

## 7

特集 糖尿病の日本人特異性 ～日本の糖尿病学の確立へ～

## 日本人2型糖尿病の薬物療法の特異性

前川 聡

滋賀医科大学 内科学講座 糖尿病内分泌・腎臓内科

我が国において糖尿病患者の血糖コントロールは、2009年にインクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬が登場し、また高用量のメトホルミンが使用可能になったことで改善した。2013年に発売されたSGLT2阻害薬は体重減少や心血管病リスクを改善し、EMPA-REG OUTCOME試験で、心血管病の既往のある2型糖尿病で心血管イベント減少効果が証明されたことから、欧米において処方例が増加している。日本人は遺伝的にインスリン分泌能が欧米人の50～75%程度と弱く、内臓脂肪蓄積などによるインスリン抵抗性の軽度の増大により糖尿病を発症しやすい体質である。そのため、我が国の2型糖尿病治療薬の選択アルゴリズムは、インスリン抵抗性が病態の中心である欧米のそれとは大きく異なり、DPP-4阻害薬が第一選択薬として用いられている。本稿では、「我が国における糖尿病処方の特徴」について概説し、欧米の大規模研究の結果がどこまで日本人に当てはまるかについても考えたい。

## 我が国における2型糖尿病治療の現状

2012年の厚生労働省の国民健康・栄養調査によると、糖尿病予備群が1100万人と220万人減少したものの、糖尿病患者が950万人と60万人増加した。急速な高齢化社会を迎え、高齢糖尿病患者の増加が一因と考えられる。さらに、糖尿病の治療を受けている者の割合は6割強であり、とくに50歳未満の若年者において治療率が低いことが課題である。早期発見、早期介入の重要性が叫ばれるなか、若年糖尿病は今後大きな問題となることが予想される。

2009年にインクレチン関連薬としてDPP-4阻害薬が登場し、また、高用量のメトホルミンも使用できるようになったことから、インスリン分泌低下のみならず、グルカゴン分泌異常の是正、体重増加や低血糖をきたしにくい治療が可能となり、血糖コントロールの改善が期待された。実際、全国の糖尿病専門医による糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)の調査では、2013年の2型糖尿病患者の平均HbA1c値は6.96%であり、2002年の調査開始以来、初めて7%を下回った<sup>1)</sup>。同様に、2012年度に行われた滋賀県医師会による滋賀県全医療機関を対象にした糖尿病実態調査(Shiga Diabetes Clinical survey;SDCS)でも平均HbA1c値は7.1%、7%未満の達成率も57%と前回調査の2006年度調査より改善した<sup>2)</sup>。これらの報告から我が国における2型糖尿病患者の血糖コントロールは、2009年以降着実に改善してきていると考えられ、と

場し、また、高用量のメトホルミンも使用できるようになったことから、インスリン分泌低下のみならず、グルカゴン分泌異常の是正、体重増加や低血糖をきたしにくい治療が可能となり、血糖コントロールの改善が期待された。実際、全国の糖尿病専門医による糖尿病データマネジメント研究会(JDDM)の調査では、2013年の2型糖尿病患者の平均HbA1c値は6.96%であり、2002年の調査開始以来、初めて7%を下回った<sup>1)</sup>。同様に、2012年度に行われた滋賀県医師会による滋賀県全医療機関を対象にした糖尿病実態調査(Shiga Diabetes Clinical survey;SDCS)でも平均HbA1c値は7.1%、7%未満の達成率も57%と前回調査の2006年度調査より改善した<sup>2)</sup>。これらの報告から我が国における2型糖尿病患者の血糖コントロールは、2009年以降着実に改善してきていると考えられ、と

