

インスリンを含む多剤併用療法にリラグルチドを積極的に導入し、血糖管理の改善とインスリンの大幅な減量、離脱に成功した2型糖尿病症例

西条中央病院 糖尿病内科

藤 原 正 純

3 CASES OF TYPE 2 DIABETES GLYCEMIC CONTROL HAS IMPROVED BY ADD-ON LIRAGLUTIDE WITH MUCH DECREASE THE FREQUENCY AND DOSE OF INSULIN THERAPY OR WITHDRAWAL

Masazumi FUJIWARA

Department of Diabetology, Saijo Central Hospital

Abstract

They prescribed DPP-4 inhibitors to many cases in type 2 diabetes, but GLP-1 agent (Liraglutide) is poor used. We add on GLP-1 agent in about 150 cases of type 2 diabetes, we present 3 cases in clinical course. After add on GLP-1 agent, the frequency and dose of insulin reduced much, or did not need insulin therapy. Any cases were improved glycemic control and weight loss. We have experienced about 70% of Liraglutide add-on cases of similar facilities in our hospital. We suggest GLP-1 agent, Liraglutide, is much effective and better glycemic control add-on any type 2 diabetes therapy.

Key word: Liraglutide, multiple combination therapy with insulin, T2DM

はじめに

インクレチン関連薬としては、DPP-4阻害薬が既に多くの2型糖尿病患者に対し処方されている一方で、GLP-1受容体作動薬については皮下注射製剤であることもあり、若干敬遠される傾向があるように思われる。ヒトGLP-1アナログ製剤であるリラグルチド（ビクトーザ[®]注）は、2014年8月に「2型糖尿病」を効能・効果とした一部変更承認を取得しており、これにより、単独療法と、これまで併用が可能であったスルホニルウレア（SU）薬に加え、その他の経口糖尿病薬およびインスリン製剤との自由な併用、処方が可能となっている。

われわれは併用の縛りがなくなったこともあり、リラグルチドを積極的に導入しているが、既に約150症例の使用経験を有している。その多くで良好な成績が得られているが、今回、インスリンをはじめとする抗糖尿病薬で加療されている症例に対し、リラグルチドを上乗せし、血糖管理の改善とインスリンからの減量・離脱に成功した2型糖尿病症例3例を紹介したい。

症例提示

【症例1】69歳男性

身長171 cm, BMI 23.6。細小血管症は認めない。併発症として脳梗塞とそれによる左片麻痺あ

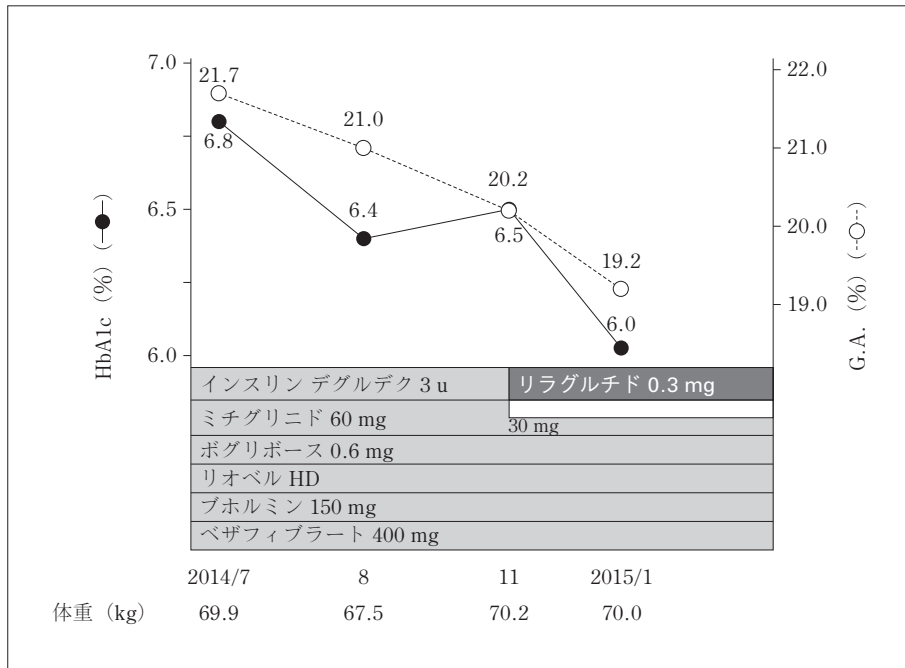


図1 [症例1] 臨床経過 (処方量は1日量, G.A.: グリコアルブミン)

