

糖尿病治療薬の選択の指標

POINT

- ▶ 糖尿病治療には、コントロール状況の評価、病態の把握、合併症の評価などに、それぞれ多くの指標が用いられ、これらは糖尿病治療薬の選択に影響する。
- ▶ 2型糖尿病では、インスリン抵抗性と相対的なインスリン分泌不全がさまざまな程度で関与しているので、治療薬の選択には病態の把握が重要である。
- ▶ 病態の指標を参考に薬剤を選択し、コントロールの指標を参考に量を調節するが、薬剤使用の禁忌や注意事項に関する指標にも配慮が必要である。
- ▶ 低血糖を起こさずに、しかも良好な HbA1c が得られるよう、これらの指標の適切な活用が望まれる。

● 糖尿病治療薬の種類

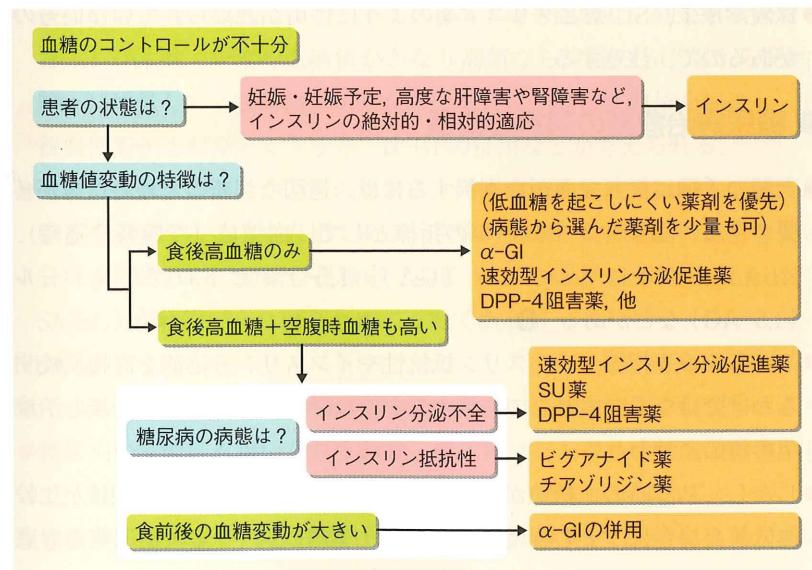
- 糖尿病の治療薬は、注射と、経口血糖降下薬があり、前者にはインスリンと GLP-1 受容体作動薬、後者には 6 系統の作用機序の異なる薬剤が臨床的に使用可能である（①）。
- 患者の病態、合併症、薬剤の作用特性などを考慮して単独、あるいは組み合わせて使用する。
- インスリン療法の絶対的適応や相対的適応に関しては、本章「糖尿病治療薬の非適応」（p.25）あるいは、本シリーズの『最新インスリン療法』を参考にすること。

● 糖尿病治療薬選択の判断に必要な項目

- 糖尿病治療薬を選択する前に、治療薬が必要かどうか、血糖のコントロール状況を判断する必要がある。
- 糖尿病の治療は、食事療法と運動療法が基本で、それでもコントロールが十分でなく、治療薬の開始や增量あるいは変更が必要な場合、糖尿病の病態と薬剤作用機序を考慮して、禁忌あるいは注意事項に配慮しつつ、望ましいと考えられる薬剤を選択する。
- これらの手順に従って判断するためには、血糖のコントロールの指標、糖尿病の病態の指標、糖尿病合併症を含め薬剤使用の禁忌あるいは注意事項に関する指標が必要となる。

