

2型糖尿病の薬物療法における インスリン治療とGLP-1 受容体 作動薬の位置づけ

浜松医科大学 第二内科 内分泌代謝学講座

橋本 卓也

症例：61 歳 男性

【現病歴】 5 年前に糖尿病と診断され、内服治療を開始された。当初は HbA1c 7% 未満であったが、徐々に悪化し、内服薬を追加するも最近では HbA1c 8% 台で推移していた。本日の採血にて HbA1c 9.7%、随時血糖 367 mg/dL と著明な上昇を認めた。体調は普段と変わりなし。

【合併症】 5 年前に網膜症（単純期）を指摘されたが、以後通院なし。腎症あり（2 期）、神経障害なし。

【家族歴】 母が糖尿病で透析をされている。

【現 症】 身長 174.8cm、体重 84.0 kg、血圧 146/88 mmHg、脈拍 67/min（整）

【尿検査】 尿糖(4+)、尿蛋白(1+)、尿ケトン体(±)

【治療薬】 ジャヌビア® 50mg、フォシーガ® 5mg、メトホルミン® 1500mg
ピオグリタゾン® 15mg

多剤内服薬で血糖マネジメント不良例 どのような対応をとりますか？



本当は入院してほしいけど...

早く血糖値を下げたいが...



GLP-1 受容体作動薬...

体重はあまり増やしたくない...



眼科で網膜症の評価
をしてほしい...

腎臓は大丈夫か...？



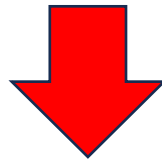
インスリン治療...

栄養相談...

