



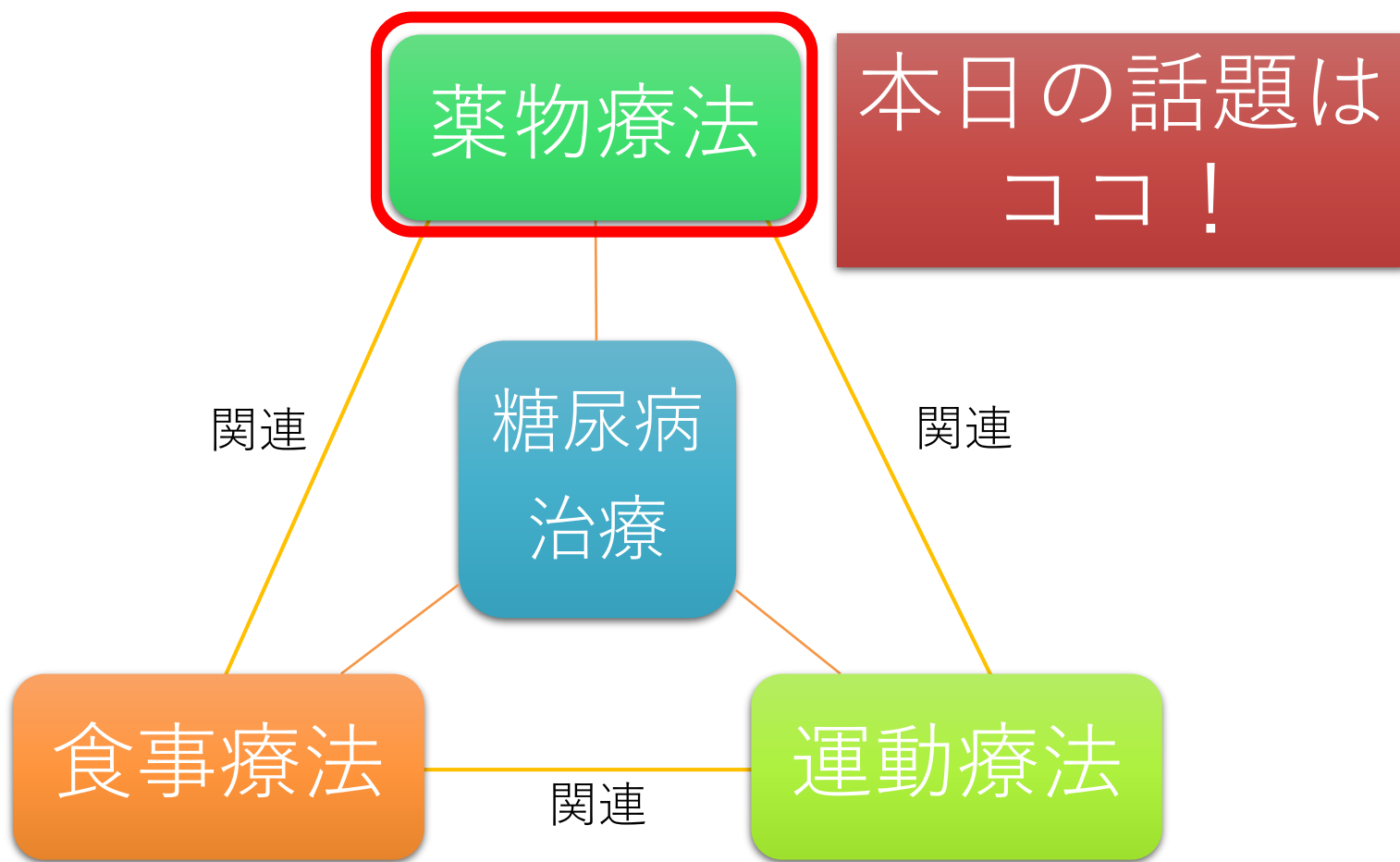
糖尿病と内服薬

佐賀大学医学部 肝臓・糖尿病・内分泌内科
井上瑛

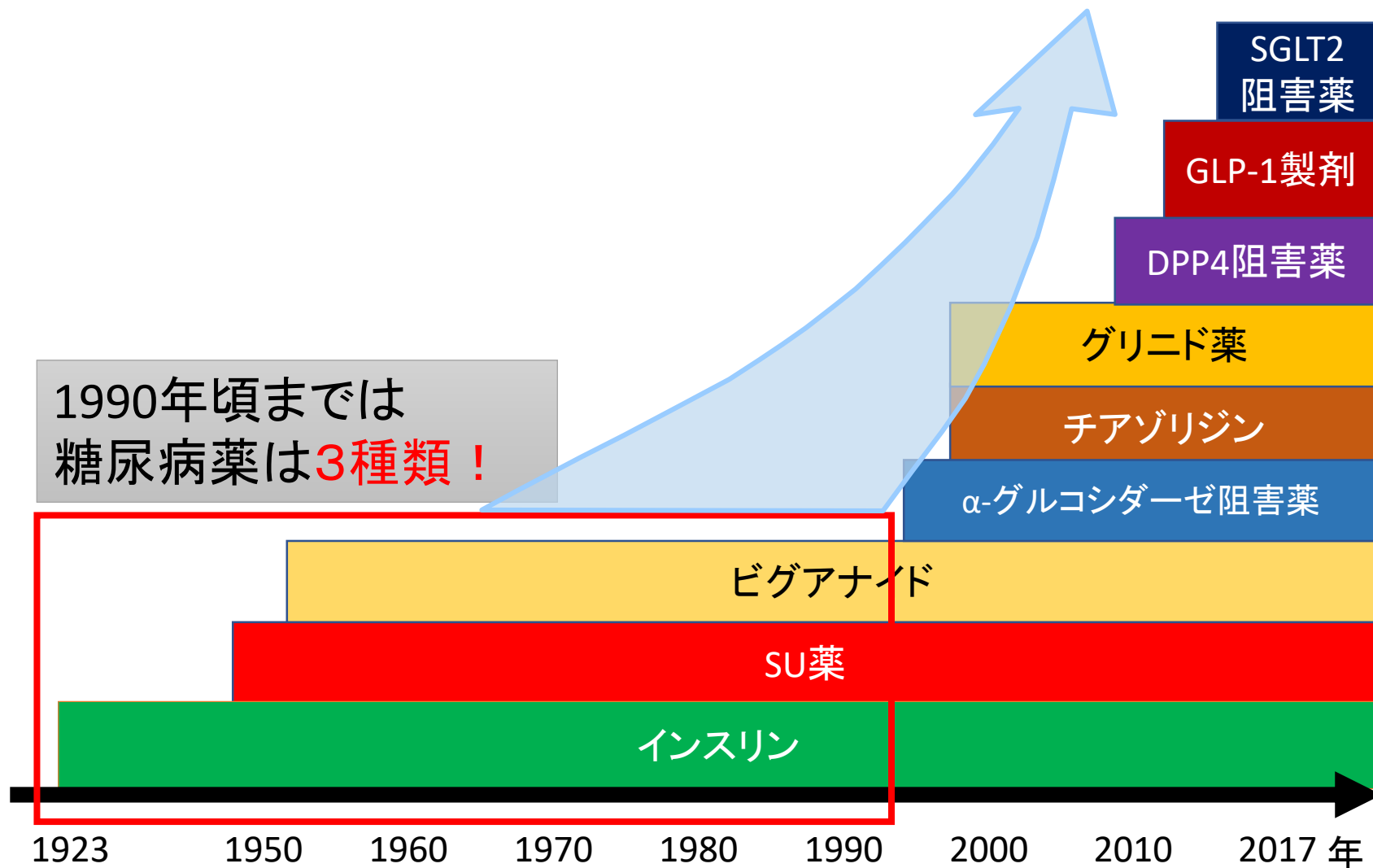
目次

- Introduction
- 糖尿病薬のアルゴリズム
- 糖尿病薬の種類
- 糖尿病薬の各論
- 検査や治療時の糖尿病薬の扱い
- 服薬アドヒアランス

糖尿病にならないために
糖尿病を悪化させないために



糖尿病薬の歴史



糖尿病薬一覧

分類	一般名	商品名
ビグアナイド薬	メトホルミン ブホルミン	メトグルコ/グリコラン ジベトス/ジベトンS
チアゾリジン薬	ピオグリタゾン	アクトス
スルホニル尿素薬 (SU薬)	グリメピリド グリクラジド グリベンクラミド	アマリール グリミクロン オイグルコン/ダオニール
グリニド薬	レパグリニド ナテグリニド ミチグリニド	シュアポスト スターシス/ファスティック グルファスト
DPP-4阻害薬	アナグリプチン ビルダグリプチン シタグリプチン アログリプチン リナグリプチン ネテリグリプチン サキサグリプチン トレラグリプチン オマリグリプチン	スイニー エクア ジャヌビア/グラクティブ ネシーナ トラゼンタ テネリア オングリザ ザファテック マリゼブ
α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)	ミグリトール ボグリボース アカルボース	セイブル ベイスン グルコバイ
SGLT2阻害薬	イブラグリフロジン トホグリフロジン ダパグリフロジン ルセオグリフロジン カナグリフロジン エンパグリフロジン	スーグラ アプルウェイ/デベルザ フォシーガ ルセフィ カナグル ジャディアンズ

糖尿病薬一覧

単純計算ですが.....

分類	一般名	商
ビグアナイド薬	メトホルミン ブホルミン	メ ジ
チアゾリジン薬	ピオグリタゾン	ア
スルホニル尿素薬 (SU薬)	グリメピリド グリクラジド グリベンクラミド	ア グ オ
グリニド薬	レパグリニド ナテグリニド ミチグリニド	シ ス グ
DPP-4阻害薬	アナグリプチン	ス
7系統	リナグリプチン	エ
	ネテリグリプチン	ジ
	サキサグリプチン	ネ
	トレラグリプチン	ト
	オマリグリプチン	テ
		オン
α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	ミグリトール ボグリボース アカルボース	ザ マ
SGLT2阻害薬	イプラグリフロジン トホグリフロジン ダバグリフロジン ルセオグリフロジン カナグリフロジン エンパグリフロジン	セ ベ グ ス ア フ ル カ ジ

7 系統の中から

1剤 選ぶなら7通り

2剤 選ぶなら21通り

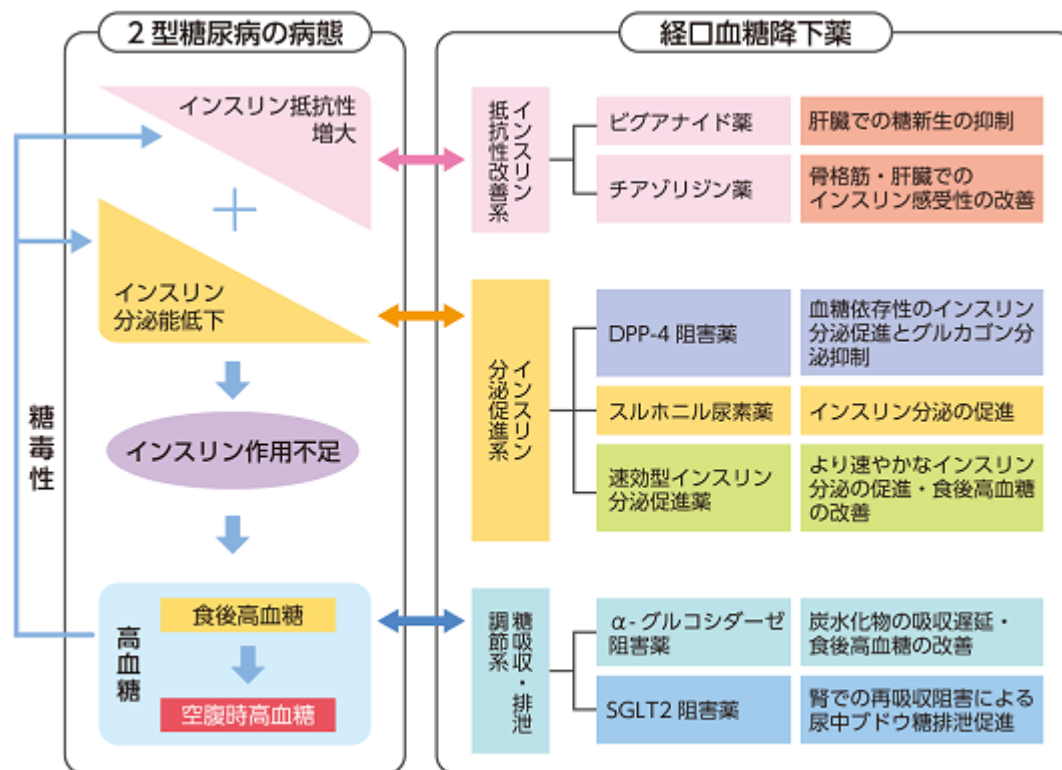
3剤 選ぶなら35通り

4剤 選ぶなら21通り

合計 84通り

用量の調整や注射薬との組み合わせを考えると選択肢は多様

病態にあわせた分類



日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2016-2017 (文光堂 2016) より

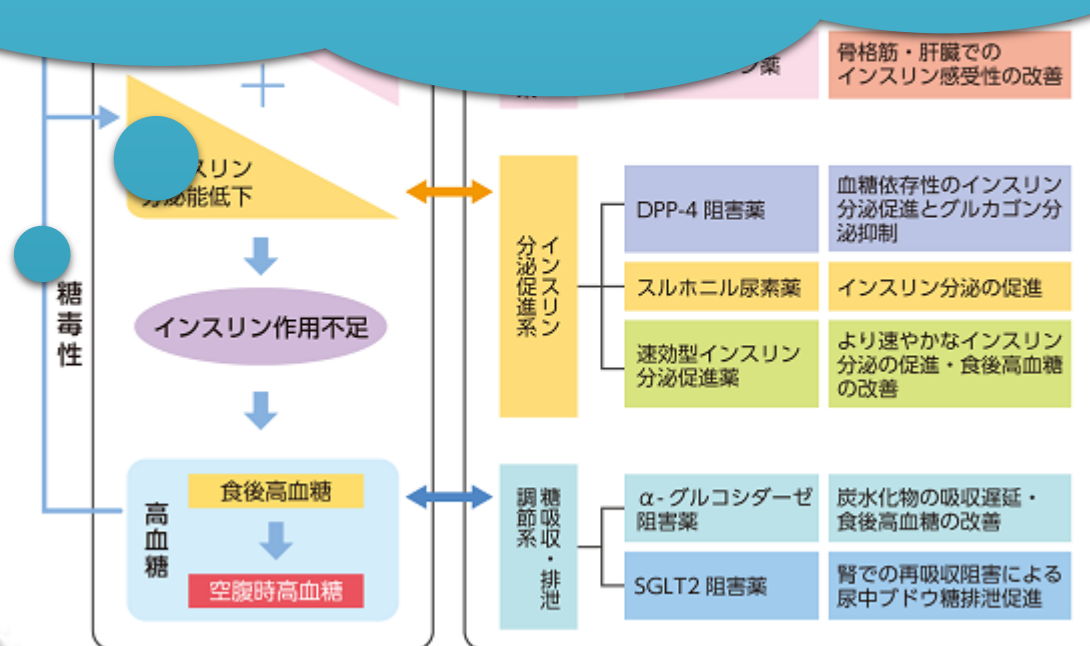


きれいに並べられているけど
どうやって料理したら
いいんだろう？



病態

きれいに並べられているけど
どう処方したら
いいんだろう？

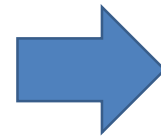
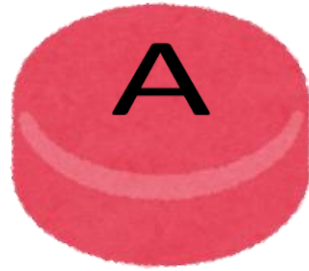


日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2016-2017 (文光堂 2016) より

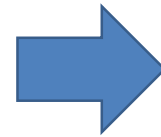
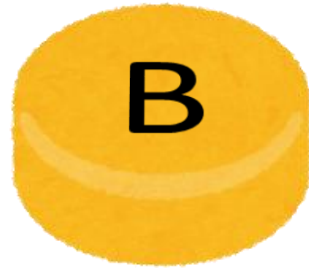


血糖降下作用

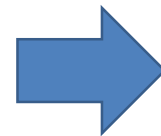
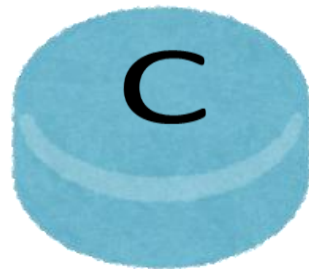
高い



HbA1c 9% 以上



HbA1c 8% 以上



HbA1c 7% 以上

低い

実際はそんな単純じゃない.....

