

2 型糖尿病薬物療法を考える

浜野久美子

関東労災病院糖尿病・内分泌内科

(平成 26 年 5 月 13 日受付)

要旨：わが国を含め全世界的な糖尿病患者の増加がいわれて久しいが、糖尿病治療ゴールとして標榜されている“健康な人とかわらない日常生活の質の維持、寿命の確保”は必ずしも達成できていない。近年、インスリンを含めた薬物療法の進化は著しいが、その十分な恩恵をもたらすには薬物療法の開始タイミング、適切な選択が重要でありそれを受け入れる患者教育が必要である。従来 2 型糖尿病の薬物療法の開始は食事療法、運動療法を十分に行ったのちに、1 剤から開始、不十分な場合には併用、さらにインスリン療法へとステップアップをすることが一般的であったが、現在インスリン療法をしている患者の多くはインスリン開始時期が遅く HbA1c にみる治療達成度も必ずしも高くない。また、ステップアップの段階で罹病期間が長くなると血管合併症の進行も防ぎきれず、インスリン療法をはじめても血糖コントロールのベネフィットすら限定的であることが、ACCORD 試験などの結果より示されている。

インクレチン関連薬は早期薬物療法としての適格性をもつと期待され広く処方されているが、市場にででの年数が浅いために課題も残されている。

2 型糖尿病薬物療法の基本は、食事・運動療法の糖尿病治療の基本を尊重しつつ、適切なタイミングで患者個人にみあったテーラーメイド治療を導入していくべきである。

(日職災医誌, 62 : 283—288, 2014)

—キーワード—

早期介入, 膵 β 細胞機能, インクレチン関連薬

はじめに

IDF (国際糖尿病連合) の 2013 年糖尿病アトラスによると、糖尿病患者は全世界で 3 億 8,200 万人に上るとされ 2035 年には 5 億 9,200 万人と推定されている。日本の糖尿病人口は 10 位にランクしている。厚生労働省の「2012 年国民健康・栄養調査結果」の推計で糖尿病が強く疑われる成人男女が約 950 万人に上ることが、あきらかになった。糖尿病の有病数は 5 年に 1 回推計しており、前回 (2007 年) から約 60 万人増えている。この増加し続ける糖尿病患者に対して適切な治療がなされないと、糖尿病固有の合併症 (失明, 透析, 下肢切断) のみならず、心血管病, がん, 認知症などによる健康寿命の短縮, QOL の低下さらには医療費の高騰は防げない。この 30 年間で糖尿病薬物療法の進化はインスリン製剤も含めて著しいが、それにもかかわらず、糖尿病患者の平均寿命は非糖尿病患者と比して差が縮まっていないという統計がある¹⁾。

1922 年に最初のインスリン治療が患者を死の淵から

救ってから約 90 年を経た現在、インスリン療法をうける患者は増加し続けているが、果たしてインスリン療法をうけている糖尿病患者がその恩恵を最大限に享受しているかという点が残念ながら、否である。糖尿病専門医のデータベース JDDM の統計によれば糖尿病薬物療法を強化すればするほど、HbA1c でみるコントロール < 7.0% を達成している患者の割合は少なくなっている。すなわち、血糖低下作用の最も確実なインスリン療法を行っている患者のコントロールはむしろ悪いのである。この背景には糖尿病薬物療法の開始時期、方法などに問題があると筆者は考える。

(1) これからの 2 型糖尿病薬物療法のコンセプト

2 型糖尿病薬物療法のありかたを考察するうえで 2008 年に立て続けに報告された大規模臨床試験の結果は、臨床の場に大きな示唆を与えた。ごく簡単に振り返ってみたい。

