

糖尿病治療

—最近の進歩—

羽田勝計

旭川医科大学/AMC 西梅田クリニック

key words : 血糖コントロール目標, 高齢者糖尿病, DPP-4 阻害薬, SGLT2 阻害薬

要旨

糖尿病治療に関しては、我が国の血糖コントロール目標および高齢者糖尿病の血糖コントロール目標も定められた。糖尿病治療薬の進歩も著しく、新しく DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬も発売され、現在広く用いられている。新しい糖尿病治療薬に関しては、心血管イベントに関する検証試験が行われており、非劣性の検証とともに、有意なリスク低下を示した試験も存在する。

はじめに

糖尿病治療の基本は生活習慣の是正であり、食事療

法・運動療法がその中心である。しかし、多くの症例では薬物療法が必要になることも事実である。近年、糖尿病治療薬が増加しており、各種治療薬を上手に併用することも重要と考えられる。

本稿では、主に2型糖尿病の治療に関し、最近の進歩をまとめてみたい。なお、透析症例における糖尿病治療に関しては、日本透析医学会の「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」¹⁾をご参照頂きたい。

1 糖尿病治療の目標と血糖コントロール目標

糖尿病治療の目標は、[図1](#)に示すように、健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持、健康な人と変わらない寿命の確保

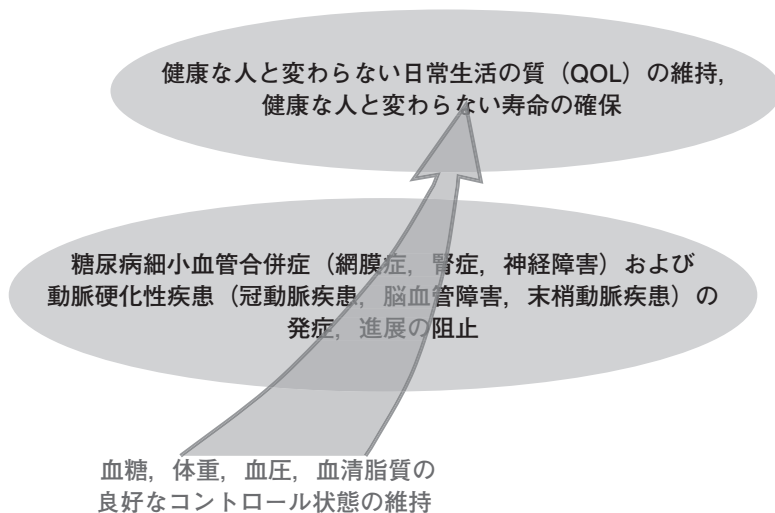


図1 糖尿病治療の目標
(文献2より引用)

コントロール目標値 ^{注4)}			
目標	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130 mg/dL未満、食後2時間血糖値180 mg/dL未満をおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対する目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

図2 血糖コントロール目標
(文献2より引用)

病細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）、および動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）の発症・進展の阻止が重要である。この目標を達成するため、糖尿病症例の診療に当たっては、血糖のみならず、体重・血圧・血清脂質の良好なコントロール状態を維持する必要がある²⁾。透析療法に導入された症例においても、腎症の発症・進展阻止は除き、この目標は当てはまると考えられる。

この目標を達成するための血糖コントロール目標として、日本糖尿病学会では図2の目標値を定め、2013年6月から運用を開始し、現在広く用いられている。すなわち、合併症予防のための中心的目標値がHbA1c値7.0%未満であり、血糖正常化を目指すことが可能な場合は6.0%未満としている。しかし、様々な理由で治療強化が困難な症例も存在し、その場合は8.0%未満も許容しうるとしている²⁾。ただ、各症例の置かれた状況は異なっており、治療目標は、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制の有無などを考慮して、個別に設定することが重要である。

なお、血液透析患者においては、HbA1cは赤血球寿命やESA製剤投与の影響を受けるため、グリコアルブミン（GA）を用いることが多い。ただ、残念ながらGAを指標とした糖尿病治療のランダム化比較試験はきわめて少なく、糖尿病全体としては世界的に血糖値とHbA1c値を用いていることが事実である。

