

自己注射が困難な高齢2型糖尿病患者に基礎インスリンと週1回型GLP-1アナログ製剤の併用への切り替えが有用であった2症例

なが さわ あつ し すみ た こう き
永 澤 篤 司 角 田 耕 紀

キーワード：GLP-1 アナログ製剤，インスリン，高齢者，2型糖尿病

要 旨

自己管理の困難な高齢糖尿病患者に基礎インスリンと週1回型GLP-1受容体作動薬であるdulaglutideの併用により血糖コントロールの改善が得られた2症例を経験した。症例1は79歳の女性。認知症の進行によりインスリンの自己管理が困難となり基礎インスリンとdulaglutideの併用に変更。変更前には強化インスリン療法を行っていたが、変更後もそれと同等の効果が得られた。症例2は87歳の男性。BOTで治療をしていたが血糖コントロールが不良な状態が続いていた。基礎インスリンとdulaglutideの併用に変更したところ血糖コントロールが改善し、変更前に見られていた血糖値の大幅な変動も認められなくなった。変更前後の血中CPR/PG比はいずれの症例でも変更後に改善していた。基礎インスリンとdulaglutideの併用は低血糖のリスクも低く、また介護者の負担軽減にもつながり高齢糖尿病患者において有用な治療法であると考えられた。

はじめに

超高齢化社会を迎えた本邦においては認知症患者が増加しており2012年の時点での65歳以上の認知症有病者数は462万人と推定されている¹⁾。高齢糖尿病患者では認知症のみならず加齢に伴う身体機能の低下によりこれまで出来ていた薬剤管理が出来なくなるなど治療上問題となることが経験さ

れている。

今回、血糖コントロールが悪化したインスリンの自己管理が困難な高齢糖尿病患者に対して基礎インスリンに週1回型GLP-1受容体作動薬(glucagon-like peptide 1 receptor agonist, 以下GLP-1RAと略す)のdulaglutideを併用することにより血糖コントロールが改善した症例を経験したので報告する。

症 例

症例1：79歳，女性。

Atsushi NAGASAWA et al.

飯南町立飯南病院内科

連絡先：〒690-3207 飯石郡飯南町頓原2060

飯南町立飯南病院内科

表1 検査所見

	症例1	症例2
空腹時血糖値	169 mg/dL	204 mg/dL
HbA1c	12.9 %	10.1 %
血中CPR	1.1 ng/mL	2.7 ng/mL
尿中CPR		10.9 μ g/day
GAD抗体	<5.0 U/mL	<5.0 U/mL
BUN	13.1 mg/dL	75.1 mg/dL
Cr	0.64 mg/dL	2.95 mg/dL
eGFR	66.9 mL/min/1.73m ²	16.5 mL/min/1.73m ²
Na	130 mEq/L	136 mEq/L
K	4.3 mEq/L	5.2 mEq/L
Cl	94 mEq/L	98 mEq/L

主訴：血糖高値。

既往歴：高血圧，脂質異常症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒歴なし，喫煙歴なし。

現病歴：X-8年ころより糖尿病を指摘され glibenclamide と acarbose で治療をされていた。X-5年11月に左脛骨骨折で入院をした際にインスリンを導入。以後は朝に混合型インスリン30R，夕に中間型インスリンを用い sitagliptin との併用で HbA1c 6.2~7.3%で推移をしていた。X年1月頃より認知症が進行し2月に HbA1c 9.7%と急激に悪化。インスリン注射を家族にも指導し確認をしてもらうこととしたが，その後も血糖コントロールは不良な状態であった。速効型インスリンと insulin glargine による basal-plus 療法と sitagliptin の内服に変更し家族が確実に確認できるようにするも改善が得られず。X年12月に HbA1c 12.9%，随時血糖値 684 mg/dL と悪化し薬剤管理が出来ていないとのことで治療の見直しが必要と考えられ入院となった。

入院時現症：身長 143 cm，体重 54.4 kg，BMI 26.6 kg/m²，血圧 192/82 mmHg，胸腹部に異常所見はなし。長谷川式簡易知能評価スケール12点。

