

【資料】糖尿病に対する薬物療法 (医療従事者向け)

図1：米国および欧州糖尿病学会の推奨する最新のガイドラインをもとに一部改変しております。

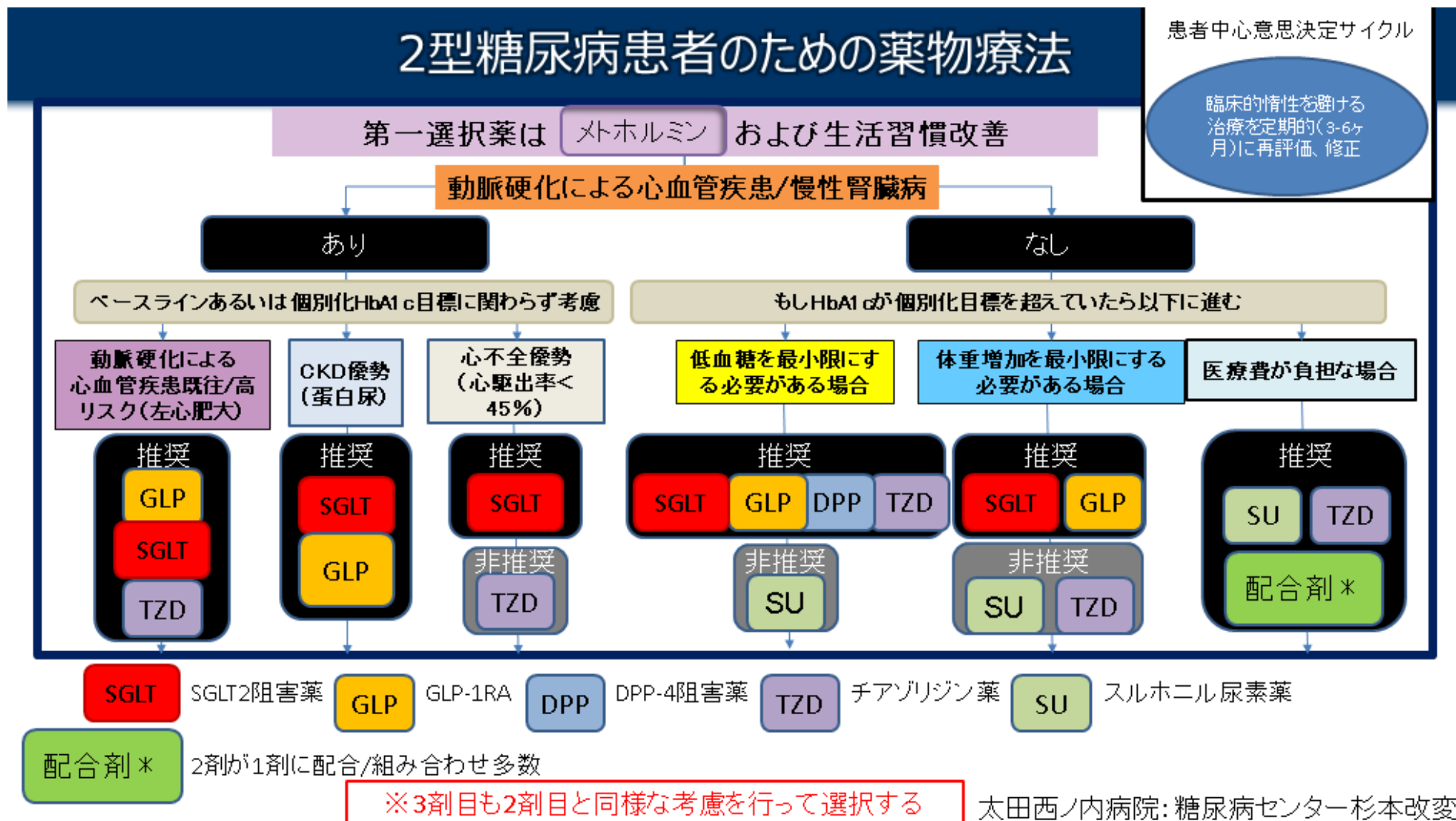
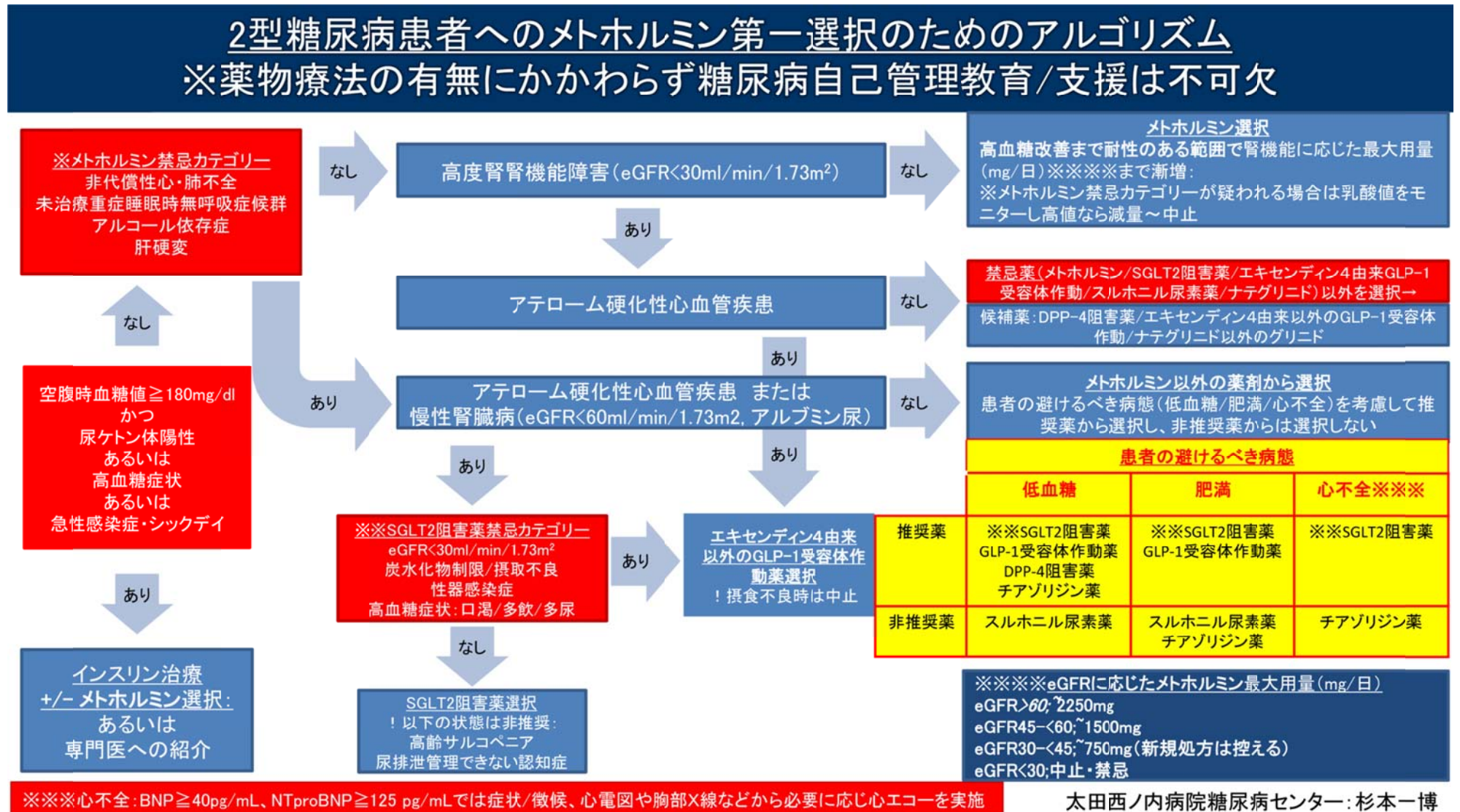


