

小児科診療 UP-to-DATE

2019年8月6日放送

小児糖尿病治療の最前線

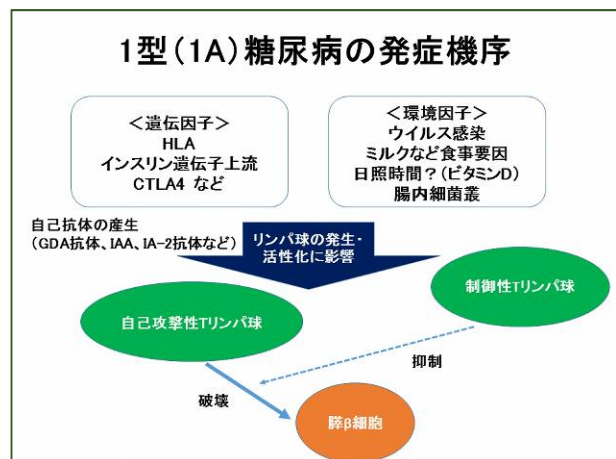
順天堂大学 小児科学
准教授 田久保 憲行

「小児糖尿病治療の最前線」をテーマに、小児1型糖尿病に焦点を当ててお話しします。

1型糖尿病は、遺伝因子や環境因子によって、リンパ球の発生、活性化に影響し、Tリンパ球の制御の異常や、自己抗体の産生によって、膵臓のインスリン分泌細胞が破壊され糖尿病が発症する自己免疫性と、原因がはっきりしない特発性に分けられます。

また1型糖尿病は、その発症の期間によって分類され、「急性発症型」と「緩徐進行型」は自己免疫の関与が言われており、「劇症型」は特発性が主であると言われています。

この「劇症型」に関しては、近年様々な悪性腫瘍で効果があるとされている「免疫チェックポイント阻害剤（オプジーボなど）」の副作用として、劇症1型糖尿病発症の報告があります。



さて、1型糖尿病の治療については、枯渇したインスリンを補充することが基本となります。

人間の体は、食事などの反応に合わせてインスリンを適宜放出しています。それにより体内の血糖値を一定に保つので、健康な生活を送ることができます。

インスリン薬を用いた治療では、基本的に健常者のインスリン分泌のパターンを再現することが目標となります。体が常に少しずつ出しているインスリン（基礎分泌）を再現するために、比較的効果の持続が長いインスリン薬「中間型、あるいは持効型インスリン」を1日1~2回注射します。

一方、食事などのときに一気に出されるインスリン（追加分泌）を再現するために、食事やおやつなどの前に効果の持続が短い「速効、あるいは超速効型インスリン」を注射します。これを強化インスリン療法といいます。

さらに血糖コントロールに関わる因子として、インスリン投与量と合わせて、食事量と運動量があります。

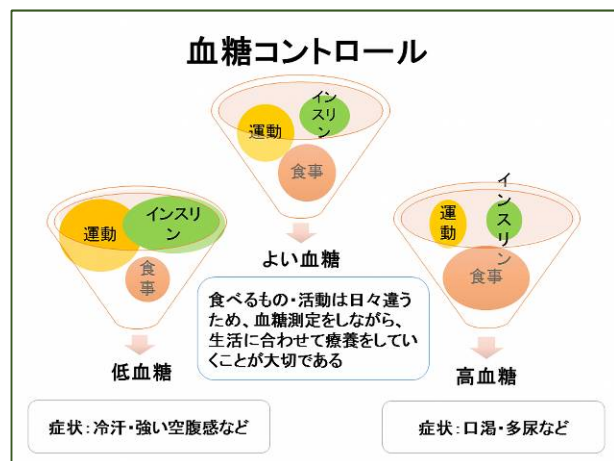
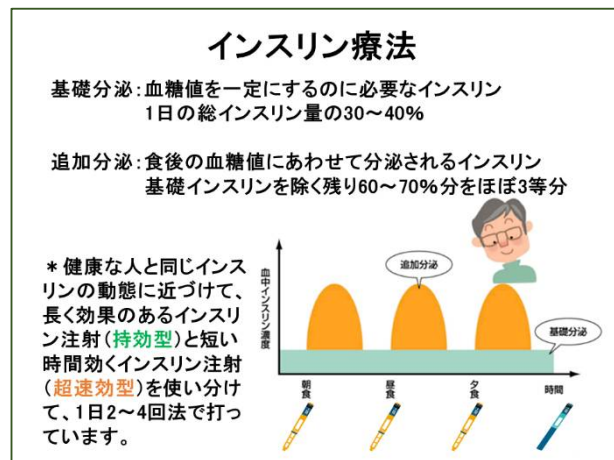
これらのバランスが良ければよい血糖コントロールとなりますが、インスリン投与量が多すぎたり、インスリン投与や食事量に見合わないくらい運動量が多すぎれば低血糖を生じることになります。