インスリン治療 or GLP-1 受容体作動薬？

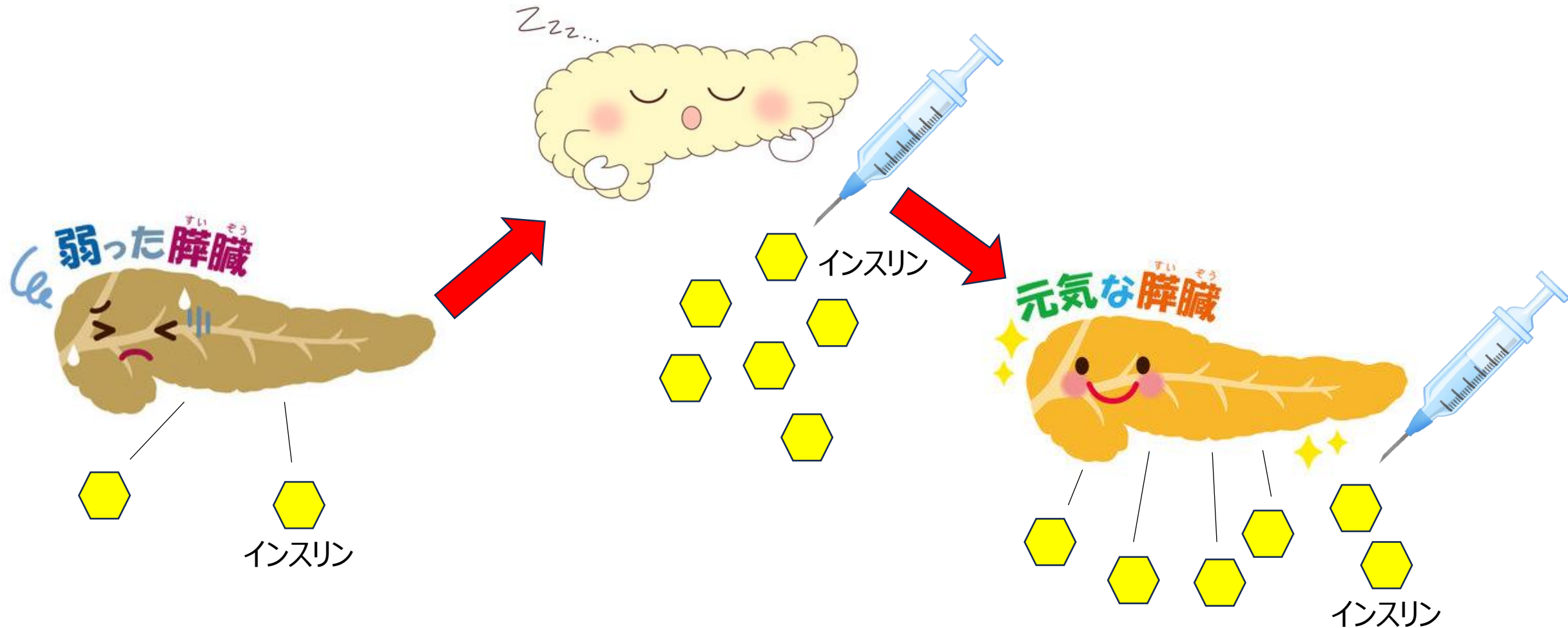


どちらも血糖を大きく改善させるが、
使い分けはどうしたら良いのだろう？

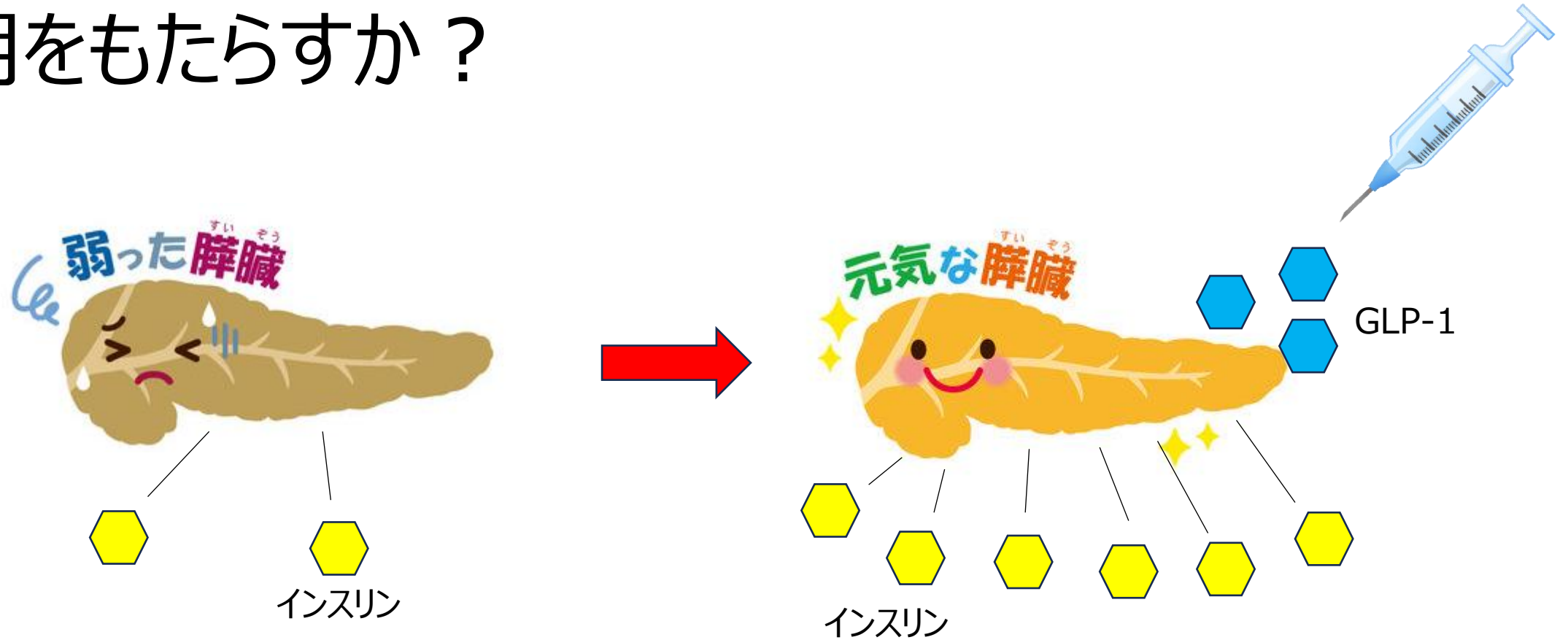


✓ まずは膵臓に対する作用面での違いから

インスリン治療は膵臓にどのような作用をもたらすか？



GLP-1 受容体作動薬は膵臓にどのような作用をもたらすか？



※ インスリンが出せなくなった膵臓に GLP-1 受容体作動薬を投与してもインスリンは出ない
(例：1 型糖尿病、高血糖歴の長い 2 型糖尿病など)

