

2型糖尿病患者への強化インスリン療法における CGMを用いた超速効型インスリン効果の比較

武石 宗一 坪井 宏樹

要約：超速効型インスリン（UR）の食後血糖値低下作用と低血糖減少効果を比較した。2型糖尿病患者30人を無作為に3グループ（Gr）に割り付けた。入院にて研究期間中強化インスリン療法で毎食前+就寝前血糖値（4検値）を80 mg/dL 台に安定させた。Gr1：4検値を安定させた；次に同量のインスリングルリジン（G）を投与した；次に患者はフラッシュグルコースモニター（FGM）を装着し3, 4日目に評価した；5日目にGを同量のインスリンリスプロ（L）に切り替え8, 9日目に評価した；10日目にLを同量のインスリンアスパルト（A）に切り替え13, 14日目に評価した。Gr2は同じレジメンでL, A, Gの順に投与し, Gr3は同じレジメンでA, G, Lの順に投与した。毎食後の最高血糖値と血糖上昇の傾き, 日中の変動係数, 低血糖面積はG群, L群, A群の順に有意に低かった。Gは血糖変動を減少させる最適なURであるかもしれない。

Key words：超速効型インスリン, 血糖変動, CGM, 強化インスリン療法, 低血糖

〔糖尿病63(1)：1~8, 2020〕

緒 言

DECODE試験において, 75 g経口ブドウ糖負荷後2時間血糖値は空腹時血糖値よりも優れた予後因子と考察されている¹⁾。食後血糖値の上昇は血糖変動幅の上昇を引き起こし, 血糖変動幅上昇と低血糖増加は糖尿病患者の死亡率と関連することが示唆されている²⁾。超速効型インスリンは食後血糖値を低下させるのに重要であり, いかに低血糖を引き起こさずに, 食後血糖値を精密に低下させるかが大事な役割であると考えられる。

FreeStyle Libre Proは, 14日間連続して15分毎に測定された間質液中のグルコース値をレトロスペクティブに評価する持続血糖モニター（CGM）である。SMBGによる較正を必要としないにも関わらず, 自己血糖測定値（self-monitoring of blood glucose：SMBG）と比較した平均絶対的相対的差異（mean absolute relative difference：MARD）がMedtronic iPro2とほぼ同じであると報告されている（11.1% vs 11.0%）³⁾。

小児において, インスリンリスプロ（リスプロ）またはインスリンアスパルト（アスパルト）からインス

リングルリジン（グルリジン）にほぼ同量で切り替えると, 食後血糖値とHbA1cが改善することが報告されている⁴⁾。しかし, 成人においてグルリジン, リスプロ, アスパルト使用時の血糖変動を同時に比較した報告はまだない。そこで今回我々は, グルリジン, リスプロ, アスパルトのどの超速効型インスリンが血糖変動を減少させるのに最も効果的かを検討した。

対象と方法

対象患者数の設定

2型糖尿病患者を対象とした持続血糖モニター（CGM）を用いた臨床試験におけるアスパルト群の平均血糖値は, 121.1 ± 27.2 mg/dLであった⁵⁾。その平均血糖値を30%低下させるのに必要な症例数を検出力0.8, 有意水準0.05にて算出した結果, 各3群において10人であった。10%のドロップアウトを仮定すると必要症例数は11人であった。

研究デザインと対象患者選定

本研究は血糖コントロール目的の入院にて, 連続的前向きに行われた。本研究デザインをFig.1に示す。

社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科（〒484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二夕子塚6）

連絡先：武石宗一（〒484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二夕子塚6 社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科）

