

トピックス

トピックス 1：糖尿病と癌

- 日本人糖尿病患者の死因第 1 位は癌であり、約 40%を占める。
- わが国の疫学データでは、糖尿病は全癌、大腸癌、肝臓癌、膵臓癌のリスク増加と関連している。
- 特定の糖尿病治療薬が癌罹患リスクに影響を及ぼすか否かについてのエビデンスは現時点では限定的である。
- 癌患者における高血糖や糖尿病は予後不良因子のひとつであるが、癌治療中の血糖コントロールが予後を改善するか否かはまだ明かではない。

1. 糖尿病患者における癌の現状

わが国の糖尿病患者の死因第 1 位はすでに 1990 年代から癌である。2001～2010 年次の調査では癌による死亡は 38.3%で、血管障害による死亡の 14.9%を大きく上回っている¹⁾。癌の部位としては肺癌（全死因の 7.0%、以下同様）、肝臓癌（6.0%）、膵臓癌（5.7%）が上位を占めた。アメリカでは、糖尿病患者の死因第 1 位は依然心血管疾患だが²⁾、イギリスにおいては 2015 年を境に癌死が心血管死を上回るようになってきている³⁾。糖尿病のない人と変わらない寿命と QOL の実現のためには、糖尿病患者の癌死の抑制は今後の重要な課題のひとつである。

2. 糖尿病と癌に関する委員会報告

近年、日本人のデータを含む複数のメタ解析によって糖尿病と癌罹患リスクとの関連が明らかになってきた^{4,5)}。2010 年、アメリカ糖尿病学会（American Diabetes Association）とアメリカ癌学会（American Cancer Society）は糖尿病と癌の関係に関する consensus report を発表した⁶⁾。日本でも、糖尿病と癌の関係について詳細に調査研究することが望ましいと考えられ、日本糖尿病学会と日本癌学会は 2011 年 10 月に合同委員会を設立した。2013 年に「糖尿病と癌に関する委員会報告」が発表され、医師・医療者への提言および国民一般（患者を含む）への提言も取りまとめられた⁷⁾。2016 年には「糖尿病と癌に関する委員会報告 第 2 報」として糖尿病患者における血糖コントロールと癌罹患リスクに関する検討結果がまとめられた⁸⁾。

3. 糖尿病患者における癌罹患リスク

これまで国内外の多くの研究により、糖尿病が癌罹患リスクと関連することが報告されている^{9,10)}。一般に、糖尿病（主に 2 型糖尿病）は結腸癌、肝臓癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌、膀胱癌などの罹患リスク上昇と関連があり、前立腺癌の罹患リスク低下と関連すると報告されている。日本人における詳細な検討としては、8 つのコホート研究のプール解析がある¹¹⁾。

男性約 15 万人，女性約 18 万人を対象に平均 10 年間の追跡結果から，Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢・喫煙・運動など癌危険因子を多変量調整し，糖尿病と癌罹患リスクとの関連が解析された．その結果，糖尿病の全癌罹患に対するハザード比 (HR) ([] 内は 95%CI) は 1.19 [1.12~1.25] で，男性では 1.19 [1.12~1.27]，女性は 1.19 [1.07~1.31] であった．癌種ごとの解析では，結腸癌 (HR 1.40 [1.19~1.64])，肝臓癌 (HR 1.97 [1.65~2.36])，膵臓癌 (HR 1.85 [1.46~2.34]) との関連が顕著であった．

1 型糖尿病と癌罹患リスクの関連についての報告はまだ少ない．オーストラリア・デンマーク・フィンランド・スコットランド・スウェーデンの 5 カ国の 1 型糖尿病のレジストリを用いた検討で¹²⁾，390 万人・年の観察で確認された癌罹患 9,149 件について解析がなされた．その結果，1 型糖尿病の全癌罹患に対する HR ([] 内は 95%CI) は男性で 1.01 [0.98~1.04]，女性は 1.07 [1.04~1.10] であった．HR の有意な上昇がみられた癌種は，胃癌 (男性 1.23 [1.04~1.46]，女性 1.78 [1.49~2.13])，肝臓癌 (男性 2.00 [1.67~2.40]，女性 1.55 [1.14~2.10])，膵臓癌 (男性 1.53 [1.30~1.79]，女性 1.25 [1.02~1.53])，子宮内膜癌 (1.42 [1.27~1.58]) および腎臓癌 (男性 1.30 [1.12~1.49]，女性 1.47 [1.23~1.77]) であった．一方，前立腺癌 (0.56 [0.51~0.61]) と乳癌 (0.90 [0.85~0.94]) では，HR の有意な低下がみられた．

糖尿病による癌発生促進のメカニズムとしては①インスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症，②高血糖，③慢性炎症とアディポカインの関与が想定されている⁷⁾．しかし，2 型糖尿病と癌との間には，加齢，男性，肥満，低身体活動量，不適切な食事，過剰飲酒や喫煙といった共通の危険因子が多い．これらの交絡因子の調整が不十分であると，糖尿病患者と非糖尿病患者における癌罹患リスクを比較しても交絡による「見かけ上の関連」が生じる可能性がある．前述のプール解析においては多変量解析で複数の因子を調整しているが，交絡因子の測定誤差や調整されていない交絡因子が存在すると，残余交絡が存在するかもしれない．

実際，遺伝子多型情報により交絡を制御する方法「メンデルのランダム化法」を用いた研究では，日本人集団において 2 型糖尿病が癌罹患に関連するという，強い遺伝的なエビデンスは得られなかった¹³⁾．なお，イギリスでの同様の検討では，2 型糖尿病と癌全体のリスクには関連がなかったものの，膵臓癌・腎臓癌・子宮癌 (体癌および頸癌) のリスク上昇と食道癌および悪性黒色腫のリスク低下が報告されている¹⁴⁾．

糖尿病の既往者で癌リスクが高い理由は，糖尿病そのものではなく，高インスリン血症などによるかもしれない．さらに膵臓癌などでは，癌罹患の結果として糖尿病を発症することがあるため，因果の逆転により癌罹患リスクを過大評価している可能性がある．加えて，糖尿病患者では検査を受ける機会が多くなるため，癌発見率が上昇している可能性がある．今後，動物実験やメカニズムに関する研究，大規模で綿密に計画されたプール解析やメタ解析に加え，新たな統計手法を用いた解析も行っていくことで，癌危険因子としての糖尿病の意義が明らかにされていくことが待たれる．

一方，糖尿病患者における食事療法，運動療法，禁煙，節酒は癌リスク減少につながる可能性がある．また，糖尿病患者は性別・年齢に応じて適切に科学的根拠のある癌のスクリーニングを受診するよう推奨される．これらについては「糖尿病と癌に関する委員会報告」(第 1 報)でも強調されている⁷⁾．

4. 血糖コントロールと癌罹患リスク

「糖尿病と癌に関する委員会報告 第 2 報」において，糖尿病患者の血糖コントロールがそ

の後の癌罹患に及ぼす影響について検討された⁸⁾。

計7件のRCTのメタ解析では、厳格な血糖コントロールによる癌リスクが推計された¹⁵⁾。UKPDS 33 (United Kingdom Prospective Diabetes Study 33)¹⁶⁾、UKPDS 34¹⁷⁾、ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験¹⁸⁾、VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)¹⁹⁾の4試験が、癌死亡をアウトカムとした解析に用いられた。3.5~10.7年間の追跡期間中、厳格管理群で53,892人・年中222例、従来管理群で計38,743人・年中155例の癌による死亡が報告され、統合リスクは1.00 (95%CI 0.81~1.24, $I^2=0\%$)であった。ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)²⁰⁾、PROActive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macrovascular Events)²¹⁾、RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes)²²⁾の3試験が、癌罹患をアウトカムとした解析に用いられた。2.9~5.5年間の追跡期間中、厳格管理群で47,924人・年中357例、従来管理群で計45,009人・年中380例の癌罹患が報告され、統合リスク比は0.91 (95%CI 0.79~1.05, $I^2=0\%$)であった。研究数が非常に少なく、癌が主要アウトカムでないこと、非盲検化試験が含まれていること、追跡期間が短いことから、一定の制約があるメタ解析結果である。

香港の糖尿病レジストリを用いた血糖コントロールと癌リスクに関するコホート研究では、HbA1c値は全癌罹患リスク上昇と関連しており、HbA1cが1%増加するごとのHRは1.17 (95%CI 1.04~1.33)であった²³⁾。しかし、スウェーデン²⁴⁾およびアメリカ²⁵⁾の2型糖尿病患者を対象としたコホート研究ではHbA1cと癌罹患の間に明らかな関連はなく、わが国の人間ドック受診者を対象とした検討でも同様であった²⁶⁾。

一方、最近、受診ごとのHbA1cの変動の大きさが1型および2型糖尿病患者の様々なアウトカムと関連することが報告されている^{27~31)}。日本人糖尿病患者2,640名を平均4.1年間追跡し、その間のHbA1c測定値の標準偏差を測定回数で除したものを指標に四分位群に分けると、癌の発症リスクはHbA1cの変動が大きくなるにつれて増大し、最も変動が大きかった群では最小群に対してORは2.19 (95%CI 1.52~3.17)であった³²⁾。また、香港の糖尿病レジストリにおける検討では、HbA1cの全測定回数に対して前回より0.5%以上変化した回数の割合を指標とし、さらに肥満の有無を加えて癌罹患リスクを評価した³³⁾。その結果、HbA1cの変動が大きく肥満の群では、HbA1cの変動が小さく非肥満の群に対して全癌罹患の調整HRは1.42 [1.16~1.73]、乳癌については2.44 [1.24~4.82]、肝臓癌では2.63 [1.45~4.74]と上昇していた。さらに癌死亡の調整HRは、1.45 [1.07~1.96]であった。

以上より、糖尿病患者における血糖コントロールと癌罹患リスクに関しては必ずしも一貫した結果が得られていないが、HbA1cの平均値よりも長期間にわたるHbA1cの不安定性が癌罹患リスクと関連している可能性がある。

5. 糖尿病治療薬と癌罹患リスク

2009年、インスリングルゲン使用者における癌罹患リスク上昇(特に乳癌)を示唆する研究が報告された^{34~36)}。また、2011年にはピオグリタゾンによる膀胱癌のリスク上昇が報告され³⁷⁾、糖尿病治療薬と癌罹患リスクの関連に対する関心が高まった。その後の検討では、両剤と癌罹患リスク上昇には明らかな関連は示唆されていない^{38~40)}。

一方、メトホルミンの使用が癌罹患リスク低下と関連することが複数のコホート研究で報告された⁴¹⁾。しかし、これらの研究の多くにはimmortal time biasやtime-lagging biasなどの

制約があることが指摘されている⁴²⁾。メトホルミンに関する RCT のみを対象としたメタ解析では、癌罹患リスクの有意な低下は示されなかった⁴³⁾。最近では、実際に癌治療におけるメトホルミンの有効性を検証した RCT の結果も報告されるようになった。乳癌の術後補助化学療法へのメトホルミン追加効果の検証を目的とする MA.32 試験は二重盲検ランダム化プラセボ対照第Ⅲ相試験で、3,649 名の糖尿病のない患者を対象に実施された⁴⁴⁾。被験者はメトホルミン群 (850 mg, 1 日 2 回) もしくはプラセボ群に振り分けられ、5 年間に服用した。結果は、主要アウトカムである無浸潤疾患生存期間および副次アウトカムの全生存期間や遠隔無再発生存期間、乳癌無再発期間のいずれにおいても有意差はみられなかった。ただし、これらの結果が糖尿病を有する乳癌患者にも当てはまるかどうかはわからないので注意したい。

特定の糖尿病治療薬が癌罹患リスクに影響を及ぼすか否かについての現時点でのエビデンスは限定的である。糖尿病治療薬と癌罹患リスクとの関連は十分に解明されておらず、添付文書などに示されている注意事項に留意しつつ、良好な血糖コントロールによるベネフィットを優先した治療が望ましい⁷⁾。

6. 癌治療中の糖尿病管理

わが国における検討では、癌患者が併存疾患として糖尿病を有する割合は 20.7% で、糖尿病との関連が推定される肝臓癌と膵臓癌ではそれぞれ 32.1% および 31.7% であった⁴⁵⁾。糖尿病患者が癌に罹患した場合、非糖尿病患者に比べて、短期・長期生存に関する予後が悪いことが報告されている^{46~48)}。

その理由は必ずしも明らかではなく、高血糖や高インスリン血症の関与、糖尿病の有無による癌治療法の選択や治療効果への影響など様々な要因が想定されている。計 9,872 名の患者を含む 12 研究のメタ解析では、高血糖の存在は全生存期間および無病生存期間の悪化と関連し、HR はそれぞれ 2.05 [1.67~2.51] および 1.98 [1.20~3.27] であった⁴⁹⁾。また、計 10,536 名の患者からなる 15 研究のメタ解析では、HbA1c が 7% 以上だと全死亡の相対リスクが 1.14 [1.03~1.27]、癌死亡は 1.68 [1.13~2.49]、癌再発は 1.68 [1.18~2.38] といずれも上昇していた⁵⁰⁾。糖尿病を有する癌患者では、糖尿病がない患者に比べて積極的な癌治療が施行されにくいことも報告されている^{51,52)}。

しかし、癌治療中の糖尿病管理のあり方については、周術期を除いてまだ十分に検討されてはいない。化学療法中や放射線療法中、あるいはエンドオブライフにおいては、血糖コントロール状況が予後と関連するか、さらに積極的な血糖コントロールが予後や QOL を改善するかは不明である。

癌治療による既存糖尿病の悪化や新規糖尿病発症にも注意が必要である。ステロイド薬の影響は言うまでもなく、最近では免疫チェックポイント阻害薬による 1 型糖尿病の発症が増加している⁵³⁾。このような状況を受けてイギリスでは、Joint British Diabetes Society for Inpatient Care と UK Chemotherapy Board による癌治療中の血糖コントロールに関する position statement が策定された⁵⁴⁾。今後わが国においても癌診療医との協働のもと、適切なガイドラインを作成し、癌治療中の糖尿病管理のよりいっそうの質向上を目指す必要があるだろう。

