

## 臨床経験

## 「患者中心の医療」から考える糖尿病診療—質の良い糖尿病管理を目指した治療—

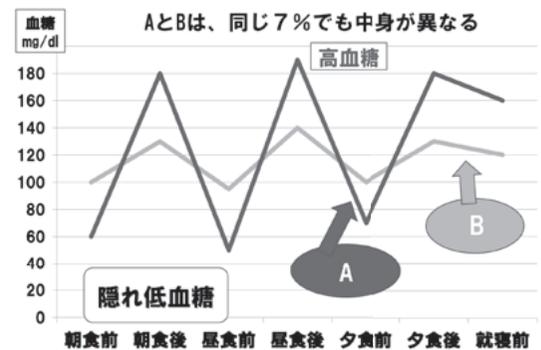
丹村 敏 則 \*

## はじめに

最近の糖尿病診療のキーワードは「Patient-Centered Approach」と言われる。これは、患者の価値観を重視し、尊重することであり、私達医療者には、それに対応することが必要である。しかし、これは、様々な臨床の場で従事する多くの医療従事者の方々が、「すでに、以前から実践してきたこと」と感じられるであろう。「患者の、そばに寄り添って、患者を見て、話を聴いて、手に触れて、心に触れて、共感して、患者が元気になることを信じて、医療を実践していく」……このことは、私たちが意識的、あるいは無意識的に実践してきた「患者中心の医療」そのものではないだろうか。今、改めて、キーワードとして「Patient-Centered Approach」を聞くことで、私たちの意識的、無意識的に漠然と実践してきた私たちと患者との関わりについて、再認識、再確認させてくれたように考えられる。

ここで、私たちができることは、まず、質の良い糖尿病管理の実現である。そして、このためには、質の良いHbA1cの実現が重要である。では、質のよい糖尿病管理、質の良いHbA1cとは何であろうか？ 最近、無自覚性低血糖（とくにインスリン、SU剤で治療中の時に多い）による心血管イベントの発生、突然死の発生が増加するといわれ、心血管合併症の予防のために、重症低血糖を回避することが重要とされている<sup>1)</sup>。また、重症の低血糖は認知機能低下のリスクを増大するため、個々の症例において薬物治療の工夫が必要といわれている<sup>2)3)</sup>。たとえば、血糖日内変動

図1 血糖日内変動：AとBは、同じ7%でも中身が異なる



(図1)でA、BがHbA1cが同じ7%でも、Aは変動が大きい7%、Bは血糖変動が少ない、なだらかな曲線の7%であった場合、AとBでは「空腹時の無自覚性低血糖」「夜間の無自覚性低血糖」の出現の危険性は異なる。すなわち、変動の大きいAは危険性が大きく、変動の小さいBは危険性が少ない、と考えられる。

今回、無自覚性低血糖を予防し、質の良い糖尿病管理の実践について、具体的な症例から実践的に活用できる対策について述べる。

## I：質の良い糖尿病管理のめやす

具体的には、次の3つのめやすがある。

- (1)血液検査のめやす
- (2)自覚症状のめやす
- (3)治療内容のめやす

## (1)血液検査のめやす

日常診療の血液検査で、質の良い糖尿病管理を実現するために、夜間無自覚性低血糖(隠れ低血糖)の存在の推定に役に立つものには、次の5つのめやすがある。

\*愛知県厚生連知多厚生病院副院長、内分泌糖尿病部長、保健事業部長

(にむら としのり)

キーワード：質の良い糖尿病管理、患者中心の医療、CGM

- ① CGM (Continuous Glucose Monitoring) (24時間持続血糖モニター)
- ② 血糖日内変動
- ③ SMBG (Self Monitoring of Blood Glucose) (血糖自己測定)
- ④ 1,5AG (anhydroglucitol)
- ⑤ 血糖(空腹時、随時)とHbA1cの乖離

