

シンポジウム

3. 糖尿病治療の最前線

司会 国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター 植木浩二郎
司会 佐賀大学循環器内科 野出 孝一

司会者のことば

本シンポジウム「糖尿病治療の最前線」では、5人のエキスパートに糖尿病診療における最新のトピックスをお話しいただく。2022年、欧米でも我が国においても新しい治療薬の大規模臨床試験の成果も取り入れた薬物療法に関するアルゴリズムが発表された。日本糖尿病学会の2型糖尿病の薬物療法のコンセンサスステートメントの策定委員である山内敏正先生には、欧米との違いを含めたそのコンセプトや内容について解説をお願いしている。一方、我が国においては糖尿病患者の30%以上が後期高齢者であるが、これらの方々にとっての適切な血糖コントロール目標やその手段についてはまだまだ多くのエビデンスはない。2023年には第2版となる日本糖尿病学会と日本老年医学会による高齢者糖尿病診療ガイドラインが発表されるが、その策定のメンバーである荒木厚先生に概要を解説いただき。欧米でこれまで第1選択薬となっていたメトホルミンは、肝糖新生を抑制することがその血糖降下作用として知られているが、2021年に上市されたイメグリミンは、メトホルミンと構造が類似するものの、その血糖降下作用は血糖依存性のインスリン分泌増強作用とされて

いる。最近メトホルミンの新たな血糖効果メカニズムを発見されイメグリミンについても研究を進められている小川渉先生からは、両剤の薬理作用の異同について解説いただく。GLP-1受容体作動薬は、1日1回あるいは週1回の注射製剤に加え経口薬も登場し、強力な血糖降下作用や体重減少作用に加え、心血管疾患や腎症に対する有効性も示されている。さらに、2023年にはGLP-1受容体/GIP受容体のデュアルアゴニストも上市される予定である。インクレチン研究の第一人者である稲垣暢也先生からは、これらの薬剤について基礎から臨床まで幅広くご紹介いただき。我が国でも使用が広がっているSGLT2阻害薬は、血糖降下作用に加え、おそらくそれとは独立したメカニズムによる腎保護効果、心不全抑制効果が認められ、実際に一部の薬剤でそれらに対する保険適用もなされている。このようなSGLT2阻害薬の効果について心腎連関の立場から、共同座長でもある野出孝一先生にご解説をお願いしている。本シンポジウムの内容は、明日からの糖尿病診療に大いに参考としていただけるものと確信している。

1) コンセンサスステートメント「2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 山内 敏正

世界の糖尿病人口の3分の1はアジア地域に集中しており、我が国からコンセンサスステートメントを示すことは、極めて重要である。

作成背景が、3つある。1つ目は、欧米と日本の糖尿病の病態の違いである。欧米人ではインスリン抵抗性主体の肥満糖尿病が多いのに対し、日本人では肥満と非肥満が半々で、インスリン分泌低下と抵抗性の程度が個人毎に異なっている。2つ目は、欧米と日本の2型糖尿病(T2DM)の治療戦略の違いである。欧米では2021年度版まで、初回処方薬としてビッグアナイド(BG)薬が推奨されてきた。また併存症、特に動脈硬化性心血管疾患、腎機能障害、心不全に対して有効性を示す薬剤を優先している。一方我が国では熊本スタディやJ-DOIT3(Lancet DE. 5: 951, 2017)等の結果も踏まえ、血糖マネジメント及び多因子介入が合併症抑制に重要で、個人毎の病態を考慮してどのクラスの糖尿病治療薬を使用するかを決定することが推奨されてきた。3つ目として、NDB解析により日本のT2DMの初回処方実態が欧米と異なることが示されたこと

が挙げられる(JDI. 13: 280, 2022)。学会リコメンデーションによる高齢者へのBG薬に関する注意喚起が浸透し、高齢者にはDPP-4阻害薬が選択される傾向が認められた。一方で、初回処方にBG薬が一切使われない糖尿病学会非認定教育施設が38.2%も存在し、T2DM治療アルゴリズムを作成する必要があると考えられた。

