

# 第24回長崎県糖尿病治療研究会

## 症例検討会

質問:

HbA1cの測定値の取り扱いについて

糖尿病の診断基準が改定され、 $\text{HbA1c(JDS)} \geq 6.1\%$ が診断基準に加えられました。しかし、同一検体をラテックス法(免疫法)とHPLC法で測定すると、下記のようにラテックス法が低く出てしまいます。どの測定法を、新診断基準にどのように取り入れればよいのでしょうか？

測定法	67♀	70♂	80♀	70♀	85♀
ラテックス法 (チューケン長崎市医師会館ラボ) (%)	5.1	5.9	5.9	6.3	7.2
HPLC法 (長大・中検)(%)	5.3	6.3	6.6	6.6	7.8

# HbA1cの臨床応用

ヘモグロビンβ鎖のN末端のバリンに  
ブドウ糖が結合したものの

- ・糖尿病の診断
- ・血糖コントロールの評価
- ・特定検診における他施設との共有

# 糖尿病診断基準における HbA1c(JDS) $\geq 6.1\%$ の妥当性

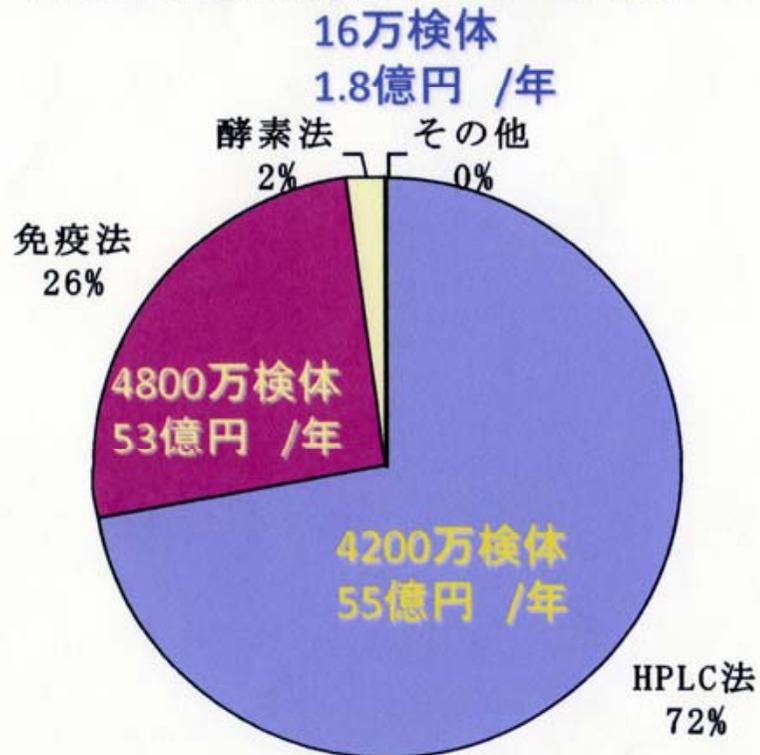
1. 60歳未満のOGTT受診者6,658名のデータより、
  - ・空腹時血糖値126mg/dl → HbA1c(JDS) 6.1%
  - ・OGTT2時間値200mg/dl → HbA1c(JDS) 6.0%
  - ・HbA1c(JDS) 6.1% → 空腹時血糖値 124.4mg/dl  
2時間値 199.3mg/dl
2. 36,267名の糖尿病網膜症とHbA1cの関係より、
  - ・HbA1c(JDS) の上昇に伴い網膜症の頻度も上昇
  - ・HbA1c(JDS) 6.1~6.5%で明らかに高率(0.59%)

