

## 糖尿病・診断と治療の進歩（総説） JAMA、Sept.8,2015

西伊豆早朝カンファランス 西伊豆健育会病院 H27.10 仲田和正  
Diabetes Advances in Diagnosis and Treatment (Review)

著者

David M. Nathan,MD マサチューセッツ総合病院糖尿病センター、ハーバード医科大、米国

JAMA の Sept 8. 2015 に「糖尿病・診断と治療の進歩」というわくわくするような総説がありました。過去 10 年くらいの進歩をまとめてくれたものです。

著者はハーバード医科大マサチューセッツ総合病院糖尿病センター教授の David M.Nathan です。

Nathan ってどういう意味だろうと調べたところネイサンと発音しヘブライ語で贈り物 (natan) という意味だそうです。巨人ゴリアテを倒したダビデの子です。そういえば「トムソーヤの冒険」でトムが牧師に十二使徒の名前を聞かれて「ダビデ」と答える場面がありました。

この著者と製薬会社との利益相反 (conflict of interest、お金をもらっていること) はありません。

今回、この総説で小生、最も重要だと思ったのは、2 型 DM 治療の第 1 選択薬はあくまでもメトフォルミンであり、決して SU 剤や DPP-4、SGLT-2 拮抗剤などではないという点です。

メトフォルミンの次の第 2 選択薬に何が妥当なのかはわかっていません。

現在、GRADE study (Glycemic Reduction Approaches in Diabetes) が進行中です。この研究はメトフォルミンに追加して (ここを強調したいと思います!!!!!!!!!!!!!!) 第 2 選択薬に何が妥当か、各種糖尿病薬を head-to-head (1 対 1 のガチンコ対決) で比較する最初の研究です。

この研究の結果が出るまで第 2 選択薬には不十分な evidence しかないのです。

当、西伊豆健育会病院では DM の第 1 選択にメトフォルミン (メトグルコ) を使用しており、これを使うようになってから西伊豆町では低血糖患者が救急で搬送されることはほとんどなくなりました。

大方の糖尿病患者さんが当院を受診しているからです。

業者の話によると静岡県東部でメトフォルミンの消費量が最も多いのは当院だそうです。だけど安い薬なのであまり嬉しくなさそうでした。

ただし Cr が 1.2 か 1.3 以上では乳酸アシドーシスの危険が出てきますので避けた方が無難です。また造影剤を使うと腎不全、乳酸アシドーシスを起こすことがありますので使用中止し 48 時間後に再開です。

この総説の要点は下記 32 点です。

- ・ 過去 10 年、DM で膵、肝、大腸、子宮内膜、乳癌増加が判明。
- ・ 米国で DM 費用は合併症以外に投薬、血糖モニター費用が増加。
- ・ CGM は 2 型 DM には使われない。
- ・ risk-benefit ratio からは生活スタイル改善と metformin のみ推奨。
- ・ 2 型 DM の第 1 選択薬はメトホルミン、第 2 選択は不明。
  
- ・ GRADE 研究進行中で妥当第 2 選択薬を調べている。
- ・ metformin は特に 60 歳未満、BMI35 以上で有効。
- ・ 発症早期厳格血糖コントロールでやめても効果は長く続く (legacy effect) 。
- ・ 1 型 DM で厳格血糖コントロールは CVD リスク減らす。
- ・ 2 型 DM は血糖コントロールより高血圧、高脂血症が死亡率に影響。
  
- ・ DM は禁煙、減量が重要。
- ・ HbA1c は 7 未満が目標。
- ・ A1c 6.5 以上、FBS126 以上、食後 2 時間血糖 200 以上で糖尿病である
- ・ 寿命 5-10 年の老人・低血糖多い人は A1c 8 未満、食後 BG190 前後で可。
- ・ 超高齢者は A1c 8.5 未満、食後 BG200 前後で可。
- ・ トリンバ、ランタス XR は他持効型に比し非劣性だがはっきりした利点なし。
  
- ・ 1 型 DM で持続ポンプは超速効性インスリン使用。
- ・ 持続ポンプは事故で 4-6 時間切れるとケトアシドーシスなどのリスクあり。
- ・ 吸入インスリン (Afrezza) は超速効型に近く持効型の代わりにならない。
- ・ 持続血糖測定 (CGM) でインスリン量を調節できない。
- ・ 腎不全の 1 型 DM では膵島移植より全膵臓移植が優れる。
  
