

“高齢者糖尿病の注射療法における工夫 (インスリンからGLP1RA、在宅医療まで)”

いづろ今村病院・糖尿病内科
慈愛会糖尿病センター
鎌田 哲郎



日本糖尿病学会 COI開示

- 講演者: 鎌田哲郎

講演に関連し、開示すべきCOIはありません

1) 高齢者糖尿病で、注射療法が必要になるとき

①どんな時に考えるか？

- ・高齢者糖尿病の血糖管理目標

②治療選択に当たって必要な評価

2) 高齢者糖尿病の注射療法での問題点とそれに対する工夫

①外来での対応

②入院での対応

週1回のGLP1-RAの使い方と注意点
持効型インスリンの使い方

高齢者糖尿病のHbA1c目標 2016

日本糖尿病学会
日本老年医学会
2016/5月

一人で来れる人 誰かが付き添って受診 外来受診困難

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}	カテゴリーI	カテゴリーII	カテゴリーIII
	① 認知機能正常 かつ	① 軽度認知障害～軽度認知症 または	① 中等度以上の認知症 または
	② ADL自立	② 手段的ADL低下、 基本的ADL自立	② 基本的ADL低下 または
			③ 多くの併存疾患や機能障害

重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など）の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満	75歳以上	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)
		7.5%未満 (下限6.5%)	8.0%未満 (下限7.0%)	低血糖のリスクがある者では、下限を設ける	

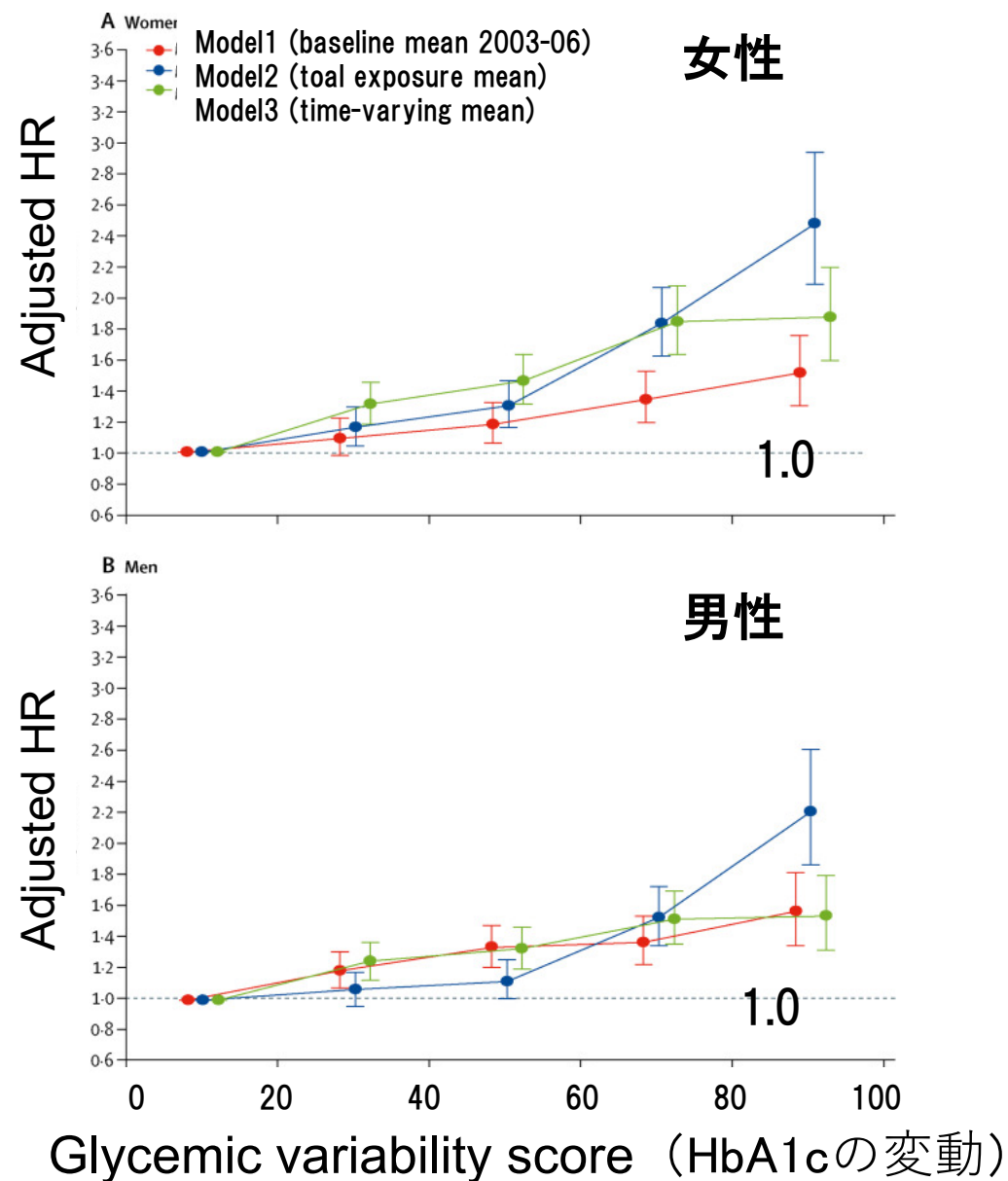
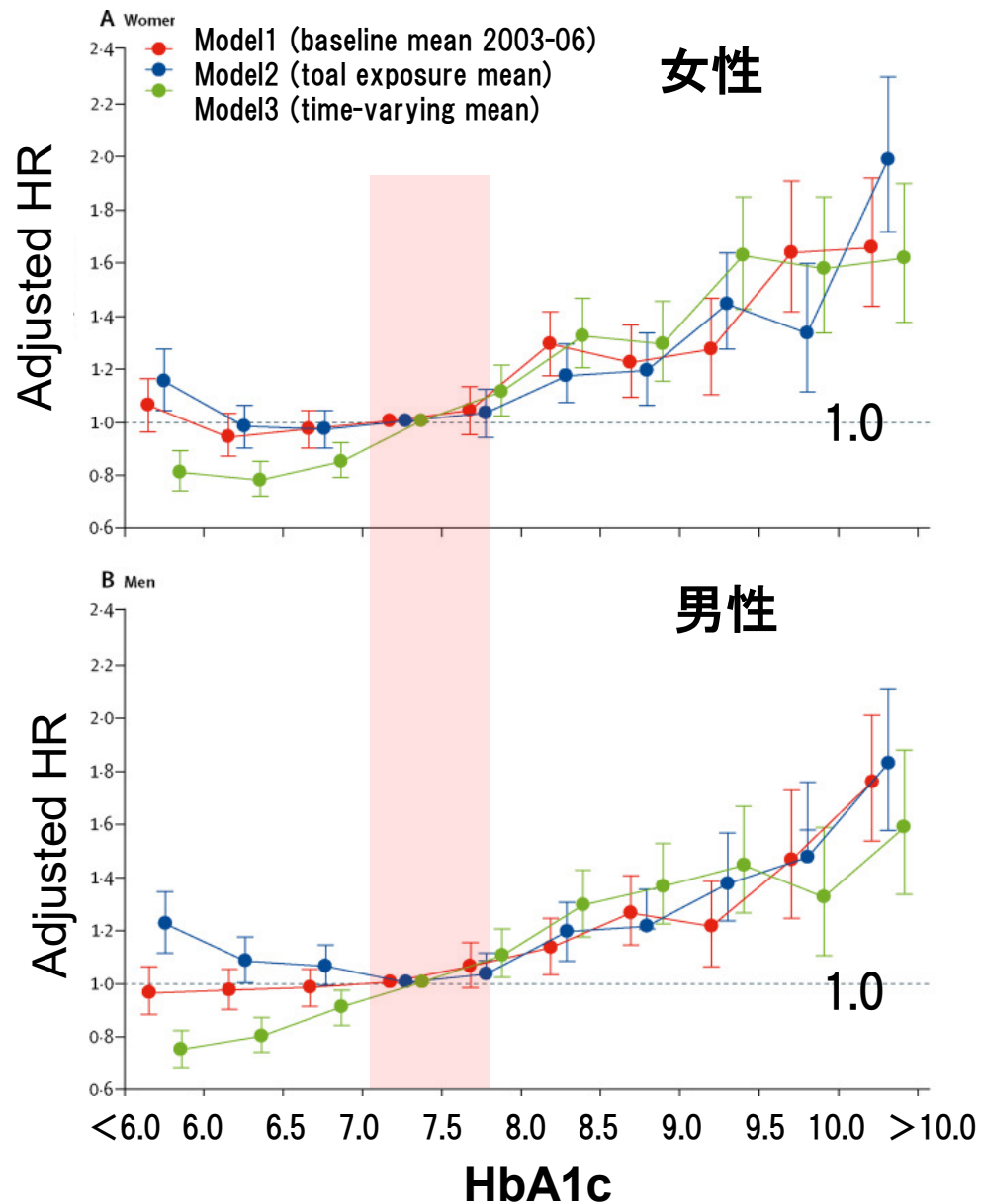
糖尿病治療ガイド
日本糖尿病学会編

* 糖尿病治療の目標は、合併症の発症、進展の阻止により、健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持、健康な人と変わらない寿命の確保である

