



モーニングセミナーから

# GLP-1 受容体作動薬の導入にて良好な血糖コントロールを得られた肥満を伴う 2 型糖尿病の 1 症例

小川 誠人<sup>1</sup> 池田 守<sup>2</sup>

<sup>1</sup>近畿大学病院 総合医学教育研修センター <sup>2</sup>内分泌・代謝・糖尿病内科

GLP-1 receptor agonist responded to type 2 diabetes mellitus with obesity; A case report

Seito Ogawa, Mamoru Ikeda

<sup>1</sup>Center for General Medical Education and Clinical Training, Kindai University Hospital

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes Faculty of Medicine, Kindai University

## 抄 録

近年の血糖降下薬の種類は多岐にわたるものの、使い分けについては患者の病態や副作用に注意しながら投与する必要があり、専門家内でも意見が分かれるケースがしばしばみられる。今回、我々は、様々な経口血糖降下薬を用いても血糖コントロールが不良だったが、GLP-1 受容体作動薬を導入し良好な血糖コントロールが得られた 1 症例を経験したので報告する。

**Key words:** 2 型糖尿病, 経口血糖降下薬, インスリン, GLP-1 受容体作動薬

## 緒 言

長期間における血糖コントロールでの薬剤選択にあたっては、患者の年齢や、体格、心血管疾患や慢性腎不全といった併存疾患などの医学的な観点からアプローチする必要がある。そのため、少なくとも 2019 年現在の日本のガイドラインではアルゴリズム的に薬剤選択を行うことはできず、患者個々の臨床的背景や、経験に基づいてオーダーメイド的な薬剤を選択しなければならない。今回、我々はこのようなケースを経験したので報告する。

【症例】71 歳 女性

【主訴】血糖コントロール目的

【現病歴】

56 歳頃に会社の健診で初めて高血糖を指摘され、

近医にて内服加療が開始となった。その後 HbA1c 6 % 台で推移していたが、66 歳頃にコントロール不良となり、グリメピリド 2 mg に変更。その後一旦 HbA1c は改善を認めていた。しかし、71 歳時に HbA1c 8.1% と再度悪化認め、当科初診紹介。血糖コントロール目的で入院となった。

【既往歴】61 歳 乳癌

【家族歴】父：糖尿病

【内服歴】グリメピリド 1 mg 2T

アトルバスタチン 10 mg 1T

【生活歴】飲酒：機会飲酒

喫煙：なし

アレルギー：なし

【現症】

身長：159 cm, 体重：64 kg, BMI：25.3

最大既往体重：68 kg (61 歳)

体温36.4°C, 血圧 130/76 mmHg, 脈拍数75回/分,  
体重変化: ここ数か月の大きな変化なし

心電図: 洞調律

胸部 Xp: 臨床的な異常所見認めず.

血液検査: 表 1 に記載

#### 【糖尿病細小血管合併症】

神経障害: あり

網膜症: NDR

腎症: 1期 (尿中 Alb: 4.1 mg/日, eGFR: 43 mL/  
min/1.73 m<sup>2</sup>)

#### 【入院後経過】

入院前の内服を継続し, まずは食事療法にて血糖  
推移の確認を行った. 随時血糖は 300 mg/dl 台だが,  
夜間血糖が 90 mg/dl と低値傾向であったため, グ  
リメピリドを 2 → 1 mg へ減量し, メトホルミンを  
250 mg 2錠分 2 で開始した. 糖毒性解除のためイン  
スリンの導入も考慮したが, 患者本人がインスリン  
導入に対して否定的な考えを示し, 導入は断念と  
なった. メトホルミン開始 2 日後に随時血糖 70 mg/  
dl まで低下を認めたため, グリメピリドを中止した.  
その後, 空腹時血糖 150 mg/dl 台, 随時血糖 200

mg/dl 台で推移し, さらなる血糖降下を図るべくリ  
ナグリプチンを 5 mg 1錠にて開始した. しかし翌日  
の採血にて BUN, UA 上昇を伴う腎機能低下が認め  
られ, 脱水によるものと思われるも, eGFR < 30 mL/  
min/1.73 m<sup>2</sup> であったことから乳酸アシドーシスの  
恐れがあるためメトホルミンは中止とした.

