

第 47 回城西大学薬学部生涯教育講座

2 型糖尿病の薬物療法

埼玉医科大学総合医療センター
内分泌・糖尿病内科

大村 栄治

2型糖尿病の薬物治療

糖尿病は、血糖の異常な上昇を主徴候とし高血圧症や脂質異常症などを合併し易く、慢性の経過を経て全身の組織、特に血管系に障害を起こす病態である。放置することで生活の質（QOL）が低下するのみならず生命予後も悪化させることが知られている。特に2型糖尿病は患者数の増加（糖尿病が強く疑われる；890万人、糖尿病の可能性を否定できない人も含めると2210万人。2007年）が著しく、その合併症である人工透析、失明、下肢の切断、脳梗塞、心筋梗塞などの治療にも多くの労力が費やされている。

糖尿病を大きく3群に分けると1) 1型糖尿病 2) 2型糖尿病 3) その他の特定の機序、疾患によるものになる。(妊娠時に血糖が上昇する場合は妊娠糖尿病として分類されるが今回は割愛する)。1型糖尿病は、膵インスリン分泌細胞であるβ細胞の破壊が原因で起こり、インスリン欠乏状態に陥り放置すると生命の危険を来すため早急なインスリン治療が必要である。この原因は主には免疫異常であり生活習慣との関連は指摘されていない。また、3) その他の特定の機序、疾患によるものに分類されるものとして、先端巨大症やクッシング症候群など血糖上昇作用を持つホルモンの過剰産生を来す疾患やプレドニンなどの薬物による血糖上昇、慢性膵炎や膵癌でインスリン分泌が低下して血糖上昇を来す場合などがある。

上記以外の糖尿病は2型糖尿病に分類されるがその病態は均一ではない。基本的な要因としてインスリンの分泌障害とインスリンの効果が発揮しにくい状態（インスリン抵抗性）の2つがあるが、個々の症例により血糖上昇に対するこれら要因の寄与度は様々である。例えば、痩せ形でインスリン分泌障害が主因と想定される病態から、肥満で高インスリン血症を伴った、すなわちインスリン抵抗性が全面に出て血糖が上昇していると思われる病態があり、それぞれの症例でこの2つの要因が濃度差をもって関与している。

病気は一般的には遺伝的要因と環境要因が相まって発症する。40-50年前には患者数が少なくその後急速に増加している2型糖尿病の現実をみると、急増

の原因は短期間には変化しない遺伝的因子に求めるのは困難で、環境要因の変動が関与していると考えられる。生活環境の変化とは、モータリゼーションや電化により身体を動かす機会が激減したこと、食生活が安定化しかつ高カロリー食品が増え結果として肥満の人が増加したことと考えられている。インスリン分泌障害やインスリン抵抗性をもった人にこのような環境負荷がかかる結果2型糖尿病が発症すると考えられる。

2型糖尿病の治療

以上のことを考慮すると、2型糖尿病の治療は変化（悪化？）した生活環境を本来の姿に戻すことが基本になる。すなわち、食事の仕方の見直しや身体を動かすことの重要性を十分納得してもらい患者さん自身が治療にあたるように動機づけを行うことが出発点になる。これらの基本的なことがうまくいかないと、2型糖尿病の場合は治療が行き詰まってしまうことはしばしば見受けられる。反対に順調にいくと血糖はかなり改善されほぼ正常近くに維持される場合も多い。

一方、食事、運動療法で血糖のコントロールが不十分な場合には薬物療法が開始される。この「血糖のコントロールが不十分」の背景には、「医療者の努力が不十分」な場合も少なくないので注意が必要である。経口血糖降下薬を大きく分類すると1) インスリン抵抗性を低下させる薬、2) インスリン分泌障害を改善する薬、3) その他とすると理解し易い。1) に相当するものに、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、また2) には、スルホニル尿素 (SU) 薬、グリニド薬、インクレチン関連薬、3) には α グルコシダーゼ阻害薬がある。

