

# 第54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. 65歳、男性。**

**2型糖尿病、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎**

**現病歴:**2016年より脂質異常症、脂肪肝で通院していたが、2017年に近医で2型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎と診断され、2018年より糖尿病に対してカナグル 100mgを開始。食事療法の効果もあり体重が92.4kg→86.7kgとなり、肝機能は正常化しHbA1cは7%以下で経過していた。2021年2月、半年ぶりに血液検査を行ったところHbA1c 8.0%と悪化しており、5月よりメトホルミン 500mgの併用を開始したが、血糖値、HbA1cの改善はみられなかった。脂質異常症に対してはピタバスタチン 2mg、パルモディア 0.4mgを処方している。

**現症:**身長 172.0cm、体重 83.8kg(BMI 28.3)

**検査所見:**尿蛋白(一)、尿糖(4+)、尿ケトン体(一)、AST 21U/l、ALT 19U/l、 $\gamma$ -GTP 44U/l、BUN 19.3mg/dl、Cr 0.80mg/dl、Na 137mEq/l、K 5.0mEq/l、PG 344mg/dl、HbA1c 8.1%、eGFR 74.4

**症例1. 65歳、男性。**

**2型糖尿病、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎**

**治療薬:カナグル100mg、メトホルミン500mg、ピタバスタチン 2mg、パルモ  
ディア 0.4mg**

**【質問】**

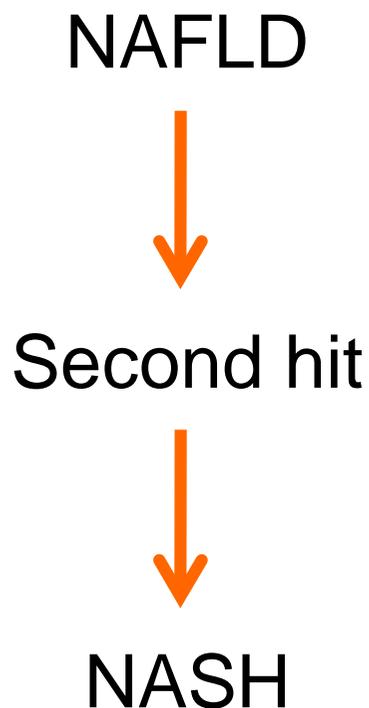
**1. NASHを合併した糖尿病の治療について教えてください。**

# 症例1のまとめ

- ✓ 65歳、男性
- ✓ 2型糖尿病、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎
- ✓ 糖尿病罹病歴 5年
- ✓ BMI 28.3と肥満あり
- ✓ カナグル100mgでHbA1c 7%以下であったが、半年ぶりの検査で8%になっていたため、メトホルミン500mgを追加するもHbA1c 8.1%と改善していない
- ✓ 体重は92.4kg→86.7kg→83.8kgと減少している(-9.3%)

