



周術期血糖管理における退院後を見据えた FRC 製剤治療の有用性の検討

坂出市立病院 糖尿病内科

大工原裕之

● 要旨

周術期血糖管理において強化インスリン療法 (Basal-Bolus therapy : BBT) は重要であり、特に術前の血糖管理において限られた時間で血糖コントロールを行わなければいけない場合に多く施行されている。一方、術後血糖管理においても BBT を施行し退院後も継続できれば理想的ではあるが、すべての患者に継続することは困難であり退院後を見据えた治療を検討する必要がある。FRC (Fixed-ratio combination) 製剤であるインスリン グラルギン / リキシセナチド配合注 (以下 IGlaLixi) は、インスリン グラルギン 1 単位と GLP-1 受容体作動薬であるリキシセナチド 1 μg の割合で配合した注射薬であり、基礎インスリンと GLP-1 受容体作動薬の 2 剤を併用する治療法を 1 剤で達成でき、空腹時血糖と食後血糖を同時に改善できる配合注射剤であり、BBT から IGlaLixi への変更で同等の血糖コントロールであった報告がなされている^{1)~3)}。

今回、当院にて周術期血糖管理で BBT を施行した 2 型糖尿病患者 52 例に対し、術後血糖管理において BBT から IGlaLixi へ段階的に変更し、退院後を含めた 16 週間の有用性を検討した。結果、入院当日から IGlaLixi 開始 16 週間後の HbA1c は $10.60 \pm 3.48\%$ から $6.55 \pm 0.9\%$ と有意に改善し、空腹時血中 CPR は入院翌日 $0.63 \pm 0.35 \text{ ng/mL}$ から $1.92 \pm 0.85 \text{ ng/mL}$ へと有意に上昇した。BBT から IGlaLixi 治療への変更による糖尿病治療満足度質問票 (DTSQ)⁴⁾ の第 1 因子 (治療満足度) の 5 項目において有意に患者満足度が上昇した。有害事象は消化器症状が主な副作用であったが、その多くは IGlaLixi 調整中の入院時に発現したもので退院後は発現せず中断例はなかった。周術期血糖管理において BBT 4 回打ちから退院後を見据えた IGlaLixi 1 回打ちへの変更による有用性が確認された。

Key words : 周術期血糖管理, IGlaLixi, 強化インスリン療法 (BBT), 患者満足度

はじめに

周術期血糖管理の必要性にはいくつかの理由があり、高血糖状態が持続すると免疫学的防護機構が低下するため感染のリスクが上昇し、好中球の遊走能や貪食能の低下は手術により発生する創部への感染リスクや創傷治癒遅延のきっかけになる。また、全身麻酔や手術侵襲のストレスから副腎皮質刺激ホルモン、コルチゾール、グルカゴン、カテコラミンなどのインスリン拮抗ホルモンが過剰となり、血糖が上昇する。手術後の高カロリー輸液などで容易に高血糖に陥る可能性があり、高血糖による利尿過多による脱水だけでなく、インスリン欠乏状態から脂肪

やタンパクの異化が亢進し糖尿病性ケトアシドーシスなどの深刻な状態に陥ることがある。そのため周術期血糖管理は糖尿病専門医の大きな役割の一つであると考えられる。予定手術においては手術日を見越して予め血糖改善を行い、緊急手術 (救急搬送, 他施設からの至急の紹介) においては術前の限られた時間で血糖管理を行わなければいけないため多くは強化インスリン療法 (Basal/Bolus therapy : BBT) による術前血糖管理が行われている。一方、術後血糖管理においても BBT で管理し退院後、逆紹介後も BBT を継続できれば理想的ではあるが、生活への支障⁵⁾, 注射実施率⁶⁾, 低血糖や体重増加⁷⁾ 等の問題からすべての患者に BBT を継続することは困難