① 経口血糖降下薬の種類

種類	主な商品名	作用特性	副作用など
ビグアナイド薬	メトグルコ [®] ジベトス [®]	・肝臓での糖新生の抑制が主体 ・単独投与では、低血糖を起こす可能性は低い ・コントロールの際、体重が増加しにくい	・乳酸アシドーシスに注意 ・肝・腎・心障害、循環障害のある患者や、大量飲酒者には不適当
チアザリジン薬	アクトス [®]	・インスリン抵抗性を改善する ・単独投与では、低血糖を起こす可能性は低い	・水分貯留の傾向あり、浮腫に注意 ・体重が増加しやすい
DPP-4 阻害薬	ジャヌビア [®] /グラクティブ [®] エクア [®] ネシーナ [®] トラゼンタ [®]	・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 ・単独投与では、低血糖を起こす可能性は低い ・コントロールの際、体重が増加しにくい	・SU薬などとの併用では、重篤な低血糖を起こす可能性があり、日本糖尿病学会の勧告に従う
スルホニル尿素薬 (SU薬)	アマリール [®] グリミクロン [®] オイグルコン [®] /ダオニール [®]	・膵β細胞からのインスリン分泌を促進する ・インスリン分泌が保たれている患者が適応	・コントロールがよくなれば、低血糖に注意 ・腎・肝障害者や高齢者では、遷延性低血糖に特に注意
速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)	ファスティック [®] /スターク [®] グルファスト [®] シュアポスト [®]	・膵β細胞からのインスリン分泌を促進する ・SU薬より作用が早く、短いので、食後高血糖の是正により適応	・必ず食直前に服用 ・低血糖に注意 ・腎・肝障害者や高齢者では、遷延性低血糖を起こす可能性
α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	グルコバイ [®] ベイン [®] セイブル [®]	・糖の吸収を遅らせ、食後の高血糖を抑制する ・単独投与では、低血糖を起こす可能性は低い	・必ず食直前に服用 ・腹部膨満感、放屁が増加する。高齢者・開腹手術歴に注意 ・低血糖時経口投与はブドウ糖



② 糖尿病治療薬選択の手順

● 糖尿病治療薬の選択の手順

● ②に手順を示す。まず、インスリン療法の絶対的適応や相対的適応を除

外する。

- 食後血糖値のみが高く、空腹時血糖値が正常に近い場合は、インスリンの基礎分泌は比較的保たれていると考えられる。このような場合は、低血糖を起こしにくい薬剤を優先するが、病態から選んだ薬剤を少量投与してもよい。
- 食後血糖値だけでなく、空腹時血糖値も高い場合は、インスリンの追加分泌だけでなく基礎分泌の相対的な不足も推定される。このような場合は、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)などの単独投与では効果が十分得られず、グリニド薬、スルホニル尿素(SU)薬、DPP-4阻害薬など、インスリン分泌促進薬が必要となることが少なくない。
- インスリン抵抗性が疑われる場合は、ビグアナイド薬やチアゾリジン薬の併用、食事前後の血糖値の変動が大きい場合は、 α -GIの併用も考慮する。
- 最初は単剤少量から、必要に応じて作用機序の異なる多剤併用となる。
- DPP-4阻害薬は、単独で用いれば低血糖も起こしにくく、グルカゴン分泌抑制や、膵 β 細胞の保護効果も期待でき、軽症糖尿病患者への初期からの投与が注目されている。
- ただし、高用量のSU薬に追加併用した場合に、高度の低血糖症例が報告されており、その使用は、日本糖尿病学会の勧告に従う必要がある。
- 保険診療上、SU薬とグリニド薬のように併用が認められていないものがあるので、注意する。

● 糖尿病治療薬の選択の指標

- 上記の手順に従って薬剤を選択するには、適切な判断のための指標が必要である。血糖コントロールの指標として、血糖値(空腹時、随時)、HbA1c、グリコアルブミン(GA)、1,5-アンヒドログルシトール(1,5-AG)などがある(③)。
- これらの検査指標がインスリン抵抗性やインスリン分泌能を直接反映するわけではなく、主として治療中の血糖コントロール状況の把握と治療薬の調節に使われる。
- しかし、初診時の血糖値が非常に高いのにもかかわらずHbA1cが比較的低値な場合に、その程度により劇症1型糖尿病や、1型糖尿病を考慮するなど、病態を推定することにより、薬剤選択の指標になることもある。

