

2型糖尿病患者のインスリン併用下での シタグリプチンからビルダグリプチンへの 切り替え効果の検討

内田 大学¹⁾ 中村 晋¹⁾ 吉田 知彦²⁾
鈴木 佐和子²⁾ 龍野 一郎³⁾

緒 言

インスリンは1921年に発見され、様々な技術の発展に伴い、現在では多様なインスリン製剤を病態に応じて使い分け、良好な血糖コントロールを目指すことが可能となっている。また、DCCT¹⁾、UKPDS²⁾、Kumamoto study³⁾などの臨床研究から、インスリンを用いた良好な血糖コントロールが、特に細小血管障害による糖尿病合併症の発症および進展を抑制することが明らかとなっている。しかし、インスリン治療において、インスリン投与量を漸増すれば血糖値は下がってくるが、低血糖や体重増加のリスクが増してくる。このため、たとえインスリン療法を導入したとしても、良好な血糖コントロールを得ることは必ずしも容易ではない。この問題を解決するため、インスリン製剤と様々な経口糖尿病薬の併用療法が試みられている。

わが国では2009年に登場したDipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、食前および食後高血糖の抑制に優れ、低血糖のリスクが少なく、体重増加をきたさない、有害事象の少ない経口糖尿病薬である。DPP-4阻害薬は、血糖調節因子であるインクレチンを分解する酵素DPP-4を阻害することで、血糖降下作用を発揮する。DPP-4阻害薬は2型糖尿病の血糖コントロール改善のために、単独もしくは他剤との併用で使用される。2014年4月現

在、7種類あるDPP-4阻害薬のうち5種類がインスリン製剤との併用を承認されている。両薬剤の併用が承認されたのは比較的最近であるため、インスリン併用下でDPP-4阻害薬を比較し、薬剤の切り替え効果を検討したデータはまだ少ない。

そこで、今回我々は2型糖尿病患者20例において、インスリン併用下でシタグリプチンからビルダグリプチンに薬剤を変更し、その効果を検討した。

対象と方法

対象は、ほたるのセントラル内科に外来通院している2型糖尿病症例のうち、シタグリプチンとインスリン製剤を併用している20症例であり、本研究への参加の同意の下で検討を行った。これらの対象患者が服用しているシタグリプチンは全例が50 mg/日であった。

このシタグリプチン50 mg/日をビルダグリプチン50 mg×2回/日に変更し、切り替え後6カ月間のHbA1cを検討した。さらに切り替え後3カ月間の1.5-anhydroglucitol (1.5AG)の変化、切り替え前後のSMBGによる血糖日内変動の変化、切り替え後6カ月間のBMIの変化、および切り替え前後のSMBGによる低血糖(血糖値70 mg/dL未満を低血糖と定義)の頻度を検討した。なお、SMBGにおける各食後は、食事開始時から1時間後の時点での血糖測定を行った。

1) ほたるのセントラル内科 2) 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学

3) 東邦大学医療センター佐倉病院 糖尿病・内分泌・代謝センター

結果の表示には平均±標準偏差で示し、図のエラーバーは標準偏差を示した。統計解析は、HbA1c, 1.5AG および体重の推移については対応がある分散分析 (Repeated measured ANOVA) を、SMBG による血糖日内変動の変化については対応がある t 検定 (Paired t-test) を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

被験者のベースラインにおける臨床像を表1に示す。対象症例は2型糖尿病20症例であり、男性11例、平均年齢66歳、BMI 25.6 ± 5.8 、罹病期間 16 ± 8.6 年であった。

これらの被験者が受けていたインスリン療法は、基礎インスリン1回打ち (BOT) が2例、基礎インスリン1回+超速効型インスリン3回打ちによる強化インスリン治療 (BBT) が12例、混合型インスリンの2~3回打ち (MIX) が6例であった。ベースラインでのインスリン投与量は 41.5 ± 24.3 単位/日であり、切り替え後は5例でインスリンの減量、1例でインスリンの増量が行われ、全体では 40.3 ± 24.1 単位/日にわずかに減少した。

シタグリプチンからビルダグリプチンへの切り替え後6カ月間の全症例のHbA1cの変化を図1に示す。HbA1cはベースラインでは $7.3 \pm 0.6\%$ であったが、1カ月後の時点から有意に低下し、3カ月後までさらに低下しその後平衡状態となった。HbA1cは6カ月後には $6.8 \pm 0.5\%$ まで有意に低下し、ベースラインからの変化量は $-0.5 \pm 0.4\%$ であった。

