

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 令和 2 年 1 月 仲田和正
Type 2 Diabetes (In the Clinic)

著者 Sandeep Vijan, MD, University of Michigan

東京の上野勝則先生から 2 型糖尿病の総説をご紹介頂きました。

Annals of Internal Medicine の 2019 年 11 月の総説です。

この数年の糖尿病の最新知識が素晴らしくまとまっており、また重要な RCT を網羅していて重要ポイントのおさらいに役立ちます。

「2 型糖尿病総説 (Annals of Internal Medicine)」最重要点は下記 15 です。

- ① 2 型 DM の第 1 選択薬はメトフォルミン。体重減らし低血糖起こさぬ。
- ② 中等度腎不全に使えるのはトザンタ、シュアポスト、SGLT-2、GLP-1。
- ③ 2 型 DM の第 2 選択薬は SGLT2 阻害薬と GLP1 受容体作動薬。
- ④ SGLT-2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬は心血管・腎障害を低下させる。
- ⑤ 45 歳以上で 1 回/3 年の糖尿病検診推奨。有リスク者は 45 歳未満でも推奨。

- ⑥ DM 症状に黒色表皮腫も。DM 診断は A1c \geq 6.5 or FPG \geq 126 or 食後 BG \geq 200。
- ⑦ 初期評価は心血管、神経、皮膚、足。BG,A1c,Tch,Cr,尿微量 alb/Cr, 肝機能、眼底。
- ⑧ 前糖尿病で運動 150 分/週、ダイエットで体重を 5-7%減らせ！コレステロール減らせ！
- ⑨ 地中海食（全粒穀物、野菜、豆、オリーブ油、魚、トリ）摂れ。赤い肉・砂糖飲料避けよ。
- ⑩ A1c<7.0 で微小血管障害に効果出るのに 15-20 年かかる。老人は 8.0 以下で十分。

- ⑪ 治療はまず 6-8 週ダイエット+運動、A1c 低下無ければ薬剤開始。
- ⑫ α グルコシターゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬は食前投与。食事不規則患者に。
- ⑬ インスリン初期量 0.1-0.2U/kg。2 型 DM では 3 回/日以上は普通不要。
- ⑭ 血圧 130/80 or 140/90 以下。腎のため ACE-I か ARB 使用多い。眼底 1-3 年毎。
- ⑮ 糖尿病性神経障害に三環系抗うつ剤、サインバルタ、テグレトール、ガパベン、リカ有効。

この Annals of Internal Medicine は小生、今まで読んだことはなかったのですが世界の医学雑誌ではインパクトファクター第 4 位につける雑誌でした。

なお impact factor とは次のような計算式です。

2019 年 impact factor = (2018 年の引用数) / (2016-2017 のその雑誌の論文数)

つまり過去 2 年間にその雑誌に載った論文が次の 1 年にどれだけ引用されたかです。

【医学雑誌 インパクトファクター 2019】

1位	: New England Journal of Medicine	55.873
2位	: The Lancet	45.217
3位	: The Journal of the American Medical Association	35.289
4位	: Annals of Internal Medicine	17.81
5位	: British Medical Journal	17.445
6位	: Arch Intern Med	17.333
7位	: PLOS MED	14.429

NEJM、The Lancet、JAMA の三つは誠にエベレストのような最高峰です。ただ上記の中で PLOS MEDICINE の大躍進には驚きます (PLOS ONE が運営)。これはノーベル生理医学賞を受賞した Harold Varmus が 2004 年に創刊した電子ジャーナルで無料、フリーアクセスであり、掲載数に制限がないので年間何万本もの論文が載ります。

後進国の医師にとって雑誌掲載は大変ハードルが高く、また論文への高額アクセス料は世界最新知識に追いつくのを困難にしています。

Harold Varmus は論文アクセスを無料にすべきだと主張して PLOS ONE を立ち上げたのです。

PLOS MED は掲載料 (3,000 ドル、1 ドル 108 円として 32 万 4,000 円) を払えば簡単に掲載でき、その掲載料で運営されているのです。

なおアフリカ諸国からの投稿は無料でできるようです。

当初はゴミ論文しか集まらないだろうと揶揄されたのですが、これほどまでに順位を上げて来たのです。

このような無料の電子ジャーナルがメジャーになると既存のジャーナルは総説の掲載などで生き残るしかないのではと思います。

世界まだまだ貧しい国が多いですから論文 1 本のダウンロードに何千円も取られるようでは後進国の医師には到底手が出ません。

1. 2 型 DM の第 1 選択薬はメトフォルミン。体重減らし低血糖起こさぬ。

2 型糖尿病の内服薬第 1 選択は無論メトフォルミンです。

当、西伊豆健育会病院では内服薬に SU 剤 (デアミン S, ジメリン, アベマイト, グリミクロン, オイグルロン, ダホール, アマリール) をほぼ使用しなくなってから何年にも

