

## 総説

## 2型糖尿病治療における経口血糖降下薬の使い方

洪 尚 樹\*

## はじめに

糖尿病治療の目標は、健常者と変わらない生活の質(QOL)を保障することにある。この目標を達成するためには、良好な血糖コントロールを維持することで、糖尿病に特有な急性および慢性合併症の発症・進展を阻止・遅延させることが治療の基本であるとする大規模臨床試験が次々と報告されている。これらの成績によると、神経障害・網膜症・腎症などの細小血管障害の発症・進展を抑えるために、HbA1cを6.5%以下に維持することが肝要であるが<sup>1-3)</sup>、同時に、近年我が国でも糖尿病患者の死因として重視されている、虚血性心疾患や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の発症・進展を阻止するためには、食後過血糖の抑制も必要となるという<sup>4)</sup>。両者の成績を併せると、糖尿病患者の管理における、血糖コントロールの基準を、従来考えられていたものよりもかなり厳格なものにしなければならないということになる(表1)<sup>5)</sup>。

2型糖尿病患者の管理で、このように厳格な血糖コントロールを達成・維持するためには、軽症糖尿病の段階から、食事療法と運動療法に加えて、経口血糖降下薬を適宜使用することが治療上の重要なポイントといえる。日本糖尿病学会は科学的根拠に基づいた糖尿病診療ガイドラインを作成し、その中で経口薬療法に関するステートメントを発表した(表2)<sup>6)</sup>が、残念ながらもまだ多くの問題点を抱えており、却って実地臨床の場では混

乱を招く危惧があるといわざるを得ない。

本稿では、2型糖尿病治療での安全で確実な経口血糖降下薬処方の基本戦略について論じてみたい。

## 1 経口薬治療の基本

## (1)薬物療法を始めるタイミング

糖尿病治療の基本が、食事療法と運動療法にあることは異論のないところである。糖尿病の初回治療例では、適切な食事療法の指示と具体的な運動療法の指導だけで、良好な血糖コントロールが得られることが少なくない。したがって、食事療法と運動療法だけでは良好な血糖コントロールが得られないときに、どの時点から薬物療法を始めるのが糖尿病治療の実際上の問題となる。これは、血糖コントロールが悪い状態をどこまで医師が我慢できるのかという問題と、食事療法だけでどこまで患者がついてくるのかという問題のバランスで決まるともいえる。

一方、口渇、多尿、体重減少などの糖尿病に特有な自覚症状を伴い、著しい高血糖状態で外来を受診した症例では、患者の自覚症状を軽快させてやるのが、患者の治療への信頼をもたらすと共に、糖尿病治療継続の意欲を高めるためにも必要となる。したがって、このような症例では、食事療法や運動療法の指導と共に、直ちに適切な薬物療法を開始するのが望ましいといえる。時には、最初からインスリン治療が必要となる症例もあるが、インスリン治療の詳細については他書を参照されたい<sup>7)</sup>。また、血糖コントロールが著しく不

\* 洪内科クリニック院長(こう なおき)

表1 血糖コントロール状態の指標と評価

コントロールの評価	優 excellent	良 good	可 fair	不可 poor
HbA1c値 (%)	5.8未満	5.8~6.5	6.6~7.9	8.0以上
空腹時の血糖値 (mg/dl)	100未満	100~119	120~139	140以上
食後2時間の血糖値 (mg/dl)	120未満	120~169	170~199	200以上

表2 経口血糖降下薬のガイドライン<sup>6)</sup>

- 十分な食事・運動療法を2~4カ月間行っても良い血糖コントロールが得られない場合、薬物療法により血糖改善を図るべきである。
- 血糖コントロールの目標は低血糖を起こさずにできるだけ正常値に近づけることである。
- 1型糖尿病、糖尿病合併妊娠、口渇・多飲・多尿・体重減少を伴う高度な高血糖、感染症、外科手術、などインスリンの絶対適応がある場合を除いては経口血糖降下薬により治療を開始してよい。
- 良いコントロール結果が得られるならば、どの薬剤も第一選択薬になり得る。薬物の選択は作用の特性や副作用を考慮に入れながら個々の患者の状態に応じて行う。
- 経口血糖降下薬は単独投与で少量から開始し、投与量を増やしても良いコントロールが得られない場合は違う機序の経口血糖降下薬を追加する。