インスリン治療 or GLP-1 受容体作動薬？

- まず初めにインスリン治療が必要かを考える

インスリン治療 or GLP-1 受容体作動薬？



インスリン治療 or GLP-1 受容体作動薬？

➤ まず初めにインスリン治療が必要かを考える

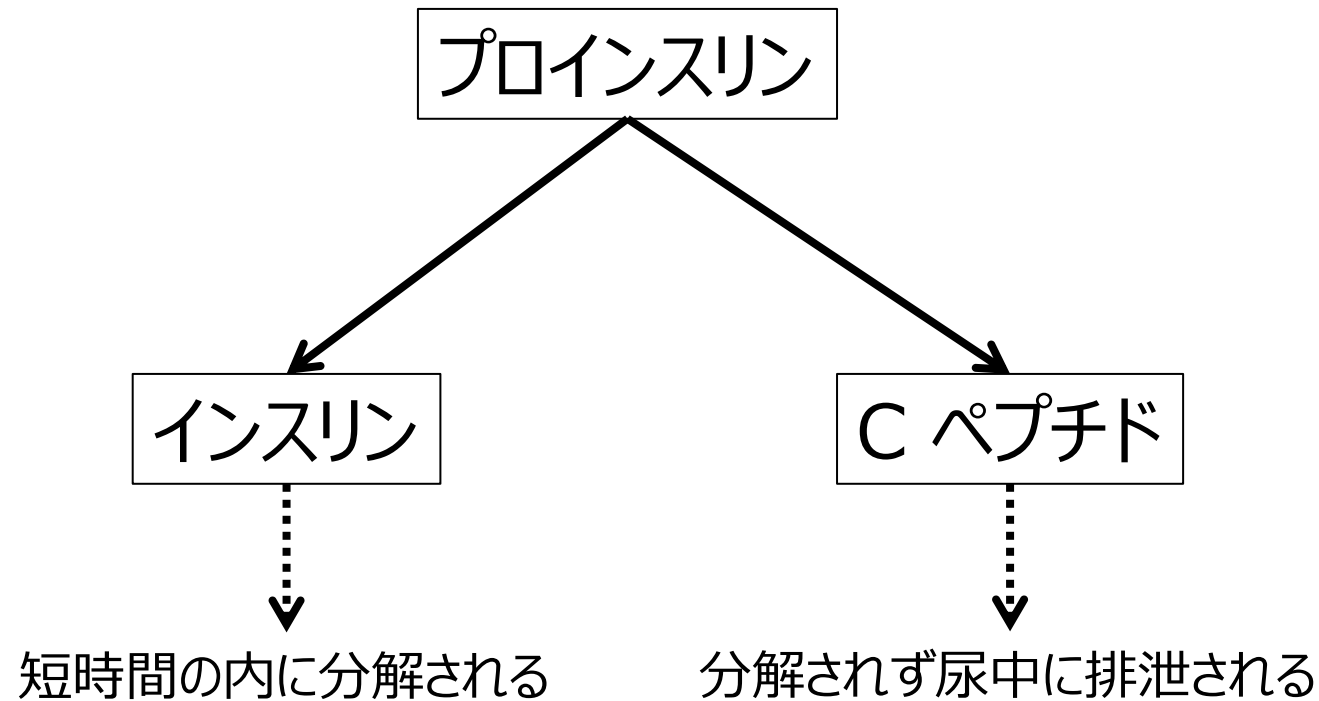
1. インスリン治療の絶対的・相対的適応

2. 網膜症や神経障害が進行している場合

インスリン治療の絶対的適応

- インスリン依存状態（内因性インスリンの枯渇状態）
- 高血糖性の昏睡（糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧性高血糖状態）
- 重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）
- 糖尿病合併妊婦（妊娠糖尿病で、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）
- 静脈栄養時の血糖コントロール

C ペプチドによるインスリン分泌能の判断



C ペプチドインデックス (CPI)

$$\text{C ペプチド} \div \text{血糖値} \times 100$$

※ 空腹時の採血で 0.8~1.0 未満
⇒ インスリン治療が必要な可能性大

(随時の採血でもある程度同様の判断が可能)

尿や血中 C ペプチド検査として
インスリン分泌能の推定に利用

診療所において糖尿病ケトアシドーシスを疑う きっかけとなる状況



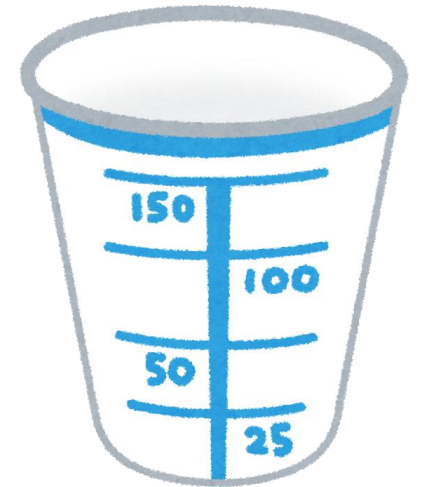
自覚症状

- ・倦怠感 + 体重減少
- ・呼吸困難感 (SpO₂ 低下なし)
- ・腹痛



尿ケトン体
陽性

(1+) 以上



- 体調不良時に尿検査を行うことが重要！
- 疑われれば血液ガス測定（静脈血で可）を行うか、困難なら高次医療病院を受診
- 救急受診してくれないならインスリン治療開始

