教育講演

8. 糖尿病治療の進歩

加来 浩平

Key words : 経口血糖降下薬, インスリン, 早期介入, 良質なHbA1c, 患者中心の管理目標

はじめに

近年, 糖尿病患者は増加の一途をたどっている. 厚生労働省による平成 23 年度国民健康・栄養調査報告では, 我が国においてHbA1c 6.5% 以上の糖尿病が強く疑われるものが950 万人と直近の5 年間で60 万人増加している. 有病率は特に中高年以降で高まり, 60 歳以降では15% を超えている. 一方で, 患者の治療状況をみると, 全体で37% が受診しておらず, 治療を放置している. 特に, いわゆる就労年齢に相当する30 歳代から50 歳代までの患者の受診率が極めて低いことは懸念すべき点である. 治療目標は, 健常人と変わらない日常生活の質 (QOL) と寿命の確保である. そのためには合併症の発症, 進展の防止が極めて重要となる. 合併症の抑制に血糖管理が大きな役割を担うことは言うまでもないが, 血圧, 脂質, 体重の管理も加えた統合的な管理が有力な手段となる. 我が国の糖尿病患者の寿命は, 非糖尿病患者に比し, 男性で約10 年, 女性で13 年短いとの報告¹⁾もあり, 糖尿病

の克服が日本人の寿命の延長につながるものと思われる.

日本人糖尿病患者の90% 以上を占める2 型糖尿病の治療では, まず食事療法や運動療法などの生活習慣の改善を行い, 不十分な場合には薬物療法を導入する. しかし, 多くの場合, 薬物療法が必須となるのが現状である. 近年, 新たな作用機序を持つ薬剤が次々と登場し, 多様性に富む2 型糖尿病の病態に対応した治療が可能となりつつある.

1. 2 型糖尿病の病態と薬物療法の意義

インスリン分泌不全とインスリン抵抗性は2 型糖尿病の主たる病態であり, 発症前(境界型)から存在し, 徐々に進行する²⁾. 病態進展過程からみれば, 進行性の疾患と捉えるべきであり, とりわけ膵β細胞機能不全は経年的に低下し, β細胞量の減少を伴う³⁾. 膵β細胞量の減少には遺伝的背景とともに, 糖毒性あるいは糖・脂肪毒性が関与する. さらに, インクレチン作用の減弱も重要な役割を担う⁴⁾. より早期からの抗糖尿

川崎医科大学総合内科学 1

111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 8. Progress in treatment of diabetes.

Kohei Kaku : Department of General Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School, Japan.

本講演は, 平成 26 年 4 月 12 日 (土) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた.

図 1. 合併症阻止と病態進展阻止のための良質な血糖管理

病薬による積極的介入は、病態進展阻止による良好な血糖管理の維持の面から極めて大きな意義を持つ。DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), UKPDS80, STENO-2 スタディなど、大規模前向き臨床研究の成果は、より早期からの薬剤介入による積極的な血糖管理が総死亡や血管合併症の抑制に寄与することを明らかにし、metabolic memory (あるいはglucose memory), legacy effectという言葉が定着している^{5,6)}。より厳格な血糖管理とともに治療目標達成には血糖コントロールの長期持続(durability)が求められるが、早期介入による経年的な病態進展は、durability向上のためにも重要である。また血管合併症阻止の観点からは、HbA1cの量的改善のみならず、低血糖リスク減少や日内変動幅の縮小を伴う、いわゆる質的な改善も薬物療法に求められる重要なポイントである (図1)。

2. 薬物療法の適応と治療薬の選択

2型糖尿病の薬物療法には、経口血糖降下薬 (経口薬) と非経口薬 (インスリンとGLP-1 受容体作動薬) があり、病態によって使い分けられる。高血糖患者を診る場合、まずはインスリン治療の適応の是非を考慮する必要がある。絶対

的適応はケトーシス傾向のある明らかなインスリン依存状態、妊娠糖尿病で薬物療法が必要な場合などである。また、インスリン非依存状態であっても、随時血糖が300 mg/dl以上の高血糖状態や重症感染症、全身管理が必要な外科手術時などの場合はインスリン治療の適応となる。経口薬はインスリン非依存状態で、食事療法および運動療法を十分に行っても血糖値が目標に達しない場合に適応となる。

