

原 著

## 当院糖尿病18症例における糖尿病薬 GLP-1受容体作動薬 (リラグルチド) とインスリンデグルデク (遺伝子組換え) 併用療法の有効性の検討

長岡中央総合病院、薬剤部；薬剤師<sup>1)</sup>、糖尿病センター；内科医<sup>2)</sup>

安達麻祐子<sup>1)</sup>、石塚ほから<sup>1)</sup>、鈴木 和吉<sup>1)</sup>、八幡 和明<sup>2)</sup>

目的：GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬 (以下、GLP-1製剤) は、新しい機序での血糖降下作用を呈する画期的な薬剤と言われながらも糖尿病治療薬の中での位置づけが定まっていない。そこで我々は GLP-1製剤であるリラグルチドと持効型インスリンデグルデクを併用することによって予想以上の効果を得たので報告する。

方法：入院症例に対しリラグルチドとデグルデクを併用し、その後の血糖、体重、腎機能への影響について検討した。

成績：リラグルチドとデグルデクの併用はほぼ全例で Hemoglobin A1c (HbA1c) を低下させ、血糖の改善効果がみられた。体重については投与開始前と比較し3ヶ月後で $-4.0 \pm 2.7$ kg、6ヶ月後で $-5.1 \pm 2.9$ kgと低下が認められた。estimated glomerular filtration rate (eGFR) については改善傾向を示し、腎機能の低下を抑制できた症例が多く見られた。また、他の糖尿病治療薬剤の減量が可能となった症例も多く見られた。

結論：リラグルチドとデグルデクの併用は血糖コントロールに良好な結果を示すだけでなく、腎機能の低下を抑制し、腎機能改善に対する効果が示唆された。また、頻回インスリン導入が必要な患者においては、注射回数削減や低血糖のリスクを軽減することができ、患者の物理的、精神的な負担が軽減することにつながると思われる。

キーワード：糖尿病、GLP-1受容体作動薬リラグルチド、インスリンデグルデク、併用療法、有効性、血糖コントロール、HbA1c、体重減少、eGFR、腎機能維持

### 緒 言

2型糖尿病患者において GLP-1製剤は血糖降下作用を有しており、低血糖をおこしにくいという優れた薬剤である。インスリン治療を必要とする患者に対し使用することにより注射回数削減や使用量の低下が期待できる。これまで、強化インスリン療法で食後血糖値が安定しない2型糖尿病患者に対し、食前のインスリン量を減らした強化インスリン療法とリラグルチドの

併用療法で血糖値の改善や body mass index (BMI) の低下が報告されている(1)。

小腸下部から分泌される GLP-1は glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) とともにインクレチンホルモンと呼ばれ、血糖値が高いときに膵β細胞のインスリン分泌を促進する作用に加え、膵以外における多彩な作用も注目されており、腎保護作用に対する効果も報告され始めている(2,3)。

そこで今回、入院中にリラグルチドとデグルデクの併用療法を導入した患者における効果について検討したので報告する。

### 対 象 と 方 法

入院患者に対しデグルデクを使用し、空腹時血糖を低下させた後にリラグルチドを併用した18例(男性8例、女性10例、年齢 $66.6 \pm 8.16$ 歳、BMI $26.9 \pm 6.83$  kg/m<sup>2</sup>、罹病歴 $15.7 \pm 9.36$ 年)に対し、その後の HbA1c (%)、体重 (kg)、eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) への影響について検討した。また、年齢(65歳未満、65歳以上)、BMI (BMI22未満、BMI22以上)、性別、罹病歴(10年以下、11年以上)の影響についても比較検討した(表1)。

### 結 果

HbA1c は速やかに改善し、3ヶ月では $-1.59 \pm 2.36$ %、6ヶ月後では $-2.21 \pm 2.51$ %、12ヶ月後では $-1.48 \pm 2.18$ %と有意に低下が見られたが、6ヶ月後と比較すると12ヶ月後では低下効果の減弱が見られた(図1)。そこで BMI、年齢、性別、罹病歴による影響について比較検討したところ、年齢別での改善効果の大きな違いは見られなかった。BMI別の HbA1c は BMI の低い群のほうが低下する傾向が見られ改善効果が高いことが示唆された。男女別の比較では改善効果は女性の方が高いが、男性の方が長期にわたって安定した効果が得られた。罹病歴での比較は短い症例で改善効果が高い傾向が見られた(図2 a-d)。

