

教育講演II

「2型糖尿病患者に対するリラグルチドの臨床経験 ～未治療例、インスリン治療例から～」

黒石病院 糖尿病・内分泌内科 部長 上原 修 先生

和田

座長をまちだ内科クリニック院長の町田先生にお願いします。先生よろしくお願ひいたします。

町田

では、教育講演のIIに入らせていただきます。「2型糖尿病患者に対するリラグルチドの臨床経験—未治療例、インスリン治療例からの切替例、CKD例を中心に—」黒石市国民健康保険黒石病院糖尿病内分泌内科の上原修先生にお願いいたします。ご略歴は皆さんのお手元のこの教育講演のIIに出ておりますけれども、私は大学にいた頃は先生のオーブンの時代もありまして、素晴らしい治験をいつも私共に指導してくださった事を覚えております。又、先生は心に温まる「人生を灯す言葉の饗宴」というそういう本を執筆されまして、私共にお配りになったことがありまして、今日はビクトーザの臨床経験について、お話していただくことになりました。先生よろしくお願ひいたします。(拍手)

上原

町田先生、過分な紹介をありがとうございました。早速、私の話ですけれども2型糖尿病患者に対するリラグルチドですね。リラグルチドについてはインクレチン薬のGLP-1受容体作動薬の注射薬でバイエッタとビクトーザがあるんですね。私の方はビクトーザを積極的に使っている段階なので、未治療例とインスリン治療例からの切替例、そしてCKD例も加えてですね、それらの症例を中心に話したいと思っております。うちで使っている学習パンフレットですけど、2年前までは経口薬からインスリンまでの薬物療法を掲げていましたけれども、2年前にインクレチン関連薬が出てからは、インクレチンの項目を入れて改訂しました。HbA1C(NGSP)が6.9%未満ということで、管理目標を教育指導しておりますけれども、HbA1Cが7%を超すと薬物治療は合併症の治療にも移行すると、こういう合併症の治療の扉が開き放しになるので、それを開く前に閉じるためには、やっぱり積極的に食事、運動、ライフスタイルと、そして薬物療法が今ずっと並んで選択幅がグリーンと増えております。新規糖尿病薬のインクレチン薬の登場により以前より管理はやりやすくなっただけで、複雑形になってきているということがいえると思います。今日はですね、ビクトーザ治療24週における評価ですけども、未治療例を最初にいつて、それからインスリンから切替例です。そしてCKD合併例、その他の症例になります。ビクトーザ無効例もあるわけで、中止例、中断例とか、そして最後に時間があれば当院糖尿病患者の血糖コントロール状況について紹介したいと思います。未治療例(n:26)の患者背景ですけども、男が18例、女が8例の26例です。平均年齢が56.2歳、罹病期間が3.38年。BMIは25で、極端な肥満だけでなく、標準よりもちょっと痩せの人もいます。平均HbA1C(NGSP)が9.6%です。平均血中CPRは食後ですけども3.23ng/Ml、そういう状態です。症例No.1、一番最初に使った症例がこのケースで69歳。罹病は6年ですけども、健診で言われていたんですけども、ずーっと放っておいたということがあってですね、うちに来た時には、血糖が333mg/dl、HbA1C(NGSP)が9.9%。ということでこの時は、従来は強化インスリン療法での治療をすすめたんですけども、なかなかインスリン治療のイメージが良くなく、なかなか了解を得られませんでした。それで今出ているこういうビクトーザ、GLP-1受容体作動薬というのがありますけれども、両方説明した上で、こっち(ビクトーザ)を患者が選択したということで、使ってみて駄目ならインスリン導入と、そういうふうに大体最初の頃は、よくそういう説明をしております。最初のビクトーザ開始時0.3mgの時には空腹時150mg/dl、食後333mg/Mlとか、食後300台の高値で不良でした。ビクトーザも0.9mg使った段階では空腹時で123mg/dlと、あとは食後血糖200mg/dl以下となって、就寝時で122mg/dlと、思ったほどよく効いており、これ以後はずっと0.9mgで使って、大体8週間あたりで、効果がはっきりし、HbA1Cが2%~3%ぐらい下がるということを確認できているので、ずっと1年ぐらいは0.9mgで維持し、1年過ぎたら0.6mgとか、減らしたりしております。今、現在でも大体変わらない状態です。症例No.3について、血糖が320mg/dl、HbA1Cが9.6%と不良でしたが、ビクトーザ治療後24週後は、大体

