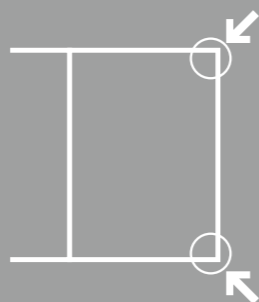
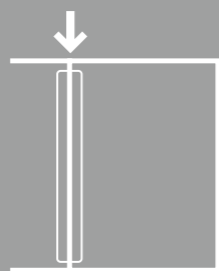


四隅 クリックでページ移動(全8ページ)



中央 クリックで全画面表示(再クリックで標準モードに復帰)



* OS・ブラウザのバージョン等により機能が制限される場合があります。

Diabetes guidance to 22,100,000

2210万人への 糖尿病指導

東京医科大学兼任教授 能登谷洋子 [編著]



 日本医事新報社

〈経過〉

両下肢アキレス腱反射は消失し、両側眼底とも単純～前増殖網膜症を認めた。低蛋白食や歩行程度の運動を指導するとともに、グリメピリド1mg/日の内服を開始した。3カ月後には、空腹時血糖で152mg/dL、HbA_{1c}も8.0%と、血糖コントロールの改善傾向が認められた。低血糖発作がないことを確認した上で、現在、グリメピリドは3mg/日まで増量し、半年後のHbA_{1c}は7.0%まで改善が図られている。

📖 この症例から学ぶこと：糖尿病網膜症を合併する糖尿病ではどのような血糖降下薬が適切か

糖尿病網膜症の存在から診断に至った2型糖尿病であり、強い遺伝的素因を有するケースです。蓄尿検査が行えず、尿中Cペプチド排泄量の情報は得られませんが、随時血糖217mg/dLに対する血中インスリン濃度4.6μU/mLは明らかな内因性のインスリン分泌低下状態といえます。グリニド系薬やαGIの適応はなく、SU薬の開始を選択しました。

本ケースは糖尿病に加え高血圧の合併もあり、腎機能の低下が認められました。2008年3月に日本腎臓学会から発表された、「日本人のGFR推算式」

$$eGFR (\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 194 \times \text{Cr} (\text{mg}/\text{dL})^{-1.094} \times \text{年齢} (\text{歳})^{-0.287}$$

を用いると、本ケースの推定GFRは37.1となり、顕性腎症後期(3B期)に属するとみなされます。この点をふまえ、第3世代SU薬であるグリメピリドを少量(1mg/日)から開始し、比較的緩徐な血糖コントロールをめざしました。この点は、増殖前網膜症の合併から考えても重要なポイントと考えられました。

■ 文献

- 1) 曾根博仁 他: JDCSからみた日本人2型糖尿病患者の特徴. 栄養学雑誌65:269-279, 2007.
- 2) Zhou G, et al: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 108:1167-1174, 2001.
- 3) 長坂昌一郎: インスリン抵抗性指標・インスリン分泌指標をどう用いるか. *Medicina* 43:62-64, 2006.

島 順子, 三輪 隆

Question

32

経口血糖降下薬の併用療法は何剤まで可能でしょうか？

キーワード

経口血糖降下薬 (OHA ; Oral Hypoglycemic Agent)

JDDM (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group)

1 使用できる併用療法の組み合わせ

現在わが国の糖尿病診療では、作用機序が異なる5系統の経口血糖降下薬(OHA)が用いられています。1994年までは糖尿病治療の経口薬といえばスルホニル尿素薬(SU薬)1種類だったと言っても過言ではありません。2型糖尿病治療の第一選択薬はSU薬で、血糖コントロールが悪化すれば増量、そして最終手段としてインスリン導入となる流れで治療が進められていました。1994年にαグルコシダーゼ阻害薬(αGI)が登場、その後ビグアナイド(BG)薬が再評価されて一般診療でOHA治療に用いられることになりました。さらにチアゾリジン薬(TZ)と速効型インスリン分泌促進薬が登場して、2000年以降は臨床使用されるOHAは合計5種類となりました。

