

J Hospitalist Network Journal Club

インスリンポンプによる血糖コントロールは 従来のインスリン注射療法より効果的か

Insulin pump therapy compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial

Lancet. 2014;384(9950):1265-1272.

市立福知山市民病院 総合内科 渡邊力也

症 例

2型糖尿病でインスリン治療中の68歳男性
数年前に他院からの教育入院目的で紹介後も本人の
希望もあり当院通院中である。
教育入院時はHbA1c 10.5%であったものの、本人の
意識も強く最近ではHbA1c 8~8.5%で推移している。

症 例

時に低血糖を起こす事もありインスリン調整には注意をしつつも、現在の投与量は・・・

- ・インスリングルルギン：12単位（眠前）
- ・インスリンアスパルト：8-10-6単位

での投与で治療を続けていた。

症 例

現在のCreは0.6台であるが教育入院時より

「透析は絶対に避けたい！！」という意識が明確にあった。

最近ではHbA1cが8%を下回らず苛立った様子もある。ある診察日に本人から「先生、これ以外に本当に方法はないんか？」と尋ねられた。

確かに、なんとかできないものだろうか…

症 例

その頃に糖尿病内科の医師との会話の中で
インスリン持続注射療法の話があった。

(この症例の方には適用できないだろうか?)

と思い、調べてみる事とした。

EBMの実践：5steps

Step1：疑問の定式化

Step2：論文の検索

Step3：論文の批判的吟味

Step4：症例への適用

Step5：Step1-4の見直し

Step1：疑問の定式化

P：コントロール不良の2型糖尿病

I：インスリンポンプ療法

C：従来型のインスリン注射

O：血糖コントロールは良好か

Step2 : 論文検索

PubmedのClinical Queriesで検索

PubMed Clinical Queries

Results of searches on this page are limited to specific clinical research areas. For comprehensive searches, use [PubMed](#) directly.

type 2 diabetes continuous subcutaneous insulin infusion



Search

Clinical Study Categories

Systematic Reviews

Medical Genetics

Category: Therapy

Scope: Broad

Topic: All

検索した結果、254件挙がりました

今回の疑問と関連ありそうな文献は・・・？

original article

Diabetes, Obesity and Metabolism 18: 500–507, 2016.
© 2016 The Authors. *Diabetes, Obesity and Metabolism* published by John Wiley & Sons Ltd.

Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial

R. Aronson^{1,†}, Y. Reznik^{2,†}, I. Conget³, J. A. Castañeda⁴, S. Runzis⁵, S. W. Lee⁶, O. Cohen⁷ & for the OpT2mise Study Group

Diabetes Obes Metab. 2016 May; 18(5): 500-7
PMID : 26854123

Step2：論文検索

この文献を読み進めたところ・・・

元として多施設共同ランダム化比較試験にて行われた研究があり、その集団をモデルにした試験であることが判明（OpT2mise study）

Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial



Yves Reznik, Ohad Cohen, Ronnie Aronson, Ignacio Conget, Sarah Runzis, Javier Castaneda, Scott W Lee, for the OpT2mise Study Group

Lancet 2014; 384: 1265-72

PMID : 24998009

論文の背景

2型糖尿病治療ではインスリン抵抗性の増大と β 細胞の劣化が特徴的となっている。

しかし、多くの患者でインスリン導入・強化療法を行っても30%は目標に達成できない。また、低血糖や体重増加を起こすといった問題も示唆されるようになった。

小規模の研究ではあるがインスリンポンプ療法を行うことで良好な血糖コントロールを達成することができたという研究もみられた。

論文のPICO

P : HbA1cが8.0~12.0%にある331人の2型DM患者

I : 持続インスリンポンプによる治療

C : 従来の方法によるインスリン治療

O : HbA1c変化量 (intention-to-treatされている)

論文の患者背景

2010年12月～2014年2月で集計

カナダ 8施設、ヨーロッパ・イスラエル 23施設、
南アフリカ 2施設、米国 3施設 の計36施設で集計

(Inclusion Criteria)

30-75歳の2型糖尿病

インスリンの使用量：0.7-1.8単位/kg/日 もしくは
最大220単位

論文の患者背景

(Exclusion Criteria)

