

エクステンション・プログラム

第45回 城西大学薬学部生涯教育講座

平成22年10月16日（土）

午後2時00分～午後7時00分

主催：城西大学 国際学術文化振興センター（JICPAS）
城西大学 生涯教育センター
城西大学 薬学部
城西国際大学 薬学部
共催：財団法人 日本薬剤師研修センター
城西大学 同窓会・薬友会
協賛：社団法人 日本薬学会
社団法人 埼玉県薬剤師会
社団法人 埼玉県病院薬剤師会
社団法人 日本女性薬剤師会
後援：城西大学 父母後援会
城西大学 薬学協力会

目 次

「生活習慣病の薬物治療—糖尿病—」

1. 「糖尿病療養指導の現場から」・・・・・・・・・・ 3

日本糖尿病療養指導士・薬剤師

辻村 朱美

2. 「2型糖尿病における脂質異常症の管理」・・・・ 15

城西大学 薬学部

教授 中島 啓

第 45 回城西大学薬学部生涯教育講座

糖尿病療養指導の現場から

日本糖尿病療養指導士・薬剤師

辻村 朱美

生活習慣病の薬物療法 —糖尿病—

糖尿病療養指導の現場から

日本糖尿病療養指導士・薬剤師 辻村朱美

生活習慣病としての糖尿病治療と、薬剤師の糖尿病療養指導における役割

最近、多くの研究からインスリン分泌、抵抗性、細小血管及び大血管合併症の発展・進展機序等、糖尿病の病態がより解明されてきました。また、超速効型インスリン製剤、持効型溶解インスリン製剤、混合型インスリン製剤、DPP-4阻害剤やGLP-1アナログ、など新しい糖尿病治療薬が発売され、患者の病態や生活パターンに応じて、きめ細やかなアプローチが可能となりました。注入器も種類が増え、患者の手技操作、能力に応じて選択も可能となりました。

薬剤師は、薬物療法が、安全に、適正におこなわれ、継続できるよう、窓口での服薬指導、入院での薬剤管理指導業務を通じ、サポートしていくこととなります。

糖尿病患者の年齢や生活環境は個々に異なります。多くの糖尿病患者は高血圧、高脂血症等の既往があり、沢山の薬を服薬していますが、コンプライアンスはまちまちであるのが現実です。

急性疾患と異なり、慢性疾患では患者の気持ちを理解することが治療の出発点となります。糖尿病の治療として、食事療法、運動療法、薬物療法があることはよく知られていることですが、もっとも大切な治療法は関係性の構築、つまりコミュニケーションであると考えます。積極的傾聴と共感により患者が心を開いてはじめて我々の話に耳を傾ける状態となるからです。たとえ血糖コントロールが悪くても支援してくれる治療者（支援者）がいれば、安心して受診でき、治療の継続へとつながります。

糖尿病療養指導の現場から、現在の薬物療法、患者に伝えたいこと、伝えなければならぬこと、そして患者コミュニケーションについてお話ししたいと思います。

第45回城西大学薬学部生涯教育講座

生活習慣病の薬物療法 —糖尿病—

糖尿病療養指導の現場から

2010年10月16日
日本糖尿病療養指導士・薬剤師
辻村 朱美

- I 糖尿病とは
- II 糖尿病の診断・検査
- III 糖尿病治療の流れ
- IV 糖尿病の合併症
- V 薬物療法①経口薬療法
薬物療法②インスリン療法
薬物療法③インクレチン関連薬
- VI 糖尿病治療における注意①低血糖
糖尿病治療における注意②シックデイ
- VII 患者教育
- VIII 糖尿病療養指導士
- IX 参考

I 糖尿病とは

糖尿病の定義

糖尿病とは

「インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を
主徴とする代謝症候群」

である。

日本糖尿病学会 編: 糖尿病治療ガイド2008-2009, p.8, 2008より作成

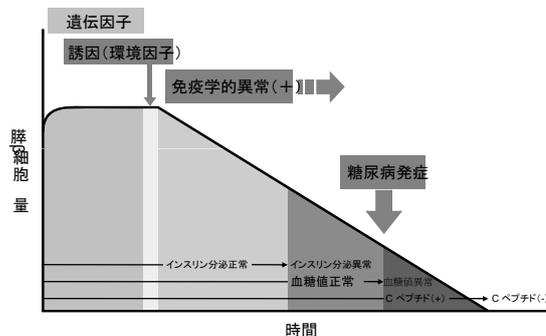
糖尿病における成因(発症機序)と病態(病期)の概念

病態 (病期)	正常血糖		高血糖	
	正常領域	境界領域	インスリン 非依存状態	インスリン 依存状態
成因 (機序)			インスリン 不要	高血糖は正 に必要 生存に必要
1型				
2型				
その他特定の型				
妊娠糖尿病				

右向きの矢印は糖代謝異常の悪化を表している。実線と破線はいずれも糖尿病であるが、破線は頻度の少ないことを示している。左向きの矢印は糖代謝異常の改善を表している。糖尿病を発症した場合、糖代謝が改善しても糖尿病とみなして扱うことから、右向き矢印は境界領域でも実線で示してあるが、正常領域まで改善することは少ないので破線となっている。たとえば2型糖尿病でも、感染時にケトアシドーシス(p.116-117参照)になり、一時的にインスリン依存状態となることはある。

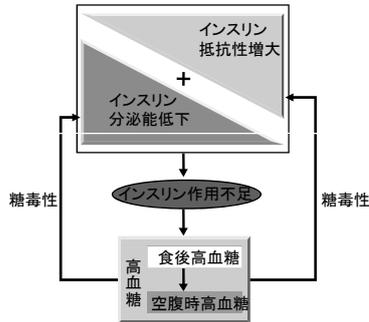
日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告, 糖尿病 42, 388, 1999

1型糖尿病の発症過程の仮説



Eisenbarth GS: N Engl J Med 314, 1360-1368, 1986より一部改変

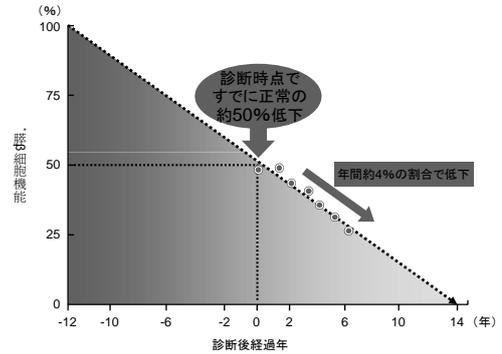
2型糖尿病の病態



日本糖尿病学会 編 糖尿病治療ガイド2008-2009, p.29, 2008

7

2型糖尿病における膵β細胞機能障害の進行



* の膵β細胞機能はHOMA-β (p.42-43参照) UKPDS16: Diabetes 44, 1249-1258, 1995より改変

8

II 糖尿病の診断・検査

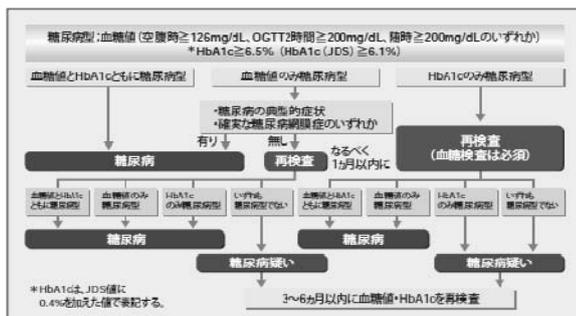
空腹時血糖値および75g経口糖負荷試験 (OGTT) 2時間値の判定基準 (静脈血糖値、mg/dL、カッコ内はmmol/L)

	正常域	糖尿病域
空腹時値	<110 (6.1)	≥126 (7.0)
75gOGTT 2時間値	<140 (7.8)	≥200 (11.1)
75gOGTTの判定	両者を満たすものを正常型とする。	いずれかを満たすものを糖尿病型とする。
	正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とする。	

* 随時血糖値 ≥ 200mg/dL (≥ 11.1mmol/L) および HbA1c ≥ 6.5% (HbA1c (JDS) ≥ 6.1%) の場合も糖尿病型とみなす

正常型であっても、1時間値が180mg/dL (10.0mmol/L) 以上の場合には、180mg/dL未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いので、境界型に準じた取り扱い(経過観察など)が必要である。

糖尿病の臨床診断のフローチャート



75g経口糖負荷試験 (OGTT) が推奨される場合

(1) 強く推奨される場合 (現在糖尿病の疑いが否定できないグループ)