図 2： 2 型糖尿病患者さんへのより詳しい第一選択薬のフローチャート（薬剤の選び方の流れ図）になります。



※メトホルミン開始法

メトホルミン (250mg) 朝夕 2 回、あるいはメトホルミン (500mg) 朝 1 回から開始

※メトホルミン増量法

入院中は 3 日ほど/外来では 1 週間~1 ヶ月ごと、体格 (注)、腎機能や消化器症状 (一番多いのは軟便・下痢、心窩部不快感、吐き気など) に応じ、1 日量として 250mg~500mg ずつ増量

目安 (例)

メトホルミン (250mg) 朝夕 2 回 → (250mg) 朝昼夕 3 回 → (500mg) 朝夕 2 回 → (500mg) 朝昼夕 3 回あるいは (750mg) 朝夕 2 回 → (1000mg) 朝夕 2 回

(注) 小柄女性では ~1000mg / 日以下など

図3：血糖値を下げるインスリンの体内分泌量（Cペプチド）と体格（BMI）を目安にした2型糖尿病患者さんへの推奨第二選択薬になります。

□SGLT2 阻害薬：

ブドウ糖摂取不足時の正常血糖ケトアシドーシス、性器真菌感染症、体重減少、利尿薬処方中の高齢者では体液減少/脱水のリスク増加が許容できる腎機能保持（ $eGFR \geq 30 \text{ml/min/1.73m}^2$ ）症例に処方します。特に、心不全（例： $BNP \geq 40 \text{pg/ml}$ 又は $NT\text{-proBNP} \geq 125 \text{pg/ml}$ ）や腎症発症/進行リスクの高い症例（例：顕性蛋白尿）に利益が大きい可能性があります。

□ピオグリタゾン：

肥満、心不全、骨粗しょう症/転倒骨折、膀胱癌発症のリスク増加が許容できるインスリン分泌保持～過剰な症例に処方します。特に、心不全リスクのない脳血管疾患や冠動脈疾患合併症例に利益が大きい可能性があります。

□DPP-4 阻害薬：

類天疱瘡、間質性肺炎と言った非常に稀なリスク増加のみの比較的安全性の高い薬剤ですが、肥満/高インスリン血症患者での血糖降下作用は減弱する可能性があります。一部の薬剤で微量アルブミン尿軽減やスルホニル尿素薬に比し脳卒中の発症リスク軽減が報告されています。一方で、血糖降下効果以外の明確な心血管合併症や生命予後に対する利益は証明されていません。

□GLP-1 受容体：

上記経口薬で血糖コントロールが不十分な症例に処方を検討する注射製剤です。今後、経口薬も処方可能になると見込められています。一番多い有害事象である消化器症状出現、体重減少（肥満例では利益でもあります）、胆石症発症リスク増加が許容できる注射製剤への抵抗感が少ない症例に処方します。エキセンディン4由来製剤は腎機能低下（ $eGFR < 30 \text{ml/min/1.73m}^2$ ）の場合には禁忌となります。心血管疾患既往またはそのリスクの高い症例に利益が大きい可能性があります。

空腹時Cペプチド・BMI・リスクからみた2型糖尿病患者への薬物療法：第二選択薬

血糖コントロール不良(定期通院A1c>7.5~8.0%/新患>8.5%)の際に開始

糖尿病自己管理教育/支援は必須+以下の薬物療法(各薬剤の医薬品情報による安全性確認)

尿ケトン体陰性

禁忌でなければ
第一選択薬:メトホルミン

第二選択薬	SGLT2阻害薬	ピオグリタゾン	DPP-4阻害薬
空腹時Cペプチド (ng/ml) 参考推奨値(目安)	問わず※	> 1.0	≤ 1.0
BMI (kg/m ²) 参考推奨値	≥ 25 (腹囲 > 85cm・ 脂肪肝合併も参考にする)	< 25	< 30
リスク (リスク軽減・回避のための 対策・症例選択を行う) (可能性)一部の研究で関連 性が報告 (稀)頻度は低いと推定され るが関連性が報告	生殖器感染症 ケトアシドーシス(糖質摂取不足時 (<ブドウ糖150g/日)は中止) 脱水(高齢者・利尿薬使用者など) (可能性)骨折(カナグリフロジン)・ 下肢切断・(カナグリフロジン)・ (稀)フルニエ壊疽	浮腫・心不全 (※※BNP ≥ 40 pg/mlあるいは NT-proBNP ≥ 125 pg/mlで心エコー 確認) 骨折 (可能性)膀胱癌	(可能性)急性膵炎 (稀)関節痛・ 間質性肺炎・ 類天疱瘡

