

SU薬とインクレチン併用による 低血糖

POINT

- ▶ DPP-4 阻害薬は単独では低血糖を起こしにくいですが、SU薬を併用する場合は重症低血糖を起こす可能性がある。SU薬を使用する場合、患者および家族に低血糖の危険性を伝え、対処法を確認する必要がある。
- ▶ SU薬単独と DPP-4 阻害薬併用の重症低血糖のリスクファクターの共通点は、高齢者、腎機能低下、高用量のSU薬内服である。
- ▶ SU薬に DPP-4 阻害薬を追加投与する場合には、重症低血糖のリスクを考慮して、まずSU薬を減量して DPP-4 阻害薬を追加投与し、その後の血糖値の経過をみてSU薬の量を調節するようにする。
- ▶ SU薬に DPP-4 阻害薬追加投与で、劇的に血糖値が下がる患者がいる一方で、血糖値の改善がほとんどない患者もおり、その対象をどのように見極めるかは今後の課題である。

- 糖尿病治療薬による低血糖という問題は以前から存在していたが、近年糖尿病患者に対してより厳格な血糖コントロールが推奨されるようになったこともあり、糖尿病治療薬による重症低血糖の患者数が年々増えてきている。重症低血糖患者の多くはスルホニル尿素（SU）薬を内服している高齢者である。
- 2008年、海外にて高齢の糖尿病患者に対して厳格に血糖を管理して予後を評価した ACCORD（Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study）、ADVANCE（Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation Trial）、VADT（Veterans Affairs Diabetes Trial）が発表された。いずれも予後の改善に至らず、ACCORD 試験では厳格に血糖コントロールすることで心血管病そのものは減少したが、特に罹病期間が長く、動脈硬化が進展した症例で重症低血糖が発生した場合には死亡率が高まってしまふことが明らかになり、厳格な血糖コントロールの際に低血糖を回避させるかということが大きな課題として注目された¹⁾。
- 2009年12月にわが国初の DPP-4 阻害薬としてシタグリプチンが発売されたことを皮切りに、2010年以降、ビルダグリプチン、アログリプチン、さらには GLP-1 受容体作動薬としてリラグルチド、エキセナチドが発売され、ようやくわが国においても糖尿病患者に対する治療としてインクレチン関連薬を使用できるようになった。

重症低血糖

重症低血糖とは、「血糖値が 50 mg/dL 以下で意識障害をきたし、受診・治療に第三者の援助を必要とする低血糖」と定義されることが多い。低血糖による脳障害は血糖値改善ししばらくして意識が改善する可逆的な脳障害と血糖値改善後も意識障害が残る不可逆的な脳障害の大きく 2 つに分けられ、臨床現場で遭遇する低血

糖症はほとんどが前者であるが、後者のなかには意識障害が遷延し植物状態に至る重篤な後遺症を残す症例や肺炎などを併発し死亡する症例も存在する。重症低血糖患者の大半は SU 薬を内服している高齢者である。しかしその現状は、糖尿病治療の現場でまだ十分認識されていないように思われる。

- インクレチン関連薬はその魅力の一つとして低血糖を起こしにくい血糖降下薬という特徴があり、低血糖を回避する糖尿病治療として期待されている。しかし DPP-4 阻害薬は、発売後、国内の臨床試験通りの効果が認められているとの報告がある一方で、発売前には指摘されていなかった、スルホニル尿素 (SU) 薬に DPP-4 阻害薬を追加投与後に重篤な低血糖による意識障害を起こすという症例報告が続いた²⁾。その原因究明と対策をたてるために、日本糖尿病学会および日本糖尿病協会より「インクレチンと SU 薬の適正使用に関する委員会」が発足し、重篤な低血糖を起こす患者の特徴が検討され、2010 年 4 月から recommendation が出されている³⁾。
- 本項では、実際に救急医療現場に搬送されてくる糖尿病治療薬による重症低血糖患者の現状とシタグリプチンと SU 薬併用時の重症低血糖の市販後調査の結果を併せて提示し、その特徴を把握し対策を考えることで、低血糖を起こさないための SU 薬とインクレチン併用のポイントを明らかにする。

