

No.51 その①

Practical Psychology for Diabetes Clinicians より ⑩ 「現代の欧米糖尿病学会と「患者中心」の概念」(1)

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 夏井 耕之

1、前回、やや思わせぶりの終わりがたをいたしました。今回は少し石井先生のご本から離れるかたちで、もう少し「患者中心」ということについて述べてみたいと考えます。今回の主な話の種は、2012年春に発表された Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes(EASD) 2012…Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient-Centered Approach (June 2012 Diabetes Care 35:P1-16) です。今回これを概説させていただきつつ、私見として「患者中心」の意味を再考してみたいと思うのです。

2、Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2012

2009年の Statement から刷新され、この春、この新しいものが出版されたとき、各所で驚きの声が上がったようです。お読みになられた先生方もおられるかもしれませんね。以前のものは、2型糖尿病の治療法について、特に内服薬について、証拠に基づく医療としての「裏付けのある優先順位」～「序列化」が行われていました。ところが、今回の特徴としては、「明らかな証拠がない」事柄については確言しない方針となり、たとえば内服薬は問題がないならばメトホルミンが第一選択であるが、併用2剤目については、インスリンを含めて同列に述べら

れています。編者は、「患者おのおのが持つ必要性、嗜好、および耐用性という文脈のなかで熟考されなければならない。治療の「個性化」が、成功への礎となる。これは、以前の指針に比べ、より規範性が少なく、機械的(アルゴリズム的)でない。」と述べており、全体の副題として、かの「Patient-Centered Approach」という言葉を挙げました。

ここまでみたとき、私は、ああ、ついに、石井先生らが言われているような糖尿病療養を患者さんの「人生」「人間性」を中心とし、同盟を結んで共に働いていく、というこの Paradigm が、世界をリードする日が来たのか、と感じたのです。しかし…。

以降、かの文書を必要事項の箇条書きという方法で挙げて参ります。誤訳のある場合ほか、文責はすべて夏井にあります。

「Individualization of treatment is the cornerstone of success.」(緒言の中の一節)

*注) 以下訳出文注の A1c は、国際標準値、日本でいう NGSP 値と同等のものと解釈ください。

患者を中心としたアプローチ

- ・EBM(証拠に基づく医療)は、限定的に選択された患者群の集団平均的な反応をみているので、個々の患者の治療への反応については答えにくい。
- ・患者を中心とするケアとは、「患者ひとりひとりの嗜好、必要、有用性、そして臨床的な決定すべてが相応の価値を持つものだ

と請け合うことについて、丁寧に共感的にケアを供給する」ことである。

- ・しかし治療法選択や治療の流れには、流動的な点が多いものであり、慢性疾患のなかでも特に2型糖尿病では、ライフスタイル・薬物療法・生活の必要・社会的／個人的資財の活用などについて、究極的には患者本人が決断する。
- ・医学上の決断に患者が参加することの優先度ををはかりつつ決断を援助するようなアプローチをおこないつつ、医療者と患者とがパートナーとして情報を交換し熟考するべきで、こうした方法が有効であることを支持する優れた知見が存在するし、そうすることで治療へのアドヒアランスを強化しうる。

背景

疫学とヘルスケアの影響

- ・世界規模で2型糖尿病が増加している中でも、肥満や西欧式ライフスタイルの増加にともなう発展途上国における増加が著しい。
- ・ヘルスケアシステムへの経済的負荷もうなぎのぼりである（ロケット花火のようだ）。
- ・2型糖尿病は、未だに心血管疾患、失明、終末期腎不全、四肢切断、入院などの主要原因であり続けている。
- ・悪性疾患、深刻な精神疾患、認知力低下、慢性肝疾患、進行性関節炎、そのほかの機能喪失的、あるいは死に至る障害のリスク増加にも関連あり。
- ・効果的な戦略の確立が重要。

血糖コントロールとその結果

- ・細小血管障害・大血管障害のリスクがA1cで代表される血糖コントロールに関連することは今でも主要な治療の焦点である。
- ・前向き無作為試験によって、より低い血糖コントロールによって2型糖尿病の細小血管障害の発生率を下げられることが実証さ