70歳以上の糖尿病患者における平均HbA1c、変動と死亡率(RCS)

54,803名(2003~5年間)→17,680名死亡(男9,066/女17,680名が死亡)

Forbes A et al. Lancet Diab End April,2018



高齢者糖尿病(2型)で注射療法が必要になるときは？

1) 経口薬で血糖コントロールが不良

選択すべき治療

①インスリン分泌が充分でない

→ 持効型インスリン
低血糖が起こりにくい

②経口薬の服用コンプライアンス不良

③間食が多く、食事が遵守出来ない

} → 週1回のGLP1-RA
食後血糖を強力に抑えてくれる

①～③がある場合

→ 両者の併用

高齢者糖尿病で注射療法が必要な人への対応

アセスメントは重要

- 1) インスリン自己分泌能力 → 血中Cペプチドの測定
- 2) 自己管理能力 → 認知機能はどうか？
自己注射やSMBGが可能か？
入院での評価が確実
- 3) サポート状況 → 介護認定
(どのようなサポートが可能か？)
- 4) 患者さんの予後、合併症、余命

1) インスリン自己分泌能力の評価

血中CPR値の評価 (簡便法 私見)

血中CPR

空腹時:

自己インスリン分泌

< 1ng/ml :

かなり不足

= 要インスリン

ガイドライン

(< 0.6ng/ml : インスリン必須) ↓

1 ~ 2ng/ml

グレイゾーン

→ 再検、経過見る

≥ 2ng/ml

充分有り

経口薬・GLP1-RA

食後CPR: 上記にx1.5~2で考える

*eGFR < 30では、CPRは高く出る ⇒ 1/2として評価

=尿への
排泄遅延のため

血中CPRで評価するときの注意点

絶対的なものではないことを理解しておく必要あり

①その時の血糖値

$$\text{C-ペプチド インデックス (CPI)} = \frac{\text{空腹時CPR値 (ng/ml)}}{\text{空腹時血糖値 (mg/dl)}} \times 100$$

≥1.2: インスリン療法不要

グレイゾーン

<0.8: インスリン療法必要

②インスリン注射下では低く出る

③糖毒性がかかっている状況では、低く出る

④糖毒性が解除された後では、血中CPRは回復してくる

} 状況によって
変化する

➡ 経過を見る必要がある

治療法変更を検討時に(頻回の測定は不要)

2) 自己管理能力の評価

認知機能検査 MiniCog、1分間想語テスト、HMSE、MMSE

1) アルツハイマー型認知症では、「取り繕い」がある
もともとインテリジェンスの高い人ほど上手

→わかりにくい(特に外来通院では)
家族でも認識していない事がある



2) 長谷川やMMSE等の検査では、インスリンの自己注射が出来るかどうか、薬がきちんと飲めているかは、予知できない

本人の話??

家族の話も??

残薬?



→入院して初めて判明する場合も多い

1) 高齢者糖尿病で、注射療法が必要になるとき

①どんな時に考えるか？

- ・高齢者糖尿病の血糖管理目標

②治療選択に当たって必要な評価

2) 高齢者糖尿病の注射療法での問題点とそれに対する工夫

①外来での対応

②入院での対応

週1回のGLP1-RAの使い方と注意点
持効型インスリンの使い方

高齢者糖尿病治療の問題点と対策

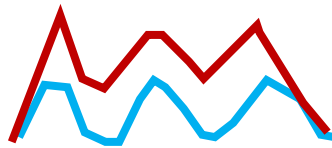
1) 低血糖に注意が必要

心血管系事故、認知症進行



- ・気づきにくい
- ・シックデイなどで起こる

2) 空腹時血糖は良くて食後高血糖が著明



- ・インスリン初期分泌低下と
- ・筋肉量の減少、機能低下による



3) 自己管理が困難になる

- ・食事や運動がままならない
- ・薬物のコンプライアンス低下

4) 合併症が多く、多剤併用が多い

5) 個別性が高い

低血糖を起こさずに良好な血糖を維持できる方法
(食後血糖を抑える薬剤)

シンプルで継続可能な方法を

本人・家族のQOLも考慮

本人に合った方法を模索



認知症を持った高齢者糖尿病の患者さん

HbA1c10%で紹介 →

“入院した方が良いか？外来（在宅）での対応が良いのか”を考える

①外来対応の場合 入院して認知症が、さらに悪化する場合があります

- ・鬱状態がありそう
- ・家族（周囲）のサポートがしっかりしている

②入院治療が必要な場合

- ・自己管理能力の確実な評価、対策の検討が、確実に出来る
- ・糖毒性を解除することが出来る →いろいろな治療法の変更
- ・認知機能低下が進行してしまう場合もある

症例1 85歳女性

- ①T2DM
- ②アルツハイマー型認知症
- ③高血圧症
- ④骨粗鬆症
- ⑤神経因性膀胱

・認知症、遠方のために受診困難となり、近くでの治療を希望、HbA1c10%で、入院治療必要とのことで紹介

・家族に伴われ、自らの発言無し
1年前から、認知機能低下と鬱状態あり

・HbA1c10%、FBS 88mg/dl
血中CPR 4.0ng/ml

【これまでの治療経過】

2005年 治療開始 HbA1c11.8%→ノボリンNx2朝夕
CPR0.1ng/ml、+メトホルミン、アカルボース
→HbA1c7.4% インスリン離脱

2006年 グリメピリド+ピオグリタゾン+シタグリプチン

その後数年おきに、HbA1c7~10%への変動繰り返し、悪化のたびに経口薬(SU薬、Metformin, TZD, DPP4i)が変更になり、HbA1c7%~11.5%で経過

2018年 メタアクトHD[®]+ カナリア[®] 8.6%
メトホルミン+ピオグリタゾン テネリグリプチン+カナグロフリジン

2019年 リオベルLD[®]+ グリメピリド 9~10%
アログリプチン+ピオグリタゾン

※ 紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

“入院して一人になると、認知機能、鬱状態はさらに悪化しそう”

- ・自己インスリン分泌はかなりありそう 血中CPR4.0ng/ml
- ・脱水や高血糖による問題は、今のところなさそう

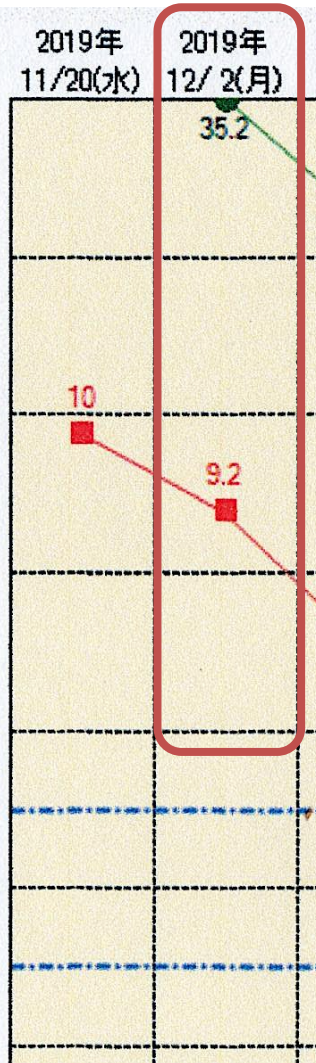
→外来で週1回のGLP1RA(duraglutide)を試してみましようか？
その結果で、入院は考えても良いと思います。

→「すぐに入院しなくても大丈夫ですよ」

→患者さん、はじめてにっこり

→娘さん 「実は、入院すると聞いて、元気がなくなって、
とても嫌がるのを無理に連れてきたんです」

→週1回GLP1RA →2週間後に再受診(CGM リブレPROを装着)



症例2: 83歳男性 T2DM (認知症、徘徊が問題)

【病歴】: 10数年前よりT内科でDM治療開始(経口薬)。

4年前よりデイサービス利用 3年前よりアルツハイマー型認知症で要介護3となり、DMも関係していると言われ、DM専門施設へ変わり、トレシーバBOTへ変更(注射は妻が)。4ヶ月前から老健施設へ その後、要介護2で在宅となり、血糖コントロールのために紹介受診(HbA1c7.4%)。

毎日散歩(長年の習慣)に出かけ、徘徊、警察官に付き添われて帰宅を繰り返していた。
CPR(食後3h) 1.7ng/ml GAD抗体(-)

網膜症: NDR

腎症: stage1 尿malb(-) eGFR66.5ml/min/1.73m²

神経障害: DSSP: 軽度(ATR低下)

