

## 2型糖尿病患者における種々のインスリン療法から持効型溶解インスリンとGLP-1受容体作動薬併用療法への変更の有用性

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中神, 朋子, 伊藤, 新, 大屋, 純子, 砂金, 知里, 長谷川, 夕希子, 田中, 祐希, 栗田, 守敏, 廣田, 尚紀, 甘楽, 麗香, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00031900">http://hdl.handle.net/10470/00031900</a>

## 2型糖尿病患者における種々のインスリン療法から持効型溶解インスリンと GLP-1 受容体作動薬併用療法への変更の有用性

東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

ナカガミ 中神	トモコ 朋子	イトウ 伊藤	アラタ 新	オオヤ 大屋	ジュンコ 純子	イサゴ 砂金	チサト 知里	ハセガワ 長谷川	ユキコ 夕希子
タナカ 田中	ユウキ 祐希	クリタ 栗田	モリトシ 守敏	ヒロタ 廣田	ナオキ 尚紀	ツヅラ 甘楽	レイカ 麗香	ウチガタ 内潟	ヤスコ 安子

（受理 平成29年1月31日）

### Efficacy of the Dual Therapy with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist and Basal Insulin for Insulin-treated Japanese Patients with Type 2 Diabetes

Tomoko NAKAGAMI, Arata ITO, Junko OYA, Chisato ISAGO,  
Yukiko HASEGAWA, Yuki TANAKA, Moritoshi KURITA, Naoki HIROTA,  
Reika TSUZURA and Yasuko UCHIGATA

Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

**Aims:** The aim of the study was to assess the efficacy of a 9-month dual therapy glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA), which comprises lixisenatide (Lix) and basal insulin glargine (IGla), and related factors in insulin-treated Japanese patients with type 2 diabetes (T2DM).

**Methods:** We retrospectively collected data from T2DM patients with HbA1c  $\geq 7.0$  % under insulin treatment at Diabetes Center, Tokyo Woman's Medical University Hospital from Feb. 2014 to April 2015. We selected 40 patients who had been switched from conventional insulin treatment to IGla + Lix, and body mass index (BMI), HbA1c, and total insulin doses matched 20 patients who continued the same treatment (C group).

**Results:** Of 40 patients with IGla + Lix treatment, 20 continued (M group) and 9 quitted IGla + Lix due to insufficient glycemic control (Q group) for 9-months. The 9-month change in BMI, and total insulin dose decreased and basal insulin dose increased significantly in M group compared to C group. Compared to Q group, M group had a significantly lower baseline 2-hour postprandial glucose but higher C-peptide reactivity and C-peptide index.

**Conclusion:** The 9-month observation study revealed the potential of IGla + Lix dual therapy as a new treatment option for insulin-treated patients with T2DM, especially those with sufficient endogenous insulin secretion.

