

第51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/>

それでは症例1

症例1. 63歳、男性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症

現病歴:2012年3月健診で血糖値340mg/dl(HbA1c 14.2%)を指摘され、メトグルコ 1000mg開始。その後県外にてアクトス 30mg、エクア 100mg、アマリール 0.5mgで治療されHbA1c 7.2%まで改善。2014年10月に帰郷し、M病院整形外科の入院を経てグリメピリド 0.5mg、メトグルコ 1000mg、エクア 100mgを継続し、HbA1c 7.3%と良好であったが、2017年5月HbA1c 9.0%まで上昇。メトグルコにて下痢が出現したため服用を中止していた。6月よりスーグラ 25mgへ変更するも、2018年1月HbA1c 9.8%まで上昇したため、2月よりエクア、スーグラをカナリアへ変更。9月にはHbA1c 7.6%まで改善したが、2019年5月体重が65.4→56.6kgまで減少したにもかかわらずHbA1c 8.0%と悪化していた。

現症:身長 162.0cm、体重 56.6kg(BMI 19.5)、血圧 130/80mmHg

検査所見:蛋白(一)、ケトン(一)、潜血(一)、AST 17U/l、ALT 22U/l、BUN 22.1mg/dl、Cr 1.04mg/dl、Na 143mEq/l、K 4.7mEq/l、**随時PG 179mg/dl、HbA1c 8.0%、食後2時間CPR 3.9ng/ml、eGFR 56.6**

