

特別寄稿 特集「糖尿病」

総論：急展開する糖尿病の治療選択肢と血糖管理デバイス
：最近の知見から

村上 雅子

静岡赤十字病院 糖尿病内分泌代謝内科

I. はじめに

近年の糖尿病学の進歩は目覚ましく、新たな作用を有する薬剤や、検査機器が登場して、なお増加しつつある糖尿病患者の診療は日々めざましい進化を遂げている。臨床医が目指す治療目標は、従来からの血管合併症の進展阻止のみならず、一般人口より高率に発症する癌・認知症・サルコペニアやフレイル発症抑制に広がってきている。本稿では限られた誌面で、日本人の9割以上を占める2型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus：以下T2DM）の合併症・死亡率の改善する推移を紹介し、その改善を支えてきたインクレチン関連製剤を始めとする新規薬剤や、持続グルコースモニタリング（Continuous Glucose Monitoring：以下CGM）をはじめとする進歩した血糖管理デバイスなどについて、最近の知見を概説する。

1. 血管合併症・死亡率の改善

網膜症、腎症、神経障害などの細小血管障害、あるいは脳・心血管などの大血管障害が非糖尿病群よりも高頻度に発症する。一方本邦の透析導入患者の主要原疾患として、糖尿病腎症は今なお最多で42.3%ながら、その数は2009年をピークに、その後ほぼ横ばい～軽微ながら減少傾向を示しており¹⁾、近年の種々の治療・管理改善の寄与が示唆される。しかしなお2010年調査の糖尿病患者の平均死亡時年齢は、男性71.4歳、女性75.1歳で、日本人一般での男性79.1歳、女性85.9歳に比して、糖尿病患者ではそれぞれ7.7歳、10.8歳短命となっている²⁾。

2. 2型糖尿病の病態；インクレチン分泌機構と最近の知見

2型糖尿病の主たる病態は、膵β細胞の機能および量の低下によるインスリン（以下Ins）分泌不足と、肝臓、脂肪、骨格筋などでのIns抵抗性である。膵β細胞からのIns分泌が低下する要因の一つとして近年注目されているのは、T2DMにおけるGlucagon-like peptide-1（以下GLP-1）、glucose-dependent insulintropic polypeptide（以下GIP）などのインクレチンの分泌および作用障害である³⁻⁵⁾。両者は経口摂取時に、腸管上皮に存在する開放型消化管内分泌細胞であるL細胞、K細胞から糖質、アミノ酸、脂質などの栄養素を感知して分泌される消化管ホルモンで、多くの臓器に発現している受容体に作用する。膵臓への作用では血糖応答性にβ細胞からIns分泌を促進し、同時にα細胞でグルカゴン分泌の抑制、また消化管運動抑制により胃内容排出遅延などの作用も有する。脂肪酸、特に多価不飽和脂肪酸はGIP、GLP-1の強い分泌促進因子で、K細胞およびL細胞に発現するG蛋白共有受容体（以下GPR）であるGPR40、GPR120を活性化することでGIP、GLP-1を分泌させることが示されている⁶⁾。糖尿病の食事療法において魚類摂取が推奨されるのも、魚油中の多価不飽和脂肪によるインクレチン分泌促進作用に基づいている。しかしながらT2DMにおいては、膵β細胞でのGLP-1に対する反応性の低下³⁾と、特に日本人においては糖尿病の有無によらず、食後のGLP-1分泌促進が弱いことも示唆されている⁷⁾。そこでT2DM治療薬としてGLP-1受容体作動薬（GLP-1 Receptor Agonist：以下GLP-1RA）の投与は極めて理に