なりますが、低血糖患者が救急で搬入されることはほぼなくなりました。

SU 剤やインスリンは低血糖や体重増加を起こします。

メトフォルミンは低血糖を起こさずまた肥満患者で体重を低下させます。
特に体重が理想体重の 20%を超える患者には第 1 選択になります。
但し腎障害には注意です。
腎障害 (GFR<30ml/分/1.73m²) や、心不全、肝障害では使えません。
Cr1.2 か 1.3 以上ではメトフォルミンは乳酸アシドーシスを稀に起こします。
また造影剤使用時は使用中止し 48 時間後再開ということになっています。

以前、製薬会社さんに聞いた話では静岡県東部でメトフォルミン使用が最も多いのが当、西伊豆健育会病院だとのことでした。
ただ安い薬ですのであまり嬉しくなさそうでした。
メトグルコ 250 mg 9.9 円、500 mg で 15.4 円です。

2. 中等度腎不全に使えるのはトラゼンタ、シュアポスト、SGLT-2、GLP-1。

ただ糖尿病患者に腎障害は多いですから小生いつも困っています。
腎障害で使用できるのは DPP-4 阻害薬のトラゼンタ (linagliptin) か
インスリン分泌促進薬 (meglinitides) のシュアポスト (repaglinide)
くらいでした。

SGLT-2 阻害薬 (スグラ、フォシガ、ルピイ、デベルザ、アプルーエイ、カケル、ジヤディアス) は
重度腎障害や透析患者には投与しないことになっていますが
中等度腎障害 (eGFR30~45 位) なら使用できるようです。
一方 GLP-1 受容体作動薬は肝代謝であり添付文書には腎不全に対する注意は
書かれていません。

ですから腎不全で使える糖尿病薬はトラゼンタ、シュアポスト (低血糖
起こすことあり)、SGLT-2、GLP-1 というところでしょうか。

3. 2 型 DM の第 2 選択薬は SGLT2 阻害薬と GLP1 受容体作動薬。

数年前までメトフォルミンに次ぐ第 2 選択薬に何が妥当なのかわかりませんでした。
しかし 2015 年から 2019 年にかけて SGLT2 阻害薬と GLP1 受容体作動薬
が第 2 選択薬として浮上してきました。
これら二つが糖尿病で心血管合併症や腎症を低下させることがわかったのです。

SGLT-2 阻害薬 (スグラ、フォシガ、ルピイ、デベルザ、アプルーエイ、カケル、ジヤディアス) と
GLP-1 受容体作動薬 (ビクトワ、バインタ、ビデュリカ、リズミア、トリシティ、ゼンピック) は
特に心血管死亡を低下させることにより全死亡率を下げます。
また両者とも腎障害リスクを低下させます。

従ってメトフォルミンを内服できぬ場合、これらの使用が強く推奨されますし、メトフォルミンに次ぐ第2、第3選択として有用です。ただしGLP-1受容体作動薬は注射薬しかありません。

しかしこれらは大変高価です。SGLT-2のジャディアンスの10mgが198.7円、25mgが339.0円。GLP-1のビクトーザ18mg/3ml（1日1回0.3mgから開始、0.9mgに）が10,245円と驚くほど高価なのです。ビクトーザを1日0.9mg使用したら512.3円もします（価格は2020年現在）。とは言えDPP-4阻害薬のジャヌビア最大量（100mg錠）も197.0円です。

当、西伊豆健育会病院ではpolypharmacyには細心の注意を払い薬を5~6種類以上使ったら「犯罪」としてしています。医師が勉強しているかどうか、その実力は処方を目見れば大体見当が付きまします。エビデンスの乏しい薬を思い切って減らして高価なSGLT-2阻害薬等を使うのは有りかなと思います。

Liraglutide(ビクトーザ、GLP-1 receptor agonist)はFDA(Food and Drug Administration)で減量に認証されておりとくに肥満患者で有用です。

DPP-4阻害薬は、SGLT-2阻害薬やGLP-1 receptor agonistsのような心血管疾患に対する利点はありませんから相対的に地位が下がってきました。またSU剤は低血糖、体重増加を起こしますし心血管系の利点もなく血糖を下げる以外に良いところがありません。

4. SGLT-2阻害薬、GLP-1受容体作動薬は心血管・腎障害を低下させる。

SGLT2阻害薬が心血管リスクや腎障害を低下させることは2015年から2019年にかけて下記3つのRCT(Randomized Control Trial)で証明されました。EMPA-REG(2015、ジャディアンス)、CREDESCENCE(2019、カゲル)、DECLARE-TIMI58(2019、フォーガ)の3トライアルです。

【SGLT-2阻害薬のトライアルの詳細】

1) EMPA-REG trial(NEJM, 2015): 2型DMで心血管リスクの高い7,020人をempagliflozin(SGLT2、ジャディアンス10か25mg)群とプラセボ群にわけた。複合心血管リスクは10.5%対12.1%(HR0.86【CI,0.74-0.99】)、全死亡率5.7%対8.3%(HR0.68【CI,0.57-0.82】)で特に心血管死亡が減少した。また腎臓アウトカムもCrの二倍増加率が減った。

2) CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation trial, NEJM2019) は2型DM患者4,401人、eGFR30-89、アルブミン尿症でARB (renin-angiotensin blockade) 使用している患者に canagliflozin(カナグル)群とプラセボ群で比較した。終末腎症進展、クレアチニンの二倍増加率に有意差が見られ、腎または心血管死亡率は 43.2 対 61.2 人/1,000 人年で有意差があり HR,0.70(CI,0.59-0.82)であった。

3) DECLARE-TIMI58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58, NEJM 2019) trial は2型DM患者17,160人(10,186人は心血管疾患なし)をランダムに dapagliflozin (フォシーガ)群とプラセボ群に割り付けた。Primary outcome (心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中)に差はなかったが、Secondary outcome の心不全による入院 (HR,0.73【CI,0.61-0.88】)と renal endpoints で差があった (HR, 0.76【CI,0.67-0.87】)。

一方、GLP-1受容体作動薬のRCTは2016年から2019年にかけて施行、下記のような3つがあります。

LEADER(2016、ビクトザ)、SUSTAIN-6 (2016、オゼンピック)、REWIND(2019、トルリシティ)です。いずれも心血管疾患や腎障害に改善が見られます。オゼンピックは週1回の注射ですから在宅で認知症のある方には有用かもしれないなあと思いました。GLP-1受容体作動薬の詳細は下記の通りです。

今回改めて気付いたのは、こういった重要なRCTが載るのはたいていNEJMやLancetなんですねえ。以前からなんでNEJM総説の著者にハーバードの人が多いただろうと思っていたのですがNEJM本部はハーバードの図書館の中にあるのだそうです。NEJMの論文採択率は5%位で、雲の上のような存在です。

【GLP-1受容体作動薬のトライアル詳細】

1) LEADER (NEJM 2016) : GLP-1(glucagon-like peptide-1)receptor agonist の liraglutide(ビクトザ)とプラセボを比較した2型DM9,340人のRCT。3.8年で心血管イベントの複合アウトカムは liraglutide 対プラセボで 13.0%対 14.9% ; HR,0.87(CI,0.78-0.97)、全死亡率 8.2%対 9.6% : HR,0.85【CI,0.74-0.97】、心血管死 (4.7%対 6.0% ; HR,0.78【CI,0.66-0.93】)。

2) SUSTAIN -6 (NEJM 2016) : GLP-1 の semaglutide(オゼンピック、週1回注射)による2型DM 3,297人のトライアル。複合心血管エンドポイントは 6.6%対 8.9% ; HR,0.74【CI,0.58-0.95】、死亡率には差はない。

腎症は semaglutide 群で低下し 3.8%対 6.1% ; HR,0.64 【CI,0.45-0.88】、しかし網膜症は悪化し 2.0%対 1.8% ; HR,1.76 【CI,1.11-2.78】。

3) REWIND (Lancet 2019) :GLP-1 の dulaglutide(トルリシティー)の RCT。2 型 DM、高心血管リスクの 9,901 人 (31.5%は心血管イベントあり) での REWIND trial。Primary outcome は心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合アウトカムは Dulaglutide により低下し HR, 0.88 【CI,0.79-0.99】。腎臓のエンドポイント (特にアルブミン尿症) は HR,0.85 【CI,0.77-0.93】。

5. 45 歳以上で 1 回/3 年の糖尿病検診推奨。有リスク者は 45 歳未満でも推奨。

厚労省の平成 28 年「国民健康・栄養調査」によると「糖尿病が強く疑われる者」の割合は 12.1%です。

一方、米国で糖尿病が疑われるのは、米国人の 9.4% (3,030 万人) であり、実際に糖尿病と確定診断されるのはその 2/3 だと言うのです。

欧米人は肥満者が多く日本よりずっと糖尿病が多いと思っていたのですが意外です。なおインドでも糖尿病が多いのです。

これは日本やインドのように歴史的に長い年月、粗食を続けてきた民族は、代謝が低いカロリーでリセットされてしまい、わずかにそれを上回る食事をすると容易に糖尿病を発生するためのようです。

インパール作戦という logistic (物流補給) を全く考えなかった作戦がありました。以前、なにかの本でリーダーとして一番適さないのは「愚かで勤勉な人間だ」とあって、小生結構ギクッとしました。

声の大きい牟田口廉也司令官の大本営での演説に、参加者は「こんな作戦絶対無理」と思いながらもその場の空気で黙り込んでしまい作戦は決行されました。

その結果、惨敗、多数の餓死者を出しながらも牟田口司令官は責任を問われなかったのです。現在の日本で私達の会議でもこのような空気はないでしょうか？

ドイツ国防軍上級大将だったクルト・フォン・ハンマーシュタインは将校を、利口、愚鈍、勤勉、怠慢の 4 つで分類しています。

- ・利口で勤勉なタイプ：参謀将校に適する。
- ・愚鈍で怠慢なタイプ：軍人の 9 割に当てはまりルーチンワークに向く。
- ・利口で怠慢なタイプ：高級指揮官に向く。確信と決断の凶太さがあるから。
- ・愚かで勤勉なタイプ：いかなる責任ある立場も与えてはならない。

