

糖尿病治療薬処方タイミングは？

POINT

- ▶ 個々の症例において、適切な当面の治療目標を設定すべきである。
- ▶ インスリン依存状態とインスリン非依存状態の鑑別を行い、糖尿病病態を把握することが重要である。
- ▶ 糖尿病の成因や病態、高血糖の程度、血管合併症の有無が、薬物療法開始時期の判断材料となる。
- ▶ 青壮年者と高齢者では、内服療法開始時期の判断が異なる場合がある。
- ▶ 治療方針の決定には、患者の心理面も考慮する必要がある。

2型糖尿病治療の目的

- 糖尿病の代謝異常に伴って起こってくる種々の合併症の発症を予防し、健康な人と変わらない生活の質（QOL）を維持し、健康な人と変わらない寿命を確保することである。
- 生活習慣の改善のためには、患者自身が、糖尿病の病態と治療継続の必要性を理解することが重要であり、糖尿病教室や糖尿病教育入院などを利用して糖尿病教育を十分に行うことが肝要である。
- 個々の症例において、年齢と合併症に応じて適切な当面の治療目標を設定すべきである。そこで、① 糖尿病病態、② HbA1c 値、③ 年齢、④ 患者心理のそれぞれの観点から糖尿病治療薬処方のタイミングを述べる。

