

症 例 報 告

持効型インスリン注射併用薬を DPP-4 阻害薬から GLP-1 受容体作動薬へ 切り替え著効を得た糖尿病血液透析患者の 1 例

小助川はるな,^{a,1} 佐藤 伸輔,^{b,1} 櫻井 淳二,^b 石澤 文章,^b 宮坂 智充,^a
河野 資,^a 小嶋 文良,^d 大河原雄一,^c 高橋 知子^{a*}

Switching from a DPP-4 Inhibitor to GLP-1 Receptor Agonist Was Effective in a Diabetic Patient Treated with Long-Acting Insulin Injections and Undergoing Hemodialysis: A Case Report

Haruna KOSUKEGAWA,^{a,1} Shinsuke SATOH,^{b,1} Junji SAKURAI,^b Fumiaki ISHIZAWA,^b
Tomomitsu MIYASAKA,^a Tasuku KAWANO,^a Fumiyoshi OJIMA,^d
Yuichi OHKAWARA,^c and Tomoko TAKAHASHI^{a*}

^aDepartment of Pathophysiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University:

^bDepartment of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Wakabayashi Hospital:

^cDepartment of Experimental Allergy and Immunology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical
and Pharmaceutical University: ^dClinical Pharmaceutical Practice Center, Faculty of Pharmaceutical Science,

Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2017)

A diabetic female patient in her 80s being treated with sustained insulin and a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor was undergoing hemodialysis. However, her level of glycated albumin (GA), an indicator of glycemic control in diabetic patients undergoing hemodialysis, was greater than 25%; therefore, insulin was increased. Since GA did not decrease even with the increase in insulin, her diabetes medication was switched from a DPP-4 inhibitor to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist without a change in the units of insulin. GA subsequently decreased, and blood glucose (BG) control improved with no hypoglycemia. When the effects of medication are insufficient, a change to that with different actions may be effective. Therefore, a switch to medication with different actions needs to be considered in order to obtain better therapeutic effects.

Key words — DPP-4 inhibitor, GLP-1 receptor agonist, diabetes, hemodialysis

緒 言

糖尿病は、網膜症、神経症、腎症などのいわゆる三大合併症だけでなく、特に高齢者においては、認知機能低下やサルコペニア・フレイルなどの高齢期特有の疾患を合併しやすいことが知られている。これらの合併症は、失明や透析治療、全身の機能低下により QOL の低下をもたらし、さらなる医療費の増大という医療経済的な問題の一因にもなっている。^{1,2)}

現在の糖尿病治療では、以前から使用されてきたスルホニル尿素薬 (SU 薬) から最近使用されるようになった dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬、sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬に至るまで、様々な薬理作用を有する薬剤が使用されるようになり、治療効果が飛躍的に向上している。²⁾ また、ヒト型インスリン製剤や超速効型のインスリンアナログ製剤など、自己注射による治療法が行われているのが糖尿病治療の特徴である。近年、自己注射用製剤としてインスリンの他にリラグルチド (遺伝子組換え)、エキセナチド、エキセナチドマイクロスフェア、デュラグルチド (遺伝子組換え)、リキシセナチド等の glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬が追加となり、さらにこれら GLP-1 受容体作動薬は内服剤との併用も可能なため治療法の選択肢が広がった。²⁾ しかしその一方、数多く

^a 東北医科薬科大学薬学部病態生理学教室, ^b 東北医科薬科大学若林病院薬剤部, ^c 東北医科薬科大学薬学部病態解析学教室, ^d 東北医科薬科大学薬学部臨床薬剤学実習センター

* e-mail: t-takahashi@tohoku-mpu.ac.jp

¹ 共筆頭著者

の糖尿病治療薬の中から個々の患者にあった治療法を選択することが困難になったともいえる。特に新薬については、治験によるデータはあるものの、治験は併用薬が限定されているなど限られた条件で行われる場合が多く、効果がないときなど、どのような治療法に変更するかといった点については、大規模臨床試験の結果等を収集した上でガイドラインが作成されることになる。そのため、新薬ではデータが蓄積されまでの期間は症例報告^{3,4)}が参考になることが多い。今回我々は、持効型インスリン注射併用時におけるDPP-4阻害薬からGLP-1受容体作動薬への切り替えにより血糖コントロールの改善が認められた症例を経験したので報告する。

