

第6回多摩糖尿病先端医療研究会

～肥満合併糖尿病：10年後の人生を変える薬剤選択を考える～

2015年3月3日（火）

パレスホテル立川

NPO 法人西東京臨床糖尿病研究会議事録

第一部 「肥満合併糖尿病の現状と課題」

<座長>医療法人社団桜一会 かの内科 院長 菅野 一男 先生

<演者>医療法人社団慈翔会 かたやま内科クリニック 院長 片山 隆司 先生

ディベートのための論点整理をしておこうと思います。色々な職種の方がいらっしゃると思いますが、今日は自分が主治医になったつもりで考えてみてください。ここでは、肥満合併糖尿病の治療について分かっていたらと思います。

日本の生活習慣病の現状ですが、肥満 2300 万人、高血圧 3500 万人、脂質異常症も糖尿病も 2000 万人以上いますが、ベースにある疾患で問題になってくるのは肥満です。

日本人の肥満に合併しやすい病気の出現率は、正常体重を 1 とした場合、高血圧症は 2 倍、脂質異常症は 3 倍、そして糖尿病は 5 倍もの出現率です。日本人は肥満になると、糖尿病にもなりやすいのです。

欧米人と日本人は太り方が違うとよく比べられますが、日本人はちょっと太っただけで糖尿病になってしまいます。それはなぜなのでしょう？日本人は膵臓が弱いから、とよく言われますが、実はそれだけではないのです。日本人は脂肪の蓄積の仕方が違い、アメリカ人に比べると、内臓脂肪に付く割合が非常に大きいのです。同じように不摂生をしても、皮下脂肪に付く割合が低く、内臓脂肪が付きやすい、つまりメタボ型になりやすいというのが日本人の特徴です。

日本人の糖尿病の数は今や 950 万人です。この数は、飽食の時代に入り、40 倍に増えた計算になります。原因は、膵臓を弱らせるライフスタイル、欧米化、モータリゼーション、長寿化、高齢化、肥満、ストレスなどがインスリン抵抗性を引き起こし、膵臓をへばらせているということだと思います。

JDDM 研究によると、糖尿病患者の BMI はこの 10 年間ずっと右肩上がり、平均が 25、いまや糖尿病患者の二人に一人は肥満ということになりますので、実臨床でも肥満を診る機会が増えてきています。また血糖が高いだけでなく、肥満、高血圧、脂質異常、しかも TG が高く内臓に脂肪が付きやすいタイプが多く、いわゆる複合代謝異常になっていきそうなのが現代の糖尿病ということになります。

実際に DIG 研究というもので糖尿病に合併する各危険因子と心血管イベント発症リスクをみていますが、高血圧、高 TG、低 HDL-C、肥満があるとリスクがぐんと高くなります。また、1961 年から行われている久山町研究では、脳血管障害のリスク、また虚血性心疾患のリスクは糖尿病患者で 3 倍でしたが、直近のデータである JDCS では 4 倍、5.5 倍です。日本人のライフスタイルも欧米化してきていますが、合併症の出方も欧米化してきていて、心疾患がこれだけ多く出てきています。ですので、診ている患者さんに対して考え方を変えなければいけません。2 人に一人がメタボ型、比較的若くて、環境因子が重要、つまり生活に介入しなければいけない、血糖を良くしても他の因子をすべて良くしないと合併症を防げない。この人たちにやらなければいけないのはもちろん早期介入、そして初めの一步である良い薬を選ぶことが非常に重要になると思います。また、合併症を出さないこと、そのためにはトータルリスクマネジメントが必要です。

レガシーエフェクトという言葉を知ることがあるかと思いますが。UKPDS、Steno-2 Study からレガシーエフェクトといわれる遺産効果は、僕たちが最初にしっかりと管理ができれば後の予後を変えることができるということを示しています。逆に言うと、初期治療がダメだったら後からどんな穴埋めをしても駄目だということです。ハイリスク、肥満者、僕たち実地医家の役割は非常に大きいと言えるのではないのでしょうか。

今日の症例を見てみましょう。48歳男性、HbA1cは8.3%、5年前くらいに初めて糖尿病を指摘されていますがそのまま放置されていました。太っていてメタボ型、尿酸も高い。SGLT2阻害薬はそれなりの効果は出しましたが、途中で止まってしまったという症例です。