質の良い糖尿病管理を実現するためには、HbA1cの「量」だけでなく、24時間の血糖の変動を考慮した「質」が重要であると言われている<sup>4)</sup>。24時間の血糖変動を連続的に把握する、24時間持続血糖モニター(CGM)が重要である。治療を工夫することで、夜間や日中の無自覚性低血糖の改善したことをCGMで確認した報告もある<sup>5)</sup><sup>6)</sup>。ただ、CGMは、全員には実施することは困難である。以前から臨床現場で使用されている血糖日内変動やSMBG(血糖自己測定)は、現在も有効に活用されている。また、高血糖に伴う尿糖排泄により尿細管からの1,5AG(anhydroglucitol)の再吸収が競合阻害を受け、血中1,5AG値が低下するため、1,5AGがCGMから得られた血糖変動の指標と良い相関にあるため、質の良い血糖コントロールを目指すために、HbA1cとともに1,5AGを活用することが有用である<sup>7)</sup>。日常診療で、診察数回に1回程度、1,5AGを測定することでHbA1cの「質」の評価ができる。さらに、平均血糖が、 $(\text{HbA1c} - 2) \times 30$ で近似値となるため、血糖とHbA1cの間に乖離がある場合、無自覚性の高血糖、あるいは低血糖が生じている可能性が考えられる。

#### (2) 自覚症状のめやす

日常診療で、質の良い糖尿病管理を実現するために、夜間無自覚性低血糖(隠れ低血糖)の存在の推定に役に立つものには、患者の自覚症状のめやすがある。これは、嗜好の変化や食欲の変化が相当する。それまでに認められなかった、嗜好の変化や食欲の変化が急激に生じた時、いろいろな原因が考えられるが、この原因のひとつに、「無自覚性低血糖の存在」が考えられる。

たとえば、「以前は、清涼飲料水が嫌いだった。

最近は清涼飲料水を飲むと元気が出るので大好きになった!」「夜中に無意識で冷蔵庫の食べ物を食べていることがある。」などの訴えがある時、無自覚性低血糖が存在して、この低血糖に対する自己防衛反応の結果として、このような嗜好の変化や食欲の変化が生じた可能性がある。

#### (3) 治療内容のめやす

日常診療で、質の良い糖尿病管理を実現するために、夜間無自覚性低血糖(隠れ低血糖)の存在の推定に役に立つものには、治療内容のめやすがある。これには使用している薬剤が相当する。すなわち、インスリンやSU(sulfonyl urea)薬は低血糖がおこる可能性があり、DPP4(Di Peptidyl Peptidase-IV)阻害薬、メトホルミン、ピオグリタゾン、 $\alpha$ -GI、GLP1阻害薬、SGLT2(sodium glucose cotransporter 2)阻害薬などは単独では低血糖はおこりにくく、グリニド系はこれらの中に位置すると考えられる。

## II：質の良い糖尿病管理の治療の実際

具体例を次の(1)(2)(3)(4)の4つに分類して、具体的症例を示す。

- (1) インスリン療法
- (2) グルカゴン対策
- (3) 内服薬の活用
- (4) 高齢者糖尿病対策

#### (1) インスリン療法

インスリン治療中に、無自覚性低血糖による心血管イベントの発生、突然死の発生が増加するといわれ、無自覚性低血糖を回避することが重要とされている。この低血糖回避のため、インスリンが必要以上に多くならないようにすることが重要である。

症例1：63歳、女性。最近ではインスリン療法ではBOT療法(Basal Supported Oral Therapy)が良く活用される。これは、持効型インスリン製剤1回注射法とも言われ、内服薬と持効型インスリン注射との併用である。1日に1回一定の時間に注射をすればよいため、外来でも導入が容易で、初めての人でもインスリン療法を始めやすい方法で

ある。持効型インスリンは、以前は、その持続効果発現時間が12時間～36時間の幅があったのが、ほぼ24時間で安定し、また、より平坦で持続的な薬物動態および薬力学プロファイルを示す新しいタイプの持効型インスリン注射が開発され、その有効性を述べる報告もある<sup>8)</sup>。症例1では、グラルギンを新しいタイプのグラルギン(300U/ml)に変更することで、1,5AGが $2\mu\text{g/ml}$ から5以上に上昇し、「血糖なだらか曲線」の達成が示唆された。

