

第13回長崎県糖尿病治療研究会

症例検討会

糖尿病診療についての質問 その1

インスリン治療中の患者さんで、血糖コントロールのために比較的大量のインスリンが必要な肥満糖尿病患者さんに対し、経口糖尿病薬を併用したいのですが、どのような薬がよいでしょうか？薬の選択基準についても教えてください。

作用様式からみた経口糖尿病薬

インスリンの分泌を
促進する薬剤



速効型インスリン分泌促進薬

- | | |
|----------|---------|
| ・ ナテグリニド | ファスティック |
| | スターシス |
| ・ ミチグリニド | ゲルファスト |

SU（スルフォニル尿素）薬

- | | |
|------------|--------|
| ・ グリクラジド | グリミクロン |
| ・ グリメピリド | アマリール |
| ・ グリベンクラミド | ダオニール |
| | オイグルコン |

インスリンの分泌を
促進しない薬剤



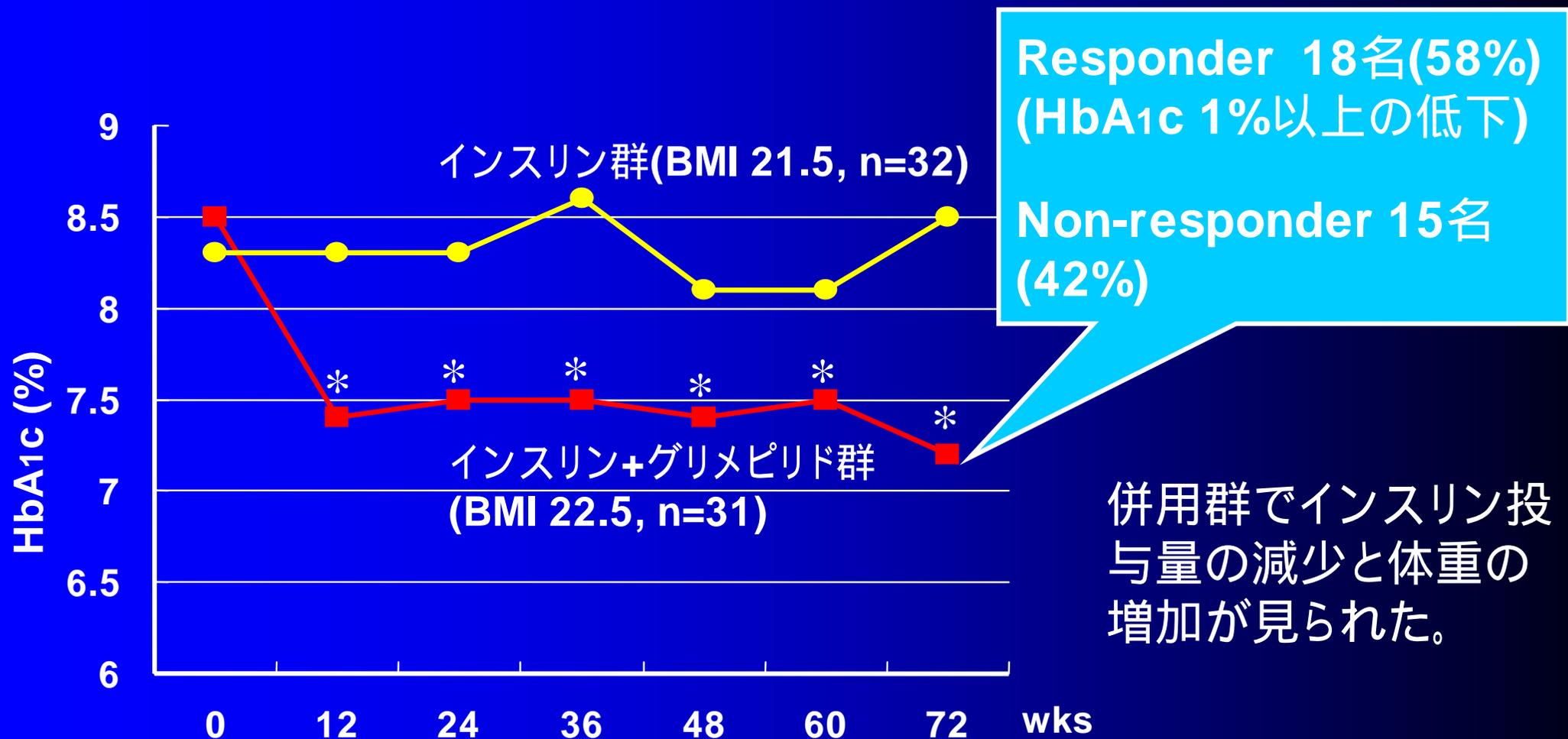
グルコシダーゼ阻害薬

- | | |
|----------|-------|
| ・ ミグリトール | セイブル |
| ・ アカルボース | グルコバイ |
| ・ ボグリボース | ベイスン |

ビグアナイド薬

- | | | |
|------------|-------|---|
| ・ 塩酸メトホルミン | メルピン | 他 |
| ・ 塩酸ブホルミン | ジベトスB | |
| チアゾリジン誘導体 | | |
| ・ ピオグリタゾン | アクトス | |

インスリン治療中の2型糖尿病における グリメピリドのadd-on効果



併用群でインスリン投与量の減少と体重の増加が見られた。

* $P < 0.01$ vs. baseline

糖尿病診療についての質問 その2

メタボリックシンドロームの患者さんでは、高血圧と高脂血症を有する頻度が最も高いようですが、耐糖能異常 + 高血圧、高血圧 + 高脂血症、耐糖能異常 + 高脂血症で、心血管系イベントのリスクに違いがあるのでしょうか？

メタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積

ウエスト周囲径	男性	85cm
(内臓脂肪面積 男女とも 100cm ² に相当)	女性	90cm

上記に加え以下のうち2項目以上

高トリグリセリド血症 かつ/または 低HDLコレステロール血症	脂質代謝	150mg/dL < 40mg/dL
---------------------------------------	------	-----------------------

収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	血 圧	130mmHg 85mmHg
--------------------------	-----	-------------------

