

糖尿病の ABCD

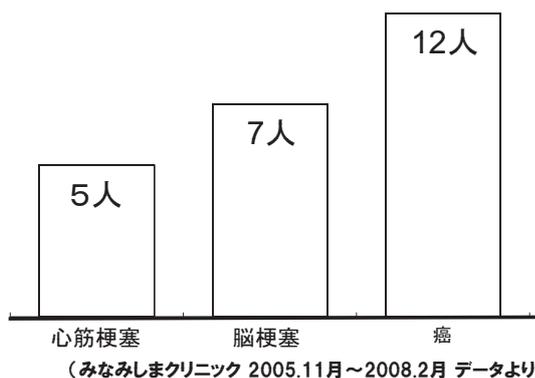


医療法人紺碧会
みなみしまクリニック
院長 島袋 毅

診療で一番時間を割くもの：ガン検診のすすめ。

日本人の死因の第一位は悪性腫瘍であり、医師の注意も癌の早期発見に注がれている。図1は当クリニック開院後2年2ヶ月までのイベントの発生を示したものであるが、やはり癌は多い。身体症状なく検査でDetectされた方がおおい。患者さんには、人間ドック、住民検診を毎年受けるよう勧めている毎日で、「検診お勧め医」と化している。頻繁に癌の話をするとう煙たがられるが、患者さんのためお話している。スタッフも問診時にうまく検診受診を促している。

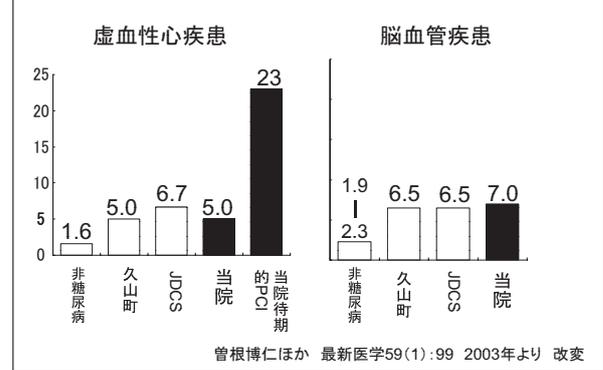
図1 当院DM患者でのAMI・脳梗塞・癌の発現数(26ヶ月)



当クリニックにおける心筋梗塞、脳梗塞の発症率(1,000人・年)

当院通院中の糖尿病患者さんはおよそ470名ほどであることから、図1は丁度、1,000人・年に書き換えることができる。軽症の方がほとんどであったが、1,000人につき、年間5名が心筋梗塞を発症し、7名が脳梗塞を発症した事となる。糖尿病患者さんのイベントを調査した久山町研究、JDCSに似たような結果であった。糖尿病患者さんのイベントを少しでも減らす努力が大事である。当院では積極的に循環器への紹介を行っている。2年間に、待機的PCIを23名のかたに受けていただいた。心筋梗塞を未然に防いだと考えている。(図2)

