１．糖尿病早期発見と発症抑制をめざして

糖尿病は食生活の変化、自動車の普及や労働の変化など生活・環境の変化とあいまって近年顕著に増加してきています。
そしてその合併症の増加は国民の生命だけでなく、医療経済的にも大きな負担増となってきています。合併症の予防のためにも糖尿病自体の早期発見・早期介入が大切です。
あきらかな高血糖や尿糖が顕れてから（換言すれば「誰が見ても糖尿病」となってしまってから）診断がつくのか、糖負荷検査等で精査しないとわからないような段階での診断なのか（つまり早期発見です）はその予後に大きな差となってあらわれます。

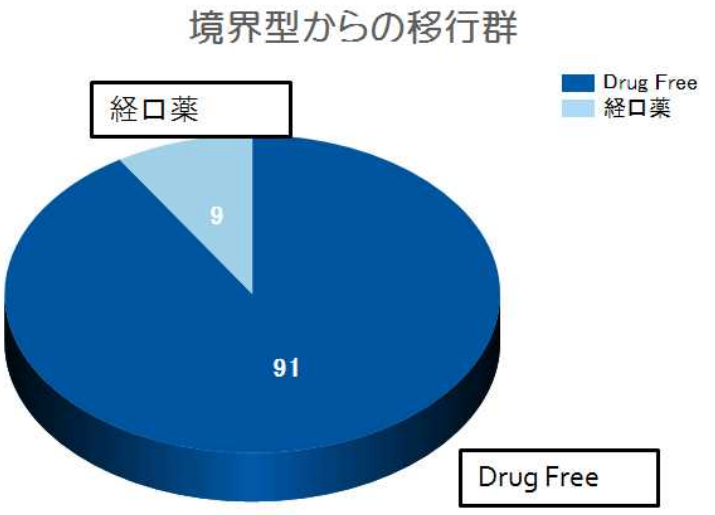


図１

図1は境界型のfollow中にDM化した方で、GTTで診断がついた方ですが、発症後10年以上経過しても90%以上がDrugFreeです。

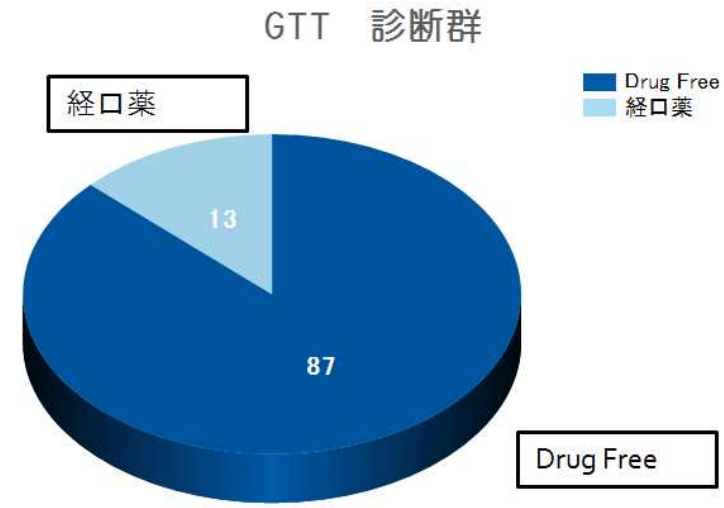


図２

図2はGTTでの診断でやはり90%近くがDrugFreeです。

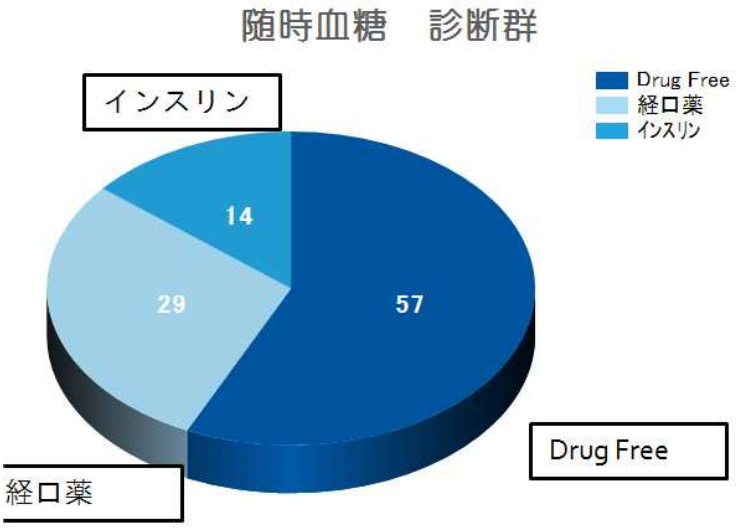


図３

図3は明らかな高血糖でDMの診断となった方ですが、DrugFreeは半分にとどまり、インスリンも15%みられてきます。

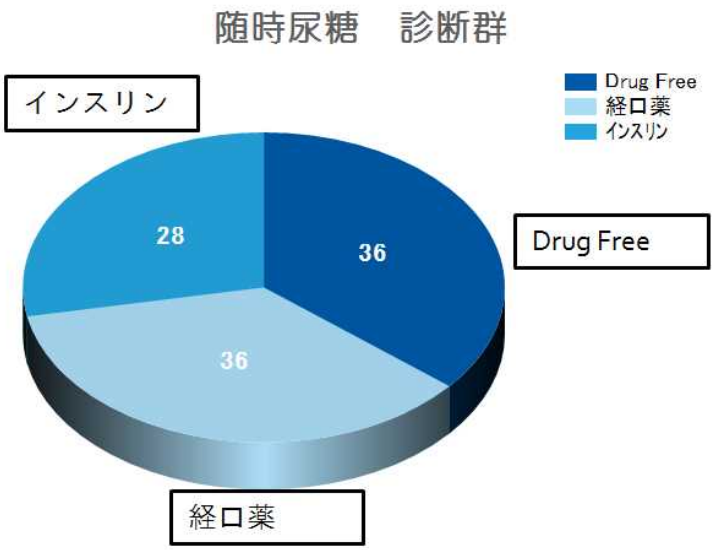
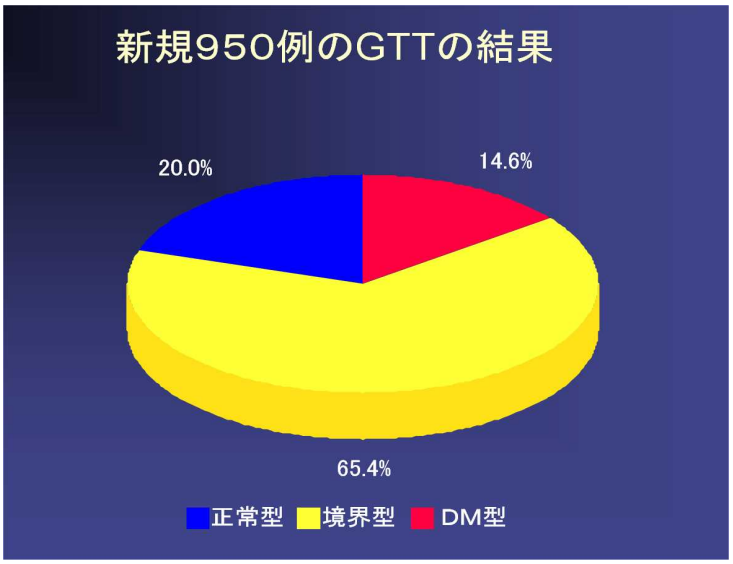


図4

図4は尿糖で見つかった方ですが、DrugFree、経口薬、インスリンがほぼ1/3ずつとなってしまいます。
このこともDMの早期発見がいかに大切かを示しています。
ですから、積極的なGTTの実施と、それによるDMはもちろん境界型自体の早期発見が大切と言えるでしょう。
図5－1は1随時血糖（≧120）2随時TG（≧200）3BMI（≧30）4自律神経症状（含IBS）5家族歴　6尿糖（＋）等に着目して施行したGTT950例の結果です。正常型は20%にすぎません。60%以上が境界型でした。いかに境界型が多いかがわかります。



