

臨床トピックス

2型糖尿病治療の進化と深化

神谷 英紀*

はじめに

糖尿病治療の目標は、糖尿病患者が糖尿病ではない人と変わらない生活の質(QOL)と寿命を確保することである。そのためには、糖尿病性合併症である細小血管症(腎症・神経障害・網膜症)さらには動脈硬化性疾患(虚血性心疾患, 脳血管障害, 末梢動脈疾患)の発症・進展を阻止することに加え, 現在日本で増えている高齢者糖尿病患者の併存症(サルコペニア, フレイル, 認知症, 悪性腫瘍など)への対応, さらにスティグマ(ここでは糖尿病という疾患による社会的不利益や烙印・汚名)への対応・擁護を行うことが重要である。その中で, 糖尿病性合併症の発症・進展抑制においては, 血糖だけではなく血圧・脂質代謝の良好なコントロールと適正体重の維持, および禁煙の遵守が求められる。

I. 糖尿病患者は短命か?

糖尿病性合併症が糖尿病患者にどのように影響しているかについては, 日本糖尿病学会が行っているアンケートによる糖尿病患者の死因調査から興味深い結果が報告されている。この調査は1970年代から始まっており10年ごとに医療機関にアンケートを行い, 糖尿病という病名がついて

いる患者がどのような疾患で死亡したかを調査している。その中で, 糖尿病患者の死因の1位は悪性新生物であり, 2位が感染症でそのほとんどが高齢患者の肺炎である。糖尿病の合併症として重要な血管障害(腎不全, 虚血性心疾患および脳卒中)は経時的に減少傾向をたどり3位となっている¹⁾。この理由としては, 経年的に血糖管理が良くなっていることも要因の一つとして挙げられるが, それ以上に, 腎臓, 循環器, 脳卒中の専門医による患者管理の結果として, 糖尿病患者は悪性新生物や肺炎で死亡するという極めて普通の死に方ができていると解釈することができる。

またこの死因のアンケート調査においては, 糖尿病患者がその病院において何歳で死亡したか, つまり平均死亡時年齢も調査されている。病院における糖尿病患者の平均死亡時年齢は, 男性においても女性においても経年的に上昇しており, 入手可能な直近の2001年から2010年のデータ¹⁾によると, その年齢は男性で71.4歳, 女性で75.1歳となっている。この平均死亡時年齢は, 同時期の国のデータから得られた日本人一般の平均寿命と比較すると, 10歳ぐらい短命であると指摘されている。そしてこのことが糖尿病患者は短命であるというスティグマに繋がっていると考えられており, 大きな問題となっている。このアンケート調査で得られた糖尿病患者の平均死亡時年齢は, 本来は同施設において糖尿病がない人が何歳で死亡したか(平均死亡時年齢)と比較しないといけませんが, 今までそのデータを回収しておらず, 本来は比較すべき数値ではない値と比較してしまったことが糖尿病患者の不利益につながってしまっ

—Key words—

2型糖尿病治療薬, 薬物療法のアルゴリズム

* Hideki Kamiya: 愛知医科大学医学部内科学講座 糖尿病内科

いる可能性がある。そのような間違っ了解釈を是正するために、現在 2011 年～2020 年のデータを回収し、その解析を行っている。その調査においては、糖尿病患者だけでなく糖尿病のない人の死亡時年齢についても問うようにしている。おそらくこの調査の結果、糖尿病患者と非糖尿病患者の平均死亡時年齢はほぼ同等であることが証明され、糖尿病患者のスティグマからの脱却の一助になる可能性があると考えている。

II. 糖尿病治療薬の進化と使用ガイドライン

糖尿病の治療においては、食事療法、運動療法が最も重要な治療であることは言うまでもない。一方で、糖尿病分野における薬物療法の進化が止まらない。糖尿病治療薬はインスリンに始まり、古くはスルホニル尿素薬(SU薬)やビグアナイド薬、最近では DPP4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬といったインクレチン関連薬や SGLT2 阻害薬、さらにはイメグリミンが使用可能になった。現時点で日本では 10 種類の糖尿病治療薬が入手可能になり、その治療の選択肢が広がったことは間違いない。これらの薬剤の使用法あるいは薬剤選択において、少なくとも海外においては、米国糖尿病学会や欧州糖尿病学会は定期的に薬物療法に関するガイドライン(コンセンサスステートメント)を発刊している。最近のコンセンサスステートメント²⁾においては、まず糖尿病患者を血糖・体重管理を目標にする患者と、もう一つは心腎ハイリスク患者の 2 つに大きく分類して考え、前者では血糖管理および体重減量に対する薬物の選択について記載されている。そして後者においては、動脈硬化性心疾患を考慮した場合はエビデンスのある GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬の使用を、心不全を考慮した場合はエビデンスのある SGLT2 阻害薬を、そして慢性腎臓病を考慮した場合はエビデンスのある SGLT2 阻害薬を優先しながら GLP-1 受容体作動薬の使用を推奨している。特に心腎ハイリスク患者においては、薬剤の選択基準が明言されていて大変わかりやすい。

