

報告

2020 年度 Lehmann プログラム成果報告

## 2 型糖尿病患者における GLP-1 受容体作動薬服用時に生じる消化器症状に対する服薬指導が奏功した症例

門木哲也<sup>1,2</sup>, 辻本雅之<sup>3\*</sup>, 高橋一栄<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 大阪府済生会野江病院 薬剤科

<sup>2</sup> 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

<sup>3</sup> 京都薬科大学 臨床薬学分野

キーワード：GLP-1 受容体作動薬, リラグルチド, 消化器症状

受付日：2021 年 3 月 18 日, 受理日：2021 年 3 月 23 日

### 症例の概要

70 代男性. 本症例患者は, 2 型糖尿病 (病歴 15 年以上) のため, かかりつけ医にて, 経口糖尿病薬などにより治療中であった. X 年時点では HbA1c 6.7% とコントロール良好であったが, X+1 年に HbA1c 8.8% と悪化が認められたため, 当院糖尿病・内分泌内科を紹介され, 糖尿病教育入院となった.

【既往歴】 高血圧症, 脂質異常症, 閉塞性動脈硬化症, 虚血性心疾患, 正常内圧緑内障, 前立腺肥大症 左目失明 (薬剤性副作用による), デュブイトラン拘縮, 脊柱管狭窄症

【家族歴】 母親：糖尿病, 人工透析

【入院時所見】 BMI：20.9, HbA1c：8.5%, 空

腹時血糖値：282 mg/dL, グリコアルブミン：26.1%, 血中 C-ペプチド値：2.42 ng/mL, 抗 GAD 抗体：(-), BUN：13.7 mg/dL, 血清クレアチニン値：0.89 mg/dL, 推算 GFR：62.8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 尿蛋白：(1+), ケトン体：(-), 腎症：2 期, 網膜症：なし, 末梢神経障害：あり, 自律神経障害：なし

#### 【常用薬】

シタグリプチン 50 mg	1 錠	朝食後
アスピリン腸溶錠 100 mg	1 錠	朝食後
プラスグレル 3.75 mg	1 錠	朝食後
エソメプラゾール 20 mg	1 錠	朝食後
アムロジピン OD 5 mg	1 錠	朝食後
エナラプリル 5 mg	1 錠	朝食後
ビソプロロール 2.5 mg	1 錠	朝食後
ロスバスタチン 5 mg	1 錠	朝食後
シロドシン OD 4 mg	2 錠	朝夕食後
ビオフェルミン錠剤	3 錠	毎食後

\*連絡先：

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5  
京都薬科大学 臨床薬学分野

内容

1. 本症例の入院中の経過

本症例における，入院時から退院日（第10病日）までの血糖値変動を図1に示す。第2病日において，常用薬のシタグリプチンを中止し，インスリン デグルデグ（朝食前6単位）及びリラグルチド（図2）（朝食前0.3 mg）により治療開始となった。また，その際，自己血糖値測定が導入されたため，申請者は服薬指導を行った。第6病日において，インスリン デグルデグが8単位へ増量され，リラグルチド（朝食前0.3 mg）に加えて，メトホルミン（250 mg 2錠分2 朝夕食後）が追加された。また，この時点で手技理解十分と判断され，自己注射及び自己血糖測定が，自己管理となった。第8病日において，インスリン デグルデグ+インスリン アスパルト配合剤（朝食直前12単位）に変更となった。血糖値は150 mg/dL前後で推移し，患者の糖尿病治療の理解も良好で，第10

病日において，インスリン デグルデグ+インスリン アスパルト配合剤（朝食直前12単位），リラグルチド（0.6 mg），及びメトホルミン（250 mg 2錠分2 朝夕食後）の処方により退院され，以降は，当院外来通院となった。なお，退院後の指示は，血糖値測定を1日1回朝食直前に行うこと，血糖値100 mg/dL以下となればインスリン デグルデグ+インスリン アスパルト配合剤を2単位ずつ減量すること，毎週金曜日にリラグルチドを0.3 mg ずつ増量（最大量1.8 mg）すること，消化器症状が出れば1段階戻した単位（0.3 mg の減量）を維持投与量とし継続すること，の4点である。

2. 本症例の問題点

左目失明および右目緑内障で視力低下があったため，空打ちや処方単位設定など自己注射管理に支障が出る可能性があった。

GLP-1 受容体作動薬（リラグルチド）の投与量は，添付文書通りであるものの，消化器症状は用量依存的に生じることから<sup>1,2)</sup>，増量時には特に注意を要する。リラグルチドの副作用は，

