

糖尿病薬物療法の Up-to-date

尾山 秀樹

近年、日本では糖尿病患者は非常に増加している。糖尿病治療の最終的な目標は急性および慢性合併症を予防することである。この小レビューでは、1) インスリンと経口血糖降下剤の進歩、2) 血糖コントロールのための現代の戦略、そして3) 薬物療法のいくつかの問題点を簡単にまとめた。(平成6年4月28日採用)

Up-to-date of Drug Therapy for Diabetes Mellitus

Hideki Oyama

In recent years, the number of diabetic patients in Japan has greatly increased. The ultimate goal of therapy in diabetics is the prevention of acute and chronic diabetic complications. This short article summarizes: 1) the history of insulin and oral hypoglycemic agents, 2) the current strategies to control blood glucose, and 3) some problems of drug therapy. (Accepted on April 28, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20 Suppl: 151-155, 1994

Key Words ① Treatment of diabetes ② Insulin therapy
③ Oral hypoglycemic agents

はじめに

日本では、近年糖尿病は著しく増加しており、厚生省の平成4年度の報告では、糖尿病の推定患者数は潜在的患者を含めると約600万人とされている。とくに40歳以上でみると、ブドウ糖負荷試験で「糖尿病型」と判断されるのは、10%以上にのぼることも明らかになった。糖尿病の増加は、それだけ慢性合併症の脅威の増大につながり、最新の統計で糖尿病網膜症による失明者は3,000名/年、腎症による透析導入者は6,400名/年と報告されるなど、社会的にも深刻な問題となりつつある。

ところで、昨年(1993年)6月、米国糖尿病

学会において、Diabetes Control and Complication Trial (通称 DCCT) の報告がなされた¹⁾。報告の内容は1,441名のインスリン依存型糖尿病患者(IDDM)に対し、9年間厳格な血糖管理を行った群と、そうでない群の合併症の発現率/進展率を比較したもので、高血糖の是正こそが治療の基本であることを決定的にアピールしたもののとして、今までにない高い評価を得ている(Table 1)。同様の Prospective Study は、今後も行われるであろうが、インスリン非依存型糖尿病(NIDDM)であっても、血糖コントロールの第一義的な重要性が揺らぐことはないと考えられる。

それでは、血糖コントロールはどのように行えば良いのか、本レビューでは、日常的な薬物

Table 1. Risk reduction of diabetic complication with intensive as compared with conventional therapy

	発現予防	進展予防
網膜症(3段階以上の進行)	76%	54%
腎症:尿アルブミン ≥ 40 mg/hr	34	43
≥ 300 mg/hr	44	56
神経障害	69	57

N. Eng. J. Med. 1993; 329: 977-86

Table 2. History of diabetes therapy

年	製剤開発/市販	年	その他
1922	インスリン臨床治験開始	1970	UDPG 報告
1936	プロタミンインスリン	1974	人工膵島開発
1946	NPH インスリン	1978	CSII 開発
1951	レンテインスリン	1977~80	HbA _{1c} 臨床検査への応用
1955	Sulfonylurea (Su 剤)	1980	インスリン用デスポ注射器(日)
1957	Biguanide (Bg 剤)		WHO 糖尿病診断基準改訂(日)
1969	Glibenclamide (Su 剤)	1981	インスリン自己注射健保採用(日)
1970	MC インスリン	1982	糖尿病診断基準改訂(日)
1979~81	ヒト型インスリン	1986	血糖自己測定健保採用(日)
1984	Gliclazide (Su 剤)	1988~89	ペン型注射器(日)
1989	混合型インスリン(日)	1993	DCCT 報告
1993	Acarbose(α -グルコシダーゼインヒビター)(日)	1994	ペン型シリンジ製剤(日)

