

# インスリン グラルギン併用療法における リキシセナチドとシタグリプチンの比較検討

内 田 大 学<sup>1)</sup>  
中 村 晋<sup>1)</sup>  
栗 林 伸 一<sup>2)</sup>  
黄 重 毅<sup>3)</sup>

## 緒 言

我が国における糖尿病患者人数は、年々増加している<sup>1)</sup>。また、特に近年、患者の平均 BMI は上昇傾向にあり、2013 年における 2 型糖尿病患者の平均 BMI は 25 kg/m<sup>2</sup> に達したことが報告された<sup>2)</sup>。そもそも日本人は欧米人と比較して小太りでも糖尿病を発症するといわれており、その理由として日本人のインスリン分泌能の弱さが指摘されている<sup>3)</sup>。その上、2 型糖尿病は進行性に膵 β 細胞機能低下を生じるため<sup>4)</sup>、血糖コントロールを早期に改善し、膵 β 細胞機能をいかに維持できるかということが糖尿病治療の課題の 1 つとなっている。

しかし現状では、糖尿病患者の血糖コントロールは必ずしも十分とはいえない。熊本宣言で合併症予防のために推奨された HbA1c 7%未満という基準に、2013 年時点では 42.7%が未到達である<sup>2)</sup>。血糖コントロール不良なまま経過して膵 β 細胞機能低下がさらに進行してしまうことが懸念される。

現在の糖尿病治療薬が抱える課題として、膵 β 細胞機能の経時的低下に伴う治療効果の減弱、生活習慣療法の不徹底もしくは薬剤の特性による治療中の体重増加、治療の厳格化に伴う低血糖の増加などが考えられる。

2009 年 12 月から本邦で使用可能となったインク

レチン関連薬 (DPP-4 阻害薬, GLP-1 受容体作動薬) は、これら多くの問題の解決につながる薬剤として期待されている。インクレチンは血糖依存性にインスリン分泌を増強するため、低血糖が極めて起こりにくい。また体重に関しては、DPP-4 阻害薬は増加させにくく、GLP-1 受容体作動薬は減少効果を有する。さらには、基礎研究段階ではあるが膵 β 細胞を増殖させる作用も知られている<sup>5)</sup>。これらの薬剤自体の特性に加え、日本人患者は欧米人患者と比較して、より高い効果が得られることが示されている<sup>6)</sup>。

一方で、DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は、同じインクレチン関連薬ではあるが、作用に違いがある。DPP-4 阻害薬は内因性インクレチンの分解を阻害するため、GLP-1 の増加幅は 2.5 倍程度といわれている。こうした生理的濃度においては、GLP-1 の作用は膵臓に限局されることから、DPP-4 阻害薬はインスリン分泌促進作用、あるいはグルカゴン分泌抑制作用が主であると考えられている。一方、注射剤である GLP-1 受容体作動薬はインクレチンを薬理的濃度にまで上げることが可能であることから、両薬剤に共通したインスリン分泌促進やグルカゴン分泌抑制に対する作用がより高いだけでなく、中枢における食欲抑制、あるいは胃内容排出遅延といった膵外作用をもたらす、体重減少効果も