インスリンを含む薬物療法によって、血糖正常化を目指したACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)やVADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) スタディなどでは、重症低血糖の発現はむしろ心血管死による死亡リスクを高めていた^{7,8)}。それらの結果を受けて、欧米では患者中心の管理目標設定 (patient-centered approach) の重要性と、安全な血糖コントロールの重要性を示すとともに、新たな薬物治療のアルゴリズムをADA/EASDのコンセンサスガイドラインとして提唱した⁹⁾。すなわち、薬剤の選択は、個々の薬物の作用の特性や副作用を考慮に入れながら、個々の患者の病態に応じて行う。欧米では2型糖尿病の診断と同時にまたは診断後早期にメトホルミンを開始することを推奨しているが、2型糖尿病の病態やライフスタイルが異なる我が国では実情に合致しないため、病態に応じた最適な薬剤選択を推奨している。

文献 10 より引用

図 2. 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択

3. 各種経口血糖降下薬の特徴

本邦では作用機序の異なる 7 種類の経口薬が使用可能であり、諸外国に比べて豊富である。作用別にインスリン分泌促進系、インスリン抵抗性改善系、糖質吸収・排泄調節系に分けられる (図 2)¹⁰⁾。

1) インスリン分泌促進薬

SU薬、グリニド薬、DPP-4 阻害薬が該当する。SU薬は古くから汎用されてきたが、現在はいわゆる第三世代と称されるグリメピリドの使用頻度が高い。高用量での長期使用は低血糖や体重増加などを来しやすいことから、中等量以下での使用が薦められる。グリニド薬は、速効・短時間型インスリン分泌促進薬であり、食後高血糖の是正を目的に、1 日 3 回 (毎食直前) の内

服が必要となる。DPP4 阻害薬は、インクレチン (GLP-1 および GIP) の血中濃度を維持することで血糖降下作用を発揮する。インクレチンは血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制するため、単独使用では低血糖を起こしにくく、また体重増加を認めない。

2) インスリン抵抗性改善薬

(1) ビグアナイド薬

肝臓での糖新生を抑制することが主な作用であるが、近年、メトホルミンの作用機構の解明が進んでいる。すなわち、AMPK活性化とともにグルカゴン受容体シグナルの抑制効果が明らかにされた¹¹⁾。臨床的には肥満・非肥満にかかわらず血糖改善を認める点や、消化器症状は軽度認めるものの、低血糖を起こさず体重増加を認めない点も利点であり、日本人 2 型糖尿病の第一選択薬としても有用であると考えられる。重篤な

合併症としての乳酸アシドーシスがあるが、腎機能障害や造影検査時等に留意して使用すれば発症しにくいとされている。しかし、使用頻度の増大とともに、乳酸アシドーシスの報告例が増えており、特に高度の腎機能障害者や脱水をきたしやすい高齢者などでの使用には留意すべきである。

(2) チアゾリジン薬

主にアディポカイン調節作用を介して作用を発揮する。単独では低血糖を起こしにくい、副作用としてNa再吸収増加による浮腫や体重増加、閉経後女性の骨粗鬆症リスクなどが挙げられる。膀胱癌リスクについては十分な根拠はなく、さらなる検証が必要と思われる。一方で、抗動脈硬化作用や脂質改善作用等を有しており、大血管イベント（特に心血管イベント）の抑制が示唆されている¹²⁾。さらにインスリン導入を遅らせるとの報告もされている^{12, 13)}。

3) 糖質吸収・排泄調節系薬

(1) α グルコシダーゼ阻害薬

腸管でのブドウ糖への分解を阻害し、糖の吸収を遅らせることにより食後の高血糖を抑制する薬剤である。血糖降下作用は若干劣るものの、単独では低血糖を起こしにくく、体重増加を来たさないのが利点である。また、境界型糖尿病（impaired glucose tolerance : IGT）患者への投与により、糖尿病の発症進展を抑制し、また心血管イベントの抑制効果も示めされており、IGTの段階から薬剤早期介入の必要性が示されている^{14, 15)}。副作用としては、腹部膨満や下痢等の消化器症状があるが、内服継続中に自然経過で軽快するものが少なくない。欧米での使用頻度は極めて低く、主に我が国を含むアジア諸国で使用されている。