良な状態では、運動により却って血糖値が上昇してしまうことがあり、徒に運動療法を強制することは、逆効果であることも忘れてはならない。

(2)初めて経口血糖降下薬の投与するときには

著しい高血糖を伴う症例に、初めて薬物療法を開始するときに、直ちに血糖値を正常化しようとして、最初から血糖降下作用の強い経口血糖降下薬を処方する例がしばしば見受けられるが、このような治療は決して行うべきではない。なぜならば、1型糖尿病とは異なり、2型糖尿病は短期間に急激に高血糖になった訳ではないからである。急激

に血糖値を正常化しようとして、最初から強力な血糖降下作用のある薬物を処方する治療は、予期せぬ低血糖発作による事故を引き起こす可能性が高く、危険な治療方法ともいえ、さらに網膜症や神経障害などを却って悪化させる危険性があることも知られている。また、外来での初回治療で低血糖を一度でも引き起こすと、低血糖の程度の如何にかかわらず、患者は主治医の治療方針に対して不信感を抱くようになり、治療に非協力的になるばかりか、二度と受診しなくなるという最悪の事態に至ることも少なくないのである。したがって、このような治療方法は、百害あって一利もないことを肝に銘じながら治療を開始すべきである。

また、例え同じような血糖値を示したとしても、各症例によりその内分泌代謝状態は大きく異なっていて、経口血糖降下薬に対する反応性は個人差がとても大きい。この点からも、血糖値に従って投与する経口血糖降下薬を一律に決めるなどということは決して行うべきではない。

以上の点から考えて、外来で初めて経口血糖降下薬による治療を行うときには、単独使用では絶対に低血糖を起こさない薬物より開始して(表3)、血糖値の推移をみながら、順次作用の強い薬へと変更、あるいは作用機序の異なる経口血糖降下薬を併用していくのが安全かつ有効な方法として推奨される。

表3 経口糖尿病薬の特徴と留意点

	体重	高インスリン血症	血糖値		低血糖 (単独使用時)
			空腹時血糖	食後血糖	
α-グルコシダーゼ阻害剤	⇒ ~ ↓	↓	⇒ ~ ↓	↓	—
ビグアナイド剤	⇒ ~ ↓	↓	↓	↓	—
インスリン抵抗性改善剤	⇒ ~ ↑	↓	↓	↓	—
SU剤	⇒ ~ ↑	↑	↓	↓	+
非SU系速効性 インスリン分泌促進薬	⇒ ~ ↑	⇒ ~ ↑	⇒ ~ ↓	↓	+

