

GLP-1 受容体作動薬を使いこなす ～エビデンスとリアルな使用感






名取とおる内科・糖尿病クリニック院長

鈴木 亨

2007年秋田大学医学部卒業。東北大学大学院にて医学博士号・公衆衛生学修士号を取得。日本内科学会、日本糖尿病学会、日本肥満学会、日本動脈硬化学会専門医・指導医。米国内科学会上級会員。東北労災病院、東北大学病院、山形市立病院済生館、鈴木ゆうクリニックを経て現職。日々の診療の傍ら、札幌医科大学の訪問研究員としてクリニックでの診療で得られたデータを解析した臨床研究、論文発表を行っている。

1 はじめに	p02
2 GLP-1 受容体作動薬総論	p02
3 GLP-1 受容体作動薬を導入する前に	p06
4 GLP-1 受容体作動薬を使いこなすために大切な4つの軸	p07
5 各製剤について	p10
6 GLP-1 受容体作動薬導入時に必ず説明すること	p19
7 「GLP-1 ダイエット」に関する注意喚起	p21
8 さいごに	p22

アイコン説明

-  注意事項/課題・問題点
-  補足的事項/エッセンス
-  お役立ち/スキルアップ
-  関連情報へのリンク

HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによるHTML版の閲覧方法の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナルWebコンテンツの一覧をご覧ください。

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

1 はじめに

今回は数多くある糖尿病治療薬から、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬にフォーカスをあてて紹介させて頂く。2010年に最初のGLP-1受容体作動薬が上市されてから、この14年間で同じクラス内で複数の製剤が発売された。また、2023年にはGIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) /GLP-1受容体作動薬という新しい製剤も登場した。投与経路・頻度、体重減少効果、そして、注射デバイスに至るまで個性豊かな製剤が開発されたため、同じクラスの薬剤としては、稀に見る多くの選択肢を持つようになった。さらに近年、血糖・体重コントロールを改善するだけでなく、心血管・腎イベントの抑制効果を認める報告もされている。

日々の忙しい診療の中、せっかくこの記事に目を留めて下さった先生方に、明日からの診療で使える生きた情報・導入のコツをお伝えできればと思う。そして、各製剤の特徴をフルに生かして、患者一人ひとりの生活様式・治療目的に合った薬剤をぜひとも選んで頂きたい。



Link <Web 医事新報掲載記事>

2型糖尿病 [私の治療]



Link <Web 医事新報掲載記事>

2型糖尿病の薬物療法 (経口薬) [私の治療]



2 GLP-1 受容体作動薬総論

現在、糖尿病治療薬には非常に多くの種類がある (図1)。これを高血糖の成因に対する治療法という観点から分類すると「インスリン抵抗性改善系」「インスリン分泌促進系」「糖吸収・排泄調節系」、そして「インスリン製剤 (注射)」にわけることができる。

