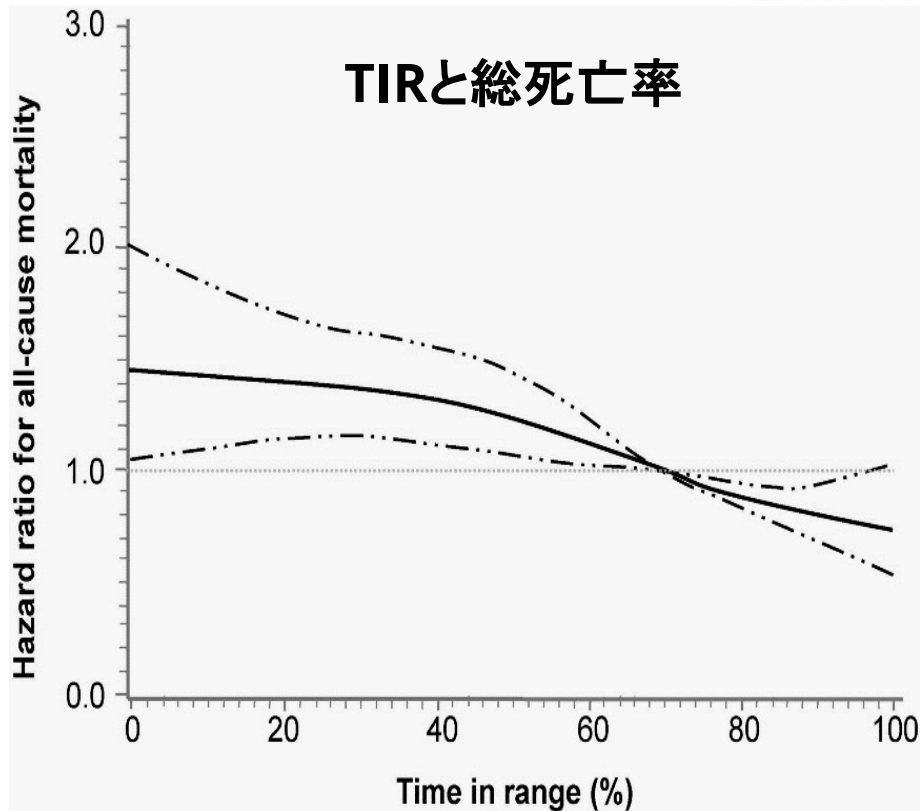
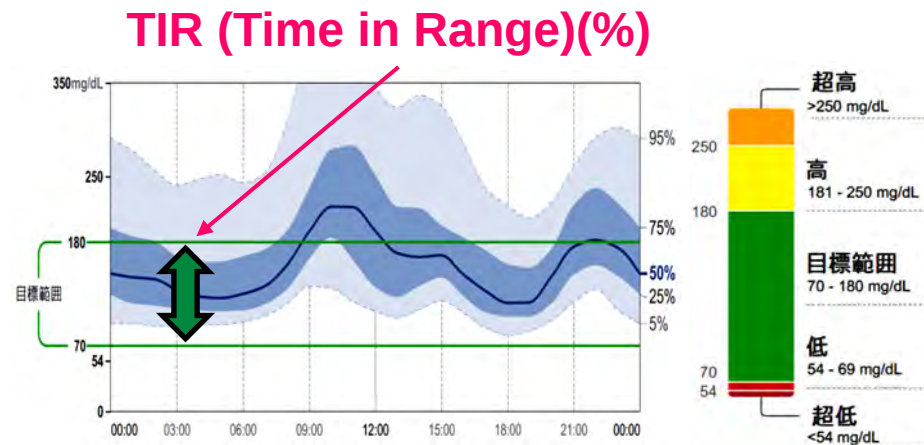
21 4月 21 - 2021 5月 4 (14 日)



