Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-07-09

Effects of insulin degludec and insulin glargine U300 on glycaemic stability in individuals with type 1 diabetes: A multicentre, randomized controlled crossover…

Miura, Hiroshi

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2021-03-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第8099号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1008099

※ 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。

学位論文の内容要旨

Effects of insulin degludec and insulin glargine U300 on glycaemic stability in individuals with type 1 diabetes: A multicentre, randomized controlled crossover study

インスリンデグルデクとインスリングラルギン U300 が 1 型糖尿病の血糖安定性に与える影響：多施設共同ランダム化クロスオーバー試験

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

糖尿病・内分泌・総合内科学

（指導教員：小川　渉　教授）

三浦　洋

【背景】

血糖変動は糖尿病合併症の発症や低血糖リスクとの関連が示唆されており、血糖変動を小さくすることは、糖尿病の治療法の選択において重要である。インスリンデグルデク (IDeg) およびインスリングラルギン U300 (IGlarU300)は、新しい超長時間作用型（持効型）インスリン製剤であり、いずれも従来の持効型インスリンと比べ、個体内で安定した薬理効果を得られることが報告されている。血糖変動が外因性のインスリン製剤に大きく依存する自己のインスリン分泌が廃絶した 1 型糖尿病患者を対象に、この 2 つのインスリン製剤の血糖安定性を血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose: SMBG)または持続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring: CGM)によって比較した研究はなく、これを明らかにするために本試験を実施した。

【方法】

本試験は当施設を含む計 14 施設での多施設共同、ランダム化クロスオーバー試験である (jRCTs051180138)。対象者は、20 歳以上の 1 型糖尿病患者で、1 日 1 回の持効型インスリンと、超速効型あるいは速効型インスリンによる頻回注射法で HbA1c が 9.0 %未満にコントロールされているものであった。内因性インスリン分泌の廃絶は C ペプチド (自己のインスリン分泌を意味する指標)0.2 ng/mL 未満を 2 回確認できたこととした。

主要評価項目を血糖値の日差変動指標である「SMBG で測定された 7 日間の空腹時血糖値 (fasting blood glucose: FBG)の標準偏差 (standard deviation: SD)」とし、非劣性マージンを 20 mg/dL に設定した。有意水準 5 %、検出力 80 %とした場合、片群 19 名 (計 38 名)であり、脱落やデータ欠損を考慮し、片群 23 名 (計 46 名)とした。副次評価項目として、CGM で得られる血糖変動などを設定した。

試験対象者を乱数表を用いて、IDeg 治療先行 (DG)群と IGlarU300 治療先行 (GD)群に無作為に割り付けを行い、それぞれ割り当てられた順序で 4 週間ずつ治療を行った (DG 群割り当ての場合、4 週間の IDeg 治療に続き、4 週間の IGlarU300 治療。GD 群割り当ての場合、4 週間の IGlarU300 治療に続き、4 週間の IDeg 治療)。各治療期間の最終週をデータ収集期間とし、その間の SMBG データ (1 日 7 回：空腹時、朝食 2 時間後、昼食前、昼食 2 時間後、夕食前、夕食 2 時間後、就寝前)と CGM データを収集した。インスリン投与量のデータは、患者の自己報告書から得た。

参加者は、試験期間中、毎日同時刻に持効型インスリンを自己注射し、FBG が 3 日連続して 130 mg/dL 以上であった場合は 1 単位増量し、1 日でも FBG が 70 mg/dL 未満であれば 2 単位減量することを指導した。また追加インスリンは食前、眠前血糖値 130 mg/dL 未満を目標に、参加者自身による調整を許可した。ただしデータ収集期間中の持効型インスリン量の調整は禁止とした。

【結果】

46名をエントリーし、DG群とGD群にそれぞれ23名ずつランダムに割り付けた。全員が試験を完遂し、SMBGデータの欠損はなかったが、CGMデータは14名で欠損した。

主要評価項目である「SMBGで測定された7日間のFBGのSD」に関して、IDegはIGlarU300に対して非劣性であった（95%信頼区間：-16.1 ~ 3.0 mg/dL; $p = 0.17$）。FBGの平均値とCVに関してはIDegとIGlarU300で統計的な有意差を認めなかった（それぞれ$p = 0.29$、$p = 0.95$）。目標FBGを達成できた割合に関して2つのインスリン間で有意差を認めず（$p = 0.14$）、7回の血糖測定ポイント全体の平均値にも差を認めなかった（$p = 0.38$）。

