

第30回 鹿児島市糖尿病治療連携講習会

2024年3月19日

座長 鹿児島大学医学部 糖尿病・内分泌内科
教授 西尾善彦先生

専門医が考える

”かかりつけ医が困っている症例”への対応

その②

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

講演者名: 鎌田哲郎

開示すべきCOIはありません

かかりつけ医から紹介された2症例

症例1 高血圧症、脂質異常症、T2DM(食事療法のみ)で治療中であったが、急激な血糖悪化で紹介された69歳肥満女性

症例2 長期治療放置+不定期受診であったT2DM女性(49歳)、視力低下があり、かかりつけ医に説得され専門医受診

症例1 69歳 女性、BMI29←31

【病歴】: 高血圧症と脂質異常症でかかりつけ医で治療中. 数年前からDMも指摘(HbA1c7~7.2%)され、減量と運動を指導されていた。

Rp: ARB, CCB, statin, EPA

最近やせようとバナナとプレーンヨーグルトの朝食を始めた。
風呂上がりに炭酸ジュース、栄養ドリンクをよく飲むようになった。 3-4W前から口渇出現、体重減少(-6kg/M)あり、倦怠感も強くなり、かかりつけ医を受診。
HbA1c12.8%と急激な悪化あり当科紹介。




- ソフトドリンク多飲による悪化？
- malignancy合併？

BMI29, 69歳、T2DM、高血圧症、脂質異常症、METs

眼底:NDR、腎:stage 1、末梢神経障害:軽度(アキレス腱反射↓)

HBsAg(-)
HCVAb(-)

FIB-4 index
=3.18
(<1.3)

AST	51	U/ml	↑	WBC	6,110	/μl		prot	(-)	
ALT	76	U/ml	↑	RBC	504X10	/μl		sugar	(4+)	
LDH	209	U/ml		Hb	14.8	g/dl		μalb/Cr	28.1	
ALP	102	U/ml		MCV	84.5					
g-GTP	218	U/ml	↑	<u>Plat</u>	<u>12.7X10</u>	/μl	↓			
T Bil	1.01							Na	138	mEq/L
				BUN	16.8	mg/dl		K	3.3	
BS	237	mg/dl	↑	Cr	0.63			Cl	99	
HbA1c	14.1	%	↑	eGFR	70.5	ml/min/1.73m ²				
CPR(f)	3.1	ng/ml	↑							

腹部US

肝: 辺縁の鈍化(+), 表面不整
実質粗雑、hypoechoic mass 多発
(HCC? →再生結節: CTで確認)

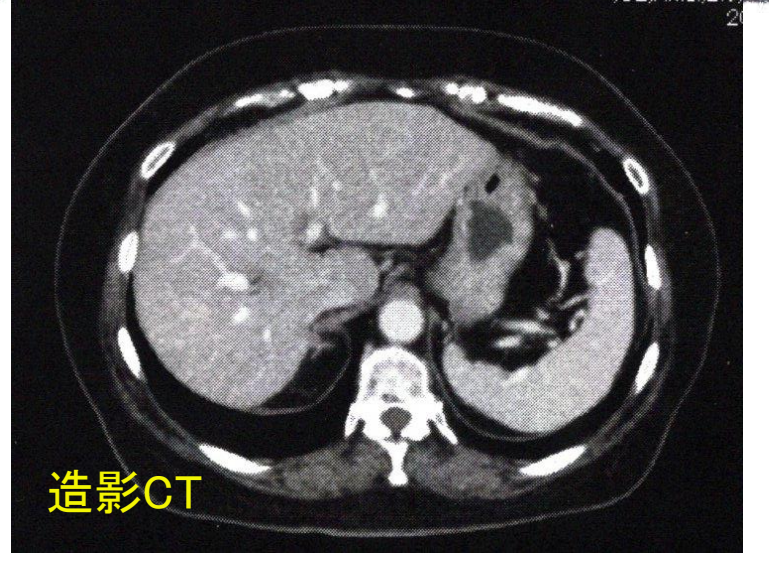
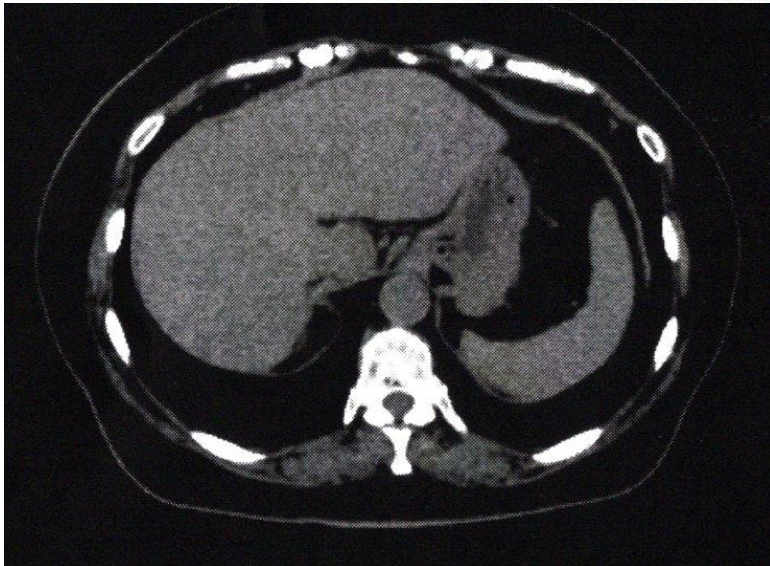
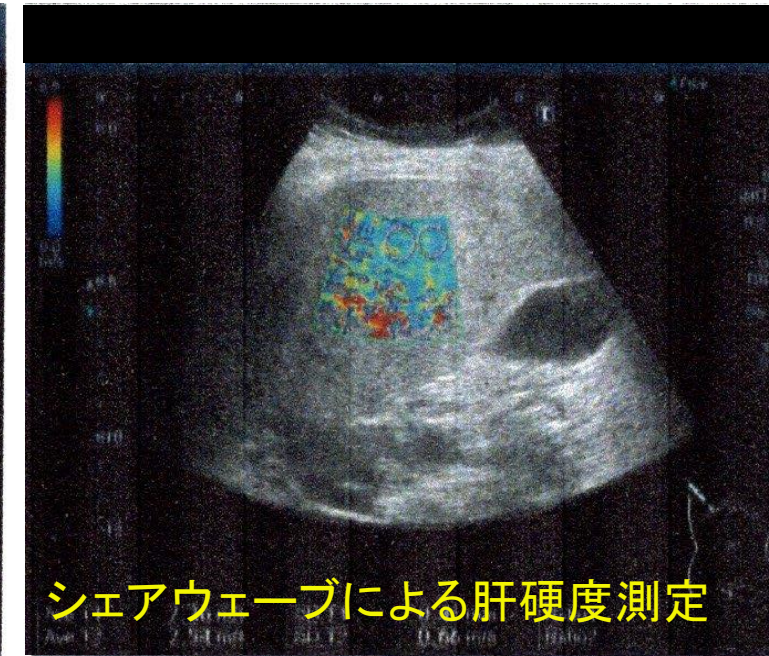
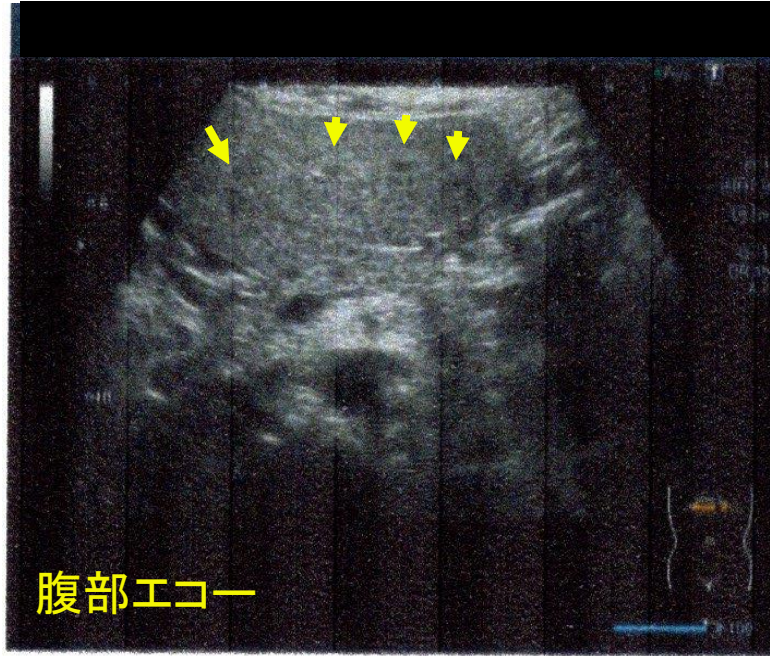
脾臓 軽度拡大

シエアウェーブによる肝硬度測定
値: 2.4↑(<1.3) m/sec

➡ 肝硬変パターン

NAFLD→NASH→LC

- ・血小板 12.7万/ μ l ↓
- ・ヒアルロン酸 205(<50)ng/ml ↑
- ・IV型コラーゲン 6.5(<6.0)ng/ml ↑
- ・AFP 6.5



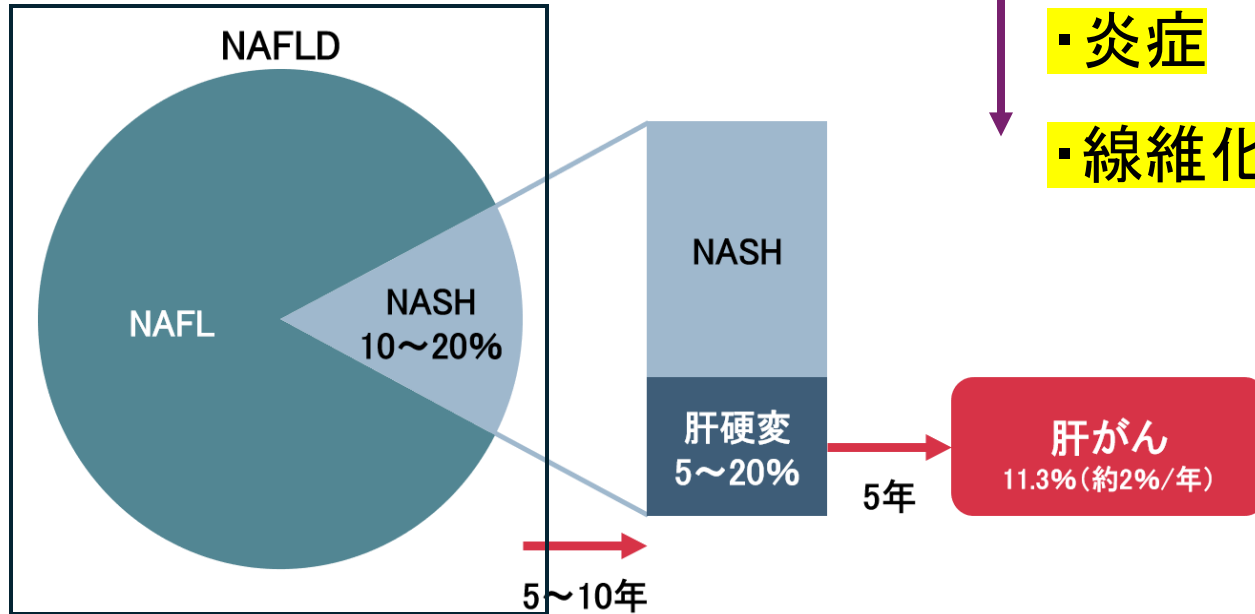
T2DMはMASLDの重要なリスク因子

MASLD: へ名症変更 (2023)
 metabolic dysfunction-associated
 steatotic liver disease (EASL-ILC)

