



Title	生活習慣病の治療介入に関する無作為化比較試験による実証的研究
Author(s)	高瀬, 崇宏
Description	配架番号 : 2465
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13451号
Issue Date	2019-03-25
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k13451">https://doi.org/10.14943/doctoral.k13451</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/84596">https://hdl.handle.net/2115/84596</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Takase.pdf



# 学 位 論 文

生活習慣病の治療介入に関する  
無作為化比較試験による実証的研究  
(Empirical research of randomized controlled  
trials for therapeutic intervention of  
lifestyle-related disease)

2019年3月

北 海 道 大 学

高 瀬 崇 宏



# 学 位 論 文

生活習慣病の治療介入に関する  
無作為化比較試験による実証的研究  
(Empirical research of randomized controlled  
trials for therapeutic intervention of  
lifestyle-related disease)

2019年3月

北 海 道 大 学

高 瀬 崇 宏

# 目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	3 頁
略語表	6 頁
—第 1 章—	
ダルス摂取が脂質代謝および血糖コントロールに与える影響	7-40 頁
1.1. 緒言	8 頁
1.2. 実験方法	
1.2.1 ダルス由来成分	9 頁
1.2.1.1 ダルスの準備	
1.2.1.2 ダルス由来成分の安全性	
1.2.1.3 ダルス由来成分の用量設定	
1.2.2 パイロット試験：ダルス摂取が生活習慣病に与える影響	11 頁
1.2.2.1 目的	
1.2.2.2 対象	
1.2.2.3 試験食品の種類と区別	

1.2.2.4 研究プロトコール

1.2.2.5 尿および血液生化学

1.2.2.6 その他の評価項目

1.2.2.7 統計学的解析

1.2.3 本試験：ダルス摂取が脂質代謝に与える影響 15 頁

1.2.3.1 目的

1.2.3.2 対象

1.2.3.3 試験食品の種類と区別

1.2.3.4 研究プロトコール

1.2.3.5 尿および血液生化学

1.2.3.6 その他の評価項目

1.2.3.7 目標症例数の設定

1.2.3.8 統計学的解析

1.3 実験結果

1.3.1 パイロット試験：ダルス摂取が生活習慣病に与える影響 19 頁

1.3.1.1 試験結果

1.3.1.2 有害事象

1.3.2	本試験：ダルス摂取が脂質代謝に与える影響	23 頁
1.3.2.1	背景因子	
1.3.2.2	試験結果	
1.3.2.3	有害事象	
1.4	考察	39 頁
－第 2 章－		
	GLP-1 受容体作動薬連日投与製剤リラグルチドから週 1 回投与製剤デュ ラグルチド切り替えによる患者満足度の改善効果	41-56 頁
2.1	緒言	42 頁
2.2	方法	44 頁
2.2.1	対象	
2.2.2	研究プロトコール	
2.2.3	DTSQ、DTR-QOL	
2.2.4	目標症例数の設定	
2.2.5	統計学的解析	
2.3	結果	47 頁
2.3.1	背景因子	

### 2.3.2 試験結果

2.4 考察	54 頁
総括および結論	57 頁
謝辞	59 頁
利益相反	60 頁
引用文献	61 頁

# 発表論文目録および学会発表目録

本研究は下記の論文として投稿および投稿中である。

1. Takase T, Nakamura A, Yamamoto C, Nomoto H, Miya A, Dannoura M, Cho KY, Kurihara Y, Manda N, Aoki S, Atsumi T, Miyoshi H. (2018). Improvement in treatment satisfaction after switching from liraglutide to dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. J Diabetes Investig, in press.
2. Takase T, Nakamura A, Miyoshi H, Ono K, Koga M, Toyomaki A, Kusumi I, Kino R, Konishi Y, Kiso Y, Atsumi T. (2018). Effect of *Palmaria palmata* on lipid metabolism and glycemic control: results from the randomized double blind placebo-controlled trial. J Nutr, in submitting.

本研究は下記の学会で発表あるいは発表予定である。

1. 高瀬崇宏, 三好秀明, 檀浦みどり, 山本知穂, 宮愛香, 野本博司, 中村昭伸, 栗原義夫, 青木伸, 渥美達也. 「GLP-1 受容体作動薬連日投与製剤からデュラグルチド切り替えによる患者満足度の検討」. 第 51 回日本糖尿病学会北海道地方会, 札幌, 2017 年 11 月 5 日
2. 高瀬崇宏, 中村昭伸, 山本知穂, 野本博司, 宮愛香, 檀浦みどり, 曹圭龍, 栗原義夫, 萬田直紀, 青木伸, 渥美達也, 三好秀明. 「GLP-1 受容体作動薬連日投与製剤からデュラグルチド切り替えによる患者満足度の改善効果」. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 2018 年 5 月 24-26 日

3. Takase T, Nakamura A, Miyoshi H, Ono K, Koga M, Toyomaki A, Kusumi I, Kino R, Konishi Y, Kiso Y, Atsumi T. Effect of *Palmaria palmata* on lipid metabolism and glycemic control: results from the randomized placebo-controlled trial. The 10th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes. Kuara Lumpur, Malaysia, 22-25 November 2018
4. 高瀬崇宏, 中村昭伸, 三好秀明, 大野浩太, 古賀農人, 豊巻敦人, 久住一郎, 小西靖之, 木曾良信, 渥美達也. 「ダルス摂取が脂質代謝に与える影響 –無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験–」. 第 22 回日本病態栄養学会年次学術集会, 横浜, 2019 年 1 月 11-13 日
5. 高瀬崇宏, 中村昭伸, 三好秀明, 大野浩太, 古賀農人, 豊巻敦人, 久住一郎, 城野理佳子, 小西靖之, 木曾良信, 渥美達也. 「海藻ダルス摂取が糖・脂質代謝に与える影響 –無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験–」. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会, 仙台, 2019 年 5 月 23-25 日

## 緒 言

高 LDL コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) 血症や高中性脂肪 (triglyceride; TG) 血症などの脂質異常症、糖尿病、高血圧、喫煙などは、それぞれ動脈硬化のリスク因子としてよく知られているが、内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性を基本病態として生じるメタボリック症候群は、高血糖、脂質異常、血圧上昇が同一個体に重積する状態を指し、同様に動脈硬化のリスク因子として重要である (Cornier et al., 2008; Eckel et al., 2005; Kaur, 2014)。内臓脂肪蓄積を原因とした生活習慣病の成因と発症の順序を包括的に把握する概念としてメタボリックドミノという考え方も示されている (Figure 1) (Itoh, 2006)。

メタボリック症候群の治療は、内臓脂肪減少に主眼が置かれており、治療は食事・運動療法といった生活習慣の改善が中心となる。食事・運動療法を実施してもなおコントロールができない各リスクファクターに対しては薬物療法が行われる。食事・運動療法による生活習慣の介入により体重 (内臓脂肪量) が減少すると、インスリン抵抗性は改善し、脂質異常、高血圧、高血糖も改善していく (Pasanisi et al., 2001)。フィンランドの糖尿病予防研究では、軽度の体重減少を伴う生活習慣の介入によりメタボリック症候群の有病率が対照群と比較して低下した (Ilanne-Parikka et al., 2008)。本邦では、積極的支援が行われた特定保健指導対象者を対象とする研究において、1~3%の体重減少で TG、HDL コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol; HDL-C)、ヘモグロビン A1c (glycated hemoglobin; HbA1c)、肝機能、3~5%の体重減少で収縮期・拡張期血圧、空腹時血糖、尿酸の有意な改善が認められた (Muramoto et al., 2014)。また、魚、大豆、果物、野菜、海藻などの日本食摂取により心血管死のリスクが減少することも報告されている (Tada et al., 2011)。

日本糖尿病学会の「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会」の報告によると、糖尿病とは「インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群」と定義されている。本邦では1型、2型、その他の特定の機序・疾患によるもの、妊娠糖尿病と大別され、その中で2型糖尿病が大部分を占める。メタボリック症候群の治療と同様に、食事・運動療法が中心となるが、減量と血糖改善効果が不十分な場合は薬物治療が考慮される。本邦において実臨床で使用可能となった Glucagon like

peptide-1 受容体作動薬 (glucagon like peptide-1 receptor agonist; GLP-1 RA) は、血中グルコース濃度依存性にインスリン分泌を増強させて血糖を低下させる注射薬であるが、胃内容物の排泄遅延降下や、視床下部での食欲制御作用もあり、体重減少にも寄与する (Lund et al., 2014)。一方で、注射薬は注射タイミングや心理的負担などがアドヒアランスに影響するため、注射の回数を減らしたり、用法をシンプルにしたりするなどして患者負担を軽減し、アドヒアランスを向上させる必要がある。

我々は第 1 章で、耐糖能異常や脂質異常症を有する日本人を対象として、紅藻類ダルスがヒトにおける脂質・糖代謝へ与える影響について検討した。第 2 章では、糖尿病治療薬に関する quality of life (QOL) や患者満足度に注目した臨床研究がこれまでほとんど報告がないことから、GLP-1 RA 連日投与製剤を投与中の 2 型糖尿病患者を、同治療を継続する群、週 1 回投与製剤デュラグルチドに切り替える群に分け、患者治療満足度を主要評価項目においた介入研究を行った。

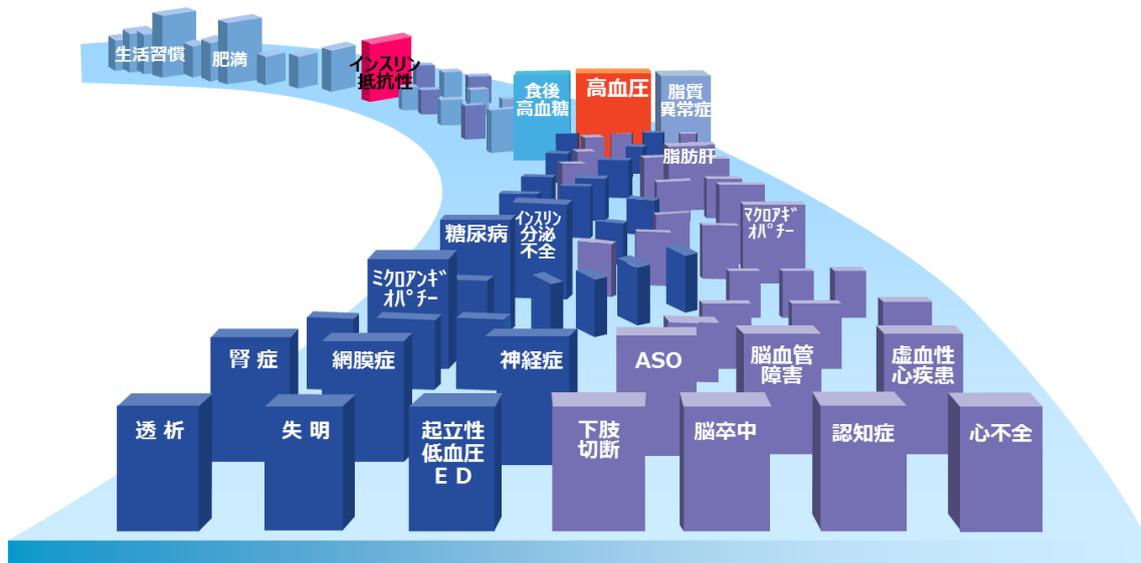


Figure 1. メタボリックドミノ

食生活の偏りや運動不足といった生活習慣の揺らぎが、いわばドミノ倒しの最初のひとつのこま（ドミノ）を倒すことになり、その結果、まず肥満、特に内臓脂肪型肥満そしてアディポサイトカイン分泌異常、インスリン抵抗性などを引き起こし、高血圧、高血糖、脂質異常といった病態がほぼ同じ時期に生じてくる。(Itoh, H. (2006). Metabolic domino: new concept in lifestyle medicine. *Drugs Today (Barc)* 42 Suppl C, 9-16.より引用)

## 略 語 表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the concentration-time curve
AWARD	Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes
BAP	biological antioxidant potential
BMI	body mass index
d-ROMs	reactive oxygen metabolites-derived compounds
DTR-QOL	Diabetes Therapy-Related Quality of life
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EPA	eicosapentaenoic acid
FT3	free triiodo thyronine
FT4	free thyroxine
HbA1c	glycated hemoglobin
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance
HOMA- $\beta$	homeostasis model assessment beta cell function
GLP-1 RA	glucagon like peptide-1 receptor agonist
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OGTT	oral glucose tolerance test
QOL	quality of life
SD	standard deviation
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2
TC	total cholesterol
TG	triglyceride
TSH	thyroid stimulating hormone

— 第 1 章 —

ダルス摂取が脂質代謝および  
血糖コントロールに与える影響

## 1.1 緒言

海藻は健康維持・増進のためにも優れた食材であり、炭水化物、ビタミン、ミネラル、食物繊維が豊富である (Cofrades et al., 2017)。緑藻類、紅藻類、褐藻類に分類され、多くの研究で肥満、脂質、血糖などの改善効果が報告されている。昆布は2型糖尿病患者において脂質改善効果および抗酸化作用を有し (Kim et al., 2008)、緑藻類アオサは糖尿病ラットモデルにおいてインスリン感受性の改善およびアディポネクチンの増加をもたらす代謝合併症を軽減させる (Mahmoud et al., 2015)。

紅藻類はダルスなどが北方圏に生育しているが、本邦では食用としてあまり利用されていない。一方で、イギリス諸島の多く、特にアイルランドでダルスが広く利用されており、食用として強い歴史的伝統がある (Rhatigan, 2009)。また、北ヨーロッパやカナダでは一般的にスナック食品として利用されている (Rhatigan, 2009; MacArtain et al., 2007; Park and Pezuto, 2013)。台湾北東部に分布している紅藻類マクサは糖尿病ラットモデルにおいてインスリン感受性、血糖、総コレステロール、中性脂肪を改善させる (Yang et al., 2015)。しかし、紅藻類におけるこれらの改善効果はヒトにおいて明らかでない。そこで、我々は耐糖能異常や脂質異常症を有する日本人を対象とし、ダルスがヒトにおける脂質および糖代謝へ与える影響について検討した。

## 1.2 実験方法

### 1.2.1 ダルス由来成分

#### 1.2.1.1 ダルスの準備

ダルスは 2016 年 1 月末に北海道函館市南茅部地域（現函館市川汲町）で採取し、北海道大学フード&メディカルイノベーション国際拠点で 100 $\mu$ m 以下に乾燥粉末にしたものをパイロット試験および本試験で使用した。検査開始前はアルミパウチで密閉状態のまま、北海道大学フード&メディカルイノベーション国際拠点内にある 4℃の冷蔵庫で保管した。

#### 1.2.1.2 ダルス由来成分の安全性

食経験について、試験食品に含有されるダルス由来成分はいずれも既存食品中に含まれ、カナダ、アイルランドでは一般に食用あるいは薬用として利用されている。本邦では産業利用されていないが食経験はある。ダルス由来成分の *in vitro* および動物を用いた *in vivo* 試験について、株式会社ピー・エム・エル総合研究所で遺伝毒性試験（Ames 試験、染色体異常試験）、株式会社新薬リサーチセンター中央研究所でラットを用いた単回経口投与毒性試験および 28 日間反復経口投与毒性試験がそれぞれ実施されたが、遺伝毒性試験は陰性、単回経口投与毒性試験は無毒性量：No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) =2000mg/kg 以上、28 日間反復経口投与毒性試験は NOAEL=1000mg/kg/日以上であり、安全であることが確認された。

#### 1.2.1.3 ダルス由来成分の用量設定

日本食品分析センターでダルス粉末の成分分析を行い、ダルスのヨウ素含有量は 712 $\mu$ g/g であった。他の成分は耐容上限量に達する量ではなく、ダ

ルスの摂取量を最も規定するものはヨウ素であると考えられた。昆布の摂取量は日本で2万トンであり、海藻類からの平均ヨウ素摂取量は1200 $\mu$ g/日と推定されている (Nagataki, 2008)。ダルススを2g、3gそれぞれ摂取した場合、1日のヨウ素摂取量はそれぞれ2624 $\mu$ g (1200+712 $\times$ 2)、3336 $\mu$ g (1200+712 $\times$ 3)となる。ヨウ素の耐容上限量は3000 $\mu$ g/日であり (The Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan, 2005)、ダルスス3g/日ではヨウ素が過剰摂取される危険性がある。そのため、ダルス由来成分を2g/日に設定した。試験食品は外観・風味などから区別できないものとするため、カプセルを用いた。カプセル1粒あたりのダルス含有量は0.17gであり、ダルス由来成分2g/日は12カプセル/日に相当する。

## 1.2.2 パイロット試験：ダルス摂取が生活習慣病に与える影響

### 1.2.2.1 目的

空腹時血糖異常あるいは耐糖能異常と診断される日本人男女を対象に、ダルスを1日2回8週間摂取することに伴う糖代謝異常を中心とした生活習慣病に与える影響を探索的に検討することを目的とした。

