

心臓・血管病から道民の健康と明るい生活を守ります

すこやか ハート



No.143

2021・10月



一般財団法人 北海道心臓協会

最近の糖尿病診療の話題（後編）

～個別化糖尿病診療と最新の薬物治療について～

札幌医科大学 細胞生理学講座 兼 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座

助教 佐藤 達也 氏

糖尿病治療の目標は、糖尿病の合併症の発症と悪化を防ぎ、糖尿病がない人と変わらない生活の質と寿命を確保することです。治療の進歩により、糖尿病患者さんの平均余命は糖尿病ではない人と概ね同程度にまで延長していることが示唆されています。実際、30年前と比較して糖尿病患者さんの虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡率はいずれも約60%も改善していることや、虚血性心疾患と脳血管疾患による死亡率が糖尿病患者さんでは日本人全体よりもむしろ低かったという研究結果も報告されています。このように、適切に糖尿病とその合併症に対する治療を提供できれば、糖尿病治療の目標は達成されつつあります。しかし一方で、治療の中断により糖尿病合併症が進行してしまう例も未だ多いことや、糖尿病合併心不全の増加という新たな課題も見えてきました。

本稿では、米国糖尿病学会が提唱している個別化糖尿病診療の意思決定モデルを紹介しながら、個々の背景を考慮した持続可能で最適な薬物治療の選択法について解説します。

1. 個別化糖尿病診療の重要性

平成28年の国民健康・栄養調査では、糖尿病が強く疑われる人のうち、継続治療を受けている人の割合は77%（男性79%、女性74%）であり、特に40歳代男性ではわずか50%程度と低いことが報告されています。この理由として「仕事あるいは家事が忙しいなど時間的制約のため」が最も多かったものの、

「主治医や医療スタッフとの相性が悪い」「治療意欲が湧かない」「医療費の負担」という理由も多く、治療中断に至る事情は個々で異なることが示唆されています。この問題を解決するための1つの手段として、米国糖尿病学会から、患者中心の個別化糖尿病診療の意思決定サイクルが提案されました(図1)。

この図では、まず輪の中心に糖尿病患者さんが位置し、「合併症の予防」と「QOLの最大化」が治療目標であることを示しています。次に、図の右上の「患者の特徴を把握」の項目から評価を始めます。ここでは、生活習慣の評価や糖尿病合併症や併存症の有無、HbA1cや体重、治療意欲などを把握します。次に、「薬剤選択に必要な個別要因」を評価します。一般にHbA1cの目標は7%未満が推奨されていますが、低血糖リスクや糖尿病罹病期間、年齢、活動度に応じて設定し直すことが推奨されています。また、薬剤特有の副作用、体重、コ

患者中心の個別化糖尿病診療の意思決定サイクル



図 1

Clinical Diabetes 2019 Jan; 37(1):11-34, より要約・佐藤作図

スト、アドヒアランスも考慮すべき重要な要素です。そして、「治療計画の協働作成と共有」を経て「治療計画の合意」を行います。治療計画は、個々の価値観を尊重しつつ患者さんと共同で作成すること、SMART基準（具体的、測定可能、達成可能、現実的、有期限）を満たすことが強調されています。治療計画が決定した後、「治療計画の実践」「継続的評価と支援」の項目で定期フォローを行います。最後に、「治療計画の見直し」の項目では、治療目標達成の有無を年1～2回評価し、クリニカルイナーシャ（臨床的怠惰＝治療の見直しが必要であるにも関わらず治療計画の見直しを無視すること）を避けることが強調されています。そして、治療目標はまた、「患者の特徴を把握」の項目に戻って設定され直され、一連の過程を定期的に繰り返すことが推奨されています。

このようなサイクルで治療計画を行えば、医療従事者と患者さんの間の不適合を減らすことができ、患者さんの治療意欲の向上が期待できます。しかし、このモデルは米国の医療事情から作成されたものである点に注意が必要です。医療機関にアクセスしやすい一方で、1人あたりに費やすことができる診療時間が短い本邦に適用するには工夫が必要と考えます。例えば、多職種連携や診察までの待ち時間を有効に活用するなどの対策が効果的である可能性があります。いずれにせよ、このような個別化診療の意思決定モデルの考え方を日常診療に取り入れることにより、継続的かつ有効な治療の提供に繋げることが期待できると考えます。

