

2 型糖尿病(総説) The Lancet Nov.19, 2022

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2023. 1

付けたり:二天一流、アップルウォッチ、鎌倉殿の 13 人、Alone・孤独のサバイバー、
三内丸山遺跡、John Frey

Type 2 diabetes (Seminar)

著者

•Ehtasham Ahmad,MBBS, DR Webb PhD, MJ Davies MD, Prof.

Diabetes Research Center, Leicester General Hospital, UK

•Soo Lim, Department of Internal Medicine, Seoul National University, South Korea

•Roberta Lamptey, Family Medicine Department, University of Ghana Medical School,

NEJM, July 21, 2022 の巻頭論文「肥満に対する tirzepatide 週 1 回治療 (Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity)」は全く仰天の論文でした。

この薬剤 tirzepatide (GLP-1 + GIP) は米国で 2022 年 5 月、国内でも 2022 年 9 月に承認され「マンジャロ(変な名前!)皮下注アテオス」として田辺三菱から発売されます。

この週 1 回皮下注(ピカチュウみたいで孫が喜びそう)によりなんと平均 BMI 38 の人が 72 週間で体重が 15.0%から 20.9%も減り、副作用は胃腸障害程度、低血糖が 1.4 から 1.6%、前糖尿病の実に 95.3%が正常血糖に戻ったというのです。糖尿病治療が更に一段階進化しそうです。おそらくこの NEJM 論文を受けてか今回、the Lancet, Nov.19, 2022 で「2 型糖尿病 総説」が早速掲載されました。トップジャーナル、NEJM や the Lancet は何か大きなブレイクスルー (breakthrough) があると数か月後には必ず総説を組んでくれます。

2 型糖尿病(総説) The Lancet Nov.19, 2022 最重要点 13 は下記の通りです。

- ① Tirzepatide(GLP-1+GIP)で肥満者 15–21%減量,胃腸障害あり。低血糖 1.4–1.6%。
- ② アップルウォッチは運動,減量をゲーム化,短期・長期的にライフスタイル改善に有効。
- ③ 2 型 DM の中心は異常 β 細胞+インスリン抵抗性だが 12 個の「deleterious dozen」による。
- ④ 糖尿病は 5 亜型あり予後異なる(2020 判明).SIDD:網膜/神経障害,SIRD;腎障/脂肪肝。
- ⑤ 2 型糖尿は体重 5%減で血糖改善、15%減で寛解。断続的断食は高/低血糖懸念。
- ⑥ 地中海食のような低炭水化物食、運動 150 分/週推奨。初期治療は legacy effect あり。
- ⑦ DM スクリーニングは高リスク群で(肥満,アジア人,アフリカ人,家族歴,妊娠糖尿病,TG>250,HDL<35).
- ⑧ DM 診断:HbA1 $\geq$ 6.5%,FBS $\geq$ 126 mg/dl, 2hOGTT $\geq$ 200, ランダム BG $\geq$ 200。
- ⑨ 若人目標 A1c<7.6 以下で死亡率上昇。老人は 7.5–8.5 に。7 以下なら 7.5 以上に。
- ⑩ SGLT2, GLP1 の利点は明らかだが臨床的惰性(clinical inertia)で使われない。
- ⑪ 第 1 択メトフォルミン。心/腎疾患で SGLT2/GLP1±メトフォルミン。GLP1(トルリシテリ)は脳卒中にも。
- ⑫ 2 型 DM で frail、睡眠障害、睡眠時無呼吸、鬱起こす。COVID-19 で高死亡率。
- ⑬ 2 型糖尿病治療薬一覧

1. Tirzepatide(GLP-1+GIP)で肥満者 15－21%減量,胃腸障害あり。低血糖 1.4-1.6%。

Tirzepatide は小腸ホルモンのインクレチン 2 種類、GIP (gastric inhibitory polypeptide) と GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) の合剤です。両者とも小腸に流入するブドウ糖濃度に応じて β 細胞でインスリンを分泌させます。

商品名の「マンジャロ」って「何じゃろう」と言うと今まで小腸インクレチン GLP-1 (ビクトーザ、パイエット、ビデュリオン、リクシア、トルシティ、オゼンピック、リベルサス) 単独製剤はあったのですが、もう 1 種類の小腸インクレチンホルモン GIP もくっつけてダブルの「二刀流」にしたのです。両者とも小腸から分泌され β 細胞からインスリンを出します。ですからインスリンの出ない 1 型糖尿病には使えません。

二刀流と言えば黒澤明監督の「七人の侍」の中で、久蔵(宮口精二)の決闘シーンがありますが、刀を後方下段に構え相手が攻め込んでくるところを退がりざまに大上段で切るのは「二刀流」宮本武蔵の二天一流の技です。この映画の中に出てくる野武士達は成城大学馬術部員だそうです。

伊豆の丹那盆地でロケが行われました。今まで丹那盆地のいったいどこでロケが行われたのか小生よくわからなかったのですが、最近やっとロケ地が下丹那であることを突き止めました。ここで野武士達が村に向かい騎馬で山を駆け下りて来ます。水車小屋の場面は伊豆大仁堀切で、国道からわずか 1 km 位離れたところです。一方、野武士達が林の中を村に疾駆してくるのは御殿場二岡神社のわずか 50m 程の参道でした。「七人の侍」は 1954 年ベネチア国際映画賞で銀獅子賞、2018 年英国放送協会 (BBC) が選ぶ史上最高の外国語映画ベスト 100 の第 1 位に選ばれています。

インクレチン(小腸上部 K 細胞から GIP、小腸下部 L 細胞から GLP-1 が分泌)は糖質、脂質の小腸流入により分泌されます。GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) はブドウ糖が多いと膵 β 細胞からインスリンを分泌させます。GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) も同様の作用です。両者はグルカゴン分泌や脂質合成に対してはお互い相反する作用で複雑すぎて小生には訳がわかりませんでした。

上記の tirzepatide の NEJM 巻頭論文によると平均 BMI 38 の 2539 人を 3 群に分け tirzepatide 5mg, 10mg, 15mg またはプラセボを週 1 回皮下、72 週間投与しました。その結果、それぞれ体重が -15.0%、-19.5%、-20.9% 減少し、プラセボでは -3.1% だったということです。

副作用は胃腸障害(吐き気、下痢、便秘)でした。ただ低血糖 (54mg/dl 以下) がそれぞれの群で 1.4 から 1.6% で見られました。また前糖尿病だった参加者のほとんど (95.3%) がなんと正常血糖に戻ったのです。

従来の抗肥満薬での平均体重減少は 3.0－8.6% に過ぎず、GLP-1 の semaglutide (オゼンピック) で -12.4% の減少なのです。

SGLT2 や GLP-1 は体重減少を起こすだけでなく身体機能の向上を起こします。

ただし 20－50% の体重減少は利益を相殺するかもしれません。

ただなぜ「マンジャロ」という変な名前なのかわかりませんでした。

この 6, 7 年、糖尿病では非常に大きなブレイクスルー (breakthrough) が連続して起こりました。2015 年 NEJM の EMPA-REG で確認された仰天の「SGLT2 阻害薬、ジャディアンス (empagliflozin) の心臓と腎臓の保護作用」をきっかけとして、矢継ぎ早に SGLT2 阻害薬の RCT が生まれ、いずれも 2 型糖尿病の心不全、腎不全に対する SGLT2 阻害薬の劇的効果が示されました。

[conference_2022_09.pdf \(nishiiizu.gr.jp\)](https://www.nishiiizu.gr.jp/conference_2022_09.pdf)

(心血管疾患治療での SGLT2, 総説, NEJM, May 26, 2022, 西伊豆早朝カンファ)

ジャディアンスでは心血管疾患 14% 減、心不全入院はなんと 35% 減、しかも 2-3 週で効果発現します。また SGLT2 阻害の心臓・腎臓保護作用は血糖と無関係であり、なんと EF (駆出率) 25-65% の間で有効で、HFPEF (駆出率の保たれた心不全) でも有効と仰天の結果でした。

