

DIABETES NEWS

No.169

2019 March/April



糖尿病と心不全

馬場園哲也

東京女子医科大学 糖尿病・代謝内科学講座 教授・講座主任

糖尿病と心不全との関連が最近注目されています。その理由として、糖尿病を合併する心不全患者が増加していることがあげられます。また糖尿病薬に対する最近の複数の大規模試験で、SGLT2 阻害薬の心不全発症低減効果が示されました。今回は、糖尿病と心不全との関連について考えてみたいと思います。

◆心不全パンデミック

2004 年以降国立循環器センターと日本循環器学会は共同で、循環器専門医研修施設および研修関連施設に対して「循環器疾患診療実態調査 (The Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Disease; JROAD)」を行っています。その最新調査によりますと、2016 年に心不全のために入院した患者数は約 26 万人であり、毎年 1 万人ずつ増加していることが明らかにされました (Yasuda S, et al. Circulation 2018; 138: 965-967)。

◆心不全ガイドライン

日本循環器学会と日本心不全学会の合同による「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版, 2018 年 3 月 23 日発行)」では、糖尿病と急性あるいは慢性心不全が密接に関連していることから、心不全の発症・進展抑制を目的とした糖尿病治療が必要であると、糖尿病がある場合、心不全ステージ分類 A (器質的心疾患のないリスクステージ) と位置付けています。

◆SGLT2 阻害薬の心不全発症抑制効果

最近発表された、SGLT2 阻害薬の心血管安全性試験 (CVOT) である EMPA-REG

Outcome (エンパグリフロジン)、CANVAS (カナグリフロジン) および DECLARE-TIMI 58 (ダパグリフロジン) の 3 試験の結果、いずれも 2 型糖尿病患者の心不全リスクを有意に減らすことが明らかにされました。ただし、これらの試験に参加した患者の多くがすでに心血管疾患を持っていたことから、上述の心不全ガイドラインでは、心血管病既往のある 2 型糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジンおよびカナグリフロジン) による治療介入を、推奨レベル I、エビデンスレベル A としています。また、本 NEWS No. 167 でご紹介した、ADA と EASD によるコンセンサスレポートでも、心不全がある場合に SGLT2 阻害薬を優先して使用することとされています。

◆今後の課題

心不全患者に糖尿病の合併が多いとしても、日本人糖尿病患者における心不全の実態については、ほとんどデータがありません。糖尿病患者に多い急性心筋梗塞が救命できるようになった結果として心不全が増えているのか、本 NEWS No.166 でご紹介した、左室駆出率が保たれた心不全 (HFpEF) が糖尿病患者で多いのか、などについて、今後明らかにする必要があります。また元々心血管疾患の合併頻度が少ない日本人 2 型糖尿病患者における SGLT2 阻害薬の一次予防効果についても、今後の検討課題といえます。

糖尿病領域における人工知能への期待

三浦 順之助

東京女子医科大学 糖尿病センター 内科 准教授

近年テクノロジーの進歩により人工知能 (artificial intelligence : AI) が様々なところで使用されるようになりました。身近な所では自動車の自動運転技術、囲碁「AlphaGo」のプロ棋士との対戦勝利、IBMの「Watson」などが知られていますが、医療分野での研究も盛んに行われています。AIの基盤となるのは、深層学習 (deep learning) という学習技術です。

◆ 深層学習とは

通常の機械学習では、データから規則性や関連性を見出し判断や予測をしますが、着目する点は人間が指定する必要があります。深層学習は、人間の脳神経回路をモデルにした多層構造であるニューラルネットワークを用い、特徴となるパラメータや組み合わせを自ら見出します。ただし、精度を高めるためには非常に多くのデータの学習が必要となり、学習データにより解析の方向性も変わるため、データの選び方には慎重を期する必要があります。

◆ 医療における AI

AIは特に画像識別を得意としています。例えば、胸部X線写真 (Radiology 287:574-82, 2017)、眼底写真、病理画像所見の分類、皮膚病変写真の所見分類 (Nature 542: 115-118, 2017) などについては既に有効性の報告がされています。前出の論文では、胸部X線写真での結核診断の感度97.5%、特異度100%と報告されており、非常に精度が高いことがわかります。単細胞を扱う基礎実験でも、AIが全体から生きた細胞を99%以上の精度で選り分けることが報告されています (Sci Rep 7; 16831, 2017)。

