

# Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(3)

## Diabetes

糖尿病

(株)スギ薬局

薬事研修センター

2019年8月

## Key words

- ① 糖尿病は**血管疾患**である。
- ② **SGLT2 阻害薬**は心・腎保護作用が報告され、**第一選択薬となる可能性**が高くなった。
- ③ 典型的糖尿病性腎症と異なり**アルブミン尿を伴わず**糸球体濾過量の低下症例があり**包括する概念**として**糖尿病性腎臓病 (DKD)**の名称が決まった (CKD 診療 GL2018)。

## 1 成因分類

- ・ **1 型糖尿病**； 膵β細胞破壊に基づく糖尿病  
自己免疫機序（自己免疫インスリン産生細胞が破壊される）、原因不明のもの
- ・ **2 型糖尿病**（日本人糖尿病 95%）； インスリン分泌低下（β細胞）、  
インスリン抵抗性（筋肉、肝、脂肪組織において）、  
遺伝的素因・過食に加わって運動不足・生活習慣の乱れ。
- ・ その他の特定の機序、疾患による糖尿病；  
遺伝子異常が解明されたもの、他の疾患や状態に伴うもの
- ・ 妊娠糖尿病； 妊娠中に発病あるいは発見された耐糖能異常

## 診断のための検査（糖尿病治療ガイド 2018-2019）

- **糖代謝異常の判定区分と判定基準** (FPG:空腹時血糖)
  - ①早朝空腹時血糖値 126mg/dL 以上
  - ②75g ブドウ糖負荷試験で **2 時間値 200mg/dL 以上**
  - ③随時血糖値 **200 mg/dL 以上**
  - ④ HbA1c が **6.5%以上**①～④のいずれかが確認された場合は「**糖尿病型**」と判定する。

- 
- ⑤早朝空腹時血糖値 **110mg/dL 未満**
  - ⑥75g ブドウ糖負荷試験で **2 時間値 140mg/dL 未満**
- ⑤および⑥の血糖値が確認された場合には「
- 正常型**
- 」と判定する。

**境界型**； 糖尿病型でも正常型でもないもの、**110mg/dL < FPG < 126mg/dL**

- **糖尿病の診断**
  - ・ 高血糖が慢性に持続していることを証明することによって医師が行う。
  - ・ 血糖値と HbA1c 同時測定し、ともに糖尿病型であることが確認されれば、初回検査のみで糖尿病と診断できる。
  - ・ 血糖値が糖尿病型を示し、次のいずれかが認められた場合は、初回検査でも糖尿病と診断できる。
    - ① 糖尿病の典型的な症状：口渇、多飲、多尿、体重減少。
    - ② 確実な糖尿病網膜症がある

**HbA1c**：採血時から**過去1～2ヵ月間の平均血糖値**を反映し、糖尿病の診断に用いられ血糖コントロール状態の指標となる。耐糖能正常者の基準値はHbA1c **4.6～6.2%**である。

## 2 コントロール目標

- **血糖コントロール目標値を3つ（6・7・8%未満）に集約した。**

（日本糖尿病学会 2013年6月1日から施行）

（糖尿病治療ガイド2018-2019）

血糖コントロール指標では**HbA1c値を重視**し、主要な判定はこれによって行う。

① 血糖正常化を目指す際の目標：**6.0%未満**

② 合併症予防のための目標：**7.0%未満**

あなたとあなたの大切な人のために **Keep your A1c below 7%.**：熊本宣言 2013

対応する血糖値の目安は、空腹時血糖 130mg/dL 未満

食後2時間血糖値 180mg/dL 未満

③ 治療強化が困難な際の目標：**8.0%未満**

コントロール目標値 <sup>注4)</sup>			
目標	血糖正常化を目指す際の目標 <sup>注1)</sup>	合併症予防のための目標 <sup>注2)</sup>	治療強化が困難な際の目標 <sup>注3)</sup>
HbA1c (%)	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1)適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする

注2)合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする。

注3)低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4)いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

（日経メディカルオンライン 2013.6.19）

- 糖尿病患者の**降圧目標値**（日本高血圧学会：JSH2019改訂ガイドライン）  
 <130/80mmHg（診察）、<125/75mmHg（家庭）

- **脂質管理目標値** LDL 基準値は<140 mg/dL（脂質異常症治療 GL2017）  

冠動脈疾患	LDL-C	HDL-C	TG
なし(糖尿病あり)	<120	≥40	<150
あり	<100	≥40	<150

- **高齢者糖尿病の血糖コントロール目標**（糖尿病治療ガイド 2018-2019）

		カテゴリーⅠ		カテゴリーⅡ		カテゴリーⅢ	
患者の特徴・健康状態		①認知機能正常かつ ②ADL自立		①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下、基本的ADL自立		①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や機能障害	
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤、SU薬、グリニド薬など)の使用	なし	7.0%未満		7.0%未満		8.0%未満	
	あり	65歳以上 75歳未満	75歳以上	8.0%未満 (下限7.0%)		8.5%未満 (下限7.5%)	
		7.5%未満 (下限6.5%)	8.0%未満 (下限7.0%)				

※実際の表には多くの注釈が付けられている。詳細は日本糖尿病学会、日本老年医学会の公式サイトおよび日本糖尿病学会編・著『糖尿病治療ガイド2016-2017』を参照（プレス発表資料）

（日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会 2016年5月）

高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会が設置され、「高齢者糖尿病診療ガイドライン」の策定の中で、高齢者糖尿病の血糖コントロール目標が発表された。次の3つの基本的な考え方で構成されている。

①血糖コントロール目標は患者の特徴や健康状態、年齢、**認知機能**、身体機能（**基本的ADL**：食事や排泄、整容や更衣、移動、入浴。**手段的ADL**：買物、洗濯、掃除などの家事全般、金銭管理や服薬管理）、併発疾患、**重症低血糖のリスク**、余命などを考慮して個別に設定すること。

②重症低血糖が危惧される場合は、**目標下限値を設定し、より安全な治療**を行うこと。

③高齢者ではこれらの目標値や目標下限値を参考にしながらも、患者中心の個別性を重視した治療を行う観点から、**目標値を下回る設定や上回る設定を柔軟に行う**ことを可能としたこと。

高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c 値）では、まず患者の特徴・健康状態に応

じて大きく 3 つのカテゴリーに分類、その中でも**重症低血糖が危惧される薬剤**（例：インスリン、SU 薬、グリニド薬など）の使用の**有無で 2 つに分類**（カテゴリーI では年齢でも 2 つに分類）して血糖コントロールの目標値を定めている。

#### <HbA1c の管理目標に関する論争>

##### ● 米国内科学会（ACP）による HbA1c 管理目標に関する衝撃の声明（2018.3.6）

米国では米国糖尿病学会（ADA）や米国臨床内分泌学会・米国内分泌学会（AACE/ACE）ガイドラインが出ている。米国内科学会（ACP）の臨床ガイドライン委員会が、複数のガイドラインを独自に評価した上で、ACP 独自の HbA1c 管理目標についての声明を発表した。我国では高齢者糖尿病に対しては、HbA1c の管理目標に下限がある。

①薬物療法中の 2 型糖尿病患者の HbA1c の管理目標を **7%以上 8%未満**とすべきである。

②**HbA1c 6.5%未満**の 2 型糖尿病患者では薬物療法の**減量を検討**すべきである。

③**生命予後が 10 年未満と思われる**以下のような 2 型糖尿病患者については、治療による利益よりも害が上回るため、HbA1c の**目標を設定することを避け**、高血糖に関連する自覚症状が最小限になるように治療すべきとした。①80 歳以上の高齢者、②介護施設入所者、③慢性疾病の合併者（認知症、がん、末期腎不全、重症慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全）。

（引用：Doctor's Eye 山田 悟 2018.3.14）

##### ● 米国糖尿病学会（ADA）の反対声明（2018.3.9）

成人 2 型糖尿病（以下糖尿病）治療における HbA1c の目標値を 7～8%とする米国内科学会（ACP）のガイダンスに対し、長年にわたって目標値を 7%未満とする強化療法を推奨してきた米国糖尿病学会（ADA）・米国臨床内分泌学会・米国内分泌学会（AACE/ACE）が直ちに反対声明を出した。

しかし下記のようなエビデンスがある。

①ACCORD 試験：10,251 人の被験者を対象にしたランダム化大規模試験において、**強化療法群**（目標 HbA1c 6%未満）と**標準療法群**（同 7～7.9%）に割り付け、5 年間観察予定が、3 年半の時点で、標準療法群に比べ強化療法群で全死亡リスクが有意に上昇し、試験は中止された。主要評価項目であった 3MACE（major adverse cardiovascular events; **心筋梗塞、脳卒中、心血管死**）は 2 群間に**有意差はなかった**。

②**HbA1c の個人差**：HbA1c は血糖の他に赤血球寿命によっても変動する。血糖が一定でも赤血球寿命に影響する様々な疾患により HbA1c は変化する。赤血球寿命自体に生理的な個人差があり、**血糖値が全く同じ動きをする糖尿病患者の間でも赤血球寿命の個人差を反映して HbA1c は異なる値を示す**。この赤血球寿命の個人差はヘモグロビン糖化（glycation）に個人差が生じる原因そのものとなっている。

③現行の HbA1c では個々の患者に対する治療の最適化はできないことを示している。

（引用：日経メディカル 池田 正行 2019.4.25）

### 3 耐糖機能異常のステージ

- OGTT（経口ブドウ糖負荷試験）正常型
  - ・糖負荷後に速やかにインスリンが分泌され、血糖値はなだらかに上昇。遺伝歴やインスリン抵抗性がない場合が該当する。
  - ・遺伝歴がありインスリン分泌が不完全であるが、インスリン感受性が高いために過度の血糖上昇が認められない例や、インスリン抵抗性があっても血糖値が正常型の基準を満たす例も含まれる。
- OGTT 境界型
  - ・空腹時血糖は高くないが、追加分泌のタイミングが遅れ、**OGTT 2 時間値に上昇**を認める。（**食後 2 時間血糖値が血管病変に関連**していると言われている）
  - ・遺伝歴がない場合は、インスリン抵抗性が主な原因であり、高インスリン血症の影響で糖負荷後のインスリンの分泌が遅れ気味になる。
  - ・遺伝歴がある場合は、糖負荷に反応した追加分泌が弱い「**低反応型**」か、遅いタイミングに過剰な追加分泌がある「**遅延・過剰型**」のどちらかに分類される。
- 2 型糖尿病早期、2 型糖尿病中期
  - 一般に軽症糖尿病と言われている。遺伝歴にかかわらず、インスリンの追加分泌量が低下する。基礎分泌の低下はないか、あっても僅かである。
- 2 型糖尿病晩期
  - ・軽症糖尿病を放置すると、**糖毒性現象（血中過剰の糖が膵臓β細胞を障害する）**によって、**追加分泌**および**基礎分泌**が低下して晩期に至る。
  - ・典型的な 1 型糖尿病では、最終的に追加、基礎分泌ともに消失する。

#### \* 2 型糖尿病晩期

血糖値の上昇が与える影響

- (1) 軽症糖尿病を放置すると、**糖毒性現象**（血中過剰の糖が膵臓β細胞を障害する）
- (2) **糖尿病性細小血管症**に対する影響: 高血糖が**血管病変**を招く
  - ①ポリオール代謝の異常＝**神経細胞**ミオイノシトールの取り込み低下（**神経障害**）、レンズ障害、**網膜細小血管**周囲細胞、ミュラー細胞障害
  - ②たんぱくの非酵素的糖化の亢進＝組織たんぱく、酵素たんぱく、核たんぱく、免疫たんぱくの糖化→機能障害。AGE形成亢進＝たんぱくのクロスリンキング亢進、脂たんぱくの糖化→高脂血症、動脈硬化助長、HbA1c上昇、末梢O<sub>2</sub> 供給の低下
  - ③糖たんぱく合成亢進＝基底膜の肥厚、角膜上皮基底膜の異常
  - ④コラーゲン(U型)ラミニンB2 の増生(プリテオグリカン)＝**糸球体細小血管**基底膜・メザンギウム増生(蛋白尿・腎障害)
  - ⑤**血小板凝集能の亢進**＝微小血管閉塞、プロスタサイクリンI<sub>2</sub> 低下、トロンボキサンA<sub>2</sub> 上昇

⑥赤血球変形能の低下、内皮細胞機能障害(血液濃度の亢進)－微小循環障害

⑦組織(特に肝臓)グルタチオン濃度の低下→oxidation damageの防御低下

#### 4 インスリン

##### <インスリン基礎分泌>

健康者は1日中絶えることなく、少量のインスリンを分泌している。これをインスリン基礎分泌と言う。

##### インスリンアナログ製剤(遺伝子組み換え)

**持効型**：基礎分泌を補う目的で通常1日1回

ランタス注 100 単位/mL (インスリングルルギン)；

カート・ソロスター300 単位/3mL、

ランタス XR 注ソロスター450 単位/1.5mL (2015.9.7 発売)

レベミル注 (インスリンデテミル)

ペンフィル・フレックスペン・イノレット 300 単位/3mL

トレシーバ注 (インスリンデグルデク)

フレックスタッチ・ペンフィル 300 単位/3mL

**配合剤**：ライゾデグ配合注 (インスリンデグルデク 210 単位

+ インスリンアスパルト 90 単位) (2015.11. 発売)

フレックスタッチ・ペンフィル 300 単位/3mL

**中間型**：1日2回ベースとして使用：

ヒューマログ N (インスリンリスプロ)

カート・ミリオペン 300 単位/3mL

##### ヒトインスリン製剤

**中間型**：ノボリン N フレックスペン 300 単位/3mL

ヒューマリン N 注 100 単位/mL、カート・ミリオペン 300 単位/3mL

##### <インスリン追加分泌>

食事の食べた分量にあった量だけのインスリンが急速に分泌される。これをインスリン追加分泌と言う。

##### 超速効型：

ヒューマログ (インスリンリスプロ) 注 100 単位/mL、

カート・ミリオペン 300 単位/3mL

ノボラピッド (インスリンアスパルト) 注 100 単位/mL、ペンフィル・

フレックスペン・フレックスタッチ・イノレット 300 単位/3mL

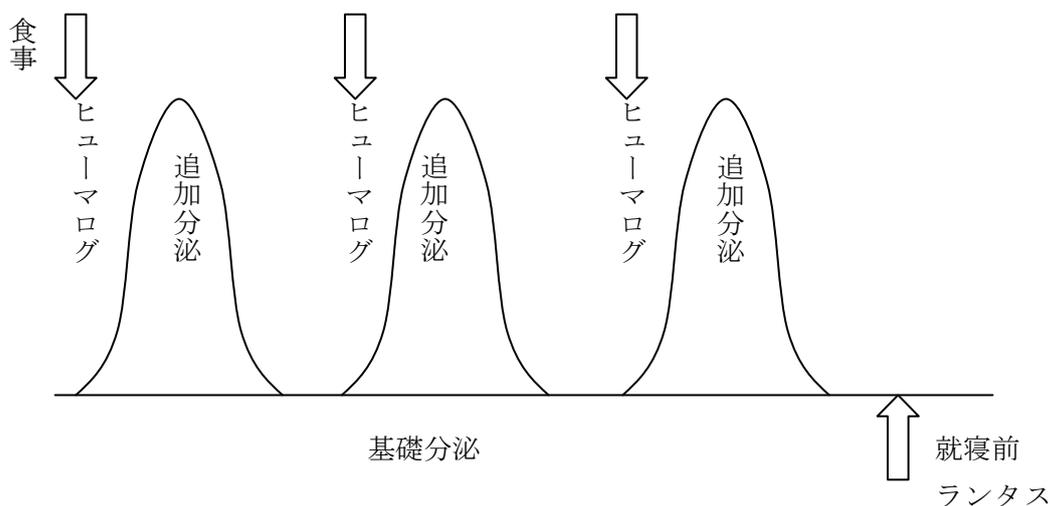
アピドラ (インスリングルリジン) 注 100 単位/mL、

カート・ソロスター300 単位/3mL

**速効型：**

ノボリン（ヒトインスリン）R 注 100 単位/mL、フレックスペン 300 単位/3mL

ヒューマリン（ヒトインスリン）R 注 100 単位/mL、カート・ミリオペン 300 単位/3mL

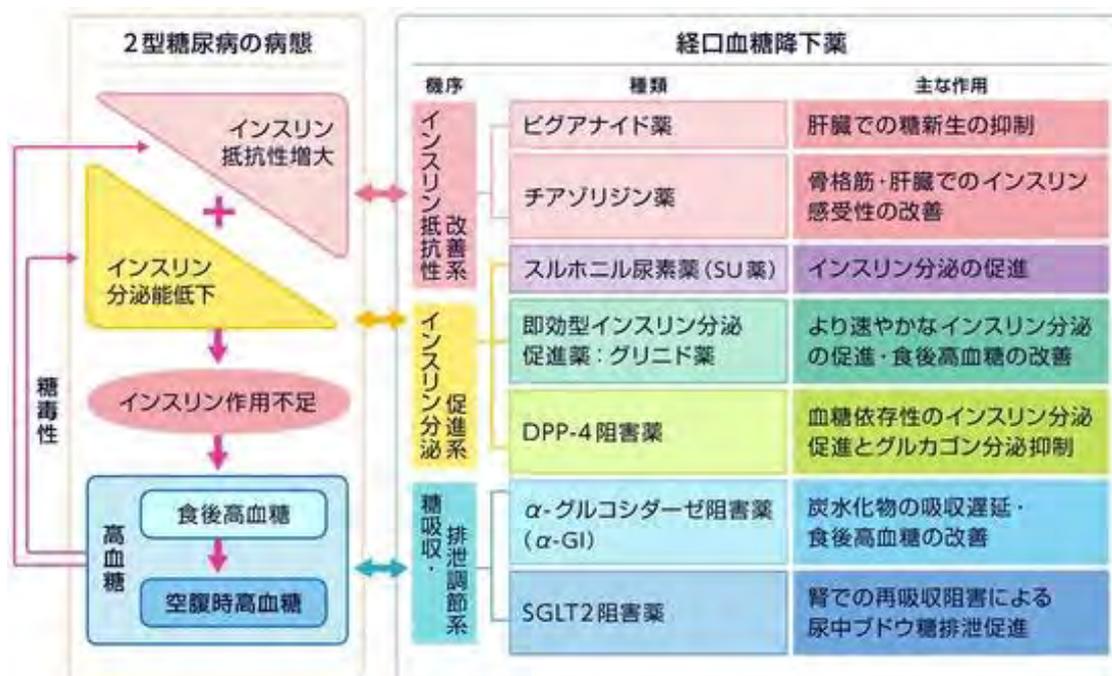


**\*強化インスリン療法：** 糖尿病患者に、健康者のインスリンパターンに近づけるようにする療法であり、**ヒューマログを毎食直前に、ランタス 1 日 1 回就寝前**に使用する。例えば SU 剤 2 次無効（SU 剤の長期服用によって、インスリンを分泌できない）の場合、1~2 週間のインスリンの使用で、SU 剤が再び効くようになることがある。膵臓が休息することによって、内服に戻せることができることがある。

