



2023年5月11日放送

2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム

国立国際医療研究センター 糖尿病情報センター
臨床情報研究室長 坊内 良太郎

2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムについて概説させていただきます。

初めに、糖尿病の治療薬は、最近20年くらいの間に多くの種類の新薬が開発され、中には血糖を下げるのみならず、糖尿病の合併症や併存症に対する良い効果を示すことが明らかとなってきた薬剤もあります。

種類が増えてきた糖尿病の治療薬を適切に使用するために、日本糖尿病学会は最近、2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムを作成しました。本日は我が国独自の薬物療法のアルゴリズムが作成された背景として、我が国の2型糖尿病の特徴、2型糖尿病の処方の実態をご紹介します、アルゴリズムが実際に治療にどう生かされていくのかを解説したいと思います。

我が国の2型糖尿病の特徴

まず我が国の2型糖尿病の特徴をご紹介します。

2型糖尿病は原因であるインスリン分泌不全とインスリン抵抗性に関する複数の遺伝的な要因に加え、過食、運動不足などの生活習慣、そして肥満が環境要因として加わり、インスリン作用不足を生じることで発症します。

日本人は欧米人に比較し、血糖値が正常の段階からインスリンを分泌する力が弱いことが知られています。また、欧米人は血糖値が正常の段階から糖尿病に至る過程において、急速にインスリン抵抗性が強くなりますが、日本人においてはインスリン抵抗性が強くなっても、インスリン分泌が低いままであるのが特徴です。

インスリンを分泌する臓器である膵臓の組織を調べた検討においても、日本人と欧米人には大きな違いがあります。欧米人では肥満によってインスリン抵抗性が強くなると、膵臓のホルモンを分泌する細胞の塊である膵島が大きくなることが知られていますが、日本人においては、膵島が大きくなりにくいことが特徴です。

近年、糖尿病の遺伝的要因についても、本邦・海外で多くの研究がなされており、2型糖尿病の発症に関わる遺伝子の特徴にも、日本人と欧米人で違いがあることが多数報告されています。

以上のように、我が国の2型糖尿病は欧米と比べると、その病態が機能的にも、組織学的にも、遺伝学的にも異なることが明らかで、インスリンの分泌不全がより深く関連していると考えられます。さらに、心筋梗塞に代表される心血管疾患の発症率は、欧米に比べて我が国では非常に低く、インスリン抵抗性や心血管疾患を抑えることを重視している欧米の治療戦略をそのまま当てはめることは難しいのが現状です。糖尿病薬を選ぶ際には、これらの特徴を十分理解しておく必要があります。

我が国における2型糖尿病の処方の実態

次に、我が国における2型糖尿病の処方の実態についてご紹介します。

ここまで述べてきたように、日本人と欧米人では2型糖尿病の病態が異なるため、我が国の2型糖尿病の治療において、高血糖の程度のみならず、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性、年齢や肥満の程度、合併症、肝腎機能などを評価して、全ての糖尿病薬を候補薬として、その病態に応じた薬を選択することが長らく推奨されてきました。糖尿病薬の選択の指針が異なれば、実際に処方されている薬剤の種類にも違いがあることが予想されますが、最近、我が国の2型糖尿病の糖尿病薬の処方実態についての報告がなされました。

100万人以上の2型糖尿病患者を対象とし、2014年～2017年において、どの糖尿病治療薬が最初に処方されたかを調べました。我が国においては、DPP4阻害薬が60%以上の方に選択され、次いでビグアナイド薬、SGLT2阻害薬が続きました。

都道府県別の解析では、ビグアナイド薬とDPP4阻害薬の処方の地域差が大きいこと、専門施設と非専門施設で分けた解析から、非専門施設のうち38.2%においてビグアナイド薬が処方されていないこと、非専門施設におけるDPP4阻害薬の処方に大きなばらつきがあることが明らかになりました。

以上のような処方実態から、適切な薬剤選択を促すツールが必要であると考えられ、本日も紹介するアルゴリズムが作成されました。

2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム

ここからは、2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムについてご紹介します。今回のアルゴリズムは、インスリンの適用でない2型糖尿病患者を対象とします。

インスリンの適応には、インスリン分泌が高度に低下した状態、高血糖による昏睡状態、重症の肝障害や腎障害合併した方などが含まれます。インスリン治療の適応でなかった場合、薬剤の絞り込みの前に、目標のHbA1c値を決めますが、一般的には糖尿病の血管合併症の抑制に有効とされるHbA1c 7%未満が2型糖尿病を持つ人にとっての最初の目標とされる場合が多いです。

安全に血糖管理が達成できる人においては、HbA1c 6%未満などのより厳格な目標の設定も可能です。高齢者の方は、糖尿病の治療に伴う低血糖のリスクが高く、急激な血糖改善が体の負担となる場合もあることから、別途目標を定めることが近年推奨されており、より緩やかな目標となる場合もあります。

ここから薬剤の絞り込みのステップを踏んでいくわけですが、我が国の 2 型糖尿病患者にとって最も重要な安全に血糖を下げることを最優先として、最初のステップで病態に応じた薬剤選択。次いで、安全性への配慮が採用されています。その上で、心血管疾患、心不全、慢性腎臓病に対する良い効果が報告されている薬剤の考慮、さらには考慮すべき患者要因として、服薬継続率と薬価が取り上げられています。ここから 1 つずつステップについて説明します。

