当院の糖尿病治療薬の使用状況と副作用頻度

山崎美保*†¹, 小西敏夫†¹, 前田頼伸†¹, 西園寺真二†¹, 竹田克明†¹,
福原伸治†¹, 有原章子†¹, 上田玉恵†¹, 突合皐月†¹, 丸橋 暉†²
中国労災病院薬剤部†¹, 同内科†²

Condition for Use of Antidiabetic Drugs and Side Effects

Miho Yamasaki*†¹, Toshio Konishi†¹, Yorinobu Maeda†¹, Shinji Saionji†¹, Yoshiaki Takeda†¹,
Shinji Fukuhara†¹, Shoko Arihara†¹, Tamae Ueda†¹, Satsuki Tsukiai†¹ and Akira Maruhashi†²
Department of Pharmacy†¹, and Department of Internal Medicine†², Chugoku Rosai General Hospital

[Received November 21, 2000]
[Accepted March 10, 2001]

We reviewed the medical charts and conducted a questionnaire survey of 298 outpatients to examine the use of antidiabetic drugs and side effects.

Of the first prescribed medicines, the ratio of Rastinon® (tolbutamide) was the highest and about 90% were sulfonylureas. At present, 52% of the prescribed medicines are sulfonylureas, 21% are sulfonylureas and either an α -glucosidase inhibitor or a reducer of insulin resistance, while 11% receive insulin.

The side effects of these antidiabetic drugs include hypoglycemia by sulfonylureas or insulin, digestive symptoms due to α -glucosidase inhibitor, among others.

Keywords — antidiabetic drugs, insulin, BMI, FBS, HbA_{1c}, hypoglycemia

はじめに

糖尿病は生活習慣病の代表的な慢性疾患であり、近年わが国では糖尿病患者の増加は著しく、その総数は690万人¹⁾と推定されている。食生活の欧米化や高齢化が進む今日の日本の社会情勢の中で、今後糖尿病人口がさらに増加し、合併症の発症率が増加することが予測されている。糖尿病は生涯にわたり自己管理を必要とする疾患であるため、我々薬剤師はチーム医療の一員として薬物療法の支援を行うことが重要であり、よりの確な服薬指導を実践するためには、糖尿病患者の疾病に対する意識とその現状を把握することが必要であると思われる。

そこで我々は、糖尿病薬を使用中の当院受診患者の現状を把握する目的で、当院における外来カルテの調査と患者自身へのアンケート調査を実施し、糖尿病治療薬の

使用状況および副作用の発生頻度等を調査したので報告する。

対 象

当院内科外来を受診している患者のうち、平成7年から平成9年までの3年間継続して通院加療中の糖尿病と診断された298人である。性別は男性160人、女性138人である。

方 法

対象298人について外来カルテ検索とアンケート調査を実施し、年齢分布と初回治療薬、発症時の肥満指数 (body mass index 以下、BMI と略す)²⁾、初診時空腹時血糖値 (fasting blood sugar (mg/dL) 以下、FBS と略す)、HbA_{1c} と治療薬、低血糖を含む副作用の発生頻度、合併

*†^{1,2} 広島県呉市広多賀谷 1-5-1 ; 1-5-1, Hirotagaya, Kure-shi, Hiroshima, 737-0193 Japan

