

第53回長崎県糖尿病治療研究会

症例検討会

使用したスライドは近日中に研究会のHPへ掲載いたします

<http://www2.nim.co.jp/ndmm/>

それでは症例1

症例1. 76歳、女性。

2型糖尿病、C型肝硬変、肝細胞癌（TACE後）、高血圧

現病歴:1992年より2型糖尿病、C型肝硬変で通院中。2012年に肝細胞癌を発見されTACE施行、以後再発なし。糖尿病に対してアマリール、ファステック、セイブルを処方されていたが、血糖不良にて2013年10月よりインスリン治療を開始。2019年12月、ネシーナ25mg、トレシーバ(14、0、0)、ノボラピッド(8、0、6)にてHbA1c 7.0%であったが、食事療法を守れず低血糖と高血糖を繰り返していたが心不全をきたし入院。トルリシティ0.75mg、トレシーバ(10、0、0)、ジャディアンス25mgで血糖コントロール良好となり退院。最近は、トルリシティ0.75mg、トレシーバ(10、0、0)、カナグル100mgで加療しているが、FPG 100~135mg/dl、昼食後血糖350~450mg//dlと高血糖状態が続いている。

現症:身長 152.0cm、体重 45.6kg(BMI 19.7)

検査所見:AST 27U/l、ALT 30U/l、 γ -GTP 82U/l、BUN 28.8mg/dl、Cr 0.83mg/dl、Na 142mEq/l、K 4.8mEq/l、アンモニア<10 μ g/dl、PT 69%、HbA1c 7.7%、eGFR 50.5

症例1. 76歳、女性。

2型糖尿病、C型肝硬変、肝細胞癌（TACE後）、高血圧

治療薬:カナグル100mg、カムシア配合錠HD 1錠、ラシックス20mg、塩酸プロピペリン10mg、ゲーフィス10mg、リーバクト配合顆粒12.45g、ロゼレム錠8mg、トレシーバ(10, 0、0)、トルリシティ0.75mg(週1回)

【質問】

1. インスリンとGLP-1受容体作動薬の併用について教えてください。
2. 本症例の食後高血糖に対してはどのように対応すればよろしいでしょうか。

【追加情報】

1. 夫との2人暮らしで、週1回の訪問看護時にトルリシティを注射。
2. 食事については配食サービスを利用。
3. インスリンは自分で注射し、訪問看護がインスリンの減り方を監視。
4. 腹部にインスリンボールは認めず。

症例1のまとめ

- ✓ 76歳、女性
- ✓ 2型糖尿病、C型肝炎、肝細胞癌（TACE後）、高血圧
- ✓ 糖尿病罹病歴 約30年
- ✓ BMI 19.7と肥満なし
- ✓ 現在は、カナグル100mg、トレシーバ（10, 0, 0）、トルリシティ 0.75mgで、HbA1c 7.7%
- ✓ FPG 100～135mg/dl、夕食前血糖350～450mg//dl
- ✓ インスリン自己注射は可能

**【質問】 インスリンとGLP-1受容体作動薬の併用は？
食後高血糖に対する対応は？**

最近の血糖自己測定データ

	朝前	後	昼前	後	夕前	後	寝前	食事・運動・投薬等
1	124			361				
2	113			289				
3	128			397				
4	127			398				
5	116			353				
6	126			255				
7	165			277				
8	104			285				
9	134			308				
10	110			319				
11	131			359				
12	107			451				
13	130			372				
14	147							
15	89							
16								

昼食後に著明な
高血糖を認める

肝硬変患者における糖代謝異常の特徴

- 肝硬変患者は骨格筋量が低下し、脂肪量が多く、グリコーゲン合成低下を伴ったインスリン感受性の低下がみられる。
- 肝臓でのインスリンクリアランスも低下している。
- 典型的には早朝空腹時血糖はほぼ正常で、食後の著明な高血糖を呈する。
- 肝臓でのグリコーゲン蓄積量が低下しているため、いったん低血糖が出現すると症状が遅延しやすい。
- 原則としてインスリン治療とする。

