

2 型糖尿病の血糖コントロール

Glycemic management of Type 2 Diabetes Mellitus

NEJM, April 5, 2012 (Clinical Practice)

西伊豆早朝カンファレンス H24. 7 西伊豆病院 仲田和正

著者:

Faramarz Ismail-Beigi, M.D.,PhD

ケースウェスタンリザーブ大学、クリーブランド、米国

NEJM の 2012 年 4 月 5 日号に「2 型糖尿病の血糖コントロール」というわくわくするような総説 (Clinical Practice) がありました。この分野の世界最新の総説です。

何科であっても DM コントロールの知識は必須ですのでまとめてみました。

著者はクリーブランドのケースウェスタンリザーブ大学の Faramarz Ismail-Beigi というドクターです。

文末の利益相反 (conflict of interest) によるとこの筆者はイーライリリー社からコンサルト料を受け取っています。イーライリリー社は DPP-4 (トラゼンタ) と GLP-1 receptor agonist (バイエッタ) を販売しています。

またこの筆者は Thermalin Diabetes という会社の株式を保有しています。

持効型と超速効型インスリンを販売する会社です。

しかしこの総説の中ではそれほど積極的にこれらの薬を勧めているわけでもありませんので、この総説はとりあえず信用してよいだろうと思いました。

露骨にパトロンの子会社の薬を推奨する医師の論文は小生は読まないことにしております。

米国のアリゾナ州にいる Pima インディアンは 40 歳以上の何と 3 分の 2 は 2 型 DM だそうです。Pima って「I don't know」という意味だそうで、スペイン人が何を尋ねても pima と答えたので pima indian という名になったそうです。

Native american の人口統計では、アメリカンディアンで多いのはチェロキー族 31 万人とナバホ族 21 万人だそうです。アパッチは 5 万人、ピマは 1 万 4 千人でピマ族はごく少数民族のようです。モヒカン族は見当たりません。

昔小学生の頃「モヒカン族の最後」というのを読んだことがありました。

どんな内容だったか全く覚えていません。

<http://www.wildapache.net/NativeAmericanSite/pages/NApopulation.html>

(アメリカンディアンの人口統計)

硫黄島で 6 人のアメリカ海兵隊員がスリバチ山に星条旗を立てる写真がありますが、この中の 1 人が Pima インディアンだそうです。

小生、以前強風の中で庭の鯉のぼりの竿を家内と 2 人で降ろしたことがありました。近くの高校の ALT (assistant language teacher) に硫黄島の海兵隊員 (marine corps: マリーンコアと発音) みたいだったと言

ったらあの写真は米国では大変有名で、アメリカ国防省の前にこの写真から作られた銅像があるのだそうです。

<http://www.montney.com/marine/iwo.htm>

(硫黄島の海兵隊員)

小生の叔父が硫黄島で戦死しているので硫黄島というと大変身近に感じます。

戦前この叔父からもらった空母赤城の文鎮が実家にありました。

赤城といえば、外来で空母蒼龍の通信兵だったという方がいました。

何とミッドウェイ海戦の生き残りでした。

連合艦隊から飛び立った第一次攻撃隊がミッドウェイ島を空爆するのですが、米空母が見つからず第二次攻撃隊は雷撃機の水中魚雷を陸上爆弾に付け替えます。ところがその最中に敵空母発見の報が飛び込み急遽また魚雷に変更します。

ところがその変更の最中、一瞬早く米軍機が来襲し日本軍の赤城、蒼龍を含む空母4隻が一挙に撃沈されてしまったのです。

この方のお話だと、空母が炎上している最中に第1次攻撃隊が帰還してきたのですが空母に着艦できず次々と海面に突っ込んでいくのをただ茫然と見ているだけだったとのこと。やがて蒼龍も沈みはじめ西伊豆病院の3階屋上位の高さから海に飛び込みました。艦長は自決します。この方は右肩を負傷しましたが助けられ横須賀海軍病院で手術し、更に南伊豆の湊海軍病院に転院しました。西伊豆のご出身だったのですが家族との連絡は一切許されなかったとのこと。敗戦の情報が伏せられたのです。

インドでは糖尿病なんてないだろうと思っていたのですが何と成人の14%にDMがあり18%は glucose intolerance なのだそうです(The Lancet, Oct1-7, 2005, Obesity (Seminar))。

これは胎児期や出産期の低栄養が代々続くとそれに肝臓や膵臓が適応し、わずかに体重が増えただけで容易に糖尿病を発症するのだそうです。

過去、食事の貧しかった日本人も同じことです。

今、小生、「イザベラバードの日本紀行(講談社学術文庫)」を読んでいるのですが、イザベラバードはイギリス人で明治10年頃、日本を馬で旅行しています。

日光から鬼怒川沿いに会津に抜け更に新潟へ行くのですが、道中、村々の不潔さ(畳に寝ると大量のノミが湧いてくる)、食事のあまりの粗末さに驚いています。

しかし日本人の親切さ(落とした革ひもを日本人の馬子は何キロも戻って探してくれ、しかも一切金を要求しなかった)、日本の安全さ(女性が一人で旅行できる!)に感動しています。

