

放送 毎週木曜日 21:30~21:45

ラジオNIKKEI

# 虎ノ門医学セミナー

～より良い地域連携医療をめざして～

企画・制作：虎の門病院・医師と団塊シニアの会  
提供：総合メディカル株式会社



よい医療は、よい経営から

総合メディカル株式会社

2016年6月23日放送

## 「新しい糖尿病治療薬の使い方」

虎の門病院 内分泌代謝科 部長 森 保道

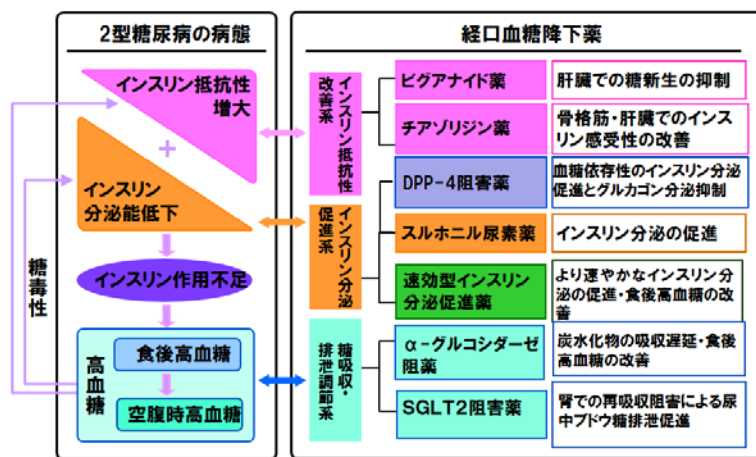
糖尿病の90%以上を占める2型糖尿病は、インスリン作用の障害とインスリン分泌不全の2つの病態によって血糖調節機構が破たんし、慢性の高血糖を呈する疾患です。インスリン抵抗性は肥満や内臓脂肪の蓄積および遺伝体質がその要因であり、適切な体重となるような食事療法および運動療法が病態の改善に有効であります。一方、インスリン分泌不全には遺伝的要因に加えて、高血糖による膵β細胞障害があり、「糖毒性」とよばれるように高血糖そのものが膵β細胞でのインスリンの合成や分泌を障害することが知られています。したがって、2型糖尿病の治療には、適切な生活習慣を指導するとともに、病態に適した薬剤を選択し、糖尿病発症の早期から良好な血糖コントロールを維持していくことが薦められます。

糖尿病治療薬には飲み薬である経口血糖降下薬と、注射薬であるインスリン薬およびGLP-1受容体作動薬があります。本日は経口血糖降下薬のお話しを中心に、新しい治療薬の使い方をご紹介します。

経口血糖降下薬に関しては、我が国において長い間、スルホニル尿素薬、略してSU薬が主に使用されてきました。SU薬は膵臓からのインスリン分泌を強力に刺激し、優れた血糖改善効果を持ちます。英国で行われたUKPDSという大規模臨床試験においてもその長期有効性が実証されています。しかしながら、SU薬は低血糖を生じやすい、体重増加が多い、長期間の使用で徐々に効果が低下してくる二次無効がみられる点などから、近年使用が減少しております。先のUKPDSを含めた欧米の大規模臨床試験などから、メトホルミンを主体としたビグアナイド薬について、血糖降下作用のほかにも心筋梗塞な

どの大血管合併症予防効果があることが示されており、欧米のガイドラインでは2型糖尿病の第一選択薬としてメトホルミンが挙げられるようになってきています。このため我が国においても近年メトホルミンの有用性が見直され、メトホルミンを使用されている患者さんが大変増加しております。

