

ISSN 2186 – 3989

高齢 2 型糖尿病患者を対象としたデュラグルチド
の有効性と安全性および QOL の検討

岡田 守弘、大橋 彩乃、岡田 昌江、西上 潤

Examination of efficacy, safety, and quality of life of dulaglutide
in elderly type 2 diabetic patients

Morihiro Okada, Ayano Ohashi, Masae Okada and Jun Nishikami

北 陸 大 学 紀 要
第53号(2022年9月)抜刷

高齢 2 型糖尿病患者を対象としたデュラグルチド の有効性と安全性および QOL の検討

岡田 守弘**、大橋 彩乃*、岡田 昌江**、西上 潤**

Examination of efficacy, safety, and quality of life of dulaglutide
in elderly type 2 diabetic patients

Morihiro Okada**, Ayano Ohashi*, Masae Okada** and Jun Nishikami **

Received June 27, 2022

Accepted August 1, 2022

抄録

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬は血糖依存性にインスリン分泌を促し、低血糖を生じにくい糖尿病治療薬であるが、強い消化器症状の副作用を伴うため高齢 2 型糖尿病患者に対する十分な検証がなされていない。そこで我々は GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドを用いて高齢 2 型糖尿病患者に対する有効性と安全性および QOL への影響について探索的研究を実施した。

デザインは同時対象のない非盲検前向き介入試験とした。地域医療機能推進機構金沢病院の高齢 2 型糖尿病患者 9 名の持効型インスリン製剤をデュラグルチドへ切り替えた。切り替え日より血糖値、HbA1c そして QOL を測定した。切り替え後、1 日の平均値血糖値は変化しなかったが、1 日の血糖値の標準偏差は有意に縮小した。また、持効型インスリン製剤で観察された夜間低血糖はデュラグルチドへの切り替えにより解消した。さらに、中長期的な HbA1c の変化はなかったが、満足度、利便性、融通性に関する QOL が上昇した。このことから、デュラグルチドは高齢 2 型糖尿病患者の血糖の質の改善と QOL 向上をもたらすことが明らかになった。しかし、糖尿病歴が長く、合併症の三兆候を有する高齢 2 型糖尿病患者 3 名が悪心嘔吐の副作用によって試験中止となった。今後、同様の症例に対してデュラグルチドを投与する際は消化器症状の慎重なモニタリングが必要である。

キーワード：高齢 2 型糖尿病、デュラグルチド、CGM、QOL、DTSQ

*北陸大学薬学部実践実学系 Department of Pharmacy Practice and Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

**地域医療機能推進機構金沢病院薬剤部 Department of Pharmacy, Japan Community Health care Organization Kanazawa Hospital

※責任著者 岡田守弘 Morihiro Okada m-okada@hokuriku-u.ac.jp

緒言

厚生労働省の「国民健康・栄養調査」によると、我が国における糖尿病有病者のうち、2人に1人（58.1%）が60歳以上である。¹⁾これらの高齢糖尿病患者のうち半分は自身の糖尿病に対する自覚がなく、²⁾男性の41.2%、女性の50.3%が未治療のままである。³⁾糖尿病が発見されても、高齢糖尿病患者は臓器機能の低下により副作用を発現しやすく治療に難渋することも多い。特に、スルホニルウレア（sulfonylurea: SU）薬や速効型インスリン分泌促進薬、そしてインスリン製剤による低血糖、ビッグアナイド薬による乳酸アシドーシス、チアゾリジン薬による浮腫・心不全・骨折、 α -グルコシダーゼ阻害薬やDPP-4阻害薬による腸閉塞、SGLT-2阻害薬による脱水、GLP-1受容体作動薬による胃腸障害などに対しては十分に注意を払わなければならない。

2001年から行われた高齢糖尿病患者を対象とした国内臨床研究J-EDITにおいて、低血糖が認知症や老年症候群を増悪させるリスク因子となることが明らかとなった。⁴⁾また、ACCORD試験をはじめとする種々の大規模臨床研究においても、低血糖を引き起こすような厳格な血糖コントロールは予後改善につながらないことも報告されている。⁵⁾⁶⁾⁷⁾そのため、速効型インスリン分泌促進薬やSU薬、そしてインスリン製剤などの低血糖を起こしやすい薬剤を高齢糖尿病患者に使用しなければならない場合は、初期用量を減量するだけでなく、低血糖が発現した場合の対処方法についても十分に説明しておく必要がある。しかしながら、高齢者は自律神経の働きや認知機能の低下により、低血糖の自覚症状に乏しく、本人の理解力や日常生活動作（Activities of Daily Living: ADL）の低下によって自己管理が困難となる場合も多い。特に、インスリン製剤は腎機能や肝機能にかかわらず投与できる反面、煩雑な毎日の自己注射に伴いライフスタイルが制限されることからQOLの低下につながる恐れがある。そこで、我々は血糖値が高い場合にはインスリン分泌を増強するが、反対に血糖値が低い場合にはグルカゴン分泌を促しながら血糖依存的に作用し、低血糖の発現抑制と自己注射回数の軽減が可能なGLP-1受容体作動薬に着目した。現在、GLP-1受容体作動薬にはエキセナチドの連日投与注射製剤や週一回投与徐放注射製剤（以下、ビデュリオン皮下注用ペン）、リラグルチドの連日投与注射製剤、リキシセナチドの連日投与注射製剤、デュラグルチドの週一回投与注射製剤（以下、トルリシティ皮下注0.75 mg アテオス）、セマグルチドの連日投与注射製剤と週一回投与注射製剤、並びに連日投与経口剤が臨床使用されている。これらのうち、現在、最も使用されているのが、トルリシティ皮下注アテオスである。