1剤目にSGLT2阻害薬がなぜ入ったかという、実はSGLT2阻害薬は血糖値をちゃんと下げると同時に体重もしっかり3キロほど落としてくれ、今までになかった体重減少が示され、カロリーに出してくれます。そのうえ脂肪細胞の分解・小型化もしてくれます。そのうえメタボのファクターである脂質、血圧、尿酸、すべてに対していいのです。トータルリスクマネジメントという観点から、糖尿病や肥満者の病態を改善してくれる、これほど理に適っている薬はないのでしょうか。

この病態を改善してくれるお薬は、合併症が起きてしまっている患者さんの4剤目5剤目に使うお薬ではありません。病態を改善するのであればまずは最初の部分で使うのが妥当な使い方ということになります。

ただ、この症例ではSGLT2阻害薬を入れたからある程度体重もHbA1cも下がりましたが、本当のこの人の予後を決めるためのゴールまで目指すには、やはり次の薬を考えることが必要になってきます。

今日の2つの薬は、次の薬としてBG薬、DPP-4阻害薬を選んでいきます。この薬をなぜ選んでいるかという、皆さんが一番評価しているからです。日本における経口糖尿病治療薬の市場を見てみると、DPP-4阻害薬は発売と同時に急激にシェアを伸ばしています。安全で、使いやすく、いい薬だからです。それと同時に他剤はシェアを落としている中で、ただ一つシェアを伸ばしているのがBG薬です。

BG薬は安くて、低血糖が少なくいいお薬です。併用もしやすく、薬価も安い、エビデンスもある、動脈硬化性疾患の抑制効果に、GLP-1活性もあり、高用量も使えます。ところが、BG薬は脱水に関して注意が必要です。年齢の制限ももちろんあるでしょう。シックデイは気をつけなければいけません。リスクもあります。

逆にDPP-4阻害薬はどうでしょう。アジア人には良く効きます。実地医家にとっては安心して使えて、皆さんもたくさん使っているかと思いますが。ただ、まだまだ分からないことも沢山あります。ハイリスクな患者さんに対してイベントを抑制してくれる可能性もあります。しかし、この薬は体重を減らす薬ではありません。また使い方によっては24週現象が起り、効きが悪くなってしまったり、肥満に弱い薬かもしれません。

先ほどの患者さんをもう一度見てみましょう。このような情報だけでBG薬かDPP-4阻害薬かを決めるのはとても難しいでしょう。だからこそ、この人はどんな生活をしているのか想像してください。

この人はたぶん糖尿病が見つかったばかりです。10年後の予後を決めるのが皆さんの役目です。糖尿病は進行する病気です。だからこそ、このハイリスクでメタボな患者さんの10年後、20年後の未来を守るために、

症例：47歳 男性

【主訴】 血糖コントロール不良、減量目的

【現病歴】
5年前に健診にて初めて糖尿病を指摘されていたものの、そのまま放置。昨年の健診で改めて指摘され、半年前に当院を受診。
初診時のHbA1c 8.3%、随時血糖244 mg/dL。
食事療法、運動療法で3ヵ月ほど様子を見ていたが、なかなか体重、血糖コントロールが改善しないため、SGLT2阻害薬の服用を開始。服用開始から1ヵ月でHbA1cは0.6%ほど下がり、体重も1.5kg減少したが、次の1ヵ月では変化が見られていない。

【既往歴】 特になし
【家族歴】 母、糖が糖尿病
【生活歴】 職業は会社員(工場勤務、2交代制)。未婚、一人暮らし。
【嗜好品】 飲酒(ビール500ml+α/日)、たばこ(10本/日)
【肥満歴】 若いころから肥満傾向で、30代で最高体重85kgだった。
【血液型】 B型

【身体所見】
身長168cm、体重73kg、BMI 25.8、腹囲92cm
血圧135/83mmHg、体脂肪33%、胸腹部所見 異常なし

【直近の検査所見】
血算 異常なし (Ht 48%)
AST 41 IU/L、ALT 51 IU/L、γGTP 76 IU/L
LDL-C 132 mg/dL、HDL-C 35 mg/dL、TG 210 mg/dL
血清Cr 0.9 mg/dL、eGFR 72.1 ml/min/1.73m²、尿酸値 7.6 mg/dL
FPG 135mg/dL、HbA1c (NGSP) 7.7%、HOMA-IR 4.2
心電図:左室肥大、頸動脈エコー:左軽度狭窄 IMT 1.6mm
PWV:やや動脈硬化進行所見あり

