

確認した。さらに重症低血糖リスクとの関連が懸念されるインスリン療法中の糖尿病患者における飲酒習慣につき、226名を対象に実態調査を行い、「ほぼ毎日飲む」と回答した患者が14%、「時々飲む」と回答した患者が26%、「飲まない」と回答した患者が60%、との結果を得た。

本年度は平成19年度に開始したインスリン療法中の糖尿病患者を対象とした多施設アンケート調査の解析を行い、最終結果を得た。また、重症低血糖予防に役立つ可能性がある新技術として、持続血糖測定器(continuous glucose monitoring: CGM)につき、京都医療センター倫理委員会の承認を受け臨床研究を開始した。

B. 研究方法

日本国内の重症低血糖対策として推進が必要な事項の検討

(1)インスリン療法を行っている糖尿病患者554名(1型193名、2型361名)にアンケートを行い、グルカゴンに関する質問(5問)につき回答を得て、その結果を解析した。文献およびインターネットで、海外でのグルカゴンの剤型および所持率につき調査した。

(2)京都医療センター糖尿病センターにおいて、従来の簡易血糖測定器では捕捉できない有害な低血糖・高血糖の存在が疑われる患者を対象としたCGMの安全性・有用性検証に関する臨床試験のプロトコルを策定し、2008年2月18日、同院倫理委員会の承認を得た。Medtronic MiniMed CGMS System Goldを用いて、同臨床試験への症例組み込みを開始した。また、文献およびインターネットで、国内外の重症低血糖対

策の最新情報、特に持続血糖測定器に関する情報をレビューした。

(倫理面への配慮)

本研究の趣旨や目的、内容等について対象者に説明し、文書で同意を得て実施する。また、個人情報保護の観点から、個人を特定できないデータに変換した上で集計解析を行い、倫理的な問題について配慮を行った。なお、本研究は京都医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

3. 日本国内の重症低血糖対策として推進が必要な項目の検討

(1)グルカゴン

昨年度よりインスリン療法中の糖尿病患者を対象とした多施設アンケート調査を開始し、554名(1型193名、2型361名)より回答を得たので、最終報告をする。グルカゴンの常備率は8%(1型15%、2型3%)で(図1)、グルカゴンの使用経験は3%(1型6%、2型1%)であった(図2)。グルカゴンの効能を読んでグルカゴンを常備したいと考える患者は27%(1型39%、2型21%)で、実際の所持率を大きく上回った(図3)。グルカゴンを常備したくない理由としては、「必要を感じないから」が68%(1型63%、2型71%)でもっとも多く、「家族が注射の打ち方を知らないから(知ろうとしないから)」が7%(1型12%、2型5%)、「一人暮らしで注射をしてくれる人がいないから」が5%(1型6%、2型5%)、「面倒だから」が5%(1型5%、2型5%)、「注射が嫌だから」が4%(1型2%、2型4%)、「お金が心配だから」が1%(1型0%、2型1%)、「その他」が10%(1型12%、2型9%)

であった(図 4-6)。以上より、在宅での重症低血糖対策としてグルカゴンを常備することを希望するにも関わらず、実際にはまだグルカゴンを処方されていない患者層の存在が確認された。今後、グルカゴンの有用性につき、医療関係者・患者にさらなる周知を図る必要があると同時に、普及の障害となっている問題の改善策を図る必要があると考えられた。

海外でのグルカゴン所持率につき文献を検索した結果、日本におけるグルカゴン所持率は、諸外国におけるグルカゴン所持率を大幅に下回ることが確認された(表 2)。カナダにおけるグルカゴン所持率は昏睡・痙攣を伴う重症低血糖を起こした小児 IDDM 患者の 82% (Daneman D, et al. J Pediatr. 115:681, 1989)、ニュージーランドにおけるグルカゴン所持率は重症低血糖のため救急車を要請した 1 型糖尿病患者の 54% (Daniels A, et al. N Z Med J. 112:225, 1999)、オーストラリアにおけるグルカゴン所持率は小児糖尿病患者の 92% (Harris G, et al. Practical Diabetes International. 18: 22, 2001)、イスラエルにおけるグルカゴン所持率は IDDM 患者の 60% (Yanai O, et al. Practical Diabetes International. 14:40, 1997)であった。