2 高齢者糖尿病における血糖コントロール目標

現在、我が国では社会の超高齢化に伴い、高齢糖尿病患者の診療機会が著しく増加している。高齢者糖尿病では、認知機能低下、ADL低下、フレイルなどの老年症候群を合併することが少なくない。また、治療においては高血糖の適切な是正と共に低血糖の回避が求められている。実際、私達の調査でも、図3に示すように、65歳以上かつeGFR 60 ml/分未満の症例で、救急搬送される重症低血糖の症例が増加していることも事実である³⁾。DPP-4阻害薬が発売される前と後を比較しても、インスリンやSU薬の使用量は後者で減じているにもかかわらず、重症低血糖をきたす症例数は減っておらず、その中心が高齢者へとシフトしてきている。

図2に示した目標は高齢者にも当てはめることが可能である。しかし高齢者について、臓器機能低下の程度、合併疾患・合併症の有無や老年症候群の併発などの身体的評価に加えて、患者を取り巻く社会的要因等も含めて詳細に検討し、個別に目標を設定する具体的基準については明示されておらず、多様な高齢者の状態に応じてそれぞれ最適な血糖管理目標の策定が求められていた。そこで、「高齢者糖尿病の診療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会」が発足し、活発な議論が行われた。合同委員会では「高齢者糖尿病の診療ガイドライン」策定を目指して

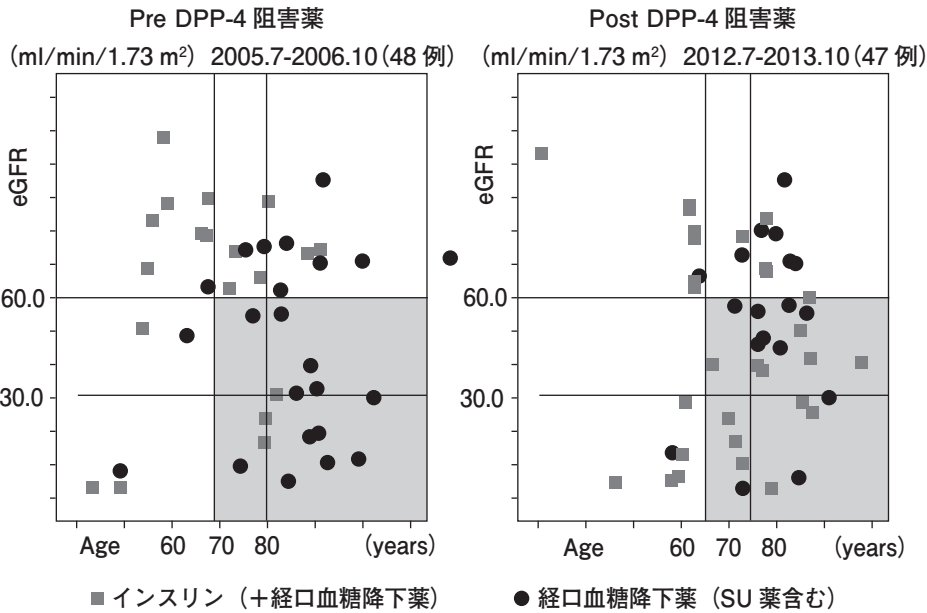


図3 薬剤性重症低血糖症例の搬入時 eGFR と年齢 (文献3より引用)

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}	カテゴリー I		カテゴリー II		カテゴリー III	
		①認知機能正常 かつ ②ADL 自立		①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的 ADL 低下、基本的 ADL 自立		①中等度以上の認知症 または ②基本的 ADL 低下 または ③多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など)の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上75歳未満 7.5%未満(下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満(下限7.0%)	8.0%未満(下限7.0%)	8.5%未満(下限7.5%)	8.5%未満(下限7.5%)

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的 ADL、手段的 ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

注1：認知機能や基本的 ADL (着衣、移動、入浴、トイレの使用など)、手段的 ADL (IADL：買い物、食事の準備、服薬管理、金銭管理など) の評価に関しては、日本老年医学会のホームページを参照する。エンドオブライフの状態では、著しい高血糖を防止し、それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する。

注2：高齢者糖尿病においても、合併症予防のための目標は7.0%未満である。ただし、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満、治療の強化が難しい場合の目標を8.0%未満とする。下限を設けない。カテゴリーIIIに該当する状態で、多剤併用による有害作用が懸念される場合や、重篤な併存疾患を有し、社会的サポートが乏しい場合などには、8.5%未満を目標とすることも許容される。

