

第7回多摩糖尿病先端医療研究会

～糖尿病治療の目的とは何かをもう一度考える～

2015年10月14日(水)

パレスホテル立川

NPO 法人西東京臨床糖尿病研究会議事録

第一部 「糖病薬物治療の Overview」

〈座長〉東京都立多摩総合医療センター 内分泌代謝内科 部長 辻野 元祥 先生

〈演者〉武蔵野赤十字病院 内分泌代謝科 部長 杉山 徹 先生

本日は、「糖尿病の治療の目的とは何かをもう一度考える」というテーマでディベートを用意していますが、その前におさらいとして、糖尿病の治療について振り返ってみたいと思います。

糖尿病とは、インスリン作用不足による慢性の高血糖を主徴とする疾患群です。それが続くと色々な血管合併症や諸々の合併症が引き起こされます。合併症には細小血管合併症と大血管合併症があり、細小血管合併症には網膜症・腎症・神経障害、大血管障害には、脳梗塞・心筋梗塞・末梢動脈疾患などがあります。日本人の死因を見てみると、1位はがんですが、2位、3位が心疾患、脳血管疾患です。これらは動脈硬化によって起こるものです。糖尿病によって動脈硬化などの血管障害が起りやすいわけですが、この2位と3位を合わせるとトップに近い死因になります。糖尿病の患者さんは様々な合併症があることで、健康寿命は15年短いと言われ、死亡率は1.8倍高く、心筋梗塞による死亡のリスクは2.3倍、非血管死のリスクではがんの死亡率が1.2倍、骨粗鬆症リスクは2～3倍に増えます。糖尿病は、静かな殺し屋、サイレントキラーと呼ばれるように、患者さんの命に関わる問題を自覚症状が目立たないまま進めてしまう疾患であるわけです。実際に糖尿病患者さんの平均寿命は男性で10歳、女性で13歳短いとされています。

糖尿病治療の目的は、血糖・体重・血圧・血清脂質の良好なコントロールにより合併症の発症・進展を阻止して、健康な人と変わらないQOLを維持し、寿命を確保することです。血糖コントロールが良い程、網膜症・腎症のリスクが低いことはわかっており、1型糖尿病でも血糖をコントロールすることで、網膜症・腎症・神経障害・大血管障害の合併症リスクが下がることもわかっています。生存率も血糖の良い人と悪い人とで差が出てきます。ただ、同じ目標血糖コントロールを達成した人の中でも、早い段階から達成した人と血糖が高い時期をある程度経てから血糖を下げた人では、その後の合併症の発症リスクには差が出てくるため、なるべく早く血糖コントロールを行うほうが良いことが分かっています。

糖尿病治療ガイドには、治療としてまず食事・運動・生活習慣を改善し、駄目なら内服薬・インスリン・GLP-1受容体作動薬等を使用し、それでも駄目なら様々な薬を併用し、それでも血糖コントロールが不良の場合は強化インスリン療法を行うと書いてあります。

これまでの糖尿病の治療薬の歴史ですが、最初はSU薬、その後BGが出てきて、その後に色々な薬が出てきました。α-GI、チアゾリジン、グリノド系、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、また最近になってSGLT2阻害薬が出てきました。現在では多くの種類の薬があります。インスリンも同様に開発されており、以前はレギュラーインスリンと中間型インスリンくらいでしたが、超速効型インスリン、持効型インスリンと増えてきたことで、より生理的に近いインスリン分泌を再現出来るようになりました。これまでの糖尿病治療の変遷を見てみると、昔はDCCT、Kumamoto Studyなどで血

糖を下げれば合併症リスクを抑えられることがわかったため、とにかく血糖を下げようとしていました。ただ、少し前に徹底した血糖管理を行った大規模臨床試験の結果で、HbA1c が良くなっても逆に死亡が増えたということが発表されました。低血糖が増えたことが関連しているとも言われていますが、そもそも何のために糖尿病の治療をしたのでしょうか。患者さんの治療目標は QOL の維持や寿命を確保することが目的であったはずなのに、血糖を下げることで死亡率があがってしまったわけです。

また、膵β細胞機能についてですが、糖尿病の発症時点で膵β細胞機能は半分に落ちていると言われていています。そこから血糖を下げようとして、SU 薬などを使うことで膵臓の機能はどんどん落ちる一方ということもありますので、現在では膵β細胞に過剰な負荷をかけないということも一つのキーワードになっています。