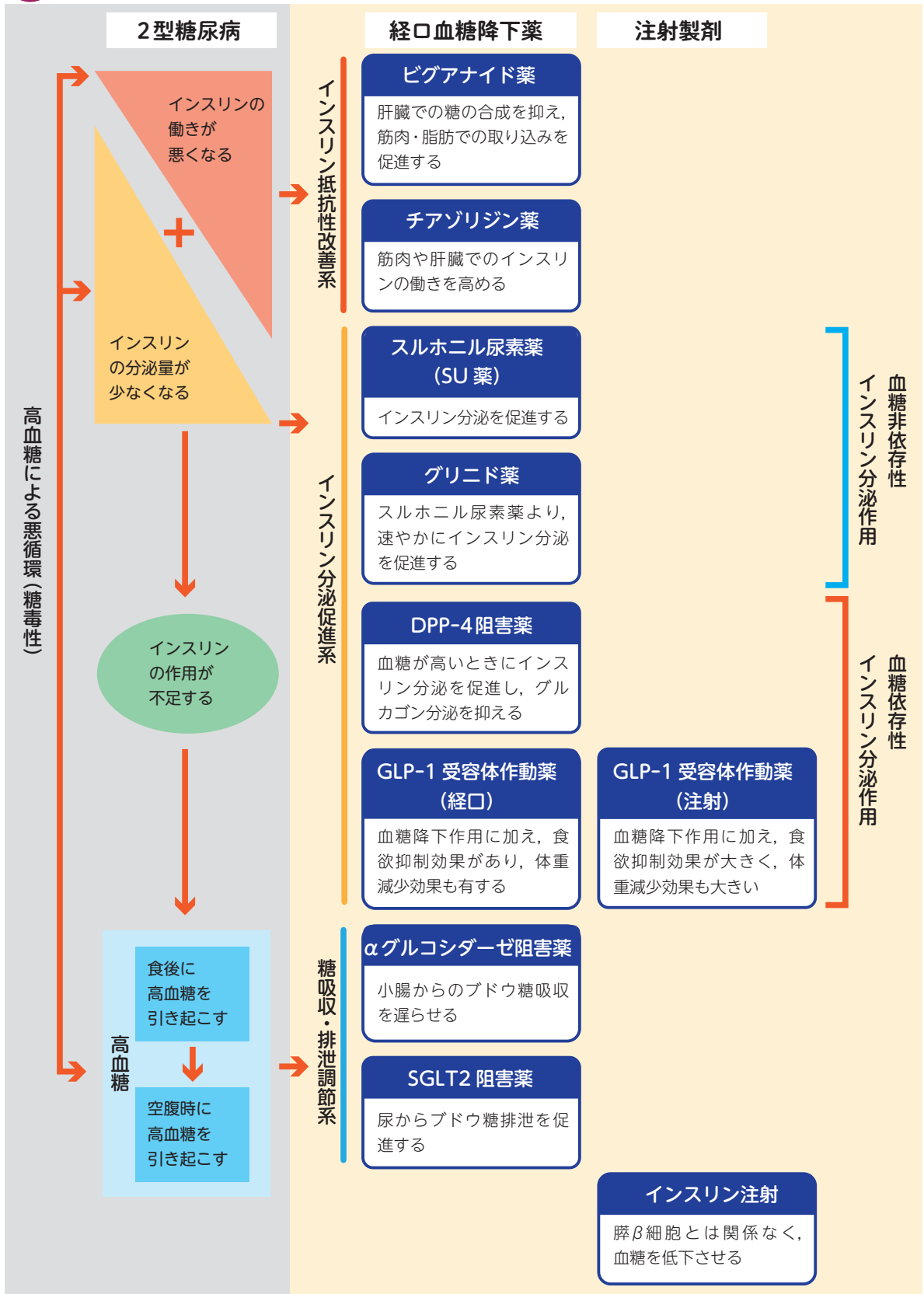
「インスリン分泌促進系」と言えば、これまで長い間使用されてきたスルホニル尿素薬 (SU薬) とグリノド薬が挙げられる。これらの薬剤は血糖値に関係なく、グルコース非依存性にインスリン分泌を促進する。その強力な血糖降下作用は、適切なタイミングで内服しなければ、もしくは食事を摂らなかつたり、少なかつたりすると低血糖を起こす可能性がある。

一方、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬やGLP-1受容体作動薬 (GIP/GLP-1受容体作動薬) はインクレチン製剤と称される。インクレチンとは、食事摂取に伴い消化管から分泌されるホルモンの総称で、GLP-1とGIPがある。食事を摂取すると栄養素が吸収され小腸下部からGLP-1、小腸上部からGIPが分泌される。そして血液を介して膵臓に作用し、インスリンの分泌を促進するとともに、血糖上昇作用を持つグルカゴンの分泌を抑制する。血糖が上昇して初めて、血糖依存性にインスリン分泌が促進される。

糖尿病治療薬の分類

糖尿病治療薬を選択するときに、この分類はとても重要である。

図1 糖尿病治療薬一覧



インクレチン製剤は、膵β細胞の血中グルコースやSU薬・グリニド薬によって惹起されるインスリン分泌の経路を増幅することになるため、両薬剤を併用するときは、低血糖のリスクが上がることに注意されたい。