**\*ライゾデグ配合注フレックスタッチ（持効型と超速効型の配合）：**

新しい持効型インスリンアナログ **デグルデク**（トレシーバ注）と最も汎用されている超速効型インスリンアナログ **アスパルト**（ノボラピッド）との 7 対 3 の配合剤で、1 日 1 ~2 回皮下注射する。1 日 1 回投与のときは、主たる食事の直前に投与し、1 日 2 回投与のときは、朝食直前と夕食直前に投与する。2 つの有効成分を配合したインスリン製剤は世界初で、空腹時および食後血糖値の両方を改善し臨床効果は良好と報告されている。

## 5 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択 (糖尿病治療ガイド 2016-2017)



<経口血糖降下薬の機序>

### (1) インスリン抵抗性改善系

- ① ビグアナイド薬 (BG) : メトグルコ/グリコラン、ジベトン S、
- ② チアゾリジン薬 (TZD) : アクトス

### (2) インスリン分泌促進系

- ③ スルホニル尿素薬 (SU) : ジメリン、デアメリン S、アベマイド、グリミクロン、オイグルコン/ダオニール、アマリール、
- ④ 速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド系) : スターシス/フアステック、グルファスト、シュアポスト
- ⑤ DPP-4 阻害薬 : ネシーナ、ジャヌビア/グラクティブ、エクア、トラゼンタ、テネリア、スイニー、オングリザ、ザファテック、マリゼブ

### (3) 糖吸収・排泄調節系

- ⑥  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$  GI) : グルコバイ、ベイスン、セイブル、
- ⑦ SGLT2 阻害薬 : スーグラ、フォシーガ、ルセフィ、デベルザ/アプルウェイ、カナグル、ジャディアンス

## 6 ビグアナイド薬

### <メトホルミンの適正使用に関する Recommendation>

(日本糖尿病学会:2016年5月12日)

経口摂取が困難な患者や寝たきりなど、全身状態が悪い患者には投与しないことを大前提とし、以下の事項に留意する。

#### 1) 腎機能障害患者 (透析患者を含む)

腎機能を**推定糸球体濾過量 eGFR** で評価し、**eGFR が 30 (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) 未満の場合にはメトホルミンは禁忌**である。eGFR が 30~45 の場合にはリスクとベネフィットを勘案して慎重投与とする。脱水、ショック、急性心筋梗塞、重症感染症の場合などやヨード造影剤の併用などでは eGFR が急激に低下することがあるので注意を要する。eGFR が 30~60 の患者では、ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止して 48 時間後に eGFR を再評価して再開する。なお、eGFR が 45 以上また 60 以上の場合でも、腎血流量を低下させる薬剤 (レニン・アンジオテンシン系の阻害薬、利尿薬、NSAIDs など) の使用などにより腎機能が急激に悪化する場合があるので注意を要する。

#### 2) 脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取などの患者への注意・指導が必要な状態

すべてのメトホルミンは、脱水、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐などの胃腸障害のある患者、過度のアルコール摂取の患者で**禁忌**である。利尿作用を有する薬剤 (利尿剤、SGLT2 阻害薬など) との併用時には、とくに脱水に対する注意が必要である。

以下の内容について患者に注意・指導する。また、患者の状況に応じて家族にも指導する。**シックデイの際には**脱水が懸念されるので、いったん服薬を中止し、主治医に相談する。脱水を予防するために日常生活において適度な水分摂取を心がける。アルコール摂取については、過度の摂取を避け適量にとどめ、肝疾患などのある症例では禁酒する。

#### 3) 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害などの患者

すべてのメトホルミンは、高度の心血管・肺機能障害 (ショック、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞、呼吸不全、肺塞栓など低酸素血症を伴いやすい状態)、外科手術 (飲食物の摂取が制限されない小手術を除く) 前後の患者には**禁忌**である。また、メトホルミンでは軽度~中等度の肝機能障害には慎重投与である。

#### 4) 高齢者

メトホルミンは高齢者では慎重に投与する。高齢者では腎機能、肝機能の予備能が低下していることが多いことから定期的に腎機能 (eGFR)、肝機能や患者の状態を慎重に観察し、投与量の調節や投与の継続を検討しなければならない。とくに 75 歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要である。

「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 稲垣暢也

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター 植木浩二郎

川崎医科大学 総合内科学 1 加来浩平

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 門脇孝

関西電力病院 清野裕

旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野 羽田勝計

## 7 インクレチン薬（DPP-IV阻害薬、GLP-1 受容体作動薬）について

① インクレチンとは、消化管で産生され、消化管内の栄養素を感知して分泌され、膵β細胞に作用しインスリン分泌を促進する因子の総称である。

② 小腸上部から分泌される GIP (gastric inhibitory polypeptide) と小腸下部から分泌される GLP-1 (glucagon-like peptide-1) が、生体内で食後のインスリン分泌亢進を担っていることが近年判明した。これらは、SU 剤などとも作用機序が異なる。したがって、**SU 二次無効の症例にも効果が期待される。インクレチンによるインスリン分泌促進はグルコース濃度依存性**があるので、血糖値が高い時には、インスリン分泌促進効果はあるが、血糖値が低い時には殆どない。**インクレチンによる膵β細胞の細胞死の抑制や膵β細胞の増殖促進も報告**されている。

③ インクレチンの膵外作用は、GIP は脂肪細胞に作用し、栄養素の脂肪組織への蓄積を促進する。GLP-1 は、中枢神経系で食欲を抑制し、体重減少が期待される。

④ 分泌されたインクレチンはいずれも (GIP、GLP-1)、血中では DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) によって、速やかに分解される。したがって、DPP-IV によって分解されない「**GLP-1 受容体作動薬**」、或いは、DPP-IV を抑制することで内因性のインクレチン活性を高める「**DPP-IV 阻害薬**」が開発された。**(糖尿病ではインクレチンが低下している)**

### < 我国の DPP-IV 阻害薬 >

- ① **シタグリプチン (ジャヌビア/グラクティブ)** : 1 日 1 回服用。最初の DPP-4 阻害薬、グリニド系 (スターシス/ファスチック、グルファスト) との併用にのみ適応がない。
- ② **ビルダグリプチン (エクア)** : 1 日 2 回服用。腎排泄型であるが、半減期が短いため腎機能低下でも減量せず使用可能。GLP1 増加作用があり、グルカゴン分泌抑制作用が強い。全ての経口血糖降下薬やインスリンとの併用の適応 (2 型糖尿病) がある。
- ③ **アログリプチン (ネシーナ)** : 1 日 1 回服用。腎排泄型。常用量の 1/2, 1/4 の剤型がある。グリニド系・インスリンとの併用の適応がない。
- ④ **リナグリプチン (トラゼンタ)** : 1 日 1 回服用。胆汁排泄型であり腎機能低下でも使用可。全ての経口血糖降下薬やインスリンとの併用の適応 (2 型糖尿病) がある。
- ⑤ **テネグリプチン (テネリア、2012.9.10 発売)** : 1 日 1 回服用。腎排泄、胆汁排泄がほぼ半分ずつであり、腎・肝機能低下でも使用可。全ての経口血糖降下薬やインスリンとの併用の適応 (2 型糖尿病 2013.12.20 適応取得) がある。
- ⑥ **アナグリプチン (スイニー、2012.11.30 発売)** : 1 日 2 回服用。主に腎排泄、重度腎機

能障害は半量にする。LDL-Ch 低下作用があると言われている。全ての経口血糖降下薬やインスリンとの併用の適応（2型糖尿病）がある（追加適応取得 2115.12.21）。

- ⑦ **サキサグリブチン（オングリザ、2013.7.9 発売）**：1日1回服用。腎排泄、胆汁排泄がほぼ半分ずつである。血管保護作用が期待されている。全ての経口血糖降下薬やインスリンとの併用の適応（2型糖尿病）がある。
- ⑧ **トラグリブチン（ザファテック錠 50/100mg、2015.5.28 発売）**：**週1回の経口投与**、日本人の第3相臨床試験において、HbA1cのベースラインの変化量が-0.32%と有意な低下を示した。T1/2は39.0～54.3 hr.で、安全性も優れていた
- ⑨ **オマリグリブチン（マリゼブ錠 12.5/25mg、2015.11 発売）**：**週1回の経口投与**、24週時のHbA1cの投与前からの変化量は-0.7%を示し、52週時では-0.4%であった。T1/2は38.9hr.

#### \* HbA1c 降下作用の比較

DPP-IV阻害薬：1%強（日本）、0.74%（外国）：HbA1c 7%代（<8）に使用する。

SGLT2 阻害薬：1%弱

ビクトーザ皮下注：1.9%、1.74%

ダオニール/オイグルコン：1.24%、2%

アマリール：1%前後

α-グルコシターゼ阻害剤：0.3%

#### \* SU 剤によるコントロール不良；インクレチン薬併用の注意事項

（インクレチンとSU薬の適正使用について Recommendation 2010年10月1日）

SU 剤は最大量まで使用しない。他の経口剤の併用やインスリン療法への変更を考慮する。オイグルコンは5mg、アマリールは4mgが増量の限度とする専門医もいる。それでもコントロールが不良の場合は、糖毒性の早期解除とβ細胞機能の保持と言う観点から、早期にインスリン療法に変更する。なお、SU 剤などを十分量使用しているが、**コントロール不良の症例は、インクレチン薬の併用がよい適応となる。低血糖予防のためにアマリールは2mg/日以下に、ダオニール/オイグルコンは1.25mg/日以下に、グリミクロンは40mg/日以下に減量して、インクレチン薬を併用する。**

#### <DPP-4 阻害薬の位置付け>

- ① **DPP-4 阻害薬は、血糖依存性に分泌される消化管ホルモンであるインクレチンを介した膵β細胞におけるインスリン分泌促進作用と、膵α細胞におけるグルカゴン分泌抑制というデュアルエフェクトにより血糖降下作用を発揮すると考えられている。**
- ② 食事量に応じてインスリン分泌を高めるとともに、低血糖に際して血糖値を上昇させるグルカゴンの分泌を抑える作用があるため、**食後高血糖の改善に優れ、単独投与では低血**

糖や体重増加の懸念が少ないことが期待される。

- ③ 膵β細胞の保護作用を有するが示唆されている。
- ④ DPP-4 阻害薬に対する過大ともいえる期待とは裏腹に、十分な効果が得られない**プアレスポonder、ノンレスポonderが1~2割に及ぶことが問題視**されている。
- ⑤ DPP-4 阻害薬の HbA1c 低下作用は、**1%前後とみられることから、HbA1c 値が 8%以上を示す患者に対しては、少なくとも DPP-4 阻害薬単独では良好な血糖コントロールを得るのはむづかしい。**
- ⑥ 実臨床では HbA1c 値が 8%以上を示す患者が多いことから、**DPP-4 阻害薬を単独処方するよりは、既存の 5 種の薬剤を適宜併用するが良い。**
- ⑦ DPP-4 阻害薬をベースに、インスリン分泌不全を主体とした患者に SU 薬、インスリン抵抗性を主体とした患者に BG 薬をそれぞれ少量ずつ併用するのが、「身体に優しい治療」となる。

**<GLP-1 受容体作動薬の位置付け>**（引用：東京慈恵会医科大学・坂本昌也先生、他）

食事・運動療法、経口血糖降下薬によっても血糖コントロールが不良となった場合に、次の対応として、**服用中の経口血糖降下薬を継続したまま基礎インスリン（24 時間持続するランタス注やレベミル注）を追加する BOT（Basal-supported Oral Therapy）**が急速に普及してきた。日本人の 2 型糖尿病患者は非肥満型でインスリン分泌不全を主体とした症例が多く、**特に食後の追加インスリン分泌の立ち上がりが弱い**と指摘されている。

（1）GLP-1 受容体作動薬は注射薬（全て遺伝子組み換え製剤）であるために、より高く安定した血糖降下作用が得られ、胃内容物排出促進作用があり、**空腹時や食後の両方の血糖値を低下**させる。低血糖や体重増加の懸念が少ないことに期待される。したがって、**経口血糖降下薬で血糖コントロールが不良となった患者に対する有用性が期待される。**例えば、SU 薬服用で効果が頭打ちとなった患者に、持効型インスリンを用いて BOT を行なったとしても、血糖に日内変動のパターンがそのままの形で低下することになり、**食後高血糖の改善にはつながらない。**実際には、BOT をおこなっても HbA1c7%以下にコントロールできる症例は以外に少ないとされている。

（2）GLP-1 受容体作動薬の位置づけは、BOT の適応となる症例に使用することでインスリン導入時期を遅らせることが可能となる（しかしインスリン製剤の代替薬ではない）。今後の検討で経口血糖降下薬や各種インスリン製剤との併用による有用性が示されることが期待される。**グルカゴンの分泌を低下させ、肝臓における糖新生を抑制する。**

① **ピクトーザ皮下注 18mg/3mL（リラグルチド）**：1 日 1 回朝または夕（食事に関係なく）に**自己注が可能**である。2 型糖尿病の適応、併用薬に条件なし。消化器症状（悪心・嘔吐）の発現を抑えるために、1 回 3mg/日から開始し、1 週間以上の間隔をあけて 0.3mg/日ずつ増量し、最高量 0.9mg/日までである。海外では最大量 1.8mg/日である。使用前に毎回空打

ちを要する。

② **バイエッタ皮下注 5 $\mu$ ペン 300 / 10 $\mu$ g ペン 300 (エキセナチド) : 1日2回朝夕食前の60分以内に自己注射する。SU薬、SU薬+BG薬、SU薬+チアゾリジン薬 (アクトス)との併用が可能。5 $\mu$ g x 2回から開始し、1ヵ月以上の経過観察後、血糖変動に応じて10 $\mu$ g x 2回まで増量が可能である。初回のみ空打ちで良い。**

**ビデュリオン皮下注用 2mg (エキセナチド徐放製剤) : 週1回皮下注射、専用懸濁用液**で用時懸濁して使用し、自己注可である。本剤の週1回投与とバイエッタの1日2回投与でエキセナチドの最高血中濃度はほぼ同等である。

**ビデュリオン皮下注用 2mg ペン** : 週1回投与のペン型製剤を発売した (2015. 5.)。

③ **リクスミア皮下注 300 $\mu$ g/3mL (リキシセナチド) : 1日1回朝食前に皮下注する。GLP-1受容体作動薬で**唯一基礎 (持効型) インスリンと併用できる** (2013.9.発売)。**

④ **トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス (デュラグルチド) : 週1回皮下注射し、自己注可**である。1回使い切りのオートインジェクター型注入器 (アテオス) にあらかじめ1回量の薬液と注射針が内臓され、自動的に注射針の出し入れがされる (2015. 9. 発売)。

⑤ **オゼンピック皮下注 2mg (セマグルチド) : 週1回皮下注射、週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mgに増量し、維持用量とする。重大な副作用に低血糖、急性膵炎が報告されている** (2018. 8. 薬価収載)。

#### <インクレチン薬の心血管への効果>

(引用 : Doctor's Eye 山田 悟)

①糖尿病領域における最も喜ばしい結果の臨床研究の1つが LEADER 試験と言われている。本試験では、GLP-1受容体作動薬**リラグルチド (ビクトーザ注) の投与により、2型糖尿病患者における心血管疾患の再発予防効果が示され、さらには総死亡率も低下**していた。この試験の結果、同じGLP-1受容体作動薬リキシセナチド(リクスミア注)を用いた ELIXA 試験、同じインクレチン関連薬の DPP4 阻害薬を用いた SAVOR-TIMI53 試験サキサグリプチン (オンクリザ錠)、EXAMINE 試験アログリプチン (ネシーナ錠)、TECOS 試験シタグリプチン) ジャヌビア錠で心血管イベントの抑制効果を示せなかったものの、インクレチン関連薬の (潜在的) 心血管疾患保護効果を確認できたと思われた。

②SAVOR-TIMI53 で示された心不全による入院の増加についても、GLP-1受容体作動薬では心不全の懸念はなく、最近の医療保険者の記録を解析した結果、サキサグリプチン (オンクリザ錠) を含め DPP4 阻害薬で心不全による入院は増えていないとされており、**インクレチン関連薬による心不全は懸念する必要はない**という考え方が一般的になっていたと思われた。

③しかし、リラグルチド (ビクトーザ注) を用いて、心不全の予後が改善するかどうかを検証したランダム化比較試験 FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure

Treatment) の結果が *JAMA* (2016) に報告された。残念なことに、**リラグルチドの投与により心不全の予後は改善せず、かえって糖尿病患者に限定すると予後を悪化しかねない**ことを示す衝撃的な結果であった。この結果をどのように解釈すればよいのか不明である。

