

多剤併用の基本

POINT

- ▶ 多剤併用のためにはまず 2 型糖尿病の病態把握が必要である。
- ▶ 各血糖降下薬の特性を理解し、多剤併用の組み合わせを考えていく。
- ▶ 薬剤選択には肥満、腎障害などの合併症も考慮しなければならない。
- ▶ 多剤併用の効果を上げるためには、患者のアドヒアランスや経済的負担にも配慮する必要がある。

● 多剤併用への進め方 (1)¹⁾

- 糖尿病治療の基本はまず食事療法、運動療法、生活習慣改善に向けての患者教育である。
- これらを徹底してもまだ血糖コントロール不十分である場合は薬物療法を開始することになるが、その際には糖尿病患者の病態の把握、つまりインスリン抵抗性が主体なのか、またはインスリン分泌低下が主体なのかを判断することが必要になる。
- インスリン抵抗性が主体の場合は、ビグアナイド薬などのインスリン抵抗性改善薬で、またインスリン分泌不十分例ではスルホニル尿素 (SU) 薬などのインスリン分泌促進薬で治療を開始することが多い (2)¹⁾。
- 単剤で十分な血糖コントロールが得られない場合は、経口血糖降下薬の増量や多剤併用を行う。
- 多剤併用を行う際には作用機序の異なる薬剤を組み合わせる用いたほうが有効であることが多いが、保険診療上認められた組み合わせであるかに注意すべきである (3)。
- 多剤併用を行っても十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリン導入を考慮する。

● 血糖変動パターンによる多剤併用の仕方 (4)

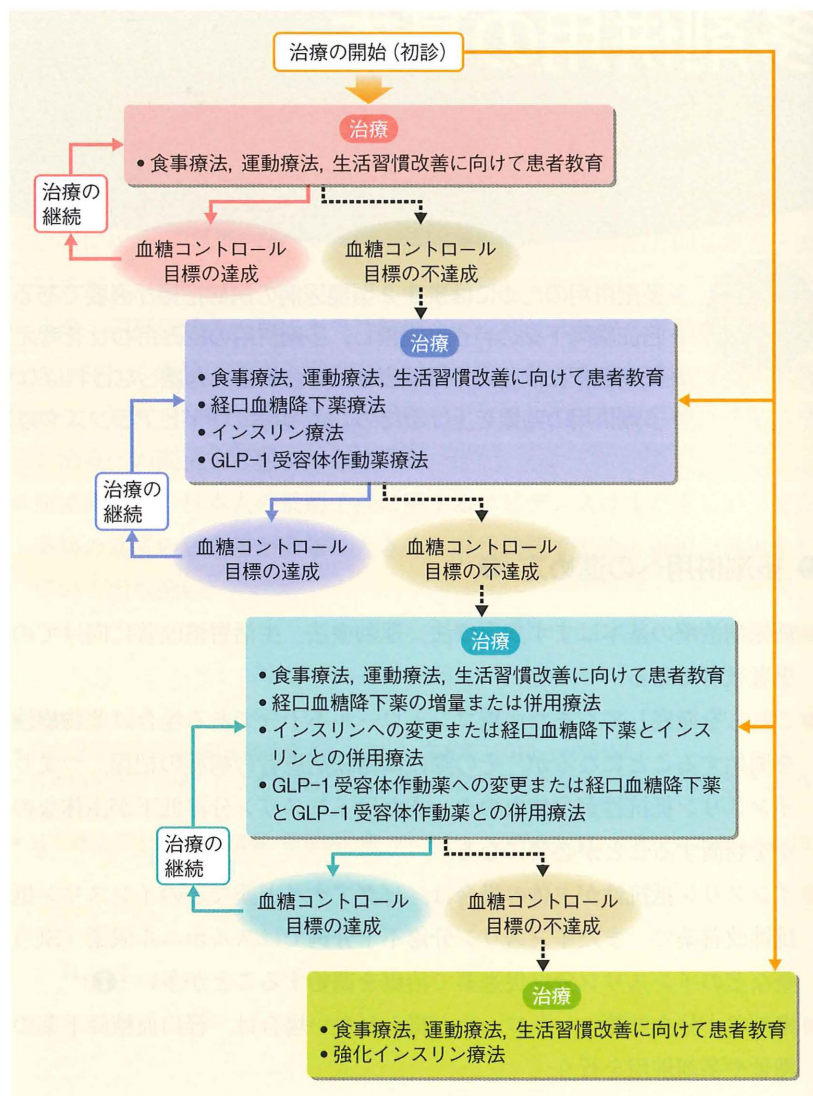
- 空腹時高血糖が主体の場合は SU 薬やビグアナイド薬で治療を開始し、それでも HbA1c 低下が十分でない場合は食後高血糖があるかどうかを調べ、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) やグリニド薬の追加を考慮する。特に HbA1c (JDS 値) が 10 % を超えるような著しい高血糖では空腹時高血糖が顕著であることが多く、血糖コントロールが急がれる場合はまず SU 薬で開始し、その後必要であれば他系統の薬剤の併用を行う。