注3：糖尿病罹病期間も考慮し、合併症発症・進展阻止が優先される場合には、重症低血糖を予防する対策を講じつつ、個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定しても良い。65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり、かつ血糖コントロール状態が表の目標や下限を下回る場合には、基本的に現状を維持するが、重症低血糖に十分注意する。グリニド薬は、種類・使用量・血糖値等を勘案し、重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある。

【重要な注意事項】

糖尿病治療薬の使用に当たっては、日本老年医学会編「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を参照すること。薬剤使用時には多剤併用を避け、副作用の出現に十分に注意する。

図4 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c 値) (文献4より引用)

いるが、まず「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」を議論した。最終的に合同委員会で合意が得られた基本的な考え方は以下の通りである。

- ① 血糖コントロール目標は患者の特徴や健康状態、すなわち年齢、認知機能、身体機能（基本的 ADL や手段的 ADL）、併発疾患、重症低血糖のリスク、余命などを考慮して個別に設定すること。
- ② 重症低血糖が危惧される場合は、目標下限値を設定し、より安全な治療を行うこと。
- ③ 高齢者ではこれらの目標値や目標下限値を参考にしながらも、患者中心の個性性を重視した治療を行う観点から、図に示す目標値を下回る設定や上回る設定を柔軟に行うことを可能としたこと。

その結果、図4に示す「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c 値）」を策定し、両学会学術評議員の意見を受け修正した後、両学会理事会にて決定された⁴⁾。

3 新しい糖尿病治療薬の登場

現在、我が国で用いられている経口血糖降下薬を図5に示す⁵⁾。これら7種類の薬剤は、その作用機構から、インスリン抵抗性改善系、インスリン分泌促進系、糖吸収・排泄調節系の3系統に大別される。通常、各症例の病態に応じて選択し、1種類を少量から用いることが基本である。海外では、ビグアナイド薬（特にメトホルミン）が第1選択薬とされているが、これは

UKPDS の成績、過去からの使用実績、肥満例が多いこと、費用などに起因している。日本糖尿病学会では日本人糖尿病症例に対する第1選択薬は定めていないが、実際のレセプト調査では、図6に示すように、DPP-4 阻害薬、ビグアナイド薬、SU 薬の使用頻度が高いとされている。ただ、専門医と一般医の間には多少差があり、ビグアナイド薬は専門医の使用率が有意に高いとの結果であった⁶⁾。

「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」が発表された時点では、一部の DPP-4 阻害薬は透析症例には禁忌とされていたが、その後の検討の結果、現在は慎重投与となっており、DPP-4 阻害薬は費用を考慮しなければ使いやすい薬剤となっている。なお、透析症例での各種薬剤の使用法に関しては、「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」をご参照頂きたい。

「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」発表後に発売された薬剤は SGLT2 阻害薬である。本薬剤は、近位尿細管 S1 セグメントに存在する SGLT2 を阻害することにより尿糖排泄を増加させ、その結果、血糖を低下させる。SGLT2 阻害薬は、血糖値（HbA1c 値）低下作用に加え、体重減少作用、血圧低下作用、血清脂質改善作用（主に、中性脂肪と HDL コレステロール）を有している。また、図7に示すように、緻密斑（macula densa）細胞への NaCl の供給を増加させることにより、糖尿病で障害されていると考えられている tubuloglomerular feedback (TGF) を改善し、輸入細

