

新春特別座談会

明日からの実践に役立つ糖尿病治療

発見直後からの的確な治療介入 ～選択肢が増えた糖尿病治療～



岸本医院院長

岸本通彦氏

順天堂大学大学院医学研究科・
スポーツロジセンター長

河盛隆造氏

医療法人社団同友会産業保健本部
本部長

三輪真也氏

DDP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬の登場により、糖尿病の治療選択肢は増えたが、正しい知識を得ていないと適切な治療は望めない。

実地医家のための「新たな糖尿病治療戦略」をテーマに、糖尿病治療の最前線におられる先生方と議論を深める座談会を2回にわけてお届けする。今回は、多種多様な経口糖尿病治療薬選択と早期介入の指針をお示しいただいた。

(編集部)

**治療効果向上の第一は
得られた情報を患者に与えること**

河盛 本日は糖尿病治療の最前線におられる先生方をお招きし、糖尿病の新

しい知見、新しい治療介入について検証して、明日からの糖尿病治療につなげていきたいと思っています。

さて、糖尿病治療の歴史を振り返りますと、1921年にカナダ・トロント

大学の Banting と Best によるインスリン発見の功績は大きく、2021年に発見100周年になりますが、現在においてもインスリンは糖尿病治療では欠かすことができない必須の道具です。しかし、糖尿病治療は確実に進歩を遂げており、1型糖尿病は、iPS細胞、ES細胞の活用、さらには膵外分泌組織からの内分泌細胞への分化促進技術等の活用により、完治できる時代が到来すると確信しています。今後の課題は世界的に激増している2型糖尿病に集約されるのではないのでしょうか。患

者の“糖のながれ”を把握し、健常人に近い数値まで戻すのが2型糖尿病治療の基本ですが、その治療はいまだ完璧とは言えません。患者が糖尿病についてどれだけ理解しているかがカギである一方、医師側にもやるべきことはまだまだ残されていて、特に最前線の若手医師には今こそ全力を尽くしていただきたいと願っています。

まずは三輪先生に糖尿病治療で最近実感されていることについてお聞きいたします。

三輪 私は外来における糖尿病と脂質異常症の方の診療をはじめ、保健指導機関での業務や、健康保険組合で顧問医をさせていただき、レセプトチェックなども行っています。外来では病歴の長い方もおられますが、同友会は健診が主の医療機関であることもあり、病歴の短い方が比較的多いです。つまり、私が最初の主治医となる場合も多いので、責任は重大であると考えています。心掛けていることは、ポジティブに患者に接するということです。

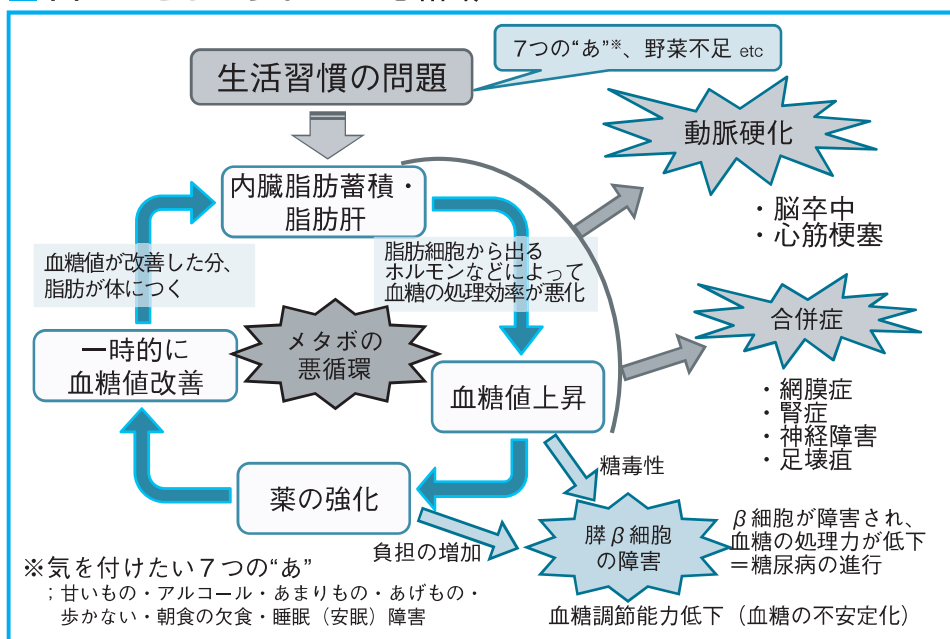
たとえば、境界型糖尿病（耐糖能障害）の方が受診されたときは、「あなたの健康のためによい機会だった」と、ポジティブな話に持っていくながら、年2～4回の定期受診を勧めています。