【糖尿病合併症】
網膜症(-) 神経障害(-) 尿中微量アルブミン 85mg/dL

【最近の治療】
スーグラ25mg、ミカルディス40mg、アテレック10mg、リハロ2mg

SGLT2 阻害薬で病態改善をして、一個目を改善しました。次の 2 個目を改善するために、BG 薬と DPP-4 阻害薬、皆さんはどちらを選びますか？ 主治医として考えていただければと思います。

第二部 ディスカッション

テーマ『SGLT2 阻害薬のベストパートナーはどちら？』～症例をふまえて ～

<座長>医療法人社団慈翔会 かたやま内科クリニック 院長 片山 隆司 先生

『メトホルミンを薦める』

<演者>東京都立多摩総合医療センター 総合内科 部長 西田 賢司 先生
医療法人社団糖和会 近藤医院 副院長 近藤 琢磨 先生

『DPP-4 阻害薬を薦める』

<演者>医療法人社団洋一会 H.E.C.サイエンスクリニック 副院長 調 進一郎 先生
医療法人社団ユスタヴィア 多摩センタークリニックみらい 副院長 川越 宣明 先生

医療法人社団糖和会 近藤医院 副院長 近藤 琢磨 先生

当院での SGLT2 阻害薬使用例です。48 歳男性、2012 年に診断された糖尿病で、2013 年にメトホルミンが開始、同年 9 月 30 日から当院でフォローしています。初診時の空腹時血糖は 114 mg/dL、HbA1c は 6.4%、C-ペプチドが 2.1 ng/mL 患者で、脂肪肝を認めました。治療として 1900 キロカロリーの食事療法、運動療法、メトホルミンの投薬を継続し HbA1c は悪くないのですが、なかなか体重が減らず本人が悩んでいました。SGLT2 阻害薬が発売されるとご本人からの要望もあり投与を開始しました。投与 5 ヶ月後には HbA1c はもともと高くなく変わりませんでした。体重が 7kg ほど低下し、体脂肪量も著明に低下しました。血糖に比し C-ペプチドの低下がみられましたが、インスリン抵抗性が改善されたことが予想されます。このようなメタボ型の糖尿病症例で改善効果が高いのが SGLT2 阻害薬の特徴であるといえます。

ここで、併用薬としてのメトホルミンの特徴について紹介します。まず、他の経口血糖降下薬と併用し安定した血糖降下作用を有します。インスリン抵抗性の改善、肝臓からの糖新生の抑制作用が主作用で、インスリン、インスリン分泌促進薬との相性が非常に良いと言えます。SGLT2 阻害薬との相性もグルカゴンの抑制等を介して良い事が予想されます。重要な点として、体重に対してニュートラルか、高用量では低下作用があることです。そして安価なのでコストパフォーマンスに優れます。一方で副作用に関して、消化器症状に注意し、急性胃腸炎による脱水などのシックデイの対応、つまり投薬中止が重要です。

今回の症例を細かく分析します。初診時で HbA1c が 8.3%でしたが、食事療法、運動療法で 3 ヶ月後の HbA1c、体重はなかなか改善せず SGLT2 阻害薬の服用を開始しました。服用後 HbA1c は 0.6%減少し、体重は 1 キロほど減りました。SGLT2 阻害薬投与で 3kg 程度の体重低下が一般的であり、HbA1c の改善効果も十分とはいえません。すなわち、最初の食事、運動療法が不十分であったことが考えられます。また、腹囲が 92cm、血圧が 130/83mmHg、ALT や γ-GTP も少し高め、TG、尿酸値も高めということで、メタボ型の糖尿病と考えられます。HOMA-IR 4.2 でインスリン抵抗性が存在しています。一方でインスリン分泌能はある程度保たれています。

この症例に対する適切な追加薬剤として、メトホルミンを推奨します。もちろん、重要なのは食事、運動療法の更なる

介入です。SGLT2阻害薬は本来切り札的な存在であると認識していますが、この症例では切り札を最初に使いました。行動変容に繋がられるかがポイントでしたがまだそこまで至っていません。生活状況に応じた食事内容の適切な設定、運動療法のタイミングなどについて、具体的に明示していく必要があります。もうひとつは喫煙と飲酒に対する介入が重要です。頸動脈エコーでの異常所見から大血管障害が既に始まっていますので、禁煙は重要になってきます。深酒の際はメトホルミンを休薬するよう指導しておく必要がありますが、メトホルミン使用をきっかけに、節酒についても同時に進めていくことが大切です。

