

地域医療連携としての糖尿病

ディジーズマネジメントによる 糖尿病地域連携

中島直樹

九州大学病院医療情報部 講師

プライマリ・ケアにおけるポイント

糖尿病地域連携パスは管理の難易度が高い循環型パスであり、管理主体を慎重に決定しなければならない。パスの内容は、①標準的診療ガイドラインに沿っていること、②通院率を向上させること、③糖尿病専門医を高リスク群の管理に集中させる仕組みであること、の3点が重要である。①については、個別の合併症状況などでパスが変化する仕組みが必要となる。②については、通院脱落を電話連絡などで防止することなどであるが、未通院者に対しては、特定健診制度の「受診勧奨」と連携することによる解決が考えられる。③については、非専門医はかかりつけ医として低リスク群から中リスク群を診療し、専門医が高リスク群の管理を行うという役割分担の連携体制づくりが、パスの開発と同時に必要である。ディジーズマネジメント事業はこれらの管理業務を第三者的に行う。

はじめに

2006年度の国民健康・栄養調査において、わが国の糖尿病は820万人、予備群は1,050万人と推計され、その増加速度は4年前よりも加速している¹⁾。なお、予備群も動脈硬化症リスク群である。糖尿病専門医は約3,700人で、その診療キャパシティは100万人程度である。また、糖尿病の通院率は約51%と推計されている。つまり、糖尿病専門医が診察しているのは、糖尿病患者の約1/8であり、動脈硬化症リスク群の約1/16である。医療全体

でさえ、糖尿病患者の約1/2、動脈硬化症リスク群の約1/4を診療しているに過ぎない。

このようななかで2008年度から始まった「4疾患5事業」において、糖尿病は「疾患」の一つとして、地域医療支援病院を核とした連携体制づくりが推進されることとなった。本稿では、糖尿病やその予備群をリスク群と捉えた場合の医療や、糖尿病専門医の今後の役割を考えたうえで、地域連携体制の考察を行いたい。

I. 現在の糖尿病医療の問題点とその解決の方向性

約3,700人の糖尿病専門医は、低リスク群(軽症糖尿病)から高リスク群(重症糖尿病)までをまんべんなく診察している(図1上)。その診療キャパシティは限られるため、残りの通院糖尿病患者は、非専門医が低リスク群から高リスク群まで診療し

ている。さらに、そのほかに400万人の非通院患者が存在している。限られた人数の専門医資源を無秩序に配している状況を放置しては、今後、重症合併症が減る可能性はない。

それでは、820万人にのぼる糖尿病患者をリス

ク管理し、重症合併症発症を減少するためには、どのような医療体制をとるべきであろうか？

まず現在は、約400万人と考えられる未通院の発症者や通院脱落者の把握が不可能であり、これが最大の問題点である。医療がどれだけ努力しても非通院者のリスク管理はできないからである。ところが、2008年度から特定健診・保健指導制度が施行された。保健指導の効果やその評価が話題にのぼることが多いが、この制度には、生活習慣病発症者に対する「受診勧奨」が組み込まれている。2011年度にはレセプトオンライン化が達成される予定で、これにより、受診勧奨者が当該年度に通院したかどうか、保険者には容易にわかる仕組みが完成する。保険者側が一時的な医療費増加をいとわずに受診勧奨を真剣に行い、医療側がこの受け皿を整備することが、糖尿病全体のリスク管理のうえで大変重要となる。

さらに、専門医・専門施設の資源は限られているため、現在は低リスクから高リスクまでのすべてのリスク群に対応している糖尿病専門医は、高リスク群に集中し徹底管理する一方、非専門医がかかりつけ医として低リスク群を担当する、という役割分担を確立しなければならない。糖尿病患者は低リスク群から高リスク群まで不規則に移動すること、その際にはリスク階層化判断の精度が重要となることから、一貫性をもち、症例個別の

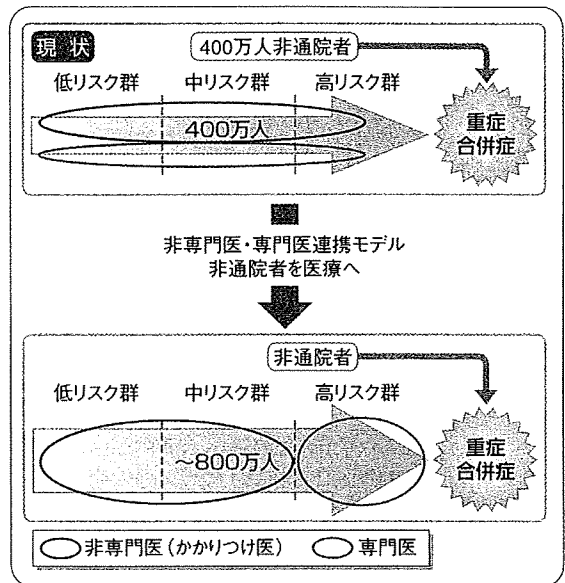


図1 糖尿病診療の現状(上)と、目指すべきリスク管理体制(下)

現状では、専門医と非専門医の役割分担ができておらず、非通院者の把握ができないことなどから、重症合併症の発症を抑えることができない(上)。リスク群の階層明確化、専門医適正配置などの非専門医－専門医連携、非通院者の把握・通院促進などにより糖尿病全体のリスク管理(重症合併症発症抑制)が可能となる(下)。

正確な判断が可能な専門医－かかりつけ医(非専門医)連携モデルが必要となる。そのような連携モデルが確立すると、非通院者は減り、社会全体のニーズにマッチした重症合併症発症を阻止するリスク管理体制が初めて達成される(図1下)。

次に、ディジーズマネジメント事業がこのような連携モデルを循環型パスを用いて管理し得ることを述べ、その具体例を紹介したい。

Ⅱ. ディジーズマネジメント事業と地域医療連携パス

① 循環型の地域医療連携パス

大腿骨頸部骨折や、脳卒中に代表される急性期疾患の地域医療連携パスは、長くても数週間で終了する「一方向型パス」である。一方、糖尿病や喘息、うつ病などの慢性疾患では、治療終了という概念がなく、パスがかかりつけ医と専門医を循環する「循環型パス」といわれる(図2)。