【質問】 **NASHを合併した糖尿病の治療は？**

# NASH(非アルコール性脂肪肝炎)



ドック受診者の20～30%

- ① 酸化ストレス
- ② TNF $\alpha$ などのサイトカイン
- ③ インスリン抵抗性
- ④ CYP2E1の異常
- ⑤ 鉄

# NAFLD・NASHの診断



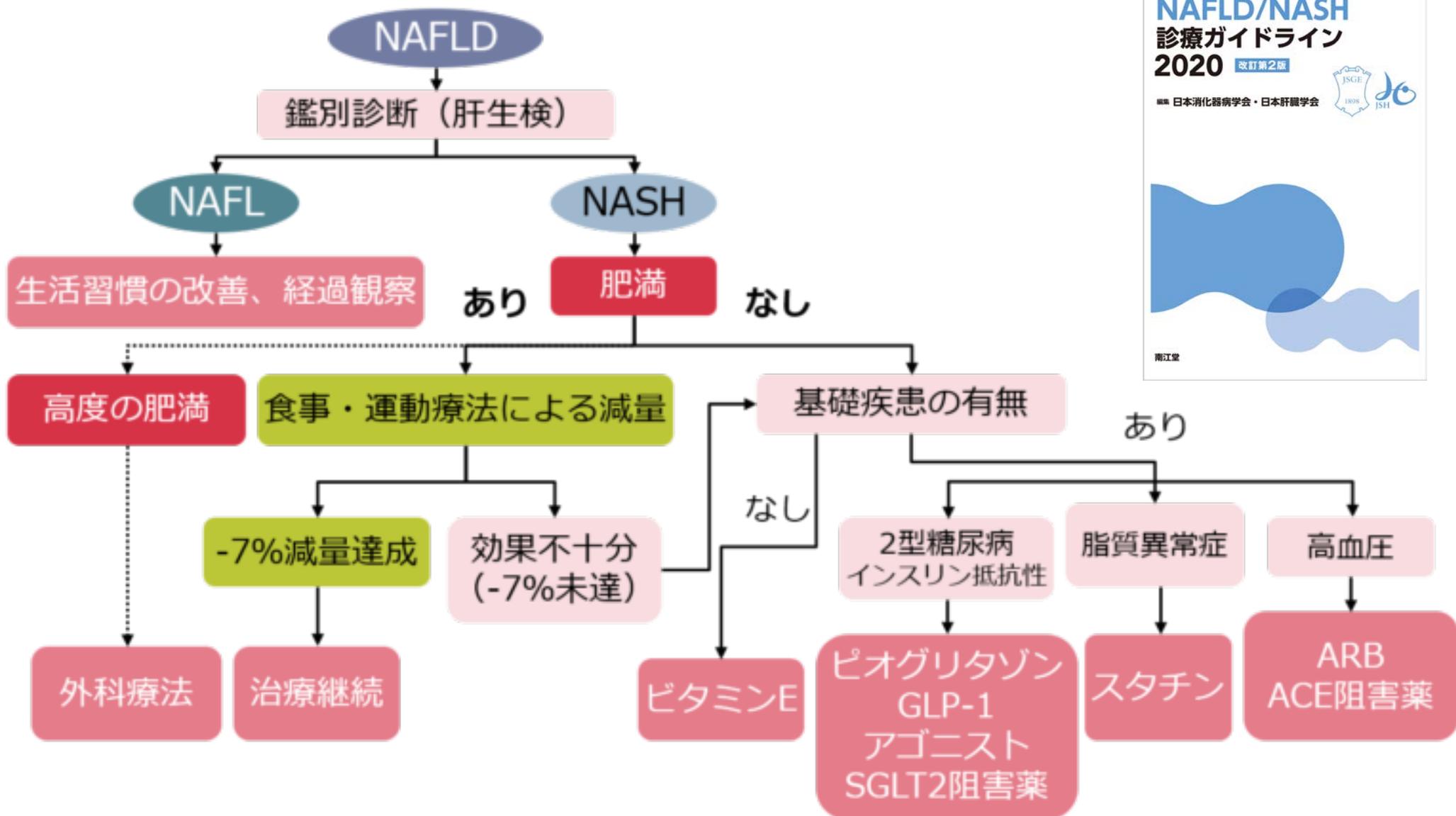
## 非アルコール性の定義

- ① 男性30g／日以下
- ② 女性20g／日以下

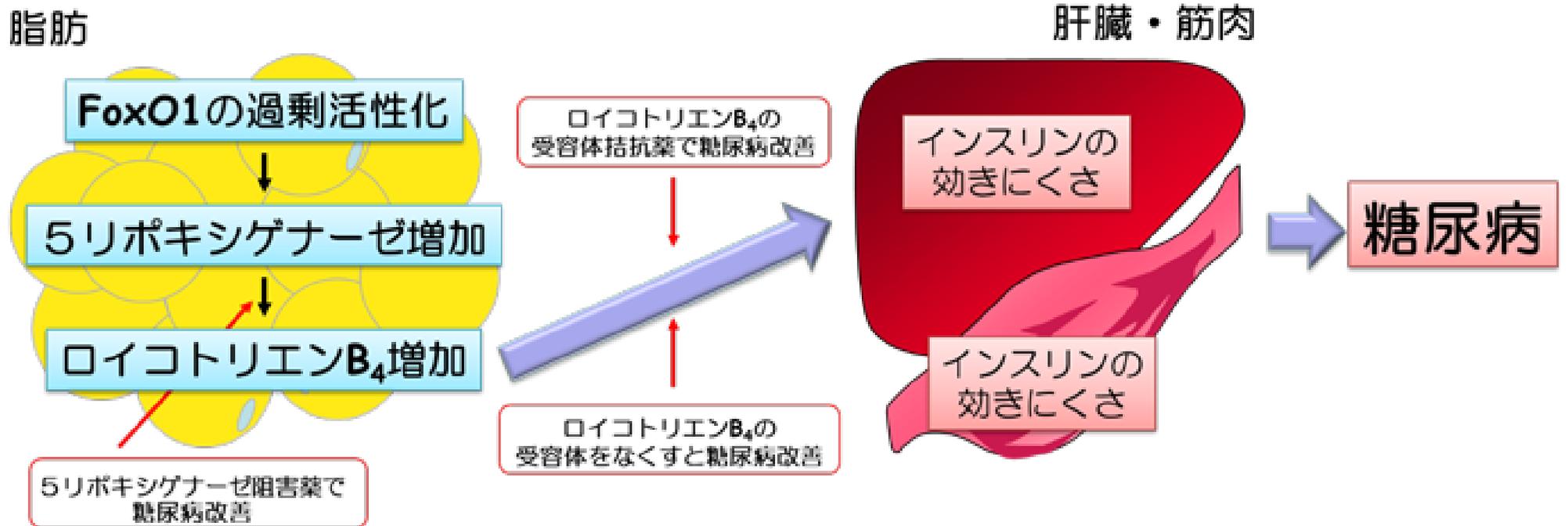
NAFLD/NASHの診断フローチャート

(「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」より改変)

# NAFLD/NASH治療フローチャート



# PDK1を脂肪細胞だけでなくしたマウスで、ロイコトリエンB4の働きを抑えると、糖尿病が改善する



NASHを合併した糖尿病の新しい治療薬になる可能性

**症例1. 65歳、男性。**

**2型糖尿病、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎**

## **本症例の治療方針**

- 1. メトホルミンの忍容性があれば1500mgへ増量する(最大2250mgまで)**
