

第31回 鹿児島市糖尿病治療連携講習会

2024年7月16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

インスリン治療中の独居認知症患者さんの治療

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

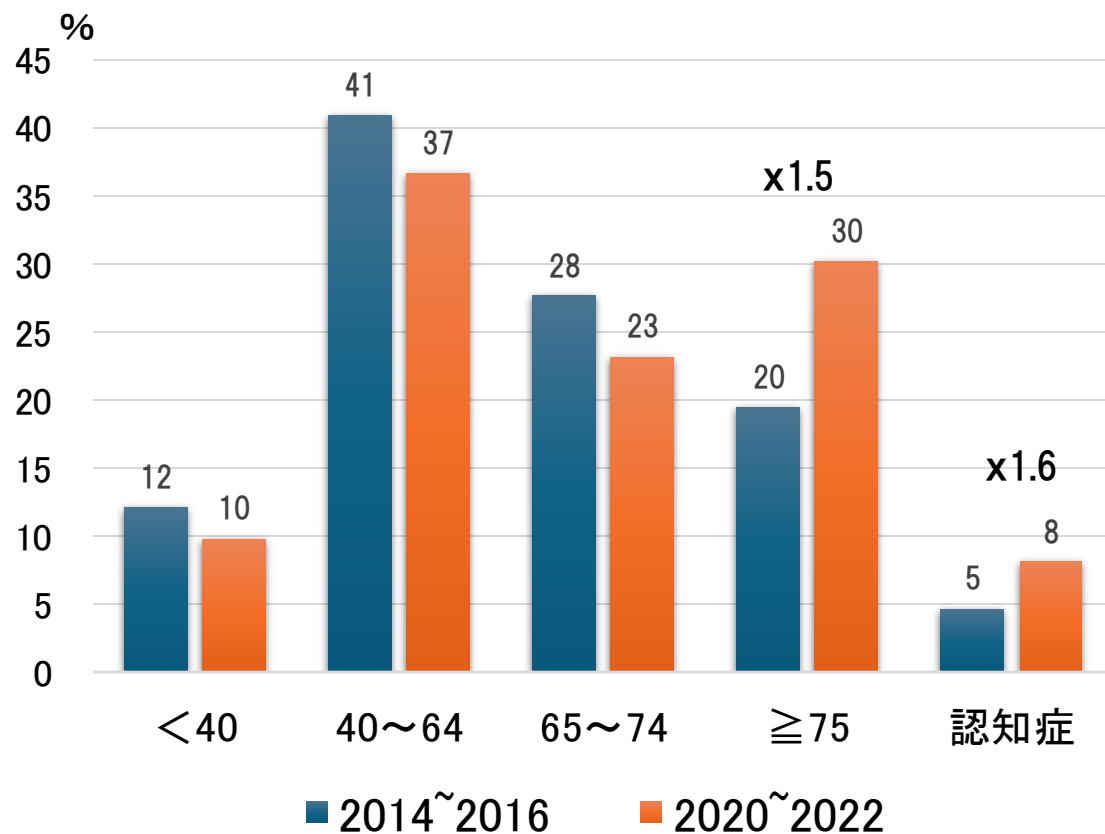
COI開示

講演者名：鎌田哲郎

開示すべきCOIはありません

2015年と2022年の入院患者年齢層と 認知症患者の占める割合

(全DM入院患者に対する割合)

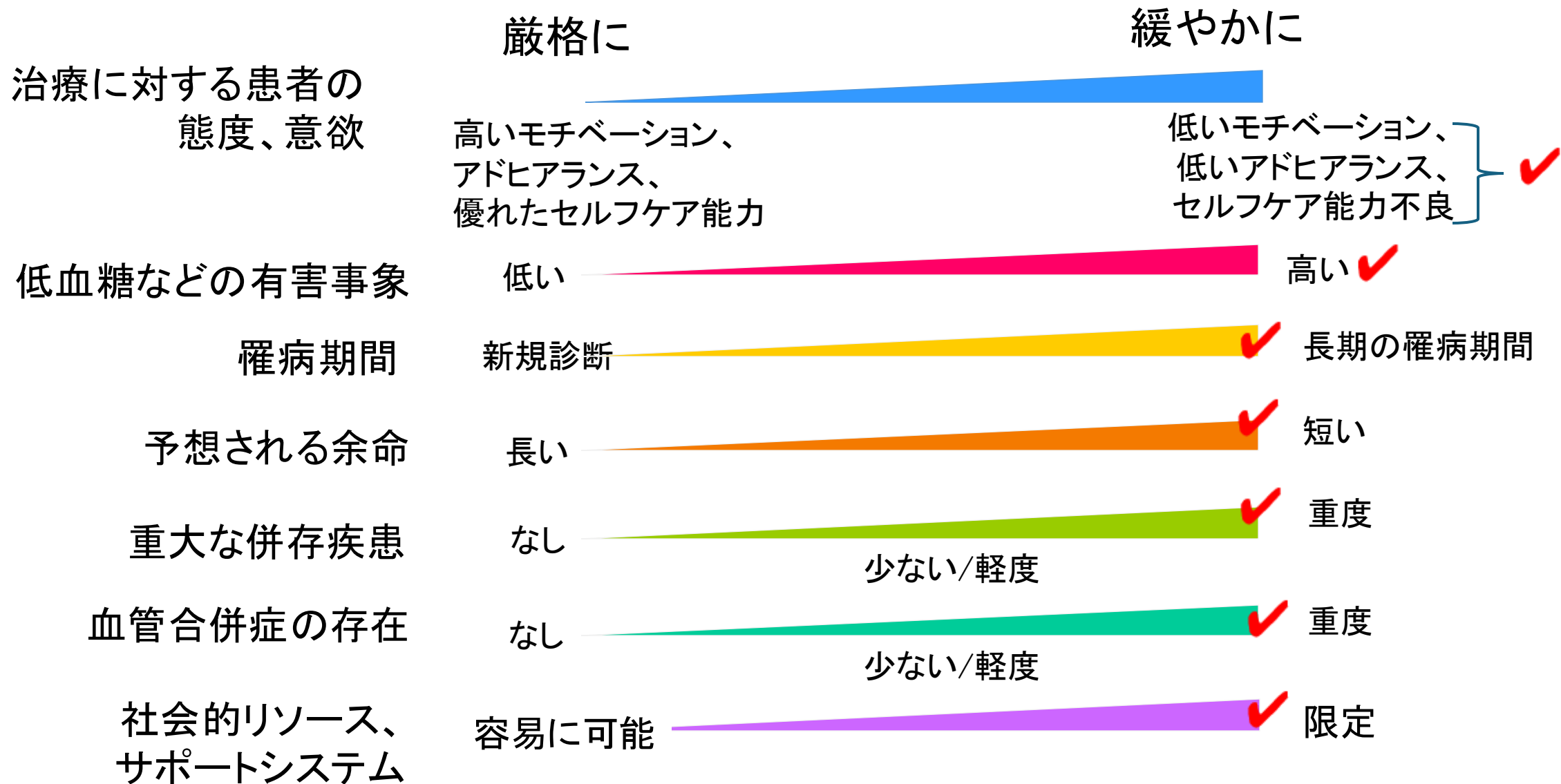


いづろ今村病院入院データベースより(2004/9~7,800例)

- ・高齢者糖尿病患者
- ・認知症患者の増加
- ・注射療法を必要とする患者増

インスリン治療中の独居認知症患者さんの治療は、どうしたら良いのか？

個々の患者に応じた高血糖管理のアプローチ



高齢者DMで高血糖放置では

AKD (急性腎不全)

高血糖
放置

浸透圧利尿

脱水

HHS
(高浸透圧高血糖症候群)

著しい高血糖

救急搬送

易感染性

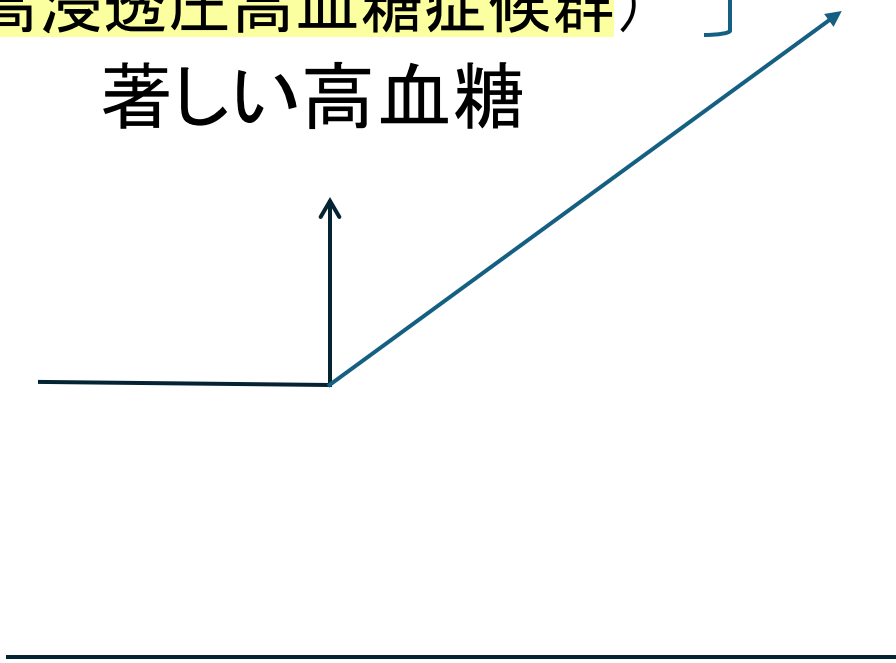
肺炎
腎盂腎炎

インスリン過剰投与

低血糖症

水分貯留

心不全の悪化



	糖尿病ケトアシドーシス (DKA)	高浸透圧高血糖症候群 (HHS)
糖尿病のタイプ	1型に多い	2型 
発症年齢	若年に多い	高齢者に多い
前駆症状	多飲、多尿、消化器症状	特異的なものなし
身体異常	脱水、アセトン臭	脱水、痙攣、片麻痺
尿ケトン体	陽性～強陽性	陰性～弱陽性
血糖値	250～1000mg/dL	600～1500mg/dL
浸透圧	> 300mOsm/L	> 350mOsm/L
pH	< 7.3	7.3～7.4
HCO ₃ ⁻	10mEq/L以下	18mEq/L以下
Na	正常～低下	> 150mEq/L
K	4.0mEq/L前後	5.0mEq/L以上も多い
BUN/Cr	やや高い	高値
注意すべき合併症	脳浮腫、腎不全、低K血症	脳浮腫、脳梗塞、心筋梗塞、 動静脈血栓症
致死率	<u>5%未満</u>	<u>10～20%</u>
その他の特徴	反復傾向あり	改善後は予後良好

インスリン注射を必要とする認知症合併高齢患者さん

治療の目的:

患者さんの安全とQOL、介護者のQOLを考えて治療

必要な
情報:

- ・予想される余命は？
- ・合併症は？ 心不全、腎機能低下
- ・認知機能: 本人の自己管理能力、何が出来るのか？
- ・どんなサポートが可能か？
- ・残存自己インスリン分泌能は？ = 血中CPR

高齢者の血中CPR値の評価（簡便法 私見）

一度は確認しておきたい指標

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
(<0.6: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
GLP1RA

