

## IV 領域別指針

# 8 糖尿病

### 検索 Key Word

aged, elderly, senile, older, aging, geriatrics, geriatric assessment, Sulfonylurea, biguanide, glinide,  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, DPP-4, glitazone, insulin, GLP-1

### サマリー

#### 1 CQ：SU薬のなかで、高齢者でより低血糖のリスクが高い薬剤はあるか？

SU薬のなかでは、グリベンクラミドによる低血糖が有意に多く、アセトヘキサミド、クロルプロパミドとともに使用を控えるべきである。他のSU薬については慎重に投与すべきである。(エビデンスの質：中、推奨度：強)

#### 2 CQ：高齢者へのメトホルミンの投与は安全か？

高齢者では乳酸アシドーシスのリスクが高く、メトホルミンは慎重に投与すべきである。特に75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要であり、原則として新規の患者への投与は推奨されていない。ただし、海外のガイドライン等では異なる見解もみられる。(エビデンスの質：低、推奨度：弱)

#### 3 CQ：チアゾリジン薬は、骨粗鬆症、心不全のリスクを上げるか？

チアゾリジン薬は骨折(女性)、骨粗鬆症、心不全のリスクを上げるため、少量から開始し、慎重に投与すべきである。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

### 薬物リスト

#### 特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の場合 は無記載)	対象となる患者群 <sup>*</sup> (すべて対象となる 場合は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される 使用方法	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または 文献
非定型 抗精神病薬	リスペリドン、 オランザピン、 アリピプラゾール、 クエチアピン	糖尿病	血糖値上昇 のリスク	糖尿病患者に対してオランザピン、クエチアピンは禁忌	エビデンス の質：中 推奨度：強	[1]

スルホニル尿素薬(SU薬)	クロルプロバミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリメピリド		低血糖とそれが遷延するリスク	可能であれば使用を抑える代替薬としてDPP-4阻害薬を考慮	エビデンスの質：中 推奨度：強	[2] [3] [4]
ピグアナイド薬	ブホルミン、メトホルミン		低血糖、乳酸アシドーシス、下痢	可能であれば使用を抑える高齢者に対して、メトホルミン以外は禁忌	エビデンスの質：低 推奨度：弱	[5] [14] [15] [22]
チアゾリジン薬	ビオグリタゾン		骨粗鬆症・骨折(女性)、心不全	心不全患者、心不全既往者には使用しない高齢者では、少量から開始し、慎重に投与する	エビデンスの質：高 推奨度：強	[6] [7] [8] [9] [16] [17] [23] [25]
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース、ボグリボース、ミグリトール		下痢、便秘、放屁、腹満感	腸閉塞などの重篤な副作用に注意する	エビデンスの質：中 推奨度：弱	[10]
SGLT2阻害薬	すべてのSGLT2阻害薬		重症低血糖、脱水、尿路・性器感染症のリスク	可能な限り使用せず、使用する場合は慎重に投与する	エビデンスの質：低 推奨度：強	[11]
スライディングスケールによるインスリン投与	すべてのインスリン製剤		低血糖のリスクが高い	高血糖性昏睡を含む急性病態を除き、可能な限り使用を抑える	エビデンスの質：中 推奨度：強	[2]

\*対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp. 22参照)

## 開始を考慮すべき薬物のリスト

なし。

## 解説

75歳以上の高齢者およびフレイルな高齢者に対する糖尿病治療薬の使用は、低血糖のリスクを考慮し、慎重に行うべきである。糖尿病治療薬としてはスルホニル尿素薬(SU薬)をはじめ、高齢者においても多くの薬剤が使用できる。しかし、高齢者はシックデイに陥りやすく、また低血糖を起こしやすいため注意が肝要である。糖尿病高齢者に対する糖尿病治療に関するレビューの結果を踏まえて、高齢者に対する糖尿病治療の留意点を述べる。なお、現在投与中の薬剤に関しては、副作用に注意しながら、慎重に投与を継続してもよいと思われるが、可能であれば、代替薬への変更を考慮する。

