

第38回長崎県糖尿病治療研究会

症例検討会

使用したスライドは近日中に研究会のHPへ掲載いたします

<http://www2.nim.co.jp/ndmm/>

症例1. 81歳、男性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症

現病歴:平成14年2月、原爆検診でHbA1c 10.3%、随時血糖値331mg/dl、LDL-C 132mg/dl、TG 329mg/dlを指摘され当院受診し、薬物療法開始。平成23年3月、グラクティブ 50mg 1x、アマリール 6mg 2x、アクトス 15mg 1x、メルビン 750mg 3x、ミカルデイス 40mg 1x、リピトール 5mg 1xにてHbA1c 10.0%と血糖コントロール不良にてBOTへ変更しランタス12単位追加でHbA1c 7%に改善。平成26年5月、食欲低下あり8月には随時血糖値100mg/dl前後になったためランタスを中止。その後、胃内視鏡検査で進行胃がん、肝転移が判明し、経口血糖降下薬を中止したところ胃腸症状が消失し食欲が少しずつ出てきている。

現症:身長158.2cm、体重63.5kg(BMI 25.4 kg/m²)

検査所見:尿蛋白(一)、AST 35IU/l、ALT 30IU/l、γ-GTP 24IU/l、LDL-C 112mg/dl、HDL-C 46mg/dl、TG 124mg/dl、BUN 15mg/dl、Cr 0.71mg/dl、HbA1c 7.0%、血糖値173mg/dl

内服薬:ミカルデイス 40mg 1x、リピトール 5mg 1x

【質問】糖尿病の治療はこのままでいいでしょうか。

症例1のまとめ

- ✓ 81歳、男性
- ✓ 2型糖尿病、高血圧、胃がん（肝転移）
- ✓ 糖尿病の罹病期間13年
- ✓ BMI 25.4と肥満（+）
- ✓ 食欲不振でインスリン中止
- ✓ 経口血糖降下薬を中止したところ食欲改善
- ✓ 食事療法でHbA1c 7.0%