ACCORD 試験, ADVANCE 試験, VADT 試験の概要を表 1 に示す。ACCORD 試験の強化治療群で死亡が増

表1 ACCORD・ADVANCE・VADTの概要

	ACCORD		ADVANCE		VADT	
	強化療法	従来療法	強化療法	従来療法	強化療法	従来療法
症例数	10,251人		11,140人		1,791人	
平均観察期間	3.5年		5.0年		6.3年	
平均年齢	62.2歳		66歳		60.4歳	
平均罹病期間	10年		8年		11.5年	
二次予防の比率	35%		32%		40%	
HbA1c* (試験開始前)	8.1%		7.5%		9.4%	
HbA1c* (目標)	<6.0%	7-7.9%	<6.5%	各国基準	<6.0%	8-9%
HbA1c* (試験終了後)	6.4%	7.5%	6.5%	7.3%	6.9%	8.4%
心血管病変	強化療法で10%減少 (有意差なし)		強化療法で6%減少 (有意差なし)		強化療法で13%減少 (有意差なし)	
死亡	強化療法で22%増加 (有意差あり)		強化療法で7%減少 (有意差なし)		強化療法で7%増加 (有意差なし)	
重症低血糖	16.2%	5.1%	2.7%	1.5%	21.1%	9.7%
体重変化	+3.5kg	+0.4kg	-0.1kg	-1.0kg	+8.2kg	+4.1kg
インスリン投与患者	77.3%	55.4%	40.5%	24.1%	85%	70%

*HbA1cは全てNGSP値

浜野久美子ほか「心血管リスクを防ぐ糖尿病診療ガイド」(南山堂)より改変

したという結果は厳格な血糖管理の有用性に疑問を投げかけたが、その後のさまざまなサブ解析などから考察すると、病期、合併症の程度によって厳格血糖管理のベネフィットとリスクが異なるということ、従来、血糖降下と裏腹で不可避と思われた低血糖、体重増加は治療上できるだけ回避すべき事象であるということに帰結すると思われる。高齢化社会を迎える中で低血糖の発生頻度は認知症との関連も報告されている。一方、2型糖尿病治療のエビデンスの金字塔ともいえる UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) のフォローアップスタディ UKPDS80 も 2008 年に報告された。すなわち、診断初期からの厳格血糖管理はレガシー（遺産）効果として 10~20 年後に継承されるというものであった。これらのエビデンスを背景に 2012 年アメリカ糖尿病学会、ヨーロッパ糖尿病学会の共同声明「患者中心の個別化した治療アプローチ」が発表された。すなわち、

- ①罹病期間：診断されたばかりなら厳格に、
- ②予想される余命：長ければ厳格に、
- ③重大な併存疾患の有無：少なければ厳格に、
- ④すでに診断された血管合併症の有無：なければ厳格に、
- ⑤社会的リソースや支援の有無：恵まれていれば厳格に、

とうたわれている。2013 年 5 月にわが国でも日本糖尿病学会は熊本宣言を提唱し同 6 月 1 日より糖尿病治療ガイド「血糖コントロール目標」の改訂が行われた。すなわち、合併症予防のためには HbA1c 7% 未満(熊本宣言)を目標とする。HbA1c 7% 未満はわが国から発信された 2 型糖尿病治療におけるエビデンスの嚆矢ともいえる熊本

study より導かれた数値である。厳格な血糖管理が困難な場合には 8% 未満、一方低血糖をきたさないで達成可能な場合には血糖正常化をめざす 6% 未満と分類された。血糖正常化をめざす条件にあてはまる患者においては、より早期から積極的にインスリン療法を含めた薬物療法を行うべきである。なぜならば、空腹時血糖 110mg/dL をこえたあたりより膵β細胞の質・量とも低下しており、2 型糖尿病診断時にはすでに約 60% に低下しているともいわれているからである^{2,3)}。膵β細胞の進行性低下を防ぎ温存をはかるためには早期介入が必至であるが、現実的には糖尿病の診断を受けても、中高年の働き盛り世代においては無症状、無症候もあいまって治療中断あるいは放置につながっていることが懸念される。国立循環器病研究センターの調査ではもっとも治療状況の悪いのは 55~59 歳の男性との結果であった⁴⁾。我々は「糖尿病をもった勤労者の療養支援 WEB を用いた教育および診療支援システム (iDEM: internet Diabetes Education and Management) の構築および効果検討」(UMIN000012417) として医療供給側からの解決策を研究中である。

