

IX. 高年齢者糖尿病の経口血糖降下薬治療

1. 一般的な注意点

Q IX-1 高年齢者糖尿病の糖尿病治療薬療法で注意すべき点は？

【ポイント】

- 高年齢者糖尿病の糖尿病治療薬療法では有害作用に注意して、処方単剤化することが重要である。

高年齢者では認知機能や ADL を維持する観点から、高血糖を緩やかに是正する一方で低血糖を極力避けることが重要である。このため、海外のガイドラインでは HbA1c コントロール目標値の上限が併存疾患や ADL に応じて高めに設定され、かつ下限が設けられている場合が多い¹⁻³⁾。高年齢者では腎・肝機能低下による薬剤の排泄遅延から有害作用の増強をきたしやすく、糖尿病治療薬の使用にあたってはまず低血糖のリスクが問題となる⁴⁾。そして低血糖以外にも、体重減少などの有害作用を避けるため、高年齢者特有の病態生理に配慮した投薬管理が必要である。高年齢者糖尿病は、身体機能、認知機能、心理状態、栄養状態、他の併用薬剤、社会・経済状況、アドヒアランスを考慮し、患者とその介護者の希望を尊重しながら、薬物選択や治療目標を決めることが望ましい。

CQ IX-2 高年齢者糖尿病で経口血糖降下薬は心血管イベントを抑制するか？

【ステートメント】

- 高年齢者糖尿病でメトホルミンは心血管イベントを抑制する可能性がある⁵⁻⁷⁾。
【推奨グレード B】 (合意率 96%)
- 高年齢者糖尿病で SGLT2 阻害薬は心血管イベントを抑制する可能性がある⁸⁻¹¹⁾。
【推奨グレード B】 (合意率 92%)

メトホルミンは、低血糖をきたしにくく、インスリン非依存性に高血糖を是正する。動脈硬化性疾患既往のある 2 型糖尿病コホートの 2 年間の追跡研究において、メトホルミンは総

死亡を補正 HR で 0.76 と抑制した⁵⁾。スウェーデンの National Diabetes Registry の 51,675 人の糖尿病に対する前向き追跡研究において、高齢者や推算クレアチニンクリアランス低下患者において、メトホルミン内服にて死亡リスクが低下していた⁶⁾。イタリアの 19 施設の 2 型糖尿病患者 2,735 人の横断調査において、メトホルミンは高齢者を含むすべて年齢群、すべての腎機能群で心血管疾患の合併が少なかった⁷⁾。メトホルミンは、死亡や心血管疾患のリスクを減少させる有用性の高い薬と考えられる⁵⁻⁷⁾。

DECLARE-TIMI 58 において、ダパグリフロジンは、65 歳未満の若年者と同様に 65 歳以上 75 歳未満の高齢者においても、心血管死と心不全による入院を合わせたアウトカムを抑制した (HR 0.77, 95% CI 0.63~0.94)⁸⁾。DECLARE-TIMI 58 を含む大規模臨床試験のサブ解析において、65 歳以上の高齢者糖尿病において、SGLT2 阻害薬は心血管イベントを 17%抑制した⁹⁾。高齢糖尿病患者への心血管イベント抑制効果を検討した SGLT2 阻害薬の臨床試験のシステマティックレビューとメタ解析¹⁰⁾ では、65 歳以上の糖尿病について 4 件 (カナグリフロジン, ダパグリフロジン, エンパグリフロジン, エルツグリフロジン) の RCT を含むメタ解析により、複合心血管エンドポイント (3p-MACE: 心血管死亡, 非致死性心筋梗塞, 非致死性の梗塞) を統計学的有意に 10%抑制した。この報告では心血管死亡という個別のアウトカムについては、65 歳以上の糖尿病患者におけるイベントの抑制は統計学的に有意でなかった。DAPA-HF のサブ解析により、ダパグリフロジンによる心不全入院, 心不全増悪, 心血管死の抑制効果は、高齢者糖尿病においても若年者と同等に認められた¹¹⁾。