血糖値

- 早朝空腹時血糖値は、糖尿病の診断基準にも使われており、比較的安定しており、糖尿病を診断する場合や基礎の状態を把握するのには重要で

③ 血糖コントロールの指標

指標	優	良	可		不可
			不十分	不良	
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	
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
	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
グリコアルブミン (GA) (%)	11~16		16 以上		
1,5-AG (μg/mL)	14.0 以上		14.0 未満		

ある。

- 他方、随時（食後）血糖値は、食事の量や内容、食後の経過時間により大きく変動するので、これのみを指標に血糖のコントロールの推移を判断するには難がある。
- しかし、糖尿病の悪化により空腹時血糖値が上昇する前に、食後血糖値が上昇するが多く、空腹時血糖値が上昇する前の軽症の糖尿病患者に対して、 α -GI やグリニド薬開始の判断や投与量の調節を行うには有用である。
- 指標の使い方の一例として、空腹時血糖値にはほとんど異常がなく、食後血糖値が高い症例には α -GI、空腹時血糖値がごく軽度の上昇で、食後血糖値が高い症例には、まず、グリニド薬を開始し、効果不十分なら α -GI の併用、空腹時血糖値がかなり高値なら少量の SU 薬から開始、徐々に增量して空腹時血糖値が良好になれば、食後血糖値を検査し、食後血糖値がまだ高いようなら、 α -GI の併用などが考えられる。
- 食前に受診することが通常の患者に、時々食後の来院を指示して随時血糖値を測定することも有用である。空腹時血糖と食後血糖の適切な使い分けが望まれる。血糖自己測定（self-monitoring of blood glucose : SMBG）が利用できればきわめて有用である。

HbA1c

- HbA1c は、採血時から過去約 1~2 か月間の平均血糖値を反映する。
- 糖尿病の診断にも用いられており、糖尿病コントロール状態の指標として、最も頻用されている。
- 血糖値から推定される HbA1c 値よりも実際の HbA1c 値に高低があるときは、原因の検索と対処が重要である。
- 血糖値より HbA1c が高めのときは、急速に改善した糖尿病の場合以外に、受診前後だけ食事・運動を遵守する、あるいは意図的でなくとも、夜間などの血糖値が十分に下がっていない場合等が考えられる。
- 逆に血糖値より HbA1c が低めのときは、赤血球寿命が短い場合や貧血

の回復期、輸血、肝硬変などのほか、夜間に無症状の低血糖状態が続いていることがある。

- 異常ヘモグロビン症の場合は、見かけ上高くなる場合も低くなる場合もある。
- 血糖のコントロールは、低血糖を起こさずに、しかも良好な HbA1c を得ることが重要である。
- そのためには、HbA1c の低下のみを追い求めるのではなく、血糖値と組み合わせて判断し、血糖値と HbA1c の乖離からその原因を知り、治療薬の作用時間や強さの調節に利用する。

グリコアルブミン(GA)

- GA は、アルブミンの代謝回転速度から、過去約 2 週間の平均血糖値を反映する。
- HbA1c より短期間の血糖コントロール状況の把握に利用されるが、なんらかの理由で HbA1c が利用できない患者の場合に、HbA1c のかわりとしても用いられる。
- 糖尿病腎症でのネフローゼ症候群などのように血漿蛋白質の半減期が短い場合は、血糖値に比べて低値になる。

1,5-アンヒドログルシトール(1,5-AG)

- 1,5-AG は、過去数日間の血糖コントロールを反映する。
- 尿糖が排泄される状況では腎から排泄されて血中濃度が低下するので、糖代謝状態が悪いと低値となるほか、結果は、腎機能にも影響される。

