



東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生命情報学分野(遠隔医療研究)

日々医学の最新研究が進められている、医学部医学科の研究室。その成果は、診療に活かされる一方で、医学教育にも還元されている。今回は、より基礎的な研究に力点を置く、大学附属の研究所を訪問。そこで進められている研究と、研究者を目指す学生への指導についてきた。

どんな研究?

ネットワークを駆使した遠隔医療で 地域医療情報連携の道を探る

「遠隔医療」とは、英語の“telemedicine”の訳語として使われるようになった言葉だ。“tele”には「遠距離の」という意味があり、本来は、ノルウェーやカナダなどの、1000km以上にわたって医療施設が存在しない場所での医療提供という課題から生まれた概念。だが、現代の日本では主に、“tele”のもう一つの意味である「通信」を用いた医療というニュアンスで使われている。

「通信医療が初めて行われたのは1970年代のボストン。空港で発生する救急事案に対し、近隣のマサチューセッツ総合病院が専用の通信回線を使って対応したのが始まりと言われてます」と語るのは、東京医科歯科大学で医療情報研究に取り組む田中博教授。その他、ユーゴスラヴィア戦争の際、米軍が通信衛星で本国と戦地を結び、手術支援ロボットを使って行った「遠隔手術」というジャンルもあるが、おおむね距離に関わらず「対面診療ではなく通信を使った医療」が、「遠隔医療」と呼ばれている。

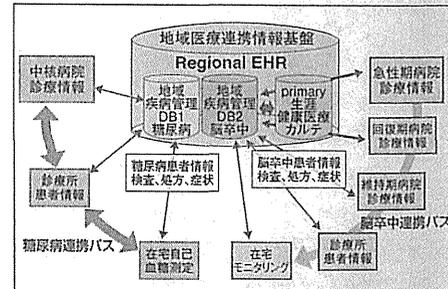
日本で遠隔医療が本格的に取り入れられ始めたのは、病院(※)内でのネットワーク化が一段落した1990年代のこと。インターネットの発展で、プライバシー保護が求められる医療情報のやりとりに必要な高セキュリティ回線が使えるようになったことも追い風となった。

主な用途の一つは画像伝送だ。たとえば、CTスキャン(※)の機器を備えた診療所は多いが、画像を読んで診断できる専門医はいない診療所も多い。その際に、撮影画像

を専門医に送って診断してもらう場合がこれにあたる。もう一つは病理診断。ガン等の手術では、採取した細胞組織が良性なのか悪性なのかを術中に診断してその後の手術内容を決める場合が多いが、このような術中診断のできる専門の病理医がいる病院は非常に限られている。そこで、組織画像を専門医のもとに送って診断を仰ぐというもだ。

しかし最近では、こうした「一般医が遠方の専門医に診断などを依頼する」という用途以上に、遠隔医療のニーズが高まっている場面がある。地域医療の現場だ。

「これから問題になるのはいわゆる団塊の世代の高齢化。彼らが多く暮らしているのは、過疎の村ではなく都会に近い郊外です。しかし、2000年代の国の医療費削減で、このような地域の病院も閉鎖に追い込まれた例があります。また訴訟件数の多い産婦人科医、小児科医、外科医はどの病院でも不足気味。一方で、患者さんが診療所を信用せず、病院にはかり集中してしまうという現状もあります。そこで我々が進めているのが、病院や診療所をネットワークでつな



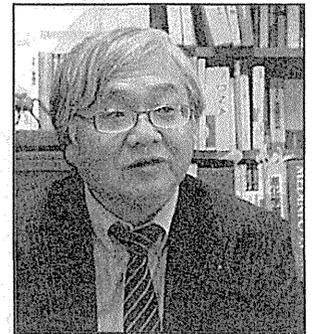
Regional EHR(Electronic Health record)とは、地域で共有する生体電子カルテのこと。急性期、回復期、その後の維持期などで対応の異なる脳卒中(右)などにも、糖尿病(左)と同様の役割分担が可能だ。



東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生命情報学分野

田中 博 教授

1981年、東京大学医学系大学院博士課程修了(医学博士)。1982年、東京大学医学部講師。スウェーデンウプサラ・リンシェーピング大学客員研究員。1983年、東京大学工学系大学院より工学博士。1987年、浜松医科大学医学部附属病院医療情報部助教授。1990年、米国マサチューセッツ工科大学 客員研究員。1991年、東京医科歯科大学難治疾患研究所生命情報学教授。1995年、東京医科歯科大学情報医学センター長。2003年、東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所教授。2006年-2010年、東京医科歯科大学大学院生命情報科学教育部教育部長・大学評議員併任。



ぎ、遠隔医療を取り入れて、限られた医療資源を有効に活用しようという試みです」

とくに慢性疾患では遠隔医療のメリットは大きい。たとえば現在、代表的な慢性疾患の一つである糖尿病では、治療を要する患者のうち5割が3ヵ月で通院をやめてしまうという。平日の日中しか開いていない病院に、月に1度のペースで通うのが難しいといったことがその理由だ。もし、普段の管理は在宅で、月に1度の診療は週末や夜間も開いている近所の診療所で行い、病院には年に1度、または病状が悪化したときのみ行くという形が取れば、治療はぐっと継続しやすくなる。このような連携を実現するには、地域ぐるみでの診療情報の共有が必要だ。

「病院と診療所の連携といえば、昔は大病院が診療所を囲い込み、患者さんを自分の病院に紹介させるのが普通でしたが、最近は各地の医師会が中心になり、診療内容によって紹介する病院を変える動きもあります。医療施設の得意分野に応じたこのような役割分担は非常に健全。ネットワークによる診療情報の共有は、こうした仕組み作りの本質的なインフラとなりつつあるのです」

「地域医療のネットワーク化」というテーマなら、実際に地域の病院と診療所で電子カルテを共有するなどのシステムを作り、その結果、糖尿病患者の透析率がどれくらい下がったか、紹介患者がどれくらい増えたか等の数値を示す。患者のデータをどう構成でデータ化するかというソフトウェアの研究や、内視鏡画像の色を送った先のモニター上でどれだけ正確に表現されるかといった技術的な研究もあり、工学との連携研究も多い。地域医療連携に関するものは政策としても提言し、日本の医療の仕組み作りにも関わるため、学生も、こうした医療の仕組み作りに興味を持つ人が集まる。

「医師としての専門は持ちつつ、IT政策に興味があるという人が多いですね。社会科学的な仕事に興味のある人には面白い研究室だと思います」

※病院 / ここでは医療法による区分で、入院用のベッド数が20床以上の医療機関のこと。入院設備が全くないか19床以下の施設を診療所という。
※ CTスキャン / コンピュータ断層撮影(Computerized Tomography)。放射線を360度の方向から体に当てて撮影することで、体内の断面画像を得ることもできる。

研究室で学んでみて

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 生命情報学 博士課程4年

太田 沙紀子 さん

大学では看護学を専攻し、卒業後は医務所で保健師として働いていました。現在は、地域の医療職・介護職が連携しやすい「医療情報システム」について研究をしています。研究室には、医学、生物学、工学を専門に学んだ人が在籍しているため、さまざまな観点からアドバイスをもらうことができます。今後も、地域の多職種連携に役立つような医療情報システムを構築していきたいですね。

学生への指導は?

