



DITN



DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS DIABETES IN THE NEWS

CONTENTS

EDITORIAL: ヒト臍研究における危機	小林 哲郎
Diabetes Front: 2型糖尿病のインスリン治療の新戦力	ゲスト: 弘世 貴久 ホスト: 駒津 光久
見どころ聴きどころ: 第54回糖尿病学の進歩	古家 大祐
REPORT: 第25回日本糖尿病眼学会総会	安藤 伸朗
Educators: 糖尿病療養指導と臨床研究	野村 卓生
海外糖尿病NEWS	成宮 学
11月14日はWorld Diabetes Day (世界糖尿病デー)	編集部
Q&A: リラグルチドは1.8mg/日まで増量が可能に一必要に応じ副作用に注意しつつ増量をー	安田 浩一郎

監 修 ● 岩本安彦 門脇 孝 河盛隆造
武井 泉 田嶋尚子

編 集 長 ● 渥美義仁

編集委員 ● 川浪大治 浜野久美子 宮塚 健 山内敏正

発行所 / 株式会社メディカル・ジャーナル社
発行人 / 羽場 一郎
〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目7番10号
TEL.03(6264)9720 FAX.03(6264)9990

EDITORIAL

ヒト臍研究における危機

日本における臍研究のスタンダード化、指針化、法整備が必要

世界から周回遅れの危機

2019年の第62回日本糖尿病学会年次学術集会で日本における生体材料を用いた糖尿病研究の問題点に関してのシンポジウム「ヒト臍を用いた研究」が京都大学、稲垣暢也先生の発案で開かれた。私もこのシンポジウムを日頃の不満と期待を持って聴講させていただいた。私の記憶では何人かの演者の先生が、日本ではヒトの生体材料を用いた研究が非常に困難である旨を発表された。例えば、臍島移植で分離され、使用されなくなった(もしくは不要となった)臍外分泌細胞ですら現在の法律下では研究目的に使用できず、「焼却処分にしなければならない」とのことであった。現在の糖尿病研究において、ヒト生体材料の使用ができないのは、日本における研究のかなりのハンデとなり、最近よくいわれる「世界から周回遅れ」の危機にあるとあってよいと思われる。

論文の多くはヒト臍島を用いたデータが要求される

一方、欧米においては、研究論文の多くは、(例えば)イン

スリン分泌に関する病態の実証には、単離したヒト臍島を用いたデータが要求される。最近はその使用するヒト臍島の質の担保まで求められるようになってきている。これはなぜかという移植臍が多くなり、余剰のヒト臍島が実験に使われやすくなっているためであり、当然のことながら、その使用にあたっては法整備も行われていると思われる。

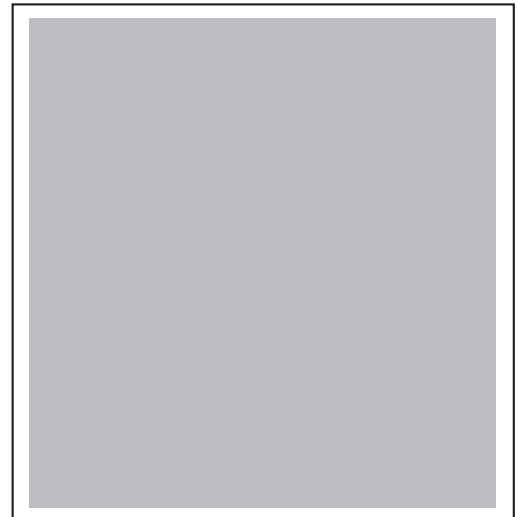
移植臍の余剰検体再利用の法整備を

このような彼我の差に追い打ちをかけるように、米国NIHは生体から得た解析用臍の利用ガイドラインを提案した。このガイドラインは研究材料としてヒト臍組織の実験使用に当たっての組織の切除方法、解析法データベース化を明瞭に打ち出している。例えば臍の頭部、体部、尾部の切除部位設定とサンプリングの方法にはじまり、ここに局在する免疫細胞の採取法、臍島、臍組織の分析法に至るまでアメリカスタンダードのデータセットとして明示している(図1)¹⁾。この次に来る流れは、「その指針に合わない研究は(大げさにいえば)異端もしくはドメスティックなもののみならず」という論理であろうと推測できる。このような包括的なスタンダードが広められてしまうと、日本の糖尿病

図1 米国NIHの提案する糖尿病の膵研究プログラム(Human Pancreas Analysis Program: HPAP)の概念図



図2 40分割したヒト膵



(ひいては膵)研究が包囲されてしまい、衰退を迎えてしまう恐れがある。この流れを止める方策として日本における膵研究のスタンダード化もしくは指針化(これは決して米国的な包括的なものではなく)が求められる。具体的には、移植膵の使用されなかった余剰検体再利用の法整備、剖検膵、もしくは手術切除検体の扱いのゆるやかなガイドライン化であろう。

日本病理学会、日本膵臓病学会との連携も大切

日本においては、既に剖検膵の検体を用いて、どのような部位が膵の組織を代表するかという優れた研究が存在する(図2)²⁾³⁾。この研究によればヒト膵のサンプル中央から尾部にかけての3/4が最も膵ホルモンの分布が膵全体を代表するという内容である。

東邦大学病理学の八木橋操六先生によれば、日本においては剖検膵の重量測定すらもいろいろな理由からなされていないとのことで⁴⁾、日本病理学会との連携も大切なこととなろう。また、膵臓病の研究は日本がその一役を担っている。IPMN、IgG4関連疾患をはじめ膵疾患^{5)~7)}の研究はいずれも日本人が初めて発見したものであり、世界的な研究レベルを維持しているのではないだろうか。従って、日本膵臓病学会との連携も大切なものとなろう。

押し寄せる膵研究の難局に立ち向かおう

2019年1月に亡くなった作家、橋本治は遺作「草薙の剣」の中で「立ち向かうことの大切さ」をこのように述べている。『草を薙ぎ払うだけで、押し寄せる熱と炎と白煙を押し止めることが出来たのか？(放たれた火を退けることになる向火〈むかいび〉を起こす小さな火打石を授けた)ヤマトヒメのミコトは黙って押し寄せる敵を迎え撃つ術を教えたのだ。大太刀を振るって敵をかわすよりも、迎え撃つことの大事を。』

われわれは今、押し寄せる膵研究の難局に立ち向かい、小さな火打石で向火を起こす時ではないだろうか。

関連文献

- 1) Klaus H, et al. Diabetes 68(7): 1394-1402, 2019.
- 2) Saito K, et al. Tohoku J Exp Med 124(2): 177-186, 1978.
- 3) Saito K, et al. Tohoku J Exp Med 125(2): 185-197, 1978.
- 4) Yagihashi S, J Diabetes Investig 8: 413-415, 2017.
- 5) 大橋和彦, ほか. Progress of Digestive Endoscopy 20: 348-351, 1982.
- 6) Kamisawa T, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7: 401-409, 2010.
- 7) Kamisawa T, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 3: 575-585, 2018.