6. 2%で安定している例です。症例5はリウマチの患者さんで、ステロイドを使ってステロイド糖尿病の例です。HbA1Cも10.5%までいってしまっている、そういうケースでビクトーザの外来導入により、2ヶ月後で7.6%の低下改善し、あとは6%台前後から7%前後となっていますけれども、大体6%台で推移しているという状況です。症例8は、胃がんで化学療法をやって、副作用抑制のためにステロイドも使ったりという外科から紹介でしたけれども、途中で血糖も200mg/dl台が続いて、HbA1Cも大体6.9%。それもインスリンを導入するかビクトーザでやるか、患者さんのQOLを考慮した上でビクトーザの方を選択するというので、この患者さんも大体ビクトーザ0.9mgですとずっと続けて、経過は大体良好安定したので、また1年経過後には一端中止しておりますけど、今は経過は食事だけで済ませている状態ですね。そういうケースもあるということです。症例16は若い29歳ですが、肥満例でBMIが29.4とか糖尿病発症はまだ1年。教育入院しながら、そういう段階でビクトーザの通常のやり方で指導し、大体このケースも空腹時で173mg/dl、食後が300mg/dlとかですね、そういうケースですけど、0.6mgの段階で大体100mg/dl、食後も大体150mg/dl前後まで改善しました。退院後もずっとですね、血糖も大体100-70mg位で維持し、HbA1Cも6-5%台の後のコントロール状況です。これも大体ビクトーザ0.9mgですけども、0.6mgでもいけるかなど。ただ、この人はこういう極端に改善していますけれども、体重も85キロから68キロと、かなり17キロぐらい近くも体重がおちたということで、しっかり食事も運動もやった上でビクトーザを使用しているという状態です。未治療の26例について、ビクトーザ治療後24週までみますと、投与前の食後2時間血糖値(PPG)259mg/dlが4週、8週で、大体130、120mg/dlで大体安定した推移をたどっています。HbA1Cについても9.6%の投与前が、8週後には6.7%と、あとは6%の前半で安定しているという状態ですね。ビクトーザ治療8週後の血糖値ですけども、食後2時間値みるとこういうふうにならぬ420mg/dlから140mg/dlまでの症例でありますけれども、食後の血糖値が高い人ほどよくシャープに下がる、改善するということがわかっております。HbA1Cについては、6.9%から12%までの高い例です。このケースも大体HbA1Cが8%、12%高い人ほど8週後には大体2.8%近くも低下改善しております。私の経験からでは、大体HbA1C8%から12%のラインの未治療、初回治療のケースにおいて、大体9割近くがこういう良好となるケースになるかと思えます。また、体重についても、ゼロ週というか投与前67.9kgが24週では64.5kgと、3.4キログラムも減量しております。次はインスリンからの切替例(n:16)ですけども、背景をみますと、平均年齢58.9歳ですけども、これも罹病期間が6.3年で、BMIも25で、肥満もいますが肥満でない人もいます。スタンダードのほうが多いんですけども、平均HbA1Cは6.4%で、インスリンでコントロールが非常に良好にできて、HbA1Cが6.4%という大体良好なケースからの切替ですから、当然良好維持出来るか、でないといけないと思えますけれども、血中CPRも大体保たれている例です。総インスリンの投与前の平均は12単位前後ですね、私は大体15単位ぐらいあたりからの切り替えが多いんですけども、今のところ、平均的にみると12単位。次に食後の2時間の血糖で見ますと、平均155mg/dlが4週、8週で130mg/dl台で安定、20週、24週あたりで120mg/dl台ですね。HbA1Cについても、切替前6.4%から8週後には6.1%、6%前後と安定して24週まで良好で維持できるという状態ですね。体重についても、インスリンを長期使うということで、体重増加、いろいろありますけれども、切り替えることで、大体27kgが減量することができます。これは症例2ですけども、大体こういうふうにならぬノボラピッドの食直前3、3、3単位、で糖毒性が解除されているとか、そういうケースでは、ビクトーザに切り替えても大体食後の血糖も150mg/dl前後以内となっている。HbA1Cも6.4%から大体5%台とかですね、むしろ改善しております。これは症例5の70ミックスの6、4、4単位からの切り替え例です。これは症例10のノボラピッドの4、4、3単位から切り替えです。いずれもコントロール優を維持しております。これはCKDで大体ステージ4ぐらいの腎不全の症例10のケースですけども、インスリンからそういうふうにならぬ切り替えることで、それも血糖も一時不安時期や、一時ちょっと上昇傾向もありますけれども、食事療法の事も途中でしっかり教えれば、大体また戻るかなという状態ですね。体重も61kgで、4キロ近くは減っております。これは症例12のCKD4のステージですけども、ノボラピッドが4-0-3単位とセイブルと併用例ですけども、これも低血糖とかですね、そういうリスクもまたいろいろ考慮して、患者にも説明をして、ビクトーザに切り替えると大体良好にHbA1C6%台で推移すると、そういう状況です。このケース(症例14)はヒューマログからの切り替え例で、切り替え後のHbA1Cは6.2%であり、良好は維持されて、安定している。このスライドは私のほうで診ている、2型糖尿病の患者のビクトーザによる治療例の種々の臨床像ですけど、血糖降下薬の治療歴がないケースですね。未治療例とか罹病期間が比較的短い症例ですね。大体、罹病期間が短い人が良く効果は発揮できます。経口薬でのコントロール不良例ですね、切り替えとか。糖毒性解除後が比較的インスリンが先ほど言ったインスリン