インスリン早期導入についても、膵β機能が温存されるというデータもあるのでなるべく早めにインスリンを使いましょうということも言われておりました。ただ、下げすぎも危ないということもあり、2013年の熊本宣言では分かりやすい数字として、合併症予防のためには HbA1c 7%未満を目指そう、低血糖が怖い人は 8%未満でいいだろう、という目標が出たわけです。ただし、HbA1c だけでみるのではなく、同じ HbA1c でも食後の血糖が高いなど血糖変動が大きい人では死亡リスクが高くなることもわかっているので、HbA1c は同じであってもなるべく血糖変動を小さくすることも重要とされてきています。

このようなことから、現在の考え方としては、なるべく低血糖を来たしにくい、肥満も来たしにくい、HbA1c だけでなく変動の少ない血糖を実現する、膵β細胞に過剰な負荷をかけない、ということを気かけながら色々な薬を選び、患者さんの個々の状態に応じたテララーメイドの治療を行うようになっていきます。近年の様々なインスリン製剤や内服薬の登場により、日本人の平均 HbA1c は段々下がってきています。ただ、体重は少し増えてきているので、これはまだ今後の問題になるのだらうと思います。

去年、2型糖尿病の患者さんでメトホルミンの後にインスリンを使うのかSU薬を使うのかを比べた論文が出ました。こちらの論文ではインスリンを使った患者さんの方が予後が悪かったという結果が出ました。早期インスリン導入による膵β細胞機能保護を目指したはずだったのに、それは何だったのか。これは後のディベートでも議論されると思いますが、もしかしたら高インスリン血症が心血管疾患などのリスクになるのではないかとということが言われています。また、内因性インスリンと外因性インスリンの違いという考え方もあり、インスリンを外から注射して体内循環をってから門脈・肝臓にたどり着くインスリンと、内服薬で膵臓から直接門脈・肝臓に届く自前のインスリンを増強させることに違いがあるのかもしれない。

またつい先日発表があったことですが、SGLT2 阻害薬のエンパグリフロジンでなんと心血管死が 38%、全死亡が 32%、心不全による入院が 35%、有意に減少したことが示されました。糖尿病治療薬の中ではびっくりするような結果でした。よく見ると HbA1c はそんなに良くなっていないのに死亡率が減っているので、HbA1c とは独立した機序があるのだらうと考えられます。

さて、私たちは何のために糖尿病の治療をしているのでしょうか。血糖を下げるのがゴールではなく、QOL を維持し寿命を確保したいということですよ。これだけ沢山のインスリン製剤、内服薬が登場した今、はたしてインスリン注射と内服薬どちらが本当に患者さんのために良いのでしょうか。もちろん個々の症例で違いますが、迷うことが多々あると思います。

糖尿病治療の本当の目的とは何なのか、最終的にその目的を達成するためにはどうしたら良いのかをもう一度考えたいということで、今回のテーマとさせて頂きました。

第二部 ディスカッション

テーマ『中程度インスリン分泌低下症例では、

内服薬を工夫するか、インスリン導入をするか？』

<座長>武蔵野赤十字病院 内分泌代謝科 部長 杉山 徹 先生

『経口血糖降下薬を薦める』

<演者>杏林大学医学部付属病院 糖尿病・内分泌・代謝内科 助教 炭谷 由計 先生
医療法人社団南山寿会 中島内科クリニック 副院長 中島 泰 先生

『インスリン導入を薦める』

<演者>熊倉医院 院長 熊倉 淳 先生
公立昭和病院 内分泌・代謝内科 医長 重田 真幸 先生

医療法人社団南山寿会 中島内科クリニック 副院長 中島 泰 先生

糖尿病の治療目的として一番大切なのは、健康な人と変わらない生活の質をいかに保つことができるか、ということです。私は、基礎代謝量や食事療法を研究テーマとしており、インスリン療法の恩恵のひとつは、炭水化物摂取を許容することで食事のバリエーションを増し、患者の生活の質の向上をもたらしたことはないかと考えております。その立場から、インスリンは非常に重要な治療手段として認識しております。一方で、インスリン療法が自己注射やコストなど様々な患者負担を強いていることも事実です。また、ここ 20 年間、治療技術の進歩により、糖尿病患者の心血管イベントや脳血管障害による死亡率は改善しております。しかし、いまだに糖尿病患者の寿命はと健康な人に比して 10~13 年あまり短く、まだまだ「健康な人と変わらない生活」は達成できておりません。