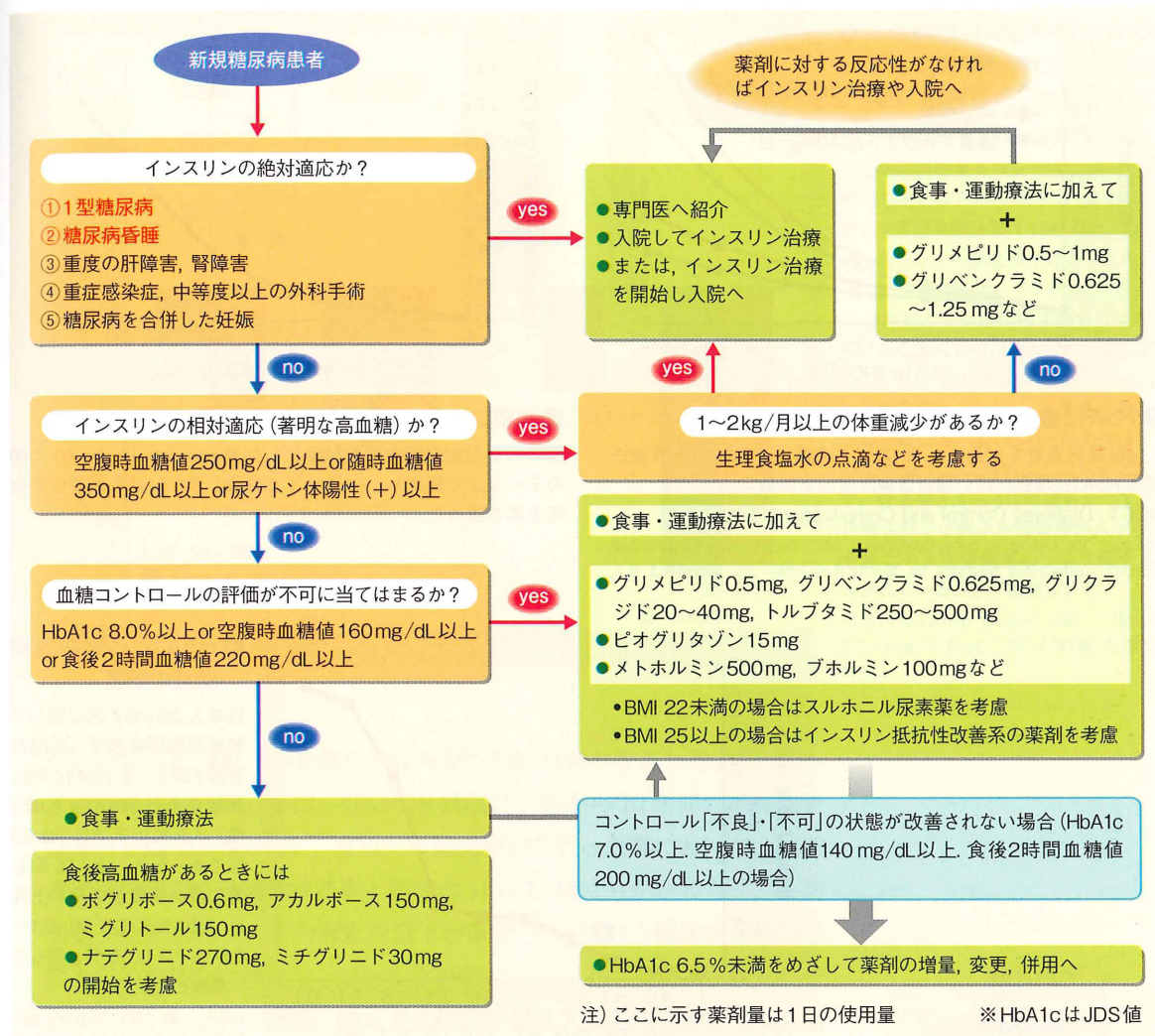
処方のタイミング

① 糖尿病病態の観点から ①¹⁾

- 初診時には、既往歴、家族歴、体重歴、現病歴（糖尿病の発症時期、過去の治療歴、血管合併症の有無）、現在の血糖コントロール状況、高血圧や脂質異常症など他の疾患に対する処方薬の服薬状況などを把握する。
- インスリン依存状態とインスリン非依存状態の鑑別を行い、インスリン依存状態や糖尿病昏睡、重篤な感染症などのインスリン治療の絶対的適応ならインスリン治療を開始する。インスリン非依存状態でも空腹時血糖値 250 mg/dL 以上または随時血糖値 350 mg/dL、尿ケトン体陽性(+)以上時のインスリン治療の相対適応ならインスリン治療を開始する。
- インスリン非依存状態で HbA1c (JDS 値) 8.0 % 以上または空腹時血糖

Key words

インスリン依存状態 ▶ インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためにインスリン治療が不可欠な状態。

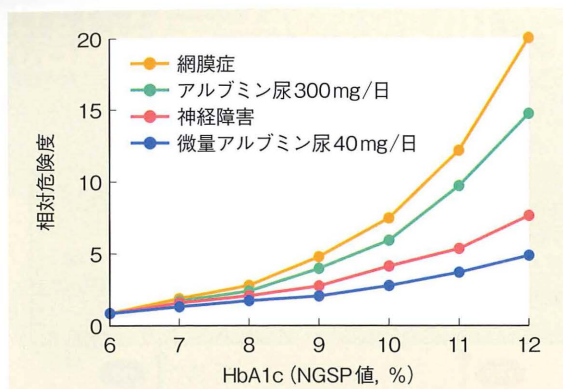


① 初回治療時の注意点と手順

（日本糖尿病対策推進会議編，糖尿病治療のエッセンス 2010-2011¹⁾より）

値 160 mg/dL 以上，あるいは食後血糖値 220 mg/dL 以上を認めた場合は，食事・運動療法に加えて薬物療法の開始を検討する．一方，食後高血糖の場合は α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）やグリニド薬の開始を検討する．

- 2型糖尿病の治療としてまず行うのは，食事療法，運動療法を含めた生活習慣の改善，および肥満がある場合にはその是正（適正体重の維持）である．
- 食事療法と運動療法開始 2~3 か月後を目安とし，血糖コントロールの改善が認められない場合に，薬物療法の追加を考慮する．
- 糖尿病の病態として，インスリン分泌不全が主なのか，インスリン抵抗

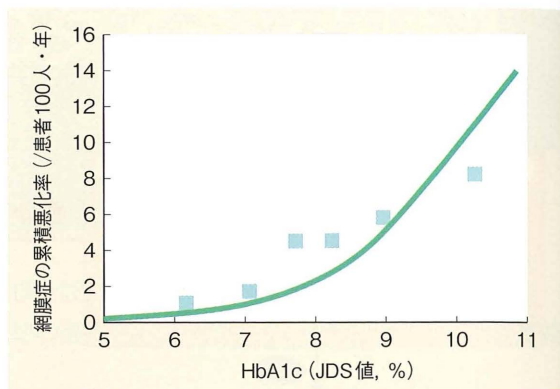


② HbA1c値と糖尿病細小血管合併症との関係

1型糖尿病患者を対象とした DCCT の結果、各細小血管合併症は HbA1c 増悪に伴い相対危険度増加を認める。

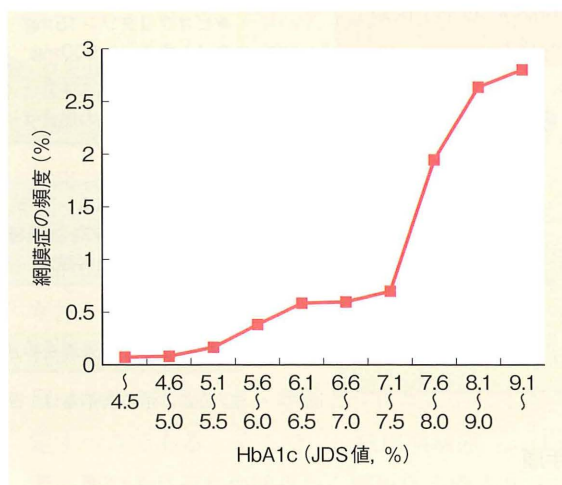
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