図2 糖尿病患者におけるイベント発症 -久山町研究、JDCS、当院:(千人・年)-



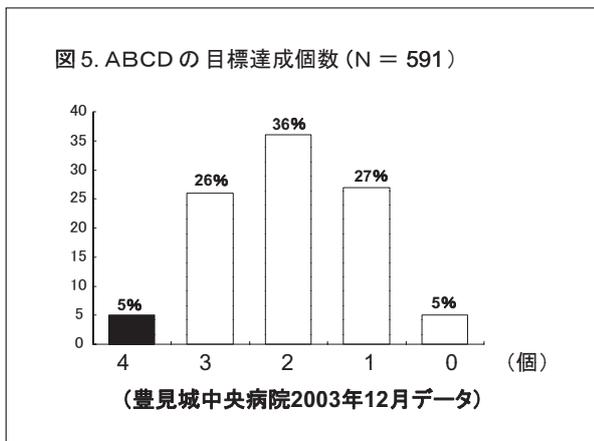
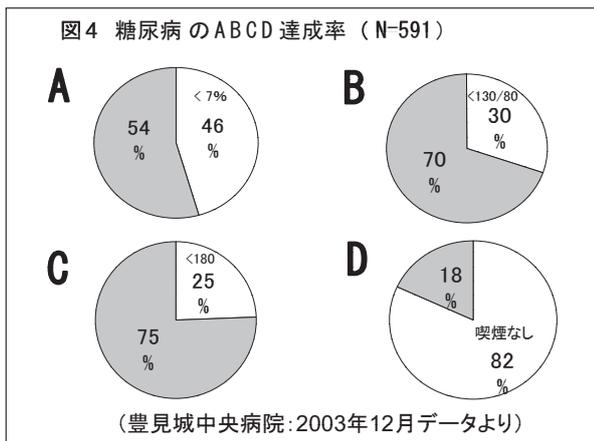
糖尿病の ABCD

南部糖尿病ネットワーク (NDN) (代表世話人：田仲秀明先生) では増加する糖尿病の大血管イベントを少しでも減らすことを目的に、2003年から「糖尿病の ABCD」を管理目標に掲げ治療をおこなっている (図3)。前勤務地の豊見城中央病院で糖尿病患者さん591名を調査

図3 糖尿病の ABCD

- A: HbA1c < 7.0%
 - B: Blood Pressure < 130/80
 - C: Total Cholesterol < 180
 - D: Don't Smoke = 0本
- (NDN 南部糖尿病ネットワーク 2003)

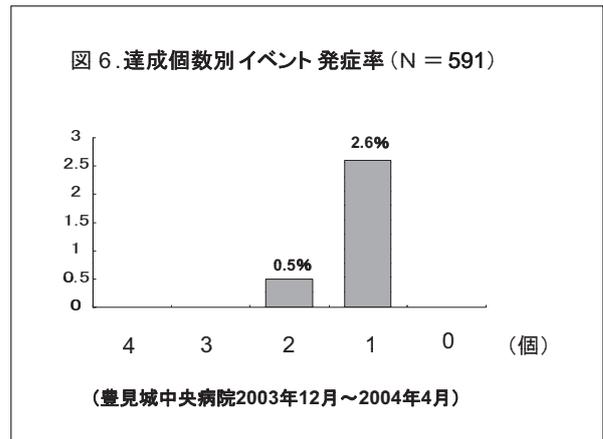
したところ (※)、HbA1c 7%未満は46%、血圧130/80未満は30%、総コレステロール180未満は25%、タバコ0本は82%という達成率であった。(図4)。項目の達成個数を見ると4個5%、3個26%、2個36%、1個27%、0個5%であった(図5)。きちんと調査してみると、BP、TCのコントロールが不十分で、すべての項目を満たしているひとはわずか5%であるというショッキングな結果であった。



ABCDと心血管イベント

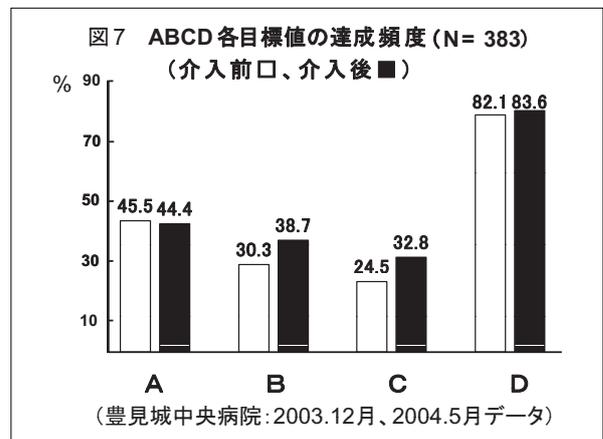
調査開始後約5ヶ月間にこの集団で脳梗塞(TIAを含む)、心筋梗塞の発症を調べた。脳梗塞は4名で、心筋梗塞は1名、計5例の発症があった。図6に示すように、ABCDの達成度の低いグループからの発症がおおい。これにより、各パラメーターの治療目標をクリアするように努力したグループが心血管疾患発症を半減させたというSteno 2スタディ同様、糖尿病では血糖の管理のみならず、血圧、コレステロール、タバコの管理等、複合的に介入することが

