

第15回長崎県糖尿病治療研究会

症例検討会

症例1. 39歳、女性。2型糖尿病、糖尿病増殖性網膜症、糖尿病腎症、高血圧症

現病歴：33歳より高血糖を指摘され、半年間内服加療し、その後インスリン療法が導入されるも外来通院は不定期。37歳、糖尿病増殖性網膜症に対し、硝子体手術施行。その後、ノボリット30ミックス（14, 0, 8）、アマール2mg 2xにて加療中。飲食業勤務で、夕食はAM2時頃と不規則で、HbA_{1c} 10%以上と血糖コントロールは不良。糖尿病腎症の進行（蛋白尿3+、Cr 1.4mg/dl）も認める。

現症：身長152cm、体重62kg (BMI 27kg/m²)

検査：インスリン32.7μU/ml、CPR 2.6ng/ml

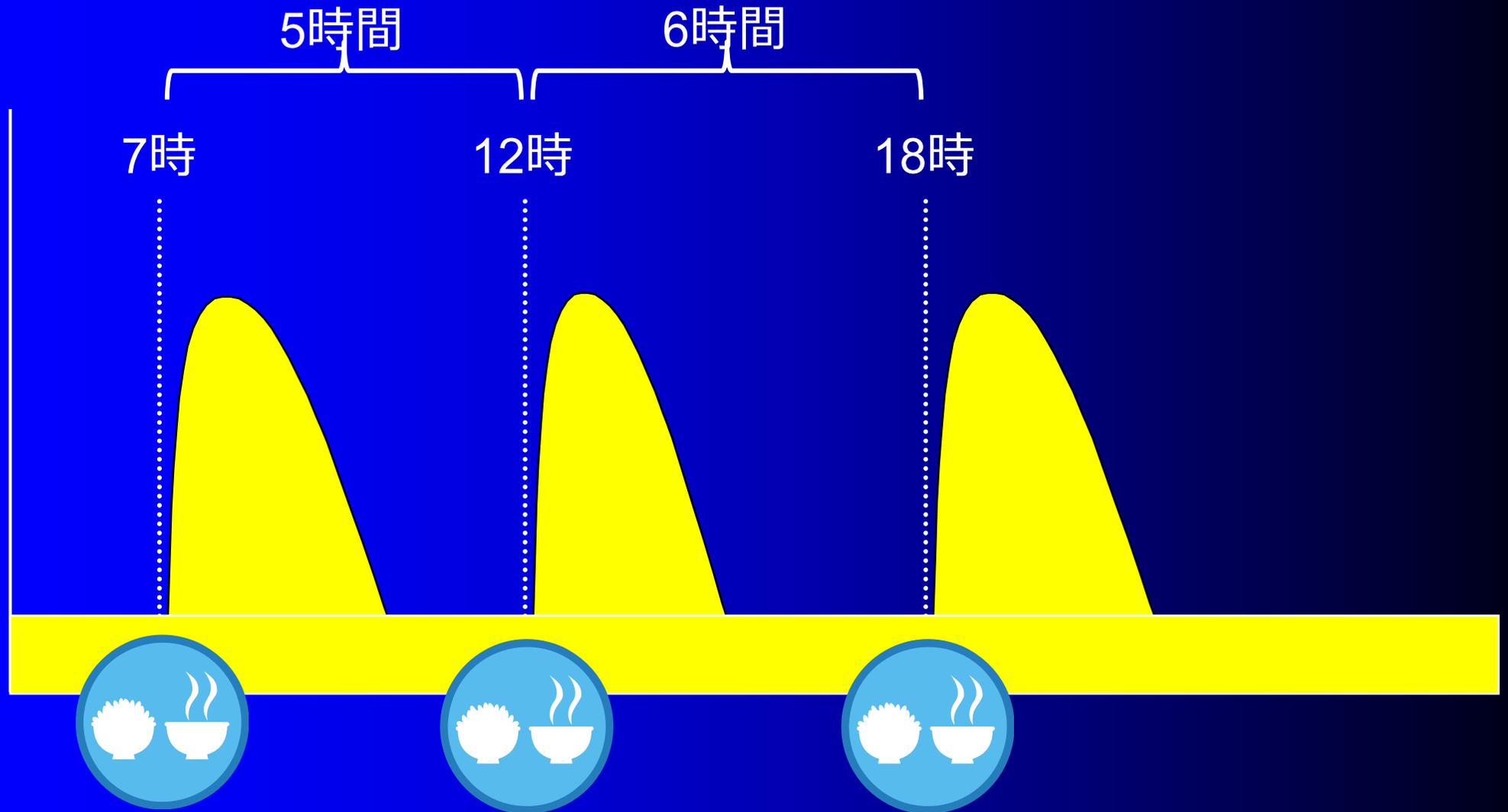
【質問】 夕食が不規則な血糖コントロール不良患者に対し、

- 1) 混合製剤のインスリン治療の見直しはどうしたらよいか？
- 2) インスリンと経口血糖降下薬の他の併用療法は？
- 3) 外来で強化インスリン療法へ切り替える場合の方法は？