さて、境界型糖尿病の時期からあるいは診断早期から厳格に介入して血糖正常化をめざすことは現行の薬物療法を駆使すれば可能になっている。たとえば、肥満を伴った 2 型糖尿病患者において初回治療で GLP-1 アナログ注射剤を選択、短期間治療ののち、体重減少とともに HbA1c の正常化をみたのち、注射中止、その後 HbA1c 6% 未満を長期間維持している症例も経験している(図 1)。しかし、このようないわば「糖尿病の寛解 remission」という状態を達成するためには、医療者、患者の意識改

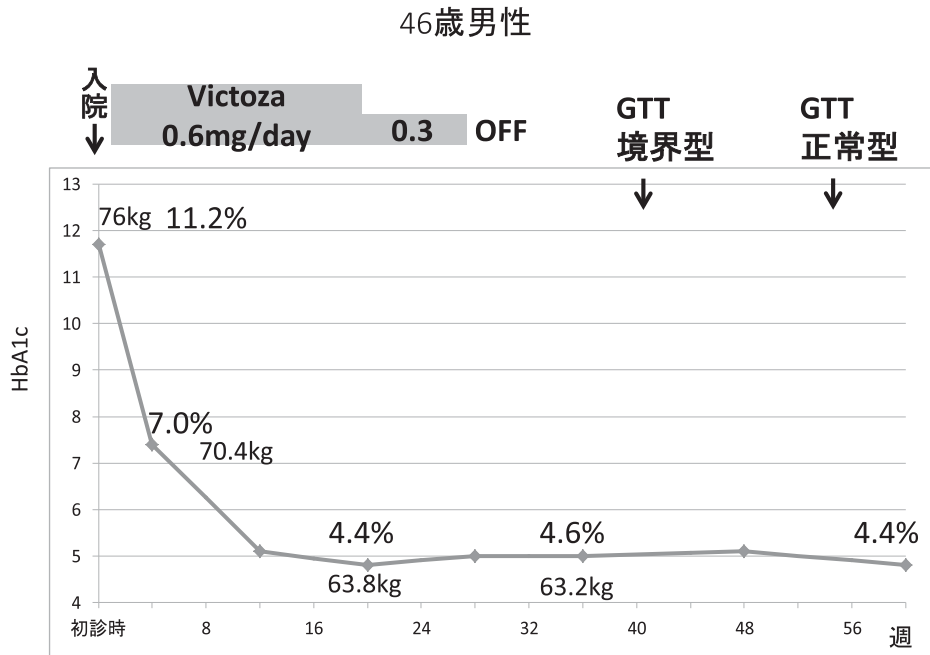


図1 GLP-1 アナログ製剤により“糖尿病寛解”にいたった症例（第34回日本肥満学会発表）

革(自己注射の受容など)、薬物療法の十分な説明と同意が必要である。もちろん生活習慣改善に対する介入が必要なことはいうまでもない。

(2) 経口糖尿病薬

1990年ごろまではスルホニル尿素(SU)薬が主体で、一部ビグアナイド薬が使用されていたが、90年以降種々の作用機序をもつ薬剤が次々に上梓された。わが国では2009年末よりインクレチン関連薬が処方可能となり2014年4月現在DPP4阻害薬7剤GLP-1アナログ注射製剤4種類がある。特にDPP4阻害薬においては急速に処方数が増えている。その背景にはDPP4阻害薬の血糖依存性のインスリン分泌作用およびグルカゴン分泌の抑制という作用機序がこれまでの経口糖尿病薬、特にSU薬におけるような低血糖や体重増加をおこしにくいこと、さらに動物実験やin vitroでは膵β細胞の保護効果が認められること、さらには心血管保護作用も期待されたからであろう。現時点で明らかに心血管イベントをDPP4阻害薬が減ずるというエビデンスはないが、サキサグリブチンを用いた高リスク2型糖尿病患者の大規模臨床試験では3年の経過で心血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中を増やすことはなかった⁵⁾。膵がん、膵炎のリスク増加についても現時点では否定的な報告が多い。

