

# 高齢2型糖尿病患者症例における DPP-4阻害薬とミチグリニド朝1回併用投与の有用性 ——持続血糖モニタリングを用いた解析——

信州大学医学部

山崎 雅 則<sup>1)2)</sup> 細 川 眞奈美<sup>1)</sup> 駒 津 光 久<sup>1)</sup>

## 要 旨

DPP-4阻害薬にて食後高血糖是正が不十分である78歳の2型糖尿病患者において、DPP-4阻害薬にミチグリニド10mg朝1回併用投与を行い、持続血糖モニタリング(CGM)にて血糖変動を評価した。ミチグリニドの併用療法は、DPP-4単独投与と比較して、平均血糖値を低下させ血糖値変動を縮小した(159±22 vs. 177±27 mg/dL)。また、各食前後の平均血糖値の低下だけでなく、昼および夕食後における血糖値変動の縮小も認めた(朝食前154±2 vs. 161±2 mg/dL, 朝食後215±19 vs. 237±13 mg/dL, 昼食前154±14 vs. 174±13 mg/dL, 昼食後150±9 vs. 192±15 mg/dL, 夕食前159±8 vs. 163±5 mg/dL, 夕食後168±12 vs. 176±17 mg/dL)。併用後はHbA1cも低下したが低血糖を認めなかった。高齢者2型糖尿病におけるDPP-4阻害薬とミチグリニド朝食直前1回併用投与は、朝食後血糖のみならず、1日を通して血糖値変動プロファイルを改善しつつ、低血糖リスク軽減や服薬アドヒアランス向上にも寄与し得ることが示唆された。

## はじめに

高齢者における2型糖尿病の特徴として、1) 身体的、精神的、社会的に個人差が大きく多様性がある、2) 食後高血糖をきたしやすい、3) 低血糖の自覚症状が非典型的で、無自覚低血糖や重篤な遷延性低血糖を引き起こしやすい、4) 慢性合併症を併発しやすい、5) 認知障害を併発していることが多い、などが挙げられ、これらの特徴を踏まえた適切な治療が必要とされている<sup>1)</sup>。

DPP-4阻害薬は、血中のDPP-4を阻害することで血中グルカゴン様ペプチド1(Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1)やグルコース依存性インスリン

分泌ペプチド(Glucose-dependent Insulinotropic Peptide, GIP)濃度を上昇させ、血糖値依存性に膵β細胞からのインスリン分泌を促進し、膵α細胞からのグルカゴン分泌を抑制することで食後高血糖を是正する。このため、単独投与では低血糖をきたしにくく頻用されている治療薬である<sup>2)</sup>。

一方、グリニド薬は、膵β細胞のSU受容体に短時間作用することにより内因性インスリン分泌を高め食後血糖を是正することから、SU薬と比較して低血糖が生じにくい薬剤である<sup>3)</sup>。しかし、食事毎の投与が必要であり、服薬アドヒアランス低下が危惧される。

今回われわれは、DPP-4阻害薬で食後高血糖は

1) 内科学講座 糖尿病・内分泌代謝内科 2) 創薬科学講座 (共同研究講座)

【連絡先】山崎雅則 (〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 信州大学医学部 内科学講座 糖尿病・内分泌代謝内科)

電話: 0263-37-2686 FAX: 0263-37-2710 Email: macha@shinshu-u.ac.jp

表1 CGM データにおける24時間および各食前後の平均血糖値

解析対象		テネリグリプチン		テネリグリプチン+ミチグリニド	
		平均血糖値 (mg/dL)	SD (mg/dL)	平均血糖値 (mg/dL)	SD (mg/dL)
24時間		177	27	159	22
朝食	前	161	2	154	2
	後	237	13	215	19
昼食	前	174	13	154	14
	後	192	15	150	9
夕食	前	163	5	159	8
	後	176	17	168	12