この最後の愚かで勤勉なタイプというのには、小生結構ギクリとします。
インパール作戦では愚将、牟田口司令官の指揮でビルマ（現ミャンマー）から
ミンタミ山系を越え、チンドウィン川を渡河し 2,000m 級のアラカン山脈を越えて
インドのインパールに攻め込み 26,000 の戦死者、30,000 の戦病者を出したのです。
退却路は飢餓により死者が累々と続き白骨街道と呼ばれました。
北から南に向かって、烈軍団、祭軍団、弓軍団の計 92,000 の兵力で、
各軍団は更に右・中・左突進隊に分かれて広範囲に進撃したのです。

食料の補給が困難なため兵士は皆 3 週間分の食糧を背負い、更に弾薬、銃を
持ちますから 1 人当たり 50kg にもなります。大砲も解体して兵士が背負います。
ジンギスカン作戦と称して運搬、食料に使うため、牛 3 万頭、ヒツジ・ヤギ 1 万頭を
連れて進撃しました。

しかしチンドウィン川渡河で牛の半数は流されてしまいます。また牛による山の
登り降りは無理でした。作戦初期で既に家畜の大半はいなくなりました。

兵士達の夢は「以前のように味噌汁と、お新香でご飯をたらふく食べること」でした。
日本人一般の当時の食事はそれほど貧しかったのです。
肉や卵など食べることは稀でした。日本人が毎日のように肉、魚を食べるよう
になったのはごく最近のことです。日本人も長い年月の粗食で代謝が低カロリー
にリセットされており、これをわずかに上回ると簡単に糖尿病を発症するのでしょう。

退却に成功して急に食事が食べられるようになり **refeeding syndrome** で
急死する兵士も多かったようです。野戦病院では手を動かさず
自分で食べるができない兵士の方が助かったとのことでした。
牟田口司令官は作戦中、一度も現場に足を運びませんでした。

以前、このインパール作戦に参加された方が外来患者さんにいました。
インドネシアのジャカルタで警察指導官をされていて、インドネシア人と
オランダ人のハーフの凄い美女と婚約しました。
ところが召集令状が来て、なんとガダルカナル作戦に従軍して生き残り、
その後インパール作戦に参加したとのことでした。

ガダルカナル作戦では米軍の機関銃に対し銃剣突撃を繰り返して惨敗、
残った兵士の多くが餓死しました。
その女性とはそれきり会うことはできなかったそうです。
ガダルカナルで軍医だった先生が西伊豆にいました。その方が手記を出版し
一部を頂きました。それによると密林に潜む日本兵に対し米軍は地図に柵目を
引いて各柵目に網羅的に砲撃していたようだとのことでした。

丁度、戦史に詳しい研修医が小生の後ろにいて、ガダルカナル、インパールの生き残りの患者さんという話を聞いただけで「胸が熱くなった」と言っていました。2000m級のアラカン山脈では雲が下に見えたとのこと。

数週前、EPA (Economic Partnership Agreement) でミャンマーから女性 2 名が当西伊豆健育会病院にヘルパーとして入職しました。

その一人は Myingyon の出身で弓軍団の退却路の町の出身でした。

無論インパール作戦の話は全く知りませんでした。

兵士たちの話ではビルマ (ミャンマー) 人たちは兵士たちにとっても親切だったとのこと。

現在の日本は飽食の時代です。

テレビで「大食い番組」を見ると、小生本当に何とも居たたまれない気持ちになります。

2015 年国連が立てた Sustainable Development Goals (SDGs) 17 のうち、1 番目と 2 番目の目標が次の二つなのです。

【持続可能な発展目標 (SDGs)】

- ・ SDG1 : 貧困を無くせ (No poverty)
- ・ SDG2 : 飢餓を無くせ (No hunger)

この総説によると 2 型 DM 患者の 1/4 は疾患に気付いていません。

気付かぬうちに網膜症、微量アルブミン尿症が始まります。

45 歳以上では 3 年に 1 回の検診を推奨です。

また 45 歳未満であってもリスク因子がある場合は検診を推奨です。

リスク因子とは 1 親等 (自分と親と子。自分の兄弟は 2 親等) に 2 型 DM 患者がいる場合や、人種としては黒人、ヒスパニック、アジア系、Native American です。

また 4 kg 以上の児出産者、肥満、心血管疾患、高血圧、高脂血症のある者も検診を推奨です。ただしスクリーニングしてもアウトカムは変わりません。

以前、西伊豆にいた ALT (assistant language teacher) に「黒人のことを何と言えばよいのか」尋ねたところ、大変敏感(sensitive)な問題であり、正式には African American と言うのだそうです。インディアンは Native American です。

