

高齢者における糖尿病治療薬の選択

2019年度の総務省の発表では高齢化率は28.4%となっており、国民健康・栄養調査結果の概要においても「糖尿病が強く疑われる者」は60歳以上の高齢者が占める割合が男女とも増加しています。すなわち「高齢者糖尿病」に関して真剣に考えなければならない時代となりました。そして加齢とともに現れてくる身体的および精神的諸症状・老年症候群を伴う場合には、糖尿病の治療という面では特別な配慮が必要です。そこで今回は、高齢者における糖尿病治療薬を使用する際に、留意する事項についてスポットを当ててまとめてみました。

高齢者糖尿病の特徴

高齢者では一般的な生理的変化として、インスリン分泌低下、内臓脂肪の増加や筋肉量の減少(サルベニア)、身体活動の低下に起因するインスリン抵抗性の増大などが認められる。その結果として耐糖能が低下し、特に食後の高血糖を来しやすいが、口渇、多飲、多尿など高血糖の自覚症状が乏しいため、著しい高血糖状態であっても見過ごされてしまう可能性がある。高齢2型糖尿病患者は感染症や脳血管障害などの疾患を発症しやすく、高血糖による口渇症状が軽微なため十分な水分摂取ができないことから、高浸透圧高血糖状態を来しやすい。

一方で高齢糖尿病患者は低血糖も起こしやすく、さらに若年者と比べて発汗や動悸、手の震えといった症状の減弱から低血糖を自覚しにくく、結果として重症低血糖を来しやすい。重症低血糖は認知症、心血管疾患発症、死亡のリスクファクターとなるほか、糖尿病に対する負担感の増加、うつ、QOL低下や転倒・骨折の誘因となることが報告されている。高齢糖尿病を対象としたコホート研究では、1回の重症低血糖でも認知症のリスクとなり、さらに重症低血糖の回数が増えるほど認知症のリスクが高まることが報告されている。なお、高齢者糖尿病では動脈硬化を基盤とする心血管・脳血管疾患の頻度が高いが、無症候性である場合が多いことも特徴としてあげられる。

高齢者糖尿病の合併症

糖尿病患者において高血糖を適切に管理することが細小血管合併症の発症・進展の抑制に有効であるというエビデンスは、数多くの大規模臨床試験にてこれまで明らかにされている。わが国で行われたKumamoto Studyにおいても、HbA1c6.9%未満に保つことが細小血管合併症の進展を阻止するために有効であることが示され、その結果に基づきわが国の合併症予防を目的とした血糖コントロール目標値はHbA1c 7%未満と定められた。

一方で高齢糖尿病患者に対して、厳格な血糖コントロールを行うことが合併症の進展予防に有効であることを明確に示したランダム化比較試験はあまり存在しない。J-EDITでは強化療法群と通常療法群との比較で、一部の腎機能指標の悪化を抑制したものの、大血管障害の発症に関しては差を認めなかった。さらに近年、高齢者に厳格すぎる血糖コントロールを行うことはむしろ低血糖の危険性が高まるという報告がなされている。60歳以上の糖尿病患者において、HbA1c7.0%未満では低血糖の頻度が指数関数的に上昇することが報告された。2型糖尿病患者を対象としたACCORD試験では、HbA1c6.0以下を目指した強化療法群はHbA1c 7台を目指した通常療法群と比べて重症低血糖による死亡率が有意に高いことが明らかとなった。また高齢者糖尿病を対象としたコホート研究であるDiabetes and Aging

Study では、HbA1c 6.0 未満 10%以上で死亡率が増加している。J-EDIT でも HbA1c7.2%未満 8.8%以上で脳卒中発症が増加した。このように低血糖は大血管障害の発症リスクを高め、さらに転倒や骨折の発症リスク増加と関連する。また低血糖の頻度に応じてその後に認知症と診断されるリスクも増加することが報告されている。高齢者糖尿病では若年者と比べて無自覚低血糖のリスクが高いこともあり、高齢者に対して低血糖を来すような厳格すぎる血糖コントロールは控えるよう注意が必要である。

高齢糖尿病の治療目的

高齢糖尿病においても高血糖は糖尿病合併症の発症・進展につながるものの、低血糖を来すような厳格な血糖コントロールは死亡率を高めることが明らかとなっている。一般的に糖尿病の治療目的は、網膜症や腎症を代表とする慢性合併症の進展予防に適した血糖レベルを保ち、生命および各臓器機能の長期予後を改善することにある。ただし、慢性合併症の進展には 10~15 年程度の長期にわたる高血糖状態が必要だと考えられている。血糖を厳格に管理することで得られるメリット(慢性合併症予防、長期予後改善など)とデメリット(低血糖、治療に伴う負荷など)のバランスは、個々の病状(各々の併存疾患数や ADL、認知機能、要介護レベルなど)によって異なってくる。