# HbA1cの測定法

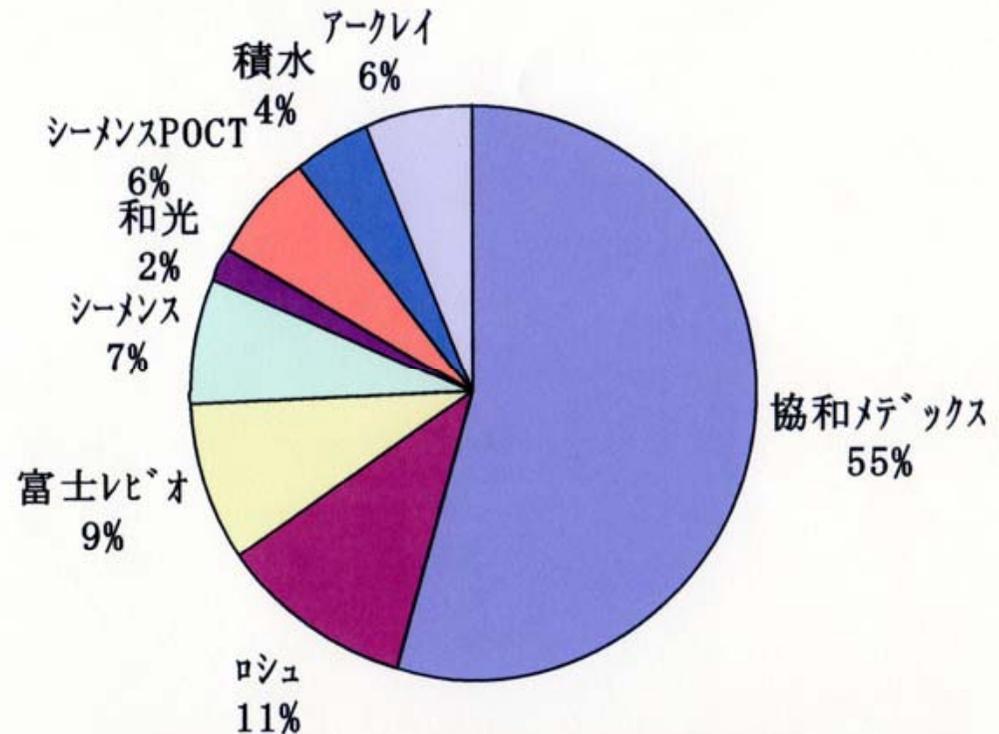
測定法	原理
<b>HPLC法</b>	HbA1cの標準測定法。高速液体クロマトグラフィーでヘモグロビンβ鎖N末端バリンの糖化物を分離して安定型A1cを測定。
<b>免疫法</b>	ヘモグロビンβ鎖N末端バリンの糖化物に対する特異抗体を用いて、抗原抗体反応による濁度からHbA1cを測定。大量検体処理に適し検査コストも安い。
<b>酵素法</b>	酵素によりHbA1cの糖化ジペプチドを切り出し測定。大量検体処理に適し検査コストも安い。
<b>アフィニティー法</b>	グリコヘモグロビンを測定し、HbA1の濃度に換算するためばらつきが大きい。

# 病院・検査センター市場 方法・メーカーシェア

方法別施設数(2008年度)



免疫法・酵素法 メーカー別施設数  
(2008年度)



平成20年度 日本医師会精度管理調査結果  
2008 富士経済 注目検査市場 より抜粋

# 第7回HbA1c精度管理調査

		n	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4
HPLC法	アークレイ	264	5.39	10.89	5.97	10.47
	トーソー	277	5.29	11.23	5.90	10.75
	常光	9	5.42	11.07	6.04	10.71
免疫法	協和メディクス	59	5.20	10.73	5.77	10.32
	富士レビオ	47	5.32	10.65	5.86	10.31
	ロシュダイアグノスティクス	69	5.35	11.04	5.75	10.49
	バイエルメディカル	36	5.07	10.63	5.64	10.26
	デンカ生研	12	5.33	11.18	5.73	10.65
	デードベアリング	2	5.65	10.65	6.10	10.15

(富永真琴ほか. 糖尿病 46:961-965, 2003)

それでは症例1。

# 症例1. 59歳、男性。船員。2型糖尿病、糖尿病神経障害、脂質異常症。

**現病歴：**平成5年（42歳）ごろ、健診で糖尿病を指摘され、以後当院通院中。船員であり外来受診は陸に上がった2~3ヶ月に1回程度。以前よりSU薬にて加療中で、最近、アクトス、セイブルを追加するもHbA1c 8.0%程度で推移している。最近、両上肢を中心にしびれを自覚されARI（キネダック）の内服加療を開始した。