空腹時高血糖	糖代謝	110mg/dL
--------	-----	----------

* CTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。

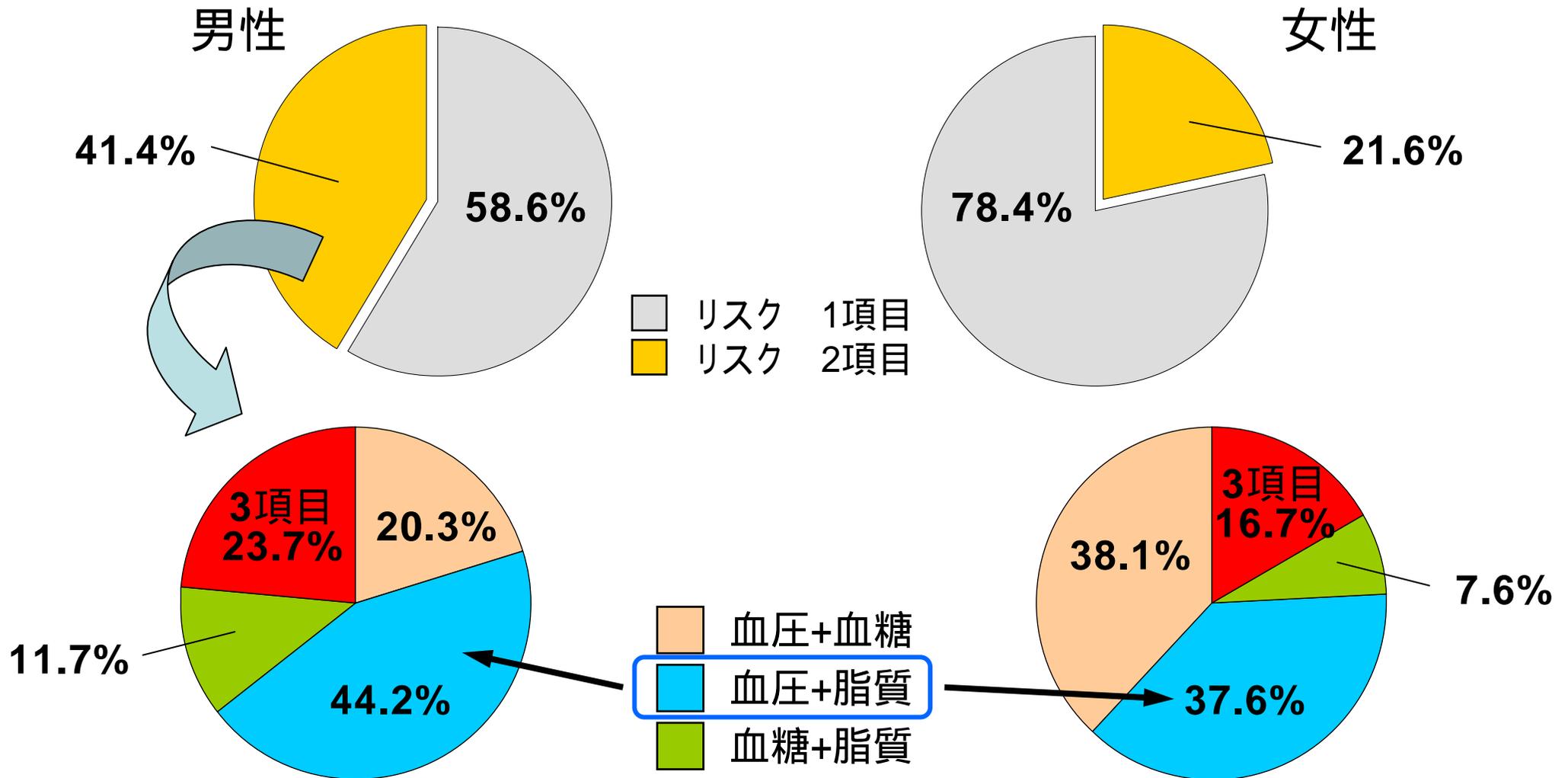
* ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の中点の高さで測定する。

* メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない。

* 高TG血症、低HDL-C血症、高血圧、糖尿病に対する薬物療法を受けている場合は、それぞれの項目に含める。

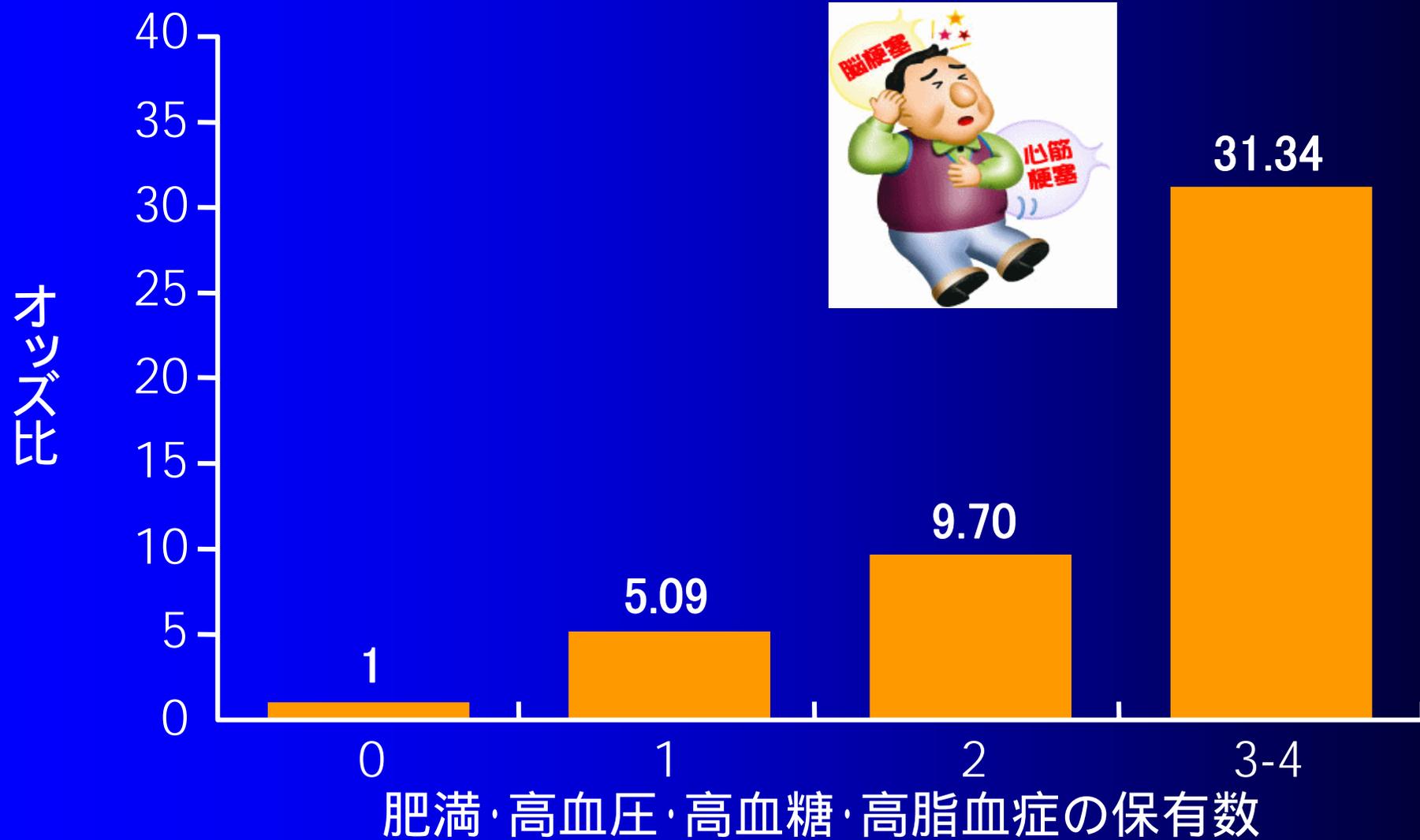
メタボリックシンドロームのリスク保有率

BMI 25: 男性30.2%、女性18.5%



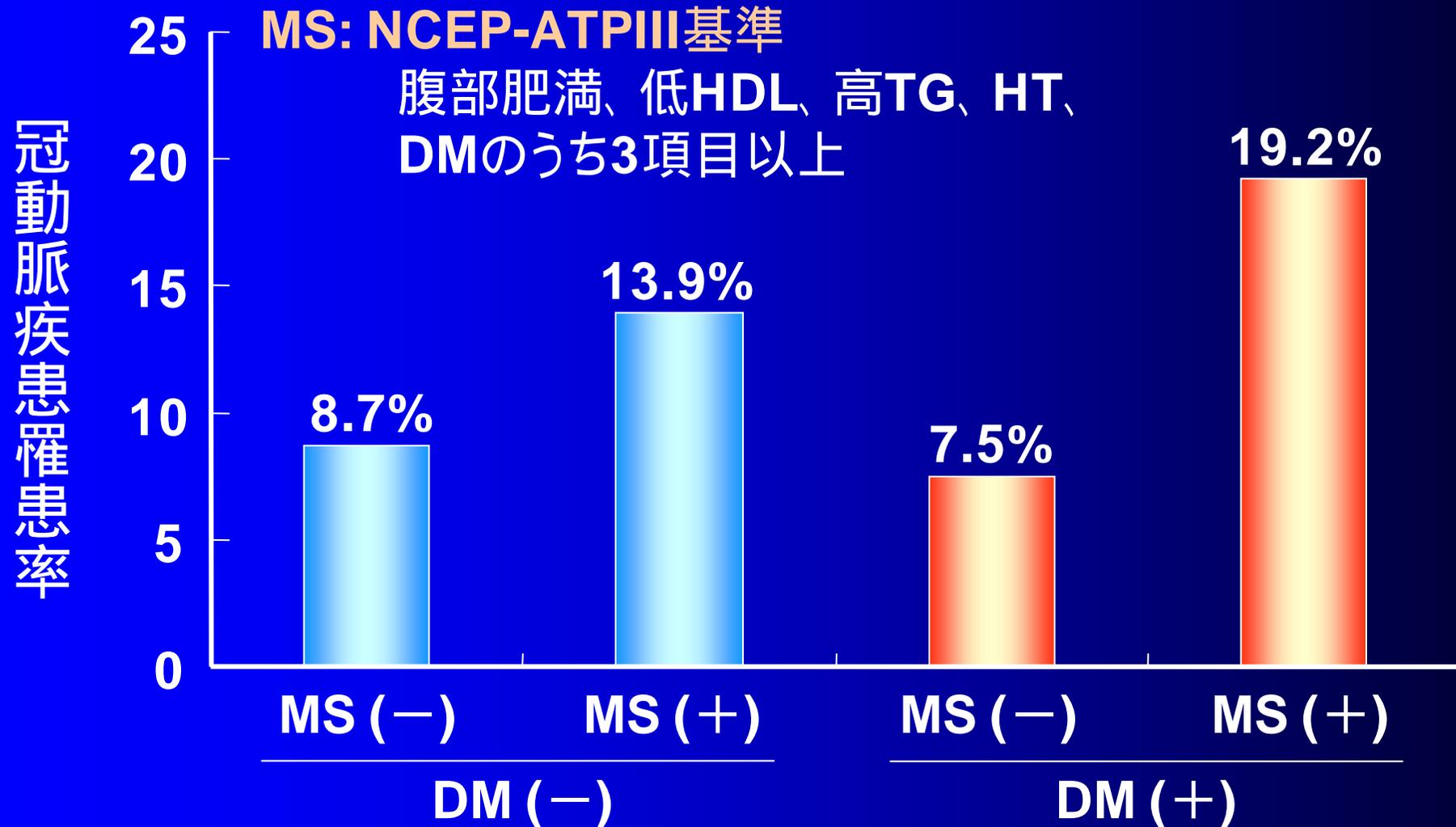
(H16年度政府管掌健康保険生活習慣病予防健診)

危険因子の重複数と心血管病のリスク



糖尿病、メタボリックシンドロームの有無と冠動脈疾患の罹患率

(%)



(Alexander CM et al. Diabetes 52: 1210, 2003)

症 例 検 討

症例1. 56歳、男性。2型糖尿病、高脂血症

現病歴：50歳より高血糖を指摘され、52歳に受診。HbA_{1c} 9.8%、随時血糖値248 mg/dl、抗GAD抗体(-)。肥満歴なくファスティック(90) 3T 3xにて加療したが効果なし。53歳よりアマリール(1) 1T 1xから徐々に3T 3xに増量し、HbA_{1c} 7.3~7.8%程度、54歳からはベイスン(0.2) 3T 3x、56歳にはメルビン(250) 2T 2xを開始するもFPG 168 mg/dl、HbA_{1c} 7.8%。週1回の深夜勤の際に、夜食を食べている。

身長 158.5 cm、体重 53.0 kg (BMI 21.1 kg/m²)、昔から蛋白尿は指摘されていたが、糖尿病網膜症、神経障害は認めない。

【質問】

メルビンは現在2T 2xですが、3T 3xに増量した方がいいのでしょうか？
2Tから開始する理由や3T 3xとの効果の違いなども教えてください。
この患者さんに外来でインスリン療法を導入するにはどのようにしたらよいのでしょうか？糖尿病非専門医の診療所でも安全に導入可能なインスリン製剤の種類や投与方法について教えてください

症例1のまとめ

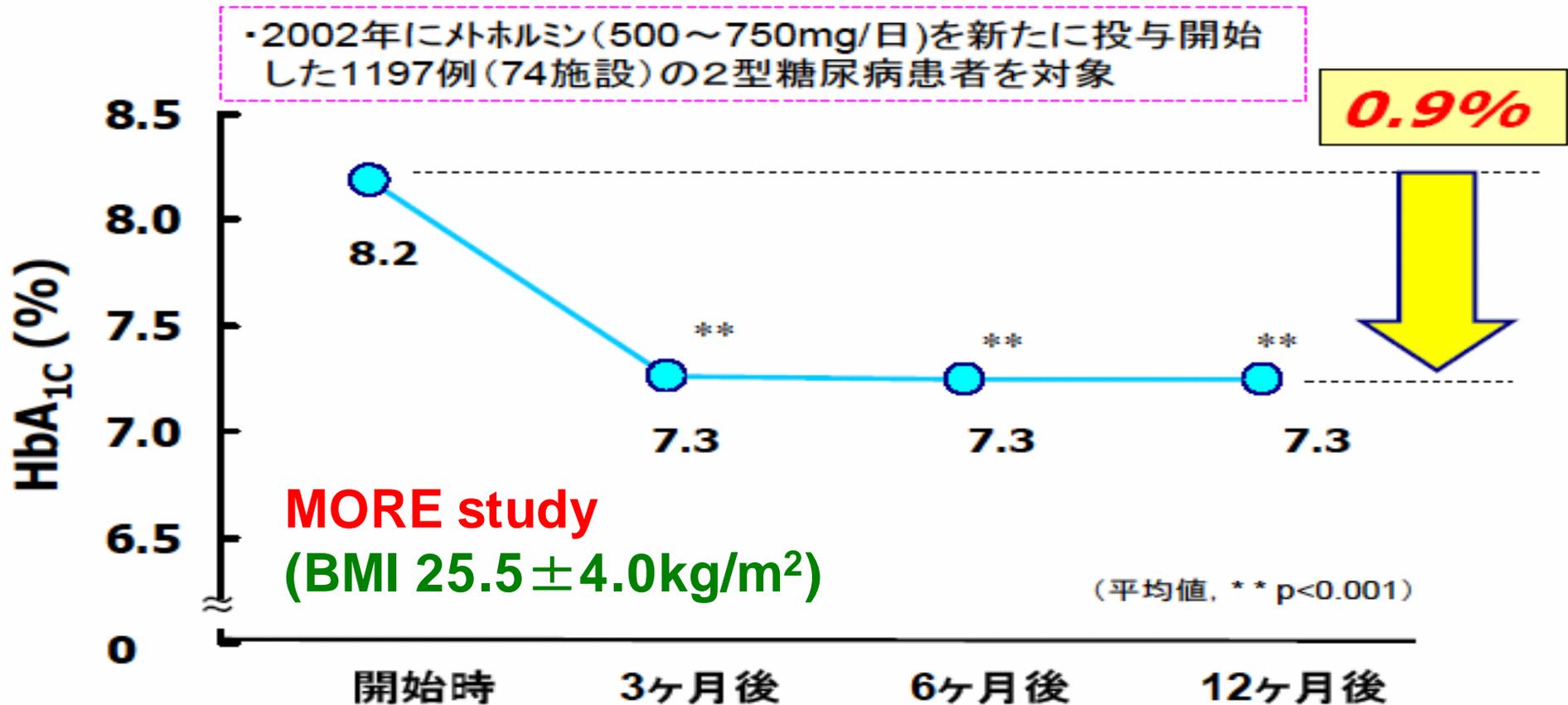
- ✓ 56歳、男性。2型糖尿病、高脂血症
- ✓ 肥満歴なし（現在 BMI 21.1）
- ✓ 週1回の深夜勤の際に、夜食
- ✓ アマリール 3mg
ベイスン 0.6mg
メルビン 500mg } にて、FPG 168 mg/dl、HbA_{1c} 7.8%
- ✓ 糖尿病網膜症、糖尿病神経障害なし