Mono-therapy

Efficacy*	high
Hypo risk	low risk
Weight	neutral / loss
Side effects	GI / lactic acidosis
Costs*	low

Dual therapy[†]

	Metformin + Sulfonylurea	Metformin + Thiazolidinedione	Metformin + DPP-4 inhibitor	Metformin + SGLT2 inhibitor	Metformin + GLP-1 receptor agonist	Metformin + Insulin (basal)
Efficacy*	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
Hypo risk	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
Weight	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
Side effects	hypoglycemia	edema, HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycemia
Costs*	low	low	high	high	high	variable

Triple therapy

	Metformin + Sulfonylurea	Metformin + Thiazolidinedione	Metformin + DPP-4 inhibitor	Metformin + SGLT2 inhibitor	Metformin + GLP-1 receptor agonist	Metformin + Insulin (basal)
	TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin⁵	SU or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA or Insulin⁵	SU or TZD or SGLT2-i or Insulin⁵	SU or TZD or DPP-4-i or Insulin⁵	SU or TZD or Insulin⁵	TZD or DPP-4-i or SGLT2-i or GLP-1-RA

Combination injectable therapy[†]

Metformin +
Basal insulin + Mealtime Insulin or GLP-1-RA

Healthy eating, weight control, increased physical activity, and diabetes education

Metformin

If A1C target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

If A1C target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

If A1C target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i:

TABLE 7. Drug-Specific and Patient Factors to Consider When Selecting Antihyperglycemic Treatment in Adults With Type 2 Diabetes

		Efficacy*	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects		Cost	Oral/SQ	Renal Effects		Additional Considerations
					ASCVD	CHF			Progression of DKD	Dosing/Use considerations	
Metformin		High	No	Neutral (Potential for Modest Loss)	Potential Benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	Contraindicated with eGFR <30	- Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) - Potential for B12 deficiency
SGLT-2 Inhibitors		Intermediate	No	Loss	Benefit: canagliflozin, empagliflozin †	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin	- Canagliflozin: not recommended with eGFR <45 - Dapagliflozin: not recommended with eGFR <60; contraindicated with eGFR <30 - Empagliflozin: contraindicated with eGFR <30	FDA Black Box: Risk of amputation (canagliflozin) - Risk of bone fractures (canagliflozin) - DKA risk (all agents, rare in T2DM) - Genitourinary infections - Risk of volume depletion, hypotension ↑LDL cholesterol
GLP-1 RAs		High	No	Loss	Neutral: Exenatide, exenatide extended release Benefit: liraglutide †	Neutral	High	SQ	Benefit: liraglutide	- Exenatide: not indicated with eGFR <30 - Lixisenatide: caution with eGFR <30 - Increased risk of side effects in patients with renal impairment	FDA Black Box: Risk of thyroid C-cell tumors (liraglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release) - Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) - Injection site reactions ?Acute pancreatitis risk
DPP-4 Inhibitors		Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential Risk: saxagliptin, alogliptin	High	Oral	Neutral	Renal dose adjustment required; can be used in renal impairment	- Potential risk of acute pancreatitis - Joint pain
Thiazolidinediones		High	No	Gain	Potential Benefit: pioglitazone	Increased Risk	Low	Oral	Neutral	- No dose adjustment required - Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention	FDA Black Box: Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) - Fluid retention (edema; heart failure) - Benefit in NASH - Risk of bone fractures - Bladder cancer (pioglitazone) ↑LDL cholesterol (rosiglitazone)
Sulfonylureas (2nd Generation)		High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	- Glyburide: not recommended - Glipizide & glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia	FDA Special Warning on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)
Insulin	Human Insulin	Highest	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ	Neutral	Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response	- Injection site reactions - Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
	Analog						High	SQ			

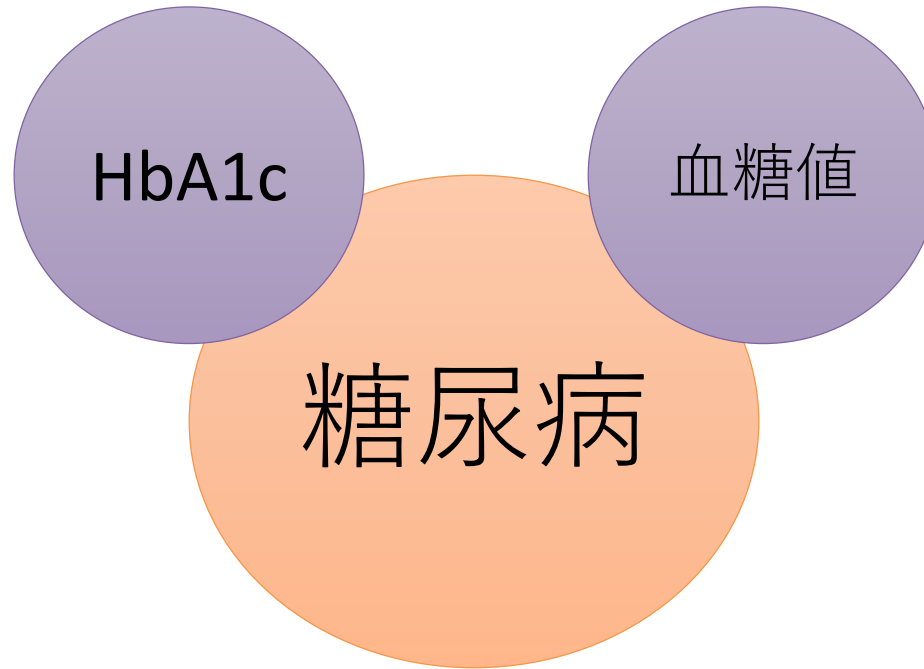
*See Inzucchi et al. Diabetes Care 2015;38:140–149, for description of efficacy. †U.S. Food and Drug Administration–approved for CVD benefit. NASH, nonalcoholic steatohepatitis; RAs, receptor agonists; SQ, subcutaneous; T2DM, type 2 diabetes.

TABLE 7. Drug-Specific and Patient Factors to Consider When Selecting Antihyperglycemic Treatment in Adults With Type 2 Diabetes

	Efficacy*	Hypoglycemia	Weight Change	CV Effects	Cost	Oral/SQ	Renal Effects	Additional Considerations
		効果	低血糖	体重	薬価		副作用	
Metformin								
SGLT-2								
GLP-1								
DPP-4								
Thiazide								
Sulfonamide (2nd G)								
Insulin								

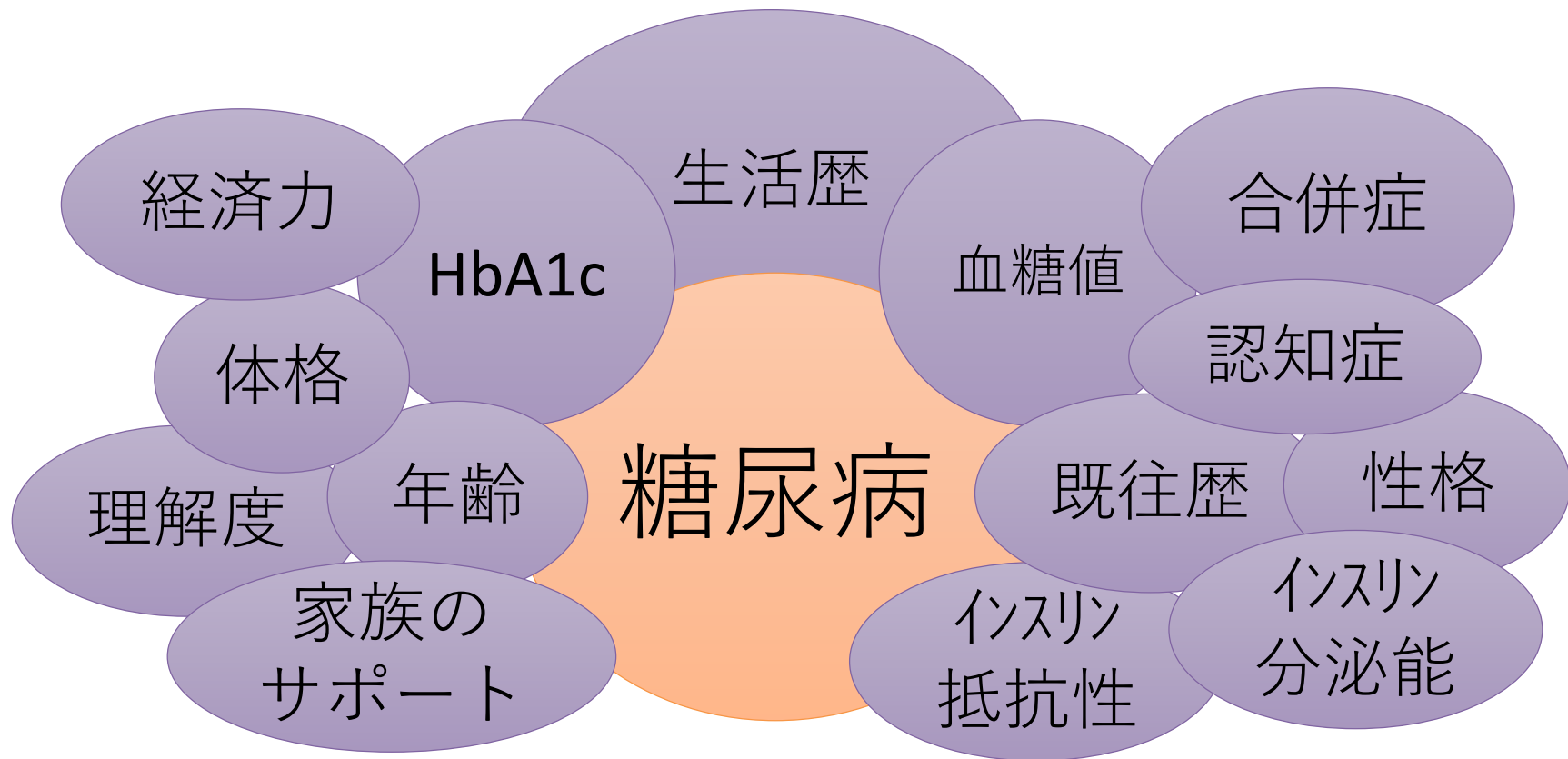
*See text for details. SGLT, sodium-glucose cotransporter 2; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; Thiazide, thiazide diuretic; Sulfonamide, sulfonamide; Insulin, insulin. *nonalcoholic steatonephritis; RAs, receptor agonists; SQ, subcutaneous; T2DM, type 2 diabetes.*

表にまとめてもわかりにくい.....？



これくらいシンプルなら
わかりやすいけど

糖尿病薬の
選択



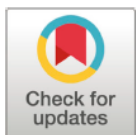
実際はさまざまな
患者因子を考慮しなければ
ならないのが難しいところ

糖尿病薬の
選択

医師が糖尿病薬を選択する時に意識していること

- 高血糖を是正したい。
 - 空腹時血糖を下げたい
 - 食後血糖を下げたい。
- 低血糖を避けたい。
- 体重増加を避けたい。
 - 肥満の患者の体重を減量したい。
- 副作用のリスクを避けたい。
- 臓器保護作用のある薬剤を選択したい。
- 長期継続可能な服薬管理にしたい。

米国糖尿病学会 (ADA)



POSITION STATEMENT

Standards of Medical Care in Diabetes—2018
Abridged for Primary Care Providers

成人2型糖尿病の
血糖降下薬治療のアルゴリズム

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes

At diagnosis, initiate lifestyle management, set A1C target, and initiate pharmacologic therapy based on A1C:

A1C is less than 9%, **consider Monotherapy.**

A1C is greater than or equal to 9%, **consider Dual Therapy.**

A1C is greater than or equal to 10%, blood glucose is greater than or equal to 300 mg/dL, or patient is markedly symptomatic, **consider Combination Injectable Therapy** (See Figure 3).

Monotherapy

Lifestyle Management + Metformin

Initiate metformin therapy if no contraindications* (See Table 7)

A1C at target
after 3 months
of monotherapy?

- Yes:** - Monitor A1C every 3–6 months
No: - Assess medication-taking behavior
- Consider Dual Therapy

Dual Therapy

Lifestyle Management + Metformin + Additional Agent

ASCVD?

- Yes:** - Add agent proven to reduce major adverse cardiovascular events and/or cardiovascular mortality (see recommendations with * on p. 11 and Table 7)
No: - Add second agent after consideration of drug-specific effects and patient factors (See Table 7)

A1C at target
after 3 months
of dual therapy?

- Yes:** - Monitor A1C every 3–6 months
No: - Assess medication-taking behavior
- Consider Triple Therapy

Triple Therapy

Lifestyle Management + Metformin + Two Additional Agents

Add third agent based on drug-specific effects and patient factors[#] (See Table 7)

A1C at target
after 3 months
of triple therapy?

- Yes:** - Monitor A1C every 3–6 months
No: - Assess medication-taking behavior
- Consider Combination Injectable Therapy (See Figure 3).

Combination Injectable Therapy

(See Figure 3)

Antihyperglycemic Therapy in Adults with Type 2 Diabetes

At diagnosis, initiate lifestyle management, set A1C target, and initiate pharmacologic therapy based on A1C:

A1cが9%未満なら単剤療法を考慮

A1cが9%以上なら2剤併用療法を考慮

A1cが10%以上、血糖値が300mg/dL以上、
患者が著明な症状を呈しているなら注射薬併用療法を考慮

Monotherapy

生活習慣管理 + メトホルミン

禁忌がなければ最初にメトホルミン治療を

単剤療法3か月後に
目標A1cを達成？

Yes:

No:

3～6ヵ月毎にA1cをモニタリング

服薬状況を評価
2剤併用療法を検討

Dual Therapy

生活習慣管理 + メトホルミン + 追加薬剤

動脈硬化性
心血管疾患

Yes:

- 主要心血管イベントや心血管死の減少効果が証明された薬剤の追加

No:

- 薬剤特異的な効果や患者因子を考慮した2剤目の追加

2剤療法3か月後に
目標A1cを達成？

Yes:

- 3～6ヵ月毎にA1cをモニタリング

No:

- 服薬状況を評価
- 注射薬併用療法を検討

Triple Therapy

生活習慣管理 + メトホルミン + 2剤追加薬剤

薬剤特性と患者因子に基づいて3剤目を追加

3剤療法
3か月後に
目標A1cを達成？

Yes:

- 3～6ヵ月毎にA1cをモニタリング

No:

- 服薬状況を評価
- 注射薬併用療法を検討

糖尿病内服薬の導入

絶対的な正解はありませんが.....

- 禁忌がなければ第一選択はメトホルミン
- 第2選択、第3選択薬の制約は特になし
SU薬、チアゾリジン、DPP-4阻害薬、
SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、インスリン
- 心血管疾患リスクが高い患者は予防効果のある薬剤を選択する。

治療薬の選択で考慮する因子

- | | |
|-------------|----------|
| ① 血糖降下作用の程度 | ② 低血糖リスク |
| ③ 体重増加/減少効果 | ④ 副作用 |
| ⑤ コスト | |

糖尿病では何が起こっている？

インスリンが出にくくなる
(インスリン分泌能の低下)

- 遺伝
- すい臓の疲弊
- 加齢に伴う生理機能低下

インスリンが効きにくい
(インスリン抵抗性の増大)

- 肥満
- 高脂肪食
- 運動不足
- 炎症・ストレス
- 加齢



高血糖

糖尿病では何が起こっている？

インスリンが出にくくなる
(インスリン分泌能の低下)

- 遺伝
- 肥満
- 加齢

インスリン
分泌能を
改善する

インスリンが効きにくい
(インスリン抵抗性の増大)

- 肥満
- 運動不足

インスリン
抵抗性を
改善する

糖の吸収や
排泄を調整する

この薬を飲んでいて
ということは.....
この人は糖尿病なのね

経口血糖降下薬



この薬を飲んでいる
ということは.....
●●に注意しなきゃ！

経口血糖降下薬



糖尿病薬の処方内容を見れば.....

- 患者さんの糖尿病の特徴がわかる
- 主治医がどういう意図をもって処方しているかわかる
- 薬剤に応じた療養指導のしかたがわかる！



糖尿病薬の内容をみれば.....

- 患者さんにとって危ない処方
「こんな処方をして大丈夫なの？」



経口糖尿病薬の解説 ～各論～

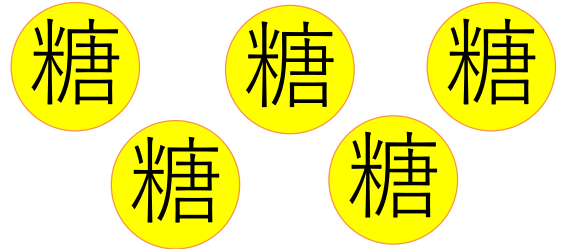
- ビグアナイド薬
- スルホニルウレア薬（SU薬）
- チアゾリジン薬
- α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）
- グリニド薬
- DPP-4阻害薬
- SGLT2阻害薬

丸暗記せず、薬の作用機序がわかれば
おのずと指導の仕方が見えてきます！



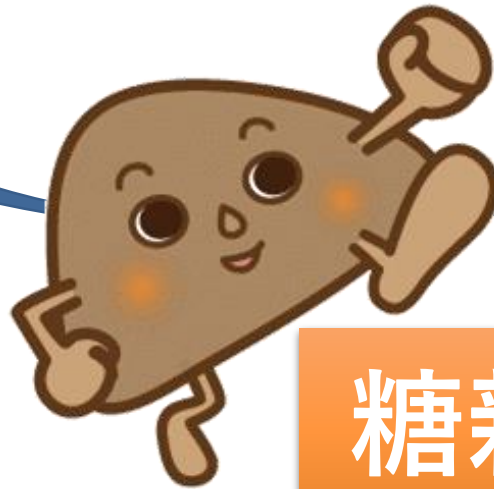
ビグアナイド薬（メトホルミン）

乳酸・アミノ酸・脂肪



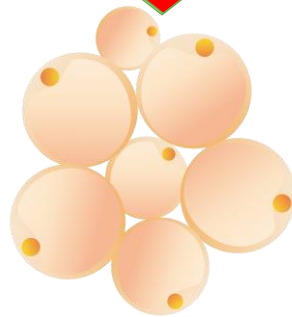
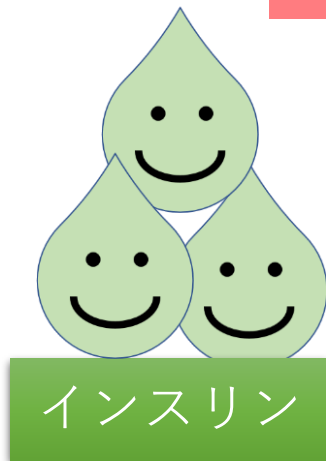
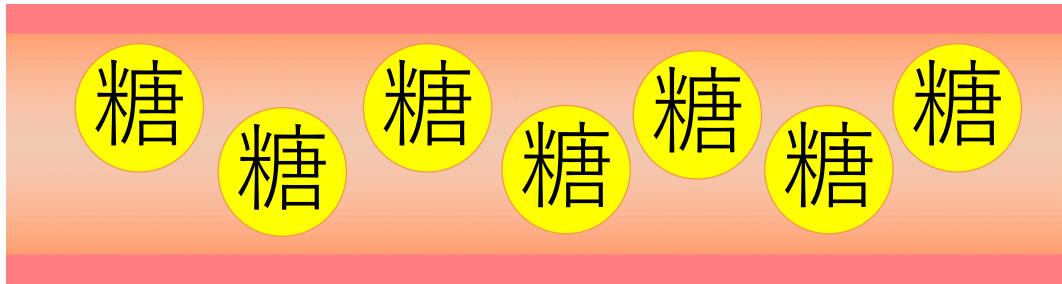
血糖降下

糖新生



ビグアナイド薬（メトホルミン）

血管



脂肪

インスリン抵抗性を
改善させる



筋肉

ビグアナイド薬（メトホルミン）

<特徴>

- 糖新生を抑制する。
- 筋肉や脂肪組織のブドウ糖の取り込みを高める。
- 低血糖を起こしにくい。
- 安価
- 体重増加を来さない。
- 非肥満者でも肥満者と同様の血糖降下作用あり。

米国糖尿病学会（ADA）と欧州糖尿病連合（EASD）の共同声明では**メトホルミンを第一選択薬**と位置付けている。

ビグアナイド薬（メトホルミン）

< 注意点 >

- 複数回内服が必要（朝夕、あるいは毎食）
- 消化器症状
 - 用量依存性に頻度や症状の程度は増加する。
導入時は500 mg (→ 750 mg) → 1000mg → 1500 mg
と漸増すると症状緩和できる
- 乳酸アシドーシス

ビグアナイド薬（メトホルミン）

< 注意点 >

・ 乳酸アシドーシス

- ・ きわめて稀（10万患者・年あたり約3件）だが死に至る事例もあるため、適応に注意が必要。

ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation

【乳酸アシドーシスが多く認められた特徴】

- ①透析を含む腎機能障害（ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ では禁忌）
- ②脱水、シックデイ、過度のアルコール摂取など、患者への注意・指導が必要な状態
- ③心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害
- ④高齢者

