



2014 年度（平成 26 年度）活動報告書

社会医療法人 生長会 糖尿病研究所

## 目次

1. 組織構成	1
2. 当研究所の研究目的と主な臨床研究の課題	2
3. 本年度の活動要旨と次年度の予定	4
4. 本年度の業績	7

糖尿病研究所／糖尿病センター





## 2. 当研究所の研究目的と主な臨床研究の課題

### ・研究目的

府中病院糖尿病センターに通院している糖尿病患者を対象に糖尿病に関する臨床研究を行い、その成果を泉州地域、日本全国および世界に発信するとともに、当センター受診糖尿病患者の治療に活用する。

### ・主な研究課題

#### 1) 2型糖尿病患者における膵β細胞機能の経年変化に関する研究

2型糖尿病患者の膵β細胞インスリン分泌能は徐々に低下することより、本疾患は長期的にみると進行性の疾患であると考えられている。しかし、その経年的な推移に関しては、UKPDSのインスリン非治療患者におけるHOMA-βを指標に6年間観察したデータがあるのみである。当研究所／糖尿病センターでは、2型糖尿病患者のインスリン分泌能を空腹時血清Cペプチド(CPR)値によりすでに最長10年間経過観察している。このCペプチド値の年時変化の回帰直線より低下速度を算出し、これに影響する臨床因子について解析を進めている。これらインスリン分泌を早く疲弊させる因子を明らかにできれば、それらに介入することにより、2型糖尿病患者の治療に役立つことが期待されるとともに、2型糖尿病の病因の解明につながる事が考えられる。

#### 2) 糖尿病患者における慢性合併症進展の経年変化に関する研究

糖尿病患者の治療の目的は血糖値などを適切な値にコントロールすることにより、慢性合併症の発症や進展を抑えることである。慢性合併症のなかでも最近では、心筋梗塞、脳卒中、末梢動脈閉塞症などの動脈硬化性の合併症である大血管障害の頻度が増している。当研究所／糖尿病センターでは、糖尿病患者のABI(Ankle-brachial Pressure Index)を下肢動脈の血流障害の指標として用い、現在までにすでに約150名の患者について9年間の経年変化を追跡してきている。これらをもとにABIの低下速度を算出し、ABI低下に及ぼす臨床的因子の解析を行うことが可能である。さらに、動脈硬化の初期を捉えることが可能な血管内皮機能を評価できる機器(Endo-PAD2000)を2013年に購入し、現在その臨床的意義について検討中である。

近年、高齢の糖尿病患者の増加に伴い、認知症の合併が問題となってきている。本邦においても認知症が糖尿病の慢性合併症であることが明

らかとなっている。そこで、糖尿病患者における認知機能について検討を開始している。さらに、糖尿病患者における睡眠障害についても検討を始めている。

### 3) 糖尿病患者における血糖変動に関する研究

当院の糖尿病センターでは、CGM（持続血糖測定）装置を用いて、糖尿病患者の血糖値推移を連続的に4日から6日間観察している。これらのデータより、今まで不明であった、夜間の血糖変動などを明らかにし、治療に活かしつつある。

研究室



### 3. 本年度の研究活動要旨と次年度（27年度）の予定

#### (1) 患者のデータベース

昨年度（平成25年度）作成を開始した糖尿病センター受診患者のデータベース（平成25年6月1日から同年9月30日までに当センターに来院した患者〔同一人は含まれていない〕：1,751名）にさらなる臨床所見を追加した。（昨年度は、患者名、性、年齢、HbA1c値、治療法、治療薬について入力したが、本年度は、体格指数（BMI）、診断時年齢より算出した推定罹病期間、病型（1型、2型、等）を追加した。その結果、1型糖尿病患者数は1,751名中89名（5.1%）であった。次年度はさらに未入力の臨床所見を入力する予定である。平成28年（入力より3年後）には、再度HbA1c値および治療薬の3年間の変遷について調査を行う予定である。