#### \* インクレチン関連薬による急性膵炎

インクレチン関連薬の重要な副作用に関する新たな情報が、厚生労働省から公表された。DPP-4 阻害薬では、因果関係が否定できない副作用として、横紋筋融解症、**急性膵炎**、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜症候群・多形紅斑、間質性肺炎、腸閉塞の報告があった。(No.291 2012 年 6 月)。膵炎・前がん病変の告発報道を受けて、米学会はメーカーに全インクレチン関連薬の患者データの提出を求めた (2013.6.13)。**発現頻度は極めて低率**である。

・イタリアの地方行政データベースを用いた case-control study (2013.11.14)、RCT を含む 60 報を対象としたメタ解析でインクレチン関連薬の**膵炎リスクの上昇は示唆されなかった** (BMJ, 348: g2366, 2014) (Medical Tribune 2014.4.23)。英国住民ベースの大規模コホートデータの解析で、**膵炎リスクの上昇は認められなかった**。

#### \* DPP-4 阻害薬 4 剤に重大副作用追記 (2018. 3. 20)

厚生労働省は 2 型糖尿病治療薬の配合剤を含む DPP-4 阻害薬 4 剤の使用上の注意に対し、重大な副作用の項に「**急性膵炎**」の追記などを求める改訂指示を出した。国内症例が集積したことなどを受けての措置である。

改訂指示の対象となったのはアナグリプチン (**スイニー錠**)、リナグリプチン (**トラゼンタ錠**)、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (**テネリア錠**)、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物・カナグリフロジン水和物配合錠 (**カナリア配合錠**)。重大な副作用の項に加え、重要な基本的注意の項にも**急性膵炎**に関する注意事項を追記する。国内副作用症例として報告された急性膵炎関連症例は、スイニーで 4 例 (因果関係が否定できない症例 2 例)、トラゼンタで 19 例 (同 5 例)、テネリアで 9 例 (同 4 例) あった。

カナグリフロジン (カナグル: SGLT2 阻害薬) での報告はなかった。

#### \* DPP-4 阻害薬は炎症性腸疾患リスクを高める (2018. 4. 11)

2 型糖尿病患者に対する第 2 選択薬または第 3 選択薬としての DPP-4 阻害薬の投与が増えている。DPP-4 阻害薬の使用と炎症性腸疾患の関係を調べる観察研究を行ったカナダ Jewish General Hospital の Devin Abrahami らは、**DPP-4 阻害薬を使用している 2 型糖尿病患者の炎症性腸疾患発症リスクは、それ以外の糖尿病治療薬を使用している患者の 1.75 倍**だったと報告した。

700 を超える一般開業医のクリニックが臨床データを登録している英国の Clinical Practice Research Datalink (CPRD) から、2007 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までに、インスリン以外の糖尿病治療薬の使用を新たに開始した **18 歳以上の患者(14 万 1170 人)**を

コホートに組み入れた。

DPP-4 阻害薬使用開始からの時間経過と炎症性腸疾患発症リスクの関係も調べたが、同様のパターンが見られた。使用開始から 2 年以内の補正ハザード比は 1.23 (0.72-2.11)、2.1~4 年は 2.50 (1.57-3.99)、**4 年超は 1.75 (0.86-3.58) だった。炎症性腸疾患の中では、潰瘍性大腸炎のリスク上昇が有意だった** (補正ハザード比 2.23、1.32-3.76)。クローン病のハザード比は 0.87 (0.37-2.09) で、有意差は見られなかった。

## 8 SGLT2 阻害薬

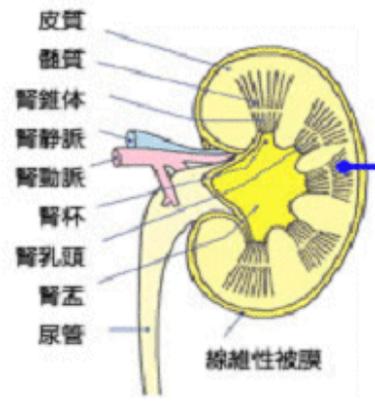
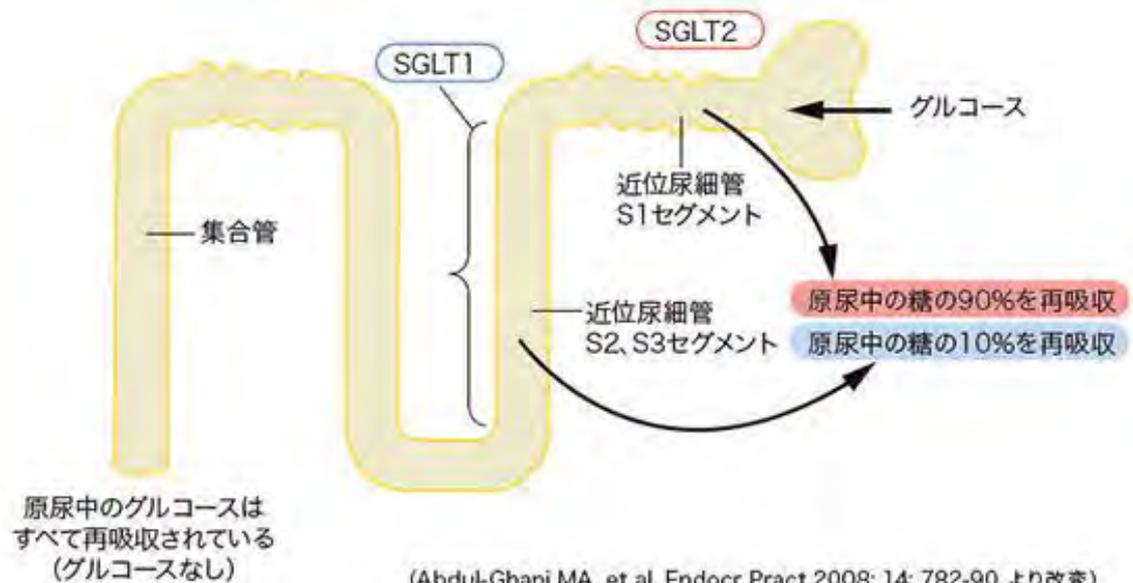
SGLT : sodium glucose cotransporter : Na<sup>+</sup>/グルコース トランスポーター

### <SGLT2 阻害薬の作用機序と特色>

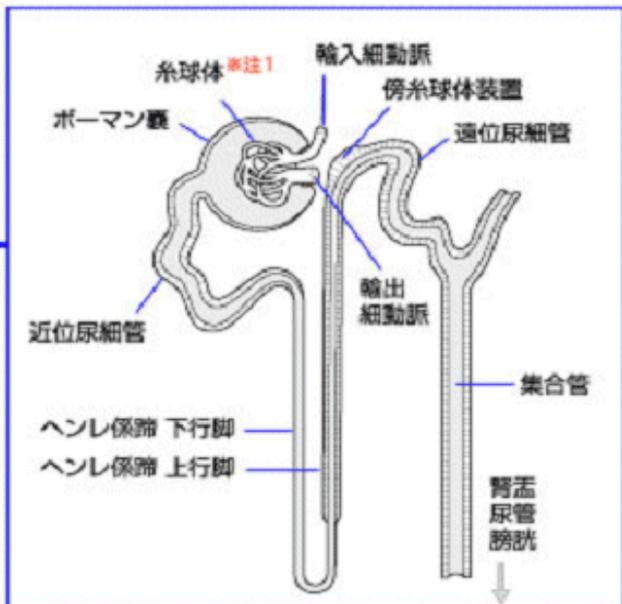
SGLT2 阻害薬はインスリン作用とは独立して、血液中の**過剰な糖を尿中に積極的に排泄**させることで血糖値を減少させる。新規の作用機序である経口血糖降下薬である。

- ① 正常な血糖値 (160~180mg/dL 以下) では尿中に糖が排泄されることはない。血液が糸球体で濾過されて原尿中にこし出された糖は、全て尿細管内で再吸収され、血液中に戻される。この場合、下図のように**原尿中の糖の 90%は SGLT2 というトランスポーターによって再吸収 (S1 セグメントにおいて) される**。残り 10%は SGLT1 によって再吸収 (S2/S3 セグメントにおいて) される。
- ② 血糖値が高くなると、尿細管における糖の吸収量を超えるため、糖は 100%再吸収されず、一部の糖はそのまま尿中に排泄される。
- ③ 血糖値の高い状態が維持された**糖尿病患者では、SGLT2 が高発現し、糖の再吸収が亢進する。高血糖値状態が維持される**。
- ④ 高発現している SGLT2 を阻害すれば、亢進した糖の再吸収を抑制できるのではないかと考えられた。これが薬剤開発のきっかけである。
- ⑤ SGLT2 阻害薬は、インスリンとは独立に作用し、**体重を減らし**、低血糖の危険性もなく、臨床における **HbA1c の低下作用**が認められ、有効性ととも安全性も併せて確認されている。従来の経口血糖降下薬と作用機序が異なるため併用投与が可能となる。
- ⑥ 適応患者像は、**肥満傾向の 2 型糖尿病**。
- ⑦ 副作用は特徴的な**尿路感染症や生殖器感染症**が報告されている。

腎臓におけるグルコースのろ過(糸球体)と再吸収



腎臓(縦断面図)



ネフロン(模式図)

## SGLT2 阻害薬一覧

一般名	イプラグリフロジン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン	カナグリフロジン	エンパグリフロジン
英法表記	ipragliflozin	Dapagliflozin	Luseogliflozin	Tofogliflozin	Canagliflozin	Empagliflozin
開発コード	ASP1941	BMS-512148	TS-071	CSG452	TA-7284	BI-10773
商品名	スーグラ	フォスターガ	ルセフィ	チベルザ、アブルクエイ	カナグル	未発表 (Jardiance)
販売	アステラス製薬、青野製薬、HSD	アストウセネカ、小野薬品工業	大正製薬、ノバルティス・ファーマ	興和、サノofi	田辺三菱製薬、第一三共	日本ベーリンガー・インゲルハイム、日本イーライリリー
効能・効果	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病	2型糖尿病	未発表 (2型糖尿病)
申請・承認状況	2014年1月承認 (14年4月薬価収載)	2014年3月承認 (14年5月薬価収載)	2014年3月承認 (14年5月薬価収載)	2014年3月承認 (14年5月薬価収載)	2014年7月承認 (14年9月薬価収載)	2013年10月承認申請
承認時薬価	25mg錠 136.50円 50mg錠 205.50円	5mg錠 205.50円 10mg錠 309.30円	2.5mg錠 205.50円 5mg錠 309.30円	20mg錠 205.50円	100mg錠 205.50円	
発売	2014年4月17日	2014年5月23日	2014年5月23日	2014年5月23日	2014年9月3日	
用法・用量*	50～100mg、1日1回 (朝食前または朝食後)	5～10mg、1日1回	2.5～5mg、1日1回 (朝食前または朝食後)	20mg、1日1回 (朝食前または朝食後)	100mg、1日1回 (朝食前または朝食後)	10～25mg、1日1回
特記事項、海外での開発状況など	日本初のSGLT2阻害薬、海外では未開発	12年11月、SGLT2阻害薬として世界で初めて、EUで承認。14年1月、米国で承認。14年5月現在、世界45カ国で使用	海外で開発中 (第1相)	SGLT1に比したSGLT2選択性が高い。海外への進出は検討中	13年3月、米国で最初のSGLT2阻害薬として承認。13年11月、EU承認	14年5月、EUで承認。14年8月、米国で承認。米国での商品名はJardiance

注) \* エンパグリフロジンは、米国での承認された後と異なる

(日経メディカル 糖尿病診療の New Stage 2014/3/25)

エンパグリフロジン (ジャディアンス錠 10mg, 20mg) が薬価収載され (2015. 2. 24)、即日発売された。SGLT2-阻害薬としては 6 成分 7 製品目となる。

### <SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation 改訂版> (2016 年 5 月 12 日)

SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会；日本糖尿病学会

- ① インスリンやスルホニル尿素 (SU) 薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる。患者にも低血糖に関する教育を十分行う。
- ② 65 歳以上の高齢者への投与で、老年症候群 (サルコペニア、認知機能低下、ADL 低下) のある場合は慎重に投与する。
- ③ **脱水防止**について患者への説明も含めて**十分に対策を講じる**こと。利尿薬との併用は脱水に注意する。
- ④ 発熱・下痢・嘔吐などがあるとき、ないしは食思不振で食事が十分摂れないような場合 (**シックデイ**) には**必ず休薬**する。
- ⑤ **全身倦怠・悪心嘔吐・体重減少などを伴う**場合には、血糖値が正常に近くてもケトアシドーシスの可能性があるため、血中ケトン体を確認すること。
- ⑥ 同薬投与後、**薬疹**を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、皮膚科にコンサルテーションすること。また、必ず副作用報告を行うこと
- ⑦ **尿路感染・性器感染**については、適宜問診・検査を行って、発見に努めること。問診では質問紙の活用も推奨される。発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルテーションすること。

## <欧米における SGLT2 阻害薬の高評価>

### (1) SGLT2 阻害薬が第一選択薬となる可能性：心血管イベントの抑制

①米国・FDA では、糖尿病治療薬は**心血管イベントを増加させない確証**を製薬会社に求めるようになり承認要件になった。SGLT2 阻害薬で初めて、**エンパグリフロジン**（ジャディアンス）の**心血管イベント**に関する大規模臨床試験である EMPA-REG OUTCOME 試験（42 カ国 7,020 例以上）の結果が報告され、**心血管死亡が 38%も減少**した。2010 年 9 月～2013 年 4 月にエンパグリフロジン群 4,687 例、プラセボ群 2,333 例の解析対象で、両群に RA 阻害薬、利尿薬、スタチンが投薬されている。僅か 3 年で、僅か 0.4～0.6%の HbA1c の差異で、**全死亡率を有意に低下させた**。その後のサブグループ解析の**アジア人 1,517 例でも心血管死亡 56%、全死亡 36%の低下を示した**。有害事象はプラセボ群(26.6%)と有意差がなかった。

②SGLT2 阻害薬は、単に血糖を改善させるのみならず、**体重、脂質、血圧**についても改善が期待できる薬剤であり、SGLT2 阻害薬は第一選択薬になる可能性が高いとした。今後の他の SGLT2 阻害薬の臨床試験の報告が期待される。(Medical Tribune 2015.9.18、2017.2.3)

#### \*エンパグリフロジンに適応追加

FDA は 2016 年 12 月、SGLT2 阻害薬エンパグリフロジン（ジャディアンス）に 2 型糖尿病の心血管疾患を有する患者の**心血管死予防目的を追加で承認**した。

(Medical Tribune 2016.12.5)

### ③心血管イベントリスクの減少は SGLT2 阻害薬のクラス効果の可能性

a. **カナグリフロジン**（カナグル）の心血管安全性を評価した大規模臨床試験「CANVAS プログラム」の報告が、2017 年 7 月、第 77 回米国糖尿病学会であり、エンパグリフロジン（ジャディアンス）に次いで心血管（CV）イベントリスクの有意な減少を示したことで、CV リスク減少作用は SGLT2 阻害薬に共通した「クラス効果」である可能性が強まった。CANVAS プログラムは世界 30 カ国 667 施設から登録された 10,142 例の患者を約 3.6 年追跡した。**CV イベントの発生率は、カナグリフロジン群がプラセボ群に比べ有意に 14%低下した**。

b. 本プログラムで浮上したのが、**下肢切断のリスク上昇**であった。両群合わせて 187 例に発生した。1,000 人当たりの発生率は、カナグリフロジン群 6.3、プラセボ群 3.4 で、**1.9 倍を示した**。日本の第 2/3 相試験では下肢切断の増加は認められていない。下肢切断の既往や**末梢動脈疾患がある患者**に投与している場合は、フットケアを含め経過観察を確実に行う必要がある。

(Medical Tribune 2017.6.20)

### (2) SGLT2 阻害薬 腎症の発症・悪化を抑制：腎保護効果は確定

①**EMPA-REG OUTCOME 試験**のサブ解析で、eGFR（推算糸球体濾過量）30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上で心血管疾患を有する 2 型糖尿病を対象に、観察期間 3.1 年で**エンパグリフロジン**（ジャディアンス）とプラセボ群と比較した結果、**心血管イベントと同様に細小血管障害もエンパ**

**グリフロジン群で有意に抑制**され、網膜症ではなく**腎症のみ**で明らかであった。

②我国においては**トホグリフロジン**（アプルウェイ/デベルザ）の第3相試験の併合解析から、腎糸球体障害の指標である**尿中アルブミン・クレアチニン比**（UACR：対数変換値、尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）は慢性腎臓病の判定マーカーの一つである。UACRの値により、24時間で尿中に排出されたアルブミン量を評価することができ、クレアチニン1g当たりのアルブミン量が30mg以上になるとアルブミン尿（タンパク尿）と診断される。トホグリフロジンの投与は、糖尿病腎症第2期以降で著明に改善し、投与前の約50%に低下し、**腎保護効果**があると考えられた。**SGLT2阻害薬は糖尿病性腎症の予防治療薬**として非常に期待が持てるとした。

③**CANVAS-R試験のカナグリフロジン**（カナグル）は、心血管・腎アウトカムともに有意に抑制した。アルブミン尿の進展が抑制され、消退も生じた。

（Medical Tribune 山田 悟 2016.7.27、2017.6.16）

（日経メディカル 布井 清秀 2016.6.9）

④**慢性腎臓病（CKD）を伴う2型糖尿病患者**を対象に、SGLT2阻害薬カナグリフロジン（カナグル）による腎アウトカムへの影響について検討した大規模臨床試験**CREDESCENCE試験**の結果が明らかになった。主要評価項目は、**末期腎不全、血清クレアチニン値の倍化、腎臓死、心血管死**の複合イベント発生率とした。今回が世界初となる。同試験により、主要評価項目ならびに腎特異的複合評価項目がそれぞれ**約30%有意に低下**することが示された。**末期腎不全単独でも32%、透析導入、腎移植、腎臓死の複合アウトカムの発生率も28%のリスク低下**が示された。