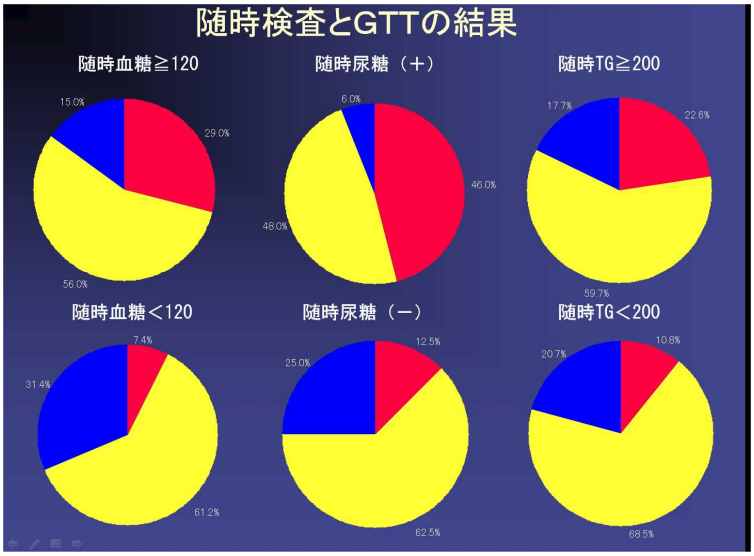


図5-1／5-2

図5－2からは随時血糖や尿糖が（－）であっても正常型は1/3～1/4しかなく、2/3以上がDMまたは境界型出会ったことがわかります。

境界型120分値血糖ごとの経年変化

	BS120分値	症例数	DM化	正常化
B1群	<120	40	5(12.5%)	11(27.5%)
B2群	120-139	54	5(9.3%)	17(31.5%)
B3群	140-169	49	12(24.5%)	4(8.2%)
B4群	170-199	39	15(38.5%)	0(0%)
Total		182	37(20.3%)	32(17.6%)

表1

表1は境界型2時間値における経年変化です。
GTTでの2時間血糖が170以上の場合、実に40%近くが次回のGTT時にDM型化しています。2時間値140以上でも30%以上がDM型化しています。
DM型化しやすい境界型症例に対し早期に介入することでDM型化への悪化を阻止できれば、それはとりもなおさずDMの予防、ひいては糖尿病合併症の予防につながります。

ではどのような場合にDM型化しやすいのでしょうか？
まず上に見るようにGTT2時間値が140以上があげられますが、２年以上経年的にＧＴＴで経過観察し得た４５９例の境界型糖尿病の経過について検討しました。

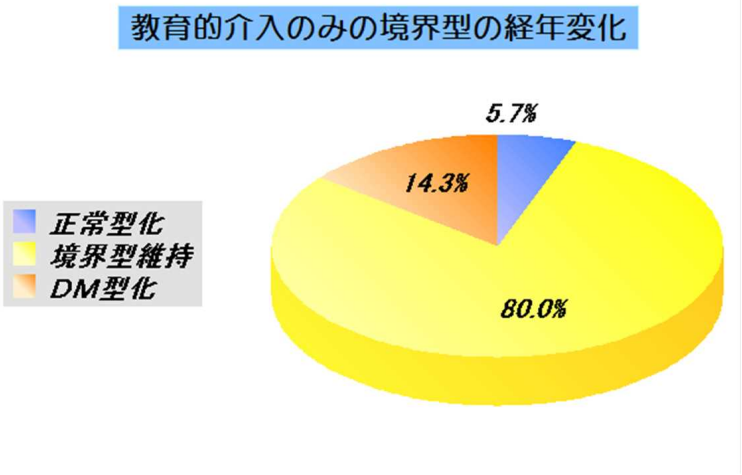


図6

結果は図6に見るように、DM型化したもの14.3%、境界型に留まったもの80%、そして正常型化したものが5.7%でした。

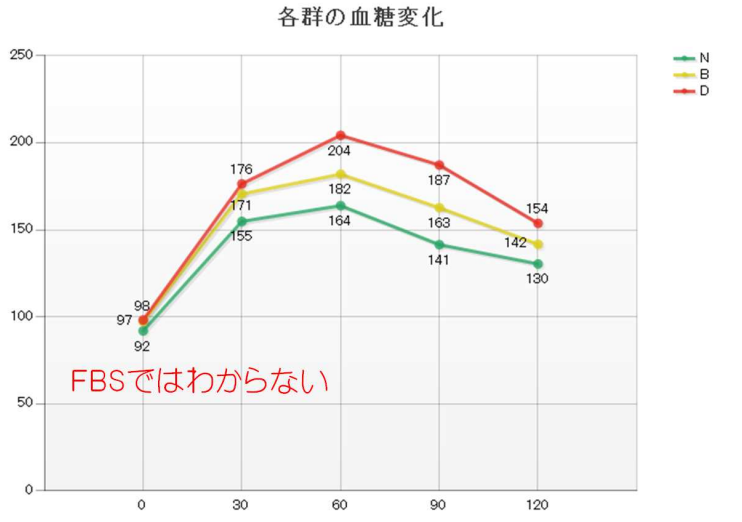


図7

そして図7からわかるようにFBSではDM化しやすいかどうかは全くわかりません。では何が違うのでしょうか？図8～13を見てください。

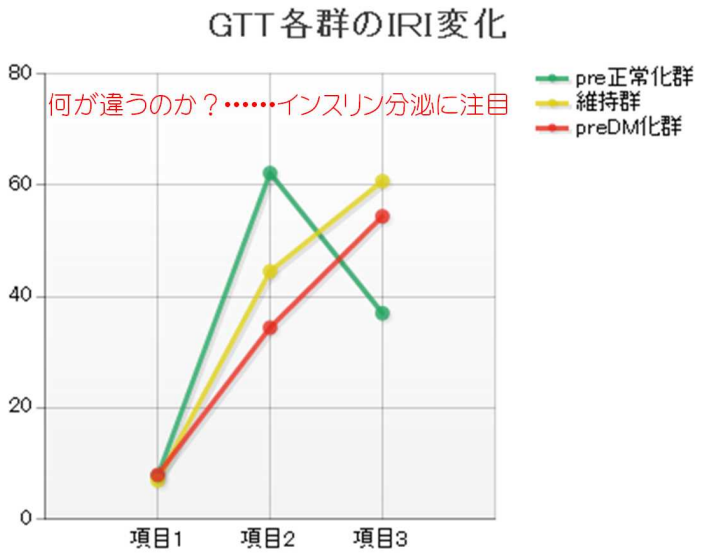


図8

図8のグラフからは1FBSではDM型化しやすいのか、正常型化しやすいのかは全くわからないこと、そして120分値が高いほどDM型化しやすいことがわかります。

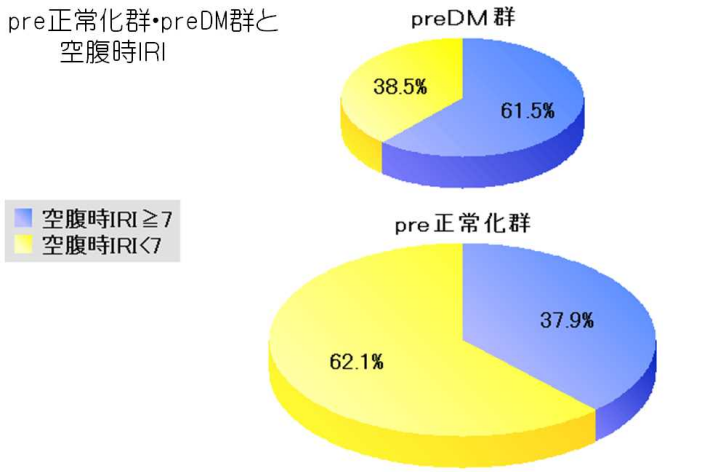


図9

図9からはDM化した群では空腹時インスリンの分泌が多く（70%近くが空腹時IRI7以上）正常化した群では空腹時インスリンが少ない（60%以上が空腹時IRI7未満）ことがわかります。