受付日：2019年4月24日／採択日：2019年10月2日

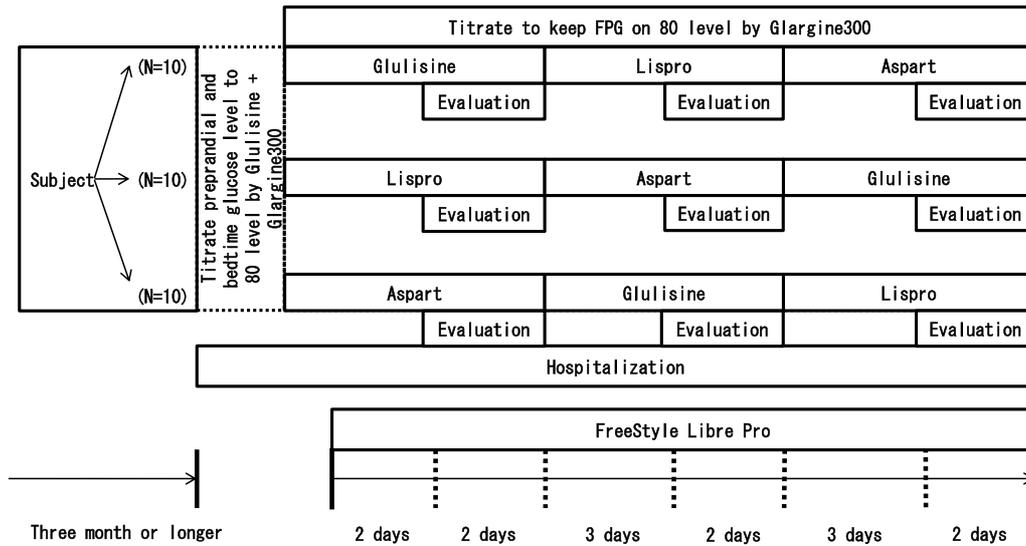


Fig. 1 Thirty patients with type 2 diabetes were randomly classified into 3 groups. Upon admission, preprandial and bedtime glucose levels (PBGLs) were stabilized at 80-89 mg/dL with ultra-rapid acting insulin (URI) (before wearing continuous glucose monitoring device (FreeStyle Libre Pro); insulin glulisine (Glulisine) and insulin glargine 300 U/mL (Glargine300) during study period. Group1: PBGLs were stabilized; then, the same dose of Glulisine was administered; next, patients wore CGM, and then glycemic variability (GV) were evaluated on days 3 and 4; Glulisine was switched to insulin lispro (Lispro) at the same dose on day5, and GV was evaluated on days 8 and 9; Lispro was switched to insulin aspart (Aspart) at the same dose on day10, and GV was evaluated on days 13 and 14. Group2: URI was administered in the order of Lispro, Aspart, Glulisine, followed by the same regimen. Group3: URI was administered in the order of Aspart, Glulisine, Lispro, followed by the same regimen. During the research period, Glulisine, Lispro and Aspart were each taken for 5 days at least and evaluated on last 2 days. FPG; fasting plasma glucose

3ヶ月以上強化インスリン療法（インスリン グラルギン 300 U/mL（グラルギン 300）+ グルリジン）で治療された 2 型糖尿病患者 30 人を、乱数表を用いて 3 つのグループに無作為に割り付けた。入院にて研究期間中超速効型インスリン（FGM 装着前：グルリジン）と グラルギン 300 で毎食前+就寝前（21 時）血糖値（4 検値）を 80 mg/dL 台に安定させた。グルリジン（G）、リスプロ（L）、アスパルト（A）群：4 検値を安定させた；次に同量のグルリジンを投与した；次に患者は FGM（FreeStyle Libre Pro）を装着し 3、4 日目に評価した；5 日目にグルリジンを同量のインスリンリスプロ（リスプロ）に切り替え 8、9 日目に評価した；10 日目に L を同量のインスリンアスパルト（アスパルト）に切り替え 13、14 日目に評価した。L、A、G 群：G、L、A 群と同じレジメンでリスプロ、アスパルト、グルリジンの順に投与した。A、G、L 群：G、L、A 群と同じレジメンでアスパルト、グルリジン、リスプロの順に投与した。