OHAが5系統に増えたことにより、糖尿病治療はどう変わったのでしょうか。第一に、糖尿病の病態に応じた薬剤選択が可能になったことです。2型糖尿病ではインスリン分泌不全とインスリン抵抗性が高血糖の主病態であり、各々の高血糖に寄与する度合いを推定してOHAの選択を行うことができます。そして第二に、OHAを組み合わせた薬物治療、すなわち併用療法が可能となったことが挙げられます。5種類のうちSU薬と速効型インスリン分泌促進薬は、どちらも膵β細胞膜上のSU受容体に作用点があり共通することから、この組み合わせだけは併用効果を期待できません。したがってこの2種類を重複させなければ、理論上はあらゆる併用療法の効果が期待できます。現在では、SU薬と速効型インスリン分泌促進薬の併用以外のすべての組み合わせで併用が認められています(図1)。

2 併用療法の現状

(1) 2剤, 3剤の併用が経口薬治療の半数を占める

糖尿病専門医が治療中の2型糖尿病患者1万745人の断面調査から、OHA併用治療の使用実態が判明しました¹⁾。経口薬治療で使用するOHAの種類数が1剤, 2剤, 3剤以

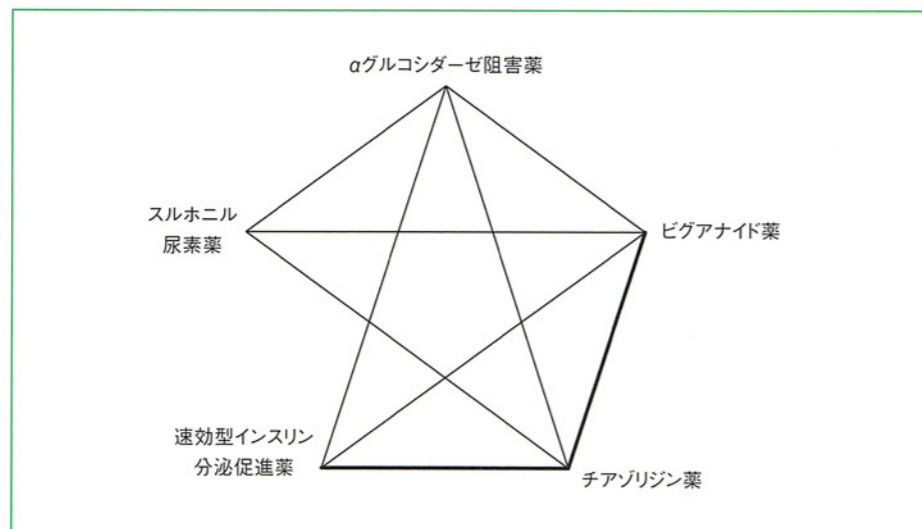


図1 ▶ 併用可能な経口血糖降下薬の組み合わせ

太線は、2008年、2009年に認可された組み合わせを表す

上の比率は、52.7%、35.6%、11.7%であり、経口薬治療の約半数例において併用療法が行われていました。2剤併用の組み合わせは、SU薬 + αGIが最多(44.0%)で、SU薬 + BG薬(43.5%)、SU薬 + TZ(7.4%)の順で使用されていました。3剤併用の組み合わせでは、SU薬 + αGI + BG薬が最多(53.1%)で、SU薬 + BG薬 + TZ(33.7%)、SU薬 + αGI + TZ(8.1%)の順でした。

(2) 3剤併用療法*1でも血糖コントロールが十分ではない

OHA種類数別の血糖コントロール状況を平均HbA_{1c}値で比較すると、表1の通りでした。3種類以上でHbA_{1c} 7%未満の達成率は33.6%にすぎません。また併用効果が優れている特別な3剤の組み合わせはありません。最も多い組み合わせのSU薬 + αGI + BG薬でのHbA_{1c} 6.5%未満の達成率は14.2%でした。3剤まで増やしていてもコントロールの目標であるHbA_{1c} 6.5%に達成しない患者が多数を占めている現状から、多剤併用療法の限界を認知する必要があります。

