

学位論文内容要旨

薬学研究科 薬学専攻 薬物治療学 I
小室 真奈穂 印

【題目】

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 グラルギンとインスリン デグルデクとの効果比較研究

【序論・目的】

1 型糖尿病患者や内因性インスリン分泌が高度に低下した 2 型糖尿病患者に対するインスリン治療として、現在 basal-bolus 療法が用いられている。この療法は基礎インスリン分泌を補う持効型インスリン製剤と、追加インスリン分泌を補う超速効型インスリン製剤を組み合わせ、健常時における生理的インスリン分泌パターンを再現する方法である。このうち、基礎インスリン分泌を補う持効型インスリン製剤は、安定した血糖管理を実現できるよう 24 時間一定の血糖降下作用を示すことが望ましい。また、低血糖を起こさずに厳格な血糖管理を行うためには、作用の日差変動が小さいことも重要である。

2013 年に発売された持効型インスリン デグルデク (トレシーバ[®]; 以下、デグルデク) は、海外の臨床試験において、持効型インスリン グラルギン (ランタス[®]; 以下、グラルギン) と比べ、夜間低血糖のリスクが低いことが報告されている。一方で、実臨床条件下での比較については、明確でない点が多く、また、日本人を対象とした検討もこれからの課題である。

そこで本研究では、24 時間連続して血糖値を測定することができる連続皮下ブドウ糖濃度測定器 (Continuous Glucose Monitoring : CGM) を用いて、1 型糖尿病または内因性インスリン分泌が高度に低下した 2 型糖尿病の患者を対象に、日常生活下における グラルギンとデグルデクの有効性・安全性を比較検討した。

【方法】

2013 年 5 月～2015 年 4 月に北里大学北里研究所病院 糖尿病センターを受診した basal-bolus 療法中の 1 型糖尿病または 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を対象とした。

試験デザインはクロスオーバー法として、同意取得後、2 種類の持効型インス

リン製剤のうち、どちらか一方を無作為に割り付けし、2週間以上投与を継続した後にCGMを用いて血糖変動を4日間連続測定する。その後、もう一方の持効型インスリン製剤を2週間以上継続投与したのち、同様にCGMによる測定を行う。原則として、基礎インスリン単位数は薬剤切替え後も変更しないこととするが、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、追加インスリン単位数は、治療上の観点から自己調節を可とした。

評価項目として1) 平均血糖値、2) 血糖変動、3) 高血糖 (>180 mg/dL) への曝露、4) 低血糖 (<70 mg/dL) への曝露について、全時間・夜間(朝食前6時間)・日中(夜間を除く18時間)に分け比較検討した。また、5) 一日総インスリン投与量、追加インスリン投与量についても比較した。統計解析は、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。なお、正規性の検定にはShapiro-Wilk testを用いた。有意水準は全て5%とした。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ている。

【結果】

I. 1型糖尿病患者についての検討

解析対象患者は13名であった。患者背景として年齢(56.0 ± 15.6歳)、BMI(21.1 ± 3.0 kg/m²)、一日総インスリン投与量(0.40 ± 0.20 U/kg/day)、HbA1c値<NGSP値>(7.7 ± 0.9%)であった。

1) 平均血糖値(グラルギン群:151.8 ± 43.3 mg/dL、デグルデク群:141.8 ± 35.2 mg/dL)に両群間に差は認められなかった。2) 血糖変動について、全時間、夜間、日中共に、血糖値の標準偏差(SD)は両群間に差は認められなかった。3) 高血糖への曝露において、両群間に差は認められなかった。4) 低血糖への曝露において、両群間に差は認められなかった。5) 一日総インスリン投与量(グラルギン群:0.46 ± 0.22 U/kg/day、デグルデク群:0.42 ± 0.20 U/kg/day; $p = 0.028$)および追加インスリン投与量(グラルギン群:0.30 ± 0.14 U/kg/day、デグルデク群:0.27 ± 0.13 U/kg/day; $p = 0.036$)において、グラルギン群に比べてデグルデク群では有意に少なかった。

II. 2型糖尿病患者についての検討

解析対象患者は23名であった。患者背景として年齢(65.4 ± 8.7歳)、BMI(24.9 ± 3.7 kg/m²)、一日総インスリン投与量(0.37 ± 0.13 U/kg/day)、HbA1c値<NGSP値>(7.3 ± 0.7%)であった。

