

## 4 月度学術講演会

日	時	4月19日(土)午後2時
演	題	今の時代の糖尿病治療 ～全身を診る～
講	師	高槻赤十字病院 糖尿病・内分泌・生活習慣病科 部長 金子 至寿佳 先生
出席者数		21名
共催		ノバルティスファーマ株式会社
情報提供		2型糖尿病治療薬エクア錠 50mg
担当		富永良子

高齢化が進み、近い将来は一人の医師が一人の患者をみる肩車型医療になると推測される。一人の医師が患者の全身を診ることにより効率的な医療が実現すると考えられる。

### 1、症例供覧

#### 1) 64 歳男性

HbA1c は 13.2～13.9%と治療に反応しない

短期間で著明な体重減少があった。

1 型糖尿病もしくは癌を疑い、腫瘍マーカーと抗 GAD 抗体を測定すると膵臓がんが見つかった。

#### 2) 31 歳男性

脂質異常症と耐糖能異常があり、3 か月で 7 kg の体重減少を認めた。

抗 GAD 抗体が陽性で自己免疫型の I 型糖尿病だった。

#### 3) 40 歳男性

検診で血糖値 200 mg/dl を指摘された。2 か月で 12 kg の体重減少を認めた。

空腹時血糖値 491 mg/dl、HbA1c14.8%で抗 GAD 抗体は陰性、腫瘍マーカーも正常だった。炭酸飲料を多飲しており、ペットボトル症候群と診断された。

#### 4) 41 歳男性

35 歳で 2 型糖尿病と診断、経口血糖降下剤を 3 剤使用しても HbA1c8.7%のため紹介された。

抗 GAD 抗体 1.5U/ml であり、緩徐進行型 1 型糖尿病だった。

1 型糖尿病の患者に SU 剤を使用すると血糖値が上昇する。

患者から前医に対する誤診のクレームがあり、訴訟に発展しかねない状況だった。

1 か月の体重減少がどのくらいか把握し、腹部エコー検査、CRP,CA19-9,CEA,抗 GAD 抗体の測定を行う。

### 2、糖尿病の分類

#### 1) 1 型糖尿病

A.自己免疫性：抗 GAD 抗体陽性（緩徐進行型 1 型糖尿病は 2 型糖尿病と紛らわしい）

B.特発性

血糖値上昇のタイムコース、体重減少（何か月で何kgか）を調べるのが肝要

## 2) 2型糖尿病

### 3) 肝性、脾性、内分泌性、薬剤性、感染など

高血糖患者の診断の際は、まず1)を疑い、次いで3)を調べる。2型糖尿病は糖尿病患者の9割であるが、除外診断と考えた方がよい。

## 3、癌と糖尿病

糖尿病患者の治療中に癌が見つかる。人間ドックよりも糖尿病専門外来で見つかることが多く、統計上、年間100人のうち3人が見つかっている。

癌により血糖コントロールが悪化することが知られている。ワールブルグ効果といわれ、癌細胞は有酸素下であってもミトコンドリアによる酸化的リン酸化より、嫌気性解糖系でATPを産生する。グルコースは解糖系で代謝された後、ミトコンドリアに入ることなく、乳酸に変換される。乳酸産生により細胞を構築する蛋白質を作り、癌細胞は増殖していく。腫瘍が塊になって低酸素状態になっても嫌気性解糖により増殖していく。健康的な食事、体重コントロールは癌の予防になり、ワールブルグ効果も起きにくくなる。

昨年、日本糖尿病学会は、主に2型糖尿病の日本人は大腸、肝臓、膵臓の癌のリスクが増加するという提言を発表した。糖尿病患者は科学的に根拠のある癌検診を受けるよう推奨している。日常診療においては糖尿病患者に対し、糖尿病は癌ができやすく、かつ育ちやすいので検診を受けるように勧める。

## 4、高血糖になることでからだに何が起きているのか

初診の患者にも冠動脈病変が存在することを想定して診療にあたる。

### 1) 65歳男性 検診で指摘されたHbA1c 6.9%の患者

初診時、頸動脈エコーを行い右内頸動脈は閉塞、左内頸動脈は56%狭窄だった。

このあと心臓のエコーを行うと陳旧性心筋梗塞を発症していたようで、中隔のhypokinesisを確認できた。

虚血性心疾患合併の患者は心疾患の治療が終えるまで、運動療法ではなく薬剤で血糖をコントロールする。そこでDDP-4阻害薬を処方した。このような患者が低血糖になるとカテコラミンが分泌され、さらに血管狭窄が助長されるので低血糖を招くような薬剤は処方してはならない。検査では造影剤を使用するのでメトホルミンも処方しない。

糖尿病患者は心臓→首→足の順に血管がつまるといわれているので、頸動脈に狭窄があれば、冠動脈にも狭窄があると考えられる。頸動脈狭窄が無ければ心エコーでASなどの弁膜症が無いことを確認し、心筋血流SPECT（トレッドミル）を行っている。

