

臨床研究 「インスリンポンプ加療中の1型糖尿病患者における妊娠前から分娩後の インスリン必要量の変化」

実施計画書 第1.0版

研究責任者：岡山済生会総合病院

内科 勅使川原 早苗

作成日：第1.0版 2024年11月25日

(1)研究の目的及び意義

糖尿病合併妊娠においては、新生児の奇形、巨大児、母体の羊水過多、切迫早産、妊娠高血圧症候群などの周産期合併症のリスクが高いことはよく知られている。母子の周産期合併症を防ぐためには、妊娠中の血糖を厳格に管理することが必要である。妊娠中はインスリン拮抗ホルモンの影響でインスリン抵抗性が増大するため、速やかなインスリンの増量が必要である一方で、産後にはインスリン必要量が急激に低下する。このようなダイナミックな血糖変動に対して速やかに対応するため、特に1型糖尿病合併妊婦においては、インスリン頻回注射療法よりもインスリンポンプ療法の方が良好な血糖管理が可能であるという報告が多い。また、持続血糖測定器(continuous glucose monitoring: CGM)やインスリンポンプを用いることで新生児アウトカムを改善できたとする報告もある。

近年、糖尿病患者の皮膚下組織の間質液中のグルコース濃度をCGMで測定し、その計測値にもとづきインスリン投与量を自動制御する自動制御型インスリンポンプが普及しつつある。2018年3月26日に発売されたミニメド640G(日本メドトロニック、医療機器承認番号：22500BZX00369000)は低血糖前一時停止機能を搭載し、低血糖に到達する前にインスリン注入を中断し、グルコース値の回復が確認されると自動で再開する。自動制御型インスリンポンプを使用する患者は、体表にCGMと注入回路を装着する。CGMはBluetooth接続により自動制御型インスリンポンプと通信し、自動制御型インスリンポンプはCGMの計測値にもとづき注入回路を通じてインスリンを皮下に投与する。ミニメド770G(日本メドトロニック、医療機器承認番号30300BZX00256000、2022年1月20日より販売)は日本で初めて市販された自動制御型インスリンポンプで、CGMの計測値にもとづきインスリンの基礎注入を自動制御する機能を搭載していた。ただしミニメド770Gはセンサーグルコース値が高いときに基礎注入を増量するだけで、追加注入については使用している患者が手動で操作する必要があった。これに対し、最新の機能を搭載した自動制御型インスリンポンプであるミニメド780G(日本メドトロニック、医療機器承認番号

30300BZX00256000、2023年11月27日発売)は、センサーグルコース値が高いときに基礎注入のみでなく、追加注入についても自動制御する機能を搭載するようになり、1型糖尿病患者のさらなる血糖コントロール改善につながると期待されている。

そこで、今回我々は、インスリンポンプ加療中の1型糖尿病合併妊婦の妊娠前、分娩前、分娩後のインスリン必要量の変動について観察する研究を計画した。本研究の実施により周産期の血糖管理および周産期合併症の予防に役立つことが期待できると考えられる。

(2)研究の科学的合理性の根拠

この研究によって得られた知見により、周産期の血糖管理において、適正な基礎インスリン比率を明らかにすることが可能となると予測される。

(3)方法

3-1)研究デザイン

本研究は当院単独の観察研究として行う。

3-2)研究対象及び選定方針

2018年10月1日から2024年11月25日の間に妊娠が判明したインスリンポンプ加療中の1型糖尿病合併妊婦。

<除外基準>

- ① 研究者が研究対象者として不適と判断した患者。
- ② 本研究へ不参加の申し出があった患者。

3-3)研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、妊娠前から産後1か月の下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見(年齢、性別、身長、体重、病歴、治療薬)
- ② 血液所見(赤血球数、白血球数、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニン、尿素、Na、K、Ca、Cl、血糖値、HbA1c、グリコアルブミン)
- ③ インスリンポンプ設定; CIR(carbo insulin ratio; 糖質インスリン比)、ISF(insulin sensitivity factor; インスリン効果値)、AIT(active insulin time; 残存インスリン時間)
- ④ ケアリンクレポート; TDD(total daily dose; 1日総インスリン投与量)、TBD(total basal dose; 基礎インスリン量)、ボラス量(bolus; 食前の総インスリン投与量)、糖質量、TIR(time in range)、TAR(time above range)、TBR(time below range)、GMI(glucose management indicator; 糖マネジメント指標)、CV(変動係数)
- ⑤ 新生児の体重、出生時血糖、出生時CPR、アプガースコア