研究期間中、グルリジン、リスプロおよびアスパルトはそれぞれ少なくとも 5 日間投与され、最後の 2 日間で評価された。臨床試験⁶⁾を参考にして作成されたア

ルゴリズムを使用して、空腹時血糖値が 80 mg/dL 台に安定するよう グラルギン 300 でタイトレーション（時間制限なし）を行った（アルゴリズム：[投与量調整当日の血糖値、持効型インスリンの投与調整量（U/day）：血糖値 ≥ 180 mg/dL, +4；140 mg/dL ≤ 血糖値 < 180 mg/dL, +3；110 mg/dL ≤ 血糖値 < 140 mg/dL, +2；90 mg/dL ≤ 血糖値 < 110 mg/dL, +1；80 mg/dL ≤ 血糖値 < 90 mg/dL, no change；血糖値 < 80 mg/dL, -2]⁶⁾。グラルギン 300 の量は評価日は一定とした。FGM 装着前の昼食前、夕食前、就寝前血糖値はグルリジンで、同じ臨床試験⁶⁾を参考にして作成されたアルゴリズムを使用して、80 mg/dL 台に安定するようタイトレーションを行った（アルゴリズム：[投与量調整前日の血糖値、当日の超速効型インスリンの投与調整量（U/day）：血糖値 ≥ 180 mg/dL, +4 マイナス（-）当日の持効型インスリン投与調整量（LAD）；140 mg/dL ≤ 血糖値 < 180 mg/dL, +3-LAD；110 mg/dL ≤ 血糖値 < 140 mg/dL, +2-LAD；90 mg/dL ≤ 血糖値 < 110 mg/dL, +1-LAD；80 mg/dL ≤ 血糖値 < 90 mg/dL, no change-LAD；血糖値 < 80 mg/dL, -2-LAD]⁶⁾。超速効型イ

ンスリンは朝8時、昼12時、夕18時に投与した。持効型インスリンは朝8時に投与した。評価日2日目 (mean of daily differences (MODD)⁷:全評価日) のデータを解析した。他の糖尿病治療薬に関しては、スルホニルウレア剤、 α グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1 受容体作動薬は登録後から中止し、1週間以上のウォッシュアウトの後、研究を開始した。それら以外のすべての糖尿病治療薬は研究期間中変えずに継続された。全ての患者は評価期間中同じ時間(08:00, 12:00, 18:00)に食事をした。評価期間中の食事は摂取カロリー(1440 kcal(標準体重55 kg未満), 1600 kcal(標準体重55以上65 kg未満), 1840 kcal(標準体重65 kg以上))毎に同一内容のテストミールを作成し⁸⁾、カロリー、栄養素は日本糖尿病学会推奨に基づき、カロリーは朝:昼:夕=30:35:35、栄養素は炭水化物:タンパク質:脂質=60:18:22で行った。入院中の運動量は5単位/dayとした。介入後低血糖を自覚しブドウ糖を服用した患者は除外した。選択基準は持効型インスリンにて3ヶ月以上治療されている2型糖尿病患者とした。除外基準は、重度の腎機能障害(血清クレアチニン >2.0 mg/dL)を有する患者、医学的理由により参加に不適切であると判断された患者とした。

研究プロトコールは総合犬山中央病院倫理委員会により承認され(承認番号VI2017, 承認日:2017年5月16日)、UMINに登録された(UMIN000027368)。ヘルシンキ宣言のガイドラインに従ったインフォームドコンセントを行い同意を得た患者を本研究に登録した。

アウトカムと統計解析方法

低血糖は70 mg/dL未満の血糖値と定義された⁶⁾。

主要評価項目

各食後3時間以内の最高血糖値(フリードマン検定(シェッフェの多重比較検定))。

副次評価項目

血糖値70-140 mg/dL範囲の時間割合(Percentage of time in range:TIR)(70-140 mg/dL)⁹⁾(08:00-24:00)、平均血糖値(08:00-24:00)、変動係数(CV)⁹⁾(08:00-24:00)、各食後血糖上昇の傾き、各食開始時から食後最高血糖値到達までの時間、血糖曲線上面積[CGM測定血糖値以上と70 mg/dL未満とに挟まれたarea](Area over the glucose curve:AOC)(<70 mg/dL)(00:00-08:00, 08:00-12:00, 12:00-18:00, 18:00-24:00)、MODD(フリードマン検定(シェッフェの多重比較検定))。

夜間低血糖を認めた患者が存在した場合、グルリジン群、リスプロ群、アスパルト群それぞれにおける朝食前後の血糖上昇幅と夜間低血糖(AOC(<70 mg/

dL)(00:00-08:00))との関係(単回帰分析)。

グルリジン、リスプロ、アスパルト投与時における評価日2日目の、FGMセンサーグルコース値のSMBG値に対するMARD(全体:朝食前、昼食前、夕食前、就寝前(21時)の測定値で評価(n=360)、夜間:朝食前の測定値で評価(n=90)、日中:昼食前、夕食前、就寝前(21時)の測定値で評価(n=270))。

