

DPP-4 阻害薬, ビグアナイドで血糖管理不十分な際の追加薬として, ミチグリニド / ボグリボース配合錠が有用であることを 3 カ月後の持続グルコース測定で確認できた 外来通院 2 型糖尿病の 1 例

医療法人北辰会有澤総合病院 糖尿病センター

澤 木 秀 明
尾 崎 拓 郎
片 岡 伸 彦

要 旨

外来通院中で DPP-4 阻害薬およびビグアナイドによる併用治療によっても HbA1c 7.5%であり, 持続グルコース測定 (CGM) でも高血糖時間が長い 2 型糖尿病患者に, ミチグリニド / ボグリボース配合錠を追加したところ, 3 カ月後に HbA1c 5.7%となった。無自覚低血糖等の検出のため, 再度 CGM を実施したところ, 低血糖および高血糖はまったく観察されず, 平坦な血糖変動が示された。DPP-4 阻害薬やビグアナイドの単独治療, あるいは両剤の組み合わせが頻用されているが, 効果不十分な場合には, ミチグリニド / ボグリボース配合錠を追加することで質の高い血糖コントロールを実現しうることが示唆された。

はじめに

ミチグリニド / ボグリボース配合錠 (商品名: グルベス®配合錠) は 1 錠中にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg とボグリボース 0.2 mg を含有し, 食直後のインスリン分泌の限定的促進と α -グルコシダーゼ阻害剤 (α -GI) による小腸からのブドウ糖の吸収遅延を実現し, 夜間の低血糖を起こすことなく効果的に食後高血糖を抑制する。

DPP-4 阻害薬あるいはビグアナイドの単独治療, あるいはその両剤の併用でもコントロール不十分な 2 型糖尿病患者が存在し, 次の一手に迷うことが少なくない。もちろん, 食事療法, 運動療法が重要であるが, 食後高血糖改善作用をもつミチグリニド / ボグリボース配合錠の追加により, 著明な HbA1c

の改善, 血糖変動の平坦化が確認できた外来通院 2 型糖尿病を経験したので報告する。

症 例

症例: 60 歳代 女性

既往歴: 網膜剥離

現病歴: 10 年前に糖尿病を指摘され, 近医通院後, 2 年前から 2 型糖尿病, 高血圧, 高尿酸血症で当院外来通院中。メトホルミン 500 mg, ビルダグリプチン 100 mg 内服にて平成 25 年 11 月 HbA1c 7.3%, 12 月 7.5%と上昇した。