次に、インクレチン製剤のDPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬(GIP/GLP-1受容体作動薬)の違いを説明する。小腸のK細胞・L細胞から分泌されたGIP、GLP-1は血中に放出されると、血中のDPP-4によってすぐに分解されるため、半減期は約2~5分と非常に短い(図2)。DPP-4阻害薬は、この分解酵素の働きを阻害するものであり、内因性に分泌されたGLP-1やGIPを「生理学的濃度」まで上昇させることが可能になる。一方、GLP-1受容体作動薬(GIP/GLP-1受容体作動薬)は、外因性に投与するため、「薬理的濃度」まで上昇させることが可能になる。大変興味深いことに、薬理的濃度のGIPとGLP-1は、ともに血糖改善に効果的に働くのに対して、生理学的濃度のGLP-1では、胃の内容物排泄遅延作用があり、驚くことにGIPでは、肥満やインスリン抵抗性の誘導と血糖改善とはまったく逆の効果を示すことがわかっている。薬理的濃度のGIPとGLP-1では視床下部の食欲中枢に作用し、食欲低下・体重減少効果を発揮するようになった。すなわち、DPP-4阻害薬による生理学的濃度では不十分であった体重減少効果を、GLP-1受容体作動薬(GIP/GLP-1受容体作動薬)による薬理的濃度では、達することができるようになった(図3)。

また、GLP-1受容体作動薬は脳、膵臓、消化管に作用し、血糖・体重に対する効果のみならず、全身の臓器にも影響を与えることも明らかになっている(図4)。

関連コンテンツ



ケーススタディ！生活習慣病薬の使い方～
糖尿病薬編：堀之内秀治ほか著、A4判105ページ。経験豊富な専門医が薬剤ごとに「うまくいったケース」「うまくいかなかったケース」を通じて、具体的な処方タイミング、相性を考慮したおすすめ併用法、裏技的な投与法など、詳しく解説しています。



図2 GIP、GLP-1の作用機序

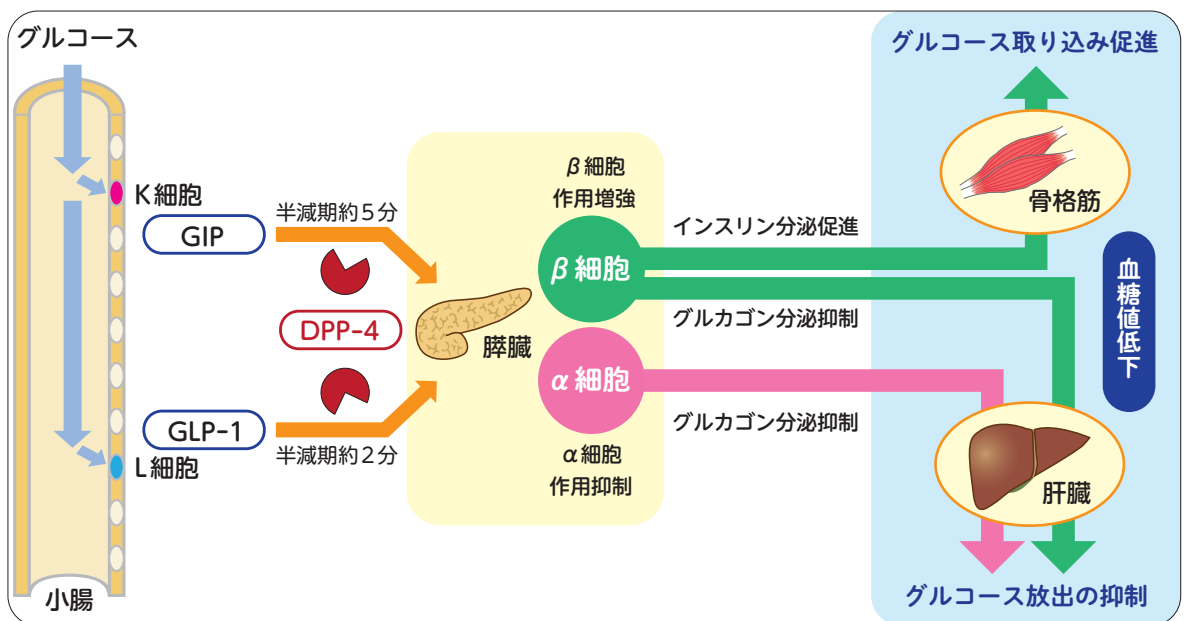


図3 GIP, GLP-1の血中濃度と効果の違い(イメージ図)