れている。

- ・UKPDSで、厳密コントロール群においてHbA1cは0.9%通常群より低く、これによって細小血管障害発症率は下がった。厳密コントロール群で心筋梗塞発症率低下傾向はあったが、統計的に有意ではなかった。
- ・一方メトホルミン使用患者においては、平均A1cの下がり幅が通常群に比べて0.6%程度だったのにもかかわらず、心筋梗塞、糖尿病関連ならびに非関連死が減った。
- ・UKPDSの10年フォローの結果、厳密群と通常群との間での平均A1cのレベルは、この試験が終了したのちしばらくして、それが（両群間で…）同じになってしまったにもかかわらず、厳密コントロール群の優位性は12年以上にわたって維持され、その結果SU/インスリンで加療した群では心血管疾患エンドポイントと総死亡率において統計的にもかなり優位性が保たれた。そして、心血管疾患におけるメトホルミンの優位性も維持された。
- ・2008年発表のACCORD ADVANCE VADTは内服薬とインスリン治療の組み合わせでA1c 6%未満を、ADVANCEはグリクラジドを中心とした治療でA1c 6.5%未満を目指したが、いずれも初回合併心血管疾患のエンドポイント減少を統計的有意差でもって達成し得なかった。
- ・あまつさえACCORDにおいては、強化療法によって、主に心血管死増大が影響して総死亡率が22%増大した。
- ・それを説明する明らかな要因は不明であるが、低血糖の発生率が強化療法のほうでは3倍ほど高かった。低血糖に一義的責任があるのかどうかは、未だに明らかではない。
- ・明らかな心血管疾患のない患者、まだ病歴の短い患者、より低いA1cの患者にとっては、強化療法には利得があり、細小血管障害のエンドポイントもいくらか改善した。

- ・心血管イベントの帰結についてのメタ解析によれば、A1cが1%改善するごとに、死には至らない程度の心血管イベントの相対リスクは15%ずつ減るが、脳卒中や総死亡率については効果を認めない、ということも示唆された。

2型糖尿病の病因概論

- ・(糖尿病における) 高血糖は、血漿コンパートメントからのブドウ糖流出をブドウ糖流入が正味で越える、その結果インスリン作用不足により、空腹時の肝における糖新生～流出、主に食後においては肝からの流出・ターゲット(主に骨格筋)における流入抑制により、循環ブドウ糖量が増大し、腎尿細管における糖輸送の最大能力を一旦越えてしまえば、尿糖はそれ以上には出ていけず、より高血糖となっていく。
- ・膵ラ氏島細胞機能の異常が鍵であり発症に必須。病初期には全体的にインスリン産生が正常か増加しているが、インスリン抵抗性との釣り合いからは「低い(不十分)」で、特に食後血糖上昇時間相での分泌能などインスリン動態がルーズになっている。島機能不全が高血糖の主因であり、これは進行性である。また、 α 細胞からのグルカゴン分泌過剰も肝からの糖流出を増す。ただし、これら島細胞機能不全は必ずしも不可逆的でない。インスリン作用を助ける・食事制限や抗肥満療法はある程度 β 細胞機能を改善する。
- ・血糖依存性にインスリン分泌促進をもたらすインクレチンシステムの異常も2型糖尿病で認識されているが、一義的か二義的かは不明。
- ・2型糖尿病患者の多く、特に肥満患者では、標的臓器(肝、骨格筋、脂肪組織、心筋)におけるインスリン抵抗性が優位な特徴である。
- ・さらに、FFAが肝に過剰輸送され、糖新生

