

2 新しい経口血糖降下薬の使い方

羽入 修

新潟大学医歯学総合病院・第一内科(内分泌代謝)

Characteristics of Newly Introduced Anti - diabetic Agents

Osamu HANYU, MD, PhD

*Division of Endocrinology and Metabolism, First Department of Internal Medicine,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

要 旨

糖尿病患者の合併症を抑制するために、生活習慣の改善で効果不十分な場合は薬物療法が必要となる。しかし日本における従来の糖尿病薬物療法には、長期間に渡り安全に良好な血糖を維持できない、優先して用いるべき薬剤を明示した具体的なガイドラインが存在しない等の問題があった。近年、新たに用いられ始めているインクレチン関連薬とメトホルミンは、これらの問題点を解決する糸口となりうる可能性がある。

インクレチン関連薬としてはDPP4阻害薬とGLP-1誘導体があるが、これらの利点として単独では低血糖を来さない、DPP4阻害薬は体重を増加させず、GLP-1誘導体についてはむしろ体重抑制作用がある、膵β細胞の機能保持や分化増殖作用、グルカゴン抑制効果等、従来薬にはない効果が期待されている一方、注意点として、SU薬との併用では重篤な低血糖を来しうること、インスリン依存症例では無効であるばかりでなく無理な切り替えによりケトアシドーシスによる死亡のリスクがあること、また長期安全性や合併症抑制のエビデンスが無い事やコスト等が課題となる。

一方メトホルミンは、従来懸念された乳酸アシドーシスは実際は稀で、心血管イベント抑制効果や、単独で低血糖が希、体重増加が無い、糖尿治療薬の中で最もコストが安い、二次無効が少ない等のメリットから、昨今の欧米では第一選択薬と位置づけられているが、未だ日本では十分に用いられていない。最近日本においても高用量まで許可されたメトホルミンが発売開始となり、高齢者や腎機能障害、肝機能障害例においても投与制限が若干緩和された。特に腎機能に応じた最大投与量まで十分量投与することにより、安全に上記メリットが期待できる。

糖尿病治療薬には、安全で、長期間、経済的、簡便に、良好な血糖を維持できることに加え、血管合併症や生命予後を改善した確かなエビデンスが求められる。メトホルミンは上記要件を満たし、日本においても第一選択薬とすべきである。インクレチン関連薬は、将来はメトホルミンと共に糖尿病治療の中核となる可能性があるが、そのためには長期安全性、コスト、合併症抑制のエビデンスが担保される必要がある。

キーワード：糖尿病治療薬、インクレチン、DPP4阻害薬、GLP-1誘導体、ビッグアナイド薬、メトホルミン

Reprint requests to: Osamu HANYU
Division of Endocrinology and Metabolism
First Department of Internal Medicine
Niigata University Medical and Dental Hospital
1-754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院・第一内科(内分泌代謝)
羽入 修

現在の糖尿病薬物療法の問題点

近年、日本においても糖尿病患者とその予備軍が著増しており、厳格な血糖管理により合併症を抑止していくことが急務となっている。生活習慣の改善を持ってしても良好な血糖コントロールが得られない場合は薬物療法を導入することになるが、現在の糖尿病薬物療法には幾つかの問題点が挙げられる。

第一には、長期間に渡り安全に良好な血糖を達成できる薬剤が存在しなかったことである。糖尿病患者の血糖を下げることにより合併症を抑制できることは、DCCT¹⁾、Kumamoto study²⁾、UKPDS³⁾等により示されているが、一方で2008年に発表されたACCORD studyでは、正常血糖を目指した厳格な血糖管理によりむしろ死亡率が増加したことが報じられ、糖尿病臨床現場に少なからず衝撃が走った⁴⁾。しかしその後の追加解析、及び同様に厳格な血糖管理の効果を検討したADVANCE studyでも、厳格治療群の死亡率増加には、重症低血糖や体重増加が関与していた可能性が示唆されている⁵⁾。UKPDSやADOPT studyでは、スルフォニル尿素（SU）薬やインスリンで厳格な血糖管理を行えば、重症低血糖や体重増加が避けられず⁶⁾、またチアゾリジン薬も体重が増加しやすいことが報告されている⁷⁾。また当初有効であった糖尿病薬が途中で効果が消失する現象である二次無効も問題となる。糖尿病でみられる膵β細胞の進行性の機能低下が二次無効の主因とされる。UKPDSやEDIC study等の結果から、糖尿病の血管合併症の抑制には少なくとも8年以上の長期間の血糖維持が必要であることが示されているが⁸⁾⁻¹⁰⁾、特にSU薬は、ADOPT studyにおいても5年後には3割以上が無効となることが示されている¹¹⁾。これらのことから、これまでのSU薬やインスリンを主体とした治療では、低血糖や体重増加は避けられず、また長期間良好な血糖を維持する事が困難であった。

