

血糖変動の大きい糖尿病の治療

昭和大学藤が丘病院糖尿病・代謝・内分泌内科教授

長坂 昌一郎

(聞き手 山内俊一)

糖尿病の患者さんで日常生活はほとんど変わらないのに、血糖値の変動が著しく、HbA1c 6.8~8.0%にいます。現在、経口薬として、メトホルミン、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬等を併用していますが、コントロール不良という状態です。

いかなる原因が考えられ、インスリン分泌能の測定、SU薬の併用が必要かご教示ください。

<福岡県開業医>

山内 長坂先生、血糖変動といっても、この質問はHbA1cに軸があるので、比較的長期的な変動に関してのようですが、これとは別に日内変動、血糖値の日差変動という短期間のものもあります。この2つを少し分けてということで、まず最初に、HbA1cの変動が比較的大きいケースですが、まず何が考えられるのでしょうか。

長坂 HbA1cは、非常に変動が小さい患者さんも確かにいますが、多くの患者さんは月1回とか2カ月に1回測定していくと微妙に変動していく。それも、トレンドを持って上がっていく、あるいは下がっていくことは非常によ

くあると思います。一番感じるのは、患者さんの生活パターンといいますか、どんなお仕事をされているかとか、そういったことによって体を動かす量が季節でかなり変わってくるという方が多いという感じがします。また暮れから正月にかけて寒くなる時期にHbA1cが少し上がって行って、4~6月ぐらいに活動量がアップしてHbA1cが下がっていくことも非常に多いと思います。ですから、年間で1%ぐらいの変動は十分ありうるという感じがします。

山内 確かにあると思います。この質問、日常生活はほとんど変わりが無いということですが、この日常生活が

なかなかクセモノです。変わりがないと思っていますが、けっこう変わるものだというのでしょうか。

長坂 そう思います。

山内 それ以外ですと、臨床的にはやはり薬でしょうか。

長坂 コンプライアンスの問題は大きいと思います。患者さんは定期的に通ってはいるのでしょうけれども、実際には少し薬が切れてしまったりします。例えば2週間ぐらい切れると血糖値がけっこう上がってくる場合がありますので、HbA1cの変動の大きな原因になると思います。

山内 なかなかこのあたりは判断が難しいところですが、どの程度薬が余っているかとか、そういったあたりから少し見当をつけるかたちになりますね。

長坂 そうですね。医師がそういったことに関心を示すのも非常に大切なことではないかと思います。

山内 それ以外ですと、例えば高齢者など、年齢的なものとか、職業とか、別の因子も出てくるかもしれません。何か目につくものとして挙げられるものはありますか。

長坂 高齢者の方が悪化してくる場合は、いろいろな点に注意が必要ではないかと思います。例えば一つは膵がんのような悪性腫瘍が合併してくるとかなり血糖が悪くなってくることもありますし、あるいは認知機能の問題で

先ほど出てきたコンプライアンスに影響が出ているとか、あるいは家庭環境の変化で食生活が大きく変わって悪化してくるとか、よくなってくるとか、そういったことがあります。特に高齢の方では変動が大きい場合には注意したほうがいいと思います。

山内 服薬あるいはインスリン注射、家族の方に依存しているケースもありますので、こういったケースだとどうかいえないこともありますね。

長坂 最近、高齢の患者さんが非常に多いので、一見薬はのめている、インスリンの注射はできているとおっしゃるのですが、実態を見てみると意外と問題があるというケースは増えていると思います。

山内 このあたりは今後もなかなか大きな問題として残るところですが、実際にはHbA1cの増減というのはそう珍しくはないので、あまりに極端に上がってきた場合には注意してくださいということですね。

長坂 そうですね。悪化傾向が続くのは要注意だと思います。

山内 次は、本来よく知られている短時間ないし短期間の血糖変動ですが、最近は平均血糖以外に、血糖変動の重みといいますか、病態的な意義づけも出てきています。これでは血糖の日内変動、日差変動が非常に注目されるのですが、まずこの原因としてはどういったものが挙げられていますでしょう

か。

長坂 血糖の日内変動ですから、空腹時から食後血糖、あるいは次の食前の血糖という変動ですが、食事性の因子は非常に大きいと思います。患者さんの食生活、例えばフラッシュグルコースモニタリングの測定などを見ますと、炭水化物と脂ものを中心に食べて、その後あまり動かないという生活をすれば、当然食後の血糖値は高くなっていますし、野菜中心にして炭水化物は控えめ、食後に体を動かすと著明に食後血糖値が改善することがあります。食事、生活、運動の生活習慣による変動というのは相当大きいと考えています。