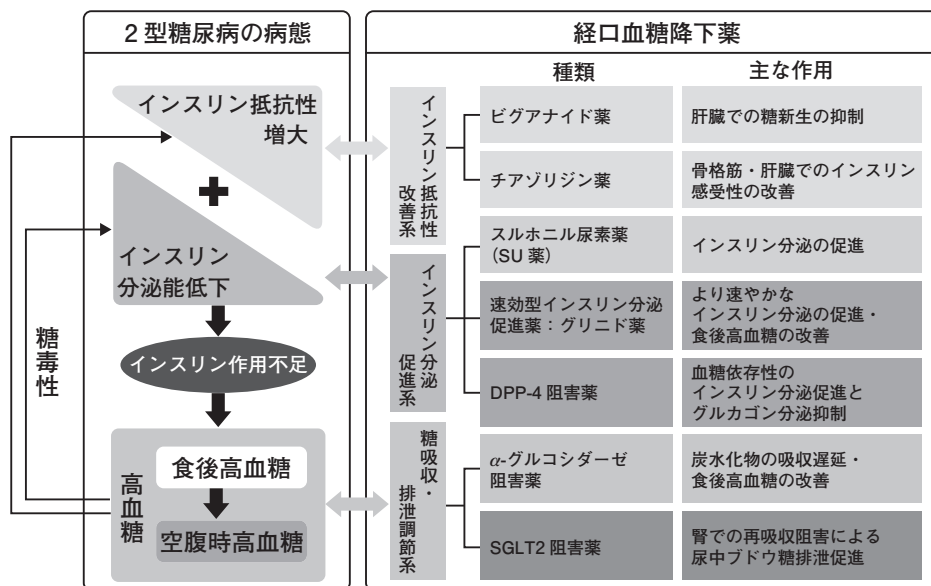
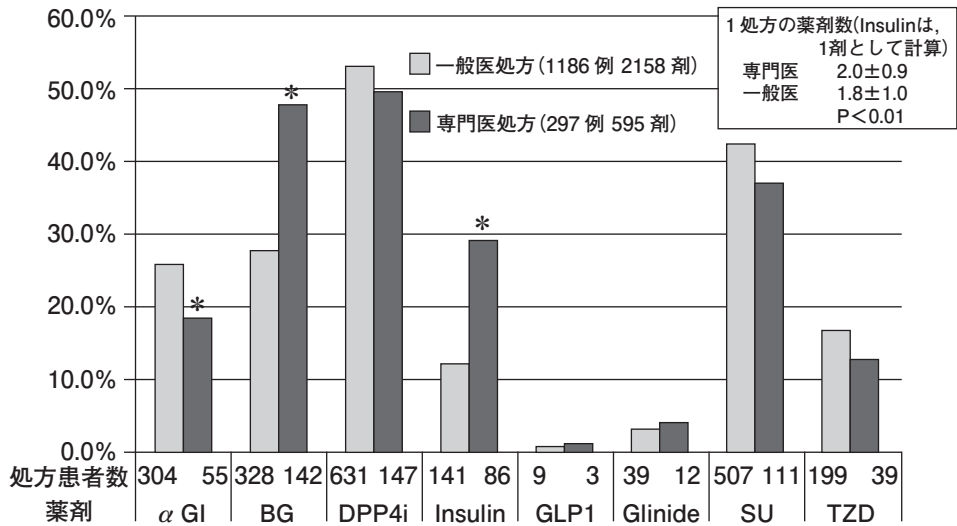
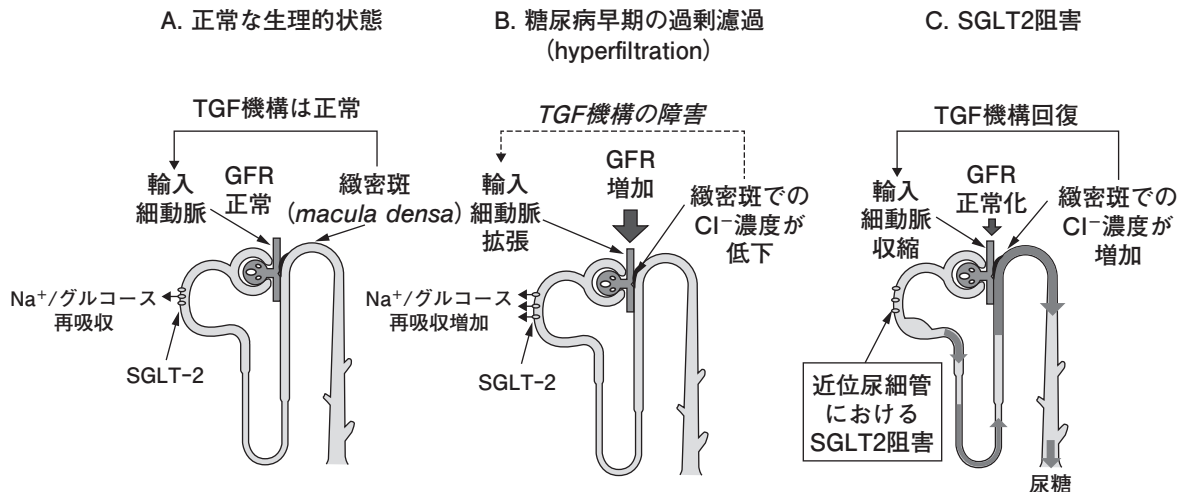


