

# 焼津市立総合病院における2型糖尿病治療薬の考え方

インスリン治療の適応の有無<sup>※1</sup>を確認する

インスリン治療の適応がある

インスリン治療

インスリン抵抗性増大が主体の病態 (BMI $\geq$ 23が目安<sup>※2</sup>)

Cペプチドindex<sup>※3</sup>の確認が望ましい。

## ①メトホルミン

注1：乳酸アシドーシスのリスクがある場合（腎不全・肝不全・呼吸不全・過度のアルコール摂取者・シックデイになりやすい患者等）には使用しない。

注2：500 mg/日（分2）から開始し、消化器症状に注意しながら漸増、腎機能別の最大投与量の目安<sup>※4</sup>を遵守する。

## ②SGLT2阻害薬<sup>※5</sup>

注3：シックデイ・サルコペニア・性器感染症のリスクがある患者には、投与の可否を慎重に検討する。

HbA1cの値に応じて、①②を初診時に同時に開始しても良い。

## ③GLP-1受容体作動薬<sup>※5</sup>

注4：高齢者や痩せ型の患者では、サルコペニアに注意して使用する。

インスリン治療の適応がない

インスリン抵抗性増大・インスリン分泌低下の病態を区別

インスリン分泌低下が主体の病態 (BMI $<$ 23が目安<sup>※2</sup>)

Cペプチドindex<sup>※3</sup>の確認が望ましい。

## ①DPP4阻害薬

注5：肥満患者で効果が減弱し、高齢者で効果が増強する<sup>1)</sup>。

## ②グリニド薬（ $\alpha$ -GIとの合剤も可）

注6：遷延性低血糖の危険が少ないミチグリニドを優先して使用する。HbA1cの値に応じて、①②を初診時に同時に開始しても良い。

## (③SGLT2阻害薬<sup>※5</sup>、イメグリミン<sup>※6</sup>)

注7：SGLT2阻害薬は、シックデイ・サルコペニア・性器感染症のリスクがある患者には、投与の可否を慎重に検討する。

注8：イメグリミンは、消化器症状・食欲低下の副作用があるため、高齢者や痩せ型の患者では、サルコペニアに注意して使用する。

目標HbA1c<sup>※7</sup>を達成できない場合には、糖尿病専門医への紹介を考慮する  
(未治療、①～③の治療途中、または上記以外の薬剤で治療中に紹介しても良い)。

★上記の治療方針は絶対的なものではなく、併存疾患やサポート体制等により、上記方針とは異なる処方が最善の場合もある。  
SU薬・チアゾリジン薬・若年肥満症例へのDPP4阻害薬は、症例毎に必要性を吟味し、漫然と使用しないように注意する。

## 注釈

※1：インスリン治療の絶対的適応は以下の通り<sup>2)</sup>。

- ①インスリン依存状態
- ②高血糖性の昏睡（糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態）
- ③重度の肝障害、腎障害を合併し、食事療法でコントロールが不十分なとき
- ④重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）のとき
- ⑤糖尿病合併妊婦、妊娠糖尿病（食事療法のみで良好な血糖コントロールが得られない場合）
- ⑥静脈栄養時の血糖コントロール

また、インスリン治療の相対的適応は以下の通り<sup>2)</sup>。

- ①インスリン非依存状態でも、著明な高血糖を認める場合（空腹時血糖値 250 mg/dL 以上、随時血糖値 350 mg/dL 以上）やケトーシス（尿ケトン陽性など）の傾向を認める場合
- ②インスリン以外の薬物療法では良好な血糖コントロールが得られない場合
- ③痩せ型で栄養状態が低下している場合
- ④ステロイド治療時に高血糖を認める場合
- ⑤糖毒性を積極的に解除する場合

※2：日本人の場合、BMI 23 以上で非アルコール性脂肪肝が増加するという報告がある<sup>3)</sup>。また、アジア人は BMI 23 以上で2型糖尿病の発症頻度が増加するという報告もあり<sup>4)</sup>、実臨床での経験も踏まえて、BMI 23 以上をインスリン抵抗性増大の目安とした。肥満の定義は BMI 25 以上である。

