

糖尿病治療薬の適応と投与法の基本

POINT

- ▶ 経口血糖降下薬には、スルホニル尿素（SU）薬、ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）、チアゾリジン薬（PPAR γ 刺激薬）、速効型インスリン分泌促進薬が用いられてきた。
- ▶ 2009 年末より DPP-4 阻害薬が保険薬として使用可能となり、さらに、2010 年 6 月より、注射薬ではあるがインスリンとはまったく異なった作用機序をもつ GLP-1 受容体作動薬も保険薬として収載された。
- ▶ DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬はともにインクレチン作用を増強するもので、糖尿病治療の選択の幅は確実に大きくなった。
- ▶ 適切な薬物の選択は糖尿病治療のアウトカムの達成には不可欠であり、患者の病態や治療コンプライアンスを考慮し決定される。

● 薬物治療が適応となる患者

- インスリン依存状態の患者では当然インスリンが第一選択であり、その他の薬物は補助的な役割しか果たさない。これは単純な記述だが非常に重要である。この判断を間違えると致命傷となるので、著明な高血糖やケトアシドーシスの患者では躊躇せずに輸液と併せて十分な量のインスリンの使用が必須となる。
- 日本人糖尿病患者の大半を占めるインスリン非依存状態の患者では、緩徐進行性 1 型糖尿病患者を除き、内服薬が第一選択薬となる場合が多くなる。
- 緩徐進行性 1 型糖尿病患者では、診断時には食事・運動療法のみで血糖コントロールが可能な場合も少なくなく、SU 薬等の内服薬も効果がみられる。しかし、早期からインスリンを使用するケースが多く、これはインスリン治療が膵 β 細胞の温存作用があるとする報告による¹⁾。
- 2 型糖尿病患者においてインスリン非依存状態で、十分な食事・運動療法を 2~4 か月行っても血糖コントロールが良好とならない場合、具体的には HbA1c（JDS 値）7 %（HbA1c〈国際標準値〉7.4 %）以上が持続する場合 (❶) は、経口血糖降下薬の適応となる²⁾。
- インスリン非依存状態であっても、進行した合併症がみられる患者、重度の肝・腎障害がある場合、妊娠合併例や近日外科手術が予定されている場合などはインスリン治療が優先される。

① 血糖コントロールの指標と評価

指標	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c (JDS 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
HbA1c (国際標準値) (%)	6.2 未満	6.2～6.9 未満	6.9～7.4 未満	7.4～8.4 未満	8.4 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

注：HbA1c, 空腹時血糖値, 食後 2 時間血糖値のあいだには, 個人差があること, 日内変動が複雑なことなどから, 定常的相関性は認められない。

(日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2010. 文光堂 ; 2010. p.25 より)

② 食事療法ステートメント

1. 食事療法について	食事療法は, すべての糖尿病患者において治療の基本であり, 出発点である。食事療法の実践により, 糖尿病状態が改善され, 糖尿病合併症のリスクは低下する
2. 個別対応の食事療法	個々人の生活習慣を尊重した個別対応の食事療法がスムーズな治療開始と持続のために必要であり, そのためには食生活の内容をはじめ, 食事の嗜好や時間などの食習慣や身体活動量などをまず十分に聴取する
3. 摂取エネルギー量の決定	血糖値, 血圧, 血清脂質のコントロール, 体重の推移, 年齢, 性別, 合併症の有無, エネルギー消費 (身体活動) や従来の食事摂取量などを考慮して, 医師が摂取エネルギー量を決定する
4. 摂取成分量	指示エネルギー量の 50～60 % 以内を炭水化物とし, 蛋白質は標準体重 1 kg あたり 1.0～1.2 g, 残りを脂質で摂取する。脂肪の総摂取量は総エネルギー量の 25 % 以内とし, 飽和脂肪酸や多価不飽和脂肪酸は, それぞれ摂取エネルギー量の 7 %, 10 % 以内におさめる
5. 管理栄養士による食事指導	実際の指導には, 管理栄養士があたるのが血糖コントロールに有用である。日本では管理栄養士が食品交換表を用いて栄養指導することが多いが, 理解が不十分な場合は, 実際の食品やフードモデルなどを用いて指導する
6. 食塩の摂取量	食塩の過剰摂取は血圧上昇に作用したり食欲を亢進させるので, 多くても 10 g/日以内, 高血圧を合併したものならびに顕性腎症以降の腎症の合併を伴うものでは 6 g/日未満に制限する
7. 食物繊維	食物繊維は血糖コントロールの改善に有効であり, 血中脂質レベルも低下させる
8. 食品数	食事制限によるビタミン, ミネラルの摂取不足を防ぐためにできるだけ多くの種類の食品を摂取させる

(日本糖尿病学会編. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010. 2010³⁾)