BMIが23位からDM発症リスクが上がりだします。食事に気をつけ適度の運動でわずかに体重を減らすだけで糖尿病を予防できるのです。

今回の NEJM 総説「2 型糖尿病の血糖コントロール」の最大のポイントは次の 4 点です。

- ・2 型 DM 発症早期で合併症のない若人は目標 A1c を 6.0 とせよ。
- ・高齢 DM で合併症のある患者では目標 A1c を 8.0 とせよ。
- ・新規 DM 治療は生活改善、第 1 選択は biguanide。
- ・第 2 選択薬は何が妥当かはエビデンスがない。

この辺のことは日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイド(2012-2013)には書いてありません。この糖尿病治療ガイドは安くて良い(700 円、文光堂)のですが欧米のガイドラインと違いネットで見ることができないのが大変残念です。

2 型 DM の診断は A1c 6.5%以上、FBS126 以上、OGTT2 時間後 200 以上です。

若人の新規 DM では血糖の強化コントロール(A1c7.0 位)で 10 年後の心血管合併症を予防することができます。

しかし老人の既に確立した 2 型 DM で微小血管障害、動脈硬化が有る場合、血糖の強化コントロールをやると、ろくなことはないようで死亡率を改善しないどころか逆に悪化することもあります。

また心血管疾患のある 2 型 DM 患者が重症低血糖を起こすと心臓の glucose が足りず心筋虚血を起こし心筋梗塞、不整脈となります。血糖を急速に下げるのが悪いのはそういう意味だったのかあと目からうろこです。

また軽度認知障害患者(mild cognitive impairment)は薬を間違えて低血糖を起こしやすく、一旦低血糖を起こすと本当の認知症になりかねません。

ですから極力低血糖を起こさない薬剤を処方した方が良いでしょう。

DM の治療はまず生活改善(減量、運動!)と biguanide (メグルコ、グリコラン、メデット、ジベトス、ジベトン S) が第 1 選択です。

追加の第 2 選択薬として何が妥当なのかはまだデータがないのだそうです。

運動は週 150 分の好氣的運動(散歩、ランニング、水泳)をせよとのこと。

嫌氣的運動(全力疾走、重量挙げのような)ではありません。

週 150 分とはずいぶん中途半端な数字だなあと感じます。しかし毎日 21 分で良いのなら通勤で歩く程度です。

なお嫌氣的運動とは全力疾走のように息を止めて酸素なしでも可能な運動のことです。この場合、グリコーゲンを酸素なしで解糖する Embden-Meyerhof 回路でグルコース 1 分子から ATP2 分子を得て筋肉、心筋を動かします。

一方、持久走は酸素を必要とする TCA 回路が働かないと不可能であり、このような運動を好氣的運動(aerobic exercise/condition)といいます。ただのダンス(エアロビクス)のことではありません。この回路はグルコース1分子から ATP38 分子を得ることができ効率的です。

しかしマラソンも最後のラストスパートでは筋肉内に残ったグリコーゲン総動員して全力疾走に移りますから、このグリコーゲンをできるだけ多くするためにマラソン選手は競技前の数日でカーボハイドレート(炭水化物)ローディングと言って糖質食を行います。以前、高橋尚子選手が東京マラソンで失速したのはこのカーボハイドレートローディングを間違えた為と言われたことがありました。

かつて東ドイツでは年齢別にスパルタキアード(Kinder und Jugendspartakiade)という体育大会があり上位の者を選抜して国立体育学校に入れオリンピック選手を養成しました。体育学校では競技によってエネルギー代謝が異なることから、なんと食事も異なっていたのです。

小生の隣人はダックスフントの散歩をしていますが歩幅が小さすぎてあまり運動にならないようです。糖尿病の方は柴犬位にしたほうがよさそうです。

小生の長男が太郎というのですが、小さい頃、公園で一緒に遊んでいたら、どこかのおばさんが「太郎！太郎！」と呼び捨てにするので何だと思ったら太郎という柴犬でした。

第1選択がなぜ biguanide なのかというと低血糖が稀なこと、減量作用があること、脂質代謝が改善して心血管合併症が減ること、長年の使用経験があることなどです。

当院の内科ドクター達も第1選択をメトグルコ(biguanide)にしていますが、この2,3年救急で低血糖患者が来ることはほとんど無くなったとのことでした。

小生、今まで朝1回で済むからとアマリール(第3世代SU剤)を出すことが多かったのですが、最近片っ端からメトグルコに変更しております。

低血糖が稀な薬剤は biguanide の他には、アクトス、DPP-IV(ジャヌビア、グラクティブ、トラゼンタ、エクアなど)、ベイスン、GLP-1(バイエッタ、ビクトーザ)があります。

しかしアクトス(pioglitazone)の心臓血管に対する良い効果はランダム研究の二次複合アウトカムであり一次アウトカムではありません。普通ひとつの論文ではせいぜい2,3個のことしか検証できません。二次複合アウトカムは一次アウトカムよりも下位に属し偶然の結果かもしれないのです。

