

ケーススタディ！

生活習慣病薬の使い方

— 糖尿病薬編

本コンテンツはハイブリッド版です。PDF だけでなくスマホ等でも読みやすい HTML 版も併せてご利用いただけます。

▶HTML 版のご利用に当たっては、PDF データダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶シリアルナンバー付きのメールはご購入から 3 営業日以内にお送り致します。

▶弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することで HTML 版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶登録手続

ビグアナイド薬 ————— p2

堀之内秀治 (鹿児島市立病院糖尿病・内分泌内科部長)

チアゾリジン薬 ————— p15

木村友彦* 金藤秀明**

(川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学 *講師 **教授)

スルホニル尿素 (SU) 薬 ————— p27

永井聡* 吉岡成人**

(NTT 東日本札幌病院糖尿病内分泌内科 *部長 **院長)

α -グルコシダーゼ阻害薬 ————— p37

加藤ゆか 馬場園哲也*

(東京女子医科大学糖尿病センター内科 *教授・講座主任)

グリニド薬 ————— p46

森 豊 (東京慈恵会医科大学客員教授 / 東京慈恵会医科大学附属第三病院
糖尿病・代謝・内分泌内科客員診療医長)

SGLT2 阻害薬 ————— p77

辻野元祥 (東京都立多摩総合医療センター内分泌代謝内科部長)

DPP-4 阻害薬 ————— p84

野見山 崇 (国際医療福祉大学市川病院糖尿病・内分泌
代謝センター長)

GLP-1 受容体作動薬 ————— p95

弘世貴久 (東邦大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分
泌学分野教授)

▶HTML 版を読む

日本医事新報社では、Web オリジナルコンテンツ
を制作・販売しています。

▶Webコンテンツ一覧

ビグアイド薬

堀之内秀治

(鹿児島市立病院糖尿病・内分泌内科部長)

1. 名医から読者へのメッセージ

「医者と味噌は古いほど良い」とは、何事も年月を経ているものは貴重だという喩えである。

ビグアイド薬は、50年以上も前に登場した歴史ある薬剤である。1970年代にビグアイド薬のひとつであるフェンホルミンによる乳酸アシドーシスが問題となり、世界的に使用が激減した。しかし、1990年代の大規模臨床試験によりメトホルミンの有効性と安全性が確認され¹⁾²⁾、再び日の目を見ることになった。

メトホルミンは糖尿病治療に欠かせない薬剤であり、禁忌でなければ、すべての2型糖尿病患者に推奨されている³⁾。副作用が心配、使いづらそうというイメージのあるビグアイド薬であるが、本コンテンツを通してそんなイメージが払拭され、もっと身近な薬に感じてもらえたら幸いである。

2. 基本情報

1 基本的な使い方・考え方

(1) 薬の種類

ビグアイド薬にはメトホルミンとブホルミンがあるが、広く使用されているのはメトホルミンである(表1)。

表1 ビグアナイド薬の種類

| 一般名 | 先発/後発 | 商品名 | 規格 (mg) | 1日使用量 (mg) | 最高投与量 (mg) |
|-----------|-------|--------------------|------------|---------------|------------------|
| メトホルミン塩酸塩 | 先発 | メトグルコ [®] | 250, 500 | 500~1500 | 2250 (小児2000) |
| | 後発 | メトホルミン塩酸塩MT | | | |
| | 先発 | グリコラン [®] | 250 | 500~750 | 750 |
| | 後発 | メトホルミン塩酸塩 | | | |
| ブホルミン塩酸塩 | 後発 | ジベトス, ジベトンS | 50 | 50~150 | 150 |

同じメトホルミンでも、高用量投与や10歳以上の小児への投与が可能なのは、メトグルコ[®]およびメトホルミン塩酸塩に「MT」が記載されているものだけである。

(2) 作用機序

主な作用は、肝臓における乳酸やアミノ酸からの糖新生抑制である。ほかに、消化管における糖吸収抑制、骨格筋における糖取り込み促進作用など様々な作用を有する。

単独使用による低血糖リスクはきわめて低い。

(3) 適する例

体重増加をきたしにくいので肥満例に良い適応である。また、非肥満例でも有効であり、幅広い患者が適応になる。血糖降下作用は肥満・非肥満例にかかわらず認められる⁴⁾。

(4) 適さない例

乳酸アシドーシスのリスクがあるため、禁忌例の把握が必須である(表2)。

投与中に禁忌にあたる状態になったら、一時的な休薬が必要となる。脱水、シックデイ(食事が摂れない状態)、過度のアルコール摂取時は禁忌にあたるので、あらかじめ患者に説明しておく必要がある。