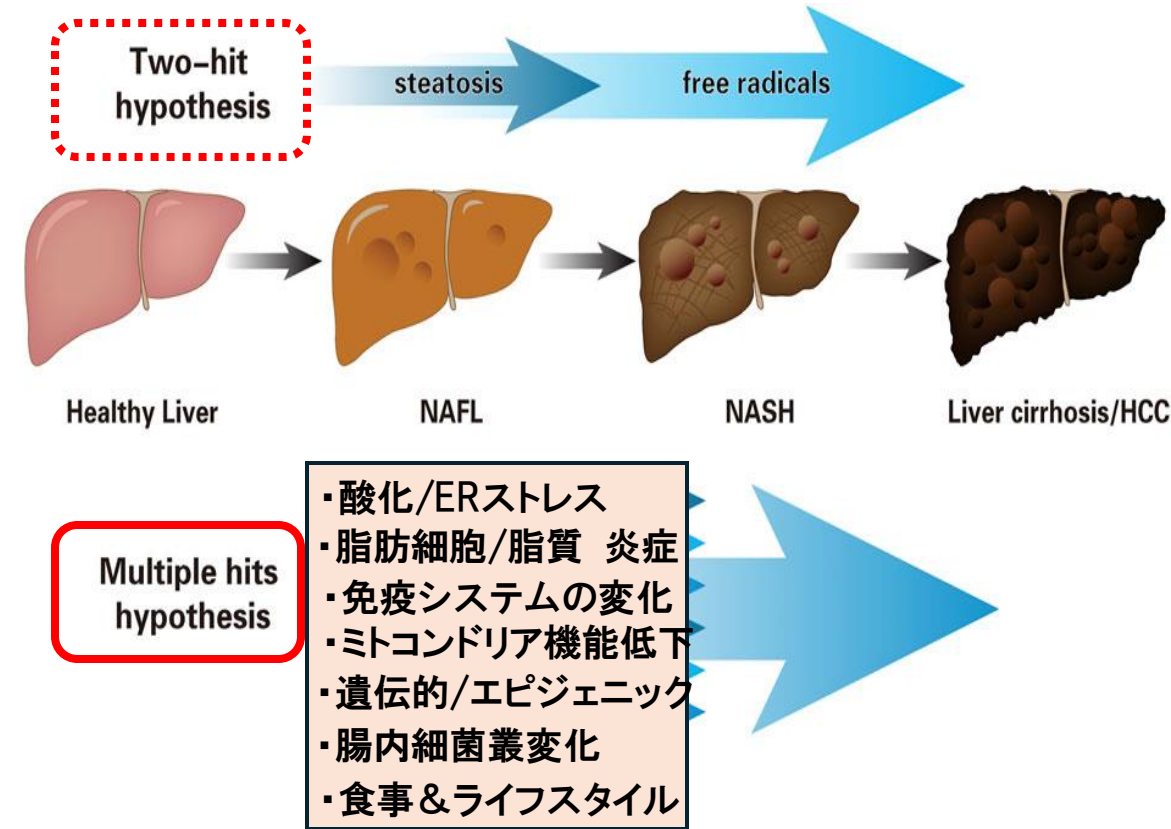
NAFLD: ~~nonalcoholic~~ fatty liver disease
 NASH: ~~nonalcoholic~~ steatohepatitis
 NAFL: ~~nonalcoholic~~ fatty liver

DM患者の死因の6%が肝がん、3.3%は肝硬変
 DM患者の約11人に1人が肝疾患で死亡
 (2001~2010年日本糖尿病学会調査)

NAFLD/NASH患者で、肝硬変や肝がん
 発症の最も強い予測因子は糖尿病
 (発症リスクx2) (BMC Med, 2019)



- ・脂肪化
- ・炎症
- ・線維化



Tilg H et al. Hepatology, 73, 2021

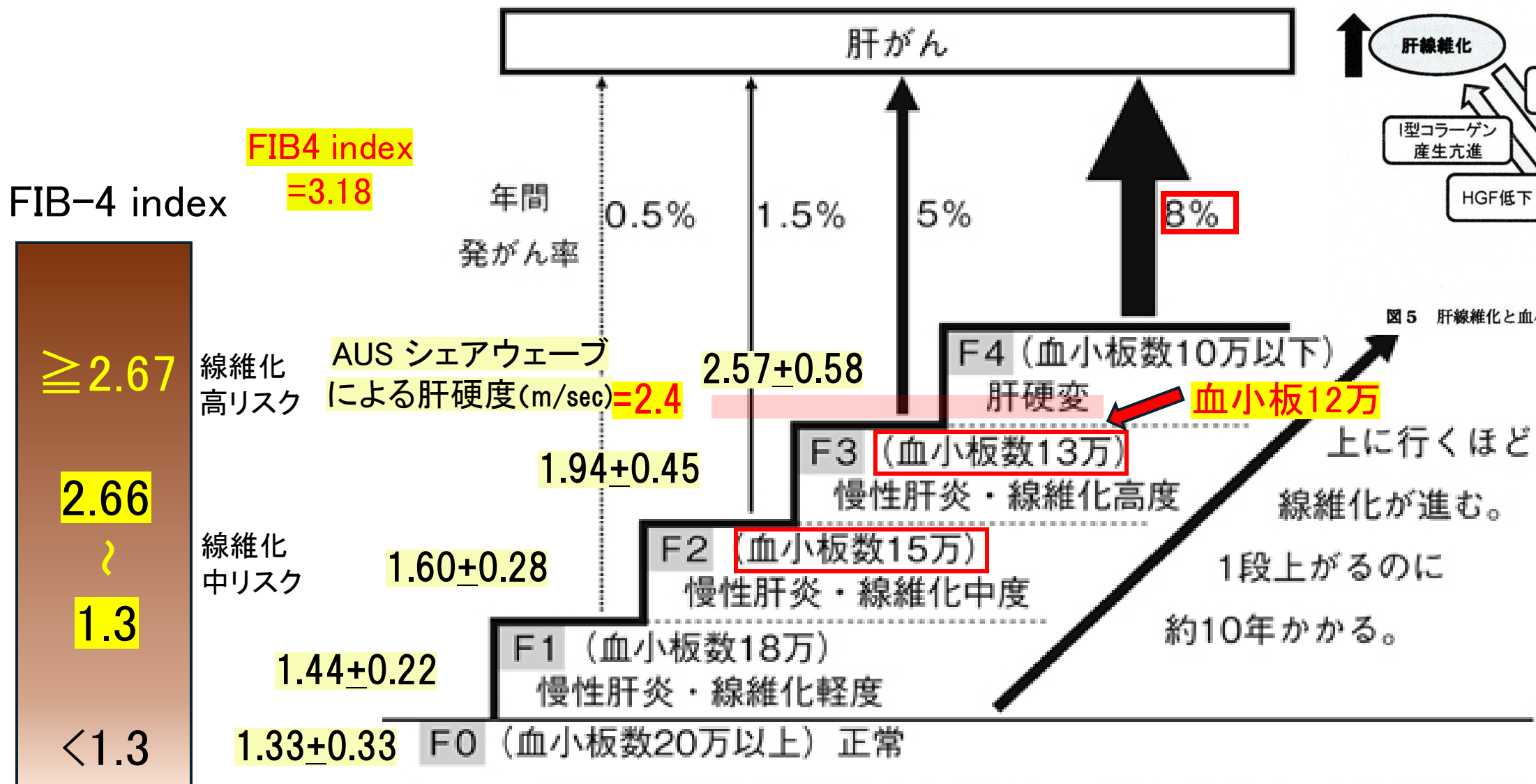


図5 肝線維化と血小板の負の相互作用

(専門医のための消化器病学、監修 小俣政男 他 から一部引用し作成)

$$\text{FIB-4 index} = (\text{年齢} \times \text{AST}_{(\text{IU/L})}) / (\text{血小板数}_{(\text{万}/\mu)} \times \sqrt{\text{ALT}_{(\text{IU/L})}})$$

一次スクリーニング

健診などで脂肪肝を指摘

肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧など

ALT ↑

肝機能異常あるいは腹部
エコーで脂肪肝や慢性肝
疾患を疑う所見

なし

経過観察

あり

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{年齢(歳)} \times \text{AST (U/l)}}{\text{血小板数 (10}^9\text{/l)} \times \sqrt{\text{ALT (U/l)}}}$$

* 肝臓の線維化の可能性を評価

- 線維化マーカー高値 (ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7S、M2BPGi、オートタキシンなど)
- スコアリングシステム [FIB-4 index, NAFLD fibrosis score (NFS)] などで線維化の疑い (FIB-4 index 1.3以上、NFS -1.455以上)
- 血小板数 20万/mm³未満

$$\begin{aligned} \text{NAFLD fibrosis score} = & -1.675 + 0.037 \times \text{age} \\ & + 0.094 \times \text{BMI} \\ & + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes} \\ & = 1, \text{no} = 0) + 0.99 \\ & \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \\ & \text{platelet (} \times 10^9\text{/L)} - 0.66 \times \\ & \text{albumin (g/dL)}. \end{aligned}$$

いずれもなし

線維化リスクは低い
適時採血、画像検査フォロー

いずれかあり

線維化リスクあり
消化器内科・肝臓内科へ紹介

NAFLD

線維化 低リスク

FIB-4 index : 1.3 未満
NFS : -1.455 未満

血液検査、線維化評価
のフォロー(1~2年毎)

線維化 中リスク

FIB-4 index : 1.3~2.66
NFS : -1.455~0.674

肝生検もしくはエラスト
グラフィを考慮

線維化 高リスク

FIB-4 index : 2.67 以上
NFS : 0.674 以上

肝生検もしくはエラスト
グラフィを推奨

線維化の程度に応じた肝細胞
癌のサーベイランスを行う*

*

- ・ 線維化ステージ F0-1 : 1年後にエラストグラフィ
- ・ F2-3 : 6~12か月毎に腹部エコー
- ・ F4(肝硬変) : 6か月毎に腹部エコー、腫瘍マーカー測定