インターネットで国内外のグルカゴン製剤の剤型につき調査したところ、日本国内では通常のバイアルに入った粉末のグルカゴンしか入手できないが、海外では注射器と溶解液が一体化されたグルカゴンキットが使用可能であることを確認した。緊急時用のグルカゴンキットとして、Eli Lilly 社製の Lilly Glucagon (図 7)、NovoNordisk 社製の GlucaGen HypoKit (図 8) などがあ

る。ただしこのようなグルカゴンキットの使用についても事前のトレーニングが重要であると報告されている (Harris G, et al. Practical Diabetes International. 18: 22, 2001)。

(2) 持続血糖測定器 (CGM)

京都医療センター糖尿病センターにて CGM を実施し、従来の簡易血糖測定器では捕捉できない夜間睡眠中の無自覚低血糖を起こしている事例を確認した。症例は 30 歳の 1 型糖尿病患者で、持続インスリン皮下注射療法 (continuous subcutaneous insulin injection: CSII) により HbA1c 6% 台の良好な血糖コントロールを得ていたが、CGM により睡眠中の無自覚低血糖を起こしていたことが確認された(図 9)。この際、Somogyi 効果によると思われる血糖上昇が無自覚低血糖の時間帯の後に記録されていた。

海外では CGM が医療機器として承認されており、従来の簡易血糖測定器では捕捉できない血糖変動の解析に有用であることが続々と報告されている。

持続血糖測定器は長さ約 3cm、太さ約 1mm 程度のセンサーを皮下の結合組織内に留置し、そこから皮下組織のブドウ糖濃度に応じて発生する電気信号をケーブルもしくは無線で小型記録装置に送信するもので、複数の企業が製品化している。代表的なものは、米国のメドトロニック (Medtronic) 社が米国食品医薬品局 (FDA) の認可を受け製造販売している CGMS System Gold (図 10) および Guardian REAL-Time Continuous Glucose Monitoring system (図 11) である。前者はケーブルで、後者は無線でセンサーからの

信号を本体に送信する仕様になっている。また、前者は最大 72 時間の検査を受けた後に医療機関で記録装置からデータを読み出し、レトロスペクティブに分析するのに対し、後者は現在の血糖値をリアルタイムで表示可能である。さらに CGM とインスリンポンプが一体化され、リアルタイム表示された CGM の結果を参考にインスリンポンプ操作を行うことが可能な Paradigm REAL-Time System (図 12) も FDA の認可を受け製造販売されている。皮下組織のブドウ糖濃度の変動と静脈血・毛細血管の変動には若干のタイムラグがあるため、CGM による血糖測定データは従来の簡易血糖測定器に取って代わる精度にまで達していない。このため CGM においては 1 日 4 回程度、簡易血糖測定器による血糖測定を行い、その値を CGM に入力して校正する仕様となっている。また、CGM は急激な血糖変動に追従が遅れるとされているため、低血糖・高血糖に対する臨床的な意思決定のためには簡易血糖測定器による血糖値の確認が必要とされている。このような限界があるにもかかわらず、CGM が注目されているのは、CGM により簡易血糖測定器を用いた頻回血糖測定のタイミングの合間に生じた有害な低血糖・高血糖を検出でき、また、血糖変動のトレンドを評価することが可能なためである。

CGM を用いた臨床研究の報告は急速に増えつつあり、1 型糖尿病・2 型糖尿病・糖尿病合併妊娠など、さまざまな病態の糖尿病患者に対して CGM による血糖変動の評価が行われている。とくに 2008 年は、CGM が糖尿病患者の血糖コントロール改善・合併症予防に有用であるとの報告があいつぎ、大