一方向型パスでは、その対象疾患は必ず急性期病院へ入院することから始まること、数週間で終了するために、パス上で動く症例は地域単位ではそれほど多い数とはならないことなどから、そのインセンティブと業務量から考えて、急性期病院の地域連携室などが管理することが現実的である。

一方、循環型パスでは、この管理の主体が大き

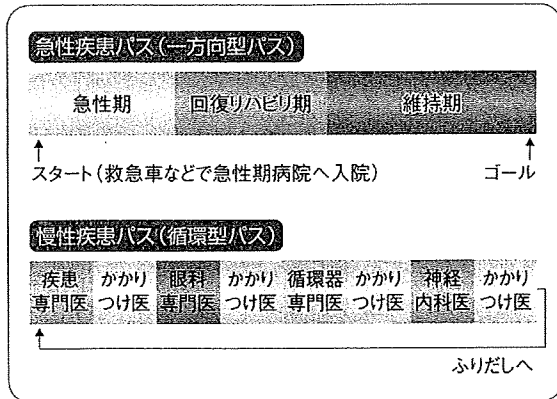


図2 急性疾患の地域連携バスと慢性疾患の地域連携バスの違い
循環型バスは複雑なうえに、症例数が莫大となるため、管理の難易度は高い。

な課題となる(表1)。循環型バスでは、急性期病院が教育入院などを契機としてバスへの導入を行うケースもあるが、それぞれの症例の理想のコースは、かかりつけ医の外来で良好なコントロールを続けることである。その管理を延々と急性期病院が続けることには限界が生じる²⁾。非都市部では、自治体と中核病院、および地区医師会などの開業医などが連携して持続することも可能であろうが、都市部においては、中核病院の担当地域が重なり合うために、とくにこれらの課題が表出しやすい。

② デিজーズマネジメントによる循環型バス管理

このような課題から、循環型バスの管理を行う主体として、われわれはデジーズマネジメント事業が適していると考えている。デジーズマネジメントの定義は、全米疾病管理協会によると、①自己管理の努力が重要であると考えられる患者集団に用いる、②ヘルスケアマネジメントにおける働きかけ・コミュニケーション、医師と患者の信頼関係、医療計画をサポートする、③エビデンスに基づく診療ガイドラインと患者エンパワメント戦略を取り入れ、症状悪化、合併症防止に重点を置く、④相対的な健康改善を目標として、臨床的・人的・

表1 一方向型バスに比較した循環型バスの課題

- ① 患者の自己裁量場面が多い。
 - バスからの逸脱が多い。
 - 通院そのものの脱落が多く、その際の追跡が困難。
- ② 延々と続く(バスが循環する)。
 - 莫大な数が蓄積し、管理自体が難しい。
 - 情報連携が複雑で難しい。
 - ガイドラインのアップデートが困難。
 - 解析評価が困難。
- ③ 特定の医療機関による管理の困難性。
 - 急性期病院の地域連携室のインセンティブがない。
 - クリニックには管理するマンパワーがない。
 - 連携に必要な公平性の担保が難しい。

経済的アウトカムを評価するというものである³⁾。

デジーズマネジメントは、アメリカで発達し、全世界に広がりつつあるが、アメリカの形態のままではなく、その国の医療保険制度に適応して普及している。わが国には堅持すべき国民皆保険、フリーアクセス制があり、それを保ちながら、あるいは支援する形で普及させなければならない。日本医師会が目指す「かかりつけ医制」への支援が、その鍵になるかもしれない。

③ ガイドライン診療の普及と循環型地域連携バス

かかりつけ医の臨床現場で日常的にガイドライン診療が行われることにはいくつかの課題がある。たとえば、①診療ガイドラインの数が多く、②それぞれの内容が複雑、③改正の際のフォローアップが困難などがあげられる。とくに糖尿病や高血圧症、脂質異常症などの生活習慣病では、④症例数が多い、⑤症例の個別性が高い、⑥ガイドライン上の診療行為が、時に自前では困難であることなども問題になる。

九州大学と九州電力(株)を中心とする産学連携研究事業「カルナプロジェクト(以下、カルナ)」は、工学的安全管理技術を医療に導入する目的で、2003年に始動した。そのツールとして、済生会熊本病院が発展させた「アウトカム志向型バス」を導入した。

診療ガイドラインをアウトカム志向型地域連携パスに展開し、ディーズマネジメント事務局から、かかりつけ医と患者に支援する手法を考案した。

この手法の開発・実証実験は、2008～2009年度の厚生労働科学研究費補助金「慢性疾患のガイドライン診療普及法の開発・実証研究(研究代表者：中島直樹)」で、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、肥満症に対して行っているが、その運用はディーズマネジメント事業を前提としている。また、アウトカム志向型パスなので解析に有利であり、多くの症例を集積した結果を反映したアウトカム志向型パスの改訂を行えば、その経過をエビデンスとして示すことにより、もとなる診療ガイドライン改訂への提案を行うことも可能と考えている(図3)。

この手法では、①かかりつけ医は診療ガイドラインを意識することなく、通院日のみのタスクや評価を施行することに集中できる、②ガイドライン改正への対応が事務局で行われる、③必要に応じて専門医への連携が促されるなどの利点があり、かかりつけ医が数多くの多様な病態の患者を診るなかで、ストレスなくガイドライン診療が遂行できる。

なお、その手法のなかでの診療ガイドラインとは、「強制的に行うべき診療行為」ではなく、「標準的な診療行為」と捉えており、症例別に主治医の裁量で削減や追加もできるものと認識すべきである。

