

臨床研修医のための内科セミナー2009

CaseⅣ: 病棟での高血糖管理例

新潟大学医歯学総合病院

腎臓・高血圧・糖尿病内科(第二内科)

竹田徹朗

入院後経過

■臨床経過: 糖尿病初回教育および**糖毒性解除**目的にて入院となった。入院後、食事療法(1,600kcal/日)、運動療法(リハビリメニュー)および内服薬継続にて、早朝空腹時血糖値は160mg/dL前後であったが、夕食前の血糖値は100mg/dL前後まで低下しており、オイグルコン2.5mg(朝夕2回に分服)へ変更した(表)。食事・運動療法徹底の効果もあって、体重は入院後2週間で3kg減少し、血糖値も急速に改善し、退院となった。

■治療内容: 食事 1,600kcal/日、運動 毎食後1単位; 3単位/日、

薬物

第1～6病日 オイグルコン(2.5mg 1x 朝)、

第7～10病日 オイグルコン(2.5mg 2x 朝・夕)

アクトス30mg/日、

グリコラン750mg/日は同量で継続

血糖値	朝前	昼前	夕前	眠前
3日目 オイグルコン2.5mg 朝1回	167	170	94	222
10日目 オイグルコン2.5mg 2x(M,A)	124	74	115	192

① 薬剤を増量、追加するも血糖コントロールが改善しない患者

■42歳 男性

■紹介目的:血糖コントロール ■生活歴:特記事項なし ■既往歴:特記事項なし ■家族歴:DM(-)、HT(母)

■現病歴:20歳代より、高血圧を指摘されるも放置。35歳時の会社検診にて、空腹時血糖高値(FPG 121mg/dL)を指摘され、二次検診での75g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)で、2時間血糖値226mg/dLにより、糖尿病と診断された。近医で食事療法のみにて経過観察され、HbA1c 6%前半であった。しかし、食事療法が守れず、徐々に体重が増加し(過去最高体重の72kg)、HbA1cも上昇傾向(HbA1c 7.6%、FPG 156mg/dL)となり、グリベンクラミド(オイグルコン)1.25mg/日、ピオグリタゾン30mg/日(アクトス)が開始され、HbA1c 6%台、FPG 120mg/dL前後と血糖コントロール改善傾向となった。しかし、3交代制勤務のために食事摂取時間が不規則なこともあって、しばしば低血糖を自覚し、間食をするようになり、体重は増加し、血糖コントロールも悪化した。HbA1c 8%台、FPG 170mg/dL前後と血糖コントロール不良な状態が持続するため、オイグルコン2.5mg/日へ増量、グリコラン750mgが追加されたが、血糖コントロールの改善がないため、当科紹介受診となった。

■内服薬:オイグルコン2.5mg(SU-グリベンクラミド)、アクトス30mg、グリコラン750mg(BG)、ディオバン80mg(ARB)

■現症:身長:157.1cm、体重:69.8kg(BMI:28.3)、BT:36°C、腹囲:98cm、BP:132/84mmHg、PR:72/min、整。眼底、胸部、腹部、四肢に異常所見を認めず。神経学的所見では、振動覚は正常であるがアキレス腱反射は軽度低下していた。

■検査所見:尿:糖(-)、蛋白(-)、ケトン体(-);血算:WBC 8,500/ μ L、RBC 460万/ μ L、Hb 14.4g/ μ L、Ht 43.0%、Plt 21.3万/ μ L;生化学:TP 7.9g/dL、Alb 4.9g/dL、AST 42 IU/L、ALT 47 IU/L、 γ -GTP 66 IU/L、TC 256mg/dL、TG 112mg/dL、HDL-C 60mg/dL、LDL-C 90mg/dL、BUN 17mg/dL、Cre 0.6mg/dL、糖代謝関連:FPG 177mg/dL、IRI 10.2 μ U/mL、尿中CPR 108.3 μ g/day、HbA1c 7.4%

糖尿病に関して抽出すべき事柄

年齢 性別 プロブレム 現在服用中の薬剤	身体所見 1)BMI 2)腹囲 3)血圧 4)その他	血液検査所見 1)FPG 2)HbA1c 3)IRI 4)TC 5)TG 6)HDL-C 7)LDL-C	尿検査所見 1)糖 2)蛋白 3)ケトン体 腎機能 4)BUN 5)Cre
42歳、男性 2型糖尿病 糖尿病神経障害 高血圧 3交替勤務 オイグルコン2.5mg アクトス30mg グリコラン750mg ディオバン80mg	1)28.3 2)98cm 3)132/84mmHg 4)振動覚は正常、アキレス腱反射は軽度低下 5)特に異常なし	1)177mg/dL 2)7.4% 3)10.2 μ U/mL 4)256 mg/dL 5)112mg/dL 6)60mg/dL 7)90mg/dL	1)ー 2)ー 3)ー 4)17mg/dL 5)0.6mg/dL