**Key Words:** type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, basal insulin, GLP-1 receptor agonist

### 緒 言

2型糖尿病は経時的に膵β細胞が減少する進行性の疾患である<sup>1)</sup>。そのため、経口血糖降下薬で血糖コ

ントロールが管理目標値に達しない場合には基礎インスリンとの併用、次に混合製剤や基礎インスリンと超速効型インスリンの併用、そして頻回注射療法

✉：中神朋子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター

E-mail: nakagami.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2\_E175

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

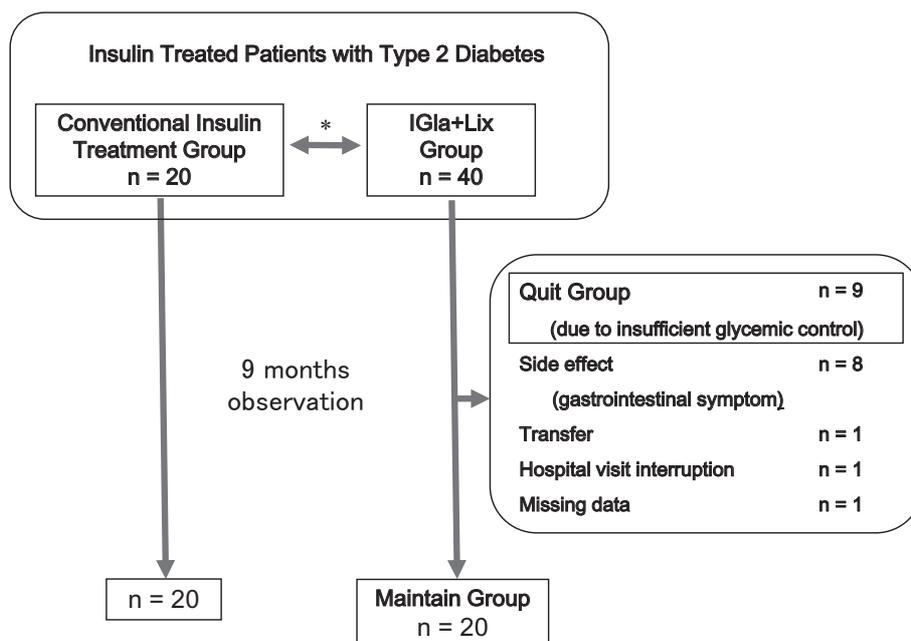


Fig. 1 Flow diagram of study subjects

IGla, insulin glargine; Lix, lixisenatide.

\*: Matched by body mass index (BMI), glycated hemoglobin A1c, and total insulin doses.

と段階的なインスリン治療への移行が推奨されている<sup>2)</sup>。インスリン療法は確実な血糖降下作用が得られる一方、主要な副作用には体重増加と低血糖がある<sup>3)</sup>。体重増加はインスリン抵抗性を上昇させて血糖コントロールを困難にし、さらなるインスリン使用量の増加につながる<sup>4)</sup>。そして、インスリンの増量は低血糖の確率を高くし、治療を複雑かつ困難にする。Japan Diabetes Database Management 研究ではわが国の2型糖尿病患者のHbA1cは経年的に低下したがbody mass index (BMI)は上昇していることが報告されており、体重管理の可能なかつ低血糖を起こしにくい糖尿病治療が求められている。日本糖尿病学会の治療ガイドラインには現在の体重から5%の減量を治療目標として掲げているものの、実臨床では困難な場合が多い<sup>5)</sup>。

GLP-1受容体作動薬 (GLP-1 receptor agonist : GLP-1RA)は、近年、汎用されるようになったインクレチン関連薬の注射薬である。その作用は胃腸の蠕動運動を低下させる一方、中枢神経に働いて食欲抑制させて体重増加をきたさずに血糖降下しうる薬として期待されており、2015年には経口血糖降下薬3剤併用療法から注射剤併用療法へのステップアップの選択肢に、基礎インスリンとGLP-1RAの併用療法が紹介された<sup>2)</sup>。基礎インスリンとGLP-1RAとの併用療法は、基礎インスリンと追加インスリン

との併用療法と同等かそれ以上の効果を示し、低血糖のリスク、体重減少効果に優れているという報告があった<sup>6)</sup>。しかし、頻回のインスリン注射療法中の日本人2型糖尿病患者において基礎インスリンとGLP-1RAの併用療法への変更がどの程度効果的か、不明であった。

そこで本研究では、インスリン療法を施行中の2型糖尿病患者において、基礎インスリンとGLP-1RAであるリキシセナチド (Lixisenatide : Lix)の併用療法に変更した場合の効果を検証し、さらに本療法に適した患者像を検討することとした。

#### 対象と方法

2014年2月から2015年4月に、当院糖尿病センターで種々のインスリン療法中にもかかわらずHbA1c7%以上と血糖コントロール不良な2型糖尿病患者のうち、従来のインスリン療法から基礎インスリン・インスリンゲラルギン (insulin glargine : IGla)とLixとの併用療法に変更していた者40名を9か月間観察した (IGla+Lix群)。同時期に、併用療法に変更されず従来のインスリン療法中の、IGla+Lix群とHbA1c、肥満度、インスリン使用量が相応した20名を対照群として同様に9か月間観察した (Fig. 1)。対照群では9か月間、上述の併用療法以外の治療が変更なく継続されている。

