



Impact of early-morning administration of rapid-acting insulin on the increase in blood glucose levels related to the dawn phenomenon in individuals with type 1 diabetes

高吉, 倫史

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8976号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492485>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Impact of early-morning administration of rapid-acting insulin on the increase in blood glucose levels related to the dawn phenomenon in individuals with type 1 diabetes

1 型糖尿病患者における暁現象による血糖値の上昇に対する

早朝の超速効型インスリン投与の効果

(指導教員:神戸大学大学院医学研究科医科学専攻小川渉教授)

高吉 倫史

1 型糖尿病患者における暁現象による血糖値の上昇に対する早朝の超速効型インスリン投与の効果

高吉倫史、廣田勇士、山本あかね、芳村魁、西影星二、上田真莉子、小川渉
神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学

背景

1981 年に Schmidt らによって報告された暁現象は、糖尿病患者における早朝の血糖上昇と定義される。その原因は主に、朝方に増加するインスリン需要を満たせないことにあり、深夜から朝食前の血糖値の上昇が 15~25mg/dL 以上であれば暁現象とされている。また、暁現象は朝食後の血糖値の上昇も引き起こす。暁現象は、インスリン分泌の低下がみられる 1 型糖尿病患者において多いとされ、早朝のインスリン需要の増加にどのように適切に対応するかは、長年の課題となっている。インスリンポンプ療法では、インスリン注量を時間ごとに調整することができ、早朝のインスリン必要量に応じた適切なインスリン量を投与することができる。そのため、暁現象のある 1 型糖尿病の患者に対して、インスリンポンプ療法が推奨されている。しかしながら、その煩雑さや費用のためにインスリンポンプ療法を選択せず、インスリン頻回注射療法 (multiple daily injection: MDI) を選択する患者も多い。欧米の専門的な医療機関で治療を受けている 1 型糖尿病患者でも、約 50% しかインスリンポンプ療法を受けていないという報告もある。MDI で治療している患者では、暁現象に関連するインスリン需要を満たそうとするとインスリン過量となり、夜間の低血糖をきたすことが多いため、暁現象とその後の朝食後高血糖を許容するしかなく、血糖マネジメントの困難さに直面している。

本研究の目的は、インスリンポンプを用いない場合でも暁現象を効果的にマネジメントできるかどうかを評価することであり、MDI で治療を受けている暁現象のある 1 型糖尿病患者に対して、起床時に超速効型インスリンを投与し、朝食後の血糖値の上昇を抑制できるか検討した。

方法

この研究は、単施設後ろ向き観察研究である。2010 年 1 月 1 日から 2018 年 11 月 30 日の期間に神戸大学医学部附属病院の糖尿病・内分泌内科に入院し、MDI で治療中に持続血糖モニター (continuous glucose monitoring: CGM) に基づいて暁現象を有すると判断された上で、起床時に超速効型インスリンの投与を受けた 1 型糖尿病患者を研究の対象とした。

入院中の食事は、理想体重あたり 25~30kcal/kg で、そのうち 50~60% を炭水化物、20~

25%を脂肪、15～20%をタンパク質が占めるように提供された。担当医は入院中の CGM データに基づき、深夜から 3 時の血糖が安定するように基礎インスリン量を調整した。その上で、3 時から朝食前までに血糖値が 30mg/dL 以上上昇した患者を暁現象があると判断し、起床時に 0.5 単位または 1 単位の超速効型インスリン投与を行った。その中で、投与開始前後の最低 1 日間の CGM データがある患者を対象とした。

研究の主要評価項目は、早朝の超速効型インスリン投与前後における 7 時～9 時のセンサグルコース値 (SG 値) の変動幅の変化とした。副次評価項目は、3 時から 7 時までの SG 値の変動幅、3 時から 9 時までの SG 値の変動幅、1 日の平均 SG 値、SG 値の標準偏差 (SD)、変動係数、MAGE(mean amplitude of glycemic excursions)、TAR(time above range)、TIR(time in range)、TBR(time below range)、インスリン投与量とした。