● 病院に搬送される重症低血糖患者の現状

- 重症低血糖患者が救急搬送される医療現場として神戸市立医療センター中央市民病院を例にあげ、糖尿病治療薬による低血糖症例の特徴と背景を検討した結果を示す。当院は 1 次から 3 次の救急患者に対応し、年間約 40,000 人の救急患者が受診し約 6,000 人が緊急入院する兵庫県内の救急指定病院で、重症低血糖のために搬送されてくる症例も多い。2003 年から 3 年間に救急外来に搬送されてきた重症低血糖患者 50 例の特徴⁴⁾と一部その後の動向も併せて示し、最近の重症低血糖の現状と問題点を提示し、その対処法を検討した。

重症低血糖患者数

- 2003 年、2004 年、2005 年に、薬剤性低血糖による重症低血糖で当院に搬送された患者はそれぞれ 8 例、11 例、31 例と増加の傾向を認めた。

MEMO

インクレチン関連薬は単独では低血糖を起こしにくいですが、SU 薬を併用する場合は重症低血糖を起こす可能性がある。

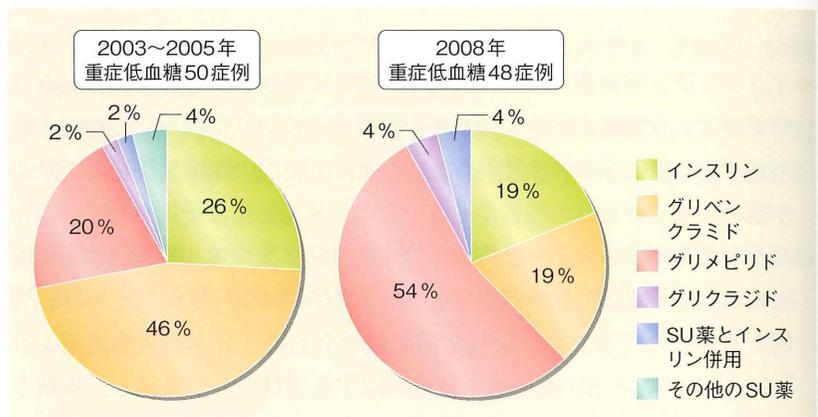
高齢者の血糖値管理目標

現在、日本糖尿病学会からは血糖値の管理の目標として一つの指標が示されているが、これは合併症の発症進展予防を目標とした指標であり、高齢患者や他疾患合併患者に対しては適宜調整して適用するものである。高齢患者には

低血糖時のリスクを考え目標血糖値を高めを設定するか低血糖の危険が少ない薬剤の使用が望まれる。SU薬を使用する場合は常にその減量を検討する必要がある。

① 当院に搬送された重症低血糖患者数

2003年	8例
2004年	11例
2005年	31例（2例：不可逆的脳障害）
2006年	42例（3例：不可逆的脳障害）
	：
2008年	48例（2例：不可逆的脳障害）
2010年	22例（2例：不可逆的脳障害）



② 重症低血糖の原因薬剤の動向

重症低血糖患者数はその後も増え、2006年42例、2008年48例という状況であった(①)。重症低血糖患者のほとんどが糖尿病非専門医かかりつけの患者であった。

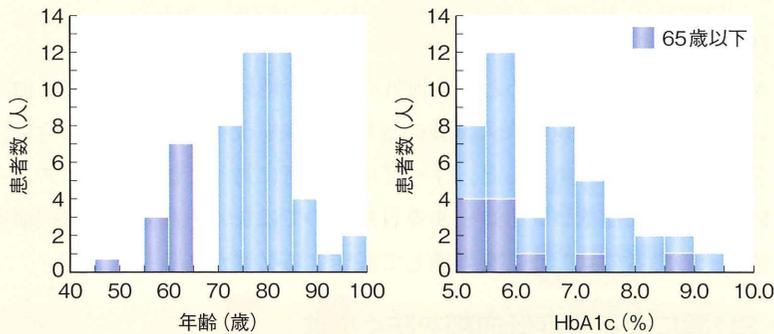
- 重症低血糖のなかには、不可逆的な脳障害となり植物状態になった症例や、さらに肺炎を併発して死亡した症例も認めた。日常診療の場で糖尿病治療薬による不可逆的な脳障害が起きているという現実は、現在の糖尿病治療のあり方に警鐘を鳴らすものといえる。