図5 病態にあわせた経口血糖降下薬の選択
(文献5より引用)



* : p<0.05 vs 一般医 by χ^2 Test 平成24年度の最終の処方を解析

図6 血糖降下薬の処方：専門医と一般医の相違 (文献6より引用)



- 慢性的な高血糖状態では、近位尿細管のSGLT2を介したNa⁺とグルコースの再吸収が亢進し、正常なTGF機構を障害する。
- この障害により、入力細動脈が拡張し、腎還流量・糸球体静水圧が増加する。

図7 TGFを介したSGLT2阻害薬の腎保護効果 (仮説) (文献7より引用, 改変)

動脈の拡張を是正し、糸球体高血圧を是正しうることが提唱されている⁷⁾。実際、EMPA-REG OUTCOME試験の再解析でも、GFR低下の抑制、および腎アウトカム発生の抑制効果 (図8) が示されており⁸⁾、糖尿病性腎症の治療薬としての可能性も示唆されている。

SGLT2阻害薬のHbA1c値低下作用は、図9に示すように、baselineのGFRとHbA1c地に依存している⁹⁾。すなわち、GFRが高値で、HbA1c値が高値である症例ほど有効性が高くなる。また、本薬剤の作用部位が近位尿細管であることもあり、GFR低下例ではHbA1c

値低下作用を有さない。一般的にeGFR 45 ml/分以上の症例が適応となると考えられている。ただし、興味あることに、GFRが低下している症例においても、血圧低下作用および体重減少作用はある程度維持されていると報告されており¹⁰⁾、その機構を含め興味を持たれている。また、現在、DPP-4阻害薬・SGLT2阻害薬・メトホルミンの3剤の内2剤の合剤が、発売あるいは開発されている。

DPP-4阻害薬と共にインクレチン関連薬に属する注射薬としてGLP-1受容体作動薬があげられる。リラ

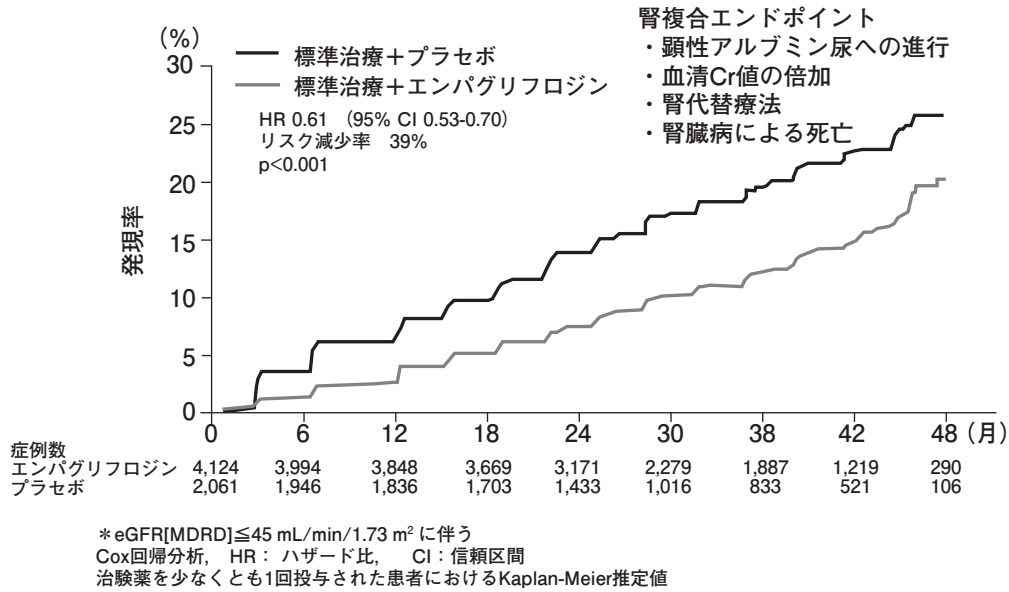


図8 SGLT2阻害薬の効果 (EMPA-REG OUTCOME試験)
 SGLT2阻害薬は、糖尿病症例の腎複合エンドポイントを抑制する。
 (文献8より引用)

