

2型糖尿病患者の病棟血糖管理に シタグリプチン＋基礎インスリン療法 は強化インスリン療法に劣らないか？

愛仁会高槻病院 総合内科

作成： 山田 真博

監修： 濱田 治

症例

- 糖尿病の既往歴のある70歳男性が肺炎、急性心不全でICUに入院した
- ICUで強化インスリン療法で血糖管理していた一般病棟に出るにあたり、インスリン必要量も減ってきており、基礎インスリンと元々内服していたDPP-IV阻害薬の再開を検討した

Clinical Question

DPP-IV阻害薬+基礎インスリン療法は
強化インスリン療法と比較して
一般病棟の血糖管理の効果は劣る？

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化

P	2型糖尿病の入院患者で
I	DPP-IV阻害薬＋基礎インスリン療法は
C	強化インスリン療法に対して
O	血糖コントロールが劣るか

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Save

Email

Send to

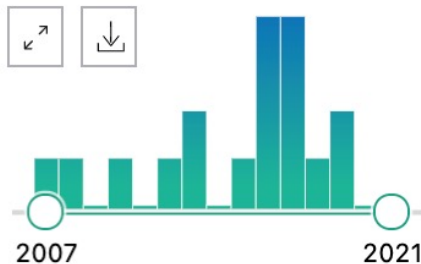
Sorted by: Best match

Display options

MY NCBI FILTERS 

13 results

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- ☐ Abstract
- ☐ Free full text
- ☐ Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- ☐ Associated data

ARTICLE TYPE

- ☐ Books and Documents
- ☐ Case Reports
- ☐ Clinical Trial

Filters applied: Randomized Controlled Trial. [Clear all](#)

- ☐ 1 **Efficacy of sitagliptin for the **hospital management** of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial.**

Cite

Share

Pasquer FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, Peng L, Hodish I, Bodnar T, Wesorick D, Balakrishnan V, Osei K, Umpierrez GE.
[Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2017 Feb;5(2):125-133. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30402-8.
 Epub 2016 Dec 8.
 PMID: 27964837 [Clinical Trial](#).

BACKGROUND: The role of incretin-based drugs in the treatment of patients with type 2 diabetes admitted to **hospital** has not been extensively assessed. In this study, we compared the safety and efficacy of a **dipeptidyl peptidase-4** inhibitor (sitagliptin ...

- ☐ 2 **Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study).**

Cite

Share

Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Uchida D, Nakamura S, Yamaga M, Yokoh H, Kobayashi A, Onishi S, Kobayashi K, Ogino J, Hashimoto N, Tokuyama H, Shimada F, Ohara E, Ishikawa T, Shoji M, Ide S, Ide K, Baba Y, Hattori A, Kitamoto T, Horikoshi T, Shimofusa R, Takahashi S, Nagashima K, Sato Y, Takemoto M, Newby LK, Yokote K; PRIME-V Study Group.
[Diabetes Obes Metab.](#) 2019 Aug;21(8):1990-1995. doi: 10.1111/dom.13750. Epub 2019 May 8.

Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial

Francisco J Pasquel, Roma Gianchandani, Daniel J Rubin, Kathleen M Dungan, Isabel Anzola, Patricia C Gomez, Limin Peng, Israel Hodish, Tim Bodnar, David Wesorick, Vijay Balakrishnan, Kwame Osei, Guillermo E Umpierrez

Sita-Hospital

Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5:125-33.

背景

- 高血糖は糖尿病の有無に関わらず、入院患者の患者の約30%で報告されている

J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 978-82.

- 入院患者において高血糖は転帰不良の予測因子

Diabetes Care 2009; 32: 1119–31.

J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 16–38.

- 高血糖は入院期間の延長、感染症の増加、入院合併症、死亡と関連

J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 16–38.

背景

- インスリン療法による血糖コントロールの改善は、ICU/非ICUの入院患者の感染症や合併症リスクを

減らす

JPEN J Parenter Enteral Nutr 1998; 22: 77–81.

N Engl J Med 2001;345: 1359–67.

Diabetes Care 2009; 32: 594–96.

- 一方、強化インスリン療法は手間がかかる方法であり、複数回の注射を必要とし、低血糖のリスクが高い

Diabetes Care 2011; 34: 256–61.

Diabetes Care 2007; 30: 2181–86.

背景

- 筆者らが行ったパイロット研究(n=90)

P	2型糖尿病の入院患者 (食事、経口血糖降下薬、インスリン<0.4u/kg/日)
I	シタグリプチン単剤
C	シタグリプチン+基礎インスリン、強化インスリン療法
O	血糖コントロール

- 入院時血糖<180mg/dL：血糖コントロール差なし
- 入院時血糖>180mg/dL：
シタグリプチン単剤は血糖コントロール劣る

背景

- シタグリプチン＋基礎インスリンは強化インスリン療法と同様に入院2型糖尿病患者の血糖コントロールの治療法として良さそう
- 外来で高用量のインスリンを要する糖尿病患者において上記血糖管理の有用性は明らかでない

背景

- 内科・外科病棟入院中の2型糖尿病患者において
シタグリプチン+基礎インスリンと強化インスリン
療法の安全性と有効性を比較した

インクレチン

- インクレチンは小腸から分泌され、インスリン分泌を促進する消化管ホルモン
- 食事をとると、小腸からGLP-1という消化管ホルモンが分泌される。GLP-1は膵 β 細胞に作用して、インスリン分泌を促し、食後に上昇する血糖値を下げる

インクレチン

- インクレチン関連薬

- ーDPP-IV阻害薬：

インクレチンを分解するDPP-IVの働きを阻害し
インクレチンの作用を強める

- ーGLP-1受容体作動薬：

体内にあるGLP-1と同様に作用し、膵β細胞に働き
インスリンを分泌させる

シタグリプチンの副作用

重大な副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(0.5%)

低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用では重篤な低血糖症状があらわれ、特にスルホニルウレア剤では意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品等を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[8.1、8.3、9.1.2、10.2、17.1.1-17.1.5、17.2.1 参照]

11.1.2 急性膵炎(頻度不明)

持続的な激しい腹痛等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

11.1.3 過敏症反応(頻度不明)

アナフィラキシー、血管浮腫及び皮膚剥脱等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

11.1.4 腸閉塞(0.5%未満)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.3 参照]

