

糖尿病診療ガイドライン

食事療法

ステートメント

1. 食事療法は、すべての糖尿病患者において治療の基本であり、出発点である。食事療法の実践により、糖尿病状態が改善され、糖尿病合併症の危険性は低下する。[グレードA, コンセンサス]
2. 個々人のライフスタイルを尊重した個別対応の食事療法が必要であり、そのためには食生活の内容をはじめ、食事の嗜好や時間などの食習慣や身体活動量などをまず十分に聴取する。[グレードA, コンセンサス]
3. 血糖値、血圧、血清脂質のコントロール、体重の推移、年齢、性別、合併症の有無、エネルギー消費(身体活動)や従来の食事摂取量などを考慮して、医師が摂取エネルギー量を決定する。[グレードA, コンセンサス]
摂取エネルギー量算定の目安
摂取エネルギー量 = 標準体重 x 身体活動量
標準体重(kg) = [身長(m)]² x 22
身体活動量(kcal/kg 標準体重)
= 25~30 軽労作(デスクワークが主な人, 主婦など)
30~35 普通の労作(立ち仕事が多い職業)
35~ 重い労作(力仕事の多い職業)
肥満などがあれば少ない方にとるなど、現在の病態も考慮する。
4. 指示エネルギー量の50~60%を糖質とし、蛋白質は標準体重1kgあたり1.0~1.2g、残りを脂質で摂取する。[グレードB, コンセンサス] 飽和脂肪や多価不飽和脂肪は、それぞれ摂取エネルギー量の10%以内に収める。[グレードB, コンセンサス]
5. 実際の指導にあたって栄養士が食事指導を行うことは、血糖コントロールに有用である(1)。[グレードB, レベル2] 日本では管理栄養士が食品交換表を用いて栄養指導することが多いが、理解の不十分な場合は、実際の食品やフードモデルなどを用いて指導する。[グレードB, コンセンサス]
6. 食塩の過剰摂取は血圧上昇に作用したり食欲を亢進させるので、多くても10g以内、高血圧や尿

蛋白が1g/日以上以上の腎症を合併したものでは7gに制限する。[グレードB, コンセンサス]

7. 食物繊維は血糖コントロールの改善に有効であり、血中脂質レベルも低下させる(2)。[グレードB, レベル2]
8. 食事制限によるビタミン, ミネラルの摂取不足を防ぐために出来るだけ多くの食品数を摂取させる。[グレードB, コンセンサス]

解説

食事療法を行うことにより、糖尿病状態は改善し(3)、糖尿病心血管系合併症など(4)糖尿病合併症の発症する危険性が低下することが示されており、すべての糖尿病患者にとって食事療法は糖尿病治療の第一歩である。個々の症例の長期にわたる食習慣を加味した個別の食事指導を実践することが必要とされる(1)。したがって、血糖、血圧、脂質のコントロール状況、体重の推移、年齢、性別、合併症の有無やエネルギー消費(身体活動)などを十分に評価して、摂取エネルギー量を調節する必要がある。肥満者や高齢者においては、摂取エネルギー量を低く設定することが多い。個々の症例毎に適切な体重は異なり、その体重を長期に渡って維持できることが重要である。過度の摂取エネルギー制限は短期的には可能だが、途中で脱落する症例を多く認める(5)。適切な体重を維持できるエネルギー摂取を行っても血糖などのコントロールが不十分な場合には、他の治療法で達成をはかる。

蛋白質の摂取量に関しては、十分な科学的根拠を伴う成績に乏しいが、標準体重1kgあたり1.0～1.2gを指示することが多い。蛋白質が動物由来か植物由来かは問わない。

飽和脂肪や多価不飽和脂肪に関しては、それぞれ摂取エネルギー量の10%以内に収めることが推奨されている。ただし、魚油に多く含まれるN3系統の多価不飽和脂肪酸(EPA(eicosapentaenoic acid)やDHA(docosahexaenoic acid)など)や一価不飽和脂肪酸は、血糖値や中性脂肪値を下げる作用もあり、制限の必要はないが摂取エネルギーには含める(6-8)。

合併症の発症や進展防止には血糖のみならず血圧のコントロールも重要である。食塩の過剰摂取は血圧上昇に作用し、食欲を亢進させるので、多くても10g、高血圧や尿蛋白が1g/日以上以上の腎症を合併したものでは7gに制限する。

また、食物繊維は血糖コントロールの改善に有効であり、血中脂質のレベルも低下させる。野菜は1日300g以上摂取することを目標にする。炭水化物の構成などから個々の同じエネルギーを有する食品でも血糖の上昇が異なることが報告され、食品のglycemic index(GI)として知られている(9)。GIの低い食品では、血糖上昇を抑制する効果を有している(3)。例えば、GIは、白米>パン>麺類の順に高い。

空腹感の強い症例には海草、コンニャク、タケノコ、キノコ類など無～低カロリーの食品が有用である。

菓子、ジャム、清涼飲料などは砂糖を多く含み血糖値および中性脂肪を上昇させるため飲食させないことが望ましい。糖尿病患者では果糖は肝でブドウ糖に転換し血糖値を上昇させるため、果物は1単位を厳守させる。

アルコールの摂取に関しては合併症の無い例や肝疾患などを有しない血糖コントロールのよい例では必ずしも禁止する必要はないが、1日40g以上飲酒する例では糖尿病の治療に悪影響を及ぼすので

飲酒量を制限できない例では禁止することが望ましい(10)。

食事指導にあたっては、糖尿病療養指導に熟練した管理栄養士とともに行うことが望ましい。日本では食事指導に食品交換表を頻用するが、十分な理解を得られないことも多い。そのような場合は、実際の食品やフードモデルなどを用いて指導する。