重要であることが示された。



ABCDは介入により改善するか。(2回連続で調査できた383名で検討)

約半年後にABCDの2回目の調査を行った。この半年間に、院内にABCDポスターの掲示、診察時にABCDカードに達成した項目を丸印で患者さんに示すなど、スタッフは啓蒙に力を入れた。また薬剤の投与も積極的におこなった。その結果、特に、血圧、TCは、薬剤投与、スタッフ、患者さんの努力により改善しやすい(しかも短期間で)ことが示された。(図7)



糖尿病の管理において、ABCDは簡便でわかりやすく有効である。もちろん、急激なコントロールはいけないし、患者さん個々にあった目標値設定(変更)が必要な場合はある。

(※) 共同研究者

田仲医院: 田仲秀明先生

うえず内科クリニック: 上江洲良尚先生

豊見城中央病院: 新崎修先生

外来で血小板減少の患者をみたとき……



沖縄県立南部医療センター・
こども医療センター血液内科
大城 一郁

小児科ではITPや急性ウイルス感染がおもになりますが、成人ではITPをはじめ種々の原因が考えられます。ここでは主に外来で初めて血小板減少を認めた成人患者を対象とします。

(1) 血小板減少?.....まずは確認を!

採血時に血液が凝集してしまい見かけ上血小板数が減少するという事があります。無症状で血小板数が7.5~10万程なら1~2週間後に再検としてよいかも知れません。また“偽性血小板減少症”も念頭におきたいものです。抗凝固剤により試験管内で血小板が凝集してしまい実際よりも少ない値を示す疾患(?)です。この場合通常の(EDTA試薬入りの)CBC容器でなく、ヘパリンやクエン酸Na、硫酸Mgなどを抗凝固剤として採血し直すと正確な値を示す事があります。また実際に塗抹標本作製し血小板凝集塊を確認するのも重要です。白血病、骨髄異形成症候群のほか、下記のDICやTTPにおける破碎赤血球、Bernard-Soulier症候群における巨大血小板など、診断に重要な所見を得ることができるからです。

(2) 血小板減少の症状;

血小板減少による出血症状は紫斑(点状出血及び斑状出血)が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多などが見られます。点状出血は四肢や、ベルト部位などの圧のかかる所に出現する傾向があります。関節内出血や筋肉内出血は通常みられません。血小板数と症状の関係は、患者の年齢や基礎疾患によって異なり一概には言えないのですが、血小板数のみが問題のときには、血小板数5万以上なら殆ど無症状とされています。血小板数3~5万の間ならある程度の外傷でもほとんど紫斑は見られない。1~3万ではより広範囲の外傷に伴って過剰な出血がおこる可能性があります。血小板数が1万以下になれば打撲など誘因なく青あざや点状出血がみられるようになり、更に5千以下となると脳出血などの危険な自然出血を来しうるとされています。

(3) 機序から見た血小板減少の原因;