結果は中央値(四分位範囲)で表し、クラスカルウォリス検定、カイ二乗検定、フリードマン検定(シェッフェの多重比較検定)、単回帰分析を用い、危険率5%未満を有意とした。データはBellCurveエクセル統計(株式会社社会情報サービス)を用いて分析した。

結果

患者背景

患者背景をTable 1に示す。

主要評価項目

全患者におけるCGMの24時間血糖変動をFig. 2に示す。

毎食後3時間以内の最高血糖値は、グルリジン群(a)、リスプロ群(b)、アスパルト群(c)の順に有意に低かった($p<0.0001$, a vs b: $p=0.01-0.0009$, b vs c: $p=0.048-0.02$, a vs c: $p<0.0001$)(Table 2)。

副次評価項目

TIR(70-140 mg/dL)(08:00-24:00)は、グルリジン群(a)、リスプロ群(b)、アスパルト群(c)の順に有意に高く、平均血糖値(08:00-24:00)、変動係数(CV)(08:00-24:00)、毎食後血糖上昇の傾き、AOC(<70 mg/dL)(08:00-12:00, 12:00-18:00, 18:00-24:00)は、グルリジン群(a)、リスプロ群(b)、アスパルト群(c)の順に有意に低かった(それぞれ $p<0.0001$, a vs b: $p=0.04-0.0002$, b vs c: $p=0.03-0.0006$, a vs c: $p<0.0001$)。AOC(<70 mg/dL)(00:00-08:00)は各群間で有意差を認めなかった(Table 2)。

単変量解析の結果、グルリジン群、リスプロ群、アスパルト群すべてにおいて、AOC(<70 mg/dL)(00:00-08:00)は朝食前後の血糖上昇幅と有意に関連しなかった($\beta=-0.12-0.29$, $p=0.13-0.9$)。

MARDは全体が24.3%、夜間が23.9%、日中が24.5%であった。

考察

本研究の結果は、グルリジンが食後の血糖変動および低血糖を減少させるのに最も有効である可能性を示唆している。

グルリジンが血清インスリン濃度の50%に到達するまでの時間は、リスプロまたはアスパルトより有意

Table 1 Baseline characteristics

Characteristic	Total	GLA group	LAG group	AGL group	p (GLA vs. LAG vs. AGL)
N (Male / Female)	30 (13/17)	10 (3/7)	10 (4/6)	10 (6/4)	p ₂ = 0.39
Age, years	69.5 (64.5-75.8)	69.0 (57.5-73.5)	75.0 (65.0-85.5)	69.0 (66.5-72.8)	p ₁ = 0.44
Duration of diabetes, years	10.0 (5.0-20.0)	12.5 (6.3-18.8)	8.5 (3.5-17.8)	10.5 (5.3-18.8)	p ₁ = 0.89
BMI, kg/m ²	23.1 (21.5-25.7)	24.4 (23.3-26.8)	22.7 (21.6-23.0)	23.0 (20.9-27.9)	p ₁ = 0.39
HbA1c (NGSP), %	8.0 (7.6-8.7)	8.2 (7.8-8.6)	7.9 (7.4-9.9)	8.2 (7.4-8.4)	p ₁ = 0.61
GA, %	25.0 (20.6-27.8)	24.1 (21.3-25.6)	25.9 (21.0-29.0)	24.5 (20.7-28.9)	p ₁ = 0.76
CPR, ng/mL	0.9 (0.5-1.4)	0.8 (0.4-1.3)	0.8 (0.6-1.6)	1.0 (0.7-1.3)	p ₁ = 0.80
FPG, mg/dL	116.0 (103.5-155.3)	114.0 (93.3-136.8)	108.0 (104.0-119.5)	128.5 (112.8-155.3)	p ₁ = 0.37
CPI	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.9)	0.7 (0.6-0.8)	0.7 (0.5-0.9)	p ₁ = 0.82
U-CPR, μg/day	13.3 (9.1-39.2)	13.2 (8.9-21.5)	15.0 (6.8-45.6)	14.1 (10.7-47.4)	p ₁ = 0.78
Ultra-rapid acting insulin dose (evaluation duration), U/day					
breakfast	9.5 (8.0-10.0)	8.0 (6.5-10.0)	9.5 (8.0-11.5)	10.0 (8.3-11.5)	p ₁ = 0.28
lunch	4.5 (3.3-6.0)	5.0 (4.0-7.5)	5.0 (4.0-6.0)	3.5 (3.0-6.0)	p ₁ = 0.47
supper	8.0 (6.0-10.0)	8.0 (8.0-11.5)	8.0 (6.5-10.0)	8.0 (4.0-9.5)	p ₁ = 0.61
Mean insulin glargine 300 U/mL dose (evaluation duration), U/day	20.0 (13.7-28.5)	22.3 (12.9-32.3)	20.0 (14.3-25.3)	18.3 (14.3-27.6)	p ₁ = 0.94
Biguanide agent, n (%)	14 (46.7)	5 (50.0)	3 (30.0)	6 (60.0)	p ₂ = 0.39
Thiazolidine, n (%)	2 (6.7)	0 (0)	0 (0)	2 (20.0)	p ₂ = 0.12
DPP4 inhibitor, n (%)	14 (46.7)	5 (50.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	p ₂ = 0.87
SGLT2 inhibitor, n (%)	14 (46.7)	4 (40.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	p ₂ = 0.87