職業歴: 主婦

合併症: 網膜症なし, 腎症 1 期, 網膜症なし, 末梢神経障害あり

その他の内服薬: テルミサルタン 40 mg, ヒドロク

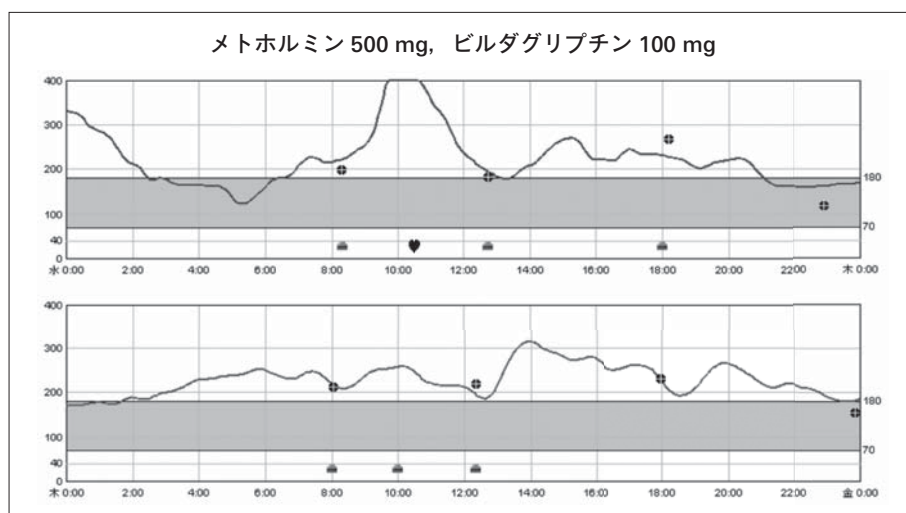


図1 1回目CGM (2013年12月) 上段:2日目, 下段:3日目

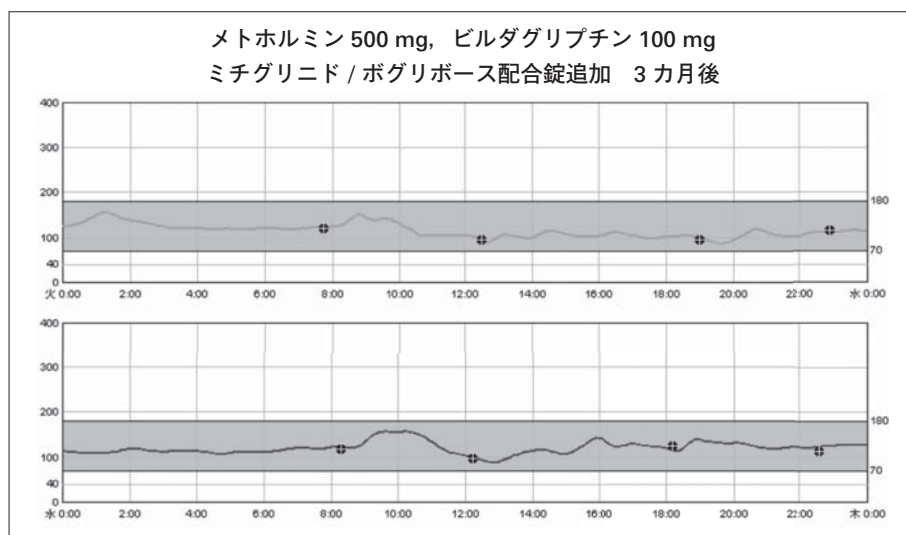


図2 2回目CGM (2014年4月) 上段:2日目, 下段:3日目

ロロチアジド 12.5 mg, アムロジピン 5 mg, アロプリノール 100 mg

理学所見: 身長 145 cm, 体重 57.1 kg, BMI 27.2, 血圧 113/71 mmHg, 意識清明, 心音純, 呼吸音清, 両下肢振動覚低下, その他内科一般所見に異常認めず。

検査所見: 抗 GAD 抗体陰性, 尿 alb 13.4 mg/g・Cr, 尿酸 6.0 mg/dl, 尿 CPR 77.6 μ g/日

経 過

文書による同意を得たうえで, 12月に1回目のCGM (iPro2) を外来で装着 (図1)。2日目, 3日目の結果はそれぞれ平均グルコース値 224 mg/dl, 229 mg/dl, 標準偏差 64, 34, 最高グルコース値

400 mg/dl, 315 mg/dl, 最低グルコース値 122 mg/dl, 170 mg/dlであった。またグルコース値が 180 mg/dl を超える時間は 70%, 92%, 70 mg/dl 以下の時間は 0%, 0%であった。

低血糖はなく, 著明な食後高血糖があった。1月には HbA1c 7.7%とさらに上昇し, 糖尿病食 1,200 kcal の食事指導とミチグリニド/ボグリボース配合錠 (ミチグリニド 10 mg, ボグリボース 0.2 mg) 3錠毎食直前を追加した。HbA1c は 2月 7.1%, 3月 6.3%, 4月 5.7%と改善した。

自覚低血糖はなかったが, 無自覚低血糖や予期せぬ低血糖を懸念し, 4月に2回目のCGMを外来で実施 (図2)。2日目, 3日目の結果は平均グルコース値 115 mg/dl, 120 mg/dl, 標準偏差 15, 14, 最

高グルコース値 155 mg/dl, 157 mg/dl, 最低グルコース値 86 mg/dl, 89 mg/dl であった。またグルコース値が 180 mg/dl を超える時間は 0%, 0%, 70 mg/dl 以下の時間は 0%, 0% であった。高血糖, 低血糖ともに認めず, グルコース値は 86 ~ 157 mg/dl で平坦化していた。HbA1c は 5 月 5.6%, 6 月 5.7%, 7 月 5.6% で推移した。

