

No. 34

糖尿病薬の使い方 症例検討⑧

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経口糖尿病薬の服用時間に関する質問です。

Q. 60歳代女性。無職。

5年前に健診で初めて糖尿病を指摘され、下記経口血糖降下薬を内服中。最近孫の世話等で忙しく内服を忘れることが多くなり、血糖コントロールはHbA1cで7%台から8%台と増悪傾向を認めた。今回、患者本人より「薬の服用回数をできるだけ減らしてほしい」という強い要望が出された。

処方内容

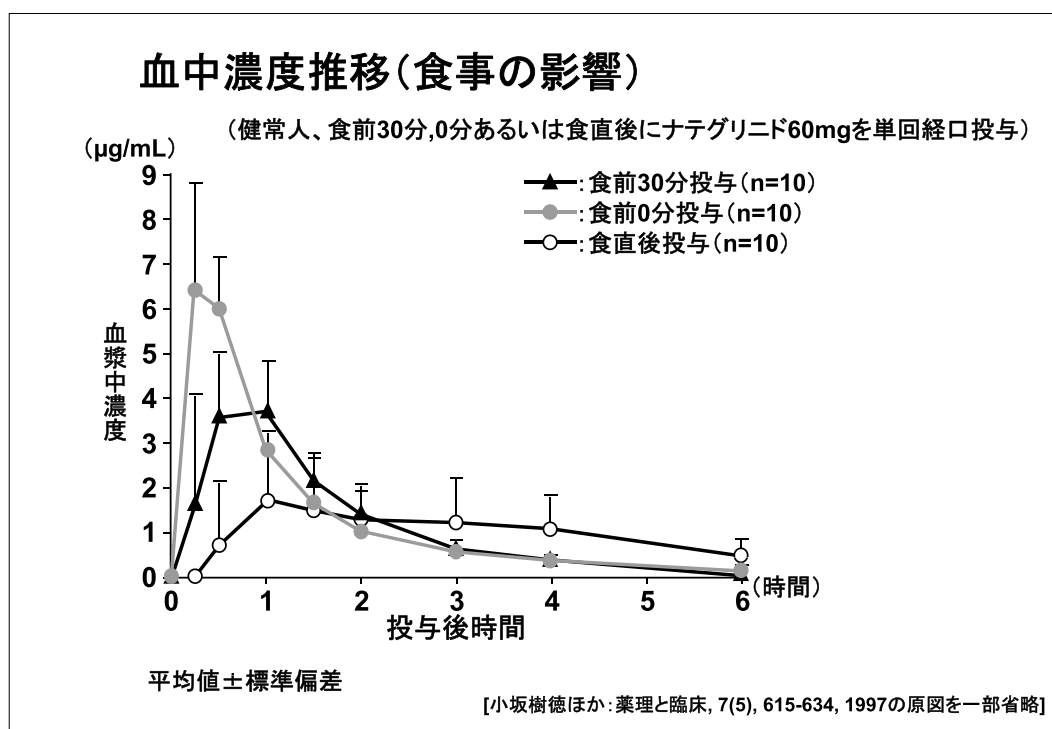
- ①ベイスン OD 錠[®](0.3mg) 3錠 / 毎食直前
- ②アクトス[®](15mg) 1錠 / 朝食後
- ③アマリール[®](1mg) 2錠 / 朝、夕食後

左記のように現在、この患者さんは1日5回の内服を行っています。

本症例に対して「薬の内容を変えずに服用回数を最大限減らす」にはどうすればよいでしょうか？(今回選択肢はありません)

A. まず、経口血糖降下薬の服用時間には食前、食直前、食直後、食後といろいろありますが、そのように定められた理由についてまず理解する必要があります。すなわち薬物の作用機序とともに食事による薬物の体内動態の変化、さらに食生活などのライフスタイルという患者側の要因にも注意することが重要です。以下に現在使用可能な6系統の経口血糖降下薬の服用時間*についてまとめてみます。

図1：ナテグリニド血中濃度の食事による影響



①スルホニル尿素薬

グリメピリド（アマリール[®]）やグリクラジド（グリミクロン[®]）の体内動態は、空腹時（食前30分投与）と食事時（食直後投与）で変化はみられず、血糖値の変動への食事の影響も認められないため、「食前投与と食後投与で作用発現の違いはない」と考えられます。

②速効型インスリン分泌促進薬

ナテグリニド（スターシス/ファスティック[®]）を食前30分、食直前、食直後に投与し、食事の影響を検討した報告（文献1）では、食前（食前30分、食直前）の投与は食直後投与に比べて食後早期のインスリン分泌とそれに伴う食後血糖の上昇抑制が認められました。しかし食前30分投与では食事開始前に一過性の低血糖が認められたことから、安全性と有効性を考えた場合、第一に「食直前投与」が望まれます（図1）。このことはミチグリニド（グルファスト[®]）においても同様です。

