

図6 血糖降下薬の種類と作用部位

## 経口血糖降下薬

### スルホニル尿素(SU)薬

SU薬は、膵β細胞上のSU受容体に結合してインスリン分泌を促す。現在使用されているのは、主に①グリクラジド(グリミクロン<sup>®</sup>)、②グリベンクラミド(ダオニール<sup>®</sup>、オイグルコン<sup>®</sup>)、③グリメピリド(アマリアル<sup>®</sup>)の3種類である。いずれも血糖低下時であってもインスリン分泌刺激が持続するため、インスリンクリアランスが低下している腎不全患者では低血糖が遷延しやすい。さらに、代謝は肝臓で行われるものの、代謝物は主に腎より排泄される。①グリクラジドの代謝物に活性は存在しないとされる一方、②グリベンクラミド・③グリメピリドでは、活性代謝物も蓄積により血糖低下作用を有することが報告されており<sup>19)</sup>、腎不全患者での低血糖リスクはより増大するため、②グリベンクラミド・③グリメピリドは処方してはならない。また、グリベン

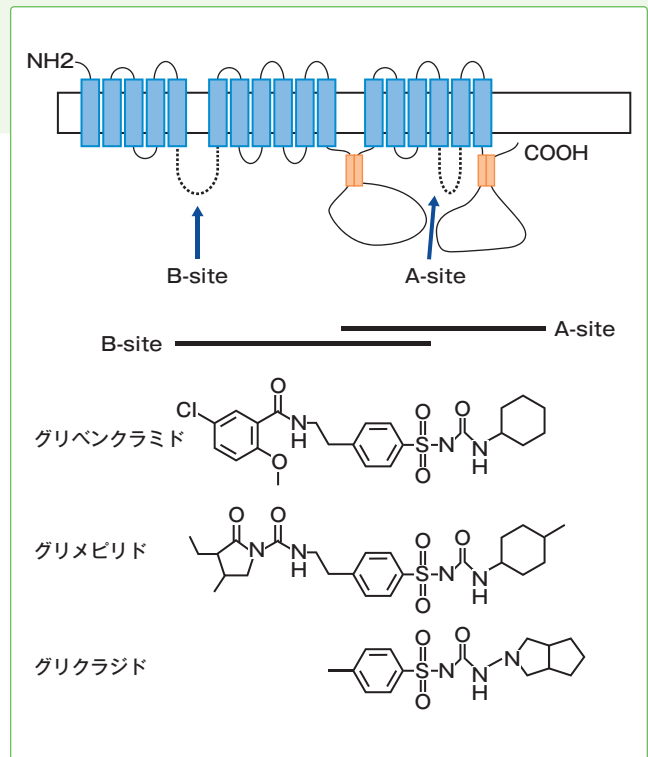


図7 SU薬とSU受容体の結合様式

グリベンクラミドとグリメピリドはA, Bの両結合部位に結合するのに対し、グリクラジドはAにのみ結合する。

クラミド・グリメピリドはSU受容体のA site, B siteの両方に結合するが、グリクラジドは1点のみで結合するため、結合が弱いと考えられている(図7)。腎機能低下を有する患者に対し、やむをえず使用を検討する場合には、グリクラジドを少量で使用する。ただしグリクラジドではあっても結果として産生されるインスリンに関してはクリアランスが低下していることを必ず念頭に置く。処方例:グリクラジド10~20mg 1錠 1日1回 など(腎不全患者にはできるだけ避ける)

### グリニド薬

グリニドは、SU薬と同様にSU受容体に結合してインスリン分泌作用を有するが、短時間作用型であるため、SU薬に比較すると低血糖の頻度は少ないとされる。現在①ナテグリニド(スターシス<sup>®</sup>、ファスティック<sup>®</sup>)、②ミチグリニド(グルファスト<sup>®</sup>)、③レパグリニド(シュアポスト<sup>®</sup>)が使用されている。①ナテグリニドは活性代謝物も血糖降下作用を有し、腎排泄であるため、透析患者では禁忌となる。②ミチグリニドは腎排泄であるが代謝物に血糖降下作用がない。③レパグリニドも代謝物に