1) はたらのセントラル内科 2) 三咲内科クリニック 3) 黄内科

**Keyword** : インスリン グラルギン, リキシセナチド, シタグリプチン, BPT (Basal-supported Prandial GLP-1RA Therapy), 食後血糖値, 食行動

表1 患者背景

	リキシセナチド群 (n = 10)	シタグリプチン群 (n = 10)	群間差 有意確率		リキシセナチド群 (n = 10)	シタグリプチン群 (n = 10)	
性別 (男:女)	2 : 8	5 : 5		開始前 治療薬 (例) (重複あり)	SU薬	3	5
年齢 (歳)	58.2 ± 7.7	66.1 ± 14.1	0.063		DPP-4 阻害薬	4	5
罹病期間 (年)	7.7 ± 3.8	13.1 ± 7.2	0.052		メトホルミン	6	5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 ± 5.8	27.8 ± 5.9	0.769		チアゾリジン薬	0	3
HbA1c (%)	9.4 ± 2.0	8.3 ± 1.3	0.529		α-GI	3	4
FBG (mg/dL)	184 ± 38	157 ± 34	0.123		グリニド薬	0	0
グリコアルブミン (%)	22.9 ± 6.6	20.5 ± 2.6	0.739		基礎インスリン	5	3
空腹時 CPR (ng/mL)	1.69 ± 0.72	2.08 ± 1.27	0.481				
CPR index	0.99 ± 0.60	1.20 ± 0.53	0.190				
SUIT index	24.0 ± 18.1	32.2 ± 13.7	0.123				

平均値 ± SD

得られる薬剤として位置づけられている<sup>78)</sup>。

そこで今回、経口糖尿病薬あるいは経口糖尿病薬と基礎インスリンの併用治療にもかかわらずコントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とし、両薬剤の作用の違いが臨床上どのような影響をもたらすかについて比較検討したので報告する。

### 方法・対象

#### 1) 対象

対象は、2013年10月～2014年11月の間に、ほたるのセントラル内科、三咲内科クリニック、黄内科を受診した、経口糖尿病薬あるいは経口糖尿病薬と基礎インスリンの併用治療でコントロール不十分な2型糖尿病患者20例である。除外基準は、腎障害(血清クレアチニン>2.0 mg/dL)を有する患者、研究薬の成分に対し過敏症の既往歴を有する患者、その他、研究担当者が不適格と判断した患者とした。

#### 2) 方法

対象をリキシセナチド群〔リキシセナチド1日1回+インスリン グラルギン(以下、グラルギン)1日1回〕、またはシタグリプチン群〔シタグリプチン1日1回50 mg+グラルギン1日1回〕に無作為に割り付け、12週間観察した。

リキシセナチドは10 μgより開始し、用法・用量に従って可能な限り20 μgまで増量した。

また、グラルギンは4単位より開始し、被験者による血糖自己測定(SMBG)に応じ、アルゴリズム(目標空腹時血糖値81～110 mg/dL、3日間の空腹時血糖中央値が80 mg/dL以下の場合にはグラルギ

ンを-2単位、81～110 mg/dLであれば変更なし、111～160 mg/dLの場合は+1単位、161 mg/dL以上の場合には+2単位)に従って自己調節するものとした。

#### 3) 評価項目

評価項目は、血糖コントロール〔HbA1c、空腹時血糖値、グリコアルブミン(以下、GA)〕、体重、インスリン分泌能(SUIT index)、食行動の変化(日本肥満学会の「肥満症治療ガイドライン」の食行動質問表<sup>9)</sup>使用)、副作用(低血糖および主な消化器症状)とした。なお、低血糖については、血糖値が70 mg/dL未満のものを「低血糖」、低血糖を疑わせる症状があり、血糖値の確認ができていないものを「低血糖様症状」、低血糖の改善に第三者の介入を要したものを「重症低血糖」と定義した。

#### 4) 統計解析

データは平均値±標準偏差(SD)で表示した。統計解析は解析ソフトウェアとしてSPSS Ver. 22を用い、治療前後の比較に関しては一元配置分散分析、群間比較に関してはt検定を実施した。統計学的な有意水準はp<0.05とした。

## 結 果

#### 1) 患者背景

ベースライン時の患者背景を表1に示す。平均年齢はリキシセナチド群58.2±7.7歳、シタグリプチン群66.1±14.1歳、平均罹病期間はそれぞれ7.7±3.8年、13.1±7.2年で、平均BMIはそれぞれ27.6±5.8 kg/m<sup>2</sup>、27.8±5.9 kg/m<sup>2</sup>であった。