図1 糖尿病の発症・進展の自然史

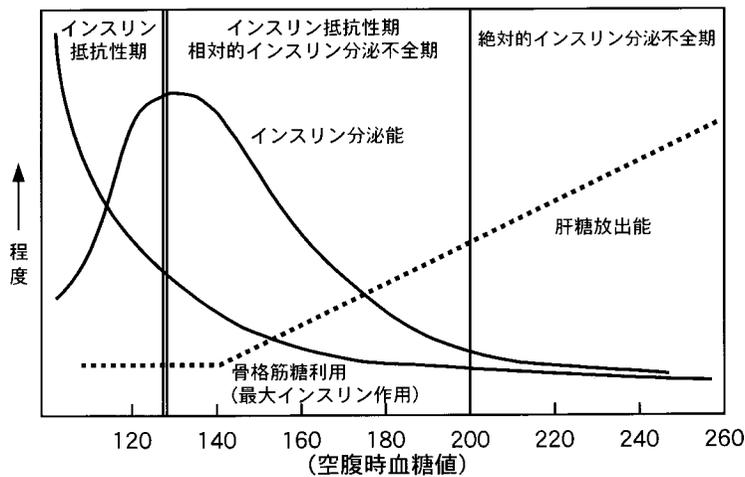


表4 インスリン抵抗性の存在を示す指標

- 1) 肥満 (BMI $\geq$ 25)、特に内臓肥満 (内臓脂肪面積 $\geq$ 100cm<sup>2</sup>)
- 2) 空腹時血漿インスリン濃度 $\geq$ 15 $\mu$ U/ml
- 3) HOMA-IR $\geq$ 3 (FPGmg/dl $\times$ IRI $\mu$ U/ml $\div$ 405)
- 4) 高血圧
- 5) 高中性脂肪血症、低HDL-C血症

とインスリン分泌不全のどちらが主役をなしているのかを判断して、処方する薬物を選択すべきである(図1)。

インスリン抵抗性が明らかな症例では(表4)、インスリン抵抗性改善薬が第一選択となるが、ビグアナイドから始めることもできる。

インスリン分泌不全が明らかな症例、あるいはインスリン抵抗性の関与が少ないと思われる症例では、α-グルコシダーゼ阻害薬から始めるのが安全である。

(3)経口血糖降下薬は何から始めるか

糖尿病患者に初めて経口血糖降下薬を処方するときには、その症例の病態ではインスリン抵抗性

インスリン抵抗性が明らかな症例でのインスリン抵抗性改善薬の血糖改善効果には、スルフォニル尿素薬に勝るとも劣らないものがある。さらにこの薬剤には中性脂肪を下げ、HDLコレステロールを上昇させる効果も認められており、肥満糖尿病患者でよくみられる脂肪肝の改善効果も期待できる。トログリタゾンは重篤な肝障害で発売中止となったが、ピオグリタゾンではこれまでのところ重篤な肝障害の報告はない。ただし、体液貯留作用と脂肪細胞への分化を促進する作用があるため体重の増加がみられることが少なくない。浮腫、貧血、心不全に注意し、状況に応じて減量または投与の中止を考慮すべきこともある。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の効果発現の程度は、食事療法の総カロリー数の多寡よりは栄養バランスの良し悪しにかかっている。理想的な栄養バランスは炭水化物60%、タンパク質15%、脂質25%よりなるとされているが、食事内容での炭水化物摂取比率が大きくなればなるほど $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の血糖降下作用は著明にみられる<sup>8)</sup>。このため、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を投与しても期待したほど血糖降下作用が認められない症例では、十分な炭水化物の摂取が行われているのかを確認しながら、栄養指導を繰り返して行うことがこの薬を使いこなすコツといえる。

ビグアナイドは乳酸アシドーシスという重篤な副作用のためフェンフォルミンが発売中止となり、現在はブフォルミンとメトフォルミンが使用可能である。メトフォルミンは他のビグアナイドに比べ乳酸アシドーシスの危険性が少なく、安全性は高い。しかし、メトフォルミンの血糖改善効果は容量依存的にみられるため、我が国の許可使用量の1日750mgでは、十分な治療効果が得られないことが少なくない。欧米の報告にみられるような血糖改善効果は、メトフォルミンを1日量2250mgまで増量して得られたものなのであるが、メトフォルミンをここまで増量すると、胃腸障害の副作用の発現頻度が高くなるため、その使用に耐えられない症例が少なくないという問題がある。しかし、メトフォルミンは薬価が安価であり、

表5 インスリン抵抗性改善薬と $\alpha$ -GIとの併用の利点

- |                           |
|---------------------------|
| 1. 低血糖がない                 |
| 2. 軽症糖尿病の厳格な血糖コントロールが可能   |
| 3. 中性脂肪の低下、HDL-コレステロールの上昇 |
| 4. 降圧作用                   |
| 5. 体脂肪の増加の軽減              |
| 6. 内因性インスリン分泌能の保持         |

体重増加もみられないため、肥満糖尿病患者での第一選択薬とする考えもある。

#### (4)経口血糖降下薬の併用療法

上述の第一段階の治療でも良好な血糖コントロールが得られないときは、これらのインスリン抵抗性改善薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬やビグアナイドの併用を試みるのも一つの方法である(表5)。