量が少ない症例、肥満合併例とか、一部治療中断でも効果があることもあります。あとはDKAとかインスリン依存状態はもちろんこういうケースは除きますけれどね。あと他にはステロイドの糖尿病とか、CKDとかですね、慢性肝疾患では肝硬変とか慢性肝炎も一部使っている。あと循環器のいろんな合併症ですね、心不全とか高血圧性肥大型心筋症を合併とか、こういうケース。胃瘻造設とかですね悪性腫瘍化学療法、ステロイド療法を途中で使っているとかですね、途中で糖尿病が悪化するとか、胃切除例でなかなか経口薬でコントロールが難しいとか、こういうQOLが悪いケースにも、時々使ってみて患者と相談してすすめることがあり、うまくいくケースもあります。これはCKDの10例ですけれども、大体はⅢ、Ⅳステージですけれども、SU剤が使えなくなるので、ビクトーザ0.3mgでやって、或は70ミックスからの切り替えでビクトーザ0.6mgとかですね、あとはインスリン、セイブルでの切り替えで0.6mgとか、SU剤からの切り替え、アマリール、 α -GIからの切り替えで0.9mgとかですね、いろいろです。最近ではDPP-4胆害剤からの切り替え例もあります。いずれもよくなっていくのと、良好の維持では良好を維持する。悪いのはむしろ良くなるとかですね、そういうふうに、今、大体ビクトーザ0.3mgで管理できる人、0.6mgでできる人、0.9mgでできる人とかいろいろです、大体そのように非常にコントロールが悪いケースでも、24週ではコントロール管理ができるという状態です。あと、コントロール維持良好に保たれている人はある程度平衡状態で良好が維持できる。その他のビクトーザ治療の糖尿病患者について紹介。リュウマチ、高血圧、心房細動、慢性心不全とかですね、そういう合併症、いろんな循環器系の合併症があるケース（症例1）とかですね、糖尿病治療を中断して血糖不良化した高齢者の患者ですね（症例2）、インスリンが導入しにくいケースとかですね、C型慢性肝炎を合併したケース（症例3）とかですね、一部そういうケースで、一応グルカゴン過剰がありそうな人とかですね、またSPIDDM（症例4緩除進行型1型糖尿病）での症例はケースを選んでやらなくちゃならないかと思います。この症例1についてはビクトーザ治療によりHbA1Cが10.6%が2ヶ月位で7.0%と、あとは6%前後とか、5%台とかコントロール優で維持され、安定を迎える。体重も減らすことができるということで、そういう循環器系にも非常にメリットがあるケースがある。この症例2のケースは90歳の男性で、糖尿病の罹病が20年、SUによる治療が10年位で、BOTが1年の治療後に、治療中断1年後受診し、ケトシスはなかったんですけど、血糖が370mg/dl、HbA1Cが9.0%の例です。