また SGLT2 阻害は腎機能と無関係に透析、腎移植、腎死亡をなんと 33% (RR0.67) も減らします。

いままで糖尿病で A1c < 7.0 として 15-20 年後の微小血管障害 (網膜症、神経障害) は防げてもアテローム性 心血管障害や腎障害はたいして予防できなかったのです。

そして今回の tirzepatide (GLP-1 + GIP、マンジャロ皮下注アテオス) の登場でどうも糖尿病治療は更に新たなフェーズに入ったようです。

今回の Lancet 総説によると、この GLP-1 + GIP だけでなく肥満に対して下記のような合剤のトライアルが続々と進行中 (in the pipeline) で目が離せません。

- GLP-1—GIP (tirzepatide、マンジャロ)
- GLP-1—amylin derivative
- GLP-1—GIP—glucagon receptor agonist

なお上記の amylin (アミリン) って何だかかわいい名前ですが、アミリンとは臍に沈着するアミロイド成分だそうで分泌もされインスリン抵抗性改善と食物の胃滞在時間を延長し血糖を下げます。一方アミロイドとして沈着することで β 細胞傷害を起こし糖尿発症に関与するかもしれません。このアミリンも将来的に糖尿病治療薬として期待されています。
2021 年の RCT で cagrilintide (週 1 回 amylin analogue) は肥満者で有意な体重減少を起こしました。

まとめますと マンジャロ皮下注アテオス、即ち tirzepatide (GLP-1 + GIP 合剤) で肥満者で 15-21% 減量できます。副作用は胃腸障害、低血糖 1.4-1.6% です。

2. アップルウォッチは運動、減量をゲーム化、短期・長期的にライフスタイル改善に有効。

この総説によるとアップルウォッチのような wearable device が 2 型糖尿病での運動、減量等のライフスタイル介入に有効だそうです。

これによりダイエット、体重のフォロー、運動量モニター、オンライン指導、social media 接続、リマインダーに使えると言うのです。

ライフスタイル改善をゲーム化(gamification)することにより短期(≦6 か月)、長期(≧12 か月)的に有効だったのです。

Gamification(ゲーム化)という英単語は小生今回初めて知りました。

これからは糖尿病患者さんにはアップルウォッチを勧めてみよっと。

数年前、家内が腕時計を失くしアップルウォッチを購入しました。「ウヒヒ」と喜んでいました。小生も欲しかったのですが、還暦祝いに 子供たちがシチズンの高級時計をプレゼントしてくれたこともあり、左手にシチズン、右手に Apple watch じゃ、奇人変人みたいなのでもう少し様子を見ることにしました。家内が買ったのはシリーズ 5 ですが、シリーズ 6 からはなんと心電図と酸素飽和度もわかるようになりました。今や発作性心房細動が簡単にわかるのです。

下記は NEJM の医療用モバイル端末の総説です。

([モバイル端末と健康、NEJM, Sept.5, 2019](#)、西伊豆早朝カンファ)

そう言えば COVID-19 対策分科会会長の尾身茂氏(同級生です、自慢)も腕に Apple watch を着けていたと家内が目ざとく見つけて騒いでいました。

ウォーキング中に電話があると Apple watch に話しかけています。1960 年代の「未来から来た少年 スーパージェッター」というアニメでそんな場面がありました。Youtube で見られます。腕時計に向かって「流星号応答せよ」と言うと空飛ぶ自動車が飛んでくるのです。

Apple watch は夜 9 時くらいになると本日のカロリー消費量が画面に現れ、もっと運動しろと小うるさく忠告してくれます。2 型糖尿病を初期から治療介入することは治療の鍵です。ライフスタイル介入、即ちカロリー制限による減量、運動、または薬剤(metformin, pioglitazone, liraglutide)などにより 2 型糖尿病が予防できることについては十分なエビデンスがあります。

また Apple watch、iPhone にはてんかん発作検知アプリがあります。てんかんでは突然死(SUDEP、Sudden Unexpected Death in Epilepsy))の危険が常にありますから、てんかんの患者さんやご両親には 是非、これをお勧めすべきだと思います。
こういうことを医師が知らないこと自体、罪な話だと思います。

このアプリはてんかん発作や転倒を自動検知し近親者へテキストメッセージ、Email、電話で通報します。最初から全般発作(四肢の発作)で始まる場合は 即座に通報が始まります。もし、いつも最初は部分発作(片側の発作)ではじまり自分で通報できる場合は 通報遅延機能(“Time Delayed Help” button)をセットしておきます。片側から全身へ発作がマーチングして意識がなくなり遅延時間を超過すれば 1 人以上へ自動通報が始まり必要ならサイレンも鳴らして通行人に知らせます。GPS 機能と連動して位置もわかります。また過去の発作、時間も記録(log)され医師に見せることができます。

このアプリは強直間代性発作で感度 100%、特異度 90%です。ただし常に Apple watch で GPS 機能を背景 (background)で作動させると充電の減りが 早くなりますが 20ー30 分でフル充電 できます。iPhone をバンドで腕に着けても良いそうです。

また転倒検知機能がデフォルト(標準装備)でついています。55 歳以上の着用者が 1 分間動きが ないと 30 秒のカウントダウンが始まり着用者の手首を叩き続け警告音が次第に大きくなり周囲に 知らせ 1 分 30 秒後に自動的に近親者に緊急通報、GPS と連動して位置を知らせます。

小生、家内のアップルウォッチを着けて倒れて 1 分ほどジッとしていましたがウンともスンとも ありませんでした。死ぬ気で転ばないと作動しないようです。しかし、家内が缶ジュースの箱が 重くてドスンと床に置いたところ突然、「SOS ですか？」の表示が出て振動が始まりあわてて 解除したとのことでした。また最近は衝突事故を検出して 20 秒反応がないと 119 自動通報する 機能もあるようです。皆さまの田舎のご両親が心配なら是非、アップルウォッチをプレゼント してはいかがでしょうか。充電は充電器の上に置くだけです。

NEJM によるとこのような医療用アプリは iOS(アップル社の operating system)の 方が アンドロイドよりも先行しています。アップルの製品は高価ですから NEJM はアンドロイドと アップル・ユーザーの間で貧富差により健康格差 (digital divide:IT を利用できる者と出来ぬ者 との差)が広がることを 懸念しています。

そう言えば家内のスマホは iPhone なのですが顔認証にしたところ風呂上りで 顔にパックを していると認証されず(そりゃそうだろ)「意外に不便だ」と ブツブツ言っています。 しかしこれで認証されたら意味がありません。 そう言えばサラリーマン川柳で「ノーメイク会社入れぬ顔認証」ってのがありました。

NEJM 総説によるとスマホや Apple watch にはなんと 9 軸の慣性運動センサーがあります。 x,y,z 3 軸の 加速度センサー、その各軸の回転ベクトルセンサー、ジャイロスコープセンサー があり、更に温度計、光度計、気圧計、方位センサー、磁力計があり人体活動をモニター できます。センシングした膨大な生データだけでは何の役にも立ちませんがこれを臨床で 活用できる マーカー、すなわち心拍や歩数等に変換したものを「digital biomarker」と言います。 Mobile health はリモート・センシング、AI(Artificial intelligence)の融合なのです

まとめますと、アップルウォッチは運動,減量をゲーム化し、短期・長期的にライフスタイル 改善に有効です。

3. 2 型 DM の中心は異常 β 細胞+インスリン抵抗性だが 12 個の「deleterious dozen」による。

オーシャンズイレブンという面白いアクション映画があり以前、家族で見ました。 それに似た言葉で「Deleterious Dozen: β 細胞傷害を起こす有害な 12 原因」ってのがあります。 糖尿病の原因は実に多彩ですが大体 12 の原因に集約され、それに応じた薬剤があるというのです。 オーシャンズイレブン、Deleterious Dozen、鎌倉殿の 13 人、まとめて覚えましょう。

