No.51 その②

Practical Psychology for Diabetes Clinicians より ① 「現代の欧米糖尿病学会と「患者中心」の概念」(2)

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 夏 井 耕 之

さて、前回に引き続き、2012年春に発表されたPosition Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the Europian 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) の後半を概略紹介させていただいて、そののち、その Statementで使われる「患者中心」という言葉と我々がここで述べているそれとの「違い」を、感じ取っていただければ、と願うものであります。

そのほかの検討

年齢

- ・高齢者 (65~70歳以上) はしばしば、より高度の動脈硬化症、腎機能低下、そのほかの併発症を持ち、多剤併用による副作用リスクも高く、社会経済的に不利で、長期合併症によって余命は短くなるし、低血糖による危険も増加する。低血糖→ふらつき→転倒骨折、あるいは心臓に弱点のある場合の危険性増大など(前述)。そこで高齢者では、コントロール目標はより緩く、単純な介入とすべき。
- ・高齢者では、A1c(国際標準値 ≒ NGSP 値)で7.5~8.0% が妥協点であり、さらに年齢が高くなり、セルフケア能力、認知力、心理的および経済的な状況やサポート状況が減少してくれば、さらに高めにすべきである。
- ・高齢者ではどんな年齢においても (ライフス タイル変化がうまくいっている状況で)、薬 物療法においては…特に低血糖、心不全、腎

- 不全、骨折、薬物相互作用などの面において 「安全第一」とすべき。低血糖予防の戦略こ そ第一である。
- ・それに対して、より健康で余命が期待される 群においては、時間とともに血管合併症リ スクが蓄積されるので、より低い血糖目標 (A1c6.5~7.0)、体重、血圧、血中脂質につ いての厳密な管理が必要である。これには通 常、併用療法が必要で、早期治療は QOL の 維持につながる。

体重

- ・2型糖尿病患者の大多数(~80%)が過体重ないし肥満である。彼らにおいては、強化されたライフスタイルへの介入によるちょっとした体重減少によって、身体能力、血糖管理、心血管リスク要因の改善が可能である。
- ・インスリン抵抗性が肥満2型患者における優位な発症促進因子と考えられるが、実は彼らも、より痩せた患者と同様、膵ランゲルハンス島細胞機能不全をもっている。おそらくその結果、肥満患者では薬物の併用療法がより必要となるだろう。
- ・メトホルミンは、体重を減らす/増やさない という性質によって、より体重の重い患者に よく使われるが、痩せた患者にも(血糖上) 同程度の効果がある。
- ・一方 TZD (チアゾリジン誘導体) は、患者 の体重増加と関連するにもかかわらず、逆説 的に BMI が高い患者のほうにより効くよう だが、そういう過体重患者への使用は望まし

いものではない。

- ・GLP-1受容体作動薬は、体重減少に関連するが、これはある種の患者にとっては本質的利益であろう。
- ・抗肥満手術はより重度の肥満に対して症例数が増えている。2型糖尿病患者でも、この方法でしばしば急速な改善が得られる。患者の大多数がこの方法で血糖降下薬を減らせるかまったく止めることができるが、その永続的効果についてはまだ定かではない(日本ではアフターケアも含め保険適応外の自費診療)。
- ・痩せた患者において考えるべきは、成人型の 潜在発症自己免疫糖尿病(LADA)で、これ は緩徐進行形の1型糖尿病(≒ SPIDDM)で ある。その患者の多くは当初、軽度の高血糖 で経口糖尿病薬にもよく反応するが、徐々に、 より重症の高血糖となって強化インスリン療 法が必要となる。膵島関連自己抗体価測定(抗 GAD 抗体など)が鑑別の助けとなり、より早 期のインスリン治療移行を進めることになる。

性別/人種/民族/遺伝/における差異

- ・ある種の人種/民族的要因が糖尿病発症リスクを増大させることはよく知られている(ラテン民族のインスリン抵抗性は高い/東アジア民族ではより膵 β 細胞機能不全が多い)が、その情報をもとに望ましい治療戦略を練ることができるのは乳幼時期に限られる。この疾患が多因子遺伝パターンであることは想定内である。
- ・現実的に、とある患者の高血糖の元となる原因に対して一定の薬物の作用をマッチングさせることは論理的と考えられるが、そのためのデータはほとんどない。若干の例外があるが、それは主に、MODYのように、2型と混同されることの多い単一遺伝子変異を含む疾患に対してである。その幾つかの遺伝子系はSU(スルホニルウレア薬)に限っては反応する。