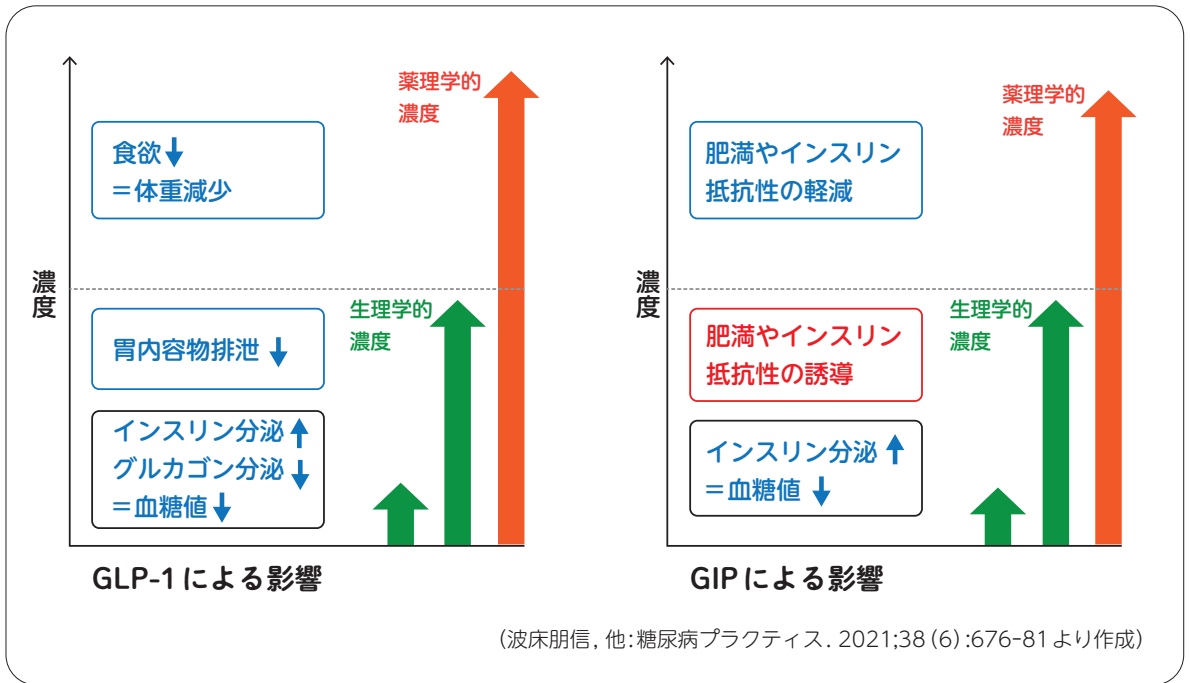
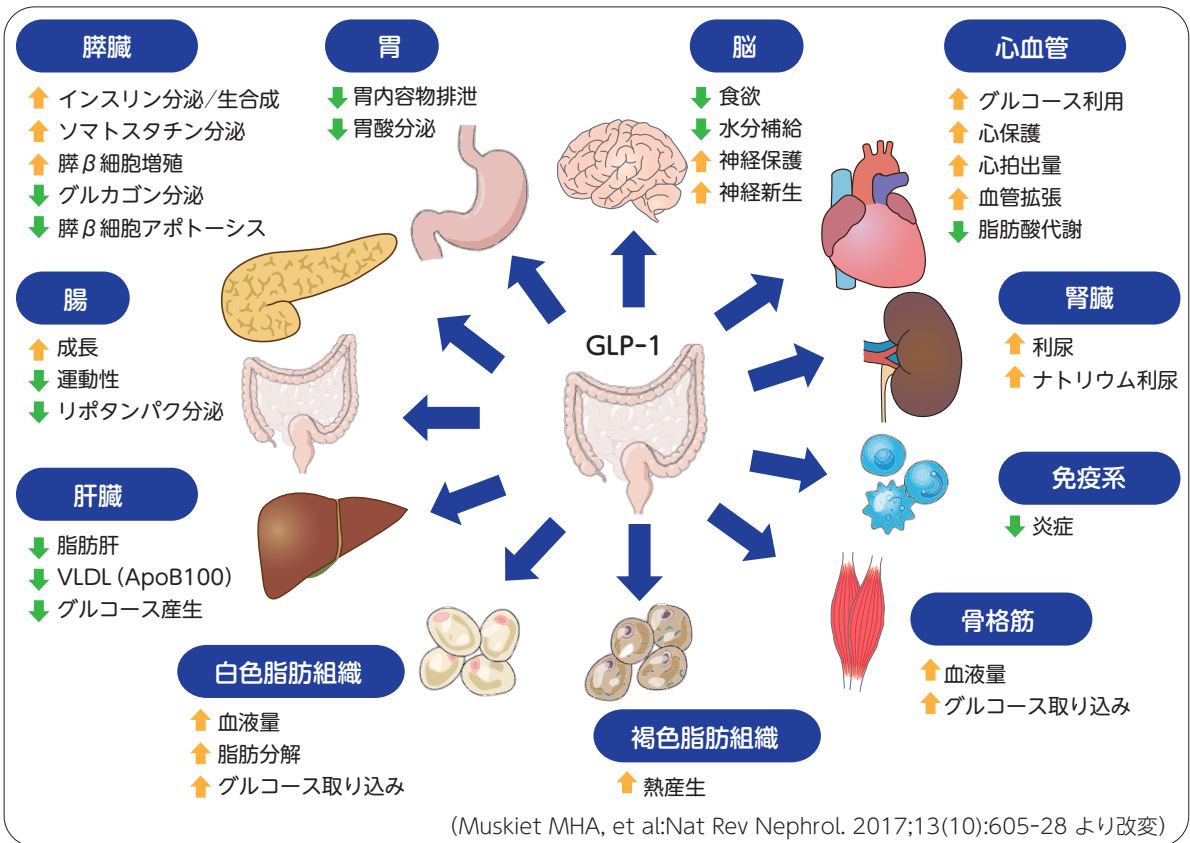