### 1.2.2.2 対象

同意説明文書による同意を取得した者を対象として事前検査を実施した。75g経口ブドウ糖負荷試験（oral glucose tolerance test; OGTT）で空腹時血糖異常（空腹時血糖 110mg/dL 以上 126mg/dL 未満）あるいは耐糖能異常（75gOGTT で2時間値 140mg/dL 以上 200mg/dL 未満）と診断された20歳以上60歳未満の男女を被験者として選抜した。除外基準は、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の者、摂取開始前12週間以内に400mL献血あるいは4週間以内に200mL献血あるいは2週間以内に成分献血（血漿成分献血および血小板成分献血）を行った者、心臓、肝臓、腎臓、甲状腺に疾患を有する者、循環器系疾患の既往歴のある者、糖尿病を発症している者（日本糖尿病学会の定める基準による）、試験食品に関するアレルギーのある者、過去に採血により気分不良や体調悪化を経験したことのある者、アルコール多飲者（純アルコール量にして平均40g相当/日以上）、過度の喫煙者（平均21本/日以上）、食生活が極度に不規則な者（交代制勤務者など）、本試験に影響する可能性のある医薬品、特定保健用食品、機能性表示食品などを常用している者（ただし、事前検査以降から医薬品を除きそれらの摂取をしないことができる者を除く）、その他試験責任医師により本試験参加に不適切と判断した者とした。

### 1.2.2.3 試験食品の種類と区別

試験食品については Table 1, 2 に示す通りとした。

Table 1. 試験食品の性状・形態・原材料

	試験食品
形態	カプセル
色	ダークカラメル色
風味	無味
関与成分	設定していない
包装形態	8週間分および予備分をアルミパウチに包装
保管および取り扱いの注意	室温で保管

Table 2. 試験食品の組成

ダルス由来成分 (mg)	2000	ダルス由来成分 (mg)	2000
水分 (g)	0.14	モリブデン	検出なし
たんぱく質 (g)	0.79	ビタミン B <sub>1</sub> (μg)	2.8
脂質 (g)	0.10	ビタミン B <sub>2</sub> (μg)	16.0
炭水化物 (g)	0.75	ビタミン B <sub>6</sub> (μg)	2.4
エネルギー (kcal)	3.5	ビタミン B <sub>12</sub> (μg)	0.7
食物繊維 (g)	0.66	総ビタミン C (mg)	0.06
ナトリウム (mg)	10.9	ビタミン D	検出なし
カリウム (g)	0.05	ビタミン K <sub>1</sub> (μg)	54.2
カルシウム (mg)	3.8	ビタミン K <sub>2</sub>	検出なし
リン (mg)	13.4	葉酸 (μg)	4.0
マグネシウム (mg)	3.8	パントテン酸 (μg)	2.2
鉄 (mg)	0.28	亜ヒ酸 (ppm)	0.15
銅 (mg)	0.01	鉛 (ppm)	0.01
亜鉛 (mg)	0.12	カドミウム (ppm)	0.01
マンガン (mg)	0.02	無気ヒ素	検出なし
セレン (μg)	0.36	クロム (μg)	1.2
ヨウ素 (μg)	1400		

#### 1.2.2.4 研究プロトコール

本研究は、単群試験であった。被験者から同意取得後、試験食品を1日2回、各6カプセルを朝食直前（朝食を摂取しない場合は昼食直前に摂取させる）、夕食直前に8週間継続摂取させた。試験責任医師は、摂取し忘れた場合にはその日のうちに摂取し、他の日に摂取しないように指導した。主要評価項目は開始前および8週後の75gOGTTによる負荷後血糖値および血糖値推移の合計曲線下面積: area under the concentration-time curve (AUC)、副次評価項目は開始前および8週後の体重、body mass index (BMI)、腹囲、空腹時血糖、HbA1c、グリコアルブミン、空腹時インスリン値、脂質代謝（総コレステロール[total cholesterol; TC]、TG、HDL-C、LDL-C、non HDL-C）、75gOGTTによる負荷後インスリン値およびインスリン値のtotal AUC、インスリン抵抗性指標値（homeostasis model assessment of insulin resistance [HOMA-IR]、Matsuda-DeFronzo index）、インスリン分泌能指標値（homeostasis model assessment beta cell function [HOMA-β]）、酸化ストレス関連指標（reactive oxygen metabolites-derived compounds [d-ROMs]、biological antioxidant potential [BAP]）、安全性評価項目は甲状腺機能（thyroid stimulating hormone [TSH]、free triiodo thyronine [FT3]、free thyroxine [FT4]）、尿中ヨウ素とした。事前検査は2016年9月5日～7日、試験実施期間は2016年10月4日～11月30日とした。

#### 1.2.2.5 尿および血液生化学

LDL-CはFriedewald式を用いて計算した（Friedewald et al., 1972）。尿中総ヨウ素は比色法で測定し、結果は尿中総ヨウ素/クレアチニン比(μg/gCr)を用いた。TSH、FT4は電気化学免疫測定法で測定した。血中インスリンは化学発光酵素免疫測定法で測定した（SRL、Inc、Tokyo、Japan）。他の生化学パラメータは従来の自動分析装置で測定した。

### 1.2.2.6 その他の評価項目

血糖およびインスリンの total AUC は食前から食後 120 分の血糖値の平均で算出した。インスリン抵抗性の指標として HOMA-IR および Matsuda-DeFronzo index を用いた。HOMA-IR は、空腹時血糖値およびインスリン濃度から、以下の式に従って計算した： $HOMA-IR = (\text{空腹時血糖値}[\text{mg/dL}] \times \text{空腹時インスリン濃度}[\mu\text{U/mL}]) / 405$  (Matthews et al., 1985)。Matsuda-DeFronzo index は、75gOGTT 時の血糖値および血中インスリン濃度から、以下の式に従って計算した： $Matsuda-DeFronzo\ index = 10000 / (\text{空腹時血糖値}[\text{mg/dl}] \times \text{空腹時インスリン濃度}[\mu\text{U/mL}] \times \text{OGTT 中の平均血糖値}[\text{mg/dl}] \times \text{OGTT 中の平均インスリン濃度}[\mu\text{U/mL}])$  (Matsuda and DeFronzo, 1999)。インスリン分泌能の指標である HOMA-β は、空腹時血糖値およびインスリン濃度から、以下の式に従って計算した： $HOMA-\beta = \text{空腹時インスリン濃度}[\mu\text{U/mL}] \times 360 / (\text{空腹時血糖値}[\text{mg/dL}] - 63)$  (Matthews et al., 1985)。酸化ストレスの指標として d-ROMs を、抗酸化力の指標として BAP を測定した。

### 1.2.2.7 統計学的解析

結果は平均±標準偏差 (standard deviation [SD]) あるいは中央値 (25%–75%点) として示した。背景因子は摂取 0 週でのデータを対象とした。群内における摂取 0 週と 8 週との比較は、対応のある t 検定または Wilcoxon の符号付順位検定を用いて評価した。正規性の評価として Shapiro-Wilk 検定を行い、連続変数において適切な統計検定を選択した。主要評価項目および副次評価項目の解析は Full Analysis Set 解析で行い、ベースラインおよび治療後変化について分析した。試験食品の摂取率が 90%に満たない者、生活日誌や試験期間中の被験者からの聞き取り内容などから生活内容の変動が大きいと判断された者、本試験に影響を及ぼす可能性があるとして禁止した特定保健用食品、機能性表示食品などを継続あるいは繰り返し摂取した者は解析から除外した。検定は両側検定を行い、 $p$  値 $<0.05$  を統計的に有意であるとした。データ分析には JMP version 13 software (SAS Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

## 1.2.3 本試験：ダルス摂取が脂質代謝に与える影響

### 1.2.3.1 目的

血中 LDL-C が 120mg/dL 以上、20 歳以上 60 歳未満の日本人男女を対象に、ダルス含有食品を 1 日 2 回 8 週間継続摂取させることに伴う血中脂質代謝に与える影響を検証することを目的とした。

### 1.2.3.2 対象

同意説明文書による同意を取得した者を対象として事前検査を実施した。LDL-C（Friedewald 式で算出したデータ）が 120mg/dL 以上の 20 歳以上 60 歳未満の男女を被験者として選抜した。除外基準は、中性脂肪値が 400mg/dL 以上の者、糖尿病を発症している者（日本糖尿病学会の定める基準による）、心臓、肝臓、腎臓、甲状腺に疾患を有する者、循環器系疾患の既往歴のある者、摂取開始前 12 週間以内に 400mL 献血あるいは 4 週間以内に 200mL 献血あるいは 2 週間以内に成分献血（血漿成分献血および血小板成分献血）を行った者、他の試験に参加中あるいは試験終了 4 週間以内の者、試験食品に関するアレルギーのある者、過去に採血により気分不良や体調悪化を経験したことのある者、アルコール多飲者（純アルコール量にして平均 40g 相当/日以上）、過度の喫煙者（平均 21 本/日以上）、食生活が極度に不規則な者（極度の欠食者、交代制勤務者など）、本試験に影響する可能性のある医薬品、特定保健用食品、機能性表示食品、栄養機能食品などを常用している者（ただし、事前検査以降から医薬品を除きそれらの摂取をしないことができる者を除く）、胃切除、胃腸縫合術、腸管切除などの胃腸管部位に大きな手術歴がある者（盲腸切除を除く）、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の者、その他試験責任医師により本試験参加に不適切と判断した者とした。

### 1.2.3.3 試験食品の種類と区別

試験食品については Table 3 に示す通りとした。

Table 3. 試験食品の性状・形態・原材料・組成

	被験食品	対照食品
形態	カプセル	
色	ダークカラメル色	
風味	無味	
関与成分	設定していない	
包装形態	8週間分および予備分をアルミパウチに包装	
保管および取り扱いの注意	室温で保管	
ダルス由来成分 (mg)	2000	0
エネルギー (kcal)	3.5	1.1
たんぱく質 (g)	0.79	<0.01
脂質 (g)	0.10	<0.01
炭水化物 (g)	0.75	2.3
ヨウ素 (μg)	1400	—
亜ヒ酸 (ppm)	0.15	—

### 1.2.3.4 研究プロトコール

本研究は、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験である。被験者から同意取得後、年齢、性別、LDL-C (Friedewald 式で算出したデータ) をそれぞれ 2 値データで層別し、並べ替えブロック法で被験食品摂取群 (以下、ダルス群)、あるいは対照食品摂取群 (以下、プラセボ群) のいずれかに無作為に割り付けて、割り付けられた試験食品を 8 週間摂取させた。試験食品は 1 日 2 回、各 6 カプセルを朝食直前 (朝食を摂取しない場合は昼食直前に摂取させる)、夕食直前に摂取させ、摂取 0 週目来院日は昼食直前、夕食直前に摂取させた。試験責任医師は、摂取し忘れた場合にはその日のうちに摂取し、他の日に摂取しないように指導した。主要評価項目は開始前および 8 週後の LDL-C の変化量、副次評価項目は開始前および 8 週後の体重、

BMI、腹囲、LDL-C 以外の脂質 (TC、TG、HDL-C、non HDL-C)、空腹時血糖、グリコアルブミン、空腹時インスリン値の変化量、安全性評価項目は甲状腺機能 (TSH、FT4)、尿中ヨウ素とした。事前検査は 2017 年 8 月 28 日～9 月 6 日、試験実施期間は 2017 年 8 月 28 日～11 月 29 日とした。

### 1.2.3.5 尿および血液生化学

LDL-C は Friedewald 式を用いて計算した (Friedewald et al., 1972)。尿中ヨウ素は比色法で測定し、結果は尿中ヨウ素/クレアチニン比 ( $\mu\text{g/gCr}$ ) を用いた。TSH、FT4 は電気化学免疫測定法で測定した。血中インスリンは化学発光酵素免疫測定法で測定した (SRL、Inc、Tokyo、Japan)。他の生化学パラメータは従来の自動分析装置で測定した。

### 1.2.3.6 その他の評価項目

インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は、空腹時血糖値およびインスリン濃度から、以下の式に従って計算した： $\text{HOMA-IR} = (\text{空腹時血糖値} [\text{mg/dL}] \times \text{空腹時インスリン濃度} [\mu\text{U/mL}]) / 405$  (Matthews et al., 1985)。

### 1.2.3.7 目標症例数の設定

先に実施した臨床研究「ダルス摂取が生活習慣病に与える影響」では、ダルス 2g を 1 日 2 回 8 週間ヒトに摂取することにより LDL-C は有意に改善した (0 週の平均  $\pm$  SD :  $125.9 \pm 66.3 \text{mg/dL}$ 、8 週の平均  $\pm$  SD :  $110.6 \pm 51.3 \text{mg/dL}$ 、 $p = 0.031$ )。一方で、高 LDL-C 血症患者において、3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A 還元酵素阻害薬アトルバスタチンの有用性と安全性を検討した無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験では、平均 LDL-C はプラセボ群において投与 0 週で  $187.3 \text{mg/dl}$ 、投与 8 週で  $187.2 \text{mg/dl}$  と変化はみられなかった (Wang and Ting, 2001)。以上より、プラセボ群の変化量の平均を 0 とし、有意水準 0.05 (両側) の条件で、検出力 80% の場合、各群 50 例 (両群 100 例)、脱落 5% 程度 (各群 3 例) で、総被験者数を計 106 例と設定した。

### 1.2.3.8 統計学的解析

結果は平均±SD あるいは中央値（25%–75%点）として示した。背景因子は摂取 0 週でのデータを対象とした。両群間の背景因子の差は、連続変数には対応のない t 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて評価した。正規性の評価として Shapiro-Wilk 検定を行い、連続変数において適切な統計検定を選択した。主要評価項目および副次評価項目の解析は Full Analysis Set 解析で行い、変化量の比較は対応のない t 検定あるいは Mann-Whitney U 検定を用いた。相関は Spearman の順位相関係数を用いて算出した。試験食品の摂取率が 90%に満たない者、生活日誌や試験期間中の被験者からの聞き取り内容などから生活内容の変動が大きいと判断された者、本試験に影響を及ぼす可能性があるとして禁止した特定保健用食品、機能性表示食品などを継続あるいは繰り返し摂取した者は解析から除外した。検定は両側検定を行い、 $p$  値 $<0.05$  を統計的に有意であるとした。データ分析には JMP version 13 software (SAS Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

## 1.3 実験結果

### 1.3.1 パイロット試験：ダルス摂取が生活習慣病に与える影響

#### 1.3.1.1 試験結果

計 54 人の対象者が事前検査を実施し、計 19 人を登録した。33 人の対象者は事前検査の結果が空腹時血糖異常あるいは耐糖能異常の基準を満たさず、対象者 2 人は腎疾患があること、降圧薬を内服していたことから、それぞれ脱落した。登録対象者数 19 人のうち、対象者 1 人は試験参加中に撤回を希望したため脱落し、18 人が研究を完遂した。研究完遂者 18 人のうち、対象者 1 人は研究を完遂したものの試験食品摂取率 90%未満であったため統計解析から除外した (Figure 2)。

計 17 人の対象者 (男性 8 人、女性 9 人、平均年齢  $50.1 \pm 6.6$  歳) で各種パラメータを評価した。Table 4 に示す通り、試験食品摂取後 8 週で LDL-C は  $125.9 \pm 66.3 \text{mg/dL}$  から  $110.6 \pm 51.3 \text{mg/dL}$ 、non HDL-C は  $172.6 \pm 62.3 \text{mg/dL}$  から  $155.5 \pm 46.5 \text{mg/dL}$  と有意に改善した (それぞれ  $p = 0.03$ 、 $p = 0.03$ )。空腹時インスリン値、HOMA-IR は有意に上昇したが (それぞれ  $p = 0.02$ 、 $p = 0.02$ )、インスリン AUC は有意に低下 ( $p = 0.01$ )、Matsuda-DeFronzo index は有意に上昇しており ( $p = 0.02$ )、一定の傾向を示さなかった。一方で、空腹時血糖、75gOGTT2 時間値、血糖 AUC、HbA1c、グリコアルブミンは変化を認めなかった。尿中ヨウ素/クレアチニン比は有意に上昇し ( $p < 0.01$ )、Free T4 は有意に低下したが ( $p = 0.01$ )、TSH は差を認めなかった。血清クレアチニンは有意に上昇した ( $p = 0.03$ )。酸化ストレスマーカー d-ROMs、BAP はともに差を認めなかった。

