

DIABETES NEWS

No.177 2020 August ~ October



糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント

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

日本糖尿病学会と日本循環器学会との合同委員会から、本年3月に「糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント」が発表されました。すでに旧聞に属しますが、診療の現場で大変役に立つ内容であり、ご紹介したいと思えます。

◆ 本ステートメントの概要

糖尿病患者に高頻度に見られる循環器病として、これまで冠動脈疾患については繰り返し述べられてきました。本ステートメントでは、冠動脈疾患以外に加え、最近糖尿病患者で増加しているとされる心不全や心房細動の診断、予防、治療についても、最新のエビデンスに基づいたステートメントが記載されています。

◆ 冠動脈疾患のリスク評価

糖尿病の細小血管障害である腎症や網膜症の早期診断が比較的容易であるのに対し、冠動脈疾患の早期診断は困難です。かつては運動負荷試験がよく行われていましたが、本ステートメントではスクリーニング検査としての運動負荷試験の問題点が指摘されています。

本ステートメントでは、40歳未満かつ糖尿病罹病歴10年未満の低リスク群と、40歳以上または糖尿病罹病歴10年以上の高リスク群に対して、どのようなリスク評価を行って循環器専門医にコンサルテーションす

るかのフローチャートが記載されています。

◆ 心不全を見逃さない！

糖尿病患者に多い冠動脈疾患による心不全は、一般に収縮不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF) と考えられます。最近では拡張不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) と糖尿病との関連が注目されています。日々の診療で、単に体調に変わりがないかとたずねる安易な問診に留まらず、労作時の息切れや動悸などの有無を詳細に確認することの重要性が記載されています。

心不全のスクリーニングとしては、年1回血漿BNPまたは血清・血漿NT-proBNPを測定することが勧められています。

◆ 心房細動診断における検脈の重要性

心房細動は、糖尿病患者にみられる不整脈で最も多く、糖尿病患者は非糖尿病患者に比べて心房細動が多いとされています。そのため本ステートメントでは、心房細動の診断フローチャートが記載されています。無症状の心房細動も多く、検脈の大切さが改めて強調されています。

本ステートメントを参考に循環器病の早期診断を行い、循環器専門医と密接に連携することで、糖尿病患者の循環器病の発症・進展予防に役立てたいと思えます。

1 型糖尿病に併発する他の自己免疫疾患

志村 香奈子 東京女子医科大学 糖尿病センター 内科 助教
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

◆ 1 型糖尿病と他の自己免疫疾患の併発頻度

1 型糖尿病は膵β細胞が特異的に破壊され、最終的にインスリン分泌が枯渇する臓器特異的自己免疫疾患です。しばしば他の自己免疫疾患を併発することが知られており、日本人 1 型糖尿病患者における他の自己免疫疾患の併発率は 12% 程度と報告されています (Mimura G, et al. Diabetes Res Clin Pract. 1990; 8: 253-262)。特に自己免疫性甲状腺疾患 (autoimmune thyroid disease: AITD) の併発が最も多く、その併発率は欧米で 15-30%、日本人では 11.3% と報告され、日本人 1 型糖尿病に併発する自己免疫疾患の約 90% を AITD が占めるとされています。

膠原病を代表とする全身性自己免疫疾患の併発頻度は、本邦では報告が少なく詳細不明ですが、関節リウマチをはじめとしたさまざまな全身性自己免疫疾患を併発した症例が報告されています。1 型糖尿病診療において他の自己免疫疾患の併発に留意することは重要と考えられます。

◆ 自己免疫疾患の併発に影響する遺伝素因

1 型糖尿病は遺伝的素因に後天的要因が加わることにより発症する多因子疾患です。遺伝的素因も単一ではなく、複数の遺伝子が関与すると考えられています。このような 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子のうち、他の自己免疫疾患にも共通して疾患感受性を持つ遺伝子として cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA4)、protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22)、small ubiquitin-related modifier 4 (SUMO4)、human lymphocyte antigen (HLA) などが知られています。病像が異なる

