



# GLP-1 受容体作動薬による血糖コントロール および食行動の変化における検討：

## 短時間作用のリキシセナチドと長時間作用のリラグルチドの比較

坂出市立病院 糖尿病内科

大工原裕之

### ● 要約

2型糖尿病に対するインクレチン関連薬としては dipeptidyl peptidase (DPP) -4 阻害薬と glucagon-like peptide (GLP) -1 受容体作動薬が広く使用されている。GLP-1 受容体作動薬ではその強いインクレチン作用から、DPP-4 阻害薬よりも食後血糖降下、胃内容排出遅延作用などに優れることが知られている。しかし、GLP-1 受容体作動薬のうち、短時間作用と長時間作用の治療効果の違いについては明確になっていない。本研究では、2型糖尿病を対象とした2試験の結果から、短時間作用のリキシセナチドと長時間作用のリラグルチドの比較を試みた。その結果、HbA1c および体重は、両薬剤ともに投与12週まで同程度に低下したが、12週以降はリラグルチド群で上昇が認められた。また、食行動に関するアンケート調査では、リキシセナチド群でより大きな改善がみられた。以上のことから、リキシセナチドは、食事療法および運動療法を主軸としながら血糖コントロールを改善し、体重減少と食行動の変容が促進されることで患者の治療意欲が向上し、糖尿病進展の抑制に寄与する可能性があると考えられる。

**Key words** : 2型糖尿病, glucagon-like peptide (GLP)-1 受容体作動薬, 短時間作用, 長時間作用, リキシセナチド, リラグルチド, 食行動

### はじめに

2型糖尿病では、診断時にすでに膵β細胞の機能は半減しており、その後、食事療法や運動療法を行い、必要があれば薬物療法を行うこととなるが、膵β細胞の機能は経時的に低下する<sup>1)</sup>。糖尿病の進行を抑制するためには、早期に糖毒性の悪循環を断ち切り、いかに膵β細胞の機能を維持するかが重要である。

現在、GLP-1 受容体作動薬および DPP-4 阻害薬のインクレチン関連薬が糖尿病治療薬として広く使用されている。DPP-4 阻害薬は DPP-4 酵素を阻害することにより内因性の GLP-1 の分解を抑制するため、GLP-1 の血中濃度は生理的濃度の範囲内にとどまる。一方、GLP-1 受容体作動薬は GLP-1 アナログを外因性に投与するため、GLP-1 アナログの血中濃度は内因性 GLP-1 の生理的濃度を超えて

高値となる<sup>2)</sup>。GLP-1 の生理作用は、血中濃度が上昇するに伴い、胃内容排出遅延、消化管運動の抑制、中枢における食欲抑制が認められる<sup>3)</sup>。そのため、血糖降下作用は DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の両剤に認められるが、体重減少作用は、高いインクレチン作用をもたらす GLP-1 受容体作動薬にのみ顕著に認められる<sup>3)</sup>。また、両剤に共通する作用でも、GLP-1 受容体作動薬による食後2時間血糖値、インスリン分泌刺激、グルカゴン分泌抑制、胃内容排出遅延、カロリー摂取の低減は DPP-4 阻害薬よりも強力であることが示されている<sup>2)</sup>。しかし、GLP-1 受容体作動薬のうち短時間作用と長時間作用の薬剤では、いずれの治療効果が優れるかについては明らかにされていない。

われわれは、DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の治療効果の違いを知る目的で「未治療の2型糖尿病60例をシタグリプチン群とリラグルチド群に

割り付けての比較検討」と「basal supported oral therapy (BOT) でコントロール不十分な2型糖尿病60例をシタグリプチン群とリキシセナチド群に割り付けての比較検討」を行ったが、本研究では、これらのデータを用いて、GLP-1受容体作動薬のうち短時間作用のリキシセナチドと長時間作用のリラグルチドの治療効果の違いについて比較検討した。

## 方 法

試験1では、未治療の2型糖尿病患者60例を対象とした。対象を、シタグリプチン50 mg/日を投与する群(シタグリプチン群)とリラグルチド0.9 mg/日を投与する群(リラグルチド群)に1:1に無作為に割り付け、48週間投与した。リラグルチドは0.3 mg/日から開始して0.3 mg/日ずつ0.9 mg/日まで漸増した。

試験2では、インスリン グラルギンとグリメピリドによるBOTでコントロール不十分(HbA1c 7.0%以上、10.0%未満)の2型糖尿病患者60例を対象とした。対象を、BOTにシタグリプチン50 mg/日を併用する群(シタグリプチン群)とリキシセナチド20 µg/日を併用する群(リキシセナチド群)に1:1に無作為に割り付け、48週間投与した。リキシセナチドは10 µg/日から開始して5 µg/日ずつ20 µg/日まで漸増した。