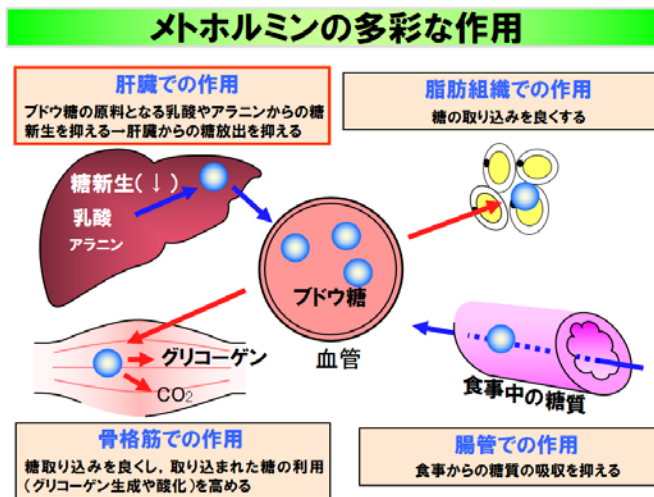
### 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド2014-2015 (文光堂,2014)より作成

メトホルミンには主に肝臓でのインスリン抵抗性の改善作用があります。単独使用では低血糖のリスクが非常に低く、また体重を増やさない点がSU薬よりも優れております。メトホルミンの副作用はほとんどが消化器症状(食欲不振、嘔吐、下痢、味覚異常など)です。ただしメトホルミンは腎臓排泄性の薬剤であり、高齢者や腎機能低下の症例、心臓や肺の機能が低下した症例では血中濃度が高まり乳酸アシドーシスという重い副作用を生じるリスクがあります。

これらの症例には使用を避けることが重要です。また日頃使用している患者さんにおいても発熱・下痢がみられる場合や、ヨード造影剤使用前後は一時的に中止するように指導しています。メトホルミンはいわば、古くて新しい経口薬といえるでしょう。



Diabetes Care 15: 755, 1992 Drugs 49: 721, 1995

これからお話しします経口薬は実際に新しい薬剤です。

消化管由来のインクレチン (GLP-1 や GIP) の働きを高め血糖改善作用のある DPP4 阻害薬が導入され、低血糖や体重増加の少ない薬剤として普及が進んでおります。また、全く新しい機序の薬剤として、腎臓でのブドウ糖再吸収を抑制し、尿糖排泄を促進して血糖降下作用を持つ SGLT2 阻害薬が開発され臨床現場での導入が始まっています。

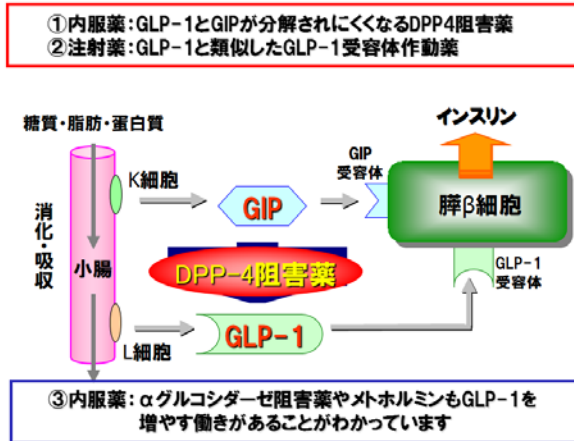
DPP-4 阻害薬について御紹介していきます。

食後に小腸から分泌される GLP-1 (グルカゴン様ペプチド 1) と GIP (ガストリックインヒビトリーポリペプチド) はインクレチンとよばれ、食後の膵β細胞からの速やかなインスリン分泌を促す働きがあります。DPP-4 阻害薬はインクレチンを分解するジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) を阻害し、主に GLP-1 によるインスリン分泌促進作用を高める薬剤です。血

糖値が高いときに限ってインスリン分泌を促進するため低血糖を生じにくいことと、血糖を上昇させるグルカゴンの過剰な分泌が抑えられる利点が知られています。したがって空腹時血糖値と食後血糖値のいずれも改善する作用がある。