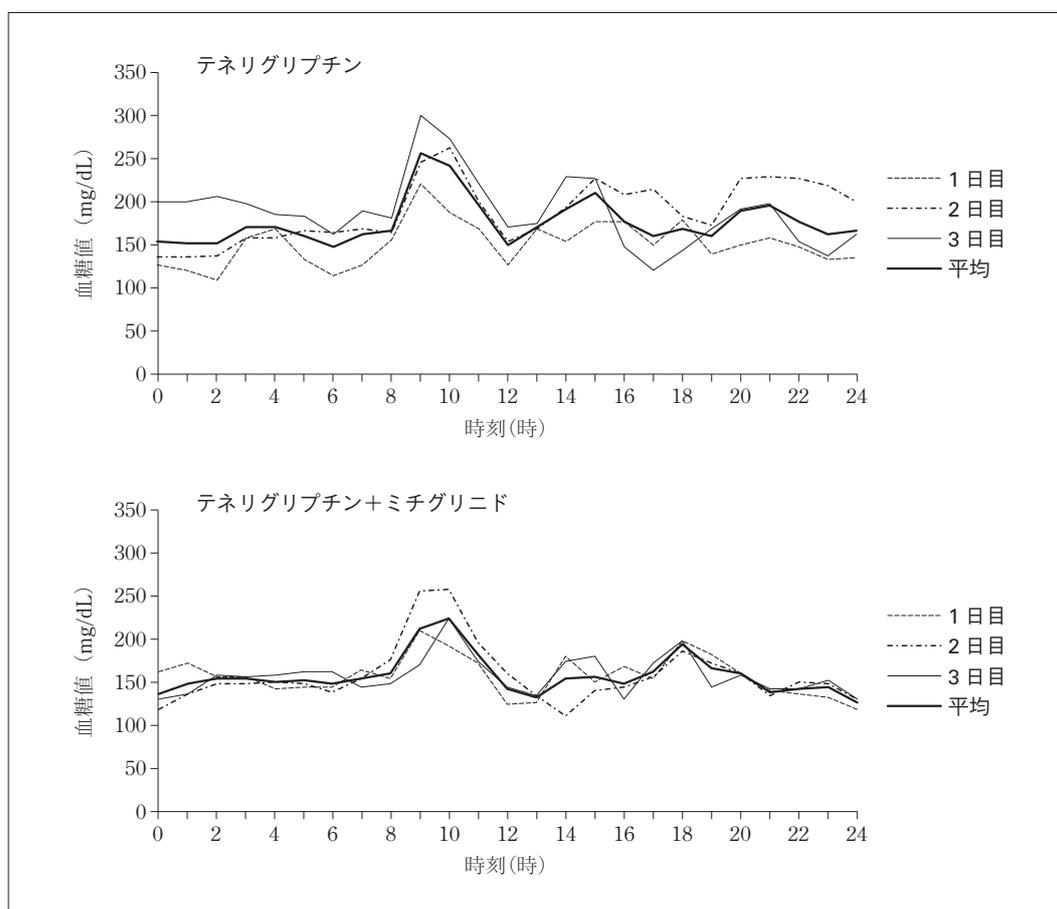


図1 テネリグリプチン単独投与時およびテネリグリプチン+ミチグリニド併用投与時におけるCGM

正が不十分であったにもかかわらず、グリニド薬朝食直前1回投与を併用することで生じた1日の血糖変動プロファイルの変化を、持続血糖モニタリング(Continuous Glucose Monitoring, CGM)で確認し得た高齢2型糖尿病症例を経験したので報告する。