表2 適さない例

| |
|---|
| ・腎機能障害 (eGFR <30mL/分/1.73m ²) |
| ・肝機能障害 (重度) |
| ・心・肺機能障害 (高度) |
| ・脱水 |
| ・大量飲酒者 |
| ・手術前後 |
| ・下垂体・副腎機能不全 |
| ・全身状態の悪い患者 (経口摂取が困難, 寝たきり) |

(5) 高齢者

禁忌ではないが、肝・腎機能が低下していることが多く、また脱水になりやすいため、慎重に投与する。筆者は定期的に腎機能 (eGFR)、肝機能、患者状態を観察しながら使用している。また、75歳以上には新規投与はしていない。

2 用法・用量

(1) 用量

メトホルミンは1日500mgから開始する。さらに改善を期待する時は増量し、維持量750~1500mgとする。最高投与量は2250mgである。

用量依存的に血糖降下作用が期待でき⁵⁾、国際標準量は約1500mgとされている。

(2) 用法

1日2~3回、食直前または食後に投与する。昼の飲み忘れが目立つ時は、朝夕2回とする。

(3) 処方のアレンジ

消化器症状が現れやすい、あるいは副作用を心配される患者では、1日250mg 1回投与から開始することがある。

1日1回しか飲めない患者には、1日1回投与 (上限750~1000mg) とし、服薬アドヒアランスを維持させる。

(4) 腎機能低下時に押さえるポイント

腎排泄低下から血中濃度上昇をきたし、乳酸アシドーシスのリスクが高まるので注意が必要である。

2019年6月に添付文書が改訂され、eGFRに応じた投与量の上限が示された(表3)。eGFR < 30mL/分/1.73m²では禁忌、45~60mL/分/1.73m²では慎重投与、30~45mL/分/1.73m²では治療上のベネフィットがリスクを上回るときのみ投与とされ、海外では低用量(500mg)での使用が推奨されている⁶⁾。

表3 腎機能別メトホルミン使用の注意点

| eGFR (mL/分/1.73m ²) | 投与量上限 (mg) | 注意点 |
|---------------------------------|------------|--|
| 60以上 | 2250 | |
| 45以上60未満 | 1500 | 慎重投与 腎血流量を低下させる薬剤との併用注意 |
| 30以上45未満 | 750 | 慎重投与 腎血流量を低下させる薬剤との併用注意 ベネフィットがリスクを上回るときのみ投与 海外では低用量(500mg)での使用推奨 |
| 30未満 | 禁忌 | |

3 副作用

(1) 消化器症状

服用開始や増量時に、下痢、吐き気、心窩部不快感が現れる場合がある。飲み続けるうちに軽減することが多いため、軽い症状であれば様子を見る。

低用量(250~500mg)から開始し、ゆっくり増量(250mg)することで、副作用の発生頻度は低下する。出現した場合は、減量・中止にて回復をめざす。

(2) 乳酸アシドーシス

最も気をつけなくてはならない副作用である。初期症状は、胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸など。治療が遅れると昏睡状態に陥り、致死率は約50%に達する。

実際の発症は稀で、メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症頻度はフェンホルミンの10分の1以下とされている⁷⁾。適正使用では乳酸アシドーシスのリスクは増えない⁸⁾。リスクのある患者への投与を避けることは重要である(表2)。

日本糖尿病学会による「メトホルミンの適正使用に関する Recommendation」(2020年3月18日改訂)(http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_metformin.pdf)で、注意喚起されているので参照して頂きたい。

(3) ビタミンB₁₂ 欠乏

長期投与で腸管でのビタミンB₁₂吸収障害をきたす可能性がある⁹⁾。長期服用患者で大球性貧血、末梢神経障害の有病率が高いことが報告されている。

ヘモグロビンが低下していたら、MCV(平均赤血球容積)に目を向けて頂きたい。80fL以下なら小球性、81~100fLなら正球性、101fL以上なら大球性と分類される。