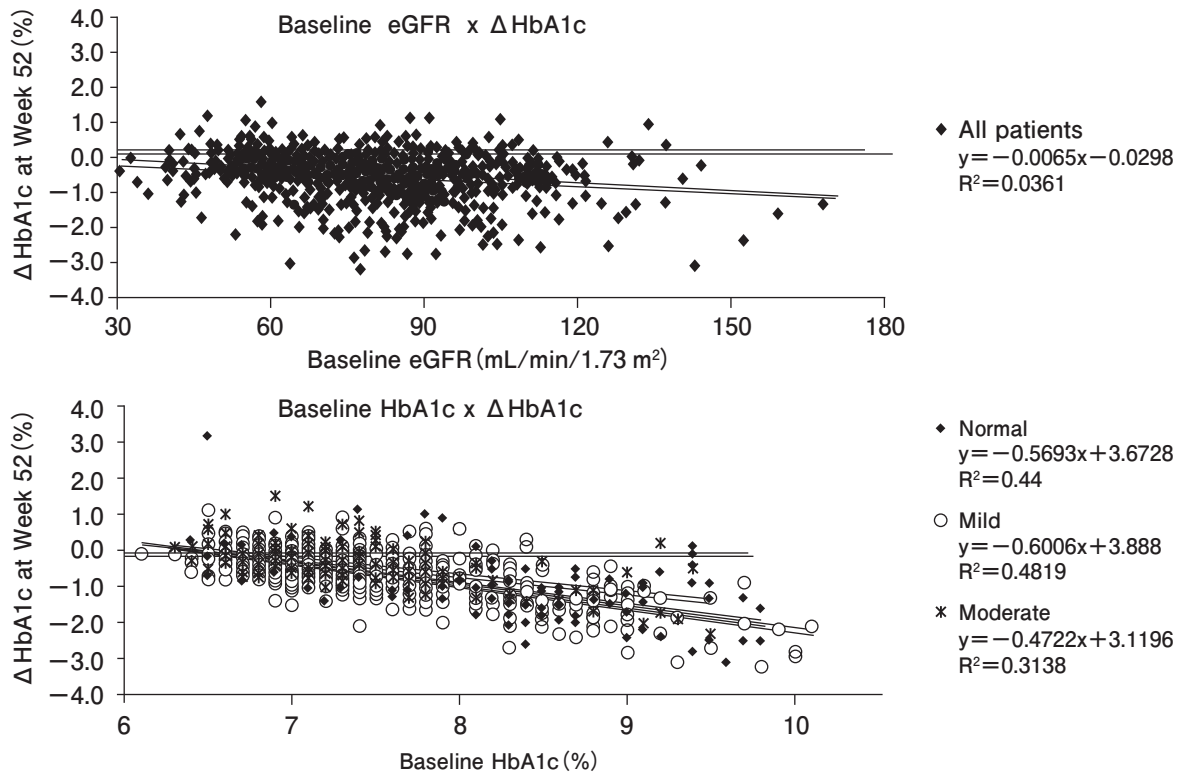


図9 SGLT2阻害薬のHbA1c値低下作用
 BaselineのGFRとHbA1c値が、SGLT2阻害薬の有効性を規定する最も重要な因子である。
 (文献9より引用)

グルチド、エキセナチド、リキシセナチド、デュラゲルチドが発売され、週1回投与の薬剤も存在する。ただ、この中で、エキセナチドは透析患者を含む重度腎機能低下症例には禁忌となっている。

インスリン製剤の進歩も著しく、多種類のインスリ

ン製剤が現在使用可能となっている。インスリン製剤の一覧表は、日本糖尿病学会のホームページ^{※1)}に掲載され、適宜改訂されているので、是非ご参照頂きたい。また、透析症例でのインスリン製剤の使用方法に関しては、「血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012」をご