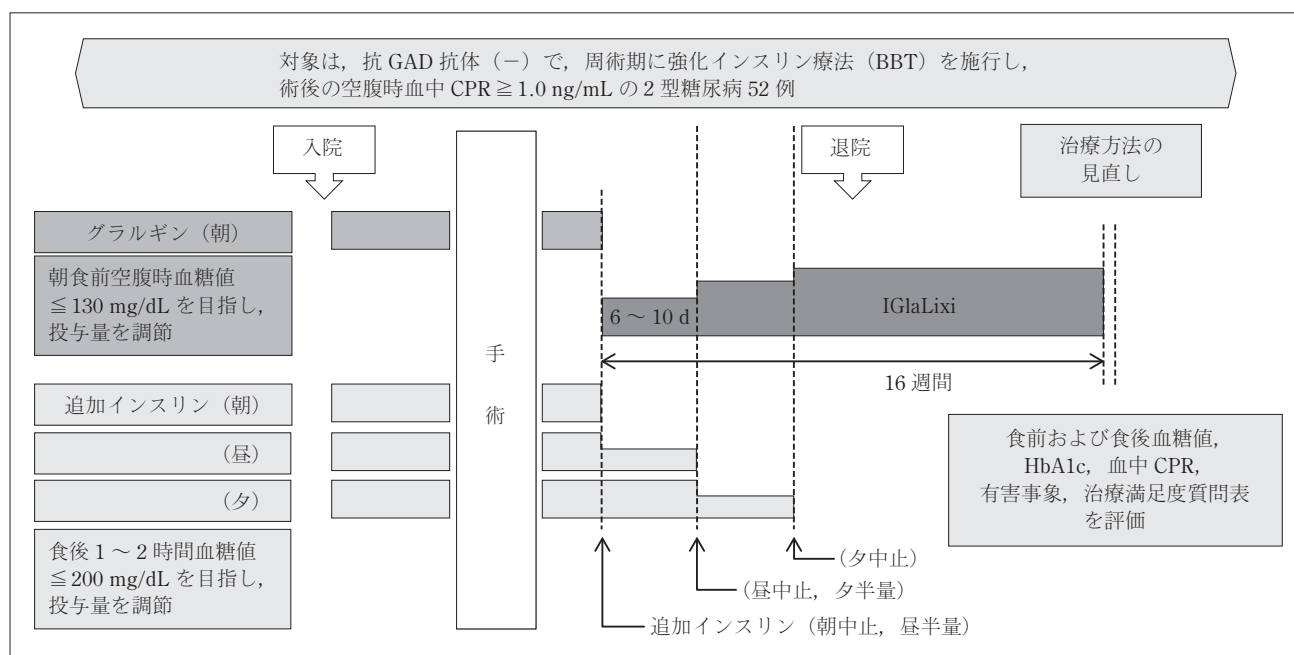


図 1 試験デザイン 周術期以降 BBT から IGlaLixi への変更方法

表 1 IGlaLixi の調整方法

BBT から切替え導入 : 6 ~ 10 ドーズで開始 空腹時血糖値の目標範囲 : 100 ~ 130 mg/dL ※ 調整目安 : 1 週間に 1 回	
空腹時血糖値の平均値	IGlaLixi
130 mg/dL 超	+1 ~ 2 ドーズ / 日
100 mg/dL 以上 130 mg/dL 以下	変更なし
80 mg/dL 以上 100 mg/dL 未満	変更なし [午前中に低血糖 (+) なら -1 ~ 2 ドーズ / 日]
80 mg/dL 未満	-2 ドーズ / 日
副作用マネジメント	IGlaLixi
悪心・消化器症状発現時	-2 ~ 4 ドーズ / 日

である。そのため術後血糖管理においてできるだけ注射回数を減らして退院いただくためにこれまでは BBT の基礎インスリンを残す BOT を行っていた。しかしながら BOT では食後血糖管理が不十分であったため、1 剤で空腹時血糖と食後血糖を同時に改善できる薬剤が求められていたところ、基礎インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合注射薬である Fixed-Ratio Combination (FRC) が使用可能となった。実際 BBT から FRC 製剤への切替により血糖コントロールの同等性、低血糖、体重増加の減少、および患者満足度の指標である DTSQ の向上が報告されている^{1)~3)}。その中でも IGlaLixi は空腹時血糖改善に加えて強力な食後血糖改善効果が報告されている⁸⁾。そこで今回、周術期 BBT 治療から術後