【質 問】

メルビンを3T 3xに増量した方がいいか？

外来でインスリン療法を導入する場合、どのようにしたらいいか？

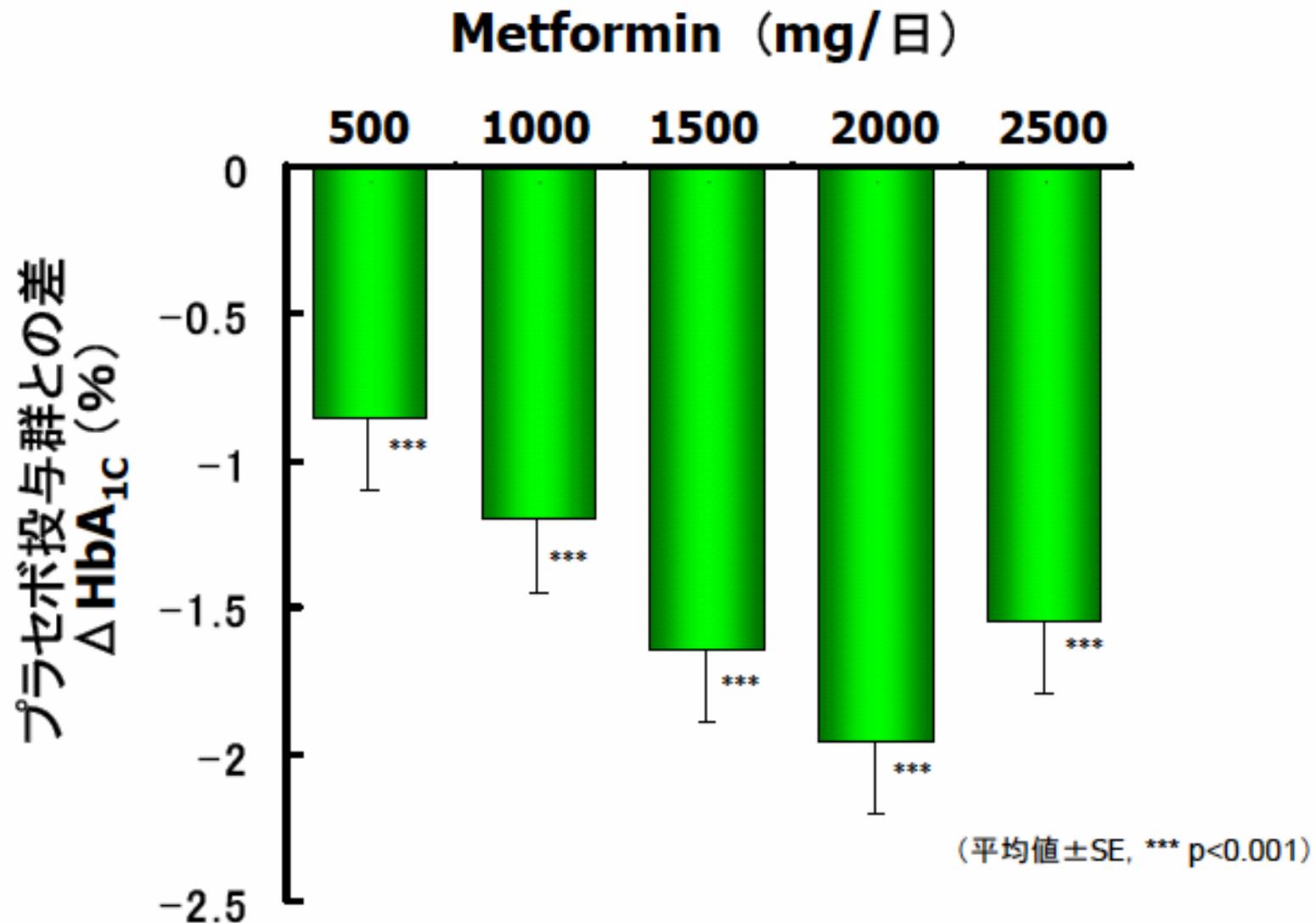
日本人2型糖尿病におけるメトホルミンの効果



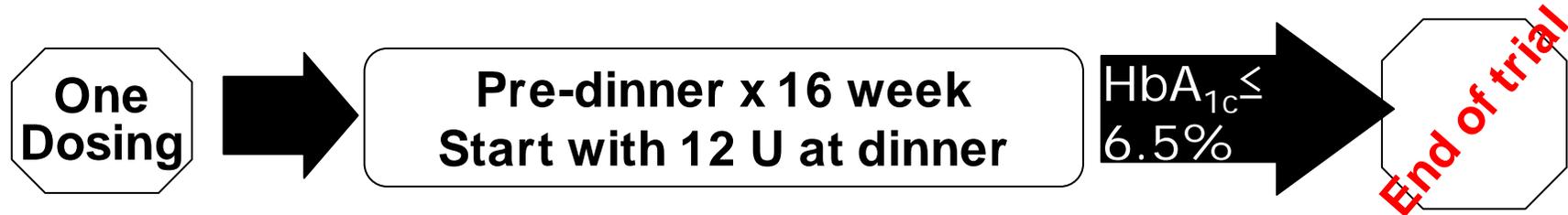
500 750mg/日増量群 (n=40)

HbA_{1c}の変化: 増量時0.8%低下、12ヶ月後1.1%低下 (P=0.014)