■問題:退院後の治療方針として最も適切と考えるものを1つ選びなさい。

A:現在の経口血糖降下薬を継続する

B:アクトスあるいはグリコランを中止する

C:オイグルコンを他のSU薬へ変更する

D:オイグルコンを α -GIへ変更する

E:オイグルコンを速効型インスリン分泌促進薬へ変更する

◆一般内科医の回答例

- 低血糖を生じたことが悪化につながっている。その対策として、速効型インスリン分泌促進薬への変更で、リスクを減少させられると考える。
- 食事・運動療法を続けてもらい、投薬はまず今のままで経過をみたい。
- α -GIが望ましいが、強力なSU薬であるオイグルコンをいきなり中止すると高血糖をきたすと考えられるので、あくまでSU薬を減量中止するための過渡期として、インスリン抵抗性改善作用を併せ持ったインスリン分泌刺激作用のマイルドなSU薬であるアマリールに変更し、体重の減量の進行とともにSU薬も減量し、さらに中止にもっていく。

■解説■

速効型インスリン分泌促進薬とSU薬は、ともに膵β細胞を刺激することで、インスリン分泌を促進する。しかし、速効型インスリン分泌促進薬のインスリン分泌促進作用は、速効性で短時間型であるのに比して、SU薬は遅効性で長時間型である。速効型インスリン分泌促進薬は、血漿中への吸収と消失の速さ、SU受容体との結合力の弱さの反映として、血漿インスリンの分泌促進、血糖降下作用の発現が早い。これに比較して、SU薬は膵β細胞を刺激してインスリン分泌を増加させ、門脈内インスリンレベルを上昇させるものの、2型糖尿病のインスリン追加分泌の欠如を改善することはできないと考えられている。同じインスリン分泌促進薬でも、SU薬はインスリン分泌の底上げ効果を狙ったものであり、速効型インスリン分泌促進薬は食直前投与によって、食後に必要なインスリンの追加分泌のみを補うものであると考えられる。今回の症例から学ぶべき事は、症例ごとに違うであろう薬剤選択の重要性である。同じインスリン分泌促進薬であっても、速効型インスリン分泌促進薬とSU薬では性格が全く異なるため、その適応症例を誤らないことが重要である。本例でもわかるように、SU薬では比較的問題になりやすい体重増加や低血糖発作などが、速効型インスリン分泌促進薬ではその作用機序から考えても起こりにくいと思われる。

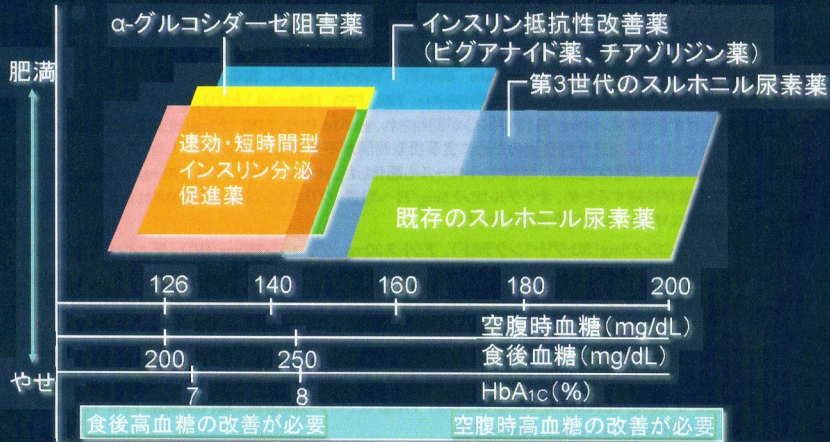
本例のような肥満を伴った糖尿病患者では、生活習慣改善に根ざした肥満の解消が第一であることは言うまでもなく、安易なSU薬の使用や増量は絶対に慎まなければならない。なぜなら、SU薬投与が高インスリン血症を増強させ、異常な空腹感を招き、肥満を助長することもしばしばであり、本例のように、いったん見かけ上の血糖低下は得られていても、インスリン抵抗性を解除できず、SU薬の増量を余儀なくされるという悪循環に陥ってしまうからである(→2次無効)。糖尿病治療の基本は、「生活習慣の改善」であり、低血糖を発現させず、良好な血糖コントロールを実現させるためにも、生活習慣の改善は非常に重要です。入院中は良好な血糖コントロールが得られていたのに、退院後は、自己管理が難しくなり、入院中と同じ治療であったにも関わらず、再び悪化することも少なくありません。