きな注目を集めた。まず、米国において 25 歳以上の成人 1 型糖尿病患者にリアルタイム表示型の CGM を装着することにより、HbA1c が平均-0.53%改善し(95%CI: -0.71 to -0.35, $p < 0.001$)、重症低血糖を増やすことなく血糖コントロールが有意に改善したとの結果が報告された(The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, NEJM 359: 1464-1476, 2008)。ただし本研究では、CGM により重症低血糖の頻度を減らせるかどうかについては、十分な検出力を有さなかった。きわめて興味深いことに、若年 1 型糖尿病患者(15 歳から 24 歳)では HbA1c の一次エンドポイント・二次エンドポイントともにまったく血糖コントロールの改善が見られず、小児 1 型糖尿病患者(8 歳から 14 歳)では HbA1c の二次エンドポイントにおいてのみ有意な改善が見られた。このような年齢階層間で CGM による血糖コントロール改善の差異が見られた背景として、成人群では被験者の 83%が週 6 日以上、処方された CGM を装着していたが、小児群では 50%、若年層においては 30%に留まっていたことが判明した。本報告の著者は、CGM がインスリン療法中の 1 型糖尿病患者において、重症低血糖を増やすことなく血糖コントロール改善に有用であるものの、その効果を実際に得るためには患者のアドヒアランスが重要であると考察している。

また、英国において糖尿病合併妊娠患者にレトロスペクティブ分析型の CGM を装着することにより、巨大児が有意に減少すると報告された(Murphy HR, et al. BMJ 337: a1680, 2008)。この研究は CGM により糖尿病の合併症を抑制できたという点で、重要

である。興味深いのは、リアルタイム表示でないCGMであっても(Medtronic MiniMed CGMS System Gold)、そのデータに基づき治療を最適化することで妊娠中の糖尿病患者のHbA1cを改善し、巨大児のリスクを減らすことが可能であったという点である。

この他にも、糖尿病およびその合併症の病態解明にCGMが有用であるとの報告がいくつかある。イギリスとフランスで実施された2型糖尿病患者を対象としてCGMを用いた臨床研究では、ある特定の血糖コントロール状態にある群においてのみ、早朝に血糖値が上昇するあかつき現象が観察されることが報告された(Monnier L, et al. *Diabetes Care*. 30:263, 2007)。オランダで1型糖尿病合併妊娠患者を対象とした臨床研究では、妊娠中期に血糖値が高かった症例において巨大児分娩が多いことが報告された(Kerssen A, et al. *Diabetes Care*. 30:1069, 2007)。

安全性については、CGMを用いた3つの臨床研究に参加した169例の被験者においてセンサー皮下留置部位の局所感染および炎症反応を合併した症例は存在しなかった(Guerci B, et al. *Diabetes Care*. 26:582, 2003. Boland E, et al. *Diabetes Care*. 24:1858, 2001. Buhling KJ, et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 112:556, 2004.)。FDAの審査議事録(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/minutes/3503ml.pdf>)においても、本装置の安全性は認可可能な水準であると結論づけられていた。

現時点ではまだエビデンスはないものの、リアルタイム表示型のCGMは現在の血糖値のみでなく、血糖値の低下速度についても

警報を出す機能が備えつけられているので、インスリン療法に合併する重症低血糖(とくに無自覚低血糖および睡眠中の重症低血糖)の予防に役立つことが期待されている。さらにCGMによって得られたデータによりインスリンポンプをclosed-loopで自動制御する臨床研究の結果も発表されており(Weinzimer SA, et al. *Diabetes Care*. 31:934, 2008)、今後、CGMの技術は携帯型人工膵臓に発展していく可能性がある。

米国のアニマステクノロジー(Animas Technology)社が販売していた経皮的持続血糖測定システムGlucoWatch G2 Biographer(図13)は腕時計型の測定器の裏面に電極が設置されていて、経皮的に血糖測定するものであったが、2007年7月に販売中止となっている。本装置は、小児1型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、皮膚トラブル多発などの理由により、被験者の満足を得ることができなかった、と報告されていた(Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care*. 28:1929, 2005)。なおアニマステクノロジー社は、2006年2月に米国の大手医療機器メーカーであるジョンソン・アンド・ジョンソン社(Johnson & Johnson)に買収され、現在もインスリンポンプの製造販売を続けている。

D. 考察

インスリン療法と併用した際に低血糖症を起こしうる糖尿病治療薬以外の医薬品は多岐にわたり、医療関係者の間で十分に認識されていない可能性がある。

インスリン療法と併用した際に低血糖症を起こしうる併存症の中には、慢性肝炎に

よる肝硬変や糖尿病性腎症による腎不全など、緩徐に進行する性質のものがある。併存症の進行による血糖値の低下が糖尿病コントロールの改善と混同されている可能性がある。

在宅でのグルカゴン注射については、インスリン療法中の糖尿病患者を対照としたアンケート調査の結果、普及率がきわめて低いことが判明した。その理由として、必要性を感じないとの回答がもっとも多かった。在宅でのグルカゴン注射が経口摂取不能な程度まで重症化した低血糖発作の初期治療に役立つことは確立しているため、本邦での普及率を高めるためには、患者および医療関係者を対象にさらなる啓蒙活動を行う必要がある。