考 察

糖尿病治療の血糖管理では, HbA1c 値の改善だけでなく, 低血糖や食後高血糖を避けて血糖変動を最小化する治療が合併症の発症, 合併症の進展を抑制するうえで重要と考えられている。

ビルダグリプチンは DPP-4 阻害によるインクレチン作用の増強により, 血糖依存性にインスリン分泌が誘導され, 加えてグルカゴン分泌の調節により, 低血糖をきたすことが少なく平均血糖を下げる¹⁾。DPP-4 阻害薬は長期的な安全性や有効性の観点から, 不明の部分もあるが, 国内においても第一選択薬として使われることが少なくない。

インスリン抵抗性改善薬であるメトホルミンは, 欧米では 2 型糖尿病の第一選択として位置づけられている。一方, 高齢者, 腎不全患者など, 使用を避けるべき対象患者が存在する。

DPP-4 阻害薬の単独使用あるいは, DPP-4 阻害薬とビグアナイドの併用は頻用されている治療である。しかし, 上記治療で血糖コントロールが不十分な場合には, 作用機序の異なる他剤との併用の選択肢の中で, インスリン分泌促進系の使用が検討される。

同じインスリン分泌促進薬ではあるが, ミチグリニド/ボグリボース配合錠はスルホニル尿素薬 (SU 薬) と異なり, インスリン分泌作用の発現と消失が早いことと, 小腸からのブドウ糖の吸収遅延効果が組み合わさることで, 食後高血糖を相乗的に是正するとともに²⁾, 食間や夜間の低血糖リスクは低い特徴を有するものと考えられる。

ミチグリニドは膵臓の SU 受容体に作用し, 短時

間でインスリン分泌を促進する薬剤であり, 食直前の投与によって食後のインスリン初期分泌の改善をもたらす, 遅延しているインスリン分泌パターンを正常に近づける作用が認められている。

α -GI と DPP-4 阻害薬の併用での血液中の活性型 GLP-1 濃度上昇に対する相乗効果も報告されており³⁾, 食後高血糖改善薬である α -GI とグリニド薬に DPP-4 阻害薬とを併用することでさらに糖代謝の改善が期待される。ミチグリニドとボグリボースも低血糖を起こしにくい組み合わせであるが, その HbA1c 低下効果は相乗的に改善することが報告されている⁴⁾⁵⁾。

ビグアナイド, DPP-4 阻害薬で血糖コントロールが不十分な際の追加薬として, ミチグリニド/ボグリボース配合錠は HbA1c 改善効果のみならず, 血糖変動幅の改善においても優れた有用性を示すことが, CGM を用いることにより明らかになった症例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 伊藤立信, 輪島輝明, 山口正之, 他: DPP-4 阻害薬ビルダグリプチンの薬理学的特長と臨床効果. 日本薬理学会雑誌 **136**: 299-308, 2010.
- 2) 林 道夫: 注目の新薬 グルベス配合錠. 診断と治療 **100**: 1243-1247, 2012.
- 3) Moritoh Y, Takeuchi K, Hazama M, et al: Combination treatment with alogliptin and voglibose increases active GLP-1 circulation, prevents the development of diabetes and preserves pancreatic beta-cells in prediabetic db/db mice. *Diabetes Obes Metab* **12**: 224-233, 2010.
- 4) 加来浩平, 田中俊一, 折笠秀樹, 他: α -グルコシダーゼ阻害剤ボグリボース治療で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者に対する速効性・短時間作用型インスリン分泌促進剤ミチグリニドの併用効果—第 II / III 相二重盲検比較試験—. 薬理と治療 **35** (s1): s51-s72, 2007.
- 5) 加来浩平, 田中俊一, 折笠秀樹, 他: 速効性・短時間作用型インスリン分泌促進剤ミチグリニドと α -グルコシダーゼ阻害剤ボグリボースの 2 型糖尿病患者に対する長期併用投与試験—第 II / III 相二重盲検比較試験からのエクステンション試験—. 薬理と治療 **35** (s1): s73-s91, 2007.