症例1. 63歳、男性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症

治療薬:カナリア 1T、グリメピリド 0.5mg、レザルタスHD 1T

【質問】

1. 今後の治療方針について教えてください。

症例1の臨床経過

グルメピリド0.5mg

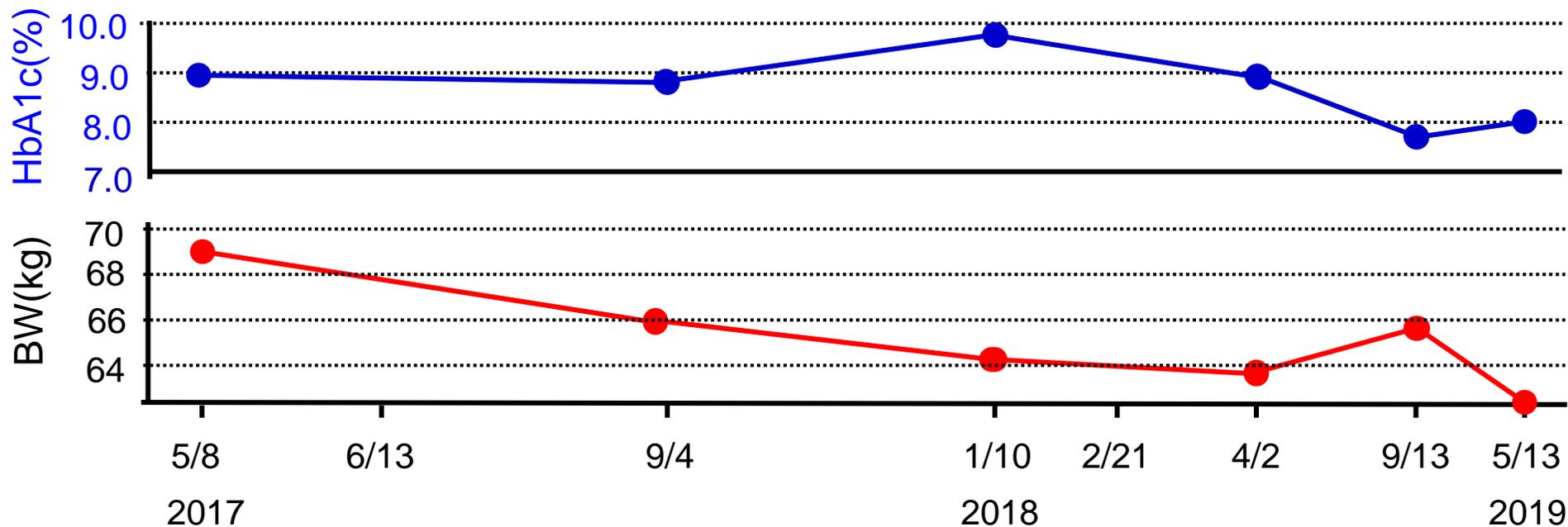