文献

- 1) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計ほか: 糖尿病の死因に関する委員会報告 アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001~2010 年の 10 年間, 45,708 名での検討. 糖尿病 59: 667-684, 2016
- 2) Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, et al: Trends in cause-specific mortality among adults with and with-

- out diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. *Lancet* **391**: 2430-2440, 2018
- 3) Pearson-Stuttard J, Bennett J, Chen YJ, et al: Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol* **9**: 165-173, 2021
 - 4) Larsson SC, Orsini N, Wolk A, et al: Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* **97**: 167901687, 2005
 - 5) Larsson SC, Orsini N, Brismar K, et al: Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* **49**: 2819-2823, 2006
 - 6) Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al: Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* **33**: 1674-1685, 2010
 - 7) 糖尿病と癌に関する委員会：糖尿病と癌に関する委員会報告. *糖尿病* **56**: 374-390, 2013
 - 8) 後藤 温, 能登 洋, 野田光彦ほか：糖尿病と癌に関する委員会報告 第2報. *糖尿病* **59**: 174-177, 2016
 - 9) Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al: Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* **166**: 1871-1877, 2006
 - 10) Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al: Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* **350**: g7607, 2015
 - 11) Sasazuki S, Charvat H, Hara A, et al: Diabetes mellitus and cancer risk: pooled analysis of eight cohort studies in Japan. *Cancer Sci* **104**: 1499-1507, 2013
 - 12) Carstensen B, Read SH, Friis S, et al: Diabetes and Cancer Research Consortium. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia* **59**: 980-988, 2016
 - 13) Goto A, Yamaji T, Sawada N, et al: Diabetes and cancer risk: a Mendelian randomization study. *Int J Cancer* **146**: 712-719, 2020
 - 14) Yuan S, Kar S, Cater P, et al: Is Type 2 Diabetes Causally Associated With Cancer Risk? Evidence From a Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Diabetes* **69**: 1588-1596, 2020
 - 15) Johnson JA, Bowker SL: Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* **54**: 25-31, 2011
 - 16) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type w diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**: 837-853, 1998
 - 17) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* **352**: 854-865, 1998
 - 18) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358**: 2545-2559, 2008
 - 19) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **360**: 129-139, 2009
 - 20) Advance Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **358**: 2560-2572, 2008
 - 21) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* **366**: 1279-1289, 2005
 - 22) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet* **373**: 2125-2135, 2009
 - 23) Yang X, Ko GT, So WY, et al: Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* **59**: 1254-1260, 2010
 - 24) Miao Jonasson J, Cederholm J, Eliasson B, et al: HbA1C and cancer risk in patients with type 2 diabetes--a nationwide population-based prospective cohort study in Sweden. *PLoS One* **7**: e38784, 2012
 - 25) Onitilo AA, Stankowski RV, Berg RL, et al: Type 2 diabetes mellitus, glycemic control, and cancer risk. *Eur J Cancer Prev* **23**: 134-140, 2014
 - 26) Kobayashi D, Kuriyama N, Hirano K, et al: Malignancy incidences by glycemic control among diabetic patients. *Endocr Connect* **7**: 1457-1463, 2018
 - 27) Luc AO, Ma RC, Lau ES, et al: Risk association of HbA1c variability with chronic kidney disease and cardiovascular disease in type 2 diabetes: prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Metab Res Rev* **29**: 384-390, 2013
 - 28) Li S, Nemeth I, Donnelly L, et al: Visit-to-visit HbA1c variability is associated with cardiovascular disease

- and microvascular complications in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* **43**: 426-432, 2020
- 29) Sheng CS, Tian J, Miao Y, et al: Prognostic significance of long-term HbA1c variability for all-cause mortality in the ACCORD trial. *Diabetes Care* **43**: 1185-1190, 2020
 - 30) Wightman SS, Sainsbury CAR, Jones GC: Visit-to-visit HbA1c variability and systolic blood pressure (SBP) variability are significantly and additively associated with mortality in individuals with type 1 diabetes: an observational study. *Diabetes Obes Metab* **20**: 1014-1017, 2018
 - 31) Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, et al: Association between HbA1c variability and mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* **28**: 494-499, 2014
 - 32) Saito Y, Noto H, Takahashi O, et al: Visit-to-visit Hemoglobin A1c variability is associated with later cancer development in patients with diabetes mellitus. *Cancer J* **25**: 237-240, 2019
 - 33) Mao D, Lau ESH, Wu H, et al: Risk associations of long-term HbA1c variability and obesity on cancer events and cancer-specific death in 15,286 patients with diabetes — a prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac* **18**: 100315, 2022
 - 34) Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al: Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* **52**: 1732-1744, 2009
 - 35) Jonasson JM, Ljung R, Tallback M, et al: Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* **52**: 1745-1754, 2009
 - 36) Colhoun HM: Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* **52**: 1755-1765, 2009
 - 37) Comers IN, Bowker SL, Majumdar SR, et al: Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* **185**: E675-E683, 2012
 - 38) ORIGIN Trial Investigators: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* **367**: 319-328, 2012
 - 39) Wu JW, Filion KB, Azoulay L, et al: Effect of long-acting insulin analogs on the risk of cancer: a systematic review of observational studies. *Diabetes Care* **39**: 486-494, 2016
 - 40) Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al: Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* **314**: 265-277, 2015
 - 41) Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al: Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **7**: e33411, 2012
 - 42) Suissa S, Azoulay L: Metformin and the Risk of Cancer: Time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* **35**: 2665-2673, 2012
 - 43) Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, et al: Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* **55**: 2593-2603, 2012
 - 44) Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al: Effect of Metformin vs Placebo on Invasive Disease-Free Survival in Patients With Breast Cancer: The MA.32 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **327**: 1963-1973, 2022
 - 45) Saito E, Goto A, Kanehara R, et al: Prevalence of diabetes in Japanese patients with cancer. *J Diabetes Investig* **11**: 1159-1162, 2020
 - 46) Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al: Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **300**: 2754-2764, 2008
 - 47) Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al: Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **33**: 931-939, 2010
 - 48) Ma J, Wang J, Ge L, Long B, Zhang J. The impact of diabetes mellitus on clinical outcomes following chemotherapy for the patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Acta Diabetol* **56**: 1103-1111, 2019
 - 49) Barua R, Templeton AJ, Seruga B, et al: Hyperglycemia and Survival in Solid Tumor: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **30**: 215-224, 2015
 - 50) Ling S, Sweeting M, Zaccardi F, et al: Glycosylated haemoglobin and prognosis in 10,536 people with cancer and pre-existing diabetes: a meta-analysis with dose-response analysis. *BMC Cancer* **22**: 1048, 2022
 - 51) van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, et al: Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. *Int J Cancer* **120**: 1986-1992, 2007
 - 52) Kanehara R, Goto A, Watanabe T, et al: Association between diabetes and adjuvant chemotherapy implementation in patients with stage III colorectal cancer. *J Diabetes Investig* **13**: 1771-1778, 2022
 - 53) Lo Preiato V, Salvagni S, Ricci C, et al: Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* **22**: 337-349, 2021
 - 54) Joharatnam-Hogan N, Chambers P, Dhatariya K, et al: A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer. *Diabet Med* **39**: e14636, 2021

トピックス 2：糖尿病と骨代謝

- 糖尿病患者は骨密度から予測される骨折リスクよりも実際の骨折リスクが高まっており、骨質劣化が関与していると考えられる。
- 糖尿病患者の骨折リスクには、糖尿病罹病期間、血糖コントロール、低血糖が関連する。
- 糖尿病治療薬のうち、チアゾリジン薬は特に女性において骨折リスクを上昇させることが示されている。
- 糖尿病患者に特化した骨粗鬆症の治療開始基準は設けられていないが、糖尿病患者では骨密度以外の骨折リスク因子の積極的な評価が必要である。

1. 糖尿病患者の骨折リスク

骨粗鬆症は骨強度の低下に関連して、骨折のリスクが増加する骨格疾患である。骨強度は骨密度と骨質の2つの要因からなる。骨密度は骨塩量で規定され、骨質は骨微細構造、骨代謝回転、微小骨折（マイクロクラック）の集積、骨組織の石灰化度などで規定される。骨粗鬆症患者数は高齢化に伴い増加しており、超高齢社会を迎えているわが国にとって、高齢糖尿病患者における骨粗鬆症や骨折への対策が重要な課題となっている。

インスリンやインスリン様成長因子（IGF-1）により活性化される細胞内シグナルは、骨芽細胞増殖を促進し骨形成・骨代謝回転の促進作用を有する¹⁾。したがって、インスリンが欠乏している1型糖尿病患者では非糖尿病患者よりも骨密度が低く、一方で過体重やインスリン抵抗性が主体である2型糖尿病患者では骨密度は相対的に高い²⁾。Vestergaard Pによると、骨密度から予測される大腿骨近位部骨折リスクは、1型糖尿病患者では1.42倍だが実際には6.94倍と高く、2型糖尿病患者でも予想リスク0.85倍に対し実際には1.38倍であった²⁾。すなわち、1型、2型にかかわらず糖尿病患者では骨質劣化が生じており、それも骨強度低下と骨折リスク上昇に関連していると考えられる。最近のメタ解析³⁾では、1型糖尿病では全骨折1.72倍（95%CI 1.36～2.19）、大腿骨近位部骨折4.01倍（95%CI 2.90～5.54）、上腕骨骨折2.20倍（95%CI 2.90～5.54）、腫骨骨折1.97倍（95%CI 1.24～3.14）、椎体骨折2.18倍（95%CI 1.85～2.57）と有意に骨折リスク増加がみられた。2型糖尿病においても全骨折1.19倍（95%CI 1.09～1.31）、大腿骨近位部骨折1.25倍（95%CI 1.15～1.35）、上腕骨骨折1.42倍（95%CI 1.20～1.67）、腫骨骨折1.15倍（95%CI 1.24～3.14）と有意な骨折リスク増加がみられた。一方、椎体骨折に関しては1.52倍（95%CI 0.93～2.50、 $p=0.097$ ）と有意な骨折リスク増加は認められなかった。欧米からの論文では2型糖尿病における椎体骨折のリスク上昇は認められないとするものが多い。一方、日本からの論文では2型糖尿病は男女ともに椎体骨折のリスク因子であるとされ、生活習慣や人種差が影響している可能性が示唆される⁴⁾。

骨質劣化の機序としては、①骨代謝回転の低下^{5,6)}、②終末糖化産物（advanced glycation endproducts：AGEs）架橋の増加によるコラーゲン強度の低下^{7,8)}、③骨微細構造の異常（海綿骨スコア（trabecular bone score：TBS）の低下⁹⁾、④皮質骨多孔性の増加¹⁰⁾、などがあげられる。糖尿病患者では、これらの要因が複合的に重なり合って骨質劣化が進むと考えられている。

2. 糖尿病患者の骨折リスク増加に関連する因子

骨折リスクの評価には骨密度が用いられ、FRAX (fracture risk assessment tool) スコアと組み合わせて使用されることも多い。しかしながら2型糖尿病においては、骨密度とFRAXによる骨折リスク評価が過小評価となると報告されている¹¹⁾。糖尿病患者の骨折リスクには、糖尿病罹病期間、血糖コントロール、低血糖が関連するとされている。糖尿病罹病期間が10年以上の患者は非糖尿病患者と比較して、主要骨粗鬆性骨折のリスクが1.34倍(95%CI 1.17~1.54)に増加し、10年未満の糖尿病患者では非糖尿病患者と同等であった。また、非糖尿病患者と比較した大腿骨近位部骨折のリスクは糖尿病罹病期間が長いほど増加し、10年以上の糖尿病患者では1.94倍(95%CI 1.54~2.44)であった¹²⁾。Rotterdam研究では、HbA1c 7.5%未満の糖尿病患者の骨折発生率は非糖尿病患者と同等であったのに対し、HbA1c 7.5%以上では非糖尿病患者より骨折リスクが1.47倍(95%CI 1.12~1.92)高だけでなく、HbA1c 7.5%以上と7.5%未満の患者間にも骨折リスクに有意な差があったと報告されている¹³⁾。最近の報告では、HbA1c 8%以上の2型糖尿病患者はHbA1c 7%未満と比較して大腿骨近位部骨折のリスクが25%増加するのみならず、HbA1cの変動が大きいかも大腿骨近位部骨折のリスク因子であると報告された¹⁴⁾。また、重症低血糖と大腿骨近位部骨折との関連をみた観察研究においては、重症低血糖を起こした患者はその後の大腿骨近位部骨折のリスクが1.71倍(95%CI 1.35~2.16)に増加しており、低血糖による転倒が骨折リスク増加に寄与する可能性が示唆されている¹⁵⁾。日本糖尿病学会の「高齢者糖尿病診療ガイドライン」では、特にインスリンやSU薬など低血糖リスクのある薬剤を使用中で日常生活動作や認知機能の低下した患者では、低血糖のリスクを減らすべく血糖コントロールの目標値を緩和している。低血糖による転倒・骨折のリスクを減少させるためにも、上記目標値を念頭に置いて症例毎に治療目標を設定する必要がある。また、日本人糖尿病患者のデータでは観察研究ではあるが、4,706名の2型糖尿病患者において既往最大体重からの減少率が大きいほど脆弱性骨折発症リスクが増加することが示された¹⁶⁾。