糖尿病治療にあたっては、臨床的根拠も考慮しながら、臨床経過、患者背景および病態を十分に検討して、治療方針、特に薬剤の選択を決定することが重要であると考ええる。

■臨床経過: 肥満を認め、HOMA-R、尿中CPRなどの検査結果より、インスリン抵抗性が存在する。入院後、食事療法(1,600kcal/日)、運動療法およびオイグルコン<2.5mg/日、朝1回内服>にて、空腹時血糖値は160mg/dL前後であったが、夕食前の血糖値は100mg/dL以下まで低下しており、オイグルコン<2.5mg/日、朝夕2回に分服>へ変更した。食事療法および運動療法徹底の効果もあって、体重は入院後2週間で3kg減少し、血糖値も急速に改善した。本症例の特徴として、肥満、高血圧、脂質代謝異常という動脈硬化促進因子の存在、および3交代制勤務による不規則な食事摂取に伴う低血糖の出現がある。本例では、HbA1c上昇に対してSU薬が増量され、不規則な食事摂取に伴い、低血糖をきたすようになり、無意識のうちに食事摂取量が増え、体重増加とともにインスリン抵抗性の状態となり、逆に血糖コントロールは悪化するという悪循環に陥っている。

本症例において、一番の問題点は、3交代制に伴う不規則な食事摂取時間による低血糖症状、そしてその症状に対する間食であり、体重増加である。勤務変更はできないとの事であったので、低血糖の大きな要因となっている作用時間の長いインスリン分泌促進薬内服による低血糖を解除すること、および過食を抑える生活習慣(特に食習慣)の改善が重要である。■A(現在の経口血糖降下薬を継続)、■C(オイグルコンを他のSU薬へ変更)では、やはり長時間インスリン分泌作用を持つオイグルコンあるいは他のSU薬であるため、生活習慣(仕事環境:3交代制勤務)を考慮すると、低血糖の危険性がある。また、本例には基盤にインスリン抵抗性が存在しており、■Bのアクトスあるいはグリコランを現時点で中止する必要はないと考える。■Dの α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)も考慮すべき薬剤と考えたが、オイグルコンを内服した状態で、早朝空腹時血糖が落ち着いていた経過を考えると、全くインスリン分泌促進薬を中止するのも厳しいかと考えた。本症例でファスティックを選択した根拠として、①インスリン総分泌量は保たれている、②3交代制勤務により食事摂取時間が不規則、③高血圧、脂質代謝異常を合併していることが挙げられる。細小血管障害は言うまでもないが、生命予後を考える上で、動脈硬化の合併が重要な問題であり、その点ではインスリン抵抗性の改善とともに、食後血糖のコントロールが重要と考え、ファスティックを選択した。最終的には、アクトス、グリコランは継続したまま、入院中にオイグルコンからファスティック(90mg/日)へ変更した。今回の症例のポイントは「特殊性」です。3交代制勤務のため、食事摂取時間が不規則であることが、退院後の治療方針を決める際に最も考慮すべきことでした。

肥満の程度、血糖値、 HbA_{1c}に応じた経口血糖降下薬の選択



(加来浩平ほか、軽症2型糖尿病の治療戦略, 2002)

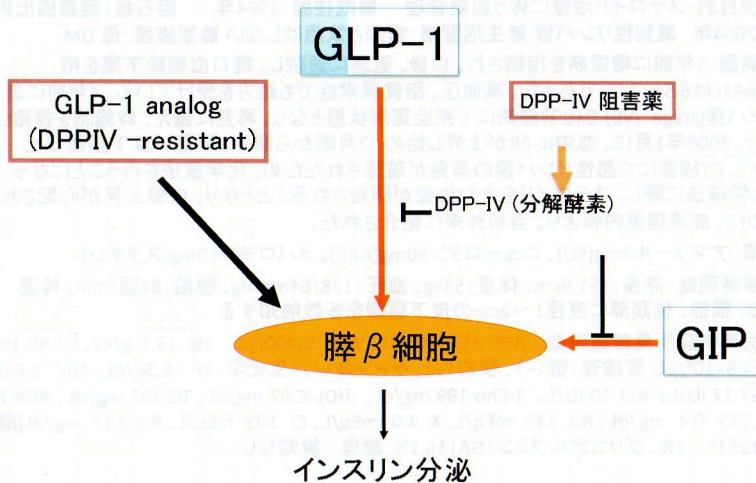
各種経口血糖降下薬の特徴

	SU薬	速効型インスリン 分泌促進薬	α -GI	チアゾリジン 薬	ビグアナイド薬
低血糖をきたしやすい(単独投与で)	+	±	—	—	—
Insulin感受性改善	(+)	—	—	+++	++
空腹時血糖の改善	++	+	+	+	+
膵 β 細胞の疲弊	+	?	—	—	—
脂質への好影響	—	—	+	++	+
肥満患者への対応	—	—	+	++	++

肥満を来しにくい経口血糖降下薬: →

α GI > ビグアナイド薬 > チアゾリジン薬 > 速効型インスリン分泌促進薬 > SU薬

2型糖尿病の新しい治療戦略



新しい糖尿病治療薬としての期待

消化管ホルモン; インクレチン

- 経口での糖負荷は、静脈からの糖負荷と比較し、インスリン分泌が増大することが認められた

Nauck et al, Diabetologia 1986;29:46-52

- インクレチンとは、インスリン分泌促進する小腸由来の因子であり、2型糖尿病患者において分泌が低下していることが認められた

Toft-Nielsen et al, J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3717-3723.