- 2. ピオグリタゾンを追加する**
- 3. リベルサスを追加する**

## 症例2. 65歳、男性。

### 2型糖尿病、高血圧、脂質異常症

**現病歴:** 45歳で2型糖尿病と診断され、2016年よりピオグリタゾン15mg、ネシーナ25mg、カナグル100mgで加療されていた。2019年8月に体重72.7kg、HbA1c 8.1%となったため、ピオグリタゾン15mg、カナリア配合錠、メトホルミン500mgへ変更。2020年10月には体重68.3kg、HbA1c 6.9%まで改善したが、2021年5月にHbA1c 6.8%、尿ケトン体(+)、6月には体重が67.6kgとなり尿ケトン体(+)であったためメトホルミンを中止したところ食欲が改善。2022年1月受診時には体重69.5kg、HbA1c 7.3%であったが、尿ケトン体(2+)であったためカナリア配合錠をテネリア20mgへ変更している。

**現症:** 身長 168.0cm、体重 69.0kg(BMI 24.4)

**検査所見:** 尿蛋白(一)、尿糖(4+)、尿ケトン体(2+)、AST 45U/l、ALT 41U/l、 $\gamma$ -GTP 59U/l、BUN 14.1mg/dl、Cr 0.69mg/dl、LDL-C 109mg/dl、HDL-C 75mg/dl、TG 135mg/dl、HbA1c 7.3%、随時血糖値116mg/dl、eGFR 87.1

