

第52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. 78歳、男性。2型糖尿病、高血圧、糖尿病網膜症

現病歴:1990年頃(40歳代)健診で高血糖を指摘されるも放置。2000年(60歳)に高血圧を指摘されるも放置。2005年(65歳)にA病院入院時に高血圧、糖尿病、糖尿病網膜症を指摘され、光凝固療法を受けた。2008年、B病院にてグラクティブ50mg、メグルコ1000mgでHbA1c 7%前後で推移。2014年より当院に転院、テネリア20mg、メグルコ1000mgで治療を継続。2015年11月よりグリメピリド1mg追加。2016年11月(75歳)、急性膵炎を発症しC病院に入院。テネリア中止し、急性膵炎は薬物治療により軽快。独り暮らしで、食生活も不規則であり、C病院退院時6%台であったHbA1cは徐々に上昇し、7%後半から8%台で推移。2018年8月よりフォシーガ10mgを追加したがHbA1cは8.0%台である。

生活歴:焼酎 1~3合/日、喫煙40本/日

現症:身長 158.0cm、体重 50.0kg(BMI 20.0)、血圧 130/80mmHg

検査所見:蛋白(-)、ケトン(-)、潜血(-)、AST 29U/l、ALT 53U/l、BUN 12.2mg/dl、Cr 0.95mg/dl、Na 140mEq/l、K 3.7mEq/l、**随時PG** 190mg/dl、HbA1c 8.0%、eGFR 58.8

症例1. 78歳、男性。2型糖尿病、高血圧、糖尿病網膜症

治療薬：メトグルコ1000mg、グリメピリド 0.5mg、フォシーガ10mg、バイアスピリン100mg、バルサルタン80mg、アムロジピン2.5mg

【質問】

1. DPP-4阻害薬と膵炎の関係について教えてください。
2. 今後の治療方針について教えてください。

症例1のまとめ

- ✓ 78歳、男性
- ✓ 2型糖尿病、高血圧、糖尿病網膜症
- ✓ 糖尿病罹病歴 38年
- ✓ BMI 20.0と肥満なし
- ✓ 現在は、メトグルコ1000mg、グリメピリド 0.5mg、
フォシーガ10mgで、HbA1c 8.0%
- ✓ フォシーガ追加後のHbA1c 7.7~8.8%と改善なし
- ✓ 急性膵炎にてDPP-4阻害薬中止歴あり