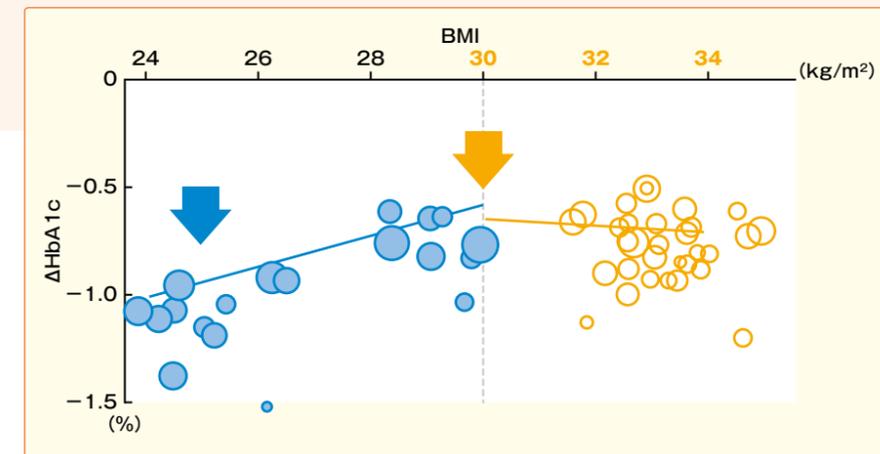


図1 DPP-4阻害薬によるHbA1c低下効果とBMIの相関(文献3)

○印はコホート内のBMI分布、青色矢印は日本人糖尿病の平均、オレンジ色矢印は米国人糖尿病の平均値を示す。

くにDPP-4阻害薬が大きな役割を果たしたと考えられる。DPP-4阻害薬は、市場調査ではその処方割合が5割を超え、第一選択薬となりつつあり、我が国の糖尿病の治療戦略に大きな変革をもたらしている。DPP-4阻害薬が処方される理由は、図1に示すように比較的肥満度の低い日本人で効きやすいこと<sup>3)</sup>、低血糖を起こしにくく、また他剤と併用しやすいなど忍容性に優れ、服薬アドヒアランスが高いことなどが考えられる。DPP-4阻害薬は、さらにHbA1c値(平均血糖値)の改善のみでなく、血糖変動を小さくすることで血糖コントロールの質を担保し、動脈硬化症や認知症の発症・進展を阻止する可能性や微量アルブミン尿の減少など多面的な効果が期待されている。

## 2型糖尿病治療薬の選択アルゴリズム

2型糖尿病における治療薬の選択アルゴリズムが、米国糖尿病学会とヨーロッパ糖尿病学会から発表されている(図2)。生活習慣の是正とインスリン抵抗性改善薬であるメトホルミンが第一選択薬であり、3ヵ月間の治療により改善しない場合に、2剤目として、スルホニルウレア(SU)薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、およびインスリンの使用が推奨されている<sup>4)</sup>。米国における抗糖尿病薬の使用状況は、図3

に示すように、メトホルミンが50%、SU薬が25%、残りの25%が他の薬剤であり、メトホルミンとSU薬が中心的な薬剤である<sup>5)</sup>。我が国では日本糖尿病学会から糖尿病治療ガイド2016-2017が出ており(図4)、個々の患者の病態に即した薬剤選択が推奨され、食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮し、作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効とされている<sup>6)</sup>。

## 我が国における糖尿病薬処方の変化

JDDM研究における2型糖尿病に対する2002～2011年の糖尿病薬処方の変遷の検討では、従来のSU薬の単剤治療からSU薬にDPP-4阻害薬やメトホルミンを加えた併用療法が増加している<sup>7)</sup>。それに伴って前述したように糖尿病の血糖コントロール状況が改善したと考えられる。また、2008～2013年の103施設、7108症例のMedical Data Vision databaseを用いた研究結果が報告されているが<sup>8)</sup>、単剤使用薬剤としてメトホルミンとDPP-4阻害薬がほぼ同じで25%前後であり(図5)、2剤目としてDPP-4阻害薬が処方される割合は50%以上と第二選択薬の1位であった(図6)。最近の報告では、DPP-4阻害薬が単剤使用の薬剤のトップであり、DPP-4