ネットワーク化事業の成果や 開発技術を論文にまとめる

「生命情報学分野」の名を持つ田中教授の研究室では、「情報学」という切り口から、コンピュータを使ったゲノム解析などの研究と、遠隔医療を含めた医療現場の情報環境整備に関する研究の両方に取り組んでいる。

2025年はこちらなる!

日常生活圏を 基点とした 「第三世代」の 連携が始まる。

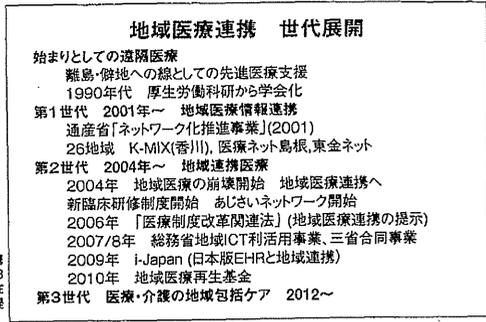
田中氏は地域医療連携の歴史を第1世代～第3世代に分ける。現在は、地域包括ケアを前提とした第3世代にあたる。

逆已成功している医療連携をみると、多数の診療所が参入できています。病院と診療所が対峙する関係で、非常に多くの情報を共有しています。さらに成功例に共通しているのは、医師会がリーダーシップをとっていることでした。たとえばあじさいネットワークは、長崎医療センターと市立大村市民病院の2病院と周辺の診療所間の情報共有から始まり、ネットワークを統括する

「NPO法人長崎地域医療連携ネットワークシステム協議会」の会長は大村市医師会長がなられています。第三者的な医師会が主体となればほかの病院も参加しやすく、長崎大学病院を含む複数の中核病院と150施設ほどの診療所が連携しています。ほかにも、東日本大震災以降、宮城県で始まった「一般社団法人みやぎ医療福祉情報ネットワーク協議会」も医師会会長をリーダーにして順調にプロジェクトを進めています。

「日常生活圏内での多職種協同の連携」さて、2025年に向かうこれからは、第三世代となる新たな連携を進めていかなければなりません。キーワードは「予防」と「地域包括ケア」。

図2 地域医療連携の世代展開



半ばでした。04年に新臨床研修制度が始まり地方の医師不足が深刻化した頃です。06年の「医療制度改革関連法」で地域医療連携の方向性が示され、07年には総務省の「地域ICT活用事業」が始まりました。この時に登場したのが函館市の「道南Medika」や長崎県の「あじさいネットワーク」などです(第二世代)。

成功している医療連携は、医師会を主体にしている。第二世代の成功と失敗は、これから医療連携をさらに発展させるための示唆に富んでいます。連携がうまく進まなかった地域では、1つの病院が地域の診療所を囲い込む現象がよく見られました。病院と診療所との情報共有が1対nの関係になり、広い範囲の情報共有ができなかったのです。

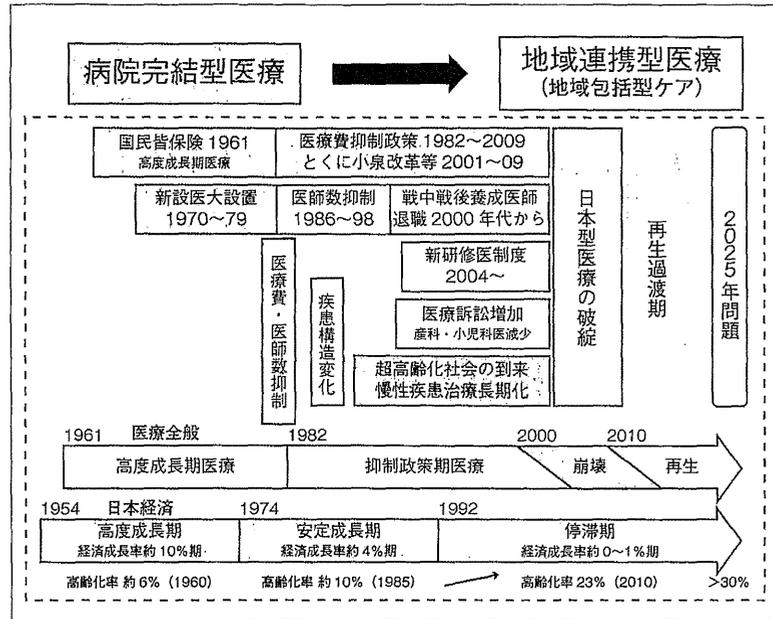
「NPO法人長崎地域医療連携ネットワークシステム協議会」の会長は大村市医師会長がなられています。第三者的な医師会が主体となればほかの病院も参加しやすく、長崎大学病院を含む複数の中核病院と150施設ほどの診療所が連携しています。ほかにも、東日本大震災以降、宮城県で始まった「一般社団法人みやぎ医療福祉情報ネットワーク協議会」も医師会会長をリーダーにして順調にプロジェクトを進めています。

成功している医療連携は、 医師会を主体にしている

日常生活圏内での 多職種協同の連携

「NPO法人長崎地域医療連携ネットワークシステム協議会」の会長は大村市医師会長がなられています。第三者的な医師会が主体となればほかの病院も参加しやすく、長崎大学病院を含む複数の中核病院と150施設ほどの診療所が連携しています。ほかにも、東日本大震災以降、宮城県で始まった「一般社団法人みやぎ医療福祉情報ネットワーク協議会」も医師会会長をリーダーにして順調にプロジェクトを進めています。

図1 日本の社会状況と医療制度の変化



戦後、高度経済成長を遂げるように発展・変化してきた日本の医療制度。経済が安定成長期に入ってほどなくして医療費抑制政策に転じ、小泉政権時に医療崩壊が社会問題化した。

日本型医療は長い間「病院完結型医療」で、それぞれの病院が患者を治して退院させる、お互いに無関係な組織の集まりでした。しかし、それはそのころ我が国が若い人中心の国だったからできたことです。国民皆保険制度が始まった1961年は高度経済成長の真っただ中で、高齢化率は約6% (p6図参照)。主な疾患は急性期疾患でした。治療が短期間で済むため、医療機関同士の連携がなくてもやり抜くことができました。超高齢化社会を迎え、慢性期疾患中心となった現代は、複数の病院で患者を診る「地域連携型医療」が必須です。私は2025年に向けた再生過渡期だと考えています。そのためI-Tはより深く医療と関わるようになるでしょう。