その上でメトホルミンの処方をお勧めいたします。食事療法、運動療法ができていない状態で DPP-4 阻害薬を加えますと「24 週現象」と言われているように、一時は良くなってきますが長い目でみると血糖コントロールが悪くなっていく可能性があります。一方でメトホルミンは体重に対しニュートラルまたは減少させますし、インスリン抵抗性の改善作用は本症例にとって合っていると考えます。別の言い方をすれば、メトホルミンと SGLT2 阻害薬でうまくいかなかった時の次の一手として、DPP-4 阻害薬は取っておくべきだと考えます。生活習慣の改善をしないと長期間の効果を持続することは難しく、この症例の 10 年、20 年先を見越したときに、今、DPP-4 阻害薬を投与するのは早いかもしれません。今回のサブタイトルは「10 年後の人生を考える」ですから、長期間の投与エビデンスが必要です。病態に即したメトホルミンをお勧めいたします。

医療法人社団ユスタヴィア 多摩センタークリニックみらい 副院長 川越 宣明 先生

SGLT2 阻害薬を生かすベストパートナーということで DPP-4 阻害薬を薦めます。まず初めに、糖尿病治療をするにあたっての意義としては動脈硬化を予防、体重を増やさない、低血糖を起こさない、臓臓の温存、このあたりがポイントになるかと思えます。

HbA1c は熊本宣言以降、7%が独り歩きしているところもありますが、今回の症例はまだ若いので 7%よりも 6.5%以下にガッチリと下げれたらと考えます。また、同じ HbA1c でもフラットな血糖コントロールを生み出すのがインクレチン関連薬の得意とするところでもあります。

糖尿病治療は血管の病気なので、どんなに HbA1c を下げようが病気を進めて寿命を縮めてしまえば、この治療は失敗、様々な合併症を出さないと寿命まで長生きしていただくことが大切です。

血糖コントロールの先にある合併症の発症、進展を阻止して健康な人と変わらない QOL の確保や寿命の確保、これが糖尿病治療の全てだと考えております。よって、薬剤の選択にはエビデンスも大切ですが、本来のこのような治療の意義を疎かにしないことを考えていくべきです。

今回の患者さんは生活不規則、BMI も高く、メタボで脂肪肝、HbA1c も 7%、インスリン抵抗性もあり、さらに血管イベントを示唆する所見もでてきています。こういったところをどう考えての薬剤の選択が重要ではないでしょうか。

そこで今回の患者ですが、内臓脂肪型の肥満患者です。では、ここで、肥満と DPP-4 について話をしたいと思います。

DPP-4 は肥満とメタボリックシンドロームと密接に関わっていく新規アディポサイトカインであるといわれております。肥満者では DPP-4 発現量が高く、減量すると改善することがわかっております。

同様に、肥満 2 型糖尿病患者では血中 DPP-4 濃度が上昇しているデータがありますし、健常者、IFG、IGT でも上がっているデータがあります。

要するに、肥満患者に DPP-4 阻害薬を投与しても効かない経験がないでしょうか。その背景には、肥満患者は DPP-4 濃度が高いので DPP-4 阻害薬を単剤で投与しても十分な効果が得られないことがあります。

一方で、SGLT2 阻害薬の利点として、今回のような肥満脂肪肝患者に非常に効果が期待できるので、併用することによって肥満が解消され、脂肪肝が改善する、よって DPP-4 濃度も下がり、DPP-4 阻害薬が効きやすくなります。そう考える

と SGLT2 阻害薬と DPP-4 阻害薬は非常に相性が良いのではないのでしょうか。

さて、DPP-4 阻害薬では SAVOR-TIMI53、EXAMINE から心血管イベント抑制の非劣性の結果が出ました。さらに今後の TECOS,CAROLINA の結果が楽しみであります。このような DPP-4 阻害薬には心血管イベントに対するエビデンスの期待があります。

また、我々アジア人では DPP-4 阻害薬の効果が非常に得られやすいです。実際の日常診療でもおそらく 2 型糖尿病患者の 80%は対象になってくるかと思えます。その特徴として、確実な血糖降下作用、体重がニュートラル、少ない副作用が挙げられます。また血糖変動幅が改善できるので、そう考えると糖尿病治療の本来の目標である QOL の確保や寿命の確保には DPP-4 阻害薬がより適していると思えます。

