

## 2型糖尿病血液透析患者におけるインスリン療法から DPP 阻害薬ビルダグリプチンへの変更の検討

<本庄児玉>(医) 桂水会岡病院腎臓内科 (透析医会)

菅原 壮一

有馬 博, 岡 治道

[内科・透析・勤務医]

## 2型糖尿病血液透析患者におけるインスリン療法から DPP 阻害薬ビルダグリプチンへの変更の検討

<本庄児玉>(医) 桂水会岡病院腎臓内科 (透析医会)

菅原 壮一  
有馬 博, 岡 治道

**【要旨】** 2型糖尿病血液透析患者においてインスリン療法から DPP 阻害薬であるビルダグリプチンへの変更を試みた。**【対象】** 2型糖尿病血液透析患者で一日 10 単位以下のインスリン療法をおこなっている 7 例であり男性 5 例, 女性 2 例, 平均年齢 66.2 歳, 平均透析歴 2.7 年であった。**【方法】** インスリンを中止しビルダグリプチン 50mg/日に変更し, 随時血糖値, HbA1c 値を検討した。変更時の平均インスリン投与量は 7.1 単位であった。**【結果】** 変更時, 平均随時血糖値 121.1mg/dl, 平均値 HbA1c 6.2% であったが, 変更後 3 カ月間, 随時血糖値と HbA1c 値は有意に悪化せず低血糖も認めなかった。**【結論】** 2型糖尿病血液透析患者においてビルダグリプチンはインスリン療法と同等の血糖管理が可能でありインスリン自己注射をおこなう必要がなくなり QOL を向上させた。

**【キーワード】** 2型糖尿病血液透析患者, DPP 阻害薬ビルダグリプチン, インスリン治療

### はじめに

糖尿病性腎症を原疾患とする血液透析患者数は増加の一途であり, わが国においても 1998 年以降は糖尿病性腎症が血液透析患者の原疾患の 1 位となっている<sup>1)</sup>。糖尿病性腎症により腎機能が低下した病態では経口糖尿病薬のほとんどが投与禁忌であり, インスリンによる血糖コントロールが主体となる。血液透析導入後インスリン量は減少するがインスリン治療を継続する必要とする患者が多数存在する。このような背景のなか, 選択的 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬が開発され, 糖尿病血液透析患者にも投与可能な薬剤も発売されるようになった。今回, 2型糖尿病血液透析患者においてインスリン療法から DPP 阻害薬であるビルダグリプチンへの変更を試みた。

菅原壮一 (Sugahara Souichi)  
別刷請求先: 〒367-0031 本庄市北堀 810  
岡病院腎臓内科

### 対象

対象は当院通院中の 2型糖尿病血液透析患者で一日 10 単位以下のインスリン療法をおこなっている 7 例であり男性 5 例, 女性 2 例, 平均年齢  $66.3 \pm 9.3$  歳, 平均透析歴  $2.7 \pm 1.7$  年, 平均糖尿病歴  $16 \pm 2.7$  年 変更時平均インスリン量は  $7.1 \pm 1.5$ U でありインスリンは 2 相性インスリンアナログ 4 例, 持続型インスリンアナログ 3 例であった。平均 HbA1c 値  $6.3 \pm 0.3\%$  (JSD 値), 平均 BMI 値  $20.7 \pm 2.5$ kg/m<sup>2</sup>, 平均随時血糖値  $121.1 \pm 18.3$ mg/dl, 変更時平均血中 C-peptide 値  $4.3 \pm 1.4$ ng/ml であった (表 1)。

### 方法

インスリンを中止しビルダグリプチン 50mg/日に変更し, 随時血糖値, HbA1c 値, BMI 値を 3 カ月間観察した。検査値は平均  $\pm$  標準偏差で表した。投与前の平均値と観察期間の検査値は t 検定をおこない  $p <$

表1 患者背景

平均年齢：66.2±9.3歳	男性5例，女性2例
平均透析歴：2.7±1.7年	
平均糖尿病歴：16±2.7年	
平均インスリン量：7.1±1.5単位	
2相性インスリンアナログ：4例	
持続型インスリンアナログ：3例	
平均HbA1c：6.2±0.3% (JSD値)	
平均BMI：20.7±2.5kg/m <sup>2</sup>	
平均随時血糖：121.1±18.3mg/ml	
平均血中C-peptide：4.2±1.3ng/ml	