医療I-T連携は、もともとは90年代に離島・僻地への遠隔医療支援として始まり、2000年代からは地域医療情報連携へと発展していった歴史があります。当時の通産省は01年に「ネットワーク化推進事業」を立ち上げ、先進的な医療I-T連携を行っている26地域に助成金を出しました。現在でも有名な千葉県立東金病院の「わかしお医療ネットワーク」などは、この時に登場した第一世代というべきケースです。地域全体で糖尿病を治療する循環型医療ネットワークとして注目されました。



田中 博氏
Hiroshi Tanaka
東京大学工学部卒。同大学大学院医学系研究科、同大講師、スウェーデン・ウツラ・リンシェーピング大学客員研究員、浜松医科大学助教授、米田マサチューセッツ工科大学客員研究員などを経て現職。情報計算化学会(CBI学会)会長、日本医療情報学会理事、オミックス医療研究会会長、地域医療福祉情報連携協議会会長。医学博士・工学博士。

病院完結型から地域包括ケアを 前提とした新しい医療I-T連携へ

東京医科大学大学院 疾患生命科学部 システム情報生物学教授 田中博氏

The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, Liraglutide, Attenuates the Progression of Overt Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients

Shigeki Imamura,¹ Keiji Hirai¹ and Aizan Hirai¹

¹Department of Internal Medicine, Chiba Prefectural Togane Hospital, Togane, Chiba, Japan

Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of end-stage renal disease. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is one of the incretins, gut hormones released from the intestine in response to food intake. GLP-1 receptor (GLP-1R) agonists have been used to treat type 2 diabetes. Here, we studied the effect of the administration of a GLP-1R agonist, liraglutide, on proteinuria and the progression of overt DN in type 2 diabetic patients. Twenty-three type 2 diabetic patients with overt DN, who had already been treated with blockade of renin-angiotensin system under dietary sodium restriction, were given liraglutide for a period of 12 months. Treatment with liraglutide caused a significant decrease in HbA1c from $7.4 \pm 0.2\%$ to $6.9 \pm 0.3\%$ ($p = 0.04$), and in body mass index (BMI) from $27.6 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$ to $26.5 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$ after 12 months ($p < 0.001$), while systolic blood pressure did not change. The progression of DN was determined as the rate of decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR). The 12-month administration of liraglutide caused a significant decrease in proteinuria from $2.53 \pm 0.48 \text{ g/g creatinine}$ to $1.47 \pm 0.28 \text{ g/g creatinine}$ ($p = 0.002$). The administration of liraglutide also substantially diminished the rate of decline in eGFR from $6.6 \pm 1.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ to $0.3 \pm 1.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$ ($p = 0.003$). Liraglutide can be used not only for reducing HbA1c and BMI, but also for attenuating the progression of nephropathy in type 2 diabetic patients.

Keywords: diabetic nephropathy; extra-pancreatic actions; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; liraglutide; overt proteinuria

Tohoku J. Exp. Med., 2013 September, 231 (1), 57-61. © 2013 Tohoku University Medical Press

Introduction

Diabetic nephropathy (DN) is the leading cause of end-stage renal disease. DN is a clinical syndrome characterized by proteinuria, hypertension, and a relentless decline in glomerular filtration rate (GFR). Several therapeutic approaches have been performed to reduce proteinuria and to retard the decline in GFR in patients with DN. Although the introduction of antihypertensive therapy by the blockade of the renin-angiotensin system (RAS) with either angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)s or angiotensin II receptor blocker (ARB)s reduced proteinuria and improved the rate of decline in GFR in DN, the mean rate of decline in GFR still remains at 2.0-10 mL/min/year (Björck et al. 1992; Lewis E et al. 1993; Elving et al. 1994; Tarnow et al. 2000).

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is one of the incretins, gut hormones secreted from L cells in the intestine in response to food intake. GLP-1 augments glucose-induced insulin release from pancreatic β -cells, suppresses glucagon secretion, and slows gastric emptying (Kim and Egan

2008). Therefore, GLP-1 has been proposed as a potential therapeutic target for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. The biological actions of GLP-1 on pancreatic cells are mainly mediated by the high-affinity GLP-1 receptor (GLP-1R) (Winzell and Ahren 2007). GLP-1R is expressed not only in the pancreas, gut and hypothalamus, but also in the kidney (Bullock et al. 1996).

Liraglutide is a long-acting human GLP-1 analog that has a high degree of homology to native GLP-1 (Elbrønd et al. 2002). GLP-1R agonists, such as exendin-4 and liraglutide, are new therapy options for type 2 diabetes, and produced substantial and clinically significant reductions in HbA1c and fasting and postprandial glucose levels with moderate weight loss (Nauck et al. 2009).

With respect to the effects of GLP-1 on the kidney, it has been reported that in animal model, GLP-1R agonists have various extra-pancreatic actions such as regulating sodium excretion in the tubular cells of the kidney (Hirata et al. 2009) and they have been shown to directly prevent the progression of DN through the suppression of inflammatory process via the activation of GLP-1R in kidney tis-

Received July 22, 2013; revised and accepted August 28, 2013. Published online September 21, 2013; doi: 10.1620/tjem.231.57.

Correspondence: Shigeki Imamura, Department of Internal Medicine, Chiba Prefectural Togane Hospital, 1229, Daikata, Togane, Chiba 283-8588, Japan.

e-mail: s.immr@pref.chiba.lg.jp

sue (Kodera et al. 2011).

Furthermore, GLP-1 is rapidly degraded in the body by dipeptidylpeptidase (DPP) IV. DPP IV inhibitor works by inhibiting the DPP IV enzyme that degrades GLP-1, thereby stabilizing the intact active form of GLP-1. DPP IV inhibitors are one of the latest therapeutic classes of glucose-lowering medications. Liu et al. (2012) reported that the increase in endogenous incretine induced by DPP IV inhibitor reduced proteinuria and improved creatinine clearance through the activation of the GLP-1R in diabetic animal model. Therefore, GLP-1 is of potential interest as a possible therapeutic regimen for treatment of DN in human. The present study was performed to clarify whether a GLP-1R agonist, liraglutide, could reduce proteinuria and attenuate the progression of overt DN in type 2 diabetic patients.

