

薬物相互作用 (14—糖尿病治療薬の薬物相互作用)

勝部理早, 千堂年昭*

岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部

Drug interaction (14. combination with oral medication for diabetes)

Risa Katsube, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

近年, 糖尿病患者は増加の一途をたどり, 平成14年度厚生労働省による糖尿病実態調査では, 糖尿病が強く疑われる人は約740万人, 糖尿病の可能性を否定できない人は約880万人と, 40歳以上の3人に1人が糖尿病およびその予備軍といわれている。平成20年度からは特定検診が開始され, 糖尿病患者はますます増加することが予想される。

また, ここ10年で糖尿病治療薬は大幅に増加し, 治療選択の幅も広がっている。本編では, 糖尿病患者に使用禁忌の薬剤および経口糖尿病薬の相互作用について概説する。

糖尿病患者に使用禁忌の薬剤

非定型抗精神病薬であるオランザピン, ケチアピンでは, 著しい血糖値の上昇から, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡等の重大な副作用が報告されるに伴い, 2002年に緊急安全性情報が配布され, 糖尿病の患者, 糖尿病の既往歴のある患者には禁忌となっている。他の非定型抗精神病薬のアリピプラゾール,

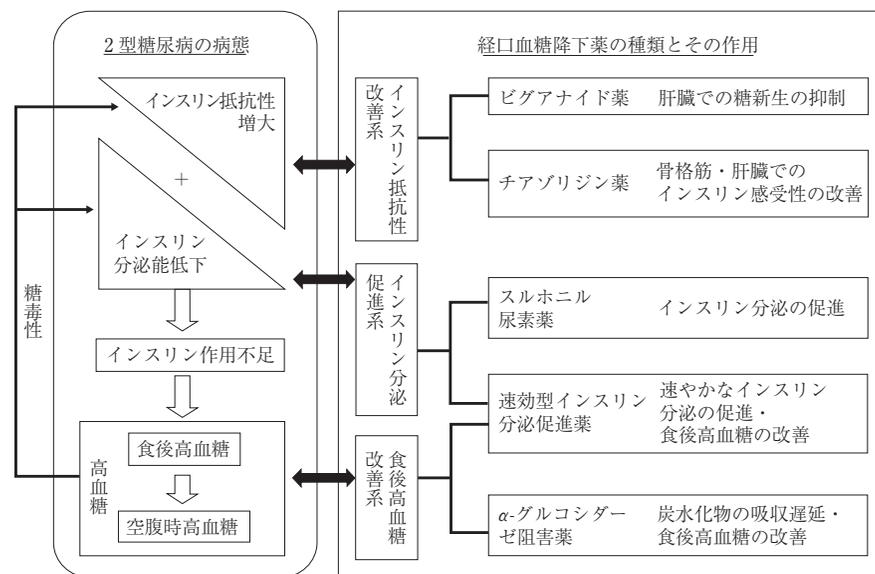
ペロスピロン, リスベリドン, プロナンセリンでも各薬剤の添付文書では慎重投与となっており, 糖尿病の既往を確認し, 糖尿病患者に使用する際には, 血糖値の測定等の観察を十分に行う必要がある。

また, ニューキノロン系の抗菌薬であるガチフロキサシンでも, 投与後に重篤な低血糖, 高血糖が報告され, 2003年に緊急安全性情報が配布され, 糖尿病患者には使用禁忌, 糖尿病の既往歴を確認して使用することとなっている。

血糖値に影響を与える薬剤 (表1, 2)

各薬剤の添付文書に記載されている薬物相互作用の一覧を示す。糖尿病治療において, 作用機序の異なる薬剤の併用は, 血糖降下作用の相加・相乗作用を期待して日常診療でもよく行われている (図1)。

表1に示した薬剤との併用では, 血糖降下作用の増強による低血糖症状 (脱力感, 高度の空腹感, 発汗, 動悸, 振戦, 頭痛, 知覚異常, 不安, 興奮, 神経過敏, 集中力低下, 精神障害, 意識障害, 痙攣など) を起こすことがあるため, 血糖値その他患



糖尿病治療ガイド2008-2009 日本糖尿病学会編

図1 病態にあわせた経口血糖降下薬の選択

平成20年9月受理
*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7641
FAX: 086-235-7641
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