血糖管理における IGlaLixi への切り替えの方法、有効性および安全性、退院後、逆紹介後までの臨床経過および患者満足度の変化について検討した結果を報告する。

本試験の目的

周術期血糖管理において BBT 治療を行った 2 型糖尿病患者に術後血糖管理として IGlaLixi に切り替え、退院後を見据えた治療の有効性、安全性を明らかにする。

対象と方法

1) 対象

当院にて周術期に強化インスリン療法 (BBT)

表2 患者背景

年齢 (歳)	57.4 ± 21.9	【手術施行科 (内訳)】	
性別 (男 / 女)	24 / 28	整形外科	27 例
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 4.8	泌尿器科	11 例
糖尿病罹病期間 (年)	7.3 ± 6.0	腹部外科	9 例
入院時随時血糖値 (mg/dL)	286.3 ± 92.6	胸部外科	5 例
HbA1c (%)	10.60 ± 3.84		
空腹時血中 CPR (ng/mL)	0.63 ± 0.35		
BBT 時のインスリン用量 (単位 / 日)	21.7 ± 6.3		
IGlaLixi 開始用量 (ドーズ)	7.8 ± 1.7		
入院中の IGlaLixi 平均使用日数 (日)	10.5 ± 3.8		

を施行し、術後の空腹時血中 CPR ≥ 1.0 ng/mL の 2 型糖尿病患者に IGlaLixi を用いた注射剤治療への切替に同意が得られた連続 52 例 (男性 24 例, 女性 28 例)。

2) 方法 (図 1, 表 1)

手術前血糖管理として BBT を施行し、基礎インスリン (グラルギン) を朝食前空腹時血糖値 130 mg/dL 以下を目標として投与量を調節、追加インスリンを朝昼夕の食後 1 ~ 2 時間血糖値 200 mg/dL 以下を目標に投与量を調節する。手術後に手術前の同単位の BBT を開始し、血糖が安定した段階で IGlaLixi に段階的に切り替える。IGlaLixi 開始時は基礎インスリンと朝の追加インスリンを中止し IGlaLixi 6 ~ 10 ドーズに切り替え、昼の追加インスリンを半量にする。その後、IGlaLixi 増量時に昼の追加インスリンを中止し、夕の追加インスリンを半量にする。さらに増量時に夕の追加インスリンを中止し退院していただいた。退院後は外来にて表 1 の用量調節アルゴリズムを用い 1 週間に 1 回のセルフタイトレーションにて IGlaLixi 治療を継続し、入院日から IGlaLixi 治療開始 16 週後の有効性、安全性を評価する。

3) 評価項目

(1) 有効性

主要評価項目は入院日から IGlaLixi 開始 16 週後 (退院後) の HbA1c の変化度。副次評価項目は入院中から IGlaLixi 開始 16 週後までの空腹時 CPR, 朝食前空腹時血糖, 朝食後 2 時間血糖の変化度, BBT 最終日から IGlaLixi 開始 16 週後の各食前空腹時血糖値, 各食後 2 時間血糖値の変化度, BBT4 回打ちから IGlaLixi 1 回打ちへの変更による DTSSQ (糖尿病治療満足度質問表) の変化度とした。

(2) 安全性

胃腸障害は GLP-1 受容体作動薬で多く報告されている副作用であることから、リキシセナチドを配合した本剤においても胃腸障害に関する有害事象について注意深く評価することとした。

4) 統計処理

解析は ITT (Intention to treat) 解析を採用した。測定値は平均値 \pm 標準偏差で示した。各指標の開始前との比較について、対応のある t 検定を行った。両側検定で危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) を有意差ありと判定した。

5) 倫理的配慮

本研究実施に先立ち、研究実施計画書は坂出市立病院倫理委員会 (2022 年 10 月 1 日) で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会) および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省) を遵守して実施した。

被験者に対しては、本療法が当該の疾患に対する標準的な治療であることを十分に説明し試験参加への同意を得、また、試験結果については統計処理を加えたうえで論文として公表することについての同意を得た。

結 果

1) 患者背景 (表 2)