観察開始時の年齢、糖尿病罹病期間、体重、イン

**Table 1** Clinical characteristics of the control and IGla + Lix groups

	Control Group	IGla + Lix Group	p-values
Number (% men)	20 (45.0)	40 (45.0)	1.000
Age (years)	68 (59, 74)	56 (46, 69)	0.014
Duration of diabetes (years)	19 (14, 26)	17 (11, 26)	0.424
Body weight (kg)	69.3 (62.3, 77.4)	72.2 (58.9, 85.8)	0.490
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 (23.7, 28.9)	26.9 (24.4, 34.0)	0.124
HbA1c (%)	8.4 (7.6, 8.9)	8.4 (7.7, 9.1)	0.588
Blood glucose (mg/dL)	148.0 (89.8, 180)	160.0 (116.3, 230.3)	0.156
Dose of total insulin (U/day)	31.0 (20.1, 51.0)	27.0 (18.3, 41.5)	0.308
Dose of basal insulin (U/day)	16.0 (8.7, 30.0)	15.0 (9.9, 23.3)	0.712
Dose of bolus insulin (U/day)	16.5 (8.7, 30.0)	12.0 (6.3, 24.0)	0.350
Cr	0.74 (0.57, 0.98)	0.76 (0.65, 0.96)	0.581
e-GFR	68.3 (57.1, 80.4)	77.3 (56.3, 88.0)	0.761
Insulin treatment, number (%)			
Multiple Daily Injection	15 (75.0)	22 (55.0)	0.161
Basal Plus	0 (0.0)	8 (20.0)	0.043
Mixed Combination Therapy	3 (15.0)	5 (12.5)	1.000
Basal Supported Oral Therapy	2 (5.0)	5 (12.5)	1.000
Oral glucose lowering drug, number (%)			
Sulfonylureas	7 (35.0)	12 (30.0)	0.772
Metformin	15 (75.0)	26 (65.0)	0.560
Thiazolidinedione	2 (10.0)	7 (17.5)	0.704
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor	6 (30.0)	3 (7.5)	0.049
$\alpha$ -glucosidase inhibitor	5 (25.0)	8 (20.0)	0.744

Data are presented as median (interquartile range) or numbers (proportions).

BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin A1c.

Multiple Daily Injection: thrice-daily insulin injections.

Basal Plus: basal insulin + one additional insulin injection.

Mix Combination Therapy: mixed insulin injection once or twice daily.

Basal Supported Oral Therapy: single basal insulin injection + oral glucose lowering drug.

スリンの投与量と投与方法, インスリンの種類, 食後2時間血糖値, HbA1c, C-peptide reactivity (CPR), C-peptide index (CPI), CPR測定時の空腹時血糖値 (FPG), クレアチニン (Cr), albumin creatinine ratio (ACR), estimated glomerular filtration rate (eGFR) を病歴から調査した。また, 観察開始後9か月間の血糖値, HbA1c, 体重, インスリンの使用量, 種類, 投与方法の推移や, 有害事象, 併用薬剤についても調査した。

HbA1c, 食後2時間血糖値, 体重, BMI, 基礎ならびに追加インスリン使用量の9か月間の変化量と変化率を算出した。

2群間の連続変数の比較には Mann-Whitney's U test, Wilcoxon signed-rank test を行い, 2群間の比率の比較には Chi-square test, Fisher's exact test を行った。正規性に乏しい連続値や割合は中央値(第1四分位ならびに第3四分位)で示した。

次に, ロジスティック回帰モデルを用いて継続群に関係した因子を分析した。本モデルには, 年齢, 糖尿病罹病期間, 体重, インスリン使用量, FPG,

食後2時間血糖値, HbA1c, CPR, CPI, Cr, ACR, eGFR, を独立変数として扱い投入した。

統計学的解析は Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows version 24.0 (IBM, USA) を用いて行い, 両側検定で  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

本研究は東京女子医科大学の学内倫理審査委員会の承認を得て行った(平成27年9月29日, 承認番号第3615号)。

## 結 果

### 1. IGla + Lix 群と対照群の2群間の臨床背景の比較

IGla + Lix 群は観察開始時の平均年齢が対照群より有意に低かったが, それ以外の項目に差はなかった (Table 1)。

### 2. IGla + Lix の効果に関する検討

IGla + Lix 群40名の中で9か月間の治療継続が可能だったのは20名(50%) (継続群)であった (Fig. 1)。併用薬の追加変更は継続群では認めず, 対照群ではメトホルミン500mg 1例のみであった。