さて、本日は、①重症低血糖の回避、②心血管イベントの予防、③生活の質の改善、④治療中断の懸念、以上の 4 点についてお話したいと思います。

ACCORD Study 等によって、厳格すぎる血糖コントロールが逆に総死亡を増やすというネガティブなデータが示されました。インスリンを処方している医師は、当然、低血糖を起こさないように指導します。しかし、Leese GP(2003)の報告によれば、T2DM での重症低血糖の頻度は SU 剤が 0.9/人年に対して、インスリン療法で 11.8/100 人年とかなりの頻度

症例

68歳、男性 タクシー運転手
【現病歴】60歳時に糖尿病と診断され、内服治療開始。
過去にDPP-4阻害薬で発疹が出現したため、服用を中止したことがある。
1年前に当科を紹介受診し、栄養指導にてHbA1c 8.7→7.6%まで改善したが、ここ半年間はHbA1c 7.8~8.5%で推移。
【既往歴】特に無し
【家族歴】父が糖尿病(詳細不明)
【生活歴】
夜勤が中心、食事時間は不規則だが指示カロリーは概ね守っている。
飲酒:ビール500ml+α/日
喫煙:なし
【肥満歴】
以前は軽度肥満あり、食事療法にてBMI22程度に改善
【身体所見】
身長170cm、体重64kg、BMI 22.1、腹囲85cm
血圧134/86 mmHg、胸腹部所見:異常なし
【検査所見】
空腹時血糖 150 mg/dL、HbA1c 8.3%、
空腹時CPR 1.0 ng/mL、CPR index 0.67
AST 42 IU/L、ALT 62 IU/L、γGTP 94 IU/L
sCre 0.9 mg/mL、eGFR 65.7 mL/min/1.73m²
T-Chol 203 mg/dL、HDL-C 35 mg/dL、LDL-C 128 mg/dL、TG 198 mg/dL
【糖尿病合併症】
アキレス腱反射低下、自律神経障害なし、網膜症なし、
腎症2期(尿中Alb 55 mg/g Cre)、
IMTやや肥厚、baPWVやや高値
【現在処方】
グリメピリド0.5mg、メトホルミン750mg、
テルミサルタン40mg、アムロジピン2.5mg
クレステール2.5mg

となります。また、経済的な余裕がない患者さんの方が重症低血糖を起こしやすいという点も忘れてはなりません。

低血糖や心血管イベントについて、SU薬もしくはインスリン療法を比較したデータがあります(Gangii AS, 2007)。グリベンクラミドとその他のSU薬を比較し、グリベンクラミドでは低血糖発作が83%も多く、その頻度はインスリン療法と差がなかったと報告されています。グリベンクラミド以外のSU薬では、インスリン療法に比して低血糖発作が少ないと予想されます。グリクラジドやグリニドでは心血管イベントを増やさないという報告(Schramm TK, 2011)もあります。以上から、SU薬を適切に選択すれば、重症低血糖や心血管イベントのリスクが増加させることないと考えられます。

冒頭で申し上げたとおり、一番大事なのは「患者が長く元気に生活できるか」という点だと思います。Roumie CL(2014)は、メトホルミンへの追加治療としてインスリンとSU薬を比較したところ、総死亡率はインスリン療法が1.44倍高いことを報告しています。Zhang Y(2014)は、メトホルミンに効果不十分な患者に追加すべき薬剤を検証するべく、患者さんの健康度を含めた予後評価として質的調整生存率(QALY)をシミュレーションして報告しています。驚くべきことに、SU薬を追加してもDPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬やインスリンを追加しても、QALYに差はほとんどありませんでした。治療費を踏まえると、SU薬は他剤に対して質的調整生存率は劣らずかつ費用対効果に優れたセカンドラインの糖尿病治療薬であるということが示されました。私も注射製剤で治療している患者さんは少なくないわけですが、インスリン療法がSU薬に勝って糖尿病患者の生命予後を改善しているという根拠は得られていないのが現状と思われます。

我々は、しばしば糖尿病の治療中断に悩まされるわけですが、治療開始後コントロールを良好に維持できる患者さんとそうではない患者さんの差を検証すると、経済的な問題や治療への理解不足が治療中断の原因となっていることがわかります(全日本民医連医療部, 2014)。SU薬が容易で安価な治療であることは間違いありません。インスリン療法がSU薬と異なり、β細胞を疲弊させないことは重要なメリットです。しかし、現在の投与方法による外因性のインスリンでは、門脈内のインスリン濃度は増加しないことも忘れてはなりません。インスリンがSU薬に勝るの利点を持つことも事実ですが、患者さんにとっては難しい内容も含みます。必ずしも生命予後改善の根拠は乏しい点や治療の煩雑さを上回り、その知識を治療継続のモチベーションとするには、かなり患者さんの理解力を要すると考えます。