1) インスリン抵抗性を低下させる薬

ビッグアナイド薬（メトホルミン）やピオグリタゾンが代表的な薬剤で、特徴は動脈硬化が原因の脳梗塞や心筋梗塞を予防できるという疫学調査結果があること、単独では低血糖を起こさないので使用しやすいこと、安価であること（メトホルミン）である。また、メトホルミン投与群で発癌抑制結果も報告され注目を集めている。

2) インスリン分泌障害を改善する薬

代表的なものはSU薬で、SU受容体に作用しインスリン分泌を刺激し血糖低下作用をもたらす。一日1回服用の利点はあるが食前低血糖の危険もあ

り配慮が必要である。グリニド薬は類似した薬であるが作用時間が短く食直前に3回服用するため煩雑である。しかし、低血糖は長時間作用のSU薬に比較し少ない。

経口薬のインクレチン関連薬はDPP-4阻害薬である。消化管から分泌されるインクレチン(GLP-1, GIP)は血糖上昇で刺激されるインスリン分泌を増幅する作用が知られていた。インクレチンを分解する酵素のDPP-4を阻害することでインクレチンの血中濃度を高く保ち、インスリン分泌を促進するのがDPP-4阻害薬である。シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチンなどが使用されている。単独では低血糖の頻度が極めて少ない。

3) その他

食事の糖質の消化を遅延させることで血糖上昇を抑制する α グルコシダーゼ阻害薬がある。食直前に服用する必要がある。血糖低下作用は強くはない。

その他に、注射薬としてインスリン製剤とインクレチン関連薬(GLP-1誘導体、GLP-1受容体作動薬)があり、2型糖尿病の治療に用いられている。インスリンは単独で使用されることもあるが、経口薬と併用されることもある。インスリン分泌が低下している症例や、経口薬を十分量使用しても血糖コントロールが不十分な場合(多くは肥満を伴う)が対象となるが、食事療法が良好でない場合は次第に肥満が増強し血糖コントロールが困難になるので注意が必要である。最近使用され始めたのが、GLP-1誘導体(リラグリチド)、GLP-1受容体作動薬(エキサナチド)で血糖上昇に伴うインスリン分泌を増幅し血糖コントロールを促す。食欲を抑制し体重を低下させる効果があるため肥満2型糖尿病に好んで使用されている。インクレチン関連薬はまだ登場して期間が短いために長期的な評価や副作用については未知な点が多い。

糖尿病 (Diabetes Mellitus)

糖尿病とは、インスリン分泌低下や標的臓器（肝、筋肉、脂肪組織）のインスリン感受性低下（インスリン抵抗性）の結果、血糖の上昇や脂質、蛋白代謝の変調が起こり全身の組織に特有の合併症をきたす代謝症候群である。

慢性的に持続する高血糖により、細小血管障害（網膜症、腎症、神経障害）がおこり、また大血管系にも障害がおよんで動脈硬化による虚血性心疾患、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症などが増加する。

糖尿病の診断

慢性の高血糖が持続していることを明らかにする。次の(1)～(4)が異なった日に2回確認されれば”糖尿病”と診断する(但し、(4)のみ2回は不可)

- (1) 空腹時血糖値126mg/dl以上
- (2) 随時血糖200mg/dl以上
- (3) 75g経口ブドウ糖負荷試験で200mg/dl(2h)以上
- (4) ヘモグロビンA1c 6.1%(JDS)以上

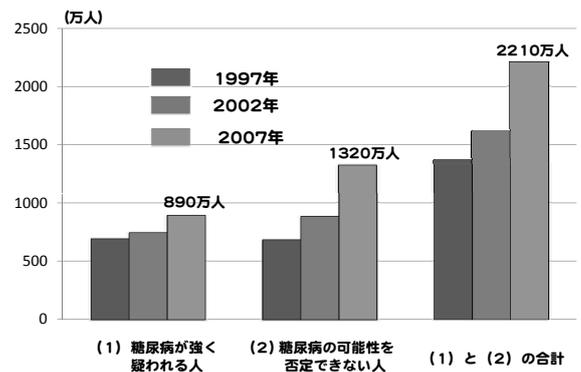
また、次の(a)(b)のいずれかが認められれば上記(1)～(3)の1回の結果のみで糖尿病と診断できる

