

# 糖尿病治療薬の非適応

## POINT

- ▶ 糖尿病患者の治療において重要なことは、インスリン療法の適応の有無を判断することであり、糖尿病治療薬（非インスリン薬）の非適応＝インスリンの適応である。
- ▶ 病型（1型、2型）と病態（インスリン依存状態、インスリン非依存状態）の差異をきちんと理解する必要がある。
- ▶ インスリンの絶対適応にはインスリン依存状態、高血糖性の昏睡、重症の肝・腎障害、重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術、糖尿病合併妊婦、静脈栄養時の血糖コントロールなどがある。
- ▶ インスリンの相対的適応には、著明な高血糖、非インスリン薬でのコントロール不良、やせ型で低栄養状態、ステロイド治療時の高血糖、糖毒性の積極的解除などがある。

- 初診糖尿病患者の治療において重要なことは、インスリン療法の適応の有無を判断することである。糖尿病治療薬（非インスリン薬）の非適応とは、裏を返せばインスリンの適応ということができる。本項では非インスリン薬の非適応（インスリン療法の適応）について概説する。

## ● インスリン療法の適応

- インスリン療法の絶対的適応および相対的適応について①に記す<sup>1)</sup>。以下、それぞれについて述べていく。

## ● インスリン療法の絶対的適応

### インスリン依存状態

- インスリン依存状態とは「インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠な状態」と定義される。単に高血糖の是正にインスリン治療を必要とする状態とは異なる。
- 一般的には、1型糖尿病は多くの場合インスリン依存状態であり、2型糖尿病はインスリン非依存状態であることがほとんどである。ただし、1型糖尿病であっても、ハネムーン期や緩徐進行1型糖尿病の病初期などではインスリン非依存状態である。また2型糖尿病であっても、ストレス、感染症などによりインスリン依存状態となる場合も存在する。すなわち、病型（1型、2型）と病態（インスリン依存状態、非依存状態）を分けて考える必要がある。1型、2型糖尿病とインスリン依存状態、非依存状態について②にまとめる。

## Key words

● 糖毒性▶持続する高血糖により、インスリン分泌のさらなる低下とインスリン抵抗性のさらなる亢進をきたす現象。高血糖状態を改善しないと、悪循環によりさらに増悪する。酸化ストレスによるβ細胞障害や、ヘキソサミン経路亢進による糖利用障害などが考えられている。

## ① インスリン療法の適応

インスリン療法の 絶対的適応	1. インスリン依存状態
	2. 高血糖性の昏睡（糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、乳酸アシドーシス）
	3. 重症の肝障害、腎障害を合併しているとき
	4. 重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）のとき
	5. 糖尿病合併妊婦（妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）
	6. 静脈栄養時の血糖コントロール
インスリン療法の 相対的適応	1. インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖（たとえば、空腹時血糖値 250 mg/dL 以上、随時血糖値 350 mg/dL 以上）を認める場合
	2. 非インスリン薬療法*では良好な血糖コントロールが得られない場合（SU 薬の一次無効、二次無効など）
	3. やせ型で栄養状態が低下している場合
	4. ステロイド治療時に高血糖を認める場合
	5. 糖毒性を積極的に解除する場合

\*：原著では「経口薬療法」であるが、注射薬である GLP-1 製剤が使用可能となったため変更  
(日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2010. 2010<sup>1)</sup> より)

## ② 1型、2型糖尿病とインスリン依存、インスリン非依存状態

糖尿病の成因	1型	2型
発症機構	膵β細胞の破壊 主に自己免疫による	インスリン分泌低下 + インスリン抵抗性
遺伝的素因	HLA など、家系内発症は 2 型より少ない	家系内にしばしば糖尿病あり
発症年齢	25 歳以下に多い	40 歳以上に多い
肥満度	肥満と無関係	肥満、肥満の既往多い
膵島自己抗体	発症早期には約 60 % で陽性	陰性
糖尿病の病態	インスリン依存状態	インスリン非依存状態
特徴	インスリン絶対欠乏、生命維持にインスリン治療必要	インスリン分泌ある程度維持 インスリン治療必要なことも
臨床指標	血糖値：高い、不安定 ケトン体：著増	血糖値：比較的安定 ケトン体：時に増加するも軽度
治療	食事、運動に加え、インスリン頻回注射	食事・運動療法、必要なら非インスリン薬やインスリン治療
インスリン分泌	空腹時血中 CPR $\leq 0.5 \text{ ng/mL}$	空腹時血中 CPR $\geq 1.0 \text{ ng/mL}$ のことが多い

