

低血糖で入院した糖尿病症例における 原因薬剤の動向：インクレチン関連薬登場前後各3年間の比較

大谷ひとみ¹⁾ 鈴江 朋子¹⁾ 金崎 淑子²⁾ 井上 広基²⁾ 上田 紗代²⁾
中内佳奈子²⁾ 岩崎 優²⁾ 村上 尚嗣²⁾ 新谷 保実²⁾

1) 徳島赤十字病院 薬剤部

2) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

要 旨

糖尿病治療薬が次々に開発され、特に血糖依存的に作用するインクレチン関連薬 (Inc) の浸透は薬物治療の様相を大きく変えた。そこで、Inc 登場前 (2007~2009年度:48例) と後 (2010~2012年度:53例) の各3年間に低血糖で入院した糖尿病患者の原因薬剤や臨床像について比較した。患者の平均年齢は (前) 76.8歳→ (後) 77.2歳と高齢で、平均 HbA1c (NGSP) は (前) 6.8%→ (後) 6.4%と低下していた。原因薬剤の内訳は (前) 経口薬77%/インスリン (経口薬併用を含む) 23%, (後) 経口薬75%/インスリン25%であった。経口薬症例のうち (前) 95%, (後) 97%でスルホニル尿素 (SU) 薬が投与されており、glimepiride の平均用量は (前) 3.2mg → (後) 2.0mg/日と減少していた。DPP-4阻害薬併用例 (後:8例) は年々増加傾向にあり、eGFR<30でのSU薬の不適正使用は (前) 10例, (後) 11例と減少していなかった。薬剤性低血糖は高齢者や腎障害者に多く発生し、Incによる治療の多様化やSU薬の減量にもかかわらず減少していない。

キーワード：低血糖，インクレチン関連薬，スルホニル尿素薬，DPP-4阻害薬

はじめに

近年、糖尿病薬のめざましい進歩により、患者一人ひとりの病態に応じて、よりきめ細かく、効果的な治療薬の組み合わせが可能になってきた。特に血糖依存的に作用するインクレチン (Inc) 関連薬の浸透により薬物治療の選択肢が広がり様相を大きく変えた。Incは、消化管内の糖濃度に依存してインスリン分泌を促し、血糖を低下させる役割を担う消化管ホルモンで、DPP-4阻害薬は、このIncの分解酵素であるジペプチジルペプチターゼ-4 (DPP-4) を阻害し、Incの作用を促進させ、1日1回~2回投与で24時間にわたって血糖コントロールを改善する。また、血糖依存的に作用するため特徴的な作用機序を有し、低血糖症を起こしにくい。一方、スルホニル尿素 (SU) 薬は、ATP感受性カリウムチャンネルに作用して膵β細胞内のCa濃度を増加させることでインスリン分泌を促す。しかし、SU薬は血糖値に依存せず、強制的にATP感受性カリウムチャンネルを閉じるため、重症低血糖を

起こし得る薬剤でもある。

DPP-4阻害薬とSU薬との併用により相乗的血糖降下作用が得られるが、予想以上の重症低血糖が出現したため、日本糖尿病学会よりIncの適正使用に関する勧告¹⁾が出された。その後、SU薬の用量は減少しているが、一方で、低血糖のため当院に緊急入院する症例は減少していない。

そこで、我々は2007~2012年度の6年間に薬剤性低血糖のため当院に入院した101例の糖尿病患者について、Inc登場前 (2007~2009年度:48例) と後 (2010~2012年度:53例) の各3年間の2群に分けて、その原因薬剤や臨床像について比較した。

方 法

調査期間は、2007~2012年度の6年間、Inc関連薬登場前の2007~2009年度 (前) と、Inc関連薬登場後の2010~2012年度 (後) の各3年間の2群に分けて比較した。対象患者は、糖尿病治療中に重症低血糖のため当院に緊急入院した患者101名、人数は (前) 48名、

(後) 53名, 男女比は (前) 26/22, (後) 27/26, 1型・2型の割合は (前) 2/46, (後) 3/50 (表1). 調査項目は年齢, 血糖コントロール状況 (HbA1c 値: NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program), 入院前の薬物治療内容, 入院前の経口血糖降下薬の内訳, SU薬の種類と使用量, 腎機能, eGFR等を電子カルテより情報入手し, 比較・検討した.

表1 患者背景

	(前)	(後)
調査期間 (年度)	2007~2009	2010~2012
人数 (人)	48	53
男性/女性 (人)	26/22	27/26
1型/2型 (人)	2/46	3/50
平均年齢 (歳)	76.8±11.6	77.2±10.3
平均HbA1c (%)	6.8±1.1	6.4±1.1
PG (mg/dl)	27.9	34
Cre (mg/dl)	1.48	1.69
eGFR (ml/min/1.73m ²)	48.6	51

結 果

年齢分布は, (前) は40歳~98歳, 平均76.8±11.6歳, 75歳以上の患者数は48例中33人と69%を占めていた. (後) は42歳~97歳で平均77.2±10.3歳, 75歳以上は, 53例中36人と68%を占めており, 75歳以上が占める割合は (前)(後) とともにほとんど変わらず, 高齢者患者が大部分を占めていた (図1).