**【質問】 DPP-4阻害薬と急性膵炎の関連は？
今後の治療方針は？**

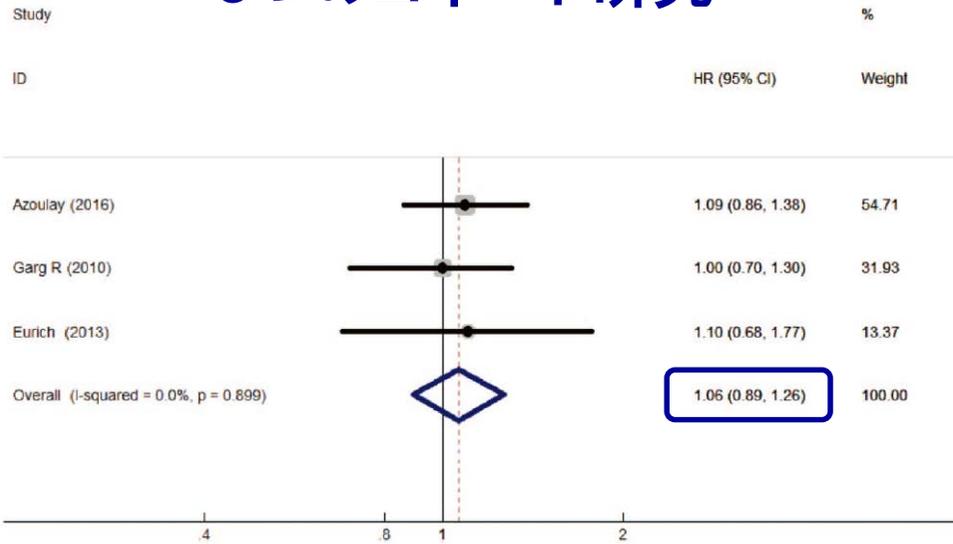
血糖降下薬による治療（インスリンを除く）

Q 5-8 DPP-4 阻害薬の特徴は何か？

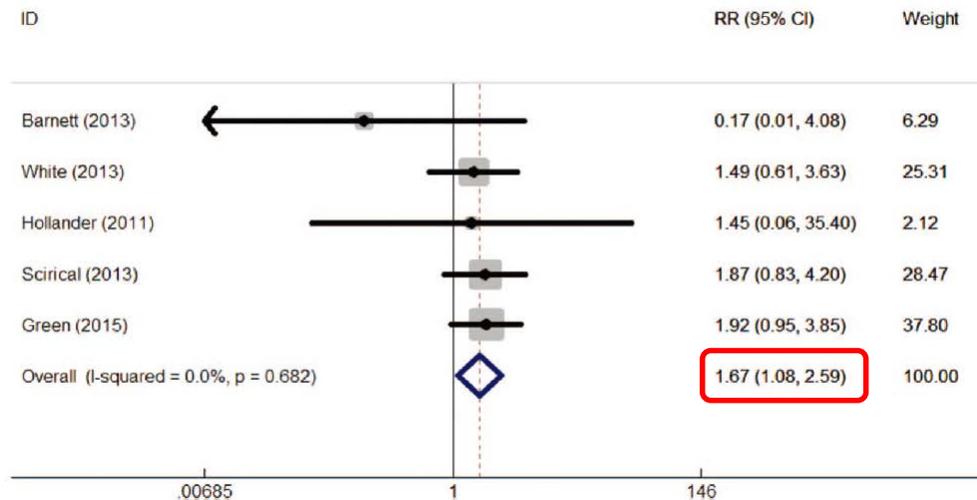
安全性に関しては、対照薬と比較して DPP-4 阻害薬は、低血糖、消化器症状や感染症や骨折の発症を増加させないことがメタ解析で報告されている^{111~113}。また、大規模試験において、DPP-4 阻害薬は、急性膵炎や癌などの発症を増加させることがないことが示されている^{92~95, 114}。日本人を対象とした後ろ向き研究においても急性膵炎の発症に影響を与えないとされている¹¹⁵。一方で、最近のメタ解析では、プラセボと比較して DPP-4 阻害薬は急性膵炎の発症を増加させる可能性が示されており¹¹⁶、更なる検討が必要と考えられる。さらに、DPP-4 阻害薬投与後に水疱性類天疱瘡が発症した報告が散見され、早期の診断と治療が重要と考えられる¹¹⁷。この副作用出現は HLA 型 HLA-DQB1*03:01 が関与することが明らかとなっている¹¹⁸。

DPP-4阻害薬と急性膵炎に関するメタ解析

3つのコホート研究



5つのランダム化比較試験



DPP-4阻害薬はプラセボと比較して急性膵炎の発症を増加させる可能性が示されている。

症例1. 78歳、男性。2型糖尿病、高血圧、糖尿病網膜症

本症例の治療方針

1. 食事療法、内服アドヒアランスの確認
2. メトグルコを1500mgへ増量
eGFR ごとのメトホルミン最高用量の目安
 $45 \leq eGFR < 60 \Rightarrow 1500\text{mg}$
 $30 \leq eGFR < 45 \Rightarrow 750\text{mg}$
 $eGFR < 30 \Rightarrow$ 禁忌
3. グリメピリドを1mgへ増量
4. フォシーガをGLP-1受容体作動薬(急性膵炎の発症リスク増加に関しては否定的)へ変更