Key words

インスリン抵抗性改善薬 ▶ 肥満などに伴うインスリン抵抗性を改善する薬剤の総称である。糖脂質代謝に関与する酵素である AMP キナーゼを作用点の一部とし、主に肝臓に働くビグアナイド薬と、核内受容体である PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) に結合し、主に筋肉と脂肪細胞に作用するチアゾリジン薬がある。

インスリン分泌促進薬 ▶ 膵 β 細胞に働いてインスリン分泌を促す薬剤の総称である。K_{ATP} チャネルに結合してインスリン分泌を刺激する SU 薬 (長時間作用型) やグリニド薬 (短時間作用型) があり、またそのインスリン分泌刺激を増幅する GLP-1 の血中濃度を上昇させる DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬がある。

α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)
▶ 小腸刷子縁に存在し、二糖類を単糖に分解する酵素である α -グルコシダーゼを競合阻害し、糖質の消化・吸収を遅延することにより食後血糖の上昇を抑える。



① インスリン非依存状態にある2型糖尿病の治療指針

(日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド 2010, 2010¹⁾より)

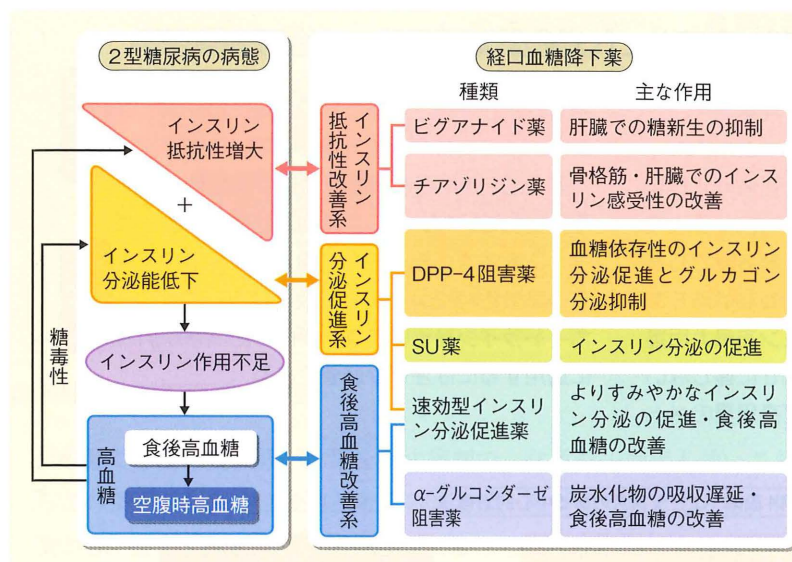
MEMO

HbA1c (JDS 値) が 10 % を超えるような著しい高血糖状態や尿ケトン体が出現しているような場合は, 経口血糖降下薬で治療を開始するよりも可能ならまずインスリンを使用して糖毒性を解除するほうが望ましい。そうするとインスリン分泌能が保たれている場合は少量の経口血糖降下薬やその併用で血糖コントロールができるようになることが多い。