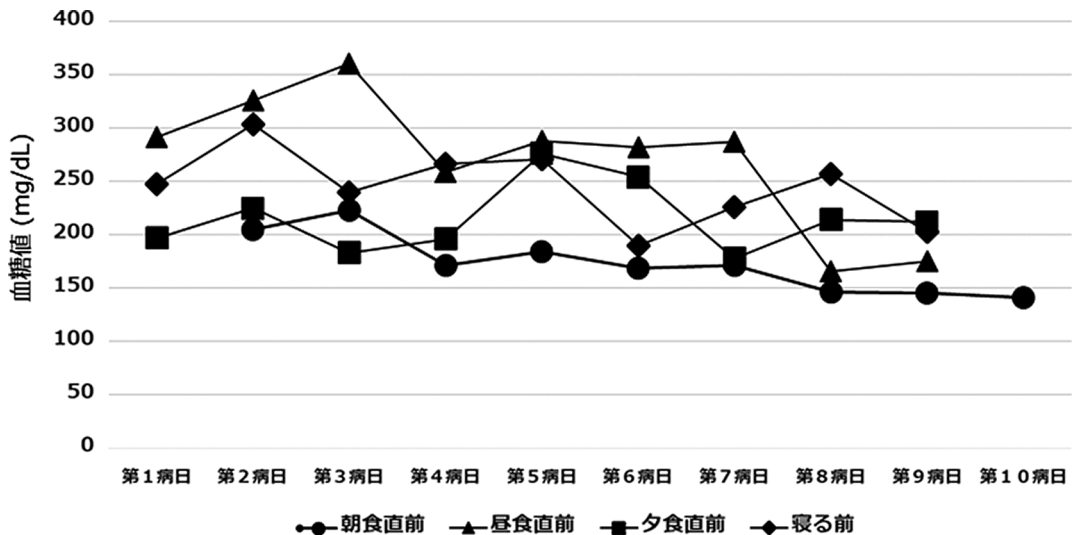


図1 入院時の血糖値の変動  
朝食直前，昼食直前，夕食直前，寝る前の各血糖値をプロットしグラフ化した。縦軸は血糖値（mg/dL）であり，横軸は入院期間を示す。

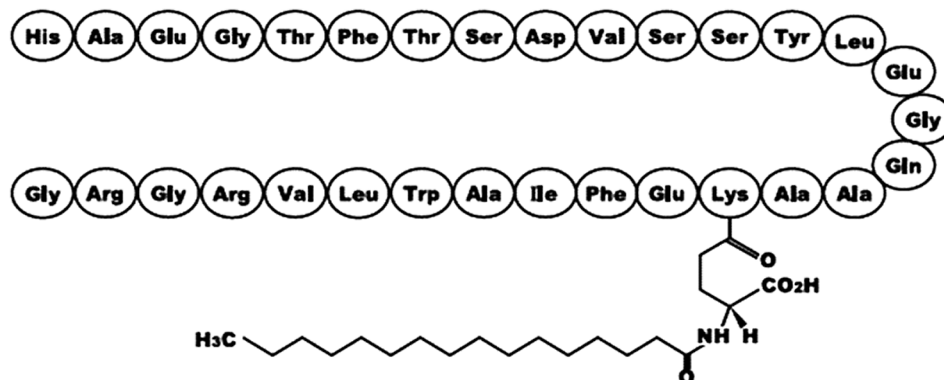


図2 リラグルチド (分子式:  $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$  分子量: 3751.20) の化学構造式<sup>1)</sup>

リラグルチドは、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) [7-37] の34位をアルギニンに置換し、26位のリジンにN-パルミトイル-グルタミン酸を付加した構造を有している。リラグルチドは、GLP-1受容体を作動させることにより、cAMPを増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させ、さらに、グルカゴン分泌を抑制する。皮下投与されたリラグルチドは、血漿タンパク質結合率が高く、自己会合により注射部位からの吸収が緩徐であり、さらにDPP-4およびneutral endopeptidase (NEP)による代謝に対し安定であるため、長時間作用型の薬物動態および薬力学的作用プロファイルを示す。

消化器症状が最も多く(24.3%)、なかでも便秘(8.9%)、悪心(6.5%)、下痢(3.9%)、及び嘔吐(1.4%)の頻度が高く<sup>2)</sup>、ときに中止の原因となりうる<sup>3)</sup>。