妊婦

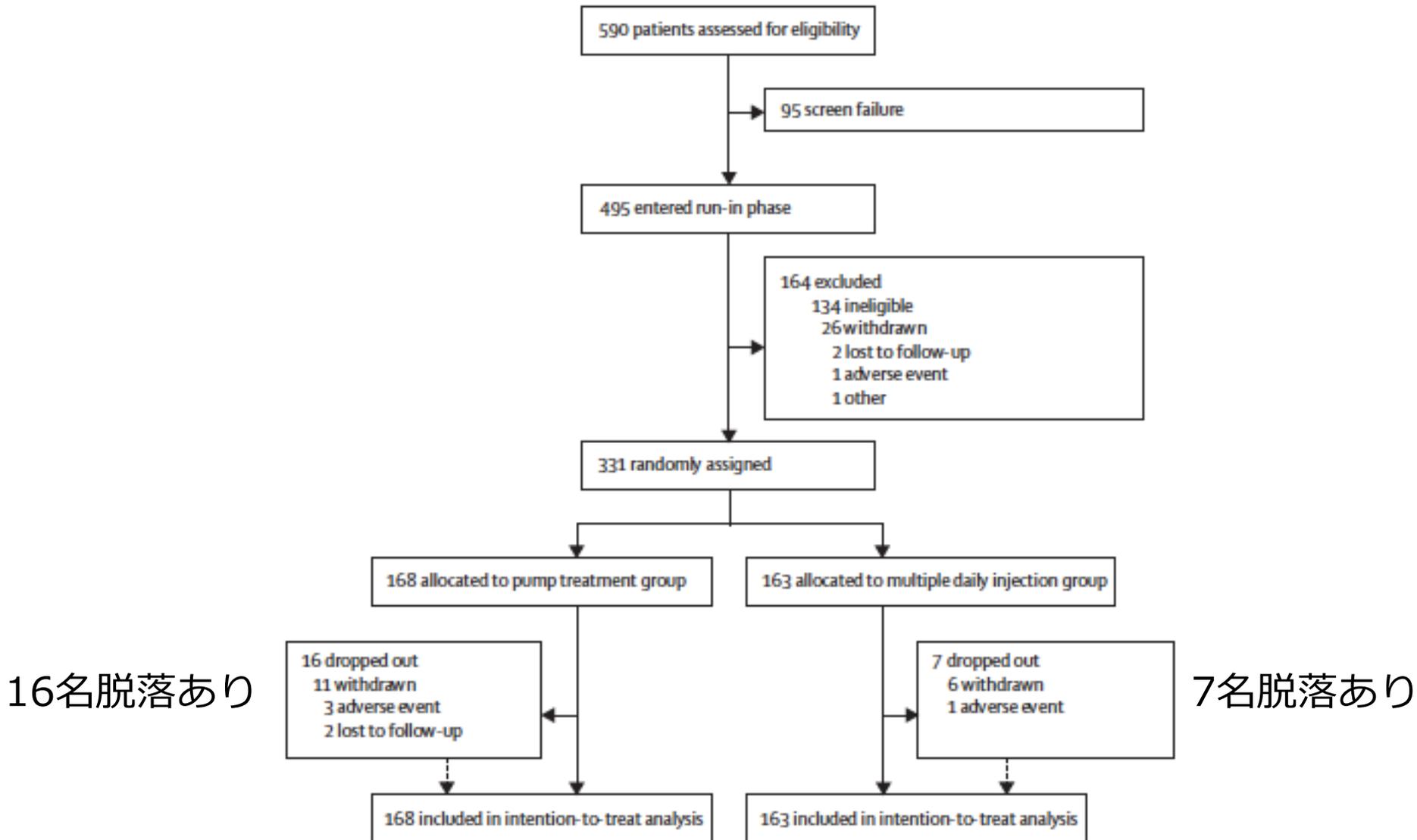
過去6ヶ月以内に2回以上の低血糖が関連した痙攣
もしくは昏睡が生じている

重大な糖尿病合併症（※詳細記載なし）

★run-in phaseとして

組入れ前2ヶ月は従来の強化療法で治療

Intervention & Comparison



両群ともIntention-to-treatとして脱落者も組み入れ

Outcome

Primary Outcome

random phaseが終了した時点でのbaselineからのHbA1cの変化量

Secondary Outcome

- 24時間血糖値の平均値