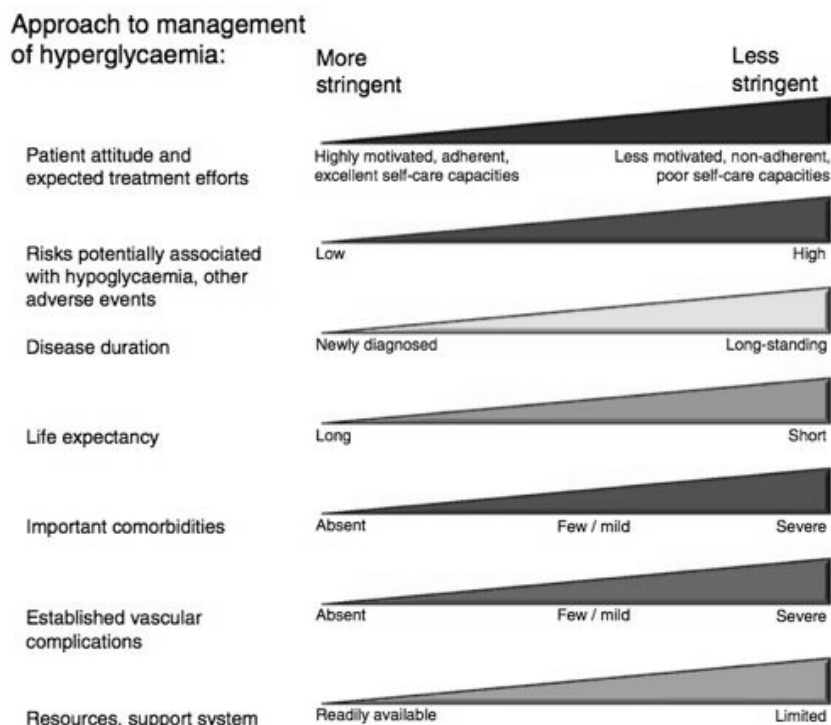
を増加させるような酸化作用をもたらす一方、脂肪の絶対的過剰は脂肪肝をもたらす。

- ・血糖降下薬はそれぞれにこれら多因子の病態に作用する。
- ・2型糖尿病は病態病理も臨床症状においても、複数多因子なものだ、という点を、患者各個に対して最も望ましい治療を決定する上で考えるべきである。

血糖降下治療

血糖の目標値

- ・ADAはA1cを7.0%未満にすれば細小血管障害の頻度が減少するとして推奨している。それは血糖値を平均で150~160/dlにする、理想的には食前血糖130未満、食後血糖は180未満に維持すれば達成できる。
- ・より厳格な、6.0~6.5%といった目標は、病歴が短く、先の人生が長く、明らかな心血管疾患がないような「選ばれた」患者で、重度低血糖やそのほかの副作用なしに到達できるなら検討されてもよい。
- ・一方、重症低血糖の既往、予後が限られている、進行合併症あり、さらなる併発疾患を持っている患者、あるいは、非常に強力な自己管理のための教育を受け、カウンセリングを繰り返し、インスリンを含む複数の血糖降下薬を有効量使用してもなお、よりよい目標に到達不可能な患者については、より厳格でないA1c目標(たとえば7.5~8.0%、あるいはそれよりなお若干高め)が妥当である。
- ・先に述べた2型糖尿病における心血管疾患についての蓄積された研究結果から、積極的な血糖管理は必ずしも全員に有益であるとは限らないということが示唆される。それは「個人的な治療目標」というものが重要だ、ということにつながる。以下の図に個別の患者のA1c目標を臨床家が選択する上での原則を示す。



- ・患者の欲求と価値観をも考慮すべき、血糖管理には患者の能動的な参加と責任とを必要とするからで、あるいかなる目標であっても、患者と臨床家との同意が反映される。より血糖を低くする目標が、より簡単で副作用もないか最小限であればあるほど魅力的である。
- ・したがって、糖尿病患者における A1c7.0 未満の達成率をケアの質の指標としてつかうことは、治療ゴールの個人化を重要視する、という点で矛盾がある。

治療オプション

- ・ライフスタイル（各人の身体活動や摂食）へ大きな影響を与えるような方法が決め手になる。まずは、標準化された、公的なカリキュラムによる一般的な糖尿病教育（食生活と身体活動増加に焦点をあてて）を受けべき。
- ・適度の体重減少（5～10%）で意味ある血糖の改善を達成できる。同様に、減量のゴールを設定すること、あるいは少なくとも体

重を増やさずにいることもまた推奨される。

- ・広く共通する健康食の方法に従いつつ、個人の好みや文化にのっとった食事のアドバイスをすべき。
- ・多くの患者は減量が成功する前に体重減少と再増加とのサイクルを何度も何度も繰り返すものである。ヘルスケアのチームは裁判官的な態度を取らないでおくべきで、さらに必要なら、忍耐強く、繰り返し頻回にライフスタイル変化を促し続ける。
- ・理想的には、エアロビック運動やレジスタンス運動、柔軟体操などを含み、最低でも一週間に150分の運動を目標とする。心血管疾患の見地からみて、十分に耐えられるならば、個人の事情や活動性の変化に従って、活動レベルが上がることは良いこと。
- ・診断時に A1c がすでに目標近くで、意欲ある患者では投薬を行う前、上記ライフスタイル変化のために3～6ヶ月ほどの時間を与えられるべきである。
- ・上記以外の場合速やかに診断時より薬物療法（通常はメトホルミン）を開始すべきであ