鎌倉殿の 13 人と言えば、承久の乱の時、京都の後鳥羽上皇が北条義時に対して討伐の兵をあげました。この時京都の赤松光範の家臣、熊王丸が、後鳥羽上皇の反乱をいち早く鎌倉に知らせその後、熊王丸は西伊豆に住み着いたとかでその墓があり子孫もいます。
熊王丸という幼名ですからまだ子供だったのでしょ。

小生、今まで鎌倉時代の歴史が複雑すぎてよくわからなかったのですが、鎌倉殿の 13 人のおかげで人の名前と顔が一致するようになり承久の乱の本を読み漁っています。
今日、伊豆市のNHK大河ドラマ館を見てきました。令和 5 年 1 月 18 日で閉館です。
歴史ドラマは歴史理解にとってもいいなあと悟りました。今年の「どうする家康」もとても楽しみです。

【β 細胞傷害を起こす有害な 12:deleterious dozen】

- i. β 細胞不全:治療:GLP-1 受容体作動、インスリン、SU 剤、Meglitinides, DPP-4
- ii. α 細胞欠損:グルカゴン上昇、治療:GLP-1 受容体作動、Amylin 類似体、DPP-4 阻害
- ii. 脂肪組織
- iv. 骨格筋
- v. 肝臓

上記脂肪、骨格筋、肝臓の 3 組織でインスリン抵抗性↑、

治療:metformin, thiazolidinedione, GLP-1 受容体作動,SGLT2 阻害

- vi. 腎臓:治療:SGLT2 阻害, non-steroidal selective MRA
- vii. 脳:食欲、交感神経緊張、ドパミン活性低下:治療 GLP-1 受容体作動,ドパミン作動
- viii. 胃腸:incretin 低下:治療 GLP-1 作動、DPP-4 阻害
- ix. 炎症:慢性炎症↑:治療:GLP-1 作動、SGLT2 阻害、抗炎症薬
- x. 免疫:治療:GLP-1 受容体作動, 免疫調節、SGLT2 阻害
- xi. 胃・小腸:活動↓、腸管細菌叢攪乱、グルコース吸収↑、

治療;GLP-1 受容体作動、DPP-4 阻害、α-glucosidase 阻害、amylin 類似体,metformin

- xii. 膵臓 amylin(IAPP:Islet Amyloid Polypeptide):膵臓 amylin 沈着、将来的に治療ターゲットか？

アミリンは膵に沈着するアミロイド成分ですがインスリン抵抗性、食物の胃滞在時間を延長します。

一方アミロイドとして沈着することでβ 細胞傷害を起こし DM 発症に関与するかもしれません。

まとめますと 2 型 DM の中心は異常 β 細胞+インスリン抵抗性ですが 12 個の「deleterious dozen」によります。

4. 糖尿病は 5 亜型あり予後異なる(2020 判明).SIDD:網膜/神経障害,SIRD;腎障/脂肪肝.

今回の the Lancet 総説で大変驚いたのは、糖尿病は 1 型、2 型だけでなくどうも 5 つ位の亜型があると言うのです。即ち重症自己免疫型(SAID)、重症インスリン欠損型(SIDD)、重症インスリン抵抗型(SIRD)、軽症肥満関連型(MOD)、軽症年齢関連型(MARD)の 5 亜型です。
これは 2020 年の下記論文であきらかになりました。
患者さんがどの亜型に相当するのか一考が必要です。

Ahqvist E.et.al, Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters.

Diabetes 2020;69:2086–93

治療は変わらないのですが、亜型に応じて臨床症状、進行速度、アウトカムが異なります。
特に重要なのは重症インスリン欠乏型(SIDD)では網膜症と神経障害が多いのに対し、
重症インスリン抵抗型(SIRD)では腎障害と脂肪肝リスクが最も多く、合併症が大きく異なる点です。
2 型糖尿病患者の表現型をその人口グループで把握する(Community-based cluster phenotyping)ことにより 2 型糖尿病の予防戦略が立てられると言うのです。

これは 2020 年スウェーデンの Scania 郡(デンマークのコペンハーゲンの対岸あたり)で新規糖尿病患者 2 万人以上を 6 つの変数により分類したところ 5 つの亜型が確認されたのです。
その分類変数とは下記6つです。

- ・発症年齢
- ・BMI
- ・HbA1c
- ・GAD抗体
- ・インスリン分泌($\text{HOMA2 } \beta$) : $(\text{空腹時インスリン } \mu\text{U/ml} \times 360) \div (\text{空腹時血糖 mg/dl} - 63)$
30 %以下でインスリン分泌低下と判断
- ・インスリン抵抗性(HOMA2-IR) : $(\text{空腹時インスリン } \mu\text{U/ml}) \times (\text{空腹時血糖 mg/dl}) / 405$
正常 < 1.6、インスリン抵抗性 > 2.5

これにより重症自己免疫型、重症インスリン欠損型、重症インスリン抵抗型、軽症肥満関連型、
軽症年齢関連型の 5 亜型に分類できることが判ったのです。
確かに日本人では GAD 陰性で痩せて 1 型 DM に近い方がいますが、これはアジアで大きな
クラスターなのだそうで西欧では稀なようです。

【糖尿病の5つの亜型】

< 重症自己免疫型: Severe autoimmune diabetes(SAID) >

従来の Type1 diabetes と latent autoimmune diabetes in adults(LADA、成人発症)を含む。
GAD 抗体陽性、早期発症、BMI 低値、インスリン分泌低下、HbA1c 高値、早期にインスリン
必要、網膜症多い。ただし LADA は晩期発症(30 歳以後)で 2 型 DM と間違われる。

< 重症インスリン欠損型: Severe insulin-deficient diabetes (SIDD) >

アジアで大きなクラスター。若くして発症しヨーロッパに比し BMI が小さい。
GAD 抗体陰性だが SAID(severe autoimmune diabetes)の他の特徴は持つ。
インスリン分泌少ない、HbA1c 高い、早期にインスリン必要、網膜症、神経障害多い。

< 重症インスリン抵抗型: Severe insulin resistant diabetes (SIRD) >

肥満、インスリン抵抗性、後期発症(late onset)、腎疾患リスク高い、脂肪肝多い。

<軽症肥満関連型:Mild obesity-related diabetes (MOD)>

肥満、インスリン抵抗性がない、早期発症、ヨーロッパで大きなクラスター

<軽症年齢関連型:Mild age-related diabetes (MARD)>

後期発症で合併症少ない。

ヨーロッパの大きなクラスター

なお the Lancet 総説の表では SIDD は retinopathy と nephropathy (腎障害) が多いと書いてありますが原著論文によると retinopathy と neuropathy (神経障害) になっており Lancet のミスプリントのようです。

女性や少数民族の間でも 2 型 DM での血管合併症は正しく評価されていません。

少数民族 (minority ethnic group) では BMI が少なくとも早期発症 2 型 DM 起こす場合があります
少数民族で早期診断発見が重要とのことです。

まとめますと糖尿病は 5 亜型あり予後が異なることが 2020 年に判明しました。

特に重要なのは重症インスリン欠損型 (SIDD) は網膜/神経障害が多く、重症インスリン抵抗型 (SIRD) は腎障害と脂肪肝のリスクが大変高く、予後が異なる点です。

5. 2 型糖尿は体重 5%減で血糖改善、15%減で寛解。断続的断食は高/低血糖懸念。

アマゾンプライムで「Alone、孤独のサバイバー」と言う米国のテレビ番組があります。

秋から冬にかけて無人島など(カナダ・バンクーバー島や、アルゼンチン・パタゴニアなど)