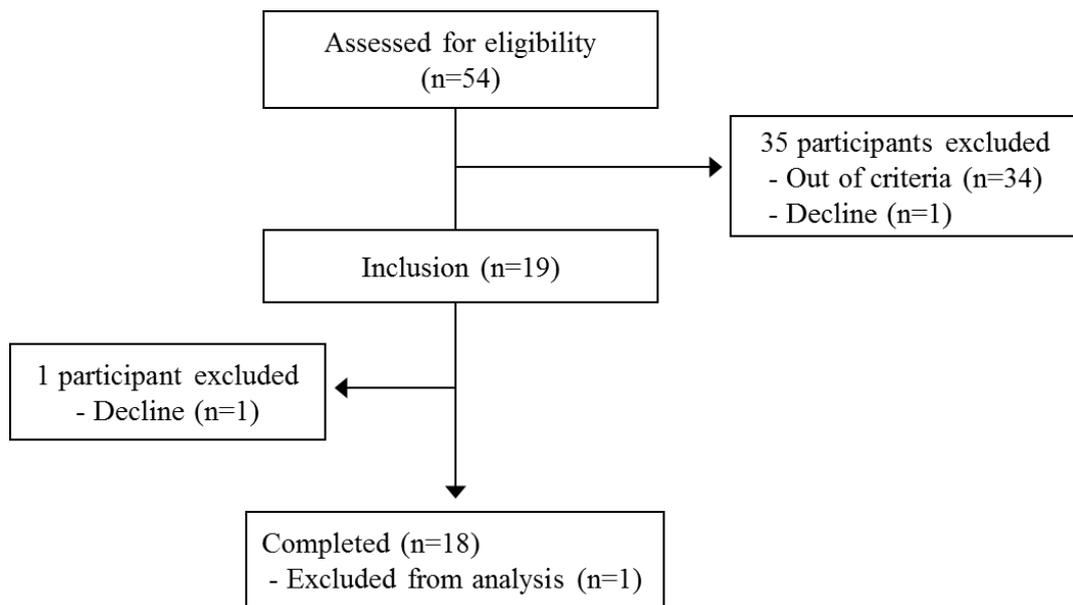


Figure 2. 研究フローチャート

事前検査で空腹時血糖異常あるいは耐糖能異常の基準を満たした対象者に試験食品を摂取させた。

Table 4. ダルス摂取前後の 17 人の糖脂質代謝の変化

	0 week	8 weeks	<i>P</i> value
Body weight (kg)	65.6 ± 16.1	66.1 ± 16.0	0.22
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 ± 5.1	25.3 ± 5.0	0.22
Waist circumference (cm)	89.0 ± 10.7	89.4 ± 10.8	0.62
Systolic blood pressure (mmHg)	124.3 ± 19.5	121.2 ± 19.6	0.33
Diastolic blood pressure (mmHg)	71.4 ± 12.9	71.0 ± 12.9	0.79
<b>Urine iodine (µg/L)</b>	<b>178.0 (115.0, 273.5)</b>	<b>570.0 (272.0, 990.0)</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Urine iodine/Cr ratio (µg/gCr)</b>	<b>175.0 (95.3, 307.8)</b>	<b>510.2 (325.1, 756.2)</b>	<b>&lt;0.01</b>
AST (U/L)	22.4 ± 5.1	22.5 ± 4.8	0.77
ALT (U/L)	23.4 ± 11.8	22.5 ± 9.5	0.83
Total cholesterol (mg/dL)	232.8 ± 57.9	217.6 ± 41.1	0.06
Triglyceride (mg/dL)	128.0 (70.0, 207.0)	144.0 (63.5, 234.0)	0.91
HDL cholesterol (mg/dL)	60.2 ± 19.1	62.1 ± 20.2	0.25
<b>LDL cholesterol (mg/dL)</b>	<b>125.9 ± 66.3</b>	<b>110.6 ± 51.3</b>	<b>0.03</b>
<b>Non HDL cholesterol (mg/dL)</b>	<b>172.6 ± 62.3</b>	<b>155.5 ± 46.5</b>	<b>0.03</b>
Fasting plasma glucose (mg/dL)	94.2 ± 13.2	97.8 ± 16.0	0.11
Two hours glucose levels in 75gOGTT (mg/dL)	145.1 ± 30.4	138.9 ± 34.8	0.36
HbA1c (%)	5.6 ± 0.2	5.7 ± 0.2	0.18
Total glucose AUC	18436 ± 3873	17479 ± 3503	0.19
Glycated albumin (%)	13.9 ± 1.1	13.8 ± 1.2	0.16
<b>Insulin (µU/mL)</b>	<b>4.9 (3.7, 6.4)</b>	<b>5.6 (4.5, 7.5)</b>	<b>0.02</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>1.1 (0.8, 1.6)</b>	<b>1.4 (1.0, 2.0)</b>	<b>0.02</b>
HOMA-β (%)	66.4 ± 29.7	73.9 ± 30.1	0.33
<b>Matsuda index</b>	<b>7.4 (4.7, 10.3)</b>	<b>8.3 (6.3, 12.9)</b>	<b>0.02</b>
<b>Total insulin AUC</b>	<b>3156 (2656, 6798)</b>	<b>2569 (1689, 4640)</b>	<b>0.01</b>
Urea (mg/dL)	5.4 ± 1.3	5.5 ± 1.3	0.42
<b>Cr (mg/dL)</b>	<b>0.68 ± 0.12</b>	<b>0.72 ± 0.13</b>	<b>0.03</b>
TSH (µU/mL)	1.7 ± 0.8	1.9 ± 1.1	0.19
Free T3 (pg/mL)	3.2 ± 0.3	3.2 ± 0.3	0.76
<b>Free T4 (ng/dL)</b>	<b>1.3 ± 0.1</b>	<b>1.2 ± 0.1</b>	<b>0.01</b>
d-ROMs	385.0 (358.0, 419.5)	343.0 (339.5, 380.0)	0.13
BAP	2356 (2044, 2505)	2284 (1811, 2493)	0.33

Data are expressed as mean ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). *P* value: paired t-test or Wilcoxon signed rank test.

### 1.3.1.2 有害事象

試験食品に関連する重篤な副作用は認めなかった。全ての副作用は軽度であり、試験継続に影響は与えなかった。

## 1.3.2 本試験：ダルス摂取が脂質代謝に与える影響

### 1.3.2.1 背景因子

計 110 人の対象者（男性 37 人、女性 63 人）を組み入れたが、対象者 1 人が参加を辞退した。計 109 人の対象者がダルス群あるいはプラセボ群に無作為に割り付けられ、ダルス群の対象者 2 人およびプラセボ群の対象者 3 人が研究参加前に辞退したため、それぞれ脱落し、計 104 人が完遂した（ダルス群 52 人、プラセボ群 52 人）。研究完遂者 104 人は全て試験食品の摂取率が 90%以上であったが、対象者 1 人は研究開始後より食事療法を開始し、それにより著明な体重減少を来したため統計解析から除外し、計 103 人の統計解析を行った（Figure 3）。ダルス群とプラセボ群の両群間の研究開始時点における対象者背景において、尿中ヨウ素/クレアチニン比はプラセボ群に比しダルス群で有意に低値であった（ $p = 0.02$ ）。それ以外の項目は両群間で有意差はみられなかった（Table 5）。男女別のベースラインの対象者背景を Table 6 および Table 7 に示した。男性において、尿中ヨウ素/クレアチニン比はプラセボ群に比しダルス群で有意に低値であった。また、ダルス群においてベースラインの対象者背景を男性と女性で比較すると、体重および BMI は女性が男性より有意に低値であった（それぞれ  $p < 0.01$ 、 $p = 0.04$ ）（Table 8）。

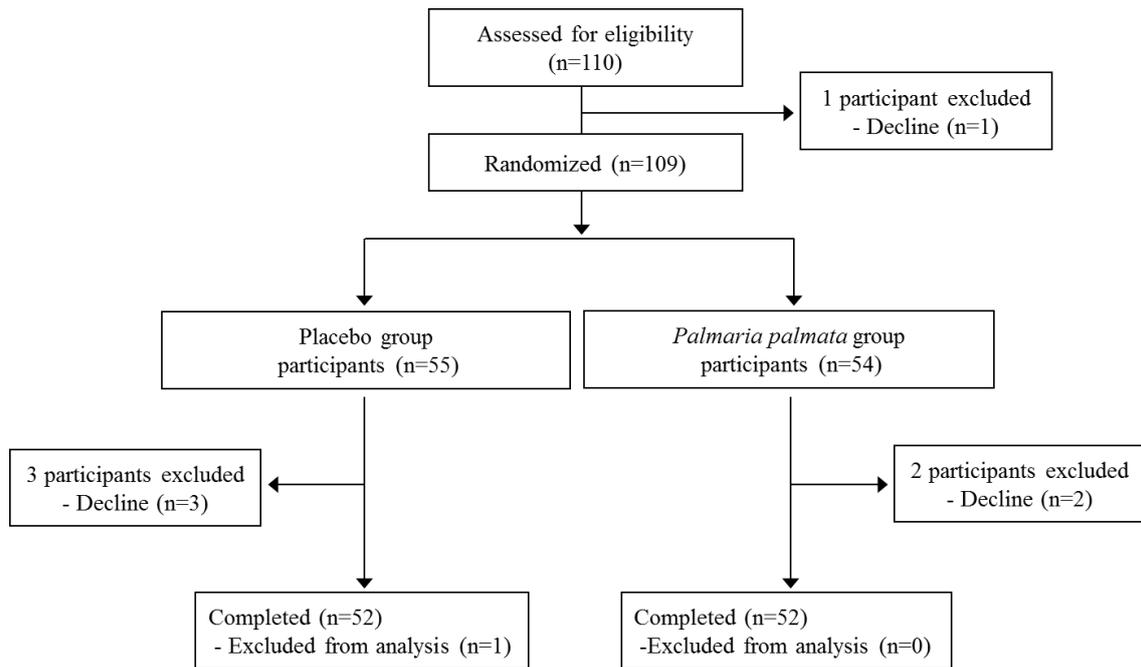


Figure 3. 研究フローチャート

被験食品摂取群（ダルス群）、あるいは対照食品摂取群（プラセボ群）のいずれかに無作為に割り付けた。

Table 5. ベースラインの対象者背景

	Total	ダルス群	プラセボ群	P value
n	104	52	52	
Age (years)	46.4 ± 7.9	46.8 ± 7.4	45.9 ± 8.5	0.57
Sex (male/female)	34/70	17/35	17/35	1.00
Body weight (kg)	62.2 ± 11.6	62.6 ± 12.9	61.8 ± 10.3	0.74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.7 ± 3.4	23.6 ± 3.5	23.7 ± 3.2	0.98
Waist circumference (cm)	87.2 ± 9.6	86.9 ± 10.2	87.5 ± 9.1	0.77
Systolic blood pressure (mmHg)	115.0 ± 13.6	115.4 ± 13.9	114.6 ± 13.5	0.78
Diastolic blood pressure (mmHg)	69.0 ± 10.6	69.6 ± 10.7	68.4 ± 10.5	0.56
Urine iodine (μg/L)	176.0 (88.3, 372.5)	148.5 (70.3, 325.3)	217.0 (134.5, 490.5)	0.05
<b>Urine iodine/Cr ratio (μg/gCr)</b>	<b>169.5 (105.5, 467.8)</b>	<b>140.0 (94.0, 228.0)</b>	<b>224.5 (123.3, 912.0)</b>	<b>0.02</b>
AST (U/L)	21.1 ± 5.4	21.6 ± 6.2	20.7 ± 4.6	0.40
ALT (U/L)	21.1 ± 11.4	21.6 ± 12.1	20.5 ± 10.8	0.61
Total cholesterol (mg/dL)	228.7 ± 28.2	230.7 ± 25.9	226.8 ± 30.4	0.48
Triglyceride (mg/dL)	91.0 (65.0, 126.0)	96.0 (70.5, 129.0)	90.0 (60.0, 125.3)	0.29
HDL cholesterol (mg/dL)	66.3 ± 16.4	66.9 ± 17.0	65.7 ± 15.8	0.71
LDL cholesterol (mg/dL)	141.4 ± 22.8	141.7 ± 21.4	141.1 ± 24.3	0.90
Non HDL cholesterol (mg/dL)	162.4 ± 25.9	163.8 ± 25.9	161.1 ± 26.0	0.60
Triglyceride/HDL cholesterol ratio	1.4 (0.9, 2.3)	1.4 (0.9, 2.5)	1.4 (0.9, 2.0)	0.53
Fasting plasma glucose (mg/dL)	89.1 ± 7.1	89.1 ± 6.4	89.2 ± 7.8	0.98
Glycated albumin (%)	13.7 ± 1.1	13.6 ± 1.2	13.7 ± 1.1	0.74
Insulin (μU/mL)	5.4 (3.9, 7.4)	5.3 (3.8, 7.7)	5.5 (4.0, 7.3)	0.87
HOMA-IR	1.2 (0.8, 1.7)	1.1 (0.8, 1.7)	1.2 (0.8, 1.7)	0.91
Urea (mg/dL)	5.1 ± 1.2	5.1 ± 1.3	5.2 ± 1.1	0.53
Cr (mg/dL)	0.64 ± 0.13	0.65 ± 0.13	0.62 ± 0.13	0.30
TSH (μU/mL)	1.7 ± 1.0	1.6 ± 0.9	1.7 ± 1.0	0.64
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.66

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). P value of *P.palmata* vs placebo treated groups.

Table 6. ベースラインの女性対象者背景

	Total	ダルス群	プラセボ群	<i>P</i> value
n	70	35	35	
Age (years)	46.6 ± 8.6	47.1 ± 7.7	46.0 ± 9.5	0.60
Body weight (kg)	57.6 ± 9.5	56.8 ± 9.4	58.4 ± 9.7	0.47
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 3.6	22.9 ± 3.6	23.6 ± 3.5	0.43
Waist circumference (cm)	86.5 ± 10.5	85.2 ± 11.0	87.8 ± 10.0	0.30
Systolic blood pressure (mmHg)	112.2 ± 12.6	111.0 ± 10.2	113.3 ± 14.6	0.44
Diastolic blood pressure (mmHg)	65.6 ± 9.1	64.9 ± 6.8	66.4 ± 11.0	0.49
Urine iodine (µg/L)	174.5 (79.0, 382.5)	173.0 (62.0, 349.0)	208.0 (95.0, 480.0)	0.21
Urine iodine/Cr ratio (µg/gCr)	173.0 (121.0, 470.8)	154.0 (118.0, 464.0)	216.0 (130.0, 1013.0)	0.15
AST (U/L)	20.2 ± 5.2	20.7 ± 6.3	19.6 ± 3.9	0.39
ALT (U/L)	17.7 ± 8.8	18.3 ± 10.4	17.1 ± 7.0	0.58
Total cholesterol (mg/dL)	232.3 ± 28.0	234.9 ± 26.5	229.7 ± 29.6	0.44
Triglyceride (mg/dL)	88.0 (64.5, 112.5)	93.0 (68.0, 126.0)	84.0 (57.0, 103.0)	0.16
HDL cholesterol (mg/dL)	70.7 ± 15.5	71.8 ± 15.8	69.7 ± 15.5	0.57
LDL cholesterol (mg/dL)	142.5 ± 23.0	142.5 ± 22.8	142.5 ± 23.6	1.00
Non HDL cholesterol (mg/dL)	161.6 ± 26.3	163.1 ± 27.3	160.0 ± 25.7	0.63
Triglyceride/HDL cholesterol ratio	1.3 (0.8, 1.7)	1.3 (0.9, 1.9)	1.3 (0.7, 1.7)	0.45
Fasting plasma glucose (mg/dL)	88.1 ± 6.8	88.3 ± 6.5	88.0 ± 7.1	0.86
Glycated albumin (%)	13.9 ± 1.1	13.9 ± 1.0	13.8 ± 1.1	0.79
Insulin (µU/mL)	5.0 (3.8, 7.2)	4.7 (3.8, 6.4)	5.5 (4.0, 7.3)	0.43
HOMA-IR	1.1 (0.8, 1.5)	1.0 (0.8, 1.3)	1.2 (0.8, 1.6)	0.52
Urea (mg/dL)	4.7 ± 0.9	4.6 ± 1.0	4.7 ± 0.8	0.79
Cr (mg/dL)	0.57 ± 0.08	0.58 ± 0.08	0.56 ± 0.08	0.23
TSH (µU/mL)	1.7 ± 1.0	1.6 ± 0.8	1.9 ± 1.1	0.18
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.75

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). *P* value of *P.palmata* vs placebo treated groups.