**Table 2** Comparisons of mean change of variables between the conventional insulin treatment and maintain groups

	Control Group (n = 20)			Maintain Group (n = 20)			*Comparison between 2 Groups, p-values	
	Baseline	9 months	Change (IQR)	Baseline	9 months	Change (IQR)	**Change	***Change rate
HbA1c (%)	8.3 (7.6, 8.7)	7.7 (7.5, 8.8)	-0.4 (-0.7, 0.2)	8.0 (7.6, 8.8)	8.0 (7.2, 8.4)	-0.3 (-0.7, 0.4)	0.813	0.552
2-hour post prandial glucose (mg/dL)	148 (90, 180)	129 (95, 178)	-9.0 (-70.8, 34.0)	144 (109, 191)	136 (95, 164)	0.0 (-67.8, 25.0)	0.820	0.735
Body weight (kg)	69.3 (62.3, 77.4)	68.5 (61.2, 78.6)	0.3 (-1.1, 1.1)	71.8 (57.1, 78.0)	69.6 (54.0, 77.2)	-2.4 (-4.1, -0.9)	0.002	0.002
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 (23.7, 28.9)	25.9 (23.8, 28.7)	0.1 (-0.4, 4.0)	26.8 (23.7, 32.5)	26.3 (22.8, 31.3)	-1.1 (-1.8, -0.4)	0.002	0.002
Dose of insulin								
Total insulin (U/day)	31.0 (20.5, 51.0)	31.5 (20.0, 50.0)	0.0 (0.0, 1.5)	24.5 (15.5, 43.8)	17.0 (10.5, 23.5)	-9.0 (-23.3, -2.3)	0.001	0.007
Basal insulin (U/day)	16.0 (12.0, 22.9)	17.8 (11.3, 22.9)	0.0 (0.0, 0.0)	15.0 (8.5, 20.8)	17.0 (10.5, 23.5)	2.5 (0.5, 8)	0.014	0.016
Bolus insulin (U/day)	16.5 (8.7, 30.0)	15.0 (8.7, 28.5)	0.0 (0.0, 0.0)	12.0 (4.7, 30.0)	0.0 (0.0, 0.0)	-12.0 (-30.0, -4.6)	<0.001	<0.001

Data are presented as median (interquartile range).

HbA1c, glycated hemoglobin A1c; IQR, interquartile range.

\*: Wilcoxon signed-rank test.

\*\* : Comparison was made between change in control group and change in maintain group.

\*\*\*: Comparison was made between change rate in control group and change rate in maintain group.

Table 2 に継続群, 対照群の各群における各臨床パラメータの9か月間の変化量, 2群間における9か月間の変化量と変化率の比較を示す. HbA1c は観察開始時と比べて9か月後に継続群では0.3%低下, 対照群でも0.4%低下するも両群とも有意ではなく, 2群間のHbA1cの変化量ならびに変化率に差はなかった. 食後2時間血糖値の変化量と変化率についても2群間で差はなかった. 体重は, 継続群では観察開始時と比べて9か月間で2.4 kg 有意に減少したが, 対照群では不変で, 継続群と対照群の2群間で体重変化量ならびに変化率に有意差を認めた(両者とも  $p=0.002$ ). BMI も体重と同様, 9か月間の変化量ならびに変化率に2群間で有意差を認めた(両者とも  $p=0.002$ ). 総インスリン量は継続群では観察開始時と比べて9か月間で9.0 U/day 有意に減少し, 対照群では変化は認めず, 9か月間の変化量ならびに変化率に2群間で有意差を認めた ( $p=0.001$  と  $p=0.007$ ). 基礎インスリン量は継続群の観察開始時と比べて9か月間で2.5 U/day 増加するも有意でなく, 対照群では不変で, 9か月間の変化量ならびに変化率に2群間で有意差を認めた ( $p=0.014$  と  $p=0.016$ ). 追加インスリン量については, 継続群では観察開始から追加インスリンを中止したため9か月間で12.0 U/day の有意な減少を認め, 一方対照群では変化なく, 9か月間の変化量ならびに変化率に2群

間で有意差を認めた(両者とも  $p<0.001$ ).

