

# 大血管症抑制を見据えた 糖尿病治療の実態

## —日本人の2型糖尿病に適した治療とは—

近年、海外で行われた大規模臨床試験の結果、2型糖尿病患者における早期からの厳格な血糖コントロールが細小血管症だけでなく、大血管症の抑制にも寄与することが示された。また、冠動脈疾患患者においては糖尿病をはじめ、耐糖能異常(IGT)の合併症例が少なからず認められることから、循環器専門医が大血管症の抑制を見据えた適切な血糖コントロールに臨むことに対する期待はきわめて大きい。本座談会では、手稲溪仁会病院総合内科部長の浦信行氏のご司会のもと、東京医科大学内科学第三講座主任教授の小田原雅人氏をコメンテーターに迎え、循環器診療を専門とする5氏とともに、日本人の2型糖尿病の病態に即した糖尿病治療の在り方について討議していただいた。



司会 手稲溪仁会病院  
総合内科 部長  
浦 信行氏



コメンテーター 東京医科大学  
内科学第三講座 主任教授  
小田原 雅人氏



出席者 (発言順) 社会医療法人社団カレスサッポロ  
北沢記念クリニック 所長  
佐久間 一郎氏



出席者 (発言順) 北海道大学病院  
循環器内科  
古本 智夫氏



NTT東日本札幌病院  
循環器内科 医長  
宮本 憲行氏



社会福祉法人北海道社会事業協会  
小樽病院 副院長  
柿木 滋夫氏



医療法人社団  
美田内科循環器科クリニック 院長  
美田 晃章氏

### 循環器疾患患者の多数に 糖尿病を合併

浦 糖尿病患者は増加の一途をたどっていますが、北海道は糖尿病専門医が充足しているとは言えず、循環器医が冠危険因子管理の観点から高血圧や脂質異常症などとともに糖尿病を診察することが多いのが実情です。そこで、本日は小田原先生に最新のエビデンスをご提示いただきながら、私たち循環器専門医がどのような戦略のもと、糖尿病治療に臨むべきかを探っていきます。

初めに、札幌医科大学第二内科が1965~2002年度の間、冠動脈疾患で初回入院した1,781例を対象に冠危険因子の頻度を経年的に調査した結果によると、近年では糖尿病、IGTを合併している症例は約6割に及び、過去30年間でほぼ倍増していることがわかりました。先生方が診察されている患者さんにも、糖尿病の合併率は高い傾向にあるのでしょうか。

佐久間 当院では、心筋梗塞患者の全例に経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を施行していますが、糖尿病、境界型、正常がそれぞれ3分の1ずつを占め、特に高インスリン血症を背景としたIGTの増加が顕著です。また、LDLコレステロール値の上昇が認められなくても心筋梗塞を発症するケースが増加しており、こうした症例にはメタボリックシンドローム(MetS)が高頻度に存在します。

古本 大学病院という性質上、当科の病棟は重症の心不全、不整脈の患者さんが多いですが、MetSに該当する患者さんは40%以上を占めています。外来レベルでは、特に

肥満傾向の高血圧患者さんには積極的にOGTTを施行しますが、かなりの確率でIGTが認められます。

浦 札幌市、小樽市の基幹病院の現状はいかがですか。

宮本 健診で高血圧や脂質異常を指摘された方々を診察すると、芋づる式に多くのリスクファクターが見つかることがあります。従来、糖尿病患者さんはやせ型の方が多い印象がありましたが、最近ではBMI 25以上の肥満例も目立ち、HbA<sub>1c</sub>が6%台を示す症例も少なくありません。

柿木 IGT、糖尿病を合併していて虚血性心疾患を発症する例は、比較的若年の患者さんに多い印象があります。高齢者の場合、動脈硬化が進み、その結果として発症するケースが多いと感じています。

美田 IGTの段階から虚血性心疾患の発症率が高まることから、循環器医の立場としては、食後血糖を重視し、糖尿病の早期発見に努めています。IGTが認められれば患者さんには食事・運動療法を指導し、薬物療法も含め、早期から治療介入しています。

### 早期からの血糖管理の意義が UKPDS80で明らかに

浦 循環器医が診察している患者さんには、糖尿病、IGTの合併例が多く、循環器科では糖尿病を比較的早期に見出しやすいとも言えそうです。そこで、大血管症の抑制を念頭に、早期からの血糖管理の意義を示すエビデンスについて、小田原先生からご紹介いただけますか。