- ・ 新規薬承認に合併症より軽度 A1c 低下が重要視されていて問題。
- ・ 合併症減少がはっきりしてるのはインスリン、SU とメトホルミンのみ。
- ・ メトホルミンは低血糖起こさず、体重減、安価、GFR<30 で乳酸アシドーシス。
- ・ TZD (アクトス) の体液貯留、CHF 悪化、骨萎縮に争う余地なし。
- ・ GLP1 は低血糖なく減量起こすが嘔気嘔吐、下痢おこし高価。
  
- ・ DPP4 阻害剤の血糖低下は弱く重篤関節痛おこすことあり高価。
- ・ ムグリザは CHF リスク増やす (シナも?) 。
- ・ トラゼンタは腎障害でも使える。
- ・ SGLT2 は尿糖増やし尿路感染、真菌感染、ketoacidosis おこすことあり。
- ・ Meglinitiedes は機序は SU 剤と似て体重増加、低血糖起こす。
- ・  $\alpha$ -Glucosidase 拮抗剤は炭水化物摂取多い時有用、鼓腹、下痢起こす。

## 1. 疫学

米国では最近、過去 30 年で初めて DM の年間発症率が減少に転じたのだそうです。米国の糖尿病は 1 型 DM が 5%、ほとんどは 2 型 DM で 2800 万人。米国では今まで DM によるコストは合併症が一番大きかったのですが最近、投薬、血糖モニター費用が増加しているのだそうです。

世界の糖尿病人口は何と約 4 億人近くおり、そのうち 3 億 5 千万人が 2 型 DM だそうです。座業、肥満の増加によります。1 型、2 型 DM では心血管疾患が 2 倍から 5 倍になります。また過去 10 年で DM により膵癌、肝癌、大腸癌、子宮内膜癌、乳癌も増加することが判明したそうです。

昨年、家内と初めてハワイに行ったのですが、小錦みたいな体格のポリネシア人が稀ではないのに大変驚きました。今回、ラグビーワールドカップで体格の劣る日本が南アフリカやサモアに勝てたのには大変驚き、心から感動しました。

ホノルルのスーパーで糖尿病の食事の本を売っていたのですが、頁をめくってみると、ギトギトの料理写真のオンパレードでした。ハワイの名物にロコモコと言ってハンバーグに目玉焼きが乗ったものがあり、見ただけでお腹がいっぱいになりました。ホノルルに丸亀製麺の支店があり日本人観光客が行列していましたがその気持ちもよくわかります。

2 型 DM のハイリスク患者は 45 歳以上、BMI 25 以上、運動しない、周産期 DM 既往、prediabetes、高血圧、高脂血症、心血管疾患、一親等（本人とその親、子）に DM、アフリカ系アメリカ人、ラテン人、アメリカインディアン、アジア系アメリカ人、そして太平洋の島嶼（とうしょ）住人です。

小生、インドには糖尿病なんてないだろうと思っていたのですが、何と大変多いのだそうです。これは過去、何世紀も低カロリーの食事が続いていると代謝がそれに慣れてしまい、わずかにカロリーが増えただけで容易に糖尿病を発症するのです。過去、食事が貧しかった日本人も同じことです。宮澤賢治の「アメニモマケズ」に「一日に玄米 4 合と味噌とわずかの野菜を食べ・・・」とあります。昔の日本人の食事はそんなものだったのです。

最近、小生の家でも白米から玄米に変わりました。

The Lancet, June 7, 2014 の「2 型糖尿病の食事療法」総説の最大のポイントは次の 4 点で、とくに地中海食（魚介類、オリーブ油多い）がお勧めです。その著者は砂糖入り飲料の税金を増やすべきだと言っていました。

- ・摂取すべきは玄米、小麦は全粒粉、果物、野菜、ナッツ、豆、オリーブ油。
- ・控えるべきは赤い肉、加工肉（ソーセージ、ベーコン、ハム）、砂糖入り飲料
- ・適量のアルコール（22-24g、ビール 0.5L 未満）は DM 予防効果あり。
- ・食塩制限 6g 以下