小林 哲郎

(冲中記念成人病研究所)

2型糖尿病のインスリン治療の新戦力

BasalインスリンとGLP-1受容体作動薬—2型糖尿病治療薬のベストマリッジ

駒津●BasalインスリンとGLP-1受容体作動薬の配合剤が、インスリン治療を必要とする2型糖尿病患者における治療の新しい選択肢として、最近わが国でも使えるようになりました。今回はこの配合剤の使用経験が豊富な東邦大学の弘世貴久先生に、2型糖尿病治療の現状と課題なども含めて、本剤の臨床的位置付け、具体的な使い方のポイントなどを伺いました。



ゲスト

弘世 貴久先生

(東邦大学医学部内科学講座
糖尿病・代謝・内分泌学分野)



ホスト

駒津 光久先生

(信州大学医学部内科学第四教室
＜糖尿病・内分泌代謝内科＞)

2型糖尿病の治療の現状と課題

駒津●まず2型糖尿病の治療の現状として、治療薬の数が大変増えていることが挙げられますが、現在の治療の課題について教えていただけますか。

弘世●治療薬がたくさんあるということは、われわれ専門医にとっては病態に合わせて薬を使えるからありがたいわけですが、非専門医の先生からは訳が分からないという話をよく聞きます。わが国でも欧米のように明確なガイドラインが必要という意見もあります。

ただ、欧米人は、生活習慣が悪くて肥満から糖尿病になっていくケースが多く、割とパターンがはっきりしているのに対し、日本人は、生活習慣に加えて遺伝的な背景が大きく影響する例も多く、十把一絡げに1つのガイドラインで治療するのは難しいと思っています。

駒津●確かに、日本人の方が病態が複雑なように思いますね。

2型糖尿病の治療は、必要に応じて強化したり、薬剤を減量したりして治療法を見直していくことも必要です。治療方法のアップデートについて、先生のお考えをお聞かせください。

弘世●最近、クリニカルイナーシア (clinical inertia: 臨床的惰性) という言葉があちこちで聞かれますが、医師は治療が後手に回らないようにしなければなりません。

治療のステップアップは、必ずしも病気が悪化したことを意味するわけではなく、悪化しないように先手を打つこ

とでもあることが、患者に啓発されていないと感じます。それが治療の次の一手の遅れを招いていると思います。

駒津●先を見越した治療をすること、また患者自身も糖尿病に対して受け入れていただき、一緒にやっていく姿勢が必要ですね。今のお話は、治療の本質的なことにつながると思います。

GLP-1受容体作動薬は最初の注射薬として使いやすい

駒津●2018年秋に出たADA/EASDガイドライン¹⁾で、「通常はGLP-1受容体作動薬を最初の注射薬にすべきである」というステートメントが出ました(図1)。これに関しては、どのようにお考えでしょうか。

弘世●GLP-1受容体作動薬は、10年ほど前から使っていた薬剤であり、エビデンスも出そろってきたことがこのステートメントにつながったのでしょうか。

薬剤そのものの特性から考えても、GLP-1受容体作動薬は、Basalインスリンよりも先に入れるべきだと思います。

インスリン治療では低血糖や体重増加が懸念されますが、GLP-1受容体作動薬であればその可能性も低く、さらにインスリンと比べると用量の設定も対応しやすいと思うので、最初の注射薬として使いやすいです。

患者はインスリンへの抵抗があることが多いですが、GLP-1受容体作動薬は注射薬ですがインスリンではないということと、薬剤のメリットをきちんと伝え、割と容易に受け入れてくれることが多いです。

GLP-1受容体作動薬のデメリットは、イレウスなど消化器系疾患の既往がある患者には使いにくいことです。

インスリン治療が有する 圧倒的な有効性も活用したい

駒津●日本でも100万人くらいの方がインスリン治療を行っており、2型糖尿病で、インスリン治療をしないと良好な血糖コントロールができない患者が多いのも現状です。

インスリン治療は、血糖値を下げる作用は確実ですが、一方でデメリットもあると思います。主にBasalインスリンのメリットとデメリットとしては、どのようなことが考えられるでしょうか。

弘世●GLP-1受容体作動薬とBasalインスリンをhead to head試験²⁾と比較したら、GLP-1受容体作動薬によるHbA1cの改善度に幅があることが分かりました。全然効か

ない患者もいるのです。GLP-1受容体作動薬は、用量の上限が決まっており、それで目標値に到達しなければ、やはりインスリン治療になります。

インスリン治療は、non-responderがないのが、圧倒的なメリットです。また、用量の上限も基本的にはありません。デメリットは、やはり低血糖と体重増加です。また用量調節も、特に非専門医では難しいところがあります。

GLP-1受容体作動薬とBasalインスリンは、相反するようで協力したら良いということで、もともと併用療法が勧められていました。

新しい治療～Basalインスリンと GLP-1受容体作動薬の配合剤

駒津●2019年9月にBasalインスリンのインスリン デグル

デクとGLP-1受容体作動薬のリラグルチドの配合注射剤 (IDegLira)が登場しました(1ドーズ：インスリン デグルデク1単位+リラグルチド0.036mg)。日本ではBasalインスリンとGLP-1受容体作動薬の配合剤として初の薬剤です。この併用療法について、教えていただけないでしょうか。

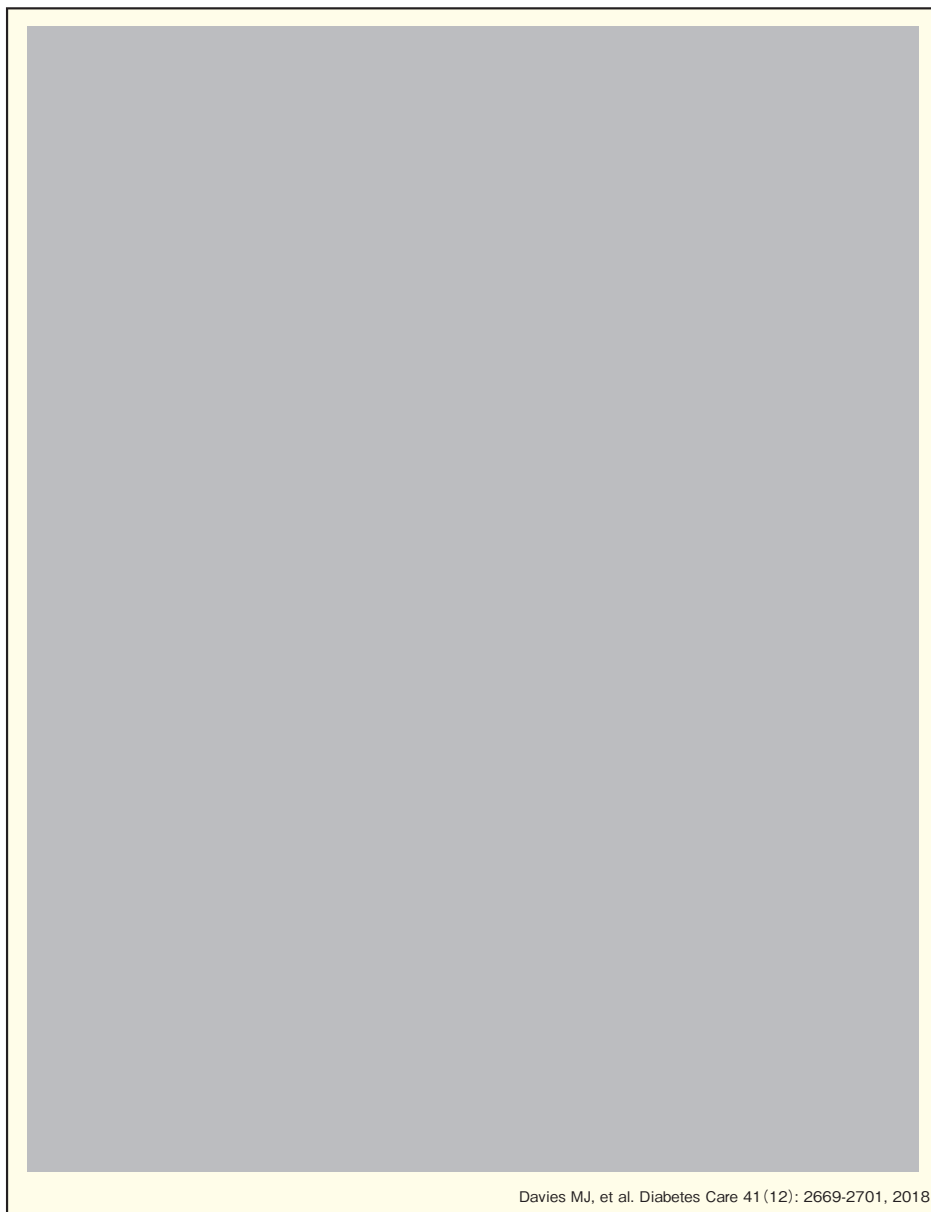
弘世●Basalインスリンは攻め込める効果が約束されていますが、その反面、低血糖や体重増加の懸念があります。そこへGLP-1受容体作動薬を追加することによって、Basalインスリンの減量につながり、低血糖や体重増加の懸念も軽減されることが期待できます。

