



院長コラム～ 経口糖尿病薬の新しい選択 ～



経口糖尿病薬は、インスリン抵抗性改善系、インスリン分泌促進系、糖吸収・排泄調節系の3種類に分けられます。インスリン抵抗性改善系には、ビッグアナイド薬とチアゾリジン薬があり、インスリン分泌促進系には、SU薬、グリニド薬、DPP-4阻害薬があり、糖吸収・排泄調節系には、 α -グルコシターゼ阻害薬とSGLT2阻害薬があります。合計7種類の薬があり、患者様の病態、合併症、薬剤の作用特性などを考慮して、使用する薬剤が選択されています。特に留意されていることは、低血糖をきたさないこと、血糖値の変動を少なくし、質の良いHbA1cを得ること、そして、できるだけ少ない錠数でコントロールすることです。

それらの要望に答えることができる薬剤としてDPP-4阻害薬が選択され、現在では糖尿病症例の60～70%に処方されています。確かにDPP-4阻害薬は血糖を安定化させ、HbA1cを良い値に保つ効果があります。さらに細小血管合併症（糖尿病性腎症、網膜症、神経障害）を少なくすることができました。透析導入の原因疾患として、これまで1位であった糖尿病性腎症にかわり、腎硬化症が1位になりました。また、視覚障害の原因として糖尿病性網膜症が2位になり緑内障が1位になりました。

ここで、糖尿病治療の目標を考えてみましょう。血糖、体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態の維持により、細小血管合併症および動脈硬化性疾患（冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患）の発症、進展の阻止をはかり、健康な人と変わらない日常生活の質の維持、健康な人と変わらない寿命の確保をすることです。DPP-4阻害薬は細小血管合併症の進展、進展阻止に効果はありましたが、動脈硬化性疾患の発症・進展防止に効果があったのでしょうか？いくつかのランダム化大規模臨床試験が行われましたが、非劣性の結果でDPP-4阻害薬の優位性を証明できませんでした。SU剤、グリニド薬、 α -グルコシターゼ阻害薬も同様な結果でした。

これまでの研究で、動脈硬化性疾患の発症、進展を阻止できる薬、すなわち心血管イベント抑制効果のある経口糖尿病薬は、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、そしてSGLT2阻害薬です。まずビッグアナイド薬ですが、1998年UKPDS試験で、メトホルミンは全死亡、脳卒中の相対リスクを有意に低下させ、この効果は10年間のUKPDS試験終了後の観察期間15年までも継続することが示されました（遺産効果）。しかし、症例数が342例と小規模な試験であり、その2倍の症例数（818例）のADOPT試験では、そのような効果は認められませんでした。

チアゾリジン薬では、ピオグリタゾンを使用してPPOactive試験がなされ、大血管障害の既往がある症例では、脳卒中、心筋梗塞総死亡を有意に低下させました。

SGLT2阻害薬では、EMPA-REGoutcome、CANVAS試験の結果が発表され、エンパグリフロジンとカナグリフロジンは心血管イベントを有意に低下することが示されました。

このように糖尿病治療の究極の目標を考えると、これまでの経口糖尿病薬の選択を考えなおして、新しい選択をしなければならない時期にきていると思います。