治療の指標は HbA1cからTIRへ

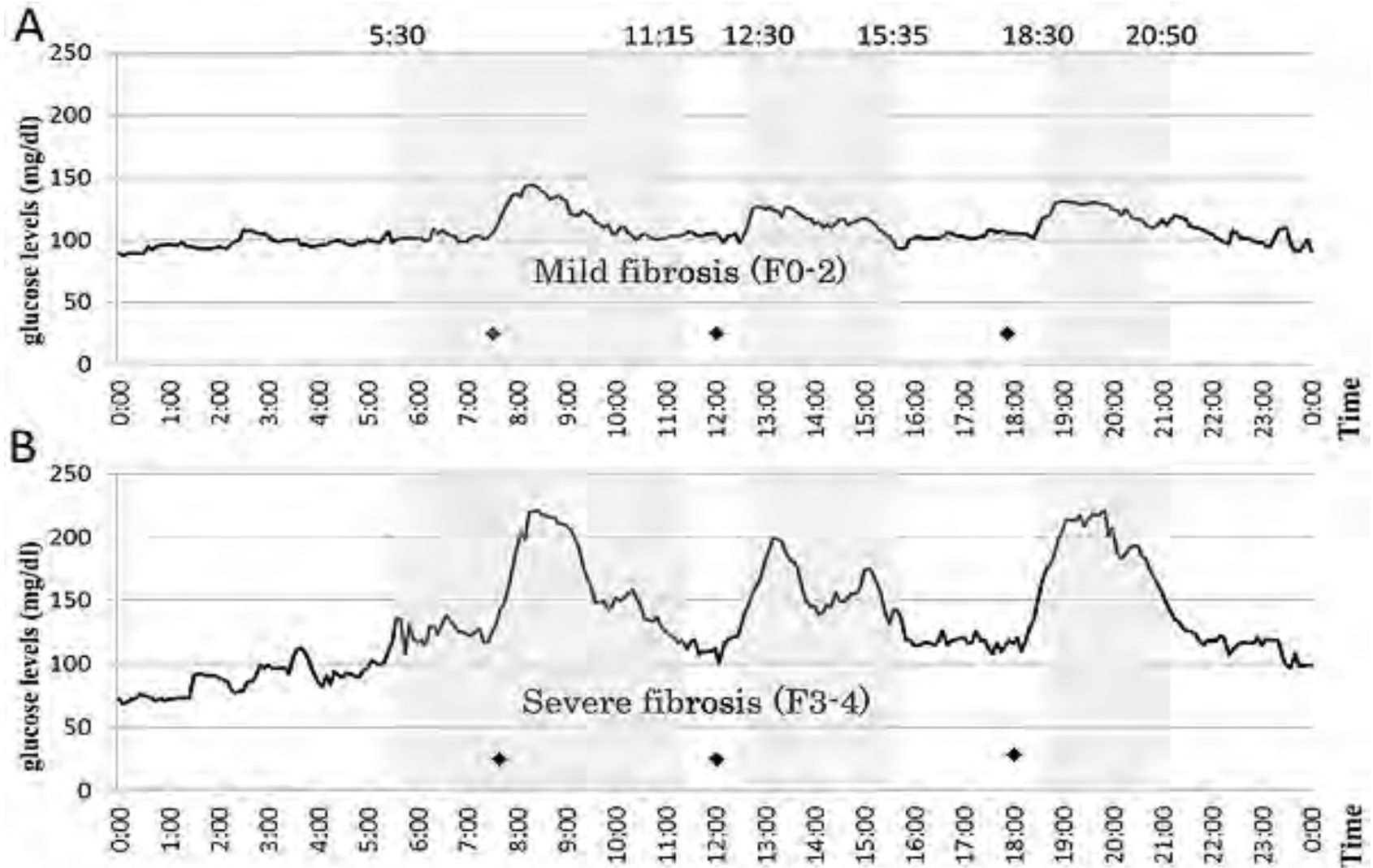


Currie CJ et al. Lancet 375:481-489, 2010



Lu J et al. Diabetes Care 44: 549-555, 2021

脂肪肝による肝線維化に伴う血糖変動の増加

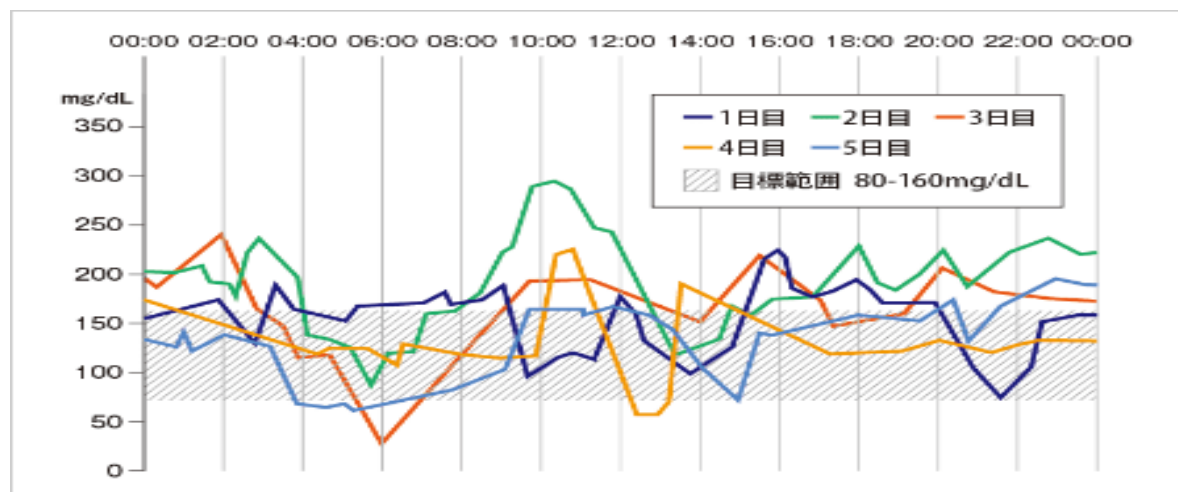


Hashiba M, Ono M, Hyogo H, Ikeda Y, Masuda K, et al. (2013) Glycemic Variability Is an Independent Predictive Factor for Development of Hepatic Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. PLOS ONE 8(11): e76161.

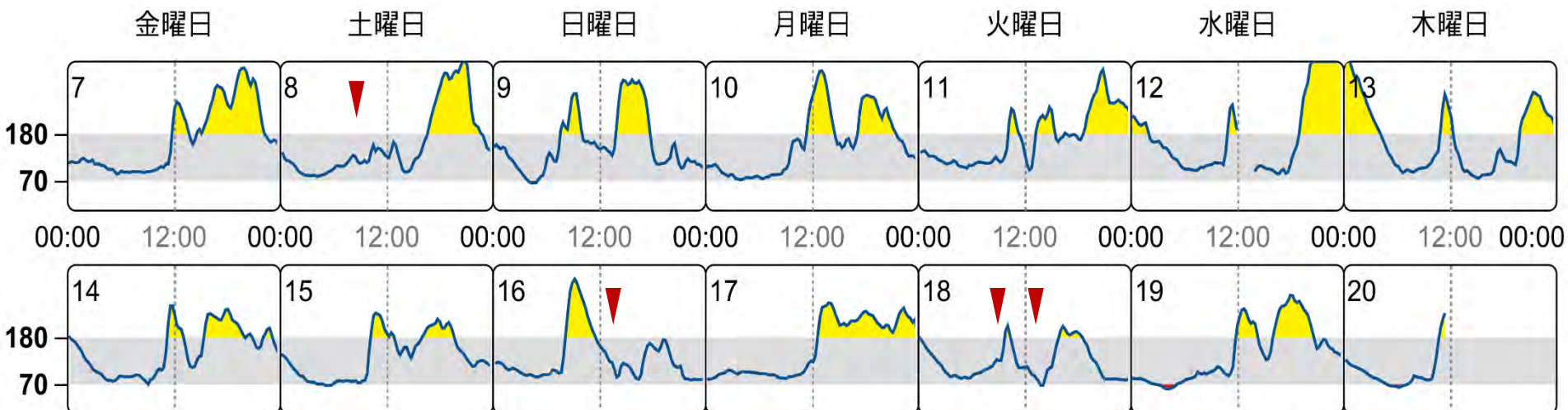
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076161>

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076161>

間歇スキャン式持続血糖測定の実例 日々の生活との関係



運動と血糖の関係



【表6】2型糖尿病の血糖降下薬の特徴

機序	降糖薬	主な作用	空腹時の血糖値	食事後の血糖値	体重への影響	主な副作用	禁忌・注意	禁忌・注意	禁忌・注意
インスリン分泌非促進系	α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による血糖値上昇の抑制	低	なし	胃腸障害、膨満、嘔吐、下痢	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①低血糖時にはブドウ糖などの単糖類で対応する ②1型糖尿病患者において、インスリンの用量可変		
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	低	減少	性器・尿路感染症、脱水、皮膚、ケトアシドーシス	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①1型糖尿病患者において、一部の製剤はインスリンとの併用可能 ②eGFR30未満の重症腎臓病の患者では、血糖降下作用は期待できない	①心・腎の保護効果がある ②心不全の抑制効果がある	
	チアゾリジン薬	膵臓・肝臓でのインスリン抵抗性改善	低	増加	浮腫、心不全	心不全例、心不全疑例、膵臓癌発症中の例、1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があり、体重増加や浮腫を認める ②閉経後の女性では骨折のリスクが高まる	HDL-Cを上昇させ、TGを低下させる効果がある	
	ビグアナイド系	肝臓での糖産生抑制	低	なし	胃腸障害、乳酸アシドーシス、ビタミンB ₁₂ 低下	透析例、eGFR 30mL/分/1.73m ² 未満例、乳酸アシドーシス疑例、大量飲酒例、1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFR20以下のメトホルミンの最高用量の日投与量 (3000mg) 未満 (3000mg) 未満 ②eGFR30～60の患者では、ヨード造影検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止する。ヨード造影検査後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し、腎機能を評価した後に再開する	肥満2型糖尿病患者に対する大血管症抑制効果がある	
インスリン分泌促進系	イヌリン	血糖依存性インスリン分泌促進、インスリン抵抗性改善作用	低	なし	胃腸障害	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFR<45の患者には推奨されない ②メトホルミンとの併用で消化器症状の頻度増加		
	DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	なし	SLI薬との併用で低血糖増悪、胃腸障害、皮膚障害、膵炎発症	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SLI薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SLI薬やインスリンの減量を考慮する		
	GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずにGLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	減少	胃腸障害、注射部位反応 (発赤、皮疹など)	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SLI薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SLI薬やインスリンの減量を考慮する	心・腎の保護効果がある	
非依存性	スルホニル尿素 (SU) 薬	インスリン分泌の促進	高	増加	肝障害	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①高齢者では低血糖のリスクが高いため少量から投与開始する ②腎機能や肝機能障害の進行した患者では低血糖の危険性が増大する		
	速効型インスリン分泌促進薬 (グリコニド系)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善	中	増加	肝障害	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬とは併用しない		
インスリン製剤	①基礎インスリン製剤 (持効型遅延インスリン製剤、中間型インスリン製剤) ②追加インスリン製剤 (速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤) ③速効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④速効型と持効型遅延の配合遅延インスリン製剤	速効型または速効型インスリン製剤は、食後高血糖を改善し、持効型遅延または中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する	高	増加	注射部位反応 (発赤、皮疹、痒み、皮下結核など)	当該薬剤に対する過敏症の既往例	①速効型インスリン製剤は、食前に投与 ②速効型インスリン製剤は、食後30分後に投与		

