

シリーズ「糖尿病の治療」(2)

経口糖尿病薬の適応と使用法

東京女子医科大学 糖尿病センター

サクラ ヒロシ
佐倉 宏

(受理 平成 16年 12月 13日)

Series “Treatment of Diabetes Mellitus” (2)

How to Use Oral Hypoglycemic Agents in Diabetic Patients?

Hiroshi SAKURA

Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University

Various kinds of oral hypoglycemic agents (OHA) are currently available for the treatment of type 2 diabetes mellitus. OHAs are only recommended after the introduction of diet and exercise therapy for several months, because life-style modification generally improves glucose control effectively. Sulfonylureas are often prescribed for individuals with fasting hyperglycemia and insulin-deficiency, whereas biguanides or thiazolidinediones are often used among insulin-resistant diabetic patients. α -Glucosidase inhibitors or fast-acting insulin secreting drugs are suitable for patients with post-prandial hyperglycemia. OHA treatment target is to maintain a HbA1c level below 6.5% without hypoglycemia. Combination of two or more OHAs is often effective in cases where mono-therapy yields unfavorable result. Large-scale clinical trials showed that sulfonylurea or biguanide postponed diabetic complications. However, research evidence on the effectiveness of OHAs, especially among the Japanese diabetic population, is still insufficient. We analyzed the database of OHAs prescription and the clinical information of patients at Tokyo Women's Medical University Hospital. We found that OHA therapy was only successful when patients complied with diet and exercise therapy. Thus, type 2 diabetes treatment remains a difficult challenge.

Key words: oral hypoglycemic agents (OHA), type 2 diabetes mellitus, insulin secretion, insulin resistance, α -glucosidase inhibitor

はじめに

2型糖尿病はきわめて有病率の高い疾患であるので、ほとんどの医師は経口糖尿病薬を処方した経験があるだろう。しかしながら経口糖尿病薬は適切な処方非常に難しく、使用法を誤ると時に危険な場合もあるので、高血糖のある患者に反射的に経口糖尿病薬を処方する、というような姿勢は厳に慎むべきである。当院の電子カルテにおいて、経口糖尿病薬名を直接入力しても薬物が検索できないようになっているのは、そのような事情を反映したものであろう。

ここ10年ほどの間に表1のように数多くの経口

糖尿病薬が臨床の場に登場してきている。本稿においては、これらの薬物の適応と使用法について、理論・エビデンス・投与の実態の面からみていきたいと思う。

1. 経口糖尿病薬の適応と開始時期

糖尿病センターでの勤務経験のある医師ならば誰でも実感していると思うが、2型糖尿病の入院患者に対して食事・運動療法を行うと、血糖コントロールは数日以内に劇的に改善することが多い。外来においても生活習慣の改善の効果が絶大であることに変わりはない。初診患者の場合、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性脳症、1型糖尿病、糖尿

表1 さまざまな経口糖尿病薬

作用機序	製品名
スルホニル尿素薬	
グリベンクラミド	オイグルコン, ダオニール
グリクラジド	グリミクロン
グリメピリド	アマリール
ビグアナイド薬	
メトホルミン	グリコラン, メルビン, メデット
α -グルコシダーゼ阻害薬	
アカルボース	グルコバイ
ボグリボース	ベイスン
チアゾリジン誘導体 (インスリン抵抗性改善薬)	
ピオグリタゾン	アクトス
速効型インスリン分泌促進薬	
ナテグリニド	スターシス, ファステック
ミチグリニド	グルファスト

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, 外科手術などの場合は直ちにインスリン注射を開始するが, それ以外の2型糖尿病は血糖コントロールが悪くても薬物を使わずに, 食事・運動療法で治療を開始し血糖コントロールの推移をフォローする。

