



日本糖尿病協会 糖尿病認定医取得のための講習会・登録歯科医のための講習会

令和6年度 徳島県糖尿病対策推進講習会 (第2回)

日 時 令和6年12月23日(月) 19:30~21:00

場 所 徳島県医師会館4階・Web配信

総合司会：徳島県医師会 糖尿病対策委員会 委員 天満 仁

「 糖尿病総論 」

講師：徳島赤十字病院

内科副部長 近藤 剛史 先生

.....

【徳島県医師会会員の先生方へ】

- 徳島県医師会会員の先生には、徳島県医師会認定「日本医師会生涯教育制度」1.5単位(カリキュラムコード：76 糖尿病)と、徳島県医師会糖尿病認定医の新規および更新の単位として自動的に登録されます。

【医師および歯科医師の先生方へ】

- 日本糖尿病協会「糖尿病認定医取得のための講習会」および「登録歯科医のための講習会」に認定されております。受講票が必要な方は終了後に受付で配布します。

Web受講が必要な方は後日、送付いたします。(歯科医師のみ受講確認用フォームの送信が必要です)

【コメディカルの方へ】

徳島県糖尿病療養指導士認定<更新>として1単位が取得できます。

受講票が必要な方は終了後に受付で配布します。

Web受講が必要な方は後日、送付いたします。(受講確認用フォームの送信が必要です)

令和6年度 徳島県糖尿病対策推進講習会

糖尿病総論

徳島赤十字病院 糖尿病・内分泌内科

近藤 剛史

COI 開示

発表者名： 近藤 剛史

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

本日の内容

1 糖尿病総論

2 個別化医療

3 フレイルについて

4 まとめ

本日の内容

1 糖尿病総論

2 個別化医療

3 フレイルについて

4 まとめ

糖尿病治療の目標

糖尿病のない人と変わらない
寿命とQOL

高齢化などで増加する併存症
(サルコペニア, フレイル, 認知症,
悪性腫瘍など)の予防・管理

三大合併症の抑制
心血管イベントの抑制

スティグマ,
社会的不利益,
差別の除去

血糖, 血圧, 脂質代謝の良好なコントロール状態と
適正体重の維持, 及び禁煙の遵守

糖尿病



糖尿病治療の目標

三大合併症の抑制

心血管イベントの抑制

ACCORD/ADVANCE/VADT

| | ACCORD (北米) | ADVANCE (欧州・世界) | VADT (北米) |
|-----------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| 症例数 | 10,251人 | 11,140人 | 1,791人 |
| 平均観察期間 | 3.5年 | 5年 | 6.3年 |
| 平均年齢 | 62.2歳 | 66歳 | 60.4歳 |
| 平均罹病期間 | 10年 | 8年 | 11.5年 |
| 二次予防の比率 | 35% | 32% | 40% |
| HbA1c(前) | 8.1% | 7.5% | 9.4% |
| HbA1c(目標) | 強化:<6.0% 従来:7.0-7.9% | 強化:<6.5% 従来:各国基準 | 強化:<6.0% 従来:8.0-9.0% |
| HbA1c(最終) | 6.4%/7.5% | 6.5%/7.3% | 6.9%/8.4% |
| 心血管病変 | 10%減少(p=0.16) | 6%減少(p=0.32) | 13%減少(p=0.13) |
| 細小血管症 | 減少 | 14%減少(p=0.01) | 変化なし |
| 死亡 | 22%増加(p=0.04) | 7%減少(p=0.28) | 7%増加(p=0.61) |
| 重症低血糖 | 16.2%/5.1% | 2.7%/1.5% | 21.1%/9.7% |
| 体重変化 | +3.5%/+0.4% | -0.1kg/-1.0kg | +8.2kg/+4.1kg |

Gerstein HC et al., NEJM 2008, Patel A et al., NEJM 2008, Duckworth W et al., NEJM 2009

糖尿病治療の目標

三大合併症の抑制



HbA1c < 7%

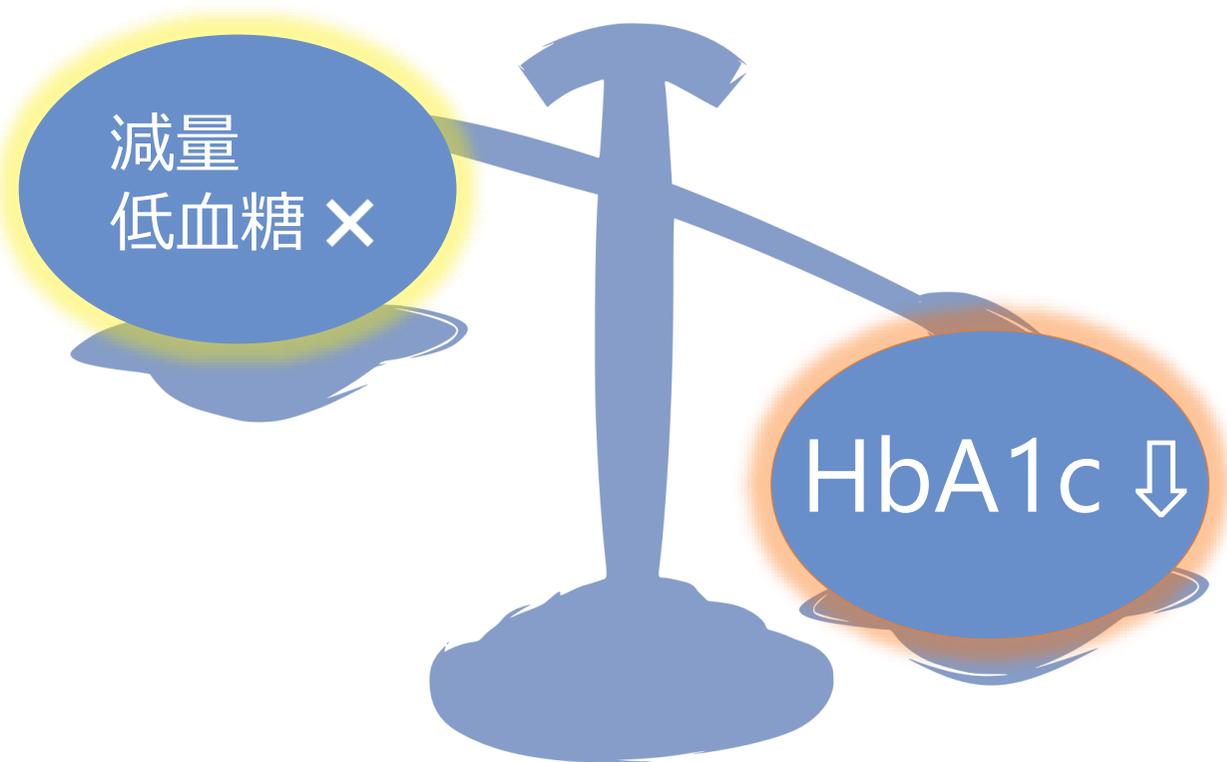
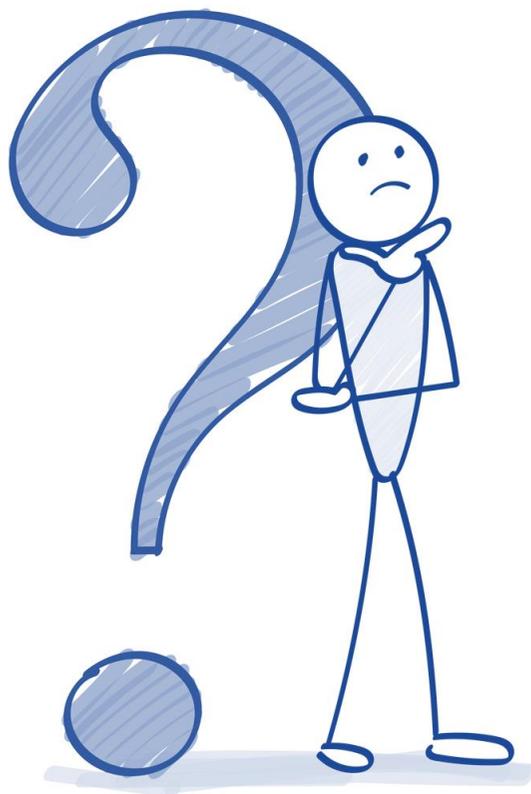
心血管イベントの抑制



減量

低血糖
を起こさない

2010年初めまでの糖尿病治療



糖尿病治療の歴史

～2004

1954年 ビグアナイド
1957年 SU
1993年 α GI
1997年 チアゾリジン
1999年 グリニド

～2014

2009年 DPP-4阻害薬
2010年 GLP-1RA
2014年 SGLT2阻害薬

2015～

2015年 デュラグルチド
2020年 セマグルチド
2021年 イメグリミン
2023年 チルゼパチド

糖尿病治療戦略 by ADA 2023, 2024

目標：心腎ハイリスク者のリスク低減(包括的心血管リスク管理に加えて)

動脈硬化性心血管疾患の既往

動脈硬化性心血管疾患のハイリスク例
(肥満, 高血圧症, 喫煙, 脂質異常症のリスクを2つ以上有す55歳以上)



GLP-1受容体作動薬 または SGLT2阻害薬



HbA1c目標未達成の場合,
両剤併用, チアゾリジン薬

心不全既往



SGLT2阻害薬

慢性腎臓病(eGFR < 60
or 微量アルブミン尿あり)



ACEi/ARB最大容量に加えて
SGLT2阻害薬優先
(eGFR >20, 透析, 腎移植まで)
GLP-1受容体作動薬



HbA1c目標未達成の場合, 併用を考慮

Diabetes Care 46(Suppl. 1):S140-S157, 2023
Diabetes Care 47(Suppl. 1):S158-S178, 2024

糖尿病治療戦略 by ADA 2023, 2024

目標：血糖・体重管理目標の達成と維持

血糖管理

メトホルミンまたは十分な血糖降下作用を有する薬剤
ハイリスク例に関しては、低血糖回避優先を考慮

血糖降下作用

超高度：デュラグルチド(高容量), セマグルチド,
チルゼパチド, インスリン, 経口薬併用
GLP-1受容体作動薬/インスリン併用

高度：上記以外のGLP-1受容体作動薬, メトホルミン
SGLT2阻害薬, SU薬, チアゾリジン薬

中等度：DPP-4阻害薬

体重管理目標の達成と維持 個別化した目標

生活習慣改善 体重管理プログラム

減量薬物療法 肥満外科手術

薬物療法時は、血糖と体重両効果を考慮

減量効果

超高度：セマグルチド, チルゼパチド

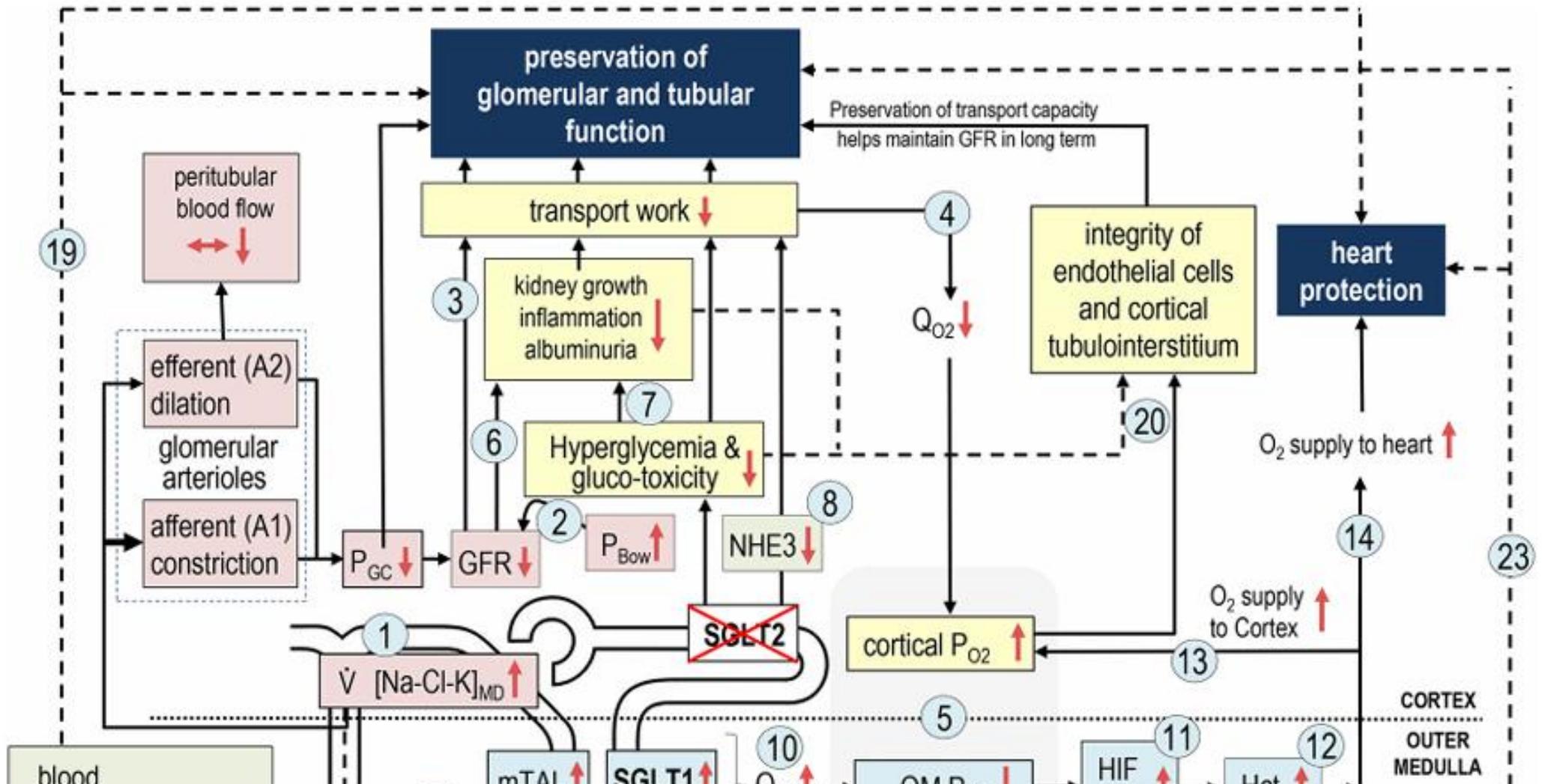
高度：デュラグルチド, リラグルチド

中等度：上記以外のGLP-1受容体作動薬,
SGLT2阻害薬

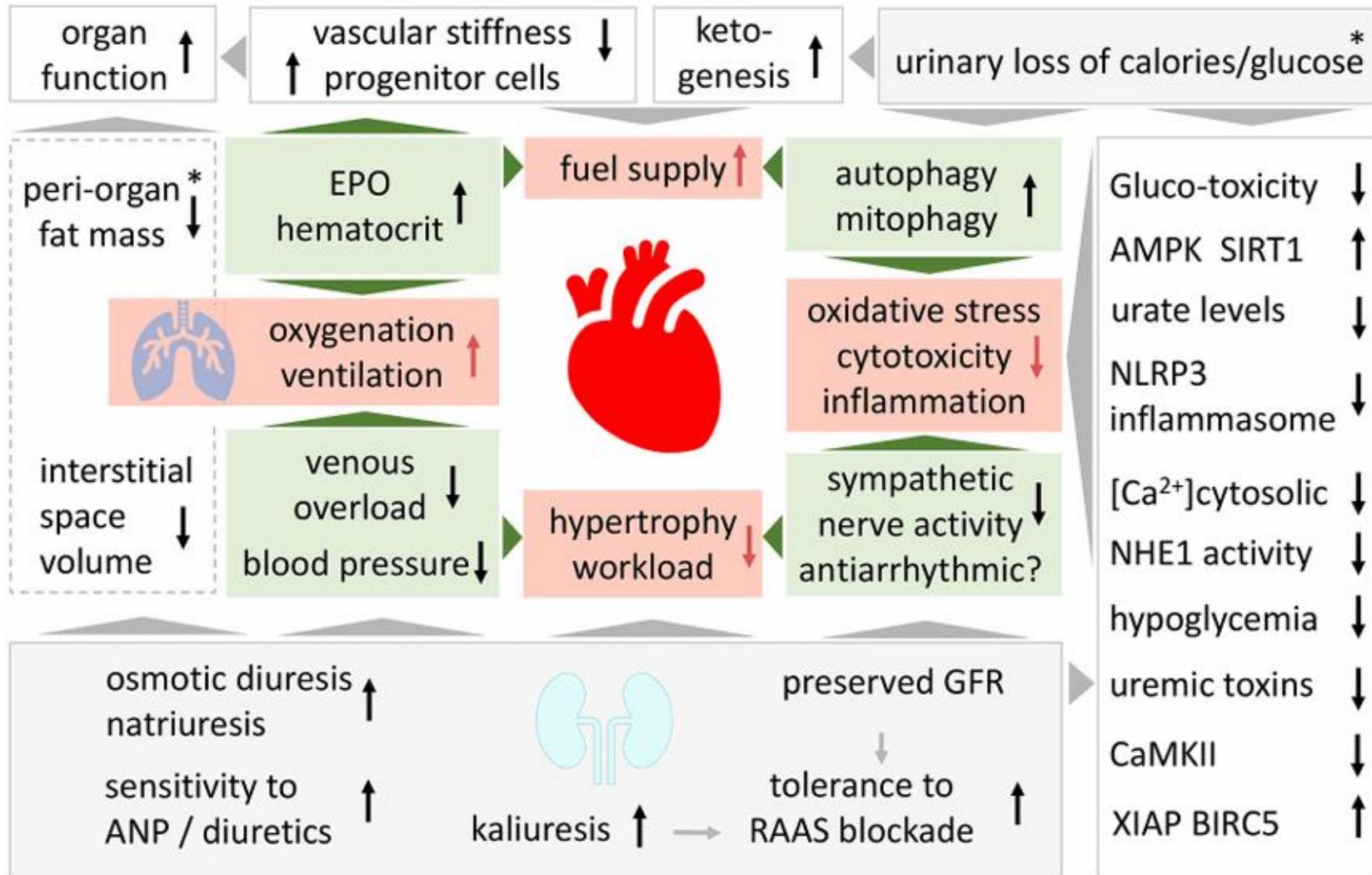
Diabetes Care 46(Suppl. 1):S140-S157, 2023

Diabetes Care 47(Suppl. 1):S158-S178, 2024

SGLT2 阻害薬：腎臓



SGLT2 阻害藥：心臟



Vallon V, Verma S, *Annu Rev Physiol.* 10(83), 503-528, 2021

GLP-1受容体作動薬の多彩な作用

膵臓

- 👉 膵β細胞機能¹
- 👉 膵β細胞アポトーシス¹
- 👉 インスリン生合成¹
- 👉 グルコース依存性インスリン分泌¹
- 👉 グルコース依存性グルカゴン分泌¹

- 👉 心血管疾患リスク²
- 👉 脂肪酸代謝³
- 👉 心機能³
- 👉 収縮期血圧³
- 👉 炎症⁴

心臓

脳

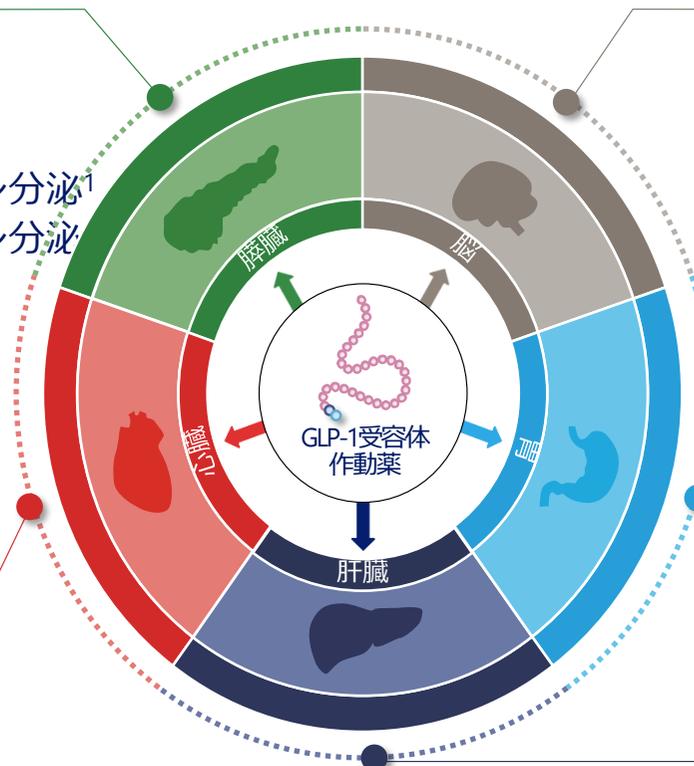
- 👉 体重⁵
- 👉 食事摂取⁶
- 👉 満腹感^{7,8}

胃

- 👉 胃内容物排出⁹

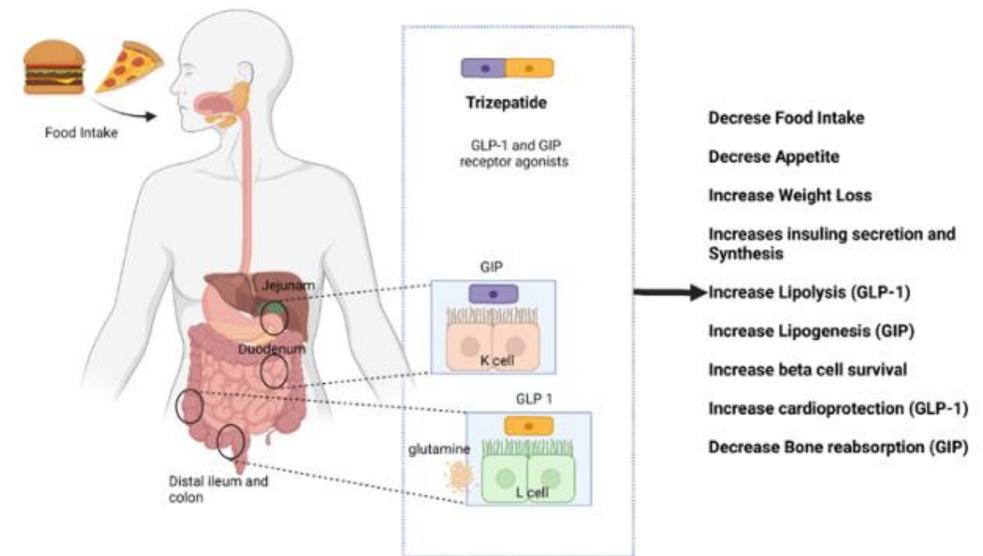
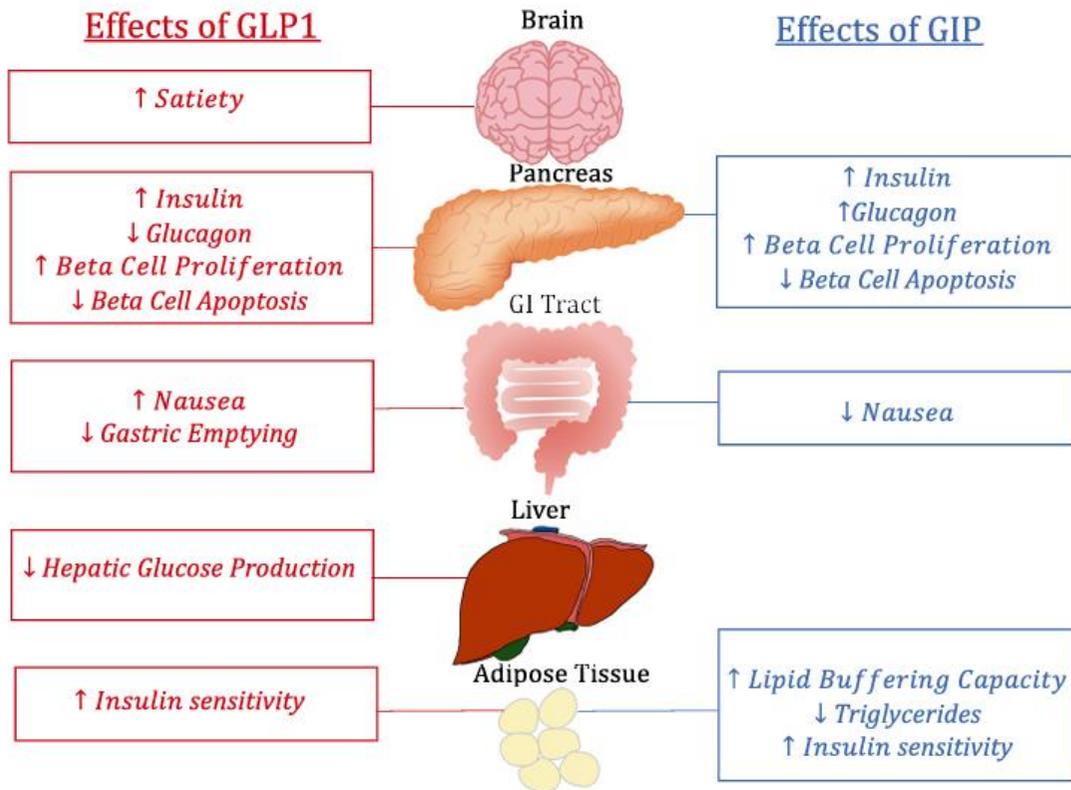
- 👉 グルコース産生¹⁰
- 👉 肝インスリン感受性¹⁰
- 👉 De novo脂肪合成¹⁰
- 👉 脂肪毒性¹⁰
- 👉 脂肪肝¹¹

肝臓



1. Campbell JE, Drucker DJ : Cell Metab 17(6) : 819-837, 2013 2. Marso SP et al. : N Engl J Med 375(4) : 311-322, 2016
 3. Ryan D, Acosta A : Obesity(Silver Spring) 23(6) : 1119-1129, 2015 4. Hogan AE et al. : Diabetologia 57(4) : 781-784, 2014
 5. Baggio LL, Drucker DJ : J Clin Invest 124(10) : 4223-4226, 2014 6. Bagger JI et al. : J Clin Endocrinol Metab 100(12) : 4541-4552, 2015
 7. Flint A et al. : J Clin Invest 101(3) : 515-520, 1998 8. Blundell J et al. : Diabetes Obes Metab 19(9) : 1242-1251, 2017
 9. Tong J, D'Alessio D : Diabetes 63(2) : 407-409, 2014 10. Armstrong MJ et al. : J Hepatol 64(2) : 399-408, 2016
 11. Armstrong MJ et al. : Lancet 387(10019) : 679-690, 2016

GLP-1/GIP



Andraos J et al.: Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 24, 1089, 2023

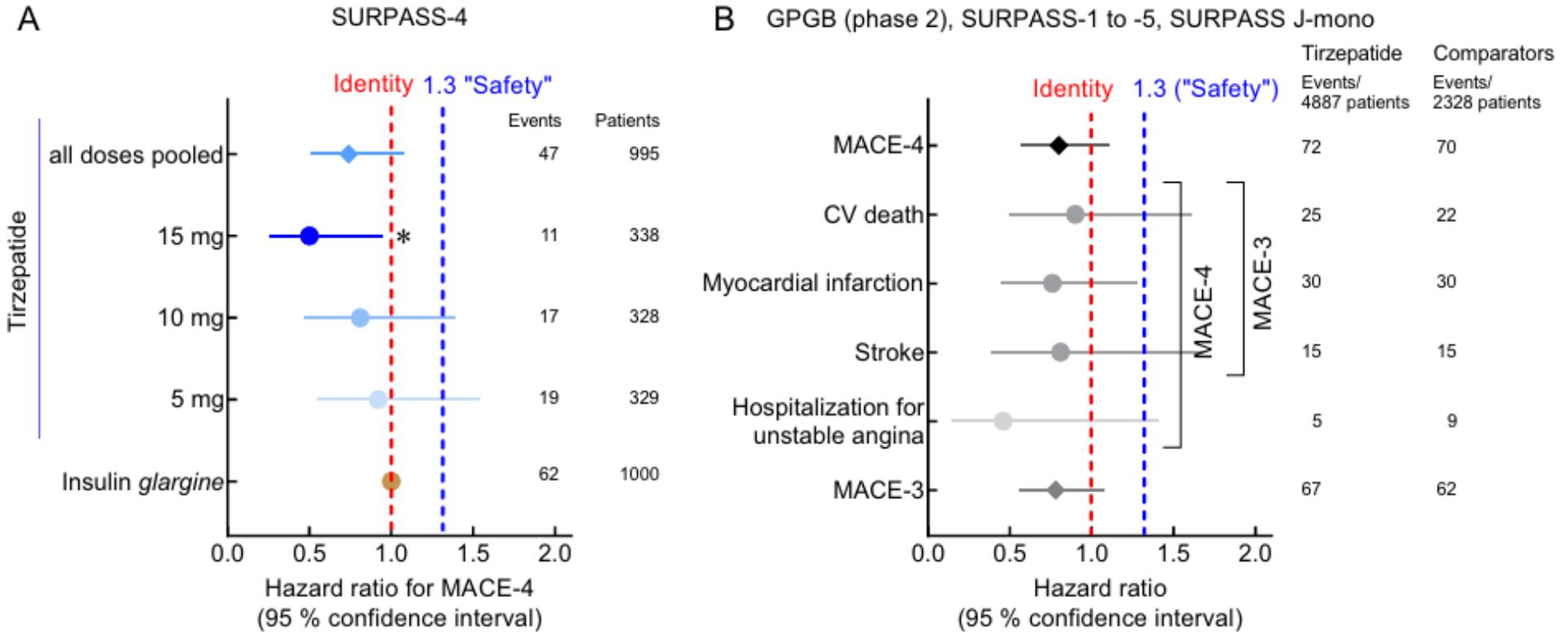
Chavda VP et al.: Molecules 27, 4315, 2022

チルゼパチド

| | Tirzepatide 5 mg (n=318) | Tirzepatide 10 mg (n=313) | Tirzepatide 15 mg (n=314) | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| HbA_{1c}, % | | | | | | |
| Baseline | 8.52 (0.048) | 8.60 (0.048) | 8.52 (0.048) | | | |
| At week 52 | 6.29 (0.054) | 6.59 (0.054) | 6.95 (0.054) | | | |
| Change from baseline at week 52†† | -2.26 (0.052) | -2.41 (0.052) | -1.57 (0.052) | | | |
| ITT vs insulin glargine | -0.30 (-0.32 to -0.27), p<0.0001 | -0.39 (-0.41 to -0.37), p<0.0001 | -1.34 (-1.36 to -1.32), p<0.0001 | | | |
| Bodyweight, kg | | | | | | |
| Baseline | 90.3 (1.03) | 90.7 (1.04) | 90.8 (1.03) | | | |
| At week 52 | 89.8 (1.03) | 89.1 (1.03) | 89.8 (1.03) | | | |
| Change from baseline at week 52† | -0.5 (0.24) | -1.5 (0.24) | -1.0 (0.24) | | | |
| ITT vs insulin glargine | -0.9 (-0.97 to -0.8), p<0.0001 | -1.4 (-1.47 to -1.3), p<0.0001 | -1.0 (-1.07 to -0.9), p<0.0001 | | | |
| Adverse events | | | | | | |
| | Tirzepatide 5 mg (n=319) | Tirzepatide 10 mg (n=313) | Tirzepatide 15 mg (n=310) | All tirzepatide (n=942) | Insulin glargine (n=2000) | Hazard ratio (95% CI) |
| Death | 10 (3%) | 17 (5%) | 14 (4%) | 41 (5%), 0.97 | 64 (3%), 1.39 | 0.74 (0.53-1.03)* |
| Cardiovascular death | 20 (7%) | 11 (4%) | 11 (4%) | 42 (5%), 0.92 | 31 (2%), 1.35 | — |
| Myocardial infarction | 7 (2%) | 9 (3%) | 2 (1%) | 19 (2%), 0.98 | 16 (1%), 1.67 | — |
| Insightful for unstable angina | 0 | 1 (1%) | 1 (1%) | 2 (0%), 0.75 | 8 (1%), 0.82 | — |
| Stroke | 3 (1%) | 3 (1%) | 1 (1%) | 7 (1%), 0.78 | 10 (1%), 0.84 | — |

Prato SD. et al.: Lancet 398, 1811, Nov 13, 2021

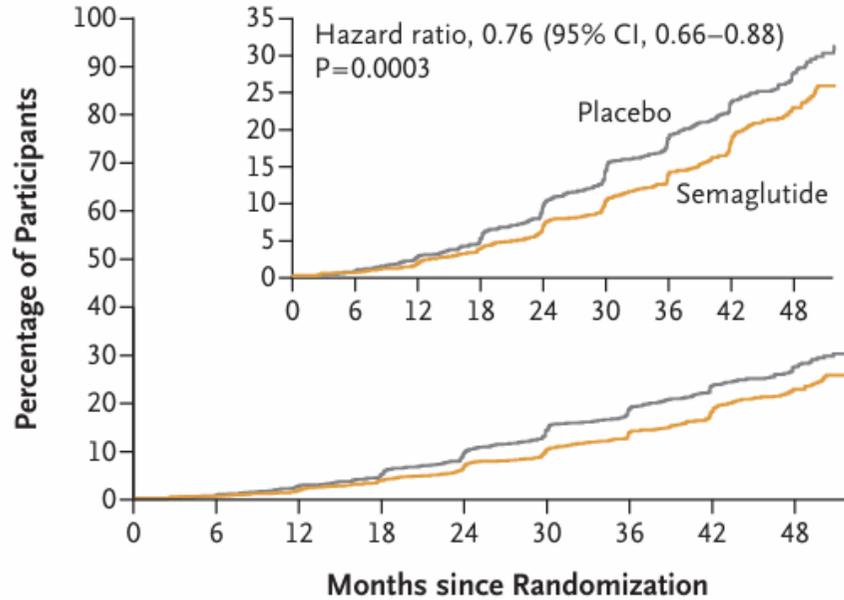
チルゼパチドと心血管イベント



Nauck MA, D'Alessio, *Cardiovascular Diabetology* 21:169, 2022

FLOW trial (Semaglutide on CKD)