糖尿病治療として重要な血糖値をしっかり下げる、低血糖をきたさない、体重増加を伴わない、これを満たすのに適するのが DPP-4 阻害薬であると考えます。

DPP-4 阻害薬は薬価が高いといいますが、そこまで高いわけでもなく、今回のように若くて仕事をしており、経済的に問題のない患者には適切な薬剤を選択すべきだと思います。

よって、今までの話を踏まえて、SGLT2 阻害薬のベストパートナーは DPP-4 阻害薬だと考えます。

東京都立多摩総合医療センター 総合内科 部長 西田 賢司 先生

我々はメトホルミンを推す側ですが、十番勝負という形で出していきます。

1.実績としてメトホルミンは発売後 50 年程経っており、一方 DPP-4 阻害薬はたかだか数年です。安全性に関して色々メトホルミンも問題は言われていますが、懸念されることは出尽くしているのではないかと思います。SGLT2 阻害薬はそのものがこれから何が起こるかかわからない、という言い過ぎですが、そういったリスクを考えると DPP-4 阻害薬との併用の方がより懸念はあると考えられます。特にこの症例のように先が長いという方については、メトホルミンが勝ちではないかと考えられ、実績に関してはメトホルミンの勝ちと言えるのではないのでしょうか。

2.血糖効果作用では、メトホルミンと DPP-4 阻害薬どちらも効く症例、効かない症例があり、使ってみないとわからないというところもありますが、データ上で言いますと、メタ解析でのメトホルミン、DPP-4 阻害薬の比較データ（1908 例）ではメトホルミンの勝ちとなっており、これを持って全てにおいて効果が優れているとは言えませんが、メトホルミンは思ったほど弱くはなく、我々としてはこのデータからメトホルミンの勝ちだと考えます。

3.低血糖では、比較するまでもなくどちらも低血糖の危険は少なく、SGLT2 阻害薬そのものに低血糖の懸念がないとは言えませんが、どちらを使っても差はないと考えられるため、低血糖に関してはイーブンと考えます。

4.体重への影響では、DPP-4 阻害薬の方が減るのではないかと期待もありましたが、エビデンスはありません。GLP-1 受容体作動薬では減ると言う話もありますが、それに対してメトホルミンも体重が減っているというデータがあり、メタ解析での DPP-4 阻害薬との比較ではメトホルミンが優れているという結果が出ており、これもメトホルミンの勝ちと思っています。

5.心血管イベントへの影響では、メトホルミンは UKPDS などでも抑制効果が示されており、エビデンスが多く、合併症リスクでは、心筋梗塞等色々なイベントを減らしています。

DPP-4 阻害薬も理論的には可能性がありますが、現在のところ未だエビデンスはありません。GLP-1 受容体作動薬で実験段階で動脈硬化抑制効果など良い結果が出ている報告はあり、期待はされますが、エビデンスはない、というのが現状だと思います。アログリプチンの EXAMINE 試験でも変わらないという結果が出ています。これからデータが蓄積されれば変わってくるかもしれませんが、現時点では DPP-4 阻害薬で確固たるエビデンスはなく、メトホルミンを勧めたいと考えます。

6.がんの抑制効果では、メトホルミンでは発症リスクを抑えるといった報告が豊富にあり、糖尿病の患者さんが発症リスクが高い事を考えると非常に意味のあることです。DPP-4 阻害薬では発がん性リスクの懸念がありましたが、今は否定されています。ただ、長期に考えたときのエビデンスはなく、がん抑制作用はメトホルミンが優れていると考えられます。47歳という症例で、これからがんが懸念されること、糖尿病で発症リスクが高いことも考えると、メトホルミンの勝ちと言えます。

7.脂肪肝については、メトホルミンで肝臓病学会で良いデータがありましたが、DPP-4 阻害薬でも同様に抑制されるデータが出ており、脂肪肝へ直接の保険適応はありませんが、糖尿病で合併している場合にはどちらを使っても良いと思います。こちらは引き分けです。

