

老人 2 型 DM の血糖コントロール、JAMA, March 8, 2016

西伊豆早朝カンファランス H28.4.3 西伊豆健育会病院 仲田和正

A Review of Glycemic Control in Older Adults with Type 2 Diabetes

著者

Kasja J. Lipska, MD, MHS、イェール大学内分泌科、他

JAMA, March 8, 2016 に「老人の 2 型 DM の血糖コントロール」の総説 (Clinical review and education) がありました。外来では絶対に必要な知識ですのでまとめてみました。

最大のポイントは

「65 歳以上老人は A1c 7.5 から 9% の間で利益は最大で害は最も少ない」です。これだけ覚えて下さい。介護保険開始年齢の 65 歳を超えたら強化血糖コントロール (A1c 7.0 以下にすること) はやめておけというのです。また A1c が 9% を超えると多尿、脱水を起こすのでこれもペケです。

この総説「老人 2 型 DM の血糖コントロール」のポイントは次の 6 点です。

- ・ 65 歳以上老人は A1c 7.5 から 9% の間で利益は最大で害は最も少ない
- ・ A1c が 9% を超えると多尿、脱水を起こす
- ・ 2 型 DM の第 1 選択はメトフォルミン、第 2 選択に何が妥当かはわかっていない。
- ・ 余命 15 年以内なら強化血糖コントロール (A1c 7 以下) は意味なし！！
- ・ A1c 7 以下で脳心血管イベント (脳梗塞、心筋梗塞) 予防は 10 年かかる。
- ・ A1c 7 以下で微小血管障害 (腎障害、網膜症) 予防は 15 年かかる。

当、西伊豆健育会病院では血糖降下薬の第 1 選択にメトグルコ (metformin) を使用し、SU 剤を使うことはほぼ皆無です。

このようにしてからは西伊豆で低血糖患者が救急搬入されることはほぼ無くなりました。

小生今まで高齢者の A1c は 8.0、超高齢者は 8.5 位でコントロールしてきました。ただ、80 代老人で、メトグルコで A1c 6 台だったら「別にいいんじゃないの」とそのままにしてきました。メトグルコ (metformin) なら低血糖を起こさないからです。

しかし、なんとこの総説によると A1c を 6 台でなく 7.5 以上に引き上げよというのです！！「へー！ そうなんだあ」と驚きでした。

そうすることにより polypharmacy (多数薬剤投与) も改善できるからです。

長女のスイス人の友人が我が家に遊びに来たのですが、英語で話していて要所、要所で「へー、そうなんだあ」と突然日本語で合いの手を入れるので随分、違和感を感じたのですが、たぶん長女の口癖なんだろうなあと思いました。

また長女がチューリヒにいたとき、大学のスイス人女子学生と喫茶店で毎週日本語とドイツ語の交換授業をやっていました。

「日本ではバーチャルアイドルの初音ミクのコンサートにおっさん達が熱狂する」と長女がユーチューブを見せたら、「マジすか!!!」と言ったそうです。

「語学教師を選ぶ時は教師の能力をよくよく吟味しないといかんなあ」とつくづく思いました。

https://www.youtube.com/watch?v=Sw84CDr_CZs

(バーチャルアイドル、初音ミクのコンサート、ユーチューブ
Hatsune Miku Live Party 2013 in Kansai)

薬は別に眠剤でなくとも4種類を超えると転倒リスクが高まります。当院では極力、polypharmacyを避け、コア薬だけの処方としています。病院診療所カンファでも開業の先生方に多剤投与をしないようにお願いしています。

最近、大病院通院中の方が各科で薬をもらっていたのですが何と一日30種類も内服されていました。内科と整形でPPIが重複さえしていました。

先日、米国で家庭医としてグループプラクティスをされている先生に伺ったのですが米国では外来でそもそも benzodiazepine は制限されており処方できないというのです。

眠剤がどうしても必要な場合はデジレル（抗うつ薬、18.1円/25mg錠）かロゼレム（メラトニン受容体作動薬、84.9円/8mg錠）を処方するけどロゼレムは高価なのでデジレルが中心なのだそうです。

当院では病棟で老人が眠剤を希望した時はとりあえず偽薬としてお菓子のミンティアを処方しております。

下記はこの総説の中にあつたDM症例ですが、皆様ならどうなさるでしょうか？

「B夫人、85歳女性、2型DM歴10年。老人施設（nursing home）入所中。MMSE18点（認知症検査、30点満点で24点以上が正常）、うつ、高血圧、高脂血症、骨粗鬆症、転倒歴、尿失禁あり。Metformin 500mg 2回/日、glipizide (SU剤) 10mg2回/日、sitagliptin (DPP4:ジャヌビア、グラクティブ) 100mg/日、pioglitazone (thiazolidine: アクトス) 15mg/日処方、A1c7.1%。」