Table 7. ベースラインの男性対象者背景

	Total	ダルス群	プラセボ群	<i>P</i> value
n	34	17	17	
Age (years)	46.0 ± 6.5	46.2 ± 7.0	45.8 ± 6.1	0.84
Body weight (kg)	71.7 ± 9.6	74.6 ± 10.7	68.8 ± 7.6	0.08
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 2.7	25.1 ± 2.9	23.7 ± 2.5	0.15
Waist circumference (cm)	88.6 ± 7.5	90.5 ± 7.6	86.7 ± 7.0	0.15
Systolic blood pressure (mmHg)	120.8 ± 14.0	124.4 ± 16.2	117.2 ± 10.8	0.14
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.8 ± 10.2	79.2 ± 10.9	72.4 ± 8.5	0.05
Urine iodine (μg/L)	183.5 (132.0, 386.8)	146.0 (88.5, 314.5)	264.0 (136.5, 592.0)	0.09
<b>Urine iodine/Cr ratio (μg/gCr)</b>	<b>137.0 (79.8, 434.8)</b>	<b>107.0 (60.5, 181.0)</b>	<b>233.0 (104.5, 826.0)</b>	<b>0.04</b>
AST (U/L)	23.1 ± 5.4	23.4 ± 5.7	22.9 ± 5.2	0.78
ALT (U/L)	28.0 ± 13.0	28.5 ± 12.7	27.5 ± 13.7	0.82
Total cholesterol (mg/dL)	221.4 ± 27.4	221.9 ± 23.0	220.8 ± 31.8	0.90
Triglyceride (mg/dL)	114.5 (73.3, 145.3)	100.0 (77.0, 146.5)	121.0 (64.0, 150.5)	0.89
HDL cholesterol (mg/dL)	57.1 ± 14.2	56.8 ± 15.3	57.5 ± 13.4	0.89
LDL cholesterol (mg/dL)	139.2 ± 22.6	140.0 ± 18.8	138.4 ± 26.4	0.83
Non HDL cholesterol (mg/dL)	164.2 ± 25.2	165.2 ± 23.5	163.3 ± 27.5	0.83
Triglyceride/HDL cholesterol ratio	2.1 (1.2, 3.0)	2.3 (1.0, 3.3)	1.9 (1.2, 2.8)	0.92
Fasting plasma glucose (mg/dL)	91.2 ± 7.4	90.8 ± 6.0	91.5 ± 8.8	0.79
Glycated albumin (%)	13.3 ± 1.2	13.1 ± 1.4	13.5 ± 0.9	0.36
Insulin (μU/mL)	6.4 (4.1, 8.5)	6.5 (4.3, 9.4)	5.5 (4.0, 7.6)	0.48
HOMA-IR	1.4 (0.9, 1.9)	1.5 (1.0, 2.2)	1.1 (0.9, 1.7)	0.47
Urea (mg/dL)	6.1 ± 1.1	6.0 ± 1.4	6.3 ± 0.8	0.41
Cr (mg/dL)	0.78 ± 0.07	0.80 ± 0.07	0.76 ± 0.07	0.20
TSH (μU/mL)	1.6 ± 0.9	1.8 ± 1.1	1.4 ± 0.7	0.25
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.75

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). *P* value of *P.palmata* vs placebo treated groups.

Table 8. ダルス群における男女別の対象者背景

	Total	Men	women	<i>P</i> value
n	52	17	35	
Age (years)	46.8 ± 7.4	46.2 ± 7.0	47.1 ± 7.7	0.69
<b>Body weight (kg)</b>	<b>62.6 ± 12.9</b>	<b>74.6 ± 10.7</b>	<b>56.8 ± 9.4</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>23.6 ± 3.5</b>	<b>25.1 ± 2.9</b>	<b>22.9 ± 3.6</b>	<b>0.04</b>
Waist circumference (cm)	86.9 ± 10.2	90.5 ± 7.6	85.2 ± 11.0	0.08
<b>Systolic blood pressure (mmHg)</b>	<b>115.4 ± 13.9</b>	<b>124.4 ± 16.2</b>	<b>111.0 ± 10.2</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Diastolic blood pressure (mmHg)</b>	<b>69.6 ± 10.7</b>	<b>79.2 ± 10.9</b>	<b>64.9 ± 6.8</b>	<b>&lt;0.01</b>
Urine iodine (µg/L)	148.5 (70.3, 325.3)	146.0 (88.5, 314.5)	173.0 (62.0, 349.0)	0.79
Urine iodine/Cr ratio (µg/gCr)	140.0 (94.0, 228.0)	107.0 (60.5, 181.0)	154.0 (118.0, 464.0)	0.11
AST (U/L)	21.6 ± 6.2	23.4 ± 5.7	20.7 ± 6.3	0.14
<b>ALT (U/L)</b>	<b>21.6 ± 12.1</b>	<b>28.4 ± 12.7</b>	<b>18.3 ± 10.4</b>	<b>&lt;0.01</b>
Total cholesterol (mg/dL)	230.7 ± 25.9	221.9 ± 23.0	234.9 ± 26.5	0.09
Triglyceride (mg/dL)	96.0 (70.5, 129.0)	100.0 (77.0, 146.5)	93.0 (68.0, 126.0)	0.38
<b>HDL cholesterol (mg/dL)</b>	<b>66.9 ± 17.0</b>	<b>56.8 ± 15.3</b>	<b>71.8 ± 15.8</b>	<b>&lt;0.01</b>
LDL cholesterol (mg/dL)	141.7 ± 21.4	140.0 ± 18.8	142.5 ± 22.8	0.71
Non HDL cholesterol (mg/dL)	163.8 ± 25.9	165.2 ± 23.5	163.1 ± 27.3	0.79
Triglyceride/HDL cholesterol ratio	1.4 (0.9, 2.5)	2.3 (1.0, 3.3)	1.3 (0.9, 1.9)	0.09
Fasting plasma glucose (mg/dL)	89.1 ± 6.4	90.8 ± 6.0	88.3 ± 6.5	0.18
<b>Glycated albumin (%)</b>	<b>13.6 ± 1.2</b>	<b>13.1 ± 1.4</b>	<b>13.9 ± 1.0</b>	<b>0.02</b>
Insulin (µU/mL)	5.3 (3.8, 7.7)	6.5 (4.3, 9.4)	4.7 (3.8, 6.4)	0.08
HOMA-IR	1.1 (0.8, 1.7)	1.5 (1.0, 2.2)	1.0 (0.8, 1.3)	0.07
<b>Urea (mg/dL)</b>	<b>5.1 ± 1.3</b>	<b>6.0 ± 1.4</b>	<b>4.6 ± 1.0</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Cr (mg/dL)</b>	<b>0.65 ± 0.13</b>	<b>0.80 ± 0.07</b>	<b>0.58 ± 0.08</b>	<b>&lt;0.01</b>
TSH (µU/mL)	1.6 ± 0.9	1.8 ± 1.1	1.6 ± 0.8	0.43
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.14

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). *P* value of men vs women in *P.palmata* group.

### 1.3.2.2 試験結果

計 103 人の対象者（男性 33 人、女性 70 人）で各種パラメータを評価した。Table 9 に示す通り、TG の変化量はプラセボ群に比しダルス群で改善傾向を示したが、有意差はなかった（ダルス群： -3.0 (-21.8, 5.0) vs. プラセボ群 +2.0 (-17.0, 19.0)、 $p = 0.09$ ）。LDL-C、non HDL-C、HDL-C は両群で差を認めなかった。しかし、女性において、TG の変化量はプラセボ群に比しダルス群で有意に改善した（ダルス群： -9.0 (-25.0, 5.0) vs. プラセボ群 -1.0 (-11.0, 19.0)、 $p = 0.03$ ）（Table 10, Figure 4）。さらに、TG/HDL-C 比の変化量もプラセボ群に比しダルス群で有意に改善した（-0.11 (-0.34, 0.05) vs. +0.05 (-0.19, 0.38)、 $p = 0.02$ ）（Table 10）。一方で、男性では TG および TG/HDL-C 比の変化量は両群で差を認めなかった（Table 11）。空腹時血糖、グリコアルブミン、インスリン、HOMA-IR の変化は全体および男女別で差を認めなかった。

ダルス群の女性対象者の TG の低下に影響を与える因子を明らかにするために TG の変化量と他の因子との関連を検討した。その結果 TG の変化量はインスリン（相関係数= 0.43、 $p = 0.01$ ）および HOMA-IR（ $R = 0.42$ 、 $p = 0.01$ ）の変化量と正の相関を認めた（Table 12）。また、TG/HDL-C 比についても同様の検討を行ったところ、TG/HDL-C 比の変化量もインスリン（相関係数= 0.43、 $p = 0.01$ ）および HOMA-IR（相関係数= 0.39、 $p = 0.02$ ）の変化量と正の相関を認めた（Table 13）。さらに、ダルス群の女性対象者の TG および TG/HDL-C 比を低下群と非低下群に分けてインスリンおよび HOMA-IR の変化量を比較した。その結果、TG 低下群においてインスリンおよび HOMA-IR は TG 非低下群より有意に改善した（それぞれ  $p = 0.02$ 、 $p = 0.03$ ）（Table 14）。また、TG/HDL-C 低下群においてインスリンおよび HOMA-IR は TG/HDL-C 非低下群より有意差を示さなかったものの低下傾向を示した（それぞれ  $p = 0.05$ 、 $p = 0.07$ ）（Table 15）。

安全性においては、尿中ヨウ素/クレアチニン比の変化量はプラセボ群に比しダルス群で有意に高値であった（ $p < 0.01$ ）。さらに、TSH の変化量もプラセボ群に比しダルス群で有意に高値であった（ $p < 0.01$ ）が、臨床的にわずかな増加にとどまっていた。

Table 9. ベースラインから 8 週における糖脂質代謝の変化

	ダルス群 (n=52)		プラセボ群 (n=51)		<i>P</i> value
	Previous score	Changes	Previous score	Changes	
Body weight (kg)	62.6 ± 12.9	0.3 ± 1.0 <sup>†</sup>	61.6 ± 10.3	0.1 ± 0.8	0.21
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 3.5	0.1 ± 0.4 <sup>†</sup>	23.6 ± 3.2	0.1 ± 0.3	0.22
Waist circumference (cm)	86.9 ± 10.2	0.2 ± 1.3	87.5 ± 9.2	0.2 ± 1.3	0.89
Systolic blood pressure (mmHg)	115.4 ± 13.9	1.2 ± 9.8	114.5 ± 13.6	0.7 ± 9.1	0.79
Diastolic blood pressure (mmHg)	69.6 ± 10.7	0.4 ± 6.1	68.4 ± 10.7	1.1 ± 6.9	0.63
Urine iodine (μg/L)	148.5 (70.3, 325.3)	-19.0 <sup>††</sup> (-136.0, 287.5)	220.0 (134.0, 494.0)	-40.0 (-379.3, 82.3)	0.61
<b>Urine iodine/Cr ratio (μg/gCr)</b>	<b>140.0</b> <b>(94.0, 228.0)</b>	<b>312.0<sup>††</sup></b> <b>(185.3, 783.8)</b>	<b>233.0</b> <b>(130.0, 998.0)</b>	<b>-53.0</b> <b>(-312.0, 124.0)</b>	<b>&lt;0.01</b>
AST (U/L)	21.6 ± 6.2	0.0 ± 4.3	20.7 ± 4.6	0.6 ± 9.5	0.66
ALT (U/L)	21.6 ± 12.1	0.2 ± 5.4	20.6 ± 10.8	1.4 ± 16.1	0.62
Total cholesterol (mg/dL)	230.7 ± 25.9	2.8 ± 19.4	227.1 ± 30.6	-0.7 ± 23.0	0.39
Triglyceride (mg/dL)	96.0 (70.5, 129.0)	-3.0 (-21.8, 5.0) <sup>†</sup>	90.0 (60.0, 126.0)	2.0 (-17.0, 19.0)	0.09
HDL cholesterol (mg/dL)	66.9 ± 17.0	0.5 ± 6.9	65.9 ± 15.9	-0.8 ± 7.9	0.37
LDL cholesterol (mg/dL)	141.7 ± 21.4	4.3 ± 15.2 <sup>†</sup>	141.1 ± 24.6	0.3 ± 18.3	0.23
Non HDL cholesterol (mg/dL)	163.8 ± 25.9	2.3 ± 15.5	161.2 ± 26.3	0.0 ± 18.1	0.49
Triglyceride/HDL cholesterol ratio	1.4 (0.9, 2.5)	-0.08 (-0.34, 0.05) <sup>†</sup>	1.4 (0.8, 2.0)	0.05 (-0.32, 0.40)	0.05
Fasting plasma glucose (mg/dL)	89.1 ± 6.4	-0.4 ± 4.8	89.0 ± 7.8	0.3 ± 4.7	0.41
Glycated albumin (%)	13.6 ± 1.2	-0.2 ± 0.3 <sup>††</sup>	13.7 ± 1.0	-0.3 ± 0.3 <sup>††</sup>	0.78
Insulin (μU/mL)	5.3 (3.8, 7.7)	0.16 (-0.72, 1.20)	5.5 (4.1, 7.3)	0.26 (-1.28, 0.94)	0.33
HOMA-IR	1.1 (0.8, 1.7)	0.03 (-0.18, 0.20)	1.2 (0.8, 1.7)	0.04 (-0.31, 0.23)	0.42
Urea (mg/dL)	5.1 ± 1.3	-0.1 ± 0.6	5.2 ± 1.1	-0.2 ± 0.6 <sup>††</sup>	0.45
Cr (mg/dL)	0.65 ± 0.13	0.01 ± 0.04	0.62 ± 0.12	0.01 ± 0.04	0.87
<b>TSH (μU/mL)</b>	<b>1.6 ± 0.9</b>	<b>0.6 ± 1.0<sup>††</sup></b>	<b>1.7 ± 1.0</b>	<b>-0.2 ± 0.7</b>	<b>&lt;0.01</b>
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	-0.03 ± 0.10 <sup>†</sup>	1.3 ± 0.1	-0.004 ± 0.105	0.16

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). *P* value of *P.palmata* vs placebo treated groups. *P* value: mean changes between baseline and the end of the study (unpaired t-test or Mann–Whitney U test). <sup>†</sup> *P*<0.05 and <sup>††</sup> *P*<0.01 between baseline and the end study (paired t-tests or Wilcoxon signed rank test)

Table 10. ベースラインから 8 週における女性の糖脂質代謝の変化

	ダルス群(n=35)		プラセボ群(n=35)		P value
	Previous score	Changes	Previous score	Changes	
Body weight (kg)	56.8 ± 9.4	0.5 ± 0.7 <sup>††</sup>	58.4 ± 9.7	0.3 ± 0.6 <sup>†</sup>	0.15
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.6	0.2 ± 0.3 <sup>††</sup>	23.6 ± 3.5	0.1 ± 0.3 <sup>†</sup>	0.15
Waist circumference (cm)	85.2 ± 11.0	0.6 ± 1.1 <sup>††</sup>	87.8 ± 10.0	0.2 ± 1.2	0.15
Systolic blood pressure (mmHg)	111.0 ± 10.2	0.3 ± 9.6	113.3 ± 14.6	1.8 ± 9.9	0.51
Diastolic blood pressure (mmHg)	64.9 ± 6.8	1.1 ± 6.4	66.4 ± 11.0	1.7 ± 7.5	0.72
Urine iodine (μg/L)	173.0 (62.0, 349.0)	-127.5 <sup>††</sup> (-1488.5, 835.3)	208.0 (95.0, 480.0)	65.0 (-144.8, 644.5)	0.40
<b>Urine iodine/Cr ratio (μg/gCr)</b>	<b>154.0</b> <b>(118.0, 464.0)</b>	<b>369.0<sup>††</sup></b> <b>(250.0, 866.0)</b>	<b>216.0</b> <b>(130.0, 1013.0)</b>	<b>-16.0</b> <b>(-221.0, 281.0)</b>	<b>&lt;0.01</b>
AST (U/L)	20.7 ± 6.3	0.0 ± 3.4	19.6 ± 3.9	1.5 ± 11.2	0.46
ALT (U/L)	18.3 ± 10.4	0.7 ± 4.5	17.1 ± 7.0	2.9 ± 18.8	0.50
Total cholesterol (mg/dL)	234.9 ± 26.5	0.8 ± 21.7	229.7 ± 29.6	-2.3 ± 23.7	0.57
Triglyceride (mg/dL)	93.0 (68.0, 126.0)	-9.0 (-25.0, 5.0) <sup>†</sup>	84.0 (57.0, 103.0)	-1.0 (-11.0, 19.0)	0.03
HDL cholesterol (mg/dL)	71.8 ± 15.8	0.7 ± 8.0	69.7 ± 15.5	-1.4 ± 8.5	0.30
LDL cholesterol (mg/dL)	142.5 ± 22.8	2.8 ± 16.7	142.5 ± 23.6	-1.2 ± 17.0	0.33
Non HDL cholesterol (mg/dL)	163.1 ± 27.3	0.1 ± 16.9	160.0 ± 25.7	-0.9 ± 18.0	0.81
Triglyceride/ HDL cholesterol ratio	1.3 (0.9, 1.9)	-0.11 (-0.34, 0.05) <sup>†</sup>	1.3 (0.7, 1.7)	0.05 (-0.19, 0.38)	0.02
Fasting plasma glucose (mg/dL)	88.3 ± 6.5	0.1 ± 4.9	88.0 ± 7.1	0.2 ± 5.0	0.94
Glycated albumin (%)	13.9 ± 1.0	-0.2 ± 0.4 <sup>††</sup>	13.8 ± 1.1	-0.3 ± 0.3 <sup>††</sup>	0.26
Insulin (μU/mL)	4.7 (3.8, 6.4)	0.22 (-0.62, 1.24)	5.5 (4.0, 7.3)	-0.41 (-1.28, 0.72)	0.16
HOMA-IR	1.0 (0.8, 1.3)	0.06 (-0.18, 0.23)	1.2 (0.8, 1.6)	-0.10 (-0.31, 0.19)	0.17
Urea (mg/dL)	4.6 ± 1.0	-0.1 ± 0.6	4.7 ± 0.8	-0.2 ± 0.5	0.93
Cr (mg/dL)	0.58 ± 0.08	0.003 ± 0.030	0.56 ± 0.08	0.005 ± 0.035	0.83
<b>TSH (μU/mL)</b>	<b>1.6 ± 0.8</b>	<b>0.5 ± 1.1<sup>††</sup></b>	<b>1.9 ± 1.1</b>	<b>-0.2 ± 0.8</b>	<b>&lt;0.01</b>
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	-0.04 ± 0.09 <sup>†</sup>	1.3 ± 0.1	0.01 ± 0.10	0.14

