



インクレチン薬を用いた ステップダウン

佐藤雄一¹⁾，内菌祐二²⁾，布井清秀¹⁾

1) 雪の聖母会 聖マリア病院 糖尿病センター

2) 雪の聖母会 聖マリア病院 糖尿病内分泌内科

2型糖尿病は進行性の疾患であり，病態の進行や併発症を予防するために，早期に適切な治療介入でクリニカルイナーシャを避けることが大切である．SGLT2阻害薬やインクレチン薬の登場で，病態に見合った，より適切な薬物療法が可能になってきた．インクレチン薬（DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬）の特徴は，1)GLP-1・GIPによる血糖依存的なインスリン分泌促進，グルカゴン分泌抑制，2)GLP-1による胃内容物排泄遅延・食欲抑制・体重減少などの効果である．また，インクレチン薬にはアドヒアランスの向上，食行動の是正，体重の調節などの効果も期待できる．それらの効果から，症例によっては，インスリン療法からステップダウンが可能になってきた．本稿では，インクレチン薬併用によるステップダウンについて症例を中心に概説する．

はじめに

インクレチン薬は臨床使用が可能になって10年以上が経過し，今やなくてはならない薬剤の代表格と言える．2型糖尿病は進行性の疾患であり，早期により適切な薬物療法による介入でHbA1cの上昇を防ぎ併発症を予防する，いわゆるクリニカルイナーシャを避けることが大切ともいわれている．抗糖尿病薬がビグアナイド薬，SU薬，インスリン， α -グルコシダーゼ阻害薬などであった1990年代とは異なり，インクレチン薬やSGLT2阻害薬が使用できる現状では，より病態に見合った薬物療法ができる可能性が広がってきた．そのため，症例によっては，肥満の助長や低血糖の可能性が懸念されるSU薬やインスリン療法からのステップダウンが可能になってきた．本稿では，

インクレチン薬併用によるインスリン療法からのステップダウンについて症例を中心に概説する．

インクレチン薬が インスリン療法に与える影響

インクレチン薬には，DPP-4阻害薬（DPP-4i）とGLP-1受容体作動薬（GLP-1 RA）がある．インクレチン薬の効果は，1)GLP-1・GIPによる血糖依存的なインスリン分泌促進，グルカゴン分泌抑制，2) GLP-1による胃内容物排泄遅延・食欲抑制・体重減少などとされている．DPP-4iには主に1)の効果，GLP-1 RAには1)と2)の効果認められ，インスリン分泌が枯渇していないインスリン使用中の糖尿病患者の血糖変動改善や低血糖頻度減少，インスリン減量や治療法変更が可能となる．

DPP-4阻害薬による インスリン療法のステップダウン

前節で示したように、DPP-4iの効果としてGLP-1・GIPによる血糖依存的なインスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制により門脈内のインスリン/グルカゴン比改善が想定され、インスリン必要量減少が可能と考えられる。Basal-bolus療法(BBT)からDPP-4阻害薬併用Basal supported oral therapy (BOT)への切り替え(ステップダウン)については、BOT変更患者のインスリン必要量が非変更患者に比して少ない(ベースル6単位未満・ポーラス6単位/回未満)¹⁾、尿中CPRと食後CPR値が変更可能判断の予測因子として有用である²⁾、ベースルインスリンとDPP-4阻害薬と速効型インスリン分泌促進薬併用BOTが有効である³⁾との報告がある。

当院でも周術期にBBTで血糖をコントロールし、病状や血糖変動が安定してきた状況で、ベースルインスリンとDPP-4阻害薬と速効型インスリン分泌促進薬などに変更し、同様の血糖コントロールが得られる症例を経験している。それらの症例ではC-peptide Index (CPI)が1.0以上、総インスリン量20単位以下であることが多い。基礎インスリン分泌がある程度残存する場合には、肥満が顕著でなくても、DPP-4阻害薬を併用したBOTに変更可能で、検討に値すると思われる。

GLP-1受容体作動薬による インスリン療法のステップダウン

上記のごとく、GLP-1 RAの効果としてGLP-1による血糖依存的なインスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制が挙げられる。DPP-4iに比較してグルカゴン抑制が強く、食後のインスリン分泌作用も強いとされ、食後高血糖の改善が期待できる。また、GLP-1 RAは各薬剤により程度に差はあるが、いわゆる腸外作用とされる胃内容物排泄遅延・

食欲抑制・体重減少などが認められ、血糖変動やインスリン抵抗性の改善が期待できる。それらにより、肥満を伴うインスリン治療患者やインスリン分泌の枯渇していない患者のインスリン必要量減少が期待できる。

実際に、インスリン4回注射を含む多剤併用例にGLP-1 RAを導入し、血糖改善とインスリン離脱を達成した報告⁴⁾、入院治療開始時にGLP-1 RAを併用し、インスリン減量と血糖変動平坦化した報告⁵⁾がある。また、GLP-1 RAと持効型インスリン併用については、インスリン頻回注射からGLP-1 RAと持効型インスリン併用へのステップダウン可能な群のCPIはそうでない群に比べて高値であるとの報告がある⁶⁾。GLP-1 RAと持効型インスリン併用とインスリン頻回注射との比較(メタアナリシス)では、HbA1cは改善し、低血糖リスクは少なく体重は減少するとされている^{7,8)}。またBBTからGLP-1 RAと持効型インスリン併用への切り替えは治療満足度⁹⁾やDTR-QOL¹⁰⁾を改善させる報告がある。

以下に当科で経験した症例を提示する。

症例1はインスリン総量71単位からリラグルチドへの切り替え例。インスリン4回注射で総量71単位とグリメピリド2 mg, メトホルミン750 mg, ピオグリタゾン22.5 mgの治療でHbA1c 6.4%(JDS)の血糖コントロールであった。インスリン基礎分泌はCPI 2.4と保たれており、インスリン抵抗性がメインの病態で、高度肥満に伴った2型糖尿病で良好な血糖コントロールを目標にすると大量のインスリン治療が必要であった。リラグルチドが上市されるとともに、体重減少とインスリン離脱を目的にインスリンをリラグルチドへ変更した。HbA1cは2ヵ月後に7.3%(JDS)まで上昇したため、グリメピリドを2 mgに増量、HbA1cがさらに上昇したため、グリクラジド80 mgに変更し、HbA1cは徐々に低下した。メトホルミンを1,500 mgに増量したところ、12ヵ月後にHbA1cは6.2%(JDS)まで改善した。体重は変更後1ヵ月で10 kg減少し、その2ヵ月後さらに5 kg減少し、12ヵ月後には計24 kg減少した(図1)。