

---

# 血液透析患者に対する新しい経口血糖降下薬 DPP-4 阻害薬 リナグリプチンの使用経験

西本 正、水野一也\*、中村 久\*

医療法人祥仁会秋田南クリニック、同 十王ひがし野クリニック\*

## Clinical Experience of the DPP - 4 Inhibitor Linagliptin to Hemodialysis Patients

Tadashi Nishimoto, Kazuya Mizuno\*, Hisashi Nakamura\*

Akita-Minami Clinic, Higashino - Juou Clinic\*

### <緒言>

糖尿病を合併した血液透析患者の血糖管理はインスリン療法が原則であるが、高齢者や高度視力障害者などインスリン注射が困難な患者もいるため経口血糖降下薬を使用せざるを得ない場合がある。一方、現在血液透析患者に広く使用が認められている薬剤は速効型インスリン分泌促進薬の一部、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬である。最近、食事摂取に伴い消化管から分泌され膵 $\beta$ 細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンであるインクレチンに関連する薬剤が糖尿病患者の血糖管理に使われるようになってきた。

リナグリプチン（トラゼンタ®）は、ドイツベーリンガーインゲルハイム社で研究開発されたキサンチン骨格を有する選択的dipeptidyl peptidase-4（DPP-4）阻害薬である。その作用はインクレチンと呼ばれるグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）とグルコース依存性インスリン分泌刺激ペプチド（GIP）の分解酵素DPP-4の活性を選択的に阻害し、内因性インクレチンホルモンの血中濃度を上昇させることにある。この作用は主としてGLP-1に作用し、血糖依存性に膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌を促進し（筋肉、脂肪組織による糖利用の増加）、膵 $\alpha$ 細胞のグルカゴン分泌を抑制（肝糖新生を抑制）することにより血糖を降下させる。単剤では低血糖を起こすことが極めて少ない。リナグリプチンは胆汁排泄性薬剤で腎機能による投与量の調整を必要としない。また長時間作用するために食事と関係なく1日1回の服用で良いという特徴を有する<sup>1)</sup>。

日本人の2型糖尿病を有する血液透析患者におけるリナグリプチン投与の有効性および安全性について検討した成績は少ない<sup>2)3)4)</sup>。そこで今回、我々は血液透析施行患者に対する有効性と安全性を検討した。

### <対象および方法>

対象は当院に外来通院中の8例と入院中の2例の2型糖尿病を有する血液透析施行患者10例で、リナグリプチン5mg1錠を1日1回投与し、投与前、投与3ヶ月後および最終投与後（2012年11

月第1週時点)のHbA<sub>1c</sub> (NGSP値)、血糖(透析前、HbA<sub>1c</sub>採血時、前後1回の平均)を測定した。その他血中ヘモグロビン(Hb)、アルブミン(Alb)、脂質(TG、HDL-C、Non HDL-C)、ドライウェイト(DW)、および血液透析前血圧を測定した。(t-検定)。

安全性に関しては、副作用として低血糖症状の有無、その他の自覚的・他覚的・臨床検査値を検討した。

本研究の維持透析治療における透析条件は血流量が180ml~240ml/分、透析液量が500ml/分、透析時間が3時間~4時間、透析膜面積は1.0~2.1㎡だった。また観察期間中のすべての患者の治療での透析灌流液はブドウ糖液150ml/dLであり、エリスロポエチン製剤は日本透析療法学会の「慢性腎臓病患者における貧血治療のガイドライン」に添って適時使用した。

### <結果>

患者背景を表1に示す。対象患者10例は男性7例、女性3例で、年齢は50歳から82歳、平均69.2±9.4歳であった。糖尿病歴は平均12.5±3.9年、血液透析歴は1ヶ月から8年4ヶ月で血液透析導入半年以内の患者6例を含め平均2.0±2.0年であった。HbA<sub>1c</sub> (NGSP値)は5.88±0.34%で、血液透析前血糖は152.5±31.8mg/dLであった。