アクトスは浮腫、心不全、膀胱がんを起こす可能性があります。

またアクトスと同系統の rosiglitazone は心筋梗塞を起こす危険がありヨーロッパでは使用中止、米国でも使用が高度に制限されています。

アクトスは1錠 84.6 円、メトグルコ(250)1錠は 9.9 円、アマリール(1)1錠 22.3 円、 α GI(ベイスン)は1錠(0.2mg)43.5 円です。メトグルコが一番安いのです。ジャヌビア、グラクティブは1錠(25 mg)96.1 円と大変高価な薬です。GLP-1 のバイエッタ、ビクトーザは注射薬ですが 18 mgで 9960 円(0.3 mg/日から開始)です。

SU 剤も長年使用されてきた薬ですが低血糖を起こすこと、体重増加することが最大の欠点です。体重増加作用のあるのは SU 剤とインスリンです。

一方、減量作用のある薬は biguanide(メトグルコなど)と GLP-1(ビクトーザ、バイエッタ)です。

GLP-1(ビクトーザ、バイエッタ),DPP-IV(ジャヌビア、グラクティブ、トラゼンタ、エクア)の長期安全性はわかっていません。

面白いなと思ったのは各薬剤でどの位 A1c を下げるかの一覧表があることです。
大きい順に次の通りです。

インスリン>biguanide(メトグルコなど)>SU 剤(アマリールなど)>GLP-1(ビクトーザなど)>アクトス>Meglitinide(ファステックなど)>DPP-IV(ジャヌビアなど)

具体的には期待 A1c 低下量は下記の通りです。

当院のドクターに言ったら DPP-IV はもう少し A1c を下げるんじゃないのかなあとのことでした。

インスリン	1.0-2.5
Biguanide (メトグルコなど)	1.0-2.0
SU 剤 (アマリールなど)	1.0-1.5
GLP-1(バイエッタ、ビクトーザ)	0.5-1.5
アクトス	0.5-1.4
Meglitinide(ファステック、シュアポスト)	0.5-1.0
DPP-IV(トラゼンタ、ジャヌビア、エクア)	0.5-0.8

A1c 9.0 以上の場合はメトホルミン単独では大抵無理だそうです。

BG>300, A1c>10 の場合は最初からインスリン使用を考えよとのこと。

持効型インスリン(ランタス、レベミル)は眠前 10U 位から始め数日毎に 2 または 3U 増量します。

この basal の持効型インスリンに加え超速効型インスリン(ノボラピッド、ヒューマログ、アピドラなど)を「一番量の多い食事時」(at the largest meal)に追加も可です。これを basal-bolus と言います。

たまげたのは肥満者、さらに 2 型 DM 患者に対し肥満手術(bariatric surgery)つてのがあり腹腔鏡視下に胃の周りに輪をかけて絞ったり Roux-en-Y をやってバイパスするのが大変有効なのだそうです。ただし長期結果はわかりません。

小生が皆様にお聞きしたいのは、初期投薬としてメトグルコ(250 mg/錠)は最大 2250mg (9 錠!)まで使用可能ですが、最大量まで使うのか、それとも途中で他の薬剤を併用されるのかです。如何でしょうか。

さて、この総説には冒頭症例があり、次のような感じですが。

この症例の血糖コントロール、さて、あなたならどうする？

【症例】

2 年来の 2 型糖尿病の 39 歳男性。微小血管、大血管の合併症はない。

家族歴では彼の母と兄に 2 型糖尿病と心血管疾患がある。
体重 99.8kg、BMI (体重/身長(m)の二乗) 37。血圧 125/85。
A1c8.9%。血清 Cr1.0 mg/dl、LDL88 mg/dl、TG130 mg/dl、アルブミン尿はない。
処方薬はメトフォルミン 500 mg 2 回/日、glipizide (SU 剤)5 mg 2 回/日。
Simvastatin (リポバス)20 mg/日、lisinopril (ACEi、ロンゲス)。
彼の血糖コントロール改善、あなたならどうする？

この総説の著者の回答は次の通りです。

この 39 歳男性患者は若く 2 型糖尿病の経過はまだ短く血糖コントロール不良、家族歴に 2 型糖尿病と心血管疾患がある。

彼の長い寿命を考えれば治療の主ゴールは微小血管障害と大血管合併症を予防することである。血圧と脂質レベルはよくコントロールされている。

著者なら、彼と高血糖のリスクと血糖コントロールの利点について話しあい、彼の自己血糖モニターの能力と意思を評価する。

血糖正常化に明らかな禁忌がなく危険でなければ A1c を 6.0 から 6.5 に設定する。

また週最低 150 分の運動を勧める。食事は、脂肪、炭水化物、塩分が少なく線維、穀類の多い食事を勧め、来年までに徐々に 4.5 から 6.8 kg の減量を目指す。

ダイエットと運動を継続するとともにメトフォルミンを 2000 mg/日 (メグルコ 250 mg/錠) まで増量する。

これらが有効なら glipizide (SU 剤) を減量あるいは中止できる。

他の経口製剤を追加しても A1c が高値、例えば 9% から正常値になることはまずない。

追加薬剤は何が一番妥当かについては現在十分なデータがないが著者なら long -acting insulin か GLP-1-receptor agonist (ビクトーザ、バイエッタ) を追加する。