11.1.5 類天疱瘡(頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

MSD製品HPより

<https://www.msdconnect.jp/products/januvia/usage.xhtml>

シタグリプチンの用法・用量

【用法及び用量】

通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

<用法及び用量に関連する注意>

7.1 本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。[添付文書8.3、9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL) *	通常投与量	最大投与量
中等度	$30 \leq \text{CrCl} < 50$ 男性: $1.5 < \text{Cr} \leq 2.5$ 女性: $1.3 < \text{Cr} \leq 2.0$	25mg 1日1回	50mg 1日1回
重度、末期腎不全	$\text{CrCl} < 30$ 男性: $\text{Cr} > 2.5$ 女性: $\text{Cr} > 2.0$	12.5mg 1日1回	25mg 1日1回

* クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

7.2 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。[添付文書9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

MSD製品HPより

<https://www.msdconnect.jp/products/januvia/usage.xhtml>

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

論文のPICO

	米国、多施設、open-label、非劣性RCT
P	2型糖尿病の内科・外科病棟入院患者
I	シタグリプチン+グラルギン
C	強化インスリン療法
O	入院10日目までの血糖平均値

Inclusion criteria

- 2型糖尿病の既往
- 外科・内科病棟に入院
- 18～80歳
- 外来治療：
 - ー食事
 - ー経口血糖降下薬
 - ーインスリン総量 <0.6 単位/kg/日
- 入院時の随時血糖値140-400mg/dL

Exclusion criteria

- 血糖値>400mg/dL
- 糖尿病性ケトアシドーシスの既往
- 1型糖尿病
- 糖尿病の既往歴のない高血糖
- DPP-IV阻害剤やGLP-1受容体作動薬による最近の治療歴
- 腸閉塞
- 48時間以上経口摂取ができないことが予想
- ICUに入院している、または入室が予想
- 急性心筋梗塞、心臓手術、胆道疾患
- 膵炎の既往
- ステロイド治療(プレドニゾン換算>5mg/日)
- 重篤な肝疾患、腎機能障害($\text{eGFR} < 30\text{mL/分/1.73m}^2$)
- 妊婦
- 患者がインフォームド・コンセントを得られないような精神状態

方法

- 研究デザイン: 多施設、open-label、RCT(非劣性試験)
- 期間: 2013年8月-2015年7月
- 施設: 米国の5つの病院
グレーディ記念病院、エモリー大学
テンプル大学、ミシガン大学、オハイオ州立大学

介入 シタグリプチン・基礎インスリン群

・シタグリプチン

—eGFR $\geq$ 50mL/min/1.73m ²	100mg/日
—eGFR30～50mL/min/1.73m ²	50mg/日
—eGFR<30mL/min/1.73m ² に低下(試験中)	25mg/日

・グラルギン用量

無作為化時の血糖値

—140-200mg/dL	0.2単位/kg
—200-400mg/dL	0.25単位/kg
—年齢 $\geq$ 70歳、eGFR<50mL/min/1.73m ²	0.15単位/kg

介入 強化インスリン療法群

無作為化時の血糖値

—140-200mg/dL	0.4単位/kg
—200-400mg/dL	0.5単位/kg
—年齢 ≥ 70 歳、eGFR < 50 mL/min/1.73m ²	0.3単位/kg

上記1日総投与量を

基礎インスリン：追加インスリン=1:1に分割

追加インスリンは3分割し毎食直前に投与

基礎インスリン：グラルギン

追加インスリン：アスパルト、リスプロ

介入 補正インスリン

血糖>140mg/dLの時、補正インスリンスケールを使用

- ・ 食事摂取不可：食前の追加インスリンは食事開始まで保留
- ・ 食事摂取良好：下記のusual doseで投与
- ・ 食事摂取不良：下記のinsulin sensitive doseで6時間毎投与

Supplemental Insulin Scale

Blood glucose mmol/L (mg/dL)	□ Insulin Sensitive	□ Usual	□ Insulin Resistant
7·8-10.0 (141-180)	2	3	4
10·1-12·2 (181-220)	3	4	6
12·3-14·4 (221-260)	4	5	8
14·5-16·6 (261-300)	5	6	10
16·7-19·4 (301-350)	6	8	12
19·5-22·2 (351-400)	7	10	14
> 22·2 (400)	8	12	16

介入

治療失敗の定義：

- ー2回連続で血糖値 $>240\text{mg/dL}$
- ー1日の平均血糖値 $>240\text{mg/dL}$

シタグリプチン＋基礎インスリン療法群で治療失敗になったら、強化インスリン療法に変更
(総投与量 0.5単位/kg/日)

血糖測定(入院10日目まで)

- ー毎食前/眠前、6時間毎、低血糖を疑った時
- ー担当者が血糖測定依頼した時

退院後の治療：HbA1c毎にアルゴリズムで決定

アウトカム

- Primary outcome
 - 群間の1日の平均血糖値の非劣性

アウトカム

- Secondary outcomes
 - 低血糖(<70mg/dL)、重症低血糖(<40mg/dL)の回数
 - 高血糖(>240mg/dL)の回数
 - 血糖70-140mg/dL、70-180mg/dLの回数
 - 入院期間
 - 基礎インスリン・食前のインスリンの1日総投与量
 - 1日のインスリン注射回数
 - 集中治療室への入室
 - 入院合併症(急性心筋梗塞、呼吸不全、肺炎、創感染、脳卒中、急性腎不全)
 - 入院死亡率

統計解析

- 非劣性の定義

2 群の血糖値の平均値の差 $<18\text{mg/dL}$ (1mmol/L)