る。これは、のちほどライフスタイルの変化が成功したら、変更や可能なら中止もできる。

経口血糖降下薬とインスリン以外の注射薬

略(元文献表-1) 参照

この部分は治療薬の作用や特徴についての一般的・教科書的な説明が行われていますので、省略致します。元の文献の「Table-1 - Properties of currently available glucose-lowering agents that may guide treatment choice in individual patients with type 2 diabetes mellitus」をご参照ください。

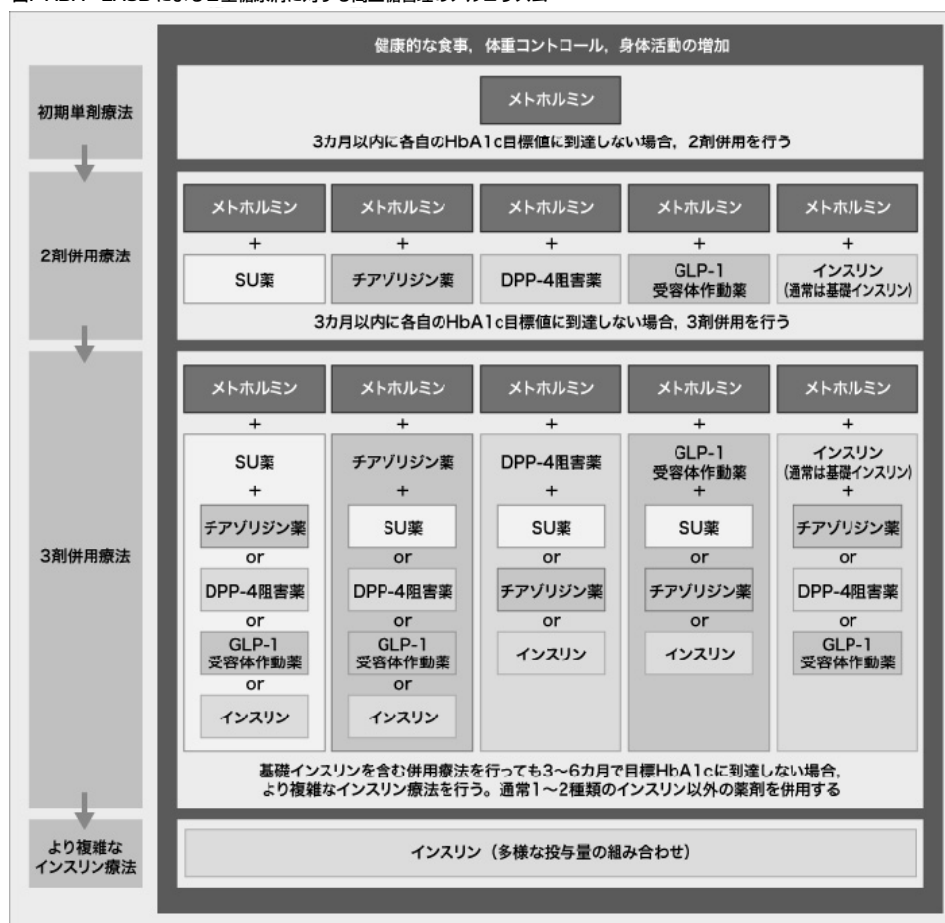
KEY-POINT

- ・血糖管理目標、血糖降下療法は個別化すべきである。

方法の選択の戦略

- ・食事療法、運動療法、および療養指導は今でも2型糖尿病治療プログラムの基本である。
- ・明らかな禁忌でないなら、メトホルミンが望ましい第一選択薬である。
- ・メトホルミンの次の薬については限られたデータしかない。可能な限り副作用を軽減するため、メトホルミンに、あと1、2種類の経口薬・注射薬を併用する方法は、合理的といえる。
- ・結局のところ、多くの患者が血糖管理のためにインスリン単独ないしほかとの併用療法を必要とする。
- ・治療法決断のすべては、可能であれば患者自身の好みや必要、価値観に焦点をあてて、彼らと共同で行うべきである。

図. ADA・EASDによる2型糖尿病に対する高血糖管理のアルゴリズム



(出典: Diabetes Care 2102年4月19日オンライン版)