糖尿病合併症：網膜症あり，腎症は2期。

検査所見：表1に示す。

入院後経過（図1-a）：入院後は超速効型インスリンと持効型インスリンによる強化インスリン療法に変更して血糖管理を行い血糖コントロールは速やかに改善した。退院にむけてインスリン注射回数を減らすため sitagliptin を併用したが1日4回のインスリン投与が必要な状態であった。インスリンの頻回注射の継続は困難であったため，insulin degludec と dulaglutide の併用に切り替えたところ，良好な血糖推移となり退院。退院後も血糖コントロールの改善がみられた（図2）。

症例2：87歳，男性。

主訴：血糖高値。

既往歴：高血圧，慢性腎不全，慢性心不全。

生活歴：飲酒歴なし，喫煙歴なし。

現病歴：61歳の時に糖尿病を指摘され内服治療を開始され glibenclamide と linagliptin の内服で HbA1c 7.0~7.2%程度で推移していた。腎不全が進行したためX-1年4月より glibenclamide を中止したところ血糖コントロールが悪化し，6月以降は HbA1c 8.1~9.0%で推移をしていた。X-1年7月に家族が注射を行うことでインスリンを導

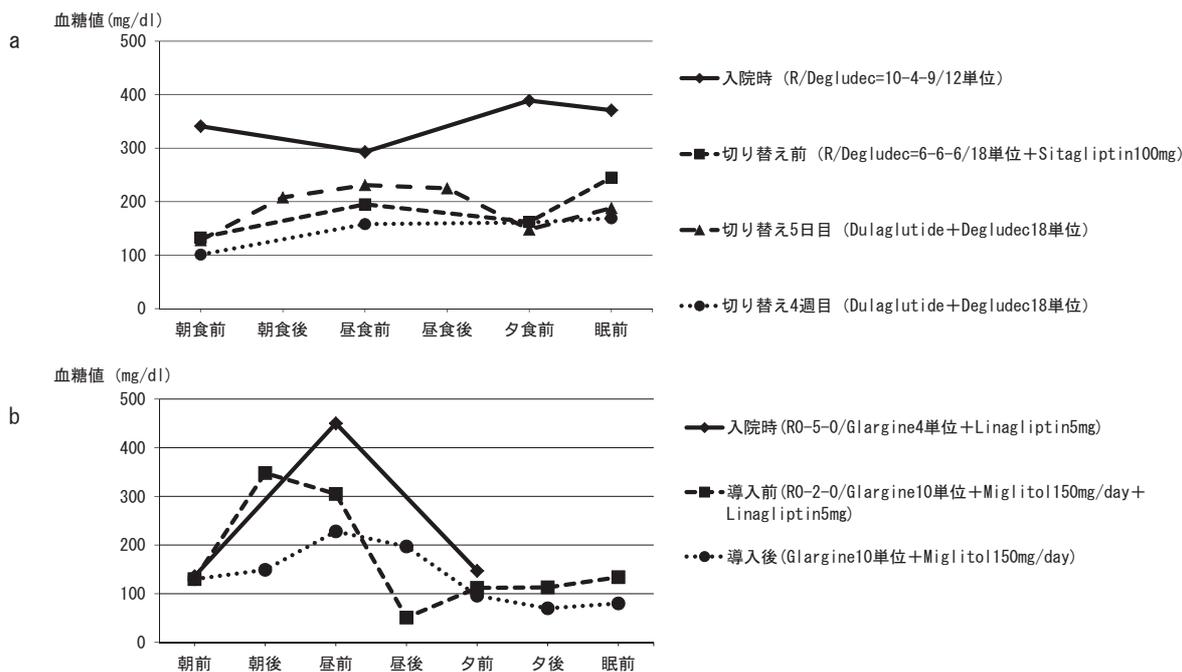


図1 血糖日内変動の推移

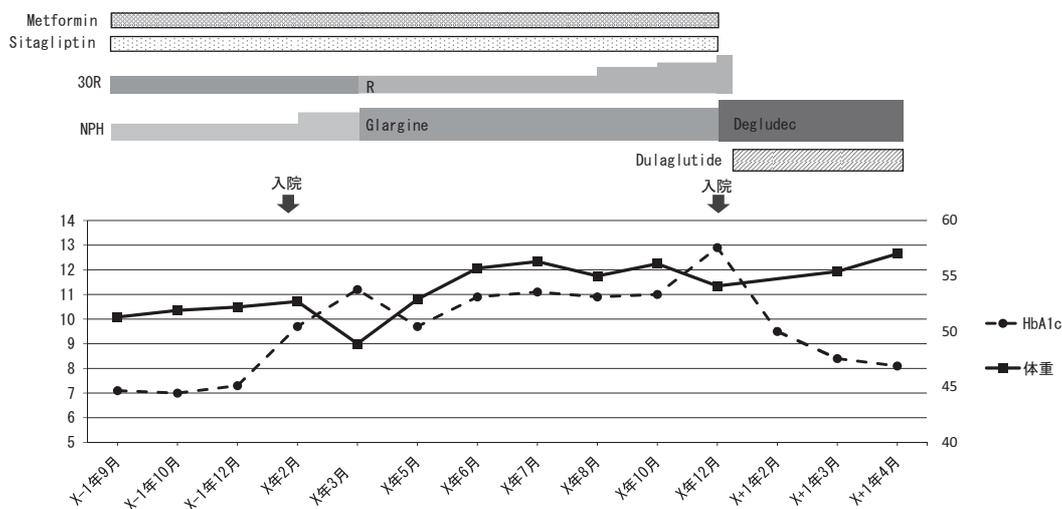


図2 症例1の臨床経過

入し、insulin glargine と linagliptin による Basal Supported Oral Therapy (以下 BOT と略す) を開始した。その後一時 HbA1c 7.7% まで改善したが、11月以降再増悪し HbA1c 8~9% 台で推移をしていた。X年10月に心不全で入院をした際に HbA1c 10.1% と悪化しており、糖尿病治療の見

直しを行った。

入院時現症：身長 153 cm，体重 41.2 kg，BMI 17.6 kg/m²，血圧 105/63 mmHg，胸腹部に異常所見はなし。下肢浮腫なし。

糖尿病合併症：網膜症 A1，腎症は 4 期。

検査所見：表 1 に示す。