河盛 検診等で早期に糖尿病が見つかった患者に対しては、「もう一度糖尿病でなかった時期に戻ってもらう」ことが目標です。そのため一番効果的な治療介入について、どのように実践しておられますか。

三輪 外来では管理栄養士が2名いますので、必要であれば栄養相談を行うようにしています。それも1度きりではなく、必ず3回は義務付けています。

また初診時、全員に生活習慣の質問票に答えてもらっていますが、その情

■ 図1 起きがちな2つの悪循環



報等を元に外来時には毎回、簡単にですが生活習慣の介入を行っています。たとえば「この患者は飲酒が問題」と分かったら、その問題点を外来の度に必ず確認するようにしています。簡単な介入で早期の患者の何割かは劇的に改善します。

また、糖尿病は合併症の疾患ですので、合併症の評価や患者のトータルケアとして糖尿病以外の疾患についても適切に対応するようにしています（図1）。

河盛 検診等で異常が見つかり早期介入した場合、不十分な食事、運動の効果をもたせ、薬剤の力を借りてでも、早急に正常に戻すことも多いのですが、いかがですか？

三輪 全てに効果があると思います。外来では患者とともに分析することが大事であると考えています。私でしたら、検査結果で変化があった場合など、その結果が改善でも悪化でも「なぜ変化が起きたのか？」と、患者に考えるようにしてもらっています。患者には、「外来を考える場として使ってくださ

い」と言っています。

河盛 日本人の教育レベルは非常に高い。われわれ医師はそのことを認識し、「なぜ糖尿病になったのか」「この治療法がどのようなからくりで改善するのか」「治療で効果がどのようにあったのか」など、全て患者に説明すべきではないでしょうか。患者の現実のライフスタイルを詳しくお聞きして、具体的に修正すべきことをお教えしたいものです。

三輪 その通りだと思います。だからこそわれわれは、もっと患者に説明する必要があります。

河盛 それでよくなる患者はいいですが、体重は3kg減ったけど、HbA1c値7.0%のままというケースは多いですね。その場合はどうされますか。

三輪 投薬に関しては基本的に、私はベース薬と呼んでいますが、インクレチン系とビグアナイドを使用します。理由としては、低血糖を起こさないからというものもありますが、スルホニル尿素薬（SU薬）のようにメタボの悪循環やβ細胞の疲弊を助長しやすい



かわもりりゅうぞう 河盛隆造氏

1968年大阪大学医学部卒業。1971～1974年カナダ・トロント大学医学部生理学研究員。1974年より大阪大学第一内科医員、同助手、講師を経て、1994～2008年順天堂大学医学部教授（内科学・代謝内分泌学）。2008年から順天堂大学大学院（文科省事業）スポーツロジックセンター センター長。1994年よりカナダ・トロント大学医学部教授（生理学）併任。

薬剤はむやみに使うべきではないと考えているからです。

あとは、使いやすいという意味でピオグリタゾン・メトホルミンの合剤も選択肢に入れています。それは、ビッグアナイドではどうしても服薬回数が多くなってしまうという弱点があるので、朝に合剤を使用して、夜にメトホルミンを500mg服用するという使い方をしています。