2016 年 5 月に高齢者糖尿病の血糖コントロール目標が、日本糖尿病学会と老年医学会の合同で発表された。

【図 1】 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 (HbA1c)

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}	カテゴリーⅠ		カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ	
		① 認知機能正常 かつ ② ADL 自立		① 軽度認知障害～軽度認知症 または ② 手動的 ADL 低下、 基本的 ADL 自立	① 中等度以上の認知症 または ② 基本的 ADL 低下 または ③ 多くの併存疾患や 機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など)の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満	8.0%未満
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)	8.5%未満 (下限7.5%)

これは我が国における初めての高齢者糖尿病の治療目標であり、患者の特徴や健康状態、特に認知機能や ADL の評価に基づいている。高齢者糖尿病では、治療を厳格に行うことによる低血糖頻度の増加を避けることが重要と考え、特にインスリン製剤や SU 薬、一部のグリニド薬などの『重症低血糖が危惧される薬剤』を使用している症例では、HbA1c の下限値を設定した点が特徴的である。低血糖は転倒や QOL の低下を招き、重症低血糖は認知症、心血管疾患、死亡のリスクとなる。

高齢者糖尿病に対する薬物療法

図 1 を踏まえて、より安全性に配慮した治療を選択する必要がある。次に各薬剤の特徴や注意事項を示した。

種類		薬品名	低血糖 リスク	体重 変動	留意事項
インスリン	インスリン製剤	ヒューマリンR,N ヒューマログ、 ランタスXR、 ノボラピッド、フィ アスプ、アピト ラ、ノボリン、 ヒューマリン、ライ ゾテグ、レバミ ル、トレシーバ等	高い	増加	高血糖が持続し、経口薬やGLP-1受容体作動薬でもコントロールできない場合にはインスリン療法を行う。重症低血糖を起こしやすいので、低血糖の予防や早期発見のための対策を立て、対処法を説明する。認知機能やQOLにも配慮して注射回数をできるだけ少なくすることが望ましい。認知症合併の2型糖尿病患者などで頻回注射が困難な場合は、持効型インスリン1日1回注射と内服薬の併用により、インスリン注射回数を減らすことも考慮する。スライディングスケールによるインスリン投与は低血糖のリスクが高いので慎重に行う。2型糖尿病で経口血糖降下薬で血糖コントロールができない場合は、1日1回の持続型インスリンを追加、または強化インスリン療法を行う。インスリン自己注射が困難で注射のサポートが得られない場合には、糖毒性を解除した後に強化インスリン療法から1日1回の持続型インスリンまたはGLP-1受容体作動薬に変更する場合もある。
	血糖非依存性インスリン分泌促進薬	SU薬	高い	増加	高齢者にはできるだけ少量で投与し、腎機能やHbA1C、低血糖症状を観察し、 適宜減量・中止 を検討する。インスリン分泌能が保たれている患者に用いる。高度の肥満などインスリン抵抗性が強いと考えられる患者には、よい適応ではない。作用が強力であり、とくに腎機能低下時や後期高齢者では重症、遷延性の低血糖を惹起しやすい。重度腎障害eGFR30未満での使用は禁忌。グリベンklamid(オイグルコン)は作用時間が長く、高齢者では使用を控える。グリヒドもオイグルコンと同様に、重症低血糖や遷延性低血糖を起こしやすい。
	グリニド薬	ミチグリニド、 ファステック、ス タース、グルファ スト、シュアポスト 等	あり	増加	SU受容体に結合し作用するが、SU薬より速効かつ作用が短い。高齢者糖尿病の特徴である食後過血糖の改善に適しているが、低血糖のリスクがあり注意を要する。服用後短時間で血糖降下作用を発揮するため食直前に内服する必要がある。作用時間が短いためSU剤よりも遷延性の低血糖リスクは軽減される。
薬	DPP-4阻害薬	ジャヌビア、テネ リア、スイニ、グラ ケイブ、エビア、 ネシーナ、トラゼ ンタ、オングリザ、 ザファテック、マリ セフ等	低い	増加し にくい	血糖に依存したインスリン分泌とグルカゴン分泌制御、インスリン抵抗性改善の総和で血糖改善するため、不要な高インスリン血症が回避される。低血糖を回避し、各食後血糖を改善させることで血糖変動幅は縮小する。日本人2型糖尿病の治療薬として最も使用頻度が高い薬剤で、年齢・肥満度・合併症の有無によらず、安全性が高い薬剤である。SU薬治療中患者にDPP-4阻害薬を追加投与する場合、SU薬は減量が望ましい。