2. 個別化糖尿病診療における最適な薬剤選択を目指して

個別化診療の考え方は、2021年版米国糖尿病学会の2型糖尿病の薬物治療ガイドラインにも色濃く反映されています(図2)。第一選択として、まずメトホルミンと包括的な生活習慣改善を行うよう推奨されています。ここで、「動脈硬化性心血管疾患」、

「心不全」、「慢性腎疾患」の存在あるいはその高リスクに該当する場合は、HbA1cの値や目標に関係なく、合併症発症リスク減少が期待できる薬剤群で治療するよう明記されています。また、これらのリスクがない場合でも、「低血糖リスク」、「体重増加リスク」、「医療費」の観点から、薬物選択を行うよう推奨されています。また、このガイドラインの右上には、図1で提示した患者中心の意思決定サイクルが添えられている点も強調したいと思います。社会的にも多様性が重要となっている今日において、糖尿病治療の目標を達成するために、個々の背景を鑑みた糖尿病診療スタイルがますます重要となると考えます。

また、メトホルミンに次ぐ薬剤選択において広く推奨されているのは、SGLT2i(ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害剤)とGLP-1RA(グルカゴン様ペプチド受容体アゴニスト)の2種類の薬剤です。SGLT2iは様々な大規模臨床試験の結果、血糖降下作用に加え、血糖コントロールとは無関係に心不全予防、腎不全進行予防への影響を示した報告が相次いだことから、同ガイドラインにおいて心不全や慢性腎疾患の合併例への投与が推奨されています。本邦の保険診療の現状では、SGLT2iは2型糖尿病に対する血糖降下薬としての適応が主ですが、1型糖尿病への処方可能な薬剤、慢性心不全治療薬とし

個別化糖尿病診療における2型糖尿病の血糖降下療法の薬剤選択

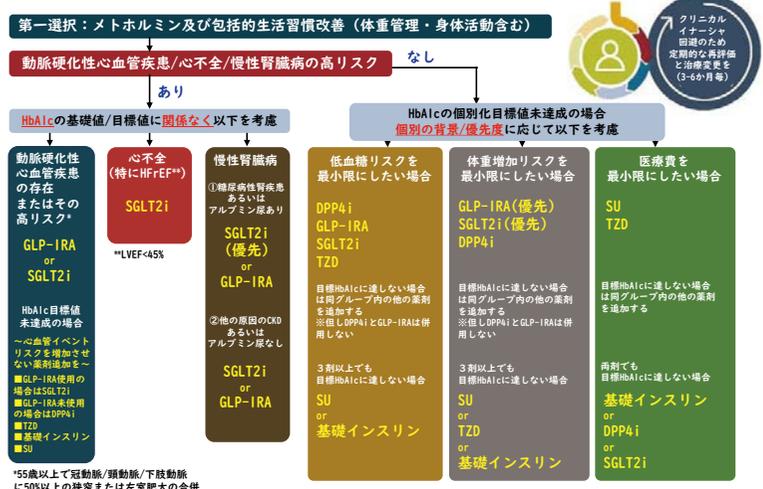


図2

て処方可能な薬剤も存在します。特に、最近患者数が急増している心不全や腎疾患の予防・治療薬として、適応が更に拡大することが期待されます。

SGLT2iの使用上の注意は、日本糖尿病学会ホームページ上で更新されている「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」において、最新の情報を確認することができます。特に、インスリン分泌能の低下例やシックデイ中の使用例における「血糖正常ケトアシドーシス」の発症は、疑わなければ診断が難しく、重症化例も報告されており、SGLT2iを服薬されている方では必ず念頭におくべき有害事象です。しかし、SGLT2iは、心不全、腎不全の進行予防が期待できる他、単剤では低血糖を来たしにくいこと、食事指導と併用すれば体重減少効果が期待できること、1日1回の内服薬であり服薬アドヒアランスの観点からも利点があることなどから、その特徴を理解・把握すれば、糖尿病治療において極めて有効な治療薬となり得ます。

