

basal-bolus 療法中の糖尿病外来患者における
CGM(Continuous Glucose Monitoring)を用いた
インスリングルルギンとインスリンデグルデクとの
効果比較研究

Comparison between insulin glargine and insulin degludec
in diabetic outpatients with basal-bolus therapy
using continuous glucose monitoring.

北里大学大学院 薬学研究科
薬学専攻 博士課程 薬物治療学 I
DP-12203 小室真奈穂

目次

略語一覧	1
緒言	2
第Ⅰ章 1型糖尿病外来患者における検討	7
Ⅰ－1. 目的	7
Ⅰ－2. 方法	7
Ⅰ－3. 結果	16
Ⅰ－4. 考察	41
第Ⅱ章 2型糖尿病外来患者における検討	44
Ⅱ－1. 目的	44
Ⅱ－2. 方法	44
Ⅱ－3. 結果	51
Ⅱ－4. 考察	75
第Ⅲ章 総括	77
第Ⅳ章 謝辞	78
第Ⅴ章 注釈	79
第Ⅵ章 参考文献	84
第Ⅶ章 参考資料	91

略語一覧

本論文では以下の略語を用いた。

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AUC	area under the curve
BMI	body mass index
CGM	continuous glucose monitoring
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DECODA	Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Asia
DECODE	Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe
GA	glycated albumin
GAD	glutamic acid decarboxylase
HbA1c	hemoglobin A1c
IA-2	insulinoma-associated protein-2
MAGE	mean amplitude of glycemic excursion
MODD	mean of daily difference
NPH	neutral protamine Hagedorn
SD	standard deviation
SMBG	self-monitoring of blood glucose
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial

緒言

糖尿病治療の目標は、高血糖の是正に加えて、細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）や大血管合併症（動脈硬化、心血管疾患など）の発症・進展を防ぐことにより、健常人と同等の日常生活の質を維持し、健常人と変わらない寿命を全うすることである¹⁾。日本糖尿病学会は国内外のエビデンスに基づき、合併症予防のための血糖コントロール目標値として **HbA1c 7.0% 未満**を維持することを推奨している。さらに、血糖コントロールと合併症の関連について調査した数々の大規模臨床研究の結果からは、**HbA1c**に加えて血糖変動を評価することの重要性が示唆されている。

UKPDS^{2,3)} は、空腹時血糖値を治療目標として、従来療法群と、より厳格な血糖コントロールを目指す強化療法群とを比較することで合併症の発症・進展予防効果を検証した試験である。その結果、強化療法群では、**HbA1c**が改善し、細小血管合併症リスクの相対的な低下が認められた一方で、大血管合併症については有意な低下が示されなかった。また **ACCORD 試験⁴⁾** では、**HbA1c**を治療目標として、**UKPDS** 以上に厳格な血糖コントロールによって大血管合併症を予防できるか検証した結果、**HbA1c**は改善したにもかかわらず、大血管合併症の減少は見られず、死亡率と低血糖の増加が確認された。さらに同様の検証を行った**ADVANCE 試験⁵⁾** や **VADT⁶⁾** においても大血管合併症リスクの低下は証明されなかった。

一方で、**DECODE 試験^{7,8)}** ・ **DECODA 試験⁹⁾** では前向きコホート試験のメタ解析の結果、糖負荷後 2 時間血糖値が心血管疾患や死亡率との強い関連を示すことが明らかとなった。また、舟形町研究¹⁰⁾においても糖負荷後 2 時間血糖値が心血管疾患リスクの上昇と関連することが示され、合併症予防のためには**HbA1c**や空腹時血糖値に加えて食後血糖値の是正が必要であることが示唆さ

れた。このような背景より、HbA1cは過去1～2ヶ月間の平均血糖値を反映する指標であるが、急峻な血糖変動とは相関が低いことが指摘されている¹¹⁾。HbA1cのみを評価して血糖コントロールを行うと、血糖変動の存在を見落とす可能性があり、過剰な血糖低下による低血糖を引き起こす恐れがある。前述の ACCORD 試験のサブ解析¹²⁾の結果では、重篤な低血糖と心血管イベントに有意な相関があったと報告された。さらに、ADVANCE 試験や VADT を含む6試験のメタ解析¹³⁾の結果からも、重篤な低血糖と心血管イベント発症率には有意な相関があることが示唆されている。また、血糖変動そのものについても、糖尿病患者を対象とした研究において、食後の急激な血糖変動が酸化ストレスを強く誘発するとの報告¹⁴⁾や、血管内皮機能低下¹⁵⁾、 β 細胞の機能不全¹⁶⁾との相関が報告されており、合併症発症のリスクファクターである可能性が示唆されている。こうした背景を踏まえて、近年では、低血糖を回避しながら、HbA1cなどの平均血糖値と血糖変動の両方をバランス良く抑えることで「質の高い血糖コントロール」を行うことの重要性が強く認識されてきている。

DCCT¹⁷⁾や熊本スタディ¹⁸⁾などの大規模臨床研究の結果、1型糖尿病・2型糖尿病のどちらに対しても、強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールが細小血管合併症の発症・進展の抑制に有効であることが明らかとなった。現在、国内で行われている強化インスリン療法の多くは basal-bolus 療法と呼ばれるインスリン頻回注射法であり、内因性インスリン分泌の絶対的な欠乏を伴う1型糖尿病患者、または、2型糖尿病のうち内因性インスリン分泌が高度に低下した患者が適応となる。basal-bolus 療法は、1日1～2回の持効型インスリン製剤（基礎インスリン分泌の補充）と、各食直前の超速効型インスリン製剤（追加インスリン分泌の補充）を組み合わせ、健常人の生理的な内因性インスリン分泌に近いパターンを再現する治療法である。空腹時血糖値・食後血糖値の是正にそれぞれ対応できる柔軟性の高い治療法である一方で、常に低血

糖発現や体重増加のリスクが伴うため、個々の患者の病態・患者背景に適した薬剤選択・投与量調節が重要となる。なかでも、1日1回投与を基本とする持効型インスリン製剤については、低血糖を起こさずに良好な血糖コントロールを実現するために、血糖降下作用が一日を通して十分に持続することと、血糖降下作用のバラツキが少ない（血糖日内変動・血糖日差変動が小さい）ことが求められる。

現在、国内では持効型インスリン製剤として3薬剤のインスリンが発売されている。2003年に初の持効型インスリン製剤として発売されたインスリングラルギン（ランタス[®]；以下、グラルギン）はヒトインスリンのアミノ酸配列を変えてpH 6.7に等電点を移行させた構造を持つため、pH 7.4の皮下で速やかに等電点沈殿を起こし、そこから徐々に溶解することで持続的な作用を示す¹⁹⁾。特定のピークを示さずに、ほぼ一定の血中濃度を長時間維持できるため²⁰⁾、それまで基礎インスリンの主流であったNPH製剤の欠点を補い、basal-bolus療法の基礎インスリンの選択肢を広げた。次いで2007年に発売されたインスリンデテムル（レベミル[®]；以下、デテムル）は、ヒトインスリンの構造に脂肪酸側鎖を付加し、皮下組織および循環血中のアルブミンとの結合・解離を利用して作用の持続化を図っている。さらに、2013年に発売されたインスリンデグルデク（トレシーバ[®]；以下、デグルデク）は、グルタミン酸スペーサーを介してヒトインスリンに脂肪酸側鎖を付加した構造を持つ。長い鎖状の可溶性マルチヘキサマーを形成することで皮下組織にとどまり、徐々にモノマーが解離して循環血中に移行することで持続的な作用を示す。さらに、循環血中でアルブミンと結合することも、作用の持続にわずかながら寄与している²¹⁾。このように3薬剤は持続化の作用機序が異なるため、特に血糖変動に関して異なる特徴を持つ可能性がある。

日常診療では血糖コントロールを把握する手段として、患者自身の手指採血

による血糖自己測定（ self-monitoring of blood glucose ；以下、SMBG）が広く活用されている。しかし、SMBGは測定のたびに穿刺が必要であるため、頻回の測定では患者の負担が大きくなる。日常診療においては1日1～4回測定が多い。このように1日の測定回数に限度があるため、特に低血糖においては無自覚性低血糖や夜間低血糖の把握がしにくいことが詳細な血糖コントロール評価のうえでは問題となる²²⁻³⁰⁾。これに対して、近年、連続的な血糖推移を把握できる医療機器として普及してきたのが、連続皮下ブドウ糖濃度測定器（ continuous glucose monitoring ；以下、CGM）^{注釈1)}である。CGMは、皮下に留置したセンサーによって間質液中のグルコース濃度を10秒ごとに測定し、5分間の平均値として記録する。記録されたグルコース濃度はSMBG値による補正をかけることで、血糖値と高い相関を持ったデータ^{※1)}に変換されるため、連続的な血糖の動きをとらえることが可能であり、CGMは無自覚性低血糖や夜間低血糖の検知に有用であることが報告されている²²⁾。

現在報告されている多くの臨床研究はバイアスを極力減らした条件下で検討が行われているため、その結果がそのまま実臨床に当てはめられるとは限らない。低血糖を回避しながら平均血糖値と血糖変動をバランス良く抑える質の高い薬学的管理を行うためには、実臨床における治療薬の特徴を把握して、個々の患者の病態や患者背景に適した治療法を選定することが重要であり、そのためには実臨床に近い条件下において薬物療法の評価を行うことが重要である。

CGMによる測定は入院の必要がなく日常生活を送りながらの測定が可能であるため、患者の普段の生活に近い条件下での血糖推移の把握が可能となる。これまでに当研究室では、グラルギンとデテムルに関して、CGMを用いた比較検討を行い、グラルギンの方が血糖降下作用の日内変動が小さいことを明らかにしている³¹⁾。一方、グラルギンとデグルデクに関しては、外来診療下で

CGMを用いて効果を比較した先行研究は少ない。そこで本研究では、実臨床

における適切な治療選択の一助となることを目的として、**basal-bolus** 療法中の1型糖尿病および2型糖尿病の外来患者を対象に、外来診療下において**CGM**を用いたクロスオーバー試験を実施し、**グラルギン**と**デグルデク**の効果比較検討を行った。

※1 : **CGM** が測定しているのは間質液のグルコース濃度であり、血糖値ではない。しかし、**CGM** の測定値は**SMBG** の値を用いて補正を行うことで、血糖値との高い相関性を得られることが認められているため、本稿では、**CGM** の測定値も「血糖値」と呼称する。

第 I 章

1 型糖尿病外来患者における検討

I - 1. 目的

本研究では、実臨床における適切な治療選択の一助となることを目的として、**basal-bolus** 療法実施中の 1 型糖尿病外来患者に対するグラルギンとデグルデクの効果と比較するため、外来診療下にて **CGM** 測定を実施した。

I - 2. 方法

1. 対象患者

対象は、**basal-bolus** 療法実施中の 1 型糖尿病外来患者のうち、現在使用している持効型インスリン製剤から他の持効型インスリン製剤への切り替えが必要であると主治医が判断した患者とした。

2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外対象とした。

- ・ 20歳未満の患者
- ・ 高度の肝障害（正常上限の 3 倍以上の **AST** もしくは **ALT**）を有する患者
- ・ 糖尿病腎症第 3 期以上および糖尿病腎症以外の腎疾患を有する患者

3. 使用薬剤

本研究には以下の薬剤を使用した。

持効型インスリン製剤

1) 『ランタス[®]注ソロスター[®]』

サノフィ株式会社

一般名；インスリングラルギン（遺伝子組み換え）

2) 『トレシーバ[®]注フレックスタッチ[®]』

ノボノルディスクファーマ株式会社

一般名；インスリンデグルデク（遺伝子組み換え）

超速効型インスリン製剤

1) 『ヒューマログ[®]注ミリオペン[®]』

日本イーライリリー株式会社

一般名；インスリンリスプロ（遺伝子組み換え）

2) 『ノボラピッド[®]注フレックスペン[®]』、

『ノボラピッド[®]注フレックスタッチ[®]』

ノボノルディスクファーマ株式会社

一般名；インスリンアスパルト（遺伝子組み換え）

3) 『アピドラ[®]注ソロスター[®]』

サノフィ株式会社

一般名；インスリングルリジン（遺伝子組み換え）

4. 使用機器

本研究には以下の機器を使用した。

1) 『メドトロニック iPro2』

日本メドトロニック株式会社

2) 『メドトロニック iPro2 (Enlite センサ)』

日本メドトロニック株式会社

3) 『メディセーフ[®] ミニ』

テルモ株式会社

4) 『アキュチェック[®] コンパクトプラス』

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

5. 同意取得

糖尿病専門医より本研究内容について説明がなされ、文書によって患者の同意を得た。

6. 方法

本研究は非ランダム化クロスオーバーオープンラベル試験として実施した。同意取得後、2種類の持効型インスリン製剤（グラルギンおよびデグルデク）のうち、どちらか一方を主治医の判断に従って割り付けし、2週間以上投与を継続した後に72時間以上のCGM測定を行う。その後、他方の持効型インスリン製剤に切り替えて2週間以上継続投与したのち、同様に72時間以上のCGM測定を行う（Figure 1）。