- ・広範な意味で心血管疾患リスクを軽減することが治療の主要な焦点となるべきである。

初期薬物治療

- ・禁忌でなく、副作用などの面で大丈夫なら、メトホルミンが最もコストパフォーマンスがよい。
- ・ライフスタイル変化のみでHbA1c目標が達成できそうになればメトホルミンを少量から開始し漸増。
- ・HbA1cレベルが高いような場合、単剤での目標達成は困難ゆえ、インスリンを含め2剤以上の併用。
- ・重度の高血糖症状および／あるいは著明な高血糖（たとえば300～350以上）あるいはA1cの著明高値（たとえば10～12%以上）を示している患者の場合は、はじめからインスリン治療開始。
- ・異化亢進兆候・ケトン尿検出は深刻なインスリン不足を反映しているのでインスリン治療必須。
- ・1型であるとの証拠がない場合（≒2型である場合）一旦症状軽減・糖毒性解除のちはインスリン漸減離脱し、経口薬治療に変えうる。
- ・メトホルミンが使いにくい場合、SU、グリニド、TZD、DPP4Iなどが使用可能で、特に体重の減量が本質的に重要な場合はDPP4Iが有益かもしれない。
- ・それほど一般的でないAGI、Colesevelam（コレステロール吸着薬）、プロモクリプチンなどは作用がゆるく副作用もある。
- ・患者の好みや特色、副作用感受性や体重増加・低血糖の起こしやすさなどが薬物選択において主要な役割をはたすだろう。

二種併用治療の利点

→メトホルミンで不十分なら、次の薬への評価は、横一線。ただし、

- ・A1cが高いならインスリンがよい。
- ・2剤目を併用したら、そこからだいたいA1cはさらに1%下がる
- ・意味ある臨床効果が見られなかった場合アドヒアランスを検証せよ、中断やその他の理由があるかもしれない。
- ・メトホルミンとこの薬とを併用したらよい、という一貫したエビデンスはないので、おのおのの患者について検討すべし。
- ・幾つかの薬では体重が増え、インスリン抵抗性のマーカーが悪化し、心血管リスクが高まる。TZDだけは別で、体重増加はインスリン抵抗性が改善していても起こる。ある治療による体重増加が実質的な心血管リスク増加につながるという直接証拠はないが、いずれにせよ長期副作用は避けるにこしたことはない。

三種併用の効用

- ・2つで目標達成ができないときに、インスリン以外の3番目を付け足すと良いという報告もあるが、最も効果が確かなのはやはりインスリンとの組み合わせである。
- ・実際2型糖尿病とは進行性の β 細胞喪失を伴う疾患であるがゆえに、多くの患者は長期にわたればインスリン治療への移行が必要となる。
- ・（2種併用していても）A1c8.5%以上であれば、3つ目の薬はあまりはっきりした効果を持たなくなる。インスリンを試すことなく3者併用を行うなら、患者を密にモニターしてうまくいかないなら考えなおすべき。管理不良のまま何ヶ月も経過するのは特に避けるべきだ。
- ・併用療法の場合、作用機序的に相互補完的な使用を考えるべき。
- ・使用薬剤数が増えれば、それだけ副作用も相互影響もふえ、コストが高くなり患者のアドヒアランスも悪化する。

- ・新たな追加薬、そのおのおのについて個別に有益性の論拠と副作用とを患者とディスカッションすべき。
- ・患者の臨床的特色によって、ある組み合わせに対して反応がよかったり悪かったりするかどうかについては、はっきりしたエビデンスなし。

インスリンへの移行と設定

- ・多くの患者は注射を嫌がるが、専門家が必要と感じた場合、励ましと教育によって何とかできることが多い。
- ・インスリンは通常一日体重1kgあたり0.1～0.2単位で開始、より重症なら0.3～0.4単位で開始。最もやりやすいのは Basal Insulin Only (超持効型一日一回) から、患者の事情や血糖変化にあわせた時間帯で指示 (原点の Fig3を参照してください)。
- ・ Basal Insulin 治療中、血糖が高いままなら一定のアルゴリズムにしたがいインスリンを漸増。空腹時血糖が (患者と我々とで同意した) 到達目標レベルより今一つ不十分なら、一日1～2単位 (あるいはすでに一日量をたくさん使っている場合は一日量の5～10%) を、週に1～2回の割合で増量していき、目標に近づいてきたら、増量幅や増量の回数を減らす。
- ・低血糖がおこったら、(それがどのようなものでも) 減量すべき。自己調整しているなら、メールや電話で頻回に連絡する。もちろん専門家が調節してもよいが、その場合ルーチンの受診の際に指示する。
- ・ SMBG がこの段階で重要になる。
- ・ (Basal Insulin から開始していて) 食後の血糖が180mg/dl 以上になるようなら、食事に合わせたインスリン (Prandial Insulin) を追加する。空腹時血糖が目標達成して3～6ヶ月しても A1c がゴールに至らない場合はこの Prandial Insulin の

