

薬物治療を活かすための 糖尿病初診時のミニマム・チェック

POINT

- ▶ 病歴聴取は、必須項目を網羅したアンケート用紙の利用やスタッフによる聞き取りにより、診察前の待ち時間に行っておく。
- ▶ 必須チェックポイントにおける検査は、当日に至急でできるものは診察前に行い、早期の専門医紹介の必要性を迅速に判断する。
- ▶ 初診時に眼科受診を勧める際には、患者がなるべく通院しやすい眼科を選択する(症例①)。
- ▶ 認知機能の評価は、自己注射の可否を判断する上で重要である(症例②)。

1 糖尿病初診時の病歴聴取の必須項目

- 以下に、糖尿病初診時における病歴聴取の必須項目アンケート用紙を示す。

糖尿病初診時の病歴聴取の必須項目アンケート用紙

【ありの症状・項目を○で囲む、必要な数字・文章を入れる】

1. 糖尿病の指摘時期: 今回初指摘・ ____ 歳頃(____ 年前) 指摘・ 不明
2. 自覚症状の有無
 - 1) 高血糖関連: 口渇・多飲・多尿, 体重減少, 易疲労感
 - 2) 合併症関連: 視力低下, 足のしびれ感, 立ちくらみ, 勃起障害
3. 併発症: 高血圧症, 脂質異常症, 歯周病, 整形外科疾患
4. 体重歴: 20歳時 ____ kg, 過去最大 ____ 歳頃 ____ kg, 糖尿病指摘時 ____ kg
5. 【女性の場合】妊娠糖尿病: ____ 歳頃, 巨大児出産(3.5kg以上)
6. 糖尿病の家族歴: 無・有 → 父・母・その他【 _____ 】
7. 食事のパターン
 - 1) 朝食: 毎日・平均週 ____ 日・未摂取, 2) 昼食: 自宅・外食・両方
 - 3) 夕食時間: ____ 時頃が多い, 1日の食事全体量の約 ____ 割を摂取
8. 嗜好歴
 - 1) 飲酒歴: 無・有 → 週に ____ 日飲む → 1日量: _____
 - 2) 主な飲料: お茶類・コーヒー・ソフトドリンク・その他
 - 3) 喫煙歴: なし・ ____ 年前にやめた・ ____ 歳から1日平均 ____ 本
9. 仕事: 特になし・専業主婦・あり【職種: _____ 】

活動量: デスクワーク・立仕事中心・外回り(主に車を利用)・外回り(主に徒歩)
・肉体労働・その他【 _____ 】

- 合併症による症状は、健康診断を定期的に受けてこなかった患者における糖尿病の罹病期間の推測に役立つ。
- 合併症の進行には、血糖コントロール状況以外に血圧・脂質管理状況の影響も大きい。脂質のデータは初診時の検査で把握できるが、血圧値は初診の緊張感により高めにしていることも多いので、自宅に血圧計があれば起床時排尿後と就寝前の家庭血圧測定を勧める。
- 体重歴の把握は、今後の治療方針を決める際に重要な情報である。すなわち、現在肥満がなくても、過去にあればインスリン抵抗性改善効果のある薬剤の併用も考慮していく。
- 初診時に食事のパターンを聞いて、朝食の摂取や夕食時間の最低限の修正を始めておくと、実行可能な食事療法の導入がしやすい。
- 高齢糖尿病患者が激増しており、アンケートとは別に、フレイルの有無や認知機能をチェックすることは、服薬アドヒアランスを考慮した糖尿病の薬物療法の選択には必須である。
- 家族のサポート体制の把握は、特にインスリン療法が必要な場合において、注射回数の設定時に重要である。