糖尿病自己管理教育・支援
血糖コントロール改善後
可能な限り内服薬へ戻す

何れかの経口薬3剤まで併用後:
A1c>8~9%

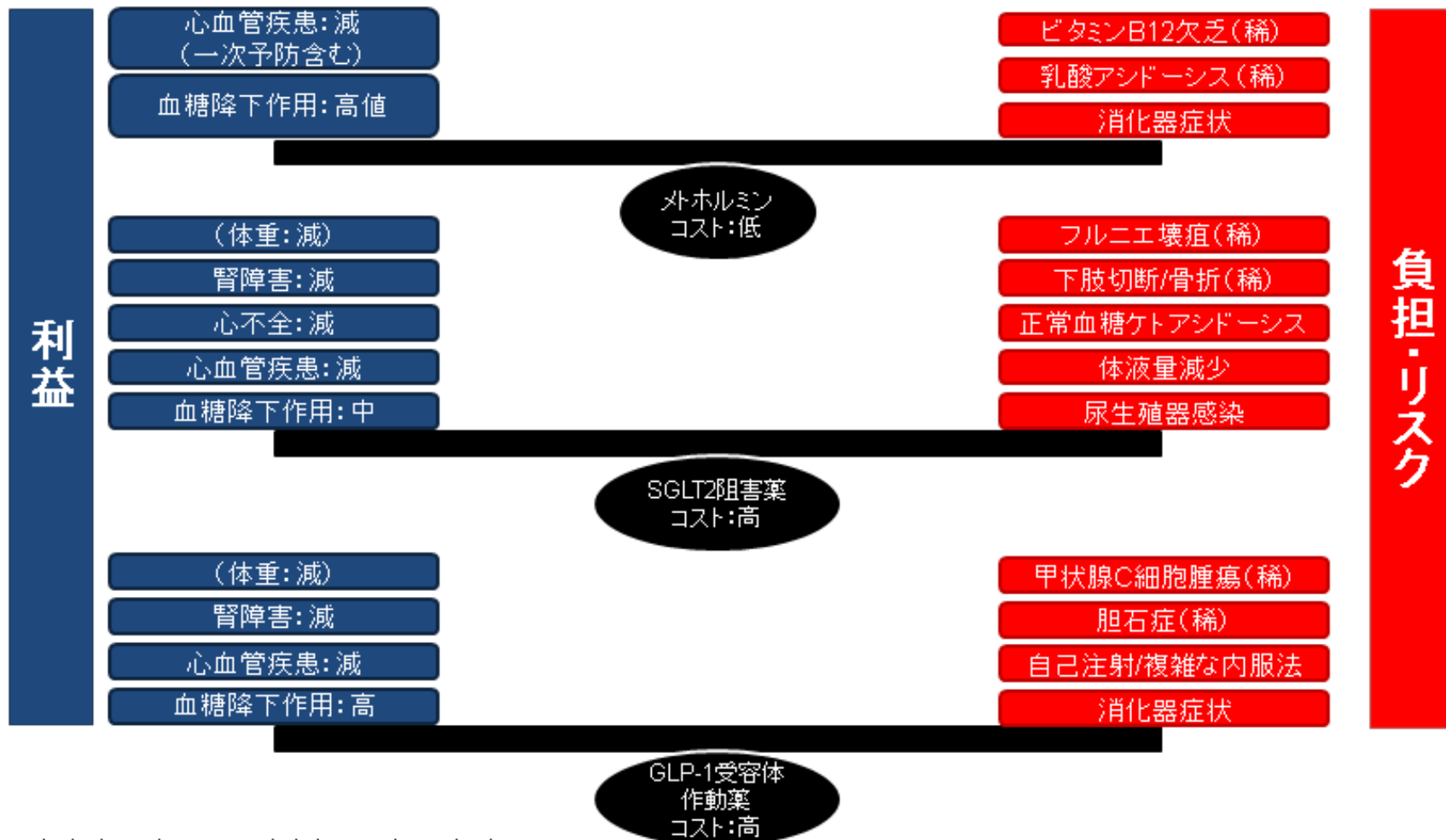
糖尿病専門医へ紹介/
GLP-1受容体作動薬又はインスリン治療導入検討へ

太田西ノ内病院 糖尿病センター 杉本一博

※2018年12月25日～: SGLT2阻害薬は1型糖尿病患者にも適応拡大/不用意なインスリン減量～中止はしない
 ※※心不全リスクは2020年3月発表の日本循環器学会/日本糖尿病学会監修「糖代謝異常症における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメントを参照