対象症例 52 例 (男性 24 例, 女性 28 例), 年齢は 57.4 ± 21.9 歳, 糖尿病罹病期間は 7.3 ± 6.0 年, BMI は 24.7 ± 4.8 kg/m² であった。入院日の HbA1c は $10.60 \pm 3.84\%$, 入院時随時血糖値 286.3 ± 92.6 mg/dL, 空腹時血中 CPR 0.63 ± 0.35 ng/mL, IGlaLixi 開始前の BBT 時のインスリン用量は

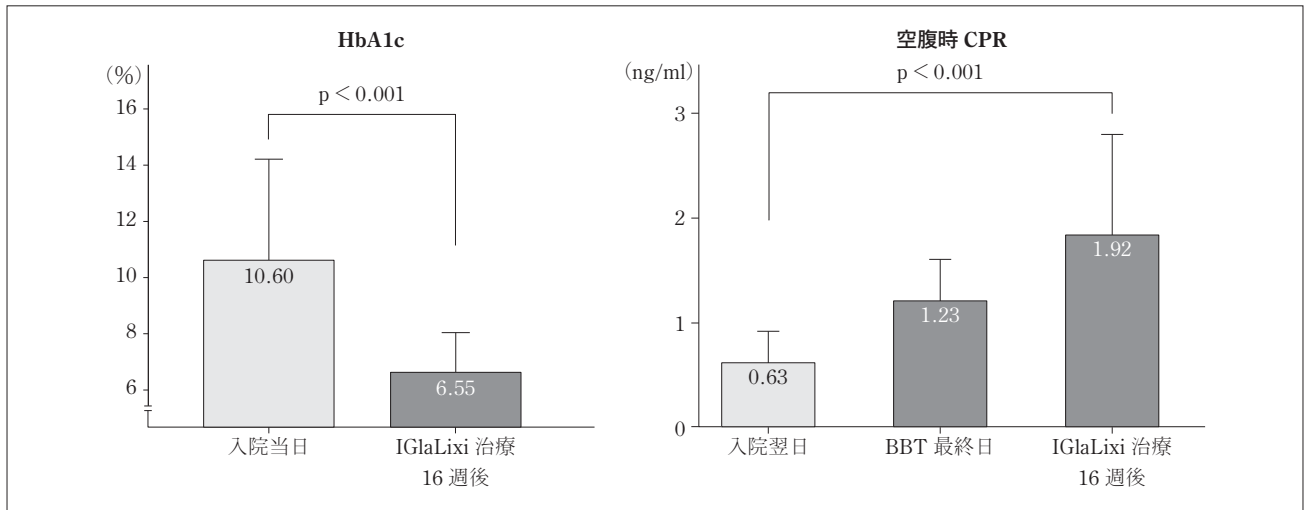


図2 HbA1c, 空腹時 CPR の推移 (52 例)