これも入院させて治療ということで、インスリン治療のことで話を進めたんですけども、入院がどうしても嫌だということになってしまって、外来でやるかということになって、外来でやるにはインスリンではなくてやっぱりビクトーザのほうがいだろうということで、どうしてもだめならインスリンだよ、と念を押した上で外来治療導入となりました。ビクトーザ導入2ヶ月位になるとHbA1C9.0%が7.2%へ低下改善し、食後の血糖も大体200台前後まで低下改善し、HbA1Cに関しては6%台へ低下し、一時又、7%前後に推移しますけれども、経過は良好。このケースはQOL、年齢的なことを考慮して、インスリン選択よりはビクトーザの選択が非常に良かったかなと思っております。症例3はC型慢性肝炎に合併した糖尿病患者のビクトーザ使用例ですけれども、HbA1Cが12%の不良例ですがビクトーザ治療2ヶ月後は8%へ低下し、以後は7%、6%台と非常に良かったんですけども、途中でC型慢性肝炎ということで、インターフェロンの治療も内科で行ってまいりました。患者さんが糖尿病神経障害ということで、そういう症状も出たり、目の網膜症悪化で眼科での光凝固の治療。ビクトーザによるものか、インターフェロンによるものか、ちょっと分からない状況で、両方どの程度関与しているか分からないんですけども、一応そういう合併症の治療も途中でやっています。一時ビクトーザを中止すると、またHbA1Cが7%台が続いて、悪化傾向も出て、今は現在ビクトーザ0.6mgから0.3mgとか、少量で大体コントロールを6%台が維持できている、そういうケースです。症例4は緩除進行1型糖尿病の症例です。SPIDDMにあっては、最初からSPIDDMと分かるわけではなくて、あとの結果でCPRとか抗GAD陽性の数値が分かるわけで、大体こういうケースも2型と思って治療したら割と良く効いている。データ上はSPIDDMであろうということで、一応まだCPRが低下せず、正常範囲の場合、 β 細胞機能残存しているということで、効果があるうちは患者に説明した上で、効果が続くまではやりたいということで、続けております。今、現在でも0.9mgで、血糖コントロールは6%台のHbA1Cが維持されている。ビクトーザの無効、中止、中断の症例については、6例ぐらいは経験しております。糖尿病の罹病が20年（症例1）、13年（症例2）というのは、長い経過にあるということですね。SU剤も結構、長く使っていると、途中、SU剤を長期使って、経口薬2剤、3剤使った経験があったり、このケース（症例2）はバイエッタもやってみたんですけども、どうしても副作用が強いということで、3ヶ月以上続けられなかった。HbA1Cも勿論悪化してしまっただけで、これはまたBOTでの説得というのか、インスリンをなかなか受け入れてくれないのですけれども、BOTで変更したということですね。これは（症例3）70MIXインスリンから切り替えたんですけども、胃腸症状がどうしても強くて続けられないとかです