④ かかりつけ医のメリット

それでも、かかりつけ医にとって導入のメリッ

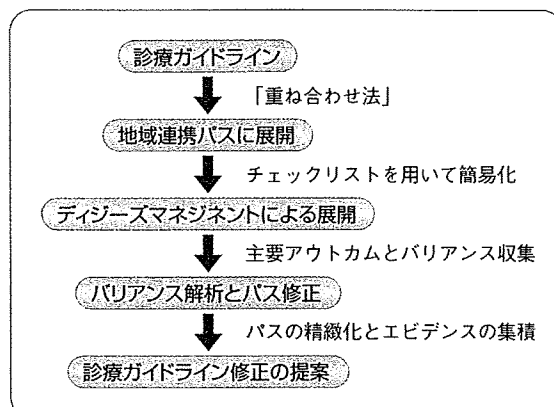


図3 「慢性疾患のガイドライン診療普及法の開発・実証研究」の手法概要
糖尿病、高血圧症、脂質異常症、肥満症が対象である。

トがなければ、ディーズマネジメント事業によるガイドライン診療の普及は難しいであろう。

筆者らが考えるディーズマネジメント事業は、患者通院脱落を抑制すること、ガイドライン上の診療行為を忘れずに施行することなどから、診療報酬上のメリットがかかりつけ医には生じる。

このかかりつけ医の診療報酬増加は医療費に計上されるわけだが、前述のように、生活習慣病患者のリスク管理に用いるコストは生活習慣病医療には不可欠なのである。そのほかにも、①症例ごとにガイドライン診療をサポートし診療の質を向上すること、②かかりつけ医-患者間のコミュニケーションを向上することにより、患者へ満足感を与えること、③患者-かかりつけ医間の信頼関係が向上することなどがかかりつけ医のメリットとしてあげられる。

Ⅲ. ディーズマネジメント事業での地域連携パス運用例

① ディーズマネジメント事業の確立

カルナでは、2005年から医療機関や患者に対して第三者的なアウトバウンドコールセンターを立ち上げ、糖尿病二次・三次予防を目的としたディーズマネジメント実証実験を続けている。その

中核技術はアウトカム志向型地域連携パスである。業務全体をアルゴリズム化し、サービスの質の保証を進めると同時に、個別性に対応し得る種々の仕組みを取り入れている。セキュリティの高いインターネットデータセンターでデータ管理し

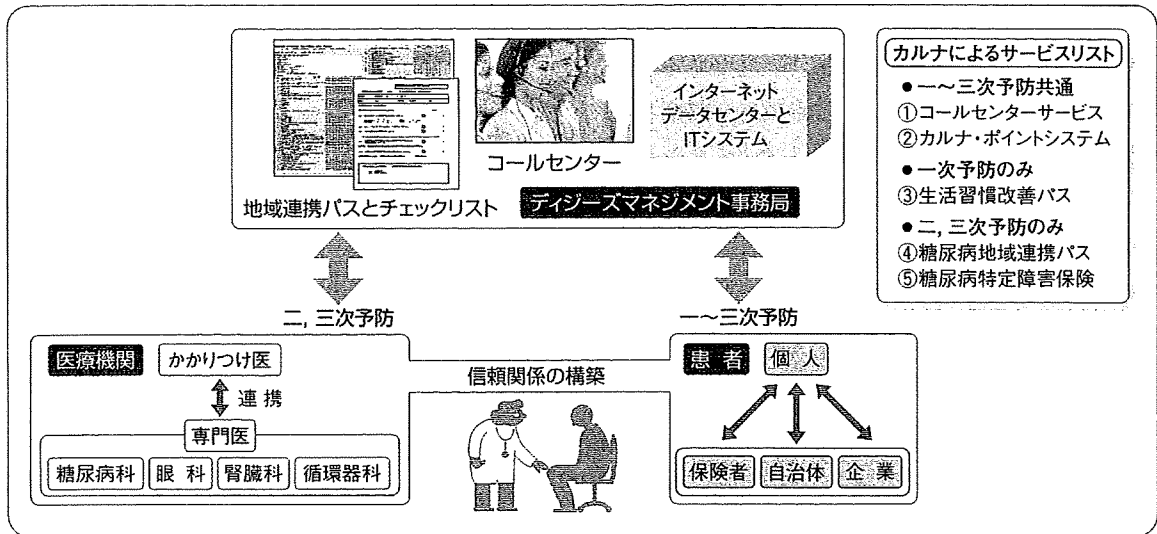


図4 デジーズマネジメント事業「カルナ」の事業概要
糖尿病を中心とした生活習慣病一〜三次予防を目的としたサービスを提供する。(文献2)より改変)

ている(図4)。コールセンターからは、地域連携パスの管理・提供サービス以外に、患者教育や合併症早期発見のための質問、通院脱落抑制および検査結果迅速通知サービスなどを行っている^{5,6)}。

2 糖尿病診療ガイドラインを展開した地域連携パス

カルナでは、糖尿病二次・三次予防デジーズマネジメント・プログラムのために、日本糖尿病学会が2004年に出版した「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」⁷⁾、「糖尿病治療ガイド」⁸⁾をアウトカム志向型地域連携パスに展開した⁹⁾。

この地域連携パスは、かかりつけ医の業務を規定したパスである。糖尿病診療には、かかりつけ医以外に、糖尿病科、眼科、腎臓科、循環器科などの専門医との連携が必要である。ガイドラインに明記されている定期的な専門医受診を地域連携パス上に展開した。外来連携のタイミングに合わせて、患者の最新情報を記入した診療情報提供書の雛形を作成し、紹介連携を容易にした。合併症早期発見支援サービスにおいて合併症兆候が疑われた場合には、定期的なタイミング以外でもかか

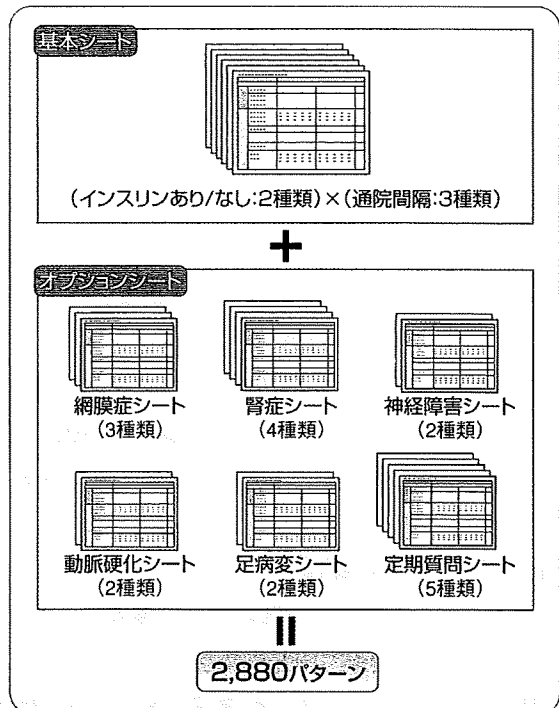


図5 「重ね合わせ法」により、患者個別の合併症や治療状況に応じた2,880パターンパスを作成
(文献9)より)

