

学位授与番号：甲 9 8 8 号

氏 名：辻野 大助

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 4 月 8 日

学位論文名：

持続血糖モニター(CGM)を用いた 1 型糖尿病における持効型溶解インスリン 1 日 2 回投与時の血糖変動の比較検討－J COLLECTION－

主論文名：

A crossover comparison of glyceimic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin glargine versus insulin detemir twice daily using continuous glucose monitoring (CGM): J COLLECTION (Jikei COmparison of Lantus and LEvemir with Cgm for Thinking Insulin OptimizatioN).

(持続血糖モニター(CGM)を用いた 1 型糖尿病における持効型溶解インスリン 1 日 2 回投与時の血糖変動の比較検討－J COLLECTION－)

学位審査委員長：教授 佐々木敬

学位審査委員：教授 松島雅人 教授 松浦知和

論 文 要 旨

論文提出者名	辻 野 大 助	指導教授名	宇都宮 一典
--------	---------	-------	--------

主論文

A crossover comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin glargine versus insulin detemir twice daily using continuous glucose monitoring (CGM): J COLLECTION (Jikei COmparison of Lantus and LEvemir with Cgm for Thinking Insulin OptimizatioN).

[持続血糖モニター(CGM)を用いた1型糖尿病における持効型溶解インスリン 1日2回投与時の血糖変動の比較検討-J COLLECTION-]

Daisuke Tsujino, Rimei Nishimura, Aya Morimoto, Naoko Tajima, Kazunori Utsunomiya

Diabetes Technology & Therapeutics. 2012; 14(7), 596-601.

本研究は、持効型溶解インスリンであるグラルギンとデテミルの1日2回投与において、基礎インスリン補充に差異がないかCGMを用いて比較検討することを目的とした。

対象は、強化インスリン療法を施行しており、持効型溶解インスリンを1日2回投与していた1型糖尿病患者23名（男性7名、女性16名）で、年齢（以下全て中央値）は44歳、BMIは22.2 kg/m²、HbA1cは7.3%、尿中CPRは1.1 μg/dayであった。

グラルギンとデテミルを注射回数や注射時刻を変えずにクロスオーバーさせ、それぞれ4日間の入院中に、CGMを施行した。2回目の入院は、基礎インスリン製剤変更後1ヶ月以上インスリン量を調整した後とし、それぞれ入院の3日目のCGMデータを比較した（Wilcoxonの符号付き順位検定）。

平均血糖値（以下、グラルギン vs デテミル；156 vs 150 mg/dL）、血糖の標準偏差（SD）（60 vs 51）、mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)（121 vs 105）、mean of daily difference (MODD)（45.7 vs 41.4）は、グラルギン投与下とデテミル投与下で有意差はなかったが、デテミル投与下の方が中央値は低かった。各食前から血糖の頂値までの血糖上昇幅は、朝食後、夕食後で有意差はなかったが、昼食後はデテミル投与下で有意に少なかった（80 vs 59；p=0.007）。研究終了後、注射するインスリン製剤を患者本人に選んでもらったが、14名がデテミルを選び、グラルギンよりデテミルが好まれる傾向にあった（p=0.405）。

今後、本研究と同じデザインで持効型溶解インスリン製剤の1日2回投与と、最近、処方可能となったインスリンデグルデクの効果とをCGMによって比較し、1型糖尿病に対する最適なインスリン療法を提案する必要がある。

学位審査の結果の要旨

辻野大助氏の学位請求論文は「持続血糖モニター (CGM) を用いた 1 型糖尿病における持効型溶解インスリン 1 日 2 回投与時の血糖変動の比較検討」と題するもので、英文誌 ; Diabetes Technol Ther 誌に発表された論文「A crossover comparison of glycemic variations in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin glargine versus insulin detemir twice daily using continuous glucose monitoring (CGM).」を基にしたものである。指導教授は糖尿病・内分泌内科学の宇都宮一典教授である。以下に論文審査委員会の審査結果を報告する。

ここで研究対象となっている 1 型糖尿病は、内因性のインスリン分泌が消失することで血糖の制御がより難しい病型である。米国でなされた強化インスリン治療に関する大規模臨床試験の成果が発表されて以降、すでに長期間が経過し、その間に長時間安定した効果が持続する「可溶性持効型インスリン製剤」が臨床応用された背景から本研究がなされたものである。

口答試問による学位審査は、平成 27 年 3 月 20 日、松浦知和、松島雅人両審査委員と佐々木敬審査委員長の出席のもとに開催され、辻野氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験においては、以下のような多くの質問がなされた。

- 強化インスリン治療において、本研究で検討された 1 日 5 回注射療法は現在では標準的治療になっているのか。
- クロスオーバーした 1 日 2 回注射の持効型インスリン製剤の一方は血中においてアルブミンと結合することで徐放性が生じるといえるが、血中アルブミン濃度に依存せずに安定しているのか。
- 比較に用いた 2 種類の持効型インスリンの効果に違いがあるとすると、どのような薬理作用機序の違いに基づくのか。
- 2 つの治療を cross-over する間隔が 1 ヶ月間という比較的長期間を採っているのはなぜか。
- cross-over における intermission を置いたことと関連して、「期間効果」と、逆に前治療からの「carry over 効果」についてはどうであったか。
- endpoint を、primary endpoint と探索的な endpoint に分けたほうがよかったのではないか。

これらの質問に対して、辻野氏は適切に回答し、有用な議論がなされた。

辻野氏の提出されたテーシスについては小修正の必要性を指摘したが、その後、松浦、松島両教授と慎重に審議した結果、辻野氏の論文は、実臨床の手法の有用性を示した注目される研究であり、学位を授与するに十分な価値のあることを認めた次第である。

以上。