

当院における インクレチン製剤の現状

林医院 林千雅

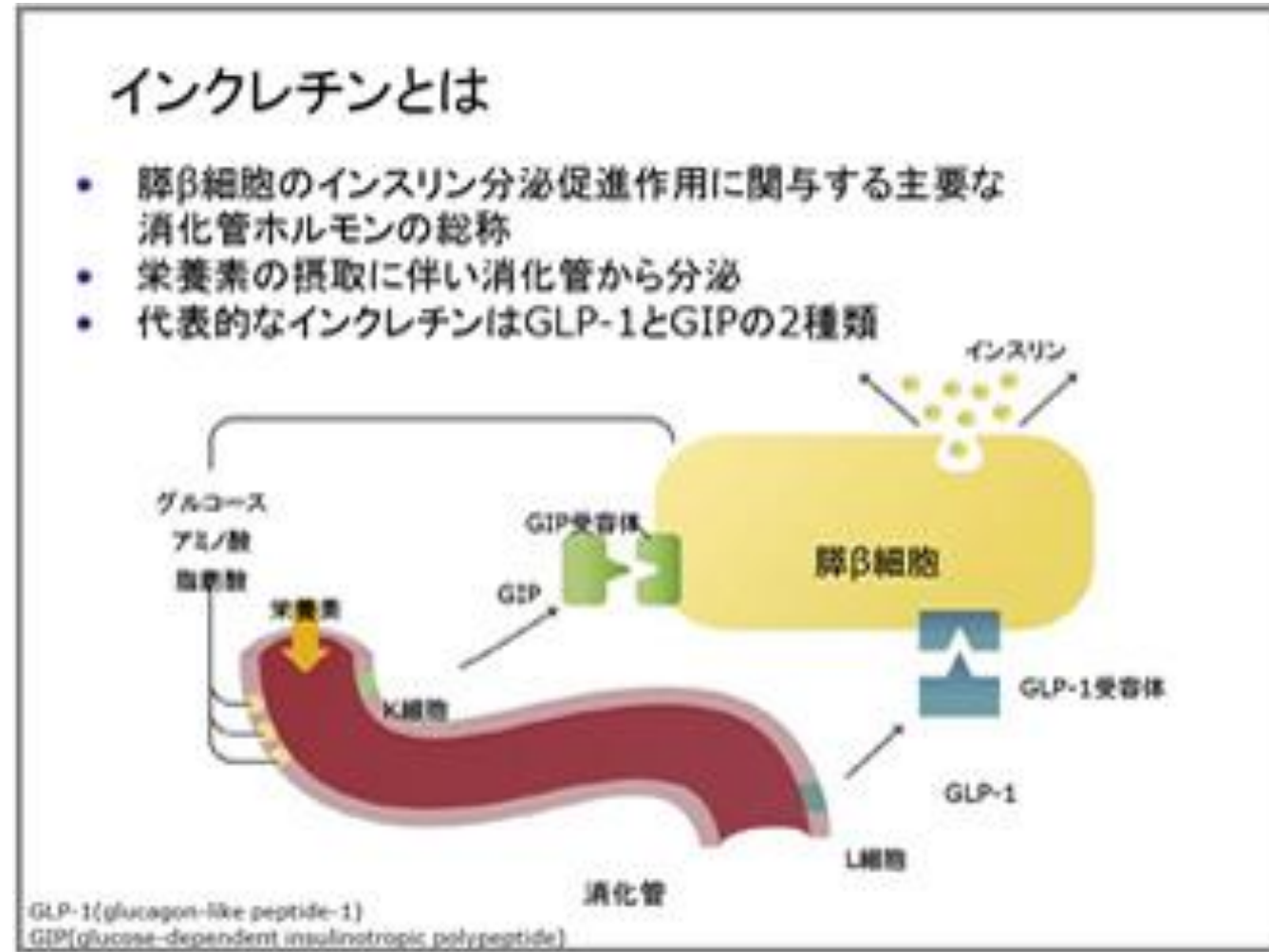
インクレチン(incr^etion)とは

Intestin Sec^{re}tion Insulin

栄養素の経口摂取に伴い、消化管の腸内分泌細胞から血中に分泌され、膵β細胞に作用し、インスリン分泌を促進するホルモンの総称

生体で主要なインクレチン
GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide)
GLP-1 (glucagon like peptide 1)