2 糖尿病初診時の必須チェックポイント

- 表1に糖尿病初診時の必須チェックポイントを挙げ、それぞれの項目について解説する。

表1 糖尿病初診時の必須チェックポイント

	チェック項目	具体的内容
1	診察前の身体測定	身長、体重、ウエスト径、BMI
2	初診時に必要な検査	①血糖値、HbA1c、血算 ②尿定性検査（尿糖・尿蛋白・尿潜血・ケトン体） ③生化学一般（血清クレアチニン・尿素窒素・尿酸、LDL-C・HDL-C・中性脂肪、AST・ALT・γ-GTなど） ④なるべく抗GAD抗体
3	眼科への紹介状の作成	
4	足のチェック	
5	定期受診の必要性の説明	
6	早期に専門医紹介が必要か	

①診察前に身長、体重、ウエスト径を測定し、BMIを求める

- BMIが25以上なら肥満ありで、インスリン抵抗性レベルの推定につながるため、糖尿病治療薬の選択時に必要な情報である。
- 体重は、治療開始後の推移をみる際の起点となる数字であるため重要である。

②初診時には下記の検査を施行する

- 血糖値、HbA1c、尿定性検査（尿糖・尿蛋白・尿潜血・ケトン体）、血算・生化学一般（血清

クレアチニン・尿素窒素・尿酸, LDL-C・HDL-C・中性脂肪, AST・ALT・γ-GTなど)。

- 初診時に必ず検尿し, 蛋白尿の有無を確認する。
- 蛋白尿が存在し, 同時に網膜症もある場合は, 既に糖尿病腎症が進行 (顕性腎症期: 腎症3期) しているので, 原則として糖尿病専門医を紹介する。少なくとも, 蛋白・塩分制限の必要性を患者本人と家族に説明する。
- 尿潜血を認める場合には, 他の腎臓病の合併が疑われるので, 腎臓専門医への紹介を考慮する。

—なるべく抗GAD抗体をチェックする

- 緩徐進行1型糖尿病を発見するためのマーカーで, 肥満, やせにかかわらず, できれば初診時にチェックしておく。
- 保険病名は「1型糖尿病疑い」とすれば, 保険で査定されない。
- 陽性であれば, インスリン治療の導入が必要になるので糖尿病専門医を紹介する。

③ 初診時に眼科受診を必ず勧める

- 健康診断の受診歴がなく, 糖尿病の罹病期間が推定できない場合には, 初診時に眼の自覚症状がなくても既に網膜症を併発している可能性があるため, 糖尿病の薬物療法を開始する前に, 眼科医による眼底検査が必須であることを十分に伝える。
- 増殖前網膜症や増殖網膜症を指摘された場合は, 早すぎる血糖コントロールや無自覚性低血糖が網膜症の悪化につながるため, 糖尿病専門医への紹介を考慮する。
- 単純網膜症以下でも年2回の眼科受診を推奨し, 受診状況を確認する。

④ 靴下を脱いで診察台上がってもらい, 足のチェックをする

- 下記の1~4をチェックする。

1. 足底, 指先の感覚異常は?
2. アキレス腱反射はあるか? (糖尿病神経障害の有無)
3. 足白癬はないか? (水虫は壊疽のきっかけになりうる)
4. 足の皮膚湿・皮膚色は? 脛骨前浮腫は?
足背動脈の触知は? (血行障害の有無)

⑤ 初診時の診察終了前に, 定期受診が必要であり, 中断しないことの重要性を話す

- 中断予防のサポートツールとして, 「糖尿病連携手帳」と「糖尿病眼手帳」を発行して, 定期受診時には必ず持参するように話す^{1, 2)}。
- 糖尿病連携手帳の2~3頁を用いて, 糖尿病連携の概略を初診時に説明しておく (図1)³⁾。
- 眼科受診の際には, 両手帳を持参して眼科医に提出することを話す。患者さんが両手帳を受診時に持ち



図1 糖尿病連携の概略と説明

(発行者: 公益社団法人日本糖尿病協会)

運ばなければ、緊密な内科・眼科連携ができないことを、手帳の発行時に意識づけることが重要である。

⑥ 初診時に下記の場合であれば早期に専門医に紹介する

直ちに紹介すべき！

- 尿ケトン体強陽性
- 重症感染症合併例

なるべく早く（1～2週間以内に）紹介すべき！

- 体重減少（1～2kg/月以上）
- 口渇，多飲，多尿などの症状が強い
- 空腹時血糖 250mg/dLまたは随時血糖 350mg/dL以上
- 糖尿病を合併した妊娠