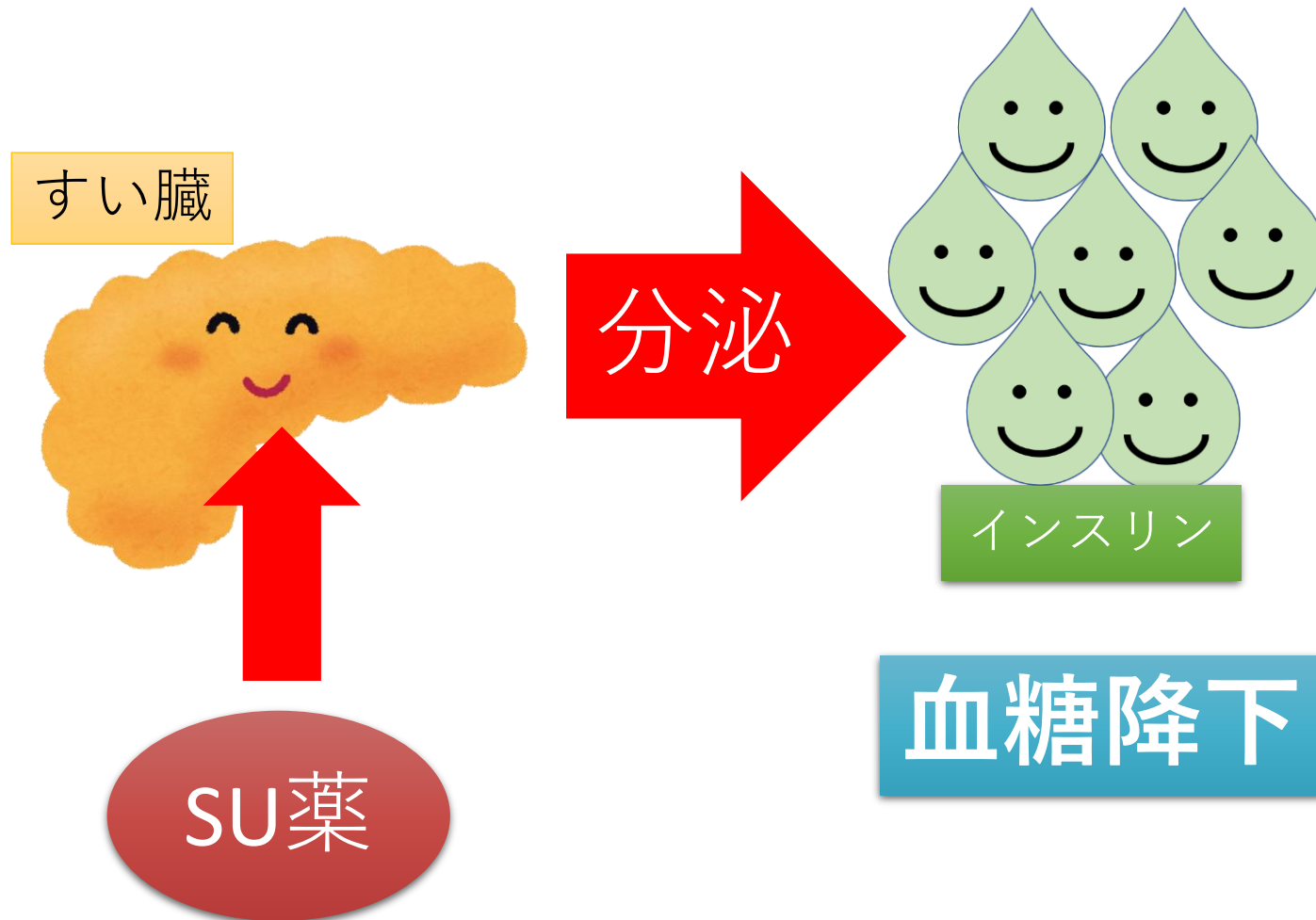
- 飲み始めや増量後の消化器症状は大丈夫？
- メトホルミンを内服してよい全身状態？
腎機能障害、肝機能障害、心不全
高齢者、脱水、アルコール多飲



メトホルミン



スルホニルウレア薬（SU薬）



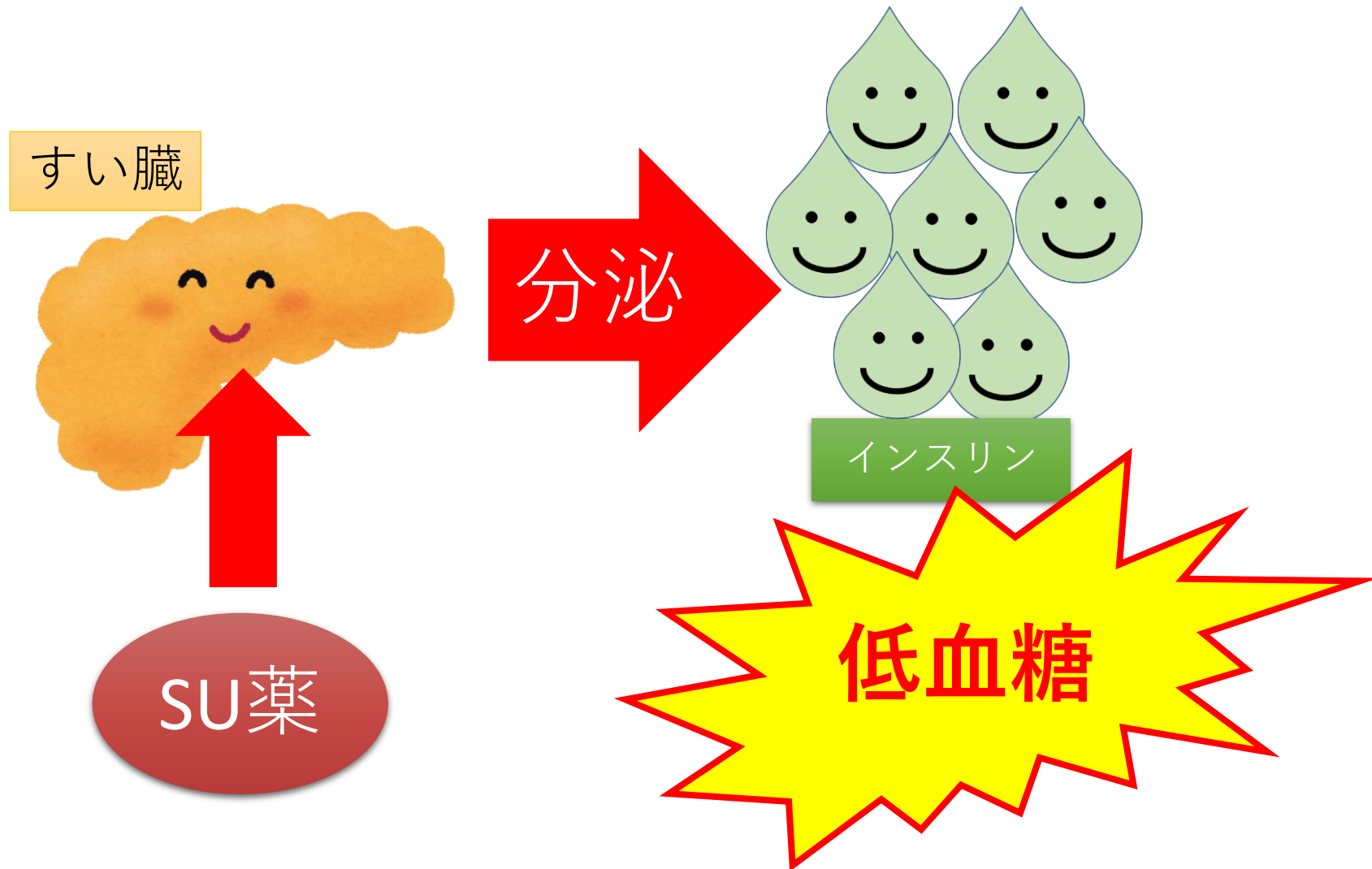
SU薬

臍臓

スルホニルウレア薬（SU薬）



スルホニルウレア薬（SU薬）



スルホニルウレア薬（SU薬）

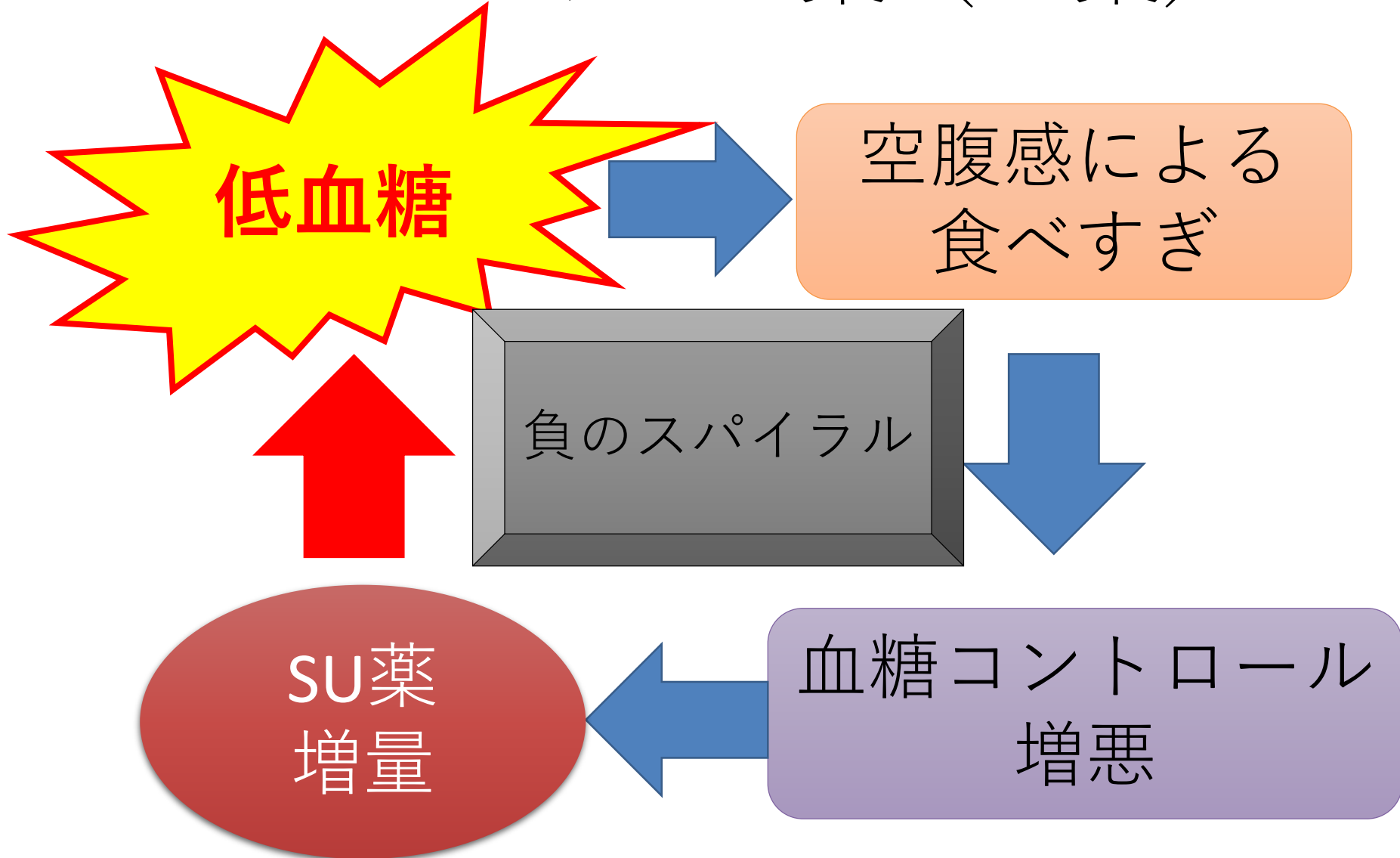
低血糖

空腹感による
食べすぎ

負のスパイラル

SU薬
増量

血糖コントロール
増悪



SU薬で治療中の
糖尿病患者には注意！

厳格な血糖コントロールで 大血管イベントを抑制できるか？

- ある程度進行した2型糖尿病を対象とした
従来療法群 VS 強化療法群の大規模臨床試験
(ACCORD試験、ADVANCE試験、VADT試験)
- 強化療法群において (ACCORD試験とVADT試験)
心血管イベントは減少したが有意差なし
**むしろ重症低血糖や体重増加が著明
死亡率も増加**

重症低血糖と心血管イベントリスクは
関連している

SU薬で治療中の糖尿病患者に注意

- 体重増加を来しやすい
 - 低血糖リスクが高い
 - 低血糖による心血管病リスクを増大させる可能性
-
- SU薬を用いて血糖コントロール不良
→ 他の内服薬やインスリン療法導入の検討を
 - SU薬を用いて血糖コントロール良好(すぎる)
→ SU薬の減量 や 他の薬剤への変更の検討を
 - 壮年期には問題がなかった症例も
高齢化により低血糖が顕在化する可能性も！

- 低血糖に注意！低血糖症状を聴取する！
（無自覚低血糖も多い）
- 体重が増えていないか注意！
（低血糖→空腹感→過食→体重増加）
「お腹が空いて困っていませんか？」
- 高齢者や腎機能障害のある患者にはリスクー



SU 薬



チアゾリジン薬（ピオグリタゾン）

- 脂肪細胞が産生するさまざまな生理活性物質はアディポカイン（アディポサイトカイン）と呼ばれる。

小型脂肪細胞は善玉のアディポカインを産生する
→インスリン感受性に働く

チアゾリジン薬

大型脂肪細胞はシュシュの悪玉のアディポカイン
（遊離脂肪酸、レジスチン、TNF α 等）を産生する
→インスリン抵抗性を誘導する

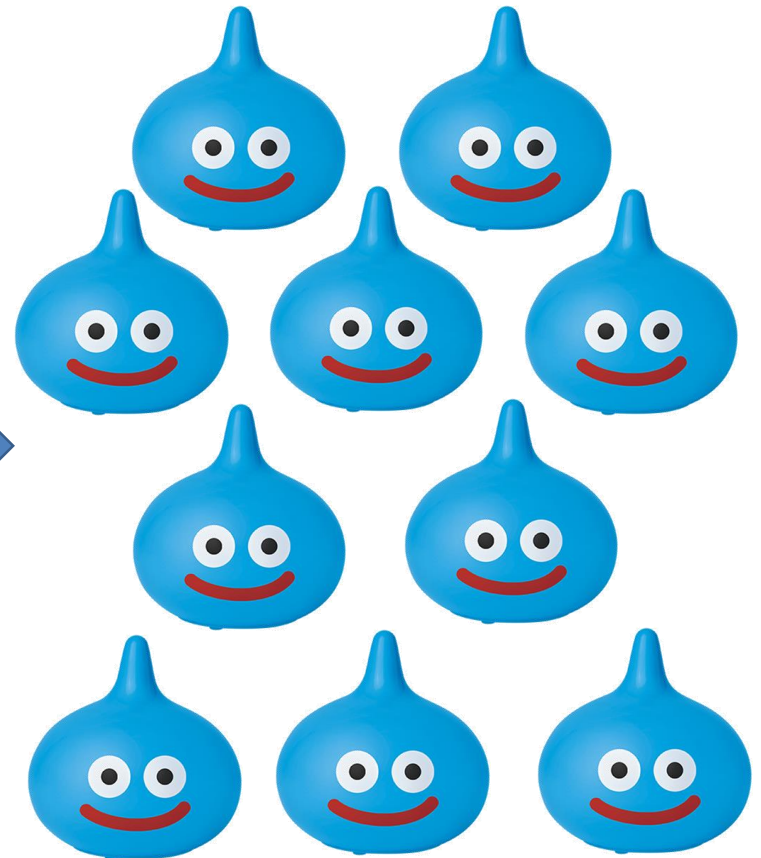
他にも 慢性炎症の改善や脂肪の再分布などの効果で
インスリン抵抗性を改善する

チアゾリジン薬（ピオグリタゾン）

※イメージ図



大型脂肪細胞



小型脂肪細胞

チアゾリジン薬（ピオグリタゾン）

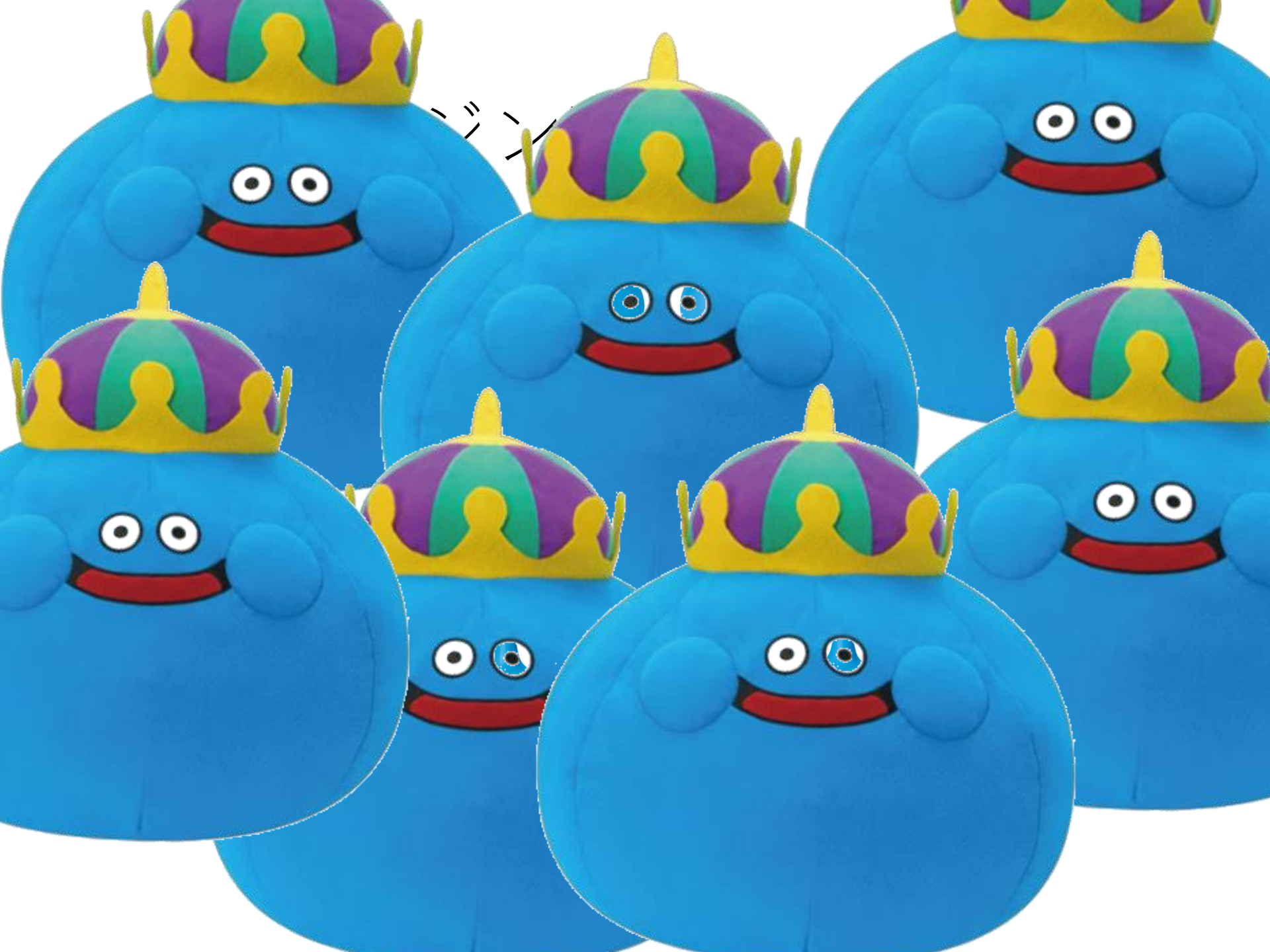
<特徴>

- 大型脂肪細胞を細分化してインスリン抵抗性を改善させる。
→大型脂肪細胞が多い**肥満患者**に良い適応
- 低血糖のリスクは少ない。

<血糖を下げる以外の効果として>

- 脂質改善効果（PRACTICAL試験）
- 動脈硬化の進行を抑える（CHICAGO試験、PERISCOPE試験）
- 心血管イベントや脳卒中の二次予防（PROactive試験）

食事・運動療法が
守れていないと.....



チアゾリジン薬（ピオグリタゾン）

<注意点>

- **体重増加**（皮下脂肪へのエネルギー貯蓄）
- **浮腫**（腎作用によるナトリウム貯留）
→ **心不全**を悪化させる可能性あり
- **骨粗鬆症→骨折**のリスク増大（特に**女性**）
- 膀胱癌のリスクの可能性??