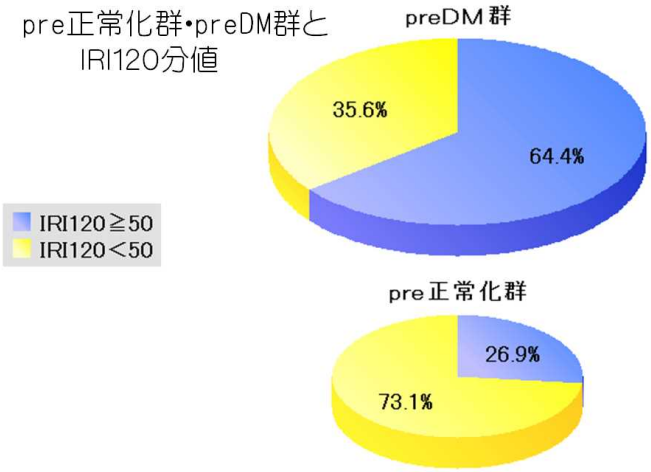


図10

図10からはDM化した群では120分のインスリン分泌が多く（2/3がIRI120分50以上）正常化した群は120分のインスリン分泌が少ない（3/4近くがIRI120分50未満）　即ちインスリン分泌の遅延がDM化しやすく、すみやかなインスリン分泌ほど正常化しやすいということです。

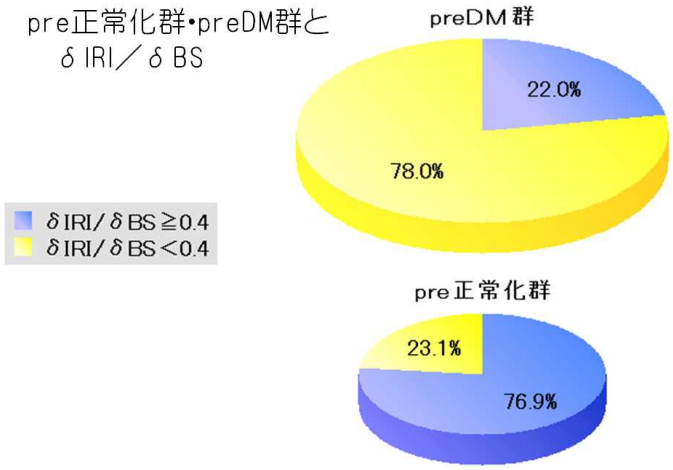


図11

図11はこれを別の視点から見たものです。δIRI／δBS最初の30分で単位血糖あたりのインスリン分泌すなわちインスリン分泌速度（インスリン指数＝インスリン分泌グラフの傾き）が大きいほど正常化しやすいことがわかります。（DM化群の80%近くが0.4未満、正常化群の80%近くが0.4以上）

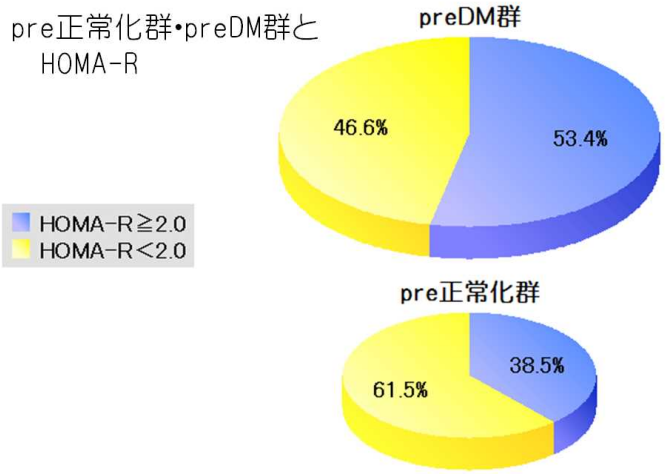


図12

DM化群の50%以上がHOMA-R2以上だったのに対し正常化群では60%以上が　2未満でした。

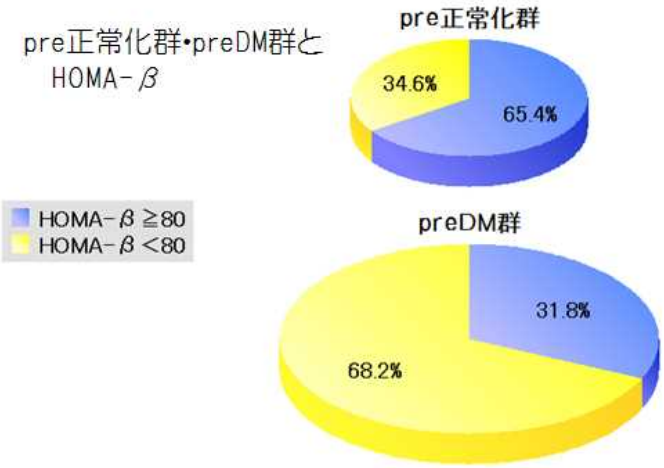
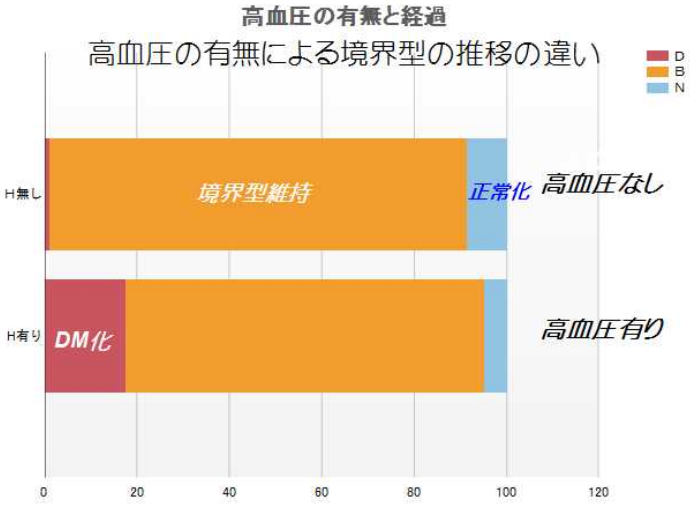


図13

DM化群の70%近くがHOMA-β80未満だったのに対し正常化群では70%以上が　80以上でした。さらに高血圧症の有無に注目したのが図14です

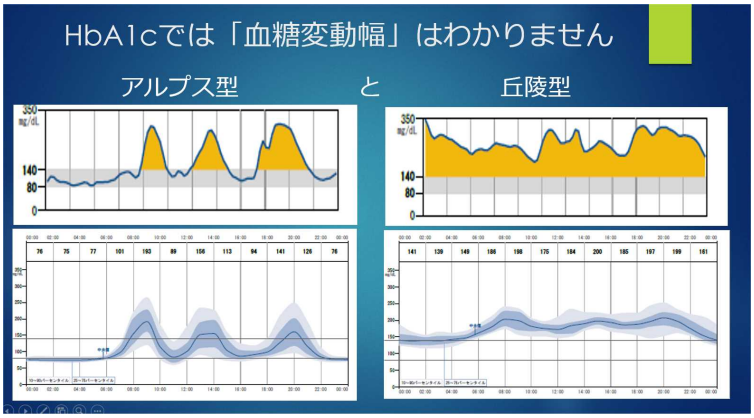


ごらんのように高血圧を有する群はおよそ20%にDM化が見られたのに対し、高血圧を合併しない群ではほとんどDM化は見られませんでした。
以上からわかるのは以下の点です。
１）血糖値だけをＤＭを疑う根拠にするのではなく諸因子に着目して積極的にＧＴＴを施行することが大切です。
２）境界型のFollowの過程でDM化した66例の平均罹病期間は７年2ヶ月で、その最新ＨbA1cは平均「5.5」と良好なコントロールを維持していたことから、ＤＭの発症予防のみならず、ＤＭの良好なコントロールに対しても境界型のFollowが重要と思われます。
３）特に インスリン遅延分泌パターン（ ① Insulin Index 0.4以下②空腹時ＩＲＩ７以上③ HOMA-β ８０以下④ HOMA-R 2.0以上⑤ＩＲＩ 120分値 50以上）を示す高血圧を合併した症例には積極的な介入が検討されるべきでしょう（この赤字部分だけで全体の20%ＤＭ化の60%をカバーし正常化の９０%以上カット可能です）
４）境界型に対して、ＤＭ発症予防の点からもより厳重な血圧コントロールが望ましく、その治療に際してはインスリン抵抗性改善作用すなわちＰＰＡＲγ活性作用を有する降圧薬が第一選択候補として検討されるべきかもしれません。