早期に（4週間以内に）紹介すべき！

- 抗GAD抗体陽性の場合
- 肝障害や腎障害が重度の場合
- 網膜症が不安定（増殖前・増殖網膜症で光凝固前）

3 初診時のアプローチが重要であった症例

症例① 56歳男性，営業マン

1 40代後半より健康診断で糖尿病を指摘されていたが，仕事が多忙のために放置。今回，家族の強い勧めで受診。初診時，身長165cm，体重68kg，BMI 25.0，空腹時血糖168mg/dL，HbA1c 9.2%，尿ケトン体陰性であった。



2 長期放置例のため，眼の自覚症状はなかったが眼科医による眼底検査が必要と考えた。しかし，初診時は自家用車で来院されていたため，①次回は散瞳しても大丈夫なように公共交通機関で来院すること，②内科受診前に眼科を受診すること，を確認して紹介状を渡した。



3 2週間後の内科再診時に眼科受診の件を確認するも未受診とのこと。今回も自家用車で来院されていた。この後仕事に戻るので，どうしても車でないと困るとの理由であった。



4 現在眼の自覚症状がなくても眼底検査が必要な理由を改めて説明したが，次の受診時にも時間がないとの理由で，眼科は未受診のままであった。



5 自宅から当院まで公共交通機関を利用すると，バス—電車—バスと乗り継ぐので50分以上かかるが，車ならば約15分で来られるので，自家用車でないと大変に不便と話されていた。



6 自宅の近所もしくは公共交通機関で通院しやすい眼科の希望を聞いて、紹介状を作成し直し、次回再診までに眼科を受診できた。



7 自院もしくは自院の近くの眼科へ紹介する機会が多いと思うが、本症例のように自家用車での通院のほうが便利な患者さんの場合は、自家用車でなくても受診しやすい眼科に紹介する配慮が、眼科受診率を高めることにつながる。

症例② 78歳女性，独居

1 70歳以降，健康診断の受診歴はないが，口渇，多飲，多尿の症状と，3カ月で5kgの体重減少を認めてかかりつけのA医院を受診。随時血糖282mg/dL，HbA1c 10.2%と高値のため，精査加療目的でB総合病院に紹介入院となった。



2 入院時，BMI 22.5，空腹時血糖188mg/dL，空腹時血中Cペプチド1.2ng/mL，尿ケトン体は弱陽性であった。



3 まずは糖毒性解除目的で，インスリン頻回注射療法を開始し徐々に増量して，トレシーバ®朝12単位，ノボラピッド®各食直前6単位で，血糖コントロールの改善を認めた。



4 入院時のMMSEは22/30点と軽度の認知機能低下を認め，入院後10日目でも自己注射手技が不確実であった。



5 自宅から徒歩5分の場所に長女が住んでいて，仕事帰りの夕方ならば毎日立ち寄れるとの情報が得られた。



6 ノボラピッド®各食直前6単位をグルファスト®30mgに切り替えてみたが，各食後2時間血糖は200mg/dLを切っていた。



7 トレシーバ®朝12単位を夕方に変更して仕事帰りの長女に注射してもらい，同時にグルファスト®の内服状況もチェックしてもらう方針で退院となり，A医院に逆紹介となった。



8 A医院に戻って3カ月後には，随時血糖158mg/dL，HbA1c 7.2%まで改善し，夕のトレシーバ®は8単位まで減量が可能であった。



9 夕のトレシーバ®を中止し，トラゼンタ®5mgの内服に切り替えたが，グルファスト®との併用で，その後もHbA1cを7%台前半でキープできている。

4

速効型インスリン分泌促進薬
—グリニド薬

1 適格例と不適格例を知ろう

○ 適格例

- 1 食後高血糖が顕著な症例
- 2 腎機能障害がありながらインスリン導入が困難な症例(レバグリニド)