今回提示されている患者さんの職業はタクシードライバーですが、夜勤も多く食事時間も不規則であることから、シンプルな治療を提示した方が治療継続できるのではないかと思います。インスリン分泌は確かに弱いですがSU薬を適切に選べば、臓器への負担や様々なリスクを軽減して治療を継続することは可能と考えます。未だに我々は正常な血糖コントロールを達成しうる治療法を獲得しておらず、患者さんの生活を鑑みてよりよい治療法を選択するしかありません。我々が得ているデータから総合的に考えると、インスリン療法がSU薬に勝るという根拠を十分に示せていません。重症低血糖に関して、SU薬を適切に選択すればリスクを低下させることは可能です。QOLを考えた場合、インスリン療法はSU薬に対し費用対効果に劣っていますし、この患者さんにインスリン療法をいきなり提示して受け入れていただけるかは疑問です。患者さんが治療継続できるかどうかは非常に大きな問題であり、不規則な生活の中で自己注射を継続するには困難を伴います。私は、この患者さんの現時点での治療選択として、SU薬を調整する、グリニドを用いてみるなど、インスリン療法に踏み切る前にためす他の選択肢がまだまだあるのではないかと考えます。

公立昭和病院 内分泌・代謝内科 医長 重田 真幸 先生

本例のように当初有効であった治療を継続していても良好な血糖コントロールを維持できない事はしばしば経験されますが、早期インスリン導入を薦める立場でお話したいと思います。

インスリン導入と一概にいいましても、その最初の障壁は注射への抵抗感から治療を拒否されるケースがあると思います。インスリン療法への心理的障壁についての実態調査によると、患者さんが治療について正しく理解できていないことがインスリン治療を拒否する理由であると言われてしています。丁寧な説明・理解のうえでインスリン導入がなされれば約 5

割の患者さんがインスリンをもっと早くに始めていれば良かったと答えています。

さて、HbA1c が 6~7%程度の患者さんでは夜間の血糖は抑えられており朝食の食事摂取に応じて血糖が上がっていくのに対して、8%以上の患者さんでは夜間から早朝にかけての血糖も概して高値であることが多数の CGMS データからも確認できます。実際に HbA1c に及ぼす空腹時血糖値と食後血糖値の寄与率のデータを見てみますと HbA1c が比較的低い場合には食後血糖をコントロールすれば HbA1c が下がっていくものの、HbA1c が高めの患者さんでは空腹時血糖を改善しない限り HbA1c は改善しないという結果が示唆されています。1日のスタートである早朝空腹時血糖が高いと日中の血糖コントロールが中々つかないことは日常臨床でよく経験されます。HbA1c8.3%の本症例も空腹時血糖の確実な改善効果が得られるインスリン治療を選択することで、最終的には食後高血糖の是正も確実に得ることができると考えられるわけです。

仮に経口糖尿病薬で粘った場合を想定してみます。新規発症 2 型糖尿病患者さんに SU 薬、メトホルミン、チアゾリジンと投与した研究では、いずれの薬剤も年数を重ねるごとに無効例が増えていくのですが、このうち SU 薬による無効例はより多い傾向にあります。UKPDS における新規発症 2 型糖尿病における膵β細胞の経年的変化を見た報告でも、本症例のような非肥満例に SU 薬を追加することによる膵β細胞機能の回復はあくまで一時的なものであり、程なくして再び低下していくことが知られています。DPP-4 阻害薬など経口糖尿病薬の発展はあっても膵β細胞機能の低下という根本的な要因に対する効果はあくまで限定的ではないかと考えます。

確かに経口糖尿病薬の進化により「粘る」ということも不可能では無いわけですが、患者さんに「粘る」治療を奨めることによるデメリットについても考えてみます。例えばインスリン導入までをギリギリ「粘る」ことによって導入時の HbA1c が高くなってしまった場合、その後に HbA1c6.5%未満を維持出来る割合は低くなると言われています。また、中国で行われた新規発症 2 型糖尿病患者を対象に行われた研究では、初期治療において経口糖尿病薬に替えて 2 週間だけインスリン治療を行っただけで、1年後においても目標 HbA1c を維持出来る割合が増える事を報告しています。特にインスリン群では初期のインスリン分泌反応が 1 年後も維持されていたのに対し、経口糖尿病薬群では有意に低下していたことも示されており、早期にインスリン療法を行う事は膵β細胞の回復及び維持、ひいては良好な血糖コントロールの維持に対してより有利であることを示唆しています。