DPP4 阻害薬は、シタグリプチンであるジャヌビアやグラクティブが 2009 年に発売されたことを皮切りに、つぎつぎと発売され、現在毎日服用するタイプの DPP4 阻害薬は 7 種類が発売されており、また我が国の経口糖尿病薬で最も使用頻度の高い薬になっています。DPP4 阻害薬は単独で使用した際の低血糖が非常に少ないこと、体重が増えにくいこと、また腎機能の低下した症例にも使用できる薬剤、肝機能が低下した症例にも使用できる薬剤があります。いずれの DPP4 阻害薬にも共通した問題として、SU 薬との併用の際に重い低血糖症を生じることがある点です。日本糖尿病学会から注意喚起していますように、SU 薬との併用に際しては、SU 薬を適切な用量まで減量するなどの注意が必要となります。

### インクレチンを活用した糖尿病薬



### 本邦で承認されているDPP-4阻害薬

種類	一般名	商品名	血中半減期(時間)	作用時間	1錠中の含有量(mg)	一日の使用量(mg)
DPP4阻害薬	シタグリプチン	グラクティブ ジャヌビア	12	24	25 50 100	25~100
	ビルダグリプチン	エクア	2	12-24	50	50~100
	アログリプチン	ネシーナ	17.1	24	6.25 12.5 25	6.25~25
	リナグリプチン	トラゼンタ	11.4	24	5	5
	テネリグリプチン	テネリア		24	20	20~40
	アナグリプチン	スイニー			100	200~400
	サキサグリプチン	オングリザ			2.5 5	2.5~5
	トラグリプチン	ザファテック		週1回 製剤	50 100	100
	オマリグリプチン	マリゼブ		週1回 製剤	12.5 25	25

この DPP4 阻害薬に、週 1 回のタイプが新たに加わりました。2015 年にトレラグリプチンであるザファテック錠、そしてオマリグリプチンであるマリゼブがいずれも発売開始となりました。週 1 回の服用にもかかわらず一日 1 回から 2 回服用する従来の DPP4 阻害薬と比較して同等の血糖改善効果を持っています。さまざまな用途が想定されますが、服用管理の困難な高齢者糖尿病の患者さんには大変朗報であると考えています。忙しい働き盛りの会社員の方にもわずかな手間で糖尿病を改善する新薬として期待が寄せられています。

DPP4 阻害薬はメトホルミンと併用した場合には、よりよい血糖改善効果があり、体重増加が少なく、低血糖も生じにくい組み合わせです。2015 年にビルダグリプチンとメトホルミンの合剤であるエクメット配合錠が発売されました。このような合剤は、患者さんの服薬アドヒアランスを向上することが期待されています。ただし、メトホルミンの使用上の注意がそのまま当てはまりますので、禁忌の症例や一時中止の対応をよくご確認ください。

メトホルミンのほかにも DPP4 阻害薬で治療されている患者さんの血糖管理をより強化する方法があります。先のナテグリニド、ミチグリニドなどの速効型インスリン分泌促進薬（いわゆるグリニド薬）は、膵臓β細胞の SU 受容体にすばやく、かつ短時間作用する速効型インスリン分泌促進薬です。SU 薬と比較して作用が緩やかで作用時間も短いため、DPP4 阻害薬との併用においては、SU 薬と比べて低血糖や体重増加がより生じにくく、有効な血糖低下作用が認められることがわかってきました。

肥満や高インスリン血症を認める糖尿病患者さんでは、DPP4 阻害薬とメトホルミンにα-グルコシダーゼ阻害薬を加える方法があります。α-グルコシダーゼは、ショ糖など二糖類の水解を阻害する酵素群である。この酵素を阻害することにより、腸管から糖質の吸収を遅くし、食後の急激な血糖の上昇を抑制し食後の高インスリン血症を緩和する作用がある。