MEMO

摂取エネルギー量算定の目安は以下の通りである。

摂取エネルギー量 = 標準体重 × 身体活動量

標準体重 (kg) = [身長 (m)]² × 22 (BMI 法)

身体活動量 (kcal/kg 標準体重)

25～30: 軽労作 (デスクワークが主な人, 主婦など)

30～35: 普通の労作 (立ち仕事が多い職業)

35～: 重い労作 (力仕事の多い職業)

肥満者や高齢者では少ないほうにとるなど, 症例ごとの病態も考慮する。

● 食事・運動療法

● 糖尿病治療の基本が食事・運動療法であることは周知の事実である。食事療法に関しては, 日本糖尿病学会が発行する「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」に 8 項目のステートメント (②) が記載されている³⁾。

● 運動療法に関しては, 食事療法と比較しエビデンスに乏しく, 日常診療

標準体重とBMI

標準体重とは、ヒトが肥満でもやせでもなく、一定期間内の死亡率や罹患率が有意に低いなど、最も健康的に生活ができると統計的に認定された理想的な体重のことであり、年齢・身長・体脂肪率といった要素の全部、あるいは一部から求めるものである。

統計上、BMI (body mass index) 法によって BMI=22 となると、高血圧、高脂血症、肝障害、耐糖能異常等の有病率が最も低くなるとされている。このときの体重を理想体重と考える方法であり広く世界的に採用されている。体脂肪率は考慮されない。

MEMO

メディカルチェックによって疾患や健康状態を把握することにより、運動による事故や疾患の悪化を予防する。また、運動するうえでの問題点を把握することにより、運動指導に役立てる。メディカルチェックは「問診」「診察」「検査」から成るが、特に既往歴、家族歴、自覚症状、生活習慣、運動習慣などの問診が重要である。

③ 運動療法指導上の注意点

- ① 運動療法は、禁止あるいは制限したほうがよい場合があるので、指導前にメディカルチェックが必要である
- ② 運動療法はスポーツとは異なる。日常生活のなかの身体活動やスポーツ、レクリエーションは運動療法の一部となる
- ③ 運動療法の実施は、食後 1 時間頃が望ましいとされているが、実生活のなかで実施可能な時間のいつでもよい
- ④ インスリン療法やインスリン分泌促進薬で治療中の場合には、低血糖になりやすい時間帯があるので注意する。インスリンは原則として四肢を避け、腹壁へ注射する
- ⑤ 運動誘発性の低血糖は、特にインスリン治療中の患者に起こりやすく、運動中または直後だけでなく運動終了後 10 時間後にも起こりうる。運動量の多いときは、補食を摂るなどの注意が必要である
- ⑥ 心拍数 1 分間 100~120 拍の運動は、 $VO_2\max$ 50 % 程度に相当する。運動強度を増す場合は徐々に実行する
- ⑦ 準備運動、整理運動を励行する
- ⑧ 運動に適した衣服、ウォーキングシューズを勧める
- ⑨ 寒冷および暑熱環境下の体温調節能低下に注意する
- ⑩ 運動を行ったからといって食事療法を怠ってはならない。空腹感から食物の過剰摂取にならないように注意する
- ⑪ 腰椎、下肢関節に整形外科的な疾患があるときは、筋力トレーニングなどにより筋力の増強を図るとともに、水中歩行、椅子にかけてできる運動や腰痛体操を勧めるなどの配慮が必要である
- ⑫ 運動は継続することが大切である。特に、血糖コントロールが不安定なときには、運動強度と持続時間は控えめにし、血糖の推移を観察する

(日本糖尿病学会編、糖尿病治療ガイド 2010、2010⁽⁴⁾ より)

においても指導システムが十分稼働している医療機関はむしろ少数と思われる。しかし、肥満やインスリン抵抗性をもつ 2 型糖尿病患者が増加しつつある今日において、その重要性は増している。

- 日本糖尿病学会が発行する「糖尿病治療ガイド 2010」および「糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 4 版」に指導上の注意点および禁止・制限が記載されている^{4,5)} (③, ④)。

④ 運動療法を禁止あるいは制限したほうがよい場合

- ① 糖尿病の代謝コントロールが極端に悪い場合（空腹時血糖値 250 mg/dL 以上，または尿ケトン体中等度以上陽性）
- ② 増殖網膜症による新鮮な眼底出血がある場合（眼科医と相談する）
- ③ 腎不全の状態にある場合（血清クレアチニン，男性 2.5 mg/dL 以上，女性 2.0 mg/dL 以上）
- ④ 虚血性心疾患や心肺機能に障害のある場合（各専門医の意見を求める）
- ⑤ 骨・関節疾患がある場合（専門医の意見を求める）
- ⑥ 急性感染症
- ⑦ 糖尿病壊疽
- ⑧ 高度の糖尿病自律神経障害