小田原 新規に2型糖尿病を発症した患者を対象として、

血糖コントロールによる合併症の抑制効果について検討した大規模臨床試験にUKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study) 33があります。スルホニル尿素(SU)薬やインスリンで血糖コントロールを行う強化療法群と、食事療法のみで管理した従来治療群に分けて検討した結果、当初HbA<sub>1c</sub>の差は0.9%にすぎず、心筋梗塞は16%のリスク低下を示したもののP値は0.052と、わずかに有意差のある結果には至りませんでした。

しかしながら、UKPDS終了後、従来治療群においても強化療法群と同様の治療を行い、10年間にわたって追跡調査したUKPDS80の結果、細小血管症で確認された有意差は10年後も維持されただけでなく、心筋梗塞や死亡においても有意差が認められました(表)。つまり、早期からの血糖管理により、以後10年にわたって細小血管症および大血管症が抑制されることが明らかとなり、この効果はLegacy Effect(遺産効果)と呼ばれています。

**浦** 日本糖尿病学会の「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン(改訂第2版)」では、経口糖尿病薬の選択基準について、特に優先順位は示されていません。治療を行う際、どの薬剤をどのような順序で使用するかを考えるうえで、欧米における現状をご報告いただけますか。

**小田原** 米国糖尿病学会(ADA)と欧州糖尿病学会(EASD)が2006年に発表したコンセンサスアルゴリズムでは、生活習慣改善+メトホルミンで治療介入したうえでHbA<sub>1c</sub>が7%以下に低下しない場合、SU薬、基礎インスリン、チアゾリジン薬を追加することを推奨していました。しかし、2008年の改訂では、生活習慣改善+メトホルミンの

次のステップにSU薬もしくは基礎インスリンの2剤を追加し、「十分に検証された中心的治療法」と位置付けています。また、一部のチアゾリジン薬やグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)アゴニストは「十分に検証されていない治療法」としています(図1)。

このアルゴリズムでメトホルミンが第一選択とされた背景には、欧米人の2型糖尿病の大半を肥満型が占めていることが挙げられます。一方、高度肥満が少なく、インスリン分泌能も低い日本人にはSU薬が奏効する症例が多いと考えられ、実際、国際糖尿病連合(IDF)はアジア人で非肥満型の患者に対し、SU薬の使用を推奨しています。

## 日本人の2型糖尿病は インスリン分泌不全が主体

**浦** 私たち循環器専門医が危惧することの1つとして、最近では日本人でもインスリン抵抗性を主体とした肥満型の2型糖尿病患者が増加しているのではないのでしょうか。

**小田原** 日本でも肥満者が増えてきたのは確かですが、日本人の2型糖尿病患者の平均BMI(kg/m<sup>2</sup>)は23.1であり、一般人口平均値の22.7に比べてもわずかに高いだけです。対して、英国人の2型糖尿病患者の平均BMIは29.4、米国人においては32.3と報じられています(曾根博仁ほか: 内科2006; 97: 16-21)。一方、日本人と欧米人の2型糖尿病患者の心血管イベント発症の相対リスクは、肥満度に大きな差があるにもかかわらず、糖尿病のない方に比べいずれも3倍程度高くなっていると報告されています。HbA<sub>1c</sub>が低い

**表** 早期血糖コントロールによる Legacy Effect

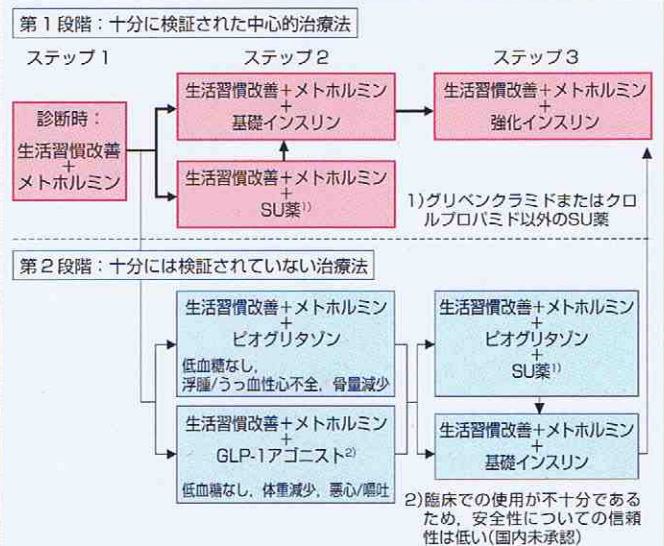
エンドポイント		1997	2007
糖尿病に関連するあらゆるエンドポイント	RRR:	12%	9%
	P:	0.029	0.04
細小血管症	RRR:	25%	24%
	P:	0.0099	0.001
心筋梗塞	RRR:	16%	15%
	P:	0.052	0.01
原因を問わないすべての死亡	RRR:	6%	13%
	P:	0.44	0.007