最後に
糖尿病専門外来では糖尿病の早期発見はできません！！糖尿病早期発見はかかりつけ医の大事な仕事です。
特定健診等でHbA1cや血糖値で再検査になった方には「たいしたことはありません」「大丈夫です」ではなく
積極的に　ＧＴＴを行いましょう！

２．糖尿病薬の使用戦略とCGM及びGLP1製剤の使用経験

DMに対し薬物を選択するにあたって留意しなければならないことは次の2点です。
１．インスリン抵抗性について検討すること
２．血糖変動幅を確認すること



私は血糖変動幅のパターンをこの「アルプス型」「丘陵型」とよんでいますが、HbA1cでは血糖変動幅はわからないことに留意すべきです。

また、薬物も血糖に関係なく「だるま落とし」的に血糖降下作用をもつ薬物と食後高血糖に対して主として作用する薬剤を区別して用いることが大切です。アルプス型の症例に「だるま落とし型」血糖降下剤を投与すれば低血糖を惹起するのは当然と言えます。

だるま落とし型血糖降下剤（持効型インスリン）による夜間低血糖症例

93才　男性　当診初診

前医　処方　1) レベミル・イノレット　14単位　1回/日

2) ネシーナ12.5mg　1錠1X

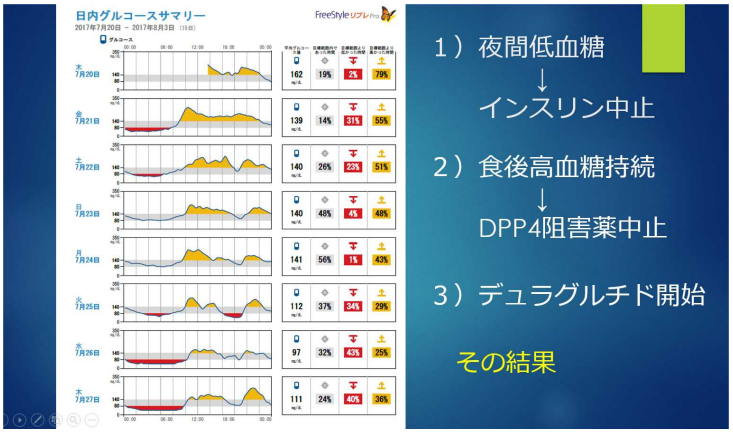
前医における随時血糖　300前後

しかし

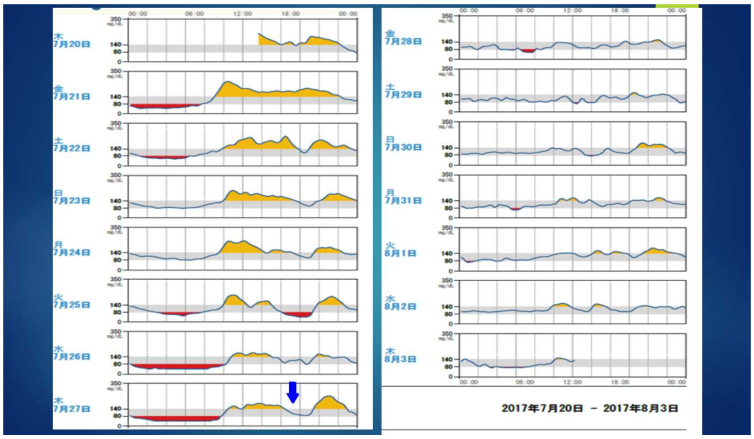
HbA1c　6.2

以上より夜間低血糖を強く疑い　初診時よりCGM施行

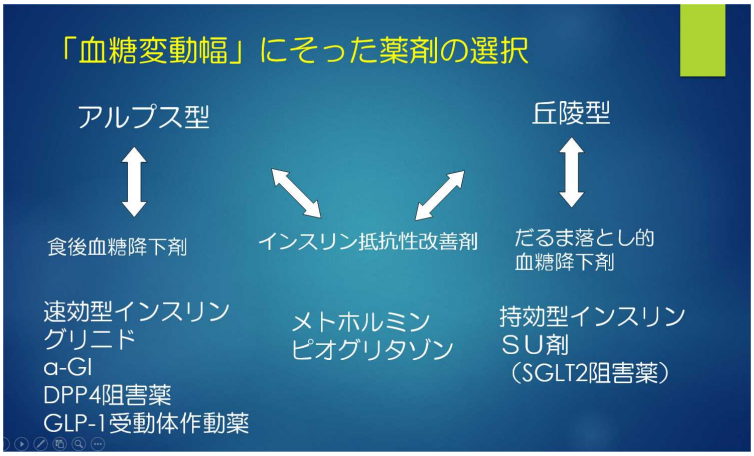
その典型的な1例を紹介します。
近医でDMFollow中でしたが当診初診。初診時血糖290。診療手帳によると随時血糖は常に300前後にかかわらずHbA1cは6.2。つまり血糖とHbA1cに大きな乖離が認められました。随時血糖が高いのに平均血糖はいいのです。当然無自覚の低血糖の遷延を疑い即日CGMを行いました。



次に結果を示します。
案の定夜間低血糖の遷延を認めました。また日中は高血糖が持続しており、それまでの治療である
持効型インスリンおよびDPP4阻害薬を中止しました。
93歳という年令を考えると注射は打つにしても極力回数を減らしたいこともあってweekly　typeのGLP-1薬に切り替えました。次は翌日からのCGMをあわせてみたものです。

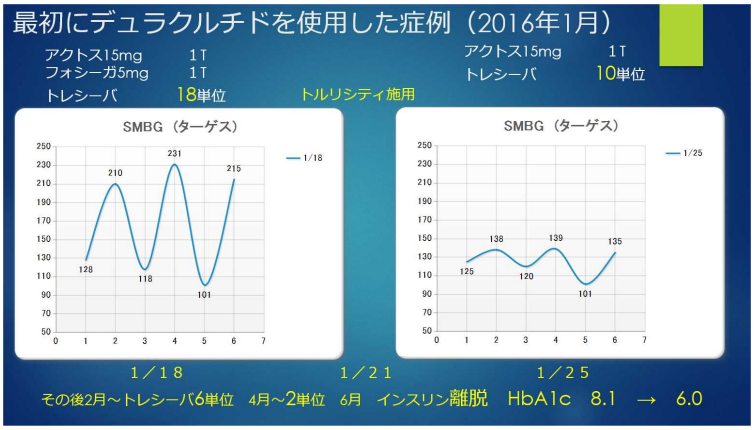


左半分が持効型インスリン14単位／日＋DPP4阻害薬1錠／日。7月27日夕（青矢印です）当診外来でデュラクルチド指導をかねて施行しました。右半分が翌7月28日から8月3日のCGMです。翌日から低血糖はみられなくなり日中の血糖も安定したことがわかります。これは「血糖変動幅」を検討して、それにあった薬剤を選択することの重要性を示しています。



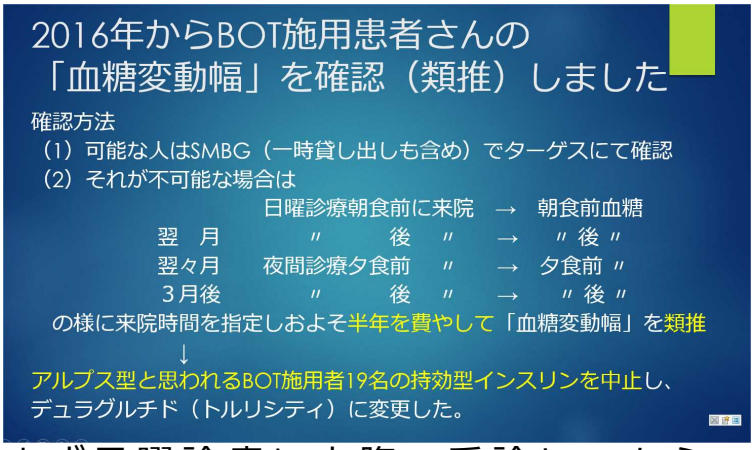
この図のように、アルプス型に対しては食後血糖降下薬すなわち　速効型インスリン・グリニド・αGI・DPP4阻害薬そしてGLP-1受容体作動薬　を選択すべきです。また丘陵型に対しては「だるま落とし的」血糖降下剤　すなわち持効型インスリン・SU薬・SGLT2阻害薬　などです。どちらの型に対してもインスリン過分泌（インスリン抵抗性大）症例に対してはトホルミン・ピオグリタゾンが使用できます。