最後に、杉山先生の症例提示でありました、心疾患、又は全死亡の割合がインスリン群で SU 群より有意に増えたというデータについて、この論文をそのまま臨床現場において早期インスリン療法を否定する根拠とすることは出来ない事についてお話ししたいと思います。この論文では確かにインスリン群で累積発症率が増えてはいるのですが、増えているのは原因を特定できない全死亡率でした。心筋梗塞、脳梗塞、心血管死等は差を認めていませんから心血管イベントリスクをインスリンは SU 薬より有意に増加させたとは示されておりません。また、平均 BMI は 33 となっており日本人の一般的な糖尿病患者さんとは患者タイプもだいぶ異なっています。そもそもこの研究は後ろ向き研究を基にしていますので「インスリンを使わざるをえなかった人」、「SU 薬で管理可能だった人」という選択バイアスを完全に無作為化出来ていないという弱点があります。この弱点を補正するために人種、血圧、脂質データなどを統計学的手法で一致させて比較してはいますが、どこまで一致させたかについて論文上は記載されていませんでした。血糖管理には経済的な要因や、生活習慣等の多種多様な要素が影響していますので、この論文では可能性については言及できてもインスリンを否定する根拠とするには難しいと考えられます。

杏林大学医学部付属病院 糖尿病・内分泌・代謝内科 助教 炭谷 由計 先生

私からは内服薬をどのように工夫したら良いのかを中心にお話させていただきます。2 型糖尿病患者はβ細胞の機能低下をしています。であれば早期にインスリン療法を開始すればよいという疑問が生じます。

Treat-to-Target trial では BOT が有用であることを示唆しています。この中ではグラルギン 1 日 1 回注射によって 24 週間の間に HbA1c が 8.6%から 7.0%まで改善したといわれています。空腹時血糖値を 100mg/dl を目指して積極的に投与量を調整をした結果です。BOT で目標空腹時血糖値に向かって適切な投与量の調節ができれば良好な血糖コントロールができるということです。このデータは 2 型糖尿病患者約 7000 名の使用の実態調査になります。ここからわかることは、インスリン治療をしている患者さんで 6 ヶ月以降の HbA1c の推移を見てみると、JDS 値ですが 7.0%から 7.5%であることがわかります。本症例の HbA1c が NGSP に直すと 8.0%から 8.5%に近いことから、インスリン導入後 6.5%未満への達成率がたった 25%です。また 6.5%未満達成率と投与回数に関連データを見ると 17%しか達成できていませんでした。せっかくインスリンを導入しても 1 日 1 回から 2 回の注射では良好な血糖コントロールを達成できる可能性が決して高くないと言えます。

今回のような不規則で夜間勤務があるような症例では SMBG 測定をどれくらいしてもらえるか、自己注射をスキップせず毎日できるかが疑問として挙げられます。インスリンがある程度保たれているので、前向きに考えて急いでインスリンを導入しなくても現段階では血糖降下薬でコントロールするのが良いのではないかと考えます。では実際にどのような工夫ができるかですが、SU 薬無効がありますが 15 年間の成績を見ると、SU 薬治療群もインスリン治療群も HbA1c も段々上がってきてしまい 15 年でもほとんど変わりません。非肥満群での検討では 3 年ではあるがインスリン治療群と SU 薬治療群もほとんど同等でした。SU 薬、ピオグリタゾン、メトホルミンの 3 剤を比較するとはじめ 2 年で β 細胞機能が一時的に少し良くなるが悪化、HbA1c も上がります。詳しくみると対象者は BMI は 30、薬剤はグリベンクラミド 2.5mg 単剤で長年治療しています。実臨床ではこのような使われ方はされません。SU 薬の悪い使い方とを考えていただいて実際の使い方を考えると、SU 薬は少量にとどめ β 細胞に優しいインスリン節約系の経口薬を併用することにより β 細胞の悪化は防げます。また SU 薬を使うと肥満になるといわれています。グリベンクラミドとグリメピリドの比較ですが 1 年間の追跡調査でグリメピリド 2mg ちょっと使用で体重が増えるどころか全体的には減っていることがわかりました。少なくとも少量の SU 薬ではインスリン抵抗性の悪化や β 細胞の更なる悪化は少ないように思います。