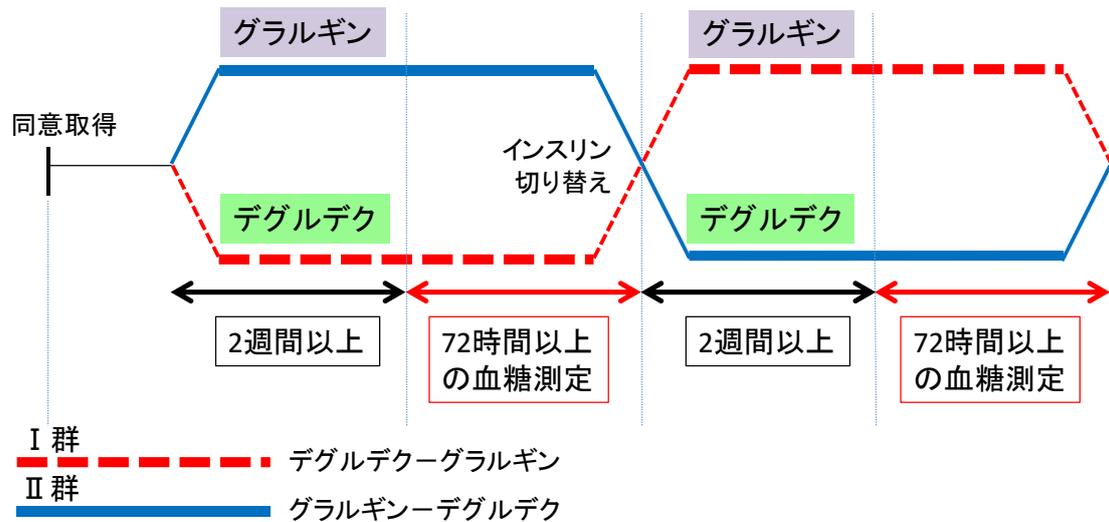


Figure 1 試験デザイン

研究期間中は普段より行っている食事・運動・薬物療法を継続することとした。原則として、グルルギンおよびデグルデクは同じ単位数で固定とするが、低血糖が起きるなどして医師が治療上変更の必要があると判断した場合は単位数の変更を可とした。また、治療上の観点から、超速効型インスリン製剤の単位数については患者による自己調節を可とした。

全ての患者は外来診療下で CGM 測定を行った。1 回目の CGM 測定期間と 2 回目の CGM 測定期間とで、食事内容や運動内容に極端な差（欠食など）が生じないように患者に指導した。

CGM 測定期間の食事内容、運動内容、持効型インスリン製剤および超速効型インスリン製剤の投与量・投与時刻は所定の生活記録ノートに患者自身が記録した。生活記録ノートは CGM 測定期間終了時に回収し、研究プロトコル遵守の確認に用いた。

なお、本研究は北里大学北里研究所病院研究倫理委員会の承認を得て実施した。

7. 評価項目

1) CGM 測定時のBMI、GA 値およびインスリン投与量

CGM 測定時の身長と体重からBMIを求め評価に用いた。

また、採血項目による血糖コントロールの指標として、CGM 測定時のグリコアルブミン（GA）値を評価に用いた。

インスリン投与量については、生活記録ノートの記載に基づき、CGM 測定期間のうちの中2日間の一日当たりの総インスリン投与量、持効型インスリン投与量、超速効型インスリン投与量を評価に用いた。

2) CGM データより求める指標

CGM 装着日および抜去日は食事時間などが普段の生活リズムとは異なることが予想されるため、CGM データの解析には、測定期間のうちの中2日間（計48時間）を使用した。

また、時間帯ごとに A) 全時間、B) 夜間、C) 日中に分けて評価を行った（Table 1）。各時間帯の定義は以下の通りである。

A) 全時間

2日分（計48時間）のCGM データを平均して24時間分としたものを解析に使用した。

B) 夜間（朝食開始より遡って6時間）

2日分（計12時間）のCGM データを平均して6時間分としたものを解析に使用した。

C) 日中（夜間を除く18時間）

2日分（計36時間）のCGM データを平均して18時間分としたものを解析に使用した。

Table 1 評価項目

		全時間 0:00~翌24:00	夜間 朝食開始から 遡って6時間	日中 夜間を除く18時間
平均血糖値 (mg/dL)		●	●	●
血糖 変動	S.D. (mg/dL)	●	●	●
	MAGE (mg/dL)	●		
	M ₁₂₀ 値		●	●
	MODD (mg/dL)	●	●	●
高血糖	AUC > 180 (mg/dL・hr)	●	●	●
	AUC > 140 (mg/dL・hr)	●	●	●
	t > 180 (min)	●	●	●
	t > 140 (min)	●	●	●
低血糖	AUC < 70 (mg/dL・hr)	●	●	●
	t < 70 (min)	●	●	●
	t < 50 (min)	●	●	●

① 血糖コントロール

血糖コントロールの指標として、平均血糖値を使用した。

② 高血糖への曝露

高血糖への曝露の指標として、血糖値 180 mg/dL を超える部分の曲線下面積 (AUC > 180) ^{注 釈 2)}、血糖値 180 mg/dL を超える部分の時間 (t > 180) ^{注 釈 3)}、血糖値 140 mg/dL を超える部分の曲線下面積 (AUC > 140)、血糖値 140 mg/dL を超える部分の時間 (t > 140) を用いた。

なお、180 mg/dL を基準とした理由は、日本糖尿病学会が「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」のなかで、「合併症予防のための血糖コントロール目標値 HbA1c 7.0% 未満」に対応する血糖値として、食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満を推奨しているためである。また、アメリカ糖尿病学会が2015年に作成したガイドラインでは食後 1 ~ 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満が推奨されている。

140 mg/dL を基準とした理由は、国際糖尿病連合が2011年に作成したガイドラインのなかで食後 2 時間血糖値 140 mg/dL 未満を推奨しているためである。

③ 低血糖への曝露

低血糖への曝露の指標として、血糖値 70 mg/dL 未満を低血糖、血糖値 50 mg/dL 未満を重症低血糖と定義し、血糖値 70 mg/dL 未満の部分の曲線下面積 (AUC < 70) ^{注 釈 2)}、血糖値 70 mg/dL 未満の部分の時間 (t < 70) ^{注 釈 3)}、血糖値 50 mg/dL 未満の部分の時間 (t < 50) を用いた。

④ 血糖日内変動

全時間の血糖日内変動の評価には、標準偏差 (S.D.)、および、大きな血糖変動のみを評価する指標である MAGE (mean amplitude of glycemic excursion) ^{注 釈 4)} を用いた。

夜間および日中の血糖日内変動の評価には、標準偏差 (S.D.)、および、血糖値 120 mg/dL からの解離度を表す M₁₂₀ 値 ^{注 釈 5)} を用いた。

⑤ 血糖日差変動

全時間および夜間、日中ともに、血糖日差変動の評価には MODD (mean of daily difference) ^{注 釈 6)} を用いた。

3) 各食前血糖値 (CGM データ)

CGM データより、朝食、昼食、夕食のそれぞれにおける平均食前血糖値を算出し、評価に用いた。

4) 栄養成分解析

生活記録ノートの内容に基づいて中 2 日間の食事について栄養成分解析を行い、総カロリー、タンパク質量、脂質量、炭水化物量、食物繊維量、および、PFC 比より求めたタンパク質 / 総カロリー比、脂質 / 総カロリー比、炭水化物 / 総カロリー比について 2 日分の平均値を求め、解析に用いた。栄養成分解析は、北里大学北里研究所病院栄養科の管理栄養士に依頼した。

8. 統計解析

本研究の統計解析は全てSPSS 16.0J (SPSS Japan Inc, Tokyo, Japan) を用いて行い、有意水準 5% とした。正規性はShapiro-Wilk testで確認し、正規性が否定できなかった項目については paired t-test を用い、正規性が否定された項目については Wilcoxon signed-rank test を用いた。

データはすべて平均値±標準偏差 (mean ± S.D.) で示した。

I - 3. 結果

1. 解析対象と患者背景

登録患者は18名であった。登録患者のうち、3名は主治医の指示通りに持効型インスリン製剤を投与していなかったため解析対象から除外した。また、1名は本人より辞退希望の申し出があったため解析対象から除外した。そして、1名はCGMデータの欠損のため解析対象から除外した。したがって、解析対象患者は日本人糖尿病患者全13名（1型糖尿病患者8名、緩徐進行1型糖尿病患者4名、膵臓全摘出術後患者1名）であった。6名が初めにグラルギンを使用したのちデグルデクに切り替え、7名がデグルデクを使用したのちグラルギンに切り替えて実施した。解析対象患者の患者背景をTable 2に示す。カーボカウント法による超速効型インスリン投与量の自己調節を行っている患者は13名中11名であった。

Table 2 1型糖尿病外来患者における検討の患者背景 (mean ± S.D.)

	mean ± S.D.
<i>n</i>	13
糖尿病型 (1型/緩徐進行1型/膵臓全摘出術後)	8/4/1
性別 (男/女)	7/6
年齢 (歳)	56 ± 16
罹病期間 (年)	13 ± 10
体重 (kg)	57.7 ± 7.5
BMI (kg/m ²)	21.1 ± 3.0
HbA1c (%)	7.7 ± 0.9
随時血中Cペプチド (nmol/L)	0.22 ± 0.32
抗GAD抗体 (-/+/unknown) [§]	4/8/0
抗IA-2抗体 (-/+/unknown) [§]	5/0/7
Total insulin dose (U/kg/day)	0.40 ± 0.20
basal insulin dose (U/kg/day)	0.16 ± 0.09
(デテミル/グラルギン/デグルデク)	1/8/4
bolus insulin dose (U/kg/day)	0.25 ± 0.13
basal insulin投与回数	
1日2回	4
1日1回 (朝食前/就寝前)	9 (2/7)
カーボカウント (有/無)	11/2
網膜症 (N/S/P) [#]	11/1/1
腎症 (N/M) ^{##}	11/2
神経障害 (-/+/unknown)	8/2/3
経口血糖降下薬の併用	
ビグアナイド薬	1
α-グルコシダーゼ阻害薬	3

[§]膵臓全摘出術後患者を除く12名

[#]Normal/Simple retinopathy/Pre and Proliferative retinopathy

^{##}Normoalbuminuria/Microalbuminuria

2. 評価項目の比較

1) CGM 測定時のBMI、GA 値およびインスリン投与量

グラルギン使用時、デグルデク使用時のBMI、GA 値およびインスリン投与量をTable 3に示す。

BMI (kg/m^2) および GA 値 (%) について、グラルギン、デグルデク両群間に有意差はなかった (BMI $21.1 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ vs. $21.1 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$; GA 値 $23.1 \pm 4.6\%$ vs. $22.7 \pm 4.5\%$)。

総インスリン投与量 (U/kg/day) および超速効型インスリン投与量 (U/kg/day) は、グラルギンに比べてデグルデクで有意に少なかった (総インスリン投与量 $0.46 \pm 0.22 \text{ U/kg/day}$ vs. $0.42 \pm 0.20 \text{ U/kg/day}$, $p = 0.028$; 超速効型インスリン投与量 $0.30 \pm 0.14 \text{ U/kg/day}$ vs. $0.27 \pm 0.13 \text{ U/kg/day}$, $p = 0.036$)。

Table 3 1型糖尿病外来患者におけるCGM測定時のBMI、GA値、およびインスリン投与量 (mean ± S.D.)

	グラルギン(n=13)	デグルデク(n=13)	p 値
BMI (kg/m ²) [§]	21.1 ± 3.1	21.1 ± 3.0	1.000
GA (%) [§]	23.1 ± 4.6	22.7 ± 4.5	0.556
Total daily insulin dose (U/kg/day)	0.46 ± 0.22	0.42 ± 0.20	0.028
basal insulin dose (U/kg/day)	0.16 ± 0.09	0.16 ± 0.09	0.246
bolus insulin dose (U/kg/day)	0.30 ± 0.14	0.27 ± 0.13	0.036
朝食前 (U/kg/day)	0.09 ± 0.04	0.08 ± 0.04	0.172
昼食前 (U/kg/day)	0.10 ± 0.06	0.09 ± 0.05	0.158
夕食前 (U/kg/day)	0.10 ± 0.06	0.10 ± 0.05	0.125

[§]72時間CGM開始時に測定

data : mean ± S.D.