下肢切断リスクの上昇を伴わずにカナグリフロジンによる治療を行えることが分かった。

**CKDを有する2型糖尿病患者において、カナグリフロジンは安全に腎不全リスクを低下させ、心血管イベントを予防**したと結論した。

（Medical Tribune 2019.4.16）

### (3) **SGLT2阻害薬は好ましい代謝変化をもたらす：血圧、脂質、尿酸の低下**

SGLT2阻害薬は尿糖排泄促進により血糖低下とインスリン低下が起こり、それにより肝臓では糖新生亢進、β酸化亢進、ケトン体合成亢進が、脂肪組織では脂肪分解促進が起こる（エネルギー喪失に伴う脂肪分解）。これらが相まってインスリン抵抗性改善や肥満改善につながっているとされた。SGLT2阻害薬はインスリン抵抗性を改善するため、**血圧、脂質、尿酸なども下がる**。SGLT2阻害薬投与で半年間経過した患者55例において、HbA1c低下、体重減少、尿酸低下、体脂肪率低下、肝機能改善は8割の症例で、血圧低下と脂質改善も6割の症例で認められた。SGLT2阻害薬は適する症例に使用すれば糖尿病合併症に関わる多くの危険因子を改善してくれる可能性があるとした。

（京都府立医大病院 福井道明 Medical Tribune 2016.1.19）

#### (4) SGLT2 阻害薬は高齢者でも同等の効果

我国における調査で、SGLT2 阻害薬（6 種類）が投与された 65 歳未満群 212 例、65 歳以上群 138 例で、10 ヶ月後までの検査値を比較した。SGLT2 阻害薬は体重や食後血糖を低下させ、大血管症（心筋梗塞や脳梗塞）の発症・進展予防に寄与すると考えられ、**高齢者にとって非常に有用な薬剤であると考えられると結論**した。

(Medical Tribune 2016.6.9)

#### (5) SGLT2 阻害薬として初の 1 型糖尿病の適応取得 (2018. 12. 21)

イプラグリフロジン L-プロリン（スーグラ）に 1 型糖尿病が適応に追加された。インスリン製剤との併用で、成人 1 日 1 回 50mg を朝食前又は朝食後に投与。1 日 1 回 100mg まで増量可となっている。イプラグリフロジン L-プロリン（スーグラ）に 1 型糖尿病が適応に追加された。インスリン製剤との併用でさらに、低血糖リスクを軽減するために、併用するインスリン製剤の減量を検討することも必要であり、臨床試験ではインスリン製剤の 1 日投与量を 15%減量することが推奨されている。

(日経メディカル 2019. 1. 18 )

### 10 米国糖尿病学会（ADA）：2017 年度版：薬物療法における改訂ポイント

(Standards of Medical Care in Diabetes-2017)

#### (1) 第一選択薬はメトホルミン

これまでの GL と同様**メトホルミンが望ましい**としている。本剤使用者で貧血、末梢神経障害を有する場合は、**定期的にビタミン B12 値を測定**することを考慮する推奨項目が追加された。

#### (2) エンパグリフロジンとリラグルチドの位置付け

SGLT2 阻害薬エンパグリフロジン（ジャディアンス）と GLP-1 受容体作動薬リラグルチド（ビクトーザ注）は、アテローム硬化性心血管疾患を有する 2 型糖尿病の**心血管死や全死亡のリスク低減のエビデンス**が示されてことにより、**追加を考慮すべき薬剤**とする推奨項目が追加された。

#### (3) 低血糖の重症度分類

重症度	血糖値	概要
警戒レベル	70mg/dL以下	・短時間吸収性の炭水化物の摂取および血糖降下薬の用量調整を行うべき血糖値
臨床的に意義のある低血糖	54mg/dL未満	・重篤かつ臨床的に重要な低血糖であることを示す血糖値
重症低血糖	血糖値の閾値はなし	・低血糖への対応で他者によるサポートが必要な重度の認知機能障害に関連する低血糖

症状の有無にかかわらず 70mg/dL 以下を「警戒レベル（レベル 1）」、54mg/dL 未満を「臨床的に意義のある低血糖（レベル 2）」、重度の認知機能障害を伴う低血糖（血糖値の閾値はなし）を「重症低血糖（レベル 3）」とすることを提唱している。臨床試験で報告すべき低血糖の基準は 54mg/dL 未満だが、臨床的には警戒レベル（70mg/dL 以下）も治療の調整を行うべき基準として重要としている。この低血糖の新たな分類は 2016 年 11 月に ADA と欧州糖尿病学会（EASD）の合同ステートメントで発表されている。

#### (4) その他

「坐位時間が長い人は、30 分ごとに短時間の身体活動を行うべき」とする。高血圧合併例に対する降圧薬の第一選択薬として ACE 阻害薬、ARB、サイアザイド系利尿薬、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の 4 種類が選択肢として示された。

(Medical Tribune 2016. 12. 26)

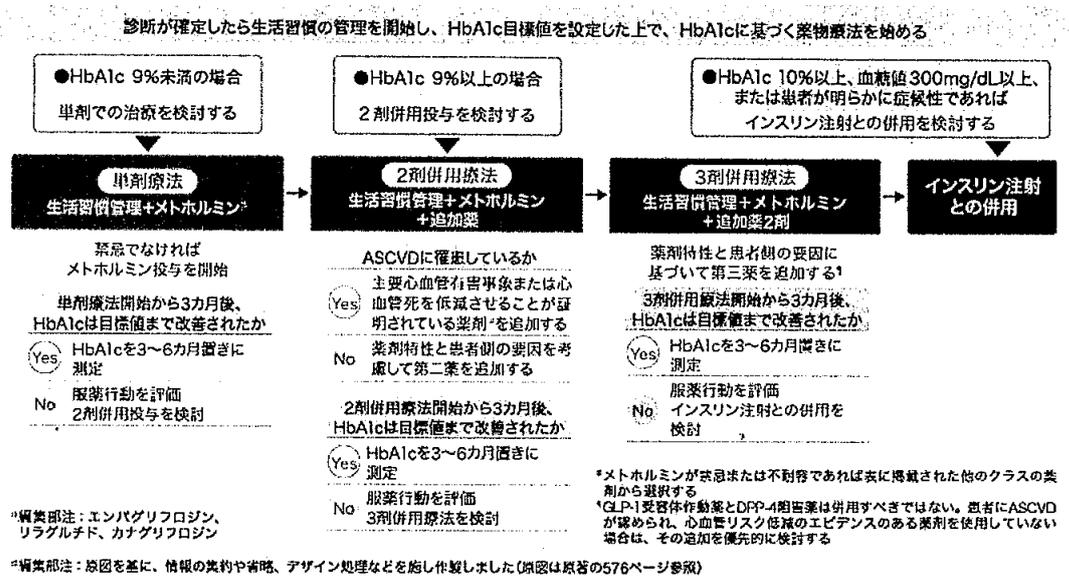
## 11 米国糖尿病学会（ADA）：2018 年度版：大きく変わった糖尿病薬物療法のアルゴリズム (Standards of Medical Care in Diabetes-2018)

(1) **メトホルミン**は禁忌でなく、忍容性がある限りにおいて、2 型糖尿病薬物療法の望ましい**開始治療薬**である。

(2) 新規に診断された 2 型糖尿病患者のうち、症候性であったり、**HbA1c10%以上**であったり、**随時血糖値が 300mg/dL 以上**の患者には、開始治療薬として**インスリン療法**を考慮すべきである。

(3) 動脈硬化性心血管疾患の既往のある 2 型糖尿病患者では、生活習慣管理、メトホルミンで開始し、主要有害心血管イベントや**心血管死への有効性を証明**している薬物（現時点では**エンバグリフロジン**と**リラグルチド**）を追加する。同様に**カナグリフロジン**の追加を考慮してもよい。

(4) 心血管疾患の既往のある患者に対しては**心血管疾患保護の科学的根拠のある治療薬**を推奨するというスタンスを取り、そのために薬物一覧表の記載を大きく変更した。



今回動脈硬化性心血管疾患に対して有益あるいは潜在的に有益とされた薬剤の一部（カナグリフロジン、エンパグリフロジン、リラグルチド）は、**糖尿病性腎臓病の進行予防に対しても有益であったと表に示されている**。そうした点も第二選択薬を横並びにできない理由になろう。わが国のガイドラインでは糖尿病治療薬は経口か皮下注射かで大別され、経口薬に関しては作用機序で患者ごとに適応を考えることになっている。しかし、臓器保護効果についての科学的根拠は考慮されていない。(Doctor's Eye 山田悟 2017. 12. 22)

米国糖尿病学会 (ADA) 2018 における各種血糖降下薬の薬剤特性

薬剤	効能	低血糖	体重変化	心血管イベント		費用	投与方法	腎機能への影響		追加で考慮するべき点
				動脈硬化性心血管イベント (ASCVD)	うつ血性心不全 (CHF)			糖尿病性腎症の進行	投薬時に考慮するべき点	
メトホルミン	高	ない	どちらとも いえない (濃度に減少する可能性あり)	どちらとも いえない	どちらとも いえない	低	経口	どちらとも いえない	eGFR < 30 では禁忌	副作用に消化器症状、 ビタミンB12欠乏
SGLT2阻害薬	中	ない	減少	予防効果あり (カナグリフロジン、 エンバグリフロジン)	予防効果あり (カナグリフロジン、 エンバグリフロジン)	高	経口	どちらとも いえない	・カナグリフロジンは eGFR < 45 なら推奨されない ・エンバグリフロジンは eGFR < 60 なら推奨されない、 eGFR < 30 なら禁忌 ・エナバグリフロジンは eGFR < 30 なら禁忌	・DKA、泌尿器感染症、低血圧を 起こす可能性あり ・LDLコレステロールの上昇 ・カナグリフロジンで下肢切断・骨 折リスク
GLP-1受容体作動薬	高	ない	減少	どちらとも いえない (リキセナチド、エ キセナチド) 効果あり (リラグルチド)	どちらとも いえない	高	皮下注	予防効果あり (リラグルチド)	・エキセナチドは eGFR < 30 なら推奨されない ・リキセナチドは eGFR < 30 なら注意 ・腎臓病患者では副作用リ スク増	・副作用に消化器症状 ・注射部位炎症 ・急性膵炎リスク ・リラグルチド、アルピグルチド、 デュラグルチド、エキセナチドで 甲状腺 C-細胞腫瘍リスク
DPP-4阻害薬	中	ない	どちらとも いえない	リスクあり (サキサグリブ チン、アログリ ブチン)	リスクあり (サキサグリブ チン、アログリ ブチン)	高	経口	どちらとも いえない	腎臓病患者でも投薬量を調 整すれば使用可	急性膵炎リスク
チアゾリジン薬	高	ない	増加	潜在的効果あり (ヒオグリタゾン)	リスク高める	低	経口	どちらとも いえない	・体液貯留を来す可能性か ら腎臓病患者では推奨さ れない	・うつ血性心不全リスク ・糖尿病性浮腫 ・NASHへの効果 ・骨折リスク ・膵臓癌のリスク (ヒオグリタゾン) ・LDLコレステロール上昇
スルホニル尿素薬	高	起こる	増加	どちらとも いえない	どちらとも いえない	低	経口	どちらとも いえない	・グリブライドは推奨されない ・グリブライドとグリメピリド は、低血糖を防ぐため少量 から投与	・心血管死にリスク増加に 関する警告あり
インスリン	最も 高い	起こる	増加	どちらとも いえない	どちらとも いえない	低	皮下注	どちらとも いえない	eGFRの減少に合わせてイ ンスリン投与量を少量に	・注射部位炎症 ・低血糖リスク
ヒトインスリン インスリンア ナログ						高				

(引用：日経メディカル 2018. 2. 1)

## 12 米国糖尿病学会・欧州糖尿病学会共同の高血糖治療ガイドライン改定案（2018）

（引用：日経メディカル 2018. 8. 16）

フロリダ州オーランドで第 78 回米国糖尿病学会学術集会（ADA:2018. 6）が開催され、ADA と欧州糖尿病学会（EASD）が共同で編集する「2 型糖尿病の高血糖管理に関するコンセンサスレポート 2018」、所謂、薬物治療ガイドライン改訂案の発表があった。

- ① **第一選択薬は、引き続きメトホルミン単独投与が推奨された。**メトホルミンが初期治療薬として優れていることを示した UKPDS 試験はかなり古い研究だが、合併症の予防や低血糖リスク、体重を増やさない点などに利益があり、安全性、忍容性、薬剤費、これまでの豊富な臨床経験なども踏まえれば、まだ第一選択薬として通用すると判断された。

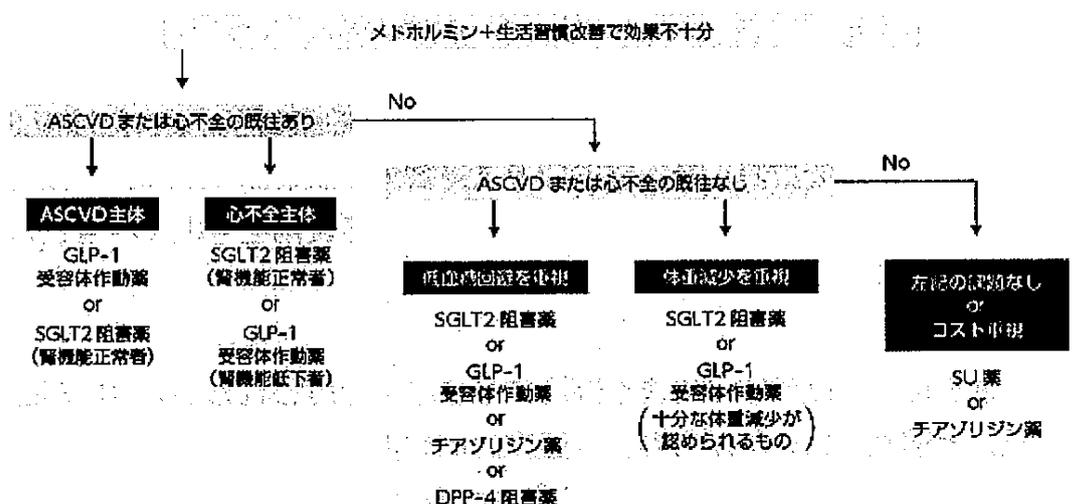


図1 メトホルミンによる初期治療で効果不十分な場合の、メトホルミンと併用する薬剤の選択に関するアルゴリズム（D'Alessio氏の発表スライドを元に編集部作成、図はクリックで拡大）

- ② メトホルミンの併用薬選択は、まず**動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）**と心不全を考慮すべきとした。**GLP-1 受容体作動薬**または腎機能が保たれていれば**SGLT2 阻害薬**を推奨した。どちらも心血管リスクの減少を米食品医薬品局（FDA）が認めた薬剤から選択すべきとしており、前者ではリラグルチド（ビクトーザ皮下注）、セマグルチド（オゼンピック皮下注）、エキセナチド徐放製剤（ビデュリオン皮下注）順で、後者ではエンパグリフロジン（ジャディアンス錠）、カナグリフロジン（カナグル錠）の順で推奨した。
- ③ **心不全**では、腎機能が保たれていれば**SGLT2 阻害薬**、腎機能が低下している場合は**GLP-1 受容体作動薬**を推奨した。ここではエンパグリフロジンとカナグリフロジンには順位を付けておらず、GLP-1 受容体作動薬ではリラグルチドを優先するとした。
- ④ ASCVD や心不全を合併していない残り 8 割の患者に対しては、低血糖の回避を重視する場合は、**併用薬として SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬**を横一線で推奨した。

- ⑤ **体重減少を重視**する場合は、併用薬として **SGLT2 阻害薬**または GLP-1 受容体作動薬を推奨した。なお GLP-1 受容体作動薬は体重減少が軽度なものもあるため、十分な体重減少が認められる薬剤を選択すべきとした。

#### \* スタチンと糖尿病発症との関連

スタチンは糖尿病リスクをわずかに高めるが、心血管イベント抑制のメリットが上回るので投与すべきされてきた。耐糖能異常を有する日本人にピタバスタチン（リバロ）を投与しても、**糖尿病発症の増加は認められなかった**。これは J-PREDICT の結果で、ピタバスタチン群 634 例、コントロール群 635 例の無作為割り付けで、2009 年 4 月から 2012 年 3 月まで行われた。  
(日経メディカルオンライン 2013.8.19)

#### \* 糖尿病合併高血圧における $\beta$ 遮断薬の復権

①糖尿病合併高血圧が心血管疾患のハイリスクであることはよく知られている。糖尿病患者の降圧薬は、ARB、ACE 阻害薬を積極的適応として推奨している。効果不十分の場合はカルシウム拮抗薬か利尿薬が併用される。

②  $\beta$  遮断薬はインスリン抵抗性を悪化させるとともに、低血糖の自覚症状を感知させにくくさせる理由で糖尿病患者に推奨されていない。低血糖の自覚症状、すなわち交感神経系の亢進を抑制するとすれば、低血糖に伴う心血管イベントに対し保護的に働く可能性もある。

③低血糖によって厳格血糖管理群での死亡率が高くなった ACCORD 試験で、 $\beta$  遮断薬使用の有無でサブ解析を実施した結果、 **$\beta$  遮断薬の服用者では、厳格血糖管理群で心血管イベントが有意に抑制**され、全死亡は増えていないことが示された。

(Medical Tribune 2016.8.9)

<CKD 診療ガイドライン 2018 改訂：国際的な潮流である DKD>

Diabetic Kidney Disease (DKD)：「**糖尿病性腎臓病**」の名称が、2017 年の日本腎臓学会と日本糖尿病学会の両理事会で決定した。近年、糖尿病性腎症の典型例とは異なり、**顕性アルブミン尿を伴わずに糸球体濾過量 (GFR) が低下する症例**が指摘されており、early decliner などと呼ばれてきた。米国ではアルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者が減少した一方、推算糸球体濾過量 (eGFR) 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満を呈する患者の割合は明らかに増加している。こうした変化を受けて、欧米では**非典型的な糖尿病関連腎疾患を包括する概念**として「**Diabetic Kidney Disease (DKD)**」が用いられるようになった。