かなった治療戦略として脚光をあびるようになった。多くの注射製剤として、また2020年には経口薬としても臨床に登場している。

3. 注目される新規薬剤と治療戦略

従来の経口血糖降下薬（oral antidiabetic drugs：以下OADs）に加えて、新規薬剤としてsodium glucose cotransporter 2 inhibitor（以下SGLT2-i）、インクレチン関連薬としてGLP-1RA、さらにGLP-1RA配合インスリン製剤が臨床に加わり、治療薬の選択の幅が急速に広がっている。低血糖を起こしにくい薬剤や、アドヒアランス向上が期待される週1回製剤も内服薬、注射製剤共に普及してきた。本稿では本邦T2DM患者に奏功し、多数で投与されているインクレチン関連薬やSGLT2iに焦点を絞りその知見を述べる。

1) SGLT2i: 本邦では2014年4月に臨床に登場し、現在は6成分7製剤、およびDPP-4iとの配合薬3製剤が臨床使用されている。肥満T2DMにおける大規模臨床試験でも、心血管疾患発症と全死亡、腎症における蛋白尿の有意な抑制が認められ、心・腎の臓器保護作用とその機作が注目されている⁸⁾。このため近年、一部のSGLT2i: ダパグリフロジンは心不全、慢性腎不全にも治療適応が広がっている。当院の実臨床においても既存の糖尿病薬で高血糖や体重管理困難な若年肥満T2DM症例114名に本剤を追加し、6カ月間で有意な血糖・体重低下を認め、そのうち70%が体脂肪の低下が占め、体重減少には体脂肪利用促進の寄与の可能性が示唆された。肥満例においては筋肉量低下が軽微で、比較的若年肥満例での安全性が実臨床で確認され報告している⁹⁾。一方では体脂肪に乏しい非肥満～やせ型症例に投与すると、筋肉の異化亢進が生じてサルコペニアなどに至るリスクがあり、投与例の病態に注意を要する。

2) DPP-4 阻 害 薬 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: 以下DPP-4i); 内因性のGLP-1分解酵素を阻害して活性型GLP-1増加作用を有

する。その結果β細胞機能が低目ながらも温存された病態では、経口摂取・血糖応答性にインスリン分泌を促進し、インスリン分泌能の比較的低い、東洋人、日本人の多くで奏功し有用性を示している。また、単独では低血糖のリスクが低い安全性から、特に本邦でT2DMの初回治療の約80%近くの多数例で投与されるに至っている¹⁰⁾。更に週1回内服のDPP-4iとしてtrelagliptin (TrG) が、2015年に世界で初めて本邦で臨床に登場した。当院でも、DPP-4i連日製剤からTrGに変更したT2DMの84名において、連日製剤に対する1年にわたる非劣性および安全性を報告している¹¹⁾。週1回内服のDPP-4iとして、他にオマリグリプチンがあり比較的腎機能低下例においても適応がある。

3) GLP-1RA; 内因性のGLP-1のアミノ酸配列の改変などにより、内因性のDPP-4による分解が回避され、膵β細胞に発現する受容体に結合して、血糖応答性にIns分泌促進作用を示す。連日注射製剤に続いて、現在は3種類の週1回注射製剤¹²⁾、および2020年には経口薬が臨床に登場している (図1)。当院でもDPP-4iを含む従来治療やインスリン投与でも血糖管理不十分なT2DMにデュラグルチド (Dulaglutide: DT) 0.75mg週1回注射を開始した95例で、1年にわたる有用性を報告している。48週後にBMI \geq 25の肥満群でHbA1cが1.0%, Body Mass Index (以下BMI) は0.9 kg/m²軽度低下し、一方BMI<25の非肥満群でもBMI低下を伴うことなくHbA1cが1.5%有意に低下した。肥満度が比較的軽度の日本人T2DMにおいて、DTは消化器症状が軽く、BMIにかかわらず有効で、非肥満例では体重減少を伴わない点で、安全で有効な治療選択肢である可能性が実臨床で示された¹³⁾。

3-1) 種々のGLP-1製剤による食欲抑制と作用機序の違い:

GLP-1RAの薬剤間で作用の差が知られている。比較的食欲抑制作用の大きい

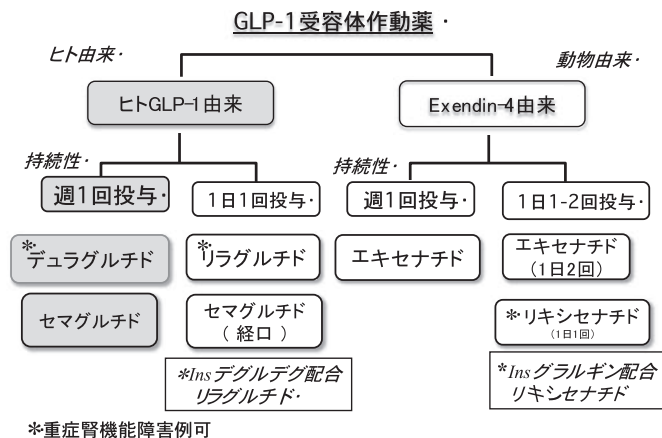


図1 GLP-1受容体作動薬の分類

Ins:insulin, GLP-1:Glucagon-like peptide-1

*Madsbad S. Diabetes Obes Metab 2011 ; 13 : 394. 文献12より引用改変

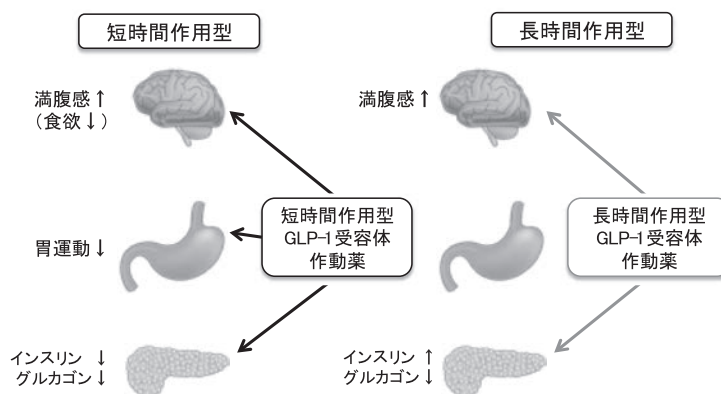


図2 GLP-1受容体作動薬の作用機序

*Meier JJ. Nat Rev Endocrinol. 2012 ; 8 : 728 : 文献16より引用改変

Liraglutide, Lixisenatide, Semaglutideなどは、末梢投与後に脳血液関門を通過して脳内に移行し、視床下部弓状核、室傍核等に発現するGLP-1受容体に直接結合・作用することが示されている¹⁴⁾。他方、DTはヒト免疫グロブリンIgG4を結合させた高分子量のため、脳血液関門を通過して脳には到達できず、脳内GLP-1受容体には直接結合できないと考えられる¹⁵⁾。DTの作用は、末梢の迷走神経求心性線維を介し、脳へのGLP-1のシグナルを介した軽度の食欲抑制と考えられている。DTでは比較的軽度の肥満・非肥満の両群で体重減少が示されなかった我々の結果には、DTが脳内GLP-1受容体には直接結合しない動態が寄

与すると考えられる¹³⁾。

3-2) 種々のGLP-1RAのIns分泌の差 (図2) :

DT, Liraglutide, Semaglutideは作用時間が長く (長時間作用型)、食後血糖応答性にIns分泌を促進し、胃運動抑制作用が弱い、または無いことが示されている。一方Lixisenatide, Exenatideは作用時間が短く (短時間作用型) 食後Ins分泌促進作用は乏しく、胃運動抑制作用が強い¹⁶⁾。

3-3) GLP-1RA効果の臨床的指標と膵β細胞機能, GLP-1RAによる差 :

種々のGLP-1RAの臨床的効果を推し計る指標の一つに、C Peptide Index (以下CPI) 値が報告されている。Usui Rらは、Liraglutideの血糖低下作用は、残存β細