体重の変化は入院時と比較して、3ヶ月後で $-4.02 \pm 2.68$ kg、6ヶ月で $-5.01 \pm 1.81$ kg、12ヶ月後で $-6.84 \pm 4.92$ kgと体重減少が見られた。また、体重の減少効果は継続する傾向がある(図3)。

eGFRは改善もしくは維持している症例が多く見られた(図4)。リラグルチドは腎機能の低下を抑制し、腎機能保護に対する効果が示された。

使用薬剤の変更を表2に示す。インスリン強化療法からの離脱あるいはSU剤からの変更により低血糖のリスクの回避や注射回数の減少につながった。リラグルチドとデグルデクを導入した18例のうち10例で内服の薬剤数を減少でき、2例は5ヶ月後にデグルデクを中止できた。この治療は簡便でかつ低血糖も起こしにくいことから医療連携をすすめているクリニックでも同じ治療を継続することが容易である。

## 考 察

リラグルチドとデグルデクの併用は血糖コントロールに良好な結果を示した。頻回インスリン導入が必要な患者においては、注射回数の減少や低血糖のリスクを軽減することができるため、患者の物理的、精神的な負担が軽減することにつながると考えられる。

また、腎機能低下を防ぐ効果も示唆され、血糖コントロールの目的だけでなく透析予防の観点からも効果的な薬剤であると思われる。

さらに、BMIの低い症例の方がHbA1cの改善効果は高かったが、肥満例においても改善は示された。インスリンの増量によって体重増加となる悪循環をGLP-1製剤の使用で改善できると考えられる。

## 文 献

1. Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. Stabilization of postprandial blood glucose fluctuations by addition of glucagon like polypeptide-analog administration to intensive insulin therapy. *J Diabetes Invest* 2015; 436-42.
2. Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J.Exp.Med.* 2013; 231: 57-61.
3. 玉澤敦子、遅野井健. 腎機能障害とインクレチン. *成人病と習慣病* 2013; 12: 1529-32.

## 英 文 抄 録

### Original article

Analysis of the efficacy of combination therapy with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (liraglutide of genetical recombination) and insulin (insulin degludec of genetical recombination) to 18 cases of diabetes mellitus in our hospital

Nagaoka Central General Hospital, Pharmacy; pharmacist<sup>1)</sup>, Department of internal medicine, physician<sup>2)</sup>  
Mayuko Adachi<sup>1)</sup>, Hokara Ishizuka<sup>1)</sup>, Kazuyoshi Suzuki<sup>1)</sup>, Kazuaki Yahata<sup>2)</sup>

**Objective:** GLP-1 receptor agonist (liraglutide) is used for diabetes mellitus by promoting the secretion of insulin. Marked efficacy, furthermore, could be obtained by using combination therapy with liraglutide and insulin degludec, which is reported in this paper.

**Study design:** Among our diabetes patients treated with this combination therapy, we examined subsequent blood glucose, weight, and the effect on renal function.

**Results:** Every Hemoglobin A1c (HbA1c) value decreased, revealed an improvement effect of the blood glucose. Body weight decreased  $-4.0 \pm 2.7$  kg and  $-5.1 \pm 2.9$  kg, at 3rd month and 6th month later, respectively. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was improved after the therapy. The reduction of the other diabetes therapeutic drugs was enabled in several cases.

**Conclusion:** Combination therapy with liraglutide and insulin degludec was the most effective therapy for not only blood glucose but also renal function, which reduced the frequency of insulin injection.