症例1のまとめ

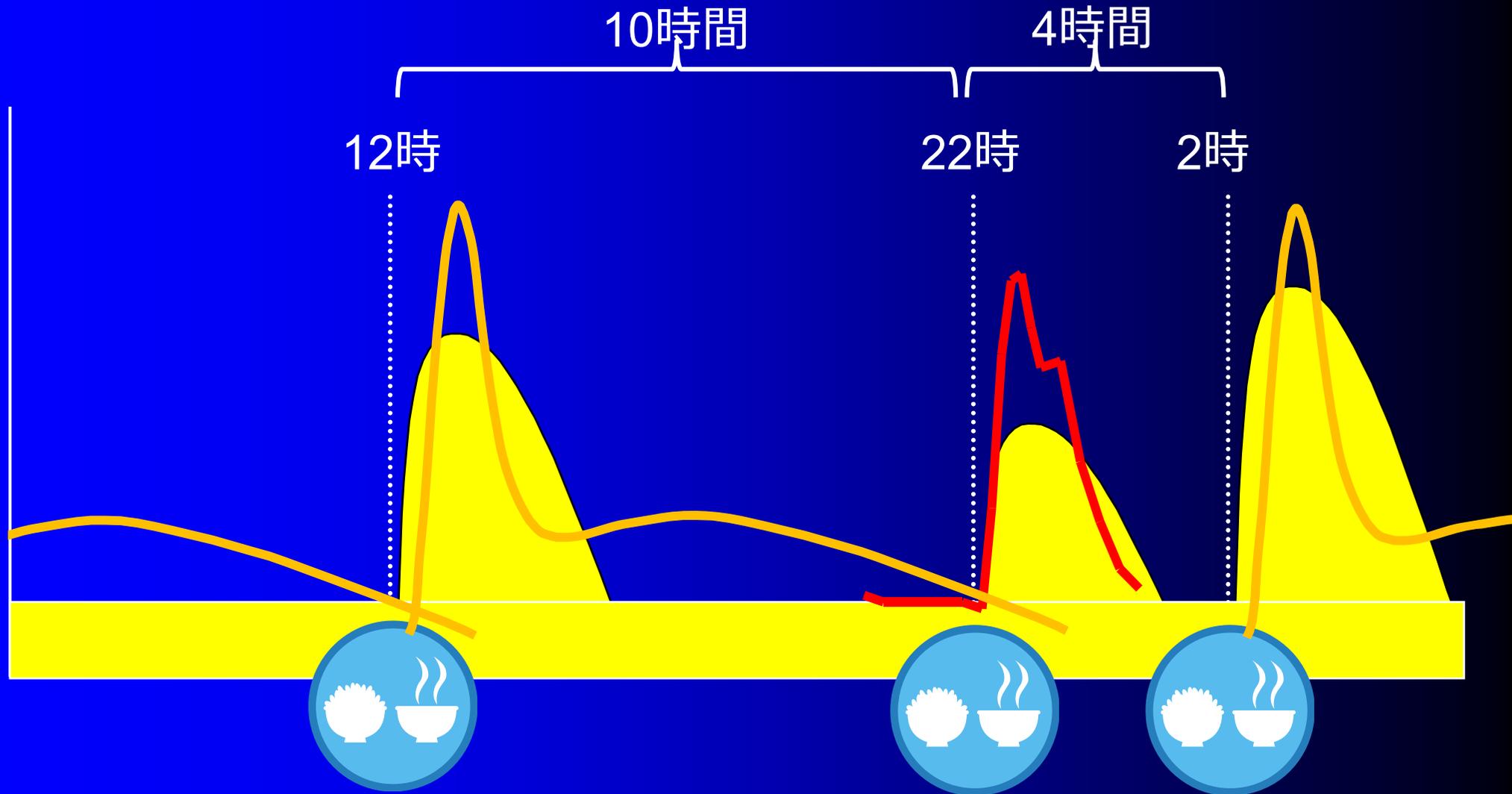
- ✓ 39歳、女性。2型糖尿病、糖尿病増殖性網膜症、糖尿病腎症、高血圧症
- ✓ 肥満あり（BMI 27）
- ✓ ノボラピッド[®]30ミックス（14, 0, 8）、アマリール2mgにてHbA_{1c} 10%台
- ✓ 飲食店に勤務、勤務時間は夜8時～深夜2時。朝食は食べない、昼食は12時～2時頃、夕食は仕事中に焼きそばやお好み焼きを食べる。仕事が終わってから夜食（深夜2時頃）。
- ✓ IRI 32.7 μ U/ml、CPR 2.6ng/ml（食後2h）