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

[メトホルミン]

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌にて diabetes (糖尿病), aged, elderly (高齢者), metformin, cardiovascular outcome (心血管アウトカム) をキーワードに検索し、重複を省いた 516 件のうち、臨床研究でないもの、糖尿病が対象でないもの、本文や抄録に older, elderly, 高齢者を含まないものを除外した。ここからステートメントに関連する 3 件の論文を得た。

[SGLT2 阻害薬]

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌にて diabetes (糖尿病), aged, elderly (高齢者), SGLT2 inhibitor, cardiovascular outcome (心血管アウトカム) をキーワードに検索し、重複を省いた 479 件のうち、臨床研究でないもの、糖尿病が対象でないもの、本文や抄録に older, elderly, 高齢者を含まないものを除外した。ここからステートメントに関連する 4 件の論文を得た。

●メトホルミン

【抽出した PICO の概略】

P (Patients/Problem/Population) : 高齢者糖尿病

I (Interventions) : メトホルミン

C (Comparisons/Controls/Comparators) : メトホルミン非投与

O (Outcomes) : 心血管死亡

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち、エビデンス総体の確実性、費用は正味の利益に見合うか否かは明らかではない。その他の項目(益害バランス、患者の価値観)はいずれも腎機能低下の抑制を目的としたメトホルミンの投与を支持するものであるが、エビデンス総体の確実性が弱いことを考慮して、弱い推奨(推奨グレードB)と判定した。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	いいえ	コホート観察研究において、メトホルミンは心血管死を抑制する可能性が示されているが、文献にエビデンスレベルが1+または1のものは含まれていない。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	メトホルミンは、心血管イベントを抑制する効果を有し、乳酸アシドーシスなどの副作用に注意することで、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	メトホルミンは、投与初期に下痢を伴うことがあるが、心血管死亡の抑制効果に対する患者の価値観は、ほぼ一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益(益-害)に見合うものか？	いいえ	国内外を通じ、費用対効果に関する報告はないことから、現時点(2022年5月)では、費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。

●SGLT2 阻害薬

【抽出した PICO の概略】

P (Patients/Problem/Population)：高齢者糖尿病

I (Interventions)：SGLT2 阻害薬

C (Comparisons/Controls/Comparators)：SGLT2 阻害薬非投与

O (Outcomes)：心血管死亡

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち、エビデンス総体の確実性、費用は正味の利益に見合うか否かは明らかではない。その他の項目(益害バランス、患者の価値観)はいずれも腎機能低下の抑制を目的としたSGLT2 阻害薬の投与を支持するものであるが、エビデンス総体の確実性が弱いことを考慮して、弱い推奨(推奨グレードB)と判定した。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	いいえ	RCTのメタ解析において、SGLT2 阻害薬は心血管死を含む複合心血管エンドポイントを抑制する可能性が示されているが、文献にエビデンスレベルが1+または1のものは含まれていない。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	SGLT2 阻害薬は、心血管イベントや複合腎イベントを抑制する効果を有し、体重減少などの副作用に注意することで、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	SGLT2 阻害薬は、心血管死亡や複合腎イベントの抑制効果や体重減少の副作用に対する患者の価値観は、ほぼ一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益(益-害)に見合うものか？	いいえ	国内外を通じ、費用対効果に関する報告はないことから、現時点(2022年5月)では、費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。

【ステートメント】

- 高齢者糖尿病で SGLT2 阻害薬は複合腎イベントを抑制する可能性がある^{8,10}。

【推奨グレード B】 (合意率 96%)