在宅でのグルカゴン注射については法的な問題も存在する。重症低血糖発作時には患者本人が自己注射することはできないと考えられるので、医師・看護師等の有資格者がいない場合、誰がグルカゴン注射を行うのかという問題につき、法的な検討が必要である。現行の医療法を厳密に解釈すると、第三者に対する注射は有資格者にしか認められていないが、重症低血糖のように生命の危険を伴う事態で、かつ、本人からの事前の要請があった場合は、緊急避難的に許されるという解釈が成り立つかもしれない。現在でも家族によるグルカゴン注射は慣行的に行われている。しかし施設や学校の職員、同僚、友人などについては、現時点では裁判所の判例および行政当局から文書による指針はない。また、万一、善意の第三者によるグルカゴン注射で健康被害が発生した際の補償制度についても、未整備である。

京都医療センターで実施中のCGMに関する臨床研究において、CGMは夜間睡眠中の無自覚低血糖の診断に有用であることが確認された。海外文献のレビューにより、血糖持続測定器は従来の簡易血糖測定器では捕捉できない低血糖・高血糖の捕捉に有用で、糖尿病患者の血糖コントロール改善および合併症予防に役立つことが確認された。CGMは糖尿病患者の血糖コントロール改善および合併症予防に有用であるとのエビデンスが増えつつあるため、国内でも承認を受けた医療機器として使用可能となることが望ましいと考えられた。

E. 結論

1. インスリン療法に合併する重症低血糖症の原因となりうる併用薬・併存症につき医療関係者へのさらなる周知が必要である。

2. インスリン療法中の糖尿病患者を対象とした実施した多施設アンケート調査の結果、在宅での重症低血糖対策としてグルカゴンを常備することを希望するにも関わらず、実際にはまだグルカゴンを処方されていない患者層の存在が確認された。海外でのグルカゴン所持率につき文献を検索した結果、日本におけるグルカゴン所持率は諸外国と比べて低いことが確認された。今後、グルカゴンの有用性につき、医療関係者・患者にさらなる周知を図る必要があると同時に、普及の障害となっている問題の改善策を図る必要があると考えられた。

3. 持続血糖測定器(CGM)は糖尿病患者の血糖コントロール改善および合併症予防に有用であるとのエビデンスが増えつつあるため、近い将来、日本国内でもCGMが健康保険の適応を受けて、臨床の現場で活用されるようになることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表・講演

1. 村田 敬、西 雅美、岡崎 研太郎、佐野 喜子、小谷 和彦、成宮 学、北岡 治子、山田 和範、坂根 直樹：インスリン療法を要する糖尿病患者における重症低血糖対策としてのグルカゴンに関する意識調査. 第51回日本糖尿病学会年次学術集会(2008年5月22日、東京)
2. 村田 敬、姫野 亜紀裕、吉良 友里、中川内 玲子、阿部 恵、坂根 直樹、河野 茂夫、山田 和範：CGMSを用いた1型糖尿病患者における血糖変動の評価. 第9回糖尿病と生活習慣病研究会(2008年5月31日、京都)
3. 村田 敬、坂根 直樹、姫野 亜紀裕、吉良 友里、中川内 玲子、阿部 恵、河野 茂夫、山田 和範：糖尿病難治例における持続血糖測定器(CGMS)の有用性. 第8回糖尿病情報学会 ワークショップ1「糖尿病診療への新技術」(2008年8月3日、大阪)
4. 村田 敬、坂根 直樹、姫野 亜紀裕、吉良 友里、中川内 玲子、阿部 恵、河野 茂夫、山田 和範：CGMSによる1型糖尿病患者のインスリン感受性日内変動の評価. 第45回日本糖尿病学会近畿地方会(2008年11月22日、神戸)
5. 村田 敬：持続血糖測定(CGM)とインスリンポンプ療法(CSII). 平成20年

度国立病院機構内分泌代謝専門医研修会(2009年1月22日、京都)