3-4) 中止基準及び中止時の対応

該当しない。

3-5) 評価

妊娠前、分娩前、分娩後のインスリン投与量を解析することにより評価する。

(4) 研究対象となる治療等

該当しない。

(5) 予定症例数及び根拠

約 10 例

2018 年 10 月から現在までにインスリンポンプ加療中に 1 型糖尿病合併妊娠を経験あるいは現在妊娠中の患者が 10 名のため約 10 名程度と推定した。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日～2029 年 3 月 31 日

(7) インフォームドコンセントを受ける手続き

過去の症例については、全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research-2/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。研究承認日から 2026 年 12 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

現在妊娠中の患者については、倫理審査委員会にて承認の得られた同意説明文書を用いて、文書及び口頭による説明を行い、患者の自由意思による同意取得を書面にて行う。2026 年 12 月 31 日までに研究対象者より同意撤回の申し出があった場合は、直ちに研究対象より除外する。

(8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない。

(9) インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない。

(10) データの集計方法、解析方法

解析ソフト SPSS を用いて、評価項目をもとに収集情報の中央値の算出、比較、図示、相関係数の算出を行う。2 群間の比較はカイ 2 乗検定、t 検定もしくは Fisher の直接確率法を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判断する。

(11) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

11-1) 負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

11-2) 利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12) 有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の収集に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13) 研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない。

(14) 個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当てどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

(15) 記録の保管

本研究により得られた情報（発生する場合は試料も追加する）は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。

保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16) 研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17) 研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

本研究で行なう解析はあくまでも研究として行うので、原則、本研究の対象者に解析の結果は通知しないこととする。

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない。

(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

実施状況報告：1年ごとに実施状況報告を院長及び倫理審査委員会に提出し、継続審査をうける。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない。

(24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録しない。

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、内科

責任者：岡山済生会総合病院 内科 勅使川原 早苗

分担者：岡山済生会総合病院 内科 中塔 辰明

岡山済生会総合病院 内科 利根 淳仁

岡山済生会総合病院 内科 妹尾 真弓

岡山済生会総合病院 内科 三嶋 麻揮

岡山済生会総合病院 内科 窪津 康祐

岡山済生会総合病院 内科 高橋 北斗

岡山済生会総合病院 内科 國方 友里亜

研究事務局：岡山済生会総合病院 内科 勅使川原 早苗

tel (大代表) (086)-252-2211、(PHS) 97332

(26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

内科 勅使川原 早苗 tel：(大代表) (086)-252-2211、(PHS) 97332

Mail：sanaea@nifty.com

(27) 参考資料

(1) 勅使川原 早苗, 利根 淳仁, 江口 潤, 和田 淳 (2017) 1型糖尿病合併妊娠の妊娠前から分娩後におけるインスリン必要量の変動—1型糖尿病合併妊娠のインスリン必要量の変動. 日本先進糖尿病治療

研究会雑誌(13) : 1~4.

- (2) Denice S Feig, Lois E Donovan, Rosa Corcoy, Kellie E Murphy, Stephanie A Amiel, Katharine F Hunt, Elizabeth Asztalos, Jon F R Barrett, J Johanna Sanchez, Alberto de Leiva, Moshe Hod, Lois Jovanovic, Erin Keely, Ruth McManus, Eileen K Hutton, Claire L Meek, Zoe A Stewart, Tim Wysocki, Robert O'Brien, Katrina Ruedy, Craig Kollman, George Tomlinson, Helen R Murphy, on behalf of the CONCEPTT Collaborative Group*, Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial; Lancet 2017; 390: 2347-59.