ね、症例4番もインスリンから切り替えたんですけれども、これもHbA1Cが6.3が6.8%と1ヶ月後に少し悪化傾向があるということで、患者さんもやっぱり元のインスリンに戻りたいという希望があって、今は70ミックスで管理している。症例5番については、ビクトーザ治療後はいい経過であったんですけれども、検診で異常なしと言われたということで、本人が勝手に止めたということで、ビクトーザ治療を再開している。症例6については、インスリンから切り替えですけれども、ちょっとこれも、非常に胃腸症状が強い、体重がかなりおちてきたと、そういうことがあってですね、又インスリンに戻したという状態ですね。まとめますと、ここに書いてあるとおり、未治療例(n:26)については、食後の血糖がこういうふうに、平均PPG前値259mg/dlあったのが、食後8週、24週で120mg/dl台とかですね、HbA1Cも9.6%から8週後には6.7%へ、24週後で6.2%へ低下改善し、かなり効果がある。未治療例では、体重も大体3.4kgの低下がみられる。インスリン治療からの切り替えで食後の血糖値も前値155mg/dlから、4週、8週目で大体130、120mg/dlで安定し、平均HbA1Cも6.4%台は6.2-6.0%の優良が維持ができています。体重も大体2.7kg低下がみられる。CKDについてはいろいろSUからの切り替え、インスリンからの切り替えがありますが、ビクトーザの投与量については0.3mg、0.6mgとか0.9mgといろいろありますので、QOLがいいということが言えるかと思います。ビクトーザの無効例については、さっきほど言った通りですね。低血糖のリスクというのは、インスリンとか他の薬剤に比べて、まず経験がないので、やっぱり低血糖がないというのは、患者にとってはQOLが非常にいいかと思います。次に黒石病院糖尿病内分泌外来における糖尿病患者のコントロール状況をちょっと説明します。HbA1C(NGSP)値は大体去年から1年とおして、こういうずっとデータは公表して糖尿病教室に貼り付けたり、外来で見せたりしておりますけど、男性(n:453)では平均のHbA1Cで、今年(平成24年)の10月で6.8%です。月々の8月、9月、10月の3ヶ月間、40代、50代、60代、70代、80代をみると、男性も40代が月々とも、ずっとよろしくないというか、10月の平均7.7%ですね、あとは50代、60代、70代、80代は6.5%前後とか、平均すると大体6.8%で推移しているという状態です。女性(n:432)も同様ですね、女性は平均6.8%ですけれども、女性についても40代が8-10月は、7.7%、7.1%、7.2%とかですね。平均すると高齢者(6.9-6.6%)がむしろよろしいので、平均では6.8%です、男性も平均すると10月の成績では、大体6.8%位。これをコントロール別頻度の評価でみますと、優が22.6%と良が42%で、大体優良の範囲が65%位の頻度です。あとは、35%が不十分、不良、不可とそういう状況ですね。治療法別でみますと、10月の統計では外来でみますと、全体885人中、食事療法群は121名、経口薬群が392名、インスリン群が310名、GLP-1作動薬群のビクトーザが62名と、治療法別にみますとそういう状況です。これをですね、各治療群における平均HbA1C値でみますと、食事療法群のHbA1Cが6.2%、経口薬群が6.6%、GLP-1群が6.7%、インスリン群が7.2%で、インスリン群が一番悪いわけですけれども、糖尿病の重症もやっぱりインスリン治療の方が多いかと思います。全体でみると6.8%です。各治療群におけるHbA1C6.9%未満達成率でみますと食事療法群では86%、あと経口薬群とGLP-1群で73%ですね、インスリン群が44%が一番よろしくない。全体でみると65%。各治療群におけるHbA1C6.2%未満の達成率でみますと、食事療法群とGLP-1群で42%-40%で、4割近くの食事群とGLP-1群の方は、かなり質のいいコントロール状況ができています。経口薬群では19%、インスリン群では16%とで20%に満たない。全体でHbA1C6.2%未満達成率というのは、23%ぐらいです。最後になりますけれども、糖尿病のコントロール(CONTROL)という文字は、コントロールと言うのは簡単ですが、糖尿病のコントロールのための7つのステップについて解説します。こういう道しるべになるのが一つ一つの文字の中に含まれている、①Continuity(コンティニューティ)についている継続が重要です。②Observe(オブザーブ)というのは観察が重要である。③Number(ナンバー)というのはコントロール目標の数字ですね。HbA1Cとかコレステロールとか、血圧とかですね、体重とか。④Triopathy(トリオパチー)は3大合併症です。⑤RがRiskFactors(リスクファクター)危険因子とか、⑥OがObesity(オベシティ)肥満症ですね。最後の⑦のLearn(ラーン)というのは生涯学習で、糖尿病が学習して忘れてまた繰り返し、繰り返し学習して、忘れてまた学習すると、そういうわれている病気ですから、コントロール(CONTROL)という文字はよく吟味して教えた方がいいかなと、これも最後の方の絵図になるけれど、みずがめ座というか、秋の星座で、なかなか見つけにくい星座ですけれども、再生と復活の希望の星座ということで、膵臓の水がめから流れるインスリンがもたらす健康と生命の輝きというのが、糖尿病の人にとっては食事と運動とインスリンが命だと思いますけれども、その**三ツ矢**だけではなくて、最近はこの3つの星に加えて4番目の星としてインクレチンと、そういうことで、4つの輝きで何とか糖尿病再生に向うという、インクレチンにとってはβ細胞の再生保護作用もあるのでは