トルリシティ皮下注0.75 mg アテオスはチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造された遺伝子組み換え融合糖たんぱく質で、アミノ酸を置換したヒトGLP-1アナログと改変ヒトIgG4Fc領域との融合タンパク質でDPP-4による分解の抵抗性を持っている。このトルリシティ皮下注0.75 mg アテオスは週一回投与製剤でありながら、粘性が低いため、ビデュリオン皮下注用ペンの注射針（23G）より細い注射針（29G）を用いることができる。さらに、トルリシティ皮下注0.75 mg アテオスは注射前の懸濁が不要で、デバイスに関してもお腹に押し付けるだけで注射できるように工夫されており、GLP-1受容体作動薬の注射製剤の中でも患者の負担が大きく軽減されている。セマグルチドの週一回投与注射製剤や連日投与経口剤も患者の負担軽減に長けているが、セマグルチドはHbA1c低下効果に優れている一方で、悪心嘔吐の副作用の発現率が高いことから、脱水のリスクの高い高齢2型糖尿病患者への使用には適していない。⁸⁾したがって、我々は持効型インスリン製剤の比較対象薬としてトルリシティ皮下注0.75 mg アテオスを選択し、どちらが有効性と安全性並びにQOL向上に優れているのか探索的介入研究を実施した。

方法

1.対象患者

- 1) 選択基準（以下のすべてを満たす患者）
 - ・年齢 65 歳以上
 - ・インスリン分泌能が保持されている患者
 - ・持効型インスリン製剤を 24 週間以上継続している 2 型糖尿病患者
 - ・注射器の取り扱いが可能な患者
 - ・認知症のない患者
 - ・書面にて同意の得られた患者
- 2) 除外基準（以下の一つでも該当する患者）
 - ・妊婦、授乳中、妊娠している可能性のある患者
 - ・ステロイドの全身投与を受けている患者
 - ・現在悪性腫瘍の治療を受けている患者
 - ・心臓、肝臓、腎臓に重篤な合併症のある患者
 - ・その他、担当医師が不相当と判断した患者

2.使用薬剤

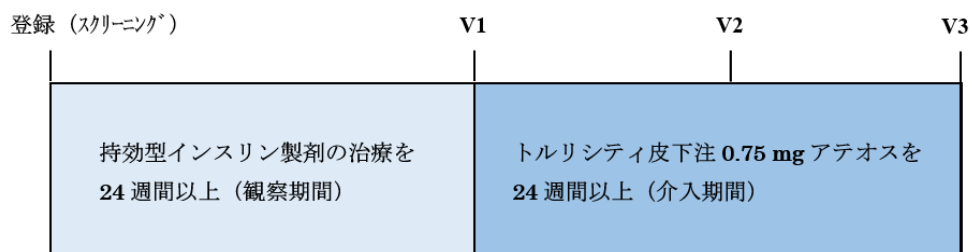
一般名：デュラグルチド

商品名：トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス（Lilly 社）

デバイス：ディスポーザブル式注入器

3.研究方法

- ・研究デザイン：同時対象のない非盲検前向き介入試験
- ・持効型インスリン製剤を 24 週間以上使用している 65 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者に対してトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスへの切り替えを行った。なお、トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス投与開始時に DPP-4 阻害薬を服用している場合は、持効型インスリン製剤と同じタイミングで中止した。持効型インスリン製剤を使用している観察期間で最も切り替え時点に近い来院日にスクリーニングを行った。次に、持効型インスリン製剤からトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスへの切り替え 2 日前を V1 とした。さらに切り替えから 12 ± 2 週の時点をも V2 とし、切り替えから 24 ± 2 週の時点をも V3 とした (Fig 1)。各時点で患者背景、併用薬、体重、HbA1c、QOL、低血糖について観察した (Table 1)。
- ・持続血糖モニター (continuous glucose monitoring: CGM) は月曜日の診察後に皮下連続式グルコース測定器 (以下、iPro2) を装着して実施した。iPro2 の設定は血糖値 140 mg/dL 以上を高血糖、70 mg/dL 以下を低血糖とした。V1 + 2 日目 (水曜日) の薬剤の変更は午前 8 時に患者自身が行った。持効型インスリン製剤からトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスへの切り替え前日の火曜日を Baseline、切り替え日の翌日の木曜日を day1、翌々日の金曜日を day2 として 3 日間の CGM 測定値を比較した。



スクリーニング : -24 週から 0 週で V1 に最も近い時点

V1 : CGM 装着 (月曜日)

V1 + 1 日 : Baseline (火曜日)

V1 + 2 日 : 切り替え day0 (水曜日)

V1 + 3 日 : day1 (木曜日)

V1 + 4 日 : day2 (金曜日)

V2 : 12 ± 2 週

V3 : 24 ± 2 週

Fig. 1 切り替えスケジュール

Table 1 観察項目

項目	スクリーニング	V1	V2	V3
①患者背景	○			
②併用薬		○	○	○
③体重		○	○	○
④HbA1c		○	○	○
⑤QOL		○		○
⑥低血糖		○	○	○
⑦CGM		←○→		