	GLP-1受容体作動薬	ビクターザ、 ハイエッタ、ヒテュ リオン、リクスミア、 トルリソティ、オセ ンピック等	低い	減少	使用時に認められる食欲低下や体重減少効果は、本来2型糖尿病治療に有益な作用であるものの、高齢者では脱水、低栄養、サルコペニアや骨量減少、QOL低下といった負の作用をもたらし得る。嘔気嘔吐などの消化器症状と体重推移に注意して使用する。DPP-4阻害薬と比較し血糖降下作用は強い。LEADER試験において、リラグルチドは心血管リスクが高い糖尿病患者の全死亡や非致死性心筋梗塞・脳梗塞の発症リスクを低下させることが明らかとなった。
インスリン非分泌系	ビッグアナイド薬(インスリン抵抗性改善薬)	トホルミン、 メグルコ、グロ ラン、ジベトス等	低い	増加し にくい	前期高齢者においては心血管疾患発症を抑制するエビデンスがあり、米国老年医学会のガイドラインでは第一選択薬となっている。全身状態や臓器予備能を評価したうえで使用し、腎機能低下例において乳酸アシドーシスのリスクが高くなるため、特に高齢者においては定期的に腎機能の評価し慎重に使用する必要がある。注射製剤を含むすべての糖尿病治療薬との併用が可能である。METのHbA1Cの改善効果としてはSU薬やチアゾリジン薬と同等で、DPP-4阻害薬より優れており、体重への影響に対してはSU薬やチアゾリジン薬、DPP-4阻害薬より優れているとされる報告がある。臨床でよく遭遇するMETの副作用は消化器症状である。腎、肝、心機能低下、高齢者、大酒家には慎重投与。eGFR30未満の患者へは禁忌、軽度～中等度腎障害患者への投与は2016年に禁忌から慎重投与へ変更され、1日最高投与量の目安として、45≤eGFR<60 MET1500mg 30≤eGFR<45 750mg 具合が悪いときや造影剤使用前後2日間は使用しない
	チアゾリジン薬(インスリン抵抗性改善薬)	アクトス、 ピオグリタゾン	低い	増加	水分貯留を示す傾向があり、心不全患者、心不全の既往のある患者には使用しない。女性において骨折の発現頻度が上昇する
	α-グルコシダーゼ阻害薬(糖吸収調節)	ベイスン、 セイブル、 グルコバイ等	低い	増加し にくい	高齢者や開腹手術歴のある例では、腸閉塞などの重篤な副作用を引き起こすことがある。アルコールでは重篤な肝障害例が報告されており、定期的な肝機能検査が必要である。低血糖をきたした場合はショ糖ではなく、ブドウ糖を経口投与するように教育する。毎食直前服用薬で、服薬回数やタイミングが負担になりやすい
	SGLT2阻害薬(糖排泄調節)	スーグラ、 フォーンカ、ルセ フィ、デベルサ、 アブルウェイ、カ ナゲル、ジャディ アンス等	低い	減少	大規模臨床試験において、心血管病の2次予防効果、心不全抑制効果、腎症抑制効果が証明されている。CREDESCENCE試験の結果からeGFRが30以上であれば腎症第3期の進行例においても腎症を抑制することが認められ、RAS阻害薬の残余リスクを減らす薬剤として期待される。また以前に懸念されていた副作用はあまり多くはなく、高齢者への安全性も確認されてきている。また一部のSGLT2阻害薬は1型糖尿病にも適応が拡大されている。このため、SGLT2阻害薬の臨床現場での使用頻度は急激に増大してきた。腎臓でのブドウ糖再吸収を阻害し、尿糖排泄を促進することで、血糖低下効果を発揮する。そのため体重減少作用、内臓脂肪減少作用もあり、メタボ型糖尿病には良い適応がある。しかし、やせ型の高齢者にとっては体重減少がフレイルやサルコペニアの悪化につながる可能性がある。また、インスリン作用の不十分な症例ではケトアシドーシスのリスクを高めることが知られており、シックデイにおける服薬中止の指導が大切である。また性器感染症に留意する

なお、高齢糖尿病患者は糖尿病そのものや、その合併症、併発症によりポリファーマシー(多剤併用)のリスクが高いことが知られている。実際にイタリアの 57 施設 1342 人の高齢糖尿病患者を対象としたコホート研究である METABOLIC Study では、高齢糖尿病患者の 57%がポリファーマシーの基準である 5 剤以上の処方を受けていたと報告されている。ポリファーマシーは服薬アドヒアランスが低下すること、転倒や薬剤有害事象が有意に増加することが報告されており、それらのリスク軽減のためにも極力シンプルな治療を心がける必要がある。

参考文献：高齢者糖尿病治療ガイド 2018

月刊薬事 2020 Vol.62 No.5

今日の治療薬