

No. 23

経口糖尿病薬の使い方 症例検討②

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は以下の症例の治療法に関する質問です。

Q. 72歳男性。近医での採血にて空腹時血糖 155mg/dl、HbA1c 8.1% を指摘されたため紹介。身長 165cm、体重75.2kg、BMI 27.6。空腹時 IRI 16 μ U/ml、血清クレアチニン 1.6mg/dl、20年前に大腸癌手術、5年前に腸閉塞、3年前に急性心筋梗塞と心不全の既往あり。アスピリンと ACE 阻害薬、Ca拮抗薬、利尿薬を内服中。心電図：広範囲前壁梗塞（陳旧性）

心室性不整脈。尿ケトン体陰性。

食事療法（1500kcal）と食後の軽い歩行運動を指導した。

2ヵ月後受診時、空腹時血糖 119mg/dl、食後2時間血糖値 268mg/dl、HbA1c 7.9%、体重 75.0kg であった。

さて本症例に経口糖尿病薬を開始する場合、最も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
- 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. まず本症例はBMIと空腹時IRIの高値よりインスリン抵抗性を伴った肥満2型糖尿病症例と考えられます。前回とりあげたHOMA指数は本例の場合、初診時の空腹時血糖値が140mg/dlを超えていることや、体内のインスリンは腎臓で30%近く代謝され腎機能の悪化に伴い体内にインスリンが残留しやすくなる等の事情から、必ずしも正確な病態を反映するとはい

えません。しかし敢えて無理やり式に当てはめるとHOMA-Rは6.1、HOMA- β は62.6となり、数値の上ではインスリン抵抗性が極めて高く、インスリン分泌は保たれているという判定になります。これだけの結果から判断するとインスリン抵抗性を改善するビグアナイド薬やチアゾリジン薬が一見適当のようにも思えます。

ここで、5系統の経口糖尿病薬の主な副作用と慎重投与、禁忌事項を考えてみましょう。

- 1) スルホニル尿素薬：主な副作用は低血糖（特に食前と夜間）、食欲増進と体重増加
- 2) α グルコシダーゼ阻害薬：主な副作用は鼓腸、放屁、腹痛、下痢、便秘、重篤な肝障害（0.1%）
慎重投与：開腹手術の既往または腸閉塞のある患者
禁忌：高アンモニア血症を伴う肝障害患者
- 3) 速効型インスリン分泌促進薬：主な副作用は低血糖
- 4) ビグアナイド薬（メトホルミン）：主な副作用は軟便・下痢、腹部不快感等の胃腸障害。乳酸アシドーシス（約0.03例/1000人・年）
禁忌（基本的に乳酸アシドーシスになりやすい状態）：
・腎機能低下（特に血清クレアチニン 男性 1.5mg/dl 女性 1.2mg/dl 以上）
・脂肪肝以外の肝機能障害
・重篤な心・肺・循環器系疾患
・高齢者（特に80歳以上）
・アルコール依存症 など
- 5) チアゾリジン薬（ピオグリタゾン）：主な副作用は浮腫と体重増加、腹痛・嘔気などの消化器症状、稀に肝機能障害、骨折（特に女性）

禁忌は重篤な肝機能障害、心不全または心不全の既往

尚、上記5系統の薬を体重への影響という立場から見ると、①体重を増加させる方向に働く(1)と5)、②体重には基本的に影響を与えない3)、③体重を減少させる方向に働く(2)と4)に分けることができます。

以上の基礎知識を踏まえて、まず1)は空腹時血糖値が比較的低値のため低血糖と更なる体重増加を来す可能性があり慎重投与、2)は腸閉塞の既往があり慎重投与または禁忌、4)は腎機能障害(eGFR = 34.0 CKD ステージ3^{*1})、虚血性心疾患さらに比較的高齢でもありほぼ禁忌、5)は心不全の既往があり禁忌となります。したがって副作用の点から考慮すると唯一の解答は残った3)のみとなります。ただし、3)は価格的にやや高価でジェネリックも未だ発売されておらず、かつ1日3回投与のため服薬コンプライアンスも当然考慮しなければなりません。さらにこの薬剤はHbA1cが8%を超える症例ではあまり効果が期待できないことが知られていますので、この症例でも思ったほどの効果が発揮されない可能性があります。患者ができるだけ安価で内服回数の少ない薬剤を希望する場合は1)がセカンドベストの意味で第1選択薬ということになるかもしれません。ただし、本例の場合は肥満と心筋梗塞の既往があるため、使用するSU薬は肥満を来しにくく、かつ虚血の際に心筋への悪影響が少ないとされるグリメピリド(商品名:アマリール)やグリクラジド(商品名:グリミクロン)を優先的に用いた方が無難だと思います。なお、「重篤な腎機能障害」では1)は投与禁忌、3)は投与禁忌或いは慎重投与です

ので、いずれにしても今後の腎機能の推移を慎重に観察しながら投与を継続する必要があります。尚、1)と3)は共にβ細胞のSU受容体に作用する薬剤ですので、両者の併用は保険診療上も認められていない点にご注意ください。このような薬剤選択法を個人的には「消去法」と呼んでいますが、本例はこの手法が有用となる比較的典型的な症例と考えられます。

解答 3) (状況によっては1))

次回(6月号)は2型糖尿病患者の血糖コントロールの目標値について最近のエビデンスをもとに少し考察してみたいと思います。

参考:

*1

クレアチニン値(SCr)から計算した推定GFR(eGFR(mL/min/1.73m²)) = $194 \times Cr - 1.094 \times Age - 0.287 \times (0.739; \text{女性の場合})$ が60未満である状態が3ヵ月以上続く状態は「慢性腎臓病(CKD)」と定義され、eGFR 60~30はCKDステージ3のカテゴリーになります。またeGFR 50以下の場合、特にメトホルミンや造影剤の使用は慎重に行う必要があります、30以下の場合、これらの投与は原則禁忌と考えるべきです。以前一部の薬品メーカーからeGFRの専用計算器が配布されましたが、現在は例えば東大付属病院検査部の下記ホームページにアクセスすると、空欄に年齢、性別、血清クレアチニン値を入力するだけでeGFRが自動計算されるというサービスも行われています。

<http://lab-tky.umin.jp/link/eGFR.html>