者の状態を十分観察しながら投与する必要があり、低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害薬を投与している場合には、ブドウ糖を投与

する。

表2に示した薬剤との併用では、血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気、嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがあるため、

これらの薬剤を併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与する必要がある。

表1 血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	機序・危険因子
インスリン製剤	血中インスリン増大
経口血糖降下剤	血糖降下作用の増強による
プロベネシド	腎排泄抑制
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制
サリチル酸剤 アスピリン、サザピリン 等	血中たん白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用
ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン	血中たん白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制
プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン、 ロキソプロフェンナトリウム 等	血中たん白との結合抑制
アリール酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム、ナブメトン 等	
オキシカム系消炎剤 テノキシカム	
β 遮断剤 プロプラノロール、メトプロロール 等	糖新生抑制 エピネフリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制
三環系抗うつ剤 塩酸ノルトリプチリン 等	機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある
サルファ剤 スルファメトキサゾール、スルファジメトキシシ 等	血中たん白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
クロラムフェニコール	肝代謝抑制
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩	インスリン感受性促進
シプロフロキサシン、レボフロキサシン	機序不明
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート、クロフィブラート 等	血中たん白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
抗不整脈剤 コハク酸シベンゾリン、ジソピラミド、塩酸ピルメノール	インスリン分泌作用を認めたとの報告がある
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール、フルコナゾール 等	肝代謝抑制、血中たん白との結合抑制
蛋白同化ホルモン剤 メスタノロン	機序不明 蛋白同化ホルモン剤は糖尿病患者の血糖値を低下させることがある 蛋白同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある
レセルピン	交感神経系のカテコールアミン減少、低血糖からの回復抑制
グアネチジン硫酸塩	投与初期で交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため、 β 刺激作用の糖新生、グリコーゲン分解促進で高血糖になるが、以降カテコールアミン枯渇のため低血糖となる

表2 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	機序・危険因子
エピネフリン	末梢でのブドウ糖取り込み抑制，肝臓での糖新生促進
副腎皮質ホルモン製剤 酢酸コルチゾン，ヒドロコルチゾン 等	肝臓での糖新生促進，末梢組織でのインスリン感受性低下
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシナトリウム，乾燥甲状腺 等	腸管でのブドウ糖吸収促進，グルカゴンの分泌促進，カテコラミンの作用増強，肝臓での糖新生促進
卵胞ホルモン製剤 エストラジオール安息香酸エステル，エストリオール 等	機序不明 コルチゾール分泌変化，組織での糖利用変化，成長ホルモンの過剰産生，肝機能の変化等が考えられている
利尿剤 トリクロルメチアジド，フロセミド 等	血清カリウムの低下，インスリンの分泌障害，組織におけるインスリンの感受性低下による
ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある
イソニアジド	糖質代謝の障害による，血中ブドウ糖濃度上昇および糖耐性障害
リファンピシン	肝代謝促進
ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン，フルフェナジン 等	インスリン遊離抑制，副腎からのエピネフリン遊離
フェニトイン	インスリンの分泌阻害
酢酸ブセレリン	機序不明 酢酸ブセレリン投与により，インスリン非依存型糖尿病患者が依存型になったとの報告が海外である

経口糖尿病薬

1. スルホニル尿素薬 (SU 薬)・速効型インスリン分泌促進薬

これらの薬剤は，膵臓のβ細胞膜上のSU受容体に結合し，インスリン分泌を促進し，血糖降下作用を発揮する。速効型インスリン分泌促進薬は，SU薬に比べ吸収と血中からの消失が早く，食後高血糖の改善作用がある。また，グリベンクラミドとボセンタンの併用は，胆汁酸塩の排泄を阻害し，肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらし¹⁾，肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告²⁾があり併用禁忌である。糖尿病性末梢神経障害改善薬であるエパルレスタットとナテグリニドの併用では in vitro 試験結果からナテグリニドの血漿中濃度が最大で1.5倍に上昇する可能性が報告³⁾されており，注意が必要である。

