

肥満患者における投与の実際

POINT

- ▶ 糖尿病治療薬を効果的に用いるには、個々の患者の病態を的確に評価する必要がある。
- ▶ 2 型糖尿病の病態は、インスリン抵抗性と相対的インスリン分泌不全であり、一般的に肥満患者においてはインスリン抵抗性が主体である。
- ▶ 食事・運動療法を基本として体重管理を行うとともに、抵抗性改善薬を中心に、その他薬剤を必要に応じて用いる。
- ▶ 肥満患者は糖尿病のほか、脂質異常症、高血圧症、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群などを合併していることが多く、併せて治療を進める必要がある。

MEMO

日本人 2 型糖尿病患者において、内臓脂肪蓄積型の肥満であるメタボリックシンドロームの合併例は男性で 45.9 %、女性で 28 % との報告もあり、日本人においても肥満を合併した糖尿病患者の治療は重要な課題となっている。

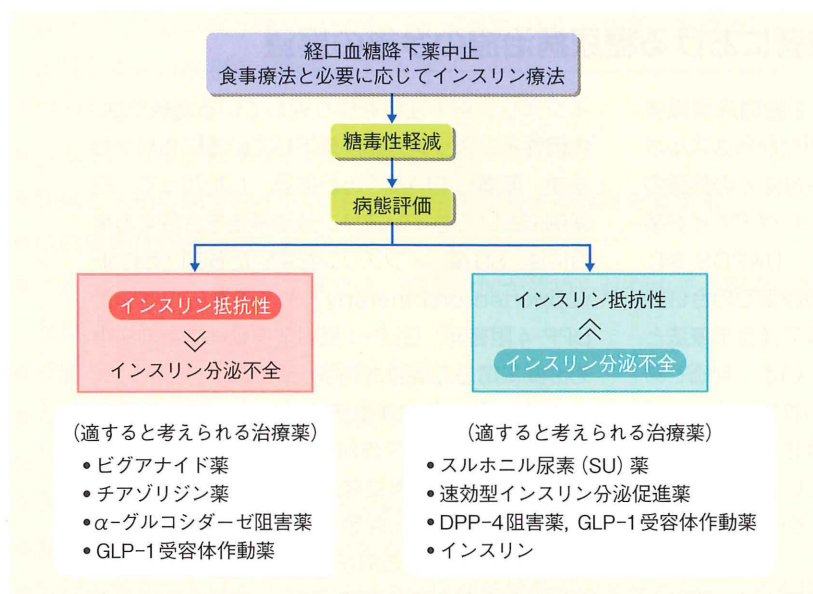
Key words

内臓脂肪蓄積 ▶ 腹腔内の脂肪蓄積に伴い、脂肪細胞からインスリン抵抗性促進作用を有する遊離脂肪酸、TNF- α などの分泌が促進され、インスリン抵抗性改善作用を有するアディポネクチンの分泌低下がみられる。結果として、インスリン抵抗性が増悪する。

インスリン抵抗性 ▶ 組織（筋肉、脂肪などの末梢組織と肝臓が主体）におけるインスリン感受性が低下し、インスリン作用が十分に発揮できない状態。インスリン分泌が抵抗性を代償している場合には、高インスリン血症となるが、糖尿病を発症しインスリン分泌不全を合併する場合には、低インスリン血症を示すこともある。

肥満 2 型糖尿病患者における糖代謝異常の病態および治療の要点

- 肥満患者においては、エネルギー摂取過多、運動不足に起因する内臓脂肪の蓄積が糖代謝異常の根底に存在することが多いため、まずはこれら生活習慣の改善が肝要である。
- 病態の正確な評価のためには、糖毒性を軽減後に評価する必要がある。当院では具体的には、入院後、空腹時血糖 126 mg/dL 以下を目標として、食事療法と必要に応じてインスリン療法を用いる。血糖コントロールを行い糖毒性を軽減した後、各種負荷試験を行い病態評価を行い薬剤選択を行う (①)。
- インスリン抵抗性の評価には HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance)、クランプ試験、インスリン負荷試験、Matsuda Index などが用いられる。一方、インスリン分泌能の評価には、HOMA- β (homeostasis model assessment for beta-cell function)、血中 C ペプチド、C ペプチド index、一日尿中 C ペプチド、経口ブドウ糖負荷試験、グルカゴン負荷試験などを行っている (②)。
- 肥満患者における糖代謝異常の主たる病態は、肝臓および末梢（筋肉、脂肪）におけるインスリン抵抗性であり、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬が有効である。当科（大阪大学医学部附属病院内分泌・代謝内科）では糖毒性軽減後にインスリン負荷試験を行い、糖消失速度である K 値が 1.56 以下ではこれら薬剤が有効であることを報告している¹⁾。
- インクレチン関連薬のなかで、GLP-1 受容体作動薬は食欲抑制作用を