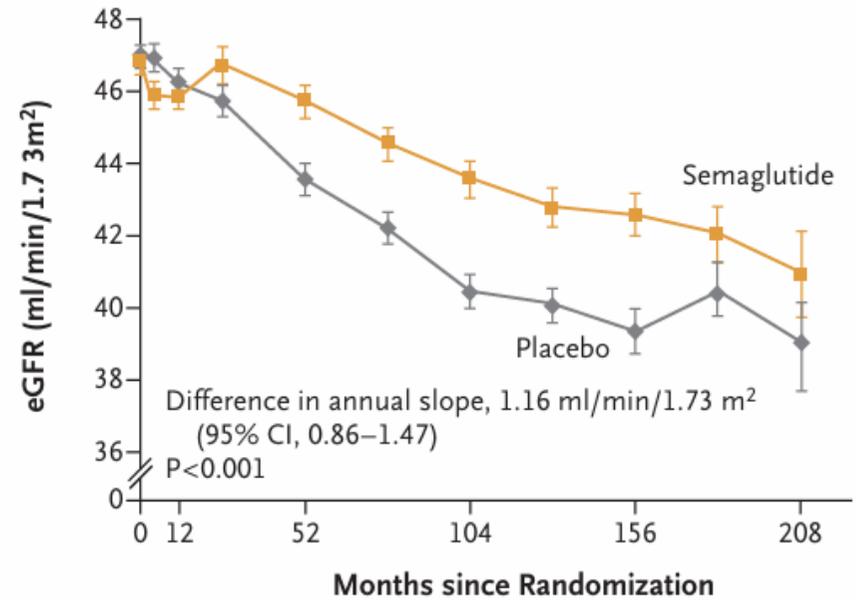
A First Major Kidney Disease Event



No. at Risk

| | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Placebo | 1766 | 1736 | 1682 | 1605 | 1516 | 1408 | 1048 | 660 | 354 |
| Semaglutide | 1767 | 1738 | 1693 | 1640 | 1572 | 1489 | 1131 | 742 | 392 |

D Total eGFR Slope

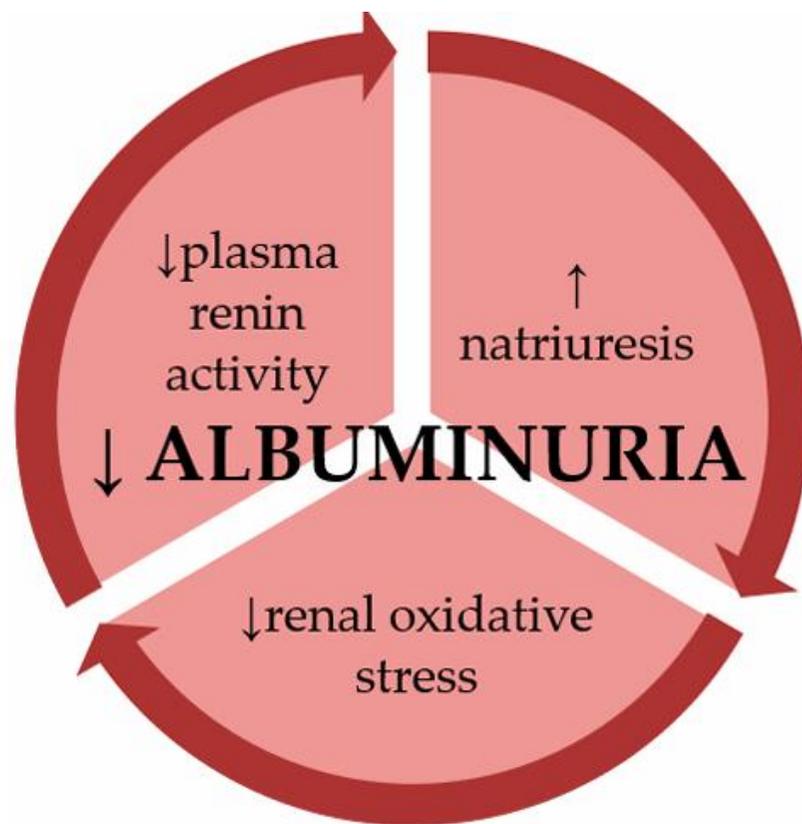
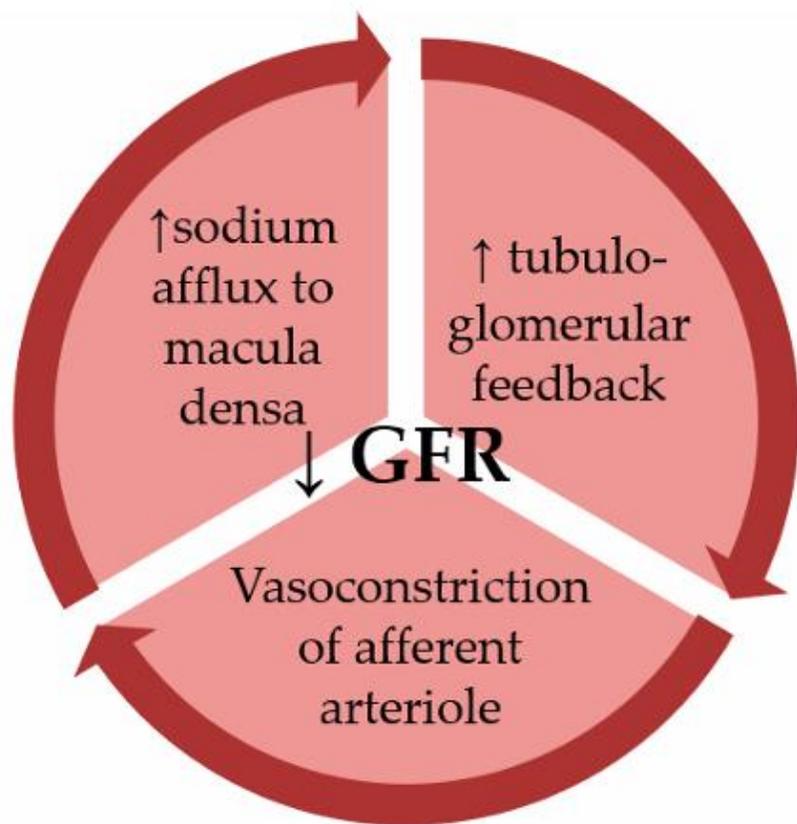


No. at Risk

| | | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|
| Placebo | 1766 | 1663 | 1573 | 1609 | 1490 | 1441 | 1284 | 876 | 609 | 199 |
| Semaglutide | 1766 | 1665 | 1590 | 1606 | 1521 | 1468 | 1345 | 952 | 651 | 218 |

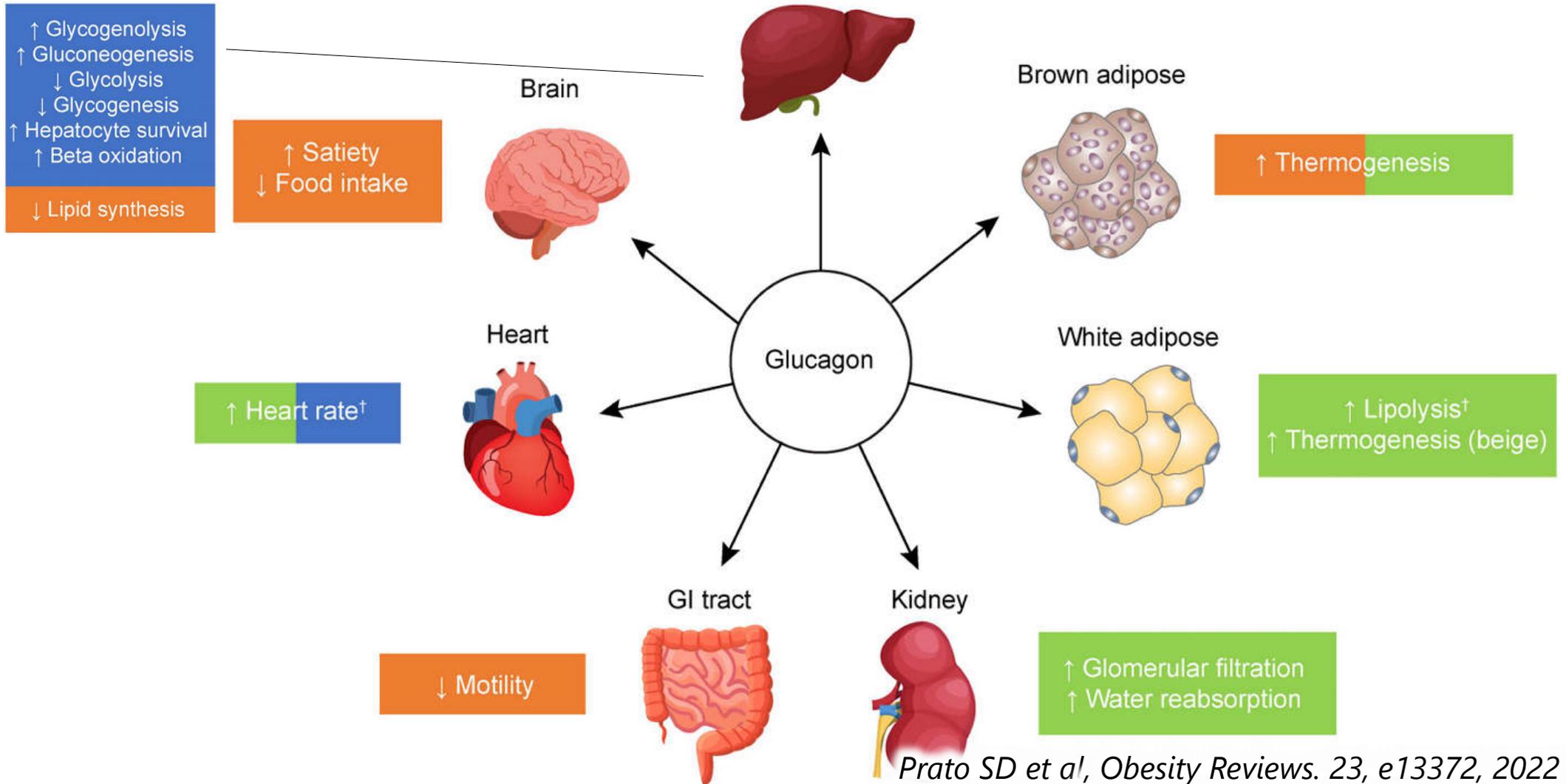
Perkovic V, et al. NEJM 391; 2, 109, 2024

GLP-1RAと腎保護効果

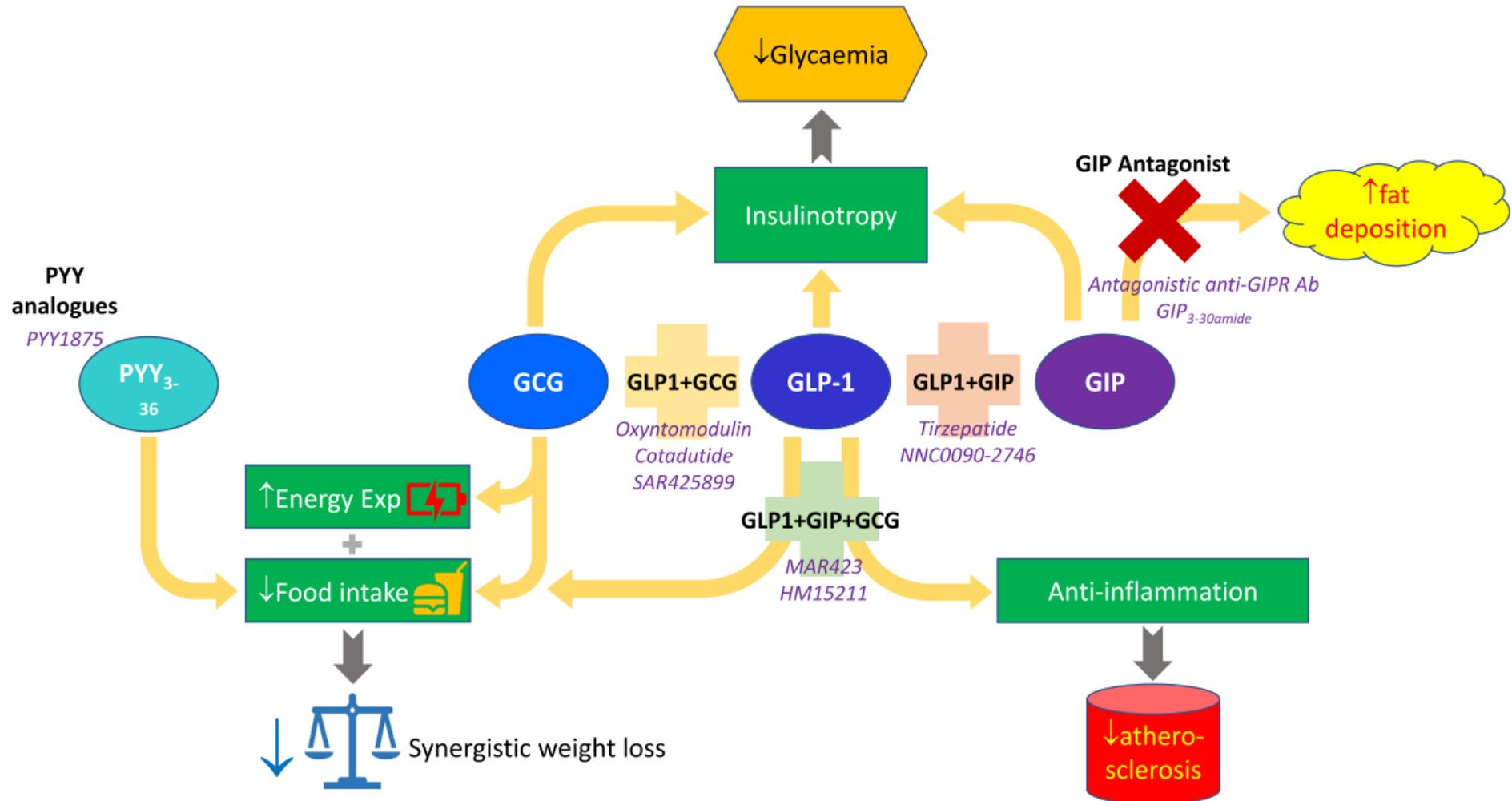


Greco EV, et al. medicina 55; 233, 2019

Glucagon

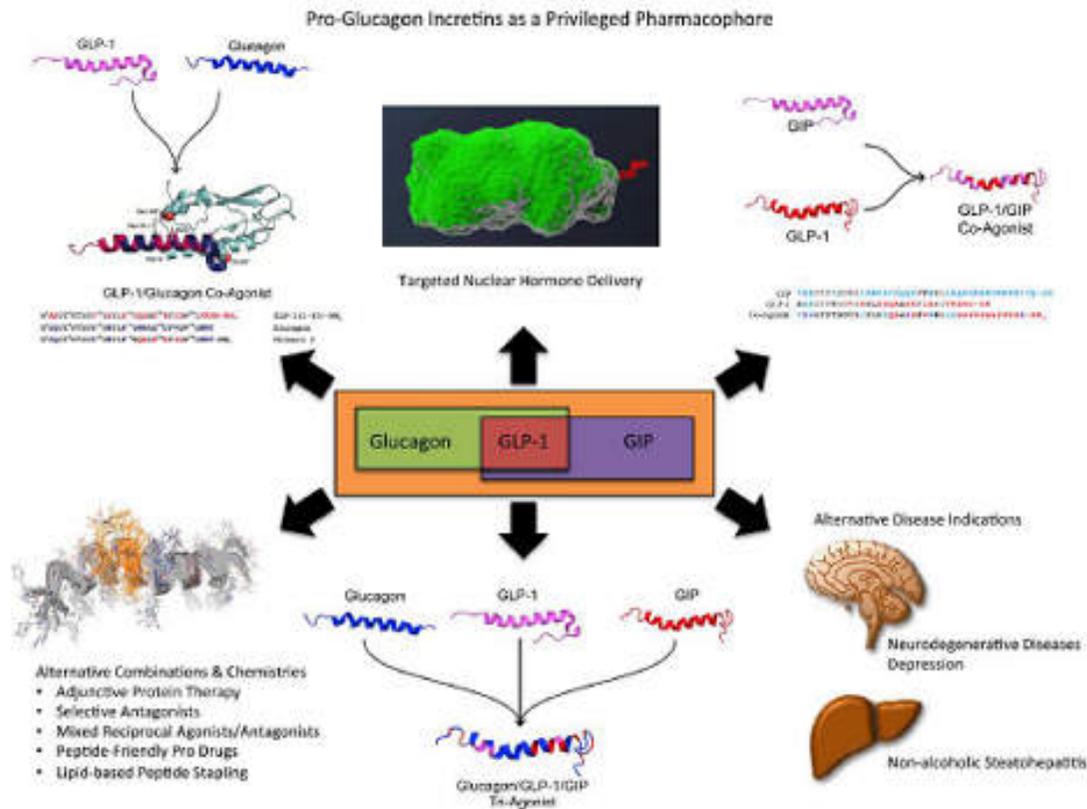


肥満2型糖尿病の新たな治療戦略



Alexiadou K and Tan TMM, Current Diabetes Reports 20, 26, 2020

肥満2型糖尿病の新たな治療戦略

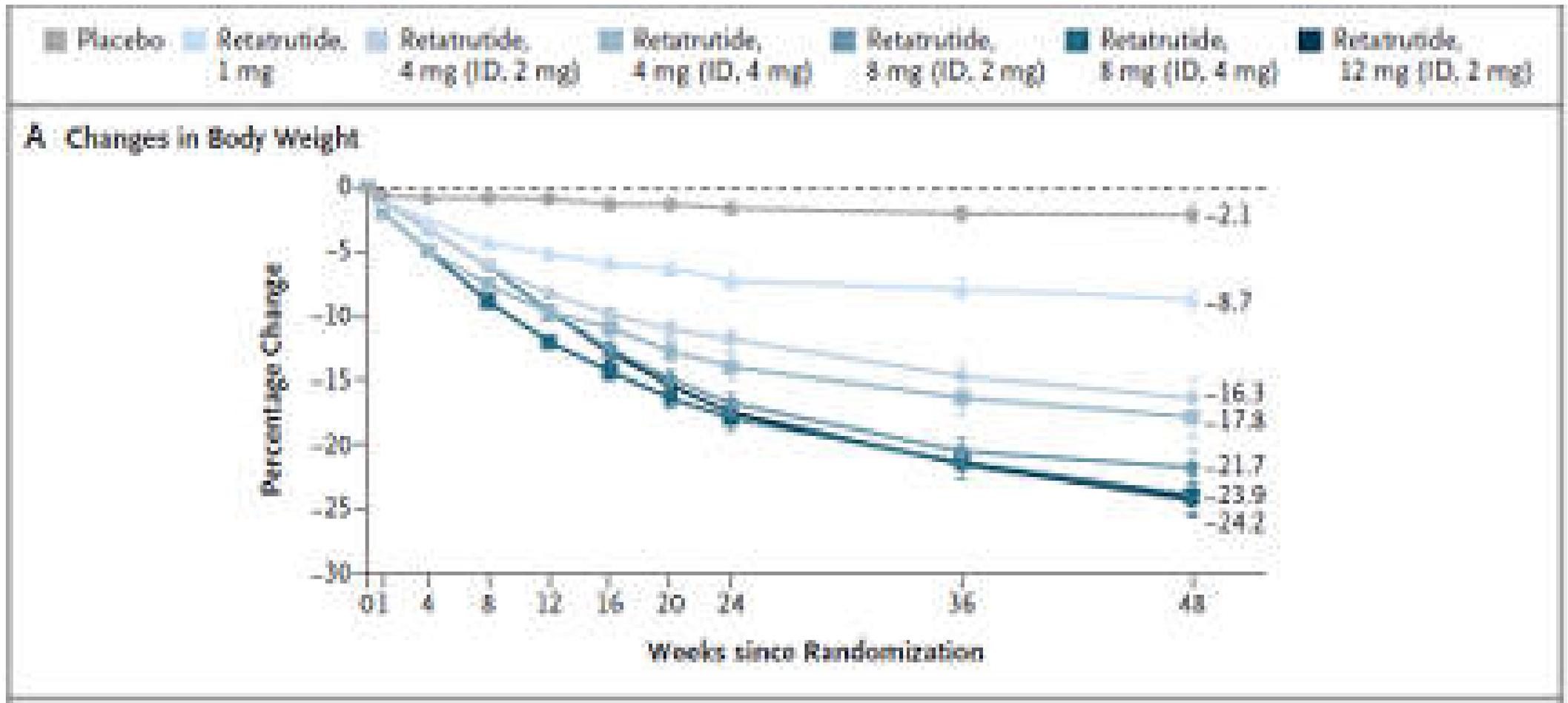


| Target Receptors | Drug | Company | Status |
|----------------------|----------------|--------------------------|-------------|
| GLP-1R/GCGR | HM12525A | Hanmi Pharmaceuticals | Phase I |
| | JNJ-54728518 | Janssen Pharmaceuticals | Phase I |
| | ME00162 | MedImmune | Phase II |
| | ME-8521 | Merck | Phase II |
| | NN9277 | Novo Nordisk | Phase I |
| | MCD-6030/1 | Prokin/OPKO Biological | Preclinical |
| | SAR-4258099 | Sanoofi | Phase II |
| | VFD-107 | Spire Pharma | Preclinical |
| | TT-401 | Transition Therapeutics | Phase II |
| | ZP2929 | Zealand | Phase I |
| GLP-1R/GIPR | CP096 | Eli Lilly | Preclinical |
| | LY1298176 | Eli Lilly | Phase I |
| | NN9709/MAR709/ | Novo Nordisk/ | Phase II |
| | RG7697 | Marodia | |
| | SAR-438335 | Sanoofi | Phase I |
| | ZP-198 | Zealand | Preclinical |
| | ZP-04-70 | Zealand | Preclinical |
| GLP-1R/GCGR/ GIPR | HM15211 | Hanmi Pharmaceuticals | Preclinical |
| | MAR423 | Novo Nordisk/ Marodia | Phase I |

Tschop MH et al, Cell Metabolism 24, 51-62, 2016

Brandt SJ et al, Peptides 100, 190-201, 2018

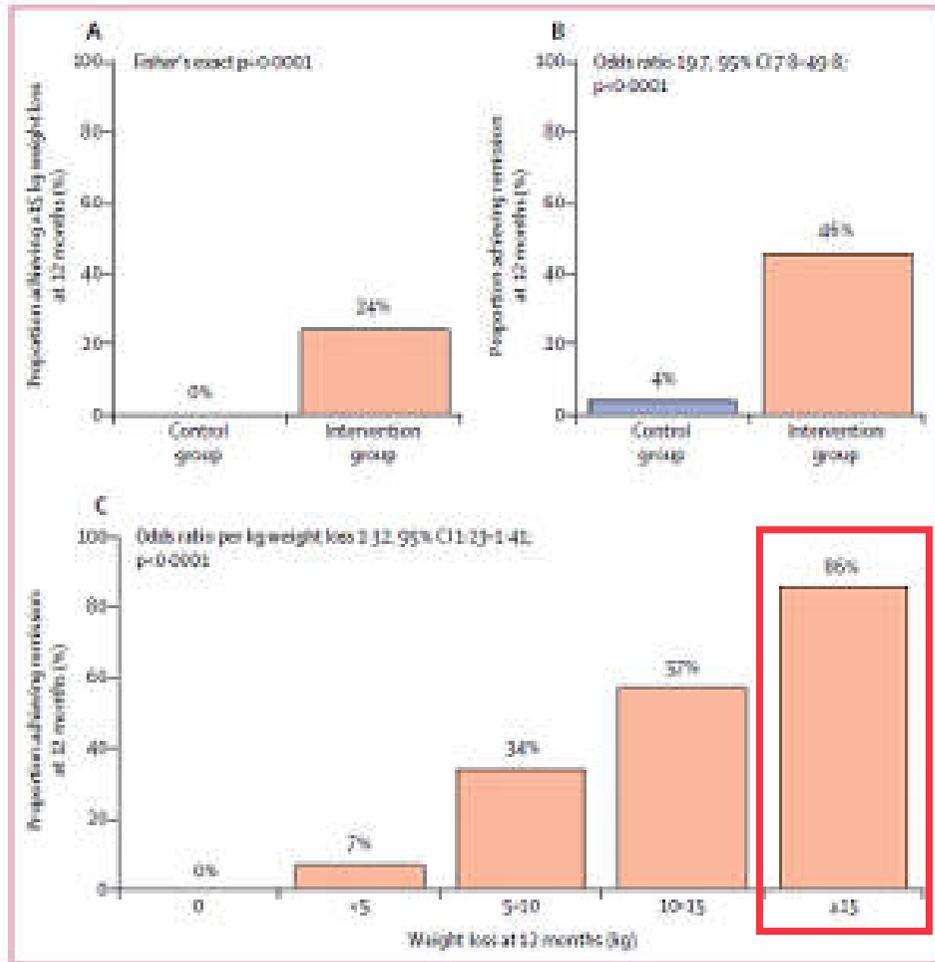
GIP/GLP-1/Glucagon Receptor agonists



肥満者338名に48週間、プラセボとRetatrutideを投与した。いずれの群も生活習慣への介入があった。

Jastreboff A.M et al., NEJM 389(6), 514, 2023

糖尿病が寛解するということ



Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial

20-65歳, BMI 27-45g/m², 6年以内に糖尿病と診断された, 介入群149名とコントロール群140名で比較.

介入群では3-5ヶ月で825-853kcal/dayのフォーミュラ食, その後体重を維持できるようにサポートした.

15kg以上減量の糖尿病寛解率は86%であった.

Michael E J Lean et al., Lancet 391, 2018

糖尿病の治療薬

インスリン分泌非促進系

α GI

SGLT2阻害薬

チアゾリジン薬

ビグアナイド薬

インスリン分泌促進系
血糖依存性

イメグリミン

DPP-4阻害薬

GLP-1受容体作動薬

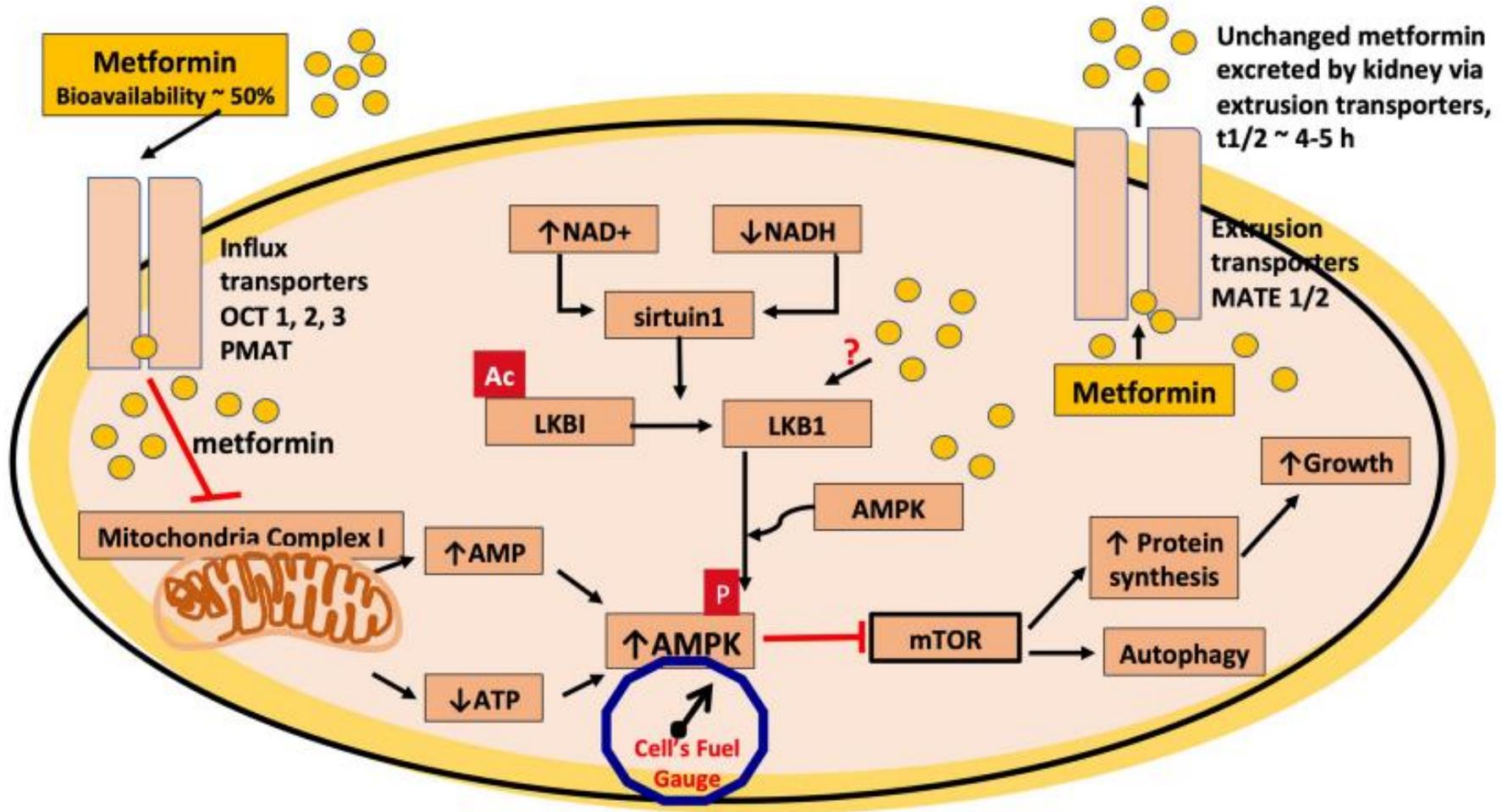
インスリン分泌促進系
血糖非依存性

SU薬

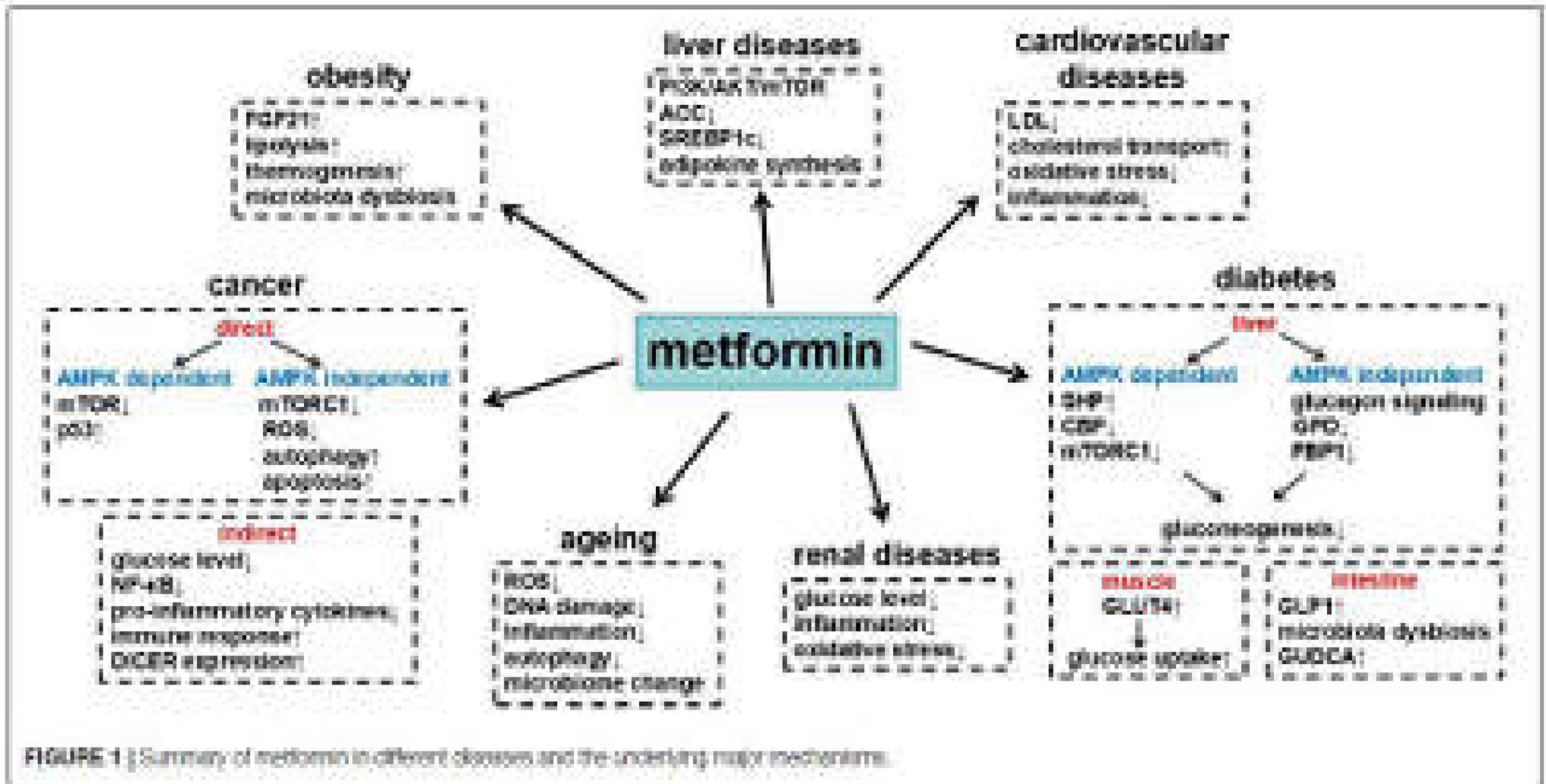
グリニド薬

インスリン製剤

メトホルミンの作用機序

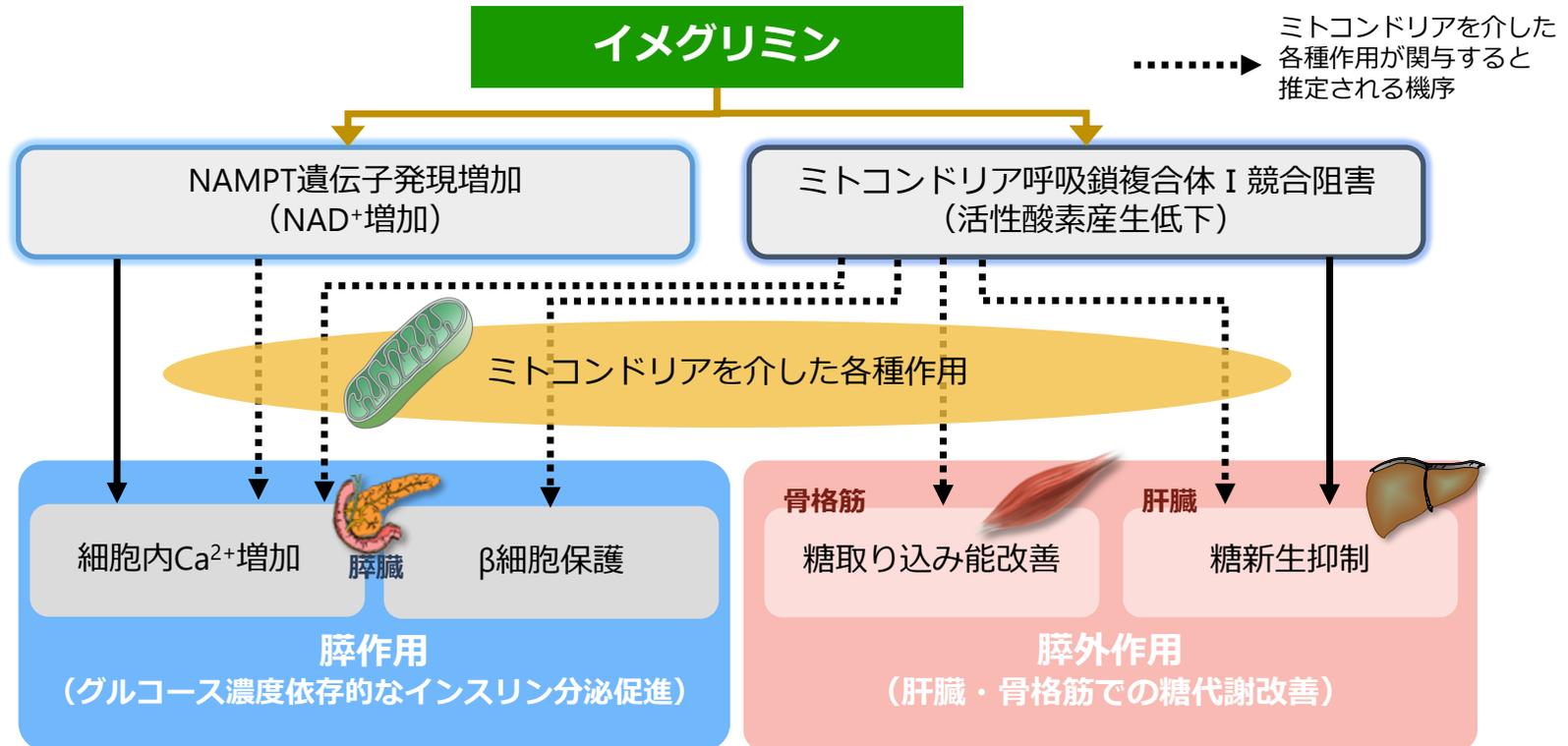


メトホルミンの多面的作用



イメグリミンの作用機序(推定)