私も2016年1月にアルプス型に持効型インスリンを投与していたことに気付きインスリンを中止しGLP-1製剤に変更したことでコントロールが大幅に改善した症例に出会いました。

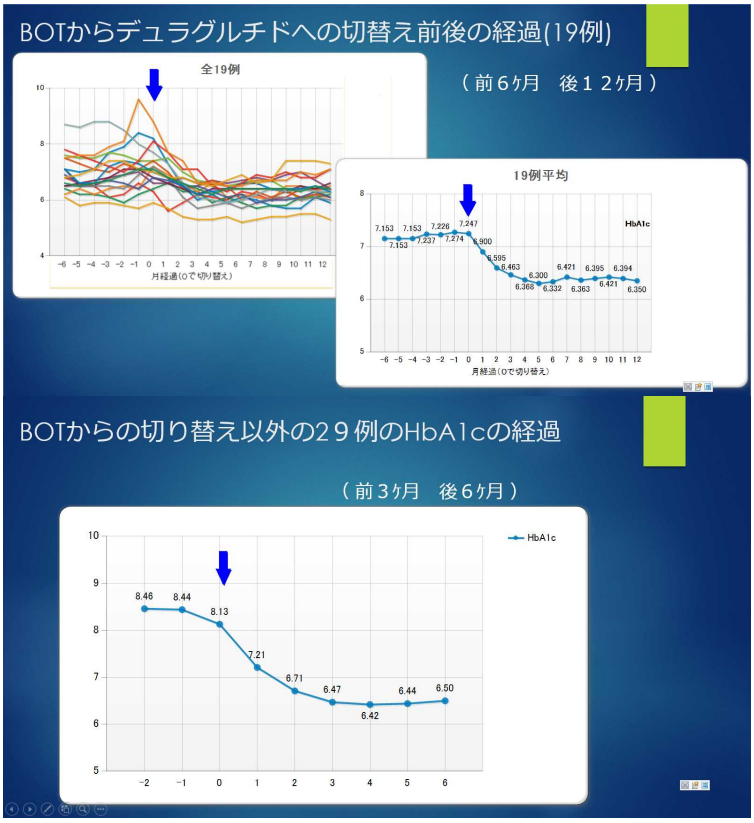


これが「血糖変動幅」の重要性を教えてくれた最初の症例です。
ごらんのように時効型インスリン18単位とSGLT2阻害薬及びピオグリタゾンを投与すなわちBOTを行っていましたがHbA1cが8前後から改善しないのです。
しかし随時血糖は100～120とけして悪くありません。
ここでも血糖とHbA1cの乖離が見られたのです。
受診時だけ食事量を減らしているのかもなどと大変患者さんに失礼な可能性も考えたりもしましたが、まずは実際のところを知ることが肝要とSMBGを指導しターゲスを行ってもらいました。
この平成16年1月には当診ではまだCGMを導入していませんでした。
（まだリブレ未発売の時でした ）
1月18日にターゲス施行し21日にその結果を持って受診されました。
結果はご覧の通りで典型的なアルプス型。
もしHbA1cが下がらないからと持効型インスリンを増量していたら、間違いなく低血糖を呈していたと思われます。

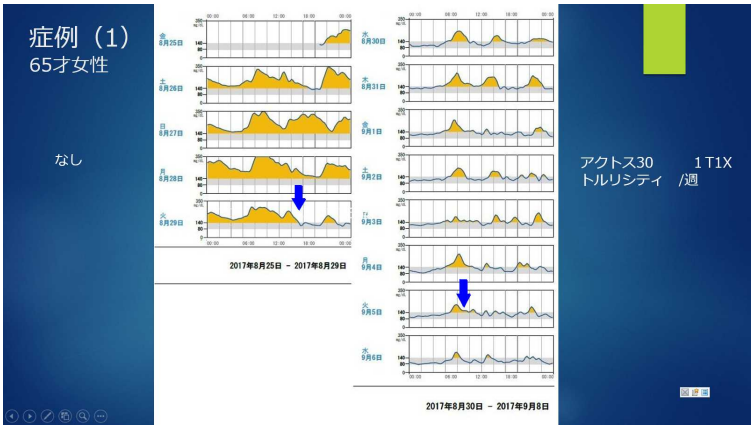
インスリン強化療法またはグリニドへの治療法変更を提案しましたが、農家のため「1日3回の服薬や注射は避けて欲しい」との強い要望があり、はじめてweeklyGLP-1薬を使ってみることにしました。
「もし効果が無かったり、悪化するようなら即中止して強化療法などに変更する」という確約をもらって同1月21日にデュラクルチド施行しました。
初めてのGLP-1施行例と言うこともありインスリン半減しSGLT2は中止しました。悪化もおそれたため4日後の1月25日に再度ターゲスを施行してもらいました。それが右のグラフです。
きれいに食後血糖が改善したのがわかります。最初のGLP-1使用ということもあり慎重に経過をみていきましたが、
2月にはインスリン6単位4月には2単位そして6月にはインスリン離脱しました。そしてこの間にHbA1cは8.1から6.0へと大きく改善しました。
この症例と出会った頃、当診ではおよそ30例のBOT施用患者さんがおりましたが、「BOTは本当に適切な選択だったんだろうか？」との疑問が大きくなってきました。
CGMは「血糖変動幅」を確認する上できわめて有用な手段ですが、2016年1月当時CGMはまだなく、次のようにして「血糖変動幅」を類推することにしました。

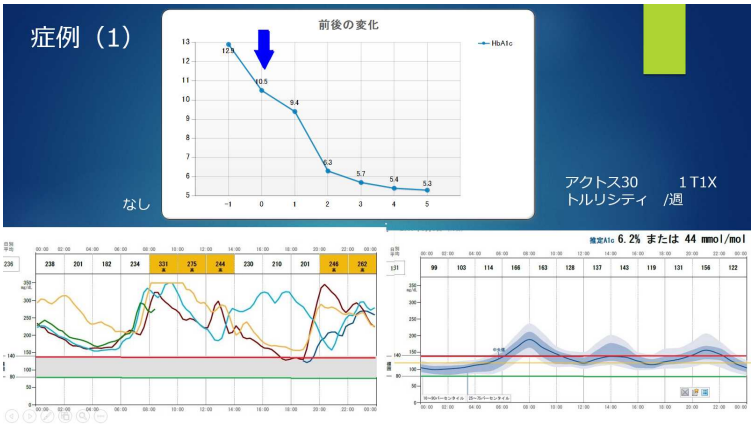


まず日曜診療に空腹で受診してもらい朝食前の血糖を確認します。
そして翌月には日曜診療ですが朝食をしっかり摂ってもらって食後1～2時間に来院してもらいます。
翌月は夜間診療に昼食からはものを口にしない状態で来院してもらいます。
そしてその翌月にはやはり夜間診療に来てもらうのですが、今度は仕事は終わってから帰宅して夕食を摂り、食後1～2時間で来てもらいます。
こうすることで朝食前、朝食後、夕食前、夕食後の血糖がわかり、ある程度「血糖変動幅」を類推することができました。
患者さんが指定時間を輪ずれたり、都合でその時間に受診できないこともあり、概ね半年をかけて30例全員の「血糖変動幅」を確認しました。
その結果19例がアルプス型であり、持効型インスリンは不適と判断し患者さんに今までの治療が不適切だったことと治療の変更を説明して同意を頂き19例のインスリンを中止しました。
結果は図にあるとおりインスリンを中止しGLP-1製剤に変更した19例全例のHbA1cも改善をみとめ、12ヶ月後もその状態が維持されています。