平均HbA1cはリキシセナチド群9.4±2.0%、シ

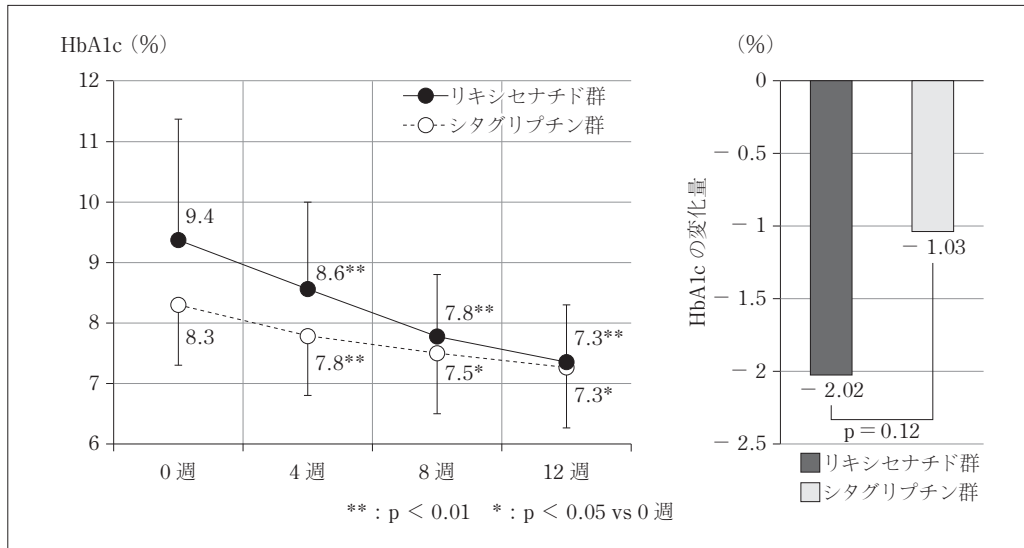


図1 HbA1cの推移と変化量

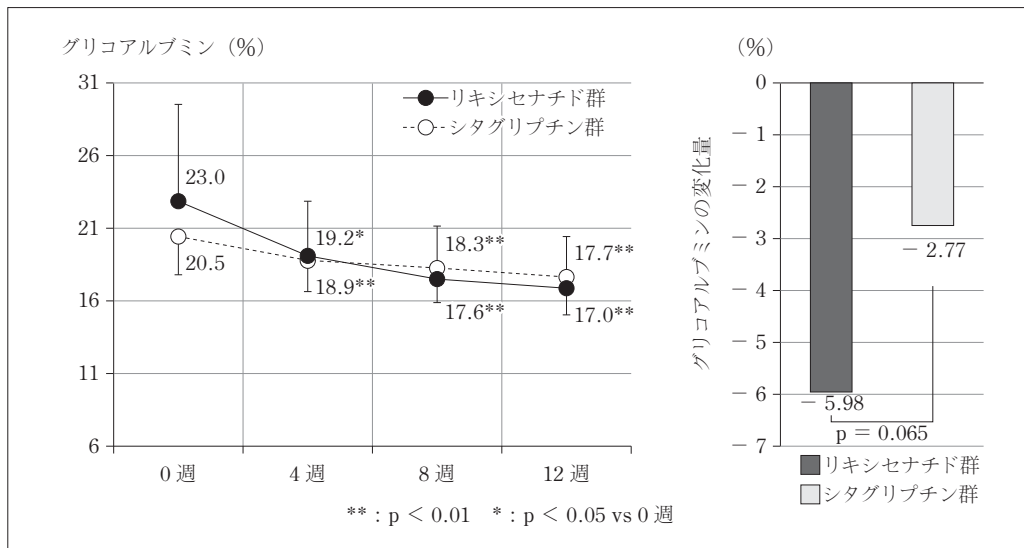


図2 グリコアルブミンの推移と変化量

タグリプチン群  $8.3 \pm 1.3\%$ , 平均空腹時血糖値はそれぞれ  $184 \pm 38$  mg/dL,  $157 \pm 34$  mg/dL, 平均 SUI index はそれぞれ  $24.0 \pm 18.1$ ,  $32.2 \pm 13.7$  と, いずれの項目においても有意な群間差は認められなかった。