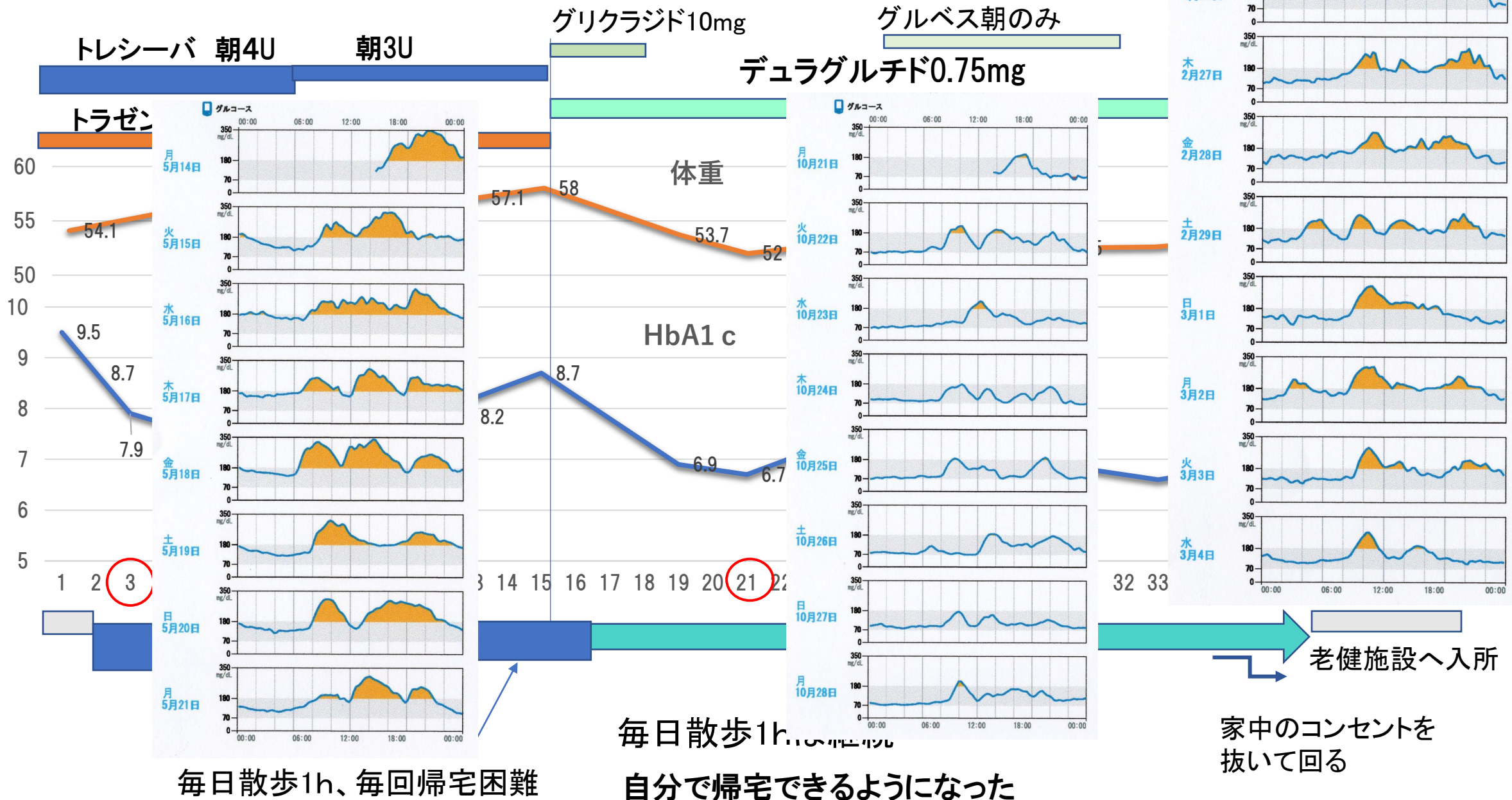
#1 アルツハイマー型認知症(徘徊)

#2 便秘症(リンゼス)



※ 紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

症例②: 83歳男性 T2DM (認知症、徘徊が問題)

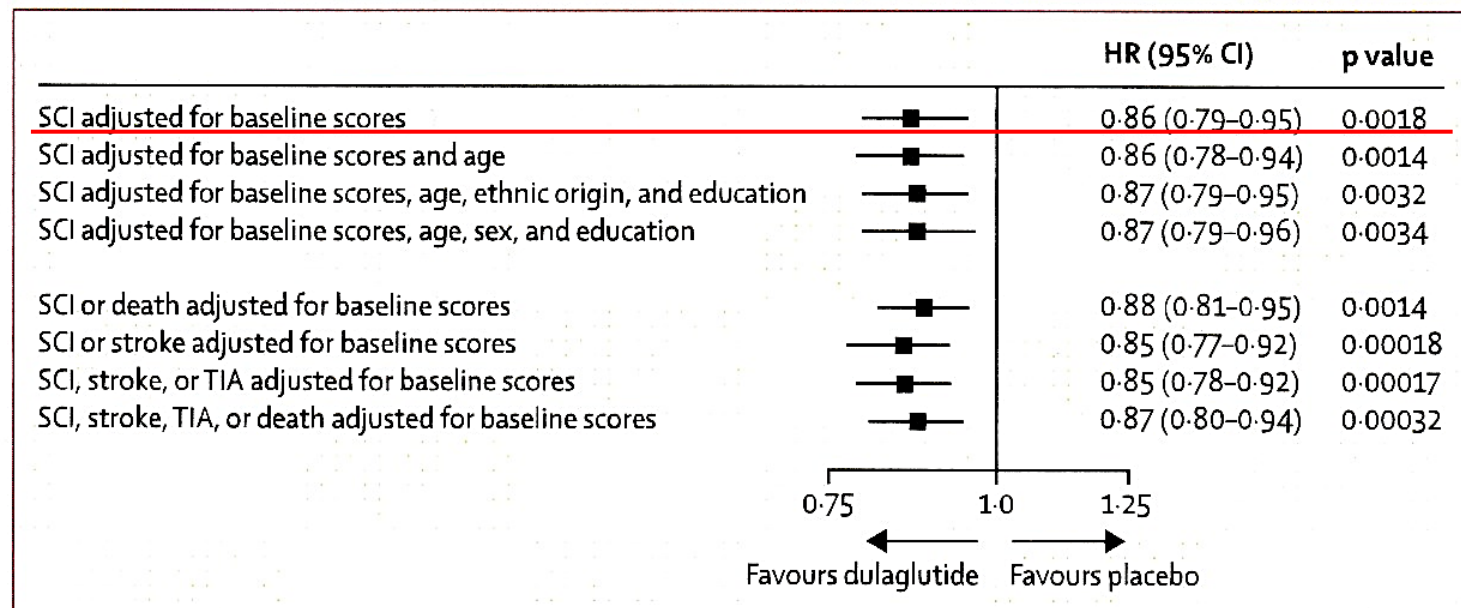


GLP-1 RAと認知機能、アルツハイマー病、

多くの動物実験で、GLP1RAが海馬へのβアミロイドの沈着量を減らしたり、認知機能を改善する事、また脳虚血に関しても炎症やapotosisを抑制することが報告されている