高齢者の血糖コントロール目標

患者の特徴・健康状態 ^{注1)}	カテゴリーI		カテゴリーII		カテゴリーIII		
	① 認知機能正常 かつ ② ADL自立		① 軽度認知障害～軽度認知症 または ② 手段的ADL低下, 基本的ADL自立		① 中等度以上の認知症 または ② 基本的ADL低下 または ③ 多くの併存疾患や機能障害		
重症低血糖が危惧される薬剤(インスリン製剤, SU薬, グリニド薬など)の使用	なし ^{注2)}	7.0%未満		7.0%未満		8.0%未満	
	あり ^{注3)}	65歳以上 75歳未満 7.5%未満 (下限6.5%)	75歳以上 8.0%未満 (下限7.0%)	8.0%未満 (下限7.0%)		8.5%未満 (下限7.5%)	

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

インスリンとGLP-1受容体作動薬の併用について

インスリンとGLP-1作動薬の配合薬

ソリクア

(インスリン グラルギン1単位あたり リキシセナチド 1 μ g)



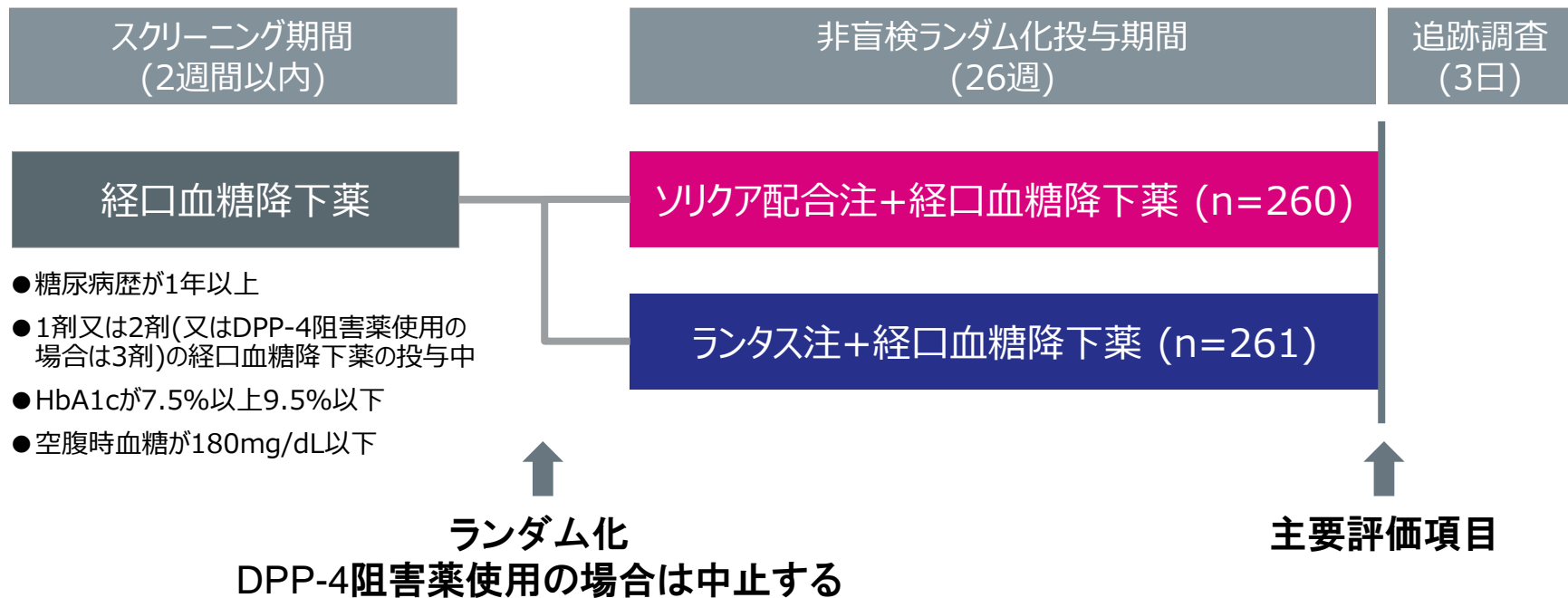
ゾルトファイ

(インスリン デグルデク1単位あたり リラグルチド 0.036 mg)