2) グラルギンおよびリキシセナチドの投与量

試験終了時 (12週) におけるグラルギン投与量は, リキシセナチド群で 25.6 単位, シタグリプチン群で 21.9 単位であり, 両群間に有意差はなかった。

またリキシセナチドの最終投与量は 2 例を除いて  $20 \mu\text{g}$  まで増量でき, 最終平均投与量は  $18.3 \mu\text{g}$  で

あった。なお, 最大量まで増量できなかった 2 例のうち 1 例は  $15 \mu\text{g}$ , 1 例は  $8 \mu\text{g}$  までの投与で継続した。

3) 血糖コントロール

空腹時血糖値は, リキシセナチド群では  $184.2$  mg/dL から  $111.8$  mg/dL (変化量  $-72.4$  mg/dL,  $p < 0.005$ ), シタグリプチン群では  $157.2$  mg/dL から  $122.2$  mg/dL (変化量  $-35$  mg/dL,  $p < 0.0005$ ) へと両群ともに有意に改善した。また両群の 12 週における空腹時血糖値に有意差はなかった ( $p = 0.353$ )。

HbA1c の推移および変化量を図 1 に示す。リキ

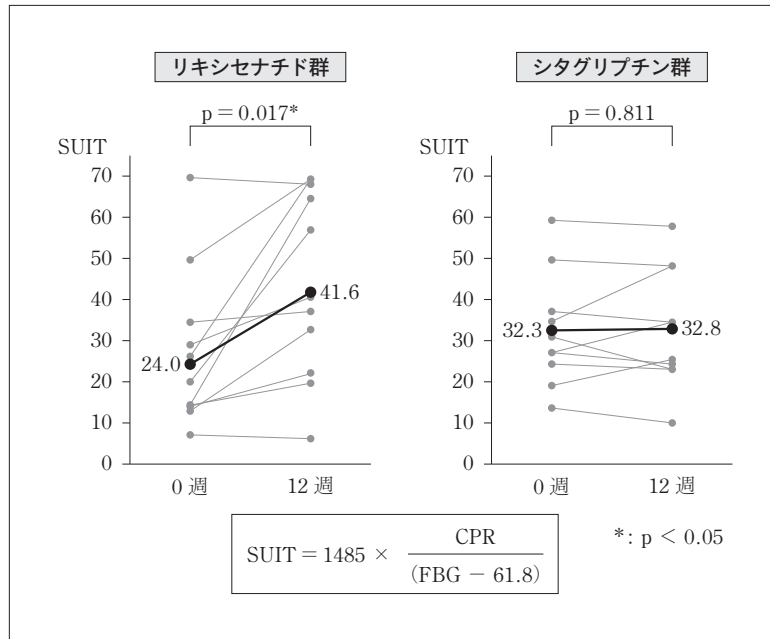


図3 SUIT index の変化

シセナチド群では9.4%から7.3%，シタグリプチン群では8.3%から7.3%へと両群ともに有意に改善し（それぞれ  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ），0週から12週の変化量はリキシセナチド群で-2.0%，シタグリプチン群では-1.0%で，両群に有意差は認められなかった（ $p = 0.12$ ）。

GAの推移および変化量を図2に示す。リキシセナチド群では23.0%から17.0%，シタグリプチン群では20.5%から17.7%へと両群ともに有意に改善し（いずれも  $p < 0.01$ ），0週から12週の変化量はリキシセナチド群で-6.0%，シタグリプチン群では-2.8%で，両群に有意差は認められなかった（ $p = 0.065$ ）。