Grieco M et al, Frontiers in Neuroscience, 2019

*しかし、人に関するRCT研究は現在進行中であり、結論は得られていない



T2DM認知機能をみたサブ解析

REWIND試験 2年間

Dulaglutide 4456名

Placebo 4372名

→MoCA or DSSTで認知機能評価

認知機能低下の出現



Dulaglutide 4.05/100名

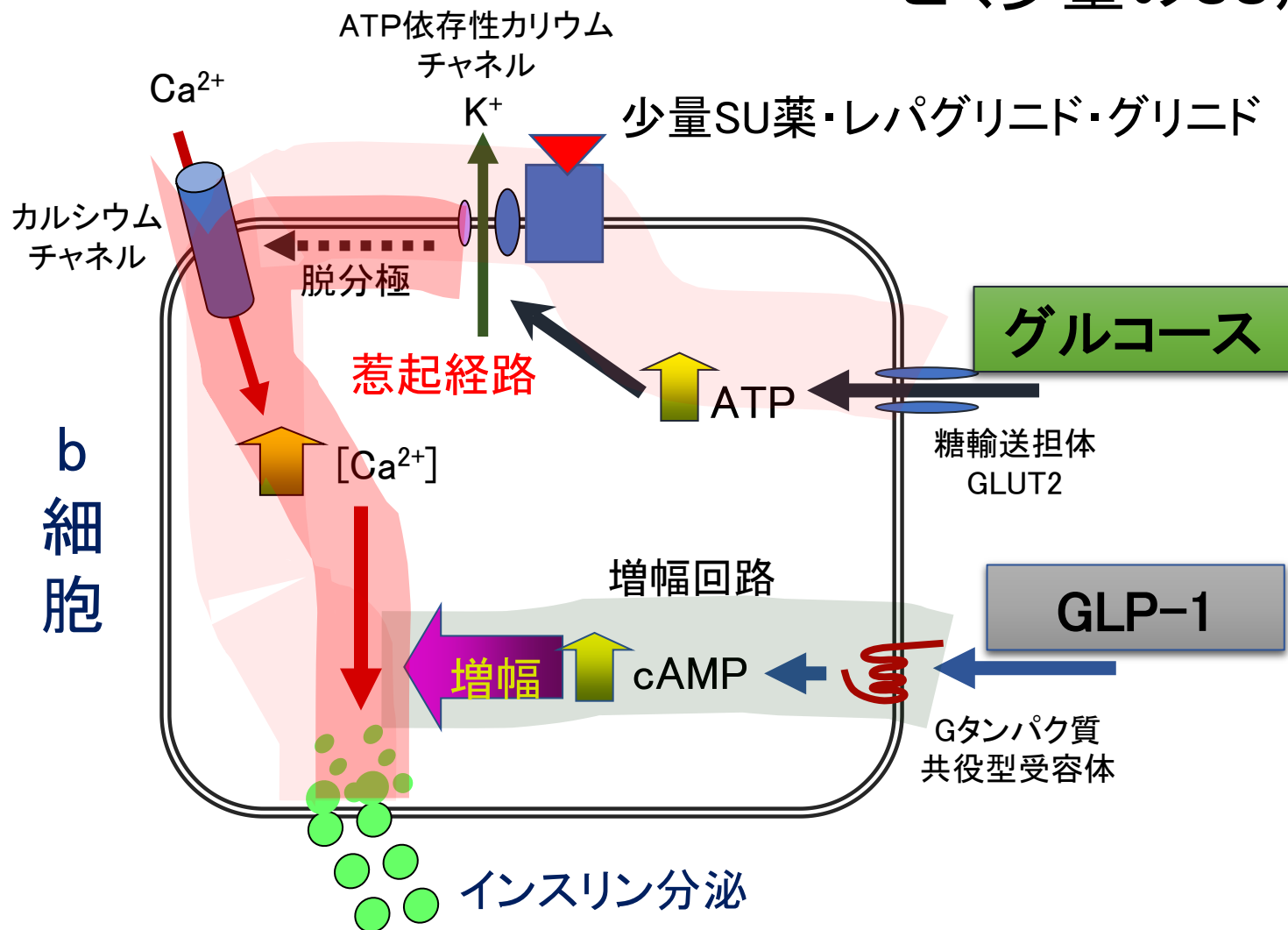
Placebo 4.35/100名

Figure 1: Risk of SCI, adjusted for baseline standardized MoCA and DSST scores

Forest plot shows effect of country-standardised MoCA or DSST scores of 1.5 SDs or more below the baseline mean score, before and after adjustment for other risk factors for cognitive impairment, and the effect on various exploratory composite outcomes. SCI=substantive cognitive impairment. MoCA=Montreal Cognitive Assessment. DSST=Digit Symbol Substitution Test. HR=hazard ratio. TIA=transient ischaemic attack.

GLP1RAの作用が充分でない場合

ごく少量のSU剤、グリニド、AGIの併用が有効



高齢者で使うSU薬は短時間作用型をごく少量

グリクラジド20mg 0.5-1T(2x)
レパグリニド0.5mg
グリニド薬

低血糖に注意が必要

AGI(コンプライアンス問題)
朝、夕のみ

週1回のGLP-1 RA注射

	セマグルチド オゼンピック®	デュラグルチド トルリシテイ®
用量設定	0.25,0.5,1.0mg	0.75mg
体重への影響	↓	～
食欲への影響	↓	～
食後血糖抑制	↓	↓
消化器症状 (嘔気・便秘)	+/- 個人差あり	+/-

* 患者さんの状況に応じて使い分ける事が出来る

高齢者紹介患者の入院治療の基本方針と具体的方法

- 1) コントロール不良や合併症のための入院治療
- 2) シックデイ他(サブアキュート) DKAやHHS



1) 糖毒性の解除 →インスリン強化療法など→・治療法の変更

2) 患者教育(自己管理)7日間→自己管理能力の評価

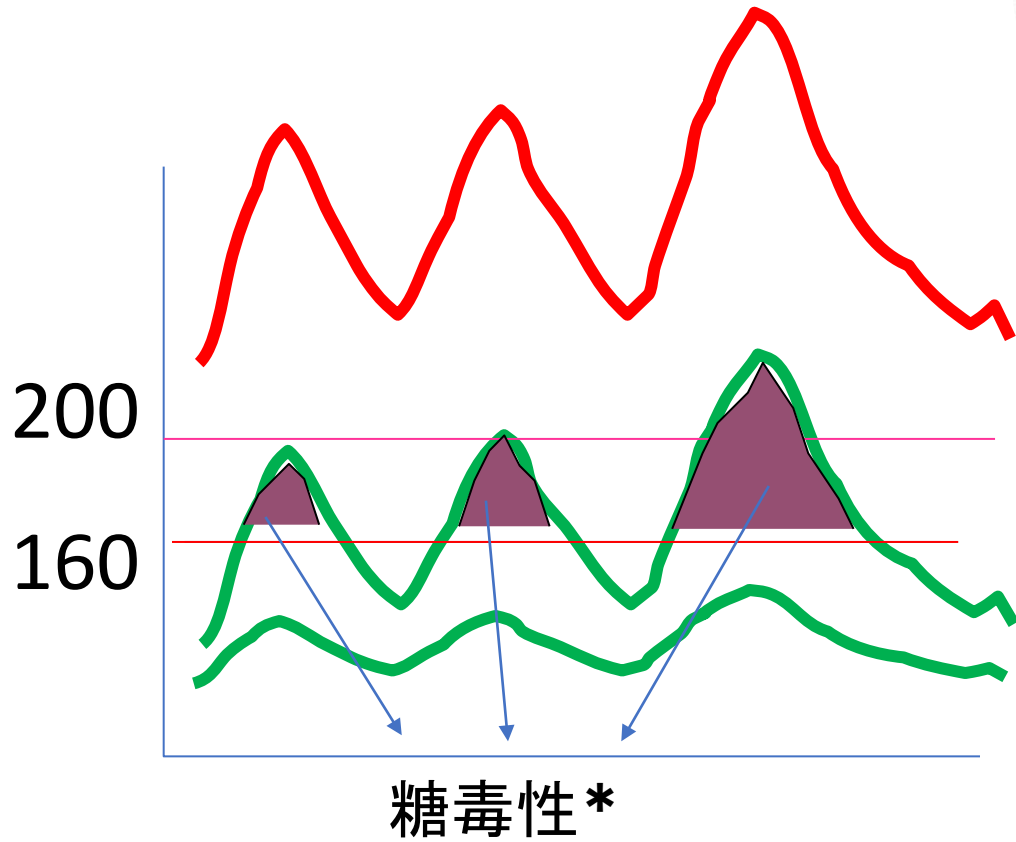
3) 集約的治療(血圧、脂質、合併症に対するその他の調整)

4) 在宅へ戻していくための調整

→紹介医へ戻し、6カ月毎の循環型パスへ

→逆紹介  かかりつけ医でフォローしやすい薬物療法へ

糖毒性を解消して、継続可能な
シンプルな治療へ



患者さんへの説明の例



インスリンも
働きにくくなる

インスリン

インスリン治療
(強化療法)

強化療法いなくなり
シンプルな治療へ
(経口薬、BOT, GLP1RA)

可逆的糖毒性とは？

↑ 血糖値は
ますます
上昇

血糖

β細胞が高血糖に
反応しにくくなる

悪循環のスイッチが
入ってしまっている状態

→血糖はますます上がっていく

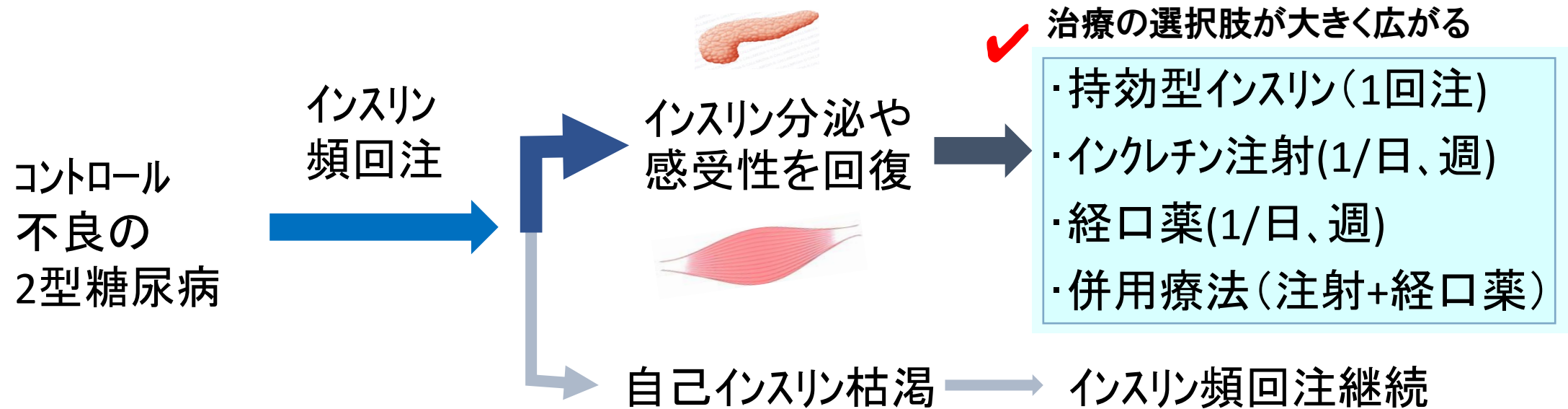
* BS>160mg/dlで細胞内glucosamine 増加

→細胞表面GLUT ↓ (glucose insensitivity:可逆的糖毒性)

