

学位授与番号：甲 1085 号

氏 名：三石 純江

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 11 月 28 日

学位論文名：

Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin?

(持効型インスリンを用いた強化インスリン療法を行っている 1 型糖尿病患者における自覚症状のない夜間低血糖の存在は、空腹時血糖値もしくは朝食後血糖変動から予測可能か?)

学位論文審査委員長：教授 吉田博

学位論文審査委員：教授 須賀万智 教授 松浦知和

論文要旨

氏名	三石 純江	指導教授名	宇都宮 一典
----	-------	-------	--------

主論文

Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin?

(持効型溶解インスリンを用いた強化インスリン療法を行っている1型糖尿病患者における自覚症状のない夜間低血糖の存在は、空腹時血糖値もしくは朝食後血糖変動から予測可能か?)

Mitsuishi Sumie, Nishimura Rimei, Ando Kiyotaka, Tsujino Ddaisuke, Utsunomiya Kazunori. PLoS One. 2015 Dec 1;10(12): e0144041.

要旨

【目的】

1型糖尿病患者において、朝食前後の血糖変動から夜間低血糖の存在の有無を推定することが可能か否か検討する。

【方法】

対象は、入院直後に continuous glucose monitoring (CGM) を施行した強化インスリン療法中の1型糖尿病患者64名とした。朝食前後における血糖変動の指標としてⅠ)朝食前血糖値、Ⅱ)朝食後血糖値(最高値、1時間値、2時間値)、Ⅲ)朝食後血糖上昇幅(最高値、1時間値、2時間値)、Ⅳ)朝食後血糖上昇の傾き(最高値、1時間値、2時間値)について、低血糖の有無で2群に分け比較した。また、夜間低血糖の存在を推定するためのカットオフ値についてROC解析を用いて検討した。

【結果】

対象者の年齢 43.1 ± 14.4 (平均値 \pm SD)歳、HbA1c: $8.7 \pm 1.8\%$ であった。各指標はⅠ) 157 ± 63 mg/dL、Ⅱ) 240 ± 58 mg/dL、 203 ± 58 mg/dL、 207 ± 60 mg/dL、Ⅲ) 84 ± 53 mg/dL、 46 ± 45 mg/dL、 50 ± 74 mg/dL、Ⅳ) 0.91 ± 0.83 mg/dL/min、 0.77 ± 0.75 mg/dL/min、 0.42 ± 0.62 mg/dL/minであった。低血糖は23名で認め、低血糖群でⅠ)は有意に低値であった(118 ± 35 mg/dL vs 179 ± 65 mg/dL, $p < 0.001$)。また、低血糖群でⅢ)Ⅳ)の1時間値、2時間値は有意に上昇していた(Ⅲ: 1時間値 67 ± 33 mg/dL vs 34 ± 46 mg/dL, $p = 0.003$ 、2時間値 84 ± 54 mg/dL vs 31 ± 77 mg/dL, $p = 0.005$)、(Ⅳ: 1時間値 1.13 ± 0.56 mg/dL/min vs 0.57 ± 0.77 mg/dL/min, $p = 0.003$ 、2時間値 0.70 ± 0.45 mg/dL/min vs 0.26 ± 0.64 mg/dL/min, $p = 0.005$)。ROC解析で求めた夜間低血糖予測のカットオフ値はⅠ)135 mg/dL未滿(感度0.73/特異度0.83/AUC 0.79)、Ⅲ)1時間値54 mg/dL以上(0.65/0.61/0.71)、2時間値78 mg/dL以上(0.65/0.73/0.71)、Ⅳ)1時間値0.90 mg/dL/min以上(0.65/0.61/0.71)、2時間値0.65 mg/dL/min以上(0.65/0.73/0.71)であった。

【結論】

1型糖尿病において夜間低血糖が起こると朝食前血糖値は上昇せず朝食後血糖値は大きく上昇し、傾きも急となること、夜間低血糖は朝食前血糖値が135 mg/dL未滿、食後1時間で54 mg/dL(傾き0.90 mg/dL/min)以上、2時間で78 mg/dL(傾き0.65 mg/dL/min)以上で約60%以上の確率で予測できることが示唆された。

学位論文審査結果の要旨

大学院糖尿病内分泌内科学の三石純江氏の学位申請 Thesis（審査用論文）「1型糖尿病における夜間低血糖と朝食前後の血糖変動の関連性」は主論文 1 篇からなり、主論文のタイトルは Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin?（邦題：持効型溶解インスリンを用いた強化インスリン療法を行っている 1 型糖尿病患者における自覚症状のない夜間低血糖の存在は、空腹時血糖値もしくは朝食後血糖変動から予測可能か？）と題する英文論文であり、2015 年に PLOS ONE 誌（Impact Factor 2.766）に発表された。本研究の指導は内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科の宇都宮一典講座担当教授のご指導による。

平成 30 年 10 月 17 日、須賀万智教授、松浦知和教授の両審査委員、糖尿病・代謝・内分泌内科の宇都宮教授および西村教授ご臨席のもと公開学位審査が開催された。三石氏による研究概要の発表に続いて口頭試問が行われ、席上、以下の質問があった。

1. 本研究は後方視的研究としてデザインされているか
2. 無自覚低血糖と自覚ある低血糖の両者の臨床的背景因子の違いは何か
3. 無自覚低血糖を識別する朝食前血糖のカットオフ値の臨床的妥当性は如何か
4. 大規模臨床試験で確認された低血糖による心血管イベントの具体的な内訳は何か
5. ソモジー効果からみると本研究の考察は一部に矛盾がみられるが、基礎インスリン量の違いが要因にならないのか
6. グルカゴンなどのカウンターホルモンのなかで何が本研究の病態に強く関与しているのか
7. 糖新生の変動による影響についてはどのように考えられるか。
8. 簡易モニターの開発に繋ぐことは可能か
9. 持効型溶解インスリンの種類によって結果に差異がみられないか
10. 朝食後の血糖上昇幅の他に、HbA1c から推算できる平均血糖値と朝食前血糖値との差を評価して、無自覚性低血糖の予測を行なうことは可能か
11. 1 型糖尿病に加えて、強化インスリン療法の 2 型糖尿病ではどのように考えられるか

以上のように多岐にわたる質問に対して、三石氏は本研究成績および過去の検討、文献的考察、専門の臨床経験などからの的確に回答し、活発な議論が展開された。

本研究成績は、1 型糖尿病患者における、より低血糖の少ない安定したインスリン療法の実現に寄与するものと期待できると思料され、須賀教授、松浦教授と慎重に審議した結果、本申請論文は学位論文として十分に価値あるものと認められた次第である。