本症例では SU 薬がどのくらいの期間使われているかは不明ですが、幸いに 0.5mg しか使っていないので継続しながら次の一手として、インスリン節約系の薬剤を併用を考えます。選択肢は BG で現在 750mg 使用しているので効果を見ながら増量していくことが有効です。HbA1c でみると 750mg から 1500mg まで増やすことにより HbA1c を 0.7%から 1.2%下げます。空腹時血糖も 15mg/dl から 30mg/dl くらい下げることができます。BMI 別で HbA1c 変化量を見てもほとんど差がないことがわかっています。メトホルミンは BMI に関わらず効果が期待できます。

次に考えられるのは α -GI で SU 薬や BG と併用すると HbA1c は 1%下げることができます。SU 薬や BG は食後血糖降下は不十分なので α -GI を併用することにより血糖改善、インスリン節約効果が期待できます。メトホルミン 1500mg、ミグリトール 150mg を併用することにより更に HbA1c を下げることができます。高用量のメトホルミンに α -GI を併用することによりインスリン分泌の節約効果も期待でき β 細胞に優しい治療です。賛否両論ありますがチアゾリジンを使用することも検討できます。国内の報告では SU 薬を半量にして低用量のピオグリタゾンを併用することによって HbA1c が 7%台から 6%台へ低下、結果 SU 薬を減らすことができました。またチアゾリジン一般的に言われている抗動脈硬化も期待できるので併用薬として検討できます。中等度インスリン分泌低下なのでグリメピリド 0.5mg では十分な血糖コントロールが期待できない可能性があるので 1.0mg まで増量するか、グリニドに切り替えることも検討できます。グリニドで特に注目したいのがレパグリニドです。メトホルミンに対してレパグリニドは大血管症予防効果がほとんど同等であることが報告されています。症例は少ないがグリメピリド 0.5mg からレパグリニド 1.5mg に切り替えると HbA1c が改善するとされています。

まとめになりますが、まずはインスリン節約系薬剤を併用します。メトホルミンをまずは 1000mg に効果を見て 1500mg

に増量します。α-GIも効果を見ながら1日1回~3回併用、またはピオグリタゾン併用します。それでも改善しない時はインスリン分泌促進系としてグリメピリドを1mg増量する、あるいはレパグリニド0.5mgを1日2回から3回段階的に効果を見ながら増やします。ただ、経口薬の数が増えるので配合剤もうまく活用する手もあります。降圧剤やスタチンも服用しているのでそちらの配合剤もうまく活用することも一つの手であると思います。

熊倉医院 院長 熊倉 淳 先生

私は次のことに注目しました。まずは罹病期間8年、BMI22です。UKPDSにおいて糖尿病発症時にはインスリン分泌能が50%にまで低下し、その後も徐々に低下していくことが知られています。私は東京医科大学病院の健診データで、糖尿病を発症した方をBMI25以上、未満で分け、糖尿病発症前後のインスリン分泌の推移を見ました。BMI25以上では発症4年前はHOMA-β100%、発症時60%、発症4年後は50%とUKPDSのインスリン分泌低下の予想直線にほぼ合致しましたが、BMI25未満では発症前4年、発症時は50%とインスリン分泌能が低く、発症後4年で40%とさらに低下していることがわかりました。本症例も罹病期間8年、BMI22であり、“インスリン分泌はかなり低下しているのだろう”ということが想像できます。

次に血中Cペプチド、Cペプチドインデックス(CPI)です。Cペプチドはインスリンとともに膵臓から分泌されるため、インスリン分泌の指標となります。インスリン分泌は血糖値に影響されるため、血糖値で補正して指標にしたものがCPIです。CPI1.2以上であれば食事・運動療法に内服薬でコントロールされることが多く、CPI0.8未満ではインスリン治療が必要であると言われています。本症例はSU薬を使用しているにもかかわらず、CPI0.67と低いためインスリン治療が勧められます。

次は空腹時血糖、HbA1cです。フランスモンペリエ大学のMonnier先生は、HbA1c7%前後の時は空腹時血糖は低値であるが食後高血糖があり、HbA1c8%以上では1日中血糖高値であると報告しています。HbA1c7%前後では食後血糖を改善すること、HbA1c8%以上では空腹時血糖を下げるのが重要となります。今回はHbA1c8.3%であり、空腹時血糖を下げるBOT療法が良いと考えられます。