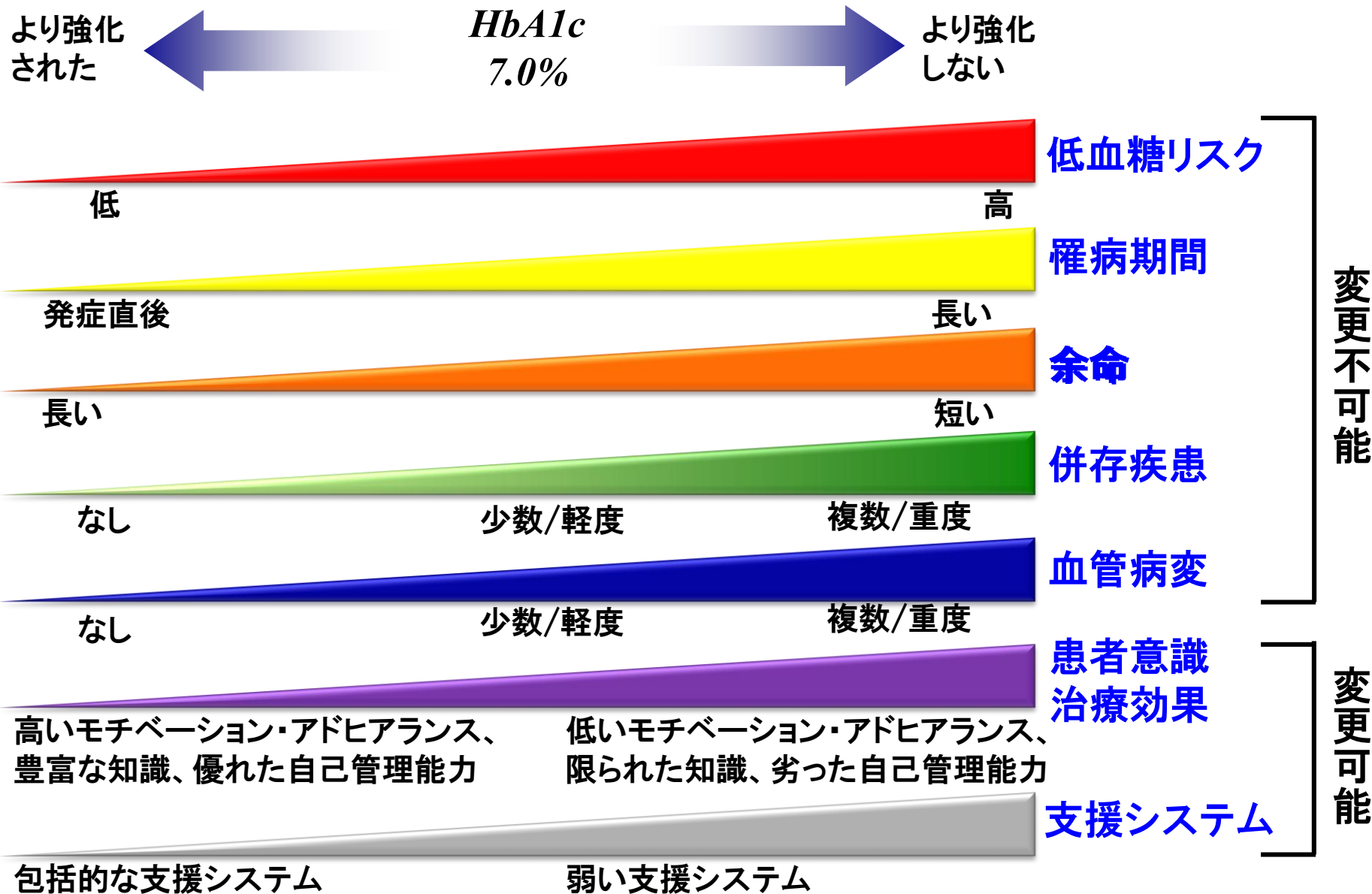
【質問】

糖尿病の治療は食事療法だけでよいか

症例1の目標HbA1cに関わる要素

1. 現在の血糖コントロール状況
2. 年齢
3. 併存疾患
4. 薬物の作用特性と副作用
5. 合併症抑制のエビデンス
6. 長期間使用する場合のメリットとデメリット

患者ごとのHbA1c目標値の設定因子



新しい血糖コントロール目標

コントロール目標値 ^{注4)}			
目標	血糖正常化を ^{注1)} 目指す際の目標	合併症予防 ^{注2)} のための目標	治療強化が ^{注3)} 困難な際の目標
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては，空腹時血糖値130mg/dL未満，食後2時間血糖値180 mg/dL未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対しての目標値であり，また妊娠例は除くものとする。

日米欧の高齢者糖尿病における 血糖管理目標

	健常高齢者	虚弱高齢者	
		軽度～中等度	重度
日本	<7.4%	個別に目標設定	
EDWPOP*	7.0～7.5%	7.6～8.5%	
米国糖尿病学会	<7.5%	<8.0%	<8.5%
井藤ら	6.5～7.5%	7.6～8.5%	

* the European Diabetes Working Party for Older People

“低血糖を避けることが大切”

(井藤英喜 高齢期における生活習慣病 101-111, 2013).

症例2. 63歳、男性。

緩徐進行1型糖尿病、糖尿病ケトーシス、慢性甲状腺炎

現病歴:3年ほど前にA病院で糖尿病を指摘されジャヌビア50mg 1xにて平成26年7月のHbA1c 6.9%、随時血糖値142mg/dlであった。その後、半年間で6kgの体重減少があり10月下旬には口渇・多飲・多尿が出現したため11月4日にB病院を受診。HbA1c 12.8%、食後3時間**血糖値** 899mg/dl、尿ケトン体(2+)にて当院紹介入院となった。糖尿病ケトアシドーシスと診断しインスリン治療を開始。アピドラ(8, 4, 6)、ランタス(0, 0, 0, 8)、ジャヌビア50mg 1xにて血糖値は安定し、アピドラ(2, 0, 2)、ランタス(0, 0, 0, 2)、ジャヌビア50mg 1xで退院となった。入院中の検査でGAD抗体陽性、IA-2抗体陽性、慢性甲状腺炎が判明した。

現症:身長 172.3 cm、体重 70.6 kg(**BMI 23.8 kg/m²**)

検査所見:尿蛋白(—)、随時血糖 500mg/dl、HbA1c 13.8%、**空腹時 CPR 0.8ng/ml**、尿中CPR 39.4μg/day、**GAD抗体37.6U/ml**、**IA-2抗体 20.2U/ml**、インスリン抗体(—)、TSH 8.91ng/ml、FT3 1.79pg/dl、**TPO抗体 >600IU/ml**