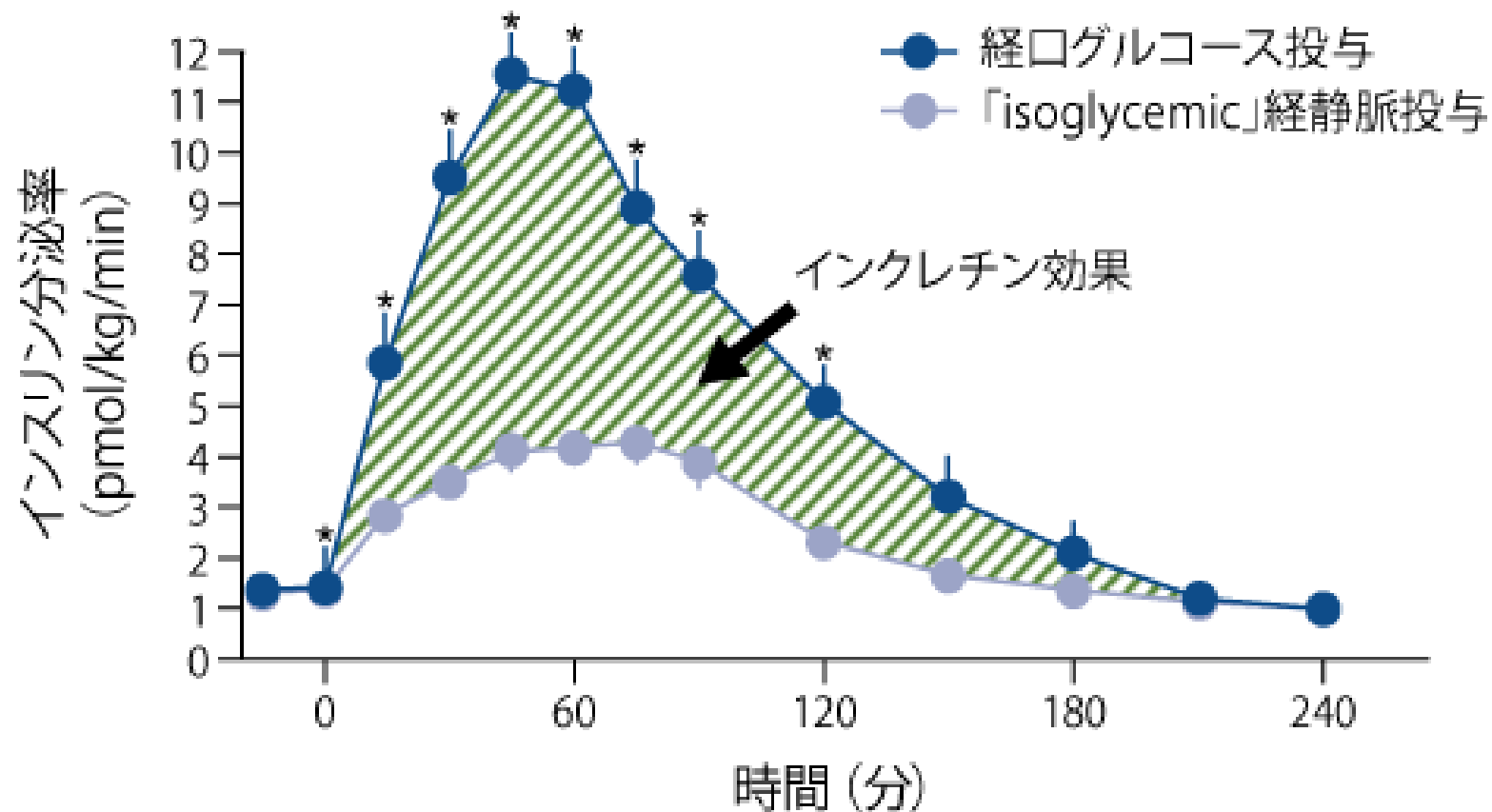
血糖値が一定以上の際にのみ
インスリン分泌作用を呈する



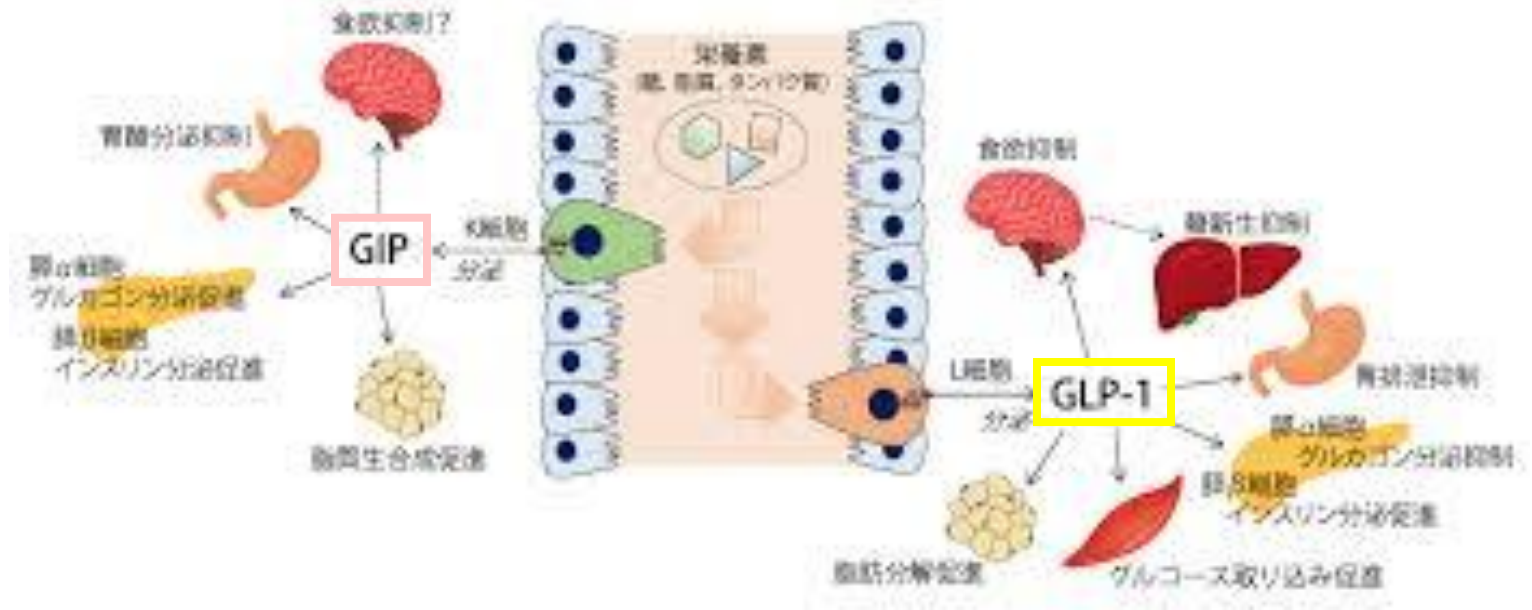
インクレチン効果とは

経静脈グルコース投与と経口グルコース投与で同程度まで血糖値を上昇させた際に経口投与の方が、著明にインスリン分泌が増加すること

栄養素が消化管に到達すると分泌されるインクレチンは、膵 β 細胞のインスリン分泌を増強することで食後過血糖を是正する



GIP/GLP-1の生体への作用



膵での作用

細胞		GIP	GLP-1
β	ブドウ糖濃度依存性 インスリン分泌	↑	↑
β	インスリン合成	↑	↑
α	単離膵島での グルカゴン分泌	↑	→
α	生体での グルカゴン分泌	↓	→

膵外での作用

	GIP	GLP-1
中枢	食欲 ↓	食欲 ↓
胃	胃酸分泌 ↓	胃排泄 ↓
脂肪	生合成 ↑	分解 ↓
肝		糖新生 ↓
筋		グルコース取り込み ↑

インクレチン製剤一覧

注射薬

GLP-1受容体作動薬

薬剤名	商品名	作用時間
リラグリチド	ビクトーザ	Daily
デュラグリチド	トルリシティ	Weekly
セマグルチド	オゼンピック	Weekly

GIP/GLP-1作動薬

薬剤名	商品名	作用時間
チルゼパチド	マンジャロ	weekly

持効型インスリン/GLP-1受容体作動薬配合剤

薬剤名	商品名	作用時間
グラルギン/リキシセナチド	ソリクア	Daily
デグルデグ/リラグリチド	ゾルトファイ	Daily

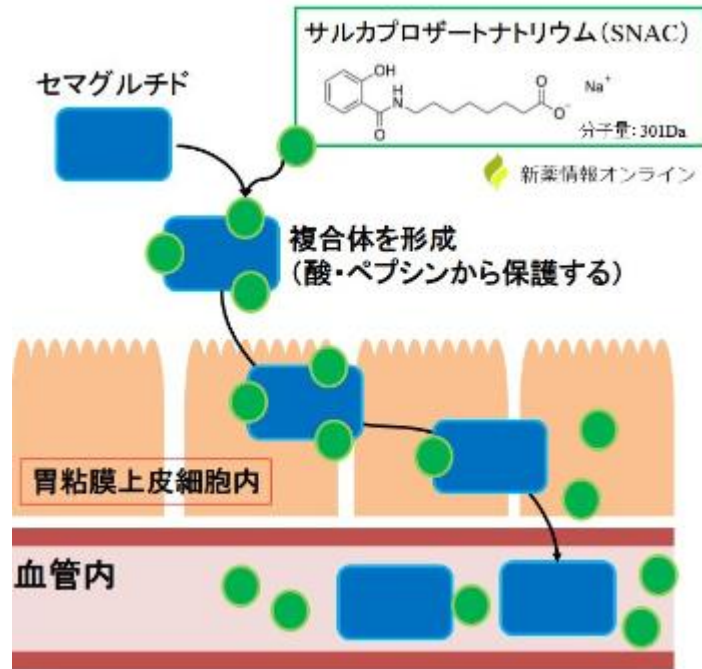
経口薬

薬剤名	商品名	作用時間
セマグルチド	リベルサス	daily

経口セマグルチド（リベルサス）の作用機序

経口で単体では作用せず

- ・分子量が大きいいため、胃粘膜で吸収されにくい
- ・胃酸などのペプチド分解酵素により分解される



SNACを結合することにより

- ・多量体→単量体へと変化して胃粘膜から吸収される
- ・周囲のpHを上げて薬剤周囲の局所を中性化することでペプチド分解酵素を抑制する

吸収されるのは1%、残りは消化管で分解される

空腹時に高濃度で服用する必要がある

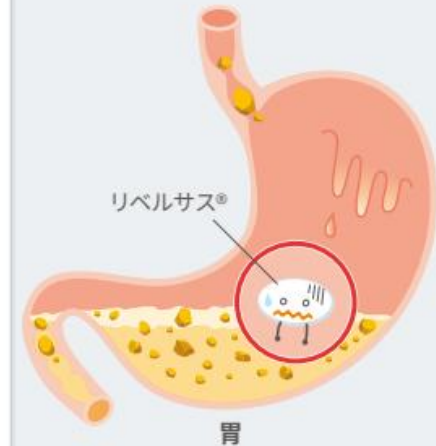
- ・早朝空腹時
- ・少量の水分（120ml以下）で服用
- ・服用後30分は飲食しない

空腹時にリベルサス®を
服用した場合



リベルサス®を空腹の状態で服用することで、胃から有効成分が吸収され、効果が発揮されます。

リベルサス®の服用前後に
飲食をした場合



胃の中に食べ物や飲み物があると、有効成分が吸収されず、リベルサス®の本来の効果が発揮されません。

血糖降下薬の選択

それぞれの薬剤作用の特性を考慮に入れながら

Step1：患者の病態に応じて

Step2：安全性（低血糖リスクを含む副作用や安全性、禁忌など）

Step3：糖尿病の併存症（動脈硬化性心血管疾患、心不全、慢性腎臓病 など）に対する有用性

Step4：患者背景（服薬順守率や医療費など）

総合的に勘案して選択する。

病態の把握（内因性インスリン分泌の有無）

臨床指標： 肥満の有無（BMI）

ウエスト周囲長

C-peptide 空腹時C-peptide $< 0.6\text{ng/mL}$

C-peptide index

空腹時C-peptide(ng/mL) $\times 100$ / 空腹時血糖値(mg/dL)