りつけ医へ診療情報提供書の雛形とともに情報提供し、専門医受診を推奨する⁹⁾。

糖尿病地域連携パスに展開すべき項目には、血糖、体重、HbA1cのような普遍的な「固定項目」と、

個々の症例の合併症や治療法，知識習熟度によって項目や施行頻度を変える「変動項目」がある。患者個別性に対応するために，固定項目を記載した「基本シート」と変動項目を記載した「オプションシート」を重ね合わせて個別性に対応する「重ね合わせ法」を用い，2,880パターン of 患者個別性に適応させた(図5)。症例の合併症などが変化すれば，対応するオプションシートのみを変更することにより新たなパスに更新される。

かかりつけ医へは，年間の診療スケジュール表

であるオーバービューパスと外来ごとの予定，実績参照用の通院日パス(日めくりパスに相当)，通院当日用のチェックシートを提供する。かかりつけ医機関の業務自体は，通院当日用の簡易なチェックシートを用いれば遂行可能である⁹⁾。

これまでの検討では，カルナ事務局からの介入により，対照群に比して，糖尿病患者の疾患知識・理解度，診療ガイドライン上の検査達成率，患者の予約日受診率，血糖コントロールの4点に明らかな改善を認めている¹⁰⁾。

おわりに

筆者らが糖尿病地域連携パスで開発した，対象の個別性に合わせるためのパスの「重ね合わせ法」は，高血圧症や脂質異常症などの，ほかの慢性疾患パスとも重ね合わせながら，展開することにも適している。さらには，特定健診制度の標準的健康診査・保健指導プログラム「確定版」への準拠プログラムでも，すでに同様のパスをIT化して，継続的保健指導対象者の管理システムとして使用している。つまり，このような医療連携のパスは医療に留まらず，健康予防，医療，介護福祉のそれぞれの領域内あるいは領域をまたがって，同じ

概念で活用できるツールなのである。

とくにわが国は，特定健診・保健指導制度によって40歳以上74歳以下では「非通院者の把握」が可能となってくるだろう。準備不足で問題の多い制度ではあるが，そこに期待したい。その先には国民(患者)，医療者，保険者，行政にとってwin-winの結果が得られる可能性が大いにある。削減されるべき医療費は「重症合併症に対する医療費」なのであり，それは重症合併症の発症予防によってのみ達成されるのだから。



参考文献

- 1) 平成18年 国民健康・栄養調査結果 (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/dl/h0430-2c.pdf>).
- 2) 中島直樹：地域連携クリニカルパスを用いた糖尿病。日本クリニカルパス学会雑誌，9：629-636，2007。
- 3) 米国疾病管理学会のディジーズマネジメント定義 (http://www.dmaa.org/dm_definition.asp).
- 4) 医療技術評価総合研究医療情報サービス事業「Minds」(<http://minds.jcqh.or.jp/>).
- 5) 中島直樹，小林邦久，井口登與志，他：2,3次予防としての「カルナ」事例—日本型疾病管理事業。医療情報学，26 (Suppl)：s72-75，2006。
- 6) 中島直樹，小林邦久，井口登與志，他：糖尿病のディジーズ・マネジメント—カルナプロジェクト—。Diabetes Journal，35：161-165，2007。
- 7) 日本糖尿病学会(編)：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン，南江堂，東京，2004。
- 8) 日本糖尿病学会(編)：糖尿病治療ガイド2008-2009，文光堂，東京，2008。
- 9) 小林邦久，中島直樹，井口登與志，他：糖尿病疾病管理のための地域連携クリティカルパスの開発。糖尿病，49：817-824，2006。
- 10) 日山富士代，中島直樹，小林邦久，他：糖尿病罹患前および糖尿病罹患集団における疾病管理プロセスサイクルの検証。第51回日本糖尿病学会年次学術集会抄録集，2008。

糖尿病 最新の治療

河盛隆造 順天堂大学

岩本安彦 東京女子医科大学

巻頭トピックス

1. ACCORD, ADVANCE, VADTの成績をどう読むか
2. J-DOITに期待するもの—J-DOIT3を中心に—
3. 食後高血糖のコントロール基準—IDFガイドラインをめぐる—
4. HbA_{1c}の国際標準化
5. 糖尿病の新しい薬物—GLP-1製剤とDPP-4阻害薬—
6. 膵β細胞とオートファジー
7. 膵β細胞の再生

1 スルホニルウレア薬 井口登興志

スルホニルウレア (SU) 薬は、経口血糖降下薬のなかでは最も強力であり、特に膵β細胞機能低下を示す症例が多い日本人2型糖尿病患者の治療では最も多く用いられている薬剤である。また、米国糖尿病協会 (ADA)/欧州糖尿病学会 (EASD) の2型糖尿病治療のコンセンサスアルゴリズムでも有効性が確立した薬剤として推奨されている¹⁾。

■ 作用機序

SU薬はインスリン分泌刺激作用により血糖降下作用を示す (図1)。基本骨格としてSU骨格を有するが、グリベンクラミドやグリメピリドはベンズアミド骨格を併せもつ。SU薬は膵β細胞のSU受容体と結合することでATP依存性Kチャンネル (KATP) を閉鎖し、細胞膜に脱分極が生じ、電位依存性のCaチャンネルが開く。その結果、Caイオンが細胞内に流入しインスリン分泌顆粒の開口放出反応を引き起こすことが知られてい