4. 評価項目

- ・ 主要評価項目 : CGM の変化 (Baseline vs day1, day2)
- ・ 副次評価項目 : 体重の変化 (V1 vs V2, V3)、HbA1c の変化 (V1 vs V2, V3)、QOL の変化 (V1 vs V3)、低血糖発現頻度

5. 倫理的配慮

本研究は介入と侵襲を伴う臨床研究であるため、すべての患者に対して文書で説明し、文書同意を取得した後、薬剤の変更を行った。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、研究開始に先駆けて、地域医療機能推進機構金沢病院倫理審査委員会 (番号: 15-09-00)、北陸大学研究倫理審査委員会 (番号: 2019-11) の承認を取得した。さらに、公開データベースへ研究情報を日本語および英語にて登録した (University hospital Medical Information Network Clinical Trial Registry Number: UMIN000023914)。

6. 目標症例数

探索的研究として実施可能な最大数 10 名とした。エントリー期間で選択基準を満たし、除外基準に抵触しない外来患者を連続して組み入れた。

7. 併用薬について

登録した時点で併用していた経口糖尿病薬については、原則、変更しない。しかし、観察期間中や治療期間中に新たな経口糖尿病薬の追加は、担当医師の判断で可能とし、原疾患の治療を優先させた。高血圧や高脂質血症などその他の疾患についての併用薬は服用可能とした。

8. QOL

糖尿病治療満足度質問表 (diabetes treatment satisfaction questionnaire: DTSQ) を用いて測定した。⁹⁾ 持効型インスリン製剤からトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスへの切り替え前の V1 と切り替えから 24 週後の V3 の時点で 9 名に対して実施した。DTSQ は点数が高いほど満足度が高く、問 1 から問 8 の患者の治療満足度の変化を解析した。ただし、問 2、問 3 では DTSQ スコアの大小が反転して作成されているため、〔6-得られたスコア〕としてスコアを算出した (Fig. 2)。

10.中止・脱落

被験者からの同意の撤回があったとき、その他、担当医師が継続困難と判断した場合は研究終了とした。

11.健康被害に対する補償・賠償

賠償責任を求められた場合には、病院並びに医師個人が加入している医師賠償責任保険の範囲内にて対応する。また、補償については、通常の診療を受けた際に発生する健康被害と同様に、医薬品医療機器総合機構への申請を可能として対応する。

結果

1.患者情報

対象症例は9名がエントリーし、5名が男性、4名が女性であった。年齢は65-81歳で身長は153-177 cmであった。空腹時血糖値 (fasting plasma glucose: FPG) は102-143 mg/dL、血中C-ペプチド (C-peptide immunoreactivity: CPR) は0.5-2.3 ng/mLであった。CPRとFPGの比で表されるCPI (血中のCPR ÷ 血糖値 FPG × 100) は0.42-1.47 ng/mLで、24時間尿中CPRは49.5-92.9 µg/dayであった。Scrは0.61-1.00 mg/dL、ASTは17-39 IU/L、ALTは11-48 IU/Lであった (Table 2)。切り替え対象となる持効型インスリン製剤はインスリングラルギンが7名、インスリンデテミルが1名、インスリンデグludeクが1名であった。また、持効型インスリン製剤と同様に切り替え対象となるDPP-4阻害薬はビルダグリプチンが7名、リナグリプチンが1名、服用なしが1名であった (Table 3)。

糖尿病歴は1-28年で、合併症は全症例が有していた。合併症の内訳は、腎症1期が2名、腎症2期が3名、神経障害・網膜症・腎症の3兆候を呈しているのが4名であった。また、9名中5名で切り替え時に腹部不快感、胸焼け、悪心嘔吐の副作用が発現した。メトクロプラミド15 mg/日で処置するも軽快せず3名は試験中止となった (Table 4)。脱落群と非脱落群の糖尿病歴を比較すると脱落群が著しく長かった (Fig. 3)。

Table 2. 患者背景

項目	数値範囲
年齢	71.7 ± 6.6 歳
BMI	23.3 ± 4.2 kg/m ²
Scr	0.73 ± 0.12 mg/dL
AST	24 ± 7.3 IU/L
ALT	21 ± 11.3 IU/L
HbA1c	6.8 ± 0.5 %
CPI	0.80 ± 0.36 ng/mL
24時間尿中 CPR	63.5 ± 13.5 μg/day

Table 3 併用薬

	インスリン注射	経口糖尿病薬
症例 1	インスリン グラルギン 12 単位	リナグリプチン錠 5 mg
症例 2	インスリン グラルギン 8 単位	ビルダグリプチン錠 100 mg
症例 3	インスリン グラルギン 12 単位	ビルダグリプチン錠 100 mg
症例 4	インスリン グラルギン 10 単位	ビルダグリプチン錠 100 mg (メトホルミン 1500 mg)
症例 5	インスリン グラルギン 6 単位	ビルダグリプチン錠 100 mg (メトホルミン 1500 mg)
症例 6	インスリン グラルギン 8 単位	ビルダグリプチン錠 100 mg (メトホルミン 750 mg)
症例 7	インスリン グラルギン 8 単位	ビルダグリプチン錠 100 mg
症例 8	インスリン デテミル 9 単位	—
症例 9	インスリン デグルデク 10 単位	ビルダグリプチン錠 100 mg