グルカゴン負荷後血清C-peptide

負荷後血清C-peptide $< 1.0\text{ng/mL}$

負荷後の増加（ Δ C-peptide） $< 0.5\text{ng/mL}$

GLP-1受容体作動薬の特徴

- ・血糖値に依存して食後のインスリン分泌を促進すると同時にグルカゴン分泌を抑制する。その結果として空腹時血糖および食後過血糖を改善させ、単独投与では低血糖のリスクは少ない。

→作用発現には内因性インスリン分泌が必要

- ・副作用として消化器症状があげられる。胃腸障害の発現を軽減するため、**低用量より投与を開始し、用量の漸増**を行うことが必要である。

(一方で肥満の改善が期待できる)

- ・2型糖尿病患者の大血管症の進行抑制に有効であることが示されている。

- ・2型糖尿病患者の腎症の進行抑制に有効であることが示されている

GLP-1製剤の適応

- 適応になる症例

内因性インスリン分泌が保たれている症例。
合併症抑制が期待できる。

（注射薬） 食事時間が不規則な症例

- 向いていない症例

内因性インスリン分泌が枯渇している症例
体重減少によるフレイルリスクの高い症例
経済的に困窮している症例

（経口薬） 食事時間が不規則な症例

患者背景

	男性 8人	女性 3人
年齢	65.63 ± 11.71	47.67 ± 30.62
体重	79.0 ± 20.9	81.83 ± 30.72
BMI	27.62 ± 6.37	32.71 ± 9.26