シタグリプチンからビルダグリプチンへの切り替え後3カ月間の1.5AGの変化を図2に示す。1.5AGはベースラインでは $7.7 \pm 3.4 \mu\text{g/mL}$ であったが、2カ月後の時点で有意に増加し、3カ月後ではさらに $9.9 \pm 4.9 \mu\text{g/mL}$ まで有意に増加した。1.5AGのベースラインからの変化量は $+2.2 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$ であった。

図3にSMBGによる1日7点血糖測定の日内変動の変化を示す。ベースラインのシタグリプチン使用時に比べて、ビルダグリプチンへの切り替え6カ月後の血糖日内変動では、朝食前、夕食前および夕食後の3ポイントにおいて、有意に血糖が低下した。

シタグリプチンからビルダグリプチンへの切り替え後6カ月間の全症例のBMIの変化を図4に示す。BMIは試験期間を通じて有意な変化は認めな

表1 ベースラインにおける被験者の臨床像

症例数	20例
性別・男	11例
年齢	66 ± 7.5 年
BMI	$25.6 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$
罹病期間	16 ± 8.6 年
e-GFR	$73.2 \pm 14.9 \text{ mL/min}$
併用薬	併用薬なし 8例
(インスリン・シタグリプチンを除く)	α -GI 2例
	TZD 3例
	α -GI + TZD 1例
	α -GI + MET 4例
	α -GI + SU 1例
	MET + SU 1例

α -GI: α -グルコシダーゼ阻害薬

TZD: チアゾリジン誘導体 MET: メトホルミン

SU: スルフォニルウレア薬

かった。

シタグリプチンからビルダグリプチンへの切り替え前1カ月と切り替え後6カ月の時点で、SMBGの血糖値が70 mg/dL未滿を低血糖と定義し、それぞれ1カ月間の低血糖の頻度を測定した。切り替え前の全症例の低血糖は19回/月であり、切り替え後6カ月の低血糖頻度は17回/月と変化を認めなかった。

考 察

インスリン療法はもっとも確実に血糖を低下できる治療法であるが、インスリン治療を行っている患者でも血糖コントロールは不十分な場合が少なくない。その理由は、インスリン製剤の増量により低血糖発現や体重増加が懸念されるからである。そのためインスリン製剤とは作用機序が異なるDPP-4阻害薬との併用治療が期待されている。我が国で最も早くインスリン製剤との併用が承認されたシタグリプチンでは、インスリン製剤との優れた併用効果が報告されている。卯木らはインスリン治療中で効果不十分例にシタグリプチン50 mgを追加投与したところ、HbA1cが1.0%低下し、随時血糖も22.9 mg/dL低下したが、重篤な低血糖は認めず体重の有意な変動もなかったと報告している⁴⁾。また、Hongらはインスリン治療を受けながら血糖コントロールが不十分な2型糖尿病を対象に、シタグリプチン100 mg/日追加群とインスリン投与量を25%