- 空腹時血糖の上昇が軽度で食後高血糖が著しい場合はグリニド薬や α -GI で開始し, 改善が不十分であれば両者を併用することも検討する。
- DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬やチアゾリジン薬は食後血糖だけでなく食前血糖も低下させるので, 食前・食後両者の血糖低下が望まれるときは単独, または併用で使用する。

● 肥満糖尿病患者に対する多剤併用の実際

- 肥満を合併した2型糖尿病ではインスリン抵抗性が強い場合が多く, ビグアナイド薬を基本とした治療を考える。血糖変動パターンに応じて併用薬を決定するが, その際併用薬のもつ体重増加作用の有無を考慮する必要がある (5)。特にインスリン分泌能が保たれている症例では体重



2 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択

(日本糖尿病学会編，糖尿病治療ガイド 2010，2010¹⁾より)

3 血糖降下薬の併用可能な組み合わせ

分類	製品名	一般名	SU薬	グリニド	α-GI	ビグアナイド	チアゾリジン	DPP-4阻害薬	SU薬+ビグアナイド	SU薬+チアゾリジン	インスリン
SU薬	オイグルコン [®] /ダオニール [®]	グリベンクラミド			○	○	○	○			○
	グリミクロン [®]	グリクラジド			○	○	○	○			○
	アマリール [®]	グリメピリド			○	○	○	○			○
グリニド薬	ファスティック [®] /スターシス [®]	ナテグリニド			○	○	○				△
	グルファスト [®]	ミチグリニド			○		○				△
α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	ベイスン [®]	ボグリボース									○
	グルコバイ [®]	アカルボース									○
	セイブル [®]	ミグリトール	○	△		○	△				○
ビグアナイド薬	メトグルコ [®] /グリコラン [®] /メデット [®] 等	メトホルミン塩酸塩	○	△	△		△				△
チアゾリジン薬	アクトス [®]	ビオグリタゾン塩酸塩	○	△	○	○					○
DPP-4阻害薬	ジャヌビア [®] /グラクティブ [®]	シタグリプチンリン酸塩水和物	○		○	○	○				
	エクア [®]	ビルダグリプチン	○								
	ネシーナ [®]	アログリプチン安息香酸塩	○		○	○	○				
GLP-1受容体作動薬	ビクトーザ [®] 皮下注	リラグルチド	○								
	バイエッタ [®] 皮下注	エキセナチド	○						○	○	