リスクの高い患者（心不全、冠動脈疾患、浮腫の病歴、高血圧、左室肥大、弁膜症、高齢、女性等）では控える、あるいは低用量から（7.5mg～15mg）

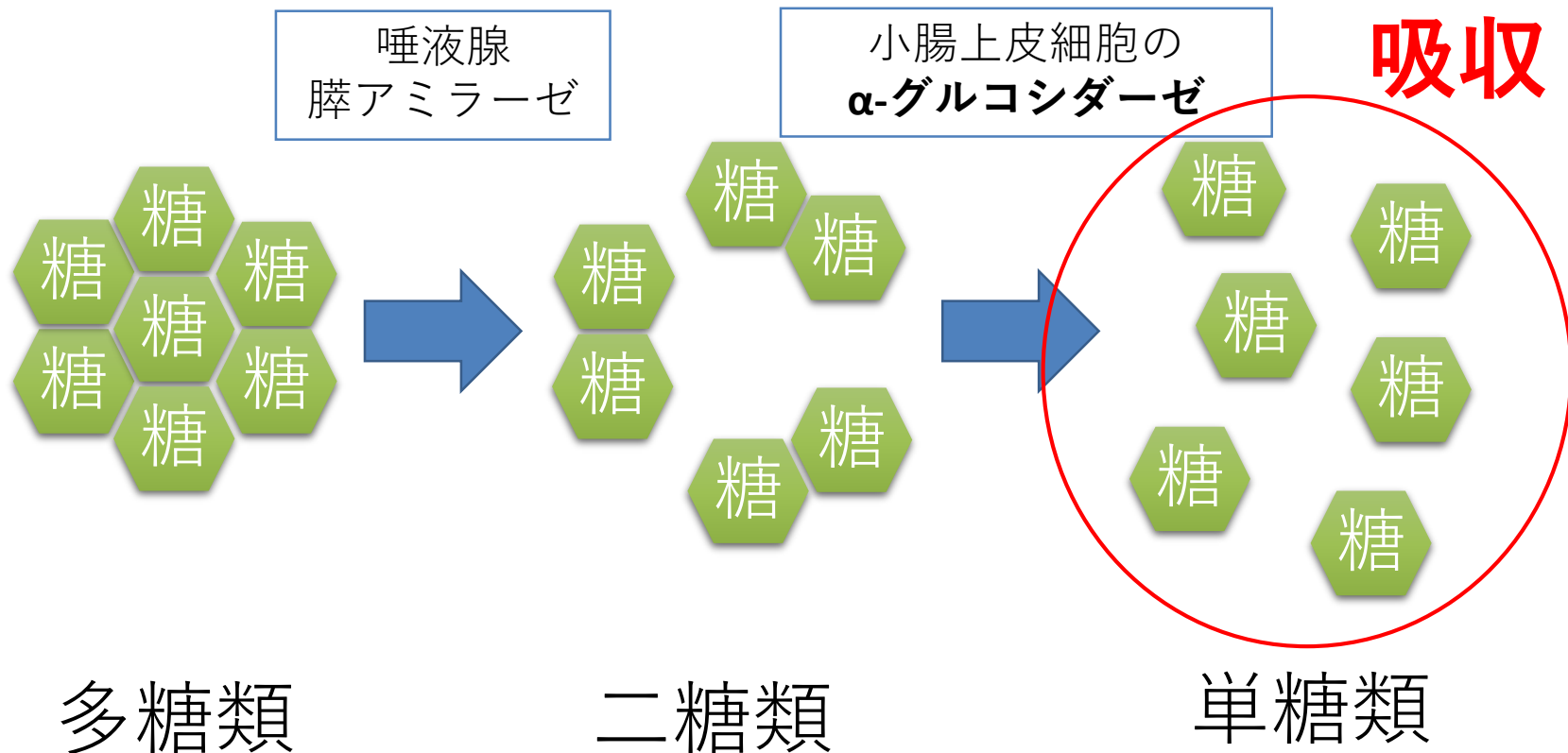
- 飲み始めてからの体重増加に注意！
- 身体がむくんでいないか？
- 心不全の既往はないか？
- 女性なら骨粗鬆症は大丈夫？
- 膀胱癌の既往はない？



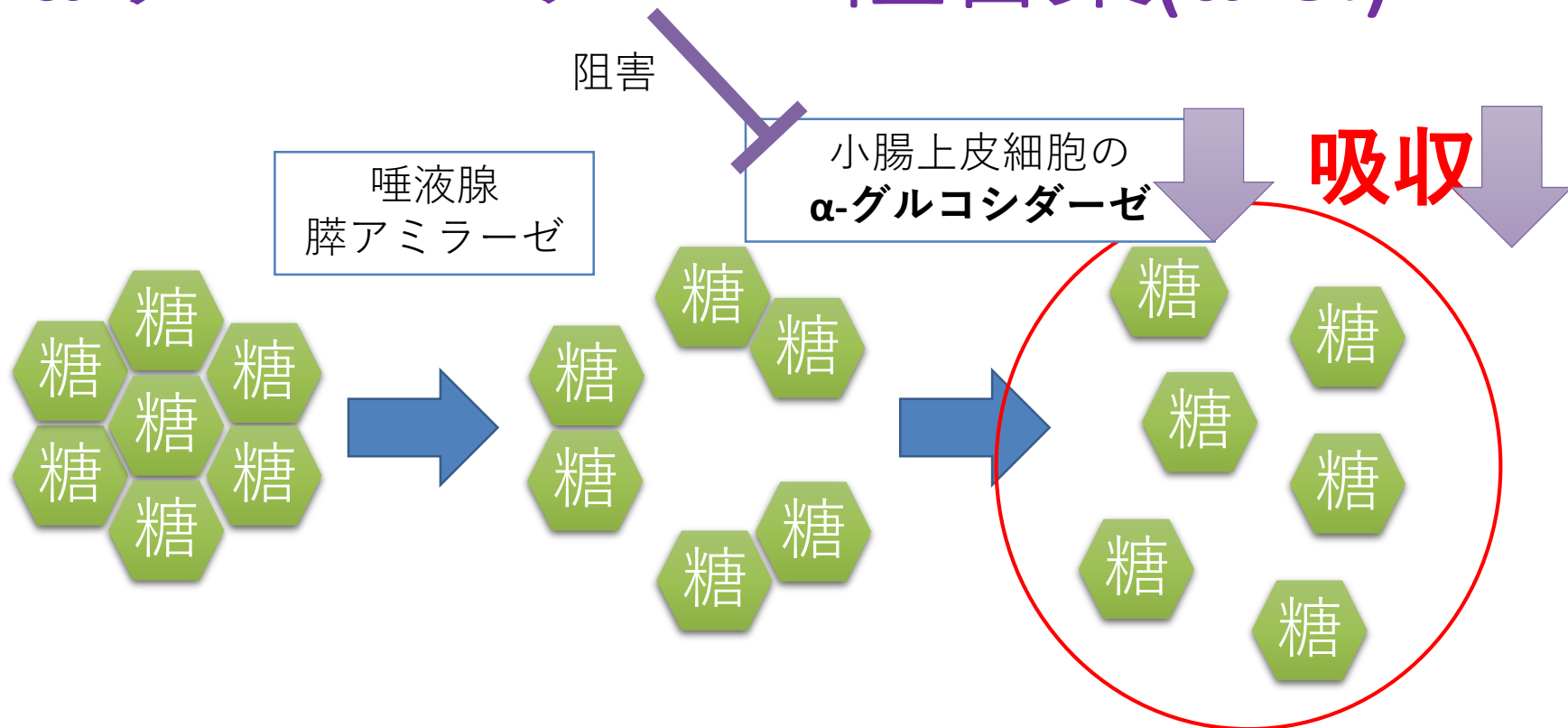
チアゾリジン薬



α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)



α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)



食後の血糖の上昇が穏やかとなる

α -グルコシダーゼ阻害薬

糖

糖

交通規制

α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)

<特徴>

- 食後の血糖上昇をなだらかにする。
- 低血糖リスクは少ない。

<注意点>

- 食事の**直前**に内服する。
- 比較的多い副作用は**消化器症状**
(腹部膨満感、放屁増加、下痢など)
- 腸管ガス増加で**腸閉塞**を発症するリスクあり
- 稀に重篤な肝障害
- 低血糖時には果糖やショ糖（砂糖）ではなく**ブドウ糖**を服用する必要がある。

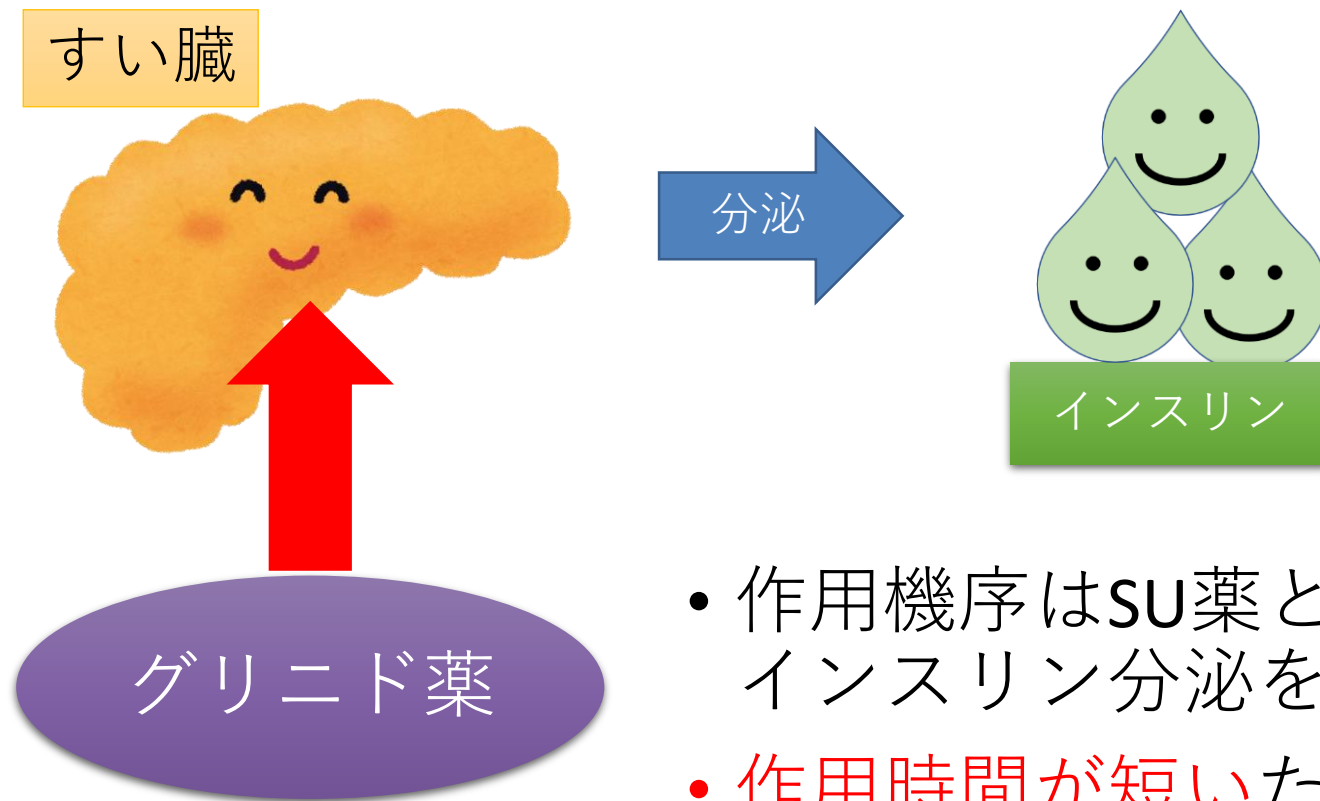
- 飲み始めて消化器症状が出てきていないか？
- 腹部手術歴がないか？（腸閉塞のリスク）
- 食事の直前に飲めているか？
- 低血糖時にはブドウ糖を服用することを知っているか？持ち歩いているか？



α -GI



グリニド薬 (速効型インスリン分泌促進薬)



- 作用機序はSU薬と似ており、インスリン分泌を促進する。
- 作用時間が短いため低血糖リスクはSU薬より少ない。

グリニド薬（速効型インスリン分泌促進薬）

<特徴>

- 短い時間でインスリン分泌を促して**食後高血糖**を改善させる

<注意点>

- SU薬ほどではないが**低血糖**に注意
- **食事の直前**に服用する。
- ベースのインスリン分泌能が低下している患者では効果が減弱する。
- SU薬とは併用できない（作用機序が被るため）

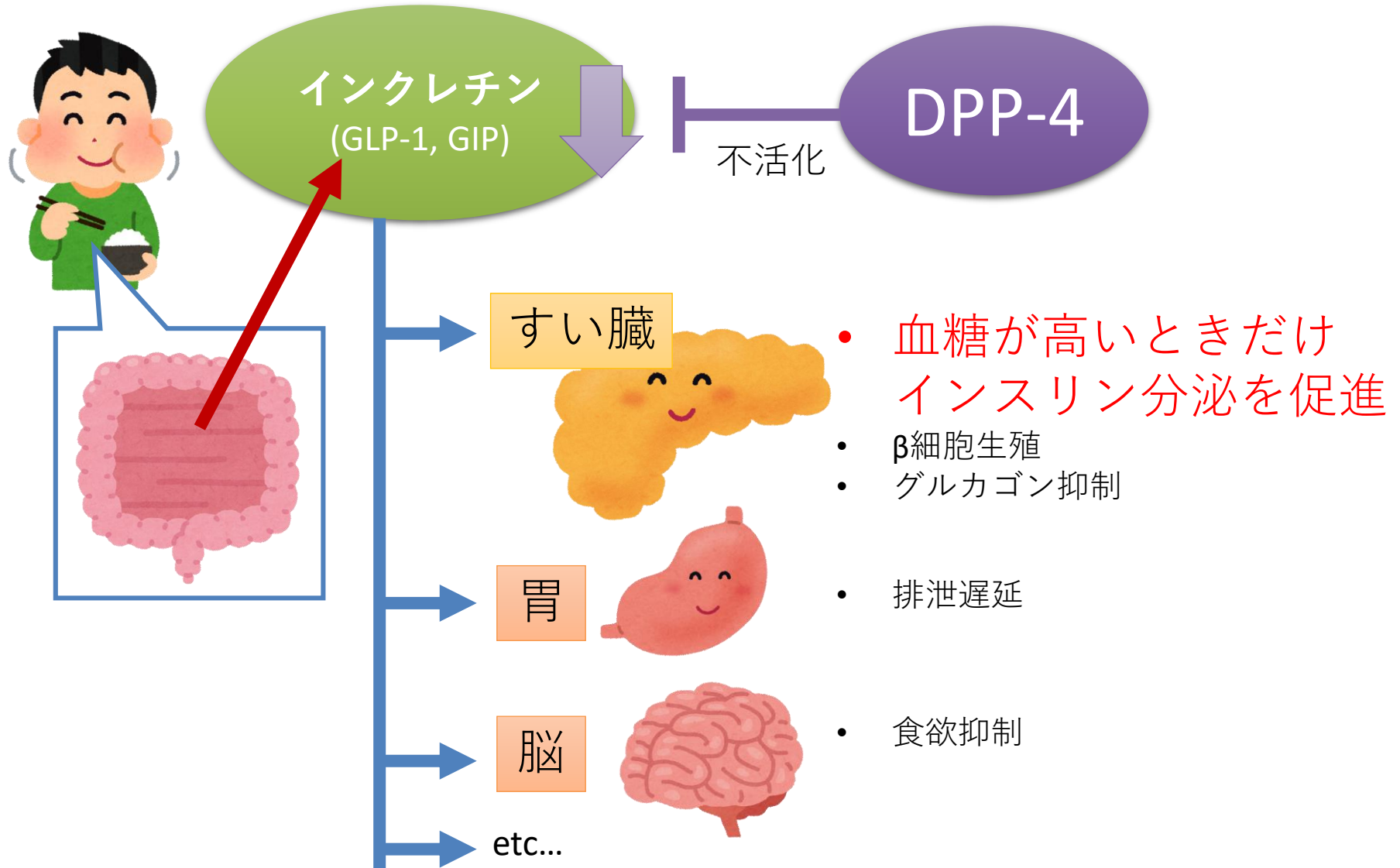
- 低血糖、低血糖症状に注意！
- 食事に合わせて直前に内服しているか？
（飲み忘れたから食事の後に飲んでいたなど）



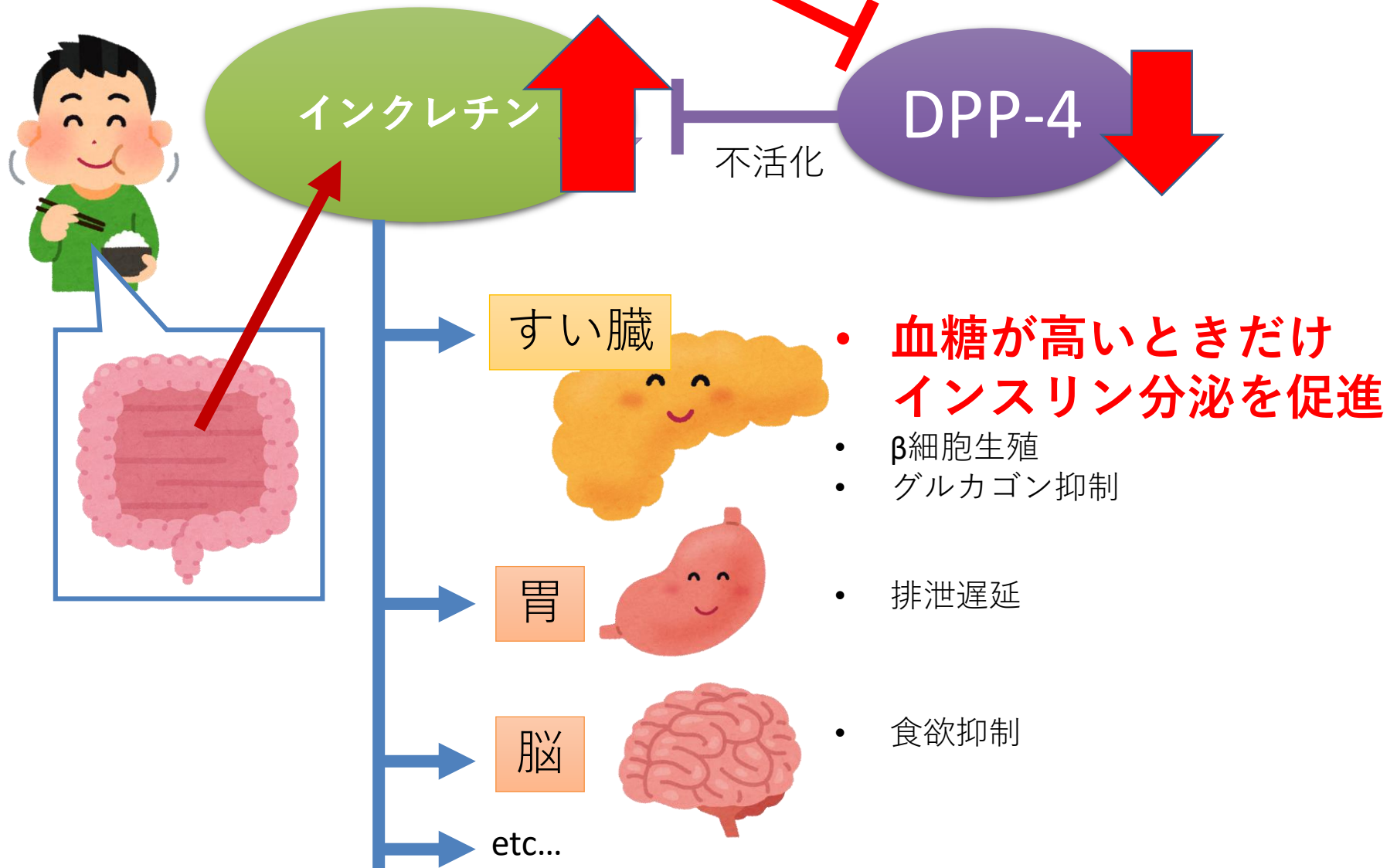
グリニド薬



DPP-4阻害薬



DPP-4阻害薬



DPP-4阻害薬

<特徴>

- 食後高血糖に有効。
- 低血糖リスクが少ない（血糖依存的に作用）。
- 重篤な副作用が少ない。
 - 高齢者や肝・腎機能低下がある患者にも比較的安全
- 週1回の内服薬がある（ザファテック®、マリゼブ®）