結果

対象期間中に、1 型糖尿病患者は 342 人が入院し、CGM により血糖変動が評価された。そのうち 190 人が MDI で治療を受けており、16 人の患者が暁現象に対し起床時に超速効型インスリンが投与された。データが不十分な 3 人を除外した 13 人 (男性 6 人、女性 7 人) を本研究の対象とした。研究対象者の年齢は中央値 (四分位範囲) で 68 (58～74) 歳、糖尿病罹病期間は 12 (7～21) 年、HbA1c は 8.3 (7.3～8.9) % であった。夜間の血糖変動がないように調整された後の総インスリン量は 30.0 (23.2～34.0) 単位であった。起床時に投与したインスリン量は、0.5 単位が 10 名、1 単位が 3 名であった。主要評価項目である朝食前後の SG 値の変動幅は、90.7 (62.0～116.5) mg/dL から 51.0 (36.0～62.5) mg/dL へと有意に減少した。3 時から 7 時の SG 値の変動幅も、67.7 (55.2～85.5) mg/dL から 29.0 (14.3～65.5) mg/dL へと有意に減少し、3 時から 9 時までの SG 値の変動幅も同様に有意に減少した。また、1 日の平均 SG 値も 192.7 (159.6～210.4) mg/dL から 156.7 (134.2～188.0) mg/dL へと有意に低下し、MAGE も 164.0 (135.0～189.9) mg/dL から 96.1 (73.6～135.7) mg/dL へと有意に減少した。この結果は、起床時の超速効型インスリンの投与が暁現象に伴う血糖マネジメントが改善したことを示している。また、総インスリン量は、30.0 (23.2～34.0) 単位から 29.3 (23.0～31.5) 単位へと有意に減少し、追加インスリン量も有意に減少した。

考察

これまでに MDI で治療する暁現象のある 1 型糖尿病患者に対し、起床時に少量の超速効型インスリンを投与することが有効であるかを検討した報告はなかった。暁現象を認める 1 型糖尿病患者に対して、インスリン必要量の日内変動に応じてインスリン注入量を調整

できるインスリンポンプ療法が推奨されているが、MDI で治療継続することを希望する患者も存在し、早朝に少量の超速効型インスリンを投与することにより、暁現象とその後の朝食後の高血糖をマネジメントできることを示した本研究の意義は大きいと考える。今回、早朝に少量の超速効型インスリンを投与することにより、1 日の平均 SG 値が改善しつつも 1 日の総インスリン量が有意に減少した。これは、暁現象後の朝食後血糖上昇が抑えられ、それに伴う補正インスリン投与が減少したためと考えらる。

本研究の強みは、入院中に実施されたことで、食事エネルギー摂取量（炭水化物含む）と生活リズムが一定であったことにある。さらに、CGM を使用することにより、深夜から 3 時までの血糖レベルが安定していることを確認することが可能となり、研究の妥当性が強化された。一方で、参加者が限られており、インスリン投与のタイミングが患者により異なるなど、一般化には制限がある。それでも、対象を入院患者に限定し、外部環境要因の影響を大幅に減らしたことは意義あると考えられる

今回の研究は、早朝の超速効型インスリンの投与が暁現象及びその後に起こる朝食後の高血糖をマネジメントする効果的な方法であり、インスリンポンプ療法を選択しない、できない 1 型糖尿病患者にとって有効な治療法である可能性を示した。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第3403号	氏 名	高吉 倫史
論文題目 Title of Dissertation	Impact of early-morning administration of rapid-acting insulin on the increase in blood glucose levels related to the dawn phenomenon in individuals with type 1 diabetes 1型糖尿病患者における暁現象による血糖値の上昇に対する早朝の超速効型インスリン投与の効果		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner 坂口 一彦 野津 寛之 見玉 裕之		

（要旨は1，000字～2，000字程度）

暁現象は、糖尿病患者における早朝の血糖上昇と定義される。その原因は主に、朝方に増加するインスリン需要を満たせないことにあり、深夜から朝食前の血糖値の上昇が 15～25mg/dL 以上であれば暁現象とされている。また、暁現象は朝食後の血糖値の上昇も引き起こす。暁現象のある 1 型糖尿病患者に対して、インスリンポンプ療法が推奨されている。しかしながら、その煩雑さや費用のためにインスリンポンプ療法を選択せず、インスリン頻回注射療法 (multiple daily injection: MDI) を選択する患者も多い。本研究の目的は、インスリンポンプを用いない場合でも暁現象を効果的にマネジメントできるかどうかを評価することであり、MDI で治療を受けている暁現象のある 1 型糖尿病患者に対して、起床時に超速効型インスリンを投与し、朝食後の血糖値の上昇を抑制できるか検討した。