メトグルコ1000mg

スーグラ25mg

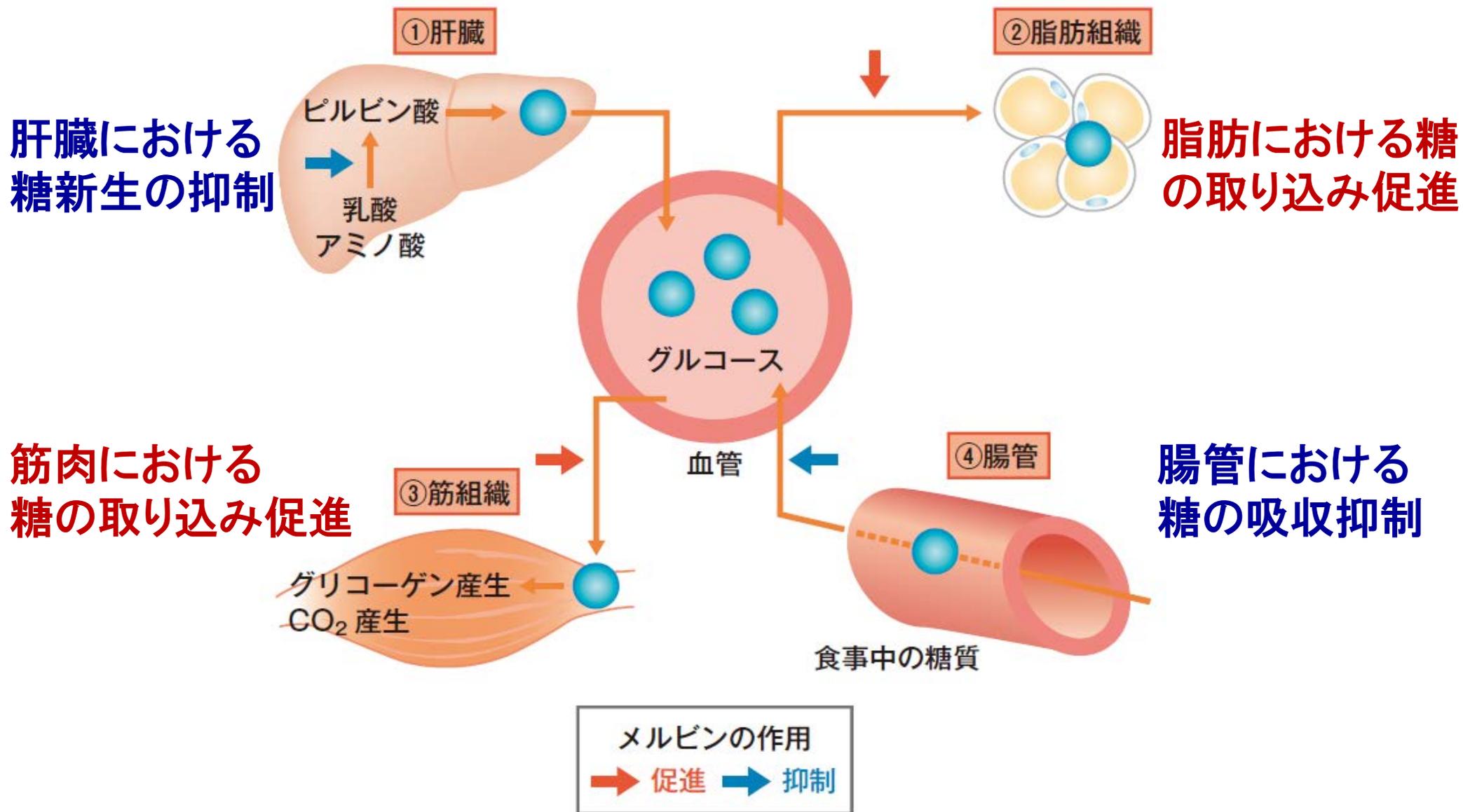
カナリア1錠

エクア100mg

下痢



メトホルミンの血糖改善作用



メトホルミンによるGLP-1分泌促進機構

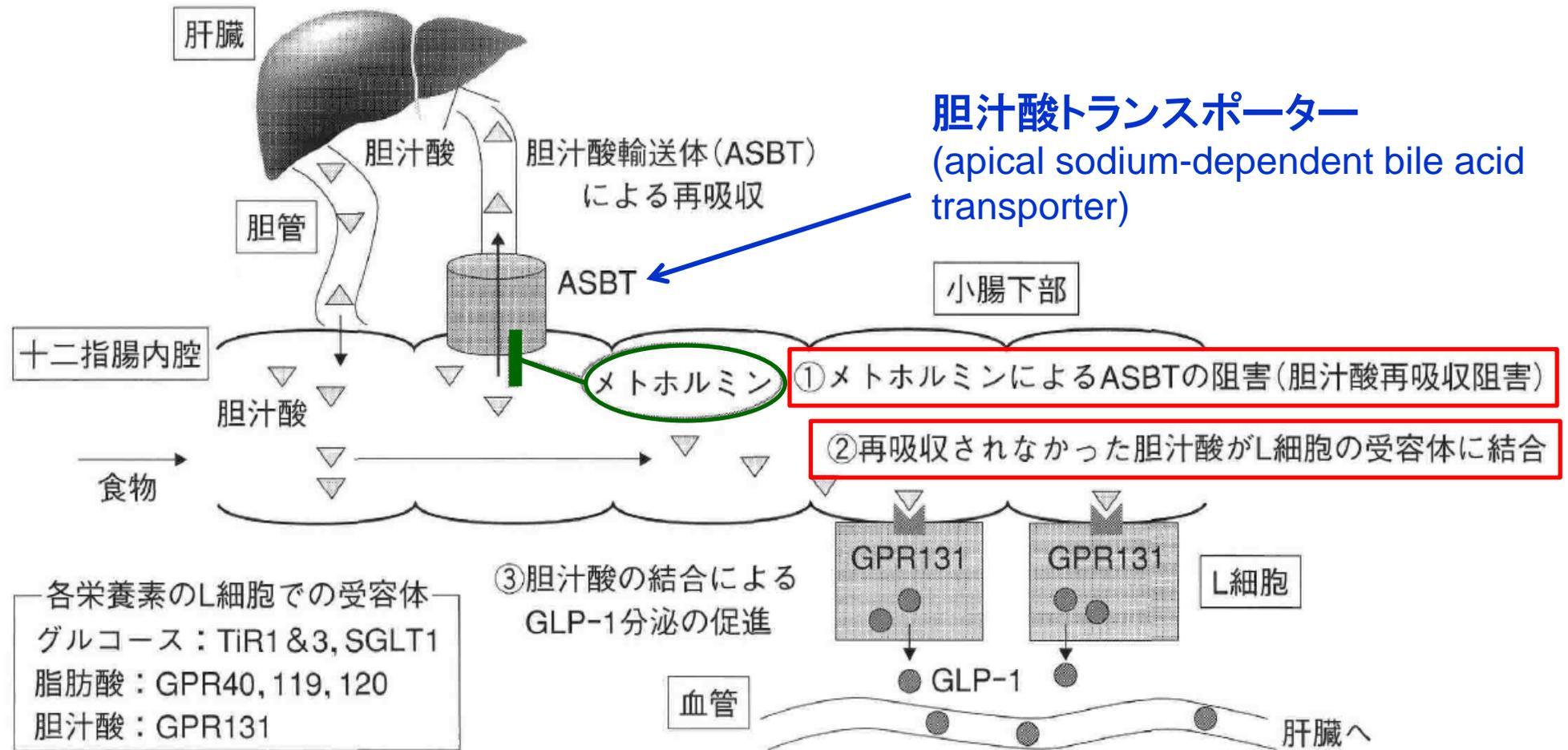
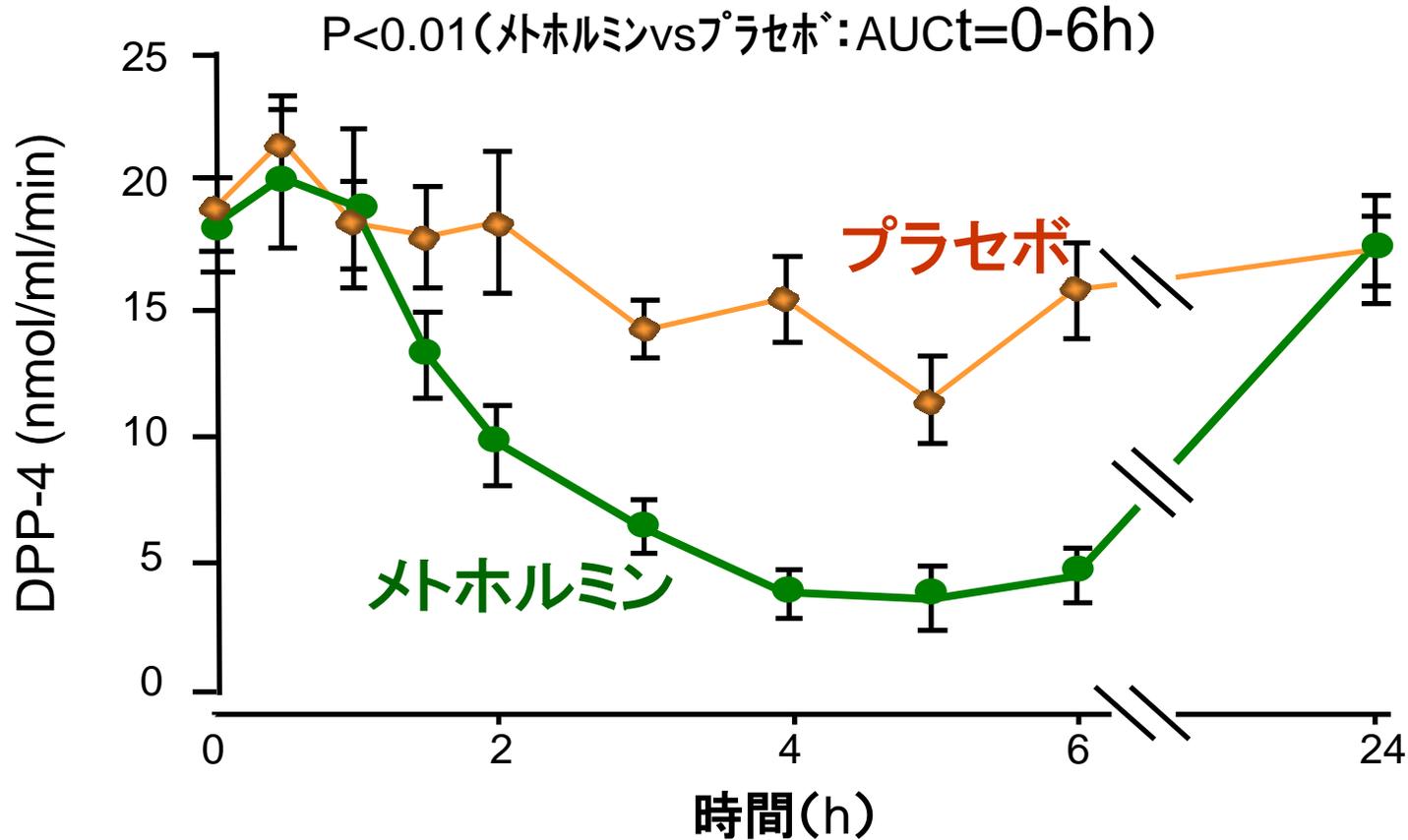