以前、映画「ダイハード」の中で、刑事マックレーンに犯人から

「I hate niggers (俺は黒人が嫌いだ)」という看板を背負ってニューヨークのブルックリンを歩けと要求する電話のシーンがありました。

ALT の話だと、そんなことをしたら間違いなく殺されるとのことでした。

6. DM 症状に黒色表皮腫も。DM 診断は $A1c \geq 6.5$ or $FPG \geq 126$ or 食後 $BG \geq 200$ 。

今さらですが、DM の古典的症狀は多尿(polyuria)、多飲 (polydipsia) 、多食 (polyphagia) と体重減少です。

合併症は網膜症、腎障害、多発神経炎、インポテンス、繰り返す感染症です。

この総説に合併症として黒色表皮腫 (acanthosis nigricans) が書かれていたのには驚きました。よく肥満者で頸部、腋の下などが黒く色素沈着していますがあれです。これを見たら糖尿病も疑うとは知りませんでした。

推奨糖尿病診断法は $HbA1c \geq 6.5$ であることです。現在 $A1c$ は計測法が一定になり施設間のバラつきがなくなり信頼できるものになったのです。

その他に早朝血漿血糖 (Fasting Plasma Glucose) が最低 1 日あけて複数日で 126mg/dl 以上です。

126mg/dl とは随分中途半端な数字ですがモルで言うと 7.0mmol/L で区切りの良い数字なのです。

小生今まで全く知らなかったのですが血液を採取してそのまま置いておくと血球によりグルコースが消費されて 1 時間に 10mg/dl ずつ血糖が下がるのだそうです。ですから血糖採取時は NaF (フッ化ナトリウム) 入りのスピッツを使用して解糖を防ぐのだそうです。

また古典的症狀+食後ブドウ糖 200mg/dl 以上も糖尿病です。

経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) は 2 時間後血漿ブドウ糖 200mg/dl 以上が糖尿病です。

一方、前糖尿病(prediabetes)は $A1c$ $5.7-6.4\%$ 、空腹時血糖 $100-125\text{mg/dl}(5.6-6.9\%)$ 、OGTT2 時間後 $140-199\text{mg/dl}$ の時です。

7. 初期評価は心血管、神経、皮膚、足。BG, $A1c$,Tch,Cr,尿微量 alb/Cr, 肝機能、眼底。

初期評価は血圧、糖尿病合併症すなわち心血管系、神経、皮膚、足の観察を行います。

検査は血糖、 $HbA1c$ 、コレステロール、腎障害 (尿微量アルブミン/クレアチニン比、血清 creatinine) 、またスタチンを開始する場合や、脂肪肝の確認のために肝機能も調べます。

眼底も確認です。

8. 前糖尿病で運動 150 分/週、ダイエットで体重を 5-7%減らせ！コレステロール減らせ！

コレステロール低下は糖尿病全患者に推奨です。

前糖尿病状態（prediabetes）でダイエットと運動で 2 型 DM への進行を抑えることができ、これは RCT で証明されています。

平均 55 歳の耐糖能異常（impaired glucose tolerance）の肥満フィンランド人 522 人で体重 5%減により 2 型糖尿病への進展は 3 年で 23%から 11%に抑えられました。

また米国で平均年齢 51 歳、3,234 人の前糖尿病で体重 7%減少により糖尿病発生は 3 年で 22%から 14%に減少しました。

というわけで体重 5-7%減量は極めて効果的なのです。

驚いたのは糖尿病予防にメトフォルミンやグルコバイを予防的に飲ませる RCT が下記のように行われました。

それなりの効果はあるのですが、生活スタイル改善に較べて劣るそうです。

【メトフォルミン、グルコバイ予防投与の RCT】

- ・糖尿病予防プログラムでメトフォルミン 850 mg 2 回/日で 3 年で糖尿病は 29%から 22%減ったが、生活スタイル改善に較べて劣る。
- ・1,429 人の糖尿病予防プログラムで acarbose（グルコバイ）100 mg 3 回/日で糖尿病発症は 42%から 32%に減少。3 年間の相対リスク減少（RRR）は 25%。

DM のダイエット、運動に画一的なものはありません。

新規 2 型 DM 患者でダイエットは A1c を 2.25%減らしました。

34 の RCT で運動は血糖コントロールを有意に改善し腹囲を減らし血糖コントロール 血圧を改善しましたが、なんと体重と BMI は改善しませんでした。

9. 地中海食（全粒穀物、野菜、豆、オリーブ油、魚、トリ）摂れ。赤い肉、砂糖入り飲料避けよ。

この総説には食事の詳細は一切書かれていません。

The Lancet, June 7. 2014 に「2 型糖尿病の食事療法」総説がありました。

詳しくは当、西伊豆健育会病院ホームページの下記サイトをご覧ください。

日本の糖尿病基本食は 1965 年に米国を真似て 1 単位 80Kcal で作られました。

しかしこんなことは上記の Lancet 総説には一言も書かれていませんでした。

www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h26/conference-26_18.pdf

（2 型糖尿病の食事療法、The Lancet 2014, June 7. 2014、西伊豆早朝カンファ）

上記総説を一言で言うと「色々なダイエットがあるけど、どれもそれなりに有効なので、個人の好みで選べばよい」というものです。

「ひとそれぞれ好みはあるけど、どれもみんなきれいだね」という訳です。

ただし厳格な菜食主義 (Vegetarian, Vegan) は決して良好な血糖コントロール、心血管リスク低下には至らないのでやめておけとのこと。

菜食主義は低カロリーと結びついていることが多く、単独評価が難しいようです。西伊豆に来た ALT (assistant language teacher) の中には厳格な Vegan (ビーガン) の人もいて我が家に遊びに来ると家内が料理に大変困っていました。食べるものが限られるのです。ただデザートにはケーキだのチョコレートだのどっさりと食べるのには、なんだかなあと思っていました。