- 空腹時血糖値が110~125mg/dLのもの
- 随時血糖値が140~199mg/dLのもの
- HbA1cが6.0~6.4% (HbA1c (JDS) が5.6~6.0%) のもの (明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く)

(2) 行うことが望ましい場合 (糖尿病でなくとも将来糖尿病の発症リスクが高いグループ: 高血圧・脂質異常症など動脈硬化のリスクを持つものは特に旅行が望ましい)

- 空腹時血糖値が100~129mg/dLのもの
- HbA1cが6.0~6.4% (HbA1c (JDS) が5.2~5.6%) のもの
- 上記を満たさなくても、濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの

Ⅲ 糖尿病治療の流れ

糖尿病治療の目標

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

糖尿病細小血管合併症(網膜症、腎症、神経障害)および
動脈硬化性疾患(虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症)の
発症、進展の阻止

血糖、体重、血圧、血清脂質の
良好なコントロール状態の維持

血糖コントロール指標と評価

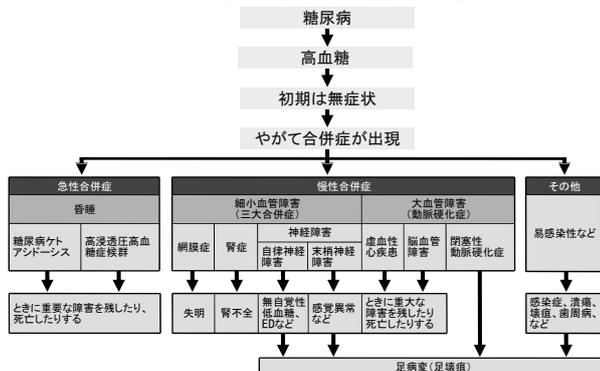
コントロールの評価とその範囲

指標	優	良	不十分	可	不良	不可
HbA1c値(%)	5.8未満	5.8~6.5未満	6.5~7.0未満	7.0~8.0未満		8.0以上
空腹時血糖値(mg/dL)	80~110未満	110~130未満	130~160未満			160以上
食後2時間血糖値(mg/dL)	80~140未満	140~180未満	180~220未満			220以上

「優」は、耐糖能正常者の上限値に基づいて選択されている。
「良」は、細小血管障害の発症予防・進行抑制のための基準値として選択されている。
「可」は、治療の徹底により「良」以上に向けての改善努力をすべき領域である。可の中でも7.0%未満を比較的コントロールのよい「不十分」とし、7.0%以上を「不良」とした。
「不可」は、細小血管障害への進行の危険が大きい状態であり、次の対策をとる必要がある領域である。

Ⅳ 糖尿病の合併症

糖尿病の合併症の分類



急性合併症の分類

- 低血糖
- 糖尿病性ケトアシドーシス(DKB)
- 高血糖高浸透圧症候群

慢性合併症の分類

血管性合併症

分類	合併症	特徴
細小血管障害 (三大合併症)	●網膜症 ●腎症 ●神経障害	糖尿病に特異的
大血管障害 (動脈硬化症)	●虚血性心疾患 ●脳血管障害 ●閉塞性動脈硬化症	糖尿病に特異的でない

その他の合併症

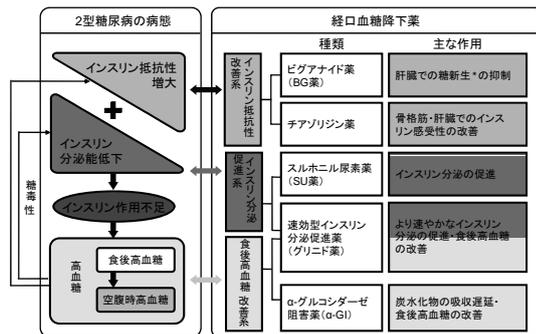
- 糖尿病足病変……………神経障害や血管障害を伴う
下肢の感染症、潰瘍、壊疽
- 網膜症以外の眼合併症……………白内障など
- 皮膚合併症……………糖尿病黄色症など
- 歯・口腔合併症……………歯周病

医療情報科学研究所 編・病気がみえるvol.3 糖尿病・代謝・内分泌第2版, p.48, 2008より一部改変

19

V 薬物療法①経口薬療法

病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



* 糖新生についてはp.150参照。

日本糖尿病学会 編・糖尿病治療ガイド2008-2009, p.29, 2008

21

V 薬物療法②インスリン療法

糖尿病における成因(発症機序)と病態(病期)の概念



日本糖尿病学会糖尿病診断基準検討委員会・糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告, 糖尿病 42, 388, 1999

23

インスリン製剤 インスリン作用時間による分類

分類	作用動態(模式図) ¹⁾	作用発現時間 ²⁾	作用持続時間 ²⁾	役割 ³⁾
超速効型		15分以内*2	3 ~ 5時間	インスリン追加分泌の代替
速効型		約30分	約5 ~ 8時間	インスリン追加分泌の代替
中間型		約1 ~ 3時間	18 ~ 24時間	インスリン基礎分泌の代替
混合型(二相性)*1		混合されたそれぞれの作用発現時間	中間型インスリンとほぼ同じ	インスリン基礎分泌・追加分泌の両方を代替
持効型溶解		約1 ~ 2時間	約24時間	インスリン基礎分泌の代替

*1 ノボラビッド30ミックスは二相性とも呼ばれる *2 ヒューマログ注は15分以内、ノボラビッド注は10~20分

1) 日本糖尿病学会 編: 糖尿病治療の手びき(改訂第54版), p.49, 2006

2) 日本糖尿病学会 編: 糖尿病治療ガイド2008-2009, p.51-52, 2008

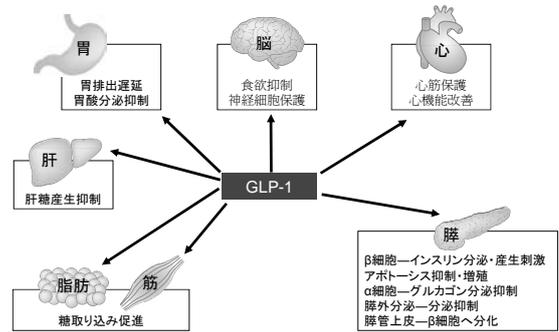
3) 医療情報科学研究所 編・病気がみえるvol.3 糖尿病・代謝・内分泌第2版, p.36, 2008より作成

24

V 薬物療法③インクレチン関連薬

25

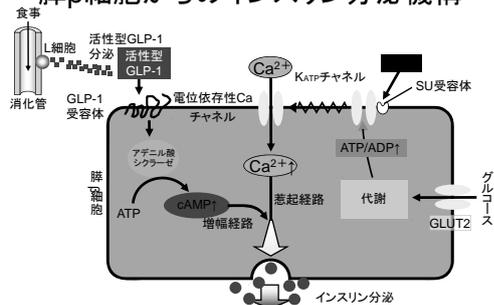
GLP-1の作用



西澤誠: Progress in Medicine 28 (8), 1865-1869, 2008より一部改変

26

GLP-1による膵β細胞からのインスリン分泌機構



SU薬は、膵β細胞内のATP感受性Kチャンネルを閉じ、Ca濃度を上昇させることによってインスリン分泌を促進する。一方、GLP-1は、GLP-1受容体に作用し、細胞内cAMP濃度を上昇させ、インスリンの開口放出の効率を高めることによりインスリン分泌を増強する。GLP-1の作用は血糖依存的であり、高血糖時にはインスリン分泌を増強するが、血糖正常化に伴いインスリン分泌促進作用は減弱することが、低血糖を助長しないと考えられている (SU薬の詳しい作用機序は、p.60参照)。