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). P value of *P.palmata* vs placebo treated groups. P value: mean changes between baseline and the end of the study (unpaired t-test or Mann-Whitney U test). † P<0.05 and †† P<0.01 between baseline and the end study (paired t-tests or Wilcoxon signed rank test)

Table 11. ベースラインから 8 週における男性の糖脂質代謝の変化

	ダルス群 (n=17)		プラセボ群 (n=16)		P value
	Previous score	Changes	Previous score	Changes	
Body weight (kg)	74.6 ± 10.7	0.0 ± 1.4	68.7 ± 7.9	-0.2 ± 1.1	0.61
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 ± 2.9	0.01 ± 0.47	23.6 ± 2.5	-0.06 ± 0.37	0.68
Waist circumference (cm)	90.5 ± 7.6	-0.5 ± 1.4	86.8 ± 7.3	0.2 ± 1.6	0.20
Systolic blood pressure (mmHg)	124.4 ± 16.2	3.2 ± 10.2	117.1 ± 11.2	-1.6 ± 6.7	0.12
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.2 ± 10.9	-0.9 ± 5.4	72.7 ± 8.7	-0.3 ± 5.4	0.77
Urine iodine (µg/L)	146.0 (88.5, 314.5)	-14.0 <sup>†</sup> (-106.0, 287.5)	277.0 (136.3, 641.0)	-143.5 (-434.0, 57.0)	0.11
<b>Urine iodine/Cr ratio (µg/gCr)</b>	<b>107.0</b> <b>(60.5, 181.0)</b>	<b>264.0<sup>††</sup></b> <b>(118.0, 494.0)</b>	<b>283.5</b> <b>(112.8, 912.0)</b>	<b>-167.5</b> <b>(-762.0, 22.3)</b>	<b>&lt;0.01</b>
AST (U/L)	23.4 ± 5.7	-0.1 ± 5.8	23.1 ± 5.2	-1.3 ± 3.2	0.47
ALT (U/L)	28.5 ± 12.7	-0.9 ± 6.9	28.4 ± 13.7	-2.0 ± 6.7	0.64
Total cholesterol (mg/dL)	221.9 ± 23.0	7.1 ± 13.1 <sup>†</sup>	221.4 ± 32.7	2.6 ± 21.6	0.48
Triglyceride (mg/dL)	100.0 (77.0, 146.5)	0.0 (-20.0, 11.0)	122.0 (71.3, 161.3)	6.0 (-46.8, 48.8)	0.91
HDL cholesterol (mg/dL)	56.8 ± 15.3	0.2 ± 4.3	57.6 ± 13.9	0.6 ± 6.5	0.86
LDL cholesterol (mg/dL)	140.0 ± 18.8	7.5 ± 11.4 <sup>†</sup>	138.1 ± 27.2	3.6 ± 21.0	0.51
Non HDL cholesterol (mg/dL)	165.2 ± 23.5	6.8 ± 11.3 <sup>†</sup>	163.8 ± 28.3	2.1 ± 18.9	0.38
Triglyceride/HDL cholesterol ratio	2.3 (1.0, 3.3)	0.0 (-0.3, 0.2)	2.1 (1.3, 2.9)	-0.03 (-0.83, 0.82)	1.00
Fasting plasma glucose (mg/dL)	90.8 ± 6.0	-1.6 ± 4.6	91.1 ± 8.9	0.6 ± 4.2	0.16
Glycated albumin (%)	13.1 ± 1.4	-0.3 ± 0.3 <sup>††</sup>	13.6 ± 0.8	-0.2 ± 0.4	0.26
Insulin (µU/mL)	6.5 (4.3, 9.4)	-0.19 (-0.82, 0.80)	6.0 (4.2, 7.7)	0.48 (-1.25, 1.70)	0.65
HOMA-IR	1.5 (1.0, 2.2)	-0.07 (-0.21, 0.16)	1.2 (0.9, 1.8)	0.09 (-0.28, 0.51)	0.63
Urea (mg/dL)	6.0 ± 1.4	-0.1 ± 0.7	6.3 ± 0.8	-0.4 ± 0.7 <sup>†</sup>	0.27
Cr (mg/dL)	0.80 ± 0.07	0.02 ± 0.06	0.76 ± 0.07	0.02 ± 0.06	0.95
<b>TSH (µU/mL)</b>	<b>1.8 ± 1.1</b>	<b>0.7 ± 0.8<sup>††</sup></b>	<b>1.5 ± 0.7</b>	<b>-0.1 ± 0.6</b>	<b>&lt;0.01</b>
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	-0.02 ± 0.11	1.3 ± 0.2	-0.04 ± 0.11	0.69

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). *P* value of *P.palmata* vs placebo treated groups. *P* value: mean changes between baseline and the end of the study (unpaired t-test or Mann–Whitney U test). <sup>†</sup> *P*<0.05 and <sup>††</sup> *P*<0.01 between baseline and the end study (paired t-tests or Wilcoxon signed rank test)

Table 12. 女性のダルス群での TG の変化量と他の因子との関連

	$\rho$	<i>P value</i>
Age (years)	0.02	0.90
Change in body weight (kg)	-0.16	0.37
Change in waist circumference (cm)	0.07	0.69
Change in Urine iodine/Cr ( $\mu\text{g/gCr}$ )	0.02	0.92
Change in ALT (U/L)	-0.26	0.13
Change in Cr (mg/dL)	-0.16	0.35
Change in fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.002	0.99
Change in glycated albumin (%)	0.24	0.17
Change in TSH ( $\mu\text{U/mL}$ )	0.11	0.51
<b>Change in insulin (<math>\mu\text{U/mL}</math>)</b>	<b>0.43</b>	<b>0.01</b>
<b>Change in HOMA-IR</b>	<b>0.42</b>	<b>0.01</b>

The correlation coefficients were analyzed using a Spearman's rank-order correlation.

Table 13. 女性のダルス群での TG/HDL-C 比の変化量と他の因子との関連

	$\rho$	<i>P value</i>
Age (years)	-0.04	0.83
Change in body weight (kg)	-0.21	0.24
Change in waist circumference (cm)	0.09	0.63
Change in Urine iodine/Cr ( $\mu\text{g/gCr}$ )	-0.02	0.92
Change in ALT (U/L)	-0.27	0.12
Change in Cr (mg/dL)	-0.05	0.77
Change in fasting plasma glucose (mg/dL)	-0.16	0.37
Change in glycated albumin (%)	0.26	0.13
Change in TSH ( $\mu\text{U/mL}$ )	-0.10	0.57
<b>Change in insulin (<math>\mu\text{U/mL}</math>)</b>	<b>0.43</b>	<b>0.01</b>
<b>Change in HOMA-IR</b>	<b>0.39</b>	<b>0.02</b>

The correlation coefficients were analyzed using a Spearman's rank-order correlation.

Table 14. ダルス群を TG 低下群および TG 非低下群に群別した際のベースラインから 8 週における女性の糖脂質代謝の変化

	TG 低下群 (n=22)		TG 非低下群 (n=13)		P value
	Previous score	Changes	Previous score	Changes	
Body weight (kg)	57.0 ± 9.2	0.5 ± 0.6 <sup>††</sup>	56.4 ± 10.1	0.4 ± 0.9	0.70
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.6	0.2 ± 0.3 <sup>††</sup>	22.8 ± 3.9	0.2 ± 0.4	0.70
Waist circumference (cm)	85.6 ± 10.5	0.6 ± 1.1 <sup>†</sup>	84.5 ± 12.1	0.6 ± 1.1	0.98
Systolic blood pressure (mmHg)	112.0 ± 10.9	0.9 ± 9.8	109.3 ± 9.2	-0.7 ± 9.5	0.65
Diastolic blood pressure (mmHg)	65.8 ± 6.7	1.3 ± 5.1	63.4 ± 7.1	0.7 ± 8.4	0.78
Urine iodine (μg/L)	174.0 (76.3, 304.8)	-653.0 <sup>††</sup> (-1986.0, 597.5)	128.0 (46.5, 363.0)	-62.0 <sup>††</sup> (-193.0, 1133.0)	0.37
Urine iodine/Cr ratio (μg/gCr)	160.5 (107.0, 485.5)	309.0 <sup>††</sup> (250.3, 845.0)	147.0 (123.0, 196.5)	469.0 <sup>††</sup> (211.0, 885.0)	0.60
AST (U/L)	20.4 ± 5.4	0.6 ± 3.0	21.1 ± 7.9	-1.0 ± 4.1	0.19
ALT (U/L)	17.4 ± 7.7	1.7 ± 4.5	19.8 ± 14.0	-0.9 ± 4.3	0.10
Fasting plasma glucose (mg/dL)	88.8 ± 5.6	0.2 ± 4.3	87.4 ± 8.0	-0.1 ± 5.9	0.86
Glycated albumin (%)	14.0 ± 1.1	-0.3 ± 0.3 <sup>††</sup>	13.7 ± 1.0	-0.1 ± 0.4	0.06
<b>Insulin (μU/mL)</b>	<b>4.8 (4.0, 6.9)</b>	<b>-0.1 (-1.1, 0.8)</b>	<b>4.2 (3.5, 6.1)</b>	<b>0.5 (0.2, 1.8)<sup>††</sup></b>	<b>0.02</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>1.1 (0.9, 1.4)</b>	<b>-0.05 (-0.31, 0.16)</b>	<b>0.9 (0.7, 1.3)</b>	<b>0.15 (0.05, 0.41)<sup>††</sup></b>	<b>0.03</b>
Urea (mg/dL)	4.6 ± 0.6	-0.1 ± 0.4	4.7 ± 1.5	-0.2 ± 0.9	0.54
Cr (mg/dL)	0.58 ± 0.09	0.01 ± 0.03	0.57 ± 0.08	-0.002 ± 0.031	0.48
TSH (μU/mL)	1.4 ± 0.7	0.5 ± 1.3	1.8 ± 0.9	0.4 ± 0.7 <sup>†</sup>	0.77
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	-0.04 ± 0.09 <sup>†</sup>	1.3 ± 0.2	-0.03 ± 0.10	0.67

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). P value of TG lowering group vs TG non-lowering group in *P.palmata* group of women. P value: mean changes between baseline and the end of the study (unpairs t-test or Mann-Whitney U test). † P < 0.05 and †† P < 0.01 between baseline and the end study (paired t-tests or Wilcoxon signed rank test)

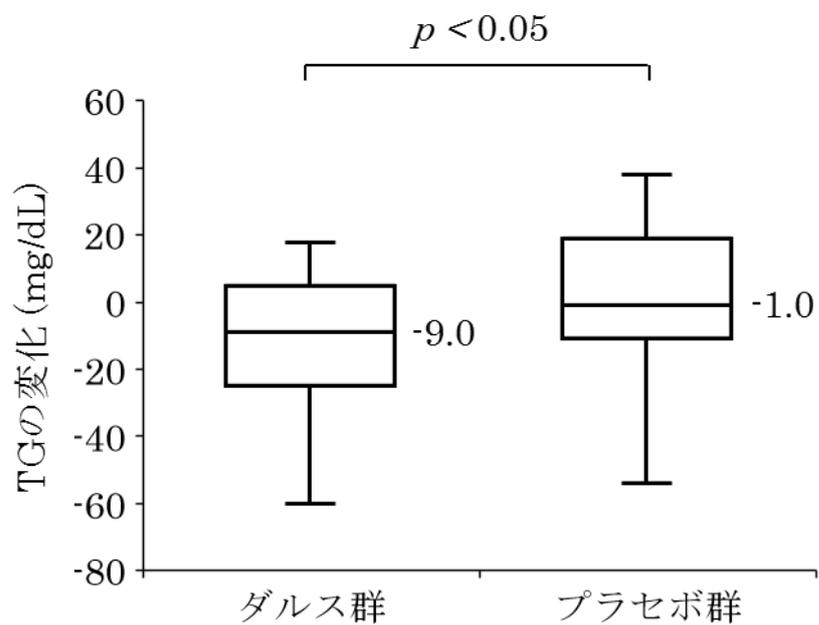
Table 15. ダルス群を TG/HDL-C 比低下群および TG/HDL-C 比非低下群に群別した際のベースラインから 8 週における女性の糖脂質代謝の変化

	TG/HDL-C ratio 低下群 (n=25)		TG/HDL-C ratio 非低下群 (n=10)		<i>P</i> value
	Previous score	Changes	Previous score	Changes	
Body weight (kg)	56.9 ± 9.7	0.6 ± 0.6 <sup>††</sup>	56.3 ± 9.2	0.3 ± 1.0	0.31
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.5	0.2 ± 0.3 <sup>††</sup>	23.0 ± 4.1	0.1 ± 0.4	0.31
Waist circumference (cm)	84.8 ± 10.8	0.7 ± 1.1 <sup>††</sup>	86.1 ± 11.9	0.3 ± 1.1	0.33
Systolic blood pressure (mmHg)	112.1 ± 10.2	0.8 ± 9.4	108.3 ± 10.3	-0.9 ± 10.5	0.65
Diastolic blood pressure (mmHg)	66.0 ± 6.6	1.1 ± 5.0	62.0 ± 6.7	1.0 ± 9.4	0.96
Urine iodine (μg/L)	173.0 (70.5, 319.5)	-653.0 <sup>††</sup> (-1986.0, 597.5)	113.0 (54.3, 375.0)	-62.0 <sup>††</sup> (-193.0, 1133.0)	0.37
Urine iodine/Cr ratio (μg/gCr)	165.0 (102.0, 466.5)	316.0 <sup>††</sup> (253.0, 851.5)	137.5 (124.0, 470.8)	419.0 <sup>††</sup> (168.3, 1600.3)	0.67
AST (U/L)	21.1 ± 7.1	0.5 ± 3.0	19.8 ± 3.9	-1.3 ± 4.2	0.16
ALT (U/L)	18.8 ± 11.9	1.4 ± 4.4	17.1 ± 5.2	-0.9 ± 4.5	0.19
Fasting plasma glucose (mg/dL)	88.2 ± 5.5	0.5 ± 4.3	88.4 ± 9.0	-0.9 ± 6.3	0.44
Glycated albumin (%)	14.0 ± 1.0	-0.3 ± 0.3 <sup>††</sup>	13.6 ± 1.0	-0.1 ± 0.5	0.07
Insulin (μU/mL)	4.7 (3.9, 6.5)	-0.01 (-0.86, 0.90)	4.1 (3.5, 6.3)	0.9 (0.2, 1.8) <sup>†</sup>	0.05
HOMA-IR	1.0 (0.9, 1.4)	0.02 (-0.31, 0.18)	0.9 (0.7, 1.4)	0.16 (0.05, 0.37) <sup>†</sup>	0.07
Urea (mg/dL)	4.6 ± 0.8	-0.1 ± 0.4	4.8 ± 1.6	-0.2 ± 1.0	0.75
Cr (mg/dL)	0.59 ± 0.08	0.003 ± 0.029	0.56 ± 0.01	0.003 ± 0.033	0.99
TSH (μU/mL)	1.4 ± 0.7	0.6 ± 1.3 <sup>†</sup>	1.9 ± 1.0	0.3 ± 0.3 <sup>†</sup>	0.55
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	-0.04 ± 0.10 <sup>†</sup>	1.3 ± 0.2	-0.02 ± 0.08	0.44

Data are expressed as means ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). *P* value of TG/HDL-C ratio lowering group vs TG/HDL-C ratio non-lowering group in *P.palmata* group of women.