RABBIT 2 trialとBasal Plus trialを元に設定された

RABBIT 2 trial

	米国、前向き、多施設、RCT
P	内科病棟に入院した2型糖尿病患者
I	強化インスリン療法
C	スライディングスケール
O	血糖コントロール

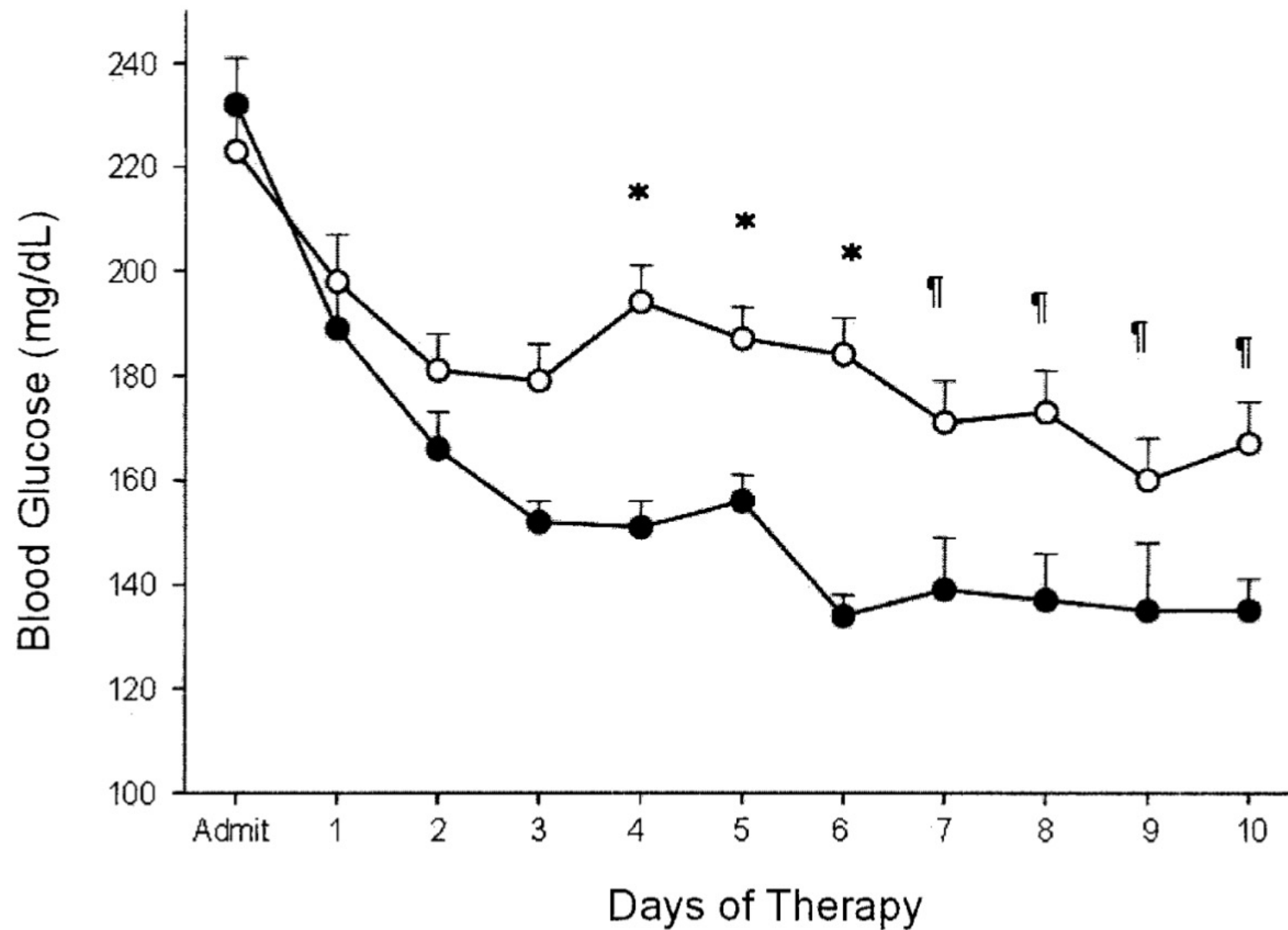


Figure 1—Changes in blood glucose concentrations in patients treated with glargine plus glulisine (●) and with SSI (○). * $P < 0.01$; ¶ $P < 0.05$.

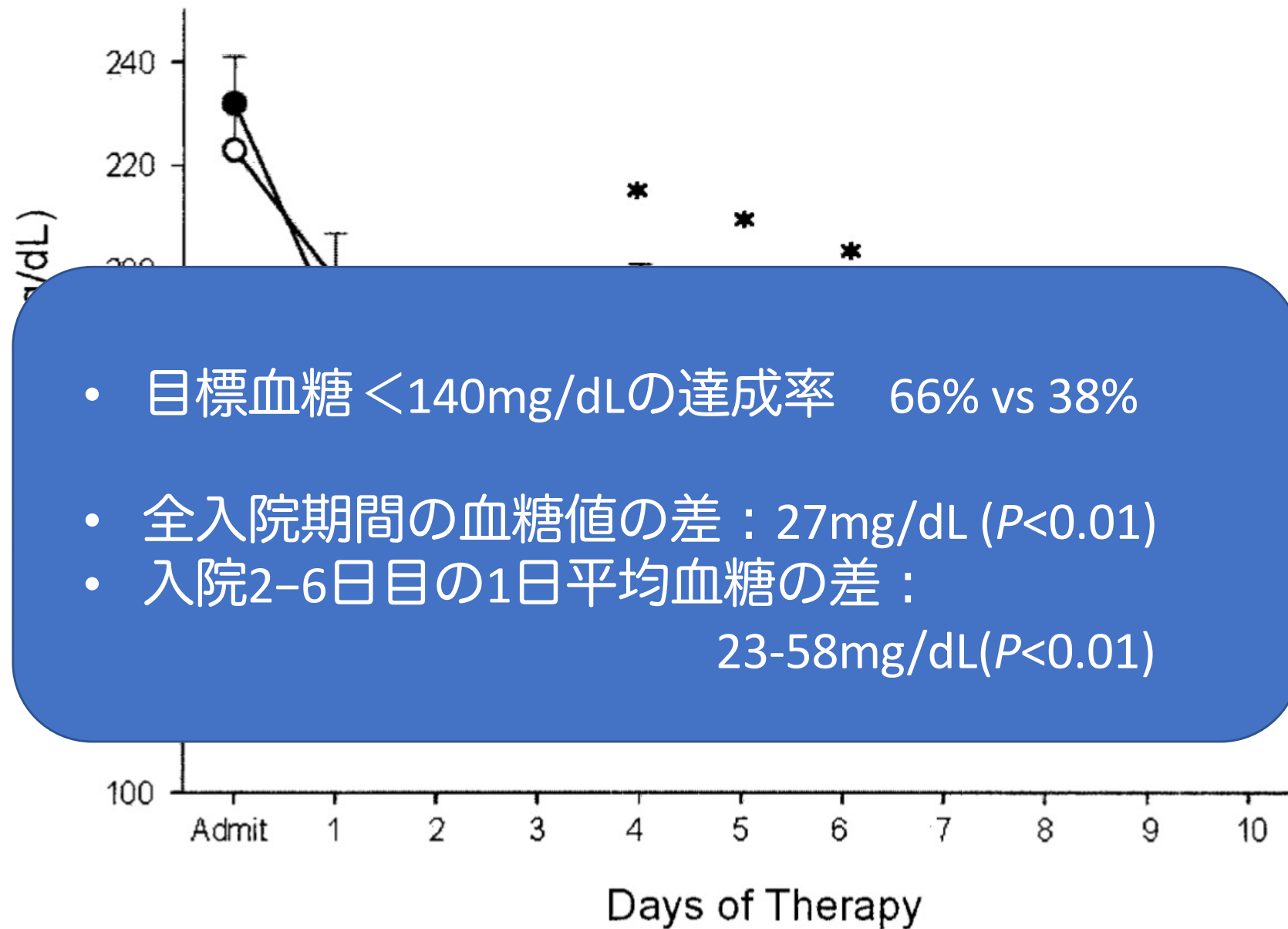


Figure 1—Changes in blood glucose concentrations in patients treated with glargine plus glulisine (●) and with SSI (○). * $P < 0.01$; ¶ $P < 0.05$.