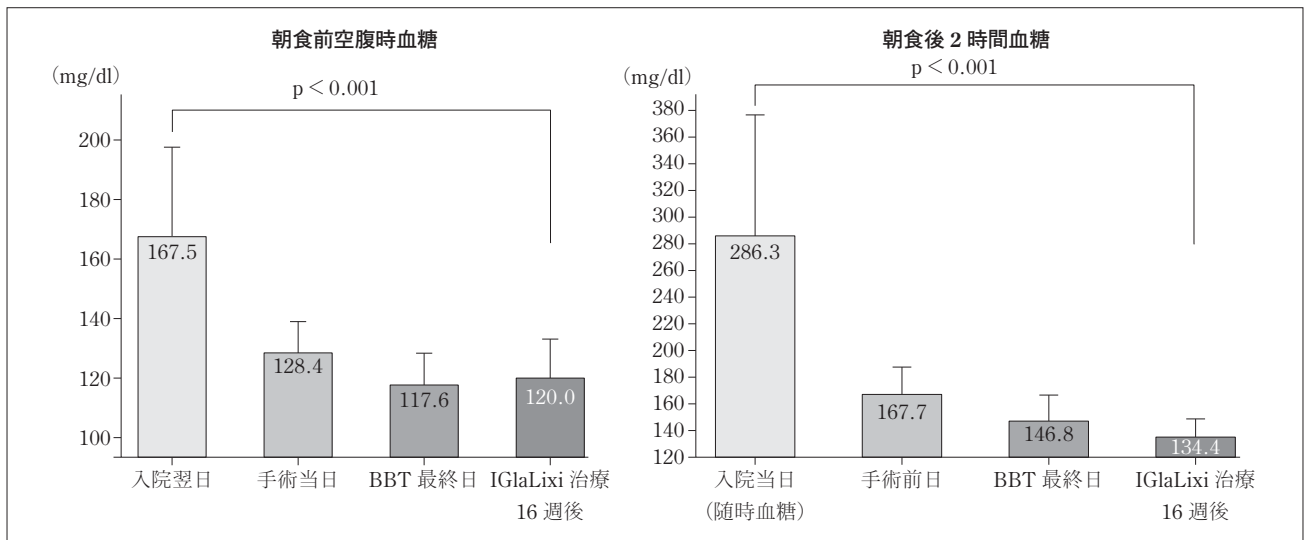


図3 朝食前空腹時血糖, 朝食後 2 時間血糖の推移 (52 例)

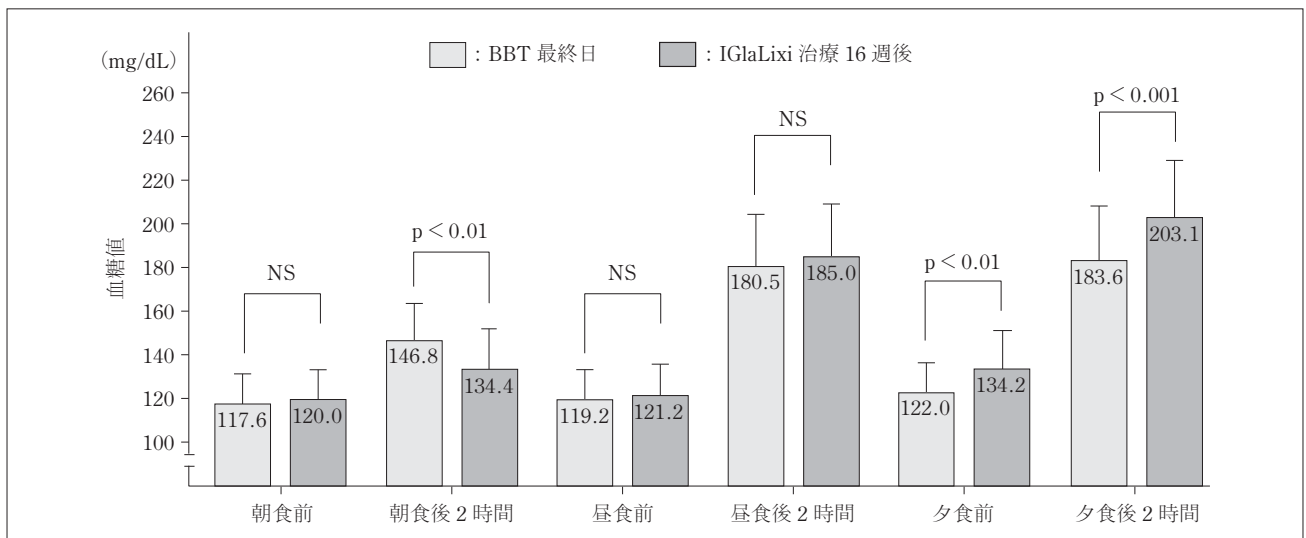


図4 各食前, 食後 2 時間血糖値 (52 例)

21.7 ± 6.3 単位 / 日, IGlaLixi 開始用量は 7.8 ± 1.7 ドーズであった。手術施行科の内訳は整形外科 27 例, 泌尿器科 11 例, 腹部外科 9 例, 胸部外科 5 例であった。

2) HbA1c, 空腹時 CPR の推移 (図 2)

主要評価項目の入院日から IGlaLixi 治療 16 週後の HbA1c は 10.60 ± 3.84% から 6.55 ± 0.9% に有意に改善した (P < 0.001)。空腹時 CPR は入院翌日 0.63 ± 0.27 ng/ml から BBT 最終日に 1.23 ± 0.37 ng/ml に上昇し IGlaLixi 治療 16 週後には 1.92 ± 0.88 ng/ml と有意に上昇した (P < 0.001)。