(Skyler JS. Diabetic complications: The importance of glucose control. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25: 243-54 より)



③ 血糖コントロールと網膜症悪化率の関係

国内の 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto study 10 年間のデータより解析し、HbA1c (JDS 値) 6.5 % から網膜症悪化率上昇を認めた。



④ HbA1c と糖尿病網膜症の頻度

日本人 36,267 例に関して糖尿病網膜症頻度 (毛細血管瘤を除く) を HbA1c 別に比較すると、HbA1c (JDS 値) 4.5 % 以下では、0.06 % であったが、HbA1c の上昇に伴い網膜症頻度も上昇し、HbA1c (JDS 値) 6.1 ~ 6.5 % では 0.59 % と明らかに高率となっている。

(清野 裕ほか、糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 2010; 53: 450-67 より)

MEMO

DCCT

Diabetes Control and Complications Trial の略。1 型糖尿病を対象に、厳格な血糖コントロールによる合併症抑制効果を検討するべく計画された研究。

Kumamoto study

日本国内のインスリン治療が必要な 2 型糖尿病を対象に、強化インスリン療法による合併症抑制効果を検討するべく計画された研究。

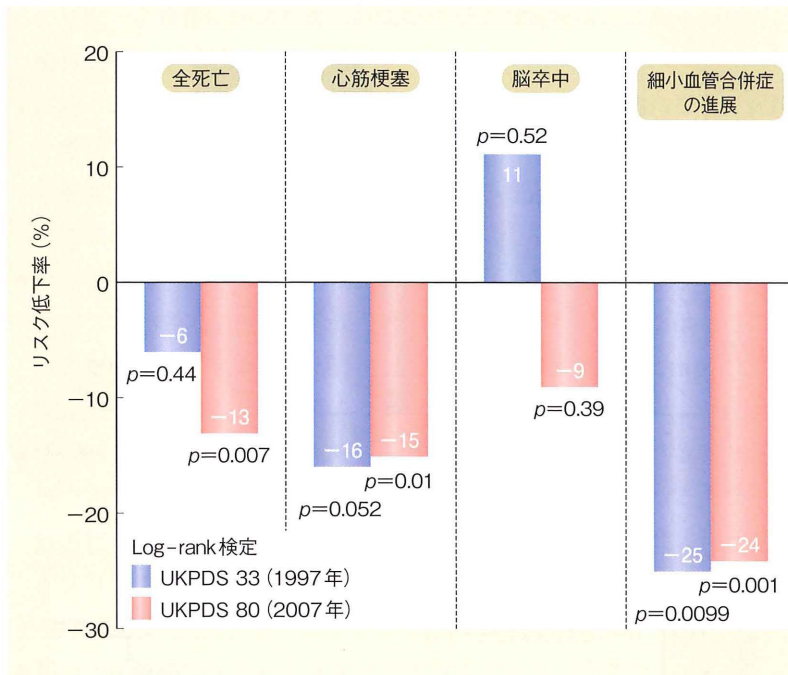
UKPDS

United Kingdom Prospective Diabetes Study の略。新規発症の 2 型糖尿病を対象に、厳格な血糖コントロールによる合併症抑制効果を検討するべく計画された研究。

性が主なのかを見極めることが薬物療法開始の一助となる。

② HbA1c 値の観点から

- DCCT²⁾において、HbA1c 値と各細小血管合併症の相対危険度を比較すると網膜症が最も HbA1c 値と強く相関していることが報告された (②)。
- 細小血管合併症に関しては、Kumamoto study³⁾ 10 年間のデータ解析において HbA1c (JDS 値) で 6.5 % から網膜症悪化率上昇を認めており (③)、UKPDS 33⁴⁾においては、糖尿病と診断された初期の段階から厳格な血糖コントロールを行うことによりリスクを下げる事が認められた。
- 「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告」では、網膜症の頻度は、HbA1c (JDS 値) 4.5 % 以下では 0.06 % であったが、HbA1c の上昇に伴い網膜症頻度も上昇し、HbA1c (JDS 値) 6.1 ~ 6.5 % で明らかに上昇



⑤ 2型糖尿病発症早期からの良好な血糖コントロールの重要性—10年後の心血管イベント抑制効果 (Legacy Effect)