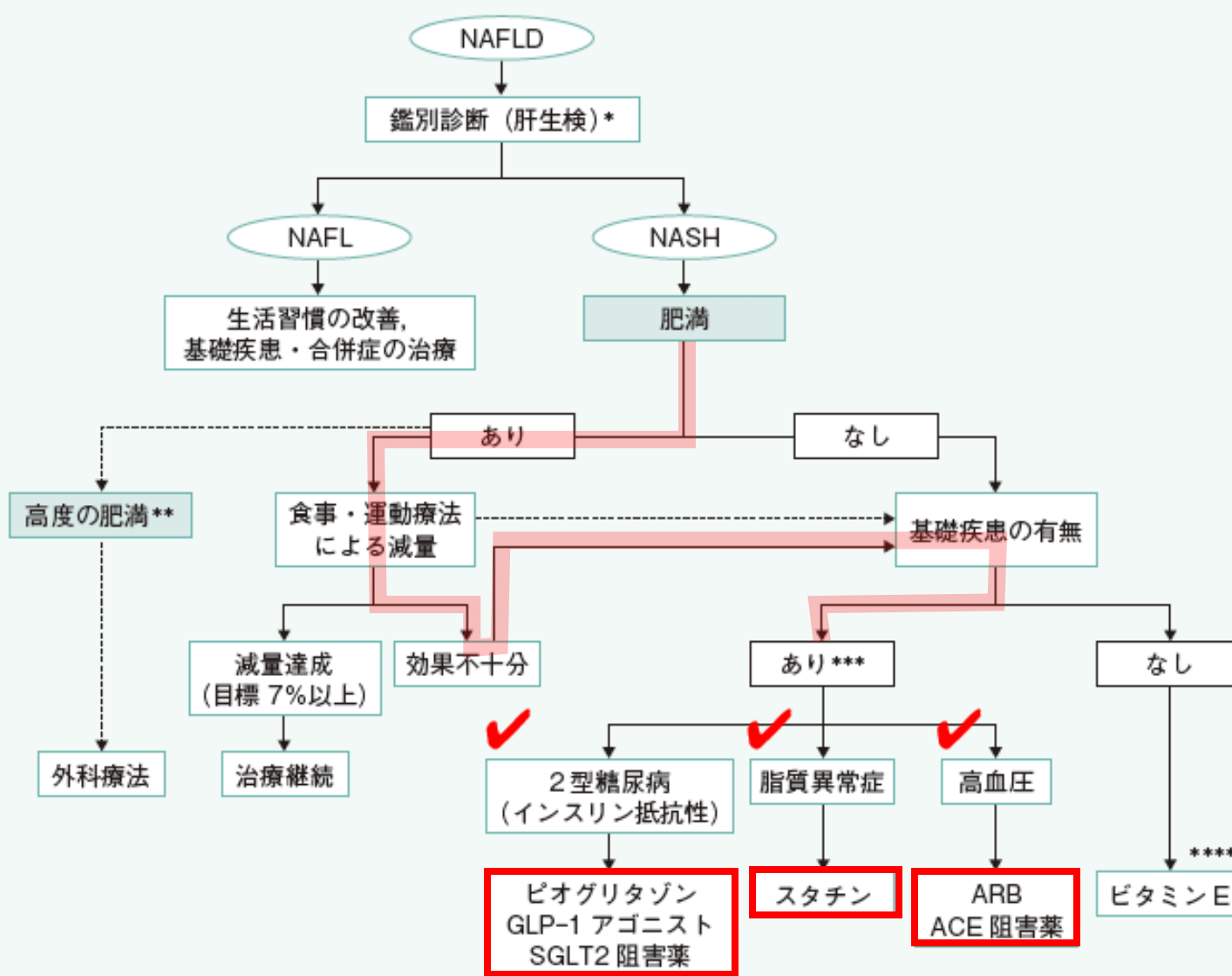
NAFLD/NASHの治療

減量 $\geq 7\%$ NASHの肝組織の改善
 $\geq 10\%$ 肝線維化改善効果

1) 食事療法 カロリー制限
 炭水化物50-60%
 脂質20-25%

2) 運動療法 有酸素運動
 筋トレ(筋肉量維持)

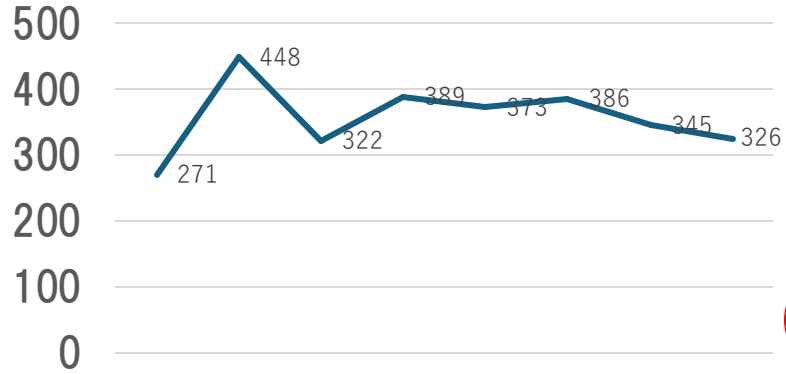
3) 薬物療法
 基礎疾患に応じた治療薬



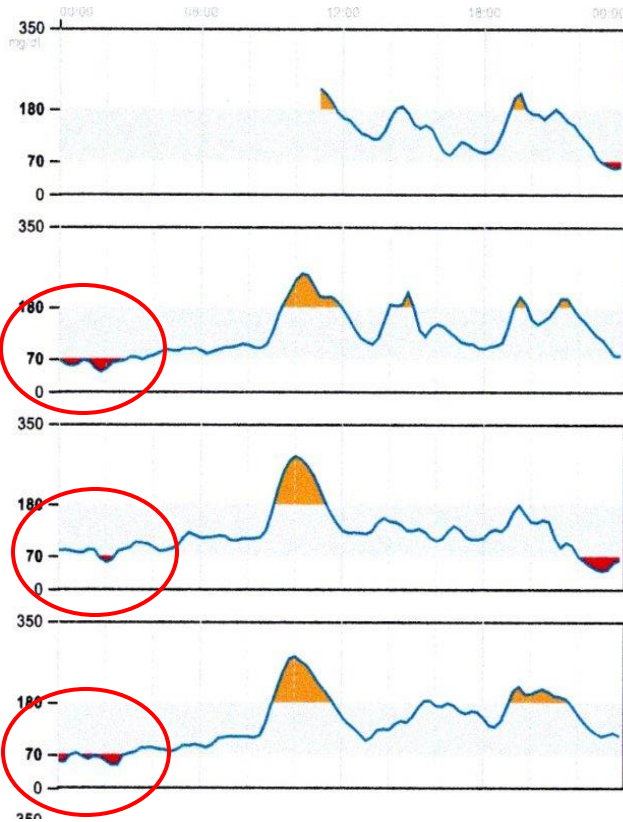
* : 肝生検を施行していないが線維化が疑われる NAFLD は NASH の可能性を検討し治療する
 ** : 保険適用は, ①6 ヶ月以上の内科的治療が行われているにもかかわらず BMI35kg/m² 以上であること, ②糖尿病, 高血圧, 脂質異常症, 睡眠時無呼吸症候群のうち 1 つ以上を有していることと定められている
 *** : 基礎疾患それぞれに適応の薬剤にビタミン E を適宜追加する
 **** : 本邦では NAFLD/NASH 治療として保険適用になっていない
 注 : 各段階において各々の基礎疾患に準じた治療を適宜追加する

NAFLD/NASH治療フローチャート
 (日本消化器病学会・日本肝臓学会編: NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 改訂第2版より)

入院時ターゲット



朝前 昼前 夕前 AMOAM3



持効型インスリン +
超速効型インスリン



持効型インスリン + short acting
GLP1RA合剤



吐き気、食欲不振続き

持効型インスリン + GLP1RA経口薬

グルコース値の統計値と目標値

2024年2月19日 - 2024年3月4日

15日

センサーの有効時間:

100%

範囲と目標値:

1型または2型の糖尿病

グルコース値の範囲	目標 測定値(時間/日)%
目標範囲 70-180 mg/dL	70%を超過 (16時 48分)
70mg/dLより下	4%未滿 (58分)
54mg/dLより下	1%未滿 (14分)
180mg/dLより上	25%未滿 (6時)
250mg/dLより上	5%未滿 (1時 12分)

(70-180 mg/dL範囲で時間内に5%以上の上昇は臨床的に有益です。)

平均グルコース値

135 mg/dL

グルコース管理指標 (GMI)

