

## 重症低血糖がもたらす問題点

- ▽ 意識消失に伴う外傷事故の可能性
- ▽ 重篤な中枢神経後遺症の可能性
- ▽ QOLの低下
- ▽ 低血糖への恐怖感を背景にした過食

## 重症低血糖対策

- ▽ グルカゴン
- ▽ 薬物性低血糖の予防
- ▽ カーボカウント法による栄養指導
- ▽ 血糖認識トレーニング
- ▽ 頻繁な血糖自己測定(SMBG)
- ▽ リアルタイム持続血糖測定 (CGM)
- ▽ 携帯型人工膵臓

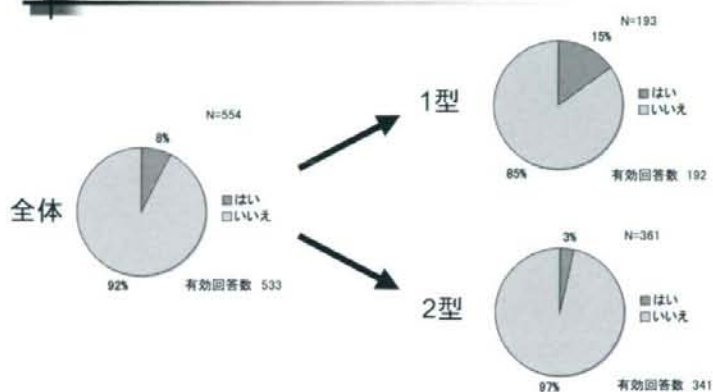
## 日本におけるグルカゴンの現状

- ▽ 日本糖尿病学会のガイドラインにもかかわらず、グルカゴンを処方されていない1型糖尿病患者が多く、実態調査が必要。
- ▽ 重症低血糖発作時に誰がグルカゴン注射を行うのかという問題。

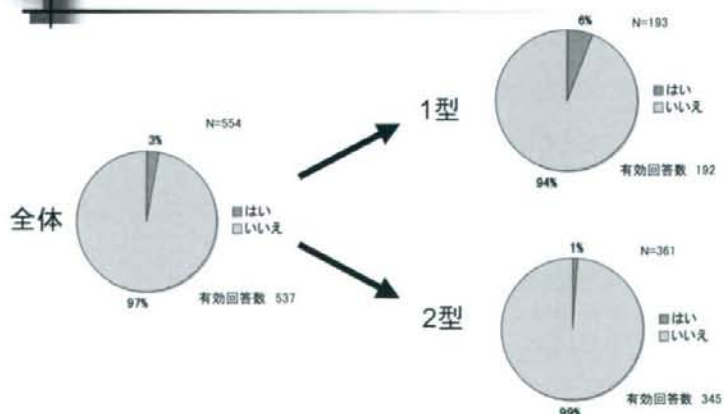
## グルカゴンに関する意識調査

- ▽ インスリン療法中の糖尿病患者554名(1型193名、2型361名)を対象にアンケートによる意識調査を行った。

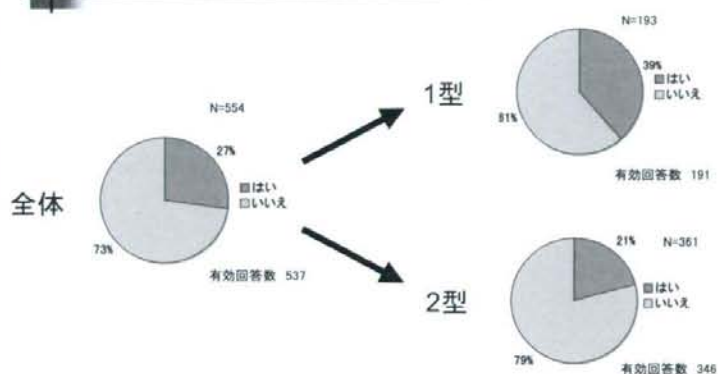
## グルカゴンの所持率



## グルカゴンの使用経験

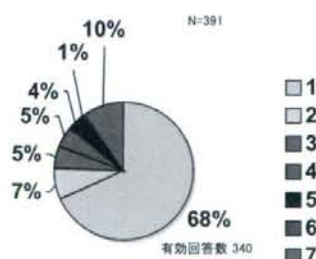


## グルカゴンの処方希望



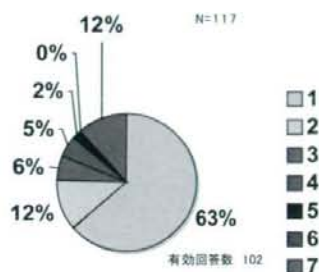
## グルカゴンを希望しない理由(全体)

