

No. 28

## 経口糖尿病薬の使い方 症例検討⑤

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は以下の症例における治療法の変更に  
関する質問です。

Q. 70歳男性。無職。10年前に糖尿病、高血  
圧、心電図異常を指摘され、近医にて下記投  
薬を受け、最近半年間のHbA1cは7～8%台  
であった。4月に入り農作業が始まり身体を動  
かす機会が増えた。4月下旬以降、昼前に倦怠  
感、動悸を自覚するようになり、糖質入りの缶  
コーヒーなどの摂取で症状は軽快していた。5  
月に入り近医を再診した際、食後2時間血糖値  
126mg/dl、尿糖陰性、HbA1c 6.8% (先月7.5%)  
と久しぶりに6%台へ改善し、医師から「よく  
がんばりましたね」と賞賛を受けた。  
身長155.5cm、体重50.0kg

### 処方内容

- ①ノルバスク (5mg)<sup>®</sup> 1錠  
バイアスピリン<sup>®</sup> 1錠/朝
- ②ベイスン OD錠<sup>®</sup> (0.3mg) 3錠/毎食直前
- ③アマリール (3mg)<sup>®</sup> 2錠/朝
- ④アクトス (30mg)<sup>®</sup> 1錠/朝

さて本症例への対応として最も適切と考えら  
れるものは次のうちどれでしょうか？

- 1) 現行治療の継続
- 2) ベイスン OD錠<sup>®</sup>の減量または中止
- 3) アマリール<sup>®</sup>の減量または中止
- 4) アクトス<sup>®</sup>の減量または中止

A. 先日、SU薬とメトホルミンの併用でHbA1c  
6%台に安定した2型糖尿病の患者さんを近医へ

逆紹介したところ、逆紹介先の先生より、「最近  
午前中に低血糖を起こしている様子なのだが、  
どうしたらよいか」という質問を受けました。  
確かに糖尿病の経口薬治療に関する教科書やレ  
ビュー等は多く見受けられますが、低血糖気味  
になった際の薬の減量の仕方についてのまと  
まった記載は少ないことに気がつきました。

さて本例は、経口薬の併用中に、最近の農  
作業による運動量の増加によりインスリンの  
効きが良くなり(抵抗性の低減)、午前中に低  
血糖状態に陥っている症例と推定されます。こ  
のような症例の中には、確かに午前中は運動量  
の増加によりやや低血糖気味ですが、農作業を  
終えた夕方以降は空腹になってついつい食べ過  
ぎて血糖値が高くなり、全体としての血糖プロ  
フィールはあまり良くなっていないという症例  
も経験されます。しかし本例の場合、最近の  
半年間に比し、今回はHbA1cが6.8%と明らか  
に改善しています。ここで注意したいことは、  
HbA1cは現時点の血糖コントロール状態をリ  
アルタイムで反映している指標ではなく、約1  
～2ヵ月前の血糖コントロール状態を「遅れ  
て」反映する指標だということです。したがっ  
て、本例のHbA1c 6.8%という数値を経過から  
推定すると、現在の血糖値は相当低いレベルに  
達している可能性が高いと考えなくてはなりま  
せん。さらに、本例は心電図異常、高血圧、バ  
イアスピリン投与より虚血性心疾患を合併して  
いるものと推定され、低血糖に伴う心血管障害  
発症・進展のリスクが特に高いことにも留意す  
べきです。したがって、本例の場合、第一に「低  
血糖状態を回避すること」が必須であり、現行  
治療の継続という1)の解答はまず誤りという

ことになります。

さて、本例に対して現在、ベイスン OD 錠<sup>®</sup>、アマリール<sup>®</sup>、アクトス<sup>®</sup>の3種類の経口血糖降下薬が処方されています。No.21でも述べましたが、ここでもう一度、経口糖尿病薬の基本的な分類法について簡単に復習したいと思います。経口血糖降下薬はその作用機序に基づき膵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「インスリン分泌系薬」と膵臓β細胞には直接働かない機序で血糖値を下げる「非分泌系薬」とに分けることができ、まさしくこの基本的な作用機序の相違が理由になり、前者は単独投与でも低血糖を起こしうる薬剤であり、後者は単独投与では低血糖を起こしにくい薬剤に分類されます。さて設問で使用されている経口血糖降下薬の中でベイスン OD 錠<sup>®</sup>、アクトス<sup>®</sup>の2剤は「インスリン非分泌系薬」に分類され、アマリール<sup>®</sup>のみが唯一「インスリン分泌系薬」に分類されます。したがって、本問の場合は「アマリール<sup>®</sup>の減量または中止」の3)が正しい解答ということになります。

「ではアマリール<sup>®</sup>はどの程度まで減らすのか、または中止するのか」という質問については、あくまでも個人的な見解ですが、本例の場合、明らかな低血糖症状があり、それに対する自らによる一応の処置もなされていることより、一度にアマリール<sup>®</sup>6mgを中止してしまうのは、その後の高血糖も危惧されやや憚られます。そこで、低血糖に対する対処法を患者に改めて指導した上で、まず「1~2mg程度への減量」が妥当な線ではないかと思えます。No.25でも少し述べましたが、SU薬の血糖降下作用は最高承認用量のほぼ半量で頭打ちになることが知られています。この事実を客観的に示すデータは意外と乏しいのですが、参考までに過去の米国からの報告(文献1)を図1、2に示します(因みに米国でのアマリールの最高用量は8mgです)。このことを逆に考えると3mg

への減量程度では、十分な低血糖回避にはつながらない可能性があります。

さて勝手ながら話を更にすすめて、仮に「本症例がアマリール<sup>®</sup>1mgへ減量しても、やはり低血糖が起こったためアマリール<sup>®</sup>を完全に中止し、これで低血糖はなくなったもののその後もHbA1c 6%前後で推移し、患者が更なる薬剤の減量を希望された場合」はどうすべきでしょうか?これは難しい問題です。ただ、インスリン非分泌系薬には、細小血管障害だけでなく、たとえ血糖値の低下が少ない場合(HbA1c 0.5%程度)でも、心血管イベントの発症あるいは進展を有意に抑えるといういくつかのエビデンスが既に海外から出されています。a グルコシダーゼ阻害薬は、グルコバイ<sup>®</sup>を用いたものですがMERIA 7(2004年)(文献2)、アクトス<sup>®</sup>はPROACTIVE(2005年)(文献3)、メトホルミンはUKPDS(1998年)(文献4)などです。ですから、虚血性心疾患合併が推定される本例では、上記のようなエビデンスがあることをしっかりと患者さんに説明して、新たな低血糖が起きない限り、ベイスン OD 錠<sup>®</sup>とアクトス<sup>®</sup>の2剤はそのまま継続して頂くことが1つの方策であり、原則このような対応を少なくとも著者の場合は実践しています。

それでもなお経済的な理由などから、薬剤の減量を強く希望される場合は、ベイスン OD 錠<sup>®</sup>の主な作用点である食後過血糖の程度、アクトス<sup>®</sup>の作用である体重増加など副作用の程度等を総合的に評価しながら、基本治療の更なる強化と継続を患者に約束して頂いた上で、これら2薬のいずれかを適切な程度に減量あるいは中止することになると思われます。

解答：3)

- 文献1 : Goldberg RB et al: Diabetes Care 19:  
849-856, 1996
- 文献2 : Colhoun HM et al: Lancet 364: 685-  
696, 2004
- 文献3 : Keech A et al: Lancet 366: 1829-31,  
2005
- 文献4 : UK Prospective Diabetes Group:  
Lancet 352: 854-65, 1998