● 糖尿病の病態

- 糖尿病は、インスリンの作用不足によって起きる。インスリン分泌不足、あるいは、インスリン抵抗性増大をインスリン分泌で代償できなかった場合に、総和としてのインスリン作用不足をきたす。
- インスリン分泌能に関しては、ほとんどの 1 型糖尿病のように、突然、高度のインスリン分泌不足をきたした場合は、その治療にインスリンは必須となる。
- 多くの 2 型糖尿病のように、種々の程度のインスリン抵抗性とインスリン分泌不全が存在し、結果として糖尿病を発症している場合は、病態に対応した薬剤の選択が必要となる。
- インスリン分泌は、空腹時の基礎分泌と、食物摂取などで誘発される追加分泌がある。
- インスリン依存状態にある 1 型糖尿病では、両者ともに高度に低下、あるいは消失しており、2 型糖尿病では、初期は追加分泌が遅延あるいは低下、後に基礎分泌も障害される経過をとることが多い。
- その場合に血糖値は、当初は空腹時血糖値は正常に近いが、食後や糖負

④ インスリン分泌能の指標

種類	方法	評価基準
HOMA- β	$\frac{20 \times \text{空腹時インスリン濃度} (\mu\text{U/mL})}{\text{空腹時血糖値} (\text{mg/dL}) - 63}$	正常 : 40~80
24 時間尿中 C ペプチド排泄量	24 時間蓄尿中の C ペプチド測定	正常 : 60~100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 低下 : $\leq 20 \mu\text{g}/\text{日}$
インスリン分泌指数 (insulinogenic index) (経口糖負荷試験時)	$\frac{\text{負荷 30 分後のインスリン値} - \text{負荷前インスリン値} (\mu\text{U/mL})}{\text{負荷 30 分後の血糖値} - \text{負荷前血糖値} (\text{mg/dL})}$	正常 : ≥ 0.8 低下 : < 0.4

その他、グルカゴン負荷試験やアルギニン負荷試験があるが、経口薬の選択を目的とする指標として実施されることは少ない。基準値は、本シリーズ別巻『最新インスリン療法』参照。

荷後の血糖値が上昇、後には食後だけでなく空腹時血糖値も上昇する。

● インスリン分泌能の指標 (4)

血中インスリン値と C ペプチド値, HOMA- β

- 血中インスリン値は、インスリン分泌能の評価のための直接的な指標である。他方、C ペプチドはプロインスリンが臍 β 細胞で分解され、インスリンと等モルで分泌されるペプチドである。
- C ペプチドは、インスリン治療中で外部からのインスリンと内因性のインスリンが血中インスリン濃度では区別できない場合や、抗インスリン抗体がある場合などに、インスリン分泌能を評価する目的で血中インスリン値測定のかわりに測定されることも多い。
- 異常インスリン血症の場合は、血中インスリン値と C ペプチド値が乖離することがある。
- 空腹時の血中インスリンや C ペプチド値は基礎インスリン分泌の指標に、随時（食後）の値は追加分泌能の指標になる。たとえば空腹時血中 C ペプチド値が 0.5 ng/mL 以下であれば、高度のインスリン欠乏状態と考えられる。
- これを発展させたものが、HOMA- β (homeostasis model assessment of β -cell function) で、空腹時の血糖値が高いにもかかわらず空腹時インスリン濃度が低いと低値となり、インスリン基礎分泌の指標となる。
- これらの指標の使い方として、たとえば、インスリン分泌が十分にあるにもかかわらず血糖値のコントロールが悪い場合は、インスリン抵抗性が強いと考え、ビグアナイド薬やチアゾリジン薬を考慮、食後のインスリン分泌が不足しているなら、分泌を刺激するために DPP-4 阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬、負荷を減らすためには α -GI、中等度に障害されているなら SU 薬、高度に障害されているならインスリン治療考慮などの応用が考えられる。

