

mg), バルサルタン (1日80 mg), ヒドロクロロチアジド (1日12.5 mg) を内服していた。また, 2型糖尿病に対して, グリメピリド (1日3 mg), アログリブチン・ピオグリタゾン配合錠 (それぞれ1日25 mg・15 mg) を内服していたが, 血糖コントロールはHbA1c 11.0%と不良だった。アログリブチン・ピオグリタゾン配合錠をイブラグリフロジン (1日50 mg) に変更したところ, 9日後の朝に悪心, 嘔吐を伴うめまいが出現し, 歩行困難となったため, 救急搬送された。

【検査所見】 Hb 13.4 g/dL, Ht 40.6%, TP 7.9 g/dL, BUN 25 mg/dL, Cr 0.75 mg/dL, 空腹時血糖 219 mg/dL。頭部MRI検査: 拡散強調画像で両側小脳と延髄右側に高信号域を認めた。

【その後の経過】 脱水および急性期脳梗塞と診断され入院した。補液と脳梗塞の治療を受け, 第50病日に退院した。

解説

ナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) は, 近位尿管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である。イブラグリフロジンなどのSGLT2阻害薬は, この作用を抑制することで尿糖排泄を促進し, 血糖低下作用を発揮する。インスリンとは独立した作用を示すため, 単独では低血糖をきたす可能性は低く, 体重の低下も期待できる。

SGLT2阻害薬は, 尿糖排泄促進による浸透圧利尿をもたらすため, 頻尿・多尿となり脱水をきたすことがある。そのため, SGLT2阻害薬の重篤な有害反応として, 脳梗塞などの血栓・塞栓症が認められている。本薬と関連した脳梗塞は高齢者に多く, 投与開始後数週間以内に発症することがほとんどである。本例では, 高齢であることに加え, 利尿薬を内服中であったことも脱水が進行した要因と考えられる (図5)。SGLT2阻害薬を投与する際には, 適度な水分補給を行うこと, 発熱・下痢・嘔吐などがあるときや食事が十分に摂れないような場合には休薬することを患者

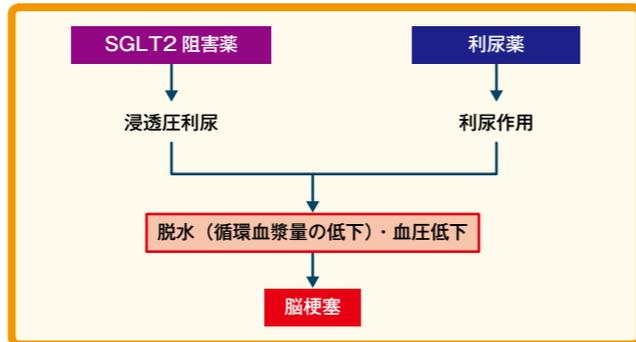


図5 SGLT2阻害薬と利尿薬の薬物相互作用

にしっかりと指導する必要がある。とくに高齢者 (75歳以上) や利尿薬投与中の患者など, 体液量減少を起こしやすい患者への投与は, きわめて慎重に行わなければならない。

薬物動態学的相互作用による有害反応例

メトホルミンとヨード造影剤の併用例⁵⁾

症例4 69歳の女性

【主訴】 腹痛, 悪心, 嘔吐

【現病歴】 40歳時に2型糖尿病と診断され, 最近ではメトホルミン (1日2550 mg; ただし, 日本では最大2250 mgまで) を内服していたが, 合併症 (細小血管症・動脈硬化症) は徐々に進展していた。4日前に右下肢動脈造影検査を受け, 閉塞性動脈硬化症と診断された。造影検査前の血液生化学検査ではBUN 22 mg/dL, Cr 1.1 mg/dLであった。重度の腹痛, 悪心, 嘔吐を認めたため入院した。

【検査所見】 動脈血ガス分析: pH 6.96, PaO₂ 127 mmHg, PaCO₂ 12 mmHg, HCO₃ 3 mmHg, base excess -28 mEq/L。Cr 7.2 mg/dL, 乳酸 216 mg/dL。腹部に異常所見なし。

【その後の経過】 昏睡状態となり一時的に人工呼吸管理を要したが, 治療により徐々に病状は改善し, 10日後に退院した。

解説

メトホルミンなどのビグアナイド薬は, 末梢組織でのインスリン感受性の改善や消化管からの糖吸収の抑制などさ

まざまな副作用により血糖降下作用を発揮する。体重が増加しにくく, 単独では低血糖をきたすことがほとんどないため, 2型糖尿病に対する第一選択薬として広く使用されている。