Table 4 脱落

	糖尿病 歴	合併症	副作用 (発現日数)
症例 1	12 年	3 兆候	腹部不快感 (5-14 日間)
症例 2	1 年	腎症 1 期	なし
症例 3	2 年	腎症 2 期	なし
症例 4	9 年	腎症 2 期	なし
症例 5	5 年	腎症 2 期	なし
症例 6	3 年	腎症 1 期	胸やけ (2-28 日間)
症例 7	15 年	3 兆候	悪心嘔吐→中止 (5-21 日間)
症例 8	28 年	3 兆候	悪心嘔吐→中止 (7-35 日間)
症例 9	24 年	3 兆候	悪心嘔吐→中止 (2-14 日間)

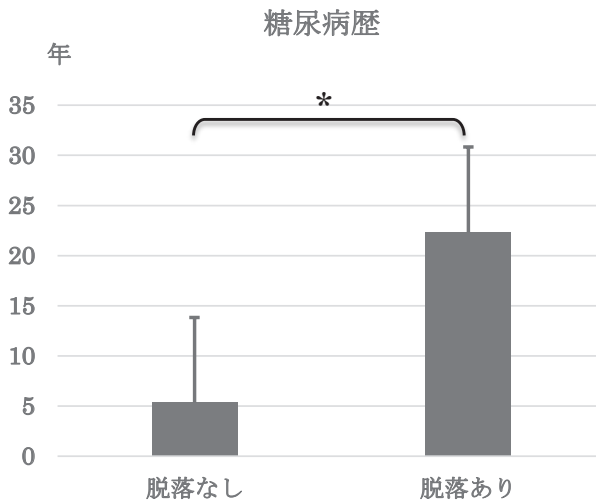


Fig. 3 脱落と糖尿病歴
Mann-Whitney U test, $n=9$ * $P < 0.05$

2. CGM

(1) 平均血糖値

1 日の血糖の平均値は Baseline で 100-203 mg/dL (平均値 : 146 mg/dL)、day1 で 103-157 mg/dL (平均値 : 133mg/dL)、day2 で 112-174 mg/dL (平均値 : 136 mg/dL) であった。いずれにおいても有意な差は認められなかった (Fig. 4)。

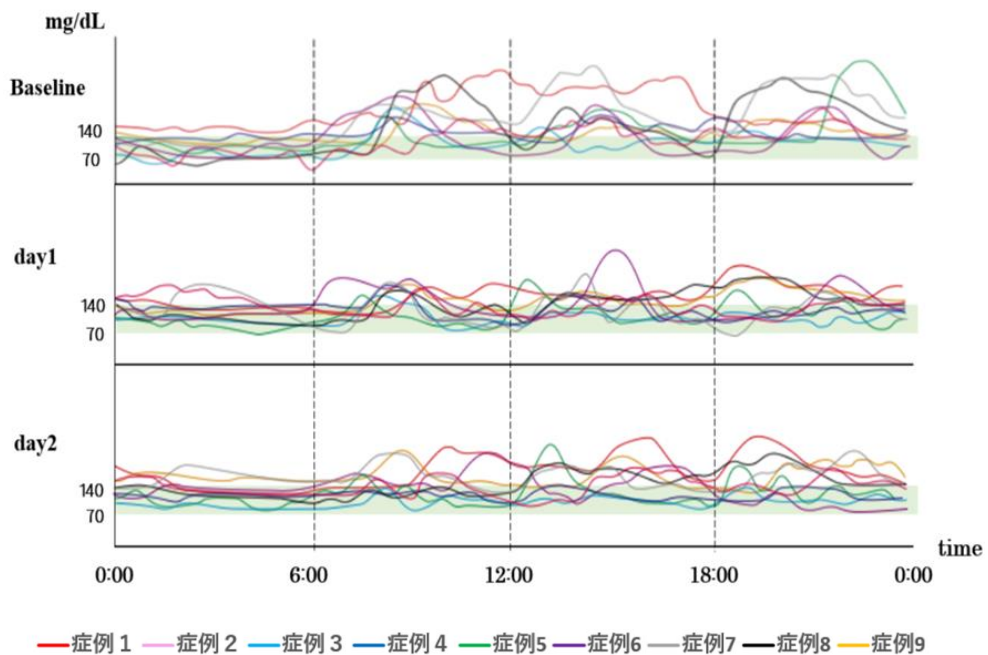


Fig. 4 CGM を用いた持続血糖の推移

(Baseline: 持効型インスリン使用時、day1: トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス切替 1 日後、day2: トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス切替 2 日後)

Data are mean for all assigned participation. Means are estimated by use of one-way repeated measures ANOVA with post hoc Scheffe's multiple comparison, n=9

(2) 血糖値の標準偏差

1 日の血糖値の標準偏差は Baseline で 17-68 mg/dL (平均値 : 42 mg/dL)、day1 で 13-35 mg/dL (平均値 : 23 mg/dL)、day2 で 8-35 mg/dL (平均値 : 21.4 mg/dL) であった。Baseline と day1、Baseline と day2 を比較すると有意な差が認められた (Fig. 5)。