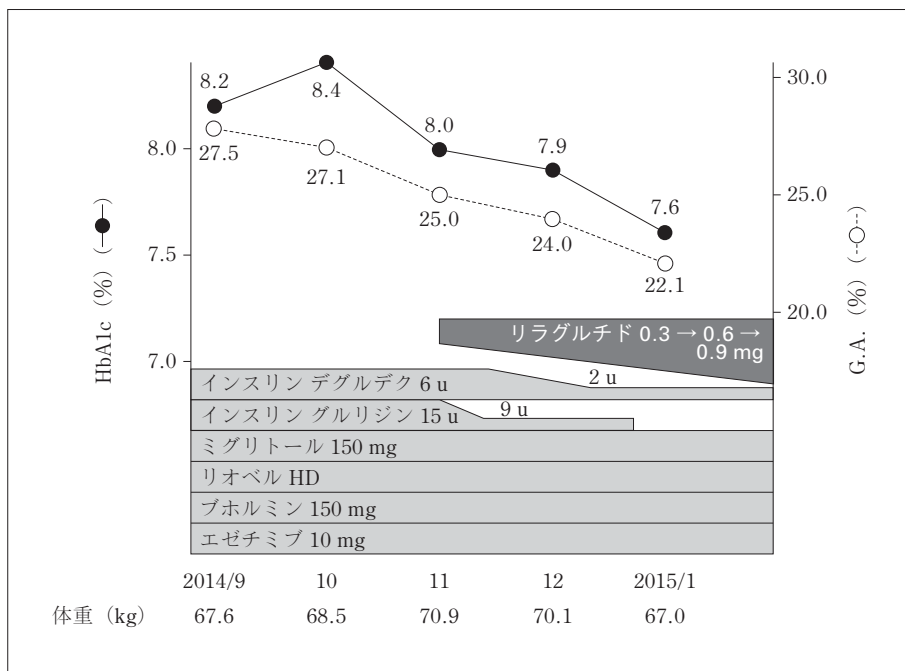


図2 [症例2] 臨床経過 (処方量は1日量, G.A.: グリコアルブミン)

り。肝・腎機能は正常。

治療歴：2013年5月にHbA1c 7.1%であった。処方内容は以下の通りで、インスリン4回打ちの状況であった。

[2013年5月の処方内容 (1日量)] インスリン デグルデク (トレシーバ®) 4 u, インスリン アスパルト (ノボラピッド®) 14 u, ピオグリタゾン (ア

クトス®) 15 mg, ブホルミン (ジベトス®) 150 mg, ミグリトール (セイブル®) 150 mg, ビルダグリプチン (エクア®) 100 mg

リラグルチド導入前後の経過：図1に臨床経過を示す。2014年11月にインスリン デグルデク3単位をリラグルチド 0.3 mgに変更し、同時にミチグリニドを60 mgから30 mgへ半量にしたにもか