高齢糖尿病患者に限定して、SGLT2 阻害薬の複合腎イベントに与える効果を検討した報告はない。DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, CREDENCE を含む 4 件の 2 型糖尿病の RCT のデータを用いた、65 歳以上を対象としたメタ解析では、SGLT2 阻害薬が複合腎イベントを 43%抑制した¹⁰。この解析で、75 歳以上の参加者を含む RCT は 2 件のみで 1,668 症例とやや少数の患者であったが、75 歳未満と同様に腎イベントの抑制が認められた¹⁰。本メタ解析は、欧米人に加え東アジア人を一部含む 2 型糖尿病を対象とした RCT をもとに実施された。またこの解析で、SGLT2 阻害薬が心血管複合アウトカムについて、65 歳未満と同様に 10%減少させたことが示されている。

DECLARE-TIMI 58 研究のサブ解析にて、eGFR の低下や透析導入や腎不全による死亡を含む複合腎イベントの抑制について、65 歳未満の群とほぼ同等に、65 歳以上 75 歳未満の群、75 歳以上の群で認めた⁸。EMPA-KIDNEY 研究のサブ解析で 70 歳以上の群で腎プライマリアウトカムをエンパグリフロジンが有意に改善した¹²。

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, 医学中央雑誌にて diabetes (糖尿病), aged, elderly (高齢者), SGLT2 inhibitor, kidney (腎) をキーワードに検索し、重複を省いた 364 件のうち、臨床研究でないもの、糖尿病が対象でないもの、本文や抄録に older, elderly, 高齢者を含まないものを除外した。ここからステートメントに関連する 2 件の論文を得た。

【抽出した PICO の概略】

P (Patients/Problem/Population) : 高齢者糖尿病

I (Interventions) : SGLT2 阻害薬

C (Comparisons/Controls/Comparators) : SGLT2 阻害薬非投与

O (Outcomes) : 複合腎イベント

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための 4 項目のうち、エビデンス総体の確実性、費用は正味の利益に見合うか否かは明らかではない。その他の項目(益害バランス、患者の価値観)はいずれも複合腎イベントの抑制を目的とした SGLT2 阻害薬の投与を支持するものであるが、エビデンス総体の確実性が弱いことを考慮して、弱い推奨(推奨グレード B)と判定した。

推奨グレード決定のための 4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	いいえ	RCTのメタ解析において、SGLT2阻害薬は複合腎イベントを抑制する可能性が示されているが、文献にエビデンスレベルが1+または1のものは含まれていない。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	SGLT2阻害薬は、複合腎イベントを抑制する効果を有し、体重減少などの副作用に注意することで、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	SGLT2阻害薬は、心血管死亡や複合腎イベント抑制効果や体重減少の副作用に対する患者の価値観は、ほぼ一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	いいえ	国内外を通じ、費用対効果に関する報告はないことから、現時点（2022年5月）では、費用は正味の利益に見合うものか否かは不確かである。

2. インスリン分泌非促進系

1) メトホルミン（ビグアナイド薬）



IX-4 高齢者糖尿病でメトホルミンを使用するにはどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- 乳酸アシドーシスに注意し、定期的に腎機能を観察して投与量を調節する。

Cochrane reviewによれば、メトホルミン使用に伴う乳酸アシドーシスの発症は極めてまれで、非使用例における発症頻度との有意差も示されていない¹³⁾。したがって、海外のガイドラインでは高齢者でもメトホルミンの使用が認められている。しかし、定期的に推算糸球体濾過量（eGFR）を測定し、eGFRに応じた用量調節が推奨されており、eGFR 45～60 mL/min/1.73m²未満で減量、30 mL/min/1.73m²未満は禁忌とされていることに留意する必要がある¹⁴⁾。さらに、BMI低値や筋肉量低下がある患者では、血清クレアチニン値が低めに出ることから、血清クレアチニン値から算出したeGFR_{cre}では腎機能を過大評価することがあるので、特に慎重に投与する。こうした患者ではシスタチンCを用いたeGFR_{cys}などの指標も用いて評価することが望ましい。また、小柄な高齢者でeGFRを使用する際は、より正確なGFRを求めるため、eGFRを実際の体表面積で補正することが望ましい。