☒ 不適格例

- 1 血糖コントロールが不良な症例(HbA1c 9%以上など)における初期治療
- 2 SU薬使用例からの切り替え,あるいはSU薬使用例への上乗せ
- 3 食事や服薬のアドヒアランスが不良な症例
- 4 患者自身で著しい糖質制限を行っている症例
- 5 活動度が低下しており,サルコペニアが懸念されるような後期高齢者

✓ 副作用および注意点

- 1 食直後に低血糖を生じる可能性があり,シックデイは休薬するようあらかじめ説明する。
- 2 同様に,食事摂取量が少ないと予想される場合も休薬するべきである。
- 3 患者自身で著しい糖質制限を行っている場合には食後低血糖をきたすことがあり,注意喚起が必要である。
- 4 薬価は比較的高価であるが,安価な後発品も選択しうる。

グリニド薬の種類

一般名	商品名	血中半減期 (hr)	主な 排泄経路	作用時間 (hr)	剤形 (含有量:mg)	用量 (mg)	薬価 (円)
ナテグリニド	スターシス® ファスティック®	0.8	胆汁(60%) 尿(40%)	3	30, 90	90~270	30:17.4 90:43.5
ミチグリニド	グルファスト®	1.2	尿(93%)	3	5, 10	15~30	5:30.8 10:54.3
レバグリニド	シュアポスト®	0.8	胆汁(95%)	4	0.25, 0.5	0.75~1.5	0.25:33.4 0.5:59.5

グリニド薬の含まれる合剤:グルベス®配合錠(ミチグリニド10mg・ボグリボース0.2mg合剤),薬価51.4円
ナテグリニド,ミチグリニドについては安価な後発品が処方可能

2 作用機序の概略

- インスリン分泌促進薬は、SU薬およびグリニド薬のいずれも膵のSU受容体 (SUR1) に結合し、ATP依存性Kチャンネル (K_{ATP}) を閉鎖することにより、膜脱分極を引き起こし、それに引き続いて細胞内への Ca^{2+} 流入が生じる。細胞内に流入した Ca^{2+} は膵β細胞内のインスリン顆粒の開口分泌を引き起こす。
- SU薬が長時間作用するのに比べて、グリニド薬は作用時間が短いのが特徴である。SU薬は空腹時血糖を低下させる作用が顕著であり、HbA1c 下降効果が大きい反面、空腹時や食間の低血糖を惹起するリスクがある。一方、グリニド薬はHbA1c 下降効果は比較的弱い¹⁾が、血糖を平坦化させる効果が大きく、低血糖のリスクが比較的少ないことが利点である。
- なお、SU薬とグリニド薬は作用部位がいずれもSUR1であることから、両者の併用はまったく意味がない。また、SU薬からグリニド薬へ切り替えた場合、HbA1cは悪化する場合が多いのも、両者の作用機序から理解しやすい。
- SURはSUR1、SUR2A、およびSUR2Bの3つのサブタイプが知られており、それぞれ、膵β細胞、心筋細胞、および平滑筋細胞に特異的に発現している。さらに近年、SUR1への結合については、A-site (SU基) とB-site (ベンズアミド基) が存在し、ナテグリニド、ミチグリニドはA-siteに、レパグリニドはB-siteにそれぞれ結合し、作用を発揮することが明らかとなってきた(図1)¹⁾。このことが、後述するように、ナテグリニド、ミチグリニドとレパグリニドの臨床効果の差異に関与している。