多彩な治療薬を使いこなすため 医師側も勉強の機会が必要

河盛 岸本先生も発症直後の糖尿病患者を多く診ていらっしゃると思いますが、やはり、病態がかなり進んだ患者を診る機会の方が多いのでしょうか。

岸本 当院に来られる糖尿病患者は大きく二つのパターンに分けられま

す。ひとつは動脈硬化性疾患、心疾患や脳血管疾患等で入院し、その時に糖尿病が発見され、私ども専門医に紹介されるパターン。この場合は合併症がかなり進んだ状態で糖尿病が診断されます。もうひとつは、職場などの検診で糖尿病を指摘され受診するパターン。この場合は三輪先生と同じフレッシュな糖尿病です。職場の検診ではもっと早期の耐糖能異常（IGT）も指摘されており、その多くの場合は特定保健指導のプログラムに回ります。専門医として

は、このようなIGTの患者にも早期に医療介入し、糖尿病発症予防を行いたいところですが、実際には糖尿病と診断されてから当院に来られるケースが多いと感じています。

河盛 病態がかなり進んでいる患者が来られることもあると。問題はどこにあると思われますか。

岸本 患者の理解と協力は糖尿病治療において不可欠です。しかし、実際には、患者、そして医師も、他の疾患に比べて糖尿病を十分理解しているとは決して言えません。

例えば、乳がんの早期発見と検診の重要性を啓蒙するためのピンクリボンを知っていても、世界糖尿病デーのシンボルであるブルーサークルを知っている人は少ないでしょう。世界糖尿病デー（毎年11月14日開催）は、糖尿

病の脅威が世界的に拡大しているため、糖尿病に対して注意喚起しようと国連で採択された日です。私が開業している宝塚市をはじめ、この日の啓発活動に協力してくださる医師はなかなかおりません。一方、市民が糖尿病について理解しているかと言われると、そうでもありません。病気を理解していないから、検診も受けず、病態が進行してから診断される。私どもとしては、一般市民はもちろん、医師を対象にした糖尿病の勉強会や講演会を積極的に開催し、糖尿病は非常に危険な疾患であるということを啓発していきたいと考えています。

河盛 本当は市民公開講座などをより頻回に実施することが必要でしょうね。「これを食べたら糖尿病にならない」「これを食べなければ糖尿病が治る」などといったメディアの報道が、正しい治療を受ける意欲を削いでいるといわれています。正しい知識を広報する場がより多く求められています。

また医師側も、糖尿病がありふれた疾患であることから、より最新の情報を常に把握していただくことが求められるようになったといえましょう。

岸本先生は先ほど医師への教育も重要だとおっしゃいましたが、具体的にどのようなことを進めていらっしゃるのでしょうか。

岸本 世界糖尿病デーに医師会主導で



■ 写真 勉強会の様子



きしもとみちひこ

岸本通彦氏

1988年東京慈恵会医科大学卒業。同年より東京慈恵会医科大学内科研修。1990～1998年大阪大学医学部第一内科（糖尿病臓器研究室）。1992年カナダ・トロント大学医学部薬理学教室客員研究員。1998年大阪警察病院 内科医長を経て、2000年より岸本医院院長。

「糖尿病は適切な時期に適切な治療を行うことが重要です。一方で、糖尿病治療は、医師個人だけでは不可能で、患者の理解と協力も必要です。医師は患者に分かりやすい言葉で疾患原因を説明し、患者に協力していただいてこそ糖尿病治療が成し得ると考えます。医師は、常に最新の知見を得、その知識を治療に還元し、患者に最適な治療を選択することが大事だと思います」

講演会を実施したり、新薬が登場したら、それについての勉強会を企画させていただいたりしています（写真）。それから、当院の近隣にいらっしゃる開業医の先生方が治療に困った場合は、カンファレンスのような相談できる体制を構築しています。