図4 メトホルミンによるGLP-1分泌促進機構(仮説)

ASBT : apical sodium-dependent bile acid transporter

メトホルミンのDPP-4活性阻害作用



対象:2型糖尿病患者8名(男性5名/女性3名、年齢53.1歳、BMI36.8、空腹時血糖値 8.9mmol/L,HbA1c 7.8%)

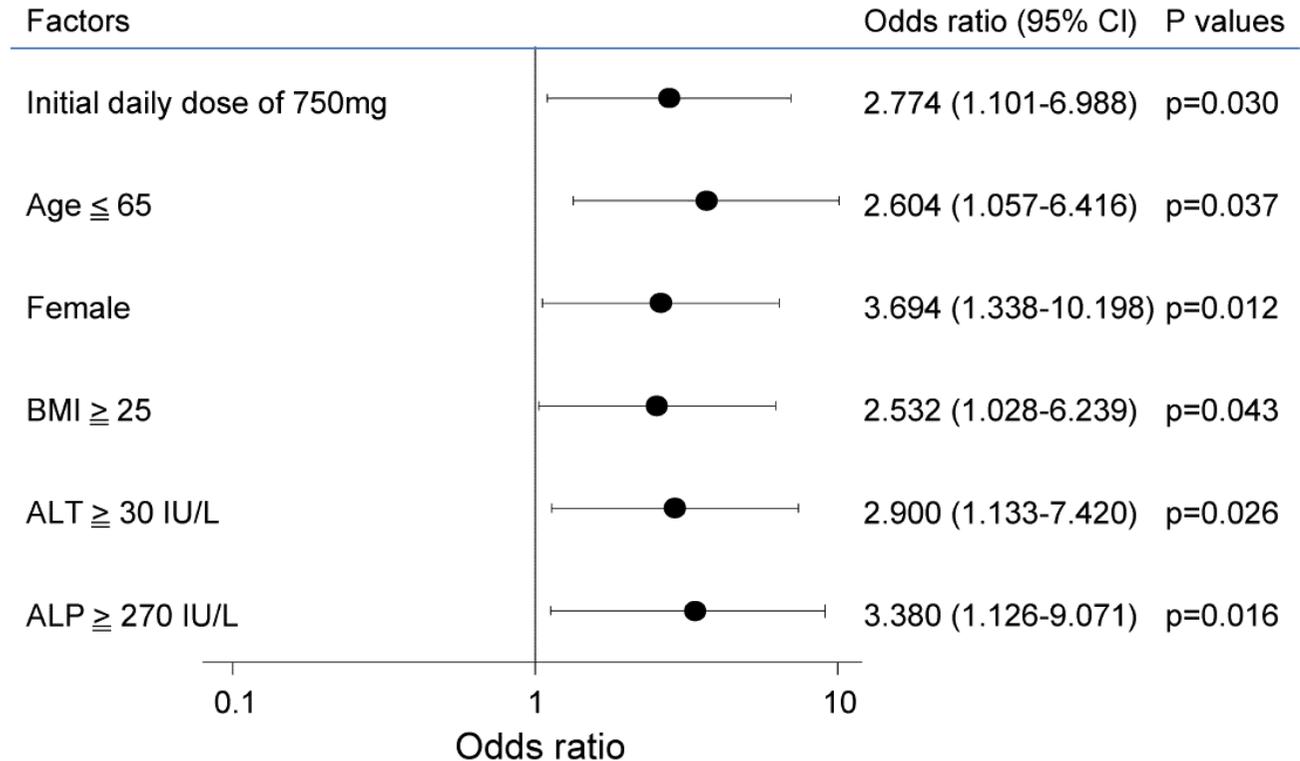
方法:プラセボあるいはメトホルミンを空腹時(朝)に1000mgを無作為に投与した。

(クロスオーバー法にて1週間間隔をおいた)