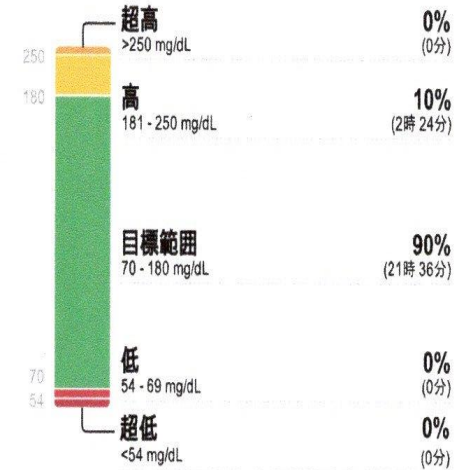
6.5% または 48 mmol/mol

グルコースの変動

23.2%

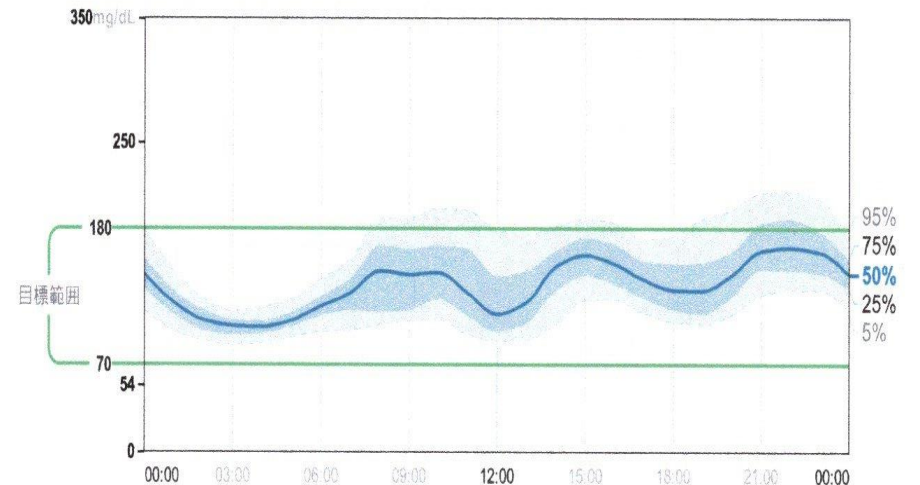
=変動係数の(%CV); 目標値≤36%

目標範囲内であった時間

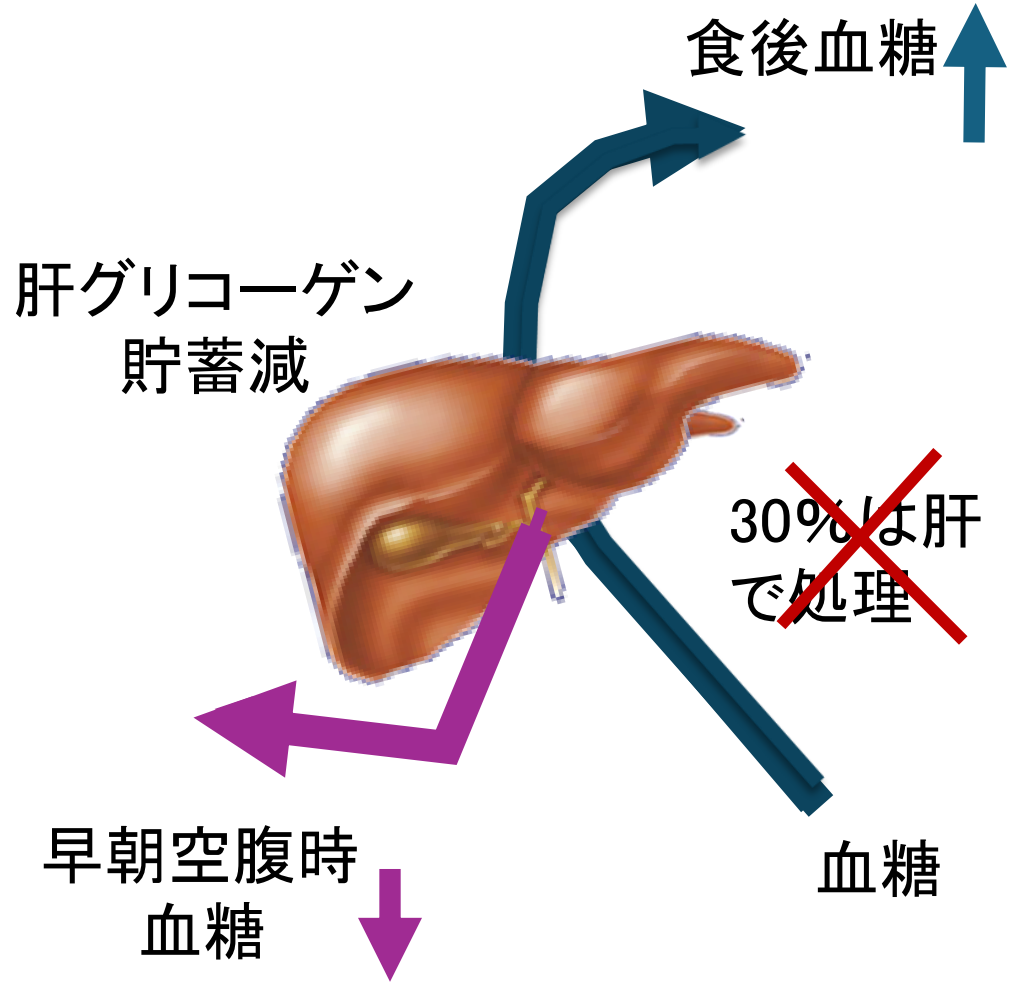


アンピュラトリーグルコースプロフィール (AGP)

AGPは、ある1日に発生したと仮定した、レポート期間における中央値(50%)などのパーセンタイル値を示すグルコース値のグラフィックです。



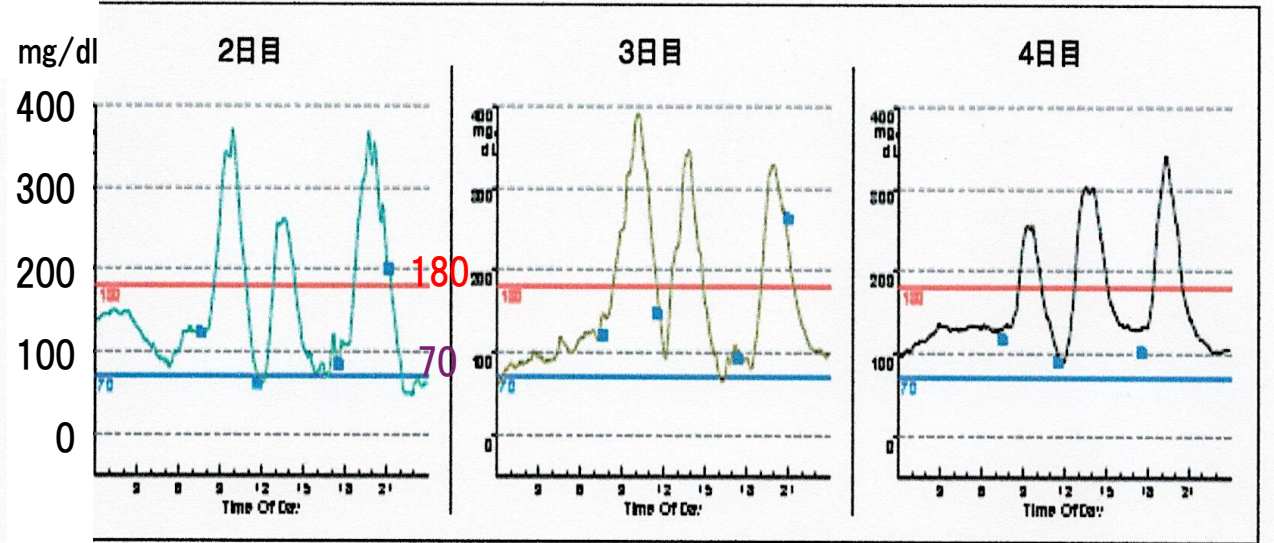
肝硬変時の血糖管理



FBSが低く、食後が高いパターン

薬物 AGI, 速効型Insulin, →GLP-1RA,

肝硬変患者における血糖評価



24hCGM 65歳 男性 C型肝硬変 (Child-Pugh A)
HbA1c6.6%, GA22.5% (換算HbA1c7.2)

CGMでの予測HbA1c=7.0%

HbA1cは低めに、GAは、高めになる

脾機能亢進

- ①赤血球寿命が短くなっており、
- ②アルブミンの半減期は長い
+食後高血糖が著明
+GAは食後血糖を反映

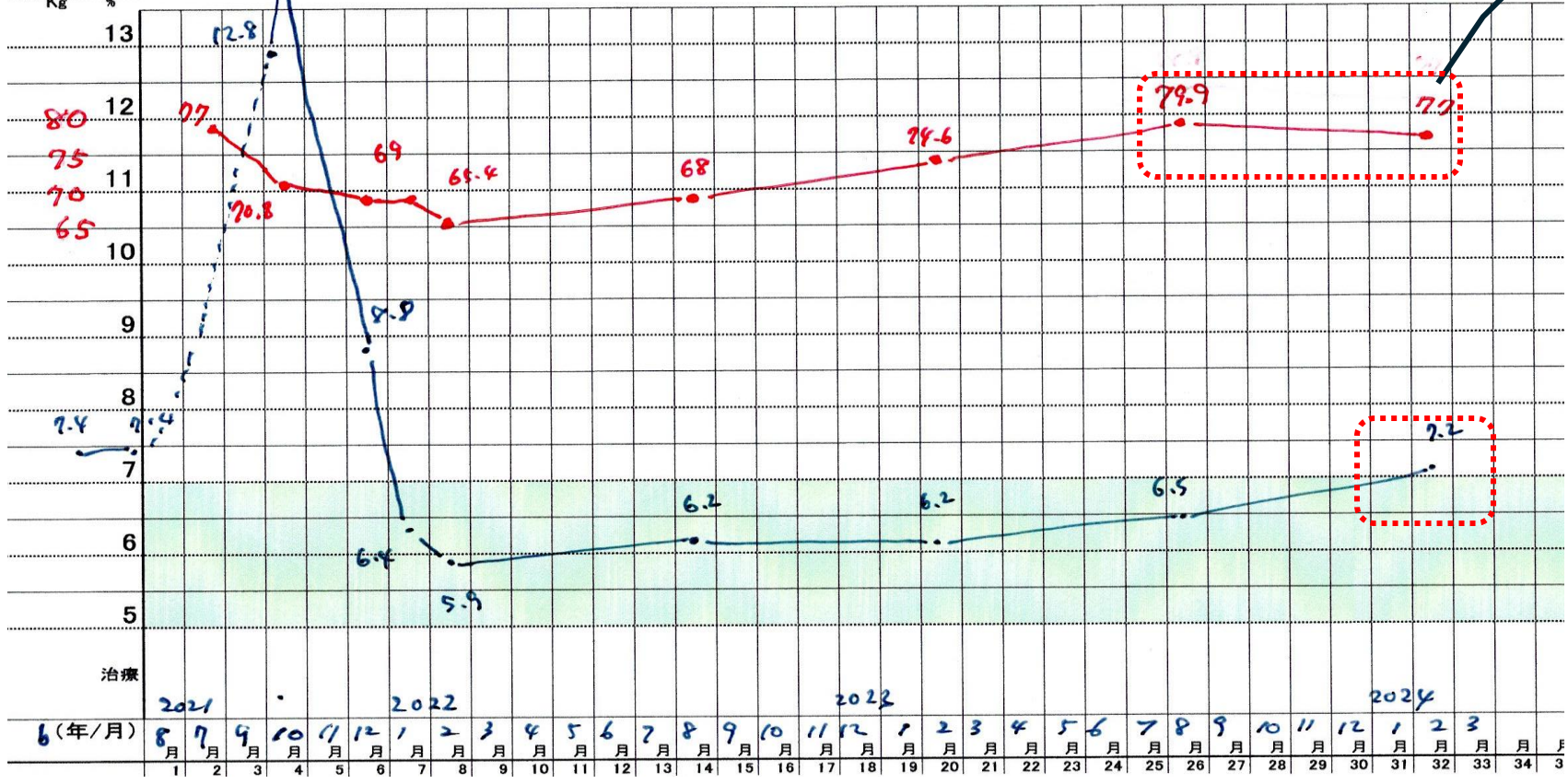
入院

HbA1c(グリコ) : 採血日からさかのぼって1~2か月間の血糖値の目安

あなたの目標値 HbA1c: <7 % 体重の目標値: 65 Kg

合併症 網膜症(なし) 腎症(1) 神経障害(なし) 動脈硬化(なし)

今後
インスリンを減量、GLP-1RA増量？
減量を目指す



現在の処方

- スピロラクトン25mg
- シルニジピン5mg
- バルサルタン20mg

- アトルバスタチン5mg
- イコサペンタエン酸1800mg

- リベルサス3mg(GLP-1RA)
- ダパグリフロジン5mg(SGLT2i)
- グラルギン7U



Insulin
強化療法

6ヶ月毎の連携で診療
(かかりつけ医、肝臓内科、DM内科)