**症例2. 65歳、男性。**

**2型糖尿病、高血圧、脂質異常症**

**治療薬:**ピオグリタゾン15mg、テネリア20mg、カデチア配合錠HD、アムロジピン5mg、ロスバスタチン5mg

**【質問】**

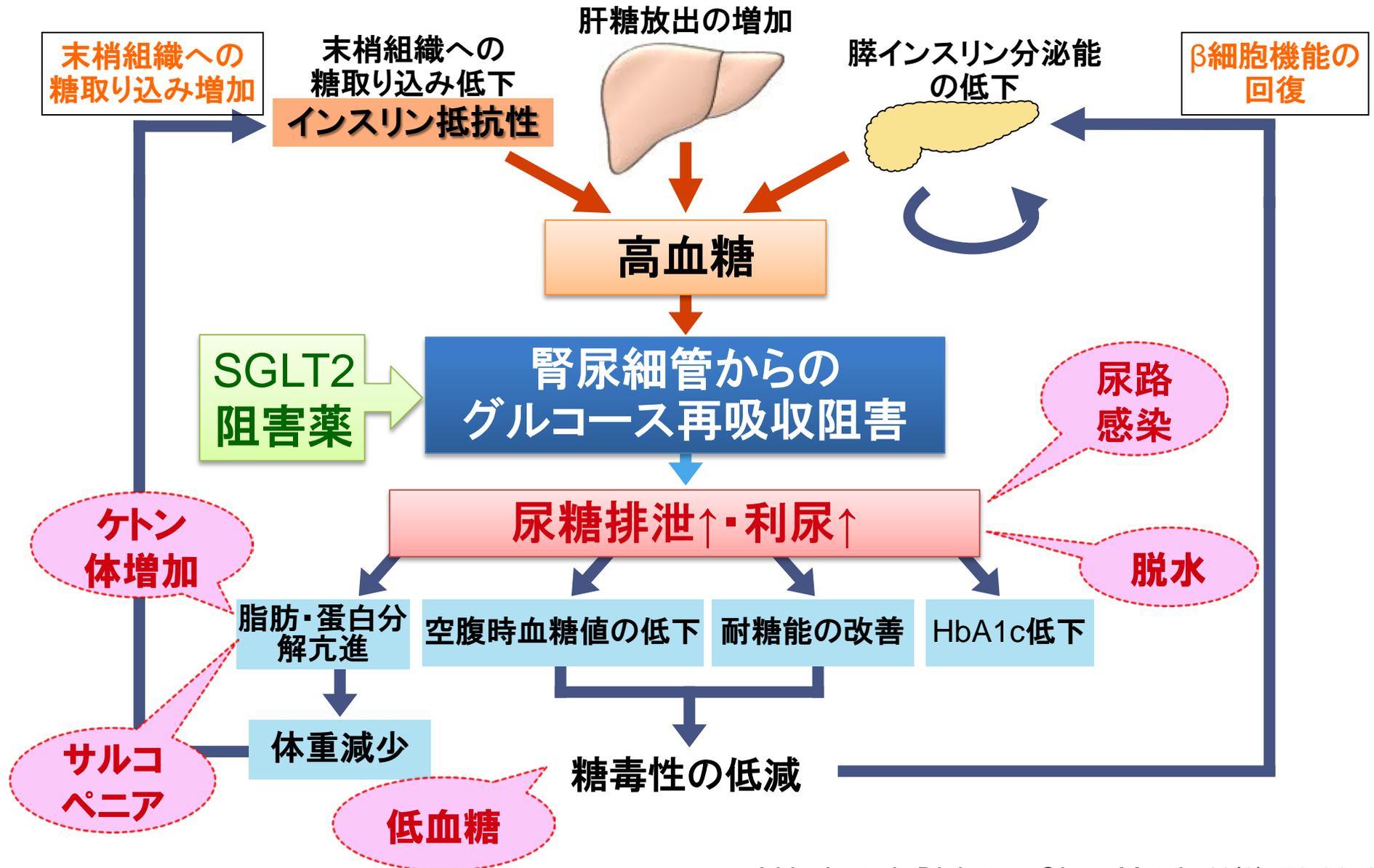
1. 尿ケトン体が陽性となった時の対処法について教えてください。
2. 患者に対してケトン体をどうわかりやすく説明したらよいでしょうか。