症 例

80歳代, 女性. 2型糖尿病に大動脈弁狭窄症, 高

血圧症, 心不全を合併している。副作用歴, アレルギー歴は特になし。13年前より糖尿病の加療開始となり, 6年前から高度蛋白尿を認めるようになった。4年前の5月に血清クレアチニン値 (SCr) が2 mg/dL 台になり, 翌年1月にはSCrが2.5 mg/dLと悪化し, 浮腫が認められようになった。その後SCrが5 mg/dLを常時越えるようになったため, 翌年3月から血液透析開始となり, 以後, 東北医科薬科大学若林病院外来で治療が開始となった。

経 過

糖尿病治療薬以外の併用薬をTableに示した。今回の検討期間でこれら薬剤の変更は行われなかった。経過中持効型インスリン (インスリン グラルギン) を20単位から24単位に増量を行ったが, 血液透析前血糖値ならびにグリコアルブミン (glycated albumin; GA) の低下は認められず, 血糖のコントロールは不良であった (Figure)。その

Table. List of drugs other than diabetes medication.

| 薬剤名 | 1日量 | 用法 |
|--------------------------------|------|------|
| アジルサルタン錠 20 mg | 2錠 | 夕食後 |
| ランソプラゾール口腔内崩壊錠 15 mg | 1錠 | 夕食後 |
| カルシトリオールカプセル 0.25 μ g | 1錠 | 夕食後 |
| プラバスチン Na錠 10 mg | 1錠 | 夕食後 |
| カルベジロール錠 10 mg | 1/2錠 | 朝食後 |
| フロセミド錠 40 mg | 1錠 | 朝食後 |
| アスピリン腸溶錠 100 mg | 1錠 | 朝食後 |
| ニフェジピン徐放錠 20 mg | 2錠 | 夕食後 |
| フェブキシソスタット製剤 10 mg | 1錠 | 朝食後 |
| 炭酸ランタン水和物顆粒分包 250 mg | 2包 | 朝夕食後 |
| ポリスチレンスルホン酸 NaDS 分包 76% 3.27 g | 1包 | 朝食後 |
| シナカルセト塩酸塩錠 25 mg | 1錠 | 夕食後 |
| ダルベポエチン α 製剤 30 μ g | | |

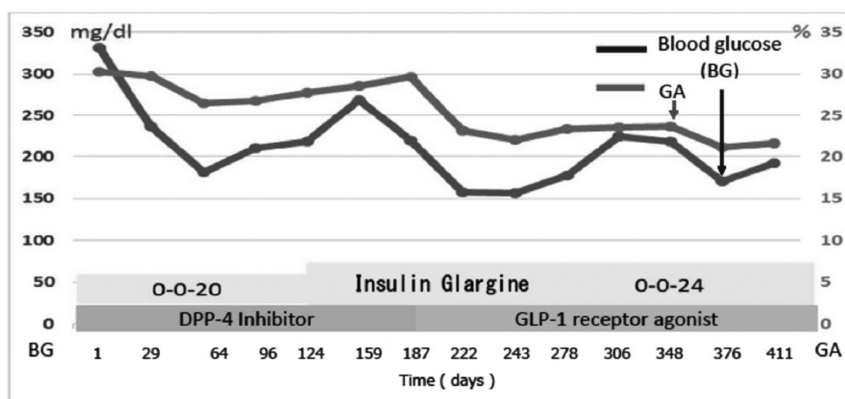


Figure. Casual blood glucose level (BG) and glycated albumin value (GA) in switching from a DPP-4 inhibitor to GLP-1 receptor agonist.