文献

- 1) Kulkarni K, Castle G, Gregory R, Holmes A, Leontos C, Powers M, Snetselaar L, Splett P, Wylie-Rosett J the Diabetes Care and Education Diabetic Practice Group: Nutrition Practice Guidelines for Type1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. *J Am Diet Assoc* 98: 62-70, 1998. (レベル2)
- 2) Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ: Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342: 1392-1398, 2000. (レベル2)
- 3) Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN: Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 17: 30-36, 1994. (レベル2)
- 4) Pi-Sunyer FX, Maggio CA, McCarron DA, Reusser ME, Stern JS, Haynes RB, Oparil S, Krish-Etherton P, Resnik LM, Chait A, Morris CD, Hatton DC, Metz JA, Snyder GW, Clark S, McMahon M: Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22: 191-197, 1999. (レベル2)
- 5) Hanefeld M, Fisher S, Schmechel H, Rothe G, Schulze J, Dude H, Schwanebeck U, Julius U: Diabetes Intervention Study: multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 14: 308-317, 1991. (レベル1)
- 6) McCargar LJ, Innis SM, Bowron E, Leichter J, Dawson K, Toth E, Wall K: Effect of enteral nutritional products differing in carbohydrate and fat on indices of carbohydrate and lipid metabolism in patients with NIDDM. *Mol Cell Biochem* 188: 81-89, 1998. (レベル3)
- 7) Garg A: High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 67(Suppl): S577-S582, 1998. (レベル1)
- 8) Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE: Fish oil and glycemic control in diabetes: a metaanalysis. *Diabetes Care* 21: 494-500, 1998. (レベル1)
- 9) Jarvi AE, Karlstrom BE, Granfeldt YE, Bjorck IE, Asp NG, Vessby BO: Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22: 10-18, 1998. (レベル2)
- 10) Ben G, Gnudi L, Maran A, Gigante A, Duner E, Iori E, Tiengo A, Avogaro A: Effects of chronic alcohol intake on carbohydrate and lipid metabolism in subjects with typeII(non-insulin-dependent) diabetes. *Am J Med* 90: 70-76, 1991. (レベル3)

アブストラクトテーブル

●カロリー制限の血糖コントロールに対する効果 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
3) Wing RR et al, 1994	93名, 肥満2型糖尿病.	400kcal/day群 vs. 1000kcal/day群 20週.	体重減少とは独立して, カロリー制限が空腹時血糖, インスリン感受性を改善.

●食事療法のガイドラインの血糖コントロールに対する効果 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
4) Pi-Sunyer FX et al, 1999	202名, 2型糖尿病.	CCNW (Campbell's Center for Nutrition and Wellness diet) 食事プログラム群 vs. SSD (Self selected diet, アメリカ糖尿病学会 (ADA) 準拠) 群.	ADAの食事療法ガイドラインは血糖コントロールを改善する. 食事プログラムは食品交換表を使用するSSDより簡易に処方でき食事基準を満たす.

〈非ランダム化比較試験〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
1) Kuikarni K et al, 1998	54名, 1型糖尿病.	ガイドライン使用群: 24名, 対照(従来の方法)群: 30名, 3ヶ月.	ガイドライン使用群では血糖コントロールは著明に改善.

●種々の glycemic index をもつ食品の血糖コントロールに及ぼす効果 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
9) Jarvi AE et al, 1999	20名, 2型糖尿病 (女性5名, 男性15名).	高GI食: $82.7 \pm 3.1U$, 低GI食: $56.8 \pm 3.6U$, 各24日間.	低GI食では血糖値, インスリン反応は低下. 血清脂質, 線溶活性も改善.

●糖尿病教育の血糖コントロールに及ぼす影響 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
5) Hanefeld M et al, 1991	1139名, インスリン非依存型糖尿病.	介入群(教育群): 761名, 対照群: 378名, 5年間.	糖尿病教育は血糖コントロールを改善し, 経口血糖降下薬の必要量を減少させた.

●高脂肪食, 高炭水化物食の血糖コントロールに及ぼす影響 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
6) McCargar LJ et al, 1998	32名, インスリン非依存型糖尿病.	高脂肪食(50%fat)群 vs. 高炭水化物食(55% carbohydrate)群.	高脂肪食, 高炭水化物食とも糖質・脂質代謝には影響しない.

●一価不飽和脂肪酸の高脂肪食の糖尿病患者の糖質・脂質代謝に対する効果
 (メタアナリシス)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
7) Garg A et al, 1998	2 型糖尿病.	高脂肪食群と高炭水化物食群における脂質, 糖質代謝の変動.	一価不飽和脂肪酸の高脂肪食は脂質代謝のみならず糖質代謝も改善する.

●EPAとDHAに富む魚油の血糖コントロールに対する効果
 (メタアナリシス)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
8) Friedberg CE et al, 1998	1 型, 2 型糖尿病.	血清脂質, 耐糖能に及ぼす影響.	魚油は血糖コントロールには影響しない. しかし, 中性脂肪を約30%低下させる.

●高食物繊維食の血糖コントロールに対する効果
 (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
2) Chandalia M et al, 2000	13 名, 2 型糖尿病.	中食物繊維食(24g) vs. 高食物繊維食(50g) 6 週間.	高食物繊維食は血糖コントロールを改善し, 高インスリン血症を改善した. 総コレステロール, 中性脂肪も低下した.

●アルコールの血糖コントロールに対する効果
 (非ランダム化比較試験)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
10) Ben G et al, 1991	121 名, 2 型糖尿病.	慢性アルコール摂取群(45g/日) vs. 非アルコール摂取群.	アルコール摂取群では血糖コントロールが悪化した.

糖尿病診療ガイドライン

運動療法

ステートメント

1. 2型糖尿病患者においては、運動によりインスリン感受性の増加(1-4) [レベル2-]・血糖コントロールの改善(1, 2, 5, 6) [レベル2-]・脂質代謝の改善・血圧低下(1, 5, 6, 7) [レベル3]が認められるため、治療計画の一部として日常生活のなかで段階的に運動療法を行うべきである。 [グレードA]
2. 1型糖尿病患者においては、運動はかならずしも血糖コントロールを改善しないが、心血管系疾患の危険性を減少させ生活の質を改善させる(8) [レベル4] ので、中等度の運動は勧められる(c)。 [グレードB]
3. 血管障害やその危険性が高い場合、明らかな末梢及び自律神経障害のある場合、進行した細小血管障害がある場合、整形外科的疾患がある場合には特別な運動療法の処方が必要である(d, e)。 [グレードB, コンセンサス]
4. インスリン治療をしている患者では自己血糖測定を行い、運動量や運動のタイプにより、食物摂取、インスリン量、注射部位の変更を適切に行うべきである(9, 10)。経口血糖降下薬の場合は減量する必要があるかもしれない(d, e)。 [グレードB, コンセンサス]
5. 糖尿病患者の運動療法における一般的な注意(d, e) [グレードB, コンセンサス]
 - ①両足をよく観察し、適切な靴をはいて運動する。
 - ②血糖コントロールの悪い時(空腹時血糖250mg/dl以上または尿ケトン体中等度以上陽性)は運動をやめる。
 - ③運動は、インスリンや大部分の経口血糖降下薬で治療を行っている患者では、運動中および運動当日～翌日に低血糖を惹起するおそれがあるので、注意が必要である。
 - ④運動前の血糖が90 mg/dl未満の場合は吸収の良い炭水化物を摂取する。(食事療法のみ場合は不必要)
 - ⑤頻度は週に3～5回、持続時間は20～60分、強度は中等度の運動が一般的には勧められ、運動の前後に準備運動と整理運動を行う。