小児期の血糖コントロール目標は、米国糖尿病学会(ADA)の2017年のガイドラインでは年齢に関わらずHbA1c 7.5%未満とされ、さらに国際小児思春期糖尿病学会(ISPAD)の2018年のガイドラインでは7.0%未満に引き上げられました。

この背景には、ひとつには血糖測定器の技術の進歩により、持続で血糖値をモニタリングすることが出来、より厳密な血糖コントロールが可能となったことにあります。

また2014年のNew England Journal of Medicineに、HbA1c 9.7%以上の患者では一般集団に対して心血管系死亡は10.46倍と高く、HbA1c 6.9%以下であった1型糖尿病患者でさえも、心血管系死亡は一般集団の2倍であったという衝撃的な報告が掲載されたことも、HbA1c 7%未満とする根拠のひとつになったと考えます。

さらに糖尿病患者において、冠動脈疾患や高血圧の合併がない糖尿病性心筋症を発症するケースが多いとされ、それに伴う心不全の発症は、10歳未満糖尿病発症では成人期発症に比べてリス



血糖コントロール

2017年米国糖尿病学会(ADA)のガイドラインでは
小児期は年齢に関わらず
HbA1c <7.5%
食前90~130mg/dL
随時90~150mg/dLを目標とする。

そして、血糖コントロール目標は個々に検討すべきものであると明記。

2018年国際小児思春期糖尿病学会(ISPAD)のコンセンサスガイドラインでは、小児期HbA1c <7.0%とさらに厳格な目標値を設定。

さらに糖尿病患者において、冠動脈疾患や高血圧の合併がない糖尿病性心筋症を発症するケースが多いとされ、それに伴う心不全の発症は、10歳未満糖尿病発症では成人期発症に比べてリス

クが2倍以上となると報告されています。すなわち糖尿病による心血管系への影響は、すでに小児期から始まっている可能性があり、たとえ小児であっても厳密な血糖コントロールが必要という意図があると考えます。

しかし特に小児では、厳格な血糖コントロールと低血糖は常に背中合わせの状態にあります。

低血糖の基準は、血糖値 70mg/dL 以下を警戒レベルとしています。この血糖値 70mg/dL は、グルカゴンとエピネフリン分泌を認め、交感神経症状が出現するレベルとなります。

1型糖尿病の患者さんは、健常者とは違いインスリン注射を行い、常に高インスリン血症の状態に陥りやすい状況にあります。

また罹病 5 年以上経過すると、徐々に交感神経症状が生じにくくなり低血糖に陥りやすくなります。こうした特性から、1型糖尿病の患者さんは低血糖に対して不利な状態にあると言えます。

低血糖の中には、低血糖を繰り返すことで低血糖関連自律神経障害を生じて、次第に低血糖症状を自覚できなくなったり、日中に激しい運動をすることでグリコーゲンが枯渇し、運動後しばらく経過してから半日以上かけてグリコーゲンへの合成を始めることに伴う運動後遅発性低血糖というものがあります。

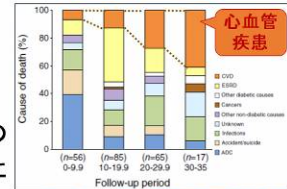
特に運動後遅発性低血糖は、就寝前や就寝中に低血糖を生じる可能性があるため、日中に運動会やサッカーなどの試合、修学旅行での山登りなどイベントのあった日の夜は、血糖値の推移に注意が必要となります。

2016 年の Diabetes Care には、小児 1 型糖尿病患者では夜間低血糖の発現頻度が高く、多くは無症候性であると報告しています。

低血糖を生じれば認知能力が低下しますし、重症な低血糖の既往がその後の心血管系合併症による死亡リスクを増大させることも報告されています。

糖尿病性心筋症

- 糖尿病患者において、冠動脈疾患や高血圧の合併がない糖尿病性心筋症を発症するケースが多い。
- 1型糖尿病患者でも心不全発症は9年間で1/30人とリスクが高い。
- 罹患20年を超えると心血管疾患が死因で最多。
- 心不全発症は10歳未満での糖尿病発症では成人発症に比べてリスクが2倍以上となる。



Picano E et al. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:454-457
Lind M et al. *Lancet* 2011;378:140-141
Morimoto A et al. *Diabetologia* 2013;56:2171-2175
Fawcett A et al. *Lancet* 2016;382:477-68