また、異なる作用機序ですから、効果はダブルに出てくるでしょう。Basalインスリンだけでは、食後高血糖に手が回らない部分があります。GLP-1は腸への食物の排出を抑制して食後高血糖を抑えます。BasalインスリンとGLP-1受容体作動薬は、お互いのアンメットニーズを補い合う関係になり得ると思います。

駒津●そうですね。ベストマリッジと表現される先生方もいます。当然、両者の割合は固定となるわけです。その点についてはいかががお考えでしょうか。

弘世●これまではBasalインスリ

図1 INTENSIFYING TO INJECTABLE THERAPIES(ADA/EASDガイドライン2018)



Davies MJ, et al. Diabetes Care 41(12): 2669-2701, 2018.

ンを導入し、そこに必要に応じてGLP-1受容体作動薬を追加、また逆にGLP-1受容体作動薬を最大量まで使った後に、Basalインスリンを入れていました。

今回のIDegLiraの登場で今までと違うところは、われわれは最初からこれでインスリン注射の導入をする選択肢が持てたことです。

BasalインスリンとGLP-1受容体作動薬の配合剤の有効性と安全性

駒津●このIDegLiraの有効性と安全性について教えていただけますか。

弘世●有効性は単剤と比べたら、当然高いです。経口血糖降下薬で効果不十分であった日本人2型糖尿病を対象に実施されたDUAL I Japan試験³⁾においては、リラグルチド群、インスリン デグルデク群およびそれらの配合剤であるIDegLira群で有効性と安全性を比較しました。その結果、IDegLira群では、リラグルチド群、インスリン デグルデク群よりもHbA1cは有意に低下しました(図2)。また、IDegLira群ではインスリン デグルデク群と比べて、低血糖の発現頻度を高めることなく(図3)、体重増加も少ないという結果で、血糖値は空腹時も食後も両方、改善しました。

IDegLiraの臨床的な位置付け

駒津●このIDegLiraは、新しいBasalインスリンという感覚で、Basalが必要な人には最初からこの薬剤を使えるというふうにお考えでしょうか。

弘世●はい、そのように考えております。

駒津●このIDegLiraの1ドーズは、インスリン デグルデク1単位とGLP-1受容体作動薬のリラグルチド0.036mgで配合されています。10ドーズで開始することが推奨されており、その場合、リラグルチドは0.36mgです。IDegLiraは配合が当然固定用量になるわけですが、具体的な使用例につ

いて教えてください。

弘世●IDegLiraが活躍するのは、例えば経口薬治療でHbA1cが10%台と悪化してしまい、Basalインスリンを導入する必要があるような患者です。特に肥満を伴った患者の場合、経口薬にBasalインスリンを追加してBOTとしたら、血糖コントロールは良くなっても、体重増加のリスクに注意しないとイケないでしょう。

また、IDegLiraだと1剤で治療できることも想定され、患者の利便性の面からも良い可能性があります。

駒津●よく分かりました。では、患者に肥満があるケースに多いかと思いますが、まずGLP-1受容体作動薬を使っており、それでも血糖コントロールが不十分で、他の経口薬も使っているような場合、IDegLiraへの切り替えはあるのでしょうか。

弘世●はい。例えば、HbA1cが9%くらいで肥満傾向、そしてインスリン分泌が残存している患者に、まずGLP-1受容体作動薬を使い、効果不十分な場合、IDegLiraへの切り替えはありだと思います。

配合剤への切替時の用量と注意点 ～インスリン未治療の場合

駒津●GLP-1受容体作動薬からIDegLiraへ変更する場合の留意点を教えてください。

弘世●GLP-1受容体作動薬からIDegLiraへ切り替える場合、10ドーズを投与すると、インスリン デグルデク10単位、リラグルチド0.36mgとなります。多くの場合、これまで投与していたリラグルチドを減らした形でIDegLiraの投与を開始することになると思います。そのリラグルチドの減量分と新たに追加となるBasalインスリンの作用の兼ね合いを考慮しつつ、治療効果を見ながら用量調整をしていきます。

駒津●インスリン量が肝心ですが、用量の調整も大切ですね。

弘世●主治医のさじ加減が大事になってくると思います。

図2 HbA1cの推移(DUAL I Japan試験)



Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab 21 (12): 2674-2683, 2019.

図3 重大または血糖値確定低血糖の発現状況(DUAL I Japan試験)



元のリラグルチドの投与量を減量するケースが多いと思いますが、治療してきた道のりを振り返りながら、用量を決めていかないといけないと思います。

駒津●日本とは開始用量が少し異なりますが、海外のDUAL III試験⁴⁾より、GLP-1受容体作動薬で効果不十分な場合に、IDegLiraに切り替えてうまくいったという臨床成績が報告されています。GLP-1受容体作動薬の量は減り、そこにBasalインスリンが加わり、調整がうまくいくと、結果として良好な血糖コントロールになるのですね。

弘世●はい。また、最初からインスリン導入をIDegLiraで開始するのが一番簡単で、メリットも大きいというのが私の個人的な意見です。

駒津●IDegLiraは基本10ドーズからの開始用量となっていますが、患者さんの状態に応じて10ドーズ以下からの開始も可能です。この点についてはどのようにお考えでしょうか。

弘世●IDegLiraの10ドーズは、Basalインスリン10単位です。特に痩せている人やインスリン感受性の高い人では、低血糖が懸念されます。10ドーズより少ない投与量から安全に開始した方がよいでしょう。必要に応じて少しずつタイトレーションできるというのもこの製剤のメリットです。