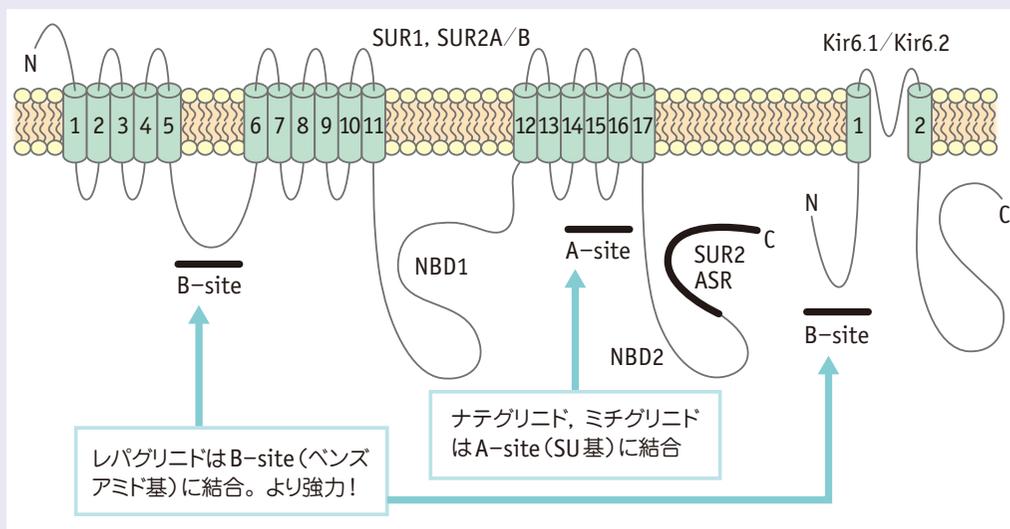


図1 グリニド薬のSU受容体 (SUR1) 結合部位

(文献1より改変)

3 グリニド薬を使用するコツ

- グリニド薬の有効性を示すエビデンスが乏しいため、NICEおよびADA/EASDなど海外の糖尿病治療ガイドラインでは、グリニド薬は取り上げられておらず、その評価は低いのが現状である。
- 各食前服用となっていることも、服薬アドヒアランスの面から不利であると一般的に考えられている。しかし、本薬剤は空腹時低血糖リスクが少ない点で安全性に優れ、食後血糖を下げることで血糖変動を抑制することから、再評価の余地はあると思われる。
- さらに、デンマークからの報告によれば、2型糖尿病患者の9年間の心血管イベント出現率、死亡率について、レパグリニド単剤は他のインスリン分泌促進薬に比し、一次予防でも二次予防でも心血管リスクが低く、頻用されているSU薬のグリメピリドよりも有利であった(図2)²⁾。

