

No.21

経口糖尿病薬の使い方 症例検討①

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

これまでの20号で笈田先生から薬物療法についての判りやすく詳細な説明を頂いていますので、今回からは応用編といってはやや大袈裟ですが、症例(実際の症例を参考に作成した仮想症例とお考えください)を提示しつつ独断と偏見を交えながらQ&A形式で少しお話をさせて頂きたいと思います。まずは以下の症例の治療法に関する質問です。尚、未記載の事項に関してはすべて正常範囲と考えてください(次回以降も同様です)。

Q. 56歳女性。健診で空腹時血糖149mg/dl、HbA1c 7.6%のため来院。身長156cm、体重54.0kg、BMI 22.2。三大合併症はなし。GAD抗体陰性。

尿ケトン体陰性。食事療法(1400kcal)および運動療法を指導した。

2ヵ月後受診時、空腹時血糖140mg/dl、食後2時間血糖251mg/dl、HbA1c 7.4%。

空腹時インスリン(IRI) 5.9 μ U/ml、体重57.0kgであった。食事療法は守られている。

さて本症例に経口糖尿病薬を開始する場合、「最初の一手」として適切な薬剤は次のうちどれでしょうか？

- 1) 少量のスルホニル尿素薬^{*1}
- 2) α グルコシダーゼ阻害薬
- 3) 速効型インスリン分泌促進薬
- 4) ビグアナイド薬(メトホルミン)
- 5) チアゾリジン薬(ピオグリタゾン)

A. No. 8(平成19年10月25日発行)で経口糖尿病薬の詳細は既に記載されていますが、ここ

でもう一度簡単におさらいしたいと思います。現在、我々の一般臨床の現場では5系統の経口糖尿病薬が使用可能であり、これらはその作用機序に基づき「インスリン分泌系薬」と「非分泌系薬」に分けることができます。「インスリン分泌系薬」とは膵 β 細胞からのインスリン分泌動態に直接影響を及ぼすことによって血糖値を下げる薬剤の総称で、約12~24時間インスリン分泌を持続的に促進する「スルホニル尿素薬(SU薬)」とより速やかなインスリン分泌の促進(2~3時間)をもたらす「速効型インスリン分泌促進薬」の2種類があり、これらは共に単独で低血糖を起こしうる薬剤です。中でも前者はインスリン分泌量全体を底上げして結果的に β 細胞の疲弊をもたらす危険性をもつ薬剤ですが、後者はインスリン分泌に勢いをつけますが、インスリン分泌量全体にはほとんど影響を及ぼさないため、SU薬に比べて β 細胞の疲弊はもたらしにくい薬剤と考えられています。一方、「インスリン非分泌系薬」とは膵臓 β 細胞には直接働かない機序で血糖値を下げる薬剤の総称で、基本的に単独では低血糖を起こしにくい薬剤です。主に肝臓での糖新生の抑制作用をもつ「ビグアナイド薬」と骨格筋・肝臓でのインスリン感受性の改善作用をもつ「チアゾリジン薬」そして炭水化物の吸収遅延作用をもつ「 α -グルコシダーゼ阻害薬」の3系統があります。

もうひとつ別の切り口でこれら5系統の薬剤を分類すると「主に食前血糖値を改善する薬」と「主に食後血糖値を改善する薬」とに分けることが出来ます(図1)。前者に含まれるのがSU薬とビグアナイド薬で、後者に含まれるのが速効型インスリン分泌促進薬と α -グルコシ

ダーゼ阻害薬であり、チアゾリジン薬は両者の中間にある薬剤と言えます。さてここで薬剤選択を行う場合に参考となる数値として、空腹時血糖値と空腹時インスリン値から算出されるインスリン抵抗性 (HOMA-R) と分泌能 (HOMA-β) があります。これらは、

$$\text{HOMA-R} = [\text{空腹時インスリン値} (\mu\text{U/ml}) \times \text{空腹時血糖} (\text{mg/dl})] \div 405$$

1.6以下は正常

2.5以上：インスリン抵抗性あり

$$\text{HOMA-}\beta = [\text{空腹時インスリン値} (\mu\text{U/ml}) \times 360] \div [\text{空腹時血糖} (\text{mg/dl}) - 63]$$

40-60%：正常

30%以下：インスリン分泌低下あり、で凡そ判定します。

ただし、これらの指標のより正しい評価には14~18時間の完全絶食が必要で、また空腹時血糖値が140mg/dlを超える場合は不正確になるといわれ、またインスリン治療中の場合は評価ができません。このような制約はありますが、患者さんのインスリン抵抗性と分泌能を類推し、治療薬の選択の一助とするために、時には空腹時の血糖値と同時に IRI を測定されてみては如何でしょうか？

さて以上の基礎的知識を踏まえて、再び症例に戻りたいと思います。まず本症例の基本的な病態は明らかな肥満を伴わない2型糖尿病例と考えられます。基本治療をそれなりに2ヶ月間行ったにも係わらず、食前と食後2時間血糖が依然として高く、HbA1c も7.4%と不良です。本症例の場合、空腹時血糖値が140mg/dl ですので、なんとか式に当てはめてみると $\text{HOMA-R} = 2.1$ $\text{HOMA-}\beta = 27.6$ となり、インスリン抵抗性もややあり分泌能は低下しているという結果になります。以上より、食前または食後血糖値を改善し、インスリン分泌を高め、またはインスリン抵抗性をとる薬剤、すなわち5系統の薬すべてが本例の病態を改善させる可能性があることになり、第一選択薬として不適切なものはないと言えそうです。この問題に敢えて間違った選択枝をつけ加えるとすると低血糖と更なる膵臓の疲弊を起こしかねない「中等量以上のSU薬^{*2}」になると思います。

解答：すべて

次号では薬物の慎重投与あるいは禁忌事項について、引き続き症例を提示しながら先生方と一緒に考えてみたいと思います。(ただし掲載

	インスリン分泌を促す	インスリン分泌を促さない
主に食後高血糖を改善する	グリニド系薬 スターシス/ファスティック グルファスト	α-グルコシダーゼ阻害薬 グルコバイ ベイスン セイブル
主に空腹時高血糖を改善する	SU薬 グリミクロン アマリール ダオニール/オイグルコン	チアゾリジン誘導体 アクトス
		ビグアナイド薬 メトホルミンなど

図1 経口血糖降下薬の分類

は都合により原則隔月となることを御了承ください。)

参考：

*1 例；グリベンクラミド 0.625mg

グリクラジド 20mg

グリメピリド 0.5mg

*2 例；グリベンクラミド $1.25\text{mg} \leq$ グリクラ

ジド $40\text{mg} \leq$ グリメピリド $1.0\text{mg} \leq$

グリベンクラミド：商品名 ダオニール、オ
イグルコンなど

グリクラジド：商品名 グリミクロンなど

グリメピリド：商品名 アマリール