このあと、CGMの結果に基づき、アルプス型に対しGLP-1製剤に変更してで改善した例を数例照会します。

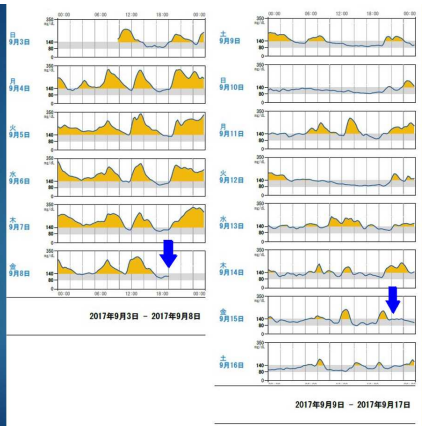




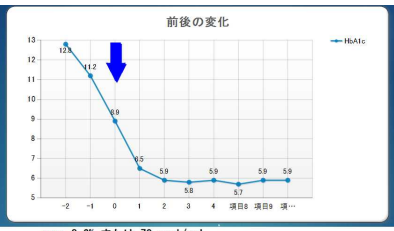
症例（2）
62才女性

なし

アクトス30　1T1X
トルリシティ　/週

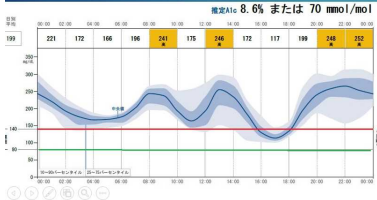


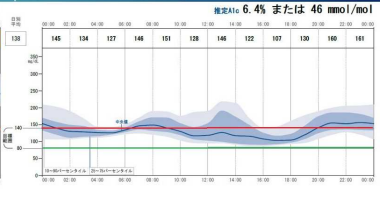
症例（2）



なし

アクトス30　1T1X
トルリシティ　/週

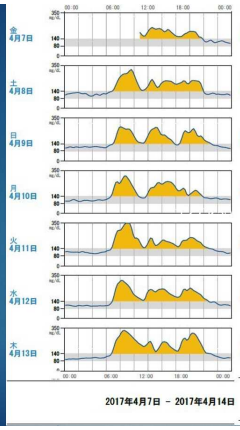


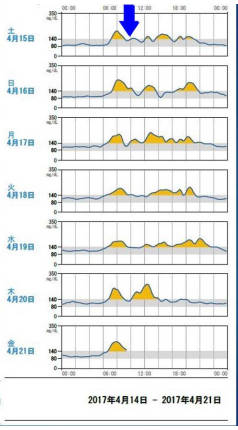


症例（4）
87才男性

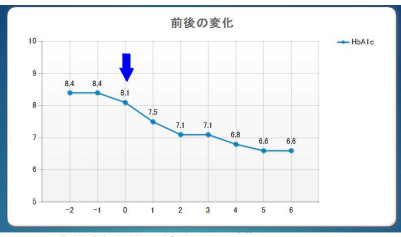
エクア50　2T2X

アクトス30　1T1X
トルリシティ　/週



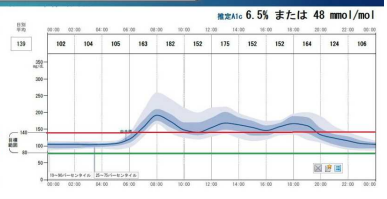


症例（4）



エクア50　2T2X

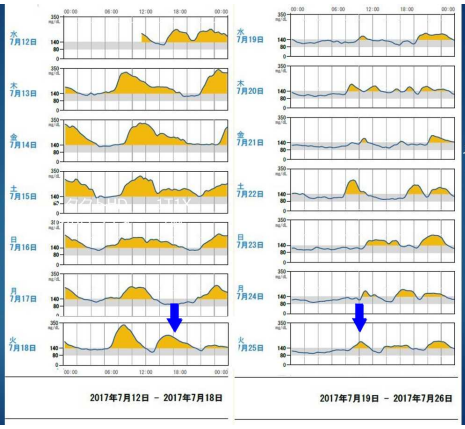
アクトス30　1T1X
トルリシティ　/週



症例（3）
61才女性

テネリア25　1T1X
アマリール1　2T2X
メトグルコ250　2T2X

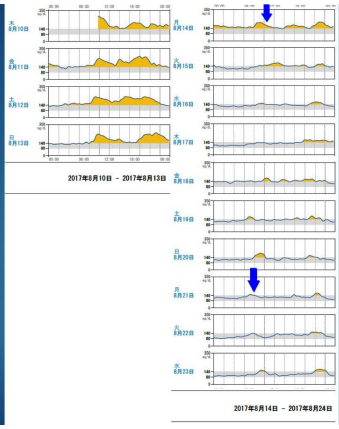
メタクトHD　1T1X
トルリシティ　/週



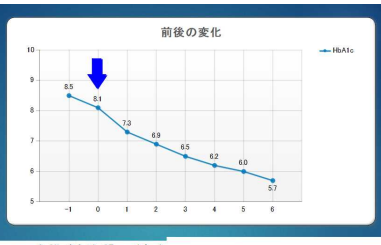
症例（5）
85才女性

なし

トルリシティ　/週

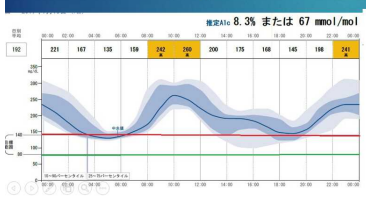


症例（3）

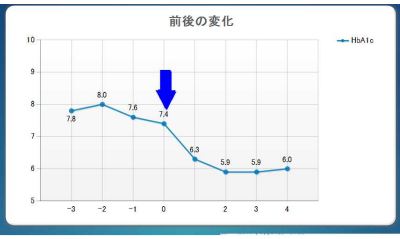


テネリア25　1T1X
アマリール1　2T2X
メトグルコ250　2T2X

メタクトHD　1T1X
トルリシティ　/週

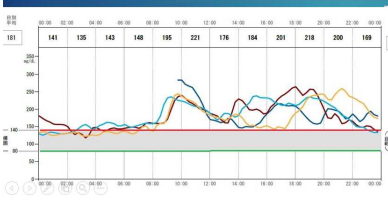


症例（5）



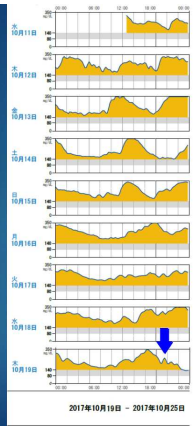
なし

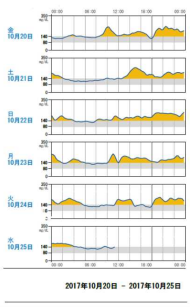
トルリシティ　/週



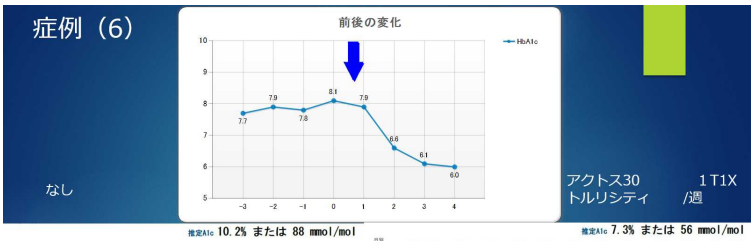