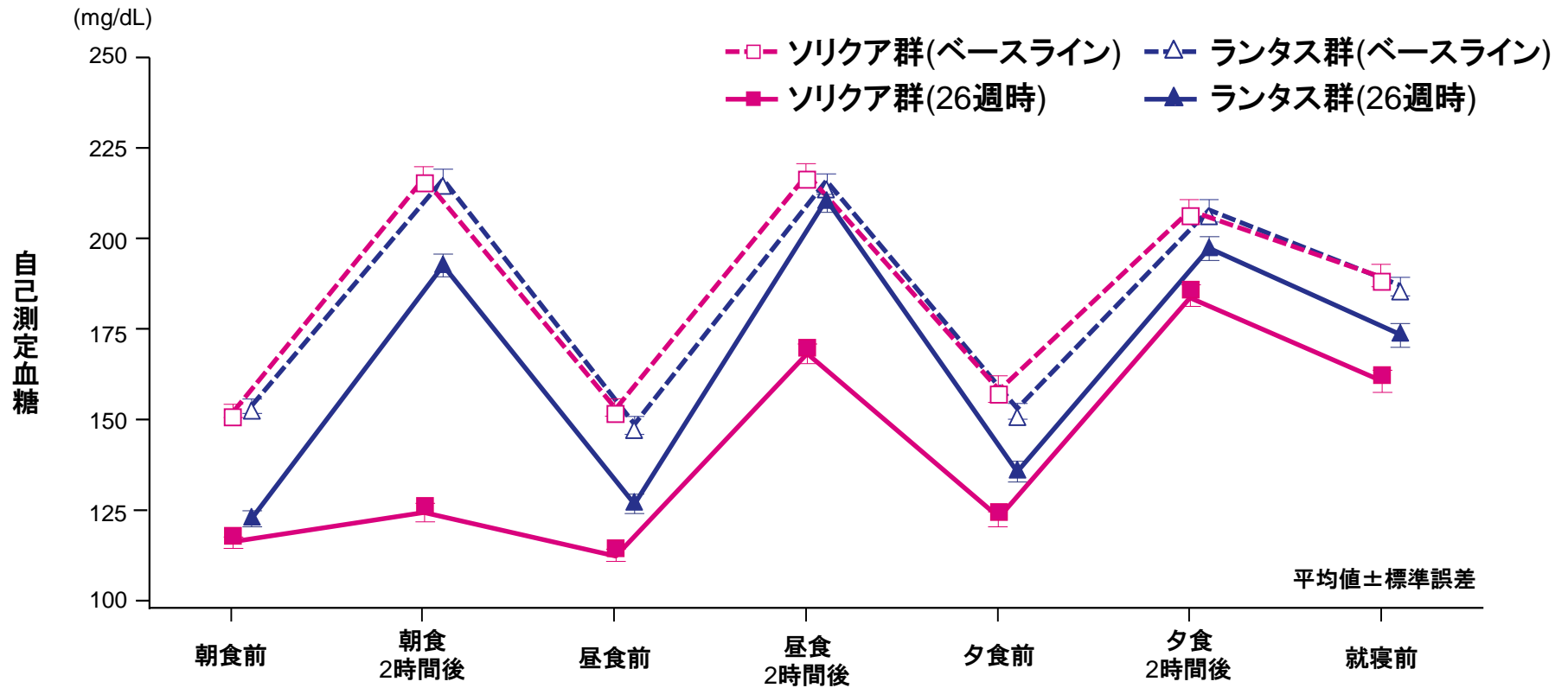


ソリクアLixiLan JP-O2試験 試験デザイン

対象患者をソリクア群又はランタス群に1:1に無作為に割付け、ソリクア配合注を1日1回朝食前、ランタス注を1日1回朝食前又は就寝前に、26週間皮下投与した。



ベースラインから26週時までの7点自己測定血糖 プロファイルの変化



n	26週時						
	朝食前	朝食2時間後	昼食前	昼食2時間後	夕食前	夕食2時間後	就寝前
ソリクア群							
ベースライン	260	259	259	259	259	258	255
26週時	252	251	251	251	251	251	249
ランタス群							
ベースライン	258	257	258	258	259	257	257
26週時	257	256	257	257	257	256	255