で限られた道具を 10 選択して、できるだけ長く一人だけで生き残るサバイバルコンテストです。

火を起こすにライターやマッチなどは使えません。賞金は出場者 10 人で最後まで耐えた 1 人に 50 万ドル(1ドル 131.9 円として 6595 万円)です。脱落は無線でいつでも可能です。

皆どんなに長くても 2-3 か月で終了していました。体重が 2/3 になった者もいます。

太古、人類が一体どのようにして生き延びてきたのか、自力で食物を得るのに何が問題なのかがよくわかり非常に興味深く見ました。火打石を無くした者は数日で脱落です。

食物を得るのには秋の初めなら木の実がありますが、とりあえず貝、海藻、魚です。

釣り針を作ることができれば魚を得ることができます。タンパク質を得るのに一番楽なのは刺し網(網を海岸に縦に立てて前進しかできぬ魚を捉える)です。しかし魚は毎日取れるわけではないし取れすぎても保存ができません。

一方、動物蛋白を得るのは至難の技です。動物自体少ないし、すばしこいので狩りなんてできません。平らな石に枝で支柱をして餌を置きネズミを捕ることはできますが、ネズミを捕まえてもせいぜい 100Cal にもなりません。熊が出たら恐怖でしかありません。

そして問題は炭水化物です。摂ることが全く不可能なのです。

私たちが当たり前に食べている米、麦、ジャガイモ、トウモロコシに人類がたどりつくのが、いかに困難で膨大な年月がかかったのかがよく分かりました。また定住する主な理由は穀物の栽培で炭水化物をエネルギーとして確保するためなのだなあと改めて思いました。

肥満や過剰栄養がいかにしてインスリン抵抗を起こし、 β 細胞傷害、最終的に糖尿病を起こすのかいまだによくわかりません。また正常体重の人が2型糖尿病を発症することもあり、病因に何か他の因子が働いているのかわかりません。肥満と2型糖尿病の遺伝性は30－70％です。

江戸時代の4大飢饉は寛永(1642－43、東北)、享保(1732、西日本)、天明(1782-87、東北)、天保(1833－39、東北)です。岩手県では盛岡、遠野、滝沢等各地に餓死供養塔があります。天明3年(1783)冷害のため南部藩20万石のうち、19万9700石の損失で穀物が全く取れず人口の20%、49,504人が亡くなりました。人類が飢えなくなったのはごく最近の話なのです。北朝鮮では今でも飢饉が続いています。

2型糖尿病でライフスタイル改善は第1選択の治療です。なんらかの理由で体重が激減すると血糖コントロールが改善することはいくつかの研究で確認されています。

2型糖尿病患者の8割以上は肥満であり前糖尿病(prediabetes)で体重を5－10%減らすと糖尿病への進行を遅らせることができます。

体重5%減で血糖は改善、15%以上減(薬剤なしでHbA1c<6.5%を最低3か月維持)で多くの患者で糖尿病が寛解します。

世界の5億3700万人の糖尿病患者の90%が2型糖尿病であり肥満に関連し小児、青年で急増しつつあります。この増加は経済発達、都会化、座業の増加、不健康な食生活によるとみられます。55歳以降、2型糖尿病が急速に増えますが40歳以下の2型糖尿病が増加しつつあり、2045年までに糖尿病患者は7億8300万人に増加すると思われます。

そう言えば小生が子供の頃、ポテトチップなんて存在しませんでした。おやつはグリコ、飴、おでん、煎餅などでした。糖尿病患者なんて聞いたことがありませんでした。

外来患者さんに餓島と言われたガダルカナル作戦に従事した後、なんと白骨街道と言われたインパール作戦に従軍された方がいました。兵士たちの夢は「以前のように味噌汁と、お新香でご飯をたらふく食べること」でした。日本人一般の当時の食事はそれほど貧しかったのです。肉や卵を食べることさえ稀でした。

この患者さんは戦前、インドネシアのジャカルタで警察指導官をされ、インドネシアとオランダのハーフのすごい美女と婚約しました。ところが召集令状が来て従軍し、それっきり会えなかったというのです。丁度、戦史に詳しい研修医が小生の後ろにいて、ガダルカナル、インパールの生き残りの患者さんという話を聞いただけで「胸が熱くなった」と言っていました。

世界で未診断の糖尿病患者は45%と見られますが、アフリカでは54%、北米とカリブ海諸国で24%とされます。加えて3億5200万人がimpaired fasting glucoseまたはimpaired glucose toleranceで、年間5－10%で2型糖尿病に進行すると思われるとのこと。

2 型糖尿病患者の 80%は後進国または中進国で、アフリカの罹患率は 5.3%で一番低いですが今後 25 年で急速に増加すると思われます。

青森の三内丸山縄文遺跡に行くと大型掘っ立て柱の巨大なやぐらが復元されています。
6 本の柱には硬く腐食しにくい直径 1m の栗の巨木が使われているのです。こんな栗の巨木は現在、日本に存在しないためロシアのものが使われています。国内ではたいてい直径 20 cm 以下、ごく稀に 30 cm だそうです。

小生数年前、ロンドン郊外の Kew Garden を見学しました。250 年前に作られた植物園です。
幕末にはここからプラントハンターを日本へ派遣し斑入りのアオキなどを英国へ輸入しています。
日本で高度に園芸が発達しているのに非常に驚いています。
ここで根本の直径が 1.6m ほどある巨大な栗の木を初めて見ることができました。根元には無数の栗のイガが落ちていました。こんな巨大な栗の木が三内丸山の周辺に林立していたのでしょう。
炭水化物は栗、ドングリで摂っていたのです。

三内丸山では 5500 年前から住み始めましたが、栗の花粉が急増しています。最大人口は 200 人で村は 1500 年続いたと推定されています。竪穴住居の柱も栗が使われ発見された材木のなんと 8 割が栗なのです。栗の木の遺伝子を調べたところ同じ遺伝子型でばらつきが少なく、縄文時代人が長い年月、自分で栗を植え、食料としていたことがわかりました。
栗の実も現在の野生の栗よりも大きく、選抜して育成したことがわかります。栗をクッキー状にして焼けば(縄文クッキー)年間の保存食になります。

短期間の糖尿病寛解にはカロリー制限(800-1200Cal/日)、または極度カロリー制限(<800Cal/日)で可能ですが維持は難しく多くは再発します。

断続的断食(intermittent fasting)は断食と通常の食事を循環させる食事方法ですが連続的カロリー制限と比較すると、血糖コントロールに差はありませんでした。

ただ断続的断食では低血糖と高血糖につき安全性が懸念されるそうです。
この Lancet 総説の著者にはアフリカ、ガーナ大学医学部の医師もいます。
へーと思ったのはイスラム教のラマダン(ramadan、絶食期間)中、安全な絶食計画が重要だと言うのです。ramadan 中の低血糖、ramadan 後の高血糖、運動変化、睡眠パターン変化があるからです。
ラマダン前に血糖降下法を考慮しなければなりません。

イスラム教のヒジュラ暦でラマダンは 9 月を意味します。
この月にイスラム教徒は日の出から日没にかけて、一切の飲食を断つことにより、空腹や自己犠牲を経験し、飢えた人や平等への共感を育むことを重視します。
昨年冬にカタールでワールドカップが行われたのは、夏季では気温が 40 度を超えるためもありますが、ラマダンの日程も考慮したためです。

三内丸山遺跡の HP で検索すると発見された動植物遺体は、植物ではクリ、クルミ、トチノキ、ウド、クワ、ブドウ、マタタビ、ナス属、キイチゴ、ニワトコなど、海産物では、サメ、ヒラメ、ブリニシン、シジミ、シャコ、タコ・イカの口器、動物ではイノシシ、クマ、シカ、ムササビなどです。