試験1, 2ともに、HbA1c, 体重を有効性評価項目とし、ベースラインおよび試験薬投与開始後は12週ごとに48週まで評価した。また、食行動に関するアンケート調査をベースラインおよび試験薬投与開始48週後に実施した。本アンケート調査は、食欲に関する質問15問と食事嗜好に関する質問15問からなり、各質問について「全くあてはまらない」から「とてもあてはまる」までの5段階で患者が回答する形式とした。それぞれの回答を0~4点、満点を60点として改善度を点数化した。なお、本アンケートは既存の食行動アンケート<sup>4)5)</sup>や偏食尺度<sup>6)</sup>をもとに、当院で独自に作成したものである<sup>7)</sup>。

以上の結果から、HbA1c, 体重および食行動におけるアンケート調査について、試験1のリラグルチド群と試験2のリキシセナチド群の解析を行った。

データは平均値±標準偏差で表し、群間の比較はunpaired t検定を用い、有意水準は5%とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

試験1の患者背景を次に示す。シタグリプチン群およびリラグルチド群それぞれ、年齢 $56.4 \pm 10.6$ 歳,  $54.1 \pm 9.0$ 歳, 男女比17/13例, 14/16例, BMI  $24.4 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup>,  $25.6 \pm 5.0$  kg/m<sup>2</sup>, 糖尿病罹病期間 $1.7 \pm 1.3$ 年,  $1.2 \pm 0.8$ 年, 空腹時血糖値 $147.2 \pm 20.2$  mg/dL,  $151.6 \pm 20.9$  mg/dL, HbA1c  $7.8 \pm 0.7\%$ ,  $8.0 \pm 0.7\%$ であった。

試験2におけるシタグリプチン群およびリキシセナチド群の患者背景は、年齢 $55.6 \pm 10.7$ 歳,  $53.0 \pm 9.2$ 歳, 男女比14/16例, 17/13例, BMI  $24.8 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup>,  $25.9 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup>, 糖尿病罹病期間 $5.6 \pm 4.3$ 年,  $5.0 \pm 3.8$ 年, インスリン グラルギン投与量 $14.6 \pm 4.8$ 単位/日,  $15.0 \pm 5.1$ 単位/日, グリメピリド投与量 $1.0 \pm 0.7$  mg/日,  $1.1 \pm 0.7$  mg/日, 空腹時血糖値 $110.0 \pm 10.2$  mg/dL,  $111.6 \pm 10.7$  mg/dL, 食後2時間血糖値 $264.8 \pm 47.7$  mg/dL,  $269.5 \pm 49.4$  mg/dL, HbA1c  $7.8 \pm 0.7\%$ ,  $8.0 \pm 0.7\%$ であった。

### 2. HbA1c

HbA1cは、リラグルチド群ではベースラインの $8.0 \pm 0.7\%$ から12週後には $6.9 \pm 0.6\%$ まで低下したが、24週後は $7.1 \pm 0.6\%$ 、48週後は $7.2 \pm 0.6\%$ と、12週後以降 $0.3 \pm 0.1\%$ の上昇が認められた。一方、リキシセナチド群ではベースラインから12週後まで $8.0 \pm 0.7\%$ から $6.8 \pm 0.6\%$ に低下し、その後も24週後、48週後と $6.7 \pm 0.6\%$ を維持し、HbA1cの上昇は認められなかった。24週後および48週後において両群間で有意差が認められた( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ) (図1)。

### 3. 体 重

ベースラインからの体重の変化量は、リラグルチド群では12週後で $1.9 \pm 0.7$  kg減少したが、24週後は $1.6 \pm 0.7$  kg、48週後は $1.3 \pm 0.6$  kgの減少となり、12週後以降 $0.6 \pm 0.2$  kgの体重増加が認められた。一方、リキシセナチド群では12週後で $2.0 \pm 0.8$  kg減少し、その後も48週後まで $-1.9 \pm 0.7$  kgを維持した。24週後および48週後において両群間で有意差が認められた( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ) (図2)。