原因となった薬剤

- 重症低血糖の原因となった薬剤は、2003～2005年においてはSU薬36例、インスリン13例、インスリンとSU薬の併用1例であった。SU薬とインスリン以外では重症低血糖発現は1例も認めていない。SU薬の内訳はグリベンクラミドが最も多く、次いでグリメピリドであった。2008年においてはSU薬38例、インスリン8例、インスリンとSU薬併用例が2例であり、SU薬の内訳はグリメピリドが最も多く、次いでグリベンクラミドと変化がみられたが、グリメピリドの使用症例数が急増したためと考えられる(②)。
- 重症低血糖を引き起こす薬剤の約8割はSU薬であり、不可逆的な脳障

③ SU薬による重症低血糖の多い理由

- ① インスリン治療患者はSU薬内服患者に比べて低血糖を起こす可能性を認識しており、家族を含め注意している可能性が高い
- ② インスリンを使用している患者は血糖自己測定をしている場合が多く、日頃から血糖値に対する関心が高く、患者自身で低血糖予防・対策がとられているケースが多い
- ③ SU薬はインスリンよりも低血糖が遷延し重症化しやすい
- ④ 腎不全があるにもかかわらず禁忌のSU薬を使用し、遷延する重症低血糖を起こすケースが多い



④ 重症低血糖患者の年齢とHbA1c (JDS値)

害となっている症例もほとんどSU薬を使用している症例であった。インスリン治療している症例に比較してSU薬を使用している症例で重症低血糖が多い理由としては③のようなことが考えられる。

年齢・罹病期間とHbA1c

- 3年間の50症例 (男性29例, 女性21例) の年齢は 75.6 ± 10.0 歳 (49~97歳) で, 60歳以上が92%, 70歳以上が78%を占めており高齢患者が多い (④)。
- 判明している糖尿病罹病期間は 17.1 ± 10.4 年 (0~40年) であり, 診断直後の症例から40年の長い病歴を有する症例まで幅広く分布していた。診断直後に重症低血糖を起こした例には不適切な内服量でのSU薬使用開始によるものがあつた。病歴の長いものにはHbA1cが低下してきているのにSU薬が漫然と長期間かつ高用量で投与されている症例を多く認めた。
- 患者自身が高齢になるにつれ腎機能が低下して低血糖の危険が増したり, 摂食量も不安定となったり, さらに認知機能の低下のため低血糖に対する危険回避がなされず重症化することもあり, 経過中に投薬量の減量を検討する必要がある。
- 70歳以上の症例のHbA1c (JDS値) が 6.6 ± 1.0 %であったが, 高齢患者に対する血糖コントロールの目標値が不適切に低すぎる例があつた

MEMO

SU薬単独時とDPP-4阻害薬併用時の重症低血糖のリスクファクターの共通点は, 高齢者, 腎機能低下, 高用量のSU薬内服である。

⑤ SU薬による重症低血糖を防ぐ対策

- ① SU薬を使用する場合、患者に低血糖の危険性を伝え、対処法を確認する
- ② 簡易血糖測定器で自宅でも血糖値を定期的に調べるようにする
- ③ 高齢者の場合には日常で無自覚性低血糖を起こしていて、そのうえでいきなり重症低血糖による意識障害を起こすケースも多く、医師は低血糖症状の有無の確認だけでは不十分であり、目標血糖値を高めを設定しSU薬の減量を常に意識する必要がある
- ④ 低血糖時の早期対処ができるように、家族にも低血糖時の対処を指導しておく
- ⑤ 腎機能低下のある場合は年齢に関係なくSU薬使用は危険であり、早期にインスリン治療に切り替える

(4).

- ACCORD試験をはじめとする海外の高齢者糖尿病における厳格な血糖コントロールの大規模介入試験の結果、予後を改善せず低血糖の危険性を増したことを考慮すると、すべての高齢者に対して低血糖のリスクを冒して厳格な血糖コントロールを目指すのではなく、高齢者の目標血糖値をその患者の状態などを考慮して設定する必要がある。