ため、インスリンの投与量は 24 単位のまま変更せず、DPP-4 阻害薬であるテネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 20 mg 1 日 1 回（夕食後）の経口投与を中止し、自己注射製剤である GLP-1 受容体作動薬デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回皮下注の血液透析開始前投与が開始となった。このデュラグルチドへの切り替え 5 週間後には、血液透析前血糖値は 219 mg/dL から 158 mg/dl へ、ならびに GA は 29.7% から 23.1% へと、いずれも低下し、特に GA においてはその後 25 週間安定した状態が持続し、血糖コントロールの改善が認められた (Figure)。また、この切り替えによる低血糖などの副作用は認めなかった。

考 察

糖尿病の血糖コントロールの指標として、一般的には HbA1c が用いられる。しかしながら、維持透析下では赤血球寿命の短縮、透析による失血、腎性貧血治療のための Erythropoiesis Stimulating Agents（以下、ESA）製剤投与等の影響により幼若赤血球の割合が増えることで、HbA1c が実際の血糖コントロール状態より低値となる。このためガイドラインでは「HbA1c は参考程度に用いる」としている。⁵⁾ 一方、GA は透析下でも血糖コントロール状態を正しく反映するため、ガイドラインは GA を指標とすることを推奨し、GA 20.0% 未満を管理目標としている。⁵⁾ また、心血管イベントの既往歴があり低血糖傾向のある患者では、GA 24.0% 未満を暫定的目標値とし、今後のエビデンスの蓄積を待ち確定値を設定するとしている。⁵⁾ 血糖値に関しては、透析医療では、空腹時血糖よりも血液透析前血糖（食後であることが多い）を用いることとし、180~200 mg/dL を目標値としている。⁵⁾ 本症例は血液透析患者であるため、糖尿病の指標となる HbA1c ではなく、GA を糖尿病治療の指標とした。薬剤切り替え前後 7 カ月の透析前血糖値と GA 値を比較するとどちらも減少し、糖尿病治療薬として DPP-4 阻害薬から GLP-1 受容体作動薬への切り替えにより、低血糖を起こすこともなく血糖コントロールが改善された。

DPP-4 阻害薬は血中の GLP-1 といったインクレチンの分解を阻害することによって血中インクレチンの低下を防ぎ、インスリン分泌の促進等に働く。DPP-4 阻害薬の効果が不十分の場合、その薬

理作用のみを考えれば、GLP-1 受容体作動薬製剤に代えても効果はそれほど期待できないとも考えられる。今回の症例で使用された GLP-1 受容体作動薬のデュラグルチドは 2 つの改変型ヒト GLP-1 アナログ領域と改変型ヒト免疫グロブリン G4 (IgG4) の Fc 領域がペプチドリンカーで共有結合した融合糖タンパク質である。GLP-1 アナログ領域のアミノ酸配列を改変することで DPP-4 による不活性化を回避することに成功した製剤である。また、GLP-1 アナログ領域に IgG4 の Fc 領域を結合により分子量が大きくなり、投与部位からの吸収が緩徐、腎クリアランスの低下により長期に血中濃度の持続が可能となった。さらに、デュラグルチドは抗体製剤であり細胞内に取り込まれた後、酸性のエンドソームの中で IgG4 の Fc 領域が FcRn と結合することで、リソソームによる分解を免れ、細胞表面にリサイクリングされることも効果が長時間持続する理由の一つと考えられる。^{6,7)} また、デュラグルチドは DPP-4 による分解を受けにくいという特徴を有している。実際に測定していないので断定はできないが、本症例では元々インクレチンの産生量が十分ではなく、DPP-4 阻害薬を投与してもその効果を十分には発揮できず、外部より GLP-1 受容体作動薬を投与することによってインクレチンの本来の効果が発現した可能性がある。DPP-4 阻害薬よりも GLP-1 受容体作動薬が血糖コントロール良好になった理由として、他にも、DPP-4 による分解を回避することができる GLP-1 受容体作動薬の方が DPP-4 阻害薬よりも活性型の GLP-1 濃度が高く維持でき、また、膵 β 細胞の再生を促す作用でインスリン感受性が改善されたことが考えられる。GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチドと基礎分泌のインスリンの組合せが奏功した理由は確定できないが、この組み合わせが有効な例は他にも報告されている。⁸⁾ 今回、インクレチン関連薬に属する薬剤でも、作用点が異なれば効果があることが実臨床で明らかになったため、DPP-4 阻害薬で効果不十分の場合は作用点の異なる GLP-1 受容体作動薬を検討してみる価値があると考えられる。また、日本人糖尿病患者は欧米人に比べて糖尿病発症初期からインスリン分泌が低下していることから、GLP-1 受容体作動薬をより早期から使うほど、膵 β 細胞保護・増殖作用により、HbA1c を 1% 確実に下げるとの報告がある。⁸⁾ アメリカでも第一選択薬であるメ