#### (2) 認知機能

今回作成したデータベースより、当センターを受診している患者の平均年齢は $65.8 \pm 12.5$ 歳（平均±標準偏差）と高齢であることが明らかとなったが（平成25年度活動報告書 p14 参照）、高齢者が多数を占める糖尿病診療において、患者指導（インスリン自己注射、血糖自己測定等）を行うにあたり、患者の認知機能を把握する必要性を感じ、今年度はMMSE（Mini-Mental State Examination：認知機能を把握する検査）を用いて、高齢者糖尿病患者の認知機能についても検討を開始した（p12 参照）。今後は、これをもとに高齢患者の指導等に活かす予定である。具体的には、診療や指導を受けて一旦帰宅した患者から電話による問い合わせが散見されるが、これらは、診察や指導時には理解していたことが時間の経過とともに忘れてしまうことによると思われ、認知機能の低下が関連していると考えられる。したがって、あらかじめ行った認知機能検査により機能が低下している患者には家族と共に指導を受けて頂くなどの工夫が必要であると考えられる。

#### (3) 血管内皮機能

血管内皮機能検査をEndo-PAD2000を用いて検査部の協力のもとに平成25年9月より平成27年3月までに延べ204名の糖尿病患者に施行した（p13 参照）。今年度は本検査の精度（再現性：4名の篤志家において、異なる日の同じ時刻に3回測定した際の血管内皮機能を表す指数であるRHIの変動係数の平均は13.2%と生理検査としては臨床応用可能な精度を有していた）を明らかにしたが、次年度は、結果に影響する因子等を明らかにするとともに、血管内皮機能に及ぼす治療薬（インクチン関連

薬等) の効果についても検討を予定している。また、現在までに汎用されていた血管内皮機能の指標である、%FMD (Flow-Mediated vascular Dilatation) との比較も予定している。

#### (4) 血糖の日内変動

CGM (Continuous Glucose Monitoring: : 血糖連続測定) 装置 (iPro2) を用いて、インスリン治療糖尿病患者を対象に前年度に引き続き、4日～6日間の血糖値を連続測定し、治療に役立てている。すなわち、糖尿病患者の血糖コントロール目標値として一般的には慢性合併症発症予防の観点から HbA1c (NGSP 値) <7.0% が用いられているが、高齢者や心血管合併症を保有している患者では低血糖を避ける意味で、HbA1c 値 <8.0% が推奨されている。そこで、HbA1c : 7.0～8.0% である、心血管合併症を有するインスリン治療患者 (眠前に遅効型溶解インスリン製剤を投与しているが夜間に低血糖を自覚していない者) において、CGM を用い夜間の血糖変動をみると、かなりの頻度で夜間に無自覚性低血糖が生じていることが判明した。これらの患者に対しては眠前投与していたインスリン投与量の減量等を行った。次年度もさらに症例を追加していく予定である。

また、本装置を用いることにより一日の血糖変動 (血糖の不安定さ) の指標 (平均血糖変動幅 : MAGE や標準偏差 : SD) を算出可能である。一方、最近ではアミノ酸配列を変えて皮下からの吸収時間に変化を与えたインスリンアナログが汎用されているが、これらの投与によりかなりの頻度で抗インスリン抗体が産生されている。抗インスリン抗体保有者では投与されたインスリンが抗体に結合したり、結合したものが解離したりすると思われ、より血糖変動が大きくなることが考えられる。本装置を用いて、抗インスリン抗体保有者における血糖変動について検討中である。