● SU薬による重症低血糖を防ぐには

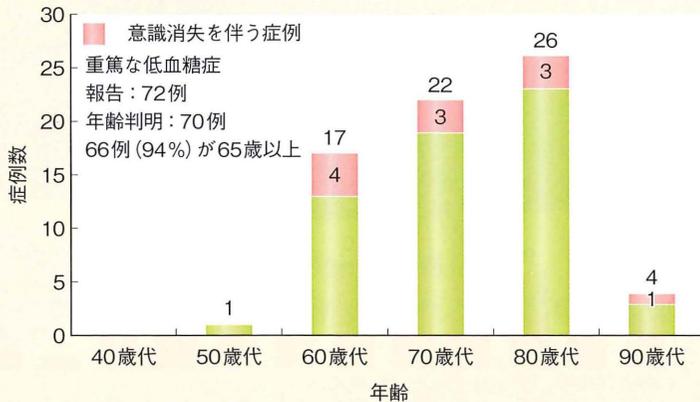
- 当院の調査では、重症低血糖のリスクファクターは高用量のSU薬内服・高齢・腎機能低下などであった。この傾向はこれまでに報告されている重症低血糖の調査報告と一致する。
- SU薬は低血糖という危険性をもつが、強力にインスリン分泌を促し血糖値を下げる糖尿病治療に有効な薬剤であり、日常臨床での使用頻度は高い。そこでSU薬による重症低血糖を防ぐ対策として、筆者らは⑤のような治療指針を掲げている。

● SU薬にDPP-4阻害薬追加投与時の重症低血糖を防ぐには

- 「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」の報告によると、重篤な低血糖を起こすケースには⑥のような特徴を認めた。そこで、SU薬に追加投与する場合にはまずSU薬を減量してDPP-4阻害薬を追加投与し、その後の血糖値の経過をみてSU薬の量を調節するように推奨し、特に高齢者や腎機能低下がある者には注意が必要と警告している。
- シタグリプチン発売後6か月間の市販後調査では、重篤な低血糖症の報告は72例で、94%が65歳以上であった(7)⁵⁾。重篤な低血糖症例のSU薬の併用量では77%が委員会推奨用量を超えていることが判明した(8)。一方で推奨用量でも重篤な低血糖は認めており、SU薬の用量の繊細な調整が必要なことがうかがえる。
- 重症低血糖を引き起こした症例のなかには、SU薬の二次無効の状態に

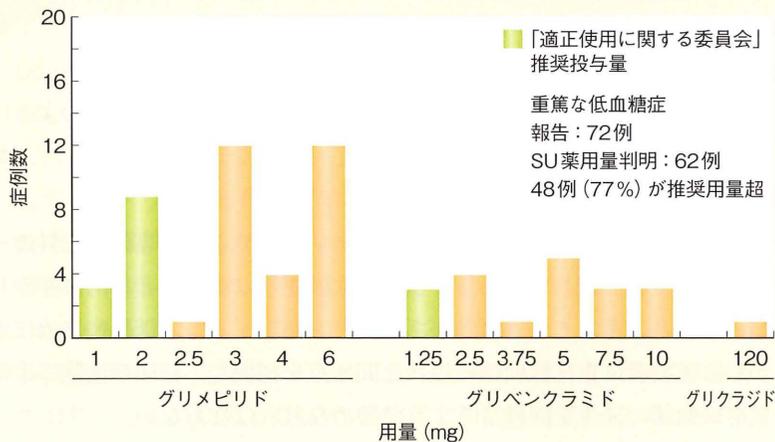
⑥ SU薬にDPP-4阻害薬追加投与時の重症低血糖の特徴

- 1) 高齢者
- 2) 軽度腎機能低下
- 3) SU薬の高用量内服
- 4) SU薬ベースで他剤併用
- 5) DPP-4阻害薬内服追加後早期に低血糖が出現



⑦ シタグリプチン市販後6か月間の調査(1) — 重篤な低血糖症例(70例)の年代別分布

(シタグリプチンリン酸塩水和物錠市販直後調査の結果報告, 2010⁵⁾より)



⑧ シタグリプチン市販後6か月間の調査(2) — 重篤な低血糖症例(62例)のSU薬併用量別分布

「適正使用に関する委員会」の推奨投与量は、グリメピリド：2 mg/日以下，グリベンクラミド：1.25 mg/日以下，グリクラジド：40 mg/日以下である。

(シタグリプチンリン酸塩水和物錠市販直後調査の結果報告, 2010⁵⁾より)

該当シタグリプチンを追加投与された症例²⁾も多く存在する。HbA1c (JDS 値) 8.0%程度の患者がシタグリプチン内服開始数日後に低血糖を起こすケースもあり、併用開始数日後から血糖値の低下程度を早期に評価し対応する必要がある。