症例2：64歳、女性。2年前に糖尿病治療を自己中断し、今回、足の壊疽で整形外科入院し、手術目的で内科で糖尿病治療を開始した。随時血糖 $219\text{mg/dl}$ 、HbA1c $10.6\%$ でインスリン強化療法(持効型インスリン1日1～2回と超速効型インスリン1日3回使用する治療法)を開始した。ここでは、超速効型インスリン4単位毎食直前、持効型インスリン12単位、朝1回にGLP1受容体作動薬 $10\mu\text{g/l}$ 日1回を使用した。このGLP1受容体作動薬を併用することで、使用するインスリン量は従来に比して少ない量で血糖コントロールが可能となった。高血糖毒性を解除して、血糖が安定した時点で、インスリンを減量または中止(内服薬への変更)が可能となる。ここでは、退院後のQOLを考慮して、超速効型インスリン(4, 4, 4単位)を内服薬のミチグリニド・ボグリボース配合錠3錠毎食直前に、持効型インスリン(12単位1日1回)をメトホルミン(250mg)朝夕各1錠、GLP1受容体作動薬(1日1回 $10\mu\text{g}$ )をDPP4阻害薬朝夕各1錠に変更した。内服薬に変更後、HbA1cは $9.0\%$ が $8.7\%$ 、さらに、1,5AGが $12.1\mu\text{g/ml}$ が $16.1\mu\text{g/ml}$ に改善した。HbA1cが下がり、1,5AGが上昇したことから、内服薬に変更後は、より「質の良い糖尿病管理」が実践できていると考えられる。

## (2) グルカゴン対策

高血糖是正時に、グルカゴン調整が必須と言われる、高血糖、糖毒性時に、グルカゴン調整を行うGLP1受容体作動薬をインスリンと併用することが有益とする報告が多く施設でなされている<sup>9) -11)</sup>。使用するインスリン量が多いことが夜中の無自覚性低血糖を起こすことはCGMを使用した

多施設のデータで明白である。GLP1受容体作動薬の併用で、たとえ少量であっても、インスリンを減量することができたら、それが無自覚性低血糖の予防につながるといわれ<sup>12)</sup>、GLP1受容体作動薬を活用することが、きわめて重要でかつ必要なことは明らかと考えている。

高血糖の病態をおこしている一部はグルカゴンの異常反応(糖尿病で治療中の患者では、低血糖時にグルカゴン分泌低下し、低血糖が遷延し、高血糖時にグルカゴンが分泌増加し、高血糖が持続、悪化するという反応)といわれている。このとき、インスリンだけで、高血糖を是正しようとすると、インスリン量は必要量を超え、無自覚性低血糖の原因となるため、グルカゴン異常反応を是正するためにGLP1受容体作動薬を併用することで、使用インスリン量が減量でき、突然死や心血管イベント発生、認知症進行などが予防可能となるものと考えている。ただし、GLP1受容体作動薬は、本来、食欲抑制や体重減少を目的に使用されることが多く、この使用で、とくに高齢者で、嘔気、食欲低下が生じることが少なくない。この場合は、GLP1受容体作動薬を中止したり、DPP4阻害薬の内服に変更するようにしている。

症例3：74歳、男性。

DPP4阻害薬、メトホルミン内服で随時血糖 $328\text{mg/dl}$ 、HbA1c $8.4\%$ で眼科手術目的で入院。入院前の内服のうち、メトホルミンのみ継続し、持効型インスリン8単位1日1回とGLP1受容体作動薬 $10\mu\text{g}$ の注射を開始した。これにより、高血糖毒性は解除され、CGMで平均血糖 $127\text{mg/dl}$ 、標準偏差 $22\text{mg/dl}$ と血糖なだらか曲線が達成された。退院時には、退院後のQOLを考慮して、注射を終了し、内服薬をメトホルミンとDPP4阻害薬を再開し、ミチグリニド・ボグリボース配合錠1日3錠を追加した。退院後、1,5AGが $3\mu\text{g/ml}$ から $9\mu\text{g/ml}$ に改善し、退院後も質の良い糖尿病管理が実践できたと考えられた。

## (3) 内服薬の活用

2型糖尿病患者に対して、内服薬は糖尿病管理で最も使用される。質の良い糖尿病管理の達成のためには、病態に応じた内服薬の選択が重要と

されている<sup>13)14)</sup>。ただし、高血糖毒性が存在する場合には、インスリンやGLP1受容体作動薬のような注射薬の使用が必要となることが少なくない。しかし、様々な理由・事情で、注射困難な場合に、内服薬で糖毒性解除をせざるを得ない場合が少なくなく、この時、糖毒性解除に対するSGLT2阻害薬の有効性は多くの施設で報告がある。また、インスリンやGLP1受容体作動薬は注射であり、退院後のQOLを考慮した場合に、内服薬が適切と考えられる場合に、低血糖がおこりにくい内服薬を使用することが必要であると言われている。

