

10 月度学術講演会

日 時	10月18日(土) 午後2時
演 題	糖尿病経口薬の使い方：SGLT2 阻害薬の登場を受けて
講 師	NTT 西日本大阪病院 糖尿病・内分泌内科 部長 橋本久仁彦
出席者数	18名
共 催	大正富山医薬品株式会社
情報提供	選択的 SGLT2 阻害剤「ルセフィ錠」について
担 当	徳田好勇

はじめに

この度は、平成 26 年 10 月 18 日（土曜日）に浪速区医師会学術講演会において講演の機会を与えて頂き誠にありがとうございました。先生方と親しくディスカッションできる機会を得たことを感謝しています。今回、講演内容についてごく簡潔にご紹介をさせていただきます。

増加する糖尿病患者に対して

国際糖尿病連合が世界の糖尿病人口について発表していますが、2013 年の報告では全世界で約 3 億 8200 万人の糖尿病患者が存在し、その増加傾向は留まる事を知りません。日本は世界第 10 位（720 万人）とトップ 10 に入っています。このように増加する糖尿病患者さんの不幸を少しでも減らすことが、私たちの目標です。日本糖尿病学会の掲げる治療目標も、血糖のみならず体重、血圧、脂質を良好にコントロールすることで、様々な合併症の発症・進展を阻止し、その患者さんの生活の質や寿命を健康な人と同じにすることです。血糖コントロールを目標に近づけるために、食事療法・運動療法に加えて経口糖尿病薬を使用することが重要です。日本糖尿病学会では、2 型糖尿病の病因に基づいて、経口糖尿病薬を分類していますが、その選択基準は示していません。また、本年より新たな作用機序を持つ SGLT(sodium-glucose cotransporter)2 阻害薬が登場しました。以下に、経口糖尿病薬の特徴と注意点を述べたいと思います。

経口糖尿病薬の特徴と注意点

① スルフォニル尿素薬

インスリン分泌を改善する薬剤であり、膵β細胞膜上の SU 受容体に結合しインスリン分泌を促進します。服用後短時間で血糖降下作用を発揮し、注意点としては、低血糖に対する注意と指導が重要であり、食前や食事時間が遅れた時に低血糖が出現する可能性があります。特に、腎・肝障害のある患者や高齢者では、遷延性低血糖を起こす可能性があります。

② グリニド薬

SU 薬と同じく膵β細胞膜上の SU 受容体に結合しインスリン分泌を促進する薬剤であり、服用後短時間で血糖降下作用を発揮します。SU 薬に比較し吸収および血中からの消失が速く、食後高血糖の是正に良い適応があります。必ず食直前に投与する必要があり、低血糖に関する注意は、SU 薬と同様です。服薬アドヒアランスの問題がありますが、逆に食事療法の意識を高めることに貢献する可能性もあります。

③ ビグアナイド薬

インスリン抵抗性を改善する薬剤であり、AMP キナーゼを活性化し主に肝での糖新生の抑制、消化管からの糖吸収の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の改善などにより、血糖降下作用を發します。体重が増加しにくく、過体重・肥満患者に良い適応であり、欧米では、第一選択薬に位置づけられています。単独投与では低血糖の危険は少ない薬剤です。重篤な副作用として乳酸アシドーシスがあり、肝・腎・心・肺機能障害のある患者、脱水、大量飲酒者、手術前後、高齢者、栄養不良には使用しないことが重要です。

④ チアゾリジン薬

転写因子である PPAR-γ を活性化しインスリン抵抗性を改善し、単独投与では低血糖の危険

は少ない薬剤です。副作用として、浮腫、貧血、血清 LDH や CPK の上昇などが認められ、心不全患者、心不全の既往者や重篤な肝機能障害患者には使用すべきではありません。海外の疫学研究で、女性において骨折の発現頻度の上昇が報告されており、また膀胱癌の発症リスクをわずかに高めたとの報告があり膀胱癌の患者には使用せず患者には説明を行う必要があります。

⑤ α -グルコシダーゼ阻害薬

小腸粘膜に存在する二糖類分解酵素 (α -グルコシダーゼ) の作用を阻害し、糖消化を抑制し吸収を遅らせ食後の高血糖を抑制します。単独で低血糖をきたす可能性はきわめて低いです。副作用として、消化管症状 (腹部膨満感、放屁の増加、下痢など) が高頻度に認められ、高齢者や腹部手術歴のある例では腸閉塞を発症することがあります。グリニド薬と同様に、服薬アドヒアランスの問題があるものの貢献する可能性もあります。