血糖降下作用がなく、胆汁排泄型の薬剤である。以上より、ミチグリニド・レパグリニドは透析患者を含む腎機能低下者においても低用量、慎重投与で使用可能であるが、重度腎不全患者で薬物の血中濃度上昇、半減期の延長が認められており、SU薬と同様に低血糖に対する注意深いモニタリングを要する。また、産生されたインスリンのクリアランスが低下していることも必ず念頭に置く。  
処方例：グルファスト<sup>®</sup> 5 mg 1日1回×食直前～3回×毎食直前

### $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)

$\alpha$ -GIは、二糖類から単糖類に分解する消化酵素である $\alpha$ -グルコシダーゼの働きを一時的に阻害することにより、食後の血糖上昇を緩やかにする作用を持つ。①ボグリボース(ベイスン<sup>®</sup>)、②アカルボース(グルコバイ<sup>®</sup>)、③ミグリトール(セイブル<sup>®</sup>)があり、食直前に内服する。いずれも単独での低血糖リスクはなく、腎不全例でも使用可能であるが、①ボグリボースは腸管から血中へ吸収されず、②アカルボースもごくわずかしか血中に吸収されない一方、③ミグリトールは小腸上部より吸収され、腎排泄となるため慎重投与となっている。副作用として、糖質が小腸上部で吸収されずに大腸に達することで腸内ガスが増大し、放屁、腹部膨満やイレウスなどが起こることがある。腎不全患者では、すでに自律神経障害による胃腸運動障害を有している患者も多いと推察され、イレウスリスクに注意が必要である。

処方例：ベイスン<sup>®</sup> 0.2 mg 1日3回×毎食直前 など

### チアゾリジン薬

現在臨床で使用されているのはピオグリタゾン(アクトス<sup>®</sup>)である。主にperoxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ )を介して小型脂肪細胞を増やし、adiponectinの分泌増大、糖取り込みの増加によってインスリン抵抗性を改善させる。単独で低血糖のリスクはないが、副作用として体液貯留作用があり、浮腫、心不全をきたすことがある。このため腎機能低下を有する患者では慎重投与となり、重度の腎不全患者では禁忌である。

### ビッグアナイド薬

現在臨床で使用されているのはメトホルミンである。主な作用機序は肝臓での糖新生抑制と筋での糖取り込み・利用の増加であり、インスリン分泌を介することなく血糖降下作用を有する。単剤での低血糖リスクはなく、安全に使用できる。一方、メトホルミンは腎以外の代謝経路がなく、未変化体のまま腎臓から排泄されるため、腎不全患者では血中濃度が上昇する。これによる副作用として乳酸アシドーシス発症に注意すべきことが知られているが、糖尿病腎不全症例ではメトホルミンを服用せずとも乳酸アシドーシスが同頻度生じていることも報告されている。健常者を対象としたものではあるが、大規模データベース解析によると、メトホルミンの腎クリアランスは20.6～36.9 l/hr(～500 ml/minであり正常糸球体濾過量の約5倍)と高く、蓄積しやすい薬剤ではない<sup>20)</sup>。また、メトホルミン投与群で非投与群に比較して有意に乳酸アシドーシスが増加したとする明確な証拠はない<sup>21, 22)</sup>。それでもなお、メトホルミンには乳酸アシドーシスを惹起する可能性もあることを念頭に置く必要がある。eGFR 30 ml/min未満の腎機能低下症例では使用不可である。

### Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)阻害薬

インクレチン(GLP-1, GIP)は小腸より分泌され、血糖依存的に膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌を刺激するが、DPP-4により急速に不活化され、その血糖降下作用は失われてしまう。DPP-4阻害薬はこの働きを抑制してインスリン分泌を増やす薬剤である。現在シタグリプチン(ジャヌビア<sup>®</sup>)、グラクティブ<sup>®</sup>)、ビルダグリプチン(エクア<sup>®</sup>)、アログリプチン(ネシーナ<sup>®</sup>)、リナグリプチン(トラゼンタ<sup>®</sup>)、テネリグリプチン(テネリア<sup>®</sup>)、アナグリプチン(スイニー<sup>®</sup>)、サキサグリプチン(オングリザ<sup>®</sup>)が使用できる。代謝・排泄に際しては、主に未変化体のまま腎で排泄されるもの、肝臓を含めた全身の臓器で代謝されるものがあり、各々の病態に応じて減量を要する。リナグリプチン、テネリグリプチンは透析を含む腎不全患者でも用量調整なく使用可能である(表1)。