症例4：46歳、女性。今回、初めての治療。1年前に健診で糖尿病を診断され、1年間、食事療法、運動療法を実施したが、HbA1cが7%台後半が持続し、内服薬開始となった。メトホルミン(250mg)開始して、1週間後のCGMでは平均血糖127mg/dl、標準偏差22mg/dlで質の良い糖尿病管理が実践できた。

症例5：65歳、男性。脳血管障害で脳神経外科に入院し、糖尿病コントロールで内科依頼があった方である。DPP4阻害薬、 $\alpha$ -GI、メトホルミン(250mg1日2回)でCGMでなだらか曲線達成し、かつ、入院中に血糖375mg/dl、HbA1c9.6%、1.5AG1.8 $\mu$ g/mlであったのが、退院後はそれぞれ129mg/dl、7.2%、17.1 $\mu$ g/mlになり、血糖とHbA1cの乖離がなく、かつ、1.5AGが10 $\mu$ g/ml以上で、血糖なだらか曲線が退院後も継続していることが示された。

症例6：42歳、女性。身長149cm、体重104kg、BMI46.8。2年前から、うつ病でメンタルクリニック通院中で、この1年間に40kgの体重増加した。超速効型インスリン6単位1日3回、持効型インスリン14単位1日1回、GLP1受容体作動薬0.3mg1日1回で治療開始したが、高血糖毒性持続した。メンタルの状態を考慮して、退院までにインスリン離脱を目標とした。そのためには、これ以上、インスリンは増量できず、そこで、SGLT2阻害薬の併用を開始した。すると翌日から高血糖が改善し、血糖日内変動で血糖なだらか曲線が達成できた。

症例7：79歳、女性。158cm、64.2kg、BMI25.7メトホルミン(500mg、1日4錠)、ミチグリニド・ボグリボース配合錠1日3錠の内服で安定していたのが、正月の過食後に血糖コントロール悪化持続し入院となった。インスリン注射を拒否したので、高血糖毒性解除目的でSGLT2阻害薬を開始した。SGLT2阻害薬を8日間使用し、糖毒性解除後にSGLT2阻害薬を終了した。血糖日内変動、ならびにCGMで良好なコントロールが確認できた。入院前のHbA1c9%、1.5AG4 $\mu$ g/mlが退院後、それぞれ8.1%、7.9 $\mu$ g/mlに改善し、1.5AGが上昇したことから、退院後も質のよい糖尿病管理が実践できていると考えられた。

上記で示したように、内服薬の使用方針は、質の良い糖尿病管理をめざす。このため、上記で述べた事項を実践している。

症例7のように、最近では高齢者に対しても、腎機能に注意して、積極的にメトホルミンが使用される。とくに血清クレアチニンが男性で1.3mg/dl以下、女性で1.2mg/dl以下の場合にメトホルミンは使用が可能であり、また、eGFRが60ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上の場合には使用可能で、30~60で減量、30以下で禁忌という報告が増えている<sup>15)</sup>。

「質の良いHbA1c」を得るためには、「質の良いHbA1c」をめざすことが必要である。そのために、HbA1cと1.5AGの総合判断などが重要になる。HbA1cと1.5AGの総合的な判断のひとつの考え方を示す。たとえば、HbA1cが7%未満で、1.5AGが10 $\mu$ g/ml未満の時、どこかで隠れ低血糖、どこかで食後高血糖が存在すると考え、このとき、隠れ低血糖のおこりにくい薬剤(DPP4阻害剤、メトホルミン、ピオグリタゾンなど)の使用、または食後高血糖は正薬( $\alpha$ -GI、グリニド系)の使用を考える。

また、HbA1cが7%以上で、1.5AGが10 $\mu$ g/ml以上のとき、食前の血糖が高いと判断して、血糖全体が低下する薬剤(メトホルミン、ピオグリタゾン、DPP4阻害剤など)を使用する。また、SGLT2阻害薬はメタボ肥満の是正と糖尿病状態改善するため、メタボ型肥満の患者に積極的に