RRR: Relative Risk Reduction, P: Log Rank検定

対象: 新規2型糖尿病発症患者5,102例のうち、追跡可能だった3,277例(SU薬もしくはインスリンによる強化療法群2,118例、食事療法による従来療法群880例、メトホルミンによる強化療法群2,799例)  
方法: UKPDS本試験終了後、5年はUKPDSの登録医療機関において観察し、6~10年は質問票をもとに観察した。

(Holman RR, et al. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589より作表)  
(UKPDS Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853より作表)

**図1** ADA/EASDによる2型糖尿病治療アルゴリズム(2008年)



来院ごとに生活習慣改善を強化し、HbA<sub>1c</sub><7%となるまでは3か月間隔でHbA<sub>1c</sub>を確認し、その後は少なくとも6か月に1回確認する。HbA<sub>1c</sub>≥7%となった場合は介入法を変更しなければならない。

(Nathan DM, et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203)

ほど心血管イベントの発症率が低いことが明らかになっていますので、安全かつ確実に血糖を低下させることが重要です。その意味では、非肥満型でインスリン分泌不全を主体とする日本人の2型糖尿病には、SU薬を第一選択とすべき症例が多いと考えています。

**浦** SU薬は血糖降下作用が強いというメリットがある一方、低血糖や2次無効の懸念から使用をちゅうちょされる先生方もいるようですが、その点についてはいかがですか。

**小田原** 富山大学で実施されたGEST Studyでは、第3世代SU薬のグリメピリド(アマリール®)を少量より投与開始し、4か月間観察したところ、HbA<sub>1c</sub>は7.2%から6.5%未満に改善したうえ、この間、重篤な低血糖および低血糖様症状は認められなかったと報告されております〔浦風雅春ほか: 糖尿病 2007; 50(12): 835-841〕。また、グリメピリドは6 mg/日まで増量でき、かつ6 mg/日まで作用が増強すると報告されており、幅広い用量調節が可能なこともメリットです〔五十嵐幹二ほか: Prog Med 2006; 26(9): 2257-2262〕。なお、グリメピリドの低血糖の発現率は1.3%と、他のビッグアナイド薬や $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)とほとんど変わらないとも報告されています(林誠ほか: 糖尿病 2006; 49: 743-747)。

また、SU薬は膵 $\beta$ 細胞を疲弊させて2次無効を来すのではないかと危惧する先生方もおられますが、UKPDSではSU薬以外の治療法でも膵 $\beta$ 細胞機能の経年的な低下が見られており、特にSU薬のみが2次無効を来すというエビデンスはありません(図2)。

**浦** SU薬は、血清インスリン濃度を上昇させて大血管症

のリスクを上げると危惧される先生もおられるようですが、いかがでしょう。

**小田原** 日本人は欧米人に比べ、血漿インスリン値は多くの場合低いことから、SU薬によって著しく高インスリン血症が助長される可能性は少ないと考えられます。また、膵内分泌腫瘍であるinsulinomaのように極端な高インスリン血症を来す症例であっても動脈硬化が進展することはあまりないことから、高インスリン血症よりむしろインスリン抵抗性が大血管症の主要な要因ではないの难道うかと推察されています。グリメピリドは従来のSU薬に比べ、マイルドなインスリン分泌作用とインスリン抵抗性改善作用を併せ持つことが知られており、大血管症の予防に寄与することが期待されます。