- 生体内GLP-1は、血中のDPP-IVにより速やかに分解されるため臨床応用することが困難であった

Larsen et al, Diabetes Care 2001;24:1416-1421.

1990年代後半よりインクレチンをターゲットとした
糖尿病治療薬の開発が開始された

ヒトGLP-1アナログ製剤 リラグルチドの特徴

- 1日1回投与のヒトGLP-1アナログ製剤（注射薬）
- グルコース濃度依存的、つまり血糖値が高い場合のみインスリン分泌作用を発揮する
- 低血糖の発現リスクが低い
- 海外の臨床試験の結果から、リラグルチドは体重減少が認められている
- 動物実験にて、以下の作用が認められている
 - － 食欲抑制作用
 - － β 細胞のアポトーシス抑制
 - － β 細胞の増加作用

②ステロイド治療に伴う血糖管理のために紹介された2型糖尿病患者

■症例:66歳、女性

■来院目的:ステロイド治療に伴う血糖管理 ■既往歴:1984年 胆石症(胆嚢摘出術後)、2004年 濾胞性リンパ腫 ■生活習慣:喫煙と飲酒はしない ■家族歴:母 DM

■現病歴:5年前に糖尿病を指摘され、以後、近医に通院し、経口血糖降下薬を用い、HbA1cは6.5~7.0%であった。高血圧、脂質異常症でも処方を受けている。4年前に悪性リンパ腫(stage IVB)で化学療法にて完全寛解状態となり、再発に備え、幹細胞を採取していた。2008年1月に、血中IL-2Rが上昇し始め、2月頃から頭部、頸部に皮下腫瘍が出現。PET、CT検査にて悪性リンパ腫の再発が確認されたため、化学療法を行うことになった。化学療法に際し、ステロイドを含む治療が開始されることとなり、血糖上昇が心配されるために、血液腫瘍内科より、当科外来に紹介された。

■服薬:アマリール2mg(SU)、ニューロタン50mg(ARB)、メバロチン10mg(スタチン)

■初診時現症:身長:151.9cm、体重:53kg、血圧:128/64mmHg、脈拍:84回/min、体温:36.3℃、頸部、後頭部に直径1~2cmの皮下腫瘍を多数触知する

■来院時検査所見 ■血球数: RBC $451 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、WBC $9,400 / \mu\text{L}$ 、Hb 13.3 g/dL、Ht 40.1%、Plt $24.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$;尿検査:糖(-)、蛋白(-)、ケトン体(-);生化学:TP 6.5g/dL、Alb 3.6g/dL、AST 17 IU/L、ALT 10 IU/L、T-Cho 199 mg/dL、HDL-C 82 mg/dL、TG 132 mg/dL、BUN 6 mg/dL、Cr 0.4 mg/dL、Na 135 mEq/L、K 4.0 mEq/L、Cl 103 mEq/L、PG 137 mg/dL(随時)、HbA1c 7.1%、グリコアルブミン(GA)16.1%;眼底:異常なし

糖尿病に関して抽出すべき事柄

年齢 性別 主訴 プロブレム 現在服用中の薬剤	身体所見 1) BMI 2) 血圧 3) 脈拍 4) その他 尿所見 5) 尿糖 6) 蛋白 7) ケトン体	血液検査所見 1) 随時血糖 2) HbA1c 3) GA 4) T-Cho 5) HDL-C 6) ALT (GOT) 7) AST (GPT) 8) TG 9) BUN 10) Cr
66歳、女性 ステロイド治療に伴う血糖管理 悪性リンパ腫 2型糖尿病 高血圧 脂質異常症 アマリール2mg ニューロタン50mg メパロチン10mg	1) 23.0 2) 128/64mmHg 3) 84回/min 4) 頸部、後頭部に直径1~2cmの皮下腫瘤を多数触知する 5) - 6) - 7) -	1) 137mg/dL 2) 7.1% 3) 16.1% 4) 199mg/dL 5) 82mg/dL 6) 10 IU/L 7) 17 IU/L 8) 132mg/dL 9) 6mg/dL 10) 0.4mg/dL

■今回のテーマ■ステロイド使用前は、不十分ながらも血糖コントロールはそれほど悪くない症例である。化学療法後に自家末梢血幹細胞移植を行う予定となっている。次のうち妥当なものはどれか。