症例2. 63歳、男性。

緩徐進行1型糖尿病、糖尿病ケトーシス、慢性甲状腺炎

【質問】

1. 診断は、緩徐進行1型糖尿病で良いか。
2. 緩徐進行1型糖尿病でも「ハネムーン期」は存在するのか。
3. 現段階でもDPP-4阻害薬の継続は有用か。

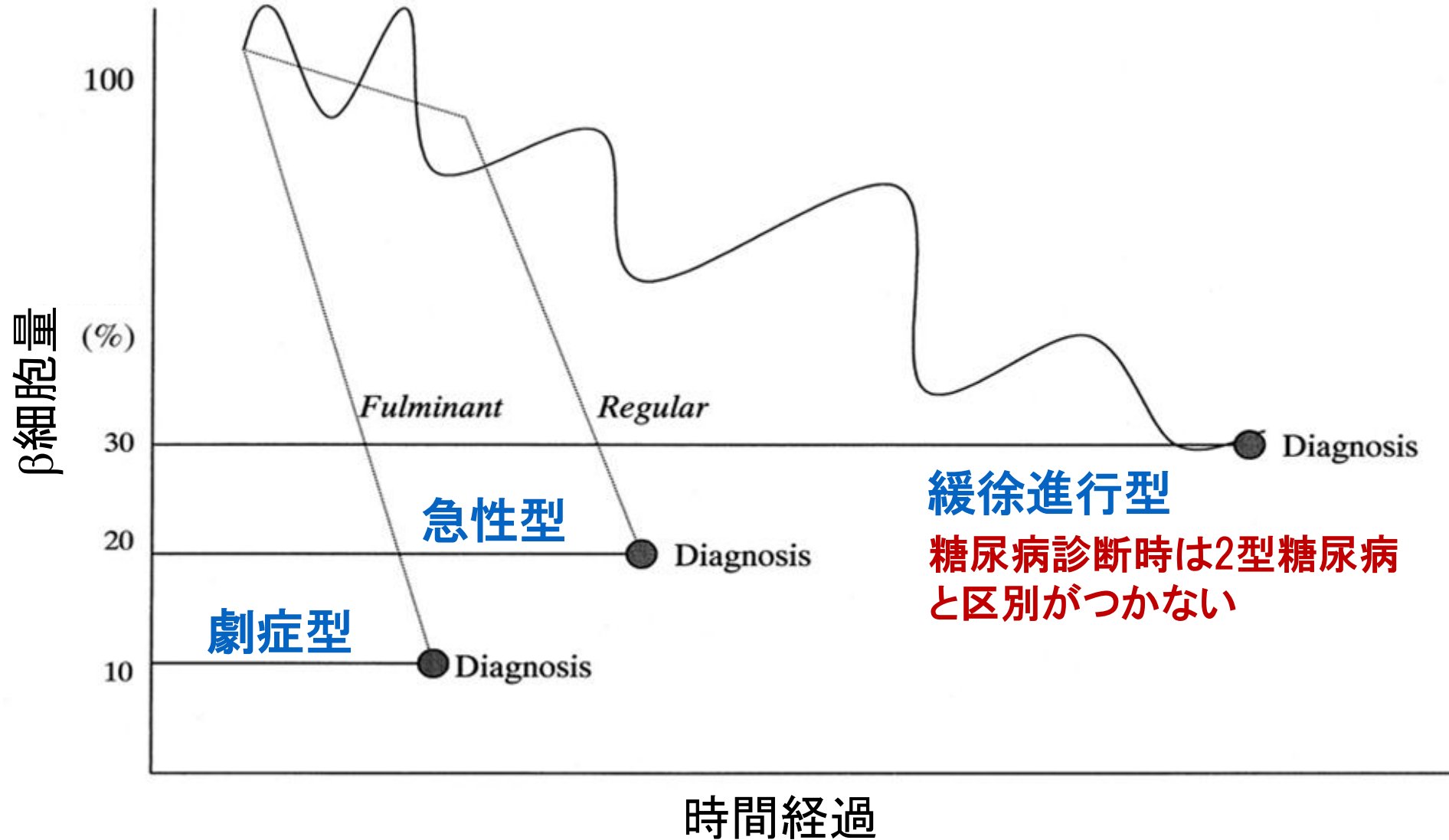
症例2のまとめ

- ✓ 63歳、男性
- ✓ 1型糖尿病、糖尿病ケトーシス
- ✓ 糖尿病の罹病期間3年、高血糖症状から糖尿病ケトアシドーシス発症まで1か月以内
- ✓ BMI 23.8と肥満（一）
- ✓ 内因性インスリン分泌低下（+）
- ✓ インスリン必要量26単位→6単位/日へ減少
- ✓ GAD抗体・IA-2抗体・TPO抗体陽性

【質問】

診断と治療法はこれでよいか

1型糖尿病の臨床病型



緩徐進行1型糖尿病の診断基準(2012年)

—1 型糖尿病調査研究委員会(緩徐進行1 型糖尿病分科会)—

【必須項目】

1. 経過のどこかの時点でグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体もしくは膵島細胞抗体(ICA)が陽性である^{a)}。
2. 糖尿病の発症(もしくは診断)時, ケトーシスもしくはケトアシドーシスはなく, ただちには高血糖是正のためインスリン療法が必要とならない^{b)}。

判定:上記1、2を満たす場合、「緩徐進行1型糖尿病」と診断する。

- a) Insulinoma-associated antigen-2(IA-2)抗体, インスリン自己抗体(IAA)もしくは亜鉛輸送担体8(ZnT8)抗体に関するエビデンスは不十分であるため**現段階では診断基準に含まない**。
- b) ソフトドリンクケトーシス(ケトアシドーシス)で発症した場合はこの限りではない。

急性発症1型糖尿病診断基準(2012)