- イメグリミンは、NAMPT (NAD⁺合成系酵素) 遺伝子、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I への作用を介して、膵β細胞におけるグルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用 (糖新生抑制・糖取り込み能改善) という2つのメカニズムで血糖降下を示します。
- これらの作用にはミトコンドリアを介した各種作用が関係していると推定されます。



※ : NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase)

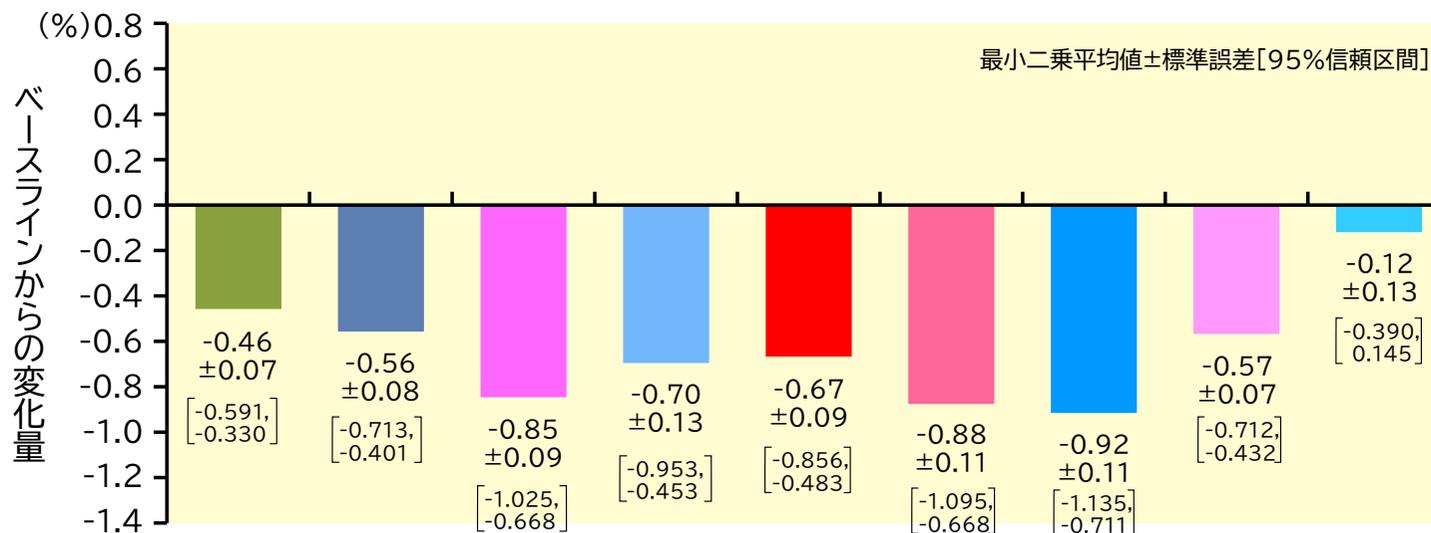
Hallakou-Bozecz S et al.: PLoS ONE 2021; 16: e0241651 (【利益相反】本論文の著者のうち4名は、Poxel社の社員である。)、
Hallakou-Bozecz S et al.: Endocrinol Diabetes Metab 2021; 4: e00193 (【利益相反】本論文の著者のうち3名は、Poxel社の社員である。)、 Pick A et al.: Diabetes 1998; 47: 358-64、
住友ファーマ資料: β細胞障害に対するイメグリミンの作用、 Vial G et al.: Endocrinol Diabetes Metab 2021; 4: e00211 (【利益相反】本論文の著者のうち1名は、Poxel社の社員である。)、
Vial G et al.: Diabetes 2015; 64: 2254-2264 (【利益相反】本論文の著者のうち2名は、Poxel社の社員である。)、
住友ファーマ資料: HFHS食負荷マウスの肝臓に対するイメグリミンの影響、 住友ファーマ資料: HFHS食負荷マウスの筋肉に対するイメグリミンの影響

国内第3相試験[TIMES 2試験:単独および他の血糖降下薬との併用療法長期試験]

HbA1cのベースラインからの変化量(52週時) [重要な有効性評価項目]

■ 投与52週時におけるHbA1cのベースラインからの変化量は、以下のとおりでした。

| 安全性解析対象集団 | イメグリミン 単独群 | イメグリミン追加投与群 | | | | | | | |
|-------------|---------------|----------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | (n=134) | SU群 (n=127) | α GI群 (n=64) | グリニド群 (n=64) | ビッグア ナイド群 (n=64) | チアゾリ ジン群 (n=65) | DPP-4 阻害薬群 (n=63) | SGLT2 阻害薬群 (n=63) | GLP-1 RA注射群 (n=70) |
| ベースライン(平均値) | 7.83 | 8.63 | 8.37 | 8.48 | 8.16 | 8.72 | 8.23 | 8.50 | 8.66 |



MMRM(固定効果:評価時点、交互作用:評価時点とベースライン時のHbA1c、連続共変量:ベースライン時のHbA1c)

8. 重要な基本的注意(抜粋)
 8.5 本剤とビッグアナイド系薬剤は作用機序の一部が共通している可能性があること、また、両剤を併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたことから、併用薬剤の選択の際には留意すること。[10. 2、17.1.3参照]
 10. 相互作用(抜粋)
 10.2 併用注意(併用に注意すること)
 薬剤名等:糖尿病用薬(インスリン製剤、スルホニル尿素剤、速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害剤等)[11.1.1 参照]、ビッグアナイド系薬剤[8.5、11.1.1 参照]



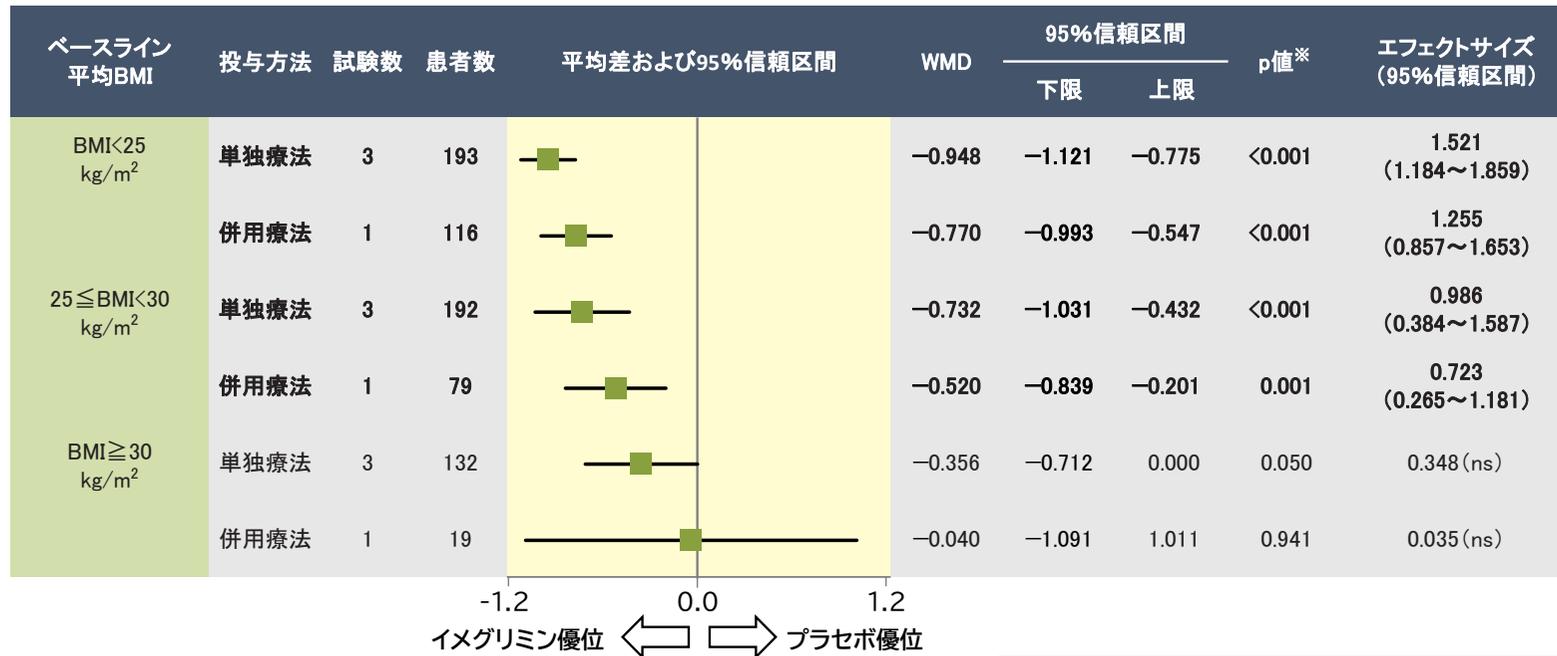
イメグリミン メタ解析

承認された1,000mg1日2回投与群の結果のみをご紹介します。

BMI別のHbA1c変化量 [主要アウトカムのサブグループ解析]

- BMIが高い患者では、イメグリミンのHbA1c低下作用がわずかに減弱する傾向がみられました
 [エフェクトサイズ(95%信頼区間):BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$;単独療法0.348(ns)、併用療法0.035(ns)、 $25 \leq \text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$;単独療法0.986(0.384~1.587)、併用療法0.723(0.265~1.181)、BMI $< 25\text{kg/m}^2$;単独療法1.521(1.184~1.859)、併用療法1.255(0.857~1.653)]。

投与量:1,000mg1日2回



ランダム効果モデル

※:すべての解析の有意水準は両側5%、多重性の調整なし
 太字:統計学的有意差あり

WMD(weighted mean difference):加重平均差
 ns:not significant

異質性(異質性p値は χ^2 検定)
 BMI $< 25\text{kg/m}^2$ 単独療法:p=0.865, I²=0.0
 $25 \leq \text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$ 単独療法:p=0.155, I²=46.3
 BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ 単独療法:p=0.419, I²=0.0

Hagi K et al.:Hagi K et al.:J Diabetes Investig. 2023; doi: 10.1111/jdi.14070.より作図

(【利益相反】本研究は住友ファーマ株式会社の支援で行われた。なお、本論文の著者のうち2名は、住友ファーマ株式会社の社員である。また、著者に住友ファーマ株式会社より研究助成金等を受領しているものが含まれる。)



Case 1

49歳 男性

24年の糖尿病罹病歴

家族歴なし, 職業：無職

最大体重88.9kg(48歳)

治療内容：

アスパルト タ10単位

iGlarLixi 10ドーズ

エンパグリフロジン10mg

身長170cm, 体重80.6kg,

BMI 27.8kg/m²

HbA1c 7-8%推移

CPR index 3.20

合併症：

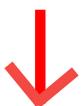
糖尿病網膜症なし

糖尿病関連腎臓病G1A1

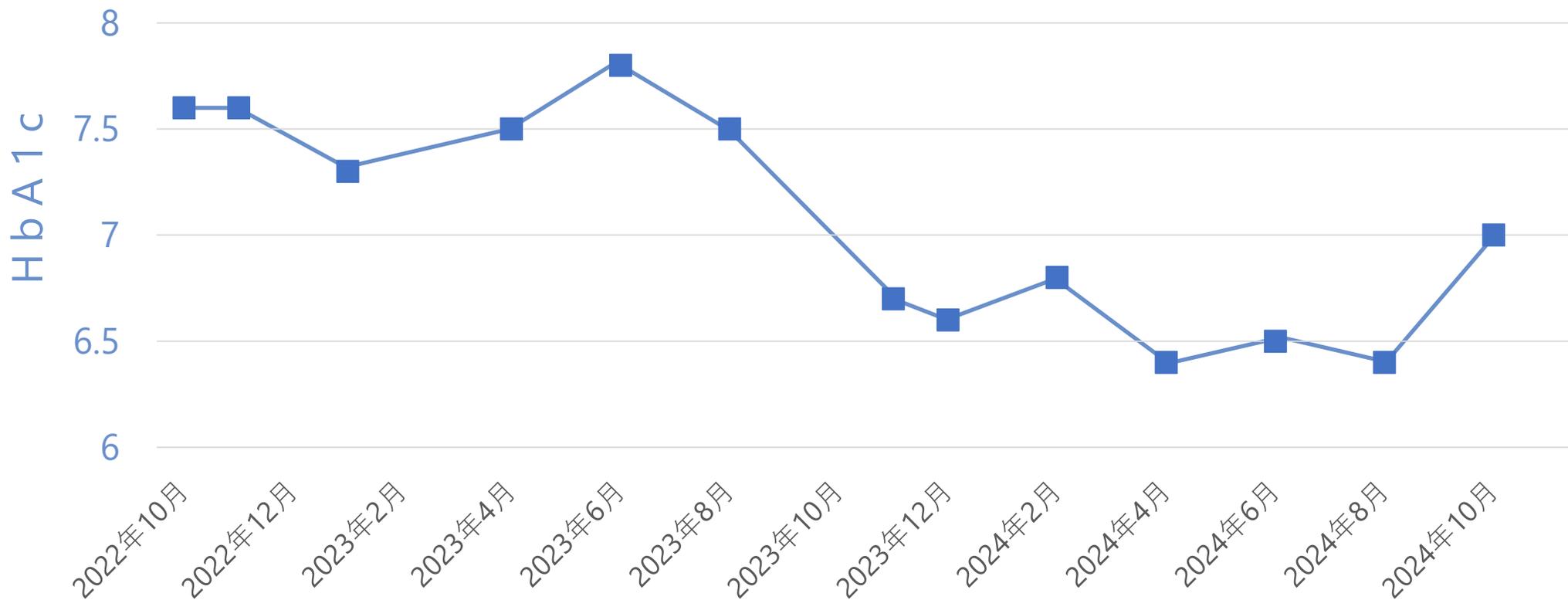
経過

提示症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。
また、当該医薬品の有効性や安全性を強調・保証するものではありません

イメグリミン2000mg



IGlarLixi 10, Aspart 10, SGLT2阻害薬



Case 2

69歳 男性

29年の糖尿病罹病歴

家族歴：母親が糖尿病,

職業：介護施設の職員

最大体重90kg(45歳)

治療内容：

デグルデク タ6単位

エンパグリフロジン10mg

メトホルミン1000mg

セマグルチド経口7mg

身長170cm, 体重70.9kg,

BMI 24.5kg/m²

HbA1c 7-8%推移

CPR index 0.67

合併症：

糖尿病単純網膜症

糖尿病関連腎臓病G1A1

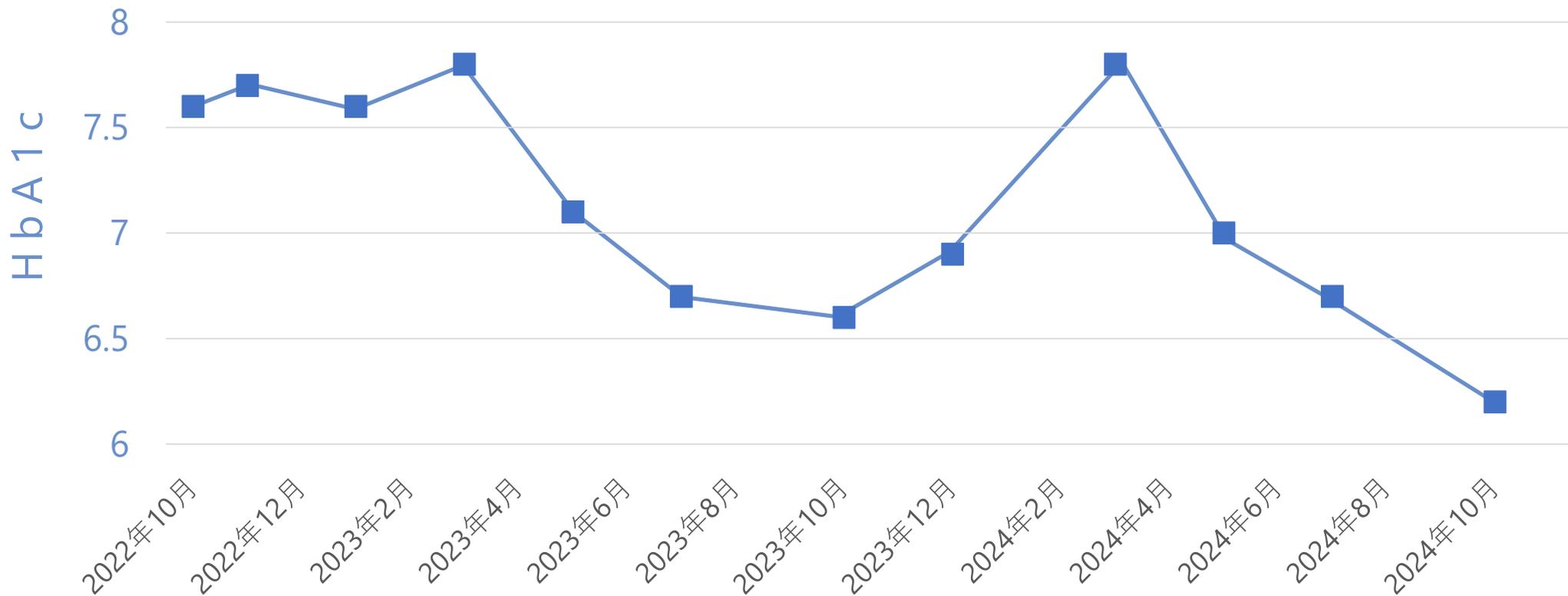
経過

提示症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。
また、当該医薬品の有効性や安全性を強調・保証するものではありません

イメグリミン2000mg



デグルデク6, SGLT2阻害薬, メトホルミン, セマグルチド



Case 3

62歳 女性

17年の糖尿病罹病歴

家族歴：祖母, 叔母が糖尿病,

職業：専業主婦

最大体重90kg(61歳)

治療内容：

エンパグリフロジン10mg

セマグルチド1mg/週

身長155cm, 体重87kg,

BMI 36.2kg/m²

HbA1c 7-8%推移

CPR index 2.52

合併症：

糖尿病単純網膜症

糖尿病関連腎臓病G2A1

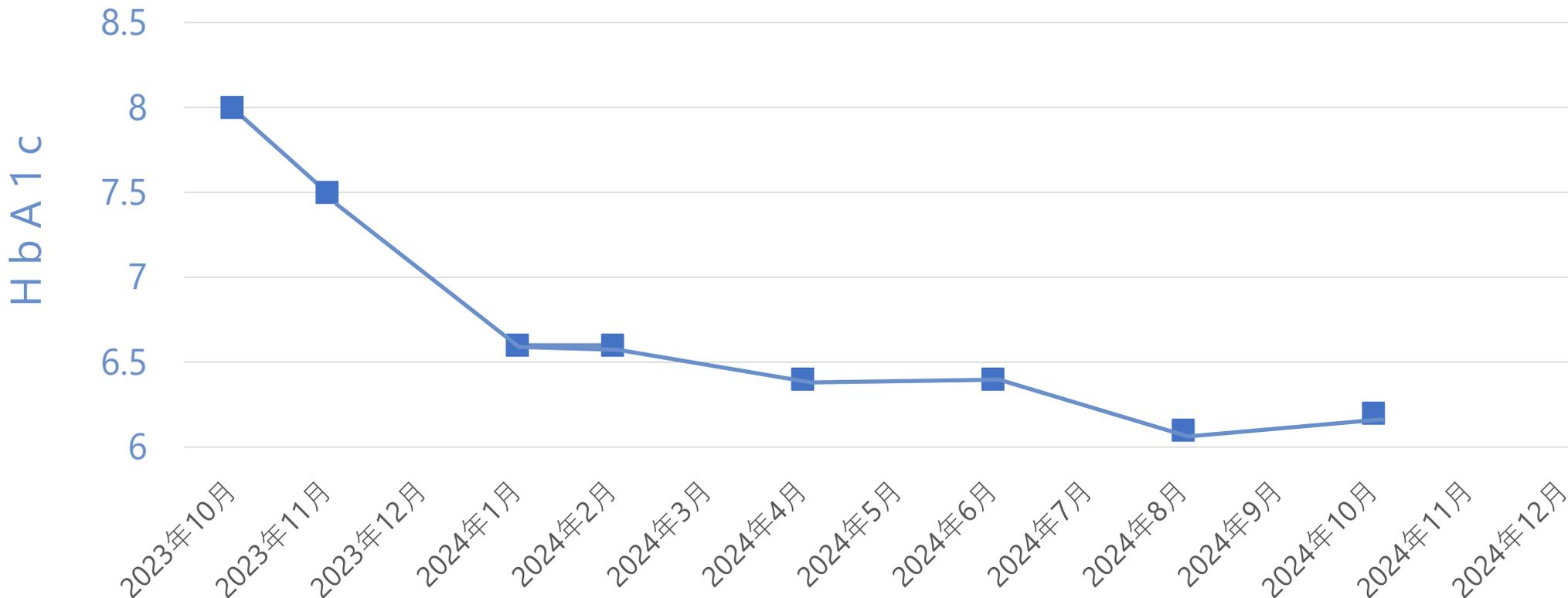
経過

提示症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。
また、当該医薬品の有効性や安全性を強調・保証するものではありません

イメグリミン2000mg



デグルデク6, SGLT2阻害薬, メトホルミン, セマグルチド



Case 4

提示症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。
また、当該医薬品の有効性や安全性を強調・保証するものではありません

60歳 男性

17年の糖尿病罹病歴

家族歴: 父親が糖尿病, 職業: 無職

BMI 22kg/m², CPR index 0.88

治療内容: MDI, デュラグルチド, エンパグリフロジン

240

mg/dL
平均グルコース値

100%

データの日数

0

低グルコースイベント

171

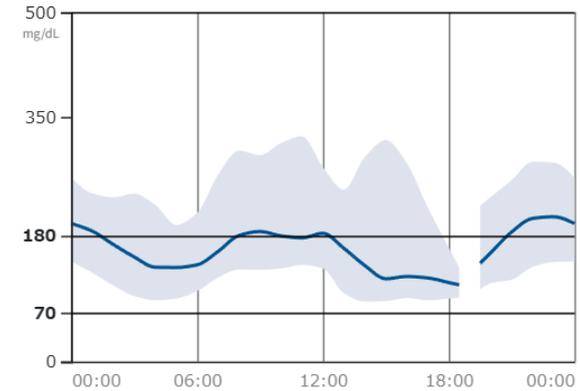
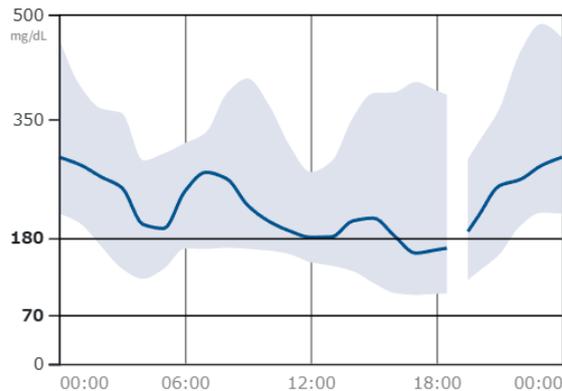
mg/dL
平均グルコース値

100%

データの日数

0

低グルコースイベント



Case 5

提示症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。また、当該医薬品の有効性や安全性を強調・保証するものではありません

67歳 男性

27年の糖尿病罹病歴

家族歴: 祖母が糖尿病, 職業: 建設会社

BMI 22.9kg/m², CPR index 1.81

治療内容: MDI, ミチグリニド, ボグリボース, エンパグリフロジン

247

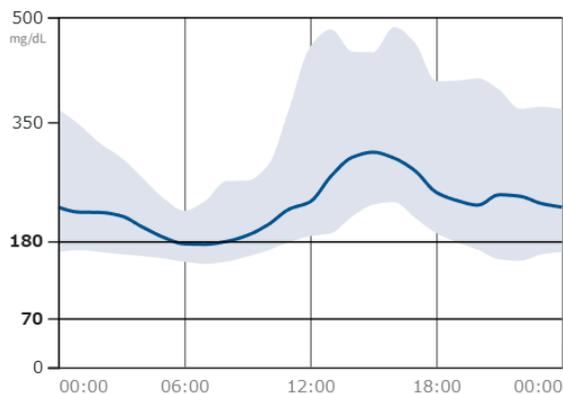
mg/dL
平均グルコース値

100%

データの日数

0

低グルコースイベント



185

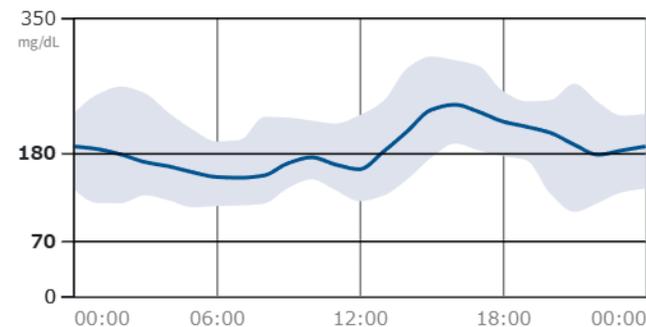
mg/dL
平均グルコース値

100%

データの日数

0

低グルコースイベント



本日の内容

1 糖尿病総論

2 個別化医療

3 フレイルについて

4 まとめ

本日の内容

1 糖尿病総論

2 個別化医療

3 フレイルについて

4 まとめ

糖尿病患者の背景

インスリン治療

SU薬使用

HbA1c
低値・高値

長期罹病期間

冠動脈疾患
・脳卒中

社会背景

認知症

認知機能低下
・認知症

精神疾患

ADL低下

腎機能低下

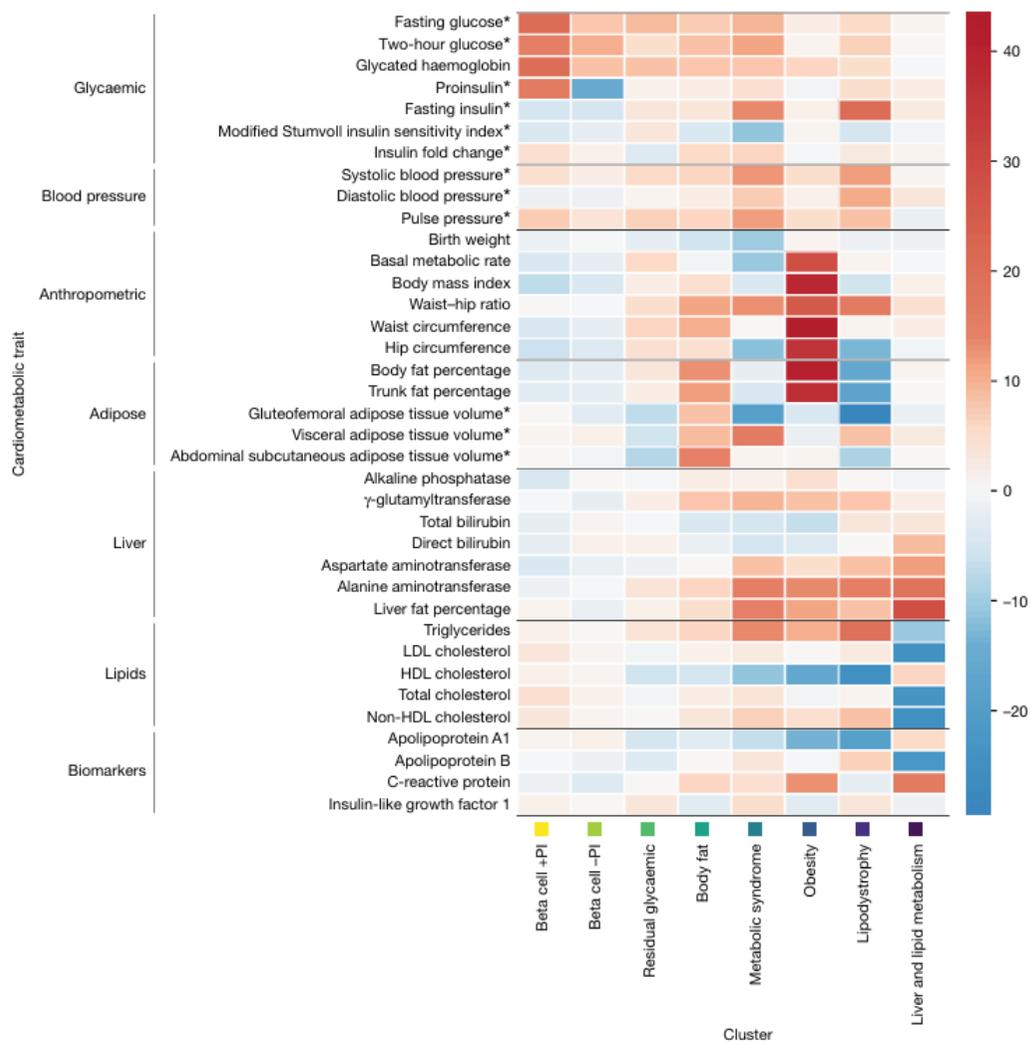
肝疾患

食事摂取量低下

感染症

多剤併用

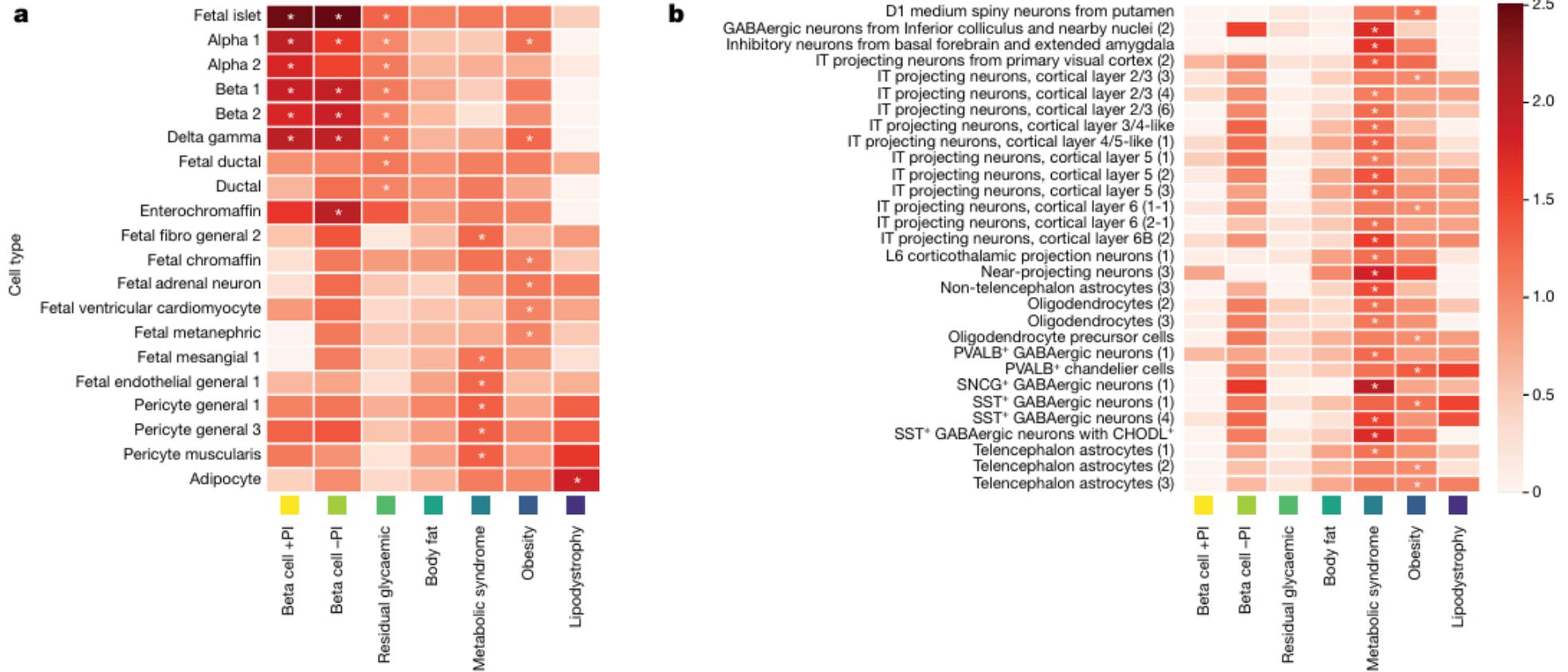
2 型糖尿病のクラスター分類 - 1



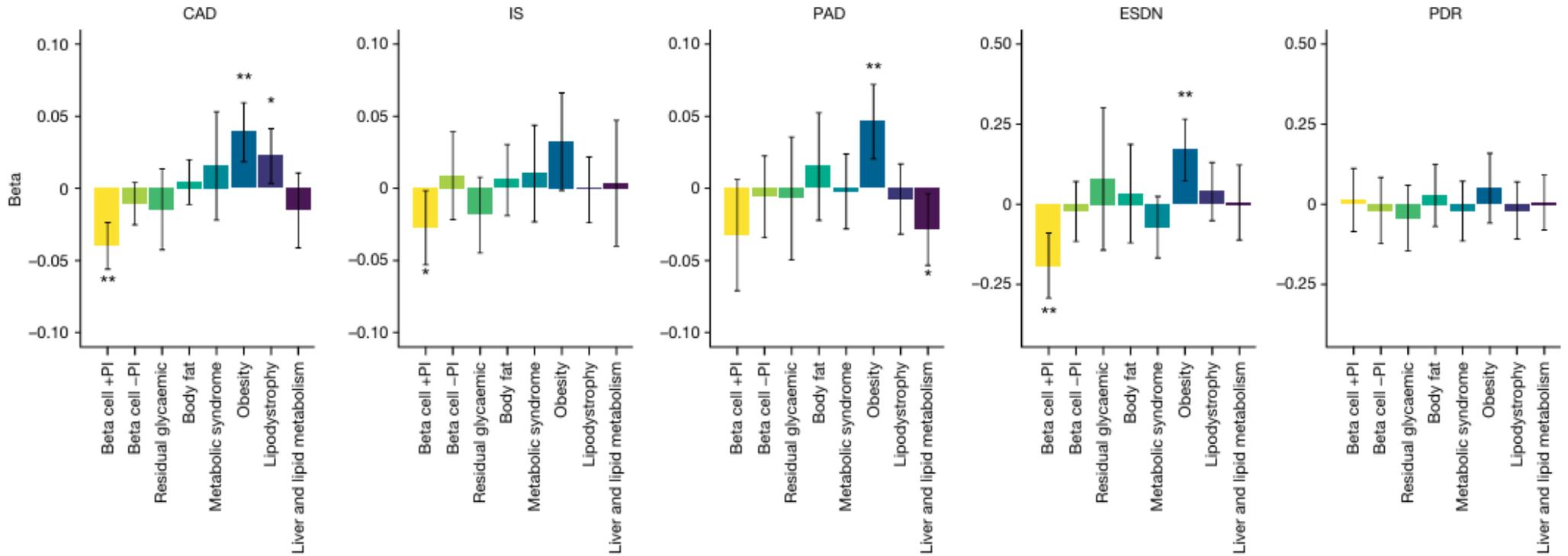
約250万人分のゲノムワイド関連解析

1. インスリン分泌低下(プロインスリン多)
2. インスリン分泌低下(プロインスリン少)
3. その他血糖関連
4. 体脂肪増加
5. メタボリックシンドローム
6. 肥満
7. 皮下脂肪減少
8. 肝臓・脂質代謝