日本糖尿病学会のビグアナイド薬の適正使用に関する委員会（日本糖尿病学会）によるメトホルミンの適正使用に関するRecommendationでは、メトホルミンの使用は高齢者糖尿病では慎重に投与し、75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要であるとしている^{b)}。eGFRが

30 mL/min/1.73m² 未満の場合にはメトホルミンは禁忌であり、eGFR が 30~45 mL/min/1.73m² の場合にはリスクとベネフィットを勘案して慎重に投与する。eGFR が 30~60 mL/min/1.73m² の患者では、ヨード造影剤検査の前あるいは造影時にメトホルミンを中止して 48 時間後に eGFR を再評価して再開する。定期的に腎機能 (eGFR)、肝機能や患者の状態を慎重に観察し、メトホルミンの投与量の調節や投与の継続を検討する。欧米のガイドラインでは腎機能が正常な患者のメトホルミン休薬に関する記載はないが、日本のメトホルミンの添付文書では緊急検査を除き、検査前はメトホルミンの投与を一時的に中止すると記載されている。

メトホルミンは消化器症状、水分摂取、体重などをモニターして使用する。シックデイや造影剤投与時などでは適切に中止する必要がある。体重減少やビタミン B₁₂ 欠乏による貧血にも注意する。メトホルミンを含む配合薬を使用する場合もメトホルミンと同様な使用上の注意を要する。

2) チアゾリジン薬



IX-5 高齢者糖尿病でチアゾリジン薬を使用するにはどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- 心不全患者、心不全の既往のある患者に使用しない。女性において骨折のリスクが増加することに注意する。

水分貯留を示す傾向があり、心不全患者、心不全の既往のある患者には使用しない。できるだけ少量から開始し、慎重に投与する。チアゾリジン薬は、女性において骨折の発現頻度上昇が報告されており、骨折のリスクにも注意を要する。メタ解析において、チアゾリジン薬による骨折のリスクは、60 歳未満の女性で 1.89 倍、60 歳以上の女性で 2.07 倍であった¹⁵⁾。また、米国の保険データベースで、65 歳以上の高齢者糖尿病でチアゾリジン薬を開始すると、SU 薬や DPP-4 阻害薬と比較して膀胱がんの発症が高いことが報告されている¹⁶⁾。前向き試験では、膀胱がんの発症リスクの増加が認められなかった。添付文書上、膀胱がん治療中の患者には使用せず、膀胱がん既往患者への使用は慎重に判断して、このことを十分説明のうえ、使用することになっている。

3) α -GI

Q IX-6 高齢者糖尿病で α -GI 薬を使用する場合にはどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- 開腹手術歴のある高齢者で注意を要する。低血糖時にブドウ糖を経口投与する。

α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) は、低血糖をきたしにくいのが、消化器症状や内服回数、内服タイミングの負担に注意を要する。開腹手術歴のある例では、腸閉塞などの重篤な副作用を引き起こすことがあり注意を要する。アカルボースでは重篤な肝障害例が報告されており、定期的な肝機能検査が必要である。本剤を使用中に低血糖をきたした場合には、ショ糖（スクロース）ではなく、ブドウ糖を経口投与するよう患者または介護者に教育する必要がある。

4) SGLT2 阻害薬

Q IX-7 高齢者糖尿病で SGLT2 阻害薬を使用する場合にはどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- 脱水、尿路・性器感染症、低栄養やサルコペニアに注意して、慎重に投与を検討する。