1. 口渇、多飲、多尿、体重減少などの**糖尿病(高血糖)症状**の出現後、**おおむね3か月以内**にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。
2. 糖尿病の診断早期より継続してインスリン治療を必要とする。
3. **膵島関連自己抗体が陽性である。**
4. **膵島関連自己抗体が陰性であるが、内因性インスリン分泌が欠乏している***。

判定: 1~3を満たす場合、「**急性発症1型糖尿病(自己免疫性)**」と診断する。

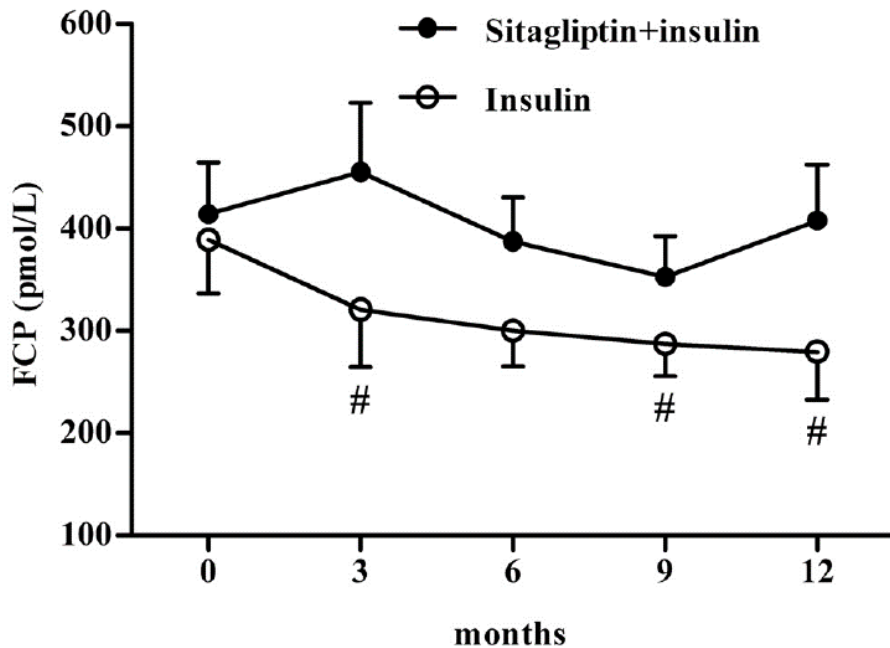
1、2、4を満たす場合、「急性発症1型糖尿病」と診断してよい。

内因性インスリン分泌の欠乏が証明されない場合、あるいは膵島関連自己抗体が不明の場合には、診断保留とし、期間をおいて再評価する。

***空腹時血清Cペプチド<0.6 ng/ml**を、内因性インスリン分泌欠乏の基準とする。

緩徐進行1型糖尿病の進行抑制 ～DPP-4阻害薬の効果～

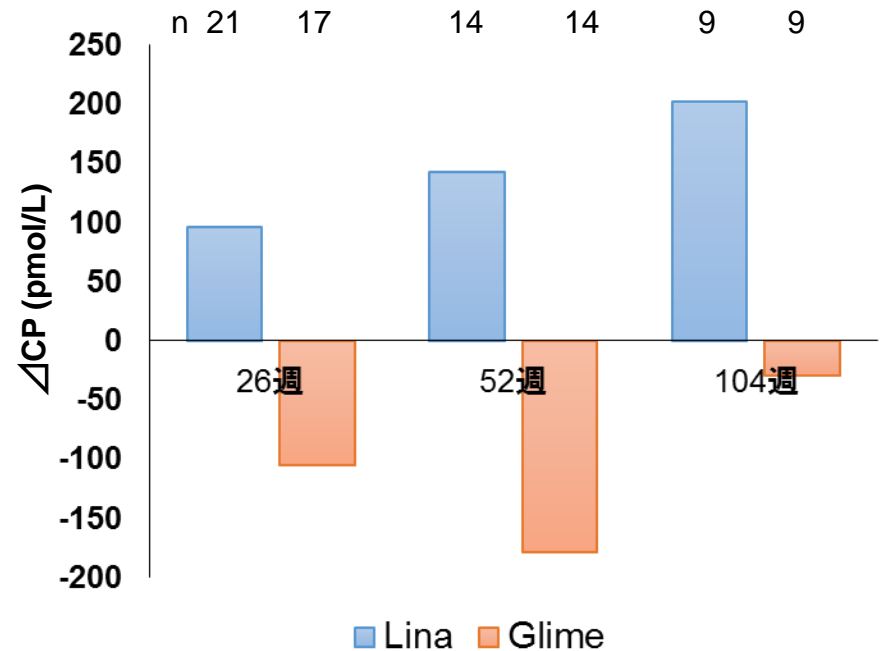
GAD抗体陽性糖尿病 30例(罹病期間< 3yr、FCP \geq 200pM or 2hCP \geq 400pM)を1Mのインスリン治療後、Sitagliptin 100mg追加群、非追加群にランダム化 (NCT01159847)



(Zhao Y et al. JCEM 99(5):E876-880, 2014)

