

まず最初に何を投与するか？

POINT

- ▶ 口渇、多飲、多尿などの高血糖症状、随時血糖 400 mg/dL 以上、尿ケトン体強陽性、GAD 抗体陽性、中等度以上の手術の前後、糖尿病合併妊娠がある場合などはインスリン治療が第一選択となる。
- ▶ インスリン分泌が低下している場合は、スルホニル尿素 (SU) 薬、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬がよい適応である。
- ▶ インスリン抵抗性がある場合には、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬がよい適応である。
- ▶ 食後高血糖がある場合には、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) がよい適応である。
- ▶ 糖尿病の病態に最も適した血糖降下薬を最初に投与し、血糖改善効果と副作用を注意深く観察しながら、必要に応じて薬物の増減、変更、追加を行う。

● 専門医でも難しい血糖降下薬の選択

- 現在臨床で用いられている血糖降下薬には、スルホニル尿素 (SU) 薬、ビッグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)、チアゾリジン薬、速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、インスリン製剤の 8 系統の薬物がある。
- 糖尿病治療薬をどのように使い分けたらよいのかは専門医にとっても難しい問題である。その理由は、① 大規模臨床試験によるエビデンスが少ない、② 食事・運動療法が十分に行われなければ効果が乏しい、③ 長期間使用していると薬物効果が減少することが多い、④ 使い方を誤ると重篤な副作用が起こりうる、などがあげられる。
- 以上のような限界をふまえると、患者の病態に最も合致した血糖降下薬を最初に投与するのが妥当である。

● インスリン治療の必要性の判断 (1)

- 血糖降下薬の選択にあたって最初に行うべきことは、インスリンをすぐに投与すべきかを判断することである。
- 口渇、多飲、多尿などの高血糖症状、随時血糖 400 mg/dL 以上、尿ケトン体強陽性、GAD 抗体陽性、中等度以上の手術の前後、糖尿病合併妊娠がある場合などはインスリン治療が第一選択となり、その他の血糖

糖尿病の発症と進展

1 型糖尿病はインスリン分泌が枯渇することにより発症し、自己免疫学的機序が関与していることが多い。数日で枯渇する劇症型から数年で枯渇する緩徐進行型までである。

2 型糖尿病は、インスリン分泌低下あるいはそれにインスリン抵抗性が加わって発症する。初めに食後血糖が高くなる時期があり、やがて空腹時

血糖も高くなる。著しい高血糖が起こると、インスリン分泌が低下したりインスリン抵抗性が悪化し、血糖値がさらに上昇するという糖毒性が起こる(③参照)。

高血糖状態が数年間持続すると、細小血管障害や大血管障害などの合併症が起こり、QOL が低下する。

① 直ちにインスリン治療を開始する病態

- 1 型糖尿病
- 随時血糖：400 mg/dL 以上
- 尿ケトン：強陽性
- GAD 抗体陽性
- 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)
- 重症の肝障害、腎障害を合併しているとき
- 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
- 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)

降下薬による治療は行うべきではない。

- インスリン治療がすぐに必要でない場合は、食事・運動療法が有効である場合がほとんどであるので、初診時にその他の血糖降下薬を投与する必要はない。むしろ、食事・運動療法を中心とした糖尿病患者教育を行い、2, 3 回の外来診察や検査を通じて患者の病態を把握することに重点をおく。

● インスリン分泌低下・抵抗性と食後高血糖の評価(②)

- 血糖降下薬の選択においては、インスリン分泌低下・インスリン抵抗性と食後高血糖の評価が重要である。
- 高血糖の程度が軽く糖尿病の確定診断がついていない場合は、75g 経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)を行う。糖尿病の確定診断がついている場合は、空腹時および食後 2 時間の血糖値と血中インスリン値(もしくは血中 CPR 値)を測定して、病態を把握する。
- 日本人の 2 型糖尿病患者の平均 BMI は 23~24 であり、インスリン分泌低下が主体となることが多い。この点、平均 BMI が 30 を超え、インスリン抵抗性が強い欧米人の病態とは異なる。

欧米のガイドラインと日本のガイドラインの相違点

欧米のガイドラインでは、2型糖尿病と診断したら、食事・運動療法とともにビッグアナイド薬（メトホルミン）を直ちに開始する、と記載されているものが多い。その理由としては、欧米人の2型糖尿病は、平均BMIが30 kg/m²以上あってインスリン抵抗性が主体であること、メトホルミンは大血管障害抑制のエビデンスがあること、薬価が非常に安いことなどがあげられる。

日本人の2型糖尿病は、平均BMIが23~24でインスリン分泌低下が主体であるので、メトホルミンだけを第一選択薬としてあげるのは疑問がある。日本のガイドラインは、どの薬物を最初に用いるべきかが明確に書かれていないものが多いので、実地医家にとっては参考にしづらいかもしれない。