・あきらかな性差はないが、TZDによる骨減 少のように、ある種の副作用においては女性 のほうでより目配りが必要である。

合併症

冠血管疾患

- ・2型糖尿病患者では、動脈硬化疾患が増加するゆえ、よりよい血糖と冠血管疾患リスクの 管理が必要。
- ・低血糖は心筋虚血を惹起したり、不整脈の原因となったりするので、虚血性心疾患の既往がある患者においては低血糖を可能な限り避けるべきである。しかしながら、血糖管理目標達成に(その強化)治療が必要なら、患者は低血糖リスク減少のための教育を受けるべきである。
- ・心筋の K チャンネルに対する有効性のため、 ある種の SU 薬は、虚血の予備状態があれば それを悪化させるとされてきたが、実際の臨 床的な証拠はなおはっきりしない。
- ・メトホルミンは明らかな禁忌である場合以外、 心血管にいくらか良い効果をもち、心血管疾 患既往患者でも有効と思われる。
- ・ピオグリタゾン (TZD) は心血管疾患既往患者で、その後の大きな心血管イベントを減らしたとされたので、心不全が現存しなければ検討すべきである。
- ・GLP1受容体作動薬と DPP4I とは、まだ非常 に予備的な段階の報告において心血管リスク そのものやリスクの要因の改善に関係すると されるが、なお臨床的な結果とするほど長期 にわたるデータはない。
- ・α GI とブロモクリプチンに関して心血管イベントを減らすことを示唆する、非常に限られたデータがある。

心不全

・人口高齢化と、近年の心筋梗塞死亡率の減少 にともない、進行心不全をもつ糖尿病患者の 増加が世界共通のシナリオになっている。この患者群は、多剤服用、入院の繰り返し、および多くの薬が禁忌となる、といった点においてユニークな問題を提起する。

- ·TZD は避けるべきである。
- ・メトホルミンは以前から心不全には禁忌とされているが、現在では、心室機能低下がそれほど深刻でなく、患者の心血管の状態が安定していて、腎機能が正常であるなら、使うことができるとされる。
- ・先に述べたように、インクレチン関連治療の 心血管への有効性は、その心室機能への効果 も含め現在研究されつつある。

CKD

- ・腎機能障害は2型糖尿病に高率に起こる合 併症で、中等度から高度腎不全(eGFR<60) は最大で患者の20~30%に発症する。
- ・進行腎不全患者においては、低血糖のリスク が高まるが、これは多因子的である。
- ・インスリン、およびインクレチンもいくらか、 腎代謝性の血糖降下薬同様、その代謝消失が より遅延する。ゆえに投薬量減量が必要であ り、薬によっては禁忌になる。また低血糖、 体液貯留などの望ましくない効果について注 意深い観察が必要。
- ・メトホルミンは、これまでのアメリカにおける治療ガイドラインでは、Cre 値が男性で1.5、女性で1.4以上の患者については警告扱いだった。メトホルミンは腎代謝排泄であり、腎不全患者での乳酸アシドーシスが報告されてきた。しかし、現在ではこれらの基準は厳しすぎるのではないか、軽度~中等度の腎不全では、メトホルミンは害より益のほうが大きいのではないか、と言われつつある。イギリス国家健康臨床有用性機関(NICE)のガイドラインは、アメリカよりもよりエビデンスに基づくものになっており禁忌はよりゆるめである。そこでは一般に、GFRで45以下

