

# 高齢者における糖尿病の薬物治療

## ▶ 佐藤優洋 (写真)

秋田大学大学院医学系研究科  
内分泌・代謝・老年内科学講座

## ▶ 山田祐一郎

秋田大学大学院医学系研究科  
内分泌・代謝・老年内科学講座 教授



図 血糖コントロール目標

コントロール目標値			
目標	血糖正常化を目指す際の目標	合併症予防のための目標	治療強化が困難な際の目標
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

スクや患者負担が高い症例や社会的背景を考慮し、場合によってはHbA1c 8.0%前後でも許容範囲とする場合もある。これらを踏まえながら、先の「熊本宣言2013」においてHbA1cによる血糖コントロール目標が見直された。合併症予防を目標とした場合はHbA1c 7.0%未満、治療強化が困難な症例においてはHbA1c 8.0%未満が目標と設定された(図)。

この治療強化が困難な症例としては、1型糖尿病や膵性糖尿病などのインスリン依存性の糖尿病のように、HbA1cの低下を目指すことにより低血糖の頻度が上昇する症例だけでなく、高齢者の糖尿病でも同様と考えられる。DPP-4阻害薬やSGLT2阻害薬、新規のインスリンなどの登場により治療戦略の幅が広がる一方、高齢者では薬物代謝の低下、認知機能の低下に伴う治療アドヒアランスの低下により、治療が妨げられる場合も度々ある。また冠動脈疾患などの心疾患、糖尿病腎症などの腎疾患といった様々な疾患を合併する症例も多い。加えて核家族化による見守りなどのサポート体制の弱体化など、医学的要因のみならず社会的要因も強く絡んでくる。これらの背景を踏まえながら、個々の患者に応じて治療目標を設定することが重要と考えられる。

## 治療目標の設定

英国で行われたUKPDSでは、HbA1c 6.5%未満を目標とした強化療法群では従来療法群に比べ細小血管障害のリスクを25%有意に低下させた。一方、米国で行われたACCORD研究では、HbA1c 7.0~7.9%を目標とした標準治療群と比べ、HbA1c 6.0%未満を目標とした強化治療群で重症低血糖の頻度を16.2%まで増加させ、総死亡に至っては22%増加させた。よって治療の内容の程度と低血糖のリスク

## 各薬物治療の特徴と高齢者糖尿病治療における留意点

まず糖尿病における薬物治療で注意すべき点の一つとして、低血糖が挙げられる。冒頭で述べたとおり低血糖は心血管イベントのリスクを有意に上昇させることが既に知られている。特に高齢者においては無自覚低血糖の可能性が高まるため、自覚症状の訴えないからといって油断はできない。低血糖をきたしやすいSU薬やインスリンなどで治療を

行っている患者においては、自覚症状の有無の確認のみならず、可能であれば定期的に空腹時血糖や夜間血糖を確認することが望ましい。これらの詳細な血糖プロファイルの確認が不可能な場合でも、HbA1c 6.0%前後など厳格にコントロールされている症例では、低血糖のリスクを考え必要に応じて内服やインスリンを減量し調整を行う場合がある。

逆にHbA1cの低下を目指すあまり安易にインスリンやSU薬を増量することは、低血糖のリスクを増大させるのであるべく避けるべきである。また高齢者ではsick dayに食事摂取量がかかり低下する場合もあるため、内服・インスリンの臨時対応や早めの医療機関の受診を指導するなど、その場合の対処方法に関して個々の患者や家族に十分指導する必要がある。

### 高齢者におけるDPP-4阻害薬

DPP-4阻害薬に関しては、有効性・安全性の高さから高齢者における糖尿病治療でもその有用性が期待でき、単独での低血糖の可能性は低い。例えば胆汁排泄型のリナグリプチンでは、70歳以上の高齢者において有効性のみならずその安全性が検討されており、SU薬併用例では低血糖の頻度が有意に上昇したものの、メトホルミンもしくは基礎インスリンでの治療例においてはプラセボ群との間に低血糖の発

症頻度の差はなく、その安全性が示されている。ただしリナグリプチンに限らず、高用量のSU薬併用例ではSU薬を減量したうえでのDPP-4阻害薬追加が望ましい。さらにDPP-4阻害薬の副作用をまとめたメタ解析では、骨折のリスクを低下させるとの報告もある。骨折はADLを著しく低下させ廃用症候群にもつながる可能性があるため、この点も患者のQOL向上に有効である。

### 高齢者におけるビグアナイド薬

ビグアナイド薬は、近年その有効性が見直されている薬剤である。肥満合併例などインスリン抵抗性が高い症例において効果が期待されるが、重度の副作用として乳酸アシドーシスが挙げられる。発症頻度は年当たり0.03%ほどとされているが、発症後の死亡率は30～50%と非常に高い。特に腎機能障害や重度の肝障害、過度のアルコール摂取や脱水、心不全や気管支喘息など低酸素血症をきたしやすい病態では血中の乳酸濃度が上昇しやすく、75歳以上の高齢者では新規投与は控えるようにするなど慎重に使用する必要がある。

### 高齢者におけるチアゾリジン薬

同じくチアゾリジン薬もインスリン抵抗性が高い症例に有効であるほか、非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) / 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に対する有効性、脳梗塞の二次予防に対する有効性も報告されている。その半面、浮腫や心不全の悪化、骨折のリスク増大、膀胱がん発症のリスク上昇といった可能性がある。いずれも加齢と密接な関連があるが、特に女性においては骨折リスクの上昇があるため、高齢者における投与は控えたほうが良い。