我が国におけるT2DM治療アルゴリズム作成のコンセプトとして、糖尿病の病態に応じて治療薬を選択することを最重要視し、エビデンスと我が国における処方実態を勘案している。具体的には、Step 1として病態に応じた薬剤選択、Step 2として安全性への配慮、Step 3としてAdditional benefitsを考慮すべき併存疾患をあげ、Step 4として考慮すべき患者背景をあげて、薬剤を選択するアルゴリズムになっている。

コンセンサスステートメントが、糖尿病診療向上に貢献すること、新しいエビデンスを加えながら、より良いものに進化し続けていくことが期待される。

2) 高齢者糖尿病診療ガイドライン2023が目指すもの

東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科 荒木 厚

ガイドラインの目的はエビデンスに基づいてある治療をどの程度推奨すべきかを示すことだけでなく、不明な診療的課題を明らかにし、今後の研究の方向を示すことである。高齢者糖尿病においても一定のエビデンスが蓄積されつつ

あり、2023年に日本糖尿病学会と日本老年医学会から診療ガイドラインが出される予定である。しかしながら、75歳以上または認知機能障害やADL低下がある患者のエビデンスは乏しく、さらなる研究が必要である。

運動療法は血糖、血圧、脂質などを改善するが、とくに、レジスタンス運動やマルチコンポー

各演者の略歴は134~135頁に記載

ネット運動は筋力，身体機能，認知機能を改善することから推奨される。食事療法に関しても適正なエネルギー量やバランスのとれた食事の有効性が報告されている。

薬物療法では安全性の問題を考慮することが大切である。低血糖に関しては死亡，認知症，転倒・骨折などのリスクが増加することが明らかになっており，低血糖リスクが小さくなるような治療が望ましい。高齢者のメタ解析でもSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の投与は心血管疾患リスクを低減させ，腎イベントを抑制しており，additional benefitを考えた治療が必要である。こうした薬剤を使用する場合には一般的な副作用以外に体重減少によるサルコペニア

にも注意する必要がある。アドヒアランス低下の対策として治療の単純化が重要である。とくにインスリンの脱強化療法がインスリンの単位数や回数を減らし，低血糖リスクを軽減するという報告が増えている。

高齢者糖尿病の血糖コントロール目標は認知機能，ADLの評価に基づいたカテゴリー分類や低血糖リスクに基づいて設定する。このカテゴリー分類は高齢者糖尿病における総合機能評価の一つとして使用できる。このカテゴリー分類に関するエビデンスの集積も高齢者糖尿病の個別化医療を推進するために重要であると考えられる。

3) メトホルミンとイメグリミン—似て非なるもの—

神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学 小川 渉

イメグリミンは2021年9月に上市された最も新しい経口血糖降下薬である。イメグリミンはメトホルミンの展開化合物の中から，血清乳酸値の上昇を起さずに血糖を低下させる化合物をスクリーニングすることで得られた薬剤であり，メトホルミンに良く似た構造を持つ。

構造上の類似性にも関わらず，本剤はメトホルミンが持たない膵β細胞への作用によって血糖降下作用を発揮する。すなわち，イメグリミンはブドウ糖によるインスリン分泌を増強することが細胞や動物モデルを用いた検討で明らかになっており，ヒトでも高血糖クランプ時のインスリン分泌増強効果が確認されている。イメグリミンがインスリン分泌を増強する機序については不明な点も多いが，小胞体からのCa²⁺放出に関わる可能性が指摘されている。ブドウ糖によるインスリン分泌増強のためか，インクレチン薬と同様に単剤治療では低血糖を起しにくく，メトホルミンのような消化器症状の発現は

少ない。

メトホルミンは肝糖産生抑制により血糖を低下させるが，この作用にはミトコンドリア呼吸機能の抑制が関わると思われる。培養肝細胞を用いた検討ではイメグリミンはメトホルミンと同様に，ミトコンドリア呼吸鎖を抑制し，糖産生を低下させる。また，AMPキナーゼがメトホルミンの作用に関わる可能性も指摘されているが，イメグリミンもメトホルミンと同様にAMPキナーゼを活性化作用を持つ。このように構造が類似するだけでなく，少なくとも細胞レベルでは，イメグリミンはメトホルミンと類似した作用を持つことが示されているものの，「膵β細胞以外への作用」がイメグリミンの血糖降下作用にどの程度寄与しているのかは明らかではない。