複数の自己免疫疾患が同一個体に重複する背景には、何らかの共通した遺伝素因の存在が示唆されます。われわれは当センターに通院中の 1 型糖尿病女性 74 名を、全身性自己免疫疾患を持つ 10 名 (A 群)、臓器特異的自己免疫疾患を持つ 36 名 (B 群)、他の自己免疫疾患のない 28 名 (C 群) の 3 群に分けて検討しました。その結果、PTPN22 遺伝子プロモータ領域 SNPrs2488457(-1123G>C) があると、A 群では C 群の 4.26 倍、同様に B 群では 2.87 倍、さらに HLA DRB1*0405-DQB1 *0401 を持つと A 群 7.0 倍、B 群 3.35 倍 1 型糖尿病に他の自己免疫疾患を併発するリスクが高くなることが分かりました (Shimura, K et al, Diabetes Metab Res Rev. 2018; 34: e3023)。PTPN22 遺伝子や HLA class II は自己免疫機序の制御や開始に重要な役割を果たすことが知られています。

免疫反応に影響するこれらの遺伝子多型は、自己免疫疾患の併発しやすさに関連する可能性が考えられます。今回は、1 型糖尿病女性に限定して検討したものであり、今後は男性も含めより多くの症例での検討が必要と考えられます。

◆ 日常診療において

AITD や膠原病などの自己免疫疾患は、血糖コントロールの悪化や多臓器障害を起こす可能性があります。自己免疫疾患は、同一個体および家系内集積を認める、女性に多い、妊娠・出産・感染を契機に発症するなどの特徴が知られており、1 型糖尿病診療においてその併発の可能性を念頭においた定期的な問診・診察・検査を心がけることが重要と考えられます。

1 型糖尿病と睡眠時無呼吸症候群

沈 卓

東京女子医科大学 糖尿病センター 内科 助教

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

◆ 生活習慣病における睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS)

SAS は睡眠中に無呼吸発作を繰り返し、日中傾眠、頭痛など種々の症状を呈する症候群です。糖尿病などの生活習慣病と深い関連があるほか、加齢、飲酒、扁桃肥大、小顎症との関連が報告されています (Diabetes Contemporary 2015;18-23)。欧米では 30～60 歳の成人における SAS の頻度は男性 4%、女性 2% と報告され (N Engl J Med 1993;328:1230-1235)、わが国では成人男性 3.3%、女性 0.5% に SAS を認め、何らかの治療の必要な患者は約 200 万人と推定されています (Modern Physician 2009; 29:858-862)。

SAS では睡眠障害や睡眠時間の短縮により交感神経活性が亢進します。そのためインスリン抵抗性が増強し、耐糖能異常を合併しやすいと考えられています。欧米人 2 型糖尿病患者における SAS の有病率は約 40% です (Sleep Med 2001; 2:417-422)。また SAS は心血管疾患の危険因子とされていますが、SAS の治療により 2 型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性や高血糖が改善したという報告があります (Diabetes Care 2009; 32:1017-1019)

◆ 1 型糖尿病患者における SAS の実態

欧米 1 型糖尿病患者を対象にポリソムノグラフィ (PSG) を行った結果、SAS 有病率は 40～46% と高率でした (Diabet Med 2015;32 : 90-96, J Diabet Complications 2017; 31: 156-161)。2 型糖尿病と同様に 1 型糖尿病でも SAS は心血管疾患の危険因子と報告されていますが、日本人 1 型糖尿病での SAS の報告は希少です。

当センター通院中の 1 型糖尿病 (T1DM: 平均年齢 45 歳、平均 BMI 22.9 kg/m²、平均

HbA1c 8.1%) 1,269 名、2 型糖尿病 (T2DM: 平均年齢 66 歳、平均 BMI 24.5kg/m²、平均 HbA1c 7.7%) 5,838 名を対象にした質問票による横断研究で、SAS 診断歴があると回答した患者は T1DM 20 名 (1.6%)、T2DM 421 名 (7.2%) であり、有病率は T1DM で有意に低値 ($p < 0.0001$) でした (Tokyo Women's Medical University Journal 2019;3:43-50)。回復に他者の援助を要した重症低血糖の既往は T1DM で 47% であり、T2DM 11% と比較して有意に高値でした。

多変量ロジスティック回帰分析では、両病型とも男性が SAS の独立した危険因子であり、T1DM では高年齢、BMI 高値、重症低血糖の既往が、T2DM では脳血管障害、虚血性心疾患、足壊疽の既往がそれぞれ有意な危険因子として選択されました。

本検討における SAS の有病率は両病型とも欧米の既報と比較して低値でした。その理由として、本研究は自記式質問票での調査のため患者自身が SAS に気づいていない可能性、さらに欧米人と比較して日本人では肥満が少ないことが影響していると考えられました。また、1 型糖尿病患者で重症低血糖の既往が SAS の危険因子であった理由は、夜間低血糖時の舌根沈下に起因する呼吸障害が SAS を誘発する可能性が考えられました。