メトホルミンの副作用

下痢をきたした患者の特徴(単変量解析)

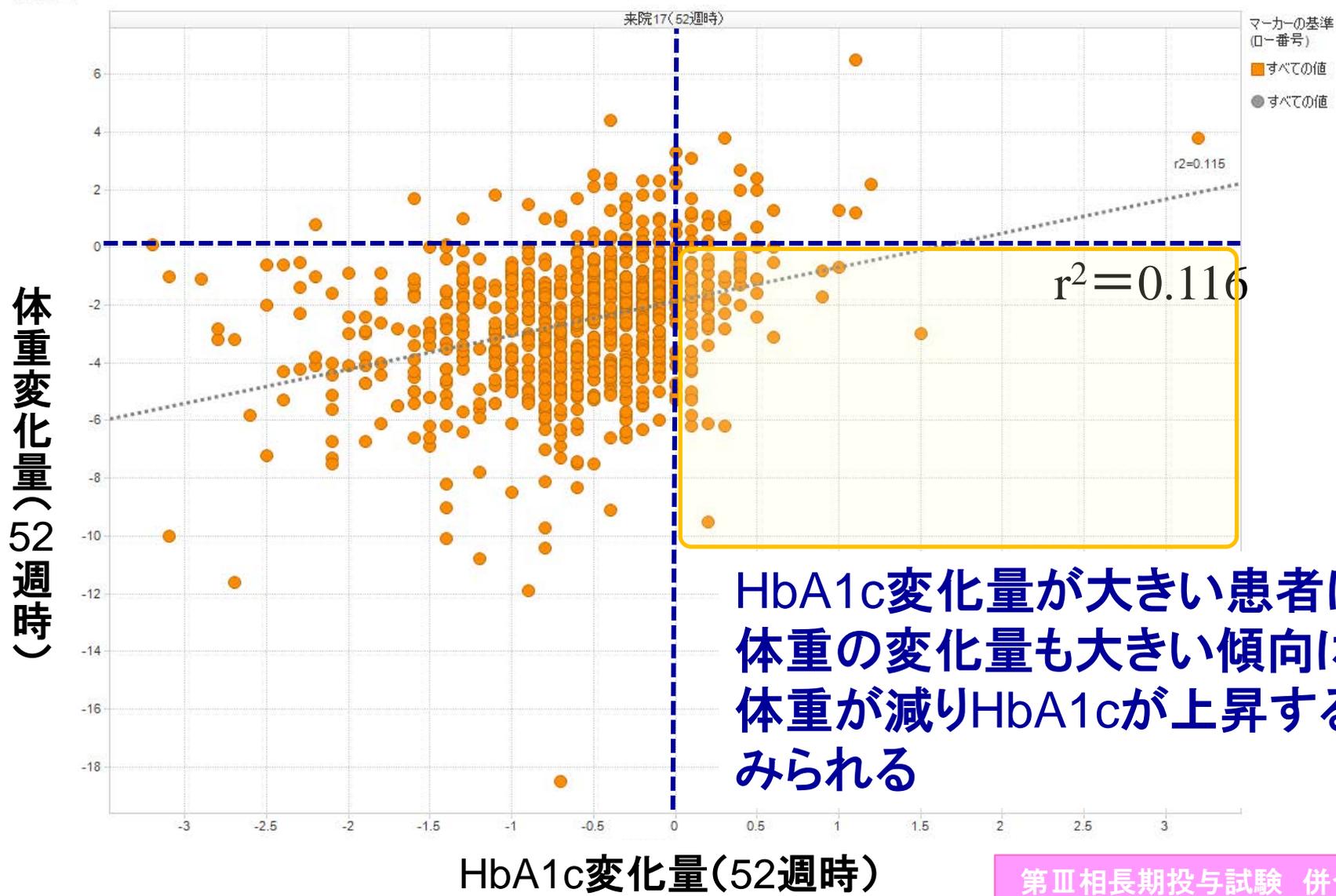
副作用	症例数(%)
下痢	27(26.7)
食思不振	3(3.0)
悪心	0(0)
嘔吐	0(0)
肝機能障害	0(0)
腎機能障害	0(0)



対象:2型糖尿病患者101名(男性62名/女性39名、年齢60.7歳、HbA1c 9.4%)

方法:メトホルミンを500mgまたは750mgで追加投与し、副作用について調査。

SGLT2阻害薬－HbA1c変化量と体重変化量の関係



HbA1c変化量が大きい患者ほど体重の変化量も大きい傾向にあるが、体重が減りHbA1cが上昇する患者もみられる

第Ⅲ相長期投与試験 併合解析

《長期投与試験 併合解析(腎長期試験を除く)》
対象試験：第Ⅲ相単剤長期投与試験、第Ⅲ相グリメピリドとの併用長期投与試験、第Ⅲ相経口血糖降下薬との併用長期投与試験
対象患者：ルセオグリフロジン2.5mgを52週間長期投与した2型糖尿病患者936例(24週以降5mgへ増量した患者を含む)