さらに、これらの薬剤からインスリン分泌刺激薬に切り替えるのも選択肢のひとつとして考えられるが、最初に処方した経口薬にインスリン分泌刺激作用のある薬物を併用することが推奨される。その理由は、両者の併用によりインスリン分泌刺激薬の投与量が少量で済むため、低血糖の危険性がより低くなると共に、体重増加という副作用も最小限に抑えられるからである(表6)。主なインスリン分泌刺激薬を表7に示した。

インスリン分泌刺激薬は血糖降下作用が強力であればある程、低血糖の危険性が高いといえるため、その使用に際しては、血糖降下作用の弱いものから順に投与していき、血糖値の推移をみながら順次血糖降下作用の強い薬物に切り替えていくのが安全な方法といえる(表8)。一般的には、スルフォニル尿素薬同士の併用は意味がないので推奨されない。ただし、ナテグリニドとスルフォニル尿素薬を併用して、良好な血糖コントロールが得られたとの報告もある。

インスリン分泌刺激薬を処方してからは、投与量の過剰に注意すべきであり、漫然と投与量を決めてはならない。患者に低血糖の可能性が考えられるときには、直ちに減量あるいは中止すべきである。

表6 経口血糖降下薬の処方フローチャート

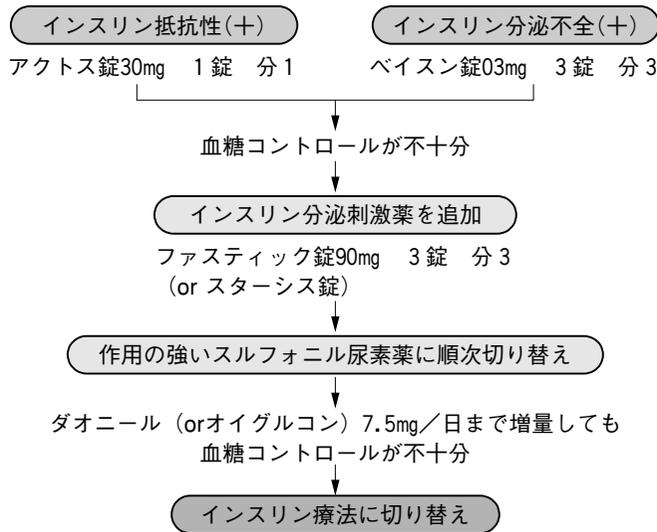


表7 主なインスリン分泌刺激薬

分類	一般名	商品名	剤形 (mg)	最大量 (mg/日)	半減期 (時間)	作用時間 (時間)	効力	代謝/排泄	
スルフォニル尿素薬	第一世代	トルブタミド	ラスチノン メリトスD	250・500	1,500	7	6~12	7	肝/腎
		アセトヘキサミド	ジメリン	250・500	1,000	5	10~16	3~5	肝/腎
		クロルプロバミド	ダイヤビニーズ	100・250	500	35	24~60	6	肝/腎
第二世代	グリクラジド	グリミクロン オイグルコン	40	160	8	6~12	10	肝/胆汁・腎	
	グリベンクラミド	ダオニール	1.25・2.5	10	10	12~18	300	肝/胆汁・腎	
非SU系	ナテグリニド	スターシス ファスティック	30・90	360	1	2~3	3.5	肝/胆汁・腎	

(5)患者の体重増加に気をつける

UKPDSでは、厳格な血糖コントロールを維持していく過程で、体重増加が避けられない問題であったと報告している<sup>3)</sup>(図2)。この体重増加の問題は、肥満を伴う2型糖尿病患者の治療を行う上で、最も大きな問題ともいえる。肥満2型糖尿病患者に、肥満を助長する可能性のある薬物を処方することは、肥満の解消が、糖尿病の治療ではすべてに優先すると患者に指導しながら、一方では肥満を助長する治療法を行っているという矛盾に陥っていることを医師自身が忘れてはならない。