解説

定期的な運動は、心血管系疾患の危険因子を減少させ、心肺機能を改善させ、一般的な生活の質を改善させるため、健常人と同じ理由によって糖尿病患者にも勧められるべきである(f)。

2型糖尿病患者は多くの場合、インスリン抵抗性、肥満、高血圧や脂質代謝異常を伴っており、運動療法によってこれらの異常が改善されるとともに血糖コントロールが改善するため、2型糖尿病患者では治療計画の一部として日常生活のなかで段階的に運動療法を行うべきである(1-7)(d, e)。

1型糖尿病患者においても運動により血糖は低下するが、2型糖尿病とは異なり長期の血糖コントロールを改善させる効果は期待できない。しかしながら糖尿病患者は心血管系疾患を生ずる危険性が高く、運動によりこれらの危険性を減少させると同時に生活の質を高めるなど血糖コントロール以外の効果が期待されるため中等度の運動は勧められる(8)、(c)。

冠動脈疾患の予防につながる運動の効果は主としてエネルギー総消費量と関係があるといわれ、1週間に700~2000kcalのエネルギーを消費する程度の運動が勧められている。運動の強度は、運動中の酸素消費量や心拍数ならびに自覚的運動強度などで表わされるが、一般に中等度の運動とは、運動中の心拍数が、その個人の安静時の心拍数から最大心拍数に至るまで55~69%程度であるものを指し、自覚的には「ややきつい」と感じる程度である。個人の最大心拍数は段階的運動負荷試験で決定されるべきではあるが、簡易的には「220-年齢」で推定できる。運動による望ましくない副作用や循環器系合併症の多くは運動の開始時か終了時に生じるため、運動の前後に各々約5分間の準備運動ならびに整理運動を行った方がよい。心肺機能の改善には週3~5日の運動が必要であり、糖尿病患者の血糖値の改善は運動後12~72時間持続することより、運動は少なくとも1週間のうち連続しない3日間、理想的には週5日間行うことが勧められる。従って、運動強度が中等度で、持続時間が20~60分程度の運動を週3~5日間行った場合、週当たりの運動によるエネルギー消費量は望ましい程度となり、一般的にはこのような運動療法が勧められる(d, e)。

一方、運動療法の危険性にも注意を払う必要がある。

心血管系疾患のある者やその危険性が高い場合(たとえば35才以上、2型糖尿病の罹病期間が10年以上、1型糖尿病の罹病期間が15年以上、その他の危険因子を持つ場合、細小血管障害のある場合、末梢血管障害や自律神経障害のある場合など)は負荷心電図などによりさらに詳細な評価が必要であり、明らかな網膜症や腎症や末梢神経障害の存在する場合はその程度に応じて運動プログラムを決定する必要がある。

中等症以上の非増殖性網膜症の場合は急激な血圧上昇を伴う運動は避け、重症または増殖性網膜症では無酸素運動や身体に衝撃の加わる運動は避けるべきである。

微量アルブミン尿や軽度の顕性蛋白尿を有する患者に対する運動の影響はいまだ十分検討されていないが、中等度以下の運動のみを行うべきである。中等度以上の蛋白尿(1g/日以上)や糸球体濾過率の低下が認められる場合は運動を制限すべきである。

重篤な末梢神経障害や末梢動脈疾患を有する患者では荷重運動を控える必要があり、水泳やサイクリングや上半身運動などが勧められるが、フットケアを怠ってはならない。自律神経障害を有する患者では運動中に低血圧や高血圧を起こしやすく、また運動中に突然死や無症候性心筋梗塞などの合併症を起こしやすいため、監視下で慎重に運動を進めていくほうがよい(d, e)。

運動による血糖の変化は、その時の血糖値や運動の種類により様々である。

一般に運動中あるいは運動後の血糖は低下する。運動は、インスリンや大部分の経口血糖降下薬で

治療を行っている患者では、運動中および運動当日～翌日に低血糖を惹起するおそれがあるので、注意が必要である。とくに、空腹時に運動するとそのおそれが大きくなるので、空腹時の運動は避けるようにする。反対に運動前の血糖が高い時に全身性の強い運動を行った場合は、運動中または運動後に血糖は上昇し、1型糖尿病患者ではケトosisを起し得る。

このような血糖変化に対しては、運動前、運動中、運動後の自己血糖測定を行い、運動による血糖の変化を把握し、食物摂取やインスリン療法の変更や運動療法の変更などにて対応しなければならず、インスリンにて治療している糖尿病患者は運動による影響を知っておく必要がある(9, 10)。

日常生活の活動性の増加は糖尿病患者に良い影響を与えるが、1型糖尿病と2型糖尿病の治療における運動療法の役割は異なっており、運動療法の処方においてはその効果が危険性に勝っていなければならない(g)。

文献

- 1) Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF, Clemow L, Ruderman NB: Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 15: 1800-1810, 1992. (レベル4)
- 2) Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, Stanton KG: Effect of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 40: 53-61, 1998. (レベル2-)
- 3) Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S: Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care* 21: 1353-1355, 1998. (レベル3)
- 4) Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, Nishikawa T, Ito K, Shimizu S, Ozawa N, Suzuki Y, Maeno H, Kato K, Oshida Y, Sato Y: Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 18: 775-778, 1995. (レベル3)
- 5) Honkola A, Forsen T, Eriksson J: Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 34: 245-248, 1997. (レベル3)
- 6) Barnard RJ, Jung T, Inkeles SB: Diet and exercise in the treatment of NIDDM: the need for early emphasis. *Diabetes Care* 17: 1469-1472, 1994. (レベル4)
- 7) Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinaz GA: Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 38: 1313-1319, 1995. (レベル3)
- 8) Mosher PE, Nash MS, Perry AC, LaPerriere AR, Goldberg RB: Aerobic circuit exercise training: effect on adolescents with well-controlled insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 79: 652-657, 1998. (レベル4)
- 9) Temple MYM, Riddell MC, Bar-Or O: The reliability and repeatability of the blood glucose response to prolonged exercise in adolescent boys with IDDM. *Diabetes Care* 18: 326-332, 1995. (レベル4)
- 10) Soo K, Jenkins AB, Furler SM, Campbell LV, Samaras K, Chisholm DJ: Glycemic response to

exercise in IDDM after simple and complex carbohydrate supplementation. Diabetes Care 19: 575-579, 1996. (レベル4)

アブストラクトテーブル

〈RCT〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
2) Dunstan DW et al, 1998	21名, 2型糖尿病.	運動療法(11名) vs. 対照(10名), 8週間.	OGTTにおける血糖値, インスリン値の低下.