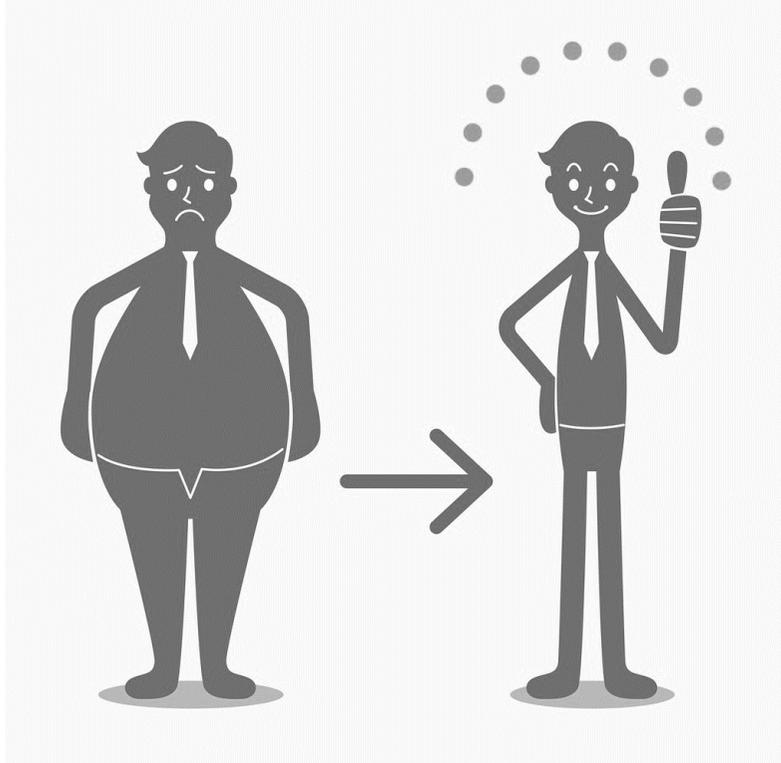
2 型糖尿病のクラスター分類 - 2



2 型糖尿病のクラスター分類 - 3



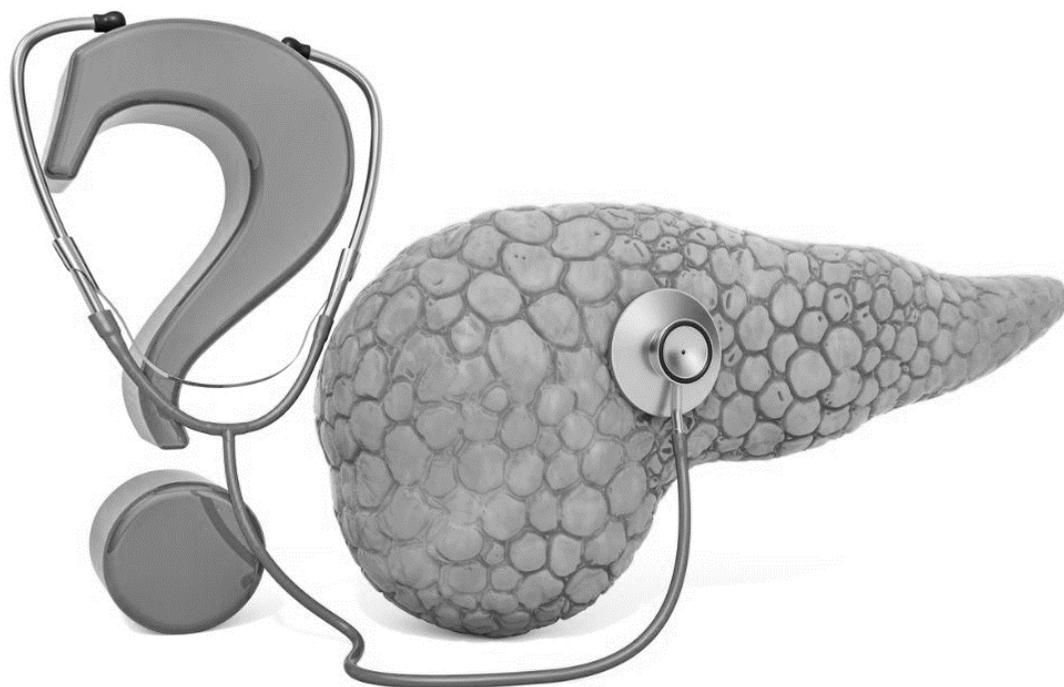
糖尿病患者さんの初診



肥満があるかないか

体重変化, BMI

減量主体



インスリン分泌があるかないか

CPR index: $CPR / \text{血糖値} \times 100$

インスリン分泌刺激ないし外因性インスリン補充

演者作成

糖尿病治療戦略

糖毒性 ↑

インスリン

肥満糖尿病

SGLT2阻害薬

GLP-1受容体作動薬

メトホルミン

イメグリミン？

インスリン
分泌不全

インスリン

(SU)

メトホルミン

イメグリミン？

代謝異常×臓器障害から最適な薬剤を選択する

肥満

糖尿病

高血圧症

脂質異常症

CVD

HFrEF

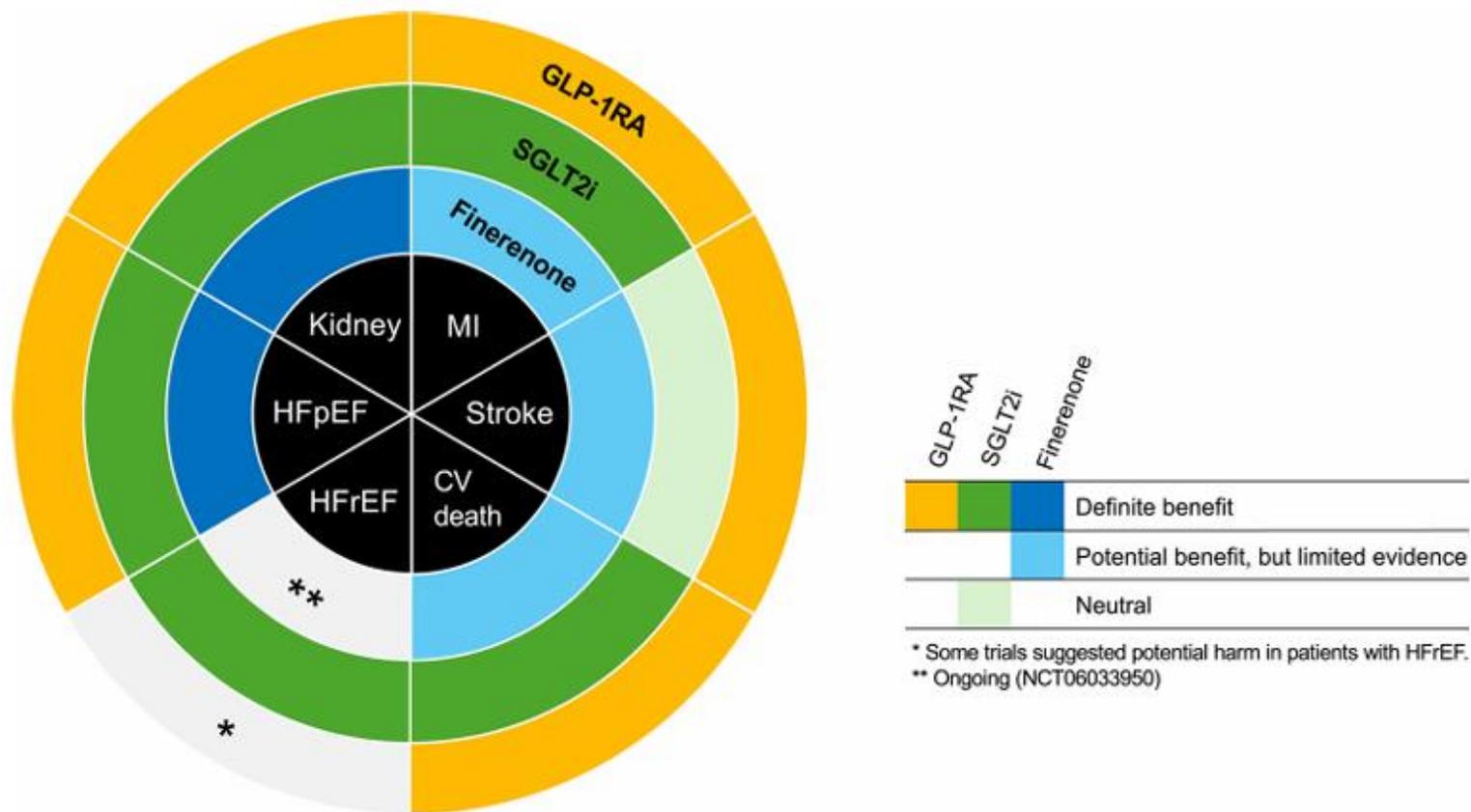
HFpEF

CKD

MASLD

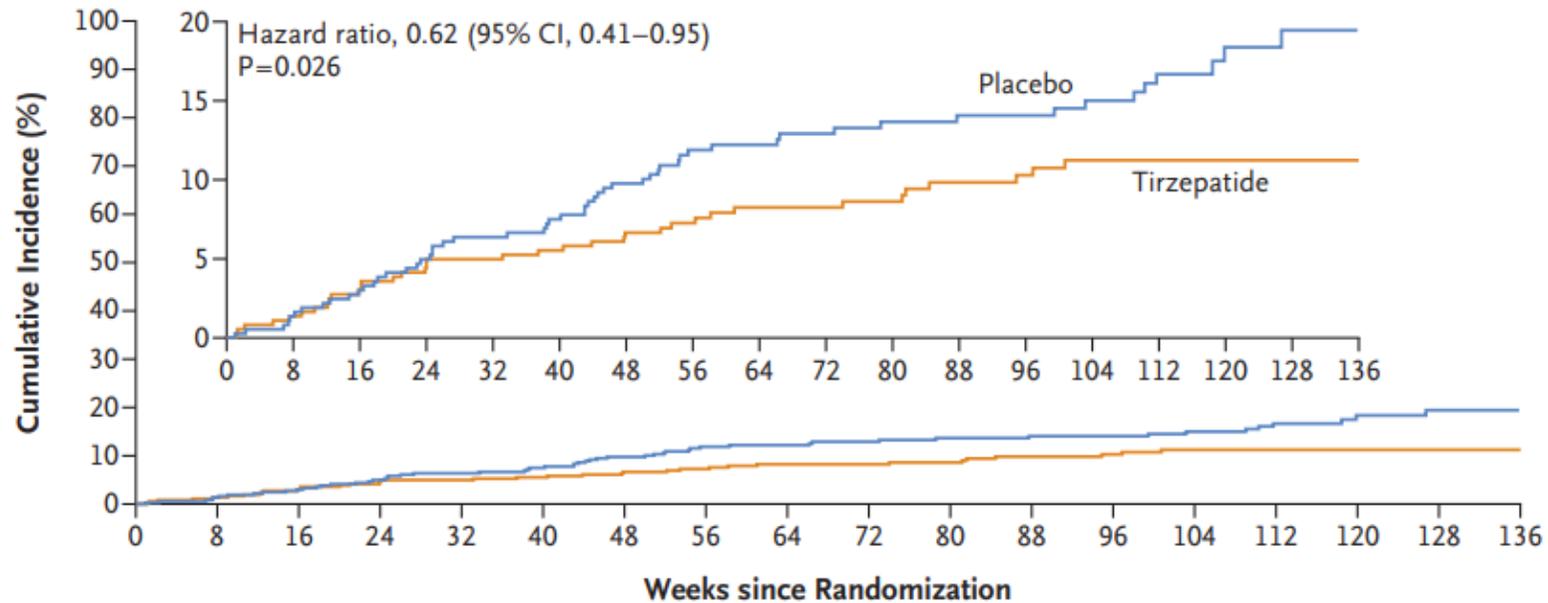
薬価, 保険適応, エビデンス

臓器障害と各種薬剤のエビデンス



Sawami K et al., *Cardiovascular Diabetology* 23:410, 2024

チルゼパチドとHFpEF



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Placebo | 367 | 361 | 349 | 339 | 332 | 328 | 318 | 268 | 259 | 240 | 219 | 215 | 195 | 165 | 145 | 94 | 73 | 45 |
| Tirzepatide | 364 | 359 | 349 | 344 | 340 | 338 | 333 | 284 | 275 | 251 | 228 | 220 | 196 | 167 | 146 | 105 | 82 | 46 |

Figure 1. Composite of Death from Cardiovascular Causes or a Worsening Heart-Failure Event.

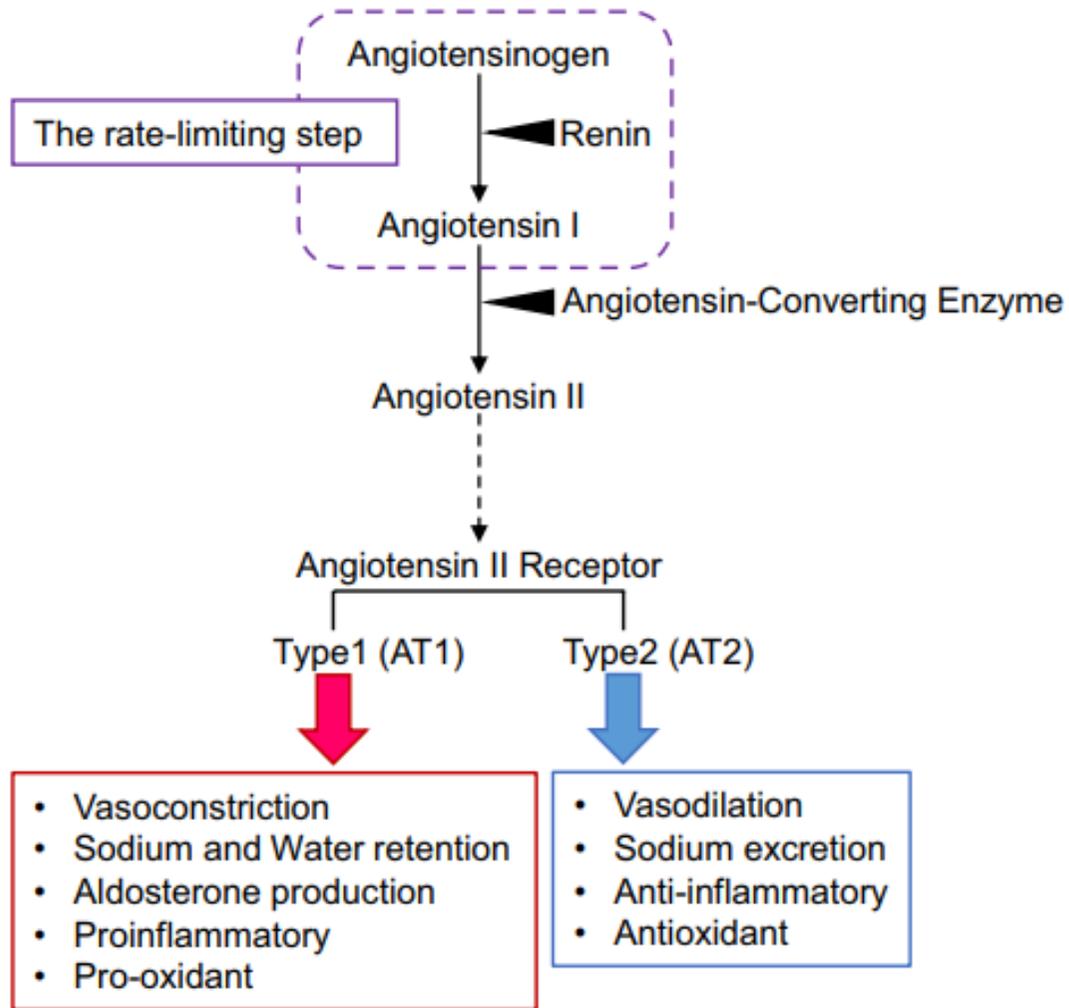
Shown is the cumulative incidence of death from cardiovascular causes or a worsening heart-failure event (the composite primary end point), assessed in a time-to-first-event analysis, among 364 patients who received tirzepatide and 367 patients who received placebo. The inset shows the same data on an expanded y axis.

MR blockerについて

Mineralocorticoids

画像許諾済

Renin-angiotensin-aldosterone

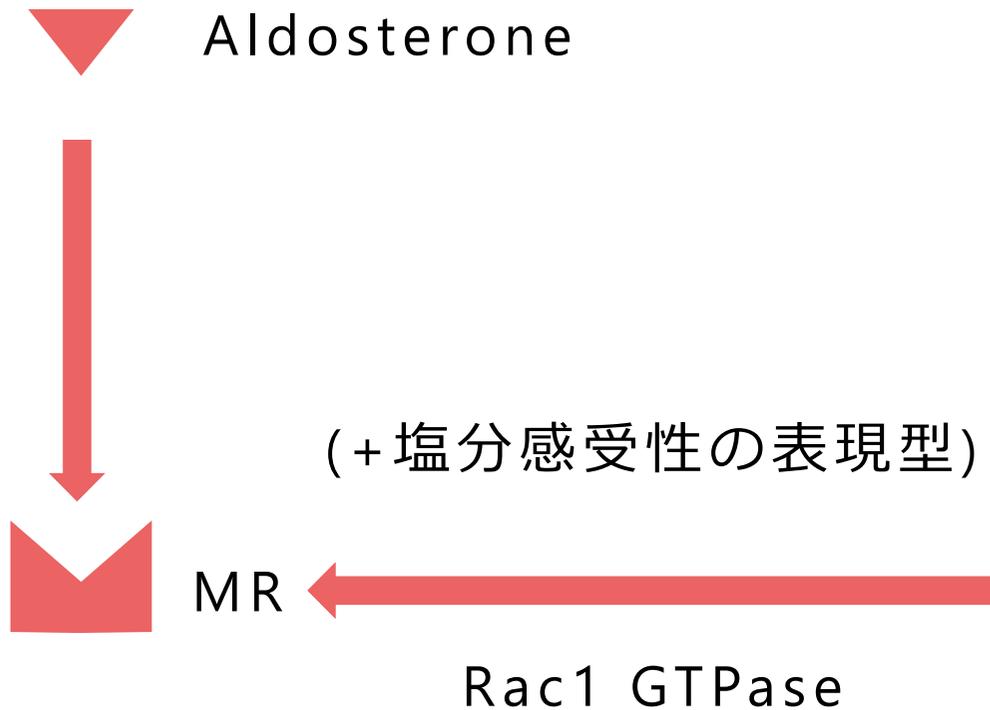


RAASの活性化は心血管・腎障害の発症や進展に関与し、最下流にあるアルドステロンはその中心的役割を果たしている



1) Palmer SC, et al. Lancet. 2015; 385(9982): 2047-2056. 2) Thomopoulos C, et al. J Hypertens. 2017; 35(5): 922-944. 3) Staessen J, et al. J Endocrinol. 1981; 91(3): 457-465.
4) Bombardier AS, et al. Nat Clin Pract Nephrol. 2007; 3(9): 486-492. 5) Schjoedt KJ, et al. Diabetologia. 2004; 47(11): 1936-1939.
6) Bauersachs J, et al. Hypertension. 2015; 65(2): 257-263. 7) Nishiyama A, Hypertens Res. 2019; 42(3): 293-300.

アルドステロン非依存性のMR活性化



Shibata S et al. *Nat Med*:14(12): 1370-1376, 2008
Shibata S et al. *JCI* 21(8): 3233-3243, 2011

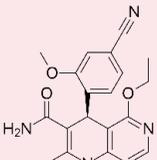
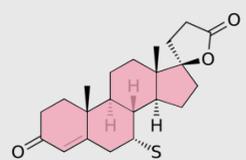
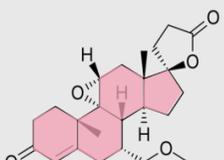
糖尿病・CKD症例におけるMR活性化メカニズム

- ◆ 糖尿病におけるMR活性化メカニズムとしては、MR遺伝子発現の増加やMR安定化が示されている

| メカニズム | 病態 |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| MR遺伝子発現の増加 不明 不明 不明 | 脳梗塞 糖尿病 CKD |
| MR感受性の亢進 脱SUMO化 リン酸化 (CDK5) | 酸化ストレス 神経変性疾患 |
| MR安定化 MR mRNAの安定化 (Tis11bの減少) 脱ユビキチン化 リン酸化 (PKCβ) O-GlcNAc化 | 高浸透圧刺激 炎症性サイトカイン血症 (EGF, angiotensin II, leptin etc.) 高血糖 高血糖 |
| その他の因子によるMR活性化 Rac1 によるMRの核移行の促進 MRの活性化変異 MR (S810L) による活性化変異 | 食塩過剰摂取 妊娠高血圧症候群 |

SUMO : small ubiquitin-like modifier, CKD : chronic kidney disease, EGF : epidermal growth factor

MRAの構造式，適応症，MRに対する特異的親和性及び薬物動態学的特徴

| | | 非ステロイド型 | ステロイド型 | |
|-------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | フィネレノン | スピロラクトン | エプレレノン |
| 構造式 | |  <p>Bulky (高い)</p> |  <p>Plane (平坦)</p> |  <p>Plane (平坦)</p> |
| 本邦における適応症 | | 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く | <ul style="list-style-type: none"> • 高血圧症（本態性、腎性等） • 心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫及び腹水、栄養失調性浮腫 • 原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善 | <ul style="list-style-type: none"> • 高血圧症 • アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている慢性心不全 |
| ステロイドホルモン受容体 IC ₅₀ (nM) (in vitro) ¹⁾ | ミネラルコルチコイド | 17 | 28 | 990 |
| | アンドロゲン | 約10,000 | 160 | 約22,000 |
| | グルココルチコイド | 約10,000 | 2,430 | 約21,000 |
| | プロゲステロン | 約10,000 | 1,500* | 約31,000 |
| 薬物動態学的特徴 | 半減期（時間） | 2-3時間 | 直接比較データなし | 直接比較データなし |
| | 組織分布（心：腎）（ラット） | 1：1 | 直接比較データなし | 直接比較データなし |

IC₅₀：50%阻害濃度

※：スピロラクトンはプロゲステロンに対してアゴニストであるためEC₅₀（50%効果濃度）を示す。

1) 承認時評価資料（バイエル薬品社内資料[フィネレノンの効力を裏付ける試験]）及び審査報告書
その他、各製品添付文書、Kintser U, et al. Br J Pharmacol. 2022; 179(13): 3220–3234.、Hojs NV, et al. Pharmaceuticals(Basel). 2021; 14(6): 561. より作成

CKDステージが比較的早期から進行した患者を含む幅広い2型糖尿病を合併するCKD患者を対象とした2つの第Ⅲ相試験



| | | FIGARO-DKD 検証試験 | FIDELIO-DKD 検証試験 | FIDELITY 探索的解析 |
|------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効性評価項目 | 主要 | 心血管複合エンドポイント 心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的心臓病、脳卒中、心不全による入院 | 腎複合エンドポイント 腎不全の発症（末期腎不全[90日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植]、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m ² 未満に低下）、4週間以上持続するeGFR≥40%の低下、腎臓死 | 心血管複合エンドポイント 腎複合エンドポイント(eGFR≥40%)※3 腎複合エンドポイント(eGFR≥57%)※4 全死亡、全ての初回入院 UACRのベースラインからの変化（4か月時点及び試験期間中の推移） eGFRのベースラインからの変化 |
| | 主な副次 | 腎複合エンドポイント | 心血管複合エンドポイント | |
| | その他の副次 | 全ての初回入院、全死亡、投与4か月後のUACRのベースラインからの変化、副次腎複合エンドポイント | | |
| | 探索的 | 心血管・腎複合エンドポイントの各構成要素、UACRのベースラインからの変化、eGFRのベースラインからの変化等 | | |
| 安全性評価項目 | | 有害事象、血清カリウム値、腎機能パラメータ、その他（臨床検査値、収縮期血圧、体重等） | | |
| UACR・eGFRによる選択基準 | | <ul style="list-style-type: none"> UACR≥30~<300mg/gかつ eGFR≥25~<90mL/min/1.73m² 又は UACR≥300~<5,000mg/gかつ eGFR≥60mL/min/1.73m² | <ul style="list-style-type: none"> UACR≥30~<300mg/gかつ eGFR≥25~<60mL/min/1.73m²かつ 糖尿病性網膜症の病歴 又は UACR≥300~<5,000mg/gかつ eGFR≥25~<75mL/min/1.73m² | |
| 主な除外基準 | | <ul style="list-style-type: none"> 非糖尿病性の腎臓病患者（IgA腎症、多発性嚢胞腎、臨床的に問題となる腎動脈狭窄等） 導入時に持続的な症状（NYHA機能分類Ⅱ~Ⅳ度）を有する左室駆出率の低下した心不全患者 等 | | |

※1：スクリーニング来院時点で4週間以上、承認用量内の最大忍容量のACE阻害薬又はARBを投与 ※2：eGFR25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満は10mgで開始

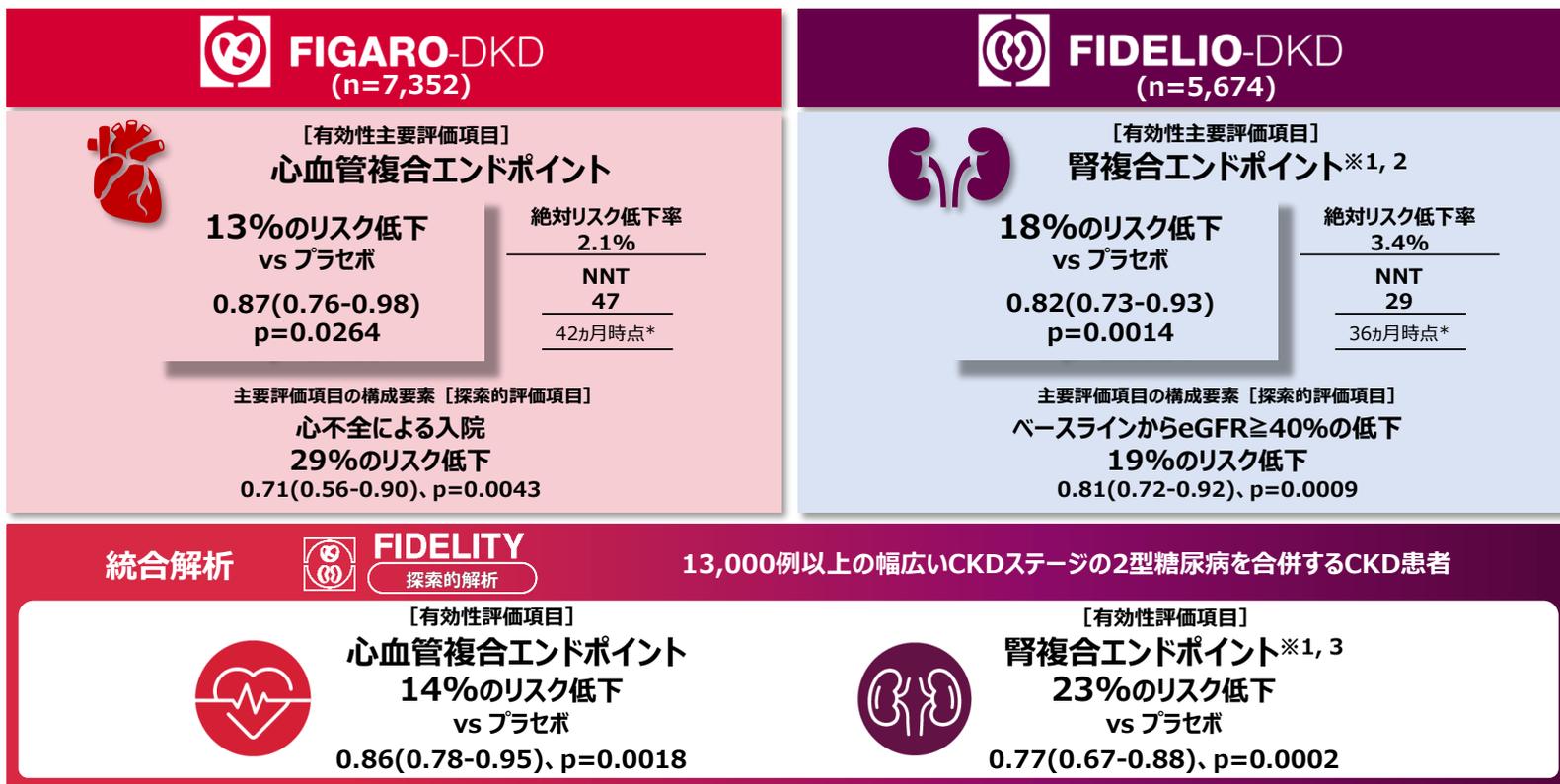
※3：腎不全の発症（末期腎不全[90日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植]、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下）、4週間以上持続するeGFR≥40%の低下、腎臓死

※4：腎不全の発症（末期腎不全[90日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植]、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下）、4週間以上持続するeGFR≥57%の低下、腎臓死

承認時評価資料 (Pitt B, et al. N Engl J Med. 2021; 385(24): 2252-2263., Bakris GL, et al. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2219-2229.)、Agarwal R, et al. Eur Heart J. 2022; 43(6): 474-484. より作表

[COI]本試験はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルの社員及びバイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

ACE阻害薬/ARBにフィネレノンを追加投与することで、 心血管・腎イベント※1の発現リスクを有意に低下させた



* : 全観察期間の中央値に最も近い評価時点の値を示す
ハザード比 (95%信頼区間)、層別Cox比例ハザードモデル及び層別Log-rank検定 (層別因子) FIGARO-DKD : アルブミン尿区分、地域、eGFRのカテゴリー及び心血管疾患既往有無、FIDELIO-DKD : アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー、FIDELITY : 試験、アルブミン尿区分、地域、eGFRのカテゴリー及び心血管疾患既往有無

FAS

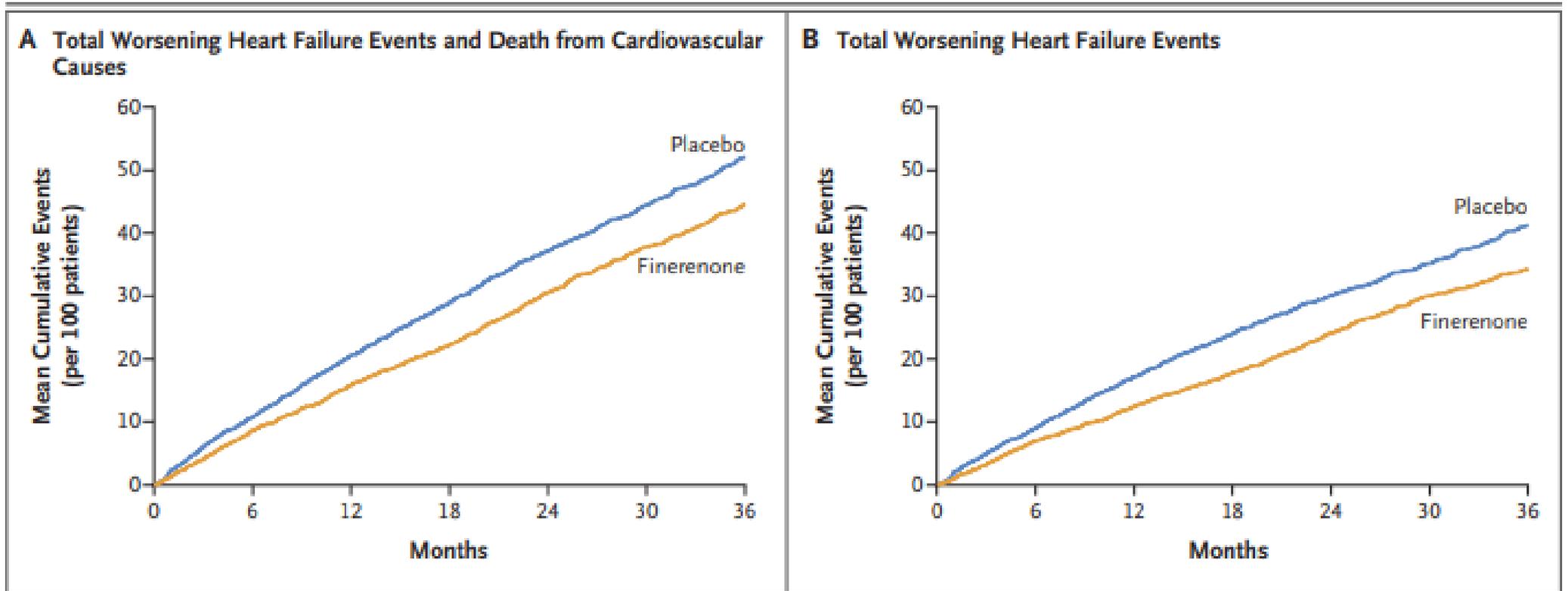
※1 : 5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋) [5.3 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験 (試験16244) の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は0.911であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験 (試験16244) の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験 (試験17530) の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が1を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある。]