- になったら減量、30になるまでは使用可能、 となっている。現代の eGFR による広範囲な レポートは、このガイドラインが非常に合理 的であることを示している。
- ・ほとんどの分泌刺激薬は(レパグリニドとナテグリニド以外)腎で大部分代謝されるので、 CKD 患者では低血糖危険が高まる。これらほとんどの薬で腎不全が進行するほどより厳重な注意が必須である。Glyburide(ヨーロッパでは Glibenclamide として知られる)は(ダオニール・オイグルコン・パミルコンほか)、長い効果と活性代謝物をもち、CKD 患者群では特に避けるべきである。
- ・ピオグリタゾン(TZD)は腎代謝排泄では ないので、CKDへの使用に制限はない一方、 体液貯留について気を配る必要がある。
- ・DPP4Iの中では、シタグリプチン(ジャヌビア・グラクティブ)、ビルダグリプチン(エクア)、サクザグリプチン(オングリザ)は腎排泄優位で進行腎不全においては減量が必要。リナグリプチン(トラゼンタ)は例外で、消化管-肝排泄である。(日本における各薬剤添付文書のニュアンスと少し異なる)。
- ・GLP-1受容体作動薬(日本では現状バイエッタ)については腎排泄なので CKD4~5の 末期腎不全には禁忌、リラグルタイド(ビクトーザ) = GLP1アナログについては、薬物 動態学のスタディが示すところでは、代謝に 腎機能を必要としないので、血中濃度は腎機 能の影響を受けないようであるが、安全性は なお確立されていない。
- ・より深刻な腎不全は、すべてのインスリン代 謝を遅延させる。ゆえに、作用がより遷延す る可能性について注意を払いつつ、インスリ ン用量は慎重に調整すべきである。

肝機能障害

·2型糖尿病患者は多くが脂肪肝ほかの肝障害 を併発。予備的なエビデンスであるが、脂肪 肝患者に対してピオグリタゾン(TZD)に一日の長があるとされる。(一方肝障害副作用の報告があるので)活動性肝疾患あるいは GOTレベルが正常上限の2.5倍を越えるような患者にはピオグリタゾンは使うべきでない。脂肪肝はあるが肝機能検査での異常がよりマイルドな場合には有利ということになる。

- ・SU は極まれに肝機能検査異常をもたらすが、 特に禁忌ではない。グリニドも使用可能であ る。
- ・(しかし、より) 肝障害が重症なら低血糖危険がますので分泌刺激薬は避けるべき。
- ・インクレチン関連薬は肝障害が軽度なら使える一方、膵炎の既往があれば例外的に禁忌と なる。
- ・インスリンには使用制限はなく、実際重症肝 疾患ではもっとも優先的に使用される。

低血糖

- ・2型糖尿病における低血糖は1型ほどはおこらないため、長い間些細な問題とされてきた。 しかし主に最近の臨床研究において、低血糖 を繰り返す患者における脳機能不全のリスク 増大についてのいくつかの横断的研究エビデ ンスから、以前よりも大きく注目されるよう になっている。
- ・ACCORD試験において、強化療法中の患者で、 軽重を問わず低血糖の頻度は高かった。強化 療法群で、低血糖頻度が死亡率を増加させる かどうかはまだ明らかでない。しかし、明ら かに高齢者のほうがいっそう危険であるし、 血糖の管理目標が低いほど低血糖もより多く なる。低血糖によって不整脈が惹起されると されるが、同様に事故や転倒(これは高齢者 でより危険だ)、浮遊感(転倒を招く)、精神 混乱(そのほかの治療を行わない、あるいは 不正確になる)、さらには感染症(肺炎を惹起 する睡眠中の誤嚥のような)をも招きうる。(そ ういう事情から) 低血糖は、システム的に死

- 因として報告されることが少なく、真の頻度 は完全には明らかではないかもしれない。
- ・おそらく、もっと重大なことには、繰り返す 低血糖の結果として仕事ができなくなったり、 独立して生きていくことに対する患者の(そ して家人やケアを担当する人の)信頼度を損 ねる結果がおこる。そこで、低血糖の危険が より大きい患者では、イベントを起こしにく い薬を選び、一般的に血糖管理目標を中程度 にすべきである。