表1 リナグリプチン投与前の患者背景

男性：女性(例)	7：3	<投与前開始前使用薬剤>	
年齢(歳)	69.2±9.4	ノボラピッド	2例
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.6±2.4	ノボリン30R	} 1例
糖尿病歴(年)	12.5±3.9	ボグリボース	
血液透析歴(年)	2.0±2.1	アマリール	1例
HbA <sub>1c</sub> (NGSP値)%	5.88±0.34	ボグリボース	2例
HD前血糖(mg/dL)	152.5±31.8	無	4例
Hb(g/dL)	9.85±0.57		
Albumin(g/dL)	3.55±0.31		
Non HDL-C(mg/dL)	121.5±24.8		
DW(kg)	55.4±10.0		
透析前血圧(mmHg)	166.2±16.0		
尿量	無尿 3 乏尿 4		
	600~700ml/日 3		

インスリン療法から本剤への変更は3例。経口薬から本剤への変更は1例で、ボグリボースに本剤を追加投与したもの2例。血液透析導入時の入院食事療法で良好の管理であったが、通院透析後血糖管理の悪化を認め、本剤を投与したのが4例あった。本剤投与期間は3ヶ月2例、4ヶ月2例、9ヶ月1例、10ヶ月4例、12ヶ月1例で全例現在も投与中である。

リナグリプチン投与前および投与後の検査値を表2に示す。HbA<sub>1c</sub>は投与3ヶ月後および最終

投与後 $5.55 \pm 0.40\%$ 、 $5.42 \pm 0.40\%$ と投与前の $5.88 \pm 0.34\%$ に比較して有意に低下した。透析前血糖値は投与後、投与前値に比べ低下傾向はあるが有意な変化ではなかった。Hbに変化はなく、Albは投与後3ヵ月後有意に上昇した。本剤投与後トリグリセライド (TG)、HDL-Cの上昇傾向、Non HDL-Cの低下傾向を認めたが有意差はなかった。また拡張期血圧の低下傾向が認められた。(P=0.06)。

表2 投与前および投与後の検査値

	投与前	3ヵ月後		最終投与後	
HbA <sub>1c</sub> (NGSP 値) %	$5.88 \pm 0.34$	$5.55 \pm 0.40$	P=0.02	$5.42 \pm 0.40$	P=0.03
透析前血糖 (mg/dL)	$152.5 \pm 31.8$	$146.8 \pm 20.4$		$147.9 \pm 19.7$	
Hb (g/dL)	$9.85 \pm 0.57$	$10.01 \pm 0.57$		$10.0 \pm 0.50$	
Alb (g/dL)	$3.55 \pm 0.31$	$3.81 \pm 0.19$	P=0.04	$3.75 \pm 0.25$	
T. G. (mg/dL)	$100 \pm 27$	$112.8 \pm 45.4$		$118.6 \pm 42$	
HDL - C (mg/dL)	$46.5 \pm 10.8$	$49.5 \pm 11.3$		$51 \pm 15.5$	
Non HDL - C (mg/dL)	$121.5 \pm 24.8$	$117.6 \pm 23.7$		$112.7 \pm 23.0$	
DW (kg)	$55.4 \pm 10.0$	$54.3 \pm 9.0$		$53.81 \pm 9.3$	
透析前血圧 (mmHg)	$166.2 \pm 16.0$ $/84.1 \pm 7.9$	$157.6 \pm 14.8$ $/84 \pm 7.6$		$159.5 \pm 17.3$ $/81.1 \pm 9.1$	P=0.06

症例を提示する。症例1、50歳男性。高度視力障害があり、1人暮らしのためヘルパーの生活支援を受けている。当院紹介直後はHbA<sub>1c</sub> 4.8%、透析前血糖は160mg/dL程度であったが、その後透析前血糖は228mg/dL、HbA<sub>1c</sub> 6.0%となり、本剤を投与した。投与後も血液透析前の血糖値は高い傾向にあるが、HbA<sub>1c</sub>は6.0%から5.8%と本剤投与前よりは改善している(図1)。