インスリン拮抗ホルモン反応

- 血糖 80mg/dL: インスリン分泌の抑制
- 血糖 70mg/dL: グルカゴンとエピネフリン分泌と交感神経症状 (肝臓からの糖新生、筋肉の糖の取り込み抑制、脂肪分解等)



成長ホルモンとコルチゾールは低血糖から4時間以上経過してから効果発現。
エピネフリンの20%程度の血糖上昇作用

低血糖に伴う神経障害

- 低血糖関連自律神経障害
⇒ 血糖 70mg/dL 程度が2回、20分程度生じると、次の低血糖時のエピネフリン反応30%低下
繰り返す低血糖で、症状を自覚できなくなる。
(*N Engl J Med* 350,2004)



2016 年の Diabetes Care には、小児 1 型糖尿病患者では夜間低血糖の発現頻度が高く、多くは無症候性であると報告しています。

低血糖を生じれば認知能力が低下しますし、重症な低血糖の既往がその後の心血管系合併症による死亡リスクを増大させることも報告されています。

1型糖尿病患者さんが、こうした低血糖のリスクを抱えていることを、医療者、患者さんやご家族ともに熟知しておく必要があります。

ではこのような低血糖に不利な状態に対して、どのような治療戦略があるのでしょうか？
まずはインスリン製剤の観点から見てみます。

2017年のJAMAにSWITCH 1試験という臨床試験の結果が報告されています。

この臨床試験は、インスリンデグルデクと、インスリングラルギンの2つの薬剤をクロスオーバー試験で検討し、両群でHbA1c値には差がなく、低血糖の発現についてデグルデクのグラルギンに対する非劣性を検証しています。

この試験では、デグルデクでは有意に症候性低血糖や重症低血糖が少なかったという結果でした。

この臨床試験で用いられている持効型溶解インスリンは、皮下組織からの吸収が遅く、長時間にわたり安定した血中インスリン濃度を保ち、効果発現のピークがでにくいので、特に夜間の低血糖を低減させることが報告されています。

近年開発された持効型溶解インスリンは、1日1回の投与で効果を得られるので、患者にとって利便性が高く、インスリンの基礎分泌を補充する薬剤として広く活用されています。

次にデバイスの観点から見てみます。

持続皮下インスリン注入法というインスリンの投与方法があります。

超速効型インスリン製剤をインスリンポンプにセットし、あらかじめ設定した速度でインスリンをポンプから皮下へ持続的に注入することによって「基礎分泌」を補います。

また、ポンプのボタン操作で食事の前にインスリンを追加で注入し、「追加分泌」を補うことができます。皮膚に留置するカニューレは2～3日に1回の交換が必要です。

基礎インスリンは30分毎に注入量を変更できるため、低血糖の起こりやすい時間帯は少なく、血糖値が上昇しやすい時間帯は多くするなど、1日の中で変化をつけた設定ができます。

追加インスリンも注入量が細かく調節ができ、注入速度も設定できます。

その他にも運動時の一時的なインスリンの減量や、これから食べる食事のカーボ数を入力する

Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial JAMA. 2017;318(1):33-44.
doi:10.1001/jama.2017.7115

・SWITCH 1試験

2014年1月～2016年1月12日に、米国84施設およびポーランド6施設において、低血糖のリスク因子を1つ以上有する1型糖尿病成人患者501例を対象。2×32週間の治療期間(それぞれ、至適用量調整期16週+維持期16週)で実施された二重盲検無作為化クロスオーバー非劣性試験。

- ・デグルデク→グラルギン投与(249例)
- ・グラルギン→デグルデク投与(252例)
- ・1対1の割合で、かつそれぞれ投与時期を朝1回投与または夕方1回投与に1対1の割合で、無作為に割り付け。

持効型インスリンの有効性

両群でHbA1c値は差がなく、低血糖の発現についてデグルデクのグラルギンに対する非劣性を検証。

デグルデク群はグラルギンU100群に比べ、治療維持期間(16週)における症候性低血糖エピソードが有意に少なく(非劣性評価; $P < 0.001$ 、優越性評価; $P < 0.001$)、夜間でも同様だった。

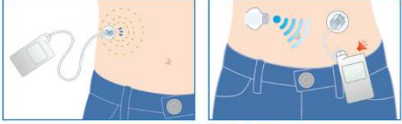
重症低血糖を経験した患者の割合もデグルデク群で少なかった。(優越性評価; $P = 0.002$)