*1: Triple Oral Therapy: 海外での3剤OHA治療は、SU薬とBG薬の併用治療に3剤目としてTZを追加する組み合わせが基本です。

表1 ▶ OHA種類数別HbA_{1c}平均値の比較

使用OHA種類数	症例数	HbA _{1c}
1剤	5,661例	7.0 ± 1.2%
2剤	3,825例	7.2 ± 1.2%
3剤以上	1,259例	7.5 ± 1.1%

3 併用療法の注意点

(1) OHA併用の利点と欠点

2型糖尿病治療において2剤併用の意義に関しては、異論はないでしょう。単剤OHAでコントロールできる期間はせいぜい3年とされています²⁾。この場合、次の治療の対処方法として、2剤目のOHAが追加されます。作用機序の異なる系統のOHA併用で相加的に血糖降下が期待でき、SU薬で1.0~2.0%、BG薬で1.0~2.0%、αGIで0.5~1.0%、TZで0.5~1.0%のHbA_{1c}値低下が示されています²⁾。

併用療法の場合に注意を払わなければならないデメリットは、副作用と薬剤コストです。αGIやBG薬、TZでは単剤療法で低血糖をきたす可能性はきわめて低いですが、インスリン分泌促進系が併用薬であれば低血糖に対する注意を要するようになります。低血糖以外にも各薬剤の副作用は併用により相加的に発現リスクは高まり、また薬剤費用も当然上昇します。

(2) 3剤併用する場合の注意点

2剤から3剤へOHAの種類数が増加するに伴い上記のデメリットやリスクはさらに増大します。コストを考慮した費用対効果の観点から、特に慎重に行わなければならないのが3剤併用療法でしょう*2。3剤目を追加してもコントロールの改善が乏しく不良のままでも同じ治療を継続することは避けたいものです。このような不適切な併用療法はコントロール不良の期間を長期化させることや、インスリン導入のタイミングを遅延させることにつながるものが危惧されるからです。

*2: OHA 3剤の月間薬剤費用(30日計算)は以下ようになります。

最も多い組み合わせSU薬 + αGI + BG薬の場合

⇒アマリール®3mg錠+ベイスンOD®0.3mg 3錠+メデット®750mgであれば、8,400円

SU薬 + αGI + TZの場合

⇒アマリール®3mg錠+ベイスンOD®0.3mg 3錠+アクトス®30mgであれば、12,900円

4 併用療法にするかインスリン導入にするか

2剤併用療法でコントロール不良な場合、3剤併用にするかインスリン導入にするかを迷うことは多いでしょう。著者らは、OHAが2剤から3剤併用に移行した糖尿病患者を3年間フォローして血糖コントロールの観察研究を行いました¹⁾。3年後のHbA_{1c}値別に3群に分類して3剤併用療法開始時のHbA_{1c}値を比較してみると(図2)、低いHbA_{1c}であれば3剤に増やしても増量効果が安定して続いていた(7.2%→6.4%)のに対し、高いHbA_{1c}であれば3剤併用3年後のHbA_{1c}値はむしろ上昇(8.5%→8.9%)していました。この結果から、OHAの3剤目を追加してコントロールが改善するか否か