(2) SGLT2 阻害薬

Na-グルコース共役輸送体（sodium glucose transporter : SGLT）の中でも特に腎尿細管に特異的に発現するSGLT2 活性を阻害し、過剰なグルコースを尿中に排泄させることで血糖低下に

働く。すなわちインスリン作用から独立した作用機構を持つ新規血糖降下薬である。SGLT2 阻害に伴って、SGLT1 のグルコース再吸収能の増大や速やかな肝臓での糖新生亢進がみられることが明らかにされている^{16, 17)}。したがって、単独使用の場合は低血糖のリスクは低い。既存薬と異なる作用機序を有するため、どの既存薬と併用しても優れた血糖改善効果が期待される。HbA1c低下効果は、ベースライン値によって異なるが、HbA1c 8% 程度であれば1% 弱の低下が期待できる。その際に空腹時血糖 20~30 mg/dl、食後2時間値を 50 mg/dl程度低下させる。SGLT2 阻害薬投与によって、1日 70~90 gの尿糖（約 300 kcalに相当）排泄によるエネルギーロスが体重減少をもたらす。肥満者では主に内臓脂肪の減少を反映する。さらに浸透圧利尿と体重減少によって血圧低下（収縮期 4~5 mmHg、拡張期 2~3 mmHg）も期待できる。さらに、臨床試験から糖毒性の改善に伴うインスリン抵抗性やインスリン分泌能の改善も示唆されており、SGLT2 阻害薬は全身の代謝状態を改善し、糖尿病の進展と合併症の発症をも予防できる可能性を秘めている（図3）¹⁸⁾。一方、薬効薬理上、糸球体機能が一定以上低下した症例では有効性は期待できず、 $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ は慎重投与、 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ および透析中の末期腎不全患者は禁忌となる。また、尿糖増加による尿路・性器感染症リスク、SU薬やインスリンとの併用時の低血糖発現リスクは本邦の臨床試験でも認められている¹⁹⁾。さらに臨床試験では明らかではないものの、作用機構から脱水を引き金とした心血管障害リスクや内因性インスリン分泌の著明低下者でのケトアシドーシスのリスクは、実臨床では十分に留意すべき点である。また、非肥満者における除脂肪体重低下（筋肉量の減少）は特に高齢者でのサルコペニアのリスク増大につながりかねない。

2014年6月の時点ですでに4製剤が、年内に6製剤全てが薬価収載の予定である。規制当局は

文献 18 より一部改変

図 3. SGLT2 阻害薬の代謝改善作用（概念図）

全ての製剤に対して、発売 3 カ月以内に使用した 65 歳以上の症例を対象とした 1 年間の特別使用成績調査を依頼しており、高齢者での安全性の担保を求めている。

4. 薬物療法の実際

インスリン非依存状態の 2 型糖尿病の場合、高血糖の程度、インスリン分泌状態やインスリン抵抗性の状態、合併症等の状態を考慮して薬剤選択を行う（図 4）²⁰⁾。一般には、経口薬の単独療法から開始し、不十分であれば経口薬併用、さらには経口薬に基礎インスリン補充を併用する BOT (basal-supported oral therapy)、追加インスリン補充 (Basal-Bolus 療法) と、段階的な治療のレベルアップが行われることが多い。しかし、段階的アプローチでは、長期的には良好な血糖コントロールの維持は困難な場合が多いのも事実であり、早期からの併用療法の導入は十分に考慮されるべきである。2 型糖尿病の病態は多様性に富むことから、作用機序が異なる経

口薬の併用は理にかなったものであり、本邦においても数種類の配合薬が使用可能となっている。

血糖コントロールの管理指標として、まず HbA1c 7% 未満の達成を目指し、低血糖などがなく、安全に行えるのであれば、HbA1c 6% 未満の血糖正常化を目指す。治療強化が困難な場合でも HbA1c 8% 未満を達成する²¹⁾。これはあくまで一般的な目安であり、実際の管理目標は患者の年齢、合併症の有無などを考慮し、患者ごとに設定することが重要である。