**Key words:** Diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), GLP-1 receptor agonist, liraglutide (genetical recombination), insulin degludec (genetical recombination), combination therapy, efficacy, control of glycemia, hemoglobin A1c, HbA1c, weight loss, estimated glomerular filtration rate, eGFR, maintenance of renal function

表1. 各因子別の患者背景

		65歳未満(6例)	65歳以上(12例)
年齢	年齢(歳)	56.5±3.73	71.6±3.73‡
	BMI	31.5±6.85	24.7±6.18*
	罹病歴(年)	14.0±3.66	17.5±10.9
		BMI22未満(12例)	BMI22以上(6例)
BMI	年齢(歳)	64.4±9.05	70.8±3.66
	BMI	30.5±5.76	19.9±2.11‡
	罹病歴(年)	14.9±9.70	14.2±9.30
		男性(8例)	女性(10例)
性別	年齢(歳)	66.6±9.70	66.5±6.39
	BMI	26.7±6.51	27.1±7.75
	罹病歴(年)	14.6±10.2	14.8±9.08
		10年以下(7例)	11年以上(11例)
罹病歴	年齢(歳)	65.3±7.78	67.4±8.66
	BMI	26.7±6.94	27.1±7.41
	罹病歴(年)	7.71±3.68	20.8±8.21†

\* : p<0.05, †: p<0.01, ‡: p<0.001

各因子を2群にわけた際の患者背景を比較した。各因子の項目以外の患者背景におおむね大きな違いは見られなかった。

BMI; body mass index

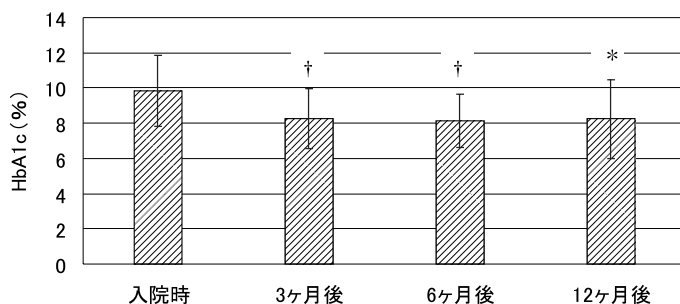


図1. リラグルチドとデグルデク導入後のHbA1cの変化

入院時のHbA1cは9.84±2.01%、3ヶ月後8.25±1.71%、6ヶ月後8.13±1.53%、12ヶ月後8.25±2.25%であった。

\* : p<0.05, † : p<0.01 (入院時との比較)

HbA1c; Hemoglobin A1c

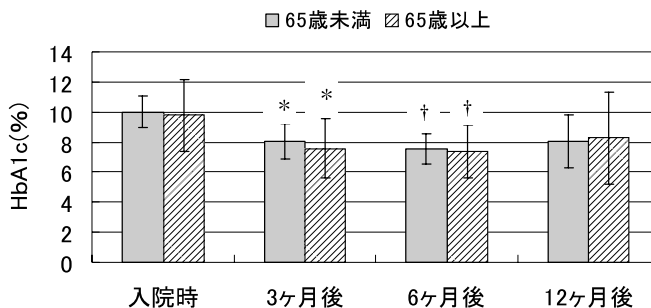


図2a. 年齢別のHbA1cの変化

年齢によるHbA1c改善効果の違いは見られなかった。

\* : p<0.05, † : p<0.01 (入院時との比較)

HbA1c; Hemoglobin A1c

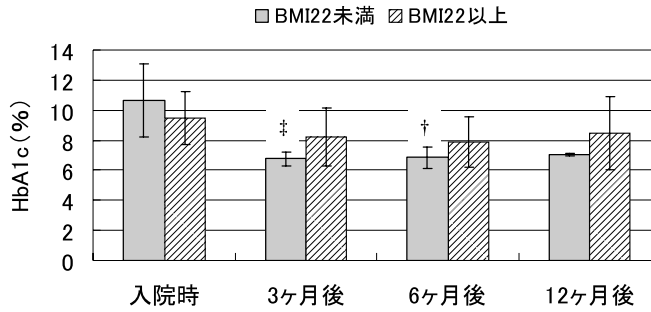


図 2 b. BMI 別の HbA1c の変化  
BMI が低い症例の方が HbA1c 改善効果は高い傾向があることが示唆された。  
† :  $p < 0.01$ 、‡ :  $p < 0.001$  (入院時との比較)  
HbA1c; Hemoglobin A1c