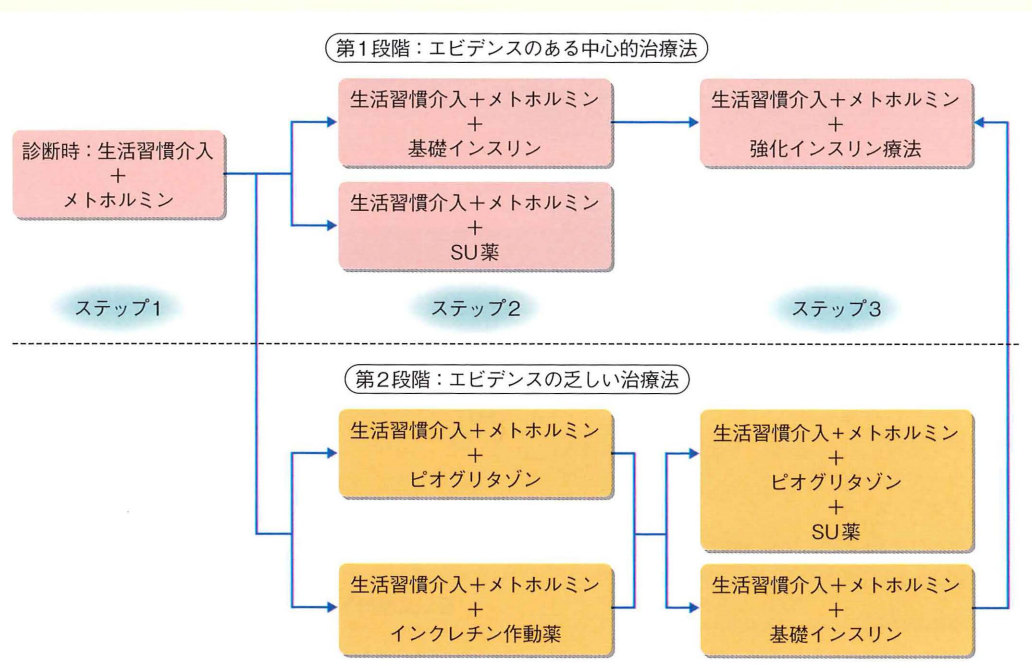
○：添付文書の効能・効果に明記があり併用可能な組み合わせ

△：添付文書の併用注意に明記があり併用可能と思われる組み合わせ

欧米での2型糖尿病治療アルゴリズム (1)

肥満糖尿病が多い欧米で発表された、American Diabetes Association (ADA) と European Association for the Study of Diabetes (EASD) による2型糖尿病における治療ガイドライン²⁾はわが国の肥満糖尿病治療でも参考になる。ただし、日本の現状に合わない点もある。たとえば併用療法はメトホルミンを最大用量(2,000 mg)投与しても目標HbA1cに達しない場合に行くとされており、まだまだ高用量のメト

ホルミンが使用されることの少ないわが国とは異なる。また、わが国で汎用されているチアゾリジン薬やDPP-4阻害薬は有効性や安全性が十分に確立されていないとし、低血糖が強く懸念される場合に考慮すべきとされ、通常のアプローチからは除外されている点も問題となる。よってこのガイドラインをそのままわが国の肥満糖尿病治療に適用するには注意が必要である。

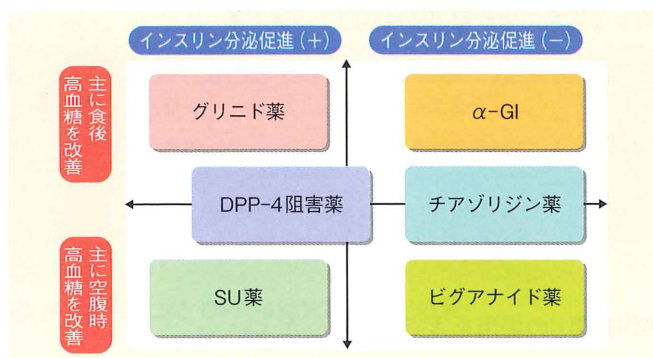


1 2型糖尿病治療アルゴリズム (ADA/EASD)

(Nathan DM, et al. Diabetes Care 2009²⁾ より)

増加作用の強いSU薬の併用は控えるべきである。

- チアゾリジン薬はその作用機序からインスリン抵抗性が主体の肥満糖尿病には有効と考えられるが、特に食事療法が守れない症例では著しい体重増加を引き起こす可能性があり、その使用には注意を要する。しかしメトホルミンと併用すると体重が増加しにくいとの報告もあり³⁾、インスリン抵抗性が顕著な症例では考慮すべき組み合わせと思われる。
- 食事療法が守れず体重および血糖コントロールが困難な患者には、GLP-1受容体作動薬がよい適応になる。GLP-1受容体作動薬は糖尿病



4 各種経口血糖降下薬の特性

治療薬では唯一食欲低下作用を示す薬剤で、体重減少効果も強いことからこのような症例には最適と考えられるが、注射薬であることと、併用薬がSU薬を主体とした薬剤に限られることが問題点としてあげられる。