p 値 : Wilcoxon signed-rank test

2) CGM データより求める指標

A) 全時間における比較

全時間の平均血糖値推移のグラフを Figure 2 に示す。

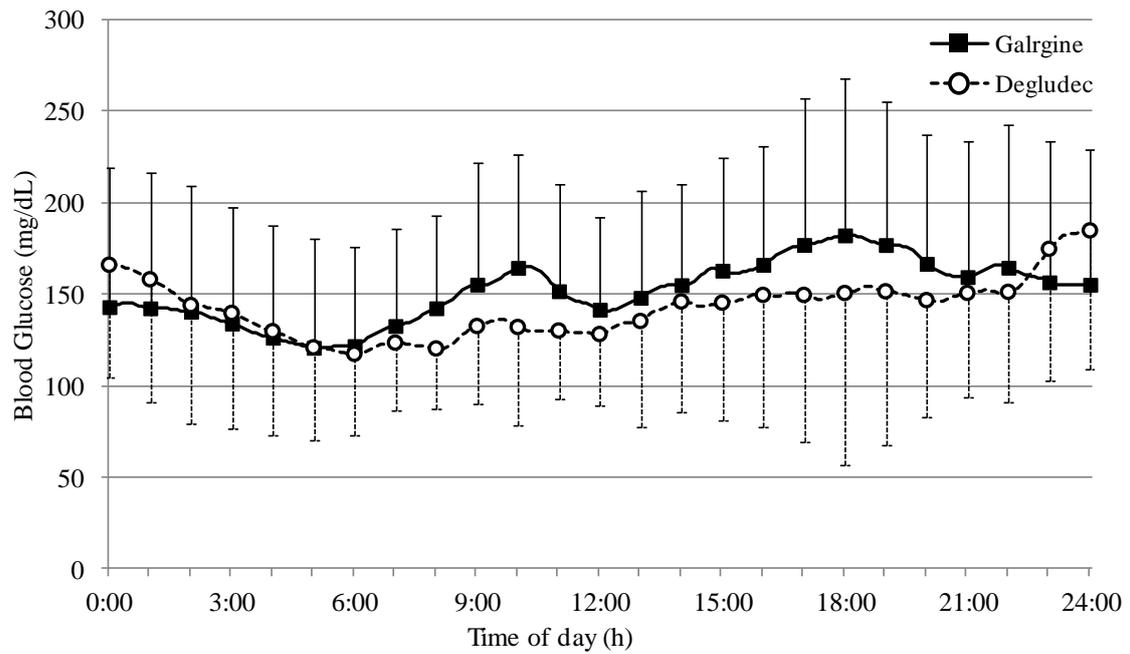


Figure 2 1 型糖尿病外来患者における平均血糖値の推移

① 血糖コントロール

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における血糖コントロールについての比較をTable 4に示した。

[平均血糖値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 151.7 ± 43.3 mg/dL vs. デグルデク群； 141.8 ± 35.2 mg/dL ）。

② 高血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における高血糖への曝露についての比較をTable 4に示した。

[AUC > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 1000.4 ± 1261.7 mg/dL · h vs. デグルデク群； 751.0 ± 964.8 mg/dL · h ）。

[AUC > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 1973.9 ± 1978.0 mg/dL · h vs. デグルデク群； 1510.7 ± 1462.1 mg/dL · h ）。

[t > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 424.2 ± 398.2 min vs. デグルデク群； 311.2 ± 267.9 min ）。

[t > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 690.4 ± 412.7 min vs. デグルデク群； 569.2 ± 326.4 min ）。

Table 4 1型糖尿病外来患者における全時間の平均血糖値・高血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	全時間		p 値
	グラルギン (n=13)	デグルデク (n=13)	
平均血糖値 (mg/dL)	151.7 ± 43.3	141.8 ± 35.2	0.279 [‡]
AUC > 180 (mg/dL·h)	1000.4 ± 1261.7	751.0 ± 964.8	0.216 [†]
AUC > 140 (mg/dL·h)	1973.9 ± 1978.0	1510.7 ± 1462.1	0.183 [†]
t > 180 (min)	424.2 ± 398.2	311.2 ± 267.9	0.117 [‡]
t > 140 (min)	690.4 ± 412.7	569.2 ± 326.4	0.235 [‡]

data : mean ± S.D.

p 値 : [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

③ 低血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における低血糖への曝露についての比較をTable 5に示した。

[AUC < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 41.5 ± 76.2 mg/dL · h vs. デグルデク群； 21.3 ± 35.9 mg/dL · h ）。

[t < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 71.0 ± 89.6 min vs. デグルデク群； 35.2 ± 61.6 min ）。

[t < 50]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 26.2 ± 64.7 min vs. デグルデク群； 4.8 ± 12.5 min ）。

Table 5 1型糖尿病外来患者における全時間の低血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	全時間		p 値
	グラルギン (n=13)	デグルデク (n=13)	
AUC < 70 (mg/dL•h)	41.5 ± 76.2	21.3 ± 35.9	0.298
t < 70 (min)	71.0 ± 89.6	35.2 ± 61.6	0.909
重症低血糖 t < 50 (min)	26.2 ± 64.7	4.8 ± 12.5	0.219

data : mean ± S.D.

p 値 : paired t-test

④ 血糖日内変動

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における血糖日内変動についての比較をTable 6に示した。

[S.D.]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 50.3 ± 17.3 mg/dL vs. デグルデク群； 48.9 ± 19.4 mg/dL）。

[MAGE]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 102.3 ± 41.9 mg/dL vs. デグルデク群； 96.9 ± 43.2 mg/dL）。

⑤ 血糖日差変動

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における血糖日差変動の比較をTable 6に示した。

[MODD]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 52.3 ± 25.0 mg/dL vs. デグルデク群； 49.1 ± 21.4 mg/dL）。

Table 6 1型糖尿病外来患者における全時間の血糖変動の比較 (mean ± S.D.)

	全時間		p 値
	グラルギン(n=13)	デグルデク(n=13)	
S.D. (mg/dL)	50.3 ± 17.3	48.9 ± 19.4	0.600
MAGE (mg/dL)	102.3 ± 41.9	96.9 ± 43.2	0.600
MODD (mg/dL)	52.3 ± 25.0	49.1 ± 21.4	0.552

data : mean ± S.D.

p 値 : Wilcoxon signed-rank test

B) 夜間における比較

① 血糖コントロール

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における血糖コントロールについての比較をTable 7に示した。

[平均血糖値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 124.7 ± 50.4 mg/dL vs. デグルデク群 ; 125.6 ± 40.0 mg/dL)。

② 高血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における高血糖への曝露についての比較をTable 7に示した。

[AUC > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 523.3 ± 999.4 mg/dL · h vs. デグルデク群 ; 384.5 ± 1044.7 mg/dL · h)。

[AUC > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 1158.9 ± 1845.9 mg/dL · h vs. デグルデク群 ; 850.8 ± 1668.1 mg/dL · h)。

[t > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 76.2 ± 120.3 min vs. デグルデク群 ; 46.7 ± 85.7 min)。

[t > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グ

ラルギン群 ; 112.5 ± 149.0 min vs. デグルデク群 ; 94.2 ± 109.5 min)。

Table 7 1型糖尿病外来患者における夜間の平均血糖値・高血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	夜間		p 値
	グラルギン(n=13)	デグルデク(n=13)	
平均血糖値 (mg/dL)	124.7 ± 50.4	125.6 ± 40.0	0.939
AUC > 180 (mg/dL•h)	523.3 ± 999.4	384.5 ± 1044.7	0.481
AUC > 140 (mg/dL•h)	1158.9 ± 1845.9	850.8 ± 1668.1	0.410
t > 180 (min)	76.2 ± 120.3	46.7 ± 85.7	0.249
t > 140 (min)	112.5 ± 149.0	94.2 ± 109.5	0.628

data : mean ± S.D.

p 値 : paired t-test

③ 低血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における低血糖への曝露についての比較をTable 8に示した。

[AUC < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 127.7 ± 270.4 mg/dL · h vs. デグルデク群； 14.6 ± 27.4 mg/dL · h ）。

[t < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 41.3 ± 72.1 min vs. デグルデク群； 18.8 ± 36.8 min ）。

[t < 50]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 23.1 ± 56.4 min vs. デグルデク群； 0.0 ± 0.0 min ）。

Table 8 1型糖尿病外来患者における夜間の低血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	夜間		<i>p</i> 値
	グラルギン (n=13)	デグルデク (n=13)	
AUC < 70 (mg/dL•h)	127.7 ± 270.4	14.6 ± 27.4	0.156
t < 70 (min)	41.3 ± 72.1	18.8 ± 36.8	0.319
重症低血糖 t < 50 (min)	23.1 ± 56.4	0.0 ± 0.0	0.166

data : mean ± S.D.

p 値 : paired t-test

④ 血糖日内変動

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における血糖日内変動についての比較をTable 9に示した。

[S.D.]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 13.7 ± 6.7 mg/dL vs. デグルデク群； 18.7 ± 14.3 mg/dL ）。

[M₁₂₀ 値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 15.3 ± 15.1 vs. デグルデク群； 8.9 ± 10.6 ）。

⑤ 血糖日差変動

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における血糖日差変動についての比較をTable 9に示した。

[MODD]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 44.3 ± 44.1 mg/dL vs. デグルデク群； 35.6 ± 31.0 mg/dL ）。

Table 9 1型糖尿病外来患者における夜間の血糖変動の比較 (mean ± S.D.)

	夜間		<i>p</i> 値
	グラルギン (n=13)	デグルデク (n=13)	
S.D. (mg/dL)	13.7 ± 6.7	18.7 ± 14.3	0.196 [‡]
M ₁₂₀ 値	15.3 ± 15.1	8.9 ± 10.6	0.991 [†]
MODD (mg/dL)	44.3 ± 44.1	35.6 ± 31.0	0.154 [†]

data : mean ± S.D.

p 値 : [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

C) 日中における比較

① 血糖コントロール

グラルギン、デグルデク両群間の日中における血糖コントロールについての比較を Table 10 に示した。

[平均血糖値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 163.3 ± 44.5 mg/dL vs. デグルデク群 ; 149.3 ± 37.1 mg/dL)。

② 高血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の日中における高血糖への曝露についての比較を Table 10 に示した。

[AUC > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 1249.7 ± 1480.2 mg/dL · h vs. デグルデク群 ; 958.7 ± 1058.3 mg/dL · h)。

[AUC > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 2305.6 ± 2108.3 mg/dL · h vs. デグルデク群 ; 1805.6 ± 1531.9 mg/dL · h)。

[t > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 362.1 ± 299.9 min vs. デグルデク群 ; 283.3 ± 215.2 min)。

[t > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グ

ラルギン群；595.6 ± 293.1 min vs. デグルデク群；489.4 ± 263.2 min)。

Table 10 1型糖尿病外来患者における日中の平均血糖値・高血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	日中		p 値
	グラルギン(n=13)	デグルデク(n=13)	
平均血糖値 (mg/dL)	163.3 ± 44.5	149.3 ± 37.1	0.152 [‡]
AUC > 180 (mg/dL·h)	1249.7 ± 1480.2	958.7 ± 1058.3	0.285 [†]
AUC > 140 (mg/dL·h)	2305.6 ± 2108.3	1805.6 ± 1531.9	0.221 [‡]
t > 180 (min)	362.1 ± 299.9	283.3 ± 215.2	0.209 [‡]
t > 140 (min)	595.6 ± 293.1	489.4 ± 263.2	0.196 [‡]

data : mean ± S.D.

p 値 : [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

③ 低血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の日中における低血糖への曝露についての比較を Table 11 に示した。

[AUC < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 8.1 ± 11.5 mg/dL · h vs. デグルデク群； 22.6 ± 42.7 mg/dL · h ）。

[t < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 24.0 ± 27.6 min vs. デグルデク群； 47.1 ± 68.1 min ）。

[t < 50]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 0.0 ± 0.0 min vs. デグルデク群； 4.8 ± 12.5 min ）。

Table 11 1型糖尿病外来患者における日中の低血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	日中		<i>p</i> 値
	グラルギン (n=13)	デグルデク (n=13)	
AUC < 70 (mg/dL•h)	8.1 ± 11.5	22.6 ± 42.7	0.280
t < 70 (min)	24.0 ± 27.6	47.1 ± 68.1	0.282
重症低血糖 t < 50 (min)	0.0 ± 0.0	4.8 ± 12.5	0.191

data : mean ± S.D.

p 値 : paired t-test

④ 血糖日内変動

グラルギン、デグルデク両群間の日中における血糖日内変動についての比較を Table 12 に示した。

[S.D.]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 44.3 ± 17.7 mg/dL vs. デグルデク群； 49.3 ± 20.0 mg/dL ）。

[M₁₂₀ 値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 21.0 ± 14.3 vs. デグルデク群； 19.9 ± 11.9 ）。

⑤ 血糖日差変動

グラルギン、デグルデク両群間の日中における血糖日差変動についての比較を Table 12 に示した。

[MODD]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 56.0 ± 26.6 mg/dL vs. デグルデク群； 53.3 ± 23.9 mg/dL ）。

Table 12 1型糖尿病外来患者における日中の血糖変動の比較 (mean ± S.D.)

	日中		<i>p</i> 値
	グラルギン (n=13)	デグルデク (n=13)	
S.D. (mg/dL)	44.3 ± 17.7	49.3 ± 20.0	0.422
M ₁₂₀ 値	21.0 ± 14.3	19.9 ± 11.9	0.600
MODD (mg/dL)	56.0 ± 26.6	53.3 ± 23.9	0.701

data : mean ± S.D.

p 値 : Wilcoxon signed-rank test

3) 各食前血糖値 (CGM データ)

CGM データより求めた平均食前血糖値の比較を Table 13 に示した。

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった。

Table 13 1 型糖尿病外来患者における平均食前血糖値の比較 (mean ± S.D.)