〈非ランダム化比較試験〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
3) Ishii T et al, 1998	17名の日本人非肥満2型糖尿病患者.	レジスタンス運動(9名) vs. 対照(8名), 4~6週間.	グルコースクランプ法によるインスリン抵抗性の改善.
4) Yamanouchi K et al, 1995	24名, 日本人肥満2型糖尿病患者.	運動療法(14名) vs. 対照(10名), 6~8週間.	グルコースクランプ検査によるインスリン抵抗性の改善.
5) Honkola A et al, 1997	38名, 2型糖尿病.	運動療法(18名) vs. 対照(20名), 5ヶ月.	総Chol(コレステロール), LDL-C(コレステロール), 中性脂肪(TG)の改善, HbA1cの改善.
7) Lehmann R et al, 1995	29名, 2型糖尿病.	運動療法(16名) vs. 対照(13名), 3ヶ月.	TG低下, HDL-C上昇, 血圧低下, 体脂肪低下, 血糖値・総Chol・体重不変.

〈前後比較試験〉

論文コード	Patients	Intervention	Result
1) Schneider SH et al, 1992	200名の2型糖尿病患者, 55名の1型糖尿病患者と58名の健常人.	6週間~1年間の運動療法, 前後比較.	2型糖尿病でのみ血糖コントロールが改善.
6) Barnard RJ et al, 1994	652名, 2型糖尿病.	3週間の食事療法と運動療法, 前後比較.	血糖コントロールの改善, 血圧低下, 総Chol・LDL-C・TG低下.
8) Mosher PE et al, 1998	10名の1型糖尿病患者と10名の健常人.	12週間の運動療法, 前後比較.	体脂肪率低下, HbA1c低下, LDL-C低下.

〈症例報告(症例集積)〉

論文コード	Patients	Intervention	Result
9) Temple MYM et al, 1995	9名, 1型糖尿病.	食事・インスリン投与・運動を一定にした時の血糖値の変動.	各個人において血糖反応はかなり一様である.
10) Soo K et al, 1996	9名, 1型糖尿病.	運動前の補食の有無による血糖反応.	補食は必ずしも必要ではなく, 自己血糖測定が重要である.

糖尿病診療ガイドライン

経口薬療法

ステートメント

1. 十分な食事、運動療法を2～4ヶ月間おこなっても良い血糖コントロール(「糖尿病治療の目標と指針」参照)が得られない場合、薬物療法により血糖改善を図るべきである(1-4)。[グレードA, レベル1]
2. 血糖コントロールの目標は低血糖を起こさずにできるだけ正常値に近づけることである(1-3)。[グレードA, レベル1]
3. 1型糖尿病、糖尿病合併妊娠、口渇・多飲・多尿・体重減少を伴う高度な高血糖、感染症、外科手術、などインスリンの絶対適応がある場合を除いては経口血糖降下薬により治療を開始してよい(3-6)。[グレードB, レベル1]
4. 良い血糖コントロールが得られるならば、どの薬剤も第一選択薬になりうる(1, 2)。[グレードA, レベル1] 薬物の選択は作用の特性や副作用を考慮に入れながら個々の患者の状態に応じて行う。[グレードA, コンセンサス]
5. 経口血糖降下薬は単独投与で少量から開始し、投与量を増やしても良いコントロールが得られない場合は違う機序の経口血糖降下薬を追加する(1, 2, 23-30)。[グレードA, レベル1]

解説

United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)(1, 2)やKumamoto Study(3)の結果から、2型糖尿病において、血糖コントロール状態が良いほどprimary endpointである細小血管障害のリスクが減少することが明らかである。食事療法、運動療法は大きな血糖改善効果を持つので、急いで血糖値を下げる必要がない場合は2～4ヶ月薬物を用いず食事・運動療法の効果を待つのが適当である。しかし、それでも血糖値が十分に下がらない場合は、それ以上の血糖改善効果は期待できないので薬物療法を開始する(4)。細小血管障害が発症する血糖の閾値は限定されておらず、薬剤を開始すべき、また目標とすべき血糖レベルについて明確に述べることはできないが、できるだけ正常値に近づけるよう血糖コントロールの目標とするのが妥当と考えられる(「糖尿病治療の目標と指針」の項参照)(1, 3, 32)。

UKPDSではスルホニル尿素薬、メトホルミン、またはインスリンが治療薬として用いられている

が、どの治療法によっても血糖が改善すれば細小血管障害のリスクは同等に減少する(1, 2)。したがって、最近になって臨床に用いられるようになった α -グルコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬(チアゾリジン誘導体)、速効型インスリン分泌促進薬についても、血糖が下げられれば細小血管障害のリスクはやはり減少すると推測される。インスリンの絶対適応がある場合は経口血糖降下薬を用いてはならないが、そうでない場合はインスリンが最も体重増加や低血糖が起こしやすいので、経口血糖降下薬により治療を開始するのが妥当であろう(1, 2, 5, 6)。それぞれの経口血糖降下薬の特徴、エビデンス、副作用は以下の通りである。

スルホニル尿素薬

膵ランゲルハンス島 β 細胞からのインスリン分泌を促進させる。長期間臨床の場で使用されていてエビデンスも明確なため、年齢、体重を問わず、第一選択薬剤として有用である(1, 2, 7, 8)。血糖降下作用は他の経口薬より強く、診断されたばかりの患者、空腹時Cペプチド値の高い患者、インスリン治療歴のない患者で著効を示しやすい(1, 7, 8, 9)。長期間使用していると多くの患者で血糖は次第に上昇してくる(二次無効)が、他の系統の薬剤でも二次無効は同様におけると推測される(1, 2)。副作用として低血糖と体重増加に注意すべきである。