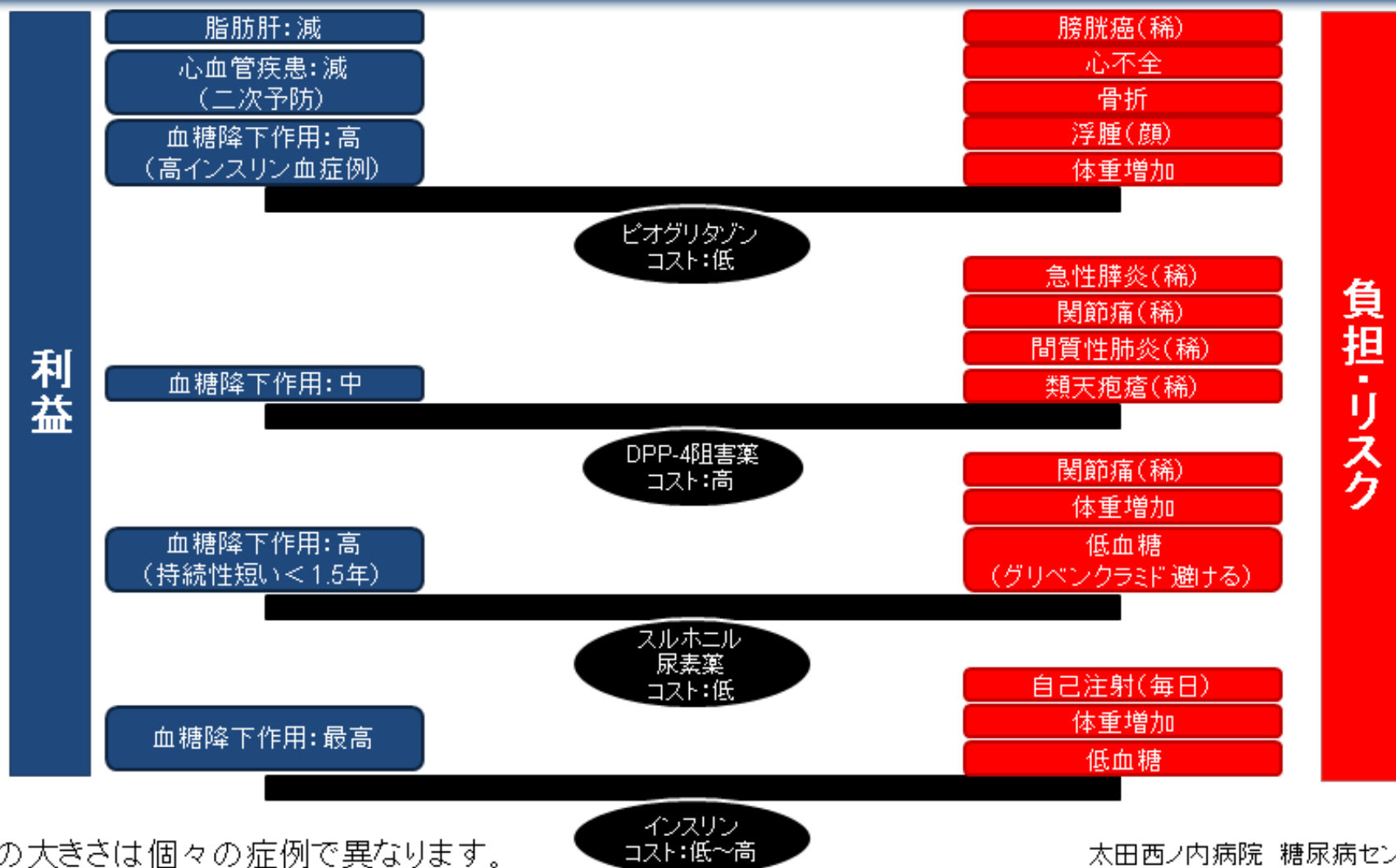
図 4 (1) (2) : 各薬剤による純利益 = 利益 - 負担 / リスク

各薬剤による純利益 = 利益 - 負担 / リスク (1)



※作用/影響の大きさは個々の症例で異なります。

各薬剤による純利益＝利益－負担/リスク（２）



※作用/影響の大きさは個々の症例で異なります。

薬物療法を開始する場合には、薬剤投与によってもたらされると予想される利益が負担/リスクを大きく上回る（純利益（=利益-負担/リスク）の最大可を目指した）選択を行う。

すべての糖尿病治療薬は血糖降下作用を介して長期間血糖コントロールを良好に改善させることで、～10年後の糖尿病三大合併症（糖尿病性神経障害、網膜症、腎臓病）の発症/進行を抑制する利益をもたらす。

糖尿病治療薬のなかで、メトホルミン、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬およびピオグリタゾンには、血糖降下作用の他に、心血管疾患、腎障害、心不全、体重のすべて又はそのいくつかへの影響が証明されている。