表1. 糖尿病薬服用中の患者に対するアンケート項目

アンケートにご協力お願いします

お名前 _____

年齢 才 性別 男 ・ 女

身長 cm 現在の体重 kg

① あなたが糖尿病と診断されたのはいつですか。
昭和・平成 年 月（約 年前）

② その時の体重・血糖値はいくらですか。
体重 kg 血糖値 mg/dL
現在の体重・血糖値はいくらですか。
体重 kg 血糖値 mg/dL

③ 食事・運動療法を行いましたか。 Yes ・ No

④ 最初に処方されたお薬は何ですか。

⑤ 現在服用されているお薬は何ですか。

⑥ 副作用はありましたか。 Yes ・ No
Yesの方はその時、どのお薬を服用していましたか。

⑦ 低血糖になったことはありますか。 Yes ・ No
Yesの方はその時、どのお薬を服用していましたか。

⑧ 合併症はありますか。

症の発生状況等について調査した。アンケート調査は、外来お薬払出窓口横に設置してある「お薬相談コーナー」で患者の同意を得て行った。アンケートの様式を表1に示す。

結 果

1. 対象

対象患者の現在の年齢を調査したところ、60歳代の患

図1. 対象患者の年齢別分布

者が112人で最も多く、全体の38%を占めており、50歳代から70歳代までが全体の8割以上を占めていた（図1）。これらの患者の発症年齢を調査したところ、50歳代が96人で最も多く、全体の32%を占めていた。次いで40歳代が75人で25%，60歳代が56人で19%であった（図2）。この結果から、当院で糖尿病の治療を行っている患者は、発症時より現在までの罹病期間が約10年の患者が大半を占めていることがわかった。

図2. 発症の年齢別分布

2. 初回治療薬

はじめに初回治療薬について検討を行った。原則として、食事療法と運動療法を行い、コントロール不良の場合に薬物療法が開始される。対象298人中、すでに他院で治療を受けていた患者を除いた無治療例180人について、初回治療薬の種類と頻度について調査を行った(表2)。スルホニル尿素薬(以下、SU薬と略す)の中で比較的作用の弱い薬剤であるラスチノン®(トルブタミド)が55%で最も多く、次にダオニール®(グリベンクラミド)が24%となっており、SU薬使用群が全体の87%を占めていた。

またFBS別にみた初回治療薬を調査した(表3)。FBS:149mg/dL以下またはFBS:150~199mg/dLの症

例においてはSU薬の中でもラスチノンが高頻度で使用されており、全体の約5~7割を占めていた。一方FBS:200~249mg/dLまたはFBS:250mg/dL以上の症例においてはラスチノン®に次いで、SU薬の中で比較的作用の強い薬剤であるダオニール®が初回治療薬として選択される傾向が高く、全体の約4割を占めていた。

3. BMI

対象患者298人中アンケート調査で算出できた195人について発症時のBMIを調査した(図3)。BMIは日本肥満学会で決められている方法に従って算出し、やせがた:20未満、正常:20~24、やや肥満:24~26.5、肥満:26.5以上の4群に分類した。その結果、肥満が36%、やや肥満が24%、正常が33%、やせがたが7%であった。発症時の体重が標準体重を超えている患者が全体の6割を占めており、肥満は糖尿病発症要因の一つであるということを裏付ける結果となった。

そして4群に分類した肥満度(BMI)別にみた初回治療薬を照らし合わせたところ、SU薬は各群において同割合に使用されていたが、 α -グルコシダーゼ阻害薬であるベイスン®(ボグリボース)ではBMIが高い群になるほど使用される傾向にあった(表4)。

また治療前後でのBMIの変化を調査したところ、

表2. 初回治療に用いた薬剤の種類別頻度

薬剤®	人数(人)	頻度(%)
ラスチノン	99	55.0
グリミクロン	14	7.8
ダオニール	43	23.9
ベイスン	17	9.4
ノスカル	1	0.6
インスリン	6	3.3
計	180	100.0

表3. 空腹時血糖別にみた初回治療薬剤

薬剤®	FBS:149以下 人数(%)	FBS:150~199 人数(%)	FBS:200~249 人数(%)	FBS:250(mg/dL)以上 人数(%)
ラスチノン	34 (52.3)	37 (66.1)	15 (42.9)	13 (54.2)
グリミクロン	5 (7.7)	5 (8.9)	3 (8.6)	1 (4.2)
ダオニール	11 (16.9)	13 (23.2)	13 (37.1)	6 (25.0)
ベイスン	14 (21.5)	1 (1.8)	2 (5.7)	0 (0)
ノスカル	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
インスリン	0 (0)	0 (0)	2 (5.7)	4 (16.7)
計	65	56	35	24