河盛 素晴らしいですね。そういった連携が構築されれば、糖尿病以外の疾患でもお互いに協力できるのではないのでしょうか。非常に重要な活動だと思います。

糖尿病の病態がこれだけ細分化されると、開業医一人では治療はなかなか難しい。薬剤も多彩な病態に合わせた

治療薬が登場していますが、全ての医師が熟知しているとは言えませんので、医師向けの勉強会や教育は、今後の糖尿病の治療効果改善のカギになってくるでしょう。

岸本 非専門の先生への勉強会は非常に重要だと思います。非専門医の中には、副作用が少ないという理由だけでDPP-4阻害剤、 α グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI薬）、チアゾリジンを中心に使われる方がいます。特に、低血糖を心配され、インスリン分泌を促進させる薬剤の使用は少ないですね。一方で、糖尿病専門医は、インスリン分泌不全の症例には、SU薬や

グリニド系薬剤など、インスリン分泌を促進させる薬剤を適切に使って治療されている。非専門の先生に多種多様の薬剤を上手に使っていただくためにも、低血糖やインスリン分泌系薬剤の使い方を知識として得ていただく必要があると考えています。

河盛 そうですね。これだけ糖尿病治療が進んだ今、糖尿病治療薬について改めて学ぶ必要があるでしょう。

岸本 SU薬やビグアナイド剤しかなかった時代に比べ、現在では経口血糖降下薬が7種類あり、注射薬もGLP-1製剤が加わり、インスリンもさらなる長時間作用型が加わり、治療の幅

が広がっています。これらを適切に使えないと、十分な効果は得られないでしょう。しかし、それにはひとつ問題があります。ガイドラインが糖尿病専門医でも薬剤選択に迷うようなrecommendationになっており、はっきりとした基準が設けられていない点です。患者に合わせた適切な薬剤選択が求められているのではないかと感じます。

治療の選択肢は広がったが適切な薬剤選択が必須となる

河盛 糖尿病学会にもその要望が多く寄せられていました。海外ではメトホルミンが第一選択薬と明記されているように、日本でも具体的なプロトコル提示をしてほしい、との声です。しかし、病態は一例一例異なり、かつ治療により刻一刻と変化しています。むしろ、発想を転換していただいて、薬剤の選択肢が広がり、患者の病態に合った治療を自由に駆使できる、劇的に改善してくることが楽しみだ、と前向きに捉えていただきたいですね。

三輪先生、これだけ糖尿病治療薬が増えたなかで、第一選択薬として望ましい薬剤についてはどうお考えですか。

三輪 ケースバイケースであるということを前提として、ビグアナイド、もしくはDPP-4阻害薬から始めるケースが圧倒的に多いです。ただ、HbA1cの値はいいけれど、食後過血糖が存在する方（随時血糖高値、1.5アンヒドログルシトール（1.5AG）が低い）の場合は、 α -GI薬を第一選択とするパターンが多いように感じます。（表）

河盛 α -GI薬も下痢やお腹の張りなどの消化器症状の副作用を訴える患者が多かったのですが、今は α -GI薬は



みわしんや 三輪真也氏

1995年順天堂大学医学部卒業。同年順天堂大学医学部附属順天堂医院入局。1998～2010年順天堂大学医学部 内科学代謝内分泌学講座。2007年医療法人社団同友会 産業保健本部産業保健指導部部長。2014年より現職。全国訪問健康指導協会顧問医など兼担。

「糖尿病診療において大事なことは、患者の一生に責任を持つということ。つまり、健康寿命延伸のため、患者を全面的にサポートしていく姿勢が求められると考えています。また、患者自身が自分の健康に責任を持って行動できるように働きかける必要があります。そのためには、患者のヘルスリテラシーの向上、セルフマネジメント能力の向上が鍵となると思います」

日本食とよくマッチして効果が実証されていますね。日本人には適切に使用すれば効果がある薬剤と言えます。少量から開始して、「夕食前だけ服用してください。この薬にはこういった効果がありますので、食前に服用しないと意味がありません。食事の途中で飲み忘れたことを思い出しても、服用しないでください」ということまで説明して、徐々に量を増やしていくと、消化器症状を訴える患者はかなり減りました。