※2 : 腎不全の発症、4週間以上持続するベースラインからeGFR \geq 40%の低下、腎臓死、※3 : 腎不全の発症、4週間以上持続するベースラインからeGFR \geq 57%の低下、腎臓死

承認時評価資料 (Pitt B, et al. N Engl J Med. 2021; 385(24): 2252-2263.)、承認時評価資料 (Bakris GL, et al. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2219-2229.)、Agarwal R, et al. Eur Heart J. 2022; 43(6): 474-484. より抜粋・作表

[COI]本試験はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルの社員及びバイエルよりコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

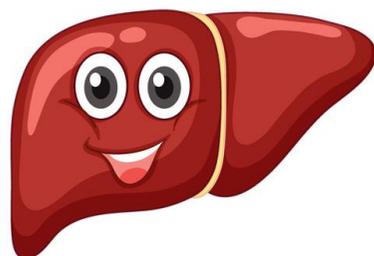
フィネレノンとHFpEF



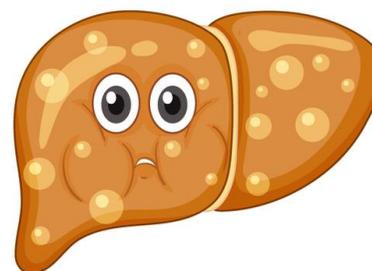
Packer M et al., DOI: 10.1056/NEJMoa2410027

MASLD/MASHについて

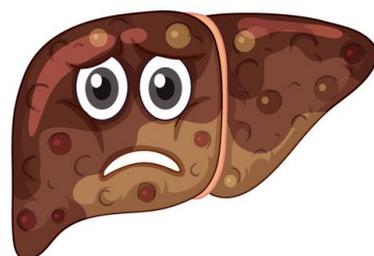
STAGES OF LIVER DAMAGE



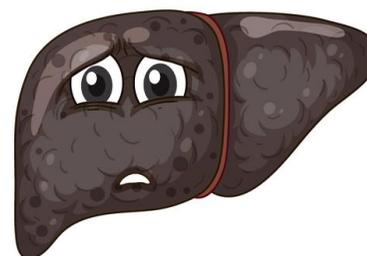
HEALTHY LIVER



FATTY LIVER



LIVER FIBROSIS



CIRRHOSIS

画像許諾済

脂肪性肝疾患の日本語病名

SLD (Steatotic Liver Disease): 脂肪性肝疾患

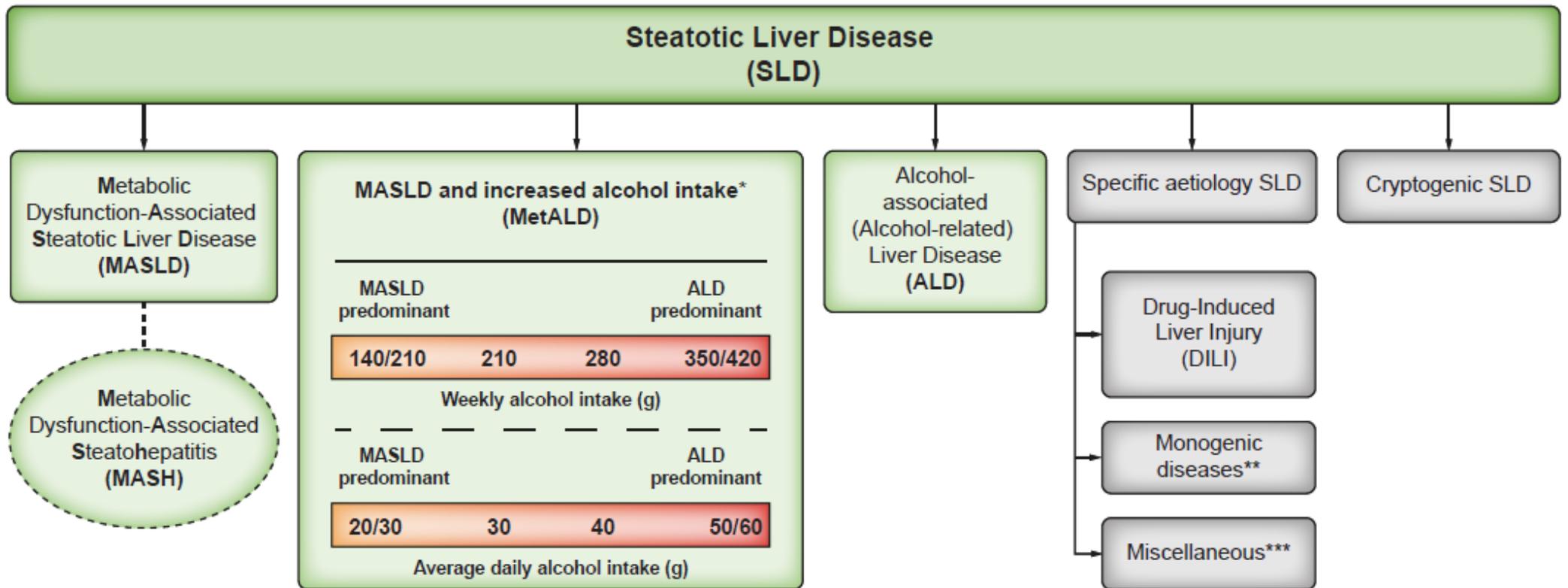
MASLD (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease): 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患

MASH (Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis): 代謝機能障害関連脂肪肝炎

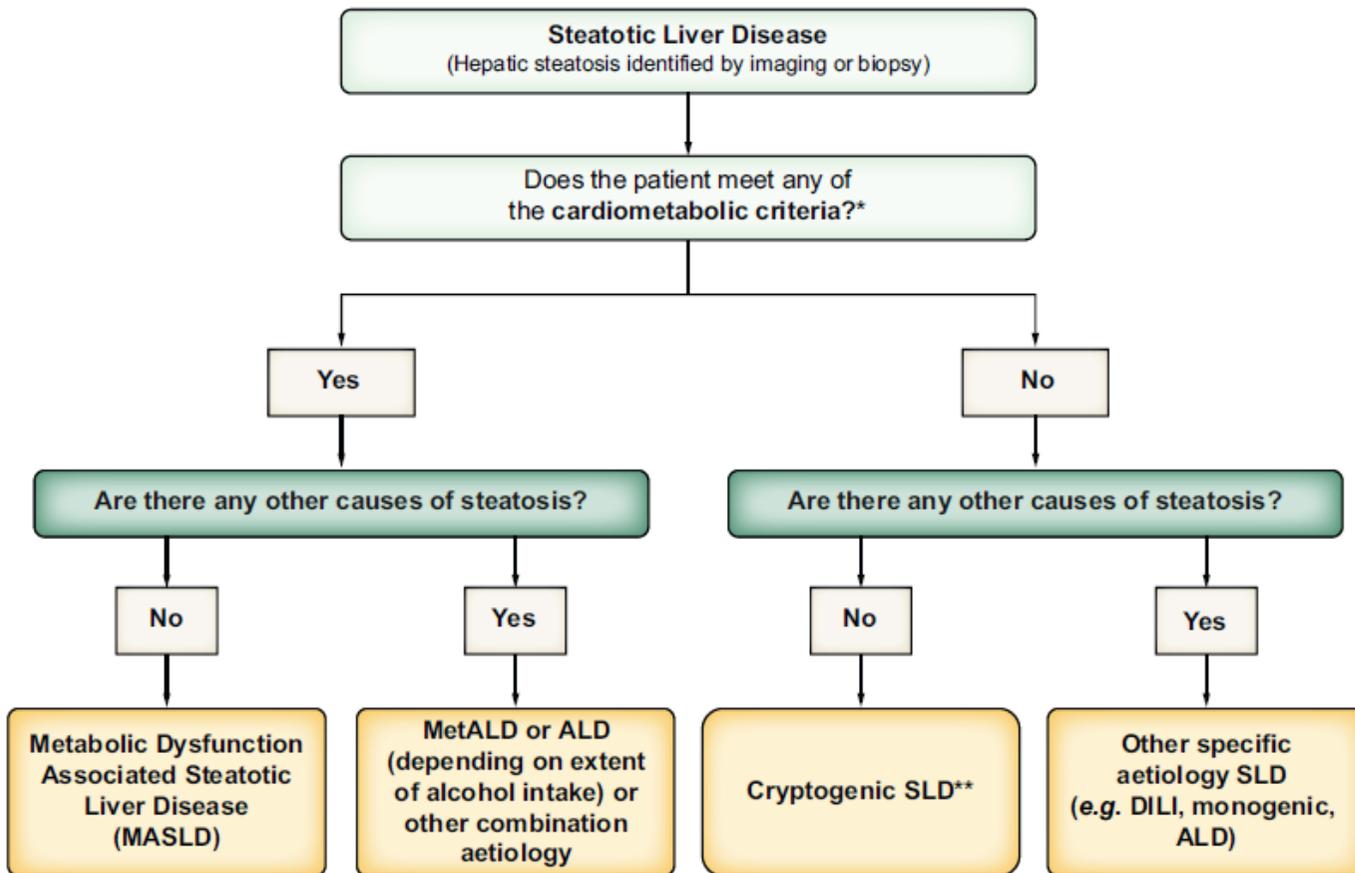
ALD (Alcohol Associated (Related) Liver Disease): アルコール関連肝疾患

MetALD: 代謝機能障害アルコール関連肝疾患

脂肪性肝疾患の分類



MASLDの診断



Adult criteria

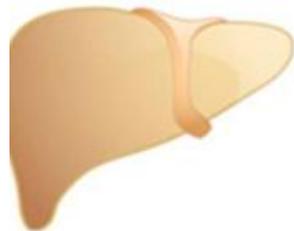
At least 1 out of 5:

- BMI ≥ 25 kg/m² [23 Asia] **OR** WC > 94 cm (M) 80 cm (F) **OR** ethnicity adjusted equivalent
- Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dl] **OR** 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol/L [≥ 140 mg/dl] **OR** HbA1c $\geq 5.7\%$ [39 mmol/L] **OR** type 2 diabetes **OR** treatment for type 2 diabetes
- Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg **OR** specific antihypertensive drug treatment
- Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L [150 mg/dl] **OR** lipid lowering treatment
- Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [40 mg/dl] (M) and ≤ 1.3 mmol/L [50 mg/dl] (F) **OR** lipid lowering treatment

Rinella ME et al., *Journal of Hepatology* 79:1542, 2023

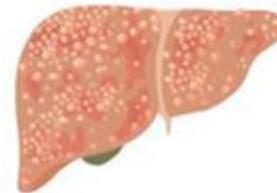
MASLDのインパクト

US adults from the third National Health and Nutritional Examination Survey
23.2 years follow-up



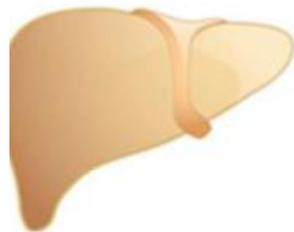
MAFLD

All-cause mortality
HR 1.33 (95% CI 1.22-1.44)
Cardiovascular mortality
HR 1.24 (95% CI 1.01-1.51)



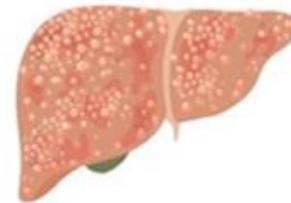
All-cause mortality
HR 2.00 (95% CI 1.49-2.69)

Advanced fibrosis



NAFLD

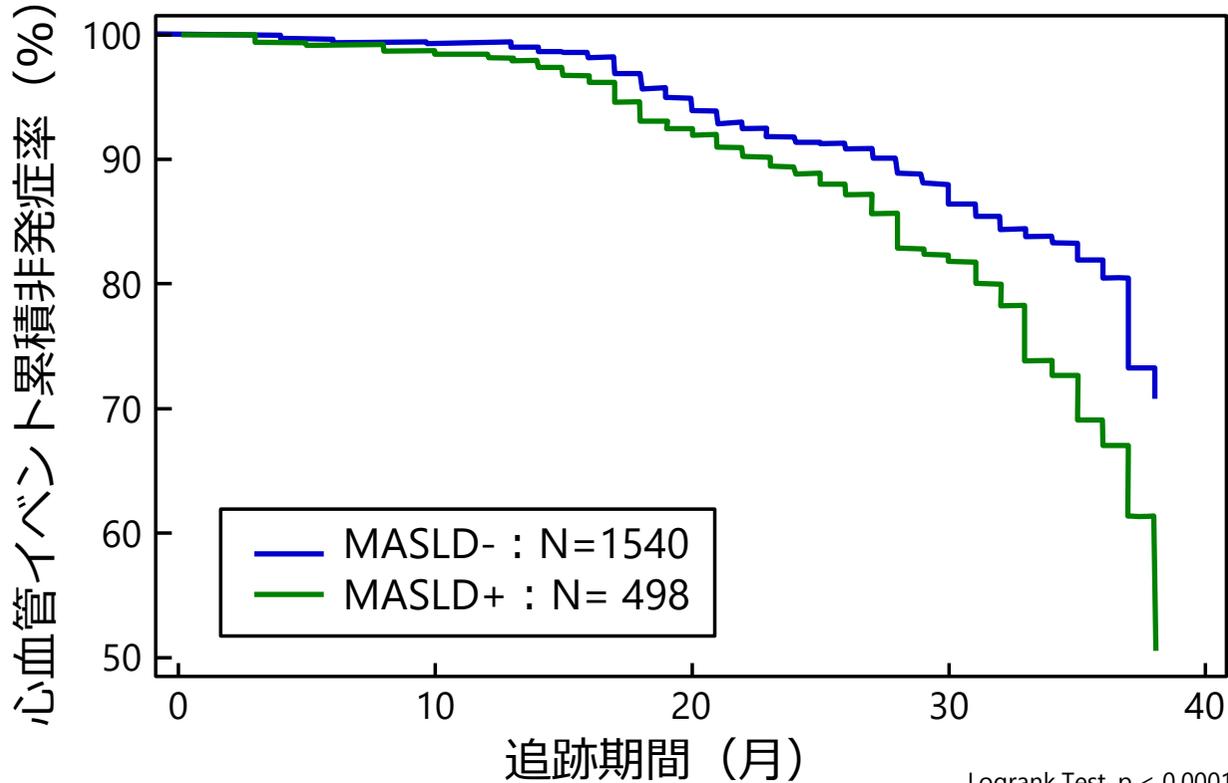
All-cause mortality
HR 1.17 (95% CI 1.06-1.28)
Cardiovascular mortality
HR 1.09 (95% CI 0.88-1.35)



All-cause mortality
HR 1.45 (95% CI 0.95-2.21)

Kim D et al., Journal of Hepatology 75:1284, 2021

MASLDと心血管イベントとの関係



<MASLDの診断基準>

脂肪肝を有し、以下の心血管代謝リスク因子のうち、少なくとも1つ以上有する際に診断される。

- BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ (アジア人では $\geq 23\text{kg/m}^2$) または腹囲 $> 94\text{cm}$ (男性)、 $> 80\text{cm}$ (女性)
- 空腹時血糖 $\geq 100\text{mg/dL}$ または食後2時間血糖 $\geq 140\text{mg/dL}$ またはHbA1c $\geq 5.7\%$ または2型糖尿病または2型糖尿病治療中
- 血圧 $\geq 135/85\text{mmHg}$ 以上または降圧薬での治療中
- 中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dL}$ または脂質低下療法中
- HDL-C $\leq 40\text{mg/dL}$ (男性)、 $\leq 50\text{mg/dL}$ (女性)

方法：2019年3月から2022年5月に冠動脈疾患の疑いで受診した患者2,373名のうち、CAD（冠動脈疾患）の既往歴、心筋梗塞の既往歴、経皮的冠動脈インターベンション施行歴、冠動脈バイパス術施行歴、脳血管疾患の既往歴のある患者などを除き、冠動脈CTを実施された2,038名対象に解析した。脂肪肝は、CTによるL/S比（肝臓と脾臓の輝度の比）を用いて評価し、心血管イベントは、心筋梗塞、遅発性の血行再建術、心臓死とした。MASLDの有無に分けて、心血管イベントの累積非発症率を図示した。

Orzan RI et al. J Cardiovasc Dev Dis. 2024 Feb 26;11(3):77.

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

奈良宣言2023

Stop
Chronic liver disease 慢性肝臓病
CLD



©NARA pref.