*経口糖尿病薬に共通する禁忌例：重症ケトアシドーシス例、意識障害例、重症感染症例、手術前後の例、重篤な外傷例、重度な肝機能障害例、妊婦または妊娠している可能性のある例、当該薬剤に対する過敏症の既往例

食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮する。
作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが、一部の薬剤では有効性および安全性が確立していない組み合わせもある。詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

診療所・病院・施設内での運用パターン例(外来編)

FreeStyle®

(処方)



リブレReader

(処方)



患者



(登録)

リブレLink

(アプリダウンロード)



(ネット接続PC)
(ログイン)



外来診察室

受付・看護面談
室・栄養相談室・
検査室など

リブレView



医局など

C150-7 自己血糖
測定器加算(間歇ス
キャン式持続血糖
測定器によるもの)
1250点/月

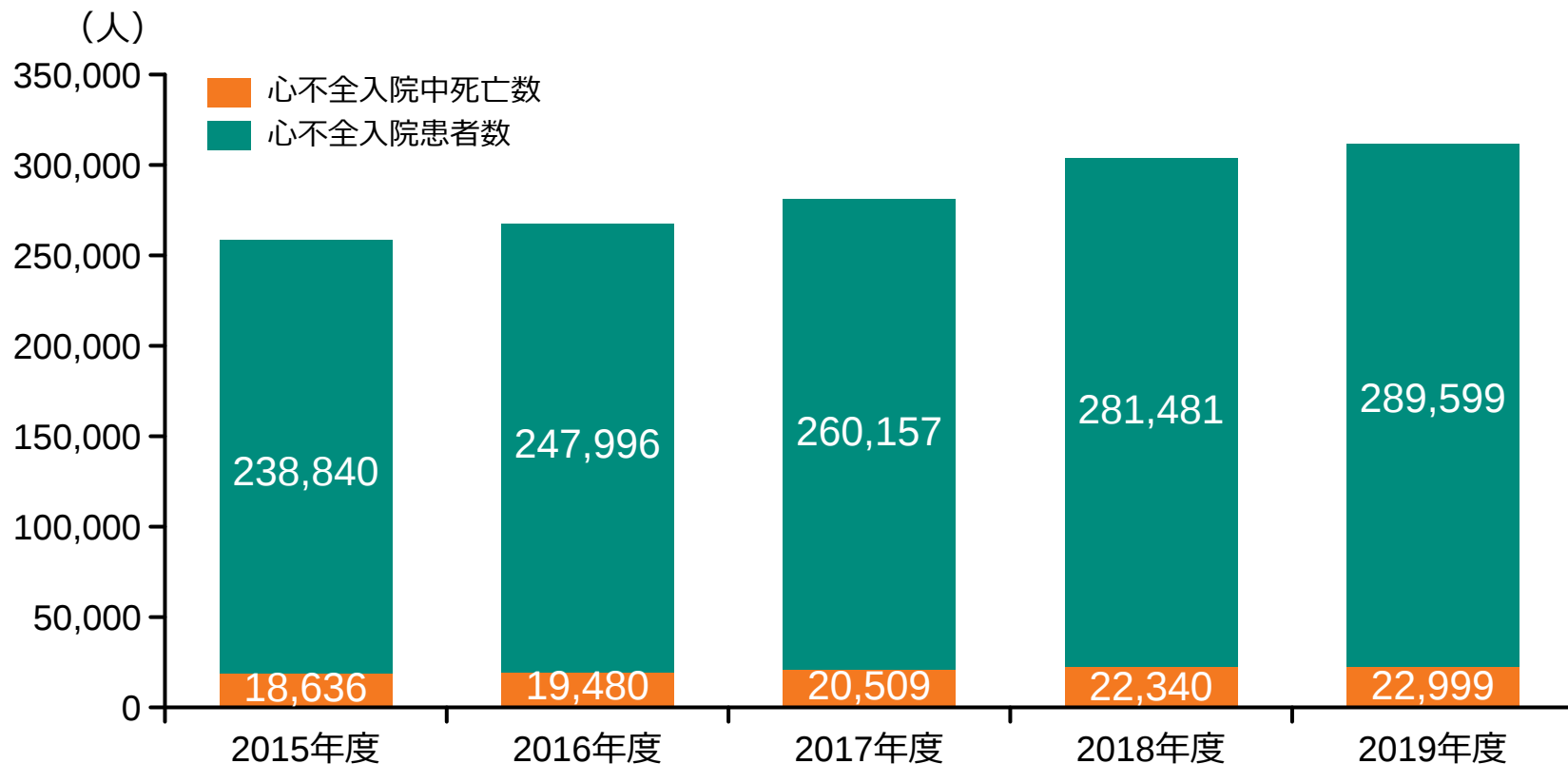
令和は**糖尿病診療革命**の時代

2型糖尿病を治す：寛解導入革命

血糖変動の波を制御する：血糖見える化革命

しあわせを実現する：合併症克服革命

心不全入院患者数・入院中死亡数の推移（JROAD 2019）

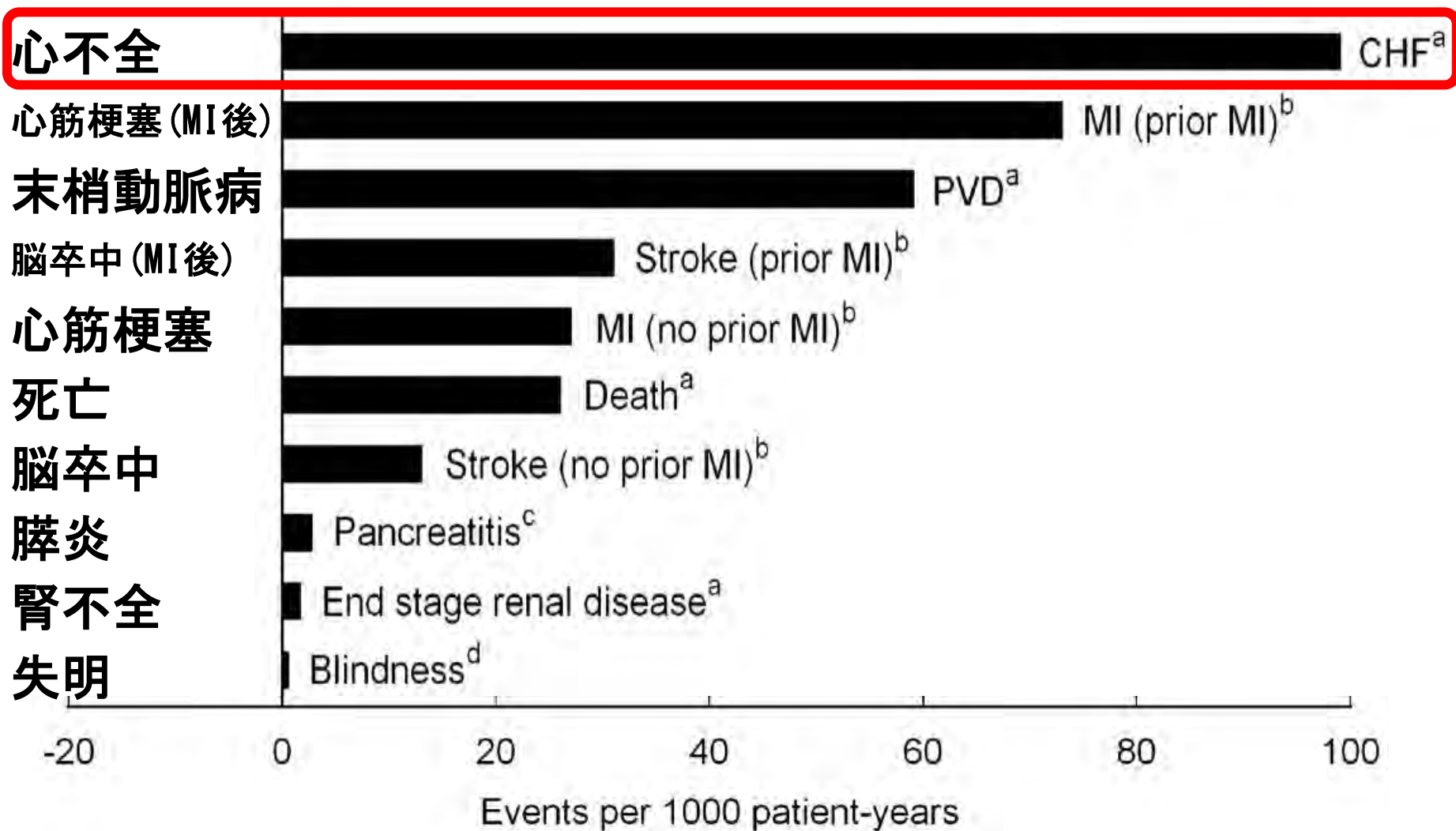


【調査概要】

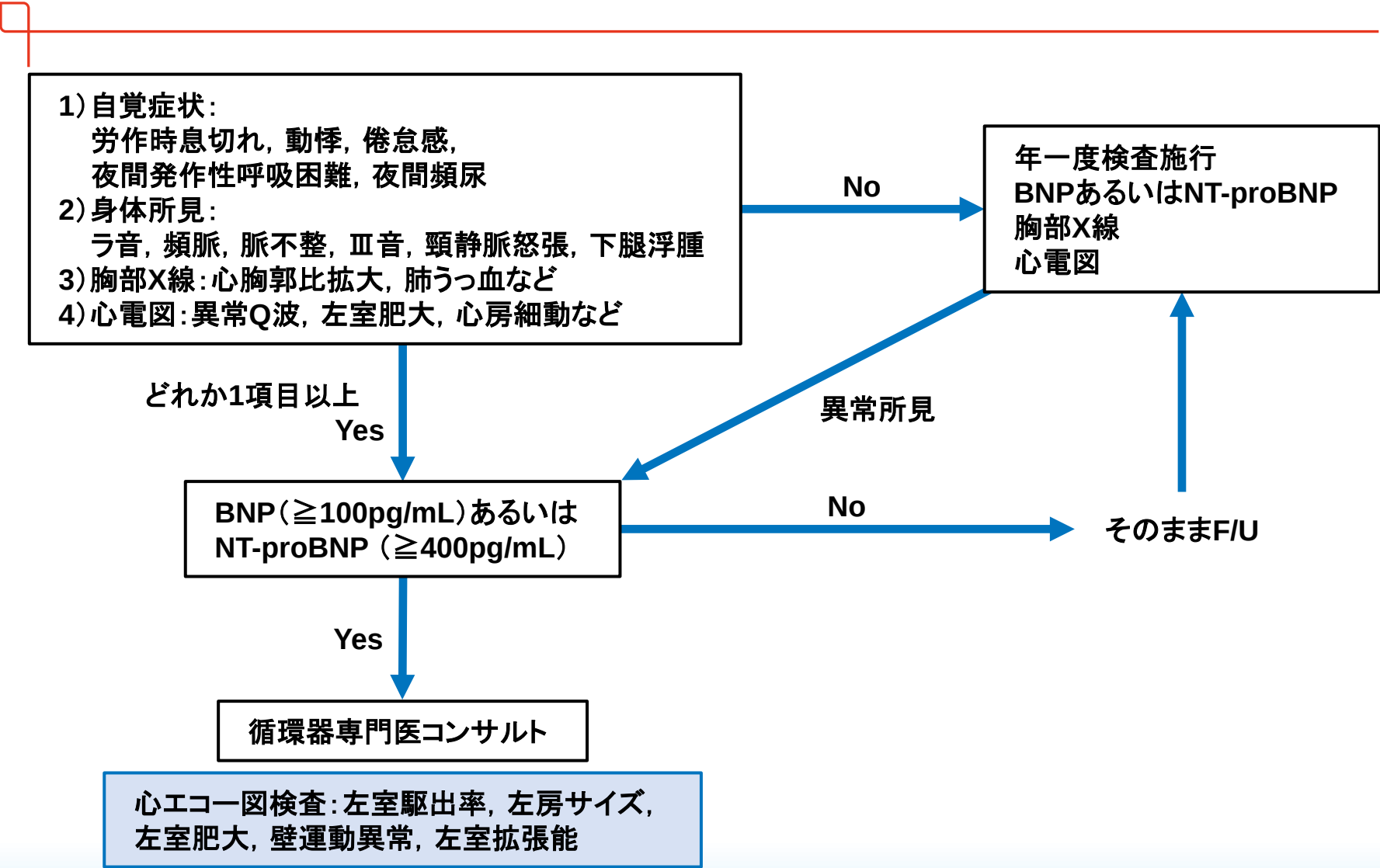
全国の循環器科・心臓血管外科を対象にWebベースで施設情報、検査件数、治療件数、心血管リハビリ情報について聴取し、得られた回答を集計した。