3. 糖尿病治療薬と骨折リスク

糖尿病治療薬で骨折リスクとの関連が確立しているのはチアゾリジン薬のみである。チアゾリジン薬は間葉系幹細胞を脂肪細胞に分化誘導する一方で、骨芽細胞への分化抑制作用が示されている。チアゾリジン薬の骨折への影響を検討したメタ解析¹⁷⁾では、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン投与で骨折の相対リスクは1.47倍(95%CI 1.27~1.69)に増加した。男女別の検討では、男性では骨折の相対リスクは増加していなかったのに対し、女性では1.94倍(95%CI 1.60~2.35)と有意に増加した。さらに女性において、チアゾリジン薬により骨密度の変化率は、腰椎-0.49%(95%CI -0.66~-0.32)、大腿骨近位部-0.33%(95%CI -0.52~-0.14)と低下がみられたと報告されている。日本で行われたJ-DOIT3試験で報告された有害事象のなかから、骨折事象について分析した結果においても、女性ではピオグリタゾン投与が骨折リスク因子であることが示された¹⁸⁾。一方、メトホルミンはAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の活性化作用を有する薬剤であるが、AMPKは糖代謝の改善のみならず骨代謝にも寄与しており、破骨細胞の分化抑制、骨芽細胞の分化促進といった効果が報告されている¹⁹⁾。実臨床においても、最近のメタ解析ではメトホルミンは骨折リスクを減少させる^{20,21)}と報告されており、今後さらなるデータの集積が待たれる。インスリンの使用は前述のように骨形成促進に働くが、低血糖による転倒を起こしやすいことから実臨床ではインスリン使用者の

骨折リスクは高いと報告されている^{20,22)}。SU薬でも骨折リスクを増加させると報告されており、インスリンと同様に低血糖による転倒の関与が示唆されている²⁰⁾。DPP-4阻害薬は骨折リスクを減少させたという報告²³⁾があるが、その後のメタ解析では骨折リスクは不変^{24~26)}という結果が得られている。GLP-1受容体作動薬についても骨折リスクに影響を及ぼさないと報告されている²⁶⁾。SGLT2阻害薬については、CANVAS studyでカナグリフロジンにより骨折が増加したと報告されたが²⁷⁾、CANVAS-R studyでは骨折増加はみられておらず²⁸⁾、カナグリフロジンとGLP-1製剤を比較した検討でも骨折率に差がなく²⁹⁾、SGLT2阻害薬のメタ解析でも骨折リスクの増加は認められなかった²⁶⁾。インクレチン関連薬やSGLT2阻害薬の骨折リスクへの影響については、さらなる臨床データの集積が必要である。

4. 糖尿病患者の骨粗鬆症に対する治療

現時点では糖尿病患者に特化した骨粗鬆症の治療開始基準は設けられていない。しかし、糖尿病患者では骨密度に依存しない骨折リスクの寄与が大きいことより、骨密度以外の骨折リスク因子の評価が必要である。国際骨粗鬆症財団 (IOF) のワーキンググループから骨脆弱性に対するマネジメントの試案が発表されている³⁰⁾。この試案では骨密度のTスコアが-2.0未満から薬物治療開始が推奨されている他、糖尿病ではFRAXの骨折予測が過少評価になることを鑑みて、FRAXを使用する場合には年齢を10歳加える、骨密度を0.5差し引くといった補正が提案されている。わが国では、「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド2019年版」において、骨密度がYAMの70%より大きく80%未満の2型糖尿病において、骨折リスクが高い場合(罹病歴10年以上、HbA1c 7.5%以上、インスリン使用、閉経後女性のチアゾリジン使用、喫煙、重症低血糖が危惧される薬剤使用、転倒リスクが高い)には薬物治療の開始を提案している³¹⁾。また、糖尿病管理が骨折リスクを低下させるというエビデンスはないが、上述のようにHbA1c不良は骨折リスク増加と関連するため、低血糖を回避しつつ適切に血糖をコントロールすることにより骨折リスクを減少できる可能性がある。系統的レビューによると、ビスホスホネート製剤、選択的エストロゲン受容体モデュレーター (SERM)、副甲状腺ホルモン薬、抗NF- κ B活性化受容体リガンド (RANKL) 抗体薬の効果は、糖尿病患者であっても非糖尿病患者と同等であると報告されている³²⁾。FREEDOM/FREEDOM extension研究のサブ解析では、糖尿病を有する閉経後女性において、デノスマブは腰椎ならびに大腿骨の骨密度を有意に増加させ、椎体骨折リスクを有意に減少させることが示された³³⁾。以上の知見より、糖尿病を有する骨粗鬆症患者に対する治療は一般的な原発性骨粗鬆症治療に準ずるとされている³⁴⁾。今後、糖尿病患者における骨粗鬆症薬物治療の選択についてさらなる検討が望まれる。

文献

- 1) Xi G, Shen X, Rosen CJ, Clemmons DR: IRS-1 Functions as a Molecular Scaffold to Coordinate IGF-1/IGFBP-2 Signaling During Osteoblast Differentiation. *J Bone Miner Res* **31**: 1300-1314, 2016
- 2) Vestergaard P: Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* **18**: 427-444, 2007
- 3) Dou J, Wang J, Zhang Q: Differences in the roles of types 1 and 2 diabetes in the susceptibility to the risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* **13**: 84, 2021
- 4) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al: Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* **24**: 702-709, 2009
- 5) Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, et al: MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* **176**: R137-R157, 2017

- 6) Tonks KT, White CP, Center JR, et al: Bone Turnover Is Suppressed in Insulin Resistance, Independent of Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* **102**: 1112-1121, 2017
- 7) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al: Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 1013-1019, 2008
- 8) Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al: Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **94**: 2380-2386, 2009
- 9) Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al: Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* **25**: 1969-1973, 2014
- 10) Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al: Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* **28**: 313-324, 2013
- 11) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al: Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* **305**: 2184-2192, 2011
- 12) Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM, et al: Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* **101**: 4489-4496, 2016
- 13) Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al: High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* **36**: 1619-1628, 2013
- 14) Lui DTW, Lee CH, Chan YH, et al: HbA1c variability, in addition to mean HbA1c, predicts incident hip fractures in Chinese people with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* **31**: 1955-1964, 2020
- 15) Hung YC, Lin CC, Chen HJ, et al: Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Osteoporos Int* **28**: 2053-2060, 2017
- 16) Komorita Y, Iwase M, Fujii H, et al: Impact of Body Weight Loss From Maximum Weight on Fragility Bone Fractures in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care* **41**: 1061-1067, 2018
- 17) Zhu ZN, Jiang YF, Ding T: Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* **68**: 115-123, 2014
- 18) Sasako T, et al: Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Sub-analysis of the J-DOIT3 Study *J Clin Endo Metab* **106**: e2116-e2128, 2021
- 19) Aung M, Amin S, Gulraiz A, et al: The Future of Metformin in the Prevention of Diabetes-Related Osteoporosis. *Cureus* **12**: e10412, 2020
- 20) Hidayat K, Du X, Wu MJ, Shi BM: The use of metformin, insulin, sulphonylureas, and thiazolidinediones and the risk of fracture: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev* **20**: 1494-1503, 2019
- 21) Salari-Moghaddam A, Sadeghi O, Keshteli AH, et al: Metformin use and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* **30**: 1167-1173, 2019
- 22) Losada E, Soldevila B, Ali MS, et al: Real-world antidiabetic drug use and fracture risk in 12,277 patients with type 2 diabetes mellitus: a nested case-control study. *Osteoporos Int* **29**: 2079-2086, 2018
- 23) Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* **34**: 2474-2476, 2011
- 24) Mamza J, Marlin C, Wang C, et al: DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with Type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **116**: 288-298, 2016
- 25) Fu J, Zhu J, Hao Y, et al: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep* **6**: 29104, 2016
- 26) Hidayat K, Du X, Shi BM: Risk of fracture with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in real-world use: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* **30**: 1923-1940, 2019
- 27) Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al: Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **101**: 157-166, 2016
- 28) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **377**: 644-657, 2017
- 29) Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, et al: Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin: a Cohort Study. *Ann Intern Med* **170**: 155-163, 2019
- 30) Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al: Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* **29**: 2585-2596, 2018
- 31) 日本骨粗鬆症学会：生活習慣病における骨折リスク評価委員会．生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド 2019 年版．ライフサイエンス出版．2019

- 32) Anagnostis P, Paschou SA, Gkekakos NN, et al: Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Endocrine* **60**: 373-383, 2018
- 33) Ferrari S, Eastell R, Napoli N, et al: Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. *Bone* **134**: 115268, 2020
- 34) Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, et al: Type 2 Diabetes and Osteoporosis: a Guide to Optimal Management. *J Clin Endocrinol Metab* **102**: 3621-3634, 2017

トピックス 3-a : 膵臓移植

- 膵臓移植は当初成績不良であったが、手技の確立、強力な免疫抑制薬の開発などにより、成績も向上し、現在世界では70,000例近くの症例数がある。
- 世界的にもわが国においても、膵臓移植の80%以上が膵腎同時移植である。
- 膵臓移植後の最も注意すべき合併症は膵グラフトの静脈血栓症であり、移植後早期の膵グラフト廃絶の主因であり、抗血栓療法などの対策が肝要である。

膵臓移植は重症糖尿病、特に1型糖尿病に対する根治療法として臨床応用されている。1966年にミネソタ大学で開始された膵臓移植¹⁾は、当初は成績不良であったが、手技の確立、強力な免疫抑制薬の開発などにより、現在は良好な成績に達している。

膵臓移植は、ドナーにより脳死、心停止、生体膵臓移植に大別され、腎移植との関係により3つのカテゴリー、膵腎同時移植 (SPK)、腎移植後膵臓移植 (PAK)、膵臓単独移植 (PTA) に分類される。世界的にもわが国でも80%以上がSPKである。

International Pancreas Transplant Registry (IPTR) に登録されている膵臓移植数は2020年末までにアメリカ34,998例、アメリカ以外28,873例の計63,871例である²⁾。成績も年々向上し、2017~2021年のアメリカの1年患者生存率は膵腎同時移植で96.8%、1年膵臓生着率も91.4%と良好であり、膵臓移植は重症糖尿病の治療法として確立されている³⁾。一方、世界初の生体膵臓移植もミネソタ大学で1979年に施行された⁴⁾。1994年にミネソタ大学で行われた生体SPKで膵・腎ともに10年以上の生着が得られている⁵⁾。

わが国では、1984年筑波大学で脳死ドナーからの最初の膵臓移植が行われた⁶⁾。その後東京女子医大を中心に心停止ドナーからの14例の膵臓移植が行われた。1997年10月「臓器の移植に関する法律 (臓器移植法)」が施行され、2000年4月に法施行後1例目の脳死下膵臓移植 (SPK) が大阪大学で行われ⁷⁾、2021年末までに膵臓移植実施21認定施設 (表1) において488例の膵臓移植が実施されている。内訳は脳死下458例、心停止下3例、生体27例である。わが国の脳死ドナーは欧米に比し圧倒的に少なく、その条件も悪い。しかし2021年末までに実施された461例の脳死・心停止膵臓移植のデータでは膵臓移植患者5年生存率は92.5%、膵臓、腎臓の5年生着率は77.0%、89.2%と良好である⁸⁾。

生体膵臓移植も2004年1月にわが国初の生体膵臓移植が行われ⁹⁾、2021年末現在27例施行されている。千葉東病院で施行した16例の生体SPK (6例がABO血液型不適合) の成績を示すと、移植後最長15年以上経過し、全例生存し、14例 (87.5%) がインスリン離脱、16例 (100%) が透析離脱した。ドナー16例も糖尿病、腎不全などの合併症なく社会復帰している¹⁰⁾。

脳死膵臓移植 (SPK) 手術は左腸骨窩に腎移植、右腸骨窩に膵臓移植を行う。移植片の動静脈を外腸骨動静脈に吻合、移植片十二指腸をレシピエントの小腸または膀胱に吻合する。免疫抑制薬はカルシニューリン阻害薬 (タクロリムスなど)、代謝拮抗薬 (ミコフェノール酸モフェチルなど)、ステロイド (プレドニゾロンなど) を用い、導入療法としてバシリキシマブやサイモグロブリンを使用する。移植後の最も重要な合併症は静脈血栓であり、抗凝固療法を行うことが多い。

表 1 膵臓移植実施認定施設 (膵臓移植中央調整委員会, 2022 年 10 月 1 日現在)

北海道大学病院, 東北大学病院, 東京女子医科大学病院, 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院, 大阪大学医学部附属病院, 福島県立医科大学附属病院, 神戸大学医学部附属病院, 広島大学病院, 九州大学病院, 京都府立医科大学附属病院, 東京医科大学八王子医療センター, 新潟大学医歯学総合病院, 藤田医科大学病院, 香川大学医学部附属病院, 獨協医科大学病院, 京都大学医学部附属病院, 長崎大学病院, 埼玉医科大学総合医療センター, 琉球大学病院, 筑波大学附属病院, 自治医科大学附属病院 (以上 21 施設)

脳死, 生体膵臓移植はともに良好な成績を示し, 1 型糖尿病の根治療法としての臨床的有効性は明らかである. 今後は, 血栓症, 拒絶反応, 感染症などの合併症対策に加え, わが国の圧倒的なドナー不足の解消が最大の課題といえる.