ビグアナイド薬

肝臓からのグルコース放出を抑制する作用が強く、筋肉を中心とした末梢組織でのインスリンの感受性を高める作用も有している。肥満のある場合に特に第一選択となりうる(2)。体重増加があまりおこらず、中性脂肪やLDLコレステロールを下げる働きがある(10, 11)。スルホニル尿素薬と同等の血糖改善が期待できるが、日本で許可されている量(メトホルミンで750mg/日まで)ではそこまで効果があるかどうかは不明である。副作用として胃腸障害がしばしばみられる。また、稀に重篤な乳酸アシドーシスがおこる危険があるため、肝・腎機能が低下している症例やミトコンドリア異常症の患者には用いるべきではない。ビグアナイド薬に関して得られているエビデンスはメトホルミンによるものが大半である。日本で発売されているもう一種類のビグアナイド薬であるブホルミンも、作用が同様であることから同様の効果が期待されるが、乳酸アシドーシスの発生頻度がやや高いので、注意すべきである。

α -グルコシダーゼ阻害薬

α -グルコシダーゼ阻害薬は腸管での糖の分解を抑制して吸収を遅らせる。食後の高血糖・高インスリン血症を抑える効果がある。単独投与でのHbA1cや空腹時血糖の改善度は他の薬剤に比べて少ないが、ユニークな作用機序を有しているため他の薬剤との併用に適している(12, 13)。副作用として放屁や下痢がしばしばみられ、稀に重篤な肝障害が起こるので、肝機能をチェックするなど十分注意すべきである(12, 13)。 α -グルコシダーゼ阻害薬内服時の低血糖に際しては、経口ではブドウ糖の摂取で対応する必要がある。

インスリン抵抗性改善薬(チアゾリジン誘導体)

主として末梢組織でのインスリンの感受性を高め、肝臓からのグルコース放出を抑制する作用もある。血糖改善効果はスルホニル尿素薬について大きい(14-19)。肥満、高インスリン血症のある場合、

薬剤の効果は大きい。中性脂肪を下げ、HDLコレステロールを上昇させる効果も有している。重篤な肝機能障害が0.05%の頻度で起こるとされたトログリタゾンが発売が中止になった。ピオグリタゾンなど他の薬剤に関しては肝機能障害の頻度が少ないと思われるが、1～2ヶ月に一回は肝機能をチェックすべきである。また、体液貯留作用と脂肪分化作用があるため体重がしばしば増加する。時に浮腫、貧血、心不全をきたすことがあるため十分注意しながら投与すべきである(14-19)。

速効型インスリン分泌促進薬

速効型インスリン分泌促進薬はスルホニル尿素薬と同様の機序でインスリン分泌を促進するが、効果がより速やかにおこり、また短時間で消失する。食後の高血糖が見られる患者には良い適応であろう。副作用として低血糖に注意すべきである(20, 21)。

最初に単独療法だけで良いコントロールを得られた患者でも次第に血糖は上昇し、ほとんどの場合、経口血糖降下薬の併用やインスリンへの変更が必要となる(22)。作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用は下記の組み合わせで示されるように、ほとんどの場合血糖改善効果がある。スルホニル尿素薬とメトホルミンについては、血糖コントロールの改善効果だけではなく、細小血管障害の発症が抑制できることも示されている。

スルホニル尿素薬+メトホルミン(1, 2)

スルホニル尿素薬+ α -グルコシダーゼ阻害薬(23, 24)

メトホルミン+ α -グルコシダーゼ阻害薬(24, 25)

スルホニル尿素薬+チアゾリジン誘導体(26, 27)

メトホルミン+チアゾリジン誘導体(28)

α -グルコシダーゼ阻害薬+チアゾリジン誘導体(29)

α -グルコシダーゼ阻害薬+速効型インスリン分泌促進薬(30)

3種類以上の経口血糖降下薬の併用、経口血糖降下薬と睡眠前の中間型インスリンの併用(31)も有効である。

文献

- 1) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 352: 837-853, 1998. (レベル1)
- 2) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 352: 854-865, 1998. (レベル1)
- 3) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 28: 103-117, 1995. (レベル2)

- 4) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years (UKPDS 13). *Br Med J* 14: 83-88, 1995. (レベル 1)
- 5) Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, Wagener EH, Greenfield S: Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications and resource utilization. *JAMA* 278: 1663-1669, 1997. (レベル 4)
- 6) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy (UKPDS 24). *Ann Intern Med* 128: 165-175, 1998. (レベル 1)
- 7) Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamoon H, Fischette CT, the Glipazide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group: Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Diabetes Care* 20: 597-606, 1997. (レベル 2)
- 8) Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J, Glimepiride Study Group: Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. *Diabetes Care* 19: 1194-1199, 1996. (レベル 1)
- 9) Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB: Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* 20: 7-11, 1997. (レベル 4)
- 10) DeFronzo RA, Goodman AM, and the Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 541-549, 1995. (レベル 1)
- 11) Johansen K: Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 22: 33-37, 1999. (レベル 1 +)
- 12) Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TM: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 121: 928-935, 1994. (レベル 2)
- 13) 後藤由夫, 馬場茂明, 中川昌一, 葛谷 健, 平田幸正, 赤沼安夫, 坂本信夫, 繁田幸男, 垂井清一郎, 兼子俊男, 三村悟郎, 他: α -グルコシダーゼ阻害薬 AO-128 のインスリン非依存型糖尿病に対する有用性 - 第 III 相二重盲検群間比較試験 -. *医学の歩み* 160: 943-971, 1992. (レベル 2)
- 14) Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T. Effects of troglitazone: a new hypoglycemia agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care* 19: 151-156, 1996. (レベル 2)
- 15) 兼子俊男, 馬場茂明, 豊田隆謙, 赤沼安夫, 坂本信夫, 繁田幸男, 七里元亮, 中野重行: インスリン抵抗性 AD-4833 の食事療法のみでのインスリン非依存性糖尿病に対する臨床評価 - プラセボを対照とした二重盲検比較試験 -. *臨床と研究* 74: 1491-1514, 1997. (レベル 2)
- 16) 兼子俊男, 馬場茂明, 豊田隆謙, 赤沼安夫, 坂本信夫, 繁田幸男, 七里元亮: インスリン非依存性糖尿病に対する AD-4833 の長期投与時の臨床的有用性 - 第 III 相長期投与試験 -. *臨床と研究*