平均HbA1c値は, (前) は6.8±1.1%, (後) は6.4±1.1%と0.4%低下し, 7.0%未満は (前) 24人 (61%), (後) 39人 (82%) と増加していた (図2). 年齢別の血糖コントロール状況では, eGFRは (前)(後) とともに年齢とともに低下していたが, (後) では60歳以上の高齢者でHbA1c値が低い症例が多くなっていた (図3).

入院直前の薬物療法は, (前) は経口血糖降下薬のみ77%, インスリン治療23%で, (後) は経口薬75%, インスリン治療25%と経口薬とインスリンの比率はほとんど変わりはないが, (後) ではインスリン単独治療が減少し, 経口薬との併用例が増加し, また, 併用

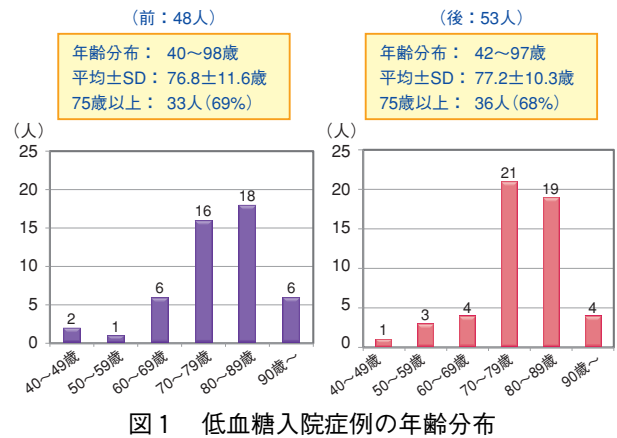


図1 低血糖入院症例の年齢分布

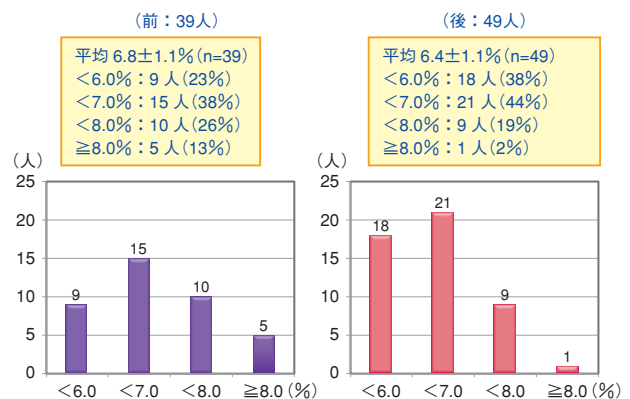


図2 入院時のHbA1c (NGSP) の分布

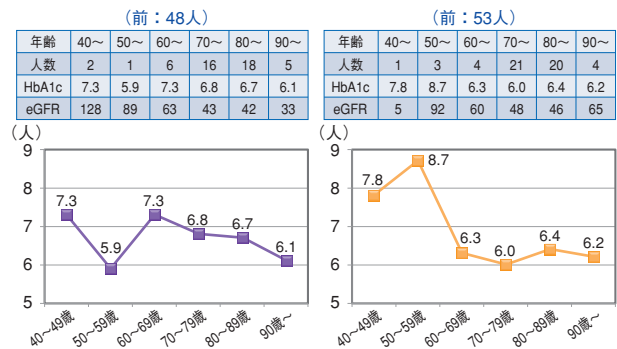


図3 年齢別の血糖コントロール状況

する経口薬も多様化していた. インスリンとDPP-4阻害薬との併用も1例含まれていた (図4).

経口血糖降下薬治療の内訳では, SU薬が (前) 94% (後) 97%とほとんどの症例で投与されていた. (前) はSU薬単独33%, SU薬+αGI薬39%と, この2つで