栗の栽培ができるようになって初めて 1500 年もの定住が可能となり青森湾での豊富な海産物とともに食料の心配がなくなったのでしょう。

現地に行ってみると、彼らはここで生まれ、恋愛し、結婚し、亡くなり、代々 1500 年に亘り暮らし続けたのだなあととても感動します。

まとめますと 2 型糖尿は体重 5%減で血糖が改善し 15%減で寛解します。

断続的断食は高/低血糖懸念され推奨できません。

6. 地中海食のような低炭水化物食、運動 150 分/週推奨。初期治療は legacy effect あり。

食事は低炭水化物、低 GI 食 (low-glycaemic index diets)、例えばでんぷんの少ない野菜、全粒穀物 (玄米、全粒粉)、豆 (pulses) などの摂取が糖尿病予防に提唱されており、例えば地中海食 (Mediterranean diets)により HbA1c と体重改善が見られます。

糖尿病の食事治療の詳細は下記の The Lancet 総説をご覧ください。

[conference-26_18.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(2 型糖尿病の食事療法、The Lancet, June7 2014、西伊豆早朝カンファ)

この総説の要点は「色々なダイエットがあるけど、どれもそれなりに有効なので個人の好みで選べばよい」と言うものです。

日本の糖尿病基本食は 1965 年に米国を真似て 1 単位 80Kcal で作られました。

しかしこれは現在、日本でのみ行われており欧米諸国ではこのような方法はありません。

地中海食の要点は下記 4 点です。和食は地中海食に非常に近いので和食＋塩分制限で良いと小生は思っております。イタリアでは主食はピザ、パスタが中心ですが、スペインではパエリアで米が主です。同じ地中海諸国なのに異なるのが不思議です。

【地中海食要点 4 つ】

- i. 摂取すべきは全粒穀物 (玄米、茶色のパン)、果物、野菜、ナッツ、豆、オリーブ油。
- ii. 控えるべきは赤い肉 (豚、牛)、加工肉 (ソーセージ、ベーコン、ハム)、砂糖入り飲料。
- iii. 適量のアルコール (男性 22g、女性 24g:ビール 400-500ml) は DM 予防効果あり。
- iv. 食塩制限 6g以下。

小生は外来での食事指導は、朝と昼はふつうにご飯もおかずもしっかり食べ、夕食だけ炭水化物 (米、麺類) を抜きおかずは油ものも含めて自由としています。これで急速に A1c が下がっていきます。朝も昼も炭水化物を抜くと非常に危険です。この方法は酒飲みには実に簡単な方法です。夜、ごはんを食べずにおかずをつまみにして飲めば良いからです。また我が家では油はオリーブ油のみでバターは 10 年ほど使っていません。

カロリー摂取を脂肪 90%、蛋白と炭水化物を 10%にする食事を ketogenic diet といいますがこれによる血糖改善は短期間のみです。

運動は 2 型 DM のルーチン治療の一部であり、これによりインスリン感受性改善、内臓脂肪減少します。前糖尿病で運動 150 分/週を推奨です。1 日 21 分ほどです。

習慣的に運動しているヒトが 2 週間運動を中止すると腹部、肝臓の死亡が増加、インスリン抵抗性増加、高脂血症を起こしました。逆に中等度から高度の運動、すなわち早歩き (brisk walking) や水泳は高血糖、心臓リスクに有用でした。

BMI 25kg/m² 以上の肥満者 (民族によっては 23 kg/m²以上) はダイエット、運動、薬物での減量を勧めます。

なお UK biobank study によると ウエスト・ヒップ比 (腹囲/臀部周囲) の高くなる (つまり腹が出ているヒト) 202 の遺伝子変異を確認しました。

636,607 人で WHR(waist to hip ratio) が高い遺伝子群では cardiometabolic risk が高いそうです (まあ、そりゃそうだろう)。

規則的運動 (有酸素運動、抵抗運動) は糖尿病予防、腹部・内臓脂肪減少、精神的安定 (mental wellbeing)、

心血管リスク、死亡率の減少を起こします。特に 1 週あたりの運動量が 30 分以内の者が運動を開始すると、顕著な利益が見られます。

また 長時間の座業を中断して短時間の遅歩き、スクワットを何回か入れることでもグルコース代謝は改善するそうです。皆さま、病院ではエレベーターを使わず階段を使いましょう。

そう言えば鈴木大地元スポーツ庁長官 (1988 ソウルオリンピック背泳金メダリスト) は、11 階の長官室まで毎日階段を上っていたとのことでした。

UKPDS (the UK Prospective Diabetes Study) によると 特に初期からの血糖コントロールは将来の合併症を減らすに重大なインパクトがあるとしています。

初期に治療するとその後中断しても効果が続きこれを遺産効果 (legacy effect) といいます。

一方、長期罹患の糖尿病を老齢期に強化血糖降下療法をするのは妥当でなく悪化させます。

Legacy と言えば以前、西伊豆に元米国家家庭医療学会会長の John Frey が来られたのですが愛車がスバルの Legacy だとのことでした。町の食堂で彼と奥さんとで、昼食にトンカツとビールを食べたのですが、とてもうまいと完食でした。西伊豆のホテルに泊まったのですが、奥さんは露天風呂が気に入って 2 回入ったそうです。丁度、桜が満開で、彼のメールによると日本と言うと美しい西伊豆を思い出すと言っていました。

まとめますと食事は地中海食のような低炭水化物食を、運動は 150 分/週を推奨です。初期から治療着手すると legacy effect (遺産効果) があります。

7. DM スクリーニングは高リスク群で(肥満,アジア,アフリカ人,家族歴,妊娠糖尿病,TG>250,HDL<35).

意外だったのは糖尿病の一般的スクリーニングは費用対効果が悪く、アウトカムを改善しないので推奨しないそうです。ハイリスク群をスクリーニングすれば良いのです。

例えば肥満者、若年で 2 型 DM を起こしやすい民族(アフリカ系米国人、ラテン系、アメリカ、アジア人、アフリカ人、太平洋諸国人、家族歴の存在、妊娠糖尿病既往などです。

2 型 DM リスクは民族差があります。日本人、インド人は長い年月粗食でしたから、代謝が低いレベルでリセットされており、わずかに通常のカロリーを超過しただけで容易に糖尿病を発症するようです。

また糖尿病スクリーニング推奨者は TG>250mg/dl、HDL<35 mg/dl、またはその両者です。

その他、多発嚢胞性卵巣疾患、黒色表皮腫(acanthosis nigricans)、妊娠糖尿病、HIV 感染です。

まとめますと糖尿病の一般スクリーニングは推奨しません。行うのは高リスク群、即ち肥満者、アジア人、アフリカ人、家族歴や妊娠糖尿病のある時、中性脂肪>250,HDL<35 の時です。

8. DM 診断:HbA1 $\geq$ 6.5%,FBS $\geq$ 126 mg/dl, 2hOGTT $\geq$ 200, ランダム血糖 $\geq$ 200.

糖尿病診断は以下の通りです。診断が確定できぬ場合、安易に 1 型、2 型糖尿病と診断するなどのことです。以前から FBS がなぜ 126 mg/dl と中途半端な値なんだろうと思っておりましたがモルにすると 7mmol/L で区切りのよい数字でした。

【糖尿病診断】

- 糖尿病:HbA1 $\geq$ 6.5%、空腹時血漿血糖 $\geq$ 126 mg/dl(7mmol/L)、
2 時間 OGTT $\geq$ 200 mg/dl、ランダム血糖値 $\geq$ 200 mg/dl+有症状
- 前糖尿病(prediabetes):HbA1 6-6.4%(American Diabetes Association は 5.6-6.9)
空腹時血糖 110-124mg/dl、2 時間 OGTT 140-198mg/dl
- 糖尿病でない:HbA1<6(American Diabetes Association は<5.7)、
空腹時血漿血糖 $\leq$ 108、2 時間 OGTT 血糖<140

まとめますと DM 診断は HbA1 $\geq$ 6.5%、FBS $\geq$ 126 mg/dl、2hOGTT $\geq$ 200, ランダム血糖 $\geq$ 200 の時です。