Met内服中のGAD抗体陽性糖尿病 38例をLinagliptin 5mg追加群、Glimepiride 1-4mg追加群にランダム化 (NCT00622284)

ベースラインからのFCPの変化



(Johansen OE et al. Diabetes Care 37:e11-e12, 2014)

症例2の病態と治療について

- 過去にGAD抗体陽性が確認されていれば、診断は緩徐進行1型糖尿病でよいと思われる。
- 今回、初めてGAD抗体、IA-2抗体陽性が判明したのであれば、病歴より2型糖尿病の経過中に急性発症1型糖尿病を発症した可能性が強く疑われる。
- 緩徐進行1型糖尿病の経過中に感染やストレス、清涼飲料水多飲などにより急性代謝失調をきたし、インスリン治療後にインスリン必要量が改善することはあり得る。
- DPP4阻害薬はβ細胞機能の温存に有効である可能性は否定できないが、保険適応外使用となるので要注意。

症例3. 57歳、男性。2型糖尿病

現病歴:平成25年9月転勤にて当院受診。約10年間にわたり前医よりアマリール 6mg 2×で治療されていた。来院時HbA1c 5.7%、血糖値 126mg/dl(食後5分)とコントロール良好であった。

現症:身長174.8 cm、体重 59.6kg(BMI 19.5 kg/m²)

検査所見:尿蛋白(一)、HbA1c 5.7%、随時血糖値126mg/dl、血中CPR 1.17ng/ml(食後5分)、GAD抗体<0.4U/ml

治療薬:アマリール6mg 2x

【質問】 膵β細胞疲弊の観点からするとSU薬の減量およびDPP-4阻害薬追加などが必要と考えているが、どのような手順で減量や追加を行えばよいか。

症例3のまとめ

- ✓ 57歳、男性
- ✓ 2型糖尿病
- ✓ BMI 19.5とやせ型
- ✓ 10年間にわたりアマリール6mg内服
- ✓ HbA1c 5.7%

【質問】

膵β細胞疲弊の観点からするとSU薬の減量およびDPP-4阻害薬追加などが必要ではないか。

スルフォニル尿素(SU)薬の注意点

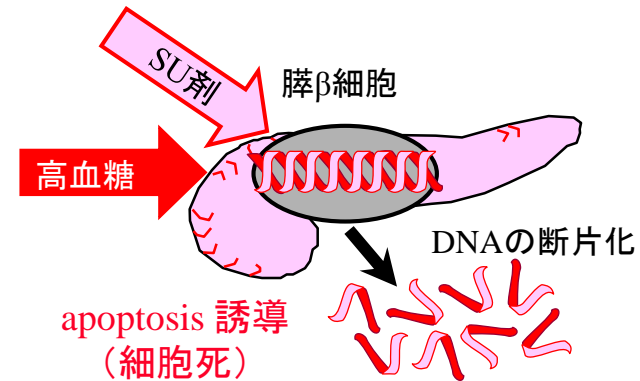
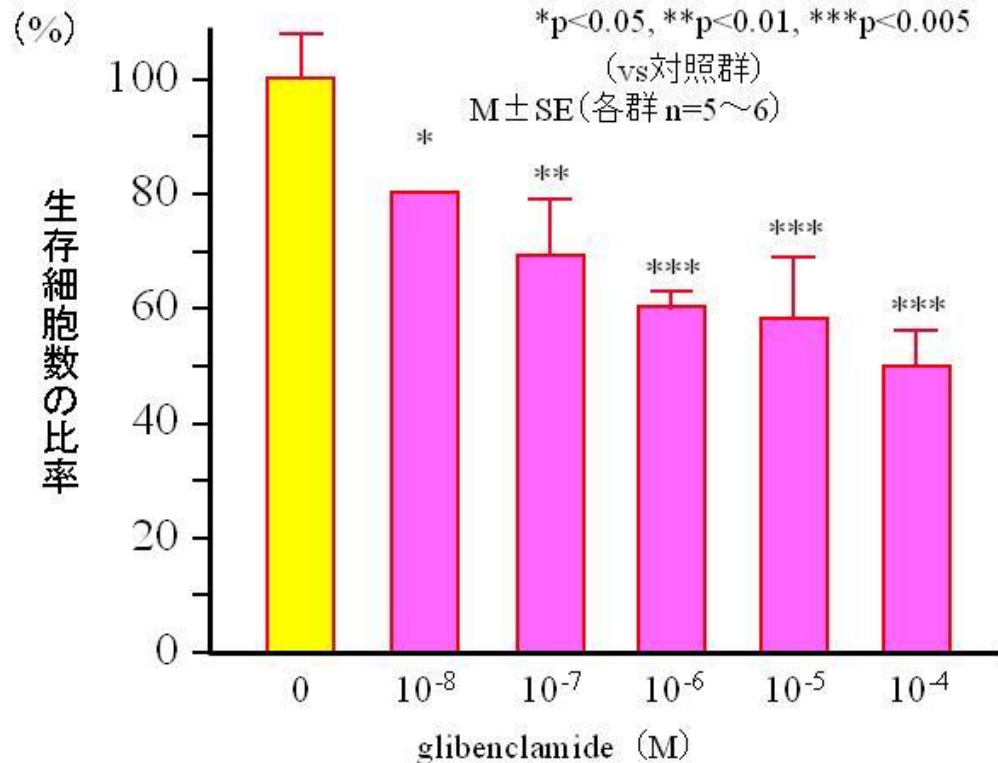
- 投与は少量より開始し、血糖やHbA1cを見ながら増量する
- 肝・腎障害のある患者および高齢者は、遷延性低血糖をきたす危険性があるので注意が必要
- 一次無効、二次無効は、原因[ライフスタイル (食事、運動など)の乱れ、悪性疾患の合併]を検索する
- 服用により空腹感が高まることがあり、過食傾向になるので注意