糖尿病の治療中に患者の著しい体重増加がみら

れたときは、投与中のインスリン分泌刺激薬を減量するか、あるいは中止して肥満を来しにくい薬物(表9)に切り替えて、再度食事療法でのカロリー制限を強化しながらの減量を試みるべきである。患者がカロリー制限に耐えて減量していく過程では、経口血糖降下薬を減量しても、血糖値が極端に悪化することはほとんどない。むしろ、体重の減量による血糖コントロールの改善効果の方が大きいので、躊躇せずに薬物を減量あるいは中止して、食事制限強化による減量に励むべきである。インスリン分泌刺激薬投与開始後に注意すべきいくつかのポイントを表10に示した。

表8 インスリン分泌刺激作用薬の血糖降下作用の強さの順（弱い順）

1) ナテグリニド（ファスティック、スターシス）
2) トルブタミド（ラスチノン錠500mg）
3) グリメピリド（アマリール錠1mg）
4) グリクラジド（グリミクロン40mg）
5) グリメピリド（アマリール錠剤3mg）
6) グリベンクラミド（ダオニール錠2.5mg、オイグルコン2.5mg）

表9 肥満を来しにくい経口血糖降下薬の順番

1) α-グルコシダーゼ阻害薬
2) ビグアナイド薬
3) インスリン抵抗性改善薬
4) 速効型インスリン分泌刺激薬
5) スルフォニル尿素薬

表10 インスリン分泌刺激薬処方後のチェックポイント

1. 無自覚性の低血糖を見逃していないか。
2. 経口血糖降下薬を過剰投与していないか。
3. 患者が肥満してきていないか。
4. 経口血糖降下薬の副作用を見逃していないか。

(6)インスリン療法への切り替え時期

1種類の経口血糖降下薬を処方しても良好な血糖コントロールが得られないからといって、すぐにインスリン療法に切り替えることはしない。作

用機序の異なる数種の経口血糖降下薬を併用してもまだ、良好な血糖コントロールが維持できないときに、インスリン療法への切り替えを検討する。

作用機序の異なる経口血糖降下薬を何種類まで併用するかという問題は、医療経済の問題もからみ難しい点もあるが、私の経験では、インスリン抵抗性改善薬とα-グルコシダーゼ阻害薬にインスリン分泌刺激薬の三者の併用までは試みる価値がある様に思われる（図3）。三者を併用することで、良好な血糖が維持されたときに、インスリン分泌刺激薬を減量・中止することができた症例を多く経験しているからである。実際には、血糖降下作用の最も強いグリベンクラミド（ダオニール、オイグルコン）の7.5mg/日を併用しても良好な血糖コントロールが得られないときに初めて、インスリン治療への切り替えを検討するのが賢明といえる。

おわりに

これまでの2型糖尿病の薬物療法は、まずスルフォニル尿素薬を投与してみて、一次無効あるいは二次無効症例ではインスリン治療に切り替えるという、極めて単純ともいえる方法が長く行われ