<注意点>

- 薬価が高め
- 腎機能や肝機能によって減量あるいは中止が必要な場合がある。
- GLP-1製剤と併用しない（作用機序が被るから）
- 膵炎のリスク？

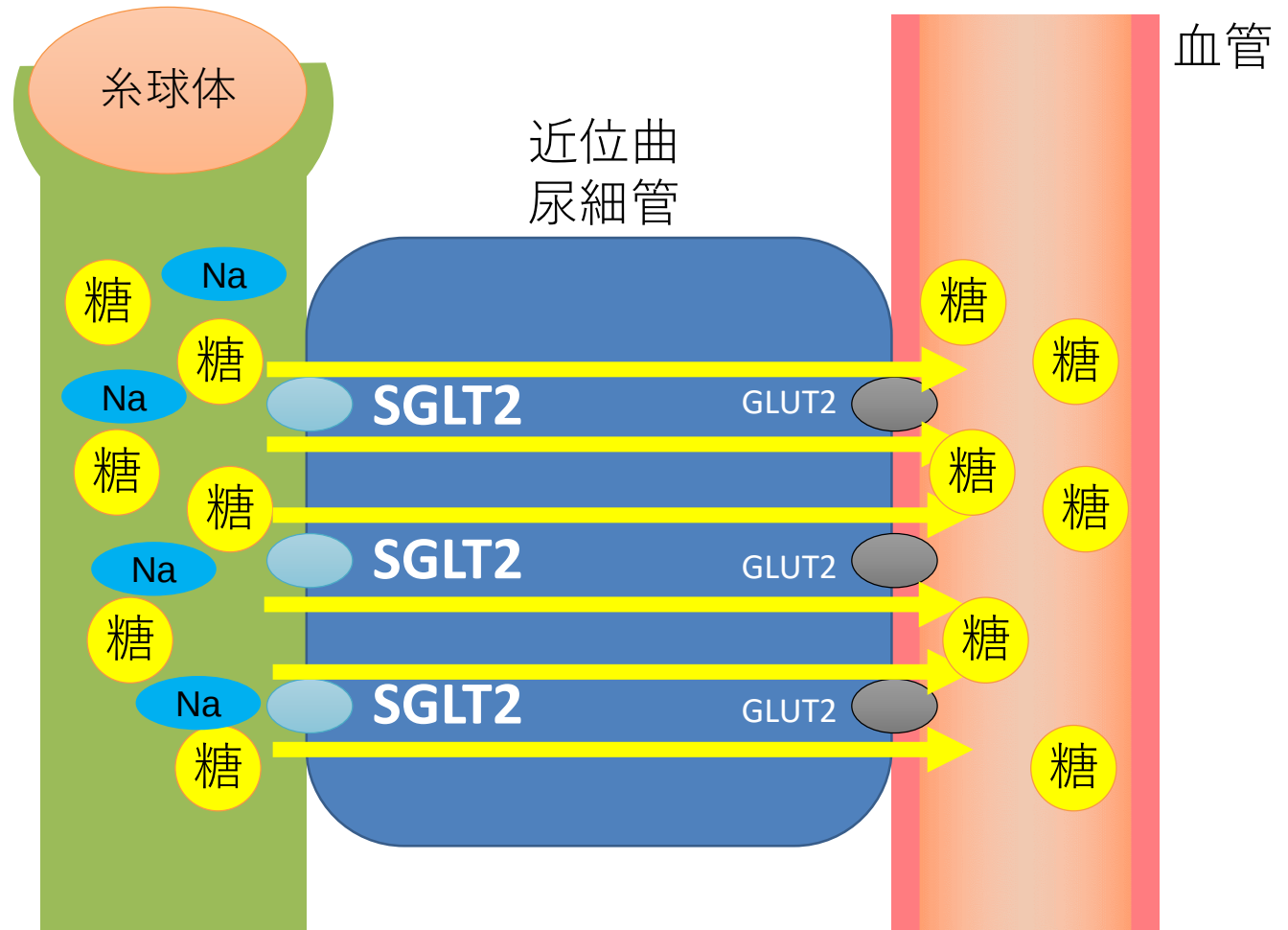
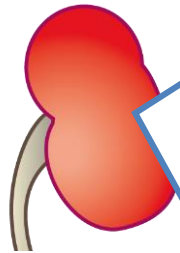
DPP-4阻害薬と腎機能・肝機能

商品名/通常用量	腎不全 (CrCl) [mL/min]				肝障害	
	軽度80-50	中等度50-30	重度30-15	末期 15-0	中等度以下	重症
ジャヌビア グラクティブ 50mg1×	減量なし	25mg1×	12.5mg1×		－	
エクア 100mg2×	減量なし	50mg1×			慎重投与	禁忌
ネシーナ 25mg1×	減量なし	12.5mg1×	6.25mg1×		－	
トラゼンタ 5mg1×	減量なし				－	
テネリア 20mg1×	減量なし				－	慎重投与
オングリザ 5mg1×	減量なし	2.5mg1×			－	
スイニー 200mg2×	減量なし		100mg1×		－	
ザファテック 100mg週1回	減量なし	50mg週1回	禁忌		－	
マリゼブ 25mg週1回	減量なし		12.5mg週1回		－	

腎機能障害や肝機能障害によって
用量調整が必要なものや禁忌があるため注意！

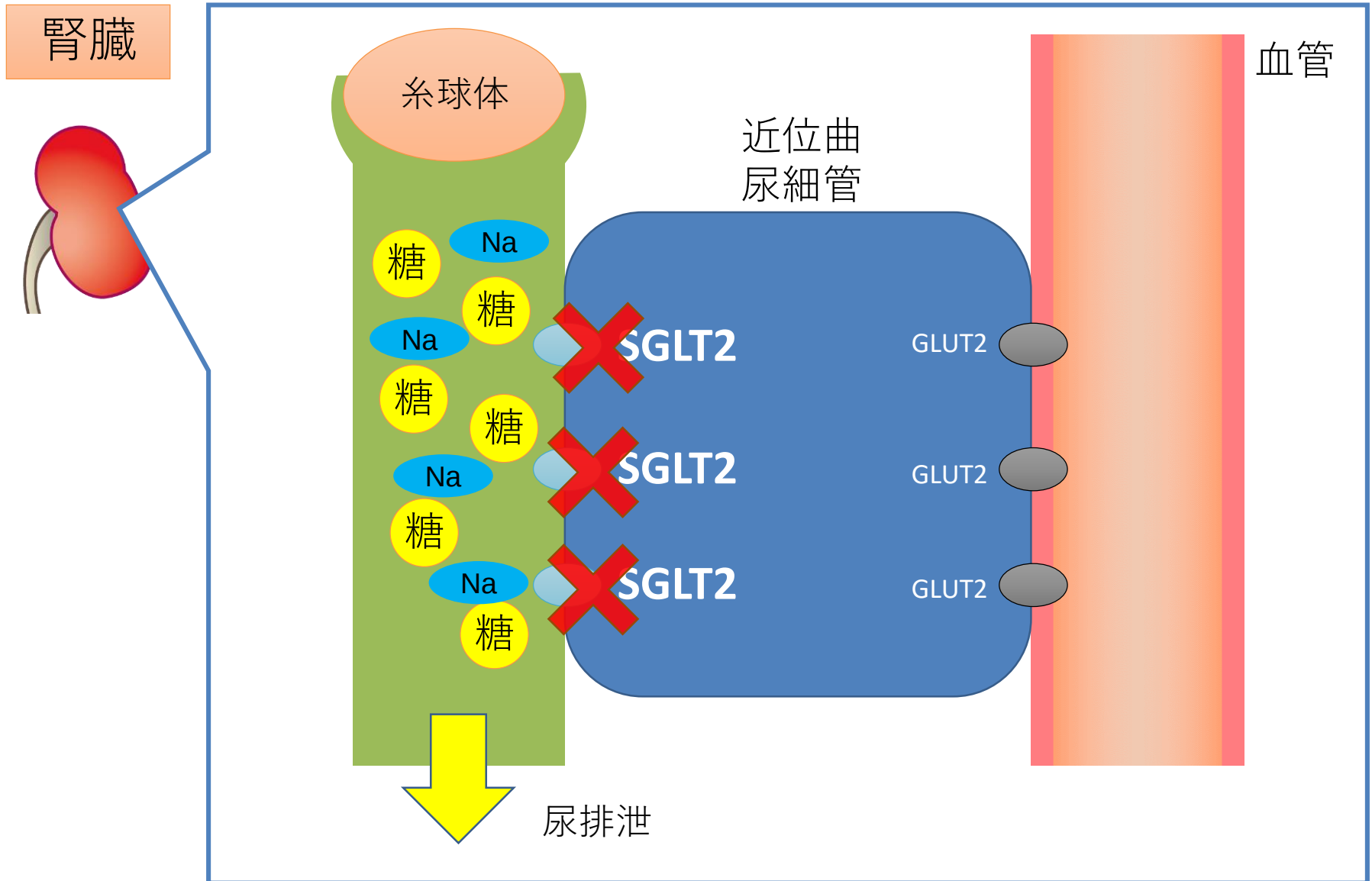
SGLT2阻害薬

腎臓



糖は再吸収されて通常は尿糖は排泄されない。

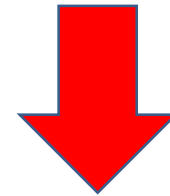
SGLT2阻害薬



SGLT2阻害薬

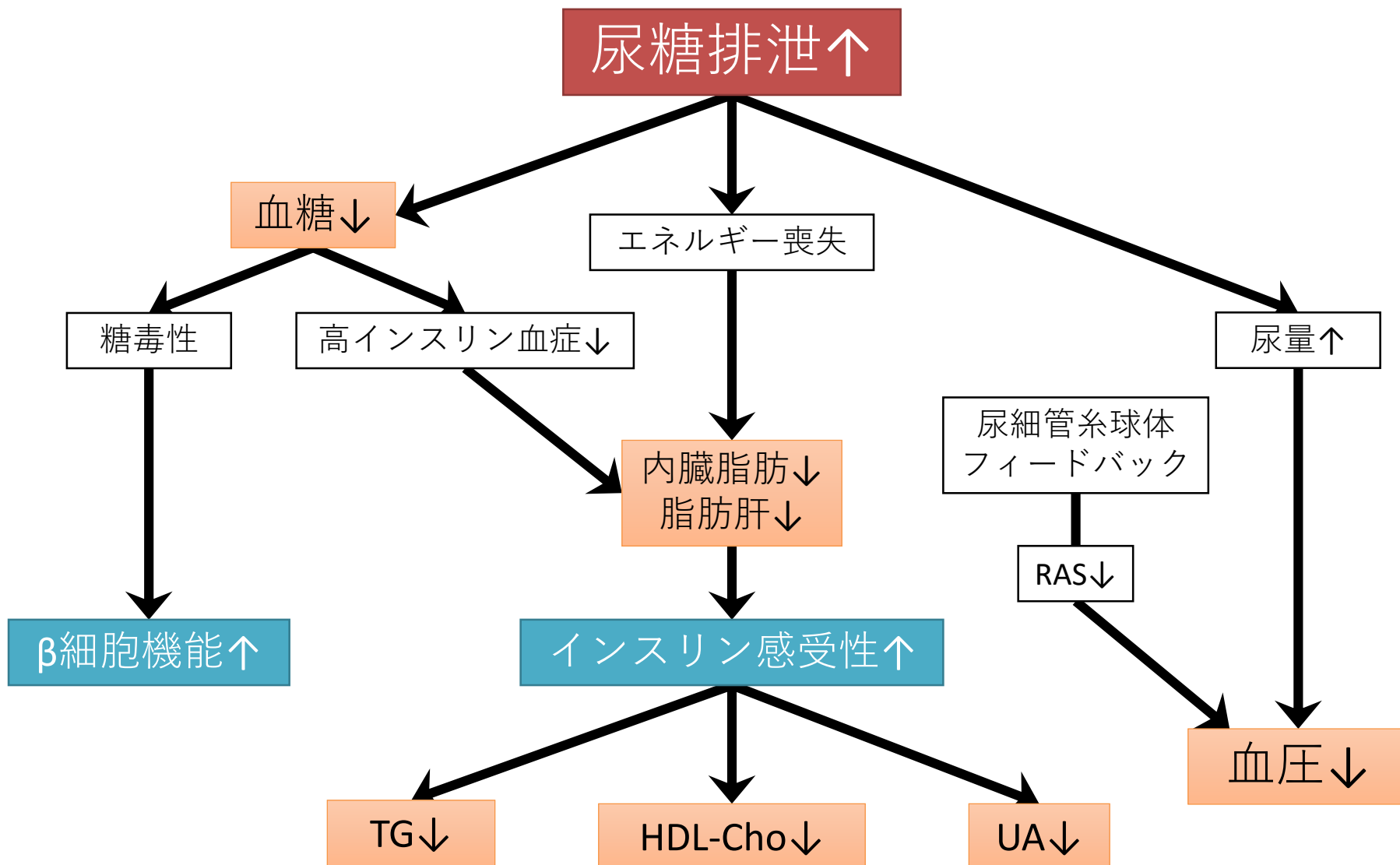


SGLT2を阻害すると
尿糖排泄が促進する



血糖降下

SGLT2阻害薬の多面的効果



SGLT2阻害薬の多面的効果

EMPA-REG OUTCOME試験（エンパグリフロジン、ジャディアンス®）

CANVAS試験（カナグリフロジン、カナグル®）

ざっくり
説明すると

- **心血管イベントリスクが低下した。**
（心血管既往のある患者の二次予防にも効く）
- **腎イベントリスクが低下した。**
（腎疾患の進行を抑制する）
- （CANVAS試験では）足病変ハイリスク患者では下肢切断リスク上昇？

SGLT2阻害薬は血糖降下作用だけでなく、
動脈硬化や糖尿病性腎症の発症・進行を予防する
効果がある！

SGLT2阻害薬

<特徴>

- 食前血糖も食後血糖も下げる。
 - **低血糖になりにくい。**
 - **体重が減少**する（肥満患者により適応）。
 - 血糖を下げるだけでなく、多面的な効果が期待されている。
- 心保護作用・腎保護作用**



SGLT2阻害薬

< 注意点 >

- 開始から数日間には**尿量が増える**。
(十分な飲水ができないような全身状態が悪い患者にはむいていない)
→その後は尿量は落ち着くため**飲水励行は最初のみ**
- **尿ケトン体が陽性**になる（正常反応）。
(全身状態からケトアシドーシスと鑑別しましょう)
- **腎機能が低下していると血糖降下作用が減弱する**。
($\text{eGFR} > 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ と腎機能が保たれているうちに薬剤を導入したい)
- **尿路感染症や性器感染症**のリスクが高い。
(尿路感染の既往や泌尿器系リスクがある患者には注意)
- やせ型の患者、インスリン分泌能の低下、
極端な食事制限をしている患者には向いていない。
(サルコペニアやケトアシドーシスのリスク)

- 飲み始めに脱水に陥っていないか注意
(数日間は尿量が増えることを事前に説明)
- 尿路感染症/性器感染症になっていないか。
(陰部は清潔にしているか)
- 体重の減り具合はどうか？
(体重が減ると治療のモチベーションになる)



SGLT2阻害薬



低血糖になりやすい組み合わせ

SU薬



DPP-4
阻害薬

SU薬



SGLT2
阻害薬

単剤なら低血糖リスクが少ない薬剤も
SU薬との組み合わせで低血糖を起こしやすくなる！

検査や治療のときは
糖尿病の内服薬はどうしたらいいの？



検査や治療で絶食になるとき

選択肢は大きく2つ

①スキップする（内服しない）

②朝の分を昼に内服する
（昼から食事を再開するなら）



検査や治療で絶食になるとき

①スキップする（内服しない）

メトホルミン、チアゾリジン薬、SU薬、
グリニド薬、 α -GI、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬

②朝の分を昼に内服する

メトホルミン、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、
SGLT2阻害薬、（SU薬）

迷ったら
スキップ



手術をひかえているときは

- 手術当日は糖尿病薬は飲まない！

- 手術の前後48時間は
メトホルミン内服禁止

(乳酸アシドーシスのリスクがあるから)

※局所麻酔で絶食不要な低侵襲の手術なら継続可

- 術後の食事摂取状況みながら
糖尿病薬の再開を忘れないように。



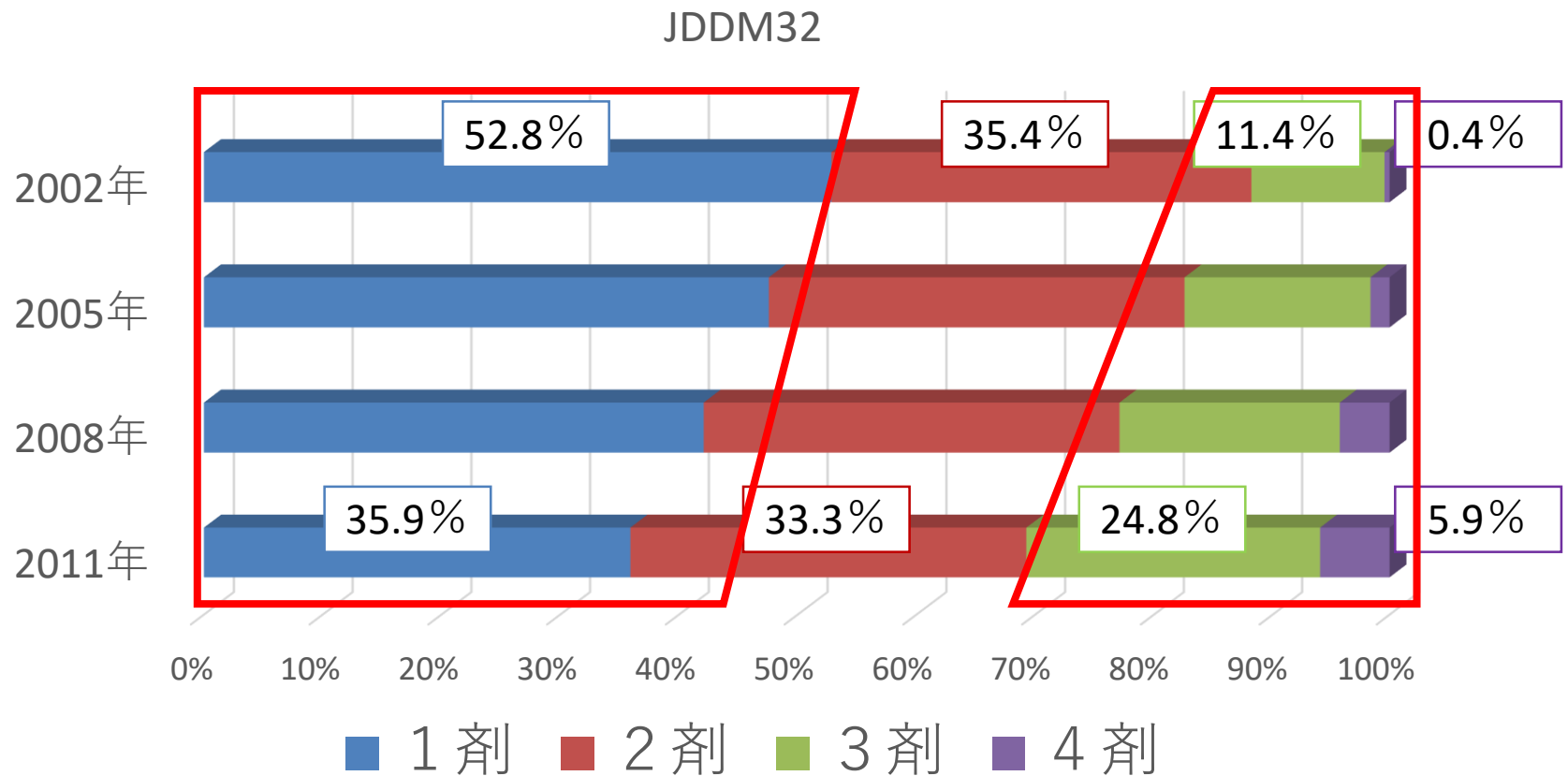
ヨード造影剤とビグアナイド薬

- 造影CT検査や尿路造影検査に使用するヨード造影剤とビグアナイド薬（メトホルミン等）の併用は、特に腎機能低下例で**乳酸アシドーシス**のリスクがあるため併用注意。
- 前後検査の休薬については添付文書、各ガイドライン、施設等によって異なる（前後**48時間**の休薬）。
- **4日間**の休薬は患者の負担になる可能性も.....
- 当院（佐賀大学医学部附属病院）での取り決め：
 - ☑ eGFR 45以上の場合、ビグアナイド薬の休薬は不要
 - ☑ $30 < \text{eGFR} < 45$ の場合、ヨード造影剤使用後**48時間**の休薬と適宜 腎機能のフォロー
 - ☑ eGFRが30以下の場合、原則としてヨード造影剤使用不可

検査や治療のときの糖尿病薬に注意！
あやしいと思ったら主治医に確認を！



経口血糖降下薬の併用数の変遷



単剤療法の割合は減ってきており、
3剤併用の割合が増えてきている。

4 剤併用していいの？

いちおうOK



ただし、病院や地域、処方内容によっては
4 剤併用は査定で切られる可能性も.....？

糖尿病患者の服薬アドヒアランス

- 糖尿病治療の目的には動脈硬化進展抑制もある。

糖尿病といっしょに動脈硬化の進展リスクである
高血圧や**脂質異常症**も同時に治療することが多い



服薬錠数が多くなる！

＜糖尿病薬・降圧薬・脂質異常症改善薬＞

- 呼吸器疾患、**糖尿病**、睡眠薬はアドヒアランスが最も低い（メタアナライシス）

糖尿病患者の服薬アドヒアランス

- 糖尿病患者は自覚症状が乏しい。
- 多剤併用の治療が多い。
- 合併症治療薬を処方される。
- 食前の薬がある。



服薬アドヒアランスは低下しがち！

ちなみに、
日本の飲み残し薬剤費は年間約500億円とも.....