今後は内服のみでは十分なコントロールを得る  
のは難しいと判断し, 肥満傾向であったことから  
GLP-1 製剤導入が好ましいケースと考え, リラグル  
チド 0.3 mg で自己注射導入を行った. 導入後, 副  
作用も特に認められずリラグルチド 0.6 mg に増量  
し, 随時血糖 100 mg/dl 前半と良好な血糖コン  
ロールが得られ, 退院となった. (図 1)

### 考 察

経口血糖降下薬の選択について, 血糖降下作用も  
当然のことながら, 特に高齢者の低血糖の発症をい  
かに抑えられるかというポイントも重大であり, そ  
うすると自ずと第一に処方する薬剤については低血  
糖をきたしにくい薬剤を選択することとなる. その  
結果として, SU 薬といった古典的な薬剤は低血糖

表 1 入院時検査所見

【尿検査】		【生化学検査】	
外見	清澄尿	Na	142 mEq/l
比重	1.015	K	4.2 mEq/l
PH	5.5	Cl	106 mEq/l
蛋白	(-)	BUN	19 mg/dl
糖	(-)	Crea	0.99 mg/dl
ケトン体	(-)	eGFR	43
潜血	(-)	Alb	4.2 g/dl
ビリルビン	(-)	T-Bil	0.5 mg/dl
		AST	16 U/l
		ALT	23 U/l
		ALP	238 U/dl
		CPK	77 U/dl
		T-chol	166 mg/dl
		TG	211 mg/dl
【末梢血液検査】		【糖尿病関連検査】	
WBC	4,720/μl	FPG	92 mg/dl
Neu	43%	HbA1c	8.5%
Lym	43.9%	CPR	4.75 ng/ml
Mon	8.7%	IRI	12.84 μU/ml
Eos	3.6%	GAD 抗体	<5.0 U/ml
Bas	0.5%		
RBC	458万/μl		
Hb	13.9 g/dl		
Ht	42.4%		
MCV	92.6 fl		
MCH	30.3 pg		
MCHC	32.8%		
PLT	22.5万/μl		

FPG, fasting plasma glucose; GAD, glutamic acid decarboxylase;