この総説によると、この B 夫人は 85 歳で寿命は限られており強化血糖コントロール (A1c を 7 以下にすること) の意味は不明で、また polypharmacy となっており転倒リスクが高いというのです。彼女の A1c7.1 は低すぎで、8 台で十分だとのこと。

ですから Pioglitazone(アクトス)は体重増加、浮腫、心不全、骨粗鬆症リスクなど多彩な副作用があるので中止します。そして DPP-4 の sitagliptin (ジャヌビア、グラクティブ)は、極めて高価な割に低効果の薬なのでこれも中止とします。Metformin と glipizide(SU 剤)は継続しますが、低血糖を起こすようなら glipizide (SU 剤) も中止して metformin のみとせよというのです。

薬剤の効果と値段ですが、例えば Metformin は A1c を 1-2%とかなり低下させますが値段は、メトグルコ 19 円/500 mgと大変安価です。一方、DPP-4 拮抗剤は「A1c 0.5-0.8 程度しか低下させぬ割に超高価な薬」なのです。

国内で DPP-4 の常用量の値段は下記のとおりです。値段は 2016 年現在です。

- ・ Sitagliptin(ジャヌビア、グラクティブ) 224.8 円/100 mg
- ・ Saxagliptin(オングリザ) 149.3 円/5 mg
- ・ Linagliptin(トラゼンタ) 188.4 円/5 mg
- ・ Alogliptin(ネシーナ) 186.9 円/25 mg

最近出始めた「SGLT-2 阻害剤も A1c 低下は 0.5-0.7 位なのに超高価」で下記の通りです。

- ・ Dapagliflozin(フォシーガ) 202.5 円/5 mg
- ・ Canagliflozin(カナグル) 205.5 円/100 mg
- ・ Empagliflozin(ジャディアンス) 205.5 円/10 mg

JAMA, Sept.8,2015 に「糖尿病・診断と治療の進歩」

(Diabetes Advances in Diagnosis and Treatment) の総説 (Review) がありました。当、西伊豆健育会病院の HP の早朝カンファランスに要約を置いてありますので是非、ご覧ください。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h27/conference-27_12.pdf

(糖尿病・診断と治療の進歩、JAMA,Sept.8,2015、西伊豆早朝カンファランス)

この中で強調されているのは「2 型 DM 治療の第 1 選択はあくまでもメトフォルミンであり、決して SU 剤や DPP-4、SGLT-2 拮抗剤などではない！！！！」という点です。

ただしメトフォルミンは Cr が 1.5 以上だと乳酸アシドーシスのリスクが出てきますので避けます。また造影剤使用時も一時中止します。

小生は Cr1.2 か 1.3 以上だったらメトフォルミンはやめています。

DM でメトフォルミンの次の第 2 選択薬に何が妥当なのかは現在、分かっていません。

現在、GRADE study (Glycemic Reduction Approaches in Diabetes)が進行中です。この研究はメトフォルミンに追加して (ここに underscore、下線を引きたいと思います) 第 2 選択薬に何が妥当なのか、各種糖尿病薬を head-to-head (1 対 1 のガチンコ対決) で比較する最初の研究です。この結果が出るまで第 2 選択薬には不十分な evidence しかないのです!!!

調べているのは glimepiride (SU 剤)、sitagliptin (DPP-4, ジャヌビア、グラクティブ)、liraglutide (GLP-1, ビクトーザ)、glargine (basal insulin) の 4 つです。

下記は、各薬剤がどれくらい A1c を低下させるのかと、その値段です。製薬会社が一生懸命宣伝する薬というのは大抵極めて高価なのだなあということがわかります。

当院ではメトグルコを一生懸命使っているのですが製薬会社はあまり嬉しくなさそうでした。

【薬剤比較 : A1c 低下幅と値段】

Biguanide 安価

・ Metformin A1c1-2%低下 メトグルコ 19 円/500 mg

SU 剤 安価

・ Glimepiride A1c1-2%低下 アマリール 18.6 円/1 mg

Thiazolidinediones 値段普通

・ Pioglitazone A1c1-2%低下 アクトス 73.8 円/15 mg

α - Glucosidase inhibitors 値段普通

・ Acarbose A1c0.4-0.9 低下 グルコバイ 39 円/100 mg

Glinides (速効型インスリン分泌促進薬) 値段普通

・ Repaglinide A1c0.4-0.9 低下 シュアポスト 33.4 円/0.25 mg
ファスティック、スターシス 46.4 円/90 mg

GLP-1 mimetics A1c 1 低下 高価

・ Exenatide (バイエッタ) バイエッタ 9937 円/1 本
・ Liraglutide(ビクトーザ) ビクトーザ 10245 円/1 本

DPP-4 拮抗剤	A1c0.5-0.8 低下 超高価
・ Sitagliptin (ジャヌビア、グラクティブ)	224.8 円/100 mg
・ Saxagliptin(オングリザ)	149.3 円/5 mg
・ Linagliptin(トラゼンタ)	188.4 円/5 mg
・ Alogliptin(ネシーナ)	186.9 円/25 mg