◆ 糖尿病領域での AI

糖尿病診療で汎用される画像は、前出の眼底写真です。米国からの報告で、128,175枚の

眼底写真で糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫についての病期を深層学習させ、①患者4,997人、画像9,963枚 (平均年齢54.4歳; 女性62.2%; 増殖網膜症 (PDR) の有病率7.8%)、②患者874人、画像1,748枚 (平均年齢57.6歳; 女性42.6%; PDR有病率14.6%)の2つのデータセットで診断の正確性が検討されました (JAMA 316:2402-2410, 2016)。結果は、①感度90.3%、特異度98.1%、②感度87.0%、特異度98.5%と高い精度で診断可能であることがわかりました。翌年には多民族での眼底評価の報告がなされました (JAMA.318:2211-2223, 2017)。494,661枚の眼底写真を深層学習させた後、糖尿病網膜症の判定は、感度90.5%、特異度91.6%でしたが、重症の糖尿病網膜症に限ると感度100%、特異度91.1%と感度が上昇しました。また緑内障 (同96.4、87.2%)、加齢黄斑変性症 (同93.2、88.7%)でも同様に診断可能であると判断されました。今後、スクリーニングレベルの眼底写真の判定には、AIが眼科医の仕事の一部を担う可能性がでてきたと思われます。

昨今、持続糖濃度測定 (CGM) が普及してきました。CGM装着下に、予測開始直前20分間のセンサグルコース値から15、30、45分後の糖濃度をAIで予測すると、二乗平均平方根誤差がそれぞれ10、18、27 mg/dLであったという報告があります (Diabetes Technol Ther.12:81-88,2010)。この値は、以前報告された回帰モデルの値より良好であったとのこと。位相空間に変換した非線形回帰モデルを用いた30、60分後の予測血糖値の平均絶対誤差は、 5.2 ± 1.6 、 6.5 ± 1.6 mg/dLであったとの報告 (Sci Rep.7,6232, 2017) もあり、予測精度は上がってきています。更に、AIを用いた将来の合併症予測の報告もあり、今後の技術の進歩が期待されます。

レムナントリポ蛋白コレステロールおよび small dense LDL と糖尿病との関連

菅野 宙子

東京女子医科大学 臨床検査科 / 糖尿病センター

◆ 動脈硬化惹起性の強いリポ蛋白

本邦での大規模臨床研究である JDCS (Japan Diabetes Complication Study) では、日本人 2 型糖尿病の冠動脈疾患 (coronary heart disease; CHD) 発症に対する危険因子として、HbA1c より中性脂肪 (TG) や LDL コレステロール (LDL-C) がより重要であると報告しています (Sone H: J Clin Endocrinol Metab, 2011)。最近、レムナントリポ蛋白や小型高密度 LDL (small dense LDL: sd LDL) が動脈硬化惹起性の強い因子として注目されています。レムナントリポ蛋白や sd LDL は、血中に長時間滞留し、小粒子であるため血管壁から侵入しやすく、マクロファージに貪食され泡沫化し、これが血管内皮に蓄積・沈着することで、動脈硬化を引き起こすと考えられています。

レムナントリポ蛋白は、血中の TG リッチリポ蛋白が速やかに代謝されず、血中に長時間滞在するリポ蛋白の総称です。これは単一の形状ではなく、食事由来の外因性のカイロミクロンレムナント、内因性の VLDL レムナントなど、異なる種類を含んでいます。レムナントリポ蛋白と動脈硬化性疾患の関連については、レムナントリポ蛋白濃度値と頸動脈壁内膜中膜複合体肥厚との間に強い関連があるとの報告や (Karpe F: J Lipid Res, 2001)、レムナントリポ蛋白コレステロール値が冠動脈プラークの脆弱性に関与しているとの報告 (Matsuo N: J Theroscler Tromb, 2015) などが示されています。

一方、LDL は比重が幅広いリポ蛋白の集合で、粒子比重、サイズの異なる 4 つの亜分画から構成されています。このうち小型で密度の重い、直径 25.5 nm 以下、比重 1.044 ~

1.063 g/mL の LDL が sd LDL といわれています。1988 年、Austin らは電気泳動によって、LDL の平均粒子直径を測定、正常の LDL 粒子サイズを持つものをパターン A、直径 25.5 nm 以下の sd LDL をもつものをパターン B に分類し、CHD 発症頻度がパターン B ではパターン A の 3 倍であったと報告しました (Austin MA: JAMA, 1988)。米国で行われた大規模研究である MESA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) では、健常人において、sd LDL の上昇は CHD の危険因子であること (Tsai MY: Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014)、sdLDL-C 値と頸動脈壁内膜中膜複合体の厚みは正相関することが報告されました (Aoki T: Clinica Chemica Acta, 2015)。