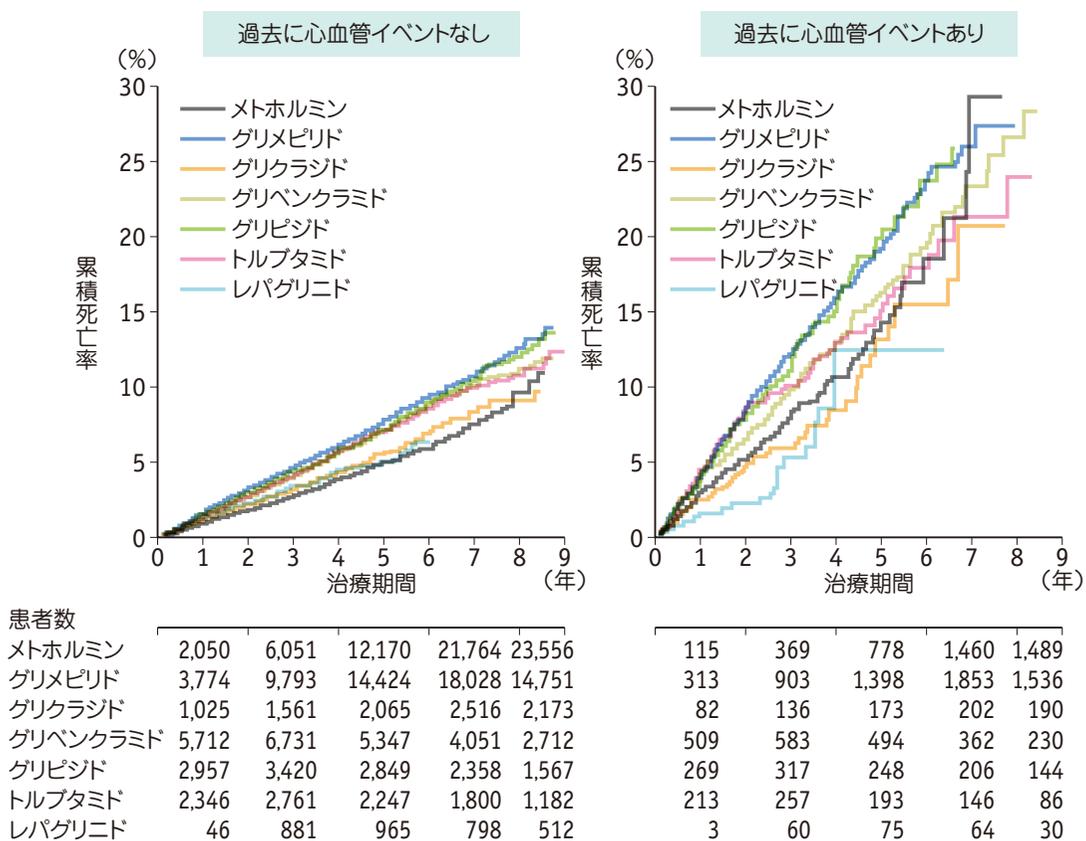


図2 各種インスリン分泌促進薬の種類別の累積死亡率(メトホルミンとの比較)

(文献2より改変)

- 薬価が比較的高めであることは患者に説明しておく必要がある。
- 各食前服用は、食事時間が不規則な若年層から働き盛りの中高年では一般的に遵守困難なことが多い。しかし、定年退職後あるいは再就職後で、無理のないペースで3食を規

則正しく摂取できる高齢者では、本薬剤の薬効への理解が得られた場合、服薬アドヒアランスはかえって良好となることが多い。

- 血糖降下作用の緩やかなほうから、ミチグリニド15mg<ミチグリニド30mg(=)レパグリニド0.75mg<レパグリニド1.5mgの順となるので、HbA1c値に応じて使い分けるのがコツである。
- ナテグリニド270mgはミチグリニド15gと同等の感覚で使用できるが、用量設定が行いにくいらいがある。
- α -グルコシダーゼ阻害薬の禁忌がない例では、ミチグリニド30mgからのステップアップとして、ミチグリニド10mg・ボグリボース0.2mg合剤のグルベス®配合錠も有用な選択肢となる。
- HbA1c>9%の症例では、空腹時血糖も高値となっていることが多く、本薬剤による単剤での使用開始は必ずしも有効ではない。
- 患者自身で著しい糖質制限を行っている場合も、食後の低血糖リスクが懸念されるため、本薬剤は適さない。
- また、SU薬とグリニド薬に共通した問題点であるが、 K_{ATP}/SUR は骨格筋にも存在し、 K_{ATP} チャネル遮断薬である本薬剤は、筋萎縮をきたす可能性が指摘されている³⁾。この点でいまだ十分なコンセンサスが得られていないが、サルコペニアが懸念されるような活動性の低下した高齢者では本薬剤の投与を避けることが好ましい。

4 実際の使用症例

症例① 50代男性、会社員、BMI 23

1 虫垂切除術の既往がある。腎症1期。網膜症、神経障害はない。



2 初診時HbA1c 8.7%。ジャヌビア®50mg朝1回を開始し、3カ月後に7.8%まで改善。



3 食事療法は遵守できており、3食摂取し、野菜も多く摂れている。



4 さらにメトグルコ®750mg分3を上乗せし、3カ月後にはHbA1c 7.2%まで改善したが、来院時随時血糖では朝食後の血糖として190~250mg/dLを示し、食後高血糖の存在が示唆された。



5 虚血性心疾患や脳梗塞の既往はないが、頸動脈超音波検査では2.1mmのプラークを認め、兄に心筋梗塞の既往があった。動脈硬化の進展を抑制するため食後高血糖の是正が期待されるが、グルコバイ®服用で下痢となり断念した。