1 型、2 型 DM は polygenetic で複数遺伝子が関与し、単独遺伝子では homozygous であっても DM リスクは 25-40% 増加するに過ぎないそうです。

2 型 DM のリスクは主に肥満、座業などの環境因子によります。

この夏休みに家内とアイスランドを旅行しました。

アイスランド北部の田舎の AD1700 年頃建てられた家を見学しました。

酷寒のアイスランドには森林がなく木材は海岸の流木しかありません。

家の壁には溶岩を厚さ 2m に積み、屋根はブッシュや草で葺いてその上に土をかけます。

燃料は牛糞か馬糞です。冬の食料は、魚介類、肉の酢漬けとジャガイモくらいで野菜

はほとんどありません。ベッドが意外に小さいのに驚きましたが、アイスランド人の

過去の身長は低カロリーの為、現在より 25 cm 位低かったとのことでした。

2013 年度の平均寿命は男女平均で日本が世界 1 位で 84 歳、アイスランドが 9 位で

82 歳です。最下位群は 192 位が中央アフリカ 51 歳、193 位レソト 50 歳、

194 位シエラレオネ 46 歳でした。

織田信長が桶狭間に陣出するとき舞った幸若舞の「敦盛」に

「人間五十年、化天（下天）のうちを比ぶれば、夢幻の如くなり。一度生を享け、滅せぬもののあるべきか」の一節がありますが、戦国時代の寿命って今のアフリカ位だったのかあと思いました。

小生、「敦盛」って謡曲だとばかり思っていたのですが、謡曲の「敦盛」にこのくだりはなく、幸若舞とは別のものでした。

以前、家族旅行で神戸の須磨浦、国道 2 号のすぐ北の敦盛塚を訪ねました。

平家物語を持参し塚の前で感動でした。熊谷次郎直実が海岸で平家の若武者と

組打ちになり、首をはねようと兜を押し上げたところ十六、七の薄化粧した美少年でした。

名を問うと「汝がためにはよい敵（かたき）ぞ。名乗らずとも頸を取って人に問へ」

と答えます。

自分の息子と同じくらいで討つ気にならず逃がそうとするのですが味方の土肥、梶原が駆けてきたため、泣く泣く首を切ります。腰に笛（青葉の笛、小枝：さえだ）を差していて笛の名手、平敦盛（あつもり）と知ります。

この笛は現在も近くの須磨寺で見ることができます。

直実はその後、京都の金戒光明寺で法然に会い出家します。

この寺は現在も京都東山の丘の上にあります JR の「そうだ京都へ行ってみよう」

のポスターにもなりました。

## 2. 診断の進歩

最近、CGM(continuous glucose monitoring)と言って皮下間質に針を置き 2-5 分おきに間質糖濃度をモニターできるようになりました。針は 3-7 日おきに交換します。

日本では 2009 年認可されました。

Medtronic 社の製品だと 5 分毎 288 回/日測定可能です。

CGM は type1 DM に使用され人工膵臓と併せても使われます。

2 型 DM には現在使われていないそうです。

インスリンポンプと血糖連続モニターとペアで使われますが、血糖に応じて自動的にインスリン量を調節できるものではありません。

インスリン必要量は多くの因子で影響され個人により異なるからです。

今のところ、CGM は夜間や、一日の血糖の動きを調べるためにのみ使われます。

DM の診断ですが、過去、空腹時血糖、OGTT が使われてきましたが、

最近では DM 診断に HbA1c が使われるようになってきたそうです。

A1c 測定が標準化され施設ごとの違いが無くなってきたからです。

HbA1c は過去 8 週から 12 週の平均血糖値を反映します。

A1c は prediabetes で 5.7-6.4、DM で 6.5 以上です。

空腹時血糖は prediabetes で 110-125、DM で 126 以上です。

126mg/dl とは随分、中途半端な数字だなあとと思いますが mmol/L に直すと 7mmol/L で区切りの良い数字です。

OGTT の血糖値は網膜症を起こすリスクから決められたのだそうです。

OGTT は prediabetes で 2 時間値 140-199、DM で 200 以上です。

「A1c 6.5 以上、FBS126 以上、食後 2 時間血糖 200 以上で糖尿病である」ことを覚えておきましょう。

## 3. 糖尿病の予防

Type 1 糖尿病は自己免疫疾患であり発症 6 週で  $\beta$  細胞の 8, 9 割が破壊されインスリン投与は必須です。

免疫操作による予防などが研究されていますが今のところ、予防効果はありません。ENDIT 研究は nicotinamide の効果を調べています。

DPT-1(diabetes prevention trial)はインスリンを間欠、皮下、経口投与して免疫調整と  $\beta$  細胞機能を温存する研究です。