トホルミン同様, GLP-1 受容体作動薬には心血管イベントが有意に抑制すると明らかになっている.

本症例ではこれまでも持効型インスリンの自己注射を行っており, 自己注の手技については問題ないと考えられる. しかし, 薬剤師としては自己注射の種類が増えたことによってトラブルが起きないように指導する必要がある. 持効型インスリンは1日1回決まった時間に皮下注射するが, デュラグルチドは1週間に1回, 曜日を決めて皮下注射するタイプの製剤である. この症例は80歳代と高齢であるため, 決まった曜日に確実に注射を行っているか確認するなどのフォローが必要である. 看護師のような医療スタッフでも期限切れインスリンを使用した報告⁹⁾がある他, 針を付けたままで保管するなどの例が報告^{8,11)}されており, 糖尿病患者であるため低血糖の注意はもちろんであるが, 薬剤師として自己注の手技, 使用期限の確認, 保管方法などについても患者のみならず可能であれば家族への指導を行い, その後も継続して確認していく必要がある.

ま と め

血液透析中の2型糖尿病患者の1症例において, GLP-1 受容体作動薬は血糖値およびGA値の減少を示し, 有効な治療薬と考えられた. 今回使用したGLP-1 受容体作動薬は, 抗体製剤化することで血中濃度持続作用を有し, 週1回皮下投与可能な製剤である. 介護老人保健施設などのたくさんの高齢者施設で薬の管理がしやすく, 介護者の負担も軽減でき, また, 通院に多くの時間を割けない患者にも使用しやすいと考えられる. GLP-1 受容体作動薬の単剤投与では低血糖が出にくいという特徴があるが, 基礎インスリンとの併用という今

回の症例でも低血糖は出現しなかった. 今後, 多くの症例報告を収集することで, 薬剤選択, 併用薬剤などを含めたインクレチン関連薬の適正使用が期待される.

利益相反

開示すべき利益相反はない.

REFERENCES

- 1) 梅垣宏行, 医薬ジャーナル, **52**, 1455–1458 (2016).
- 2) 日本糖尿病学会編, 糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京.
- 3) 森脇麻希, 池野真子, 神戸百年記念病院誌, **29**, 51–54 (2017).
- 4) 佐藤英一, 魯 紅梅, 松村大輔, 野村まゆみ, 天羽 繭子, 川原賢治, 小山由美, 鈴木有紀子, 岡崎 睦, 上田善彦, 中村 司, 日本透析医学会雑誌, **50**, 700 (2017).
- 5) 日本透析医学会編, 血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012, 日本透析医学会誌, **43**, 311–357 (2013).
- 6) 田牧千裕, 竹内雅和, 岩本紀之, Wolfgang G, 日本薬理学雑誌, **146**, 215–224 (2015).
- 7) Roopenian D.C., Akilesh S., *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 715–725 (2007).
- 8) 長井一彦, 薬局, **61**, 2495–2499 (2010).
- 9) 清水安子, 大原裕子, 米田昭子, 森小津恵, 瀬戸奈津子, 黒田久美子, 西垣昌和, 宮武曜子, 数馬恵子, 正木治恵, 日本糖尿病教育・看護学会誌, **18**, 151–159 (2014).
- 10) Eng C., Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R., *Lancet*, **384**, 2228–2234 (2014).
- 11) 西村博之, 吉田 陽, 月間薬事, **55**, 212–218 (2013).