承認番号: 奈せ第22-065号

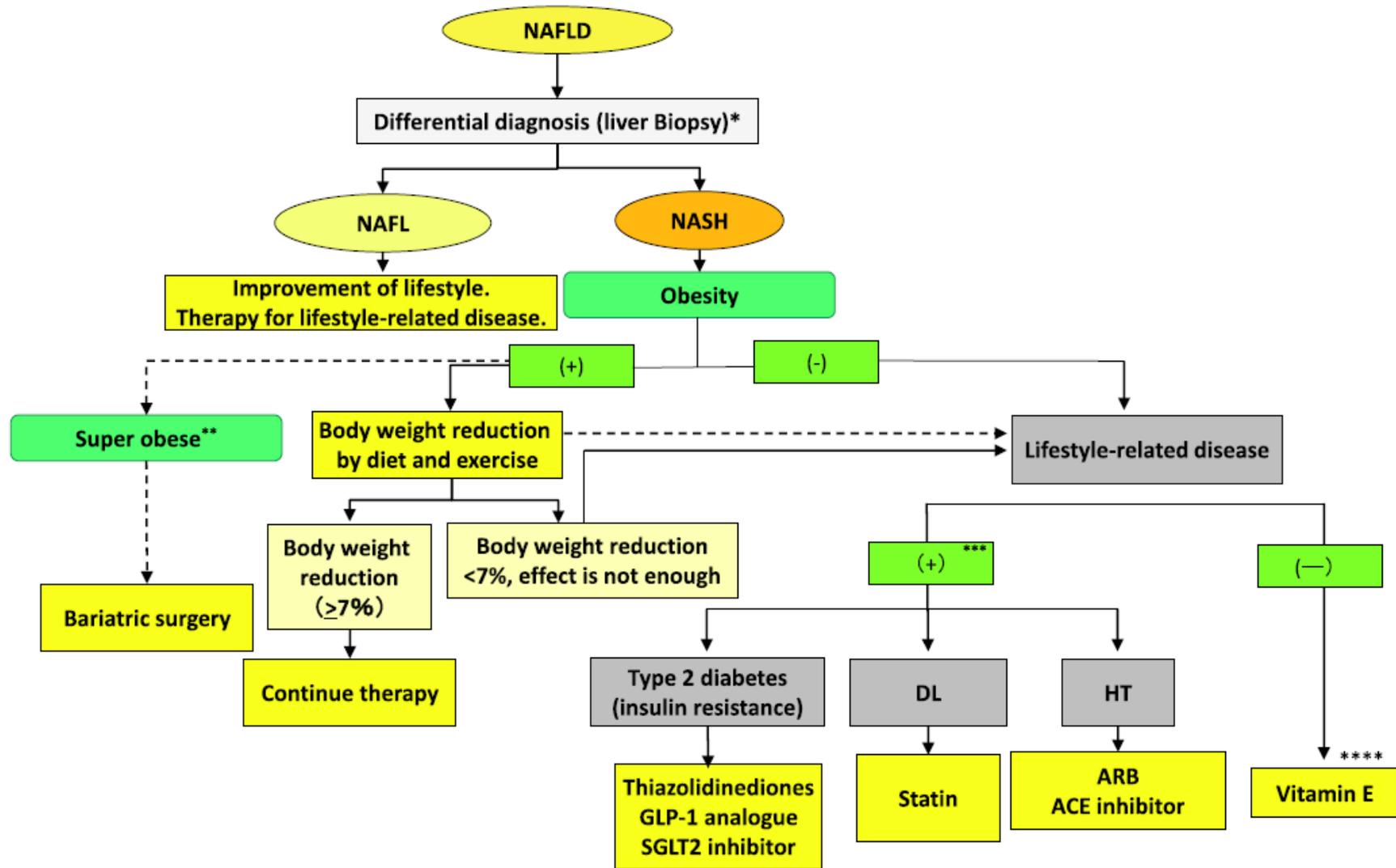


第59回
日本肝臓学会総会

奈良宣言2023

ALT>30で
かかりつけ医を受診しましょう

NAFLD/NASHに対する治療フローチャート



Tokushige K et al., *Hepatology Research* 51:1013, 2021



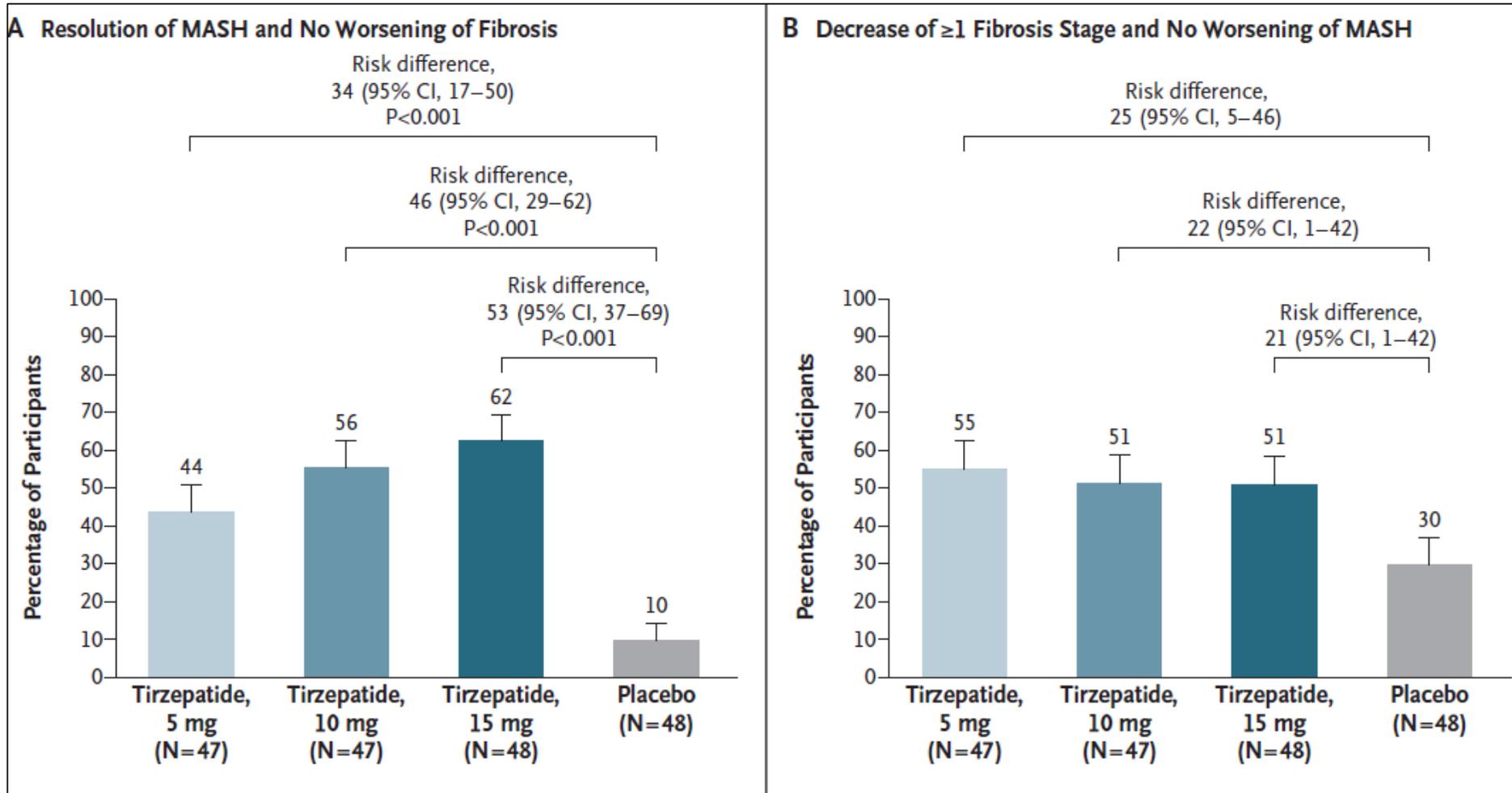
MASLDに有効な糖尿病薬

チアゾリジン誘導体

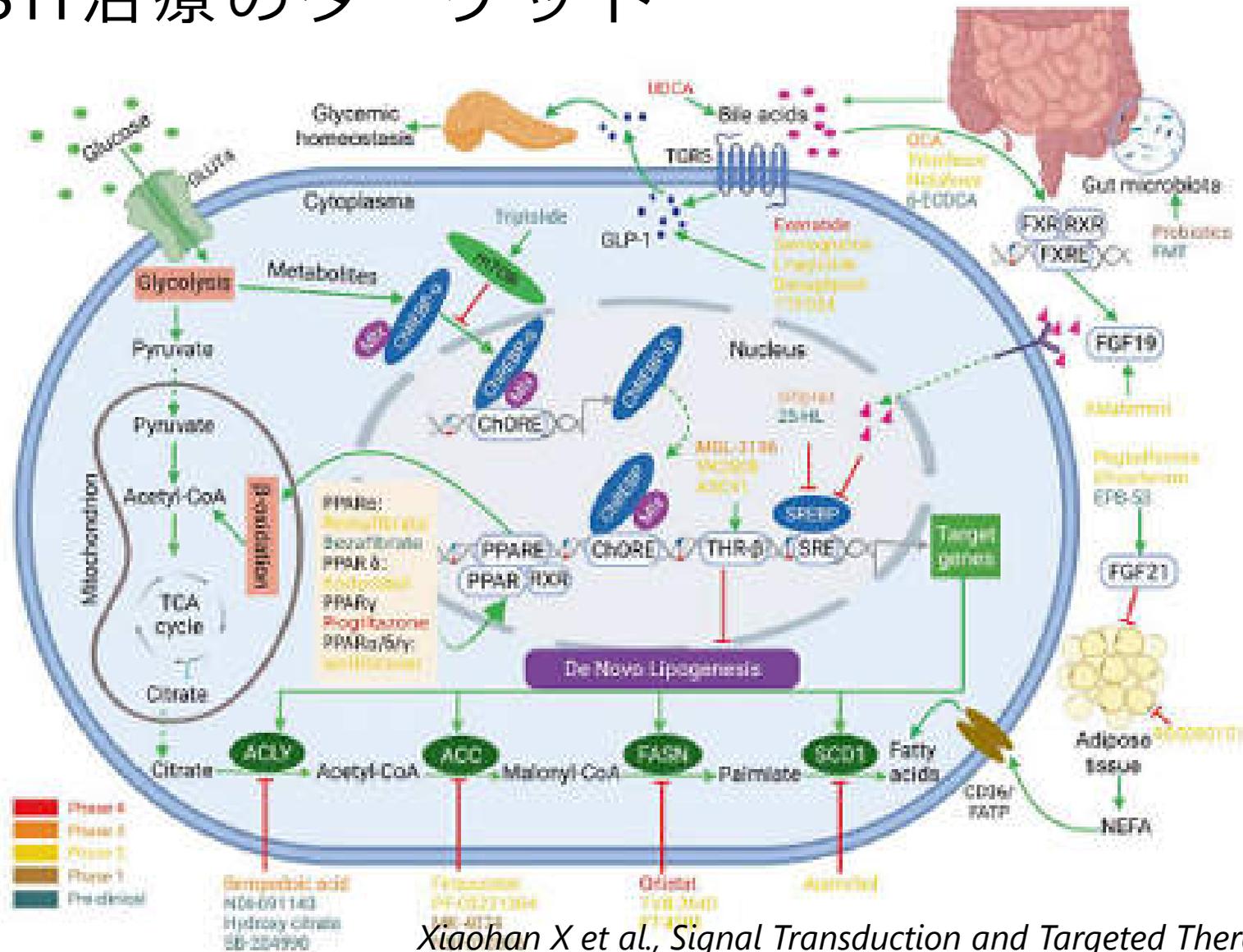
GLP-1受容体作動薬

SGLT2阻害薬

チルゼパチドはMASHに有効

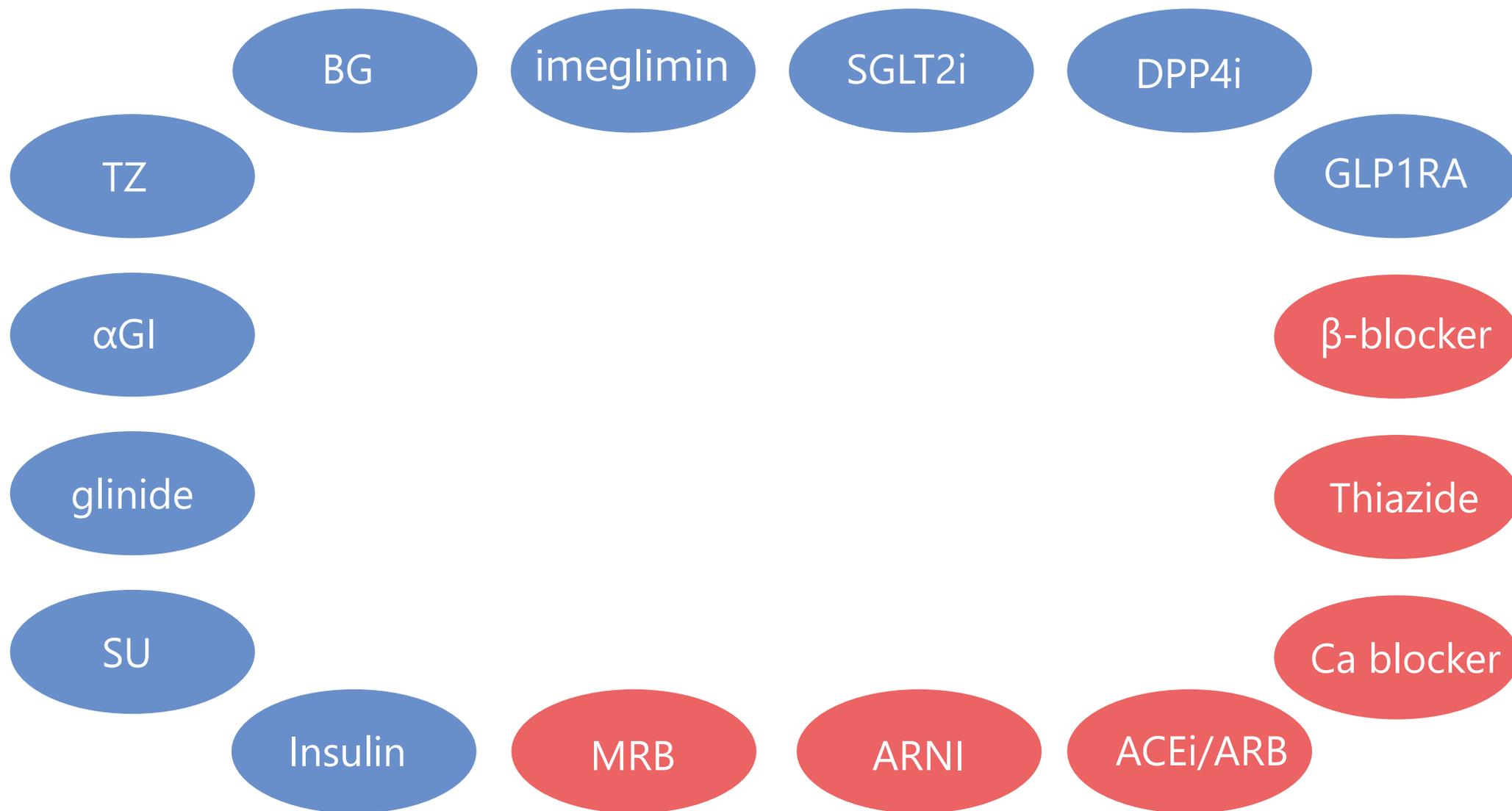


MASH治療のターゲット

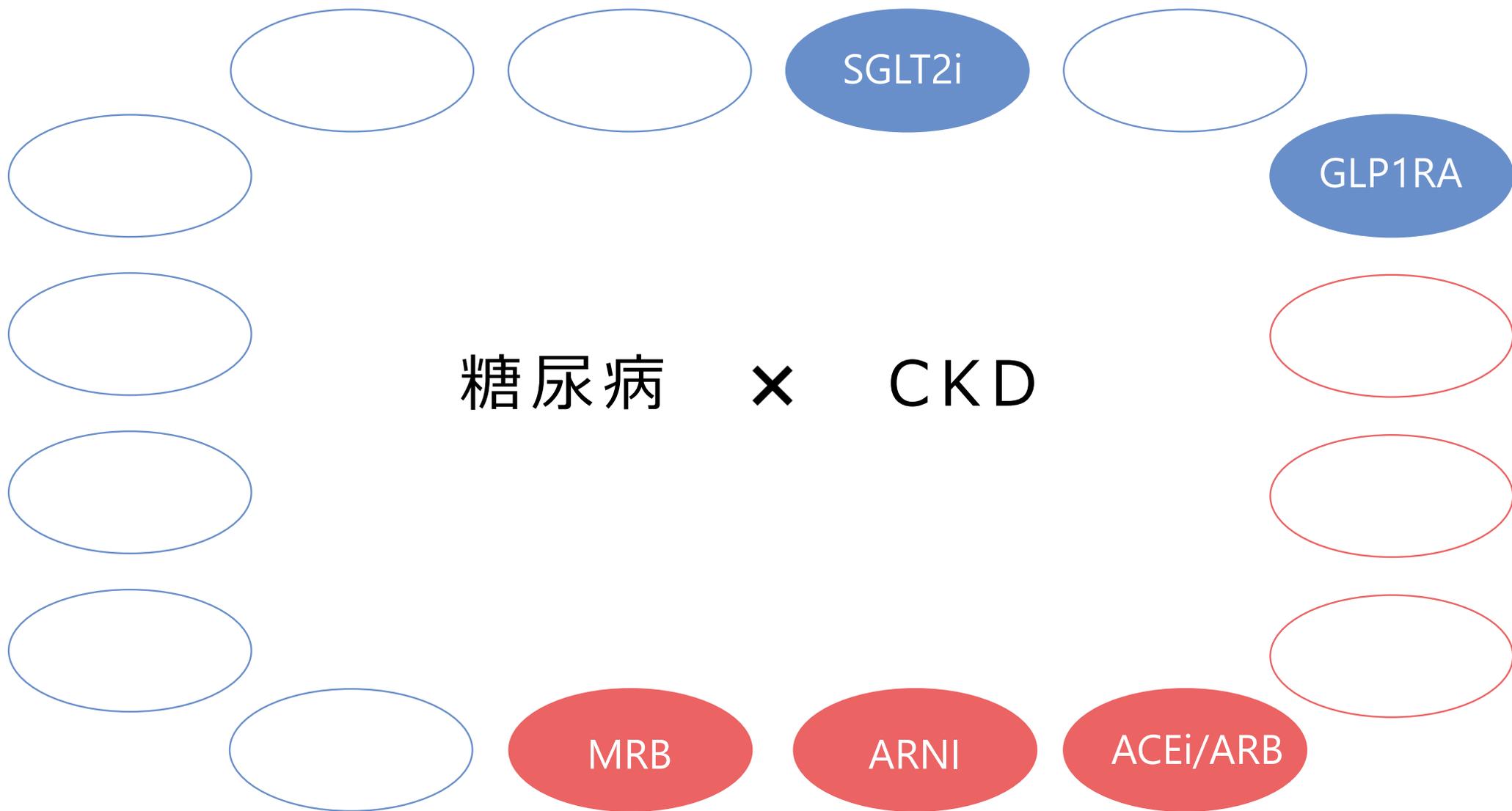


Xiaohan X et al., Signal Transduction and Targeted Therapy 7:287, 2022

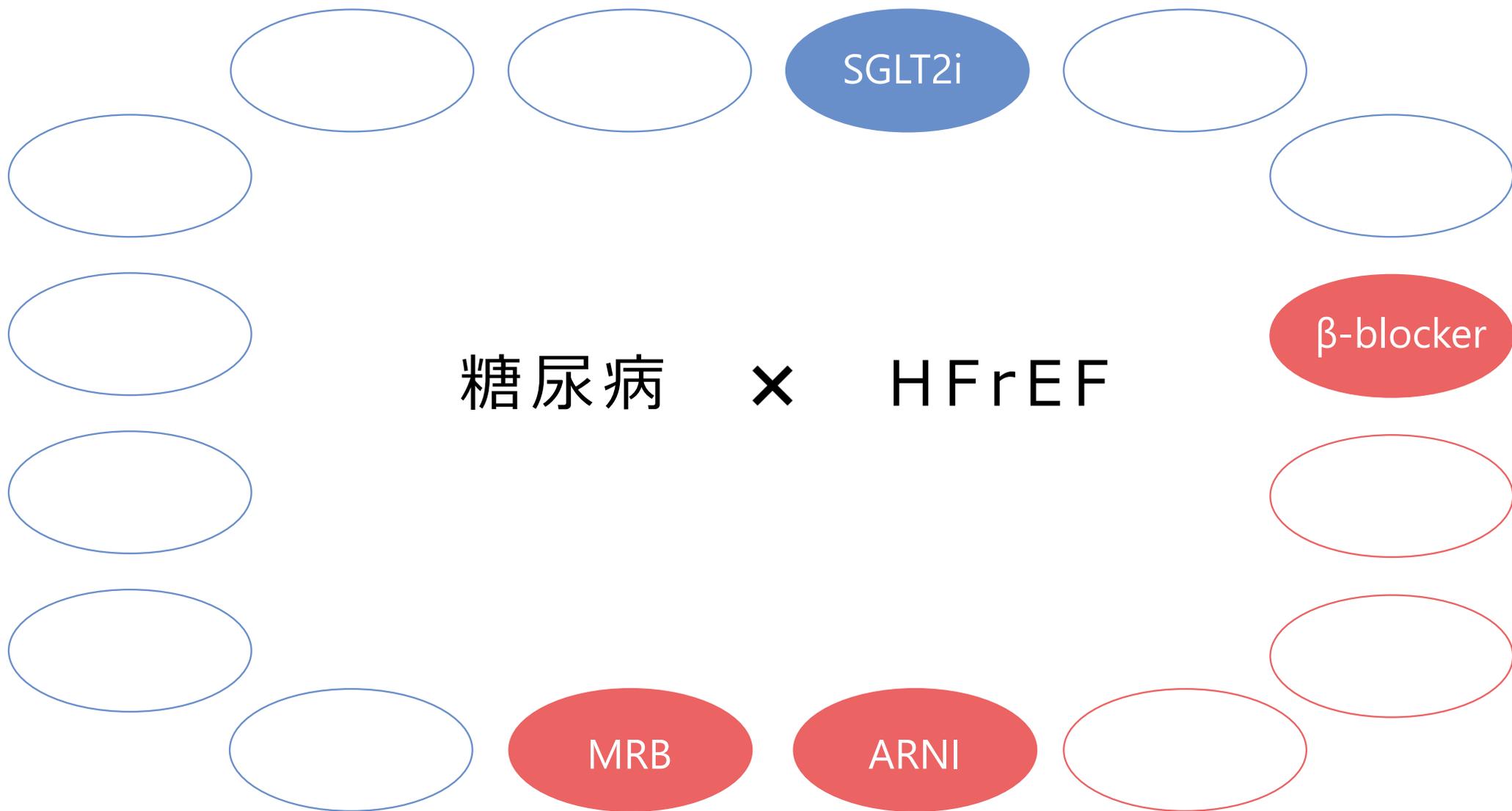
治療薬と個別化治療



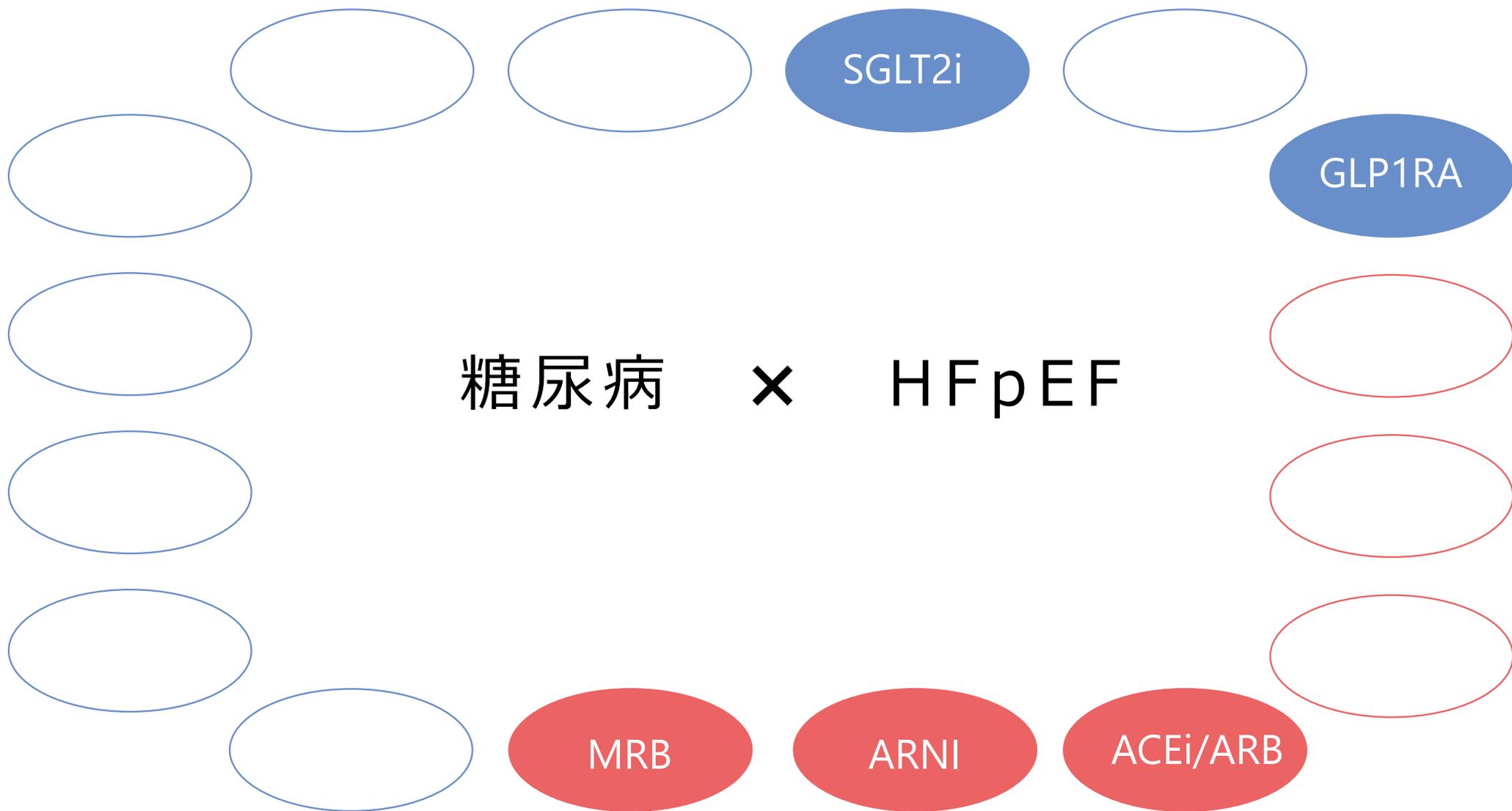
治療薬と個別化治療



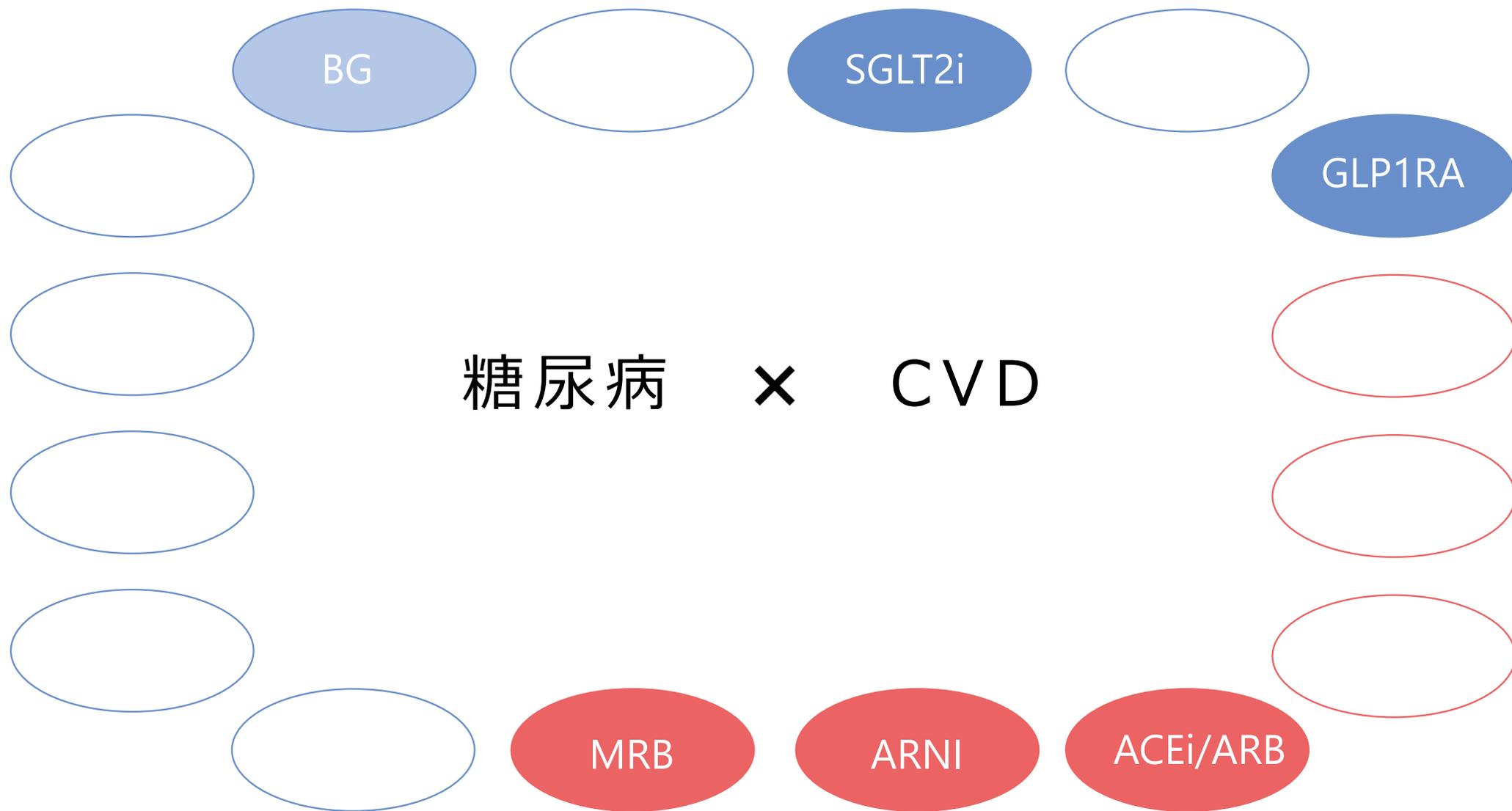
治療薬と個別化治療



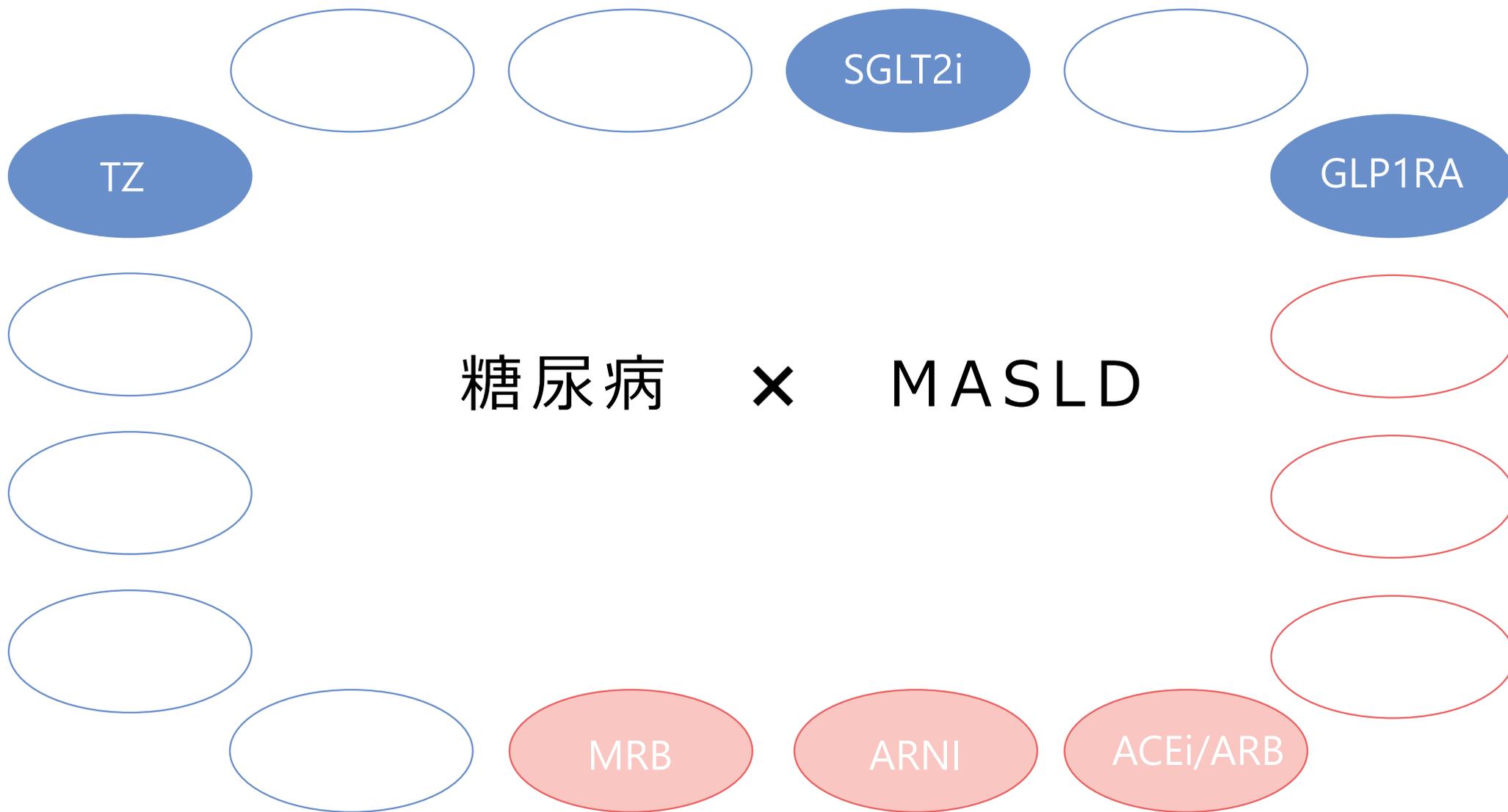
治療薬と個別化治療



治療薬と個別化治療



治療薬と個別化治療



本日の内容

1

糖尿病総論

2

個別化医療

3

フレイルについて

4

まとめ

本日の内容

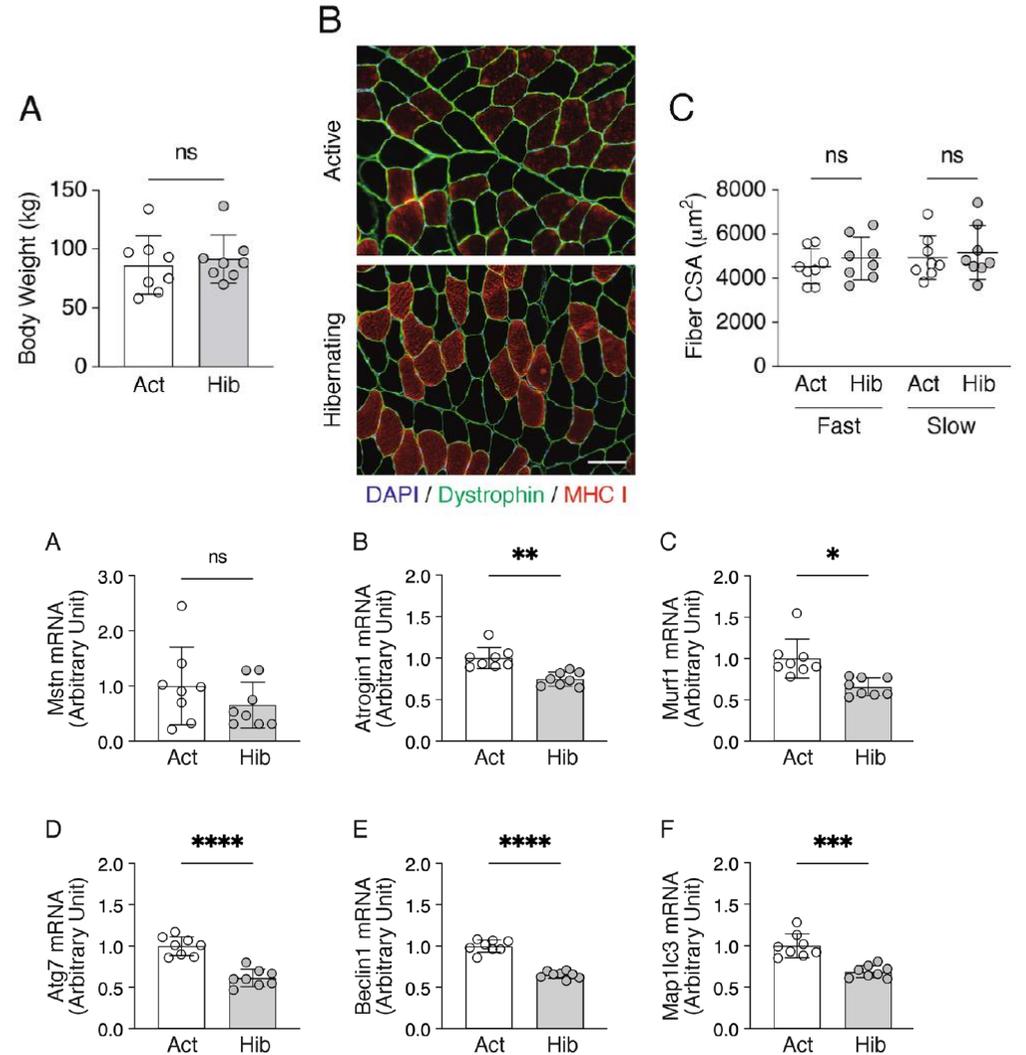
1 糖尿病総論

2 個別化医療

3 フレイルについて

4 まとめ

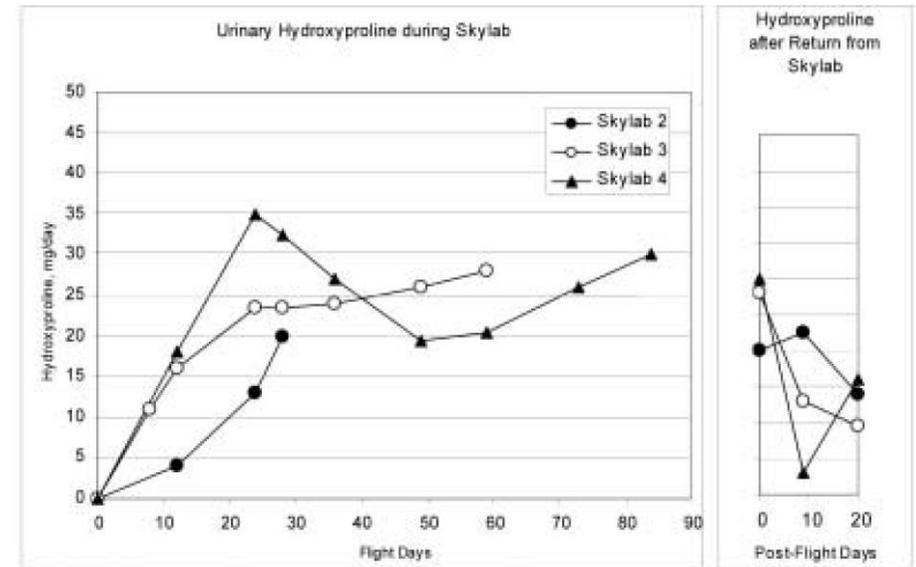
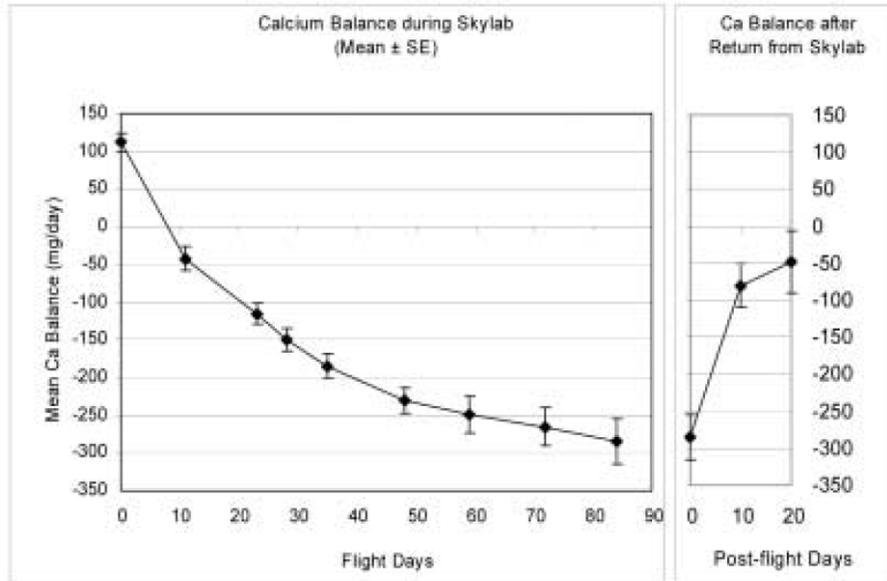
冬眠中のクマは筋肉を喪失しない



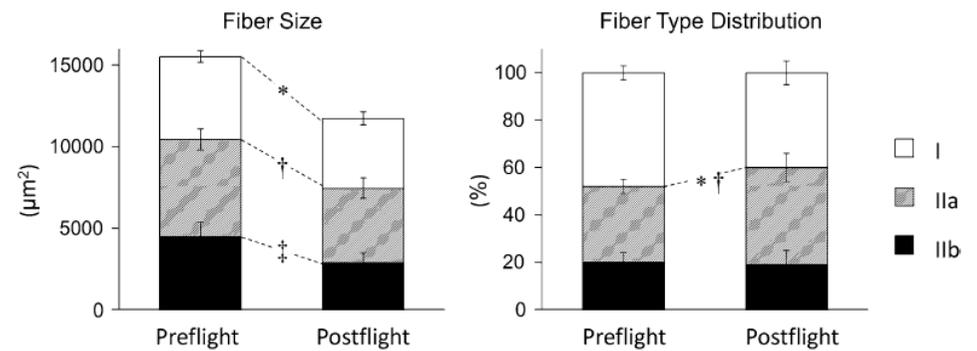
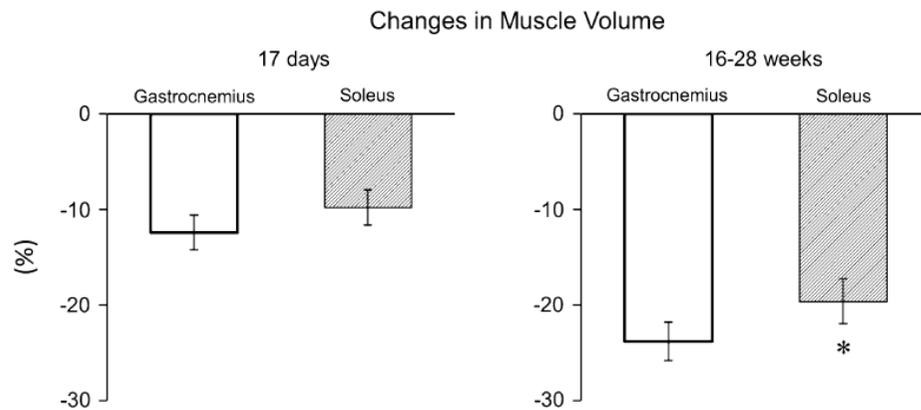
臥床や低栄養は，フレイルを加速する



宇宙飛行士と骨・筋肉代謝

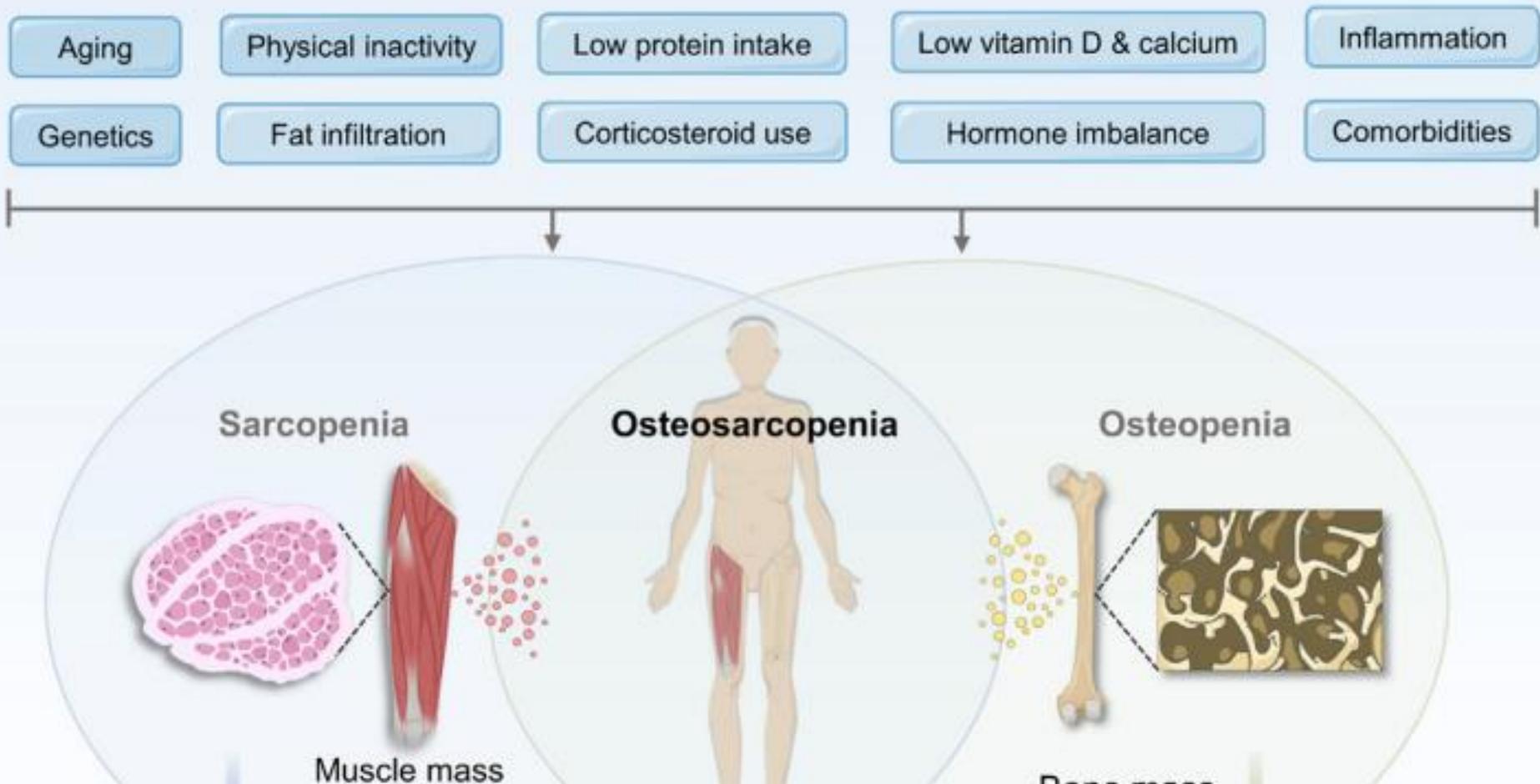


LeBlanc AD et al., *J Musculoskelet Neuronal Interact* 7(1):33, 2007

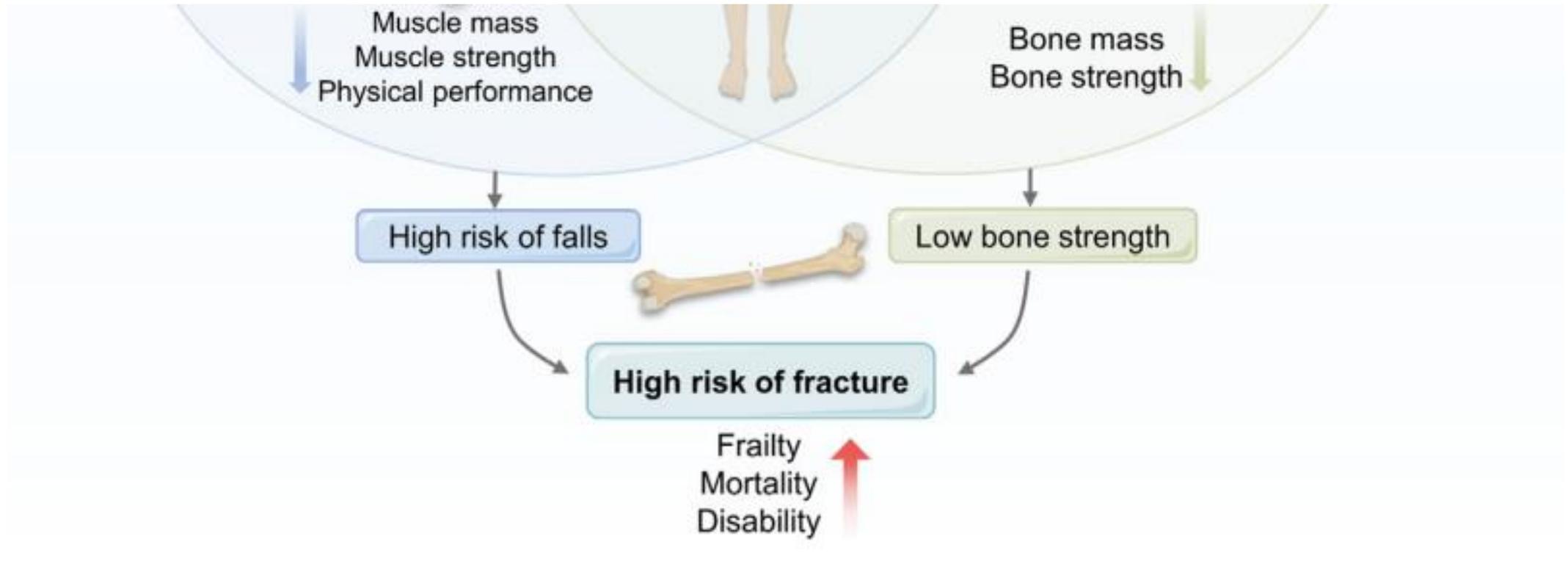


Tanaka K et al., *J Physiol Sci* 67:271, 2017

Osteosarcopenia

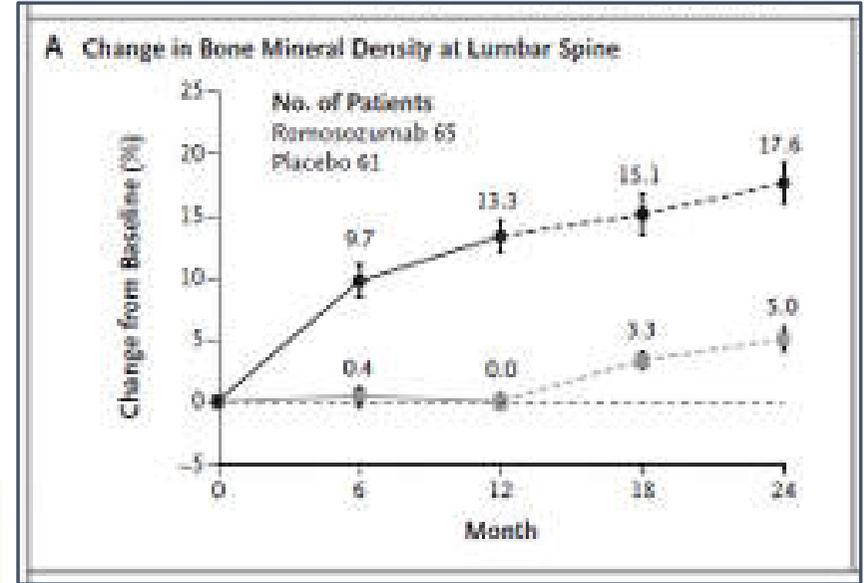
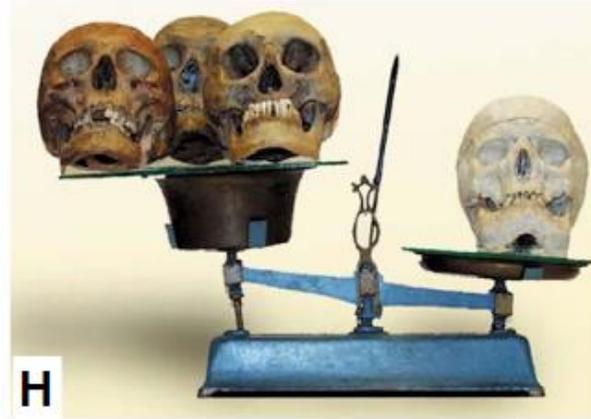
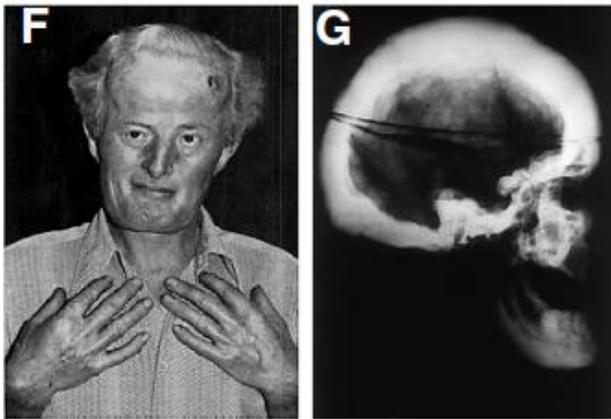
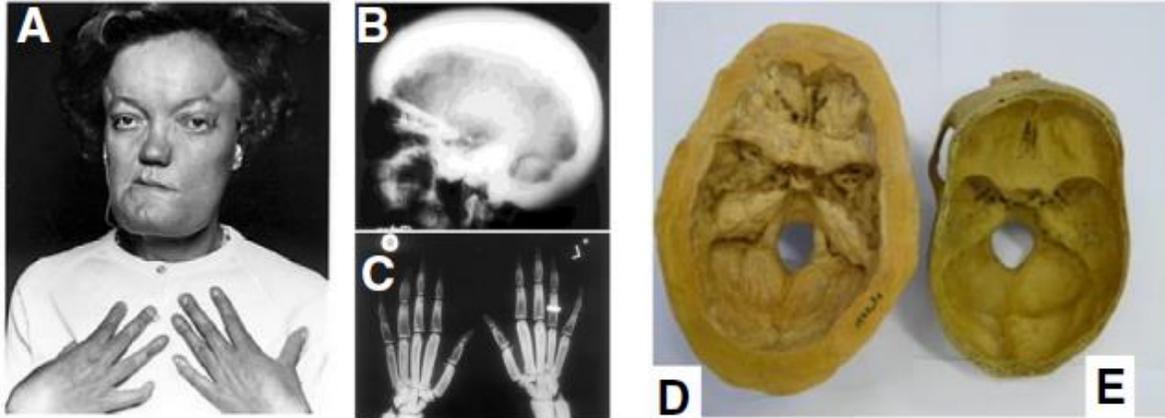