症例2は55歳男性。ノボラピッド®を4-4-3単位皮下注していたが、ノボラピッド®投与量はダイアル音で決めていたとのことで、昼食後透析前血糖値が68mg/dLと低値のため低血糖を心配して本剤に切り替えた。投与後、HbA<sub>1c</sub>値はインスリン投与前と同様の値を示し、透析前血糖値も許容範囲にあった(図2)。

副作用としての自他的所見は認められるものはなく、低血糖症状はなかった。また臨床検査値の異常も認められなかった。

症例 1

50 歳 男性

高度視力障害

一人暮らし

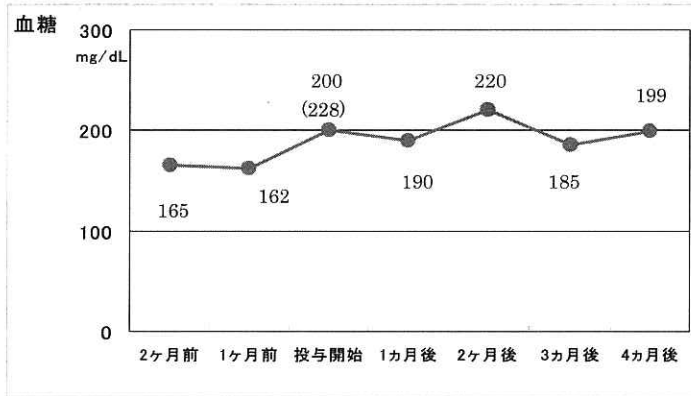
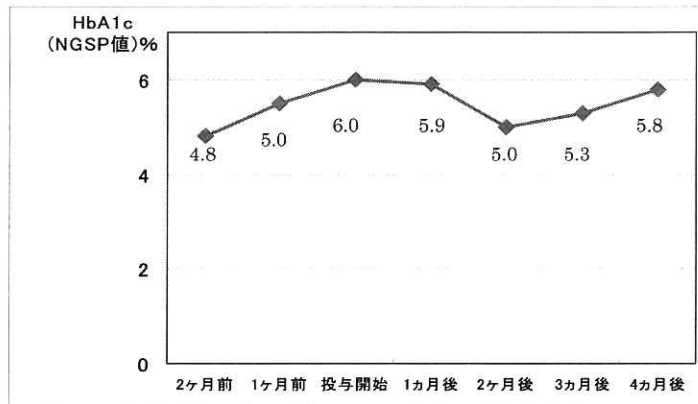


図 1

症例 2

55 歳 男性

高度視力障害

ノボラピッド (4 - 4 - 3) 皮下注

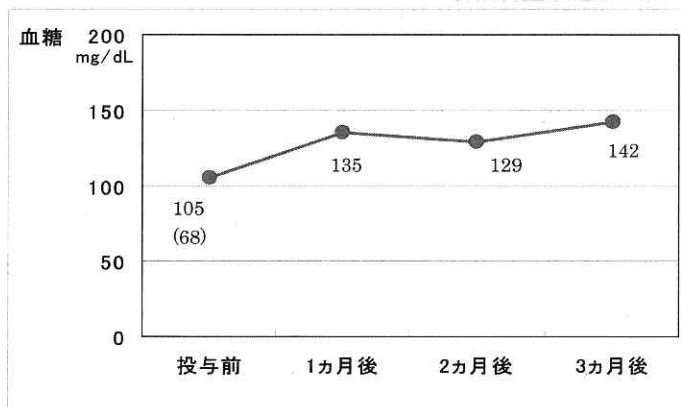
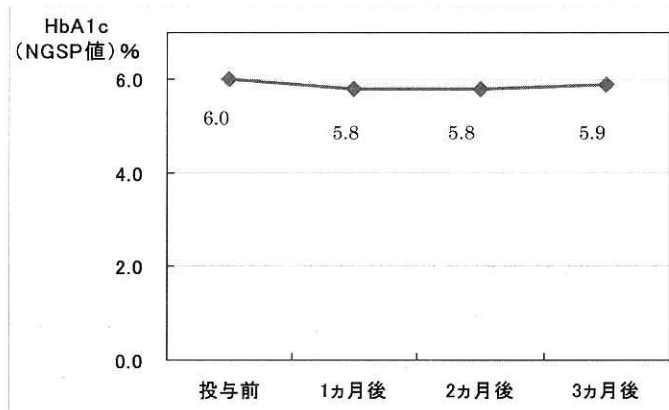


