

[欧文論文]

1. Nakamura A, Iwami D, Miyoshi H, Morita K, Taguri M, Terauchi Y, Shinohara N, Atsumi T. Impact of renal transplantation on glucose tolerance in Japanese recipients with impaired glucose tolerance. *Diabetic Med.* 34: 569-576, 2017

日本人患者における腎移植前後の耐糖能の推移を検討した後方視的観察研究。腎移植 1 年後の耐糖能の推移の割合を解析したところ、免疫抑制薬やステロイド投与開始後にもかかわらず、腎移植により耐糖能異常から正常耐糖能へ耐糖能が改善する症例の割合が高値であり、腎移植が耐糖能に与える影響を考える上で興味深い結果であった。

2. Cho KY, Miyoshi H, Nakamura A, Kurita T, Atsumi T. Hyponatremia can be a powerful predictor of the development of isolated ACTH deficiency associated with nivolumab treatment. *Endocr J.* 64: 235-236, 2017

免疫チェックポイント阻害薬抗 PD-1 抗体ニボルマブ投与によって ACTH 単独欠損症を呈した症例において、自覚症状や血圧低下等に先行して低ナトリウム血症が出現していることを明らかにした。ニボルマブを最後に投与した際にはすでに出現しており、定期受診時のナトリウム値に注目することで、早期発見および副腎不全の重症化を予防できる可能性が示唆された。

3. Nomoto H, Kimachi K, Miyoshi H, Kameda H, Cho KY, Nakamura A, Nagai S, Kondo T, Atsumi T. Effects of 50 mg vildagliptin twice daily vs. 50 mg sitagliptin once daily on blood glucose fluctuations evaluated by long-term self-monitoring of blood glucose. *Endocr J.* 64: 417-424, 2017

DPP-4 阻害薬間での 2 型糖尿病患者における血糖変動への治療効果の差異は、多くの研究があるがそのほとんどは入院下での研究であった。本研究は日常診療下でのビルダグリプチンとシタグリプチンとの血糖変動の差異を SMBG・採血などで前向きに比較検討し、前者において血糖変動幅、平均血糖、HbA1c をはじめとする糖代謝マーカーが有意に改善した一方で低血糖が多かったことを示した。

4. Nomoto H, Miyoshi H, Nakamura A, Atsumi T, Manda N, Kurihara Y, Aoki S. Do DPP-4 inhibitors improve endothelial cell function? *Curr Trend Cardiol.* 1: 12-14, 2017

DPP-4 阻害薬による血管内皮機能への影響については、見解が一定していない。われわれが 2016 年に報告した多施設共同研究 SAIS-1 の結果を交え、これまでの DPP-4 阻害薬による血管内皮機能、動脈硬化、 $\beta$  細胞機能などへの影響を論じた総説である。

5. Nomoto H, Miyoshi H, Nakamura A, Atsumi T, Manda N, Kurihara Y, Aoki S. Impact of incretin related-agents on endothelial cell function. *Clin Trials Degener Dis.* 2: 7-11, 2017

2型糖尿病において、抗動脈硬化を目指した早期からの治療介入は重要である。異なる2種類のインクレチン関連薬(GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬)について、主に臨床における血管内皮機能への影響、抗動脈硬化作用について述べた総論である。

6. Nomoto H, Miyoshi H, Sugawara H, Ono K, Yanagiya S, Oita M, Nakamura A, Atsumi T. A randomized controlled trial comparing the effects of dapagliflozin and DPP-4 inhibitors on glucose variability and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on insulin. *Diabetol Metab Syndr*. 9: eCollection, 2017

インスリン治療中の2型糖尿病患者において、DPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬ダパグリフロジンとを血糖変動に与える影響の差異についてCGMを用いて検討した、前向き無作為化比較研究である。血糖変動に差異を認めなかったが、ダパグリフロジンにおいて体重の減少、アルブミン尿の改善、HbA1cの上昇などが観察され、代謝面での好影響が期待された。

7. Nomoto H, Miyoshi H. The difference between SGLT2 and DPP-4 inhibitors on glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes. *Br J Res*. 4: 21, 2017

2型糖尿病患者に対するDPP-4阻害薬とSGLT2阻害薬の薬効の差異について、とくに血糖変動や代謝面に着目し論じたレビューである。われわれのこれまでの研究結果も交えて報告した。

8. Nomoto H, Miyoshi H, Nakamura A, Nagai S, Kitao N, Shimizu C, Atsumi T. A case of osteomalacia due to deranged mineral balance caused by saccharated ferric oxide and short-bowel syndrome: A case report. *Medicine*. 96: e8147, 2017

含糖酸化鉄剤の投与によりFGF23の上昇を介して低リン血症を生じることが知られている。本論文は短腸症候群による吸収障害を背景に含糖酸化鉄投与の投与が加わり、多彩な電解質異常を基盤とした骨軟化症を呈した患者に対し、Mgの補充と含糖酸化鉄の投与中止のみで電解質異常・骨軟化症の改善を認めた症例報告である。