	グラルギン(n=13)	デグルデク(n=13)	p 値
食前血糖値 (CGM)			
朝食前 (mg/dL)	128.8 ± 47.6	115.5 ± 31.9	0.433
昼食前 (mg/dL)	129.9 ± 41.7	123.3 ± 32.5	0.600
夕食前 (mg/dL)	151.0 ± 41.2	135.4 ± 71.8	0.382

data : mean ± S.D.

p 値 : Wilcoxon signed-rank test

4) 栄養成分解析

グラルギン、デグルデク両群間の測定期間（中2日間）における栄養成分解析の比較を Table 14 に示した。

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった。

Table 14 1型糖尿病外来患者における栄養成分解析（mean ± S.D.）

	グラルギン(n=13)	デグルデク(n=13)	p 値
総カロリー (kcal/day)	1864.2 ± 331.3	1824.7 ± 453.3	0.650
タンパク質 (g/day)	74.2 ± 17.3	72.3 ± 14.6	0.600
脂質 (g/day)	72.6 ± 23.5	72.6 ± 23.7	0.701
炭水化物 (g/day)	187.7 ± 55.9	179.3 ± 62.7	0.382
食物繊維 (g/day)	13.0 ± 2.3	13.0 ± 3.1	0.861
タンパク質/総カロリー比 (%)	17.8 ± 4.4	17.9 ± 3.1	0.972
脂質/総カロリー比 (%)	37.8 ± 10.3	38.7 ± 11.6	0.650
炭水化物/総カロリー比 (%)	44.3 ± 12.8	43.4 ± 13.5	0.345

data : mean ± S.D.

p 値 : Wilcoxon signed-rank test

I - 4. 考察

今回の結果より、GA 値に差は認められず、全時間、夜間、日中のどの時間帯においても、CGM データより求められる平均血糖値・血糖変動・高血糖・低血糖の指標に差は認められなかった。したがって、外来診療下においてグラルギンとデグルデクは同程度の血糖コントロールが得られるものと考えられる。

これまでに1型糖尿病患者を対象としたグラルギンとデグルデクの比較については、夜間低血糖の発生頻度がグラルギンに比べてデグルデクの方が有意に少ないとの報告がある^{32,33)}。ただし、これらの報告では1日9回のSMBG測定をした際に知り得た低血糖あるいは自覚症状のあった低血糖のみを評価しており、さらに低血糖の定義が血糖値56 mg/dL未満と厳しく、重篤な低血糖を主眼に評価している。一方、実臨床では血糖値70 mg/dL未満を低血糖と判断することが多い。また、緒言で述べた通り、無自覚性低血糖や夜間低血糖は血糖コントロールの悪化²⁶⁾や患者のQOL低下²⁷⁻³⁰⁾と関係する。こうした背景を踏まえると、質の高い薬学的管理を行うためには、実臨床に近い条件下での、より詳細な検討を行うことが必要と考えられる。本検討ではCGMを用いることで無自覚性低血糖や夜間低血糖を含めた低血糖の評価を行い、また、低血糖の定義を70 mg/dLおよび重篤な低血糖を評価するために50 mg/dLと設定して、より詳細な低血糖の評価を行った。したがって、外来診療下における無自覚性低血糖や夜間低血糖を含めた評価では、グラルギンとデグルデクは低血糖への曝露について差がないと考えられる。

また、Heiseらは入院条件下でグルコースクランプ法を実施してグラルギンとデグルデクの血糖降下作用を評価した結果、デグルデクの方が血糖降下作用の日内変動が小さいと報告している³⁴⁾。グルコースクランプ法による評価では、インスリン製剤を持続的に静脈投与しながらブドウ糖輸液を持続投与すること

で血糖値を一定に維持し、ブドウ糖輸液の注入率によってインスリン製剤の血糖降下作用を推定する。そのため、厳密に管理された条件下での検討であり、食事や活動量の影響は排除されている。一方、外来診療下では、食事療法を行っている糖尿病患者であっても日々のカロリー摂取や炭水化物摂取などに変動があることが報告³⁵⁾されている。また、活動量についても日ごとに変動することが予想される。食事や活動量は血糖値に影響を与えるため、実臨床におけるインスリン製剤の特徴を把握するためには、これらの影響を考慮した形での検討が必要となる。本検討では CGM を用いることで、実臨床により近い外来診療下におけるグラルギンとデグルデクの効果比較を行った。食事や活動量についても一律の制限は設けず、もともと患者が行っていた食事療法・運動療法を継続することとした。今回の結果より、既報で確認されたグラルギンとデグルデクの血糖降下作用の日内変動の差は、外来診療下においては、日々の食事や活動量の細かな変動によってマスクされることで血糖コントロールに対して明確な差を与えない可能性が示唆された。

一方で、今回、一日インスリン投与量については、総インスリン投与量及び超速効型インスリン投与量が、グラルギンに比べてデグルデクで少ないことが分かった。持効型インスリン投与量に差が認められなかったことを考慮すると、総インスリン投与量の差は、本質的には超速効型インスリン投与量の差に由来すると考えられる。本検討の対象患者の多く（13名中11名）は、食前血糖値と食事の炭水化物量から超速効型インスリン投与量を決定するカーボカウント法を実施していた（Table 2）。グラルギンとデグルデクとで、栄養成分解析の炭水化物量に差がなかったことを踏まえると（Table 14）、超速効型インスリン投与量の差は食前血糖値に影響を受けていると推測できる。実際に今回、食前血糖値について、有意差はないもののグラルギンに比べデグルデクの方がわずかに低い値で推移している（Table 13）。なお、グラルギンとデグルデクの食

前血糖値を患者ごとに比較し、血糖値の高い方を1、低い方を0に変換する方法を用いて統計解析した場合においても同様に有意差は認められず、グラルギンに比べデグルデクの方がわずかに低い値で推移する結果が得られた。このため、デグルデクでは食前血糖値がわずかに低いことで患者が超速効型インスリン投与量を減量した可能性が考えられる。インスリン投与量に関しては、いくつかの報告において、グラルギンに比べデグルデクでは追加インスリン投与量や総インスリン投与量が少なくなる可能性が示唆されている^{32,36)}。さらに、

Nakamuraらは、日本人1型糖尿病外来患者を対象にグラルギンとデグルデクを比較した結果、GA値が同等である一方で、空腹時SMBG値およびその変動がデグルデクで少なく、一日当たりの総インスリン投与量もデグルデクで少ない傾向であったと報告³⁷⁾しており、いずれの報告もデグルデクではインスリン投与量が少なくなることが示唆された点で今回の結果と一致している。今回の検討においても同様の結果が得られたことから、外来診療下において1型糖尿病患者に対しては、グラルギンからデグルデクへの切り替え時には超速効型インスリン投与量の減量を、また、デグルデクからグラルギンへの切り替え時には超速効型インスリン投与量の増量を考慮に入れることが必要であると考え。一方で、食前血糖値についてはデグルデクの方が低くなる可能性が否定できないため、この点については今後詳細な検討が必要と考えられる。

以上より、本章の結果からは、外来診療下においてbasal-bolus療法中の1型糖尿病患者について、グラルギンとデグルデクは同等の血糖コントロールを得られることが示唆された。一方で、グラルギンからデグルデクへの切り替え時には超速効型インスリン投与量の減量を、また、デグルデクからグラルギンへの切り替え時には超速効型インスリン投与量の増量を考慮すべきであると考え。

第Ⅱ章

2 型糖尿病外来患者における検討

Ⅱ－1．目的

本研究では、実臨床における適切な治療選択の一助となることを目的として、**basal-bolus** 療法実施中の 2 型糖尿病外来患者に対するグラルギンとデグルデクの効果と比較するため、外来診療下にて **CGM** 測定を実施した。

Ⅱ－2．方法

1. 対象患者

対象は、**basal-bolus** 療法実施中の 2 型糖尿病外来患者のうち、現在使用している持効型インスリン製剤から他の持効型インスリン製剤への切り替えが必要であると主治医が判断した患者とした。

2. 除外基準

以下のいずれかに該当する患者は除外対象とした。

- ・ 20歳未満の患者
- ・ 高度の肝障害（正常上限の 3 倍以上の **AST** もしくは **ALT**）を有する患者
- ・ 糖尿病腎症第 3 期以上および糖尿病腎症以外の腎疾患を有する患者

3. 使用薬剤

本研究には以下の薬剤を使用した。

持効型インスリン製剤

1) 『ランタス[®]注ソロスター[®]』

サノフィ株式会社

一般名；インスリングラルギン（遺伝子組み換え）

2) 『トレシーバ[®]注フレックスタッチ[®]』

ノボノルディスクファーマ株式会社

一般名；インスリンデグルデク（遺伝子組み換え）

超速効型インスリン製剤

1) 『ヒューマログ[®]注ミリオペン[®]』

日本イーライリリー株式会社

一般名；インスリンリスプロ（遺伝子組み換え）

2) 『ノボラピッド[®]注フレックスペン[®]』、

『ノボラピッド[®]注フレックスタッチ[®]』

ノボノルディスクファーマ株式会社

一般名；インスリンアスパルト（遺伝子組み換え）

3) 『アピドラ[®]注ソロスター[®]』

サノフィ株式会社

一般名；インスリングルリジン（遺伝子組み換え）

4. 使用機器

本研究には以下の機器を使用した。

1) 『メドトロニック iPro2』

日本メドトロニック株式会社

2) 『メドトロニック iPro2 (Enlite センサ)』

日本メドトロニック株式会社

3) 『メディセーフ[®] ミニ』

テルモ株式会社

4) 『アキュチェック[®] コンパクトプラス』

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

5. 同意取得

糖尿病専門医より、本研究内容について説明がなされ、文書により患者の同意を得た。

6. 方法

本研究は非ランダム化クロスオーバーオープンラベル試験として実施した。同意取得後、2種類の持効型インスリン製剤（グラルギンおよびデグルデク）のうち、どちらか一方を主治医の判断に従って割り付けし、2週間以上投与を継続した後に72時間以上のCGM測定を行う。その後、他方の持効型インスリン製剤に切り替えて2週間以上継続投与したのち、同様に72時間以上のCGM測定を行う（Figure 1）。

研究期間中は普段より行っている食事・運動・薬物療法を継続することとした。原則として、グラルギンおよびデグルデクは同じ単位数で固定とするが、低血糖が起きるなどして医師が治療上変更の必要があると判断した場合は単位数の変更を可とした。また、治療上の観点から、超速効型インスリン製剤の単位数については患者による自己調節を可とした。

全ての患者は外来診療下でCGM測定を行った。1回目のCGM測定期間と2回目のCGM測定期間とで、食事内容や運動内容に極端な差（欠食など）

が生じないように患者に指導した。

CGM 測定期間の食事内容、運動内容、持効型インスリン製剤および超速効型インスリン製剤の投与量・投与時刻は所定の生活記録ノートに患者自身が記録した。生活記録ノートは CGM 測定期間終了時に回収し、研究プロトコル遵守の確認に用いた。

なお、本研究は北里大学北里研究所病院研究倫理委員会の承認を得て実施した。

7. 評価項目

1) CGM 測定時のBMI、GA 値およびインスリン投与量

CGM 測定時の身長と体重からBMIを求め評価に用いた。

また、採血項目による血糖コントロールの指標として、CGM 測定時のグリコアルブミン（GA）値を評価に用いた。

インスリン投与量については、生活記録ノートの記載に基づき、CGM 測定期間のうちの中2日間の一日当たりの総インスリン投与量、持効型インスリン投与量、超速効型インスリン投与量を評価に用いた。

2) CGM データより求める指標

CGM 装着日および抜去日は食事時間などが普段の生活リズムとは異なることが予想されるため、CGM データの解析には、測定期間のうちの中2日間（計48時間）を使用した。

また、時間帯ごとに A) 全時間、B) 夜間、C) 日中に分けて評価を行った（Table 1）。各時間帯の定義は以下の通りである。

A) 全時間

2日分（計48時間）のCGM データを平均して24時間分としたものを解

析に使用した。

B) 夜間（朝食開始より遡って6時間）

2日分（計12時間）のCGMデータを平均して6時間分としたものを解析に使用した。

C) 日中（夜間を除く18時間）

2日分（計36時間）のCGMデータを平均して18時間分としたものを解析に使用した。

① 血糖コントロール

血糖コントロールの指標として、平均血糖値を使用した。

② 高血糖への曝露

高血糖への曝露の指標として、血糖値 180 mg/dL を超える部分の曲線下面積（AUC > 180）^{注 釈 2)}、血糖値 180 mg/dL を超える部分の時間（t > 180）^{注 釈 3)}、血糖値 140 mg/dL を超える部分の曲線下面積（AUC > 140）、血糖値 140 mg/dL を超える部分の時間（t > 140）を用いた。

なお、180 mg/dL を基準とした理由は、日本糖尿病学会が「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013」のなかで、「合併症予防のための血糖コントロール目標値 HbA1c 7.0% 未満」に対応する血糖値として、食後2時間血糖値 180 mg/dL 未満を推奨しているためである。また、アメリカ糖尿病学会が2015年に作成したガイドラインでは食後1～2時間血糖値 180 mg/dL 未満が推奨されている。

140 mg/dL を基準とした理由は、国際糖尿病連合が2011年に作成した

ガイドラインのなかで食後 2 時間血糖値 140 mg/dL 未満を推奨しているためである。

③ 低血糖への曝露

低血糖への曝露の指標として、血糖値 70 mg/dL 未満を低血糖、血糖値 50 mg/dL 未満を重症低血糖と定義し、血糖値 70 mg/dL 未満の部分の曲線下面積（ $AUC < 70$ ）^{注 積 2)}、血糖値 70 mg/dL 未満の部分の時間（ $t < 70$ ）^{注 積 3)}、血糖値 50 mg/dL 未満の部分の時間（ $t < 50$ ）を用いた。

④ 血糖日内変動

全時間の血糖日内変動の評価には、標準偏差（S.D.）、および、大きな血糖変動のみを評価する指標である MAGE（mean amplitude of glycemic excursion）^{注 積 4)}を用いた。