解析対象集団: mITT集団

ゾルトファイDUAL I Japan試験 試験デザイン

日本人2型糖尿病患者819例

主な選択基準

- 年齢20歳以上
- $7.0 \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$
- $\text{BMI} \geq 20 \text{kg/m}^2$
- 経口血糖降下薬単剤(メトホルミン、 α -GI、TZD、SU、SGLT2阻害薬またはグリニド薬)による安定した治療を受けている†

無作為割り付けの層別因子

- 前治療の経口血糖降下薬

無作為割り付け
(1:1:1)

ゾルトファイ+経口血糖降下薬(n=275)

トレシーバ+経口血糖降下薬(n=271)

ビクトーザ1.8mg+経口血糖降下薬(n=273)

52週間の投与期間+1週間の事後調査

試験終了

†安定した治療:スクリーニングの60日以上前から薬剤およびその投与量に変更がない

52週間、多施設共同、無作為割り付け、3群並行、非盲検、treat-to-target試験。前治療の経口血糖降下薬(投与量に変更せず)の併用下でIDegLira、IDegまたはLiraを1日1回投与。開始投与量および最高投与量はそれぞれ、IDegLira:10ドーズおよび50ドーズ、IDeg:10単位および上限の設定なし、Lira:0.3mg/日および1.8mg/日。

IDegLira:インスリン デグルデク/リラグルチド、IDeg:インスリン デグルデク、Lira:リラグルチド、 α -GI: α -グルコシダーゼ阻害薬、SU:スルホニルウレア薬、SGLT2阻害薬:ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬、TZD:チアゾリジン薬

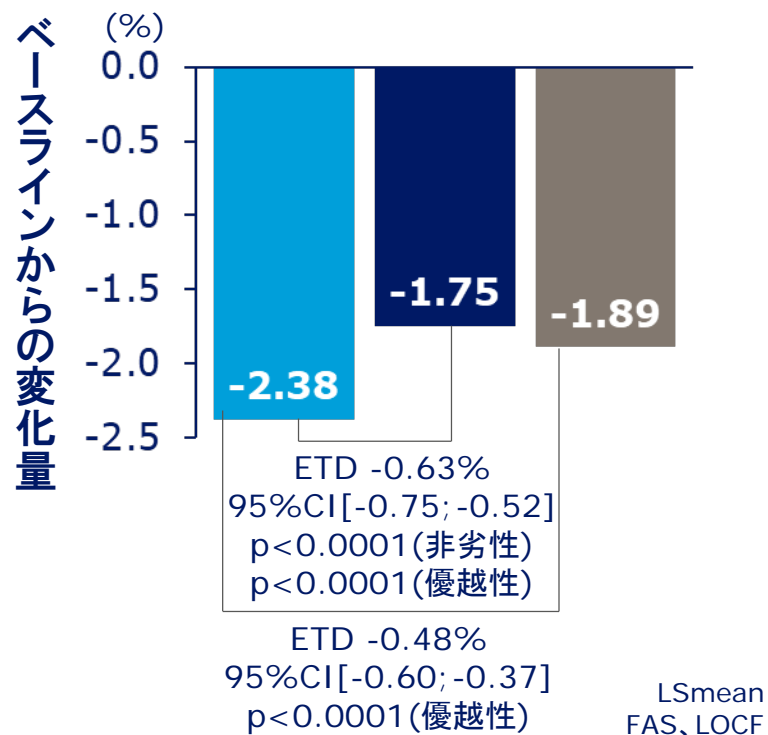
対 象 : 前治療の経口血糖降下薬(メトホルミン、 α -GI、TZD、SU、SGLT2阻害薬またはグリニド薬)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者819例

方 法 : 前治療の経口血糖降下薬(投与量に変更せず)の併用下でIDegLira、IDegまたはLira1.8mgを投与する群のいずれかに1:1:1の比率で無作為に割り付けた。投与後52週におけるIDegLira、IDegおよびLira1.8mgの有効性および安全性を比較検討した