#### 4) 体重, SUIT index および食行動の変化

体重は，リキシセナチド群では70.7 kgから70.0 kg，シタグリプチン群では73.4 kgから72.7 kgと，両群ともに減少傾向であったが有意差は認められなかった（それぞれ  $p = 0.20$ ,  $p = 0.12$ ）。0週から12週における変化量は両群ともに-0.7 kgであり，群間の有意差も認められなかった（ $p = 0.975$ ）。

SUIT index の変化を図3に示す。シタグリプチン群では試験前後でほとんど変化しなかったが（0週：32.3，12週：32.8， $p = 0.811$ ），リキシセナチド群では有意な上昇が認められた（0週：24.0，12週：41.6， $p < 0.05$ ）。

食行動の変化については，日本肥満学会の「肥満

症治療ガイドライン」の食行動質問表<sup>9)</sup>の回答を点数化し，ダイアグラムによってその特徴を表示した（図4）。シタグリプチン群ではいずれの評価項目においても有意な変化が認められなかったのに対し，リキシセナチド群では「食事内容」「食動機」および「食べ方」に有意な改善が認められた（それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ）。

#### 5) 低血糖および消化器症状の発現

副作用として，低血糖はリキシセナチド群で3例，シタグリプチン群で2例，低血糖様症状はそれぞれ1例，3例に認められた。またシタグリプチン群では消化器症状はなかったが，リキシセナチド群では嘔気3例，嘔吐2例，便秘1例，腹痛1例が認められた。ただし，これらの症状に起因する試験脱落例はなかった。

### 考 察

本試験によって，グラルギンと併用した場合，リキシセナチド，シタグリプチンはともに良好な血糖コントロールの改善が期待できることが示された。今回，両群間の血糖コントロール改善に統計学的有意差はみられなかったが，各評価項目の変化量の大きさやSUIT indexの改善度の違いなどからは，リキシセナチド群の方がより高い血糖コントロール改善があったことが推察される。有意差が得られなかった原因は対象症例数が少なかったことによる検