しかし様々なダイエット法のうち、血糖コントロール、インスリン感受性改善に最も有効だったのは地中海食だったとのこと。

地中海食要点は下記4つです。是非暗記して下さい。

【地中海食 (The Mediterranean diet) 要点4つ】

- ・摂取すべきは全粒穀物 (玄米、茶色のパン)、果物、野菜、ナッツ、豆、オリーブ油、魚、トリ肉。
- ・控えるべきは赤い肉、最悪は加工肉 (ソーセージ、ベーコン、ハム、ハンバーガー) と砂糖入り飲料
- ・適量のアルコール (男性で 22g、女性で 24g) は DM 予防効果あり。白より赤ワイン。
- ・食塩制限 6g 以下

なおアルコール 20g はビール 500ml、日本酒 180ml、ワイン 180ml、ウイスキー60ml 相当です。意外に飲んでいいんだなと嬉しくなります。森鷗外の独逸 (ドイツ) 日記を読むと、鷗外にはビールは 1.5ℓ が限界でしたが、同僚のドイツ人達はなんと 11-12ℓ も飲むと驚いています。

ライブチヒでは小生、家内とアウエルバッハ酒場でビールを飲みました。ここはゲーテのファウストの中に「ライブチヒなるアウエルバハの穴倉」として出てくる舞台です。また森鷗外も井上とここを訪れており、明治 19 年 1 月の独逸日記には「ギョオテのファウスト Faust を訳するに漢詩体を以てせば如何かとかたりあひ・・・」とあります。

壁に森鷗外、井上とファウストの悪魔メフィストフェレスを描いた壁画がありました。給仕の女性に「森鷗外の・・・」と言ったらすぐ壁画の前に連れて行ってくれました。

ゲーテは Göthe と綴りますが ö (o-ウムラウト) の発音は唇をオの形でエと言います。「ギョエテとは俺のことかとゲーテ言い」という川柳があります。

小生自身は外来では、糖尿病の患者さんには、まず夕食のみのローカーボ食（炭水化物を摂らない）を勧めています。これは酒飲みには大変簡単なダイエットです。夕食は炭水化物を摂らずに酒とオカズだけでいいからです。これだけで驚くほど A1c が低下してきます。

ただし朝も昼もローカーボにすると大変危険です。炭水化物を抜くのは夕食のみです。そして赤い肉（豚、牛）を避けて魚と鶏肉を中心にしてもらいます。最悪が加工肉（ソーセージ、ハム、ベーコン、ハンバーガー）と砂糖入り飲料であると言うと、大変驚かれます。そして毎日 21 分の運動（150 分/週）を勧めます。これは歩いて通勤してもらえばたいてい達成可能です。

10. A1c<7.0 で微小血管障害に効果出るのに 15-20 年かかる。老人は 8.0 以下で十分。

ほとんどの患者は HbA1c<8.0 で可です。7.0 以下で維持して心血管リスク減少には 15-20 年かかりますので American College of Physicians はほとんどの患者で 7-8% で可としています。

余命が 15 年ない時、強化血糖コントロール（A1c 7.0 未満）は意味がないどころか寿命を縮めることになります。

衝撃的だったのは 2008 年の ACCORD 試験です。

目標 A1c 6.0% 未満群と 7.0-7.9% 群を較べたところ、6.0% 未満群ではなんと全死亡率が 22% も増加したため途中で試験が中止されたのです。ガーン！！

以前、外来で 70 歳代男性の A1c を 8.0 位でコントロールしていたところ、「都会の内科専門医にかかりたい」とのことで紹介状を書きました。後でお話しをお聞きしたところ、「コントロールが悪すぎる」と大変怒られインスリンまで導入されて 6.0 代にされてしまいました。

2016 年の JAMA に「老人 2 型糖尿病の血糖コントロール」の総説がありました。

www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h28/conference-28_08.pdf

（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）

上記総説によると「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。しかし A1c が 9% を超えると多尿、脱水を起こす」とのことでした。9% 以上はペケです。

驚いたのは、老人で A1c が 6 代の場合、7.5 以上に引き上げよと言うのです。それにより polypharmacy を防げます。なるほどなあです。

A1c のチェックは年 4 回程度が合理的（reasonable）です。安定していれば 6 カ月毎です。

至適 A1c の各スタディの詳細は下記をご覧ください。

【至適 A1c のトライアル】

1) UKPDS (1998 Lancet, U.K.Prospective Diabetes Study)

UKPDS では A1c を 7.0%以下と 7.9%以下で比較した場合、7.0%以下では無症候微小血管障害は減るが、心血管死亡、有症状微小血管障害（視力障害、切断、腎不全）は変わらなかった。20 年フォローで心筋梗塞発症は 16.8 対 19.6/1000 人、死亡 26.8 対 30.3 人/1000 人だったが血糖コントロールには差がなくなっていた。