文献

- 1) Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al: Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* **61**: 827-837, 1967
- 2) Gruessner A, Gruessner RW: The 2022 International Pancreas Transplant Registry Report-A Review. *Transplant Proc* **54**: 1918-1943, 2022
- 3) Gruessner RW: The current status of Pancreas Transplantation. Presented in the 58th JST2022 congress, Nagoya, 2022.10.14. 移植 in press
- 4) Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS: Living-related donor segmental pancreatectomy for transplantation. *Transplant Proc* **12**: 19-25, 1980
- 5) Gruessner RW, Sutherland DE: Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors - the first two successful cases. *Transplantation* **61**: 1265-1268, 1996
- 6) 深尾 立, 大塚雅昭, 岩崎秀生ほか: 同種膵腎同時移植の一例. 移植 **21**: 331-340, 1986
- 7) 伊藤壽記, 杉谷 篤, 石橋道男ほか: 臓器移植法実施後に施行された脳死下膵腎同時移植の 1 症例. 移植 **36**: 174-183, 2001
- 8) 富丸慶人, 伊藤壽記, 剣持 敬: 本邦膵移植症例登録報告 (2022). 日本膵・膵島移植学会「膵臓移植班」膵臓移植症例登録委員会事務局. 移植 in press
- 9) 剣持 敬, 浅野武秀, 西郷健一ほか: わが国初の生体部分膵・腎同時移植の 1 症例. 移植 **40**: 466-472, 2005
- 10) Kenmochi T, Asano T, Maruyama M, et al: Living donor pancreas transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **17**: 101-107, 2010

トピックス 3-b : 膵島移植

- 膵島移植はドナーの膵臓から分離した膵島を経皮経肝的にレシピエントの門脈内へ輸注し肝臓内へ移植する組織移植である。
- 糖尿病専門医によっても良好な血糖コントロールを達成できないインスリン分泌が枯渇した糖尿病患者を対象に保険診療として行われている。
- 糖反応性インスリン分泌の回復により、血糖変動が安定し低血糖頻度の減少と平均血糖の低下が得られる。
- 膵全摘が必要な膵良性疾患においては、摘出した自己膵由来膵島を自家移植し術後糖尿病の軽減を期待する自家膵島移植が先進医療 B として行われている。

膵島移植は、ドナーの膵臓から分離した膵島をレシピエントの門脈内に輸注する組織移植である。内因性インスリン分泌能が高度に低下（随時血清 CPR<0.2ng/mL）した糖尿病患者で、専門的治療によっても血糖変動の不安定性が大きく、重症低血糖のため良好な血糖コントロールを達成できない症例を対象に保険診療として行われている。膵臓移植のような長期にわたるインスリン離脱は困難だが、血糖変動の安定化に伴う低血糖頻度の減少や平均血糖値の低下が期待される。免疫抑制薬などによる副作用は膵臓移植と同様に考慮すべきであるが、移植手技自体は低侵襲であり重篤な有害事象は生じていない。

膵島移植は 1970 年代に始まったが、当初の成績は不良であった^{1,2)}。2000 年に、カナダのアルバータ大学から、ステロイドを含まない免疫抑制療法と脳死ドナーからの複数回移植とを組み合わせたエドモントンプロトコルにより、1 型糖尿病患者 7 名全員がインスリン離脱したことが報告され、膵島移植がインスリン依存性糖尿病の現実的な治療として検討されるようになった³⁾。

その後の追跡調査では、移植 5 年後のインスリン離脱率は 1 割に低下したが、約 8 割の症例においては血中 C ペプチド陽性により移植膵島の生着が確認された⁴⁾。欧米 9 施設による多施設共同研究では、移植後 1 年のインスリン離脱率は 44%であったが、72%の症例においては移植膵島の生着が確認された⁵⁾。いずれの報告においても膵島生着例においては、HbA1c の低下、血糖変動の安定化、低血糖頻度の減少と重症低血糖の消失が認められた^{4,5)}。

日本では、2004 年から 2007 年まで、エドモントンプロトコルに準じた膵島移植が心停止ドナーから 18 症例（男性 5 例、女性 13 例）に対して 34 回行われた⁶⁻⁸⁾。移植回数は 1 回 8 名、2 回 4 名、3 回 6 名であり、2 回移植の 1 例と 3 回移植の 2 例において一時的なインスリン離脱が達成された^{7,8)}。膵島生着率は、初回移植後 1, 2, 5 年時において、それぞれ 72.2%、44.4%、22.2%であり、欧米と同様に、生着例では HbA1c の改善と重症低血糖の消失が認められた^{7,8)}。

複数回移植の必要性和長期生着の維持が課題とされていたが、免疫抑制の導入療法として抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG：anti-human thymocyte Immunoglobulin）や抗 TNF- α 受容体制剤（エタネルセプト）を用い、維持療法として低用量カルシニューリン阻害薬（タクロリムス）に mTOR 阻害薬（シロリムス）または代謝拮抗薬（ミコフェノール酸モフェチル）の組

み合わせを用いることで、1型糖尿病患者8名全員が1人のドナーからの1回の膵島移植でインスリン離脱を達成したことが、アメリカのミネソタ大学から報告された⁹⁾。このプロトコルを用い、重症低血糖発作を伴うインスリン分泌枯渇成人1型糖尿病患者を対象として、多施設共同第Ⅲ相臨床試験が北米8施設において行われた。主要評価項目(HbA1c 7.0%未満かつ重症低血糖の消失)の達成率は、1年後87.5%、2年後71%と高く、HbA1c中央値は移植前7.2%から移植後1、2年でともに5.6%にまで低下し、低血糖認識能の回復が認められている¹⁰⁾。

本邦でも2012年より、上記に準じたプロトコルを用いて、重症低血糖発作を伴うインスリン分泌枯渇糖尿病症例を対象とした膵島移植が先進医療Bとして行われた。主要評価項目(初回移植から1年後にHbA1c 7.4%未満かつ初回移植後90日から365日にかけて重症低血糖発作の消失)の達成率は8例中6例(75%)と良好であり、重篤な有害事象も確認されず、2020年4月には「同種死体膵島移植術」として保険収載にいたった¹¹⁾。保険診療下での膵島移植は「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づく第一種再生医療等として各移植施設が特定認定再生医療等委員会の承認を受けて行われている。

疼痛コントロール困難な慢性膵炎や膵動静脈奇形に対して膵全摘術を施行した場合、除痛や膵炎抑制効果が得られる一方で、インスリン依存性糖尿病をきたしてしまう。自家膵島移植は、このような膵全摘を必要とする膵良性疾患に対して、全摘された自己膵から膵島を分離し、門脈経由で肝臓内へ自家移植することにより術後糖尿病の軽減効果を期待するものであり、免疫抑制薬は不要である¹²⁾。世界で1,200例以上の自家膵島移植が行われており、移植5年後の生着率は60%以上となっている(<https://citregistry.org>より)。本邦の臨床試験でも、移植患者5名全例において膵炎の除痛、自家膵島の生着と重症低血糖回避に効果が認められた¹³⁾。現在、慢性膵炎などに対する膵全摘術に伴う自家膵島移植が先進医療Bとして開始されており、移植後の血糖コントロールや疼痛抑制効果、QOL、安全性などが評価される予定である。

文献

- 1) Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, et al: Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc* 9: 233-236, 1977
- 2) Brendel M, Hering B, Schulz A, R. B. International Islet Transplant Registry report. Giessen, Germany: University of Giessen, p.1-20, 1999
- 3) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343: 230-238, 2000
- 4) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al: Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54: 2060-2069, 2005
- 5) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355: 1318-1330, 2006
- 6) Kenmochi T, Asano T, Maruyama M, et al: Clinical islet transplantation in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16: 124-130, 2009
- 7) Saito T, Gotoh M, Satomi S, et al: Islet transplantation using donors after cardiac death: report of the Japan Islet Transplantation Registry. *Transplantation* 90: 740-747, 2010
- 8) Anazawa T, Saito T, Goto M, et al: Long-term outcomes of clinical transplantation of pancreatic islets with uncontrolled donors after cardiac death: a multicenter experience in Japan. *Transplant Proc* 46: 1980-1984, 2014
- 9) Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, et al: Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 293: 830-835, 2005
- 10) Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al: Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care* 39: 1230-1240, 2016

-
- 11) 伊藤泰平, 明石優美, 劍持 敬: 膵島移植症例登録報告 (2021). 移植 **56**: 261-264, 2021
 - 12) 後藤昌史: 【膵 β cell replacement therapy の最前線】 自家膵島移植の現況. 日本消化器病学会雑誌 **115**: 706-712, 2018
 - 13) Shimoda M, Chujo D, Kurokawa T, et al: Efficacy and safety of total pancreatectomy with islet autotransplantation: a clinical study in Japan. J Diabetes **13**: 940-942, 2021

トピックス 4：日本における大規模臨床試験

- J-DOIT1 において、糖尿病発症ハイリスク者への電話を用いた非対面式介入による糖尿病発症予防効果が検討され、限定的ではあるが効果が示唆された。
- J-DOIT2 において、治療中断の抑制策が、治療中断のみならず血糖コントロールや診療の質も向上させることが示された。
- J-DOIT3 において、ガイドラインに基づく標準診療を上回る目標設定を行い、血糖、血圧、脂質、体重、生活習慣に介入することで、脳血管障害、腎、網膜症を減少させ得ることが示唆された。
- JDCP や J-DREAMS など日本人の観察研究やレジストリー研究が進行中である。

1. J-DOIT1

糖尿病ハイリスク者に対して行う強力な生活習慣介入が発症予防に有効であることは、多くの臨床研究で実証されている。それでは real world ではどうであろうか。健診でみつかった多数のハイリスク者を対象に、どのような介入方法が实际的で、どれだけの効果が期待できるであろうか。これを明らかにするため、2007年3月～2012年3月までの期間、「糖尿病予防のための戦略研究1 (J-DOIT1)」が実施され、電話を用いた非対面式介入の効果が検討された。研究には、職域や地域などの健診実施組織43団体が参加した。2006年度の健診結果から、20～65歳のハイリスク者(空腹時血糖値：100～125mg/dL)が抽出され、介入群(1,367人)、自立群(1,240人)として登録された。介入群には1年間にわたって、①運動の習慣化、②体重管理、③食物繊維の摂取、④適正飲酒を目標に、電話介入が行われた。介入は民間企業3社に委託され、各社の保健師などが担当する対象者にそれぞれの会社が作成したプログラムを用いて行った。1回の電話時間は20分程度、電話回数は、年に3回、6回、10回と会社により異なった。一方自立群は電話介入を受けず、自力で糖尿病予防に取り組んだ。介入終了後、毎年健診とアンケート調査により、平均5.5年間追跡された。その結果、全例について解析すると累積糖尿病発症率は両群で差がなかった(介入群9.3% vs. 自立群9.7%、ハザード比(HR)1.00(95%CI 0.74～1.34)。しかし3社個別に解析すると、電話回数が10回では発症が41%有意に抑制された。電話を用いた非対面式介入は多くの対象者に個別的な介入が可能であり、働き盛りの年齢層も参加しやすい。民間の力を利用した電話介入により糖尿病発症を予防した本研究は世界ではじめてであり、糖尿病予防戦略に重要なエビデンスを提供した¹⁾。

2. J-DOIT2

J-DOIT2は2型糖尿病患者の治療中断を減少させるための研究であり、かかりつけ医へ通院している糖尿病患者への受診勧奨、療養指導と、かかりつけ医への診療支援を介入手段としている。全国11地域の医師会の参加を得て、192名のかかりつけ医に通院する2,200人(診療支援群954人、通常診療群1,246人)の被験者が解析対象であった。その結果、主要評価項目である受診中断は63%低下し、介入の効果は有意であった。また、介入による診療の質指

標の上昇も有意に認められたことが確認され、報告されている。さらに、HbA1cとBMIの低下も介入群で有意に大きかった²⁾。

このように望ましい結果が得られたことから、かかりつけ医の診療現場をフィールドとして受診中断の抑制を図るための介入方法を確立するという本研究の目的は十分に達成されたと考えられる。また、この研究の結果などに基づき、糖尿病患者の受診中断対策のためのマニュアルも作成されている。

3. J-DOIT3

J-DOIT3は、45歳から69歳までの2型糖尿病で高血圧か脂質異常症のある患者2,542名を、現在のガイドラインに沿った治療を施す従来療法群(目標：HbA1c<6.9%、血圧<130/80mmHg、LDL-C<120mg/dL〔心血管病の既往がある場合は<100mg/dL〕)とより厳格なコントロールを目指す強化療法群(目標：HbA1c<6.2%、血圧<120/75mmHg、LDL-C<80mg/dL〔心血管病の既往がある場合は<70mg/dL〕)とにランダムに割り付けた³⁾。

ベースラインの年齢は59歳、糖尿病罹病期間は約8.5年、BMIは25弱、HbA1cは約8.0%、血圧は約134/80mmHg、LDL-Cは約125mg/dLで、11%心血管病の既往者が含まれていた。また、喫煙者が従来療法群より強化療法に有意に多く含まれていた(21.0% vs. 25.8%)。最終的に従来療法群と強化療法群の各パラメータの平均は、HbA1c(7.2% vs. 6.8%)、血圧(129/74mmHg vs. 123/71mmHg)、LDL-C(104mg/dL vs. 85mg/dL)でいずれも有意に強化療法群で改善していた。主要評価項目は「全死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈および脳動脈血行再建術」で、副次評価項目は「全死亡、心筋梗塞、脳卒中、腎症の発症・進行、網膜症の発症・進行、下肢血管病変(下肢切断、血行再建術)」であった。中央値8.5年の介入の結果、強化療法によって主要評価項目については統計学的に有意でないものの19%の減少($p=0.094$)を認めたが、あらかじめ定められた喫煙などの因子で調整すると24%の有意な減少($p=0.042$)となった²⁾。主要評価項目のコンポーネントである全死亡、冠動脈イベント(心筋梗塞+冠動脈再建術)に有意差はなかったが、事後解析で脳血管イベント(脳卒中+脳血管再建術)は強化療法によって58%有意に抑制されていた($p=0.002$)。副次評価項目については、腎症が32%($p<0.0001$)、網膜症が14%($pp=0.046$)有意に抑制されていた⁴⁾。

主要評価項目について補正前には有意差を認めなかったことについて、従来療法のコントロールも極めて良好であったこと、強化療法群でいくつかの項目で目標に達しなかったこと、心血管死が極めて少なかったこと、血行再建をエンドポイントに加えたことなどが考えられた。一方で、重症低血糖を起こさずに(8.5年間で従来療法群4例、強化療法群7例)良好な血糖コントロールを得ることができることが示され、現在のガイドラインよりも厳格な介入で現状より脳血管障害、腎症、網膜症を減少させられる可能性が示唆された。

腎エンドポイント(微量アルブミン尿の発生、顕性アルブミン尿の発生、血清クレアチニンの倍化)も32%減少していたが(HR 0.68, 95%CI 0.56~0.82)、これは主に微量アルブミン尿の発生減少の寄与が大きく、試験組入1年後のHbA1cが高いほど腎エンドポイントが発生しやすいことが報告され⁵⁾、他のサブ解析に関しても今後報告される予定である。

