博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏　　名	宇賀村　大亮
学　　位	博士（医学）
学位記番号	新大院博（医）第　1087　号
学位授与の日付	令和４年９月20日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
博士論文名	An exploratory clinical trial on the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes on maintenance hemodialysis. （インスリン使用中の維持血液透析患者におけるGLP-1受容体作動薬デュラグルチドの併用によるその有効性および安全性に関する探索的臨床研究）
論文審査委員	主査　教授　曽根　博仁 副査　教授　寺井　崇二 副査　准教授　後藤　眞

博士論文の要旨

背景と目的

過去の研究においては、インスリンを使用している２型糖尿病患者にGLP-1受容体作動薬を追加したところ、低血糖のリスクを増やさずに血糖コントロールが改善しただけでなく、インスリン使用量が減少し、QOLも改善したとの報告がある。しかし、２型糖尿病を合併し、インスリンを使用中の維持血液透析患者におけるその詳細は不明である。そこで、成人の２型糖尿病を合併した維持血液透析患者で、現在インスリン療法をうけている患者において、週１回のGLP-1受容体作動薬であるデュラグルチドを既存の治療に追加し、その開始前後でcontinuous glucose monitoring（CGM）を実施することで血糖コントロールの改善やインスリン使用量の減量を確認し、さらに治療アドヒアランスの向上やQOLの改善などの効果が得られるのか検討を行った。

方法

デュラグルチド開始１ヶ月以内に前観察期間として週初めの透析時にglycated albumin（GA）値、glycated hemoglobin（HbA1c）値を含む一般血液生化学検査、週初めの透析後にインピーダンス法（InBody）による体組成の評価、iPro2（Medtronic MiniMed, USA）を用いたCGM、the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire（DTSQ）およびthe Diabetes Therapy-Related Quality of Life questionnaire（DTR-QOL）を用いて治療満足度およびQOLの評価を行った。デュラグルチド開始後はデュラグルチド開始後６か月間、一般血液生化学検査を毎月行い、デュラグルチド開始４週後にCGMと体組成分析を実施した。デュラグルチド開始６ヶ月後に１週間のCGMと体組成分析、およびDTSQとDTR-QOLを用いたアンケートを実施した。主要評価項目は（ｉ）CGMによるデュラグルチド開始前後での平均血糖、mean amplitude of glycemic excursions（MAGE）およびstandard deviation（SD）を用いた血糖変動の変化量;（ii）デュラグルチド開始前および開始前後のGA値、HbA1c値、透析前血糖値の変化量;（iii）デュラグルチド開始前および開始前後のインスリ

ンの1日における総使用量の変化量とした。副次的評価項目は（ｉ）DTR-QOLおよびDTSQによるデュラグルチド開始前後における治療満足度などの変化;（ii） デュラグルチド開始前後における、InBodyを用いた体組成 (除脂肪量、体脂肪量、骨格筋量)の変化量;（iii） デュラグルチド開始前後における interdialytic weight gain (IDWG) の変化量とした。また、安全性評価項目として、デュラグルチド使用に伴う重篤な有害事象発現率、およびデュラグルチド使用前後のCGMにおけるarea over the glucose curve < 70 mg/dL per 24 h (AOC < 70) を比較して低血糖発現率を確認した。

結果

14名で研究を開始したが、1名が強い腹部症状により、1名がプロトコル逸脱により除外され、12名が試験を完遂した。主要評価項目ではGA値は有意な改善を示し、HbA1c値は改善傾向を示した。インスリン使用量は有意に減少し、4名がインスリンの使用を中止することができた。CGMにおいては平均血糖、MAGE、SDに改善傾向を認めたが、AOC < 70は有意な変化を認めなかった。副次的評価項目ではbody mass index (BMI)、体脂肪率、体脂肪量が有意に減少した。一方で、骨格筋量や骨格筋量指数に有意な変化は見られなかった。治療満足度に関してはDTSQではDTR-QOL共に総合点数の有意な上昇を認めた。

考察と結論

インスリン使用中の2型糖尿病を合併した維持血液透析患者において、GLP-1受容体作動薬であるデュラグルチドを併用し、使用開始後6か月のCGMによる血糖の推移やDTSQ、DTR-QOLによる治療満足度およびQOLの変化を検討した。血糖管理においてはGA値が有意に低下し、さらに1日の総インスリン使用量は低血糖リスクを増加させることなく有意に減少し、4名がその使用を中止することができた。治療満足度およびQOLに関しても改善を認めた。デュラグルチドは2型糖尿病を合併し、インスリンを使用中の維持血液透析患者の低血糖リスクを高めることなく、血糖コントロール、体組成、およびQOLの改善に有用である可能性が示唆された。

審査結果の要旨

GLP-1受容体作動薬は、インスリン療法中の2型糖尿病患者に対して低血糖のリスクを増やさずに血糖コントロールが改善するうえに、インスリン使用量が減少し、QOLも改善したとの報告があるが、維持血液透析患者における有用性は不明である。そこで申請者らはインスリン使用中の2型糖尿病を合併した維持血液透析患者14名において、GLP-1受容体作動薬であるデュラグルチドを併用し、使用開始後6か月のCGMによる血糖の推移やDTSQ、DTR-QOLによる治療満足度およびQOLの変化を検討した。12名が試験を完遂した。糖化アルブミン値は有意な改善、HbA1c値は改善傾向を示し、インスリン使用量は有意に減少し、4名がインスリンの使用を中止することができた。CGMでは平均血糖、MAGE、SDに改善傾向を認めたが、AOC < 70は有意な変化を認めなかった。body mass index (BMI)、体脂肪率、体脂肪量は有意に減少した。一方で、骨格筋量や骨格筋量指数に有意な変化は見られなかった。治療満足度ではDTS、QDTR-QOL共に有意な上昇を認めた。

以上、本研究は小規模ではあるが、週一回投与のGLP-1受容体作動薬がインスリンを使用中の2型糖尿病合併維持血液透析患者の低血糖リスクを高めることなく、血糖コントロール、体組成、およびQOLの改善に有用である可能性を示した点に本論文の博士論文としての価値を認める。