9. 若人目標 A1c<7.6 以下で死亡率上昇。老人は 7.5-8.5 に。7 以下なら 7.5 以上に。

若人(寿命が 15 年以上ある時)では A1c を 7.0 以下にすることが目標です。

この総説には A1c の下限は書かれていません。また老人の A1c 目標値も書いてありません。

下記の NEJM、JAMA の総説によると、若人で A1c 6.0 以下は不可です。ACCORD 試験(2008)で A1c<6.0 にすると死亡率が上昇したからです。ですから若人では 6.5-7.0 あたりが妥当です。

[conference_2021_07.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(2 型糖尿病で心血管リスク減らす血糖降下薬、NEJM, April 1, 2021)

[conference-28_08.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(老人 2 型DMの血糖コントロール、JAMA, March8, 2016)

一方、老人になると様相が一変します。

老人はA1c 7.5-8.5 で十分です。驚くのは上記 2016 JAMA によると、もし A1c<7.0 なら 7.5 以上に上げろというのです。それにより Polypharmacy (多数薬剤投与)も防げるからです。

2012 年から 2015 年の RCT に次のようなものがあります。

- Cochrane Review、 34,325 人
- UKPDS(UK Prospective Diabetes Study)、 4,209 人
- ACCORD(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)、 10,251 人
- ADVANCE(Action in Diabetes and Vascular Disease:
Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation)、 11,440 人
- VADT(Veterans Affairs Diabetes Trial) 1,791 人

これらをまとめると老人での血糖コントロールのポイントは次の二つです。

- i. 老人で強化血糖コントロール(A1c 7 未満)10 年間で脳心血管イベント(脳卒中、心筋梗塞)は減少しない。ただし 80 歳以上は RCT で除外され不明。
- ii. 強化血糖コントロール 8 年以内で微小血管障害(腎障害、網膜症)に有意な効果はない(unlikely)! 8 年から 15 年でも微小血管障害に有効か不明(uncertain)、15 年以上なら微小血管障害改善は可能(possible)。

ですから寿命が 15 年ない時、つまり年齢が 65 から 70 歳以上では強化血糖コントロール(A1c7未満)は意味がないのです。

そして何と ACCORD 試験では強化血糖コントロールにより逆に死亡率が増加したのです!!!
患者の治療をしていたのでなく殺していたと言うのです!!!

なおメタ解析では健康女性に比し 2 型糖尿病発症リスクは 10 倍になりますので妊娠糖尿病は要注意です。

まとめますと若人目標 A1c<7 ですが 6 以下にすると死亡率が上昇します。

一方、老人は 7.5-8.5 にします。もし 7 以下なら 7.5 以上にして poplypharmacy を避けます。

10. SGLT2, GLP1 の利点は明らかなが臨床的惰性(clinical inertia)で使われない。

Clinical inertia(臨床的惰性)という言葉があります。

治療適応があるにも関わらず医療者が治療を開始、変更しないことを言います。

既に SGLT2 や GLP1 の効果は数多くの RCT で証明されました。

1677 人の医療者で SGLT2 や GLP1 などの心血管、腎に対する初期からの良好な効果を 81.6%は知っているにもかかわらず、46.1%は晩期にしか使用していないと言うのです。

しかし、そうは言っても SGLT2 はまだまだ高価です。

小生も 40 代の患者さんにジャディアンス(SGLT2)を処方したら、値段が高すぎると文句を言われました。SGLT2 の利点を色々説明して何とか納得してもらったのですが不服そうでした。10 mg錠で 189.7 円(2023.1 現在),25 mg 錠で 323.9 円もしますから無理ありません。早くジェネリックが出て欲しいものです。

また低血糖リスクの高い Sulfonylurea (SU)を使い続けるのも clinical inertia (臨床的惰性)です。

当、西伊豆健育会病院では 10 年以上前からメトフォルミンが第 1 選択で、SU 剤は使っておりません。外来で低血糖を見るのも非常に稀になりました。以前、静岡県東部でメトフォルミン使用量が一番多いのが当院だと製薬会社に言われました。ただ安価な薬ですのであまり感謝はされません。

と言うわけで SGLT2, GLP1 の利点は明らかですが、臨床的惰性(clinical inertia)でまだ広く使われていません。

11.第 1 択メトフォルミン。心/腎疾患で SGLT2/GLP1 土メトフォルミン。GLP1(トルリシティ)は脳卒中にも。

多くのガイドラインで 2 型糖尿病にメトフォルミンが血糖降下の第 1 選択です。

入手が容易で低コスト、投与容易、低血糖起こしにくく忍容性高く、低血糖リスク低く、

Weight neutrality(体重土)、数十年の使用経験があるからです。

しかし動脈硬化による心血管リスク、心不全、慢性腎疾患のある場合は、SGLT2 や GLP-1 (glucagon-like peptide-1)土メトフォルミンが第 1 選択となってきました。

FDA はすべての血糖降下薬につき心血管リスクの有無について RCT を行うことを必須とし MACE (Major Adverse Cardiac Event)リスクを除外することにしました。

2008 年にチアゾリジン誘導体の rosiglitazone (アバンディア)が心血管疾患を起こし発売中止 となったため FDA は「新規糖尿病薬に心血管リスクのないことの証明を義務付け」たのです。

これに従い SGLT2 の大規模トライアルがいくつも行われ、思いがけず心臓、腎臓に重要な保護効果があることがわかったのです。

SGLT2 阻止薬、GLP-1 受容体作動薬は心臓、腎臓合併症に利点があり体重を減らし低血糖リスクも低く国際的ガイドラインでは HbA1 値に関わらず心血管疾患、腎障害のリスクが高ければ早期使用 (メトフォルミン前でも)を推奨です。ガイドラインでは現在、確立した心血管疾患や動脈硬化性心血管疾患のリスクが高い場合は早期に GLP-1 や SGLT2 投与を勧めています。

また SGLT 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は肝臓内の中性脂肪(triglycerol)蓄積を減らし肝臓線維化を減らします。

WHO でも SGLT2 はメトホルミン、SU 剤、インスリンと共に必須薬剤 (essential medication) に含めています。副作用は陰部感染 (SGLT2 拮抗薬)、胃腸障害 (GLP-1 受容体拮抗薬)、頻脈 (GLP-1 受容体拮抗薬) などです。

SGLT2 阻止薬の empagliflozin(ジャディアンス)、canagliflozin(カナグル)、dapagliflozin(フォシーガ)は疾患を改善します。ただし SGLT2 は stroke には有効ではありません。

GLP-1 の dulaglutide(トルリシティ)のみ stroke にも有効です。

SGLT2 は心不全による入院を 30%減らし慢性腎疾患進行を止め、これらの効果は投与 6 か月以内にみられ 2 型糖尿病の有無と関係がありません。これから SGLT2 の血糖降下作用によるのではなく血行力学的効果によると推測されます。

心不全、腎障害、体重の問題、低血糖などがある場合、メトホルミンにこれら薬剤を追加します。SGLT2 と GLP-1 併用は初期研究では相乗効果がありましたがはっきりしたエビデンスを確認できていません。

GLP-1 receptor agonists では liraglutide(ビクトーザ), semaglutide(オゼンピック、リベルサス), dulaglutide(トルリシティ)は心疾患を改善します。

とくに GLP-1 の dulaglutide(トルリシティ)のみは REWIND (Lancet 2019) でなんと脳卒中にも有効でした。一方 SGLT2 は脳卒中には有効でないのです。

GLP-1 は血管内皮細胞の成長因子の upregulation による抗オキシダント効果、神経保護効果で Proinflammatory cytokine を減らします。GLP-1 受容体作動薬はこれらによる血管保護作用があるのかもしれない。