- インスリン依存状態ではインスリン療法（特に強化インスリン療法）が必須である。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）などはインスリンと併用して用いる場合がある。

### 高血糖性の昏睡（糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群）

- いずれの場合も適切な輸液に加えてインスリン治療が必須であり、非インスリン薬は用いない。
- 病態改善後はインスリン依存あるいは非依存状態かを判断し、インスリン非依存状態であれば、非インスリン薬の適応もあるが、高血糖性昏睡に陥った背景を十分に考慮し、今後も同様の危険性がある場合はインス

リン治療を続行するほうが安全といえる。

## 重症の肝障害、腎障害を合併しているとき

### 肝機能障害時

- 一般的に肝機能障害では薬物代謝が遅延することより、非インスリン薬の投与は推奨されない。本来はインスリンによる治療が望ましい。
- 肝硬変時は肝臓への糖取り込み低下、グリコーゲン合成低下、末梢でのインスリン抵抗性をきたし、空腹時血糖は正常ないしむしろ低いのに対し、食後著明な高血糖を生じる。
- スルホニル尿素（SU）薬は多くは肝代謝であり、肝機能低下例では空腹時低血糖や低血糖の遷延を招きやすい。また食後高血糖の是正効果も不十分である。
- 肝硬変でみられるインスリン抵抗性は正にはチアゾリジン薬やビグアナイド薬が有用と考えられるが、いずれも肝障害時には副作用の可能性があり、使用は注意を要する。メルビン<sup>®</sup>（メトホルミン（2010年販売中止））は中等度肝障害より、ピオグリタゾン、メルビン<sup>®</sup>の代替薬であるメトグルコ<sup>®</sup>（メトホルミン）は重度肝障害で禁忌である。
- 食後血糖を改善する意味からは、 $\alpha$ -GI や速効型インスリン分泌促進薬も有用と考えられる。しかし、 $\alpha$ -GI では重篤な肝障害の副作用報告もあり、慎重に使用すべきである。また、腹部膨満など消化器系の副作用により排便コントロールが乱れ、肝硬変で高アンモニア血症を誘発する可能性も考慮しなければならない。
- 速効型インスリン分泌促進薬は、インスリン分泌がある程度保存されている場合は有用かもしれない。
- DPP-4 阻害薬では、肝代謝のビルダグリプチンは重度の肝機能障害で禁忌であるが、シタグリプチン、アログリプチンは禁忌ではない。ただし、いずれにせよ重症の肝機能障害ではインスリン治療が原則である。
- 一方、重症の肝機能障害でなくとも、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム症例には高頻度に脂肪肝を合併する。

### 腎機能障害時

- 顕性腎症前期（糖尿病腎症第3期A）までは、非インスリン薬であっても十分な血糖コントロールが得られるのであれば問題はない。
- 顕性腎症後期（糖尿病腎症第3期B）、CKD ステージ3以降では腎機能の低下に伴い、薬剤の代謝排泄が障害され、副作用発現の危険性が高まるため、インスリン治療への変更が望ましい。
- 特にビグアナイド薬は乳酸アシドーシスの危険性が高まるため注意を要する。メトホルミンでは、従来のメルビン<sup>®</sup>は軽度の腎機能障害や高齢者（肝腎機能低下が疑われる）で禁忌であったが、メトグルコ<sup>®</sup>では中等度の腎機能障害で禁忌、他は慎重投与となっている。

### MEMO

アルコール多飲がないにもかかわらず、アルコール性肝障害に類似した組織像を呈するいわゆる NASH (non-alcoholic steatohepatitis : 非アルコール性脂肪肝炎)/NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease : 非アルコール性脂肪性肝疾患) が注目されている。NASH/NAFLD の治療は食事・運動療法など生活習慣改善が中心であるが、あわせて、酸化ストレス軽減やインスリン抵抗性の改善を行う。糖尿病治療薬ではインスリン抵抗性改善薬、ビグアナイド薬、ナategリニドなどで NASH/NAFLD 患者の肝機能や肝組織改善効果が報告されている。