駒津●それは大事なポイントですね。

配合剤への切替時の用量と注意点 ～インスリンからの切替の場合

駒津●Basalインスリンで治療中の場合はどうでしょうか。われわれが参加したDUAL II Japan試験⁵⁾では、日本人で平均30単位のBasalインスリンか混合型/配合溶解インスリンを打っている方を、IDegLira 10～16ドーズに切り替えました。インスリンの作用はかなり落ちますが、血糖測定ができて比較的早く用量調節ができる場合、短期間に血

糖コントロールは改善してきました。

弘世●実際、最初は少し血糖コントロールが悪くなりますが、調整していくことで安全に良い結果につなげることができますね。

また、Basalインスリンを20単位と高用量で使っている人が、IDegLira 20ドーズに切り替えることは、0.72mgのリラグルチドが入ることになるため、嘔気などの懸念から、避けた方がよいでしょう。

駒津●IDegLiraの開始用量は16ドーズまでとなっていますね。

弘世●例えばBasalインスリンを30単位くらい使っている人の場合でも、IDegLira 16ドーズ以上から開始することは、リラグルチドの量を考えると良くありません。そういうケースでも私の経験では、いったんIDegLira 16ドーズ、つまりインスリン デグルデク 16単位に下げた後から、様子を見てタイトレーションしていくことが必要です。

Basalインスリンを50単位くらい使っていた、あるいはリラグルチドが最大用量の1.8mg入っていたような患者は、IDegLiraでの併用を開始するのではなく、別々の薬剤による併用で様子を見た方がよいと思います。

駒津●そうですね。IDegLira 16ドーズですと、リラグルチドは0.576mgなので、これ以上の用量から始めることはやはり推奨されませんね。低用量で始めて様子を見て増量していく方法が良いということですね。

おわりに

駒津●本日、いろいろと伺ってきました。まず、2型糖尿病治療の現状と課題では、クリニカルイナーシアから治療が後手に回ることがないようにする必要があること、またGLP-1受容体作動薬の位置付けについてもお話をいただきました。

そして日本初のBasalインスリンとGLP-1受容体作動薬の配合注射剤IDegLiraの使い方についても、具体的に教えていただきました。

弘世●IDegLiraは新しいインスリンだという視点で使うとよいのではないかと思います。

駒津●本日はどうもありがとうございました。

(DITN)

参考文献

- 1) Davies MJ, et al. Diabetes Care 41 (12): 2669-2701, 2018.
- 2) Miyagi M, et al. Diabetes Ther 9 (5): 1959-1968, 2018.
- 3) Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab 21 (12): 2674-2683, 2019.
- 4) Linjawi S, et al. Diabetes Ther 8 (1): 101-114, 2017.
- 5) Watada H, et al. Diabetes Obes Metab 21 (12): 2694-2703, 2019.

見どころ聴きどころ

第54回 糖尿病学の進歩

糖尿病診療に必要な知識・情報をup dateする

●古家 大祐(第54回糖尿病学の進歩代表世話人/金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学)

糖尿病学の進歩を学ぶ2日間

2020年3月13日(金)、14日(土)に石川県立音楽堂、ホテル日航金沢、ANAクラウンプラザホテル金沢、金沢市アートホールを会場として、「第54回糖尿病学の進歩」を開催させていただきます。本会は、日本糖尿病学会により、「臨床医および医療従事者の糖尿病に関する知識の向上および最新の知識の普及を目的とした教育講演会」と位置付けられております。

プログラムは、「専門医更新のための指定講演」「糖尿病診療に必要な知識」「糖尿病療養指導に必要な知識」「臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎」の4つの基本的分野に加え、最近のトピックスを、特別企画およびシンポジウムとして交え構成しております。糖尿病専門医だけでなく、糖尿病診療に携わる多くの医師、看護師、保健師、栄養士、薬剤師、臨床検査技師、運動療法士を含む全てのスタッフを対象に、糖尿病診療に関する最新の情報・知識を共有できる有意義な会になると確信しております。

糖尿病診療におけるパラダイムシフト

近年の分子生物学・再生医学・創薬技術を含む基礎研究の進歩と革新、またさまざまな大規模臨床研究の結果、糖尿病ならびに糖尿病合併症の発症・進展とその克服に関する理解がますます深まり、糖尿病医療は着実に発展しつつあります。特に、糖尿病薬物療法に関しましては、血糖降下のみならず心血管疾患抑制や腎保護効果を併せ持つ薬剤として、SGLT2阻害薬あるいはGLP-1受容体作動薬に関する臨床的エビデンスが蓄積されつつあり、糖尿病の薬物療法の在り方に対するパラダイムシフトが生じております。

また網膜症・末梢神経障害に対する診断方法・治療の進歩も著しく、さらに糖尿病患者にしばしば併発する高血圧や脂質異常症に対する治療の考え方・治療薬にも新しい展開がみられます。従いまして、糖尿病患者の健康寿命の延伸、良好な生活の質(QOL)の維持を目指し、糖尿病および合併症診療に関する新しい知識・情報を広く得られるよう、各テーマに沿ったシンポジウムを企画いたしました。

第54回
糖尿病学の進歩
Advances in Diabetology, The 54th Annual Postgraduate Course

会期
2020年3月13日(金)~14日(土)

会場
石川県立音楽堂
ANAクラウンプラザホテル金沢
ホテル日航金沢
金沢市アートホール

世話人
古家 大祐
(金沢医科大学 糖尿病・内分泌内科学)

加えて、糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法も変革期を迎えていると考えられます。そのため、本会では、食事療法および運動療法に関するシンポジウムを特別企画として設けました。食事療法については、“糖尿病食事療法を多面的に再考する”をテーマに、時間栄養学を応用した食事療法、糖質制限の在り方、健康的な食事パターン(特に日本食)などの観点から、運動療法につきましては、“Exercise is Medicine”をテーマとし、基礎から実臨床への応用に役立つ知識・情報につきまして各分野のエキスパートの先生方にご講演をいただきます。

高齢化社会を見据えた 個別化医療と医療連携の重要性

わが国では、高齢化社会を迎え、高齢糖尿病患者数はますます増加しております。高齢者糖尿病診療においては、サルコペニア/フレイル、オーラルフレイル、認知症、低血糖へのリスクを含む高齢者特有の病態を十分理解し、個々に応じた医療の提供(医療の個別化)が必要となります。特に、フレイルに関しては、社会的フレイル、つまり介護者不足、医療の地域格差など今後解決すべき重要な課題を含んでいます。従いまして、糖尿病に携わる医師・医療従事者のみならず、患者・患者家族、社会全体が、保健—医療連携、チーム医療、地域医療連携を通して高齢者糖尿病に立ち向かう必要があります。そのような現状を踏まえ、本

会では、高齢者糖尿病診療の現状と課題をテーマに、高齢者の血糖管理目標の考え方、薬物療法の留意点、サルコペニア/フレイル、オーラルフレイルの特徴と対策、地域医療・在宅医療の抱える問題に関するシンポジウムを企画いたしました。

最後に

諸外国に加え、わが国におきましても糖尿病患者数は増加し続け、“糖尿病パンデミック”と表現されるに至っています。糖尿病および糖尿病合併症の重症化は、健康寿命の短縮・QOLの低下を引き起こすのみならず、医療経済上も深刻な問題です。従って、われわれの課題が、まさしく糖尿病の克服です。