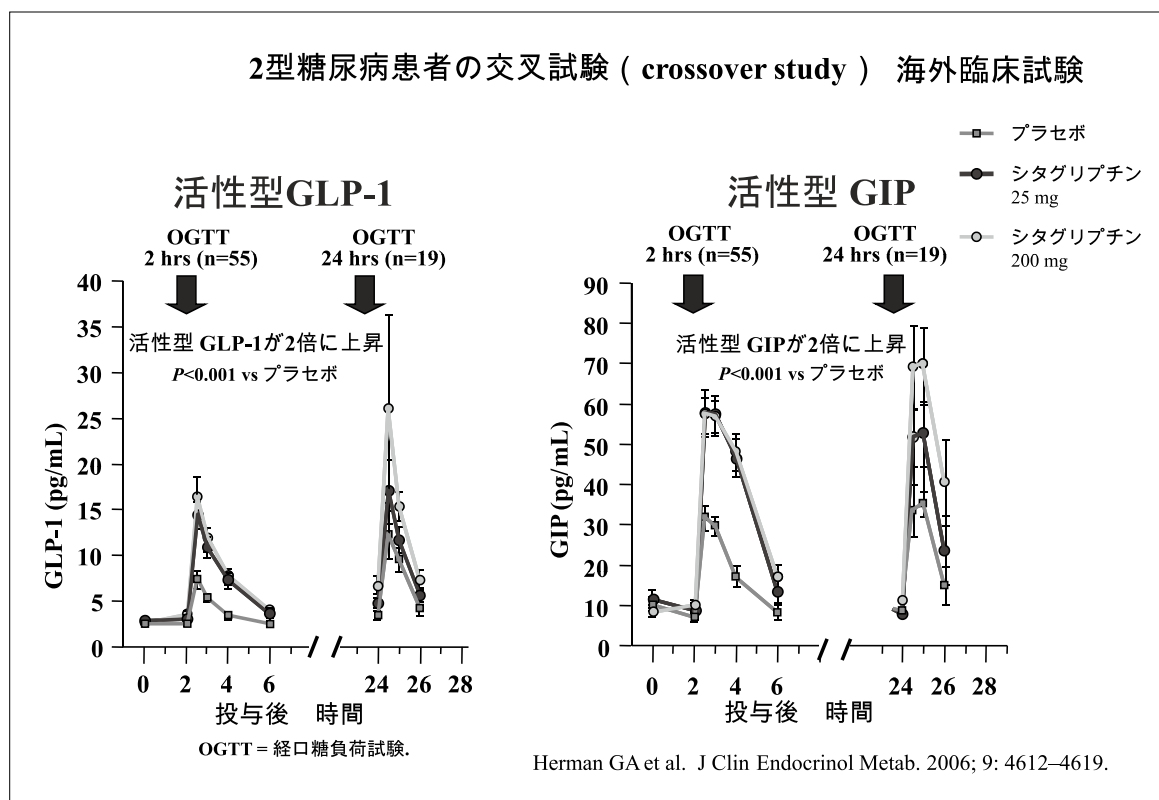
③αグルコシダーゼ阻害薬

アカルボース（グルコバイ[®]）を食前30分、食直前、食後15分に投与した比較試験（文献2）では、食直前投与で、他に比べて血糖値のピークの到達時間が遅延し、より明らかな食後の血糖上昇抑制効果が認められました。このことはボグリボース（ベイスン[®]）、ミグリトール（セイブル[®]）においても同様で、より効果的な食後血糖上昇の抑制を得るためには「食直前投与」が望まれます。

④ビグアナイド薬（メトホルミン）

食前と食後投与では薬物血中濃度には差がなく、血糖降下作用自体は食前と食後投与では差がありません。しかし、副作用として最も頻度の高い胃腸障害を軽減するため既存のメトホルミンは「食後投与」とされています。本年5月に、1日最高用量2250mgまでの投与が可能なメトホルミン製剤メトグルコ[®]が大日本製薬より新しく発売されました。高用量を使え、添加剤が異なる

図2：シタグリプチン単回投与による活性型 GLP-1 と GIP の推移



だけで従来のメトホルミン製剤と中身は全く同じです。このメトグルコは他の食直前投与の糖尿病薬(αグルコシダーゼ阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬)を併用した時の利便性を考慮して、食後だけでなく食直前投与の承認もっています。承認申請のために実施された長期試験において、食直前投与の安全性は一応確認されていますが、40例前後の少数例での検討にすぎません。したがって、通常は食後に投与するのが賢明だと思われます。また、メトホルミンを新規に投与する場合、数週間は少量投与で「ならし運転」することも胃腸障害を防ぐためによく用いられていますので、メトグルコ®といえども当初は少量投与からはじめるべきと思います。

⑤チアゾリジン薬(ピオグリタゾン)

本薬の空腹時と食後投与で血中濃度及び血糖改善効果はほとんど影響を受けないことが報告されていることより、服用は「食前または食後のいずれでもよい」と考えられます。

⑥DPP-4阻害薬(シタグリプチン)

日本人健康成人男性に本薬50mgを単回経口投与した場合、空腹時と食後投与で総血中濃度は差を認めず、また50~100mgを単回投与し、血漿中DPP-4阻害率を検討したところ、プラシボに対して投与後12~24時間で80%以上を示した

ことが報告されています。実際、本薬投与2時間後と24時間後に糖負荷試験を実施したところ、どちらも活性型GLP-1・活性型GIPの濃度が約2倍で推移していることより(図2)、本薬は服用時間には原則制限はなく「定刻に1日1回投与でよい」と考えられます。

以上より本問の解答は以下のようになると思われます。

- ①ベイスンOD錠®(0.3mg) 3錠/毎食直前
- ②アクトス®(15mg) 1錠/朝食直前
- ③アマリール®(1mg) 2錠/朝、夕食直前

この変更により服用回数は5回から3回に減ることになります。

*薬の服用時間は、一般的に以下のように定義されています。

老婆心ながらご参考までに。

食前：食事の30分~1時間前、食直前：食事のすぐ前、食直後：食事のすぐ後、食後：30分以内、食間：食後2時間

文献1：小坂樹徳ら：薬理と臨床7(5)：615-634,1997

文献2：Rosac C et al:Diabet Med 12(11)：979-984,1995