GLP-1群 10人

年齢	63.9 ± 15.59
体重	78.94 ± 22.11
BMI	28.55 ± 6.99

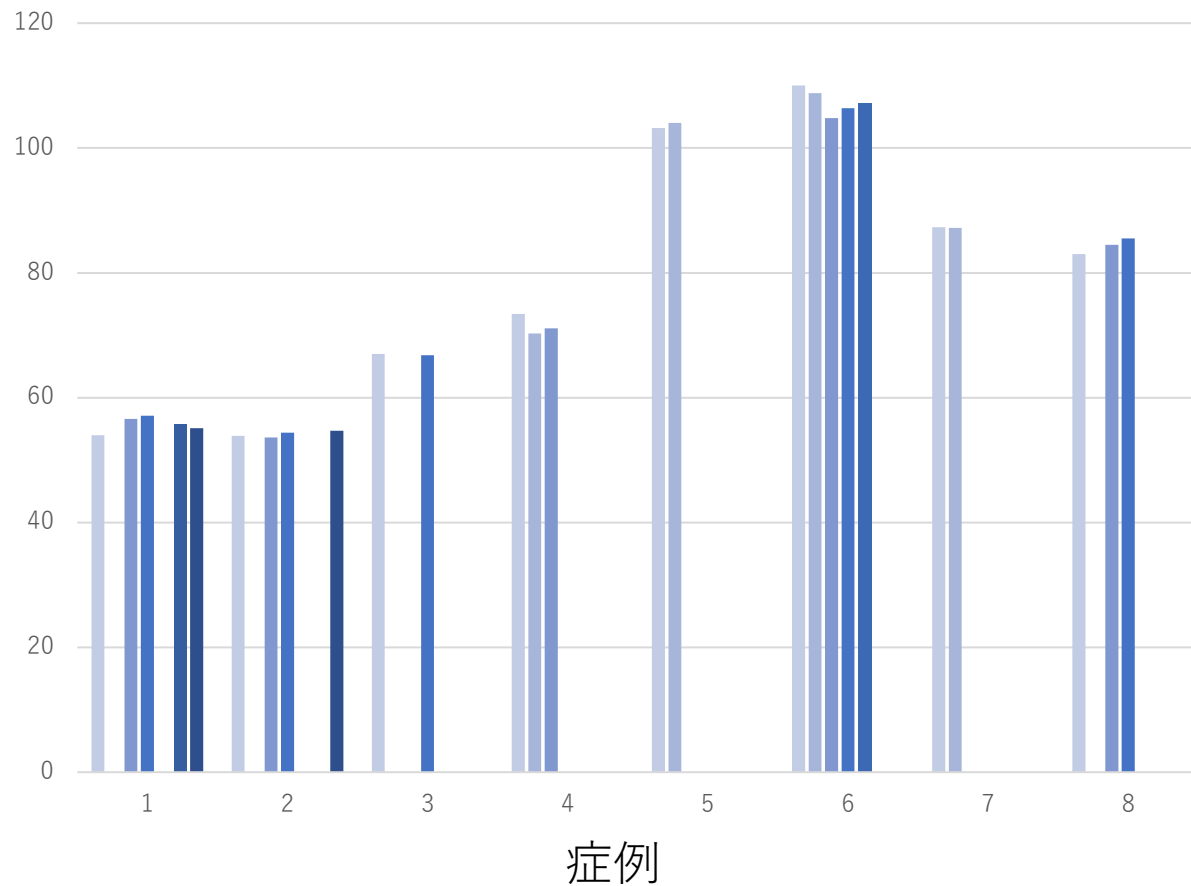
GLP-1/GIP群 3人

年齢	36.33 ± 8.99
体重	93.33 ± 11.26
BMI	34.71 ± 5.16

リベルサス群（GLP-1） 体重変化 性別

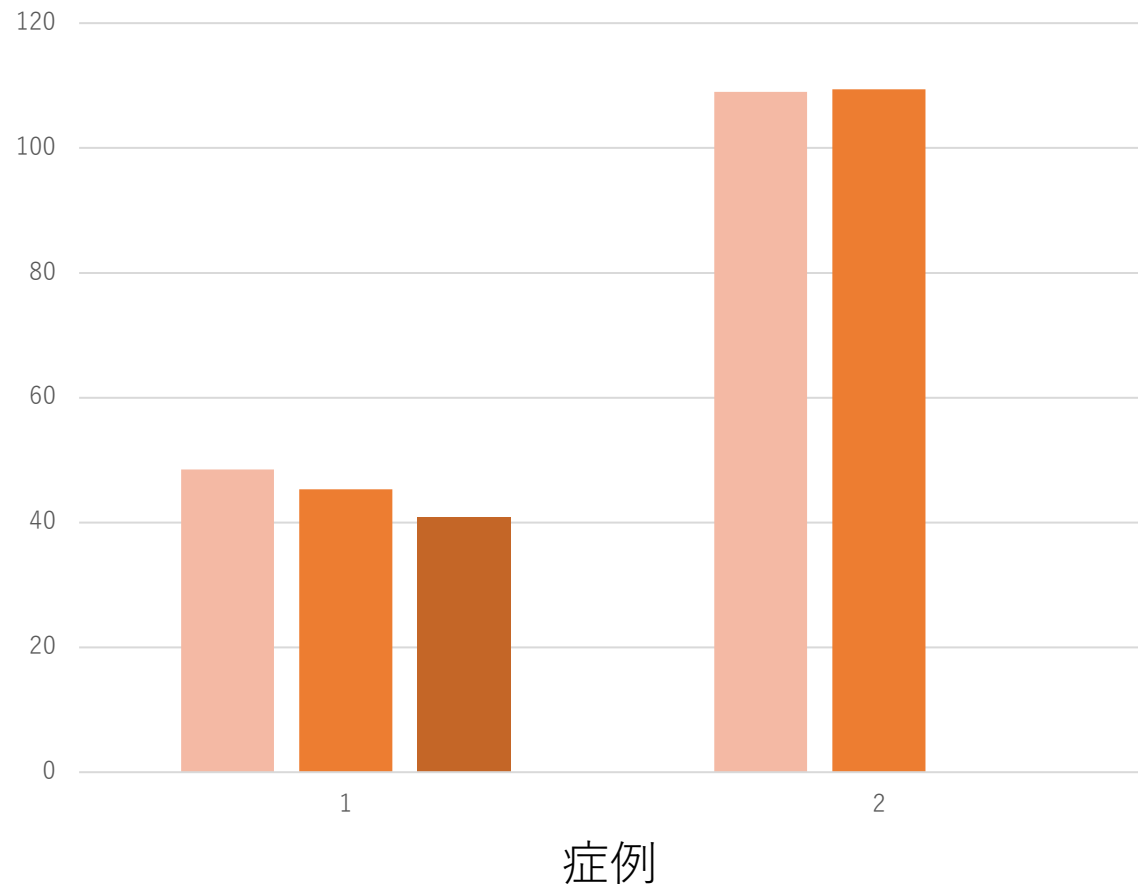
男性

体重（kg）



女性

体重（kg）

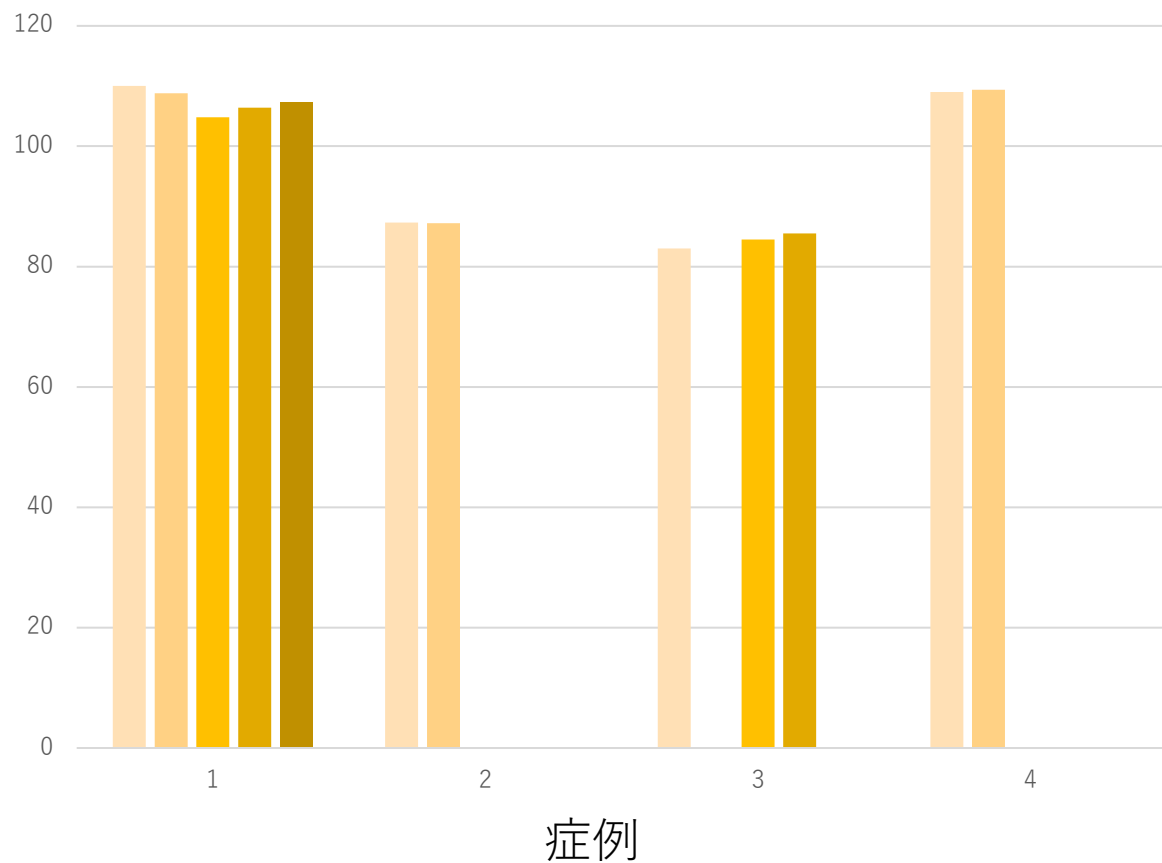


性別による体重変化に差はない？

リベルサス群（GLP-1） 体重変化 年齢別

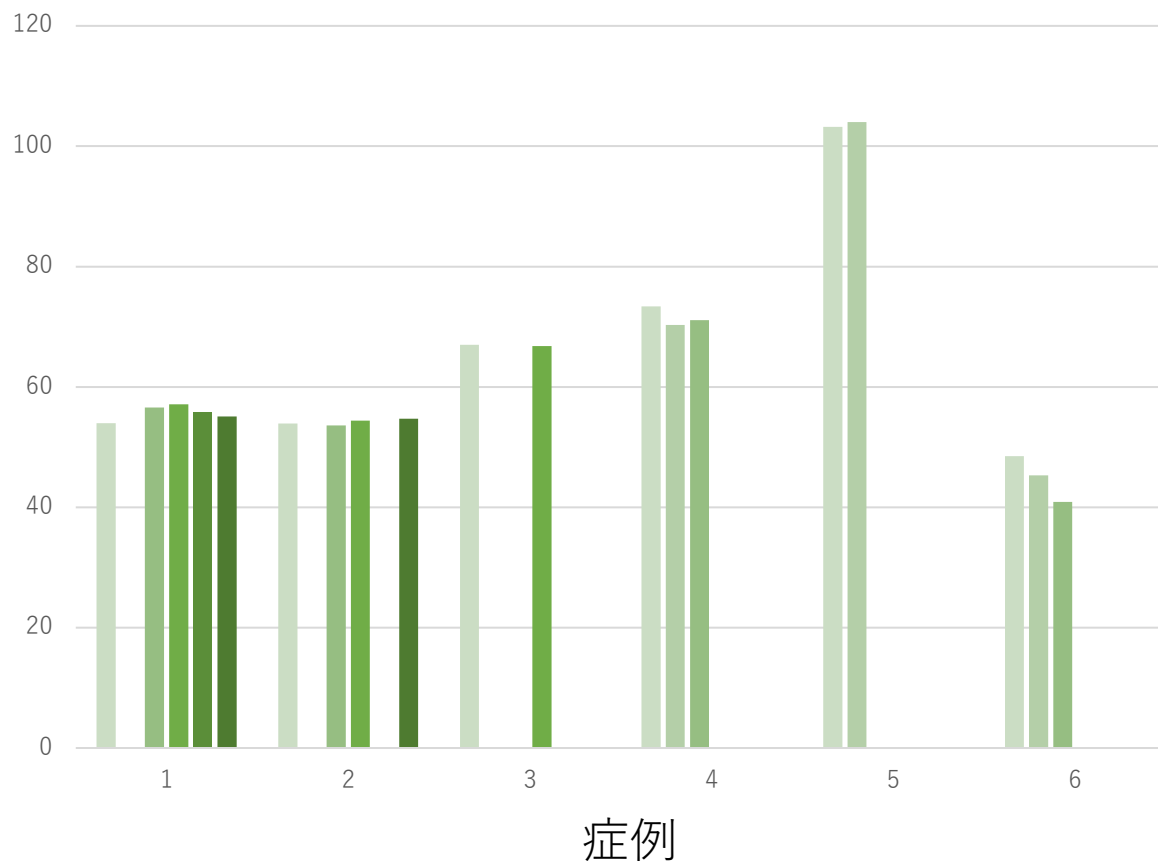
年齢 < 65歳

体重 (kg)



年齢 ≥ 65歳

体重 (kg)