最近の血糖値は、空腹時血糖値 194mg/dl、HbA1c 8.1%、抗GAD抗体陰性。船内では、高カロリー食が多く、運動もほとんど行っていない。

現在、オイグルコン（2.5）1T 1X、アクトス（15）1T 1X、セイブル（50）3T 3X、ベザトールSR（200）2T 2X

**現症：**身長 173.4cm、体重 69.4kg（BMI 23.1kg/m<sup>2</sup>）

【質問】 不定期受診患者であり、今後検討する薬剤選択は？

また、船上生活が多い方への療養指導について、教えてください。

## 症例1のまとめ

- ✓ 59歳、男性、船員
- ✓ 2型糖尿病、糖尿病神経障害、脂質異常症
- ✓ 糖尿病罹病歴 17年
- ✓ BMI 23.1と肥満なし
- ✓ 現在は、オイグルコン2.5mg、アクトス15mg、セイブル150mgで、HbA1c 8.1%
- ✓ 高カロリー食が多く、運動もしていない

【質問】 今後の治療方針は？

# 症例1の今後の治療方針

1. 内服コンプライアンスの確認
2. 船内における生活パターンの聞き取り
3. ビグアナイド(メルビン)の追加
4. DPP-4阻害薬の追加
5. アマリール1mg+持効型インスリン

# メトホルミンのはたらき

運動と同じ  
効果

AMPキナーゼの活性化

肝でのFA、  
VLDL合成 ↓

肝の糖新生 ↓

骨格筋でのGLUT4  
の膜移送 ↑

肝の脂肪含量 ↓  
肝のインスリン感受性 ↑

骨格筋での糖の取り込み ↑

血糖降下、血中TG・LDL-C低下

# 症例1における 血糖コントロール悪化の推定要因

1. 飲酒
2. 夕食(特に炭水化物)の摂取量
3. 食事摂取のタイミングやスピード
4. 睡眠
5. ストレス

次は症例2です。

## 症例2. 53歳、女性。2型糖尿病、糖尿病網膜症、高血圧。

**家族歴:**父方祖父、父、妹に糖尿病。

**現病歴:**平成21年7月、口渇、多飲、視力低下を自覚。眼科受診し、糖尿病網膜症と診断された。糖尿病治療目的にて当院紹介された。

初診時、空腹時血糖値 184mg/dl、HbA1c 12.4%、抗GAD抗体陰性、空腹時IRI 3.20 $\mu$ U/ml(HOMA-R=1.45/ HOMA- $\beta$ =9.5%)、空腹時CPR 1.39 ng/ml(CPI=0.75)。当院通院後、アマリール0.5mg 1Xより開始、1mg → 2mgまで増量後、メルビン750mg、セイブル150mgを追加。血圧に対してはCaブロッカー、ARB、利尿薬にて加療、平成22年4月にHbA1cは、6.4%まで低下後、6月には7.0%に上昇している。現在、アマリール(1) 2T 1X、メルビン(250)3T 3X、セイブル(50)3T 3X、アバプロ(100)1T 1X、アムロジン(5)2T 1X、アルダクトンA(25)1T 1X

**現症:**身長 155.0cm、体重69.4kg (BMI 27.6kg/m<sup>2</sup>)、血圧 172/82

**【質問】**今後検討すべき薬剤選択について教えてください。

## 症例2のまとめ

- ✓ 53歳、女性
- ✓ 2型糖尿病、糖尿病網膜症、高血圧
- ✓ BMI 27.6と肥満あり
- ✓ HOMA-R=1.45/ HOMA-β=9.5%/ CPI=0.75
- ✓ HbA1c12.4%→6.4%→7.0%
- ✓ 血圧 172/82mmHg
- ✓ アマリール2mg、メルビン750mg、セイブル  
150mg