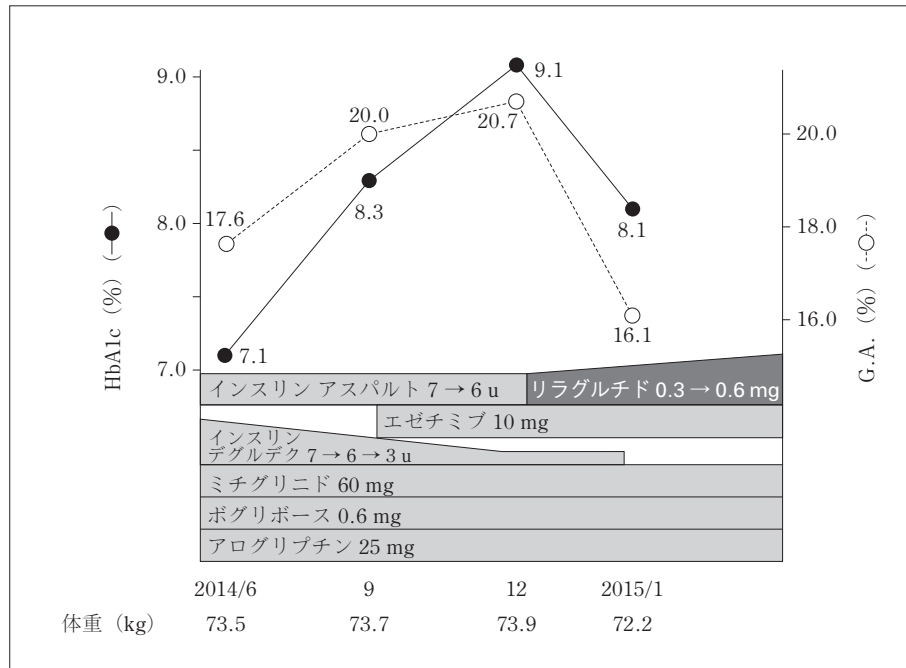


図3 [症例3] 臨床経過 (処方量は1日量, G.A.: グリコアルブミン)

かわらず、リラグルチド導入後にはHbA1cとグリコアルブミン(G.A.)の低下が認められる。2015年1月の時点では、低血糖リスクの高い処方方はミチグリニド30mgのみとなっており、順調な経過である。

【症例2】40歳男性

身長171cm, BMI 23.1。特記すべき併発症なく、最小血管症も認めない。

治療歴：2014年5月にHbA1c 7.3%であった。処方内容は以下の通りで、インスリン4回打ちの状況であった。

[2014年5月の処方内容(1日量)] インスリン デグルデク(トレシーバ®) 10u, インスリン グルリジン(アピドラ®) 14u, アログリプチン+ピオグリタゾン(リオベル®HD), プホルミン(ジベトス®) 150mg, ミグリトール(セイブル®) 150mg

リラグルチド導入前後の経過：図2に臨床経過を示す。2014年11月にインスリン グルリジン9単位, インスリン デグルデク6単位の上に、リラグルチド0.3mgを追加投与した。リラグルチドの漸増とともにインスリン グルリジンは減量され、2015年1月には離脱できた。この間わずか2カ月の経過である。また、インスリン デグルデクも6単位から2単位へ減量でき、この時点で低血糖リスクの高い処方方は、インスリン デグルデク2単位の

みである。リラグルチドの導入、増量によりHbA1cとG.A.の低下が認められ、体重減少も得られた。

【症例3】71歳男性

身長168cm, BMI 26。併発症としては、胃癌(術後)、心筋梗塞、心不全がある。肝・腎機能は正常。また、最小血管症として単純性網膜症あり(左黄斑部出血も認めた)。腎症はなく、eGFR 4.2 ml/minであった。

リラグルチド導入前後の経過：図3に臨床経過を示す。2014年12月にインスリン アスパルト6単位からリラグルチド0.3mgへ変更し、その後0.6mgまで増量した。2015年1月にはインスリン デグルデク3単位からも離脱でき、インスリンは4回打ちからすべて投与不要となり、解放された。同時にインスリン管理時には上昇していたHbA1c, G.A.ともに著明に低下し、体重減少にもつながった。

当症例は胃切後で、ダンピング症候群を起こしており、血糖の急峻な上昇とその後の低血糖があったことから、インスリン アスパルトの食前30分の皮下注射や、分食加療も勧めていた。インスリン アスパルトをリラグルチド0.3mgへ変更し、インスリン デグルデクからも離脱できた後は低血糖発作も消失し、1日1回のリラグルチド皮下注射のみの対応となったことで、患者の満足度も大幅に向上している。