通常は, 食事・運動療法を開始して3ヵ月程度にわたり血糖コントロールは改善する。この時点での血糖コントロールが不十分であった場合に経口糖尿病薬を考慮する。

2. 経口糖尿病薬を考慮する患者で把握すべき重要な臨床像

食事・運動療法で経過を観察している間に合併症の精査やインスリン分泌・抵抗性の評価を行って, 患者の病態を把握する。特に, 以下の項目については, 経口糖尿病薬を選択する上で重要な指標である。

1) 血糖コントロール

空腹時血糖, 食後血糖, HbA1c, (グリコアルブミン, 1,5-AG)などにより血糖コントロールの評価を行う。どの程度の血糖コントロールから経口糖尿病薬を開始し, どの程度を目標に置くかは明確な基準はない。疫学的研究からはHbA1cが正常値に近ければ近いほど合併症の発生率は低い。HbA1c 6.5%未満ならば細小血管障害の発生率が少ないことを考えれば, 6.5~7.0%以上で経口糖尿病薬を開始し, 5.8~6.4%程度をコントロールの目標に置くのが妥当であると考えられる。しかし, 血糖値が正常値に近づくほど低血糖の危険性が増すので注意が必要である。

2) 年齢

糖尿病の治療において, 年齢は重要な因子である。

例えば, 20歳で発症した患者では, HbA1cが6.0%でもコントロールは不十分かもしれない。逆に, 80歳で発症した患者では, 著しい高血糖や低血糖さえ起こさなければそれほど問題ではない。特に高齢者の場合, 低血糖が遷延しやすいこと, その症状を痴呆や脳神経疾患と誤診することなどから, 低血糖が起らないようにすることが重要である。

3) インスリン分泌とインスリン抵抗性の評価

経口糖尿病薬を選択するにあたっては, インスリン分泌不全とインスリン抵抗性のどちらの要素が強くて糖尿病になっているのか見極めておく必要がある。インスリン分泌を評価する方法は, HOMA- β , 75g OGTT, 食事負荷試験, 尿中CPR, グルカゴン負荷試験などがよく行われる。ただし, 75g OGTTは, すでに糖尿病の診断が確定している場合は保険診療が認められておらず, 時に著しい高血糖を起こすことがあるので行わない。インスリン抵抗性を評価する方法は, HOMA-R, BMI, 空腹時IRI値などが一般的である(表2)。

なお, 高血糖が持続していると糖毒性が起り, インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性がさらに悪化することが知られている。高血糖の時期には経口糖尿病薬が無効であったのに, しばらくインスリン治療を続けていると血糖が改善して, 経口糖尿病薬が良く効くようになることがしばしば経験されるが, これはインスリン治療により糖毒性が解除されたためである。したがって, インスリン分泌やインスリン抵抗性の評価は, 糖毒性が解除された時期にも行うべきであろう。

4) 発症後経過

経口糖尿病薬は, 糖尿病の発症後間もない症例は

ど良く効き、発症後の経過が長い症例ほど効きにくい傾向がある。

5) 合併症，併発疾患

合併症や併発疾患が軽微である場合は経口糖尿病薬の禁忌とはならないが，中等度以上の場合，インスリンを用いる方が副作用や低血糖の危険性を回避しやすい。

6) 併用薬

多くの薬物がインスリン作用を増強，あるいは減弱する（表3）。特に，副腎皮質ホルモン薬（グルココルチコイド）は肝臓からの糖新生を著しく亢進さ

せるので，インスリン治療を行わないと血糖をコントロールするのは困難である場合が多い。

3. 経口糖尿病薬の使い分け

経口糖尿病薬を使うにあたっては，まずその作用機序と副作用は最低限知っておく必要がある。現在，大きく分類すると，スルホニル尿素薬，ビグアナイド薬， α -グルコシダーゼ阻害薬，チアゾリジン誘導体，速効型インスリン分泌促進薬という5種類の系統の薬物が用いられている。患者の臨床症状と各薬物の作用機序・副作用を考えて最も適している薬物を選択する。