第二の問題点として、日本においては、優先して用いるべき糖尿病治療薬を明示した具体的なガイドラインが存在しないことである。現在使用可

能な糖尿病治療薬には、経口薬としてビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、DPP4阻害薬、SU薬、グリニド系速効型インスリン分泌促進薬、αグルコシダーゼ阻害薬の6種があり、また注射薬として従来のインスリン製剤に加え、GLP-1受容体作動薬がある。これらのうち、まず第一選択薬としてどれを用い、効果不十分な場合にどれを追加するかは、主治医の判断に委ねられている¹²⁾。一方米国及び欧州糖尿病学会は共同で2型糖尿病の薬物療法のガイドラインを策定、公表している¹³⁾。それには第一選択薬がビッグアナイド薬であるメトホルミンとされ、効果不十分な場合はSU薬もしくは基礎インスリンを併用し、それでも効果不十分であれば、メトホルミンを継続したまま強化インスリン療法へ移行するとされている。チアゾリジン薬であるピオグリタゾンには、心不全や骨密度低下の懸念から検証不十分な薬剤として欄外に記載され、また日本で広く用いられるαグルコシダーゼ阻害薬やグリニド系速効型インスリン分泌促進薬、DPP4阻害薬はガイドラインには含まれない。このガイドラインは毎年改訂されており、今後変更される可能性があるが、少なくともその時点での中立的なエビデンスに基づき、優先すべき薬剤を明示している点で評価される。日本においてこのような具体的なガイドラインが無いことが、糖尿病臨床現場において少なからず混乱を招いていると考えられる。

近年、新たに用いられ始めている糖尿病治療薬として、それまでの作用機序と異なるインクレチン関連薬が出現し、また古典的な薬剤ながら長らく臨床現場で用いられていなかったメトホルミンが近年再評価されている。前述したような日本における糖尿病薬物療法の問題点を解決する手段となりうるのか、これらの薬剤の利点と欠点を概説した上で、今後の望まれる糖尿病薬物療法について検討する。

インクレチン関連薬の利点と注意点

インクレチンは食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵β細胞に作用しインスリン分泌を促進す

る因子で、これまで小腸上部K細胞から分泌されるGIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) と、小腸下部のL細胞から分泌されるGLP-1 (glucagon-like peptide-1) が同定されている。インクレチンの膵作用としては、血糖が高い場合のみインスリン分泌を促進する血糖依存性のインスリン分泌作用に加え、 β 細胞の機能保持と分化増殖作用、及び膵 α 細胞からのグルカゴン分泌抑制作用がある。一方膵外作用として、特にGLP-1は消化管運動を抑制することによる食後過血糖の抑制、中枢神経系を介する食欲抑制作用(抗肥満作用)、肝臓や骨格筋などでのブドウ糖取り込みやグリコゲン産生の促進等、多面的な抗糖尿病作用を有する。インクレチンは長らく糖尿病治療薬として期待されてきたが、血中に分泌された後 dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) によりわずか数分で分解されるため、臨床応用に至らなかった。