Basal Plus trial

	米国、前向き、多施設、RCT
P	2型糖尿病の内科・外科病棟入院患者 (食事、経口血糖降下薬、インスリン0.4単位/kg/日)
I	Basal+bolus(強化インスリン療法)
C	Basal Plus(基礎＋補正インスリン) Sliding-scale regular insulin(スライディングスケール)
O	血糖コントロール

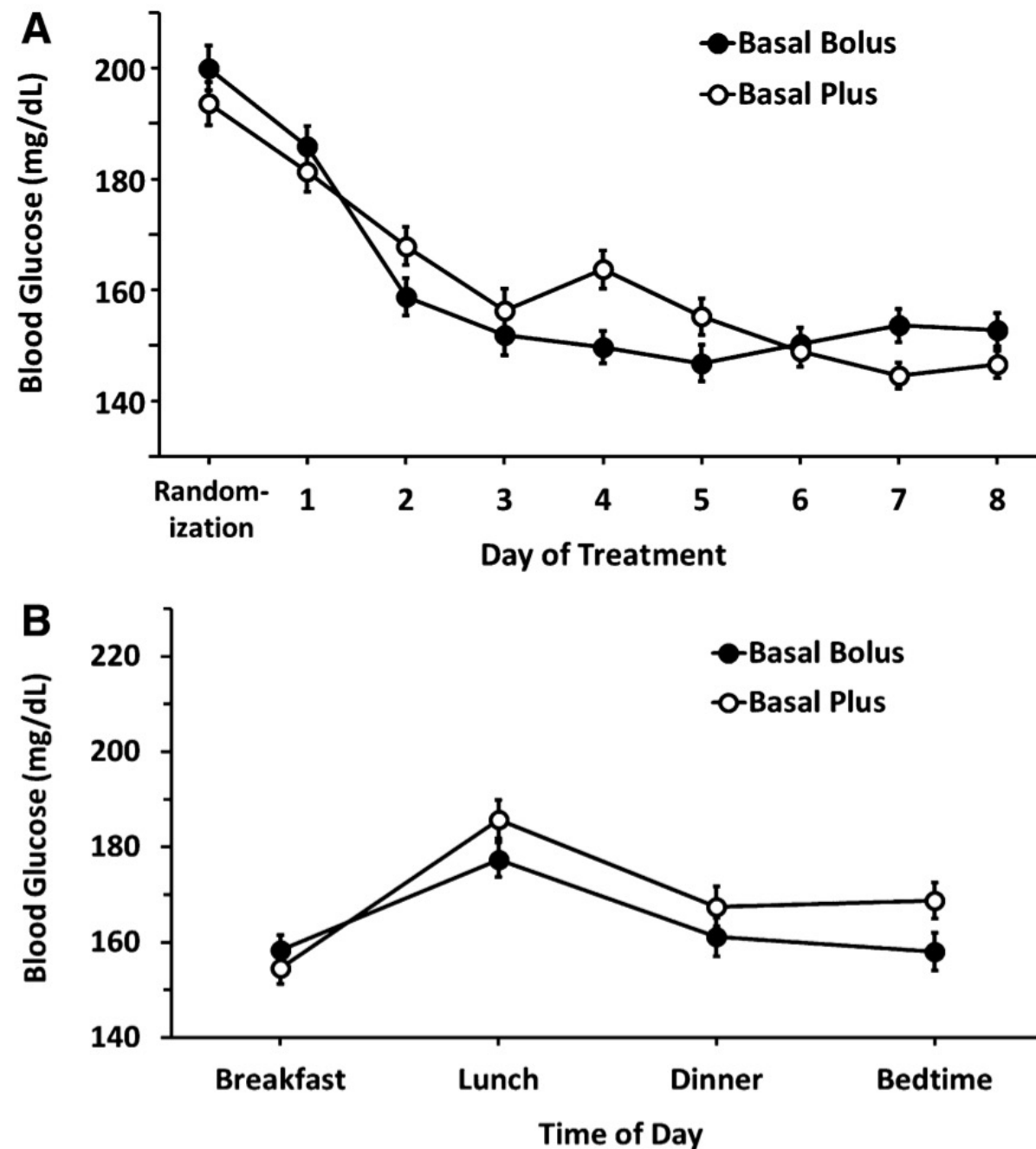


Figure 1—Differences in glycemic control in medical and surgical patients with T2D treated with basal-bolus (●) and basal plus (○) regimens. A: Mean daily BG levels. B: Mean BG levels before meals and bedtime.



- Basal+bolusとBasal Plus(はSSIと比較して平均血糖が低かった($P=0.04$)
- Basal+bolusとBasal Plusは差がなかった
- 治療失敗(2回連続血糖 $>240\text{mg/dL}$):
0 vs. 2 vs. 19% , $P<0.001$
- HbA1c <7.5 vs $>7.5\%$
 - basal bolus 142 ± 32 vs. 166 ± 35 mg/dL
 - basal plus 147 ± 30 vs. 181 ± 37 mg/dL
 - SSI 152 ± 26 vs. 197 ± 43 mg/dL

(全て $P<0.001$)

Time of Day

Figure 1—Differences in glycemic control in medical and surgical patients with T2D treated with basal-bolus (●) and basal plus (○) regimens. A: Mean daily BG levels. B: Mean BG levels before meals and bedtime.