夜間および日中の血糖日内変動の評価には、標準偏差（S.D.）、および、血糖値 120 mg/dL からの解離度を表す M_{120} 値^{注 積 5)}を用いた。

⑤ 血糖日差変動

全時間および夜間、日中ともに、血糖日差変動の評価には MODD（mean of daily difference）^{注 積 6)}を用いた。

3) 各食前血糖値 (CGM データ)

CGM データより、朝食、昼食、夕食のそれぞれにおける平均食前血糖値を算出し、評価に用いた。

8. 統計解析

本研究の統計解析は全て SPSS 16.0J (SPSS Japan Inc, Tokyo, Japan) を用いて行い、有意水準 5% とした。正規性は Shapiro-Wilk test で確認し、正規性が否定できなかった項目については paired t-test を用い、正規性が否定された項目については Wilcoxon signed-rank test を用いた。

データはすべて平均値 ± 標準偏差 (mean ± S.D.) で示した。

Ⅱ－３．結果

1. 解析対象と患者背景

登録患者は27名であった。登録患者のうち、1名は自己判断で朝・昼食前の超速効型インスリン製剤の投与を中止していたため解析対象から除外した。また、2名は欠食があったため解析対象から除外した。さらに、1名は本人より辞退希望の申し出があったため解析対象から除外した。したがって、解析対象患者は日本人糖尿病患者全23名、（2型糖尿病患者21名、2型糖尿病様の慢性膵炎患者1名、膵臓部分摘出術後患者1名）であった。15名が初めにグラルギンを使用したのちデグルデクに切り替え、8名がデグルデクを使用したのちグラルギンに切り替えて実施した。解析対象患者の患者背景を Table 15 に示す。カーボカウント法による超速効型インスリン投与量の自己調節を行っている患者は23名中4名であった。

Table 15 2型糖尿病外来患者における検討の患者背景 (mean ± S.D.)

	mean ± S.D.
<i>n</i>	23
糖尿病型 (2型/慢性膵炎/膵臓部分摘出術後)	21/1/1
性別 (男/女)	20/3
年齢 (歳)	65 ± 9
罹病期間 (年)	18 ± 9
体重 (kg)	69.0 ± 11.1
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 3.7
HbA1c (%)	7.3 ± 0.7
随時血中Cペプチド (nmol/L)	1.36 ± 1.61
Total insulin dose (U/kg/day)	0.37 ± 0.13
basal insulin dose (U/kg/day)	0.15 ± 0.07
(デテミル/グラルギン/デグルデク)	0/12/11
bolus insulin dose (U/kg/day)	0.22 ± 0.09
basal insulin投与回数	
1日2回	1
1日1回 (朝食前/夕食前/就寝前)	22 (3/6/13)
カーボカウント (有/無)	4/19
網膜症 (N/S/P) #	12/8/3
腎症 (N/M) ##	10/13
神経障害 (-/+/unknown)	3/16/4
経口血糖降下薬の併用	
DPP-4阻害薬	12
ビグアナイド薬	9
α-グルコシダーゼ阻害薬	3
チアゾリジン薬	2
スルホニル尿素薬	1

#Normal/Simple retinopathy/Pre and Proliferative retinopathy

##Normoalbuminuria/Microalbuminuria

2. 評価項目の比較

1) CGM 測定時のBMI、GA 値およびインスリン投与量

グラルギン使用時、デグルデク使用時のBMI、GA 値およびインスリン投与量を Table 16 に示す。

BMI (kg/m^2) および GA 値 (%) について、グラルギン、デグルデク両群間に有意差はなかった (BMI $25.0 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ vs. $25.0 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$; GA 値 $19.0 \pm 2.7\%$ vs. $19.2 \pm 3.0\%$)。

総インスリン投与量 (U/kg/day) および超速効型インスリン投与量 (U/kg/day) について、グラルギン、デグルデク両群間に有意差はなかった (総インスリン投与量 $0.37 \pm 0.14 \text{ U/kg/day}$ vs. $0.37 \pm 0.14 \text{ U/kg/day}$; 超速効型インスリン投与量 $0.22 \pm 0.08 \text{ U/kg/day}$ vs. $0.21 \pm 0.08 \text{ U/kg/day}$)。

Table 16 2型糖尿病外来患者におけるCGM測定時のBMI、GA値およびインスリン投与量 (mean ± S.D.)

	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	p 値
BMI (kg/m ²) [§]	25.0 ± 3.8	25.0 ± 3.8	0.465 [‡]
GA (%) [§]	19.0 ± 2.7	19.2 ± 3.0	0.649 [‡]
Total daily insulin dose (U/kg/day)	0.37 ± 0.14	0.37 ± 0.14	0.178 [‡]
basal insulin dose (U/kg/day)	0.15 ± 0.08	0.15 ± 0.08	0.655 [†]
bolus insulin dose (U/kg/day)	0.22 ± 0.08	0.21 ± 0.08	0.304 [‡]
朝食前 (U/kg/day)	0.06 ± 0.03	0.06 ± 0.03	0.317 [‡]
昼食前 (U/kg/day)	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.03	0.084 [‡]
夕食前 (U/kg/day)	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.480 [‡]

[§]72時間CGM開始時に測定

data: mean ± S.D.

p 値: [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

2) CGM データより求める指標

A) 全時間における比較

全時間の平均血糖値推移のグラフを Figure 3 に示す。

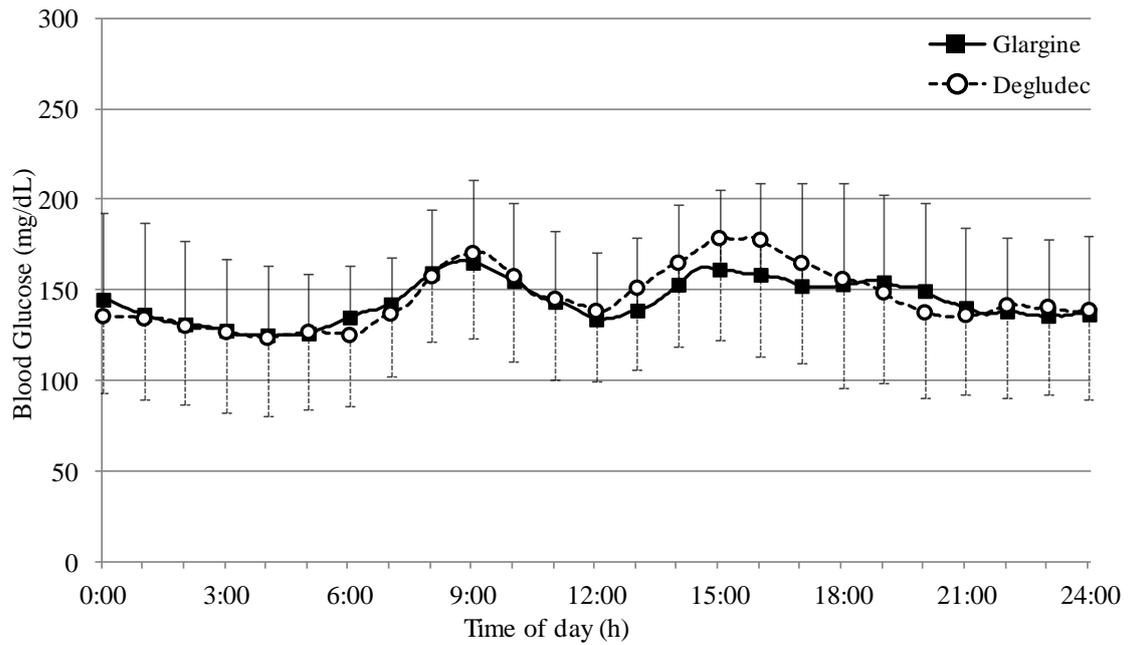


Figure 3 2型糖尿病外来患者における平均血糖値の推移

① 血糖コントロール

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における血糖コントロールについての比較を Table 17 に示した。

[平均血糖値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 143.9 ± 21.8 mg/dL vs. デグルデク群； 145.0 ± 28.8 mg/dL ）。

② 高血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における高血糖への曝露についての比較を Table 17 に示した。

[AUC > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 395.4 ± 416.8 mg/dL · h vs. デグルデク群； 524.0 ± 610.5 mg/dL · h ）。

[AUC > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 1146.8 ± 809.4 mg/dL · h vs. デグルデク群； 1309.6 ± 1113.8 mg/dL · h ）。

[t > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 272.7 ± 206.2 min vs. デグルデク群； 305.9 ± 266.1 min ）。

[t > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 657.3 ± 302.3 min vs. デグルデク群； 657.6 ± 359.9 min ）。

Table 17 2型糖尿病外来患者における全時間の平均血糖値・高血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	全時間		p 値
	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	
平均血糖値 (mg/dL)	143.9 ± 21.8	145.0 ± 28.8	0.855 [‡]
AUC > 180 (mg/dL·h)	395.4 ± 416.8	524.0 ± 610.5	0.314 [†]
AUC > 140 (mg/dL·h)	1146.8 ± 809.4	1309.6 ± 1113.8	0.346 [‡]
t > 180 (min)	272.7 ± 206.2	305.9 ± 266.1	0.411 [‡]
t > 140 (min)	657.3 ± 302.3	657.6 ± 359.9	0.773 [‡]

data : mean ± S.D.

p 値 : [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

③ 低血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における低血糖への曝露についての比較を Table 18 に示した。

[AUC < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 3.8 ± 11.0 min vs. デグルデク群； 8.5 ± 27.0 min ）。

[t < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 19.8 ± 61.0 min vs. デグルデク群； 18.2 ± 35.7 min ）。

[t < 50]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 0.0 ± 0.0 min vs. デグルデク群； 4.7 ± 19.4 min ）。

Table 18 2型糖尿病外来患者における全時間の低血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	全時間		p 値
	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	
AUC < 70 (mg/dL•h)	3.8 ± 11.0	8.5 ± 27.0	0.202
t < 70 (min)	19.8 ± 61.0	18.2 ± 35.7	0.835
重症低血糖 t < 50 (min)	0.0 ± 0.0	4.7 ± 19.4	0.260

data : mean ± S.D.

p 値 : paired t-test

④ 血糖日内変動

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における血糖日内変動についての比較を Table 19 に示した。

[S.D.]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 37.2 ± 11.8 mg/dL vs. デグルデク群； 38.3 ± 12.3 mg/dL ）。

[MAGE]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 74.5 ± 25.6 mg/dL vs. デグルデク群； 75.5 ± 22.9 mg/dL ）。

⑤ 血糖日差変動

グラルギン、デグルデク両群間の全時間における血糖日差変動についての比較を Table 19 に示した。

[MODD]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 36.1 ± 14.2 mg/dL vs. デグルデク群； 36.7 ± 12.9 mg/dL ）。

Table 19 2型糖尿病外来患者における全時間の血糖変動の比較 (mean ± S.D.)

	全時間		p 値
	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	
S.D. (mg/dL)	37.2 ± 11.8	38.3 ± 12.3	0.670 [‡]
MAGE (mg/dL)	74.5 ± 25.6	75.5 ± 22.9	0.927 [‡]
MODD (mg/dL)	36.1 ± 14.2	36.7 ± 12.9	0.849 [†]

data : mean ± S.D.

p 値 : [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

2) 夜間における比較

① 血糖コントロールの比較

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における血糖コントロールについての比較を Table 20 に示した。

[平均血糖値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 127.5 ± 26.9 mg/dL vs. デグルデク群 ; 126.4 ± 32.4 mg/dL)。

② 高血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における高血糖への曝露についての比較を Table 20 に示した。

[AUC > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 151.6 ± 514.6 mg/dL · h vs. デグルデク群 ; 204.3 ± 591.4 mg/dL · h)。

[AUC > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 513.7 ± 952.7 mg/dL · h vs. デグルデク群 ; 591.1 ± 1158.1 mg/dL · h)。

[t > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 22.0 ± 56.0 min vs. デグルデク群 ; 35.7 ± 80.1 min)。

[t > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グ

ラルギン群 ; 93.3 ± 98.1 min vs. デグルデク群 ; 86.2 ± 109.0 min)。

Table 20 2型糖尿病外来患者における夜間の平均血糖値・高血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	夜間		p 値
	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	
平均血糖値 (mg/dL)	127.5 ± 26.9	126.4 ± 32.4	0.832
AUC > 180 (mg/dL•h)	151.6 ± 514.6	204.3 ± 591.4	0.609
AUC > 140 (mg/dL•h)	513.7 ± 952.7	591.1 ± 1158.1	0.701
t > 180 (min)	22.0 ± 56.0	35.7 ± 80.1	0.365
t > 140 (min)	93.3 ± 98.1	86.2 ± 109.0	0.730

data : mean ± S.D.

p 値 : paired t-test

③ 低血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における低血糖への曝露についての比較を Table 21 に示した。

[AUC < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 5.7 ± 12.6 mg/dL · h vs. デグルデク群； 5.8 ± 17.5 mg/dL · h ）。

[t < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 6.2 ± 12.6 min vs. デグルデク群； 4.6 ± 10.4 min ）。

[t < 50]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 0.0 ± 0.0 min vs. デグルデク群； 0.7 ± 3.1 min ）。

Table 21 2型糖尿病外来患者における夜間の低血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	夜間		p 値
	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	
AUC < 70 (mg/dL•h)	5.7 ± 12.6	5.8 ± 17.5	0.952
t < 70 (min)	6.2 ± 12.6	4.6 ± 10.4	0.511
重症低血糖 t < 50 (min)	0.0 ± 0.0	0.7 ± 3.1	0.328

data : mean ± S.D.

p 値 : paired t-test

④ 血糖日内変動

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における血糖日内変動についての比較を Table 22 に示した。

[S.D.]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 14.2 ± 10.2 mg/dL vs. デグルデク群； 14.6 ± 11.4 mg/dL ）。

[M₁₂₀ 値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 5.2 ± 5.6 vs. デグルデク群； 5.7 ± 6.1 ）。

⑤ 血糖日差変動

グラルギン、デグルデク両群間の夜間における血糖日差変動についての比較を Table 22 に示した。

[MODD]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 30.5 ± 16.4 mg/dL vs. デグルデク群； 25.5 ± 16.1 mg/dL ）。

Table 22 2型糖尿病外来患者における夜間の血糖変動の比較 (mean ± S.D.)