一般名	商品名	1日の使用量	最大使用量	高齢者の初回使用量
グリベンクラミド	オイグルコン ダオニール	1.25~7.5mg	10mg	1.25mg
グリクラジド	グリミクロン	40~120mg	160mg	20mg
グリメピリド	アマリール	1~4mg	6mg	1mg

膵β細胞の疲弊に関する基礎検討

SU剤による膵β細胞のアポトーシスの誘導(*in vitro*)

ラット単離膵β細胞を200mg/dlブドウ糖および 10^{-8} ~ 10^{-4} Mのグリベンクラミドを含有するバッファー中で8時間培養後に細胞数の変化を色素染色法で測定



- 高血糖刺激に加え、SU剤の過度な持続的刺激によるアポトーシスの誘導が、膵β細胞数の減少、疲弊を促進している可能性が示唆される。
- 臨床的にグリベンクラミド2.5mg経口投与時の血中ピークが 10^{-8} Mを容易に超えることから、今後さらに検討を進める必要がある。

SU薬の多面的作用

一般名	グリクラジド	グリメピリド
商品名(先発品)	グリミクロン	アマリール
多面的作用	<ul style="list-style-type: none">▪ 血小板凝集抑制作用▪ 線溶能亢進作用▪ 血管壁PGI₂産生促進作用▪ 抗酸化作用	<ul style="list-style-type: none">▪ インスリン抵抗性改善作用▪ アディポネクチン増加作用▪ HDL-C上昇作用▪ 血管内皮からのNO産生誘導
期待される効果	<ul style="list-style-type: none">▪ β細胞保護効果▪ 動脈硬化進展抑制効果	<ul style="list-style-type: none">▪ インスリン抵抗性改善▪ 動脈硬化進展抑制効果

症例3の当面の治療方針

アマリール 3mg 1xへ減量



HbA1c測定



<6%



アマリール
0.5~1mg 1xへ
減量

6~7%



そのまま

≥7%



アマリール 2mgへ
減量し、メトホル
ミンまたはDPP-4
阻害薬を追加

症例4. 77歳、女性。2型糖尿病、乳癌術後、脂肪肝、 気管支喘息

現病歴:平成22年3月2型糖尿病と診断。平成25年にHbA1c 6.9%でテネリア 20mg 1xを開始するも、消化器症状で中止しグラクティブへ変更。その後HbA1c 7%以上となりネシーナ25mgへ変更。生活が夜型で独居。薬の増量など治療に同意が得られにくく、薬の副作用にはデリケート。また、トランスアミナーゼは平成24年までは50U/l前後であったが、平成25年以降、3桁となっている。食習慣、運動の指導でうまくいかず、病院紹介にも応じない。

現症:身長152.0 cm、体重 60.0kg(BMI 25.9 kg/m²)

検査所見:尿蛋白(一)、AST 103IU/l、ALT 123IU/l、 γ -GTP 61IU/l、BUN 8.9 mg/dl、Cr 0.51mg/dl、LDL-C 128mg/dl、TG 192mg/dl、HDL-C 33mg/dl、随時血糖値 115 mg/dl、HbA1c 7.3%、HOMA-R 4.3、HOMA- β 47.5%、GAD65抗体(一)