る。KATPチャンネルは4分子のKir6.2で構成され、その周囲を4分子のSU受容体が接している。SU受容体にはアイソフォームが存在し、β細胞ではSUR1、心筋ではSUR2A、平滑筋にはSUR2Bが局在する。SU受容体は、SU骨格の結合部位とベンズアミド骨格の結合部位を有するが、前者はβ細胞のみに存在する。したがって、ベンズアミド骨格をもたないグリクラジドやトルブタミドは膵β細胞のみに結合し、グリベンクラミドやグリメピリドは膵β細胞には2ヵ所の部位で強固に結合する。しかしながら、このようなSU薬間のSU受容体への結合様式の相違が真に臨床的効果にどのように影響するかについてはいまだ一定の見解は得られていない²⁾。

■ 適応と禁忌

食事療法と運動療法を行っても血糖コントロールが治療目標値に達しない2型糖尿病が適応とな

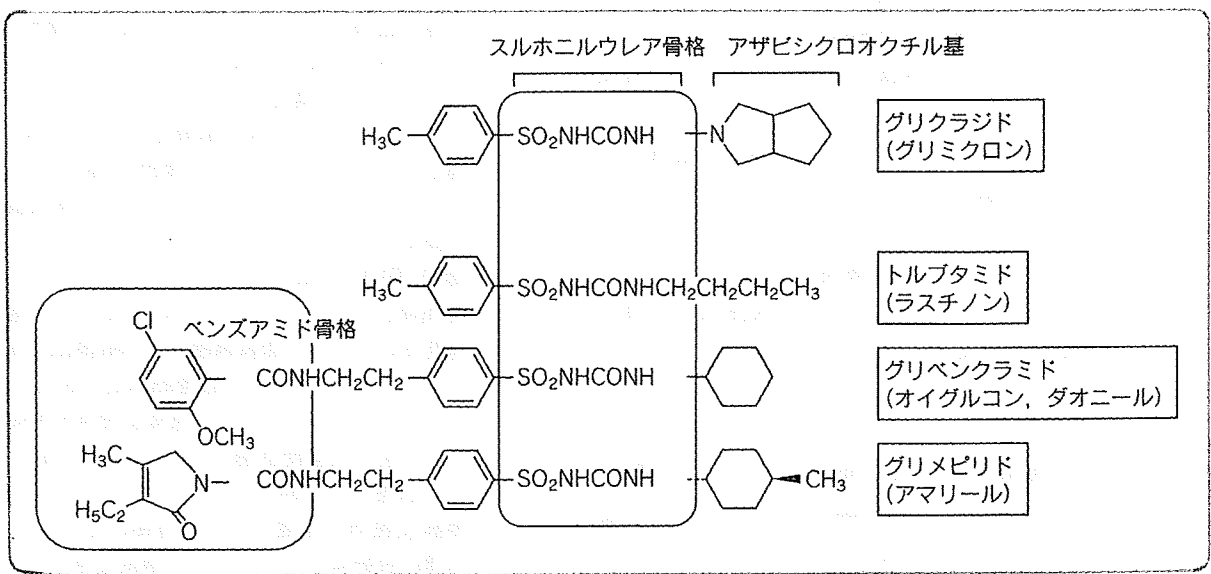


図1 SU薬の構造

表1 SU薬の多面的作用

グリメピリド
インスリン抵抗性改善作用を併せもち、インスリン分泌作用がマイルドで低血糖の発現が少なく、肥満の助長効果も少ないとされる。また、アディポネクチン増加効果や血管内皮細胞よりの一酸化窒素(NO)産生刺激効果などの抗動脈硬化作用も示唆されている。
グリクラジド
強力な抗酸化作用、血小板凝集抑制作用を有していることより、血管合併症の進展抑制効果や膵β細胞保護的に働く可能性が報告されている。

る。インスリン分泌促進薬であるため、インスリン分泌が低下した症例、すなわち一般には高度の肥満がなく、空腹時血糖値が上昇してきた患者が最もよい適応となる。禁忌となるのは、インスリンが絶対適応となる症例である。重症ケトosis、1型糖尿病、重篤な肝・腎機能障害、重症感染症、妊婦などである。

■ 使用法と留意点

投与にあたっては少量から開始し、効果が不十分であれば漸増していくのが原則である。グリメピリドでは0.5~1 mg、グリクラジドでは20~40 mg、グリベンクラミドでは0.625~1.25 gより開始する。SU薬の効果は強力であり、早期には多くの症例で有効に血糖を改善する。いったん改善した血糖コントロールが次第に増悪し、体重の増加をみる症例を経験することがあるが、この場合、主に食事療法・運動療法の不遵守によることが多く、再度生活習慣の指導を行うことが肝要である。30年前のUniversity Group Diabetes Program (UGDP)の報告以来、SU薬の心血管系への悪影響が議論されてきたが、実際SU薬のなかでもグリベンクラミドは心筋のSU受容体への結合親和性が強く、心筋梗塞時のKATPチャネルの開口を阻害し、本来生じる心筋保護的な効果を妨げて障害を進展させる可能性が指摘されている。しかし、グリメピリドやグリクラジドではこれらの作用はないとされており、また、多面的作用として抗動脈硬化作用も報告されている(表1)。SU薬使用においては肥満や高インスリン血症を助長しないように使用することが動脈硬化予防という観点からも重要である。

SU薬単独でコントロール困難な場合は作用機

序の異なる血糖降下薬(ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、 α グルコシダーゼ阻害薬)との併用が有効である。高用量SU薬は膵β細胞を疲弊させ二次無効をもたらすとの考えもあるが、一定の見解は得られていない。しかし、SU薬の高用量や多剤併用でも血糖コントロールは不良の場合は、糖毒性による膵β細胞の疲弊を防ぎ患者の長期予後を改善するために早期のインスリン導入が重要である。