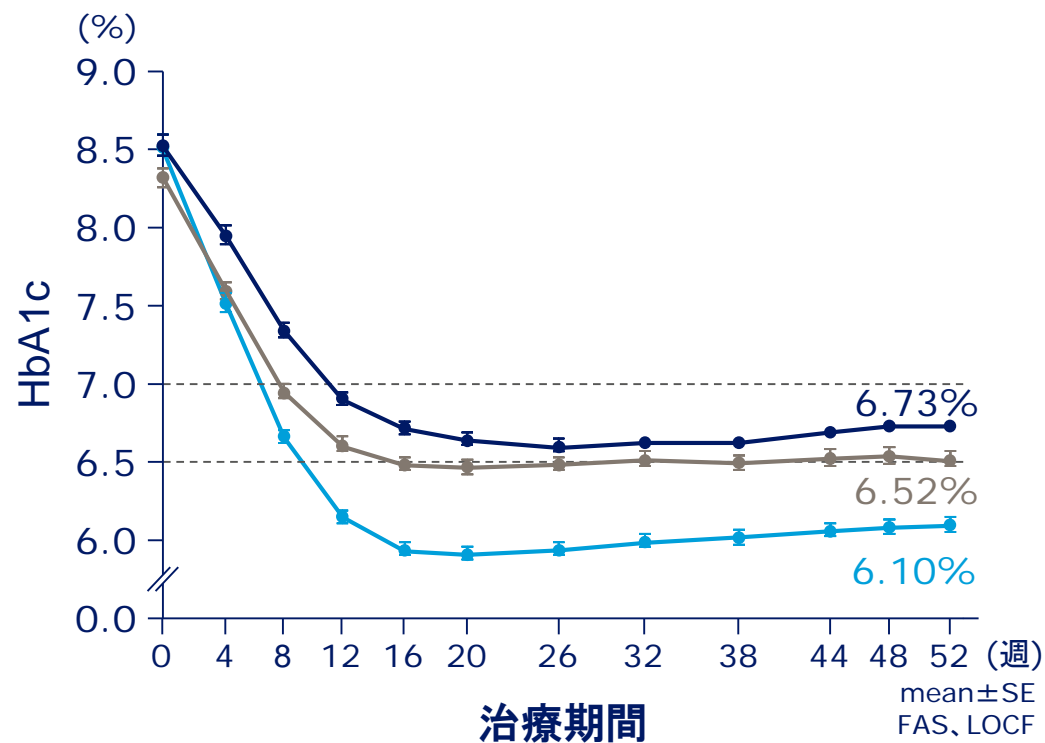
HbA1cの変化量と推移

- ● ゾルトファイ群(n=275)
- ● トレシーバ群(n=271)
- ● ビクトーザ1.8mg群(n=273)

ベースラインから投与後52週までの変化量



投与52週間の推移



症例1. 76歳、女性。

2型糖尿病、C型肝硬変、肝細胞癌（TACE後）、高血圧

本症例の治療方針

- 1. ときどき昼食前血糖値を測定してもらい、朝食後高血糖の有無を確認する**
- 2. 朝食後の高血糖があれば、朝に超速効型インスリンを追加するか、トレシーバをライゾデグ（トレシーバ：ノボラピッド＝7:3）14単位へ変更する**
- 3. 朝食後高血糖がなければ、昼に超速効型インスリンを追加するか、朝のトレシーバを昼のライゾデグに変更する**

次は症例2です

症例2. 57歳、女性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症

現病歴: 2007年に皮膚科で高血糖を指摘され当院初診。BMI 25.0、FPG 195mg/dl、HbA1c 13%、HOMA-IR 1.8、HOMA-β 10.1%、GAD抗体(—)であり、グルファスト30mgを開始。その後、エクメットHD 2T、グリメピリド2mg、スーグラ50mgへ順次変更し、2019年10月のHbA1cは6.9%となったが、グリメピリドを1mgへ減量したところHbA1c 7.5%となり、エクメットHD 2T、グリメピリド1.5mg、フォシーガ5mgとするも2021年3月にはHbA1c 7.9%となったため、翌月にグリメピリド1mg、フォシーガ5mg、リベルサス3mgへ変更した。

