

2 型糖尿病に対する最新の治療戦略

片山 晶博

独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター 糖尿病・内分泌内科

【要旨】世界的に 2 型糖尿病患者は増加の一途をたどり、我が国においても重要な健康課題となっている。近年、治療戦略は大きく進歩し、単なる血糖降下にとどまらず、心血管・腎保護を含めた包括的管理へと転換している。日本糖尿病学会の薬物療法アルゴリズムでは、病態に応じた個別化医療を基本とし、SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬の臓器保護作用が重視されている。さらにフィネレノンなど新規薬剤の登場により糖尿病性腎症治療も強化された。加えて、週 1 回持効型インスリン製剤や持続血糖測定 (CGM) などの新規テクノロジーが治療負担軽減と質の高い血糖管理を可能にしている。一方、糖尿病に対するスティグマは治療継続や QOL に影響を及ぼす重要課題であり、医学的治療とともに社会的取り組みも不可欠である。本稿では最新エビデンスに基づく治療戦略とスティグマ克服への動向を概説した。

【キーワード】2 型糖尿病、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、持続血糖測定 (CGM)、糖尿病スティグマ

1. はじめに

WHO の統計によると世界の糖尿病の患者数は 1990 年の 2 億人から 2022 年には 8 億 3000 万人に増加している¹⁾。日本国内では「糖尿病が強く疑われる者」と「糖尿病の可能性を否定できない者 (糖尿病予備軍)」がそれぞれ約 1000 万人ずつと推計されており²⁾、成人の約 5 人に 1 人が何らかの耐糖能異常を有していると考えられている。この背景には世界的な肥満の増加、食生活の変化、身体活動量の低下などの様々な理由が挙げられる。このように世界的に 2 型糖尿病患者が増加する一方で、2 型糖尿病に対する治療はこの 15 年程度で大きく変化してきた。本稿では、主に最新のエビデンスに基づいた 2 型糖尿病治療に対する治療戦略について概説するとともに、近年注目されている糖尿病に対するスティグマ (汚名・烙印) やその克服に向けた動きについても触れる。

2. 糖尿病の治療目標

日本糖尿病学会は、糖尿病治療の最終的な目標として「糖尿病のない人と変わらない寿命と QOL」を掲げており、

その達成のためには糖尿病合併症の発症、進展の阻止が中心となる (図 1)。糖尿病合併症の予防のための具体的な目標値として、HbA1c 7%未満の血糖マネジメントが重要であると示されているが、この目標については年齢、罹病期間、低血糖リスク、周囲のサポート体制、併存疾患等を考慮して柔軟に目標を設定する「個別化医療」が強調されている³⁾。

3. 最新の薬物療法の動向

(1) 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム

2 型糖尿病に対する治療薬の選択は、それぞれの薬物作用の特性を考慮に入れながら各患者の病態に応じて行う。また、それぞれの薬剤の「安全性」や「糖尿病の併存症 (動脈硬化性心血管疾患、心不全、慢性腎臓病など) に対する有用性」、および「患者背景 (服薬遵守率や医療費など)」を総合的に勘案して選択する。この薬剤選択にあたり、2022 年 9 月に日本糖尿病学会はわが国における「2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム」を発表した (2023 年 10 月改訂)⁴⁾。このアルゴリズムでは、インスリン分泌不全と

インスリン抵抗性のいずれの病態が主体かによって治療薬を選択することを最重要視しつつ、多数のエビデンスとわが国における処方実態も勘案されている(図 2)。特に、臓器保護という側面からは SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬や GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) 受容体作動薬の有効性に関するエビデンスが多く発表されており、今後の改訂ではさらに優先度が高くなる可能性がある。