#### (5) 膵β細胞機能の推移

本研究所の研究のメインテーマである、**2型糖尿病患者の膵β細胞機能の経年変化**をみるために、対象者の空腹時血清 CPR 値を測定するとともに残り血清を保存した。さらに、膵β細胞インスリン分泌能に及ぼす因子の一つとしての遺伝的素因 (インスリン分泌と関係するとされている遺伝子 SNP (Single Nucleotide Polymorphism : 一塩基多型) と年間 CPR 低下率との関連を見るために、本研究に必要なゲノム遺伝子の SNP 解析および血清 CPR 測定に関する同意書を作成した。本臨床研究の要旨ならびに同意書に関しては、本病院の倫理委員会 (平成 27 年 2 月 16 日開催) において承認された。これにもとづき、対象患者より書面にて承諾を得

始めている。次年度は対象者全員（約 300 名）より承諾をいただく予定である。また、患者血液よりゲノム遺伝子の抽出も開始している。

遺伝子 SNP 解析に関しては、約 20 種類の SNP について Light Cycler を用いて行う予定であるが、KCNQ1 遺伝子の rs2237892 SNP および TCN7L2 遺伝子 rs12255372 SNP, rs7903146 SNP、CDKN2A 遺伝子 rs10811661 SNP (p14 参照) に関してはすでに条件設定を開始している。

#### (6) 睡眠障害

糖尿病患者では睡眠障害が存在することが報告されている。そこで、当院薬剤部（川崎奈美恵、覚前 盟、上野幸佑）のご協力のもと、当院糖尿病センター受診 2 型糖尿病患者において睡眠薬の服用頻度を消化器内科受診患者（非糖尿病）を対象に検討した。その結果、有意に糖尿病患者における服用率が高いことが判明した（p17 参照）。また、2 型糖尿病患者において、睡眠薬服用者の血糖コントロール状態（HbA1c 値）が有意に悪化していた（p15 参照）。今後、さらに症例を増やし、このことを確認するとともに、糖尿病患者の睡眠障害の機序について、分子生物学的手法（時計遺伝子の SNP との関連等）にて検討を予定している。

#### (7) 啓蒙活動

泉州地域の医師会の学術講演会等において、最新の糖尿病の薬物療法に関する講演を行った。また、平成 26 年 4 月 2 日には日本全国の糖尿病に関心のある若手医師を対象に、「インスリンアナログにて治療を受けている糖尿病患者における抗インスリン抗体の臨床的意義」についてインターネット講演を行った。

#### (8) 研究所の整備

本年度に引き続き、次年度も臨床研究に必要な機器をさらに揃えることに加えて研究費を確保するとともに、糖尿病研究所で行った臨床研究について学術集会を通して全国に発信する予定である。

#### 【キーワード】

- ・ 患者データベース
- ・ 認知機能
- ・ 血管内皮機能
- ・ CGM（血糖連続測定）
- ・ 抗インスリン抗体
- ・ 膵β細胞インスリン分泌能
- ・ 遺伝子 SNP
- ・ 睡眠障害



## 4. 本年度の業績

### (1) 学会発表

- 第111回日本内科学会講演会 平成26年4月11～13日（東京都）  
【一般演題：ポスター】DPP-4阻害薬とSU薬併用に関する検討ーグリ  
クラジドとグリメピリドとの比較ー  
生長会糖尿病研究所、府中病院糖尿病センター、和歌山県立医科大学  
医学部臨床検査医学  
○三家登喜夫、森田修平、角谷佳城、山田正一、古田眞智
- 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 平成26年5月22～24日（大阪市）  
【一般演題：口演】SU薬とDPP-4阻害薬との併用療法による3年間の  
空腹時血中Cペプチド（F-CPR）の経年変化  
生長会糖尿病研究所、府中病院糖尿病センター、和歌山県立医科大学医  
学部臨床検査医学、島尻キンザー前クリニック  
○三家登喜夫、森田修平、島尻佳典、角谷佳城、山田正一、古田眞智
- 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 平成26年5月22～24日（大阪市）  
【一般演題：口演】糖尿病腎症における尿中CX3CL1/Fractalkine濃度  
の意義  
和歌山県立医科大学医学部臨床検査医学、和歌山県立医科大学医学部糖  
尿・内分泌代謝内科、和歌山県立医科大学法医学講座、府中病院  
○古田眞智、植山 實、古田浩人、赤水尚史、石田裕子、近藤稔和、  
三家登喜夫
- 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 平成26年5月22～24日（大阪市）  
【一般演題：ポスター】糖尿病療養指導士（薬剤師）による他職種療養  
指導の質の向上を目指した取り組み：看護師対象の知識調査とスキルア  
ップ講習会  
府中病院薬剤部、同東3病棟、同糖尿病センター  
○禰占奈美江、覺前 盟、上野幸佑、小泉祐一、野村真美、徳田真由美、  
村川悦子、角谷佳城、山田正一、三家登喜夫
- 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 平成26年5月22～24日（大阪市）  
【一般演題：ポスター】脳外科担当薬剤師（糖尿病療養指導士）によ