◆ 糖尿病との関係

糖尿病患者において、インスリン抵抗性の状態が、脂質代謝におけるリポ蛋白リパーゼ (LPL) および肝性 TG リパーゼの活性低下をきたします。これに起因して、TG 代謝障害や、カイロミクロンや VLDL などの TG リッチリポ蛋白の異化障害が生じます。さらに、インスリン抵抗性が、肝臓でのレムナント受容体活性を低下させ、また sd LDL においても、肝臓の LDL 受容体への結合親和性を低下させることで、それぞれの肝臓への取り込みを抑制します。結果として血中のレムナントリポ蛋白と sd LDL が増加します。

以上のことから、インスリン抵抗性を示す糖尿病患者では、レムナントリポ蛋白や sd LDL の増加による動脈硬化進展の可能性があり、その予防のためには、TG リッチリポ蛋白を減らすための食事療法や体重管理などが必要と考えられます。

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
初診	★馬場園 哲也	◆花井 豪	◎三浦 順之助	◎柳澤 慶香	★馬場園 哲也	★中神 朋子
午前	再診 ★中神 朋子 田中 伸枝 ◆花井 豪 菅野 宙子 大澤 真里 武藤 和子 入村 泉 井倉 和紀 志村 香奈子 (10:00~13:00) 中嶋 順子	★馬場園 哲也 菅野 宙子 大谷 敏嘉 石井 晶子 ◆小林 浩子 高木 聡 小田 友里	★中神 朋子 尾形 真規子 高野 靖子 金室 麗子 鈴木 奈津子 石澤 香野 高山 真一郎 (第2,4週) 田中 伸枝 高木 聡	★宇治原 典子 ◎三浦 順之助 (第1,3,5週) ★佐藤 麻子 ◆小林 浩子 哲翁 たまき 井出 理沙 實重 真紀 (第2週) 手納 信一 (10:00~13:00) 志村 香奈子 (10:00~13:00) 中嶋 順子 小田 友里	★岩崎 直子 宮前 至博 坂口 佐知代 (第2週) 井出 理沙 中嶋 順子 小田 友里	武藤 和子 (第1週) 吉田 宣子 (第2,4週) 高木 聡 (第2,4週) 栗田 守敏 (第2,4週) 吉田 直史 土曜外来 1 土曜外来 2
	専門外来		《肥満症》 ★中神 朋子 《フットケア》 井倉 和紀	《妊娠》 ◎柳澤 慶香	《ポンプ・CGM 外来》 ◎三浦 順之助 (第2,4週)	《フットケア》 井倉 和紀 《腎臓》 田中 伸枝
午後	再診 ◆小林 浩子 佐藤 明子 吉田 直史	★馬場園 哲也 ◎三浦 順之助 石井 晶子 入村 泉 大武 幸子 (第3週) 志村 香奈子 大谷 敏嘉 (~15:00)	高野 靖子 金室 麗子 (第1,3週) 佐藤 麻子 鈴木 奈津子 ◆花井 豪 東谷 紀和子 石澤 香野 吉田 直史	哲翁 たまき 田中 瑞保 吉田 直史 井出 理沙 (~15:00)	長谷 美智代 朝長 修 (第2,4週) 田中 祐希 入村 泉 内淵 安子 (~15:30) 井出 理沙 (~15:00) 宮前 至博 (~15:00) 品田 雅博 (第2,4週)	
	専門外来		《ADDM 外来》 石澤 香野 (15:30~) 《神経》 高山 真一郎	《フットケア》 井倉 和紀 《妊娠》 ◎柳澤 慶香	《CAPD》 ★馬場園 哲也 (第1,4,5週)	
	特診	《女性科・内科》 ★中神 朋子			★馬場園 哲也	※内淵 安子

★：教授 ※：特任教授 ◎：准教授 ◆：講師



■ お知らせ

QRコードからご登録いただくと2か月毎にDiabetes Newsを配信します。

※ホームページで本誌が読めます
●東京女子医科大学糖尿病センターのホームページ
http://twmu-diabetes.jp/ に、
DIABETES NEWS のバックナンバーが掲載されています。

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。