肥満や高インスリン血症を認める 2 型糖尿病患者さんに、新しい治療選択肢が出てきました。それが SGLT2 阻害薬です。腎臓の近位尿細管にあるブドウ糖輸送蛋白である SGLT2 の働きを抑え、糸球体で濾過された原尿に含まれるブドウ糖の大半を尿糖として排泄する薬剤です。一部の海外では 2012 年頃から使用されていましたが、2014 年に日本で最初の SGLT 阻害薬であるイブラグリフロジン スーグラ錠が発売され、それ以降、我が国では 6 剤の SGLT2 阻害薬が順次導入されています。SGLT2 阻害薬は血糖値の低下作用に加えて、血圧低下作用、体重減少効果を持っています。長期の有効性に関する重要な報告が 2015 年に発表されました。エンパグリフロジンという SGLT2 阻害薬を使用

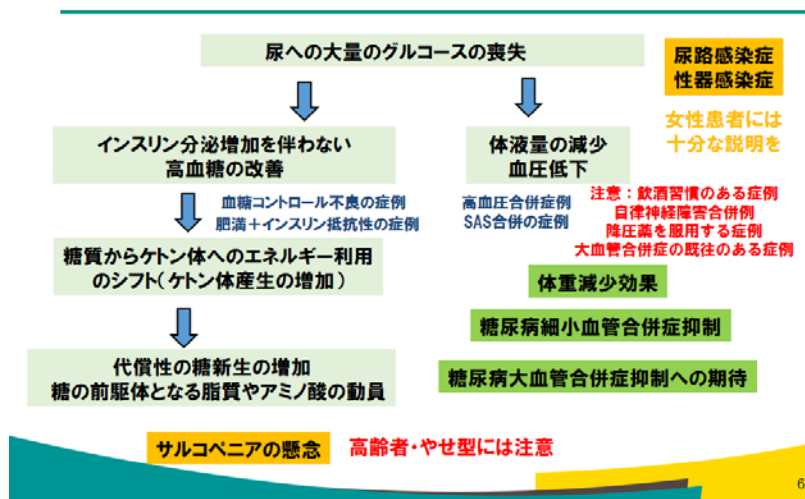


したハイリスクの2型糖尿病において、プラセボと比較して心不全などの心血管イベントの減少と死亡率低下が報告されました。このほかにもダパグリフロジンやカナグリフロジンでも現在臨床研究が進められており、その成果が待たれるところです。SGLT2阻害薬を安全に使用する

うえでいくつかの注意点が 있습니다。多量の尿糖に伴う浸透圧利尿のために脱水症や起立性低血圧の恐れがあります。使用中の患者さんにはこまめに水分補給をおこなうよう指導してください。また尿路感染症や性器感染症の発生が高まるリスクもあり、自覚症状が出

た際には医療機関の受診を促してください。尿糖が多量に排泄されるため、低栄養になるリスクがあります。高齢者の患者さんにはサルコペニアを促進する懸念もありますので、栄養状態や筋量などの状態を鑑みて慎重に使用することが重要です。

### SGLT2阻害薬 potentialに適した症例・要注意症例



本日御紹介した経口薬のほかにも、1週間に1回の注射でよいGLP-1受容体作動薬、それから新しい持効型インスリンなどの糖尿病新薬が登場しています。

その紹介はまたの機会とさせていただきますが、いずれも患者さんの病態やライフスタイルを十分に考慮して、より適した薬剤を選択いただくことが糖尿病治療を長く安全に続けていただく秘訣となります。具体的な患者さんのご相談については、当院の医療連携部や内科外来を通じてご紹介いただきますようお願いいたします。

### 新しい糖尿病治療薬

#### 経口血糖降下薬

DPP4阻害薬 週1回製剤

DPP4阻害薬とメトホルミンの配合剤

SGLT2阻害薬

#### 注射製剤

GLP-1受容体作動薬 週1回製剤

インスリングルラルギン 300単位/ml 製剤  
インスリングルラルギン バイオシミラー