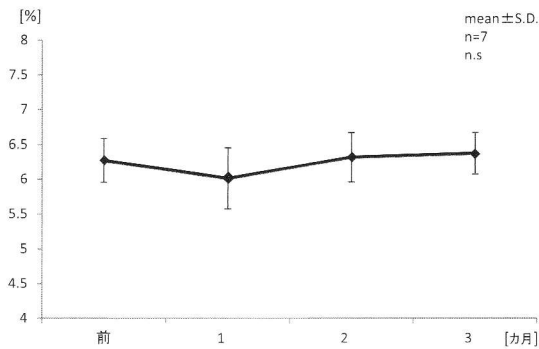


図1 平均HbA1c値の推移

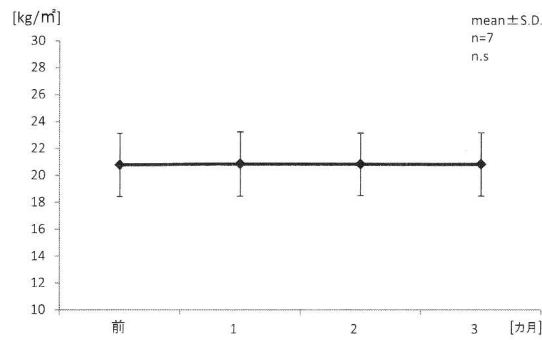


図3 平均BMI値の推移

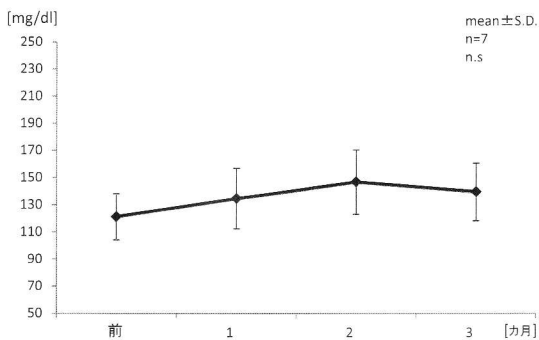


図2 平均随時血糖値の推移

をしても、変更前の平均随時血糖値 121.1±18.3mg/dl、であったが観察期間中平均随時血糖値は上昇傾向があったが、有意な上昇ではなかった(図2)。BMI値の推移においても、変更前平均BMI値 20.8±2.5であったが、観察期間中の平均BMI値の有意な変化は認めなかった(図3)。3カ月の観察期間中、低血糖や消化器症状の副作用は認めなかった。

考 察

2型糖尿病血液透析患者における血糖コントロールは原則的にインスリンでおこなうことが推奨されている<sup>2)</sup>。2型糖尿病血液透析患者でのインスリン使用上の注意点としては、腎機能の悪化とともに必要インスリン量が減少することが多いことである<sup>3)</sup>。しかし経口薬で使用できるものがないため、血液透析導入後も少量のインスリンを投与している患者も多い。経口薬で投与可能な薬剤はα-グルコシダーゼ阻害薬と速効性インスリン分泌促進薬であるミチグリニドとレパグリニドのみである。しかしこの両薬剤ではインスリンに代

0.05を有意とした。

結 果

図1にHbA1c値の推移を示すが、変更前の平均HbA1c値 6.3±0.34%と良好な血糖コントロールの状態であった。1カ月後 6.0±0.47%と低下したが、観察期間中有意な上昇を認めなかった。随時血糖値の推移

表2 DPP 阻害薬の高度な腎機能障害を有する患者または透析患者における添付文書の記載

一般名	商品名	添付文書における腎機能低下患者の記載
シタグリブチン	ジャスビア	中等度腎機能障害のある患者では用量調節が必要
ビルダグリブチン	グラクティブ	血液透析または腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者では禁忌
アログリブチン	エクア	中等度以上の腎機能障害のある患者または透析中の末期腎不全患者で慎重投与
リナグリブチン	ネシーナ	中等度以上の腎機能障害患者で、腎機能の程度に応じて、投与量を減量する
	トラゼンタ	慎重投与の記載なし