胞機能に依存し、空腹時CPIが指標として有用で、奏功のcut off値1.103と示している。本値は奇しくも、我々の臨床研究で、Ins治療群におけるDT投与後のIns離脱群の随時CPI値1.13に近似する¹³⁾。β細胞機能の指標とCPI値に関しては、空腹時よりも、むしろ食後のインクレチン効果を介した、より強いIns分泌促進状態にある（随時）食後CPI値の方が、β細胞のIns最大分泌能をより良く反映するとも報告されている¹³⁾。種々のGLP-1RAの投与後の動態と作用の差などを十分熟知し、患者個々のCPI値などの病態に応じて、適切な判断とGLP-1RAの選択が臨床医に求められる。

4) GLP-1RA配合インスリン製剤；2019年に基礎Ins：デグルデグ/GLP-1RA：Liraglutide配合製剤（以下IDeg/Lira）、2020年には基礎Insグラルギン/GLP-1RA：Lixisenatide配合製剤（以下IGlar/Lixi）の2製剤が臨床に登場している。Ins分泌能が低目でも残存する例では、基礎Insを補充しながら、同時に配合のGLP-1RA成分によるβ細胞への作用で、食後Ins分泌促進により1剤で同時に食前食後の血糖管理が期待される。このため毎食前のボーラスIns量の減量が可能とな

り、従来Insの過剰投与の回避、Insを介した体重増加リスクの回避、Ins注射回数の減少¹⁷⁾、GLP-1RA高用量では食欲抑制などが期待される。IDeg/LiraにはInsデグルデグ1単位にLiraglutide 0.036mgが配合され、基礎Insに対してGLP-1RA成分が比較的少量の比率である。一方IGlar/LixiにはInsグラルギン1単位にLixisenatide 1μgの配合で、比較的十分な比率でGLP-1RAが補充されるが、Lixisenatideは半減期が短く、基本的には作用時間が短い可能性がある。薬剤の差異を十分熟知し、個々の症例の病態に応じた適切な選択が臨床医に求められる。

5) イメグリミン；2021年9月に臨床に登場した、これまでに無い新規経口血糖降下薬である。ミトコンドリアの活性酸素抑制によりミトコンドリア機能回復作用を有し、膵作用と膵外作用の両者を持つ。膵作用としてβ細胞では血糖依存的なインスリン分泌促進作用を持ち、膵外作用として、肝臓・骨格筋で糖新生抑制や細胞への糖取り込みを改善するメカニズムで血糖降下を示す。インスリン分泌障害の要因が大きい日本人において、今後の臨床成績に関心が持たれる¹⁸⁾。

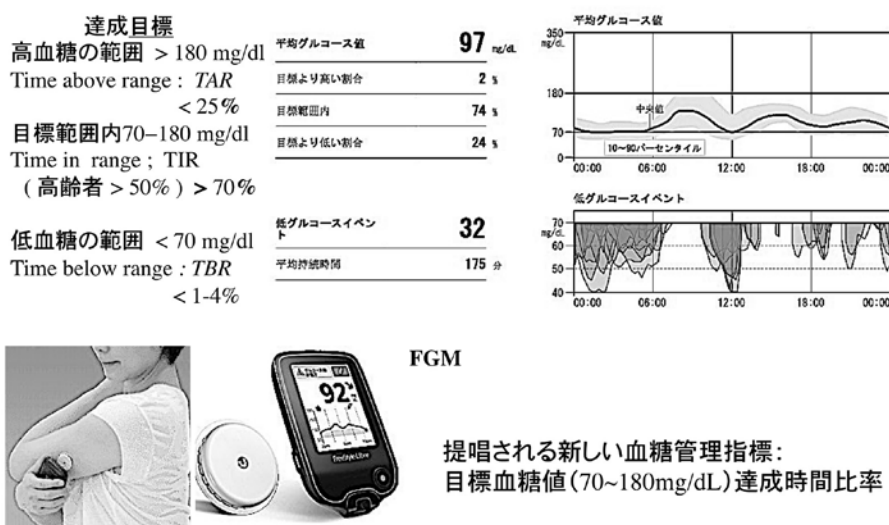


図3 Flash glucose Monitoring : FGMと血糖動態の実際
CMにおける目標値；TIRの解釈に関する国際ConsensusGからの推奨
*Bottelino T. Diabetes Care 2019 ; 42 : 1593-1603. 文献19より引用改変

