

令和元年5月31日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09237

研究課題名(和文) 高齢糖尿病患者における併存疾患別の血糖管理目標と薬剤選択の最適化

研究課題名(英文) Suitable treatment in elderly patients with type 2 diabetes

研究代表者

岩橋 博見 (Hiromi, Iwahashi)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：60397627

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者に伴いやすいいくつかの病態・併存疾患について調査解析し、(1)腹囲85cm以上の境界型耐糖能異常男性における糖尿病発症予防のための、腹囲減少率は55歳未満では3%程度であるが、55歳以上では5%程度であること。(2)肝癌合併糖尿病患者の生命予後に、肝癌初回治療後の平均随時血糖とインスリン治療が関連すること。(3)肥満を伴う糖尿病患者において、SGLT2阻害薬の使用が患者治療満足度と関連すること。(4)一般健常人の非肥満者において、説明困難なほどの高インスリン血症(インスリン抵抗性)を呈するものが、0.4%程度存在し、そのうち2割はインスリン受容体変異を有することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特定保健指導対象者に対して、55歳以上と55歳未満に分けて層別解析し、糖尿病発症予防のために有効と考えられる腹囲減少率が55歳以上では5%程度であることを明らかに、保健指導の際に提供すべき情報の一つにできた。また、肝癌合併糖尿病患者において、血糖コントロールや治療方法が生命予後と関連することを明らかにし、担癌患者における糖尿病の治療法を選択する際の一助となる情報を提供できた。また、肥満を伴う患者においてSGLT2阻害薬が患者治療満足度と関連することも明らかとなり、薬剤選択の際の一助となった。高齢者ではインスリン抵抗性が増すが、一部にはgeneticに著明な高インスリン血症を示す者がいる。

研究成果の概要(英文)：We obtained those findings in this study below.

(1) Waist circumference reduction rate of at least about 5% in the older non-diabetic Japanese men with abdominal obesity can effectively reduce the chance of development of T2DM. (2) In type 2 diabetic patients with liver cancer, insulin therapy and/or higher casual plasma glucose levels after treatment of liver cancer might be associated with their overall survival rate. (3) SGLT2i is really used with high satisfaction, especially by obese patients and those factors associated with treatment satisfaction might differ between obese and non-obese patients using oral glucose-lowering agents. (4) The prevalence of hyperinsulinemia without apparent diabetes in nonobese subjects was 0.4% (33/8630). In the 11 analyzed subjects, two novel heterozygous nonsense mutations were detected [c.2106 T>G (p.Y702X) and c.2779-2780 GC>A]. The prevalence of insulin receptor gene mutations was 18.2% (2/11).

研究分野：糖尿病学

キーワード：糖尿病 肝癌 腹囲 発症予防 生命予後 糖尿病治療法 治療満足度 SGLT2阻害薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

今日の糖尿病治療において、血糖管理目標値は、年齢や罹病期間、血管合併症の程度、重大な併存疾患、予想される余命等を考慮し個々の患者で設定すべきであるとされているが、個々の患者で具体的にどのように治療目標あるいは血糖コントロール目標を設定すべきか、またどのような薬剤が適切かについては明確には示されていない。

2. 研究の目的

本研究では様々な併存疾患を有する高齢糖尿病患者において、どのような薬剤で、どのような治療目標、あるいは、どの程度の血糖管理目標を設定することが、合併症や生命予後、ひいては患者 QOL に寄与するのかについて明らかにすることを目的とする。併存疾患としては、肝臓がん、内臓脂肪症候群、軽度認知障害などを取り上げて調査する。

3. 研究の方法

(1)大阪大学医学部附属病院通院中の 2 型糖尿病患者で、当院で肝臓初回治療を行った患者 93 名を対象に、肝臓治療後の糖尿病治療法や血糖コントロールと種々の肝臓関連項目を調査し、死亡および肝臓再発と関連する因子を COX 比例ハザードモデル解析を用いて検討した。

(2)某病院検診センター受診者を対象に、内臓脂肪蓄積を有する男性で境界型耐糖能障害を呈すると考えられるものを抽出。数年にわたって経過観察し、観察開始時年齢で 55 歳未満と 55 歳以上とに分けて、腹囲減少率別に累積糖尿病発症率を算出した。

(3)経口血糖降下薬を服用中の糖尿病患者にアンケートを実施し、治療満足度と関連する因子を抽出した。

4. 研究成果

(1) 肝臓再発と関連する因子としては、糖尿病治療法や血糖コントロールは抽出されず、腫瘍数や腫瘍マーカー、肝臓治療方法などの肝臓関連因子のみが抽出された。一方、全死亡と関連する因子としては、肝臓治療方法や観察期間中の肝機能のほかに、糖尿病治療法（インスリン使用の有無）や観察期間中の平均随時血糖値が抽出された。観察研究であるため、その因果関係は明らかでないが、肝臓合併糖尿病患者において血糖コントロールの程度や、選択される糖尿病治療法が、肝臓合併糖尿病患者の生命予後の予測因子となることが示された。