Osteosarcopenia



Sheng R et al., Journal of Orthopaedic Translation 43;36-46, 2023

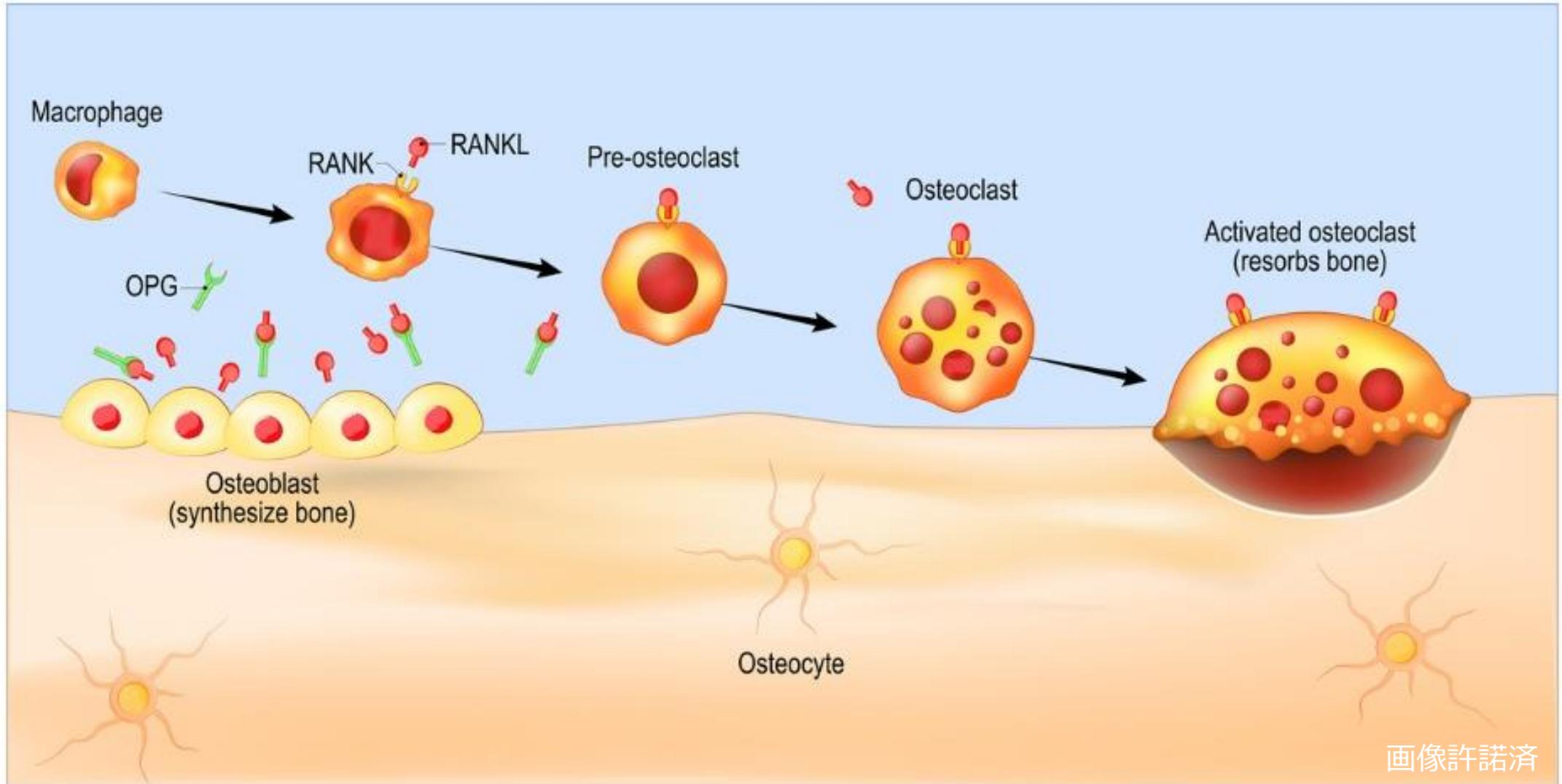
スクレロスチン



Cosman F et al., NEJM 375(16), 2016

Sebastian A and Loots GG, Metabolism 80, 38, 2018

骨代謝



骨粗鬆症治療薬

骨吸収抑制薬

ビスホスホネート

SERM

抗RANKL抗体

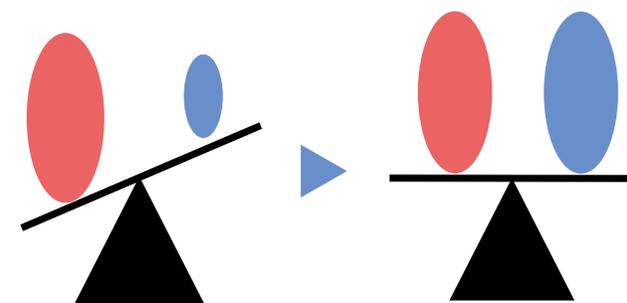
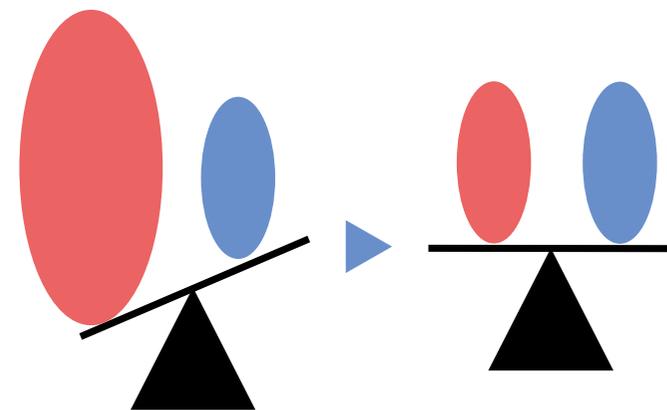
骨代謝改善薬

活性型ビタミンD

骨形成促進薬

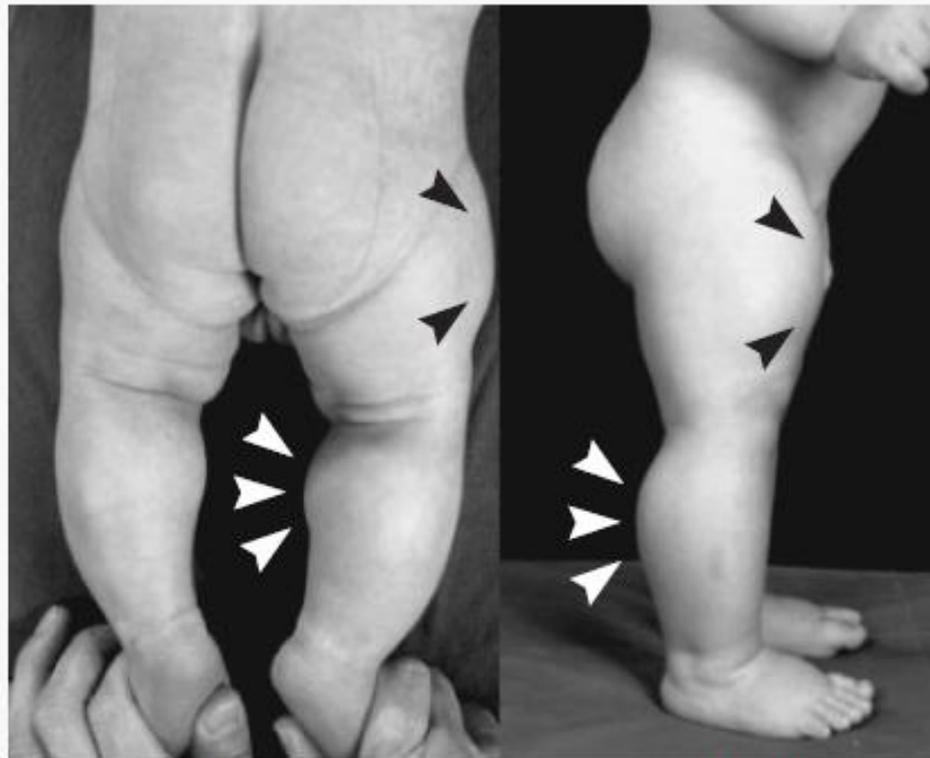
副甲状腺ホルモン

抗スクレロスチン抗体



演者作成

ミオスタチン



Neonate

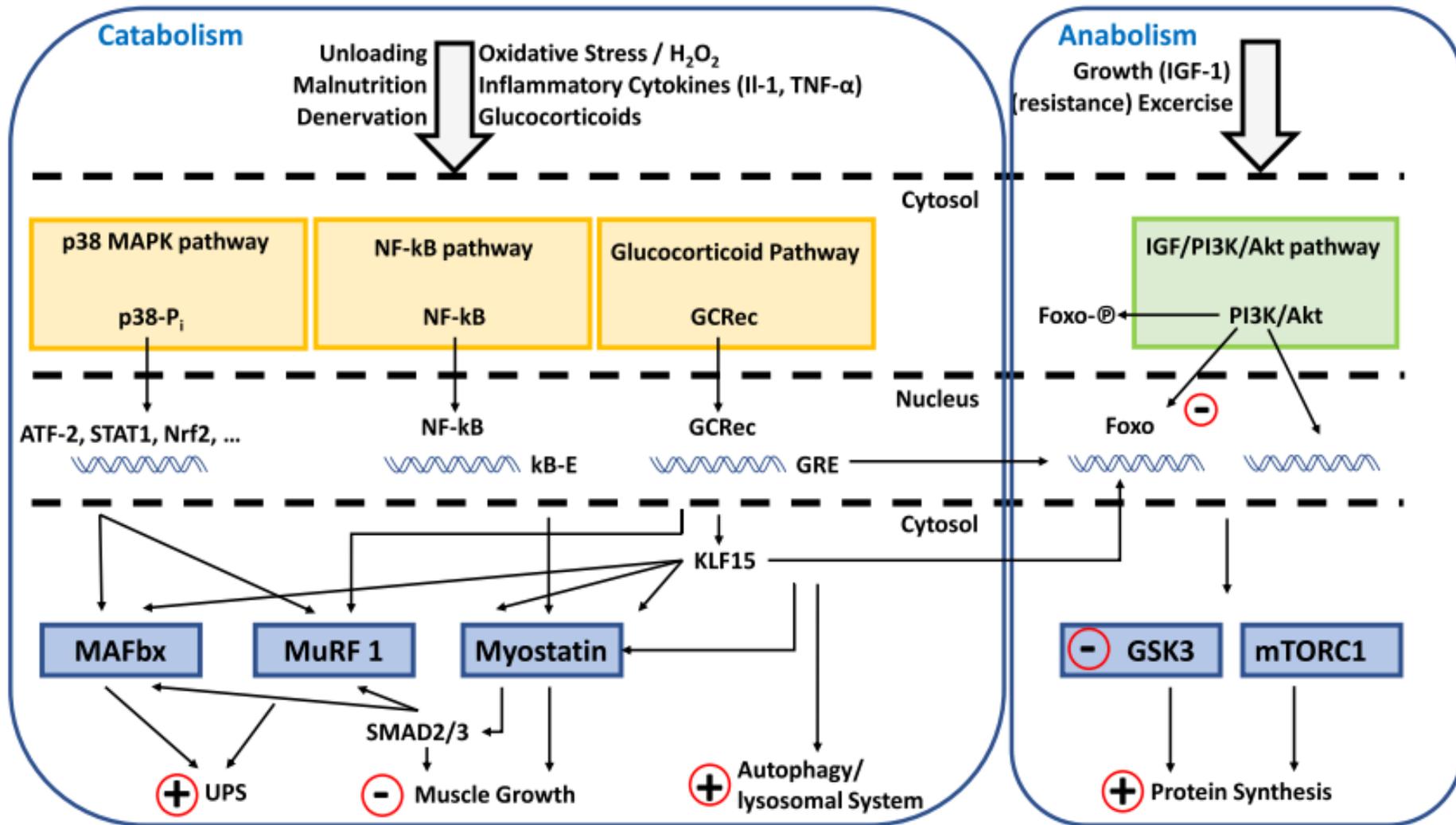
7 Months

Schuelke M, NEJM 350, 26, 2004



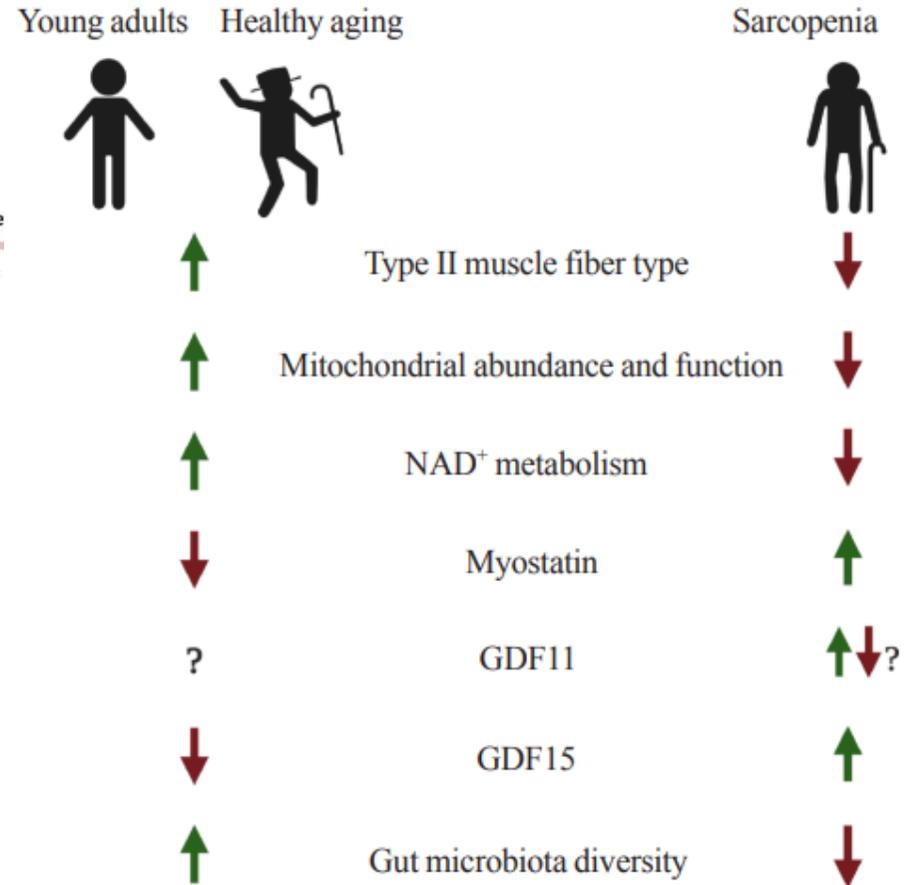
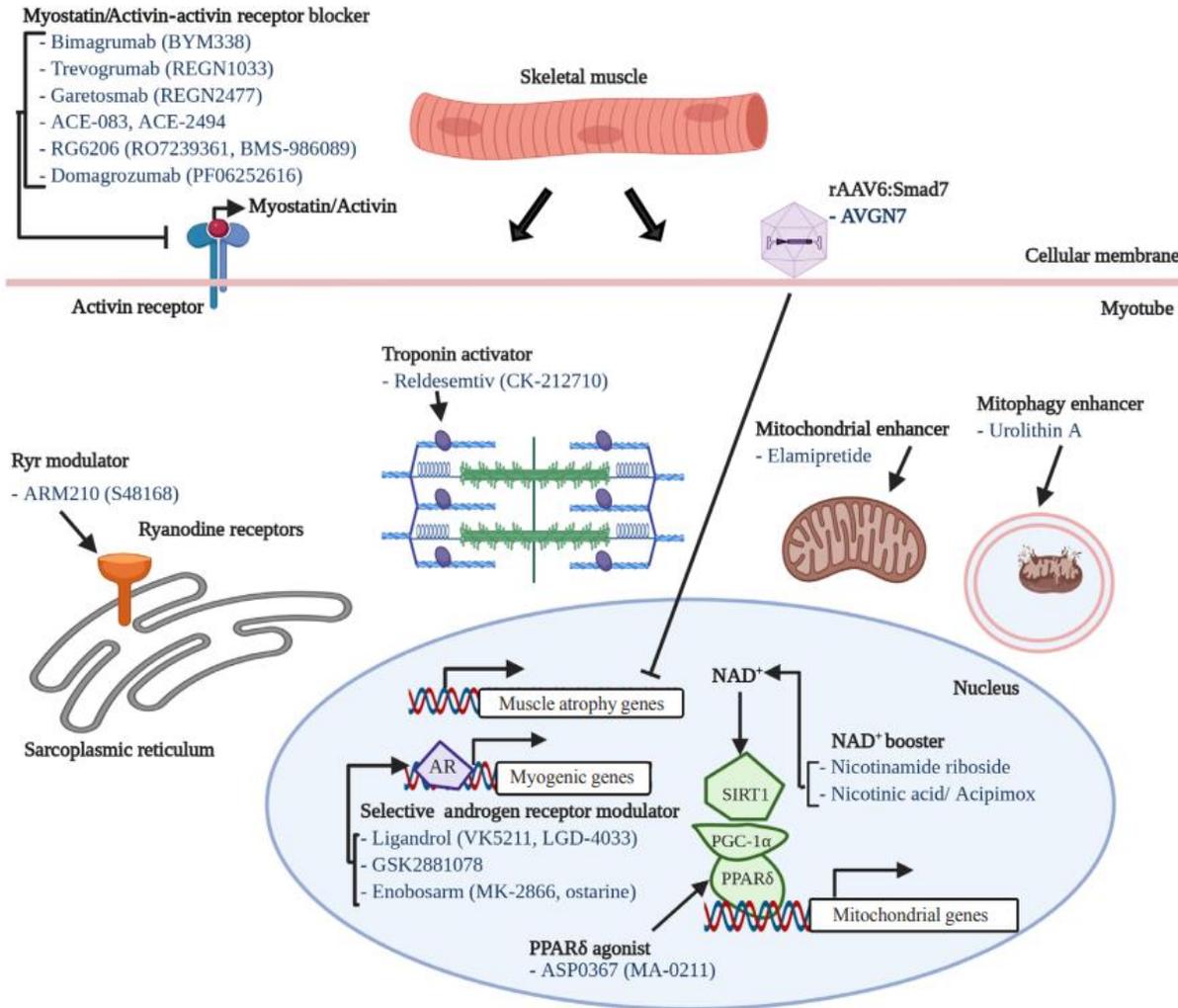
Mcpherron AC and Lee SJ, PNAS 94, 12457, 1997

筋肉とキーシグナル



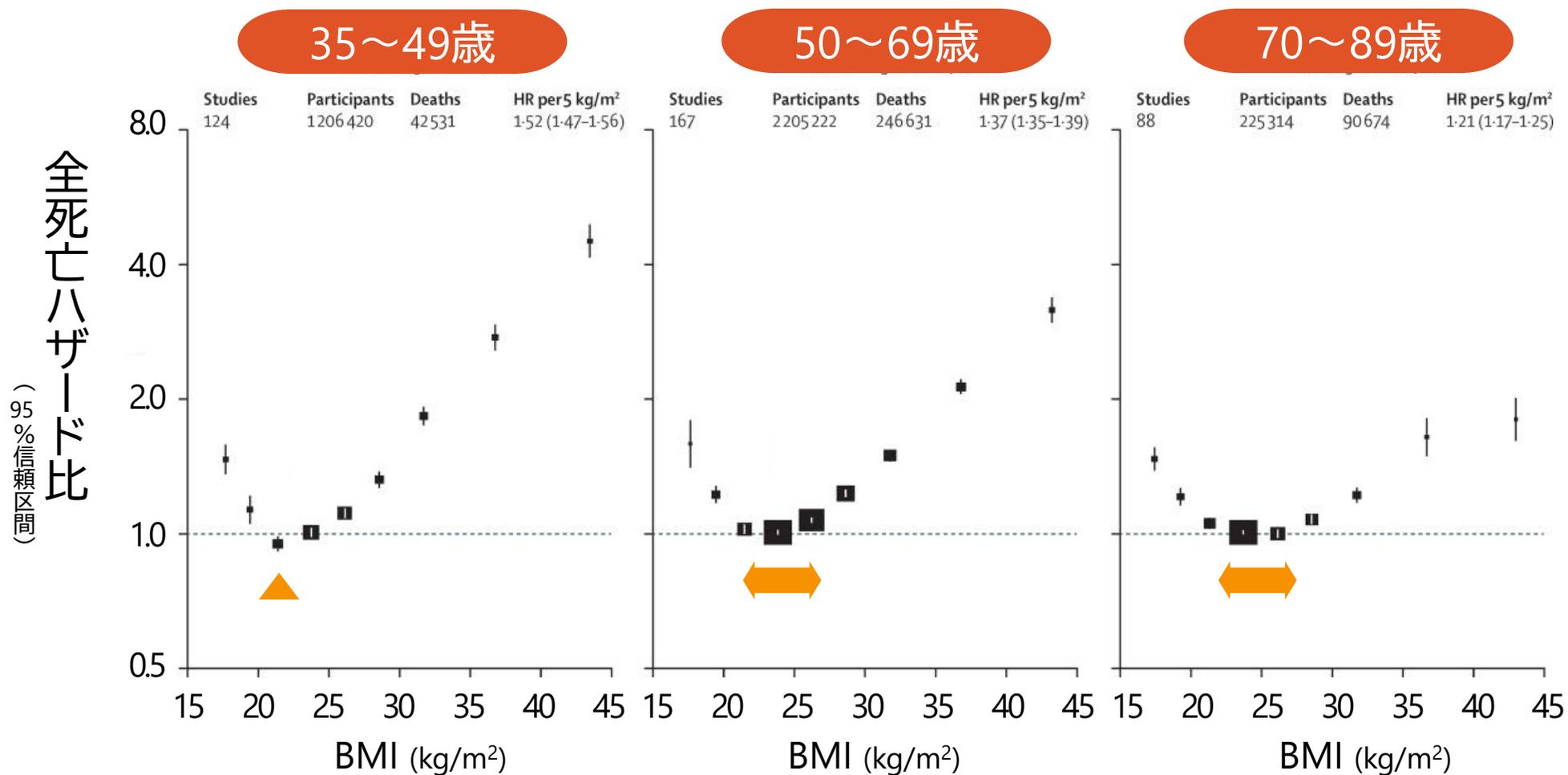
Wiedmer P et al., Ageing Research Reviews 65, 101200, 2021

筋肉をターゲットにした創薬



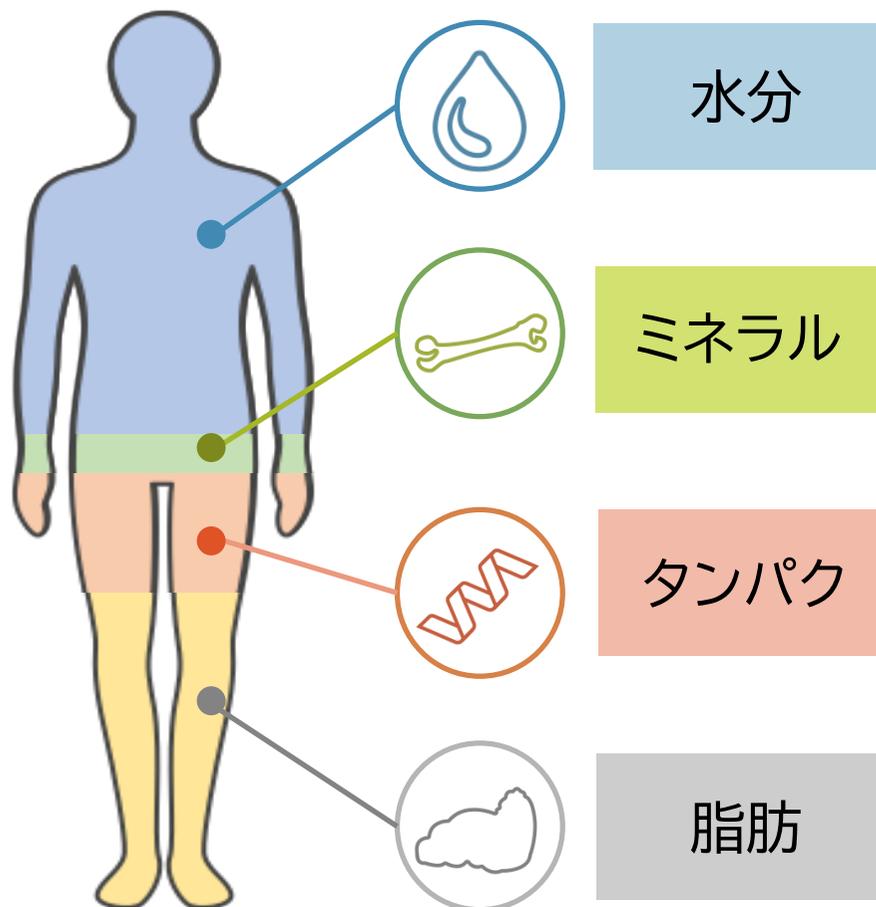
Dao T et al., *Endocrinol Metab* 35, 716, 2020

目標体重は年齢で異なる

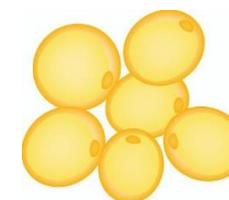


体成分分析装置

体の構成成分を定量的に分析 : Bio-electrical Impedance Analysis 生体電気インピーダンス分析法



筋肉量

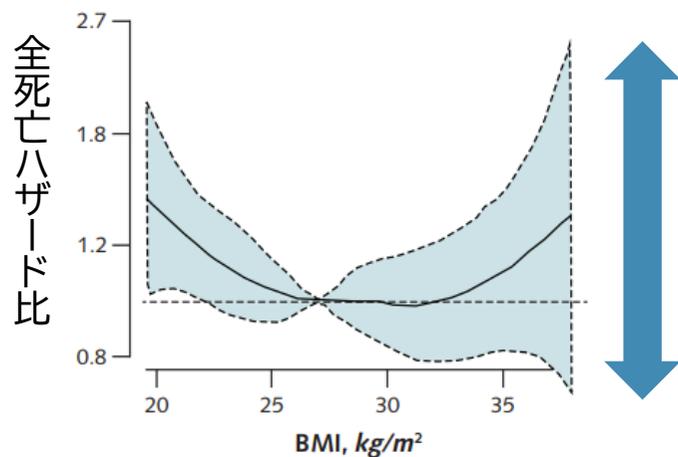


体脂肪率

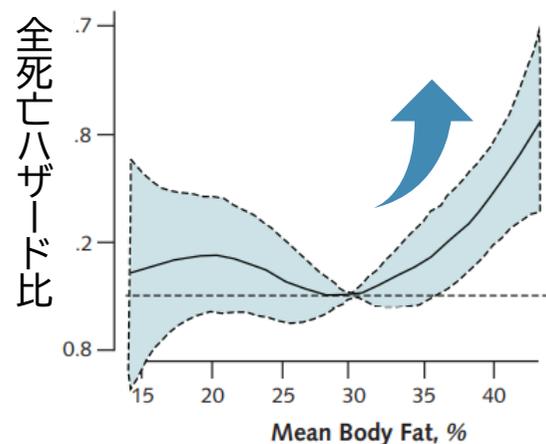
BMIと体脂肪比率でみる死亡率

男性

BMI

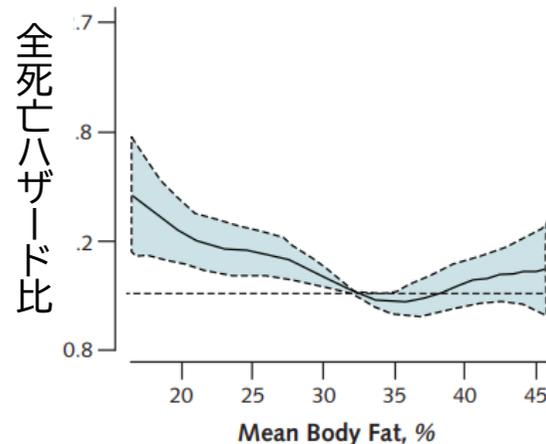
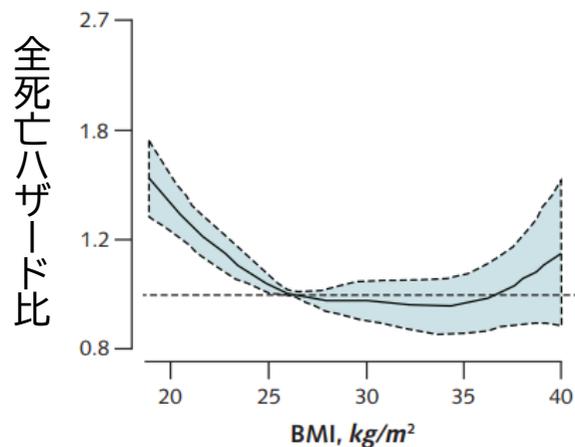