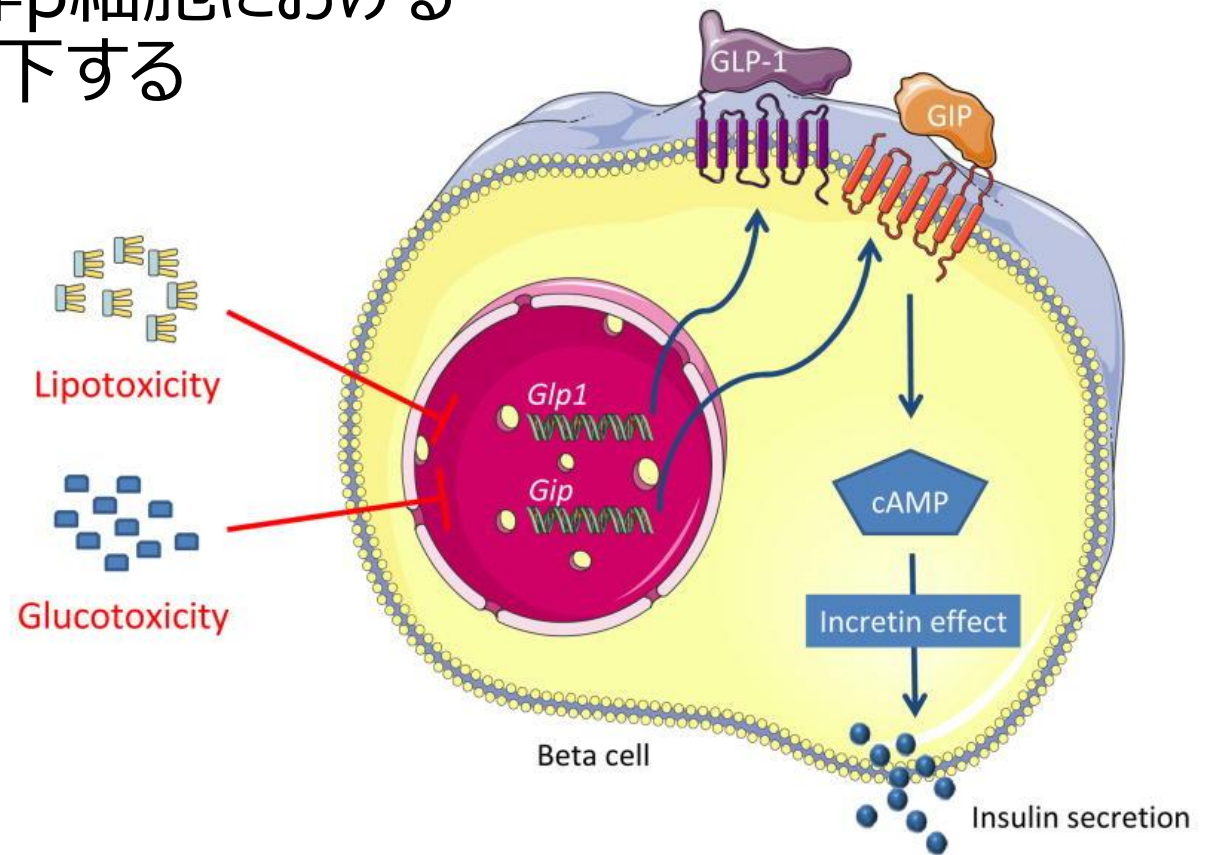
インスリン治療の相対的適応

- インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖（例えば、空腹時血糖値 250 mg/dL 以上、随時血糖値 350 mg/dL 以上）を認める場合
- 経口薬療法のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合
(GLP-1 受容体作動薬を含む) (私見)
- やせ型で栄養状態が低下している場合
- 糖毒性を積極的に解除する場合

GLP-1 受容体作動薬の効果は 高血糖（糖毒性）下では減弱する

- 糖毒性や脂肪毒性により、膵β細胞における
GLP-1 受容体の発現が低下する

糖毒性の解除による
GLP-1 作用の回復



インスリン治療 or GLP-1 受容体作動薬？

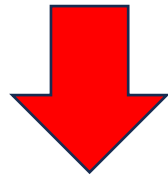
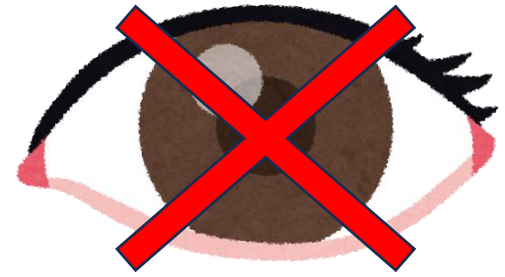
➤ まず初めにインスリン治療が必要かを考える

1. インスリン治療の絶対的・相対的適応

2. 網膜症や神経障害が進行している場合

網膜症や神経障害が進行している場合

- 急速に血糖を改善させると網膜症の悪化や神経障害の悪化を認める例がある
- 糖尿病内服薬や GLP-1 受容体作動薬は血糖の改善度合いが把握しにくく、個人差も大きい



血糖測定を行いながら、インスリンで緩徐に改善させる方法が無難

インスリン治療を行うメリットは？

糖尿病のどのような状況でも治療が可能
迷ったらインスリンを選択して間違いにはならない
(効果が期待できる/禁忌がない)