次は症例2です

症例2. 90歳、女性。2型糖尿病、高血圧

現病歴: 2014年11月に当院初診。アマリール3mg、ジャヌビア50mg、メトグルコ750mg、アクトス30mg、ノルバスク5mgが処方されていたが、下痢および浮腫のためメトグルコとアクトスは中止。2014年12月、随時血糖 272mg/dl、HbA1c 9.8%であり、ジャヌビア50mgをテネリア20mgに変更。2015年1月、HbA1c 9.0%にてテネリアを40mgへ増量。また、ノルバスク5mgをザクラスHD 1Tに変更。2015年2月、HbA1c 9.4%にてテネリア40mgをエクア100mgに変更し、HbA1c 7.5%にまで改善。以後、HbA1c 7.7~8.4%で経過していたが、2019年11月以降増悪傾向となり、2020年1月、随時血糖 275mg/dl、HbA1c 9.0%である。

生活歴: 杖等の歩行補助具の使用もなく歩行可能。また、年齢相応の物忘れ等はあるも、認知障害はほぼなく、ADLは概ね自立。

現症: 身長 145.0cm、体重 40.0kg(BMI 19.0)

検査所見: AST 19U/l、ALT 17U/l、 γ -GTP 7U/l、Cr 0.46mg/dl、LDL-C 116mg/dl、HDL-C 47mg/dl、TG 173mg/dl、HbA1c 9.0%、随時PG 275mg/dl、eGFR 92.2

症例2. 90歳、女性。2型糖尿病、高血圧

治療薬：アマリール 3mg、エクア100mg、ザクラスHD 1T

【質問】

1. 本症例はガイドライン上のカテゴリーⅡと考えられるため、血糖コントロール目標はHbA1c 8.0%未満(下限7.0%)としてよろしいでしょうか？
2. 今回HbA1cが再上昇していることに対し、さらに介入が必要でしょうか？必要であればどうすべきでしょうか？
3. 高齢者、特に“元気な”超高齢者に対する糖尿病の治療はどこまで必要でしょうか？

症例2のまとめ

- ✓ 90歳、女性
- ✓ 2型糖尿病、高血圧
- ✓ BMI 19.0と肥満なし
- ✓ 現在は、アマリール3mg、エクア100mgで、HbA1c 9.0%(メトグルコで下痢、アクトスで浮腫)
- ✓ 杖等の歩行補助具の使用もなく歩行可能。年齢相応の物忘れ等はあるも、認知障害はほぼなく、ADLは概ね自立

【質問】 血糖コントロール目標は？

今後の治療方針は？どこまで介入が必要か？

高齢者の血糖コントロール目標

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}		カテゴリーI	カテゴリーII	カテゴリーIII
		① 認知機能正常 かつ ② ADL自立	① 軽度認知障害～軽度認知症 または ② 手段的ADL低下, 基本的ADL自立	① 中等度以上の認知症 または ② 基本的ADL低下 または ③ 多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など)の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

症例2. 90歳、女性。2型糖尿病、高血圧

2. 今回HbA1cが再上昇していることに対し、さらに介入が必要でしょうか？必要であればどうすべきでしょうか？

アマリール 3mg、エクア 100mgでHbA1c 7.5%に改善後、最近、血糖コントロールが悪化している



1. 食生活(嗜好品などを含む)に変化がないか確認
2. 悪性腫瘍(膵癌など)の合併がないか検索
3. GAD抗体を測定し1型糖尿病でないことを確認
4. 内因性インスリン分泌(空腹時C-ペプチド)を評価
⇒もしも内因性インスリン分泌低下があればアマリールは効果ないため中止し、インスリン治療が必要

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・アログリプチンを追加する場合、特に高齢者(65歳以上)、軽度腎機能低下者(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・ビルダグリプチン・アロ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。

症例2. 90歳、女性。2型糖尿病、高血圧

3. 高齢者、特に“元気な”超高齢者に対する糖尿病の治療はどこまで必要でしょうか？

高齢者糖尿病診療ガイドライン2017

VII-CQ-1 高齢者糖尿病の血糖コントロールは合併症の発症・進展の抑制に有効か？

- 高齢者糖尿病の高血糖は、糖尿病細小血管症、大血管症、感染症、死亡、認知機能障害、ADL低下、サルコペニア、フレイル、転倒、骨折の危険因子であるので、良好かつ適切な血糖コントロールを行う(推奨グレードA)