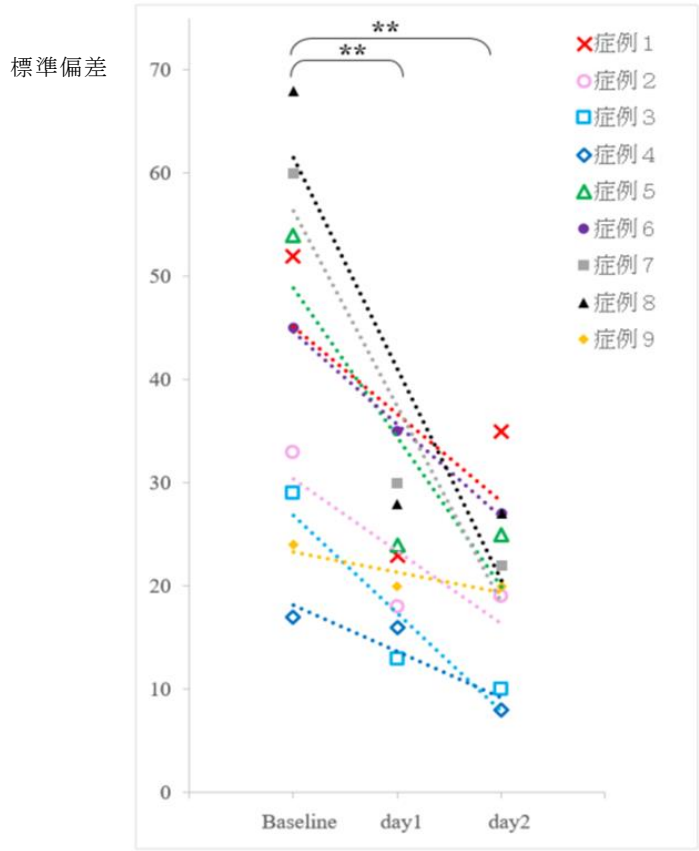


Fig. 5 血糖値のばらつき度合い

Data are mean for all assigned participation. Means are estimated by use of one-way repeated measures ANOVA with post hoc Scheffe's multiple comparison, n=9 $**P < 0.01$

(3) Area Under the Curve: AUC

血糖値が 140 mg/dL 以上となる時間の AUC は Baseline で 2-63 (平均値 : 23.5)、 day1 で 0.2-20.3 (平均値 : 8.9)、 day2 で 0-36.4 (平均値 : 10.1) であり、 Baseline と比較して減少傾向を示したものの有意差はなかった (Fig. 4)。

(4) Area Over the Curve (以下、AOC)

血糖値が 70 mg/dL 以下となる時間の AOC は Baseline で 0-1.3 (平均値 : 0.2)、 day1 と day2 では全症例で 0 であった。トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスへの切り替えによって低血糖は消失した (Fig. 4)。

(5) 最高血糖値

最高血糖値は Baseline で 181-315 mg/dL (平均値 : 249 mg/dL)、 day1 で 148-219 mg/dL (平均値 : 195 mg/dL)、 day2 で 140-244 mg/dL (平均値 : 190 mg/dL) であった。 Baseline と day1、 Baseline と day2 のそれぞれで低下傾向がみられたものの有意差はみられなかった (Fig. 6)。

(6) 最低血糖値

最低血糖値は Baseline で 48-142 mg/dL (平均値 : 88 mg/dL)、 day1 で 81-120 mg/dL (平均値 : 99 mg/dL)、 day2 で 85-123 mg/dL (平均値 : 103 mg/dL) であった。全体として上昇傾向にあったものの有意差はなかった。Baseline でみられた夜間低血糖は day1 および day2 で消失した (Fig. 6)。

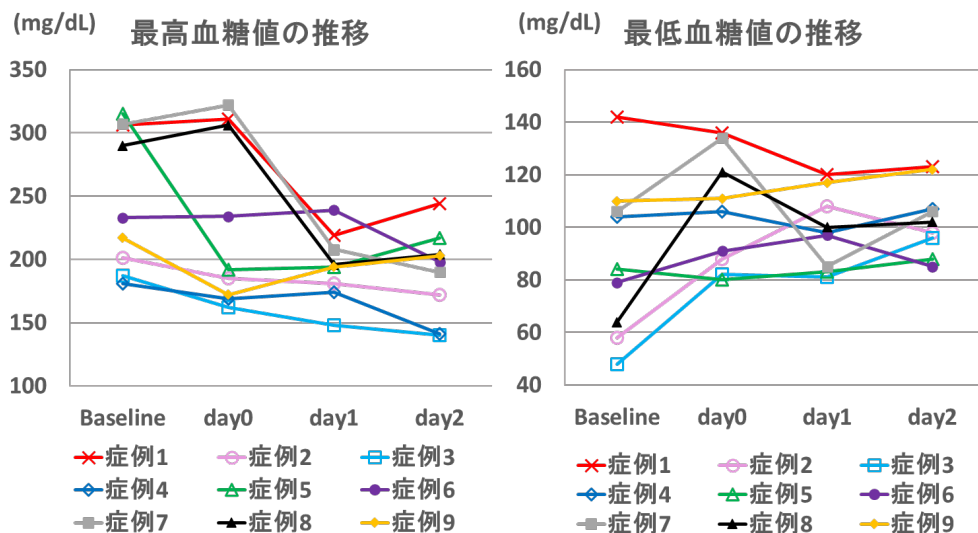


Fig. 6 最高血糖値と最低血糖値の推移

One-way repeated measures ANOVA with post hoc Scheffe's multiple comparison, n=9

3.HbA1c

V1、V2、V3 の 3つの時点で脱落症例を除く 6 症例の HbA1c を測定した。V1 では 6.2-7.5 % (平均値 : 6.68 %)、V2 では 6.1-7.2 % (平均値 : 6.70 %)、V3 では 6.1-7.2 % (平均値 : 6.70 %) であり変化はなかった (Table 5)。