27

VI 糖尿病治療における注意

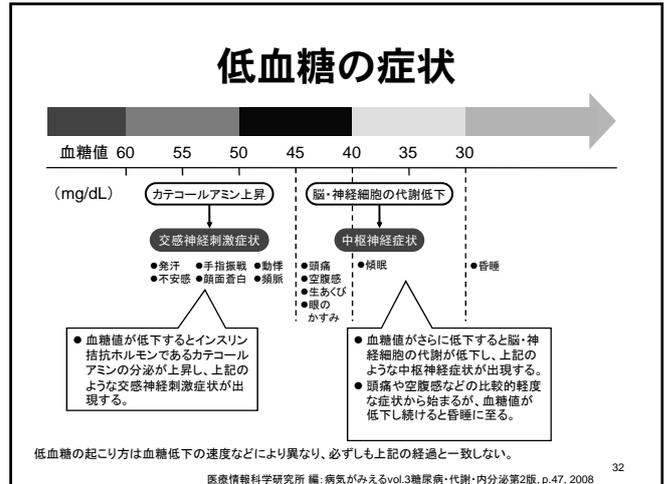
28

ハイリスク薬の情報提供加算

●糖尿病剤

- 患者に対する処方内容(薬剤名、用法・用量等)の確認
- 低血糖および低血糖状態出現時の対処法の指導
- 低血糖出現時(他の糖尿病薬との併用や高齢者、服用量や服用時間の誤り、食事摂取をしなかった場合)等に注意し、ブドウ糖携帯の指導
- 服用時間の確認、服用忘れ時の対処法についての指導
- Sick Day時の対処方法についての指導
- 可能である場合、グリコヘモグロビンA1cや血糖値の測定結果等による知医療経過の確認

① 低血糖



特に注意が必要な低血糖

無自覚性低血糖

自律神経障害のために交感神経刺激症状が欠如する場合や、くりかえし低血糖を経験している場合には、低血糖の前兆がないまま昏睡に至ることがあるため注意が必要。

高齢者は認知症と間違われやすい！

高齢者の低血糖による異常行動は、認知症と間違われやすいので要注意。

家庭での低血糖時の対応

1) 経口摂取が可能な場合

ブドウ糖5～10gまたはブドウ糖を含む飲料150～200mlを摂取させる。(砂糖なら2倍量。)
15分後、低血糖がなお持続するようなら再度同一量を飲ませる。

2) 経口摂取が不可能な場合

ブドウ糖や砂糖を口唇と歯肉の間に塗りつける。
また、グルカゴンがあれば1アバイアル(1mg)を家族が注射し直ちに主治医と連絡をとり、医療機関に運ぶ。

すべての意識障害は、低血糖の否定から！

- 簡易血糖測定器では極端時間で、簡便に、血糖を測定できる。(測定時間5～10秒)
- すべての意識障害患者では、必ず、簡易血糖測定器で血糖を測定すること。(そして、診療録に記載すること。)
- 簡単に測れる = 測らなかった言い訳ができない

入院が必要な低血糖

- SU薬に伴う低血糖
- インスリン(得に作用時間が長いもの)が大量に投与された低血糖
- 腎機能が低下
- アルコールを多飲
- 高齢者

薬物による低血糖

薬剤分類	主な商品名
サリチル酸	アスピリン
ワルファリンカリウム	ワーファリン
降圧薬 (β遮断薬、ACEI、ARB)	メインテート、レニベース、ディオバン プロプレス、ニューロタン、ミカルディス
ジソピラミド	リスモダン
プロベネシド	ベネシッド
アロプリノール	ザイロリック
ガチフロキサシン (その他のニューキノロン系薬)	ガチフロ

空腹時低血糖

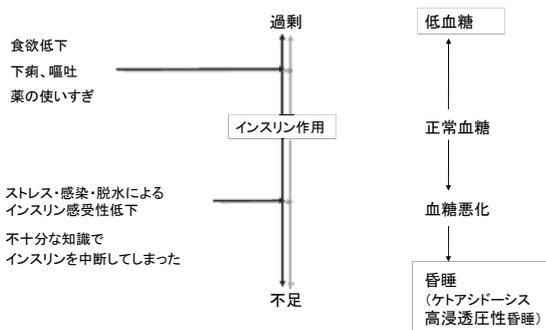
- ・ インスリノーマ
- ・ 隣外腫瘍(肝癌、腎癌、肉腫、線維腫など)
- ・ IGF(インスリン様成長因子) - II 産生腫瘍
- ・ 下垂体前葉機能低下症
- ・ 副腎皮質機能低下症(アジソン病)
- ・ 肝障害(肝硬変)
- ・ 重症腎不全
- ・ 低栄養(アルコール中毒など)

食後性低血糖

- ・ 消化管性
 - 一胃摘出後、摂食反応性などの
食事性高インスリン血症に伴うもの
- ・ 特発性
 - 一境界型あるいは軽症2型糖尿病における
反応性低血糖

② Sick day

シックデイでおこりえること



なにを理解する必要があるか

- #1: シックデイとは
- #2: シックデイに関する指導
- シックデイになるとどうなるか
 - 自己チェックすべきこと(何を報告すべきか)
 - 食事と水分の摂取方法、その他生活上の注意点
 - 薬物投与量調節のアウトライン
- #3: 特殊な例

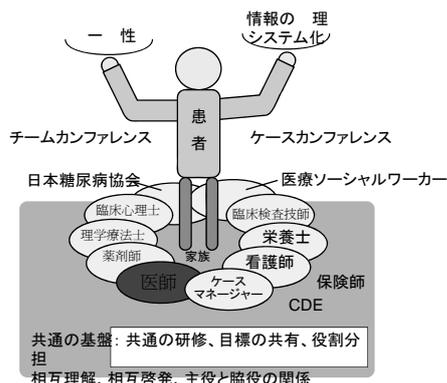
初めての医療機関を 緊急受診する時に必要な情報

1. 糖尿病手帳(糖尿病を管理している医療機関、主治医)
2. 糖尿病罹病機関と合併症の有無
3. 糖尿病の治療内容と治療薬の種類、量
4. 糖尿病以外の治療薬の種類、量
5. 最近の血糖コントロール状況

VII 患者教育

44

糖尿病教育チーム



45

原 他 編: 糖尿病学 基礎と臨床, 5 5 清 887-891, 2007より一部改変

エンパワーメントによる変化

	従来の診療	エンパワーメントの結果
受診	受身、風評 「ストレスをもって」来院	積極的、情報に基づいて 自分の意見をもって相談
主訴	抽象的な愁訴	具体的(情報の提供)
治療	結果のみ(すべて医師に依 存)	プロセスを重視 (情報と教育による選択能 力)
医療側の態度	同情 何を言うか	どう説明するか

The patient is his own
nurse,
Doctor is assistant and
chemist.
Dr. joslin (1924)

VIII 糖尿病療養指導士(CDEJ)

48

日本糖尿病療養指導士

(CDEJ ; Certified Diabetes Educator of Japan)

「糖尿病とその療養指導に幅広い専門知識を持ち、患者の生活を理解し、適切な自己管理ができるように援助する役割をもつ看護師、管理栄養士、薬剤師、臨床検査技師、理学療法士に与えられる資格」

糖尿病療養指導士チームのメンバーの役割分担(例)

療養指導項目	医師	看護師 准看護師	管理栄養士 栄養士	薬剤師	臨床検査技師	理学療法士
継続自己管理の意識づけ	○	○	○	○	○	○
食事療法	○		○			
栄養管理と評価			○			
服立、調理等の理論と実践			○			
運動療法	○	○	○			○
インスリン自己注射	○	○				
服薬指導	○			○		
血糖自己管理	○	○			○	
生活指導	○	○	○			○
療養指導の計画づくり	○	○	○	○	○	○
栄養指導の評価	○	○	○	○	○	○

IX 参考

おすすめのウェブサイトと参考書

日経メディカル・オンライン (<http://medical.nikkeibp.co.jp>)
連載:【臨床講座】誰にも聞けない糖尿病の基礎

Minds (<http://minds/jcphc.or.jp/>)
各種診療ガイドラインが掲載(糖尿病もあり)

SDM研究会 (<http://www.sdmj.ne.jp/>) 2008年版
臨床病期に応じた糖尿病治療マニュアル

「糖尿病治療ガイド 2008 - 2009」
日本糖尿病学会編 文光堂 700円

「日本糖尿病療養指導士受験ガイドブック 2009」
日本糖尿病療養指導士認定機構編 メジカルビュー社 2500円

第 45 回城西大学薬学部生涯教育講座

2 型糖尿病における脂質異常症の管理

城西大学 薬学部 教授

中島 啓

2 型糖尿病における脂質異常症の管理

城西大学 薬学部 医療栄養学科
臨床栄養学 中島 啓

2 型糖尿病は本邦だけでなく諸外国でも増加しています。2 型糖尿病は生活の質を損ねる 3 大合併症と、生命予後に関わる大血管症を引き起こします。その原因はいくつかありますが、儉約遺伝子を背景に持つ内臓肥満が強く関与していることは確かであり、メタボリックシンドロームと表裏一体の関係にあります。しかし、ご存知のように日本人はインスリンの分泌能力が低く、“肥満”ではない BMI 24kg/m² 付近の人でも糖尿病を発症します。