(2) SGLT2 阻害薬

SGLT2 阻害薬は、2 型糖尿病における血糖降下作用に加え、心不全および腎機能低下の抑制効果が明確に示されている。2015 年に発表された EMPA-REG OUTCOME 試験⁵⁾では、SGLT2 阻害薬のエンパグリフロジンが 2 型糖尿病に対する経口薬として初めて心血管死を有意に減少させることが報告され、それに続く DAPA-HF 試験⁶⁾や EMPEROR-Reduced 試験⁷⁾では、糖尿病の有無にかかわらず SGLT2 阻害薬が心不全による入院リスクを低下させることも明らかとなった。さらに、DAPA-CKD 試験⁸⁾および EMPA-KIDNEY 試験⁹⁾においては、糖尿病の有無に関わらない腎保護作用も示された。これらの臓器保護作用の機序としては、糸球体過剰濾過の是正や Na 利尿効果、ケトン体の増加、交感神経活性の抑制などが推測されている。

これらの結果をもとに、2021 年以降、日本においても一部の SGLT2 阻害薬は糖尿病の有無を問わず、慢性腎臓病および心不全に対しても適応が拡大され、多彩な臓器保護作用が期待されている。一方で、各種病態に対して多数の診療科で使用されることにより、尿路・性器感染症や正常血糖ケトアシドーシスなどの重大な副作用が増加する可能性があることには十分に注意する必要がある。

(3) GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬は、インスリン分泌促進と胃内容排出の抑制による血糖降下作用に加え、体重減少作用や食欲抑制作用を有する。これらの作用は血糖コントロールの

みならず、心血管イベントの抑制にも寄与し、肥満を伴う若年層の 2 型糖尿病に対する重要な治療選択肢となっている。SUSTAIN-6 試験¹⁰⁾などのいくつもの大規模臨床試験で主要心血管イベントのリスクが有意に低下することが報告され、また、最近では FLOW 試験¹¹⁾において GLP-1 受容体作動薬の腎保護効果も示されたことから、SGLT2 阻害薬と同様に多彩な臓器保護作用が期待されている。

近年、GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) /GLP-1 受容体作動薬であるチルゼパチドも上市され、これまでの GLP-1 受容体作動薬よりもさらに強い血糖降下作用や体重減少作用が示されている。また、このチルゼパチドと GLP-1 受容体作動薬のセマグルチドについては、肥満症に対する薬剤としても国内で承認されており、抗肥満薬としての期待も高まっている。

(4) ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(フィネレノン)

糖尿病の重要な合併症の一つとして糖尿病性腎症がある。本邦における透析導入の原疾患として糖尿病性腎症の割合はこの 10 年程度で徐々に減少しているものの、依然、第一位である¹²⁾。糖尿病性腎症の治療薬は長らくレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAS) 阻害薬のみであったが、近年、上記の SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬の腎保護作用が示され、治療強化が可能となっている。さらに、非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) のフィネレノンが登場した。フィネレノンはアルブミン尿を有する「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者」を対象とした FIDELIO-DKD¹³⁾および FIGARO-DKD¹⁴⁾の両試験で腎機能の悪化や心血管イベントのリスクを有意に低下させた。さらに、CONFIDENCE 試験¹⁵⁾ではフィネレノンと SGLT2 阻害薬のエンパグリフロジンを併用することで腎保護効果が強化され、アルブミン尿の改善程度も単剤よりも優れることが示された。これらの結果から、現在の糖尿病性腎症の治療の 4 本柱として RAS 阻害薬、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、フィネレノンが注目され、積極的な使用が推奨されている。一方で、フィネレノ

ンの使用にあたっては高カリウム血症には十分に注意する必要がある。

(5) 週1回持続型インスリン製剤

2型糖尿病に対する治療薬は内服薬、注射薬を含めて多数存在するが、インスリン分泌能が低下、あるいは廃絶している症例に対してはインスリン治療が必須となる。このうち、24時間分泌されている「基礎インスリン」を補うためには持続型インスリンが使用される。従来、持続型インスリンは1日1~2回の投与が必要であったが、2025年1月に週1回投与が可能なインスリンイコデクが上市された。このインスリンイコデクは複数の臨床試験で、2型糖尿病患者に対して、従来の1日1回投与の持続型インスリンと比較して血糖降下作用や低血糖の発現率が同程度であることが示されている¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。投与量の調整やシックデイ時の対応など、今後検討すべき点はあるものの、注射回数の減少による患者負担の軽減やQOLの向上が期待されている。