る取り組み：看護師対象の知識調査とスキルアップ講習会  
府中病院薬剤部、同糖尿病センター

○覚前 盟、禰占奈美江、上野幸佑、小泉祐一、野村真美、角谷佳城、  
山田正一、三家登喜夫

- ・ 第51回日本糖尿病学会近畿地方会 平成26年10月25日（大阪市）  
【教育講演】糖尿病関連の臨床指標  
生長会糖尿病研究所  
○三家登喜夫
- ・ 第51回日本糖尿病学会近畿地方会 平成26年10月25日（大阪市）  
【一般演題：口演】糖尿病患者の血管内皮機能 –Endo-PAD2000による検討–  
生長会糖尿病研究所、府中病院糖尿病センター  
○三家登喜夫、村田有子、角谷佳城、山田正一
- ・ 第61回日本臨床検査医学会学術集会 平成26年11月22～25日（福岡市）  
【一般演題：口演】糖尿病腎症と尿中 Fractalkine 濃度の関連について  
和歌山県立医科大学医学部臨床検査医学、同糖尿病・内分泌代謝内科、  
生長会糖尿病研究所  
○古田眞智、植山 實、古田浩人、赤水尚史、石田裕子、近藤稔和、  
三家登喜夫
- ・ 第49回日本成人病（生活習慣病）学会 平成27年1月10～11日（東京都）  
【一般演題：口演】SU薬とDPP-4阻害薬との併用療法によるインスリン分泌能の推移  
生長会糖尿病研究所、府中病院糖尿病センター、島尻キンザー前クリニック、駅前つのだクリニック、和歌山県立医科大学医学部臨床検査医学  
○三家登喜夫、村田有子、角谷佳城、山田正一、島尻佳典、角田圭子、  
森田修平、古田眞智
- ・ 日本総合健診医学会第43回大会 平成27年2月20～21日（富山市）  
【シンポジウム】生活習慣病関連項目の基準値  
2.糖尿病の診断  
生長会糖尿病研究所  
○三家登喜夫

## (2) 医師会学術講演会等

- ・ インスリン導入マスターコース Web 講演会 平成26年4月2日  
(泉佐野市より全国に発信)  
【インターネット講演】インスリン治療糖尿病患者における抗インスリン抗体が及ぼす影響  
生長会糖尿病研究所  
○三家登喜夫
- ・ 和泉市医師会学術講演会 平成26年4月24日 (和泉市)  
【特別講演】2型糖尿病患者の治療～最新の薬物療法から腎症の予防まで～  
生長会糖尿病研究所  
○三家登喜夫
- ・ 泉佐野泉南医師会学術講演会 平成26年5月24日 (泉佐野市)  
【特別講演】2型糖尿病患者の薬物治療 Up to date  
生長会糖尿病研究所  
○三家登喜夫
- ・ 第2回泉州和医大会 学術講演会 平成26年6月28日 (泉佐野市)  
【特別講演】2型糖尿病患者の膵β細胞機能の推移  
生長会糖尿病研究所  
○三家登喜夫
- ・ 和泉市病診連携カンファレンス 平成26年7月12日 (泉大津市)  
【特別講演】府中病院における糖尿病治療について  
生長会糖尿病研究所  
○三家登喜夫
- ・ 第3回ノルディア糖尿病検査研究会 平成26年7月16日 (大阪市)  
【特別講演】糖尿病関連の検査指標 ～インスリン分泌能の検査～  
生長会糖尿病研究所  
○三家登喜夫