Glipizide(SU 剤) の中止を考える医師もいるだろうが著者は少なくとも最初のうちは継続した方が良いと思う。

Basal insulin は効果的で安価であるが低血糖と体重増加のリスクがある。

GLP-1 agonists はたいてい体重減少し、まためったに低血糖をおこさない。しかし basal insulin に比べ高価であり長期安全性についてはまだデータ不足である。

NEJM「2 型糖尿病の血糖コントロール」要点は以下の 32 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

2 型糖尿病の血糖コントロール

Glycemic management of Type 2 Diabetes Mellitus

NEJM, April 5, 2012 (Clinical Practice)

1. 2 型 DM 診断は A1c 6.5%以上、FBS126 以上、OGTT2 時間後 200 以上。
2. 新規 DM で A1c7.0 の強化コントロールで 10 年後心血管合併症は少ない。
3. 老人の確立した 2 型 DM で強化コントロールは死亡率を改善しない。
4. 心血管疾患のある 2 型 DM で重症低血糖おこすと心筋虚血を起こす。
5. 低血糖起こしたら BG 目標を 45 から 60 以上、A1c1.5 から 2.0 以上上げよ。

6. 軽度認知障害患者は低血糖起こしやすく認知症になる。
7. 老人は動脈硬化、微小血管障害進行しており強化コントロールの利益少ない。
8. 2 型 DM 発症早期で合併症のない若人は目標 A1c 6.0 とする。
9. 高齢で DM 合併症のある患者では目標 A1c を 8.0 とする。
10. A1c は年最低 2 回は測定。

11. 減量と運動で生活スタイル改善せよ！
12. 食事は繊維質、全粒粉、豆を多く、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸減らす。
13. カロリーの高い食事、glycemic index 高い食事へらせ。
14. 運動は 1 週あたり最低 150 分の好氣的運動を。
15. 薬物療法の基本は biguanide である。

16. 2 型 DM 新規治療は生活改善と biguanide!
17. Biguanide の利点は低血糖稀、体重減、心血管イベントの減。
18. pioglitazone(アクトス等)は浮腫と心不全のリスク上昇する。
19. アクトスの心血管疾患改善はランダム研究の複合二次アウトカムである。
20. SU 剤は低血糖、体重増加を起こす。

21. A1c 低下作用は以下の通り。
22. インスリン>biguanide>SU 剤・GLP-1>Meglitinide>アクトス>DPP-IV
23. 減量作用のあるのは biguanide、GLP-1、amylin analogue
24. 低血糖が稀なのは biguanide、アクトス、DPP-IV、ベイスン、GLP-1。
25. 体重増加起こすのはインスリン、SU 剤。

26. A1c9.0 以上はメトフォルミン単独では無理。
27. BG>300、A1c>10 の場合最初からインスリン使用考える。
28. biguanide 使用後、第 2 選択薬が何が妥当かはわからない。
29. GLP-1,DPP-IV の長期安全性はわからない。
30. 持効型インスリン眠前 10U、数日毎 2 または 3U 増量。
31. basal に加え「量が多い食事時」に超速効型インスリン投与も可。
32. bariatric surgery(肥満手術)は 2 型 DM に有効である。

.....

2 型糖尿病の血糖コントロール

Glycemic management of Type 2 Diabetes Mellitus

NEJM, April 5, 2012 (Clinical Practice)

西伊豆早朝カンファレンス H24. 7 西伊豆病院 仲田和正

著者:

Faramarz Ismail-Beigi, M.D.,PhD

ケースウェスタンリザーブ大学、クリーブランド、米国

【症例】

2 年来の 2 型糖尿病の 39 歳男性。微小血管、大血管の合併症はない。

家族歴では彼の母と兄に 2 型糖尿病と心血管疾患がある。

体重 99.8kg、BMI (体重/身長(m)の二乗) 37。血圧 125/85。

A1c8.9%。血清 Cr1.0 mg/dl、LDL88 mg/dl、TG130 mg/dl、アルブミン尿はない。

処方薬はメトホルミン 500 mg 2 回/日、glipizide (SU 剤)5 mg 2 回/日。

Simvastatin (リポバス)20 mg/日、lisinopril (ACEi、ロンゲス)。

彼の血糖コントロール改善、あなたならどうする？

1. The Clinical Problem

2 型糖尿病は米国では失明、非外傷性の下肢切断、慢性腎不全の主な原因である。

心血管疾患の主原因であり早死につながる。

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) によると米国では 2 型糖尿病による患者数は 2050 年までに現在の 2600 万人から 3 倍になると予想している。

2 型糖尿病の増加の原因はライフスタイルの変化(ダイエットと活動度)と肥満による。問題は世界化しており裕福な人 (affluent) から低収入層に及び

健康への悪影響、寿命短縮、社会的コスト上昇につながる。

合併症として高血圧、高脂血症 (dyslipidemia)、炎症、凝固性亢進、内皮細胞障害がある。

2 型糖尿病は慢性進行性でその原因は未解明で慢性の高血糖がある。

2 型糖尿病の主因はインスリン抵抗性、インスリン分泌不全であるが高血糖にはその他の複数因子も関与する。

診断確定の何年も前からインスリン抵抗性は存在し、筋内、脂肪内グルコース輸送の刺激低下、インスリン刺激に対する肝グルコース産生の不十分な抑制がある。

しかしベータ細胞が高濃度インスリンを分泌する限り血糖は正常に保たれる。
やがてベータ細胞は減少しその分泌能低下とともにインスリンは低下する。
ピマインディアンらの長期スタディでは診断時ベータ細胞機能は 50%低下していた。また食後、グルカゴン分泌が異常に抑制された。