- ①産生の低下(小型血小板、腫瘍細胞やleukoerythroblastosisの出現、白血球数低下、貧血、大赤血球などの出現);白血病、再生不良性貧血、一部の発作性夜間血色素尿症、巨赤芽球性貧血(ビタミンB₁₂欠乏や葉酸欠乏など)、アルコール性、HIV関連、一部の特発性(免疫性)血小板減少性紫斑病(ITP)、一部の骨髄異形成症候群(MDS)、一部の感染症、無巨核球性血小板減少症、TAR症候群などの先天性疾患
- ②破壊または利用の亢進(有意な出血症状のない時の大型血小板の存在では破壊亢進が示唆される);ITP、HIV関連、薬剤性、輸血後紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)-溶血尿毒症症候群(HUS)、播種性血管内凝固症候群(DIC)、成人呼吸急迫症候群(ARDS)、血管腫、一部の感染症、新生児同種免疫性血小板減少症、HELLP症候群、産科合併症/転移性悪性疾患などによる血管内凝固状態、巨大血管腫
- ③脾臓による補足;うっ血性巨脾を伴う肝硬

変、慢性肝疾患

④希釈による；大量の血液置換または交換輸血、心肺バイパス術

(4) 血小板減少症原因精査へのアプローチ；

血小板減少のみで無症状のときは、薬剤性、妊娠によるもの、HCV・HIV感染などが否定され、末梢血液像が問題ないときにITPを考えることになります。ほかに全身性エリテマトーデスや抗リン脂質抗体症候群の初期も考えられ、抗核抗体や抗リン脂質抗体の測定が必要となります。門脈圧亢進症を伴う慢性肝疾患やうっ血性脾腫でも血小板のみの低下を認める事があります。これらでは脾腫が触知されるのが特徴的で血小板数は5～10万の間にあるのがふつうです。他の原因としてはMDSや先天性血小板減少症（von Willebrand病、Bernard-Soulier症候群、Wiskott-Aldrich症候群、他複数の疾患）もあります。後者は長期に及ぶ無症状の血小板減少や家族歴が参考となり、末梢血液で赤血球程の大きさの巨大血小板の存在が重要な所見となります。その他、妊娠臨月の女性の5%にみられる妊娠血小板減少症というものもあります。またHIV感染者の10%程が血小板減少が初期所見となるとされています。相当量のアルコール消費はアルコール誘発性血小板減少症を暗示します。

一般に出血症状があり血小板減少単独では、全身症状や他の血球系に問題が無ければ薬剤によるものかITPが考えられます。時に急性の重度の出血傾向のある血小板減少を見るときは必ず薬剤性も鑑別に入ります。再発性の急性の血小板減少を見るときは薬剤性が十分考えられます。被疑薬を中止して速やかに血小板が回復しないときにはITPを考えてみたいものです。

(5) 薬剤による血小板減少；

原因としてヘパリン、バルプロ酸、金製剤、キニン・キニジン、ST合剤、interferon、生ワクチンなどが一般的にあげられますが、その他にも多くの薬剤が血小板減少をきたしえま

す。市販薬やsupplement、ソフトドリンク等も含め過去1ヶ月以内で開始された薬剤を全て調べていきます。通常原因となる薬剤が初めての場合は開始後7日～2週間後に出血症状がでやすいが、薬剤によっては短期間にあわられる場合、逆に数ヶ月数年後に現れる場合もあります。再投与の場合は数時間から5日以内に発症しやすいとされています。通常当該薬の中止後1週間以内に血小板数は正常化します（金製剤などは例外）。アプローチ法として米国では、被疑薬を単剤、或いは他の薬剤と同時に中止しその後の血小板数の持続的完全回復を確認、次いで他剤を再投与しても血小板減少を認めない、などを確認しつつ最終的に被疑薬が血小板減少の原因であると判断していくとしています。治療は当該薬の中止が原則ですが、状況によっては副腎皮質ホルモン、グロブリン大量投与、血小板輸血などを要する事があるかもしれません。<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f17.pdf>、<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>、<http://www.ouhsc.edu/platelets>等のwebsiteも参考になります。