2 型糖尿病やメタボリックシンドロームに伴う脂質異常症は、通常の脂質基準値で判定すると、中性脂肪、高比重リポタンパクーコレステロールの異常（高 TG - 低 HDL-C）をきたしやすく、低比重リポタンパクーコレステロール（LDL-C）は正常かやや高値です。しかし、質の異常が LDL と HDL に起きていて、これが病態の悪化に大きく関与しています。本邦の教科書によれば、最初に着手すべきは、高 TG - 低 HDL-C と思いたくなりますが、実は最初に着手すべきは LDL-C であるべきと考えられます。この考え方は米国心臓病学会が 5 年以上も前から声明しており、近年国際的に普及しつつあります。その理由は何なのか（紙面の都合上ここでは割愛させていただきます）。

HMGCoA 還元酵素阻害薬、つまり、スタチン製剤が開発されて以来、諸外国では多くの臨床試験が 2 型糖尿病に脂質異常症が合併した患者を対象に行われてきました。ストロングスタチンの登場は家族性高コレステロール血症ヘテロ型への対処も可能にし、LDL-C は前値の半分以下にまで下げることができるようになりました。しかし、ここへきて高 TG 下での LDL-C の測定値の信頼性という問題が再浮上してきました。そのため、LDL-C ではなく Non HDL-C を治療目標の指標にすべきとも考えられています。

スタチンの作用として興味深いのは、多面的効果の一つとして、将来の心血管イベントや 2 型糖尿病などと関連がある C- 反応性蛋白の血中濃度を低下させることです。この作用が、LDL-C 低下よりも心血管イベント抑制に寄与しているかどうかは

未だ不明であり、さらなる検討が必要と考えられます。

スタチンを投与しても残る高 TG - 低 HDL-C という Residual Risk (残余リスク) にどう対処するかは今後さらに検討すべき課題ですが、少なくとも安易にフィブラート系薬剤などを重複投与することは避けるべきだというエビデンスが散見されはじめています。それは単に、筋炎などの副作用や医療費高騰を懸念するのではなく、将来の心血管疾患 Primary あるいは Secondary endpoint の改善につながらない可能性があるからです。Residual Risk に対してはライフスタイルインターベンションを中心にテーラーメイド治療が必要となるのではないのでしょうか。また、今後日本では、“治療の優先順位” という考えも不可欠になると思われます。残念ながら、日本では糖尿病における脂質異常症を調べた大規模臨床試験のデータはありません。進行中のものがいくつかあり、その結果が待たれるところです。

人類に課された命題とも言える 2 型糖尿病やメタボリックシンドロームは、日々の食事や運動、職業 (シフト勤務など)、家庭環境などに深く根ざしており容易に変えられません。各医療職が参加し、ライフスタイルインターベンションと薬物治療の役割を再考するとともに、治療目標を各病態で明確にし、優先順位などを考慮する必要があると考えられます。

2型糖尿病における脂質異常症の管理



城西大学薬学部 医療栄養学科
臨床栄養学講座
中島 啓

1

メニュー

- ・糖尿病の新診断基準
- ・2型糖尿病の合併症・病態
(大血管障害・3大合併症・脂質異常症の病態)
- ・合併した脂質異常症の診断における問題
- ・合併した脂質異常症の治療方針
- ・スタチン投与後の残余リスクをいかにするか

2

初回検査

- (1) 空腹時血糖値126mg/dL以上、
- (2) 75g糖負荷試験で2時間値200mg/dL以上、
- (3) 随時血糖値200mg/dL以上、
- (4) HbA1c値がNGSP値で6.5%以上 (JDS値では6.1%以上)

上記のいずれかを満たした場合は「糖尿病型」と判定

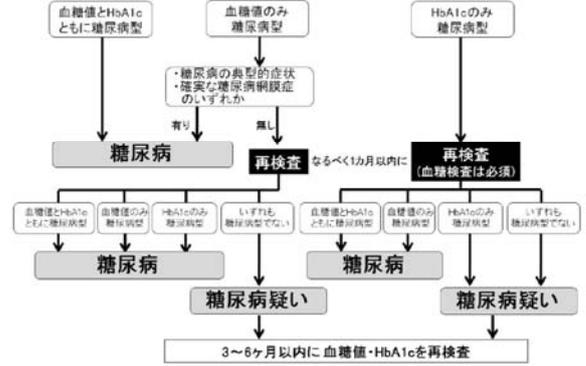
血糖値とHbA1c
を同時に測定し、
双方の結果が「糖尿
病型」なら糖尿病
と診断する。

別の日に再検査し、再び「糖尿病型」が確認されれば、
糖尿病と診断する。

HbA1cの反復検査だけでは糖尿病と診断しない。

糖尿病の臨床診断のフローチャート

糖尿病型: 血糖値(空腹時 ≥ 126 mg/dL, OGTT2時間 ≥ 200 mg/dL, 随時 ≥ 200 mg/dLのいずれか)
* HbA1c $\geq 6.5\%$ (HbA1c(JDS) $\geq 6.1\%$)



糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告

要点

HbA1cが診断項目の一つとして
加えられたが、HbA1cだけでは
判断できない。

HbA1cを測定する場合、
通常血糖値も測定する
ので、初回で糖尿病と
診断される人が増える
ことが予想される。

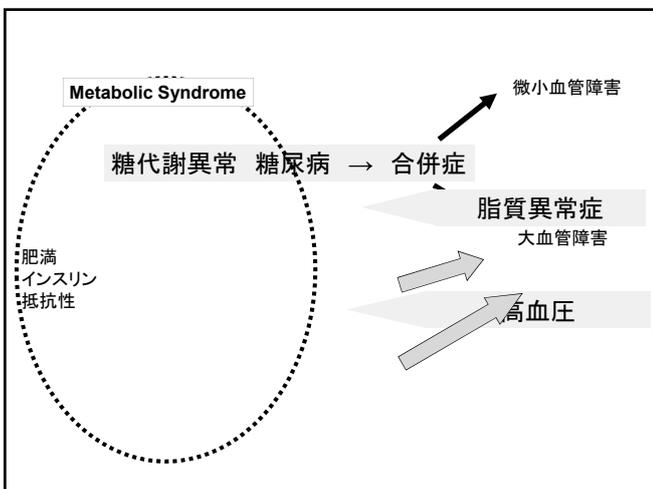
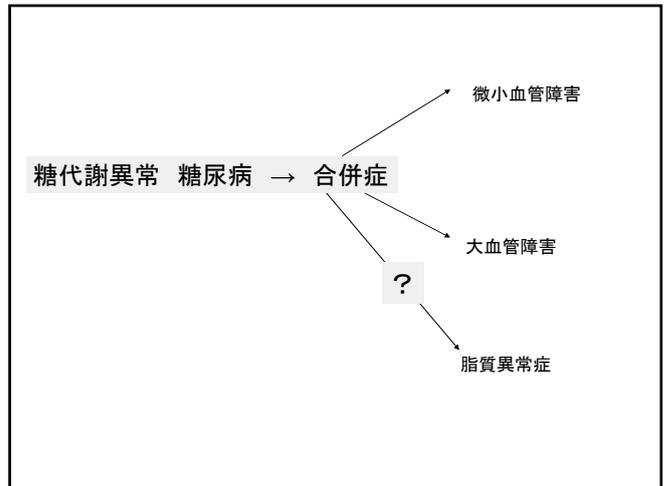
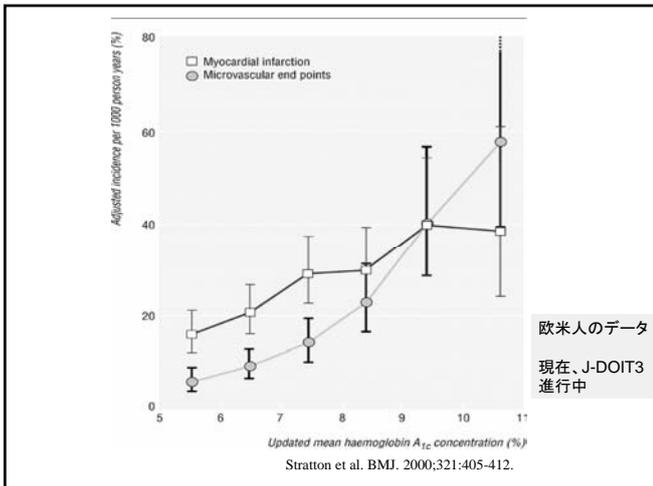
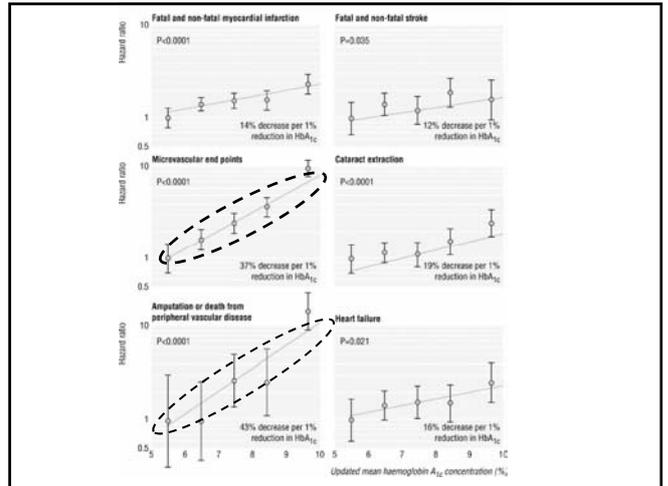
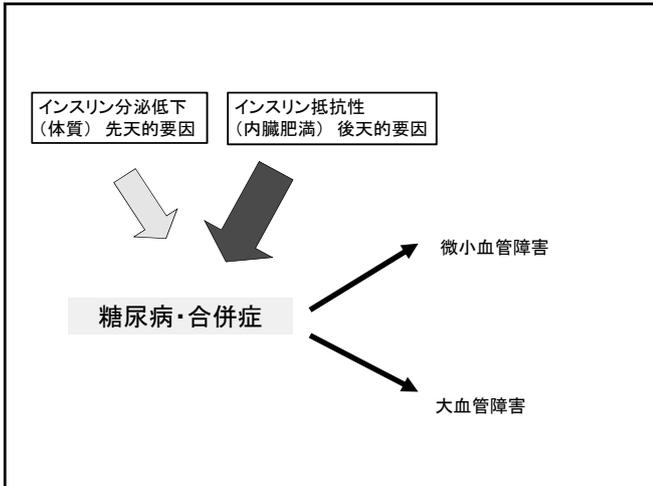
HbA1cが見かけ上低下しやすい病態