8.薬価では、1日 750mg で計算すると 6 倍の差があります。1ヶ月 3割負担でメトホルミンが 260 円、DPP-4 阻害薬 1564 円と 10 年間で差を見ると約 15 万円の差が出ます。この差を対した差がないと考えるか、大きいと考えるかは皆さんの考え次第ですが、昨今の情勢を考えると、この差は決して少なくはなく、安い事は良いことだと考えられます。

9.飲みやすさでは、メトホルミンは 1日 3回、DPP-4 阻害薬は 1~2 回で DPP-4 阻害薬の勝ちとなります。

10.腎機能/脱水時の問題では、メトホルミンでは確かに乳酸アシドーシスのリスクは高まり、高齢者、腎機能低下症例で注意が必要になるという問題があります。対して DPP-4 阻害薬では腎機能によって用量調節が必要なもの、注意が必要なものもありますが、全く問題の無い薬剤もあり、残念ながら DPP-4 阻害薬の勝ちとなります。

以上をこの症例で当てはめてみると、若いことも考えてメトホルミンになると思います。腎機能障害もなく、若いのでシックデイのルールも覚えられ、SGLT2 阻害薬の脱水については指導で十分対応できます。飲酒が気になりますが、これも注意してもらおうよう指導で対応出来ます。インスリン抵抗性の改善効果も期待でき、また、メタボリックシンドローム、動脈硬化が既に始まっているので、それらへの効果でエビデンスのあるメトホルミンが先行し、10 番勝負の結果からも 6 勝 2 敗 2 引き分けでメトホルミンの勝ちと考えます。

医療法人社団洋一会 H.E.C.サイエンスクリニック 副院長 調 進一郎 先生

SGLT2 阻害薬を最初に使い、2 番目に BG か DPP-4 阻害薬のどちらを使うか、ということですが、一番初めに SGLT2 阻害薬を使っているのか？と最初に思いました。そこで僕なりに考えてみました。

SGLT2 阻害薬が発売される半年前の 2013 年、全国臨床糖尿病医会の会員にアンケートを取ったデータがあります。2 型糖尿病患者さんに一番初めに使うのは BG 薬、次に DPP-4 阻害薬という結果が出ています。逆に、DPP-4 阻害薬の次に使う 2 番目の薬剤は、BG 薬だそうです。順番は違いますが、この 2 剤が重要だということです。BG 薬を使う理由を聞いてみると、①体重増加をきたしにくい、②低血糖をきたしにくい、③膵臓に負担をかけない、この 3 つが大きな理由でした。では、DPP-4 阻害薬を使う理由はというと、①低血糖をきたしにくい、②体重増加をきたしにくい、③膵臓に負担をかけない、です。1 番目と 2 番目が入れ替わっているものの、この 3 項目を大事に考えて薬を使っているということが分かります。新しく発売になった SGLT2 阻害薬は、体重増加をきたしにくいどころか減少が期待されます。インスリンを介さない作用機序のため低血糖もきたしにくく、膵臓にも負担はかけません。SGLT2 阻害薬は 3 つの要素をかなり良く押さえているということを考えると、今までは BG 薬、DPP-4 阻害薬を最初に使っていましたが、最初に SGLT2 阻害薬を使うのもなかなか良い治療なのではないかと思います。

本日のディベートは SGLT2 阻害薬を最初に使い、BG 薬か DPP-4 阻害薬のどちらを次に使うかのか、ということ議論するわけですが、どちらから使ってもそれなりに効果が得られるのではないかと思います。もう少し深掘りしてみたいと思います。

今まで色々な先生方がそれぞれの薬の良い点をお話いただきましたけれども、一つ足りない点があると思います。患者

さんの視点です。面白いアンケート結果があります。「あなたは糖尿病の治療を開始したり、変更したりするときに医師に考えてもらいたい事柄を思う順に1-10の番号をつけて下さい」というものです。10項目あり、1-10位まで順位をつけてもらいました。医師にも同様に、患者さんが思っていることを想像してもらいながら同じアンケートを行いました。

医師も患者も、「病状からみた薬の必要性」を1-3位に挙げました。この項目に関しては結果がとてもよく一致していたのです。ただ、医師と患者の回答が全く違った項目もありました。それは、「患者からの希望」です。患者さんが1-3位に選んだ割合は、そう多くはありませんが20~30%はいました。ところが医者はどうでしょう。一番初めに出てくる順位は4位です。患者さんがどういった処方をしてほしいのか、ということを考えている医者は少ないということです。これは薬を選ぶときに大事な問題点ではないかと思います。薬の良い点、悪い点を考慮し処方を決定するわけですが、患者さんが何を希望するのか、ということを考えないで処方するのは問題点であると考えましたので、患者さんが何を希望するのかということに論点をおいて症例を考えてみたいと思います。