## 症例2のまとめ

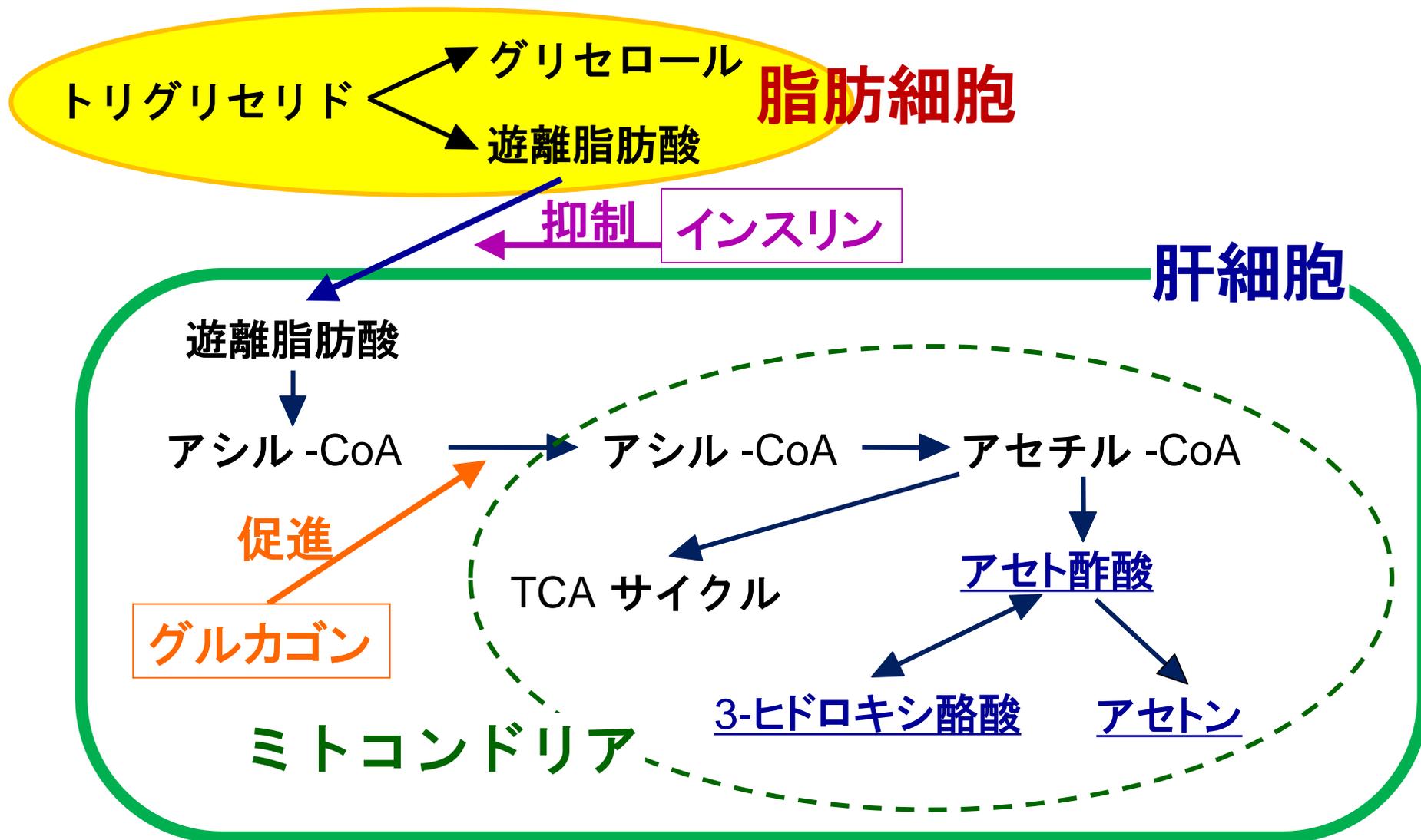
- ✓ 65歳、男性
- ✓ 2型糖尿病、高血圧、脂質異常症
- ✓ BMI 24.4と肥満なし
- ✓ ピオグリタゾン15mg、カナリア配合錠、メトホルミン500mgでHbA1c 6.9%であったが、尿ケトン体(+)にてメトホルミンを中止。さらに尿ケトン体(2+)にてカナリア配合錠をテネリア20mgへ変更
- ✓ 体重は72.7kg→67.6kg→69.0kgと推移している