*P* value: mean changes between baseline and the end of the study (unpairs t-test or Mann-Whitney U test). † *P* <0.05 and †† *P* <0.01 between baseline and the end study (paired t-tests or Wilcoxon signed rank test)

Figure 4. ダルス群とプラセボ群における女性の TG の変化



女性において、TG の変化量（中央値 25%–75%点）はプラセボ群に比しダルス群で有意な改善を認めた。

### 1.3.2.3 有害事象

本研究の有害事象を Table 16 に示した。有害事象はダルス群で 10 例（感冒症状 9 例、胃部不快感 1 例）、プラセボ群で 8 例（感冒症状 4 例、腰痛 1 例、蕁麻疹 1 例、白血球減少 1 例、肝機能障害 1 例）認められた。全ての有害事象は軽度～中等度であり、試験継続に影響は与えず、試験食品に関連する重篤な有害事象は認めなかった。

Table 16. 試験中の有害事象

Variables	ダルス群	プラセボ群
Liver dysfunction, n (%)	0	1 (1.9)
Other adverse events, n (%)	10 (19.2)	7 (13.5)
	Cold symptoms	Cold symptoms
	Gastrointestinal symptoms	Low back pain
		Hives
		Leukopenia

## 1.4 考察

既報において紅藻類が血糖や脂質を改善させることが示唆されている (Rhatigan, 2009; Matanjun et al., 2010; Tsuge et al., 2007)。本研究では、8週間のダルス摂取により女性でTGが改善した。紅藻類は食物繊維が豊富であり (Galland-Irmouli et al., 1999)、食物繊維を多く含む食事はTG低下と関連があることがこれまでの研究で示されている (Sánchez-Muniz, 2012)。また、紅藻類はEPA、ドコサヘキサエン酸、 $\alpha$ -リノレン酸などの $\omega$ -3脂肪酸も含まれており (Wood, 1988)、特にダルスではEPAが総脂肪酸の45~71%であることが報告されている (Wood, 1988; Ackman and McLachlan, 1979)。既報においてEPAは脂質異常症患者でTGを低下させることが示されている (Bays et al., 2011)。それゆえ、ダルスのTG低下作用は食物繊維やEPAなどを介した作用であることが示唆された。TG低下は冠動脈疾患のリスクを低下させることを考慮すると (Manninen et al., 1992)、ダルスは心血管イベントを予防する特別な食品となることが期待される。

しかし、本研究ではTGの変化が有意に改善したのは女性のみであった。男女でTGの変化が異なる理由として3つ挙げられる。1つ目は、ダルスの効果が男女で異なっている可能性があることである。本研究において、体重は女性が男性より有意に低値であった (Table 8)。したがって、体重当たりのダルス摂取量は女性が男性より多かったため、ダルスのTG低下作用は男性に比し女性で大きかった可能性がある。2つ目は、EPAのTG低下効果は性別により異なる可能性がある点である。機序は不明であるが、EPAエチルや治験薬 TAK-085 (主にEPAエチルおよびドコサヘキサエン酸エチルを含有し、高度に生成され、濃縮された $\omega$ -3脂肪酸生成物) の投与により、女性においてTGがより大きく低下していることが第Ⅲ相臨床試験で示されている (Takeda Pharmaceutical Company, accessed October 31, 2018)。3つ目は、本研究では両群とも女性が男性より2倍以上多かったことである。本研究で示唆されたダルスのTG低下作用については、TGの変化量を主要評価項目とした無作為化比較試験で今後明らかにしていく必要があると考えられる。

女性において、TGおよびTG/HDL-C比の変化量はインスリンおよびHOMA-IRの変化量と正の相関を示した (Table 12, 13)。さらに、ダルス

群の女性対象者の TG および TG/HDL-C 比を低下群と非低下群に分けてインスリンおよび HOMA-IR の変化量を比較した。その結果、TG 低下群においてインスリンおよび HOMA-IR は TG 非低下群より有意に改善した

(Table 14)。また、TG/HDL-C 低下群においてインスリンおよび HOMA-IR は TG/HDL-C 非低下群より有意差を示さなかったものの低下傾向を示した

(Table 15)。TG/HDL-C 比はインスリン抵抗性のサロゲートマーカーとされており (McLaughlin et al., 2003)、さらに健常者でのメタボリック症候群の評価において有用であることが示されている (Cordero et al., 2008)。そのため、ダルス摂取による TG および TG/HDL-C 比の低下効果は女性においてメタボリック症候群の予防につながり得ることが示唆される。

ダルスのヨウ素含有量は一貫して 100 $\mu$ g/g 未満であるが (Teas et al., 2004)、本研究で用いたダルスは日本食品分析センターで測定し、ヨウ素は 712 $\mu$ g/g 含まれていた。海藻のヨウ素含有量に影響を与える要因として季節、海水中の塩分、海藻の水深、低温の海水、赤道からの距離、収穫後の貯蔵条件などがある (Kravtsova and Saenko, 1979)。本研究において、尿中ヨウ素/クレアチニン比の変化はプラセボ群に比しダルス群で増加を示した

(Table 9)。海藻摂取からのヨウ素摂取過剰は血中 TSH の上昇、free T4 の低下、甲状腺容積の増大を起こす (Miyai et al., 2008)。本研究では TSH の変化はプラセボ群に比しダルス群で増加を認めていたが、ダルス群 52 例で TSH が 4.5 $\mu$ IU/mL 以上であったものはわずか 4 例 (7.7%) であり、free T4 の低下はなかった。ヨウ素過剰で誘発される甲状腺機能低下症は一時的なものであるといわれているが、より長期間のフォローアップで今後検証する必要があると考えられる。

最近、健常成人における無作為割付介入研究でダルス摂取により血中 TG は増加した報告が示された (Allsopp et al., 2016)。この研究の結果は我々の研究と一致しない結果であった。その著者らは、パンのベーキング工程における高温によりダルスに含まれる  $\omega$ -3 脂肪酸の熱誘導性形質転換および不活性化がもたらされたこと、一部の対象者が空腹時に検査を実施できなかったことが結果に影響を与えたかもしれないと述べている (Allsopp et al., 2016)。これらの要因により我々の結果と相反する結果が導かれた可能性が考えられる。また、サンプルサイズ。対象者背景、ダルスの摂取期間および用量の差異も影響を与えている可能性がある。

－第 2 章－

GLP-1 受容体作動薬連日投与製剤  
リラグルチドから週 1 回投与製剤  
デュラグルチド切り替えによる  
患者満足度の改善効果

## 2.1 緒言

糖尿病患者の治療目標は糖尿病合併症を抑制することにより寿命を伸ばすこと、および QOL を維持することである。この目標を達成するために、患者が治療に満足すると同時に、血糖および代謝コントロールを良好に維持する必要がある。治療に満足していない患者は通院を中断するなど治療を維持しにくく (Barbosa et al., 2012)、2 型糖尿病治療のアドヒアランス不良は血糖コントロール不良につながり (Pladevall et al., 2004)、ひいては合併症進行、健康寿命短縮に影響することが考えられる

GLP-1 RA は 2 型糖尿病患者において血糖コントロール、血圧、脂質を改善し、体重を減少させる注射製剤である (Baggio and Drucker, 2007)。現在、糖尿病治療薬として GLP-1 RA とインスリンの 2 種類の注射製剤が使用可能であるが、2 型糖尿病患者において、GLP-1 RA の方がインスリン (グルルチド) よりも治療アドヒアランスが良いことがこれまでに報告されている (Doggrell, 2013; Fabunmi et al., 2009)。

デュラグルチドは週 1 回 0.75mg で投与する長時間作用型 GLP-1 RA であり、本邦では 2 型糖尿病治療として最近承認された (Emoto et al., 2015)。本邦での第 III 相試験では、26 週投与時点での HbA1c の変化量においてリラグルチド 0.9mg に対するデュラグルチド 0.75mg の非劣性が示された (Miyagawa et al., 2015)。デュラグルチドは注射投与であるが、注射頻度が週 1 回と少なく、インスリン未使用患者において GLP-1 RA 連日投与製剤より受け入れられやすい (Gelhorn et al., 2016)。さらに、注射針が注入器のなかにあらかじめ取り付けられ見えなくなっており、患者自身が注射針を取り付ける手間が省かれている。このように、デュラグルチドは 2 型糖尿病患者において注射療法を容易に行うことができ、使用者数は本邦で急激に伸びている。しかしながら、デュラグルチドを使用することによって、実際に患者治療満足度や QOL が改善するのかどうかを調べた報告はこれまでにない。

この問題に取り組むために、我々は 3 ヶ月以上 GLP-1 RA 連日投与製剤リラグルチドで治療されている患者を対象に、リラグルチドをそのまま継続する群と週 1 回デュラグルチドに切り替える群の 2 群に無作為割付けをし、治療開始 12 週後の治療満足度と QOL を比較する多施設無作為化比較試験を実施した。治療満足度を評価するために、我々は患者治療満足度質問票

(Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; DTSQ)、治療に関連する糖尿病 QOL 質問票 (Diabetes Therapy-Related Quality of life ; DTR-QOL)の 2 手法を用いた。

## 2.2 方法

### 2.2.1 対象

北海道内の糖尿病専門医療機関 6 ヶ所に通院中で、食事療法および運動療法を実践し、3 ヶ月以上リラグルチド 0.9mg が投与されている 20 歳以上、HbA1c 6%以上 9%未満の 2 型糖尿病患者を対象とした。除外基準は、1 型糖尿病患者、過去 6 ヶ月以内に重症ケトosis、糖尿病昏睡または前昏睡のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の患者、副腎皮質ステロイド製剤の全身投与を受けている患者、重篤な肝機能障害や腎機能障害のある患者、デュラグルチドの成分に対して過敏症の既往歴がある患者、同意取得検討時において週 1 回 GLP-1 RA を投与されている患者、重症感染症、重篤な外傷がある患者、手術前後の患者、その他担当医師が不適切と判断した患者とした。

### 2.2.2 研究プロトコール

本研究は、多施設共同非盲検並行群間無作為化比較試験であった。被験者から同意取得後、中央登録方式でリラグルチド 0.9mg 連日投与継続群（以下、継続群）、あるいはデュラグルチド 0.75mg 週 1 回投与への切り替え群（以下、切替群）のいずれかに割り付けて、通院加療を 12 週間継続した。割付因子は年齢（65 歳未満、65 歳以上）、HbA1c（7.5%未満、7.5%以上）、BMI（25kg/m<sup>2</sup>未満、25kg/m<sup>2</sup>以上）とした。元々併用している経口血糖降下薬やインスリンの種類、用法・用量は原則変更しないが、研究期間中に低血糖の頻度が増加する可能性がある場合には、担当医師の判断で併用薬の減量など適切に行うこととした。主要評価項目は開始前および 12 週後の DTSQ スコア変化量、副次評価項目は開始前および 12 週後の DTR-QOL スコア、体重、血糖、HbA1c の変化量とした。被験者登録期間は 2016 年 12 月から 2017 年 4 月までとした。

## 2.2.3 DTSQ、DTR-QOL

DTSQは患者報告に基づくアウトカムを評価する自記式質問票で (Bradley, 1994)、8項目の質問から構成されており、6点～0点の7段階で回答する。DTSQの6項目(現在の治療の満足度、利便性、融通性、理解度、他人への推奨度、継続性)についてはそれぞれの項目で患者が選択した数字の合計をもって治療満足度の評点とし、合計点が高い程治療満足度が良いことを意味する(合計点は0点～36点で分布)。残りの2項目(高血糖と低血糖の頻度)については0点(全くない)～6点(いつもそうである)で評価する (Ishii et al., 2000)。

DTR-QOLは患者のQOLを評価する目的で1995年に石井らにより作成された (Ishii, 2012)。29項目の質問から構成されており、1点～7点の7段階で回答する。4つの領域として第一因子(社会活動/日常活動の負担)、第二因子(治療への不安と不満)、第三因子(低血糖)、第四因子(治療満足度)を評価し、総スコアおよびサブスケールスコアは合算した得点を下記の式により0点(最も低いQOL値)～100点(最も高いQOL値)に変換して表現する (Ishii, 2012)。

総スコア = (総得点 - 29) × (100 / 174)

第一因子サブスケールスコア = (第一因子の総得点 - 13) × (100 / 78)

第二因子サブスケールスコア = (第二因子の総得点 - 8) × (100 / 48)

第三因子サブスケールスコア = (第三因子の総得点 - 4) × (100 / 24)

第四因子サブスケールスコア = (第四因子の総得点 - 4) × (100 / 24)

## 2.2.4 目標症例数の設定

これまで糖尿病患者のQOLに目を向けた報告は少なく、デュラグルチド(トルリシティ®)は週1回のGLP-1 RAであるが、発売されて間もないこともあり、QOLに関してデュラグルチドを用いた既報は存在しなかった。目標症例数の設定において、関連する研究として、混合型インスリン製剤2回注射で治療中の2型糖尿病に対して、治療継続群と持効型インスリン製剤1回注射への切り替え群の2群に分け、DTSQを用いた患者治療満足度を検討した報告を利用した (Ono, 2015)。使用薬剤は異なるが、本研究と研究デザインが同様であった。上記の参考文献の結果は、糖尿病治療満足度を

評価する DTSQ が、混合型継続群 (n=16) に比し、持効型 1 回変更群 (n=17) で有意に高値であった (継続群の平均±SD : 10.53±6.73 vs. 変更群の平均±SD : 4.13±4.64、 $p = 0.004$ )。両群の DTSQ の差が 6.40、標準偏差の平均 5.75 ( $\sqrt{33.028}$ ) から、有意水準 0.05 (両側) の条件で検出力が 80% の場合、片群 14 例 (2 群 28 例)、脱落 10% 程度 (各群 2 例) を含め、目標症例数を両群で 32 例に設定した。

## 2.2.5 統計学的解析

結果は平均±SD、中央値 25%–75% 点または数 (%) として示した。両群間の背景因子の差は、連続変数には対応のない t 検定または Mann-Whitney U 検定を、離散変数にはカイ二乗検定を用いて評価した。正規性の評価として Shapiro-Wilk 検定を行い、連続変数において適切な統計検定を選択した。主要評価項目の解析は intention-to-treat 解析で行い、変化量の比較は対応のない t 検定を用いた。副次評価項目は、両群の DTR-QOL スコアおよび代謝パラメータなどについてベースラインおよび治療後変化について分析した。相関は Spearman の順位相関係数を用いて算出した。 $p$  値 $<0.05$  を統計的に有意であるとした。データ分析には JMP version 13 software (SAS Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

## 2.3 結果

### 2.3.1 背景因子

計 33 人の患者（男性 15 人、女性 18 人）が継続群あるいは、切替群に無作為に割り付けられ、31 人が完遂した（継続群 15 人、切替群 16 人）。2 人の患者（各群 1 人）が研究終了までに追跡不能となり、脱落した（Figure 5）。継続群と切替群の両群間の研究開始時点における患者背景に有意差はみられなかった。研究開始時点の DTSQ および DTR-QOL スコアも両群間で比較し、有意差はみられなかった（Table 17）。

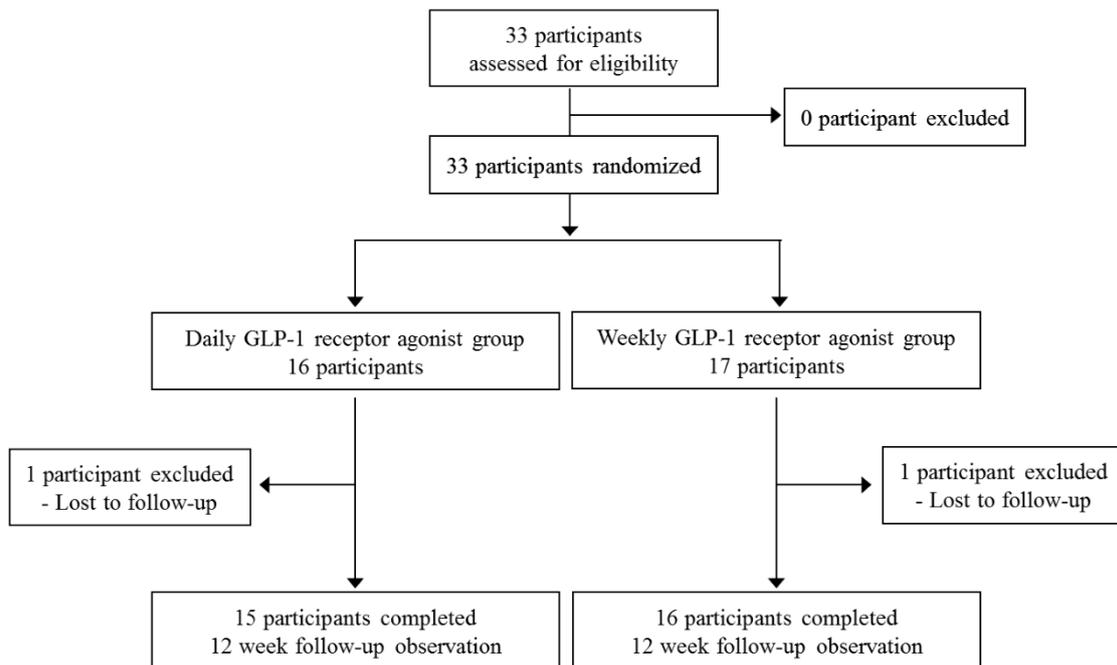


Figure 5. 研究フローチャート

リラグルチド 0.9mg 連日投与継続群（継続群）、あるいはデュラグルチド 0.75mg 週 1 回投与への切り替え群（切替群）のいずれかに無作為割付けが実施され、12 週間の各治療継続後に解析が行われた。