CGMで測定されたセンサーグルコース値の1日平均値は、IGlarU300よりもIDegで低かった（$p = 0.02$）。また日内、日差の変動指標に関連するパラメータであるSD、CV、M値、MAGE (mean amplitude of glycemic excursions)、MODD (mean of daily difference of blood glucose)は、IDegとIGlarU300の2つの治療間に有意差を認めなかった。さらに近年導入されたCGMデータに基づく血糖コントロールの質を評価する指標であるTime in range (TIR; 70-180 mg/dL)、Time above range (TAR; >250, >180 mg/dL)、Time below range (TBR; <70, <54 mg/dL)を解析したところ、IDegはIGlarU300よりもTAR (>180 mg/dL)が有意に短く、TBR (<70 mg/dL)が長かった（それぞれ$p = 0.03$、0.04）。しかし、TAR (>250 mg/dL)、TBR (<54 mg/dL)、TIRは、2つの治療間で差を認めなかった。試験期間中に重症低血糖イベントは報告されなかった。また低血糖イベント（SMBGで血糖値<70 mg/dLを確認)の頻度は、2つのインスリン間で差がなかった（$p = 0.54$）。

持効型インスリンの投与量は、2つのインスリン治療間で差はなかった（IDeg 12.6±6.4 U/日、IGlarU300 12.4±5.9 U/日、$p = 0.31$）。追加インスリン量、1日総インスリン量も2つのインスリン治療間で差を認めなかった（$p = 0.85$、0.58）。試験期間中、肝機能障害や腎機能障害を含む他の副作用は報告されなかった。

【考察】

我々は「FBGのSD」に基づいて評価した血糖日差変動に関して、IDegによる治療はIGlarU300による治療に対して非劣性であることを示した。また、FBGのCV、平均値や、CGMで評価したSD、CV、M値、MAGE、MODDなど、血糖の日内または日差変動に関連する様々なパラメータにおいても、2つのインスリン治療間に有意差を認めなかった。したがって、我々の結果は、血糖変動が投与された持効型インスリンの薬理学的特性に大きく依存している可能性が高いCペプチド陰性の1型糖尿病患者においても、IDegとIGlarU300の2種類の持効型インスリン製剤は同等の血糖安定化効果を有することを示唆している。

FBGの平均値に統計的な有意差を認めなかったが、CGMによるセンサーグルコース値の平均値は、IDegの方がIGlarU300よりも低かった。欧米における最近のコンセンサス報告では、TIR、TBR、TARの時間範囲別にCGMデータを解析することが推奨されている。本研究では、IGlarU300と比べIDegで、TBR (<70 mg/dL)が長く、TAR (>180 mg/dL)が短かった。さらにインスリンの投与量に差がなかったことを考えると、他の研究でも示唆されているように、IDegがIGlarU300よりも1単位あたりの血糖低下効果が強い可能性がある。ただし、この血糖低下作用は、統計的に有意でない2つのインスリンの投与量の僅かな差（平均差0.3 U)が寄与している可能性を完全に排除することはできない。

本試験の限界は、持効型インスリン投与のタイミングが参加者によって異なっていたことが挙げられる。しかしDG群、GD群において、投与タイミングの偏りは統計学的には認めておらず、投与タイミングの違いが本試験の結果に与える影響はほとんどないと考えられる。また目標FBG値に達成した割合が少ないこともlimitationに挙がるが、これは介入期間の短さが原因と考えられる。しかし、目標FBGを達成した割合は2群間で差を認めなかった。さらに本試験の参加者は、非肥満の日本人成人であり、Cペプチド陰性であった。そのため、本試験の結果が異なる民族や異なる体組成や異なるインスリン分泌能を持つ集団に対しても言えるかどうかは不明である。