治療薬投与によるリスク/負担が長期間（～10年）の血糖コントロール改善による利益を上回るような薬剤選択は行わない。

例：肥満高齢患者へのスルホニル尿素薬、腎不全患者へのメトホルミン投与など。

注射製剤自己注射指導支援

糖尿病の高血糖を改善するため処方される注射製剤には、インスリンと GLP-1 受容体作動薬があります。

GLP-1 受容体作動薬は比較的新しい注射製剤で、日本ではその 1 剤型が 2010 年 1 月 20 日から 2 型糖尿病の治療薬として製造承認されています。

その後、異なる剤型や週 1 回投与の剤型も順次承認され、2020 年 6 月 29 日時点で 6 剤型（1 日 1~2 回 3 剤型、週 1 回 3 剤型）の注射製剤に加え、今後経口の剤型も承認の予定です（計 7 剤型）。

2010 年まで注射製剤にはインスリンしかありませんでしたので、注射製剤＝インスリンと思い込み、同じ注射製剤の GLP-1 受容体作動薬もインスリンと間違っ理解している方が（医療従事者でさえ）少なくありません。しかし、両者は同じ注射製剤でも血糖値を下げる作用や体に与える影響が全く異なります。

インスリンと GLP-1 受容体作動薬との違い

下表はインスリンと GLP-1 受容体作動薬との違いをまとめたものです。

	インスリン	GLP-1 受容体作動薬
適応患者	すべての糖尿病患者	インスリン分泌のある 2 型糖尿病患者
投与回数	1 日 1 回以上	1 日 1-2 回か週 1 回
投与方法	注射のみ	注射、経口
血糖値を下げる作用	・体外からインスリンを補う (必要なインスリンを補うため作用時間の異なるインスリン製剤がある)	・膵臓からのインスリン分泌を増やす ・胃の蠕動運動を抑える ・食欲を抑える ・膵臓からのグルカゴン (血糖値を上げるホルモン) 分泌を抑える
体重	増加させる	減少させる
低血糖	起こしやすい	ほとんどない~少ない
副作用	注射部位反応	・注射部位反応 ・消化器症状 (吐き気、嘔吐、下痢)
腎機能低下時	使用可能、減量必要	一部の剤型で使用不可、それ以外は減量不要

2020 年 5 月 20 日時点で両者を配合した製剤も 2 剤型処方可能となっています。

容量調節と打ち方

インスリンと GLP-1 受容体作動薬（特に、週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬）とでは、用量の調節の仕方や打ち方が異なりますので、正しく理解して使用することで副作用や低血糖を最小限にして効果を得ることができます。

注射部位と「インスリンボール」

インスリンと GLP-1 受容体作動薬ともに腹部へ皮下注射します。

ご自分でできない場合は、ご家族や介護者、あるいは週 1 回の GLP-1 受容体作動薬はかかりつけ医が代わりに実施します。

あまり強く注射器を押しつけ過ぎると、筋肉注射になったり、皮下出血の原因になったりして、期待通りの効果得られないことがあります。

注射はお臍（へそ）の近くには打たないようにします。それ以外でも同じところにばかりに皮下注射していると、そのうち硬くしこり（硬結）のようになってしまいます。

このしこり（硬結）は、1 回に打つ用量の多いインスリン注射で起こることが多く、見た目がボールのように腫れ上がるため「インスリンボール」とも呼ばれています。

「インスリンボール」になった部位は、硬くなってあまり神経も通っていないため、注射による痛みを感じなくなります。痛み少なく楽なので、いつも「インスリンボール」部位に注射していたとお話しされる患者さんも珍しくありません。しかし、「インスリンボール」部位にインスリンを打っていると、インスリンを増やしても期待通りに効果が出にくくなり、用量がどんどん増えてしまいがちです。たくさんの量のインスリンをインスリンボールに打っていると更にインスリンボールが大きくなり、更にインスリンが効きにくくなるという悪循環を作ります。

逆に、どんどん増量された大量のインスリンをたまたま「インスリンボール」部位以外に打ってしまい、意識がなくなるほどの重症低血糖を起こして救急搬送される患者も後を絶ちません。

いまは注射の針が改良され、痛みも大分少なくなり、痛みを理由に注射を中止される患者さんは全くと言って良いほどいなくなりました。せっかく苦勞して毎日打っている注射が期待通り効果を発揮して、低血糖を起こさないようにするためにも、正しい皮下注射法を必ず習得してください。