Data are shown as median (interquartile range)

p₁: Kruskal-Wallis test

p₂: chi-square test

GLA; insulin glulisine → insulin lispro → insulin aspart, LAG; insulin lispro → insulin aspart → insulin glulisine, AGL; insulin aspart → insulin glulisine → insulin lispro, BMI; body mass index, HbA1c; glycosylated haemoglobin, GA; glycoalbumin, CPR; C-peptide immunoreactivity, FPG; fasting plasma glucose, CPI; C-peptide index, U-CPR; urine-CPR, DPP; dipeptidyl-peptidase, SGLT; sodium glucose co-transport

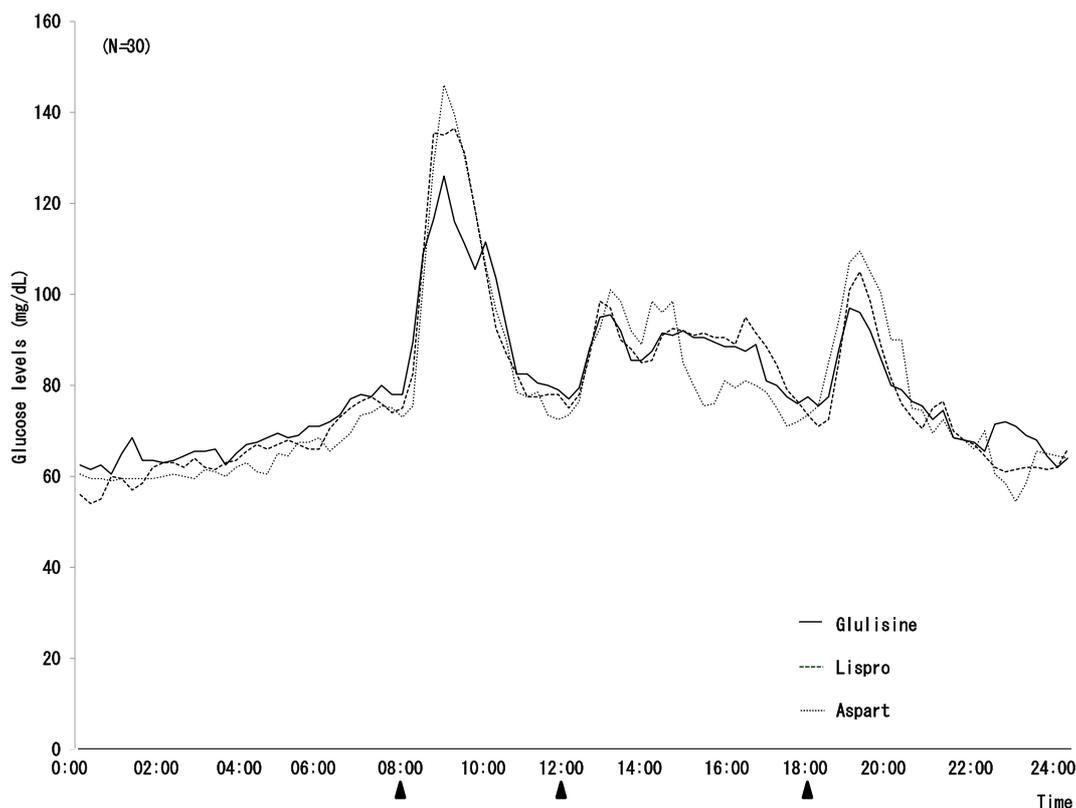


Fig. 2 The graph indicates glycaemic variability over 24-h on continuous glucose monitoring (CGM) in all patients during treatment with Glulisine, Lispro or Aspart. Glucose levels were calculated from the value of CGM on the second evaluation day. Data are shown as median.