症例1. 63歳、男性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症

本症例の治療方針

- メトグルコ1000mgで下痢出現
- メトグルコ中止後に血糖コントロール悪化
- SGLT2阻害薬による血糖改善効果が小さい
- アクトスは有効と思われる



- ① メトグルコを250mgより再開し、下痢がなければ漸増
- ② カナリアをDPP-4阻害薬へ変更するか、DPP-4阻害薬とアクトスへ変更

次は症例2です

症例2. 94歳、女性。2型糖尿病、レビー小体型認知症、胃瘻造設後

現病歴: 近医にて糖尿病の治療中、2013年頃より振戦や幻視(人が見える)が出現。2015年11月、誤嚥性肺炎をきたした後、レビー小体型認知症と診断。家族の希望で2016年4月に胃瘻造設し、6月より訪問診療中。ベッド上に寝たきり状態で、一人で寝返りもできず、娘がようやく判別できる程度(要介護5)であり、食事は胃瘻よりラコールNF配合経腸半固形剤300ml(300kcal)を1日3回使用中。糖尿病は、トラゼンタ 5mg、アマリール 2mg(粉碎して胃瘻より注入)、グラルギンBS(5~7、0、0)(朝前血糖値 ≤ 70 mg/dlで中止;娘が実施)にて、血糖値160~280 mg/dl、HbA1c 7.6~8.6%に管理されている。

現症: 身長 150.0cm、体重 45.0kg(BMI 20.0)、血圧 125/66mmHg

検査所見: Hb 10.7g/dl、AST 18U/l、ALT 12U/l、 γ -GTP 22U/l、BUN 16mg/dl、Cr 0.50mg/dl、Na 136mEq/l、K 4.6mEq/l、HbA1c 7.6%、食後2時間PG 167mg/dl、eGFR 83.3

症例2. 94歳、女性。2型糖尿病、レビー小体型認知症、胃瘻造設後

治療薬：トラゼンタ 5mg、アマリール 2mg、グラルギンBS(5~7、0、0)
(朝前血糖値 \leq 70 mg/dlで中止)、ドンペリドン 30mg、モサプリ
ド 15mg、ネオドパストン 300mg、アマンタジン 200mg

【質問】

1. 血糖値が400mg/dl以上になる時もあり、インスリンを中止するとHbA1c 10%程度になります。栄養摂取量はほぼ一定なのに血糖値が変動する原因にはどのような事が考えられるのでしょうか？
2. 主治医としては、介護者(娘)の負担軽減を目的にインスリン中止を考えていますが如何でしょうか？今後の治療方針について教えてください。

2019/6/7追加データ：胃瘻注入1時間後 PG 318mg/dl、HbA1c 8.3%、
CPR 2.51ng/ml、GAD抗体(-)