⑤ インスリン抵抗性の指標

種類	方法・特徴	評価基準
肥満に関する指標（身長、体重、BMI、腹囲、体脂肪率）や体重の変化など	血液検査も必要なく、簡便に入手でき、傾向を推定するには有用	数値指標としては、グルコースクランプ法の結果とは必ずしも平行せず、個人差が大きい
空腹時インスリン濃度	空腹時血糖値が正常でも、インスリン濃度が高ければ、インスリン抵抗性が考えられる	抵抗性： $\geq 10 \mu\text{U}/\text{mL}$
HOMA-R	$\text{HOMA-R} = \text{空腹時インスリン値} (\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{空腹時血糖値} (\text{mg}/\text{dL}) / 405$	正常： ≤ 1.6 抵抗性： ≥ 2.5
75g 経口ブドウ糖負荷試験時のインスリン反応	インスリンの反応曲線下面積（ ΣIRI ）や血糖値とインスリン値の反応曲線下面積の比（ $\Sigma\text{BS}/\Sigma\text{IRI}$ ）	抵抗性： $\Sigma\text{IRI} \geq 90 \mu\text{U} \cdot \text{h}/\text{mL}$

その他、グルコースクランプ法、ミニマルモデル解析や SSPG (steady state plasma glucose) 法などがあるが、日常診療で、インスリン抵抗性改善薬を使うかどうか判断するための指標としては、いずれも手間がかかる。経口薬の選択を目的とする指標として実施されることは少ない。方法と基準値は、本シリーズ別巻『最新インスリン療法』参照。

24時間尿中Cペプチド排泄量

- Cペプチドは、インスリンとは異なり尿中に排泄され、測定することによって、1日のインスリン分泌能を評価することができる。
- 20 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下であれば、高度のインスリン分泌不全状態と考えられる。
- 食前・食後のインスリン分泌能の評価ができない以外は、指標の利用の仕方は上記と同じである。
- 蓄尿が必要で、外来では使いづらい面もある。また、腎機能によっては使えないこともある。

インスリン分泌指数

- 75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）で、負荷後30分のインスリン増加量を、血糖値の増加量で除した値を、インスリン分泌指数（insulino-genic index : II）といい、インスリン追加分泌のうち初期分泌能の指標となる。
- 糖尿病初期のインスリン分泌能の低下を感度よく反映する指標で、糖尿病患者ではこの値が0.4未満となる。
- 日常の外来診療での頻繁な追跡指標としては簡便さに欠けるが、境界型糖尿病でも0.4未満のものは糖尿病への進展率が高く、人間ドックでも得られやすい指標で、糖尿病のハイリスク者の拾い上げにも有効である。

● インスリン抵抗性の指標（⑤）

肥満

- 肥満に関する指標（身長、体重、BMI、腹囲、体脂肪率）や体重の変化、病歴、運動励行に関する指標は、血液検査も必要なく、簡便に入手でき、傾向を推定するには有用である。ただし、数値指標として最も信頼性の高いグルコースクランプ法の結果とは必ずしも平行せず、個人差が大きい

い。

- 過食や肥満、運動不足などがインスリン抵抗性増大を介して血糖コントロールの悪化の原因になっている場合は、まずそれらへの対応が必要で、薬剤選択以前の問題である。
- 高血圧、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症などもインスリン抵抗性を合併することが多く、間接的にインスリン抵抗性を示唆する。
- 十分に食事・運動療法を行っても残るインスリン抵抗性に関しては、ビグアナイド薬やチアザリジン薬が考慮される。