今のところこれらの方法による予防効果はありません。

予防より進行を遅らせることも研究されていますが進行を半年、1 年遅らせてもあまり臨床的意味はありません。

2型糖尿病予防は、肥満と座業を予防することでDMリスクは最大58%減少しまた血圧、高脂血症、CVDも減らせます。

米国では30年ぶりに2型DM発症率が減少しました。

夏休みにアイスランドへ行った時は、レストランでとても一人前の料理を食べきれず家内と二人でシェアして丁度良いくらいでした。

魚介類もよく食べられています。この辺が長寿の原因かもしれません。

レイキャビクのレストランで驚いたのはミンククジラが普通に提供されていたことでした。

メニューに「tataki」と書いてあるので店の方にアイスランド語（氷語という）か聞きましたが「知らない」とのことでした。

日本語のtatakiやwasabiの単語が普通に使われているのに驚きました。

日本の捕鯨がシーシェパードにより妨害されていることも良く知っていて気の毒がってくれました。

Metformin（メトグルコなど）やacarbose（グルコバイ）、thiazolidinediones（アクトス）も糖尿病進展を抑制しますが、重要なポイントは、

「2型糖尿病にはrisk-benefit ratioからは生活スタイル改善とmetforminのみが推奨である!!!」ことです。

metforminは特に60歳未満、BMI 35以上の人に有効です。

#### 4. 糖尿病の治療

DM発症早期に高血糖を良好コントロールすると、厳格コントロールをやめてからも効果は何年も長く続き、これを「legacy（遺産）effect」あるいは「metabolic memory」というのだそうです。

ですから糖尿病を見つけたら早期に良好コントロールにすることが重要です。

数年前、元米国家家庭医療学会会長のJohn Frey夫妻（ウィスコンシン大学家庭医療学教授）が西伊豆に見えました。

家庭医療の草分けとなった方です。

愛用車は富士重工（スバル）のレガシイ（legacy, 遺産）だとのことでした。

奥様は西伊豆のホテルの露天風呂がすっかり気に入られて何回も入浴された

とのことでした。丁度、桜が満開で、美しい西伊豆に「Oh, It's really something」とすっかり感動されていました。

Dr. John Freyに「田舎に医師が定着する条件」をお聞きしたところ次の3点を挙げられました。

##### 1. 勉強ができること

2. 医師が充実感を持てること
3. 医師の家族も満足すること

いちいちもつともでした。昔は「田舎の三年、京の昼寝」と言って都会と田舎では圧倒的な情報格差がありましたが、今は西伊豆にいて知識的に都会に遅れているなんて全く思いません。

ネットの発達のお陰で田舎にいても知識的ハンディは完全に無くなりました。

「医師の家族も満足させること」ですが、忙しい我々医師の家族を満足させることの一つに、小生は「数ヶ月毎の泊まり込み家族旅行と週末のハイキング」をお勧めします。子供たちは成人しても楽しい旅行やハイキングの事はいつまでも鮮明に覚えています。また家族共有の素晴らしい思い出となります。子供時代にそういう楽しい思い出がたくさんある人は幸せなんじゃなかろうかと思っています。

1型DMで厳格(intensive)な血糖コントロールはCVDリスクを減らします。しかし2型DMでは厳格コントロールでCVDを予防できるかははっきりしません。2型DMでは血糖コントロールよりも高血圧、高脂血症が死亡率に、より影響するそうです。DMでは禁煙、減量が重要です。

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) 、UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)からわかったことは大抵のDMでHbA1cは7未満が目標であり、初期DMは即座に厳格コントロールしA1cを7未満にします。