同じSU薬であるグリベンクラミドとグリクラジドを比較したRCTにおいてHbA1cの低下効果はグリクラジドのほうが大きかったが、低血糖、体重増加、心血管イベントの発症



はいずれもグリベンクラミド群が多かった<sup>[12]</sup>。別のRCTでは空腹時血糖、HbA1c、血清脂質について両群間に有意な差はなかったが、低血糖の頻度に関してはグリベンクラミド群において有意に多く、13時から17時の間に最も多かった。さらにメトホルミンとトルブタミドを比較したRCTにおいては、トルブタミド群では、体重が有意に増加したが、メトホルミン群で有意に減少した<sup>[13]</sup>。

メトホルミンによる症例対照研究において乳酸値の上限を超えた患者は非高齢者に比べ、高齢者において有意に多かった(31.7% vs. 22.4%,  $p=0.02$ )<sup>[14]</sup>。DPP-4阻害薬と通常治療(SU薬またはグリニド)を比較した症例対照研究において、低血糖発作の頻度が1回以上あった患者の頻度はそれぞれ6.4%、20.1%、重篤な低血糖発作の頻度はそれぞれ0.1%、2.4%でいずれも有意差を認め( $p<0.001$ )、DPP-4阻害薬のほうが安全性が高いことが示された<sup>[15]</sup>。

チアゾリジン薬(TZD)、メトホルミン、SU薬服用者の観察研究の結果、TZD服用者のほうがメトホルミン服用者に比べ、1.31倍(95% CI: 0.98 – 1.77)、SU薬服用者に比べ、1.21倍(95% CI: 0.94 – 1.55)骨折の頻度が高い傾向にあったが、有意差はなかった<sup>[9]</sup>。別の4年間の観察研究の結果、女性においてTZD服用者は非服用者に比べ、骨密度の低下を認めたが、男性においてはその傾向は明らかではなかった<sup>[8]</sup>。しかしながら、高齢者のみの研究ではないがADOPT研究の追記では<sup>[16]</sup>、ロシグリタゾンによる骨折リスクの増加が指摘され、PROactive研究でもピオグリタゾン服用女性での骨折増加が報告されている<sup>[25]</sup>。また、Lokeらによるメタ解析の結果、TZD(ピオグリタゾンまたはロシグリタゾン)は女性において、骨折リスクを2.23倍増加させた。しかし、男性ではリスク上昇はなかった<sup>[17]</sup>。

心不全を有する糖尿病患者の症例対照研究において、1年間の死亡率を解析するとTZD群30.1%、メトホルミン群24.7%、それ以外での治療群では36.0%であり、TZD群、メトホルミン群の死亡率は有意に低かった<sup>[6]</sup>。

DPP-4阻害薬に関しては他の薬剤に比べ、低血糖など副作用は少ない傾向にあり、他剤との比較試験では、いずれも安全性に優れていた<sup>[18, 19]</sup>。しかしながら、SAVOR-TIMI53においてDPP-4阻害薬saxagliptinによる心不全入院の増加が認められた<sup>[20]</sup>。したがって、心不全の既往を有する高齢者に対するDPP-4阻害薬の投与は慎重であるべきである。最も最近発表されたTECOSによれば、sitagliptinによる心血管イベントの増加は、65歳以上のサブグループでも、心不全のイベント数でも認められていない<sup>[21]</sup>。

以上の文献レビューの結果に、学会および添付文書の情報を加えてまとめる。

まず、SU薬のうちアセトヘキサミド、クロルプロパミドおよびグリベンクラミドの投与は避けるべきであるが、グリメピリドを含む他のSU薬についてもその使用はきわめて慎重でなければならない。低血糖が疑わしい場合には減量するべきである。