② 病態を把握するための指標

| | |
|-----------|--|
| 食後高血糖 | <ul style="list-style-type: none"> 空腹時血糖<126 mg/dL かつ食後2時間血糖値\geq180 mg/dL |
| インスリン抵抗性 | <ul style="list-style-type: none"> HOMA-R = 空腹時血糖値 (mg/dL) \times 空腹時血清インスリン (μU/mL) / 405 \geq 2.5 空腹時インスリン値\geq15 μU/mL BMI \geq 25 |
| インスリン分泌低下 | <ul style="list-style-type: none"> 75gOGTT: Δ血中インスリン値 (30分値 - 0分値) / Δ血糖値 (30分値 - 0分値) < 0.4 食時2時間後血中インスリン値 < 40 μU/mL 空腹時血中Cペプチド < 1 ng/mL 食事2時間後血中Cペプチド < 2 ng/mL |

HOMA-R: homeostasis model assessment ratio, BMI: body mass index, 75gOGTT: 75g oral glucose tolerans test (75g 経口ブドウ糖負荷試験)

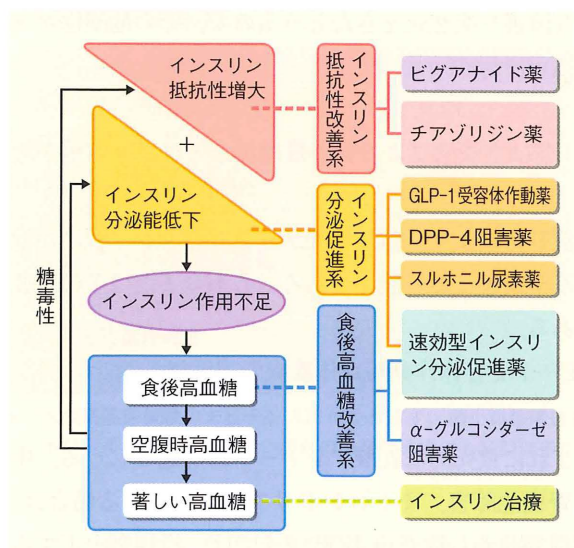
- 罹病期間、合併症・併発疾患、併用薬、年齢、心理・精神状態、社会・経済状況なども、血糖降下薬の選択や有効性に影響がある。

● 病態に応じた血糖降下薬の選択 (③)

- インスリン分泌が低下している場合は、SU薬、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬がよい適応である。
- インスリン抵抗性がある場合には、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬がよい適応である。
- 食後高血糖がある場合には、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）、 α -GIがよい適応である。
- 薬物は単独かつ少量投与から開始する。血糖改善効果と副作用を注意深く観察しながら、必要に応じて薬物の増減、変更、追加を行う。病態に適した血糖降下薬を選択しても、あまり効果がみられない場合もある。
- 以下に、注意すべき副作用についてあげる (④)。

低血糖

- インスリン製剤、SU薬、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）



③ 病態に合わせた血糖降下薬の選択

(日本糖尿病学会編，糖尿病治療ガイド 2010，2010¹⁾を参考に作成)

④ 血糖降下薬の主な副作用

| 種類 | 低血糖 | 体重増加 | その他 |
|---------------|-----|------|--------------------|
| スルホニル尿素薬 | ○ | ○ | |
| ビグアナイド薬 | | | 乳酸アシドーシス 胃腸障害 |
| α-グルコシダーゼ阻害薬 | | | 消化器症状(膨満，放屁，便秘，下痢) |
| チアゾリジン薬 | | ○ | 浮腫，心不全，骨折 |
| 速効型インスリン分泌促進薬 | △ | △ | |
| DPP-4 阻害薬 | | | 食欲不振 |
| GLP-1 受容体作動薬 | | | 食欲不振 |
| インスリン製剤 | ◎ | ○ | |

の順に，低血糖を起こしやすい．その他の系統の血糖降下薬は単独投与ではほとんど低血糖は起こらない．

- 初診時にすぐにインスリン製剤，SU薬，速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）を開始すると，食事・運動療法との相加的な効果で低血糖が起こりやすい．
- HbA1c（JDS 値）が 6.0 % 未満になると低血糖が起こりやすくなるが，インスリン製剤による治療の場合は，それ以上の HbA1c 値でも低血糖に注意すべきである．
- 中等度以上の肝障害，腎障害がある場合は，低血糖が起きやすく，かつ遷延しやすい．
- 高齢者では低血糖の自覚症状が現れにくい，時に認知症と誤診されることもある．

- 重篤な低血糖は大血管障害や突然死をきたしうるので、その危険性がある患者には、投薬を慎重に行う。

体重増加・減少

- インスリン製剤、SU 薬は空腹感による食事量増加などにより体重が増加しやすい。
- チアゾリジン薬は体液貯留により、体重増加が起こりやすい。程度が重くなると、浮腫、心不全が起こる可能性がある。心不全またはその既往がある場合は禁忌である。
- ビグアナイド薬と GLP-1 受容体作動薬は体重減少効果がある。