本会のポスターには、金沢市を流れる浅野川にかかる“梅ノ橋”を描いておりますが、糖尿病の克服を目指して、本会が糖尿病診療に携わる各職種の皆さま方の“架け橋”になればと考えております。

3月中旬の金沢は、梅の花が咲き始め、春の兆しを感じるさわやかな季節です。加賀百万石の伝統文化に加え、海の幸・加賀野菜・日本酒など食文化も魅力満載の金沢をぜひともご堪能いただければと思います。皆さまと金沢でお会いできますことを楽しみにしております。数多くの皆さまのご参加をぜひよろしくお願いいたします。

REPORT

第25回日本糖尿病眼学会総会

糖尿病合併症の根絶をめざして

●安藤 伸朗(立川総合病院 眼科)

第25回日本糖尿病眼学会総会は、高村佳弘先生(福井大学医学部眼科学教室)が会長を務め、2019年(令和元年)9月27日、28日の2日間、大阪国際会議場(大阪府大阪市)において、第34回日本糖尿病合併症学会(会長:佐々木秀行先生(和歌山県立医科大学みらい医療推進センター))と合同で開催された。今回の合同学会の共通テーマは「糖尿病合併症の根絶をめざして」。糖尿病合併症の根絶を目指して、これまでの歩みを基に、さらなる進化を目指そうという気概が感じられた。

糖尿病網膜症診療は、近年OCT(光干渉断層計)や抗VEGF薬(血管内皮増殖因子阻害薬)が日常診療において中心的な役割を果たすようになり、手術や光凝固は低侵襲化が進み、治療診断が革新的に進化した。治療面ではDME(糖尿病黄斑浮腫)に対して抗VEGF抗体をいかに有効に用いるか? 検査ではOCT・OCTアンギオをいかに有効に利用するかに集約される。抗VEGF薬としてラニビズマブ(ルセンチス®)、アフリベルセプト(アイリーア®)が日本でDMEの治療目的で使用され始めてから5年経過したが、その重要性は増すばかりである。欧米でのスタディでは、毎月投与での結果が報告されているが、日本では医療状況の違いもあり、経済的負担の少ない投与方法が検討されている。糖尿病網膜症の検査法としてOCTは著明な進歩を遂げている。黄斑浮腫の様態を非侵襲的に診断し、OCTアンギオを用いると、造影剤なしに血管造影検査ができる。造影剤によるショックや腎機能障害などの全身的副作用なしに検査を進めることができる。

1. 糖尿病網膜症の診療をテーマに

特別講演は眼科から東京医科大学八王子医療センターの志村雅彦先生が「糖尿病黄斑浮腫の臨床研究」、内科から埼玉医科大学の島田朗先生が「合併症を考慮した糖尿病診療とは」と題して講演を行った。

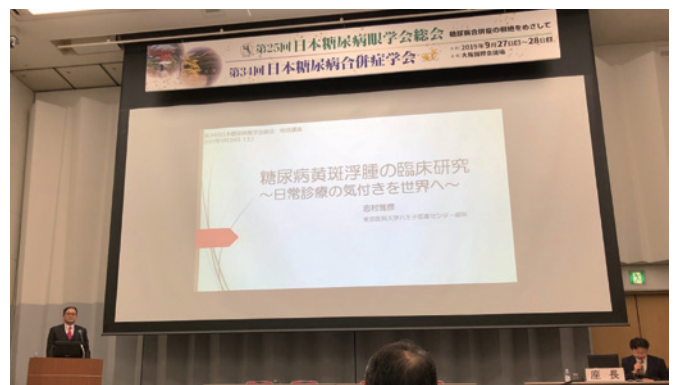
シンポジウムでは、眼学会シンポジウム3「今後知っておくべき“糖尿病網膜症診療ガイドライン”」が行われた。糖尿病網膜症の複雑な診断治療に対し、実臨床においてさまざまなアプローチが展開されている。そこで本学会が中心となり診断治療の一定の規範を求めべく、糖尿病網膜症



左: 第25回日本糖尿病眼学会総会会長
高村佳弘先生(福井大学医学部眼科学教室)
右: 第34回日本糖尿病合併症学会会長
佐々木秀行先生(和歌山県立医科大学みらい
医療推進センター)

ガイドラインが作成されつつある。本シンポジウムにてその全容を示し、活発な討論が繰り広げられた。さらに眼学会シンポジウム2として「リアルワールドデータで挑む糖尿病網膜症研究の新たなアプローチ」が討議された。近年は膨大な症例数によるデータを伴った報告が数多く発表されており、日本でもビッグデータに基づいた多施設での解析の重要性が高まっている。臨床研究の今後の1つの指針となる有意義なシンポジウムであった。

教育セミナー1では、「自科の常識・他科の非常識」と題して内科と眼科、日常臨床に潜む落とし穴について、教育セミナー2では、血糖管理、腎機能、循環系において眼科医が知っておくべき糖尿病全身管理についてレクチャーが



眼学会特別講演(眼科)
「糖尿病黄斑浮腫の臨床研究～日常診療の気づきを世界へ～」
東京医科大学八王子医療センター 眼科 志村 雅彦 先生

あった。若い先生ばかりでなく多くの会員に有益であった。

合同シンポジウムの1つ「内科・眼科医連携のピットフォーラム」では、内科医と眼科医の連携について討議された。

一般講演は、討論時間も設けられ、講演ばかりでなく質疑応答も盛り上がった。OCTアンギオや広角眼底撮影が話題となり、DME治療の演題が並んだ。

2. 学術的アプローチ

福田賞は、北海道大学眼科の神田敦宏先生が受賞した。糖尿病網膜症におけるガレクチン-1の病態形成への関与を詳細に解析し、糖鎖結合タンパク質のガレクチン-1が、アフリルセプトのVEGFR-2上に存在するN型糖鎖を介して結合し、さらにはVEGF-Aとは独立してVEGFR-2の細胞内シグナルを活性化することにより、糖尿病網膜症における新生血を促進していると報告した。

眼学会シンポジウム1「神経症としての網膜症と神経保護治療戦略」では、血管病変である糖尿病網膜症は神経疾患としての側面も持ち合わせていることが明らかにされ、糖尿病網膜症に対する新たな治療戦略が示され議論された。

合同シンポジウム1「糖尿病合併症の先進医療2019」ではそれぞれの分野での最先端医療が討議された。

3. 予防・啓発

重篤な合併症を予防するためには、眼科医と内科医のみならず、視能訓練士、糖尿病療養指導士、看護師およびメ

ディカルスタッフの協力が必要となる。「メディカルスタッフシンポジウム」では視能訓練士の活躍を取り上げた。特筆すべきは、メディカルスタッフの一般演題は奨励賞の対象となり、レベルが高くなり大いに盛り上がったことである。

4. 療養支援

治療を尽くしても重篤な障害に陥った方々への療養支援、ロービジョンケアは重要である。合同シンポジウム3「糖尿病合併症の療養支援」、4「糖尿病患者の社会適応を考える」では、それぞれに眼科医、内科医から提言があり、本学会ならではのディスカッションが繰り広げられた。

* * * * *

あえて問題点を挙げるとすると、会場が多く、参加したいセッションが同時進行であったため、聞きたい演題で聞けないものがいくつかあったことである。来年への課題としたい。