→ β細胞インスリン分泌低下 + 末梢での糖取り込み低下

Robertson RP et al. Diabetes 43, 1994

β細胞や筋肉細胞での糖毒性をとってやることは、元のレベル近くまで戻すとても重要な治療



再度悪化しないための治療法、環境整備などを同時に行う必要あり

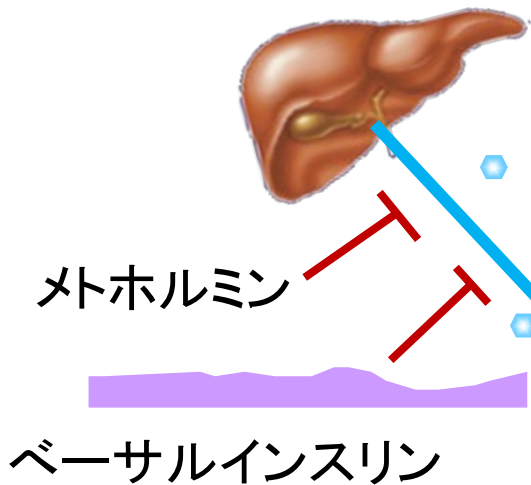
- ・行動変容は重要(教育)
- ・空腹時、食後血糖を抑える薬物療法



- ・在宅でのサポート体制

糖毒性の機序から考える質の高い血糖管理を継続させるためのコツ

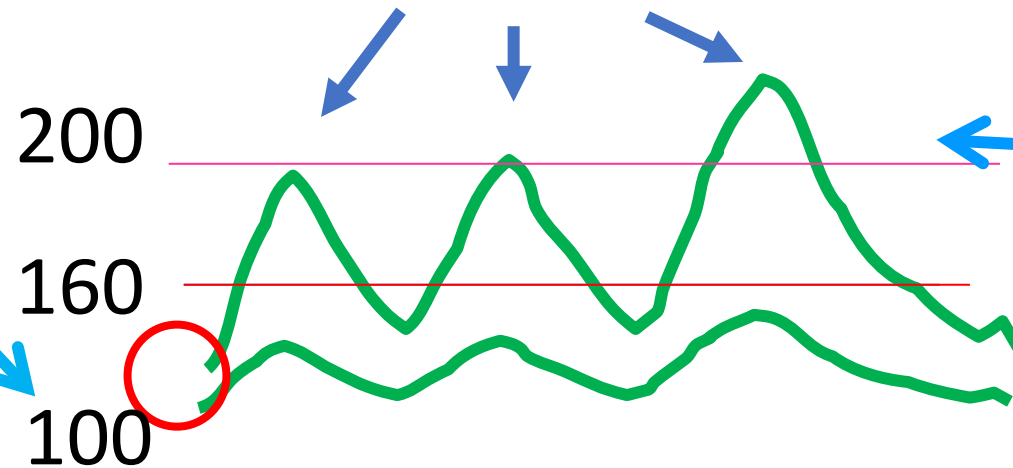
空腹時血糖



→必要なら
持効型インスリン

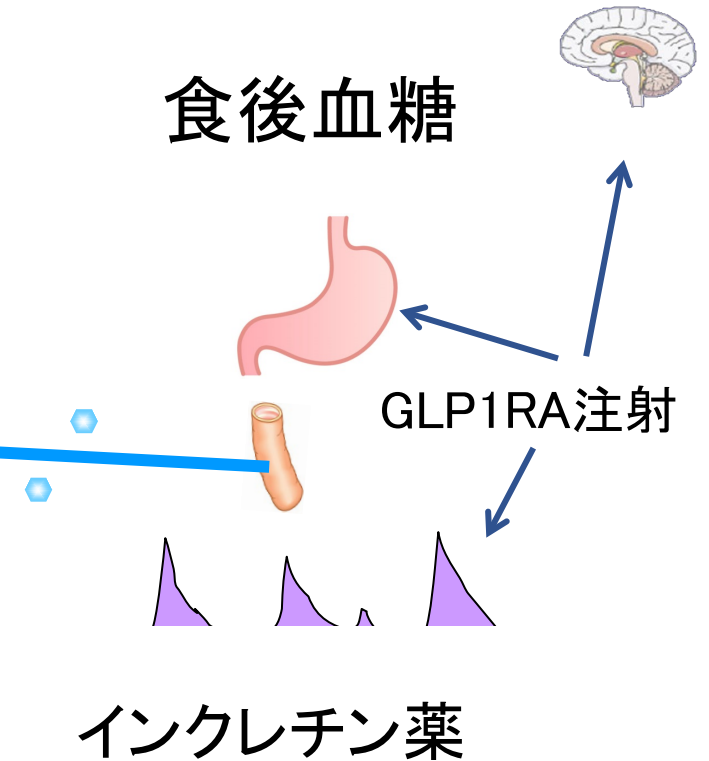
DPP4i, GLP1-RA

◎ 食後血糖を強力に抑える



◎ 空腹時血糖をしっかり下げておく
(100~150mg/dl)

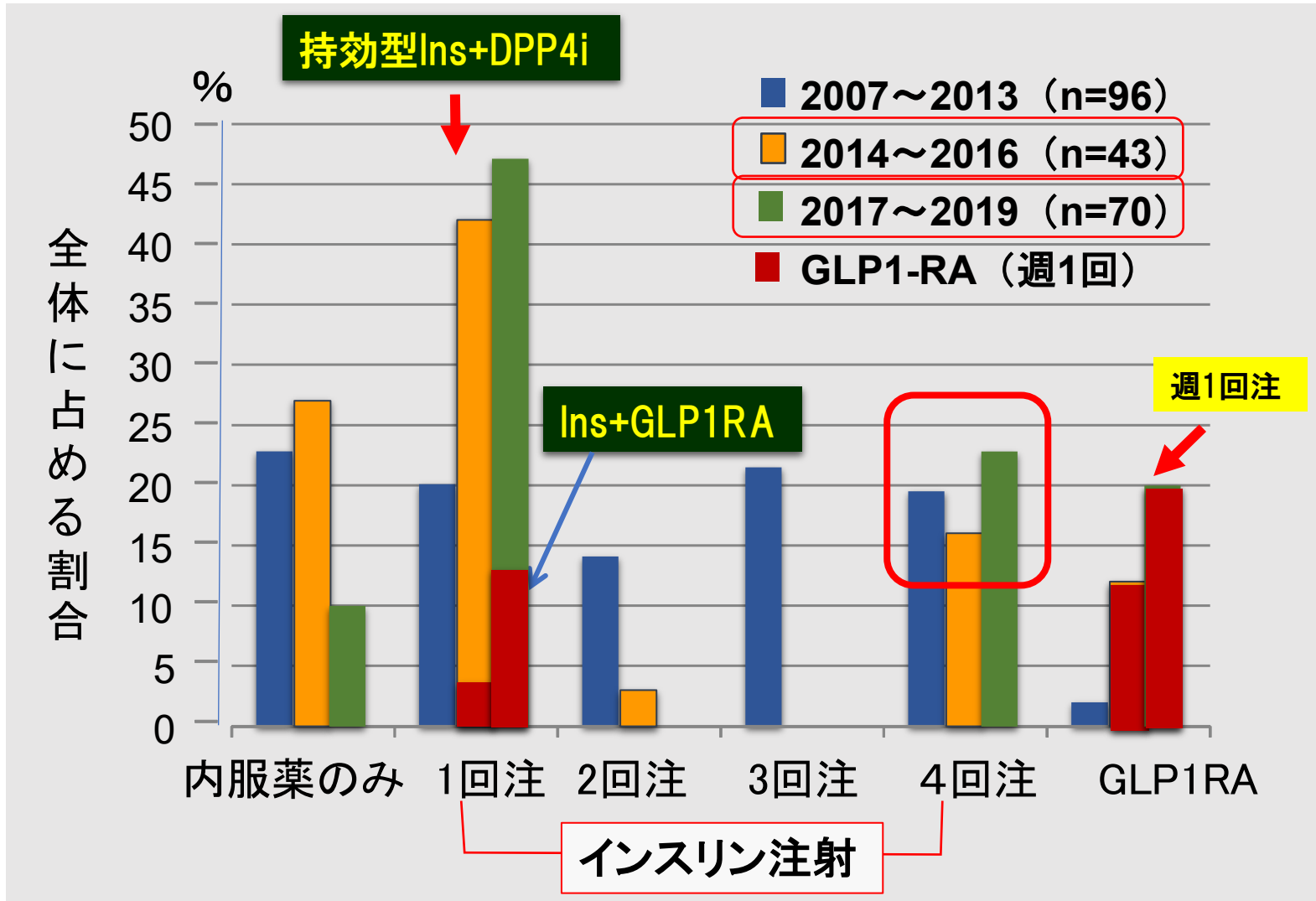
食後血糖



空腹時血糖が高くなってくると
充分の効果を発揮できなくなる

* BS>160mg/dlで細胞内glucosamine 増加→細胞表面GLUT↓(可逆的糖毒性)
→β細胞インスリン分泌低下+末梢での糖取り込み低下

高齢認知症DM患者はどのような治療で退院となっているのか？



ほとんどがインスリン強化療法(4回注)を当初必要とする

退院時に注射療法必要な割合

	注射	内服のみ
～2013:	77%	23%
2014～2016:	73%	27%
2017～2019:	90%	10%

注射療法必要者は増えているが、その約8割は、シンプルな治療で戻せる

注射療法が必要だが、自己注射困難な症例の入院治療

重要となるチーム医療

医師

コメディカル

強化インスリン療法で
糖毒性解除

自己管理能・退院後サポート体制の評価

自己インスリン
分泌能確認

SMBG, 自己注射困難を確認

(サポート必要)