三輪 そうですね。私も α -GI 薬は少量から始めています。最近では、ミグリトールを使うことが多いです。ミグリトールを朝夕 25mg ずつ投与して、

徐々に増やし、50mg、もしくは 75mg まで上げます。患者に「お腹が張るかもしれません」と最初に説明しておくことがポイントです。

河盛 それだけでは効果が薄いと感じられた場合の次の一手は何でしょうか。

三輪 申し上げたようにまずビグアナイド、DPP-4 阻害薬、あとは状況を診て α -GI 薬を投与します。しかしながら血糖管理が不十分な場合は、SU 薬であるグリメピリドを 0.5mg 追加するケースが多いと思います。

河盛 グリメピリドは 1mg 錠や 3mg 錠を使用するケースが以前は多く見られまし

たが。

三輪 まずは 0.5mg から始めます。少量からスタートするのを基本としています。

河盛 SU 薬やグリニドといったインスリン分泌促進薬を投与している場合は、患者や家族に常に低血糖のことを伝えておく必要がありますね。岸本先生のもとに紹介されてくる患者は、インスリン分泌がかなり低下して、SU 薬やグリニドを使わざるを得ないケースが多いのでしょうか。

岸本 はい。確かに紹介されて来られる患者にはインスリン分泌低下症例が多いですね。当院では、初診の際にまず、インスリン分泌能を見ている。

海外では HOMA- β でインスリン分泌能を評価することが多いようですが、日本人では欧米人に比し、インスリン分泌能が低下している症例が多いため、良い指標にはなりません。当院では、75gOGTT (75g 経口ブドウ糖負荷試験) 時にインスリンを測定して細かく評価しています。

特に、インスリン初期分泌が落ちている場合には、SU 薬よりもグリニドを使用します。また、インクレチンが初期分泌を改善する場合もあることから、DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬の使用も考えます。

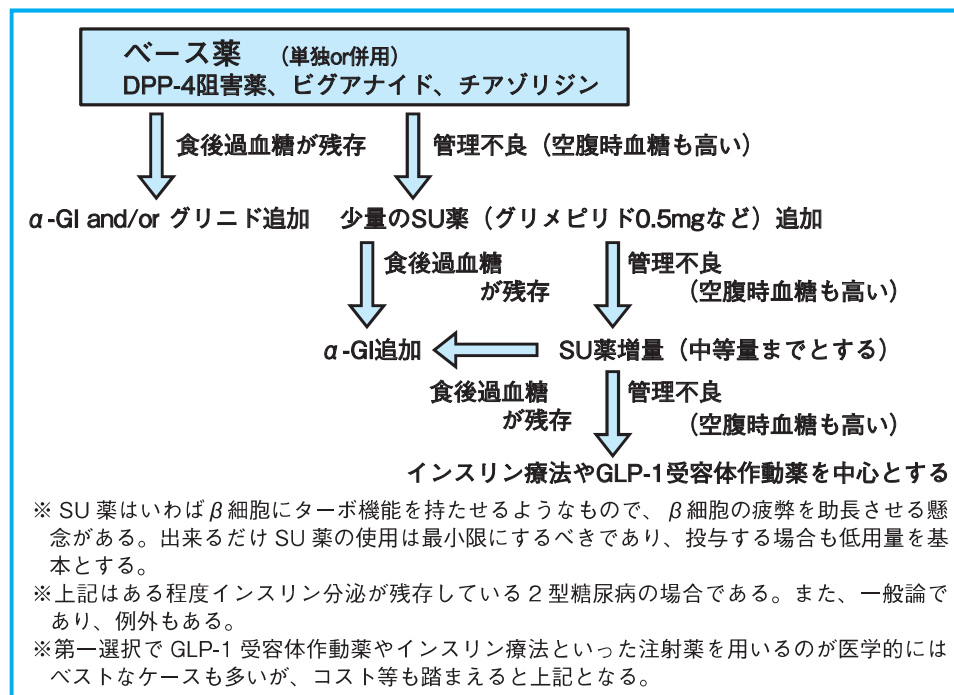
河盛 米国などの日常診療では、HbA1c 値は日本ほど頻回には測定していません。血糖値は測っても、インスリン値を測定することなど、めったに考慮しません。日本では、病態を把握し、治療薬の効果を判定すべき。必要ならインスリン値を測定し、その情報を患者に与えることができるのです。費用対効果を最大限に発揮するには、食後 1 - 2 時間の血糖値とインスリン値のペア測定でしょうね。検査を十分に行い、そこから得た情報を最大限に生かして、的確な薬剤を選択する。それがわが国ではできるということを多くの先生方に認識してほしい。