今回は、糖尿病眼合併症について、臨床・学術・啓発・療養支援などの多分野にわたり、眼科医と内科医そしてスタッフらが討議を重ね、糖尿病合併症の根絶は実現可能な夢であると実感することができた実りある総会であった。関係の皆さまに感謝したい。

糖尿病療養指導と臨床研究

研究成果ではなくプロセスが指導力を向上させる

●野村 卓生(関西福祉科学大学 保健医療学部 リハビリテーション学科 理学療法学専攻)

糖尿病を専門とするきっかけ

私が理学療法士として、糖尿病を専門にすることになったきっかけは、摂食障害を合併した1型糖尿病症例のリハビリテーションを担当したことである。

養成校時代に、内科学の授業で糖尿病を学んだが、血糖変動の著しい症例のリハビリテーションを進める上で、卒前教育内容のみでは太刀打ちができなかった。そんな私に手を差し伸べてくれたのが、現在でもご指導いただいている糖尿病専門医であった。リハビリテーション前中後に血糖測定を行い、患者の訴えと客観的な指標を基にしてリスク管理体制を構築し、積極的なリハビリテーションを実施することができた。数カ月間のリハビリテーションにより、当初、ベッド上の日常生活動作もままならなかった症例が、独歩自立までに回復した。

この経験がきっかけで、従来から行われていた糖尿病教育入院にも関わるようになり、病型を問わず、小児から高齢者まで幅広く糖尿病療養指導に関わり、糖尿病を専門にすることになった。今の私があるのは、糖尿病専門医との出会い、症例との出会い、すなわち“人との出会い”による。また、糖尿病の診断名のみでは、リハビリテーションの診療報酬算定ができないにもかかわらず、糖尿病に関わる機会を継続的に与えてくれた上司・同僚・後輩の支えによる。

症例を担当した際の 素朴な疑問点を深く掘り下げる

糖尿病合併症に神経障害があり、神経障害の合併とその重症化によって筋力が低下することを、担当した1型糖尿病症例および海外の文献から知った。経験と勉強から、糖尿病が長期化しコントロール不良の期間が続けば、運動神経が障害され、自立した日常生活が送れなくなるまで筋力が低下することは理解できた。

一方、糖尿病教育入院で、積極的な運動療法が適応となるような、糖尿病合併症の進行していない2型糖尿病患者では、筋力は低下しているのか、低下しているとすれば、それはどのような程度なのか疑問を持った。糖尿病専門医に相談し、糖尿病教育入院をした患者の下肢筋力をルーティン

に測定することとなった。同様の方法で測定された健常者の先行研究データと比較して、多くの患者が健常者データより低値であることを発見した。

これらの知見は、日本糖尿病学会の総会や地方会で発表し、同学会の機関誌で論文発表ができた。臨床現場で、症例を担当した際の素朴な疑問点が研究テーマとなった。しかし、当時は、糖尿病における筋力低下の分子メカニズムは解明されておらず、臨床研究で現象を比較するデザインでは基礎研究者からの指摘には十分にレスポンスできず、臨床研究ではなく基礎研究に進むべきではないかとの葛藤もあった。

2型糖尿病患者における下肢筋力への 影響を疫学的に追求する

当時、なぜ糖尿病で筋力が低下するのかの分子メカニズムは、現状よりも明確でなかった。病院勤務の中、社会人学生として大学院に進み、衛生学・公衆衛生学・疫学に触れた。その中で、コッホがコレラ菌を発見する前に、コレラの大流行を防止したジョン・スノー(英国)やペッテンコーフェル(ドイツ)の存在を知った。それぞれの手法や学説に違いはあるが、コレラの大流行を防止したのは歴史的事実であり、これら偉人の手法と業績に感銘を受け、衛生学・公衆衛生学・疫学を学びながら臨床研究を続ける道を選択した。

博士の学位を取得後、教育・研究職に進んだ。科研費取得の恩恵があり、多施設で2型糖尿病患者の下肢筋力を疫学的に調査(MUSCLE-std study)することができ、これらの研究成果は幾つかの国際誌で発表することができた。明らかな糖尿病神経障害を合併していない2型糖尿病患者を集団としてみた場合、健常者と比較した際の下肢筋力低下の程度を明らかにできた。

また、糖尿病患者のみでみた場合、糖尿病神経障害を合併していない群と合併している群での下肢筋力低下の程度、運動習慣と下肢筋力の関連を明らかにできた。リハビリテーション専門職の立場からも、下肢筋力低下の程度は高齢の患者では歩行などの主要な日常生活動作の自立を脅かす水準にあることにも言及できた。

現在、神戸大学の小川渉先生らの研究グループによって、糖尿病により筋肉が減少する分子メカニズム、順天堂大学

の河盛隆造先生らの研究グループによって、糖尿病で筋出力が低下する分子メカニズムなどが明らかにされつつある。

糖尿病患者の運動機能に関して、基礎研究と臨床研究が結び付きつつある今、糖尿病患者の運動機能に関する疫学研究成果の重要性が高まっていると感じている。

臨床研究で療養指導は進歩する

学生時代、「研究」は特別な人たちが行うものであり、自分の臨床に役立つものではないだろうと想像していた。自らが臨床の現場に立ったとき、「研究」の結果ではなく、プロセスが重要であり、臨床に還元されることを痛感した。

文献を読むという行為は、私を世界の療養指導の空間に移送してくれた。

学会での発表は、発表者の立場では批判的と感ずることもあるが、多くは建設的な意見交換を行う有意義な場であり、同様な思いや願いを持つ者との交流を深める場となり、目からうろこが落ちるような情報を得る場所である。

論文発表については、有名なジャーナルに掲載されることが、われわれ療養指導士の最終的なゴールではない。論文投稿によって、採択されなくとも、専門家からの意見をもらえる本当に貴重な機会となる。

自らが研究を行い、発表することにハードルを感じている先生方も多いかもしれない。臨床研究を行うという行為そのものが自らの療養指導力を向上させ、それが患者に還元されて感謝されることは、療養指導士の原動力となる。患者のことを第一に考えるあなたこそ、臨床研究の道に一步を踏み出してほしい。

米国マサチューセッツ州 ボストンより

糖尿病トライアル(Veterans Affairs Diabetes Trial : VADT)の2型糖尿病患者への強化血糖コントロールは、長期的な腎アウトカムを改善する

Agrawal L, et al. Diabetes Care 42 (11): e181-e182, 2019.

