

旭労災病院ニュース

病院情報誌 第 149 号 平成 30 年 4 月 1 日発行

発行所：旭労災病院
〒488-8585
尾張国守平字北61番地
TEL 0561-54-3131
FAX 0561-52-2426
<http://www.asahih.johas.go.jp/>

リニューアル特別企画 院内座談会

糖尿病の経口剤の歴史について語り合う

文責 糖尿病内分泌内科主任部長 小川浩平



<左から 小川浩平 Dr、小栗太一 Dr、阿部浩子 Dr、永野あゆ美 Ph、森春樹 Ph>

小川 2 型糖尿病の治療はこれまで時代時代で変化をしてきました。そこで、過去から現在までの歴史を語り合います。本座談会の司会を務めさせていただく小川です。私は経験 20 年の内科医で、糖尿病は 17 年ほどやっております。専門医と指導医の資格あります。

小栗 僕は経験 9 年で内科医は 7 年です。糖尿病のほかにも、総合診療・一般内科を担当しています。

阿部 私は経験 19 年の内科医で、糖尿病内分泌は 12 年です。最初は消化器内科医をやっていました。内分泌学会専門医の資格があります。

森 私は経験 30 年の薬剤師で、糖尿病は療養指導士を 2001 年からやっております。糖尿病療養指導士の制度が始まった時の 1 期生です。

永野 私は経験 2 年の薬剤師です。糖尿病療養指導士を目指して勉強中です。糖尿病を受け持つ 4 病棟の担当です。

小川 では、昔の薬から順番に始めましょうか。

森 SU 薬時代(~1993 年)について、1957 年ラスチノン® (=トルブタミド)、1971 年ダオニール® (=グリベングラミド)、1984 年グリミクロン® (=グリクラジド) 発売です。

小川 私は旭労災病院に 2007 年から働いていますが、ラスチノン® が院内採用されていました。それまで聞いたこともあり

ませんでした(笑)。大きな錠剤で効果が弱めなんですよね。

森 そうです。

小川 当時は SU 薬しか内服薬がない時代で、圧倒的にグリベングラミドが多かったです。しかも最大量の 10mg 処方結構ありました。SU 薬しかなかったので、膵臓が疲弊して SU 薬が無効になればインスリンですよと、そういう時代でした。

阿部 今では考えられないですね。

小川 インスリン自己注射の保険適応が 1981 年でした。まあインスリンの話は別の機会にしましょう。アマリール® (=グリメピリド) は 2000 年発売で、第三世代で膵臓にやさしいと言われていました。多種多様な薬剤が使用可能な現在から振り返ると、1980 年以前は、はっきり言って石器時代のようにありました。(一同:笑い)

小川 次にビッグアナイド薬の話に参りましょうか。1961 年グリコラン® (=メホルミン)、1969 年ジベトス B® (=ブホルミン) 発売です。ビッグアナイドは乳酸アシドーシスの報告があって、実際には発売されていないも同然でした。

森 私が薬剤師を始めた 1988 年当時は、フェンホルミンの乳酸アシドーシスが問題で院内にビッグアナイドは入っていませんでした。

小川 やはり2010年のメホルミン高用量製品(メグルコ®)の発売が大きかったですね。インパクトありました。

小栗 そうですね、僕が糖尿病内科になった時期に、ちょうど750mgから2250mgまで処方できるようになりました。急に上がるけど大丈夫かと思いました。

小川 実は、当時グリコラン®(=メホルミン)は750mgまでだったのを、査定されてでも高用量処方する一部の専門医がいらして、海外のデータからもこれがいんだと信念をもっておられた。確かに忍容性があれば用量依存的に効果が高まるので、それは間違いではなかった。結局日本でも高用量が認可されたので、その先生方はたいそうお喜びになったと聞いています。

阿部 私は当時、千葉県で働いていましたが、確かにそういう大御所がいらっしゃる。なぜか千葉県はグリコラン®を9錠出しても保険が通ってました。

小川 ……実は数年前、当院通院患者でメホルミン服用中に乳酸アシドーシスが2件あって、いずれも私の患者でした。面目ありません。反省点としては、いずれもアルコールを一気に大量に飲むような方だったので、そういう方には処方しない方がよいと、教訓にしています。