A: 予後が限られており、良好な血糖管理は必要ない。

B: 経口血糖降下薬で治療がうまくいっており、基本的にインスリン分泌が期待できるのでインスリン治療は必要ない。

C: 血糖が上昇したらインスリンを打つ血糖スライディングスケールで対処する。

D: 糖尿病悪化が予測されるので、この症例ではステロイド治療は禁忌である。

E: SU薬を中止し、インスリン強化療法(超速効型毎食前、中間型眠前)とする。

回答例

・リンパ腫に対しては、幹細胞移植予定であくまで完全寛解を目指しているわけだから、糖尿病についても厳格に管理していくべきである。ステロイド治療で空腹時、食後ともに血糖上昇が予想されるので、ステロイドが減量離脱できるまでは、強化インスリン療法で対処すべきである

・ステロイド治療を含む化学療法を開始してから、血糖値の推移を慎重に追って、血糖値がかなり上昇するようであれば、インスリン治療に切り替えるのが良いと考える。

・LDHが不明だが、FLIPI(濾胞性リンパ腫国際予後指標)は明らかに3以上で、10年生存率は40%程度であるので、■Aもあながち間違いとは言えないが、化学療法を予定している以上、調整しやすい超速効型インスリンアナログ製剤を主体とした血糖管理が医学的にはベスト。ただし、在宅化学療法の場合は、■Cでは、SMBGに導入する必然性が生じてくるので、それも含めて、実地臨床では、結構迷う症例ではないかと思う。

■ステロイドによる治療により、血糖上昇が心配される2型糖尿病に対する対処■

Eの「SU薬を中止し、インスリン強化療法(超速効型毎食前、中間型眠前)とする」と、Cの「血糖が上昇したらインスリンを打つ血糖スライディングスケールで対処する」の2つの回答に分かれました。まず、現在使用しているSU薬を継続するか、中止するかということですが、「SU薬を使用している」ということは、「SU薬を使用しなければならない状況＝SU薬を使ってやっと血糖管理ができています」ということであり、すなわち、「自己インスリン分泌がかなり減って、余力はほとんどない状態である」ということを認識する必要があります。本例では、アマリール2mgを使用していますが、それでも強い使い方であると認識していただきたいと思います。私は、アマリールであっても、3mg、4mgと安易には増量していきません。また、抗がん剤と併用してステロイドを使用する場合は、通常、本症例のように、強力に作用時間が長いステロイドを高用量使用します。本症例では、デカドロン(デキサメタゾン)を使用していますが、デカドロンは1日中作用するため、1日中作用するSU薬は中止し、SU薬を使用している患者の次のステップとして、インスリン療法に切り替えていただきたいと思います。もし経口血糖降下薬を併用するのであれば、作用時間が短い、 α -GI、あるいは、速効型インスリン分泌促進薬、またはその2剤を併用するというだけでもよいでしょう。

次にインスリンの使い方ですが、血糖スライディングスケールは、かえって、血糖管理を乱すため、用いません。1日中作用するインスリンではなく、生理的なインスリン分泌を促すインスリンを使用し、あらかじめ決めた量を打っていき、血糖管理を行っていく、責任インスリン(血糖の動きを振り替えて量を決める後ろ向き調節)ではないと対処できません。

■実際の治療経過■

インスリン自己注射とSMBGを導入し、食事は1,400kcal/日で栄養指導を行った。インスリンは超速効型ノボラピッド(朝6-昼6-タ6)単位、持効型レベミル眠前6単位から開始し、ステロイド(デカドロン)開始後からは、ノボラピッド(朝12-昼12-タ12)単位、レベミル眠前12単位、デカドロン服用終了後3日目からは、再度ノボラピッド(朝6-昼6-タ6)単位、レベミル眠前6単位とした。この間、血糖値は朝180mg/dL程度、昼と夕食前も200mg/dLを越えない程度であった。この症例では、化学療法治療開始2ヵ月後に白血球減少があり、入院した。3ヵ月後に放射線治療の上、自家末梢血幹細胞移植を行い、5ヵ月後に退院となった。現在リンパ腫は完全寛解状態であり、ノボラピッド(朝9-昼12-タ4)単位、レベミル眠前18単位にてHbA1cは6%程度である。

■解説■

ステロイドは多くの疾患で用いられ、膠原病の治療でステロイドを用いることはルーチンに行われており、更に最近では、悪性疾患の化学療法を外来で行うことも多く、その際にレジメにステロイドが入っていることがある。患者自体の高齢化もあり(特にANCA関連血管炎など)、そのような場合に、軽い糖尿病でも高血糖が惹起されることが多くなっている。