SGLT2 拮抗剤	A1c0.5-0.7 低下 超高価
・ Dapagliflozin(フォシーガ)	202.5 円/5 mg
・ Canagliflozin (カナグル)	205.5 円/100 mg
・ Empagliflozin (ジャディアンス)	205.5 円/10 mg

1. 余命 15 年以内なら強化血糖コントロール (A1c 7 以下) は意味なし！！

この総説は、2012 年の Cochrane review と、2013-2015 の MEDLINE で次の RCT を選んで解析しました。この RCT まとめの表が総説の中にあります。

・ Cochrane Review、	34,325 人
・ UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) 、	4,209 人
・ ACCORD(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)、	10,251 人
・ ADVANCE(Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation)、	11,440 人
・ VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)	1,791 人

これらをまとめると老人での血糖コントロールのポイントは次の二つです。

- ① 老人で強化血糖コントロール (A1c 7 未満) により 10 年間は脳心血管イベント (脳卒中、心筋梗塞) は減少しない。
ただし 80 歳以上は RCT で除外されておりわからない。
- ② 強化血糖コントロール 8 年以内で微小血管障害 (腎障害、網膜症) に有意な効果はない (unlikely) !
8 年から 15 年でも微小血管障害に有効か不明 (uncertain) 、
15 年以上なら微小血管障害改善は可能 (possible) 。

ですから寿命が 15 年ない時は強化血糖コントロール (A1c 7 未満) は意味がありません。

そして何と ACCORD 試験では強化血糖コントロールにより逆に死亡率が増加したのです！！

患者の治療をしていたのでなく殺していたと言うのです！！

現在、日本人の平均寿命 (2014 年) は女性 86.8 歳 (世界 1 位) 、男性 80.5 歳 (世界 3 位) です。

ということは、日本では女性はまあ大体、70歳以上、男性は65歳以上になったらA1cを7以下にするなどということです。おおざっぱに言うと、「まあ65歳以上では固いことは言うな」という訳です。「介護保険開始年齢の65歳からはA1cは7以下にするな」です。

2. 65歳以上でA1c7.5から9%の間で利益は最大で害は最も少ない。

繰り返します。「65歳以上でA1c7.5から9%の間で利益は最大で害は最も少ない！」逆に言うと「65歳以上の老人はA1cを7.5から9%の範囲外にすることは害が大きい」のです！65歳と言えば日本では介護保険適用開始年齢ですから覚えやすいです。

各RCT参加者の平均年齢は53歳から66歳で、80歳以上はごく少数でした。ACCORD試験では強化コントロール（A1c7以下）により初期から80歳以上で頻繁に低血糖を起こしたため80歳以上を除外したのです。老人が低血糖を起こすとそれだけで認知症になりかねません。ACCORD試験では強化血糖コントロール群で死亡率が増加するという恐ろしい結果になりました。

3. インスリンは高度の自己管理能力を要する。老人では常にトレードオフを考えよ。

四つのRCTで、強化血糖コントロールによる重症低血糖リスクは1.5倍から3倍と高かったのです。

またインスリンはSU剤に比べ低血糖リスクが更に高く2倍になります。

インスリンは高度の自己管理能力（self-management capacity）を要しますから、軽度認知症患者でインスリン開始は極めて危険です。

経口糖尿病薬でコントロール不良の場合、インスリン開始にはそのトレードオフを考えよということです。トレードオフ（trade off）というのは

「両立しない事柄について妥協してバランスを取ること」です。

4. A1c低下は第1剤より第2、第3剤の方が効果は小さくなる。

また、へーと思ったのは、血糖降下薬によるA1c低下は第1剤より追加の第2、第3剤は小さくなっていくという点です。次のような感じだそうです。

- ・最初A1c9.0-9.9%の場合、経口血糖降下薬でA1cは1.0%ほど低下する。
- ・最初A1c8.0-8.9%の場合、A1c低下は0.6%低下。
- ・最初A1c6.0-6.9の場合、A1c低下はわずか0.2%低下。

ですから第1剤に、第2、第3と薬を加えるに従って効果は薄くなっていくのです。

では、本日の最重要点 6 点の怒涛の反復です！！！！

- ・ 65 歳以上老人は A1c7.5 から 9%の間で利益は最大で害は最も少ない。
- ・ A1c が 9 %を超えると多尿、脱水を起こす。
- ・ 2 型 DM の第 1 選択はメトフォルミン、第 2 選択に何が妥当かはわかっていない。
- ・ 余命 15 年以内なら強化血糖コントロール (A1c 7 以下) は意味なし！！
- ・ A1c 7 以下で脳心血管イベント (脳梗塞、心筋梗塞) 予防は 10 年かかる。
- ・ A1c 7 以下で微小血管障害 (腎障害、網膜症) 予防は 15 年かかる。