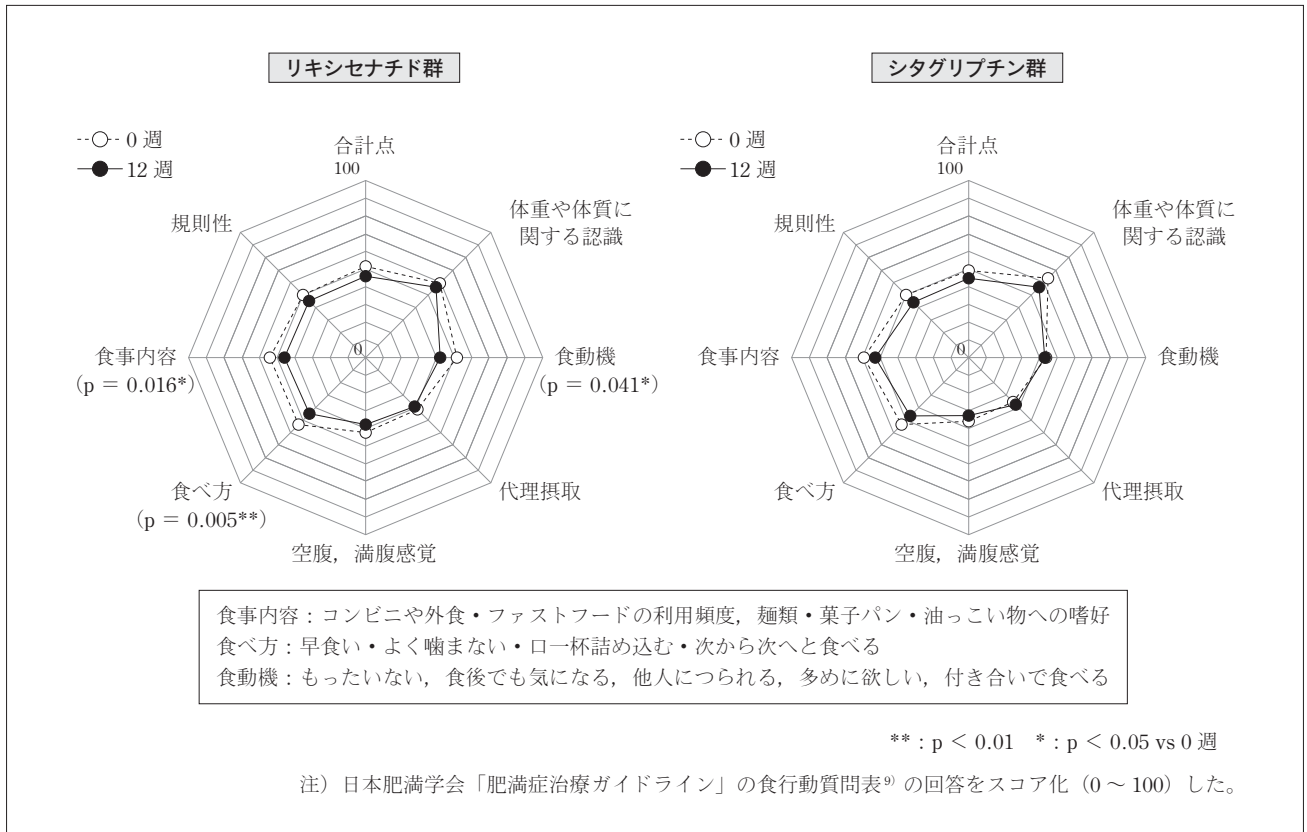


図4 治療前後の食行動ダイアグラム

出力不足であり，より多くの患者を対象とすることで有意差が得られた可能性があると考えられる。

一方，リキシセナチド群でのみ認められた臨床効果として，SUIT index と食行動の有意な改善があった。SUIT index に対する改善効果は，試験期間が12週と短いことから，GLP-1受容体作動薬による膵β細胞の増殖に起因するとは考えにくい。恐らく，リキシセナチド群の方が血糖改善効果が高く，糖毒性をより確実に解除できた結果ではないかと推察する。また，本試験においては両群の空腹時血糖値やHbA1cについては有意差が得られなかったことから，評価項目には含まれていなかった食後血糖値の改善に関してはリキシセナチドの方が強力であった可能性がある。

特に，短時間作用型であるリキシセナチドは，同じGLP-1受容体作動薬の中でも長時間作用型と比べて食後血糖の改善効果が高く，空腹時血糖への影響は少ないとされている<sup>10)</sup>。基礎インスリンと短時間作用型GLP-1受容体作動薬を併用する治療法はBPT (Basal-supported Prandial GLP-1RA Therapy) と称され<sup>11)</sup>，空腹時血糖と食後血糖の両

方に対して，それぞれの薬剤が相補的に改善しうる治療法として期待されている。現在，基礎インスリンと併用できるGLP-1受容体作動薬はリキシセナチド以外にもあるが，こうしたことから本試験ではリキシセナチドを選択している。

リキシセナチド群でのみ得られた食行動に対する改善については，糖尿病患者の体重管理は困難を伴うことが多いことから，その意義は大きいと考える。本試験では，体重に有意な変動がみられなかったものの，治療が長期にわたった場合，食行動の違いによって，体重にも影響が出ることが推察され，患者の治療に対する積極性にも影響を与えられると期待する。

一方，リキシセナチド群では，シタグリプチン群で認められなかった消化器症状を認めた症例があった。しかし試験脱落に至ったものはなく，2例を除いては投与量を20μgまで増量できたこと，治療効果が良好でありシタグリプチンでは得られない臨床効果も示したことを考慮すれば，患者への副作用説明をしっかりと行い，また用量調節などにより副作用症状をコントロールすれば，リキシセナチドを投与