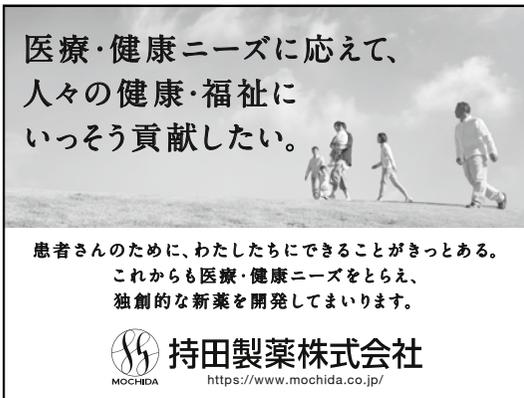
SGLT2iの薬剤の多くが類似の特徴を示すのに対し、GLP-1RAは製剤間で大きく特徴が異なります。GLP-1RAは多くが注射剤であり、1日1～2回注射型、週1回注射型、持効型インスリン製剤との固定比率配合製剤と種類が豊富です。最近では経口剤も利用できるようになったことから、薬剤毎の特徴を把握することが重要です。特に、週1回型のGLP-1RAであるセマグルチド、デュラグルチドは、いずれも動脈硬化性心血管疾患予防作用が報告されているのみならず、薬液・注射針・注入器が一体となった使いやすいデバイスが採用され、アドヒアラ

ンスの点でも利点があります。セマグルチドは体重減少効果に優れる一方で投与量の調整が必要であること、デュラグルチドは1規格のみでタイトレーションが不要ですが体重減少効果は軽度であることなどの特徴があります。最近、セマグルチドは経口剤も登場し、注射剤と遜色ない体重減少、血糖降下作用が期待できる一方、空腹時にコップ約半分(120ml)以下の水で服用する等の条件があることに注意が必要です。また、GLP-1RAと持効型インスリン製剤との固定比率配合製剤も、インスリン治療が必要な病態の方にとっては注射回数の減少やアドヒアランス向上の利点があります。現在本邦で処方可能な製剤は、インスリンデグルク/リラグチド配合注、インスリングルルギン/リキシセナチド配合注の2種類です。前者はインスリン単位数に対するGLP-1RAの配合比率が少なく、GLP-1RA特有の副作用である嘔気や食欲不振を起こしにくい特徴である一方、後者はリキシセナチドのもつ食後高血糖の是正が期待できる点が特徴と考えます。

GLP-1RAは処方のハードルが高くなりがちですが、低血糖や体重増加を来たしにくく、強力な血糖降下作用が期待できるため、使いこなすことができれば糖尿病診療の幅を大きく広げることができるでしょう。

3. おわりに

個別化糖尿病診療の意思決定モデルを有効活用し、合併症予防を意識しながら個別事情に配慮した薬物選択を行うことで、持続可能で最適な糖尿病治療を提供したいものです。



医療・健康ニーズに応じて、
人々の健康・福祉に
いっそう貢献したい。

患者さんのために、わたしたちにできることがきっとある。
これからも医療・健康ニーズをとらえ、
独創的な新薬を開発してまいります。

 **持田製薬株式会社**
MOCHIDA <https://www.mochida.co.jp/>





より良い明日へ

患者さんとそのご家族の「満たされたい」に応えるため、
革新的な新薬をいち早くお届けすることが私たちの使命です。
医薬品の開発を通じて人々のクオリティ・オブ・ライフの向上に
貢献していきます。

バイエル薬品株式会社 <https://byl.bayer.co.jp/>

 *Science for a better life* OOR-GEN-IP-0020-03-07

「心房細動における抗凝固療法について」

～不整脈治療の新しいガイドラインから（後編）～

国立病院機構 北海道医療センター循環器内科
 医長 佐藤 実氏

前編では、心房細動による心原性脳梗塞、その予防のための抗凝固療法の適応とリスク評価について解説しました。後編では、抗凝固薬の選択や、注意が必要な状況下での抗凝固療法の実際、出血時の対応について解説します。