方法

この研究は、単施設後ろ向き観察研究である。2010 年 1 月 1 日から 2018 年 11 月 30 日の期間に神戸大学医学部附属病院の糖尿病・内分泌内科に入院し、MDI で治療中に持続血糖モニター (continuous glucose monitoring: CGM) に基づいて暁現象を有すると判断された上で、起床時に超速効型インスリンの投与を受けた 1 型糖尿病患者を研究の対象とした。担当医は入院中の CGM データに基づき、深夜から 3 時の血糖が安定するように基礎インスリン量を調整した。その上で、3 時から朝食前までに血糖値が 30mg/dL 以上上昇した患者を暁現象があると判断し、起床時に 0.5 単位または 1 単位の超速効型インスリン投与を行った。その中で、投与開始前後の最低 1 日間の CGM データがある患者を対象とした。

研究の主要評価項目は、早朝の超速効型インスリン投与前後における 7 時～9 時のセンサグルコース値 (SG 値) の変動幅の変化とした。副次評価項目は、3 時から 7 時までの SG 値の変動幅、3 時から 9 時までの SG 値の変動幅、1 日の平均 SG 値、SG 値の標準偏差 (SD)、変動係数、MAGE (mean amplitude of glycemic excursions)、TAR (time above range)、TIR (time in range)、TBR (time below range)、インスリン投与量とした。

結果

16 人の患者が暁現象に対し起床時に超速効型インスリンが投与された。データが不十分な 3 人を除外した 13 人 (男性 6 人、女性 7 人) を本研究の対象とした。起床時に投与したインスリン量は、0.5 単位が 10 名、1 単位が 3 名であった。

主要評価項目である朝食前後の SG 値の変動幅は、90.7 (62.0～116.5) mg/dL から 51.0 (36.0～62.5) mg/dL へと有意に減少した。3 時から 7 時の SG 値の変動幅も、67.7 (55.2～85.5) mg/dL から 29.0 (14.3～65.5) mg/dL へと有意に減少し、3 時から 9 時までの SG 値の変動幅も同様に有意に減少した。また、1 日の平均 SG 値も 192.7 (159.6～210.4) mg/dL から 156.7 (134.2～188.0) mg/dL へと有意に低下し、MAGE も 164.0 (135.0～189.9) mg/dL から 96.1 (73.6～135.7) mg/dL へと有意に減少した。この結果は、起床時の超速効型インスリンの投与が暁現象に伴う血糖マネジメントが改善したことを示している。また、総インスリン量は、30.0 (23.2～34.0) 単位から 29.3 (23.0～31.5) 単位へと有意に減少し、追加インスリン量も有意に減少した。

考察

1 型糖尿病患者に対し、起床時に少量の超速効型インスリンを投与することが有効であるかを検討した報告はなかった。暁現象を認める 1 型糖尿病患者に対して、インスリン必要量の日内変動に応じてインスリン注入量を調整できるインスリンポンプ療法が推奨されているが、MDI で治療継続することを希望する患者も存在し、早朝に少量の超速効型インスリンを投与することにより、暁現象とその後の朝食後の高血糖をマネジメントできることを示した本研究の意義は大きいと考える。今回、早朝に少量の超速効型インスリンを投与することにより、1 日の平均 SG 値が改善しつつも 1 日の総インスリン量が有意に減少した。これは、暁現象後の朝食後血糖上昇が抑えられ、それに伴う補正インスリン投与が減少したためと考えられる。

今回の研究は、早朝の超速効型インスリンの投与が暁現象及びその後に起こる朝食後の高血糖をマネジメントする効果的な方法であり、インスリンポンプ療法を選択しない、できない 1 型糖尿病患者にとって有効な治療法である可能性を示した。

本研究は 1 型糖尿病患者について、インスリン治療のあらたな効果を研究したもので、その効果を CGM で明らかにし、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。