2型糖尿病薬物療法開始時の経口血糖降下薬の選択について

中頭病院
糖尿病内分泌代謝内科
湧田　健一郎

近年、糖尿病治療薬の新規開発は目覚ましく、当院においてもその選択肢は急速に広がっています。先日、一人の若い先生に声をかけられ、外来で患者さんの糖尿病をしばしば発見するのだけれど、運動、食事療法で改善しない場合、薬物療法として最初にどの薬剤から使用してよいのかよくわからないので教えてほしい、と頼まれたことがありました。特に、非専門医の先生方に於いては治療薬の選択に難渋する場合も経験されると思われます。そこで、当院にて、特に外来を初めて間もない先生方向けに新たに診断された2型糖尿病（主にHbA1c8％未満で、ケトーシス、ケトアシドーシスを伴わない）の患者さんに対して最初に薬物療法を開始するにあたり、その経口血糖降下薬の選択に関して1つの提案をさせていただきました。今回は当院（ちばなクリニック）の糖尿病外来患者数、経口血糖降下薬の使用状況なども交えてご紹介します。

当院では約4,400人（2012年12月時点）の2型糖尿病患者が通院されております。そのうち約67％が経口血糖降下薬を使用しており（図1）、その処方内容の内訳としてはスルホニル尿素（SU薬）が最も多く、続いてDPP4阻害薬の順になっております。これを、以前（2011年）のものと比べてみますと、SU薬の割合が減少していること、逆にDPP4阻害薬の割合が増加していることが確認できます。（図2）

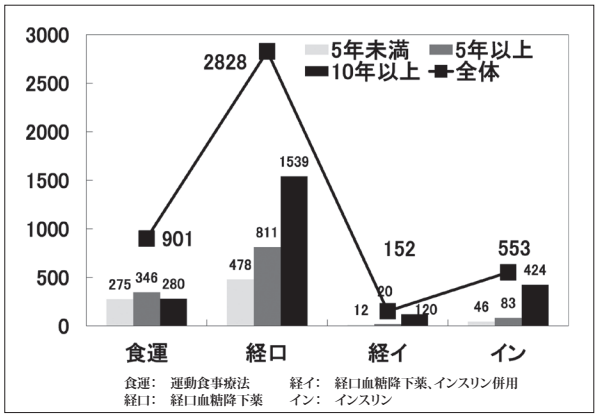

図1　当院における治療群別2型糖尿病患者症例数

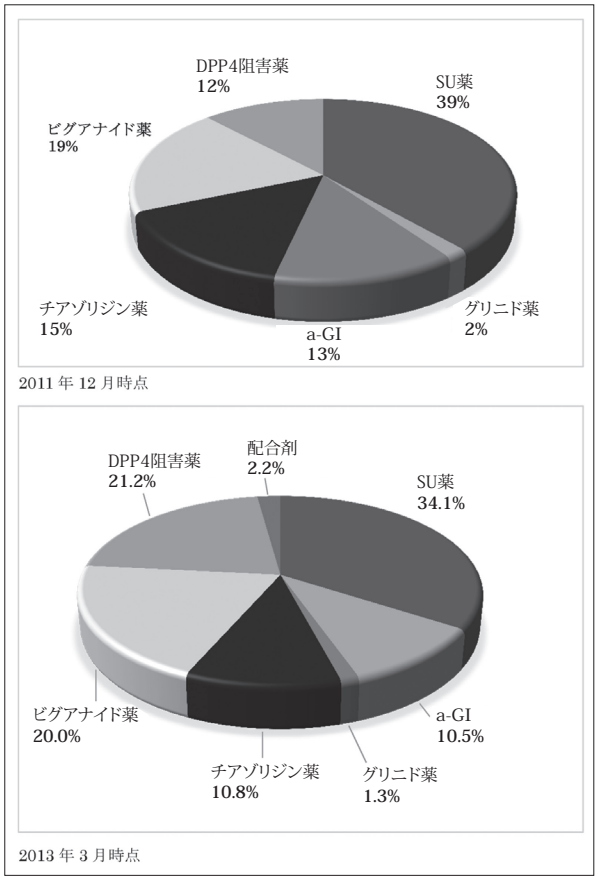

図2　当院における経口血糖降下薬使用割合

現在、経口血糖降下薬としてはビグアナイド薬、チアゾリジン薬、DPP4阻害薬、SU薬、即効型インスリン分泌促進薬、αグルコシターゼ阻害薬（αGI）があり、それぞれ、インスリン抵抗性改善系として、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、