「一度薬を飲み始めたら一生飲み続けなければいけない」「糖尿病治療薬は血糖値が下がりすぎて、低血糖を起こすと聞いている」など、誤った情報を信じている患者がいて、「あなたが服用している薬は低血糖を起こしません」と説明しました。しかし、HdA1c の値が 6% を切ってきた。そんなとき、先生はどうされますか。

三輪 SU 薬は中止しますが、インクレチン関連薬、 α -GI 薬、ビグアナイドは続けます。

河盛 そうですね。結局そうしておい

■ 表 2型糖尿病患者の治療方針



た方が食後血糖値はあまり上がらないので β 細胞に負担が少ない。インスリンに関係なく血糖値が上がらないから、 β 細胞は余分にインスリンを分泌する必要がないというわけですね。

三輪 治療選択肢は増えていますので、今後はそれをどうやってうまく選んでいくかということが重要になると思います。

レセプトをチェックしていると、検査はHbA1c値と血糖値だけというケースも多く見られます。検査の実施が食前か食後かはレセプトからは分かりませんが、食前に来院されるケースが多いのだと思います。私は「ちゃんと食べて、1時間後、2時間後に来てください」と説明するようにしています。これが初診だとげんな顔をされる患

者が多いですね。

食後の血糖と血中インスリン値(IRT)は、非常に多くの情報をわれわれに与えてくれます。「太っているが、値は少ない」など、意外な事実気付くこともあります。また、合併症の尿タンパクやアルブミンを全く測定しないレセプトを見ることがよくあります。これはとても残念ですので、しっかりと検査をしていただきたいです。

糖尿病治療の今後の課題は若年化への対応と早期介入

河盛 最近の特徴として、糖尿病の発症年齢が若年化している。特に20代で糖尿病患者が増えている印象を受けます。患者の傾向として肥満はあまり見られないので、運動が十分ではないのかもしれませんが。インスリンの働きが落ちてしまって、筋肉がブドウ糖を取り込まない。だからちょっとした過食で糖尿病に罹患してしまう。そういった患者は、家族歴があっても、インスリンの分泌も少ないかもしれません。となると、治療介入するときには予後がとても長く、50年や60年になってしまう。

三輪 とても責任があることだと感じています。

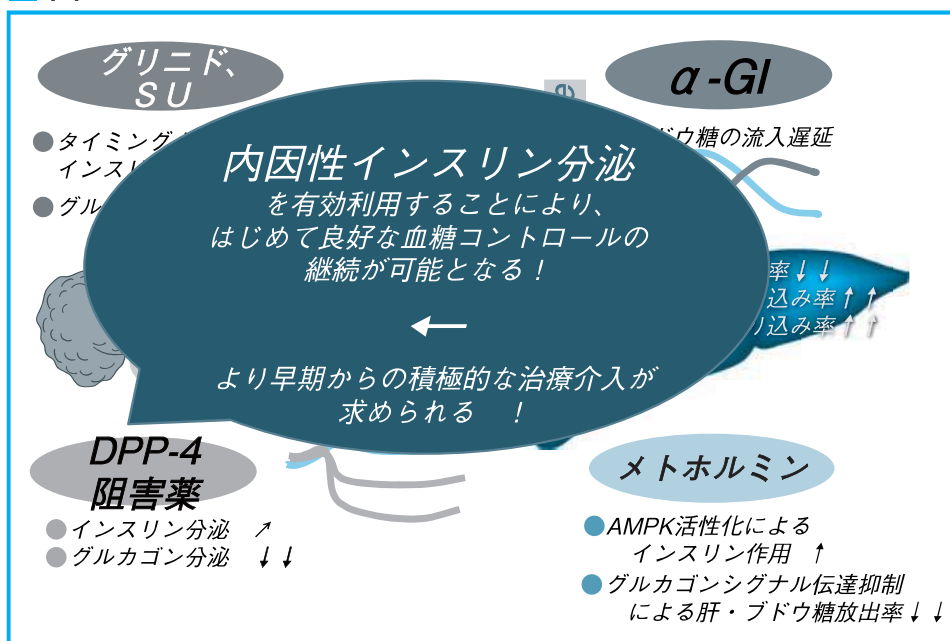
河盛 糖尿病の早期介入と若年化。わが国の糖尿病治療において、これらが今後の課題なのではないかと思っています。特に早期介入の重要性は高い。

