

強化インスリン療法中の腎症合併2型糖尿病症例に 遅効型インスリン グラルギンからデグルデクへ切り替え、 インクレチン製剤を含む多剤併用療法で、 インスリンの大幅な減量ができた1例

西条中央病院 糖尿病内科

藤 原 正 純

要 旨

遅効型インスリンをインスリン グラルギンからインスリン デグルデクへ変更し、超速効型インスリンを離脱してDPP-4阻害剤を含む内服加療を施行することで、大幅にインスリン投与量が減量でき、かつ、HbA1c、グルコアルブミンや、患者QOLの改善も認め、良好な経過が得られた腎症合併2型糖尿病の1例を経験したので報告する。

はじめに

糖尿病に対し遅効型インスリンを投与する際、インスリン グラルギンが多く使用されているのが現状であるが、2013年3月、新しい遅効型インスリンであるインスリン デグルデク (トレシーバ®) が登場し、当施設では多くの症例でグラルギンからデグルデクへの切り替えを行っている。

今回、他院で既にインスリン強化療法を施行されていたが、血糖管理が不十分なため、本人の希望で当院へ転院し、インスリン グラルギンからデグルデクへ切り替えを行い、同時に超速効型インスリンを離脱してDPP-4阻害剤を投与することで、HbA1c、グルコアルブミン (G.A.) の低下とともに、順調な経過を経た症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 81歳男性 (151 cm, 58.7 kg)

家族歴 : 糖尿病 (+)

既往歴 : 心筋梗塞, 腎不全

糖尿病性細小血管症 : (+) [網膜症 ; 左失明, 右増殖網膜症, 腎症 ; s-Cre 1.80 mg/dL, e-GFR 28.9 mL/m/m², 顕性蛋白尿 (4 +)]

初診時検査所見 : 表1

経 過

2013年10月11日、患者本人の希望で当院へ転院。前医での加療はインスリン グルリジン 24 u/d、インスリン グラルギン 10 u/dであったが、来院時のHbA1cは10.3%であった。また、皮下注射部位にインスリンボールが認められた。

手技チェックの際、視力低下などのため、同じ部位に皮下注射を繰り返しており、十分にインスリンが体内へ吸収されていない可能性が考えられたことから、受診当日に外来で、インスリン グラルギンから、インスリン デグルデク (トレシーバ®) (16 u/d) へ変更した。トレシーバ®は、デバイスとして、注入ボタンが伸びず、軽くて押しやすい、新しいペン型注入器フレックスタッチ®を採用してお

表1 2013年10月11日の検査値(初診時)

WBC	5020 /mm ³	HbA1c	10.3%
RBC	363 万 /mm ³	G.A.	35.5%
Hb	11.4 g/dl	血糖	206 mg/dl
Plt	17.7 万 /mm ³	《ケトン体分画》	
GOT	25 IU/l	総ケトン体	25 MCMOL/L
GPT	26 IU/l	アセト酢酸	10 MCMOL/L
γ-GTP	32 IU/l	3 ヒドロキシ酪酸	15 MCMOL/L
CPK	113 IU/l	BUN	32 mg/dl
LDH	253 IU/l	Cr	1.80 mg/dl
ALP	243 IU/l	E-GFR	28.9 ml/min/L
LDL-cho	74 mg/dl	Na	138 mEq/l
TG	206 mg/dl	K	5.7 mEq/l
HDL-cho	31 mg/dl	Cl	110 mEq/l
CRP	0.263 mg/dl	UA	6.4 mg/dl
Ntpro-BNP	2302 pg/ml	TSH	4.360 μIU/m
C-peptide	5.4 ng/ml	FT3	2.93 pg/m
GAD-Ab	51.4 U/ml	FT4	1.190 ng/ml
		血清浸透圧	304 mOsm
		尿: 蛋白 (4+) 糖 (4+) ケトン体 (-)	