経口薬のみで治療中の、働く2型糖尿病患者さんに対する意識調査

※イーライリリー株式会社 プレスリリース 2015年08月25日より引用

【調査概要】

調査目的：働きながら2型糖尿病治療を続ける患者の現状と治療の課題を明らかにする

調査対象：複数の経口薬のみで糖尿病治療をしている40～59歳のフルタイム勤務の2型糖尿病患者

患者背景：

性別

男性	女性	合計
374名	16名	390名

年齢

40代	50代	合計
141名	249名	390名

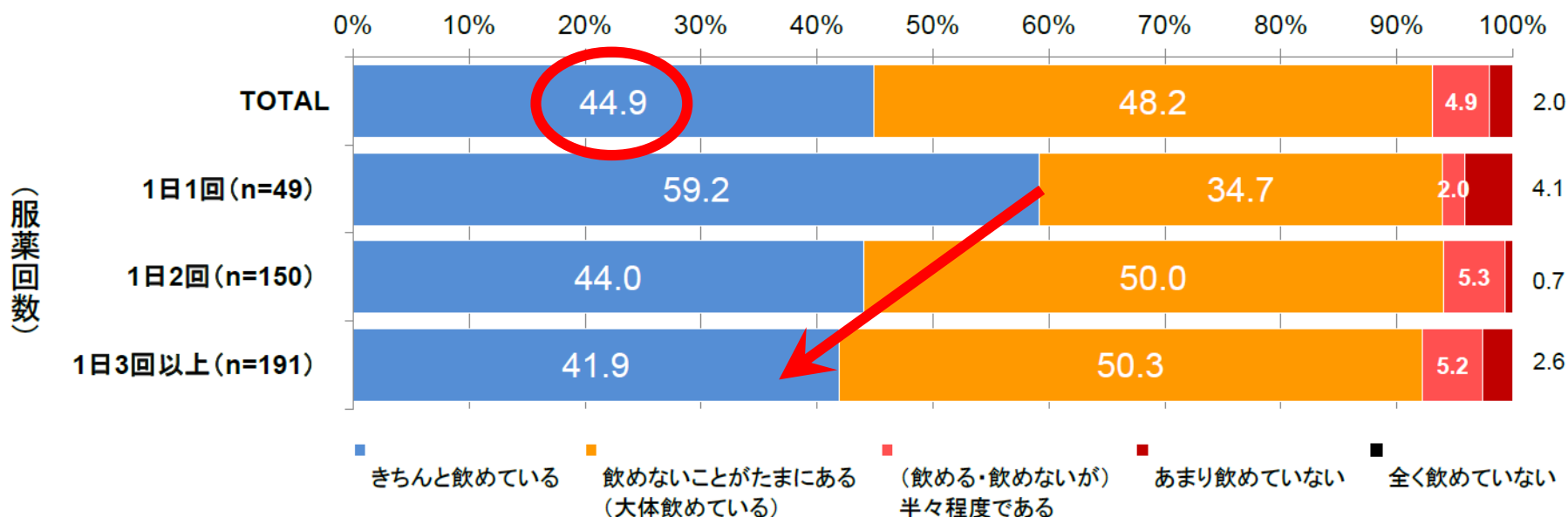
1日の服薬回数

1日1回	1日2回	1日3回以上	合計
49名	150名	191名	390名

※服薬回数＝糖尿病治療において処方されたすべての薬を1日に飲む回数

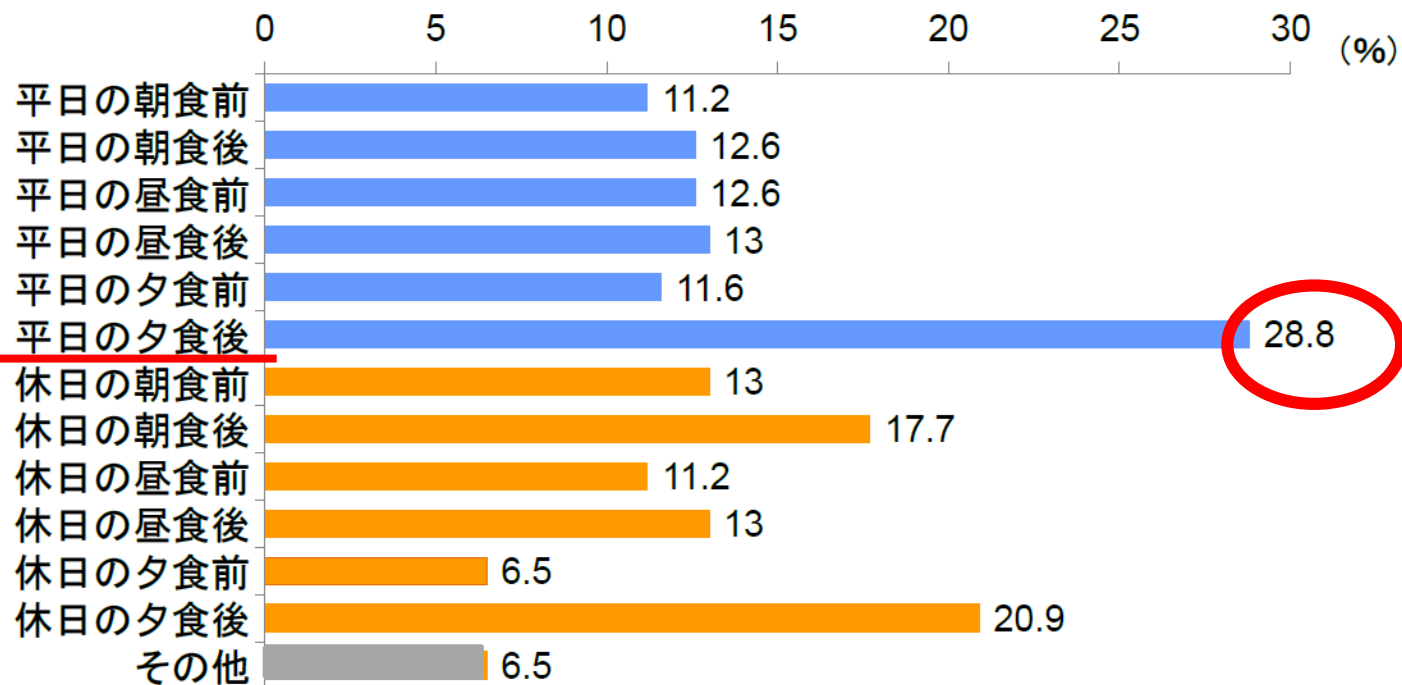
※朝食前と朝食後に服薬の場合2回とカウント、朝食後にまとめて服薬の場合は1回とカウント

Q. あなたは現在医師から処方されている全ての薬を、先生の指示通り(回数、錠数、服薬時間(朝/昼/晩など)きちんと飲むことができますか？(n=390)



- 二人に一人はきちんと内服できていない。
- 1日の服薬回数が多い患者ほどきちんと内服できていない。

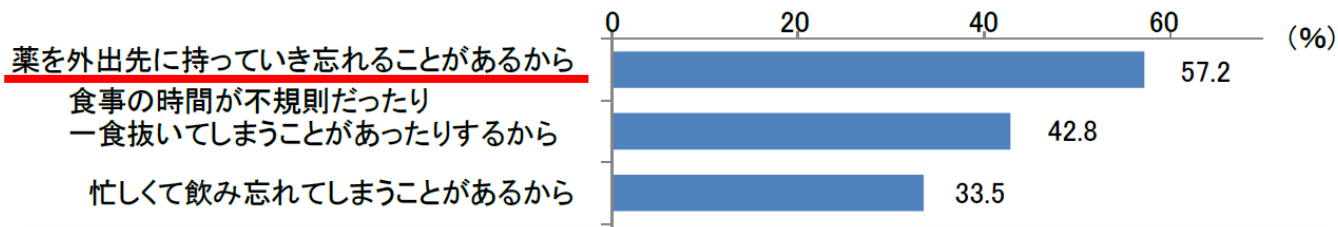
Q. どのタイミングで飲めないことが多いですか？（複数回答、上記で飲めないことがあるとした回答者（n=215））



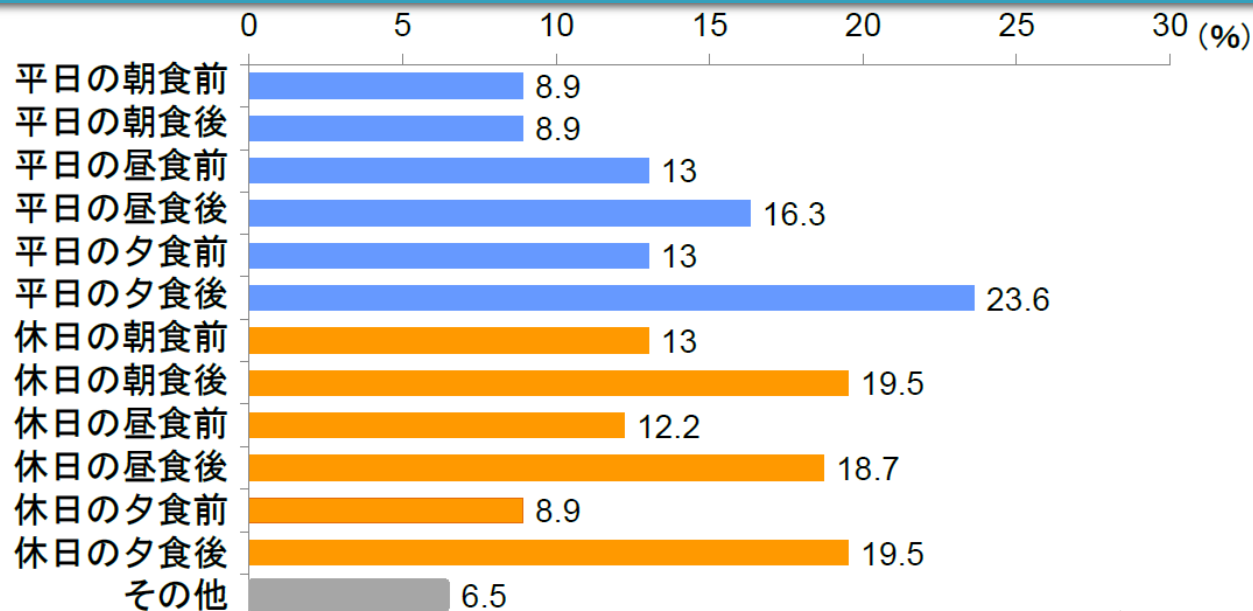
- 指示通り服薬できないタイミングで最も多いのは「平日の夕食後」

Q. 飲めない理由は？

Q. 飲めない理由として当てはまるものを選んで下さい。(複数回答、上記で飲めないことがあるとした回答者(n=215))

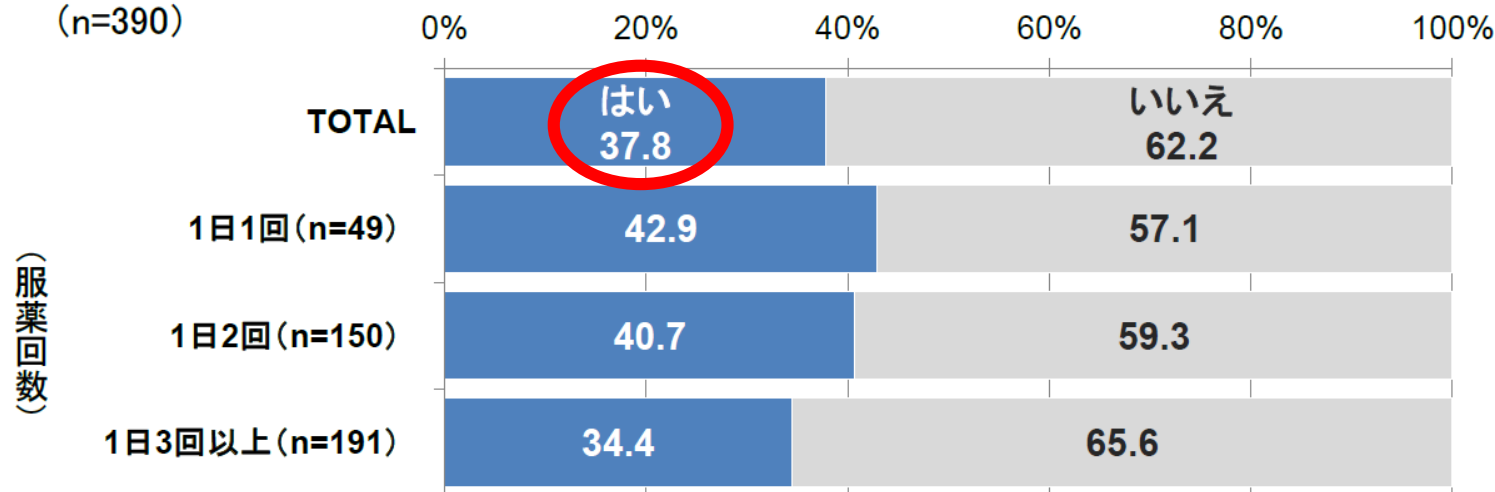


外出先に持っていき忘れる人は
生活スタイルによって様々な
タイミングで服薬できていない。



生活状況にあった糖尿病治療を相談したことがある患者の割合

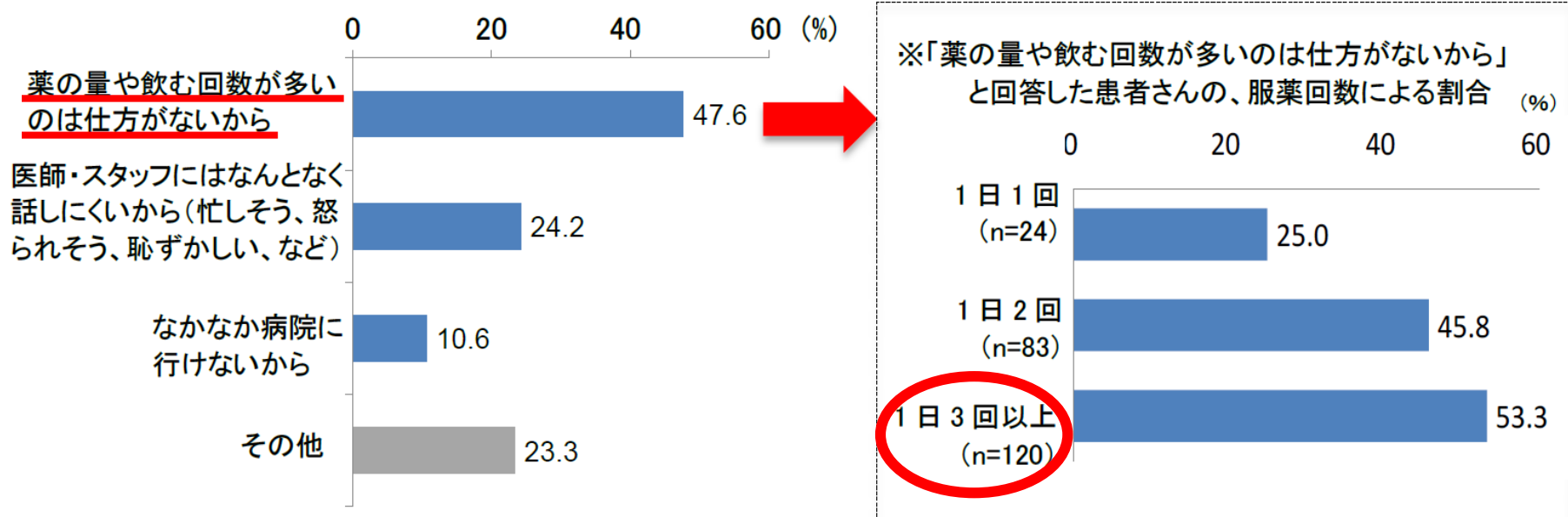
Q. ご自身の生活状況や生活スタイルにあった糖尿病治療について医師に話したり、相談したことがありますか？
(n=390)



- 生活スタイルにあった治療を医者に相談したことがある患者は4割弱
- 1日の服薬回数が多いほど相談していない。

医師に相談しない理由は？

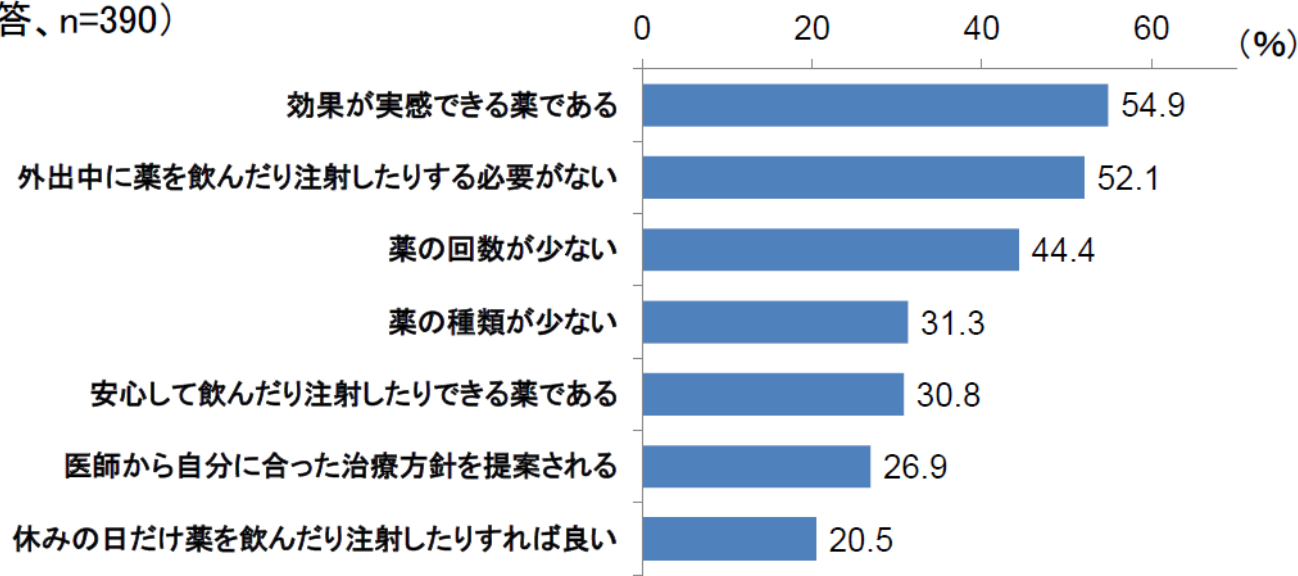
Q. ご自身の生活状況や生活スタイルに合った糖尿病治療について医師に相談をしていない理由は何ですか？
(複数回答、上記で相談したことがないと回答した患者さん(n=227))



- 「服薬量や回数が多いのは仕方がない」とあきらめている患者が最も多い

働きながら糖尿病治療を続けるポイントは何だと思いますか？

Q. 働きながら糖尿病治療をするにあたり、どのようなことが継続していけるポイントだと思いますか？
(複数回答、n=390)



- ① 効果が実感できる薬
- ② 外出中の服薬が不要
- ③ 少ない服薬回数

2型糖尿病患者の残薬に対する調査

- 医師に残薬があることを申告していない患者の割合は「**34.7 %**」
- 残薬が生じる患者の傾向として
 - ① 楽観的志向：
「自分は軽症で服薬管理は難しくない」
 - ② 治療あきらめ志向：
「多忙だから服薬管理は難しい」

服薬回数が増えるのは
デメリットだけ.....??