### グリメピリド少量投与に有用性 薬剤費負担の軽減にも寄与

**浦** 美田先生は食後血糖を重視して、糖尿病やIGTの早期発見と治療に努めておられるということでしたが、SU薬をどのように位置付けておられますか。

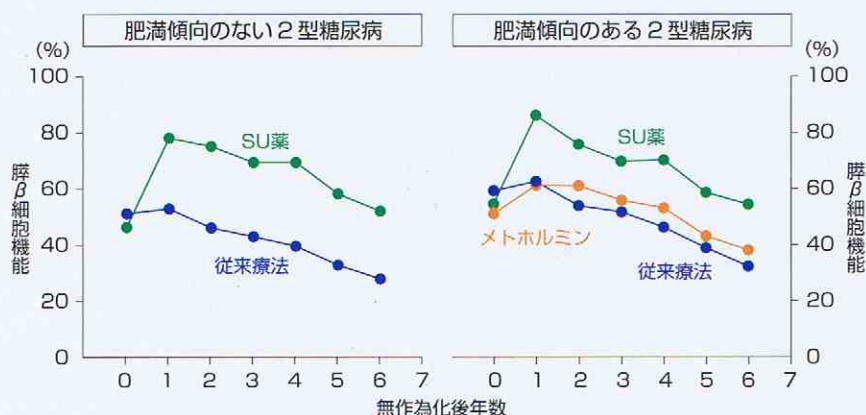
**美田** 私が医師になったころは第2世代のSU薬が中心でしたが、グリメピリドが上市された際には全く異なるイメージを持ちました。まず、低血糖が少ないという印象があり、なおかつ体重増加も少ないことから、使いやすいSU薬だと実感しました。

**浦** 実際、先生方は臨床現場でどのような薬剤を選択し、どのような点に注意を払われていますか。

**柿木** 私は、 $\alpha$ -GIやSU薬を使用することが多いと思います。特に、食後高血糖を示す症例にはおもに $\alpha$ -GIを選択しています。ただし、循環器領域では $\beta$ 遮断薬を用いる症例も多く、低血糖の際に交感神経活性が低下して症状が出にくいケースもあることから、このような症例へのSU薬の使用は注意するようにしています。

**宮本** 私はまず、ADA/EASDのコンセンサスアルゴリズムに準じ、少量のメトホルミンから開始し、空腹時インスリンと血糖値、HOMA-IR値を測定します。そのうえで、インスリン抵抗性が強いようであればメトホルミンを増量し、インスリン分泌能が低いようであれば、少量のSU薬を加えます。低血糖を来すとコンプライアンスが低下するので、少量のグリメピリドなどを処方し、低血糖や体

図2 各治療群における膵 $\beta$ 細胞機能の推移(UKPDS)



対象: 新たに2型糖尿病と診断された5,102人

方法: 2型糖尿病患者を従来療法と強化療法(SU薬あるいはインスリン)とに、肥満患者には従来療法と強化療法(メトホルミン)を用いた治療に分け、6年間追跡できた2,538人の治療有効性と糖尿病合併症の頻度について検討(Randomized controlled study)

膵 $\beta$ 細胞機能はHOMAにより評価

期間: 6年

(UKPDS 16. Diabetes 1995; 44, 1249-1258)

重増加に注意しながら、場合によっては $\alpha$ -GIを加えるなどして、段階的にSU薬を増量しています。

**古本** 私はSU薬だけに低血糖のリスクがあるとは感じておらず、目標値達成までに要するスピードが重要で、コントロールを急いだり、短期間で行った場合にも起こると考えております。高血圧治療に例えると、われわれ循環器内科医にはイメージしやすいのですが、低血圧症状の訴えも血圧を急激に下げる治療を行った場合に認められることがあります。血糖コントロールにおいても低血糖が比較的少ないグリメピリドを少量から使用する方法は理にかなっていると考えます。

**佐久間** 最近の受診患者さんに認められる問題点の1つに、循環器疾患を持つ患者さんの多くが高齢化し、認知症の合併症例が増加傾向にあるという現状があります。つまり、患者さんご自身で服薬管理ができない場合、SU薬

を過量に服用して重篤な低血糖を起こすことがないように配慮する必要はあると思います。

**浦** 循環器疾患の患者さんに経口糖尿病薬を処方する際、もう1つ考慮すべき問題として、薬剤費負担も挙げられると思います。既に高血圧や脂質異常症の薬剤を服用している患者さんにとって、経口糖尿病薬が加わると薬剤費負担は加重となります。その意味で、グリメピリドは安価で、薬剤費負担の軽減にも寄与するものだと考えられます。