- 低血糖、高血糖のAUC(Area Under the Curve)
- 低血糖、高血糖に曝された時間

※低血糖：3.9mmol/L≒70mg/dL未満、
高血糖：10mmol/L = 180mg/dL以上と定義

Outcome

Safety Outcome

- 重症低血糖の件数

- ※重症低血糖の定義：

- 他者からの助力が必要

- 自己血糖測定で 2.8mmol/L (50mg/dL)未満

- ケトアシドーシスの件数

Result

Primary Outcome

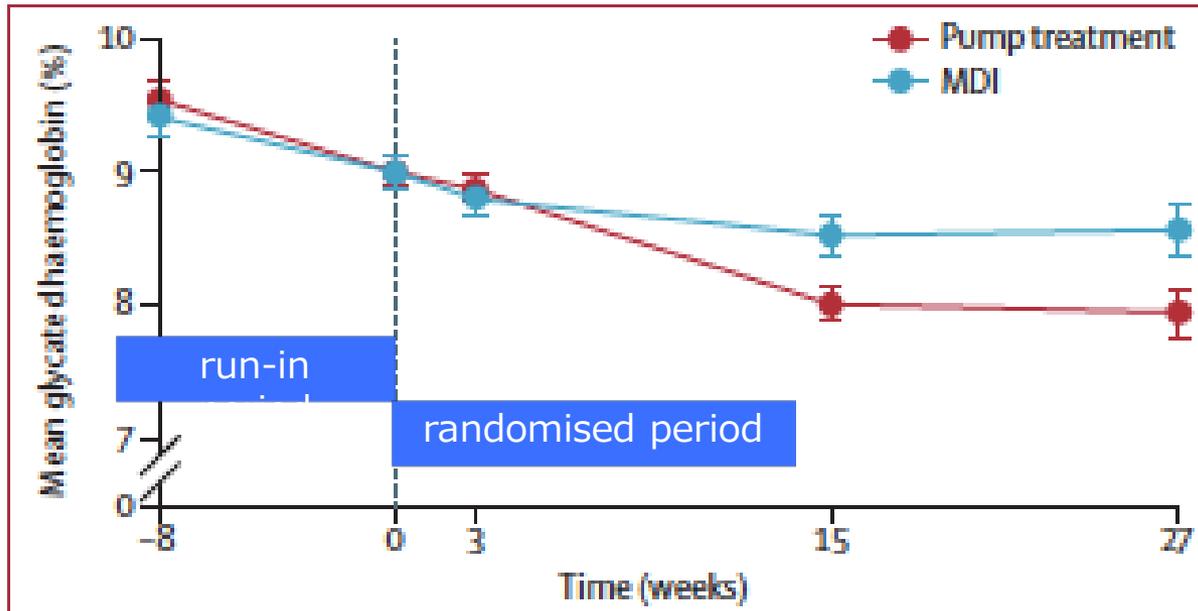
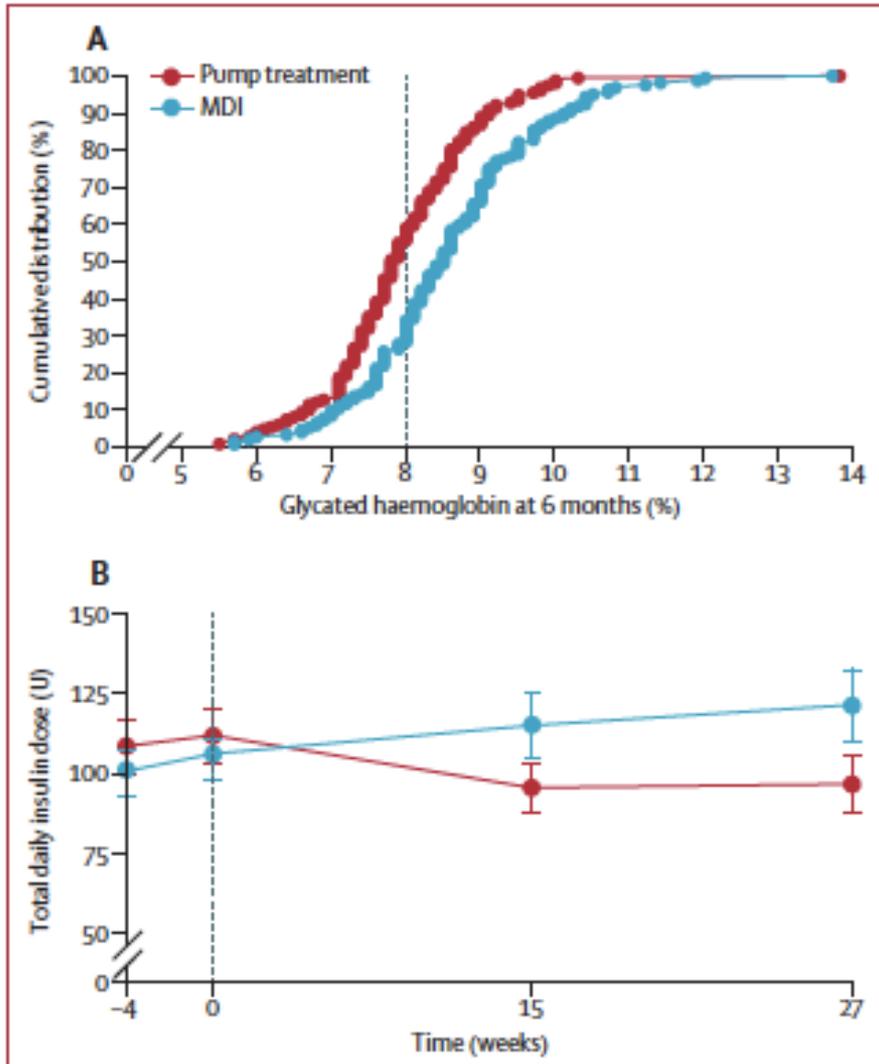