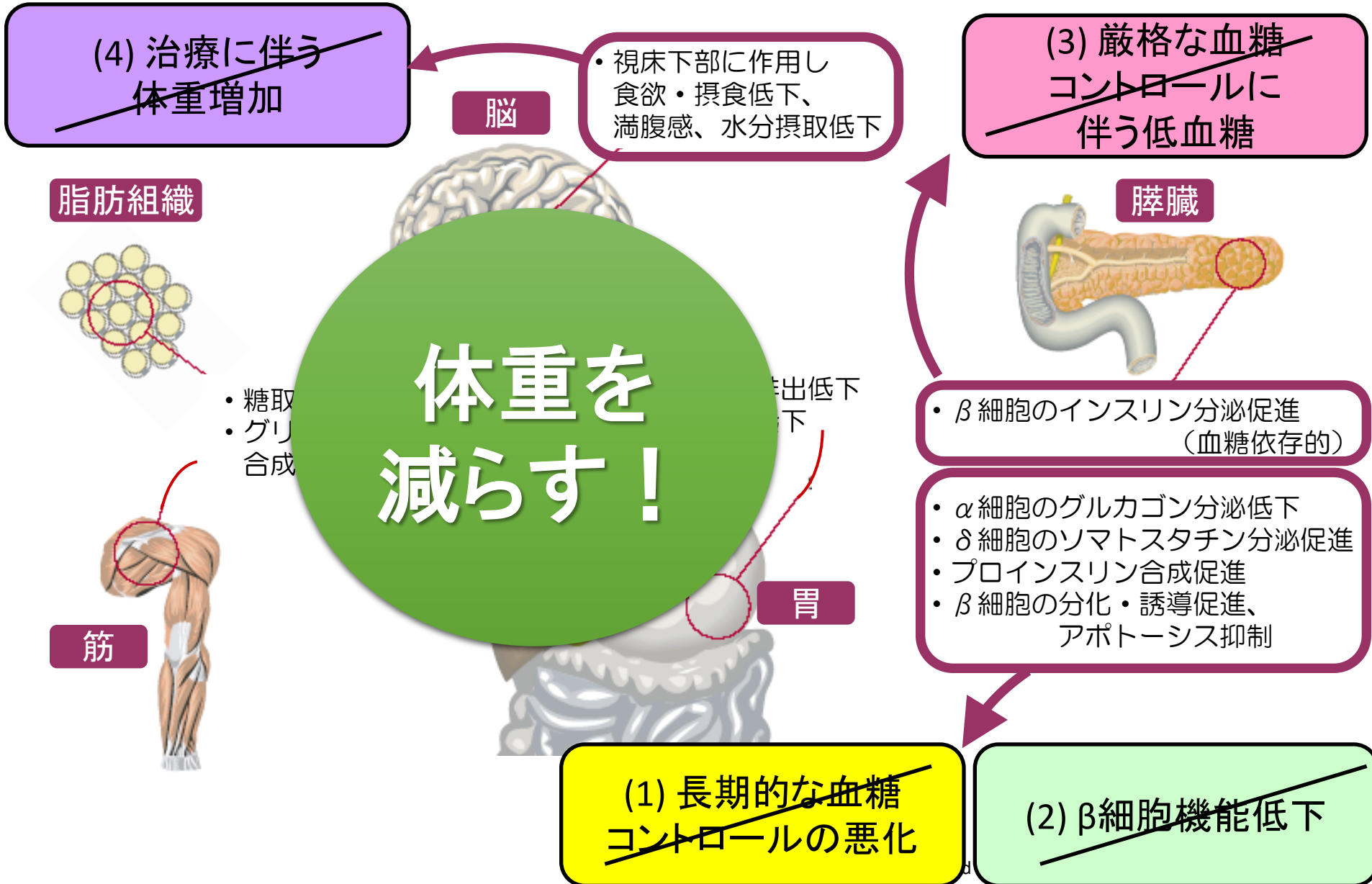
インスリン治療における懸念点

- 低血糖リスク
(血糖値が低くても、投与したインスリンが残っている限り、血糖値はさらに下がる)
- 体重増加
(インスリンは細胞内に糖を入れるので、体重が増える)

・厳格な血糖管理が困難になってくる
・心血管疾患や突然死につながりうる



GLP-1 受容体作動薬のメリット



GLP-1 受容体作動薬が好ましい例

インスリン治療が望ましい場合に該当しない例で・・・

- Additional benefits に該当
- 肥満があり、体重減少を目標とする例

Additional benefits を持つ GLP-1 受容体作動薬

Step 3

Additional benefits を考慮すべき併存疾患

慢性腎臓病*

SGLT2阻害薬[†]
GLP-1受容体作動薬

心不全

SGLT2阻害薬[†]