小栗 その症例は覚えています。投与量は1000mgでしたよね。

小川 アルコール依存症の方は、やはり飲酒量を過少申告するので注意が必要です。あれ以来は「アルコール多飲につきビグアナイド注意」と電子カルテに書き込むようにしています。

森 メグルコ®が出て、それまでビグアナイド薬は高齢者には禁忌であったのが慎重投与に緩和されました。それもあってメグルコ®に完全に切り替わって、多く処方されるようになったと記憶しています。

一同 なるほど

小栗 だんだん見直されてきたんですね。

小川 ビグアナイドの復権ですね。やはりレスポndaーにはすごく有効なので、若くて体格が大きい方には2250mgまで処方したい薬です。

永野 そうだったんですね。

小川 次にαグルコシダーゼ阻害薬の話に参りましょうか。1993年グルコバイ®(=アカルボース)、1994年ベイスン®(=ボグリボース)、遅れて2006年セイブル®(=ミグリトール)発売です。ベイスン®はよく売れましたよね。

森 そうですね。

阿部 αグルコシダーゼ阻害薬は、やはり当時SU薬しかなかったもので、SU薬を少しでも減らす意味で、出すしかない感じでやむなく出していましたね。

小川 あと、1999年のDECODEスタディで、食後高血糖(IGT)が糖尿病(DM)に匹敵する死亡リスクがあることが報告されて、食後高血糖を下げるのが強調されました。これが二番目の波でした。

阿部 でも、毎食直前というのは大問題でした。特に昼は飲み忘れが多くて、非常に薬が余る原因でした。

小川 その点で、服薬指導はどうしていましたか？

森 当時は、ほかの処方薬を食後から食直前に変えたりと工夫していました。

小川 ああ、それ今も時々見られますね。

森 あと、結局炭水化物にしか効果がないので、糖質制限をやっている方には効かないんですよ。特にお酒好きで夕食は米飯をとらない方にはそう説明しました。

小栗 ところでセイブル®って、食後でも効くと聞いてますが…、忘れて食事中に飲んででもセーフと。

森 効果発現が速かったり、直接吸収されたりと、違いがあります。

小川 あと、αグルコシダーゼ阻害薬は、小腸上部より小腸下部での糖吸収が高まるのでインクレチン効果が増すということが、DPP4阻害薬登場後に言われるようになりました。

小川 次はチアゾリジン薬の話です。1997年ノスカール®(=トログリダゾン)、1999年アクトス®(=ピオグリタゾン)発売です。

森 ノスカール®は肝障害で発売中止になっています。

小川 それでアクトス®は、投与開始後に血液検査が義務付けられましたね。

森 そうです。

小川 まあ、新しく薬を処方して血液検査を行わないこともないのであまり気にしません。当時は新しい作用機序で注目された薬でした。インスリン抵抗性改善ということでした。内臓脂肪のサイズを小さくして善玉アディポサイトカインを増やすと言われていました。ただ、ナトリウム貯留による浮腫があったり、体重増加が問題にもなりました。

小栗 膀胱がんも問題になりましたね。

小川 アクトス®は使いにくいところもありましたが、メホルミン同様にすごいレスポndaーがいましたね。ただしSU薬高用量とアクトス®組み合わせで、体重がすごく増加した症例もありました。症例を選びますよね。

阿部 たしかにアクトス®のレスポndaーはいますのでそういう方には使いますが、高齢の女性には副作用が多く出る印象で、ちょっと難しいですね。骨折も気になります。

小栗 他に選択肢がない時に試す感じですね。インスリン抵抗性改善を期待して、処方することもあります。

森 薬剤師としては、やはり副作用のお話となりますね。肝機能や心不全や浮腫などのことを説明・確認します。

小川 次にグリニド薬です。私にとっては何か地味な印象です。1999年スターシス®とファスティック®(=ナテグリニド)、2004年グルファスト®(=ミチグリニド)、遅れて2011年シュアポスト®(=レパグリニド)発売です。先ほどもありましたが食後高血糖が危険だということで一時注目されました。