- 74: 1589-1613, 1997. (レベル 3)
- 17) Fonseca VA, Valiquett TR, Huang SM, Ghazzi MN, Whitcomb RW, and the Troglitazone Study Group: Troglitazone monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3169-3176, 1998. (レベル 1)
 - 18) Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF et al: Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Internal Med* 128: 176-188, 1998. (レベル 2)
 - 19) Kuzuya T, Kosaka K, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T: Baseline factors affecting the efficacy of troglitazone on plasma glucose in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Res Clin Prac* 41: 121-129, 1998. (レベル 4)
 - 20) 繁田幸男, 葛谷健, 大森安恵, 大橋靖雄, 小坂樹徳: 速効・短時間型血糖降下剤 AY4166 のインスリン非依存性糖尿病に対する有用性 - プラセボを対照とした第Ⅲ相二重盲検群間比較試験 -. *薬理と臨床* 7: 729-754, 1997. (レベル 2 -)
 - 21) 小坂樹徳, 菊池方利, 垂井清一郎, 繁田幸男, 葛谷健, 赤沼安夫, 豊田隆謙, 大橋靖雄: 速効・短時間型血糖降下剤 AY4166 のインスリン非依存性糖尿病に対する長期投与試験. *薬理と臨床* 7: 797-818, 1997. (レベル 3)
 - 22) Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 281, 2005-2012, 1999. (レベル 1)
 - 23) Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA: Multicenter, placebo controlled trial comparing acarbose (BAYg5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 98: 443-451, 1995. (レベル 2)
 - 24) Holman RR, Turner RC, Cull CA on behalf of the UKPDS Study Group: A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 22: 960-964, 1999. (レベル 1)
 - 25) Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, Sussman A, Taylor T, Krol A, Magner J: Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21: 2050-2055, 1998. (レベル 2)
 - 26) Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Shigeta Y, Kaneko T: Effects of combination therapy of troglitazone and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes who were poorly controlled by sulphonylureas alone. *Diabetic Med* 13: 365-370, 1996. (レベル 2)
 - 27) 兼子俊男, 馬場茂明, 豊田隆謙, 赤沼安夫, 坂本信夫, 繁田幸男, 七里元亮, 中野重行: インスリン抵抗性 AD-4833 の SU 剤使用中のインスリン非依存性糖尿病に対する臨床評価 - プラセボを対照とした二重盲検比較試験 -. *臨床と研究* 74: 1515-1539, 1997. (レベル 2)
 - 28) Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI: Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 338: 867-872, 1998. (レベル 2 -)
 - 29) 兼子俊男, 鈴木晟時, 井上 健, 井上 穰, 堺 秀人, 金重秀明, 武田 浩, 沼野藤夫, 内村 功,

田中 明, 神谷文雅, 林 良成, 森本真平, 内田健三, 木越俊和, 中野 茂, 北澤光孝, 中井継彦, 玉井利彦, 笈田耕治, 大澤仲昭, 北岡治子, 馬嶋素子, 佐々木恵雲, 藤村 紫, 星 充, 藤田峻作, 松岡 瑛, 谷内孝次, 太田善介, 槇野博史, 西方賢一, 島 健二, 勢井雅子, 松倉 茂, 年森啓隆, 黒瀬 健: インスリン抵抗性AD-4833のインスリン非依存性糖尿病に対するベイスン錠との併用投与における臨床評価 - 第Ⅲ相非盲検試験 -. 臨床と研究 74: 1540-1556, 1997. (レベル3)

- 30) 垂井清一郎, 小坂樹徳: α -グルコシダーゼ阻害剤投与中のインスリン非依存性糖尿病患者に対するAY4166併用投与による臨床的有用性の検討. 薬理と臨床 84: 767-784, 1997. (レベル3)
- 31) Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M: Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 130: 389-396, 1999. (レベル2)
- 32) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. : Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study 321: 405-412, 2000. (レベル4)

アブストラクトテーブル (RCT)

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
1) UKPDS 33, 1998	3867名, 新たに診断された2型糖尿病.	スルホニル尿素薬, インスリン, メトホルミンと食事療法の比較.	細小血管障害のリスクの低下, 低血糖の増加.
2) UKPDS 34, 1998	1704名, 新たに診断された肥満2型糖尿病.	メトホルミンと食事療法の比較, メトホルミンとスルホニル尿素薬, インスリンの比較.	糖尿病関連合併症のリスクの低下, 糖尿病関連およびすべての原因による死亡率の低下, 低血糖・体重増加の頻度の低下.
3) Ohkubo Y et al, 1995	110名, 2型糖尿病, 日本人.	インスリン強化療法と従来型インスリン療法の比較.	細小血管障害のリスクの低下.
4) UKPDS 13, 1995	2769名, 新たに診断された2型糖尿病.	クロルプロバミド, グリベンクラミド, インスリン, メトホルミンと食事療法の比較.	空腹時血糖・HbA1cの低下, 体重・空腹時インスリンレベルの低下.
6) UKPDS 24, 1998	458名, 食事療法では血糖コントロールが不十分な新たに診断された2型糖尿病.	スルホニル尿素薬 (クロルプロバミド, グリベンクラミド), インスリン, メトホルミンの比較.	空腹時血糖・HbA1cの低下, 体重・空腹時インスリンレベルの低下, 低血糖の増加.
7) Simonson DC et al, 1997	347名, 2型糖尿病.	スルホニル尿素薬 (グリビジド) とプラセボの比較.	空腹時血糖・食後血糖・HbA1cの低下, 長期効果, 安全性.
8) Rosenstock J et al, 1996	416名, 2型糖尿病.	スルホニル尿素薬 (グリメピリド) とプラセボの比較.	空腹時血糖・HbA1cの低下, 最適用量.
10) DeFronzo RA et al, 1995	289名 + 632名, 2型糖尿病.	メトホルミンと食事療法の比較, メトホルミン・グリベンクラミド併用とグリベンクラミド単独の比較.	空腹時血糖・HbA1cの低下, 低血糖, 総コレステロール・LDLコレステロール.
12) Chiasson JL et al, 1994	18名, 耐糖能障害.	アカルボースと食事療法の比較.	食後血糖, 食後インスリンレベルの低下.
13) 後藤由夫ら, 1992	226名, 食事療法では十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病, 日本人.	ボグリボースとプラセボの比較.	空腹時・食後血糖の低下, HbA1cの低下, 消化器症状の副作用.
14) Iwamoto Y et al, 1996	284名, 食事療法では十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病, 日本人.	トログリタゾンと食事療法の比較.	空腹時血糖, HbA1c, 中性脂肪の低下.