高所得国において糖尿病は、末期腎不全のほぼ半数の原因となっている。強化血糖コントロールは、大血管合併症への効果は著しくないが、腎臓病の進行を遅らせる可能性が示唆されている。慢性腎臓病と末期腎不全予防への血糖コントロールの役割には依然として関心が持たれている。

VADTは、1791人のコントロール不良の2型糖尿病退役軍人を対象とした無作為前向き多施設研究であり、主要評価項目は、心血管イベントへの厳格な血糖コントロール(強化治療群)と標準的な血糖コントロール(対照群)の5.6年にわたる影響を比較検討し、副次評価項目には細小血管障害が含まれている。この介入試験後、コホート研究はさらに10年間の観察研究を継続した(観察期間の中央値は15年で、2017年に終了した)。その結果、重要な臨床評価項目への血糖コントロールの興味深い所見が得られた。

以前報告したように、ベースラインの人口統計と臨床的特徴、スタチンと降圧薬使用、平均HbA1c ($9.4 \pm 2\%$)は両群間で差がみられなかった。HbA1cの中央値は、介入期間中、両群間で1.5%の差がみられた(強化治療群6.9%、対照群8.4%)。介入試験終了後、引き続き糖尿病ケアはプライマリーヘルスケアチームにより行われ、参加者は米国退役軍人省医療記録システムと3つの全国データレジストリを用いて追跡調査した。今回の報告では、強化血糖コントロールの重要な腎障害評価項目(eGFR $< 45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ないし尿中アルブミン・クレアチニン比 $> 300\text{mg}/\text{g}$ クレアチニン)への長期的な影響を調べた。この評価項目を選択したのは、eGFRが $45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以下に低下すると末期腎不全、心血管疾患、全死亡を含む追加合併症の相対危険率が増加し、また顕性アルブミン尿がeGFR低下の危険指標となるからである。

5.6年の介入試験終了時は、強化治療群では対照群と比較して腎障害が13%少なかったが、有意差は認めなかった(95% CI 0.70~1.074, $P=0.19$)。介入試験終了後3年目の両群間のHbA1cの差は、0.2~0.3%に短縮した。追跡10年目の暫定的分析では、445人が腎障害評価項目を満たし(22.7%、27%)、強化治療群で対照群と比較して20%の減少を認めた(95% CI 0.66~0.96, $P=0.02$)。2017年の最終分

析時には、496人が腎障害評価項目を満たし(25.7%、29.7%)、強化治療群で対照群と比較して19%の減少を認めた(95% CI 0.68~0.97, $P=0.02$)。

15年間のVADTの延長観察の結果、5.6年の強化血糖コントロールがステージ3b慢性腎臓病ないし顕性アルブミン尿への進行を抑制することが明らかとなった。他の報告と同様、腎障害への強化血糖コントロールの効果には時間的なずれが認められた。興味深いことに、今回の腎障害軽減効果は、1.5%あったHbA1cの差が0.2~0.3%にまで短縮したにもかかわらず持続している。この血糖コントロールの効果は、同時にみられた他の主要な危険因子の改善によっては説明困難に思える。なぜなら糖尿病、血圧、脂質コントロールのために用いた薬剤には、両群間で差が認められなかったからである。GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害薬を用いた最近の研究においても、HbA1cの改善が比較的軽度でも糖尿病性腎症の発症と進行が抑制されることが明らかになっている。今回の試験では、これらの薬剤はほとんど用いられていない。もしこれらの薬剤が血糖コントロールの背景に使用されたら、腎障害にさらなる効果加わるかどうかは興味深い問題である。

今回の結果は、臨床的視点からも興味深い。なぜなら旧来の安価な薬剤を用いて行われた6年程度の強化血糖コントロールが、15年の観察経過で持続的な腎障害抑制を示し、有効なレガシー効果を示唆しているからである。この介入試験で示された評価項目における数値の改善が、透析、腎移植、腎臓死の減少にも当てはまるかどうかは重要な臨床的課題である。

コメント: 旧来の安価な薬剤による血糖コントロールのレガシー効果が腎障害でも示唆されたことは興味深い。腎障害の原因としてAGE (advanced glycation endproduct) やその前駆物質であるメチルグリオキサールの蓄積などによる不可逆的障害の関与も考えられる。長期にわたる高血糖の結果、形成されるAGEによりIV型コラーゲンの産生が過剰となり、糸球体基底膜の肥厚と細胞外基質の蓄積、ひいては糸球体硬化へ至る。

また、血管内皮細胞障害にはAGEの形成が重要視されて

いる。特にメチルグリオキサールはAGEより反応性が高く、血管内皮細胞障害に深く関係している。メチルグリオキサールは血管内皮細胞で多く産生され、分解されにくく血管内皮細胞に蓄積しやすい。血管内皮細胞におけるメチルグリオキサールはスーパーオキシドを不活性化し、活性酸素を増加させ酸化ストレスによる障害を引き起こす。2型糖尿病患者の血液中のメチルグリオキサールが高値であると、血管内皮細胞障害の進展が早まることが明らかとなっており、血管内皮細胞障害の予知因子となる可能性も報告されている。

成宮 学

(国立病院機構 西埼玉中央病院)

11月14日は World Diabetes Day (世界糖尿病デー)

世界の糖尿病患者数は4億6300万人

世界の糖尿病医療費は約 83 兆円

2019年の11月14日世界糖尿病デーのテーマは「糖尿病と家族 (Family and Diabetes)」であった。糖尿病は患者だけでなく、家族にも影響を与えることを理解し、支援のためのネットワークを整備すること、糖尿病をコントロールする上で、家族は重要な役割を担っているため、教育や医療資源、環境の整備を進め、家族を含めて健康的な生活スタイルを選択できるようにすることが重要としている。

IDF (International Diabetes Federation: 国際糖尿病連合) から発表された、最新の予備群を含む糖尿病患者数は4億6300万人 (IDF Diabetes Edition 2019) であった。これは2017年より3800万人増加しており、2045年には約7億人に達すると予測されている。

また、世界の糖尿病に関する医療費は、2019年に7600億USD (約83兆円) に上り、総医療費の約10%を占め、世界経済の圧迫要因となっている。まさに糖尿病は地球規模で取り組むべき重要な健康課題である。

男性・40～49才の受診が課題

日本では予備群を含む糖尿病患者数は2000万、つまり成

人の4人に1人が糖尿病(予備群含)ということである。また、「糖尿病が強く疑われるもの」の治療の状況をみると、「治療あり」が平成28年76.5%で、これは平成9年の45%から順調に上昇している。しかし、男女別、年代別にみると、男性40～49才が最も低く、51.5% (図) であり、この層の受診が課題の一つと考えられる。課題克服のためにも、より一層の糖尿病の啓発活動が望まれる。

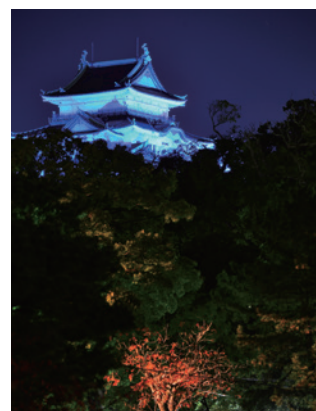
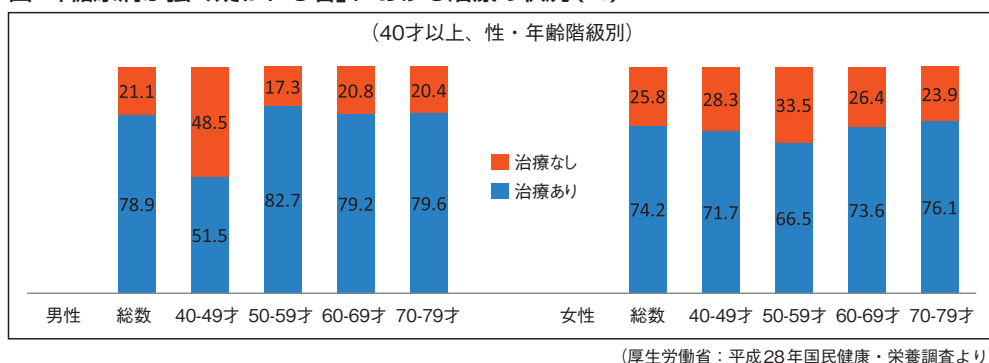
全国で200カ所がブルーライトアップ