4. JDCP study

JDCP studyは、日本の1型・2型糖尿病患者を対象とし、追跡期間中に発症した糖尿病合併症のリスクファクターを示すことを目的とした大規模前向き観察研究である。対象は2007

年6月～2009年11月に全国の464医療機関に通院中の40～75歳未満の患者6,338人(2型糖尿病94%)、主要評価項目は腎症、網膜症、神経障害、大血管症、歯周病の発症・進行とした。

患者背景は、2型糖尿病では、平均年齢61歳、男性60%、平均罹病期間11年、BMI24.5、糖尿病の家族歴あり53%であった。治療内容は、食事療法10%、経口血糖降下薬62%、インスリン療法(経口血糖降下薬併用を含む)28%で、経口血糖降下薬は、SU薬(44%)、ビッグアナイド薬(34%)が使用されていた。1型糖尿病では、平均年齢56歳、男性44%、平均罹病期間12年、BMI22.1、糖尿病の家族歴あり32%であった。平均インスリン使用量は33単位/日、0.58単位/kg/日で、90%が強化療法(頻回注射法87%、CSII3%)を行っていた。

登録時の平均HbA1cは2型7.4%、1型7.8%、HbA1c7%未満達成の割合はそれぞれ41%および25%であった。平均血圧は2型130/75mmHg、1型125/72mmHgで、130/80mmHg未満に達していたものは41%および56%であった。糖尿病合併症のリスク因子の解析に十分なイベント発生数が得られたと判断し、2017年11月に追跡を終了した(平均観察期間5.8年)。大血管症(冠動脈疾患、心不全による入院、脳血管障害、末梢動脈疾患)に関する報告が一部なされており⁶⁾、大血管症の既往有り(634人)と既往なし(5,704人)の通算8年の大血管症の発生率はそれぞれ21.5%と7.2%であった。男性、年齢、糖尿病罹病年数、HbA1c高値、高LDL-Cが両群共通の大血管症の危険因子であり、収縮期血圧高値、低HDL-Cは大血管症の既往なし群でのみ危険因子であった。今後も他のアウトカムに関する報告がなされる予定である。

5. J-DREAMS

わが国の糖尿病患者は増加を続けており、またその合併症によって健康寿命の短縮や医療費の増大など国民の健康や国の財政に及ぼす影響は非常に大きい。一方、糖尿病治療の改善によって、合併症の発症率や糖尿病患者の平均寿命が延伸しているという海外のデータも多くみられるようになってきている。残念ながら、わが国にはこれを検証できるデータベースが存在せず、人工透析を除けば合併症の発症率や有病者数なども明らかではない。現在の糖尿病患者の診療実態や合併症の発症状況を明らかにし、これに基づいた治療法の改善や政策提言などを行うためには、大規模なデータベース構築が必須である。このような観点から、日本糖尿病学会(Japan Diabetes Society: JDS)と国立国際医療研究センター(National Center for Global Health and Medicine: NCGM)は共同事業として、糖尿病学会の認定教育施設に参加を募り、大規模データベースの構築を2015年から開始している。このようなデータベースとしては、検査データや処方および電子カルテの記載とデータベースがシームレスに連動しているシステムが理想的である。一方現在では、厚生労働省標準的医療情報交換推進事業で開発され、国立大学病院をはじめとする大規模病院を中心に配備されているSS-MIX2(Standardized Structured Medical record Information eXchange 2)というシステムを用いると、患者の基本情報、採血・尿検査結果、処方された薬剤、病名などの診療情報を病院情報システムから共通の形式で格納(標準化ストレージ)でき、電子カルテベンダーの垣根を超えてデータを収集することが可能となっている。そこで、JDSの認定教育施設のなかでSS-MIX2が採用されている病院において、そのシステムを用い効率的に診療情報を収集することで糖尿病大規模データベースの構築を行うことを目的とした「診療録直結型全国糖尿病データベース事業」[Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic

Medical record System : J-DREAMS) を開始した。J-DREAMS では、病歴・合併症・体重や血圧などの身体所見など日常の診療項目を構造化し SS-MIX2 拡張ストレージに送ることができる糖尿病標準診療テンプレートを電子カルテ上に組み込み、これを使って診療することで、診療内容が SS-MIX2 拡張ストレージを経由してデータベースに収集される仕組みになっている⁷⁾。併せて標準化ストレージに格納された年齢や性別といった患者基本情報、採血・尿の検査結果、処方された薬剤なども同時に収集している。拡張ストレージに格納されたテンプレートの記載内容と、標準化ストレージに格納された関連データが自動または手動で定期的に抽出され、連結可能匿名化・暗号化されたうえで、NCGM の糖尿病クラウドセンターに送信される。また、糖尿病クラウドセンターに蓄積されたデータは解析センターにて解析される。2022 年度末で、大学病院を中心に 70 施設の参加を得て、すでに約 9 万 4,000 例が登録されている (<http://jdreams.jp>)。そのうち、4,000 名以上が 1 型糖尿病であるというこれまでにない糖尿病データベースになっている。合併症の併存割合なども報告されており⁸⁾、今後もこのデータベースを用いた実臨床に即した研究結果が報告される予定である。

文献

- 1) Sakane N, Kotani K, Takahashi K, et al: Effects of telephone-delivered lifestyle support on the development of diabetes in participants at high risk of type 2 diabetes: J-DOIT1, a pragmatic cluster randomised trial. *BMJ Open* 5: e007316-9, 2015
- 2) Noda M, Hayashino Y, Yamazaki K, et al: A cluster-randomized trial of the effectiveness of a triple-faceted intervention promoting adherence to primary care physician visits by diabetes patients: J-DOIT2 large-scale trial (J-DOIT2-LT). *Sci Rep-uk* 10: 2842, 2020
- 3) Ueki K, Sasako T, Kato M, et al: Design of and rationale for the Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases (J-DOIT3): a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 4: e000123, 2016
- 4) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 951-964, 2017
- 5) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al: Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 99: 256-266, 2021
- 6) Takahara M, Katakami N, Hayashino Y, et al: Different impacts of metabolic profiles on future risk of cardiovascular disease between diabetes with and without established cardiovascular disease: the Japan diabetes complication and its prevention prospective study 7 (JDCP study 7). *Acta Diabetol* 59: 57-65, 2022
- 7) Sugiyama T, Miyo K, Kominami R, et al: Design of and rationale for the Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). *Diabetology International* 8: 375-382, 2017
- 8) Ohsugi M, Eiki J, Iglay K, et al: Comorbidities and Complications in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Retrospective Analyses of J-DREAMS, an Advanced Electronic Medical Records Database. *Diabetes Res Clin Pract* 178: 108845, 2021

トピックス 5：糖尿病と医療 IT

- 糖尿病治療はインスリンポンプや CGM (continuous glucose monitoring) といったウェアラブルデバイス、スマートフォンのアプリケーションとの連携が可能なスマートインスリンペンなど ICT・IoT との親和性が高いことから、積極的に ICT・IoT の利用が推進されている。
- 国内外の研究により PHR による糖尿病患者への HbA1c 改善効果が示されており、海外では DTx として利用されているなか、今後国内でも導入が進むと考えられる。
- AI による糖尿病や合併症のリスク予想モデルから治療薬の選択アルゴリズムの作成が進められており、今後わが国でのエビデンスに基づく社会実装が待たれる。

医療における情報通信技術 (information technology : IT) は、電子化された医療情報を連携し集積する electric health record (EHR) として推進されてきた。わが国においては、電子カルテに相当する。患者による情報の管理、患者による健康情報の収集から情報提供、さらに治療介入をめざした personal health record (PHR) の普及が進められ糖尿病医療のデジタル化が加速している。

1. 医療のデジタル化

医療のデジタル化は、新型コロナウイルス感染症のパンデミックなどの社会的必要性の高まりのもと、わが国でも急速に推進されるにいたっている。デジタル技術が健康と医療の全般に及ぶ場合は「デジタルヘルス」と称され、体重計、血圧計、歩数計など健康機器やウェアラブルデバイス、スマートホンなどとの Internet of Things (IoT) 連携やこれらのデータに基づくアドバイスやコーチングを行うシステムなどが利用されている。デジタルヘルスのうち、治療に直接関連するものは「デジタルメディスン」と称され、さらに医療機器として承認されると「デジタルセラピューティクス (DTx)」と呼ばれる。昨今はデジタル技術を活用して診断や治療を支援するソフトウェアとその記録媒体を含むものはプログラム医療機器 (software as a medical device : SaMD) と称され、わが国では医療機器の審査を担う医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が薬事開発に関する相談などを受け付けている。

医療のデジタル化において、EHR および PHR が医療者側と患者側の基盤的システムとなり、情報の収集・連携、解析、さらには人工知能 (artificial intelligence : AI) による情報の活用が進められている。EHR には個人が医療機関で受けた検査結果や治療内容が保存され、他医療機関との情報共有が可能となり、主に地域での医療連携に活用されてきたが、海外ではデンマークがいち早く 1968 年から個人認証番号の制定により国家単位で集積された医療を含めたビッグデータが解析されており、医療行政や保健医療に活用されている。国内でも近年は、特定健診とレセプトのデータが集積され厚生労働省が管理する匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) や国保連合会の国保データベース (KDB) が活用できるようになり、保険者のデータヘルス計画から健康日本 21 の指標や糖尿病重症化予防などの施策にも反映されるようになった。

一方、PHRは生涯にわたる個人の健康情報（健康診断結果・服薬履歴・日常生活データなど）を電子記録として個人や家族が把握・活用するシステムである。国が提供するPHRのマイナーポータルでは、行政手続きの窓口であるとともに、薬剤情報の履歴や特定健診情報などを閲覧できる機能を有している。DTxとして医療者が患者に直接介入する場合もPHRがその主体となる。わが国では、これまで禁煙アプリや高血圧用アプリが保険診療として承認されている（2022年10月現在）。デジタルヘルスでは高いプライバシー/セキュリティ規範が必要とされるが、DTxではさらに治療効果のエビデンスや安全性が求められる。しかし、DTxが社会実装されれば、有効な治療が比較的安価に、迅速に患者へ届けられることが期待される。

2. 糖尿病とデジタルメディスン

アメリカ糖尿病協会（American Diabetes Association：ADA）でも糖尿病治療はインスリンポンプやCGM（continuous glucose monitoring）といったウェアラブルデバイスやスマートインスリンペンなど、Information Communication Technology（ICT）・IoTとの親和性が高いことから積極的にICT・IoTの利活用が推進されている¹⁾。セキュリティやプライバシーの確保、データの所有権に関する課題はあるものの、DTxは増加の一途を辿る糖尿病患者に医療へのアクセスを確保し、質の高い医療を提供し合併症の進行を抑制するには必要不可欠な手段として注目されている²⁾。

3. 糖尿病の診断予測・合併症の診断予測

健康診断や医療の現場から収集された大規模な医療・健康情報に基づき、統計的手法やAIによる機械学習を介して、糖尿病の予測診断や合併症のリスク診断がFramingham研究などから提唱されている。わが国でも、Mizokamiらは10万人規模の職域コホート研究から、将来の糖尿病の発症リスクをCox比例ハザードモデルにより解析し、そのプログラムを社会実装している³⁾。また、Setoらも27万人の健康診断データから機械学習の勾配ブースティング決定木法を用いて糖尿病予測モデルを報告し、この成果は自治体のアプリケーションに実装されている⁴⁾。他方、Japan Diabetes Complications StudyおよびJapanese Elderly Diabetes Intervention Trialといった日本人のコホート研究の統合データに基づき、糖尿病性血管合併症のリスク予測モデルが作成され公開されている⁵⁾。今後、国立国際医療研究センターが推進する電子カルテ情報が集積する糖尿病の大規模データベースJ-DREAMS⁶⁾や日本医師会が推進するかかりつけ医の糖尿病データベースJ-DOMEからも多くの知見が得られ社会実装されることが期待される。

4. 糖尿病の発症予防

Diabetes Prevention Program（DPP）プログラムなど糖尿病高リスク者に対する生活習慣への介入や薬物療法による糖尿病の発症予防効果が示され、DTxとしてPHRを活用した糖尿病に対する一次予防介入プログラムも報告されている。それらのなかから主な5 RCTを含む6研究の系統的レビューが行われ、糖尿病発症予防効果やHbA1cの改善効果が示されたのは2試験にとどまり、介入期間が3ヵ月から2年と違いがあり、介入方法も研究間でのばらつきが大きかったため、その効果への評価はいまだ定まっていない⁷⁾。

5. 糖尿病治療

糖尿病治療用アプリとしては、「BlueStar Rx[®]」(アメリカ WeIDoc 社製)がHbA1cの改善効果に基づきアメリカFDAではじめて承認され、わが国への導入も検討されている⁸⁾。国内の研究でも、WakiらはPHRによる2型糖尿病患者におけるHbA1c改善効果を示し⁹⁾、糖尿病性腎症の抑制効果についても検証している¹⁰⁾。これらのRCTのメタ解析では、PHRの利用はHbA1cを0.57%低下させることが報告されている¹¹⁾。また、IoT活用による糖尿病重症化予防法の開発を目指したPRISM-J (Prevention of Worsening Diabetes through Behavioral Changes by I IoT-based Self-Monitoring System in Japan)では長期のIoT活用による血糖改善効果が期待される結果であった¹²⁾。さらに、肥満糖尿病患者へのPHRの効果を検証した6つ研究のメタ解析の系統的レビューでは、HbA1cと同様に体重管理においてもPHRの有用性が示されている¹³⁾。しかし各研究で用いられたPHRにはシステムの技術的ばらつきが大きく、その効果を普遍化することは困難である。

