

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well controlled type 2 diabetes: A 24 week randomized controlled trial
別タイトル	インスリン頻回注射療法により血糖コントロール良好な2型糖尿病患者におけるカナグリフロジンもしくはリラグルチドを用いた治療簡略化の検討:24週間無作為化比較試験
作成者(著者)	安藤(土田), 恭代
公開者	東邦大学
発行日	2021.10.14
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 上芝元 / タイトル: Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well controlled type 2 diabetes: A 24 week randomized controlled trial / 著者: Yasuyo Ando, Fumika Shigiyama, Takahisa Hirose, Naoki Kumashiro / 掲載誌: Journal of Diabetes Investigation / 巻号・発行年等: 12(10): 1816-1826, 2021 / 本文ファイル: 出版者版
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2950号
学位記番号	乙第2789号
学位授与年月日	2021.10.14
学位授与機関	東邦大学
DOI	info:doi/10.1111/jdi.13533
その他資源識別子	10.1111/jdi.13533
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD20286767

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

安藤（土田）恭代より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2789 号

学位申請者 : あん とう つちだ やす よ
安 藤 (土田) 恭 代

学位論文 : Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well-controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial

(インスリン頻回注射療法により血糖コントロール良好な 2 型糖尿病患者におけるカナグリフロジンもしくはリラグルチドを用いた治療簡略化の検討: 24 週間無作為化比較試験)

著 者 : Yasuyo Ando, Fumika Shigiyama, Takahisa Hirose, Naoki Kumashiro

公表誌 : Journal of Diabetes Investigation
DOI: 10.1111/jdi.13533

論文内容の要旨 :

インスリン頻回注射療法(multiple daily insulin injection therapy: MDI)は、周術期、重症感染症、急性代謝性疾患、妊娠など様々な病態で適応となる治療法で、血糖コントロール不良な糖尿病患者の糖毒性解除に有効である。糖尿病に欠かせない治療法の一つであるが、一方で重度低血糖頻度の増加や、心血管イベントや死亡率の増加、体重増加、患者の生活の質(quality of life: QOL)の低下などがしばしば問題となる。このため MDI で目標コントロールに到達後に治療の簡略化が試みられている。近年、MDI 治療中の 2 型糖尿病患者で追加インスリンをグルカゴン様ペプチド-1(glucagon-like peptide-1: GLP-1)受容体作動薬に変更すると、血糖コントロールは同等で QOL は向上することが報告された。しかし複雑なインスリン治療の簡略化を薬剤間で直接比較した報告はなく、確立された戦略は未だみられない。

ナトリウム-グルコース共輸送体(sodium-glucose cotransporter: SGLT)2 阻害薬は、尿中グルコース排泄量を増加させて、血糖を低下させる糖尿病降下薬である。GLP-1 受容体作動薬と同様に、低血糖リスクが低く、体重減少効果があり、大規模心血管アウトカム試験でもプラセボに対して優越性が報告され、米国および欧州糖尿病学会では、2 剤の積極的な使用が推奨されて

いる。MDI 治療中の 2 型糖尿病患者で追加インスリンを SGLT2 阻害薬に変更した前向き研究の報告はないが、SGLT2 阻害薬をインスリン療法に併用すると、血糖コントロールは有意に改善し、1 日総インスリン量の減量が報告されている。そこで本研究では、MDI を受けているコントロール良好な 2 型糖尿病患者で、追加インスリン全量を中止し、SGLT2 阻害薬であるカナグリフロジンまたは GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドに変更し、複雑なインスリン治療の簡略化の安全性と有効性を比較検討した。

対象は、同意取得前 24 週間以上 MDI を継続しており、HbA1c7.5%未満、罹病期間 1-25 年、BMI22 を超えている東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センター外来通院中の成人 2 型糖尿病患者 40 名とした。SGLT2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬を使用中の患者、重症または急性合併症患者、ステロイド治療中の患者、重度のアルコール摂取者などは除外した。追加インスリン全量を中止し、無作為割付で、カナグリフロジン 100 mg/日(カナグリフロジン群)またはリラグルチド 0.3-0.9 mg/日(リラグルチド群)に変更して 24 週間投与した。基礎インスリンは継続し、あらかじめ定義したアルゴリズムに従い用量調整を行った。主要評価項目は HbA1c の変化量、副次評価項目は持続的グルコースモニタリングで評価した血糖変動、BMI、インスリン投与量、QOL スコア、および安全性とした。また QOL の変化に影響を与える因子を回帰分析で評価した。

24 週間治療継続できた 34 名(各群 17 名)を対象に full analysis set (FAS) 解析をおこなった。試験開始時の患者背景は、平均年齢 57.1 歳、平均 BMI26.9kg/m²、平均 HbA1c6.7%、平均総インスリン量は 0.4U/kg/日と、軽度肥満があり比較的少量のインスリンで血糖コントロールが良好な患者群で、その他すべての項目も含め 2 群間に有意な差を認めなかった。24 週時の HbA1c 変化量は、カナグリフロジン群 $-0.1 \pm 0.6\%$ 、リラグルチド群 $-0.2 \pm 0.6\%$ で 2 群間に有意差はなく同等であった($p = 0.78$)。両群とも 24 週時に開始時と同等の HbA1c 値を維持しており、血糖変動は安定し、総インスリン量は有意に減少した。BMI は両群とも 24 週間低下したが、リラグルチド群のみで有意であった。QOL 総スコアは両群で有意に改善した。QOL 総スコアの変化は注射頻度と有意であった。安全性は 40 例全例で、重症低血糖やケトアシドーシスなどの入院が必要になる重大な副作用は見られなかった。全例で尿ケトンはいずれも陰性であったが、カナグリフロジン群 1 例で HbA1c9.0%以上の高血糖となり MDI を再開した。消化器症状はリラグルチド群で有意に多かった($p = 0.044$)。