これからの探索、研究の必要性

- ・2型糖尿病の血糖管理のため、比較対照できるエビデンスの基礎研究は不足している。特にメトホルミン単剤治療の次にくるものについてそうである。
- ・より質の高い比較対照研究がより必要になっているが、それは血糖管理という観点だけではなく、治療費、および QOL や死亡や人生を限られたものにしてしまう合併症、特に心血管疾患を避ける、という、大多数の患者にとって現実的問題となる結果についてのものであろう。
- ・そのほかの関心事としては、代謝コントロールを安定させ、患者のさらなる治療負担を軽減しうるような「治療の効果持続」(しばしばβ細胞保護として記述される)というコンセプトについてのデータが必要とされる。
- ・薬物 遺伝学は将来、治療への反応や副作用 可能性の予測に基づく、患者個人個人へどう いう治療を推奨するかという点について臨床 家のガイドとなるよう、よりよく情報化され 得る。遺伝型やその他の患者 / 疾患の特徴が どのように薬物選択を進めるかについては、 より多くの臨床データが必要だ。
- ・新しい薬剤については、これまでの最良とされた治療法と比較するため、有意なデータをもたらすだけの十分なサイズと継続期間とを 兼ね備えたスタディによって、有効性および

安全性を示さなければならない。

・しかし、すべての薬剤・治療法においてひと つひとつその組み合わせと並び替えとを比較 する、といった研究は、あまりにも大きなも のになるだろう。したがって、知識情報に基 づく判断と経験を積んだ臨床家の、専門家と しての(Empiric な)意見は、これからも常 に必要とされるであろう。

いかがでしたでしょうか。

この Statement のまとめ自体については、多くの偉い先生方が、様々な場所で様々にコメントされており、また、我が国の糖尿病学会治療ガイドラインにも、おいおいとその影響が出てくるはずです。

しかし、どうか、ご一読ののち、今一度 No.50を読んでいただければと考えます。私には、このStatementにいう「患者中心」がひとえに「患者のPhysical な、縦断的状態にもとづいて、個別に(そしてできれば安上がりに)治療法をオーダーメイドせよ」というふうに読めるのです。

もう一度本文中に出現する「Patient-Centered Approach」に関連するいくつかの文章を、順不同で並べてみます。

- ・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不明確な点が多く、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 をはかりつつ決断を援助するようなアプロー

- チ、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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

前回、私は、石井先生のいわれる「患者中心」 という言葉について、以下の様な順序でその成立発展を述べて参りました。

- 1. (慢性疾患における) 医者 患者関係は、 能動 – 受動、指導 – 協力、そして「父権主義」 から「相互参加」へと変わるべきである。
- 2. 治療決定のプロセスには、患者も積極的に 参加すべきである。そのため医療者には、 コミュニケーション技術や人間理解(心理 感情も含む)が必要とされる。
- 3. そして、患者さんが自律性をもって意思決定するよう支援すべきである。

4. エンパワーメント、それは、「見放す」のでもなく「押し付ける」のでもなく、繰り返し「治療同盟」を確認して、患者さん自らが自らの療養・人生を選び取れるよう、常に専門的援助を怠らないようにする。

これと比べれば一目瞭然ではないでしょうか。欧米の糖尿病治療メインストリームにいう「患者中心」というのは、ここで我々が示そうとしているものと、言葉は同じでもまったくニュアンスが異なる、というより以って非なるものというべきでしょう。

石井先生のご本には、エンパワーメントの提唱者 Anderson が、「エンパワーメントという言葉・方法は多くの人が最も役立った方法として選んでくれたが、実は、その意味するところを正しく理解していなかった」と嘆く言葉が出てきます。この Statement には、患者の感情のことも、糖尿病という物語、ヒストリーのことも、癒すことも、出てはまいりません。ひとりひとりに「丁寧に共感的に」ケアを供給する、患者をパートナーとすることがアドヒアランスが強化される、患者の欲求や価値観を考慮し、いか

なる目標でも医療者と患者との同意が反映され るべき、個人的な治療目標が重要、と言いつつ、 「そのために患者個人を如何に、如何に接して、 どう関係を築いていくか」というところの方法 論は(それほどアルゴリズミックではないにし ろ各個別の薬の使い方については非常に具体的 に述べているのに対して) まったく語られてい ませんし、患者ひとりひとりのストーリーや感 情についても触れられていません。そして、「治 療法選択や治療の流れに不明確な点が多く、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。」という言い方に、そこはか となく「見放し」心理がこもっていると感じる のは私の僻目、なのでしょうか。

次回よりは、より我々「糖尿病療養学」の徒としての本分をお伝えできるような、具体的な手法について述べていく予定といたします。次回 No.52以降はまず、この No.50、No.51 - ①、②で再三登場した、「糖尿病エンパワーメント」について、概説してまいります。