Methods

Among a population of 1,220 type 2 diabetic patients who regularly visited the out-patient diabetic unit of our hospital between March 2008 and September 2010, 23 patients who had diabetic retinopathy or diabetes for more than 10 years, were enrolled in the present study. They had signs of overt DN even after 4-month treatment with oral hypoglycemic agents and/or insulin, diet therapy including salt restriction (6 g/day) and blood pressure control by the administration of antihypertensive drugs including ARBs. Overt DN was defined as in terms of proteinuria greater than 0.5 g/g creatinine (g/gCr) in at least three urine samples, in the absence of urinary tract infection. Patients with type 1 diabetes or other types of renal disease were excluded. Liraglutide was administered over 12 months. Liraglutide was subcutaneously injected once daily at the same time each day in the abdomen or thigh using a pre-filled pen device. Liraglutide 0.3 mg a day was started as an initial dose and followed with weekly increment of 0.3 mg, up to 0.9 mg by the end of the third week. During the period of liraglutide administration, no further diet therapy and no additional administration of antihypertensive drugs were done.

The value for HbA1c (%) is estimated as a National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) equivalent value. The estimated GFR (eGFR) was calculated using the following equation, as recommended by Japanese Society for Nephrology: $eGFR (\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Serum creatinine}^{-1.094} \times \text{Age}^{-1.287} \times 0.739$ (if female) (Lamb et al. 2005; Retnakaran et al. 2006; Matsuo et al. 2009). The eGFRs were measured every 2 months for 1 through 3 years before the administration of liraglutide and every month during the administration. The rates of change in eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$) before and after the administration of liraglutide were calculated by linear regression analysis on all eGFR values in each subject before the administration of liraglutide and during the administration, respectively. Correlations were calculated as Spearman correlation coefficients.

The study was approved by the ethics committee of Chiba Prefectural Togane Hospital and was conducted in accordance with the Helsinki declaration. Informed consent was obtained from all subjects.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the JMP® 9 software

(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Differences between before and after the administration of liraglutide were examined for statistical significance using paired *t*-test. All values are expressed as the means \pm SEM. Values of $p < 0.05$ were considered to indicate statistically significant differences.

Results

In the present study, 23 type 2 diabetic patients with overt DN (male: 13 and female: 10, mean age 58.2 ± 2.3 years) were included. Baseline medication for diabetes are as follows: biguanide: $n = 10$, α -glucosidase inhibitors: $n = 5$, glinides: $n = 4$, and insulin: $n = 18$. All patients received ARBs: olmesartan (40 mg/day): $n = 20$, telmisartan (80 mg/day) $n = 1$, and valsartan (160 mg/day) $n = 2$. ACEI: $n = 4$. Ca channel blocker: $n = 23$, α -blocker: $n = 3$, and central sympatholytic agent: $n = 1$. Administration of liraglutide caused a significant decrease in HbA1c levels from $7.4 \pm 0.22\%$ ($57.6 \pm 2.4 \text{ mmol}/\text{mol}$) to $7.0 \pm 0.22\%$ ($53.4 \pm 2.4 \text{ mmol}/\text{mol}$) after 1 month of administration ($p < 0.001$), to $6.9 \pm 0.25\%$ ($51.8 \pm 2.7 \text{ mmol}/\text{mol}$) after 12 months ($p = 0.035$). Also, BMI were significantly decreased from $27.6 \pm 0.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ to $27.2 \pm 0.8 \text{ kg}/\text{m}^2$ after 1 month of administration of liraglutide ($p < 0.001$), to $26.5 \pm 0.8 \text{ kg}/\text{m}^2$ after 12 months ($p < 0.001$). Systolic blood pressure (SBP) did not significantly change between before and after the administration of liraglutide. Proteinuria was significantly decreased from $2.53 \pm 0.48 \text{ g}/\text{gCr}$ to $1.62 \pm 0.31 \text{ g}/\text{gCr}$ after 1 month ($p < 0.001$), to $1.47 \pm 0.28 \text{ g}/\text{gCr}$ after 12 months ($p = 0.0015$) (Table 1). There were no significant differences between proteinuria in 1, 6 and 12 months.

A strong correlation was observed between baseline proteinuria and changes in proteinuria after 12-month administration of liraglutide ($r = 0.84$, $p < 0.0001$) (Fig. 1). The administration of liraglutide also substantially diminished the rate of decline in eGFR from $6.6 \pm 1.5 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ to $0.3 \pm 1.9 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2/\text{year}$ ($p = 0.003$) (Fig. 2). During this study, there were no major adverse events including major hypoglycemic events. No sex difference was observed in the changes in proteinuria and the rate of change in eGFR after 12 months administration of liraglutide (Figs. 1 and 2).

Discussion

The present study was performed to clarify whether GLP-1R agonist could have a renoprotective effect in type 2 diabetic patients who had overt DN even after 4-month treatment with maximal doses of ARBs under dietary sodium restriction.

Proteinuria is an established and modifiable progression promoter (Hovind et al. 2001), and intervention targeting this factor has been the most successful renoprotective treatment in DN. In the present study, administration of liraglutide caused a significant decrease in proteinuria concomitant with significant reductions in both of HbA1c levels and BMI, while SBP did not change. It is well known that glycemic control induces a significant decrease in pro-

Table 1. Effect of 12-month administration of liraglutide on HbA1c, BMI, SBP, eGFR and proteinuria in type 2 diabetic patients ($n = 23$).

	Before	1 month	6 months	12 months
HbA1c (%)	7.4 ± 0.22	7.0 ± 0.22***	6.6 ± 0.25***	6.9 ± 0.25*
BMI (kg/m ²)	27.6 ± 0.9	27.2 ± 0.8***	26.2 ± 0.8****	26.5 ± 0.8***
SBP (mmHg)	140.2 ± 3.1	135.6 ± 2.7	135.3 ± 2.8	137.1 ± 2.9
Alb (g/dl)	4.06 ± 0.12	4.16 ± 0.19	4.11 ± 0.11	4.10 ± 0.13
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	58.2 ± 6.4	57.1 ± 6.7	58.8 ± 6.6	56.9 ± 6.9
urinary protein (g/g creatinine)	2.53 ± 0.48	1.62 ± 0.31***	1.45 ± 0.30***	1.47 ± 0.28**

HbA1c, hemoglobin A1c; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); SBP, systolic blood pressure; Alb, serum albumin; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

All values are expressed as the means ± SEM unless otherwise indicated. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