Table 5 HbA1c の経過

	HbA1c (%)		
	V1	V2	V3
症例 1	7.5	6.5	6.9
症例 2	6.3	6.6	6.7
症例 3	6.2	6.1	6.1
症例 4	6.9	7.1	7.0
症例 5	6.3	7.2	7.2
症例 6	6.9	6.7	6.3
Ave. ± S.D.	6.7 ± 0.5	6.7 ± 0.4	6.7 ± 0.4

4. 体重

V1、V2、V3 の 3 つの時点で脱落症例を除く 6 症例の体重を測定した。V1 では 51.0-87.3 kg (平均値 : 61.8 kg)、V2 では 49.0-82.0 kg (平均値 : 59.9 kg)、V3 では 50.0-82.4 kg (平均値 : 59.8 kg) であった。特に、肥満者で減少傾向がみられたが、いずれのタイミングにおいても有意差は認められなかった (Table 6)。

Table 6 体重の経過

	体重 (kg)		
	V1	V2	V3
症例 1	68.1	67.6	66.9
症例 2	58.0	57.4	57.3
症例 3	51.2	49.0	50.0
症例 4	87.3	82.0	82.4
症例 5	51.0	50.4	51.9
症例 6	55.0	52.8	50.4
Ave. ± S.D.	61.8 ± 14.0	59.9 ± 12.8	59.8 ± 12.8

5. DTSQ

(1) 設問 1

「あなたは、あなたの現在の治療にどの程度満足していますか？」という質問に対し、切り替え前のスコアは 1-5、切り替え後のスコアは 3-6 と回答していた。切り替え前後のスコアで有意な上昇が認められた (Fig. 7)。

(2) 設問 2

「最近、血糖値が望ましくないほど高いと感じたことがどれくらいありますか？」という質問に対し、切り替え前のスコアは 1-5、切り替え後のスコアは 3-6 と回答していた。切り替え前後のスコアで有意な差は認められなかった (Fig. 7)。

(3) 設問 3

「最近、血糖値が望ましくないほど低いと感じたことがどれくらいありますか？」とい

う質問に対し、切り替え前のスコアは 1-6、切り替え後のスコアは 4-6 と回答していた。切り替え前後のスコアで有意な差は認められなかった (Fig. 7)。

(4) 設問 4

「最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度便利なものだと感じていますか？」という質問に対し、切り替え前は 1-4 のスコア、切り替え後は 3-6 のスコアと回答していた。切り替え前後のスコアで有意な上昇が認められた (Fig. 7)。

(5) 設問 5

「最近のあなたの治療法は、あなたにとってどの程度融通性があるものだと感じていますか？」という質問に対し、切り替え前のスコアは 1-4、切り替え後のスコアは 3-6 と回答していた。切り替え前後のスコアで有意な上昇が認められた (Fig. 7)。

(6) 設問 6

「あなた自身の糖尿病についてのあなたの理解度にどの程度満足していますか？」という質問に対し、切り替え前のスコアは 1-4、切り替え後のスコアは 2-6 と回答していた。切り替え前後のスコアで有意な差は認められなかった (Fig. 7)。

(7) 設問 7

「この治療法をあなたと同じ種類の糖尿病を持つ人に勧めますか？」という質問に対し、切り替え前のスコアは 0-6、切り替え後のスコアは 0-6 と回答していた。切り替え前後のスコアで有意な差は認められなかった (Fig. 7)。

(8) 設問 8

「あなたは現在の治療法を続けていくことにどの程度満足していますか？」という質問に対し、切り替え前のスコアは 0-6、切り替え後のスコアは 0-6 と回答していた。切り替え前後のスコアで有意な差は認められなかった (Fig. 7)。

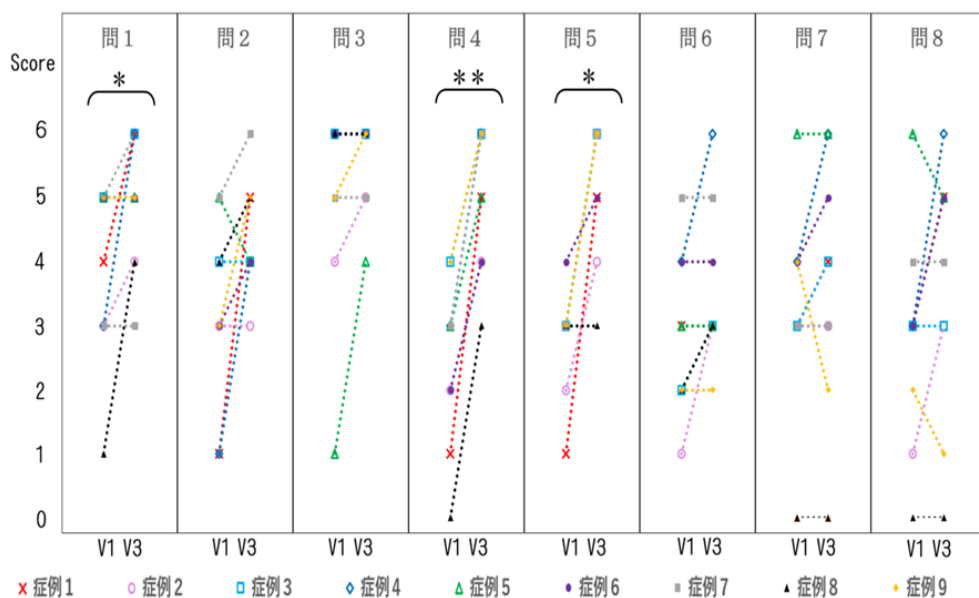


Fig. 7 薬剤切り替え前後の DTSQ スコア
 Wilcoxon signed-rank test, n=9 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