- ▽ 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。
- ▽ 1. 必要を感じないから
- ▽ 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)
- ▽ 3. 一人暮らしで注射をしてくれる人がいないから
- ▽ 4. 面倒だから
- ▽ 5. 注射が嫌だから
- ▽ 6. お金が心配だから
- ▽ 7. その他



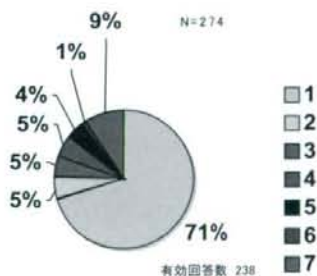
## グルカゴンを希望しない理由(1型)

- 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。
- 1. 必要を感じないから
  - 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)
  - 3. 一人暮らしで注射をしてくれる人がいないから
  - 4. 面倒だから
  - 5. 注射が嫌だから
  - 6. お金がか心配だから
  - 7. その他



## グルカゴンを希望しない理由(2型)

- 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。
- 1. 必要を感じないから
  - 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)
  - 3. 一人暮らしで注射をしてくれる人がいないから
  - 4. 面倒だから
  - 5. 注射が嫌だから
  - 6. お金がか心配だから
  - 7. その他



## アンケート調査のまとめ

- ▽ グルカゴンの所持率は回答者の8%(1型 15%、2型 3%)であった。また、グルカゴンの使用経験率は3%(1型 6%、2型 1%)であった。
- ▽ 一方、グルカゴンの処方希望率は27%(1型 39%、2型 21%)で、実際の所持率を大きく上回った。
- ▽ 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かかわらず、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。

## グルカゴンの適応

- ▽ 添付文書上の効能は、「低血糖時の救急処置」とされており、かならずしも1型糖尿病に限定されていない。

## 1型糖尿病

- ▽ グルカゴン分泌能の低下が知られている (Polonsky K, 1982)。
- ▽ 日本糖尿病学会編「糖尿病治療ガイド」でも重症低血糖対策としてのグルカゴン処方が推奨されている。

## 2型糖尿病

- ▽ インスリン療法中の2型糖尿病患者が意識障害を伴う重症低血糖を起こし、ブドウ糖などの内服による対処が不可能となる状況は珍しくない。
- ▽ 現状では病院に救急搬送されたのち、ブドウ糖の注射・点滴により回復するケースが多いと考えられる。
- ▽ グルカゴンの常備で重症低血糖による救急搬送を減らせる可能性がある。

## 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)

## 製剤形態の問題



- ▽ 海外では重症低血糖時用のグルカゴンキットが発売されているが、日本では通常のバイアル製剤しか入手できない。



## 法的な問題

- ▽ 医師法により有資格者以外による注射は原則禁止されている。
- ▽ インスリンの自己注射は1981年に公認された歴史的な経緯がある。
- ▽ グルカゴンは患者本人による注射がきわめて困難な状況で使用される。
- ▽ 現実には家族等によるグルカゴン注射が行われている。

## 今後の課題

- ▽ グルカゴンの費用対効果に関する検討が必要である。

## CGMによる重症低血糖予防

- 近年、数日間にわたり血糖変動のトレンドを捉えることが可能な小型の持続血糖測定器(Continuous Glucose Monitoring: CGM)が開発され、注目を集めている。
- CGMとインスリンポンプを連動させることにより、自動的に低血糖を予防する研究が行われている。

## 血糖測定技術の歴史

- 1910年代 還元法の開発
- 1968年 酵素電極法を用いた中央検査室用血糖測定器の開発 (Beckman glucose analyzer)
- 1970年 酵素比色法を用いた簡易血糖測定器の開発 (アイトーン:京都第一科学)
- 1977年 持続採血法を用いた人工膵臓の開発 (Biostator: Miles Laboratories, USA)
- 1987年 酵素電極法を用いた簡易血糖測定器の開発 (ExacTech, USA)
- 1999年 皮下留置酵素電極法を用いた持続血糖測定器の開発 (CGMS Gold: Medtronic MiniMed, USA)