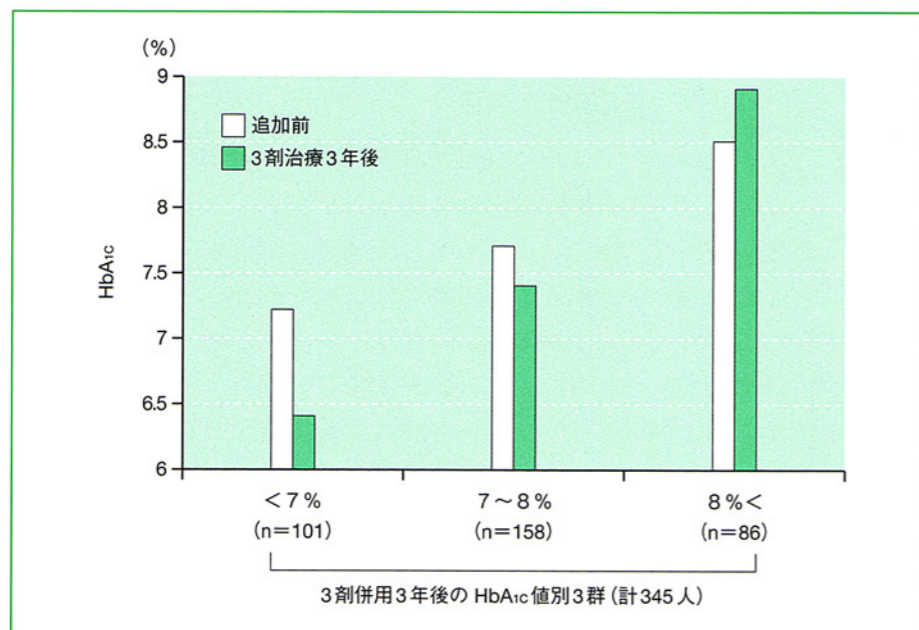


図2 ▶ OHA2剤から3剤へ移行3年後のHbA1c値比較

は、3剤目追加時のHbA1c値が鍵を握っているように思われます。すなわち、血糖コントロールが可のレンジで3剤目を追加すれば、HbA1c 6.5%未満の良好なコントロールを獲得できる可能性が高いと考えられます。しかしながら、HbA1cが8.5%を超えた段階で3剤目を追加するならば、長期的にはHbA1c値は低下しない可能性が高くなります。

SU薬とBG薬の2剤治療でコントロール不良の場合に、TZを追加して3剤併用療法とする群と、グラルギンのインスリン導入を行う群を比較検討した報告があります³⁾。全体では両者のコントロールに優劣はつきませんでした。2剤でHbA1c 8.5~9.0%を超えている場合には、インスリン導入でなければHbA1c 7.0%未満の目標達成は困難でありました。

JDDMの調査では、2剤OHA治療患者1,467例のうち3年以内にインスリン導入されたケースよりも、3剤療法へ移行したケースが数多くみられました(18.5% vs 23.5%)¹⁾。実地臨床では、コントロール不良時に苦し紛れで3剤目を追加する機会は少なくないようです。しかしインスリン導入を躊躇する結果、3剤併用を多用することになってはいけません。3剤に増やしても長期的にコントロール改善が期待できないことが予想される目安が“2剤OHA治療でのHbA1c 8.5%”です。これは多剤併用療法を進める上で、インスリン治療への切り替えを実行に移すタイミングであると意識したいものです。漫然と併用療法を継続するのではなく、追加治療効果の評価を行い、次の一手を思慮しながら患者フォローをすることが併用療法では大切です。

文献

- 1) 紅林昌吾 他: 多剤経口糖尿病薬併用療法の実態とその有用性—CoDiCを使用した多施設共同研究—。糖尿病47 (suppl): 162, 2004.
- 2) Nathan DM: Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 347: 1342-1349, 2002.
- 3) Rosenstock J, et al: Triple therapy in type 2 diabetes. Insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 29: 554-559, 2006.

症例

2剤併用療法で血糖コントロールが不良な患者の、次の一手はどうする？

54歳、男性、銀行支店長
身長170cm、体重78kg、BMI 26.4
40歳時に2型糖尿病と診断され、42歳から内服治療開始

経過

グリミクロン®40mg錠によりHbA1c 6.5%前後を維持していたが、50歳頃よりコントロールが徐々に悪化した。BG薬を追加投与し、2剤併用療法により一時はHbA1c 8.4%が7.0%まで低下した。昨年より再びHbA1cが上昇し、グリミクロン®を3錠(120mg)まで増量したが改善は乏しいものであった。食事指導、生活指導を行うもHbA1cは9.3%である。単純網膜症、腎症2期、末梢神経障害を合併している。