1. 抗凝固薬の選択

2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドラインでは、CHADS2スコアが1点以上の場合、直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants：DOAC）の内服が「推奨」され、ワルファリンの内服は「考慮可」となったのは、前編でお話した通りです（図4：重要な図なので後編でも記載します）。

現在、日本では、ダビガトラン、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバンの4種類のDOACが使用されています。どのDOACを使用するのかについては、その薬が体内に入った時の代謝経路（腎臓から排泄、肝臓から排泄、腸管から排泄）や投与回数（1日1回内服、1日2回内服）などの情報のほか、大規模臨床試験などの解析結果を参考にして使い分けます。

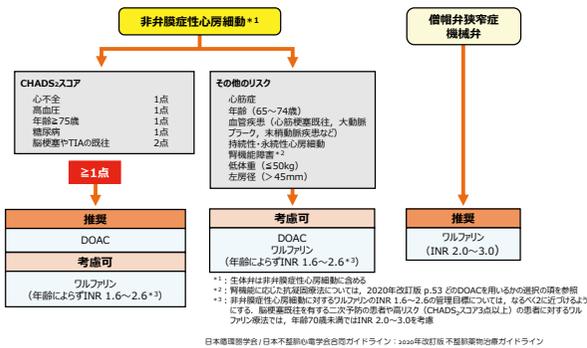


図4 心房細動における抗凝固療法の推奨

	ダビガトラン	リバロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
用法・用量	150 mg 1日2回	15 mg 1日1回	5 mg 1日2回	60 mg 1日1回
減量用法・用量	110 mg 1日2回	10 mg 1日1回	2.5 mg 1日2回	30 mg 1日1回
減量基準	・ CrCl < 50 mL/分 ・ P糖蛋白阻害薬 ・ 年齢 ≥ 70 歳 ・ 消化管出血既往 (ダビガトランでは減量考慮基準)	・ CrCl < 50 mL/分	以下の2つ以上に該当: ・ 血清 Cr ≥ 1.5 mg/dL ・ 年齢 ≥ 80 歳 ・ 体重 ≤ 60 kg	以下のいずれかに該当: ・ CrCl < 50 mL/分 ・ P糖蛋白阻害薬 ・ 体重 ≤ 60 kg
腎機能低下による禁忌	・ CrCl < 30 mL/分	・ CrCl < 15 mL/分	・ CrCl < 15 mL/分	・ CrCl < 15 mL/分

CrCl: クレアチニンクリアランス

日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

表3 非弁膜症性心房細動に対するDOACの用法・用量設定基準

それぞれのDOACの用量は、複数の臨床試験の結果をもとに定められており、投与の際には規定の用法・用量を守ることが重要になります（表3）。ただし、日本人では海外に比べて減量基準に該当する患者が多いため、用量設定には注意が必要です。

2. 観血的手技（抜歯、消化管内視鏡、外科手術など）を行う際の抗凝固療法

抗凝固薬を内服している患者が、抜歯・消化管内視鏡・外科手術などの観血的な検査・治療（観血的手技と呼びます）を受ける機会が増えています。観血的手技を受ける場合、抗凝固薬を一時休薬するかどうかの判断が必要になります。各々の患者において、血栓塞栓症のリスク、使用している抗凝固薬の種類、観血的手技の出血リスクなどの複数の要因を考慮して、患者ごとに判断しなければなりません。また、一時休薬に際し、血栓塞栓症の発症リスクが生じますので、観血的手技を行う場合は、患者にそのリスクを説明して休薬の同意を得ておくことが望ましいとされています。

2020年改訂版では、出血リスクごとに観血的手技を分類し、低リスク手技は「原則として休薬不要」、中リスク手技は「可能なら休薬を避ける」、高リスク手技は「原則として休薬が必要」と明記しました（表4）。ただし、休薬を必要とする観血的手技であっ