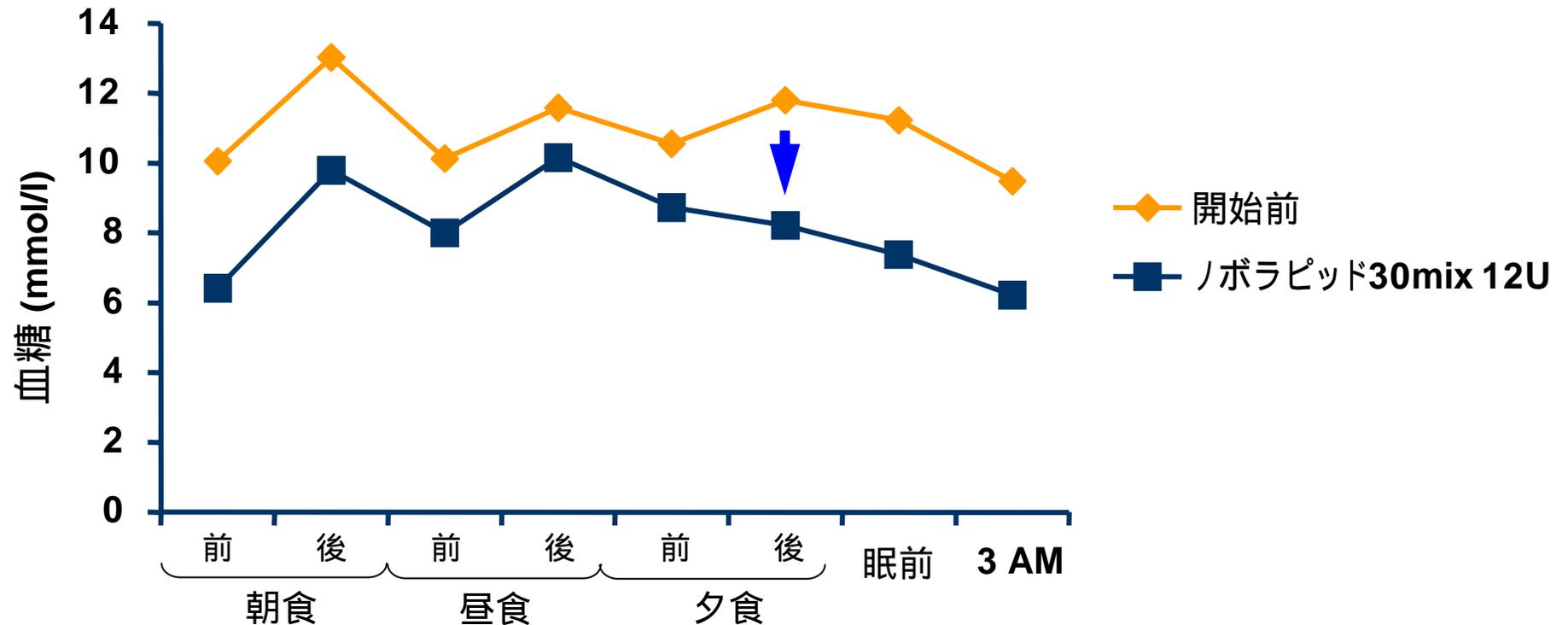
メトホルミンの用量とHbA_{1c}改善度の関係



ノボラピッド30ミックス 夕食前1回追加投与の効果



経口血糖降下薬使用2型糖尿病： $7.5\% \leq HbA_{1c} \leq 12\%$



症例2 . 64歳、男性。2型糖尿病、糖尿病網膜症、糖尿病顕性腎症

現病歴：元来肥満はなく体重は50 kg前後で推移。54歳よりダオニール（2.5）1T 1xにて加療を開始し、HbA1c 9.6% 6.5%となったが、その後徐々に血糖コントロール悪化し4年後にはHbA1c 9.6%となる。59歳時に交通事故にて入院した際、一時的なインスリン療法で血糖コントロールは改善したが、退院後はダオニールに変更となり徐々に血糖コントロールが悪化。ダオニール（2.5）4T 2x、グルコバイ（50）3T 3x、アクトス（30）1T 1xとするもHbA1c 13%となったため、62歳でS病院に教育入院。1400 kcalの食事療法、ダオニールの減量（2.5 mg）、グルコバイの増量（300 mg）により血糖コントロールはかなり改善した。

	朝前	朝後	昼前	昼後	夕前	夕後	眠前
入院時	224	344	257	307	200	271	223
退院時	86	91	89	117	213	79	115

症例2 . 64歳、男性。2型糖尿病、糖尿病網膜症、糖尿病顕性腎症

現在、**ダオニール (2.5) 4T 2x**、**セイブル (75) 3T 3x**、**アクトス (30) 1T 1x**で治療中。最近6ヶ月で体重が**3 kg**増加し、**HbA_{1c}**の上昇が続いている。運動は1日2万歩している。入院を勧めているが同意が得られない。

身長 **158 cm**、体重 **58 kg (BMI 23.2 kg/m²)**。尿蛋白 (+)、**Cr 0.5 mg/dl**、随時血糖**217 mg/dl**、**HbA_{1c} 11.9%**、**血中CPR 1.4 ng/ml**、抗**GAD**抗体 (-)

【質 問】

今後どのような治療を行ったらよいでしょうか？

グルコバイとセイブルの使い分けについて教えてください

症例2のまとめ

- ✓ 64歳、男性。2型糖尿病、糖尿病網膜症、顕性腎症
- ✓ 肥満歴なし（現在 BMI 23.2）
- ✓ 教育入院にてダオニールの減量ができ、血糖コントロールが改善した
- ✓ 運動は1日2万歩している
- ✓ ダオニール 10mg、セイブル 225mg、アクトス 30mgの併用でHbA_{1c} 11.9%
- ✓ 随時血中CPR 1.4 ng/ml