4. 新たな持続血糖管理機器

質の高い血糖コントロールを目指した持続血糖モニタリング機器や、低血糖時には反応してIns注入が自動停止するインスリンポンプなども登場している。Flash Glucose Monitoring (以下FGM) では連続14日間の24時間の持続血糖モニタリングがリアルタイムに可視化され、その解釈・評価法として、新しい血糖管理の指標も推奨されて来ている (図3)。患者年齢や投与薬剤にもよるが、70~180mg/dLの目標血糖範囲内の時間：Time in Range：70%以上、70mg/dL未満の低血糖域の時間：Time below Rangeは5%以下、180mg/dL以上の高血糖域の時間：Time above Rangeは25%未満、といった目標が推奨され¹⁹⁾、HbA1cや大小の血管障害発症リスクとの相関も示されている²⁰⁾。

5. シックデイ対策と療養支援

感染症などによる発熱、下痢、嘔吐・食欲低下で食事摂取 (PO) できないシックデイには、自己判断で経口血糖降下薬やインスリンを中断しないように、日頃から患者本人・家族に、医師および多職種から成るチーム医療による十分な療養支援が必要である^{21,22)}。

1) Ins治療例：POが減少しても基礎Insは自己判断で止めず原則継続して、速やかに医療機関に相談するよう指導する。追加Ins量は、PO5割以上では通常量の5割、POが5割以下では3-5割を原則とする。

2) OADs：インスリン分泌促進薬 (SU, グリニド系薬剤)：PO 1/2で半量、PO 1/3以下では中止する。

a グルコシダーゼ阻害薬、ビグアナイド薬SGLT2i：シックデイや手術など、絶食時にビグアナイドでは乳酸アシドーシス、SGLT2iでは正常血糖ケトアシドーシスの発症リスクがあり、中止を普段から指導しておく。絶食を伴う手術では術前3日前からのSGLT2iの休薬が推奨されている²³⁾。

インクレチン関連薬：シックデイ時の投与にコンセンサスが得られていない。DPP-4阻害

薬では持続してPO出来ない際には中止の考えが多い。GLP-1RAはPO出来ない際には中止し、インスリンへの切り替えも含めて対処する。

II. おわりに

今なお増加している糖尿病患者と、糖尿病学の進歩は目覚ましく、特に2009年以後に臨床に登場した新規薬剤、検査機器、治療の展開と推移につき概説した。種々の薬剤の投与後の動態と作用の差を十分に熟知し、個々の患者の病態の把握と治療選択が臨床医に求められる。糖尿病診療は、取り巻く多職種からなるチーム医療によって支えられている。糖尿病患者さんを、合併症の進展や感染症等のシックデイから守るために、日頃から個々の患者本人・家族に応じた十分な療養支援が出来るように、チーム医療の一人一人に、常に新しい知識を身につける探究心と努力が求められている。

謝 辞

基礎研究と臨床の双方で日々著しい進歩を遂げる糖尿病につき、今回本研究報において特集を企画され、執筆の機会を頂いた編集委員会および編集委員長の卓見に敬意と深謝を表します。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：村上雅子：講演料 (日本イーライリリー、MSD株)、武田薬品工業株、アステラス製薬株、大日本住友製薬株、サノフィ株、ノボノルディスクファーマ株)

文 献

- 1) 新田孝作, 政金生人, 花房規男ほか. わが国の慢性透析療法の現況 (2017年12月31日現在). 日透析医学会誌 2018; 51: 699-766.
- 2) 中村二郎, 神谷英紀, 羽田勝計ほか. 糖尿病患者の死因に関する委員会報告 アンケート調査による日本人糖尿病の死因 2001~2010年の10年間, 45,708名での検討. 糖尿病 2016; 59: 667-84.
- 3) Drucker DJ. The biology of incretin