しかし寿命が5-10年の老人や、低血糖発作が危険な職業の人はA1cを緩めてよいとのことですが、この総説には具体的なA1c値は書かれていません。

Up to DateやDynamedによると、寿命の短い人、低血糖を起こす人、大血管・微小血管病変がある人のA1cは8未満が良いだろうとのこと。超高齢者ではA1c 8.5未満とします。老人で厳格なコントロールをやると低血糖で軽度認知症の人は本当の認知症になってしまいます。

A1cと血糖値との関連は大体次の通りです。

A1c7.0-7.49	FBS152(143-162)	食後血糖 176 (170-183)
A1c7.5-7.99	FBS167(157-177)	食後血糖 189 (180-197)
A1c8.0-8.5	FBS178(164-192)	食後血糖 206(195-217)

というわけで、老人でA1c8.0未満が目標なら食後血糖値190前後、超高齢者でA1c8.5未満を目指すなら食後血糖値200前後位が良いということです。

## a) 1型糖尿病の治療

1型DMのA1c目標は7未満とします。1型DMはβ細胞が破壊されておりインスリンが必須ですが、インスリン投与は次の3つ位の方法があります。

- ・ 1日3回法：8AM 超速効+中間、 6PM 超速効、 10PM 中間
- ・ 1日4回法：8AM 超速効、 12AM 超速効、 6PM 超速効、 10PM 持効
- ・ 持続ポンプ法：8AM 超速効、 12AM 超速効、 6PM 超速効

速効型インスリン（ノボリンR、ヒューマリンR）は30から45分で効果があり120分がピークで、食前30-45分前に投与します。

一方、超速効型インスリン（ノボラピッド、ヒューマログ、アピドラ）は食直前投与で良く、便利です。

上記のインスリン投与例でも超速効型を使っています。

ただし超速効型はA1c低下作用は弱い（-0.09%）ですが重症低血糖は20%低く、夜間低血糖も49%低いとのこと。

持続ポンプは1型DMで使用しますが即効性インスリン、できれば超速効性を使用します。ただ持続ポンプは事故で4-6時間切れるとケトアシドーシスなどのリスクがあります。

Basal insulinは深夜の血糖レベルを保つもので中間型（ヒューマログN、ノボリンN、ヒューマリンN）や持効型（ランタス、レベミル、トレシーバ）を使用します。

持効型のランタス（glargine）は1型DMのメタアナリシスではA1c低下（<0.1%）が少なく低血糖も少ないとのこと。

トレシーバ（degludec）は更に持続時間が長くまた2015年6月に国内で承認されたランタスXR（U-300 glargine）は従来のランタスが100U/mlなのに対し300U/mlと高濃度になっています。

これらトレシーバやランタスXRは他の持効型に比し非劣性（劣ってはいない）けどはっきりした利点はなく高価であるとのこと。

吸入インスリンは2006年上梓（じょうし）されましたが売れず一旦撤退したのですが、米国でAfrezzaとして2014年、再度上梓されました。

国内ではまだ発売されていません。超速効型に近く4, 8単位毎増量、注射に劣りませんがA1c7%以下を達成できませんでした。持効型の代わりにはなりません。

COPDで気管攣縮を起こすことがあります。

たまげたのは1型DMに膵臓移植が行われるようになったことです。

とくに全膵臓移植（whole-organ pancreas）の成績が良く1型DMの90%で血糖的治癒（



glycemic cure) が見られ 5 年後でも 72%はインスリン不要で A1c 正常なのだそうです。そんなに成績が良いとは知りませんでした。

移植で膵臓を切り取って膵炎を起こさないのかなあと思ったのですが、十二指腸と膵臓を付けたまま、膵臓自体は切らずに骨盤内に移植するのだそうです。

1 型 DM で腎不全の時は、腎移植と膵臓移植を同時にやるそうです。

一方、膵島移植 (islet transplant) はまだ実験的ですが、死体膵臓から膵島を純化し経皮経肝的に門脈内に点滴するそうで、全膵臓移植よりも簡単です。

移植 1 年後に 66%で血糖的治癒 (glycemic cure) が見られますが 3 年以内に 50%は追加インスリンが必要となり成績は全膵臓移植より劣ります。

膵臓移植、膵島移植は日本国内でも既に行われています。

どえりゃあ時代になりました。全然知らなかった！

## b) 2 型糖尿病の治療

2 型糖尿病では初期から積極的 (aggressive) に A1c を 7 以下にすることにより (特にインスリンで) インスリン分泌が改善され薬剤使用が減ります。