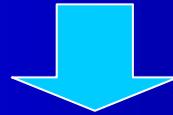
【質 問】

今後の治療はどうしたらよいか？

グルコバイとセイブルの使い分けは？

症例2へのアプローチ

現在、ダオニール 10mg、セイブル 225mg、
アクトス 30mgでHbA_{1c} 11.9%

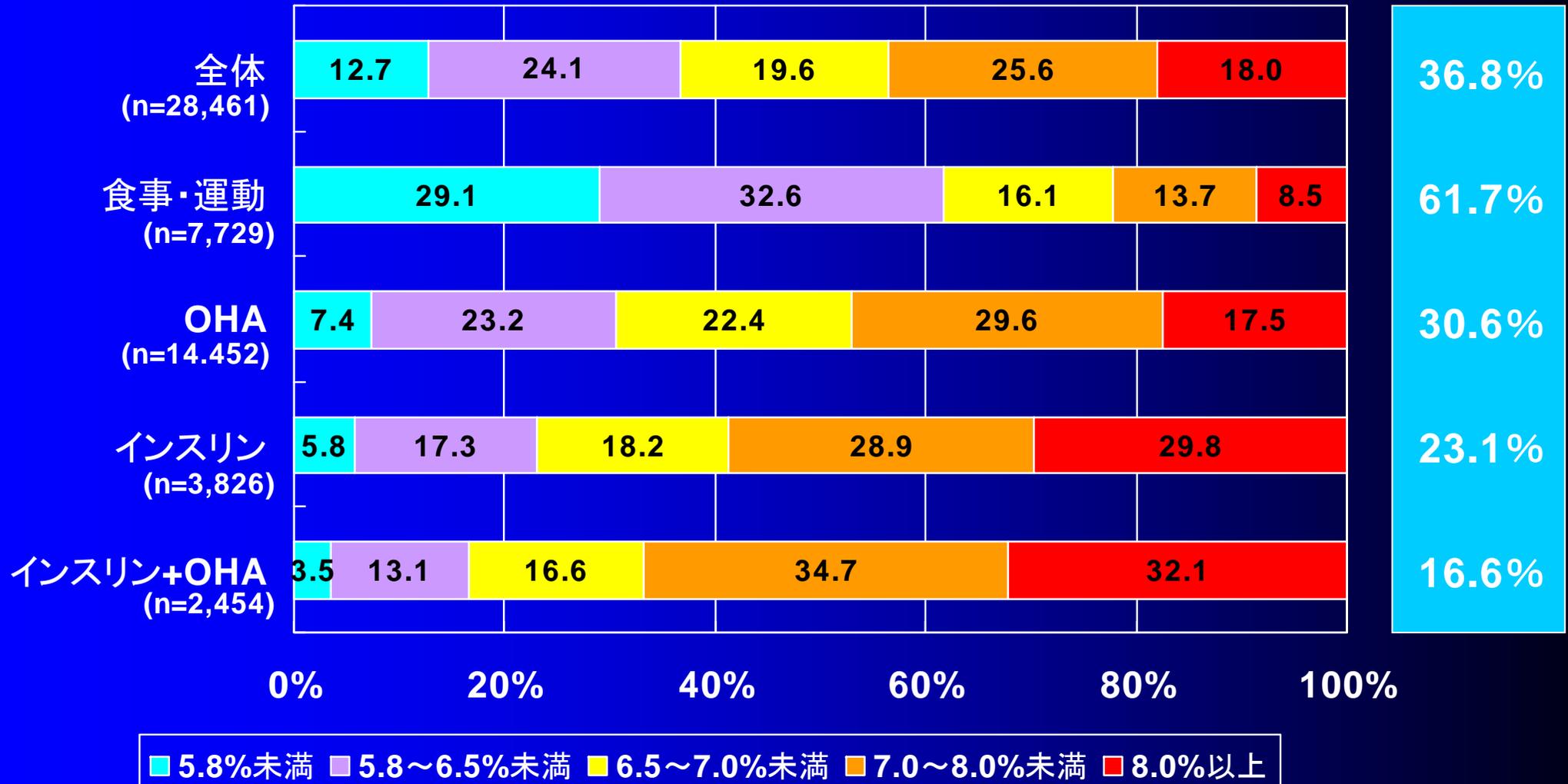


アクトスを中止し、ダオニールを減量（5mg or 2.5mg）。
中間型インスリン(N)またはノボラピッド30ミックス、
ヒューマログミックス25などの2相性アナログ製剤、または
持効型インスリン（ランタス）を2～4単位より夕食前
（または眠前）に開始する。

早朝空腹時の血糖測定値を見ながら徐々に増量。

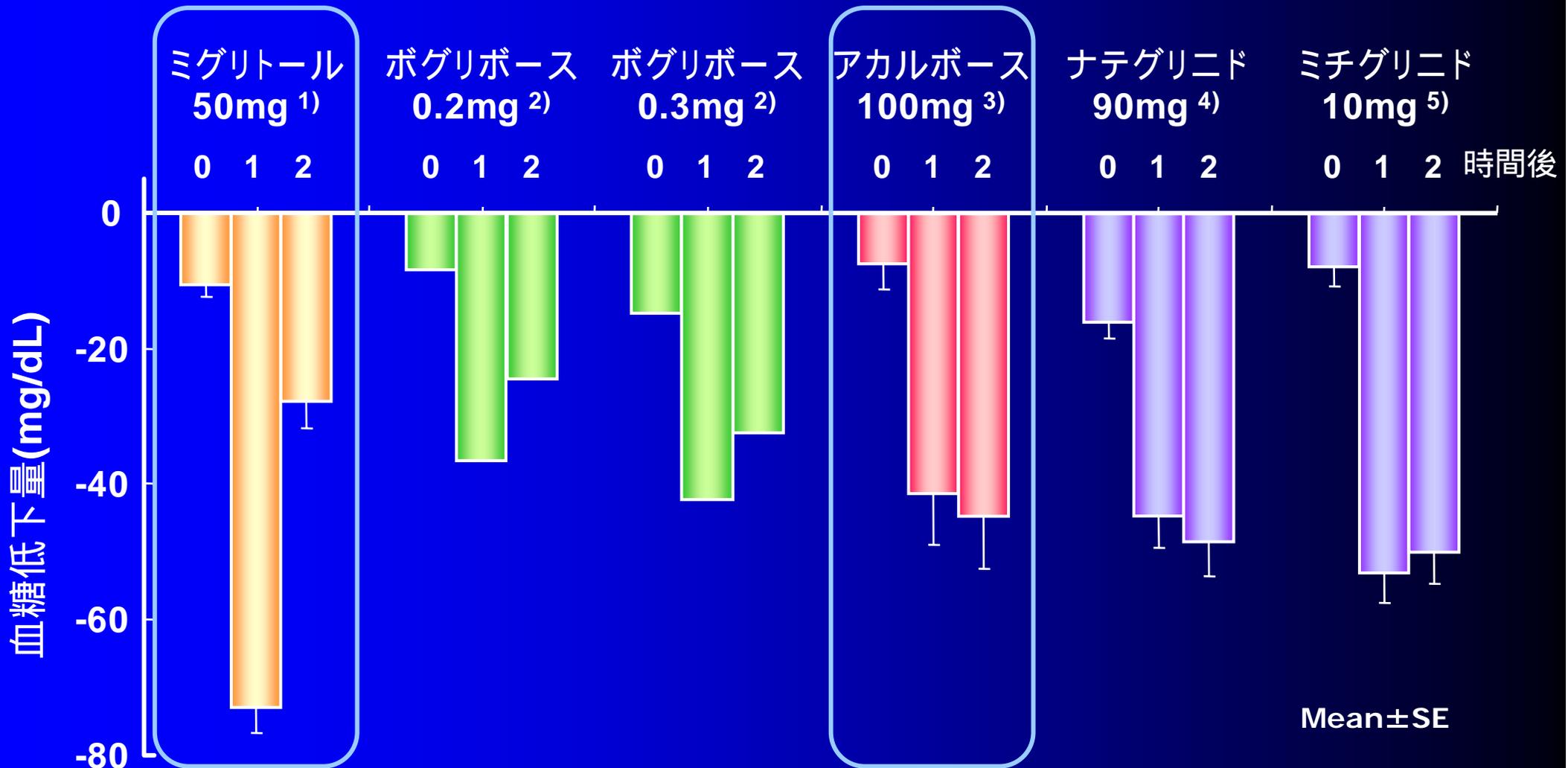
日本における2型糖尿病の治療法とHbA_{1c} (JDDM Study Group)

6.5%未満
達成率



(小林正他 糖尿病診療マスター 4: 751、2006)