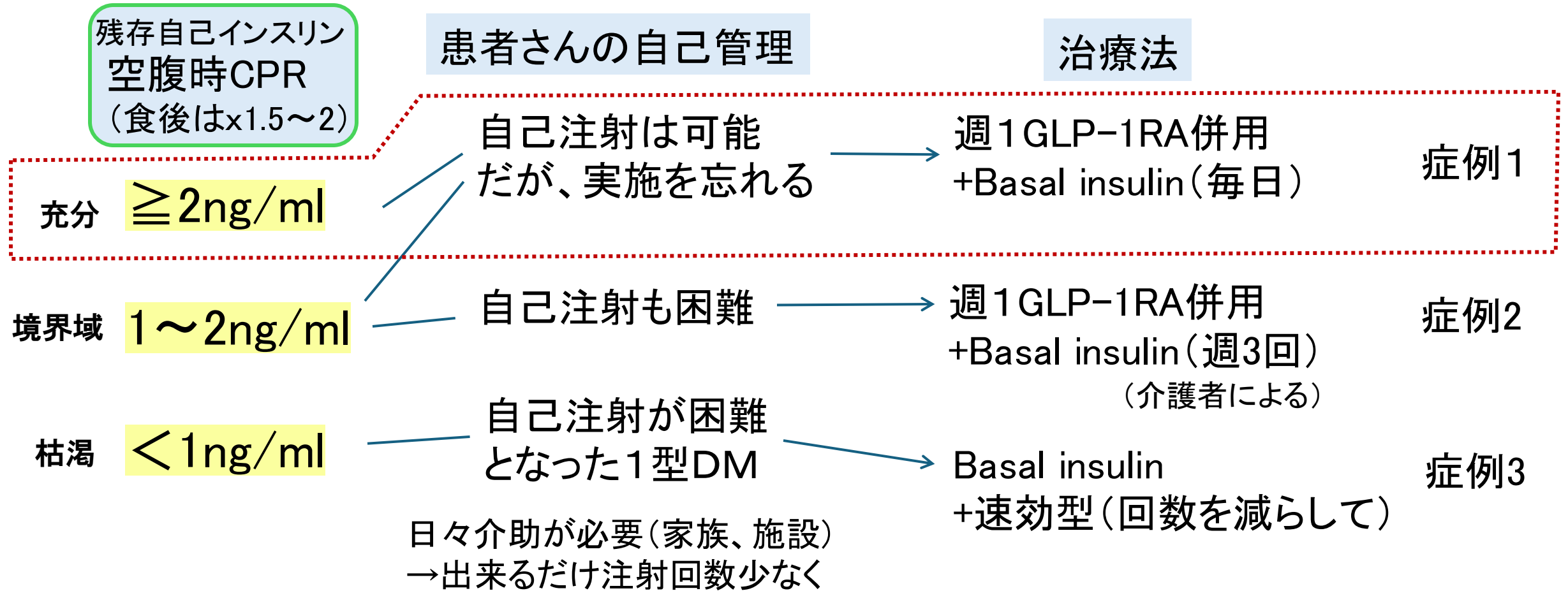
* 食後CPR: 上記にx1.5~2で考える

* 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

インスリン注射必要な認知症高齢患者さんの治療選択

【私見】



* 選択した方法が適切か否かは、CGMやFGMでの血糖日内変動を確認、低血糖や著しい高血糖の持続がないかを確認

症例1 T2DM 82歳女性 独居、認知症合併

病歴36年のT2DM（合併症無し）
経口薬でHbA1c7%台を維持出来ていた

ピオグリタゾン15mg
メトホルミン1000mg
グリクラジド20mg2x
DPP4i(weekly)

血中CPR
食後4.2ng/ml

2020年9月頃 HbA1c急激に悪化(10.4%)、外来で週1GLP-1RAが開始

COVID-19による外出制限から来るうつ、認知機能低下が疑われ入院

→MMSE23/30と低下←27/30(2017年)←30/30(2016年)

→入院中、ほとんどベット上、鬱傾向あり

→認知症専門医受診(ドネペジル開始)

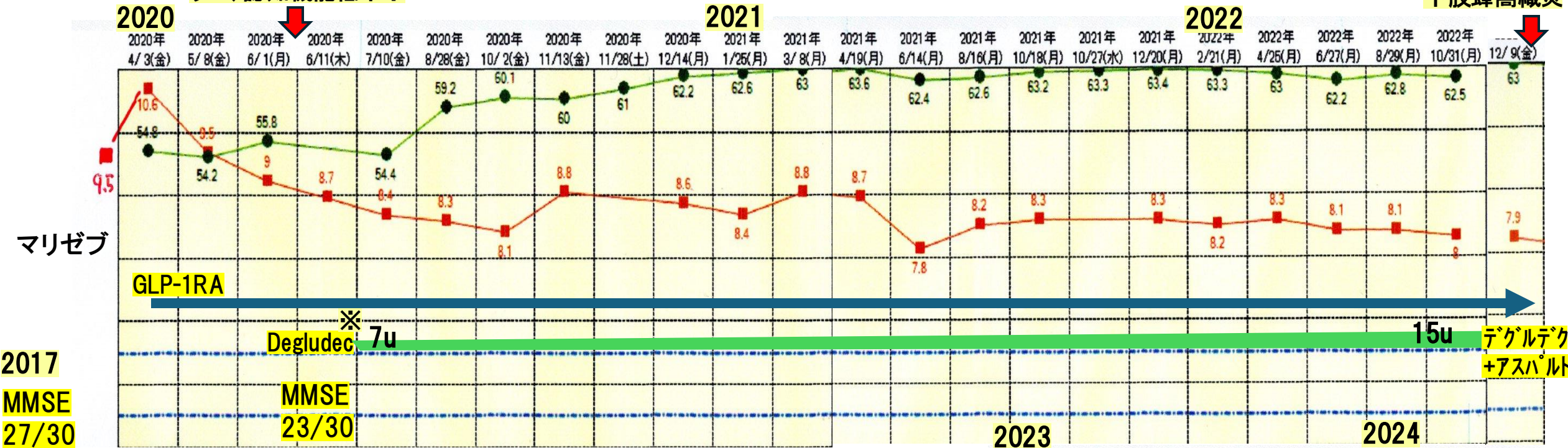
→FBSが高いことから、デグルデク併用開始

認知機能低下の判定が難しい場合、
数日の入院で、何が出来るかを実際に診ることは重要
*長期入院は、認知機能低下を増悪

→介護サービス介入は拒否、近所に住む友人の看護師に注射の確認をしてもらい、週1GLP-1RAも継続

うつ、認知機能低下?

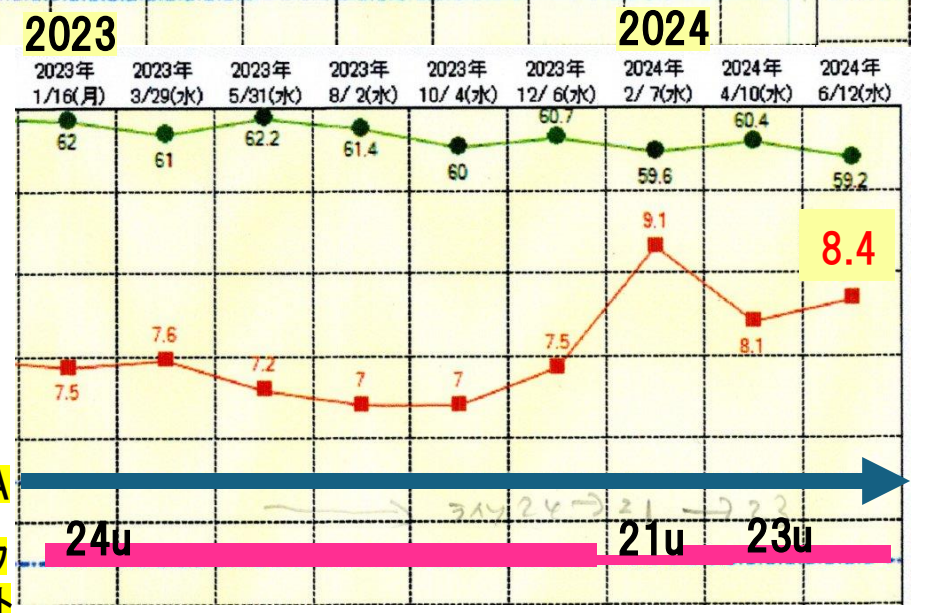
下肢蜂窩織炎



ピオグリタゾン15mg
メトホルミン1000mg
グリクラジド20mg2x

※ 介護介入は拒否、近所に住む友人の看護師に注射の確認をしてもらい、週1のGLP-1RAも継続

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。



2020年11月13日 - 2020年11月27日 (15日)

グルコース値の統計値と目標値

2020年11月13日 - 2020年11月27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

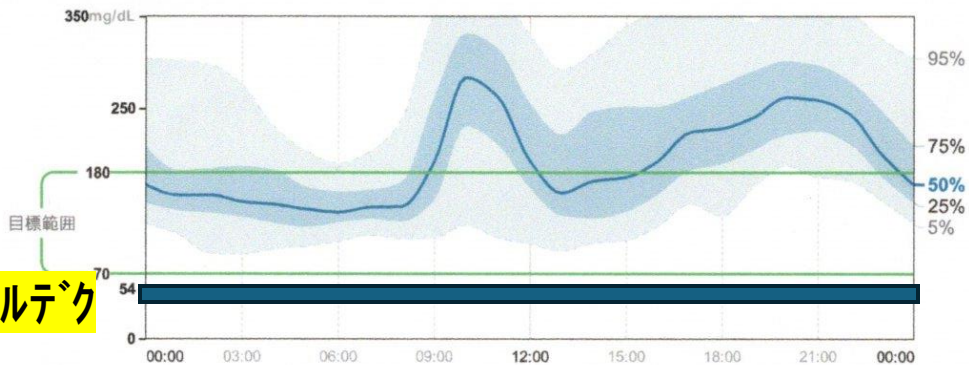
グルコース値の範囲	目標 測定値(時間/日)%
目標範囲 70-180 mg/dL	70%を超過 (16時 48分)
70mg/dLより下	4%未満 (58分)
54mg/dLより下	1%未満 (14分)
180mg/dLより上	25%未満 (6時)
250mg/dLより上	5%未満 (1時 12分)

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

平均グルコース値 **203 mg/dL**
 グルコース管理指標 (GMI) **8.2% または 66 mmol/mol**
 グルコースの変動 **37.3%**
 =変動係数の% (%CV); 目標値≤36%

アンピュラトリーグルコースプロフィール (AGP)

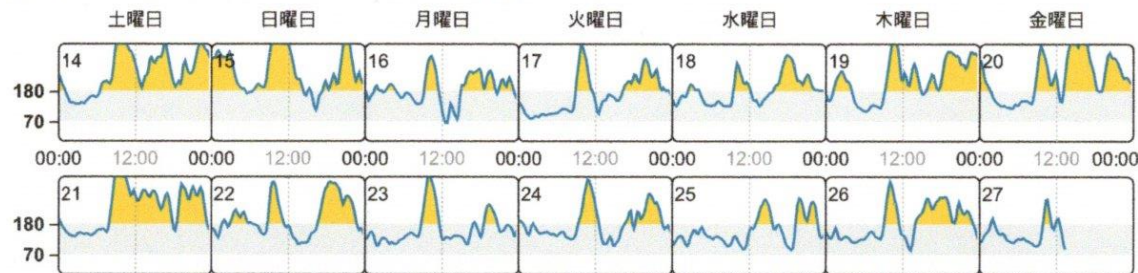
AGPは、ある1日に発生したと仮定した、レポート期間における中央値(50%)などのパーセンタイル値を示すグルコース値サマリです。



デグルテク

日別グルコースプロフィール 最近14日間。その他の日のレポートは毎週のサマリを参照。

日別プロフィールは、左上に日付を表示して、午前零時から翌午前零時までの期間を示します。



2021年1月25日 - 2021年2月8日 (15日)