1) スルホニル尿素薬

ATP感受性カリウムチャンネルを閉鎖することにより，膵ランゲルハンス島 β 細胞からのインスリン分泌を促進させる。血糖降下作用は他の経口薬より強く，診断されたばかりの患者，空腹時Cペプチド値の高い患者，インスリン治療歴のない患者で著効を示しやすい。副作用として低血糖と体重増加に注意すべきである。

2) ビグアナイド薬

肝臓からのグルコース放出を抑制する作用が強

表2 簡単なインスリン分泌・抵抗性の検査

75gOGTT…糖尿病の診断が未確定な場合 ($IRI_{30'}$ - IRI_0')/($PG_{30'}$ - PG_0') < 0.4: インスリン分泌低下 空腹時，食後2時間の血清C-ペプチド (CPR) 空腹時 CPR < 0.5 ng/ml 食後 CPR < 1 ng/ml はインスリン分泌著明低下 インスリン抵抗性指標 (HOMA-R) FPG (mg/dl) × FIRI (μ U/ml)/405 < 1.6: 正常 ≥ 2.5 : インスリン抵抗性
--

表3 経口糖尿病薬の効果を増強・減弱させる薬物

増強させる薬物	減弱させる薬物
ACE 阻害薬	副腎皮質ホルモン薬
イミプラミン	成長ホルモン薬
H2拮抗薬	甲状腺ホルモン薬
オキシテトラサイクリン	卵胞ホルモン薬
クロラムフェニコール	利尿薬
抗コリン薬	サイアザイド系，クロルタリドン， エタクリン酸，フロセミドなど
抗真菌薬 フルコナゾール，ミコナゾールなど	ピラジナミド
サリチル酸誘導体 アスピリンなど	イソニアジド
サルファ薬 スルファメトキサゾールなど	ニコチン酸
ジソピラミド	エピネフリン
炭酸リチウム	L-アスパラキナーゼ
痛風治療薬 スルフィンピラゾン，プロベニシド， アロプリノール	クロルプロマジン
トリメトプリム	ジフェニルヒダントイン
ST合剤	インドメタシン
ハロペリドール	ジアゾキサイド
フィブラート誘導体	カルシウム拮抗薬
フェニルブタゾン	フェノチアジン系薬
ペンタミジン	
モノアミノキシダーゼ阻害薬 サフラジン	
メトトレキセート	
ワーファリン	

く、筋肉を中心とした末梢組織でのインスリンの感受性を高める作用も有している。インスリン抵抗性の強い症例で効果が高い。最近、AMP キナーゼが作用点であると報告された。体重増加があまり起こらず、中性脂肪やLDL コレステロールを下げる働きがある。スルホニル尿素薬と同等の血糖改善が期待できる。副作用として胃腸障害がしばしばみられる。また、稀に重篤な乳酸アシドーシスが起る危険があるため、肝・腎機能が低下している症例やミトコンドリア異常症の患者には用いるべきではない。

3) α -グルコシダーゼ阻害薬

腸管でマルトース、スクロースなどの二糖類の分解を抑制して吸収を遅らせ、食後の高血糖・高インスリン血症を抑える効果がある。単独投与でのHbA1cや空腹時血糖の改善度は他の薬剤に比べて少ないが、ユニークな作用機序を有しているため他の薬剤との併用に適している。副作用として放屁や下痢がしばしばみられ、稀に重篤な肝障害が起こるので十分注意すべきである。

4) チアゾリジン誘導体

主として末梢組織でのインスリンの感受性を高め、肝臓からのグルコース放出を抑制する作用もある。PPAR γ が作用点である。肥満、高インスリン血症のある場合、薬剤の効果は大きい。中性脂肪を下げ、HDL コレステロールを上昇させる効果も有している。また、体液貯留作用と脂肪分化作用があるため体重がしばしば増加する。時に浮腫、貧血、心不全を来すことがあるため十分注意しながら投与すべきである。