以下に薬物療法の具体的な考え方を示す。

1) HbA1c が 8% 以上の場合

食事・運動療法に加え、各種経口薬の併用中であれば、内因性インスリン分泌能を確認する。インスリン依存期に近いと判断すれば、インスリン治療を考慮すべきである。経口薬未治療例では、食事・運動療法に加えて経口薬治療で対応できる場合が多いが、病歴が長い例あるいは経口薬単剤で血糖改善が認められない場合には、速やかな併用療法あるいはインスリン導入を考

- 2 型糖尿病が中心となる
- 急性代謝失調を認めない場合
- 随時血糖値 250 ～ 300 mg/dl 程度またはそれ以下
- 尿ケトン体陰性

文献 20 より一部改変

図 4. 糖尿病治療の進め方（インスリン非依存状態）

慮する。

2) HbA1cが7～8% 以上の場合

まずは食事療法、運動療法を行い、改善がない場合、経口薬を開始する。肥満例、とりわけ内臓肥満を合併する例では、ビグアナイド薬やDPP-4 阻害薬などから開始する場合が多い。理想体重以下の場合、インスリン分泌が低下している場合が多く、グリニド薬や少量のSU薬などから開始することもある。また、非高齢で肥満がある場合は、SGLT2 阻害薬も適応になりうるが、あくまで十分な食事・運動療法のもとでの使用が求められる。多くの場合、併用療法が行われるが、血糖が改善した時点で再度病態を見直し、治療方針を立て直すことも重要である。

3) HbA1cが7% 未満の場合

食後高血糖が主体である場合が多い。食事療法、運動療法にて改善のない場合は食後高血糖は正目的でαグルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬、グリニド薬などが第一選択になりやすい。

肥満があり、インスリン抵抗性を呈している場合は、ビグアナイド薬やチアゾリジン薬などから開始、または併用することも有効である。

おわりに

一般に薬物療法は長期にわたる。したがって、長期安全性の担保は何よりも重要であり、薬物療法の適応を考える際には、常にリスク（安全性）とベネフィット（有効性）のバランスを考慮すべきである。低血糖や肥満（リスク）を少なくし、管理目標を達成（ベネフィット）するには、患者ごとの血糖管理目標の設定と良質な血糖コントロールの達成が必須である。一方、近年の糖尿病患者の肥満度は上昇している。これからの糖尿病対策には、従来の血管合併症に加えて、過栄養や肥満との関連性が注目される認知症、癌、骨関節症候群の抑制も念頭に置いた、トータルの糖尿病管理と肥満管理が求められる。

ことを強調しておきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：加来浩平：報酬 (武田薬品工業，ノボノルディスクファーマ)，講演料 (興和創薬，大日本住友製薬，武田薬品工業，田辺三菱製薬，ノボノルディスクファーマ)，寄付金 (MSD，第一三共，大正製薬，武田薬品工業，中外製薬，ノボノルディスクファーマ)

文 献

- 堀田 饒，他：アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991～2000年の10年間，18,385名での検討—。糖尿病 50：47-61, 2007.
- Kendall DM, et al: Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med* 122: S37-S50, 2009.
- Butler AE, et al: Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110, 2003.
- Nauck MA, et al: Reduced incretin effect in Type 2 (non insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29: 46-52, 1986.
- The DCCT/EDIC Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.
- Holman RR, et al: 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
- Duckworth W, et al: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.
- Inzucchi SE, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 35: 1364-1379, 2012.
- 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2014-2015. 文光堂，2014, 29.
- Miller RA, et al: Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature* 494: 256-260, 2013.
- Dormnady J, et al: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005.
- Kaku K, et al: Long-term effects of pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity. *Curr Med Res Opin* 25: 2925-2932, 2009.
- Chiasson JL, et al: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 359: 2072-2077, 2002.
- Kawamori R, et al: Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 373: 1607-1614, 2009.
- Ferrannini E, et al: Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 124: 499-508, 2014.
- Merovci A, et al: Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124: 509-514, 2014.
- 加来浩平：新たな作用機序による経口血糖降下薬＜選択的SGLT2 阻害薬＞の有効性と安全性. 診療と新薬 50: 607-614, 2013.
- Kaku K, et al: Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 13: 65, 2014. doi:10.1186/1475-2840-13-65.
- 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2014-2015. 文光堂，2014, 28.
- 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2014-2015. 文光堂，2014, 25.