近年インクレチン関連薬として、DPP4阻害薬(経口薬)と、DPP4で分解されにくい構造に改変したGLP-1誘導体(注射薬)が開発され臨床応用された。日本においては、2009年12月のsitagliptin以降、これまでにvildagliptin, alogliptinの3剤のDPP4阻害薬が、また2010年6月のliraglutide、同年12月にはexenatideの2剤のGLP-1誘導体が臨床使用可能となっている。インクレチン関連薬の利点としては、単独では低血糖を来さないこと、DPP4阻害薬は体重を増加させず、GLP-1誘導体についてはむしろ体重抑制作用があること、膵 β 細胞の機能保持や分化増殖作用があるため二次無効が少ないことが期待され、特にインスリン分泌低下型の糖尿病が多い日本人に有効との報告が多い、従来薬で二次無効の症例にも上乘せ効果がある、主に食後血糖を優先的に改善する、グルカゴン抑制効果等、従来薬にはない効果が期待されている。

一方インクレチン関連薬の課題として、単独では低血糖が無いもののSU薬との併用では重篤な低血糖を来しうるため、特に要注意とされる高齢者(65才以上)、腎機能低下(Cr 1.0mg/dl以上)、SU薬の高用量内服、インクレチン関連薬追加後

早期の場合は、事前にSU薬を減量する(グリメピリドは2mg/日以下、グリベンクラミドは1.25mg/日以下、グリクラジドは40mg/日以下)、低血糖時の対応を患者に改めて確認する等の注意が必要である。またインスリン分泌が高度に低下している場合は無効であるばかりかケトアシドーシスに至り死亡した例が報告されており、インスリン治療からの安易な切り替えは危険である。患者のインスリン依存状態を確認した上で、慎重に切り替えの可否を判断する必要がある。インスリン依存状態の判断には、インスリン必要量が多い、尿ケトン体陽性、高血糖昏睡の既往、長期罹病期間、血糖が不安定、やせ型、体重減少、1型糖尿病自己抗体陽性、血中もしくは尿中C-peptideの高度低下等が参考になるが、非典型例も有り、総合的な判断が必要である。必要に応じ糖尿病専門医にコンサルトされることをお勧めしたい。この他にも、胃腸症状(GLP-1誘導体)、長期安全性、合併症抑制のエビデンスがない、高価であるなど、まだいくつかの課題があるのが現状であり、今後の長期使用成績の結果が待たれる。

メトホルミンの利点と注意点

ビグアナイド薬は、古典的な糖尿病治療であるが、その副作用とされる乳酸アシドーシスの懸念から、長らく臨床現場で用いられていなかった。しかし近年、欧米を中心としてビグアナイド薬であるメトホルミンが再評価され、前述の様に欧米の糖尿病治療ガイドラインでは第一選択薬となっている。しかし日本では高齢者では投与禁忌とされている等、未だ一般的に十分に用いられるに至っていない。

メトホルミンの利点として、まず第一に心血管イベントの抑制効果が挙げられる。UKPDS34においては、メトホルミン投与群は全糖尿病関連合併症、全死亡、脳卒中のリスクが、SU剤やインスリン治療群より有意に低かったと報告された。その機序として、インスリン抵抗性改善作用があるためSU剤やインスリン注射と異なり血中インスリン濃度が低下すること、PAI-1が減少し線溶系

が亢進すること、脂質プロファイルが改善すること (TG 低下, LDL-C 低下)¹⁴⁾, advanced glycation end product (AGE) の前駆体である methylglyoxal が抑制されること¹⁵⁾ 等が想定されている。その他にもメトホルミンの利点として、単独で低血糖が無い, 体重増加が無い¹⁶⁾, 糖尿治療薬の中で最もコストが安い, 二次無効が少ない (ADOPT), 日本では保健適応は無いものの境界型糖尿病への投与で糖尿病発症が抑制される¹⁷⁾ 等が知られ, メリットが多い。