9. Nomoto H, Miyoshi H, Nakamura A, Nagai S, Shimizu C, Atsumi T. Potential importance of histopathological analysis in thyroidal diseases with high serum IgG4 levels. *Intern Med*. (in press)

IgG4高値を呈するバセドウ病患者の多くにおいて、甲状腺USにてlow-echoic areaを示すとしたTorimotoらの論文(*Inter Med*.2017)に対し、IgG4高値かつUSにてびまん性のlow echoic legionを呈した甲状腺MALTリンパ腫の自験例などから、IgG4高値の甲状腺疾患における組織検査の重要性を提唱した。

10. Nomoto H, Oita M. Thyrotoxicosis in Graves' disease with invasive laryngeal cancer. *Intern Med.* (in press)

甲状腺外の癌の甲状腺浸潤・転移により、破壊性甲状腺炎を生じうる。一方、破壊性甲状腺炎後に一過性に TRAb が陽性化することも報告されている。本報告は喉頭癌の高度浸潤を伴う甲状腺腫大・甲状腺中毒症を呈し、TRAb が陽性で甲状腺中毒症の鑑別に苦慮した症例であり、このような症例における <sup>99m</sup>Tc シンチグラフィの重要性を述べた。

11. Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Cho KY, Nagai S, Kurihara Y, Aoki S, Taguri M, Terauchi Y, Atsumi T. Satisfaction of switching to combination therapy with lixisenatide and basal insulin in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injection therapy: a randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* (in press)

インスリン頻回注射を行う 2 型糖尿病患者を対象とした前向き無作為化非盲検並行群間比較試験。インスリン頻回注射からリキシセナチドと基礎インスリン製剤との併用療法への切り替えで、血糖コントロールを維持しながら注射回数を減らし、リキシセナチドによる体重減量効果が相加的に患者満足度を改善させた。

12. Kitao N, Miyoshi H, Furumoto T, Ono K, Nomoto H, Miya A, Yamamoto C, Inoue A, Tsuchida K, Manda N, Kurihara Y, Aoki S, Nakamura A, Atsumi T. The effects of vildagliptin compared with metformin on vascular endothelial function and metabolic parameters: a randomized, controlled trial (Sapporo Athero-Incretin Study 3). *Cardiovasc Diabetol.* 16: 125, 2017

2 型糖尿病患者の血管内皮機能改善効果について、ビルダグリプチンとメトホルミンの併用の高用量メトホルミンに対する優越性を検証した多施設共同前向き無作為化非盲検比較試験。12 週の投与では FMD で評価した血管内皮機能の変化量に両群で差を認めなかったが、アディポネクチンや心血管のリスクマーカーとされる ApoB/ApoA1 比は併用を行った群で有意に改善しており、長期的には抗動脈硬化的に働く可能性が示唆された。

13. Kondo A, Nakamura A, Takeuchi J, Miyoshi H, Atsumi T. Insulin-Induced Distant Site Lipoatrophy. *Diabetes Care.* 40: e67-e68, 2017

インスリン注射部位の皮下脂肪萎縮 (Insulin-induced lipoatrophy) は、稀な合併症であるが、インスリン注射部位のみならず、非注射部位にも皮下脂肪萎縮を生じ、さらにインスリン抵抗性改善薬により、これらの萎縮が部分的に改善した症例報告である。

14. Takahashi K, Nakamura A, Miyoshi H, Nomoto H, Kameda H, Cho KY, Nagai S, Shimizu C, Taguri M, Terauchi Y, Atsumi T. Factors associated with an inadequate

hypoglycemia in the insulin tolerance test in Japanese patients with suspected or proven hypopituitarism. *Endocr J.* 64: 387-392, 2017

下垂体機能低下症及び下垂体機能低下症が疑われる症例を対象とした、インスリン低血糖試における有効刺激に關与する背景因子について後ろ向きに検討した。単変量解析の結果では、有効刺激群が非有効刺激群に比べて BMI、収縮期血圧、空腹時血糖、HbA1c、空腹時インスリン値、HOMA-IR、総コレステロール、中性脂肪、AST、ALT が有意に低値であり HDL コレステロール、GH が有意に高値であった。多変量解析の結果、収縮期血圧と HOMA-IR が独立した因子として抽出された。さらに HOMA-IR の ROC 曲線下面積は収縮期血圧より大きく、HOMA-IR が ITT の有効刺激を得るための因子とて重要であると考えられた。

15. Takase T, Nakamura A, Miyoshi H, Yamamoto C, Atsumi T. Amelioration of fatty liver index in patients with type 2 diabetes on ipragliflozin; an association with glucose-lowering effects. *Endocr J.* 64: 363-367, 2017

2 型糖尿病患者においてイプラグリフロジン投与による脂肪肝改善効果およびその関連因子について検討した前向き研究である。イプラグリフロジン投与により Fatty liver index は改善し、SGLT2 阻害薬による脂肪肝の改善は内臓脂肪減少よりも耐糖能異常の改善により強く関連している可能性が示唆された。