【質問】 尿ケトン体が陽性となった時の対処法は？  
ケトン体をどう説明すればよいか

# SGLT2阻害剤で期待される効果と概念



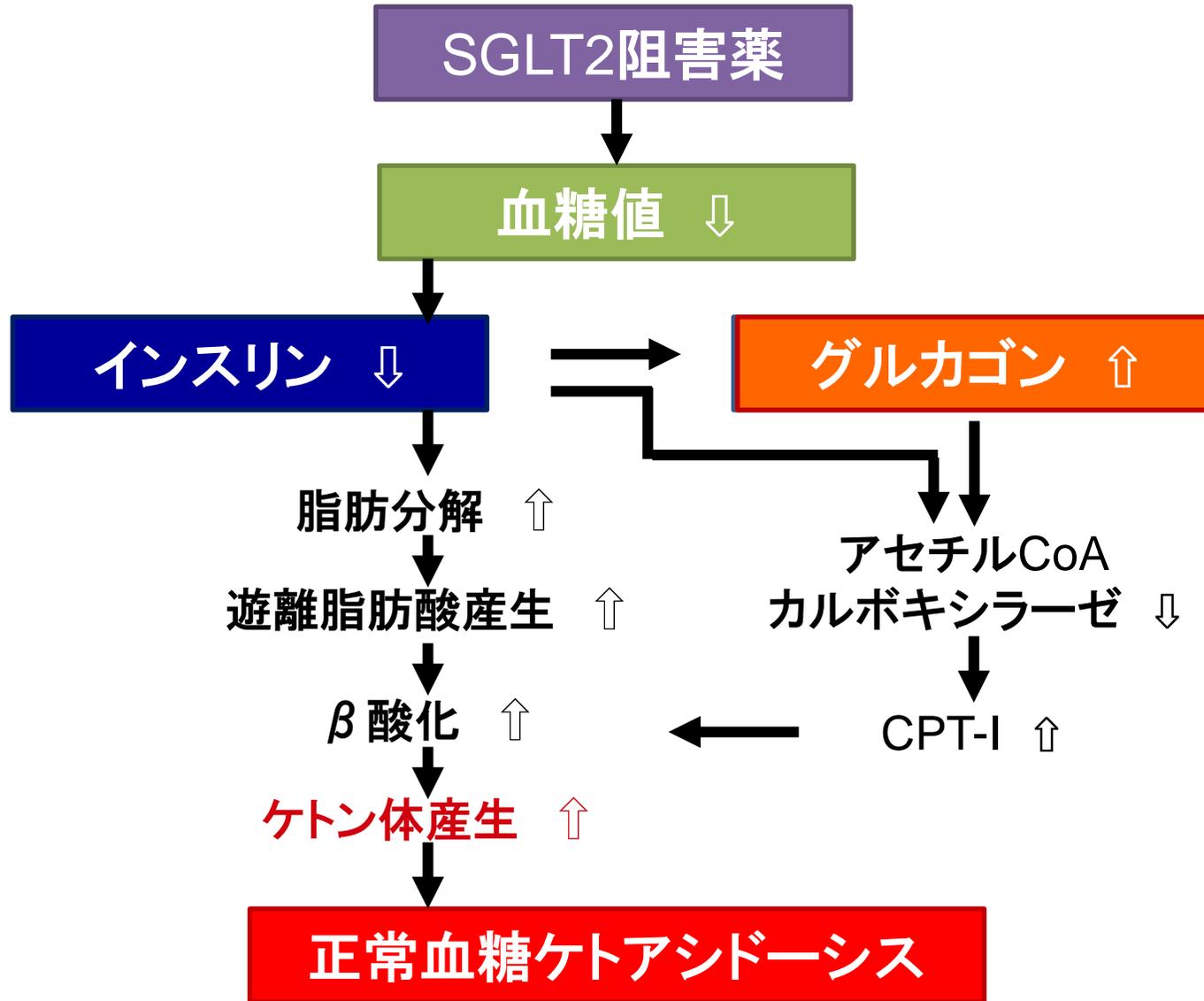
# 肝臓におけるケトン体の生成



# ケトン体って何？

- ケトン体は、体内で脂肪が燃えるときに出る燃えかすのようなものです。
- 本来は、体のエネルギー源としてはブドウ糖が使われていますが、ブドウ糖が十分に利用できないときには、代わりに脂肪を燃焼させています。この時、燃えかすとしてできるのがケトン体です。
- 体の中でインスリンが絶対的／相対的に欠乏していることを意味します。
- ケトン体は酸性なので、ケトン体の増加によって血液も酸性になり、体に不具合が生じます。