糖尿病治療のゴールすなわち、健康寿命の延伸、QOL向上を達成するには①早期治療介入により、病態を改善し、②低血糖や体重増加をきたさないで③長期間血糖コントロールを維持し、合併症の発症、進展を阻止する薬物選択が求められる。また、副作用が懸念される場合にはベネフィットとリスクのバランスを考慮していく必要

がある。

現段階では最初は低血糖をおこしにくい薬剤の単剤、次にそれらの併用、さらにインスリン分泌系の薬剤と選択していくのが妥当であろう(図2)。

(3) インスリン製剤の歴史

当初、インスリンは動物膵臓からの抽出物であり、夾雑物の多いもので、生産量も低かった。1人の糖尿病患者が1年間に使用するインスリンをまかなうには約70頭のブタが必要だったという。ウシ・ブタ動物製剤から半合成ヒトインスリンを経て1980年代遺伝子工学によるヒトインスリンの登場となる。その頃DCCT研究(Diabetes Control and Complications Trial)により強化療法によるHbA1cの低下が糖尿病細小血管症を防ぎうるとのエビデンスを我々は得た。NPHインスリン(中間型)と従来のレギュラーインスリン(速効型)により生理的インスリン動態にあわせた補充(頻回注射:強化療法)が可能な時代になった。頻回に自己注射をすることを容易にするためには、ポンプ治療を含めたインスリン注射器具、注射針、血糖測定機器の進化も忘れてはならない。しかし、ヒトインスリン製剤の開発は、動物製剤に比べた抗体産生の低さや、安定したインスリン供給というメリットはあったものの、血糖コントロール自体にさほどの大きなメリットはなかった。ヒトインスリンにおいても皮下注射では、吸収のスピードが遅く、生理的なインスリン分泌を再現できないからである。

また、食前30分投与が原則であるが、実際にその遵守は低く、食後血糖を十分抑えきれない欠点があった。そこで、時代は遺伝子組み換えによる新たなインスリン:

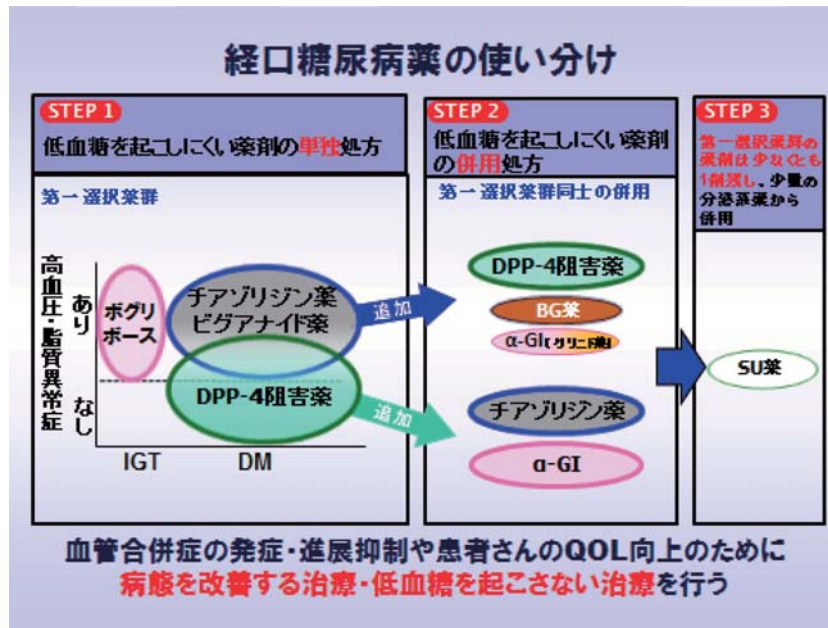


図2 経口糖尿病薬の使い分け

アナログ製剤の開発の幕開けとなる。1996年最初の超速効型アナログインスリン（ヒューマログ）が登場し、わが国では2001年より発売が開始された。その後、インスリンアスパルト（ノボラピッド）、グルリジン（アピドラ）が登場し、食間・夜間の低血糖の低減や、食直前投与によるインスリン注射時間の融通性が高まり患者QOLの向上につながった。一方、基礎インスリンとして使われるNPHインスリンの限界に対しては溶解型かつ持続型インスリンアナログのニーズが高まってきていた。NPH製剤では持続時間がまだまだ短く、作用にピークがあること、懸濁製剤であるため混和が必要で、吸収の個体内、個体間差が大きかったのである。最初の持効型インスリン グラリジン（ランタス）に引き続きデテムル（レベミル）が登場し両製剤は、NPHに比べて持続時間が長く、低血糖の減少など、臨床からの期待に応えた。