- 貧血
- 肝疾患
- 透析
- 大出血
- 輸血
- 慢性マラリア
- 異常ヘモグロビン症

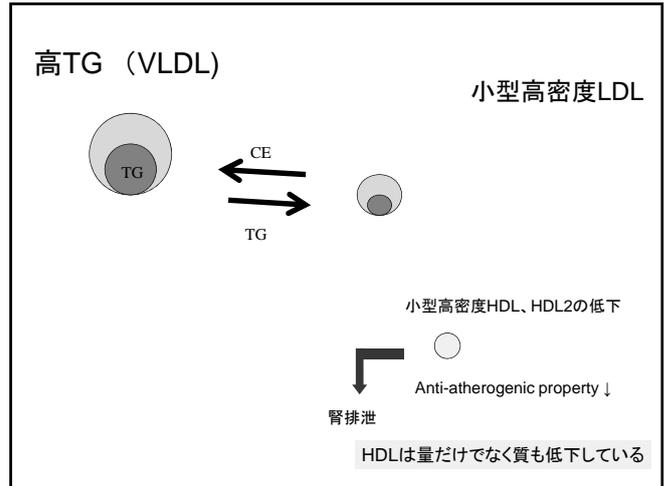
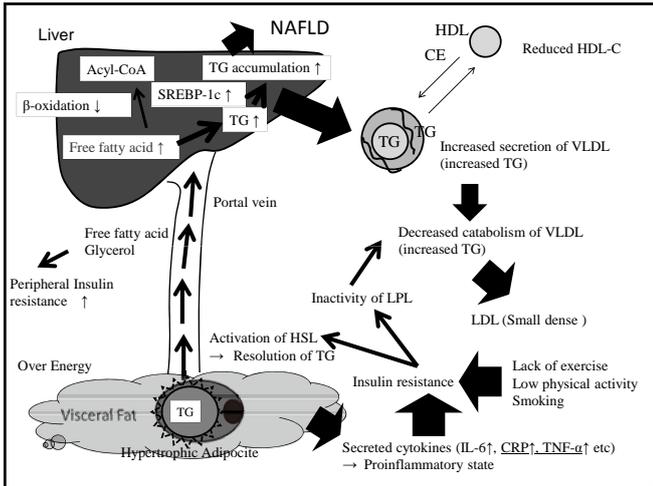
HbA1c		
JDS/JSCC Japan %	NGSP US %	IFCC mmol/mol
7.6	8.0	64
6.6	7.0	53
5.6	6.0	42
3.6	4.0	20

DCM	From DCM to IFCC
NGSP (USA)	IFCC = (10.93*NGSP) - 23.50
JDS/JSCC (Japan)	IFCC = (10.78*JDS) - 18.59
Mono-S (Sweden)	IFCC = (10.11*Mono-S) - 8.94

例えば;
IGM was determined as high FPG (≥ 5.4 mmol/l) or
high HbA1c ($\geq 5.8\%$ (NGSP); ≥ 40 mmol/mol (IFCC)).



2型糖尿病に伴いやすい脂質異常症の病態



2型糖尿病における脂質異常症の治療

治療すべき優先順位は？

糖尿病の治療、とくにLifestyle intervention

LDL	3	→	1
HDL-C	2		2 3
TG	1		

生活習慣の改善

Lifestyle intervention

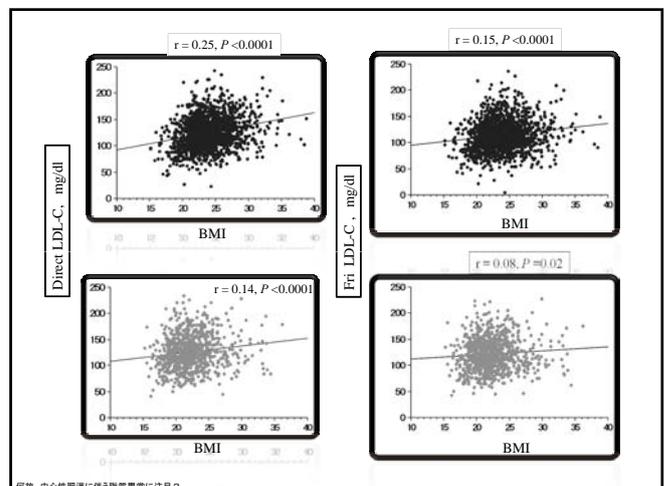
- 喫煙 → 卒煙
- 飲酒 → 制限 (TGが高値である場合、当面禁酒)
- 身体活動量 → 増加させる (運動を始める前に虚血性心疾患の除外)

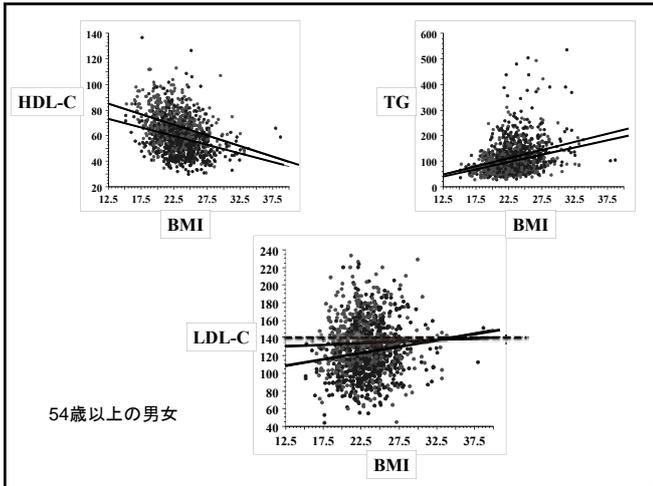
食事療法

- 飽和脂肪酸の減少
- トランス脂肪酸
- 不飽和脂肪酸の増加
- 総エネルギーの減少

脂肪制限、P/S比是正

肥満是正





リスクカテゴリー	脂質管理目標値 (mg/dL)		
	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 高リスク患者の改善を 行った後、重症心臓病 の発症を考慮する	1~2 (中リスク群)	<140	<150
二次予防 重症心臓病の改善とともに 重症心臓病を考慮する	3以上 (高リスク群)	40	<150