グルコース値の統計値と目標値

2021年1月25日 - 2021年2月8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

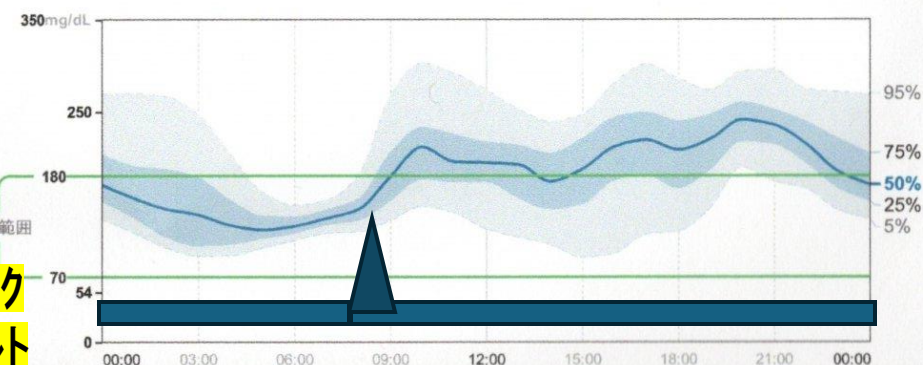
グルコース値の範囲	目標 測定値(時間/日)%
目標範囲 70-180 mg/dL	70%を超過 (16時 48分)
70mg/dLより下	4%未満 (58分)
54mg/dLより下	1%未満 (14分)
180mg/dLより上	25%未満 (6時)
250mg/dLより上	5%未満 (1時 12分)

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

平均グルコース値 **183 mg/dL**
 グルコース管理指標 (GMI) **7.7% または 60 mmol/mol**
 グルコースの変動 **29.6%**
 =変動係数の% (%CV); 目標値≤36%

アンピュラトリーグルコースプロフィール (AGP)

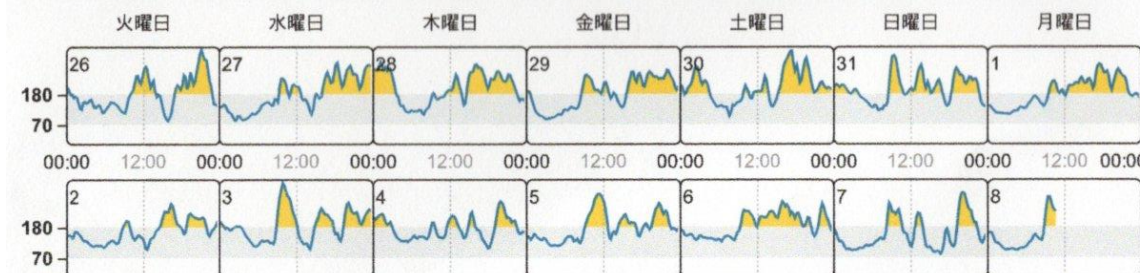
AGPは、ある1日に発生したと仮定した、レポート期間における中央値(50%)などのパーセンタイル値を示すグルコース値サマリです。



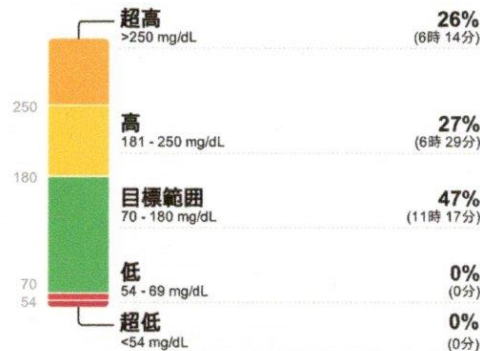
デグルテク + アスパルト

日別グルコースプロフィール 最近14日間。その他の日のレポートは毎週のサマリを参照。

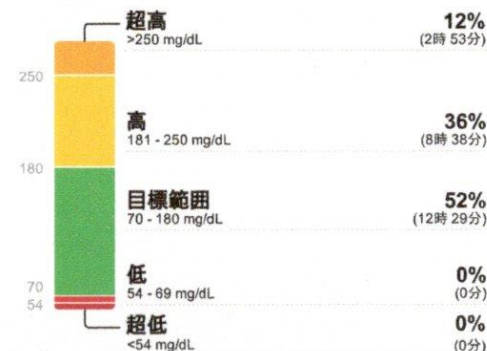
日別プロフィールは、左上に日付を表示して、午前零時から翌午前零時までの期間を示します。



目標範囲内であった時間



目標範囲内であった時間



Basal insulinとGLP-1RAを併用することの意義

80歳T2DM女性

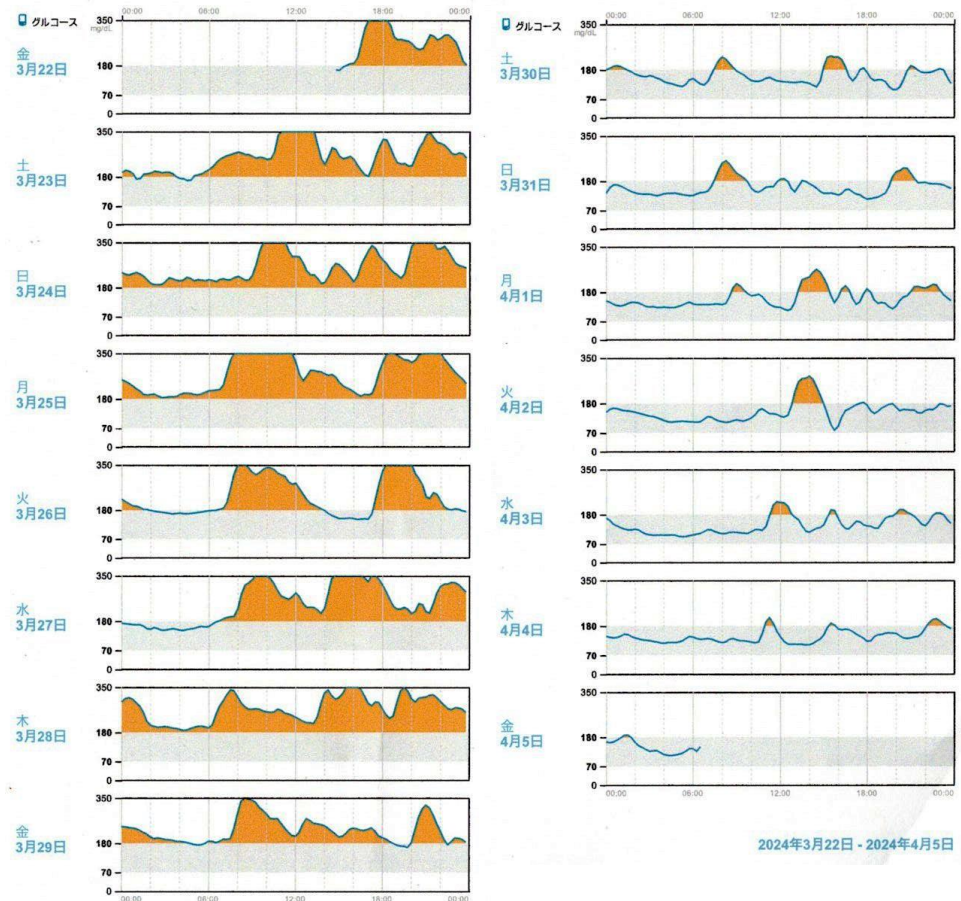
SU薬、DPP4i、SGLT2i

HbA1c9%台持続

日内グルコースサマリー

2024年3月22日 - 2024年4月5日 (15日)

Metformin+週1 GLP-1RA追加

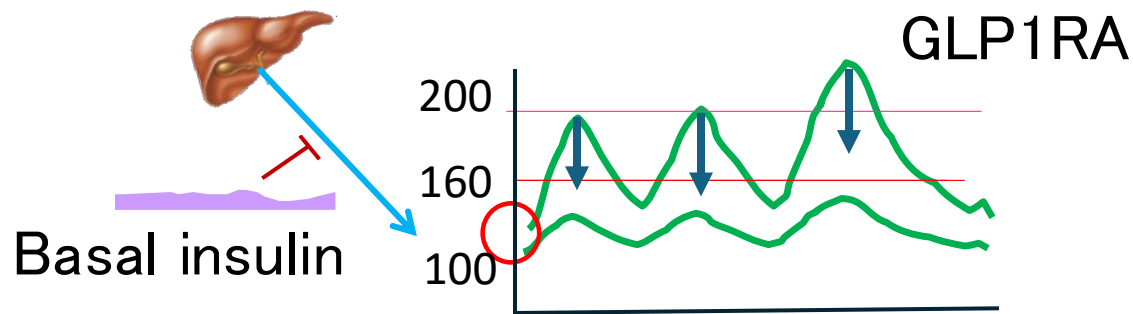


①GLP1RAは食後血糖を強力に抑える

血糖依存性のインスリン分泌



食後高血糖から糖毒性が生じてくることを抑える



②FBSが高くなるとGLP-1RAは効きにくい
ベーサルインスリンでFBSをしっかり下げる

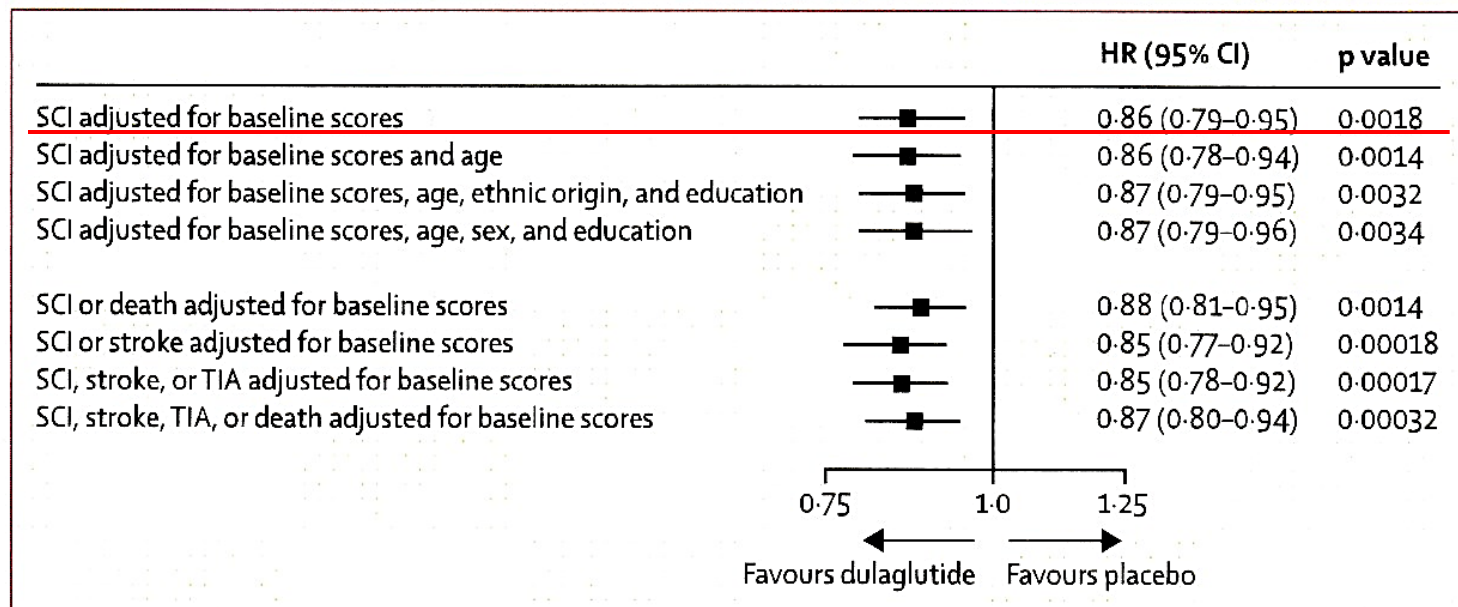
*紹介する症例は臨床症例の一部を紹介したもので、
全ての症例が同様の結果を示すわけではありません。

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 4,456名

Placebo 4,372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 standardised 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.