【出血低リスク手技】（原則として抗凝固薬の休薬不要）	【出血高リスク手技】（原則として抗凝固薬の休薬が必要）
<ul style="list-style-type: none"> 歯科手術 【抜歯、切開排膿、歯周外科手術、インプラントなど】 白内障手術 通常消化管内視鏡 【上部・下部消化管内視鏡、カプセル内視鏡、内視鏡的逆行性胆膵管造影など】 体表面手術 【腫瘍切除、皮膚科手術など】 乳腺針生検、マンモトーム生検 	<ul style="list-style-type: none"> 出血高危険度の消化管内視鏡 【ERCP/トミー、内視鏡下粘膜下層剥離術（ESD）、内視鏡的十二指腸乳頭切開術、内視鏡的食道・胃静脈瘤治療、超音波内視鏡下穿刺吸引術（EUS-FNA）など】 気管支鏡下生検 硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔 関節術、脊髄脊髄手術 頸動脈内腔剥離術 胸部外科手術（胸腔鏡を含む） 腹部・骨盤内臓手術（腹腔鏡を含む） 乳癌手術 整形外科手術 頭頸部造再建手術 腎生検 下肢動脈バイパス術 肝生検 経直腸前立腺生検 経尿道的前立腺切除術（TUR-P） 体外衝撃波結石破砕術（ESWL） 経皮的腎砕石術
【出血中リスク手技】（抗凝固薬の休薬を可能なら避ける）	【出血・血栓症高リスク手技】（抗凝固薬の継続ないし短期休薬）
<ul style="list-style-type: none"> 出血低危険度の消化管内視鏡 【バルーン内視鏡、尿管・尿管ステント留置、内視鏡的乳頭（バルーン）拡張術など】 内視鏡的結膜生検 経会陰前立腺生検 経尿道的手術 【膀胱生検、膀胱腫瘍切除術（TUR-B）、前立腺レーザー手術、尿管結石術など】 経皮的腎腫瘍治療 緑内障、硝子体手術 関節鏡視下手術 乳腺切除生検・良性腫瘍切除 耳科手術・鼻科手術・喉頭嚥頭手術・頭頸部手術 心臓カテーテル手術 血管造影、血管内手術 心臓電気生理学的検査、アブレーション（心房細動アブレーションは除く） 	<ul style="list-style-type: none"> 心房細動アブレーション

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

表4 心房細動患者の抗凝固療法における出血リスクからみた観血的手技の分類

でも、休薬期間は最小限とし、止血が確認できればすみやかに抗凝固薬を再開するように求めています。

また、この内容は待機的な観血の手技が対象となっているため、緊急手術には適応されないことに留意してください。

3. 虚血性心疾患に合併する心房細動の抗血栓療法

心房細動患者の約15%に虚血性心疾患が合併し、心房細動患者の6～10%に経皮的冠動脈インターベンション（PCI：冠動脈拡張術や冠動脈ステント留置術など）が施行され、高齢化を背景にその数は年々増加傾向にあります。

冠動脈ステント留置術などのPCI治療後には、アスピリンと、P2Y12受容体拮抗薬と呼ばれる2種類の抗血小板薬（血小板に作用して血栓の生成を抑制する薬）を併用して内服するのが一般的です。

したがって、心房細動がある患者にPCI治療を行った場合、心房細動に対する抗凝固薬と、PCI治療後に必要な2種類の抗血小板薬の合計3種類の抗血栓薬を内服しなければならず、出血リスクの増大が危惧されておりました。

しかし、2013年に公表された大規模臨床試験であるWOEST試験において、抗凝固薬のワルファリン・抗血小板薬のクロピドグレル（P2Y12受容体拮抗薬）・抗血小板薬のアスピリンの3剤を併用した患者群に比べて、ワルファリンとクロピドグレルの2剤を併用した患者群の方が、血栓症を増加させずに

出血性合併症を減少させたことが報告されました。この報告以降、3種類の抗血栓薬のうち、抗血小板薬を減らすという考え方が支持されるようになってきました。

さらに、心房細動による血栓を予防する抗凝固薬として、ワルファリンにかわりDOACが広く使用されるようになってきたため、DOACとP2Y12受容体拮抗薬の2剤併用患者群と従来の3剤併用患者群を比較する大規模臨床試験が行われ、その結果から、抗血小板薬と併用する抗凝固薬としてDOACがより推奨されるようになりました。