(日): 日本

療法について、その考え方の変遷や今後の課題などを混じえて述べる。

薬物療法の進歩²⁾

1) インスリン療法の進歩

インスリン製剤開発の歴史は既に70年余りになる (Table 2)。当初はインスリンの作用時間をいかに長くするかに努力が払われ、NPH インスリンやレンテインスリンが開発された。続いて、インスリンアレルギーや抗体の問題を軽減するため、モノコンポーネント (MC) インスリンやシングルコンポーネントインスリンなど、純度の高い製剤が開発された。しかし、これまでの製剤は、いずれもウシやブタの膵臓から抽出されたもので、異種インスリンに対する抗体産生の問題や、動物膵臓の将来的な供給不足の心配があった。しかし、1980年代の初頭、遺伝子

組み替え技術を用いて、大腸菌や酵母でヒト型インスリンが大量に生産できるようになり、これらの問題は一気に解決された。現在では、ヒト型の速効型インスリンと持続型インスリンを組み合わせる用いたり、あらかじめ混合した製剤が多用されている。

インスリン注射法の進歩も大きい。1980年頃より広く使われるようになったプラスチック製の専用デスポーザブル注射器は、それまでの器具消毒のわずらわしさを追放した。血糖自己測定 (SMBG) の導入は、糖尿病は基本的にはセルフコントロールすべき疾患であるとの認識を広め、インスリン強化療法の導入を容易にしたものとして高く評価されている。自己注射が簡単に行え、痛みの軽減にも役立ったと考えられるのは、ペン型注射器の普及である。ペン型注射器は既に何回かの改良が加えられ、なおその途上にある。持続皮下インスリン注入療法

(CSII) はペン型注射器より早く導入され、厳格な血糖コントロールを行うには最も適した方法と思われるが、最近では限られた人にしか行われなくなった。これはペン型注射器の普及にもよるが、非常にきめ細かな管理が要求されるからであろう。

2) 経口血糖降下剤の進歩

経口血糖降下剤（以下経口剤とする）が初めて臨床で用いられるようになったのは1955年で、翌年にはトルブタマイドが登場し、世界中に広まった。その後、さらに強力なクロルプロパマイド、アセトヘキサマイド、そして1969年には第2世代のSu (Sulfonylurea) 剤と言われるGlibenclamideなどが加わった。このようななか、1970年のUDPG (University Group Diabetes Program) の報告は、世界中の糖尿病の臨床家に大きな衝撃を与えた。これはトルブタマイドの長期使用者に心血管死亡率が高いというもので、後の詳しい検証では、この結論自体は否定されるに至ったが、経口剤の歴史の中では大きな教訓となった。Su 剤以外では、ビグアナイド剤 (Bg 剤) も1970年代までよく用いられたが、

副作用、とくに乳酸アシドーシス発生のため、使われる頻度は極端に少なくなった。最近、Su 剤とは薬理作用の点で全く異なる薬剤が開発され、新たな選択枝が広がった (Fig. 1)。

血糖コントロールの現在の基本戦略

1) HbA_{1c} は血糖コントロールの欠かせない指標である

血糖コントロールの指標は、1970年代の終わりに導入されたHbA_{1c}によって、初めて真の意味でのコントロールの指標ができたと言える。同様の目的で、その後フルクトサミンや1,5-AGが考案されたが、長期的なマネジメントプランとしては、これらには難点がある。治療目標は、DCCT 報告などからみてもHbA_{1c} 7%程度以下とするのが妥当であろう (Table 3)。

2) 早期かつ柔軟な薬物の使用を行う

NIDDM の治療の基本は、食事療法や運動療法を少なくとも2~4週間以上試み、改善傾向がない場合に薬物療法が適応になる。他方、できるだけ早く高血糖を是正し、代謝を改善する