4. 新規テクノロジーの活用

近年、糖尿病治療において「持続血糖測定 (CGM: Continuous Glucose Monitoring)」が注目されている。CGMは、皮下に留置されたセンサーにより間質液中のグルコース濃度を数分ごとに測定し、リアルタイムで血糖の推移を可視化するシステムである。従来の自己血糖測定では見落とされていた血糖変動や無自覚低血糖の把握が可能となり、質の高い血糖コントロールを実現する画期的な技術である。CGMには大きく分けて2種類ある。一つは、患者が自らスキャンしてデータを取得する「間歇スキャン型 (isCGM)」であり、もう一つは常にスマートフォンなどに血糖値を送信する「リアルタイム型 (rtCGM)」である。特にrtCGMでは、あらかじめ設定した血糖値を超えるとアラートが鳴る機能を備えており、低血糖や高血糖の早期発見・予防に大きな効果を発揮する。

CGMが臨床現場にもたらす最大の利点は、HbA1cだけでは捉えきれない血糖の変動や、目標血糖範囲内に入っている時間帯 (TIR: Time in Range) といった新たな評価指標を用いた「質」の高い血糖管理が可能になる点である。複数の臨床試験において、CGMの導入によりTIRが有意に改善し、低血糖の頻度が減少することが報告されており、これは患者のQOL向上にも直結する。

もともとはCGMの使用対象は1型糖尿病が中心であったが、近年はインスリンを使用中の2型糖尿病においても非常に多く用いられるようになり、このようなCGMの活用の広がりに伴い、日本糖尿病学会より「先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関するコンセンサステートメント¹⁹⁾」が発出された。これはCGMから得られる膨大なデータをいかに日常臨床で活用し、低血糖リスクを最小限にしつつ、よりよい血糖管理を達成するかについての方策等についてまとめている。

5. 糖尿病とスティグマ

(1) 糖尿病のスティグマとは

2型糖尿病はいわゆる生活習慣と深く関係する病気として広く知られているが、その認識がしばしば「自己管理の失敗」や「怠惰な生活習慣」といった偏見を生み、患者に対するスティグマ (社会的な烙印) となって現れることがある。これが「糖尿病スティグマ」と呼ばれる問題である。「糖尿病スティグマ」は、患者が病気そのものだけでなく、社会的・心理的な偏見によっても苦しむことを意味する。特に2型糖尿病は上記のような否定的なイメージと結びつけられやすく、患者が自責感や羞恥心を抱く原因となっている。スティグマは単なる誤解にとどまらず、精神的健康に悪影響を及ぼし、治療アドヒアランスの低下、さらには医療回避行動につながる可能性がある。海外のデータではあるが、2型糖尿病患者のうち約76%が何らかのスティグマを経験しており、その経験はうつ症状や自己管理の困難さと関連していると報告されている²⁰⁾。さらに、インスリン治療などの

可視的な治療行為は、「他人の目が気になる」「恥ずかしい」と感じる要因になりうることも知られている。このような社会的スティグマにより患者が病気を隠すようになり、適切な治療介入の機会を失うリスクにもつながると考えられている。

(2) スティグマを克服するために

このような「糖尿病スティグマ」を克服するためには、患者・医療者・社会の三者が連携した取り組みが重要である。まず、糖尿病に関する科学的理解を一般社会に広げることが第一歩であり、糖尿病は遺伝的背景、加齢、環境要因、社会経済的因子など、多くの要素が複雑に関与する疾患であり、単なる「自己責任」に還元することはできないことを幅広く周知する必要がある。医療者は、患者の自己効力感を損なわない言葉選びや支援的な対話を心がけることが望ましい。また、糖尿病教育やピアサポート・グループは、患者が孤立感から抜け出し、前向きな行動変容を促す場として効果的とされている²¹⁾。