Table 17. ベースラインの患者背景

	Total	継続群	切替群	<i>P</i> value
n	33	16	17	
Age (years)	62.0 ± 11.8	61.2 ± 12.8	62.7 ± 11.2	0.72
Sex (female/male)	18/15	8/8	10/7	0.73
Work on weekdays (yes/no)	17/16	8/8	9/8	1.00
Body weight (kg)	70.9 ± 15.2	70.7 ± 11.9	71.2 ± 18.1	0.93
Duration of diabetes (years)	18.6 ± 10.1	18.5 ± 9.8	18.6 ± 10.6	0.86
Plasma glucose (mg/dL)	164.8 ± 58.4	156.3 ± 54.0	172.8 ± 62.9	0.40
HbA1c (%)	7.6 ± 0.7	7.4 ± 0.5	7.7 ± 0.8	0.14
Number of concomitant medicine	2.4 ± 1.0	2.3 ± 1.2	2.4 ± 0.9	0.82
Oral hypoglycemic agents				
Metformin (%)	78.8	68.8	88.2	0.22
Sulfonylurea (%)	33.3	18.8	47.1	0.14
Glinide (%)	15.2	18.8	11.8	0.66
Thiazolidinediones (%)	6.1	12.5	0.0	0.23
α-Glucosidase inhibitor (%)	21.2	25.0	17.6	0.69
SGLT2 inhibitor (%)	27.3	37.5	17.6	0.26
Insulin therapy (%)	54.5	50.0	58.8	0.73
ALT (U/L)	27.2 ± 15.9	23.1 ± 12.1	31.2 ± 18.2	0.36
Cr (mg/dL)	0.88 ± 0.28	0.95 ± 0.34	0.82 ± 0.21	0.18
Week 0 DTSQ score				
Treatment satisfaction	24.7 ± 6.8	26.0 ± 7.9	23.5 ± 5.6	0.29
Frequency of hyperglycemia and hypoglycemia	5.1 ± 2.2	5.2 ± 1.9	4.9 ± 2.5	0.75
Week 0 DTR-QOL score				
Total score	62.4 ± 17.6	65.9 ± 18.0	59.2 ± 17.0	0.28
Subscale score				
Domain 1	67.4 ± 21.6	69.8 ± 22.2	65.2 ± 21.4	0.55
Domain 2	53.4 ± 23.6	59.8 ± 23.5	47.4 ± 22.6	0.13
Domain 3	72.1 ± 29.3	75.0 ± 30.7	69.4 ± 28.6	0.53
Domain 4	55.6 ± 16.8	56.5 ± 15.4	54.7 ± 18.4	0.42

Data are expressed as mean ± SD. The *P* value for the comparison of the liraglutide and dulaglutide-treated groups is stated.

## 2.3.2 試験結果

計 31 人の患者（男性 15 人、女性 16 人）で患者報告に基づく結果尺度を評価した。Table 18 に示す通り、12 週時点での DTSQ 治療満足度スコアの変化量は切替群が継続群より有意に改善した（継続群  $+0.1 \pm 4.7$  vs. 切替群  $+4.9 \pm 5.2$ ,  $p = 0.013$ ）。サブスケールスコアでは、「4. 利便性」および「5. 融通性」について、切替群が継続群より有意に改善した（それぞれ  $p = 0.001$ ,  $p = 0.014$ ）。「6. 理解度」については切替群が継続群より改善する傾向を示したが、有意差はみられなかった（ $p = 0.079$ ）。HbA1c は各群内の前後比較においても群間においても差を認めなかったが（Table 19）、「2. 高血糖の頻度」のスコアについては継続群のほうが切替群より増加する傾向を示した（ $+0.5 \pm 1.8$  vs.  $-0.6 \pm 1.4$ ,  $p = 0.069$ ）（Table 18）。これは、「2. 高血糖の頻度」と「3. 低血糖の頻度」のサブスケールについては他と異なり、低いスコアがより好ましく、切替群の患者において血糖コントロールが良いと感じる傾向にあることを意味する。

副次的評価項目となる 12 週時点での DTR-QOL 総スコアの変化量の検討でも、DTSQ の結果と同様に、切替群が継続群より有意に改善していた（継続群  $-3.7 \pm 6.9$  vs. 切替群  $+8.9 \pm 15.1$ ,  $p = 0.007$ ）。サブスケールスコアでは、第一因子（社会活動/日常活動の負担）および第二因子（治療への不安と不満）について、切替群が継続群より有意に改善していた（それぞれ  $p = 0.024$ ,  $p = 0.036$ ）。第三因子（低血糖）については両群で違いはみられず、第四因子（治療満足度）については切替群が継続群より改善傾向を示した（ $p = 0.16$ ）（Table 18）。

患者満足度に影響を与える因子を確認するために DTSQ 治療満足度スコアと臨床背景の関係を調査した。切替群における DTSQ 治療満足度スコアの変化量と関連する可能性のある全ての背景因子及び変化量との相関を検討したが、DTSQ 治療満足度スコアの変化量に影響する因子は検出されなかった（Table 20）。

Table 18. ベースラインから 12 週における DTSQ および DTR-QOL の変化

	継続群 (n=15)		切替群 (n=16)		<i>P</i> value
	Previous score	Changes	Previous score	Changes	
DTSQ score					
<b>Treatment satisfaction</b>	<b>25.7 ± 8.1</b>	<b>0.1 ± 4.7</b>	<b>23.1 ± 5.6</b>	<b>4.9 ± 5.2</b>	<b>0.013</b>
Frequency of hyperglycemia and hypoglycemia	5.1 ± 2.0	-0.5 ± 1.8	4.9 ± 2.6	-1.1 ± 1.7	0.40
Subscale score					
No.1 Current Treatment	4.7 ± 1.3	-0.07 ± 0.96	4.4 ± 1.2	0.0 ± 1.5	0.89
<b>No.2 Frequency of Hyperglycemia</b>	<b>2.9 ± 1.6</b>	<b>0.5 ± 1.8</b>	<b>3.6 ± 1.8</b>	<b>-0.6 ± 1.4</b>	<b>0.069</b>
No.3 Frequency of Hypoglycemia	2.3 ± 2.1	-1.1 ± 2.1	1.3 ± 1.6	-0.5 ± 1.5	0.66
<b>No.4 Convenience</b>	<b>4.1 ± 1.5</b>	<b>0.2 ± 1.1</b>	<b>3.4 ± 1.5</b>	<b>1.8 ± 1.3</b>	<b>0.001</b>
<b>No.5 Flexibility</b>	<b>4.0 ± 1.7</b>	<b>0.07 ± 1.10</b>	<b>3.6 ± 1.6</b>	<b>1.3 ± 1.4</b>	<b>0.014</b>
No.6 Understanding	4.3 ± 1.4	-0.3 ± 1.1	4.0 ± 1.1	0.6 ± 1.2	0.079
No.7 Recommend	4.1 ± 1.8	0.2 ± 1.3	3.9 ± 1.7	0.6 ± 1.3	0.38
No.8 Continue	4.4 ± 1.4	0.07 ± 1.03	3.8 ± 1.1	0.7 ± 1.1	0.21
DTR-QOL score					
<b>Total score</b>	<b>63.5 ± 18.0</b>	<b>-3.7 ± 6.9</b>	<b>57.1 ± 16.2</b>	<b>8.9 ± 15.1</b>	<b>0.007</b>
Subscale score					
<b>Domain 1</b>	<b>68.2 ± 22.0</b>	<b>-1.5 ± 9.6</b>	<b>63.7 ± 21.3</b>	<b>9.3 ± 20.0</b>	<b>0.024</b>
<b>Domain 2</b>	<b>61.4 ± 23.4</b>	<b>-8.8 ± 13.9</b>	<b>46.9 ± 23.2</b>	<b>12.1 ± 27.8</b>	<b>0.036</b>
Domain 3	73.3 ± 31.0	-1.4 ± 16.2	67.4 ± 28.4	5.2 ± 19.0	0.29
Domain 4	57.2 ± 15.6	-3.3 ± 18.8	54.4 ± 19.0	4.7 ± 24.4	0.16

Data are expressed as mean ± SD. The *P* value for the comparison of the liraglutide and dulaglutide-treated groups is stated.

Table 19. ベースラインから12週における副次評価項目の変化

	継続群	切替群	<i>P</i> value
Δ Body weight (kg)	-0.30 (-1.20, 0.80)	0.65 (-0.20, 1.08)	0.18
Δ Plasma glucose (mg/dL)	3.0 (-7.0, 17.0)	-25.5 (-64.3, 26.8)	0.57
Δ HbA1c (%)	0.05 ± 0.41	0.00 ± 0.68	0.82
Δ ALT (U/L)	-1.0 (-5.0, 1.0)	-3.0 (-7.0, 1.0)	0.62

Data are expressed as mean ± SD or median (25th percentile, and 75th percentile). The *P* values given were generated using unpaired t-tests or Wilcoxon U tests.

Table 20. 切替群におけるDTSQスコアの変化と他の因子との関連

	$\rho$	<i>P</i> value
Age (years)	-0.30	0.26
Disease duration (years)	-0.17	0.51
Number of concomitant medicine (n)	-0.21	0.44
Week 0 BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.058	0.83
Mean changes in BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.077	0.78
Week 0 HbA1c levels (%)	0.24	0.36
Mean changes in HbA1c levels (%)	-0.16	0.54

The correlation coefficients were analyzed using Spearman's rank-order correlation.

## 2.4 考察

患者満足度は治療アドヒアランスに反映されるため、薬物療法において重要なアウトカムである (Barbosa et al., 2012)。とくに注射製剤の使用に関しては患者満足度への影響が大きいと考えられたため、我々は DTSQ および DTR-QOL という糖尿病患者満足度を評価する指標を用いて、本邦で頻用されている連日 GLP-1 RA 製剤リラグルチドと週 1 回 GLP-1 RA 製剤デュラグルチドの治療満足度に与える影響を、前向きは無作為化比較試験にて検討した。そして、リラグルチドからデュラグルチドに切り替えることによって、患者満足度が有意に改善することを明らかにした。使用薬剤や評価方法が異なるが、過去に類似した報告がいくつかある。GLP-1 RA 製剤未使用の 2 型糖尿病患者に対して、副次的評価項目として GLP-1 RA 製剤エキセナチドの長時間作用型週 1 回と短時間作用型 1 日 2 回の患者満足度を DTSQ を用いて評価した報告では (Best et al., 2009)、週 1 回エキセナチド投与は 1 日 2 回投与に比較し、高血糖の頻度の減少および治療継続性における満足度が有意に向上していた。また、デュラグルチドの有効性と安全性を評価する目的で実施された海外第 III 相試験 Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes (AWARD) では、副次的評価項目として治療満足度を調査したものがあり (Yu et al., 2016)、デュラグルチドと 1 日 2 回エキセナチドを比較した AWARD-1 およびデュラグルチドと経口血糖降下薬メトホルミンを比較した AWARD-3 においては、DTSQ を用いた患者満足度評価はデュラグルチドで有意に改善していた。しかしながら、本検討と同じデュラグルチドとリラグルチド (容量はともに日本での標準量の倍量使用) の安全性と有効性を比較評価した AWARD-6 においては、副次的評価項目の患者満足度には有意差を認めなかった。この AWARD-6 では、患者満足度を評価するために患者報告アウトカムとして、DTSQ ではなく「Impact of Weight on Self-Perception」、 「Ability to Perform Physical Activities of Daily Living」、 「EuroQol 5 dimensions」が用いられていた。これらの研究は、海外で行われた検討であり、注射未使用患者に対する副次的評価項目としての検討である。また、患者満足度評価法が異なる点も本検討と異なる点である。

2 型糖尿病患者のインスリン療法に関する治療満足度については、これまでに比較的多くの研究が報告されているが (Ono et al., 2015; Galasso et al.,

2016; Polonsky et al., 2014; Wysham et al., 2014; Umpierrez et al., 2014)、インスリン治療は血糖コントロール状況や低血糖頻度、体重増加が患者満足度に大きく影響する。それに対して、GLP-1 RA はインスリンやスルホニルウレア薬と併用しない限り、低血糖リスクが小さい糖尿病治療薬であるため、低血糖の頻度が患者満足度に影響する可能性は小さい。我々も 2 型糖尿病患者においてインスリン 1 日 1 回注射と GLP-1 RA 連日製剤の併用療法がインスリン頻回注射と比較して DTSQ スコアを有意に改善することを最近報告しているが (Miya et al., 2018)、これらの研究では、注射頻度が少ない程、HbA1c 低下効果が大きい程、体重増加が小さい程患者の治療満足度が高いことが示された (Bode et al., 2010; Ishii et al., 2008; Miya et al., 2018; Onishi et al., 2017)。本研究においては、リラグルチドからデュラグルチドへの切り替えによって HbA1c や体重が変化することはなく、患者満足度との関連もみられなかった (Table 19, 20)。この HbA1c や体重の結果については本邦で行われたデュラグルチドの第Ⅲ相試験の結果と矛盾していない (Miyagawa et al., 2015)。したがって、リラグルチドからデュラグルチドへの切り替えは血糖コントロールや体重に影響を与えず、治療満足度を向上させることができると考えられる。

DTR-QOL は、DTSQ での評価内容にさらなる要素を加えて糖尿病治療に関する患者の QOL を定量評価するために、日本で開発された質問票である (Ishii et al., 2017)。本研究では、DTR-QOL 総スコア、第一因子および第二因子スコアの変化は切替群が継続群より有意に改善し、第四因子にも改善傾向を認めた。これまでに DTR-QOL の第一因子、第二因子、第四因子スコアが身体活動レベルと有意に関連していることが報告されている (Hayashino et al., 2018)。このことから、リラグルチドからデュラグルチドへの切り替えは ADL を向上し、特に社会活動/日常活動の負担および治療への不安と不満を減少させることができると考えられた。

GLP-1 RA 連日投与製剤から週 1 回投与製剤へ切り替えることにより QOL が改善した患者がどのサブグループにいるか明らかにする目的で、我々は DTSQ スコアとベースラインの患者背景あるいは研究期間中の変化量との関連についても検討を加えたが、DTSQ 治療満足度スコアの変化量と関連する因子は認めなかった (Table 20)。また、本研究では患者の半数がインスリンを併用していたが、インスリン使用者は各群に均等に割り付けられていた。GLP-1 RA 連日投与製剤から週 1 回投与製剤に切り替えても、インスリンを連日注射する必要がある患者については患者満足度の改善が乏しい可能性もあり、切替群の患者をインスリン注射群、非注射群に分けて

DTSQ および DTR-QOL スコアを群内および群間で比較した。サブグループの患者数が少なく比較検討には十分でない可能性は多分にあるが、これらのスコアはインスリン注射群と非注射群の間では差を認めなかった。これらの結果からは、GLP-1 RA 連日投与製剤から週 1 回投与製剤に切り替えることにより満足度が改善する糖尿病患者像というものを明らかにすることはできなかった。どのような糖尿病患者さんの患者満足度が切り替えにより改善するかの事前予想が困難であるということになり、つまりは全ての患者に GLP-1 RA 週 1 回投与製剤の存在を伝え、患者の希望や意見を取り入れ話合いながら、切り替えや継続について都度検討していく必要がある。

低血糖、胃腸症状など治療に関連する副作用は本研究でほとんど認めず、治療満足度に影響は与えなかった。この理由として、低血糖や胃腸症状の発生率は両治療薬で類似している点がある (Onishi et al., 2017)。本研究の限界として、患者の数が相対的に少ないこと、研究期間が短いこと、二重盲検法の欠陥が挙げられる。これらの潜在的な問題を解決するためにはより大きな集団で長期観察を行う必要がある。その他、この研究は薬を切り替えたものであったが、それに伴う心理的メリットが加味された可能性は存在する。

今回の検討により、GLP-1 RA 連日製剤リラグルチドを注射している日本人 2 型糖尿病患者は、週 1 回製剤デュラグルチドへ切り替えることによって、血糖コントロールや体重の変化を認めることはないものの、治療満足度が有意に改善することが明らかになった。

## 総括および結論

第1章で、ダルス摂取が脂質代謝および血糖コントロールに与える影響について、パイロット試験、本試験を実施した。本試験において明らかとなった知見は以下の通りである。

- 1) ダルス 2g/日 8週摂取により LDL-C および non HDL-C の変化はなかった。
- 2) BMI や臍周囲径、耐糖能には影響を及ぼさなかった。
- 3) 女性において、TG は有意に低下した。
- 4) TSH は有意に上昇したが、軽度にとどまっていた。
- 5) 重篤な有害事象は認めなかった。