⑥ DPP4 阻害薬

インスリン分泌低下の改善と食後高血糖の抑制に寄与する薬剤です。小腸粘膜に局在する細胞から栄養素の刺激によりインクレチン (GLP1 と GIP) が分泌され、膵 β 細胞からインスリン分泌を促進し α 細胞からのグルカゴン分泌を抑制します。インクレチンは分泌後、DPP4により速やかに分解・不活性化されますが、DPP4阻害薬によりその作用が阻害されるためインクレチン活性が持続し血糖低下作用を発揮します。その作用は、血糖依存的であり単独投与では低血糖の可能性は少ないです。排泄経路に関しての差異が、各種 DPP4 阻害薬間に存在します。

⑦ SGLT2 阻害薬：

2型糖尿病の病態の一つとして、腎における糖再吸収の増加が挙げられます。本年より SGLT2 阻害薬が登場しました。その一つであるルセオグリフロジンは腎での再吸収の 90%を担う SGLT2 を阻害することにより 1日に 120 g(480 kcal)~129 g(516cal)の糖を尿に排泄します。イプラグリフロジンは、52週にわたり HbA1c を改善し投与前から 0.5%低下させることが、単独療法投与試験において示されています。SGLT2 阻害薬を投与する際の注意点は、大量の尿糖排泄作用に起因する浸透圧利尿により脱水傾向になることです。心機能低下のないことを確認し適度な飲水 (糖質の入った清涼飲料水は厳禁) を奨励すべきです。また、生体のエネルギー源が糖質から脂質にシフトするため、肝臓でのケトン体合成は亢進します。さらに尿路・性器感染症にも注意が必要です。女性に多く認められ、海外のデータでは外陰カンジダ症が増加しています。

糖尿病の先制治療

糖尿病治療の根本が生活習慣の是正にあることは今後も変わらないことですが、私も含めて (患者さんも) これまではその事にこだわるあまり、少しずつゆっくりと薬物療法を行っていたように思います。つまり、一つ薬剤を開始し少し改善傾向になったなら目標のコントロールに到達しなくても少し経過観察をしまい、再度悪化してから次の薬物療法に進んでいく、という治療を繰り返していたように思います。今後は、初期から目標のコントロールに向かって食事・運動療法は基礎として、ためらわず薬物療法を早めに併用した方が良いのではないかと考えています。私は、これを先制治療と呼びたいと思います。上記を達成するために、早期からの薬剤介入を躊躇せずに目標の血糖コントロールに到達しない場合には長く様子を見ること無く、併用療法を積極的に行うことが重要です。このことは、インスリン療法を早期に導入することにつながると考えています。前述したように、日本糖尿病学会は経口糖尿病薬に選択基準を示していませんが、図1に私の案をご紹介します。また、新しく登場した SGLT2 阻害薬についての私の考え方を示します (図2)。

おわりに

糖尿病患者さんにとって、発症早期からのきめ細やかな診療が大切であり、患者さんに適した生活習慣の是正と適切な薬物療法の介入が重要です。その実行には、かかりつけ医の先生方の診療が必要です。そして、発症早期の生活習慣の是正や適切な薬物療法の選択には、私たちの病院を含めた専門施設による糖尿病教育入院が最適と考えられます。是非とも、先生方との綿密な病診連携により患者さんの幸せを追求したいと思っています。

図1 私の経口薬の使い方

□基本処方:

ビグアナイド薬～若壮年者で肝腎障害の無い人

DPP4阻害薬～高齢者、腎障害のある人

SU薬～若・壮年者でビグアナイド薬を使用しにくい人(アルコール過多、生活が不規則、脱水になりやすい状況など)

□追加処方:

グリニド薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬～

食後高血糖を呈する人

チアゾリジン薬～動脈硬化が進行している人

以上を、早期から積極的に併用する。

図2 SGLT2阻害薬について

1. 食事療法および運動療法



3. SGLT2阻害薬: 食事療法を補う薬物療法



2. 薬物療法

食事療法のできていない患者(すなわち肥満の患者)が適応となる。
ただし、少なくともこれ以上食べないことを約束してもらう必要がある。

食事療法ができている患者には、適応とならないばかりか危険である。