PHRの開発は企業が個別に行い事業展開するため、扱う情報の標準化と継続性が重要な課題となる。そこで、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会、日本腎臓学会、日本臨床検査学会、日本医療情報学会の6学会が中心となって策定した、代表的な生活習慣病の診療において共有されるべき情報として「生活習慣病コア項目セット」が2014年に公開され、2018年に改訂された¹⁴⁾。さらに、スマートホンやPCで利用するPHRシステムに実装し、個人、保険者、医療者などの関係者が生活習慣病の予防・管理に利用することを念頭に、「PHR推奨設定」が2018年に示された¹⁵⁾。各検査項目などにつき、リスク分類の閾値の設定、アラート閾値の設定、検査時期のリマインダ設定が示されている¹⁶⁾。

糖尿病治療におけるデジタル医療として、治療薬の選択をナビゲーションすることが期待される。アメリカでの検討では、専門医の治療内容をEHRデータとしてAIに投入して機械学習させることにより治療アルゴリズムを構築し、その妥当性が検証されている¹⁷⁾。しかし、糖尿病は人種間で病態や薬効が異なる疾患であるため、日本人を対象とした研究開発が求められている。

文献

- 1) <https://diabetes.org/about-diabetes/devices-technology> [2024年4月24日閲覧]
- 2) Kerr D, Axelrod C, Hoppe C, Klonoff DC: Diabetes and technology in 2030: a utopian or dystopian future? *Diabet Med* **35**: 498-503, 2018
- 3) Hu H, Nakagawa T, Yamamoto S, et al: Development and validation of risk models to predict the 7-year risk of the 2 diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Diabetes Investig* **9**: 1052-1059, 2018
- 4) Seto H, Oyama A, Kitora S, et al: Gradient boosting decision tree becomes more reliable than logistic regression in predicting probability for diabetes with big data. *Sci Rep* **22**: 15889, 2022
- 5) Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, et al: Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* **36**: 1193-1199, 2013
- 6) Sugiyama T, Miyo K, Tsujimoto T, et al: Design of and rationale for the Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). *Diabetology Int* **8**: 375-382, 2017
- 7) Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus using mobile health technology: Systematic review of the literature. *J Med Internet Res* **22**: e21159, 2020
- 8) Quinn CC, Shardell MD, Terrin M, et al: Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control. *Diabetes Care* **34**: 1934-1942, 2011
- 9) Waki K, Fujita H, Uchimura Y, et al: DialBetics: a Novel Smartphone-based Self-management Support System for Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Sci Technol* **8**: 209-215, 2014

-
- 10) <https://www.mhlw.go.jp/content/10905000/001005973.pdf> [2024年4月30日閲覧]
 - 11) Hou C, Xu Q, Diao S, et al: Mobile phone application and self-management of diabetes: a systemic review with meta-analysis, meta-regression of 21 randomized trial and GRADE. *Diabetes Obesity and Metabolism* **20**: 2009-2013, 2018
 - 12) <https://www.amed.go.jp/content/000059276.pdf> [2024年4月30日閲覧]
 - 13) Wang Y, Min J, Khuri J, et al: Effectiveness of mobile health intervention on diabetes and obesity treatment and management: Systemic review of systematic reviews. *JMIR Mhealth and Uhealth* **8**: e15400, 2020
 - 14) 日本医療情報学会
https://www.jami.jp/wp-content/uploads/2023/11/2018Oct23_02.pdf [2024年4月30日閲覧]
 - 15) 日本医療情報学会
https://www.jami.jp/wp-content/uploads/2023/11/2018Oct23_04.pdf [2024年4月30日閲覧]
 - 16) Nakashima N, Noda M, Ueki K, et al: Recommended configuration for personal health records by standardized data items for diabetes mellitus and associated chronic disease: a report from a collaborative initiative by six Japanese associations. *Diabetology International* **10**: 85-92, 2019
 - 17) Tarumi S, Takeuchi W, Charlkids G, et al: Leveraging artificial intelligence to improve chronic disease care: methods and application to pharmacotherapy decision support for type-2 diabetes mellitus. *Method Inf Med* **60**: e32-e43, 2021

トピックス 6：糖尿病とアドボカシー活動

- 社会における糖尿病に対する知識不足、誤ったイメージの拡散により、糖尿病を持つ人が「特定の属性に対して刻まれる負の烙印＝スティグマ」（社会的偏見による差別、差別されるのではないかという恐怖）により不利益を被っている。
- スティグマを放置すると糖尿病であることを周囲に隠し、適切な治療の機会を失うことで糖尿病の重症化につながる。また、就職や就学、結婚の機会に加え、生命保険や住宅ローンの審査など社会生活を送るうえでも不利な立場に置かれることが少なくない。
- 日本糖尿病学会は、日本糖尿病協会と連携して糖尿病の正しい理解を促進する活動を通して、糖尿病を持つ人が安心して社会生活を送り、人生 100 年時代の日本で生き活きと過ごすことができる社会形成を目指す活動（アドボカシー活動）を 2019 年から開始している。

1. 糖尿病に対するスティグマとは？

“スティグマ (stigma)”とは、一般に「負の烙印」を意味し、特定の属性を持つ人に否定的な価値を付与することを指す^{1,2)}。スティグマを付与される側は、スティグマを付与する側の知識不足や無理解によりレッテルを貼られ、社会的地位を失い、最終的には非難や排除、差別の対象となり得る。糖尿病に対するスティグマには「糖尿病になると早死にする」、「食べ過ぎや運動不足など怠惰な生活習慣のため、糖尿病を発症したに違いない」などがあり、就職や就学、結婚の機会に加え、生命保険や住宅ローンの審査など社会生活を送るうえでも不利な立場におかれることが少なくない。こうしたスティグマは糖尿病に対する正しい知識の周知により解決されるべきものである。糖尿病を持つ人と糖尿病をもたない人の平均死亡時年齢の差はわずか 2.6 年であり、必ずしも糖尿病があると早死にするとはいえない³⁾。また、わが国の糖尿病の 9 割以上を占める 2 型糖尿病は遺伝素因をもとに環境素因、加齢が組み合わさり発症するため、健康的な食事や運動を実践していても発症することが少なくない⁴⁾。したがって、「糖尿病は性格の欠点、個人の責任感の欠如のせい」という糖尿病の自己責任論は極めて重大なスティグマといえる。しかし、スティグマが放置されているがゆえに、糖尿病を持つ人が糖尿病であることを周囲に隠し続け、適切な治療の機会を失い、合併症を発症・進行している場合も少なくない。また、友人や家族、同僚から人格否定されるような事態を招き、大きな恥辱や疎外感を感じ、社会生活への参加を避ける人もおり、解決すべき喫緊の課題となっている。1 型糖尿病のある人では 7 割、2 型糖尿病のある人では 5 割がスティグマを感じているという海外での調査もある。

2. 糖尿病に対するスティグマの分類と医療者としての注意点

糖尿病に対するスティグマは、社会的規範からの逸脱である「社会的スティグマ」、模範的なイメージやステレオタイプからの逸脱である「乖離的スティグマ」、自尊心の低下である「自己スティグマ」に分類される(表 1)⁵⁾。さらに実際の経験として認知される「経験的スティグマ」とスティグマを経験することを恐れるための回避行動である「予期的スティグマ」として分類される。糖尿病診療に携わる医療者にとって、「乖離的スティグマ」は特に注意すべきである。

表 1 糖尿病に対するスティグマの分類

▼社会的スティグマ（社会的規範からの逸脱やレッテル）
経験的スティグマ：生命保険や住宅ローンの加入を断られた。就職や昇進ができなかった。
予期的スティグマ：糖尿病であることを上司や同僚、時に家族にも言わない。
▼乖離的スティグマ（糖尿病のある人の模範的イメージからの逸脱）
経験的スティグマ：菓の残菓が多いことを叱責された。間食をとがめられた。
予期的スティグマ：菓を飲んだふりをする。隠れ食いをする。
▼自己スティグマ（自己管理ができない、自分はだめな人間だと感じる自尊心の低下）
経験的スティグマ：「うまく血糖の管理ができていなくてすみません」と医療者に謝罪した
予期的スティグマ：飲み会に参加するのをやめる。誰にも相談しない。

糖尿病のある人の社会的、文化的、経済的生活環境や支援体制、嗜好などを考慮せずに、糖尿病のある人のあるべき姿として医療者のなかに形成されている「模範的な糖尿病のある人」像を押し付けるときに乖離的スティグマを生じ得る。乖離的スティグマを繰り返し受けた人は、自尊心を損ない、自己スティグマが形成されてしまう。自己スティグマはセルフケア行動に悪影響を与えることが報告されていることから⁶⁾、「乖離的スティグマ」を生じないように糖尿病診療に携わる医療者は、Shared decision-making（共通意思決定）により、医療者は糖尿病治療の専門家として、糖尿病のある人やその家族は本人のことを最も知る専門家として治療目標や治療方法の決定に参加し、十分に話し合いながら目標や方法を共有することが重要である。また、糖尿病診療において医療者が用いる「ことば」の重要性も認識されつつある⁷⁾。たとえば、従来から用いられている「療養指導」は、病気を治すために治療し、養生することを意味する「療養」という言葉が、健康的な食事と運動に加え、必要に応じて治療薬を用いることで糖尿病のない人と変らない生活ができる疾患である糖尿病にそぐわない。また、一部の感染性疾患に対して隔離政策がとられた際に「療養所」という表現が使用されていることからネガティブなイメージを想起する。さらに前述の通り、Shared decision-making が推奨される糖尿病診療において「指導」という言葉は、「乖離的スティグマ」の温床となり得る。このような背景から「療養指導」を「治療サポート」などの言葉へ変更することが提案されている。これ以外にも、「血糖コントロール」や「服薬コンプライアンス」もスティグマを生じ得る言葉として、「血糖マネジメント」や「服薬順守率」といった言葉への変更が提案されている。糖尿病診療に携わる医療者として糖尿病のある人が前向きに治療に取り組むことができるよう「ことば」の使い方を含め糖尿病のある人やその家族とのコミュニケーションに十分配慮する必要がある。

3. 糖尿病に関するアドボカシー活動とは？

糖尿病治療の飛躍的進化を背景に一病息災を実現する人が増えている一方、前述の通り、糖尿病に対する社会の知識不足や誤ったイメージの拡散により、糖尿病を持つ人がスティグマにより依然不利益を被っている。こうした現状を踏まえ、日本糖尿病学会は日本糖尿病協会と連携して、2019年8月4日に合同委員会を設置し、糖尿病に対するスティグマの認知向上、これを解消し得る糖尿病の正しい理解の促進を通して、糖尿病を持つ人が安心して社会生活を送り、人生100年時代の日本でいきいきと過ごすことができる社会生計を目指す活動

としてアドボカシー活動を開始している。特に学術団体である日本糖尿病学会では、糖尿病のある人の死因調査や根治に向けた治療法に関する研究（1型糖尿病を対象とした膵島移植、肥満2型糖尿病を対象とした代謝改善外科手術）、血糖マネジメントの質向上を目指す先端糖尿病機器に関する研究などを通して正しい知見の創出・発信によりスティグマ解消を目指している。

なお、糖尿病に関するアドボカシー活動の必要性は、わが国のみならず世界レベルで広く認知される場所である。国際糖尿病連合（International Diabetes Federation：IDF）は、糖尿病を持つ人がいわれもない差別や偏見のために不利益を被らないよう国連（United Nation：UN）や主要な国際機関、糖尿病関連団体、その他のステークホルダーと連携してアドボカシー活動を展開している。保健医療が一定水準に発展した国や地域においては、糖尿病に関するアドボカシー活動がスティグマ除去や医療の質向上に注力するのに対して、保健医療が発展途上にある国や地域では糖尿病を持つ人が適切な医療を受けられる体制整備に重点がおかれている。前述のIDFは公的な医療費補助のない国や地域、多くの途上国でインスリンが入手困難なことを受け、非営利団体のInsulin for Lifeなどとともインスリンなどの医薬品の収集・寄付、インスリンの継続的な供給体制整備を支援している。なお、わが国は保健医療が一定水準に発展しているが生涯にわたり月々3万円近い本人負担を強いる疾患である1型糖尿病に対して日本糖尿病学会では医療費負担軽減に向けた取り組みを行っている。

4. アドボカシー活動における糖尿病の新たな呼称提案

前述の合同アドボカシー委員会では社会を動かす具体的な活動として、全国糖尿病週間における国民全体への啓発、医療者・専門職に対する教育、糖尿病対策推進会議を通じた職能団体との連携、政府や国会議員への情報提供と働きかけに加え、糖尿病の新たな呼称検討を行ってきた。まず日本糖尿病学会と日本糖尿病協会の会員ならびに有識者による呼称検討ワーキングが設置され、学術的観点から正しく、国際的に受け入れられ、略称や診療科名として使用される場合も想定し、何よりも社会のスティグマ除去に効果的である新規性のある呼称が検討された。呼称検討ワーキングでは、インド・ヨーロッパ語族の表記を基盤としたカタカナ呼称（ダイアベティス、ダイアビーティス、ディアベティス、ディアベテス、ディアベ）、英語表記を基盤とした英字の略記による呼称（DMch、DMS、DM）、病態の正しい解釈に則した漢字表記を含む呼称（糖代謝症候群、グルコース代謝症候群）に絞り込まれ、さらに合同アドボカシー委員会において、HbA1c国際標準化を鑑み、国際標準を考慮した“ダイアベティス”という呼称が有力候補とされた。2023年5月10日に開催された日本糖尿病学会定例理事会において、“ダイアベティス”を適切な呼称と考えるが、呼称変更を絶対的な前提とせず、呼称を変更する場合でも“ダイアベティス”とすべきかどうかも含めて、今後1～2年程度の期間をかけて関係する多くの団体も含めて開かれた議論を行う旨が確認された。2023年9月22日に開催された日本糖尿病学会・日本糖尿病協会合同メディアセミナーにおいてメディア向けにその旨が報告された。なお、糖尿病という病名が直接的・間接的に生み出し得る誤解や誤ったイメージを取り除くうえで新たな呼称提案は重要と考えられるが、社会全体の様々な領域と水準で正しい理解が浸透しなければ糖尿病に対するスティグマは解消されないこと、また新たな呼称の使用や病名変更の歩みにおいて社会全体の合意と賛同を得る慎重さが欠かせない。