一方ビグアナイド薬の欠点として, 乳酸アシドーシスのリスクが挙げられてきたが, メトホルミンはフェンホルミンに比べ乳酸アシドーシスのリスクは 10 - 20 倍少なく, メトホルミンによる乳酸アシドーシス死の頻度は 0.03/1,000 人年と極めて稀である¹⁸⁾。しかもその報告例の多くは乳酸アシドーシスの原因がメトホルミンであるとの確証は得られていない。最近のメタ解析ではメトホルミンと他の糖尿病治療薬では乳酸アシドーシスの頻度に差が無い事が確認されている¹⁹⁾。欧米ではメトホルミンの投与禁忌として, 重症腎不全, 重症心不全, メトホルミン過敏症, 急性, 慢性の代謝性アシドーシス, 肝機能障害を, また慎重投与として, 80 歳以上の高齢者, 急性心筋梗塞, 外科手術, アルコール多飲, 造影剤使用例を挙げている²⁰⁾。特に腎不全については, メトホルミンが腎排泄であることから, eGFR に基づき減量することが提唱されている (eGFR が 60 以上では最大量まで可, 40 - 60 では 1,700mg/日まで, 30 - 40 では 850mg/日まで, 30 未満では投与禁止)。この他にメトホルミンの問題点としては, 日本で許可される投与最大量が従来 750mg/日と少なかったため, 欧米で確認されているような効果が得られないとの懸念があったが, 2010 年 5 月から日本においても 1 日最高投与量 2,250mg まで許可されたメトホルミンが発売され, また従来メトホルミンが投与禁忌とされていた高齢者が慎重投与扱いとなり, また禁忌となる腎機能障害の程度が, 軽度以上から中等度以上へ, また禁忌となる肝機能障害も軽度から重度となり, 若干の投与制限の緩和が認められた。この他にも投与開始初期に,

下痢, 食欲不振, 嘔気等の消化器症状が出現することがあるが, 少量から漸増することにより症状は軽減される。以上より, メトホルミンは投与対象に注意すれば, 重篤な副作用もなく, 比較的安安全でメリットの多い糖尿病治療薬と考えられる。

結 語

糖尿病治療薬には, 安全で, 長期間, 経済的, 簡便に, 良好な血糖を維持でき, しかも血管合併症や生命予後を改善した確かなエビデンスが求められる。現在用いられる糖尿病治療薬の中では, メトホルミンのみが上記要件を満たす薬剤と考えられ, 日本においても第一選択薬とすべきである。インクレチン関連薬は血糖依存性のインスリン分泌作用のみならず, 抗肥満作用や膵β細胞機能の温存, 改善作用が期待され, 将来はメトホルミンと共に糖尿病治療薬の中心となる可能性があるが, そのためには長期安全性, コスト, 合併症抑制のエビデンスが担保される必要がある。

文 献

- 1) The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 45: 1289 - 1298, 1996.
- 2) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y and Wake N: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 Suppl 2: B21 - 29, 2000.
- 3) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC and Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405 - 412, 2000.
- 4) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG and Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.

- N Engl J Med 358: 2545 - 2559, 2008.
- 5) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M and Heller S: Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 363: 1410 - 1418, 2010.
 - 6) Effect of intensive blood - glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 352: 854 - 865, 1998.
 - 7) Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP and Viberti G: Rosiglitazone - associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care 31: 845 - 851, 2008.
 - 8) Durso SC: Using clinical guidelines designed for older adults with diabetes mellitus and complex health status. JAMA 295: 1935 - 1940, 2006.
 - 9) Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 287: 2563 - 2569, 2002.
 - 10) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR and Neil HA: 10 - year follow - up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359: 1577 - 1589, 2008.
 - 11) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B and Viberti G: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 355: 2427 - 2443, 2006.
 - 12) 糖尿病治療ガイド 2010, 日本糖尿病学会, 文光堂.
 - 13) Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R and Zinman B: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 32: 193 - 203, 2009.
 - 14) Johansen K: Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta - analysis. Diabetes Care 22: 33 - 37, 1999.
 - 15) Beisswenger PJ, Howell SK, Touchette AD, Lal S and Szwegold BS: Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. Diabetes 48: 198 - 202, 1999.
 - 16) DeFronzo RA and Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non - insulin - dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 333: 541 - 549, 1995.
 - 17) Knowler WC, Barrett - Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA and Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 346: 393 - 403, 2002.
 - 18) Wiholm BE and Myrhed M: Metformin - associated lactic acidosis in Sweden 1977 - 1991. Eur J Clin Pharmacol 44: 589 - 591, 1993.
 - 19) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA and Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 14: CD002967, 2010.
 - 20) Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH and Hanna FW: Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? BMJ 335: 508 - 512, 2007.