6. Takashi Murata et al. : INSULIN PUMP PROGRAMMING ASSISTED BY CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING (CGM) DATA IN JAPANESE TYPE1 DIABETIC PATIENTS Advanced Technology and Therapy for Diabetes. (2009年2月27日、アテネにて発表予定)

2. 論文発表

1. 村田敬、葛谷英嗣：低血糖症. わかりやすい内科学 第3版：969-974. 東京：文光堂、2007
2. 村田敬、葛谷英嗣：耐糖能異常の診断のポイント. 診断と治療. 95 Suppl. 「新しい糖尿病の臨床」：96-99, 2007
3. 村田敬、佐々木香織：若年糖尿病患者と治療薬. 糖尿病薬物療法ハンドブック. 東京：羊土社、2008
4. 村田 敬：1型糖尿病の血糖日内変動は？ 持続血糖測定器による1型糖尿病患者の血糖日内変動について教えてください. 肥満と糖尿病. 7(6)：849-851, 2008
5. 村田 敬：新しいインスリン療法と持続血糖測定器. 治療. 90(12) 3119-3124, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 副作用として低血糖症を誘発しうる薬物

抗生物質	ガチフロキサシン (ガチフロ®) レボフロキサシン (クラビット®、タリビット®) シプロフロキサシン (シプロキサ®) キヌプリスチン・ダルホプリスチン (シナシッド®)
抗寄生虫剤	ペンタミジン (ベナンボックス®)
合成抗菌剤	ST 合剤 (バクタ®)
深在性真菌症治療剤	ポリコナゾール (ブイフェンド)
抗ウィルス剤	ガンシクロビル (デノシン®)
解熱鎮痛剤	アスピリン (アスピリン®)
抗不整脈薬	ジソピラミド (リスモダン®) シベンゾリン (シベノール®) ソタロール (ソタコール®)
降圧剤	ロサルタン (ニューロタン®) バルサルタン (ディオバン®) カンデサルタン (プロプレス®) テルミサルタン (ミカルディア®) プロプラノロール (インデラル®) カルベジロール (アーチスト®)
抗パーキンソン病治療剤	セレギリン (エフピー®)
脳代謝賦活・精神症状改善剤	ホバテン酸 (ホバテ®)
副腎皮質ホルモン合成阻害剤	ミトタン (オペプリム®)
遺伝子組換え型インターフェロンβ-1b	インターフェロンベータ-1b (ベタフェロン)
抗悪性腫瘍剤	パクリタキセル (タキソール®) 三酸化ヒ素 (トリセノックス®) ゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターグ®) ドキシソルピシン (ドキシル®)
免疫抑制剤	ミコフェノール酸モフェチル (セルセプト®)

表2 海外でのグルカゴン所持率

カナダ	昏睡・痙攣を伴う重症低血糖を起こした小児IDDM患者の82% (Daneman D, 1989)
ニュージーランド	重症低血糖のため救急車を要請した1型糖尿病患者の54% (Daniels A, 1999)
オーストラリア	小児糖尿病患者の92% (Harris G, 2001)
イスラエル	IDDM患者の60% (Yanai O, 1997)