2型糖尿病患者 5,102 例を対象に、食事療法を主として $FPG < 270 \text{ mg/dL}$ を目標とする従来療法群 1,138 例と、SU 薬、インスリン、一部症例ではメトホルミン、アカルボースを用いて $FPG < 108 \text{ mg/dL}$ を目標とする強化療法群 3,071 例に無作為に割り付け、平均 10 年間観察した。さらに、その後追跡調査を行った (平均追跡期間: 8.5 年)。従来療法群と強化療法群における $HbA1c$ 値の差は介入中止後速やかに消失したにもかかわらず、介入中止から 10 年後もかつての強化療法群では細小血管障害のみならず、全死亡や大血管障害のリスク低下も維持されていることが確認された。

(UKPDS Group. Lancet 1998⁴⁾/Holman RR, et al. N Engl J Med 2008⁵⁾を参考に作成)

を認めており (④)、薬物療法開始時期の判断材料となると考えられる。

- 大血管合併症に関しては、UKPDS 試験終了時から 10 年間の追跡調査結果 (UKPDS 80)⁵⁾で、当初から強化療法を行った群において、試験終了後の経過では通常療法群と同等の $HbA1c$ 値にもかかわらず、心筋梗塞や全死亡のリスクの有意な低下が確認され (⑤)、糖尿病発症後早期からの厳格な血糖コントロールが抑制につながることを示された。
- DECODE Study の結果、特に大血管合併症は、食前血糖が正常で食後血糖のみ上がっている初期の段階から進行していることが示唆されており、 $HbA1c$ 値が正常であっても食後血糖が高値となった時点で薬物療法開始を検討することもありえる (⑥)。
- 空腹時高血糖 (IFG) に比べて耐糖能異常 (IGT) が心血管疾患発症イベントを上昇させることが報告されている。STOP-NIDDM⁶⁾では、耐糖能異常に対し食後高血糖改善薬であるアカルボースを投与すると糖尿病発症に加えて心血管疾患イベントも抑制できること (⑦) が示された。
- わが国の保険診療制度下では、耐糖能異常患者における 2 型糖尿病の発症抑制目的で食事療法・運動療法を 3~6 か月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症、肥満 (BMI 25 以上)、2 親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定してボグリボース内服が認められている。

③ 年齢の観点から

- 生活習慣は百人百様で、そこから発生する糖尿病病態もさまざまである。

MEMO

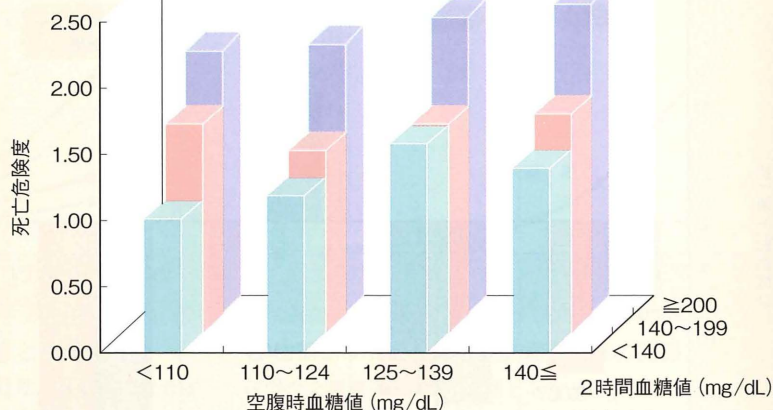
DECODE Study

Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study の略。1997 年にアメリカ糖尿病学会 (ADA) が、空腹時血糖値のみによる糖尿病の診断基準を提唱したのに対して、従来の負荷後 2 時間血糖値を併せた診断基準に比べて、死亡リスクを反映するものであるかを、ヨーロッパでの 13 の前向きコホート試験から得たデータをもとに検討した。

⑥ 空腹時血糖と食後血糖からみた総死亡率の相対危険度

空腹時血糖値と死亡危険率の相関をみたとき、2時間値 140mg/dL 以下の耐糖能正常群でのみ両者に相関を認めた。一方、負荷後2時間値は、空腹時血糖値にかかわらず死亡危険度と相関し、独立した危険因子であることが示された。