使用する。ただし、メタボ型肥満とサルコペニア肥満は紙一重のことがあり、さらに、SGLT2阻害薬の体重減少の7割は脂肪で、残りの大部分が筋肉と言われているため、高齢の患者に対しては、サルコペニア予防のため、SGLT2阻害薬はなるべく短期間にするように努めている。ここでも、「Patient-Centered Approach」の実践を行ったのである。患者のそばに寄り添って、患者中心の医療の実践の結果、症例6と症例7では、同じようなメタボ型肥満と同様の腹部所見を呈しているにもかかわらず、症例6では退院後もSGLT2阻害薬を継続し、症例7では入院中の短期間のみSGLT2阻害薬を使用した理由である。また、SGLT2阻害薬使用時は、1.5AGではなく、グリコアルブミンを指標にしている。

さらに、インスリンは重要な手段だが、使用量は必要最小限にすることが望まれる。内服薬(DPP4阻害剤)の併用によりインスリン量が減量できたという報告<sup>16)</sup>が多数みられる。

#### (4) 高齢者糖尿病対策

症例8：70歳、女性。認知機能低下のある独居の方。今回、骨折で整形外科入院した。入院中は持効型インスリンでコントロールした。退院前に、退院後の生活を検討した。服薬アドヒアランスから、薬剤自己管理は不可能と判断した。そこで、週に1回内服タイプのDPP4阻害薬に変更し、血糖日内変動ではなだらか曲線が達成され、質の良い糖尿病管理が実践できた。そして、退院後は週に1回の訪問介護時に内服薬管理することとなった。

症例9：88歳、女性。2年前に認知症悪化に伴い、高血糖持続し入院し、インスリン強化療法実施後に内服薬に変更して退院した。退院後、2年経過した。この1年間は毎食直前の内服薬のみ使用で、HbA1c7.5%、1.5AG 11  $\mu$ g/mlで質の良い糖尿病管理の実践が達成できていると考えられた。

高齢者糖尿病では認知症対策が重要である。

インスリンからGLP1受容体作動薬に変更(1日1回注射タイプ)し、最終的に、1回/週のGLP1受容体作動薬に変更して、認知症合併高齢者糖尿病

例で質の良い糖尿病管理、食欲、体重管理ができた報告がある<sup>17)</sup>。認知症合併糖尿病では①多職種による繰り返しの指導、②家族の協力、③服薬アドヒアランスが重要と言われている<sup>18)</sup>。

症例8と症例9はきわめて対照的な二人である。内服薬は1日1回内服から、2回、3回と服薬回数が増加するに依りて、薬の飲み忘れ率が増加することが一般に知られている。また、認知機能障害がある場合は服薬回数は少ない方がよりよいとも言われている。症例8はその実践例である。しかし、症例9では、軽度認知機能障害のある高齢糖尿病患者に毎食直前の内服薬を継続して、質のよい糖尿病管理が実践できた例である。今回のテーマである「Patient-Centered Approach」の原則は、患者は「良くなろうとする、無限の可能性」を持っているという事である。高齢の方、認知機能が低下した方のすべての方が内服アドヒアランスが低下していると考えないで、まず、無限の可能性にアプローチするべきであると考えている。そこで、症例9の88歳女性に毎食直前に内服する食後高血糖是正薬の内服薬を継続した。その結果、1.5AGが高値で、無自覚性低血糖がなく、質の良い糖尿病管理ができた。それだけでなく、毎日、毎食直前に内服するという習慣により、薬を内服した後の食事摂取が安定した。「薬を飲んだら、次は食事」という規則正しいメリハリのある日常生活が可能となり、しっかり食べて、しっかり動くことが実践継続した。このことが88歳女性のサルコペニア、フレイル予防となり、それが認知機能低下の予防にもつながり、現在、元気に独歩で通院を可能にしていることにつながっていると考えられた。これこそが今回のテーマである「Patient-Centered Approach」の実践と言えるのではないだろうか。患者のそばに寄り添って、患者を見て、話を聴いて、手に触れて、心に触れて、そして、共感して、患者の良くなる無限の可能性を信じること・・・症例8のように、時には週に1回の内服薬を実践し、さらに症例9のように時には毎食直前の内服薬を実践し、そのうえで、質の良い糖尿病管理を達成していく……これ

