

## 38 糖尿病透析患者におけるアログリブチン投与の検討

松本市立波田総合病院 腎透析センター

高橋 京子、赤穂 伸二

小松 まさみ、塩原 志づ子、井口 利一、百瀬 幸重、和氣 広美、亀野 幸恵、

波多腰 あや子、浅田 奈緒子、木村 順子

早坂 啓明、横田 勝也、鈴木 康二郎、小林 祐介、安部 隆宏、藤牧 久芳

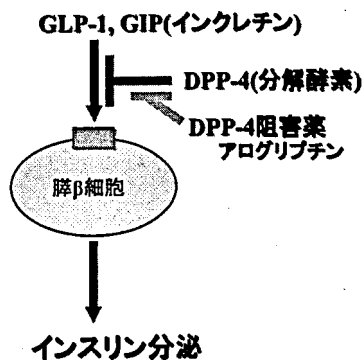
### I. 背景

アログリブチンは、2型糖尿病患者に有効性と安全性が確認されている新規経口糖尿病治療薬であるが、腎不全患者における使用報告はあまりない。透析治療を受けている糖尿病患者の中には、糖尿病治療の中心となるSU薬が低血糖などの副作用ため使用しづらく、またインスリンの自己注射が様々な理由により不可能なことがあり、血糖コントロールが不良な患者がいる。アログリブチンは、食事による血糖上昇に応じてインスリン分泌を促進することが示されており、単独投与では低血糖の危険が低く、比較的安全に使用される。今回われわれは、2型糖尿病透析患者8名にアログリブチンの投与を行い、血糖コントロールの有効性と安全性について検討したので報告する。

### II. アログリブチンの作用機序

インクレチンは、食事の摂取により消化管から分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進する消化ホルモンであるが、DPP-4という分解酵素により速やかに不活性化される。アログリブチンは、このDPP-4を阻害し、内因性のインクレチン分解を抑制し、血中のGLP-1およびGIP濃度を高めることにより、インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制等、血糖低下に関わる作用を増強する薬剤である。

(図1)



(図1 作用機序)

### III. アログリブチンの特徴

- ・GLP-1およびGIPレベルを生理的範囲で上昇させるため、単独投与であれば低血糖の頻度が少なく、体重増加作用も認めない。
- ・膵β細胞の機能が保たれる可能性がある。
- ・国内で発売されているDPP-4阻害剤のうち、透析患者に使用可能な薬剤である。
- ・一日一回の服用でよい。
- ・副作用；低血糖、便秘、浮腫、めまい、頭痛、発疹等が認められている。

### IV. 方法

対象は、当院にて外来透析施行中の2型糖尿病透析患者8名。アログリブチン投与量は、1日1回6.25mgとし、観察期間は、6ヶ月間とした。HbA1cおよびGA(グリコアルブミン)にて評価を行った。

\*別刷請求先：高橋 京子 〒390-1401

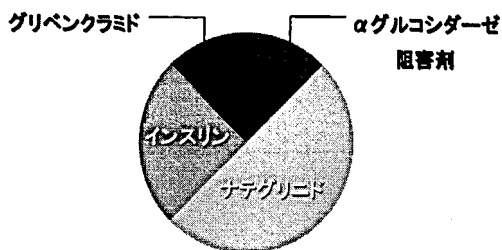
松本市波田 4417-180 松本市立波田総合病院 腎透析センター

### V. アログリプチン開始前の患者の特徴と治療

8名のうち、6名が男性、2名が女性であった。平均年齢は 65.8±9.2 歳、平均透析歴は 4.1±3.3 年、平均 BMI は 23.1±3.1kg/m<sup>2</sup>、平均の食後血糖は 179.6±48.8mg/dl、平均 HbA1c は 6.1±0.8%、平均 GA は 23.2±4.8%であった。前治療はαグルコシダーゼ阻害薬が1名、グリベンクラミドが1名、インスリンが2名、残りの4名がナテグリニドであった。平均随時 CPR は 10.9±2.5ng/ml、平均 IRI は 33.3±41.9 μIU/ml、随時血糖および随時 CPR を用いた平均 CPI は 6.3±1.3であった。(表1、図2)

G	Age	HD duration years	BMI kg/m <sup>2</sup>	PPG mg/dl	HbA1c (JDS) %	GA %	Medication	CPR ng/ml	IRI μIU/ml	CPI /PPG x100	
1	M	69	7	21.6	171	5.8	23.3	Nateglinide	12.3	19.3	7.2
2	M	76	8	19.5	266	7.1	31.4	Glibenclamide	11.1	9.07	4.2
3	M	59	2	21.3	208	7.0	30.1	Nateglinide	10.8	19.4	5.2
4	F	60	2	21.6	221	4.7	19.6	Nateglinide	15.1	135	6.8
5	M	70	9	28.4	154	6.6	20.8	Voglibose	11.8	18.9	7.7
6	F	78	1	20.7	119	5.9	21.0	Nateglinide	8.97	25.3	7.5
7	M	51	2	25.8	135	5.6	20.1	Insulin Humalog (3-3-3-0)	6.53	6.89	4.8
8	M	63	1	25.5	163	6.3	19.5	Insulin Humalog Mix50 (4-0-4-0)	10.8	32.4	6.6