## 症 例

症 例：78歳 男性

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：2005年(70歳時)に甲状腺乳頭癌にて手術

現病歴：2004年(69歳時)より高血圧症および脂

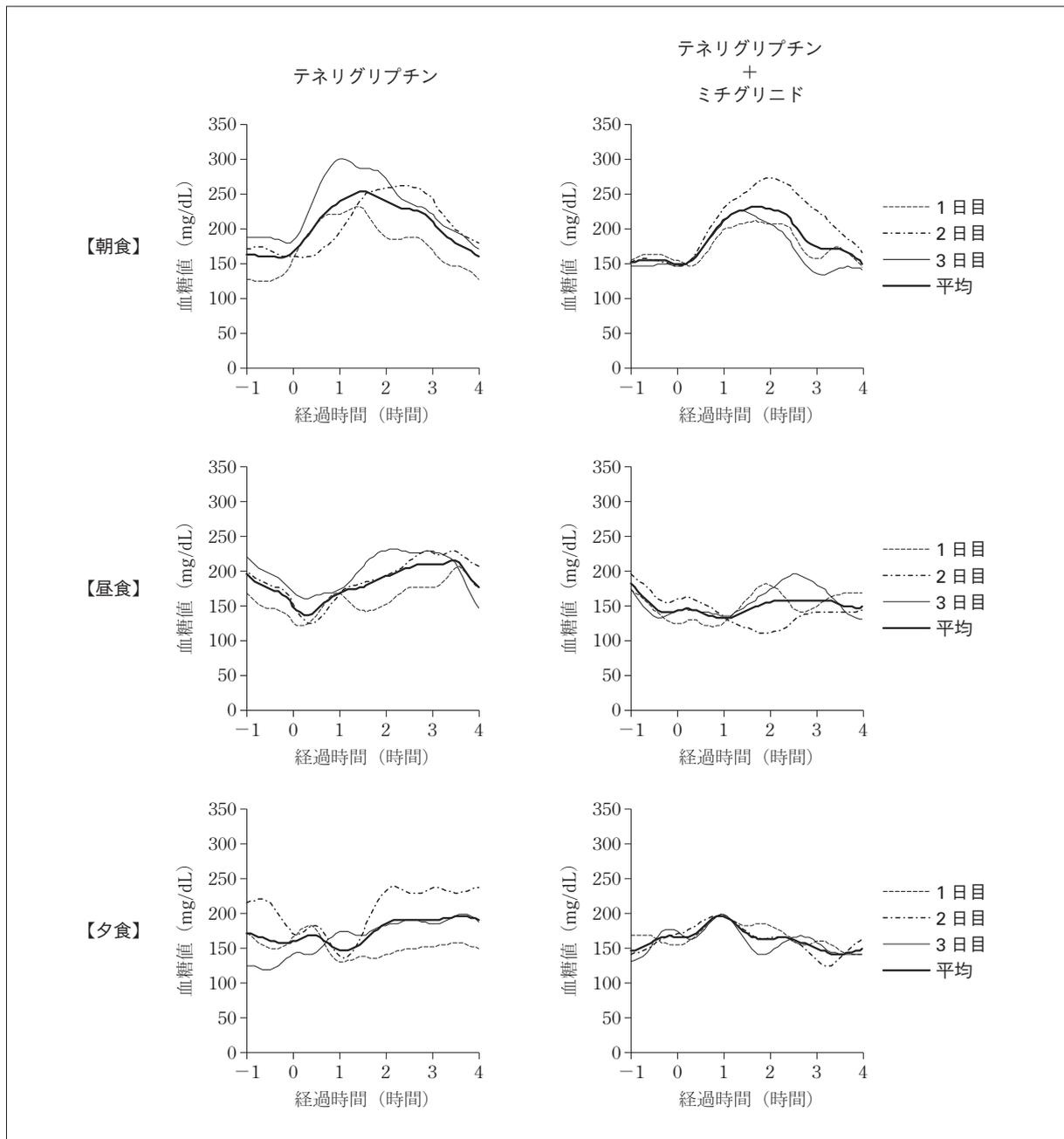


図2 テネリグリプチン単独投与およびテネリグリプチン+ミチグリニド併用投与における、食前後での血糖変動

質異常症にて当科定期通院中であつたが、2011年(76歳時)に2型糖尿病と診断され食事療法および運動療法にて経過観察していた。2013年9月(78歳時)よりテネリグリプチン20mg分1朝で投与を開始したが、HbA1c 7%前後、朝食後血糖は常に200mg/dL以上で推移しており、さらなる食後高血糖是正の必要性からミチグリニド10mg分1朝投与を考慮した。

**糖尿病慢性合併症：**網膜症なし、腎症2期(CKD重症度分類：G3bA2)、末梢神経障害あり

**その他の内服薬：**エプレレノン75mg、アゼルニジピン16mg、ニフェジピン徐放剤20mg、ドキサゾシン3mg、ベザフィブラート200mg

**理学所見：**身長159cm、体重61kg、BMI 24.1kg/m<sup>2</sup>、血圧128/54mmHg、頸部に術痕あり、心音・呼吸音とも異常なし、腹部に異常なし、浮腫なし

**検査所見：**空腹時血糖149mg/dL、随時血糖(朝食後)219mg/dL、HbA1c 6.8%、Cre 1.27mg/dL(eGFR 43mL/min/1.73m<sup>2</sup>)、血清CPR 3.5ng/mL、尿中Alb 47mg/gCr