インスリン注射必要な認知症高齢患者さんの治療選択

【私見】

残存自己インスリン
空腹時CPR
(食後はx1.5~2)

患者さんの自己管理

治療法

充分

$\geq 2\text{ng/ml}$

自己注射は可能
だが、実施を忘れる

週1 GLP-1RA併用
+Basal insulin(毎日)

症例1

境界域

$1 \sim 2\text{ng/ml}$

自己注射も困難

週1 GLP-1RA併用
+Basal insulin(週3回)
(介護者による)

症例2

枯渇

$< 1\text{ng/ml}$

自己注射が困難
となった1型DM

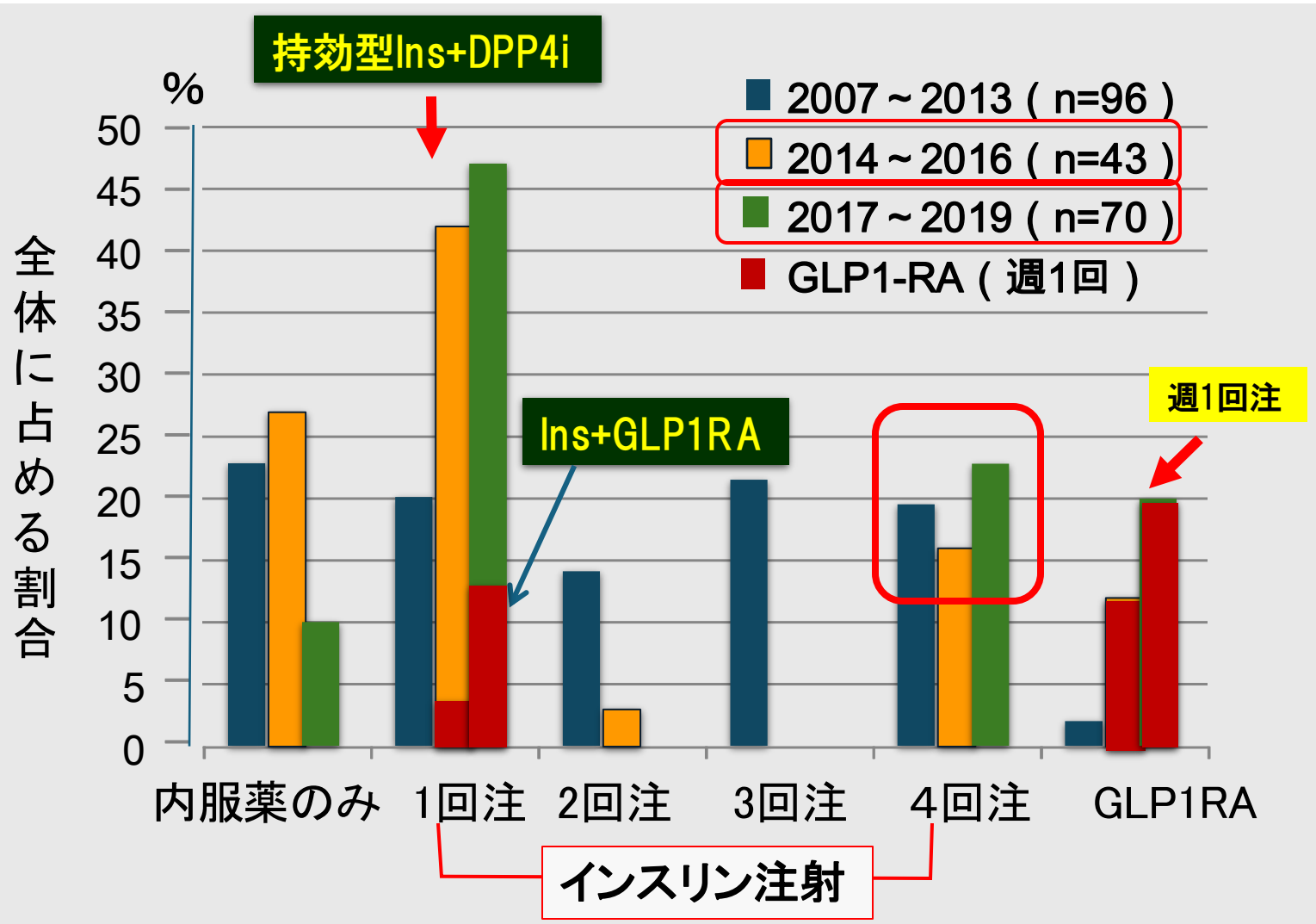
Basal insulin
+速効型(回数を減らして)

症例3

日々介助が必要(家族、施設)
→出来るだけ注射回数少なく

* 選択した方法が適切か否かは、CGMやFGMでの血糖日内変動を確認、低血糖や著しい高血糖の持続がないかを確認

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GLP1-RA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
(必要なら週3回投与へ変更)

CGMで確認

担当者会議→退院



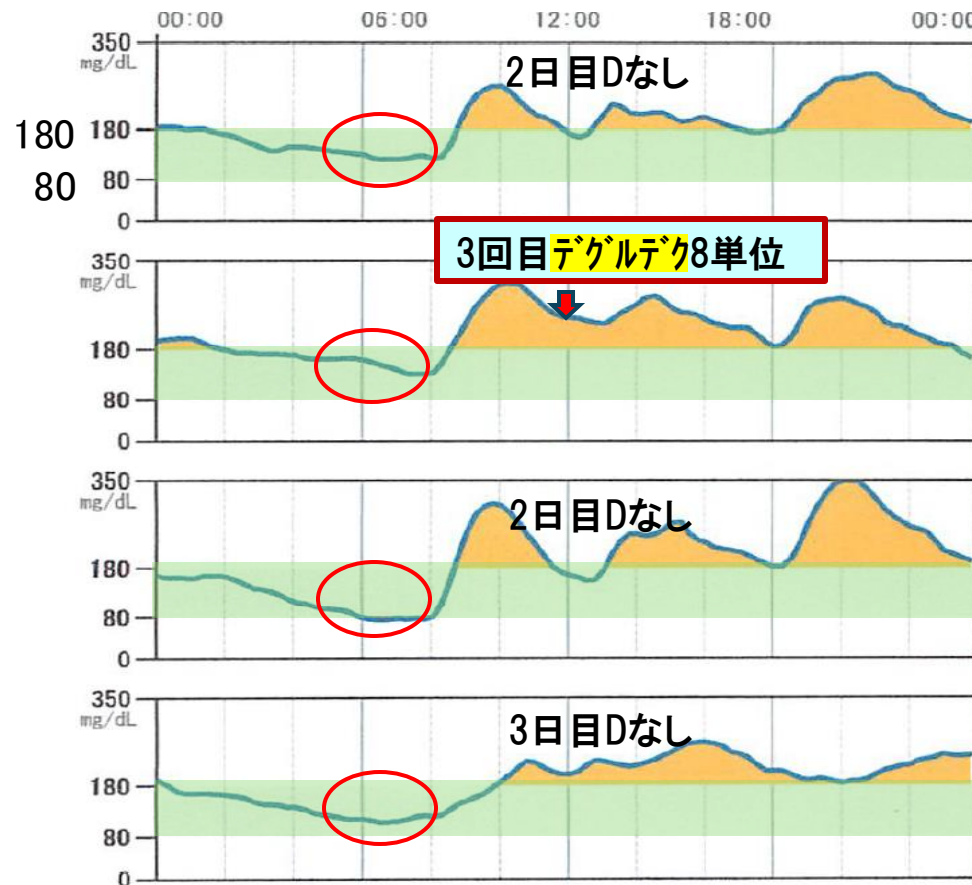
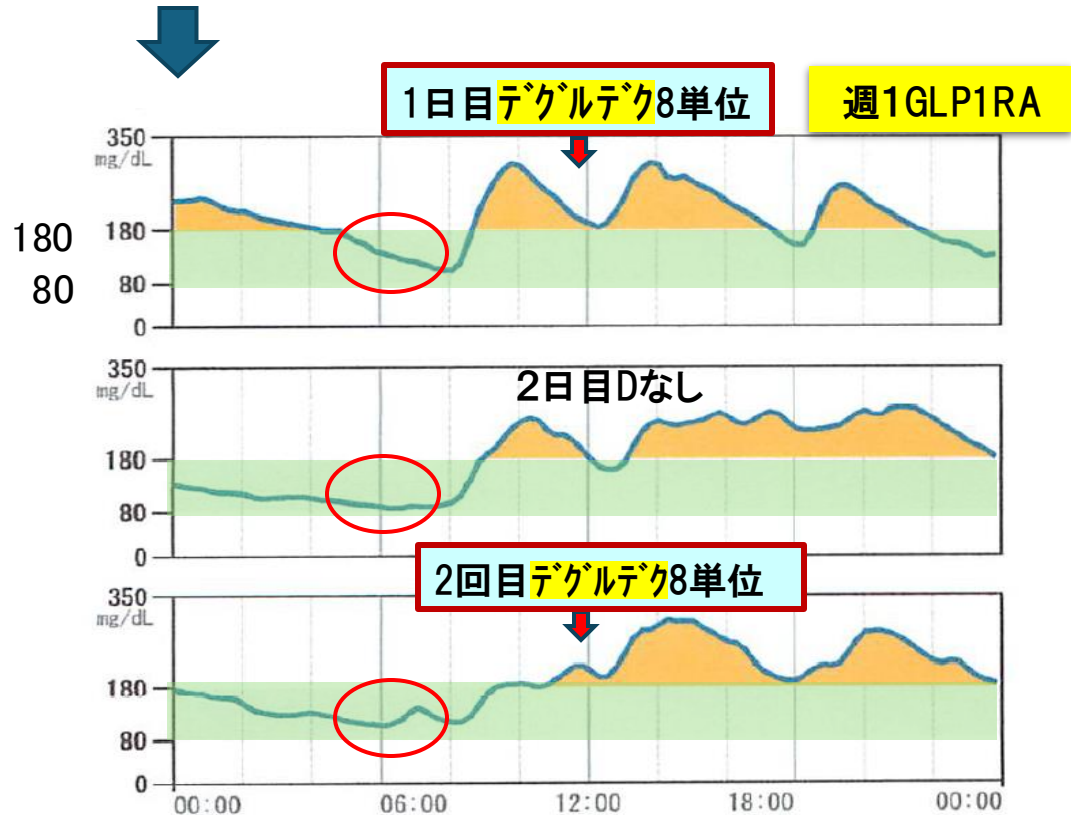
症例3 84歳女性 T2DM

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指導するも取得出来ず。在宅を希望(独居) 要介護3
→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)