糖尿病患者の食事療法と服薬回数に関する意識調査レポート

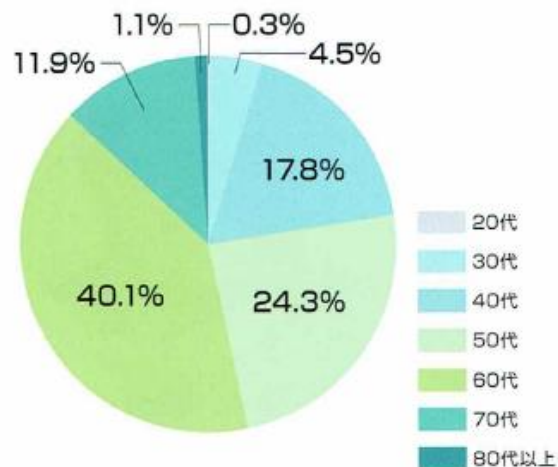
<調査概要>

- 2型糖尿病と診断され、現在薬物療法を実施している患者さん（インスリン治療およびGLP-1治療実施中の患者は除外）を対象とした（n = 1,495）。
- インターネット調査（2012年7月20日～24日）
- 1日の服薬回数は「糖尿病薬の服薬回数」のみを考慮して「糖尿病治療薬」の一日当たりの服薬回数の最大値によって、対象者を3つにグルーピングした。

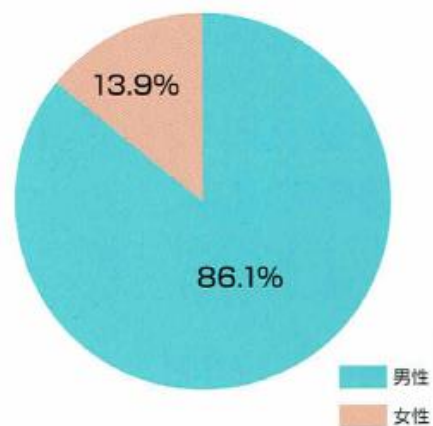
※ただし、1日1回の薬剤を3回服用しているサンプルについては除外し、1日2回や3回の薬剤を1回しか服薬していないサンプルは「1日1回」グループに分類した。

患者背景

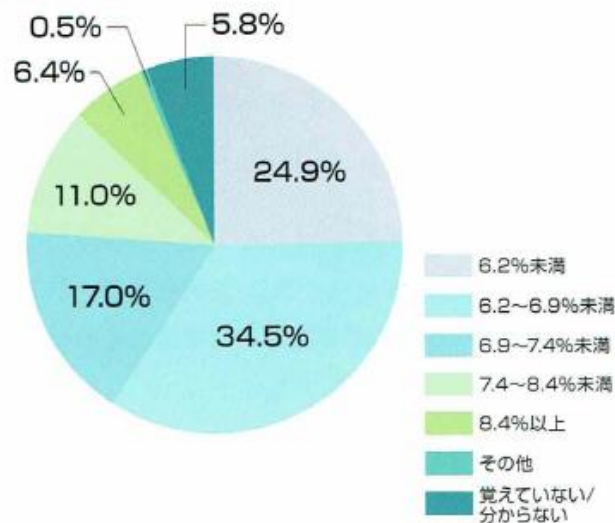
■ 年齢*



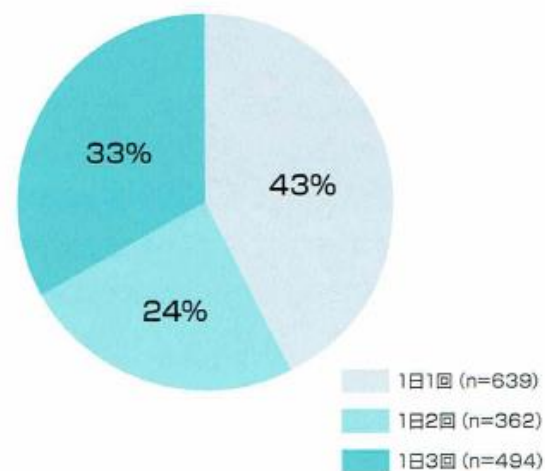
■ 男女比*



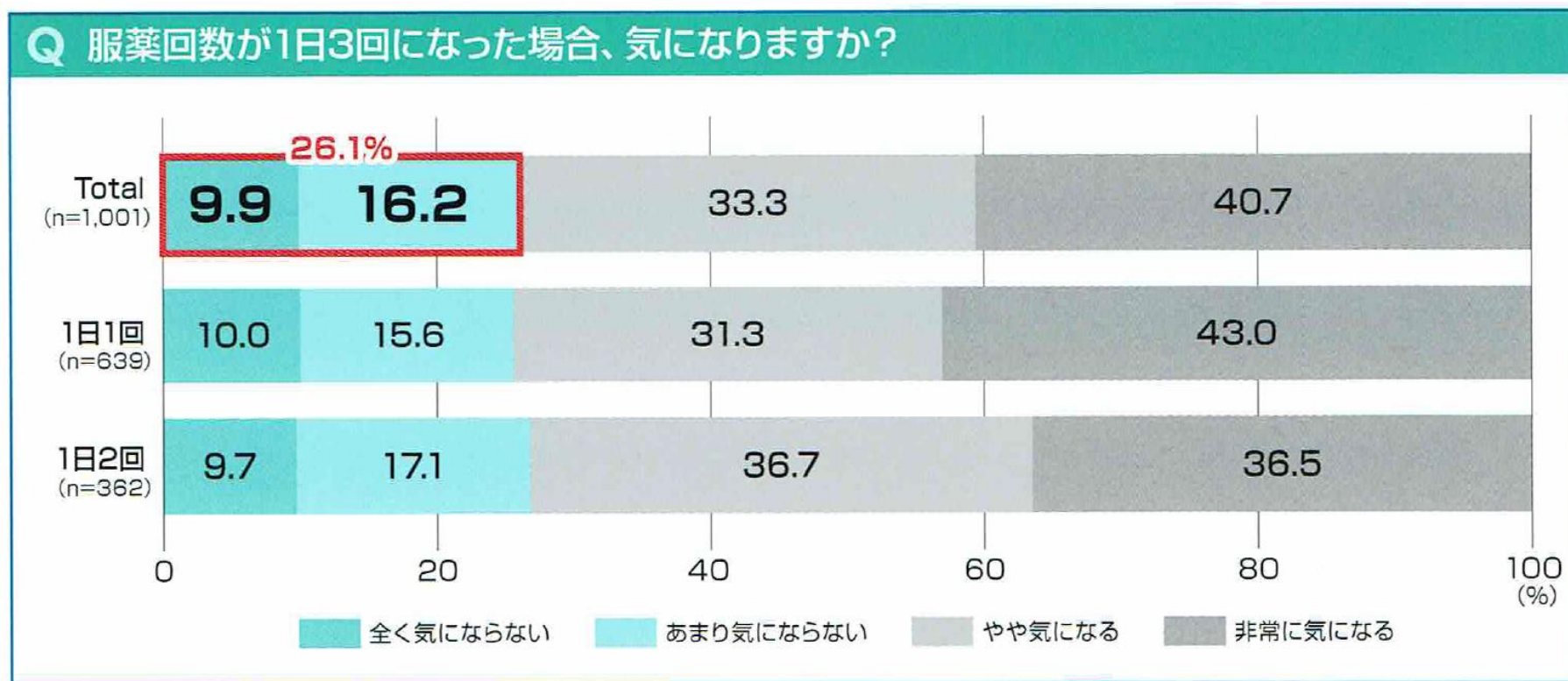
■ HbA1c (NGSP)



■ 1日の服薬回数*



1日3回に服薬回数が変更になって 気にならない患者は26.1%



1日3回になっても気にならない理由は？

Q 1日3回服薬に変えることが気にならない理由を教えてください

(n=261)

③

食事ごとに血糖が高くなるのを抑えたいため

34.5

1日3回服薬することによって、
規則正しい食生活ができるため

23.4

① 1日3回服薬が習慣になれば問題ない

② なるべく医師の指示に従いたい

③ 食事ごとに血糖が高くなるのを抑えたい

①

1日3回服薬するのが習慣になってしまえば問題ないため

45.2

今まで飲んできた薬を替えることに特に抵抗を感じないため

16.1

血糖コントロールが改善されると思われるため

29.5

その他

0.4

特になし／分からない

12.6

0

10

20

30

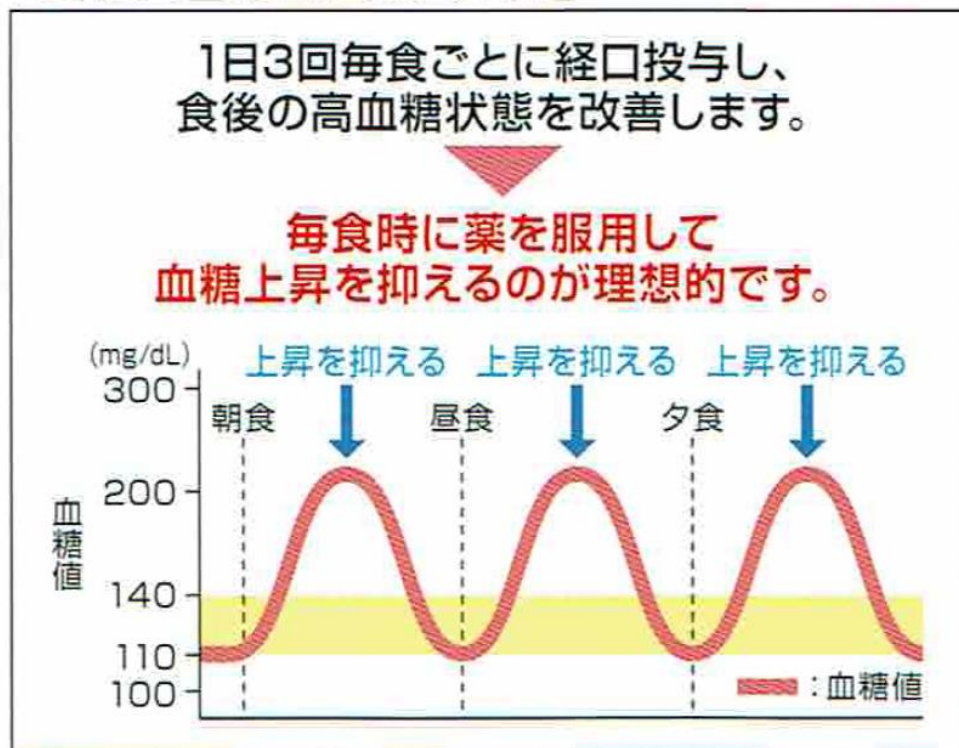
40

50

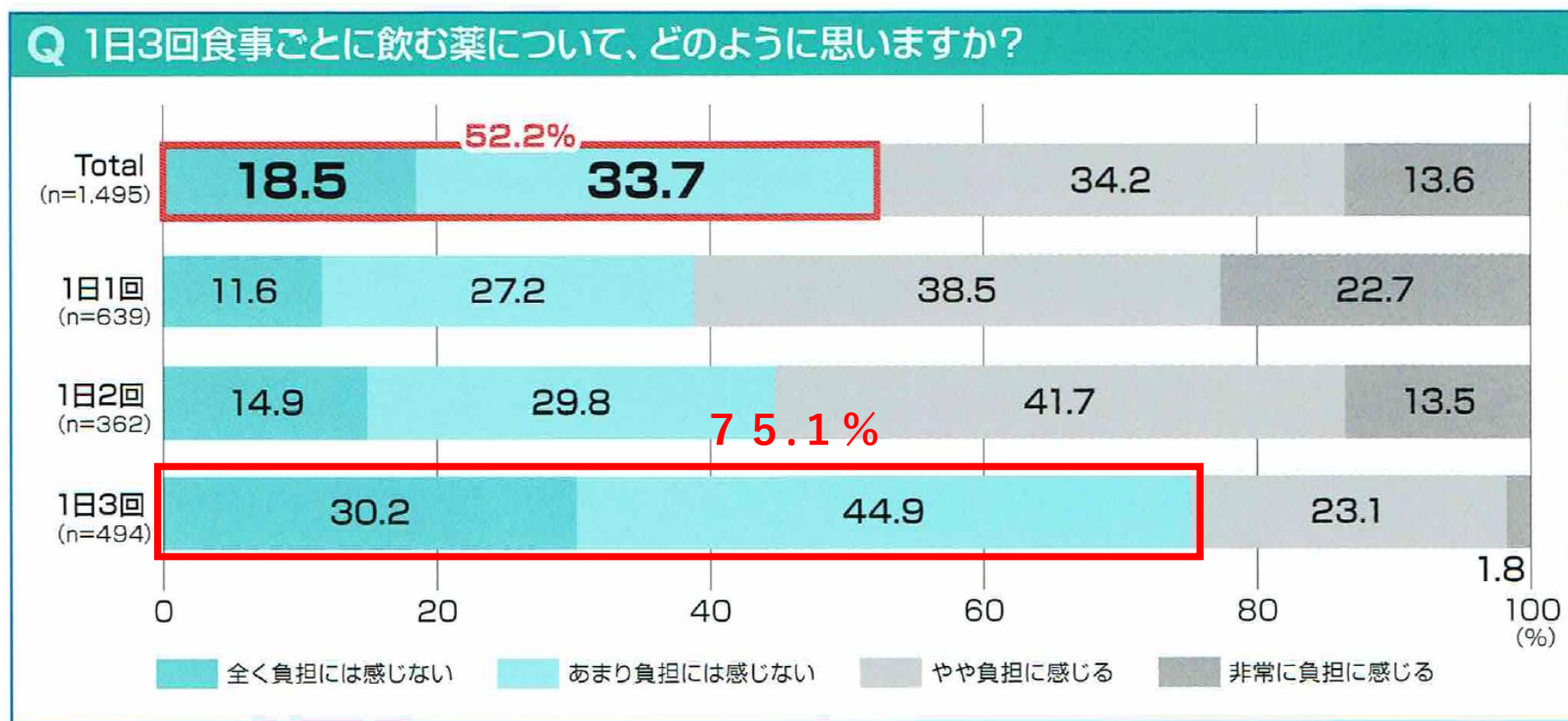
(%)