DKD の管理目標：HbA1c：**7.0%未満**、

血圧：収縮期 130mmHg 未満かつ拡張期 80mmHg 未満

脂質：LDLCh. 120mg/dL 未満、HDLCh. 40mg/dL 以上、中性脂肪 150mg/dL 未満

**\* ピオグリタゾン（アクトス）と膀胱がんのFDAの結論**（2016.12.12）

FDAは、「**ピオグリタゾンおよび同薬を含有する製剤の使用は膀胱がんリスクの上昇に関連する可能性がある**」と5年ぶりの安全性情報を発出した。今回の発表は、ピオグリタゾンと膀胱がんリスクとの関連について検討した最近の研究データのシステムチックレビューに基づいたものである。  
(Medical Tribune 2016.12.13)

**<経口血糖降下薬配合剤の現況>**

- ①ソニアス配合：アマリール（SU）＋アクトス（TZD）
- ②メタクト配合：メトホルミン（BG）＋アクトス
- ③リオベル配合：ネシーナ（DDP-4 阻害）＋アクトス
- ④グルベス配合：グルファスト（グリニド）＋ベイスン（ $\alpha$ GI）
- ⑤エクメット配合：エクア（DDP-4 阻害）＋メトホルミン（BG）（2015.11 発売）
- ⑥イニシンク配合：ネシーナ（DDP-4 阻害）＋メトホルミン（BG）（2016.11 発売）
- ⑦カナリア配合：テネリア（DDP-4 阻害）＋カナグル（SGLT2 阻害）（2017.9 発売）
- ⑧スージャニ配合：ジャヌビア（DDP-4 阻害）＋スーグラ（SGLT2 阻害）（2018.5 掲載）
- ⑨トラディアンス配合：トラゼンタ（DDP-4 阻害）＋ジャゲイアンス（SGLT2 阻害）（2018.11 発売）
- ⑩メトアナ配合：スイニー（DDP-4 阻害）＋メトホルミン（BG）（2018.11 発売）

**<糖尿病食事療法 GL の問題点>**

①GLには、2型糖尿病の食事療法の目標は、総エネルギー摂取量を適正化することで良好な代謝状態を維持することだと規定している。「糖尿病患者のエネルギー消費量（必要量）は一般健常者より少ない」という認識だが、それを支持する明確な根拠はなかった。糖尿病患者と健常者のエネルギー消費量などを測定したところ、両者で全く差がないことが分り、**エネルギー制限は不要・無用であった**。この結果は、糖尿病患者に対する総エネルギー摂取量の設定値は過少で、遵守困難なものであることを示唆している。

(Medical Tribune 2018.11.15)

②わが国ではカロリー制限食（エネルギー制限食）が1993年以降、唯一無二の糖尿病治療食である。**確固たるエビデンスが必要であるが、そうした論文が存在しない**ことを山田 悟らは2018年に報告した。**カロリー制限には肥満者の体重減量以外に意義は存在しない**と言えよう。

(Medical Tribune 2019.5.8)

症例 1 1型糖尿病でインスリン治療の 32 歳女性 (夜間低血糖)

Rp			
ノボラピッド注 フレックスペン	1 本		(超速効型)
朝 6 単位 昼 5 単位 夕 6 単位			
トレシーバ注 フレックスタッチ	1 本		(持効型)
就寝前 14 単位			

・1型糖尿病でインスリン療法をうけている。患者は、最近、朝起きると寝汗をかいていて頭痛もすると訴え、1泊検査入院となった。退院処方箋を薬局に持参した。

・前回までは、インスリングルルギン（ランタス）を1日1回就寝前に16単位注射していた。今回、インスリンデグルデク（トレシーバ）に変更となった。

● 処方根拠

- a. **低血糖は血管疾患や認知症のリスク因子**であることを示す報告がある。
- b. 血糖値が低くなると、まず**交感神経が活性化**され、グルカゴンやアドレナリンなどのインスリン拮抗ホルモンの分泌が亢進する。これによって糖新生が促され、血糖値が上昇する方向に向かう。それと同時に、**発汗や動悸、振戦、空腹感などの交感神経症状**が生じる。
- c. 血糖値の低下が進むと、不機嫌さ、眠気、めまいなどの精神症状が表れる。さらに低下すれば意識消失や昏睡、痙攣といった重篤な**中枢神経症状**が出現する。低血糖症状を呈する血糖値は個人によって様々だが、一般に下記のように言われている。

50~60mg/dL 以下：交感神経症状      30mg/dL 未満：中枢神経症状

- d. **低血糖を繰り返すと、交感神経症状発現の閾値が低下し、自覚症状が出ないまま中枢神経症状を呈することがある（無自覚低血糖）**。無自覚低血糖の改善には低血糖発作を防ぐしかなく、**低血糖を3週間起こさずにいるとアドレナリン反応性が改善**すると報告されている。
- e. 夜間睡眠時に患者が気づかないまま低血糖に陥っていることもある（**夜間低血糖**）。夜間低血糖が疑われる症状には、起床時の頭痛、多量の寝汗、睡眠の質の低下などがあるが、判別には持続血糖モニター（CGM：Continuous Glucose Monitoring）が用いられる。本例も症状から夜間低血糖が疑われ、検査入院となり、夜間低血糖発作が確認されたものと思われる。
- f. デグルデク（トレシーバ）への変更は、**作用持続時間は42時間を超え**、グルルギン（ランタス：24時間）、デテミル（レベミル：14時間）であり、長時間作用すると言われている。グルルギンと比較した場合、デグルデクは、**夜間低血糖を起こしにくい**ことである。1型及び2型を対象にした第3相臨床試験で、グルルギンに比べて夜間低血糖発作回数が有意に減少し、空腹時血糖及びHbA1cに有意差はなかったと報告されている。
- g. デグルデクはグルルギンに比較して長時間作用し、**よりフラットな基礎インスリン分泌**が期待されている。また、**固体内変動係数（CV）がグルルギンの約4分の1**で、**日毎の変**

動が少ないとされている。なお、注射時間がバラバラになっても定時に注射した時と基礎分泌が変わらない（非劣性）が報告されている。したがって、注射を忘れても気づいた時点で投与することができ、次の注射まで8時間以上空ければよいとされている。

本剤のフレックスタッチは、シリンジを押す部分にバネが内臓され、少しの力でボタンを押せば薬液が射出する。このため注射前に誤ってボタンを押さないよう注意が必要である。加えて、完全に出し切るため、6秒以上（前回の薬剤と同様）注入ボタンを押し続けるけるよう指導する。

（川原弘明、日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 15、pp. 121 – 122、2013年）

## 症例2 インスリン分泌の枯渇した1型糖尿病の68歳男性

これまでの処方

Rp ノボラピッド注 300 フレックスペン （超速効型インスリン）

毎食直前 朝 9 単位 昼 6 単位 夕 6 単位

ノボリン N 注フレックスペン 就寝前 4 単位（中間型インスリン）

現在の処方

Rp ノボラピッド注 300 フレックスペン

毎食直前 朝 9 単位 昼 6 単位 夕 6 単位

ランタス注カート 300 就寝前 4 単位 （持効型インスリン）

・身長 153cm 体重 45kg BMI 49.2

### ● 処方根拠

- ・肥満歴、遺伝歴ともになし。43歳糖尿病発症。66歳時に重篤な低血糖発作。糖尿病の精査と血糖コントロールのため入院。
- ・抗 GAD 抗体陽性、グルカゴン負荷後の血中 C ペプチド値が感度以下（0.2ng/mL）であったことからインスリン分泌の枯渇した1型糖尿病と診断された。
- ・超速効型インスリン製剤であるノボラピッド注 300 フレックスペンの毎食直前の注射と、中間型インスリン製剤であるノボリン N 注フレックスペンの就寝前の注射が処方された。夜間に低血糖がみられることがあったため、就寝前にヨーグルトなどの補食の指示あり。その後、低血糖はあまりみられることなくコントロールが改善し、半年後の HbA1c は 6.0%まで低下した。
- ・その後、就寝前のインスリンを超持続型インスリン製剤であるランタス注カート 300 に変更したところ、就寝前の補食なしでも、HbA1c 6.0%前後で良好なコントロールを維持している。

### ・抗 GAD 抗体とは

グルタミン酸脱炭酸酵素（Glutamic acid decarboxylase: GAD）は、グルタミン酸より  $\gamma$ -アミノ酪酸を合成する際の酵素であり、主に脳や膵ランゲルハンス氏島  $\beta$  細胞に存在

する。抗 GAD 抗体は、1 型糖尿病（インスリン依存型糖尿病）における自己抗体であり、発症早期の 1 型糖尿病患者の血中に高率に出現することが報告されている。診断のみならず、予知の面でも注目されている。

・ **グルカゴン負荷試験**とは

内因性インスリン分泌能を評価する検査で、早朝空腹時に 1mg のグルカゴンを静注し、血中 C-ペプチド（CPR）を測定する。

（栗田卓也、片山茂裕、Pharmavision Vol.8 No.6 June、pp. 43、2004 年）

**症例 3 2 型糖尿病患者へのインスリン療法（早期インスリン療法）の導入**

これまでの処方		
Rp	ベイスン錠 0.2mg 3錠	(食後過血糖改善薬)
	分3 毎食前	28日分
	アマリール錠 3mg 1錠	(SU 剤)
	分1 朝食前	28日分
今回からの追加処方		
	ランタス注カート 300 1筒	(持効型インスリン)
	1日1回 就寝前6単位	

- ・ 51 歳男性、糖尿病の治療を始めてから数ヶ月で、血糖値が特段に高い訳でもないが、何故こんなに早くインスリン注射を始めるのか。
  - 処方根拠
- ・ 2 型糖尿病の薬物療法では、一般に SU 剤を中心とした経口血糖降下剤を使用する。本症例も SU 剤アマリールと  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤が処方されている。
- ・ 1 型糖尿病などで膵臓のインスリン分泌能が過度に低下している場合は、体外からインスリンを注射で補充する。
- ・ 2 型糖尿病でも 10 年程度 SU 剤を使用した後に効果が減弱し、インスリンの導入が必要となる「**SU 剤の 2 次無効**」がある。これは **SU 剤の持続的な刺激が膵臓を疲弊させることによると言われている**。
- ・ 本症例は、治療開始から数ヶ月しか経っておらず SU 剤の使用量もさほど多くないことから、SU 剤の 2 次無効であるとは考えにくい。1 型糖尿病でないとすれば、「**早期インスリン療法**」が導入されたものと推測される。
- ・ 早期インスリン療法では、**2 型糖尿病患者に対して早期からインスリン注射を行う。これは確実な血糖降下だけでなく、疲弊した膵臓を休息させる効果もあることが知られている**。
- ・ インスリン分泌能の低下がそれほど進展していなければ、膵機能が回復し、**再び経口血糖降下剤で良好に血糖がコントロールできるようになることがある**。

- ・インスリングルルギン（ランタス）の使用によって、本剤は投与後に明らかなピークがなく、一定の血糖降下作用が24時間程度持続する。1日1回の投与で、経口血糖降下剤と併用すれば、少ないインスリン量で厳格な血糖コントロールが可能となる。
- ・インスリン製剤が少量であっても、低血糖には注意が必要である。
- ・高血糖が解除されるとインスリン感受性が改善し、併用する経口血糖降下剤の作用が以前よりも強く現れることがあるからである。特にアマリールにはインスリン抵抗性改善作用があるので、慎重な経過観察が必要である。

（畷崎 榮、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 95 – 96、2004 年）

#### 症例 4 インスリン療法を開始した2型糖尿病の55歳女性

これまでの処方			
Rp	イノレット 30R 注	朝 16 単位	夕 8 単位
		(混合型インスリン；速効 30/中間 70)	
	スターシス錠 90mg	1 錠	(速効型食後血糖降下薬)
		分 1	昼食直前
現在の処方			
Rp	ランタス注カート 300	朝 16 単位	(持効型インスリン)
	スターシス錠 90mg	3 錠	
		分 3	毎食直前

- ・身長 156cm 体重 59kg BMI 24.2
  - 処方根拠
- ・遺伝歴なし、26歳妊娠糖尿病、50歳白内障を指摘され、その後糖尿病も指摘される。2年前より口渇が強くなり体重も減少した。コントロール不良で白内障が進行し手術が必要となる。
- ・インスリン療法を導入、速効型と中間型インスリンの混合製剤であるイノレット 30R 注を開始したところ血糖は改善したが、昼食後の血糖が高値なため速効型インスリン分泌促進薬であるスターシスを追加投与したところ、良好な血糖コントロールが得られた。術後もインスリン療法を継続しコントロールは良好 (HbA1c 6.1~6.5%)。
- ・本人が経口血糖降下薬への変更を希望。朝食後2時間の血中Cペプチドが1.4ng/mLと低値なため、インスリン離脱は困難と考え、超持続型インスリンであるランタス注カート 300の朝1回注射とスターシスの毎食直前に変更された。HbA1cの上昇もなく経過している。
- ・**C-peptide** とは、インスリン生合成の過程における前駆体であるプロインスリンの膵β細胞内での過程における副産物である。インスリンと当モル比で血中に放出されるので、

血中 C-ペプチド濃度を測定することによって、膵β細胞のインスリン分泌機能を推測することができる（**インスリン予備能**）。C-ペプチドの半減期はインスリンより極めて長い特徴があることから、代謝が速いインスリンの代わりに C-ペプチドを測定することは、インスリン分泌量の推測指標となり、临床上広く利用されている。

- ・ C-peptide の正常値は、早朝空腹時 0.8~3ng/mL、0.5ng/mL 以下は、インスリン予備分泌能が低い。

（栗田卓也、片山茂裕、Pharmavision Vol.8 No.6 June、pp. 42、 2004 年）

### 症例 5 2 型糖尿病晩期の 65 歳男性

インスリン導入当初の処方

Rp ペンフィルR注300 3本 (速効型インスリン)  
1日3回(1回10単位) 毎食前30分皮下注射

2001 年末からの処方

Rp ノボラピッド注300 3本 (超速効型インスリン)  
1日3回(1回10単位) 毎食直前皮下注射

2002 年春からの処方

Rp ノボラピッド注300フレックスペン3本(超速効型インスリン)  
1日3回(1回10単位) 毎食直前皮下注射

- ・ 身長 162cm 体重 64kg BMI 24.4

- 処方根拠

- ・ 糖尿病歴 18 年、血糖値やインスリンのレベルから、2 型糖尿病晩期に相当する。インスリン注射で HbA1c 7%前後に安定していたが、発売に伴って、超速効型インスリンのノボラピッド（インスリンアスパルト）に切り替えた。
- ・ 速効型インスリンでは、原則的に食前 30 分の注射が必要であったが、**超速効型インスリンは食直前の注射が可能**であり、場合によっては食直後の注射でもよく、また、シックデイや間食後の一過性の血糖上昇に対しても、有用性が高い。つまり、**超速効型は、患者にとって自由度を高めたインスリン注射剤**と言える。
- ・ インスリンの基礎分泌が極度に低下している場合や、食事間隔が長時間におよぶ場合には、次の食事までの間に血糖値が上昇してしまうため、中間型インスリンの併用が必要となる。ノボラピッド注 300 で血糖コントロールに成功したが、その後ノボラピッド 300 フレックスペンに変更した。フレックスペンは、ノボラピッド注 300 のカートリッジが装填された使い捨て型のキッド製剤である。操作のしやすいなどの利点がある。

（船山秀昭、医師が処方を決めるまで、日経DIクイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 29 – 29、2003 年）

## 症例 6 インスリン製剤は機内持ち込みにすべきか

Rp	ノボラピッド 30 ミックス注	2 キット	(混合型 30/70)
	1 日 2 回 朝夕食直前	1 回 10 単位	14 日分
	ペンニードル 32G テーパ	70 本	

・インスリンを使い始めた 58 歳男性、出張で飛行機に乗るが、インスリンは機内持ち込みの手荷物にすべきか質問があった。なお、本剤の細かい使い方を忘れたと言う。

### ● 処方根拠

・インスリン製剤は、シリンジ型より扱いやすいペン型注入器が主流であり、製剤と注入器が一体となったものも多い。

・インスリン製剤は次のように 5 分類されている。

- ①超速効型インスリン
- ②速効型インスリン
- ③中間型インスリン
- ④混合型（二相性）インスリン
- ⑤持効型溶解インスリンアナログ製剤

・中間型インスリンと混合型（二相性）インスリンは、添加剤により白濁した懸濁製剤となっている。

・処方されたノボラピッド 30 ミックス注は、中間型・二相性の懸濁製剤のため、使用前によく混ぜて成分を均一にする必要がある。

### \*ノボラピッド 30 ミックス注の使用前の混ぜ方

・新しいカートリッジを使用する時は、室温に戻し、①両手のひら挟んで 10 往復程度水平に転がす（フレックスペンにはボディをはずして両手で）。そして、②カートリッジ内のガラス球が両端まで上下するように、ひじを支点に上下 10 回以上、液が均一に白く濁るまで振る。

・2 回目以降の注射では、カートリッジを注入器に取り付けたまま、②の動作である上下に振る操作を行うだけでよい。

### \*インスリン製剤の保管について

① 未使用のインスリン製剤は、変質を避けるため、冷暗所（2～8℃）に凍結を避けて保管する。通常は冷蔵庫で保管するが、冷気の吹き出し口近くに置くと凍結する可能性があるため注意する。

② 一度でも凍結した製剤は、結晶の凝縮による薬効の低下、解凍時の気泡の発生、注入器の破損、結晶の沈殿などが起こりやすくなる。したがって凍結した場合やその可能性があるときは、これを決して使用しないよう伝える（**禁凍結**）。他方、30℃以上の高温で保存すると、懸濁製剤は、均一に分散しにくくなると報告されている。