### 高齢者におけるSGLT2阻害薬

SGLT2阻害薬に関する低血糖は、DPP-4阻害薬と同様にインスリンやSU薬などのインスリン分泌促進薬との併用例で多く報告されている。よってこれらの薬剤と併用する場合は、導入時に既存の薬剤を減量するなどの対策を検討する必要がある。14年に出版された「SGLT 2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」(表) では、SU薬の併用に関してはグリメピリド2mg/日、グリベンクラミド1.25mg/日、グリクラジド40mg/日を超えて内服している症例では減量を検討すべきとしている。そのほかの有害事象として薬疹や脱水、尿路感染などの報告が多い。

表 SGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation

1. インスリンやSU薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる。インスリンとの併用は治験で安全性が検討されていないことから特に注意が必要である。患者にも低血糖に関する教育を十分行うこと。
2. 高齢者への投与は、慎重に適応を考えたとうえで開始する。発売から3カ月間に65歳以上の患者に投与する場合には、全例登録すること。
3. 脱水防止について患者への説明も含め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。
4. 発熱・下痢・嘔吐などがある時ないしは食欲不振で食事が十分とれないような場合 (シックデイ) には必ず休薬する。
5. 本剤投与後、薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、皮膚科にコンサルテーションすること。また、必ず副作用報告を行うこと。
6. 尿路感染・性器感染については、適宜問診・検査を行って、発見に努めること。問診では質問紙の活用も推奨される。発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルテーションすること。
7. 原則として、本剤は当面他に2剤程度までの併用が推奨される。

「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」から引用、一部改変

特に高齢者においては、無症状のうちに脱水が進行するケースも度々見られる。死亡例や心筋梗塞、脳梗塞の例も報告されており、脱水による循環血漿量の減少が関与していた可能性が考えられる。また他の疾患により利尿薬を併用している症例ではより脱水傾向になりやすいことが予想されるため、これらの症例や冠動脈疾患、脳梗塞の既往を有する症例では慎重に使用し、使用する場合はこまめな水分摂取による脱水の予防やsick dayに関する十分な指導、内服中止などをすべきであろう。

### 高齢者におけるインスリン治療

インスリン強化療法は血糖コントロールの強化は図れるものの、インスリンの手技、低血糖のリスクなどから患者に対する身体的・精神的負担を強いる。よって高齢者においては、目標血糖を高めに設定しながらインスリン導入は慎重に検討し、また導入する場合でもなるべく少ないインスリン投与回数で治療することも必要となってくる。使用製剤が単剤で済む点や注射回数が少なく済む点から混合製剤による治療は以前より行われてきたが、その薬効動態やsick dayの対応の複雑さなどから、低血糖のリスクが高まる場合もあるため安全性にはやや欠ける。近年は新規の経口糖尿病薬の出現もあり、DPP-4阻害薬を中心とした経口糖尿病薬と、持続型インスリンの併用療法も行われてきている。インスリン注射の手技習得は容易でないため、導入した際は環境や手技の定期的な確認は必要であろう。

### 高齢者と服薬アドヒアランス

$\alpha$ -グルコシダーゼ ( $\alpha$ -GI) やインスリン分泌促進薬 (グリニド) における最大の問題点は、1日3回食直前に内服することに伴う服薬アドヒアランスである。糖尿病患者に限らず、高齢患者では内服している薬剤数が多くなりやすい傾向にある一方、処方したのにもかかわらず内服されない薬、いわゆる残薬が高齢者の治療における問題点の一つである。厚生労働省の調査によると、残薬は年間475億円以上とされ、約9割の薬局で残薬が確認されている。

一般的に $\alpha$ -GIやグリニドは残薬となりやすい。特に高齢者では認知機能の低下により内服薬の飲み忘れ自体が認識されないこともしばしば見受けられる。このような場合は服薬カレンダーの利用や家族の協力を得ることはもちろんであるが、処方においても1日1~2回で可能な限りすべての内服回数・タイミングを統一する処方が望ましい。

冒頭で述べたとおり合併症予防の観点からはHbA1c 7.0%未満が目標とされるが、厳格な血糖コントロールはかえって患者のQOLを低下させることもある。高齢糖尿病患者に限ったことではないが、現在の治療内容と血糖コントロールの程度、合併症の発症・進展の程度、余命などを総合的に判断し、個々の患者によって治療目標の設定を行う必要があると考えられる。

MM

ASAHI  
Medical

Information

## 投稿募集 ふるってご参加ください!

投稿先 E-mailの場合: medical@asahi.com

郵送の場合: 〒104-8011 東京都中央区築地5-3-2 朝日新聞出版 医療健康編集部「メディカル朝日」編集

※採用させていただいた方には、薄謝を進呈いたします。採用の場合は連絡を差し上げます。

写真など、お送りいただいたものの返却はできません。ご了承ください。

### ■本音に迫る 医見×異見

医学・医療に関する日常の疑問や提言などを、本音で迫る欄です。インフォームド・コンセント、セカンドオピニオン、保険審査、医療改革、介護、病院経営、薬剤、医療器具、看護など、実に様々な面で問題を抱えていることでしょう。医師、看護師、病院経営者、コメディカルの方々からの意見・提案などをお待ちしております。原稿は、1700字以内でお書きください。匿名ご希望の有無にかかわらず、ご連絡先を明記ください。