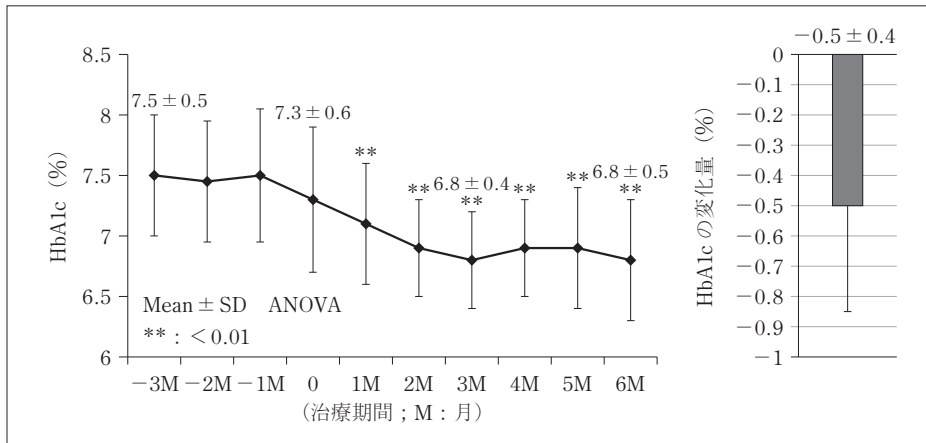


図1 HbA1cの推移とベースラインから6カ月後のHbA1cの変化量

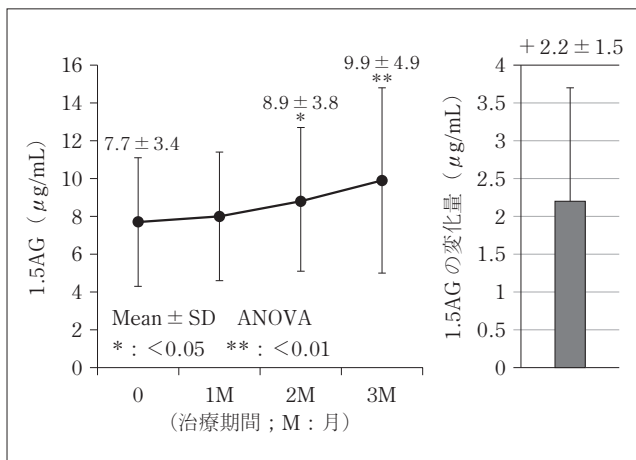


図2 1.5AGの推移とベースラインから3カ月後の1.5AGの変化量

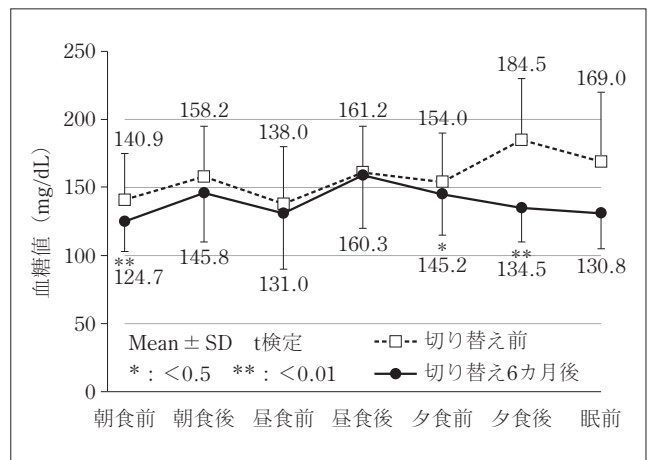


図3 SMBGによる血糖日内変動の変化

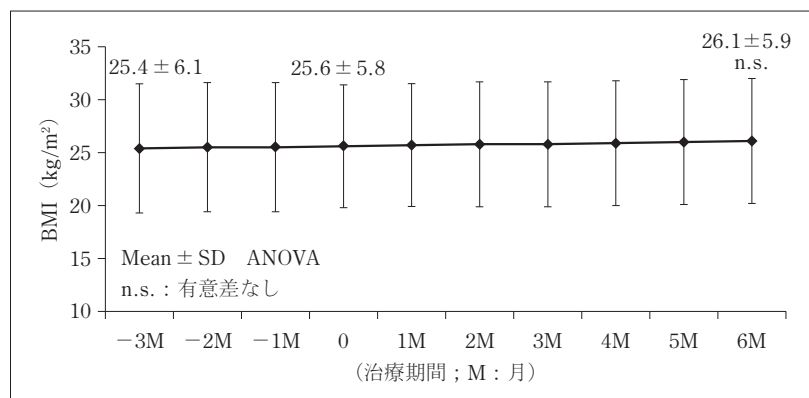


図4 BMIの推移

増量する群に分けて24週間観察したところ、シタグリプチンを追加した群の方がHbA1c低下効果は強く、低血糖および体重増加を伴うことが少なかったと報告している⁵⁾。

DPP-4阻害薬のうちビルダグリプチンはDPP-4との結合時間が長く⁶⁾、1日2回の内服により24時

間にわたり持続的にDPP-4を阻害する⁷⁾。日本人を対象にした臨床試験結果のマッチング分析で、ビルダグリプチンの血糖降下度はシタグリプチンと比較して大きいことが報告されている⁸⁾。栗林はシタグリプチン標準量(50mg)で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、シタグリプチン増量(100mg)