図1 グルカゴンの所持率

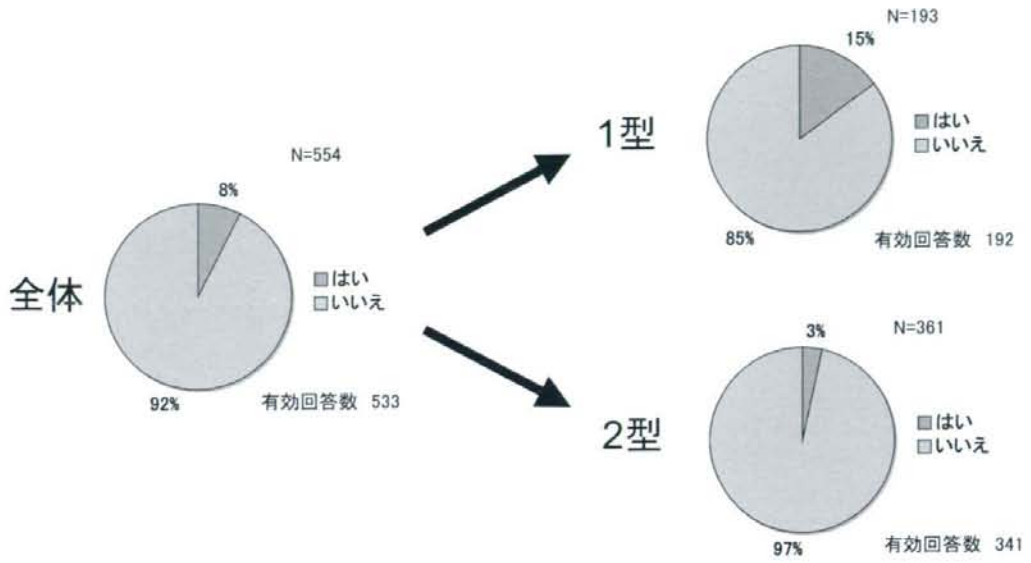


図2 グルカゴンの使用経験

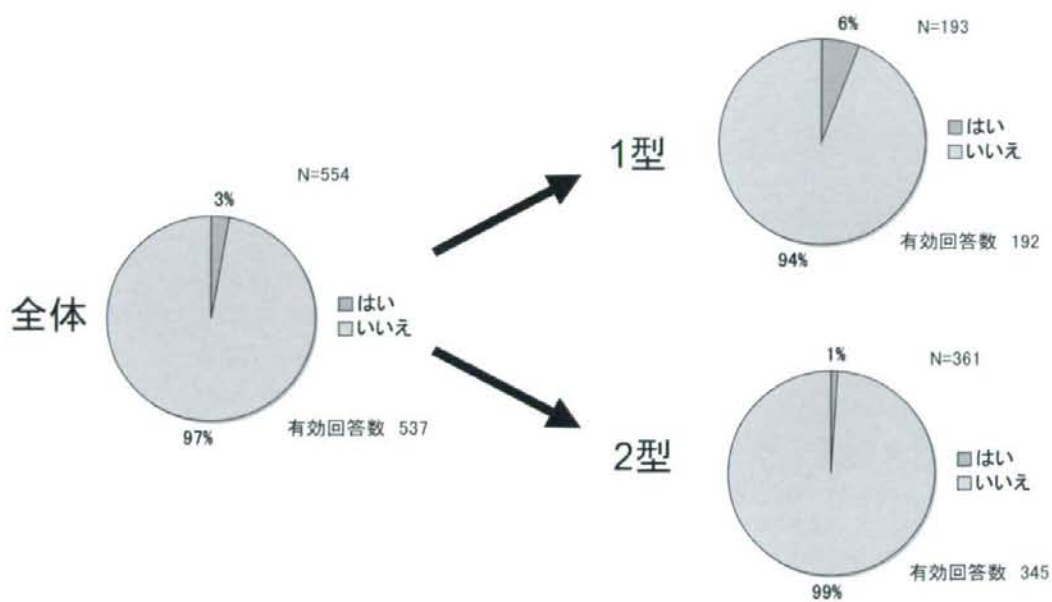


図3 グルカゴンの処方希望

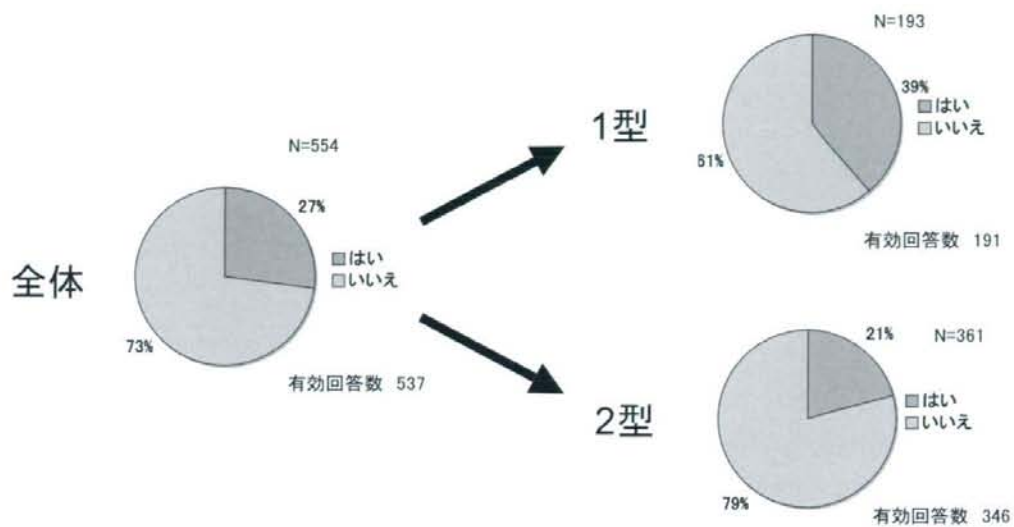


図4 グルカゴンを希望しない理由(全体)