① 肥満 2 型糖尿病患者の薬剤選択の実例 (当科入院例)

② 糖尿病の病態評価方法

インスリン抵抗性	① $\text{HOMA-IR} = \text{空腹時血糖値 (mg/dL)} \times \text{空腹時インスリン濃度 } (\mu\text{U/mL}) / 405$ ② 正常血糖高インスリンクランプ試験 ③ インスリン負荷試験 K 値 (Kitt: glucose disappearance constant) (%/分) を算出 K 値 = $69.3/t_{1/2}$ (半減期) ④ Matsuda Index
インスリン分泌能	① $\text{HOMA-}\beta\text{ }(\%) = \text{空腹時インスリン濃度 } (\mu\text{U/mL}) \times 360 / (\text{空腹時血糖値 (mg/dL)} - 63)$ ② 血中 C ペプチド濃度 (ng/mL) ③ C ペプチド index = 血中 C ペプチド濃度 (ng/mL) $\times 100 / \text{血糖値 (mg/dL)}$ ④ 尿中 C ペプチド ($\mu\text{g/日}$) ⑤ 経口ブドウ糖負荷試験 (75gOGTT) ⑥ グルカゴン負荷試験

HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance

HOMA- β : homeostasis model assessment for beta-cell function

通じて、肥満の改善、内臓脂肪の減少効果が期待される²⁾。

- 治療薬剤の種類によっては治療とともに肥満が増強されることがあり、注意が必要である (スルホニル尿素〈SU〉薬、チアゾリジン薬、インスリン)³⁻⁵⁾。

Key words

糖毒性 ▶ 高血糖状態が持続することで、インスリン抵抗性の増悪、インスリン分泌能の低下が認められ、病態が修飾される。したがって、正確な病態評価を行うためには、血糖コントロールを行い、糖毒性を軽減した後に評価する必要がある。

肥満2型糖尿病患者における糖尿病治療の今後の展望

これまで、欧米の肥満2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床研究からはスルホニル尿素（SU）薬、インスリン療法での体重の増加が問題となってきた。一方、ビッグアナイド薬では体重増加が認められにくく、UKPDS 34、UKPDS 80^{3,4)}における長期経過観察での合併症進展予防効果などが示され、欧米では食事療法と並んで治療の第一選択肢となっている。安価であること、フェンホルミンで認められた乳酸アシドーシスは現在のメトホルミンではきたしにくいこと、単独では低血糖をきたしにくいことから、肥満2型糖尿病患者の治療において中心的な役割を担っていると考えられる。

しかしながら日本人を含めアジア人は、欧米人と異なり、インスリン分泌の低下を病初期から呈しており、欧米人とは異なる治療戦略が必要であると考えられる。しかも、長期間の過食と多量の

インスリン皮下注射を繰り返している症例では、内因性インスリン分泌が低下しているにもかかわらず、肥満していることがある。したがって、肥満例においてもインスリン分泌不全を合併する場合には、SU薬、インスリンを用いたBOT（basal-supported oral therapy）や、新たに登場したDPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬などの併用も必要に応じて検討されるべきである。

DPP-4阻害薬は体重増加がなく、GLP-1受容体作動薬は体重減少作用を有していることから、肥満患者に対して有効な治療選択肢となりうると思われるが、どんな患者に対しても有効というわけではなく、無効例が存在する。したがって、今後、各患者の病態評価を行い、薬剤有効性の評価を積み重ねることで、これら薬剤を効果的に使う臨床的指針を明らかにしていく必要がある。

MEMO

ビッグアナイド薬には、腸管からのGLP-1分泌促進作用や、膵β細胞におけるGLP-1受容体、GIP受容体発現の上昇作用が報告されており、インクレチン関連薬の効果を増強する作用も期待されている。

