

No.9

経口糖尿病薬の使い方②

福井県糖尿病対策推進会議 副会長 笈田 耕 治

先日、某大手製薬会社のMRが先月の医師会報を持って現れ、「これからのメーカーに気を使わない記事を楽しみにしています」だって。なんで、あなたが「医師会報」持っているの? 思い切り気を使うじゃないですか。やたら筆が重くなりました。

SU薬について

それで、当たり障りの少ないSU薬から入りたいと思います。SU薬というよりSU剤と言われる方が多いですね。そもそも、「薬」と「剤」はどのように使い分けるのでしょうか? ある方が、「薬」は単一成分、「剤」は複数の成分の場合に用いるとおっしゃっていました。以来、私は「SU薬」を使っているのですが、この情報は正しいのでしょうか?

だったら「漢方薬」はおかしいですね。どなたかご存知の方は教えてください。単純に読みやすさ(=韻)だけのような気もしますが。

SU薬は、今でも一番血糖降下作用の強い薬で、最も使用されている糖尿病治療薬です。日本人は欧米人に比べて、元来インスリン分泌能力が低く、インスリン分泌不足をベースとした糖尿病が多いと言われているので、SU薬の有効な人が多いのは納得できます。実際、SU薬で良好な血糖コントロールを維持されている方は多く、経口糖尿病薬の中でもSU薬の使用頻度はかなり高いと思われます。SU薬は低血糖以外の目立った副作用が極めて少ない点も根強い人気の一つです。

SU薬を使う目安として、「肥満がない人でHbA1cが8.0%以上の場合」と書かれている場合があります。確かにこのような人は、インスリン分泌が低下している場合が多く、SU薬しか効かない場合が多いと思います。しかし、私はこのような場合にも、(結果的には遠回りになるかもしれ

ませんが) とりあえず非インスリン分泌系の薬剤を試してみることが少なくありません。インスリン抵抗性が主体の糖尿病なのか、インスリン分泌不足が主体の糖尿病なのかを、肥満の有無で判断するのは必ずしも正しいとは思えないからです。元来、欧米人に比しインスリン分泌能力の低い私達日本人は、わずかなインスリン抵抗性の増大(わずかな過食、運動不足、肥満そして加齢、ストレスなど)によって糖尿病になるのですから、著明な肥満の糖尿病はむしろ少数派になります。肥満がなくても多少はインスリン抵抗性が関与している場合が多く、ビッグアナイド薬(メルビン・メデットなど)やチアゾリジン薬(アクトス)が有効な症例も少なくありません。日本人でのアクトスを使用したPRACTICALという成績でも、アクトスはそのBMI群でもHbA1cが低下しています(肥満例のほうがやや効果が良いですが)。

非インスリン分泌薬が有効ならばこれに越したことはなく、SU薬は伝家の宝刀(それほど切れ味が良くないかもしれませんが)として最後にとっておくのが賢明かもしれません。何故なら、SU薬は「諸刃の剣」で、SU薬の長期使用によって膵β細胞は絶えず鞭打たれ、やがて疲弊してしまう場合があるからです(SU薬がインスリン分泌を廃絶させるという確固たるエビデンスはないという意見もあります)。ただグリニド系薬(ファステック・スターシス、グルファスト)はHbA1cが8%を越える症例ではほとんど効果が期待できないことがわかっていますので、もう少し早い段階での使用が望ましいと思われます。

では肥満の有無ではなくて、もっと的確にインスリン抵抗性やインスリン分泌を判定する指標がないのでしょうか? この点については、やや専門的

になりますので、後日また機会があれば触れさせて頂きますが、そういった指標がなくても、とりあえず非インスリン分泌系の薬剤を使用してその効果で判定するのが現実的であり、検査のための費用も労力も発生しません。

使うとしたら、どのSU薬が良いのでしょうか(表)か。グリベンクラミド(オイグルコン、ダオニール)は強力なSU薬ですが、それだけに高齢者への使用は慎重さが求められます。SU薬による低血糖は最も厄介で、糖質を補給して回復して家に帰ったら、また低血糖で意識がなくなったという事例はよく聞きますし、また認知症と思っていたら、SU薬を中止した途端に良くなったという話は有名です。SU薬を極量まで使うのは避けた方が良いでしょう。グリメピリド(アマリール)の通常使用量は1~4mg、極量6mgとされていますが、私は4mg以上の使用はほとんどありません(※注1)。それ以上増やしても効果はほとんどなく、やはりそのような場合にはインスリン療法への切り替えが必要だからです。アマリールの3mg錠を私の病院では採用していません。3mg使用する場合は2-0-1とすることが多いですし、何より万-1mg錠と3mg錠を間違えると大変なこと

になります。逆に1mg錠の半錠や1/4錠処方結構使っています(※注2)。アマリールにはインスリン抵抗性改善作用(膵外作用)があるとのことで、確かにオイグルコン2.5mgよりアマリール1mgの方が弱いはずなのに、後者の方がより効果的だったということも経験します。アマリールの血中半減期が短いのに、血糖降下作用からみた時間はオイグルコンと同等とされるのも、膵外作用のためと考えられています。またオイグルコンは心筋の虚血プレコンディショニングを阻害するが、アマリールは阻害しないとのことで、心臓にも多少やさしいようです。

※注1：2018年現在、3mg以上の使用はほとんどありません。グリメピリドよりグリクラシド(グリミクロン)の方が低血糖リスクが少ないとの報告もあり、グリクラシドの使用頻度が増えています。表の数字に反して、実際の作用時間はグリメピリドよりグリクラシドの方が短いとも言われています。

※注2：平成22年にアマリールの0.5mg錠が発売されました。

(表) スルホニル尿素薬(SU薬)

世代	一般名 ¹⁾	商品名 (主なもの)	半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の 含有(mg)	1日の 使用(mg)
第一	トルブタミド ²⁾	ラスチノン ジアベン	5.9	6~12	250/500	250~1,500
	アセトヘキサミド	ジメリン	3.2	10~16	250/500	250~500
	クロルプロバミド	アベマイド	33	24~60	250	100~500
	トラザミド	トリナーゼ	-	10~16	100/250	100~300
	グリクロピラミド	デアメリンS	-	6	250	250~500
	グリブゾール	グルデアーゼ	-	12~24	125/250	125~500
第二	グリベンクラミド	オイグルコン ダオニール	2.7	12~24	1.25/2.5	1.25~7.5
	グリクラジド	グリミクロン	6~12	6~24	40	40~120
第三	グリメピリド ³⁾	アマリール	1.5	6~12 ⁴⁾	1/3	16

1)スルホニアミド薬も含む。

2)トルブタミドには比較的まれに半減期の遅い人があり、低血糖を起こすことがある。

3)グリメピリドは1mgより開始し、1日1~2回朝または朝夕、食前又は食後に経口投与。
維持量1日1~4mg、最高投与量は6mg/日。

4)記載されている血中半減期は短いですが、血糖降下からみた作用時間はグリベンクラミドとほぼ同等である。