※3：C ペプチド index (CPI) = 空腹時 C ペプチド (ng/mL) ÷ 空腹時血糖 (mg/dL) × 100

CPI < 0.8；インスリン治療が必要。CPI ≥ 1.2；経口薬で加療可能。

空腹時 C ペプチド < 0.6 ng/mL のとき、インスリン依存状態と診断する<sup>5)</sup>。

食後 CPI（食後 C ペプチド ÷ 食後血糖値 × 100）の場合は、十分なエビデンスが無いが、食後 CPI ≥ 1.0 でインスリン分泌能が保たれていると判断しても良い（経験に基づく私見）。

糖毒性状態や低血糖時には CPI が抑制、腎不全患者では CPI が過大に算出されることを留意し、期待される薬効が得られない場合や治療方針を見直す場合には、CPI を複数回再検して病態の再評価を行う<sup>5)</sup>。

※4：メトホルミンを使用する場合、添付文書にある腎機能別の最大投与量の目安を遵守する。

eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	メトホルミンの1日の最大投与量の目安
60 ≧ eGFR	2250 mg
45 ≧ eGFR < 60	1500 mg
30 ≧ eGFR < 45	750 mg
eGFR < 30	禁忌

表) メトホルミン塩酸塩錠 添付文書より作成

※5：SGLT2 阻害薬・GLP-1 受容体作動薬は、耐糖能改善以外にも、心腎保護の観点から使用の是非を検討する<sup>6-15)</sup>。特に SGLT2 阻害薬は、糖尿病の有無に関わらず心腎保護の効果がある<sup>7-9)</sup>。

SGLT2 阻害薬は、インスリン抵抗性増大が主体の糖尿病のみならず、1型糖尿病を含むインスリン分泌低下が主体の糖尿病でも、耐糖能改善の効果がある。

SGLT2 阻害薬の重篤な副作用の1つに糖尿病性ケトアシドーシスがあり、尿ケトン体陽性時やシックデイのリスクが高い患者では使用しない。特にインスリン分泌低下が主体の糖尿病では注意が必要で、SGLT2 阻害薬を開始する前に、インスリン製剤やインスリン分泌促進系の薬剤（DPP4 阻害薬・グリニド薬・イメグリミン等）を使用し、インスリンの血中濃度を十分上昇させておく。

また、SGLT2 阻害薬は中等度以上の腎機能障害がある場合（eGFR<45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）、血糖降下作用が減弱する点に注意する。

GLP-1 受容体作動薬は、インスリン抵抗性増大が主体の糖尿病で良い適応となる。

インスリン分泌低下が主体の糖尿病に対する GLP-1 受容体作動薬の処方のは非は、判断が難しく、症例毎に糖尿病専門医の判断を仰いだ方が良い（著効することもあるが DPP4 阻害薬と同程度の効果しか得られないことも多い・インスリン分泌が低下した高齢者や痩せ型の患者に使用するとサルコペニアが進行する可能性がある・インスリン分泌が低下した症例での心腎保護効果のエビデンスは十分では無い）。また、GLP-1 受容体作動薬は保険診療上、DPP4 阻害薬と併用できない点に注意する。

※6：イメグリミンは、肥満患者で効果が減弱し、インスリン分泌が低下した患者で効果が増強する<sup>16)</sup>。当院におけるイメグリミンの使用経験では、消化器症状の出現頻度が高く、特に高齢者や痩せ型の患者の場合、サルコペニアに注意して使用する（2021年10月～2022年10月に当院でイメグリミンを新規処方した27例のうち、消化器症状 [患者本人が許容できない程度の悪心・嘔吐・下痢・食欲不振等] による使用中止が7例 [内訳：メトホルミン併用1例、メトホルミン非併用6例]）。

また、中等度以上の腎機能障害がある場合（eGFR<45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）、イメグリミンを使用しない。今後、添付文書の改訂やエビデンスの蓄積等により、イメグリミンの位置付けは変更となる可能性がある。

※7：糖尿病慢性合併症予防のための目標 HbA1c を 7.0%未満とし、低血糖などの理由で治療強化が困難な場合は目標 HbA1c を 8.0%未満とする<sup>17)</sup>。

高齢者糖尿病の場合は、「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c 値）<sup>18)</sup>」に準ずる。

70歳以上の焼津市民の場合は、便宜的に「年齢÷10程度のHbA1c」を目標HbA1cと定めても良い。

コントロール目標値 <sup>注4)</sup>			
目標	血糖正常化を目指す際の目標 <sup>注1)</sup>	合併症予防のための目標 <sup>注2)</sup>	治療強化が困難な際の目標 <sup>注3)</sup>
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL 未満、食後2時間血糖値180mg/dL 未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対する目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

図) 日本糖尿病学会編著:糖尿病診療ガイドライン 2019:25 頁;南江堂,2019.

