

総説

糖尿病における薬物療法の留意点について

山之内 国 男*

現在、従来のインスリン及びSU剤に種々の異なる作用機序の糖尿病治療薬が次々に加わり治療の選択肢が増えると同時にその使い方も複雑となりやや混乱しやすい状況となってきた。今回、平成11年9月4日「糖尿病の薬物療法の留意点」というテーマで話をさせていただく機会を得たので、その概要を述べる。

1. 質問の解答

- A. 短期作用型の薬剤の投与 (本文7,8,参照)
B. 糖尿病学会の治療指針の変遷

DCCT^{※1)} (1型糖尿病に関する)、UKPDS^{※2)} (2型糖尿病に関する)の報告に示されたように厳格な血糖コントロールの必要性が確認されたが、日本糖尿病学会でも平成8年糖尿病治療ガイド編集委員会を発足させ平成11年5月「糖尿病治療ガイド1999」(分光堂、500円)が発行された。特徴を一言でいうと厳格な血糖コントロールをめざしていること (HbA1c 6.5%以下)である。コントロールの評価を表1のように提示し、生活改善、指導による努力によってもコントロール不可ならば専門医を紹介するよう勧告している。

表1 「糖尿病治療ガイド1999」に示された血糖コントロールの評価

コントロールの評価	優	良	可	不可
空腹時の血糖	100未満	100-119	120-139	140以上
食後2時間血糖	120未満	120-169	170-199	200以上
HbA1c	5.8未満	5.8-6.5	6.6-7.9	80以上

*愛知医科大学第一内科

C. 新しい糖尿病の診断基準 (日本糖尿病学会) 糖尿病治療ガイドより診断基準の部をまとめると以下のごとくである。

- 1) a. 随時血糖200mg/dl以上。
b. 早朝空腹時血糖126以上。
c. 75g糖負荷試験で2時間値200以上。

のいずれかで糖尿病型と判定し、別の日に1~3のどれかが再度確認されたら糖尿病と診断する。ただし糖尿病型でかつ以下の項目が存在するならば血糖検査をくりかえさなくても糖尿病と診断できる。

- 2) a. 口渇、多飲、多尿、体重減少など糖尿病の特徴的的症状がある。
b. HbA1cが6.5%以上。
c. 過去に1)の高血糖を示した資料がある。

3) 過去に糖尿病と診断された病歴等の資料がある場合および糖尿病性網膜症がある場合はこれだけで糖尿病と診断してよい。

D. 胃切除、肝硬変、筋ジストロフィーなどで高血糖に対する考え方・治療法

1) 胃切除：問題点は食後急激な血糖上昇であるが原因から考えてまず分割食とするのがもっともよい対策である。現実的には吸収の速い炭水化物・主食の1/2を食間に持っていく。次の選択はα-GIまたはナテグリニド (速効型インス

※1) インスリン依存型糖尿病の長期合併症の発症と進行に及ぼす糖尿病強化インスリン療法の効果 (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: N Eng J Med 329:977-86,1993)

※2) UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study 1998. 欧州DM学会) 2型糖尿病における血糖コントロールと合併症に関する報告