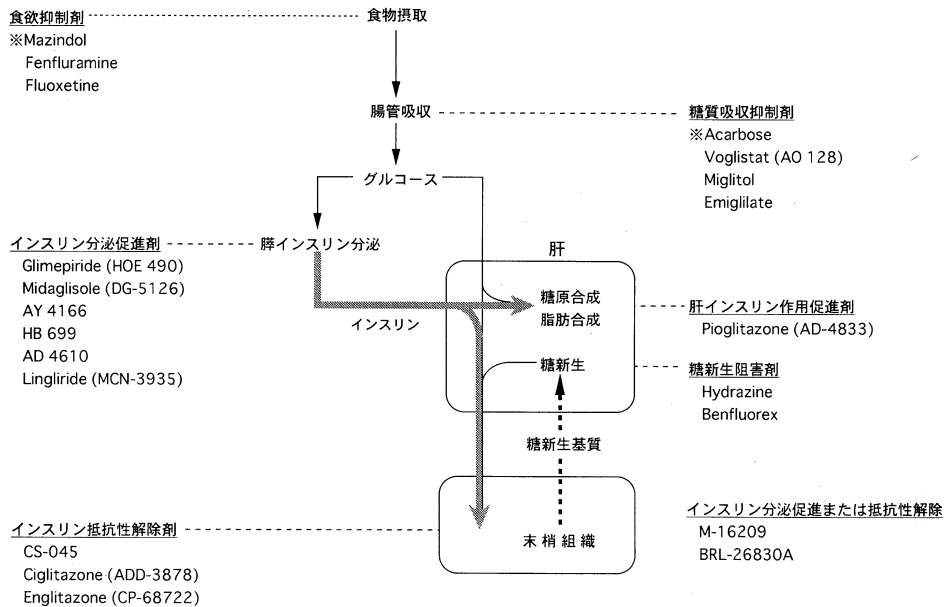


Fig. 1. Newer anti-diabetic compounds * drugs on the market

Table 3. Classification of glycemic control

	優	可	やや不良	不良
空腹時血糖	<110	140	160	160<
食後2時間血糖	<140	200	250	250<
HbA _{1c}	<6.0	7.0	8.0	8.0<

1つの参考値である。HbA_{1c}は測定法によっては1%前後の差を生じうる。表は川崎医科大学の測定法を考慮したもの。

ために、一時的に薬物を使用するという考え方も、最近広く受け入れられるようになった。これは薬物、とくにインスリンの使用によって膵島β細胞の負担を軽減し、Glucose Toxicityから解放することが先ず重要であるという考えに基づくものである。

最近、10歳台後半から20歳台の若い人がジュースなどの清涼飲料を多飲し、急激に重症の糖尿病に陥ったケースにしばしば遭遇する。これは“ペットボトル症候群”と呼ばれ、できるだけ早くインスリン注射を開始して、血糖を正常化すれば、短期間にインスリン注射から離脱でき、ほぼ完全な健康状態に戻ることができる。ペットボトル症候群は膵島インスリン分泌能の可逆性を示す典型と言える。多くのNIDDMについても、長期間高血糖で膵β細胞を疲弊させるより、空腹時血糖が140 mg/dlを越えるようになれば、早期に薬剤使用を考え、インスリン分泌能の可逆性を期待する方が良いであろう³⁾。

3) 生理的インスリン分泌を考えた注射法が必要である

現在のインスリン療法は、後述のような課題を抱えてはいるが、持続型1日1~2回の注射で基礎分泌を補い、食事の時(通常1日3回)速効型インスリンを注射して追加分泌を補うといういわゆるbasal-bolus療法を基準と考えている人が多い⁴⁾。インスリンの必要量は、通常1日40~50Uでこの内、基礎分泌は0.8~1.0U/時、残りが追加分泌とされている。このような基準はIDDMに限らず、NIDDMでも基準となる。しかし後者ではインスリンの使用量や注射回数膵インスリン分泌能やインスリン抵抗性の強さによって変更する。したがって“Conventional”な方法として、中間型8~16U/日

(0.1~0.2U/kg)、1日1回の注射で、良好なコントロールを得ることもある。

近年インスリン製剤としてはレンテ型よりNPH型を、持続型(中間型)より速効型を用いる場合が多くなった。レンテ型は単独で使うには問題はないが、速効型との混注には適していない。しかしNPH型にも内因性ヘパリン抑制等、問題がない訳ではない。速効型インスリンにウェイトがおかれるようになったのは、前述のような生理的インスリン分泌パターンを考えれば当然である。加えて、皮下注射部位からのインスリンの吸収は、組織の複雑な条件がからむため相当のばらつきがあり、中でも持続型は大きい。速効型と持続型をあらかじめ混じた混合型インスリンは、最近よく用いられ、さらにその種類も豊富になろうとしている。しかし持続型インスリンの皮下吸収のバラツキを少なくすることや、速効型インスリンの「速効性」をもっと高める(超速効型化)ことが望まれている。