食後過血糖改善剤における血糖低下量の比較



1) Kawamori R, et al. 2003. Presented as a poster display, IDFより引用・改変

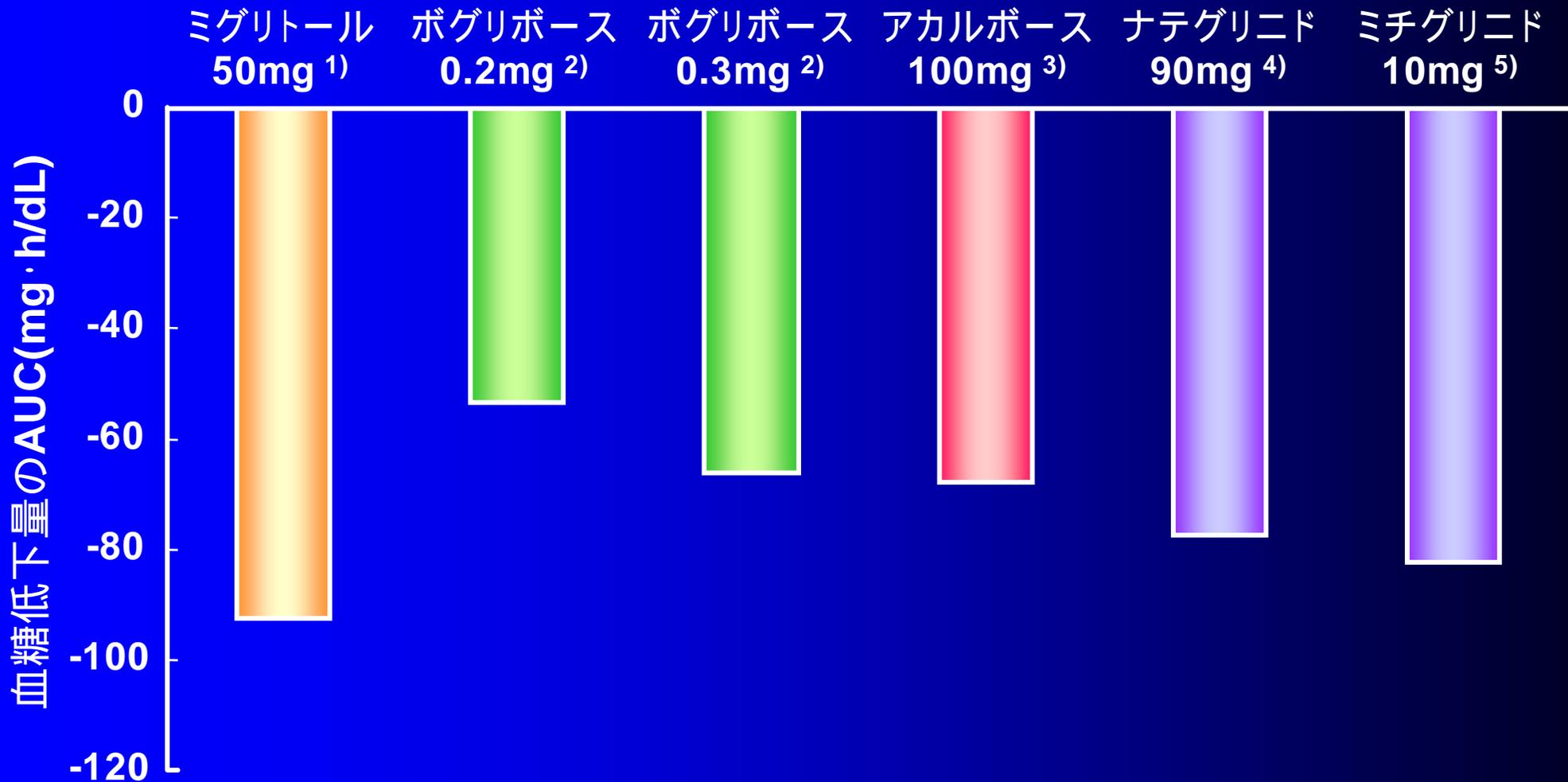
2) 後藤由夫, 他. 臨床と研究. 1992 ;69(4) :241-260より引用・改変

3) 五島雄一郎, 他. 医学のあゆみ. 1989 ;149:591-618より引用・改変

4) 小坂樹徳, 他. 薬理と臨床. 1997 ;7:699-727より引用・改変

5) グルファスト錠申請資料概要より引用・改変

食後過血糖改善剤における血糖低下量AUCの比較



1) Kawamori R, et al. 2003. Presented as a poster display, IDFより引用・改変

2) 後藤由夫, 他. 臨床と研究. 1992 ;69(4) :241-260より引用・改変

3) 五島雄一郎, 他. 医学のあゆみ. 1989 ;149:591-618より引用・改変

4) 小坂樹徳, 他. 薬理と臨床. 1997 ;7:699-727より引用・改変

5) グルファスト錠申請資料概要より引用・改変

症例3. 68歳、女性。2型糖尿病、高脂血症、Graves病、気管支喘息

現病歴: Graves病、気管支喘息あり、内服薬および吸入薬にて落ち着いている。肥満歴はない。57歳にて尿糖を指摘され、近医にてSU剤内服を開始。その後、アマリール(1)2T 1x、メルビン(250)3T 3xにてHbA1c 7%台で経過していた。糖尿病合併症は認めない。本年6月当院初診、メルビン中止し、グルコバイ(50)3T 3xに変更するもHbA1cが7.9%から8.6%まで上昇、アマリール(3) 1T 1x、グルコバイ(100)3T 3xに増量したが、HbA1cが8.8%となっている。

身長 156 cm、体重 45.4 kg (BMI 18.7 kg/m²)、腹囲79.4 cm、
抗GAD抗体(-)、FPG 131 mg/dl、空腹時IRI 5.3 μU/ml、
HOMA-R 1.71、甲状腺機能正常

症例3. 68歳、女性。2型糖尿病、高脂血症、 Graves病、気管支喘息

【質 問】

今後どのような治療を行ったらよいでしょうか？

気管支喘息の治療として吸入ステロイド薬（キュバール）を使用していますが、血糖コントロールへの影響はどの程度あるのでしょうか？

症例3のまとめ

- ✓ 68歳、女性。2型糖尿病、高脂血症、Graves病、気管支喘息
- ✓ 肥満歴なし（現在 BMI 18.7）
- ✓ アマリール 2mg、メルビン 750mgにてHbA_{1c} 7%台
- ✓ メルビンをグルコバイに変更し、HbA_{1c}上昇
- ✓ FPG 131 mg/dl、空腹時IRI 5.3 μ U/ml、HOMA-R 1.71
- ✓ 甲状腺機能正常