	夜間		p 値
	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	
S.D. (mg/dL)	14.2 ± 10.2	14.6 ± 11.4	0.819 [†]
M ₁₂₀ 値	5.2 ± 5.6	5.7 ± 6.1	0.593 [†]
MODD (mg/dL)	30.5 ± 16.4	25.5 ± 16.1	0.287 [‡]

data : mean ± S.D.

p 値 : [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

3) 日中における比較

① 血糖コントロール

グラルギン、デグルデク両群間の日中における血糖コントロールについての比較を Table 23 に示した。

[平均血糖値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 148.7 ± 24.0 mg/dL vs. デグルデク群 ; 152.5 ± 30.8 mg/dL)。

② 高血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の日中における高血糖への曝露についての比較を Table 23 に示した。

[AUC > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 470.1 ± 505.1 mg/dL · h vs. デグルデク群 ; 636.5 ± 773.1 mg/dL · h)。

[AUC > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 1348.8 ± 949.5 mg/dL · h vs. デグルデク群 ; 1559.8 ± 1326.8 mg/dL · h)。

[t > 180]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グラルギン群 ; 252.2 ± 195.7 min vs. デグルデク群 ; 274.5 ± 235.6 min)。

[t > 140]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった (グ

ラルギン群 ; 556.2 ± 239.5 min vs. デグルデク群 ; 570.7 ± 282.8 min)。

Table 23 2型糖尿病外来患者における日中の平均血糖値・高血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	日中		p 値
	グラルギン(n=23)	デグルデク(n=23)	
平均血糖値 (mg/dL)	148.7 ± 24.0	152.5 ± 30.8	0.287 [‡]
AUC > 180 (mg/dL·h)	470.1 ± 505.1	636.5 ± 773.1	0.316 [†]
AUC > 140 (mg/dL·h)	1348.8 ± 949.5	1559.8 ± 1326.8	0.301 [‡]
t > 180 (min)	252.2 ± 195.7	274.5 ± 235.6	0.394 [‡]
t > 140 (min)	556.2 ± 239.5	570.7 ± 282.8	0.394 [‡]

data : mean ± S.D.

p 値 : [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

③ 低血糖への曝露

グラルギン、デグルデク両群間の日中における低血糖への曝露についての比較を Table 24 に示した。

[AUC < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 3.1 ± 12.0 mg/dL · h vs. デグルデク群； 9.6 ± 37.8 mg/dL · h ）。

[t < 70]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 13.5 ± 51.9 min vs. デグルデク群； 14.9 ± 36.0 min ）。

[t < 50]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 0.0 ± 0.0 min vs. デグルデク群； 4.0 ± 19.3 min ）。

Table 24 2型糖尿病外来患者における日中の低血糖への曝露の比較 (mean ± S.D.)

	日中		<i>p</i> 値
	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	
AUC < 70 (mg/dL•h)	3.1 ± 12.0	9.6 ± 37.8	0.245
t < 70 (min)	13.5 ± 51.9	14.9 ± 36.0	0.807
重症低血糖 t < 50 (min)	0.0 ± 0.0	4.0 ± 19.3	0.328

data : mean ± S.D.

p 値 : paired t-test

④ 血糖日内変動

グラルギン、デグルデク両群間の日中における血糖日内変動についての比較を Table 25 に示した。

[S.D.]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 35.0 ± 10.6 mg/dL vs. デグルデク群； 37.2 ± 10.4 mg/dL ）。

[M₁₂₀ 値]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 12.0 ± 5.6 vs. デグルデク群； 14.2 ± 7.7 ）。

⑤ 血糖日差変動

グラルギン、デグルデク両群間の日中における血糖日差変動についての比較を Table 25 に示した。

[MODD]

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった（グラルギン群； 37.6 ± 18.1 mg/dL vs. デグルデク群； 40.8 ± 14.9 mg/dL ）。

Table 25 2型糖尿病外来患者における日中の血糖変動の比較 (mean ± S.D.)

	日中		p 値
	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	
S.D. (mg/dL)	35.0 ± 10.6	37.2 ± 10.4	0.484 [‡]
M ₁₂₀ 値	12.0 ± 5.6	14.2 ± 7.7	0.197 [†]
MODD (mg/dL)	37.6 ± 18.1	40.8 ± 14.9	0.248 [‡]

data : mean ± S.D.

p 値 : [†]paired t-test

[‡]Wilcoxon signed-rank test

3) 各食前血糖値 (CGM データ)

CGM データより求めた食前平均血糖値の比較を Table 26 に示した。

グラルギン、デグルデク両群間に有意な差は認められなかった。

Table 26 2 型糖尿病外来患者における平均食前血糖値の比較 (mean ± S.D.)

	グラルギン (n=23)	デグルデク (n=23)	p 値
食前血糖値 (CGM)			
朝食前 (mg/dL)	135.4 ± 19.9	129.4 ± 27.4	0.104
昼食前 (mg/dL)	128.6 ± 26.6	135.1 ± 36.0	0.574
夕食前 (mg/dL)	140.2 ± 45.5	144.8 ± 43.6	0.626

data: mean ± S.D.
p 値: Wilcoxon signed-rank test

II - 4. 考察

今回の結果より、GA 値に差は認められず、全時間、夜間、日中のどの時間帯においても、CGM データより求められる平均血糖値・血糖変動・高血糖・低血糖の指標に差は認められなかった。したがって、外来診療下においてグラルギンとデグルデクは同程度の血糖コントロールが得られるものと考えられる。

本検討では CGM を用いることで、無自覚性低血糖や夜間低血糖を含めた低血糖の評価を行った。Garber らは 2 型糖尿病患者を対象にグラルギンとデグルデクの比較を行った結果、全低血糖・夜間低血糖の発生頻度がグラルギンに比べてデグルデクの方が有意に少ないと報告している^{38,39)}。ただし、これらの報告では 1 日 9 回の SMBG 測定をした際に知り得た低血糖あるいは自覚症状のあった低血糖のみを評価しており、さらに低血糖の定義が血糖値 56 mg/dL 未満と厳しく、重篤な低血糖を主眼に評価されている。一方、実臨床では血糖値 70 mg/dL 未満を低血糖と判断することが多く、無自覚性低血糖や夜間低血糖を評価することは、合併症発症の予防や血糖コントロール評価のために重要となる。本検討では CGM を用い、また、低血糖の定義を 70 mg/dL および重篤な低血糖を評価するために 50 mg/dL と設定し、より詳細な低血糖の評価を行った。したがって、外来診療下における無自覚性低血糖や夜間低血糖を含めた評価では、グラルギンとデグルデクは低血糖への曝露について差がないと考えられる。

また、武石らは 2 型糖尿病患者を対象に CGM を用いてグラルギンとデグルデクを比較した結果、デグルデクでは血糖変動が有意に少ないと報告している⁴⁰⁾。しかし、既報では CGM 測定を入院条件下で食事にテストミール（カロリーや栄養比率を固定した検査食）を用いて行っているため、食事や活動量を統一していない外来診療下における検討は行われていない。本検討では CGM を用いることで、実臨床により近い外来診療下におけるグラルギンとデグルデク

の効果比較を行った。食事や活動量についても一律の制限は設けず、もともと患者が行っていた食事療法・運動療法を継続することとした。今回の結果より、第 I 章と同様に、既報で確認されたグラルギンとデグルデクの血糖降下作用の差が、外来診療下においては日々の食事や活動量の細かな変動によってマスクされることで、血糖コントロールに対して明確な差を与えない可能性が示唆された。

さらにインスリン投与量に関して、本検討ではグラルギンとデグルデクについて、総インスリン投与量、持効型インスリン投与量、超速効型インスリン投与量のいずれについても差が認められなかった。したがって、外来診療下において 2 型糖尿病患者に対しては、グラルギンとデグルデクとの切り替え時に、インスリン投与量の調節は必ずしも必要ではないと考えられる。

以上より、本章の結果からは、外来診療下において basal-bolus 療法中の 2 型糖尿病患者について、グラルギンとデグルデクは同等の血糖コントロールを得られることが示唆された。また、グラルギンとデグルデクとの切り替え時にはインスリン投与量の調節は必ずしも必要ではないと考える。

第Ⅲ章 総括

本研究では、外来診療下において、**basal-bolus**療法実施中の1型・2型糖尿病外来患者を対象に、**CGM**を用いてグラルギンとデグルデクに関する効果比較検討を行った。

第Ⅰ章では、1型糖尿病外来患者を対象に検討を行った。その結果、グラルギンおよびデグルデクの**GA**値や血糖変動の指標に差は見られなかった。また、デグルデクはグラルギンに比べ、総インスリン投与量および超速効型インスリン投与量が少なくなることが確認された。これらの結果から、外来診療下において1型糖尿病外来患者に対しては、グラルギンとデグルデクは、同程度の血糖コントロールを得られることが示唆された。また、1型糖尿病外来患者では、グラルギンからデグルデクへの切り替え時には超速効型インスリン投与量の減量を、また、デグルデクからグラルギンへの切り替え時には超速効型インスリン投与量の増量を考慮に入れることが必要であることが示唆された。

第Ⅱ章では、2型糖尿病外来患者を対象に検討を行った。その結果、グラルギンおよびデグルデクの**GA**値や血糖変動の指標に差は見られなかった。また、一日総インスリン投与量、持効型インスリン投与量、超速効型インスリン投与量のいずれについても差は認められなかった。これらの結果から、外来診療下においてグラルギンとデグルデクは、2型糖尿病外来患者に対しても同程度の血糖コントロールを得られることが示唆された。また、インスリン投与量に関して、2型糖尿病外来患者では、グラルギンとデグルデクとの切り替え時に、インスリン投与量の調節は必ずしも必要ではないと考えられる。

本研究によって得られた、**basal-bolus**療法中の1型・2型糖尿病外来患者におけるグラルギンとデグルデクとの比較に関する知見が、糖尿病領域において、より質の高い薬学的管理を行う上で有用な情報となることが期待できる。

第IV章 謝辞

本研究を行うにあたりお忙しい中、熱心な御指導と的確な御助言を下さいました北里大学北里研究所病院 糖尿病センター長 山田悟先生、糖尿病センター 田畑光久先生、山田善史先生、北里大学薬学部薬物治療学Ⅲ 井上岳講師に深く御礼申し上げます。

外来の患者様に CGM を使用するにあたり、本研究の趣旨をご理解頂き、ご協力くださいました外来看護師および事務の皆様がこの場を借りて深謝致します。中でも、本研究が円滑に行えるような環境をつくって頂いた看護部係長 内科外来担当 安食和子先生、糖尿病センター 塚本洋子先生、外来看護師 川名由紀子先生、佐藤美穂子先生に感謝申し上げます。

本研究の趣旨にご賛同いただき、研究に御協力頂きました多くの患者様に心より感謝申し上げます。

本研究を通し、終始に渡り温かく見守ってくださり、様々な御助言でここまで導いてくださいました北里大学薬学部 薬物治療学Ⅲ 野島浩幸講師、伊藤千裕助教、井口智恵助教、竹澤秀文助教、現東北薬科大学 臨床薬剤学 薄井健介講師に厚く御礼申し上げます。

また、博士課程在学中、共に研究に励み、御助力くださいました後輩諸氏に御礼を申し上げます。

末尾となりましたが、このような素晴らしい環境の中で本研究を行う場を与えてくださり、本研究を仕上げるにあたって丁寧な御指導と御鞭撻を賜りました北里大学薬学部研究・教育センター薬物治療学Ⅰ 厚田幸一郎教授ならびに北里大学薬学部研究・教育センター薬物治療学Ⅲ 松原肇教授に謹んで感謝の意を表し、心より御礼申し上げます。