Figure 2: Changes in glycated haemoglobin
Error bars are 95% CIs. MDI= multiple daily injection.

インスリンポンプ群 : HbA1c低下 1.1%
従来群(MDI) : HbA1c低下 0.4%

両群差 -0.7%(95%CI -0.9~-0.4%; $p < 0.0001$)

Result



HbA1c < 8.0% の達成数 (%)

インスリンポンプ群 : 85例(55%)
従来群(MDI) : 43例(28%)

インスリンの1日使用単位数

インスリンポンプ群 : 97単位
従来群(MDI) : 122単位

Figure 3: Cumulative distribution of glycated haemoglobin at 6 months (A)

and total daily insulin dose (B)

Error bars are 95% CIs. MDI= multiple daily injection.

Result

Secondary Outcome

	Pump treatment	Multiple daily injection	Difference	p value
Change in 24 h mean glucose concentration (mmol/L)	-1.3 (2.4)	-0.3 (1.7)	-1.0	0.0062
AUC change >10 mmol/L (mmol/L × min)	-0.6 (1.4)	-0.1 (0.9)	-0.5	0.0047
Reduction of time spent >10 mmol/L (min)	225.6 (355.9)	56.8 (256.3)	168.7	0.0007
AUC change <3.9 mmol/L (mmol/L × min)	0.0 (0.0)	0.0 (0.1)	0.0	0.4540
Time spent <3.9 mmol/L (min)	8.8 (49.6)	5.1 (71.0)	3.7	0.7669

Data in parentheses are SD. Includes patients with at least 48 h of continuous measurement. AUC=area under the curve.

Table 2: Glycaemic control in each treatment group

24時間平均血糖値の変化

} 高血糖について

} 低血糖について

※低血糖の副作用は両群で有意差はなかった

Result

Safety Outcome

高血糖もしくはケトアシドーシスを伴わないケトーシス：3例

2例：インスリンポンプ群、 1例：MDI群

ケトアシドーシス：なし

低血糖：1例（MDI群）

Step3 : 批判的吟味

ランダム割り付けされていたか？

Methods

Study design and participants

OpT2mise was a **randomised**, parallel-group study consisting of a run-in period, a 6-month randomised phase, and a 6-month continuation phase. 36 hospitals, tertiary care centres, and referral centres participated: eight in Canada, 23 in Europe and Israel, two in South Africa, and three in the USA. The study started in December 2010, and the final data collection date for the primary outcome measure was in February 2014. The study methods have been reported in full elsewhere.¹¹ Only the results of the randomised phase are reported here; the results of the continuation phase will be presented separately.