に早い¹⁰⁾。さらに、リスプロが血清インスリン濃度の50%およびピークに到達するまでの時間は、アスパルトより有意に早い¹¹⁾。超速効型インスリンの効果の立ち上がりはグルリジン、リスプロ、およびアスパルトの順でより早く、このことは我々の研究の食後血糖値の結果を支持する。

グルリジンの平均血中滞留時間は、リスプロの約半分である¹²⁾。さらに、リスプロがピーク濃度から50%減少するまでの時間はアスパルトより有意に早い¹¹⁾。超速効型インスリンの効果の喪失もグルリジン、リスプロ、アスパルトの順で速く、このことは低血糖に関する本研究の結果を支持している。

我々の研究の日中の血糖変動指標の結果は、超速効型インスリンの効果の立ち上がりおよび喪失における上記の差によって支持される。

本研究において、グルリジン群、リスプロ群、アスパルト群のいずれの群間でも夜間低血糖に差はなく、AOCの値(461.3 vs 506.3 vs 405.0)はほぼ同じであった。したがって、夜間低血糖の毎食前+就寝前血糖値への影響は、グルリジン群、リスプロ群、アスパルト群の間で均等であったと考えられる。すなわち、夜間低血糖の影響はグルリジン群、リスプロ群、アスパルト群の群間差に関する本研究結果に影響を及ぼさな

かったと考える。さらに、グルリジン群、リスプロ群、アスパルト群のいずれにおいても夜間低血糖は朝食後の血糖上昇との関連を認めなかった。よって、本研究結果に関しては、昼食後および夕食後と比較して朝食後血糖値が上昇したのは、ソモジー現象の影響は小さく、first mealの影響が大きいと考えられる¹³⁾。

本研究においてグルリジン群における昼、夕食後血糖上昇の25パーセントイル値がそれぞれ3.3 mg/dL、4.3 mg/dLであった結果は、夕食前、眠前血糖値の目標値が80 mg/dL台であった結果、グルリジンにより食後血糖値が食前血糖値とほぼ同じ値まで下がった症例がそれぞれ25%程存在したことを示唆すると考えられる。

副次的な知見とはなるが、本研究結果より強化インスリン療法においてSMBGによる毎食前+就寝前血糖値に応じて積極的なタイトレーションを行うと、夜間低血糖をきたす可能性があることが示唆されたため、実臨床においてはタイトレーションの目標値は慎重に設定すべきと考える。

本研究の結果は、グルリジンが食後の血糖変動および低血糖を減少させるのに最も有効である可能性があることを示唆している。グルリジンの効果の立ち上がりおよび喪失は最も速いため、食後血糖値を最も積極

Table 2 Parameters of glycaemic variability in patients treated with insulin glulisine (Lispro) or insulin aspart (Aspart).