3) 朝食前, 朝食後 2 時間血糖の推移 (図 3)

朝食前空腹時血糖値は入院翌日 167.5 ± 30.2 mg/dL, 手術当日は 128.4 ± 9.8 mg/dL, BBT 最終日は 117.6 ± 11.6 mg/dL, IGlaLixi 治療 16 週後は 120.0 ± 12.1 mg/dL と入院翌日から有意に改善した (P < 0.001)。朝食後 2 時間血糖値は入院当日 286.3 ± 90.1 mg/dL, 手術前日 167.7 ± 12.5 mg/dL, BBT 最終日 146.8 ± 14.3 mg/dL, IGlaLixi 治療 16 週後は 134.4 ± 13.1 と入院当日から有意に改善した (P < 0.001)。

4) BBT 最終日と IGlaLixi 治療 16 週後の各食前, 食後 2 時間血糖値 (図 4)

BBT 4 回打ち最終日と IGlaLixi 1 回打ち 16 週後の各食前, 食後 2 時間血糖値を確認したところ, 朝食後 2 時間血糖値において BBT 最終日 146.8 ± 14.2 mg/dL から IGlaLixi 134.4 ± 10.6 mg/dL と IGlaLixi で有意に低く (P < 0.01), 夕食前血糖値は BBT 122.0 ± 16.0 mg/d から IGlaLixi 134.2 ± 13.8 mg/dL と BBT で有意に低く (P < 0.01), 夕食後 2 時間血糖値は BBT 183.6 ± 21.4 mg/dL, IGlaLixi 203.1 ± 16.9 mg/dL と BBT で有意に低かった (P < 0.001)。

5) 投与量 (図 5), 入院中の IGlaLixi 平均使用日数

入院中の BBT 最終日の投与量は 21.7 ± 6.3 単位 / 日, IGlaLixi 治療開始時の投与量は 7.8 ± 1.7 ドーズ / 日, IGlaLixi 治療 16 週後は 10.8 ± 3.6 ドーズ / 日であった。入院中の IGlaLixi 平均使用日数は 10.5 ± 3.8 日であった。

6) BBT 治療から IGlaLixi 治療 16 週後への糖尿病治療満足度 (DTSQ) の変化 (表 3)

入院中の BBT 治療 (4 回打ち) から IGlaLixi 治療 (1 回打ち) に変更し, 16 週後において糖尿病治療満足度質問表 (DTSQ) を用い評価したところ, 各質問項目において有意に IGlaLixi 治療の患者満足度が上昇した (P < 0.001)。

7) 有害事象

消化器症状として (重複あり), 悪心 11 例 (21%), 嘔吐 2 例 (4%), 腹部膨満感 4 例 (8%), 腹痛 2 例 (4%), 便秘 10 例 (19%), 下痢 5 例 (10%) であったが IGlaLixi の投与中止に至るような