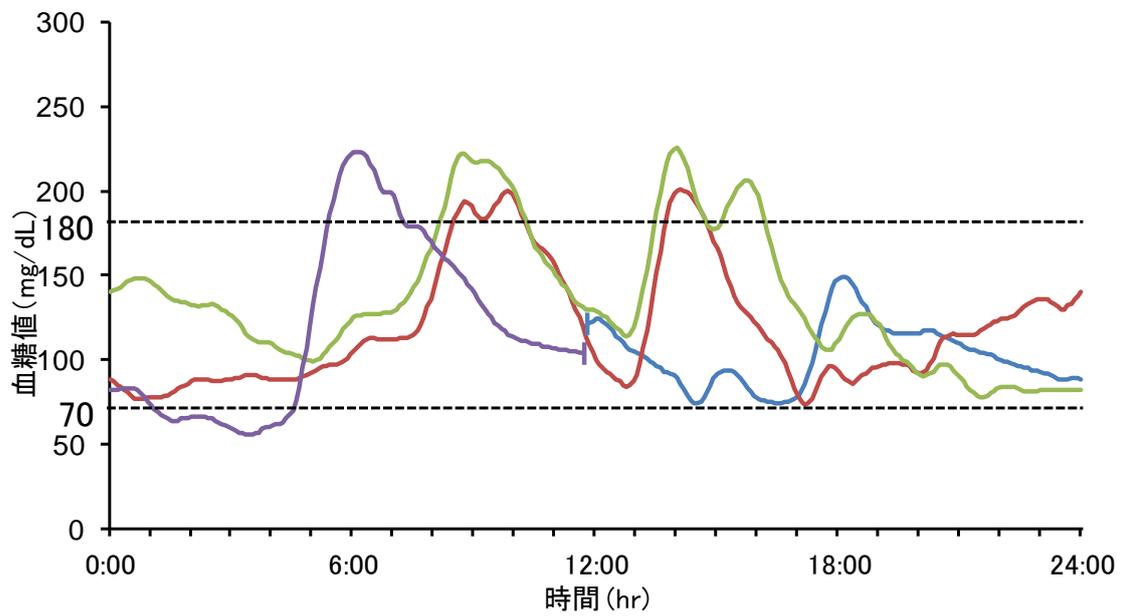
第 V 章 注釈

1) 連続皮下ブドウ糖濃度測定器（continuous glucose monitoring、CGM）

CGM は欧米で開発された医療機器であり、国内では2010年に保険適応を取得している。この機器は、専用の穿刺器具により皮下に挿入されたセンサーによって、間質液中のグルコース濃度を酵素（グルコースオキシダーゼ）で電気信号に変換し測定するものである。本研究で使用した CGM であるメドトロニック iPro2 は、従来機種と比べて小型で、装着中は操作の必要がないことが特徴である。メドトロニック iPro2 の主な構成部品は、前述したセンサー、グルコース濃度のデータを蓄積する記録機器（モニター）、その記録をコンピュータに転送する読み取り機の3つである。同機器は、間質液中のグルコース濃度を10秒ごとに測定し、5分ごとの平均値をモニターに連続記録する。センサーの測定時間は最大144時間であり、測定後は読み取り機にてデータをコンピュータに転送し、専用ソフトを用いてSMBG値（1日数回の測定が必要）による補正をかけることで、血糖値と高い相関を持ったデータに変換される。同機器のグルコース濃度測定範囲は40～400 mg/dL であり、特に70～270 mg/dL の範囲では静脈血で測定した血糖値と高い相関を示すことが報告されている⁴¹⁾。

CGM を用いた血糖測定の最大の利点は、1日288回の血糖値が記録されることで、その日内変動を把握することができる点にある。インスリン治療を行う外来患者の多くは1日1～4回のSMBGを行っているが、それだけでは血糖日内変動を捉えることはできず、食後高血糖や無自覚性の低血糖などを見逃している可能性がある⁴²⁾。CGM により血糖日内変動を把握することで、インスリン投与量の調節、捕食・糖質摂取による低血糖への対応といった行動修正が可能となり、血糖コントロールの改善に役立つことが期待できる⁴²⁻⁴⁴⁾。

以下に2型糖尿病患者のCGM測定データの一例を示す。

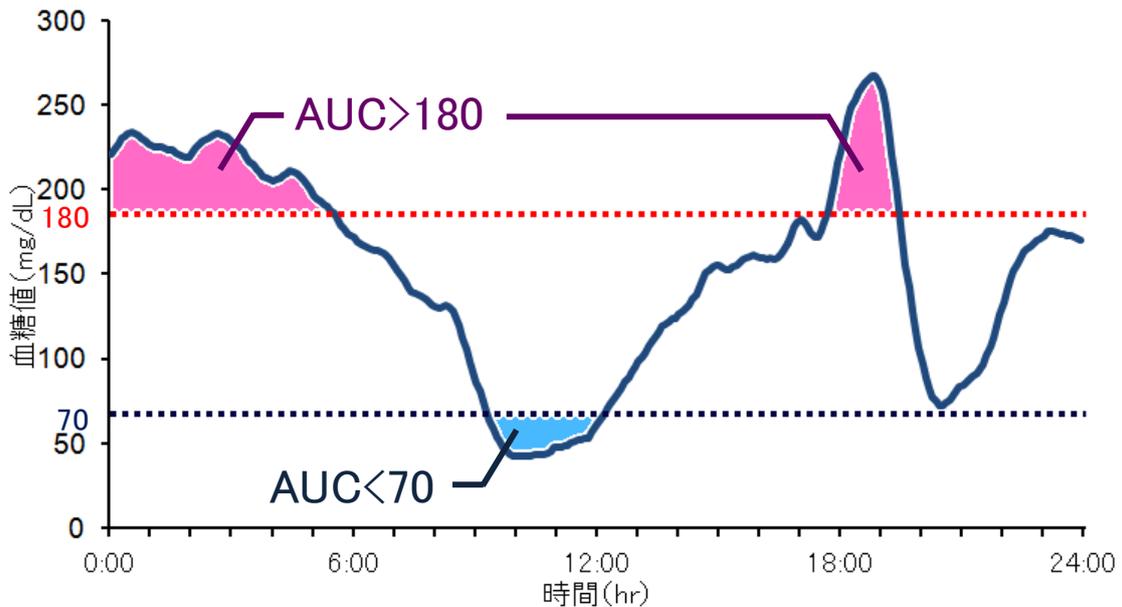


2型糖尿病患者の CGM 測定データ (一例)

2) $AUC > 180$ および $AUC < 70$

$AUC > 180$: 血糖値 180 mg/dL を超える曲線下面積 (AUC) の総和。

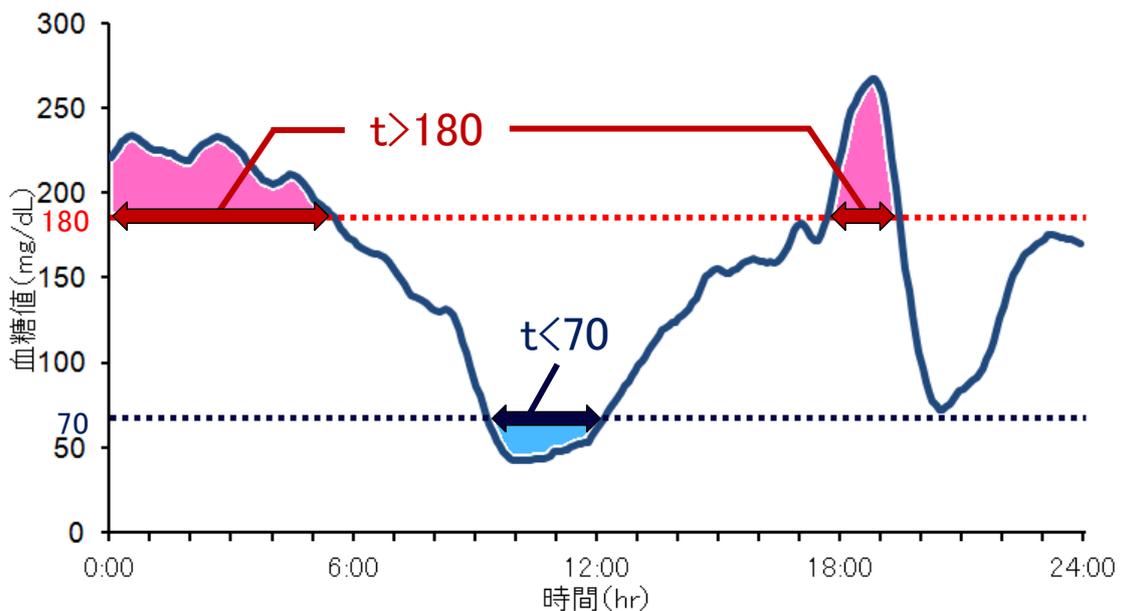
$AUC < 70$: 血糖値 70 mg/dL 未満の曲線下面積 (AUC) の総和。



$AUC > 180$ および $AUC < 70$

3) $t > 180$ および $t < 70$

$AUC > 180$ および $AUC < 70$ に対応する時間の総和。



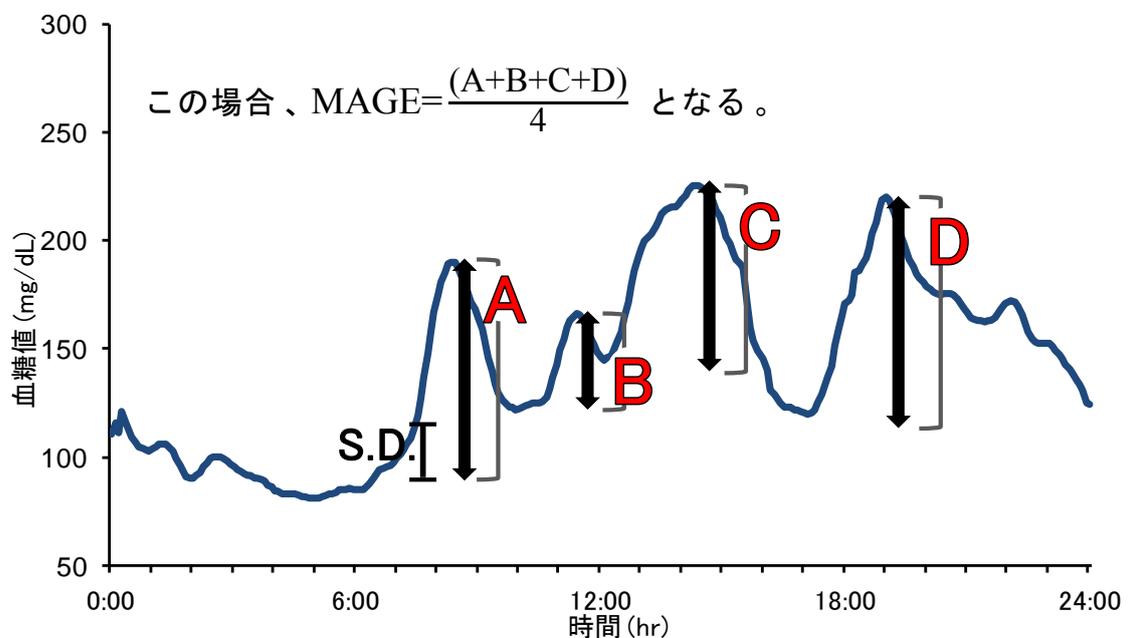
$t > 180$ および $t < 70$

4) MAGE (mean amplitude of glycemic excursion)⁴⁵⁾

血糖日内変動の指標として用いられている。

24時間において、S.D.を超える大きさの血糖変動幅を平均したものがMAGEであり、小さな血糖変動を排除して大きい血糖変動のみを評価する指標となる。MAGEはS.D.と非常に良く相関することが報告されている⁴⁶⁾。

参考値として、Hillらは、糖尿病でない7名の健常人（アジア人）を対象にMAGEを求めたところ、 $23.4 \pm 12.6 \text{ mg/dL}$ （mean \pm S.D.）であったと報告している⁴⁷⁾。



MAGEの模式図

5) M値⁴⁸⁾

血糖日内変動の指標として用いられている。

理想とする血糖値からの解離度を示す指標である。連続測定した血糖値の対数変換値を平均したものがM値である。一般に、18以下で良好、19～31が標準、32以上が不良とされる。

本研究では理想とする血糖値を120と設定し、M₁₂₀値として計算した。

$$M\text{値} = \frac{\left| \sum_{t=t_1}^{t_k} 10 \log \frac{GV_t}{RGV} \right|^3}{n} + \frac{GV_{\max} - GV_{\min}}{20}$$

GV_t : 時刻 t における血糖値

GV_{\max} : 最大血糖値

RGV : 理想とする血糖値

GV_{\min} : 最小血糖値

6) MODD (mean of daily difference)⁴⁹⁾

血糖日差変動の指標として用いられている。

24時間前の血糖値との絶対誤差を求め、それを1日当たりで平均したものがMODDである。

参考値として、Hillらは、糖尿病でない7名の健常人（アジア人）を対象にMODDを求めたところ、 12.6 ± 25.2 mg/dL (mean \pm S.D.)であったと報告している⁴⁷⁾。

$$MODD = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} |GV_t - GV_{t-1,440}|}{n}$$

GV_t : 時刻 t における血糖値

$GV_{t-1,440}$: 時刻 t の24時間後（1,440分後）
における血糖値

第VI章 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会 . 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013
- 2) UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet*. 1998; 352: 837-853.
- 3) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-412.
- 4) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-2559.
- 5) The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-2572.
- 6) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, *et al*. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-139.
- 7) The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality; Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999; 354: 617-621.
- 8) The DECODE study group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality; Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 397-405.

- 9) Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, *et al.* Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia*. 2000; 43: 1470-1475.
- 10) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22: 920-924.
- 11) Suwa T, Ohta A, Matsui T. Relationship between clinical markers of glycemia and glucose excursion evaluated by continuous glucose monitoring (CGM). *Endocr J*. 2010; 57: 135-140.
- 12) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, *et al.* The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010; 340: b4909.
- 13) Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013; 347: f4533.
- 14) Monnier L, Mas E, Ginet C, *et al.* Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006; 295: 1681-1687.
- 15) Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by CGM and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12: 1.
- 16) Kohnert KD, Augstein P, Zander E, *et al.* Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1058-1062.