【質 問】

今後の治療はどうしたらよいか？

吸入ステロイド薬の血糖コントロールへの影響は？

症例3へのアプローチ

アマリール 3mg、グルコバイ 300mgにてHbA_{1c} 8.8%
FPG 131 mg/dl、空腹時IRI 5.3 μ U/ml



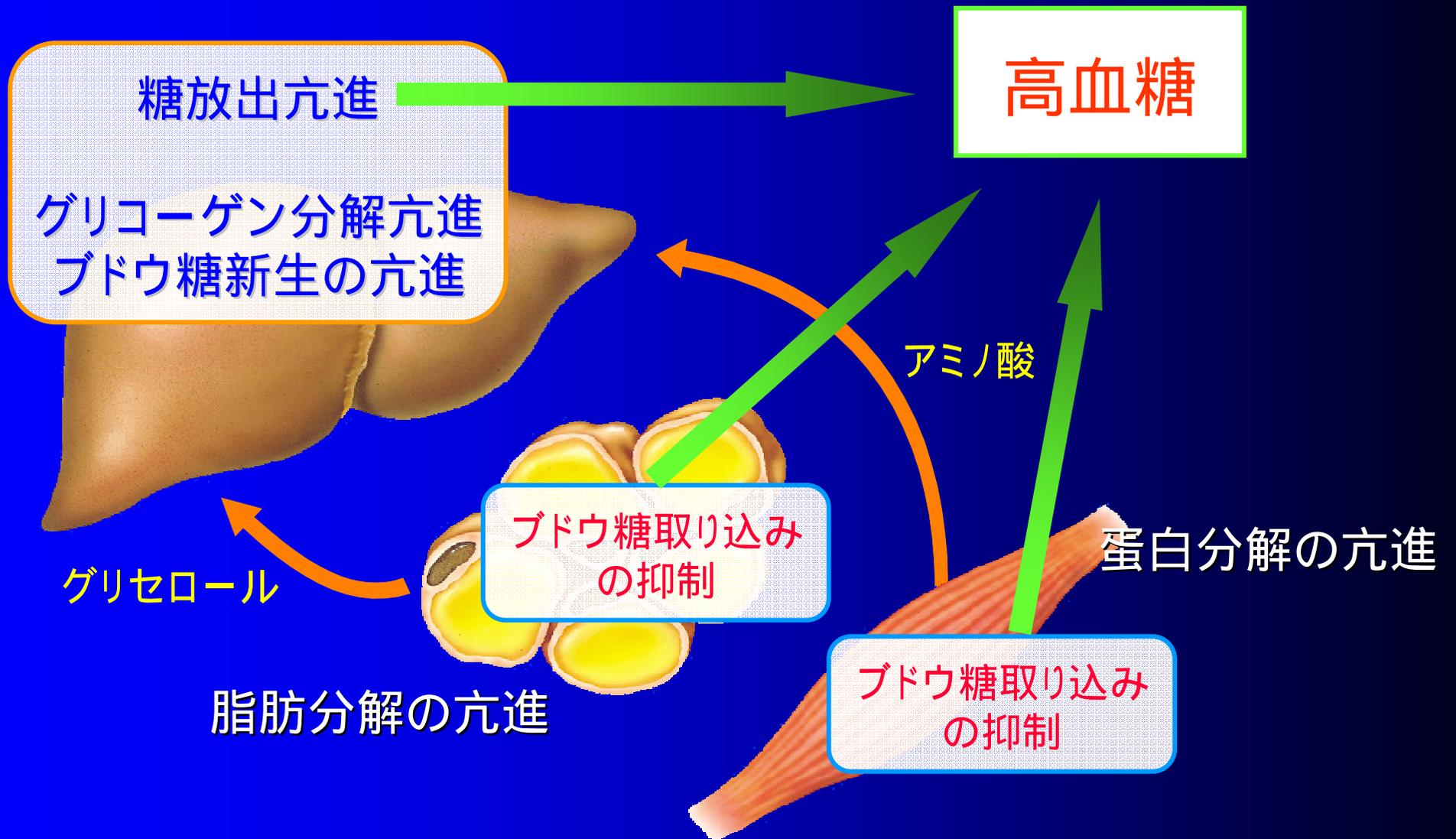
食事療法 (指示 1440kcal) :

管理栄養士が普段の食事内容について聞き取り。
食事摂取量調査 (1620 ~ 1760kcal/日摂取)。

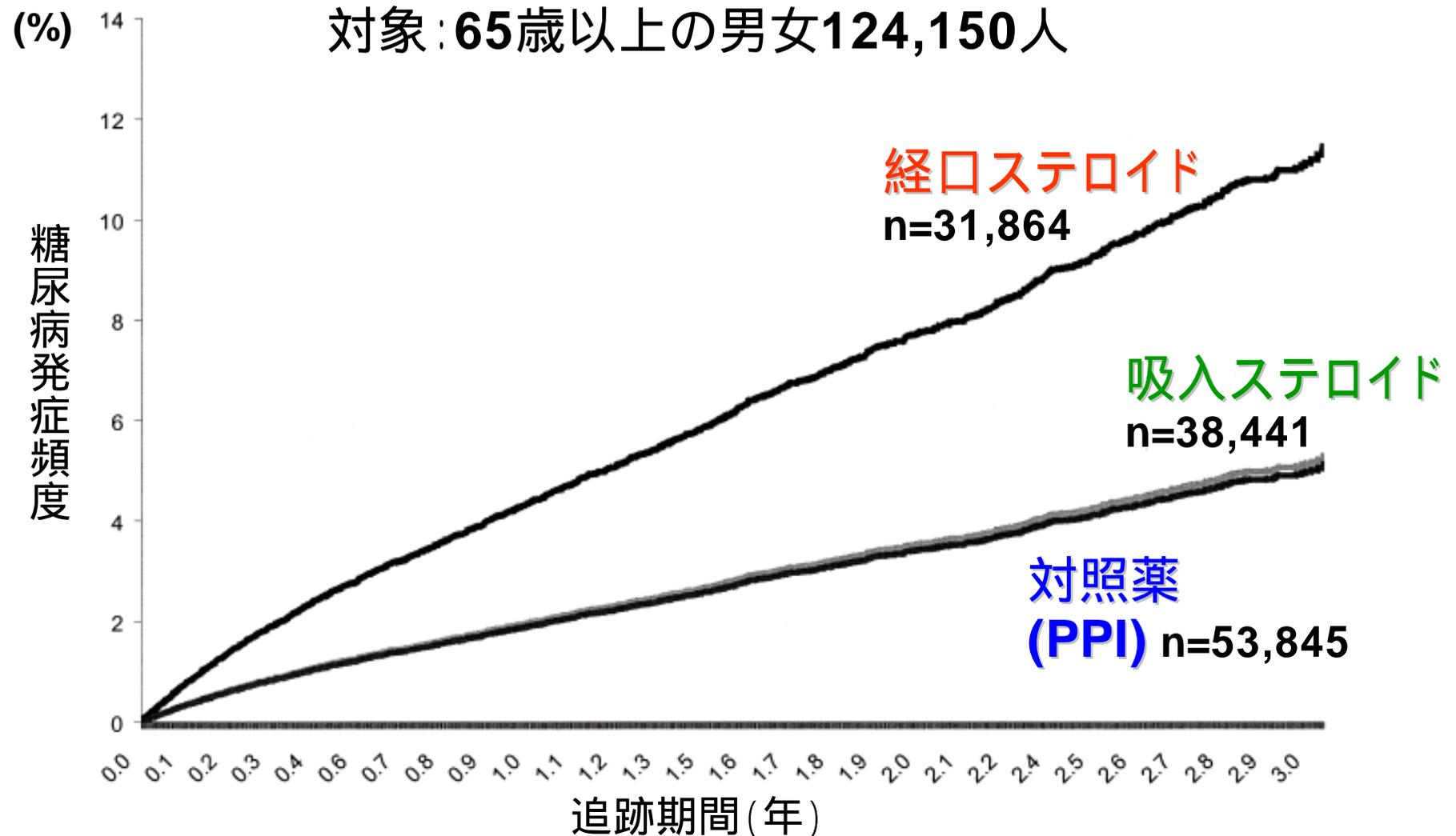
薬物療法 :

FPGの改善を期待し、メルビン 750mgを追加 (再開始)。
1ヵ月後、PG 66 mg/dl、HbA_{1c} 7.3%に改善した。

グルココルチコイドの糖代謝への影響



吸入および経口ステロイド薬による 糖尿病発症の頻度



(Blackburn D et al. J Gen Intern Med 17:717, 2002)