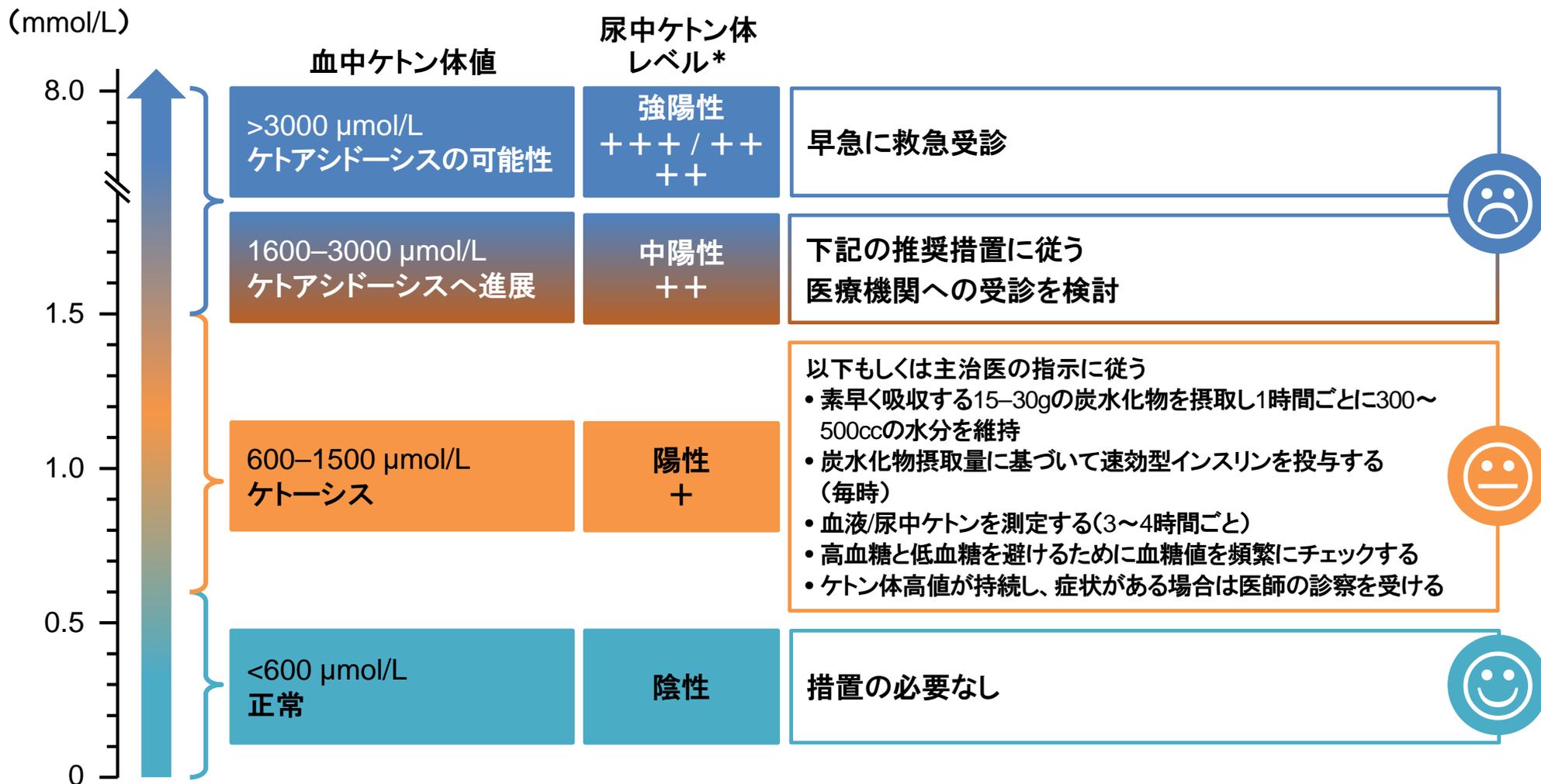
# SGLT2阻害薬と正常血糖ケトアシドーシス



# 正常血糖ケトアシドーシスの原因と機序

危険因子	病態生理
感染症	インスリン拮抗ホルモン、末梢でのブドウ糖利用亢進、摂食量の減少(嘔気・嘔吐)によるインスリン抵抗性
外科的手術	周術期の絶食
絶食	グリコーゲン貯蔵量の減少、SGLT2阻害薬と1型糖尿病でリスク上昇
アルコール摂取	炭水化物摂取量の減少、浸透圧利尿、NADH/NAD比の変化によるケトン体産生増加、SGLT2阻害薬でリスク上昇
急性血管イベント (急性冠症候群、脳卒中)	インスリン抵抗ホルモン上昇、経口摂取減少
外傷	経口摂取減少、インスリン抵抗ホルモンの上昇、蘇生中の水分バランスの変化による血糖の希釈
長時間の身体活動・運動	インスリン拮抗ホルモンの上昇、末梢でのブドウ糖利用亢進、摂食量の減少

# 血中ケトン体値または尿中ケトン体レベルに応じた 是正措置(1型糖尿病の場合)



\*尿中ケトン体濃度は水和反応やその他の因子の影響も受けるため、血中ケトン体値( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)と必ずしも一致しない。

# SGLT2阻害薬投与中に下記の症状があったら ケトアシドーシスを考える

- 口渇、多飲、多尿が急激に出現
- 急激な体重減少
- 全身倦怠感
- 呼吸困難、速くて深い呼吸
- 悪心、嘔吐
- 腹痛
- 意識障害

# 正常血糖ケトアシドーシス 予防のための注意点

- 発熱・下痢・嘔吐、食思不振で食事が十分摂れないような場合（シックデイ）には休薬するように説明しておく。
- 炭水化物制限をしないように指導する。炭水化物制限をしている患者には投与しない。
- 脱水防止の対策を講じ、特に利尿薬の併用の場合には注意する。
- 手術が予定されている場合には、少なくとも術前3日前から休薬する。術後、摂食が十分できるようになってから再開する。
- 絶食のうえ輸液で経過を見る際には、必ずブドウ糖が添加された輸液を使用する。

今回、症例をお寄せいただいた先生

本田内科医院

本田孝也先生

ありがとうございました。