2 型 DM の第 1 選択薬はまず metformin です。その理由はその効果、長い経験、安全性、低血糖を起こさない、体重減少、安価だからです。

現在、進行中の GRADE study (Glycemic Reduction Approaches in Diabetes)

はメトフォルミンに追加して (ここを強調したいと思います!!!!) 第 2 選択薬としては何が妥当か、各種糖尿病薬を head-to-head (1 対 1 のガチンコ対決) で包括的に比較する最初の研究です。

この研究の結果が出るまで第 2 選択薬には不十分な evidence しかありません。

決して、第 1 選択が SU 剤や DPP-4 (ジャヌビア、グラクティブ、オングリザ、トラゼンタ、ネシーナ)、SGLT-2 拮抗剤 (カナグル、フォシーガ、ジャディアンス) などではないのです。

2 型 DM と診断したら早期にメトフォルミン (メトグルコ、グリコラン、メデット、ジベトス) を投与し同時に減量、運動を指導します。

メトフォルミンに禁忌、不耐性がない限り継続します。

メトフォルミンは A1c を 1.0 - 1.5 低下させ、副作用として軟便下痢、GFR < 30 の時、乳酸アシドーシス (< 3/100,000 の確率) があります。

GFR30 は血清クレアチニン 4mg/dl 位に相当するようですが製薬会社の話だと

Cr が 1.2 か 1.3 以上はメトフォルミンはやめたほうが良いとのこと。

また造影剤使用時は腎不全、乳酸アシドーシスの危険がありますので

メトフォルミンを中止し、再開は 48 時間後です。

メトフォルミンの利点としては低血糖を起こさない、1-2 kg減量などがあります。薬価はとても安くメトグルコは国内では 10.2 円/250 mg錠 (2015 年) です。当、西伊豆健育会病院では一生懸命使っているのですが安い薬なので製薬会社はあまり嬉しくなさそうでした。

なお中国では炭水化物消費が多く、第 1 選択として  $\alpha$ -glucosidase inhibitor が使われているのだそうです。

$\alpha$ -glucosidase inhibitors には acarbose (グルコバイ)、miglitol (セイブル)、voglibose (ベイスン)があります。

副作用として鼓腹、下痢があり、炭水化物摂取が多い時有用ですが、この著者によると多くの患者では適さないとのこと。

国内の薬価はグルコバイ 22.1 円/50 mg錠、セイブル 30.2 円/25 mg錠 (2015 年) です。

メトフォルミンの追加薬に何が妥当かは現在わかりません！！！！

追加薬の条件として A1c を 7 未満にすることがあります。

いくつかの研究が行われましたがいずれも 6 から 12 カ月の短期のもので不十分だとのこと。

この総説の著者によると「FDA は新規薬承認に、合併症軽減よりも軽度の A1c 減少を要求している」とのことで、「この低いハードルの為、続々と新規の血糖降下薬が承認されている」のだそうです。

無論 FDA は発売後も心血管リスクについて評価し続けることを義務付けています。

2 型 DM で血糖コントロールに効果、合併症がはっきりしているのはインスリンと SU 剤の 2 つであり血糖降下も強力です。

SU 剤は A1c を 1.0 から 1.5 低下させ、副作用は低血糖と体重増加です。

SU 剤には

第 1 世代は tolbutamide (ヘキストラチル),glyclopyramide (デアミン S)

acetohexamide(ジメリン)、chlorpropamide(アベマイト)

