

# II-2

特集 2型糖尿病の新しい治療戦略：新規糖尿病治療薬をどう活用するか？

II. GLP-1 受容体作動薬の糖尿病治療における戦略的位置づけ

## 注意すべき有害事象

菅沼由美, 山田祐一郎

秋田大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝・老年内科学

GLP-1 受容体作動薬は、我が国では2010年6月から上市された1日1回注射のリラグルチド（ピクトーザ<sup>®</sup>）を始め、1日2回注射のエキセナチド（バイエッタ<sup>®</sup>）、週1回注射のエキセナチド徐放剤（ビデュリオン<sup>®</sup>）、さらに1日1回注射のリキシセナチド（リクスマリア<sup>®</sup>）と現在4種類が承認されている。血糖コントロールに関して、食事量に感知したインスリン分泌の低下を發揮するのみならず、胃運動の抑制を介してグルコースの急速な流入も抑制し、血糖値の平坦化をより得やすい。このように血糖降下だけでなく血糖変動も抑制し、体重減少効果も期待されるため臨床の場において広く使用されるようになった。発売当初、高血糖、糖尿病ケトアシドーシスの報告が相次いだが多くはインスリン依存状態であり、GLP-1 受容体作動薬の適応でない患者と考えられた。その後も使用数増加に伴い、予期せぬ副作用の報告もされており、今後も慎重かつ網羅的に情報収集することが必要である。

本稿ではGLP-1 受容体作動薬の有害事象について、インクレチンの作用機序を考えながら、臨床試験の解析、副作用報告を踏まえ、解説していく。

### GIP, GLP-1 の作用

食事から吸収された糖質、長鎖遊離脂肪酸、胆汁酸、迷走神経刺激などが刺激になって、GIP, GLP-1 が血中に分泌され、膵β細胞上のGIP受容体またはGLP-1受容体に結合する。その後Gs蛋白質を介してアデニルシクラーゼを活性化させ、細胞内cAMPが上昇する。このcAMP上昇により、細胞内Caが増加した際にインスリン分泌の開口放出を増加させることでインスリン分泌を促進する<sup>1)</sup>増幅経路である。この作用は血中グルコース濃度依存的である。

これにより低血糖のリスクを増加させず食後高血糖を是正するというインクレチン関連薬の特徴につながっている。

### GLP-1 受容体作動薬の利点

GLP-1 受容体作動薬は、膵β細胞に対してグルコース濃度に依存してインスリン分泌を促進、膵α細胞に対してグルカゴン分泌を抑制することで血糖値改善作用を示す。マウスにおける基礎研究において膵β細胞の再生・増殖の促進作用、細胞死（アポトーシス）の低下作用が報告されており、ヒトにおいては不明であるがその可能性に期待されている。さらに胃酸分泌を抑制し、胃内容物排泄遅延作用、食欲抑制効果による体重減少効果、全身のインスリン感受性臓器に対してはインスリン感受性を増強させる作用など膵外作用も多く報告されている（[図1](#)）。