ベータ細胞障害は遺伝因子やまた慢性の高血糖による糖毒性(glucotoxicity)、遊離脂肪酸による脂肪毒性(lipotoxicity)によっても起こる。
高齢化、島細胞でアミロイド線維(amyloid fibrils)の増加、慢性的な高インスリン分泌等も関係する。2 型糖尿病に関係する遺伝因子のほとんどは β 細胞機能に関するものである。

米国糖尿病協会(American Diabetes Association)によると 2 型糖尿病の診断は HbA1c が 6.5%以上、空腹時 plasma glucose が 126 mg/dl 以上、OGTT で 2 時間後の plasma glucose が 200 mg/dl 以上である。症状から糖尿病が明らかであっても上記クライテリアで検査結果を確認すべきである。

2. Strategies and Evidence

この総説では 2 型糖尿病の血糖コントロールに焦点を当てている。
しかし血糖コントロールは、心血管病変や微小血管病変進展のリスク因子コントロールの多数のアプローチの一つにすぎない。

a. 血糖コントロールのゴールと HbA1c の目標域

血糖コントロールの目標は重症低血糖発作を防ぎかつ長期の合併症を最小限にすることである。
Type 1 型 DM と新規発症あるいは確定した 2 型 DM での大規模ランダムトライアルでは、血糖コントロールにより、腎症、網膜症、神経症などの微小血管合併症の発症を遅らせることができた。

新規発症の 2 型 DM 患者の長期フォローを行った U.K.Prospective Diabetes Study (現在のコントロールトライアルナンバー、ISRCTN75451837) では、
初期に強化血糖コントロールを行った群(HbA1c7.0)は、通常治療群(HbA1c7.9)に比し、トライアル終了 10 年後の心血管合併症が少なかった

確立した 2 型糖尿病で心血管疾患の既往あるいはリスク因子を持つ老人患者での 3 つのトライアルでは、標準的血糖コントロール群に比し、多剤により正常血糖に近付ける強化コントロール群は、全死亡率あるいは心血管疾患による死亡率に改善は見られなかった。1 トライアルでは逆に死亡率が増加した。

更に強化コントロール群では低血糖や体重増加を起こしやすかった。
従って、強化コントロールによる微小血管合併症の利益は、リスクとバランスを取らなければならない。

血糖コントロールの第1歩は各個人に妥当な血糖目標を設定することである。

現在のガイドラインではA1cを7.0未満、あるいは6.5未満としている。

しかしこのゴールは臨床症状、患者の自己管理能力や家庭でのサポートなどの精神的社会的因子に左右される。糖尿病では鬱も多い。

強化コントロールはより多くの薬剤を使うことになりその副作用も増加する。

2型糖尿病で心血管疾患のある患者が重症低血糖を起こすと心筋の虚血を起こし心筋梗塞、不整脈、突然死を起こす。

患者が説明のつかない低血糖を起こしたら、ただちに血糖目標を今までより45から60 mg/dl以上、A1cで1.5から2.0%上げる。

低血糖発作が2, 3回ある時は血糖コントロール緩和期間を更に延長する。

低血糖を知らない患者もコントロール緩和を延長する。

MCI(mild cognitive impairment)のある患者は低血糖を起こしやすく、認知症につながりかねない。

一般に老人患者では既に動脈硬化、微小血管障害が進行しており強化コントロールを行っても利益が少ない。

合併症がひどい患者では、治療ゴールは高度尿糖、水分損失、電解質損失、感染、nonketotic hyperosmolar comaを防ぐことにある。

2型糖尿病発症まもない若い患者で自己管理能力が高く、微小血管合併症も心血管合併症もない患者であれば目標A1cを6.0あたりに置く。

自己管理能力の低いだらしめない患者や、低血糖リスクの高い患者、DMを発症して長い高齢患者、すでに微小血管合併症、心血管合併症が存在する患者では、目標A1cを8.0%あたりに置く。

b. 治療での一般的留意点

患者は目標血糖の決定に可能な限り参加すべきである。

また目標値は患者の個人的ファクター(例えば頻回の自己血糖チェックが出来るか否か、低血糖を認識し対処できるかなど)や年月と共に変化することを知らせておく。一般にA1cは年間最低2回は計測する。

長期血糖コントロールには多職種関与が望ましい。例えば糖尿病専門ナース、糖尿病教育師(certified diabetes educator)などのカウンセリングや訪問などである。

患者の日々の血糖コントロールを促し指導する教育プログラムやヘルスケアプロバイダーによる教育が望ましい。

電話やネットにより血糖コントロールが安価にできたとする報告もある。

c. ライフスタイルからのアプローチ

減量と運動は血糖コントロールに重要な非薬物的アプローチである。

米国糖尿病協会の推奨では繊維質、全粒粉(玄米、小麦の全粒粉)、豆などの食事として飽和脂肪酸は7%以下、不飽和脂肪酸(trans fat)を減らす。カロリーの多い食事や glycemic index (炭水化物が消化されて糖に変化する速さ)の高い食事を減らす。

