

GLP-1アナログ製剤導入により血糖コントロールが得られたBrittle型糖尿病の1例

都築 伸佳 土肥浩太郎 竹丸 雅志¹⁾
坂巻 裕介²⁾ 久保田英司

静岡赤十字病院 内科

1) 慶應義塾大学病院

2) 東京電力病院 内科

要旨：症例は78歳女性。平成5年に2型糖尿病と診断された。その後、平成22年12月にインスリン抗体陽性を確認。血糖変動パターンからBrittle型糖尿病と考えられた。当初は、経口血糖降下剤（OHA）による加療、インスリン強化療法を行っていたが、抗体陽性確認後は、DPP4阻害薬を主軸としたOHAによる治療や、前回と異なる製剤を用いたインスリン強化療法と、治療法の工夫・変更を行った。しかし、いずれも一時的な血糖コントロールが得られるのみで、長期的な治療効果は不十分であった。平成25年1月、外因性インスリン投与は中止とし、GLP-1アナログ製剤であるリラグルチドの投与を開始した。同剤を段階的に増量したところ徐々に良好な血糖コントロールが得られた。

本例では、DPP4阻害剤投与で、不十分ではあるがある程度の奏功を認めていた。そこで、同じインクレチン作用による内因性インスリン賦活を期待してGLP-1アナログ製剤の投与を行ったところ、良好な結果を得ることができた。比較的まれな病態に、効果的な治療が適応できたため報告する。

Key words：インスリン抗体、Brittle型糖尿病、GLP-1、インクレチン

I. はじめに

Brittle型糖尿病（不安定型糖尿病）は食事・運動療法、インスリン療法が一定に遵守されているにも関わらず、高血糖、低血糖を頻回に繰り返すため日常生活を全うできないものとされる¹⁾。その中でも、インスリン抗体によるBrittle型糖尿病は外因性インスリンとそれに対する抗体との結合そして予想困難なタイミングでの遊離が病態として想定されている²⁾。今回、我々は経口血糖降下薬（OHA）およびインスリン強化療法で安定した血糖コントロールが得られなかったインスリン抗体陽性のBrittle型糖尿病の症例に対し、GLP-1アナログ製剤導入により良好な血糖コントロールが得られたので報告する。

II. 症 例

【症 例】70歳代、女性

【主 訴】なし

【現病歴】平成5年、2型糖尿病と診断され、経口血糖降下剤（OHA）による加療を開始した。血糖コントロールは次第に不良となり、平成21年4月よりアスパルトとグラルギンによるインスリン強化療法を導入した。当初は血糖のコントロールは得られていたが徐々に不良となった。血糖変動パターンからBrittle型糖尿病と考えられた。平成22年12月、インスリン抗体陽性を確認した。平成24年1月、再びDPP-4阻害剤を主軸としたOHAによる治療に切り替えた。当初は血糖コントロールの改善傾向を認めていたが、徐々に増悪を認めた。平成24年9月、

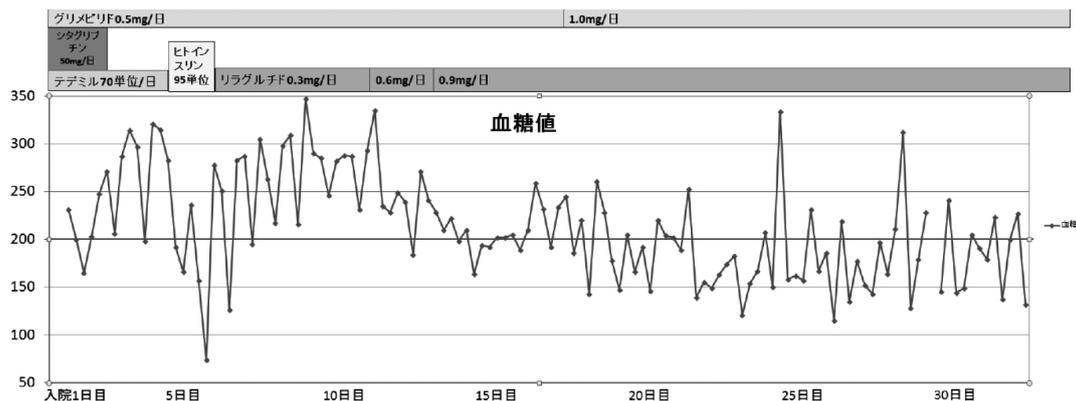


図1 入院後経過表

インスリン強化療法を再導入した。インスリン製剤は前回と構造が異なるアナログ製剤であるグルリジンとデテミルを選択した。導入後、血糖変化はさらに不安定となったため、同年11月にグルリジンを中止した。平成25年1月、GLP-1アナログ製剤導入目的に入院となった。

【既往歴】慢性腎臓病 (stage3, 原疾患不明), 高血圧, 脂質異常症, 両側内頸動脈狭窄, 脳梗塞, 子宮筋腫, 白内障, 緑内障

【家族歴】母：糖尿病

【生活歴】喫煙歴なし, 飲酒歴なし

【常用薬】ミグリトール 225 mg/日, グリメピリド 0.5 mg/日, シタグリプチン 100 mg/日, インスリンデテミル 70 単位/日, クロピドグレル 75 mg/日, シロスタゾール 100 mg/日, ロスバスタチン 5 mg/日, エゼチミブ 10 mg/日, イミダプリル 10 mg/日, アムロジピン 2.5 mg/日, ランソプラゾール 15 mg/日