日本循環器学会：循環器疾患診療実態調査報告書（2019年度実施・公表）2020年3月31日

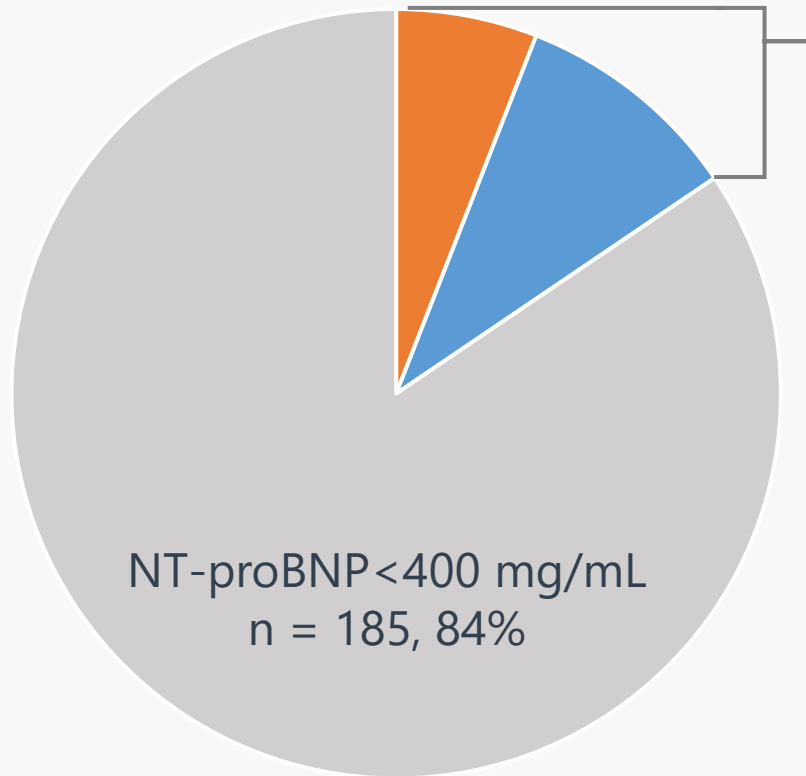
2型糖尿病患者におけるイベント発症率



糖尿病患者における心不全の診断フローチャート



治療対象となる心不全が疑われる患者



NT-proBNP ≥ 400 mg/mL
n = 34, 16 %

1年以内の循環器内科受診歴なし
n = 13, 6 %

1年以内の循環器内科受診歴あり
n = 21, 10 %

心不全としての受診
n = 16, 7 %

他病名としての受診
n = 5, 2 %

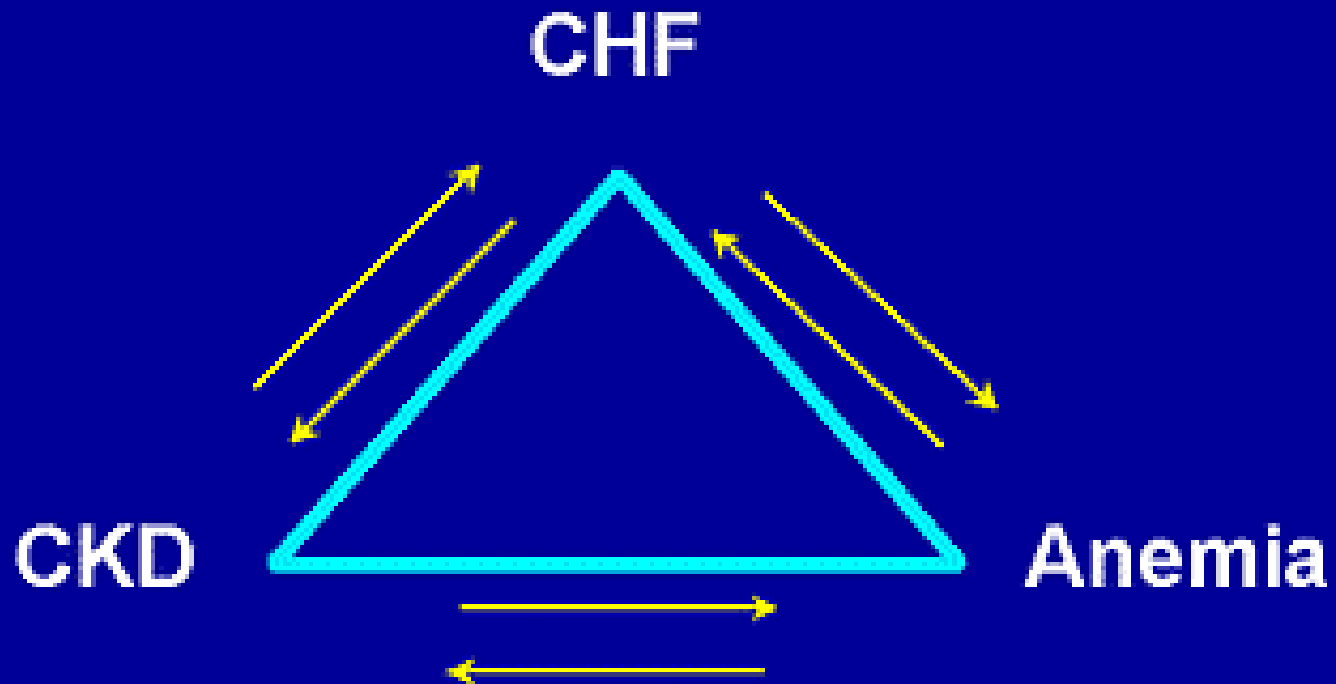
NT-proBNPの相関因子（重回帰分析）

変 数	偏回帰係数の95%信頼区間		偏回帰係数の有意性の検定			* : P<0.05	目的変数との相関	
	下限値	上限値	F 値	t 値	P 値	** : P<0.01	単相関	偏相関
年齢	0.0017	0.0108	7.2912	2.7002	0.0077	**	0.5186	0.2107
BMI	-0.0183	0.0001	3.8268	-1.9562	0.0522		-0.3378	-0.1543
eGFR	-0.0062	-0.0012	8.6650	-2.9436	0.0037	**	-0.4148	-0.2287
HbA1c	-0.0536	0.0358	0.1540	-0.3924	0.6953		-0.0211	-0.0313
Hb	-0.0668	-0.0030	4.6597	-2.1586	0.0324	*	-0.4101	-0.1698
MCV	-0.0078	0.0134	0.2661	0.5159	0.6067		0.2001	0.0411
RDW	0.0007	0.0189	4.5563	2.1345	0.0344	*	0.3443	0.1679
尿蛋白定性	0.0004	0.0845	3.9853	1.9963	0.0476	*	0.2054	0.1573
定数項	1.3694	3.5657	19.6981	4.4383	P < 0.001	**		