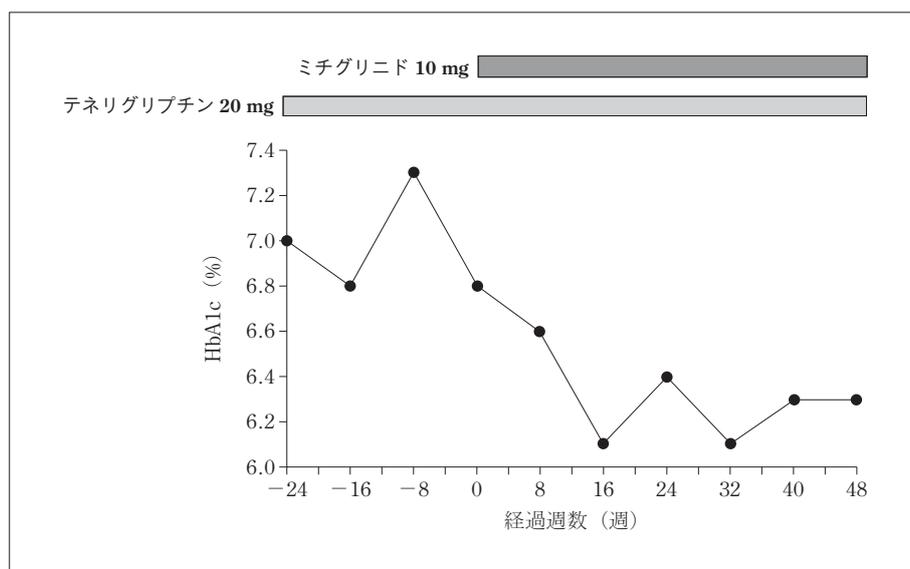


図3 HbA1cの推移

## 経 過

ミチグリニドの投与前後3日間でCGMを施行した。表1にその平均血糖値を示す。食前平均血糖値は食前1時間前から食事開始までの血糖値，食後平均血糖値は食後1～3時間の血糖値より算出した。テネリグリプチン単独投与時のCGMにおいては食後，特に朝食後の高血糖が顕著であり，24時間の平均血糖値は $177 \pm 27$  mg/dLであった(図1)。各食前の最高血糖値(到達時間)はそれぞれ254 mg/dL(1時間30分)，215 mg/dL(3時間25分)，196 mg/dL(3時間35分)であり，テネリグリプチンの食後血糖値上昇抑制作用が示唆された。しかし，朝食後においては，他の食事の時間よりも血糖が高い上到達時間も短く，テネリグリプチンの作用は不十分であった(図2)。

ミチグリニド併用後のCGMにおける平均血糖値は $159 \pm 22$  mg/dLであり，併用前に比べ平均血糖値は低く，血糖値変動も小さくなっていた(図1)。各食後の最高血糖値(到達時間)はそれぞれ232 mg/dL(1時間40分)，158 mg/dL(3時間5分)，197 mg/dL(55分)であり，朝食前後の高血糖改善とともに昼夕食前後における平均血糖値と最高血糖値の低下，食後血糖値変動の縮小を認めた(図2)。

併用前24週間におけるHbA1cは6.8～7.3%を推移していたが，併用後HbA1cは順調に低下し，48週の時点で6.3%であった(図3)。観察期間内

において明らかな低血糖は認められなかった。

## 考 察

2012年に示された米国糖尿病学会・老年学会共同のコンセンサスレポートでは，健康状態，患者の特徴，平均余命から，健康(慢性疾患の合併がなく認知・身体機能が正常)，中等度複雑性(複数の慢性疾患の併存あるいは2つ以上の手段的ADLの低下あるいは軽度～中等度の認知機能低下)，高度複雑性/不健康(長期療養あるいは末期慢性疾患あるいは中等度～重度の認知機能障害あるいは2つ以上のADL低下)の3つのグループに分け，HbA1cの管理目標値をそれぞれ7.5%未満，8.0%未満，8.5%未満と定めた<sup>4)</sup>。2014年に日本糖尿病学会が発表した熊本宣言でも，HbA1cの管理目標値は糖尿病合併症予防のためには7.0%未満，血糖正常化を目指す際には6.0%未満，治療強化が困難な際には8.0%未満にすることを定め，治療目標は年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定するとしている<sup>5)</sup>。当症例においても，合併症進行を抑制する点で，低血糖を回避しながら血糖コントロールを強化する意義はあると考えた。