小栗 僕が研修医の時はよく処方されていました。DPP4阻害薬ができる前ですが。

阿部 グリニドは、私は今もときどき使います。半減期が短いので低血糖リスクが少ないところが良いですね。

森 薬剤師としては、やはりαグルコシダーゼ阻害薬と同様

に食直前の説明となりますね。あと BOT(基礎インスリン補充+内服薬の治療)で使われました。

小川 そうですね、混合型インスリン 2 回朝夕うちに昼だけグリニド薬追加処方もよくやります。

小川 次は記憶に新しい DPP4 阻害薬です。2009 年グラクティブ®とジャヌビア®(=シタグリプチン)、以降多数発売です。多いので省略します。

小栗 僕が研修医になったころは、DPP4 阻害薬はまだ未知の薬だから、ちょっと様子を見ようといわれていました。長期的な副作用が心配されていました。

小川 治験に参加した先生からは、高い薬なのに効かない薬とか言われていました。あまり期待されてなかった覚えがあります。でもインクレチン効果が非常に強調され、脚光を浴びるようになりました。

小栗 処方割合のグラフ(別途資料)を見ても、この伸びはすごいですね。DPP4 阻害薬登場してから糖尿病のテキストががらりと変わったのが印象に残っています。

森 単独では低血糖にならないという、安心感があったのでしょ。

小川 2008 年の ACCORD 試験で厳格な血糖降下をめざすと低血糖のために死亡率が上がったという結果が出て、低血糖を極力避けましょうと強調された時期だったんですね。そこで一気に売れたと思います。(一同:うなずく)DPP4 阻害薬は高齢者に安全とされて、多く出ていますね。確かにいいんですけど、あまりにも処方数が多いためか、最近は類天疱瘡の発症が目立ちます。ステロイド薬を類天疱瘡の治療に使うので血糖コントロールに非常に困っています。

小川 最後に SGLT2 阻害薬です。2014 年スーグラ®(=イブラグリフロジン)、以降多数発売です。これも多いので省略します。

小栗 リコメンデーションが出てからよく処方されていますね。それまでは禁忌が多いので消極的でしたが。

小川 最近では、元気で肥満気味の 2 型糖尿病患者さんに SGLT2 阻害薬をファーストで使いますね。肝機能や脂質も改善しますし、やはり体重が減るとモチベーションが上がりますね。この薬は自分に合っていると思うと、患者さんはちゃんと飲んでくれます。

小栗 SGLT2 阻害薬は、僕はなぜか尿路感染や性器感染が多くて、それほど出ていません。

小川 服薬指導ではどうですか？

永野 脱水の危険があるので、まずは自分でちゃんと水が飲める方か確認、そして普段より 500mL は多めに水分を取ってくださいね。

小川 夏季には十分注意が必要ですね。

小川 しかし、最近 5 年ほどで本当に薬が増えて、選択肢が広がりました。DPP4 阻害薬では週 1 回製剤も出てますしね。そして血糖コントロールは全体的に良好になりました。最近では高血糖緊急症の入院が明らかに減っていますし、コントロール不良の紹介だったり糖尿病教育入院も減っています。

阿部 そうですね。

小川 やはり普通の 2 型糖尿病だと、みなさん DPP4 阻害薬から入りますかね。

小栗 僕は若くて肥満ならビッグアナイドから行きます。

小川 そうですね、SGLT2 阻害薬も十分ファーストで使いますね。副作用の観点ではどうですか？皮膚障害とか、ケトアシドーシスとかは…めったにないですか。

小栗 副作用でいえば、SU 薬の重症低血糖のほうが問題だったと思います。

小川 昔は低血糖が実に多かった。意識障害は血糖を測りなさいとレジデントマニュアルにあったくらいです。最近では低血糖の救急搬送は減っています。

阿部 私の前任地(浜松市郊外)は結構ありました。月に 2-3 件くらいでした。

小栗 うちではそんなにないですよ。

小川 JDDM(糖尿病データマネジメント研究会:専門医の糖尿病治療成績の統計)の HbA1c の年次経過グラフをよく講演会で見ますが、HbA1c は糖尿病全体でも 7.0%まで下がっています。それでいて低血糖も減っているということは、やはり糖尿病という巨大なマーケットがあって、各社の開発努力がいよいよ実ってきているということですね。

森 昔は結構アマリール®6mg 処方があったじゃないですか。

阿部 ありました。高齢者には危険と思います。

小川 でも今はよほど見ませんよね。当院でもアマリール®3mg 錠は、DPP4 阻害薬が登場してから採用を取り消しました。間違っただけで処方しないようにです。0.5mg 錠を代わりに採用しました。…永野さん、まとめをお願いします。