症例（6）
57才男性

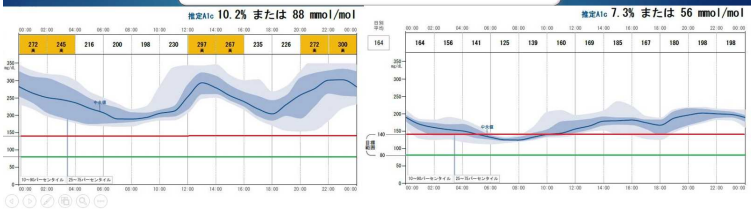
なし





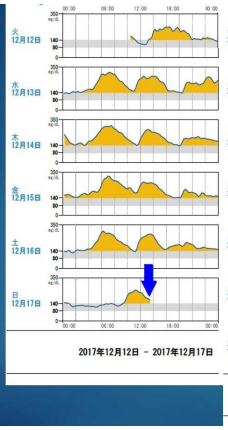
アクトス30　1T1X
トルリシティ　/週

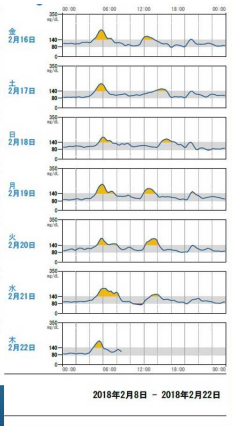




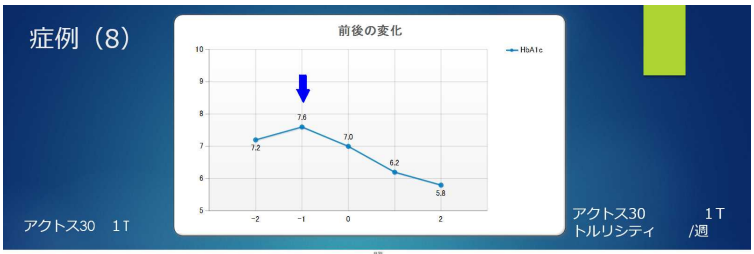
症例（8）
66才男性

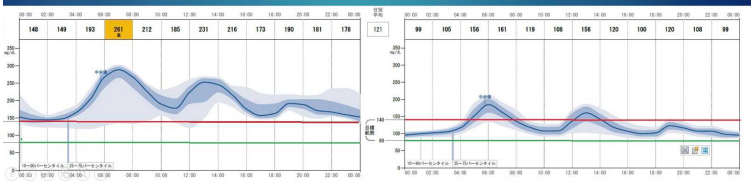
アクトス30　1T





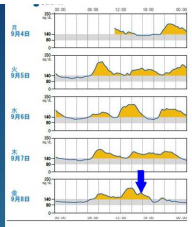
アクトス30　1T
トルリシティ　/週

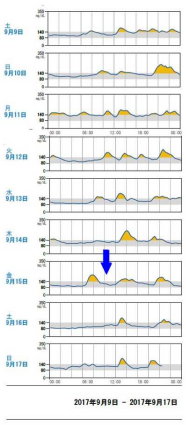




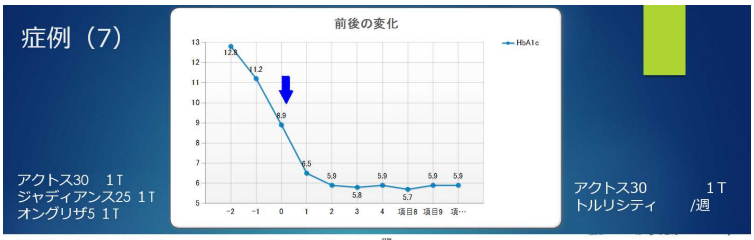
症例（7）
46才女性

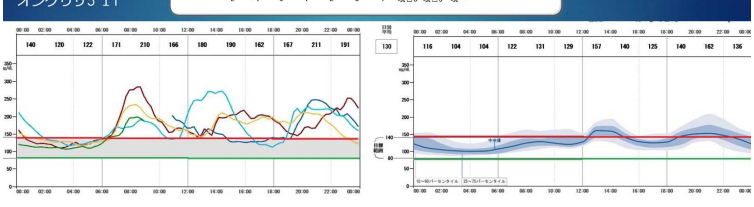
アクトス30　1T
ジャディアンス25 1T
オングリザ5 1T





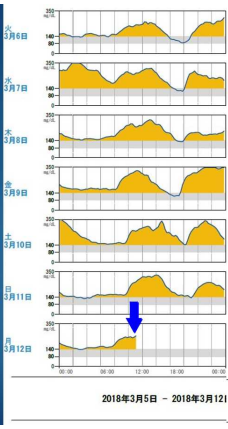
アクトス30　1T
トルリシティ　/週

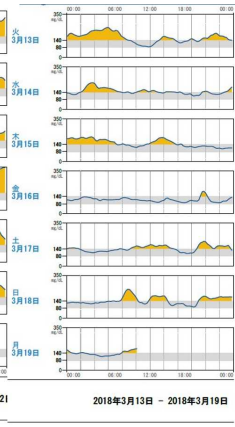




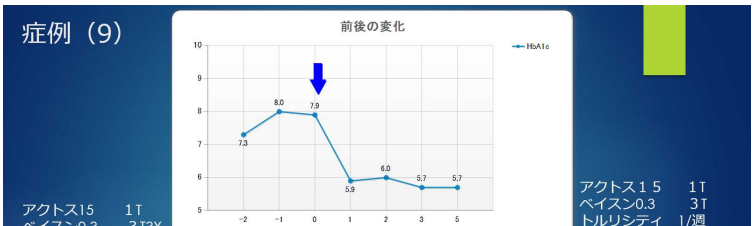
症例（9）
68歳男性

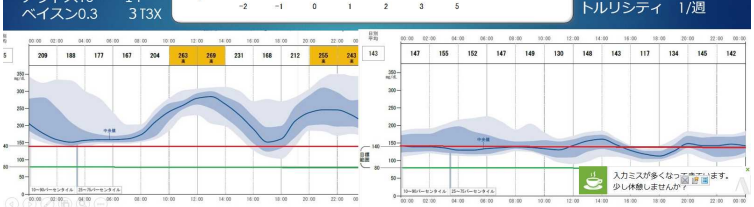
アクトス１５　1T
ベイスン0.3　3T



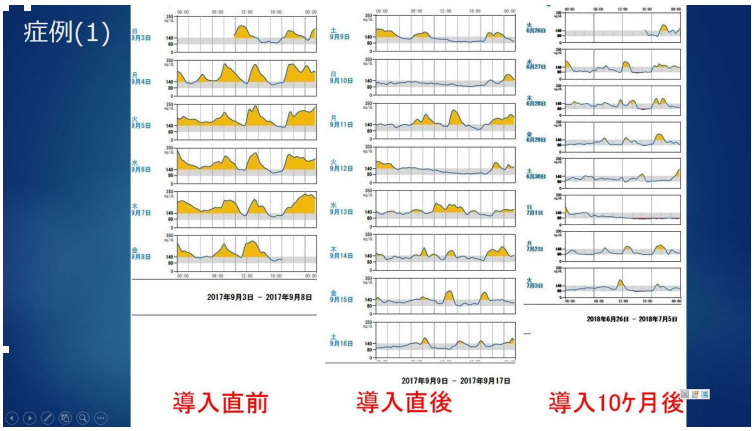


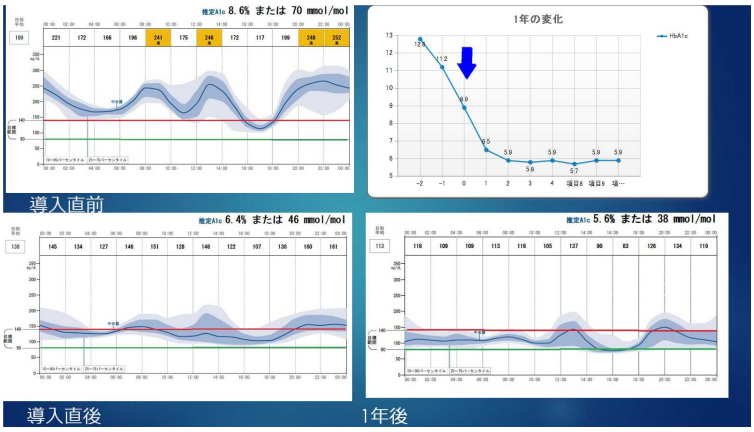
アクトス１５　1T
ベイスン0.3　3T
トルリシティ　1/週

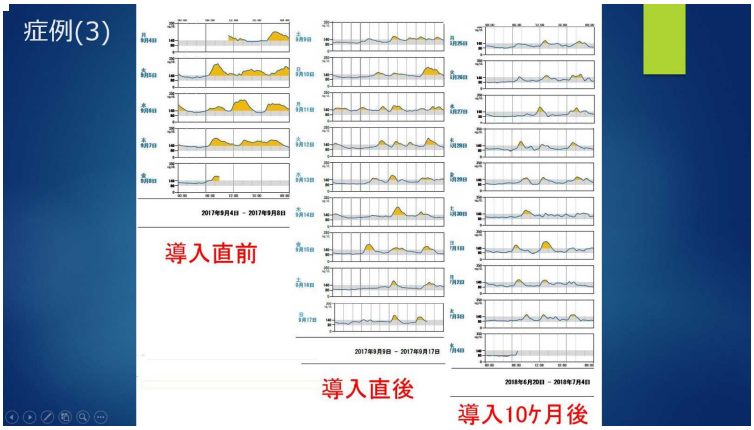


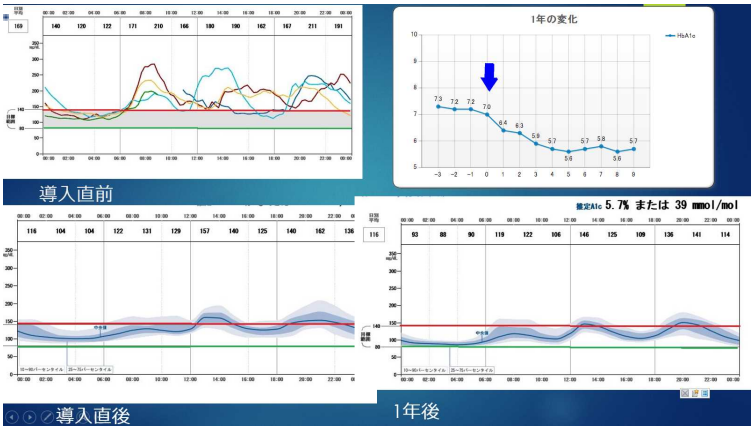


次に約1年後にCGMで経過を観察し得た3例の導入直前・導入直後及び1年後の経過を提示します。

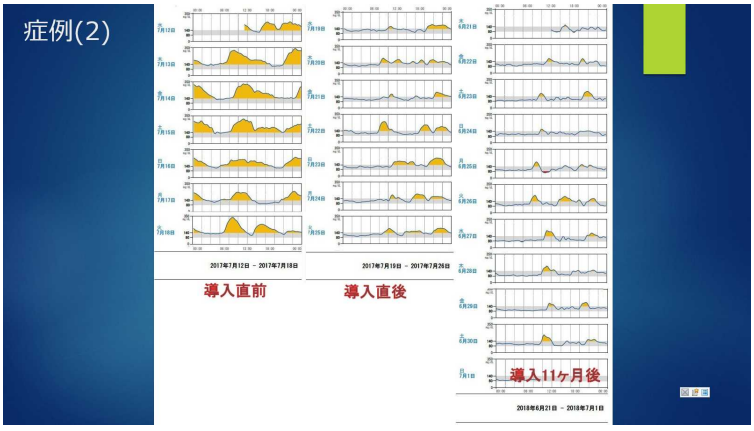


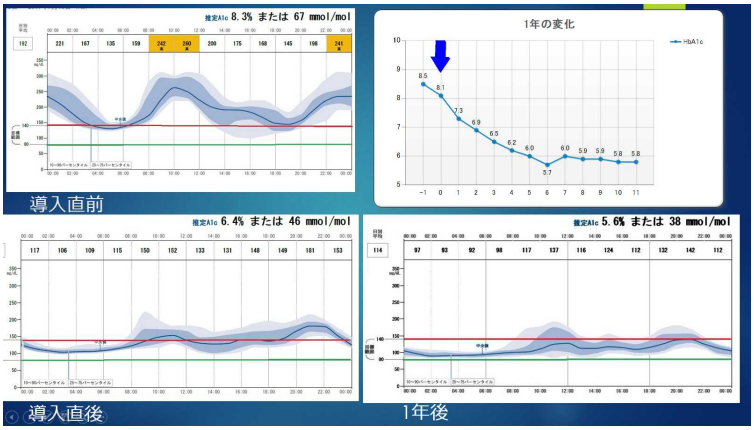