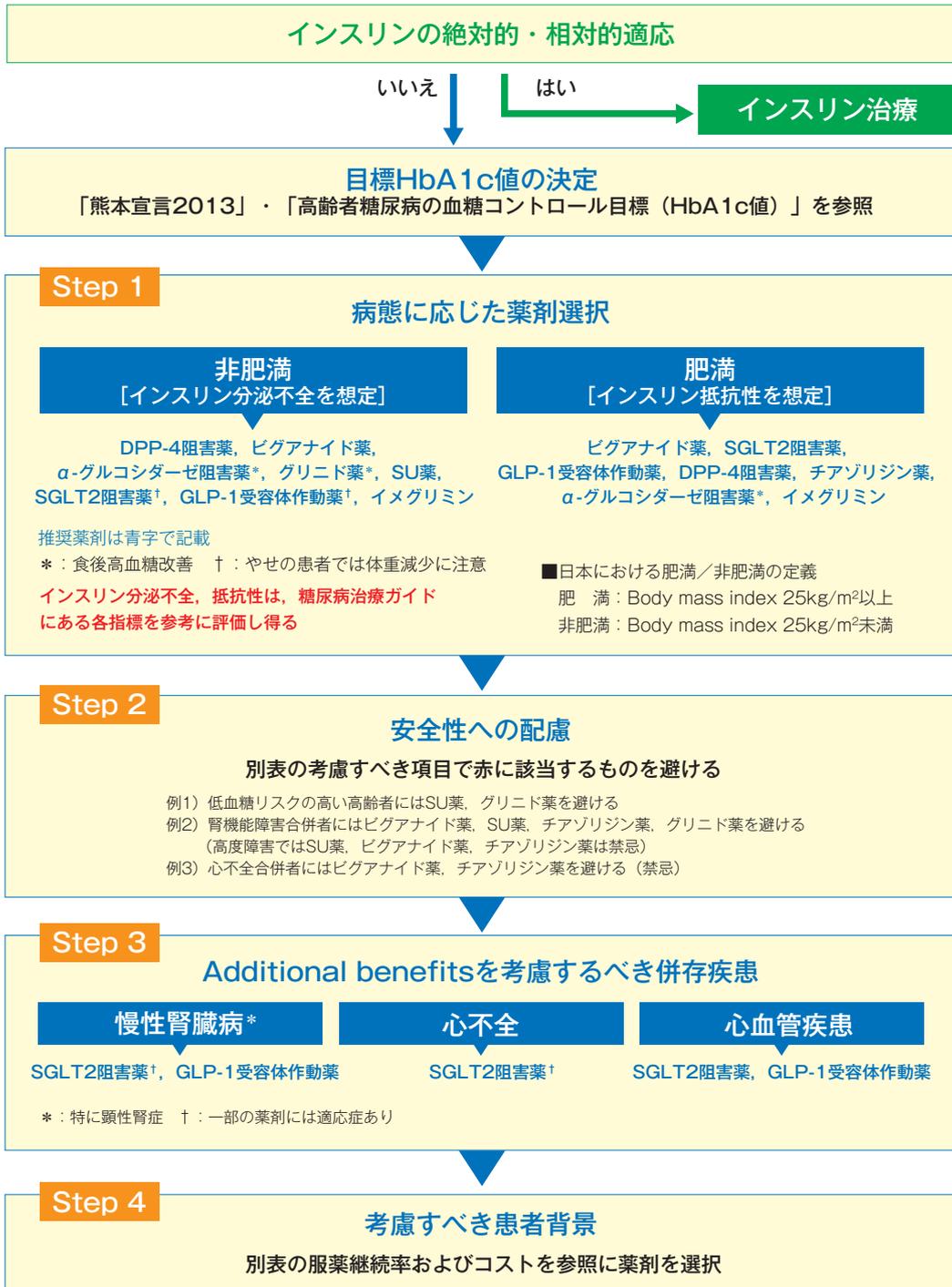
1. 糖尿病治療薬選択のアルゴリズムの発表

一方で、今まで我が国においては、糖尿病治療薬の使用法に対する明確なアルゴリズムが示されてこなかったが、ついにこの 8 月「2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」がコンセンサスステートメントとして日本糖尿病学会誌に発表された³⁾(図 1)。ただし、このコンセンサスステートメントはあくまでも著者および糖尿病学会理事の意見の同意であり、日本で糖尿病に携わる医師に対してパブリックコメントを求めそれを回収・考慮した上でのステートメントではない。それでもこのコンセンサスステートメントが発刊された背景としては以下の 3 点が挙げられる。

1 つ目は欧米人においてはインスリン抵抗性主体の肥満糖尿病患者が多いのに対し、日本人では肥満と非肥満が半々で、インスリン分泌低下と抵抗性の程度が個人毎に異なっていることがある。