参照頂ければ幸いです。

4 新規糖尿病治療薬の心血管イベントに対する効果

アメリカで新規に発売される糖尿病治療薬に関しては、発売後に心血管イベントに対する非劣性試験を行うことが、FDA から指示されている。

DPP-4 阻害薬に関しては、[図 10](#) に示す試験が行われ、いずれの DPP-4 阻害薬も心血管イベントに関してプラセボと比べ、非劣性であることが示されている^{11~13}。腎症に関しては、SAVOR-TIMI 53 試験でアルブミン尿が評価されている。サキサグリプチンがプラセボに比べ、アルブミン尿の悪化（正常アルブミン尿から微量アルブミン尿、微量アルブミン尿から顕性アルブミン尿）を有意に抑制し、アルブミン尿の改善（顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿、微量アル

ブミン尿から正常アルブミン尿）を有意に促していることが示されている¹¹。

GLP-1 受容体作動薬に関しては、リラグルチドがプラセボに対して、心血管イベントに関し非劣性であることが示されると同時に、心血管イベントを有意に抑制することが報告された（LEADER, [図 11](#)）¹⁴。また、腎症に関しても、リラグルチドが複合腎イベントの発生を有意に抑制することが示されている。ただし、ここで用いられたリラグルチドの投与量は日本の許容量の倍量であることには注意しなければならない。

SGLT2 阻害薬に関しても、エンパグリフロジンがプラセボに対して、心血管イベントに関し非劣性であることが示されると同時に、心血管イベントを有意に抑制することが報告された（EMPA-REG OUTCOME, [図 12](#)）¹⁵。特に、心不全抑制効果が大きいことが注目

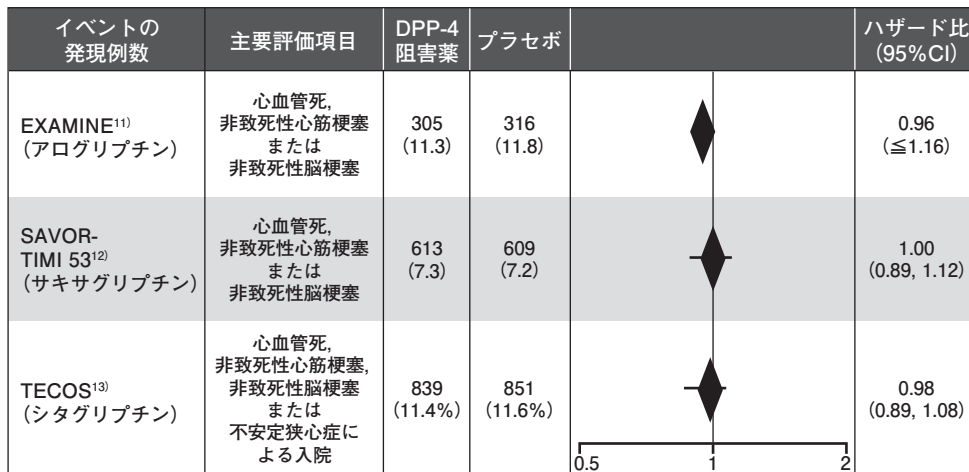


図 10 DPP-4 阻害薬を用いた心血管エンドポイントに対する非劣性試験 (EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, および TECOS) (文献 11~13 より引用)