(2) 55 歳以上と 55 歳未満とに分けて解析し、発症予防のために有効と考えられる腹囲減少率が 55 歳以上では 5%程度、55 歳未満では 3%程度と、両群でやや異なることを明らかにした。

(3) 従来報告のあった HbA1c や医療費負担度、大血管症の有無のほかに、食事時間の不規則性、仕事時間の不規則性、SGLT2 阻害薬の使用といった因子が抽出された。また、この結果は、年齢にかかわらず得られた。患者 QOL の向上に寄与する治療関連因子を明らかにした。

(4)高齢者ではインスリン抵抗性が増してくる。一般健常人の非肥満者において、説明困難なほどの空腹時高インスリン血症をきたいしているものが、0.4%程度存在し、そのうち 2 割程度にインスリン受容体異常症が存在することを明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

Hayashi I, Watanabe N, Nakata S, Komatsu R, Motoda S, Fujita Y, Ishibashi C, Yamaguchi Baden M, Kimura T, Takahara M, Kozawa J, Imagawa A, Iwahashi H, Shimomura I. Factors associated with treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus using oral glucose-lowering agents: a cross-sectional study in urban districts in Japan. *Endocr J*. 査読有 65、2018、1001-1009. DOI 10.1507/endocrj.EJ18-0182.

Kashiwagi R, Yamada Y, Ito Y, Mitsui Y, Sakaue T, Iwamoto R, Saisho K, Tamba S, Yamamoto K, Watanabe T, Fujimoto T, Iwahashi H, Matsuzawa Y. Increase in Adiponectin Level Prevents the Development of Type 2 Diabetes in Japanese Men With Low Adiponectin Levels. *J Endocr Soc*. 査読有 2、2018、753-764. DOI 10.1210/js.2018-00033.

③Kashiwagi Risa、Iwahashi Hiromi、Yamada Yuya、Sakaue Takaaki、Okita Tomonori、Kawachi Yusuke、Iwamoto Ryuya、Saisho Kenji、Tamba Sachiko、Yamamoto Koji、Watanabe Takehiko、Fujimoto Takashi、Matsuzawa Yuji. Effective waist circumference reduction rate necessary to avoid the development of type 2 diabetes in Japanese men with abdominal obesity. *Endocr J*. 査読有 64、2017、881-894. DOI 10.1507/endocrj.EJ17-0113

Fujita S, Kuroda Y, Fukui K, Iwamoto R, Kozawa J, Watanabe T, Yamada Y, Imagawa A, Iwahashi H, Shimomura I. Hyperinsulinemia and Insulin Receptor Gene Mutation in Nonobese Healthy Subjects in Japan. *J Endocr Soc*. 査読有 1、2017、1351-1361. doi: 10.1210/ajs.2017-00332. eCollection 2017 Nov 1.

〔学会発表〕(計 17 件)

Tsuneda K, Yoshikawa A, Okita K, Inui Y, Fujita S, Takahara M, Iwahashi H, Kurebayashi S, Konya H, Otsuka A, Handa N, Fukui T, Matsushima H, Watanabe N, Kawata S. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of cancer in Japan: 5-year interim report. *EASD 2018 BERLIN* 2018 年

林 功、渡辺伸明、中田信輔、小松良哉、浅見沙織、藤田有可里、木村武量、高原充佳、小澤純二、今川彰久、石原拓磨、新谷 歩、岩橋 博見、下村伊一郎。経口血糖降下薬服用中の2型糖尿病患者の治療満足度に及ぼす因子に関する検討。第 60 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2017 年

③浅見沙織、岩橋博見、阪森亮太郎、木村武量、高原充佳、小澤純二、今川彰久、竹原徹郎、下村伊一郎。肝癌合併糖尿病患者における糖尿病治療と予後との関連。第 60 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2017 年

元田沙織、渡辺伸明、中田信輔、林 功、小松良哉、藤田有可里、木村武量、高原充佳、小澤純二、岩橋博見、下村伊一郎。経口血糖降下薬服用中の糖尿病患者の治療満足度に関連する因子：肥満者と非肥満者における検討。第 38 回日本肥満学会 2017 年

⑤柏木理佐、岩橋博見 他。腹部肥満男性における糖尿病発症抑制に有効な腹囲の減少目標 ~ 中年群と高齢者群での検討 ~。第 59 回 日本糖尿病学会年次学術集会 2016 年

〔図書〕(計 1 件)

Hiromi Iwahashi、Springer、Myotonic Dystrophy: Disease Mechanism, Current Management and Therapeutic Development Chapter 9: Glucose Intolerance in Myotonic Dystrophy。2018 年 11 ページ

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：木村 武量

ローマ字氏名：Kimura Takekazu

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：70770171

研究分担者氏名：小澤 純二

ローマ字氏名：Kozawa Junji

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：80513001

③研究分担者氏名：今川 彰久

ローマ字氏名：Imagawa Akihisa

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：80373108

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。