BMI22.4,
CPR1.9ng/ml



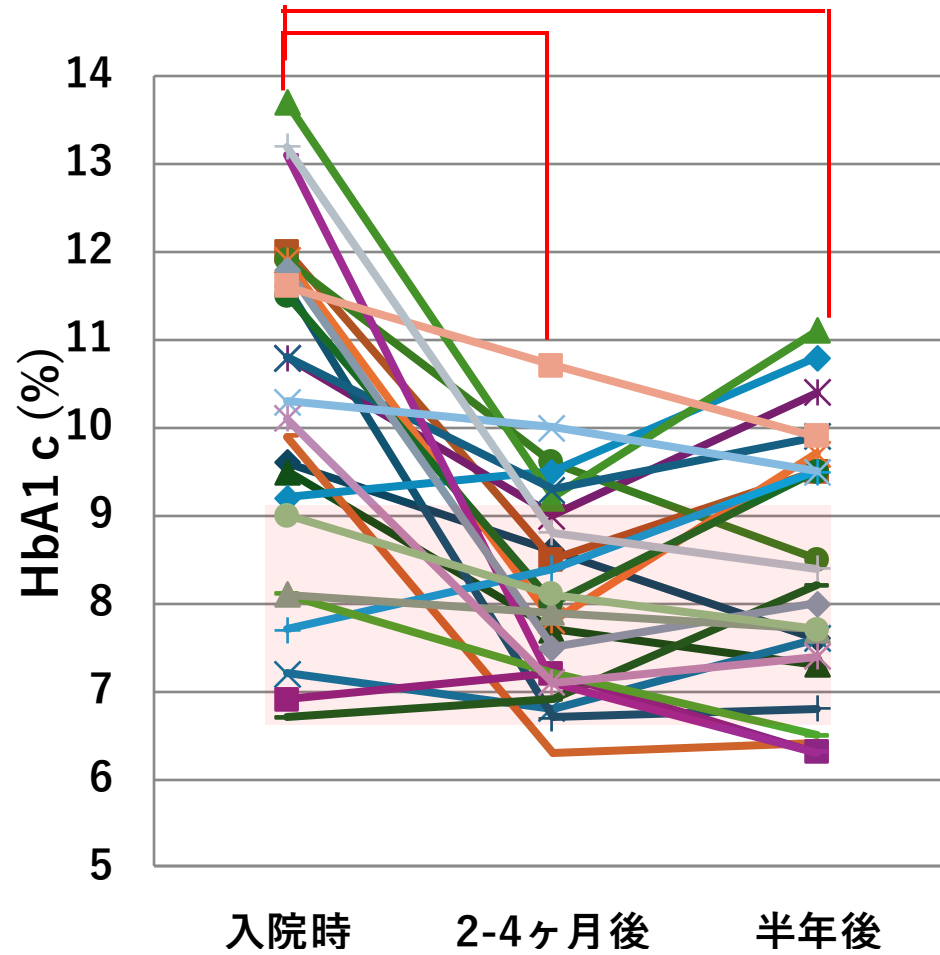
週1回GLP1-RA

+週3回デグルデク(D)

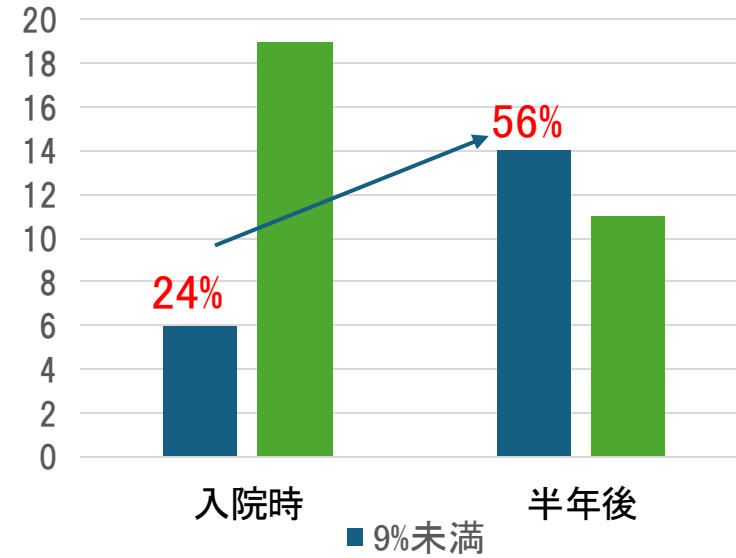
*デグルデク国内用法用量は添付文書参照

※ 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。

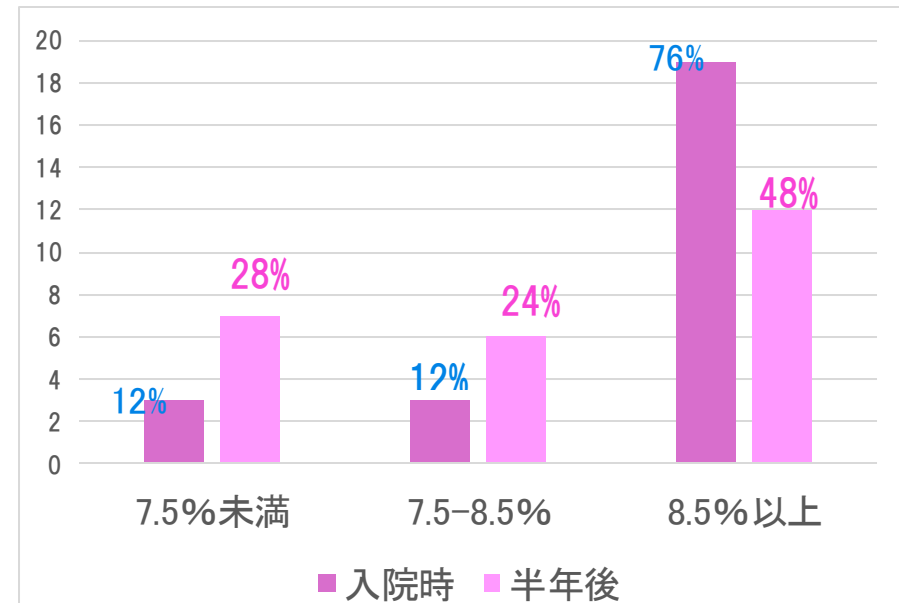
HbA1cの推移



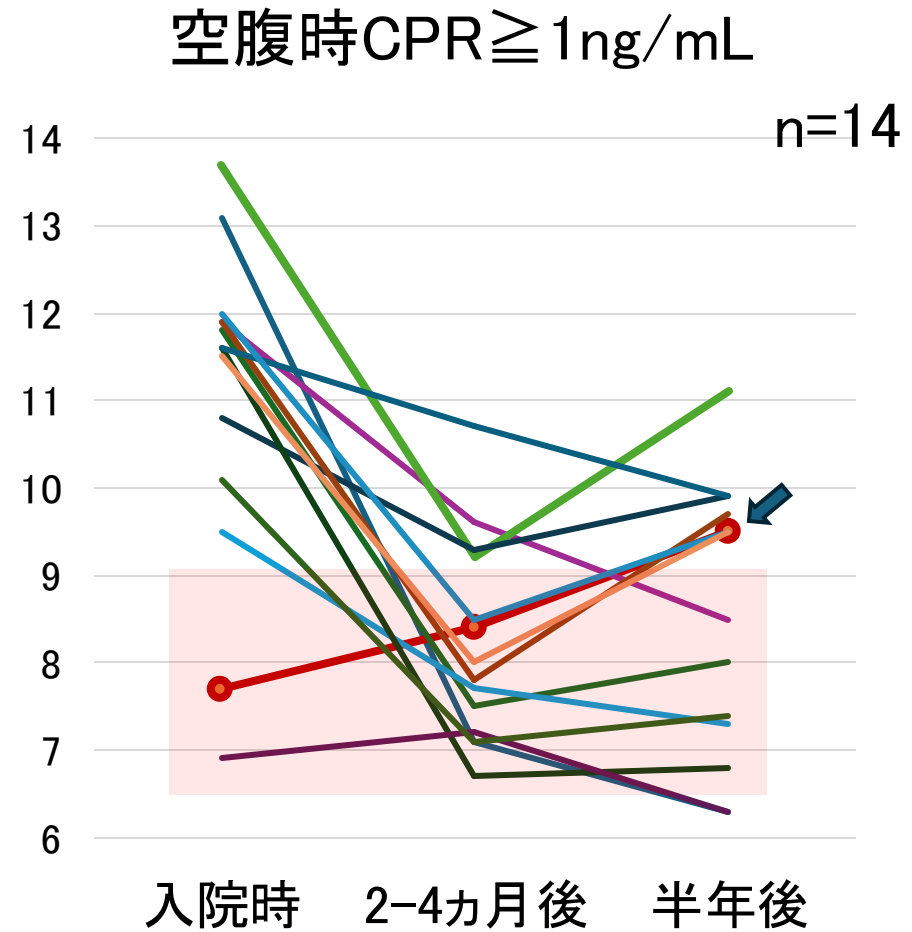
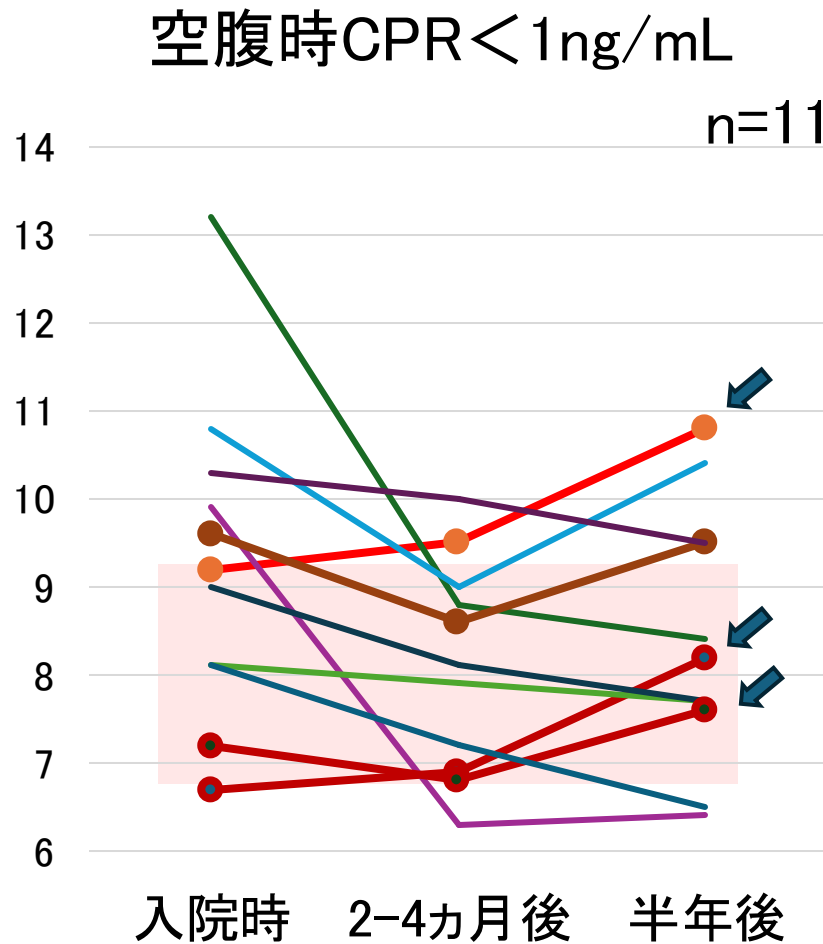
HbA1c9%未満達成度