- hormones. *Cell Metab* 2006 ; 3 : 153-65.
- 4) Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide-1. *Physiol Rev* 2007 ; 87 : 1409-39.
- 5) Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: similarities and differences. *J Diabetes Investig* 2010 ; 1 : 8-23.
- 6) Parker HE, Reinmann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying nutrient-stimulated incretin secretion. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12 : e1.
- 7) Yabe D, Kuroe A, Lee S, et al. Little enhancement of meal-induced glucagon-like peptide 1 secretion in Japanese : Comparison of type 2 diabetes patients and healthy controls. *J Diabetes Investig* 2010 ; 1 : 56-9.
- 8) Zinnman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2117-28.
- 9) 村上雅子. 生活習慣病と栄養療法. 日内会誌 2017; 106 : 139-41.
- 10) Yabe D, Kuwata H, Nishikino R, et al. Use of the Japanese health insurance claims database to assess durability of DPP-4 inhibitors in patients with diabetes: comparison with other anti-diabetic drugs. *Diabetologia* 2015 ; 58 (S1) : S389.
- 11) 村上雅子, 平原直子, 森田浩ほか. Once-weekly DPP-4阻害薬 トレラグリプチン 連日製剤からの切り替えと非劣性の検討. *糖尿病* 2017 ; 60 : 222-8.
- 12) Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists-available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab* 2011 ; 13 : 394-407.
- 13) 村上雅子, 原 毅, 今井 昇. 2型糖尿病における持続性GLP-1受容体作動薬デュラグルチドの有用性: 肥満度別検討と長期成績. *糖尿病* 2021 ; 64 (11) : 547-54.
- 14) Hunter K, Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci* 2012 ; 13 : 33.
- 15) Baggio LL, Huang Q, Cao X, et al. An albumin-exendin-4 conjugate engages central and peripheral circuits regulating murine energy and glucose homeostasis. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 1137-47.
- 16) Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012 ; 8 (12) : 728-42.
- 17) 村上雅子, 原 毅, 今井 昇. 2型糖尿病におけるIDeg/Lira配合薬の有効性と安全性; 従来インスリン療法からの切り替えの検討. *糖尿病* 2021 ; 64 (S1) : III-128-1.
- 18) Møller JB, Dalla Man C, Overgaard RV, et al. Ethnic differences in insulin sensitivity, β -cell function, and hepatic extraction between Japanese and Caucasians: a minimal model analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : 4273-80.
- 19) Bottelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation : Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 ; 42 : 1593-603
- 20) Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018 ; 41 : 2370-6.
- 21) 日本糖尿病学会 (編著). 20 糖尿病における急性代謝失調・シックデイ (感染症を含む). *糖尿病診療ガイドライン2019*. 東京: 南江堂: 2019. P. 329 -41.

- 22) 村上雅子. シックデイでの糖尿病・代謝疾患治療の留意点. 特集/様々な病態における糖尿病の留意点. (門脇 孝編). 糖尿病・内分泌代謝科 2022 ; 54 (2) : 1-6.
- 23) 日本糖尿病学会, 「SGLT2阻害薬の適正使

用に関する委員会」から. SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation. 2020年12月25日改訂版 [internet]. http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=48 [accessed. 2021-10-29]

Marked Progress in the treatments and management tools for type 2 Diabetes

Masako Murakami M.D PhD

Department of Diabetes and Endocrinology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Abstract : In recent years, the progress in diabetology, various medications and glucose monitoring tools has been remarkable. Medications of OADs and insulin with new mechanisms, and once weekly administration of DPP-4i or GLP-1receptor agonists are on clinical use.

The treatment goal is now to suppress the onset of cancer, dementia and sarcopenia as well as to prevent vascular complications. In this manuscript, others would introduce the recent update in clinical diabetology.

Key words : Type 2 Diabetes, GLP-1, Insulin, SGLT2i, CGM