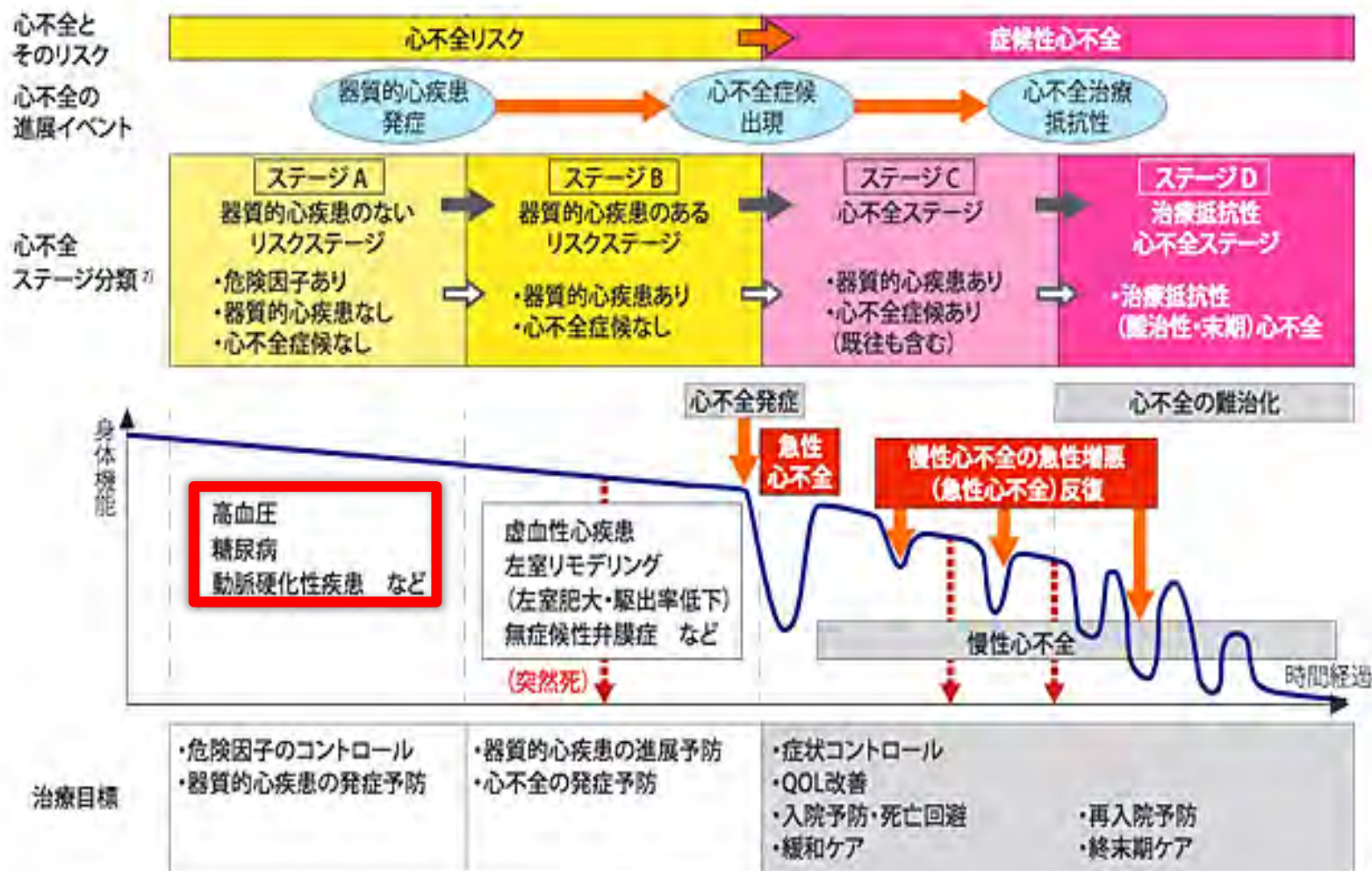
重相関係数		決定係数			
R	修正R	R2乗	修正R2乗	ダービン=ワトソン比	AIC
0.6423	0.6185	0.4125	0.3826	1.7271	-377.9934

Cardio Renal Anemia (CRA) Syndrome

心・腎・貧血症候群



心不全のステージ



【表6】2型糖尿病の血糖降下薬の特徴

機序	種類	主な作用	空腹時の血糖値 のリスク	体重への 影響	主な副作用	禁忌・過剰外	使用上の注意	主なエビデンス
インスリン分泌非促進系	α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GT)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	低	なし	胃腸障害、膨満、肝障害	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①低血糖時にはブドウ糖などの単糖類で対応する ②1型糖尿病患者において、インスリンとの併用可能	
	SGLT2阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	低	減少	性器・尿路感染症、脱水、皮膚、ケトアシドーシス	経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①1型糖尿病患者において、一部の製剤はインスリンとの併用可能 ②eGFR30未満の重症腎機能障害の患者では、血糖降下作用は期待できない	①心・腎の保護効果がある ②心不全の抑制効果がある
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	低	増加	浮腫、心不全	心不全例、心不全疑例、急性冠脈症候群中の例、1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①体液貯留作用と脂肪細胞の分化を促進する作用があり、体重増加や浮腫を認める ②閉経後の女性では骨折のリスクが高まる	HDL-Cを上昇させ、TGを低下させる効果がある
	ビグアナイド系	肝臓での糖新生抑制	低	なし	胃腸障害、乳酸アシドーシス、ビタミンB ₁₂ 低下	透析例、eGFR 30mL/分/1.73m ² 未満例、乳酸アシドーシス疑例、大量飲酒例、1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFR20以下のメトホルミンの最高用量の目安 (30≤eGFR<45: 750mg、45≤eGFR<60: 1,500mg) ②eGFR30～60の患者では、ヨード造影検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止する。ヨード造影剤投与後48時間はメトホルミンを再開せず、腎機能の悪化が懸念される場合にはeGFRを測定し、腎機能を評価した後に再開する	肥満2型糖尿病患者に対する大血管症抑制効果がある
インスリン分泌促進系	イヌリン	血糖依存性インスリン分泌促進、インスリン抵抗性改善作用	低	なし	胃腸障害	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①eGFR<45の患者には推奨されない ②メトホルミンとの併用で消化器症状の頻度増加	
	DPP-4阻害薬	GLP-1とGIPの分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	なし	SLI薬との併用で低血糖増悪、胃腸障害、皮膚障害、膵炎増悪	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SLI薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SLI薬やインスリンの減量を考慮する	
	GLP-1受容体作動薬	DPP-4による分解を受けずにGLP-1作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低	減少	胃腸障害、注射部位反応（発赤、皮疹など）	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SLI薬やインスリンとの併用は、低血糖の発症頻度を増加させる可能性があるため、SLI薬やインスリンの減量を考慮する	心・腎の保護効果がある
	スルホニル尿素 (SU) 薬	インスリン分泌の促進	高	増加	肝障害	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①高齢者では低血糖のリスクが高いため少量から投与開始する ②腎機能や肝機能障害の進行した患者では低血糖の危険性が増大する	
インスリン製剤	速効型インスリン類似薬 (グリコチド系)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善	中	増加	肝障害	1型糖尿病患者、経口糖尿病薬に共通する禁忌例*	①SU薬とは併用しない	
	①基礎インスリン製剤 (持効型遅延インスリン製剤、中間型インスリン製剤) ②追加インスリン製剤 (短効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤) ③短効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④短効型と持効型遅延の配合遅延インスリン製剤	短効型や速効型インスリン製剤は、食後高血糖を改善し、持効型遅延や中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する	高	増加	注射部位反応（発赤、皮疹、痒み、皮下結核など）	当該薬剤に対する過敏症の既往例	①短効型インスリン製剤は、食前に投与 ②速効型インスリン製剤は、食前30分前に投与	

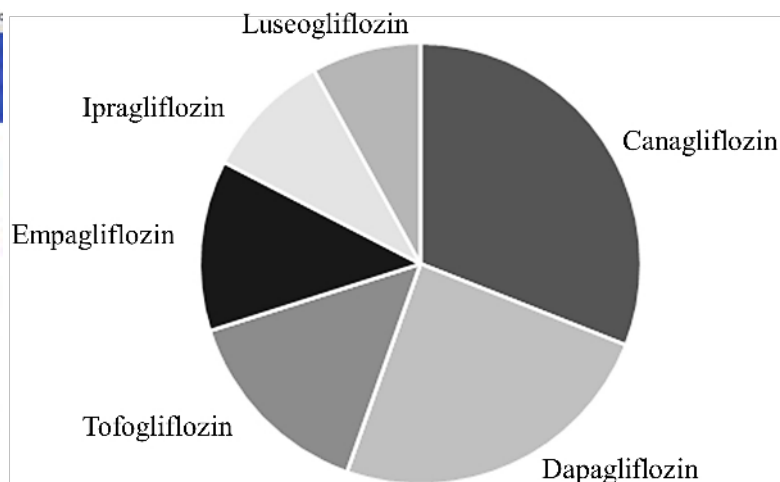
*経口糖尿病薬に共通する禁忌例：重症ケトアシドーシス例、意識障害例、重症感染症例、手術前後の例、重篤な外傷例、重度な肝機能障害例、妊娠または妊娠している可能性のある例、当該薬剤に対する過敏症の既往例