- ・ 第12回大阪南インスリン治療フォーラム 平成26年7月26日（大阪市）  
 【一般演題】当センターにおけるインスリン治療の現状と問題点  
 府中病院糖尿病センター、生長会糖尿病研究所  
 ○村田有子、角谷佳城、山田正一、三家登喜夫
  
- ・ 第264回有田医師会生涯教育月例会 平成26年8月27日（有田市）  
 【特別講演】2型糖尿病患者の薬物療法 ～Up to date～  
 生長会糖尿病研究所  
 ○三家登喜夫
  
- ・ 平成26年度関西医療大学公開講座 東西両医学・医療の融合  
 平成26年10月18日（泉南郡熊取町）  
 【特別講演】血液と尿の検査でなにがわかるか  
 生長会糖尿病研究所  
 ○三家登喜夫
  
- ・ 第10回泉南らいらっく会 平成26年11月15日（泉佐野市）  
 【特別講演】最新の糖尿病診療  
 生長会糖尿病研究所  
 ○三家登喜夫
  
- ・ 武田糖尿病Webセミナー 平成26年12月1日  
 【インターネット講演】糖尿病診療のUp to date（和泉市より大阪府、奈良県、和歌山県に発信）  
 生長会糖尿病研究所  
 ○三家登喜夫
  
- ・ 臨床糖尿病座談会 「これからの糖尿病治療を考える」  
 平成26年12月6日（東京都）  
 【レクチャー】府中病院における糖尿病治療について  
 生長会糖尿病研究所  
 ○三家登喜夫

- ・ プレミアム 糖尿病治療 ミニ・レクチャー 平成27年1月29日（和歌山市）
  - 【講演】 糖尿病治療のUp to date
  - 生長会糖尿病研究所
  - 三家登喜夫
- ・ 南河内糖尿病学術講演会 ～SGLT2阻害剤の適正使用を考える～  
平成27年3月14日（羽曳野市）
  - 【特別講演】 最新の糖尿病診療
  - 生長会糖尿病研究所
  - 三家登喜夫

### (3) 論文等

#### 【原著】

- ・ Goto R, Nakamura Y, Shioyama S, Sanke T, Tozuka Z: Screening of specific proteins involved in breast cancer metastasis by 2D-LC-ESI-MS/MS. J Wakayama Med Soc 65(3):84-89,2014

#### 【総説】

- ・ 三家登喜夫：膵島アミロイド蛋白（アミリン）と2型糖尿病における $\beta$ 細胞インスリン分泌能. 和歌山医学 65: 2-7, 2014
- ・ 三家登喜夫：総合健診と予防医学的根拠：糖尿病の臨床診断 総合健診 42(2)：293-300, 2015

#### 【その他】

- ・ 三家登喜夫：2型糖尿病患者の薬物療法 Up to date. 和歌山県医師会雑誌 43：23、2014
- ・ 三家登喜夫：講演「臨床検査（血液と尿の検査）で何がわかるか」平成26年度関西医療大学公開講座 2014：4-9, 2014