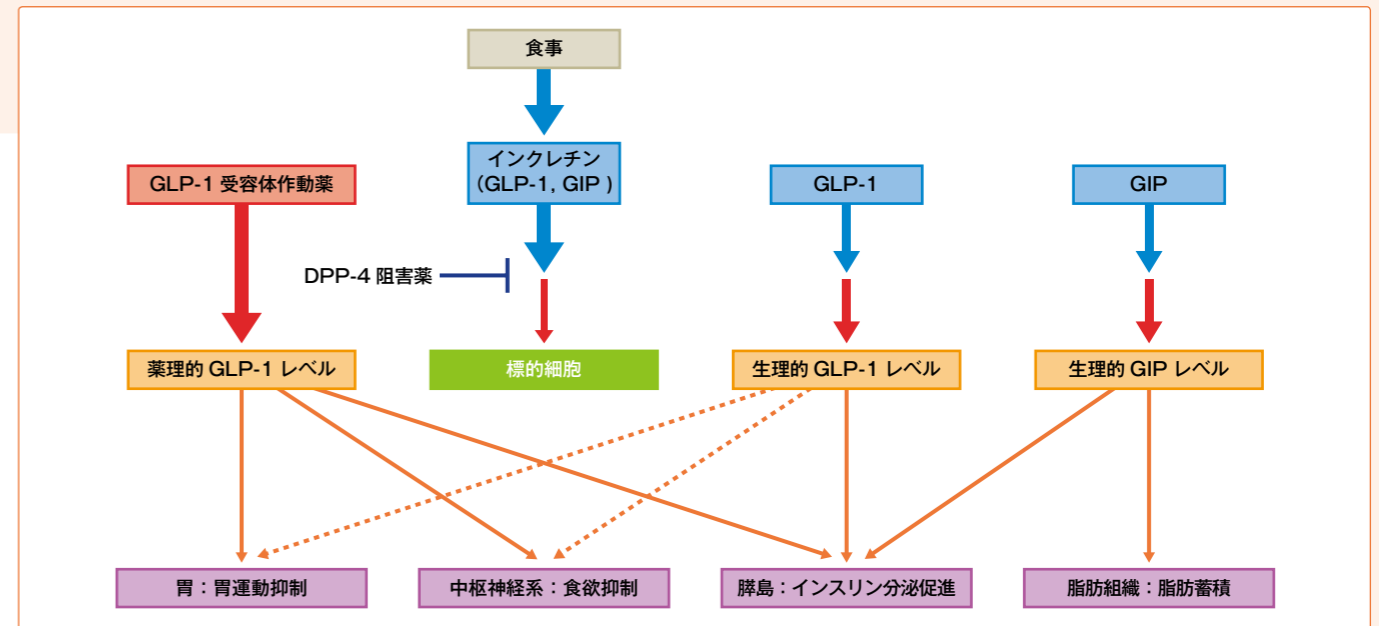


図1 インクレチン薬とその作用  
オレンジの実線は薬剤による期待される作用を示す。点線は十分な濃度に達しないため、効果ははっきりしない作用を示す。

表1 日本で臨床可能なGLP-1受容体作動薬の種類と併用可能な薬剤

製品名	成分名	用法・用量	単独	SU	BG	TZD	SU+BG	SU+TZD	BG+TZD	インスリン(+SU)
ピクトーザ <sup>®</sup> 皮下注18mg	リラグルチド	1日1回 初期投与量 0.3mg → 0.3mg ずつ0.9mg まで増量	○	○	○	○	○	○	○	○
バイエッタ <sup>®</sup> 皮下注射5μg・10μgペン300	エキセナチド	1日2回 朝食前皮下注射 初期投与量 5μg → 1回10μg まで増量	×	○	×	×	○	○	×	×
ビデュリオン <sup>®</sup> 皮下注用2mg	エキセナチド	週1回 2mg皮下注射	×	○	○	○	○	○	○	×
リクスマリア <sup>®</sup> 皮下注300μg	リキシセナチド	1日1回 朝食前皮下注射 初期投与量 10μg → 5μg ずつ20μg まで増量	×	○	×	×	○	×	×	○

\* SU：スルホニル尿素薬、BG：ビッグアナイド系薬剤、TZD：チアゾリジン系薬剤  
リラグルチドは他の経口抗糖尿病剤とも併用可能

リラグルチドはヒトGLP-1をベースにし、エキセナチド、リキシセナチドはトカゲの一種である *heloderma suspectum* の唾液腺から抽出されたexendin-4をベースにしている。エキセナチド徐放剤は、エキセナチドを生分解性のポリ乳酸・グリコール酸共重合体（PLG）のマイクロスフェア内に包埋することにより、投与後PLGが徐々に分解され、長時間にわたり循環血中にエキセナチドを放出する<sup>2)</sup>。これにより食事とのタイミングに関係なく1週間に1度の治療が可能である（[表1](#)）。

### 注意すべき有害事象

#### 重症低血糖

厳格な血糖管理により大血管障害の発症抑制を検討した ACCORD 試験において、大血管障害は抑制される傾向にあるものの、有意な総死亡率の増加を認めた<sup>3)</sup>。この総死亡率上昇について重症低血糖の関与が示唆されたため<sup>4)</sup>、心血管疾患のリスクの高い患者や高齢者にお