* 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。

承認外の使用を推奨するものではありません。薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。

Table Available therapeutic options in NAFLD

	肝酵素	肝脂肪	炎症	線維化	副作用	臨床的利点
GLP1 RA	+	+	+	+	消化器症状	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 体重減少 ▪ CVイベント減少
SGLT2 i	+	+	?	?	尿路感染症 脱水	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CVイベント減少 ▪ 腎保護効果 ▪ 体重減少
Glitazones	+	+	+	+	体重増加(軽度) 浮腫、心不全 骨折	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CVイベント減少
Bariatric surgery	+	+	+	+	侵襲的方法 栄養不良	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 体重減少

累積発症率 PSM Patients with Cirrhosis and T2DM (467名)

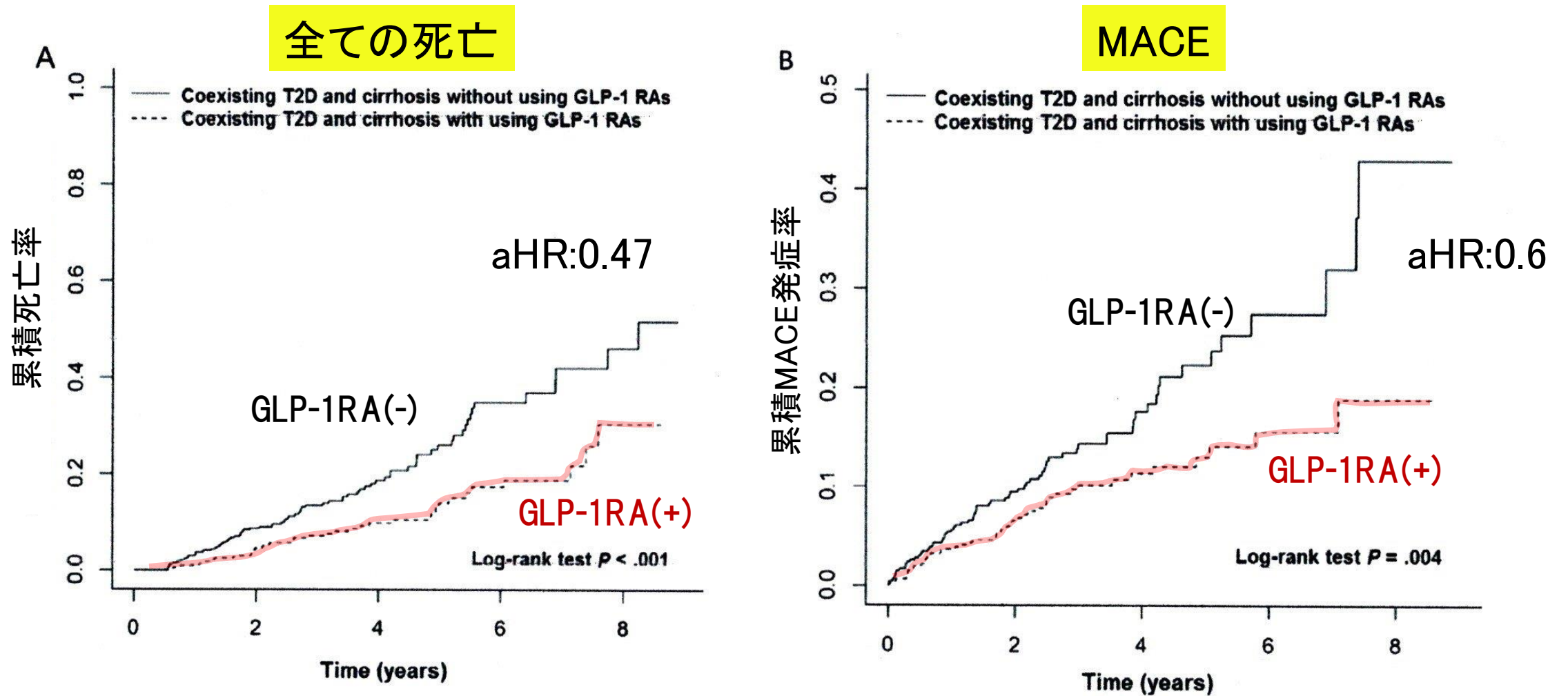
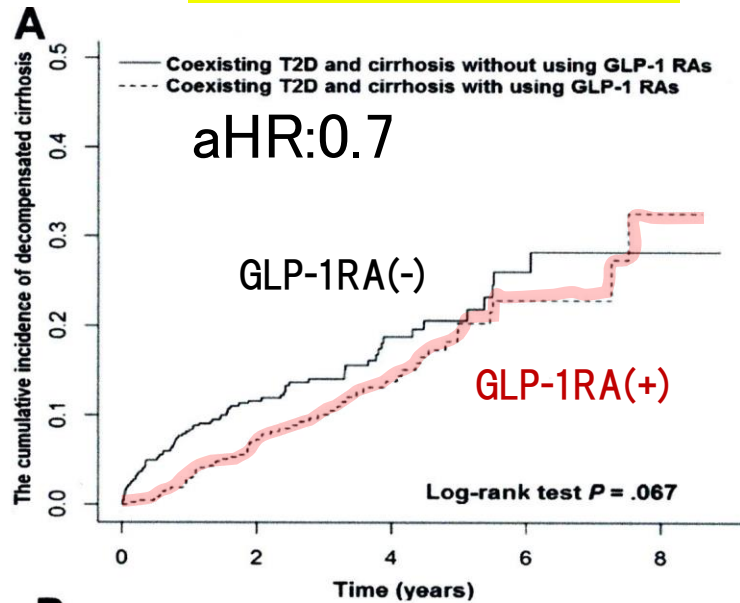


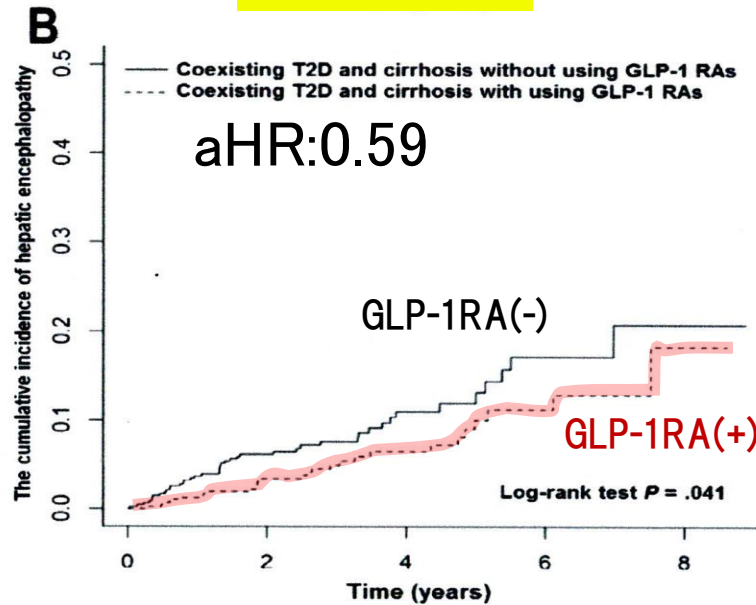
Figure 1. The cumulative incidences of (A) all-cause mortality and (B) MACE between GLP-1 RA users and nonusers in persons with T2D and compensated cirrhosis.

累積発症率 PSM Patients with Cirrhosis and T2DM (467名)

非代償性肝硬変



肝性脳症



肝不全

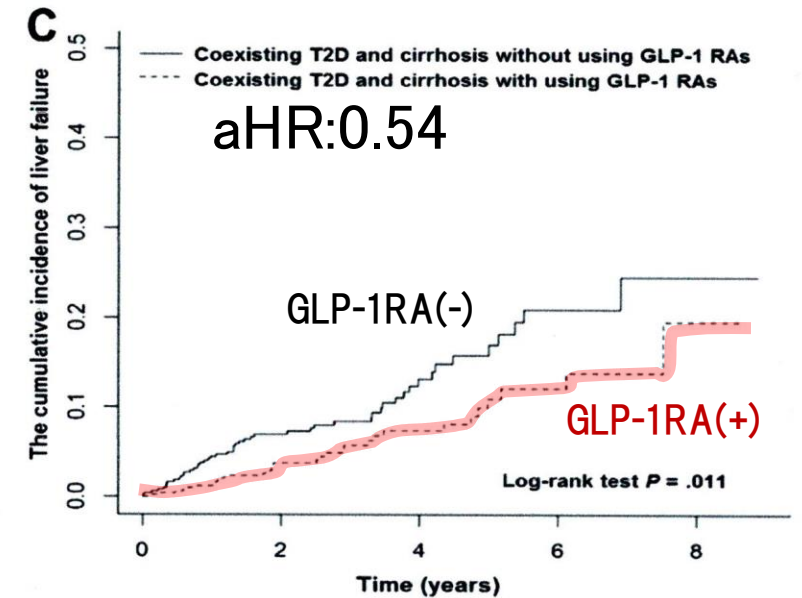
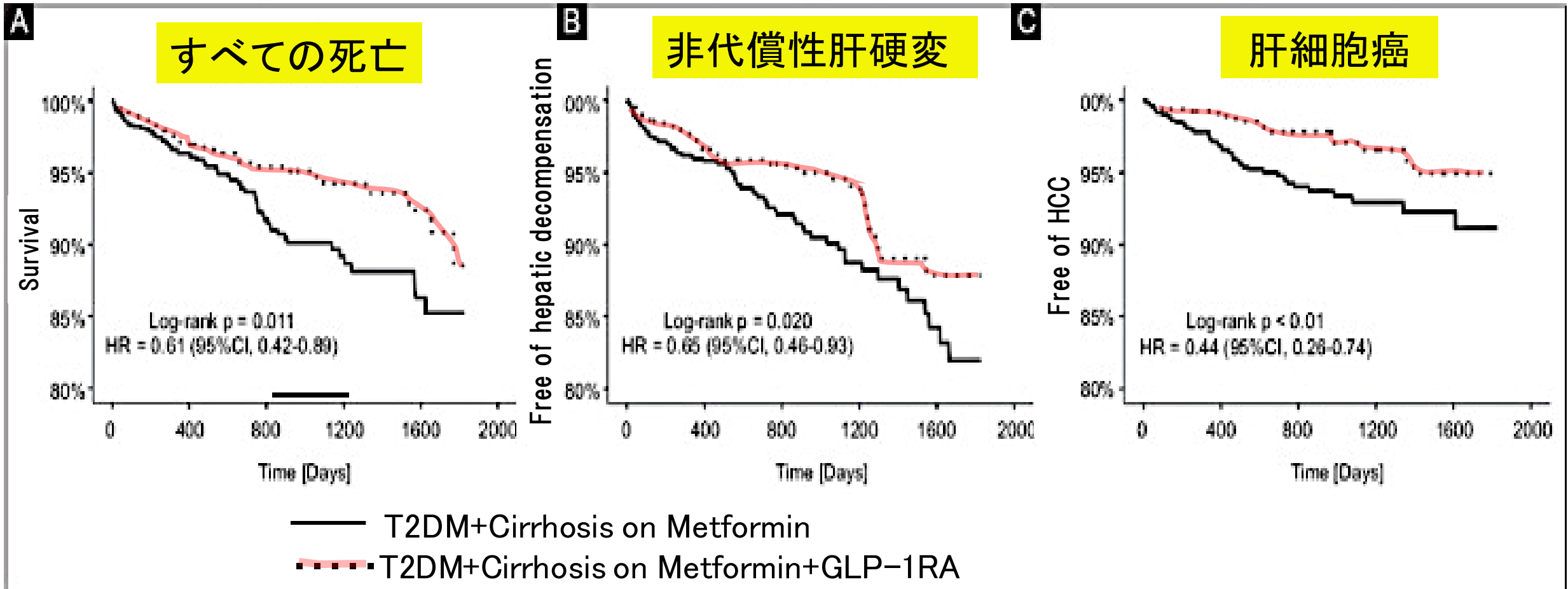


Figure 2. The cumulative incidences of (A) decompensated cirrhosis, (B) hepatic encephalopathy, and (C) liver failure between GLP-1 RA users and nonusers in persons with T2D and compensated cirrhosis.