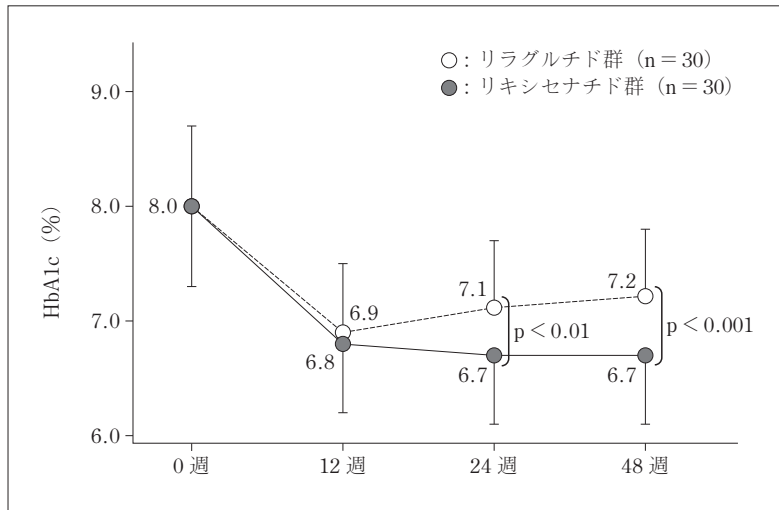


図1 HbA1cの推移

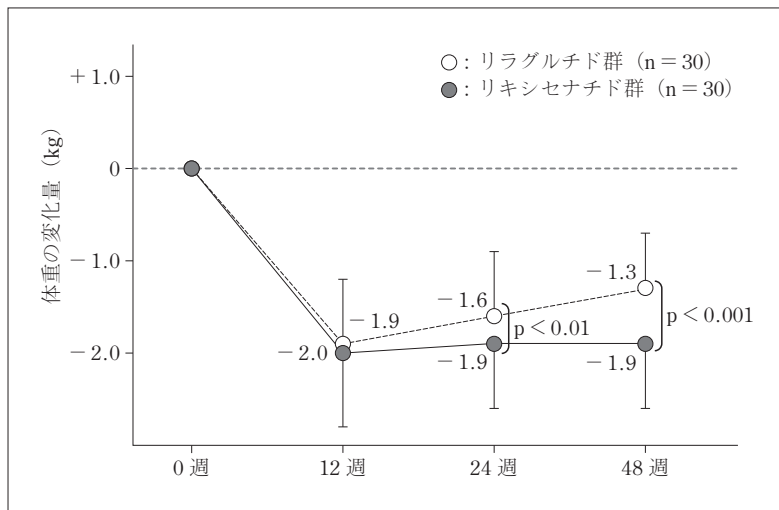


図2 体重の推移

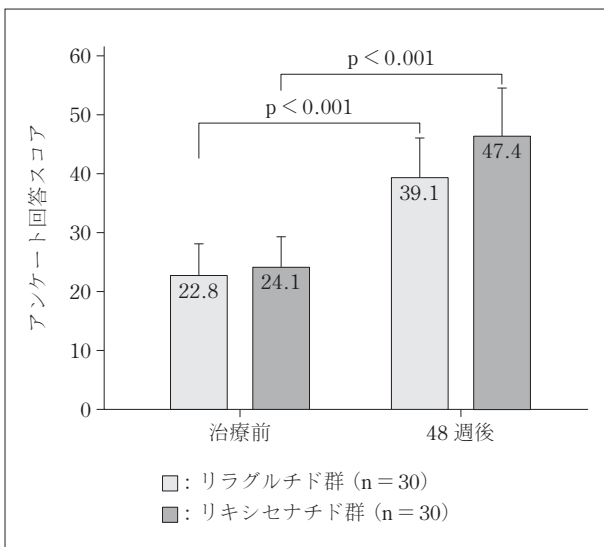


図3 食欲に関する質問のスコア変化

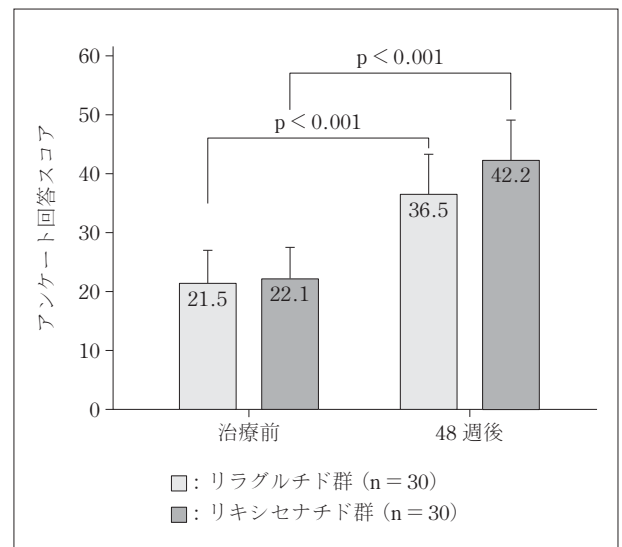


図4 食事の嗜好に関する質問のスコア変化

#### 4. 食行動の変化

食欲に関する質問に対する回答の点数は、リラグルチド群ではベースライン 22.8 から 48 週後 39.1、リキシセナチド群では 24.1 から 47.4、また、食事の嗜好に關しても、リラグルチド群は 21.5 から 36.5、リキシセナチド群は 22.1 から 42.2 と、いずれも有意な改善が認められた(それぞれ  $p < 0.001$ ) (図 3, 4)。