入院時と半年後のHbA1cの割合

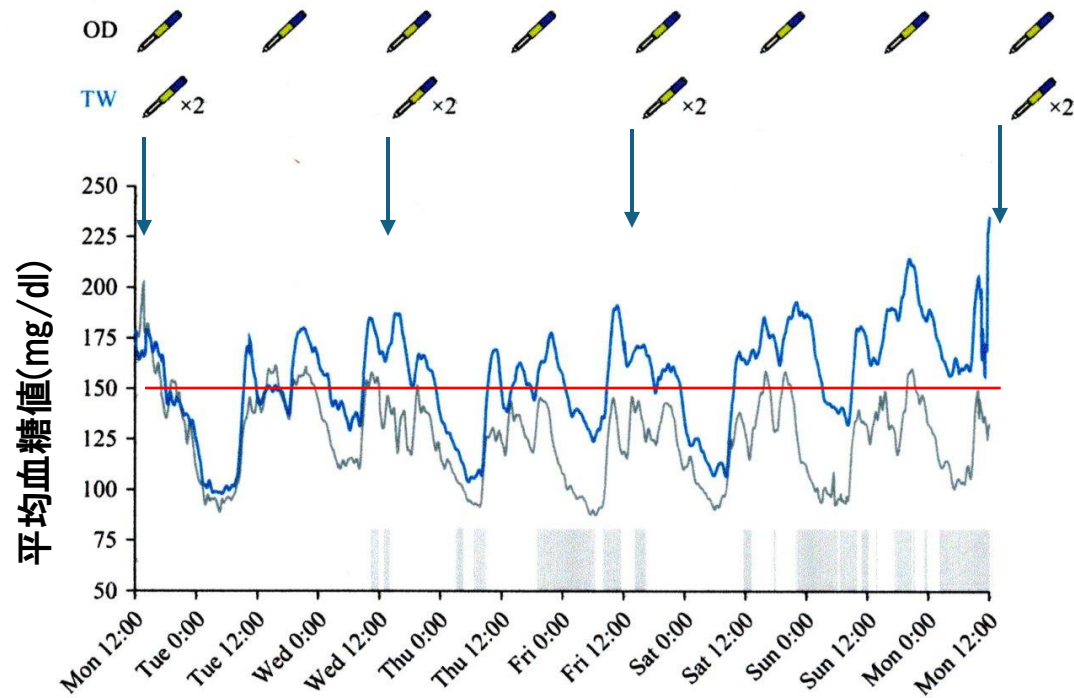


入院時血中CPRと6ヶ月後の併用療法の有効性

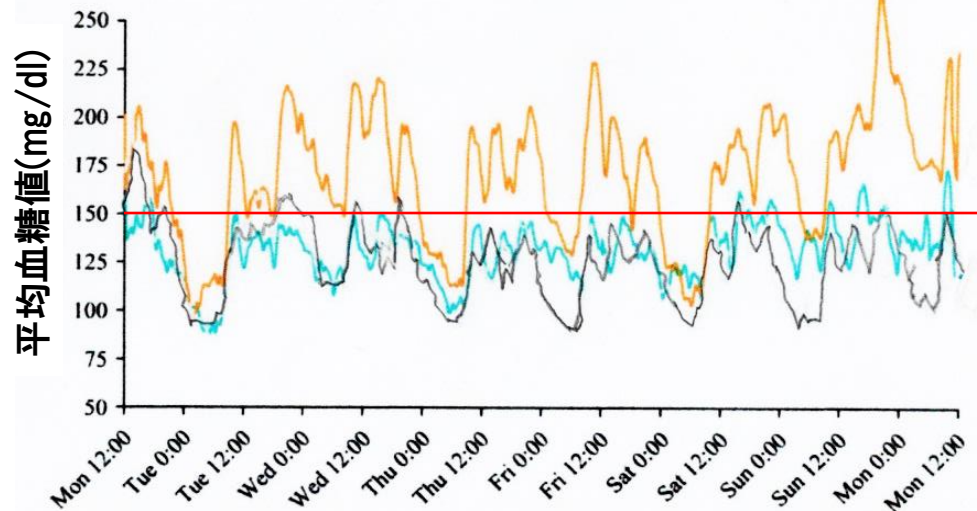


高齢者におけるInsulin Degludec週3回注と毎日注での血糖への効果をCGMで調べた

Nagai Y et al. Endocrine J, 2016,63



— 連日D投与群(n=10) — 週3回D投与群(n=12)



— 安定群週3回(n=6) — 不安定群週3回(n=6) — 連日群

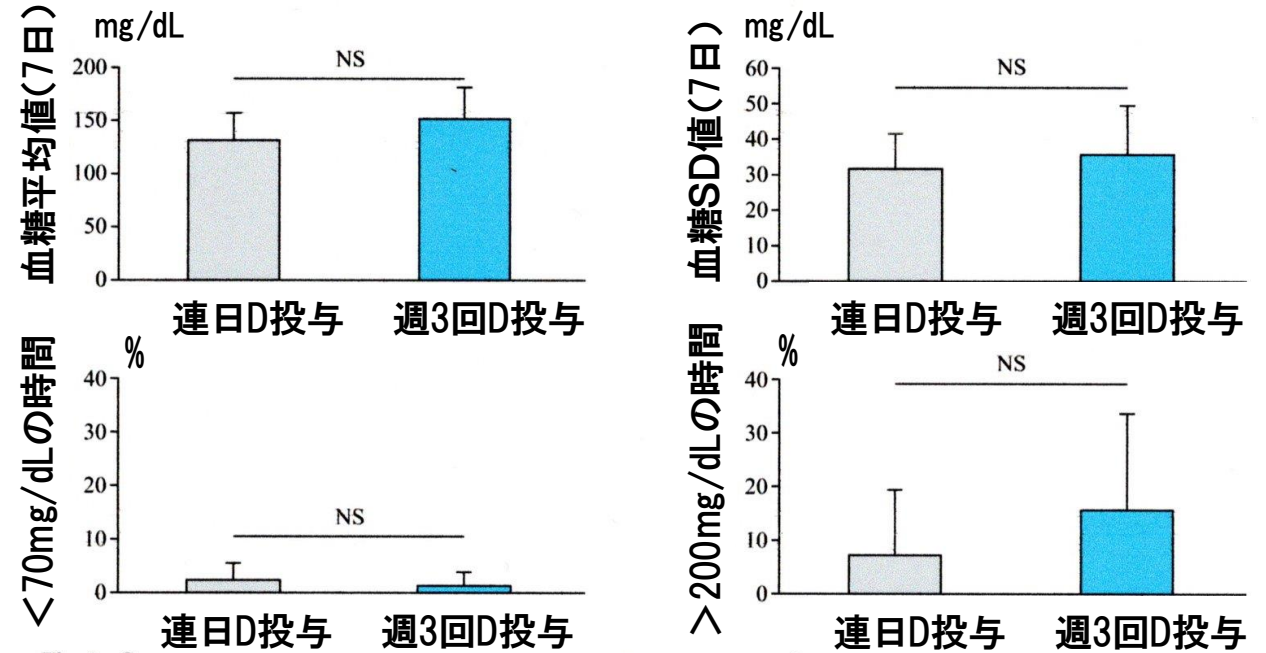


Fig. 1 Comparison of glycemic control with the two regimens control by continuous glucose monitoring
 A: 7-day mean glucose level, B: 7-day mean standard deviation of the glucose level, C: 7-day mean percent duration of glucose <70 mg/dL (a marker of hypoglycemia), D: 7-day mean percent duration of glucose >200 mg/dL (a marker of hyperglycemia).
 Data are expressed as the mean±SD.

Student's t-test

残存インスリン分泌能が影響

*トリーバ®国内用法用量は添付文書参照

インスリン注射必要な認知症高齢患者さんの治療選択

残存自己インスリン
空腹時CPR
(食後はx1.5~2)

患者さんの自己管理

治療法

【私見】

充分

$\geq 2\text{ng/ml}$

自己注射は可能
だが、実施を忘れる

週1 GLP-1RA併用
+Basal insulin(毎日)

症例1

境界域

$1\sim 2\text{ng/ml}$

自己注射も困難

週1 GLP-1RA併用
+Basal insulin(週3回)

症例2

枯渇

$< 1\text{ng/ml}$

自己注射が困難
となった1型DM

日々介助が必要(家族、施設)
→出来るだけ注射回数少なく

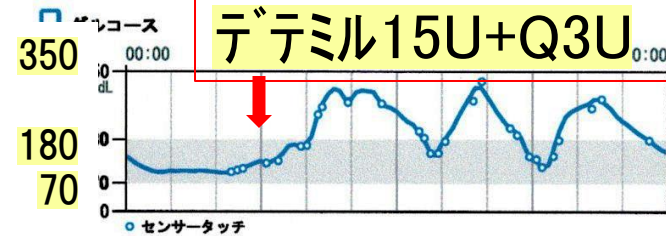
Basal insulin
+速効型(回数を減らして)

症例3

* 選択した方法が適切か否かは、CGMやFGMでの血糖日内変動を確認、
低血糖や著しい高血糖の持続がないかを確認

症例3 劇症1型 84歳女性 2001年発症

2024/6



- ・Parkinson病
- ・Lewy小体型認知症
- ・PEG使用
- ・ペースメーカー
- ・全介助

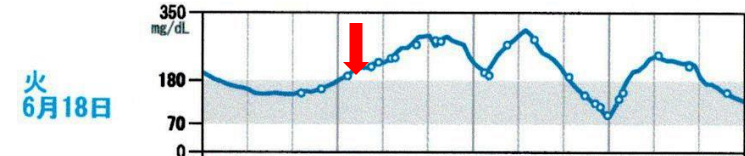
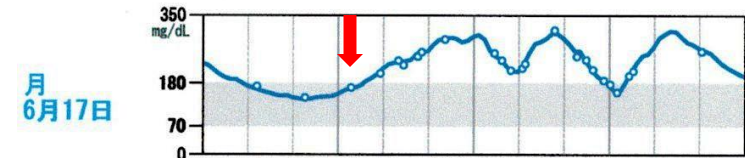
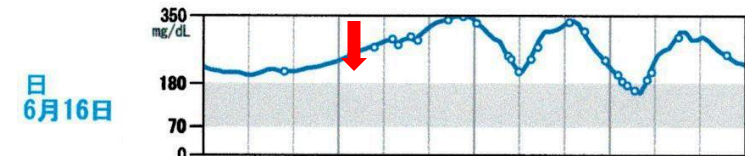
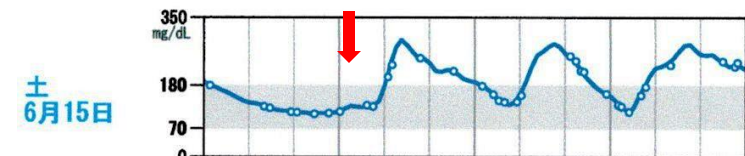
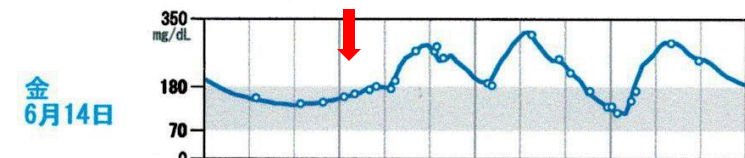
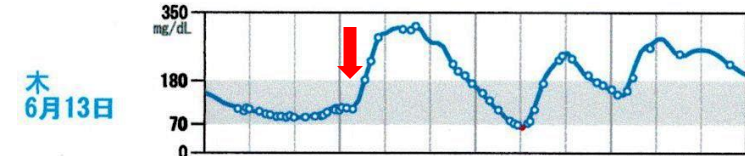
発症時から自己インスリン枯渇
血中CPR 0.0~0.1ng/ml

2007~2014:テグルテク+R3回注(自己管理可、認知症夫と2人暮らし)
HbA1c6-7%だったが、夜間重症低血糖で→数回緊急入院

2015頃からコントロール悪化(認知症、自己管理不能のため)

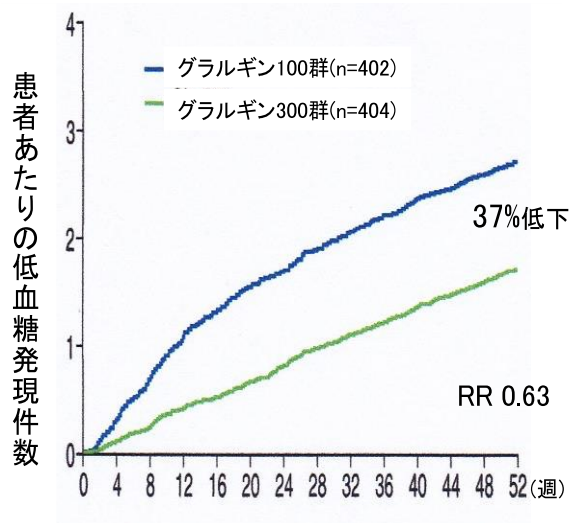
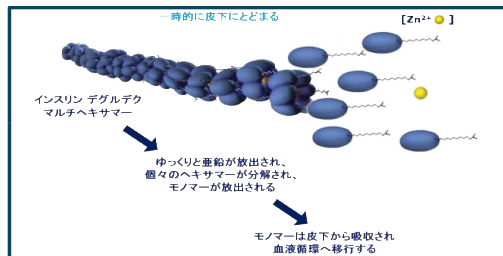
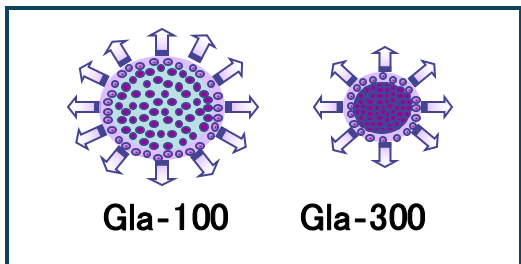
2016当科入院→朝1回(テグルテク11u + R7u) 自己注射は可能
近くに住む娘さんが毎朝確認