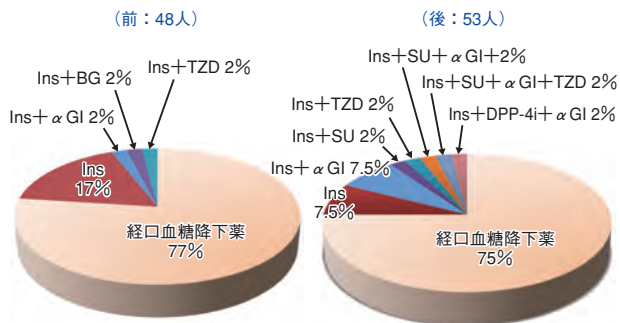


図4 入院直前の薬物治療の内容

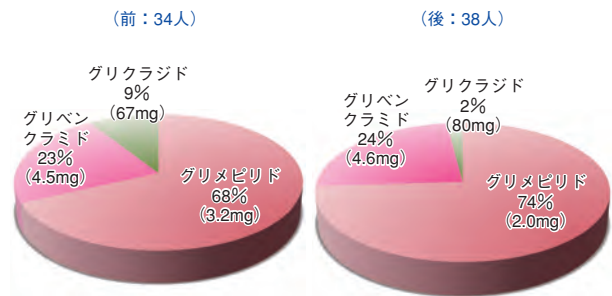


図6 スルホニル尿素薬の種類と平均用量

全体の2/3を占めていた。また、グリニド薬との併用は、eGFR 9の透析直前例と、認知症例の2例であった。(後)はSU薬単独が36%と(前)とほぼ同じだったが、SU薬とαGI薬の併用例は15%と減少し、ビッグアナイド薬やチアゾリジン薬との併用等2~3剤での併用例が増加していた。そのなかでもSU薬とDPP-4阻害薬の併用が増加し、全体の21%をしめていた(図5)。

SU薬の種類と平均用量では、グリメピリド服用患者は68%から74%と増加傾向で、1日の平均使用量は3.2mgから2.0mgと有意に使用量が減少していた。グリベンクラミドは、症例数・使用量ともに変化はなく、一定の割合で使用されていた。グリクラジドの投与例は減少し(後)では1例のみであった(図6)。

eGFRとグリメピリド投与量での検討では、(後)はグリメピリドの高用量投与例はなくなり、eGFRの減少に伴いグリメピリドの投与量も減少し、腎機能を考慮して投薬が行われるようになっていたが、eGFR30未満でのSU薬の使用は、(前)10例、(後)11例で、eGFR30未満でのグリメピリドの使用例も、(前)(後)とも7例と減少していなかった(図7)。

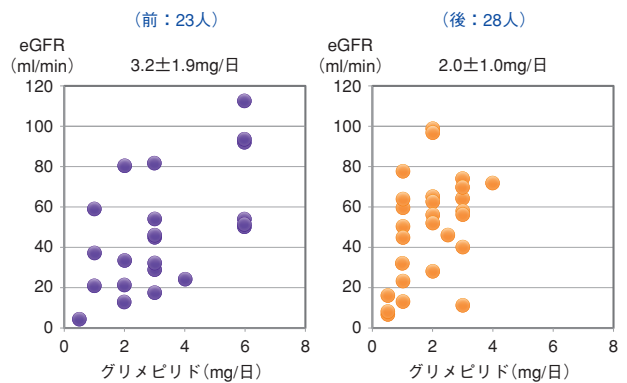


図7 eGFRとグリメピリド投与量の関係

考 察

低血糖入院時の平均HbA1cは(前)6.8%から(後)6.4%と低下していた。グリメピリドの平均投与量は(前)3.2、(後)2.0mg/日と減少しており、Inc関連薬の登場後により厳格な血糖コントロールが可能になった状況を反映していた。

原因薬剤としては(前)経口薬77%/インスリン(経口薬併用を含む)23%、(後)経口薬75%/インスリン25%と(前)(後)でほとんど変化はなかったが(後)では併用パターンが多様化していた。

Inc薬の単独投与による低血糖での入院はなかったが、SU薬などとの併用による低血糖は年々増加傾向にあり、経口薬での低血糖入院はほとんどがSU薬投与例であり((前)96%、(後)97%)、注意が必要である。

低血糖入院患者の平均年齢は(前)76.8歳(後)77.2歳といずれも高齢で75歳以上の後期高齢者が2/3を占めた。重症低血糖の多くが高齢者に発生する状況に変

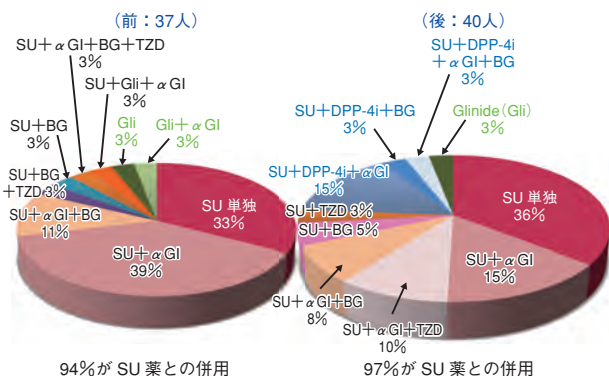


図5 経口血糖降下薬治療の内訳

わりなく、厳格すぎる血糖コントロールや eGFR 30未満のような高度腎障害者での SU 薬使用が背景となっていると考えられる。特に経口血糖降下薬のなかでも強い血糖降下作用を持つ SU 薬を使用する際には十分な配慮が必要である。SU 薬の添付文書では、重篤な肝または腎機能障害のある患者は低血糖を起こすおそれがあるため禁忌とされており、肝または腎機能障害のある患者は慎重投与と記載されている。CKD 診療ガイド2012では、グリベンクラミド、グリクラシド、グリメピリドともに eGFR 30未満の腎機能障害への使用は禁忌とされており、重篤な腎機能障害患者はインスリン治療に切り替えることが推奨されている²⁾。また、重症低血糖の発現は、心血管イベントや認知症の発症リスクを高めると報告されている^{3),4)}。