● 腎不全時の多剤併用

- 腎不全時の血糖コントロールは基本的に（超）速効型インスリンを中心としたインスリン療法が望ましいが、インスリン拒否例や軽度の血糖コントロール不良例では経口血糖降下薬が使われる。しかしその場合には遷延性低血糖に注意すべきである。
- 代謝・排泄経路が主として腎臓であるSU薬などは使用を控えるべきであり、たとえ肝臓で代謝される経口薬であっても、代謝物が血糖降下作用を有しており腎排泄であれば（ナテグリニドなど）、同様に使用に慎重にならなければならない。特にビグアナイド薬は乳酸アシドーシスの危険性があり、中等度以上の腎障害例では禁忌である。
- 腎不全合併例では一部のグリニド薬、α-GI、DPP-4阻害薬の使用が認められているが、併用できるのはグリニド薬+α-GIとα-GI+DPP-4阻害薬のパターンのみであり、いずれも食後高血糖改善には効果が期待できるが、空腹時高血糖を伴う著明な血糖コントロール不良例ではインスリン療法が必須となる(6)。

● SU薬を中心とした多剤併用

- SU薬はインスリン分泌のさらなる上昇が必要なインスリン非依存性2型糖尿病でよく用いられ、特にやせ型ですみやかな血糖低下が望まれる患者の第一選択薬として適している。
- SU薬をある程度（グリベンクラミドで2.5 mg、グリクラジドで80 mg、グリメピリドで3 mg）使用しても十分な血糖コントロールが得られない場合はそれ以上増量してもあまり効果が期待できないので、α-GI、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、インクレチン関連薬（DPP-4阻害薬、

5 糖尿病治療薬の体重増加作用

糖尿病治療薬の種類	体重増加
SU薬	+
グリニド薬	±
DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬	-
α-グルコシダーゼ阻害薬	-
ビグアナイド薬	-
チアゾリジン薬	+

Key words

GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) ▶ 下部小腸のL細胞から分泌されるペプチドであり、2型糖尿病において血糖降下作用を示すが、DPP-4によりすみやかに分解されてしまう。よって臨床ではGLP-1の半減期を延長させるDPP-4阻害薬や、DPP-4抵抗性のGLP-1アナログであるGLP-1受容体作動薬が用いられる。

MEMO

メトホルミンによる乳酸アシドーシスの頻度は10万人・年あたり3人程度とまれであるが、いったん発症すると致死率が高いので注意が必要である。特に腎障害、高齢、アルコール多飲、脱水などが危険因子となる。ヨード造影剤を用いた検査や嘔吐・下痢がある場合は中止するよう指導しておく必要がある。

MEMO

α-GIもメトホルミンと同様GLP-1分泌を促すため⁴⁾DPP-4阻害薬との併用は有効と考えられるが、現在保険診療上併用が認められているのはシタグリプチンとアログリプチンのみである。

⑥ 高度腎障害を有する場合にも使用可能な経口血糖降下薬

分類	一般名	備考
グリニド薬	ミチグリニド	少量より開始
α-グルコシダーゼ阻害薬	ボグリボース	減量必要なし
	アカルボース	減量必要なし
DPP-4 阻害薬	アログリプチン	減量必要

GLP-1 受容体作動薬) の併用を考慮したほうがよい。

- SU 薬は主に空腹時血糖を下げるので、SU 薬投与後も食後高血糖が顕著な場合はα-GI を併用することが多い。
- ビグアナイド薬は体重増加作用がないため SU 薬との併用に適している。チアゾリジン薬との併用は抗動脈硬化作用が期待できるものの体重増加には注意を要する。
- インクレチン関連薬は SU 薬のインスリン分泌作用を増強するため、併用すると強い血糖降下作用が期待できるが、特に高齢者、腎機能低下例では低血糖に注意が必要である。

MEMO

SU 薬にインクレチン関連薬を追加する場合は予想以上の血糖降下作用を示すことがあるため、「インクレチンの適正使用に関する委員会」の勧告⁵⁾通りに SU 薬を減量して併用療法を開始したほうがよい。