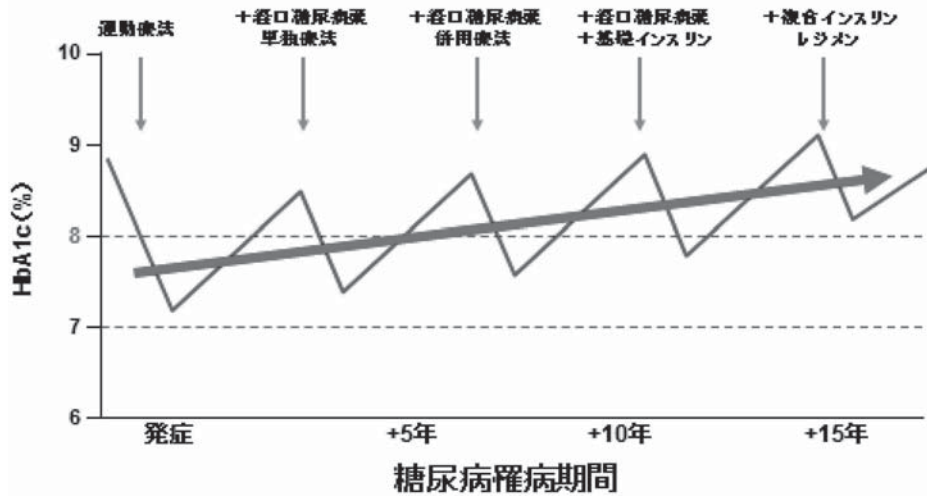
しかし、1型糖尿病においてはこれら持効型インスリン製剤の一日一回注射では24時間カバーできない症例が少なからず存在し一日2回の注射を必要としている現実があった。そこで、さらなる持続時間、安定性を求めたインスリンが開発され2012年製造承認をうけたのが、インスリンデグルデク（トレシーバ）である。グルコースクランプ法によると24時間以上確実に作用が持続している。日本人を含んだ国際共同3相臨床試験の成績では1型糖尿病においてデグルデクは対照薬デテムルと同等の血糖コントロールを得たが、夜間低血糖の頻度は有意に低く、安全性にも問題がなかった。低血糖は心血管イベントのリスクとなる可能性や患者QOLの低下を招くことより、インスリン療法における大きな障壁となっている。

(4) インスリン療法開始のタイミング

2012年ADA/EASDのステートメントにおいて薬物療法の序列を特に示していないことが従来のガイドラインや我が国での実地診療の実態と異なる。従来は経口糖尿病治療薬を単剤、2~3剤と併用、場合によっては5剤と併用、それでも治療ゴールに達成しない場合に最近では基礎インスリン併用（BOTと称されている）していく方法が一般的であった。（図3）この方法によるとインスリン療法開始時にはおそらく膵β細胞の機能低下は不可逆的なレベルに達しており、結局のところインスリンの離脱が困難なばかりか、強化インスリン療法をもって治療ゴールに達さない患者が多くいるというのが現実である。

インスリン導入を阻む要因としては医師、患者ともに低血糖への不安、恐怖が多いが、低血糖リスクがすくないインスリンをもってすれば、インスリン導入もより安全に実施できる。インスリンのポジショニングも最終ステップではなく、適切なタイミングで、外来においても導入することを、持効型インスリンの登場が可能にしたと思われる。特に持効型インスリンとインクレチン関連薬（経口薬、注射製剤）との併用は、低血糖リスクを最小限におさえつつ、食前、食後血糖の制御を可能にする治療法である。2型糖尿病の病期のごく初期に導入することでβ細胞の機能保持あるいはヒトでの実証エビデンスは少ないがβ細胞の再生が可能であれば、インスリンからの離脱の可能性もより高まるものと期待され、真の糖尿病治療ゴールの達成、すなわち健康寿命の延伸、QOLの改善が可能になるのではなかろうか。