③ 未使用の懸濁製剤の保存は水平に寝かせて置くよう伝える。垂直に長期間保存すると、

カートリッジの底部に結晶が固まり、通常の混合方法では均一に分散しない可能性がある。

④ **使用中の製剤は室温で保管**する。室温に設定した安定性試験によると、4～6週間は品質に問題はないと報告されている。

・冷所から室温に戻した場合、注入器やカートリッジに結露が生じて機械的なトラブルや液晶表示の異常などを防ぐためである。なお、冷えた薬液を注射すると疼痛が増加する。

★ **飛行機の貨物室の温度が0℃になるなど温度変化が激しいため、インスリン製剤は全て手荷物として機内に持ち込むよう勧める。**

★ **手荷物検査で針や注入器などが保安上指摘される可能性がある**ので、必ず**お薬手帳**、あるいは**糖尿病手帳**、**処方せんのコピー**を携帯するよう患者に指示する。

★ **海外渡航の際は、医師或いは薬剤師に依頼し作成された英訳処方せんを携帯する。**

(渋谷泰史、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 9、pp. 95 – 96、2007年、改変)

#### 症例7 OGTT 境界型で高血圧の63歳女性 110<FPG<126

これまでの処方

Rp	ロプレソール SR 錠 120mg	1 錠	(β 遮断薬)
	分1 朝食後	1 4 日分	
	アダラート L 錠 10mg	2 錠	(Ca 拮抗薬)
	分2 朝夕食後	1 4 日分	

現在の処方

Rp	ブロプレス錠 4mg	1 錠	(ARB：カンデサルタン)
	アムロジン錠 5mg	1 錠	(Ca 拮抗薬：アムロジピン)
	分1 朝食後	1 4 日分	

・身長 149cm 体重 80kg BMI 36 (基準値：22、肥満：25 以上)

● 処方根拠

・糖尿病ではないが、境界型を示した高血圧患者。高血圧症治療中に OGTT を実施し、血中インスリンが比較的高いので、インスリン抵抗性が高いことが推測された。

・ **ニフェジピンやβ遮断剤は、インスリンの抵抗性を高めるが、アムロジピンやカンデサルタンはこれを低下させる**ので、変更となった。

・処方変更から1年経過して、OGTT 境界型にとどまり血圧も安定している。

・境界型では、運動や食事指導と併せて、他疾患（この場合高血圧症）の服用中の薬剤を見直すことで、糖尿病への移行を予防できる場合がある。

(船山秀昭、医師が処方を決めるまで、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 27 – 28、2003年)

**症例 8 糖尿病遺伝歴がある 2 型糖尿病中期の 67 歳男性** (インスリン抵抗性を考慮)

前医での処方			
Rp	グリミクロン錠 40mg	3 錠	(SU 剤)
	分 3	毎食後	1 4 日分
転院初診時の処方			
Rp	アマリール錠 1mg	3 錠	(SU 剤)
	分 3	毎食後	1 4 日分
現在の処方			
Rp	アマリール錠 3mg	1 錠	
	分 1	朝食後	1 4 日分
	アマリール錠 1mg	1 錠	
	分 1	夕食後	1 4 日分

・身長 170cm 体重 71kg BMI 24.6

● 処方根拠

- ① 糖尿病歴 12 年、グリミクロン（グリクラシド）が処方されていたが、HbA1c が 9% 前後だったため紹介転院した。糖尿病遺伝歴があり、**食後血糖値が 300mg/dl を超えることがしばしばあり、同時測定したインスリンは 10 $\mu$ U/ml 前後**であった。2 型糖尿病中期で遺伝歴（+）の低反応型である。
- ② 本症例は、インスリン分泌不全も認められるが、BMI から推測すると、インスリン抵抗性も考えられる。同じ SU 剤でもグリクラシドやグリベンクラミドに比べて、インスリン抵抗性軽減作用が強いアマリール（グリメピリド）が処方された。
- ③ **アマリールはインスリン抵抗性改善作用を併せもち、他の SU 剤に比較してインスリン分泌作用が強くないため、インスリン分泌過剰による体重増加が起こりにくく、肥満者にも使いやすい。**
- ④ 本症例では、アマリールに切り替え後も HbA1c が 8% を切らなかったため、増量して HbA1c は 7% 台となった。最終目標は HbA1c 6.4% 以下であり、今後の治療戦略は、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤の追加が考えられている。
- ⑤ 健康人の HbA1c は、5.8（ $\rightarrow$ 6.2）% 以下
- ⑥ **空腹時血中インスリン濃度が 2~10 $\mu$ U/mL（基準値）以上をインスリン抵抗性有りとしている。**

(船山秀昭、医師が処方を決めるまで、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 28 - 29、2003 年)

## 症例 9 2型糖尿病中期のインスリン抵抗性を伴う 66 歳女性

Rp	アクトス錠 15mg	1 錠	(インスリン抵抗性改善薬)
		分 1	朝食後 1 4 日分

・身長 153cm 体重 56kg BMI 24.0

### ● 処方根拠

- ① 糖尿病歴 10 年、他院にて高血圧症と高脂血症に対する薬剤が処方されていた。転居にて転院した。空腹時血糖 152mg/dl、**空腹時インスリン 12 $\mu$  U/ml(基準値:2~10 $\mu$  U/ml)**、HbA1c 8.3%であり、体脂肪率は 35.7%であった。2 型糖尿病中期のインスリン抵抗性を主体とする糖尿病の典型例である。
- ② このような、強いインスリン抵抗性が疑われる場合は、第一選択薬はインスリン抵抗性改善剤となる。アクトスを投与したところ、2 ヶ月後に HbA1c は 6%台までに下降した。
- ③ 糖尿病には、何らかの理由で膵機能が低下しインスリンの分泌が低下する「インスリン分泌不全」と、肝臓や骨格筋におけるインスリンの感受性が低下する「インスリン抵抗性」の二つの病態が関与している。
- ④ 治療では種々の検査から、それぞれの病態の寄与度を推定し、薬剤を決定する。
- ⑤ ピオグリダゾン (アクトス) は脂肪組織の PPAR- $\gamma$  (核内受容体・蛋白質; インスリン抵抗改善薬の標的) を活性化することでアディポネクチンの分泌を促進し、インスリン感受性を増強する。
- ⑥ アディポネクチンは脂肪組織から特異的に分泌されるホルモンで、骨格筋や肝臓にあるアディポネクチン受容体に作用してインスリン感受性を高める。
- ⑦ **インスリン抵抗性改善作用を持つ薬剤は、チアゾリジン誘導体のアクトスとビグアナイド剤がある。**
- ⑧ 本症例に、アクトスを選択したのは、本剤の方が作用発現は遅いものの、血糖降下作用は強く、また高脂血症や高血圧症にもより有用性が高いからである。
- ⑨ チアゾリジン誘導体は、体重増加を来すことがあるので注意が必要である。本例では、アクトスを服用して半年が経過するが、体重増加や体脂肪率に変化はなく、肝機能障害や下腿部の浮腫などの副作用を認めていないため (心不全に禁忌)、継続されている。**チアゾリジン誘導体は女性に薬理作用が強く現れる (浮腫の出現)。投与量も女性では 1 日 15mg から開始することとなっている (通常は 30mg)**。これは、体脂肪率や薬物代謝酵素の性差が原因と考えられている。65 歳以上、BMI25 以上、糖尿病歴 5 年以上などが、アクトスによる心不全のリスク要因と報告されている。
- ⑩ **アクトス (ピオグリダゾン) はインスリン 5 $\mu$  U/mL 以上に有効と言われている。**

(船山秀昭、医師が処方を決めるまで、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 29 - 29、2003 年)

症例 10 急激な体重増加に注意しなければならないのは何故か

以前の処方			
Rp	オイグルコン錠 2.5mg	1 錠	
	分 1	朝食後	30 日分
現在の処方			
Rp	オイグルコン錠 2.5mg	1 錠	
	分 1	朝食後	30 日分
	アクトス錠 30mg	2 錠 (インスリン抵抗性改善剤)	
	分 2	朝夕食後	30 日分

- ・ 40 歳男性、2 年間オイグルコンのみの処方が続き 3 ヶ月前アクトスが追加された。
  - 処方根拠
- ・ インスリン抵抗性改善剤アクトス（塩酸ピオクリダゾン）は、末梢組織における糖の取り込みや利用を促進したり、肝臓での糖の放出を抑制することで血糖値を低下させる。特に BMI が 24 以上の肥満者や、空腹時血中インスリン濃度が  $5 \mu\text{U}/\text{mL}$  以上の患者で有効率が高い。本剤は、単独使用や SU 剤に併用されることも少なくない。
- ・ アクトスの重大な副作用に浮腫や心不全がある。発売前の臨床試験では、**7.3%に浮腫が認めら、副作用頻度で突出して高い。浮腫が原因となって心臓に負担がかかり、心不全の発症や悪化が認められた報告がある。「心不全患者や既往者」は投与禁忌**である。
- ・ 浮腫の起きるメカニズムは、アクトスにより尿細管におけるインスリン感受性が增強されることで、Na 及び水分の再吸収促進というインスリン生理作用が高まり、その結果、循環血漿量が増加するものと考えられている。体のむくみ、急激な体重増加、息切れや動悸などの心不全症状に注意し、これらの症状が見られたら、投与を中止し、必要に応じてループ利尿剤を投与する。
- ・ アクトスの有効例でインスリンの作用が增強されて末梢での糖の取り込みが更新されることにより、軽度の体重増加が起きることが報告されている。**女性患者に浮腫が起きやすい**。女性患者には、「浮腫の発現に留意し、1 日 15mg から投与することが望ましい」と添付文書に記載されている。

（笠原英城、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 3、pp. 73 – 74、2001 年）

症例 11 軽症糖尿病の 72 歳男性 食後過血糖

これまでの処方			
Rp	ベイスン錠 0.2mg	2 錠	(食後過血糖改善薬)
	分 2	朝夕食直前	1 4 日分
現在の処方			
Rp	ベイスン錠 0.2mg	2 錠	
	分 2	朝夕食直前	1 4 日分
	スターシス錠 90mg	2 錠	(速効型食後血糖降下薬)
	分 2	朝夕食直前	1 4 日分

・身長 150cm 体重 52kg BMI 23.1

● 処方根拠

- ・糖尿病罹病歴は約 10 年、長期にわたり、ベイスンのみで、HbA1c は 6.2 (→6.6) %未満にとどまっていた。最近、食後血糖が 250mg/dl を越えることが多くなったため、速効型インスリン分泌促進剤を追加した。
- ・本症例は、OGTT 後のインスリン分泌が遅延・過剰型を示した一方で、空腹時血糖が比較的保たれていた。**基礎分泌は保たれていたが、追加分泌のタイミングが悪い状態**にあったため、ナテグリニド (スターシス) を食直前に投与すれば、食後の血糖値の上昇を高率よく抑制できると考えられた。
- ・高齢者は、腎機能低下により血糖降下剤の効果が遷延しやすい上、低血糖時に自律神経症状 (動悸、発汗など) が出現しにくく、重症化する恐れがある。その点、ナテグリニドは、作用時間が短く、次回の食事まで薬効が残りにくく、低血糖がおきる危険が少ない。**作用時間が短いため、膵β細胞にかかる負担が SU 剤に比べ軽く、血糖降下剤による二次無効も引き起こしにくい**と考えられる。ただし、既に少量でも SU 剤が投与されている場合には、ナテグリニドに切り替えると悪化する (効果がない) 例が多い。
- ・添付文書では、スターシスとベイスンの併用は、血糖降下作用が増強されるので併用注意となっている。**本剤は HbA1c 8.5%未満に有効**と言われている。

(船山秀昭、医師が処方を決めるまで、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 28 - 28、2003 年)

## 症例 12 1日1回から3回の服用の薬剤に変更されたのは何故か

これまでの処方			
Rp	グリミクロン錠 40mg	1錠	
	分1	朝食後	14日
現在の処方			
Rp	スターシス錠 90mg	3錠	(速効型食後過血糖降下薬)
	分3	毎食直前	14日

- ・ 55歳男性、健康診断で糖尿病を指摘され3ヵ月前から薬物治療を受ける。
  - 処方根拠
- ・ 大半のSU剤は、作用持続時間が長く、持続的なインスリン分泌促進作用で血糖を下げるため、1日1～2回の投与で済む。食後過血糖をコントロールしようとする、さほど高くない空腹時の血糖を過度に低下させ、低血糖を誘発させる危険がある。
- ・ スターシス/ファスティック（ナテグリニド）は、食直前に投与すると30分で最高血中濃度に達し、半減期も約1時間と短い。「速効短時間作用型」で毎食直前に服用することで、空腹時血糖に影響を与えることなく、**食後過血糖だけを選択的に抑制**できる。
- ・ 本症例は、当初1日1回から治療が開始されたが、SU剤では食後過血糖を十分に改善できないと判断し、ナテグリニドに変更したものと思われる。
- ・ 本剤は、作用時間が短いため、1日3回の食直前の服用が必要となる。服用から食事の時間が長くなると低血糖が起きる可能性があるため、食前10分以内に服用することを強く指導しなければならない。「食前の服用を忘れたら、その分は服用しない」と指導する。食後の血糖上昇がない時間に服用すると低血糖を起こす可能性が高くなる。なを、ナテグリニドは、食後に服用すると血中濃度が十分に上昇しないことが確認されている。
- ・ ナテグリニドと $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤の併用効果が確認されている。

(畷崎 榮、日経D I クイズ 服薬指導・実践編2、pp. 107–108、2000年)

### 症例 13 速効型インスリン分泌促進剤を食直前に飲む理由

これまでの処方			
Rp	バイアスピリン錠 100mg	1 錠	
		分 1 朝食後	1 4 日分
	エースコール錠 2mg	2 錠	(ACE 阻害剤)
	ランデル錠 20mg	2 錠	(Ca 拮抗剤)
		分 2 朝夕食後	1 4 日分
今回からの追加処方			
	グルファスト錠 10mg	3 錠	(速効型食後過血糖降下薬)
		分 3 毎食直前	1 4 日分

- ・ 60 歳女性、高血圧と糖尿病で通院。今回グルファストが追加になり、何故本剤を他の薬剤と一緒に食後に服用してはいけないか。
  - 処方根拠
- ・ ミチグリニド（グルファスト）は、従来の SU 剤と同様、膵臓ランゲルハンス島  $\beta$ -細胞の SU 受容体への選択的結合により、ATP 感受性  $K^+$ チャネル電流を阻害し、細胞膜の脱分極を引き起こす。これにより、 $Ca$  チャネルが開口し、細胞内の  $Ca$  濃度上昇がインスリン分泌顆粒を刺激してインスリン分泌が促進される。
- ・ 従来の SU 剤との大きな違いは、本剤の吸収と血中からの消失速度が極めて速い短時間型である。
- ・ そのため 2 型糖尿病患者の食後の一時的なインスリン分泌遅延による高血糖を、本剤による速やかなインスリン追加分泌で是正できる。
- ・ **SU 剤の欠点だった遷延性の低血糖や膵臓  $\beta$  細胞の疲弊による 2 次無効を起こしにくいと考えられている。**
  - ・ グルファストは食事の影響により効果が減弱するため、食後に服用してはならない。
  - ・ 本剤の食直前と食後投与の比較試験では、食後投与は食直前投与に比べ、 $C_{max}$  の低下及び  $T_{max}$  の遅延があり、食後の高血糖を十分に抑制出来ないと報告されている。
  - ・ 食前の投与時期の検討では、食事 30 分前に本剤を投与すると食事 15 分前に血中インスリン値が上昇して、食事開始前に血糖値が低下し低血糖を誘発する恐れがあることが報告されている。
  - ・ **グルファストの添付文書には、毎食直前（5 分以内）に服用するよう指示されている。**
  - ・ **類似の短時間作用型インスリン分泌促進剤のナテグリド（スターシス、ファステック）の服用時間は、毎食直前（10 分以内）に服用するよう指示されている。**
  - ・ 前臨床試験の成績では、ミチグリニドの方が速効性インスリン分泌促進作用が比較的強いと報告されている。
  - ・ **グルファストは SU 剤を除く全ての経口血糖降下薬との併用が可能となった（2013 年 9 月 13 日適応取得）。**インスリン抵抗改善剤（アクトス）、糖吸収改善剤（ $\alpha$ -グルコシダー

ゼ阻害剤)は併用される可能性はあるが併用注意となっている。

(今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 113 – 114、2004 年)

#### 症例 14 肥満 2 型糖尿病にビグアナイド剤が何故使用されるのか

Rp	ジベトス錠 50mg	2 錠	(ビグアナイド薬)
	分 2	朝夕食後	1 4 日分
	サノレックス錠 0.5mg	1 錠	(食欲抑制剤)
	分 1	昼食前	1 4 日分

・ 48 歳女性、高度の肥満

● 処方根拠

- ① ビグアナイド剤には、ジベトス (塩酸**ブホルミン**)、メルビン (発売中止) →**メトグルコ**、グリコラン (塩酸**メトホルミン**) の 2 種類がある。1970 年代にフェンホルミンによる致死的な乳酸アシドーシスの副作用報告が相次いだ。その後多くの国で販売中止になったことから、あまり使用されなかった。近年、その独特の作用機序が注目され、見直しされ、使用されるようになった。塩酸メトホルミンと塩酸ブホルミンの乳酸アシドーシスの発症頻度は、フェンホルミン (発売中止) の約 10 分の 1 (1000 人当たり 0.024～0.084 人) と低く、比較的安全である。
- ② ビグアナイド剤の作用機序は、下記のような**膜外作用**が中心である。①肝臓での糖新生の抑制 ②消化管からの糖吸収の抑制 ③末梢組織 (骨格筋、脂肪組織) でのインスリン感受性の増強 (インスリン受容体数の増加、糖輸送担体の増加など) による。**SU 剤のようなインスリン分泌促進作用はない。従って、作用機序はインスリン抵抗性改善剤に似ている。**
- ③ 肝臓での糖新生と糖の放出は、空腹時血糖の上昇に関連しており、本剤の服用により空腹時血糖の低下が期待できる。また他の血糖降下剤に比べて、**体重増加を来たしにくいことも利点である。**これらの点からビグアナイド剤は、肥満を伴う 2 型糖尿病で、インスリン分泌が保たれており、**空腹時血糖が高い患者がよい適応になる。**また、本剤は、血糖降下作用以外にも、脂質低下作用、体重減少作用、抗凝固作用などを持ち、これらの点からも肥満者に有用である。大規模臨床試験で肥満 2 型糖尿病患者への有用性が確認されている。
- ④ ビグアナイド剤の服用者では、定期的に血中乳酸値を測定しなければならない。**特に腎機能低下者や高齢者に乳酸アシドーシスは発生しやすい。**
- ⑤ サノレックス (マジンドール) は、視床下部の摂食調節中枢に対する直接作用や、神経終末におけるモノアミンの再吸収阻害作用により、摂食中枢を抑制し、満腹中枢を興奮させることで、食欲を抑制する効果をもつ。また、体内エネルギー消費を促進したり、肥満時にみられる代謝異常を改善することにより、肥満を是正する。