## ③ 腎機能低下時の糖尿病治療薬投与

	一般名	腎機能 (Ccr : mL/ 分)				透析性	
		Ccr > 50	10~50	Ccr < 10	透析		
スルホニル尿素薬	グリクラジド	20~160 mg	重篤腎機能障害患者は禁忌				
	グリベンクラミド	1.25~10 mg	インスリン治療への切り替えが必要				
	グリメピリド	1~4 (6) mg					
ビグアナイド薬	ブホルミン	100~150 mg	Ccr < 70 は禁忌			○	
	メトホルミン	500~750 mg	50 % に減量	禁忌		○	
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース	150~300 mg	50 % に減量	投与を避ける		○	
	ボグリボース	0.6~0.9 mg	50 % に減量	投与を避ける		?	
	ミグリトール	150~225 mg	Ccr < 30 では慎重投与			○	
速効型インスリン分泌促進薬	ナテグリニド	270~360 mg	慎重投与	禁忌		×	
	グルファスト	15~30 mg	慎重投与であるが投与可能			?	
チアゾリジン薬	ピオグリタツン	15~45 mg	慎重投与	本邦では禁忌		×	
	一般名	腎機能 (Ccr : mL/ 分)					
		Ccr > 50	30~50	Ccr < 30			
DPP-4 阻害薬	シタグリップチン	50~100 mg	25 mg				
	アログリップチン	25 mg	12.5 mg		6.25 mg		
	ビルダグリップチン	50~100 mg	中等度以上の腎障害, 透析は 50 mg が望ましい				

(日本腎臓病学会編. CKD 診療ガイド 2009<sup>2)</sup>に一部追加)

- SU 薬や速効型インスリン分泌促進薬などのインスリン分泌促進薬では低血糖が問題となる。SU 薬も主に腎排泄（グリメピリドは胆汁および腎排泄）であり、重篤な腎機能障害患者には禁忌である。
  - 一方、速効型インスリン分泌促進薬は SU 薬に比し血中半減期が短いため、低血糖のリスクは少ないものと考えられる。しかし、重篤な腎機能障害にナテグリニドは禁忌、ミチグリニドは慎重投与となっている。これはナテグリニドでは代謝産物がナテグリニドの約 1/5 の活性を有しており、腎不全では代謝産物が蓄積し低血糖を引き起こす可能性があるためである。一方、ミチグリニドでは代謝産物の活性はごくわずかである。
  - $\alpha$ -GI はほとんど腸管でのみ作用するため、重篤な腎機能障害でも禁忌にはあたらない（慎重投与）。チアゾリジン薬は、わが国では重篤な腎機能障害で禁忌である。
  - DPP-4 阻害薬については、肝で不活化されるビルダグリップチンは腎機能障害で禁忌にはならないが、使用量に関して注意が必要である。シタグリップチン、アログリップチンでは腎機能により投与量減量が求められている。
  - ③に、腎機能低下時の糖尿病治療薬投与についてまとめる<sup>2)</sup>。
- 重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）のとき
- これらのストレスにより、インスリン非依存状態であっても一時的にインスリン依存状態となる可能性があり、インスリン治療が必要である。

- 近年、強化インスリン療法で血糖値をほぼ正常に保つことにより ICU 患者や術後の予後改善がみられるという報告もあるが、低血糖増加などのため、かえって予後悪化という報告もあり、重症患者の目標血糖値に関してはなお議論のあるところである。

### 糖尿病合併妊婦（妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）

- 非インスリン薬の胎児への安全性が確立していないため、わが国ではインスリンに変更することが原則であり、また非インスリン薬は禁忌となっている。
- 一方、アメリカ食品医薬品局（FDA）の薬剤胎児危険度分類では、メトホルミンやDPP-4阻害薬であるシタグリプチン、 $\alpha$ -GIなどはヒトインスリン同様カテゴリーBに分類されている（COLUMN 参照）。
- 妊娠時はインスリン抵抗性が増強しており、この点ではメトホルミンなどインスリン抵抗性を改善する薬剤は適している。Rowanらのインスリンとメトホルミンの比較検討試験<sup>3)</sup>では周産期合併症において有意差は認めなかった。しかしながら、妊娠中は乳酸アシドーシスの危険性が高まる。
- SU薬では、他のSU薬よりも胎盤通過性が低いとされるグリブリドが妊娠糖尿病において検討されており、有効との報告もあるが、安全性が確認されたわけではない。
- $\alpha$ -GIは主に腸管で作用し、血液中への吸収はほとんどないため、胎児への影響は少ないと考えられているが、やはり安全性が確立したわけではない。
- 妊婦においてはインスリンの安全性が確立しており、非インスリン薬を用いるべきではないことはいうまでもない。