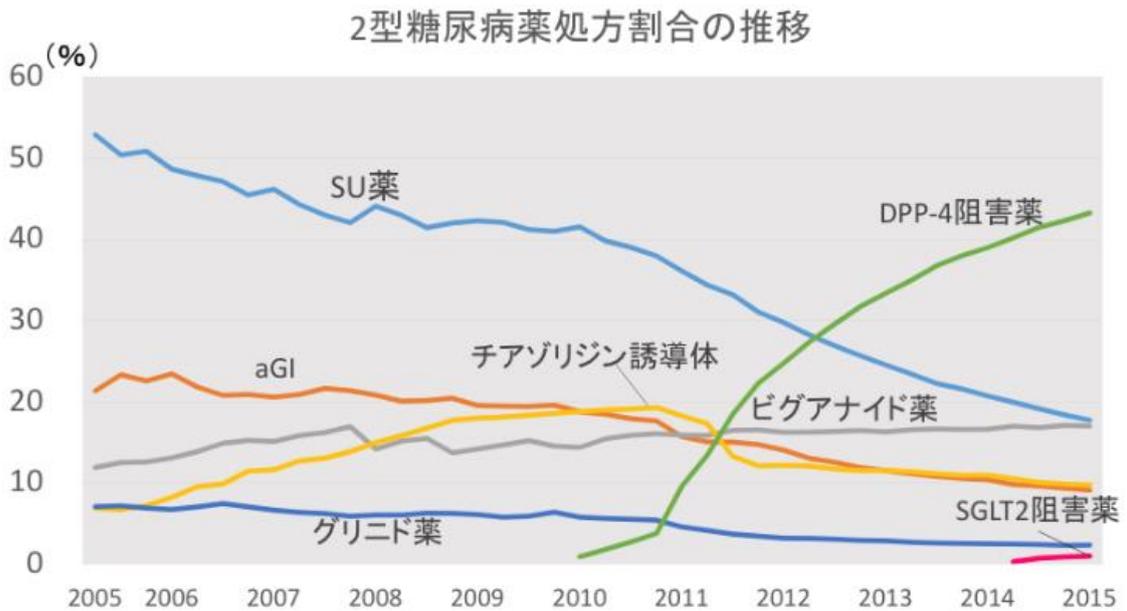
永野 今日は勉強になりました。糖尿病療養指導士をめざしてがんばります。

小川 それでは今日は皆さんお疲れ様でした。ありがとうございました。

糖尿病経口血糖降下薬・7系統の歴史

	50年代	60年代	70年代	80年代	90年代	00年代	10年代
SU薬		ラスチノン	オイグルコン ダオニール	グリミクロン		アマリール	
ビグアナイド薬		メルビン	ジベトスB				メトグルコ
αグルコシダーゼ阻害薬						グルコバイ ベイスン	セイブル
チアゾリジン薬						ノスカール アクトス	
グリニド薬						スターシス ファスティック	グルファスト
DPP-4阻害薬							ジャヌビア グラクティブ
SGLT2 阻害薬							スーグラ

* * * 00年代後半からはスペースの都合で省略あり * * *



医師異動のお知らせ

新任医師

外科副部長	井田 英臣	(平成 19 年 3 月旭川医科大学卒業)
消化器科医師	加藤 駿介	(平成 26 年 3 月愛知医科大学卒業)
腎臓内科医師	柴田 裕子	(平成 26 年 3 月名古屋市立大学卒業)
呼吸器科医師	北村 有希	(平成 27 年 3 月鹿児島大学卒業)
専攻医 (前期)	佐々木 康成	(平成 28 年 3 月名古屋市立大学卒業)
専攻医 (通年)	白神 一秀	(平成 28 年 3 月名古屋市立大学卒業)
研修医 1 年目	山田 耕太郎	(平成 30 年 3 月岐阜大学卒業)
研修医 1 年目	山村 鈴奈	(平成 30 年 3 月久留米大学卒業)

平成 30 年 4 月 1 日付

退任医師

院長	木村 玄次郎
消化器科部長	遠藤 雅行
小児科副部長	上田 晶代
リハビリテーション科副部長	永田 貴大
腎臓内科副部長	不破 大祐
呼吸器科医師	櫻井 悠加里
外科医師	石井 健太
呼吸器科医師	黒川 良太
消化器科医師	木村 幹俊
消化器科医師	宮城島 俊

平成 30 年 3 月 31 日付