SGLT2 阻害薬は、脱水、尿路・性器感染症、低栄養やサルコペニアなど高齢者に有害な副作用が懸念される薬剤であり、日本糖尿病学会の Recommendation に従い、認知症、サルコペニア、ADL の低下のある 65～74 歳、および 75 歳以上の高齢者では慎重に検討する。シタグリプチンに追加してイブラグリフロジンまたはメトホルミンを 24 週間投与したわが国の RCT の高齢者糖尿病患者を対象としたサブ解析の結果、骨量や骨格筋量への影響には差がないが、骨吸収のマーカーである TRACP-5b (tartrate-resistant acid phosphatase 5b) がイブラグリフロジン投与群で増加しており、長期的な骨変化について検討が必要と考えられた¹⁷⁾。カナダの処方データベースにおいて、カナグリフロジンの下肢切断リスクについて、GLP-1 受容体作動薬の投与と比較すると、65 歳以上で心血管疾患がない場合は 1.30 倍、65 歳以上で心血管疾患がある場合は 1.73 倍であった¹⁸⁾。カナダの処方データベースにおいて、平均 71.8 歳の糖尿病において処方開始後の 1 ヶ月で性器感染症の発生率は、SGLT2 阻害薬が DPP-4 阻害薬の 2.47 倍であることが報告されている¹⁹⁾。

3. 血糖依存性インスリン分泌促進系

1) DPP-4 阻害薬

Q IX-8 高齢者糖尿病で DPP-4 阻害薬を使用するにはどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- SU 薬治療中の患者に DPP-4 阻害薬を追加投与する場合、SU 薬を減量する。

インクレチン関連薬である DPP-4 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬は、良好な血糖低下効果を示しつつ低血糖を起こしにくいと、近年、高齢者糖尿病における有用性が報告されている²⁰⁻²²⁾。DPP-4 阻害薬は単独で低血糖をきたしにくい²³⁾が、SU 薬と併用すると重症低血糖を起こすことがあるので、SU 薬を減量して併用する。米国の健康保険のデータベースで、65 歳以上において DPP-4 阻害薬が、SU 薬と比較して、水疱性類天疱瘡のリスクが 1.62 倍であった^{23,24)}。

4. 血糖非依存性インスリン分泌促進系

1) スルホニル尿素 (SU) 薬

Q IX-9 高齢者糖尿病で SU 薬は低血糖を起こしやすいか？

【ポイント】

- SU 薬は高齢者糖尿病で低血糖を起こやすく、使用する場合はできるだけ少量にとどめる。

スルホニル尿素 (SU) 薬は作用が強力であり、グリクラジドは 20mg、グリメピリドは 0.5mg と低用量で使用し、グリクラジドは 40mg、グリメピリドは 1mg を超えないように調整する。特に腎機能低下時や 75 歳以上の高齢者、退院直後、多剤内服時、シックデイや低栄養状態などでは重症・遷延性低血糖を惹起しやすい^{25,26)}。HbA1c が低値 (7.5%未満) の患者にこれらの薬剤を使用すると、低血糖の頻度や死亡リスクが増加するという報告もある²⁷⁾。

さらに高齢者糖尿病ではしばしば低血糖の自覚症状が乏しく非典型的な症状を呈する²⁸⁾。そのため SU 薬は適応を慎重に検討し、使用する場合もできるだけ少量にとどめ、腎機能、HbA1c や低血糖の徴候などを注意深く観察して適宜減量・中止を行う。グリベンクラミドは

作用時間が長く、高齢者糖尿病では使用を控える。グリメピリドもグリベンクラミドと同様に重症低血糖や遷延性低血糖を起こしやすい²⁹⁾。メタ解析ではグリクラジドはSU薬のなかでは軽症および重症の低血糖が最も少ない³⁰⁾。SU薬はニューキノロン、クラリスロマイシン、ST合剤と併用すると重症低血糖を起こすことがあるので注意を要する³¹⁾。

2) 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）

Q IX-10 高齢者糖尿病でグリニド薬を使用する場合にはどのような点に注意すべきか？

【ポイント】

- グリニド薬は、高齢者糖尿病において、低血糖や服薬回数の負担の増加に注意する。

グリニド薬は高齢者糖尿病の特徴である食後高血糖の改善に適しているが、低血糖のリスクはあり、服薬回数、服薬タイミングも負担になりやすい。SU薬を使用している肥満のない高齢者57人において、半数をレパグリニドに変更して12週間投与すると、低血糖を増加させずにグリコアルブミンの改善を認め、血糖変動が小さくできる可能性が示唆されている³²⁾。