わる薬剤としての薬理効果は期待出来ない。新しい糖尿病治療薬である DPP 阻害薬は食事摂取により消化管から分泌され、インスリン分泌を促進する消化管ホルモン (GLP-1, GLP) は血中に存在する DPP-4 により速やかに分解される。DPP-4 阻害薬は DPP-4 活性を阻害し、内因性の GLP-1 濃度を高くすることによって、インスリン分泌を促進する経口薬である。DPP-4 阻害薬はインスリン分泌を促す経口薬であるスルホニル尿素薬やインスリン注射に比べ体重増加が起こりにくく、低血糖をおこしにくいとされており、2 型糖尿病の有力な治療薬となることが期待されている。ただインスリン分泌が枯渇し I 型糖尿病には無効であり、禁忌である。わが国では 4 種類の DPP-4 阻害薬が発売された。シタグリブチンは透析患者で禁忌になっているがアログリブチンとビルダグリブチンは透析患者においても慎重に投与可能となった。ただアログリブチンの代謝、排泄は主に未変化体で腎臓から排出され尿中未変化体は 73% であり用量調節が必要であるが、ビルダグリブチンは代謝、排泄が加水分解され腎臓から排出されるが、尿中未変化体が 23% であり用量の大きな減量を必要としていない。最近、発売されたリナグリブチンは唯一胆汁排泄型の薬剤で透析患者においても慎重投与の記載はないため血液透析患者において投与しやすく今後の検討が期待される (表 2)。わが国から糖尿病血液透析患者におけるアログリブチンとビルダグリブチンの有用性、安全性が報告されている<sup>4)5)</sup>。日本糖尿病学会は 2011 年 9 月 29 日に recommendation により以下の内容が追加された。その内容は日本国内で最初に発売されたシタグリブチンはスルホニル尿素薬さらにインスリンとの併用療法の効能が追加された。ただ併用する場合の低血糖きたす可能性が高くなり、インスリン療法は単独療法においても低血糖のリスクが高いため、シタグリブチンを併用する場合には低血糖リスクに注意し、必要に応じインスリン製剤の用量

調節を考慮することを注意喚起した<sup>6)</sup>。日本糖尿病学会の出した recommendation に着目し、2 型糖尿病血液透析患者で少量のインスリン療法をおこなっている症例でインスリンを中止し、DPP-4 阻害薬であるビルダグリブチン投与で血糖コントロールが可能であるか検討したが、良好な血糖コントロールが得られた。さらに長期間の観察も必要であると思われる。今後、本研究では平均インスリン量  $7.1 \pm 1.6U$  投与をおこなっていた 2 型糖尿病血液透析患者をビルダグリブチン 50 mg/日に変更し検討したが、どの程度のインスリン量までビルダグリブチンで安全に変更可能なのか検討しなければならない。

### 結 語

2 型糖尿病血液透析患者を対象として少量インスリンからビルダグリブチンへの変更をおこなったが、良好な血糖コントロールが得られ、インスリン自己注射をおこなう必要がなくなり QOL を向上させた。

### 文 献

- 1) 日本透析療法学会。わが国の慢性透析療法の現況。2010 年。日本透析医学会ホームページ。
- 2) 日本腎臓学会編。CKD 診断ガイド 2009。東京：東京医学社；2009, p. 33。
- 3) Biesenbach G, Raml A, Schmekal B, et al. Decreased insulin requirement in relation To GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients. Diabet Med 2003; 20: 642—645。
- 4) 吉田直史, 馬場園哲也。糖尿病透析患者における DPP-4 阻害薬。臨床透析 2011; 27: 238—240。
- 5) 武内 操, 清原美千代, 町田博文, 他。糖尿病透析患者における DPP-4 阻害薬・アログリブチンの有効性、安全性の検討。腎と透析 2011; 70: 978—985。
- 6) インクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬) の適正使用に関する委員会。インクレチンの適正使用について。日本糖尿病学会ホームページ。