本研究は、MDI の簡略化の効果を薬剤間で比較した初めての前向き無作為比較試験である。また SGLT2 阻害薬を追加インスリンの代替えとして使用する治療を検討した前向き研究は今までなかったが、カナグリフロジンはリラグルチドと同等に 24 週間にわたり良好な血糖コントロールを維持することができ、QOL を改善した。高血糖で治療継続できなかった 1 例でも、基礎インスリンのアルゴリズム併用により、入院を要するような重篤な高血糖に至らずに対応が可能であった。

本研究では、患者数や、長期的合併症への影響、人種差などの課題は残る。しかし、MDI で良好な血糖コントロールの 2 型糖尿病患者において、基礎インスリンを併用し調整することで安全に、1 日複数回注射の追加インスリン全量を、1 日 1 回のカナグリフロジンまたはリラグルチドに置き換えても、同等の血糖コントロールが持続し、複雑なインスリン治療の簡略化と患者の QOL を改善しうることが示唆された。臨床ガイドラインや大規模心血管アウトカム試験のエビデンスに基づく声明に加え、患者中心の治療のエビデンスが求められている中、本研究の結果はインスリン治療を受けている 2 型糖尿病患者の QOL に焦点を当てた患者中心の治療の研究として注目が期待される。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2789 号	氏 名	安 藤 (土田) 恭 代
学位審査担当者	主 査	上 芝 元
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	廣 井 直 樹
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	赤 羽 悟 美

学位論文の審査結果の要旨 :

インスリン頻回注射療法(multiple daily insulin injection therapy: MDI)は、周術期、重症感染症、急性代謝性疾患、妊娠など様々な病態で適応となる治療法で、血糖コントロール不良な糖尿病患者の糖毒性解除に有効である。糖尿病に欠かせない治療法の一つであるが、重度低血糖、心血管イベントの増加、体重増加、生活の質(quality of life: QOL)の低下などが問題となる。このためMDIで目標コントロールに到達後に治療の簡略化が試みられている。そこで本研究では、MDIを受けているコントロール良好な2型糖尿病患者で、追加インスリン全量を中止し、SGLT2阻害薬であるカナグリフロジンまたはGLP-1受容体作動薬であるリラグルチドに変更し、複雑なインスリン治療の簡略化の安全性と有効性を比較検討した。対象は、同意取得前24週間以上MDIを継続しており、HbA1c7.5%未満、罹病期間1-25年、BMI22を超えている東邦大学医療センター大森病院糖尿病・代謝・内分泌センター外来通院中の成人2型糖尿病患者40名とした。追加インスリン全量を中止し、無作為割付で、カナグリフロジン100mg/日(カナグリフロジン群)またはリラグルチド0.3-0.9mg/日(リラグルチド群)に変更して24週間投与した。基礎インスリンは継続し、あらかじめ定義したアルゴリズムに従い用量調整を行った。主要評価項目はHbA1cの変化量、副次評価項目は持続的グルコースモニタリングで評価した血糖変動、BMI、インスリン投与量、QOLスコア、および安全性とした。試験開始時の患者背景は、平均年齢57.1歳、平均BMI26.9kg/m²、平均HbA1c6.7%、平均総インスリン量は0.4U/kg/日と、軽度肥満があり比較的少量のインスリンで血糖コントロールが良好な患者群で、その他すべての項目も含め2群間に有意な差を認めなかった。24週時のHbA1c変化量は2群間に有意差はなく同等であった(p = 0.78)。両群とも24週時に開始時と同等のHbA1c値を維持しており、血糖変動は安定し、総インスリン量は有意に減少した。BMIは両群とも24週間低下したが、リラグルチド群のみで有意であった。QOL総スコアは両群で有意に改善した。QOL総スコアの変化は注射頻度と有意であった。安全性は40例全例で、重症低血糖やケトアシドーシスなどの入院が必要になる重大な副作用は見られなかった。本研究は、MDIの簡略化の効果を薬剤間で比較した初めての前向き無作為比較試験である。またSGLT2阻害薬を追加インスリンの代替えとして使用する治療を検討した前向き研究は今までなかったが、カナグリフロジンはリラグルチドと同等に24週間にわたり良好な血糖コントロールを維持することができ、QOLを改善した。本研究で、MDIで良好な血糖コントロールの2型糖尿病において、基礎インスリンを併用下で、1日複数回注射の追加インスリン全量を、1日1回のカナグリフロジンまたはリラグルチドに置き換えても、同等の血糖コントロールが持続し、複雑なインスリン治療の簡略化と患者のQOLを改善しうることが示唆された。本研究の結果はインスリン治療を受けている2型糖尿病患者のQOLに焦点を当てた患者中心の治療の研究として注目が期待される。学位審査会は2021年8月25日(水)18時医学部の多目的室4で、審査委員3名出席、書面審査2名のもとで開催された。研究要旨発表の後、審査委員との質疑応答がなされた。基礎医学的及び臨床医学的な多数の質問がなされたが、それらすべての質問に対して申請者は適切かつ明確な回答を行った。さらに本研究の課題点も挙げて、今後のさらなる研究の指針も示した。本論文は2型糖尿病のインスリン頻回注射療法の簡略化の効果をSGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬の両薬剤間で比較した研究である。両薬剤とも同等の血糖コントロールを維持し、患者のQOLを改善した。インスリン治療を受けている2型糖尿病患者のQOLに焦点を当てた患者中心の治療を検討した貴重な研究であり、審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。