あるいはビルダグリプチン 50 mg×2回/日に切り替えを行ってHbA1c低下度を比較検討したところ、ビルダグリプチンへの切り替え群では3カ月後に0.34%のさらなる低下効果が認められたが、シタグリプチン増量群ではさらなる低下効果が認められなかったと報告している⁹⁾。Sakamotoらは持続血糖モニタリング(CGM)を用いてビルダグリプチン 50 mg×2回/日とシタグリプチン 50 mg×1回/日の血糖改善効果を20例の2型糖尿病患者でクロスオーバー試験により比較した¹⁰⁾。その結果はビルダグリプチンの方がシタグリプチンに比べて24時間の平均血糖値、血糖変動の指標であるmean amplitude of glycemic excursions (MAGE)、夕食後の最高血糖値および朝食後の高血糖において有意に低下していた。これらの報告から、DPP-4阻害薬の薬剤間に若干の血糖改善効果の差があることが考えられる。そこで今回我々はインスリン療法とシタグリプチン標準量(50 mg)を併用している2型糖尿病20例を対象にして、シタグリプチンからビルダグリプチン 50 mg×2回/日への切り替え効果を検討した。

HbA1cではビルダグリプチンへの切り替え後、さらなる $-0.5 \pm 0.4\%$ の有意な低下が認められた。同時に血糖変動の指標である1.5AGではビルダグリプチンへの切り替えにより、 $2.2 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$ の有意な増加が認められた。SMBGによる血糖日内変動の検討ではビルダグリプチンへの切り替えによって、朝食前、夕食前および夕食後の3ポイントの血糖値に有意な低下が認められた。

これらの切り替えによる効果は、ビルダグリプチンのDPP-4に対する強い結合性と、1日2回の内服による、24時間の連続したDPP-4抑制効果によるものと思われる。実際にビルダグリプチン 50 mg×2回/日はシタグリプチン 100 mg 1回/日に比べて食間の活性型GLP-1の血中濃度をより高く維持し、1日を通して血中グルカゴンを強く抑制することが報告されている¹¹⁾。今回の検討でも1日1回の内服であるシタグリプチンと比較的効果の差が出やすい時間帯と思われる朝食前および夕食前後の血糖値に差が認められた。

DPP-4阻害薬は体重変化をきたしにくい薬剤と

考えられている。今回のインスリン治療下におけるシタグリプチンからビルダグリプチンへの切り替え効果の検討においても、血糖値はさらなる改善を示したが、体重が全く増加しなかったことは臨床上重要なメリットであると思われる。

低血糖は糖尿病治療において注意して避けるべき副作用である。DPP-4阻害薬は血糖依存性のインスリン分泌促進およびグルカゴン分泌抑制を示すため、低血糖に対しては比較的安全な薬剤と考えられる¹²⁾。今回の検討でも、SMBGで評価した低血糖の頻度にはシタグリプチンからビルダグリプチンへの切り替え後に変化は認められなかった。

実地臨床においては、インスリン治療中の症例の血糖コントロールの改善が大きな課題である。DPP-4阻害薬は血糖依存性に効果を発揮するため、低血糖のリスクが少なく、体重増加をきたすこともなく、食前および食後の血糖を改善して血糖変動幅を縮小させる効果をもつため、インスリン治療との併用が期待されている薬剤である。今回の我々の検討から、DPP-4阻害薬の中でもビルダグリプチンはより強い血糖降下作用と血糖変動幅の縮小作用を持っており、インスリン治療との併用薬として第1選択となりうる可能性が示唆された。

文 献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *N Engl J Med* 1993; **329**: 977-986.
- 2) Ohkubo Y, et al: *Diabetes Res Clin Pract* 1995; **28**: 103-117.
- 3) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: *Lancet* 1998; **352**: 837-853.
- 4) 卯木 智, 他: *Prog Med* 2012; **32**: 2203-2207.
- 5) Hong ES, et al: *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 795-802.
- 6) Davis JA, et al: *Indian J Pharmacol* 2010; **42**: 229-233.
- 7) He YL, et al: *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; **48**: 582-595.
- 8) Signorovitch JE, et al: *Clin Drug Investig* 2011; **31**: 665-674.
- 9) 栗林伸一: *Ther Res* 2012; **33**: 703-710.
- 10) Sakamoto M, et al: *Cardiovasc Diabetol* 2012; **11**: 92.
- 11) Marfella R, et al: *J Diabetes Complications* 2009; **24**: 79-83.
- 12) Drucker DJ, et al: *Lancet* 2006; **368**: 1696-1705.