一般的な血糖日内変動



39歲、女性

2型糖尿病、糖尿病增殖性網膜症、糖尿病腎症、高血壓症



インスリンとの併用が期待できる 経口血糖降下薬

1型糖尿病

ビグアナイド薬
 α グルコシダーゼ阻害薬

2型糖尿病

SU薬
ビグアナイド薬
チアゾリジン薬
 α グルコシダーゼ阻害薬

インスリンと経口血糖降下薬 併用の利点と問題点

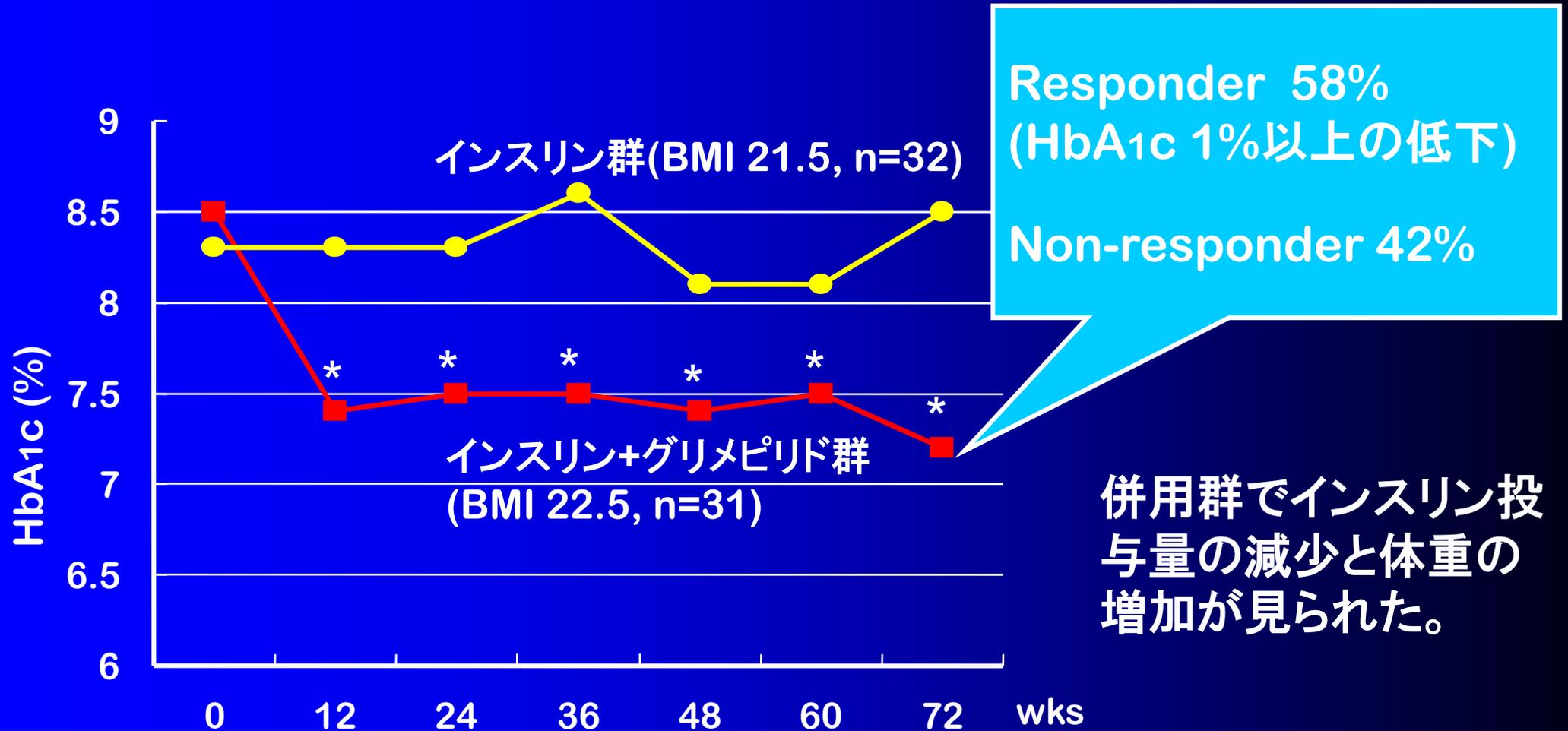
利点

より良い血糖管理
インスリン量の節減
インスリン抵抗性の改善
内因性インスリンの促進
脂質代謝改善

問題点

適応例が明確でない
医療費の増大
エビデンスが不十分

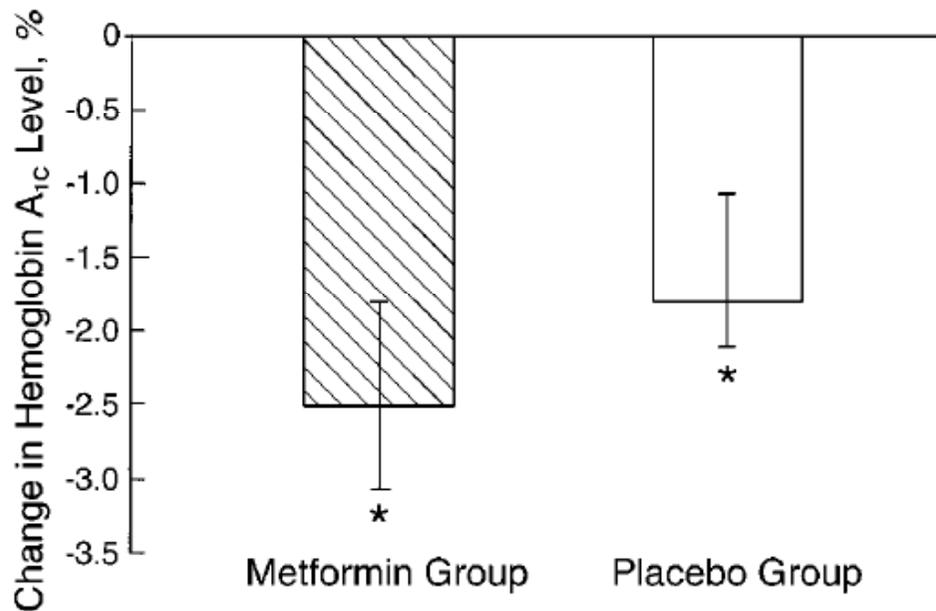
インスリン治療中の2型糖尿病における グリメピドのadd-on効果



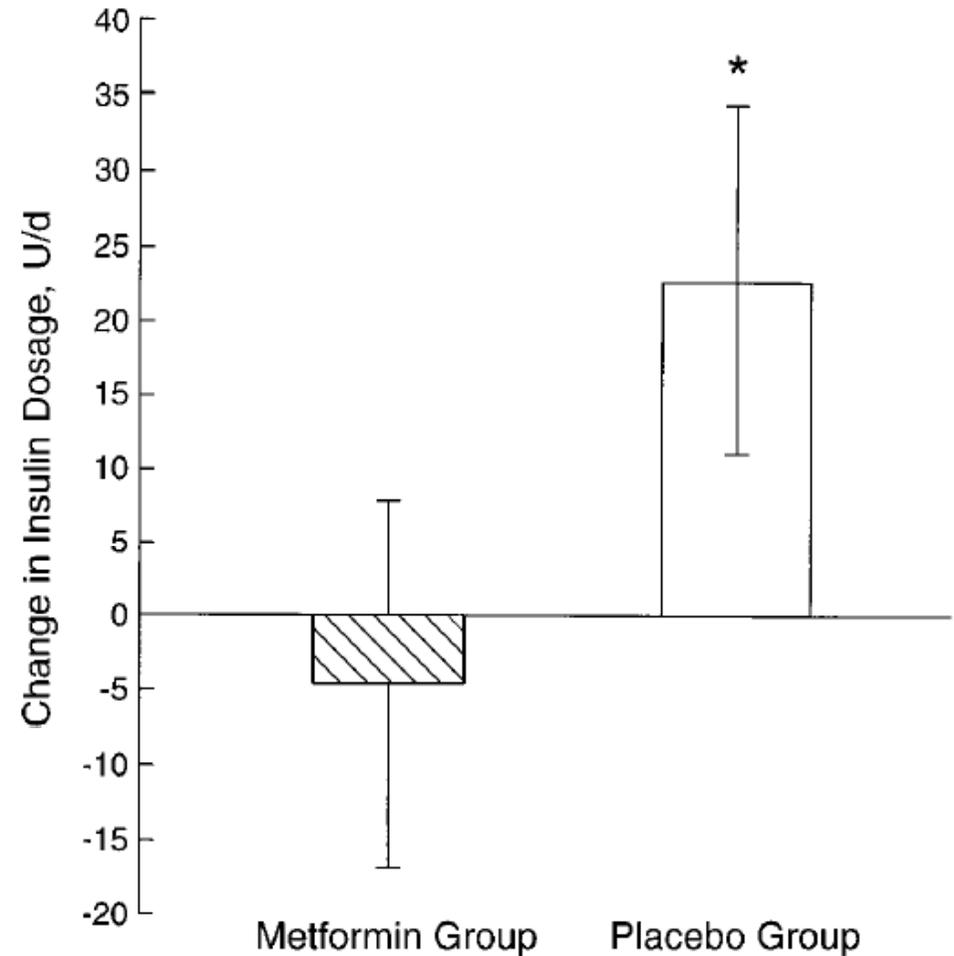
* $P < 0.01$ vs. baseline

インスリン治療中の2型糖尿病における メトホルミンのadd-on効果

Met 1500→2500mg(n=21)
又はPlacebo(n=22)、24週投与



*P<0.001



(Avile's-Santa L et al. Ann Int Med 131: 182, 1999)

症例1へのアプローチ

ノボラピッド30ミックス(14, 0, 8)、アマリール 2mgにて
HbA_{1c} 10%以上



- ① 食事内容(食事時間、栄養バランス、摂取量)の見直し
が大切。