現症: 身長 157.0cm、体重 62.3kg(BMI 25.4)、血圧125/77mmHg

検査所見: 尿糖(4+)、ケトン体(-)、AST 21U/l、ALT 23U/l、γ-GTP 22U/l、BUN 20.9mg/dl、Cr 0.98mg/dl、LDL-C 115mg/dl、HDL-C 68mg/dl、TG 109mg/dl、HbA1c 7.9%、随時血糖値105mg/dl、eGFR 45.9

治療薬: グリメピリド1mg、フォシーガ5mg、リベルサス3mg、オルメテック20mg、リバロ1mg

症例2. 57歳、女性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症

【質問】

1. 現在の治療で血糖コントロールが改善しない場合の次の一手について（トルリシティは拒否している）。

症例2のまとめ

- ✓ 57歳、女性
- ✓ 2型糖尿病、高血圧、脂質異常症
- ✓ BMI 25.4と肥満あり
- ✓ 現在は、グリメピリド1mg、フォシーガ5mg、リベルサス3mgで、HbA1c 7.9%
- ✓ エクメットHD 2T (エクア100mg、メトグルコ 1000mg)をリベルサス 3mgへ変更
- ✓ 注射療法は拒否している

【質問】 今後の治療方針は？

血糖コントロール目標

コントロール目標値 ^{注4)}			
目標	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては，空腹時血糖値130mg/dL未満，食後2時間血糖値180 mg/dL未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

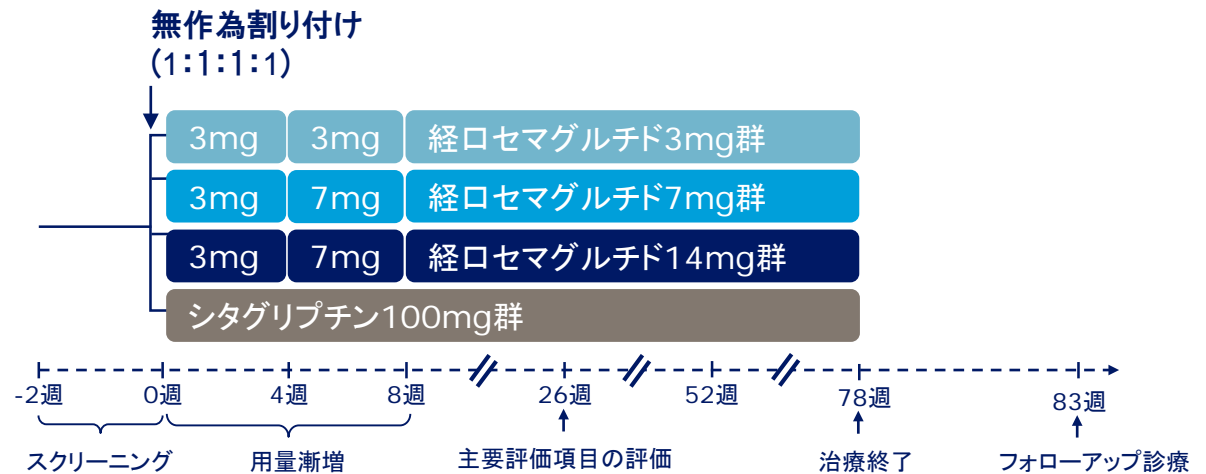
注4) いずれも成人に対しての目標値であり，また妊娠例は除くものとする。

リベルサスPIONEER 3試験 試験デザイン

2型糖尿病患者 1,864例

- 成人*
- 安定用量のメトホルミン±SUによる治療を受けている
- $7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10.5\%$