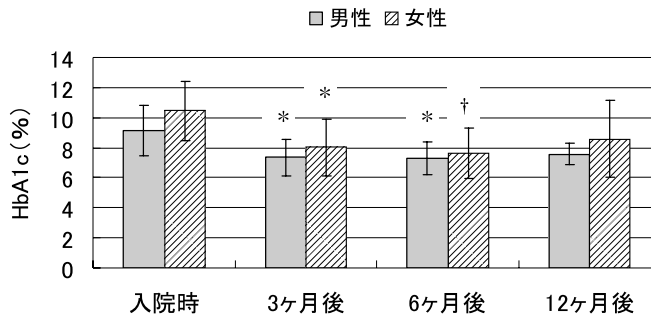


図 2 c. 男女別の HbA1c の変化  
女性の方が HbA1c 改善効果は高い傾向が見られたが、男性の方が改善効果を継続している傾向が見られる。  
\* :  $p < 0.05$ 、† :  $p < 0.01$  (入院時との比較)  
HbA1c; Hemoglobin A1c

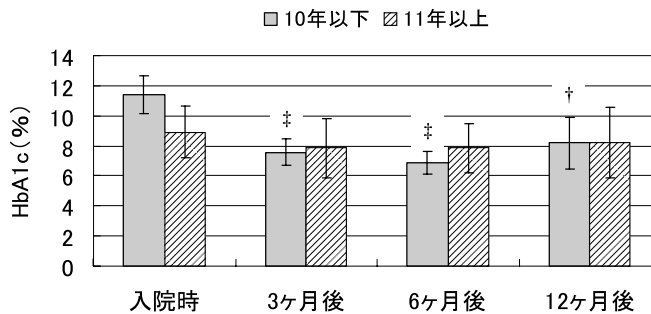


図 2 d. 罹病歴別の HbA1c の変化  
罹病歴の短い症例の方が HbA1c 改善効果が高い傾向がみられた。  
† :  $p < 0.01$ 、‡ :  $p < 0.001$  (入院時との比較)  
HbA1c; Hemoglobin A1c

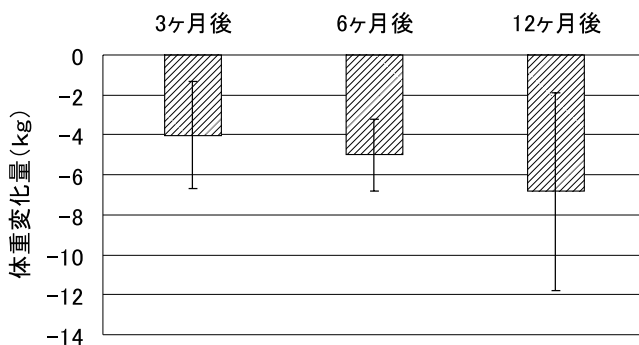


図3. リラグルチドとデグルデク導入後の体重の変化量  
入院時と比較すると体重は減少し、1年に渡って減少効果は継続している傾向が見られた。

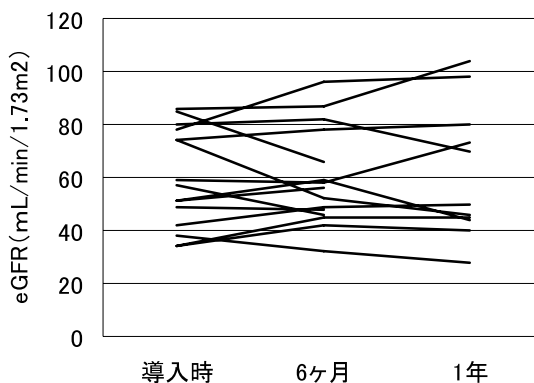


図4. リラグルチドとデグルデク導入後のeGFRの変動  
症例毎のeGFRの変化について示す。eGFRは維持または改善している症例が多く見られた。  
eGFR ; estimated glomerular filtration rate

表2. デグルデクとリラグルチド導入前後の主な使用薬剤の症例数

		導入前(例)	導入後(例)
インスリン	超速効型+持効型	3	0
	mix 製剤	6	0
	持効型	2	18
内服	SU	10	4
	ビグアナイド	8	7

インスリンを頻回注射していた症例がデグルデクとリラグルチドの併用により注射回数  
の減少につながった症例は9例であった。またSU薬を使用している症例は導入前後で10  
例から4例に減少したが、ビグアナイドを使用している症例数は大きな変化はなかった。  
SU ; sulfonylurea

(2017/01/25受付)