2. α-グルコシダーゼ阻害薬

α-グルコシド結合を加水分解する酵素であるα-グルコシダーゼの作用を阻害し，糖の吸収を遅らせることにより，食後の高血糖を抑制する。単独投与では低血糖をきたす可能性は極めて低い。SU薬やインスリンとの併用によって起こりうる低血糖に対しては，シヨ糖では効果発現まで時間がかかるためブドウ糖を経口投与する。

アカルボース⁴⁾ならびにミグリトール⁵⁾とジコキシンの併用ではジコキシンの血中濃度が低下することがある。また少数例で血中濃度の上昇も認められているため，併用する際には血中濃度の変動に注意し，変動した場合にはジコキシンの投与量を調節する必要がある。ミグリトールとプロプラノロールならびにラニチジンとの併用では，機序は不明であるが，これらの薬剤の生物学的利用

率が低下することがある⁶⁾。

3. ビグアナイド薬

肝臓での糖新生の抑制が主であるが，その他，消化管からの糖吸収の抑制，末梢組織でのインスリン感受性の改善など様々な膵外作用により血糖降下作用を発揮する。単独使用では低血糖をきたす可能性は極めて低い。重大な副作用として乳酸アシドーシスが挙げられている。乳酸アシドーシスの発現を避けるためには，乳酸アシドーシスを起こしやすい患者（禁忌症例）にメトホルミンを投与しないことが重要である⁷⁾。禁忌症例を表3に示す。ヨード造影剤や腎毒性の強い抗生物質（ゲンタマイシン等）は，併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため，併用の際はメトホルミンの使用を一時的に中止する等適切な処置を行う必要がある。

表3 乳酸アシドーシスを起こしやすい病態とその理由

禁忌	理由
乳酸アシドーシスの既往	乳酸アシドーシスを起こしやすい
腎機能障害（軽度障害を含む）	腎臓における排泄が減少する
透析患者（腹膜透析を含む）	高い血中濃度が持続するおそれがある
肝機能障害	肝臓における乳酸の代謝能が低下する
ショック，心不全，心筋梗塞，肺塞栓など心血管系，肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態	乳酸産生が増加する
過度のアルコール摂取者	肝臓における乳酸の代謝能が低下する
脱水症 下痢・嘔吐等の胃腸障害	脱水状態から循環不全，組織低酸素状態に至り，乳酸アシドーシスが起きやすくなる
高齢者	高齢者では，腎・肝機能や呼吸機能が低下していることが多いため，乳酸アシドーシスが起きやすい
妊娠又は妊娠している可能性のある婦人	妊婦は乳酸アシドーシスが起きやすい
重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者	乳酸アシドーシスを起こしやすい

4. チアゾリジン薬

インスリン抵抗性の改善を介して血糖降下作用を有する。インスリン分泌促進作用はないため，単独投与では低血糖の危険は少ない。リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤との併用はピオグリタゾンの AUC が54%低下するとの報告⁸⁾があるので血糖管理状況を十分に観察し，必要な場合にはピオグリタゾンを増量する。

おわりに

糖尿病患者に使用禁忌の薬剤および経口糖尿病薬の相互作用について概説した。血糖値に影響を及ぼす薬剤は非常に多く，臨床の現場においても併用する場面が多くみられているため，これらの薬剤を併用する場

合には血糖値などに注意して使用する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Stieger B, Meier PJ: The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther* (2001) 69, 223-231.
- 2) Dingemans J, van Giersbergen PL: Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet* (2004) 43, 1089-1115.
- 3) ナテグリニドインタビューフォーム 2007年12月（第9版），第一三共株式会社（2007）。
- 4) アカルボース使用上の注意/添付文書

改訂のお知らせ2001年1月，バイエル薬品株式会社（2001）。

- 5) Weber H, Horstmann R, Ramsch KD, Wingender W, Schmitz H, Kuhlmann J: Influence of the α -glucosidase-inhibitor Miglitol on the steady state pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* (1989) 36, S11.
- 6) ミグリトールインタビューフォーム 2007年10月（第4版），株式会社三和化学研究所（2007）。
- 7) メトホルミン塩酸塩錠インタビューフォーム2008年9月（第3版），大日本住友製薬株式会社（2008）。
- 8) Jaakkola T, Backman Janne T, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen Pertti J: Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Br J Clin Pharmacol* (2005) 61, 70-78.