

腎機能に応じた糖尿病薬の選択

高齢者では腎機能が低下しており、糖尿病腎症の合併はさらに腎機能の低下を進行させます。腎機能の低下した2型糖尿病患者に血糖降下薬を使用すると、低血糖をはじめとした副作用が起りやすく、薬剤の使用にあたっては十分に注意しなければなりません。このような副作用を防ぐために、腎機能に応じた薬剤の選択と各薬剤の特徴を知っておくことが重要となります。

今回は腎機能に応じた各薬剤の投与量、注意点についてまとめてみました。

SU（スルホニル尿素）薬剤は重度の腎機能障害患者には投与禁忌です。軽度あるいは中等度の腎機能障害患者に対して使用する場合は少量にとどめ、低血糖に対して十分に注意する必要があります。

ビグアナイド薬で最も注意しなければならない副作用として乳酸アシドーシスがあげられます。「腎機能低下時の主な薬剤投与量一覧（腎臓病薬物療法学会：以下省略）」では、中等度以上の腎機能障害（一般的に $CCr < 60\text{mL}/\text{min}$ ）では腎臓における本剤の排泄が減少するため禁忌となっています。添付文書で、血清クレアチニン値が男性 $1.3\text{mg}/\text{dL}$ 、女性 $1.2\text{mg}/\text{dL}$ 以上の患者と75歳以上の高齢者に対する新規投与は推奨されておられません。

α -グルコシターゼ阻害薬は単剤投与であれば、作用機序からも低血糖のリスクは増大しないと考えられています。しかし、「腎機能低下時の主な薬剤投与量一覧」では、腎機能障害患者は腎機能正常者に比べて血漿中濃度が上昇することが報告されているため慎重投与となっています。

速効性インスリン分泌促進薬は単剤投与で低血糖を起しやすいため、腎機能低下患者には特に注意して使用してください。

チアゾリジン薬の副作用には水やナトリウム貯留による浮腫があります。「腎機能低下時の主な薬剤投与量一覧」では、クレアチニンクリアランスが $10\text{mL}/\text{分}$ 未満の症例では原則禁忌となっています。

DPP-4（dipeptidyl peptidase-4）阻害薬は腎機能の低下により血中濃度が上昇するため、腎機能に応じて減量を考慮する必要があります。

GLP-1（Glucagon-like peptide-1）受容体作動薬の中でバイエッタ皮下注は、腎排泄を主体としているため腎機能が低下した患者では少量の投与でも胃腸障害が起りやすく、透析患者を含む重度の腎機能障害患者では禁忌となっています。一方、ビクトーザ皮下注やリキスミア皮下注は、体内で分解され尿中へも排泄されないため減量の必要がないと考えられていますが、十分な使用経験がないことから慎重投与となっています。

インスリン製剤は投与されたインスリンが腎臓で分解されるため、腎機能の低下に伴いインスリンのクリアランスが低下し必要量が減少することが多いと考えられています。生体内から分泌されるインスリンは血糖値に依存して調節されますが、外因性インスリンは投与量が直接的に作用に反映されるためインスリン量の調整を行わなければ低血糖を起しやすくなります。

平成26年4月に腎臓でのグルコース再吸収を担うSGLT-2（sodium-dependent glucose transporter 2）を選択的に阻害する新しい機序の2型糖尿病治療薬が発売され、薬剤の選択や併用がさらに複雑になりました。腎機能低下患者では低血糖などの副作用リスクが高くなるため、薬剤を選択する上で腎機能に応じた投与量設定はとて重要と考えられます。