また GLP-1 は肥満対策にも使用されます。FDA と National Institute for Health and Care Excellence は liraglutide 3.0mg/日 (ビクトーザ 18 mg/3ml)、semaglutide 2.4mg/週 (オゼンピック 0.25 mg, 0.5mg, 1.0mg) を肥満者での長期減量対策として承認しました。

前述のように tirzepatide (GIP/GLP-1 受容体作動薬、マンジャロ) は 2 型糖尿病のない肥満者で 72 週間で有意な体重減少を起こします (5 mg/週で -15.0% 減, 10 mg/週で -19.5%, 15 mg/週で 20.9%、プラセボで -3.1%)。なお 長期減量に最も効果があるのは metabolic surgery です。

sulfonylurea (グリミクロン、オイグルコン、ダオニール、アマール) や meglitinides (ファステック、スターシス、グルファスト、シュアポスト) は血糖降下作用が強く安価ですが低血糖、肥満リスクがあります。コストや入手可能性が問題なら選択肢となります。

thiazolidinediones (pioglitazone, アクトス) は血糖低下、インスリン抵抗性を改善し大血管障害を減らしますが液貯留、体重増加、心不全、骨密度減少などがあります。

なお pioglitazone (アクトス) は脂肪肝に有効です。NASH (non-alcoholic steatohepatitis), MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) でアクトス 45mg/日、6 か月でインスリン感受性改善、脂肪肝 (hepatic steatosis)、ballooning necrosis、炎症が減少しました。

しかし MAFLD に対し、今のところ薬剤は認可されていません。

dipeptidyl peptidase 4(DPP-4)阻害薬は低血糖起こしにくく、忍容性、入手容易でよく使われますが血糖低下作用は軽く(modest)、体重増減はありません。

DPP-4 は saxagliptin(オングリザ)は心不全入院リスクが増加しますが、これを除き他の alogliptin(ネシーナ)、sitagliptin(ジャヌビア)、linagliptin(トラゼンタ)には MACE (Major Adverse Cardiac Event)はありません。

GRADE trial はメトフォルミンに追加する 4 つの第 2 選択薬、glimepiride (アマリール), sitagliptin (ジャヌビア、グラクティブ), liraglutide (ビクトーザ), glargine (ランタス,basal insulin)を検討し、5 年フォローでメトフォルミンに追加したいずれも HbA1c は減少しましたが、Glargine(ランタス, insulin analogue)と liraglutide(ビクトーザ, GLP1)が HbA1c<7.0 とするにより有効でした。

VERIFY trial では新規糖尿病患者にメトフォルミン単独投与よりもメトフォルミン + vildagliptin (エクア、DPP4)でより長期に亘りより有効でした。

前述のように tirzepatide(マンジャロ週 1 回皮下注アテオス)は dual GIP/GLP-1 受容体作動薬、米国 FDA と European Medicines Agency で 2022 年 5 月、2 型 DM に承認され 9 月には国内でも承認されました。

Tirzepatide は用量依存性に HbA1c を 2-2.5%減らし、体重を 15-21%減らしました。これにより 2 型 DM 治療はさらに様変わりすると思われます。

Insulin (basal + bolus)は依然と 2 型糖尿病の重要な治療手段で用量依存性に血糖を目標まで下げることができます。しかし体重増加、低血糖を起こし、頻回の血糖チェックが必要です。

Basal insulin 使用に GLP-1 受容体作動薬を併用することにより低血糖や体重増加を防ぐことができるかもしれません。Basal insulin + GLP-1 受容体作動薬を固定量で使用するにより注射回数をへらし作用を増強、副作用を軽減できるかもしれません。

FGM(flash glucose monitoring)と自動インスリン供給は 1 型DMで使用されていますが今後 2 型DMに拡大されていくと思われます。

2021 年の REPLACE study(Diabetes Metab Syndr, 2021;15, 102180)で FGM は 2 型DMで従来の血糖自己モニターに比して 65 歳未満で良好な HbA1c コントロールとなり満足度も高かったのです。しかし 2 型DMではまだインスリン持続皮下注入(closed-loop systems, 人工膵臓)はまだデータが足りません。

経口インスリンも近い将来使用可能となります。

2 型DMで週 1 回インスリン製剤(icodec)対 glargine は同等の効果、安全性でした。

また basal insulin Fc も週 1 回インスリン製剤で Fc(ヒト IgG の fusion protein)を結合したもので degludec (1 日 1 回皮下注)に比して低血糖リスクが低いようです。

まとめますと 2 型 DM の第 1 選択は今のところメトフォルミンですが、心/腎疾患では

SGLT2/GLP1 ±メトフォルミンです。GLP1(トルリシティ)は脳卒中にも有効です。

SGLT2 は脳卒中には無効です。

12. 2 型 DM で frail、睡眠障害、睡眠時無呼吸、鬱起こす。COVID-19 で高死亡率。

2 型糖尿病は生物学的老化(biological aging)を加速し早期の frailty を起こすのだそうです。

2 型 DM 患者の 1/3 は何らかの身体機能障害を有します。

Sarcopenic obesity は肥満者では筋量が多くても筋肉の機能は劣ることを言いますが、2 型糖尿病での身体機能低下の主な理由だそうです。

2 型 DM や肥満は不眠、睡眠時間短縮、睡眠分断(fragmentation)などの睡眠障害を起こしやすいと言うのです。

evening chronotypes(夜遅く就寝、朝遅く覚醒)は morning chronotypes(夜早く就寝、早朝覚醒)に比べ 2 型糖尿病のリスクが高くなります。これは不健康な行動、座業、高 BMI、高血圧などによります。

また睡眠時無呼吸は 2 型 DM の 50% 近くにあり減量により改善します。SGLT2 は睡眠時無呼吸を改善し GLP-1 の Liraglutide(ビクトサ)は apnea-hypopnea index を改善します。

また 2 型 DM はうつと強く関連し 1/4 人がいずれかの時点でうつと言われます。

GLP-1 使用で 2 型 DM での認知脳低下を遅らせると言われます。

現在の COVID-19 により運動の減少、不健康な食事となっています。

高血糖自体が免疫機能に影響し 2 型 DM では COVID-19 により重症感染、高死亡率を起こします。

しかし COVID-19 で血糖降下治療の変更は特にありません。

まとめますと 2 型 DM で frail、睡眠障害、睡眠時無呼吸、鬱起こします。COVID-19 で高死亡率となります。

13. 2 型糖尿病治療薬一覧

【2 型 DM でルーチンに使用されるインスリン以外の血糖降下薬】

＜Biguanide(メトホルミン)＞

- ・作用: 肝臓での糖新生抑制、インスリン増感薬。
- ・利点: 長期の安全性、効果、データ。低血糖なし。体重中間か減。安価。安全に他血糖降下薬と併用。
- ・欠点: 胃腸症状あるが薬漸増や徐放製剤で防げる。乳酸アシドーシス(稀)、VB12 欠乏。
- ・注意点: eGFR<30ml/分/1.73m²で禁忌、

＜Sulfonylurea: gliclazide(グリミクロン), glibenclamide(オイグルコン, ダオニール), glimepiride(アマリール)＞

- ・作用: β 細胞からのインスリン放出刺激 (insulin secretagogues)、
- ・利点: 長期使用経験、汎用、安価、血糖降下作用強い
- ・欠点: 低血糖リスク、体重増加、心血管利益なし
- ・注意点: gliclazide(グリミクロン)は旧世代の glibenclamide(オイグルコン、ダオニール)より低血糖リスク低い。

＜Thiazolidinedione, PPAR- γ agonist : pioglitazone(アクトス)＞

- ・作用: インスリン増感剤

- ・利点:低血糖なし、安価、汎用、脂肪肝に有効。
- ・欠点:体重増加、体液貯留、心不全、骨折リスク
- ・注意点:rosiglitazone(アバンディア)は心血管リスクあり使用中止。

< Meglitinide : nateglinide(ファステック,スターシス),mitiglinide(グルファスト),repaglinide(シュアポスト)>