### 3. IGla+Lix 治療効果に関連した因子の検討

IGla+Lix 群40名の中で9か月間の治療が継続不能であった20名のうち9名は主治医により血糖管理不十分と判断され治療が中止されていた(中止群)(Fig. 1). 観察開始時よりもHbA1cが上昇したため6名は3か月目に, 1名は6か月目に中止されており, 2名においては観察開始時よりも血糖自己測定時の食後2時間血糖値が180 mg/dL以上となる頻度が高くなったため4か月目に中止されていた. 継続群では中止群に比べて, 登録時の食後2時間血糖値が有意に低く, CPRとCPIは有意に高かった(Table 3). 一方, 年齢, 性別, 体重, BMI, インスリン使用量, Cr, ACR, e-GFRは両群間で差を認めなかった.

ロジスティック回帰モデルを用いて継続群に関連した因子を分析したところ, 観察開始時のCPIが0.84(中央値)未満を参考群とした場合0.84以上のオッズ比(95%信頼区間)は7.00(1.10-44.61)( $p=0.039$ )であった. これ以外に有意な関連因子を認めなかった.

### 4. 試験期間中の副作用

試験期間中, 血糖値70 mg/dl未満の低血糖を経験した者の割合は, IGla+Lix 群では22.5%(9/40)であった. うち継続群だけでは25%(5/20)であり,

**Table 3** Comparison of baseline characteristics between the maintain and quit groups

	Maintain Group	Quit Group	p-values
Number (% men)	20 (40.0)	9 (33.3)	1.000
Age (years)	56 (47, 68)	69 (56, 73)	0.105
Duration of diabetes (years)	17.8 (13.7, 25.0)	26.5 (10.1, 34.4)	0.417
Men, number (%)	8 (40.0)	3 (33.3)	1.000
Body weight (kg)	71.8 (57.1, 77.9)	61.5 (59.0, 79.8)	0.729
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 (23.7, 32.5)	26.8 (24.5, 36.9)	0.835
HbA1c (%)	8.0 (7.6, 8.8)	8.4 (8.2, 9.5)	0.216
2-hour postprandial glucose (mg/dL)	144 (109, 191)	197 (166, 269)	0.049
ACR (mg/gCr)	40.3 (9.4, 245.9)	43.4 (8.3, 100.4)	0.724
Cr	0.76 (0.68, 0.97)	0.74 (0.57, 0.96)	0.660
e-GFR	74.9 (47.6, 90.8)	73.7 (51.4, 83.7)	0.871
CPR (ng/ml)	1.80 (0.99, 3.29)	0.78 (0.51, 1.48)	0.017
CPI	1.01 (0.76, 3.18)	0.46 (0.38, 0.82)	0.007
Fasting plasma glucose at measurement of CPR (mg/dL)	140 (109, 183)	160 (118, 206)	0.367
Insulin treatment, number (%)			
Multiple Daily Injection	8 (40.0)	7 (77.8)	0.209
Basal Plus	4 (20.0)	2 (22.2)	1.000
Mixed Combination Therapy	4 (20.0)	0 (0.0)	0.280
Basal Supported Oral Therapy	4 (20.0)	0 (0.0)	0.280
Dose of total insulin (U/day)	24.5 (15.5, 43.8)	34.0 (18.5, 55.0)	0.365
Dose of basal insulin (U/day)	15.0 (8.5, 20.8)	12.0 (9.5, 25.0)	0.835
Dose of bolus insulin (U/day)	12.0 (4.7, 30.0)	16.0 (9.0, 34.0)	0.253

Data are presented as median (interquartile range) or numbers (proportions).

BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin A1c; ACR, albumin creatinine ratio; CPR, C-peptide reactivity; CPI, C-peptide index.

Multiple Daily Injection: thrice-daily insulin injections.

Basal Plus: basal insulin + one additional insulin injection.

Mixed Combination Therapy: mixed insulin injection once or twice daily.

Basal Supported Oral Therapy: single basal insulin injection + oral glucose lowering drug.