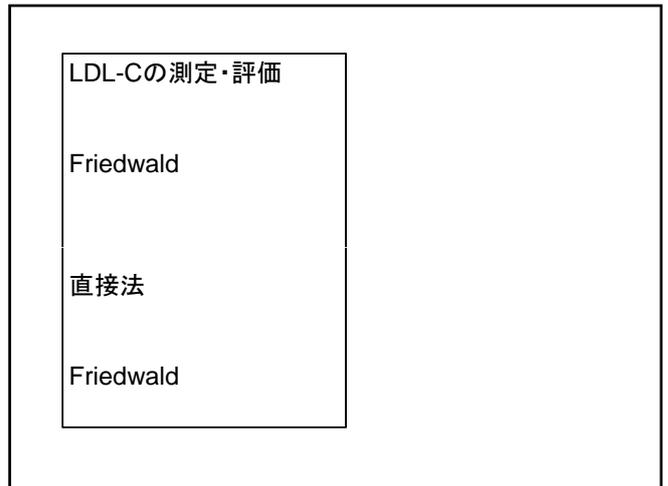
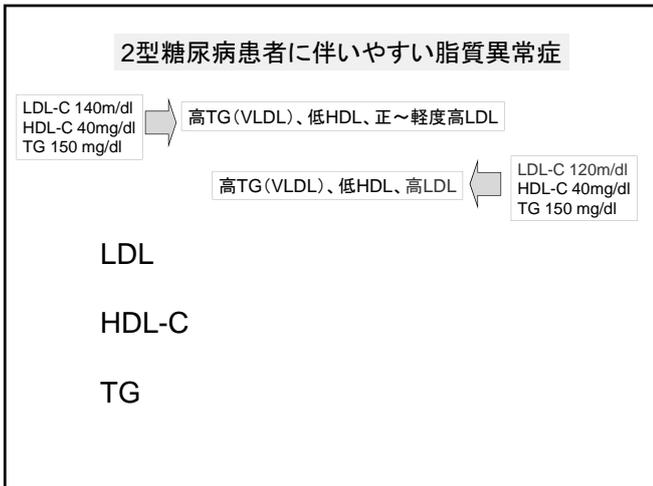
優先順位なし!

2005 American Heart Association.
Goals of Therapy LDL-C
High risk patients: <100 mg/dL (2.6 mmol/L) (for very high-risk patients in this category, optional goal <70 mg/dL)

優先順位あり!

Atherogenic dyslipidemia
Primary target: elevated LDL-C
Secondary target: elevated non-HDL-C
High-risk patients*: <120 mg/dL (optional: <100 mg/dL for very high-risk)
Moderate-risk patients†: <160 mg/dL
Lower-risk patients‡: <190 mg/dL
Tertiary target: reduced HDL-C
Mighty: <130 mg/dL (3.4 mmol/L) (for higher risk patients) in this category, optional goal is <100 mg/dL (2.6 mmol/L)
Moderate-risk patients*: <130 mg/dL (3.4 mmol/L)
Lower risk patients‡: <160 mg/dL (4.1 mmol/L)

日本動脈硬化学会ガイドライン 2007



LDL-Cの直接測定法の現状に於ける問題点

- 1、TGが高いという場合にはF式が使えないという問題点に対して直接測定法が必ずしも十分応えていない。
- 2、各キットの標準化が十分行われていない。
- 3、測定依頼者に対してどの測定原理を用いて測定した値なのかという情報が与えられていない。
- 4、各キットがどのような状態で「はずれ値」を示すのかという情報が全く与えられていない。

日本動脈硬化学会

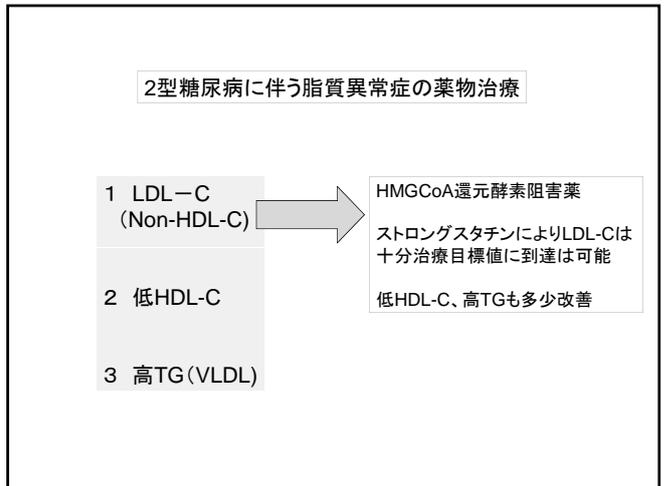
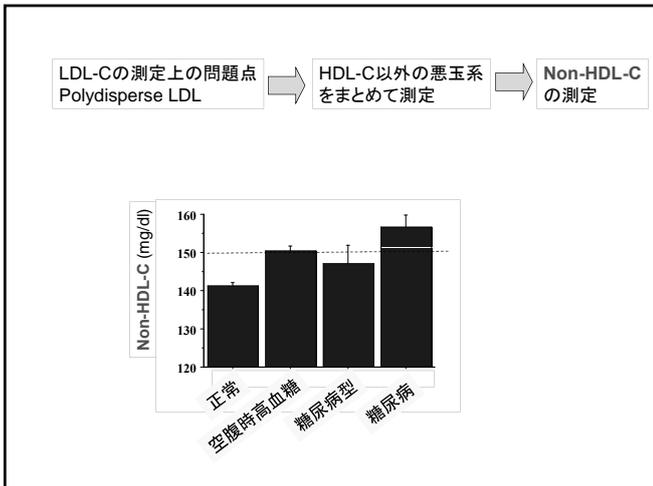
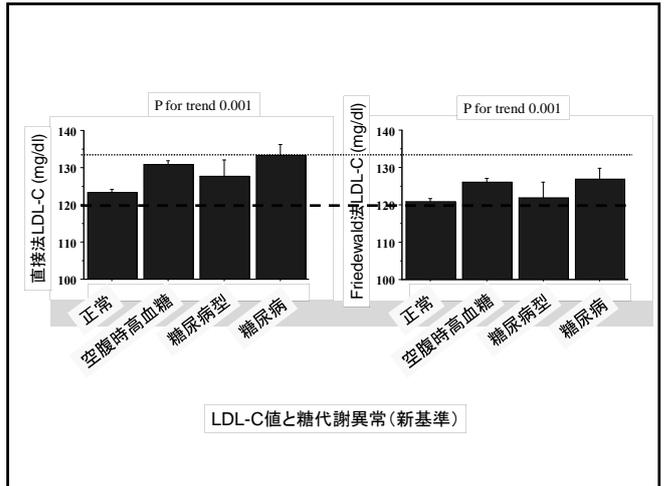
結論

- 1、LDL-Cの直接測定法については、今後標準化、さらなる精度管理ならびに情報の透明化を強く希望する。
- 2、現状では、LDL-Cは、一般診療の場ではF式で求めることを基本とする。したがって食後に来院した患者については、空腹での再診を求める。
- 3、特定健診については、TGを測定項目に加えることを強く希望する。
- 4、TGが異常高値を示す場合は、リスク管理の指標として、TC-HDL-Cで表すnon-HDL-Cを参考とする。

日本動脈硬化学会

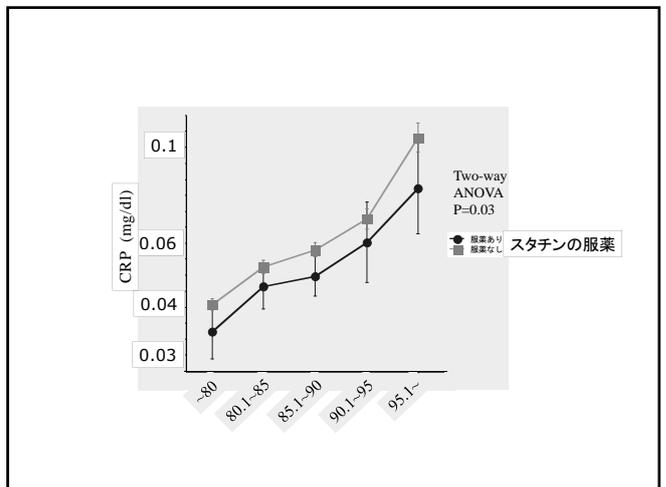
Study	Intervention	CVD outcome	RRR diabetes %
Primary prevention			
CARDS	Atorvastatin 10 mg	Acute coronary events	36
		CVA	48
Primary and secondary prevention			
HPS	Simvastatin 40 mg	Major CHD event	27
		Any major CV Event	22
ALLHAT	Pravastatin 10 mg	Major CHD event	11
ASCOT-LLA	Atorvastatin 10 mg	Major CHD event	16
		Total CV events and procedures	23
Secondary prevention			
4S	Simvastatin 10-40 mg	Total mortality	43
		Major CHD event	55
CARE	Pravastatin 40 mg	Major CHD event	13
		Expanded endpoint	25
LIPID	Pravastatin 40 mg	Major CHD event	19
		Any CV event	21

Figure 1 Effect of primary and secondary interventions for type 2 diabetics on CVD outcome.
 Notes: Copyright © 2006, American Diabetes Association. All rights reserved. Modified with permission from The American Diabetes Association from Solano RP, Goldberg RL. Lipid management from type 2 diabetes. Clin Diabetes. 2006;24(1):27-33.
 Abbreviations: 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial; ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial - Lipid Lowering Arm; RR, relative risk reduction; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CARE, Cholesterol And Recurrent Events; CHD, coronary heart disease; CV, cardiovascular; CVA, cerebrovascular accident; LIPID, Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease.