T2DM+Cirrhosis患者 Metformin vs Metformin+GLP-1RAの5年間の比較



Take-home message①

- 1) NAFLD合併2型糖尿病患者では、
血小板数(<20万)とFIB-4 index(>1.6)に注意→画像診断
繊維化の程度を知ることが重要→肝臓専門医へコンサルト
・繊維化の状態を評価し、HCC早期発見のために、定期的に腹部
エコーを行っていく
- 2) 肝硬変合併糖尿病では、食前血糖はさがり、食後高血糖きたす。
HbA1cは低めに出る(赤血球寿命短縮)GAは高めにでる
- 3) 薬剤では、NAFLDの病態(炎症、繊維化)に直接関与するもの、
減量作用があるものを選択する(TZD, GLP-1RA, SGLT2i)
- 4) NAFLDでは減量が重要であり、食事や生活習慣の指導を続ける

かかりつけ医から紹介された2症例

症例1 高血圧症、脂質異常症、T2DM(食事療法のみ)で治療中であったが、急激な血糖悪化で紹介された69歳肥満女性

症例2 長期治療放置+不定期受診であったT2DM女性(49歳)、視力低下があり、かかりつけ医に説得され専門医受診

症例2: 49歳女性 T2DM(長期放置+心理的問題)

【病歴】

30歳時 妊娠時にDM指摘、流産後1年間治療→放置

40歳時 婦人科受診 HbA1c11.5%→経済的理由で放置

ADHD、適応障害で心療内科通院

42歳時 特定健診で保健師から治療勧められ
近医にて治療開始 HbA1c12%

経口薬で治療 HbA1c10-11%、途中治療中断2回

→ インスリン治療勧められたが、
経済的に難しいと
・SGLT2阻害薬
・グリニド
・AGI

45歳時 手足のしびれ、下肢浮腫、視力低下が出現、かかりつけ医の説得で
専門医受診を決心→当院へ

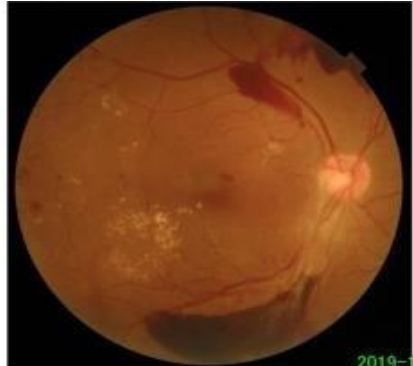
緊急に硝子体手術必要



RT

初診時眼底

LT



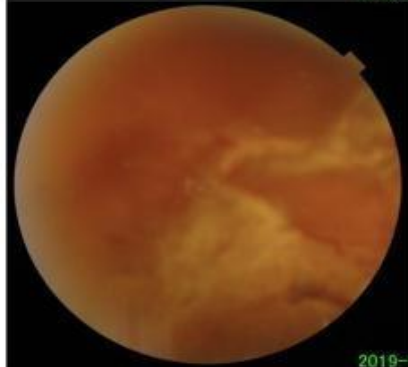
2019-10-2



2019-10-30 L



2019-10-2



2019-10-30 L

* 入院は出来ない 夫にも職場にも、DMのことは話していない。犬や猫の世話頼めない・・・
経済的にも厳しい

自分はADHDがある

物事を順序立てていかないと、パニックになってしまう。職場でいろんな人から頼み事をされると、断れないで引き受けてしまい、混乱してパニックになり、今燃え尽き状態。同時にいろいろな事が処理出来ない。毎日の料理も出来ない状態。

自分の考えを伝えるのが苦手
心配で受診したが、網膜症のことを言われ、手術だなんて……。

初診時: HbA1c 13.6%、

- ① 増殖網膜症、牽引性網膜剥離
- ② 腎症: eGFR 90.7、尿蛋白 2.9g/gCr、
- ③ 末梢神経障害 + 自律神経障害(シビア)
- ④ 高血圧症 ⑤ 貧血(Fe欠乏+腎性)

夫の協力

尿蛋白 $\frac{g}{gCr}$ GFR あなたの目標値 蛋白摂取 40 g/日 塩分摂取: 6 g/日
入院・オペ 血圧 130/80 mmHg未満

合併症 網膜症(なし) 単純型 増殖型 ^{int} opd後
腎症 (1, 2, 3, 4, 5期)
神経障害(なし) あり 足のケア必要)
動脈硬化(なし) あり

抗VEGF抗体
硝子体手術
+PanPCにて
PDRは沈静化

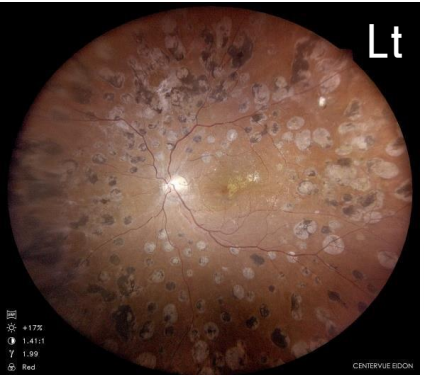
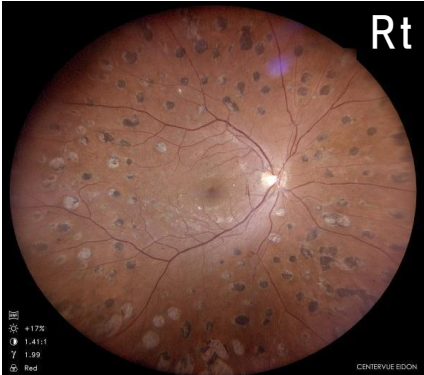
長期放置例、合併症進行例では、
眼科、内科の密な連携治療が必要



かかりつけ医
と連携で

ARB+CCB+DU
Metformin
GXRインスリン

SGLT2i UTIで中止
αGl
glinide



最近の眼底

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。

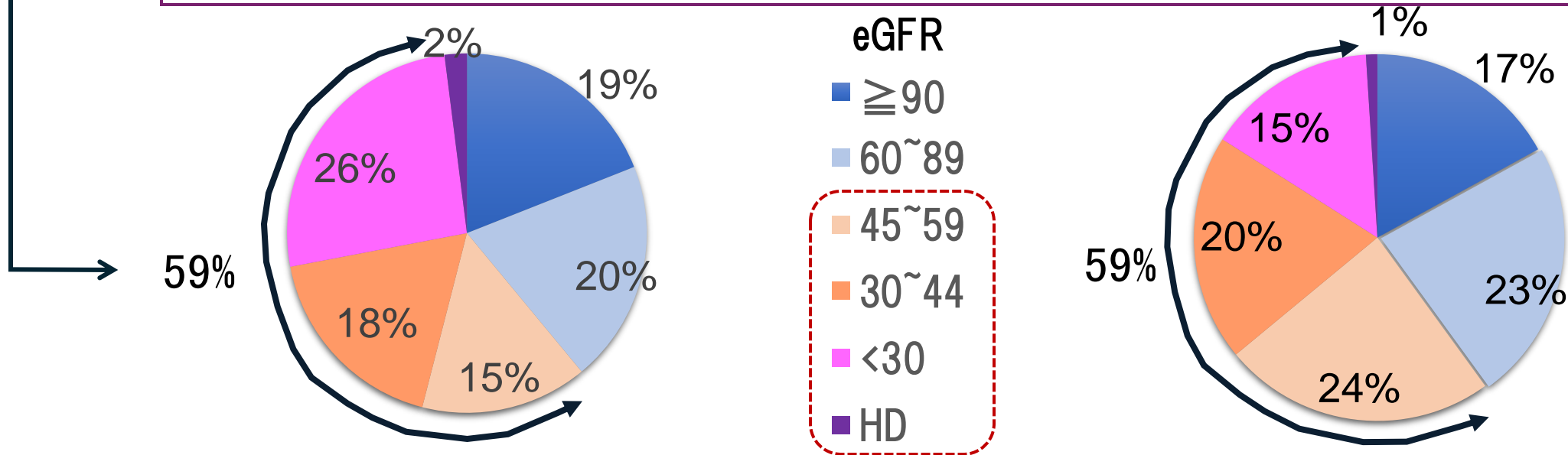
① 進行網膜症を持った患者さんは、どんな患者さんなのか？

糖尿病内科入院患者のPDR:増殖網膜症割合と、腎症合併率

2004～2010年

2014～2020年

PDR: 405/2,811名 (14.4%) → PDR: 229/3,314名 (6.9%)