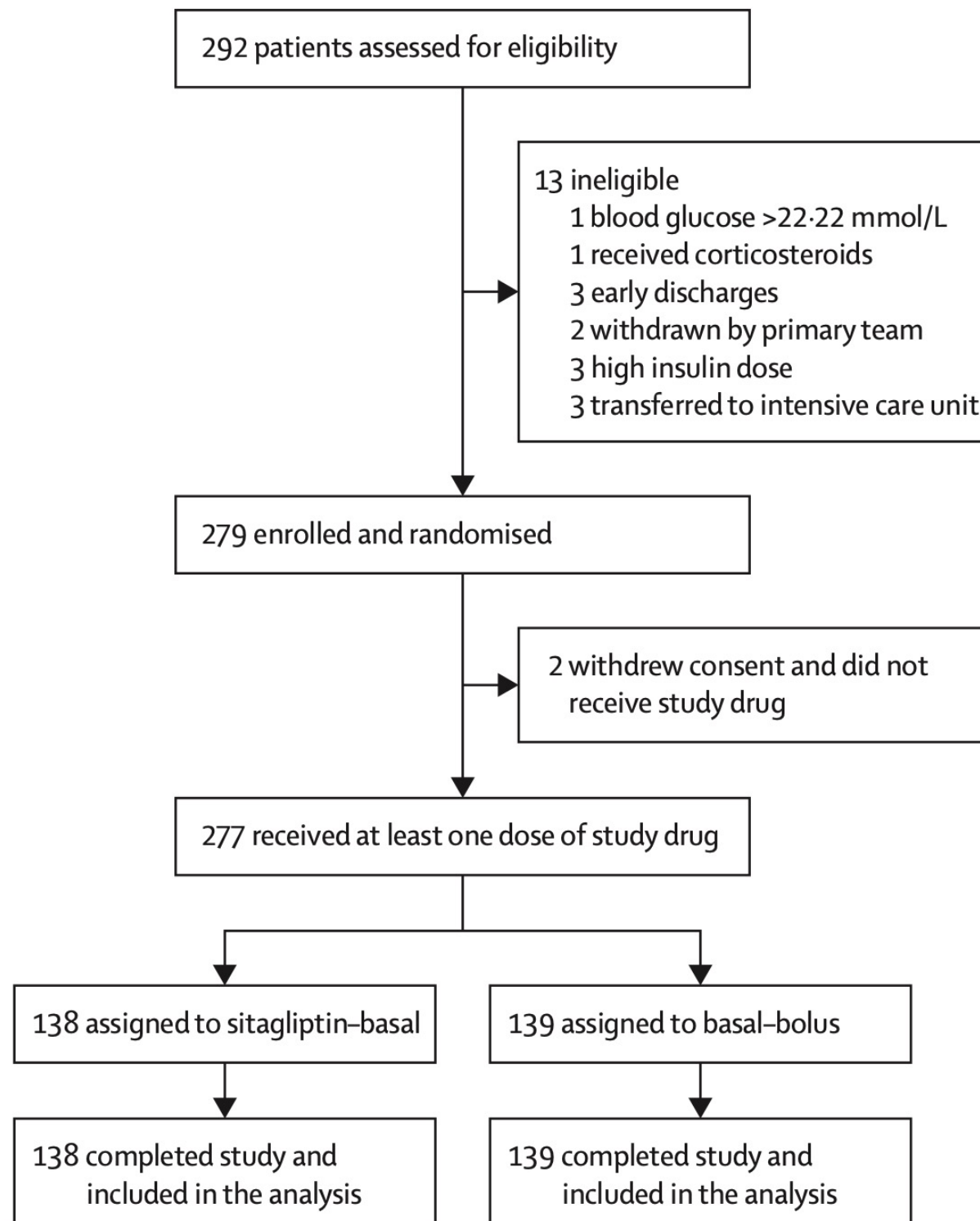
統計解析

- 非劣性の定義

優越性試験であるRABBIT 2 trialとBasal Plus trialを元にして、2群の血糖値の平均値の差 $<18\text{mg/dL}$ は十分に小さい差であり、非劣性マージンとして妥当と筆者たちは考えた

- RABBIT 2とBasal Plus trialを元に1日の血糖値差の標準偏差を 45mg/dL に設定
- $\alpha=0.05$ 、パワー80%に設定しサンプル数設定

結果



登録された患者と
解析された患者数が
一致するため
ITT解析を満たすと推測

患者背景

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)
Sex			
Male	166 (60%)	79 (57%)	87 (63%)
Female	111 (40%)	59 (43%)	52 (37%)
Ethnic origin			
White	89 (32%)	45 (33%)	44 (32%)
Black	159 (57%)	81 (59%)	78 (56%)
Other	26 (9%)	12 (9%)	14 (10%)
Age (years)	56.9 (10.9)	56.8 (11.4)	57.1 (10.4)
BMI (kg/m ²)	35.2 (10.3)	35.4 (10.5)	35.0 (10.1)
Bodyweight (kg)	104.1 (31.7)	104.4 (32.6)	103.8 (30.9)
Duration diabetes (years)	10.3 (7.6)	10.2 (7.2)	10.3 (8.0)
Admission service			
Medicine	233 (84%)	114 (83%)	119 (86%)
Surgery	44 (16%)	24 (17%)	20 (14%)
Hospital length of stay (days)	4.0 (3.0–8.0)	4.0 (3.0–8.0)	4.0 (3.0–8.0)
Admission diabetes therapy (n=275)			
Diet alone	33 (12%)	15 (11%)	18 (13%)
Oral drugs	116 (42%)	57 (41%)	59 (42%)
Insulin alone	66 (24%)	34 (25%)	32 (23%)
Insulin plus oral drugs	60 (22%)	31 (22%)	29 (21%)

患者背景

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)
Glycaemic control at baseline			
*HbA _{1c} (% [SD])	8.7% (2.3)	8.7% (2.4)	8.6% (2.1)
*HbA _{1c} <7%	72 (26%)	42 (30%)	30 (22%)
*HbA _{1c} 7%–≤9%	110 (40%)	52 (38%)	58 (42%)
*HbA _{1c} >9%	92 (33%)	44 (32%)	48 (35%)
Admission random blood glucose concentration (mmol/L)	12.0 (6.0)	11.9 (6.1)	12.1 (5.9)
Randomisation blood glucose concentration (mmol/L)	11.7 (3.0)	11.8 (3.1)	11.6 (2.9)
Randomisation blood glucose concentration ≤10 mmol/L	105 (38%)	54 (39%)	51 (37%)
Randomisation blood glucose concentration >10 mmol/L	172 (62%)	84 (61%)	88 (63%)
Primary diagnosis for patients admitted to medicine (n=233)			
Cardiovascular	88 (37.8%)	48 (42.1%)	40 (33.6%)
Pulmonary	11 (4.7%)	7 (6.1%)	4 (3.4%)
Infection	74 (31.8%)	29 (25.4%)	45 (37.8%)
Renal	14 (6.0%)	10 (8.8%)	4 (3.4%)
Other	46 (19.7%)	20 (17.6%)	26 (21.8%)
Primary diagnosis for patients admitted to surgery (n=44)			
Vascular	7 (15.9%)	4 (16.7%)	3 (15.0%)
Orthopaedic	10 (22.7%)	2 (8.3%)	8 (40%)
Thoracic	2 (4.5%)	1 (4.2%)	1 (5.0%)
Soft-tissue infection	15 (34.1%)	13 (54.2%)	2 (10.0%)
Other	10 (22.8%)	4 (16.6%)	6 (30.0%)