空腹時インスリン濃度、HOMA-R

- インスリン抵抗性とは、血中のインスリン濃度にみあったインスリン作用が得られない状態をいう。空腹時血糖値が正常でも、インスリン濃度が高ければ、インスリン抵抗性が考えられる。
- 血中インスリン濃度が高いのにもかかわらず血糖値が高い状態では、さらに強いインスリン抵抗性が考えられる。この考え方を指標としたのが、HOMA-R (homeostasis model assessment ratio) である。
- HOMA-Rは、空腹時インスリン値 ($\mu\text{U}/\text{mL}$) \times 空腹時血糖値 (mg/dL) / 405 で計算される値で、1.6以下の場合は正常、2.5以上の場合はインスリン抵抗性があると考えられる。

その他のインスリン抵抗性の指標

- 75g経口ブドウ糖負荷試験時の0~120分の血糖値とインスリン値に、先に述べた空腹時インスリン濃度やHOMA-Rの考え方を拡張して、インスリンの反応曲線下面積 (ΣIRI) や血糖値とインスリン値の反応曲線下面積の比 ($\Sigma\text{BS}/\Sigma\text{IRI}$) なども、インスリン抵抗性の評価に参考になる。
- インスリン負荷試験は、速効型インスリン (0.1 U/kg) を静注し、血糖値の下がり方で評価する。結果はインスリン感受性 (抵抗性) だけでなく、低血糖に反応する下垂体副腎系ホルモンや成長ホルモン (GH)、カテコラミンの反応性によっても影響される。
- インスリン抵抗性の指標として現在最も信頼できるのは、グルコースクランプ法によるものである。インスリンを一定速度で注入して、血中インスリン濃度を一定にしつつ、血糖値が低下せず一定になるように維持するのに必要なブドウ糖注入量を指標とする。正確だが、手間がかかる。
- そのほかにもミニマルモデル解析やSSPG (steady state plasma glucose) 法などがあるが、日常診療で、インスリン抵抗性改善薬を使うかどうかを判断するための指標としては、いずれも手間がかかる。

糖尿病合併症を含め薬剤使用の禁忌あるいは注意事項に関する指標など

- 妊娠中や授乳中、妊娠予定の患者には、経口血糖降下薬は使わず、薬剤が必要な場合はインスリンに限定される。
- 高度の腎障害や肝障害の場合も経口血糖降下薬は使わないので、経口糖尿病治療薬を開始する前の腎障害と肝障害の評価は重要である。
- 抗GAD抗体、IA2抗体、ICAなど、緩徐進行性も含めた1型糖尿病を示唆する検査が陽性の場合は、現在インスリン分泌能が残っていても、早期にインスリン治療に変更する。
- 糖尿病診療において腎症の早期発見と治療のために血中尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cr)、推算糸球体濾過値(eGFR)、尿蛋白などのフォローが重要である。
- 糖尿病腎症はeGFRの低下が認められる以前に尿中に微量のアルブミンが認められることが多い(糖尿病腎症第2期)。
- その時点ではBUNもCrも正常のことが多く、これ自体がすぐに糖尿病治療薬の選択に影響はしないが、進行状況の把握は重要である。
- 肝障害の指標も糖尿病治療薬の開始前には必須である。経口薬で肝障害が発症することもあるので、AST、ALT、γGTPなどを経過中にフォローすることも重要である。肥満した糖尿病患者によくみられる脂肪肝による肝障害のモニターにもなる。
- 薬剤の適応には絶対的なものもあれば、血糖コントロールが良好ならばある程度の幅が許されるものもある。
- 糖尿病治療薬を選択する際は、ここで示した指標以外にも、併診他科の治療薬の種類や数、服薬アドヒアランスや、本人の服薬管理能力や支援体制、薬価と本人の経済状態など、多くのことに配慮が必要である。

(岡本元純)

●文献

- 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂; 2010.
- 荒木栄一編集主幹. 綿田裕孝専門編集. シリーズヴィジュアル糖尿病臨床のすべて. 最新インスリン療法. 中山書店; 2011.
- 日本糖尿病学会編. 糖尿病専門医研修ガイドブック—日本糖尿病学会専門医取得のための研修必携ガイド. 改訂第4版. 診断と治療社; 2009.