- ② 夕食時に超速効型インスリンを追加し、可能な限り実施
してもらう。
- ③ アマリールに加え(あるいは、代わりに)メルビン 750mg
を追加。
- ④ アクトスの併用を考慮(保険上の問題あり)。

症例2. 74歳、女性。2型糖尿病、高血圧症、脂肪肝

家族歴:母に脳出血

現病歴:以前から肥満があり、55歳にて糖尿病、高血圧を指摘され、食事療法とノルバスクの内服を開始。HbA_{1c}は7%程度であった。

70歳、HbA_{1c}が9.7%まで上昇したため、アマリール1mgを開始。72歳、アクトス7.5mgを開始し、HbA_{1c}8.2%から6%前後に改善するも、体重は67.5kgから70kgと若干増加した。高血圧は、70歳のときにディオバン40mgから80mgへ増量、その後ミカルデイス40mgへ変更し、130/85mmHg前後でコントロールされていたが、本年(74歳)、脳出血を発症し右完全型麻痺となる。

現症:身長147cm、体重64.5kg (BMI 30kg/m²)

【質問】

脳出血予防を主目的とした場合、糖尿病、高血圧治療で改善すべき点があったのでしょうか？

症例2のまとめ

- ✓ 74歳、女性。2型糖尿病、高血圧症、脂肪肝
- ✓ 肥満歴あり（現在 BMI 30）
- ✓ 罹病期間 19年
- ✓ 15年間食事療法のみ、HbA_{1c} 7%程度
- ✓ 4年前、HbA_{1c} 9.7%となり経口糖尿病薬開始
- ✓ アマリール1mg、アクトス7.5mgでHbA_{1c} 6%前後
- ✓ ミカルディス40mgで血圧130/85mmHg前後
- ✓ 74歳で脳出血発症