4 相互作用

(1) ヨード造影剤

ヨード造影剤使用により一過性の腎機能低下をきたす可能性があり、乳酸アシドーシスのリスクがある。

検査前に投与を中止し(緊急検査時を除く)、検査後48時間は投与を再開しない。当院では検査日と前後2日ずつ(計5日)は休薬するようにしている。

(2) レニン・アンジオテンシン系阻害薬, 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

腎血流量が低下するので、腎機能のチェックが必要である。

(3) 利尿薬, SGLT2阻害薬

利尿作用を有するので、併用時には脱水に対する注意が必要である。

3. 治療薬の中での位置づけ

メトホルミンは欧米のガイドラインでは2型糖尿病の第一選択薬となっている³⁾。わが国においても、体重が増加しにくいので肥満例では第一選択、さらに非肥満例でも有効とされている¹⁰⁾。

血糖改善に加えて、最小血管症・大血管症の予防効果も実証された薬剤とされ、専門医の多くはメトホルミンから投与を開始する(腎機能低下、大量飲酒者、高齢者を除く)。

メトホルミンのメリットは、「低血糖を起こしにくい」「体重を増やさない」「長期の使用経験」「合併症予防」、そして「安価」である。メトグルコ[®]250mgは1錠10.1円、500mg錠は14.4円である。維持量の1500mgでも1日当たり43.2円であり、費用対効果が高い。

また、ほかの経口糖尿病薬、GLP-1受容体作動薬、インスリンとの併用でも効果が期待できる。

4. うまくいったケース

症例1 49歳、女性(低用量例)

48歳時に左乳房のしこりを認め、左乳がんと診断。術前検査で初めて糖尿病を指摘された。

BMI 25.9kg/m²、空腹時血糖160mg/dL、HbA1c 8.2%、eGFR 82.5mL/分/1.73m²、空腹時インスリン(IRI) 12.9μU/mL、腹部エコーで脂肪肝あり。食事・運動療法の指導後、メトグルコ[®]250mg 2錠 分2 朝夕を開始。1カ月後に空腹時血糖104mg/dL、HbA1c 6.8%、2カ月後には空腹時血糖110mg/dL、HbA1c 6.0%へ改善。

術前内分泌療法が行われ、3カ月後に乳がん手術を受けることができた。HbA1c 5%台後半にて治療継続中。

<処方例>

メトグルコ[®]250mg 2錠 分2 朝夕食後

<ポイント>

- ・肥満，内臓脂肪蓄積を認め，まさにメトホルミンの適応であった。BMI 25kg/m²未満でも，内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性の示唆される例は良い適応となる。腹囲が大きい，若い頃より体重が増えた，高血圧症や脂質異常症を合併している患者であった。
- ・メトホルミンは肝糖放出を抑制して空腹時血糖値を下げ，その効果は治療開始後早期に現れる。
- ・インスリン抵抗性による高インスリン血症や高血糖は，がんの治療効果にも影響を及ぼす¹¹⁾。血糖コントロールが悪いと，がん治療では不利になる。

<処方工夫>

- ・低用量で有効な例も多く，必ずしも高用量まで増量しなければならないわけではない。
- ・メトホルミンによるがんリスク低下の可能性が報告されており¹²⁾，患者に伝えるとモチベーションアップにつながる。

症例2 32歳，男性(SGLT2阻害薬との併用例)

28歳時に耳鼻科を受診した際に随時血糖322mg/dLを指摘された。

BMI 35.4kg/m²，空腹時血糖184mg/dL，HbA1c 10.8%，eGFR 107mL/分/1.73m²，空腹時IRI 14.0μU/mL，腹部エコーで脂肪肝あり。

食事・運動療法の指導後，メトグルコ[®]250mg 2錠 分2 朝夕を開始。HbA1cの状況を見て，500mg 2錠 分2 朝夕，500mg 3錠 分3 朝昼夕，さらに500mg 4錠 分2 朝夕まで増量。

HbA1c 7.4%となったがそれ以上は改善せず，SGLT2阻害薬(ルセフィ[®] 2.5mg)を併用開始。体重が5kg減って，HbA1c 6%台半ばとなり治療継続中。