ないかという期待が非常にこめられていると。うちでも前に使ったパンフレットにはこういうふうのがあって、糖尿病管理のABCとあって、こういう合併症予防の戦略についてはイラスト解説、とにかくABCはHbA1C(A)は6%を目指すというか、それを目標にやると。肥満予防についてはBMI22(B)と血圧(B)は130-80未満、コレステロール(C)はLDLが120未満、インスリンは抵抗性を解消すると、リスクファクターの重積はゼロ、ノースモーキング。あとはこういうのは食事、運動、ライフスタイル改善の実行をくり返す。あとは対応の問題ですが、情熱をもってとりかかるといいます。昔古代の薬物療法にはパピルス(紙)の文字にも書かれていたと思いますが、現代は、このイラストの電卓に表示されているのではないかと思います。ご清聴ありがとうございました。以上でございます。(拍手)

町田

先生どうもありがとうございました。折角の機会でございますので、会場からどなたか質問を頂きたいと思っておりますけれども、今村先生いかがですか。多数の切替例とかありましたけれども。

今村

随分、成績がいいので、正直びっくりして見ておりました。60数例ぐらい使って、効かなかったのが、6-7例位ですね。あとはSU剤の併用することなく全部効いているという感じですね。

上原

SU剤併用例も今は15-16例あります。

今村

併用するようなのはなかったんですね。

上原

その中で未治療例には24週についてはない、切り替えについても24週まではない。それ以後は少し α -G1剤をのせた方がいいとか、アマリールをのせた方がいいというのは、1年を通してみるとちょっと出てくるのは若干います。

今村

効かない方のCPRが0.2とか、低いのはやっぱり駄目な様ですね。

上原

それもあるけれど、罹病期間がちょっと長くなって、SU剤、長期間使っているとアクトスやBG剤も使ったとか、 α -G1併用など3剤、4剤経験的に使って、あれ替えたり、これ替えたりしているうちにそういうケースや食事療法厳守不良のケースは要注意だと思いますね。

今村

私の所はあまり使っていないですけれども、20数例ぐらい使って、本当の有効例は4割位なんですね。先生の所はSU剤の併用がほとんどないような状態でかなりいい成績だということで、勉強になりました。ありがとうございました。

町田

他にどなたかいらっしゃいますか。先生、一ついいですか。糖尿病で、寝たきりで胃瘻というのは、施設に行くところごろいるんですけども、そういう患者さんのコントロールにビクトーザというのは、先生のご発表では何例かあったんですけども、いかがなものでですか。

上原

インスリン治療中患者の場合(2-3回注)で従来はビクトーザ、そういうインクレチン薬が出ないうちは(テープ裏面へ)・・・まず受け入れてくれる施設がほとんどないので、BOTみたいな形で1日1回の注射で朝ならやれるとか、夜ならやれるとかそういう条件が厳しい施設がいっぱいあったので、それならインクレチン注射薬のビクトーザに切り替えてみたケースもやったら上手くいっている人もいます。そういうケースで、BOTでコントロールできるか、或はビクトーザでコントロールできるか、そういうケースは胃瘻を作ったケースとかですね、認知症でもそういう胃切除したりとかですね、そういうケースでインスリン頻回注射ではQOLがよろしくない、受け入れができないという場合はBOTかビクトーザ、どちらか何とか調整して、まあまあのコントロールの条件で引受けてもらっているとそういう状態です。

町田

どうもありがとうございました。以上でこのセクションを終わります。どうもありがとうございました。(拍手)