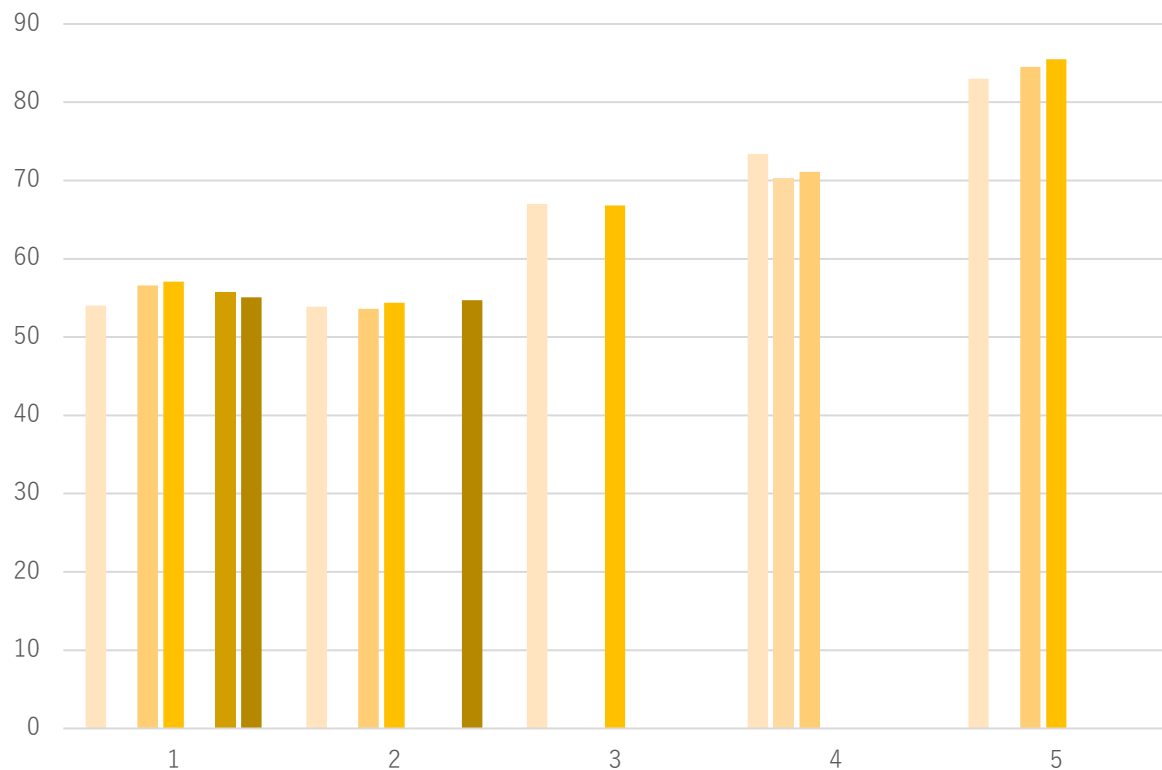


年齢による体重変化の差はない？

リベルサス群（GLP-1） 体重変化 BMI別

BMI < 30

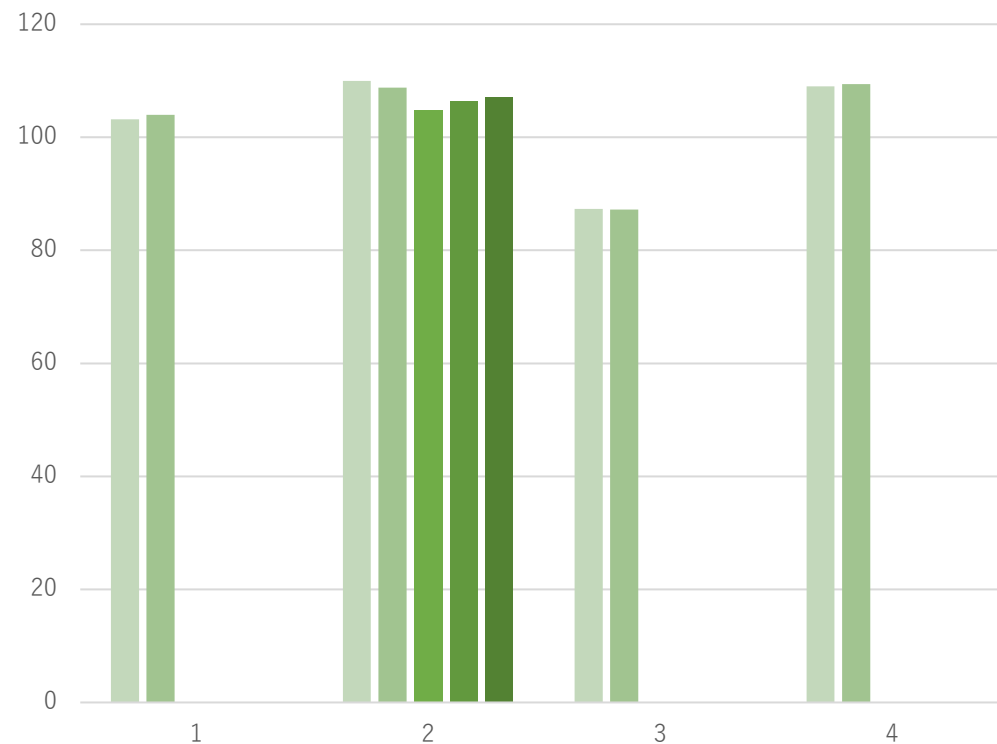
体重（kg）



症例

BMI ≥ 30

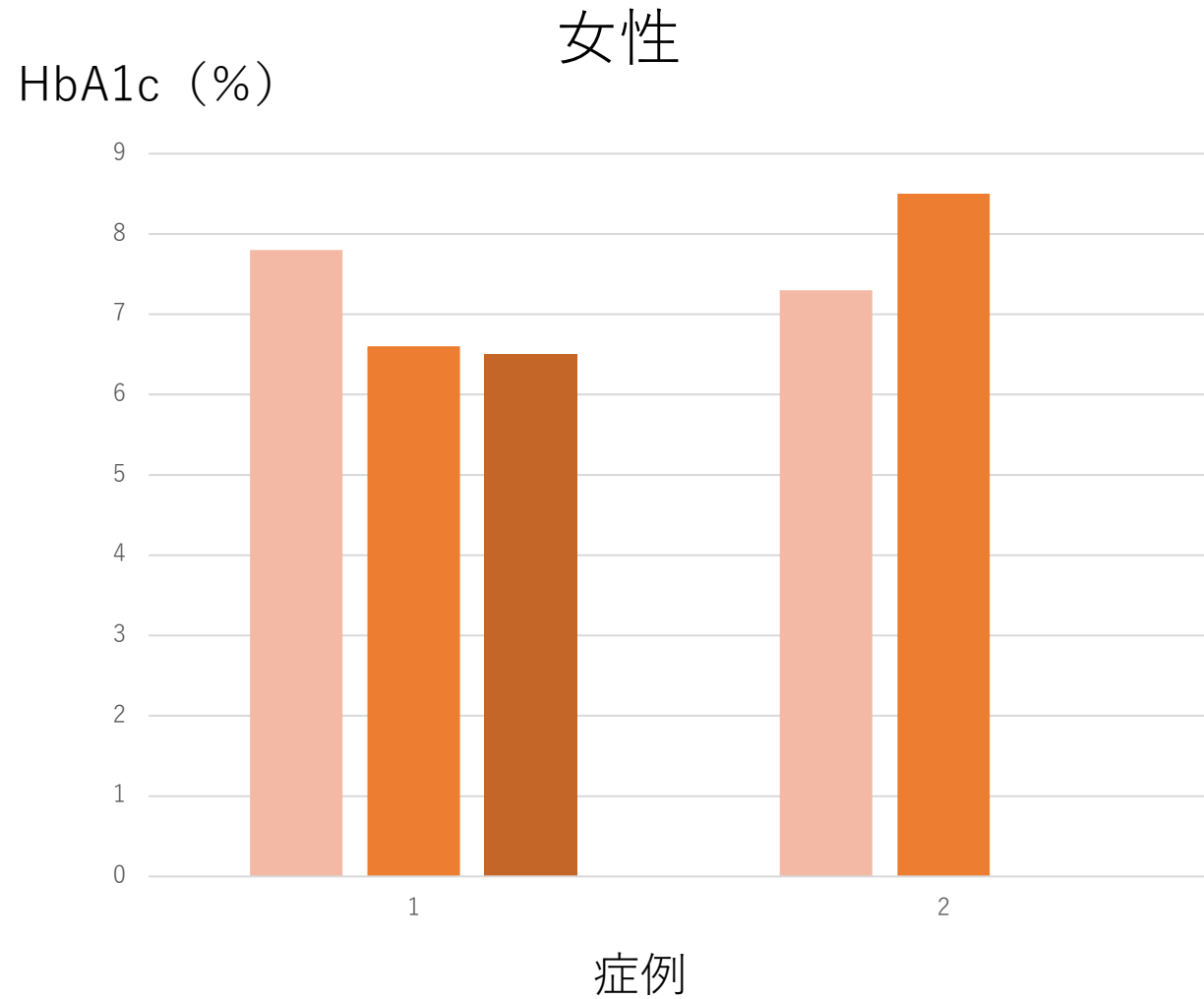
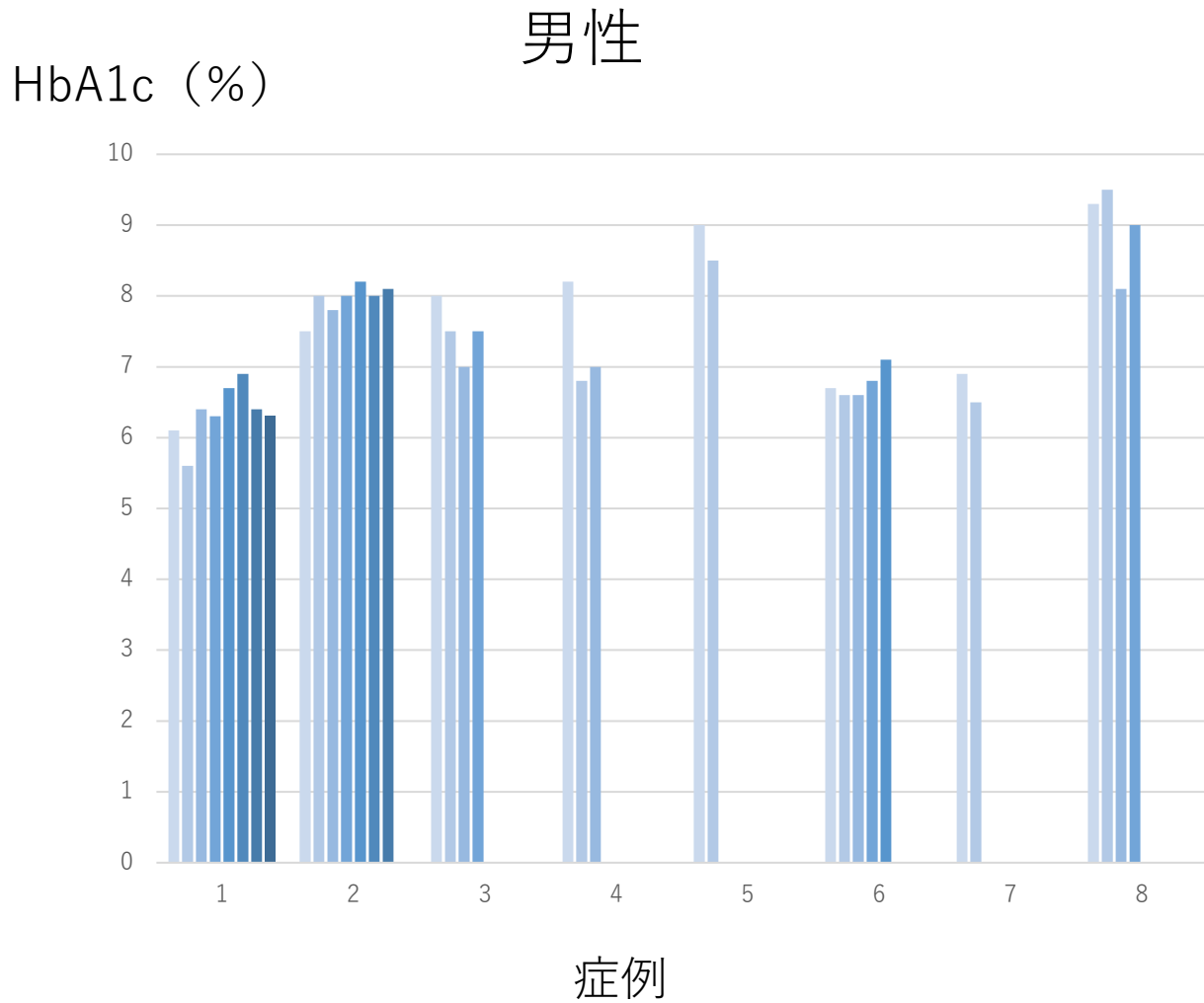
体重（kg）