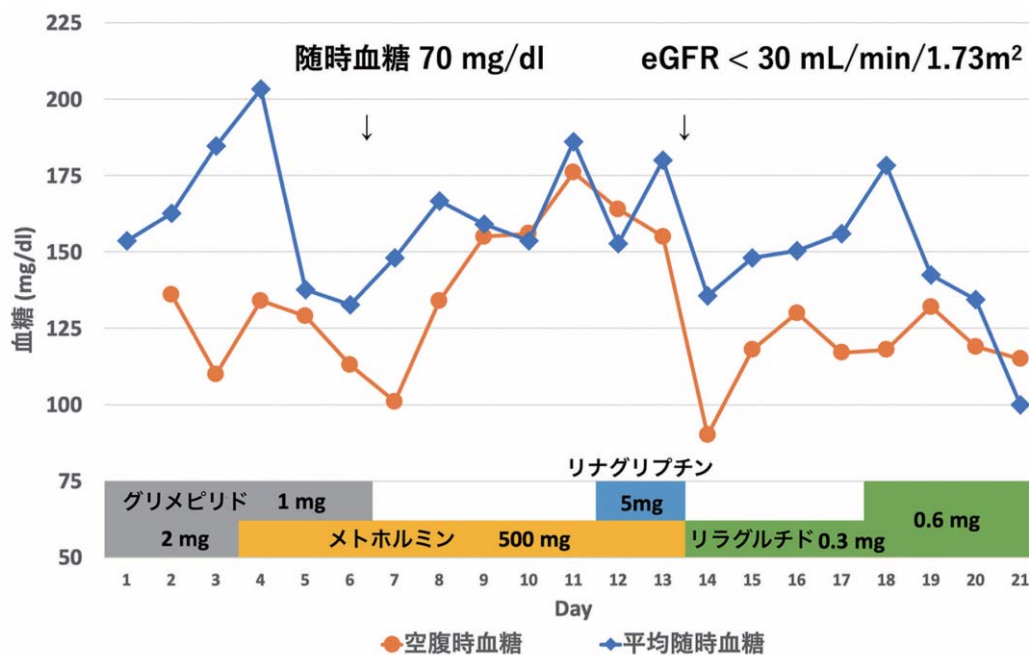


図1. 入院後経過

リスクの低い作用機序をもつ薬剤の台頭により、処方される機会が減少しており、現在の日本の市場において血糖降下薬の薬価の割合はDPP-4阻害薬が全体の約40%、SGLT2阻害薬が全体の約10%と大きな割合を占めつつある。<sup>1</sup>

しかし、これだけ多様な種類の薬剤が選択可能であるにもかかわらず日本のガイドラインでは1st lineの位置付けが定められていないのが現状である。米国の2019年ガイドラインでは、1st lineとしてのメトホルミンの位置付けは不動であるものの、2nd lineの選択については、新たに心血管疾患・心不全/CKDの有無により薬剤の選択が大きく分けられるようになった。<sup>2</sup> 具体的には、基礎疾患として心血管疾患が優勢であればGLP-1受容体作動薬、もしくはSGLT2阻害薬が2nd lineとして指定されており、それぞれリラグルチド、及びエンパグリフロジンが薬剤選択の優先度が高いと位置付けられた。また、心不全/CKDが優勢であればSGLT2阻害薬が2nd lineとして位置付けられており、薬剤選択の優先度としてはエンパグリフロジン、もしくはカナグリフロジンが最も高い位置に位置付けられている。もっとも、日本人は食文化、体格の違いにより欧米人と比べて心血管イベントリスクは低いとされており、必ずしも上記の通りの有効性が得られるか明確でないという点は忘れてはならない。

さて、今回の症例にてまず第一に用いられたメトホルミンについては、今から50年以上前から用いられてきたビグアナイド薬に分類される経口血糖降下

薬であり、さまざまなStudyによってエビデンスの蓄積量も数多い。主な作用機序としては肝臓での糖新生の抑制、インスリン抵抗性改善であり、その特徴として低血糖リスクや体重変化が小さく、さらに予後に及ぼす影響として糖尿病関連死を32%、心筋梗塞発症率を39%減少させるとの報告がある。<sup>3</sup> そのため、薬価の安さ、及びその長期内服での死亡率改善効果などのベネフィットなどから、前述の通り欧米の糖尿病ガイドラインでは1st lineに位置付けられている。しかしながら、今回のケースのように内服中止とせざるをえないケースもあり、漫然と投与を行うのではなく次の表2に示すようなケースにおいては特にメトホルミンの投与を控えたほうが好ましいと思われる。<sup>4</sup>

乳酸アシドーシスの発症率は4.3人/10万人<sup>5</sup>と決して高いものではないが、発症すれば致死率50%とも言われていることから、「とりあえずメトホルミン」といった処方では避け、上記のケースに留意しながら適切に処方を行うことが必要である。

次に、DPP-4阻害薬について述べる。作用機序として、血糖依存性にインスリンを分泌させるGLP-1やGIPといったインクレチンホルモンを増やす作用が中心であり、その大きな特徴として、単独使用では低血糖を起しにくく重篤な副作用が稀であることである<sup>6</sup>。また、体重増加をきたしにくく、その安全性の高さや使いやすさから日本において最も使用されている経口血糖降下薬とも言える。今回の症例で処方されたリナグリプチンについては、主な代謝