5. ポリファーマシーと減薬

Q IX-11 高齢者糖尿病のポリファーマシーは低血糖や転倒の危険因子となるか？

【ポイント】

- 高齢者糖尿病のポリファーマシーは低血糖や転倒の危険因子となる。

高齢者糖尿病では糖尿病がない人と比べて、合併症や併存疾患を持つ例が多く、服薬の薬剤数（種類）が多い³³⁾。イタリアでの調査によると、高齢者糖尿病患者の57%が5剤以上服用していた³⁴⁾。75歳以上の糖尿病患者の調査では服薬数10個以上は74.2%で54.1%がBeersリストにあがっている内服薬を服用していた³⁵⁾。ナーシングホームに入所の高齢者糖尿病でも84%が4剤以上の内服薬を服用していた³⁶⁾。女性、糖尿病細小血管症、BMI 30以上、認知機能良好、低栄養または低栄養のリスクが多剤併用と関連していた³⁴⁾。

多剤併用は服薬アドヒアランスの低下をきたし、その結果、高血糖や腎症・死亡のリスクが高くなる³⁷⁾。多剤併用は重症低血糖の危険因子のひとつである^{38,39)}。また、5剤以上の多剤併用は転倒発症の危険因子のひとつである⁴⁰⁾。

文献

- 1) Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab* 2011; **37** (Suppl 3): S27-S38.
- 2) Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; **35**: 2650-2664.
- 3) IDF global guideline for managing older people with type 2 diabetes: Glucose control management and targets. In: Sinclair A, Dunning T, Colagiuri S, Colagiuri S, (Eds), Melbourne, Australia, p.30-36, 2013.
- 4) Bramlage P, Gitt AK, Binz C, et al. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol* 2012; **11**: 122.
- 5) Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry I. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 1892-1899. [レベル 4]
- 6) Ekström N, Schiöler L, Svensson A-M, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012; **2**: e001076. [レベル 2]
- 7) Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Study Group. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc* 2013; **61**: 1253-1261. [レベル 4]
- 8) Cahn A, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care* 2020; **43**: 468-475. [レベル 2]
- 9) Giugliano D, et al. Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diab Res Clin Prac* 2020; **162**: 108114. [レベル 2]
- 10) Karagiannis, T, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diab Res Clin Prac* 2021; **4**: 108737. [レベル 2]
- 11) Martinez FA, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2020; **141**: 100-111. [レベル 2]
- 12) Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; **388**: 117-127.
- 13) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002967.
- 14) Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; **34**: 1431-1437.
- 15) Zhu Z, et al. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014; **68**: 115-123.
- 16) Garry EM, et al. Study design choices for evaluating the comparative safety of diabetes medications: An evaluation of pioglitazone use and risk of bladder cancer in older US adults with type-2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; **21**: 2096-2106.
- 17) Koshizaka M, et al. Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study). *J Diabetes Invest* 2021; **12**: 200-206.
- 18) Fralick M, et al. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study. *BMJ* 2020; **370**: m2812.
- 19) Lega IC, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: a population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; **21**: 2394-2404.
- 20) Strain WD, Lukashovich V, Kothny W, et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2013; **382**: 409-416.
- 21) Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes

- inadequately controlled with common anti diabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; **382**: 1413-1423.
- 22) Bode BW, Brett J, Falahati A, et al. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; **9**: 423-433.
 - 23) Lee H, et al. Evaluation of risk of bullous pemphigoid with initiation of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vs second-generation sulfonylurea. *JAMA Dermatol* 2020; **156**: 1107-1114.
 - 24) Kuwata H, Nishioka Y, Noda T, et al. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and increased risk for bullous pemphigoid within 3 months from first use: a 5-year population-based cohort study using the Japanese National Database. *J Diabetes Investig* 2022; **13**: 460-467.
 - 25) Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1681-1686.
 - 26) Maggi S, Noale M, Pilotto A, et al. multidimensional assessment of health and functional status in older patients with type 2 diabetes taking oral antidiabetic treatment. *Diabetes Metab* 2013; **39**: 236-243.
 - 27) Monami M, Vitale V, Lamanna C, et al. HbA1c levels and all-cause mortality in type 2 diabetic patients: epidemiological evidence of the need for personalised therapeutic targets. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; **23**: 300-306.
 - 28) Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, et al. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**: 1513-1517.
 - 29) Holstein A, Plaschke A, Hammer C, et al. Characteristics and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; **59**: 91-97.
 - 30) Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; **30**: 11-22.
 - 31) Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, et al. Anti-infectives and the risk of severe hypoglycemia in users of glipizide or glyburide. *Clin Pharmacol Ther* 2010; **88**: 214-222.
 - 32) Omori K, et al. Reduction in glucose fluctuations in elderly patients with type 2 diabetes using repaglinide: A randomized controlled trial of repaglinide vs sulfonylurea. *J Diabetes Investig* 2019; **10**: 367-374.
 - 33) Strehblow C, Smeikal M, Fasching P. Polypharmacy and excessive polypharmacy in octogenarians and older acutely hospitalized patients. *Wien Klin Wochenschr* 2014; **126**: 195-200.
 - 34) Noale M, Veronese N, Cavallo Perin P, et al. Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment. *Acta Diabetol* 2016; **53**: 323-330.
 - 35) Formiga F, Vidal X, Agustí A, et al. Inappropriate prescribing in elderly people with diabetes admitted to hospital. *Diabet Med* 2016; **33**: 655-662.
 - 36) Gadsby R, Galloway M, Barker P, et al. Prescribed medicines for elderly frail people with diabetes resident in nursing homes-issues of polypharmacy and medication costs. *Diabet Med* 2012; **29**: 136-139.
 - 37) Kuo YF, Raji MA, Markides KS, et al. Inconsistent use of diabetes medications, diabetes complications, and mortality in older mexican americans over a 7-year period: data from the Hispanic established population for the epidemiologic study of the elderly. *Diabetes Care* 2003; **26**: 3054-3060.
 - 38) Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1681-1686.
 - 39) Holstein A, Hammer C, Hahn M, et al. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf* 2010; **9**: 675-681.
 - 40) Huang ES, Karter AJ, Danielson KK, et al. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type-2 diabetes patients: the diabetes and aging study. *J Gen Intern Med* 2010; **25**: 141-146.

【参考にした資料】

- a) 日本老年医学会 (編). 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 日本老年医学会, 2015.
- b) 日本糖尿病学会. ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会 メトホルミンの適正使用に関する Recommendation 改訂版 2020年3月18日
- c) 日本糖尿病学会. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会 SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation 改訂版 2020年12月15日
- d) 日本糖尿病学会. インクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP4 阻害薬) の適正使用に関する委員会から 2011年9月29日