- ⑥ 本剤は、覚せい剤原料のアンフェタミン類似物質であり、耐性や依存性を有していることから、投与量は、できる限り少なくし、3ヵ月を限度とした短期間投与とするのが原則である。本剤は、中枢興奮による夜間の睡眠障害を回避するため、通常は1日1回昼食前で処方される。
- ⑦ メルビン錠 250mg（発売中止 2011/1、経過措置 2012/3/31）は1日最大量 750mg であったが、**メトグルコ錠 250mg は、1日維持量として 750~1,500mg、1日最大用量 2,250mg を投与できる**。食後だけでなく食直前投与も可能となった。

（前 彰、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 77 – 78、2003 年）

**症例 15 BMI が 42 の高度肥満を伴う 2 型糖尿病の 32 歳女性** （SGLT2 阻害薬併用）

初診から 3 ヶ月後の処方			
Rp	メトグルコ錠 500mg	2 錠	（ビグアナイド薬）
	分 2	朝夕食後	14 日
	アプルウェイ錠 20mg	1 錠	（SGLT2 阻害薬）
	分 1	朝食後	14 日

・身長 163cm、体重 110kg で、BMI は 42（BMI 理想値：男 22.0、女 21.0）である。  
初診時の HbA1c は 7.4%、空腹時血糖は 127mg/dL で、心血管系の合併症はない。

● 処方根拠

- 体重減少作用を併せ持つビグアナイド薬**メトホルミン（メトグルコ）を 500mg/日で処方し、1ヵ月後に 1,000mg/日へと増量。
- しかし、**HbA1c は殆ど変化しなかった**ため、初診から 3ヵ月後に SGLT2 阻害薬のアプルウェイ（トホグリフロジン）を追加した。
- トホグリフロジンの追加から 1ヵ月後の HbA1c は 6.8%となり、**2ヵ月後には 6.6%**まで低下した。
- SGLT2 阻害薬の特徴は、**強い血糖降下作用が速やかに現れ、かつ体重減少作用**を持ち、これらがすぐ目に見えて下がるので、患者の治療へのモチベーションが上がる効用も持つ。
- SGLT2 阻害薬は、65 歳未満、腎機能障害がなく、飲水指示が守れる患者が適している。
- SGLT2 阻害薬は、**メトホルミンや DPP4 阻害薬などで血糖コントロールが不十分な場合**に併用するのに適している。高血圧治療における少量の利尿薬のような役割を果たすと考えられる。

（西村英樹、医師が処方を決めるまで、日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 17、pp. 9 – 10、2015 年）

## 症例 16 DPP-IV阻害剤の服用時点はいつか

Rp	ジャヌビア錠 50mg	1錠	(DPP-IV阻害剤)
	分1	夕食後	14日分

・42歳・女性、これまで何度も、会社の健康診断で血糖値が指摘されていたが、受診をして、ついに今日から薬剤を服用することになった。主治医は、「**夕食後の服用にしておくが、基本的にいつ飲んでも構わない**」と言われた。一般に経口血糖降下薬は、食直前、食直後などと決まっているが、本当にいつ服用しても大丈夫なのかと患者は疑問に思った。

### ● 処方根拠

- ・食後に消化管から分泌されるインクレチン（ホルモンの一種）が、膵β細胞からのインスリン分泌を促進することで血糖降下作用を示す。シタグリプチン（ジャヌビア、グラクティブ）の作用機序は、インクレチンを分解するジペプチダーゼ-IV（DPP-IV）と言う酵素の働きを阻害することで、インクレチンの作用を増強し、血糖値を低下させ、「DPP-IV阻害剤」と呼ばれている。
- ・**インクレチンによる膵β細胞からのインスリン分泌による血糖降下作用は、「血糖依存的」である。**このインスリン分泌は血糖値によって制御されており、血糖値が低い時には殆ど作用せず、血糖値が上がった時だけインスリンを分泌する。
- ・SU剤は、その作用が血糖に無関係であるため、空腹時などの血糖の低い状態で服用すると（血中濃度が高まり）低血糖が起こる。インクレチンは血糖が高くないと作用しないため、DPP-IV阻害剤の投与によって血中インクレチン濃度が高まっても、低血糖が起こりにくいと考えられる。
- ・DPP-IV阻害剤シタグリプチンが、食事と関係なく服用可能なのは、空腹時に服用しても低血糖が起こりにくい特性が関係している。本剤の添付文書には「**1日1回経口投与する**」とだけ記載され、**服用時点が決められていない。**
- ・健康成人に本剤 50mg を投与し、食後投与と空腹時投与とで血中濃度を比較した試験では、最高血中濃度（Cmax）が食後投与で 37%高かったが、AUC には有意な差が認められていない。
- ・したがって、シタグリプチンは食事のタイミングを考慮する必要がないメリットがある。（笠原英城、日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 12、pp. 77-78、2010年）

症例 17 透析中で血糖コントロールが不良な 55 歳男性 (腎機能低下時の薬剤選択)

<初診時の処方>

RP

- |    |                        |                     |                |
|----|------------------------|---------------------|----------------|
| 1) | ノボリン 30R 注フレックスペン      | 5 本                 | (混合型)          |
|    | 分 2                    | 朝食前 26 単位、夕食前 18 単位 |                |
|    | BD マイクロファインプラス 32G 4mm | 56 本                |                |
| 2) | セイブル錠 50mg             | 3 錠                 | ( $\alpha$ GI) |
|    | 分 3                    | 毎食直前                | 28 日分          |

<初診から 1 ヶ月後の処方>

RP

- |    |                        |                     |           |
|----|------------------------|---------------------|-----------|
| 1) | ノボリン 30R 注フレックスペン      | 6 本                 |           |
|    | 分 2                    | 朝食前 26 単位、夕食前 24 単位 |           |
|    | BD マイクロファインプラス 32G 4mm | 56 本                |           |
| 2) | セイブル錠 50mg             | 3 錠                 |           |
|    | 分 3                    | 毎食直前                | 28 日分     |
| 3) | トラゼンタ錠 5mg             | 1 錠                 | (DPP4 阻害) |
|    | 分 1                    | 朝食後                 | 28 日分     |

・糖尿病腎症のため透析導入となり、近隣の透析クリニックに通院している。インスリンを使用しているが血糖コントロールは不良で、透析中に度々低血糖発作を起こすため、当院を紹介され受診した。

・身長 172cm、体重 96kg、初診時の HbA1c は 9.1%、食後 2 時間血糖は 199mg/dL。

● 処方根拠

- 腎機能低下例に使用できる経口血糖降下薬は限られている。**透析導入後の選択肢は DPP4 阻害薬、 $\alpha$  GI、グリニド系 (速効型) のミチグリニド (ゲルファスト) 程度となる。**
- $\alpha$  GI の血糖降下作用は弱い、糖の吸収を遅延させることで低血糖発作を起こしにくい。ため、本例にはインスリンの継続下で  $\alpha$  GI のミグリトール (セイブル) を追加した。
- 1 ヶ月後の再診時、HbA1c は 8.8% とさほど下がっていなかったが、低血糖発作は減少していたため、インスリンを増量し、DPP4 阻害薬リナグリプチン (トラゼンタ) を追加した。
- 本例にリナグリプチンを選択したのは、**尿中排泄率が他の DPP4 阻害薬よりも格段に低く、殆どが胆汁に排泄されるためである。**
- リナグリプチンは脂溶性 (組織移行が良い) であるため、**2~3 ヶ月掛けて徐々に効果が高まる特性**がある。本例も追加 1、2 ヶ月後の HbA1c は、7.7%、7.9% だったが、3 ヶ月後は 6.9% に下がり、以後も 7% 前後を維持している。

(西村英樹、医師が処方を決めるまで、日経 D I クイズ ドラッグインフォメーション編 17、pp. 10 - 11、2015 年)

症例 18 正常血圧なのに降圧剤が糖尿病患者に投与されたのは何故か (腎症)

Rp	オイグルコン錠 1.25mg	1 錠	
	レニベース錠 5mg	1 錠	(ACE 阻害剤)
	分 1 朝食後		30 日分
	グルコバイ 100mg	3 錠	
	分 3 毎食直前		30 日分

・ 39 歳男性、3 年前から糖尿病の治療、なお、グルコバイを飲み忘れた場合の対応は。

● 処方根拠

- a. 糖尿病の合併症の一つである糖尿病性腎症は、腎糸球体の機能が低下し、進行すると腎不全になる。発症初期に蛋白尿で発見されることが多い。糖尿病性腎症の発症過程には、腎臓の糸球体内圧の上昇が関与していると考えられているため、糸球体内圧を低下させる目的で、降圧剤が処方されることがある。
- b. ACE 阻害剤は全身的な降圧だけでなく、**糸球体内圧の降下と尿蛋白の減少が期待**できる。**高血圧症でない場合でも、糖尿病性腎症の蛋白尿の改善などの目的に、早い段階から ACE 阻害剤が投与される。**
- c. 本症例は、主治医から腎症について告知されているかどうか不明であるので、医師に直接質問するよう指示するのが、現実的であろう。なお、患者からこのような質問があった旨を、次回の診察までに文書などで処方医に連絡しておくことも望ましい。
- d.  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤は、炭水化物の消化管腔での膜消化などを阻害し、消化管からの糖の吸収を抑制、遅延させる。したがって、食直前か食べ始めに服用する。食後に服用しても、すでに消化や吸収が始まっている可能性が高い。こうした場合、薬剤師は、本剤の意義や作用メカニズムを患者によく説明して、理解させることが大切である。
- e. **ミグリトール (セイブル)** は小腸上部から吸収されるため、腸管でほとんど吸収されない他の 2 成分と比べ、特に小腸上部で  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害作用を示す。**食後 30 分までなら服薬可能(適応外適応)。**

(笠原英城、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 87-88、2000 年)

症例 19 牛車腎気丸は糖尿病に何故処方されたのか

Rp	オイグルコン錠 2.5mg	2 錠	
	分 1	朝食直後	1 4 日
	メキシチール Cap 100mg	3 Cap	(抗不整脈薬)
	分 3	毎食後	1 4 日
	オパルモン錠 5 $\mu$ g	6 錠	(PGE1 製剤)
	分 3	毎食後	1 4 日
	ツムラ牛車腎気丸 (No. 107)		5 g
	分 2	朝夕食前	1 4 日

・55歳男性、糖尿病歴10年、1年前から指先にしびれを感じるようになった。また、メキシチールは何故処方されたか。

● 処方根拠

① 指の痛みとしびれの症状は、**糖尿病性末梢神経障害**による症状と考えられる。神経障害は、糖尿病合併症の中でも比較的早期に現れ、出現頻度も高い。そのメカニズムは、高血糖が引き起こす①ソルビトールの蓄積、②血流量と酸素分圧の低下、③神経蛋白の過剰糖化、などが原因と考えられている。

② **牛車腎気丸は、主にソルビトールの蓄積を予防する目的で使用される。**

③ 高血糖になると、糖代謝(解糖系)以外にポリオール代謝である**副代謝経路**が賦活され、**グルコースがフルクトースに変換**されるが、その**中間代謝産物であるソルビトールが神経細胞の変性**を引き起こすと考えられている。本漢方製剤は、グルコースをソルビトールに代謝するアルドース還元酵素を阻害する作用があり、糖尿病性末梢神経障害の治療に使用される。同様にアルドース還元酵素阻害作用のあるエパルレストアット(キネダック)が処方されることがある。末梢の血管を拡張し、神経障害を改善する目的で、オパルモンなどのプロスタグランジン E1 誘導体がある。末梢神経障害にビタミン B12 製剤のメコバラミン(メチコバル)が処方されることもある。

④ **メキシレチン塩酸塩(メキシチール)は、局所麻酔作用により疼痛緩和に効果がある。糖尿病性末梢神経障害の対症療法剤として使用される**(適応症取得;2000年7月)。

**デュロキセチン塩酸塩(サインバルタ)**も同追加適応症を取得した(適応症取得;2012年2月)。同じ疼痛緩和の目的で**アミトリプチン塩酸塩(トリプタノール)**:公知申請・保険適応;2016年2月29日)があり、カルマゼピン(テグレート):適応外適応。三叉神経痛適応有り)が使用されることがある。

(笹嶋 勝、日経DIクイズ 服薬指導・実践編1、pp.127-128、2000年 改変)

## 症例 20 糖尿病神経障害に抗うつ薬が処方された 58 歳男性

Rp	1)	アマリール錠 1mg	1錠	
		ジャヌビア錠 50mg	1錠	
	分 1	朝食後		28日
	2)	サインバルタ Cap. 20mg	1Cap	(SNRI)
	分 1	朝食後		7日
	3)	サインバルタ Cap. 20mg	2Cap.	
	分 1	朝食後		21日

・患者は手足の先がしびれたり、針で刺されたように痛み、痛みが強くて辛いと言う。主治医は、「薬局でうつ病の薬と説明されるかもしれないが、痛みに効くから服用してみてください」と言われた。

### ● 処方根拠

a. 糖尿病神経障害（糖尿病性ニューロパチー）は、糖尿病の経過とともに発症・進展する末梢神経障害で、下肢などにしびれや疼痛のほか、手先の感覚が異常になるなどの症状を呈する。

b. 中枢神経には、末梢から脳に痛みを伝える**上行性疼痛伝導系**と、脳から末梢に痛みを抑制する信号を伝える**下行性疼痛抑制系**がある。

c. 糖尿病神経障害の痛みは、**高血糖状態が続くことで神経が傷つき上行性疼痛伝導系が過敏**になることが原因の一つと考えられている。本疼痛は、局所のけがや炎症を原因とした一過性の痛みとは異なる。プロスタグランジンの産生を抑制する NSAIDs などの鎮痛薬は効きにくい。神経障害性疼痛の治療には、上行性疼痛伝導系を遮断する。或いは下行性疼痛抑制系を活性化させる薬剤が用いられる。

d. 今回処方された**デュロキセチン（サインバルタ）**は、**下行性疼痛抑制系を活性化することで疼痛を緩和**する。本剤は、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込阻害薬であり、シナプス部のセロトニンやノルアドレナリンを高濃度に保つ作用がある。

**セロトニンやノルアドレナリンには、下行性疼痛抑制系を活性化**させる作用があるため、鎮痛効果が表れると考えられている。

e. 神経障害性疼痛に対する抗うつ薬の使用は、緩和ケア領域ではよく行われている。糖尿病神経障害の疼痛に対しても、日本ペインクリニック学会の「**神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン**」に**第一選択薬**として、デュロキセチンが挙げられている（表）。デュロキセチンは 2010 年 4 月に抗うつ薬として発売され、2012 年 2 月に「**糖尿病神経障害に伴う疼痛**」の効能が追加された。その後、**線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症**などの疼痛にも追加適応を取得した。本剤のよく見られる副作用は、**眠気とふらつき**とそれに**伴う転倒**であり、低 Na 血症、血圧上昇、排尿困難にも注意したいと精神科専門医は指摘している。

表●糖尿病神経障害による疼痛の治療に用いる薬剤（文献3より、一部改変引用）

第一選択薬	三環系抗うつ薬（ノルトリプチリン塩酸塩）
	カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンド（ガバペンチン、プレガバリン）
	SNRI（デュロキセチン塩酸塩）
	アルドース還元酵素阻害薬（エパルレスタット）
	抗不整脈薬（メキシレチン塩酸塩）
第二選択薬	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤（商品名ノイロトロピン）
第三選択薬	麻薬性鎮痛薬（フェンタニルクエン酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物、トラマドール塩酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩）

f. モルヒネなどのオピオイド $\mu$ 受容体を作動鎮痛薬は、**上行性疼痛伝導系の抑制に加え下行性疼痛抑制系を活性化**することで神経障害の痛みを軽減する報告がある。カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ リガンドのプレガバリン（リリカ）も、上行性疼痛伝導系と下行性疼痛抑制系に作用することが示唆されている。

（笠原英城、日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 15、pp. 97 – 98、2013年）

#### 症例 21 中枢性鎮咳剤は糖尿病に何故処方されたのか

Rp	オイグルコン錠 2.5mg	1錠	
	分1	朝食前	14日
	ベイスン錠 0.3mg	3錠	
	キネダック錠	3錠	（糖尿病性末梢神経障害用薬）
	分3	毎食前	14日
	ドルナー錠 20 $\mu$ g	6錠	（PG製剤）
	メジコン散 10%	300mg	（高用量）
	分3	毎食後	14日

- ・ 55歳男性、指先や足の痛みがあり、前回までは、メジコンの代わりにメキシチールが処方されていた。
  - 処方根拠
- ・ 糖尿病性末梢神経障害の症状改善に適応のある薬剤はキネダック、メキシチールがある。
- ・ ドルナーは、慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛、冷感の改善に適応を持つ。血小板や血管平滑筋のプロスタサイクリン（PGI<sub>2</sub>）受容体を介して、抗血小板作用や血管拡張作用等を示す。糖尿病性末梢神経障害には、神経栄養血管の閉塞や傷害が関与している場合もあり、本剤による末梢血管循環の改善が症状改善に有効なケースがある。
- ・ デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物（メジコン）は、延髄の咳中枢に直接作用し咳反射を抑制する中枢性鎮咳剤である。なお、NMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体拮抗作用を持つ薬剤として処方された。NMDA受容体は、中枢神経の興奮性神経伝達物