2) VADT (2009 NEJM, Veterans Affairs Diabetes Trial) は 1791 人の糖尿病の退役軍人、平均 60.4 歳、罹患期間平均 11.5 年、40%は心血管イベントありで、平均 A1c6.9%群と 8.4%群を比べた。心血管イベント、心不全、血管手術、切断等の primary endpoint に差はなく、全体死亡率、microvascular event 発生も差が無かった。15 年のフォローで強化コントロール群で死亡率低下はなかった (HR,1.02 【CI,0.88-1.18】。心血管疾患 (HR, 0.91 【CI,0.78-1.06】)。

3) ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes,2008) で米国の糖尿病患者 10,251 例（平均 62.2 歳、平均罹患期間 10 年、35%は心血管イベントあり）で、強化治療群は A1c6.0%未満、通常治療群は 7.0-7.9%を目標とした。その結果、前者は 6.4%、後者は 7.5%となった。しかし強化群で全死亡率は 22%増加したため途中で中止された（5.0%対 4.0%、P=0.04）。エンドポイント（非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死）に差はなかった。強化群で低血糖と体重増加が多かった。

4) ADVANCE(Action in Diabetes and Vascular Disease,2008)では糖尿病患者 11,140 人（平均 66 歳、平均罹患期間 8 年、32%は心血管イベントあり）で A1c は強化コントロール群で 6.5%、通常コントロール群で 7.3%。強化群で腎症は減少（4.1%対 5.2%、P=0.006）したが心血管イベントと死亡率に差はなかった。

1 1. 治療はまず 6-8 週ダイエット+運動、A1c 低下無ければ薬剤開始。

A1c 上昇患者はまず 6-8 週間ダイエットと運動を推奨です。

A1c 低下がなければ薬剤を開始します。

薬はメトフォルミン（メトグルコ、グリコラン、ジベトス、ジベトン）が第 1 選択です。

メトフォルミンはインスリンや SU 剤のような低血糖や体重増加が少ないのです。

特に体重が理想体重の 20%を超える患者は第 1 選択です。

ただし腎障害（GFR<30ml/分/1.73m²）や、心不全、肝障害では使えません。

Cr1.2~1.3 以上では使わないほうが無難です。

糖尿病の第2選択薬としてこの数年で SGLT-2 と GLP-1 受容体作動薬が浮上してきました。

これらは特に心血管死亡を低下させることにより全死亡率を下げます。

また腎障害を軽減します。

従ってメトフォルミンを内服できぬ場合はこれらの使用を強く推奨です。

GLP-1 の Liraglutide(ビクトーザ)は FDA(Food and Drug Administration)で減量に認証されておりとくに肥満患者でよいそうです。

GLP-1 受容体作動薬は肝代謝であり、添付文書には腎障害に対する注意は書かれていません。

一方 DPP-4 阻害薬は SGLT-2 や GLP-1 受容体作動薬のような心血管疾患に対する利点がありませんから相対的に地位が低下してきました。

SU 剤は低血糖、体重増加起こしますし心血管系の利点もありません。

チアゾリジン誘導体 (pioglitazone: アクトス、15 mg錠 62.8 円) は心不全、骨折リスクはありますが全体的な心血管イベントは増えません。

1 2. α グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進薬は食前投与。食事不規則患者に。

α グルコシダーゼ阻害薬は食前投与し食事時間が決まっていない患者によいとのこと。

acarbose(グルコバイ、50 mg錠 18.6 円)、miglitol(セイブル、25mg 錠 21.9 円)、voglibose(ベイスン、0.2 mg錠 31.5 円)があります。

速効型インスリン分泌促進薬 (nonsulfonylurea insulin secretagogues) には nateglinide (ファスティック、スターシス 30 mg錠 16.0 円)、mitiglinide (グルファスト 5 mg錠 22.7 円)、rapaglinide (シュアポスト 0.25 mg錠 33.4 円) があり食前投与です。食前投与なので食事時間が決まっていない患者に使えます。

1 3. インスリン初期量 0.1-0.2U/kg。2 型 DM では 3 回/日以上は普通不要。

内服薬で血糖コントロールできぬ場合にインスリンを開始します。

インスリンは biphasic、prandial、basal のどれが優れているとも言えませんが低血糖は basal insulin group で一番少ないとのこと。