- v グルカゴンを持っておきたくないと思う理由は何ですか？最も当てはまるものを1つ選んでください。
- v 1. 必要を感じないから
- v 2. 家族が注射の打ち方を知らないから(知ろうとしないから)
- v 3. 一人暮らしで注射をしてくれる人がいないから
- v 4. 面倒だから
- v 5. 注射が嫌だから
- v 6. お金が心配だから
- v 7. その他

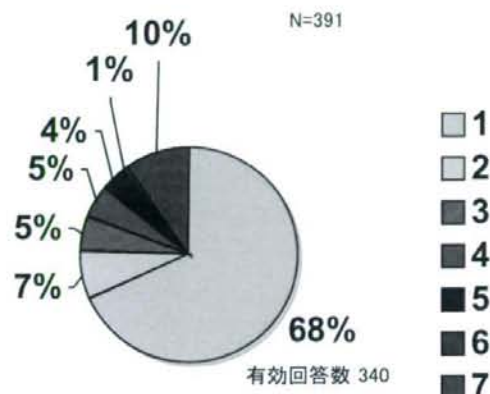


図5 グルカゴンを希望しない理由(1型)

- v グルカゴンを持っておきたくないと思う理由は何ですか？最も当てはまるものを1つ選んでください。
- v 1. 必要を感じないから
 - v 2. 家族が注射の打ち方を知らないから(知ろうとしないから)
 - v 3. 一人暮らしで注射をしてくれる人がいないから
 - v 4. 面倒だから
 - v 5. 注射が嫌だから
 - v 6. お金が心配だから
 - v 7. その他

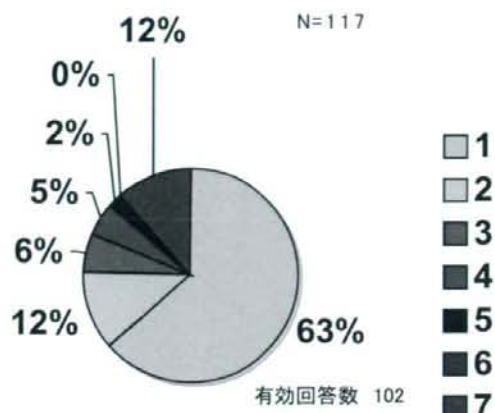


図6 グルカゴンを希望しない理由(2型)

- v グルカゴンを持っておきたくないと思う理由は何ですか？最も当てはまるものを1つ選んでください。
- v 1. 必要を感じないから
- v 2. 家族が注射の打ち方を知らないから(知ろうとしないから)
- v 3. 一人暮らしで注射をしてくれる人がいないから
- v 4. 面倒だから
- v 5. 注射が嫌だから
- v 6. お金が心配だから
- v 7. その他

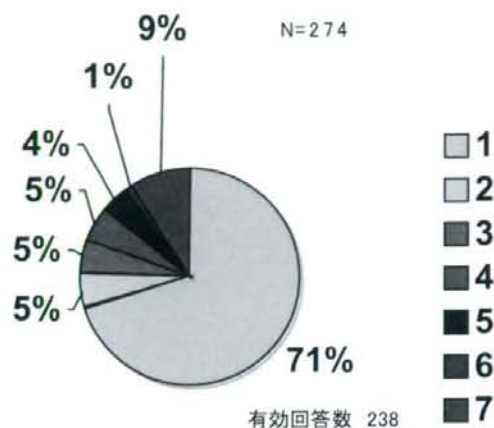
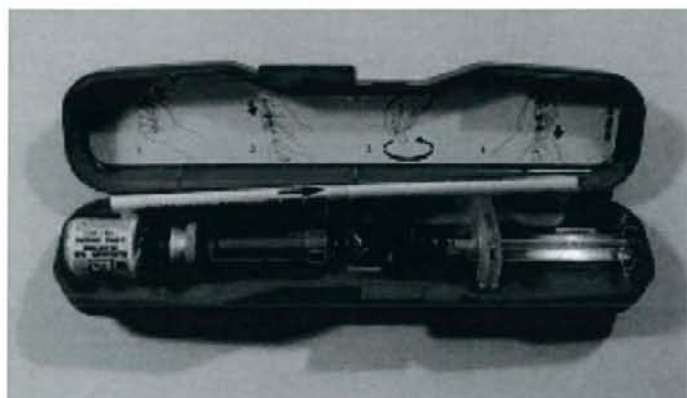