患者背景

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)
Glycaemic control at baseline			
*HbA _{1c} (% [SD])	8.7% (2.3)	8.7% (2.4)	8.6% (2.1)
*HbA _{1c} <7%	72 (26%)	42 (30%)	30 (22%)
*HbA _{1c} 7%–≤9%	110 (40%)	52 (38%)	58 (42%)
*HbA _{1c} >9%	92 (33%)	44 (32%)	48 (35%)
Admission random blood glucose concentration (mmol/L)	12.0 (6.0)	11.9 (6.1)	12.1 (5.9)
Randomisation blood glucose concentration (mmol/L)	11.7 (3.0)	11.8 (3.1)	11.6 (2.9)
Randomisation blood glucose	105 (38%)	54 (39%)	51 (37%)
Primary diagnosis for patients admitted to medicine (n=255)			
Cardiovascular	88 (37.8%)	48 (42.1%)	40 (33.6%)
Pulmonary	11 (4.7%)	7 (6.1%)	4 (3.4%)
Infection	74 (31.8%)	29 (25.4%)	45 (37.8%)
Renal	14 (6.0%)	10 (8.8%)	4 (3.4%)
Other	46 (19.7%)	20 (17.6%)	26 (21.8%)
Primary diagnosis for patients admitted to surgery (n=44)			
Vascular	7 (15.9%)	4 (16.7%)	3 (15.0%)
Orthopaedic	10 (22.7%)	2 (8.3%)	8 (40%)
Thoracic	2 (4.5%)	1 (4.2%)	1 (5.0%)
Soft-tissue infection	15 (34.1%)	13 (54.2%)	2 (10.0%)
Other	10 (22.8%)	4 (16.6%)	6 (30.0%)