本講演ではイメグリミンの臨床効果について紹介するとともに，メトホルミンとの類似性や相違性の観点から，その薬理学的特性についても概説する。

4) GLP-1 受容体作動薬の最前線

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院 稲垣 暢也

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) は栄養素の経口摂取時に主に下部小腸や大腸のL細胞から分泌されるホルモンであり、同じく主に上部小腸のK細胞から分泌されるGIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) とともにインクレチンと呼ばれる。インクレチンは、膵β細胞に存在する受容体に作用し、血糖依存性にインスリン分泌を促進する。しかし、これらは体内に広く存在するDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) によって速やかに分解されるため、血中の半減期は数分と短い。

インクレチン関連薬は、このようなインクレチン作用を利用し、血糖依存性にインスリン分泌を促進する2型糖尿病治療薬として開発され、GLP-1 受容体作動薬及びDPP-4 阻害薬に大別される。GLP-1 受容体作動薬は、DPP-4 に分解されにくいように工夫されたGLP-1 類似の構造を有するペプチド薬であり、血中濃度は薬理的レベルに

達する。インスリン分泌促進作用のみならず、胃内容の排出遅延作用や、食欲抑制作用など多彩な作用を有し、強い血糖降下作用を有する一方で、単剤で低血糖を起こすリスクが少なく、体重減少作用も有する。最近では、大規模な臨床研究により、一部のGLP-1 受容体作動薬が心血管イベントや腎症の発症・進展を抑止することが示されている。

これまでGLP-1 受容体作動薬は注射薬であったが、2021年には、経口のGLP-1 受容体作動薬も登場した。また、ごく最近、GIP受容体ならびにGLP-1 受容体の両方に結合親和性を有するデュアルアゴニストが開発され、日本人2型糖尿病患者において強い血糖低下作用と体重減少作用が確認され、我が国における製造販売が承認された。

本講演では、GLP-1 受容体作動薬について、基礎から最新の知見までについて概説する。

5) 糖尿病と心腎連関治療

佐賀大学循環器内科 野出 孝一

高齢化社会の中で糖尿病患者における心血管イベントや総死亡に影響する疾患として心不全の重要度が増加している。糖尿病性心不全 (Diabetic Heart Failure) の原因として冠動脈プラーク破綻による心筋梗塞、細小血管障害による冠微小循環障害、インスリン抵抗性による心筋細胞肥大・アポトーシスと心筋繊維化がある。一方、糸球体圧上昇による糖尿病性腎症 (Diabetic Nephropathy) と近位尿細管障害による糖尿病合

併腎臓病 (Diabetic Kidney Disease) を基盤にした腎性心不全 (Renal Heart Failure) も増加している。

従来の心不全治療薬であるβ遮断薬、RAS抑制薬、利尿薬は主に前負荷・後負荷の軽減や心筋酸素需要低下による心保護作用を有するが、これらの心不全治療薬では拡張不全 (Diastolic Heart Failure) の再入院抑制・生命予後改善に有効ではない。これは収縮不全 (Systolic Heart

Failure)が心原性心不全(Cardiac Heart Failure)に対し拡張不全は血管・腎臓・肝臓・糖代謝機能不全が関与する心不全(Systematic Heart Failure)であり拡張不全の複雑性を示している。

糖尿病性拡張不全(Diabetic Diastolic Failure)の予防・治療には腎糸球体と近位尿細管を介した腎心血管ネットワーク(Renal Cardiovascular Network)を改善する必要があるが、近位尿細管障害が如何に全身の交感神経を活性化し副交感神経を抑制するのかのメカニズム解明が必要で

ある。

我々の研究でも心不全治療薬の心不全改善効果がインスリン抵抗性改善による利尿・体液量減少作用に関与することが明らかになりインスリン抵抗性から、腎心血管不全(Renal Cardiovascular Failure)への流れが機序として示唆される。

心不全、特に拡張不全治療において近位尿細管障害による交感神経・RAS・酸化ストレス活性化を抑制することと心腎連関制御因子の同定が必要である。