## 糖尿病センター受診糖尿病患者の認知機能について

対象：65才以上の一見認知症がないと思われる患者 219名、鬱を合併している患者や脳血管障害にてADLが低下し介助を必要とする者は除外した。

年齢：74.5±6.0才

推定罹病期間：17.8±9.7年

BMI：23.9±3.6 kg/m<sup>2</sup>

認知機能はMMSEにて評価した。

### MMSE: Mini Mental State Examination

#### 30の質問

- ・時間の関する見当識(5問)
- ・場所に関する見当識(5問)
- ・記銘/再生(6問)
- ・注意/計算(5問)
- ・呼称(2問)
- ・復唱(1問)
- ・理解(3問)
- ・読字(1問)
- ・書字(1問)
- ・描画(1問)

#### MMSE:30点満点

27-30: 正常域

24-26: 境界域

23以下: 認知症の疑いが濃厚

#### 府中病院 糖尿病センター

65才以上で一眼認知症のなさそうな  
糖尿病患者(219名)

平均MMSE = 26.5±3.8点

MMSE ≤ 23点: 27名(12.3%)

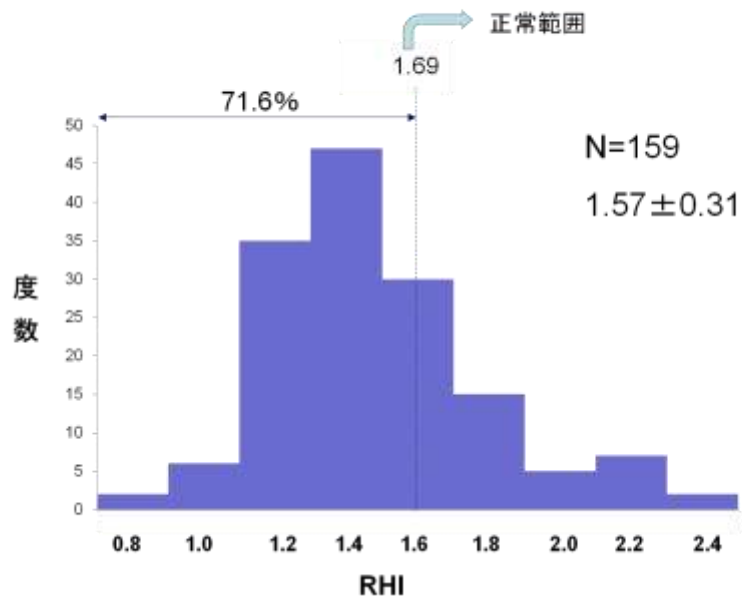
MMSE ≤ 26点: 92名(42.0%)