最も多い副作用は低血糖である。特に、肝・腎障害がある患者や高齢者では遷延性低血糖を起こしやすいので十分注意しながら投与していくことが必要である。

■ 処方例

- ・症例：53歳男性。数年前より定期検診にて血糖高値指摘されていたが放置していた。今回検診にて空腹時血糖値245 mg/dLと高値で治療を勧められたため来院。父親が糖尿病でインスリン治療中。身長168 cm、体重62.1 kg、血圧132/80 mmHg。アキレス腱反射正常。網膜症なし。尿糖3+、尿蛋白-、尿ケトン-、空腹時血糖224 mg/dL、HbA_{1c} 9.2%、その他の血算・生化学検査に異常を認めない。
- ・経過(図2)：来院時、すでに食事1,800 kcalの栄養指導および1日1万歩(週3回以上)の運動の指導を受け、3カ月間食事療法・運動療法を試みられていた。しかしやはり血糖高値を認めたためグリメピリド0.5 mg、分1、朝食後投与を開始した。3カ月後、空腹時血糖142 mg/dL、HbA_{1c} 7.2%まで改善。この時点でグリメピリド1 mg、分1、朝食後投与に増量し、5カ月後にはHbA_{1c} 6.5%未満の良好なコントロールが達成できた。経過中、体重の増加も認めなかった。

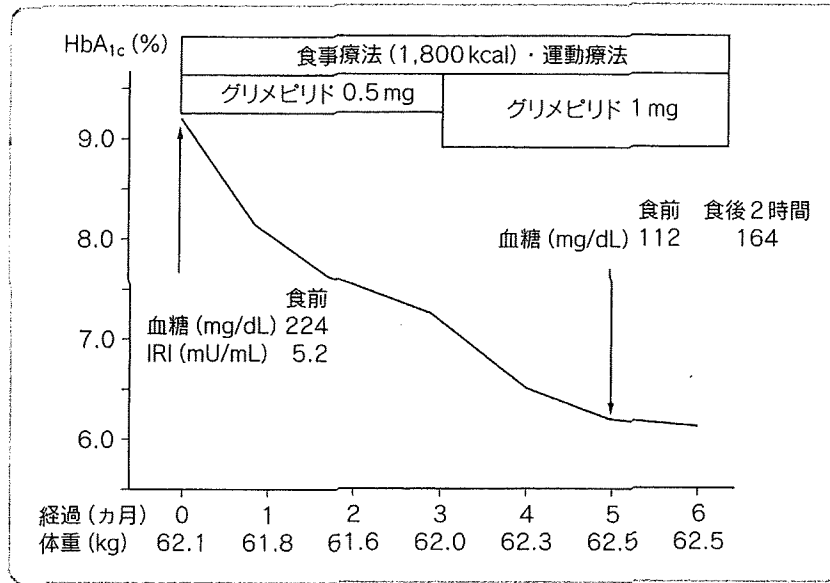


図2 グリメピリド投与例の経過図

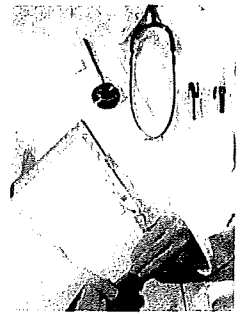
文献

1) Nathan DM et al : Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes : A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetes Care 31 : 1-11, 2008

2) Gribble FM et al : Tissue specificity of sulfonylureas : studies on cloned cardiac and beta-cell K (ATP) channels. Diabetes 47 : 1412-1418, 1998

糖尿病臨床ノート

Case Q&A 7



[監修]

東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科教授
門脇 孝

[出題]

九州大学先端融合医療
レドックスナビ研究拠点教授
井口 登與志

聖マリアンナ医科大学
代謝・内分泌内科教授
田中 逸

EDITORIAL

専門医試験に役立つ

日本糖尿病学会が設定した糖尿病臨床研修カリキュラムに基づいて、第一線のエキスパートが豊富な経験の中から、専門医に必要とされる貴重な症例を取り上げました。専門医を目指すドクターに役立つようにQ&A形式による簡潔な形で解説し、日本糖尿病学会の実施する専門医試験のレベルに設定しています。いくつかの症例の中からさらに学びたい知見があれば、専門書を開くきっかけとなるはずです。

日常診療に役立つ

日常診療のためには、あらゆるタイプの症例を豊富に経験することが必要です。しかし、一人の医師が遭遇できる症例には限りがあります。本書は日常遭遇する機会の少ない症例であっても診断・治療する能力を試せるように構成されていますので、施設による症例の偏りを少しでも補えるかもしれません。自らの得意分野以外の症例についても的確な知識を習得しているかの確認としても参考になります。

ビジュアルが役立つ

診断、治療経過の観察に要する各種の画像、検査所見、データ、治療法に関するものの中から毎号、糖尿病やその合併症に特徴的で覚えておくべき大切なビジュアルを、必要最小限、提示しています。

CONTENTS

Question

Case 1	2
Case 2	3
Case 3	4
Case 4	5
Case 5	6

Answer

Case 1	7
Case 2	8
Case 3	9
Case 4	10
Case 5	11

Case 1

45歳、男性、身長169 cm、体重69 kg (BMI : 24.2)

2年前の会社の健康診断で空腹時血糖 112 mg/dl、HbA_{1c} 6.3 %、2次検診で糖尿病と診断され、1600kcal/日の食事指導が行われた。今回、労作時の胸痛を主訴に来院しトレッドミル負荷心電図で陽性となったため労作性狭心症の疑いで入院となった。入院時血圧は145/88 mmHg、血液検査結果はAST 52 IU/l、ALT 55 IU/l、LDH 203 IU/l、CK 112 IU/l、中性脂肪195 mg/dl、HDLコレステロール 32 mg/dl、LDLコレステロール 126 mg/dl、HbA_{1c} 6.7 %、腹部超音波検査では脂肪肝が認められた。入院中の摂取エネルギー量を1600kcal/日とし、翌日の1日血糖測定 (各食前および食後2時間値) は102/158、112/143、100/177 (mg/dl) であった。

Q1 1日の血糖変動を観察する上で注意すべき点を挙げよ。

Q2 血糖コントロール目標を設定し治療法を挙げよ。

Q3 本例に75g-OGTTを実施したところ、検査前空腹時血糖値 104 mg/dl、血中インスリン濃度 (IRI) 21.1 μ U/ml、負荷後60分で血糖値、血中IRIともにピークで各々284mg/dlと192 μ U/mlであることが確認された。更に高インスリン正常グルコースクランプ検査ではブドウ糖注入速度 (glucose infusion rate: GIR) は8.72 mg/kg/minであった (健常人での正常値は9-12mg/kg/min程度)。本例のインスリン抵抗性について説明せよ。