日本では11月14日前後において、世界糖尿病デー実行委員会(日本糖尿病学会、日本糖尿病協会)によって、約200カ所の著名な建造物がブルーにライトアップされ、糖尿病の正しい知識を啓発するイベントが全国各地で開催された。

また、「明日を変えるために今動こう、スロージョギング®でブルーサークルを繋ごう 2019」としたイベントは、前回までの東京(皇居周辺)、大阪(大阪城)に、今回は愛知(名古屋城)を加えた3拠点で開催され、多くの参加者がライトアップされた夜景の中、スロージョギングを楽しんだ。

(編集部)

図 「糖尿病が強く疑われる者」における治療の状況 (%)



和歌山城



NEXT21 (新潟県)

Q & A

リラグルチドは1.8mg/日まで増量が可能に —必要に応じ副作用に注意しつつ増量を—



●安田 浩一郎
(大阪府済生会 野江病院)

Q GLP-1 受容体作動薬を効果的に用いる
用量設定について教えてください。

(石川県 M.E)

A

欧米の治療ガイドラインにおける GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬 (GLP1RA) は SGLT2 阻害薬とともに動脈硬化の進行した2型糖尿病患者において心血管イベントを有意に減少させるとの大規模臨床試験の結果が発表された¹⁾。これを受け2018年に欧米の2型糖尿病治療ガイドラインが改定され動脈硬化の高リスク患者ではメトホルミンの次の治療薬として推奨されるようになった。さらに、2019年には欧州心臓病学会から糖尿病薬未使用の高リスク患者には第一選択薬として使用を推奨するガイドラインが発表された²⁾。

しかし、日本においてはこのようなエビデンスを有するGLP1RAのリラグルチドの使用量は欧米の半量に制限されてきた。2019年よりリラグルチドは1.8mg/日まで増量が可能となり、欧米のガイドラインを参考にした治療計画を立てることが可能となった。これにより治療の選択肢が増え、2型糖尿病患者にとっては朗報である。

投与量は治療効果と副作用リスクを考慮

日本におけるリラグルチドの開発試験では、HbA1cの低下効果が十分で、消化器症状を主とした副作用を大きく増加させないためのタイトレーションが行われ、最大使用量を0.9mg/日とした。

これは合理的な結果であり、市販後、この使用量で多くの患者が血糖コントロールを維持していることもその妥当

性を支持している。

リラグルチドは1.8mg/日まで 増量が可能に

ただ1点付け加えると、多くの2型糖尿病治療薬と同様に開発試験には比較的平均的な患者がリクルートされており、肥満度が大きい患者は除外されていた。このため比較的体重が多めの患者では体重当たりの使用量が少なくなり、やや効果不足となる可能性はあると思われる。

前述したように2019年よりリラグルチドは1.8mg/日まで増量が可能となった。では、どのような患者に増量を考えるかであるが、現在0.9mg/日使用中でもう少し血糖を下げたい場合(開発試験では1.8mg/日使用群は0.9mg/日継続群と比較して0.4% HbA1cを改善した)や肥満を伴い、体重当たりの薬剤量が十分ではないと考えられるような場合はいい適応と思われる。リラグルチドの作用増強を期待するのであれば、副作用に注意しながら増量を図るべきであろう。

基礎インスリンとGLP-1 受容体作動薬の 配合剤

2019年9月26日には日本で初の基礎インスリンとGLP-1 受容体作動薬の配合剤であるゾルトファイ®配合注 (IDegLira) が発売された。インスリン デグルデク1単位+リラグルチド0.036mgを1ドーズとした製剤である。

内服薬でコントロール不十分な2型糖尿病患者では多くの場合、基礎インスリンを追加する併用療法が行われてきた。さらに、日本特有であるが2型糖尿病患者の第一選択薬として、DPP-4阻害薬が多数を占める現状を考え合わせると、IDegLiraでインスリン導入と内服薬の整理が可能とな

る症例は少なくないと思われる。リラグルチドの約99%は血中でアルブミンと結合しており、非結合状態にある残りの約1%がGLP-1受容体と結合して作用を発揮する。図1、2に示すようにリラグルチド0.9mg/日使用時の血中濃度のピークは、生理的な食後GLP-1の血中濃度の約3000倍であり、1ドーズのIDegLiraを皮下注射した場合でも100倍以上の血中濃度となる。その約1%が作用を発揮するため、リラグルチド血中濃度のピークは、生理的な食後GLP-1の血中濃度のピークと比べて、リラグルチド0.9mg/日で約30倍、また1ドーズのIDegLira(リラグルチド0.036mg)を皮下注射した場合ではほぼ同等と考えられる。

当然GLP-1とリラグルチドは一部が異なった構造であること、DPP-4阻害薬はGLP-1以外にも多くのホルモンやサイトカインの分解に関与していることから、単純にその効果を比較することはできないが、比較的少ない使用量であってもIDegLiraのインクレチン効果は期待できると思われる。

私見ではあるが、IDegLiraにおいてはインスリン量を優先して使用し、付帯的なインクレチン効果を期待するような使用感になると考えている。一方、すでに基礎インスリンとGLP1RAを併用している場合、現在の使用量がIDegLira

の配合比に近いケースでは、注射回数の減につながる。そうでない場合は、患者が容認できるのであれば配合剤に変更はせず、それぞれを目的に応じて増減する方が治療効果を容易に引き出せると思われる。

リラグルチド増量で広がる治療の選択肢

国内初のGLP1RAであるリラグルチドは海外用量と同程度までの増量が可能となり、用量を調節できる範囲が大きくなった。体格などそれぞれの患者の状態に応じて増量することにより、その効果を十分に引き出せるようになった。また、新たに基礎インスリンとの配合剤がラインアップに加わり、シンプルな投薬が可能となった。従来のインスリン導入と異なり、内服薬を整理し利便性・安全性を高めることが可能であり、注射剤導入による患者のメリットが増加した。最初の注射剤として活用できると思われる。

参考文献

- 1) Marso SP, et al. N Engl J Med 375(4): 311-322, 2016.
- 2) ESC Scientific Document Group, et al. Eur Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz486. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.

図1 日本人正常耐糖能者OGTTとMTTにおけるGLP-1分泌

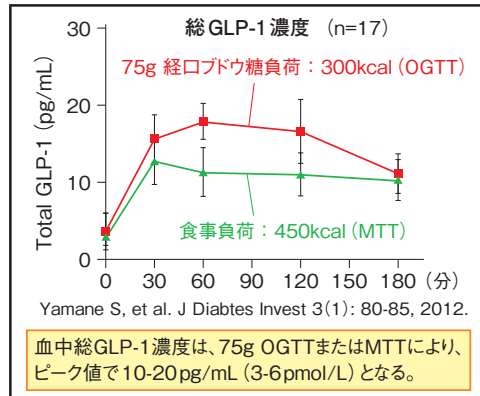


図2 皮下注射による投与量別の血中リラグルチド濃度