表1 腎機能に応じた糖尿病薬の投与量

分類	主な薬剤	腎機能障害 (CCr: mL/分)		
		軽度 (>50)	中等度 (10~50)	高度 (<10)
SU薬	グリミクロン錠	20~160mg 分1~2	重篤な腎機能障害患者では禁忌 (SU薬は腎機能が低下すると一定の臨床効果が得られない上、低血糖などの副作用を起こしやすいため、重篤な腎機能障害患者はインスリン治療に切り替える)	
	ダオニール錠	1.25~10mg 分1~2		
	アマニール錠	1~6mg 分1~2		
ビグアナイド薬	ジベトス錠	100~150mg 分2~3	CCr<70では禁忌 (低血糖・乳酸アシドーシスの危険がある)	
	メトグルコ錠	500~2,250mg 分2~3	中等度以上の腎機能障害 (一般的にCCr<60mL/min) では腎臓における本剤の排泄が減少するため禁忌	透析患者 (腹膜透析を含む) では高い血中濃度が持続する恐れがあるため禁忌
α -グルコシターゼ阻害薬	※グルコバイ錠	150~300mg 分3	腎機能正常者と同じだが、腎機能では血中活性物質 (本剤及び活性代謝物) 濃度は腎機能正常者に比べて約4~5倍上昇することが報告されているため慎重投与	
	※ベイスン錠	0.6~0.9mg 分3	腎機能正常者と同じだが、腎機能では代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するため慎重投与	
	※セイブル錠	150~225mg 分3	腎機能正常者と同じだが、腎障害では腎機能正常者に比べて血漿中濃度が上昇することが報告されているため慎重投与	
速効性インスリン分泌促進薬	ファスティック錠	270~360mg 分3 食直前	活性代謝物が蓄積しやすいため慎重投与	活性代謝物が蓄積することによって低血糖がおこりやすいため禁忌
	グルファスト錠	15~30mg 分3 食直前	半減期が延長し低血糖を起こしやすいため慎重投与であるが血糖値をモニターしながら投与可能。7.5~15mg 分3, 食直前から開始する	
	※シュアポスト錠	0.75~3.0mg 分3 食直前	代謝物に血糖降下作用がなく、腎機能障害患者にも使用可能となっているが、国内での透析患者の使用経験が少ないため、少量から開始する	
チアゾリジン薬	アクトス錠	15~45mg 分1	慎重投与	我が国では禁忌であるが海外では常用量で使用可能
DPP-4阻害薬	※ネシーナ錠	25mg 分1	CCr: 30以上, 1回12.5mg	CCr<30で1日1回6.25mg
	※グラクティブ錠, ジャヌビア錠	50~100mg 分1	CCr: 30~50 25~50mg, 1日1回 CCr: <30 1.25~12mg, 1日1回	血液透析または腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者では本剤の血中濃度が上昇するため禁忌
	エクア錠	50~100mg 分1~2	腎機能低下によりAUCが最大2倍以上に上昇するため、低用量から開始	
	トラゼンタ錠	5mg 分1	腎機能低下によりAUCが最大1.6倍以上に上昇するため、低用量から開始	
	※スイニー錠	200~400mg 分2	CCr<30で1日1回100mg	
	テネリア錠	20~40mg 分1	半減期は延長しないものの腎機能低下によりAUCが最大1.5倍に上昇するため、低用量から開始	
GLP-1受容体作動薬	※オングリザ錠	2.5~5mg 分1	CCr<50で1日1回2.5mg	
	バイエッタ皮下注	1回5~10 μ g 1日2回朝夕食前	1回5~10 μ g, 1日1回	腎で分解し排泄が遅延し消化系副作用が起こりやすくなるため禁忌
	ビクトーザ皮下注	1日1回0.9mg (0.3mgから漸増)		
	※リキスミア皮下注	1回20 μ g (10 μ gから漸増) 1日1回	CCr<30mL/minでは慎重投与	
インスリン製剤			75%に減量 (ただし血糖値に応じて投与量を決定する)	50%に減量 (ただし血糖値に応じて投与量を決定する)

※は添付文書, ※以外は腎臓病薬物療法学会「腎機能低下時の主な薬剤投与量一覧」から抜粋

参考資料: 月刊薬局2014年1月号, 添付文書
(鹿児島市医師会病院薬剤部 中木原由佳)