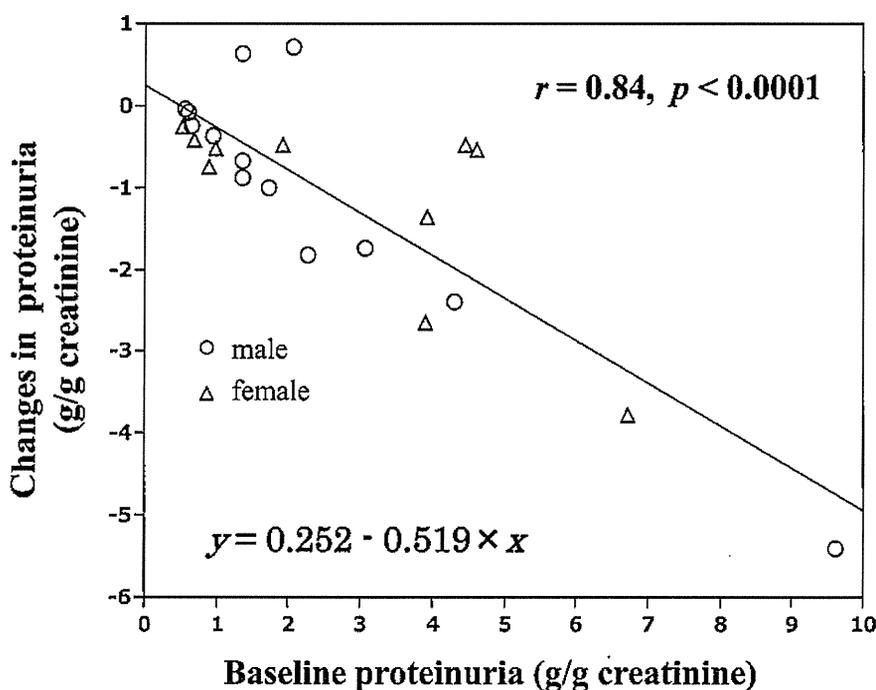


Fig. 1. Relationship of baseline proteinuria and changes in proteinuria.

Shown is the relationship of baseline proteinuria and changes in proteinuria after 12 months administration of liraglutide in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy ($n = 23$). Changes are expressed as values of positive or negative change with respect to baseline values. ○: male, △: female.

teinuria in type 2 DN (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998). Also moderate weight reduction in overweight diabetic patients with overt DN induces a significant decrease in proteinuria (Saiki et al. 2005). The reduction in HbA1c levels and BMI after the administration of liraglutide may contribute to antiproteinuric effect of GLP-1R agonists observed in the present study.

Ninomiya et al. (2009) reported that high albuminuria and low eGFR are independent risk factors for renal events among patients with type 2 diabetes. A reduction in proteinuria shortly after onset of antihypertensive therapy by the blockade of the RAS is the best predictor of long-term preservation of renal function (Rossing et al. 1994; Breyer

et al. 1996). It seems to be worthwhile that a significant reduction in proteinuria was observed shortly after the administration of liraglutide such as within one month (Table 1).

The rate of decline in GFR has been one of the primary endpoints in clinical trials of DN, whereas a reduction in urinary protein excretion has been considered a surrogate endpoint, a predictor of a beneficial outcome (Rossing et al. 1994; Breyer et al. 1996). In randomized controlled trials, the rate of decline in GFR in overt DN is 2-10 mL/min/year after the introduction of antihypertensive therapy with blockade of the RAS (Björck et al. 1992; Lewis E et al. 1993; Elving et al. 1994; Tarnow et al. 2000). All patients

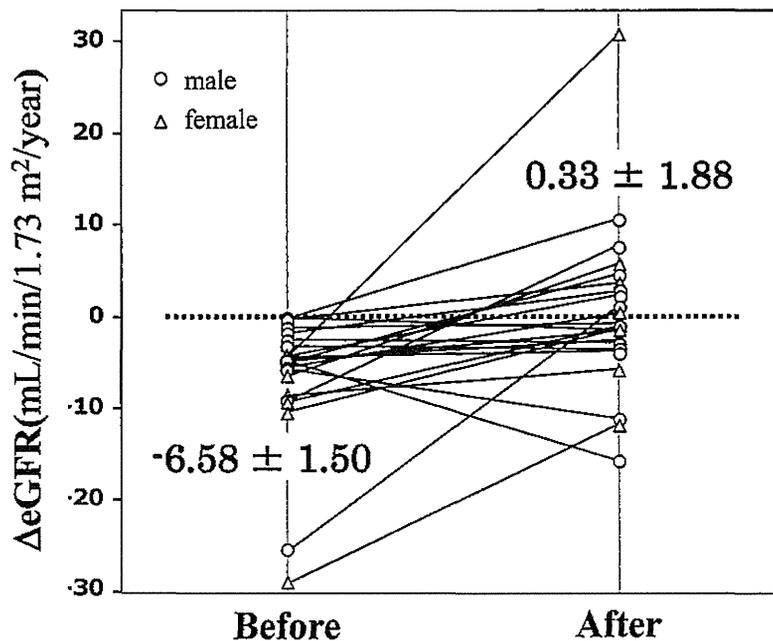


Fig. 2. Effect of 12-month administration of liraglutide on the rates of change in eGFR. Shown are the rates of change in estimated glomerular filtration rate (eGFR) (Δ eGFR; mL/min/1.73 m²/year) before and after 12 months administration of liraglutide in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy ($n = 23$). means \pm SEM, $p < 0.01$. \circ : male, \triangle : female.

in the present study had been treated under the blockade of the RAS over 4 months before the administration of liraglutide. In our study, the mean rate of decline in eGFR before the administration of liraglutide (6.6 mL/min/1.73 m²/year) was similar with those described in the earlier reports (Björck et al. 1992; Lewis E et al. 1993; Elving et al. 1994; Tarnow et al. 2000). It seems to be valid to evaluate the effects of liraglutide on the progression of overt DN among the patients who were included in the present study. For the long-term evaluation of decline in eGFR, a minimal observation period of 12 months was required (Tarnow et al. 2000). After 12-month administration of liraglutide, the rate of decline in eGFR was substantially diminished from 6.6 mL/min/1.73 m²/year to 0.3 mL/min/1.73 m²/year ($p = 0.003$).

Renoprotective effect of GLP-1R agonists through the direct action on the kidney was first reported in an animal model (Kodera et al. 2011). Ishibashi et al. (2011) also reported that GLP-1R agonist directly acts on mesangial cells via GLP-1R and that it could work as an anti-inflammatory agent via activation of cyclic adenosine monophosphate pathway. A GLP-1R agonist has been shown to attenuate the actions of angiotensin II (Hirata et al. 2009), resulting in an antihypertensive effect in salt-sensitive mice and a reduction in proteinuria, and renal pathology (Yu et al. 2003). This has also been shown with the exanetide analogue AC3174 in Dahl salt-sensitive rats (Liu et al. 2010), where it attenuated hypertension, insulin resistance and renal dysfunction. These actions of GLP-1R agonists on the kidney as mentioned above may contribute to reno-

protective effect of liraglutide observed in the present human study.

In the previous study with an animal model, GLP-1R agonists were administered without the blockade of the RAS and exerted renoprotective effects (Kodera et al. 2011). The present study was performed under the combination with the blockade of the RAS. The patients, who had continued overt proteinuria even after 4 months administration of ARBs with dietary salt restriction, were included in the present study. Mima et al. (2012) reported that the renoprotective effects of GLP-1 in animal model were mediated via the inhibition of angiotensin II actions on cRaf (Ser259) and diminished by diabetes because of protein kinase C β activation and the increased degradation of GLP-1R in the glomerular endothelial cells. Thus, the renoprotective effect of liraglutide in human DN might be optimized by the combination with the blockade of the RAS.