*: 18歳以上、日本人のみ20歳以上



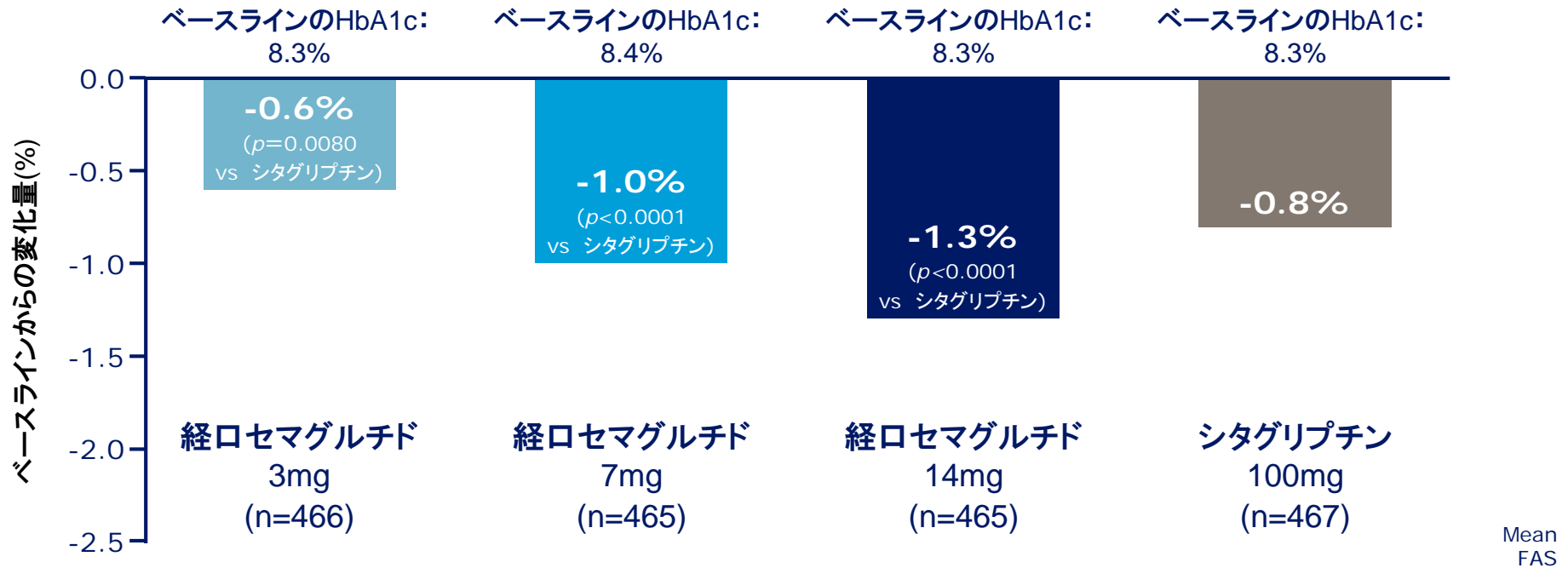
対象: メトホルミン単独療法又はメトホルミンとSUの併用療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者1,864例
方法: 患者を経口セマグルチド3mg群(n=466)、7mg群(n=466)、14mg群(n=465)、シタグリプチン100mg群(n=467)に無作為割り付けし、メトホルミン又はメトホルミン+SU併用下で、1日1回78週間投与した。無作為割り付けは、本試験前の糖尿病治療及び人種(日本人/非日本人)により層別化した。なお、経口セマグルチドは、3mgから投与を開始し、最終の維持用量に到達するまで4週間ごとに用量を漸増した。

- 本邦におけるシタグリプチンの開始用量は通常1日1回50mgであり、効果不十分な場合に1日1回100mgまで増量することができる。本試験では開始用量が1日1回100mgとなっているが、承認時評価資料として評価されたため掲載する。
- 社内資料: 経口セマグルチド 第3相臨床試験(NN9924-4222)(承認時評価資料);
- Rosenstock J et al.: JAMA 321(15): 1466-1480, 2019; 本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