血糖安定後,
週1回GLP1RA導入

介護保険申請

受けられるサービスの確認

CGMで確認

自宅、施設でのサポート体制確認

持効型インスリンが週何回可能か？

持効型インスリン併用
(必要なら隔日投与へ変更)

CGMで確認

担当者会議→退院



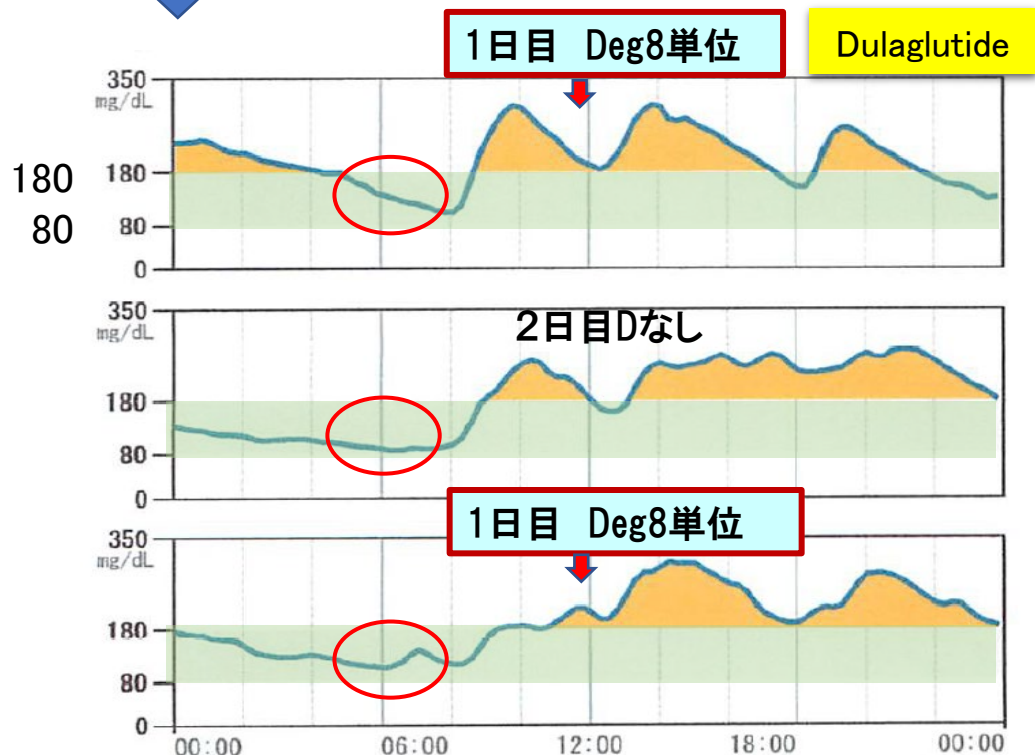
症例3 84歳女性 T2DM

アルツハイマー型認知症

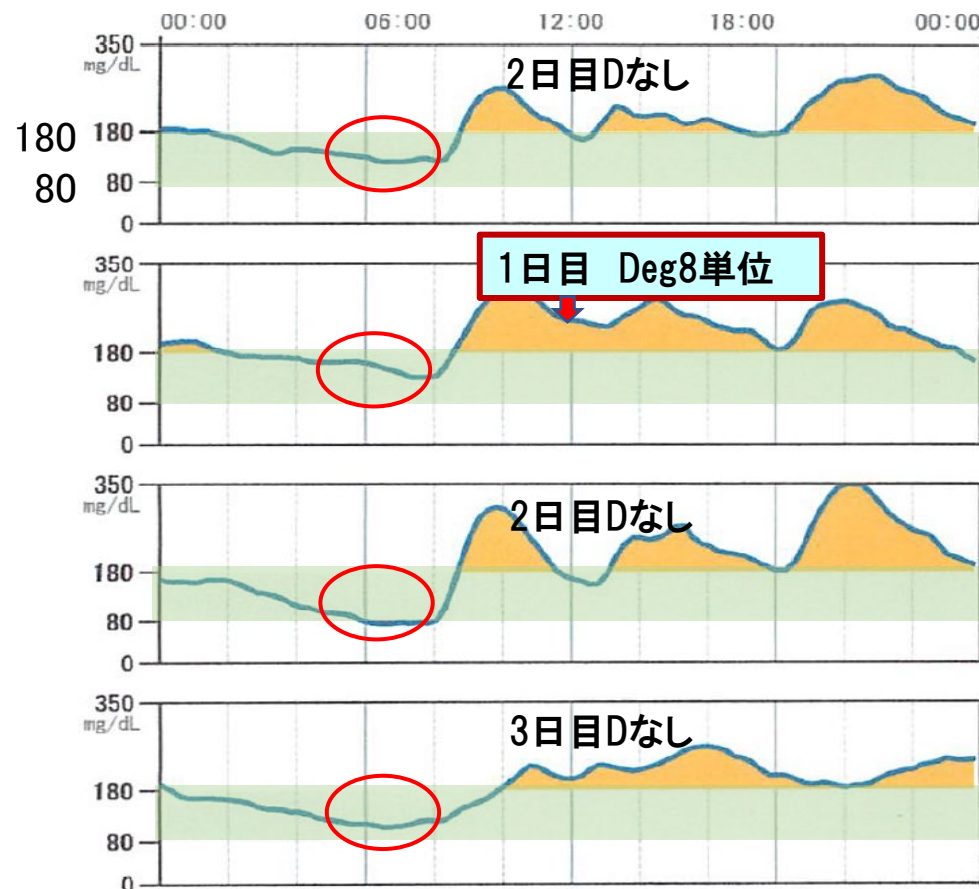
血糖コントロール不良(HbA1c11.9%)で紹介入院、
自己注、SMBG指導するも不能。在宅を希望(独居) 要介護3
BMI22.4, CPR1.9ng/ml

→インスリン強化療法で糖毒性解除(Max33単位/日)
→自宅へ戻るための調整 (訪問看護:週3回可能)

インスリン強化療法
(Max33単位/日)



週1回Dulaglutide + 週3回Degludec(D)