### 静脈栄養時の血糖コントロール

- 経腸管で栄養投与が行われた場合は、経静脈投与に比し、インスリン分泌が増強される。
- いわゆるGLP（glucagon like peptide)-1やGIP（gastric inhibitory polypeptide/glucose-dependent insulinotropic polypeptide）によるインクレチン作用であるが、静脈栄養時はこのインクレチン作用がないため、もともとインスリン作用の不十分な糖尿病患者では容易に高血糖をきたす。
- インスリン治療が原則である。

### ● インスリン療法の相対的適応

#### インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖を認める場合

- たとえば、空腹時血糖値250mg/dL以上、随時血糖値350mg/dL以上

## COLUMN

## 糖尿病治療薬の胎児危険度

アメリカ食品医薬品局（FDA）は糖尿病治療薬の胎児に対する危険度を以下のように分類している（1）。

カテゴリーA：ヒトの妊娠初期3か月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されておらず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの。

カテゴリーB：動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊娠での対照試験は実施されていないもの。

あるいは、動物生殖試験で有害な作用（または出生数の低下）が証明されているが、ヒトでの妊娠初期3か月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。

カテゴリーC：動物生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの、あるいは、ヒト、動物ともに試

験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。

カテゴリーD：ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されるもの（たとえば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合）。

カテゴリーX：動物またはヒトでの試験で胎児（仔）異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性のほうが大きいもの。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。

### 1 糖尿病治療薬のFDA薬剤胎児危険度分類

カテゴリー	インスリン	非インスリン薬
A		
B	ヒトインスリン、インスリンリスプロ インスリンアスパルト	メトホルミン、シタグリブチン アカルボース、ミグリトール
C	インスリングラルギン インスリンデテミル インスリングルリジン	グリベンクラミド、グリメピリド ナategリニド、ピオグリタゾン エクセナチド、リラグルチド
D		トルブタミド、クロルプロパミド
X		

の高血糖時には、糖毒性などによりインスリン分泌低下、インスリン抵抗性増強が認められる。

- ケトン体陰性などのインスリン非依存状態であっても、この状態にさらにストレス（感染症など）が加わることにより容易にインスリン依存状態になる可能性があり、インスリン治療を行うことがより安全といえる。

### 非インスリン薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合

- 非インスリン薬にて十分な血糖コントロールが得られない場合（SU薬の一次無効、二次無効など）はすみやかにインスリン治療に踏み切る必

要がある。

### やせ型で栄養状態が低下している場合

- インスリン分泌が低下していることが多く、栄養状態改善のためにもインスリン治療への変更が望まれる。

### ステロイド治療時に高血糖を認める場合

- ステロイド（ここでは主にグルココルチコイドを指す）はインスリン拮抗ホルモンの一つであり、その過剰により耐糖能障害をきたす。
- グルココルチコイドによる耐糖能障害の機序は主としてインスリン抵抗性によるものであり、チアザリジン薬などが有用との報告もあるが、肥満に注意が必要である。
- また、経口薬のみでは十分なコントロールができない、インスリンが必要となることが多い。
- 早朝空腹時はそれほど高血糖を示さなくても、昼食後や夕食前などに高血糖を呈することが多い。

### 糖毒性を積極的に解除する場合

- 発症早期にインスリンによる強力な治療を行い、糖毒性を解消することにより、その後のコントロール状況やインスリン分泌能を改善させる可能性がある。
- Weng らは新たに診断された2型糖尿病患者382人をインスリン療法（インスリン皮下持続注入療法〈CSII〉もしくは頻回注射）あるいは経口薬にて加療、血糖値正常化2週間後に治療を中止し、以後食事・運動療法のみでフォローした。
- 1年後の寛解率はインスリン療法で経口薬に比し有意に高頻度で、静脈内ブドウ糖負荷試験（IVGTT）時のインスリン分泌も有意に高値であった<sup>4)</sup>。
- 今後、発症早期からの積極的なインスリン治療も考慮されるべきかもしれない。

（西 理宏）

### ●文献

- 1) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂; 2010. pp.54-5.
- 2) 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2009. 東京医学社; 2009. pp.104-5.
- 3) Rowan JA, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-15.
- 4) Weng JP, et al. Effect of intensive insulin therapy on  $\beta$ -cell function and glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomized parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371: 1753-60.