これまでの大規模臨床試験は、PCI治療後1年以内の効果と安全性を評価の対象としたものでしたが、1年以降の慢性期におけるDOAC単独療法の効果と安全性を評価したAFIRE試験の結果が2019年に発表されました。この試験は日本で行われたものであり、PCI治療を行って1年以降になる心房細動患者に対して、DOACの1種類であるリバロキサバン単剤療法が、リバロキサバンと抗血小板薬1剤の2剤併用療法に比較して、出血性事象や総死亡を減少させる

ことが示されました。この試験は日本で行われたものであり、PCI治療を行って1年以降になる心房細動患者に対して、DOACの1種類であるリバロキサバン単剤療法が、リバロキサバンと抗血小板薬1剤の2剤併用療法に比較して、出血性事象や総死亡を減少させる



○：経口抗凝固薬 □：P2Y₁₂受容体拮抗薬 A：アスピリン
 *1：出血リスクが非常に高い患者は、2剤併用療法の期間を6ヵ月に短縮することを考慮
 *2：出血リスクが非常に高い患者は、12ヵ月以上の抗凝固薬とアスピリンあるいはP2Y₁₂受容体拮抗薬の2剤併用療法の継続を考慮

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

図5 虚血性心疾患合併心房細動に対する抗血栓療法の推奨期間

という結果でした。

これらの研究結果を踏まえて、心房細動患者に対してPCI治療を行う際の、抗血栓療法薬剤選択および推奨投与期間が作成されました(図5)。PCI治療後の周術期(2週間以内)は3剤併用療法としますが、その後は血栓リスクと出血リスクのバランスを評価したうえで、周術期以降にアスピリンを中止して、抗凝固薬とP2Y12受容体拮抗薬の2剤併用療法にすることが推奨されています。さらに、PCI治療後1年以上経過した際には、P2Y12受容体拮抗薬も中止して、抗凝固薬単剤とすることが標準治療と記載されました。ただし、出血リスクや血栓リスクが非常に高い患者については、併用期間の短縮や延長を考慮するとされており注意が必要です(図5: *1、*2)。

4. 出血時の対応

抗血栓薬の内服中、頻度は少ないですが重篤な出血がおこりえます。さらに、抗血栓薬を併用すると、そのリスクが高まるため、出血時の対応が必要となります。

2013年改訂版では、ワルファリン内服時における出血時の対応について記載されていましたが、2020年改訂版では、DOAC内服時における出血時の対応についても明記されました(図6:心房細動患者における抗凝固療法中の活動性出血への対処)。

軽度の出血の場合は安易に休薬することはなく、ワルファリンを内服している場合は「経過観察、休薬・減量」、DOACを内服している場合は「経過観察、DOACの1回分もしくは1日分休薬」と記されています。中等度から重度では、ワルファリン内服の場合「休薬、止血、輸液、十分な降圧、中和」、DOAC内服の場合「休薬、活性炭投与、止血、輸液、十分な降圧、中和」と記されています。ただし、たとえ軽度であっても重要臓器(脳や眼底など)の出血では中等度から重度に準じて対応を考慮することとなっています。

抗凝固薬の効果を打ち消す「中和」に関しても図6に記載されていますが、ワルファリンについては、プロトロンビン複合体製剤、新鮮凍結血漿、ビタミン

Kの投与で中和可能です。DOACについては、DOACの1種類であるダビガトランは「イダルシズマブ」という薬で中和可能です。それ以外のDOAC(図6にはXa阻害薬と記載)は「andexanet alfa」という薬で中和可能ですが、日本ではまだ未承認です。