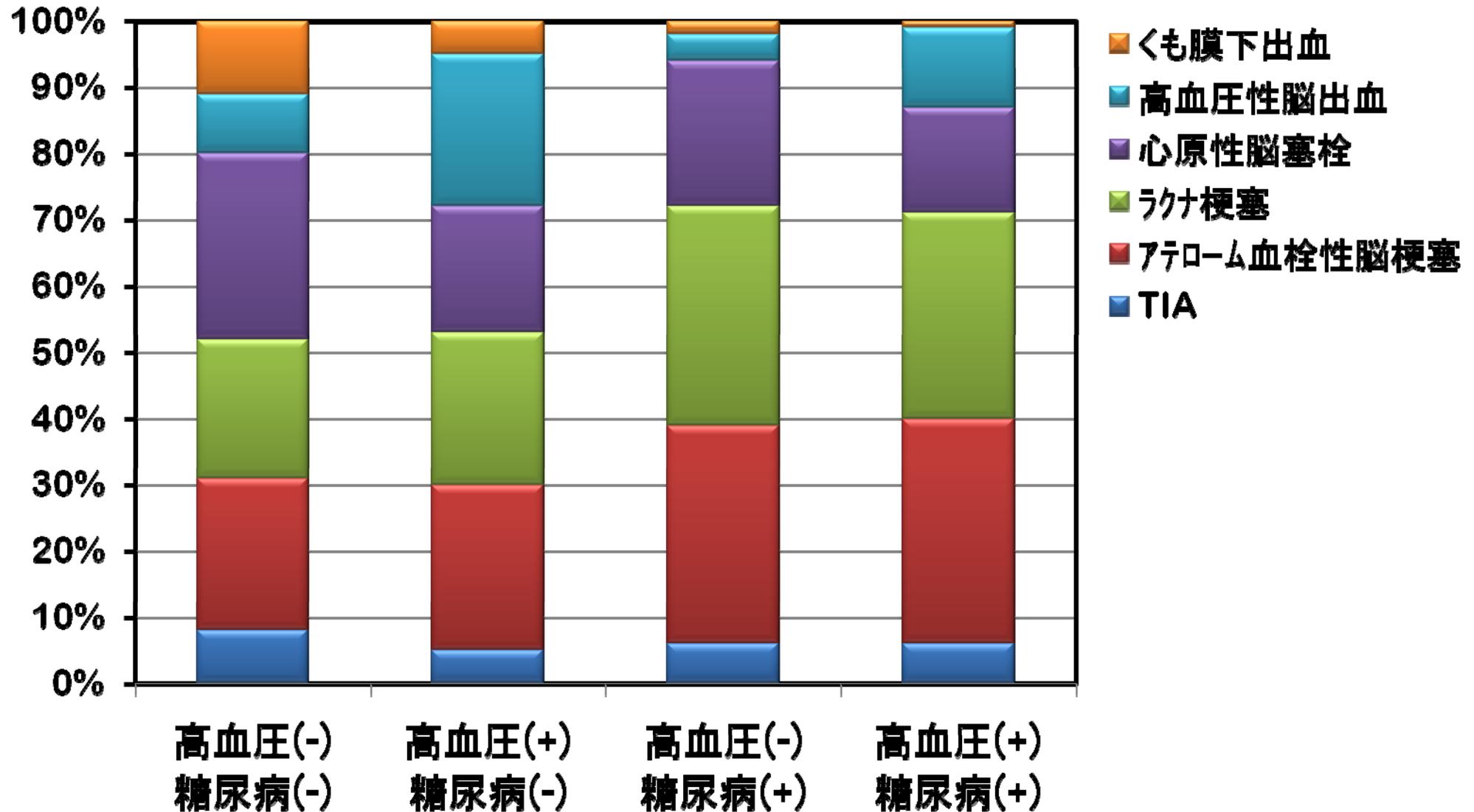
【質 問】

- ① 脳出血予防の治療法で改善すべき点があったのか？

糖尿病患者の管理目標

| | | | |
|------|----------------------------------|----|-------------|
| 糖尿病 | 空腹時血糖値 | | 130 mg/dL未満 |
| | 食後2時間血糖値 | | 180 mg/dL未満 |
| | HbA _{1c} | | 6.5 %未満 |
| 高脂血症 | LDL-コレステロール(悪玉) | | 120 mg/dL未満 |
| | 中性脂肪 | | 150 mg/dL未満 |
| | HDL-コレステロール(善玉) | | 40 mg/dL以上 |
| 高血圧 | 収縮期血圧 | | 130 mmHg未満 |
| | 拡張期血圧 | | 80 mmHg未満 |
| 肥満 | ウエスト周径 | 男性 | 85 cm未満 |
| | | 女性 | 90 cm未満 |
| | BMI [体重(kg)÷身長(m) ²] | | 22 |

糖尿病、高血圧の有無と脳卒中のタイプ (JSSRS2004)



(Practice 22: 34-37, 2005)

脳出血の予防

1. 高血圧 (グレードA)

正常血圧者に比較し拡張期血圧が95mmHg以上では、相対危険度が40～59歳で9.0倍、60歳で3.4倍上昇

脳出血発症予防のエビデンス:

利尿薬・β遮断薬 (SHEP研究)、ACEI・利尿薬 (PROGRESS試験)
ARB (SCOPE試験)

2. 飲酒 (グレードB)

1日60g以上の飲酒では、脳出血のリスクが2.18倍になる

3. コレステロール (グレードB)

スタチンによる治療によるコレステロール低下と脳出血の関連なし
不良な栄養状態が脳出血の危険因子

4. 運動 (グレードC1)

定期的な運動により脳出血のリスク減少

正常血圧(<140/90mmHg) 2型糖尿病における 厳格な血圧コントロールの効果

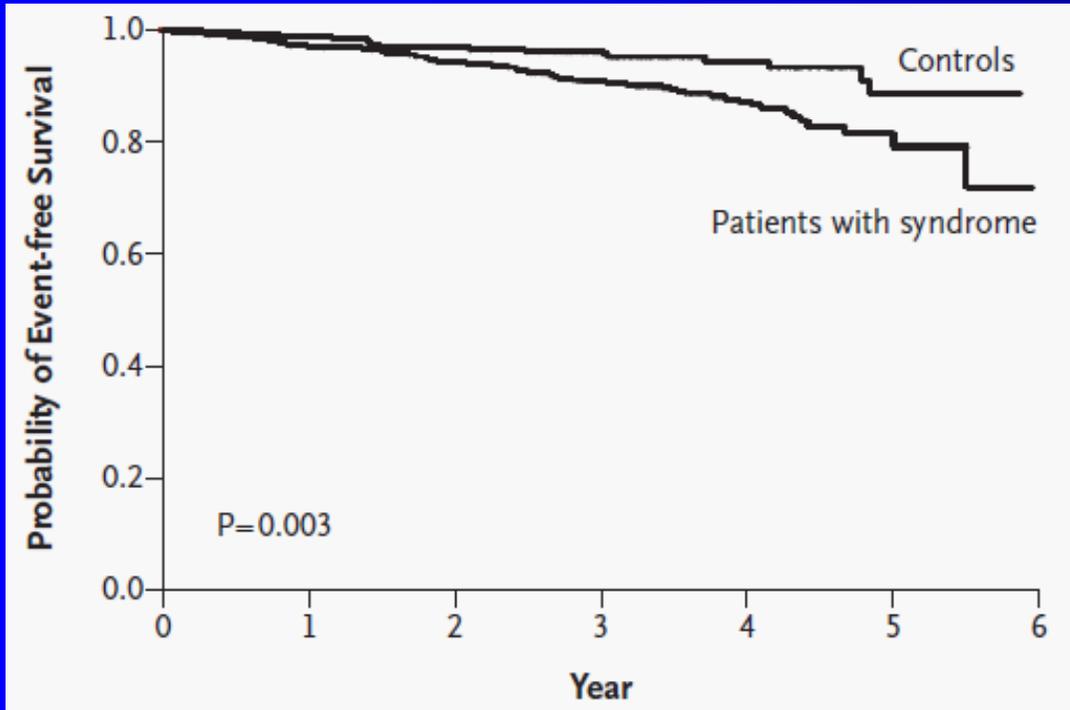
Intensive Tx群(n=237) : 平均血圧128/75 mmHg
Moderate Tx群(n=243) : 平均血圧137/81 mmHg

| イベント | オッズ比 | P値 |
|---------|-------------------|------|
| 心筋梗塞 | 0.43 (0.37-1.52) | 0.43 |
| 脳血管疾患 | 3.29 (1.06-10.25) | 0.03 |
| うっ血性心不全 | 0.89 (0.38-2.06) | 0.78 |
| 心血管病死 | 0.66 (0.28-1.58) | 0.35 |
| 総死亡 | 1.1 (0.56-2.12) | 0.80 |

高血圧以外の脳出血の原因

- ① 脳動静脈奇形
- ② 硬膜動静脈奇形
- ③ 海綿状血管腫
- ④ 静脈性血管腫
- ⑤ 脳静脈閉塞症
- ⑥ もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)
- ⑦ 脳腫瘍
- ⑧ 抗凝固療法
- ⑨ 透析患者