従来の段階的アプローチ



Zinman B : ADA 70th Scientific Sessions, 2010, Orlando. より改定

図3 遅すぎる薬物療法のステップアップは Treatment Failure である

(5) まとめ

“トロントの奇跡”といわれる1921年のインスリンの発見は、20世紀最大の医学上の功績といわれているが、いかにインスリン製剤が進化しても開始のタイミングや適応が不適切であると“miracle drug”の効果は発揮できない。医師および患者の意識にある“インスリン抵抗性”を克服して、適切な時期にインスリン療法90年の進化したインスリン製剤の恩恵を最大限に活かすべく糖尿病薬物治療を提案していかねばならない。

経口糖尿病薬については2014年4月以降、新たな作用機序のSGTL2(Sodium Glucose co-Transporter2)阻害薬が6剤薬価収載される。このクラスの薬剤の2型糖尿病薬物治療におけるポジショニングについてはいまだ未知であるが、治療アルゴリズムを塗り替える可能性があるのか日本人での治療成績を集積して慎重に問う必要があらう。

文献

1) The Emerging Risk Factors Collaboration: Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. N

Engl J Med 364: 829—841, 2011.

2) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 35: 1364—1377, 2012.

3) Yagihashi S: Clinical staging of type 2 diabetes: The time has come. J Diabetes Invest 3: 1—2, 2012.

4) 岸本一郎, 芦田康宏, 大森洋子, 他: 大阪府豊能医療圏における糖尿病実態と連携手帳所持率調査. 糖尿病 56: 543—550, 2013.

5) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al: Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 369: 1317—1326, 2013.

別刷請求先 〒211-8510 川崎市中原区木月住吉町1-1
 関東労災病院糖尿病・内分泌内科
 浜野久美子

Reprint request:

Kumiko Hamano
 Department of Diabetes and Endocrine Internal Medicine,
 Kanto Rosai Hospital, 1-1, Kizukisumiyoshi-cho, Nakahara-ku,
 Kawasaki, 211-8510, Japan

A New Concept of Pharmacotherapy of type 2 Diabetes

Kumiko Hamano

Department of Diabetes and Endocrine Internal Medicine, Kanto Rosai Hospital

Diabetes is a global burden and in spite of the progress of treatment, the treatment goal is not satisfactory in terms of shorter life expectancy and lower QOL of people with diabetes.

One of the reasons is that the timing of intervention is too late considering the deteriorated β cell function at diagnosis and its progressive decline in nature.

Recent clinical trials such as ACCORD, VADT, ADVANCE or UKPDS80 showed that the treatment goal should be personalized and patient-centered. When a patient is first diagnosed as diabetes, near normal glucose profile should be aimed and introduction of modern pharmacotherapy has made it possible.

On the other hand, a patient with long duration and comorbidity, the glucose target should be less strict.

Previously, intensification of pharmacotherapy, especially by insulin-secretagogues or insulin itself, was associated with inevitable hypoglycemia or body weight gain. Both may contribute to cardiovascular risk or even death.

Incretin-based therapy including DPP4-inhibitors and GLP-analogues has been on market since 2009 in Japan. DPP4-inhibitors has a little risk of hypoglycemia in monotherapy and its effect on body weight is neutral or even reduction in body weight is expected in GLP-1 analogues. Such advantage is mostly envisioned when introduced in early stage of diabetes. However, the history is short compared with insulin or sulfonylurea class drugs and we should be careful about the long-term efficacy and safety data.

In 2014, the newer class drug SGLT-2 inhibitors will be in the market which have potential to change treatment algorithm of type 2 diabetes.

In summary, the evolution of pharmacotherapy of diabetes is tremendous. However, it is important to educate people with diabetes for life style modification and introduce pharmacotherapy in personalized and pathogenesis based way.

(JJOMT, 62: 283—288, 2014)