体脂肪比率



男性はBMI高値より
体脂肪比率高値が
死亡率に影響が高い

女性



ダイエットに理想的な食事

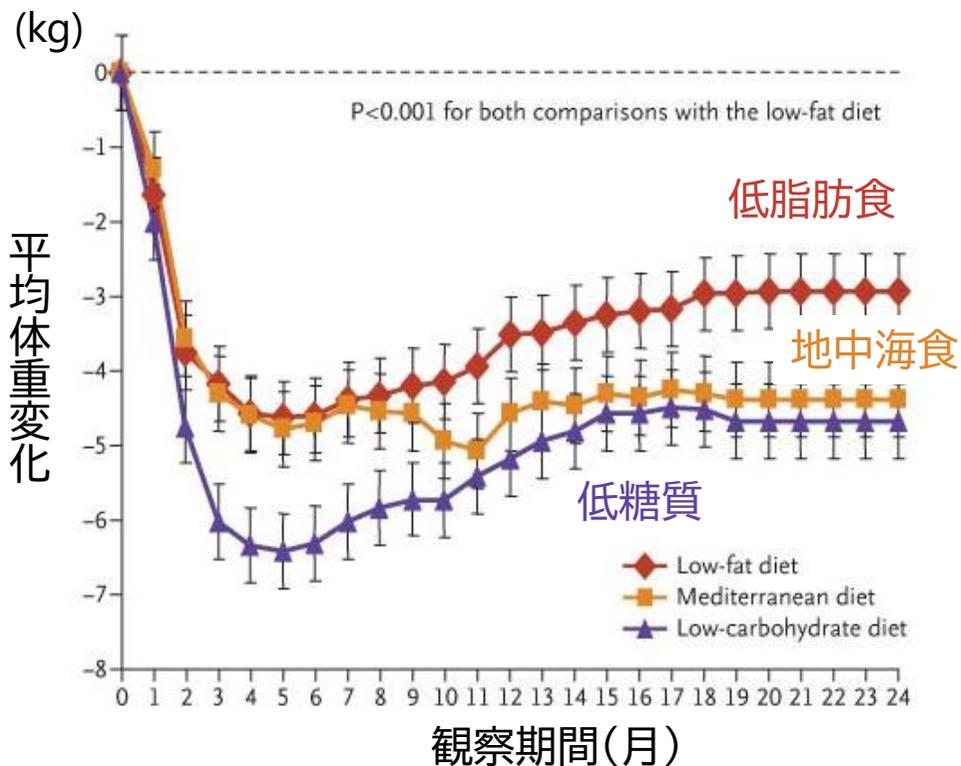
地中海食

地中海沿岸の国々の伝統的食事様式。新鮮な野菜や果物、魚介類、全粒穀物、豆類、オリーブオイルなどをふんだんに使い、ハーブやスパイスで味付けした料理



40-65歳 BMI 27 以上 322人

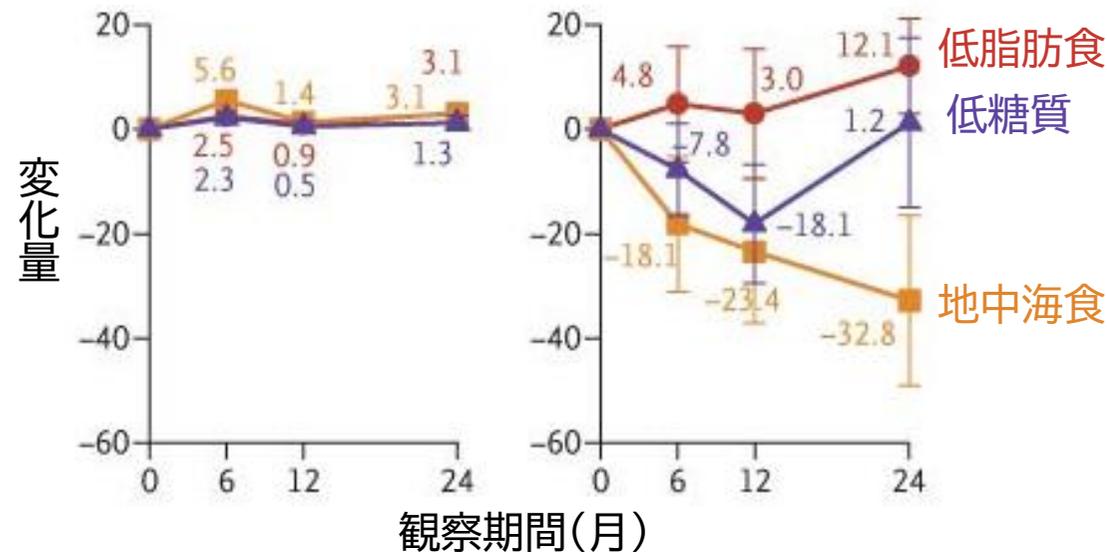
低脂肪食 VS 低糖質 VS 地中海食



空腹時血糖

(mg/dl) 非糖尿病

糖尿病

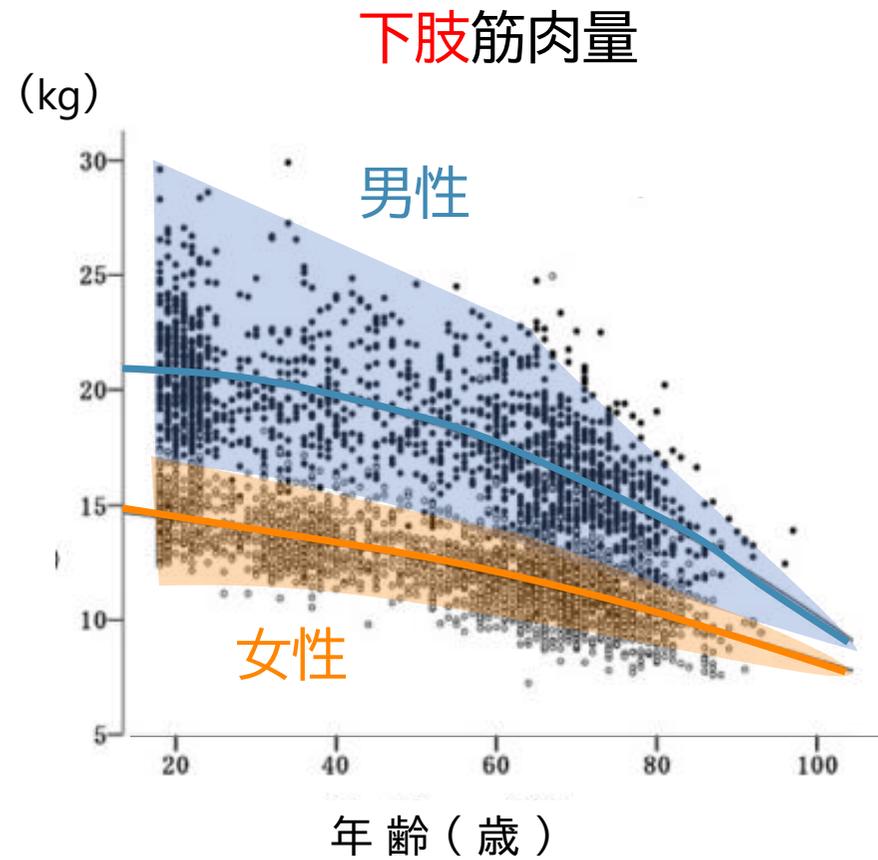
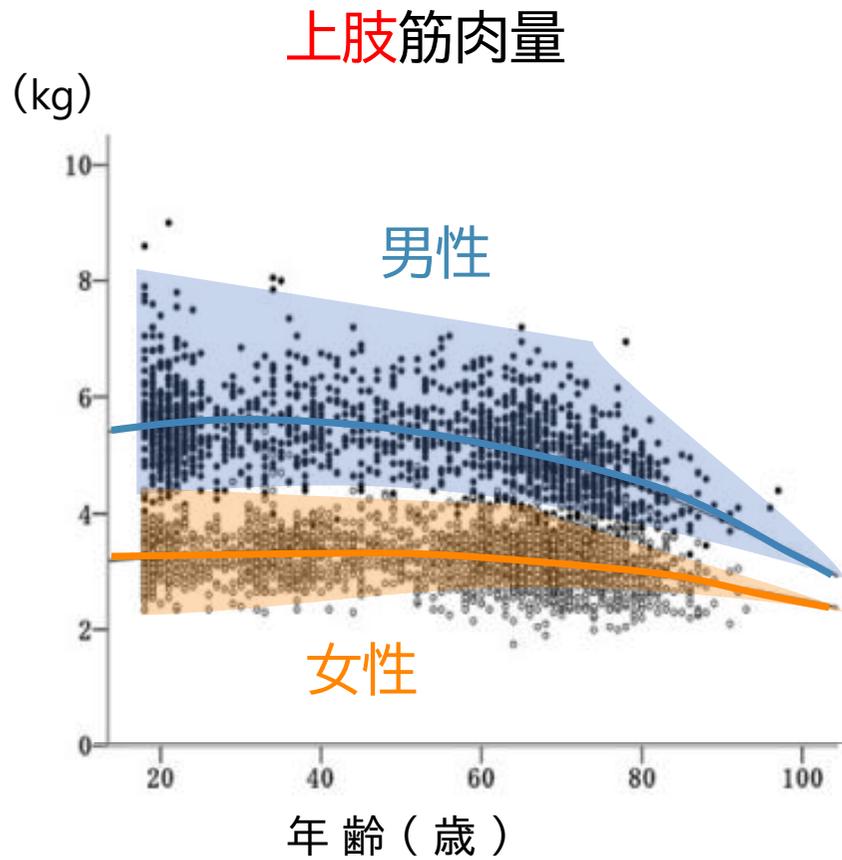


地中海食と高齢者

| Mediterranean diet score... | Categories of intake | | | | | | |
|--------------------------------------|----------------------|---------------|------------|------------|------------|------------------|------------|
| | Poor (0-3) | Average (4-6) | | High (7-9) | | 1-point increase | |
| | | HR | 95 % CI | HR | 95 % CI | HR | 95 % CI |
| All-cause mortality | | | | | | | |
| Cases (n)/participants (n) | 208/1476 | 527/3145 | | 85/579 | | - | |
| Person-years | 11 017 | 24 958 | | 4912 | | - | |
| Crude model | Ref. | 0.77 | 0.67, 0.89 | 0.61 | 0.47, 0.77 | 0.90 | 0.86, 0.94 |
| Multi-variable model | Ref. | 0.87 | 0.75, 1.01 | 0.75 | 0.58, 0.97 | 0.94 | 0.90, 0.98 |
| Cardiovascular mortality | | | | | | | |
| Cases (n)/participants (n) | 116/1476 | 210/3145 | | 37/579 | | - | |
| Crude model | Ref. | 0.75 | 0.60, 0.94 | 0.64 | 0.44, 0.92 | 0.90 | 0.84, 0.96 |
| Multi-variable model | Ref. | 0.87 | 0.69, 1.01 | 0.87 | 0.59, 1.29 | 0.95 | 0.88, 1.01 |
| CAD/cerebrovascular mortality | | | | | | | |
| Cases (n)/participants (n) | 74/1476 | 115/3145 | | 21/579 | | - | |
| Crude model | Ref. | 0.66 | 0.49, 0.88 | 0.58 | 0.36, 0.86 | 0.87 | 0.80, 0.95 |
| Multi-variable model | Ref. | 0.74 | 0.55, 1.01 | 0.74 | 0.44, 1.24 | 0.91 | 0.83, 0.99 |
| Cancer mortality | | | | | | | |
| Cases (n)/participants (n) | 83/1476 | 183/3145 | | 33/579 | | - | |
| Crude model | Ref. | 0.94 | 0.72, 1.22 | 0.83 | 0.55, 1.24 | 0.97 | 0.90, 1.04 |
| Multi-variable model | Ref. | 0.97 | 0.74, 1.27 | 0.87 | 0.57, 1.32 | 0.98 | 0.91, 1.05 |
| Other cause mortality | | | | | | | |
| Cases (n)/participants (n) | 87/1476 | 134/3145 | | 15/579 | | - | |
| Crude model | Ref. | 0.65 | 0.50, 0.85 | 0.35 | 0.20, 0.61 | 0.83 | 0.77, 0.90 |
| Multi-variable model | Ref. | 0.76 | 0.58, 1.00 | 0.49 | 0.27, 0.86 | 0.89 | 0.81, 0.96 |

Bonaccio M et al., Br. J. Nutr. 120, 841-854, 2018

加齢による筋肉量の低下

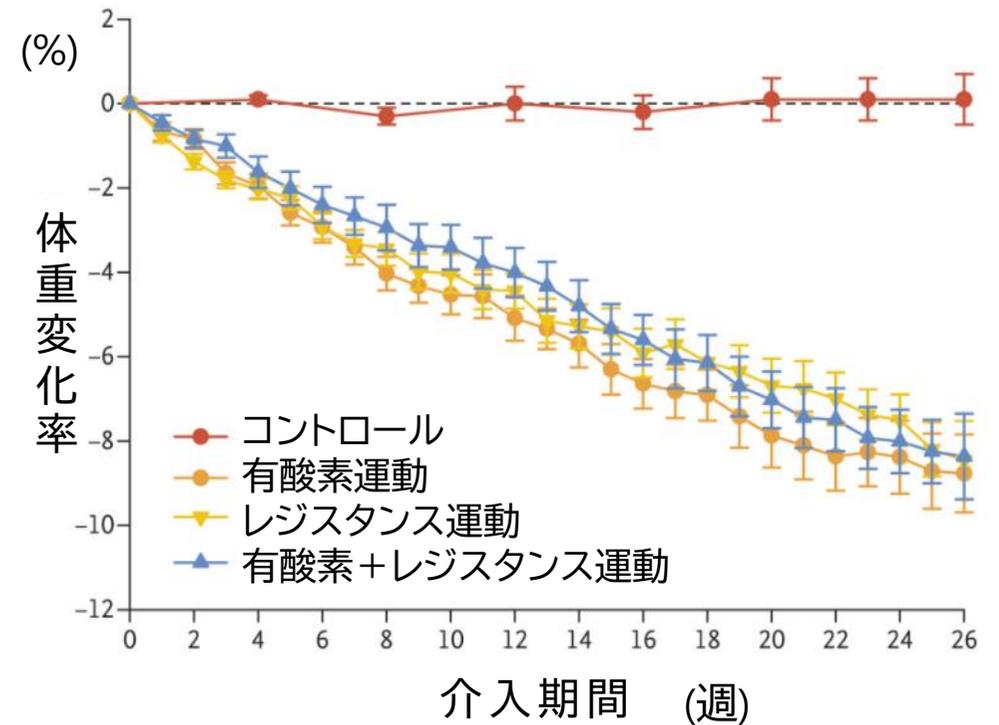


高齢者の減量+運動効果

平均年齢 70歳 平均BMI 36kg/m²
6ヶ月間の介入

- コントロール
- 有酸素運動
週3日 60分間 トレッドミル、エアロバイクなど
- レジスタンス運動
週3日 60分間 ウェイトリフティングなど
- 有酸素運動+レジスタンス運動
週3日 60-90分間

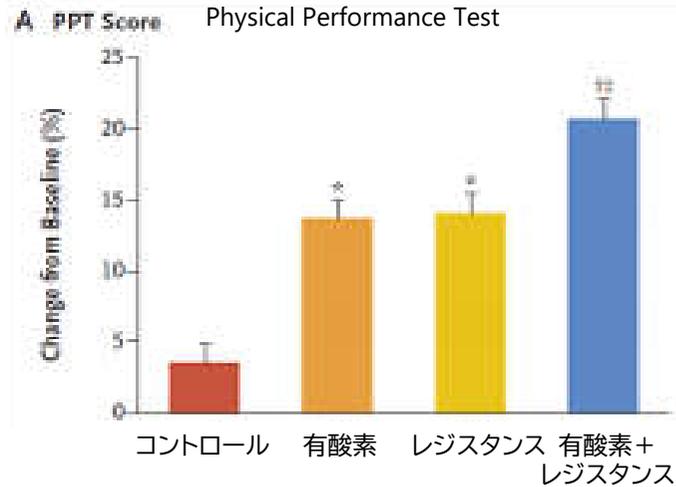
*介入群には減量のための栄養指導を施行



高齢者の減量 + 運動効果

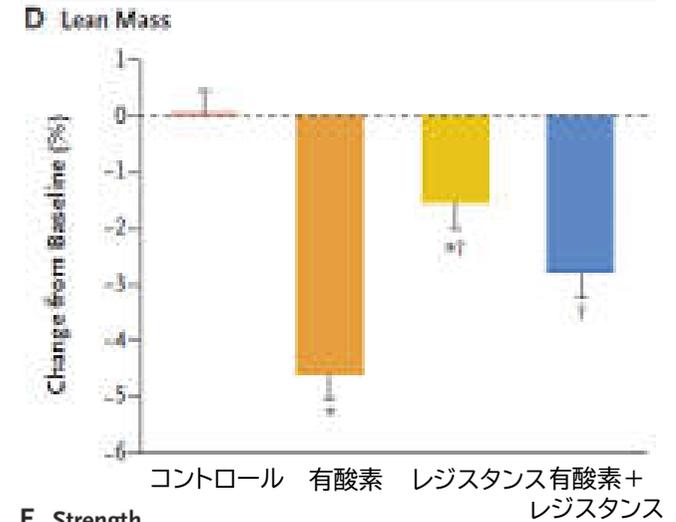
身体能力

15.2m歩行
衣類の着脱
椅子からの起立
階段昇降
などの7項目



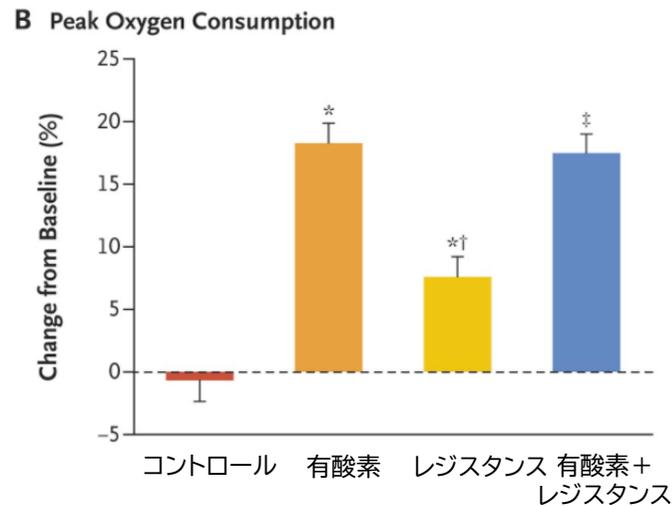
筋肉量

有酸素運動のみ
の減量は筋肉を
喪失する



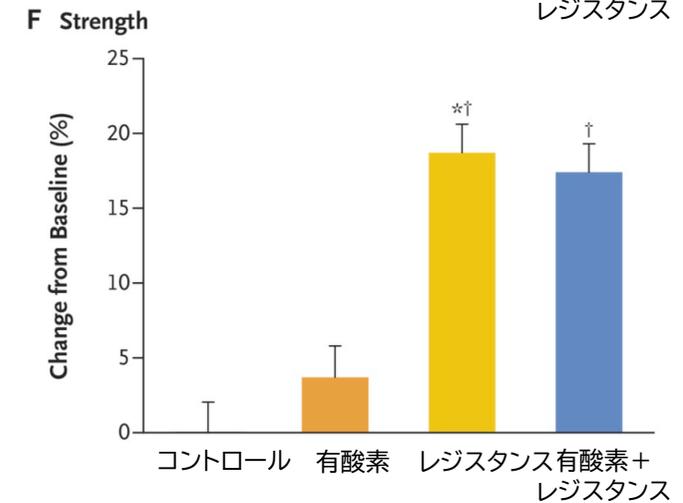
心肺機能

心肺機能の強化は
有酸素運動が有効



筋力

レジスタンス運動
は筋肉量が減って
も筋力は増える



レジスタンス運動の勧め

上肢・体幹

ハンドニー

1 肩つま先は揃いになって、背中を伸ばす
2 背中が曲がらないように片方の膝を上げる
3 背中が曲がらないように片方の膝を上げる
4 膝と脚が直角になるように上げる

プランク

NO お尻が上がる
NO 腰が反り過ぎる

強度：低

背中が丸くなる
肩甲骨を押し上げると同時に
両腕と足指までを真っすぐにする

強度：高

スクワット

膝伸ばし

10cm上げる

- ・高めのイスに深く腰をかけ、イスの縁に手をかける
- ・片足の足を直前に置いて、腰をまっすぐに伸ばす
- ・そのままかかとを床から10cmの高さまでゆっくりと上げて、5～10秒保持

レッグプレス

ヒールレイズ

両脚 強度：低
片脚 強度：高

両脚で立った状態からかかとを上げて、ゆっくりかかとを下ろす。

立位や歩行が不安定な人は、イスの背もたれなどに手をついておこなってみましょう。

自信のある人は、壁などに手をついて片脚だけでもおこなってみましょう。

アブドミナル

ラットプルダウン

フロントランジ

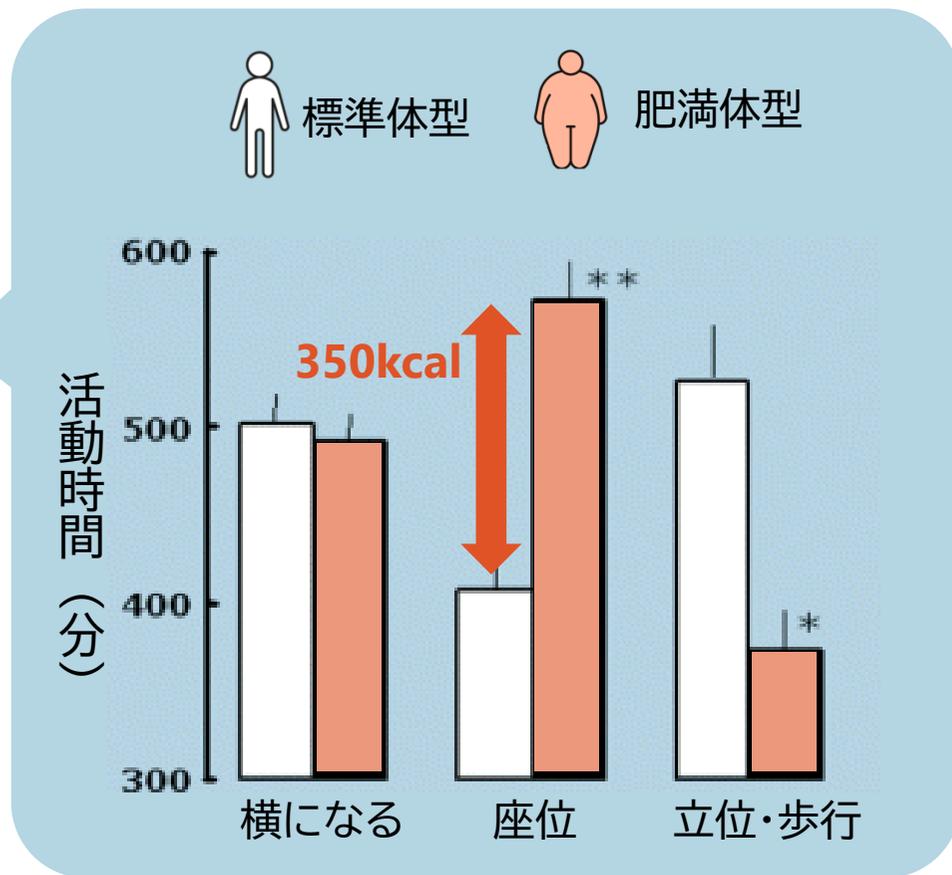
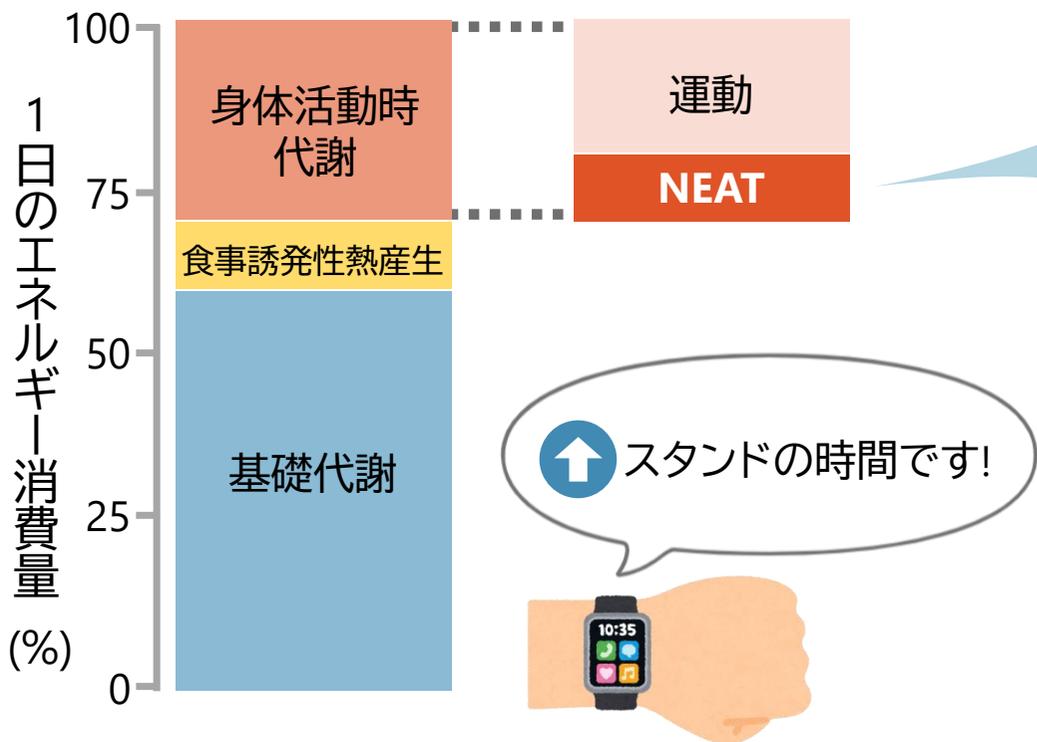
- ・上体は胸を張って、良い姿勢を維持
- ・背をゆっくり大きく前に突き出す
- ・踏み出す脚の小腿と膝、大腿と膝
- ・太ももが水平になるくらいに腰を深く下げる
- ・同時に両腕前
- ・身体を上げて、踏み出した脚を元に戻す
- ・大きく踏み出し過ぎて、バランスを崩さないように高をつける

出典：厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業
「健康増進施設の現状把握と標準的な運動指導プログラムの開発および効果検証と普及促進」
平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

ニートを意識しよう

NEAT non-exercise activity thermogenesis

非運動性熱産生

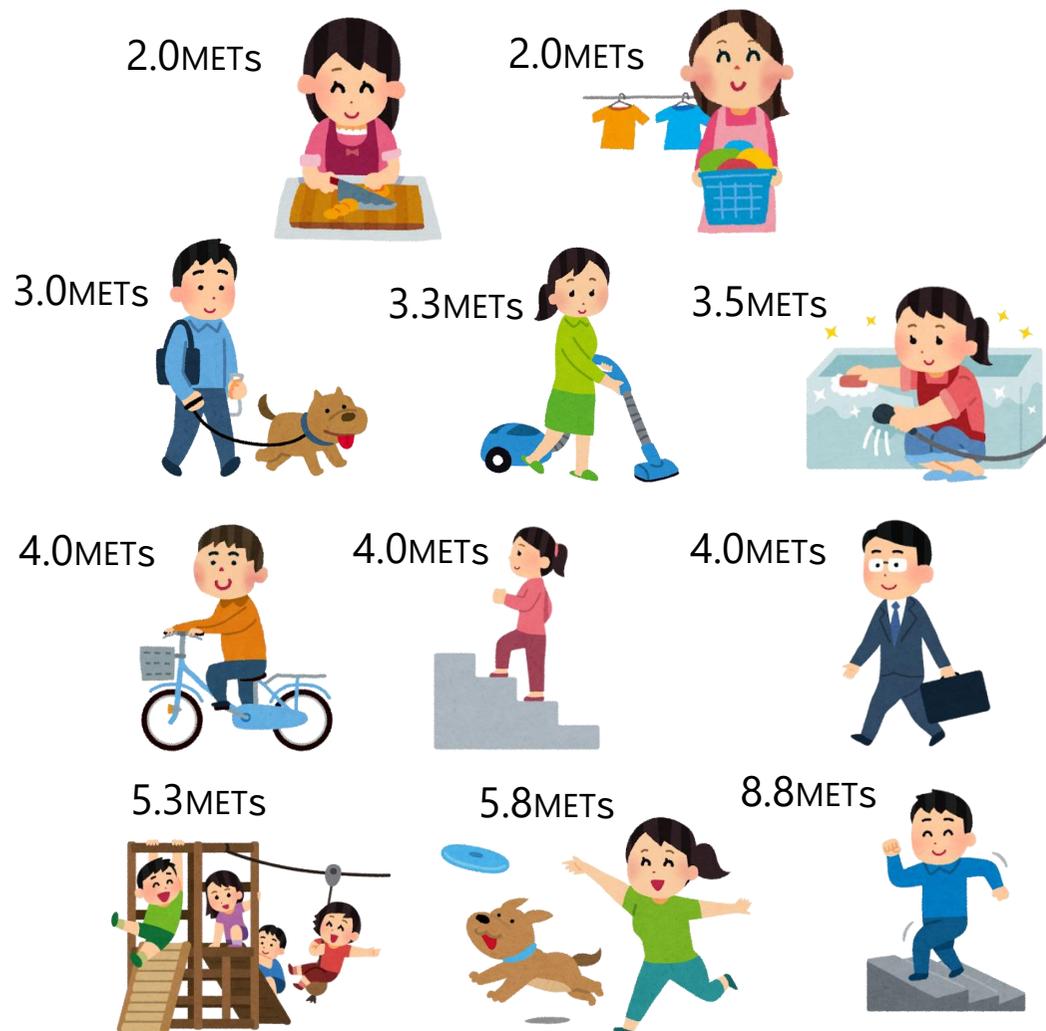


Levine JA et al., Science 307:584-586, 2005
Levine JA et al., Journal of Internal Medicine 262(3):273-287, 2007

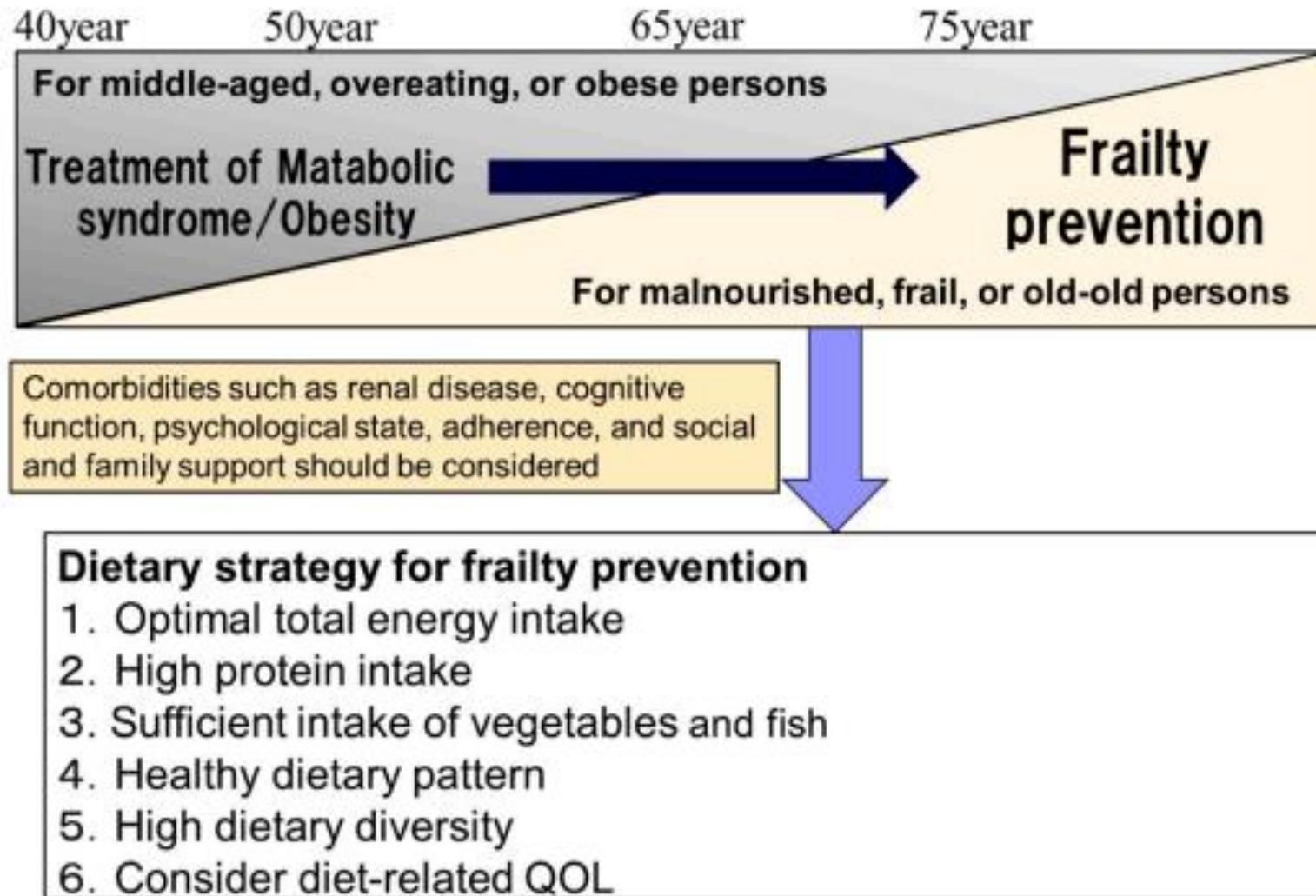
日常生活でのカロリー消費を増やす

メッツ(METs)表

| 運動活動 | METs | 生活活動 |
|---------------------------|------|-----------------------------------------|
| | 1 | 安静に座っている状態(1) デスクワーク(1.5) |
| ヨガ・ストレッチ(2.5) | 2 | 料理、洗濯(2.0) |
| ウォーキング(3.5) 軽い筋トレ(3.5) | 3 | 犬の散歩(3.0) 掃除機かけ(3.3) 風呂掃除(3.5) |
| 水中ウォーキング(4.5) | 4 | 自転車(4.0) ゆっくり階段上る(4.0) 通勤や通学(4.0) |
| かなり速いウォーキング(5.0) | 5 | 動物と活発に遊ぶ(5.3) 子どもと活発に遊ぶ(5.8) |
| 山登り(6.5) | 6 | |
| ジョギング(7.0) | 7 | |
| サイクリング(8.0) | 8 | 階段を速く上る(8.8) |
| なわとび(12.3) | 12 | |



年代に応じた計画を



本日の内容

1

糖尿病総論

2

個別化医療

3

フレイルについて

4

まとめ

本日の内容

1 糖尿病総論

2 個別化医療

3 フレイルについて

4 まとめ

まとめ

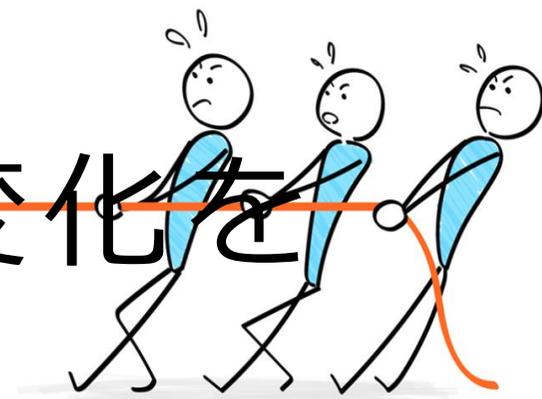
- 1 多くの薬剤が上市され、病態に応じた最適化治療の戦略を練ることが容易になってきた。
- 2 臓器障害をターゲットにした薬剤(SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬, MRB)がエビデンスをもって多数登場してきた。
- 3 高齢化社会に突入し、フレイルに対する留意や予防がより重要になっている。現時点では、栄養や運動、骨粗鬆症への介入を主体に行う。

*Clinical Inertia*を如何に打破するか

減量指導

糖尿病

Clinical Inertia 可動範囲も狭い ~~いい変化を~~



高血圧症

脂質異常症

Thank you



徳島赤十字病院 糖尿病内分泌内科

一木 創太, 細川 早希, 渡部 裕貴(循環器専攻医)

一木 菜緒, 篠原 諒(内科専攻医)

答島 悠貴, 谷 真貴子, 和田 あゆみ, 近藤 剛史