運動は血糖コントロールにカロリー制限と併用すれば相乗的な効果がある。

1週間あたり最低 150 分の中等度の好氣的(aerobic)運動を勧める。

d. 薬物療法

ア) インスリン感受性を高める薬剤

• Biguanide (メトグルコ、グリコラン、メデット、ジベトス、ジベトス S)

2型 DM 治療の基本である。AMP 活性化蛋白キナーゼ (AMPK) の刺激により肝からのブドウ糖産生を減らす。膨大な臨床経験が蓄積されており、めったに低血糖を起こさない。脂質代謝を改善し心血管イベントが減少する。多くの患者でいくらか体重が減少する。高用量で消化管症状を起こすことがある。

A1c を 1.0 から 2.0 下げる。

• Thiazolidinediones (pioglitazone: アクトス、rosiglitazone: 国内未承認)

これは Peroxisome proliferator-activated receptor γ activator であり、末梢でのインスリン感受性を高め肝からのブドウ糖産生を抑制する。

Rosiglitazone のランダムトライアルでは、初期単独治療としてメトホルミンや SU 剤を使用するのに比較し長期間血糖コントロールが維持されたが、米国では rosiglitazone の使用は大幅に制限され、ヨーロッパでは中止された。

心筋梗塞リスクが高くなるからである。これは観察研究のメタアナリシスによる。

Pioglitazone (アクトス) のランダム研究では心血管疾患の複合二次アウトカム (secondary composite cardiovascular disease outcome) で減少が見られたが浮腫と心不全のリスクは上昇した。

A1c を 0.5 から 1.0 下げる。

イ) 血中インスリン濃度を高める薬剤

• インスリン

最も強力な血糖低下剤である。その作用は plasma 膜受容体に作用してグルコース取り込みを増やし、肝でのグルコース産生を抑える。

インスリンは体重増加、重症低血糖を起こす。

長時間作用性、短時間作用性、即効性およびその合剤がある。

A1c を 1.0 から 2.5 下げる。

•Sulfonyl Urea(アマリール、グリミクロン、オイグルコン、ダオニール等)

SU 剤は β 細胞の特殊な K チャンネルを閉鎖しインスリン放出させる。

十分な臨床経験がある。体重増加、低血糖を起こす。A1c を 1.0 から 1.5 下げる。

•Meglitinides

(nateglinide: ファステック、スターシス、rapaglinide: シュアポスト)

これらは SU 剤の作用と似るが作用が数時間と短かく食前投与が有効である。

A1c を 0.5 から 1.0 下げる。

•GLP-1-receptor agonists

(exenatide: バイエッタ、liraglutide: ビクトーザ)

血中の glucagon-like peptide1 (GLP-1)活性を高め血糖依存性にインスリン分泌を促進しかつグルカゴン分泌を阻止して血糖新生を抑える。

A1c を 0.5 から 1.5 低下させる。

GLP-1-receptor agonist(バイエッタ、ビクトーザ)は注射製剤であり構造的に内因性の GLP-1 に似ており、多くの組織で GLP-1-receptor を活性化する。

その他の作用として胃からの排出(gastric emptying)を遅らせ食欲を抑制し体重は 2 から 4 kg 減少する。

低血糖は稀であり、体重は減少することが多い。心血管保護作用のある可能性あり。嘔吐、吐気、膵炎のリスクがある。甲状腺 C 細胞肥大と腫瘍を起こす可能性がある。長期安全性は不明。

•DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV)

(sitagliptin: ジャヌビア、グラクティブ, vildagliptin: エクア)

経口製剤で GLP-1 分解を抑制し血中 GLP-1 濃度を軽く上昇させる。

体重に影響しない。A1c を 0.5 から 0.8 下げる。

GLP-1-receptor agonist(バイエッタ、ビクトーザ)も DPP-IV(ジャヌビア、グラクティブ)もインスリンや SU 剤と併用すると低血糖を起こすことがある。

これらの長期安全性(膵炎を起こす可能性)や心血管疾患への影響は未だわからない。

ウ)その他の薬剤

その他の FDA 承認薬は A1c 減少率が 0.6 程度と少なくまた副作用などからあまり使用されない。

• α -グルコシダーゼ阻害剤

(acarbose: グルコバイ、voglibose: ベイスン、miglitol :セイブル)

グルコースポリマーの消化を阻害し炭水化物吸収を減らす但消化管の副作用が多く使いにくい。食後血糖が低下する。低血糖は稀。

心血管イベントを減少させる可能性あり。腹部膨満、下痢を起こす。

A1c を 0.5 から 0.9 下げる。

•colesevelam (胆汁捕捉剤)

肝のグルコース産生を抑制しインクレチンを増加させるがその機序ははっきりしない。LDL コレステロールが低下する。低血糖は稀。便秘などの消化管症状の副作用。このクラスで承認されているのは colesevelam のみ。

A1c を 0.5 下げる。

•bromocriptine (dopamine agonist:パーロデル)