図 2

## ＜考察＞

本邦における糖尿病性腎症に由来する血液透析患者は毎年増加傾向にあり、血液透析患者の約36.6%にのぼる<sup>5)</sup>。しかし、糖尿病患者の予後は必ずしも良好と言えず臨床透析医にとって血糖管理は重要である。最近2型糖尿病透析患者においてHbA<sub>1c</sub>を6.0%以下にコントロールした場合、突然死あるいは全死亡が有意に低いことが示され<sup>6)</sup>、日本人を対象とした検討においても同様に血糖コントロールが生命予後に好影響を与えると報告されている<sup>7)</sup>。

DPP-4阻害剤は生体内のDPP-4活性を阻害し、内因性のGLP-1濃度を高め血糖濃度依存性にインスリン分泌を促進する。またグルカゴン分泌を抑制することで血糖値の上昇を抑制する。GLP-1には機能的な膵β細胞数を増加させる効果<sup>8)</sup>や中枢性食欲抑制効果、胃排泄機能抑制効果<sup>9)</sup>などもあるとされている。

さらにGLP-1の膵外作用として血管内皮NO合成酵素活性化を増強させ血管拡張を改善し、降圧作用を示すと報告され、心保護作用も報告されている<sup>10)</sup>。

対象の10例の2型糖尿病患者のうち3例は少量のインスリン注射よりリナグリプチンに変更した症例であるが安全かつ効果的に変更可能であった。また他剤からの変更例や血糖コントロール不良のため投与された7例でもHbA<sub>1c</sub>の低下作用を認めた。本研究では投与期間が短い事や症例数が少ないなど今後更なる検討が必要であるが、前述のようにDPP-4阻害薬のリナグリプチンは糖尿病を合併する血液透析患者にとってQOLや生命予後の改善につながる可能性のある薬剤と期待される。

## 文 献

- 1) 木村剛史、林 直之、Jeffrey Encinas : DPP-4 阻害薬リナグリプチン (トラゼンタ®) の薬理学的特性および臨床成績、日薬理誌 139 : 174~183、2012
- 2) 大野 晃、阪本卓爾、小川晴美、他 : 2型糖尿病患者におけるインスリンからリナグリプチンへの変更の有用性について、透析会誌 45 : Supple 1、843-843、2012
- 3) 大槻多美子、松原和宏、宮崎直子、他 : 糖尿病透析患者におけるリナグリプチンの有効性の検討、透析会誌 45 : Supple 1、843-843、2012
- 4) 東 史子、寺井明日香、春口誠治 : 血液透析患者に胆汁排泄型DPP-4 阻害剤「リナグリプチン」を使用した経験、透析会誌 45 : Supple 1、843-843、2012
- 5) わが国の慢性透析療法の現状、2011年12月31日現在、CD-ROM版、日本透析医学会
- 6) Drechsler C, Krane V, Ritz E, et al : Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. Circulation 120 : 2421-2428、2009
- 7) Ishimura E, Okuno S, Kono K, et al : Glycemic control and survival of diabetic hemodialysis patients - importance of lower hemoglobin A1c levels. Diabetis Res Clin Pract 83 : 320-326、2009

- 
- 8) 中村淑子、加来浩平：私ならGLP-1受容体作動薬をこのタイミングで使う、インクレチン療法実践ブラッシュアップ（稲垣暢也編）、P93-94、診断と治療社、東京、2011
  - 9) 難波光義、宮川潤一郎：消化器系におよぼすインクレチンの作用、インクレチン療法実践ブラッシュアップ（稲垣暢也編）、P130-132、診断と治療社、東京、2011
  - 10) 前川 聡、柏木厚典：心血管におよぼすインクレチンの作用、インクレチン療法実践ブラッシュアップ（稲垣暢也編）、P116-120、診断と治療社、東京、2011