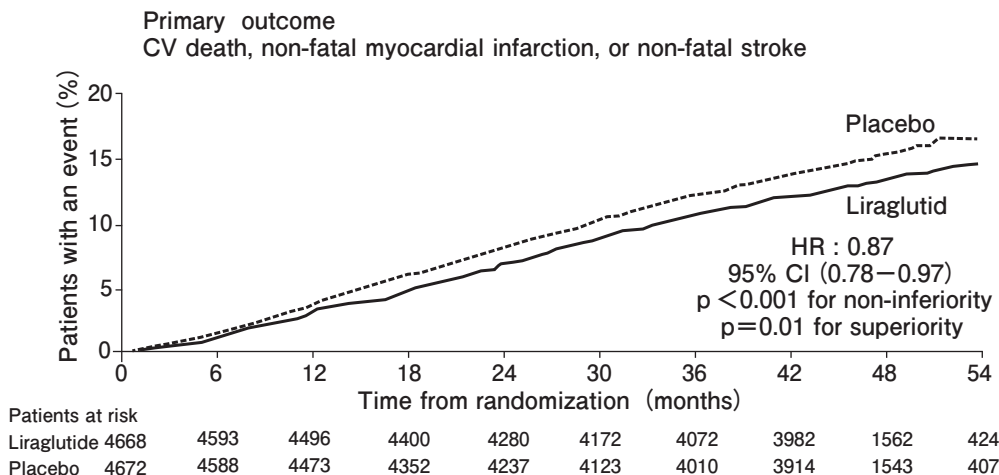


図 11 リラグルチドの心血管エンドポイントに対する効果 (LEADER) (文献 14 より引用)

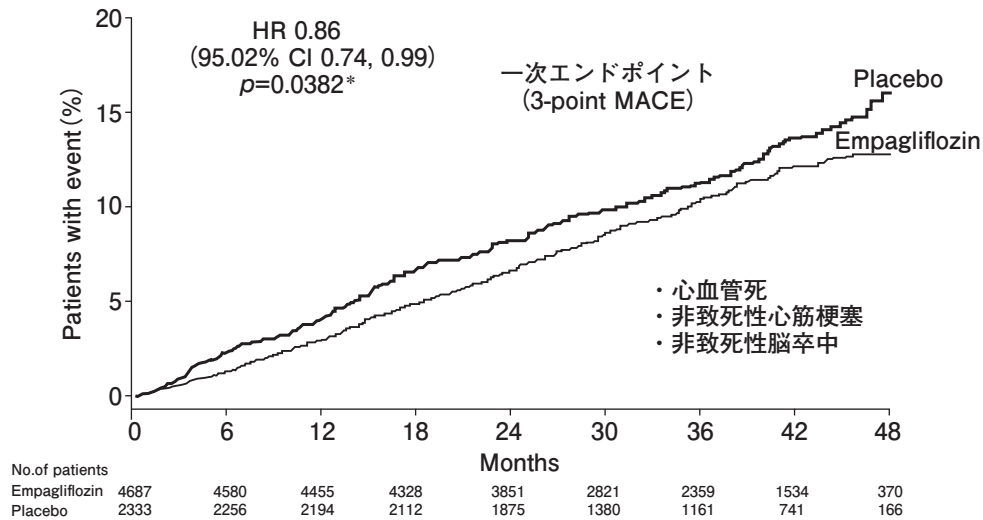


図 12 エンパグリフロジンの心血管エンドポイントに対する効果 (EMPA-REG OUTCOME 試験)
(文献 15 より引用)

されている。腎イベントに対する効果は前述の通りである。

おわりに

現在の、糖尿病治療目標、血糖コントロール目標および糖尿病治療薬に関する最近の進歩を記載した。日常診療の参考となれば幸いである。

文 献

- 1) 日本透析医学会：血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012. 透析会誌 2013; 46 : 311-357.
- 2) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2016-2017. 2016; 26-28.
- 3) Morikawa A, Morikawa Y, Nomura M, et al. : Has the safety of diabetes therapy improved? Lessons from an analysis of diabetic medication-induced severe hypoglycemic cases in an emergency department from 2005 to 2013. Diabetol Int 2016; 7 : 273-289.
- 4) 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2016. 2016; 447-448.
- 5) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2016-2017. 2016; 31.
- 6) 日高秀樹, 徳本久美子, 堀 陽子, 他：糖尿病専門医と一般医の処方と診療—診療報酬明細書 (レセプト) 突合による専門医診療—. 糖尿病 2014; 57 : 774-782.
- 7) Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. : Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 2014; 129 : 587-597.
- 8) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. : Empagliflozin and

Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375 : 323-334.

- 9) Haneda M, Seino Y, Inagaki N, et al. : Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Ther 2016; 38 : 66-88.
- 10) Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. : Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int 2014; 85 : 962-971.
- 11) White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. : Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369 : 1327-1335.
- 12) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E : Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369 : 1317-1326.
- 13) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW : Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373 : 232-242.
- 14) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K : Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375 : 311-322.
- 15) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. : Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373 : 2117-2128.

参考 URL

‡1) 「インスリン製剤一覧表」 <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=25>