改善度が大きかった質問の中で、食欲に関する質問では「食事はいつもお腹いっぱい食べてしまう」「何もしないとお腹いっぱい食べてしまう」「空腹になるとイライラする」「空腹や満腹感がわからない」「好きな食べ物等があるとつい手が出てしまう」「食後すぐでも次の食事のことが気になる」であった。また、食事の嗜好に關する質問では「食事をするとき食品の組み合わせを考えて食べる」「肉食を好んで食べる」「濃い味が好きである」「油を使った料理を好む」「甘いものが好きである」「和食よりも洋食が好きである」であり、いずれもリキシセナチド群の方が改善度は大きい傾向であった。

#### 考 察

本研究は、患者背景の違いがある中での比較であるが、GLP-1 受容体作動薬の短時間作用のリキシセナチドと長時間作用のリラグルチドの 48 週間にわたる治療結果を比較検討したものである。その結果、HbA1c は両群で同様の低下がみられたが、リラグルチド群では 24 週以降  $0.3 \pm 0.1\%$  の上昇が認められた。体重においても、12 週で両群ともに同様に減少したものの、24 週以降はリラグルチド群でリバウンドが認められた。また、食行動に關するアンケート調査では、リキシセナチド群では、食欲に關してのみならず、食事の嗜好の変化にまでより大きな変化が認められた。

GLP-1 受容体作動薬の胃内容排出遅延作用は短時間作用の薬剤にのみ認められる特徴である<sup>8)</sup>。したがって、内因性インスリン分泌が残存する症例、食欲に負けて食事療法が不十分な症例、体重増加を避けたい症例または既に肥満がある症例、現在受けている治療に低血糖が避けられない症例などの 2 型糖尿病患者は、リキシセナチドのような短時間作用 GLP-1 受容体作動薬の好適応であると考えられる。

今回の試験におけるリキシセナチド群では、

HbA1c の低下のみならず、多くの患者で体重の減少、食欲の低下が認められた。2 型糖尿病患者の体重管理において、やせ型の患者がさらに体重減少をきたすことは少なく、超肥満患者では食欲に変化がみられなければ体重減少は期待できない。さらに、間食が多い患者では、DPP-4 阻害薬を含めたインクレチン関連薬による治療を行っても、体重減少効果や血糖改善効果が出にくいことを鑑みると、リキシセナチドがもたらす体重減少効果は副次的ではあるものの、生活が改善され、食事療法と運動療法が奏効する好循環を生む契機となり得る。比較的病歴の浅い 2 型糖尿病患者の「糖尿病を治したい、進展させたくない」というモチベーションの高い時期にリキシセナチドを導入することで、血糖コントロールの改善を実感してもらうことができる。それにより、膵  $\beta$  細胞機能改善効果に加え、早期の食行動変容が促進されることによって糖尿病進展を抑制する可能性にさらなる期待が持てると考えられる。

#### 文 献

- 1) U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; **44**: 1249-58.
- 2) DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P, et al: Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 2943-52.
- 3) Holst JJ, Deacon CF, Vilsbøll T, et al: Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med* 2008; **14**: 161-8.
- 4) 石谷圭子, 菅 淑江: 食行動への影響要因に関する一考察. *中国短期大学紀要* 1984; **16**: 42-6.
- 5) 福島幸子, 久永 文, 前田 均, 他: 睡眠時無呼吸症候群患者の食行動調査と食事内容の栄養学的分析. *日職災医誌* 2003; **51**: 353-7.
- 6) 今田純雄, 長谷川智子, 坂井信之, 他: 食の問題行動に關する臨床発達心理研究(2) —偏食尺度の標準化と偏食の諸特徴—. *広島修大論集(人文)* 2007; **47**: 123-48.
- 7) 大工原裕之, 村岡都美江: インクレチン関連薬による食行動の変化—リキシセナチドとシタグリプチンの比較検討—. *Pharm Med* 2015; **33**: 112-7.
- 8) Meier JJ: GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; **8**: 728-42.