● 各種糖尿病治療薬の特徴

ビッグアナイド薬

- 主に肝臓での糖新生を抑制することにより血糖降下作用を発揮する。
- メトホルミンとブホルミンがある。
- 肥満患者にとっては、体重増加をきたしにくい点でメリットがある^{3,4)}。安価である。
- 欧米の肥満2型糖尿病患者を中心としたMulticenter Metformin Studyにおける血糖改善効果⁶⁾、United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34、UKPDS 80での合併症予防効果^{3,4)}、Diabetes Prevention Programにおける肥満非糖尿病患者における糖尿病発症予防効果⁷⁾など多くの大規模臨床研究においてその有効性が示されている。
- American Diabetes Association (ADA) と European Association for the Study of Diabetes (EASD) の治療アルゴリズムのなかでは、食事・運動療法とならび第一選択肢に含まれている⁸⁾。
- 用量依存性に血糖降下作用を有しているが、これまでは欧米と比較して、低用量での使用が行われてきた。2010年から高用量（750 mg/日→最大2,250 mg/日まで）の使用が可能となり、今後の新たな展開が期待される。
- 中等度以上の腎機能障害、高度肝機能障害、アルコール多飲者への投与

は禁忌。造影剤投与時には前後での一時投与中止が必要、高齢者には慎重投与などの注意点がある。

チアゾリジン薬

- 日本ではピオグリタゾンのみである。
- 肝臓と末梢の両者のインスリン抵抗性を改善する作用を有する。
- 抗動脈硬化作用が示されている⁹⁾。
- これまでの多くの臨床試験では、体重増加が認められやすく、肥満の助長に注意を要する^{5,9)}。
- 浮腫をきたしやすく、心不全例では禁忌である。
- 女性、高齢者では少量からの投与開始が勧められる。

α-グルコシダーゼ阻害薬

- 体重増加をきたしにくい薬剤である。
- 食後高血糖例に対して有効である。
- 耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制効果が示されており、発症抑制のための投与に保険が適用される唯一の糖尿病治療薬である（ボグリボース）。

DPP-4阻害薬

- 体重増加作用はない。
- 日本人2型糖尿病患者において、ビルダグリプチンは肥満の有無に関係なく血糖降下作用を有するとされる¹⁰⁾。
- 単独使用では低血糖の頻度はきわめて低いが、SU薬との併用で、低血糖の発現リスクが高まるため、SU薬の減量が必要である（特に65歳以上の高齢者、および血清Cr 1.0 mg/dL以上の腎機能低下者）。

GLP-1受容体作動薬

- 消化管運動低下作用、視床下部の摂食中枢に対する抑制作用を通じて食欲を低下させることにより体重減少作用を有する。
- リラグルチドを用いた欧米のLEAD2 studyでは、体重減少とともに内臓脂肪減少効果も有することが示された²⁾。
- 低血糖をきたしにくく、食前および食後高血糖の改善が期待できる。
- 便秘を中心とした消化器症状の発現のほか、DPP-4阻害薬と同様、SU薬との併用での低血糖に注意する必要がある。

スルホニル尿素(SU)薬、速効型インスリン分泌促進薬

- 肥満例でも相対的インスリン分泌不全を合併している場合には適応となる。
- SU薬では肥満を助長する可能性があるので注意が必要である^{3,4)}。
- 食後の高血糖例では速効型インスリン分泌促進薬が適応となる。
- SU薬ではDPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬との併用が有効であるが、低血糖の発現に注意する必要がある（現時点では速効型インスリン

MEMO

α-グルコシダーゼ阻害薬投与により小腸におけるGLP-1分泌が増加し、DPP-4阻害薬と併用することで、DPP-4阻害薬の効果が増強する可能性がある。

分泌促進薬とインクレチン関連薬との併用は保険適用がない).

(小澤純二, 下村伊一郎)

●文献

- 1) Kozawa J, et al. Insulin tolerance test predicts the effectiveness of insulin sensitizers in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Ther* 2010; 1: 1-10.
- 2) Nauck M, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: The LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84-90.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- 4) Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
- 5) Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2007; 356: 1387-8.
- 6) DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.
- 7) Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- 8) Nathan DM, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 17-30, *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
- 9) Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
- 10) Iwamoto Y, et al. Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 700-8.