HbA1cの変化量：シタグリプチンとの比較

メトホルミン±SUへの追加投与

投与後26週 主要評価項目：HbA1cのベースラインから投与後26週までの変化量

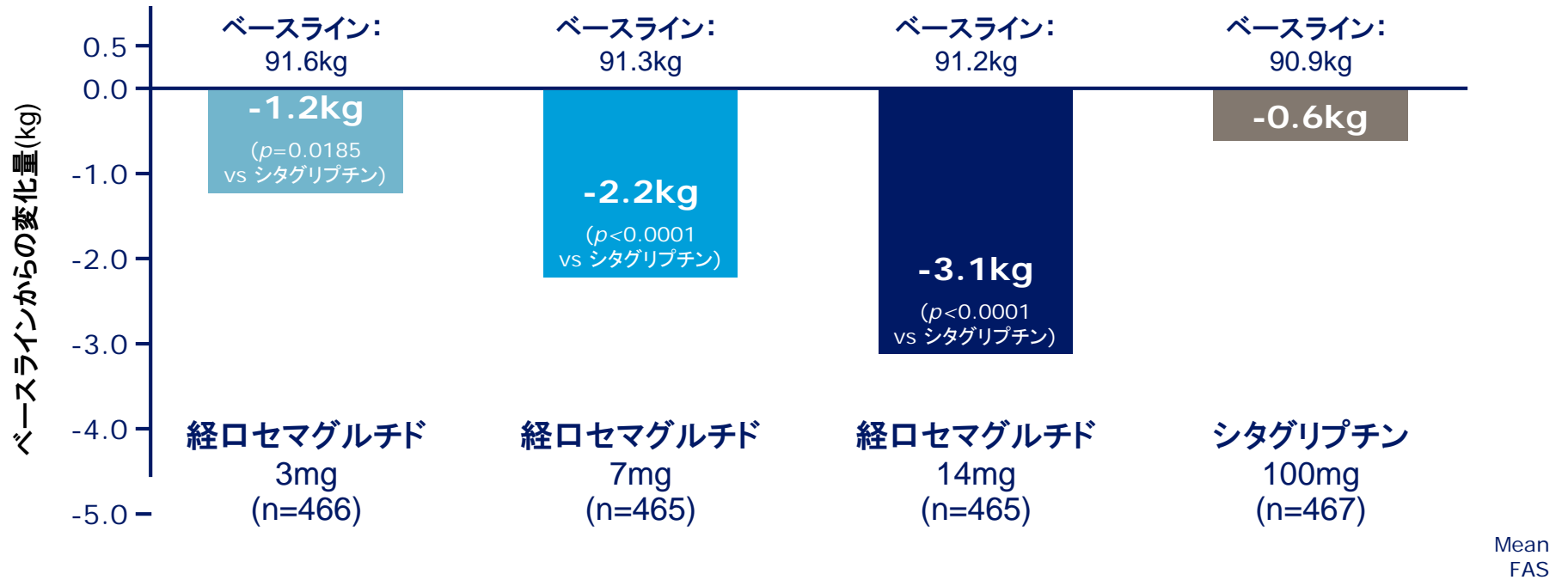


- 本邦におけるシタグリプチンの開始用量は通常1日1回50mgであり、効果不十分な場合に1日1回100mgまで増量することができる。本試験では開始用量が1日1回100mgとなっているが、承認時評価資料として評価されたため掲載する。
- 社内資料：経口セマグルチド 第3相臨床試験(NN9924-4222)(承認時評価資料);
- Rosenstock J et al.: JAMA 321(15): 1466-1480, 2019; 本試験はノボ ノルディスク社のスポンサーシップにより実施された。

体重の変化量：シタグリプチンとの比較

メトホルミン±SUへの追加投与

投与後26週 検証的副次的評価項目：体重のベースラインから投与後26週までの変化量



- 本邦におけるシタグリプチンの開始用量は通常1日1回50mgであり、効果不十分な場合に1日1回100mgまで増量することができる。本試験では開始用量が1日1回100mgとなっているが、承認時評価資料として評価されたため掲載する。
- 社内資料：経口セマグルチド 第3相臨床試験(NN9924-4222)(承認時評価資料);
- Rosenstock J et al.: JAMA 321(15) : 1466-1480, 2019; 本試験はノボノルディスク社のスポンサーシップにより実施された

症例2. 57歳、女性。2型糖尿病、高血圧、脂質異常症

本症例の治療方針

1. まずメトグルコを追加する(糖尿病治療薬の4剤併用が保険診療上問題ない場合)
2. 保険診療上、糖尿病治療薬の4剤併用が困難な場合、リベルサスをHbA1cが7%未満を目標に3→7→14mgと漸増する

今回、症例をお寄せいただいた先生方 (50音順)

本田内科医院

本田孝也先生

わたべクリニック

渡部誠一郎先生

ありがとうございました。