- ・作用:短時間インスリン分泌促進
- ・利点:短時間作用、SU 剤より低血糖少なく用量調節が柔軟。
- ・欠点:低血糖、体重増加。
- ・注意点: onset が急速なのでシフト労働者や絶食患者など食事関連の血糖コントロールに有効。

< α -glucosidase inhibitor : acarbose(グルコバイ),voglibose(ベイスン),miglitol(セイブル)>

- ・作用:胃腸からのブドウ糖消化吸收遅延
- ・利点:低血糖少ない、食後血糖上昇抑制、安価、心血管リスクなし。
- ・欠点:下痢、鼓腸(flatulence)。
- ・注意点:全身作用ではない。

< DPP-4 inhibitor: sitagliptin(シヤスビア,グラクティブ),vildagliptin(エクア),alogliptin(ネシーナ),linagliptin(トラゼンタ),tenegliptin(テネリア),anagliptin(スイニー),saxagliptin(オングリサ),trelagliptin(サファティック),omarigliptin(マリセブ)>

- ・作用:インスリン分泌増加、グルカゴン低下。
- ・利点:低血糖なし、体重増減は中間、忍容性、用量調節単純。
- ・欠点:血管浮腫、急性膵炎、saxagliptin(オングリサ)は心不全リスクあり。
- ・注意点:トラゼンタ、テネリアは腎障害で用量調節不要。

< SGLT-2 inhibitor : ipragliflozin(スークラ),dapagliflozin(フォシーガ),luseogliflozin(ルセフィ),tofogliflozin(デベルザ,アプルウェイ),canagliflozin(カナグル),empagliflozin(ジャディアンス)>

- ・作用:腎臓での糖排泄。
- ・利点:低血糖なし、体重減少、心不全に利点、CKD に利点、血圧低下、アルブミン尿減、心血管リスク減少。
- ・欠点:泌尿器感染、脱水リスク、血糖正常ケトアシドーシス、Fournier 壊疽、canagliflozin(カナグル)で骨折、切断増加。
- ・注意点:dapagliflozin(フォシーガ)と empagliflozin(ジャディアンス)は糖尿病がなくても心不全と CKD に利点あり。
Dapagliflozin(フォシーガ)は eGFR $\geq$ 15 の CKD に認可、canagliflozin(カナグル)は eGFR $\geq$ 30 の CKD に認可。

< GLP-1 receptor agonist : liraglutide(ビクトーザ),exenatide(バイエッタ, ビデュリオン),lixisenatide(リクスマ),dulaglutide(トルリシティ), semaglutide(オセンピック, リベルサス)>

- ・作用:インスリン分泌増加、グルカゴン分泌減少、胃内容排出遅延、視床下部と後脳で受容体と結合し満腹感。
- ・利点:低血糖なし、体重減少、lixisenatide(リクスマ)を除き心血管に利益。
dulaglutide(トルリシティ)のみ脳卒中にも有効。
- ・欠点:胃腸障害、急性膵炎、甲状腺髄質癌で禁忌。

- ・注意点: semaglutide(オゼンピック)と dulaglutide(トルリシティ)は週 1 回皮下注。
semaglutide(リベルサス)は経口製剤。

Liraglutide(ビクトーザ)高容量(3mg/日)と semaglutide(オゼンピック)2.4 mg/週は肥満治療に承認、tirzepatide(dual GLP-1 and GIP agonist)は 2 型 DM に 2022 年 5 月承認され週 1 回製剤。国内では 2022 年 9 月 26 日承認。マンジャロ皮下注アテオス

<GLP-1 受容体作動薬+長時間作用性インスリンの固定用量使用>

- ・lixisenatide(リクシミア)+インスリン(glarzin)、liraglutide(ビクトーザ)+インスリン(degludec)
- ・作用: GLP-1 受容体作動薬と basal insulin の両者の利点。
- ・利点: インスリン単独よりも減量効果は弱い。
- ・欠点: 高額、用量調節が柔軟でない、低血糖リスク。
- ・注意点: 分割注射よりも注射回数が少ない。

【2 型 DM に使われるインスリン製剤】

国内と異なるので詳細は「今日の治療薬 2022、南江堂」のインスリン一覧表 p381 参照。

<超即効性, ultra-rapid: insulin aspart(ノボラピッド, ファイスフ), insulin lispro(ヒューマログ, ルムシエフ)>

- ・発現時間: 1-2 時間
- ・持続時間: 4-6 時間
- ・食事とのタイミング: 食事直前か開始 20 分以内
- ・注意点: 食事との関係が柔軟(flexible)。

<即効性, rapid: 国内、insulin human(ノボリン R, ヒューマリン R)>

- ・発現時間: 1-3 時間
- ・持続時間: 2-5 時間
- ・食事とのタイミング: 食事 5-15 分前
- ・注意点: 食後血糖上昇の抑制に使用。

<中間型, intermediate: 国内、ヒューマリン N, ノボリン N>

- ・発現時間: 2-12 時間
- ・持続時間: 12-24 時間
- ・食事とのタイミング: ふつう basal insulin として 1 日 1-2 回使用。
- ・注意点: 懸濁液。他の製剤はたいてい清澄。

<持効型, long acting: 国内 レベミル, トレシーバ, ランタス, グラルギン, ランタス>

- ・発現時間: ピークがない(peakless)。
- ・持続時間: 16-42 時間
- ・食事とのタイミング: ふつう basal insulin として 1 日 1-2 回使用。
- ・注意点: ふつう 1 日 1 回投与。週 1 回製剤が進行中(in the pipeline)。

<混合型: 国内 ヒューマログミックス,ヒューマリン 3/7,ノボラピット® 30/50/70, ノボリン 30R,イノレット 30R>

- ・発現時間:1-4 時間
- ・持続時間:12-24 時間
- ・食事とのタイミング:製剤により食前 10-30 分。
- ・注意点:1 日 2 食しか摂らぬようなライフスタイルの人に好まれる。

それでは The Lancet Nov.19 2022 「2 型糖尿病(総説)」最重要点 13 の怒涛の反復です。

- ① Tirzepatide(GLP-1+GIP)で肥満者 15-21%減量,胃腸障害あり。低血糖 1.4-1.6%。
- ② アップルウォッチは運動, 減量をゲーム化, 短期・長期的にライフスタイル改善に有効。
- ③ 2 型 DM の中心は異常 β 細胞+インスリン抵抗性だが 12 個の「deleterious dozen」による。
- ④ 糖尿病は 5 亜型あり予後異なる(2020 判明).SIDD:網膜/神経障害,SIRD;腎障/脂肪肝.
- ⑤ 2 型糖尿は体重 5%減で血糖改善、15%減で寛解。断続的断食は高/低血糖懸念。
- ⑥ 地中海食のような低炭水化物食、運動 150 分/週推奨。初期治療は legacy effect あり。
- ⑦ DM スクリーニングは高リスク群で(肥満,アジア人,アフリカ人,家族歴,妊娠糖尿病,TG>250,HDL<35).
- ⑧ DM 診断:HbA1 $\geq$ 6.5%,FBS $\geq$ 126 mg/dl, 2hOGTT $\geq$ 200, ランダム BG $\geq$ 200.
- ⑨ 若人目標 A1c<7.6 以下で死亡率上昇。老人は 7.5-8.5 に。7 以下なら 7.5 以上に。
- ⑩ SGLT2, GLP1 の利点は明らかだが臨床的惰性(clinical inertia)で使われない。
- ⑪ 第 1 選択メトホルミン。心/腎疾患で SGLT2/GLP1 土メトホルミン。GLP1(トルシティ)は脳卒中にも。
- ⑫ 2 型 DM で frail、睡眠障害、睡眠時無呼吸、鬱起こす。COVID-19 で高死亡率。
- ⑬ 2 型糖尿病治療薬一覧