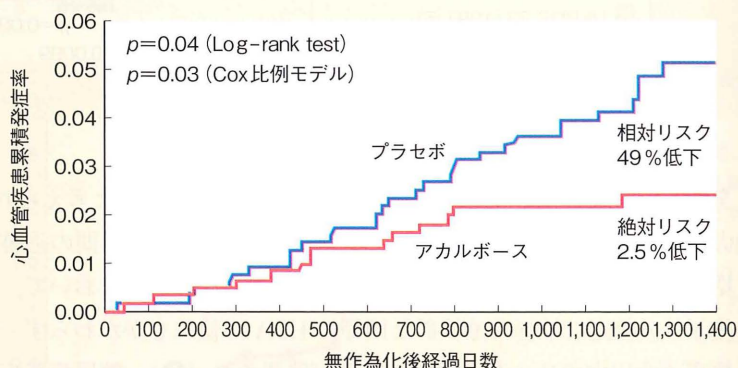
(DECODE study Group, Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999: 354: 617-21 より作図)



⑦ STOP-NIDDM 試験における心血管疾患の発症率

糖尿病の発症リスクの高い耐糖能異常 (IGT) 者 1,400 人を対象に、糖尿病の発症予防効果をみたサブ解析。プラセボあるいはアカルボース (1 回量: 100mg) を 1 日 3 回服用、平均 3.3 年後の予後を比較し、食後高血糖の是正が IGT 患者の心血管疾患の発症リスクを減少した。

(Chiaasson JL, et al. JAMA 2003⁶⁾ より)



プラセボ	686	675	667	658	643	638	633	527	615	611	604	519	424	332	232
アカルボース	682	659	635	622	608	601	596	590	577	567	558	473	376	286	203

また、同じ HbA1c 値であっても青壮年者と高齢者 (65 歳以上) では意味が異なる。一方、高血糖が糖尿病網膜症、糖尿病腎症および大血管障害などの合併症のリスクであることは、青壮年者でも高齢者でも同様である。

- 生活習慣の変化に伴い糖尿病の発症年齢は低下しており、罹病期間が長期になるほど合併症を起こす可能性が高い。糖尿病と診断されたら早期から厳格な血糖コントロールが必要となる。どの程度のコントロールを目指すかについてはいまだ議論があり、現在、糖尿病合併症を抑制するための介入試験 (J-DOIT3) が行われている。
- 高齢者には、生活習慣を変えることは肉体的、精神的に大きなストレスになるため、多くの場合難しい。また、認知症がある場合などは内服コンプライアンスも低くなる。臓器の機能低下もあり副作用のリスクも高くなる。
- 高齢者糖尿病は、個人差が大きく、多様性があるので、① 病歴・治療歴

MEMO

J-DOIT3

厚生労働省の研究事業「糖尿病予防のための戦略研究 課題3」として、強化療法群 (HbA1c <JDS 値> 5.8% 未満が目標) と従来治療群 (HbA1c <JDS 値> 6.5% 未満が目標) のあいだで合併症発生率差の有無を検討している介入試験である。

の把握, ⑥ 現在の病状把握, ⑦ 未来の予後推定をもとに個々の患者に治療目標を設定する必要がある。

- 高齢者の場合においては、糖尿病治療ガイドにも「高齢になって発症した糖尿病と青壮年発症の糖尿病で高齢になった者に分けて考えるべき」と明記されており、発症時期・罹病期間の推定のため、定期健診の結果や家族などからの情報も含めた詳細な過去の把握が重要である。
- 日本糖尿病学会は「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」のなかで、高齢者の治療目標に関して、「高齢者でも正常化をはかることが望ましい。それが難しい場合には、空腹時血糖値：140 mg/dL 未満、HbA1c (JDS 値)：7 % 未満を目標とする」と提示している。
- 高齢になって発症した糖尿病の場合は特に、急性期の代謝異常是正は必要であるが、HbA1c のみを治療薬開始の判断材料とすることなく、高齢者特有のさまざまな要因を同時に勘案し、血糖の正常化に伴うリスクがメリットを上回るかどうかを検討する必要がある。

④ 患者心理の観点から

- 患者が医療機関を訪れる状況はさまざまであり、患者の「こころ」の準備段階も人それぞれである。
- 患者の心理や行動に対する援助（心理的アプローチ）が必要であり、多理論統合・心理段階モデルを用いた分析が有用である。
- 治療法の選択についていくつかの選択肢を提示し、患者の同意に基づく具体的な治療法と目標を共同で選択することで達成感、自己効力感（セルフエフィカシー）を高める。それにより服薬アドヒアランスを得ることが大切である。

（久木留大介，荒木栄一）

● 文献

- 1) 日本糖尿病対策推進会議編. 糖尿病治療のエッセンス 2010-2011.
<http://dl.med.or.jp/dl-med/tounyoubyou/diabetesp2010.pdf>
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-86.
- 3) Shichiri M, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 ; 23 (Suppl 2) : B21-9.
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
- 5) Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 9 : 359 : 1577-89.
- 6) Chiasson JL, et al : STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003 ; 290 : 486-94.