もう一度患者さんの背景を見てみますと、47歳男性で若い、結婚しておらず一人暮らし、工場勤務で2交代制のため一定の生活はできない、そしてお酒が大好き。おまけに血液型はB型です。みなさん、B型と言えば、相当いい加減です。僕もB型なのでよくわかります。そのB型の人にどんな薬を出すかというのが大切なのです。

添付文書から用法用量を書き出してみました。DPP-4阻害薬はたくさんありますが、リナグチプチンを1例にみますと、1日1回1錠だけです。メトホルミンはどうかというと、1日500mgより開始し、1日2~3回に分割して投与ということです。通常用量は750~1500mgです。BG薬の処方が増えてきたのは、2010年に750mg以上が使えるようになってからです。750mgでは効きが足りず増やしていくことが多くなってきます。やはり1500mg使うと、1日2回か3回は飲まなければいけません。250mg錠だと朝昼晩一日6錠飲まなければいけません。B型の患者が6錠飲めますでしょうか？リナグチプチンですと1錠です。

一日の投与回数が多くなるとコンプライアンスは低下するというデータがあります。ましてや、投与期間が長くなって服薬コンプライアンスは低下します。患者さんの10年間を考えて、処方を考えなければなりません。

BG薬は乳酸アシドーシスの問題があります。メトホルミンの乳酸アシドーシスの副作用報告の患者背景を見ると、75歳以上の高齢者が3分の1ということでしたが、若年者でも報告があります。また、少量でも報告があることから、投与量に関わらず注意が必要なのです。

また、過度のアルコール摂取の際は禁忌です。さらにSGLT2阻害薬との併用には脱水に注意が必要です。

この患者さん背景、すなわち中年で独身、呑み助でB型の方では1日1回投与でお酒の邪魔にならないお薬を使ってあげる事が、患者さんの為にDPP-4阻害薬しかないでしょう。

ディベートセッション

片山先生：それではDPP-4阻害薬チームからメトホルミンチームへ質問をお願いします。

調先生：食事運動療法、とくにお酒やたばこに対する指導が大事ということですが、実際にどのように指導しますか？

BG薬はお酒に注意です。

近藤先生：スタンスは調先生と一緒にです。先生みたいに話が上手ではなく、情熱も足りなかったと反省しています。生活背景が大事です。症例では工場勤務2交替なので、おそらく食事がばらばらで服薬の点に注意が必要です（アドヒアランス）。1番良いのは食事運動療法ですが、炭水化物をどれ位摂取しているか、副食をどれくらいか検討する必要があります。

調先生：お酒は？

近藤先生：アドヒアランスがわかれば、お酒をどのくらい飲んでいるのが分かるのではないのでしょうか。今すぐ血糖値を下げるのではなく、長い目で見ていくことが大切。BG薬で血糖を下げるのではなく、大量にお酒を飲んだら服用しないで必ず注意をする。そうすると他の薬剤の残数で、ある程度お酒の量が分かるのではないかと。BG薬は人によって効果が違うし、SGLT2阻害薬でも体重が減っていないのは食事運動のバランスが悪いからで、どの薬剤を使っても必ず次に直面する問題だと思います。動機づけとして食事運動療法から抜けさせ、薬物選択と合わせていく必要があると思っております。BG薬で時間を稼ぎ、体重をニュートラルにし、体重を落とせる。落とせなくなってからDPP-4阻害薬を次に使う順番が良いと思われれます。

調先生：最初の数か月はお酒の注意をしないのですか。

近藤先生：指導はします。

調先生：それなのに減らないのですね、これからも減らないことを前提に治療方針を決める。お酒を飲むからBG薬を飲まないで、では服用できる回数が…

近藤先生：お酒を飲むからでなく、大量に飲んだらということです。

調先生：大量ってどのくらいでしょうか。

近藤先生：エビデンスはないですが、大量というのは1ℓ以上ビールを飲むかを基準にして、休肝日を作るとか、お薬をチョイスすることにより動機づけしていきます。

片山先生：他に質問はありますか。

川越先生：西田先生への質問です。コスト面でシタグリプチン 25mgはBG薬より安くなりますが、メトホルミン 2000mg くらいの用量がこの症例には必要ではないかと思えます。生活習慣がダメで、お酒を飲み、B型だと、アドヒアランスの問題でBG薬を処方してもちゃんと飲んでもらえない、コントロールもうまくいかないのではないのでしょうか。