- (a) 口渇、多飲、多尿、体重減少など典型的な糖尿病症状がある場合
- (b) 確実な糖尿病網膜症の存在

糖尿病と、それに関連する耐糖能低下の成因分類

- I. 1型
 - A 自己免疫性
 - B 特発性
- II. 2型
- III. その他の特定の機序、疾患によるもの
 - A 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
 - B 他の疾患、条件に伴うもの
 1. 腺外分泌疾患
 2. 内分泌疾患
 3. 肝疾患
 4. 薬剤や化学物質によるもの
 5. 感染症
 6. 免疫機序によるまれな病態
 7. その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
- IV. 妊娠糖尿病

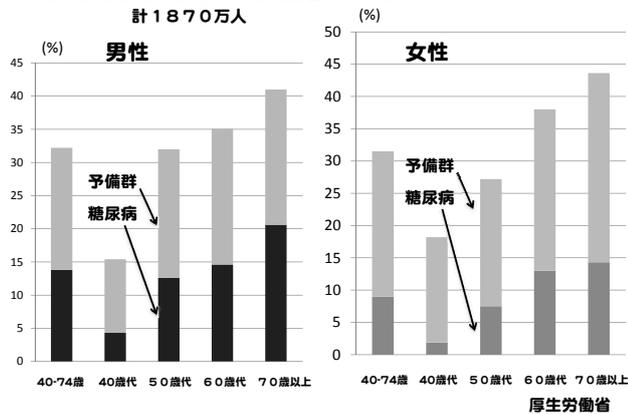
日本国民の糖尿病患者推計数



厚生労働省「2007年国民健康・栄養調査国民健康・栄養調査」

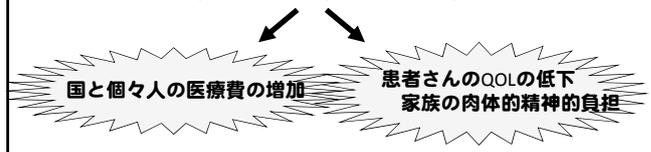
糖尿病有病者と予備群の状況 (40歳以上、2006年)

計1870万人

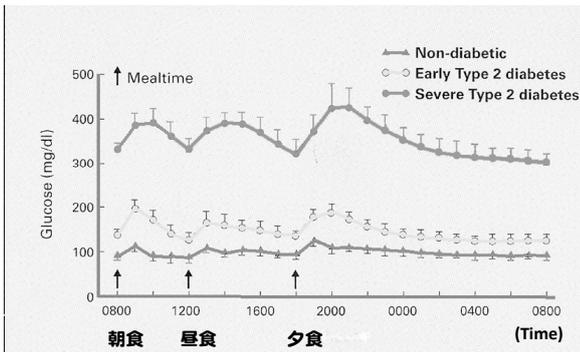


問題点

- (1) 増え続ける2型糖尿病患者
食事、運動療法無くして有効に治療できない
- (2) 増え続ける合併症
人工透析；17000人/年増加 (2009年)
(毎年850億円増加)
重度の視力障害；3000-4000人/年増加
脳梗塞、心筋梗塞、下肢切断、認知症



血糖の日内変動



糖尿病の臨床で用いられる検査 (1)

ヘモグロビンA1c (Hemoglobin A1c; HbA1c)
(Glycohemoglobin or glycated Hb)

※ 臨床で最もよく使用されている血糖の指標 (基準値: 4.3~5.8%)

※ 過去1~2ヶ月の血糖値を反映

※ 血糖値と関係なく低下する場合;
肝硬変 (脾機能亢進症)、溶血性貧血、
貧血の治療期 (鉄剤、エリスロポイエチン)

糖尿病 (2型) の原因は?