糖尿病罹患期間15年以上、高度腎機能障害(推算GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>または透析施行)が、それぞれ消化器症状によるリラグルチド中止の独立したリスク因子であると報告されている<sup>3)</sup>。したがって、本患者は、糖尿病罹患期間が15年以上とリスク要因を有しているため、消化器症状の発現に注意が必要であると考えられた。

### 3. 本症例の評価

GLP-1の生理作用は、糖代謝改善作用以外に、胃内容排出速度の遅延作用と中枢における食欲抑制作用も知られている<sup>4,5)</sup>。消化管で産生されたGLP-1は、半減期が数分間と極めて短いため、血液脳関門を通過して中枢で作用するとは考えにくい。しかしながら、GLP-1受容体作動薬は、脳脊髄液中でも検出されるため<sup>6)</sup>、中枢でも作用すると考えられる。以上のことから、GLP-1

受容体作動薬は、食欲不振や便秘といった消化器症状を生じやすいと考えられる。GLP-1受容体作動薬は、重要な有害事象として腸閉塞が知られているため<sup>1,2,7)</sup>、高度の便秘、腹部膨満感、持続する腹痛、嘔吐等、腸閉塞が疑われる場合は速やかに投与中止する必要がある。

GLP-1受容体作動薬の吐き気や嘔吐などの消化器症状は、用量依存的に現れることが知られている<sup>1,2)</sup>。多くの場合、これらの症状は、時間経過により軽減されるものの、投与開始前に患者に対して十分な説明を行う必要がある。リラグルチドのHbA1c改善効果や体重減少効果および消化器症状は、腎機能別で差はないため<sup>8)</sup>、治療を継続する上で、消化器症状が現れた場合には腎機能に関わらず、投与量を減量することが重要となる。また、糖尿病罹患歴が長いと自律神経障害が起きやすく、消化器症状のリスク要因である<sup>9)</sup>。さらに、加齢が原因により、消化管運動が低下している可能性も考えられるため、本症例においては、用量増量時に、特に注意深く経過を見る必要がある。

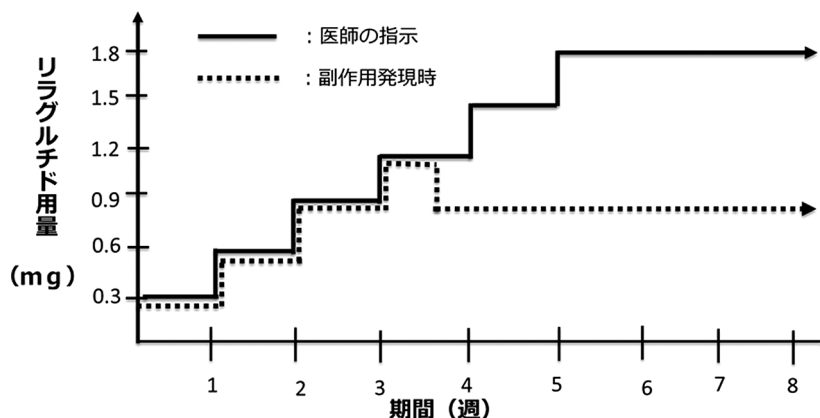


図3 リラグルチド用量調節の説明図

実線は、リラグルチドを1週間毎に0.3 mg ずつ増量し、最大量1.8 mg を維持量とする。点線は、消化器症状が現れた場合、1段階戻した単位（0.3 mg の減量）を維持投与量とする。縦軸はリラグルチドの用量であり、横軸は投与期間を示す。

#### 4. 本症例の実践内容

以上の評価を踏まえて、申請者は患者に対して、以下の内容を指導した。

- ・デバイス専用の拡大鏡を用いて自己注射指導した。
- ・リラグルチドの用量調節は、図3に示すように、毎週金曜日に0.3 mg ずつ増量すること（最大量1.8 mg まで増量できる）。
- ・主な副作用である消化器症状（悪心、便秘、下痢、嘔吐など）が起こりやすいため、特に、増量後2、3日は体調変化に注意し、症状が強く現れた場合は、1段階戻した用量（0.3 mg 減量）で継続すること。
- ・外来受診時に、消化器症状について医師と相談し投与量の減量や副作用に対する処方など指示を仰ぐこと。

#### 5. 本症例の臨床経過

自己注射の手技は、理解良好であり、デバイス専用の拡大鏡を用いることで単位設定も可能であったため、本患者は、自己注射の自己管理に支障はないと判断し、上記薬物治療を継続した。