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
15) 兼子俊男ら, 1997	152名, 食事療法では十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病, 日本人.	ピオグリタゾン30mg/dayとプラセボの比較.	空腹時血糖とHbA1cの低下, 血中インスリン・中性脂肪の低下, HDLコレステロールの上昇.
17) Fonseca VA et al, 1998	402名, 2型糖尿病.	トログリタゾン(100-600)mg/dayと食事療法の比較.	空腹時血糖, HbA1c, 中性脂肪・遊離脂肪酸の低下, HDLコレステロールの上昇.
18) Maggs DG et al, 1998	93名, 2型糖尿病.	トログリタゾン(100-600)mg/dayと食事療法の比較.	空腹・食後血糖の低下, インスリンレベルの低下, 空腹時遊離脂肪酸の低下.
20) 繁田幸男ら, 1997	38名, 食事療法で十分な血糖コントロールの得られない2型糖尿病, 日本人.	ナテグリニドとプラセボの比較.	食後血糖曲線下面積の低下, 食後早期のインスリン分泌の上昇.
22) UKPDS 49, 1999	4075名, 新たに診断された2型糖尿病.	インスリン, スルホニル尿素薬, メトホルミンと食事療法の比較.	HbA1c7%未満, FFB7.8mM未満に到達した患者の割合.
23) Coniff RF et al, 1995	290名, 2型糖尿病.	アカルボース, トルブタミド, 両者の併用, プラセボの比較.	食後血糖・HbA1cの低下, 胃腸症状の副作用の増加.
24) UKPDS 44, 1999	1946名, UKPDSに参加した2型糖尿病.	アカルボースとプラセボの追加投与の比較.	空腹時血糖・HbA1cの低下, 体重, 服薬コンプライアンス, 副作用.
25) Rosenstock et al, 1998	食事療法やメトホルミン単独ではコントロールが不十分な2型糖尿病.	アカルボースとプラセボの追加投与の比較.	空腹時・食後の血糖・インスリンレベルの低下, HbA1cの低下, 胃腸症状の副作用の増加.
26) Iwamoto Y et al, 1996	291名, スルホニル尿素薬だけでは十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病, 日本人.	トログリタゾンとプラセボの比較.	空腹時血糖とHbA1cの低下, 中性脂肪の低下.
27) 兼子俊男ら, 1997	スルホニル尿素薬だけでは十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病, 日本人.	ピオグリタゾンとプラセボの併用の比較.	空腹時血糖とHbA1cの低下, 血中インスリン・中性脂肪の低下, HDLコレステロールの上昇.
28) Inzucchi SE et al, 1998	29名, 2型糖尿病.	メトホルミン, トログリタゾン, 両者の併用の比較.	空腹時・食後血糖, 内因性糖産生, 末梢組織での糖利用.
31) Yki-Jarvinen H et al, 1999	96名, スルホニル尿素薬でコントロール不十分な2型糖尿病.	就寝前中間型インスリン, スルホニル尿素薬, メトホルミンの比較.	HbA1cの低下, 体重の増加.

〈メタアナリシス〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
11) Johansen K et al, 1999	1957年以降に施行されたRCTのメタ分析.	メトホルミンと食事療法, スルホニル尿素薬の比較.	空腹時血糖, HbA1cの低下, 体重.

〈コホート研究〉

論文コード	Patients	Analysis	Outcome
5) Hayward RA et al, 1997	8668名, 一般臨床医に管理されている2型糖尿病.	インスリン療法で治療開始し経過を見た.	HbA1cの低下, 安全性, 費用・効果比
9) Blaum CS et al, 1997	393名, 血糖コントロールが不十分な2型糖尿病.	背景因子の解析.	インスリン分泌能, 罹病期間, 治療意欲, 自己管理能力.
19) Kuzuya T et al, 1998	604名, 食事療法, スルホニル尿素薬でコントロールが不十分な2型糖尿病, 日本人.	トログリタゾン400mg/day有効症例の背景因子解析.	空腹時血糖の低下.
32) UKPDS 35, 2000	4585名, 新たに診断された2型糖尿病.	血糖コントロールの効果を解析.	糖尿病関連合併症・死亡, 心筋梗塞, 細小血管障害.

〈前後比較試験〉

論文コード	Patients	Intervention	Outcome
16) 兼子俊男ら, 1997	105名, 食事療法単独またはスルホニル尿素薬使用にて十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病, 日本人.	ビオグリタゾン 15-45mg/day, 投与期間28週間.	空腹時血糖とHbA1cの低下, 血中インスリン・中性脂肪の低下, HDLコレステロールの上昇, 浮腫・むくみの出現.
21) 小坂樹徳ら, 1997	93名, 食事療法で十分な血糖コントロールの得られない2型糖尿病, 日本人.	ナテグリニド長期投与.	空腹時・食後血糖の低下, HbA1cの低下, 食後早期のインスリン分泌の増加.
29) 兼子俊男ら, 1997	52名, ボグリボースまたはボグリボースとスルホニル尿素薬を使用中の2型糖尿病, 日本人.	ビオグリタゾン 15-30mgの併用.	空腹時血糖とHbA1cの低下, 軽度の浮腫・むくみの出現.
30) 垂井清一郎ら, 1997	26名, ボグリボースのみで治療中の2型糖尿病, 日本人.	ナテグリニド 60-90mg/dayの併用.	食後早期のインスリン分泌, 食後血糖の低下, ボグリボースとの併用の安全性.