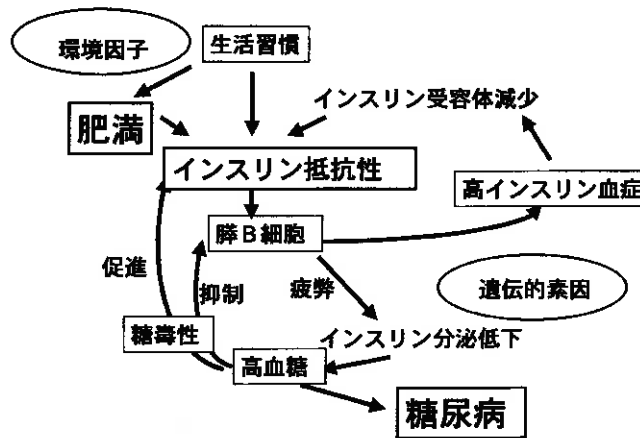


図1 インスリン抵抗性・肥満と2型糖尿病との関連

表2 マルチプルリスクファクター症候群の概念

● シンドロームX Reaven GM (1988)	● 死の四重奏 Kaplan NM (1989)	● インスリン抵抗性症候群 DeFronzo RA (1991)	● 内臓脂肪症候群 Matsuzawa Y. (1994)
<ul style="list-style-type: none"> ・インスリン抵抗性 ・高インスリン血症 ・耐糖能異常 ・高トリグリセリド血症・低HDL血症 ・高血圧 	<ul style="list-style-type: none"> ・上半身肥満 ・耐糖能異常 ・高トリグリセリド血症 ・高血圧 	<ul style="list-style-type: none"> ・肥満 ・インスリン非依存性糖尿病 ・高血圧 ・動脈硬化性疾患 ・脂質代謝異常 ・高インスリン血症 	<ul style="list-style-type: none"> ・内臓脂肪蓄積 ・耐糖能異常 ・高脂血症 ・高血圧

リン分泌促進薬) が考えられる。1型糖尿病では速効型インスリン各食前投与とする。

2) 肝硬変：基本的な治療はインスリンで行う。食後高血糖には各食前速効型、早朝空腹時血糖が高い場合は肝糖新生を抑制する基礎分泌インスリンが不足していると考えられるので就寝前または夕食前中間型 (or持続型) インスリンを追加する。

3) 筋ジストロフィー：筋でのインスリン抵抗性の存在が確認されている (脂肪、肝では正常)。従って、空腹時の血中インスリン濃度とC-ペプチドは正常値である。グルコースクランプ法による検討で筋量の減少のみによるものではなく質的な障害で後受容体結合部に問題があるといわれている (15~25%の低下：肥満者では40~50%の低下)。わが国での調査で128人中12人が糖尿病であり、薬物療法を必要とした者は6人のみという報

告がある。以上から考えると治療の選択は流動的であり、食事のみからSU薬、インスリンまで症例にあわせて選択する必要がある。

2. インスリン抵抗性と2型DMの関連 (図1)

2型糖尿病の発症にはインスリン抵抗性がきわめて重大な役割を果たしている。インスリン抵抗性は高インスリン血症をもたらす。そのなかでおそらく遺伝的素因のある人は次第に膵B細胞の疲弊を引き起こし、インスリン分泌能の低下に伴い高血糖、糖尿病へと進展する。もしインスリン分泌能が保たれ高血糖を逃れたとしても、高インスリン血症の持続は高血圧、高脂血症、冠動脈疾患、耐糖能障害などを引き起こすことが注目されている (インスリン抵抗性症候群など) (表2)。

このように耐糖能障害の時期や2型糖尿病発症

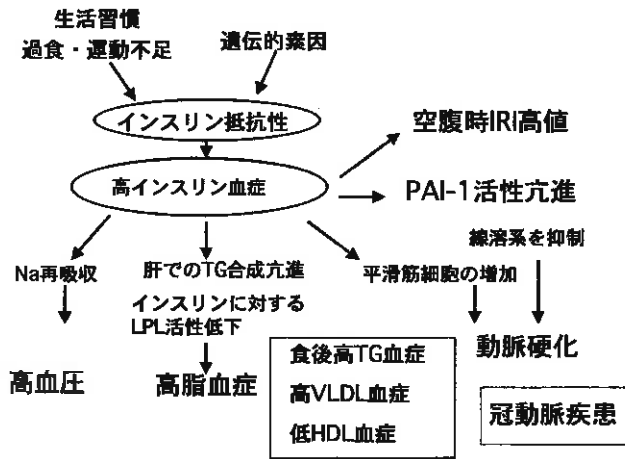


図2 インスリン抵抗性症候群；動脈硬化発症機序

初期では内因性インスリン分泌がまだ十分保たれていることが多く、インスリン抵抗性を改善させることにより耐糖能や高インスリン血症が是正され2型糖尿病、高脂血症あるいは動脈硬化の防止などが可能となる。このようなインスリン抵抗性は肥満ときわめて深い関連があり、肥満は食事や運動を含めた生活習慣と関わりが深い。2型糖尿病の発症を予防するためには、肥満の是正を生活習慣のなかでどのように達成するかが重要な課題となろう。高インスリン血症と動脈硬化との関連を図2に示す。