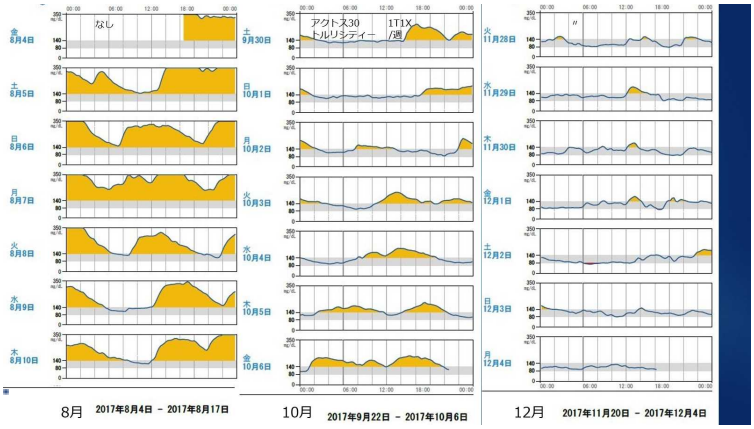


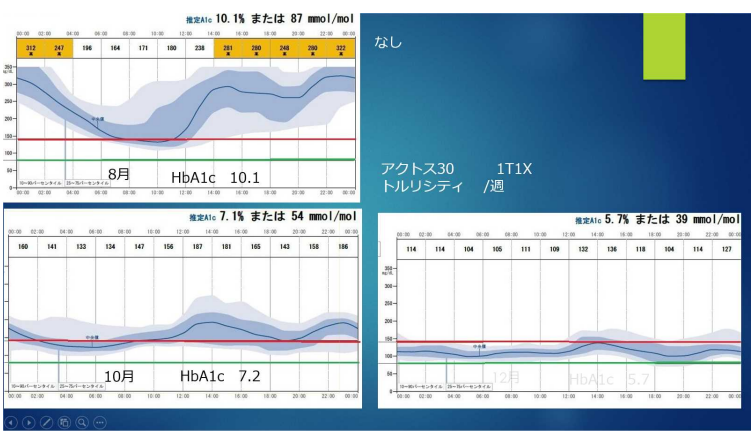


最後にデュラグルチド開始後4ヶ月に渡り経時的にCGMを施行した一例を提示します。









（食事指導に関して）
実は食事指導に関しても血糖変動パターン（アルプス型／丘陵型 ）を知ることは大切です。
丘陵型の場合は血糖が下がる間がないのが問題なのですから、血糖が下がる時間を作ってやること、すなわち「間食」に対する指導が中心となることが多く、アルプス型の場合は食後の血糖上昇が問題で、その多くは「早食い」「いきなり炭水化物」「粉物・・・麺・パン　など」「清涼飲料」が多く、CGMを見ながら具体的指導が可能です。
特に必ず野菜を先に食べることは、野菜でおなかを満たすというのではなく、糖の吸収を緩徐にする効果があることに留意すべきです。
果実や糖分などを含まない野菜ジュースや青汁（？・・・CGMで試してもらっています）なども食前に摂取することで効果があると言われています。
また、CGMから油を摂ると血糖が上がると言うより下がりずらくなる事がわかりました。最悪はカツカレーで糖質の三重奏（カレールー・米・カツのパン粉）に加えて 油ですから高血糖が長く続くことが多く「カツカレーは夜でなく昼に食べようね」ということになりました。

（結果）
・血糖変動幅に関しては8割以上がアルプス型かつインスリン過分泌であった。(特に罹病期間の短い症例ほどその割合が高い傾向がみられた。)
・BOTから切り替えた19名全例のHbA1cが改善した。
・約80名に施用中、低血糖は一例も見られなかった。
・強い即効性を認めた。(午前施行では夕食時から食後高血糖が抑制)
・食後高血糖の是正に関しては１週間後も効果は変わらなかった
・長期的効果も強く、導入後１年後も食後高血糖の是正に留まらず夜間血糖の改善・安定効果の持続が確認された

（考察）
①薬物治療に際し、HbA1cだけを指標にしないことが何より重要と思われる。
１尿中CPRに基づくインスリン抵抗性
　及び
２CGMによる「血糖変動パターン」
に基づき個別に薬剤を選択することでHbA1cの改善と低血糖の回避は両立しうると思われる。
②治療前の血糖変動の確認と治療開始後の変化を確認しうる点に於いて、2週間にわたり持続測定可能なリブレはきわめて有用であった。
③CGMは患者のモチベイション上も大きな意義をもつだけでなく、インフォームドコンセントを形成する上でも有力な手段となり得ると思われた。
④その意味でもより積極的なCGMの活用がはかられるべきだと考えます。