	a: Glulisine	b: Lispro	c: Aspart	p	p (a vs. b)	p (b vs. c)	p (a vs. c)
08 : 00 to 24 : 00 percentage of time in target range (TIR, target) (70-140 mg/dL), %	64.1 (54.7-75.0)	50.0 (40.6-66.8)	40.6 (31.3-57.0)	<0.0001	0.0003	0.006	<0.0001
08 : 00 to 24 : 00 mean glucose level, mg/dL	85.1 (74.6-94.2)	94.4 (76.6-100.4)	99.1 (80.8-112.5)	<0.0001	0.008	0.03	<0.0001
08 : 00 to 24 : 00 coefficient of variation (CV), %	27.1 (22.1-30.4)	33.1 (28.2-37.0)	38.8 (32.7-40.7)	<0.0001	0.002	0.0006	<0.0001
Time from start of meal to the highest postprandial glucose level, minutes							
breakfast	52.5 (30.0-60.0)	45.0 (30.0-60.0)	45.0 (30.0-60.0)	0.94	0.96	1	0.94
lunch	60.0 (33.8-161.3)	67.5 (33.8-161.3)	90.0 (60.0-146.3)	0.4	0.9	0.68	0.41
supper	45.0 (45.0-82.5)	45.0 (30.0-60.0)	45.0 (30.0-60.0)	0.87	0.99	0.87	0.93
Highest postprandial glucose level within 3 hours after each meal, mg/dL							
breakfast	132.0 (110.8-147.8)	148.5 (130.0-166.5)	158.5 (136.8-194.5)	<0.0001	0.01	0.048	<0.0001
lunch	90.5 (75.5-123.8)	107.0 (84.0-139.0)	118.5 (105.8-185.5)	<0.0001	0.006	0.02	<0.0001
supper	95.0 (80.0-118.5)	116.0 (102.3-134.8)	127.0 (108.8-174.3)	<0.0001	0.0009	0.04	<0.0001
Postprandial glucose gradient, mg/dL · min							
breakfast	0.85 (0.38-1.14)	1.38 (1.11-1.84)	1.97 (1.27-2.32)	<0.0001	0.0002	0.004	<0.0001
lunch	0.17 (0.08-0.47)	0.4 (0.24-0.85)	0.71 (0.45-1.29)	<0.0001	0.0002	0.008	<0.0001
supper	0.37 (0.11-0.71)	0.67 (0.36-1.38)	1.41 (0.75-1.77)	<0.0001	0.004	0.002	<0.0001
00 : 00 to 08 : 00 area over the glucose curve (AOC) (<70 mg/dL), mg · min/dL	461.3 (0-2452.5)	506.3 (11.3-3375.0)	405.0 (0-2238.8)	0.21	0.62	0.22	0.74
08 : 00 to 12 : 00 AOC (<70 mg/dL), mg · min/dL	0 (0-213.8)	270.0 (5.6-1338.8)	798.8 (264.4-2761.9)	<0.0001	0.007	0.007	<0.0001
12 : 00 to 18 : 00 AOC (<70 mg/dL), mg · min/dL	202.5 (0-1254.4)	720.0 (275.6-3240.0)	1867.5 (635.6-6485.6)	<0.0001	0.04	0.02	<0.0001
18 : 00 to 24 : 00 AOC (<70 mg/dL), mg · min/dL	483.8 (0-2874.4)	2430.0 (776.3-6226.9)	3960.0 (2137.5-9455.6)	<0.0001	0.01	0.006	<0.0001
Mean of daily difference (MODD), mg/dL	18.2 (14.6-21.3)	16.7 (13.7-22.5)	19.6 (12.3-22.5)	0.43	0.81	0.43	0.81
Insulin glargine 300 U/mL dose (evaluation duration), U/day	18.0 (12.0-27.0)	20.0 (14.0-29.5)	20.0 (14.3-30.0)	0.34	0.77	0.77	0.34

Data are shown as median (interquartile range)

p: Friedman's test (Scheffe's multiple comparison test)

Primary endpoint parameters are represented in bold font.

的に減少させることができる。グルリジンを使うことで食後数時間後の低血糖を減らしながら食後血糖値を下げることができ、理想的な血糖コントロールへの大きな一助となると考えられ、本研究の臨床的意義は大きい。しかし、本研究は入院中のテストミール摂取下で食後血糖値を最も積極的に低下させた結果毎食前+就寝前血糖値が80 mg/dL 台で安定したという状況であるが、その状況下でグルリジン投与下でも朝食後血糖値が150 mg/dL 程度（グルリジン：132.0（110.8-147.8））までしか下がらない症例も存在した。グルリジンよりもより積極的に食後血糖値を下げる事ができる超速効型インスリンの開発が望まれる。

