

---

## 緊急解説！糖尿病薬物療法アルゴリズム

### 北里研究所病院糖尿病センター長 山田 悟

2022年09月09日 17:50

2

---

## 日本では初めての糖尿病薬物療法アルゴリズム！

欧米では以前から米国糖尿病学会（ADA）／欧州糖尿病学会（EASD）合同の糖尿病薬物療法アルゴリズムが発表されており、日本においても、特に糖尿病専門医の処方に対しては大きな影響を与えてきた。



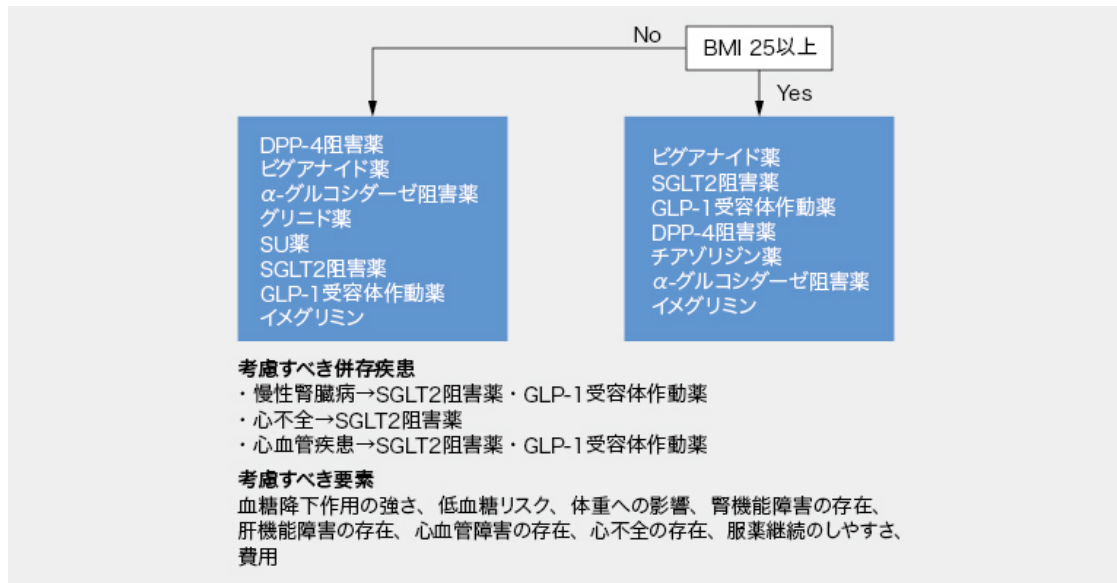
しかし、欧米人の2型糖尿病と日本人のそれとで、明らかに肥満の度合いは異なっており（中国人やインド人とも異なり）（*Ann NY Acad Sci* **2013**; **1281**: 64-91）、欧米人に対する薬物療法をそのまま日本人に当てはめてよいのかは、糖尿病専門医の中でも大いに疑問が持たれていた。

このたび、日本では初めての糖尿病薬物療法アルゴリズムが日本糖尿病学会から発表され、その機関誌『糖尿病（*J Japan Diab Soc*）』に掲載された（2022; 65: 419-434）。Medical Tribuneには既に第一報が掲載されているが（関連記事「[日本初登場！糖尿病薬物療法アルゴリズム](#)」）、本稿では、そのアルゴリズムについての私なりの解説をさせていただきたい。

## ポイント1：肥満と非肥満を分ける点で欧米のアルゴリズムと異なる！

まず、Step 1を中心にアルゴリズムの概要を示す（図）。

図．2型糖尿病患者の薬物療法のアルゴリズムのstep 1



(糖尿病 2022; 65: 419-434を基に山田悟氏作成)

本アルゴリズムでは、最初にインスリンの適応があるかどうかを判断するように求めている。その上で、目標HbA1cを熊本宣言に基づいて定め〔合併症予防のためにはHbA1c 7%未満。ただし、高齢者の場合は患者の日常生活動作（ADL）や認知機能に応じて別途設定あり〕、その上で薬物選択をするように求めている。次いでStep 1に入る。すなわちstep 1はインスリン適応がないものと判断され、目標HbA1cが定まった後での薬物選択である。