治療薬:ネシーナ25mg 1x

【質問】 どのような指導、薬剤選択がよいか。

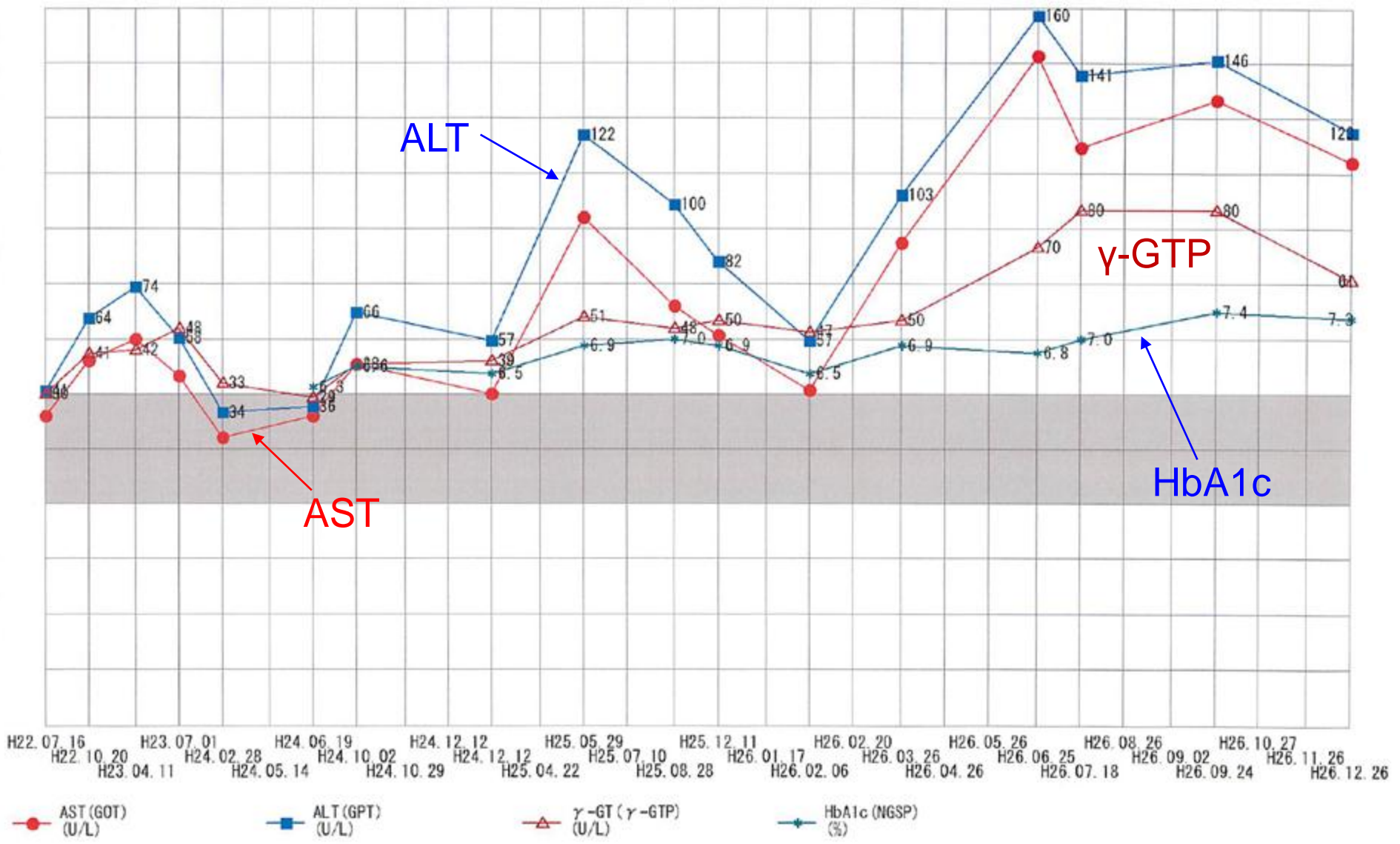
症例4のまとめ

- ✓ 77歳、女性
- ✓ 2型糖尿病、乳癌術後（S62年）
- ✓ BMI 25.9と肥満（+）、インスリン抵抗性強い
- ✓ 薬の副作用に対しデリケート
- ✓ AST/ALT > 100と以前に比べ悪化
- ✓ 食事・運動療法の遵守困難、病院紹介に応じない
- ✓ ネシーナ25mgでHbA1c 7.3%

【質問】

どのような指導、薬剤選択がよいか。

症例4の検査所見推移



症例4への対応

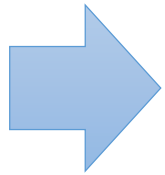
- ①食事・運動療法について、**体重(脂肪)1kg減らすため**には**摂取と消費のバランスを-7,000kcal**にする必要があること、**運動だけでは減量困難**であることを繰り返して指導する
- ②研究データ(指導資材)を示しながら説明すると効果的なこともある
- ③肝機能障害が薬剤性でないか検証が必要。他のDPP4阻害薬への変更も考慮

血糖コントロール改善のための食事のポイント

1. よく噛んで食べる(一口30回)
2. 15分以上かけてゆっくり食べる
3. 1日3食決まった時間に食べる(欠食は太りやすい)
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(分量がわからず食べ過ぎてしまう)
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

食事指導・運動指導のコツ

- 患者の減量に対する思いや実際の療養行動の内容を聞き出す（アクティブ・リスニングとコーチング）。
- 明確に誤った行動をとっていたとしても簡単に批判したりせず、ありのままを受容し、現在の食事療法の実践において患者ができることがあると感じた場合、患者にその答えを自ら探させるような質問をする。