質であるグルタミン酸やアスパラギン酸の受容体である。近年、神経損傷に起因する疼痛（神経性疼痛）では、その痛みの増幅や慢性化に脊髄の NMD 受容体が関係していることが明らかになり、NMDA 受容体拮抗作用を持つメジコンの投与が試みられている。

- ・鎮咳剤の投与量は、1日 15～120mg で、NMDA 受容体拮抗作用には、常用量で有効であったとする報告がある一方で、200～400mg で有効とする臨床試験の報告がある。
- ・本剤の使用は、適応外使用と考えられるが、投与量も多いので、疑義照会が必要である。比較的副作用の少ない薬剤であるが、倦怠感、めまい、胸やけ、食欲不振などの副作用が起きる可能性を考慮して、服薬指導する必要がある。

（丹羽直人、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 3、pp. 103 -104、2001 年）

## 症例 22 抗てんかん剤は糖尿病に何故処方されたのか

Rp	ノボリン N 注 100	2 バイアル	(中間型ヒトインスリン)
	アダラート L 錠 20mg	2 錠	(Ca 拮抗剤)
	ベサトール SR 錠	2 錠	(フィブラート系薬)
	分 2	朝夕食後	1 4 日
	キネダック錠	3 錠	(糖尿病性末梢神経障害用薬)
	分 3	毎食前	1 4 日
	ヒダントール錠 100mg	3 錠	(フェニトイン)
	分 3	毎食後	1 4 日

- ・59 歳女性、今回から、ヒダントールが追加された。てんかんの診断はされていないという。
  - 処方根拠
- ・本症例は、糖尿病、高血圧（もしくは狭心症）、高脂血症に罹患していると考えられる。そして、キネダックが処方されていることから、**ヒダントールは糖尿病性末梢神経障害の症状緩和**に用いられていると考えられる。
- ・アルドース還元酵素阻害剤は、不可逆的に神経が障害された症例には、効果が期待できず、キネダックで症状が改善しない例がある。この場合、自覚症状を改善するために各種の対症療法が併用される。
- ・**抗てんかん剤のフェニトイン、テグレトール、抗不整脈剤のメキシチール、3 環系抗うつ剤のトリプタノールや 4 環系抗うつ剤テトラミドなど、消炎鎮痛剤**が使用される。
- ・フェニトインは、1日 200～300mg が分 3 で、テグレトールは、1日 400～600mg が分 2～3 で処方される。どのような機序でこれらの症状を改善するのかは不明である。
- ・なお、メキシチールは、「糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛、しびれ）の改善」の適応が認められ、知覚神経の自発性活動電位の発生を抑制するとともに、脊髄でのサブスタンス P の遊離を抑制することで鎮痛効果を示すと考えられている。

（高橋利幸、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 123 -124、2000 年）

## 症例 23 糖尿病患者のシックデイ対策

これまでの処方			
Rp	ダオニール錠 2.5mg	1錠	(SU 剤)
	分 1	朝食後	30 日分
	メトグルコ錠 250mg	2錠	(ビグアナイド剤)
	分 2	朝夕食後	30 日分
	ベイスン錠 0.2mg	2錠	(食後過血糖改善薬)
	分 2	朝夕食直前	30 日分
現在の処方			
Rp	ダオニール錠 2.5mg	1錠	
	分 1	朝食後	7 日分
	フロモックス錠 100mg	3錠	
	分 3	毎食後	7 日分
	ナウゼリン坐剤 30mg	1個	
	頓用		7 日分
	インダシン坐剤 50mg	1個	
	頓用		7 日分

- ・ 56 歳男性、糖尿病で数年来薬物療法を受けている。かぜを引き、熱が 38℃あり、胸がムカムカし、下痢もあり、食欲がない。
- ・ 主治医は、シックデイの心配があるので、落ち着くまでダオニールだけにした。なお、食べやすい物をきちんと取るようにとの指示があった。

- 処方根拠

### <シックデイ : sick day とは>

① 糖尿病の治療中に発熱を伴う感染症、下痢・嘔吐、外傷などを来し、食欲不振のため食事ができないときをシックデイと言う。シックデイの間は、血糖のコントロールが乱れやすく、高血糖になり、昏睡に至ることもある。したがって、シックデイに対して適切な対応をしなければならない。

② シックデイでは、発熱、感染、外傷などのストレスにより、グルカゴン、成長ホルモン、エピネフリンなどのインスリン拮抗ホルモンの分泌が増加する。これらのホルモンにより肝での糖新生が促進され、糖利用が減少し、インスリンの分泌が抑制される。また炎症性サイトカインの増加もインスリン抵抗性の増加やインスリン分泌の抑制を引き起こす。シックデイは、上記の状態にあるので、**食事摂取量が減少しても高血糖になりやすい**。

③ 糖質の貯蔵が枯渇し、グルコース異化作用も低下した状態では、脂肪分解が亢進状態と

なり、**ケトン体が大量生産され血中に蓄積されてケトーシスを起こす**。さらに食欲不振や消化器症状が悪化する。

④ 糖代謝の変化に加え、発熱、発汗、下痢、嘔吐や食事摂取量の低下から**脱水を来たすと**、一層高血糖が悪化し、高血糖性高浸透圧昏睡を発症しやすくなる。

糖代謝の変化が軽微で、**食事が低下した場合に通常量の薬剤を服用続けることにより低血糖を発現**することもある。

### <シックデイ対策>

① シックデイ中では、**頻回の血糖測定**をおこない病状を把握する。一時的にインスリン療法に切り替えることがある。血糖自己測定において血糖値が 350mg/dL 以上が持続する場合は、受診への基準の一つといわれている。

経口摂取ができない、尿ケトン体が強陽性、著しく高血糖であるときは、入院加療が必要である。

② **食事摂取が可能であれば薬物療法を中断しないことが重要**である。

③ ビグアナイド剤は一般に、脱水、下痢、嘔吐などがある場合は乳酸アシドーシスの危険性があるので投与が中止される。

④  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、インスリン抵抗性改善剤も消化器症状に影響を与える可能性があるため、投与中止になることが多い。

⑤ 食事の量が減った場合、経口血糖降下薬のいつもの投与量では低血糖の危険があり、一般的に食事の量が半分程度であれば薬剤も半量にし、食事が 1/3 にも満たないような場合は内服が中止される。医師の指示によって変更される。

インスリン注射の場合、食事が 2/3 ~ 1/2 なら普段の 2/3 程度のインスリン量を、半分以下の食事量でも 1/4 ~ 1/2 程度のインスリン量は必要なことが多いようである。シックデイ時のインスリン量は糖尿病患者それぞれの病状によりかなり異なる。主治医とどう対応するかよく相談し、指示をもらっておくことが大切である。

⑥ **シックデイ中は、糖質、水分、電解質を十分に摂取する**ことが大切である。

おかゆ、煮込みうどん、半熟卵、プリンなど消化がよく高栄養のものを摂取する。1回量が少なくても頻回に摂り、1日全体で 150g 以上の糖質の摂取を目標とする。糖分の摂取が極端に欠乏すると、脂肪の代謝物であるケトン体が増加し嘔吐や食欲不振の原因になる。

⑦ **脱水にならないよう 1日 1L 以上の水分摂取が必要**である。スープ、みそ汁、スポーツドリンクなどが適している。

(今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 89-90、2005年、改変)

**\* 糖尿病治療薬 12 成分の自動車運転に関する注意を添付文書に追加 (2014/1/8)**

PNDA は「重要な基本的注意」に「低血糖症状を起こすことがあるので**自動車の運転等に従事している患者**に投与するときには注意する」旨を、糖尿病治療薬 12 成分に追加した。

アカルボース (グルコバイ)、ボグリボース (ベイスン)、ミグリトール (セイブル)、  
ピオグリタゾン (アクトス)、シタグリプチン (ジャヌビア, グラクティブ)、  
アログリプチン (ネシーナ)、アログリプチン・ピオグリタゾン配合剤 (リオベル)、  
リナグリプチン (トラゼンタ)、アナグリプチン (スイニー)、  
サキサグリプチン (オングリザ)、リラグルチド (ビクトーザ)、  
リキシセナチド (リクスミア)

## 引用文献

- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1 2000年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2 2000年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 3 2001年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4 2003年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 5 2003年
- 日経DI クイズ 服薬指導・実践編 6 2004年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7 2005年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 9 2007年
- 日経D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 12 2010年
- 日経D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 15 2013年
- 日経D I クイズ 日経ドラッグインフォメーション編 17 2015年
- Pharmavision Vol.8 No.6 June 2004
- <http://www.m-junkanki.com/diseases/DM.html>
- <http://www.uemura-clinic.com/dmlecture/newcriteria.htm>
- 岩岡秀明：2型糖尿病；診断基準が変更、新機序治療薬も登場インクレチン薬も含めた薬剤選択が重要に、NIKKEI Drug Information 2010.07、9-12、2010年
- SAFE-DI 主な配合薬一覧  
<https://www.safe-di.jp/di/main.html>
- 坂本昌也：2型糖尿病（前編）、経口血糖降下薬選択のポイント  
Credentials No.42, 16-21, March, 2012
- 坂本昌也、石村 淳：2型糖尿病（後編）、注射薬選択のポイント  
Credentials No.43, 16-23, April, 2012
- 山田 悟：ADA・EASD 高血糖管理アルゴリズムの改訂ポイント  
Medical Tribune Doctor's Eye 2012/4/26  
<http://MedicalTribune.medical-tribune.co.jp/MedicalTribunenews/doctoreye/dr120405.html>
- 稲垣 暢也：尿を尿中に排泄させる、新機序のSGLT2阻害薬  
日経メディカルオンライン REPORT 2012/8/29  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t181/201208/526387.html>
- 早くも糖尿病薬に向けた開発始まる、新発見のベータトロフィン  
Medical Tribune 2013/5/7  
<http://MedicalTribune.medical-tribune.co.jp/MedicalTribunenews/1305/1305015.html>

- 武田薬品 新規機序の糖尿病薬 asiglifam 国内 P3 で有意な血糖降下作用確認  
Medical Tribune 2013/5/21  
<https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/44399/Default.aspx>
- 3段階に集約された血糖コントロール目標、基本は HbA1c 7%未満  
日経メディカルオンライン 2013/8/19  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/sped/1308dm/201308/532021.html&pr=1>
- 続々登場する新薬、多様な選択肢を日常診療にどう生かす  
日経メディカルオンライン 2013/8/19  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/sped/1308dm/201308/532022.html>
- スタチンによる糖尿病の増加、日本人での検討で認められず  
日経メディカルオンライン 2013/8/19  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/special/sped/1308dm/201308/532047.html>
- エキセナチド、シダグリプチンの使用で急性膵炎入院 2 倍、  
Medical Tribune、2013 年 2 月 26 日  
<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical Tribune/1302/1302058.html>
- インクレチン関連薬と急性膵炎の関連は否定的  
Medical Tribune、2013 年 11 月 14 日  
<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical Tribune/1311/1311027.html>
- 米国糖尿病学会 2014 年 GL の治療アルゴリズム  
Medical Tribune、2014 年 1 月 7 日  
<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical Tribune/1401/1401004.html>
- いよいよ登場の SGLT2 阻害薬、どんな薬？ どんな位置付？  
Medical Tribune 2014 年 2 月 4 日  
<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical Tribune/1402/1402006.html>
- 糖尿病治療薬 12 成分の自動車運転に関する注意を添付文書に追加  
Medical Tribune、2014 年 1 月 8 日  
<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical Tribune/1401/1401012.html>

- 糖尿病の New Stage 続々登場 SGLT2 阻害薬 プロファイル一覧  
日経メディカル 2014 年 3 月 25 日

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/special/dmns/lecture/201403/535542.html#>

- SGLT2 阻害薬投与後の皮膚障害 500 例以上と大幅増 改めて注意喚起  
適正使用の Recommendation 改訂版

Medical Tribune 2014 年 9 月 1 日

<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical>

[Tribunenews/1409/1409004.html](http://Tribunenews/1409/1409004.html)

- 日本糖尿病学会編・著：糖尿病治療ガイド 2016-2017
- 5 剤目の SGLT2 阻害薬が間もなく登場 安全性に関する最新情報も解説  
京大 稲垣暢也 Medical Tribune 2014 年 8 月 29 日

<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical>

[Tribunenews/1408/1408077.html](http://Tribunenews/1408/1408077.html)

- 全ての糖尿病患者にスタチンを推奨、降圧目標は緩和

Medical Tribune 2014 年 12 月 25 日

<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical>

[Tribunenews/1412/1412067.html](http://Tribunenews/1412/1412067.html)

- DPP-4 阻害薬、週 1 剤の臨床第Ⅲ相試験が明らかに

Medical Tribune 2014 年 9 月 18 日

<http://Medical Tribune.medical-tribune.co.jp/Medical>

[Tribunenews/1409/1409055.html](http://Tribunenews/1409/1409055.html)

- 糖尿病治療薬の新時代 EMPA-REG OUTCOME 試験発表

Doctor's Eye 山田 悟 Medical Tribune 2015 年 9 月 18 日

<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2015/0918037399/>

- SGLT2 阻害薬は好ましい代謝変化をもたらす

第 19 回日本病態栄養学会年次集会 Medical Tribune 2015 年 1 月 19 日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0119038238/>

- 「インクレチン薬で初」はなぜ達成されたのか

Doctor's Eye 山田 悟 Medical Tribune 2016 年 6 月 23 日

<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2016/0623503883/>

- インクレチン薬の心血管安全性に再び暗雲か？

Doctor's Eye 山田 悟 Medical Tribune 2016 年 9 月 8 日

<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2016/0908504611/>

- トホグリフロジンによる糖尿病腎症改善効果

日経ディカル Report 2016年6月9日

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/special/dmns/report/201606/547171.html>

- SGLT2 阻害薬の臓器保護効果に驚くべき仮説

Doctor's Eye 山田 悟 Medical Tribune 2016年7月27日

<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2016/0727504162/>

- SGLT2 阻害薬は高齢者でも一貫した効果

Medical Tribune Report 2016年6月9日

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/special/dmns/report/201606/547170.html>

- 「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」からのお知らせ

日本糖尿病委員会

[http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation\\_metformin.pdf](http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_metformin.pdf)

- 高齢糖尿病患者の血糖値目標は3 カテゴリー

CareNet 2016年5月25日

<https://www.carenet.com/news/general/carenet/41997>

- 糖尿病合併高血圧におけるβ遮断薬の復権

Doctor's Eye 山田 悟 Medical Tribune 2016年8月9日

<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2016/0809504338/>

- 「ピオグリタゾンと膀胱がん」FDAの結論は

Medical Tribune 2016年12月13日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/1213505958/>

- 糖尿病の新指針を公表 ADA

Medical Tribune 2016年12月26日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/1226506083/>

- エンパグリフロジンに適応追加 FDA

Medical Tribune 2016年12月5日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/1205505855/>

- エンパグリフロジンでイベント減、アジア人でも

Medical Tribune 2017年2月3日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0203506353/>

- リポート 第77回米国糖尿病学会報告

SGLT2 阻害薬 第一選択薬に一步近づく

Medical Tribune 2017年6月20日

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201706/551723.html>

- 大きく変わった糖尿病薬物療法アルゴリズム ADA2018 年版勧告  
Doctor' s Eye 山田 悟 Medical Tribune 2017 年 12 月 22 日  
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2017/1222511993/>

- 岩岡秀明の糖尿病診療のここが知りたい  
第 10 回 ADA 糖尿病の標準診療 2018 を読み説く

日経メディカル 2018 年 2 月 1 日

[http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/iwaoka3/201802/554660.html?n\\_c\\_id=nbpnmo\\_mled\\_html-new-arrivals](http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/iwaoka3/201802/554660.html?n_c_id=nbpnmo_mled_html-new-arrivals)

- HbA1c 管理目標に関する衝撃の声明  
Doctor' s Eye 山田 悟 Medical Tribune 2018 年 3 月 14 日  
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2018/0314513409/>

- DPP-4 阻害薬 4 剤重大副作用追記、厚労省、急性膵炎で改訂指示  
臨床ニュース、 m3.com 2018 年 3 月 20 日

<https://www.m3.com/clinical/news/592692>

- DPP-4 阻害薬は炎症性腸疾患リスクを高める、BMJ 誌から

日経メディカル 2018 年 4 月 11 日

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/bmj/201804/555576.html>

- これで SGLT2 阻害薬の心腎保護効果は確定  
Doctor' s Eye 山田 悟 Medical Tribune 2017 年 6 月 16 日  
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2017/0616509004/>

- エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 5 年ぶりの改訂  
CareNet 2018 年 6 月 15 日

<https://www.carenet.com/news/general/carenet/46188>

- 米国糖尿病学会 (2018. 6) が薬物治療ガイドライン改訂案  
日経メディカル 2018 年 8 月 16 日

<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201808/557426.html>

- SGLT2 阻害薬として初の 1 型糖尿病の適応取得  
日経メディカル 2019 年 1 月 18 日

<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/201901/559455.html>

- カナグリフロジンで腎アウトカムが改善 主要評価項目で初、CRENCE  
Medical Tribune 2019 年 4 月 16 日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0416519819/>

- 強化療法論争の先にある糖尿病治療の未来  
日経メディカル 池田正行 2019年4月25日  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/blog/massie/201904/560663.html>
- ラジカルな改訂へ、糖尿病食事療法 日本糖尿病学会がシンポジウム  
Medical Tribune 2018年11月15日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1115517058/>
- 改訂直前！糖尿病食事GLはこうあるべき 最新2論文に基づく考察  
Doctor's Eye 山田 悟 Medical Tribune 2019年5月8日  
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2019/0508520065/>