悪性疾患の治療にあたって、血糖管理は支援的な役割である。支援業務を重要視するかしないかは、各施設の事情もあるかもしれない。血糖を測定し、インスリン量を設定する、いわゆる「血糖スライディングスケール」で対応可能な場合は限定されている。ステロイド治療中の患者に、食事をしている状態で、血糖スライディングスケールを行うと、血糖の変動がどんどん大きくなってゆく。

1) 悪性腫瘍を治療する場合に、どの程度の血糖管理を行えばよいのか

→白血球低下、ステロイド使用と感染を起こしやすい状態では、入院の場合は禁生食としたり、無菌室を利用するが、血糖管理も重要であり、可能な限り、正常血糖に近づける必要がある。予後や易感染状態にもよるが、

2) 治療方法として、どの薬物を用いるか

→ステロイド治療の場合にはSU薬を使用していれば、インスリン強化療法への変更が妥当である。プレドニゾロンは朝～昼に効果が出るので、夜～早期はかえって低血糖が起こりやすくなる。自己糖質ステロイドホルモン分泌が抑制されてくると、更に早期低血糖が起こりやすくなり、膠原病などで長期にステロイドを使用する場合には、SU薬や持効型インスリンを用いると、朝に低血糖を起こす事が多い。

3) インスリンを用いた場合のインスリン量の調節方法

→インスリン量の調節は、責任インスリンの考え方が基本である。ただし超速効型インスリンのみでは、食事の時間間隔が4時間以上となる生活ではインスリンが効かない時間帯が出るため、超速効型インスリンに加えて、朝にNPHインスリンを用いたり、最初からレギュラーヒトインスリンを用いることもある。最近では外来化学療法がよく行われるが、SMBG導入と責任インスリン量による自己インスリン調節を指導する。通常まずプレドニゾンでは治療の日の超速効型のみ、デキサメタゾンでは治療日を含め3日間インスリンを倍量にしていたらよく。

4) 患者への説明をどうするか

→症例によっては、寛解が期待できない場合もある。患者への説明で、「予後が悪いので血糖はどうでもよい」という言い方は絶対に避ける必要がある。現実問題とは別として、血糖管理だけが生きがいという方もよく見かけるので、配慮が必要であろう。

③血糖・体重管理目的のため紹介受診となった2型糖尿病患者

■症例:58歳、女性

■紹介目的:血糖および体重管理 ■既往歴:特記事項なし ■家族歴:母 DM、CVD(-)、HT(-)

■現病歴:5年前に、健診にて、糖尿病を指摘され、近医受診。「2型糖尿病」と診断され、食事・運動療法を指示されるも遵守できず。血糖コントロール不良のため、アマリール1mg(SU薬)およびグリコラン750mg(BG薬)の内服加療開始されるも、HbA1c7~8%程度を推移していた。インスリン抵抗性著明と考え、約1年前よりアクトス15mgを追加したところ、HbA1cは著明に改善した。しかし、生活習慣として、運動習慣はなく、食生活としては、特に昼間~夕食前に空腹感が強くなるため、オレンジジュースや菓子類をとることが習慣となっていた。現在、血糖コントロールは良好であるが、体重増加傾向が持続しているため、血糖および体重管理目的のため、当科紹介受診となる。

■生活習慣:こってりした食事を好み、間食や夜食も摂取している。運動習慣はなし。機会飲酒あり。喫煙歴あり(15本/日)。

■その他の内服薬:ノルバスク2.5mg(CCB)、プロプレス12mg(ARB)、リピトール10mg(スタチン)

■現症:身長:163cm、体重:82kg(BMI:30.8)、体温:36℃、腹囲:110cm、血圧:116/58mmHg、心拍数:78/min、整。その他理学的所見に異常なし。

■検査所見:FPG 121mg/dL、HbA1c 6.0%、IRI 8.6μU/mL;尿:糖(-)、タンパク(-)、ケトン体(-);血算:WBC 8,000/mm³、RBC 599万/mm³、Hb 18.2g/dL、HCT 51.3%、Plt 17.4万/mm³;生化学:TP 7.0g/dL、Alb 4.7g/dL、AST(GOT) 30 IU/L、ALT(GPT) 34 IU/L、γ-GTP 33 U/L、LTC 156mg/dL、TG 75mg/dL、HDL-C 60mg/dL、LDL-C 90mg/dL、BUN 10mg/dL、Cre 0.6mg/dL;眼底所見:異常なし。