表4. BMI別にみた初回治療薬剤

薬剤®	~20 人数(%)	20~24 人数(%)	24~26.5 人数(%)	26.5~ 人数(%)
ラスチノン	11 (58)	36 (54)	25 (57)	32 (49)
グリミクロン	1 (5)	4 (6)	3 (7)	4 (6)
ダオニール	5 (26)	19 (28)	11 (25)	21 (32)
ベイスン	0 (0)	6 (9)	3 (7)	7 (11)
ノスカル	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
インスリン	2 (11)	2 (3)	2 (4)	0 (0)
計	19	67	44	65

図3. 発症時の BMI

BMI: 24未満のやせがたおよび正常の患者は全体の約6割が治療前後で変化が認められなかったが, BMI: 24以上のやや肥満および肥満の患者の60～70%に BMI の減少を認めた (図4)。

4. 現在の薬剤使用状況

さらに現在薬物治療が行われている患者に対して, その薬剤の種類と頻度を調査した (表5)。当院で治療を開始した患者では, SU薬使用群は全体の52%で初回治療の87% (表2) に比較して大きく減少していた。一方SU薬とベイスン®またはインスリン抵抗性改善薬であるノスカル® (トログリタゾン) の併用例が全体の21%を占めており, インスリン使用患者は全体の11%であった。また各薬剤の割合は, 当院で治療を開始した患

表5. 現在服用中の薬剤の種類と頻度

薬剤®	当院で治療を開始した患者 (%)	全対象者 (%)
ラスチノン	21(11.7)	37(12.4)
グリミクロン	19(10.6)	28(9.4)
ダオニール	53(29.4)	67(22.5)
ベイスン	22(12.2)	27(9.1)
ノスカル	3(1.7)	3(1.0)
SU剤+ベイスン	27(15.0)	60(20.1)
SU剤+ノスカル	11(6.1)	23(7.7)
インスリン	19(10.6)	48(16.1)
その他	5(2.8)	5(1.7)
計	180	298

者と他院で開始した患者を含む全対象者との間で, 大きな差はみられなかった。

また全対象者の HbA_{1c} と現在の使用薬剤を照らし合わせたところ, SU薬では HbA_{1c} が高くなる程作用のより強い薬剤が使用されていた。また HbA_{1c} が10%以上では, ダオニール®単独投与, SU薬とα-グルコシダーゼ阻害薬の併用, SU薬とインスリン抵抗性改善薬の併用が多く認められ, インスリンも42%と高い割合で使用されていた (図5)。

5. 副作用の発生頻度と低血糖

糖尿病の治療中に副作用が発生し, その結果薬剤が中

図4. 治療前後における BMI の変化

図5. HbA_{1c} と使用薬剤

表 6. 副作用の発生頻度

薬剤 [®]	全件数	件数	症状(人)
ラスチノン	155	6(3.87%)	低血糖症状(5), 掻痒感(1)
グリミクロン	75	1(1.33%)	低血糖症状(1)
ダオニール	187	17(9.09%)	低血糖症状(15), 嘔気(1), 頭痛(1)
ベイスン	140	19(13.6%)	腹部膨満(1), 腹部症状(1), 腹部ガス(2), 下痢(3), 便秘(1), 発疹(2), 掻痒感(3), 上下肢しびれ(2), 手足冷却(1), 腸閉塞(1), 低血糖(2)
グルコバイ	12	10(83.3%)	腹部膨満(2), 食欲増進(1), 腹部症状(1), 口喝(2), 気分不良(1), 放屁(2), 発疹(1)
ノスカル	39	4(10.3%)	肝機能異常(1), 腹部症状(1), 食欲不振(1), 吐気(1)
インスリン	48	23(47.9%)	低血糖症状(23)