【結論】

我々のデータは、IDegとIGlarU300が自己分泌の廃絶した1型糖尿病患者において同様の血糖安定化作用を示すことを示唆している。また、IDegは単位ベースのプロトコールに基づいて用量設定することで、より強力な糖質低下作用を示すことが示唆された。これらの2つのインスリン製剤が、長期的な血糖コントロールだけでなく、糖尿病関連疾患の予防に対して同様の結果を示すかについては長期的な観察が必要である。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 3062 号	氏 名	三浦 洋
論文題目 Title of Dissertation	インスリンデグルデクとインスリングラルギン U300 が 1 型糖尿病の血糖安定性に与える影響：多施設共同ランダム化クロスオーバー試験 Effects of insulin degludec and insulin glargine U300 on glycaemic stability in individuals with type 1 diabetes: A multicentre, randomized controlled crossover study		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 南 博信 副 査 Vice-examiner 平田 健一 副 査 Vice-examiner 西 慎一		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【背景】

血糖変動と糖尿病合併症の発症や低血糖リスクとの関連が示唆されており、血糖変動を小さくすることは、糖尿病治療において重要である。インスリンデグルデク（IDeg)およびインスリングラルギン U300（IGlarU300)は、新しい超長時間作用型（持効型）インスリン製剤であり、いずれも従来の持効型インスリンと比べ、個体内で安定した薬理効果を得られると報告されている。自己のインスリン分泌が廃絶しているため血糖変動が外因性インスリンに大きく依存する 1 型糖尿病患者を対象に、この 2 つのインスリン製剤の血糖安定性を血糖自己測定（self-monitoring of blood glucose: SMBG)または持続血糖モニタリング（continuous glucose monitoring: CGM)によって比較されたことはない。本研究ではこれを明らかにするためにランダム化比較試験を実施した。

【方法】

1 日 1 回の持効型インスリンと、超速効型あるいは速効型インスリンによる頻回注射法で HbA1c が 9.0 %未満にコントロールされている 20 歳以上の 1 型糖尿病患者を対象として、IDeg と IGlarU300 の比較する多施設共同ランダム化クロスオーバー試験(jRCTs051180138)を実施した。

主要評価項目を血糖値の日差変動指標である「SMBG で測定された 7 日間の空腹時血糖値(fasting blood glucose: FBG)の標準偏差（standard deviation: SD)」とし、非劣性マージンを 20 mg/dL に設定した。有意水準 5 %、検出力 80 %とし、脱落やデータ欠損を考慮し片群 23 名（計 46 名)を IDeg 治療先行群と IGlarU300 治療先行群に無作為に割り付けた。

【結果】

46 名全員が試験を完遂し、SMBG データの欠損はなかったが、CGM データは 14 名で欠損した。主要評価項目である「SMBG で測定された 7 日間の FBG の SD」に関して、IDeg は IGlarU300 に対して非劣性を示した（95 %信頼区間、-16.1 ~ 3.0 mg/dL; $p = 0.17$)。FBG の平均値と CV に 2 つのインスリン間で統計的な有意差を認めなかった（それぞれ $p = 0.29$、$p = 0.95$)。7 検の血糖測定ポイント全体の平均値にも差はなかった（$p = 0.38$)。

CGM で測定されたセンサーグルコース値の 1 日平均値は、IGlarU300 よりも IDeg で低かった（$p = 0.02$)。また日内、日差の変動指標に関連するパラメータである SD、CV、M 値、MAGE (mean amplitude of glycemic excursions)、MODD (mean of daily difference of blood glucose)は、2 つのインスリン間で有意差を認めなかった。さらに CGM データに基づく血糖コントロールの質を評価する指標である血糖分布割合を解析したところ、IDeg は IGlarU300 よりも 180 mg/dL 以上が短く、70 mg/dL 未満が長かった（それぞれ $p = 0.03$、0.04)。試験期間中に重症低血糖イベントはなかった。

持効型インスリン量、追加インスリン量、1 日総インスリン量は 2 つのインスリン間な差はなかった（$p = 0.31$、0.85、0.58)。

【考察】

本研究により、IDeg は IGlarU300 と比較して FBG の SD に関して非劣勢を示し、IDeg が IGlarU300 よりも強い血糖低下効果を有する可能性があることが示唆された。本研究は 1 型糖尿病において FBG の SD を指標として IDeg が IGlarU300 と比較して血糖の変動が劣っていないことをを示したもので、1 型糖尿病患者の血糖管理において臨床上有用な知見を得たものと考えられる。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