3. なぜ減量が成功しないか

肥満は体脂肪の増加が問題となる。体脂肪は過剰なエネルギーの貯蔵庫といえる。従って、体脂肪を減少させるには、食事による摂取エネルギーよりも消費エネルギーを大きくしてエネルギーを負のバランスにしなければならない。脂肪組織はわずかの水と脂肪とから構成されているため、組織1gあたりのエネルギーは約7～8kcalと計算される(純粋な脂肪は1g=9kcal)。つまり1日1000kcalの負のエネルギーバランスを1週間保つと7000kcalの負となり、脂肪組織として約1000gが除去される計算になる。一方、筋肉などに代表

される蛋白組織は水分を多く含んでいるので、蛋白組織1gは約0.8kcalのエネルギーを持つことになる(純粋な蛋白は1g=4kcal、蛋白組織は水分を約5倍含むので5g=4kcalとなる)。もし負のエネルギーが蛋白組織で補われるとすると、上述した7000kcalは約9kgの体重減少をもたらす。この場合はいくら体重が減っても、脂肪ではなく大切な体を構成する蛋白の喪失が生じていることになる。従って、肥満の減量の際、見かけの体重減少ではなくて体蛋白を減らさずに、いかに体脂肪を減少させるかが重要な課題となる。

問題は減量を開始した数日は体蛋白が消費エネルギーとして使われ、その後ようやく脂肪組織が消費されるようになるが、その時は減量スピードがきわめて低下することになる。さらに、摂取エネルギーを制限しても必ずしも負のエネルギーバランスが得られるわけではない。図3に示すように、摂取エネルギーの制限にともなって消費エネルギーも減少してしまう。ここで減量を中断すると今度は相対的に過剰摂取となり、脂肪組織が増大してしまう。すなわち筋組織が脂肪に置き換わっていくことになる。これをリバウンドという。

運動の併用は、このような食事療法単独の問題点を解決するものと期待される。これまでの報告

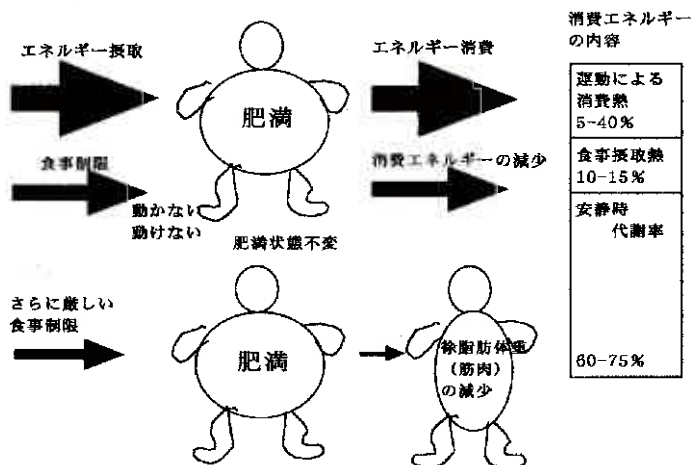


図3 エネルギーバランス式からみた減量の失敗

症例 K.K. 20歳 男性
主訴：過呼吸

15歳/学校健診で初めて糖尿病と診断され、近くの病院で1カ月間入院、食事療法でコントロールされ体重は85→65kgまで減少したが以後は放置。

20歳/1月中頃より咳・痰・発熱出現、口渴ありジュースなどがぶがぶ飲んだ。その後、嘔気・嘔吐あり2日後am 3時トイレに起きた後意識消失、救急車にて入院となった。

尿・生化学検査 尿：蛋白(-)
糖(4+)
ケトン体(4+)

血糖：531mg/dl
HbA1c：12.6% フルクトサミン：441
血清浸透：299mOsm
pH 6.905
血液ガス：PO₂ 110.9mmHg
PCO₃ 19.4mmHg
HCO₃ 3.8mmol/l

抗GAD抗体：0.3 U/ml BE -29.2
尿中C-pep：16 μg/day (13病日)
41mg/day (25病日)