さらに、日本糖尿病学会や日本糖尿病協会などは、近年、「糖尿病スティグマ」への社会的対応を強化しており、当事者の声を政策や教育現場に反映させる取り組みも進みつつある。患者が安心して治療を受けられる環境を整えることは、糖尿病治療の質を高め、ひいては社会全体の健康格差の是正にも寄与する。日本糖尿病学会が示している糖尿病治療の最終目標の達成のためには「スティグマ、社会的不利益、差別の除去」が必要であることも明確に示している(図 1)。このように、糖尿病の治療においては、食事療法、運動療法、薬物療法などによる糖尿病合併症の予防だけにとどまらず、スティグマの克服など、社会的な取り組みも重要であることをさらに周知していく必要があると考える。

【利益相反】

なし

【引用文献】

- 1) World Health Organization (2024, November 13) : Urgent action needed as global diabetes cases increase four-fold over past decades. Retrieved 2025/7/13, from <https://www.who.int/news/item/13-11-2024-urgent-action-needed-as-global-diabetes-cases-increase-four-fold-over-past-decades>
- 2) 厚生労働省:平成 28 年(2016 年)国民健康・栄養調査、検索日 2025/7/13、https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekagaiyou_7.pdf
- 3) 日本糖尿病学会編・著:糖尿病治療ガイド 2022-2023、文光堂、p.34、2022
- 4) 坊内良太郎、近藤 龍也、太田 康晴、他. 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム(第 2 版). 糖尿病 2023;66:715-733.
- 5) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128.
- 6) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.
- 7) Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020;383:1413-1424.
- 8) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383:1436-1446.
- 9) Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2023;388:117-127.

- 10) Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
- 11) Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109-121.
- 12) 日本透析医学会:わが国の慢性透析療法の現況 (2023年12月31日現在)、検索日2025/7/13、<https://docs.jsdt.or.jp/overview/file/2023/pdf/03.pdf>
- 13) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-2229.
- 14) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252-2263.
- 15) Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al. Finerenone with Empagliflozin in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2025. Doi:10.1056/NEJMoa2410659. Online ahead of print.
- 16) Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med* 2023;389:297-308.
- 17) Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:414-425.
- 18) Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet* 2023;401:1929-1940.
- 19) 西村 理明、岡田 洋右、黒田 暁生、他. 先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関する コンセンサスステートメント. *糖尿病* 2024;67:369-386.
- 20) Puhl RM, Himmelstein MS, Quinn DM. Internalizing Weight Stigma: Prevalence and Sociodemographic Considerations in US Adults. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:167-175.
- 21) Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol.* 2016;71:539-551.

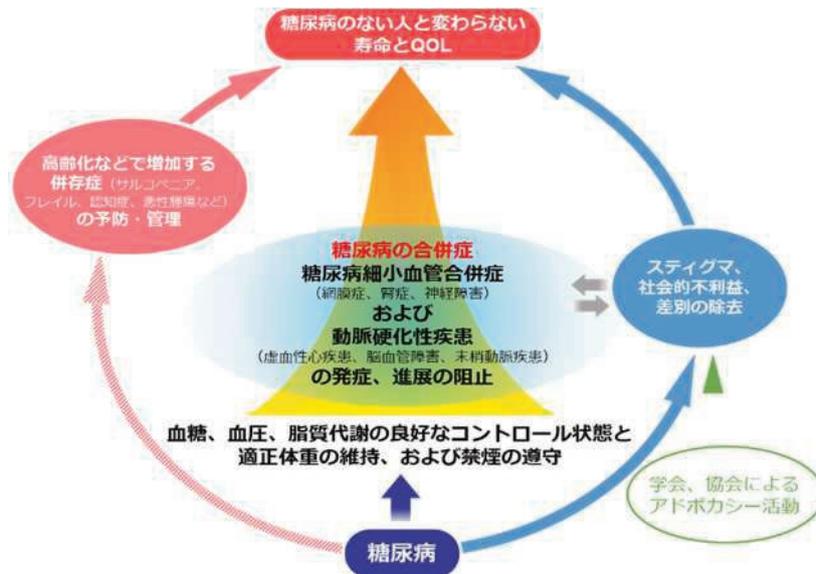


図 1: 糖尿病治療の目標。日本糖尿病学会編・著:糖尿病治療ガイド 2022-2023、文光堂、2022 より引用



図 2:2 型糖尿病治療の薬物療法のアルゴリズム。文献 4)より引用