こそが「Patient-Centered Approach」であると考えられる。

### まとめ

最近、糖尿病診療で「Patient-Centered Approach」が重要と言われる。これは患者の価値観を重視し、尊重することであり、私たちが、様々な臨床の場で、以前から実践してきた「患者の、そばに寄り添って、患者を見て、話を聴いて、手に触れて、心に触れて、共感して、患者が元気になることを信じて、医療を実践していく」とことと考えられる。このことは、私たちが意識的、あるいは無意識的に実践してきた「患者中心の医療」そのものである。糖尿病診療で「Patient-Centered Approach」を実践するためには、質の良い糖尿病管理の治療が重要となる。

そこで、今回、(1)インスリン療法、(2)グルカゴン対策、(3)内服薬の活用、(4)高齢者糖尿病対策、の4つに分類して、事例を提示して解説した。

今回、示した内容は、糖尿病診療で、いくつかの方法のある中のひとつとして、参考にしていただけたら幸いである。

本文の要旨の一部は、愛知県保険医協会 社保研究会 (2016年2月6日：愛知県保険医協会 伏見会議室) で報告した。

本文に関して、開示すべき利益相反(COI)はない。

### 〔文献〕

- 1) 後藤 温、後藤麻貴、寺内康夫、他：2型糖尿病患者における重症低血糖と心血管疾患発症との関連—複数の重症低血糖の定義を用いた検討—。日循予防誌。51(1)：41-48,2016.
- 2) 井口登典志、高柳涼一：糖尿病と認知症、臨牀と研究、92(1)：73-77、2015.
- 3) 櫻井 孝：高齢者糖尿病と認知症。Geriat. Med. 53(5)：431-435、2015.
- 4) 森 豊、谷口由紀子、横山淳一、他：各種インスリン製剤に $\alpha$ -GIミグリトールを併用することにより24時間にわたり、血糖平坦化が実現できた症例—持続血糖モニター(CGM)を用いた検討—,Prog. Med. 31：103-108、2012.
- 5) 勝野朋幸、難波光義：治療に伴う重症低血糖とその対策—ACCORDの報告結果を含めて、医学のあゆみ、252(5)：529-536,2015.
- 6) 矢部大介、大杉 満、松久宗英、他：CGMは糖尿病の血糖管理に有用か、Diabetes Strategy. 5(3)：101-111、2015.
- 7) 徳山芳治：血糖コントロール指標を再評価する～1.5AGの有用性と治療効果の判定への応用～、Calm. 2(1)：12-15、2015.
- 8) 新規持効型インスリンアナログ製剤の特徴と臨牀におけるベネフィット。Diabetes Frontier. 27(1)：108-113、2016.
- 9) 河盛 段：再注目されるグルカゴン—(1) グルカゴンと $\alpha$ 細胞の新たな役割と糖尿病治療、ブラクテイス.32(1)：9-12、2015.
- 10) 河盛 段：再注目されるグルカゴン—(2) グルカゴンと $\alpha$ 細胞の新たな役割と糖尿病治療、ブラクテイス.32(2)：129-131、2015
- 11) 河盛 段：再注目されるグルカゴン—(3) グルカゴンと $\alpha$ 細胞の新たな役割と糖尿病治療、ブラクテイス.32(3)：257-259、2015.
- 12) 中村知伸、藤田征弘、羽田勝計：糖尿病。臨牀と研究。93(3)：294-300. 2016.
- 13) 山田研太郎：糖尿病治療薬の使い分け、臨牀と研究.93(1)：21-24、2016.
- 14) 加来浩平：糖尿病治療薬選択の考え方。臨牀と研究.92(1)：12-16、2015.
- 15) 田村嘉章、荒木 厚：高齢糖尿病患者におけるピグアナイド薬(メトホルミン)の使い方.Geriat.Med. 53(5)：473-477、2015.
- 16) 丹村敏則：インスリン治療にDPP4阻害剤併用によるインスリン量とHbA1cの変化ならびに併用後の患者満足度の検討。医学と薬学.72(6)：1053-1057,2015.
- 17) 丹村敏則、松岡哲平、西川菜摘、他：認知症合併糖尿病患者に工夫した治療が有効であった1例.日本農村医学会雑誌.63(5)：787-791、2015.
- 18) 櫻井博文、羽生春夫：糖尿病を伴う認知症患者へのケア、対応.Prog. Med. 35：1463-1467. 2015.