脳血管障害と睡眠時無呼吸症候群



閉塞性睡眠時無呼吸症候群では脳血管障害の発症リスクが高く、重症度に伴って増加する。

(Yaggi HR et al. N Engl J Med. 353:2034-2041, 2005)

| Severity of Syndrome | Stroke or Death | | Mean Follow-up Period yr | Hazard Ratio (95% CI) |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------|
| | No. of Events | No. of Patients | | |
| AHI ≤3 (reference score) | 13 | 271 | 3.08 | 1.00 |
| AHI 4–12 | 21 | 258 | 3.06 | 1.75 (0.88–3.49) |
| AHI 13–36 | 20 | 243 | 3.09 | 1.74 (0.87–3.51) |
| AHI >36 | 34 | 250 | 2.78 | 3.30 (1.74–6.26) |

症例3. 72歳、女性。 2型糖尿病、末梢神経障害、 高血圧症、脂肪肝、胆石症

現病歴: 過去に肥満歴あり。58歳より高血糖を指摘されるも放置。

69歳、胆のう摘出術にてJ病院入院。ノボラピッド30ミックス(16、0、8)が開始された。外来で血糖コントロール不良のため、アマリール4mg 2x、ベイスン0.6mg 3xが追加されたが、HbA_{1c} 9.7%。随時血中CPR 2.21ng/ml、GAD抗体 <1.3U/ml。昨年S病院入院しHbA_{1c}は7.3%にまで改善したが、その後の半年間で、9.6%まで悪化。糖尿病腎症関連検査では、蛋白尿+、Cr 0.6mg/dl。

現症: 身長148 cm、体重70kg (BMI 32kg/m²)

【質問】 肥満の改善困難なインスリン治療中の2型糖尿病患者において、

- 1) インスリン治療の是非はいかがでしょうか？
- 2) 経口糖尿病薬を併用する場合の選択法について教えてください。

症例3のまとめ

- ✓ 72歳、女性。2型糖尿病、末梢神経障害、高血圧症、脂肪肝、胆石症
- ✓ 肥満歴あり（現在 BMI 32）
- ✓ ノボラピッド30ミックス（16、0、8）、アマリール4mg、ベイスン0.6mgにてHbA_{1c} 9.7%
- ✓ 入院により一時的にHbA_{1c}7.3%へ改善
- ✓ 随時血中CPR 2.21ng/ml、GAD抗体 <1.3U/ml
- ✓ 蛋白尿+、Cr 0.6mg/dl

【質 問】

- ① 肥満患者におけるインスリン治療の是非？
- ② 経口糖尿病薬を併用する場合の選択法

症例3へのアプローチ

ノボラピッド30ミックス(16、0、8)、アマリール4mg、
ベイスン0.6mgにてHbA_{1c} 9.7%



① 食事療法・運動療法:

標準体重48.2kg

減量のための適正カロリー: $48.2 \times 25\text{kcal} = 1,200\text{kcal}$

現体重(70kg)を維持するのに必要なカロリー: 2,100kcal

体重1kg減らすためには、-7,000kcalにする。どうやって?

② 薬物療法:

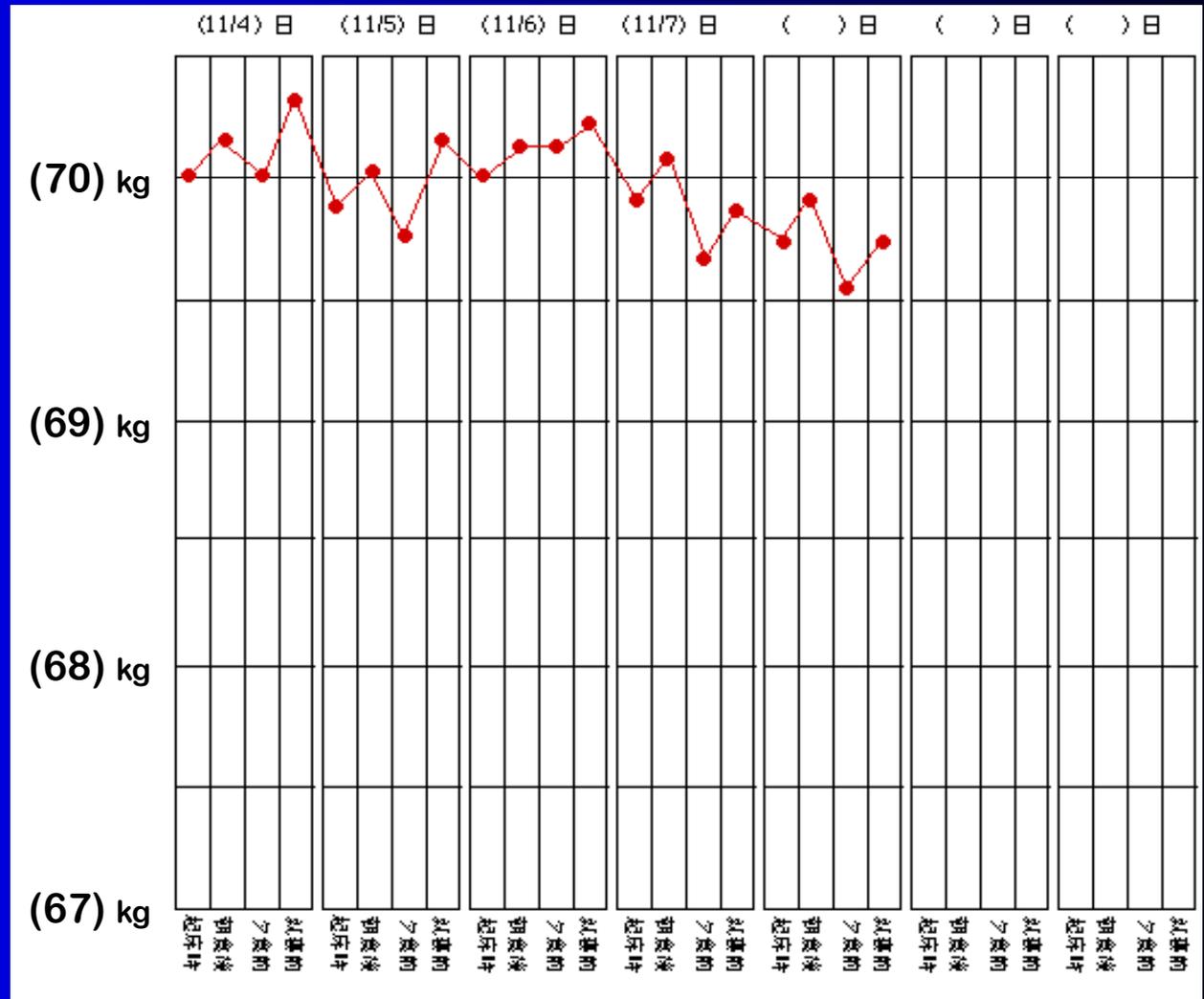
アマリール、ベイスンの代わりに、メルビンまたはアクトスの併用はどうか。

グラフ化体重日記

「目で感じる」体重

起床直後、朝食直後、
夕食直後、就寝前の
4回体重を計りグラフ
化する

後からそれを見直
して、反省すること
が肝心



肥満2型糖尿病患者への食事指導

1. よく噛んで食べる(よく碎いて血糖上昇抑制)
2. 15分以上かけてゆっくり食べる
3. 1日3食食べる(2食は太りやすい)
4. 野菜を先に食べてから、食事開始
5. 食品に付いているカロリー、栄養素の表示を意識する
6. 油を減らす工夫(鶏肉の皮を食べない、フライの衣は取る)
7. 大皿に盛らない
8. 食後のデザートは禁(間食するなら食間に)
9. 寝る3時間以内に食べない
10. 飴玉、はちみつ、黒砂糖、ピーナッツ、みりんは要注意

肥満2型糖尿病患者におけるインスリン療法

「肥満を合併していて内服薬が効かなくなっている例へのインスリン導入は、より慎重(消極的)に行うべきである。(中略)安易なインスリンの補充は、肥満とこれを介するインスリン抵抗性を助長して病態を悪循環に陥らせる。」

(糖尿病専門医研修ガイドブック)

「インスリン療法の相対的適応」

- ① 著明な高血糖(空腹時血糖250mg/dl以上、随時血糖350mg/dl以上)を認める場合や、ケトーシス傾向を認める場合
- ② 経口血糖降下薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合

症例4. 51歳、男性。 2型糖尿病、高血圧症、筋緊張性頭痛

現病歴: 38歳にて高血糖、高血圧を指摘されグリミクロン40mg、ベイスン0.6mg 3xが開始された。45歳、グリミクロンをダオニール 5mgに変更するも、HbA_{1c} 8.2%と高値のため、メルビン250mg 1xを追加。47歳、HbA_{1c} 7.4%から、肉体労働にて6.8%にまで一時期改善したが、48歳、8.6%に上昇。メルビン500mg 2xとし、7.0%まで改善した。50歳、HbA_{1c}が9.0%まで再上昇したため、メルビンを750mgまで増量するも効果なく、ダオニール6.25mg 2x(5mg、0、1.25mg)、アクトス15mg → 30mgまで増量して、ようやく8.3%程度まで改善している。血中インスリン未測定。尿蛋白+、その他明らかな合併症を認めない。

現症: 身長167 cm、体重72 kg (BMI 25.8kg/m²)

【質問】 今後の治療法はどのようにしたらよいでしょうか？

症例4のまとめ

- ✓ 51歳、男性。2型糖尿病、高血圧症、筋緊張性頭痛
- ✓ 38歳で2型糖尿病、高血圧症を指摘（罹病期間13年）
- ✓ 45歳、ダオニール5mg、ベイスン0.6mgにてHbA_{1c} 8.2%
- ✓ 48歳、ダオニール5mg、ベイスン0.6mg、メルビン500mgにてHbA_{1c} 8.6%→7.0%
- ✓ 50歳、ダオニール6.25mg、ベイスン0.6mg、メルビン750mg、アクトス30mgにてHbA_{1c} 8.3%
- ✓ 明らかな合併症なし
- ✓ BMI 25.8（体重は殆ど変化なし）