表2 メトホルミンの新規投与を控えたほうが良い例

1.	75歳以上の新規投与は慎重投与
2.	eGFR < 45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> の場合 ( < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> は禁忌. 乳酸アシドーシス発症の危険性あり)
3.	うっ血性心不全や呼吸不全などアシドーシスをきたしやすい状態
4.	肝硬変・肝酵素3桁以上(正常の2.5~3倍まで)
5.	造影CT検査の前後48時間(緊急時は検査後 skip でも可能)
6.	重症感染症・手術前後(前日に中止し, 再開は全身状態良好時に行う)
7.	シックデイや, 下痢や嘔吐など脱水が認められるとき
8.	過度のアルコール摂取者

経路が胆汁排泄となっていることから, 腎機能低下症例においても使用可能という特徴がある。

また, 今回は経口血糖降下薬の選択というテーマではあるものの, 注射製剤である GLP-1 受容体作動薬のリラグルチド 0.6 mg/day にて結果として良好な血糖コントロールが得られた。作用機序としては DPP-4 阻害薬に近いものがあるが, 体重減少効果, 血糖降下作用について比較すると GLP-1 受容体作動薬の方がより大きいという利点がある。注射製剤の導入により, 金銭面での負担, 注射自体の手間といった問題も生じることから, すべての 2 型糖尿病の症例において導入することは不可能ではあるが, インスリン導入と比較すると「インスリン」という言葉の持つイメージという面からか, 精神的な敷居が低く, 今回の症例のように注射製剤の導入を受け入れてもらえるケースもあるかもしれない。

GLP-1 受容体作動薬は, 基礎インスリンと経口血糖降下薬を併用する Basal Supported Oral Therapy (BOT) 療法と比較すると, HbA1c は12ヶ月間の治療継続にて BOT 療法に比べて0.34%の低下作用があり<sup>7</sup>, それでいてなおかつ低血糖のリスクは34%ほど低いというデータ<sup>8</sup> もあり, 内因性インスリン分泌能が保たれている多くの 2 型糖尿病において有用性が高いと思われる。

例えば, 今回導入されたリラグルチドは, 2019年より最高用量が 0.9 mg/day から 1.8 mg/day へと引き上げとなり, 海外における最高用量と同じ用量を使用できるようになった上, さらに同年にインスリンデグデルデクとの配合注射製剤が国内で製造販売が承認されたことから, 今後より GLP-1 受容体作動薬が導入される機会が増えるかもしれない。

## 結 語

薬剤の種類が増えるということは, それだけ効果

的な治療を行うための手段が増えるということであるが, しかしながらそれを行えるだけの個々のリスク・ベネフィットについて深い学習を行う必要がある。血糖コントロールの手段については正解, 不正解と言った二元論的な答えのない領域であるため, 今回の症例を通して個々の症例に合わせた薬剤選択を行うための知識を養っていく必要があると強く感じた。

## 文 献

- 厚生労働省 HP: 経口血糖降下薬の薬剤料の推移 ([https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/database/zenpan/dl/cyouzai\\_doukou\\_topics\\_h31\\_01-01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/database/zenpan/dl/cyouzai_doukou_topics_h31_01-01.pdf))
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 *Diabetes Care* 2019; 42: S1-S193.
- ビッグアナイド薬の適正使用に関する委員会: メトホルミンの適正使用に関する Recommendation
- Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; Apr; 14(4): CD002967.
- Green JB, et al. TECOS Study Group: Effect of Sirtagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 232-242.
- Jetty A, et al. Clinical effectiveness of liraglutide vs basal insulin in a real-world setting: Evidence of improved glycaemic and weight control in obese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018; Sep;20(9): 2093-2102.
- Abd El Aziz MS, et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(2): 216-227.