


学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1109 号	氏 名	小室 真奈穂
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 松原 肇 (副査) 北里大学教授 伊藤 智夫 (副査) 北里大学教授 小宮山 貴子 (副査) 北里大学教授 厚田 幸一郎		
〔論文題目〕 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ルルギンとインスリンデグルデクとの効果比較研究			
〔論文審査結果の要旨〕 糖尿病治療の目標は、合併症の発症・進展を予防し、健常人と変わらない生活の質を維持することで、健常人と変わらない寿命を全うすることである。近年では、血糖コントロールと合併症の関連について調査した様々な大規模臨床研究の結果を受けて、糖尿病合併症の予防のためには、HbA1c や平均血糖値に加えて、血糖変動にも着目した血糖コントロール評価が重要であると考えられている。 basal-bolus 療法は、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型糖尿病患者に対して適用されるインスリン頻回注射法である。この療法では、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、健常人の生理的インスリン分泌パターンを再現する。空腹時血糖値・食後血糖値のそれぞれに対応できる柔軟性の高い治療法である一方で、低血糖や体重増加のリスクが常に伴うため、個々の患者に適した薬剤選択・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安定した血糖コントロールを実現できるよう、24時間一定の血糖降下作用を示すことと、作用の日内変動・日差変動が小さいことが求められる。 2013年に発売された持効型インスリンデグルデク(トレスィバ®;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ルルギン(ランタス®;以下、グルルギン)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、実臨床下における比較に			

については、明確でない点が多い。先行研究の多くはバイアスを極力減らすために、入院条件下や、食事や活動量を制限した条件下で行われている。しかし、実臨床では、患者の日々の食事や活動量にバラツキが生じるため、食事や活動量を制限した条件下における検討結果をそのまま当てはめられるとは限らない。したがって、医療現場で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における治療薬の特徴を把握し、個々の患者に適した治療法を選定することが重要となる。

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・2型糖尿病の外来患者を対象に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。患者の血糖測定には、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) を用いることで、従来の血糖自己測定法では把握が難しかった夜間の血糖変動や無自覚性低血糖についても評価を行った。

研究方法の概要は以下の通りである。

本研究は北里大学北里研究所病院において、非ランダム化オープンラベルクロスオーバー試験として実施した。外来診療下で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）のどちらか一方を割り付けし、2週間以上使用した後、72時間以上のCGM測定が実施された。その後、他方の持効型インスリン製剤に切り替えて2週間以上使用した後、同様に72時間以上のCGM測定を行った。CGM測定期間中は患者本人によって、インスリン投与量や食事内容、運動内容が所定の記録ノートに記録された。

研究期間中の食事・運動・薬物療法については一律の制限を設けず、個々の患者がエントリ前に行っていた内容をそのまま継続することとした。特にグラルギンおよびデグルデクは原則として単位数を固定し、超速効型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。

CGM測定データをもとに平均血糖値、血糖変動、高血糖への曝露、低血糖への曝露の各指標を、記録ノートをもとにインスリン投与量を算出し、評価に用いた。また、1型糖尿病患者については、超速効型インスリン単位数の自己調節を行っている患者が多くを占めていたため、食事内容の違いによるインスリン投与量への影響がないことを確認するために、食事記録をもとに栄養成分の比較を行った。

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されている。

結果の概要は以下の通りである。

第I章では、1型糖尿病外来患者13名について検討を行った。その結果、グラルギンおよびデグルデクの平均血糖値や血糖変動、高血糖・低血糖への曝露の指標に差は認められなかった。また、デグルデクはグラルギンに比べ、一日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。栄養成分の比較について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1型糖尿病患者に対しては、グラルギンとデグルデクは、血糖変動や高血糖・低血糖への曝露を含め、同程度の血糖コントロールを得られることが明らかとなった。また、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見出された。

第Ⅱ章では、2型糖尿病外来患者23名について検討を行った。その結果、グラルギンおよびデグルデクの平均血糖値、血糖変動、高血糖・低血糖への曝露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型糖尿病患者に対しても、血糖変動や高血糖・低血糖への曝露を含め、同程度の血糖コントロールを得られることが明らかとなった。また、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ことが示された。

以上より、本研究からは、外来診療下における basal-bolus 療法中の1型糖尿病・2型糖尿病患者それぞれに対する、グラルギンおよびデグルデクの特徴が明らかとなった。本研究で得られた知見は、制限された条件下における検討結果と実臨床とのギャップを埋めることで、医療現場で必要とされている「実臨床で活用できるデータ」を提供するものであり、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。

本研究の特徴として、CGMを用いることにより、従来の血糖自己測定法では把握が難しかった夜間の血糖変動や無自覚性低血糖を含めた、より詳細な検討が行われている点が挙げられる。また、もう1つの特徴として、患者の食事や活動量に一律の制限を設けず、実臨床により近い外来診療下において評価を行った点が挙げられる。グラルギンとデグルデクの比較に関して、これら二点を備えた研究は極めて少なく、本研究の持つ意義は大きいと考えられる。

よって、本研究の論文を提出した小室真奈穂氏に、博士（薬学）の学位を授与することは妥当であると判定した。