(6) 特発性（免疫性）血小板減少性紫斑病（ITP）；

血小板・抗体結合体が貪食もしくは破壊される事により血小板減少をきたすものです。急性型は14歳未満の患者でウイルス感染後数週間以内に発症する事が多く、殆どが半年以内に回復するとされています。一方慢性型は20歳から45歳の発症が多く長期に及ぶ傾向があります。診断には薬剤/放射線障害や感染症、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、SLE、甲状腺機能障害、白血病、リンパ腫、骨髓癌腫症、DIC、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫、などの疾患がないことが前提となります。診断のためのgold standardはなく、あくまで他疾患の除外診断となります。因みに米国では当初ITPと診断され

た患者の3～15%が後にSLEへ移行するとされています。ITPの場合は発熱や他の重篤な全身状態の悪化がない限り血小板数1万以上で重大な出血は稀で、6万以上あれば外傷後でもいかなる出血も一般には認められない、とされています。それゆえ治療は、出血している、ないしそのriskのある中程度～重度の血小板減少患者に、必要な時期だけ行うというのが原則となります。血小板数3～5万から治療が開始されるのが多い様です。その他intervention手技や開腹術には通常血小板数は5万以上あればよく、分娩や抜歯などでは血小板数は(3～)5万で十分とされています。治療の第一選択はステロイド療法ですが、本邦ではピロリ菌陽性の場合には除菌療法を優先してもよいかも知れません。通常プレドニン量で1～0.5mg/kgから開始し、3週間で効果判定できるとされ、時間をかけて漸減していきます。概ね2/3の症例に反応は認めるのですが、長期的な効果があるのは2～3割とされています。ステロイド療法が無効の場合脾臓摘出という事になります。それでも無反応の場合、各種免疫抑制剤や、VtC大量療法、Danazol、Vincristine 緩徐静注療法、ダブソン投与、脾照射などがありますが、何れも確立された治療法ではありません。重篤な臓器出血は60歳以上の患者は年間1.3%に、40歳以下では0.4%程に認められていますが、そのような場合、緊急避難的に血小板輸血や大量グロブリン投与、mPSLのPulse療法などで対処します。長期の集計では致死性的出血は一生を通して1%以下と考えられています(頭蓋内出血死0.2%)。

(7) 専門医に紹介するタイミングは？

白血病など造血障害によるものが考えられる(白血球数や赤血球、Hbなども低下、LDH高値など)なら、血小板数が5万程でも早急な精査加療を要します。一方ITPのようにある程

度血小板産生が保たれているような疾患であれば、ゆっくりみてもよいと思われます。白血球、赤血球系統などにさしたる異常がないなら、膠原病やほかの免疫疾患の検査も進めていく事となります。病歴、身体所見で、膠原病や感染症、薬剤が考えるのが重要です。一方専門医へのコンサルトを数字として考えると、血小板数が5万以下なら早目のコンサルトが望ましいし、早急に血小板数が低下していったり、出血症状(特に口腔粘膜などの粘膜出血)が認められた時はすみやかな専門医紹介が望ましいと思われます。

最後に注意点として…(心筋梗塞予防などで使用する場合は別として)アスピリンやNSAIDsの使用は血小板数5万以下では避けるのが望ましいです。市販薬も同様です。またH2ブロッカーなどの血小板減少を惹起しうる薬剤の使用も慎重にしたいものです。

参考文献：

- ① UpToDate;Clinical manifestations and diagnosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults
- ② UpToDate;Approach to the adult patient with thrombocytopenia
- ③ UpToDate;Evaluation and management of thrombocytopenia by primary care physicians
- ④ マーシャルA.リクトマン編、奈良信雄訳：ウイリアムズ 血液学マニュアル、メディカルサイエンスインターナショナル、2003.
- ⑤ 小澤敬也・垣田洋一編：血液内科マニュアル、株式会社日本医学館発行、2004.
- ⑥ Marchall.A.Lichtman; Williams hematology, 7th ed. 2006, pp1749-1771
- ⑦ 「特発性血小板減少症」、難病情報センター、2008、http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/077_i.htm
- ⑧ 「重篤副作用疾患別マニュアル 血小板減少症」、厚生労働省、2007、<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f17.pdf>