インスリン開始で HbA1c は 1 - 2 % 低下します。

強化コントロールでは BG < 120 mg/dl を目標としますが低血糖と体重増加リスクがあります。

まず1日1回の注射で開始します。

低血糖が起こらなければ眠前1回のNPHかbasal analogue insulin+経口薬（metformin など）でコントロールできます。

インスリン初期量は典型的には0.1-0.2U/kgです。

2回/日必要な場合もありますがそれ以上の回数は2型糖尿病ではふつう不要です。しかし早朝血糖正常でもA1cが高値の場合は、食前インスリンが必要なことがあります。

インスリン量が多い場合は高濃度インスリン（U-500）使用も可です。

国内ではbasal insulinに使う持効型インスリンは、ランタス100U/ml、ランタスXR300U/ml(高濃度)、レベミル100U/ml、トレシーバ300U/3mlがあります。

basal insulinとGLP-1 receptor antagonistsの固定用量も可能で、インスリンよりも低血糖発作が少なく体重増加を避けられます。

14. 血圧130/80 or140/90以下。腎のためACE-IかARB使用多い。眼底1-3年毎。

高血圧は糖尿病合併症のリスク因子ですが140/90以下に比し120/80以下で糖尿病のアウトカムは必ずしも改善しないそうです。

しかしAmerican College of Cardiology and the American Heart Associationは130/80以下を推奨しています。

一方The American College of Physiciansは140/90以下を推奨です。

推奨降圧薬ははっきりしませんが、腎臓への効果からACE-IかARBを選ぶことが多いようです。

尿アルブミンは心血管疾患のリスクでありACE-I、ARBによる治療は末期腎障害への進行を遅らせます。SGLT-2も腎障害進行を遅らせます。

40歳以上のDM患者のほとんどはコレステロールを低下させる必要があります。スタチンで十分下がらぬ場合はezetimibe（ゼチーア）を追加します。

DM患者でaspirin投与で血管イベントが1.1%低下しましたが出血リスクが0.9%増加しその利益ははっきりしませんでした。

心疾患のある場合はaspirin 75-325mgを投与します。

眼底検査は1-3年毎定期的に行います。

15. 糖尿病性神経障害に三環系抗うつ剤、サインバルタ、テグレトール、ガバペン、リリカ有効。

糖尿病性神経障害には三環系抗うつ剤が RCT で有用でした。

眠前少量で開始し滴定 (titrate) します。抗コリン作用に注意です。

Duloxetine (サインバルタ)は FDA で糖尿病性神経障害に認可されました。

ただ肝障害やアルコール中毒では不適切です。

カプサイシンクリームは RCT で有用でした。灼熱感を生ずることがあります。

carbamazepine (テグレトール) , gabapentin (ガバペン) , pregabalin (リリカ) も RCT で有用でした。

坐骨神経痛に対し小生最近サインバルタを使用しております。

大変よく効く場合もあり坐骨神経痛によく武器を持てたと感じています。

以前はビタミン B12 やプロスタグランジン E1 製剤を出したりしましたが、効いたと思ったことはありません。

リリカ (pregabalin) は NEJM, March23, 2017 の「Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica」で 209 例の RCT により坐骨神経痛に対してはその効果が完全否定されてしまいました。

最近両下肢の強い坐骨神経痛を訴える 86 歳の老人が外来に来られました。

居合道 8 段の方です。サインバルタもリリカも無効で手術まで希望されます。

この総説に gabapentin (ガバペン)が書いてあったのを思い出して、ダメ元で処方しました。本日、小生ウォーキングしていたところ畑仕事をしていた

この男性に呼び止められました。なんと 1 錠内服しただけで疼痛は 4/10 に軽減したとのことで大変感謝され、こちらの方が驚きました。

それでは「2 型糖尿病総説」最重要点 15 の怒涛の反復です。

- ① 2 型 DM の第 1 選択薬はメトフォルミン。体重減らし低血糖起こさぬ。
- ② 中等度腎不全に使えるのはトザンタ、シュアポスト、SGLT-2、GLP-1。
- ③ 2 型 DM の第 2 選択薬は SGLT2 阻害薬と GLP1 受容体作動薬。
- ④ SGLT-2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬は心血管・腎障害を低下させる。
- ⑤ 45 歳以上で 1 回/3 年の糖尿病検診推奨。有リスク者は 45 歳未満でも推奨。

- ⑥ DM 症状に黒色表皮腫も。DM 診断は A1c \geq 6.5 or FPG \geq 126 or 食後 BG \geq 200。
- ⑦ 初期評価は心血管、神経、皮膚、足。BG,A1c,Tch,Cr,尿微量 alb/Cr, 肝機能、眼底。
- ⑧ 前糖尿病で運動 150 分/週、ダイエットで体重を 5-7%減らせ！コレステロール減らせ！
- ⑨ 地中海食 (全粒穀物、野菜、豆、オリーブ油、魚、トリ) 摂れ。赤い肉・砂糖飲料避けよ。
- ⑩ A1c<7.0 で微小血管障害に効果出するのに 15-20 年かかる。老人は 8.0 以下で十分。

- ⑪ 治療はまず 6-8 週ダイエット+運動、A1c 低下無ければ薬剤開始。
- ⑫ α グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬は食前投与。食事不規則患者に。
- ⑬ インスリン初期量 0.1-0.2U/kg。2 型 DM では 3 回/日以上は普通不要。
- ⑭ 血圧 130/80 or 140/90 以下。腎のため ACE-I か ARB 使用多い。眼底 1-3 年毎。
- ⑮ 糖尿病性神経障害に三環系抗うつ剤、サインバルタ、テグレトール、ガバペン、リカ有効。