本日、循環器専門医の先生方のご討議を通じ、大血管症抑制には、早期からの血糖管理が重要であり、合併症リスクの軽減と臓機能保護の両面から高血糖を是正する必要がありますこと、さらには日本人2型糖尿病患者の多くはやせ型のインスリン分泌不全であり、グリメピリドを少量から投与することが有用であると確認できました。本日は有意義なご討議をありがとうございました。

## スルホニルウレア系経口血糖降下剤

劇薬 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Amaryl®

**アマリール**® 1mg錠  
3mg錠

グリメピリド製剤 ●薬価基準収載

### 【警告】

重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重症ケトアシシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病(若年型糖尿病、ブリティッシュ型糖尿病等)の患者[インスリンの適用である。]
2. 重篤な肝又は腎機能障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。]
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリンの適用である。]
4. 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
6. 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

### 効能又は効果

インスリン非依存型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限り。)

### 用法及び用量

通常、成人にはグリメピリドとして1mgより開始し、1日1~2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1~4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。

### 使用上の注意(抜粋)

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝又は腎機能障害のある患者
- (2) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
  - 1) 肝又は腎機能障害
  - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

- 3) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 4) 激しい筋肉運動
- 5) 過度のアルコール摂取者
- 6) 高齢者[「5. 高齢者への投与」の項参照]
- 7) 「3. 相互作用」の(1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (2) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (3) 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (5) 重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する際には注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。

### 3. 相互作用

#### 併用注意(併用に注意すること)

- (1) 血糖降下作用を増強する薬剤  
インスリン製剤(ヒトインスリン 等)、ビッグアニド系薬剤(メトホルミン塩酸塩、プロホルミン塩酸塩)、インスリン抵抗性改善剤(ビオグリタゾン、トログリタゾン)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース 等)、プロベネシド、クマリン系薬剤(ワルファリンカリウム)、ピラゾロン系薬剤(ケトフェニルブタゾン)、サルチル酸剤(アスピリン、サザリール 等)、プロピオン酸系消炎剤(ナプロキセン、ロキソプロフェナトリウム水和物 等)、アリール酢酸系消炎剤(アン

フェナクナトリウム水和物、ナフメト 等)、オキシカム系消炎剤(テノキシカム)、 $\beta$ -遮断剤(プロプラノロール、アテノロール、ビンドロロール 等)、モノアミン酸化酵素阻害剤、クラリスロマイシン、サルファ剤(スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾール、スルファミン、スルファミンモノトキシ水和物 等)、クロラムフェニコール、テトラサイクリン系抗生物質(テトラサイクリン塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩 等)、シフロキサシン、レボフロキサシン水和物、フィブラート系薬剤(クロフィブラート、ベザフィブラート 等)、グアナジド、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール、フルコナゾール 等)

#### (2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

アドレナリン、副腎皮質ホルモン(コルチゾン酢酸エステル、ヒドロコルチゾン 等)、甲状腺ホルモン(レボチロキシンナトリウム水和物、乾燥甲状腺 等)、卵胞ホルモン(エストラジオール安息香酸エステル、エストロール 等)、利尿剤(トリクロルメチアジド、フロセミド 等)、ピラジナミド、イソニアジド、リアンピジン、ニコチン酸、フェノチアジン系薬剤(クロルプロマジン、フルフェナジン 等)、フェニトイン、プレレリン酢酸塩

### 4. 副作用

#### (1) 重大な副作用

- 1) 低血糖…低血糖(初期症状: 脱力感、高度の空腹感、発汗等)があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、本剤の投与により低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭暈、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数回間は再発することがある。
- 2) 溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球減少…溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸…AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) 重大な副作用(類薬)

再生不良性貧血…再生不良性貧血があらわれることなどが他のスルホニルウレア系薬剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2009年8月改訂(第13版)

★その他の「使用上の注意」等詳細は現品添付文書をご参照ください。★資料は当社医薬情報担当者にご請求ください。

e-MR

<http://e-mr.sanofi-aventis.co.jp/>

2009年12月作成

製造販売: サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

sanofi aventis

Because health matters