添付文書によれば、メトホルミンを除くビグアナイド薬は高齢者に禁忌となっており、メトホルミンは高齢者には慎重投与となっている。高齢者では腎機能、肝機能の予備能が低下していることが多いことから、乳酸アシドーシスのリスクが高いと考えられる。もっとも、Cochrane reviewのメタ解析ではメトホルミンによる乳酸アシドーシスの増加は観察研究の結果認められず<sup>[24]</sup>、アメリカ老年医学会のガイドラインではFirst lineとして推奨されている<sup>[22]</sup>。したがって、定期的に腎機能、肝機能や患者の状態を慎重に観察し、投与量

の調節や投与の継続を検討すべきである。特に75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要であり、原則として新規の患者への投与は推奨されていない。

チアゾリジン薬は骨折(女性)、心不全のリスクを上げるため<sup>[17, 23]</sup>、心不全患者、心不全の既往者には使用すべきではない。それ以外の高齢者では少量から開始する。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、高齢者において下痢、腹部膨満などの副作用が多く認められるため<sup>[10]</sup>、腸閉塞などの重篤な副作用に注意する。

Beers基準2012年版によれば、高齢者におけるインスリンのスライディングスケールは、高血糖性昏睡を含む急性病態を除き、効果が低いわりに低血糖発作が多いため、推奨されない。なお、スライディングスケールとは、血糖値に応じてあらかじめ決めておいたインスリン量を投与する方法である。

SGLT2阻害薬については、「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」から高齢者への投与は慎重に適応を考えたうえで開始すること、発売から3カ月間に65歳以上の患者に投与する場合に全例登録が必要であること、脱水防止について十分に対策を講じること、利尿薬との併用は推奨されないことなど、注意喚起がなされている。一方、最近のEMPA-REG OUTCOME試験<sup>[26]</sup>では、SGLT2阻害薬エンパグリフロジンによる心血管疾患の二次予防効果が示され、しかも、65歳以上で効果が顕著であった。有害事象については、全体で尿路感染症の発現に差はなかったが、陰部感染は男女ともエンパグリフロジン群に有意に多かった。いずれにしろ、高齢者におけるSGLT2阻害薬の有効性と安全性はまだ明らかでなく、本ガイドラインの対象となる患者群においては上記の注意事項に従うことがより優先されると思われる。

## 参考文献

- [1] McKean A, Monasterio E: Indications of atypical antipsychotics in the elderly. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(1):5-7.
- [2] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- [3] Cooper JW: Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(2):194-7.
- [4] <http://www.jds.or.jp/uploads/photos/797.pdf>
- [5] ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会：ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation (2014年3月28日改訂). Available at [http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025\\_7265636F6D6D656E646174696F6E5F62696775616E6964652E706466](http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_7265636F6D6D656E646174696F6E5F62696775616E6964652E706466)
- [6] Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al: Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111(5):583-90.
- [7] Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, et al: Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298(22):2634-43.
- [8] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al: Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3349-54.
- [9] Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, et al: A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2792-8.
- [10] Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al: Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59(1):37-42.



- [11] SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会：SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation（2014年8月29日改訂）。Available at [http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025\\_7265636F6D6D656E646174696F6E5F53474C54322E706466](http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_7265636F6D6D656E646174696F6E5F53474C54322E706466) (参照2014-12-18).
- [12] Tessier D, Dawson K, Tétrault rault JP, et al: Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994;11(10):974-80.
- [13] Josephkutty S, Potter JM: Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. *Diabet Med* 1990;7(6):510-4.
- [14] Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, et al: Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. *Geriatr Gerontol Int* 2011;11(1):55-62.
- [15] Penforis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, et al: Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. *Diabetes Metab* 2012;38(6):550-7.
- [16] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
- [17] Loke YK, Singh S, Furberg CD: Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(1):32-9.
- [18] Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, et al: Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged  $\geq 65$  years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clin Interv Aging* 2013;8:419-30.
- [19] Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al: Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2011;27(4):863-9.
- [20] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
- [21] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015, in press.
- [22] American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of the Older Adult with Diabetes Mellitus: 2013 Update.
- [23] Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al; PROactive investigators: Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2773-8.
- [24] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 14(4): CD002967.
- [25] Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR; PROactive investigators: Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32(3): 187-202.
- [26] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 in press.