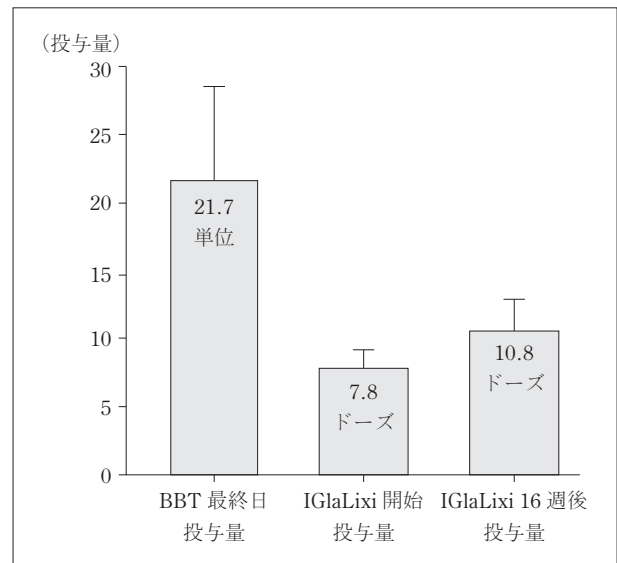


図 5 投与量の推移

表 3 BBT 治療から IGlaLixi 治療 16 週後の糖尿病治療満足度の変化

質問項目	BBT (入院中)	IGlaLixi 16 週後
あなたは, あなたの現在の治療法にどの程度満足していますか?	3.8 ± 0.6	5.1 ± 0.8 *
最近のあなたの治療法は, あなたにとってどの程度便利なものだと感じていますか?	2.8 ± 0.5	4.2 ± 0.5 *
最近のあなたの治療法は, あなたにとってどの程度融通性があると感じていますか?	2.5 ± 0.4	4.5 ± 0.6 *
この治療法をあなたと同じ種類の糖尿病を持つ人に勧めますか?	3.2 ± 0.9	4.8 ± 0.4 *
あなたは, 現在の治療法を続けていくことにどの程度満足していますか?	2.6 ± 0.6	5.2 ± 0.8 *

* P < 0.001

重篤な症状は認められなかった。

低血糖は11例(21%)に発現したが70 mg/dLを大きく下回ることはなく、重篤な低血糖は認められなかった。

考 察

周術期血糖管理においてBBTは重要であり、退院後も継続できれば理想的ではあるがすべての患者にBBTを継続することは困難で、術後血糖管理においては退院後の生活を見据えた治療を選択する必要がある、できるだけ注射回数を減らしシンプルな治療にすることが求められている。これまでは術後管理においてBBTからBOTの1回打ちへステップダウンを行って退院という選択が多かったが、食後血糖の部分は不十分であった。その問題点を解消すべく1回打ちで空腹時、食後血糖値を改善できるFRC製剤IGlaLixiの有効性、安全性を検討した。術後血糖管理としてBBTからIGlaLixiに段階的に変更していった結果、BBTと同等の朝食前空腹時血糖、朝食後2時間血糖値が得られ、退院後16週間においてもその効果は持続しており、その結果、入院時点ではHbA1c $10.60 \pm 3.84\%$ であったが、IGlaLixi使用16週間後にはHbA1c $6.55 \pm 0.90\%$ と有意に改善がみられた。これらの有効性は入院中にBBTで血糖を厳格にコントロールすることで内因性のインスリン分泌能が回復し(空腹時血中CPR 0.63 ± 0.38 ng/mL \rightarrow 1.23 ± 0.45 ng/mL)、その後IGlaLixi治療16週間においても 1.92 ± 0.75 ng/mLと上昇し内因性のインスリン分泌が回復したことが大きな要因と考えられる。IGlaLixi治療による血中CPRの改善は著者がこれまで報告している⁹⁾¹⁰⁾。本来であればBBT4回注射のところを1回注射のIGlaLixiで血糖コントロールを維持できたことは患者のQOLを考えるうえで意義が深いと考える。

入院期間中にBBTからIGlaLixiへの段階的に変更する方法を図1に示した。IGlaLixiの開始用量を6~10ドーズとし、Bolusに関してはIGlaLixiには短時間型GLP-1RAであるリキシセナチドが配合されており、特に朝食後から昼食前の血糖値低下が大きいことが特徴であるため¹⁰⁾、IGlaLixi開始時に朝のBolus量を中止し、昼を半量にし、その後IGlaLixi増量時に昼、夕の追加インスリンを順次中止し、IGlaLixiの1日1回注射で退院していただい