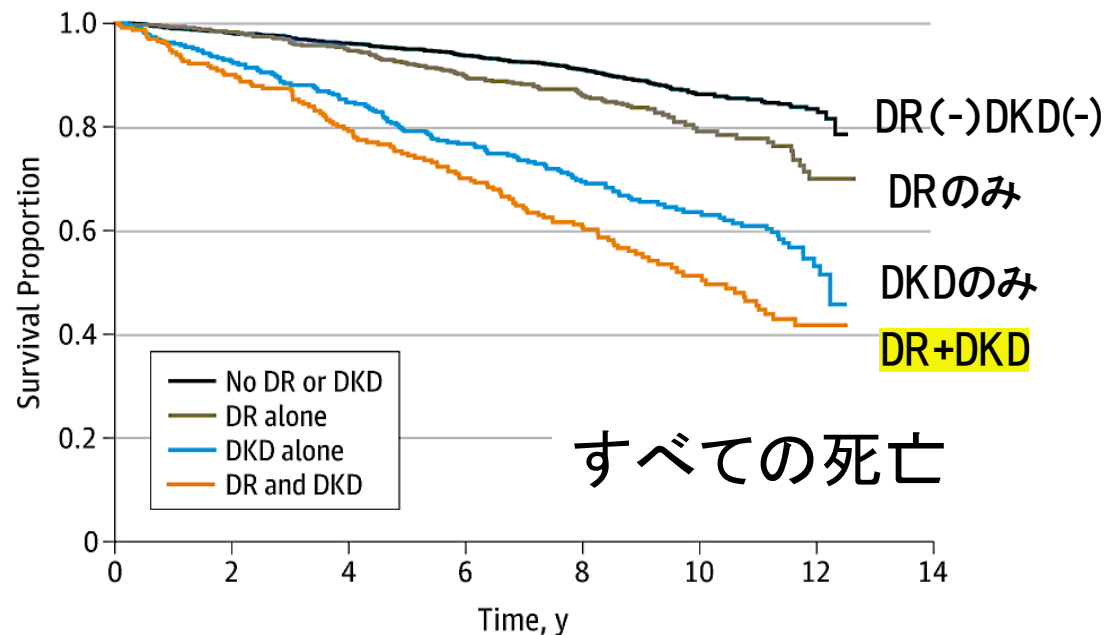
増殖網膜症症例の6割はDKD合併、4割はeGFR<45

② 進行網膜症があると死亡率は高く、腎症が加わるとさらに高くなる

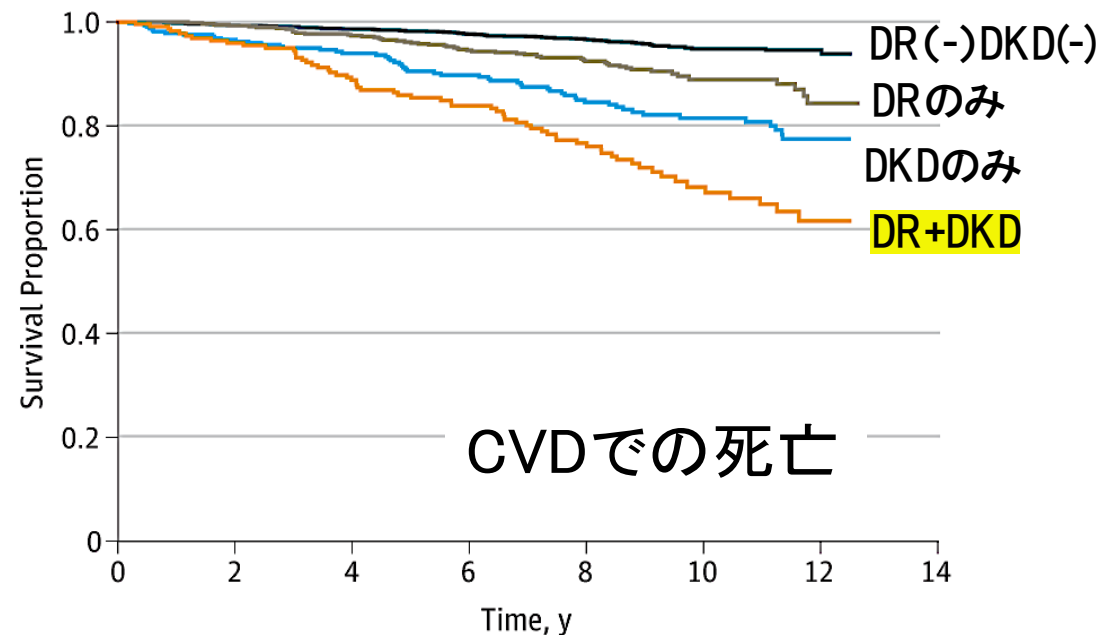
アジア人における糖尿病性網膜症と腎症が死亡率へ及ぼす影響

Sabanayagam C et al.
JAMA Network Open, 2016

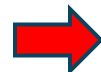
A All-cause mortality



B Mortality from CVD



2,964名
DR:29.9%
DKD:20.07%
8.8年間follow
→610名死亡



	n	HR(ハザード比)	
		すべての死亡	CVDによる死亡
DRのみ	584	1.39	1.64
DKDのみ	327	1.89	2.26
DKD+DR	231	2.76	3.41

ライフスタイル

Healthy diet Physical activity Smoking cessation Weight management

Regular risk factor reassessment (every 3-6 months)

第1選択薬

SGLT2i
SGLT2i (Initiate if eGFR ≥ 20 ; continue until dialysis or transplant)

Metformin
Metformin (if eGFR ≥ 30)

RAS 阻害薬
RAS inhibitor at maximum tolerated dose (if HTN*)

Statin
Moderate- or high-intensity statin

定期的評価(3-6ヶ月)
・血糖・尿蛋白・血圧
・CVDリスク・脂質

各リスクに対する追加投与薬

GLP-1RA
GLP-1 RA if needed to achieve individualized glycemic target

nsMRA
Nonsteroidal MRA[†] if ACR ≥ 30 mg/g and normal potassium

dpCCB
Dihydropyridine CCB and/or diuretic* if needed to achieve individualized BP target

抗血小板薬
Antiplatelet agent for clinical ASCVD

Ezm,PCSK9i,EPA
Ezetimibe, PCSK9i, or icosapent ethyl if indicated based on ASCVD risk and lipids

CKDでの糖尿病管理ガイド
KDIGO 2022 Guideline update

Ann Intern med, 2023,176

Other glucose-lowering drugs if needed to achieve individualized glycemic target

sMRA
Steroidal MRA if needed for resistant hypertension if eGFR ≥ 45

■ T2D only
■ All patients (T1D and T2D)

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

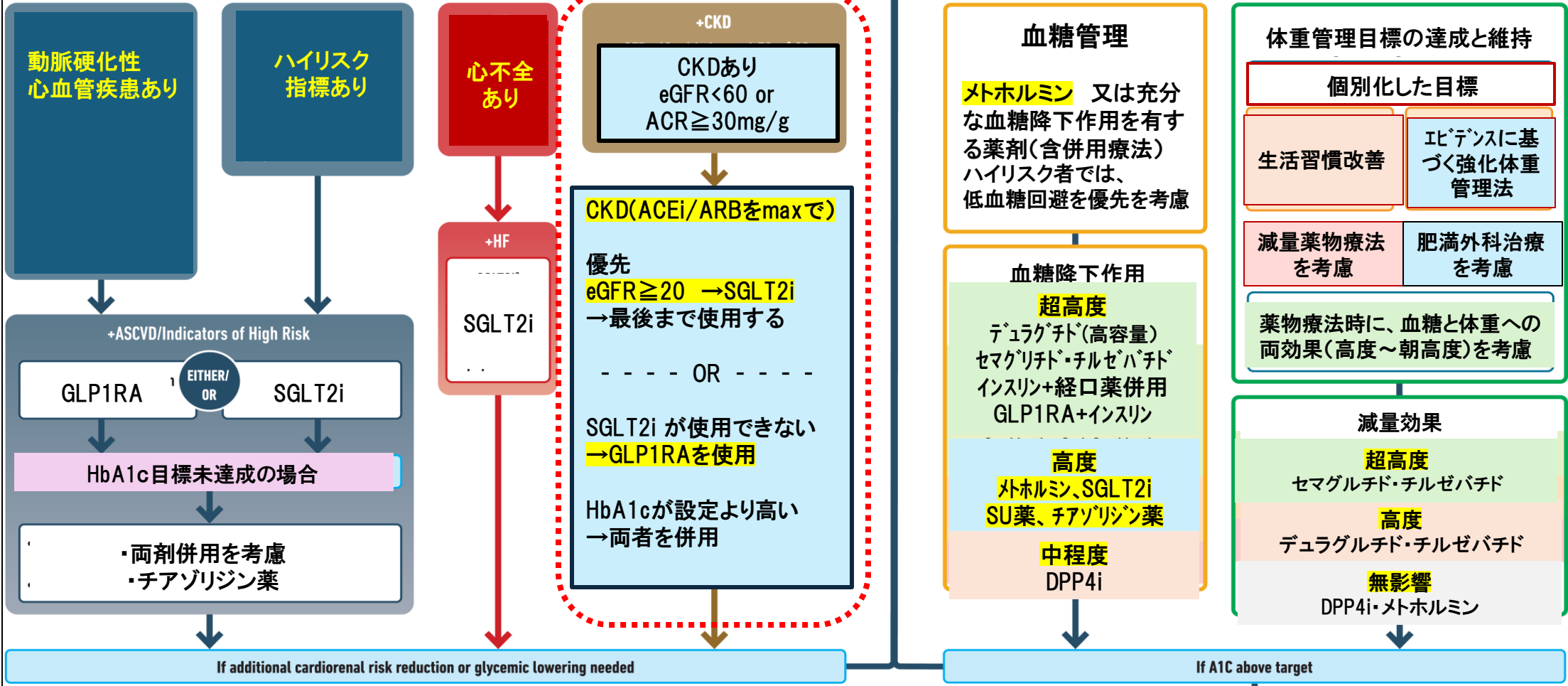
HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)



ADA/EASD
合同発表
T2DMの
薬物療法
アルゴリズム
2023年

ゴール: 心血管・腎症のハイリスクT2DM患者のリスクを減らす

ゴール: 血糖コントロールおよび体重管理を達成

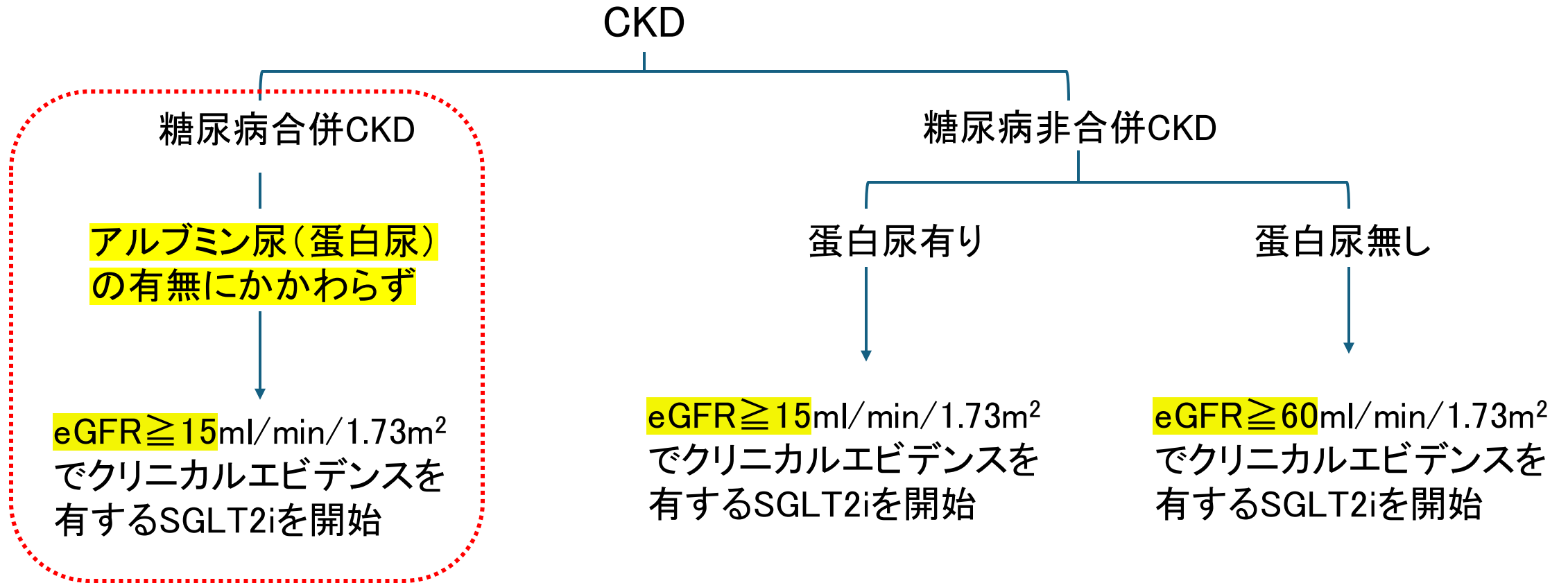


* In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin; † A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details; ^ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective; § For SGLT2i, CV/renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HHF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD; # For GLP-1 RA, CVOTs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.