本研究はいくつかの点において限界がある。第1に、本研究は単施設、オープンラベル試験である；第2に、本研究ではインスリン濃度が直接測定されたわけではない；第3に、FreeStyle Libre Pro で評価された低血糖は不確実な要素がある；第4に、本研究の目的には低血糖の評価があり、我々は過去の報告から超速効型インスリン3製剤のうちグルリジンは投与3~4時間後で低血糖のリスクが最も低いことを予測したため、もしCGM装着前の超速効型インスリンでのタイトレーション期間にリスプロやアスパルトを投与すると投与3~4時間後の低血糖リスクを評価できない；第5に、この試験では厳格なタイトレーションにより夜間の血糖値が低くなりすぎたため、介入試験における被験者保護の観点において安全性が不十分になってしまった；第6に、2型糖尿病患者のインスリン分泌障害やインスリン抵抗性の程度は様々である。第7に、本研究では毎食前+就寝前（21時）血糖値が80 mg/dL 台を目標にタイトレーションされた結果平均SMBG値が、Rodbardの報告³⁾に記載されているFreeStyle Libre ProのMARD（11.1%）を算出したデータにおける平均SMBG値より低い可能性も影響し、本研究のMARD値がRodbardの報告³⁾のものより高くなった可能性がある；第8に、本研究はサンプルサイズが小さい。今後の症例蓄積、質の高い臨床研究による証明に期待したい。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：特になし

文 献

- 1) DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group (2001) Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 161: 397-405
- 2) Takeishi S, Mori A, Hachiya H, Yumura T, Ito S, Shibuya T, Hayashi S, Fushimi N, Ohashi N, Kawai H (2016) Hypoglycemia and glycemic variability are associated with mortality in non-intensive care unit hospitalized infectious disease patients with diabetes mellitus. J Diabetes Investig 7: 429-435
- 3) Rodbard D (2016) Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. Diabetes Technol Ther 18: S3-S13
- 4) Urakami T, Kuwabara R, Habu M, Okuno M, Suzuki J, Takahashi S (2015) Efficacy and safety of switching to insulin glulisine from other rapid-acting insulin analogs in children with type 1 diabetes. J Diabetes Investig 6: 87-90
- 5) Ohta A, Arai K, Nishine A, Sada Y, Kato H, Fukuda H, Asai S, Nagai Y, Katabami T, Tanaka Y (2013) Comparison of daily glucose excursion by continuous glucose monitoring between type 2 diabetic patients receiving preprandial insulin aspart or postprandial insulin glulisine. Endocr J 60: 173-177
- 6) Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T (2016) New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). Diabetes Obes Metab 18: 366-374
- 7) Service FJ, Nelson RL (1980) Characteristics of glycemic stability. Diabetes Care 3: 58-62
- 8) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N (2010) Continuous glucose monitoring with Humalog Mix 25 versus Humalog Mix 50, twice daily: a comparative pilot study - results from the Jikei-Evaluation of insulin Lispro mixture on pharmacodynamics and glycemic Variance (J-EVOLVE) study. Cardiovasc Diabetol 9: 16
- 9) Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M (2017) International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care 2017: 1631-1640
- 10) Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, Ludington EA, Vaughn DE (2013) Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. Diabetes care 36: 273-275
- 11) Hedman CA, Lindström T, Arnqvist HJ (2001) Direct

comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1120-1121

12) Title of subordinate document. In: 2. Clinical Over-

view, Apidra. Sanofi K.K.

13) Jovanovic A, Gerrard J, Taylor R (2009) The second-meal phenomenon in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1199-1201

— Abstract —

Comparison of Rapid-Acting Insulin Analogues in Basal-Bolus Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring

Soichi Takeishi and Hiroki Tsuboi

Department of Diabetes, Inuyama Chuo General Hospital

We investigated the effects of ultra-rapid acting insulin (URI). Thirty patients with type 2 diabetes were randomly classified into 3 groups. Upon admission during study period, the preprandial and bedtime glucose levels (PBGLs) were stabilized at 80-89 mg/dL by basal-bolus insulin therapy. Group 1: The PBGLs were stabilized. Then, the same dose of glulisine was administered. Next, patients wore a flash glucose monitoring device (FGM), and glycemic variability (GV) was evaluated on days 3 and 4; glulisine was switched to lispro (at the same dose) on day 5, and the GV was evaluated on days 8 and 9. Lispro was switched to aspart (at the same dose) on day 10, and the GV was evaluated on days 13 and 14. Following the same regimen, URI was administered in the order of lispro, aspart, and glulisine in Group 2 and aspart, glulisine, and lispro in Group 3. The highest postprandial GL, postprandial glucose gradient, coefficient of variation and area over the curve of glucose (<70 mg/dL) were all significantly lower in the patients who received glulisine, lispro, and aspart—in that order. Glulisine may be the most effective insulin analogues for reducing GV.

J. Japan Diab. Soc. 63(1): 1~8, 2020