山内 あとは薬の使い方、ここにもけっこう効いてくる因子があります。このあたりはいかがでしょうか。

長坂 従来SU薬を高用量で使ったりしていたのですが、SU薬は非常に強力で、HbA1cもよく下がりますが、食前の血糖値を下げる力が強くて、食後を下げる力は弱いということがあります。SU薬は少量にとどめて、DPP-4阻害薬とか、あるいはGLP-1受容体作動薬のようなインクレチン薬をうまく使っていくのも方法だと思います。あるいはSU薬のかわりに、速効型インスリン分泌促進薬は1日3回内服する必要がありますが、そういった薬とインクレチン関連薬を併用するのも、日内変動を改善させるよい組み合わせ

だと思います。

山内 専門外の医師では経験はあまり多くないかもしれませんが、インスリンを使う場合、1型糖尿病は、現在の医療技術の関係上、なかなか血糖を安定的に下げるといのは難しいと見てよいのですね。

長坂 そうですね。インスリンポンプ療法などもだいぶ普及しましたが、測定値を見てみますと、やはり相当変動しているようです。ただ、強化療法に比べると相当変動が小さいことが最近確認されていると思います。

山内 2型糖尿病の方にも最近使うことが多くなってきましたが、血糖変動が激しいものが見られた場合、どういったところに注意すべきだとお考えですか。

長坂 どういう薬を使っているか、食前を抑える薬、食後を抑える薬をどういうバランスで使っているか、それがその患者さんの食事や運動の生活習慣にうまくフィットしているかどうかだと思います。これはインスリンも同じことですが、インスリンと食事と体を動かすことがうまく合えば食後血糖コントロールもよくなるわけですし、ミスマッチが起これば低血糖が起こったり、あるいは食後高血糖が起こることだと思います。

山内 速効型や超速効型のインスリンは非常に早いタイミングで効いてきますから、そのあたりは常に注意をし

ておかないと、患者さんの生活スタイルや食べ物の内容などが変わってきたときにも非常に変動が激しくなるのですね。

長坂 そうですね。例えば超速効型インスリンを打って、炭水化物が少ないとすれば、逆に食後に低血糖が起ってしまうとか、あるいは超速効型インスリンと α グルコシダーゼ阻害薬を使っていると、意外と食後に低血糖になってしまったりとか、ミスマッチを起こすことに警戒が必要だと思います。

山内 何かインスリン分泌能の測定のような検査は必要かという質問ですが、どういったものがありますか。

長坂 血糖コントロールが不十分である場合とか、あるいは初診時、そういったときに1回は空腹時のインスリン濃度を測定することをお勧めしています。私自身もそのように実践しています。糖尿病の患者さんですから、空腹時の血糖値が130とか150と高いのですが、もしそのときに空腹時のインスリンが5より低いということであれば、インスリン分泌不全はほぼ確実にあるだろうと思います。逆に単純にいつてしまえば、10以上あればそこそこインスリン分泌能は保たれている。抵抗性も強いことは想定できると思います。5~10の中くらいになると判断が難しいということだと思います。

山内 分泌能が減ってくる、1型に近づいてくると、これは血糖変動をき

たしやすくなり、血糖のコントロールがなかなか難しくなりますね。

最後ですが、薬剤の使い方、ということで、これは非常に複雑だと思いますので、幾つかポイントのようなものを教えていただけますか。

長坂 私自身、2型の患者さんについてはメトホルミンを軸に治療を進めています。メトホルミンは肥満とか非肥満にかかわらず有効性が高い薬ですし、大きな副作用がない、長期の安全性があるという点で非常にメリットがあると思います。やせ型の方でもけっこう強力に効くと思いますので、それを軸にして、2番手としてはインクレチン薬。経口薬になると現時点ではDPP-4阻害薬が中心だと思いますが、その2つを軸にして、ほかの薬でサポートしていくようなかたちで使っていくケースが多いと思います。

山内 スルホニルウレア薬は最近はやや下火傾向にありますが、先生のお考えですと、こういったケースを含めてどのような使い方がよいですか。

長坂 メトホルミン、DPP-4阻害薬は非常に相性がよく、組み合わせとして強力ですが、日本人の患者さんの1/4~1/3ぐらいの方は2剤では難しいと思います。そういった場合に、少量のSU薬、あるいは速効型インスリン分泌促進薬を加えますと、もう一歩という状態が改善される方は非常に多いと思います。SU薬を気をつけながら

少量使っていくことは、非常に有効な選択肢だと思っています。

山内 特にSU薬は大量に使ってしまくと血糖変動が激しくなることがありますね。

長坂 そうですね。食後が高くて。

山内 一方で、少量を少し混ぜる、追加するのは一つの隠し味的にはいい治療法ですね。

長坂 非常に有効な患者さんが多いと思います。

山内 ありがとうございました。