● ビグアナイド薬を中心とした多剤併用

- 肥満の著しい 2 型糖尿病患者ではインスリン抵抗性が顕著であることが多く、ビグアナイド薬が第一選択薬となる。
- 従来メトホルミンは 1 日 750 mg までしか処方できなかったが、近年発売されたメトグルコ[®]では 1 日 2,250 mg まで増量可能である。しかしある程度増量しても十分な血糖コントロールが得られない場合は併用療法を考慮する。
- 食後高血糖が目立つ症例ではグリニド薬、α-GI の併用を考慮する。
- SU 薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬（ビルダグリプチンを除く）も併用効果が期待できる薬剤である。特にメトホルミンは小腸 L 細胞からの GLP-1 の分泌を促したり、GLP-1 受容体の発現を増加させるとの報告があり⁶⁾、DPP-4 阻害薬との併用は有効であると考えられる (⑦)。

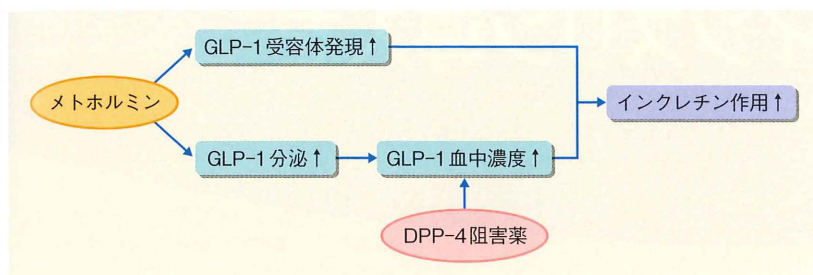
● 患者の立場に立った多剤併用のコツ

- 多剤併用の際にはアドヒアランスの低下を防ぐために内服時間の工夫が



患者 ▶ 「どうして糖尿病の薬を何種類も飲まなければならないの？」

アドバイス ▶ 糖尿病の薬にはインスリンの分泌を良くしたり、インスリンの効きを良くしたりするものがあり、また食前の血糖値を下げたり、食後の血糖値を下げたりするものがあり、薬によって効果が違います。だから患者さんの血糖値悪化の原因や血糖上昇のパターンによっていろいろな薬を組み合わせ使い分ける必要があるのです。



⑦ メトホルミンとDPP-4阻害薬の併用効果

⑧ 経口血糖降下薬の内服タイミング

食直前投与が必要	厳格な規程なし
グリニド薬	SU 薬
α -グルコシダーゼ阻害薬	ビグアナイド薬
	チアゾリジン薬
	DPP-4 阻害薬

⑨ 経口血糖降下薬の1日投与回数

基本的に1回投与可能	基本的に頻回投与必要
SU 薬	グリニド薬
チアゾリジン薬	ビグアナイド薬
DPP-4 阻害薬	α -グルコシダーゼ阻害薬

必要である。内服忘れが多い患者に食直前の投与が必要なグリニド薬や α -GIを併用薬として処方する際には、すべての経口血糖降下薬を食直前投与にするとよい(⑧)。

- 認知症があり内服管理が必要な場合は、なるべく1日投与回数の少ない薬剤を選択することが望まれる。その点ではSU薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬を用いた併用療法が適している(⑨)。
- 多剤併用は数種類の薬剤を使用するため、どうしても患者の経済的負担が大きくなる。よって患者負担軽減という観点からも、比較的薬価の安いSU薬やビグアナイド薬を中心とした併用療法が望ましい。

(中村嘉夫)

● 文献

- 1) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂; 2010.
- 2) Nathan DM, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
- 3) Kawai T, et al. Effect of pretreatment with low-dose metformin on metabolic parameters and weight gain by pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes. Intern Med 2008; 47: 1181-8.
- 4) Narita T, et al. Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients. Diabet Med 2009; 26: 187-8.
- 5) 日本糖尿病協会. インクレチンとSU薬の適正使用について. 2010.
http://www.nittokyo.or.jp/kinkyu_incretin100408m.html
- 6) Maida A, et al. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. Diabetologia 2011; 54: 339-49.