* 遺伝的要因



インスリン
分泌障害

インスリン
抵抗性

* 環境要因

肥満、過体重
運動不足、身体活動低下
ストレスなど

インスリン
分泌障害

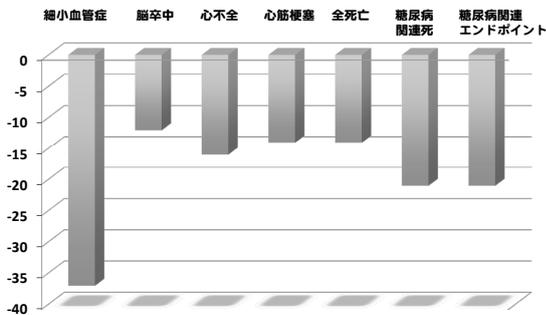
インスリン
抵抗性

2型糖尿病

2型糖尿病の治療

血糖の管理

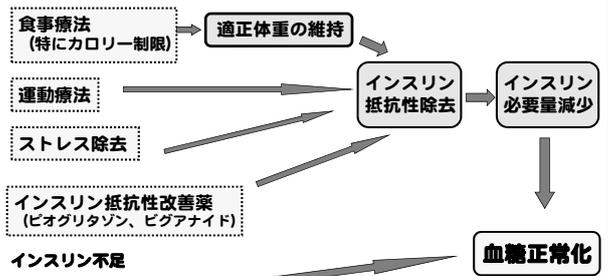
HbA1c 1%低下による血管イベント発症リスクの低減



(UKPDS 35, Brit Med J. 321; 405, 2000)

2型糖尿病の血糖コントロール

(1) 現在存在しているインスリンを如何に有効に利用するか?



(2) インスリン不足

SU薬、グリニド薬、
インスリン、インクレチン関連薬

食事療法と運動療法に関するステートメント

(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、2007)

食事療法について (グレードA, レベル1+)

食事療法は、すべての糖尿病患者において治療の基本であり、出発点である。食事療法の実践により、糖尿病状態が改善され、糖尿病合併症のリスクは低下する。

2型糖尿病患者における運動療法について (グレードA)

2型糖尿病患者では基本的治療として、日常生活の中で段階的に運動量を増やしていき、それを継続することが重要である。

運動により、心肺機能の改善(レベル2+)、血糖コントロールの改善(レベル2+)、脂質代謝の改善(レベル2)、血圧低下(レベル2)、インスリン感受性の増加(レベル2-)が認められ、食事療法と組み合わせることにより更に高い効果が期待できる。

経口血糖降下薬の選択に関するステートメント

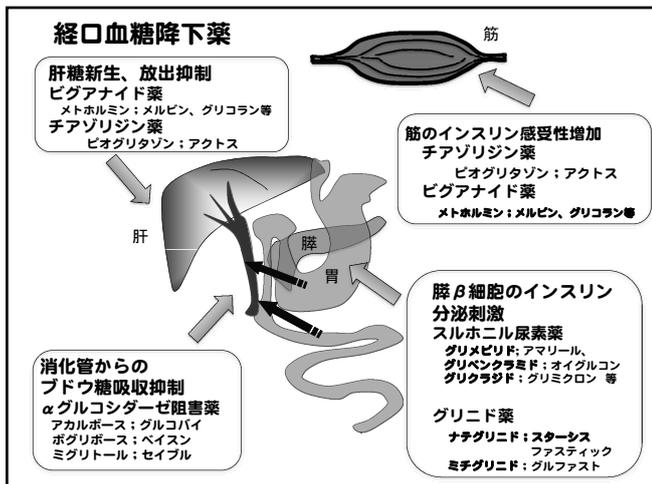
(日本糖尿病学会編、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン、2007)

現在使用されている経口血糖降下薬はいずれも血糖改善効果が認められる。

細小血管症抑制の観点からはスルホニル尿素薬とメトホルミン(ビグアナイド薬)にevidenceがあるが、よい血糖コントロールが達成できるならばどの薬物も第一選択薬になりうる。

大血管症抑制の観点からは、 α グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、および肥満糖尿病患者におけるメトホルミン(ビグアナイド薬)に一定のevidenceがある。

(グレードA, レベル1)



ビグアナイド薬

(メトホルミン；メルピン、グリコラン等)