ランダム割り付けされていると言える

隠蔽化はされていない

両群のBaseline

	Pump treatment (n=168)	Multiple daily injection (n=163)
Age (years)	55.5 (9.7)	56.4 (9.5)
Men	94 (56%)	86 (53%)
Ethnic origin		
Black African	6 (4%)	7 (4%)
Other	162 (96%)	156 (96%)
Duration of diabetes (years)	14.9 (8.0)	15.3 (8.0)
Montreal Cognitive Assessment score <26	64 (38%)	64 (39%)
Glycated haemoglobin (%)	9.0% (0.8)	9.0% (0.8)
Weight (kg)	97.3 (22.6)	94.9 (22.0)
Body-mass index (kg/m ²)	33.5 (7.5)	33.2 (7.0)
Systolic blood pressure (mm Hg)	132.3 (15.2)	131.9 (14.8)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75.6 (9.4)	76.0 (10.6)
Total cholesterol (mmol/L)	4.5 (1.4)	4.4 (1.0)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.2 (0.4)	1.4 (0.4)
LDL cholesterol (mmol/L)	2.2 (0.8)	2.2 (0.8)
Triglycerides (mmol/L)	2.3 (2.4)	1.9 (1.6)
Smokers	24 (14%)	25 (15%)
Metformin use	120 (71%)	112 (69%)
Metformin dose (mg)	1810 (680)	1788 (636)
Total daily insulin dose (U/kg per day)	1.1 (0.4)	1.1 (0.4)
Total daily insulin dose (U per day)	112.3 (53.9)	106.2 (49.2)
Total long-acting insulin dose (U per day)	57.4 (30.3)	52.4 (27.7)
Total rapid-acting insulin dose (U per day)	55.6 (31.7)	53.8 (30.8)
History of diabetic complications and comorbidities		
Dyslipidaemia	26 (16%)	16 (10%)
Hypertension, cerebrovascular, and coronary heart diseases	142 (85%)	137 (84%)
Peripheral vascular disease	12 (7%)	7 (4%)
Retinopathy	6 (4%)	3 (2%)
Diabetic nephropathy	22 (13%)	12 (7%)
Peripheral neuropathy	0 (0%)	0 (0%)

Data are mean (SD) or n (%).

Table 1: Baseline characteristics

両群に大きな
差はない

Step3 : 批判的吟味

どの程度盲検化されているか

Randomisation and masking

On completing the run-in phase, patients whose glycated haemoglobin was between 8.0% and 12.0% (64 to 108 mmol/mol), who had done at least 2.5 blood glucose self-assessments per day, and had daily insulin requirements of 0.7–1.8 units per kg (maximum 220 units per day), were randomly assigned (1:1) to continue injection treatment or to receive pump treatment (Medtronic MiniMed Paradigm Veo system; Medtronic). The randomisation sequence was prepared by the study statistician with block randomisation (block size 2 with probability 0.75 and size 4 with probability 0.25) and was implemented electronically via a case report form at each study site. The randomisation scheme was applied per site and study sites were not aware of the size and number of blocks. Neither patients nor investigators were masked to treatment allocation.