5) 速効型インスリン分泌促進薬

スルホニル尿素薬と同様、ATP感受性カリウムチャンネルを閉鎖してインスリン分泌を促進するが、効果がより速やかに起こり、また短時間で消失する。HbA1cの改善作用はスルホニル尿素薬に比べて小さい。食後の高血糖がみられる患者に良い適応であると考えられる。副作用として低血糖に注意すべきである。

以上の経口糖尿病薬の作用機序を考慮に入れると、空腹時血糖は高くなく食後の高血糖が認められる比較的軽症の2型糖尿病患者に対しては、 α -グルコシダーゼ阻害薬か速効型インスリン促進薬、インスリン抵抗性の強い肥満した患者に対してはビッグアナイド薬かチアゾリジン誘導体、空腹時血糖も高くなってインスリン分泌低下がある症例に対してはスルホニル尿素薬、という使い方が最も妥当であ

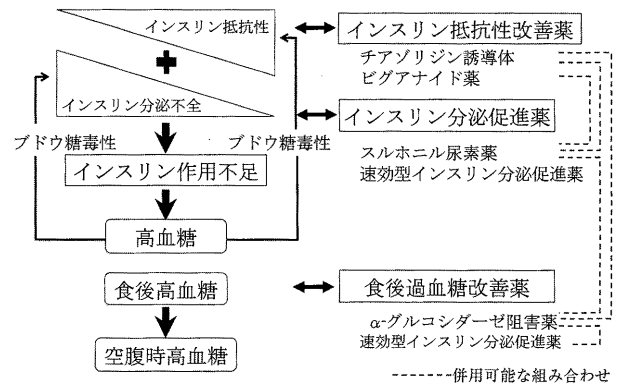


図1 2型糖尿病の病態と経口糖尿病薬

る(図1)。

4. 経口糖尿病薬のエビデンス

近年はEBMが重視されており、経口糖尿病薬のエビデンスも少しずつ生まれてきている。イギリスで行われたUKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)では、スルホニル尿素薬による強化療法を行うと、細小血管障害の危険性が減少すること、肥満症例においては、ビッグアナイド薬(メトホルミン)が大血管障害・細小血管障害の発症をともに抑制することが示された。

また、STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus)においては、食後高血糖を α -グルコシダーゼ阻害薬で軽減すると、耐糖能異常から糖尿病への移行、また心血管障害の発生率の低下が認められた。

これらのエビデンスを取り入れたガイドラインが作成されつつあるが、主として外国で行われた大規模臨床試験によるエビデンスが、体格や人種が異なる日本人に適用できるかどうか疑問な点もある。

5. 当センターにおける経口糖尿病薬の投与実態

作用機序の点から、どのような患者にどの経口糖尿病薬を投与するのが妥当か述べてきたが、実際の臨床の場ではどのように薬物が投与されているのか、当センターで構築しているデータベースを解析して投与実態についてまとめてみた。

薬物の系統としては、スルホニル尿素薬の処方圧迫的に多く、ついで α -グルコシダーゼ阻害薬がよく使われている。また、ビッグアナイド薬の処方が増加してきている。チアゾリジン誘導体と速効型インスリン分泌促進薬の処方はまだそれほど多くない(図2)。

また、各系統の薬物を第一選択として用いた患者のHbA1cとBMIをグラフにすると、 α -グルコシ

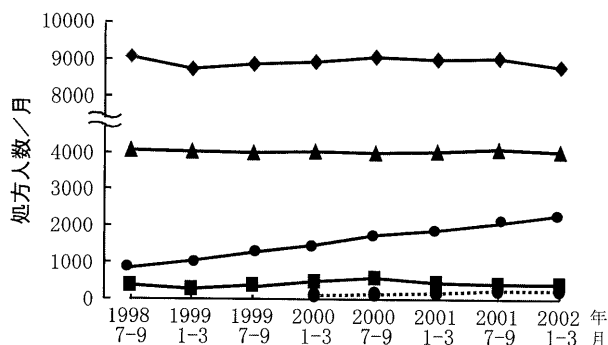


図2 東京女子医科大学糖尿病センターにおける経口糖尿病薬の処方状況

—◆—: スルホニル尿素薬, —▲—: α -グルコシダーゼ阻害薬, —●—: ビグアナイド薬, —■—: チアゾリジン誘導体, …●…: 速効型インスリン分泌促進薬。