【質 問】

- ① 今後の治療法はどうしたらよいか？

SU薬二次無効？

◆ 内因性インスリン分泌能の評価

C-peptide: 空腹時血中CPR ≤ 0.5 ng/ml

24時間尿中CPR排泄量 ≤ 20 μ g/日



インスリン依存状態

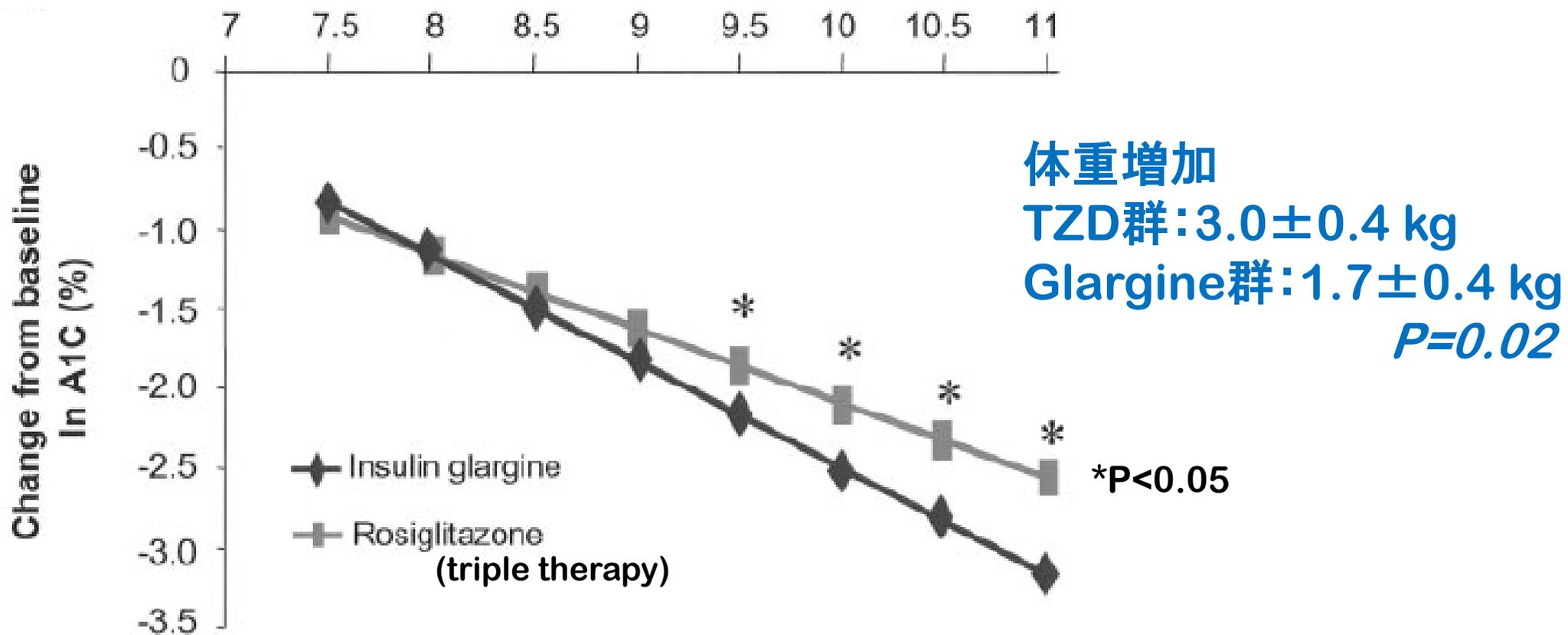
◆ インスリン抵抗性の評価

HOMA-R = (空腹時PG \times 空腹時IRI) / 405

◆ 抗GAD65抗体の測定

◆ 食事内容のチェック・指導

SU薬 + BG薬により血糖コントロール不良な2型糖尿病におけるinsulin glargineまたはrosiglitazoneのadd-on効果

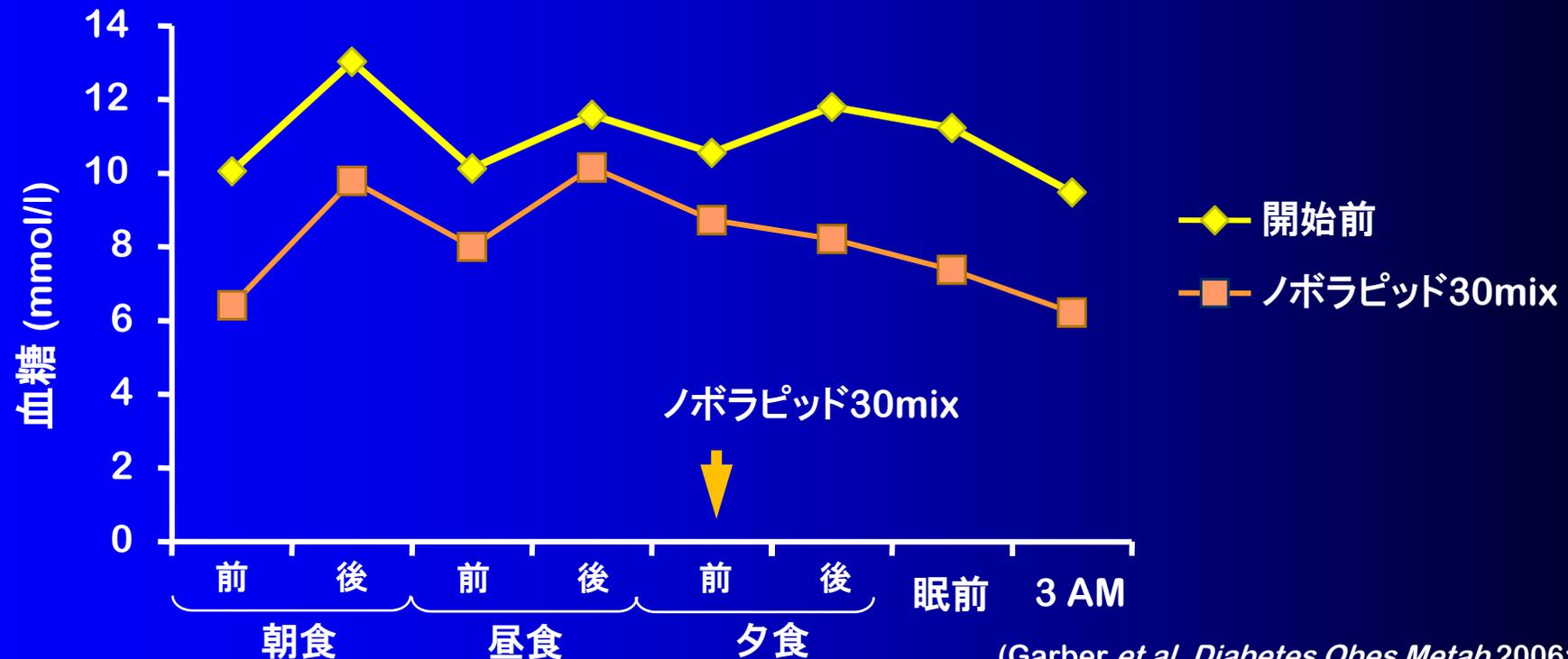


症例4へのアプローチ

“Quadruple therapy”にてHbA_{1c} 8.3%、BMI 25.8



ノボラピッド30ミックス、ヒューマログミックス25、ランタスなどを夕食前1回開始する



(Garber et al. Diabetes Obes Metab 2006;8:58-66)

ご案内

- ① **長崎県医師会報**6月号より隔月で、本研究会の**症例検討会**の内容が連載されるようになりました。是非ご覧ください。



②

本研究会のHPにおいて、**オンライン症例検討**が利用できます。どうぞご利用ください。
(利用にあたっては**登録医**の申し込みが必要です)

[会則](#)

[ニュース](#)

[研究会活動](#)

[登録医とは](#)

[登録医リスト](#)

[症例検討](#)

[リンク](#)

長崎県内糖尿病



長崎県糖尿病治療研究会

検索

www.mh.nagasaki-u.ac.jp/ndmm