1) 平均血糖値(グラルギン群:143.9 ± 21.8 mg/dL、デグルデク群:145.0 ± 28.8 mg/dL)に両群間に差は認められなかった。2) 血糖変動について、全時間、夜間、日中共に、血糖値のSDは両群間に差は認められなかった。3) 高血糖へ

の曝露において、両群間に差は認められなかった。4) 低血糖への曝露において、両群間に差は認められなかった。5) 一日総インスリン投与量 (グラルギン群:0.37 ± 0.14 U/kg/day、デグルデク群:0.37 ± 0.14 U/kg/day) および、追加インスリン投与量 (グラルギン群:0.22 ± 0.08 U/kg/day、デグルデク群:0.21 ± 0.08 U/kg/day) において、両群間に差は認められなかった。

【考察】

I. 1型糖尿病患者についての検討

basal-bolus 療法実施中の1型糖尿病外来患者について、両インスリン製剤の血糖降下作用や低血糖への曝露に差は見られないが、デグルデク使用時はグラルギン使用時に比べ、一日総インスリン投与量および追加インスリン投与量が少なくなることが確認された。

血糖コントロールが同等である一方で夜間低血糖の発生頻度は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が、本研究では夜間低血糖への曝露に差は得られなかった。この理由として、本研究では、自覚性の低血糖に加えて、CGMを用いることで無自覚性低血糖を含めた評価をしていることが考えられる。高齢患者や低血糖が頻発している患者では無自覚性低血糖が起りやすいため、低血糖の評価において無自覚性低血糖を考慮に入れることは重要となる。

また、血糖降下作用の日差変動に関してグラルギンに比べデグルデクの方が小さいとの報告がある。一方、我々の研究結果では血糖降下作用に差は見られなかった。この理由として、既報では入院下で評価を行っているのに対し、我々は日常診療下で評価を行っていることが考えられる。食事内容や活動量が統一されていない日常診療下では、グラルギンとデグルデクの血糖降下作用の差はマスクされていると推測される。

基礎インスリン投与量には有意差がなかったことから、一日総インスリン投与量に関するグラルギンとデグルデクの差は、追加インスリン投与量の差に影響を受けたものと考えられる。グラルギンからデグルデクへ同量もしくは減量して切り替えると、追加インスリン必要量が少なくなるとの報告や、グラルギンに比べてデグルデクでは、同等の血糖コントロールで、基礎インスリン投与量および追加インスリン投与量が少なくなるとの報告があることを踏まえると、グラルギンに比べてデグルデクでは、より少ないインスリン必要量で同等の血糖コントロールを達成できることが示唆される。

II. 2型糖尿病患者についての検討

basal-bolus 療法実施中の2型糖尿病外来患者について、両インスリン製剤の血糖降下作用や低血糖への曝露に差は見られなかった。また、一日総インスリン投与量および追加インスリン投与量についても差は認められなかった。

一般的に1型糖尿病患者に比べ、2型糖尿病患者では内因性インスリン分泌が比較的保持されている。そのため、2型糖尿病患者では外因性インスリン投与量が不足している場合に内因性インスリン分泌がその不足を補うため、血糖値のわずかな変化がインスリン投与量に反映されにくい。さらに、今回の対象者は、1型糖尿病患者に比べ、2型糖尿病患者では食事時の炭水化物量に応じてインスリン投与量を自己調節するカーボカウント法を実施している患者は少なかった。このため、2型糖尿病患者においてはインスリン投与量の差が現れにくかったと推測される。

【総括】

日常診療下において、1型糖尿病患者・内因性インスリン分泌が高度に低下した2型糖尿病患者のいずれについても、グラルギンとデグルデクは同等の血糖コントロールを達成できると考えられる。一方で、1型糖尿病患者に対しては、グラルギン使用時よりもデグルデク使用時の方が、インスリン必要量が少なくなる可能性があり、より慎重な投与量調節を考慮することが望ましい。

【CGMについて】

メドトロニック社 iPro[®]2 は、米国で2011年11月に承認され、安全性が確認されている医療機器である。また本邦では、厚生労働省より高度管理医療機器として2012年6月に承認された。本機器は、皮下に設置したセンサーにより間質液のグルコース濃度を10秒毎に測定し、5分間の平均値を最大7日間記録することができる。血糖自己測定*値によって補正す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ため、このデータを解析することにより、24時間を通じた血糖変動が把握できる。

*血糖自己測定：簡易血糖測定器を用い、患者自身が指先より採取した血液中のグルコース濃度を測定する方法



写真1：CGM 本体



写真2：センサー設置後の様子

以上