タクシー運転手であることも重要です。2013年6月に道路交通法が改正され、無自覚性の低血糖を起こしているにも関わらず運転免許の取得、更新を行った場合、1年以下の懲役または30万円以下の罰金となっています。HECサイエンスクリニック看護師の調査では、インスリン注射、SU薬の方のどちらも運転中に低血糖を経験していました。横浜みなと赤十字病院救命部の先生は、低血糖で搬送された方のうち、低血糖脳症による後遺症は75歳以上のSU薬内服者に多かったと報告しています。インスリン治療を行うときは、自己血糖測定を行うことが保険で認められています。運転する前に血糖を測定、記録を管理し、不測の事態に備えて糖質を含む食べ物を準備しておくことが自分を守ることになります。

ディベートセッション

中島先生：インスリンを否定するつもりはありませんが、今でなくて良いのであろうと考えます。インスリンをどうしても使わないといけないう根拠が揃わなくなってきたと感じます。

患者さんの立場で質問します。膵臓を守る、心臓病が減るかもしれないということが言われていますが、実際長生きできるのでしょうか。例えば、生きていうちに親を海外旅行に連れて行きたいので、お金を貯めないといけないう患者さんがいます。その患者さんは治療費が高いなあ、と感じています。実際主治医の先生の薬剤選択で毎年10万、20万円違う可能性もあります。また、SMBGをするかしないかでも変わり、SMBGの頻度によってもコストは変わります。インスリン治療を行う際、治療費が高騰するに見合うだけの治療効果があるというデータはありますか。

炭谷先生：インスリンを導入するなら BOT ということで低血糖が非常に少ないインスリン療法ということは僕も認めるところです。しかし、タクシーの運転手のように夜勤のある不規則勤務の方は持効型インスリンを開始したら、どうやって HbA1c をコントロールすれば良いか、そういった方法を先生方はどのように考えていますか。インスリンをはじめたら、どのように目標の血糖値までコントロールしていきますか。

重田先生：血糖コントロールと言う観点で我々は患者さんを診ますが、患者にもそれぞれの価値観があります。両親を海外旅行へ連れて行ってあげたいと言われたら、「おう、行ってこい」と言います。ただ、まずインスリンを使うメリットや医療費などをきちんと説明し、理解を得ることが大事。その上で何を優先すべきか、はその人の人生の価値観になるので、その場合には内服をお勧めします。ただインスリンの必要な方にはその含みを持たせます。

タクシー運転手などの不規則勤務の方への導入については、今回は積極的に導入したい症例ですが、血糖コントロールをせざるを得ない状況の患者さんはたくさん経験すると思います。急性代謝失調を来さないことを目標にインスリンを導入することがほとんどだと思いますが、BOT をしても低血糖を起こさない程度にきちんと仕事ができ、生活できることが重要でありゴールになれば良いと考えています。タクシー運転手の場合、お客さんを乗せている間に低血糖になり事故を起こすということを回避する必要がある。その責任の下、業務前あるいは昼食前に血糖を測定するよう指導しています。小まめに測定できるようにし、私は測定するだけでなくノートに記入してもらおうよう指導しています。なぜなら、お客さんを乗せているときに万が一事故を起こしたとしても、ノートがあることで業務中にも血糖管理を行っていたという証明になります。それにより患者さんも前向きになり、安全に業務が遂行できるような方向に持っていきます。

熊倉先生：お金の面では、高額医療の申請もあるので払う限度も決まってきます。海外旅行にも連れて行ってもらう大丈夫ですが、そのときは考えます。また、タクシーの運転手にインスリンや SMBG をやってもらうのは、アンケートで低血糖で事故を起こした話を聞くと、段々と視野が狭くなっていくのがわかるとか、スピード感覚がなくなる、高速を走行中でもまっすぐな細い道を走っている気がするというような話を聞いたことがあるので考えてみると、運転前に血糖測定してもらうことが重要です。また他の人の体験談を話してあげると同調してきっちりやってくれる人もいます。

中島先生：実際にインスリンは早期導入が良いと思いますが、総死亡率を残念ながら下げられません。膵臓を守っても心臓を守れない、インスリンを導入したから長生きできるというエビデンスがありません。患者さんに対してインスリンがいいですよという根拠がないのではないのでしょうか。また、SMBG は医療機関が持ちだせば、内服薬でもやってもらえます。SMBG のためにインスリン導入する、は成り立たないのではないのでしょうか。