糖尿病診療ガイドライン

インスリン療法

ステートメント

1. 1型糖尿病, 糖尿病合併妊娠, 糖尿病昏睡ではインスリンの使用が絶対適応となる. 感染症, 外科手術時もインスリンの使用が勧められる. [グレードA, コンセンサス]
2. 1型糖尿病の多くは, 至適血糖コントロールを目指すために, インスリン頻回注射法(3~4回/日)またはCSII (continuous subcutaneous insulin infusion) 法が必要となる(1). [レベル1] このようなインスリン頻回注射法またはCSIIによる厳格な血糖コントロールは, 1型糖尿病において, 糖尿病細小血管合併症(網膜症, 腎症, 神神経症)の予防, 進展抑制に有効である(1, 2). [グレードA, レベル1]
3. 1型糖尿病において, インスリン強化療法は, 早期の大血管合併症(狭心症, 心筋梗塞, 血管形成術, 冠動脈バイパス術, 脳卒中, 跛行, 末梢血管バイパス術)の安定化に有効である(3). [グレードA, レベル1+]
4. 厳格な血糖コントロールは, 2型糖尿病の細小血管合併症の, 予防, 進展抑制に有用であるため, 食事療法, 運動療法, および経口血糖降下薬によっても血糖コントロールの目標が達成できない場合, 頻回注射による強化インスリン療法を含めたインスリン治療を開始する(4, 5). [グレードA, レベル1]
5. 2型糖尿病におけるスルホニル尿素薬二次無効に対して, 夕食前に混合インスリン(4, 5) [レベル1], または就寝前に中間型インスリン(6) [レベル2-] を追加することによって良好な血糖コントロールが得られる可能性がある. 眠前のインスリン注射は, 高インスリン血症のを招来させるリスクも少ない. [グレードB]
6. インスリン治療2型糖尿病において, 経口血糖降下薬を併用することによって血糖コントロールが改善したり, 使用インスリンを減量できる可能性がある(スルホニル尿素薬(7) [レベル2], ビグアナイド薬(8-10) [レベル2], α -グルコシダーゼ阻害薬(11) [レベル2], インスリン抵抗性改善薬(12-14) [レベル2]). [グレードB] しかし, 併用療法に関して, 医療費や長期予後の観点からの有用性, 有効性についてはまだ検討されていない.

解説

1型糖尿病におけるインスリン療法は、DCCT(1)で示されたとおり、強化インスリン療法が強く支持されている。強化インスリン療法は頻回注射法とほぼ同義であり、インスリンの生理的分泌プロフィールに沿ったパターンで速効型インスリン、中間型または持続型インスリンを組み合わせる方法であり、現在、毎食前の速効型、眠前の中間型の使用がスタンダードである。これによって厳格な血糖制御が可能となり、細小血管合併症の予防、進展の抑制に効果が認められることが広く認識されるようになった(1, 2)。一方、大血管合併症に関しては、強化インスリン療法により死亡率の低下は認められていない(3)。これは細小血管合併症と大血管合併症との進展機序に、高血糖以外の要因の相違が関係しているためと考えられる。

なおインスリン使用時には副作用として重篤な低血糖に注意が必要である。特に重篤な低血糖はシックデイ(糖尿病患者において感染症などで食事がとれない場合)の際に最も多いといわれておりその対処が重要である。

シックデイルールとは、シックデイの対処法であり、このような場合はインスリン拮抗ホルモンの影響で食事量が少なくてもむしろ血糖値は上昇する場合が多いため、インスリン中断は避け、水分摂取とインスリン量を調節しながらの継続が非常に大切である。具体的対処法は成書を参照されたい。

インスリン製剤としては、動物性インスリン製剤とヒトインスリン製剤があり、その作用時間および作用様式から、速効型インスリン製剤、中間型インスリン製剤(亜鉛懸濁製剤とNPH製剤)、遅効型インスリン製剤、および、中間型と速効型インスリンを様々な割合で組み合わせた混合型インスリン製剤に大別される。近年は、抗原性が非常に低い遺伝子組み換えによるヒトインスリンが多く使用されている。また、より厳格な血糖コントロールをめざすうえで、強化インスリン療法の有用性が認識されるにつれて、超速効型インスリン製剤、超持続型インスリン製剤の開発もすすめられ、前者の一部製剤はすでに実用段階にある。ペン型インスリン注射器の開発に伴い、ペン型注射器用のインスリンカートリッジも製造されるようになった。個々の症例に則したインスリン製剤とその注射法の組み合わせは高い治療効果を実現するが、不明な点があれば積極的に糖尿病を専門とする医師にアドバイスを受けることも肝要である。

2型糖尿病においては、血糖コントロールを良好に保つことにより、糖尿病に関連した合併症、死亡のリスクを減少させることが明らかとなった(5, 6)。また、強化インスリン療法を含めたインスリン療法によって、良好な血糖コントロールが得られ、細小血管レベルの血管合併症の進展が抑制されることが指摘されている(4)。すなわち、厳格な血糖コントロールによって、糖尿病合併症を予防し得ることが、明らかとなった。そのためには、食事療法、運動療法を基礎においた、生活習慣の改善はもとより、積極的な薬物療法の介入が重要と考えられる。したがって、経口血糖降下薬においても、血糖コントロールが悪い場合は、インスリンの導入を検討する。この場合、2型糖尿病は、インスリン分泌能が多少残存している場合があり、1日血糖値の変動が、1型糖尿病と比し少ないことが多く、使用するインスリンの量、種類が比較的決定しやすい。導入時のインスリン注射については、単剤で使用するよりは、経口血糖降下薬に夕食前または、眠前にインスリンを追加した方が、当初、良好な血糖コントロールが得易い利点も報告されている(15-17)。しかし、インスリン治療は低血糖の発現および、体重増加傾向をもたらすので、その適応を注意する必要がある(6)。

血糖値の是正にとらわれるあまり、低血糖、高インスリン血症、体重増加などのインスリン自体の副作用を考慮せず、特に、肥満者や高齢者糖尿病患者に対し、早急にインスリン治療を導入すること

は慎重でありたい(6)。あくまでも、インスリンの補充療法ことであることをふまえ、個々の症例に則した、適切な治療法が選択されるべきである。

インスリン治療 2 型糖尿病患者における血糖変動は使用インスリンの種類、量、注射回数によって異なる。したがって、インスリンの治療内容を検討した上で血糖コントロールが不良である場合、あるいは使用インスリン量が多く経口血糖降下薬を併用する場合には各薬剤の作用機序や肥満の有無を考慮し、血糖を是正するのにふさわしいものを選択する。併用によるインスリン減量については、日本人の平均インスリン使用量は欧米に比べ多くないので医療費の節約効果は限定的である。

文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993. (レベル 1)
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). *Diabetologia* 41: 416-423, 1998. (レベル 1)
- 3) Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effects of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 22(suppl 2): B35-B39, 1999. (レベル 1 +)
- 4) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995. (レベル 2)
- 5) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998. (レベル 1)
- 6) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulphonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy (UKPDS 24). *Ann Intern Med* 128: 165-175, 1998. (レベル 1)
- 7) Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B, DeAtkine DD, McNeill DB, English JS, Bursey DL: Combination insulin and sulphonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research & Clinical Practice* 39: 193-199, 1998. (レベル 2)
- 8) Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P: Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 131: 182-188, 1999. (レベル 2)
- 9) Relimpio F, Pumar A, Losada F, Mangas MA, Acosta D, Astorga R: Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled Type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized trial. *Diabetic Med* 15: 997-1002, 1998. (レベル 2)
- 10) Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M: Comparison of bedtime