D2 ドパミン受容体を活性化しインスリン感受性を高めるが機序ははっきりしない。吐気嘔吐などの消化管症状、めまい、鼻炎。急速放出型のみが FDA で承認された。A1c を 0.5 下げる。

•Pramlintide (amylin mimetic)

アミリン受容体を刺激する注射剤。グルカゴン分泌を抑制し胃排出を遅らせ、食欲を減ずる。A1c を 0.5 から 1.0 下げる。

e. 血糖コントロールの戦略

血糖コントロールの様々な戦略のうち、生活スタイルの改善とメトホルミン開始が一般的で安上がりである。

A1c が 9.0%以上の高値の場合、メトホルミン単独では十分なコントロールは不可能である。血糖 > 300mg/dl、A1c > 10%の場合は当初からインスリン使用を考えるべきである。

メトホルミン単独が奏功しない場合、その他の経口薬剤すなわち、SU 剤、DPP-IV 阻止剤(ジャヌビア、グラクティブ等)、pioglitazone (アクトス)、や GLP-1 receptor agonist (ビクトーザ、バイエッタ) 注射剤等が投与される。

時間と共に複数の薬剤が必要になることが多い。

作用の異なる薬剤を併用して補完するのが合理的である。

高血糖を減らすに有効なのはメトホルミンにもう一つ経口薬剤か GLP-1 receptor agonist (注射剤)あるいは長時間作用性インスリンを併用することである。第 2 選択としてどの薬剤が妥当なのかははっきりしたエビデンスがない。

インスリンは患者も医師も使いたがらないので、医学的適応があっても開始が遅れることが多い。最近のディスポのインスリン製剤開発によりインスリン治療は患者にとってより容易になっている。

長時間作用性インスリンを眠前 10 単位、数日毎に 2 あるいは 3 単位増量することにより A1c レベルを 1.5 から 2.0 以上減らすことができる。

もし高血糖がコントロールできなければ超速効型インスリン(ノボラピッド、ヒューマログ、アビドラ)を「量が多い食事時」(at the largest meal)に投与しても良い。

混合 2 相性インスリン製剤 (biphasic insulin) は普通、朝食前と夕食前に投与するか、あるいは、basal insulin に食前超速効インスリンを併用する (basal-bolus) 方法でも良い。
Biphasic insulin か basal-bolus 法で A1c を低下させることができるが低血糖や体重増加を起こす可能性が高い。

f. 血糖コントロールの外科的アプローチ

肥満に対し bariatric surgery (肥満手術: 腹腔鏡下に adjustable gastric banding か Roux-en-Y gastric bypass) を行った患者は行わなかった患者に比し血糖コントロール、心血管リスク因子、心血管疾患も有意に改善した。

特に 2 型糖尿病歴がまだ浅い極端な肥満者、吸収面積を減らす術式で有効であった。Bariatric surgery (肥満手術) は 2 型糖尿病で病的肥満でない患者で増加しつつある。

最近の 2 型 DM の 2 つの bariatric surgery のランダムトライアルでは (一方のトライアルでは BMI35 未満の患者)、術後 1 年から 2 年で高血糖の著しい改善を見た。患者によっては体重減少はわずかで、減量を維持できなかった。

この手術の長期結果は明らかでない。

3. まだよくわからないこと

2 型糖尿病で心血管疾患が加速する原因、また血糖コントロールがこのプロセスにどう影響するのかははっきりしない。

強化血糖コントロールが微小血管合併症を改善することは明らかであるが、それによる代理マーカーである A1c 減少が心血管疾患にどのように影響するのかはよくわからない。

健康人でインスリン抵抗性と β 細胞数、機能と関連に大きなバリエーションがある理由の解明が 2 型糖尿病の予防と治療には必要であるが、 β 細胞機能の温存についての治療はデータがない。

2 型糖尿病治療の第 1 選択はメトホルミンであることにはコンセンサスがあるが第 2 選択薬に何が妥当かはエビデンスがない。

インスリンを要する 2 型糖尿病患者で、数日に亘って血糖パターンを見る持続血糖モニターやインスリンポンプ使用が増えてきたが、その利益、リスクはわからない。

高血糖に対する肥満手術 (bariatric surgery) の劇的な効果は更なる研究が必要である。

GLP-1-receptor agonists (ビクトーザ、バイエッタ) そして DPP-IV inhibitor (ジャヌビア、グラクティブ等) の長期に渡る安全性、そしてその他の新薬の糖尿病合併症 (心血管疾患) への影響も今後の解明が必要である。

4. ガイドライン

米国糖尿病協会、糖尿病研究ヨーロッパ協会、その他の機関が 2 型糖尿病のガイドラインを公表している。これらガイドラインはすべて生活スタイル改善とメトホルミンを第 1 選択としているがそれ以後の推奨は異なる。

米国糖尿病協会、糖尿病研究ヨーロッパ協会の協同声明では、ライフスタイルとメトホルミンでうまくコントロールできない患者では、確実に証明された治療 (SU 剤、basal insulin) の使用を推奨し必要なら強化インスリン療法を行う。Pioglitazone(アクトス)、GLP-1 agonists (ビクトーザ、バイエッタ)などは余り証明がされていないオプションである。本総説の推奨は、概ねこれらのガイドラインに沿ったものである。