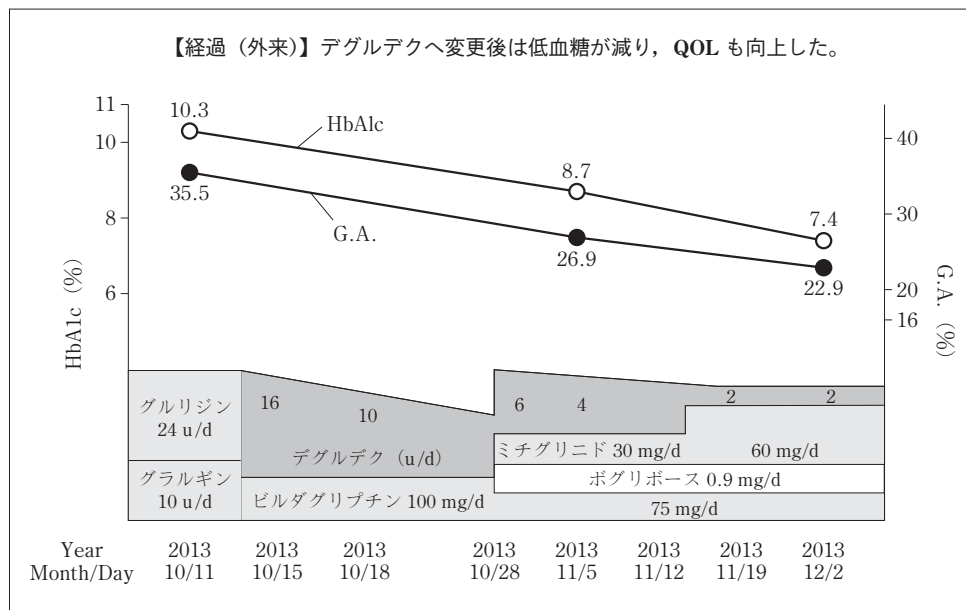


図1 インスリン グラルギンからデグルデクへの切り替え以降の推移

り、高齢者も受け入れやすい。同日、インスリン グラルギンを離脱し、ビルダグリプチン 100 mg/d の投与を開始した (その後、ビルダグリプチンは 75 mg/d で維持量とした)。

インスリン デグルデクは順調に減量でき、2 u/d で維持量となった。この間、ミチグリニド、ボグリボースを追加、増量している。

切り替え時、HbA1c 10.3%、G.A. (グルコアルブミン) 35.5%、GAD-Ab 51.4 u/mL、s-CPR 5.4

ng/mL であったが、切り替え以降の推移を図1に示す。

考 察

インスリン デグルデク (トリーバ®) は、皮下注射後速やかにマルチヘキサマーを形成し、インスリン デグルデクのモノマーがマルチヘキサマーから徐々に解離するため、緩徐かつ持続的に循環血中へ移行し、効果の持続時間も長い¹⁾。インスリン グ

ラルギンを対照とした、インスリン デグルデクの1日1回投与（いずれも経口血糖降下薬併用）の有効性と安全性を検討した ONCE LONG 試験の結果、夜間低血糖発現頻度は、デグルデク群でグラルギン群と比べて43%低く、その差は統計学的に有意であった²⁾。また、コーカシアン1型糖尿病患者を対象とした反復投与試験では、デグルデク群の血糖降下作用の個体内変動は、グラルギン群に比し、24時間を通して一貫して小さいことが示されている³⁾。

既に腎症が進行した2型糖尿病症例に対しては、多くの場合、主としてインスリンによる加療が行われている。しかし、同じ系統の遅効型インスリンであっても、グラルギンとデグルデクでは上記のように作用機序、持続時間、安定性などは大きく異なる。また、DPP-4阻害剤の登場もあいまって、内因性インスリンが残存していると判断できる症例では、グラルギンをデグルデクに変更し、同時に超速効型インスリンを離脱して、その代替としてDPP-4阻害剤を用いるといった治療選択肢も出てきた。保険の関係で今回はビルダグリプチンを使用した。アログリプチンなど他のDPP-4阻害剤への変更も充分考慮し得るし、また、GLP-1製剤を用いることも考えられよう。

本症例でも、遅効型インスリンをグラルギンからデグルデクへ変更し、インクレチン製剤を超速効型インスリンの代替とすることで、投与インスリン量も減じることができたが、筆者はそのような患者を他にも多く経験している。

ただし、この治療選択肢は、内因性インスリンがある程度保持されていることが前提であり、また、膵β細胞になるべく負担を懸けないような薬剤選択が求められる。本症例では、ボグリボース、ミチグリニドを追加投与しながらインスリン減量を図ったが、経過はきわめて順調で、腎機能の悪化も認められていない。

今後、遅効型インスリンはインスリン デグルデクが主体となると考えられるが、グラルギンからデ

グルデクへ変更する際の注意点として、SMBGで血糖を測定し、低血糖の徴候がみられたら早期に投与インスリン量を減量することが必要である。本症例では、食前血糖が100 mg/dL以下になればデグルデクの減量を行うこととし、3～5日毎の減量となっている。結果として無理のない範囲で投与インスリン量の減量が可能となったが、インスリン デグルデクが維持安定期になるのは16週とされていること⁴⁾から、低血糖の危険性を充分考慮して、少なくとも切り替え後16週まではSMBGによる頻繁な血糖の観察が必要と考えている。

以上、遅効型インスリンをインスリン グラルギンからインスリン デグルデクへ変更し、超速効型インスリンを離脱してDPP-4阻害剤を含む内服加療を施行することで、大幅にインスリン投与量が減量でき、かつ、HbA1c、G.A.、患者QOLの改善も認め、良好な経過が得られた腎症合併2型糖尿病の1例を経験したので報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：特になし

参 考 文 献

- 1) Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al: Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; **29**: 2104-14
- 2) Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators: Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; **35**: 2464-71
- 3) Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al: Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 859-64
- 4) Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al: Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; **15**: 175-84