その他の副作用

- ビグアナイド薬は、まれに致死的な乳酸アシドーシスを起こしうる。中等度以上の心・肝・腎機能障害、ミトコンドリア異常症がある場合は、禁忌である。造影剤検査前から検査後 48 時間までは、投与を中止する。高齢者は慎重に投与する。
- ビグアナイド薬は、用量依存性に胃腸障害が起こりやすい。重篤になることはまずないが、症状が強い場合は減量または中止する。
- α -GI 薬は、腹部膨満感、放屁過多、下痢などの消化管障害が起こりやすい。重篤になることはまれで、次第に症状が軽減することが多いが、中止せざるをえない場合もみられる。腹部手術の既往がある場合はイレウスを起こしうるので、慎重に投与する。
- チアゾリジン薬は骨折や膀胱癌の頻度がやや高いとの報告があるので、慎重に投与する。
- DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は、食欲不振をはじめとする消化器症状が起こりやすい。
- その他、各薬剤ともに頻度の低い副作用はあるので、特に投与開始 6 か月以内は有害事象が生じたら、添付文書を参照し、必要に応じて投薬を中止する。

● 血糖降下薬のエビデンス (5)

- 経口血糖降下薬による治療を行う目的は、単に血糖コントロールを改善することではなく、合併症を抑制することにより、高い QOL を維持することにある。それゆえ、プライマリーエンドポイントを指標にした長期にわたる大規模臨床試験が重要であり、薬物を選択するうえにおいても当然重視されなければならない。
- 細小血管障害抑制効果については、SU 薬に最も明確なエビデンスがあるが、良好な血糖コントロールが達成できるならば薬物間の差はあまりないと考えられる。
- 大血管障害抑制効果については、血糖コントロールレベルに関連するも

5 大規模臨床試験のエビデンス

| 系統 | 細小血管障害抑制* | 大血管障害抑制 |
|---------------|-----------|---------|
| スルホニル尿素薬 | ○ | ○ |
| ビグアナイド薬 | △ | ◎ |
| α-グルコシダーゼ阻害薬 | ? | ○ |
| チアゾリジン薬 | ? | ○ |
| 速効型インスリン分泌促進薬 | ? | ×? |
| DPP-4 阻害薬 | ? | ? |
| GLP-1 受容体作動薬 | ? | ? |
| インスリン製剤 | ○ | ○ |

*：大規模臨床試験のエビデンスにかかわらず，細小血管障害抑制については，血糖コントロールが改善すれば，いずれの系統の薬物でも抑制効果があると考えられている。

のの，薬物間の差があると考えられている。肥満患者に対するビグアナイド薬（メトホルミン）の発症抑制のエビデンスが最も明確である。α-GI（アカルボース）とチアゾリジン薬（ピオグリタゾン）についても一定のエビデンスがある。SU 薬は当初大血管障害抑制効果がないとされてきたが，長期間のフォローアップの結果，大血管障害抑制がある程度期待できることが示された。速効型インスリン分泌促進薬に関しては，耐糖能異常を対象とした試験で大血管障害抑制効果がみられなかったが，2 型糖尿病に対する効果は不明である。

● 血糖降下薬開始後の患者管理

- 第一選択薬を少量から始めて，血糖コントロールや副作用を観察しながら，経過をフォローする。通常，投与開始 3～6 か月まで HbA1c が低下し，一定のレベルに達する。
- 少量で効果が不十分な場合は徐々に増量していく。血糖コントロールの第一目標を HbA1c（JDS 値）6.5 %未満におき，それが達成できたならば，低血糖が起こらないことを確認しながら，食後高血糖の正常化と HbA1c（JDS 値）6.0 %未満を目指すのが妥当である。
- ただし，最近の大規模臨床試験において，体重増加や低血糖が死亡率の上昇を起こしうる危険性が指摘されている。特に，高齢者，肝・腎・心機能が低下している症例，合併症が進行している症例に対しては急激あるいは厳格すぎる血糖コントロールを避けるなど，血糖コントロールの目標は患者の病態に応じて個別に設定すべきである。

● 血糖コントロールが不十分な場合の対応

- 第一選択薬を増量しても良好な血糖コントロールに達しない場合は，作用機序の異なる経口血糖降下薬を併用すると，多くの場合，血糖コン

ロールは改善する。

- 症例によっては、3種類の経口血糖降下薬を用いてはじめてよい血糖コントロールが得られる場合もある。
- 経口血糖降下薬の単剤あるいは併用療法を行っても十分なコントロールが得られない場合、あるいはいったん良好なコントロールが得られていたのに次第にコントロール状態が悪化した場合に、漫然と同じ処方を継続すべきではない。
- 食事・運動療法の不徹底や悪性腫瘍など予期せぬ疾患の併発など血糖コントロール悪化の原因を探索し、対処する必要がある。それでも、血糖コントロールが不十分な場合、基礎インスリンの追加投与や、インスリン治療への変更を考慮すべきである。
- 血糖降下薬の日本人の長期予後に関するエビデンスはまだ乏しい。また、薬物の効果の個人差が非常に大きく、試行錯誤で薬物の選択や併用をしていく面も強い。

(佐倉 宏)

● 文献

- 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂; 2010. pp.45-52.
- 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. 南江堂; 2010. pp.51-63.
- 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. 文光堂; 2010. pp.8-10.