VII-CQ-4 高齢者糖尿病では厳格な血糖コントロールを行うべきか？

- 厳格な血糖コントロールよりも、安全性を重視した適切な血糖コントロールを行う必要がある(推奨グレードA)

最後は症例3です

症例3. 63歳、女性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、糖尿病網膜症

現病歴:2009年7月、視力低下で眼科受診し、糖尿病網膜症と診断され当院へ紹介。初診時の随時血糖値 219mg/dl、HbA1c 12.8%、抗GAD抗体(一)、HOMA-IR 1.45、HOMA- β 9.5%、空腹時CPR 1.39ng/ml、CPI 0.75にてアマリール0.5mg、アムロジン2.5mgを開始。同年9月にはHbA1c 8.4%にてアマリール1mgへ変更し、10月にメトホルミン750mg、12月にセイブル150mgを追加、アマリール2mg、メトホルミン750mg、セイブル150mgで加療継続し、HbA1c 7.0%。2011年7月にアマリール2mg、ネシーナ25mg、セイブル150mg、メトグルコ750mgでHbA1c 6.3%となったが、2014年4月、糖尿病薬3剤縛りでメトグルコを中止し、HbA1c 7.9%まで悪化。2017年にネシーナをエクア100mgに変更しHbA1c 7.1%まで改善するも、スーパーのアルバイトを始め急に血糖コントロールが悪化、2019年4月のHbA1c 7.9%にてジャヌビア50mg、グルファスト15mg、スーグラ25mgへ変更。同年9月のHbA1c 8.1%にてグルファスト30mg、スーグラ1Tに変更し、11月現在体重は4kg減っているがHbA1c 7.6%。

症例3. 63歳、女性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、糖尿病網膜症

現症:身長153.0cm、体重66.3kg(BMI 28.3)、血圧 110/55mmHg

検査所見:Hg 13.2g/dl、AST 13U/l、ALT 14U/l、 γ -GTP 22U/l、BUN 16.2mg/dl、Cr 0.67mg/dl、TG 365mg/dl、HDL-C 48mg/dl、LDL-C 75mg/dl、**随時血糖値 167mg/dl、HbA1c 7.6%、eGFR 67.7**

治療薬:グルファスト30mg、スージャヌ1T、アムロジン5mg、アバプロ 100mg

【質問】

1. 仕事のストレスで間食や炭水化物が増加している印象ですが、今後のHbA1cの目標はどの程度がよろしいでしょうか？
2. つぎのステップとしてはメトグルコ復活、GLP1受容体作動薬がよろしいでしょうか？

症例3のまとめ

- ✓ 63歳、女性
- ✓ 2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、糖尿病網膜症
- ✓ 糖尿病罹病歴 11年
- ✓ BMI 28.3と肥満あり
- ✓ メトグルコ中止後にHbA1c 6.3→7.9%へ悪化
- ✓ 現在はグルファスト 30mg、スー ज्याヌ 1Tで、HbA1c 7.6%
- ✓ スーパーのアルバイトを始めて血糖コントロール悪化

【質問】 血糖コントロールの目標は？

メトグルコ復活またはGPL-1受容体作動薬？

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 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
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。

症例3. 63歳、女性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、糖尿病網膜症

本症例の回答

1. 内服アドヒアランスを確認する
2. アルバイト先でおやつを食べていないか確認
3. 現在のインスリン分泌、インスリン抵抗性を評価
3. 治療方針:
 - ①スー ज्याヌをエクメットHDへ変更
 - ②グルファストの飲み忘れがあるようであれば、アマリール1mgへ変更
 - ③上記でコントロールつかなければ、アマリール1mg、メトグルコ 1000～1500mg、GLP-1受容体作動薬

今回、症例をお寄せいただいた先生方 (50音順)

櫻川循環器内科クリニック 櫻川浩一郎先生

本田内科医院 本田孝也先生

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。