西田先生：コストもありますが、BG薬をそれだけ入れるとシタグリプチン 25mgでも足りると思えませんので、逆転はあり得ないと思われれます。極端な話、1~2円でも変われば安いほうが良いのではないのでしょうか。また、きちんと飲んでもらうように指導もします。どうしてもダメなら1日2回は最低でも飲んでもらえるように。

片山先生：お酒やたばこを止めれば、その分治療費に回せるかは主治医の責任ですね。それでは逆にメトホルミンからDPP-4阻害薬への質問をお願いします。

近藤先生：B型の人はこういう人だろう、と決めつけは…エビデンスではないわけですし、患者を色眼鏡で見るのはかえって治療の選択を狭くしているのではないのでしょうか。ドクターが決めつけるのはよく思いませんし、患者の10年後、20年後を考えて生活習慣の改善に繋げないといけないと思えます。

調先生：DPP-4阻害薬はコストが問題です。メトホルミン 1500mgを使うと一日54円くらいですが、リナグリプチンだと130円くらい多くコストがかかり、1ヶ月、3割負担だと1200円くらい変わってきます。その1200円をどこで浮かせるかを一緒に考え、生活習慣を指導します。ビールを500ml飲むとしたら、一緒に安く購入できる場所を探してあげて、安いところでは1580円くらいで手に入るのだから安いところで買しましょう、と言ってもよいのですが、みなさんに怒られてしまうと思いますので…。例えば、月に6本減らせれば治療代が捻出できます。1週間に1本と少し減らすことになるので、近藤先生が仰っていた1日休肝日を作るのと一緒です。同じことを言っていますが、BG薬を服用して危ないから止めてと言うのではなくて、飲むことに対して協力するからここの減らそうよ、と言っていきます。タバコ2本でも良いです。1ヶ月に60本(3箱)という話も絡めて上手く指導していきます。

西田先生：川越先生の発表の中で、アジア人がDPP-4阻害薬が効きやすいというエビデンスがあるということでした。24週現象のような、DPP-4阻害薬を入れて食事療法が出来ていない状態や脂肪を沢山取っている人は一旦改善してまた悪化してくると思いますが、それができていないのにDPP-4阻害薬を入れると良い部分が消されてしまうのではないでしょ

うか。生活指導を先にしてから、BG薬で引っ張って入れるほうが良いと思いますが、先生はどう思いますか。

川越先生：食事運動療法が一番大事なのは揺るぎないです。糖尿病治療の第一ですから。ただ今回は SGLT2 阻害薬が入っている前提で、体重も下がり止まっているが、内臓脂肪を減らす薬が入っているところで次に何を入れるか？なのです。BGで引っ張るもありですが、生活習慣を変えないと BG薬でも関係ない。BG薬でも DPP-4 阻害薬でも食事運動療法はしっかりやります。

西田先生：BG薬はある一定の効果は、量に応じて効く人には効きますが、DPP-4 阻害薬は食事に左右される薬剤だと思います。使って HbA1c が上がることも想定されるので疑問です。

川越先生：私もお酒好きですけど、酒好きにいきなりやめるのは無理ではないでしょうか。

西田先生：お酒を飲んでいる人が全員お酒を止めていたら BG薬は全然処方されない薬になります。どのタイミングかが重要で脱水にならないように対策をしている前提で処方しているから処方数が伸びているんです。お酒を飲める人が全員飲めなかったらこんな処方数になっていないのではないのでしょうか。

川越先生：BG薬は今回の症例には入れないとかなり厳しいですし、夜には絶対入れるべきだと思います。BGが少量で効く人には良いですが、この症例では DPP-4 阻害薬が良いと思われます。

片山先生：なかなか熱いバトルでしたね。意見が出そろい、双方の良し悪しが整理できたと思います。それでは3回目のボーディングをしたいと思います。

今回は、皆さんがこれから肥満、メタボ時代を迎えるにあたり、たくさん診るであろう症例でした。熱いバトルを繰り広げた先生方に感謝したいと思います。