糖尿病患者に占める高齢者の割合は増加している。糖尿病の治療においては自己管理が重要なポイントとなるが、これを妨げる最大の要因が認知機能の低下であり、最近の研究では、糖尿病自体が血管性認知症のみならず、アルツハイマー病の危険因子であることが明らかになっている。また、少子高齢化の影響により高齢者のみの世帯、あるいは独居の高齢者が増えていることも、自己管理を難しいものになっている。身体面、精神面、経済面を支えるキーパーソン不在の高齢者世帯の増加は、自己管理を継続する上で大きな妨げとなっている。一方で、高齢者は肝・腎機能の低下によって薬物の代謝が遅延しているだけでなく、低血糖の自

覚症状が神経障害などの影響で出にくくなっている場合が多く、めまい、ふらふら感などの症状や片麻痺などの神経症状が低血糖で現れることがあるので注意が必要である。高齢者には病態・低血糖の危険性やサポート体制・認知症・食事量の不安定などを考慮し背景に応じた個別の目標設定が必要で、可能な限り低血糖リスクの少ない薬剤の選択や適正な用量設定が不可欠と思われる。

文 献

- 1) インクレチン (GLP-1受容体作動薬と DPP-4阻害薬) 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. http://www.nittokyo.or.jp/kinkyu_incretin110929m.html [accessed 2013-12-02]
- 2) 日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド2012」, 東京：医学社 2012
- 3) 麻生好正：シダグリプチンによる 2 型糖尿病患者の心血管系疾患イベント抑制への期待, PROG MED 2011 ; 31 : 1537-42
- 4) Low Blood Sugar Raises Risk Of Dementia In Elderly Patients With Type 2 Diabetes. Medical News TODAY 2009. 4.15, <http://www.medicalnewstoday.com/articles/146075.php> [accessed 2013-12-02]

Trends in causative drugs implicated in hospitalization due to hypoglycemia in patients with diabetes : Comparison of the 3 years before and after the emergence of incretin-related drugs

Hitomi OTANI¹⁾, Tomoko SUZUE¹⁾, Yoshiko KANEZAKI²⁾, Hiroki INOUE²⁾, Sayo UEDA²⁾, Kanako NAKAUCHI²⁾, Yu IWASAKI²⁾, Naotsugu MURAKAMI²⁾, Yasumi SHINTANI²⁾

1) Division of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

Sequential development of anti-diabetic drugs, especially the increase in the use of incretin-related drugs (INC) which act in a plasma glucose-dependent manner, has changed the practice of drug therapy. Therefore, we compared causative drugs used in the patients with diabetes mellitus who had been hospitalized due to hypoglycemia, as well as their clinical presentations, in the 3-year periods before (pre-INC;2007-2009;48 cases) and after (post-INC;2010-2012;53 cases) the emergence of INC. The mean ages of the patients during the pre-INC and post-INC periods were 76.8 and 77.2 years, respectively. The mean glycated hemoglobin (HbA1c) (NGSP) value reduced from 6.8% in the pre-INC period to 6.4% in the post-INC period. The causative drugs implicated in hypoglycemia were oral hypoglycemic agents (OHA) in 77% and insulin in 23% of patients in the pre-INC period; the corresponding values were 75% and 25% in the post-INC period. Sulfonylurea (SU) was administered to 95% (pre-INC) and 97% (post-INC) of patients treated with OHA. The average dose of glimepiride was reduced from 3.2 mg/day (pre-INC) to 2.0 mg/day (post-INC). The use of combination therapy with DPP-4 inhibitors (post-INC;8 cases) has been increasing in recent years. Inadequate SU medication in patients with low estimated glomerular filtration rate (eGFR;<30) was found in 10 cases pre-INC and 11 cases post-INC, and no decreasing tendency was observed. Drug-induced hypoglycemia is more likely to occur in elderly patients and those with renal dysfunction, and its incidence has not decreased despite the diversification of treatment with INC and reductions in SU dosages.

Key words : hypoglycemia, incretin-related drugs, sulfonylurea, DPP-4 inhibitor

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 19:17-21, 2014