入院後経過 (図1-b) : insulin glargine と linagliptin, miglitol を併用していたが昼食前の血糖値が 400 mg/dL 台まで上昇し、速効型インスリンの追加投与が必要な状態であった。インスリン注射に家族の介助が必要で退院後は日中のインスリン注射が困難であったことから insulin glargine, miglitol と dulaglutide の併用に変更したところ、血糖コントロールは改善し血糖日内変動も改善した。

考 察

今回、薬剤の自己管理が困難な高齢糖尿病患者に対して持効型インスリンと週1回型 GLP-1RA を併用することにより血糖コントロールが改善した2症例を経験した。

糖尿病はそれ自体が認知症の危険因子の一つであり²⁾、また治療に伴う低血糖も認知症発症のリスクを高めるため³⁾、長年療養をしてきた高齢糖尿病患者では認知症も合併しやすくなると考えられる。実臨床においても高齢糖尿病患者では血糖コントロールが悪化しインスリン療法が必要と考えられても認知症や身体機能の低下のためインスリン注射の自己管理が難しく新規導入や継続が困難な症例も経験される。

近年、基礎インスリンと GLP-1RA の併用療法が提唱され、BOT よりも優れた血糖コントロールの改善効果があると報告されている⁴⁾。また基礎インスリンと GLP-1RA の併用療法は basal-plus 療法や basal-bolus 療法と比べても同等の効果が得られる上に低血糖の発症率は低いと報告されており^{5,6)}、従来の治療法でコントロールが不十分な糖尿病患者に対する新たな治療法として期待されている。本症例も basal-bolus 療法もしくは basal-plus 療法からの切り替えであったが血糖コ

ントロールの悪化はみられず、血糖日内変動においては食前後での血糖変動も少なくなり、低血糖もみられなかった。GLP-1 は糖代謝においてインスリン分泌促進と同程度にグルカゴン分泌抑制にも寄与している⁷⁾。GLP-1 の存在下でインスリンやグルカゴンの分泌は血糖依存性に調整され、血糖値が正常域になれば GLP-1 によるインスリン分泌促進やグルカゴン分泌抑制は解除されるため低血糖にはならない⁸⁾。この GLP-1 によるインスリン・グルカゴン分泌調節作用により本症例でも GLP-1RA 導入後に血糖変動が少なくなり低血糖も起こさなかったと考えられた。