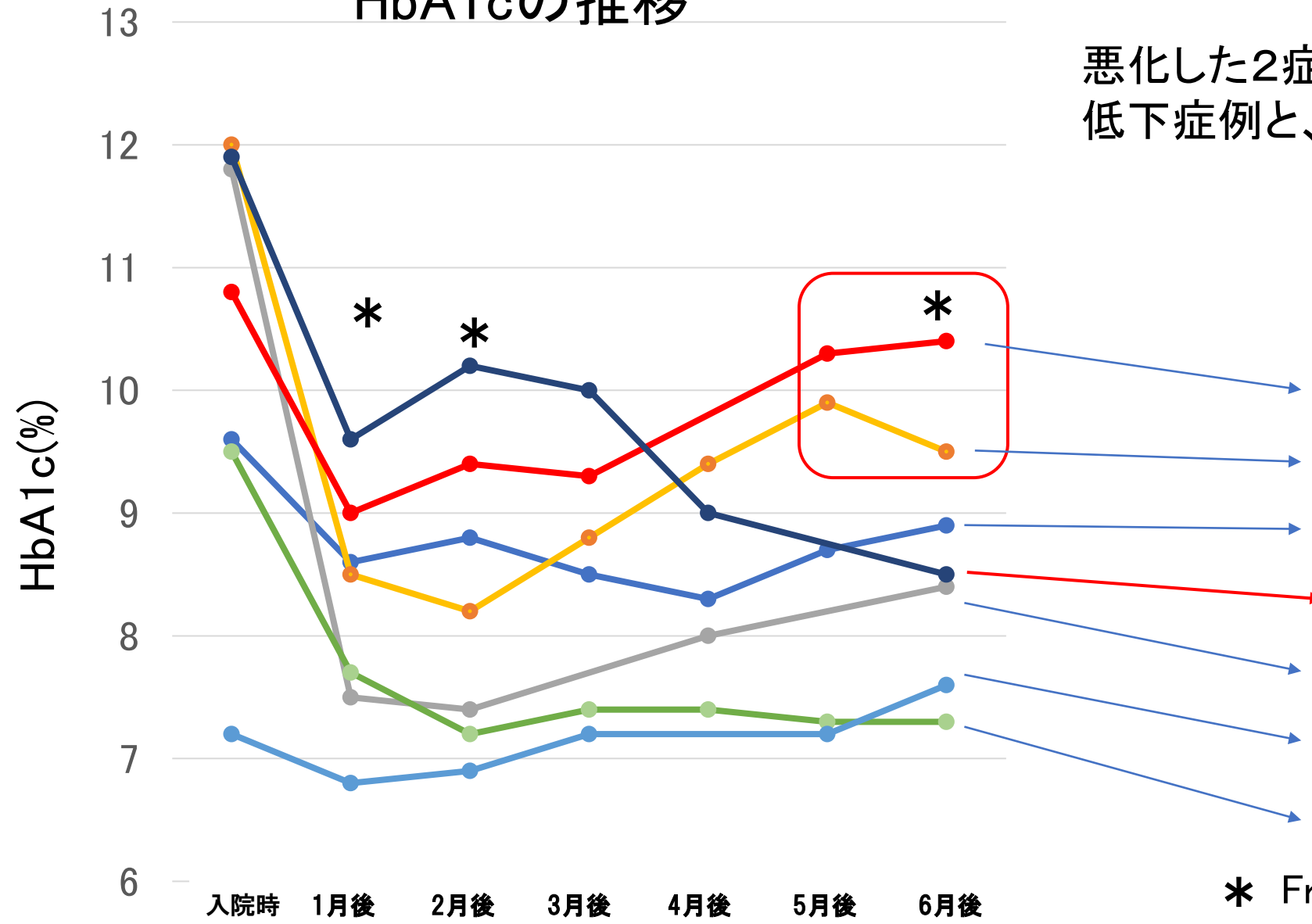


*トリーバ®国内用法用量は添付文書参照

※ 紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

HbA1cの推移

悪化した2症例は、自己インスリン分泌低下症例と、高度肥満症例であった



BMI	CPR
18.7	0.5
34.6	3.6
19.3	0.8
22.4	1.9
21.1	1.5
28.5	0.9
23.1	1.7

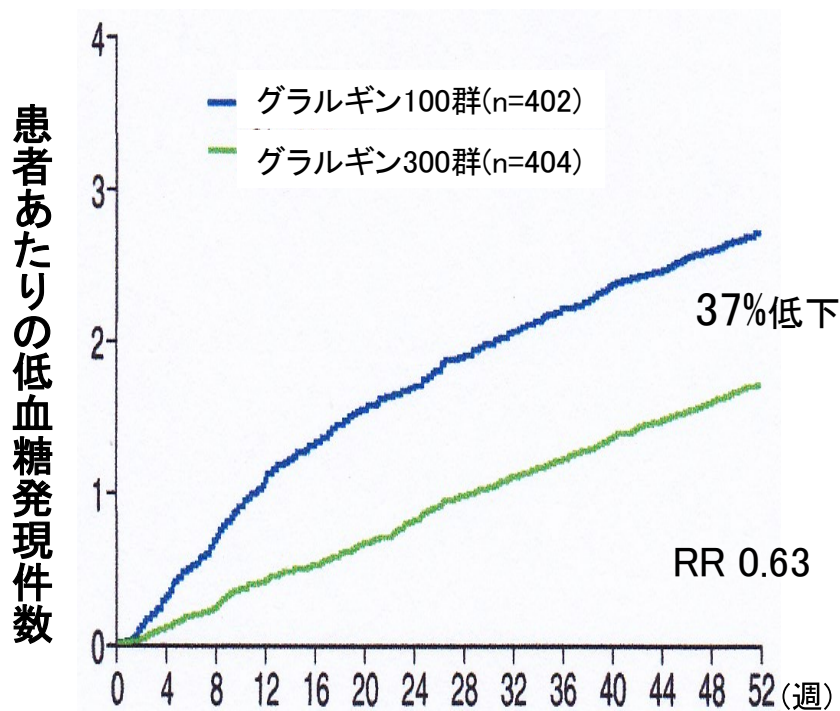
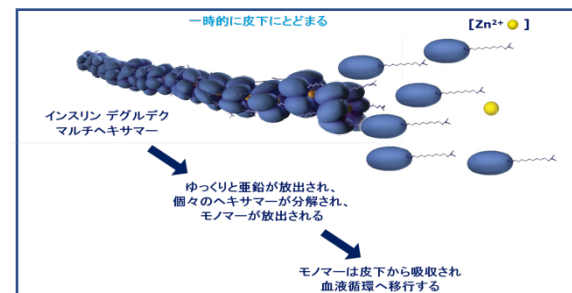
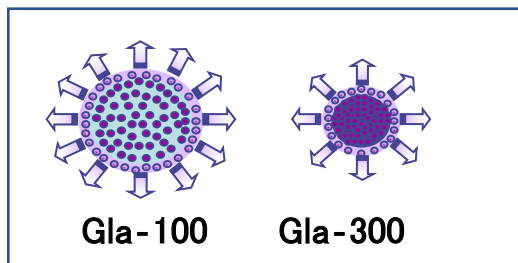
* Friedman p<0.05 vs before

*トリーバ®国内用法用量は添付文書参照

堂園ら 2020年糖尿病学会九州地方会

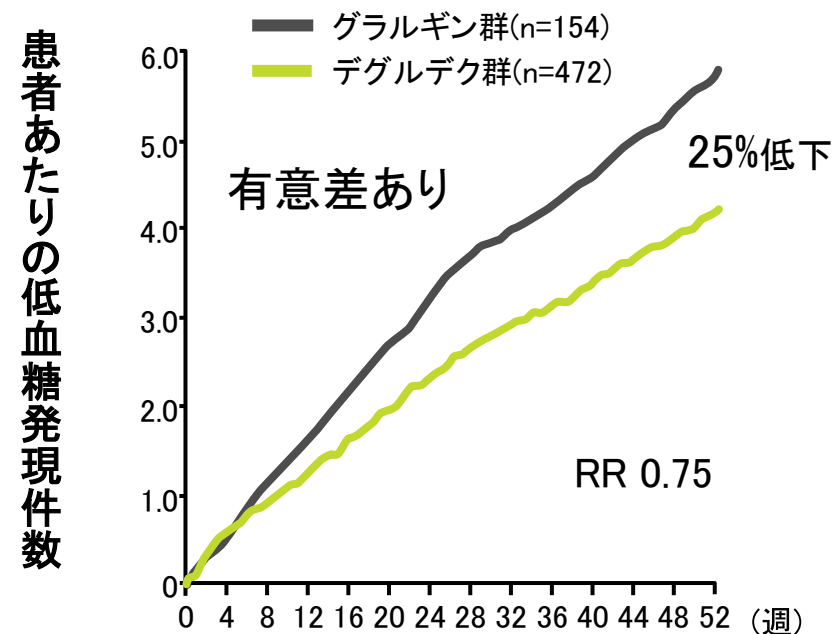
※ 紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

持効型インスリンにおける夜間低血糖頻度の減少



Yuki-Jarvinen et al. Diabetes Obes Metab, 2015

<60mg/dL



Ratner RE et al. Diabetes Obes Metab, 2013

<56mg/dL

高齢者でのベーサルインスリン選択の工夫

(2型DMの場合)

高齢者DMでは、空腹時が低く、食後血糖が高い

持効型インスリン→増量で夜間・朝に低血糖

Degludec(トルリシテイ[®])

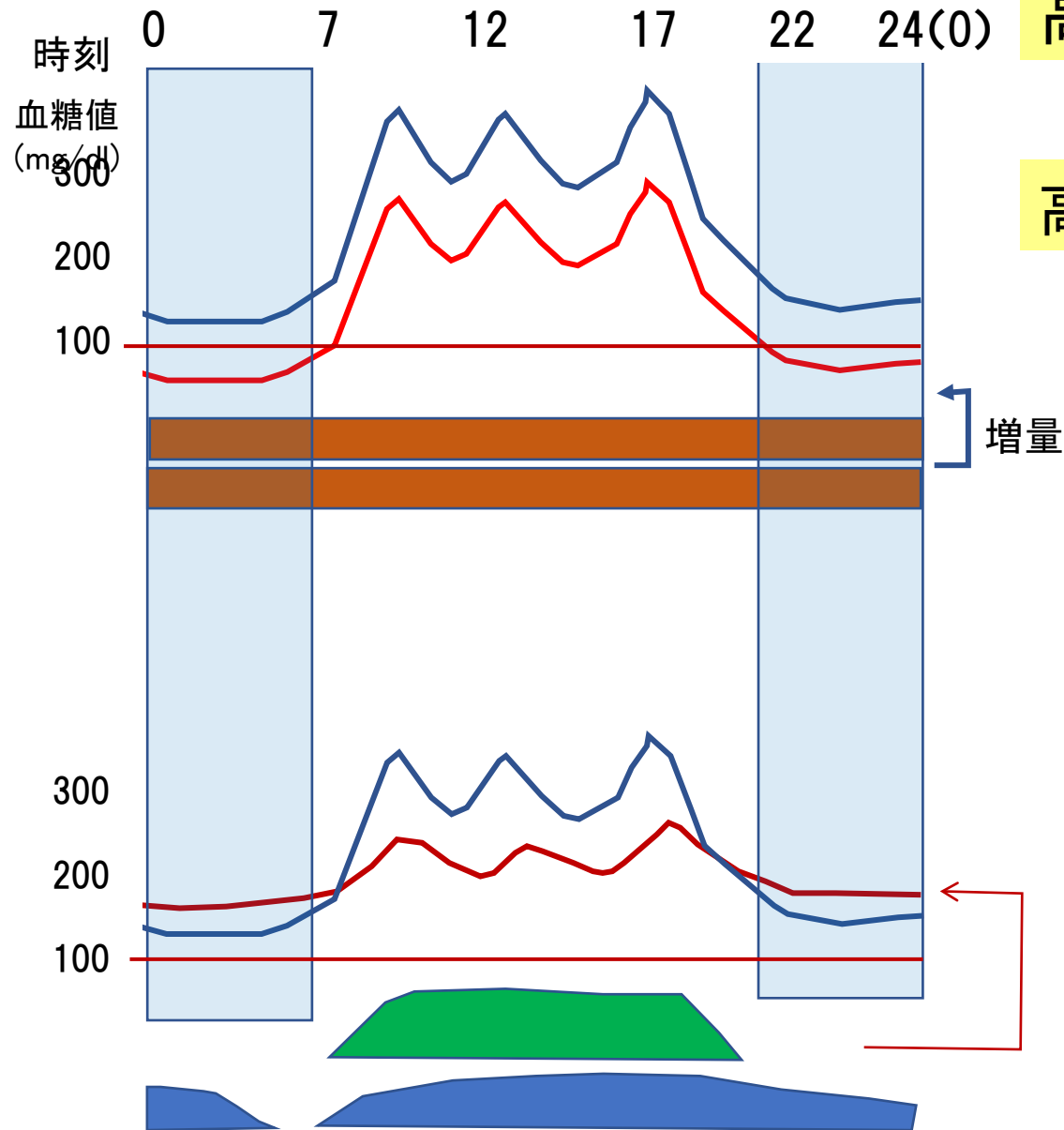
Glargine300(ランタスXR[®])