Recently, Lind et al. (2012) reported that liraglutide combined with insulin therapy is well tolerated for type 2 diabetes, providing significant improvement in glycemic control. Liraglutide combined with insulin therapy has not been covered by Japanese health insurance system. However, clinical trials for evaluating the combination of liraglutide and insulin therapy are now ongoing in Japan.

Although the main limitation of the present study is that the population and the period were limited and the study lacks a control group, our exploratory findings indicate first the possible role of GLP-1R agonists as a potential therapeutic agent for DN in human.

In conclusion, the present study suggests that GLP-1R agonists can be used not only for reducing HbA_{1c} and BMI, but also for attenuating the progression of nephropathy in type 2 diabetic patients.

Acknowledgements

The authors would like to thank H. Nishihara, M. Hanazawa, Y. Ui, H. Maeda and S. Wakamatsu for their excellent medical care support. This research was not supported by any specific grant from funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Björck, S., Mulec, H., Johnsen, S.A., Nordén, G. & Aurell, M. (1992) Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ*, **304**, 339-343.
- Breyer, J.A., Bain, R., Evans, J.K., Nalman, N.S. Jr., Lewis, E.J., Cooper, M., McGill, J. & Berl, T. (1996) Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, **50**, 1651-1658.
- Bullock, B.P., Heller, R.S. & Habener, J.F. (1996) Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*, **137**, 2968-2978.
- Elbrond, B., Jakobsen, G., Larsen, S., Agersø, H., Jensen, L.B., Rolan, P., Sturis, J., Hatorp, V. & Zdravkovic, M. (2002) Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care*, **25**, 1398-1404.
- Elving, L.D., Wetzels, J.F.M., van Lier, H.J.J., de Nobel, E. & Berden, J.H.M. (1994) Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy. Results of a 2-year prospective, randomized study. *Diabetologia*, **37**, 604-609.
- Hirata, K., Kume, S., Araki, S., Sakaguchi, M., Chin-Kanasaki, M., Isshiki, K., Sugimoto, T., Nishiyama, A., Koya, D., Haneda, M., Kashiwagi, A. & Uzu, T. (2009) Exendin-4 has an antihypertensive effect in salt-sensitive mice model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **380**, 44-49.
- Hovind, P., Rossing, P., Tarnow, L., Smidt, U.M. & Parving, H.H. (2001) Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, **59**, 702-709.
- Ishibashi, Y., Nishino, Y., Matsui, T., Takeuchi, M. & Yamagishi, S. (2011) Glucagon-like peptide-1 suppresses advanced glycation end product-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells by reducing advanced glycation end product receptor level. *Metabolism*, **60**, 1271-1277.
- Kim, W. & Egan, J.M. (2008) The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol. Rev.*, **60**, 470-512.
- Kodera, R., Shikata, K., Kataoka, H.U., Takatsuka, T., Miyamoto, S., Sasaki, M., Kajitani, N., Nishishita, S., Sarai, K., Hirota, D., Sato, C., Ogawa, D. & Makino, H. (2011) Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia*, **54**, 965-978.
- Lamb, E.J., Tomson, C.R. & Roderick, P.J.: Clinical Sciences Reviews Committee of the association for clinical biochemistry. (2005) Estimated kidney function in adults using formulae. *Ann. Clin. Biochem.*, **42**, 321-345.
- Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Bain, R.P. & Rhode, R.D. (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **329**, 1456-1462.
- Lind, M., Jendle, J., Torffvit, O. & Lager, I. (2012) Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogue combined with insulin reduces HbA_{1c} and weight with low risk of hypoglycemia and high treatment satisfaction. *Prim. Care Diabetes*, **6**, 41-46.
- Liu, Q., Adams, L., Broyde, A., Fernandez, R., Baron, A.D. & Parkes, D.G. (2010) The exenatide analogue AC3174 attenuates hypertension, insulin resistance, and renal dysfunction in Dahl salt-sensitive rats. *Cardiovasc. Diabetol.*, **9**, 32.
- Liu, W.J., Xie, S.H., Liu, Y.N., Kim, W., Jin, H.Y., Park, S.K., Shao, Y.M. & Park, T.S. (2012) Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **340**, 248-255.
- Matsuo, S., Imai, E., Horio, M., Yasuda, Y., Tomita, K., Nitta, K., Yamagata, K., Tomino, Y., Yokoyama, H. & Hishida, A.; Collaborators developing the Japanese equation for estimating GFR. (2009) Revised equation for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am. J. Kidney Dis.*, **53**, 982-992.
- Mima, A., Hiraoka-Yamamoto, J., Li, Q., Kitada, M., Li, C., Gerald, P., Matsumoto, M., Mizutani, K., Park, K., Cahill, C., Nishikawa, S., Rask-Madsen, C. & King, G.L. (2012) Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes*, **61**, 2967-2979.
- Nauck, M., Frid, A., Hermansen, K., Shah, N.S., Tankova, T., Mitha, I.H., Zdravkovic, M., Düring, M. & Matthews, D.R. (2009) Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, **32**, 84-90.
- Ninomiya, T., Perkovic, V., de Galan, B.E., Zoungas, S., Pillai, A., Jardine, M., Patel, A., Cass, A., Neal, B., Poulter, N., Mogensen, C.E., Cooper, M., Marre, M., Williams, B., Hamet, P., Mancia, G., Woodward, M., Macmahon, S. & Chalmers, J.; ADVANCE Collaborative Group. (2009) Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**, 1813-1821.
- Retnakaran, R., Cull, C.A., Thorne, K.I., Adler, A.I. & Holman, R.R.; UKPDS Study Group. (2006) Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*, **55**, 1832-1839.
- Rossing, P., Hommel, E., Smidt, U.M. & Parving, H.H. (1994) Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia*, **37**, 511-516.
- Saiki, A., Nagayama, D., Ohhira, M., Endoh, K., Ohtsuka, M., Koide, N., Oyama, T., Miyashita, Y. & Shirai, K. (2005) Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int. J. Obes.*, **29**, 1115-1120.
- Tarnow, L., Rossing, P., Jensen, C., Hansen, B.V. & Parving, H.H. (2000) Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, **23**, 1725-1730.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, **352**, 837-853.
- Winzell, M.S. & Ahrén, B. (2007) G-protein-coupled receptors and islet function-implications for treatment of type 2 diabetes. *Pharmacol. Ther.*, **116**, 437-448.
- Yu, M., Moreno, C., Hoagland, K.M., Dahly, A., Ditter, K., Mistry, M. & Roman, R.J. (2003) Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J. Hypertens.*, **21**, 1125-1135.