追加を考慮する。

- ・ Basal のインスリンを増やすことによって、夜間食間に血糖が非常に降下する場合も、同じような追加インスリンを。このとき Basal のインスリンは減量する。Basal のインスリンは原則的に空腹時血糖に対して調整され、一般には一日用量とは関連しないのであるが、臨床家としては、一日インスリン量が体重1kgあたり0.5単位以上、特に1単位に至るようでは、Prandial Insulin の必要性がより増してきたと考えるべきである。
- ・ Prandial Insulin 使用の目的は、食後の急峻な血糖上昇を鈍らせることにある。その上昇は一部患者では非常に極端で、一日とおしての血糖コントロールを不良にする。それを克服するためには以下2つの方法のうち一つを用いる。
- ・ (超) 速効+持効型、の Basal-Bolus がフレキシブルなやり方である。Prandial=Bolus の追加は、通常最も炭水化物の多い食事、すなわち (いつでも誰でもではないが) 夕食前から開始し、さらにその次昼、朝、というふうに追加し、結局3食とも注射する方向へ。
- ・ 治療はその個別の患者に特化すべきで、高血糖の程度や患者の全体としての治療許容範囲に従うことが鍵。こういった「強化療法」インスリン調整をする上で、SMBG のデータの傾向が特に役に立つことは重要な点である。
- ・ 二番目の方法は、混合型を使うもので、伝統的に一日二回、朝夕注射であり、おそらく先の「強化インスリン療法」よりやりやすいが血糖変動への適合度は低い。いったん決定されたレジメで混合の比率が変更できない。それゆえフレキシブルでないが、Basal だけでは難しいが、よりシンプルな治療法が必要で、また規則正しく食事がで

きるような患者向きである。(より高齢～昔からのやり方の少数派患者で、いろいろな量の速攻型を中間型と混ぜる、という方法(分割混合)をとっているが、これのほうがよりフレキシブルではあった)。

・以下、鍵となるメッセージ

1. どんなインスリンの使い方でも血糖とA1cを下げられる。
2. どんなインスリンでも、いくらかは体重増加や低血糖とを伴う。
3. より多く、より強化されたインスリン注射法は、よりA1cを下げるが、また副作用も多くなる。
4. 一般に、これまでのヒトインスリン製剤に比べ、超持効型インスリンアナログは夜間低血糖の頻度を下げ、超速効型インスリンアナログは、食後過血糖をより減らせるが、臨床的にそれほど大きくA1cを下げるものではない。

・メトホルミンはBasalインスリンが追加されてもしばしば継続され、この2者併用で体重増加は少なくなると示されている。

・インスリン分泌刺激薬はインスリン開始後併用しても、さらなるA1c改善は認められないし、低血糖や体重増加を予防できな

いようだ。とくにインスリン量調整が決まり、安定してからでは。

- ・Basal Insulin 治療中、分泌刺激薬の継続によって開始当初の血糖コントロール悪化は減るようである。しかし、一旦Prandial Insulinが追加になったら(つまり強化療法としたら)やめるべきである。
- ・TZD(チアゾリジン誘導体)は、インスリン抵抗性が強く大量のインスリンを必要とするある種の患者においてはA1cを下げて必要インスリン量を減らすのに非常に有益なようだが、浮腫や体重増加があれば減量中止すべきである。
- ・インクレチン関連薬とBasalインスリンの併用について、血糖管理の上で有益であるというデータが集まってきている。GLP1受容体作動薬との組み合わせもある種の患者には有益のようだ。
- ・繰り返すが、このようなより複雑なレジメについてはそのコストパフォーマンスを慎重に検討すべきである。

さて、箇条書きとはいえ、Position Statementsの内容がかなり多いので、いったん今回はこれで区切りを入れさせていただきます。続きは次回ということで、よろしくお願い申し上げます。