考察

今回、高齢 2 型糖尿病患者の持効型インスリン製剤をトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスへ切り替えた探索的介入研究において、CGM の Baseline と day1、day2 の血糖値のばらつき度合いを表す標準偏差が有意に縮小したことから、トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスは持効型インスリン製剤と比較して 1 日の血糖変動幅を減少させることが明らかとなった (Fig. 5)。その効果によって、持効型インスリン製剤下の血糖値が 70 mg/dL 以下となるような低血糖は消失した (Fig. 6)。このような HbA1c では評価が困難な血糖変動のばらつきはグルコーススパイクといわれ、CGM の標準偏差と相関する MAGE において eGFR、UACR 等の腎機能指標、冠動脈疾患、脳卒中、慢性腎臓病などの糖尿病合併症や心血管予後と深く関連している。¹⁰⁾このグルコーススパイクを縮小させることが予後改善につながることから、トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスは高齢 2 型糖尿病患者の血糖の質を改善し、糖尿病合併症の予防や心血管予後の改善に貢献できる可能性が示唆された。また同時に、最高血糖値については統計学的に有意な差は見られなかったものの低下傾向にあり、CGM で得られたグラフからも Baseline と比べて day1、day2 では日中活動時の高血糖が生じていない (Fig. 4)。また、HbA1c は 6 か月間でほとんど変動はなく、持効型インスリン製剤と DPP-4 阻害薬を中止した症例であるにもかかわらず、トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスは単剤で、それと同等の血糖コントロールを中長期的に維持できる可能性も示唆された。

体重の変化については国内第三相試験でトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスと同効薬のビデュリオン皮下注用 2 mg ペンとインスリン グラルギンとの比較において、それぞれ -1.67 ± 0.17 kg、 0.34 ± 0.17 kg と減少効果が示されている。¹¹⁾我々の研究でもトル

リシチン皮下注 0.75 mg アテオスの体重減少の傾向は見られたが、減少幅は軽度であり有意差は認められなかった (Table 6)。しかし、高齢者はフレイルやサルコペニアなどの危険があり、体重減少は必ずしも高齢 2 型糖尿病患者に有益であるとは言えないことから、⁸⁾トルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスは安全性の面でも高齢 2 型糖尿病患者への使用に適している GLP-1 受容体作動薬であると考えられた。

V1、V3 で実施した QOL の指標となる DTSQ は、満足度を指す設問 1、利便性を指す設問 4、融通性を指す設問 5 において有意な上昇が認められた。この結果は持効型インスリン製剤からトルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスへの切り替えにより、毎日のインスリン自己注射から週一回の自己注射と注射回数が減少したことに加えて、注射前に空打ちなど煩雑な操作がなく、操作が簡便になったことが影響していると考えられた。トルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスと同効薬のビデュリオン皮下注用 2 mg ペンはポリ乳酸・グリコール酸共重合体のマイクロスフェア内にエキセナチドを包埋して皮下にて徐放化させた皮下注入型のコントロールリリース製剤¹¹⁾のため、注射部位硬結の頻度が高いだけでなく、薬液の粘度が大きいため太い注射針 (23G) を使用しなければならず、さらに、注射準備においても投与時にペンを 80 回以上振る作業を行い均一な懸濁液にするという操作が必要となる。その点、トルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスは懸濁が不要で、かつ細い注射針 (29G) が採用されており、「あてて押すだけ」の非常に簡便なデバイスで高齢者でも使用しやすい製剤であったことが QOL を向上させた理由として挙げられる。一方、CGM の解析と DTSQ の設問 2、3 の QOL が関連しなかった理由として、使用した iPro2 は大型の従来品と違ってコンパクトでモニター部分がなく、リアルタイムで血糖値の確認ができないため、血糖変動の自覚症状に乏しい高齢者では高血糖や低血糖に対する QOL を DTSQ で検知できなかったと推測される。

今回の探索的研究は、高齢 2 型糖尿病患者に対してトルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスが持効型インスリン製剤に比べて血糖値の質を早期に改善し、中長期的に満足度、利便性、融通性を向上させることを明らかにした。しかしながら、9 名のうち 5 名に副作用が出現し、3 名で試験中止となった。トルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスの第三相臨床試験における悪心嘔吐の発現率は 7.2 % となっており、今回は明らかに高い発現率で乖離がみられた。その理由として、第三相臨床試験に参加した 2 型糖尿病患者の平均年齢は 57 歳と若く、平均糖尿病罹患期間は 6.3-6.8 年と比較的糖尿病歴の短い 2 型糖尿病患者を解析対象とされていることが挙げられた。¹²⁾GLP-1 受容体作動薬による胃腸障害の危険因子の 1 つとして糖尿病罹患年数 15 年以上であることが報告されている。¹³⁾これは糖尿病歴が長くなればなるほど、合併症による自律神経障害や加齢などが原因で消化管運動が低下するためであり、本研究でも副作用による脱落例は非脱落例より糖尿病歴が有意に長かった (Fig. 3, Table 4)。国内の臨床試験では糖尿病歴が長く合併症が高頻度に発現している患者ほど、重度の悪心嘔吐が引き起こされたことも報告されている。¹⁴⁾本研究でも副作用により脱落した高齢 2 型糖尿病患者はいずれも合併症の 3 兆候が確認されていることから (Table 4)、糖尿病歴が長く、3 兆候を呈している高齢 2 型糖尿病患者ではトルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスの導入によって悪心嘔吐の頻度が高まる可能性が示唆された。さらに、トルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスの国内第三相試験での悪心嘔吐の発現は初回投与時が 60-65 % と多く、¹²⁾本研究でも脱落例においてはトルリシチン皮下注 0.75 mg アテオスへの切り替え後、およそ 1 ヶ月以内に副作用の悪心嘔吐が出現していたことから、特に導入初期での慎重なモニタリングが極めて重要であると考えられた。