調査対象の糖尿病患者に 「食後高血糖改善薬」の特性を 紹介した後の1日3回服薬・食事に対する調査結果

・食後高血糖改善薬の特性

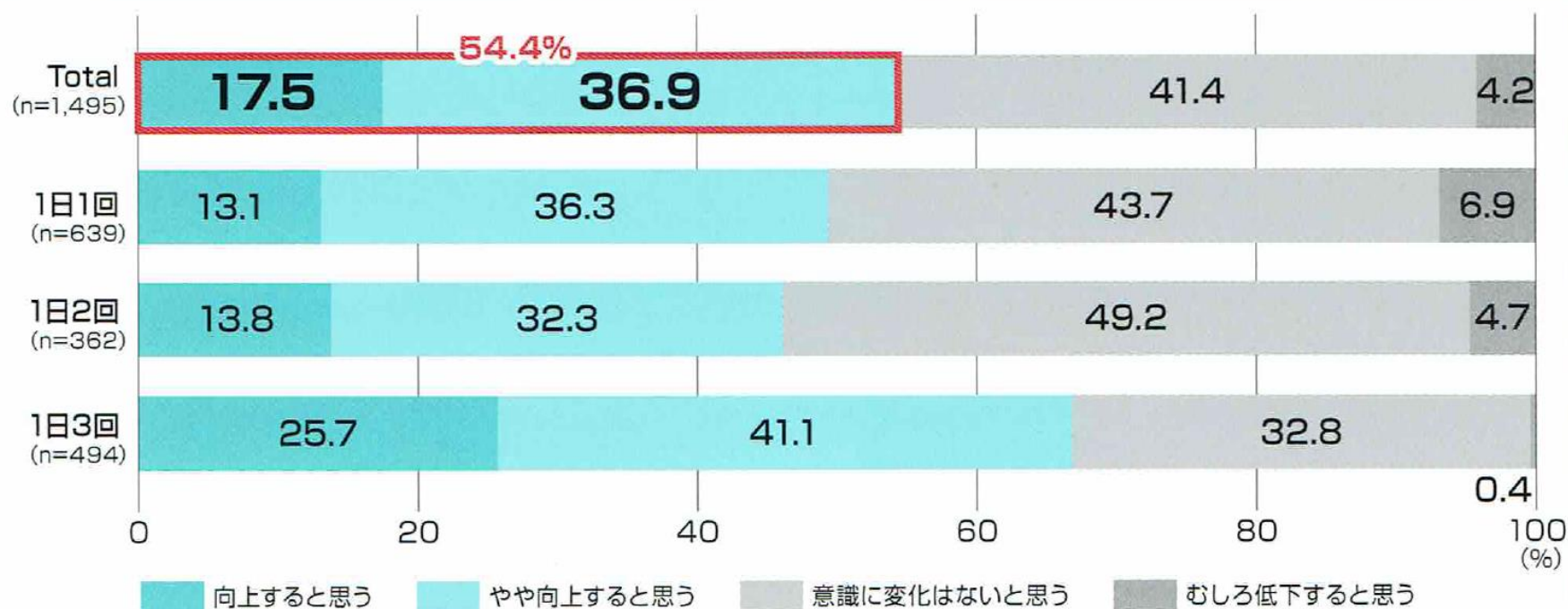


「食後高血糖改善薬」の特性が伝わると、
1日3回服薬することに対する“負担に感じない”は52.2%

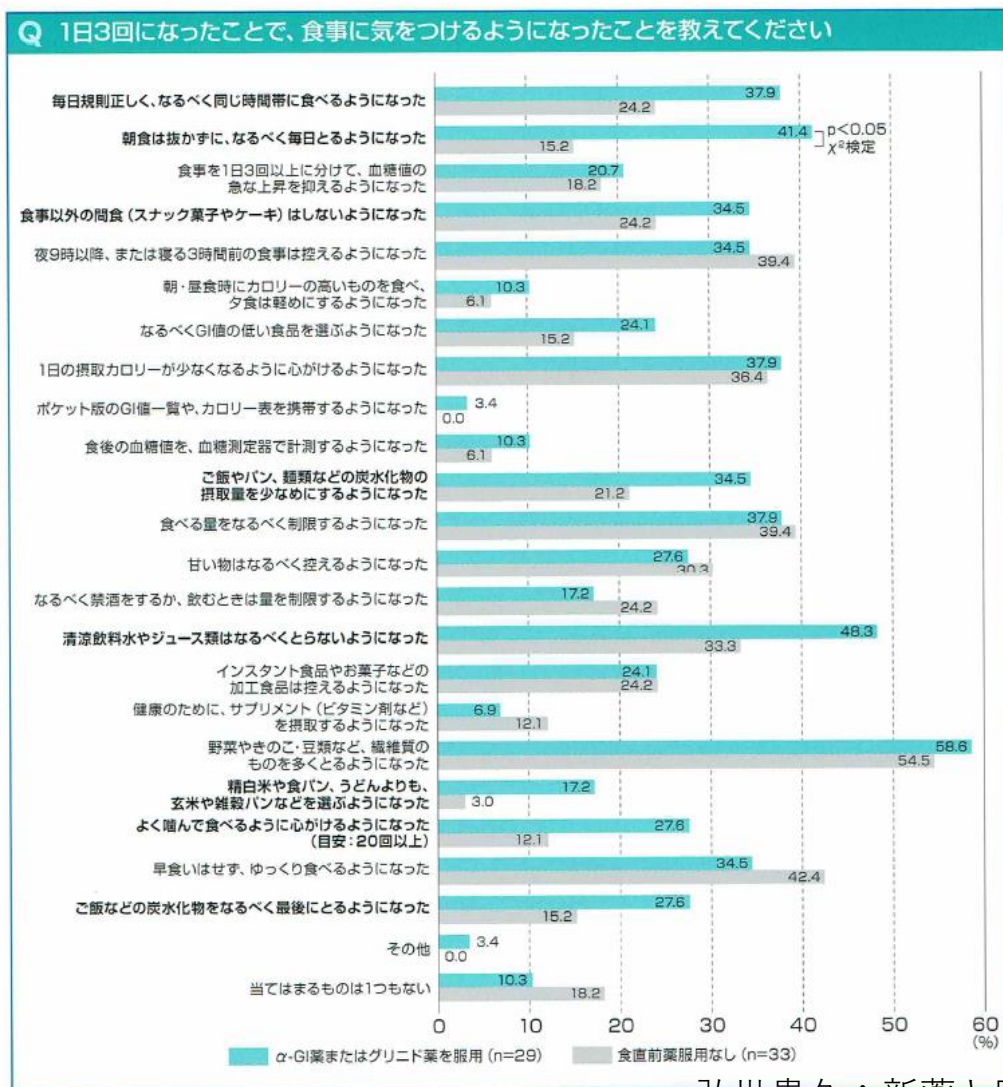


「食後高血糖改善薬」の特性が伝わると、1日3回服薬することで食事療法に対する意識が“向上する”は54.4%

Q 1日3回食事ごとに薬を飲むことで、
糖尿病の食事療法に対する意識は高まると思いますか？



1年以内に1日1～2回から1日3回服薬に変更した患者62名の食事に対する意識調査 (食直前薬の服薬有無別に解析)

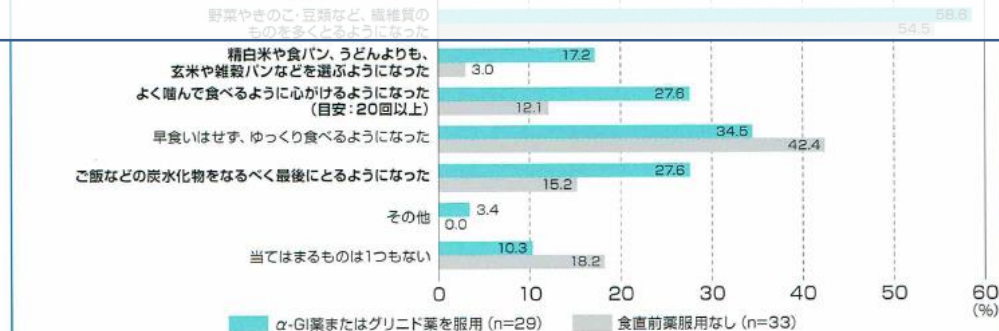


1年以内に1日1～2回から1日3回服薬に変更した患者62名の食事に対する意識調査 (食直前薬の服薬有無別に解析)

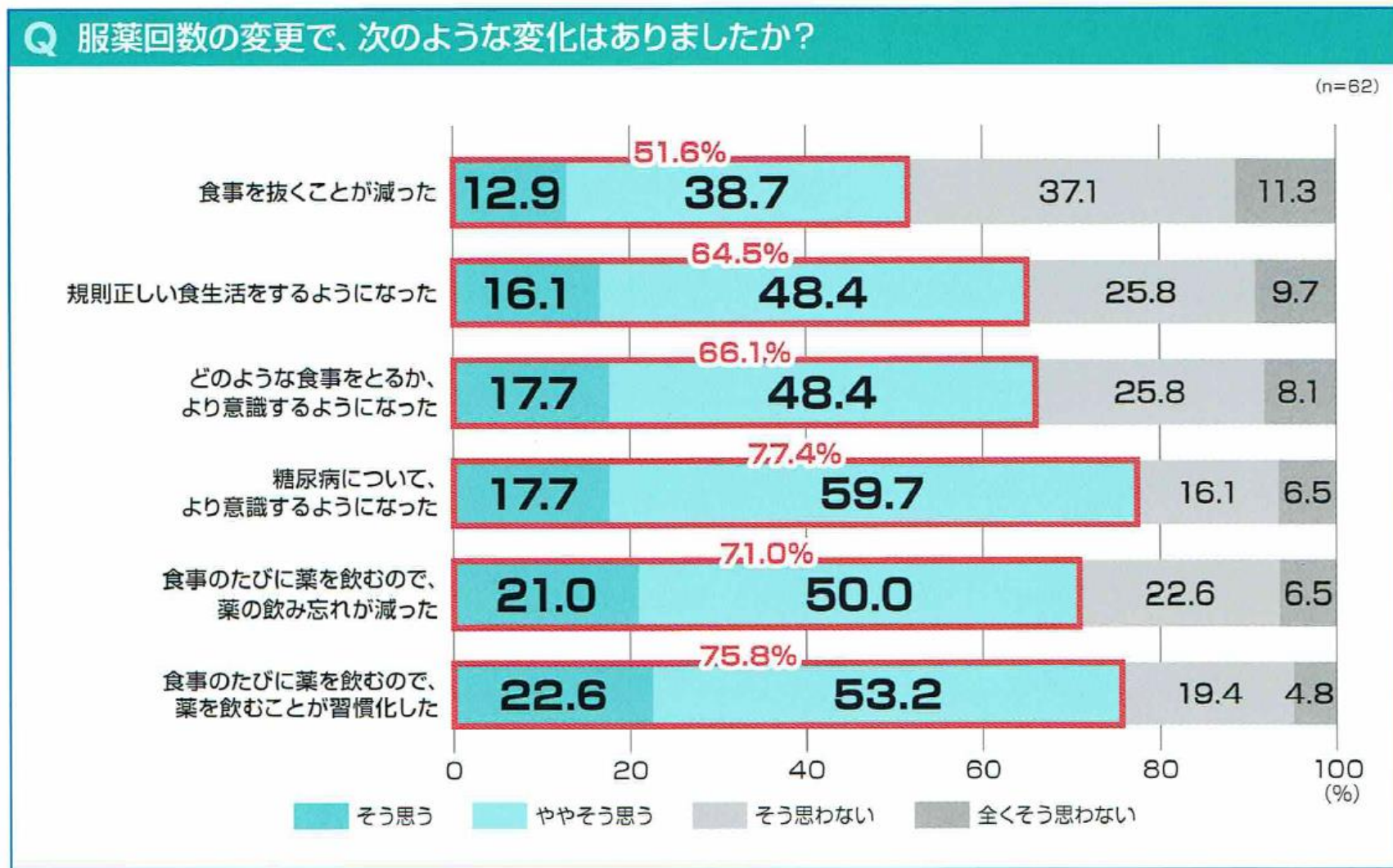
Q 1日3回になったことで、食事に気をつけるようになったことを教えてください

毎日規則正しく、なるべく同じ時間帯に食べるようになった 37.9
朝食は抜かずに、なるべく毎日とるようになった 41.4
食事以外の間食(スナック菓子やケーキ)はしなくなった 34.5
食事以外の間食(スナック菓子やケーキ)はしなくなった 34.5
炭水化物の摂取量を少なめにするようになった 38.4
清涼飲料水やジュース類はなるべくとらないようになった 35.5
精白米や食パン、うどんよりも、玄米や雑穀パンを選ぶようになった 35.4
よく噛んで食べるように心がけるようになった 48.3
ご飯などの炭水化物を最後にとるようになった 54.5

- **朝食は抜かずに、なるべく毎日とるようになった**
- 規則正しく、なるべく同じ時間帯に食べるようになった
- 食事以外の間食はしなくなった
- 炭水化物の摂取量を少なめにするようになった
- 清涼飲料水やジュース類はなるべくとらないようになった
- 精白米や食パン、うどんよりも、玄米や雑穀パンを選ぶようになった
- よく噛んで食べるように心がけるようになった
- ご飯などの炭水化物を最後にとるようになった。



1年以内に1日1～2回から1日3回服薬に変更した患者62名の食事に対する意識調査



1日3回食事ごとに服薬することの意義

- 治療への意識は向上し、食習慣・食行動に対して好影響を及ぼしていることが示唆された。
- 食直前薬の服用者では、食後の血糖上昇を抑えるための食習慣・食行動への意識が高い傾向がみられた。
- 糖尿病治療の基本である食事療法の改善にもつながるという好循環が期待できる。

糖尿病・高血圧症薬の服薬アドヒアランスに対する患者さんと医師の理解のギャップ

【調査結果の概要】

患 者	医 師
正しく薬を服用できている 85%	—
残薬の有無を医師に伝えていない 46%	患者さんに残薬を確認している 99%
残薬対策を特に（医師より）何もされていない 22%	残薬への対応をしている 99%
薬の飲み忘れ 4.8～5.4日分/月 自分で飲み忘れ対策が出来ている 60%	残薬に対する医師の対応 一包化:64% 服薬回数の軽減:55% 残薬量に応じた処方量の調整:63%
現状に満足している 59%	現状に満足している 4%

糖尿病・高血圧症薬の服薬アドヒアランスに対する患者さんと医師の理解のギャップ

【調査結果の概要】

患 者	医 師
正しく薬を服用できている 85%	—
残薬の有無を医師に伝えていない 患者さんに残薬を確認している 残薬対策を特に（医師より）何もできていない 残薬への対応をしている 薬の飲み忘れ対策が来ている 服薬回数に対する医師の対応 自分で飲み忘れ対策が来ている 服薬回数の軽減:55%	
60%	残薬量に応じた処方量の調整:63%
現状に満足している 59%	現状に満足している 4%

服薬アドヒアランス向上の工夫

- 残薬の確認



ちゃんと飲めていますか？



飲めてるよ

終

服薬アドヒアランス向上の工夫

- 残薬の確認

どのくらい残っていますか？

5日分余ってるよ

夕方だけ余ってるよ



服薬アドヒアランス向上の工夫

- 残薬の確認



どうして余ったんでしょう？

お腹が張る感じがして飲みたくなかった。

外出先にもっていくのを忘れて.....

おかしいな、なんで余っているんだろう？



服薬アドヒアランス向上の工夫

残薬確認から飲み忘れ状況だけでなく、患者とのコミュニケーションにもなり、患者背景や問題点が見えてくることも。

お腹が張る感じがして飲みたくなかった。

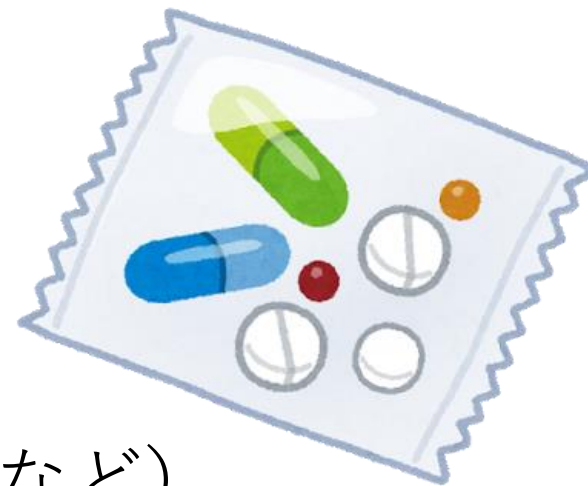
外出先にもっていくのを忘れて.....

おかしいな、なんで余っているんだろう？



服薬アドヒアランス向上の工夫

- 内服薬剤数を減らす
- 服薬回数を減らす
- 一包化する
- 配薬カレンダーを利用する
- 社会資源を利用する
(家族のサポート、訪問看護など)



糖尿病薬の配合錠

配合錠	一般名	商品名
メタクト配合錠LD メタクト配合錠HD	ピオグリタゾン/ メトホルミン	アクトス メトグルコ
ソニアス配合錠LD ソニアス配合錠HD	ピオグリタゾン/ グリメピリド	アクトス アマリール
リオベル配合錠LD リオベル配合錠HD	アログリプチン/ ピオグリタゾン	ネシーナ アクトス
グルベス配合錠	ミチグリニド/ ボグリボース	グルファスト ベイスン
エクメット配合錠LD エクメット配合錠HD	ビルダグリプチン/ メトホルミン	エクア メトグルコ
イニシンク配合錠	アログリプチン/ メトホルミン	ネシーナ メトグルコ
カナリア配合錠	テネリグリプチン/ カナグリフロジン	テネリア カナグル

配合錠のメリット・デメリット

<メリット>

- 錠数を減らすことができる。
- 飲み忘れを防ぐことができる。
2錠（あるいは3錠）の薬が配合錠1錠で済む
- 多剤より配合錠の方が薬価が安くなる。

糖尿病患者において配合錠の導入で服薬アドヒアランスは向上する

Clin Ther. 2002 Mar;24(3):460-7

<デメリット>

- 副作用が発生したときに原因成分がわかりにくい。
- 細かい用量調整が難しい。
- 慣れていないと糖尿病薬と気づきにくい。
例) 配合錠にメトホルミンが含まれていたのに
ヨード造影剤使用前に中止しそこねた

服薬回数を減らす

【内服薬】

- ニフェジピンCR 20mg 2錠2× 朝夕食後（降圧薬）
- カンデサルタン 8mg 1錠1× 朝食後（降圧薬）
- ピタバスタチン 2mg 1錠1× 朝食後（脂質異常症改善薬）
- ランソプラゾール 15mg 1錠1× 朝食後（抗潰瘍薬）
- リナグリプチン 5mg 1錠1× 朝食後（DPP-4阻害薬）
- レパグリニド 0.5mg 3錠3× 毎食直前（グリニド薬）
- ミグリトール 50mg 3錠3× 毎食直前（ α -GI）

12錠を5回に分けて内服

服薬回数を減らす

【内服薬】

- ニフェジピンCR 20mg 2錠2× 朝夕食**直前**（降圧薬）
- カンデサルタン 8mg 1錠1× 朝食**直前**（降圧薬）
- ピタバスタチン 2mg 1錠1× 朝食**直前**（脂質異常症改善薬）
- ランソプラゾール 15mg 1錠1× 朝食**直前**（抗潰瘍薬）
- リナグリプチン 5mg 1錠1× 朝食**直前**（DPP-4阻害薬）
- レパグリニド 0.5mg 3錠3× 毎食直前（グリニド薬）
- ミグリトール 50mg 3錠3× 毎食直前（ α -GI）

12錠を**3回**に分けて内服

さらに一包化

一包化のメリット・デメリット

<メリット>

- 飲み間違いや紛失を防げる。
- 薬をシートから取り出す手間を省ける。



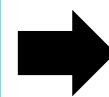
<デメリット>

- 薬の判別が難しくなる。
- 薬の変更や追加があると調整が必要。
- 長期保管はできない。
- 一部の吸湿性のある薬剤は一包化できない。

症例：62歳、男性

3年前

ノボラピッド® (6-6-6)、ランタス®眠前12単位
シタグリプチン(DPP-4阻害薬)50mg 1錠1× 朝食後



服薬アドヒアランス不良
治療を自己中断



1年半前に血糖コントロール悪化のため教育入院

ビクトーザ® 朝食前0.9 mg、ランタス®眠前12単位
ミグリトール(α-GI)0.3mg3錠3× 毎食直前、
アムロジピン2.5mg 1錠1× 朝食後、アトルバスタチン10mg 1T1× 朝食後



服薬アドヒアランス考慮し薬剤調整

ビクトーザ® 朝食前0.9 mg、ランタス®朝食前12単位
ミグリトール(α-GI)0.3mg3錠3× 毎食直前、
アムロジピン2.5mg 1錠1× 朝食直前、アトルバスタチン10mg 1T1× 朝食直前



服薬アドヒアランス不良、血糖コントロール悪化、
糖尿病性腎症悪化のため教育入院

症例：62歳、男性

下記を期待してSGLT2阻害薬を追加：

ス不良

- ① 血糖降下作用
- ② 腎保護作用
- ③ 服薬アドヒアランス向上

服薬アドヒアランス考慮し薬剤調整

ビクトーザ® 朝食前0.9 mg、ランタス®**朝食前**12単位
ミグリトール(α -GI)0.3mg3錠3×毎食**直前**、
アムロジピン2.5mg 1錠1× 朝食**直前**、アトルバスタチン10mg 1T1× 朝食**直前**

服薬アドヒアランス不良、血糖コントロール悪化、
糖尿病性腎症悪化のため教育入院

ビクトーザ® **朝**食前0.9 mg、ランタス®**朝**食前8単位、
カナグリフロジン(**SGLT2阻害薬**)100mg 1錠1×**朝**食直前
アムロジピン2.5mg 1錠1× **朝**食直前、カンデサルタン4mg 1錠1×**朝**食直前、
アトルバスタチン10mg 1T1× **朝**食直前

まとめ

- 経口血糖降下薬には 7 系統あり。
- それぞれの作用機序を知って特徴を学ぶ。
- 内服薬によって療養指導のポイントが変わる。
- 服薬アドヒアランスの向上のため
 - 必要性を説明する
 - 残薬を確認する
 - 薬剤数を減らす
 - 服薬回数を減らす
 - 一包化する
 - 配薬カレンダーを利用する
 - 社会資源を利用する