文献

- 1) 清野 裕：はじめに—日本の糖尿病医療がスティグマにどう関わっているか. 医学のあゆみ **273**: 141-143, 2020
- 2) Kato A, Yamauchi T, Kadowaki T: A closer inspection of diabetes-related stigma: why more research is needed. *Diabetol Int* **11**: 73-75, 2019
- 3) Nishioka Y, Kubo S, Okada S, et al: The age of death in Japanese patients with type 2 and type 1 diabetes: a descriptive epidemiological study. *J Diabetes Investig* **13**: 1316-1320, 2022
- 4) 清野 裕：糖尿病の診断と治療—現状と展望. 日本内科学会雑誌 **98**: 713-716, 2009
- 5) 加藤明日香：2型糖尿病患者とスティグマに関する文献レビュー—医療分野の視点から. 医療と社会 **26**: 197-206, 2016
- 6) Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, et al: How self-stigma affects patient activation in persons with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open* **10**: e034757, 2020
- 7) 津村和夫：糖尿病にまつわる“ことば”を見直すプロジェクト—わたしたち自身が変わる勇気. さかえ **63** (1): 2-3, 2023

トピックス7：周術期血糖コントロール

- 入院患者の周術期血糖コントロールの介入試験によるエビデンスは限定されているが、欧米学会などからの専門家によるコンセンサス、リコメンデーションが示されている。
- 糖尿病専門家チームによる血糖コントロールは、入院中の良好な血糖コントロールと入院期間短縮など関連する臨床アウトカムを改善する可能性が示されており、可能なら専門家チームへのコンサルテーションが望まれる。
- ほとんどの重症および非重症患者では、血糖値 140～180 mg/dL を目標とすることが勧められる。厳格な血糖コントロール目標（血糖 110～140 mg/dL あるいは 100～180 mg/dL）は、低血糖（70 mg/dL 未満）を回避できる場合には適切である可能性がある。
- 多くの場合、重症患者では持続静脈内インスリン投与、非重症患者では強化インスリン療法が望ましい。速効型あるいは超速効型インスリンによるスライディングスケール法の長期間の使用は望ましくない。

1. はじめに

入院患者の周術期の血糖コントロールについては、質の高いエビデンスが十分に蓄積されていないものの、アメリカ糖尿病学会 (ADA)・アメリカ臨床内分泌医会 (AACE) による 2009 年発行のコンセンサスステートメント、ADA が毎年更新する Standards of Care in Diabetes¹⁾、あるいはアメリカ内分泌学会による診療ガイドライン²⁾ などいくつかの国際的なガイドラインや総説³⁾ が報告されている。

2. 糖尿病専門家チームへのコンサルテーション

2019 年以後の ADA Standards of Care in Diabetes において、可能な限り、入院患者に対する多職種の糖尿病専門家チームへのコンサルテーションが勧められている¹⁾。糖尿病専門家チームによる入院患者の血糖コントロールは、入院期間の短縮、血糖コントロールや薬剤関連エラーなどの臨床アウトカムを改善することが報告されている⁴⁻⁶⁾。また、退院後 30 日間の糖尿病関連の再入院リスクや医療コストの軽減の可能性も示されている^{4,7,8)}。また、横断研究では、糖尿病専門家チームによるコンサルテーションでは、通常治療ケアに比較して、高血糖および低血糖頻度は 30～40% 低いことも報告されている⁹⁾。

3. 術前の評価と管理

周術期の高血糖が手術予後に影響することから、待機的手術が予定された糖尿病患者に対しては、少なくとも術前 3 ヶ月以内に HbA1c 値を測定し、血糖コントロール状態を評価しておく必要がある^{1,2)}。血糖コントロールが不十分である場合は、術前に糖尿病治療の介入が必要になるが、不十分と判断する指標や術前の管理目標については報告がごく限られており、エビデンスといえるものはない。待機的手術を受けた糖尿病患者 3,909 名を対象とするアメリカでの多施設観察研究において、チーム医療による術前糖尿病管理により入院中の血糖コントロールの改善および入院期間の短縮が認められている¹⁰⁾。この報告では術前の血糖コントロー

ル不十分と判断する指標はHbA1c 8%以上とされており、ADAのStandards of Care in Diabetes¹⁾においても、待機的手術では8.0%未満が推奨されている。

手術直前のHbA1c値と術後アウトカムとの関係については、手術の種類が多岐にわたることもありRCTに基づくエビデンスは存在しないが、多数例での観察研究や系統的レビュー/メタ解析が参考になる。1980年～2014年に報告された19,514名の糖尿病患者を含む20の研究をまとめた報告¹¹⁾によると、術前のHbA1c値は手術30日後の死亡あるいは術後合併症(脳卒中、静脈血栓症、再入院、および集中治療室の在室期間)に関係しなかった。一方、2000年～2020年に報告された心臓手術症例での30の研究(非糖尿病症例を含む34,650名)をまとめたメタ解析¹²⁾において、術前HbA1c 5.5%未満の群が同5.5%以上の群と比較して術後30日以内の早期死亡率が低値であり、またHbA1c 7.0%未満であることが術後1年後以降の死亡率、胸骨創部感染症、脳血管障害、急性腎障害のリスク低値および入院期間の低値に関連した。アメリカDuke大学のデータベースを用いた後ろ向き研究(外科手術症例431,480名、1999年～2013年)¹³⁾では、術前HbA1c値と周術期平均血糖値(術後3日間)とは強い関連を示し、周術期血糖値は非心臓系手術の場合は術後死亡率に関連し、心臓系手術の場合は平均血糖値120～160mg/dLが最低値を示すU字型に術後死亡率と関連した。

これらの報告より術前のHbA1c値は、術後合併症や早期死亡などのアウトカムとの関連は一定のコンセンサスがえられていないが、周術期の血糖コントロール状態と関連し予測し得ることより術前評価は重要である^{1,13～15)}。

4. 重症患者の周術期血糖コントロール

重症患者の血糖コントロール目標については、2001年以降より集中治療室(ICU)の外科手術後症例を対象に、厳格な周術期血糖コントロールが術後アウトカムに与える影響を検討したRCTからのエビデンスが蓄積されている。Van den Bergheらは外科手術後の重症患者1,548名を対象に、厳格な血糖コントロール(目標80～110mg/dL)が、従来治療(目標180～200mg/dL)と比較して集中治療室での死亡率を低下(42%)させることをはじめて示した¹⁶⁾。一方で2009年に報告された多施設RCT(NICE-SUGER Study)において、ICUで3日以上の治療を要した外科症例2,232名を含む重症患者6,104名を対象に、強化治療群(目標血糖81～108mg/dL)が従来治療群(目標血糖144～180mg/dL)に比較して90日後の死亡率が有意に高い(OR 1.14)という結果が示された¹⁷⁾。強化治療群における高い死亡率の原因は不明であるが、重症低血糖(40mg/dL未満)のリスクが強化治療群で高まったこと(OR 14.7)がひとつの要因として示唆されている¹⁷⁾。以後の同様の複数の研究をまとめたメタ解析においても、ICU患者における厳格な血糖コントロールでは低血糖リスクの上昇が示されており^{18～20)}、重症患者では低血糖を回避しつつ良好な血糖コントロールをめざす糖尿病専門家チームによる介入が必要と考えられる。

以上の知見を踏まえて、欧米の各種ガイドラインではICUの重症患者に対する血糖コントロール目標を140～180mg/dLとすることが推奨されており^{1,21)}、より低い目標(110～140mg/dL、あるいは100～180mg/dL)は低血糖リスクを高めない場合に適切であるとされている¹⁾。また、空腹時血糖100mg/dL未満は24時間以内に生じ得る低血糖の予測因子になることも示されており、推奨されていない²²⁾。

ICUなどの重症患者に対する血糖降下治療については、持続静脈内インスリン注入療法が低血糖を避けて安全に、かつ確実に血糖コントロール目標を達成するために最も有効な方法

である^{1,21,23)}。インスリン注入方法は、事前に検証されたプロトコールに基づいて、患者の血糖値、その変化速度、およびインスリン感受性の変化に応じて注入速度が調整できるよう、現場の医療スタッフにもわかりやすい方法で行う必要がある²³⁾。各施設における診療体制の構築や維持には糖尿病専門家やそのチームによるアドバイス、コンサルテーションは有効であると考えられる。

本邦からは、closed loop 型人工膵臓（人工膵臓 STG22[®]あるいは STG-55[®]、日機装社）を用いて肝胆膵外科手術の厳格な血糖コントロールを行う人工膵臓治療群とスライディングスケールによる通常インスリン療法群との RCT の成績が報告されている^{24,25)}。人工膵臓治療群では、より厳格に血糖コントロールができ、手術部位感染症リスクが低く、入院期間が短いことが示された。さらに、肝胆膵外科手術 447 名において人工膵臓により術中および術後の血糖コントロールを行った RCT 研究では、目標血糖 80~110 mg/dL の強化治療群は目標血糖 140~180 mg/dL の通常治療群に比べて、術後の手術部位感染症の発生が少なく、入院期間も短かったことが報告されている²⁶⁾。このことは、低血糖を回避しつつ安全に血糖コントロールができればより厳格な管理目標が望ましい可能性を示している。これらの知見により、本邦では認定された施設において術後 3 日間の人工膵臓を用いた周術期の血糖コントロールが人工膵臓療法として 2016 年に保険収載されている。

5. 非重症患者の周術期血糖コントロール

非重症の入院患者の血糖コントロールについては、周術期患者も含めてエビデンスに乏しく、十分に明らかとなっていることは少ない。ICU 患者の場合と同様に、糖尿病患者において周術期の高血糖が術後感染症のリスクとなる²⁷⁾。非重症の入院患者に対するインスリン療法について、いくつかの RCT がある^{28~30)}。手術症例ではない 2 型糖尿病の入院患者 130 名に対してインスリン グルリジン 1 日 1 回・グルリジン各食前投与による basal-bolus の強化インスリン療法と速効型インスリン 1 日 4 回のスライディングスケール (SSI) 法とを比較した RCT において、basal-bolus 群では SSI 群に比べて食前・食後の平均血糖値は低値を、食前血糖値 140 mg/dL 未満の達成率は高値を示し、インスリン投与量は多かったものの低血糖頻度および入院期間は両群で同等であった³⁰⁾。一般外科術後の 2 型糖尿病患者 211 名を対象として、インスリン グルリジン 1 日 1 回・グルリジン各食前投与による basal-bolus 療法と速効型インスリン 1 日 4 回の SSI 法とを比較した RCT において、介入後の平均血糖値および食前血糖 140 mg/dL 未満の目標達成率は basal-bolus 群において優れ、複合術後合併症（創部感染、肺炎、菌血症、呼吸不全、急性腎障害）は SSI 群で 3.4 倍多く、70 mg/dL 未満の低血糖は basal-bolus 群で多いものの、40 mg/dL 未満の重症低血糖は群間差がなかった²⁹⁾。したがって、非重症の入院患者に対する良好で安全な血糖コントロールのためには SSI 法よりも持効型および超速効型インスリンによる basal-bolus 法が優れており、入院患者の高血糖に対して漫然と SSI 法によるインスリン療法を続けることや 1 型糖尿病患者での使用は避けるべきといえる^{1,3)}。

アナログインスリンによる basal-bolus 療法と速効型/中間型の混合型インスリン 1 日 2 回注射との比較については、入院患者 72 名（外科 33 名を含む）を対象とする RCT において、介入後の平均血糖、血糖 80~180 mg/dL の目標達成率、入院期間および死亡率は両群で同等であったが、混合型インスリン群で低血糖頻度が明らかに多いという結果であった³¹⁾。したがって、術後の非重症例に混合型インスリンの使用は基本的には勧められない^{1,3)}。

非重症の入院患者に対する血糖コントロール目標については、2010 年 2 月までの 19 の研究

をまとめたメタ解析³²⁾がある。各研究間で強化治療内容は同じではないが、概ね AACE/ADA のガイドラインに沿っているものであった。メタ解析の結果、強化治療は死亡、心筋梗塞、脳卒中のアウトカムに対して有意な影響を及ぼさず、外科症例の研究においては強化治療が低血糖リスクの上昇傾向はあるものの感染症リスクの有意な低下を示した。これらより、安全に達成できる限りにおいて食前血糖値 140 mg/dL 未満および随時血糖値 180 mg/dL 未満をめざすべきであり、また低血糖を避けるために血糖値が 70~100 mg/dL となればインスリン投与量を減量すべきとされている^{1,2,21)}。

周術期の 2 型糖尿病患者に対するインスリン以外の血糖降下薬の有効性・安全性については現時点では報告が少ない。周術期の GLP-1 受容体作動薬の投与による手術直後の血糖コントロールに対する有効性を示唆する RCT の成績が少数ながら出ており^{33,34)}、今後注目される。周術期の DPP-4 阻害薬については、非糖尿病患者であっても術後高血糖に対する有効性が示されていないことから^{35,36)}、その使用は推奨されていない³⁾。SGLT2 阻害薬の周術期における使用については、高ケトン血症、正常血糖ケトアシドーシスのリスクより、術前 3 日前から中止すべきとされている^{1,3,37)}。ピグアナイド薬は腎機能が低下した患者や手術でヨード造影剤を使用する場合は前後 2 日の休薬を勧めるガイドラインもある^{38,39)}。

6. 糖尿病関連技術の入院患者での使用

近年、糖尿病の外来診療において急速に普及する CGM (continuous glucose monitoring) の入院患者での使用については、新型コロナウイルス感染症の流行を機にアメリカ食品医薬品局が 2020 年 4 月に認可したこともあり、非重症の症例を中心に病院内での使用成績が増えつつある⁴⁰⁾。しかしながら、皮下グルコースセンサーによるグルコース値が低血糖あるいは高血糖時に実測値との乖離が大きいこと、種々の薬剤の影響をうける可能性、低血圧や低酸素時の精度が不明であること、また MRI などの画像検査の際にはセンサーを装着できないことなどから、全身状態が変化しやすく検査の頻度も多い周術期の患者での使用は現時点で推奨されていない^{1,3,40)}。