DPP-4阻害薬はGIPやGLP-1を介して血糖値依存性にインスリン分泌を促進するのみならず，グルカゴン分泌抑制作用により食後1～2時間以降で次の食前までの食後高血糖を強く抑制することが知

られている<sup>6)</sup>。一方グリニド薬では、血中インスリン分泌作用の発現時間は投与後約15分程度から、血糖上昇までの作用発現は約15～20分、作用消失時間は約3～4時間と言われている<sup>3)</sup>。また、この薬剤はインスリン追加分泌のみならず、初期分泌を促進し食後高血糖を是正する<sup>7)</sup>。これらの点を考慮すると、DPP-4阻害薬と比較して、グリニド薬はより早期から食後高血糖を抑制するものと推察される。

本症例のように、実地臨床においてはDPP-4阻害薬単独投与で食後高血糖改善が不十分である症例を多く経験する。このような場合、グリニド薬との併用により相互補完的な食後高血糖抑制が期待できる。特にミチグリニドとの併用はこれまでにいくつか報告があり、血糖降下に関する有効性、低血糖に関する安全性のいずれの点においても併用効果の有効性は高い<sup>8)9)</sup>。しかし、ほとんどの報告では1日の投与回数が複数回であった。この場合、特に対象が高齢2型糖尿病患者であると服薬アドヒアランスの低下につながる可能性があり、できる限り少ない投与回数であることが望ましい。この点からDPP-4阻害薬とミチグリニドの朝食直前1回併用療法の実効性は高いと考えられる。

薬理作用の点からグリニド薬はインスリン分泌パターン改善薬として位置づけられる<sup>7)</sup>。本症例におけるCGM解析で明らかになったように、両薬剤の1回併用療法により朝食後高血糖の抑制のみならず、1日を通した血糖変動プロファイルの改善は特に注目すべきことである。SU薬のようなインスリン分泌促進薬ではしばしば低血糖リスクが問題となるが、この治療方法により不用意な低血糖も回避で

きると思われる。

最後に、今回DPP-4阻害薬で食後高血糖是正が不十分であったにもかかわらず、ミチグリニド朝食直前1回投与を併用することで1日の血糖変動プロファイル是正を確認できた症例を報告した。高齢者2型糖尿病において、この併用療法はより有効で安全性の高い治療手段になり得ると考えられ、今後症例を蓄積してさらなる検証を行う必要がある。

#### 参 考 文 献

- 1) 井藤秀喜：高齢者糖尿病の特徴と診断. 日医会誌 **139**: S78-S81, 2010.
- 2) 原島伸一, 稲垣暢也：DPP-4阻害薬. 日本臨床 **73**: 425-431, 2015.
- 3) 中島英太郎：食後高血糖薬としてのグリニド薬の有効性と併用療法. 日本臨床 **73**: 416-423, 2015.
- 4) Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al: Diabetes in older adults. *Diabetes Care* **35**: 2650-2664, 2012.
- 5) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2014-2015, p24-25. 文光堂, 東京, 2014.
- 6) Iwamoto Y, Taniguchi T, Nonaka K, et al: Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* **57**: 383-394, 2010.
- 7) 北原順一郎, 河合裕子, 駒津光久：薬剤による食後高血糖治療 グリニド薬. 月刊糖尿病 **5**: 60-65, 2013.
- 8) Kaku K, Inagaki N, Kobayashi N: Long-term effects of mitiglinide in Japanese diabetics inadequately controlled with DPP-4 inhibitor or biguanide monotherapy. *Diabetes Ther* **5**: 97-111, 2014.
- 9) Ando K, Nishimura R, Seo C, et al: Comparing postprandial efficacy in type 2 diabetic patients receiving mitiglinide and sitagliptin by using continuous glucose monitoring: a pilot study. *Expert Opin Pharmacother* **15**: 2479-2485, 2014.