図7 Lilly Glucagon (Eli Lilly 社製)



出典 Eli Lilly 社ホームページ

<http://www.lillydiabetes.com/product/glucagon.jsp>

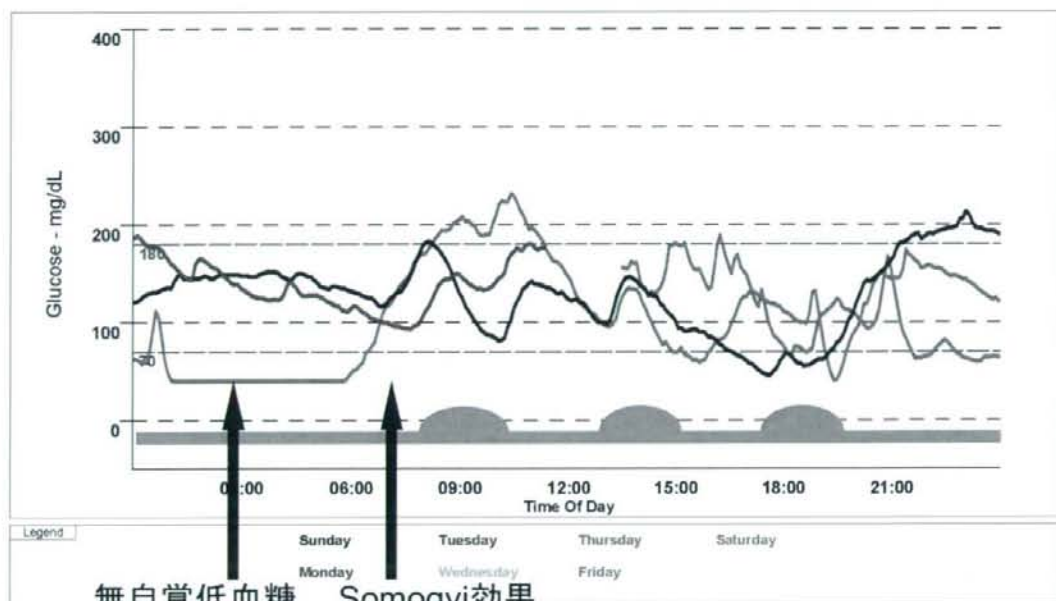
図8 GlucaGen HypoKit (NovoNordisk 社製)



出典 NovoNordisk 社ホームページ

<http://www.novonordisk.com/diabetes/public/diabetestools/livingwithdiabetes/complications.asp>

図9 CGMにより捕捉された夜間睡眠中の無自覚低血糖の事例



CSII ベーサル 0:00- 0.6U/H、ボース 6U/食

図 10 CGMS System Gold (Medtronic 社製)



出典 Medtronic 社ホームページ

<http://www.minimed.com/products/cgms/index.html>

図 11 Guardian REAL-Time Continuous Glucose Monitoring system (Medtronic 社製)



出典 Medtronic 社ホームページ

<http://www.minimed.com/products/guardian/>

図 12 MiniMed Paradigm REAL-Time system (Medtronic 社製)



出典 Medtronic 社ホームページ

<http://www.minimed.com/professionals/realtime/index.html>

図 13 GlucoWatch G2 Biographer (Animas Technology 社製)



出典 Animas Technology 社ホームページ

<http://www.glucowatch.com/>

インスリン療法に合併する 重症低血糖の予防

独立行政法人国立病院機構
京都医療センター 糖尿病センター
村田 敬

重症低血糖の定義

- v DCCT: “severe enough to require assistance from another person”.