症例

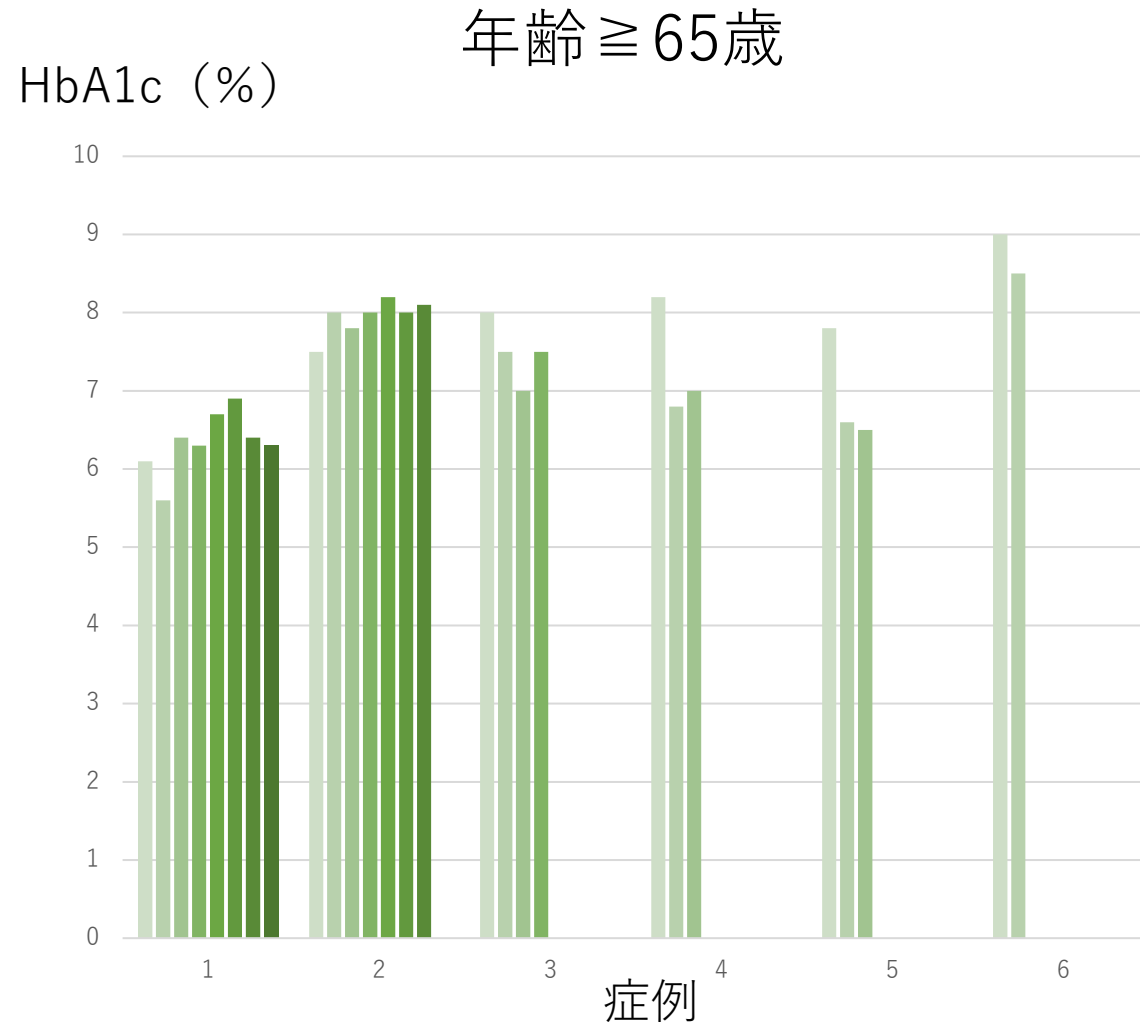
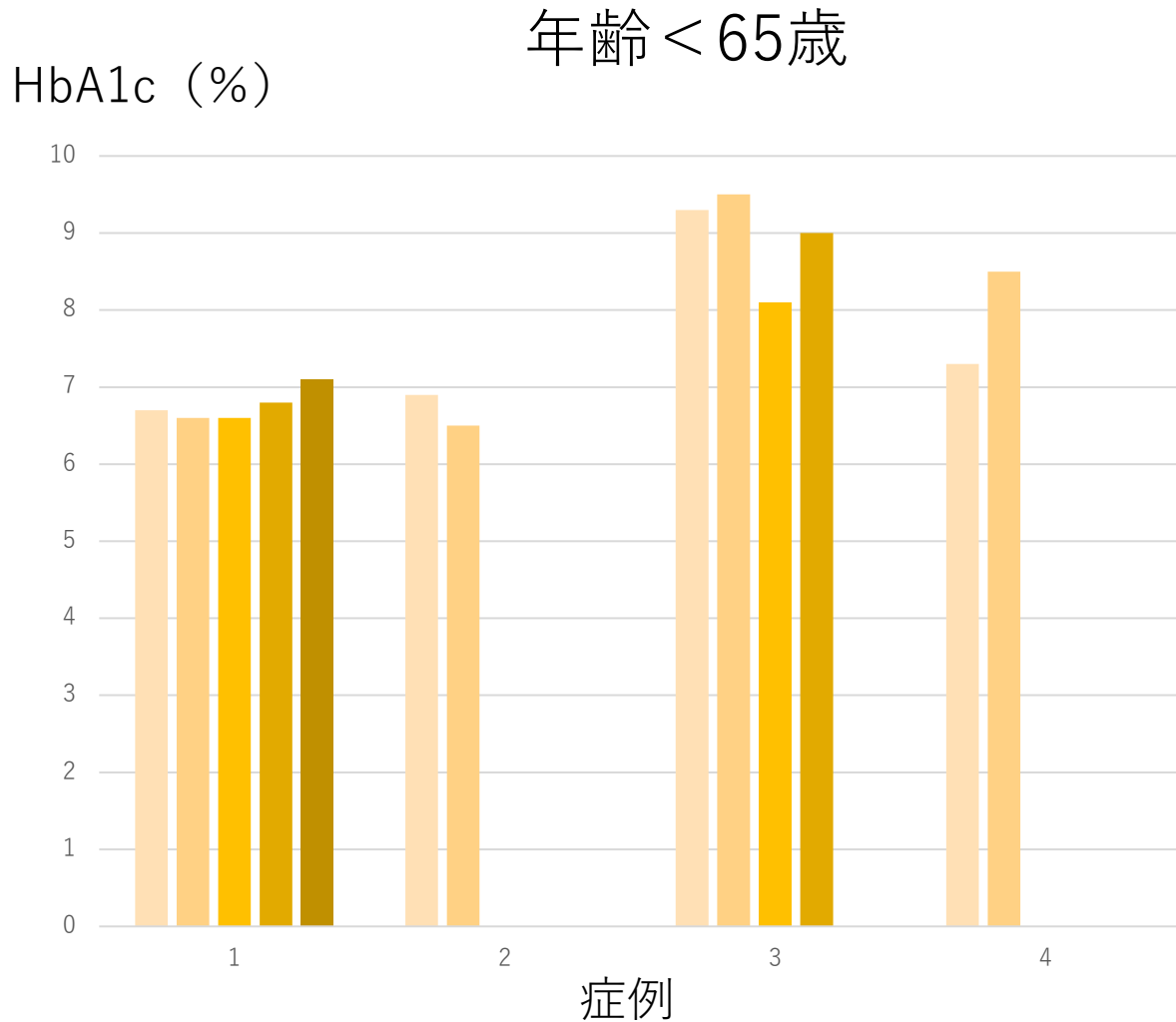
BMIによる体重変化に差はない？