Case 2

54歳、男性

44歳より2型糖尿病と診断され、近医クリニックでグリベンクラミド7.5 mg/日、アカルボース300mg/日が処方されていた。約2年前にうつ病と診断され、精神科に通院していた。最近では記憶・記憶障害が進行し、新たにアルツハイマー病と診断されている。その他の既往症はない。本日昼食前に家族の呼びかけに反応しなくなり転倒し、救急搬送され来院した。血糖値は24mg/dlで低血糖性昏睡と診断し、50%ブドウ糖液40mlを静脈内投与したところ意識は回復、5%ブドウ糖液の点滴投与を追加した。家族の話では、本日朝食まで特に変わりなく摂食量も十分であったとのこと。

身長166 cm、体重60 kg。血圧148/80 mmHg、脈拍112/分。両下肢膝蓋腱反射低下、アキレス腱反射消失。

尿検査：尿蛋白（3+）、尿潜血（-）、尿糖（1+）、血液検査：白血球 5600/ μ l、Hb 10.6 g/dl、平均赤血球容積 94 fl、平均赤血球血色素濃度 31.1%、網状赤血球 11%。

血液生化学検査：総蛋白 6.1 g/dl、アルブミン 2.9 g/dl、血清クレアチニン 2.3 mg/dl、尿素窒素 39 mg/dl、K 4.4 mEq/l、HbA_{1c} 6.2%。

同居家族は介護疲れを訴え、本患者の入院観察を切望されている。

Q1 入院適応について述べよ。

Q2 本例の糖尿病合併症および併発症について述べよ。

Q3 新たに勧めるべき利用可能な社会保険制度について述べよ。

Q4 眼底検査を実施したところ黄斑浮腫が認められ、視力が著しく低下していることが発覚した。本例の治療方針を決定せよ。

Case 3

20歳、女性、身長155.6cm、体重64.6kg (BMI : 26.7)

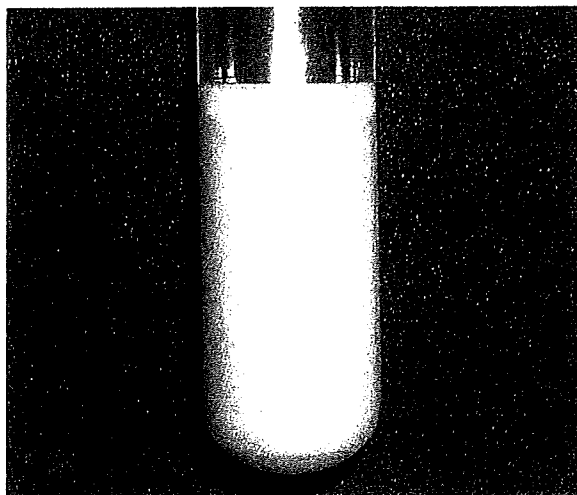
家族歴：父は高血圧・脳梗塞・脂質異常症、母は甲状腺機能亢進症

生活歴：喫煙なし、機会飲酒

既往歴：12歳時、糖尿病・脂質異常症、18歳時、急性膵炎

現病歴；血糖コントロールおよび脂質代謝異常の精査目的にて当科紹介入院となった。初診時検査にて、HbA_{1c}13.7%、中性脂肪 3791mg/dl、LDLコレステロール 43mg/dl、HDLコレステロール 27mg/dlであった。

Q1 4℃静置血清の所見を述べよ。



Q2 リポ蛋白リパーゼ活性は軽度低下しており、アポ蛋白 C-II は正常でアポ蛋白 E フェノタイプは E2/E3 であった。本症例の病態について考察せよ。

Q3 治療方針を述べよ。

Case 4

55歳、男性、身長173cm、体重66.6kg (BMI : 22.3)

家族歴：父は高血圧・肺癌 母は喘息

生活歴：喫煙20本/日×40年、機会飲酒

現病歴；46歳時に糖尿病・高血圧・脂質異常症・狭心症を指摘されていたが、治療中断が多く、コントロール不良であった。起床時に左顔面の麻痺を自覚したが、受診せず放置していた。1ヶ月経過しても改善しないため当科受診。精査のため即日入院となった。入院時不整脈なし。血圧は170/94mmHg。単純網膜症を認め、アキレス腱反射消失・振動覚低下あり。尿蛋白4+ (4.8g/日)、HbA_{1c}7.3%、血清クレアチニン 1.29mg/dl、クレアチニン-クリアランス 37.2 ml/min 頭部MRIおよびMRAにて新鮮梗塞は指摘できなかったが、橋および小脳・両側大脳半球深部白質にラクナ梗塞の多発を認めた。両側椎骨～脳底動脈および両側内頸動脈～中大脳動脈の壁不整を認めた。

Q1 他に調べるべき動脈硬化性疾患とその検査を述べよ。

Q2 治療目標・方針を述べよ。

Q3 本症例における低用量アスピリンの投与について述べよ。

Case 5

30歳、男性、身長168cm、体重61.3kg (BMI: 21.7)

生活歴：飲酒ビール700ml/日、喫煙10本/日

現病歴；15歳時、糖尿病指摘。20歳頃まで1回/月通院されていたが、以後自己中断。30歳時、視力低下を自覚し近医受診した。両眼増殖前網膜症とともに随時血糖 279mg/dl、HbA_{1c} 11.5%、血圧 162/100mmHgを指摘され、血糖コントロール・合併症評価目的にて入院となった。入院時所見；両下肢のしびれ・アキレス腱反射低下あり。

血液生化学検査：総蛋白 6.6g/dl、アルブミン4.3g/dl、尿素窒素 16mg/dl、血清クレアチニン 0.75mg/dl、蛋白2+、潜血-、沈渣異常なし。