2023年誤嚥性肺炎で入院→PEG装着、娘さん同居開始、
在宅診療へ→リブレ装着 テグルテク→デテミルへ、R→Qへ
PEGから3回注入



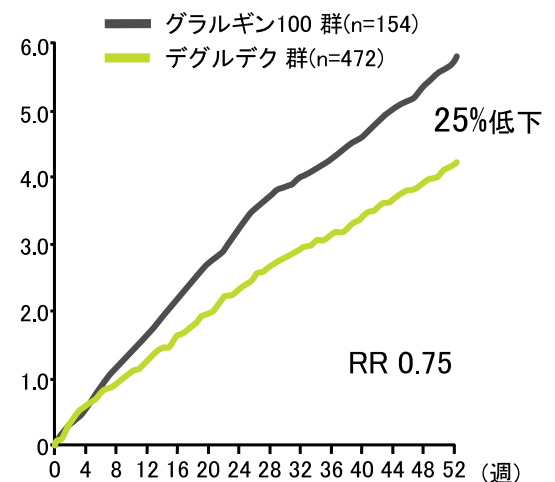
持効型インスリンにおける夜間低血糖頻度の減少

高齢者では、必ずしも当てはまらない場合がある

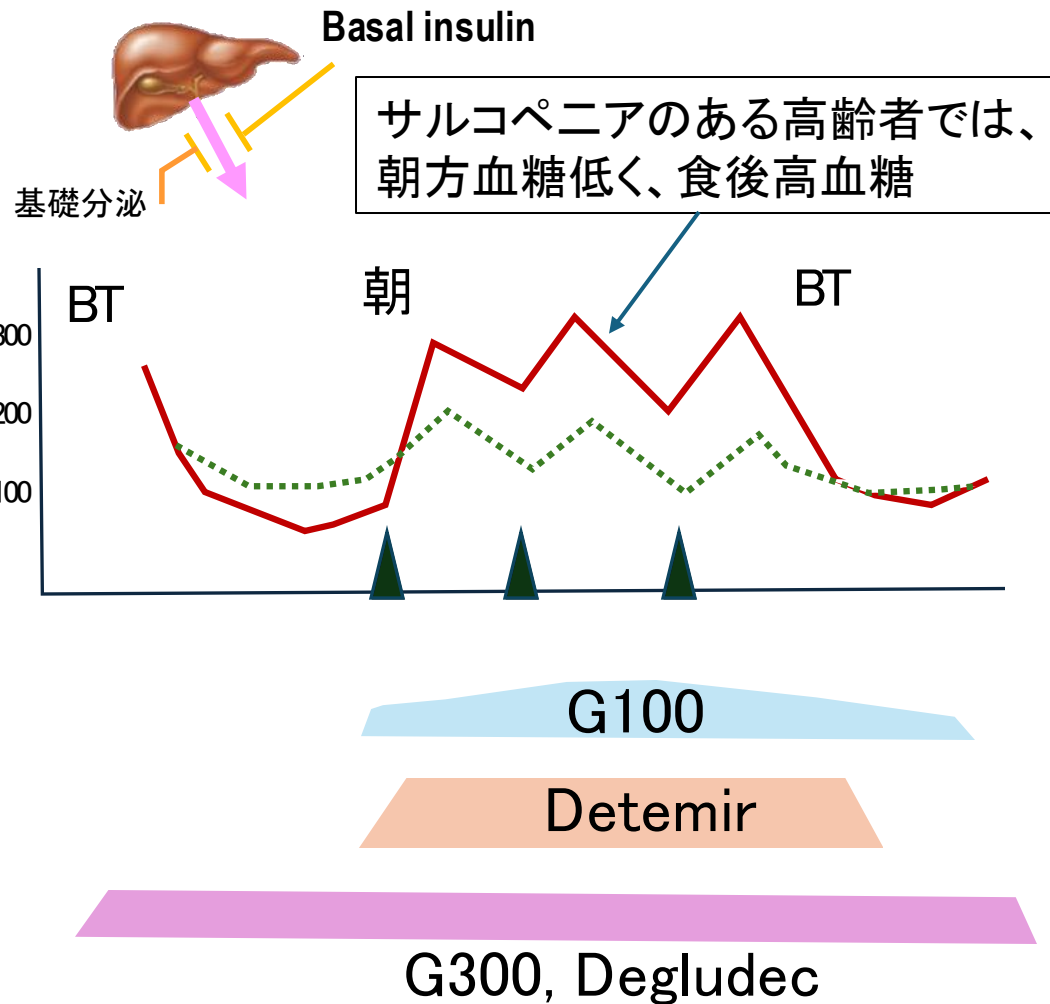


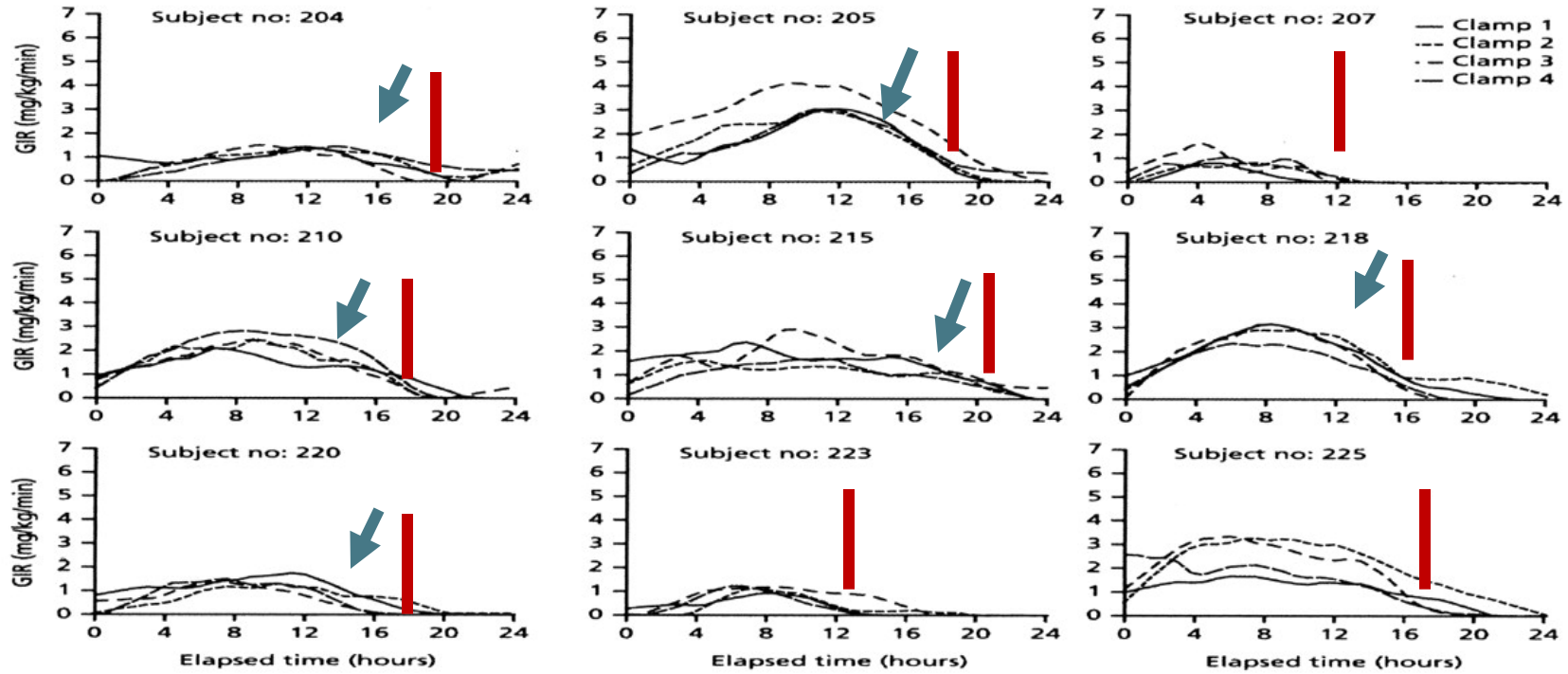
Yuki-Jarvinen et al. <60mg/dL
Diabetes Obes Metab, 2015

患者あたりの低血糖発現件数



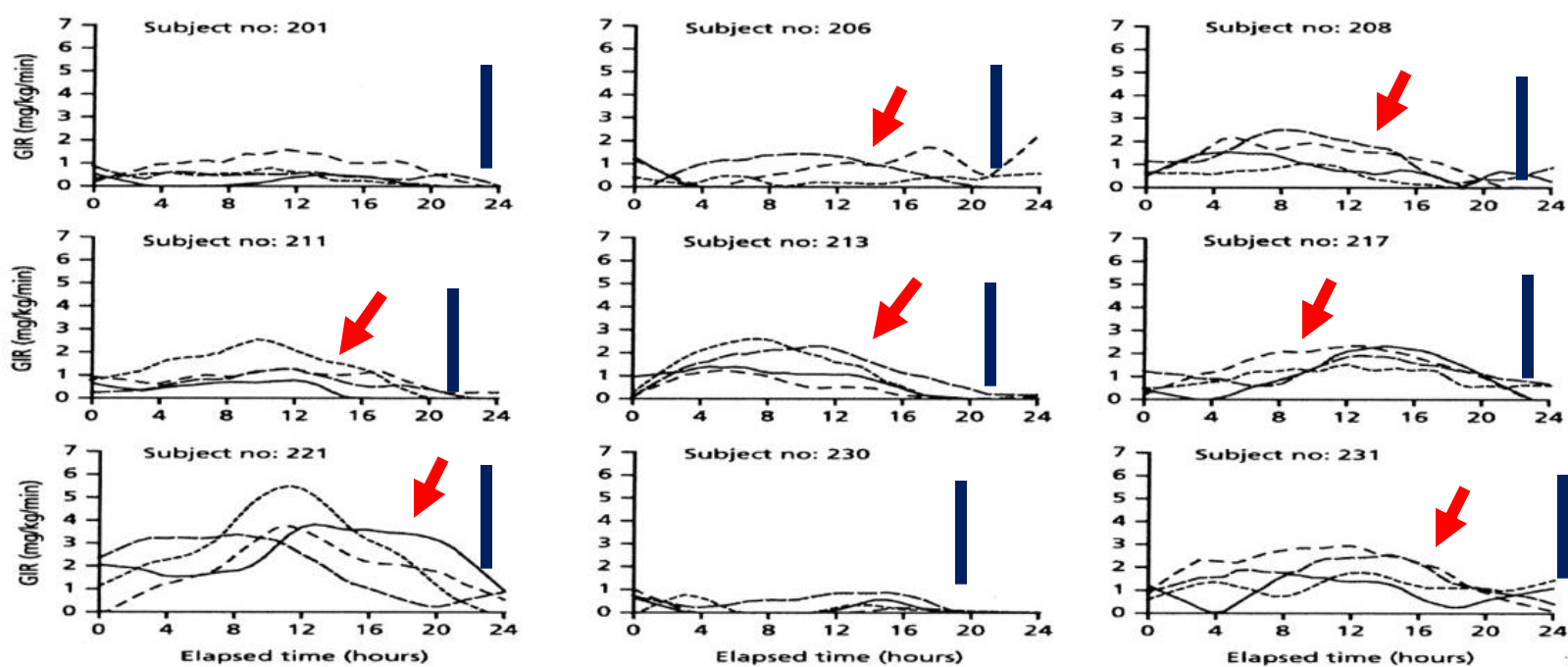
Ratner RE et al. <56mg/dL
Diabetes Obes Metab, 2013