リベルサス群 (GLP-1) HbA1c変化 性別



HbA1c 変化は性別による差はない？

リベルサス群（GLP-1） HbA1c変化 年齢別

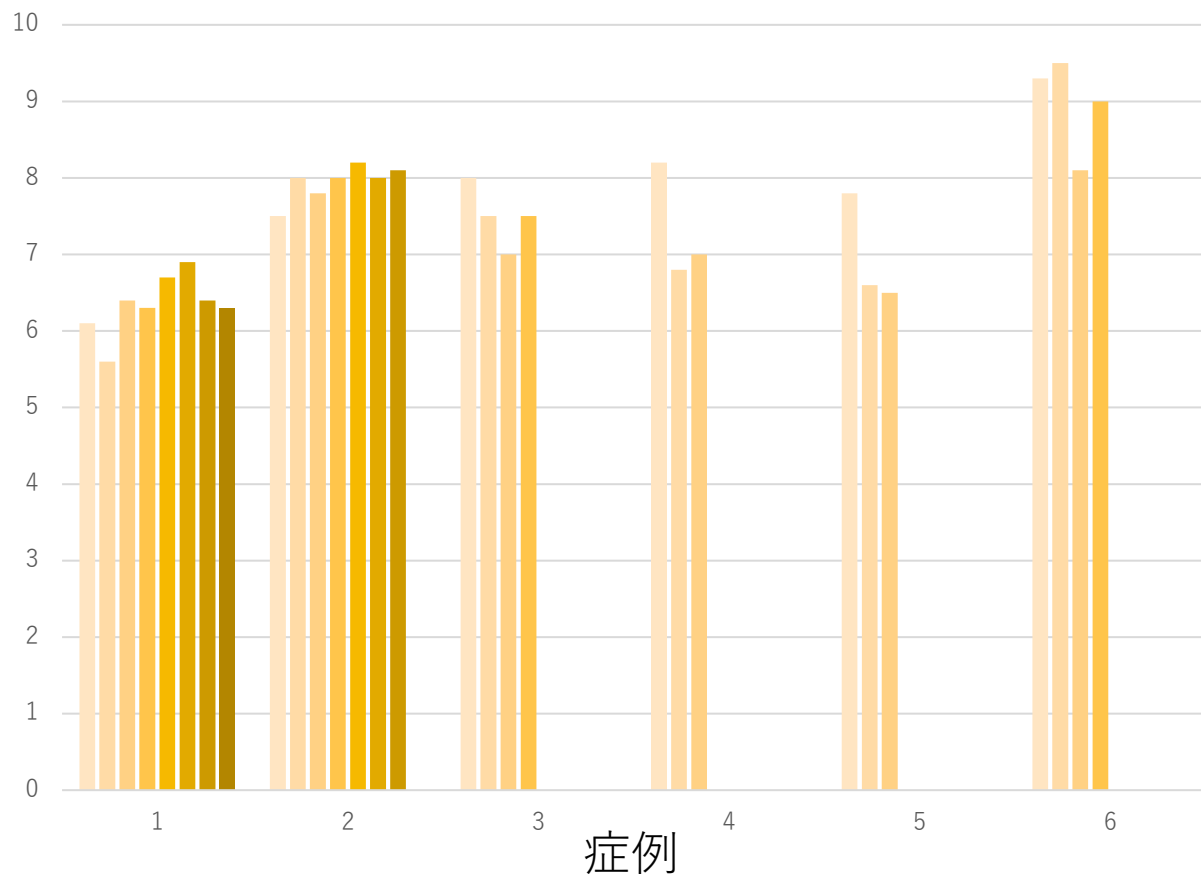


高齢者の初回投与例でHbA1c低下がある？
症例1、2は数年前から投与あり

リベルサス群（GLP-1） HbA1c変化 BMI別

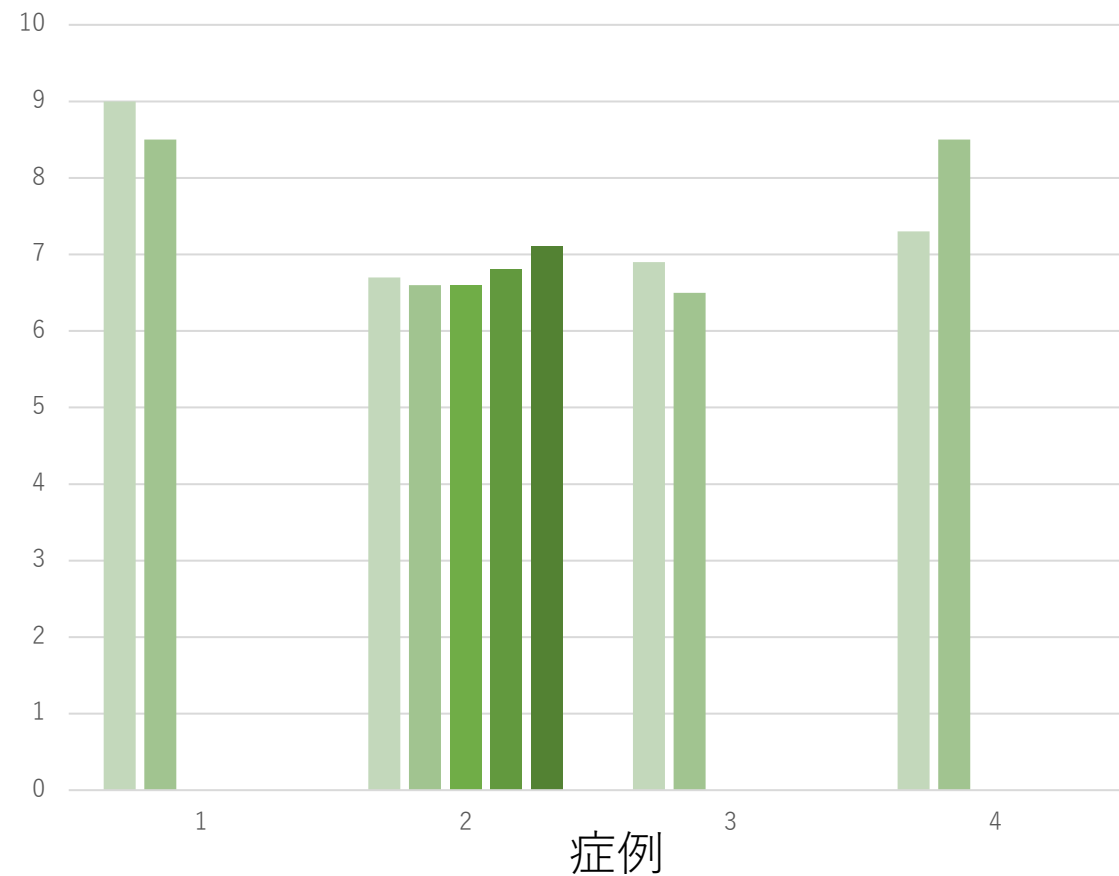
BMI < 30

HbA1c (%)



BMI ≥ 30

HbA1c (%)

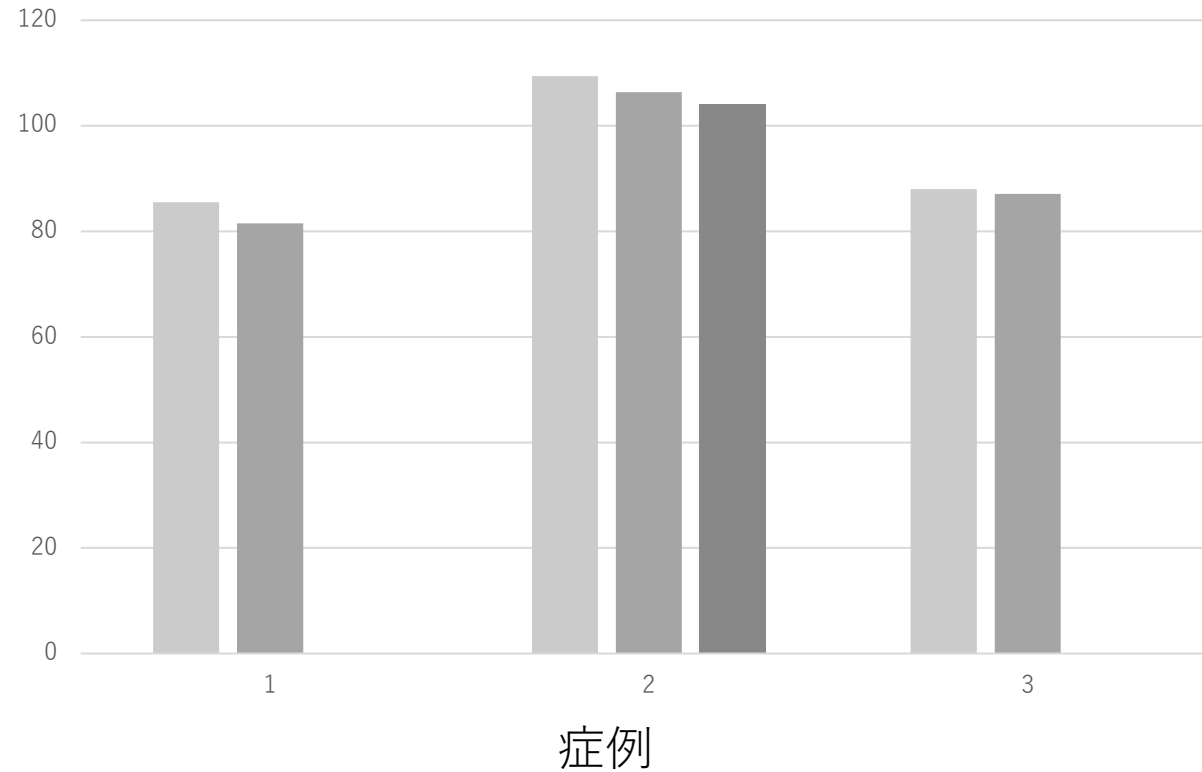


BMI < 30群の初回投与例でHbA1c低下がみられる？
(BMI < 30の症例1、2は数年前から投与あり)

マンジャロ (GLP-1/GIP)群

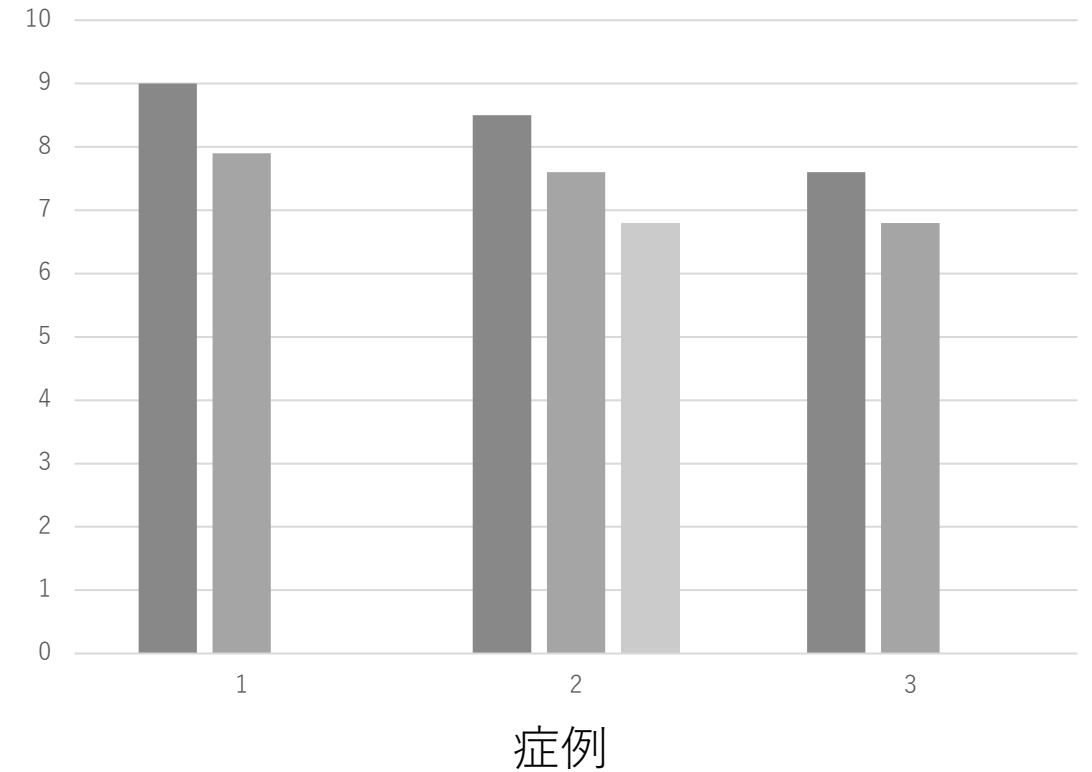
体重変化

体重 (kg)



HbA1c変化

HbA1c (%)



3例ともBMI ≥ 30
体重減少、HbA1c低下がみられる。

考察

- ・皮下注射に抵抗感のある患者が多く、GLP-1製剤では経口セマグルチド（リベルサス）を導入することが多かった。
- ・経口セマグルチドは、体重変化にはあまり影響がみられなかった。
- ・経口セマグルチドは、高齢の初回投与例ではHbA1c改善効果がみられる印象であった。
 - 朝食前30分以上開けて服用するのは、朝から多忙な若年者の生活リズムからは徹底できていない可能性が考えられた。
- ・経口セマグルチドは、BMI<30の初回投与例ではHbA1c改善効果がみられる印象であった。
- ・GIP/GLP-1合剤（マンジャロ）使用者はすべて肥満症例であった。
 - 3例すべてで体重減少、HbA1c改善効果がみられた。
 - 3例ともに食欲抑制がみられており、食欲抑制効果がこれらの改善に最も作用した可能性が考えられた。