16. Oita M, Miyoshi H, Ono K, Nakamura A, Cho KY, Nomoto H, Yamamoto K, Omori K, Manda N, Kurihara Y, Aoki S, Atsumi T. Satisfaction and efficacy of switching from daily dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to weekly trelagliptin in patients with type 2 diabetes -Randomized controlled study-. *Endocr J.* (in press)

2 型糖尿病患者 49 人を対象に、従来の連日内服タイプである daily DPP-4 阻害薬治療群とトレラグリプチンを使用する weekly DPP-4 阻害薬治療群の 2 群に無作為割り付けを行い、両群間の治療満足度を DTSQ、DTR-QOL を用いて評価した。結果は weekly DPP-4 阻害薬治療群で治療満足度の有意な改善を認めた。

17. Hamai J, Nakamura A, Kato S, Terauchi Y. The association of cardiac function, structure, and glycemic control in patients with old myocardial infarction: A Study using Cardiac Magnetic Resonance. *Diabetol Int.* 8, 383-391, 2017

陳旧性心筋梗塞患者における、心機能および心構造と耐糖能との関連について心臓 MRI を用いて解析した論文。左室収縮機能と耐糖能障害の程度とは関連を認めなかったが、左室重量と耐糖能の悪化とは正の相関を認めた。

18. Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Seo M, Fukami M, Ogata T. FGFR1 Mutations in four patients with hypogonadotropic hypogonadism and split-hand/foot malformation: Implications for the FGFR1 promoter region. *Hum Mutat.* 38: 503-506, 2017

中枢性の性腺機能低下と四肢の異常（多指症）を呈した4症例について、*FGFR1* (fibroblast growth factor receptor 1)遺伝子のヘテロ微小変異を認めた。いずれの変異も414bpまでのプロモーター領域に存在しており、同領域が機能発現に重要である事が明らかになった。

19. Narahira A, Yanagi T, Cho KY, Nakamura A, Miyoshi H, Hata H, Imafuku K, Kitamura S, Shimizu H. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with nivolumab therapy. *J Dermatol.* 44: e70, 2017

免疫チェックポイント阻害薬抗PD-1抗体ニボルマブ投与によって、ACTH単独欠損症を呈した転移性悪性黒色腫患者に関する症例報告。ニボルマブは悪性腫瘍に対して適応・使用が拡大しているが、副作用として様々な内分泌疾患を呈し、特に下垂体機能低下による続発性副腎不全の発症と重症化が問題となることに警鐘を鳴らすものである。

20. Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T, Ozeki T, Miyoshi H, Iwata H, Nakamura A, Nomoto H, Cho KY, Nishimura M, Ito T, Izumi K, Nishie W, Shimizu H. HLA-DQB1\*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 inhibitors. *J Invest Dermatol*, (in press)

DPP-4阻害薬の内服によって生じた非炎症型水疱性類天疱瘡患者の86%がHLA-DQB1\*03:01を有することを明らかにした当院皮膚科との共同研究である。同遺伝子がDPP-4阻害薬の服用による水疱性類天疱瘡の発症リスクを予測する疾患バイオマーカーとして活用されることが期待できる。

[欧文著書]

なし

[邦文著書]

1. 中村昭伸：「インスリン自己注射患者のケア」。731（福井次矢、高木誠、小室一成 編集：今日の治療指針 私はこう治療している、医学書院、東京）（2017）

[邦文論文・総説]

1. 三好秀明：「糖尿病診療 求められる一次予防・二次予防の近未来図 ～薬物療法の新たな展開と近未来図～」『月刊糖尿病』2、99-109 (2017)
2. 三好秀明：「SGLT2阻害薬-その良さを知ってうまく使おう 特集 糖尿病薬物治療のアドヒアランスを高める」『糖尿病診療マスター』15(1)、14-20 (2017)
3. 三好秀明：「せんせい教えてください！「受診のときの採血は空腹時と食後のどちらがいいのですか？」」『月刊糖尿病ライフ さかえ』57(12)、52-53 (2017)
4. 三好秀明：「SGLT2阻害薬に期待される臓器保護効果」『DITN』12、1 (2017)

5. 中村昭伸：「低血糖をきたすさまざまな病態への対応 インスリノーマ」『糖尿病診療マスター』15(2)、132-134 (2017)
6. 宮愛香、中村昭伸：「糖尿病と認知症 糖尿病検査の考え方」『べんちのーと』28(1)、19 (2017)
7. 宮愛香、中村昭伸：「糖尿病と尿検査 糖尿病検査の考え方」『べんちのーと』28(2)、19 (2017)
8. 宮愛香、中村昭伸：「糖尿病とインスリン分泌能 糖尿病検査の考え方」『べんちのーと』28(3)、19 (2017)

[邦文論文・原著]

1. 山本知穂、三好秀明、栗原義夫、山下久美子、菅原基、高橋清彦、北尾直之、山本浩平、亀田友香、曹圭龍、中村昭伸、渥美達也：「インスリン併用2型糖尿病患者に対する選択的SGLT2阻害薬投与時のインスリン投与量に関する検討」。プラクティス 34：421-429 (2017)