図4 GLP-1の多面的作用



3 GLP-1 受容体作動薬を導入する前に

まずは、「GLP-1 受容体作動薬は、インスリン注射の代替薬ではない」ことを認識して投与する必要がある。前項にも記載した通り、本薬剤はインスリン分泌を増強する作用を有するのであって、内因性インスリン分泌能が枯渇した病態では、インスリン分泌を期待することができない。

すなわち、GLP-1 受容体作動薬の適応は「インスリン非依存性の2型糖尿病」である。

そのため、導入する前に、1型糖尿病ではないこと、2型糖尿病でもインスリン分泌能が枯渇した病態ではないことを、確認しておきたい。

導入前にぜひチェックしたい項目

- ・抗GAD抗体
- ・空腹時血清Cペプチド値(可能であれば血糖値も一緒に)

上記の採血は、クリニックでも外部委託で容易に測定することができる。以下、各項目について説明を補足する。

1 抗GAD抗体

自己免疫性1型糖尿病で認められる膵島関連自己抗体は、5.0U/mL未満が正常である。1型糖尿病発症直後に最も高率に陽性となる。ただし、抗GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体が陰性でも、他の膵島関連自己抗体である抗IA-2 (insulinoma-associated protein-2) 抗体、抗インスリン自己抗体 (insulin autoantibody: IAA)、抗亜鉛輸送担体8 (zinc transporter 8: ZnT8) 抗体、膵島細胞質抗体 (islet cell antibody: ICA) が陽性であれば1型糖尿病と診断されるため注意が必要であるが、クリニック診療の範疇を超えていると考える。

Extra Info

少し脇道にそれてしまうが、抗GAD抗体を測定することにはほかにも意義がある。それは、緩徐進行1型糖尿病の患者を見つけ出す可能性が上がることである。この疾患は、糖尿病診断時にはインスリン分泌の低下が著明ではなく、一見2型糖尿病のようであり、経口血糖降下薬でも血糖コントロールが改善するため、診断初期には区別するのが難しい。しかし、経過とともに、年単位(最低でも6カ月以上)で徐々にインスリン分泌能が低下し、最終的にインスリン依存状態まで進行する。

日常診療での肌感覚としては、非肥満で糖尿病家族歴もなく、食事・運動療法を行っていて、典型的な2型糖尿病の特徴がないにもかかわらず

GLP-1 受容体作動薬による死亡例

GLP-1 受容体作動薬発売直後、インスリン依存状態の患者にインスリンの代わりに処方され、死亡したケースが2例報告されている。

緩徐進行1型糖尿病

緩徐進行1型糖尿病は、意識しないと気がつかないことが多い。これを機に、ぜひとも覚えて頂きたい。