することの患者メリットは大きいと考える。

インクレチンは、空腹時血糖値が低い方が高い効果を得られることが知られている<sup>12)</sup>。また高血糖状態時と比較し、インスリンを用いて血糖を下げた後にはβ細胞のGLP-1受容体の発現レベルが上がり、インスリン分泌がより活性化されることが報告されている<sup>13)</sup>。よって、インクレチン関連薬の効果を最大限に得るためには、空腹時血糖値が十分改善できていることが望ましい。ただし、空腹時血糖値が改善されていても、なお目標HbA1c値を達成できていない場合、食後過血糖が疑われる。そのため、先に述べた基礎インスリンと短時間作用型GLP-1受容体作動薬の併用療法であるBPTはインクレチン関連薬を使用するうえでも理にかなった方法であり、現在の糖尿病治療に一石を投じてくれることに期待したい。

## 結 語

インスリン グラルギンとリキシセナチドまたはシタグリプチンの併用療法は、ともに良好なHbA1cの改善が期待できる治療である一方、変化量の大きさや膵β細胞機能改善効果から、リキシセナチドの方がより大きな食後血糖低下効果を有すると推察された。また、食行動改善効果ではリキシセナチド併用療法が優れていた。これらのことより、食後血糖の改善が困難な患者や体重をこれ以上増やしたくない患者においては、基礎インスリンとリキシセナチドの併用療法は有用な手段になると考える。

## 参 考 文 献

- 1) 厚生労働省：平成24年国民健康・栄養調査。  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h24-houkoku.pdf> (2015年8月14日閲覧)
- 2) 一般社団法人糖尿病データマネジメント研究会：基礎集計資料 (2013年度)。

<http://jddm.jp/data/index-2013.html> (2015年8月14日閲覧)

- 3) 門脇 孝：成因からアプローチした2型糖尿病と対応。堀田 饒編：糖尿病UP-DATE 賢島セミナー21合併症の重篤化を未然に防ぐ術 Up date な糖尿病合併症へのナビゲーション, pp. 4-25, 医歯薬出版, 2005.
- 4) Henkel E, Menschikowski M, Koehler C, et al: Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; **54**: 1168-73.
- 5) 山田祐一郎：GLP-1による糖尿病治療のあらたな展開。医学のあゆみ2008; **227**: 958-61.
- 6) 原島伸一：II インクレチンを用いた治療 2. インクレチン関連薬併用療法の有効性 1) SU薬との併用。稲垣暢也編：糖尿病2012; **4** (別冊3; インクレチン療法)：71-7.
- 7) Cornell S: Differentiating among incretin therapies: a multiple-target approach to type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2012; **37**: 510-24.
- 8) Holst JJ, Deacon CF, Vilsbøll T, et al: Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med* 2008; **14**: 161-8.
- 9) 吉松博信：第3章 糖尿病・代謝症候群の治療 肥満の治療 肥満症の行動療法。門脇 孝, 小川佳宏, 下村伊一郎編：別冊・医学のあゆみ 糖尿病・代謝症候群—state of arts 2004-2006, pp. 827-34, 医歯薬出版, 2004.
- 10) Meier JJ: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; **8**: 728-42.
- 11) 江藤一弘：GLP-1受容体作動薬の作用機序と血糖改善プロファイルの違い：Prandial GLP-1受容体作動薬とFasting GLP-1受容体作動薬。Pharma Medica 2014; **32**: 101-11.
- 12) Xu G, Kaneto H, Laybutt DR, et al: Downregulation of GLP-1 and GIP receptor expression by hyperglycemia: possible contribution to impaired incretin effects in diabetes. *Diabetes* 2007; **56**: 1551-8.
- 13) Meier JJ, Nauck MA: Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired β-cell function? *Diabetes* 2010; **59**:1117-25.