半固形化栄養剤短時間摂取法

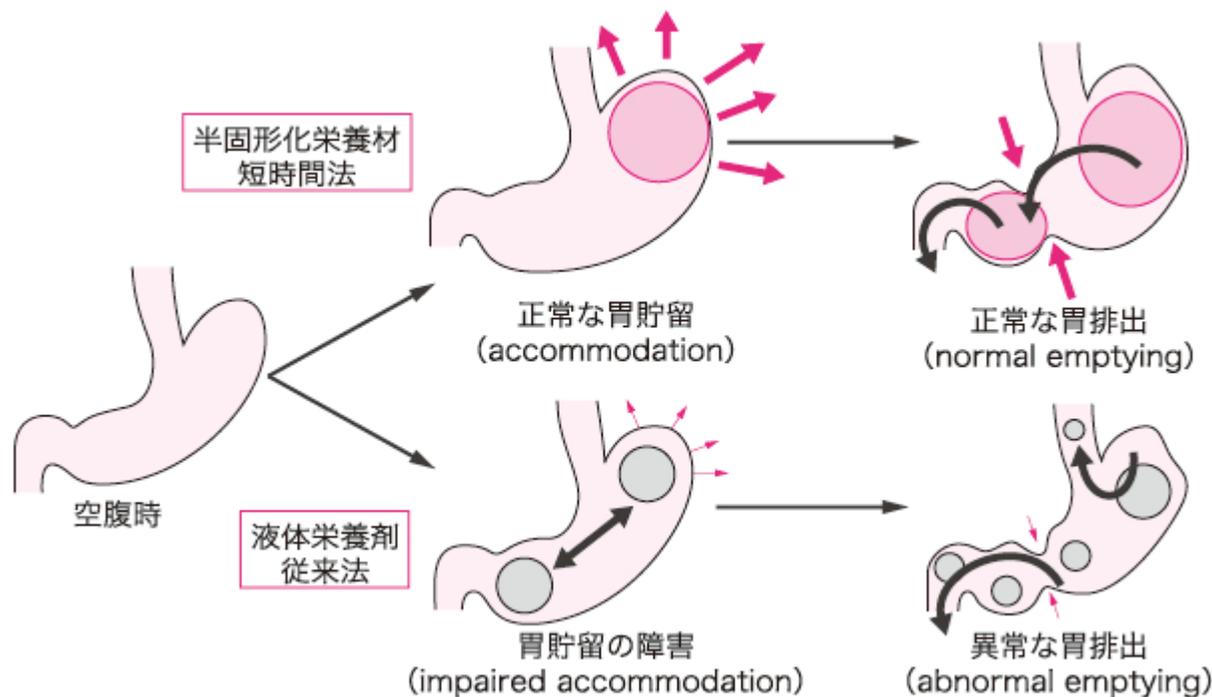
○在宅半固形栄養経管栄養法指導管理料

C105-3 在宅半固形栄養経管栄養法指導管理料 2,500点

最初に算定した日から起算して1年を限度として算定する。

C162 在宅経管栄養法用栄養管セット加算 2,000点

栄養管セットを使用した場合に、第1款の所定点数に加算する。



形状を半固形とすることで、感染対策、胃食道逆流、下痢症状などを防ぐ利点があり、短時間での投与が可能

食後の血糖上昇や血糖日内変動も小さくなるとの報告もあり

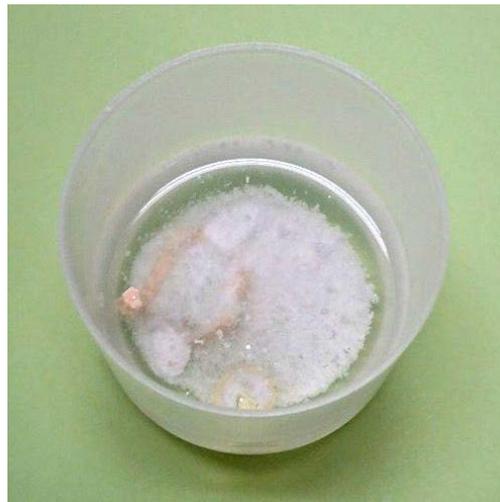
胃瘻からの薬剤投与(簡易懸濁法)

錠剤やカプセル剤を粉砕することなくそのままの状態です温湯(55~60°C程度)に入れて崩壊させてから投与する方法

↳ 沸騰したお湯もしくは電気ポット(90~98°C設定)のお湯と水道水を2:1で混ぜてつくる。



容器に薬剤を入れる



20~30mLの温湯を入れる



薬剤が懸濁するまで10分程度放置する

※シリンジに吸い取り胃瘻から投与後、再度容器を温湯で洗い容器内の薬剤をすべて投与する

症例2. 94歳、女性。2型糖尿病、レビー小体型認知症、胃瘻造設後

1. 血糖値が400mg/dl以上になる時もあり、インスリンを中止するとHbA1c 10%程度になります。栄養摂取量はほぼ一定なのに血糖値が変動する原因にはどのような事が考えられるでしょうか？

治療薬:トラゼンタ 5mg、アマリール 2mg、
グラルギンBS(5~7、0、0) (朝前血糖値 \leq 70 mg/dlで中止)

- CPR 2.51ng/ml、GAD抗体(-)より1型糖尿病は否定的であるが、グラルギンBSの中止によって全体的に血糖値が上昇していると考えられる
- 空腹時CPR(基礎インスリン分泌)の低下が予想される
⇒FGM(リブレ)またはCGM(リブレPro、iPro2)で血糖変動を検討するのが望ましい

症例2. 94歳、女性。2型糖尿病、レビー小体型認知症、胃瘻造設後

2. 主治医としては、介護者(娘)の負担軽減を目的にインスリン中止を考えていますが如何でしょうか？今後の治療方針について教えてください。

本症例の治療方針

- ① グラルギンBSをトリーバへ変更
- ② 空腹時CPR $> 1.0\text{ng/ml}$ であれば、持効型インスリンの中止は可能と推測される
- ③ 持効型インスリンを中止した場合、トラゼンタをトルリシティ 0.75mg (週1回)へ変更(胃内容排泄遅延を期待)してはどうか

最後は症例3です

症例3. 61歳、男性。2型糖尿病、アルコール性肝障害、慢性膵炎、高血圧

現病歴:2009年8月、急性膵炎、膵石症で近医入院、退院後に当院受診し、血糖値 292mg/dl、HbA1c 8.8%にてアマリール2mg、セイブル 75mgを開始。その後メルビン 500mg、セイブル 75mgへ変更。2011年11月、血糖値 391mg/dl、HbA1c 10.3%と血糖コントロールが悪化しランタス(10, 0, 0)追加。2018年3月以降来院せず、2019年1月に糖尿病性ケトアシドーシスで他医へ救急搬送され、アルコール離脱のため他の病院に3か月入院。入院中、フォシーガ 5mg、ランタスXR(10, 0, 0)、アピドラ(4, 4, 4)で加療うけるもコントロール不良。2019年3月、空腹時血糖値 185mg/dl、HbA1c 8.7%、F-CPR 0.53ng/ml、GAD抗体 5.8U/ml(基準値<5.0U/ml)。メトグルコ 500mg、ヒューマログ(6, 6, 6)、トレシーバ(10, 0, 0)、トルリシテイ 0.75mg(週1回)へ変更し、空腹時・夕食後血糖値 150~160mg/dl、HbA1c 7.2%に改善。