三輪 IGT から介入してほしいです。残念ながら境界型は「予備軍だから大丈夫」と説明を受けている方もまだおられます。

河盛 IGT に対する介入試験は多くなされました。私どもが日本人の IGT への α -GI 阻害薬ボグリボースの介入が正常血糖応答に復すことを検証した Victory Study の結果を『Lancet』に発表し、診断直後の糖尿病患者にボグリボースで治療すべきだと強調しています。米国の DPP (Diabetes Prevention Program) では、厳格な生活習慣介入が IGT から 2 型糖尿病への進展を、最も効率良く抑制することを明らかにしました。ところが、その解析の結果を長年経ってから見直した報告が最近発表されましたが、OGTT 2 時間値が高い、BMI が高いといった例では、メトホルミンの方が生活習慣介入よりもはるかに糖尿病の進展を抑えていることが分かりました。つまり、境界型だからとひとまとめにせず、積極的な薬剤による介入が望まれる場合もあるのです。生活習慣介入は非常に大切なことですが、次の一手を想定しておく必要があるでしょう。

岸本 インスリン製剤も改良されてきました。紹介されて来られる患者には、インスリン療法を行う時期が遅く、膵 β 細胞機能を低下させてしまったり、合併症を発症させてしまっているケースが多いと感じます。最近のインスリン製剤には、作用ピークをほとんど作らない持効型もあります。このようなインスリン製剤では低血糖のリスクが

■ 図2



(河盛隆造、2013)

少ないと考えられます。BOT (Basal Supported Oral Therapy) などを用いて、経口薬を服用しながらインスリンを併用する治療を選択することで、インスリン分泌不全の患者にとっても、良好なコントロールが可能です。経口薬をいきなりインスリン強化療法に替えるのではなく、BOT による治療介入も考えるべきでしょう。

河盛 そうですね。1 型糖尿病ではインスリン療法は 1 日 4 回注射が常に応用ですが、2 型糖尿病のインスリン療法では、巧みに経口剤と併用することにより、インスリン分泌能や全身細胞でのインスリンの働きが改善して、速やかにインスリン療法を離脱できるケースも多くなってきています。

三輪 薬剤を使う際に私が患者に理解してほしいと思っていることは、薬剤が良い悪いということではなく、重要なことは体内の環境を改善することによって健康寿命を延伸することであり、そのために必要であれば、ためらわず薬物療法を行うべきだということです。

河盛 「インスリンという最終手段があるので、いざとなれば使えばいい。それまで飲み薬でいい」と考えて、かなり悪化しているケースが現実にはとても多いですね。でも実はインスリン療法は、極めて非生理的治療法です。なぜなら、皮下注射によってインスリンは筋にブドウ糖を取り込ませているのです。健常人や 2 型糖尿病でもインスリンは膵で分泌され、肝に流入しブドウ糖を処理しているのです。岸本先生がおっしゃられたように、経口薬と併用してでも正常血糖応答を維持し、低下していた内因性インスリン分泌を良好にすることが求められているのではないのでしょうか。内因性インスリン分泌がある程度維持されていないと、種々の経口剤併用療法も効果を発揮できないのですから。(図2)

医師の責任は、患者の負担を減らし、糖尿病ではなかった状態にできるかぎり戻すことにつきます。早期介入の重要性、糖尿病に対する新たな認識を得ていただければ何よりです。本日はありがとうございました。