患者背景は両群で有意差はない

Primary outcome

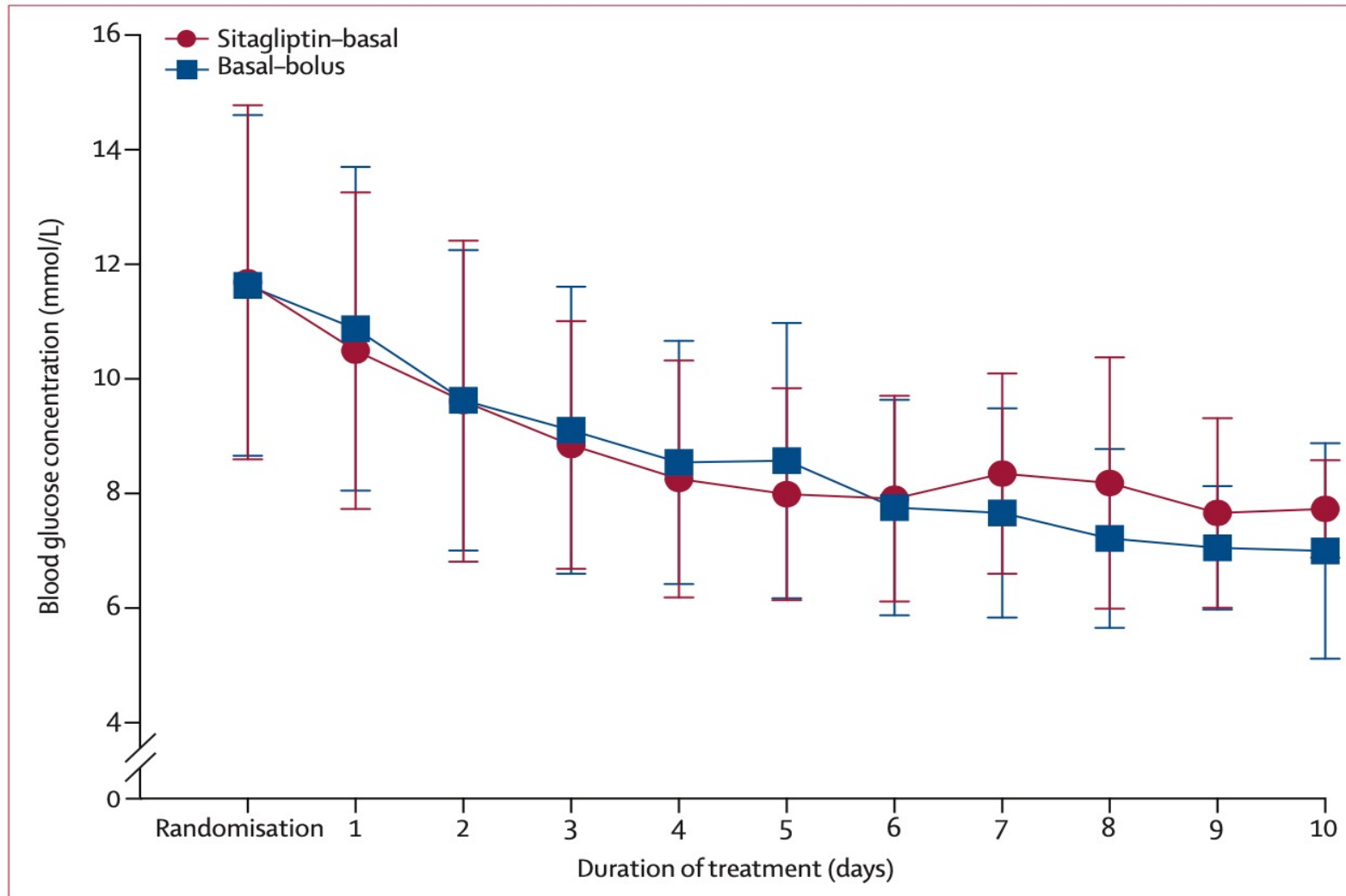


Figure 2: Mean daily blood glucose concentrations

Primary outcome

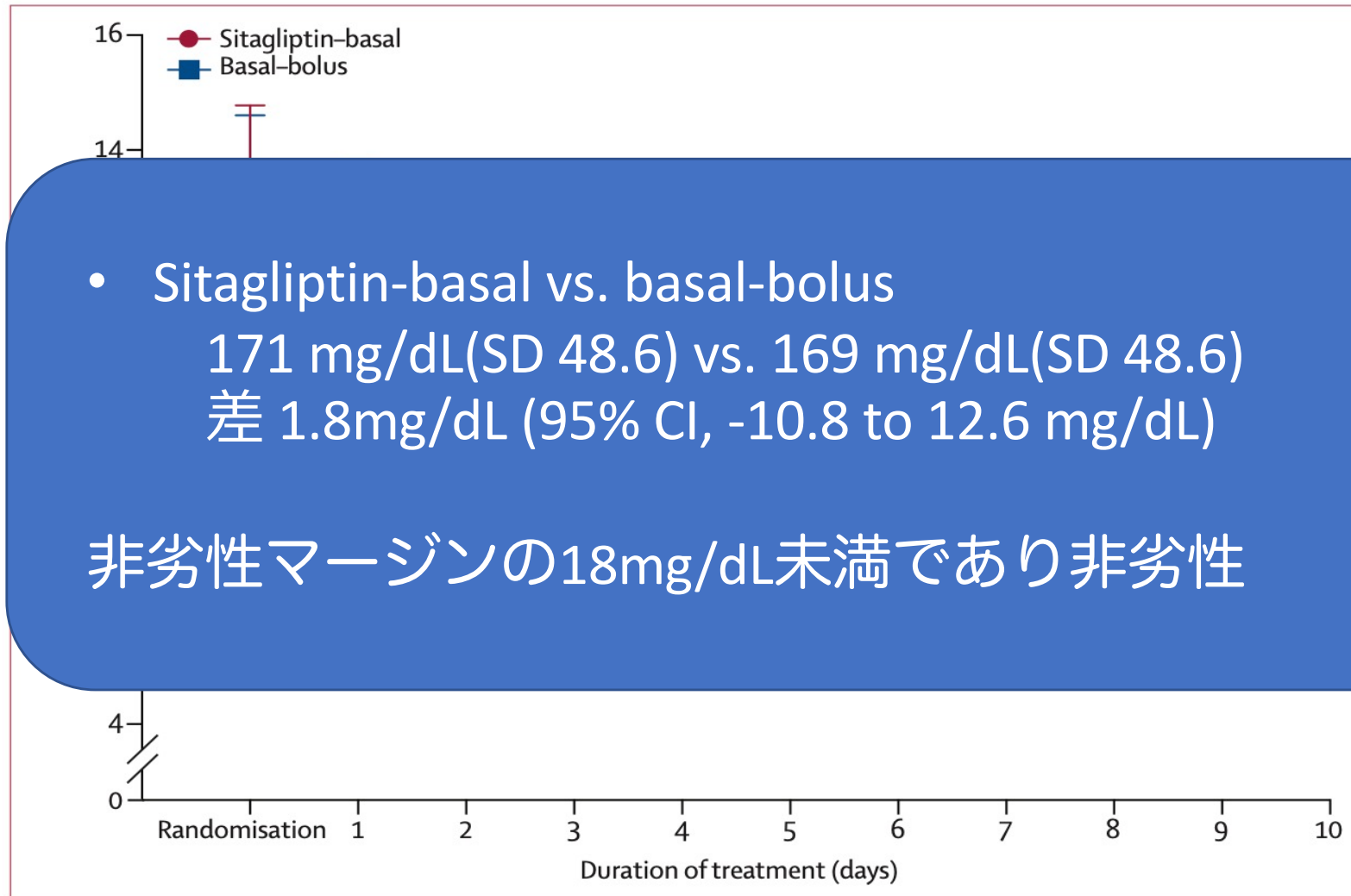


Figure 2: Mean daily blood glucose concentrations

Secondary outcome

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)	p value*
Glycaemic control				
Blood glucose concentration after first day of treatment (mmol/L)	9.4 (2.7)	9.5 (2.7)	9.4 (2.7)	0.79
Mean percentage of blood glucose readings between 3.9–7.8 mmol/L	30.2 (26.2)	30.7 (28.0)	29.7 (24.4)	0.98
Mean percentage of blood glucose readings between 3.9–10.0 mmol/L	58.3 (30.8)	57.0 (31.5)	59.6 (30.1)	0.58
Mean percentage of blood glucose readings between 5.6–7.8 mmol/L	23.4 (20.8)	23.3 (21.8)	23.5 (19.9)	0.78
Mean percentage of blood glucose readings >13.3 mmol/L	15.7 (23.1)	14.8 (22.1)	16.7 (24.1)	0.59
Treatment failures				
Number of treatment failures	48 (17%)	22 (16%)	26 (19%)	0.54
Day of treatment failure	2.0 (2.0–3.0)	2.0 (2.0–3.0)	2.0 (2.0–3.0)	0.84

治療失敗や血糖コントロールに有意差なし

Secondary outcome

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)	p value*
Insulin therapy				
Total insulin dose (units per day)	29.1 (18.9)	24.1 (16.2)	34.0 (20.1)	<u><0.0001</u>
Total daily dose (units per kg)	0.3 (0.2)	0.2 (0.1)	0.3 (0.2)	<u><0.0001</u>
Total glargine (units per day)	17.3 (11.5)	17.9 (12.5)	16.8 (10.4)	0.94
Total prandial rapid-acting insulin (units per day)	6.1 (8.1)	0.4 (1.9)	11.7 (7.9)	<u><0.0001</u>
Total supplemental rapid-acting insulin (units per day)	5.7 (5.2)	5.8 (5.7)	5.5 (4.7)	0.91
Number of injections per day during hospital stay	2.7 (1.0)	2.2 (1.1)	2.9 (0.9)	<u><0.0001</u>
Number of injections per day on days 2–10 of study	2.6 (1.2)	2.1 (1.3)	2.9 (1.1)	<u><0.0001</u>

1日総インスリン量、インスリン投与回数は
シタグリプチン＋基礎インスリン群で有意に少ない

Secondary outcome

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)	p value*
Complications				
Total number of complications	23 (8.3%)	13 (9.4%)	10 (7.2%)	0.65
Infections	4 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	>0.99
Acute respiratory failure	3 (1.1%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0.62
Acute kidney injury	13 (4.7%)	7 (5.1%)	6 (4.3%)	0.79
Reoperation	2 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	>0.99
Myocardial infarction	1 (0.4%)	0	1 (0.7%)	>0.99
Hypoglycaemic events				
Number of blood glucose tests given	3847	1947	1900	..
Patients with any blood glucose reading <3.9 mmol/L	30 (11%)	13 (9%)	17 (12%)	0.45
Percentage of blood glucose readings <3.9 mmol/L	42 (1.1%)	19 (1.0%)	23 (1.2%)	0.47
Patients with any blood glucose reading <2.2 mmol/L	0	0	0	..
Percentage of blood glucose readings <2.2 mmol/L	0	0	0	..