第 2 世代は gliclazide (グリミクロン),glibenclamide (オイグルコン、ダオニール)、

第 3 世代に glimepiride (アマリール)があります。

薬価はオイグルコン 1.25 mg錠 7.7 円、アマリール 0.5 mg錠 10.9 円、3 mg錠 43.4 円と安価です。

インスリンは全レベルの血糖を予測可能範囲で低下させます。

DM 治療早期にインスリン使用を考えるべきとのこと。

インスリンは A1c を 1.5 以上低下させます。副作用としては低血糖、体重増加です。

インスリンによる重症低血糖は 1 型 DM に比し 2 型 DM で少なく DM 初期ならば一日一回でたいてい十分だとのこと。

2型DMでの1日1回注射の regimen は例えば次の3パターンです。

- ・8AM 超速効+中間型
- ・10PM 中間型1回
- ・10PM 持効型1回

この総説によると「合併症減少がはっきり示されているのはインスリン、SU剤そしておそらく (arguably) メトフォルミンしかない」とのことです。

ということで糖尿病の新薬にやたら飛びつくのは考え物だということです。

2015年8月28日、FDAは「DPP-4阻害薬に重症の関節痛を起こす可能性がある」ことを添付文書に追記することを命じました。

### C) その他の糖尿病薬の特徴

#### 1) Thiazolidinediones (TZD: pioglitazone, アクトス)

東京ディズニールランド(TDL)と紛らわしいですが、TZDとして最初 troglitazone(ノスカル)が発売されましたが肝障害のため発売中止となりました。

そう言えばそんな薬がありました。

rosiglitazone(アバンディア)はCVDリスクを増します。

pioglitazone(アクトス)は膀胱癌リスク増加が懸念されましたが最近は否定的だそうです。

TZDの副作用として体液貯留、CHF悪化、骨萎縮の存在は争う余地はない (uncontested adverse effect) とのことです。

薬価は73.8円/15mg錠です(2015年)

#### 2) Glucagonlike Peptide-Based Therapy (インクレチン関連薬、注射)

注射薬ですが liraglutide (ビクトーザ)、exenatide (バイエッタ) があります。

「インクレチン」とは、食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称です。GIPとGLP-1の2つのホルモンが、「インクレチン」として機能するそうです。

ビクトーザとバイエッタは皮下注で使うGLP1注射薬です。

腸管GLP1 (gut peptide glucagonlike peptide1) は血糖依存性にインスリンを増加させ、グルカゴンを抑制し、胃蠕動を抑制します。

メトフォルミンに追加するとA1cを約1%低下させます。

その利点は低血糖を起こさない、2, 3kgの減量を起こすことです。

ただし study 期間が短く特に初期に嘔気、嘔吐、下痢が多いそうです。

減量の理由の一つは消化管の副作用なのかもしれないとのこと。

膵炎、膵癌のリスクははっきりしません。

薬価がめちゃくちゃ高くビクトーザ 1 本 (18 mg) 10245 円 (2015 年) で  
1 日 1 回 0.3 mg から 0.9 mg 使いますので、最低の 0.3 mg だと 1 日 170.75 円、0.9 mg 使ったら  
何と 512.25 円もします。

3) Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitors (DPP 4 阻害剤、インクレチン関連薬)

DPP4 阻害でインクレチンの内因性 GLP-1 を増加させますが GLP-1 注射ほどの  
増加はありません。

Sitagliptin(ジャヌビア、グラクティブ)、vildagliptin (エクア)、alogliptin (ネシーナ)、  
linagliptin (トラゼンタ)、teneligliptin (テネリア)、anagliptin(スイニー)、  
saxagliptin (オングリザ)があります。

A1c 低下は 0.6 から 0.8% と弱いようです。

血糖低下作用は弱く低血糖を起こさず大きな副作用がありません。

腎障害があるときは用量を減量しますが、トラゼンタは減量が不要ですので  
小生は便利に思っています。

DPP-4 は CVD を増加させませんが CVD に対する利点もありません。

saxagliptin (オングリザ) は CHF リスクを増やします。

なお、2015 年 8 月 28 日に FDA は DPP-4 (ジャヌビア、グラクティブ、オングリザ、  
トラゼンタ、ネシーナ) で重篤な関節痛を起こす可能性があることを添付文書に  
追加するよう命じました。

DPP4 は大変高価でジャヌビア 12.5 mg 錠で 65.8 円、100 mg 錠で 224.8 円です。

トラゼンタ (5 mg) も 188.4 円もします (2015 年)。

4) Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT-2 阻害薬)

SGLT-2 には ipragliflozin (スーグラ)、dapagliflozin (フォシーガ)、

luseogliflozin (ルセフィー)、tofogliflozin (デベルザ、アプルウェイ)、

canagliflozin (カナグル)、empagliflozin (ジャディアンス) など多くの薬があります。

SGLT-2 阻害剤も大変高価な薬で、近位尿細管でブドウ糖再吸収を抑制し尿排泄を増やして  
血糖を下げます。

当院の内科医師が「これ使うより炭水化物制限する方がよっぽど安上がりじゃね？」と  
言っていました。

薬価はスーグラ 25 mg 錠 136.5 円、50 mg 錠 205.5 円もします (2015 年)