炭谷先生：高額医療費ですが、現役ドライバーなので自ら申請は厳しいのではないのでしょうか。また、BOT は空腹時血糖がわかってこそ生きてくる治療だと思います。夕食などがいつ取れるかわかりません。タクシー運転手さんから良く聞くのは、夕食を食べられずそうこうしているうちに終電ラッシュをむかえて落ち着くのが 2 時、3 時ここで夕食を取ります。そうするとどこが空腹時なのか?とわからず、BOT 自体は有効であっても、この患者さんには自己血糖測定できても難しいのではないのでしょうか。

重田先生：この患者さんの場合、68 歳で、eGFR が 65.7、メトホルミンを既に飲んでいますが。今後を考えるとまもなく 70 歳を超えると経口薬をどう調整していくかが非常に重要です。薬を調整しながらインスリンを導入するのは先々を見据えると今導入してもよいのではないのでしょうか。シフトワークの場合どこが空腹時血糖なのかということですが、就寝もされるので起床時を空腹時血糖とすると思います。打つタイミングが、という話もありましたが、今はトレシーバのようなインスリンもあるので、昔ほど制約はないのではないのでしょうか。

熊倉先生：空腹時は考えながらやっています。低血糖起こさない程度にインスリン量を持っていくのが重要で、食事時間が多少ずれても上手く調節すれば大丈夫です。

杉山先生：では次に、経口薬チームに対しての質問をインスリンチームお願いします。

重田先生：高齢になり、腎機能も低下しているので糖尿病薬が多岐にわたるといのがデメリットになるのではないのでしょうか。高圧薬やその他の薬も追加される可能性があり、ポリファーマシー問題やメトホルミンの扱いがあり経口薬で推すのは無理があるのではないのでしょうか。

熊倉先生：高齢になると薬をどんどん減らしていきたいと思いますが、薬を増やしていくと困るのではないのでしょうか。DPP-4 阻害薬も使えなくなると次にどの薬の薬を使うのでしょうか。

炭谷先生：2 年後を見据えてインスリンをということですが、その頃にはおそらくドライバーも引退されていると思います。夜勤もなくなり、規則正しい生活が送れるようになります。食事バランスよく時間もできて運動療法などもできるようになるのではないかと考えます。仕事ではコンビニ弁当が多かと思いますが、是正されれば経口薬も一時的に増えるかもしれないが、減らすことも考えられます。インスリン手技や SMBG の手間を考えると、経口薬を食事に合わせて服用の方が患者さんからしたら楽なのではないのでしょうか。

中島先生：外来に来て 1 年なのでインスリンを導入するにしても、もう少し患者さんにインスリンを知ってもらう時間も必要ではないのでしょうか。

熊倉先生：インスリンについてじっくりと説明をしてあげれば待つ必要はありません。経口薬を食前、食後で服用する方が面倒くさいのではないのでしょうか。インスリンも服の上から打てば良いのでそこまで大変だとは思いません。

重田先生：2 年後にリタイアされてからインスリン導入してもよいとは思いますが、危惧することは経口薬で粘ることによってβ細胞機能などが疲弊し、インスリンを導入するころにベーサル 1 回打ちでは間に合わなかった、ということがあるかもしれないので今導入を受け入れてもらい、波に乗ってしまえばよいのではないのでしょうか。

炭谷先生：経口薬であれば簡単に服用できるのでそれが守れないのであれば、医師が指定した時間に SMBG をするのはもっと無理ではないのでしょうか。α-GI を食事と一緒に飲めない人は注射もなかなかできないのではないのでしょうか。

熊倉先生：α-GI をいれると食後血糖だけを下げます。フランスの Monnier 先生が言っていた寄与率を考えますと、HbA1c 8% で食後血糖を下げるより、空腹時血糖を下げるの方が重要ではないのでしょうか。α-GI はあまり使いたくありません。

炭谷先生：空腹時血糖よりも食事後の過血糖を抑えインスリン分泌を節約していきます。空腹時をきちんと下げるのであれば、しっかり空腹時を測定してインスリンを調節しないと目標に到達せず体重が増えてしまうのではないのでしょうか。

杉山先生：どちらが答えというわけではありません、わざと迷う症例を考えてこの会を企画しています。糖尿病の治療をどのようにしていくか、何を指して治療をするのかをもう一度考えていただくことが目的でした。糖尿病治療をもう一度考える良いきっかけになったのではないかと思います。