インスリン分泌促進系として、SU 薬、DPP4 阻害薬、食後高血糖改善系として、即効型インスリン分泌促進薬、αグルコシターゼ阻害薬（α GI）に分けられています[1]。（図 3）2012 年に改定された米国糖尿病学会（ADA）/ 欧州糖尿病学会（EASD）のガイドラインによりますと 2 型糖尿病患者の治療として運動食事療法に加えて、まず、ビグアナイド薬の使用が推奨されています[4]。（図 4）一般に欧米人の 2 型糖尿病患者はインスリン抵抗性主体型、日本人の場合、インスリン分泌低下型が多いとされており、このガイドラインをそのまま日本人 2 型糖尿病患者の治療に適応することはできないと思われますが、薬価、低血糖のリスクが少ないことなどを考えると、少なくともインスリン抵抗性主体型の 2 型糖尿病患者に対しては ADA/EASD のガイドラインに沿って治療することもやぶさかではないと思われます。このように薬物治療を開始するにあたってインスリン抵抗性の有無を確認し、薬剤を選択していく方法は 1 つの有用な方法であると考えられます。実際、インスリン抵抗性が高く、大量にインスリンを使用しておりましたインスリン強化療法中の患者で、チアゾリジン薬の追加投与により必要インスリン量を劇的に減量できた例なども経験しています。そこで、薬物療法開始時の薬剤選択に関して、よりシンプルに説明するために、まず、薬物療法開始前にインスリン抵抗性の有無をチェックして、インスリン抵抗性主体の糖尿病患者に対してはビグアナイド薬、チアゾリジン薬などのインスリン抵抗性改善薬を、インスリン抵抗性がそれほどない患者に対しては SU 薬、DPP4 阻害薬などのインスリン分泌促進薬を使用し、特に食後高血糖が目立ってくるようならα GI、即効型インスリン分泌促進薬などの使用を検討する方法を提案しました。（併用する場合は、組み合わせによって、薬剤の減量、中止または種類の変更を考慮する必要があります。）インスリン抵抗性主体型の特徴としてはメタボリックシンドローム、HOMA-R 2.5 以上、空腹時血中インスリン 15 μ U/ml 以上、インスリン分泌低下型の特徴としては空腹時血中 C