長崎医療センター

地域中核病院における BCPのためのクラウド活用

木村 博典

独立行政法人 国立病院機構 長崎川棚医療センター 内科系診療部長 兼任
独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター 内分泌・代謝内科

はじめに

地域の中核病院は、住民にとってはその生命を守る最後の砦^{とりで}であり、ここに蓄積された患者の診療データが災害などで消失すれば、患者は命の危機にさらされ、ひいては地域の存続が危ぶまれる状態にもなりかねない。そういう観点から、地域中核病院のBCP（事業継続計画：Business Continuity Plan）は非常に重要な役割を持っている。しかしながら、必要になる状況が非常にまれであることやコストが見合わないなどの理由から、BCPがきちんと策定されている医療機関はまだまだ少ないのが現状である。

一方、われわれは、2011年3月11日に発生した東日本大震災で多くのことを学んだ。地震による建物の倒壊でサーバ室が破壊されたり、停電によりネットワークが機能しなくなったり、さらに津波の被害で電子データが消失したり、紙のカルテが流出したり、さまざまな形で診療記録が利用できない状況が発生した。また、被災後の診療業務の再開に、非常に長時間を要する結果となった。そのため、患者は十分な医療を受けることができず、支援する医療スタッフにも大きな精神的ストレスを課す結果となった。

長崎医療センターでは、震災後直ちに災害時でも必要最小限の診療業務が継続できるような仕組み作りの検討を始め、BCPの1つとして、2012年2月末より電子カルテデータのオンラインバックアップ運用を正式にスタートした。本稿では、クラウドを活用した地域中核病院のBCP対策について考えてみたい。

医療における BCP

BCPとは、「災害などの緊急事態に遭遇した時に、資産の損害を最小限にとどめつつ、事業の継続、あるいは早期復旧を可能とするために、平時に行っておくべき活動や緊急時の事業継続のための手段などを取り決めておく計画」のことである。緊急事態はある時突然に発生する。診療の継続が不可能となるような事態は、地震・津波だけではなく、広域停電・落雷・台風・テロ・サイバー攻撃・コンピュータウイルス感染・感染症の大流行など、われわれの周囲にはいくらかでも起こりうる。その時に有効な手を打つことができなければ、事業を継続することができず廃院に追い込まれる。患者の命を守るべき医療においては、BCPを策定し、必要最低限の診療が継続できる対策を講じておくことが重要である。

医療分野のクラウドサービス

医療分野におけるクラウドサービスは、2009年ごろから医療従事者の間でも知られるようになり、2010年には医療の現場でも実際に提供され始めた。そのきっかけは、2010年2月1日に厚生労働省が通知した「『診療録等の保存を行う場所について』の一部改正について」であった。この通知により、震災対策などの危機管理上の目的に限定されていた「民間事業者による診療録等の外部保存」が、関連ガイドラインの順守を前提条件に緩和されたのである。

東日本大震災後、医療におけるクラウドサービスは、さらに大きく注目されることになった。震災では津波によって紙カルテが失われ、患者の病名や常用薬がわからなくなる一方で、流失したカルテにより個人情報^{個人}が野ざらしになるという事態が発生した。診療情報の電子化や外部保存に対して、それまではセキュリティ上の問題や停電・通信障害時の対応などを心配する声が多かったが、震災後は、むしろ紙で手元に保管することの危険性が浮き彫りとなり、災害復旧対策としてのクラウドの活用に注目が集まる結果となった。

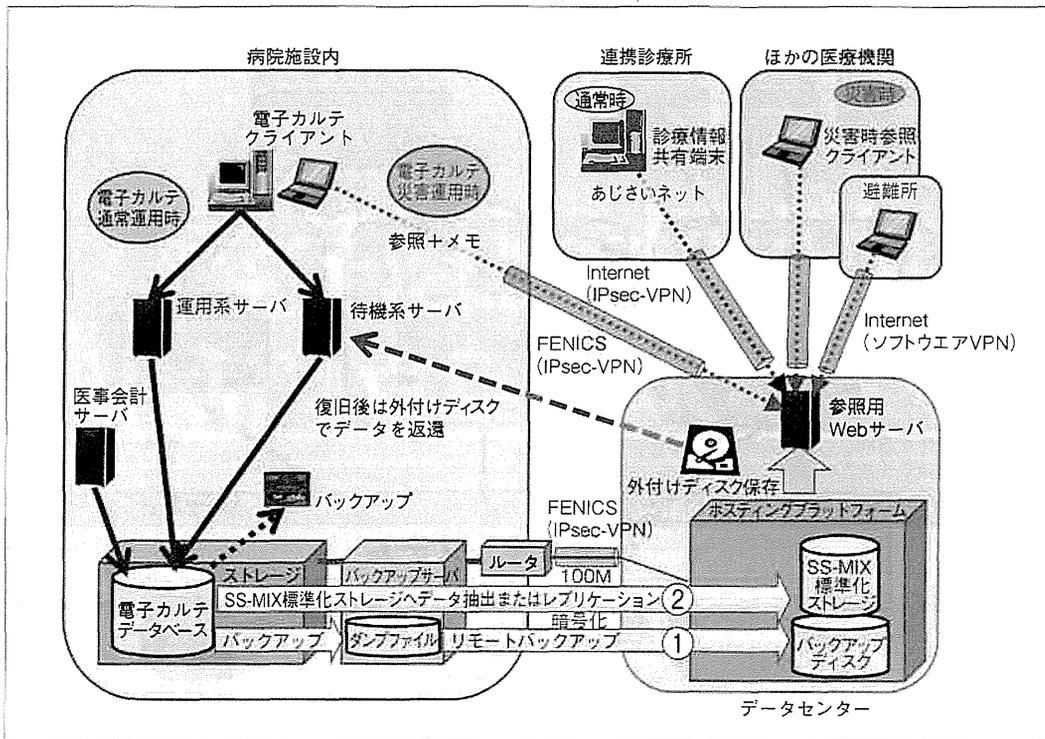


図1 オンラインバックアップシステムの概要

診療データのバックアップ

電子カルテ内の診療データのバックアップは、外部媒体に複製保存し、院内の安全な場所に保存しておく運用が一般的である。少し高度な管理では、外部媒体を遠隔地に輸送し保存しておく方法をとっている場合もある。これらの対策では、被災直後から診療を継続することは不可能である。BCPを意識し、被災直後からの診療再開を可能にするためには、必要最小限の重要なデータ（ミニマム・データ）のみを抽出し、リアルタイムにレプリケーションしておくようなバックアップ対策が必要となる。