本研究はパイロット試験、本試験ともに日本人を対象とした。日本人と西洋人の間では、肥満やインスリン抵抗性の程度などメタボリック症候群の病態生理学的機序の差異が報告されており、本研究の結果が全世界の対象者に一般化できるかどうかについては分かっていない。そのため、ダルスが心血管死やメタボリック症候群の予防になる食品であるかどうかについてはさらなる検証が必要であると考えられる。

第2章では、2型糖尿病患者での GLP-1 RA 連日投与製剤リラグルチドから週1回投与製剤デュラグルチドへ切り替えることによる患者満足度の改善効果について検討した。本研究において明らかとなった知見は以下の通りである。

- 1) デュラグルチドがリラグルチドと比較し、患者治療満足度として DTSQ 治療満足度スコアおよび DTR-QOL スコアを向上させた。
- 2) 体重、HbA1c はデュラグルチドに変更しても変化は認めなかった。
- 3) 体重、HbA1c は患者治療満足度の変化との相関を認めなかった。

以上の結果から、GLP-1 RA 連日投与製剤リラグルチドを注射している日本人2型糖尿病患者が週1回投与製剤デュラグルチドへ切り替えることに

において、血糖コントロールや体重の変化に影響を与えず、治療満足度、特に利便性、融通性を向上させることが示唆された。

メタボリック症候群は生活習慣病が同一の個体に重積する状態であり、その治療戦略は多岐にわたる。この度の研究を、将来のメタボリック症候群の治療戦略の一助につながることを期待する。

## 謝 辞

第一章で行われたパイロット試験および本試験は農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業の成果となります。

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた、北海道大学大学院医学研究院 免疫・代謝内科学教室 渥美達也教授に謝意を表します。併せて、本研究全般にわたり直接のご指導ご鞭撻を賜りました免疫・代謝内科学教室 中村昭伸助教、糖尿病・肥満病態治療分野 三好秀明特任教授に深く感謝いたします。

また、同院 神経病態学分野 精神医学教室 久住一郎教授、豊巻敦人助教、防衛医科大学校 医学教育部医学科 精神科学 古賀農人助教、北海道大学 産学・地域協働推進機構 木曾 良信特任教授、城野理佳子産学協働マネージャー、北海道立工業センター 小西靖之研究主幹には、終始適切なお指導、ご助言を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。

この他にも、この論文作成にあたり、多くの諸先輩方よりご協力、ご助言、ご支援をいただきましたことに、心より感謝を申し上げます。

最後に、本研究を陰になり支えていただきました、免疫・代謝内科学教室の全ての皆様に心より御礼を申し上げます。

## 利益相反

第一章で行われたパイロット試験および本試験において、開示すべき利益相反状態はない。

第二章で開示すべき利益相反状態は以下の通りである。

中村昭伸助教は田辺三菱製薬、小野薬品工業株式会社、サノフィから講演料を受け取った。栗原義夫先生はアステラス製薬、アストラゼネカ、田辺三菱製薬、メルク・アンド・カンパニー、小野薬品工業株式会社、サノフィ、塩野義製薬、大正富山医薬品、武田薬品工業から講演料を受け取った。渥美達也教授は田辺三菱製薬、ユーシービージャパン、中外製薬株式会社、アステラス製薬、武田薬品工業、ファイザー、イーライリリー・アンド・カンパニー、ブリストルマイヤーズ スクイブ、アッヴィ合同会社、エーザイ株式会社から講演料を受け取り、アステラス製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬株式会社、第一三共、バイエル薬品、エーザイ株式会社から奨学寄付金を受け取った。三好秀明先生はアステラス製薬、アストラゼネカ、大日本住友製薬株式会社、イーライリリー・アンド・カンパニー、キッセイ薬品、田辺三菱製薬、メルク・アンド・カンパニー、ノバルティスファーマ、ノボノルディスクファーマ、武田薬品工業、興和株式会社、小野薬品工業株式会社、サノフィから講演料を受け取り、アステラス製薬、アストラゼネカ、第一三共、大日本住友製薬株式会社、イーライリリー・アンド・カンパニー、田辺三菱製薬、メルク・アンド・カンパニー、ノボノルディスクファーマ、サノフィ、武田薬品工業、興和株式会社、小野薬品株式会社、大正富山医薬品から奨学寄附金を受け取った。その他の著者に開示すべき利益相反状態はない。

## 引用文献

Ackman, R.G., McLachlan, J. (1979). Octadecapentaenoic acid and macrophytes. *Proc. Int. Seaweed Symp* 9, 429-436.

Allsopp, P., Crowe, W., Bahar, B., Harnedy, P.A., Brown, E.S., Taylor, S.S., Smyth, T.J., Soler-Vila, A., Magee, P.J., and Gill, C.I. (2016). The effect of consuming *Palmaria palmata*-enriched bread on inflammatory markers, antioxidant status, lipid profile and thyroid function in a randomised placebo-controlled intervention trial in healthy adults. *Eur J Nutr* 55, 1951-1962.

Baggio, L.L., and Drucker, D.J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132, 2131-2157.

Barbosa, C.D., Balp, M.M., Kulich, K., Germain, N., and Rofail, D. (2012). A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence* 6, 39-48.

Bays, H.E., Ballantyne, C.M., Kastelein, J.J., Isaacsohn, J.L., Braeckman, R.A., and Soni, P.N. (2011). Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *The American journal of cardiology* 108, 682-690.

Best, J.H., Boye, K.S., Rubin, R.R., Cao, D., Kim, T.H., and Peyrot, M. (2009). Improved treatment satisfaction and weight-related quality of life with exenatide once weekly or twice daily. *Diabet Med* 26, 722-728.

Bode, B.W., Testa, M.A., Magwire, M., Hale, P.M., Hammer, M., Blonde, L., and Garber, A. (2010). Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy: results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12, 604-612.

Bradley, C. (1994). The diabetes treatment satisfaction questionnaire: DTSQ. *Handbook of Psychology and Diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice* 111, 132.

Cofrades, S., Benedí, J., Garcimartin, A., Sánchez-Muniz, F., and Jimenez-Colmenero, F. (2017). A comprehensive approach to formulation of seaweed-enriched meat products: From technological development to assessment of healthy properties. *Food research international* 99, 1084-1094.

Cordero, A., Laclaustra, M., Leon, M., Casasnovas, J.A., Grima, A., Luengo, E., Ordonez, B., Bergua, C., Bes, M., Pascual, I., et al. (2008). Comparison of serum lipid values in subjects with and without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 102, 424-428.

Cornier, M.-A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., Lindstrom, R.C., Steig, A.J., Stob, N.R., Van Pelt, R.E., Wang, H., and Eckel, R.H. (2008). The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 29, 777-822.

Doggrell, S.A. (2013). Exenatide extended-release: clinical trials, patient preference, and economic considerations. *Patient Prefer Adherence* 7, 35-45.

Eckel, R.H., Grundy, S.M., and Zimmet, P.Z. (2005). The metabolic syndrome. *The lancet* 365, 1415-1428.

Emoto, M., Terauchi, Y., Ozeki, A., Oura, T., Takeuchi, M., and Imaoka, T. (2015). A 1-year safety study of dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes on a single oral hypoglycemic agent: an open-label, nonrandomized, phase 3 trial. *Endocr J* 62, 1101-1114.

Fabunmi, R., Nielsen, L.L., Quimbo, R., Schroeder, B., Misurski, D., Wintle, M., and Wade, R. (2009). Patient characteristics, drug adherence patterns, and hypoglycemia costs for patients with type 2 diabetes mellitus newly initiated on exenatide or insulin glargine. *Curr Med Res Opin* 25, 777-786.

Friedewald, W.T., Levy, R.I., and Fredrickson, D.S. (1972). Estimation of the

concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18, 499-502.

Galasso, S., Facchinetti, A., Bonora, B.M., Mariano, V., Boscari, F., Cipponeri, E., Maran, A., Avogaro, A., Fadini, G.P., Bruttomesso, D. (2016). Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 26, 1112-1119.

Galland-Irmouli, A.-V., Fleurence, J., Lamghari, R., Luçon, M., Rouxel, C., Barbaroux, O., Bronowicki, J.-P., Villaume, C., and Guéant, J.-L. (1999). Nutritional value of proteins from edible seaweed *Palmaria palmata* (Dulse). *J Nutr Biochem* 10, 353-359.

Gelhorn, H.L., Bacci, E.D., Poon, J.L., Boye, K.S., Suzuki, S., and Babineaux, S.M. (2016). Evaluating preferences for profiles of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among injection-naive type 2 diabetes patients in Japan. *Patient Prefer Adherence* 10, 1337-1348.

Hayashino, Y., Tsujii, S., and Ishii, H. (2018). Association of diabetes therapy-related quality of life and physical activity levels in patients with type 2 diabetes receiving medication therapy: the Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 17). *Acta Diabetol* 55, 165-173.

Ilanne-Parikka, P., Eriksson, J.G., Lindstrom, J., Peltonen, M., Aunola, S., Hamalainen, H., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Valle, T.T., Lahtela, J., et al. (2008). Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 31, 805-807.

Ishii, H. (2012). Development and psychometric validation of the Diabetes Therapy-Related QOL (DTR-QOL) questionnaire. *J Med Econ* 15, 556-563.

Ishii, H., Anderson, J.H., Jr., Yamamura, A., Takeuchi, M., and Ikeda, I. (2008). Improvement of glycemic control and quality-of-life by insulin lispro therapy: Assessing benefits by ITR-QOL questionnaires. *Diabetes Res Clin Pract* 81, 169-178.

Ishii, H., Bradley, C., Riazi, A., Barendse, S., Yamamoto T. (2000). The Japanese

version of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ): translation and clinical evaluation. *J Clin Exp Med* 192, 809-814.

Ishii, H., Niiya, T., Ono, Y., Inaba, N., Jinnouchi, H., and Watada, H. (2017). Improvement of quality of life through glycemic control by liraglutide, a GLP-1 analog, in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus: the PAGE1 study. *Diabetol Metab Syndr* 9, 3.

Itoh, H. (2006). Metabolic domino: new concept in lifestyle medicine. *Drugs Today (Barc)* 42 Suppl C, 9-16.

Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014.

Kim, M.S., Kim, J.Y., Choi, W.H., and Lee, S.S. (2008). Effects of seaweed supplementation on blood glucose concentration, lipid profile, and antioxidant enzyme activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res Pract* 2, 62-67.

Kravtsova, Y., Saenko, G.N. (1979). Biological aspects of iodine behavior during interaction of algae with seawater. In: *Vaimodeistvie Vodoi Zhivym Veshchestvom Tr. EVK*, ed. (Moscow, Mezhdunar), Simp 1975, Vol. Publ. 1, pp. 146-152.

Lund, A., Knop, F.K., and Vilsboll, T. (2014). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med* 25, 407-414.

MacArtain, P., Gill, C.I., Brooks, M., Campbell, R., Rowland, I.R. (2007). Nutritional value of edible seaweeds. *Nutr Rev* 65, 535-543.

Mahmoud, A., Hozayen, W., Soliman, H., and Mostafa, S. (2015). *Enteromorpha flexuosa* improves insulin sensitivity and metabolic control in fructose-induced diabetic rats. *J Endocrinol Diabetes Obes* 3, 1072.

Manninen, V., Tenkanen, L., Koskinen, P., Huttunen, J., Mänttari, M., Heinonen, O., and Frick, M. (1992). Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL

cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 85, 37-45.

Matanjun, P., Mohamed, S., Muhammad, K., Mustapha, N.M. (2010). Comparison of cardiovascular protective effects of tropical seaweeds, *Kappaphycus alvarezii*, *Caulerpa lentillifera*, and *Sargassum polycystum*, on high-cholesterol/high-fat diet in rats. *J Med Food* 13, 792-800.

Matsuda, M., and DeFronzo, R.A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22, 1462-1470.

Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D., and Turner, R. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-419.

McLaughlin, T., Abbasi, F., Cheal, K., Chu, J., Lamendola, C., and Reaven, G. (2003). Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139, 802-809.

Miya, A., Nakamura, A., Miyoshi, H., Cho, K.Y., Nagai, S., Kurihara, Y., Aoki, S., Taguri, M., Terauchi, Y., and Atsumi, T. (2018). Satisfaction of switching to combination therapy with lixisenatide and basal insulin in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injection therapy: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig* 9, 119-126.

Miyagawa, J., Odawara, M., Takamura, T., Iwamoto, N., Takita, Y., and Imaoka, T. (2015). Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: a 26-week randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab* 17, 974-983.

Miyai, K., Tokushige, T., Kondo, M., and Group, I.R. (2008). Suppression of thyroid function during ingestion of seaweed "Kombu" (*Laminaria japonica*) in normal Japanese adults. *Endocr J* 55, 1103-1108.

Muramoto, A., Matsushita, M., Kato, A., Yamamoto, N., Koike, G., Nakamura, M., Numata, T., Tamakoshi, A., and Tsushita, K. (2014). Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract* 8, e466-475.

Nagataki, S. (2008). The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweeds is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid* 18, 667-668.

Onishi, Y., Oura, T., Matsui, A., Matsuura, J., and Iwamoto, N. (2017). Analysis of efficacy and safety of dulaglutide 0.75 mg stratified by sex in patients with type 2 diabetes in 2 randomized, controlled phase 3 studies in Japan. *Endocr J* 64, 553-560.

Ono, K., Nakamura, A., Kawaguchi, J., Takihata, M., Inoue, Y., Shirakawa, J., Kameda, A., Togashi, Y., Hayashi, T., Furuki, T., et al. (2015). The safety, efficacy and treatment satisfaction comparison of unchanged premixed insulin regimen plus sitagliptin with switch from the premixed insulin to once-daily basal insulin plus sitagliptin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with twice-daily premixed insulin. *Int J Diabetes Clin Res* 2, 4.

Park, E.J., Pezzuto, J.M. (2013). Antioxidant marine products in cancer chemoprevention. *Antioxid Redox Signal* 19, 115-138.

Pasanisi, F., Contaldo, F., de Simone, G., and Mancini, M. (2001). Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 11, 401-406.

Pladevall, M., Williams, L.K., Potts, L.A., Divine, G., Xi, H., and Lafata, J.E. (2004). Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care* 27, 2800-2805.

Polonsky, W., Traylor, L., Wei, W., Shi, R., Ameer, B., Vlajnic, A, Nicoluci, A. (2014). More satisfied, but why? A pooled patient-level analysis of treatment satisfaction following the initiation of insulin glargine vs. comparators in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 16, 255-61.

Rhatigan P. (2009). *Irish Seaweed Kitchen: The comprehensive guide to healthy*

everyday cooking with seaweeds. (Hollywood, Booklink), pp. 288.

Sánchez-Muniz, F.J. (2012). Dietary fibre and cardiovascular health. *Nutr Hosp* 27.

Tada, N., Maruyama, C., Koba, S., Tanaka, H., Birou, S., Teramoto, T., and Sasaki, J. (2011). Japanese dietary lifestyle and cardiovascular disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 18, 723-734.

Takeda Pharmaceutical Company. (accessed 2018-10-31). LOTRIGA(Omega-3-Acid ethyl esters) Application for marketing approval; new drug application (NDA) <http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200127/index.html>

Teas, J., Pino, S., Critchley, A., and Braverman, L.E. (2004). Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. *Thyroid* 14, 836-841.

The Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. (2005). Dietary reference intakes for Japanese. In the Ministry of Health, Labour, and Welfare. (Tokyo, Daiichi Shuppan Publishing), pp. 189-193.

Tsuge, K., Okabe, M., Yoshimura, T., Sumi, T., Tachibana, H., Yamada, K. (2007). Dietary effects of porphyran from *Porphyra yezoensis* on growth and lipid metabolism of Sprague-Dawley rats. *Food Sci Technol Res* 10, 147-151.

Umpierrez, G., Tofe Povedano, S., Perez Manghi, F., Shurzinske, L., Pechtner, V. (2014) Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 37, 2168-2176.

Wang, K.-Y., and Ting, C.-T. (2001). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 8-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Daily Atorvastatin (10 mg) in Patients with Elevated LDL-cholesterol. *Jpn Heart J* 42, 725-738.

Wood, B.J. (1988). Lipids of algae and protozoa. In: Ratledge C and Wilkinson SG, eds. (London: Microbial Lipids, Academic Press), pp. 807-867.

Wysham, C., Blevins, T., Arakaki, R., Colon, G., Garcia, P., Atisso, C., Kuhstoss, D.,

Lakshmanan, M. (2014). Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 37, 2159-2167.

Yang, T.-H., Yao, H.-T., and Chiang, M.-T. (2015). Red algae (*Gelidium amansii*) reduces adiposity via activation of lipolysis in rats with diabetes induced by streptozotocin-nicotinamide. *Journal of Food and Drug Analysis* 23, 758-765.

Yu, M., Van Brunt, K., Varnado, O.J., and Boye, K.S. (2016). Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. *Diabetes Obesity Metabolism* 18, 419-424.