4) 薬剤の効力低下にはより多様かつ柔軟な薬剤選択で対処する

現在、経口剤の第一選択はSu剤とされている。少量から用いるという原則を守れば、現在主として用いられているGlibenclamideやGliclazideには副作用はほとんどなく、満足すべき効果が得られる。しかし長期間、慢然と使われて二次無効を生じやすいことがSu剤の欠点である。この場合、原因除去を第一の対策と考えるのは当然であるが、空腹時血糖が180 mg/dl程度となれば、インスリンへの切り替えも積極的に進めるべきである。この場合も、インスリンの使用は、恒久的と考える必要はない。

一方、インスリンを多量に使用しているにもかかわらず、コントロール不良例も多い。従来

しばしばみられた中間型インスリンを朝1回、大量注射するのは、それ自体がインスリン抵抗性を増し、コントロールを不良にする原因でもある。このような例は、製剤の種類あるいは注射法を変更することを先ず、試みる。C-ペプチド分泌がある程度以上保たれている例では、Su剤との併用は門脈血中へのインスリン投与（ターゲットティング）と同様の効果を上げ、大幅な改善を得ることがある。併用療法の場合、Su剤は通常朝食時に用いるのが合理的である⁵⁾。

Su剤の二次無効あるいはインスリン抵抗性のため十分な効果が上げられなくなったケースに対し、インスリンを介さずに作用する新しい薬剤の開発が期待されていたが、アカルボースはその第一号となった。アカルボースは腸管からの糖の吸収を遅らせ、高血糖を抑制する (Fig. 1)。なお、これらの新薬が、Su剤に代わる第一選択となり得るかどうかの評価は、定まっていない。

糖尿病薬物療法のピットホールと 今後の課題

糖尿病コントロールの目標やその方法は、年齢や合併症はもちろん、QOLなどをも考慮して個々に判断する。例えば、高齢者では、脳神経活動の低下の恐れなどから、血糖やHbA_{1c}は高め (Table 1では“やや不良”)でも可とし、一

方、妊婦では、胎児への悪影響を考え、“優”以上が要求される。

治療の変更を行う場合は、食事療法、飲酒、運動療法、薬物の服薬状況などのチェックを欠いたまま行くと、コントロールを却って悪化させ、時に“Brittle”な患者にしてしまう。

最近では、強化インスリン療法を行うケースも増加したが、それに伴う低血糖の危険も増大した。低血糖の問題とは、急激な低血糖発作のみでなく、これをくり返すことで生ずる無自覚性低血糖症も重大である。とくに、脳血管障害のある者や精神障害者などでは、低血糖症状を把握しにくい。高齢者でも、その傾向にあり、原則として、強化インスリン療法の対象にはなりにくい。

長く続いた高血糖状態を急速に下げると、網膜症の悪化を招くことがあることは経験的に知られている。このような場合はHbA_{1c} 2~3%/半年というゆっくりした正常化が勧められている。

糖尿病の薬物療法は著しい進歩をとげた。しかし、インスリンの皮下注射療法では、インスリンターゲットティングの問題は解決できないし、注射部位からのインスリンの吸収には、血糖に応じた調節がある訳でもない。Su剤にも二次無効などの限界がある。これらの課題を克服するには今後、集学的な知恵が必要であろう。

文 献

- 1) The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977-986, 1993
- 2) 平田幸正: 糖尿病の治療. 東京, 文光堂. 1991, pp 357-455
- 3) 兼子俊男: 糖尿病の治療 経口血糖降下薬治療のコツ. 内科 73: 221-225, 1994
- 4) 河盛隆造: 原則4回注射法-Basal Bolus療法の適応, 用法の実際. Modern Physician 12: 873-877, 1992
- 5) Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, Rajala S, Ryysy L, Salo S, Seppälä P, Tulokas T, Viikari J, Karjalainen J, Taskinen M: Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 327: 1426-1433, 1992