## Endo-PAD2000 を用いた血管内皮機能の評価

RHI:Reactive Hyperlemia-peripheral arterial tonometry Index

- 2.10 以上：良好
- 1.69～2.09：問題なし
- 1.68 以下：要注意

### 2型糖尿病患者のRHIの度数分布



### RHIと臨床因子との関連(重回帰分析)

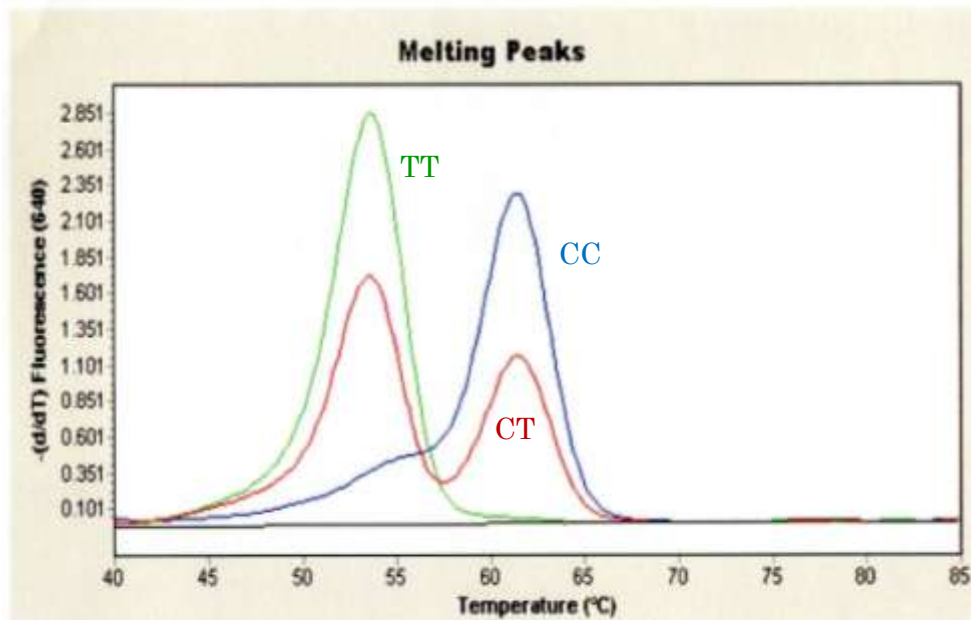
目的変数: RHI

変数	標準偏回帰係数	P値
年齢(才)	-0.0515	0.5450
血清尿酸値(mg/dl)	0.1106	0.1619
収縮期血圧(mmHg)	<b>0.2246</b>	<b>0.0285</b>
拡張期血圧(mmHg)	0.0526	0.6261
Hs-CRP(mg/dl)	-0.0874	0.2775
<b>ABI</b>	<b>0.1870</b>	<b>0.0308</b>

## Light Cycler を用いた SNP 解析

CDKN2A 遺伝子 rs10811661 (T/C SNP) の条件設定

融解曲線分析グラフ



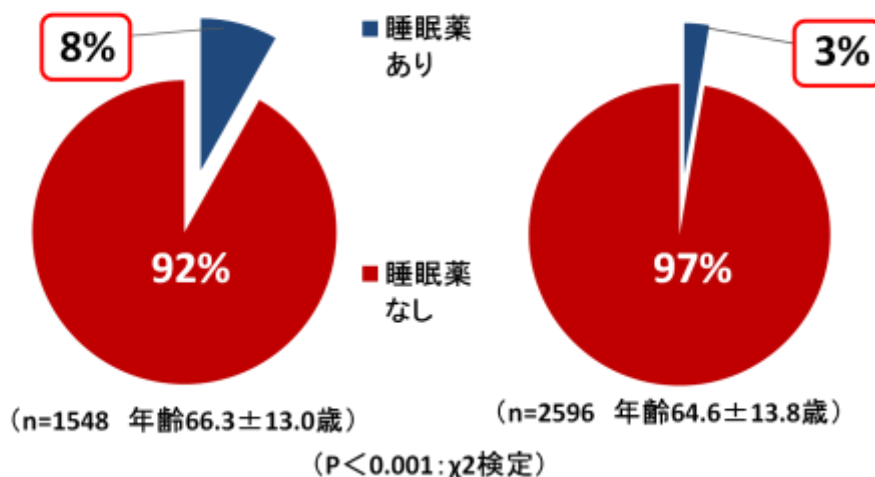


## 糖尿病患者における睡眠障害

### 2014年5月から9月に受診した患者

糖尿病センター／糖尿病研究所

消化器内科



糖尿病患者における眠剤服用者の HbA1c 値について（非服用者との比較）  
年齢、罹病期間、BMI、治療法（経口薬のみの服用者）をマッチさせた検討

睡眠薬*	服用者	非服用者	p
N	44	141	
性（男性/女性）	15/29	80/61	
年齢（才）	73.4 ± 11.7	72.7 ± 5.2	NS
罹病期間（年）	16.8 ± 8.7	17.1 ± 10.4	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 ± 3.4	23.8 ± 3.3	NS
HbA1c(%)	7.42 ± 0.96	7.38 ± 1.52	0.044

睡眠薬\*：ゾルピデム錠（マイスリー）、ブロチゾラム（レンドルミン）

印刷発行 2015年5月  
発行 糖尿病研究所  
編集 府中病院 企画室