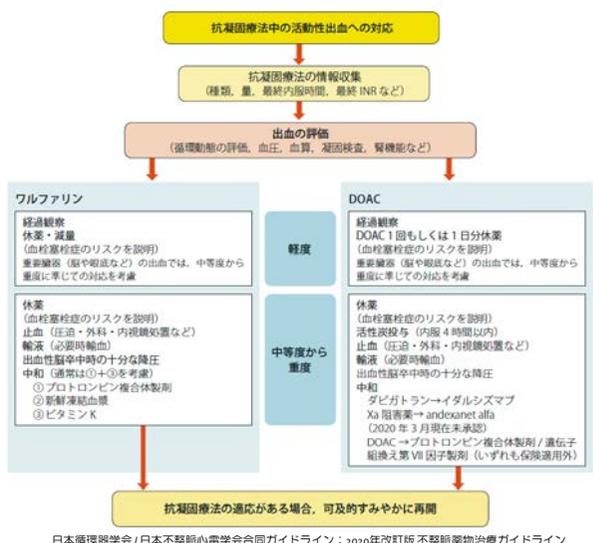
止血処置後にも抗凝固療法を続けなければならない場合、切れ目なく血栓塞栓症予防治療を継続するために、可及的速やかに抗凝固療法を再開しなければなりません。

5. 最後に

心房細動に対する抗凝固療法について、新たに発表された「2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン」を中心に、前編・後編にわたって解説しました。

社会の高齢化とともに心房細動患者が増えており、抗凝固療法による脳梗塞発症の予防がさらに重要になってきています。しかし、抗凝固薬は出血性合併症を起こしやすい薬物であり、その使用や管理について、さらにいっそうの注意と理解が必要です。

この文章が、心房細動における抗凝固療法を理解する一助になれば幸いです。



日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン: 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

図6 心房細動患者における抗凝固療法中の活動性出血への対処

北海道心臓協会 市民フォーラム2021

「願いは健やかハート」

WEB講演

「健康長寿のヒント(仮題)」

長谷部直幸先生

旭川医科大学

心血管再生・先端医療開発講座 特任教授



ミニ動画

「家庭血圧を測いましょう」

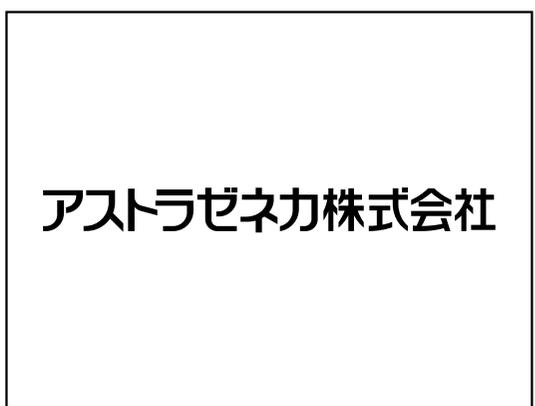
旭川医科大学内科学講座

循環・呼吸・神経病態内科学分野

動画配信期間：10月1日(金)～11月30日(火)

アクセス方法：「北海道心臓協会ウェブサイト

(<http://www.aurora-net.or.jp/life/heart/>) のトップページから」



- | | |
|-------|---------------------------------|
| 編集委員長 | 竹中 孝 (北海道医療センター副院長) |
| 副委員長 | 土田 哲人 (札幌南一条病院院長) |
| 委員 | 石森 直樹 (北海道大学病院臨床研修センター准教授) |
| 同 | 神谷 究 (北海道大学循環病態内科学助教) |
| 同 | 武田 充人 (北海道大学病院小児科講師循環器グループチーフ) |
| 同 | 松井 裕 (斗南病院副診療部長循環器内科科長) |
| 同 | 蓑島 暁帆 (旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科学分野助教) |
| 同 | 矢野 俊之 (札幌医科大学循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講師) |
| 同 | 湯田 聡 (手稲溪仁会病院心臓血管センター循環器内科主任部長) |

心臓・血管病を防ぎ、健康と明るい生活を守ります

一般財団法人 北海道心臓協会

〒060-0004 札幌市中央区北4条西4丁目1番地 (株伊藤組内)

TEL 011-241-9766 FAX 011-232-4678

mail : sinzoukyukai@aurora-net.or.jp

URL : <http://www.aurora-net.or.jp/life/heart/>

北海道心臓協会 検索 ←

表紙

「途中下車の駅」

藤倉 英幸