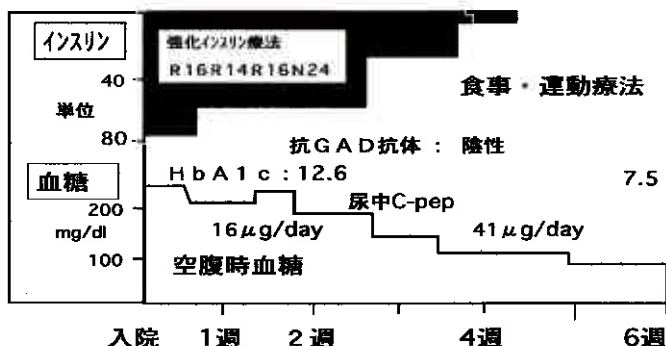


図5 入院後のインスリン治療と空腹時血糖の推移

図4

では運動の併用による安静時代謝率 (RMR) の消費エネルギーの予測される増加分は9~18kcal/dayにすぎず、食事が厳格に守られないと運動の効果は得られないといわれているが、熱エネルギーの面から長期間の減量計画にとっては重要な意味をもつであろう。

4. 糖毒性はインスリン分泌を抑制し抵抗性を助長する

〈症例〉

図4、図5に糖毒性の一例を提示する。症例は20歳と若年であり、ケトアシドーシスで入院したが15歳ですでに肥満2型糖尿病を指摘されてお

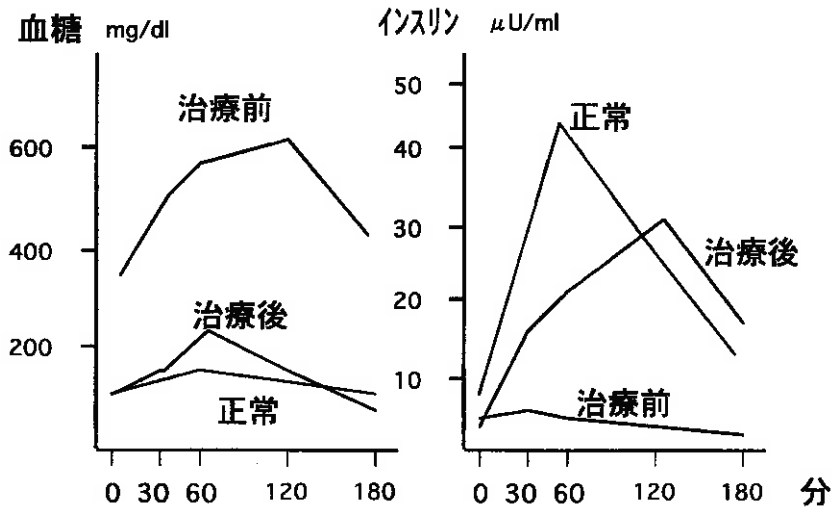


図6 血糖コントロール前後の75gOGTT

り、減量に成功したが以後は放置されていた。入院から4週間は1日70単位ものインスリン療法を必要としたが、5週目からはインスリンは不要となり、かつ内因性インスリン分泌の指標である尿中C-ペプチドも16から41 $\mu\text{g/day}$ まで回復していた。これらのことは血糖コントロールがきわめて不良の場合、インスリン分泌とインスリン作用が障害され、さらに血糖が高くなっていくという悪循環の存在を推定させる。

5. 糖毒性は可逆的 (DM患者さんにGTTは不要)

上記の症例でたまたま治療前後でGTTが施行されていた結果を図6に示す。治療前ではインスリン分泌が全く傷害されており、血糖パターンは1型糖尿病に類似しGTTを実施してもなんの情報も得られないばかりか、さらに高血糖の危険にさらされるだけであることが理解できる。従ってGTTは糖尿病と診断がつけにくい例に対してのみ実施すべきである。

6. インスリンは糖毒性を解消するもっとも

有効な手段

インスリン分泌低下・インスリン抵抗性を引き

起こす糖毒性の対応としては、早期に高血糖を是正することが大切である。インスリン分泌が障害されていることから、当然一時的なものを含めてインスリンの使用が最も効果的である。インスリンの投与方法は強化インスリン療法（各食前の速効型インスリンと就眠前の持続あるいは中間型インスリン投与）が基本となる。それをベースに以下のケースにおけるインスリンの使い方の一例を検討してみたい。