心血管疾患

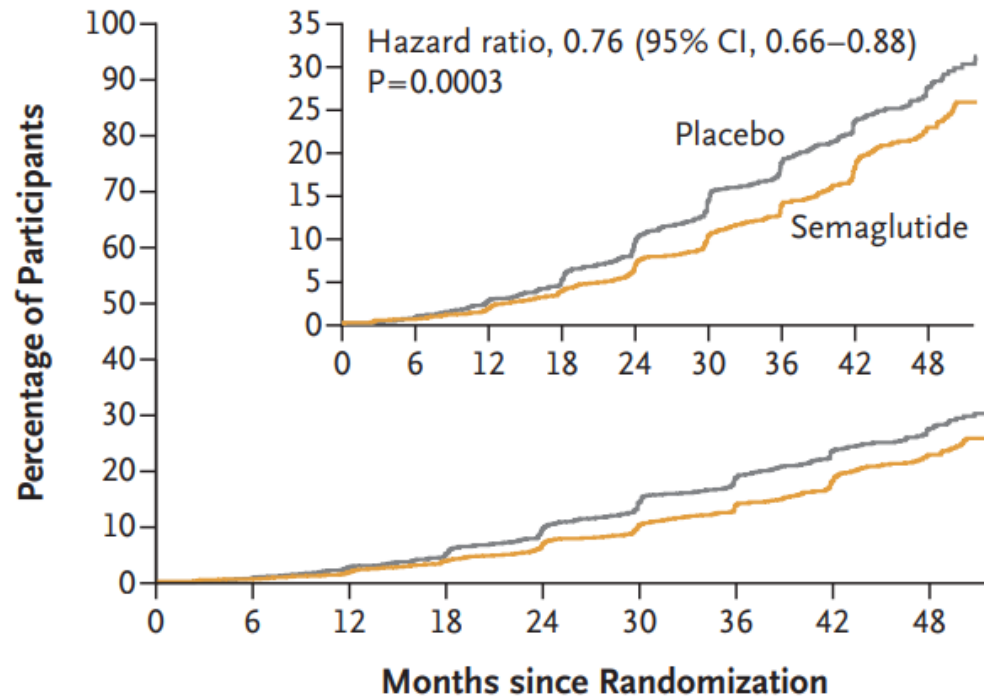
SGLT2阻害薬
GLP-1受容体作動薬

* : 特に顕性腎症

† : 一部の薬剤には適応症あり

Additional benefits を持つ GLP-1 受容体作動薬

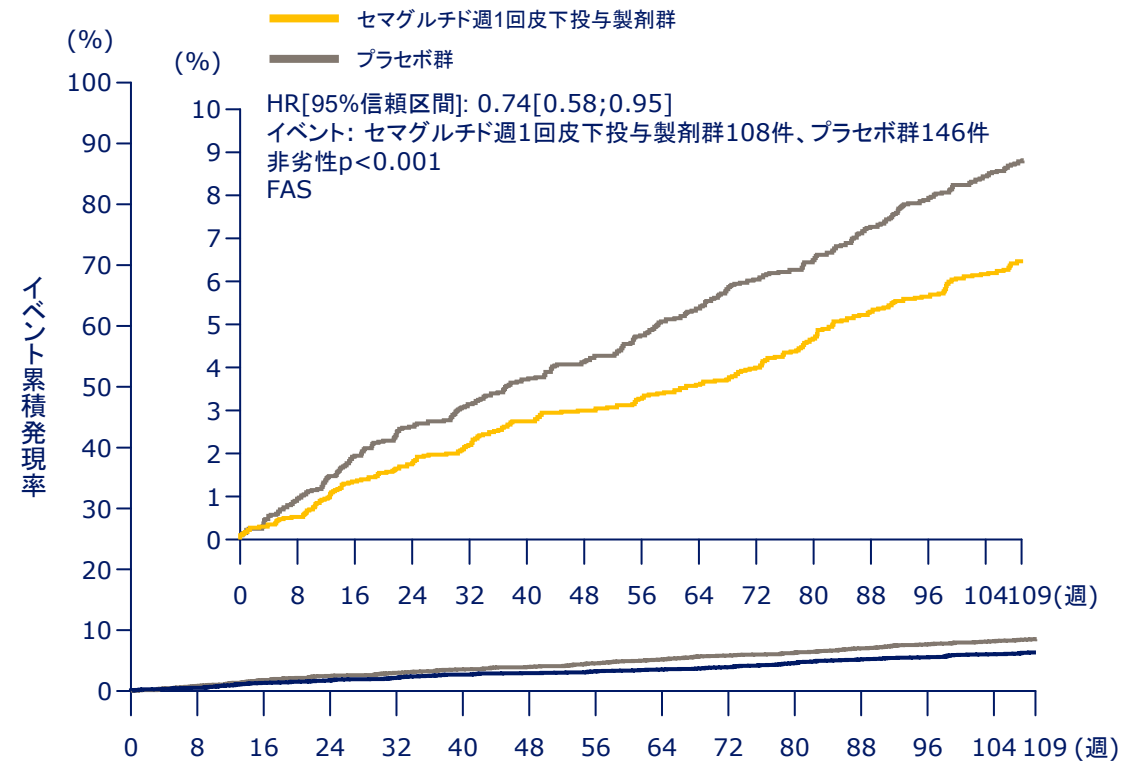
主要の腎臓病複合イベントの初発



No. at Risk									
Placebo	1766	1736	1682	1605	1516	1408	1048	660	354
Semaglutide	1767	1738	1693	1640	1572	1489	1131	742	392