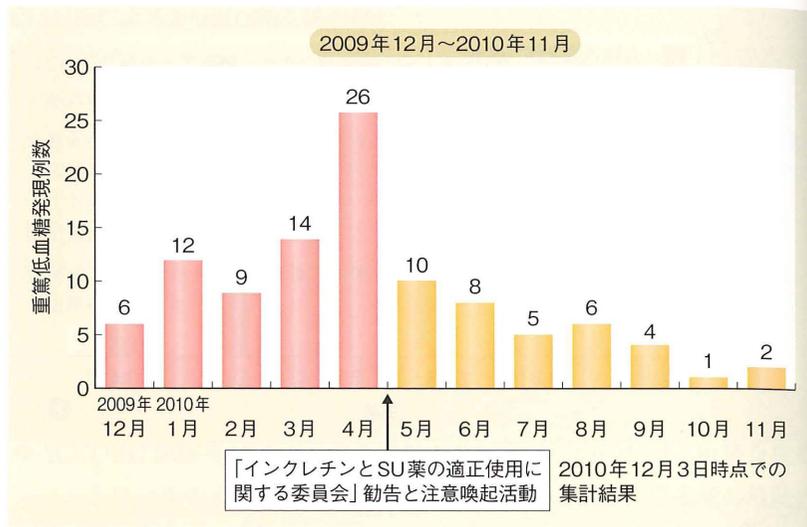
- 低血糖改善後SU薬を中止すると著明な高血糖になることが多いことから、DPP-4阻害薬単独の血糖低下作用は乏しく、低血糖はSU薬との相乗効果によるものである。
- SU薬の二次無効例でDPP-4阻害薬併用により短期間に低血糖を引き起こす機序については不明であり、今後の解明が待たれる。
- DPP-4阻害薬は単独では低血糖を起こしにくいですが、SU薬を併用する場合は重度の低血糖を起こす可能性があることを常に念頭におく必要がある。なお、GLP-1受容体作動薬はその作用機序からDPP-4阻害薬より強力と考えられ、SU薬併用時にはより慎重な取り扱いが必要である。
- SU薬にDPP-4阻害薬追加投与で劇的に血糖値が下がる患者がいる一

MEMO

SU薬にDPP-4阻害薬を追加投与する場合には、まずSU薬を減量してDPP-4阻害薬を追加投与し、その後の血糖値の経過をみてSU薬の量を調節するようにする(recommendation推奨のSU薬の用量であれば低血糖が起きないわけではない)。

⑨ シタグリプチン市販後の重篤低血糖発現例数の推移

(シタグリプチンリン酸塩水和物錠市販直後調査の結果報告, 2010⁵⁾より)



方で、血糖値の改善がほとんどない患者もおり、その対象をどのように見極めるかは今後の課題である。

- 糖尿病患者の増加や高齢化に伴い、糖尿病治療の現場は専門医以外の一般診療の場に広がりつつある。重症低血糖患者は糖尿病非専門医かかりつけの患者に多いという傾向があることを考慮すると、糖尿病治療にかかわる医療者は重症低血糖の現状と問題点を把握し、糖尿病治療による重症低血糖の発生を回避するように努めなければならない。
- 2010年4月に「インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会」より重症低血糖に対する注意喚起が出された後、国内におけるSU薬とシタグリプチン併用患者の重症低血糖の発現数は明らかに減少し(⑨)、また当院に搬送されるSU薬単独による重症低血糖患者数も減少傾向にある(⑩)。この機会に糖尿病治療薬の適切な使用方法が普及し、今後、重症低血糖を起こさないための治療指針ができることを期待する。

(岩倉敏夫)

●文献

- 1) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545-59.
- 2) 岩倉敏夫ほか. シタグリプチンをグリメピリドに追加投与し、3日後に重症低血糖症を起こした2型糖尿病の1例. 糖尿病 2010; 53: 505-8.
- 3) インクレチンの適正使用に関する委員会. インクレチンとSU薬の適正使用について. 日本糖尿病学会のホームページ. <http://www.jds.or.jp>
- 4) 池田香織ほか. 薬剤性低血糖による意識障害で救急受診した2型糖尿病患者50例の検討. 糖尿病 2007; 50: 129-35.
- 5) MSD 株式会社. シタグリプチンリン酸塩水和物錠市販直後調査の結果報告. 2010年8月.