ステロイド誘発(増悪)糖尿病の指示の例

ステロイド性糖尿病の特徴

血糖に関する注意点：ステロイド性糖尿病で一般の糖尿病とは異なります。

- 1) 「朝食前」が300mg/dL以上の場合に、Dr.CALLをお願いします。
- 2) 朝食前、昼食前、夕食間、眠前の「血糖測定結果により、その場ではインスリンの量は変化させない」ので、基本的にCALLの必要はありません。重要なのはインスリンを打つことです（このような患者では、スライディングスケールのような方法は不可能で、行ってしまうと、血糖の振幅を増大させるだけになるので、禁忌です）。
- 3) 昼食前、夕食間、眠前では、血糖を測定して、測定限界を超えて高い場合（2度以上測定した場合は、一度でも測定限界を超えた場合）にDr.CALLしてください。測定できる範囲であれば「すぐにインスリンを打ちますし、水分がきちんと摂取できていれば、尿から糖は出るようにできていますので」心配する必要はありません。
- 4) 低血糖（69mg/dL以下）の場合は、ブドウ糖10gを服用させ、30分後に80mg/dLを越えない場合にのみ、ブドウ糖を再度服用させてからDr.CALLをお願いします（内服できない時：50%ブドウ糖液20cc静注）。

抽出すべき事柄

年齢 性別 プロブレム 現在服用中の薬剤	身体所見 1)BMI 2)腹囲 3)血圧 4)その他	血液検査所見 1)FPG 2)HbA1c 3)IRI 4)TC 5)TG 6)HDL-C 7)LDL-C	尿検査所見 1)糖 2)蛋白 3)ケトン体 腎機能 4)BUN 5)C _{rea}
58歳、女性 2型糖尿病 高血圧 脂質異常症 喫煙 アマリール1mg(SU) グリコラン750mg(BG) アクトス15mg ノルバスク2.5mg プロブレス 12mg リビートル 10mg	1)30.8 2)110cm 3)116/58mmHg 4)体重増加中	1)121mg/dL 2)6.0% 3)8.6 μ U/mL 4)156mg/dL 5)75mg/dL 6)60mg/dL 7)90mg/dL	1)ー 2)ー 3)ー 4)10mg/dL 5)0.6mg/dL

■アクトス15mg/日追加後、血糖コントロールは著明に改善しているが、体重増加傾向が持続している症例である。本症例に対する今後の治療方針として、最も適切と考えるものを1つだけ選択してください。

A: 食事・運動療法の再徹底のみにて、経口血糖降下薬は変更しない。

B: 食事・運動療法の再徹底およびアクトスの減量、あるいは中止を考慮する。

C: 食事・運動療法の再徹底およびアマリールの減量、あるいは中止を考慮する。

D: 食事・運動療法の再徹底およびグリコランの減量あるいは中止を考慮する。

回答例

・アクトスによる水分貯留も体重増加の原因となっている可能性がある。

・SU薬による食欲増進(潜在低血糖により)があるので、食事指導と運動の基本療法に戻る。

・ α -GIの食前内服が可能なら、試してみてもいいのではないか。

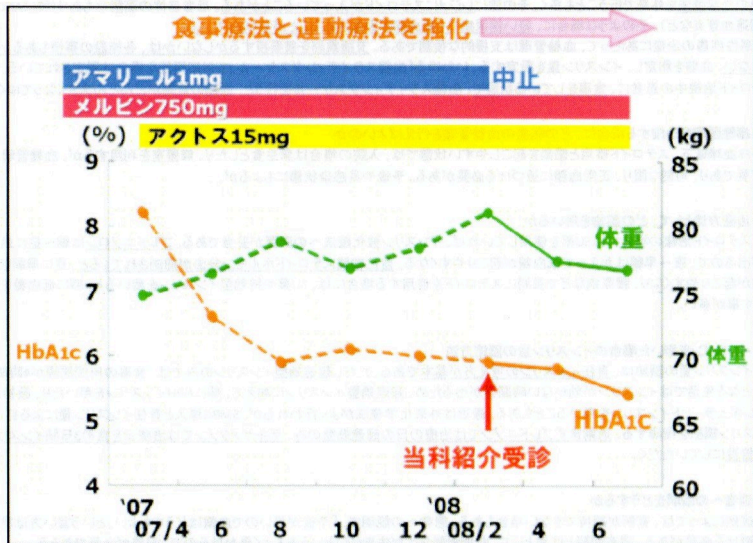
・HbA1cが6.0%であれば、食事、運動療法を再徹底させれば良いのではないか。

・SU薬による高インスリン血症の助長および昼後から夕前にかけての低血糖傾向、それによる空腹感の亢進に基づく過食が最も根本的な問題であると考えられる。インスリンの節約を第一に考えて、SU薬は中止し、 α -GIの追加や食事・運動療法の実行が適切である。

・インスリン抵抗性とSU薬による基礎分泌の過剰な刺激で、症例の状況は説明できるので■Cを選択したが、こういう生活歴の患者には、投与量を減らすことで、間違ったメッセージを与える可能性があることに注意しなくてはならない。また、禁煙指導も必要であると思う。