Secondary outcome

	All (n=277)	Sitagliptin-basal (n=138)	Basal-bolus (n=139)	p value*
Complications				
Total number of complications	23 (8.3%)	13 (9.4%)	10 (7.2%)	0.65
Infections	4 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	>0.99
Acute respiratory failure	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0	0.62
Acute kidney injury	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0	0.79
Reoperation	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0	0.99
Myocardial infarction	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0	0.99
Hypoglycaemia				
Number of patients with hypoglycaemia	42 (15.2%)	19 (13.8%)	23 (16.5%)	0.45
Patients with hypoglycaemia reading <3.9 mmol/L	42 (15.2%)	19 (13.8%)	23 (16.5%)	0.45
Percentage of blood glucose readings <3.9 mmol/L	42 (1.1%)	19 (1.0%)	23 (1.2%)	0.47
Patients with any blood glucose reading <2.2 mmol/L	0	0	0	..
Percentage of blood glucose readings <2.2 mmol/L	0	0	0	..

- 低血糖はSitagliptin+basal vs. Basal+bolusで13(9%) vs. 17(12%) $P=0.45$ と差はなかった

- 入院合併症、入院死亡率、在院日数に差はなかった

Secondary outcome

	Sitagliptin-basal	Basal-bolus	P value
Complications	13 (9·4%)	10 (7·2%)	0·52
Cardiovascular complications	0 (0%)	1 (0·7%)	>0·99
Myocardial infarction	0 (0%)	1 (0·7%)	>0·99
Arrhythmia	0 (0%)	0 (0%)	>0·99
Congestive Heart Failure	0 (0%)	0 (0%)	>0·99
Acute kidney injury	7 (5·1%)	6 (4·3%)	0·79
Reoperation	1 (0·7%)	1 (0·7%)	>0·99
Infections	2 (1·4%)	2 (1·4%)	>0·99
Wound infection	0 (0%)	1 (0·7%)	>0·99
Urinary Tract infection	2 (1·4%)	1 (0·7%)	0·62
Pneumonia	0 (0%)	0 (0%)	>0·99
Bacteremia	0 (0%)	0 (0%)	>0·99
Acute Respiratory Failure	2 (1·4%)	1 (0·7%)	0·62
Other complications			
Stroke	1 (0·7%)	1 (0·7%)	>0·99
Pancreatitis	0 (0%)	1 (0·7%)	>0·99
DVT/VTE	1 (0·7%)	0	>0·99
Gastrointestinal Bleed	0 (0%)	1 (0·7%)	>0·99
Blood transfusion	1 (0·7%)	0 (0%)	>0·99
Death	0 (0%)	0 (0%)	>0·99

強化インスリン療法
群で膵炎が1例報告

結果のまとめ

2型糖尿病の内科・外科病棟の入院患者の血糖管理においてシタグリプチン＋基礎インスリン療法は強化インスリン群と比較して、血糖コントロールは劣らなかった

在院日数を伸ばすことなく、インスリン投与回数や量を減らすことができ、低血糖や合併症など安全性に差はなかった

批判的吟味

① 結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか？

- ・ 患者はランダム割付されていたか ○
- ・ 割付は隠蔽化されていたか ○
- ・ 患者のベースラインは群間で同等か ○

ランダム化/隠蔽化

Participants and investigators were not masked to treatment allocation. Patients were randomly assigned (1:1) to one of two treatment regimens: either sitagliptin (Januvia; Merck) and basal insulin glargine (Lantus; Sanofi-Aventis) once daily (the sitagliptin–basal group) or to a basal–bolus insulin regimen with glargine once daily and rapid-acting insulin lispro (Humalog; Eli Lilly) or aspart (Novolog, Novo Nordisk) before meals. Research pharmacists at each institution received from a statistician a computer-generated randomisation table to assign patients (1:1) with block stratification according to randomisation blood glucose (higher or lower than 11.1 mmol/L). Research pharmacists coordinated the

1:1にランダム割付けされた
ブロック無作為化(隠蔽化)された

批判的吟味

- ② 研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか
- ・ 研究はどの程度盲検化されていたか

患者	×
介入者	×
アウトカム評価者	記載なし
データ解析者	記載なし

批判的吟味

③ 研究完了時点で両群は予後のバランスがとれていたか

- ・ 追跡は完了しているか
- ・ 患者はランダム割付された集団において解析されたか

追跡率：100%(脱落は0%)

解析：ITT解析を行った

Limitation

- 介入の性質上、参加者と介入者は盲検化できていない
- ICU患者、重篤な肝疾患、膵炎、 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ の患者、重度の高血糖（血糖値 $> 400 \text{ mg/dL}$ ）、1日の総インスリン量 > 0.6 単位/kg/日の患者は除外
→そのような患者は強化インスリン療法の方が良い

Limitation

- シタグリプチン以外のDPP-IV阻害薬の効果は検証していない
- 外科系患者の割合が少ないため、すべての外科系患者に一般化できるとは限らない
- HbA1c>9%の血糖コントロール不良な患者に応用できるかはわからない

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

症例

- 糖尿病の既往歴のある70歳男性が肺炎、急性心不全でICUに入院した
- ICUで強化インスリン療法で血糖管理していた一般病棟に出るにあたり、インスリン必要量も減ってきており、基礎インスリンと元々内服していたDPP-IV阻害薬の再開を検討した

症例への適応

- Inclusion criteriaは問題なし
- Exclusion criteriaにはDPP-IV阻害薬の治療歴が該当しているが、臨床的にはこの論文を応用することは問題ないと考えられた

以上より，強化インスリン療法から
DPP-IV阻害薬＋基礎インスリン療法へと
血糖管理を変更してみることとした

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step5:Step1-4の評価

- **Step1:疑問の定式化(PICO)**

臨床的な疑問をPICOにあてはめることができた

- **Step2:論文の検索**

PubMedのClinical Queriesから短時間で論文にアクセスできた

- **Step3:論文の批判的吟味**

フォーマットに沿って批判的に吟味した。非劣性マージンの計算式などは提示されなかったが、過去の代表的研究結果からも妥当と思われた

Step4:症例への適応

論文の患者の特徴と目の前の患者の特徴を考えた上で、実際に適応するかを検討した

まとめ

**シタグリプチン＋基礎インスリン療法は
強化インスリン療法と比較し
一般病棟の血糖管理において劣らない**