Step 1で最初に求められるのは、肥満の有無を判別することである。これはインスリン抵抗性の大小の判別でもあるのだが、日常臨床でのインスリン抵抗性の評価は困難なこともあるため、肥満の有無で判断してよいとされている。

肥満がある（BMIが25以上）場合には、インスリン抵抗性が病態の主体と想定され、かつ、それを凌駕するようなインスリン分泌は、肥満を助長する可能性があるため、インスリン分泌を促進しないタイプの薬剤がまずは推奨されている。すなわち、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬である。

その次には、インスリン分泌を促進はするものの、体重低下作用が知られているGLP-1受容体作動薬が記載されている。

その次は、インスリン分泌の促進が血糖依存性で体重増加作用の乏しいDPP-4阻害薬である。その次からは体重増加作用は知られるもののインスリン抵抗性改善効果があり病態的には合致するチアゾリジン薬、肥満を助長することはないが服薬遵守度が低くなりがちなαグルコシダーゼ阻害薬、理論的には期待感はあるがまだ臨床成績や臓器保護効果の見えていないイメグリミンが並んでいる。

肥満がない（BMIが25未満）場合には、インスリン分泌不全が病態の主体と想定されるため、インスリン分泌を促進するタイプの薬剤としてDPP-4阻害薬が筆頭に記載されている。

その次にはビグアナイド薬の記載があるが、これはUKPDS34試験でメトホルミンが肥満（BMI 26.4以上）の糖尿病初診患者への投与で全死亡や心筋梗塞を減少させて（*Lancet* **1998; 352: 854-865**）長らく欧米でのファーストラインの糖尿病治療薬であり、かつ、日本人においてはBMIにかかわらずHbA1cを改善するからだ（糖尿病 2006; 49: 325-331）という。

それ以降にはαグルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、SU薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、イメグリミンという順で記載がなされているが、αグルコシダーゼ阻害薬とグリニド薬については"食後高血糖が顕著な症例"という条件が付いている。例えば、糖質制限食などで食後高血糖を改善させることが期待できる場合には、この両薬には服薬遵守度の観点から出番が回ってこないだろうと私は感じる。

そうなると実質的には、3番目に並ぶのはSU薬ということになる。糖尿病専門医の中にはSU薬は低血糖リスクの高い薬剤であり、断じて処方してはならないとまで述べるアンチSU薬派がいるのだが、私自身、少量のSU薬（グリメピリド0.5mgあるいはグリクラジドHA錠20mgなど）で低血糖を生じることなく、劇的な血糖改善効果を得ている症例をかなり経験しており、この立ち位置にSU薬が入ることは理解できる。

SGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬は、臓器保護効果のことを考えると上での立ち位置でもよいのであろうが、なんといっても体重低下の懸念があること、そして、さまざまな心血管アウトカム試験において日本人症例が多いわけではないことから、この立ち位置なのだそうである。

期待感はあるが成績が不明瞭なイメグリミンについては、末尾で致し方ないであろう。

## ポイント2：安全性への配慮を求める

Step 2で求められているのが安全性への配慮である。論文の別表において安全性の面で問題となりうる条件について赤色が付けられており、こうした条件では処方しないことが求められている（原著をご参照いただきたい）。例えば、心不全患者へのチアゾリジン薬投与である。

Step 3では付加的に利益の期待できる薬剤として、慢性腎臓病および心血管疾患にSGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬、心不全にSGLT2阻害薬が挙げられている。

最後のStep 4で服薬継続の容易さやコストも考慮するよう求め、3カ月ごとに治療法の評価と修正をしていくというのが今回のアルゴリズムである。

## 私の考察：肥満例の治療は欧米とほぼ同じ、非肥満例で日本独自色

直近のADA/EASDの合同薬物療法アルゴリズムは2018年版であり（*Diabetes Care* **2018; 41: 2669-2701**）、今年（2022年）のEASD 2022（9月19～23日）で2023年版が発表される予定となっている。

現行の2018年版とで比較を試みると、欧米ではファーストラインがメトホルミンとされ、心血管疾患の既往や慢性腎臓病（CKD）や心不全がある場合のセカンドラインがSGLT2阻害薬かGLP-1受容体作動薬とされ、肥満が問題となる場合でもこの2つの薬剤がセカンドラインである。欧米の2型糖尿病患者はほぼ全員が肥満であるため、ファーストラインがメトホルミン、セカンドラインがSGLT2阻害薬かGLP-1受容体作動薬というのが欧米の考え方である（関連記事「[ほぼ2つに絞られた糖尿病第二選択薬](#)」）。