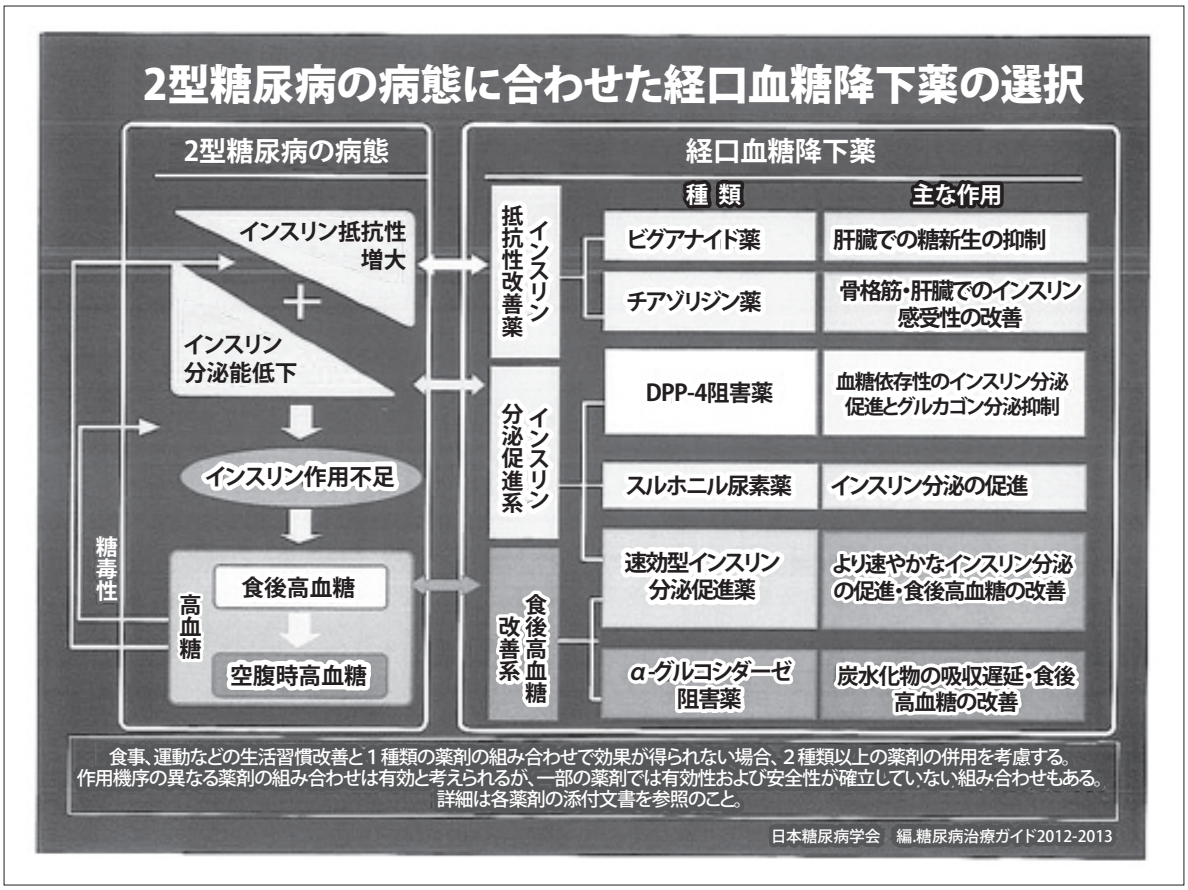

図３　経口血糖降下薬の選択

ペプチド 1.0ng/ml 以下、やせ型、[2] などが挙げられます。特に現在の沖縄県の場合、男女問わず、全世代でメタボリックシンドロームが全国平均を超えていること[3]、沖縄県民のインスリンの分泌パターンが欧米人のそれに近いことなどを考慮すると、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬といったインスリン抵抗性改善系薬剤を使用する機会が多くなってくるかもしれません。また、高齢者の割合が高い事（今後全国的に増加していくこと）を考慮すると、GLP-1 のインスリン分泌に対する作用機序として、インスリン分泌の増幅経路を亢進させるという特徴から単独では低血糖のリスクの比較的少ない DPP4 阻害薬が比較的使いやすい薬剤であり、今後その使用がますます増えてくるものと思われます。これは先ほど示した当院のデータと同様の流れにあると思われます。

薬物療法を開始するに当たって、薬剤の使用方法に関して日本のガイドラインでは画一されたものはありません。一方、その選択の幅が年々大きくなっていく近年の状況を考えますと、最初にどの薬剤を使用するかを決定することが困難になってくるのではないかと思われます。内服薬の選択に関しては基本的にはそれぞれの患者さんに合った適切な治療が必要であり、薬剤の選択方法はそれぞれかと思いますが、その１つの選択基準として少しでも参考となればと考えご報告しました。今後新たな経口血糖降下薬が登場することが予想されますが、その使用方法に関しても、より一層検討を重ねていきたいと考えております。

【参考文献】

1）日本糖尿病学会編　糖尿病治療ガイド 2012-2013. 文光堂
2）糖尿病診療ハンドブック　岩岡　英明 , 栗林　伸一
3）琉球新報　2013 年 1 月 24 日朝刊
4）Inzucchi SE et al.Diabetes Care 2012：35（6）：1364-1379

図４　米国糖尿病学会（ADA）欧州糖尿病学会（EASD）ガイドラインにおける治療指針