◆ 今後の日常診療において

欧米の報告と質問票による本検討の比較から、未診断の SAS 患者が存在する可能性が示唆されました。前述のごとく SAS は心血管疾患の危険因子でもあり、日常診療において患者の訴えに留意し、SAS が疑わしい場合は精査する必要があります。さらに肥満 2 型糖尿病患者のみではなく、肥満のない 1 型糖尿病患者でも、低血糖の多い症例では積極的な SAS の精査が必要と考えられました。

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日
初診	◆小林 浩子	◆花井 豪	◎三浦 順之助	★中神 朋子	★馬場園 哲也	◎柳澤 慶香
午前	再診 ★馬場園 哲也 ★中神 朋子 ◎柳澤 慶香 ◎田中 伸枝 ◆花井 豪 ◇菅野 由子 大澤 真里 武藤 和子 大屋 純子 入村 泉 矢納 和香子	★馬場園 哲也 菅野 由子 ◆小林 浩子 高木 聡 (第1,3,5週) 東 春名 (第2,4週) 鈴木 智子 (第2,4週) 矢納 和香子	★中神 朋子 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 大屋 純子 長谷川 夕希子	★中神 朋子 (第1,3,5週) ◎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 手納 信一 (第2週) 保科 早里 志村 香奈子 (10:00-13:00) 堀場 悠 矢納 和香子 麻沼 卓弥	★岩崎 直子 坂口 佐知代 (第2週) 井出 理沙 大屋 純子 吉田 直史 保科 早里 加藤 ゆか	◆花井 豪 吉田 宣子 (第2,4週) 高木 聡 (第1,5週) 吉田 直史 井出 理沙 伊藤 新 (第2,4週) 實重 真紀 (第4週) 渡部 ちづる (第1週) 田中 紗代子 (第2,4週) 麻沼 卓弥
専門外来	<フットケア> 井倉 和紀 <妊娠> ◎柳澤 慶香	<肥満症> ★中神 朋子 <フットケア> 井倉 和紀	<腎臓> 花井 豪	<ポンプ・CGM 外来> ◎三浦 順之助 (第2,4週) <フットケア> 加藤 ゆか	<フットケア> 井倉 和紀	<ヤング・1型> ◎三浦 順之助 ◆小林 浩子 (第2,4週) 大澤 真里 (第1,2,4週 8:00-11:00) ※内湯 安子 (第1週) 保科 早里 (第1週) <フットケア> 井倉 和紀
午後	再診 ◆小林 浩子 佐藤 明子 大屋 純子 長谷川 夕希子 麻沼 卓弥	★馬場園 哲也 ◎三浦 順之助 (第3週) 大武 幸子 (第3週) 保科 早里 (第2,4週) 東 春名 (第2,4週) 麻沼 卓弥 鈴木 智子 (第1,3,5週)	金室 麗子 佐藤 麻子 (第1,3週) 鈴木 奈津子 ◆花井 豪 高木 聡 石澤 香野 吉田 直史 加藤 ゆか	哲翁 たまき 田中 瑞保 井出 理沙 (~15:00) 長谷川 夕希子 麻沼 卓弥 甘楽 麗香	◇長谷 美智代 朝長 修 (第2,4週) 田中 祐希 (第2,4週) ※内湯 安子 (~15:30) 品田 雅博 (第2,4週) 尾形 真紀子 (第1,3週) 東 春名	
専門外来	<妊娠> ◎柳澤 慶香		<神経> 高山 真一郎	<フットケア> 井倉 和紀 <妊娠> ◎柳澤 慶香	<腎臓> ★馬場園 哲也 (第1,4,5週) ◇田中 伸枝	
特診	<女性科・内科> ★中神 朋子			★馬場園 哲也	※内湯 安子	※内湯 安子 (11:00-12:00)

★：教授 ※：特任教授 ◎：准教授
◆：講師 ◇：准講師



■ お知らせ

QRコードから登録いただくと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。

40

Novo Nordisk Pharma Ltd.
1980-2020

おかげさまで40周年

変革を推進し、糖尿病やその他の
深刻な慢性疾患を克服する

ノボ ノルディスクの日本法人である
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社は
今年で40周年を迎えました。

これまでも、これからも、

より多くの患者さんの、より良い人生の実現を目指します。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

※2020年9月30日現在