A

Detemir
レベミル®

持続時間:短
日差変動少ない

C

glargine100

持続時間:長
日差変動大きい

Heise T et al.
Diabetes, 53,2004

【症例】70歳男性 膵臓全摘後

X-32年に2型DM指摘され、SU治療
 X-15年からインスリン導入 BOTで治療
 X-1年10月 膵CA疑いで膵全摘
 (限局性IgG4関連自己免疫性膵炎)

網膜症(-)
 腎症 CKDG3aA2
 末梢神経障害(-)

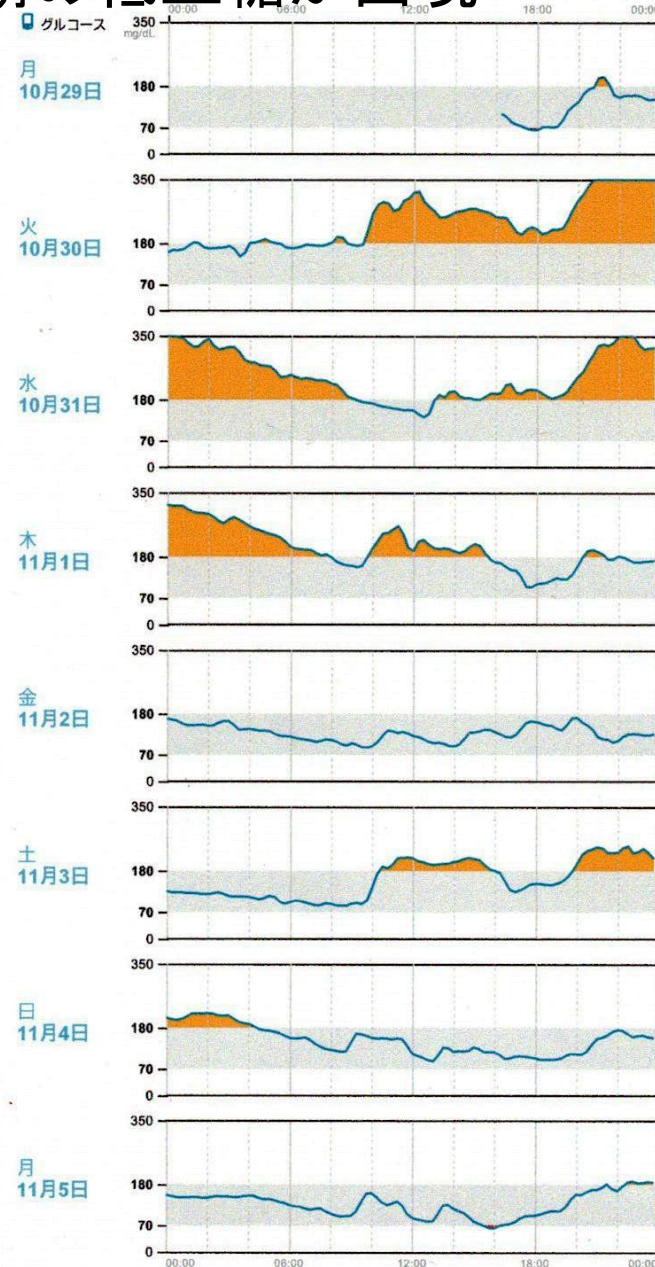
入院前 HbA1c6%台を維持
 Q6-2-4
 デグルデク7U(BT) → 入院中10U

↓ 膵全摘オペ

退院時インスリン指示

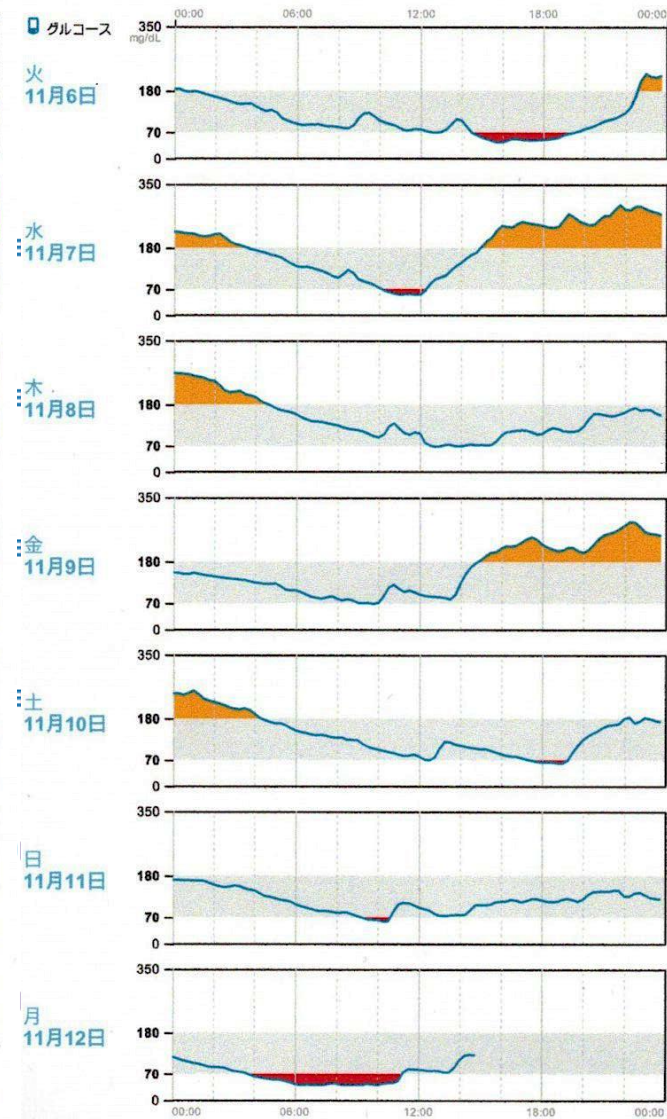
Q6-2-4
 デグルデク7U(BT) 朝方の低血糖あり

Confidential - Sensitive → 朝の低血糖が出現



日内グルコースサマリー

2018年10月29日 - 2018年11月12日 (15日)



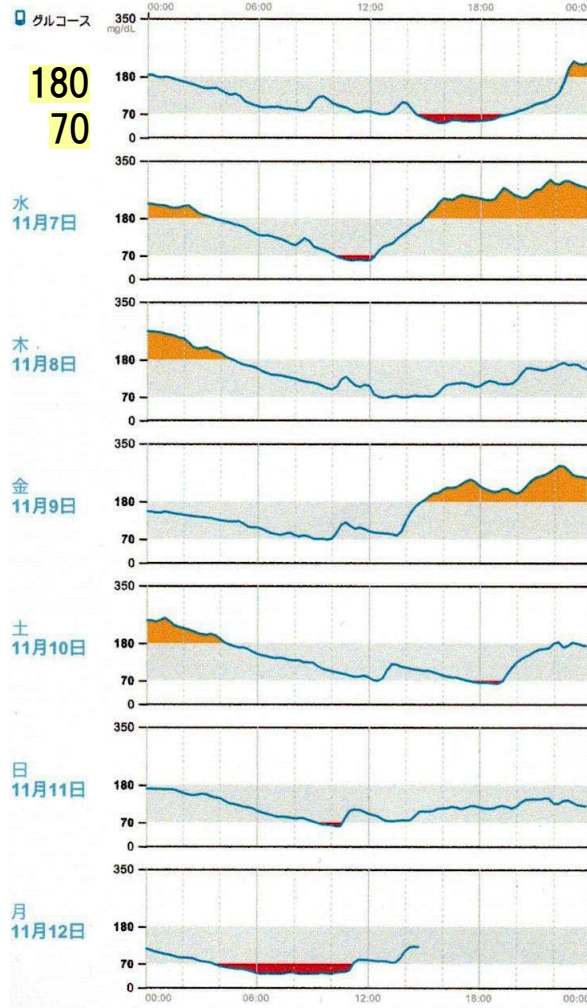
2018年10月29日 - 2018年11月12日

glucagon作用不足による？

DegやGXR→朝のレベミルへ変更で解決

グルカゴン作用の欠如が関与？

2019年11月4日～2019年11月14日 (10日)

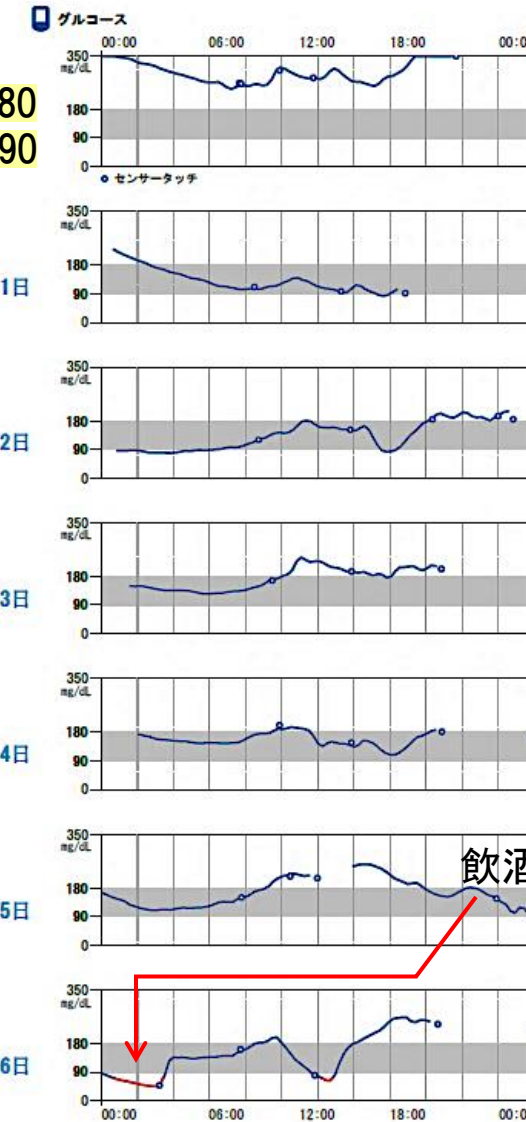


食事: 少しずつ増えている
脂肪が取れない
蛋白はしっかり ご飯も増やしてOK

退院時インスリン指示

Q6-2-4

デグルデク7U(BT)→GXRへ8U(BT)11/19



Q4-4-4



デテミル朝8Uへ切り替えて
朝の低血糖無くなった

Take-home message

- ① 認知症合併高齢糖尿病患者(2型)では、週1 GLP-RA注射と持効型インスリンの使用が、病態的には優れた方法と考えられる。投与の方法は、本人の自己管理能力(自己注射、血糖測定など)、サポート体制に応じて選択していく。
- ② 認知症患者では、現時点で本人に自己管理能力の何が残されているのか、今後の見通しも含めて評価し、それに対応した方法やサポート体制を考えていく必要がある。本人の自己管理能力の評価に、短期間の入院も有効である。ただし、長期入院は認知機能低下を助長するため、避けるべきである。
- ③ 自己インスリン枯渇T1DMであっても、病状の進行により、シンプルなインスリン注射(1回注/日)を選択することが可能である。
- ④ リブレによる日内変動の観察は、在宅での低血糖予防、高血糖の持続を防ぎ、的確なインスリン選択に有効かつ重要な手段である。