随時尿においてはアルブミン 377 μ g/mlおよびクレアチニン 114.6mg/dlであった。1日蓄尿における尿蛋白量 0.65g/日。

Q1 腎症病期は？

Q2 治療目標を設定せよ。

Q3 どのように降圧治療をおこなっていくか？

Case 1

A1 1日の血糖変動を観察する上での注意点

HbA_{1c} 値に比し、食後2時間血糖値は最高でも177mg/dlと比較的低値である。本例のHbA_{1c} 値と空腹時血糖値から、食後血糖のピークは少なくとも200mg/dlを超えていることが推察される。食前から食後3時間までの血糖変動を検討した報告では2型糖尿病患者の90%以上は食後30分-1時間の血糖が最も高値であった。本例においても食後2時間以前に血糖のピークがあるものと推測される。本例の診断後からの期間は短く、BMIも25 kg/m²未満、脂質異常症も高度ではない。しかし既に大血管障害を発症するに至っており、2年前の診断時以前から食後高血糖が存在し、動脈硬化症が進展していたものと考えられる。

A2 血糖コントロール目標の設定・治療法

合併症の発症・進展予防の上から食後血糖のピークは140 mg/dl未満が望ましい。食後の急激な血糖上昇はグルコース・スパイクと表現され(糖尿病臨床ノート Case Q&A 2, 9頁参照)動脈硬化症の危険因子である。従って、 α グルコシダーゼ阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬など食後高血糖を改善する薬剤の単独、または併用治療の開始が望ましい。

A3 インスリン抵抗性について

高インスリン正常グルコースクランプ法は、血糖値を90mg/dlに維持するために必要なGIRをもってインスリン抵抗性の指標とする検査法である。同時に持続静脈内投与をするインスリンにより、肝臓からの糖放出は抑制されるため、検査中の血糖値は投与しているブドウ糖液のみで維持していることになり、GIRが高ければインスリン感受性が高く、GIRが低ければインスリン感受性が低い、すなわちインスリン抵抗性が存在しているものと評価される。インスリン抵抗性を惹起させる臓器は骨格筋と肝臓であるが、静脈内に持続投与されたブドウ糖は末梢で利用された後に門脈に流入するため、本法は主に安静時骨格筋のインスリン感受性を評価しているものと考えられている。一方、HOMA-Rは早朝空腹時の血中IRIと血糖値の積から算出されるインスリン抵抗性の指標で、空腹時IRI(μ U/ml) \times 空腹時血糖(mg/dl)/405で求められ、日本糖尿病学会では2.5以上をインスリン抵抗性ありとしている。GIRとも相関するが、空腹時肝糖放出の抑制が不十分なほど悪化するため、HOMA-Rの悪化は肝臓のインスリン抵抗性が大きく寄与していると考えられている。本例のHOMA-Rは5.42と明らかに上昇しているが、GIRは比較的良好である。また、OGTTにより糖負荷後の高インスリン血症が顕著であり、糖負荷後の肝糖産生の抑制が不十分で、肝糖取り込みも低下していることが示唆される。よって本例におけるインスリン抵抗性の主座は肝臓にあると考えられ、食事療法の徹底と有酸素運動により内臓脂肪と脂肪肝を改善させることも重要である。

Case 2

A1 入院の適応について

本例のHbA_{1c}は6.2%と良好であるが低血糖を起こしており、SU薬の内服過剰に伴う低血糖が推測される。グリベンクラミドの過剰内服は、いつからどの程度あったかは不明であるが、グリベンクラミドの作用持続時間と腎機能障害から低血糖は更に数日遷延することが予想され、意識は回復したものの最低でも3日前後は経過観察目的に入院管理を要する。服薬指導を改めて行う必要があるが、アルツハイマー病の合併もあるため処方薬の管理には同居家族の協力が必須であり、今後の同居家族の関わり方について検討する良い機会でもある。

A2 糖尿病合併症および併発症について

本例は糖尿病歴10年で、末梢神経障害と糖尿病腎症第4期を呈している。高血圧が潜在していた可能性も否定できず、腎硬化症による腎機能障害も加わっている可能性もある。また軽度の正球性正色素性貧血は網状赤血球の上昇もなく、腎機能障害の進行度からも腎性貧血と考えられる。腎症の進行度から考えて網膜症の進行も予想され、早急に眼底検査を行う必要がある。また大血管障害についても評価が必要である。

A3 社会保険制度について

本邦の社会保険制度には、健康保険や後期高齢者医療制度などの医療保険や年金保険、介護保険などがある。介護保険は保険加入者が65歳以上の高齢者（第1号被保険者）で介護が必要と認定された場合に介護サービスを受けられる制度であるが、40歳以上65歳未満の保険加入者（第2号被保険者）でも特定の疾病に起因する場合には介護サービスを受けられる。アルツハイマー病などの認知症や糖尿病三大合併症は特定の疾病に含まれており、同居家族には本制度の管轄である各市区町村へ申請するよう勧めるべきである。この場合、主治医は後日受け取る主治医意見書を作成することが必要となる。

A4 黄斑浮腫に対する治療方針

本例は糖尿病三大合併症が進行した症例で、黄斑浮腫は腎機能障害が増悪因子でもあることから腎症の進行阻止が重要である。腎症第4期の治療として蛋白質0.6～0.8g/kg/日、食塩5-7g/日、総エネルギー30-35kcal/kg/日、カリウム1.5g/日の食事療法を開始する。また、血圧の管理目標も125/75 mmHg未満が望ましく、連日血圧測定を行い観察する必要がある。血糖コントロールに関しては、SU薬は重症の腎機能低下例には原則禁忌であり、インスリン治療へ変更する。しかし認知症の存在と視力低下から、自己注射の完全実施は危険であり、介護者によるインスリン投与が望ましい。介護者による強化療法が困難な場合は、現在の内服薬の中止・変更を行わずに基礎インスリン製剤を追加するBOT(Basal supported Oral Therapy)も良い適応である。網膜症の悪化・進展予防の観点から低血糖は極力回避すべきであり、基礎インスリン製剤は夜間低血糖が少ない持効型インスリン製剤を選択することが好ましい。持効型インスリンは1日1回の注射で24時間効果的な血糖降下作用が期待でき、ピークがないことから介護者の都合の良い時間帯に投与できるという利点もある。