Identify barriers to goals:

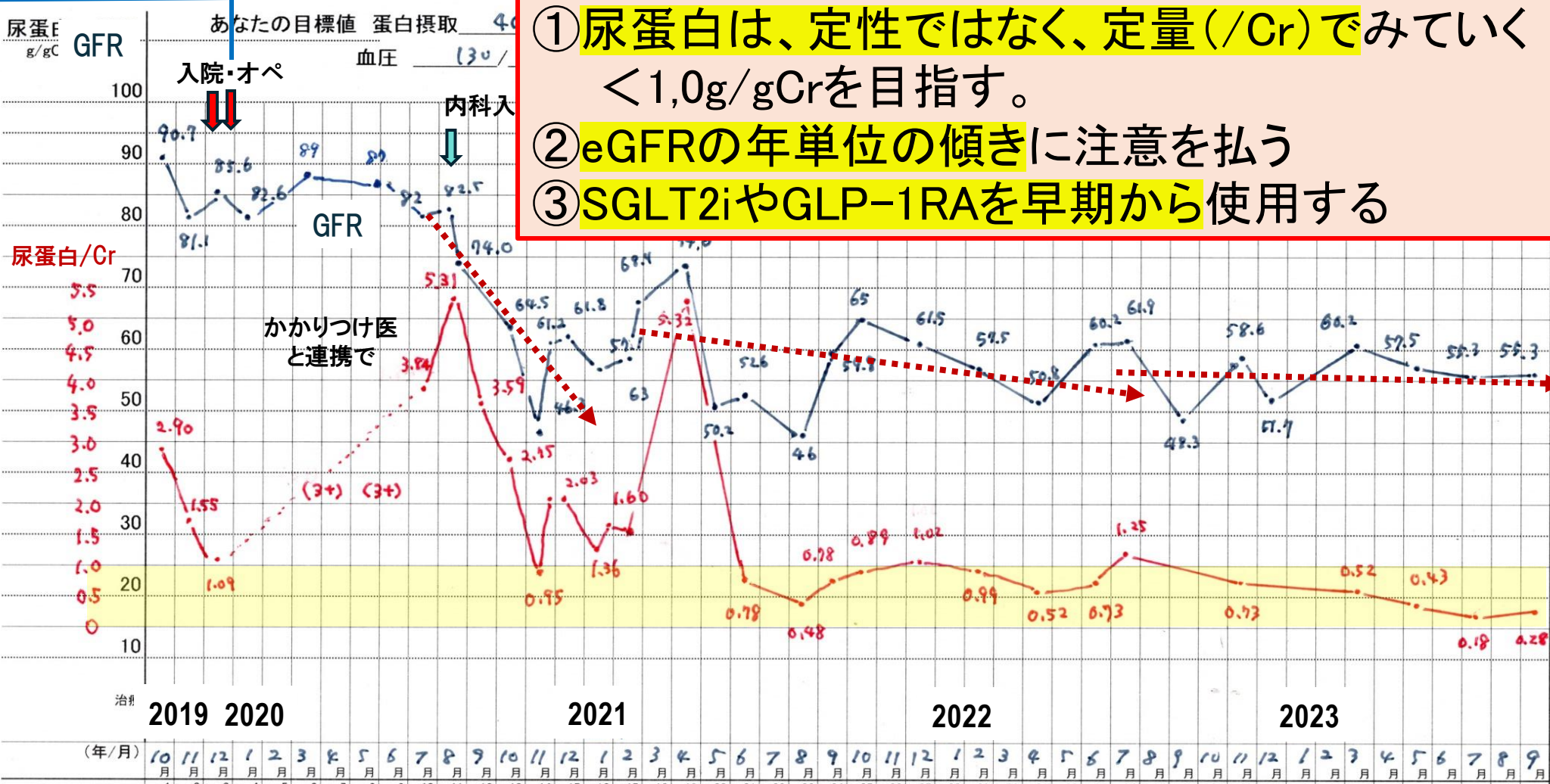
- Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals
- Consider technology (e.g., diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact achievement of goals

CKD治療におけるSGLT2阻害薬の使用に関するフローチャート

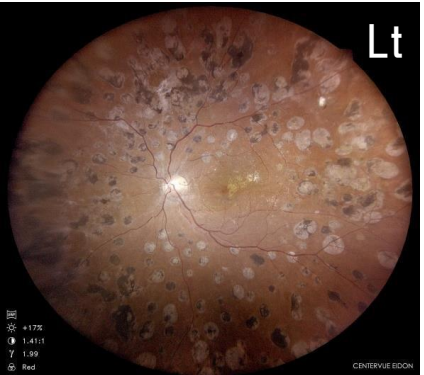
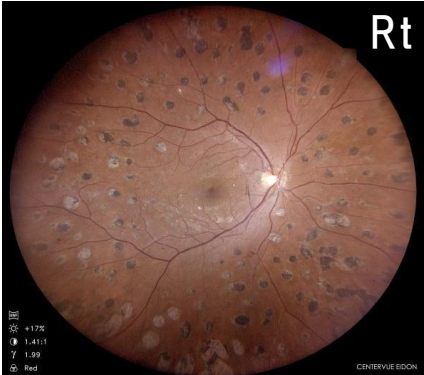


夫の協力

抗VEGF抗体
硝子体手術
+PanPCにて
PDRは沈静化



- ① 尿蛋白は、定性ではなく、定量(/Cr)でみていく < 1,0g/gCrを目指す。
- ② eGFRの年単位の傾きに注意を払う
- ③ SGLT2iやGLP-1RAを早期から使用する



ARB+CCB+DU
Metformin
GXRインスリン

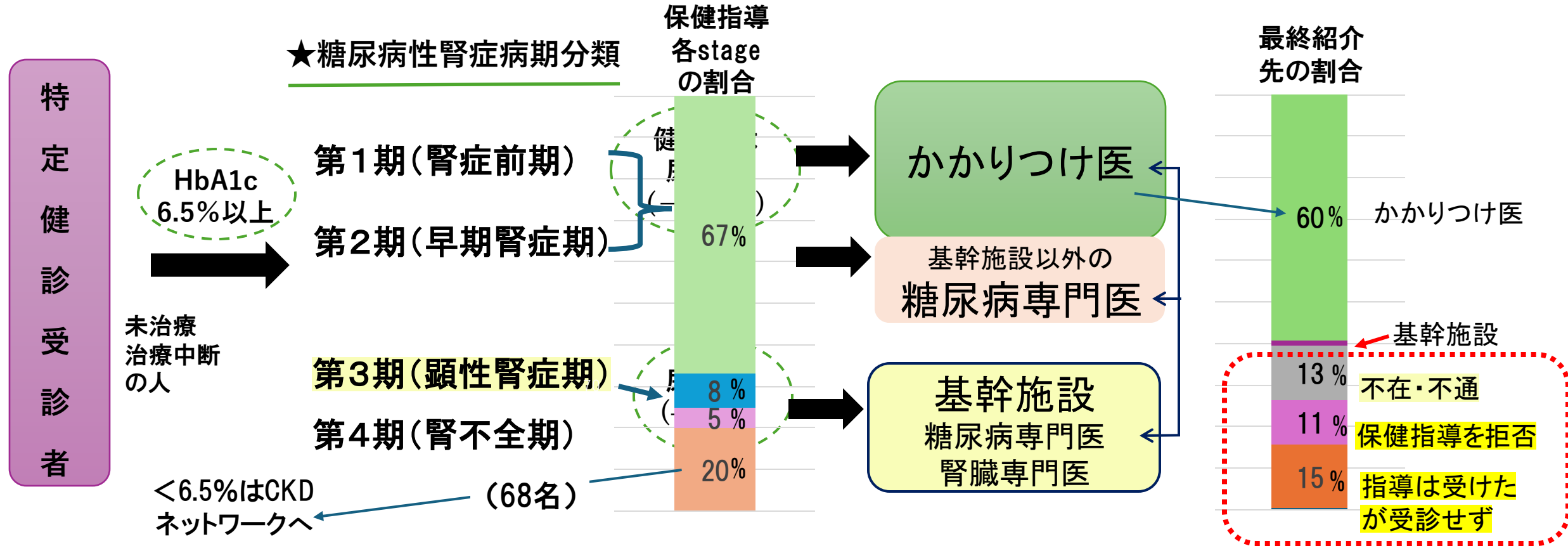
GLP1RA
 MRAs
 SGLT2i
 EPO HIF-PHI

SGLT2i UTIで中止
αGl
glinide

心療内科カウンセリング

最近の眼底
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。

R4年鹿児島市糖尿病性腎症重症化予防（保健師の訪問指導339名の実績）



※尿蛋白以外にeGFRも対象基準としてみている
 ※HbA1c8.0%以上もしくは8.5%以上が3か月続く場合は糖尿病専門医への受診を勧める

腎症進行例でも説得に応じない患者さんは多い

糖尿病性腎症病期分類	第1期	第2期	第3期	第4期
該当者数	3,153	528	482	73
割合	74.4%	12.5%	11.4%	1.7%

R4年度の健診受診者26,626名中、糖尿病型4,236名を糖尿病腎症病期分類でみると…

Take-home message②

肝、腎は沈黙の臓器

①腎症3期の患者は、

検診では上がってこない場合が多く、保健師の説得にも応じない人が多い
大きな原因は、自覚症状が無いこと



②視力低下で眼科受診は多い。

= 進行性糖尿性網膜症があり、未治療・治療中断では、腎症進行も多い

→眼科からのコンサルトがあった場合、必ず腎の検査を

①eGFRと尿蛋白(+)であれば、必ず尿蛋白定量(/Cr)を

②eGFRは高くても尿蛋白が多い患者は予後不良

→必ず一度専門施設への紹介をお願いします。

キーワード 福寿草



ご静聴有り難うございました