患者は、指示通り、リラグルチドを1週間毎に0.3 mg ずつ増量し、1.8 mg まで増量後（導入5週目）、Grade 1の悪心・食欲不振とGrade 2の便秘症状を訴えた。特に、便秘は3日間以上続いており、腹部膨満感も強かった。副作用症状を患者から主治医に報告した結果、リラグルチドは、翌日より1.5 mg に減量し、その1週間後に1.2 mg に減量となった。悪心・食欲不振は、投与量減量により数日で軽快し、便秘は、緩下剤（酸化マグネシウム）の定期処方によりコントロール出来た。

#### 6. 本症例の成果

本症例患者は、丁寧に自己注射や血糖測定の手技を指導することで、既往症による左目の失明及び右目の視力低下があるにも関わらず、拡大鏡を用いることで自己注射や血糖測定を自己管理出来た。また、丁寧な服薬指導が、早期から副作用に対処できることに繋がり、リラグルチドによる治療を継続できた。本症例において、薬剤師による副作用マネジメントにより、リラグルチド導入前は8.5%であったHbA1cが、リラグルチド導入90日後には5.8%まで低下させることに成功した。

## 7. 本症例の振り返り

今後は、特に、生理機能が低下している高齢者や既往歴に消化管疾患がある患者、リラグルチドによる消化器症状のリスク要因（1. 糖尿病罹患期間 15 年以上である, 2. 高度腎機能障害がある, 3. 自律神経障害がある）を有する患者であれば、早期から消化管運動促進薬や緩下剤の頓服の提案を一考すべきと考えられた。

### まとめ

本プログラムを通して、私が大きく変わったことは、論文をよく読み、吟味して実臨床にどう活かすかが分かるようになったことです。本プログラム履修までは、論文を読むように意識していたものの、読み方が分からず、日常業務に追われ時間も取れないため、論文を読むことを避けてきました。しかし、本プログラムでは、症例報告における基礎を養うための座学やEBMワークショップや症例報告会などを通じて、論文の検索方法から、論文の読み方、吟味および評価方法まで、多くのことを学びました。本プログラム履修により、自ら進んで論文を読むようになり、複数の論文を読んでいくに従って理解も更に深まり、論文の実臨床への活かし方が分かるようになったことは、自分にとって大きな進歩となりました。

リーダーシップ論やコーチングトレーニングなど座学と演習により、自分がどのようなリーダーを求めているのか、その理想のリーダーになるためにはどのようなことに留意しなければならないのかが分かりました。自分にとって理想のリーダーとは、方針を定め、的確に状況把

握し、柔軟に対処でき、発信能力のある人だと考えています。本履修プログラムで学んだことを活かして、理想のリーダーになれるよう、今後も精進して参ります。

### 【引用文献】

- 1) ノボノルディスクファーマ株式会社：ビクトーザ<sup>®</sup> インタビューフォーム（2019年6月改訂, 第10版）.
- 2) ノボノルディスクファーマ株式会社：ビクトーザ<sup>®</sup>皮下注 18 mg 2.5 臨床に関する概括評価.
- 3) 板井進悟, 菅 幸生. リラグルチドの有害事象による中止の危険因子の探索. *糖尿病*. **2015**, 58(3), 159-166.
- 4) Jennifer E Richard, Imre Farkas, Fredrik Anesten, Rozita H Anderberg, Suzanne L Dickson, Fiona M Gribble, Frank Reimann, John-Olov Jansson, Zsolt Liposits, Karolina P Skibicka. GLP-1 receptor stimulation of the lateral parabrachial nucleus reduces food intake: neuroanatomical, electrophysiological, and behavioral evidence. *Endocrinology*. **2014**, 155(11), 4356-4367.
- 5) Daisuke Yabe, Yutaka Seino. Defining the role of GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* **2014**, 9(6), 659-670.
- 6) 上野浩晶, 中里雅光. GLP-1 受容体作動薬の体重減少効果. *糖尿病*. **2017**, 60(9), 570-572.
- 7) 北村哲宏, 大月道夫. リラグルチドが関与して生じた麻痺性イレウスの2例. *糖尿病*. **2012**, 55(12), 982-986.
- 8) Jaime A Davidson, Jason Brett, Ali Falahati, David Scott. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr. Pract.* **2011**, 17(3), 345-355.
- 9) Solomon Tesfaye, Nish Chaturvedi, Simon E M Eaton, John D Ward, Christos Manes, Constantin Ionescu-Tirgoviste, Daniel R Witte, John H Fuller, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetes neuropathy. *N. Eng. J. Med.* **2005**, 352(4), 341-350.