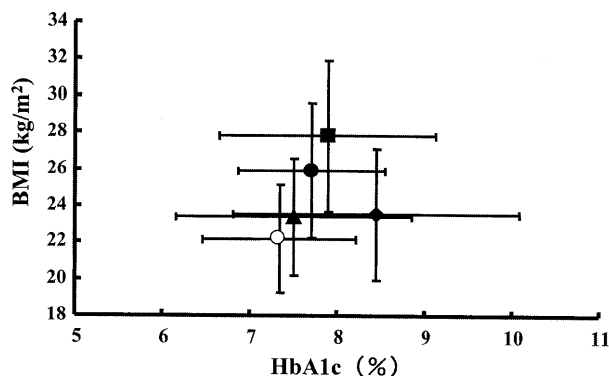


図3 処方開始時のHbA1cとBMI

▲: α -グルコシダーゼ阻害薬, ○: 速効型インスリン分泌促進薬, ■: ビグアナイド薬, ●: チアゾリジン誘導体, ◆: スルホニル尿素薬。

ダーゼ阻害薬と速効型インスリン分泌促進薬はHbA1cレベルが高くなく肥満のない症例、ビグアナイド薬とチアゾリジン誘導体はHbA1cがやや高く肥満した症例、スルホニル尿素薬がHbA1cの最も高い症例に使われている実態がわかった(図3)。

つまり、薬物の作用機序から考えて最も適当だと考えられる症例と実際に投与されている症例のプロファイルは一致していた。

6. 経口糖尿病薬の投与方法

薬物の効果・副作用はともに投与量に依存するので、経口糖尿病薬は単独少量投与から開始し、もし血糖改善効果が十分でなければ次第に増量する。

単独療法で効果が十分でなくなった場合、作用機序の異なる薬物を併用するのが標準である。多くの組み合わせの臨床試験が行われており、そのほとんどで血糖改善効果があるというエビデンスが得られている。

最初は単独少量の投与だけで良いコントロールを得られた患者でも多くの場合、次第に血糖は上昇してくる。このように薬物が次第に効かなくなる現象は二次無効と呼ばれ、スルホニル尿素薬では古くから知られていたが、実際はどの系統の薬物でも起きるようである。その機序としては、①食事・運動が十分に行われなくなる、②年齢とともに、インスリ

ン分泌不全やインスリン抵抗性が進行する、③糖毒性が起こる、④薬物に対する耐性が生じる、などの原因が考えられる。いずれにせよ、血糖コントロールが不十分なまま漫然と薬物を使い続けるのは良くない。経口糖尿病薬でコントロールができなくなった場合は、インスリンに早めに切り替えるのが賢明であると考えられる。

おわりに

上記のような理論やエビデンスを理解した上で経口糖尿病薬を投与しても、血糖値はなかなか思うようには下がらないのが現実である。食事・運動療法が次第におろそかになってしまうのも一因であろう。このあたりが糖尿病治療の困難な点であるので、血糖コントロールが困難だったり合併症が進展したりするような場合は、専門医にコンサルトしていただくのがよいと思われる。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会編: 糖尿病治療ガイド2004-2005, 文光堂, 東京(2004)
- 2) 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 南江堂, 東京(2004)
- 3) 日本糖尿病学会編: 糖尿病治療の手びき, 南江堂, 東京(2004)
- 4) 日本糖尿病学会編: 糖尿病食事療法のための食品交換表 第6版, 文光堂, 東京(2002)