この症例から学ぶこと：経口血糖降下薬の3種類目追加は慎重に！

4年前単剤から2剤治療へ移行した併用療法では、本例が肥満例であることからインスリン抵抗性が本病態に関与していると考え、BG薬をSU薬に追加しました。BG薬の副作用である胃腸障害は認めず、投与4カ月でHbA1cが1.4%低下したので、適切な2剤併用療法であったと考えられます。

今回HbA1cが9.3%にまで上昇したものの、インスリン治療や入院加療の同意が得られず、本患者は内服薬での外来治療継続を強固に希望しました。OHAの二次無効が疑われたので、追加効果が期待できる薬剤としてαGIの選択は妥当です。αGIを追加して3剤OHA療法を始めることになりました。放屁が多少あるものの服薬コンプライアンスはよく、生活習慣も悪くなかったのですが、HbA1c値の低下はみられません。

我々はOHA 2剤から3剤へ移行した3年後のHbA1c値を規定する因子を重回帰分析したところ、3剤目追加時のHbA1cやBMIに相関することが判明しました。本例では2剤OHA治療でのHbA1cが8.5%よりも高値(図2参考)だったことや、肥満例だったことを考慮すると、3剤目の追加による血糖コントロールの長期改善は期待できないと予想されます。

本患者の年齢は50歳代です。現在の合併症を考慮すると、将来の合併症進展防止のために厳格な血糖治療をめざしたいところです。3剤併用療法の限界を早々に認知して、次の策を早急に考えなくてはならない症例です。本例では今後、持効型インスリンを1回注射で導入し、OHAとの併用療法を予定しています。

紅林昌吾

コラム ● UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

UKPDSは2型糖尿病患者の合併症の発症・進展を抑えるためにはどのような治療が良いか検討するために、英国で行われた多施設無作為化比較試験です。1977～1991年までに新規に2型糖尿病と診断された患者5,102人を対象とし、平均11年間追跡、1997年に血糖、血圧の介入試験を終了したものの、その後10年追跡しています。この研究結果は現在81報まで発表され、医学研究にあたる者に大きな刺激を与えています。

内容は細小血管症に対する血糖コントロールの重要性(UKPDS 33)、血圧コントロールの重要性(UKPDS 38)、心血管イベントと血糖の関連(UKPDS 35)だけでなく、費用対治療効果など多方面にわたっています。最近発表されたUKPDS 80でHolmanらはlegacy effectと称する現象を報告しています。

能登谷洋子

Question

33

2型糖尿病治療の実態は？

キーワード

血糖降下薬使用割合

血糖コントロール持続期間

血糖コントロール改善度

通院中断

糖尿病の臨床研究を推進する目的で設立された糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)による大規模調査を基に、2型糖尿病の治療実態を下記に示しました¹⁾。

1 治療法と使用薬剤

約1万5,000人の2型糖尿病患者を対象とした解析では、全体の75%が血糖降下薬の投与を受けていました。全薬物療法中、36%が経口血糖降下薬単剤、33%が経口血糖降下薬複剤、11%が経口薬とインスリン製剤の併用、20%がインスリン製剤で治療されていました。やはり経口血糖降下薬が多く用いられ、中でもスルホニル尿素薬が最も多く使用されていました。

治療法別の平均HbA_{1c}および罹病期間は表1の通りでした。この結果は治療法の違いによるものではなく、罹病期間が長くなると血糖コントロールが難しくなることを示していると考えられます。若いときに発症した人ほど、膵β細胞の保護のためにも、よい血糖コントロールを保つ努力が求められます。

表1 ▶ 治療法別の平均HbA_{1c}および罹病期間

治療法	平均HbA _{1c}	罹病期間
経口血糖降下薬単剤	6.9%	約10年
経口血糖降下薬複剤	7.3%	約12年
経口薬とインスリン注射併用	7.7%	約15年
インスリン注射のみ	7.6%	約15年

(文献1より作成)