Step 1 : 病態に応じた薬剤選択

ステップ 1 は、病態に応じた薬剤選択についてです。

2 型糖尿病の病態であるインスリン分泌不全とインスリン抵抗性のある程度判断できる臨床指標として、本アルゴリズムでは肥満の有無が採用されました。我が国における肥満の定義は、Body Mass Index (BMI) が 25 以上とされており、肥満を合併する場合はインスリン抵抗性を想定します。

インスリン抵抗性が病態の主体である人における候補薬剤としては、インスリン分泌を促進しないビグアナイド薬、SGLT2 阻害薬、チアゾリジン薬、さらには体重減少効果が期待できる GLP-1 受容体作動薬も候補となります。

BMI25 未満の肥満は、インスリン分泌不全が病態の主体であることから、インスリン分泌促進系薬剤を中心に候補薬を絞ります。DPP4 阻害薬は、我が国において最も処方頻度の高い糖尿病治療薬であり、安全性への配慮によるものと思われませんが、高齢者に占める DPP4 阻害薬の処方割合は極めて高く、安全性と有効性の観点から非肥満の 2 型糖尿病では、良い適応と考えられます。

DPP4 阻害薬の心臓病などへの安全性を検討した試験の結果から、心臓病のリスクを高める可能性は低いとされていますが、一部の薬剤で、心不全のリスクを高めることも報告されていますので、心不全を合併する人では注意が必要です。

SU 薬は、血糖値に関わらず、インスリンの分泌を促すため低血糖のリスクは高く、特に高齢者等では、その適用は慎重に判断する必要があります。食後高血糖が顕著な人に対しては、インスリン分泌促進効果の立ち上がりが高く、効果の持続性が短いグリニド薬や、炭水化物の分解吸収を抑える α -グルコシダーゼ阻害薬は、食後高血糖の改善効果が期待できるため候補となり得ます。また、ビグアナイド薬で最も使用されているメトホルミンは、日本人においては、肥満でも非肥満でも、その血糖改善効果は同程度であることから、非肥満例でも候補の一つとなります。

非肥満の中でも高齢者の痩せの方には注意が必要で、体重減少をきたしやすい GLP-1 受

容体作動薬や、SGLT2 阻害薬は、痩せを悪化させる可能性があるため、その使用には注意が必要です。

Step 2 : 安全性への配慮

ステップ 2 は安全性の配慮ですが、アルゴリズム本体とは別に表として、各薬剤の血糖降下作用の強さ、低血糖のリスク、各種臓器障害を有する人における注意すべき点をまとめています。

特に注意が必要な点については、アルゴリズムの中に例として、低血糖リスクの高い SU 薬およびグリニドの薬の高齢者への使用。腎機能障害、特に腎不全合併時の薬剤選択の注意、心不全合併例における薬剤選択の注意が取り上げられています。

この表を活用することで、安全に血糖管理が可能になると考えられています。

Step 3 : Additional benefits を考慮すべき併存疾患

ステップ 3 は、血糖管理とは独立した利点を考慮すべき併存疾患についてです。SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬には、慢性腎臓病、心血管疾患、心不全に対して優れた抑制効果を示すものが含まれており、本アルゴリズムでも、慢性腎臓病、心血管疾患、心不全を取り上げ、それぞれの抑制効果が示されている SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬を候補薬剤としています。

Step 4 : 考慮すべき患者背景

ステップ 4 は考慮すべき患者背景ですが、本アルゴリズムでは服薬継続率と費用が取り上げられています。糖尿病は慢性の疾患であり、その治療には継続性が求められます。

糖尿病薬には 1 日 1 回の服用のものが多くありますが、1 日 3 回食事の直前に服用するもの、1 日 2～3 回服用するもの、週 1 回の製剤もあります。

我が国は、高齢化が進んでおり、服薬回数をなるべく減らし、一包化や合剤の使用を含めた服薬管理が重要だと考えられています。

各糖尿病治療薬の薬価はまちまちであり、高価な薬剤を選択することは糖尿病を持つ人の大きな負担となるため、配慮が必要です。経済的な負担の軽減のためには、ジェネリック医薬品の使用、ビッグアナイド薬等の薬価の安い薬剤への変更、複数の薬剤を併用している場合は、配合薬への切り替えを検討することで、負担軽減が図れる可能性があります。

以上のように、服薬継続率と薬価も含めて、医療者と相談の上で糖尿病を持つ人、一人一人に合った薬剤を選択することが肝要です。

治療の見直しについて

最後に治療の見直しについてです。

このアルゴリズムにおいては、治療開始後およそ 3 ヶ月ごとの治療法の再評価と修正を検討することとされています。実際には、食事療法、運動療法や生活習慣を見直すとともに、ステップ 1 に立ち返って薬剤の追加等を検討します。

本日は、日本人 2 型糖尿病の特徴、我が国の 2 型糖尿病患者の治療の実態、そして 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムについて概説しました。

本アルゴリズムが活用され、糖尿病の診療の質が向上することを期待し、本日のお話を終了させていただきます。