食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮する。
作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが、一部の薬剤では有効性および安全性が確立していない組み合わせもある。詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

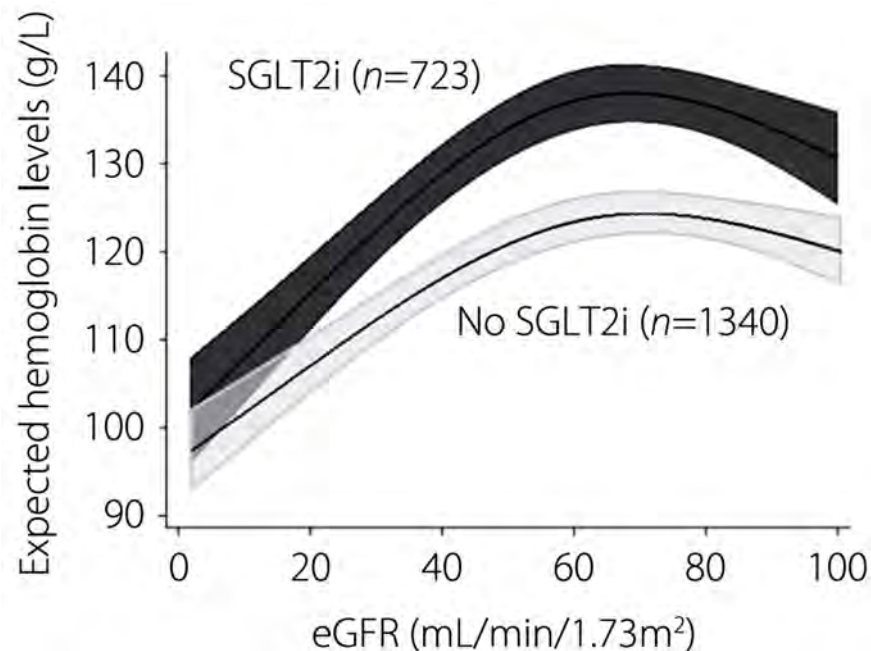
Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and anemia among diabetes patients in real clinical practice

Miho Murashima^{1*}, Tomohiro Tanaka², Takahisa Kasugai¹, Tatsuya Tomonari¹, Atsuki Ide¹, Minamo Ono¹, Masashi Mizuno¹, Taisei Suzuki¹, Takayuki Hamano¹

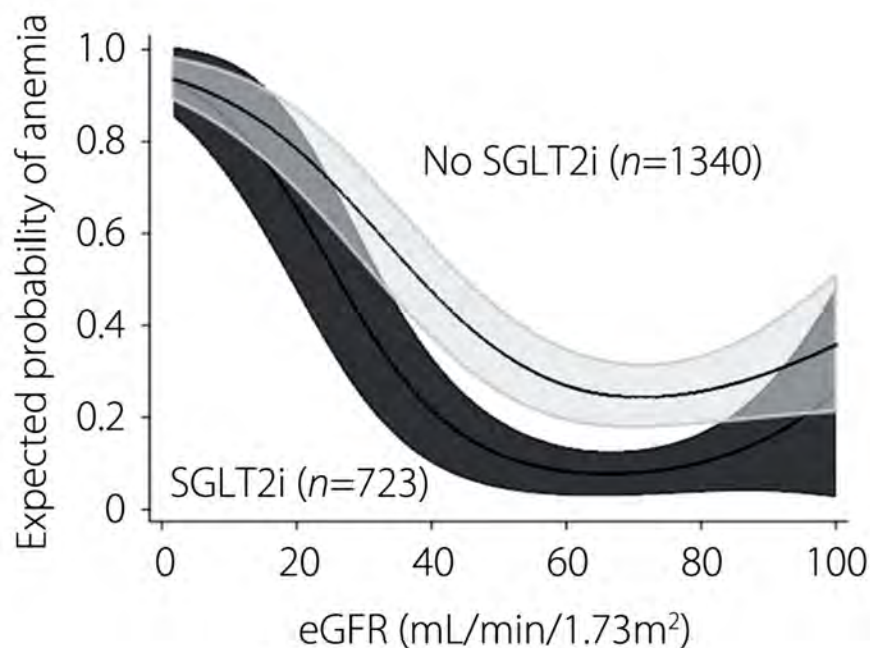
¹Department of Nephrology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan, and ²Department of Gastroenterology and Metabolism, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan



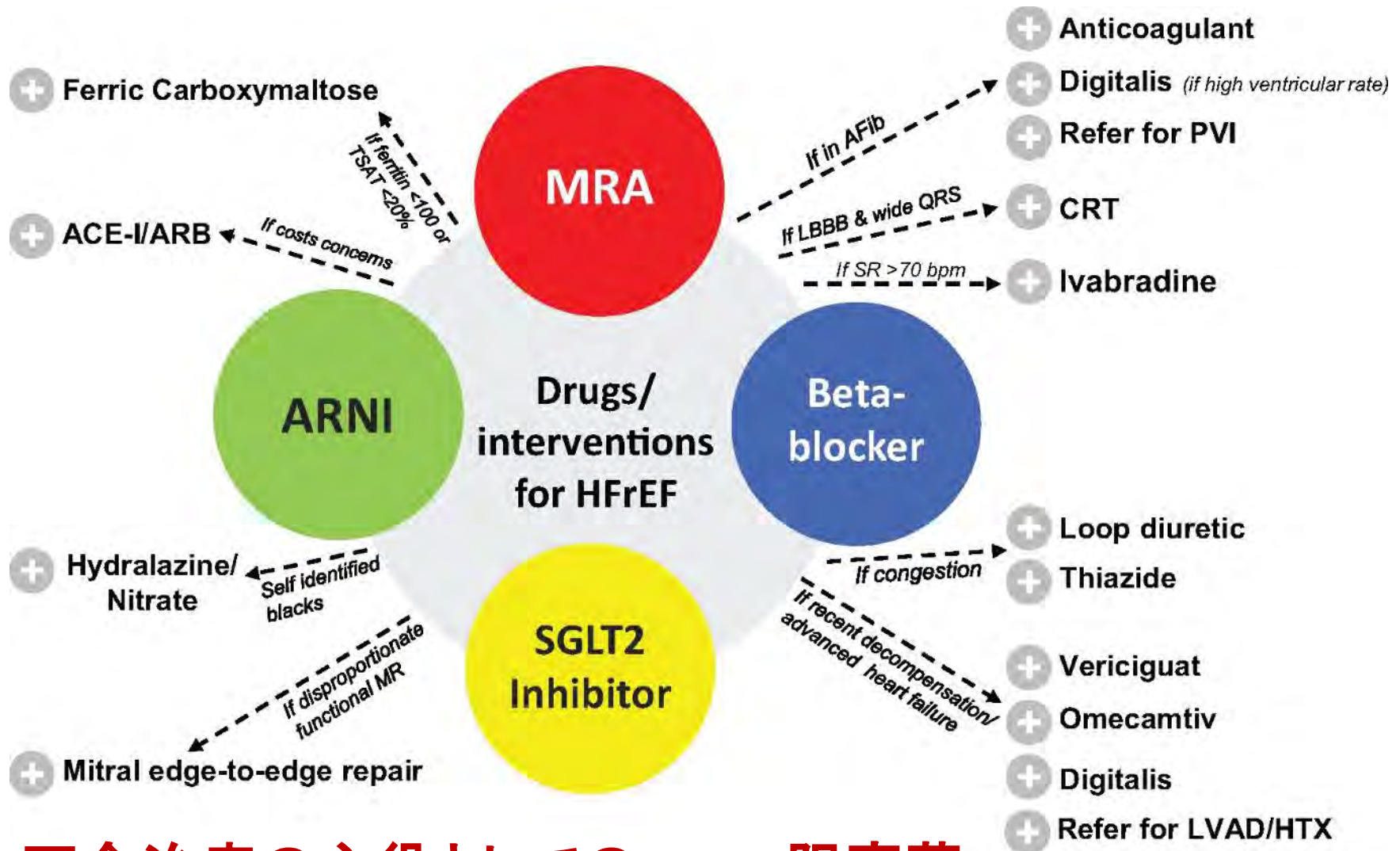
eGFRとHb値の関連



貧血リスク

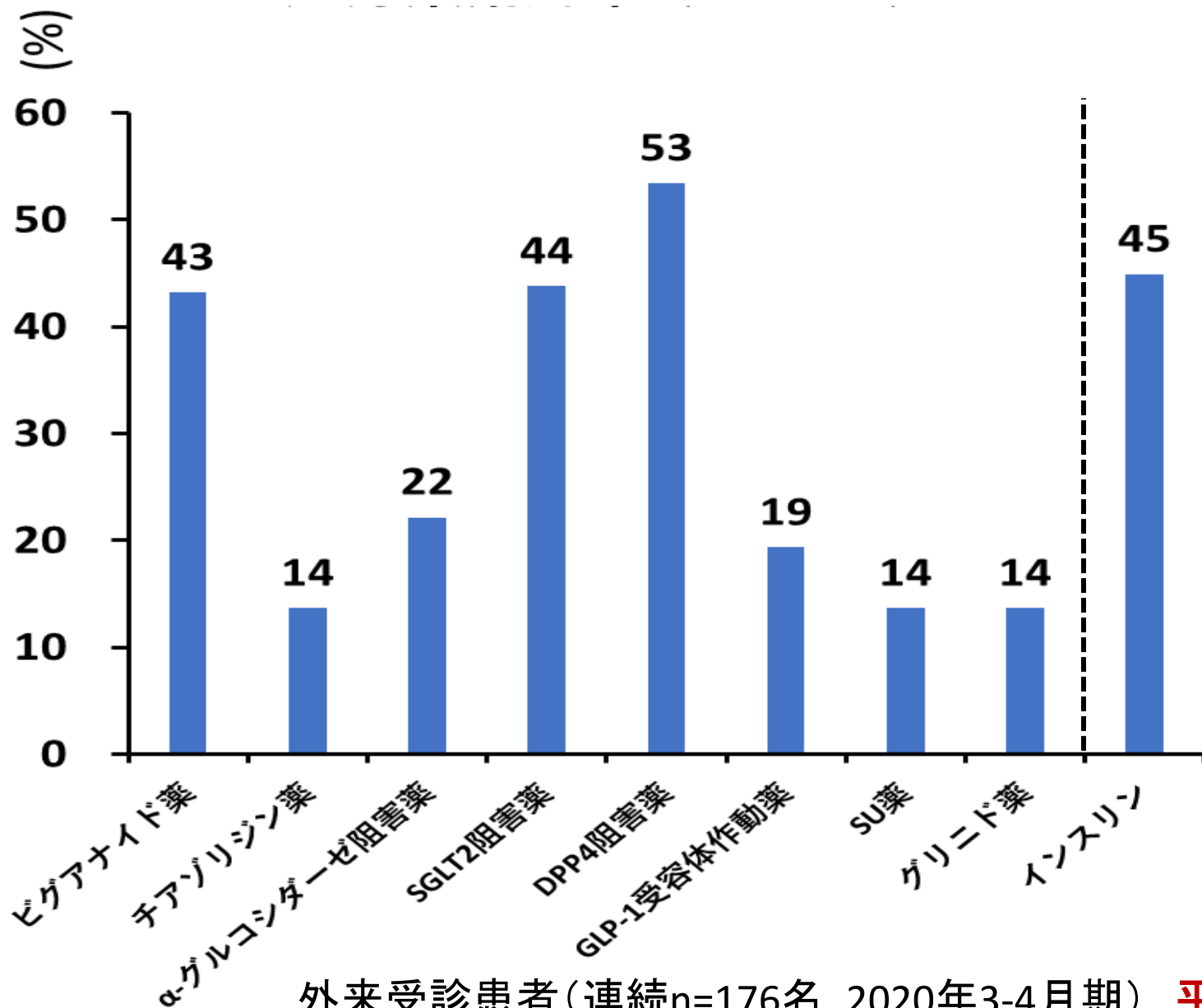


The fantastic four of heart failure treatment



心不全治療の主役としてのSGLT2阻害薬

名古屋市大病院T医師による糖尿病治療薬の処方割合



外来受診患者(連続n=176名, 2020年3-4月期) **平均2.7剤**

SGLT2阻害薬治療における留意点(私見)

-頻尿

-性器感染症の発症・尿路感染症の重症化

-脱水症・腎前性腎不全

-シックデイにおけるケトーシス

-正常血糖ケトアシドーシス

-低体重・サルコペニア合併症例における体重減少

SGLT-2阻害薬服用中のDKA症例

2018年1月～2021年12月

名古屋市立大学病院 内分泌糖尿病内科にDPC病名「糖尿病ケトアシドーシス」(病型は問わない)で入院した症例

計21例、男性13例／女性8例、59.1±18.2歳、SGLT2i内服7例(全DKA症例の33.3%) (全例2型)

	年齢	性別	血糖値 (mg/dl)	HbA1c (%)	BMI (kg/m ²)	発症要因	pH
症例1	49	女	381	15.0	21.6	膵炎	7.077
症例2	38	女	679	14.8	32.1	シックデイ	7.203
症例3	39	男	326	12.8	33.0	シックデイ	7.126
症例4	41	女	254	8.6	35.4	シックデイ	7.097
症例5	78	男	404	7.8	19.3	シックデイ	不明
症例6	44	男	202	10.6	23.0	シックデイ	7.149
症例7	55	男	111	9.9	27.0	シックデイ	不明

※ 対象期間内の当科への糖尿病関連入院数は379件で、そのうちSGLT2i内服は128例(33.8%)であった。

令和は糖尿病診療革命の時代

2型糖尿病を治す：寛解導入革命

肥満症（かくれ肥満症）治療

血糖変動の波を制御する：血糖見える化革命

血糖の平坦化

しあわせを実現する：合併症克服革命

新時代の合併症対策

2023年4月 名古屋市立大学は附属 5 病院体制に 2200床の統合運用に向けて！

桜山



西部医療センター



緑市民病院



東部医療センター



厚生院

謝辞 名古屋市立大学 消化器・代謝内科学分野

片岡洋望、青谷大介、小山博之、八木崇志、服部麗、竹田勝志、Tingting Guo、伊藤隆彦、久我祐介、清水優希、
長谷川千恵、岩本暁子、浜田けい子、位田敬明、加藤春佳、田中奈那、村井裕美、森一憲、竹内健太

名古屋市立大学病院 肥満症治療センター

瀧口修司、田中達也、小川了、早川俊輔

名古屋市立大学病院 臨床栄養管理室

山田悠史、川瀬弘多郎、船越茜

名古屋市立大学病院 肥満症治療センターの皆さま