また、CGM と連動し自動的にインスリンが注入される closed loop の持続皮下インスリン注入療法が近年登場し 1 型糖尿病患者の血糖コントロールに使用されているが、海外の研究で少数例ではあるが外科症例を含む一般病棟の入院患者での使用成績が報告されている^{41,42)}。本システムの入院患者での使用についてはその安全性・有効性の検証に加え、医療スタッフの訓練やコストの面など様々な課題があるが³⁾、今後の知見の集積が望まれる。

文献

- 1) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al: 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 46: S267-S278, 2022
- 2) Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al: Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 16-38, 2012
- 3) Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, et al: Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9: 174-188, 2021
- 4) Akiboye F, Sihre HK, Al Mulhem M, et al: Impact of diabetes specialist nurses on inpatient care: a systematic review. *Diabet Med* 38: e14573, 2021
- 5) Draznin B, Gilden J, Golden SH, et al: Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 36: 1807-1814, 2013
- 6) Wang YJ, Seggelke S, Hawkins RM, et al: Impact of glucose management team on outcomes of hospi-

- talizaron in patients with type 2 diabetes admitted to the medical service. *Endocr Pract* **22**: 1401-1405, 2016
- 7) Bansal V, Mottalib A, Pawar TK, et al: Inpatient diabetes management by specialized diabetes team versus primary service team in non-critical care units: impact on 30-day readmission rate and hospital cost. *BMJ Open Diabetes Res Care* **6**: e000460, 2018
 - 8) Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, et al: The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates. *Clin Diabetes Endocrinol* **3**: 3, 2017
 - 9) Rushakoff RJ, Sullivan MM, MacMaster HW, et al: Association Between a Virtual Glucose Management Service and Glycemic Control in Hospitalized Adult Patients: an Observational Study. *Ann Intern Med* **166**: 621-627, 2017
 - 10) Garg R, Schuman B, Bader A, et al: Effect of Preoperative Diabetes Management on Glycemic Control and Clinical Outcomes After Elective Surgery. *Ann Surg* **267**: 858-862, 2018
 - 11) Rollins KE, Varadhan KK, Dhataria K, et al: Systematic review of the impact of HbA1c on outcomes following surgery in patients with diabetes mellitus. *Clin Nutr* **35**: 308-316, 2016
 - 12) Corazzari C, Matteucci M, Kołodziejczak M, et al: Impact of preoperative glycometabolic status on outcomes in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **164**: 1950-1960.e1910, 2022
 - 13) van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, et al: Effect of A1C and Glucose on Postoperative Mortality in Noncardiac and Cardiac Surgeries. *Diabetes Care* **41**: 782-788, 2018
 - 14) Pasquel FJ, Gomez-Huelgas R, Anzola I, et al: Predictive Value of Admission Hemoglobin A1c on Inpatient Glycemic Control and Response to Insulin Therapy in Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **38**: e202-e203, 2015
 - 15) Subramaniam B, Lerner A, Novack V, et al: Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* **118**: 277-287, 2014
 - 16) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* **345**: 1359-1367, 2001
 - 17) Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* **360**: 1283-1297, 2009
 - 18) Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* **154**: 268-282, 2011
 - 19) Sathya B, Davis R, Taveira T, et al: Intensity of peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* **102**: 8-15, 2013
 - 20) Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al: Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care* **38**: 1665-1672, 2015
 - 21) Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* **32**: 1119-1131, 2009
 - 22) Flory JH, Aleman JO, Furst J, et al: Basal Insulin Use in the Non-Critical Care Setting: Is Fasting Hypoglycemia Inevitable or Preventable? *J Diabetes Sci Technol* **8**: 427-428, 2014
 - 23) Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther* **35**: 724-733, 2013
 - 24) Okabayashi T, Nishimori I, Maeda H, et al: Effect of intensive insulin therapy using a closed-loop glycemic control system in hepatic resection patients: a prospective randomized clinical trial. *Diabetes Care* **32**: 1425-1427, 2009
 - 25) Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, et al: Continuous postoperative blood glucose monitoring and control by artificial pancreas in patients having pancreatic resection: a prospective randomized clinical trial. *Arch Surg* **144**: 933-937, 2009
 - 26) Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al: Intensive versus intermediate glucose control in surgical intensive care unit patients. *Diabetes Care* **37**: 1516-1524, 2014
 - 27) Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ, et al: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **22**: 77-81, 1998
 - 28) Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al: Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **94**: 564-569, 2009
 - 29) Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al: Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* **34**: 256-261, 2011

- 30) Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al: Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* **30**: 2181-2186, 2007
- 31) Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, et al: Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **38**: 2211-2216, 2015
- 32) Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, et al: Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **97**: 49-58, 2012
- 33) Hulst AH, Visscher MJ, Godfried MB, et al: Liraglutide for perioperative management of hyperglycaemia in cardiac surgery patients: a multicentre randomized superiority trial. *Diabetes Obes Metab* **22**: 557-565, 2020
- 34) Polderman JAW, van Steen SCJ, Thiel B, et al: Peri-operative management of patients with type-2 diabetes mellitus undergoing non-cardiac surgery using liraglutide, glucose-insulin-potassium infusion or intravenous insulin bolus regimens: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* **73**: 332-339, 2018
- 35) Cardona S, Tsegka K, Pasquel FJ, et al: Sitagliptin for the prevention of stress hyperglycemia in patients without diabetes undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *BMJ Open Diabetes Res Care* **7**: e000703, 2019
- 36) Fayfman M, Davis G, Duggan EW, et al: Sitagliptin for prevention of stress hyperglycemia in patients without diabetes undergoing general surgery: a pilot randomized study. *J Diabetes Complications* **32**: 1091-1096, 2018
- 37) 日本糖尿病学会「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」：糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (2022 年 7 月 26 日改訂)
<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/SGLT2.pdf> [2024 年 4 月 22 日閲覧]
- 38) 日本医学放射線学会・日本放射線専門医会/医会 合同造影剤安全性委員会：ヨード造影剤（尿路・血管用）とビグアナイド系糖尿病薬との併用注意について（第 2 報），2012
- 39) 日本糖尿病学会「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」：メトホルミンの適正使用に関する Recommendation (2020 年 3 月 18 日改訂)
<http://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/metformin.pdf> [2024 年 4 月 22 日閲覧]
- 40) Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, et al: Implementation of Continuous Glucose Monitoring in the Hospital: Emergent Considerations for Remote Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol* **14**: 822-832, 2020
- 41) Bally L, Thabit H, Hartnell S, et al: Closed-Loop Insulin Delivery for Glycemic Control in Noncritical Care. *N Engl J Med* **379**: 547-556, 2018
- 42) Boughton CK, Bally L, Martignoni F, et al: Fully closed-loop insulin delivery in inpatients receiving nutritional support: a two-centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **7**: 368-377, 2019

トピックス 8：糖尿病関連検査指標の標準化

- 検査の標準化には、測定対象物の定義、基準測定法、ラボラトリーネットワークによる値の維持管理が必要である。
- HbA1c NGSP 値は、測定対象物の定義、測定法があいまいではあるが、NGSP ラボラトリーネットワークを構築し過去の測定値を継承、維持管理するハーモナイゼーションを行っている。また、多くの臨床研究に使用され、その値にエビデンスをもっている
- GA の定義は「糖化リジン残基を有するアルブミン」とし、基準測定法を定め国際標準化を行っている。

1. 標準化とは

標準化とは、いつでも、どこでも同じように検査データが提供されるように、「規格」を確立し、「実践する」活動である。糖尿病診断を例に説明すると、検査データとして血糖値、HbA1c (hemoglobin A1c) 値を測定しガイドラインに従い診断を確定する。しかし、この検査データが各施設や測定法毎に異なっているのは、正確な診断はできない。どこの病院で測定しても検査結果が同じになるように検査の標準化が必要となる。検査の標準化には、測定対象物の定義、基準測定法、ラボラトリーネットワークによる値の維持管理が必要である。ここでは、糖尿病関連検査指標の標準化として、HbA1c と GA (glycated albumin) について解説する。

2. HbA1c

日本では、1993年に日本糖尿病学会により HbA1c 標準化委員会が設立され、国内で開発された HPLC (high performance liquid chromatography) 法に基づいた、いわゆる JDS (Japan Diabetes Society) 値での標準化が進められた。1994年より、測定対象物質の定義をヘモグロビンの β 鎖 N 末端パリンに糖が1個共有結合したものとし、KO500 という高分解能 HPLC 法による基準測定法を定め¹⁾、ラボラトリーネットワークにより HbA1c JDS 値を正確に維持管理してきた。一方、アメリカでは、1993年に報告された、HbA1c 値と糖尿病合併症の発症・進行との関連を明らかにした DCCT 研究²⁾において、施設間較差をなくすため HbA1c はアメリカ Missouri 大学一施設で測定された。後に NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program, 全米グリコヘモグロビン標準化プログラム) に発展するこの組織では、当時の HPLC 法分画のひとつのピークの値を HbA1c 値とし、科学的な定義に基づく標準物質が存在しないなか、NGSP ラボラトリーネットワークを構築し過去の測定値を継承、維持管理するハーモナイゼーションを行っている。NGSP 値は、1998年報告の UKPDS 研究³⁾を含む多くの大規模臨床研究で使用され、診療の現場でも 2010年まで日本以外のほとんどの国が使用していた。このように、HbA1c は糖尿病日常診療で汎用されているにもかかわらず、国際標準化がなされておらず、実際 JDS 値と NGSP 値には約 0.4% の差を認めることとなった。そこで、IFCC (International Clinical Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 国際臨床化学連合) は 1995年に HbA1c の国際標準化に向けて作業部会を設立し

た。HbA1cを「ヘモグロビンβ鎖N末端のバリンに安定的に糖が結合したもの」と定義し、基準測定操作法としてHbA1cのIFCC法を確立し⁴⁾、このIFCC法によって値付けされた実試料一次標準物質を物差しとして、各国における標準化の維持・管理を行うことを2007年Diabetes Care誌にコンセンサスステートメントとして発表した⁵⁾。IFCC法の特徴は、化学的な根拠に基づく明確な標準物質があることであり、測定結果は国際単位であるmmol/molで示される。これでHbA1cは国際標準化がなされるはずであったが、日本では、2012年国際標準化としてNGSP値を採用した。NGSP値は、測定対象物の定義、測定法があいまいではあるが、DCCT研究、UKPDS研究など多くの臨床研究に使用され、その値にエビデンスをもっている、というのが主な理由である。また、国際標準化が遅れて世界中でNGSP値が汎用されていることも理由のひとつであった。NGSP値はIFCC法をアンカーとする次のような換算式が報告されている⁶⁾。IFCC値 (mmol/mol) = 10.93 × NGSP値 (%) - 23.52 (mmol/mol)

3. GAの標準化

GAは1988年島らにより、日本で開発された⁷⁾。HbA1cのような問題が起こらないように、その標準化は2002年、検査項目として普及拡大する以前の早い段階で日本臨床化学会が中心となって取り組みを開始した。まず、GAの定義は、「糖化リジン残基を有するアルブミン」と定めた。アルブミンを構成するアミノ酸ではリジン(Lys)が糖化されやすく、アルブミンに含まれる59個のリジンのなかで主要な糖化部位はLys-525, Lys-199, Lys-281およびLys-439であることが報告されていたが、それぞれのリジンの糖化率は糖尿病の状態によって変化すること、主に糖化される4つのリジン以外にも、ほかのリジン残基が血糖状態によっては糖化される可能性があることもわかったためである。そして、GAの定義に従い、同位体希釈質量分析法(ID-MS法)にて遊離した全糖化リジンとアルブミンのモル濃度比であらわすGA基準測定法を定めた⁸⁾。また、常用参照標準物質を製造しGA測定のトレーサビリティ体系を構築した。GAの測定結果の単位はmmol/molとなるが、混乱が起きないように日常診療では%を継続して使用することし、mmol/molと%の値の換算式を示した⁹⁾。海外では様々な測定法のGAが発表されつつあったため、国際標準化を目指し、報告はすべて英語論文の形で行った。このような活動が実を結び、2017年10月にアメリカFDA (Food and Drug Administration)にてGAの酵素法試薬が認可され、国際的な機関であるアメリカ病理医協会によるCAP (College of American Pathologists) サーベイで、GAがサーベイ項目として取り入れられた。現在は、いまだ十分には認識されていないヨーロッパでの普及を目指し、臨床検査医学におけるトレーサビリティ合同委員会 (Joint Committee on Traceability in Laboratory Medicine: JCTML) にサーベイ項目として提出しているところである。

文献

- 1) 日本臨床化学会糖尿病関連指標委員会：HbA1c測定のためのJSCC/JDS基準操作手順書。臨床化学 30: 163-176, 2009
- 2) DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977-986, 1993
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352: 837-853, 1998
- 4) Kobold U, Jeppsson JO, Dulffer T, et al: Candidate reference methods for HbA1c based on peptide map-

- ping. *Clin Chem* **30**: 1944-1951, 1997
- 5) ADA, EASD, IFCC, and IDF: Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabetologia* **50**: 2042-2043, 2007
 - 6) Weykamp C, John WG, Mosca A, et al: The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem* **54**: 240-248, 2008
 - 7) Shima K, Ito N, Abe F, et al: High-performance liquid chromatographic assay of serum glycated albumin. *Diabetologia* **31**: 627-631, 1988
 - 8) Takei I, Hoshino T, Tominaga M, et al: Committee on Diabetes Mellitus Indices of the Japan Society of Clinical Chemistry-recommended reference measurement procedure and reference materials for glycated albumin determination. *Ann Clin Biochem* **53**: 124-132, 2016
 - 9) Sato A, Yada S, Hosoba E, et al: Establishment of glycated albumin unit conversion equation from the standardized value (mmol/mol) to the routinely used value (%). *Ann Clin Biochem* **56**: 204-209, 2019