Inzuchi. S.E. JAMA.287.360.2002

- * インスリン存在下で肝糖産生抑制
インスリン感受性改善薬
- * HbA1c改善効果 0.8~3%(meta-analysis;0.9%)
- * 体重；不変または減少
- * 低血糖；稀
- * 大規模研究(UKPDS；メトホルミン)
DM 関連死亡率42%低下
心筋梗塞発症リスク39%低下
- * 有害作用
腹痛、嘔気、下痢
乳酸アシドーシス；1人/30000人年
高リスク；腎機能障害 (以下の場合投与しない)
血清Cr；男性1.5 mg/dL以上
女性1.4mg/dL以上
低酸素血症、高齢者、ミトコンドリア遺伝子異常
禁忌；肝障害、CHF、腎障害、静脈用造影剤使用時
代謝性アシドーシス、アルコール依存者

チアゾリジン薬；ピオグリタゾン (アクトス)

- * インスリン存在下で骨格筋の糖取り込み増大
インスリン感受性改善薬
- * HbA1c 改善効果 1.0~1.6 %
- * 体重；増加
- * 低血糖；稀
- * 大規模研究(PROActive)
心血管疾患の再発予防に有効(16%低下)
- * 有害作用
体重増加(内臓脂肪減少、皮下脂肪増加)
浮腫(8.1%)、貧血
心不全、肝不全の患者には使用しない
骨密度の低下(女性)
肝障害との明らかな関連は示されていない

Inzuchi. S.E. JAMA.287.360.2002

グリニド薬

ナテグリニド；スターシス、ファスティック
 ミチグリニド；グルファスト

- (1) インスリン分泌促進作用
フェニルアラニン誘導体でSU受容体に作用
効果は速く出現し持続は短時間
食直前服用で初期分泌を促進し食後高血糖を抑制
- (2) 持続が短い → 低血糖が起りにくい
→ 体重増加が起りにくい
- (3) 軽症糖尿病患者が適応
食後血糖；250mg/dL未満
HbA1c；8.5%未満

α グルコシダーゼ阻害薬

アカルボース：グルコバイ
ボグリボース：ベイスン
ミグリトール：セイブル

- (1) 腸での糖の分解を抑制して吸収を遅延させる
食後の高血糖と高インスリン血症を抑制
血糖改善作用は他の薬剤に比較して弱い
大血管症抑制のエビデンスがある
- (2) 低血糖が起こりにくい
体重増加が起こりにくい
毎食直前服用
放屁、下痢の副作用がしばしばみられる
稀に重篤な肝障害が起こる
他の薬剤と併用時の低血糖はブドウ糖で対応
- (3) 軽症糖尿病患者が適応