NEJM. 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403347

心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中のいずれかの初回発現までの時間



被験者数

投与期間

セマグルチド週1回
皮下投与製剤群 1,648
プラセボ群 1,649

1,619	1,601	1,584	1,568	1,543	1,524
1,616	1,586	1,567	1,534	1,508	1,479

単位時間あたりの発現件数

セマグルチド 週1回皮下投与製剤群	3.24件 /100人・年
プラセボ群	4.44件 /100人・年

NEJM, 375 (19) : 1834-1844, 2016

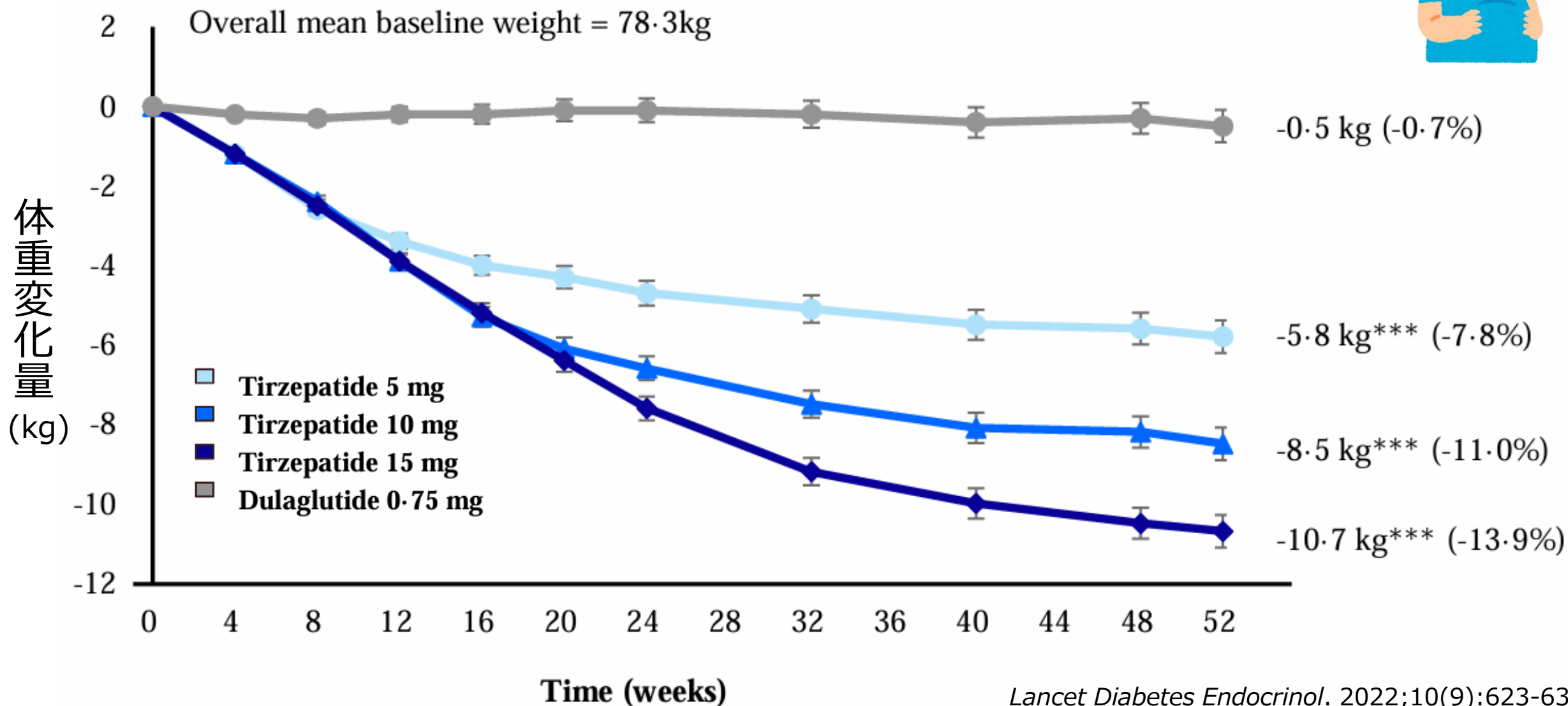
GLP-1 受容体作動薬が好ましい例

インスリン治療が望ましい場合に該当しない例で...