止あるいは変更されたケースもある。そこでこれらの副作用の発生状況を調査した(表6)。 α -グルコシダーゼ阻害薬であるベイスン[®]とグルコバイ[®]については腹部膨満感などの消化器症状が認められた。また当院におけるノスカル[®]による肝機能異常が認められた症例は1例のみで、薬剤中止により速やかに改善が認められた。

対象298人について低血糖の発生状況をみると、SU薬で約6%、インスリン使用患者で約50%に低血糖症状が認められた。SU薬における低血糖発生要因は錠数の増量あるいはより作用の強い薬剤への変更によるものがあげられる。その後薬剤の減量や変更が行われた例もあった。

6. 合併症

糖尿病において合併症の発現は避けることのできない難しい問題であり、糖尿病の治療とともに合併症の治療

も行われている。この合併症発症の危険因子としては、罹病期間、高血糖、血圧、遺伝素因が重要であると考えられている。そこで合併症発症の有無とHbA_{1c}との関連、患者の罹病年数を調査した(表7)。その結果、合併症は191人に認められ、これは全患者の64%にあたり、対象患者の半数以上に何らかの合併症が発症していたことがわかった。さらにこの表7から50歳代～70歳代に合併症のある患者が多いことがわかった。またどの年齢層においても罹病年数が約10年であったが、30歳代、50歳代～60歳代のHbA_{1c}は8%台と高く、合併症の存在と一致していることがわかった。

また三大合併症である網膜症、神経障害、腎症と虚血性疾患(心疾患、脳疾患)について調査した。当院における糖尿病患者のうち、網膜症が41%、神経障害が30%、腎症の発症率は5%であった。また虚血性心疾患の発症率は15%、脳疾患は14%であった(図6)。

表 7. 年齢別にみた合併症の有無と HbA_{1c} ならびに罹病年数の状況

年齢	人数 (人)	合併症あり (人)	HbA _{1c} (%) 平均値(範囲)	罹病年数(年) 平均値(範囲)
20～29	1	0(0%)	5.7(5.7)	9.0(9.0)
30～39	3	3(100%)	8.9(8.2～9.9)	10.0(4～13)
40～49	21	11(52%)	7.7(5.8～10.2)	8.9(3～30)
50～59	75	51(68%)	8.4(5.5～13.5)	10.5(1～30)
60～69	112	72(64%)	8.0(5.4～12.0)	12.8(3～35)
70～79	65	43(66%)	7.5(5.5～11.8)	13.3(1～40)
80～	21	11(52%)	7.6(5.8～11.0)	14.2(4～40)
計	298	191(64%)

図6. 罹病期間と合併症の発症頻度

図7. 合併症の有無とHbA_{1c}

そこで個々の合併症発症までの期間を調査した(図6)。一般に罹病期間が長いほどあらゆる合併症の発生率が高くなると考えられる。当院における糖尿病患者においては、網膜症、神経障害について、罹病期間が20年以上と10-20年の患者を比較すると、10-20年の患者のほうがこれらの合併症の発症率が高いという結果が得られた。

また合併症の有無とHbA_{1c}の状況を調査した(図7)。合併症の存在する群においては、存在しない群と比較してHbA_{1c}は全体的に高くなっており、合併症の存在する患者のうちHbA_{1c}が7%以上の患者が74%も占めていることがわかった。

考 察

今回我々は、糖尿病治療薬を使用中の当院受診患者の

現状を把握するために、当院における外来カルテの調査と患者自身へのアンケート調査を実施した。大半の患者は2型であった。

現在、糖尿病患者の総数は、厚生省糖尿病実態調査によると690万人と推定されており、そのうち60歳以上は365万人で全糖尿病患者の53%を占めている³⁾。当院における糖尿病患者の60歳以上は対象患者の67%であり、全国調査と比較して糖尿病に占める高齢者の比率が高いことが明らかになった。