と適正なインスリン量を計算してくれる機能があります。

さらにインスリンポンプと、持続的に血糖測定を行うセンサーと連合したパーソナル持続血糖モニタリング機能付きインスリンポンプ (SAP) というシステムがあります。

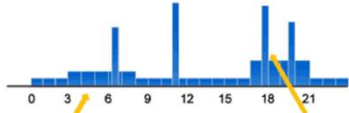
インスリンポンプの機械にリアルタイムの血糖値を表示することが可能で、高血糖や低血糖時のアラーム機能や、低血糖が予測されるときに通知される機能があります。2018年3月からは、低血糖が予測されるときには基礎インスリンを一定期間中断するという機能も備わりました。

持続皮下インスリン注入法



このインスリンポンプは、同時に測定している血糖濃度が表示されます。(SAP療法)

日本糖尿病協会編:インスリンポンプってなあに? から引用




*細かいインスリンの調整が可能!

もう1つデバイスの観点から、我が国では2010年から5分ごとの皮下組織におけるブドウ糖の連続的な測定が可能となり、現在はフラッシュグルコースモニタリングシステムが頻回注射法の患者さんでも使えるようになりました。

いままで「点」でしか分からなかった血糖値が「線」で血糖推移を可視化することができ、低血糖や高血糖の時間帯、あるいは変動幅の大きい時間帯が明確化されました。

2012年のDiabetologiaには、ポンプ療法に持続血糖モニタリングを付けた方がHbA1c値が改善し、低血糖の時間も短縮されたと報告されました。

フラッシュグルコースモニタリングシステム



- ・「点」でなく「線」で血糖推移を可視化
- ・低血糖や高血糖の時間帯が明確化
- ・血糖変動幅の大きい時間帯が明確化

このようにインスリン製剤やデバイスの技術は目覚ましく進歩していますが、2014年のDiabetesCareには、1型糖尿病における低血糖を認識する能力に関して、治療法に関わらず、低血糖に関する教育やサポートが、低血糖の認識能力向上に重要であると報告しています。いかに技術が進歩しても、本人に対する自己管理能力を養うことの指導や、家族や学校教育機関への正しい知識の啓発と、協力体制の構築が重要であると考えます。

そのほかに、外科的な治療法として膵臓移植や、膵島移植があります。

どちらの方法も、成功すれば再びインスリンを作ることができるようになるため、重度の高血糖や低血糖から開放され、インスリン注射による治療を中止できる可能性があります。

一方で、他人の臓器を使用するため、移植後は拒絶反応をおさえるための免疫抑制療法が必要になります。

最後に、現在臨床応用が進んでいる治療法について簡単に触れます。

Closed loop insulin pump という人工膵臓が海外では導入されています。インスリンポンプと持続血糖測定が連動しており、血糖値に応じてインスリン注入量を自動的に調整する機能が付いており、血糖コントロール改善に大きく寄与しています。

また、細胞を用いた人工膵臓の研究も進められています。2016年5月には、厚生労働省がこれまで禁止していた人間とブタの膵細胞の移植を、条件が満たした場合に認める方針を発表しました。

これにより、患者自身の iPS 細胞をブタに移植して膵臓を発生させることが可能になるかもしれません。

さらにブタの膵臓から取り出したインスリンを分泌する細胞を、「マイクロカプセル」と呼ばれる拒絶反応を生じない小さな容器に包んで移植する「マイクロカプセル化ブタ膵島細胞移植」も報告されています。

このように、インスリン製剤やデバイスに対する技術の進歩は目覚ましく、また基礎研究の臨床応用も進められています。

こうした中で我々医療者は、患者さんが健康な人と変わらない日常生活の質を維持できるよう、技術に囚われることなく、1人1人の患者さんのニーズに合わせた治療法を提案してゆくことが大切であると考えます。

研究段階の新しい治療

1. キメラ細胞ブタを用いた人工膵島
遺伝子操作で膵臓をできなくしたブタの胚に、正常なブタの胚の細胞を注入し、膵臓をもったブタを誕生させることに成功。患者自身の細胞からiPS細胞を作り、ブタの体内で臓器に成長させれば拒絶反応は起きない可能性が高い。
2. マイクロカプセル化ブタ膵島細胞移植
3. 1型糖尿病のリスクの高い人の発症を、免疫システムを標的とする薬テプリズマブにより抑制する試験
(「TrialNet」研究)(*N Eng J Med*,2019)
4. 幹細胞から膵島の形成によりβ細胞への成熟を誘導
(*Nature Cell Biology*,2019)
5. 膵β細胞を増殖させる治療薬DYRK1A阻害剤とTGFβSF阻害剤の相乗効果により、膵β細胞を増殖
(*Cell Metabolism*,2018)

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>