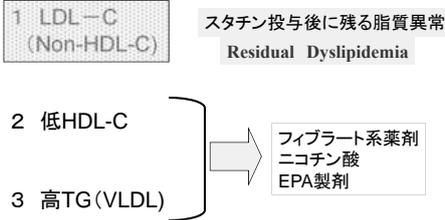


スタチン使用上の注意

- ・筋炎、横紋筋融解症、肝機能障害など
- ・糖代謝に与える影響



2型糖尿病に伴う脂質異常症の薬物治療



フィブラート系薬剤、ニコチン酸使用上の注意

フィブラート

- ・筋炎、横紋筋融解症、肝機能障害など → スタチンとの組合せにより起きやすい
- ・腎機能悪化
- ・ホモシステイン上昇

ニコチン酸

- ・顔面紅潮 (Flushing) → 海外では改良された徐放剤が市販されている。
- ・糖代謝に悪影響

30 802 men and 60 417 women, 40 to 79 years

	LDL Cholesterol Categories					
	<80	80-99	100-119	120-139	140	
Range, mg/dL	<2.06	2.06-2.57	2.58-3.09	3.10-3.61	3.62	
Range, mmol/L	1.81	2.35	2.84	3.34	4.03	
Median, mmol/L	8788	16 776	22 840	20 357	22 458	
No. of persons	Men, %	53.3	41.2	35.5	29.6	22.5
	Age, y	57.3	57.6	58.2	59.2	59.8
	Systolic blood pressure, mm Hg	133.6	132.5	132.8	133.4	134.6
	Diastolic blood pressure, mmHg	78.2	77.9	78.3	79.2	80.1
	Hypertensive medication use, %	20.0	19.0	19.0	19.7	20.4
	Diabetes, %	5.8	4.7	4.6	5.2	5.9
	Body mass index, kg/m ²	22.7	22.9**	23.4**	23.7**	24.1**
	Kidney dysfunction, %	9.1	9.1	9.6	10.3	11.4
	Current smoker, %	25.5	21.5	19.9	19.2	19.7
	Heavy drinkers, %	6.0	2.9	2.1	1.9	1.9
	Lipid medication use, %	1.5	1.4	2.0	2.3	4.4
	Total cholesterol, mmol/L	4.05	4.50	4.98	5.47	6.32
	HDL cholesterol, mmol/L	1.47	1.46	1.44	1.42	1.39
	Non-HDL cholesterol, mmol/L	2.58	3.04	3.53	4.05	4.92
	Triglycerides, mmol/L	1.89	1.50**	1.50**	1.54**	1.62**

The Ibaraki Prefectural Health Study Circulation. 2009 Apr 28;119(16):2136-45.

男性で、増加し続けている

危険因子が合併しやすい。

心血管疾患発症

LDL-Cは肥満とともに増加するか？

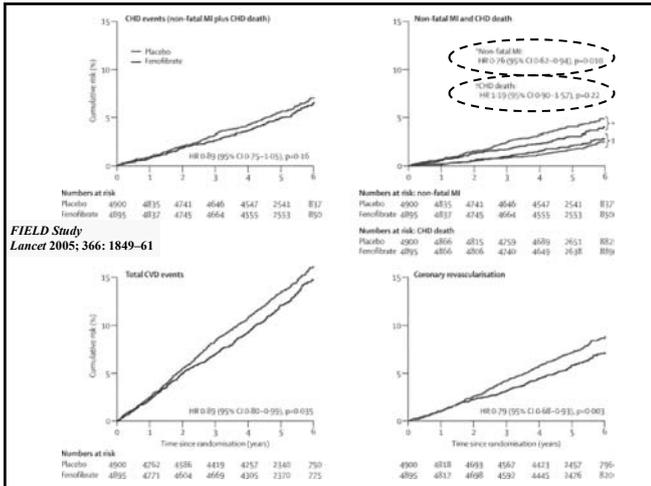
男性では LDL-Cは肥満とともに増加する可能性

コレステロール合成 : SREBP-2
TG合成 : SREBP-1c

LDL-Cは直接法？Friedewald法？

Effects of Combination Lipid Therapy
in Type 2 Diabetes Mellitus
The ACCORD Study Group

N Engl J Med 2010;362:1563-74.



FIELD Study
Lancet 2005; 366: 1849-61

フィブラー系薬剤も血清CRP濃度を低下させる。

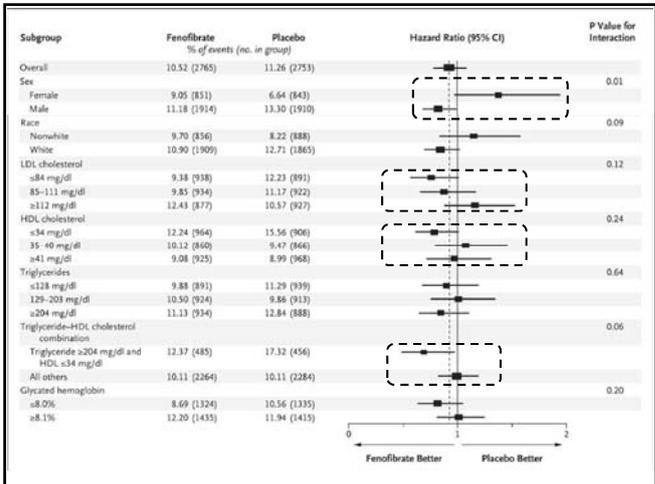
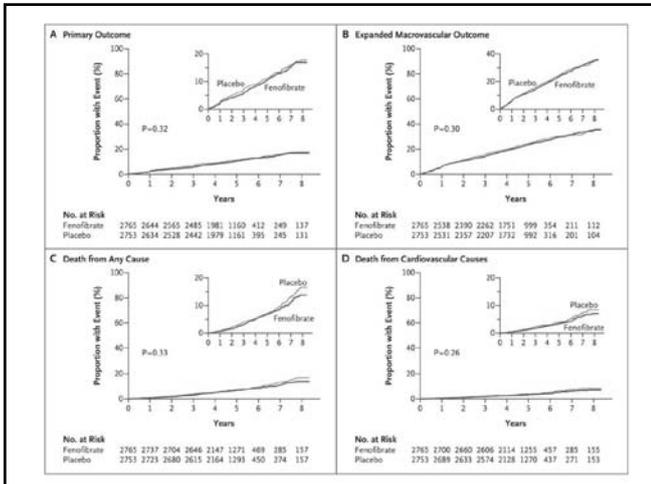
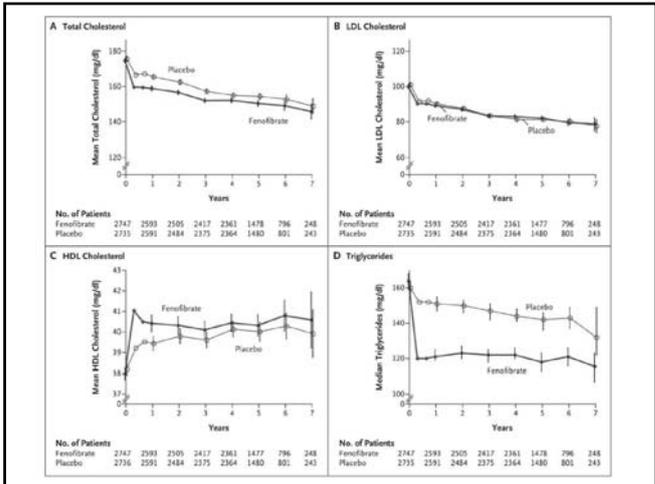
↓

