

【座談会】

糖尿病治療薬 Up to Date



【司会】

谷澤幸生

山口大学大学院 医学系研究科 病態制御内科学(第3内科) 教授

吉岡成人

北海道大学大学院 医学研究科・免疫代謝内科学 准教授



石田 均

杏林大学 医学部 第3内科 教授

綿田裕孝

順天堂大学 内科学・代謝内分泌学 准教授



谷澤 今回のテーマは「糖尿病治療薬 Up to Date」ですが、薬物療法のなかでも経口薬を主に取り上げたいと思います。私が医師になったころは経口糖尿病薬は実質的にはSU薬しか使われておらず、ビグアナイド薬はありましたが、1970年代にフェンホルミンによる乳酸アシドーシスの報告が相次いだことからほとんど処方されませんでした。1990年代前半に α -グルコシ

ターゼ阻害薬が発売され、続いてインスリン抵抗性を改善するチアゾリジン誘導体、速効型インスリン分泌促進薬であるグリニド薬と次々と新しい作用機序を持った薬剤が開発されました。その間に欧米でメトホルミン（メルビン、グリコランなど）の安全性と有効性が再評価され、日本でも広く処方されるようになっていきます。このように、最近十数年の間に糖尿病の薬物療法が

大きく変わりました。それらの薬剤の特長を生かして、どのように治療を進めて行けばよいのか、本日はみなさんにお話いただきます。インスリンとの併用についても時間があれば議論していただきます。また、GLP-1アナログやDPP-4阻害薬という、いわゆるインクレチン関連薬も近く上市されますので、それらについても最後にお話いただきたいと思います。

日本人の糖尿病の特徴

谷澤 糖尿病の薬物療法を行うときに、「いつ、どの薬をどのように使用するのか？」というのは最も基本的なところですが、研修医から聞かれても、

なかなかひとことで答えるのは難しいのです。個々の患者さんの病態や病期に合わせて、ということになりますが、米国糖尿病学会（ADA）とヨーロッパ

糖尿病連合（EASD）がかなり思い切ったアルゴリズムをだしていて、日本でもこのようなものを作成したらどうかという意見も一部あります。

日本の糖尿病患者の病態は、欧米の患者とは違うので、これをそのまま適用することはできないですね？

石田 明らかに違うと思います。日本糖尿病学会の「日本人におけるインスリン分泌とインスリン抵抗性に関する実態調査研究委員会」によると、従来より日本人は「遺伝素因としてインスリン分泌が悪いことから、インスリン抵抗性の度合いが少なく、この点で日本の糖尿病患者は欧米と異なる。」といわれています。しかしながら、最近では生活習慣の欧米化の要素も入ってきて、インスリン抵抗性の重要性も増してきているといえます。

例えばこれまでは、耐糖能が正常な人々の場合にブドウ糖負荷試験ではインスリン値のピークが負荷後30分にくると教科書でも書いてありました。しかし最近では60分の辺りにピークが移ってきているのではないかと指摘されています。すなわち最近になりインスリン抵抗性を有する人々が増えてきていることで、従来からのインスリン分泌のパターンも変わり、相対的に遅延反応型の反応に移行しつつある要因になっているのではないかと推測されています。

吉岡 空腹時血糖値でどのくらいのレベルからインスリンのピークが30分から60分にずれていますか？

石田 現在詳しく解析は進んでいませんが、いまだ耐糖能が正常型を示す人々でも、すでにずれてきている例が認められています。

谷澤 数年前に信州大学の相澤先生のグループが、検診時のOGTTのデータをもとにした報告をされています。空腹時血糖が110 mg/dl以上になる

と insulinogenic index は明らかに0.4以下で、初期応答が凄くいいのは、空腹時血糖が90 mg/dl未満の人です。

吉岡 0.4未満ということは、負荷後早期のインスリン分泌のピークが後ろにずれている人の割合が増えてきている。

谷澤 石田先生は、ピークが後ろに下がってきているのではないかとおっしゃいましたよね？

石田 後ろにずれているというのは、やはり相対的な現象を見ているものと思われまふ。つまりもともと30分にピークがあったものの、だんだん30分値が下がってきて、一見、60分のほうにピークがずれてきている可能性があります。しかしながら一方ではむしろ60分以降の過剰反応を反映していることも考えられますが、これらの判別には難しい面もあり今後の詳細な解析が必要です。

谷澤 私たちが病院ベースでOGTTの結果を見ていると、どうしてもピークが遅い人が多いですね。30分にピークがある人はほとんどみません。

吉岡 すでに糖尿病を疑ってOGTTをおこなっている人がほとんどですから、結果が正常型になる人が少ないので、インスリンのピークがずれ込ん



でいるのかもしれませんが、聖マリアンナ医科大学の田中先生のデータでは、空腹時血糖値が110 mg/dl前後にインスリン分泌のピークがあるということでしたので、これが（空腹時血糖が140～150 mg/dlくらいまでインスリン分泌が促進される）欧米人との違いだと思います。

あとからのお話と関係があるかもしれませんが、空腹時血糖値が110 mg/dlのレベルからインスリン分泌が低下するということは、通常の血糖コントロールレベルでは糖毒性のためにインスリン分泌が経年的に低下することです。膵β細胞を護るという点では、糖尿病治療をどこまで厳格にできるのかということと、安全性がどこまで担保されるかというのが、非常に大きな問題だと思います。

石田 確かに大変に重要な点であると思います。どの時点から膵β細胞を護るような方策を開始すべきかということについては、案外私たちがこれまでに考えていたよりも早い段階から護って行く必要があると考えられます。そうしなければ将来の血糖コントロールがますます難しくなるものと思われまふ。

谷澤 日本では昔から、少なくともそういうイメージを持っていたと思いま