患者の特徴・健康状態 <sup>注1)</sup>	カテゴリーI		カテゴリーII	カテゴリーIII
	①認知機能正常 かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下、 基本的ADL自立	①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など)の使用	なし <sup>注2)</sup>	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	あり <sup>注3)</sup>	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)
			8.5%未満 (下限7.5%)	

図 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c値)

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

注1: 認知機能や基本的ADL(着衣、移動、入浴、トイレの使用など)、手段的ADL(IADL: 買い物、食事の準備、服薬管理、金銭管理など)の評価に関しては、日本老年医学会のホームページ (<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/>) を参照する。エンドオブライフの状態では、著しい高血糖を防止し、それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する。

注2: 高齢者糖尿病においても、合併症予防のための目標は7.0%未満である。ただし、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満、治療の強化が難しい場合の目標を8.0%未満とする。下限を設けない。カテゴリーIIIに該当する状態で、多剤併用による有害作用が懸念される場合や、重篤な併存疾患を有し、社会的サポートが乏しい場合などには、8.5%未満を目標とすることも許容される。

注3: 糖尿病罹病期間も考慮し、合併症発症・進展阻止が優先される場合には、重症低血糖を予防する対策を講じつつ、個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定しても良い。65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり、かつ血糖コントロール状態が表の目標や下限を下回る場合には、基本的に現状を維持するが、重症低血糖に十分注意する。グリニド薬は、種類・使用量・血糖値等を勘案し、重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある。

【重要な注意事項】 糖尿病治療薬の使用に当たっては、日本老年医学会編「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を参照すること。薬剤使用時には多剤併用を避け、副作用の出現に十分に注意する。

図) 日本糖尿病学会編著：糖尿病診療ガイドライン 2019：324頁；南江堂,2019.

## 引用文献

- 1) Aso Y, et al. : Trans Res : 2012 ; 159 : 25-31.
- 2) 日本糖尿病学会編著：糖尿病診療ガイドライン 2019：94-95頁；南江堂,2019.
- 3) Eguchi Y, et al. : J Gastroenterol 2012 ; 47 : 586-595.
- 4) Maria R, et al. : Diabetes Care 2015 ; 38 : 814-820.
- 5) 日本糖尿病学会編著：改訂第8版 糖尿病専門医研修ガイドブック：110-112頁；診断と治療社,2019.
- 6) Zinman B, et al. : N Engl J Med : 2015 ; 373 : 2117-2128.
- 7) Milton P, et al. : N Engl J Med : 2020 ; 383 : 1413-1424.
- 8) John J.V, et al. : N Engl J Med : 2019 ; 381 : 1995-2008.
- 9) Heerspink HJL, et al. : N Engl J Med : 2020 ; 383 : 1436-1446.

- 10) Mahaffey KW , et al. : Circulation : 2018 ; 137 : 323-334.
- 11) Vlado P,et al. : N Engl J Med : 2019 ; 380 : 2295-2306.
- 12) Marso SP ,et al. : N Engl J Med : 2016 ; 375 : 311-322.
- 13) Marso SP ,et al. : N Engl J Med : 2016 ; 375 : 1834-1844.
- 14) Tuttle KR , et al. : Lancet Diabetes Endocrinol : 2016 ; 6 : 605-617.
- 15) Mann JFE , et al. : N Engl J Med : 2017 ; 377 : 839-848.
- 16) Oda T ,et al. : Diabetes Ther : 2022 ; 13 : 1635-1643.
- 17) 日本糖尿病学会編著：糖尿病診療ガイドライン 2019：25 頁；南江堂,2019.
- 18) 日本糖尿病学会編著：糖尿病診療ガイドライン 2019：324 頁；南江堂,2019.

文責：焼津市立総合病院 代謝内分泌内科 畠山 寛（2022年11月作成）