比較的安全性の高い薬だが, 重篤な有害反応として乳酸アシドーシスをきたすことがある。脱水・中等度以上の腎機能低下・重度の肝機能障害・心不全・循環障害・低酸素血症・大量飲酒・重症感染症・手術侵襲・インスリン依存状態などがある場合には, 乳酸アシドーシスのリスクが高まるため, 投与を中止しなければならない。また, 75歳以上の高齢者に対する新規投与は推奨されない。

本例は, ヨード造影剤を用いた造影検査により急性腎不全をきたし, メトホルミンの血中濃度が増加して乳酸アシドーシスを発症したものと考えられる (図6)。メトホルミンは代謝されず, 未変化体のまま尿中に排泄される。ビグアナイド薬を投与する患者に対しては, 発熱や下痢など脱水のおそれがある場合には内服をいったん中止するように指導する必要がある。また, 強い倦怠感・悪心・下痢・筋肉痛などの症状が出現した場合には, ただちに主治医に知らせるように指導する。なお, ヨード造影剤投与前は投与を中止し (緊急検査時を除く), 検査後48時間は投与を再開しないようにする。

グリベンクラミドとベザフィブラートの併用例⁶⁾

症例5 80歳の男性

【主訴】 動悸, 冷汗, 空腹感

【現病歴】 7年前に2型糖尿病と診断され, グリベンクラミド (1日2.5 mg) を内服しHbA1c 7%前後にコントロールされていた。高中性脂肪血症に対してベザフィブラート (1日400 mg) の併用を開始したところ, 数日後より昼食前に動悸, 冷汗, 強い空腹感を認め, 摂食により改善する低血糖発作を繰り返すようになった。

【その後の経過】 グリベンクラミドを減量したが, その後も低血糖症状を認めることがあったため, トルブタミド (1日500 mg) に変更し低血糖症状は消失した。

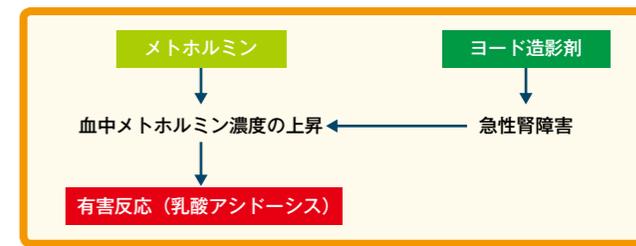


図6 メトホルミンとヨード造影剤の薬物相互作用

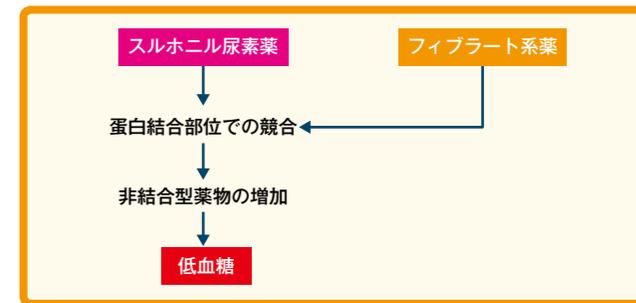


図7 スルホニル尿素薬とフィブラート系薬の薬物相互作用

解説

SU薬の血漿蛋白結合率は全般的に高く, グリベンクラミドやグリメピリドでは99%以上である。したがって, フィブラート系薬などの蛋白結合率の高い薬と併用した場合には, 蛋白結合部位での競合により蛋白結合率が低下することがある (図7)。もし, 蛋白結合率が99%から97%に低下したとすれば, 作用を発揮する非結合型薬物の割合は1%から3%へと3倍に増加することになり, 薬効が著しく増強する可能性がある。高齢者では, 一般的に血清アルブミン値が低く, 代謝能や排泄能も低下していることから, このリスクがとくに高い。トルブタミドも蛋白結合率が高いSU薬であるが (2015年に販売中止), 他のSU薬と比べて薬効が弱いため, 本例では低血糖を認めなかったものと思われる。SU薬と蛋白結合率の高い薬を併用する場合には, 低血糖とともに, 併用薬の薬効の変化にも注意する必要がある。

レパグリニドとプロチゾラムの併用⁷⁾

症例6 70歳の男性

【主訴】 頭痛, 冷汗, 手指振戦

【現病歴】 2型糖尿病に対して5年前よりレパグリニ