た。IGlaLixiの特徴を活かした調整方法で速やかにBBTと同等の血糖コントロールが得られた。この方法は今回周術期血糖管理において行ったことを報告したが、当院では通常の糖毒性解除目的の入院血糖管理においても行っている。退院後(IGlaLixi治療16週間)に各食前、食後2時間血糖値を確認したところ入院中のBBT最終日と比べて朝食後2時間血糖値はIGlaLixiで有意に低く、夕食前、夕食後2時間血糖値は有意に高かった。これは配合されている短時間作用型GLP-1RAであるリキシセナチドの特徴と考えられた。しかしながら、BBTは入院環境下で4回打ちと厳格に管理された血糖値であり、通常的生活環境下でのIGlaLixi1回打ちであることを考えるとBBTからIGlaLixi治療への変更は有用であると考えられる。それを示すのがDTSQの結果であり(表3)、DTSQの第1因子(治療満足度)の5項目すべてにおいてBBTからIGlaLixiへの変更による治療満足度が有意に上昇したことは特筆すべきことと考え、退院後の治療継続にもつながり、退院後を見据えたBBTからIGlaLixiへの治療の有用性が確認された。有害事象に関してGLP-1RAが配合されているため調整段階で消化器症状が懸念され、悪心をはじめ入院中の用量調整段階で消化器症状が発現した。症状が出た際にはIGlaLixiの減量およびドンペリドン、メトクロプラミド投与により速やかに消失し治療中断に至る例はなかった。入院中でもあることから速やかに処置ができることが中断ならなかった理由と考える。退院後において消化器症状が発現することはなかったためIGlaLixi等の初期の消化器症状コントロールが重要と考えられた。

ま と め

感染予防、創傷治癒の観点より、周術期には厳格な血糖管理が求められている。そのため多くの場合でBBTが施行される。一方で術後にBBTの落としどころをどうするか、退院後、逆紹介後の患者の生活スタイル、治療の継続、血糖コントロールの維持等を考える必要があるすべての患者にBBT継続を要求することは難しく、よりシンプルな治療が求められている。今回、術後にシンプルな治療として開始したIGlaLixiは1日1回の注射で空腹時血糖値と食後血糖値の両方をコントロールすることがで

き、糖毒性を解除させて内因性のインスリン分泌回復に有効であった、患者さんのQOLを損なわず、受け入れも容易であり今後の糖尿病治療に寄与できると考えられた。

【COI】大工原裕之はサノフィ株式会社、日本イーライリリー株式会社、ノボノルディスク株式会社から講演料を受けている。

文 献

- 1) Giugliano D, et al: Feasibility of Simplification From a Basal-Bolus Insulin Regimen to a Fixed-Ratio Formulation of Basal Insulin Plus a GLP-1RA or to Basal Insulin Plus an SGLT2 Inhibitor: BEYOND, a Randomized, Pragmatic Trial. *Diabetes Care* 2021; **44**: 1353-1360
- 2) Miyoshi H, et al: Use of iGlarLixi for the Management of Type 2 Diabetes in Japanese Clinical Practice: Prior Treatment Subgroup Analysis of the SPARTA Japan Study. *Diabetes Ther* 2023; **14**: 671-689.
- 3) 鴻山訓一, 他: FRC 製剤を用いた新たな入院血糖管理の有用性: Basal-Bolus therapy (BBT) シンプル化. *診療と新薬* 2023; **60**: 229-235.
- 4) 石井 均, 他: 糖尿病治療満足度質問表 (DTSQ) の日本語翻訳と評価に関する研究. *医学のあゆみ* **192**: 809-814, 2000.
- 5) Jenkins N, et al: Participants' experiences of intensifying insulin therapy during the Treating to Target in Type 2 Diabetes (4-T) trial: qualitative interview study. *Diabet Med* 2011; **28**: 543-548.
- 6) Eby EL, et al: The Association Between Adherence to Insulin Therapy and Health Care Costs for Adults with Type 2 Diabetes: Evidence from a U.S. Retrospective Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; **26**: 1081-1089.
- 7) Heller S: Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; **65** Suppl 1: S23-27.
- 8) Terauchi Y, et al: Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi:1) in Japanese patients with type2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: A randomized, 26-week, open-label, multicentre study: The LixiLan JP-O2 randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020; **22** Suppl 4: 14-23.
- 9) 大工原裕之: ソリクア®配合注による糖尿病新規注射薬導入の有用性: 2型糖尿病患者 40例, 24週間投与の試験結果. *診療と新薬* 2021; **58**: 605-615.
- 10) 大工原裕之: Weekly GLP-1 受容体作動薬からソリクア®配合注への切り替えの有用性: 2型糖尿病患者 53例, 24週間投与の試験結果. *診療と新薬* 2022; **59**: 499-506.
- 11) Ratner RE, et al: Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2010; **27**: 1024-32.