しかし、スタチン程の心血管発症抑制効果はない (2005, Lancet, FIELD Study)

糖尿病の新規発症、進展抑制効果はあり。

Characteristic	All Patients (N = 5518)	Sim+Feno		P Value
		Fenofibrate (N = 2765)	Placebo (N = 2753)	
Age — yr	62.3±6.8	62.2±6.7	62.3±6.9	0.69
Previous cardiovascular event — no. (%)	2016 (36.5)	1008 (36.5)	1008 (36.6)	0.90
Body-mass index†	32.3±5.4	32.2±5.4	32.4±5.4	0.32
Glycated hemoglobin — %				
Mean	8.3±1.0	8.3±1.0	8.3±1.0	0.52
Median	8.1	8.1	8.1	
Interquartile range	7.6-8.8	7.6-8.8	7.5-8.8	
Plasma cholesterol — mg/dl				
Total	175.2±37.3	174.7±36.8	175.7±37.9	0.36
Low-density lipoprotein	100.6±30.7	100.0±30.3	101.1±31.0	0.15
High-density lipoprotein	38.1±7.8	38.0±7.8	38.2±7.8	0.25
Plasma triglyceride — mg/dl				
Median	162	164	160	0.15
Interquartile range	113-229	114-232	112-227	

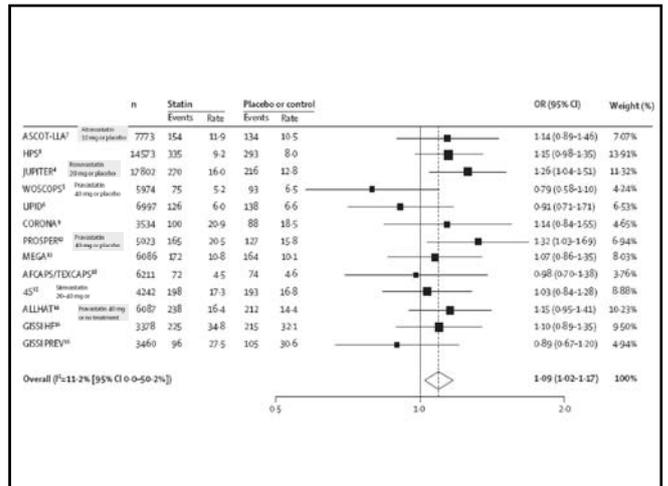
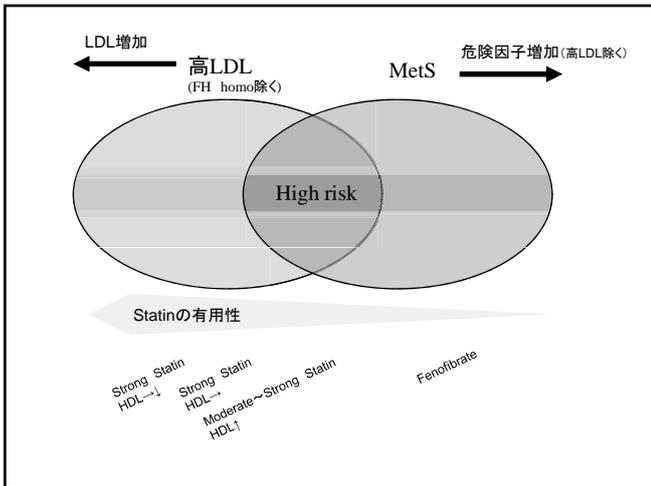
* A triglyceride <750 mg/dl if they were not receiving lipid therapy or <400 mg/dl if they were receiving lipid therapy



Metabolic risk factors		Short-term prevention of CVD or treatment of type 2 diabetes mellitus
Atherogenic dyslipidemia		
Primary target: elevated LDL-C (see Table 4 for details)	Elevated LDL-C (see Table 4 for details)	
Secondary target: elevated non-HDL-C	Elevated non-HDL-C	
High-risk patients*: <130 mg/dL (3.4 mmol/L) (optimal) <100 mg/dL (2.6 mmol/L) for very high-risk patients†	Follow strategy outlined in Table 4 to achieve goal for LDL-C. First option to achieve non-HDL-C goal: intensify LDL-lowering therapy. Second option to achieve non-HDL-C goal: add ezetimibe, dalciprol, or niacin acid if non-HDL-C remains relatively high after LDL-lowering drug therapy. Give preference to adding fibrates or niacin acid in high-risk patients. Give preference to avoiding addition of fibrates or niacin acid in moderately high-risk or moderate-risk patients. All patients: If TG is >150 mg/dL, initiate fibrates or niacin acid (before LDL-lowering therapy; treat non-HDL-C to goal after TG-lowering therapy).	?
Moderately high-risk patients: <160 mg/dL (4.1 mmol/L)		
Therapeutic options: <130 mg/dL (3.4 mmol/L)		
Moderate-risk patients: <160 mg/dL (4.1 mmol/L)		
Lower-risk patients: <190 mg/dL (4.9 mmol/L)		
Tertiary target: reduced HDL-C		
No specific goal: Raise HDL-C to extent possible with established therapies for atherogenic dyslipidemia	Reduced HDL-C	
	Maximize lifestyle therapies: weight reduction and increased physical activity. Consider adding fibrates or niacin acid after LDL-C-lowering drug therapy as outlined for elevated non-HDL-C.	

Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement
(Circulation. 2005;112:2735-2752.)

TABLE 4. Elevated LDL-C: Primary Target of Lipid-Lowering Therapy in People at Risk for ASCVD	
Goals of Therapy	Therapeutic Recommendations
High-risk patients*: <100 mg/dL (2.6 mmol/L) for very high-risk patients† in this category, optimal goal <70 mg/dL	High-risk patients: lifestyle therapies† plus LDL-C-lowering drug to achieve recommended goal. If baseline LDL-C ≥130 mg/dL, initiate LDL-lowering drug therapy. If at treatment LDL-C ≥100 mg/dL, intensify LDL-lowering drug therapy (may require LDL-lowering drug combination). If baseline LDL-C <100 mg/dL, initiate LDL-lowering therapy based on clinical judgment (ie, assessment that patient is at very high risk).
Moderately high-risk patients: <130 mg/dL (3.4 mmol/L) for higher-risk patients‡ in this category, optimal goal is <100 mg/dL (2.6 mmol/L)	Moderately high-risk patients: lifestyle therapies + LDL-lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥130 mg/dL (3.4 mmol/L) after lifestyle therapies. If baseline LDL-C is 100 to 129 mg/dL, LDL-lowering therapy can be introduced if patient's risk is assessed to be in upper range of this risk category.
Moderate-risk patients§: <130 mg/dL (3.4 mmol/L)	Moderate risk patients: lifestyle therapies + LDL-C lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥100 mg/dL (4.1 mmol/L) after lifestyle therapies.
Lower-risk patients¶: <160 mg/dL (4.1 mmol/L)	Lower-risk patients: lifestyle therapies + LDL-C lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥130 mg/dL after lifestyle therapies (for LDL-C 160 to 189 mg/dL, LDL-lowering drug is optional).



Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM
Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial.
 Ann Intern Med. 2010 Apr 20;152(8):488-496

1.6 Primary Prevention of Cardiovascular Disease

In individuals without clinically evident coronary heart disease but with an increased risk of cardiovascular disease based on age ≥ 50 years old in men and ≥ 60 years old in women, hsCRP ≥ 2 mg/L, and the presence of at least one additional cardiovascular disease risk factor such as hypertension, low HDL-C, smoking, or a family history of premature coronary heart disease, CRESTOR is indicated to:

- reduce the risk of stroke
- reduce the risk of myocardial infarction
- reduce the risk of arterial revascularization procedures

第45号 2010年

主催：城西大学 国際学術文化振興センター(JICPAS)

城西大学 生涯教育センター

城西大学 薬学部

城西国際大学 薬学部

共催：財団法人 日本薬剤師研修センター

城西大学 同窓会・薬友会

協賛：社団法人 日本薬学会

社団法人 埼玉県薬剤師会

社団法人 埼玉県病院薬剤師会

社団法人 日本女性薬剤師会

後援：城西大学 父母後援会

城西大学 薬学協力会

埼玉県坂戸市けやき台1-1

Tel 049 (271) 7795