原則1) 早朝空腹時血糖が高い：基礎分泌の不足—就眠時の中間型あるいは持続型インスリンを追加または増加。

2) 昼、夕、就眠前血糖が高い：各食事のインスリン分泌の不足—各食前の速効型インスリンの追加または増加。

ケース1)：10年来の2型糖尿病でFBS170～200と上昇し、HbA1cが最近7から8台にやや上昇してきた。

対応：就眠前に中間型 (N) インスリン4～6単位を開始する。または夕食前にNあるいは30R、50R等の混合型インスリンを4～6単位を開始する。それぞれ効果をみて2～4ずつ増減を繰り返す。

表3 血糖プロフィールからみた治療の選択

高血糖	早朝空腹時	食後1～2時間	昼あるいは夕食前
要因	基礎インスリン分泌の不足 糖新生の亢進	インスリン分泌遅延	インスリン分泌不足
対応	1. 寝る前の中間型インスリン または夕食後のSU薬 2. BG薬	1. ナテグリニド 2. α -GI	1. SU薬 2. インスリン

ケース2)：10単位以上使用しても朝食前血糖が改善しない場合。

対応：糖毒性が強いと考え、朝にもNPHあるいは30R、50R等の混合型インスリンを開始する。インスリン量は朝/夕を2/1をめどにスタートし増減を繰り返す。

ケース3)：早朝空腹時血糖は目標値まで下降したが、日中の血糖値が改善しない場合。

対応：朝・昼のインスリン投与のほか、日中のインスリン分泌が期待できる患者（2型糖尿病で肥満傾向がある）には経口血糖降下薬の朝投与も有効である。

注意すべき点でこれらのすべてのケースに言えることであるが、肥満ほどインスリン抵抗性が強い場合大量のインスリンが必要となるが、中止する場合も急速に減量が可能である。逆にやせ気味の患者ではインスリン増減は少量ずつ行うべきであろう。

7. 種々の経口血糖降下薬の選択は？

2型糖尿病患者の薬物選択は表3に示すごとく、日内血糖プロフィールをもとに高血糖の要因を考慮し、それにあう薬剤を選択することになる。ただしここでも肥満の有無は薬剤選択の重要な情報となる。肥満傾向が強いほど内因性インスリン分泌が保たれインスリン抵抗性が大であるという原則を基盤に、BG薬、 α -GI、トログリタゾンの使用が考慮される。いずれの薬もインスリン分泌を刺激するものではない。インスリン分泌の低下に従って体重の減少する傾向がみられるため、やせ気味の人ほどSU薬などインスリン分泌を促進する薬かインスリン注射を選択する場合が多い。

注意すべきは食事療法を守らずに薬物療法やインスリン療法を実施すると肥満を助長し、いずれインスリン抵抗性が増大し、ますます薬物の使用量が増大して高インスリン血症をもたらすことである。すでに述べたように高インスリン血症は動脈硬化、特に心筋梗塞をもたらす危険性が高くなる。

8. 注目の2つの経口糖尿病薬

1) BG薬：メトホルミン（メルピン、グリコラン）

作用：糖新生を抑制しインスリン作用を高め、インスリン分泌を刺激することなく高血糖を是正するが、まだ作用機序が十分解明されていない部分もある。

適応：欧州では肥満2型糖尿病の第一選択薬として使用されている。

禁忌：乳酸アシドーシスを起こしやすい患者、重症のケトーシス、1型糖尿病、重症感染症、手術前後、重篤な外傷、栄養不良状態、衰弱状態、妊娠または妊娠を希望している糖尿病患者。

副作用：主として下痢、嘔気などの消化器症状がある。

2) 速効型インスリン分泌促進薬（ナテグリニド）

従来のSU薬と同様に β 細胞のSU受容体に結合してインスリン分泌を促進するが、スルフォニル尿素基は持たない。食後の高血糖を下げる。作用はSU薬よりやや弱く、 α -GIよりやや強い。作用時間が短いので各食前に服用する。2型糖尿病の初期、肥満傾向の患者のインスリン分泌遅延及び高インスリン血症を是正し、食前の低血糖を起こしにくいと推定される。