【質問】 今後検討すべき薬剤選択について

## 症例2の今後の治療方針

1. 現時点におけるインスリン抵抗性、インスリン分泌の再評価
2. DPP-4阻害薬の追加( $\alpha$ GIからの変更)
3. チアゾリジン系薬の追加
4. サイアザイド系利尿薬の少量追加

最後は症例3です。

## 症例3. 81歳、男性。2型糖尿病、脂質異常症、ASO、前立腺癌（ホルモン療法中）

**現病歴:**10年前より糖尿病。グリミクロン(40)1T 1X。平成21年3月アクトス(15)0.5Tを追加、HbA1c 7.4%から6.5%まで減少するも、12月には8.2%まで上昇し、グラクティブ(50)1T 1Xを追加。以後、平成22年2月、HbA1c 7.1%、3月 7.2%、4月 7.8%と推移し、随時血糖値300mg/dl以上、約3kgの体重減少を認め、グリミクロンをアマリール3mgに変更したが変化なし。腹部CTにて慢性膵炎の所見を認め、アミラーゼ 239 IU/l、CA19-9 150 U/ml。随時IRI 7.98 $\mu$ U/ml、CPR 2.42ng/ml。近医へ入院し、グラクティブを中止、ランタス6単位のBOTが開始され、アクトスを15mgに増量し、ベイスン(0.2)3T 3X毎食前を開始。退院後3ヶ月間で、HbA1cは、8.7%→8.2%→7.5%と改善、アミラーゼも50 IU/lに低下。

**現症:**身長 157.1 cm、体重52.4kg (BMI 21.2 kg/m<sup>2</sup>)

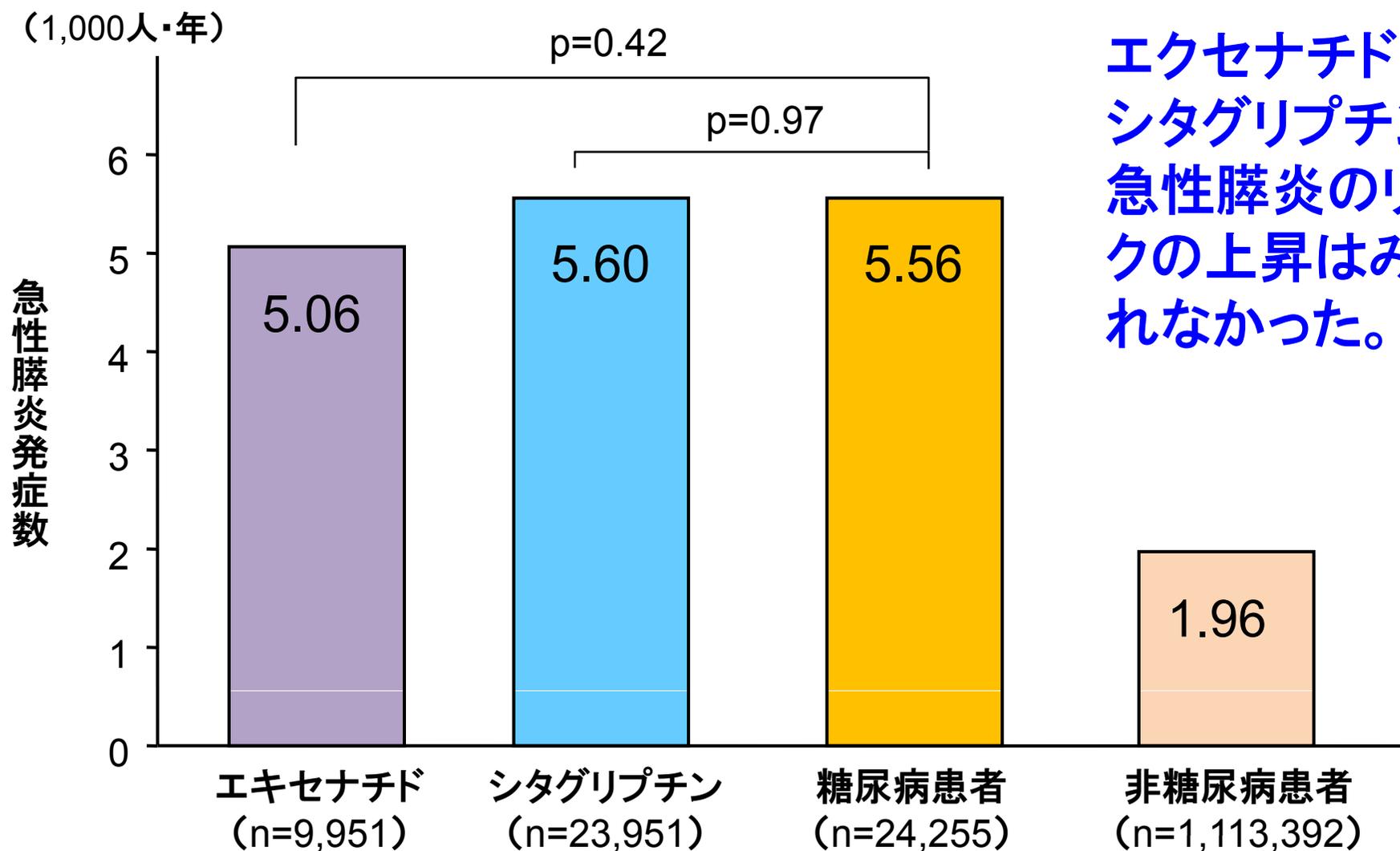
【質問】 血糖上昇の原因に、グラクティブによる膵炎増悪の可能性は？  
DPP-4阻害薬の併用を行う場合の注意点は？