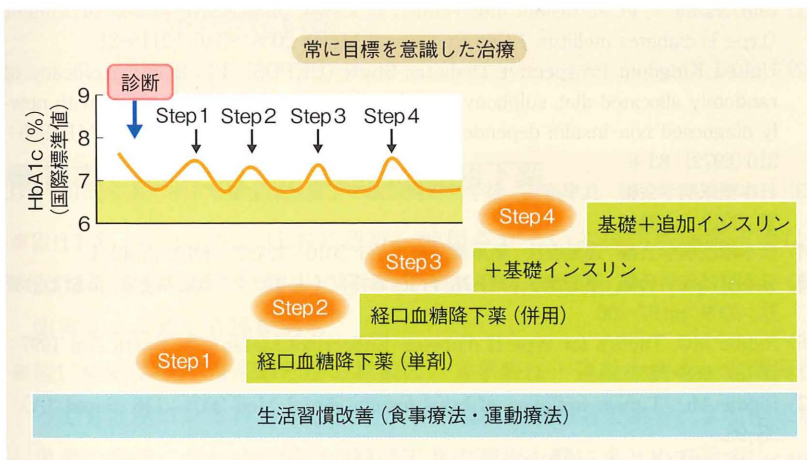
（日本糖尿病学会編，糖尿病専門医研修ガイドブック，改訂第4版，2009⁵⁾より）

MEMO

④のような場合でも日常生活における体動が制限されることはまれであり，安静臥床を必要とすることはない。

MEMO

糖尿病の場合には，特に無症候性（無痛性）心筋虚血への注意が必要である。



⑤ 2型糖尿病治療戦略

（Riddle MC. Endocrinol Metab Clin North Am 1997⁶⁾／Riddle MC. Am J Med 2004⁷⁾を参考に作成）

● 糖尿病治療薬の開始

- 食事・運動療法で十分な効果が得られなかった場合，2型糖尿病患者では経口血糖降下薬の投与が行われる（各薬剤の詳細な特徴や適応に関しては他項を参照いただきたい）。合併症抑制のエビデンス，病態に適した作用機序，禁忌でないことなどを考慮して選択し，患者への説明・同意のもとに開始する。
- 急激な血糖コントロールに伴う生体への悪影響や薬物による副作用を最小限に抑えるために，第一選択薬を単独で少量から開始し，血糖コントロールが不十分な場合には徐々に増量する。2型糖尿病の治療の流れを⑤に示す^{6,7)}。
- アメリカとヨーロッパの糖尿病学会のコンセンサスとして2型糖尿病治療のアルゴリズムが提唱され，メトホルミンを第一選択とした加療が中心となっている⁸⁾。これは欧米型の2型糖尿病患者は肥満合併例・高インスリン血症の症例が多数を占めることに加え，医療経済性が重要視さ

れ第一選択薬は安価な薬剤であることが求められるためである。

- 日本糖尿病学会ではいかなる薬剤を第一選択にするかは特に推奨していない。これは、日本人の糖尿病患者では比較的肥満が軽度であることや、早期からインスリン分泌が低下傾向にあることより欧米型の肥満・インスリン抵抗性患者を念頭においたアルゴリズムをそのまま流用することは実情に合わないこと、さらに、日本では国民皆保険により患者負担が比較的少ないため医療経済的側面は重要視されない傾向があったことなどが理由として考えられる。

(安田浩一郎)

●文献

- 1) Maruyama T, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (6): 2115-21.
- 2) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995; 310 (6972): 83-8.
- 3) 日本糖尿病学会編. 食事療法. 科学的根拠に基づく糖尿病治療ガイドライン 2010. 南江堂; 2010. pp.31-9.
- 4) 日本糖尿病学会編. 運動療法. 糖尿病治療ガイド 2010. 文光堂; 2010. pp.42-4.
- 5) 日本糖尿病学会編. 運動療法. 糖尿病専門医研修ガイドブック. 改訂第4版. 診断と治療社; 2009. pp.97-106.
- 6) Riddle MC. Tactics for type II diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26 (3): 659-77.
- 7) Riddle MC. Timely initiation of basal insulin. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 3A): 3S-9S.
- 8) Nathan DM, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 193-203.

●Further reading

- National Institute for Health and Clinical Excellence. TYPE 2 DIABETES National clinical guideline for management in primary and secondary care (update): NICE. CG66 Type 2 diabetes: full guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.

<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=40803>

【NICEの糖尿病治療ガイドライン】イギリスの国立機関、学術面、臨床診療、一般人に対する健康促進の啓発と予防医学についてのガイドラインを提供している。

科学的根拠に基づく、過程の透明化、患者・消費者参加、幅広い専門家の参加、国の政策という位置づけで導入のためのさまざまな工夫を行っている。このガイドラインは頻繁に更新される。上記のURLから随時入手可能である。