例えば、ついつい間食をしてしまう場合

✖ダメじゃないですか、それでは血糖も良くなりませんよ。今日からやめましょう。

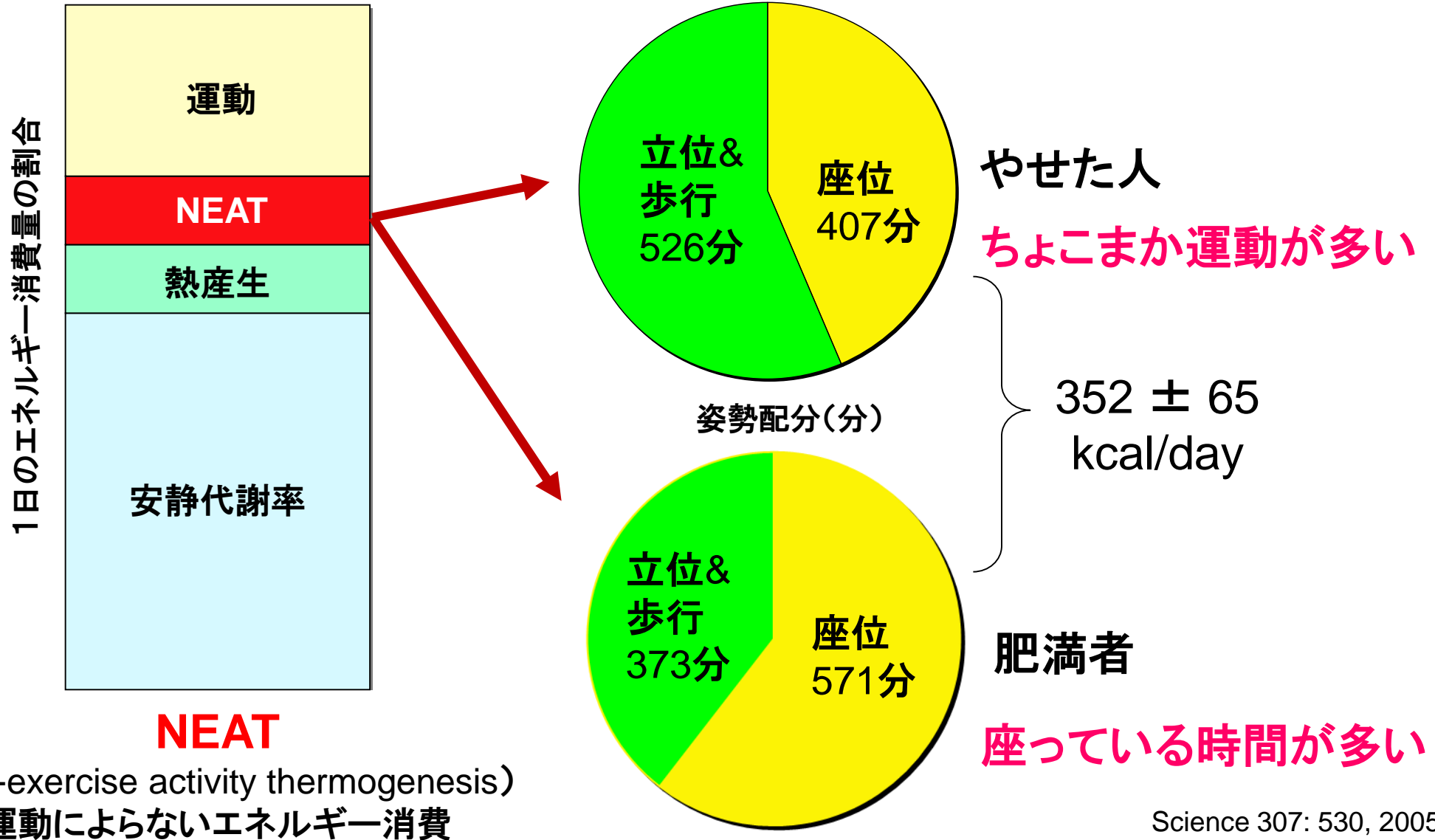
○どうしても食べてしまうんですね。では、どうしたらうまく○○さんの体重を減らすことができますかね？

食事指導・運動指導のコツ

- BMI 30未満で5%、30以上で5～10%の減量を目指す。
- 脂肪1kg=7,000kcalあり、-7,000kcalで体重1kg減少することを意識させる。
- 摂取カロリー<消費カロリーとなって初めて体重が減ることの再認識。-230kcal/日で-1kg/月に相当。
- NEAT(non-exercise activity thermogenesis):運動によらないエネルギー消費 にも目を向けてもらう。

NEATを増やして減量

～やせた人と肥満者の1日のエネルギー消費の内訳比較～



今回、症例をお寄せいただいた先生方 (50音順)

千々岩医院

千々岩秀夫先生

済生会長崎病院

馬場 裕生 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。