【アレルギー】なし

【入院時現症】身長 154 cm, 体重 66.3 kg, BMI 28.0 kg/m², 血圧 82/66 mmHg, 脈拍 89 /min・整, 体温 36.8 °C, 貧血・黄疸なし, 頸部リンパ節触れず, 呼吸音清, 心音整, 第2肋間胸骨右縁に Levine Ⅲ度の収縮期雑音聴取, 腹部平坦・軟, 腸蠕動音正常, 圧痛なし, 下腿浮腫軽度あり

【入院時検査所見】表1 参照

表1 検査所見

<末梢血液検査> WBC 4710 /μl Neutro 75.0 % Eosino 4.5 % Baso 0.0 % Lymph 16.5 % Mono 4.0 % RBC 430 10 ⁴ /μl Hb 13.2 g/dl Ht 39.9 % PLT 23.7 10 ⁴ /μl	<生化学検査> TP 7.3 g/dl ALB 4.1 g/dl T-Bil 0.4 mg/dl AST 14 IU/L ALT 10 IU/L LDH 179 IU/L ALP 198 IU/L γ-GTP 17 IU/L BUN 19.9 mg/dl CRE 1.17 mg/dl UA 6.0 mg/dl Na 137.9 mEq/L K 4.8 mEq/L CL 100.5 mEq/L Ca 9.9 mg/dl IP 3.4 mg/dl TG 100 mg/dl HDL-C 44 mg/dl LDL-C 78 mg/dl	<糖代謝関連> 血糖 254 mg/dl HbA1c(NGSP)10.5 % GA 28.2 % ACTH 42.4 pg/ml コルチゾール 9.3μg/ml GH 0.24 ng/ml 尿中CPR 99.6 μg/日 抗インスリン抗体 50 U/ml以上 インスリン抗体結合率 61.5 % <尿定性> pH 6.0 Pro (1+) Glu (1+) Ket (1+)
---	---	---

【入院後の経過】入院後、シタグリプチン、インスリンデテミルを中止とし、リラグルチドの投与を開始。同剤を 0.3 mg/日, 0.6 mg/日, 0.9 mg/日と増量したところ、用量依存的に血糖降下がみられたが、血糖コントロールとしてはまだ不十分であった。グリメピリドを 1.0 mg/日に増量したところ、良好な血糖コントロールが得られ、空腹時血糖は 100 ~ 200 mg/dl で安定した (図1)。入院中、下痢、便秘などの消化器症状はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

インスリン抗体陽性のBrittle型糖尿病 (不安定型糖尿病) の治療としては、外因性インスリン投与か

ら内因性インスリン賦活への治療方針の転換²⁾が挙げられるほか、ステロイドによる治療、血漿吸着療法による治療³⁾が報告されているが一定したものは未だ確立されていない。本症例は元々内因性インスリン分泌能が保たれており、DPP-4阻害剤投与である程度の奏功を認めていたため、GLP-1アナログ製剤による内因性インスリン賦活化による効果が期待できる症例であったと考えられる。

IV. 結 語

外因性インスリン投与の効果が期待できないインスリン抗体陽性のBrittle型糖尿病の症例に対し、インクレチン作用による内因性インスリン賦活を期待してGLP-1アナログ製剤の投与を行い、良好な血糖コントロールを得ることができた。

文 献

- 1) 花房俊昭, 今川彰久, 川知雅典. ブリットル糖尿病の治療. Med Pract 1996 ; 13(6) : 937-41.
- 2) 佐藤愛, 大濱俊彦, 田中聡ほか. インスリン抗体陽性2型糖尿病にGLP-1受容体作動薬が有効で, 持続血糖モニターで評価した1例. 糖尿病 2012 ; 55(6) : 398-403.
- 3) Ogawa S, Kou Y, Nako K, et al. Diagnosis and treatment of diabetic patients requiring insulin who repeatedly manifest hyperglycemia and hypoglycemia due to anti-insulin antibodies. Clin Diabetes 2011 ; 29(4) : 148-50.

GLP-1 Analogues improved in Glycemic Control in a Patient of Brittle Diabetes Mellitus : A Case Report

Nobuyoshi Tsuzuki, Kotaro Doi, Masashi Takemaru¹⁾,
Yusuke Sakamaki²⁾, Eiji Kubota

Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

1) Keio University Hospital

2) Department of Internal Medicine, Tokyo Electric Power Company Hospital

Abstract : A-78-year-old female was diagnosed with type-2 diabetes mellitus in 1993, and turned out to be positive for anti-insulin antibody on December 2010. It seemed Brittle diabetes from her glycemic pattern. Initially oral-hypoglycemic-agents (OHA) without DPP-4 inhibitor and an intensive insulin therapy had started. When turning out to be positive for anti-insulin antibody, OHA based on DPP-4 inhibitor, and an intensive insulin therapy using the different analogues of insulin previously, were started. Although these treatments improved a glycemic control temporally, the long-term glycemic control had not been achieved. Since July 2013, the exogenous administration of insulin was discontinued, and administration of Liraglutide, GLP-1 analogues, was started. As a dose of Liraglutide gradually increased, better glycemic control was observed.

In this case, although it was not enough, the administration of DPP-4 inhibitor was effective for this patient. This result suggested that GLP-1 analogue, which has the same mechanism as DPP-4 inhibitor on activating endogenous insulin by incretin, was also effective for glycemic control. Based on this estimate, administration of GLP-1 analogue was started, and resulted in good outcomes. We report this rare case that could be adapted effective treatments.

Key words : anti-insulin antibody, Brittle diabetes mellitus, GLP-1, incretin