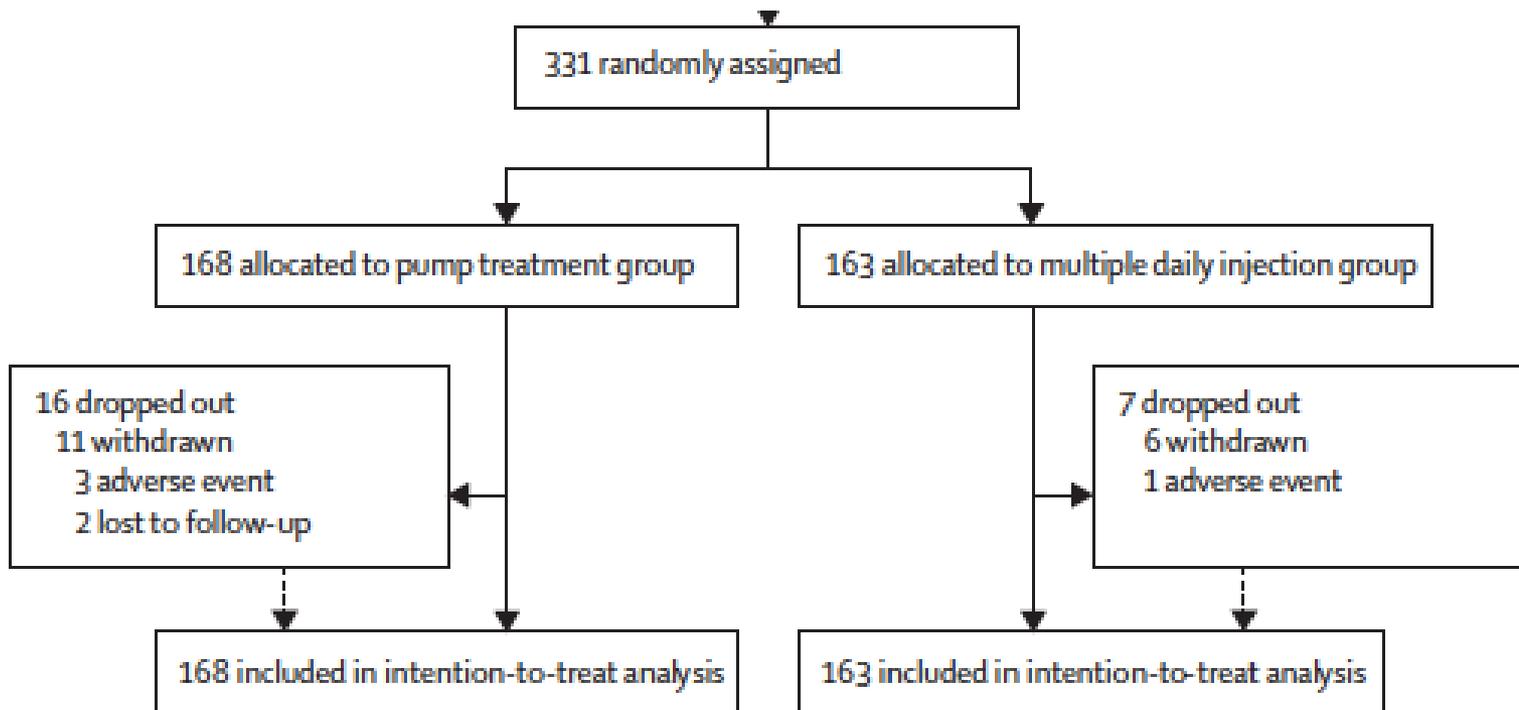
そもそも題名に“open-label”とあり盲検化はされていない

Step3 : 批判的吟味

追跡率は？ : 93%

両群ともIntention-to-treatとして脱落者も組み入れ

試験は早期中止されていないか？ : なし



Step3 : 批判的吟味

サンプルサイズは十分か？ ⇒ 十分である

Statistical analysis

We calculated the sample size with the standard formula for a two-sided, two-sample t test. A total sample size of 284 would provide 80% power to detect a 0.5% (6 mmol/mol) between-group difference in the mean reduction in glycated haemoglobin from baseline to 6 months at a 95% confidence level, assuming a standard deviation of 1.5% (16 mmol/mol). A failure rate of 20% was expected during screening. We adjusted the planned sample size to be a minimum of 320 participants allowing for 10% of patients to drop out during the 6 months of the study phase.

Step4 : 症例への適用

年齢は合致。特に認知機能障害もない。

体重は60kg→1日インスリン：0.6単位/kg

体重については研究のほうが重くBMIは高い

※本症例のBMIは25

低血糖も起こしており一考の価値はある

Step5 : 見直し

Step1 : 現場の疑問から定式化はできている。

Step2 : 検索ワードはやや多く、結果的には孫引きでたどり着いたが所要時間は要していない。

Step3 : 盲検化されておらず、また製薬会社とのCOIがあることは否めない。第3者からの評価や研究結果も確認したいところである。

Step5 : 見直し

Step4 : 治療法の選択肢としてはありえるか。

しかし体格的に合致していないこともあり
他の条件での研究結果も確認する必要あり。
OutcomeがHbA1cと代用アウトカムであり
合併症の進展防止という真のアウトカムを
表しているかは不明である。

まとめ

- 従来型のインスリン治療中の2型糖尿病患者でコントロールに難渋する場合はインスリンポンプ療法も選択肢として考えられる。
- インスリンポンプ療法での重大な副作用も従来型と比較して増加するわけではなく安全である。
- しかし効果はまだ限定的でありさらなる追試も確認していく必要があるそうである。