初回治療薬では、SU薬のラスチノン[®]が約5割を占め、SU薬全体では約9割を占めていた。FBS別にみると、FBSが低いほどSU薬の中で作用の弱いラスチノン[®]が使用され、高くなるにつれて、作用の強いダオニール[®]が使用される傾向にあった。しかしBMI別ではSU薬の割合に違いはなく、 α -グルコシダーゼ阻害薬

においてBMIが高くなる程使用される傾向にあった。肥満によってインスリン抵抗性が増大した2型糖尿病で有効性が高いと考えられるインスリン抵抗性改善薬（ノスカル®：平成9年3月発売，アクトス®（ピオグリタゾン）：平成11年12月発売）は，この調査が平成7年から9年に行ったものであるため，初回治療薬としては1例しか使用されていない。今後の調査ではBMIと何ら相関のある結果が得られるかもしれない。初回治療薬では外来でのコントロールが難しいため，SU薬と α -グルコシダーゼ阻害薬またはインスリン抵抗性改善薬の併用やインスリン治療へと変化していった。また全対象者においても薬剤併用やインスリン治療が多く認められている。このような薬剤の使用によってもHbA_{1c}が10%以上で血糖コントロールが良好でない患者も多く，外来における血糖コントロールの難しさが示唆された。

厚生省糖尿病調査研究班による慢性合併症の報告⁴によると，糖尿病受診中の患者約150万人のうち，網膜症が約60万人（40%），神経障害が約54万人（36%），腎症が約16万人（11%），虚血性心疾患が約10万人（7%），脳疾患が約9万人（6%）と推定されている。当院における糖尿病患者のうち，虚血性心疾患の発症率は15%，脳疾患は14%であり，全国調査による6-7%と比較して発症率が高いことがわかった。このような大血管症は加齢が極めて重要な危険因子であり，高齢者糖尿病患者は網膜症などの細小血管症のみならず，大血管症を合併した症例が多い。実際，厚生省長寿科学総合研究による老年者糖尿病の長期予後に関する研究³によると，高齢者（60歳以上）糖尿病における大血管症の頻度は15%である。以上のことから当院における虚血性疾患の発症率が高いことは，糖尿病患者の高齢者が多いことが影響し

ていると考えられる。またこのことは生活環境も大きく影響していると考えられる。

糖尿病治療の最終目的は長期罹病後の慢性合併症の発症と進展を阻止することである。合併症は今日，糖尿病患者の延命や食事，運動，ストレスなど社会生活の変化に伴ってますます重大な状況となってきた。そして合併症は患者のQOLを著しく低下させ，患者本人の苦痛をはじめ，家族への心理的，社会的影響は大きい。このような合併症の発症予防には，患者及びその家族と医療スタッフが三位一体となり，糖尿病の早期より血糖コントロールを厳格に保つことが重要であると考えられている。また糖尿病治療は糖尿病患者の生活習慣に依存するところが大きいため，薬物療法だけでなく医療チームによる患者教育が必要であると考えられる。そして医師または病棟薬剤師との連携を取り，患者情報をフィードバックし，糖尿病治療に貢献することが我々薬剤師の役割であると考えている。自己管理の手助けができるように，今後も個々の患者に応じた適切な指導に積極的に取り組んでいきたい。

引用文献

- 1) 「糖尿病」編集委員会，糖尿病実態調査の概要（速報分），糖尿病，**41**，325-331(1998)。
- 2) 泉寛治，機能検査(2) BMI，体脂肪率，日本臨床，**56**，515-522(1998)。
- 3) 井藤秀喜，“長寿科学総合研究—平成10年度研究報告”，厚生省，東京，1999。
- 4) 金澤康徳，糖尿病の実態と合併症の脅威—よりよいコントロールを求めて糖尿病治療をどうするか，内科，**73**，204-208(1994)。