アブストラクトテーブル

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精度な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
5) Rousset R, 2010 コホート研究 [レベル 4]	2 型糖尿病 平均年齢: 59.9 ~ 66.2 歳 グローバル (日本 人 2%, 東アジア人 13.9%を含む)	メトホルミン使用 vs. メトホルミン非使用 (19,691 人)	動脈硬化性疾患の既 往のある糖尿病にお いて、メトホルミン は有意に心血管死亡 のリスクが低かった (HR 0.76, 95% CI 0.65 ~ 0.89). 65 歳以上のサブ解析で 有意に心血管死亡の リスクを低かった(HR 0.77, 95% CI 0.62 ~ 0.95).	はい	いいえ	—	はい	—
6) Ekstrom N, 2012 コホート研究 [レベル 2]	2 型糖尿病 平均年齢: 63.8 ~ 69.6 歳 スウェーデン	メトホルミン使用 vs. メトホルミン非使用 (51,675 人)	糖尿病において、メ トホルミンは有意に 心血管死亡のリスク が低かった(HR 0.87, 95% CI 0.77 ~ 0.99).	はい	いいえ	—	はい	—
7) Solini A, 2013 横断調査 [レベル 4]	2 型糖尿病 年齢: 60 ~ 66 歳 3,767 人, 67 ~ 73 歳 4,151 人, 74 歳 以上 3,860 人. イタリアの 19 施設	メトホルミン使用 vs. メトホルミン非使用 (13,647 人)	2 型糖尿病において、 メトホルミンはすべ ての年齢群、すべて の腎機能群で、心血 管死亡のリスクが低 かった。	はい	いいえ	—	はい	—
8) Cahn A, 2020 RCT ※高齢者はサブグ ループ解析 [レベル 2]	2 型糖尿病 ※高齢者はサブグ ループ解析. 高齢者の定義: 65 歳以上. 平均 BMI: 30.1 ~ 32.8. 平均 HbA1c: 7.3 ~ 8.8%. 二次予防の 割合: 31 ~ 100% (100%は 2 件). グローバル(東アジア 人を含む)	ダパグリフロジン vs. プラセボ(14,079 人)	ダパグリフロジンは、 65 歳未満の若年者 と同様に 65 歳以上 75 歳未満の高齢者 においても、心血管 死と心不全による入 院の合わせたアウト カムを抑制した(HR 0.77, 95% CI 0.63 ~ 0.94). (心血 管死亡単独の解析はな し)	はい	いいえ	—	はい	—
9) Giugliano D, 2020 MA/SR ※高齢者はサブグ ループ解析 [レベル 2]	2 型糖尿病 ※高齢者はサブグ ループ解析. 平均年齢: 63 ~ 64 歳 高齢者の定義: 65 歳以上. 平均 HbA1c: 8.1 ~ 8.3%. 全体では 3 件の RCT. 高齢者 17,105 人を含む. グローバ ル(東アジア人を含む)	エンパグリフロジン, カナグリフロジン, ダパグリフロジン vs. プラセボ (高齢者 17,105 人)	SGLT2 阻 害 薬 は 高齢者においても 3p-MACE リスク(心 血管死, 非致死性脳 卒中, 非致死性心筋 梗塞) からなる) を 非高齢者と同様に低 減させる(HR 0.83, 95% CI 0.71 ~ 0.96). (心血管死亡 単独の解析はなし)	はい	いいえ	はい	はい	はい
10) Karagiannis T, 2021 MA/SR [レベル 2]	2 型糖尿病 平均年齢: 62.9 ~ 64.4 歳. ※高齢者の解析はサ ブグループ解析であ る. 高齢者を含むのは 4 件の RCT. うち、75 歳以上の高齢者を含 むのは 2 件の RCT. グローバル(東アジア 人を含む)	ダパグリフロジン, エンパグリフロジン, カナグリフロジン, エルツグリフロジン vs. プラセボ (75 歳 以上: 1,668 症例)	DECLAR-TIMI 58, EMPA-REG O U T C O M E, CRENENCE を含む 2 型糖尿病の RCT のデータを用いた。 65 歳以上を対象と したメタ解析により、 SGLT2 阻 害 薬 が 複 合心血管イベントは 10%の低下が認めら れた。この報告では 心血管死亡という個 別のアウトカムにつ いては、65 歳以上 の糖尿病患者で心血 管死亡の抑制は統計 学的に有意でなかつ た。	はい	いいえ	はい	はい	はい

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く正確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
11) Martinez FA, 2020 RCT ※高齢者はサブ グループ解析 【レベル 2】	2 型糖尿病. ※ 高齢者はサブ グループ解析. 平均年齢: 66.3 歳 高齢者の定義: 65 歳 または 75 歳以上. 平均 BMI: 28.2	ダパグリフロジン vs. プラセボ (4,744 人)	ダパグリフロジンは 高齢者においても心 不全, 心不全による 入院, 心血管死亡 からなる心血管イ ベント発症リスク, 全 死亡を非高齢者と 同様に低減させる (HR 0.76, 95% CI 0.61 ~ 0.95).	はい	いいえ	—	はい	—