考 察

GLP-1受容体作動薬が臨床応用されるにあたっては、その血中半減期の短さが問題であった。リラグルチドはヒトGLP-1に脂肪酸を付与することにより、血中半減期を延長させ、1日1回の投与を実現した製剤である。本剤の特長を踏まえると、腎機能障害を有する患者に対しても临床上の有用性および治療の利便性が考えられ、かかる2型糖尿病患者に十分に使用可能であると期待される¹⁾。リラグルチドは、既に透析症例に対する使用が散見されており、自験例でも慎重に症例を吟味しつつではあるが、後述するように透析患者に透析スタッフが管理する方法で、積極的に使用している。

同じインクレチン製剤であるDPP-4阻害薬は経口投与であることから、既に多くの2型糖尿病患者に対し処方されているのに対し、リラグルチドは皮下注射であることがデメリットとして捉えられている。しかし、ヒトGLP-1のみを自由に調整し、投与することが可能で、かつ皮下注射であることから自己血糖測定も保険で対応可能であることのメリットは大きい。DPP-4阻害薬については、本年8月28日米食品医薬品局(FDA)より、シタグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチンが重篤かつ持続的な関節痛の原因となることが警告されている。そのレポートでは、2006年10月から2013年12月までに重度の関節炎の発症例が33件報告され、うち22例がDPP-4阻害薬開始から1カ月以内に関節痛を発症している一方、投与開始数年後に発症した症例も存在したとしている²⁾。抗糖尿病薬の治療選択肢が広がった今日、インクレチン関連薬としてDPP-4阻害薬とともに、GLP-1受容体作動薬の存在も念頭に置きたいところである。

今回、とくにインスリン頻回打ちを含めた多剤併用療法中の2型糖尿病症例に対し、リラグルチドを追加投与することで、血糖コントロールが可能であったのみならず、インスリンの頻回打ちから解放された症例を提示した。このようにリラグルチドを投与することで、インスリン投与量の減少や離脱に至る可能性が開かれることを認識していただければ幸いに思う。

リラグルチドの適応としては、当然、内因性インスリン分泌能が保たれていることが必要条件とはなるが、リラグルチド自体は低血糖リスクの少ない製剤であり、投与時刻の制限もない。このことは「起床時に打つ」などにより患者の自己管理における利便性が高いだけでなく、都合のよい時間帯に行えることから家族や介護施設・透析施設などでのスタッフによる管理も容易となり、むしろ皮下注射であることでアドヒアランスが良好に保たれることは、十分想定される場所である。

他のすべての抗糖尿病薬との併用が可能となったこともあり、われわれは約150症例の既治療の2型糖尿病症例に対し、膵β細胞保護も期待して積極的にリラグルチドを導入しているが、今回提示した3症例のようにインスリンの頻回打ちから解放された症例が約7割存在し、かつ多くの患者で体重や血糖管理は改善傾向にある。とくに昼間の注射からの解放は患者のQOLを大きく向上し、感謝されることも多い。

臨床の現場では、薬価も決して軽視できない要素である。リラグルチド18mg/1キットの薬価は1万円程度であるが、0.6mg/日の投与で血糖コントロールが可能な症例も少なくなく、その場合では1キットで1カ月間対応できる。

抗糖尿病薬ではSGLT2阻害薬も登場したことから、より選択肢が広がっているが、当院では既治療の2型糖尿病患者に対しリラグルチドを単純に上乘せする加療が予想以上の好結果をもたらしている。高齢化社会においては、皮下注射による投与はむしろメリットが大きいことも含め、当院で得られたリラグルチドの有用性について報告した。

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

参 考 文 献

- 1) Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, et al: Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009; **68**: 898-905.
- 2) <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm459579.htm> (2015年11月閲覧)