## 症例3のまとめ

- ✓ 81歳、男性
- ✓ 2型糖尿病、脂質異常症、ASO、前立腺癌
- ✓ 糖尿病罹病歴 10年
- ✓ BMI 21.2と肥満なし
- ✓ グリミクロン40mg+アクトス7.5mgでHbA1c 6.5%
- ✓ グラクティブ50mg追加後、HbA1c、膵酵素上昇

**【質問】 血糖上昇と膵炎増悪の関連は？  
DPP-4阻害薬の併用を行う場合の注意点は？**

# インクレチン関連薬と膵炎の関連



2007年1月1日～2009年6月30日、18～62歳米国の保険会社の登録患者より、エキセナチド、シタグリプチンを投与された18～62歳の患者を抽出し、急性膵炎の発生状況が調査された

# 最大2年間追跡したシタグリプチンの安全性データ — 膵炎 —

19のシタグリプチンの治験に参加した患者10,246例

## 膵炎/急性膵炎

- シタグリプチン投与群      ... 0.08 Events /100 人年
  - シタグリプチン非投与群      ... 0.10 Events /100人年
- ⇒ 群間差 = - 0.02 (95% CI: - 0.20, 0.14)

## 慢性膵炎

- シタグリプチン投与群      ... 0.04 Events /100人年
  - シタグリプチン非投与群      ... 0.03 Events /100人年
- ⇒ 群間差 = 0.02 (95% CI: - 0.11, 0.13)

シタグリプチンを服用しなかった患者の発現率との間に  
有意な差は認めなかった。

# DPP-4阻害薬の併用を行う場合の注意点

1. SU薬にシタグリプチン・ビルダグリプチンを追加する場合、特に高齢者(65歳以上)、Cr 1.0mg/dl以上の症例では、SU薬の減量が必須。

SU薬の量:     アマリール 2mg/日以下  
                  オイグルコン 1.25mg/日以下  
                  グリミクロン 40mg/日以下

※併用後に血糖コントロールが不十分であれば、必要に応じてSU薬を増量する。

2. もともとSU薬が上記の量以下で治療されていて、血糖コントロール不十分な場合には、そのままシタグリプチンを併用し、血糖の改善がみられれば必要に応じてSU薬を減量する。

# 今回、質問・症例をお寄せいただいた先生方 (50音順)

石丸内科胃腸科医院

石丸忠彦先生

馬場医院

馬場是明先生

深堀内科医院

深堀茂樹先生

わたべクリニック

渡部誠一郎先生

ありがとうございました。

症例をお寄せいただいたことがない先生方は、  
次回是非お願いいたします。