A1c 低下は 0.6 から 0.8%、低血糖を起こさず体重増減はなく血圧軽度低下させます。  
尿糖が増えますが脱水を起こすほどの浸透圧利尿は起こしません。  
尿糖が増えるため陰部真菌感染、尿路感染が倍増するとのこと。

なぜか SGLT-2 がケトアシドーシスを起こすことがあり、2013 から 2014 年にかけて  
米国で、SGLT-2 によるケトアシドーシス 20 症例が報告されています。  
ですから、尿ケトンとケトアシドーシスの症状（嘔気嘔吐、腹痛、意識障害）に注意です！

#### 5) Meglinitides (インスリン分泌促進剤)

これには nateglinide ( ファステック、スターシス)、repaglinide (シュアポスト)、  
mitiglinide (グルファスト)があります。

作用機序が SU 剤と似ており低血糖を起こすことがあります。体重増加もあります。

Repaglinide (シュアポスト) は腎不全でも安全です。

薬価はファステックで 30 mg錠 18.6 円、90 mg錠 46.4 円です。

JAMA 総説「糖尿病・診断と治療の進歩」要点は下記 32 点です。

西伊豆健育会病院 仲田和正

.....

- ・過去 10 年、DM で膵、肝、大腸、子宮内膜、乳癌増加が判明。
- ・米国で DM 費用は合併症以外に投薬、血糖モニター費用が増加。
- ・CGM は 2 型 DM には使われない。
- ・risk-benefit ratio からは生活スタイル改善と metformin のみ推奨。
- ・2 型 DM の第 1 選択薬はメフォルミン、第 2 選択は不明。
  
- ・GRADE 研究進行中で妥当第 2 選択薬を調べている。
- ・metformin は特に 60 歳未満、BMI35 以上で有効。
- ・発症早期高血糖コントロールをやめても効果は長く続く (legacy effect) 。
- ・1 型 DM で厳格血糖コントロールは CVD リスク減らす。
- ・2 型 DM は血糖コントロールより高血圧、高脂血症が死亡率に影響。
  
- ・DM は禁煙、減量が重要。
- ・HbA1c は 7 未満が目標。
- ・A1c 6.5 以上、FBS126 以上、食後 2 時間血糖 200 以上で糖尿病である
- ・寿命 5-10 年の老人、低血糖多い人は A1c8 未満、食後 BG190 前後で可。
- ・超高齢者は A1c8.5 未満、食後 BG200 前後で可。
- ・トリンバ、ランタス XR は他持効型に比し非劣性だがはっきりした利点なし。

- 1型DMで持続ポンプは超速効性インスリン使用。
  - 持続ポンプは事故で4, 6時間切れるとケトアシドーシスなどのリスクあり。
  - 吸入インスリン (Afrezza) は超速効型に近く持効型の代わりにならない。
  - 持続血糖測定 (CGM) でインスリン量を調節できない。
  - 腎不全の1型DMでは膵島移植より全膵臓移植が優れる。
- 
- 新規薬承認に合併症より軽度A1c低下が重要視されていて問題。
  - 合併症減少がはっきりしてるのはインスリン、SUとメトホルミンのみ。
  - メトホルミンは低血糖起こさず、体重減、安価、GFR<30で乳酸アシドーシス。
  - TZD (アクトス) の体液貯留、CHF悪化、骨萎縮に争う余地なし。
  - GLP1は低血糖なく減量起こすが嘔気嘔吐、下痢おこし高価。
- 
- DPP4阻害剤の血糖低下は弱く重篤関節痛おこすことあり高価。
  - オングリザはCHFリスク増やす (ネシーナも?)。
  - トラゼンタは腎障害でも使える。
  - SGLT2は尿糖増やし尿路感染、真菌感染、ketoacidosisおこすことあり。
  - Meglinitidesは機序はSU剤と似て体重増加、低血糖起こす。
  - $\alpha$ -Glucosidase拮抗剤は炭水化物摂取多い時有用、鼓腹、下痢起こす。