2 つ目は欧米と日本で 2 型糖尿病の治療戦略の違いがあることが挙げられる。欧米では 2021 年まで、初回処方薬としてビグアナイド薬が推奨されてきた。また併存症、特に動脈硬化性心血管疾患、腎機能障害、心不全に対して有効性を示す薬剤の推奨を優先してきている。一方、我が国においては、熊本スタディや J-DOIT3 等の結果も踏まえて、血糖マネジメントおよび血糖をはじめとする多因子介入が合併症抑制に重要で、これらを踏まえ個人毎の病態を考慮してどのクラスの糖尿病治療薬を使用するかを決定することが推奨されてきている。

そして 3 つ目は National Database の解析により、日本の 2 型糖尿病の初回処方の実態が実際に欧米とは大きく異なることが明らかになったことが挙げられる。高齢者には DPP4 阻害薬が選択される傾向が認められたが、一方で、初回処方にエビデンスや費用対効果に優れたビグアナイド薬が一切使われない日本糖尿病学会非認定教育施設が 38.2 % も存在し⁴⁾、日本全国で見渡した場合に治療にバラつきがあると判断され、2 型糖尿病治療の薬物療法のアルゴリズムを作成し治療の均てん化を図る必要があると考えられた。



薬物療法開始後は、およそ3か月ごとに治療法の再評価と修正を検討する

目標HbA1cを達成できなかった場合は、病態や合併症に沿った食事療法、運動療法、生活習慣改善を促すと同時に、Step1に立ち返り、薬剤の追加等を検討する

図1 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム

(図中の「別表」はここには掲載していない。)

(日本糖尿病学会：コンセンサスステートメント策定に関する委員会「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」. 糖尿病 2022；65：419-434 より引用)

2. アルゴリズム活用に向けて

このアルゴリズム活用の実際においては、まずは該当する2型糖尿病患者にインスリン治療が必要であるかどうかを判断し、「必要ない」という場合に、その患者の目標のHbA1cを決定する。

(1) STEP 1

その後STEP 1においては、患者の病態を考える上で、肥満(インスリン抵抗性を想定)および非肥満(インスリン分泌不全を想定)をBMI 25以上と25未満で分ける。肥満患者(BMI 25以上)においては、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、DPP4阻害薬、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、グリミン薬の順とする。非肥満患者(BMI 25未満)においては、DPP4阻害薬、ビグアナイド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、SU薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、グリミン薬の順で薬剤の選択を考える。

(2) STEP 2

次にSTEP 2として、安全性の配慮を行う。特に、高齢者に対しては低血糖を考慮しSU薬、グリニド薬の使用を控え、腎機能障害時にはビグアナイド薬、SU薬、チアゾリジン薬およびグリニド薬の使用を原則避ける。また心不全合併症時においては、ビグアナイド薬およびチアゾリジン薬を使用しないようにする。

(3) STEP 3

STEP 3においては、additional benefitsを考慮すべき併存疾患として、慢性腎臓病、心不全、心血管疾患を上げており、それぞれの併存疾患がある場合は、SGLT2阻害薬あるいはGLP-1受容体作動薬の使用を優先する。

(4) STEP 4

最後にSTEP 4として、服薬継続率や医療費を含めた患者背景を考慮することを推奨している。

おわりに

以上の4つの過程を通して、最終的な薬剤の選択を決定することを求めている。このアルゴリズムはあくまでも第1版であり、今後多くの意見を

聞きながらbrush upを行い、より良いものを第2版、3版として作成していく予定である。そのためぜひとも、実際に使用された先生方の忌憚なきご意見を頂けると幸いである。

今後新たな糖尿病治療薬として、治験上は“凄まじい”効果を持った持続性GIP/GLP-1受容体作動薬が使用可能になり、糖尿病治療はさらに進化をするものと期待される。ただ忘れてはいけないのは、糖尿病治療の基本はやはり食事療法と運動療法であり、それを踏まえたうえでいかに糖尿病治療薬を活かすかというのが治療の醍醐味である。

利益相反

筆者は、以下において、利益相反を有している。

- ・講演料：ノボノルディスクファーマ(株)、サノフィ(株)、住友ファーマ(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、日本イーライリリー(株)、第一三共(株)、小野薬品工業(株)、キッセイ薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、興和(株)、ノバルティスファーマ(株)、MSD(株)、(株)三和化学研究所
- ・受託研究費・治験など：キッセイ薬品工業(株)、小野薬品工業(株)、日本イーライリリー(株)
- ・奨学寄附金：MSD(株)、小野薬品工業(株)、大日本住友製薬(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、日本たばこ産業(株)、ノボノルディスクファーマ(株)、大正製薬(株)

文 献

- 1) 中村二郎ほか：一糖尿病の死因に関する委員会報告—アンケート調査による日本人糖尿病の死因—2001～2010年の10年間、45,708名での検討—。糖尿病 2016；59：667-684。
- 2) Davies MJ, et al：Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. a consensus report by The American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2022；45：2753-2786。
- 3) 日本糖尿病学会：コンセンサスステートメント策定に関する委員会「2型糖尿病の薬物療法のアプローチ」。糖尿病 2022；65：419-434。
- 4) Bouchi R, et al：Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. J Diabetes Investig 2022；13：280-291。