一方、今回の日本糖尿病学会のアルゴリズムでは、ファーストライン、セカンドラインを提示する前に、まず、肥満と非肥満を分けている。その上で、肥満においては、筆頭でビッグアナイド薬、次にSGLT2阻害薬、そしてGLP-1受容体作動薬を挙げているので、ほぼ欧米と同様である。

特筆すべきが非肥満の薬物療法であり、DPP-4阻害薬が筆頭にきている。臓器保護効果のエビデンスがはっきりしないDPP-4阻害薬が筆頭でよいのかについては検討の余地があるものの、日本において最も処方頻度の高い糖尿病治療薬がDPP-4阻害薬であることを考えれば (*Diabetes Obes Metab* **2018; 20: 2830-2839**)、妥当な選択なのかもしれない。

その次にくるのがメトホルミンであることについては前述しているが、その次が $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬やグリニド薬であることについては違和感を持つ先生も多いかもしれない。この点は後述する。

さて、非肥満の第五選択以下にSU薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬と並んでいるわけであるが、ここはまさに安全性への配慮 (Step 2) が必要な部分である。低血糖を避けるべき症例ではSU薬は使えないが、若年でしっかりした人であれば少量のSU薬ではこの順番でよいだろうというのが私の気持ちである。一方、高齢者など低血糖を避けるべき症例では、SU薬は処方できない。正直、ここで次に考えるべきは、体重への減量の影響が少ない薬剤であり、SGLT2阻害薬はそうした薬剤ではないので、週1回投与のGLP-1受容体作動薬デュラグルチドが単独の第五選択にくるとというのが個人的な見解である。

## 私の考察2：食事療法も肥満と非肥満に分けて考えるべき

さて、今回の日本糖尿病学会のアルゴリズムで特筆すべき点は、欧米と異なり、非肥満の2型糖尿病患者が日本にはざらにいることから、肥満と非肥満とを最初に分けたことである。

実は、こうした分類が最も必要な領域が食事療法である。日本糖尿病学会の『糖尿病診療ガイドライン2019』の食事療法の項には、「肥満を伴った2型糖尿病は... (中略) ...インスリン抵抗性を背景として発症することから... (中略) ...総エネルギー摂取量の適正化を中心とする生活習慣の介入が有効である」との記載があり、(特段の根拠なく) エネルギー制限食が推奨されている。一方で、非肥満の2型糖尿病の食事療法に関する記述がない。すなわち、日本人2型糖尿病患者には非肥満がざらにいるのに、なぜかしら食事療法は肥満が存在することを前提に記載されているのである。

今回の薬物療法アルゴリズムの発表を契機に、食事療法についても肥満と非肥満を分けて考えるようにしてほしいものである。また、その折には、非肥満2型糖尿病患者へのエネルギー制限指導は理論的にサルコペニアの危険があり、おのずとそれ以外の食事療法が採用されることになろう。おそらくその筆頭の候補が糖質制限食である（*Diabetes Care* **2019**; **42**: **731-745**）。糖質制限食が採用されると食後高血糖はかなり軽減される。その意味でも非肥満におけるα-グルコシダーゼ阻害薬やグリニド薬の位置付けには強い違和感を覚えるのである。

実は既に、食事療法についてはコンセンサス文書が日本糖尿病学会から発表されているのだが（糖尿病 2020; 63: 91-109）、このコンセンサスもエネルギー制限食しか採用していない。前述したので繰り返しになるが、非肥満者に対するエネルギー制限は有害であろう。今後、今回の薬物療法アルゴリズムの報告を契機に、日本人2型糖尿病を肥満と非肥満とに分類し、その治療法を別々に考えるという概念が広まることを願う。

#### 関連タグ

#一般内科 #循環器内科 #糖尿病・内分泌疾患 #2型糖尿病 #DPP-4阻害薬 #GLP-1受容体作動薬  
#SGLT2阻害薬 #α-GI #ガイドライン・声明 #コメディカル #スルホルニ尿素（SU）類  
#チアゾリジン（TZD）類 #ビグアナイド（BG）類 #メトホルミン #内分泌疾患全般 #日本糖尿病学会  
#糖尿病 #糖尿病治療薬 #肥満 #薬剤師