(表1 アログリプチン投与開始前の患者の特徴)



(図2 前治療の内訳)

### VI. 結果

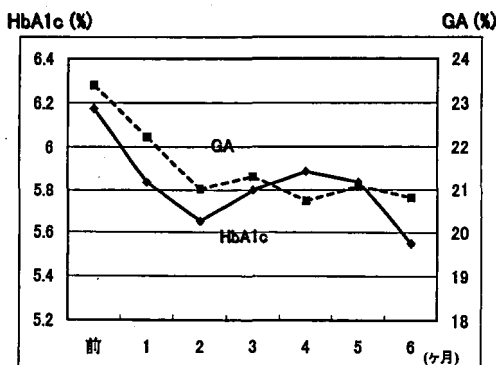
今回、対象患者にアログリプチン単剤 6.25 mg 1 日 1 回、6ヶ月の経口投与を行った結果、HbA1c は 6.1±0.8%から 5.6±0.4%へ 0.5%低下し、GA は 23.2±4.8%から 20.8±2.9%へ 2.4%低下した。血糖コントロール指標の HbA1c および GA いずれも有意な改善

を認めた。アログリプチン投与後初期の 1、2 か月の間に HbA1c および GA とともに急激な低下を認め、その後維持される症例が多く認められた。

(表2、図3)

Medication	At baseline			At study end		
	PPG (mg/dl)	HbA1c (%)	GA (%)	PPG (mg/dl)	HbA1c (%)	GA (%)
1 Nateglinide	171	5.8	23.3	183	5.4	24
2 Glibenclamide	266	7.1	31.4	183	5.6	23.3
3 Nateglinide	208	7.0	30.1	139	5.9	24.1
4 Nateglinide	221	4.7	19.6	130	5.0	18.9
5 Voglibose	154	6.6	20.8	108	6.0	16.6
6 Nateglinide	119	5.9	21.0	210	5.9	22.0
7 Insulin Humalog (3-3-3-0)	135	5.6	20.1	81	4.9	18.2
8 Insulin Humalog Mix50 (4-0-4-0)	163	6.3	19.5	183	5.5	19.3

(表2 アログリプチン投与前後の評価)



(図3 6ヶ月の治療経過)

### VII. アログリプチンの安全性

Hb、ダルベポエチンα投与量、血清アルブミン、肝機能検査、BMI、基礎体重、CTR、透析間の体重増加量について、それぞれ検討したところ、アログリプチン投与前後で有意差を認めなかった。この他、低血糖を来した症例は認められず、アログリプチンによる明らかな副作用は認めなかった。特にインスリンやSU剤に特徴的な体重増加を認めず、アログリプチンの体重抑制作用が示唆された。また、透析間の体重増加量については、6ヶ月間のアログリプチン投与後、減少傾向にあったが、有意差は確認され

なかった。(表 3)

Variable	At baseline	At study end	P value
Hemoglobin(g/dL)	10.3±0.8	10.2±1.0	0.81
Darbepoetin- $\alpha$ dose(U/Week)	25.0±18.3	23.8±12.7	0.87
Serum albumin(g/dL)	3.4±0.2	3.4±0.3	0.91
AST(U/L)	12.6±4.3	12.5±3.5	0.94
ALT(U/L)	13.3±5.8	11.3±3.5	0.43
LDH(U/L)	179.8±21.8	184.3±18.6	0.46
ALP(U/L)	214.1±69.7	190.8±55.9	0.23
$\gamma$ GTP(U/L)	23.6±23.0	18.6±13.0	0.22
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	22.8±3.4	22.9±3.4	0.72
Dry weight (kg)	62.4±16.8	62.7±16.9	0.71
CTR (%)	49.3±6.3	49.5±5.2	0.93
Interdialytic weight gain(Kg)	3.1±1.6	2.7±1.5	0.16

(表 3 アログリブチンの安全性の評価)

#### VIII. まとめ

- ・当院にて外来透析施行中の 2 型糖尿病透析患者 8 名において、経口糖尿病治療薬およびインスリンからアログリブチン 1 日 1 回 6.25 mg に完全切り替えを行い、6 ヶ月後の HbA1c および GA の有意な低下を認めた。
- ・低血糖などの明らかな副作用は確認されなかった。
- ・アログリブチン投与前後で有意な体重増加、減少は認めなかった。
- ・アログリブチンなどのインクレチン関連薬は、これまでにはない新しい 2 型糖尿病治療薬であり、今後透析患者に対する長期投与の効果や安全性について慎重に観察することが必要と考えられる。

#### 【参考文献】

- 1) Abe M et al. Curr Drug Metabo 12: 57-69, 2011
- 2) Andukuri R et al. Diabetes Metab Syndr Obes 21: 117-26, 2009