- 17) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-986.
- 18) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, *et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28: 103-117.
- 19) Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet.* 2000; 356: 443-445.
- 20) Gerich J, Becker RH, Zhu R, Bolli GB. Fluctuation of serum basal insulin levels following single and multiple dosing of insulin glargine. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8: 237-243.
- 21) Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res.* 2012; 29: 2104-2114.
- 22) Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007; 115: 491-494.
- 23) Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care.* 1995; 18: 517-522.

- 24) 石井均，古家美幸，石橋里江子，辻井悟．血糖コントロールに関する新規質問票の作成とそれを用いたインスリン治療患者の低血糖・高血糖発現の実態把握の試み．*糖尿病*．2005; 48: 19-32.
- 25) The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med.* 1991; 90: 450-459.
- 26) Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Am J Med.* 1959; 26: 169-191.
- 27) King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Tattersall RB. Well-being, cerebral function, and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21: 341-345.
- 28) Jauch-Chara K, Hallschmid M, Gais S, *et al.* Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2040-2045.
- 29) Brod M, Pohlman B, Wolden M, Christensen T. Non-severe nocturnal hypoglycemic events: experience and impacts on patient functioning and well-being. *Qual Life Res.* 2013; 22: 997-1004.
- 30) 石井均，古家美幸，飯降直男，山上啓子，石橋里江子，辻井悟．インスリン治療に関する夜間 QOL 質問表 (ITR-QOLN) の臨床知見．*糖尿病*．2008; 51: 601-608.
- 31) Abe S, Inoue G, Yamada S, *et al.* Two-way crossover comparison of insulin glargine and insulin detemir in basal-bolus therapy using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 283-288.
- 32) Heller S, Buse J, Fisher M, *et al.* Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised,

- open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379: 1489-1497.
- 33) Bode BW, Buse JB, Fisher M, *et al*. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN(®) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013; 30: 1293-1297.
- 34) Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 859-864.
- 35) Close EJ, Wiles PG, Lockton JA, Walmsley D, Oldham J, Wales JK. The degree of day-to-day variation in food intake in diabetic patients. *Diabet Med*. 1993; 10: 514-520.
- 36) Yamada K, Nakayama H, Sato S, *et al*. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec among patients with type 1 diabetes. *Diabetol Int*. 2014; 5: 74-77.
- 37) Nakamura T, Sakaguchi K, So A, *et al*. Effects of insulin degludec and insulin glargine on day-to-day fasting plasma glucose variability in individuals with type 1 diabetes: a multicentre, randomised, crossover study. *Diabetologia*. 2015; 58: 2013-2019.
- 38) Garber AJ, King AB, Del Prato S, *et al*. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379: 1498-1507.
- 39) Hollander P, King AB, Del Prato S, *et al*. Insulin degludec improves long-term

- glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 202-206.
- 40) 武石宗一，伏見宣俊，澁谷高志. CGMを用いたインスリンデグルデクとインスリン グラルギンの効果比較 無作為化クロスオーバースタディ . 糖尿病 . 2014; 57: 321-328.
- 41) Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes.* 2003; 52: 2790-2794.
- 42) Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics.* 2003; 111: 933-938.
- 43) Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 46: 183-190.
- 44) Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2001; 24: 2030-2034.
- 45) Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes.* 1970; 19: 644-655
- 46) Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11 Suppl 1: S55-67.

- 47) Hill NR1, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13: 921-928.
- 48) Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M. The M-Value, an Index of Blood-sugar Control in Diabetics. *Acta Medica Scandinavica.* 1965; 177: 95-102.
- 49) Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia.* 1972; 8: 342-348

第Ⅶ章 参考資料

p.92~94

生活記録ノート(一部抜粋)

p.95~98

北里大学北里研究所病院で使用されている

カーボカウント指導資料

24 時間持続血糖測定を おこなう方へ

24 時間持続血糖測定は、CGM（持続血糖モニター）という血糖値を自動で 5 分毎に測定できる検査機器を使って行います。



やわらかいセンサーをお腹の皮膚の下（皮下）に設置することで、4 日間（最長 7 日間）の血糖値の動きがわかります。

この冊子には 24 時間持続血糖測定を行う方に必要な情報をまとめました。

適宜参照できるように、測定中は常に持ち歩きましょう。

②SMBG 値、インスリン単位数、食事、運動記録の記入例

日にち 4/1 (木)	行 動					低 血 糖 症 状	備 考 ・食事の内容 ・運動の内容 ・詳しい症状 など
	血 糖 測 定	イ ン ス リ ン 単 位 数	食 事	飲 酒	運 動		
時刻							
5:40							起床
6:17	123	6	○				自炊
12:50						○	ふるえ・ブドウ糖10g
13:06	151	6	○				お弁当
15:00					○		バス停1つ分歩いた (30分間)
19:11	137	6	○				友人と外食
23:20	168	4					就寝
:							
:							
:							
:							
メモ							
夕食を食べすぎてしまった。							

③ 食事記録のページ

🌀 1日目のお食事 🌀
朝食
昼食
夕食
間食 (時間も)

- 8 -

5. 1型糖尿病の治療法（2）

食事療法（カーボカウント法）

（1）1型糖尿病の食事療法

1型糖尿病の食事療法は、2型糖尿病の治療における食事療法とは異なり、治療の主役ではありません。1型糖尿病の食事療法の最大のポイントは①摂取する炭水化物量を把握して、インスリン注射量と適合できるようにすることです。ただし、健常者が健康増進のために心がけるべき食事のポイントは、1型糖尿病の方にも共通に心がけていただいた方がよいです。つまり、②自分に適切な食事量を守る（食べ過ぎない）こと、③栄養バランスのよい食事をする（偏らない）こと、④規則正しい食生活を送る（不規則にならない）ことです。

ここでは摂取する炭水化物量を把握し、インスリン注射量と適合できるようにするというカーボカウント法についてご説明します。この方法においては、炭水化物（カーボ）を計算（カウント）しますが、2型糖尿病治療において行われるようなカロリーを計算する必要はありません。

（2）カーボカウント法とは

カーボカウント法は、食事時の炭水化物量を計算し、必要な量のインスリンを適切に打つことで血糖コントロールを行うという治療法です。また低血糖予防のために血糖値を予測する手段としても活用できます。食品のエネルギー（kcal）ではなく、炭水化物量（カーボ）を計算します。炭水化物を計算するのは、食後の急激な血糖上昇の程度を決めているのが、三大栄養素（炭水化物、脂質、たんぱく質）の中で唯一炭水化物だからです。

①炭水化物とは

炭水化物、たんぱく質、脂質を三大栄養素、ビタミン、ミネラルを加えたものを五大栄養素といいます。炭水化物は主にエネルギー源として利用される重要な栄養素です。定義上は、炭水化物はヒトの消化酵素で消化され血糖を上昇させる「糖質」と、消化されず血糖を上昇させない「食物繊維」に分けられますが、各食事には数グラムの食物繊維しか含まれないのでカーボカウント法では炭水化物≒糖質と考えて大丈夫です。

②炭水化物量を計算する

表1に示したような炭水化物を多く含む食品の炭水化物量を計算します。肉や魚、卵などのたんぱく質源、サラダ油やマヨネーズなど油脂類、野菜（芋やカボチャのような一部の野菜や果実を使用している野菜ジュースは除きます）にはほとんど含まれないのでカウントする必要はありません。表2には食品交換表1単位（80kcal）中に含まれる炭水化物量を示しました。食品交換表を利用することにより炭水化物量を把握するだけでなく、カロリーや栄養バランスの良い食事を摂ることができます。

市販食品・加工食品を利用する場合、多くの製品のパッケージに栄養成分が表示されています。表示（炭水化物または糖質）を見ることで炭水化物量がわかります。ただし、食品によって1個当たりで記載されているものもあれば、100g当たりで記載されているものなどあって、様々な表示方法が用いられていますのでよく確認してください。

外食を利用する場合、普段からよく利用する料理店のお気に入り料理の炭水化物量は把握しておきましょう。メニュー表に栄養成分が記載してあったり、ホームページなどで公開したりしている店舗もありますので、チェックしてみてください。店舗で直接きいたり、お客様窓口にお問い合わせたりすると教えてもらえることもあります。外食用のカロリーブックを参考に炭水化物量を推測することも有効です。

（表1）カーボカウントする食品と主に含まれる炭水化物

分類	食品	主な炭水化物
主食となるもの・穀類 大豆以外の豆類	ごはん、パン、めん類、小麦粉、小豆等	でんぷん
いも類・一部の野菜	じゃがいも、里芋、南瓜、 とうもろこし、れんこん等	でんぷん
果物	りんご、バナナ、ぶどう、いちご等	果糖
乳製品	牛乳、ヨーグルト	乳糖
調味料	砂糖、みりん、はちみつ、ジャム、ソース、 ケチャップ、市販ルー等	シヨ糖、 麦芽糖
菓子類、ジュース類	大福、ケーキ、せんべい、クッキー 清涼飲料水、野菜ジュース等	シヨ糖、 でんぷん等
アルコール飲料	ビール、日本酒、ワイン等	デキストリン、 麦芽糖等

（表2）食品交換表1単位（80kcal）の炭水化物量

食品交換表	炭水化物量(g)
表1	18
表2	20
表3	0
表4	6
表5	0
表6	13

- ③インスリン1単位で必要な炭水化物量を知る
インスリン1単位に必要な炭水化物量を計算する時の目安となるものがグ

ラム／インスリン比です。グラム／インスリン比は人によって違います。その設定には500ルールを用います。

- ・500ルールでグラム／インスリン比を求める

$$\text{グラム／インスリン比} = 500 \div \text{1日の総インスリン量 (単位)}$$

(例) 1日総インスリン量が50単位の場合

$500 \div 50 = 10$ となり、1単位のインスリンで炭水化物10g必要となります。

あなたのグラム／インスリン比

$$500 \div (\text{1日の総インスリン} \quad \text{単位}) = (\quad)$$

インスリン1単位で炭水化物 () g 必要

500ルールで得られる値はあくまで目安量です。実際の食事から自分のグラム／インスリン比を見つけることがより実際的な方法です。体調、天候、時間帯や活動量によっても変化します。まずは500ルールで得られた値を目安にして実践し、繰り返し検討してください。

- ・グラム／インスリン比を実際の食事から求める方法

(例) 食事の炭水化物量を計算すると80gでした。インスリンを4単位打って食事をしました。食後3時間後の血糖値が、ほぼ食前の血糖値に戻っていました。この場合、 $80 \text{ g} \div 4 \text{ 単位} = 20$ なので、1単位のインスリンに炭水化物20gが必要ということになります。つまりグラム／インスリン比は20gです。

④インスリン1単位で血糖値がどれくらい下がるかを知る

ここからは応用編です。単に食事の中の炭水化物量に合わせてインスリン量を決めているだけでは、食前血糖値が高かった場合には、食後数時間での血糖値を元の高血糖のレベルに戻すことしかできません。そこで、食事に対するインスリン量に加えて、今の高血糖を目標血糖値まで下げるためのインスリンを投与します。追加するインスリン量を計算するにはインスリン効果値を知る必要があります。インスリン効果値とは、1単位のインスリンを打ったときに血糖値がどれくらい下がるかを表したものです。

例えばインスリン効果値が45の人は、1単位のインスリンの投与で血糖値が45 mg/dL 低下することになります。インスリン効果値は人によって違うので1800ルールという方法を用いて設定します。

- ・1800ルールでインスリン効果値を求める

$$\text{インスリン効果値} = 1800 \div \text{1日のインスリン量 (単位)}$$

(例) 1日のインスリン量が40単位とすると、 $1800 \div 40 = 45$ となる。

あなたのインスリン効果値
$1800 \div (\text{1日の総インスリン} \quad \text{単位}) = (\quad \quad \quad)$
<u>インスリン1単位で血糖値を($\quad \quad \quad$ mg/dL) 下げる</u>

1800ルールで得られる値はあくまで目安です。実際にインスリンを打つてみて、血糖値の変化によりインスリン効果値を修正する必要があります。

⑤ 目標血糖値を設定します

インスリン効果値を活用するためには、目標とする血糖値の設定が必要です。グラム/インスリン比、インスリン効果値がきちんと得られている場合は食前血糖値を100-120mg/dlに設定します。カーボカウントを始める時や低血糖が多い場合には少し高めの150mg/dlにしておくのが良いでしょう。詳しくは主治医にご相談ください。

⑥ インスリン量の計算例

グラム/インスリン比 : 12.5
インスリン効果値 : 45
食前血糖値 : 245mg/dl
目標血糖値 : 100mg/dl
食事の炭水化物量 : 112g

この場合インスリンは何単位打つとよいでしょうか？

食事の炭水化物量は？ 110g
食事に対するインスリン量は？ $110 \div 12.5 = 8.8$ (約9単位)
食前血糖値と目標血糖値の差は？ $245 - 100 = 145$ mg/dl
食前高血糖を補正するインスリン量は？ . . . $145 \div 45 = 3.2$ (約3単位)
合計のインスリン量は？ $9 + 3 = 12$

したがって、この例でのインスリン量は12単位ということになります。