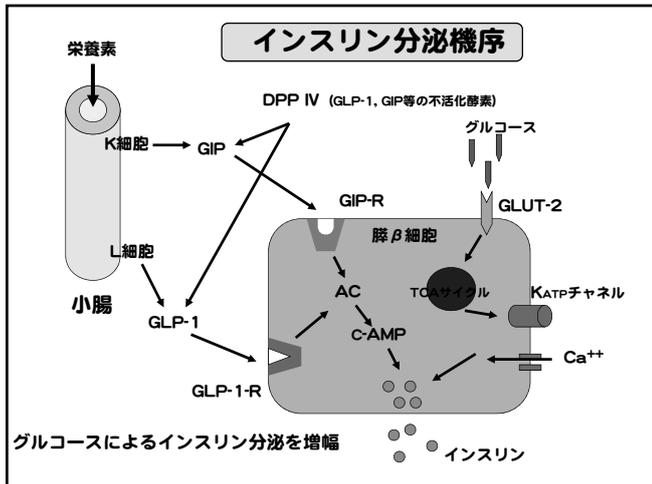
新しい血糖降下薬；インクレチン製剤

特徴

- * 単独では低血糖を起こさない
- * 体重は増えない～低下する
- * 膵β細胞を増やす？

A) DPP IV阻害薬

B) GLP-1誘導体、受容体刺激薬



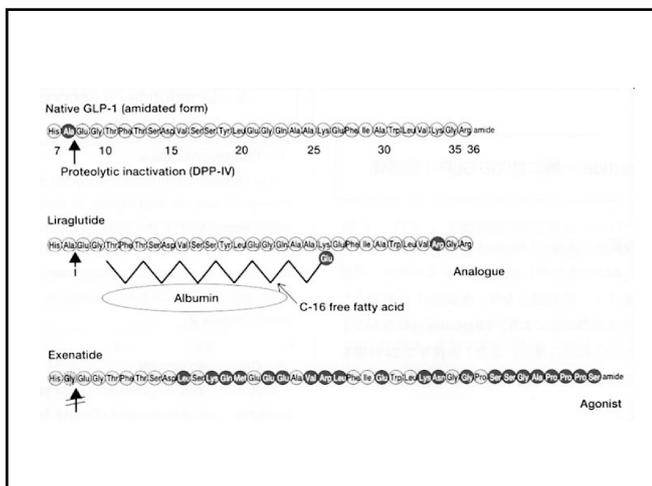
GLP-1, GIPを血糖制御に利用する

A) DPP IV阻害薬 (Sitagliptin, Vildagliptin, Alogliptin)
内因性GLP-1、GIP濃度を上げてインスリン分泌促進

B) GLP-1受容体を刺激

(1) GLP-1誘導体製剤
Liraglutide

(2) GLP-1受容体作動薬
Exenatide (アメリカオトカゲの唾液に由来する)
GLP-1と約50%のアミノ酸相同性



インスリン治療の絶対的適応

- 1) 1型糖尿病 (ほとんどすべて)
- 2) 糖尿病昏睡
糖尿病ケトアシドーシス
高血糖高浸透圧性昏睡
乳酸アシドーシス
- 3) 重篤な感染症
- 4) 重度の外傷
- 5) 侵襲の大きい手術
- 6) 妊娠合併例

主なインスリン製剤

超速効型 (効果発現; 約10-20分、持続; 3-5時間)

リスプロ (ヒューマログ)
 アスパルト (ノボラビッド)

速効型 (効果発現; 約30-60分、持続; 5-8時間)

中性インスリン (neutral insulin)
 (ヒューマリンR、ヒューマカートR、ノボリンR、ペンフィルRなど)

中間型

イソフェンインスリン (isophane insulin)
 (ヒューマリンN、ヒューマカートN、ノボリンN、ペンフィルNなど)

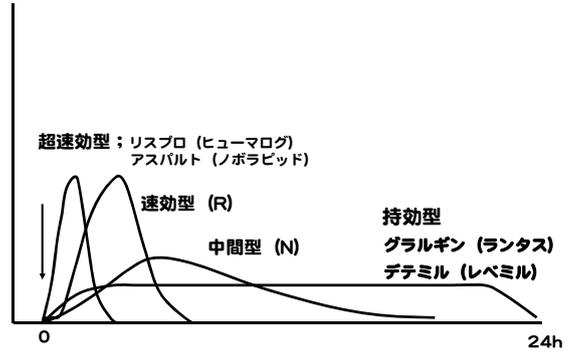
混合型

(ノボラビッド30ミックス、ヒューマログミックス25, 50)
 (ペンフィル10R-50R、ヒューマカート3/7)

持続型 (効果発現; 約1-2時間、持続; 約24時間)

グラルギン (ランタス)、デテムル (レベミル)

インスリン効果発現時間 (模式図)



2型糖尿病の治療

血圧、脂質の管理について

2型糖尿病の治療

糖尿病の合併症予防には
 血糖コントロールに加えて
 血圧、脂質の管理が重要

糖尿病治療のコントロール指標

『糖尿病治療ガイド2010』

◆血糖 コントロール評価	値	良 不十分	可 不良	不可	
HbA1c (%)	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
空腹時血糖 (mg/dL)	80～110未満	110～130未満	130～160未満	160以上	
食後2h血糖 (mg/dL)	80～140未満	120～180未満	180～220未満	220以上	
◆体重	Body Mass Index (BMI); $22 \pm 2 \text{ kg} / (\text{m})^2$ (体重÷身長÷身長)				
◆血圧	130 / 80 mmHg 未満 (尿タンパク 1g/日以上; 125 / 75 mmHg 未満)				
◆血清脂質	LDL-コレステロール 120 mg / dL 未満(冠動脈疾患有り); 100mg / dL 未満)				
	HDL-コレステロール 40 mg / dL 以上				
	中性脂肪 150 mg / dL 未満 (早朝空腹時)				