図2 体重の推移

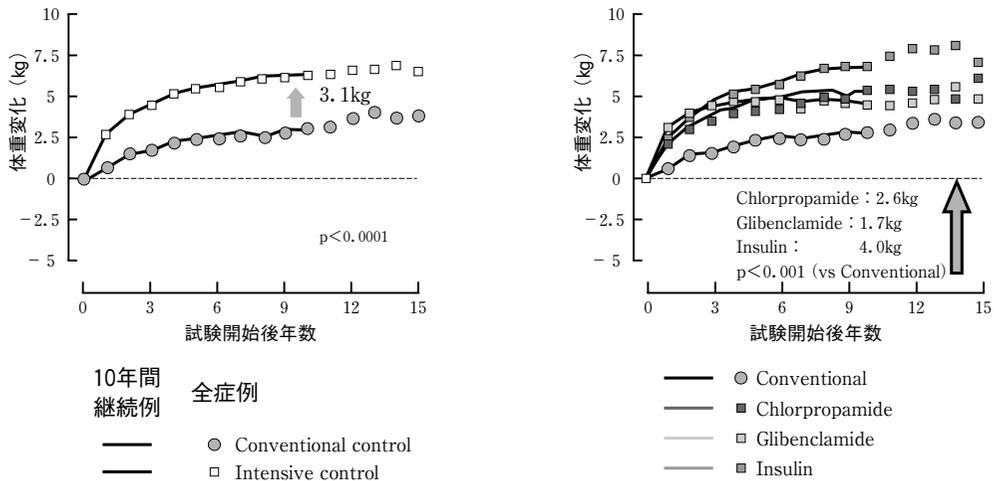
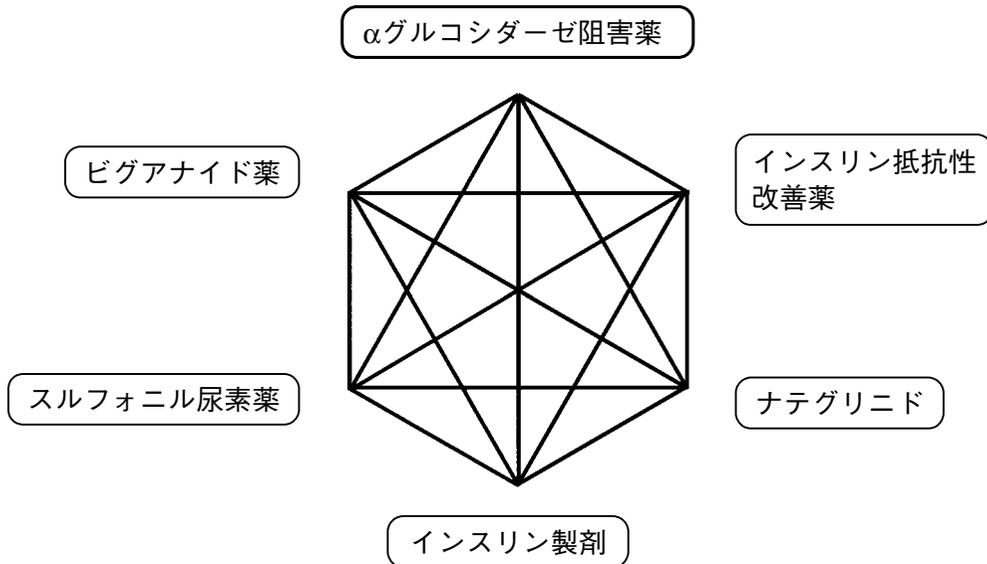


図3 糖尿病治療薬の併用方法



てきた。しかし、1990年代に入り、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬やインスリン抵抗性改善薬が登場したのに加え、ビグアナイドの再評価により、2型糖尿病治療の薬物療法の選択肢は大いに広まったといえる。これらの薬物を上手に使いこなすことで、良好な血糖コントロールの維持を達成することが、これからの糖尿病治療では重要になるものと思われる。

#### 〔文 献〕

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research group : the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progress of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*329 : 977-986, 1993
- 2) Ohkubo Y, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus - a randomized prospective 6-year study -. *Diabetes Res Clin Prac*28 : 103-117, 1995
- 3) UK Prospective Diabetes Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet*352 : 837-853, 1998
- 4) The DECODE study group : Glucose tolerance and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*161 : 397-404, 2001
- 5) 日本糖尿病学会(編) : 糖尿病治療ガイド, pp19、文光堂、2002
- 6) EBMに基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会 : 厚生省医療技術評価総合研究事業「科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドラインの策定に関する研究」. *糖尿病* 45 (Suppl 1) : 25-30, 2002.
- 7) 洪尚樹 : 外来でのインスリン療法の開始のしかた-安全で確実なインスリン療法の導入方法. *糖尿病診療マスター* 1 303-307, 2003.
- 8) Hara T, et al : An importance of carbohydrate ingestion for the expression of the effect of  $\alpha$ -glucosidase inhibitor in NIDDM. *Diabetes Care*19 : 642-647, 1996.