➡ 作用時間の短めのベーサルインスリン
(朝打ち)でうまくいく場合がある

Detemir(レベミル[®])

Glargine100(グラルギン[®]・ランタス[®])

➡ CGMで確認

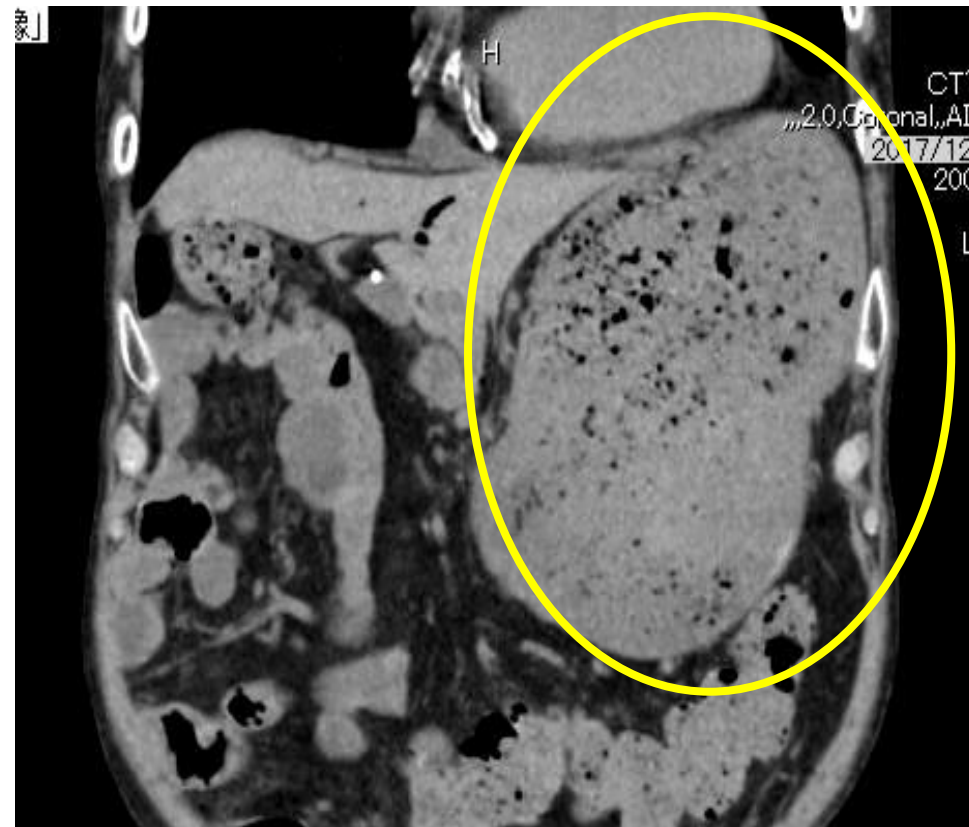
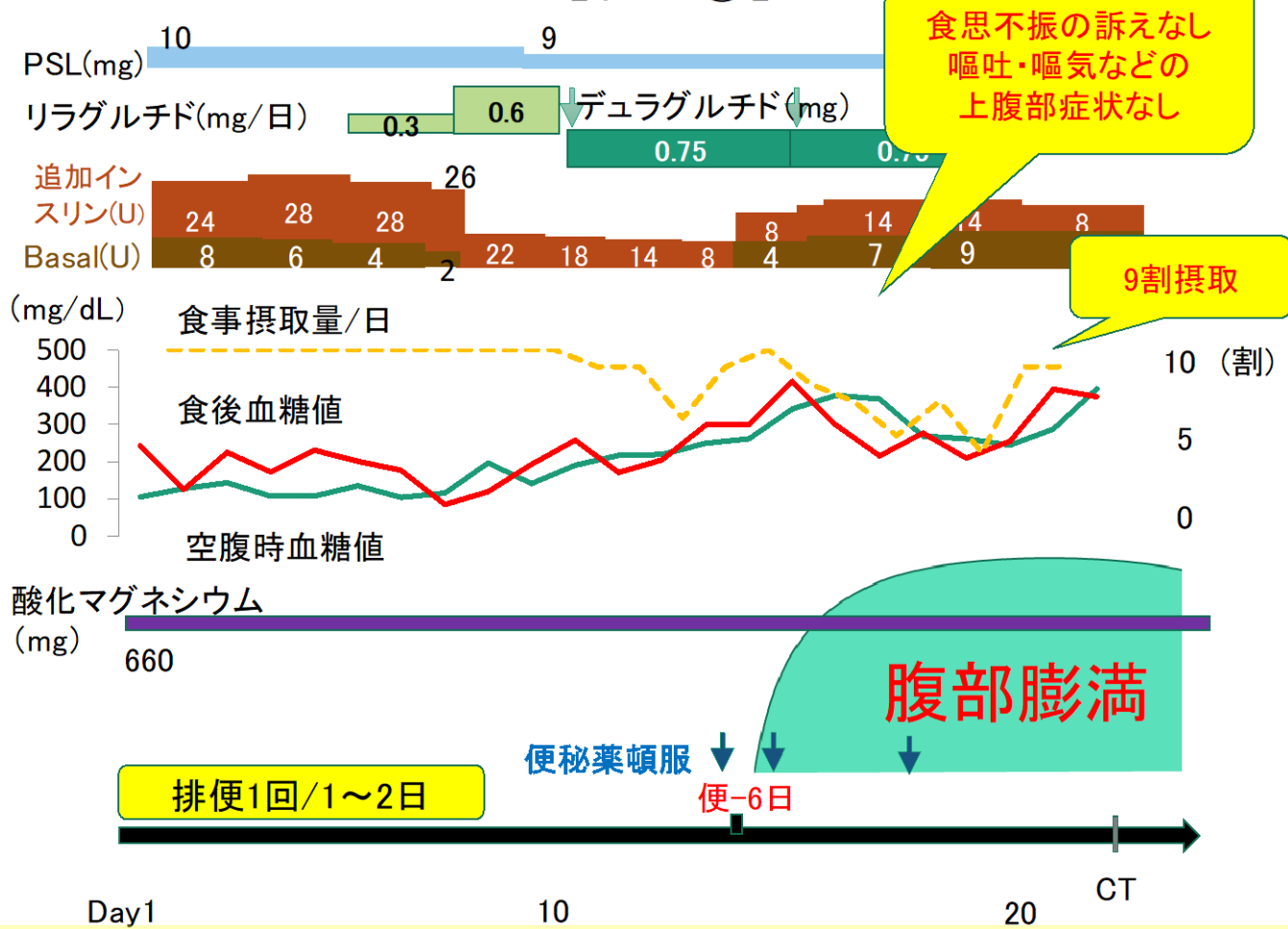


※ 図は1部症例の想定図で、すべての症例で適応するものではありません

症例4 92歳男性T2DM
アルツハイマー型認知症
CKD (G3aA1)

DPP4iによる類天疱瘡でステロイド治療中、高血糖高浸透圧症候群でインスリン治療、コントロール困難で紹介入院。インスリン強化療法後、週1GLP1RAへ変更

【経過①】



上塘葉子ら、第56回日本糖尿病学会九州地方会

認知症のある高齢者では、GLP1RAによる消化管蠕動抑制によるトラブルに要注意

※ 紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

Take-home message

- 1) 高齢者2型糖尿病で、注射療法になる場合、単にインスリンが必要になったというだけでなく、様々な理由で自己管理が出来なくなった場合がある。
- 2) 注射療法の場合、持効型インスリン、週1回のGLP1RA製剤、あるいは両者の組み合わせは、有効な手段と考えられる。
- 2) 注射療法を開始する場合、患者さんの状態、周りのサポートの状況などを正しく評価することが重要である。
- 3) 認知症を持った高齢者糖尿病患者においては、医学上の問題と同じように看護の視点や、介護の視点からのアプローチが非常に重要である。

ご静聴有り難うございました



キーワード: ススキ