今回われわれが構築したバックアップシステムは、電子カルテの診療データを常に安全な状態で保管し、病院環境が復旧した際には診療データを完全な形で被災直前の状態に復元させることはもちろんであるが、さらに一歩踏み込んで、被災直後から必要最小限の診療業務を再開するために欠かせない診療情報を提供することができる機能を併

せ持っているというものである（図1）。この基本コンセプトに基づいて、①日常診療の全データをバックアップする仕組み、②被災直後から診療を再開するための仕組み、に分けてシステムを構築した。

①については、画像を除く電子カルテおよび医事会計システムの全データをオンラインでバックアップするもので、電子カルテからバックアップサーバに書き出した情報を、高度なネットワーク技術と信頼性の高いセキュリティを確保しながら、1日に1回定期的にクラウドセンターへ送信している。②については、電子カルテ内のミニマム・データ（基本情報・病名・処方・注射・検査結果）をSS-MIX準拠のデータ形式にして抽出し、そのデータをリアルタイムにデータセンターへ送信している。

バックアップデータの緊急時参照機能

バックアップしたデータを即座に利用できるようにするためには、災害時に

どこからでもデータセンターにアクセスして電子カルテの情報を閲覧できる必要がある。われわれは、あじさいネットにおいて日常の診療で利用されている地域連携システム（HumanBridge、富士通製）に目をつけ、災害時にはほかの病院・診療所や避難所からソフトウェアVPN経由で、地域連携システムを利用してバックアップデータを参照する方式を考えた。災害時には、避難所やほかの医療機関などからパソコンをインターネットに接続して認証を行い、医療スタッフは患者の同意を前提にしてバックアップされた被災直前までのミニマム・データを参照することができる。また、参照だけでなく、メモ機能を利用して現場での診療記録を残したり、情報を伝達したりすることも可能となっている。

BCPの課題と将来像

このバックアップシステムの最も大きな特徴は、被災直後からの診療業務の継続を意識してシステムを構築した点

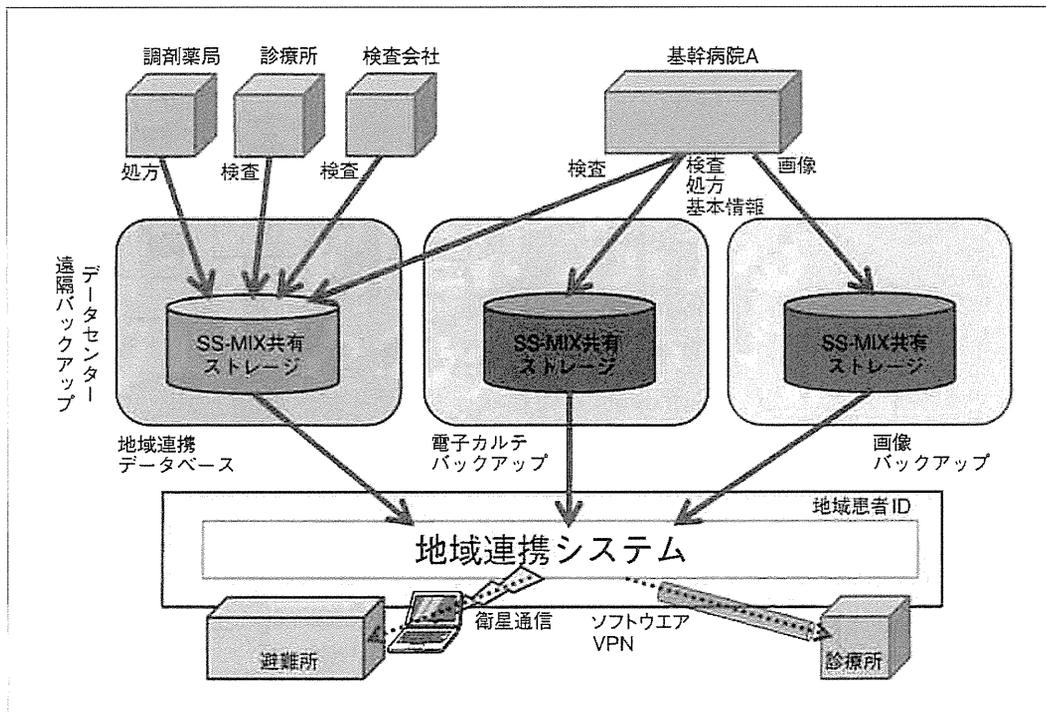


図2 地域医療におけるBCPの将来像

である。東日本大震災で学んだ教訓を基に、ただ単に遠隔地にデータをバックアップするだけでなく、バックアップしたデータを即座に利用できるようにしなければならないということに主眼を置いた。通常運用では、地域連携システムとして基幹病院と診療所の間での診療情報共有のために利用し、いざという時にはバックアップデータの参照システムとして機能するという無駄のないシステムを構築することができた。診療データの遠隔バックアップシステムは、電子カルテ運用においては必須事項であり、コスト面からもこのような無駄の少ないシステムが有用であると考えられる。しかし、まだ問題も多く、特にデータ容量の多いスキャン文書や医療画像(放射線画像・内視鏡画像・病理画像など)、部門システムのデータは、今回構築したシステムだけでは24時間以内にバックアップすることが不可能であり、別ルートでのバックアップの仕組みを併用する必要がある。また、緊急時データ参照の運用ルールの作成や緊急連絡

網の整備、緊急時通信体制の確保なども、解決すべき問題として残っている。

広域の大規模災害の場合には、地域全体の診療情報が消失してしまう可能性が考えられ、地域におけるBCPを考えておくことも重要であり、将来的には地域医療連携の一環として診療所も含めた地域全体の診療データのバックアップを考えていかなければならないが、これも地域連携システムをうまく用いることにより解決できる可能性がある。診療所や調剤薬局から検査結果や処方データのデータをSS-MIX標準ストレージの様式でデータセンターに送信する仕組みを構築し、地域全体で患者の地域共通IDをきちんと管理することができれば、地域連携システムと一体化した診療データのバックアップシステムが現実のものとなり、これが将来の地域医療BCPのプロトタイプになるであろうと考えている(図2)。

おわりに

日本においては、クラウドを利用し

た診療データの外部保存はまだスタートしたばかりである。まだまだいろいろな課題が山積しているが、BCPのためには非常に有用なツールとなりうる。いつ起きてもおかしくない緊急事態に備えて、地域を守るためのBCPを少しずつでも真剣に考え、進めていくことが重要であると考えます。



(きむら ひろのり)

1986年長崎大学医学部卒業後、長崎大学第一内科へ入局。89年に米国Mt. Sinai Medical Centerへ留学し、91年に医学博士号取得。99年から長崎医療センターで電子カルテや地域連携システム(あじさいネット)の構築に携わり、2005年からあじさいネット理事を務める。2007年より同センター総合情報センター・情報管理運営部長。2013年4月から長崎川棚医療センター・内科系診療部長。