喫煙、高血圧、高血糖の順で血管閉塞が起きやすいといわれているが、糖尿病患者には血管のスクリーニングを勧めるべきである。

### 2) 78歳男性 2型糖尿病

脊柱管狭窄症の患者で手術が可能かどうか。既往にASO、脳梗塞がある。

胸部症状は無いが、脳梗塞、ASOがあれば冠動脈病変が潜んでいる可能性が大きい。

心エコーは問題なかったが、3DCTAを行ったところ右冠動脈99%狭窄、LAD閉塞のためCABGを先に行った。

### 3) 36歳男性 HbA1c12.1%

脂質異常症、高血圧はなく、喫煙はしていなかったが冠動脈狭窄が見つかった。  
大血管症は若年齢化している。

### 4) 66歳男性 2型糖尿病

BMI22.1 過去に喫煙習慣はあり、ASOがあった。

頸動脈エコーはプラークを認めたが、心エコーに問題なく、トレッドミルを行った。

トレッドミルも異常なく様子を見ていたが、3DCTAを行うと3枝病変が見つかった。

下肢血管と脳血管の狭窄があり、トレッドミルに異常がない場合、3枝病変などの重篤な心疾患が存在する可能性がある。

### 5) 58歳男性 2型糖尿病

消化器症状が主訴だった。ニンニクたっぷりのとんこつラーメンを食べ嘔気、嘔吐があったとのことで、2日続けて受診。初日は胃薬の点滴をして帰ったが悪心が改善しないとのことだった。CPKは初日300だったが翌日は800に上昇していたため循環器科受診となった。虚血性心疾患と診断された。

アメリカの結果と同じく日本も糖尿病患者に合併する大血管障害は心筋梗塞、脳血管障害、末梢動脈閉塞症の順で起こる。オスラーの言葉で加齢により人は血管とともに老いていく。高血糖は老化を促進する。加齢の原因である糖化蛋白を多量に摂取する糖尿病患者が多い。糖尿病の若年化もあり、食育が重要。子供たちにも和食を食べさせよう。

## 5、薬剤について

### 1) SU剤とメトホルミンの使用には注意が必要

メトホルミンは少量であっても乳酸アシドーシスをおこしやすい。

乳酸アシドーシスによる救急搬送がしばしばあるが、不適切な使用方法であることが多い。メトホルミンは腎障害で血中濃度が上がるとミトコンドリアに結合して代謝が止まり、副作用が出やすくなる。

乳酸は肝臓でのみ代謝されるが、肝硬変になるとアシドーシスに傾き、かつ乳酸を代謝できず体内から乳酸を除去できなくなる。また低酸素血症が存在すると、嫌気性解糖に傾き乳酸が蓄積されやすくなる。利尿剤の使用や心血管障害、COPDなどの疾患がある高齢者には乳酸が蓄積しやすい条件がそろっているため、新規でメトホルミンは使用しない方が安全である。

メトホルミンの癌抑制作用の研究にはバイアスがあり、信憑性は低い。

### 2) SGLT2について

SGLT (sodium-dependent glucose transporter あるいは sodium glucose cotransporter) は細胞表面にあってNaとともに糖を体内にとりこむ輸送担体である。2型(SGLT2)は腎臓近位尿細管での原尿から糖の再吸収を行う。糖の再吸収は90%がSGLT2に依る。糖尿病患者ではSGLT2が亢進していることが分かっている。

SGLT2阻害薬は近位尿細管での糖再吸収を阻害し、血糖値の上昇を防ぐ。

RCTは薬剤の有効性判定には有用であるが副作用の検出には不向きなので、副作用の発現に注意を払わなければならない。使用は慎重にあるべきである。

治験データより、最初の1週間で体重は落ちるが、痩せているのではなく浸透圧利尿のため脱水が生じている。水分をたくさん摂るよう指導が必要である。メトホルミンや利尿剤と併用しない。脳梗塞の患者にも使用すべきではない。高齢者では成長ホルモンやレニンアルドステロン系が低下しているため水分を集める力が落ちている。また AVP も抵抗性になっている。高齢者は若年者の 50% しか水分貯留ができない。よって SGLT2 は高齢者に使用すべきでない。

内服開始してから 6 週間後、脂肪が落ちていくが異化作用により筋肉も落ちていくので肥満気味の患者に使用するのが良い。

糖が排泄されるのでグルカゴンの分泌が亢進する。インスリン分泌能が低い人の場合、グルカゴンが糖新生のため脂肪を燃やしケトーシスになってしまう。インスリン治療が必要な患者にも使用しない方が良い。

尿路生殖器感染症が起きやすい。

SGLT2 阻害薬の適応は、非高齢者、BMI $\geq$ 25、eGFR $\geq$ 60、インスリンがある罹病期間の短い患者である。