現症:身長157.0cm、体重50.1kg(BMI 20.3)、血圧 115/65mmHg

症例3. 61歳、男性。2型糖尿病、アルコール性肝障害、慢性膵炎、高血圧

検査所見: Hg 14.6g/dl、AST 229U/l、ALT 73U/l、 γ -GTP 735U/l、BUN 6.9mg/dl、Cr 0.82mg/dl、Na 138mEq/l、K 2.7mEq/l、TG 75mg/dl、HDL-C 122mg/dl、LDL-C 64mg/dl、**随時血糖値 164mg/dl、HbA1c 7.2%、eGFR 74.1**

治療薬: メトグルコ 500mg、アスパラK 900mg、ウルソ 300mg、ラベプラゾール 10mg、ブロプレス 4mg、フェキソフェナジン 120mg、**ヒューマログ (6, 6, 6)、トリーバ(10, 0, 0)、トルリシティ 0.75mg(週1回)**

【質問】

1. GAD抗体が弱陽性ですが、診断は緩徐進行1型糖尿病でしょうか？
2. 本症例に対してGLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬の併用は適応がありますでしょうか？
3. 今後の糖尿病治療方針について教えてください。

インクレチン関連薬の使用と急性膵炎発症率との関連

現在の使用	症例5,165例(%)	対照96,654例(%)	調整HR(95%CI)	I ² , %
主解析				
2剤以上の経口糖尿病治療薬	679 (13.2)	10,809 (11.2)	1.00 [Reference]	13.6
インクレチン関連薬	562 (10.9)	9,043 (9.4)	1.03(0.87~1.22)	
インクレチン関連薬のクラス				
DPP-4阻害薬	488 (9.5)	7,824 (8.1)	1.09 (0.86~1.38)	39.4
GLP-1受容体作動薬	74 (1.4)	1,219 (1.3)	1.04 (0.81~1.35)	0.0
使用継続期間(年)				
1.0未満	470 (9.1)	7,191 (7.4)	1.15 (0.87~1.51)	34.7
1.0~1.9	62 (1.2)	1,289 (1.3)	0.73 (0.54~0.99)	0.5
2.0以上	36 (0.7)	563 (0.6)	0.84 (0.51~1.37)	11.8

重要な基本的注意に、「急性膵炎が発現することがあるので、急性膵炎の症状(持続的な激しい腹痛や嘔吐)があらわれた場合は、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること」と記載あり。

糖尿病治療～アルコールを飲むときの注意点

- お酒を飲むときは水も飲む(脱水の予防)
- 経口血糖降下薬を内服している患者は、食事を十分に摂らずに飲酒すると**低血糖**になるおそれがある(肝臓におけるグリコーゲンの減少とアルコールの代謝にともなう糖新生の抑制)
- ビグアナイド薬は、アルコールを過度に飲むと、**乳酸アシドーシス**が起こりやすくなる(**過度のアルコール摂取者は禁忌**)
- SGLT2阻害薬は、過度のアルコール摂取で**脱水**が起こりやすくなるため注意をする(**過度のアルコール摂取者は慎重投与**)

※過度のアルコール摂取者は、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬も慎重投与になっている(低血糖リスク)

内因性インスリン分泌が低下した糖尿病患者 におけるSGLT2阻害薬使用上の注意

正常血糖糖尿病ケトアシドーシス

- 血糖値が正常に近くてもケトアシドーシスの可能性がある。
- 特に、全身倦怠・悪心嘔吐・体重減少などを伴う場合には血中ケトン体を確認する。
- SGLT2阻害薬投与に際しては、インスリン分泌能が低下している症例への投与ではケトアシドーシスの発現に嚴重な注意が必要である。
- 同時に、栄養不良状態、飢餓状態の患者や極端な糖質制限を行っている患者に対するSGLT2阻害薬投与開始やSGLT2阻害薬投与時の口渇に伴う清涼飲料水多飲はケトアシドーシスを発症させうることに一層の注意が必要である。

症例3. 61歳、男性。2型糖尿病、アルコール性肝障害、慢性膵炎、高血圧

本症例の回答

- 1. GAD抗体を再測定する**
- 2. SGLT2阻害薬は本症例には向いていない。トルリシティは急性膵炎に注意しながら継続または中止。**
- 3. 治療方針:**
 - ①飲酒量が多くないようであれば、現在の治療を継続**
 - ②飲酒量が多いようであれば、メトグルコは中止し、インスリンの調節で血糖管理**

今回、症例をお寄せいただいた先生方 (50音順)

さかもとクリニック

坂本 晃先生

千々岩医院

千々岩秀夫先生

深堀内科

深堀茂樹先生

ありがとうございました。