・アクトスは奏効しており、体液貯留が起こっている様子もないので現状維持とする。インスリンによるアナボリックな生理作用が体重増加を来していると考え、食事・運動療法の徹底を念押し、アマリールを減量して、体重とHbA1cの推移を確認する。また念のため、空腹感の強い昼から夕方にかけての血糖値を測定し、急激な血糖値の低下の有無を確認する。アマリール減量により、血糖コントロールが悪化すれば、投与量を戻して朝夕の分割投与を行う。あるいは、アマリールから速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)に変更する。

図：HbA1cと体重の推移



■その後の臨床経過

本症例では、アクトス追加後に、著明に血糖コントロールが改善しており、アクトスが著効しているのは間違いないのですが、アクトスによる副作用として、体液貯留(浮腫)・体重増加を来しやすいことも報告されており、本例での体重増加が、アクトスに起因する可能性も考慮する必要がある。しかし、図(当科紹介前のHbA1cと体重の推移)に示すように、体重増加とHbA1c改善の変化が、相反する傾向を示していること、さらに、アクトス追加後より、昼間～夕食前に低血糖症状が出現しており(空腹感の亢進による過食)、連日のように間食することが習慣となってしまうことを考慮すると、「アクトス追加によるインスリン抵抗性改善→インスリン抵抗性改善に伴い、朝に内服しているアマリールの効果増強による過剰刺激→夕食前の血糖低下(低血糖症状)→間食の習慣化→体重増加」の可能性を考える必要があります。

実際の臨床現場においても、SU薬投与下においてHbA1c 6%前後でコントロール良好な症例では、本人も気がついていない低血糖症状を認めることがあります。本症例において、現在が一番の問題点は、食習慣の乱れ(低血糖様症状に対する間食)に伴う体重増加であり、その原因となっている「アマリール内服による低血糖の解除」および「過食を抑える生活習慣(特に食習慣)の改善」が重要です。そこで、本症例では、夕食前の低血糖の原因と考えられるアマリールを中止すること、さらに、食習慣の指導(夕食前の間食を絶対にしないこと)にて対処しました。その結果、図(当科にて対処後のHbA1cと体重の推移)に示すように、体重増加の抑制のみならず、その後の体重減少およびHbA1cの更なる低下を認めており、現在まで、グリコラン、アクトス内服にて、HbA1c 5.5%程度で、低血糖症状も無く、血糖コントロールは良好に推移しています。

■解説■

糖尿病の治療目標は、長期にわたる良好な血糖コントロールを維持し、細小血管障害・大血管障害の発症を抑制すること、つまり血管合併症を予防することが最終的な目標となります。その血管障害を予防する手段として、臨床の現場では血糖値やHbA1cを用いて、症例ごとの背景に留意して治療方針を決定していく必要があります。

UKPDSやSteno-2などの大規模臨床研究でも報告されているように、細小血管障害の予防には、HbA1c 6.5%未満を目指すこと、大血管障害の予防・抑制には血糖コントロールのみならず、各種危険因子(血圧・脂質・体重(内臓脂肪)・喫煙)の厳格なコントロールが重要です。本症例は、糖尿病以外にも、高血圧(ARB、Ca拮抗薬内服中)、脂質代謝異常(スタチン内服中)、著明な内臓脂肪型肥満(BMI 30.8、腹囲 110cm)および喫煙を認めており、将来的に大血管症を発症する可能性が高いハイリスク症例です。現在までに、大血管症を抑制したというエビデンスのある代表的な薬剤として、スタチン、抗血小板剤、ARB/ACEI等の薬剤が報告されています。その一方で、糖尿病治療薬では、現在までに大血管症を抑制したという明らかなエビデンスのある薬剤は、インスリン抵抗性を改善するアクトス、ピグアナイド(BG)薬のみです。本例のようなハイリスク症例では、必要に応じて(食事・運動のみではコントロール不可であれば)、インスリン抵抗性改善薬であるアクトス、ピグアナイド(BG)薬をベースに治療を考慮していくことも念頭に入れておくべきです。

勿論、糖尿病治療において、経口血糖降下薬の使い方に関する定型的なプロトコルはありません。症例ごとに病態を考えながら、最適な薬剤を選択することが重要である。インスリン抵抗性の状態であれば、アクトス、ピグアナイド(BG薬)を、インスリン分泌低下の状態であれば、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)やSU薬をというように、薬剤の使い分けが必要となります。あくまでも、本例ではアクトス追加により、インスリン抵抗性が著明に改善され、少量のアマリールでも十分すぎるほどの効果が得られた結果として、夕食前に低血糖症状(過食)が出現しているために、**■c**(アマリールの中止・減量を考慮する)を回答としました。しかし、低血糖症状が無ければ、アクトスによる皮下脂肪増加や体液貯留(浮腫)の可能性も考え、アクトスの減量・中止についても考慮する必要があるかと思います。