対照群の 15 % (3/20) よりも高率であったが、統計学的に有意な差はなかった。また、重篤な低血糖は試験期間中すべての患者で認められなかった。

低血糖以外の副作用については IGla + Lix 群で消化器症状 20 % (8/40) (Fig. 1)、頭痛 5.0 % (2/40)、全身倦怠感 2.5 % (1/40) があり、治療の変更を余儀なくされていた。対照群では低血糖以外の副作用はなかった。

### 考 察

2 型糖尿病患者において従来のインスリン治療から GLP-1RA の Lix と基礎インスリン IGla の併用療法へ切り替える新しい治療レジメが効果的かどうか、また本治療レジメが効果的な患者群を明らかにする目的で本研究を実施した。新規の治療レジメを 9 か月間継続し得た者は切り替え群全体の半数で、約 2 割はこの新しい治療レジメでは血糖コントロール不良と判断され治療中断、また約 2 割は消化器症状の副作用のため治療レジメを変更されていることが判明した。9 か月間の治療が継続可能であった者では、従来のインスリン治療では認められない体重

の減少、インスリン量の減少を伴って、従来インスリン治療と同等の血糖コントロールが得られた。そして、内因性インスリン分泌能がある程度保たれたインスリン注射療法症例で有効である可能性が示唆された。

我々の研究では、IGla + Lix 治療を 9 か月間継続し得た継続群での HbA1c 変化率は、従来のインスリン治療を継続したコントロール群と差を認めなかった。この結果は、最近報告された GLP-1RA と基礎インスリン併用に関する 12~36 週間観察の 15 研究のメタアナリシスにおいて、GLP-1RA と基礎インスリン併用の新しい治療レジメが強化インスリン療法と比べて血糖コントロールに差がなく、低血糖・体重増加を抑制したという成績<sup>6)</sup>を支持するものであった。体重に関しては、我々の研究でも治療変更後にばらつきはあるものの、インスリン使用下にもかかわらず 2.4 kg の減少を認め、従来のインスリン治療を継続したコントロール群に比較して体重 (ならび BMI) の変化度に有意差を認めたことは朗報であった。2 型糖尿病治療においては体重増加が血糖

コントロールの悪化を招くため、食直前の追加インスリンの中止によって食欲是正と GLP-1RA の食欲抑制による体重減少効果が短中期的に血糖低下効果の維持に影響を与えた可能性がある。GLP-1RA にはインスリン分泌促進、グルカゴンの分泌抑制のほか、胃内容排出遅延作用がある<sup>7)</sup>。胃内容排出遅延作用は食後高血糖の抑制に効果的<sup>8)</sup>と言われており、基礎インスリンとの組み合わせが効果的であった可能性がある。IGla+Lix 群の患者のうち 55% がインスリンの頻回注射中であつた点、基礎インスリン量が試験終了時に 2.5 U/day 増加していた点を考慮すると、追加インスリンを中止し、Lix の食後血糖降下作用で補いつつ必要量の基礎インスリンを補充することで、体重増加を抑制しながら空腹時ならびに食後の血糖を是正し質の高い血糖管理を実現できる可能性がある。本研究では確認できなかったが、Nauck らによればメトホルミン使用下の 2 型糖尿病患者に GLP-1RA を追加併用すると空腹時および毎食後の血糖値を低下し、血糖変動幅が縮小していた<sup>9)</sup>。一方、GLP-1RA を含むインクレチン関連薬はグルコース依存的なインスリン分泌促進作用を持つため、低血糖を起こしにくいと言われている<sup>10)</sup>。しかし、本研究の IGla と Lix を併用したレジメにおける低血糖発現頻度は従来のインスリン治療を継続した場合に比べて、統計学的な差はないものの高い傾向を示した。インクレチン関連薬によるインスリン分泌には本来の膵β細胞のインスリン分泌機構である惹起経路とは別の増幅経路が関与している<sup>10)</sup>。インスリン分泌促進作用を持つスルホニル尿素薬によって惹起経路が作動中の状態にインクレチン薬が加わると増幅経路が作動して惹起経路がさらに活発することが示されている<sup>11)</sup>。また、インクレチン関連薬には膵β細胞の代謝を改善して ATP 産生障害が改善されて惹起経路の働きが活性化することや、グルカゴン分泌抑制作用を促進することが予想されている<sup>12)13)</sup>。そのため、本研究でもスルホニル尿素薬を投与されている患者に血糖低下が加速して低血糖が起こった可能性を考えた。しかし、本研究の IGla+Lix 群は 9 か月間に内服治療薬の変更はなく、低血糖をきたした患者の中にスルホニル尿素薬服用患者はいなかった。IGla+Lix 群の低血糖をきたした患者は全例、基礎インスリン量が増加していた。よって、IGla の増量が低血糖の要因となった可能性がある。別の可能性として、本研究が後ろ向き観察研究であることも挙げられる。一般的に、治療変更時は患者も医療従