- Additional benefits に該当
- 肥満があり、体重減少を目標とする例



肥満があり、体重減少を目標とする例

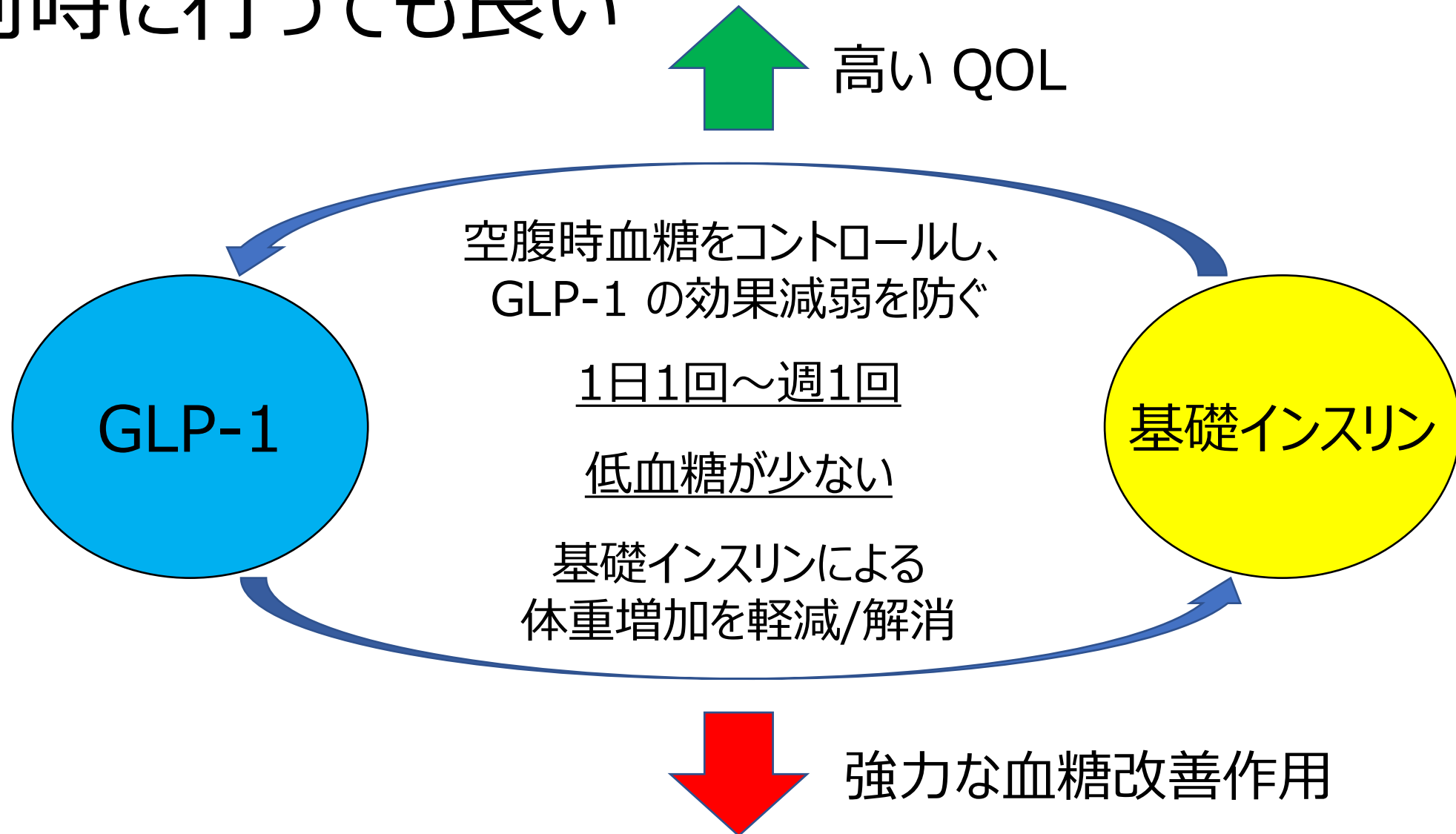


GLP-1 受容体作動薬における懸念点

- ◆ 悪心
- ◆ 嘔吐
- ◆ 便秘
- ◆ 下痢
- ◆ 腹部不快感
- ◆ 食欲減退
- ◆ 体重減少
- ◆ 薬価



インスリン治療と GLP-1 受容体作動薬を 同時に行っても良い



インスリン治療と GLP-1 受容体作動薬を 同時に行っても良い



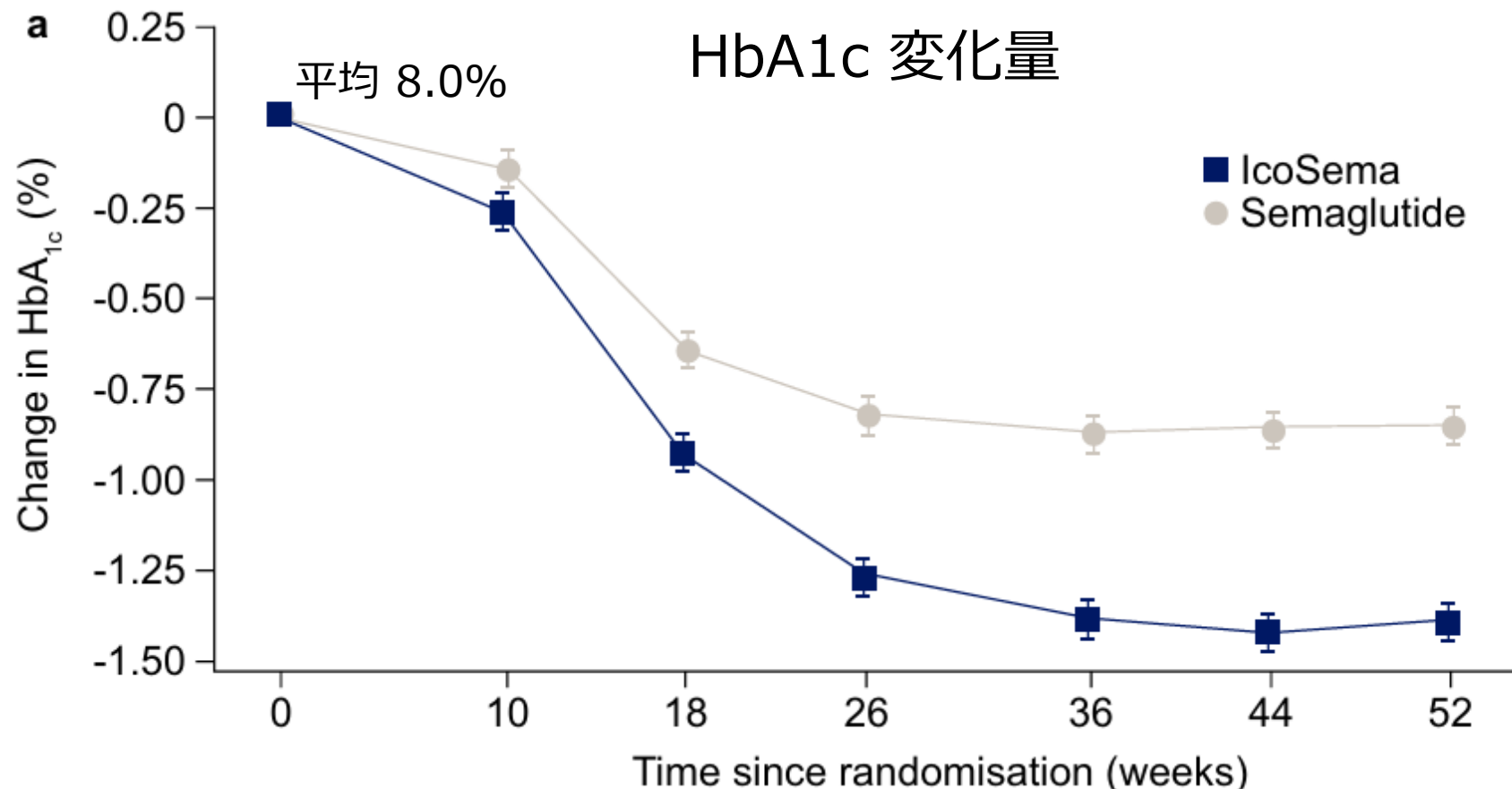
トレシーバ® (デグルデク) + ビクトーザ® (リラグルチド)



ランタス® (グラルギン) + リキスミア® (リキシセナチド)

インスリン治療と GLP-1 受容体作動薬を 同時に行っても良い

IcoSema = アウィクリ® (イコデク) + オゼンピック® (セマグルチド) (どちらも週 1 回)



まとめ

- 糖尿病治療薬の選択に悩んだら、まずインスリンが望ましい症例か否かを判断する。インスリン治療が必要かどうか迷う場合でも、「とりあえずインスリン」で間違いにはならない
- インスリン治療が必要でない場合は、強力な血糖改善や体重管理、Additional benefits などとも考慮する場合に GLP-1 受容体作動薬が良い適応となる
- インスリン治療が必要 + 体重やAdditional benefits も考慮したい場合は、併用療法も可能である