今回、dulaglutide 投与前後の血中Cペプチドと血糖値の比 (CPR index, 以下 CPI と略す) を測定しインスリン分泌能の評価を行ったが2症例とも dulaglutide 投与後にインスリン分泌の回復がみられた (図3)。本症例ではもともとの血糖コントロールが不良な期間も長く、インスリン分泌能の回復は糖毒性の解除によるところもあると考えられるが、GLP-1の膵内作用として動物実験では膵β細胞量の増加や apoptosis の抑制が報告されていることから⁹⁾、膵β細胞の回復によ

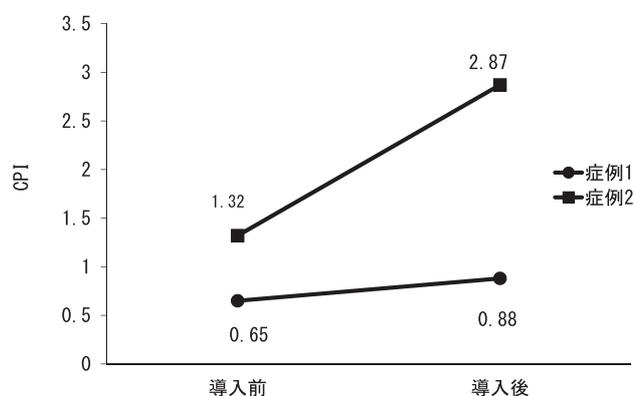


図3 インスリン分泌能の変化

$CPI = (\text{空腹時 CPR} / \text{空腹時血糖値}) \times 100$

導入後の評価は症例1は導入3ヶ月後、症例2は導入1ヶ月後に行った。

りインスリン分泌能が改善した可能性も考えられ、今後症例の積み重ねによる検討が必要である。

また高齢糖尿病患者の治療では家族の支援が必要となることもあるが、その際に注射製剤の頻度が多くなると家族の十分な支援が受けられなくなり注射製剤の導入・継続が難しくなることもある。GLP-1RAの中でも週1回型の dulaglutide は1日2回投与の exenatide よりも患者の治療満足度が高いと報告されており¹⁰⁾、介助が必要な高齢糖尿病患者では週1回型製剤の使用により治療の遵守率や患者・家族の治療満足度が向上することが期待される。

今回の症例でも基礎インスリンと週1回型

GLP-1RAの併用により注射回数を減らすことができ、血糖コントロールも従来のインスリン療法とほぼ同等の効果が得られ低血糖の頻度も減らせていたことから、高齢糖尿病患者の治療において基礎インスリンと週1回型 GLP-1RAの併用は有用な治療法の一つになり得ると考えられた。

おわりに

インスリン自己注射が困難な患者に対して基礎インスリンと週1回型 GLP-1RAの併用は血糖コントロールの改善のみならず介護者の負担軽減の面からも高齢糖尿病患者において有用な治療法であると考えられる。

参考文献

- 1) 浅田 隆：厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」平成23年度～平成24年度総合研究報告書，2013
- 2) Ohara T et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama Study. *Neurology* 77: 1126-1134, 2011.
- 3) Rachel A et al: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301(15): 1565-1572, 2009
- 4) Matthew C et al: Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 36: 2497-2503, 2013
- 5) Julio R et al: Prandial option to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 trial. *Diabetes Care* 39: 1318-1328, 2016
- 6) Raccach D et al: Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized controlled trials. *J Diabetes Complications* 28: 40-44, 2014
- 7) Hare KJ et al: The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes* 59: 1765-1770, 2010
- 8) Nauck M.A. et al: Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide-1(7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 741-744, 1993
- 9) Seino Y et al: GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 1(1-2): 8-23, 2010
- 10) Reaney M et al: Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes mellitus treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD-1 and AWARD-3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 17: 896-903, 2015