事者も血糖変化に対する関心が高まる。従来に比べて積極的（頻回）に血糖自己測定を行った結果、低血糖を捕捉しやすかった可能性も否定できない。

前述したように、インクレチン関連薬はグルコース依存的なインスリン分泌促進作用を持つため、血中グルコース濃度が低い状態ではインスリン分泌作用を示さないし、膵β細胞のインスリン分泌機構である惹起経路が保たれていなければインスリン分泌増幅経路は作動しない<sup>8)</sup>。我々が検討した基礎インスリンと GLP-1RA の併用治療に適した患者像は、CPR や CPI で表現される内因性インスリン分泌能ができるだけ残存している者であることが示唆された。そのため、GLP-1RA の併用治療の可否の予測にはインスリン治療中であっても適宜、内因性インスリン分泌能の評価を行うことが必要である。また、本試験では、継続群は中止群と比べて有意差はなかったものの追加インスリン量は少ない傾向にあり、IGla+Lix 治療への移行を考慮するとき、移行前治療の追加インスリン量も目安になるかもしれない。

GLP-1RA を用いた治療の副作用として重要なものに胃内容排出遅延作用による消化器症状がある<sup>1)</sup>。血糖管理とともに QOL 上大事なことである。IGla+Lix 群の約 20% が消化器症状により治療変更となっていた。Lix の日本人を含むアジア人を対象とした試験結果においても Lix 投与群において 61% に消化器症状が認められており<sup>14)</sup>、本研究における発現時期は投与開始から 3 か月の早期の期間で認められていたことから、Lix の使用開始時期には特に副作用について十分に患者に説明し、注意深く経過観察する必要がある。

本研究の限界を以下に記載する。単一施設の後ろ向き観察研究であり、症例数が限られている点、観察期間が限られている点が挙げられる。今後、複数施設での多くの症例で、長期間の前向き観察を経て本結果の実臨床下での妥当性、本治療の有用性を評価する必要がある。

## 結 論

従来の種々なパターンのインスリン治療下で血糖管理が困難な 2 型糖尿病患者において、基礎インスリンと GLP-1RA との併用療法は、解析期間 9 か月では約半数で継続可能であった。継続例では体重を増やさず、ほぼ同等の血糖コントロールを得られる可能性が示唆され、内因性インスリン分泌能が保たれていた。インスリン頻回注射中の 2 型糖尿病でも、

適宜，内因性インスリン分泌能を評価し治療変更を検討する必要がある。

本研究に開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) **Mudaliar S, Edelman SV:** Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* **30**: 935–982, 2001
- 2) **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al:** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient-centered approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **38**: 140–149, 2015
- 3) **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:** Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* **352**: 854–865, 1998
- 4) **Schofield CJ, Sutherland C:** Disordered insulin secretion in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabet Med* **29**: 972–979, 2012
- 5) 「糖尿病治療ガイド 2016–2017」(日本糖尿病学会編). pp25. 文光堂 (2016)
- 6) **Eng C, Kramer CK, Zinman B et al:** Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **384**: 2228–2234, 2014
- 7) **Nauck MA, Meier JJ:** Pharmacotherapy: GLP-1 analogues and insulin: sound the wedding bells? *Nat Rev Endocrinol* **7**: 193–195, 2011
- 8) **Kapitza C, Forst T, Coester HV et al:** Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* **15**: 642–649, 2013
- 9) **Nauck M, Rizzo M, Johnson A et al:** Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: A 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* **39**: 1501–1509, 2016
- 10) **Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S et al:** Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept* **114**: 115–121, 2003
- 11) **de Heer J, Holst JJ:** Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1. *Diabetes* **56**: 438–443, 2007
- 12) **Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T et al:** The cAMP Sensor Epac2 Is a Direct Target of Antidiabetic Sulfonylurea Drugs. *Nature* **325**: 607–610, 2009
- 13) **Mukai E, Fujimoto S, Sato H et al:** Exendin-4 suppresses SRC activation and reactive oxygen species production in diabetic Goto-Kakizaki rat islets in an Epac-dependent manner. *Diabetes* **60**: 218–226, 2011
- 14) **Seino Y, Min KW, Niemoeller E et al:** Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* **14**: 910–917, 2012