副作用対策を考える上で、GLP-1 受容体作動薬による胃腸障害の発現頻度は用量依存的で高用量において高くなることから、段階的に増量することで胃腸障害を軽減できることが知られている。^{15,16)}しかし、トルリシチン皮下注 0.75mg アテオスは規格が 1 種類のみ

で用量調節が不可能である。そこで、副作用が出現しやすいと考えられる高齢 2 型糖尿病患者に対してはトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスのような GLP-1 受容体作動薬の週一回投与注射製剤を使用する前に、1 か月程度、半減期の短い低用量の 1 日 1 回投与製剤を使用して副作用に対する忍容性を高めた上で、長時間作用型の GLP-1 受容体作動薬へ切り替えていくのがよいと考えられる。今後、さらに高齢 2 型糖尿病患者の増加が見込まれることから、製薬企業による低用量規格の製品開発や柔軟な投与間隔の調整を可能にするようなエビデンスも待望される。

我々の臨床試験における研究限界としては、症例数が少ない探索的研究であり、同時対象のないオープンラベルの単一群で実施したため、個々の症例から得られた有効性と安全性を評価した考察となっている。今後、検証的な成果を得るためには、十分なサンプルサイズとエビデンスレベルを高めた研究デザインを設定する必要がある。その他、本研究では糖尿病治療において薬物療法と同じく重要となる食事療法や運動療法に対して、通常診療を超えた範囲の介入はしていない。しかしながら、GLP-1 受容体作動薬による胃腸障害の発現要因に消化管運動の低下が挙げられることから、¹⁴⁾食物繊維の豊富な食生活や適切なエクササイズの実践が副作用の軽減に役立つと考えられる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、対象患者の処方変更のご協力を賜りました地域医療機能推進機構金沢病院の内分泌代謝内科の医師の方々に深く感謝いたします。また、統計解析分野について懇切なご指導を賜りました北陸大学薬学部実践実学系 岡本晃典准教授に心より感謝いたします。

参考文献

- 1) Diabetes in the Elderly <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-5491.1995.tb00405.x>
- 2) 平成 30 年度国民健康・栄養調査結果
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000635990.pdf>
- 3) 平成 28 年度国民健康・栄養調査結果
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html>
- 4) J-EDIT Ito H : [Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)]. Nippon Rinsho 64 : 21-26, 2006
- 5) ACCORD 試験 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 358 : 2545-2559, 2008
- 6) 米国ヨーロッパ糖尿病学会の合同ステートメント
Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peter AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR : Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015 : a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 58 : 429-442, 2015
- 7) 日本糖尿病学会の提言
荒木栄一 : 新しい血糖コントロールの目標 (熊本宣言) . 診断と治療 (0370-999X) 102 :

1274-1278, 2014

8) Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis

http://www.tamana-chp.jp/section/activity/bloodglucose_monitor.html

9) 石井均, Clare Bradley*, Afsane Riazi*, Shalleen Barendse*, 山本壽一 : 医学のあゆみ 192(7) : 809-814, 2000

10) Tong, Lei MD; Chi, Chen MD; Zhang, Zhiguo PhD : Association of various glycemic variability indices and vascular outcomes in type-2 diabetes patients Medicine: May 2018 - Volume 97 - Issue 21 - p e10860

11) ビデュリオン®皮下注用 2mg ペン® 添付文書 (pmda)

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2499411G4025_1_02/

12) 陣内秀昭, 大浦智紀, 松井晶子, 竹内雅和 : 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第三相臨床試験におけるデュラグルチド 0.75mg の胃腸障害の検討 Prog. Med. 37:1459~1465, 2017

13) 板井進悟, 菅幸生, 長田幸恵, 川村早希, 志村真生, 油屋恵, 志村裕介, 本谷和佳子, 樋口真衣子, 伊達絢一郎, 河野未央, 八木邦公, 篁俊成, 崔吉道, 武田仁勇, 宮本謙一 : 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 58 (3) : 159~166, 2015

14) 田中正巳, 伊藤 裕 (2012) 2 型糖尿病の家族歴と罹病期間が 2 型糖尿病患者の臨床像に与える影響・糖尿病合併症を未病にとどめるために. 日本未病システム学会雑誌 18: 19-26

15) Bode B (2012) An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. Diabetes Res Clin Pract 97: 27-42

16) 吉井大司, 山田昌代, 寺内康夫 (2011) GLP-1 受容体作動薬による消化器症状. Prog Med 31: 1437-1441