5. 結論と推奨

さて、冒頭症例

【症例】

2 年来の 2 型糖尿病の 39 歳男性。微小血管、大血管の合併症はない。

家族歴では彼の母と兄に 2 型糖尿病と心血管疾患がある。

体重 99.8kg、BMI (体重/身長 (m) の二乗) 37。血圧 125/85。

A1c8.9%。血清 Cr1.0 mg/dl、LDL88 mg/dl、TG130 mg/dl、アルブミン尿はない。

処方薬はメトホルミン 500 mg 2 回/日、glipizide (SU 剤)5 mg 2 回/日。

Simvastatin (リポバス)20 mg/日、lisinopril (ACEi、ロンゲス)。

彼の血糖コントロール改善、あなたならどうする？

この患者は 39 歳と若く 2 型糖尿病の経過はまだ短く血糖コントロール不良、家族歴に 2 型糖尿病と心血管疾患がある。

彼の長い寿命を考えれば治療の主ゴールは微小血管障害と大血管合併症を予防することである。血圧と脂質レベルはよくコントロールされている。

著者なら、彼と高血糖のリスクと血糖コントロールの利点について話しあい、彼の自己血糖モニターの能力と意思を評価する。

血糖正常化に明らかな禁忌がなく危険でなければ A1c を 6.0 から 6.5 に設定する。

また週最低 150 分の運動を勧める。食事は、脂肪、炭水化物、塩分が少なく繊維、穀類の多い食事を勧め、来年までに徐々に 4.5 から 6.8 kg の減量を目指す。

ダイエットと運動を継続するとともにメトホルミンを 2000 mg/日 (メトグルコ 250 mg/錠)まで増量する。

これらが有効なら glipizide (SU 剤)を減量あるいは中止できる。

他の経口製剤を追加しても A1c が高値のままの場合、例えば 9%から正常値になることはまずない。

追加薬剤が何が一番妥当かについては現在十分なデータがないが著者なら long -acting insulin か GLP-1-receptor agonist (ビクトーザ、バイエッタ)を追加する。

Glipizide(SU 剤)の中止を考える医師もいるだろうが著者は少なくとも最初のうちは継続した方が良いと思う。

Basal insulin は効果的で安価であるが低血糖と体重増加のリスクがある。

GLP-1 agonists はたいいてい体重減少を起こしたためたに低血糖をおこさない。しかし basal insulin に比べ高価であり長期安全性についてはまだデータ不足である。

.....

NEJM 総説「2 型糖尿病の血糖コントロール」要点

1. 2 型 DM 診断は A1c 6.5%以上、FBS126 以上、OGTT2 時間後 200 以上。
2. 新規 DM で A1c7.0 の強化コントロールで 10 年後心血管合併症は少ない。
3. 老人の確立した 2 型 DM で強化コントロールは死亡率を改善しない。
4. 心血管疾患のある 2 型 DM で重症低血糖おこすと心筋虚血を起こす。
5. 低血糖起こしたら BG 目標を 45 から 60 以上、A1c1.5 から 2.0 以上上げよ。

6. 軽度認知障害患者は低血糖起こしやすく認知症になる。
7. 老人は動脈硬化、微小血管障害進行しており強化コントロールの利益少ない。
8. 2 型 DM 発症早期で合併症のない若人は目標 A1c 6.0 とする。
9. 高齢で DM 合併症のある患者では目標 A1c を 8.0 とする。
10. A1c は年最低 2 回は測定。

11. 減量と運動で生活スタイル改善せよ！
12. 食事は繊維質、全粒粉、豆を多く、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸減らす。
13. カロリーの高い食事、glycemic index 高い食事へらせ。
14. 運動は 1 週あたり最低 150 分の好氣的運動を。
15. 薬物療法の基本は biguanide である。

16. 2 型 DM 新規治療は生活改善と biguanide!
17. Biguanide の利点は低血糖稀、体重減、心血管イベントの減。
18. pioglitazone(アクトス等)は浮腫と心不全のリスク上昇する。
19. アクトスの心血管疾患改善はランダム研究の複合二次アウトカムである。
20. SU 剤は低血糖、体重増加を起こす。

21. A1c 低下作用は以下の通り。
22. インスリン>biguanide>SU 剤・GLP-1>Meglitinide>アクトス>DPP-IV

23. 減量作用のあるのは biguanide、GLP-1、amylin analogue
24. 低血糖が稀なのは biguanide、アクトス、DPP-IV、ベイスン、GLP-1。
25. 体重増加起こすのはインスリン、SU 剤。

26. A1c9.0 以上はメトホルミン単独では無理。
27. BG>300、A1c>10 の場合最初からインスリン使用考える。
28. biguanide 使用后、第 2 選択薬が何が妥当かはわからない。
29. GLP-1,DPP-IV の長期安全性はわからない。
30. 持効型インスリン眠前 10U、数日毎 2 または 3U 増量。

31. basal に加え「量が多い食事時」に超速効型インスリン投与も可。
32. bariatric surgery(肥満手術)は 2 型 DM に有効である。