## 持続血糖測定の原理

1. 持続採血法  
(人工膵臓)



2. 経皮測定法  
(Glucowatch  
→販売中止)



3. 微小灌流法  
(Glucoday S)



4. 皮下留置  
酵素電極法  
(Medtronic MiniMed,  
Abbott, Dexcom)



## 主な持続血糖測定器

Medtronic Minimed



Abbott



Predict Ability

Model predicts your  
help to manage diabetes  
using the most advanced  
Dual-Directional Smart  
Technology

DexCom



## 皮下留置式センサー

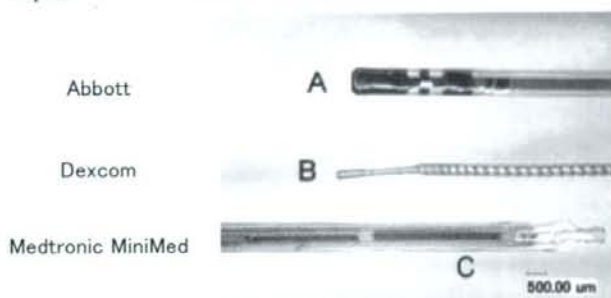
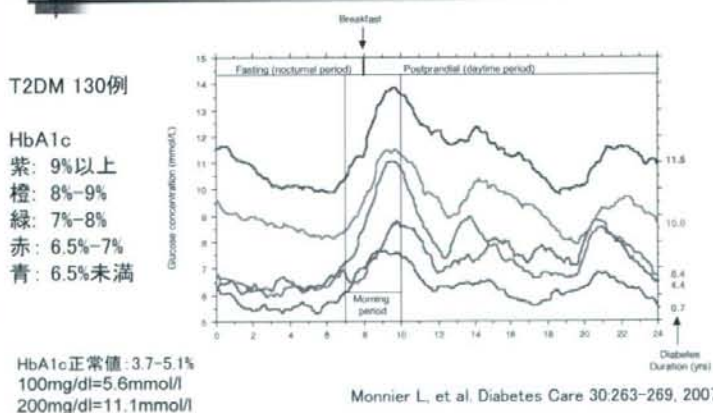


Figure 6. Commercially available transcutaneous sensors. (A) FreeStyle Navigator; (B) Dexcom STS; (C) Guardian RT.

Heller A, et al. Chem. Rev. 108: 2482-2505, 2008

## CGMデータとHbA1cの相関



## あかつき現象

- ▽ 糖尿病患者において、早朝に食事と関係なく血糖値が上昇する現象。
- ▽ あかつき現象を有する糖尿病患者の早朝空腹時血糖値を薬物療法で改善しようとする際、夜間低血糖の一因となりうる(いわゆる「鍋底型の血糖変動」)。

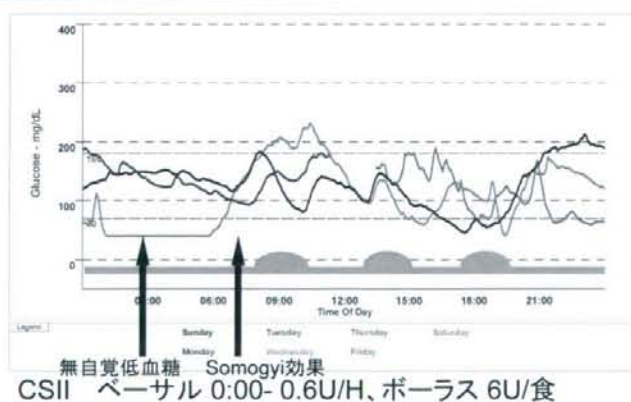
## 当院におけるCGM

- ▽ 倫理委員会により承認された臨床研究として実施。
- ▽ Medtronic MiniMed CGMS System Gold (血糖値のリアルタイム表示不可)を使用。
- ▽ 1型糖尿病を中心に、35例の糖尿病患者(疑い例を含む)に対して、同意書を取得した上で施行した。

## 症例

- ▽ 1型糖尿病(30歳代女性、15年前に発症)。
- ▽ 合併症なし。
- ▽ Cペプチド:測定限界以下。
- ▽ あかつき現象不明。
- ▽ CSIIにてHbA1c 6%台。
- ▽ CSII設定評価目的でCGMを実施。

## 睡眠中の無自覚低血糖



## 携帯型人工膵臓の可能性

- CGMのデータをインスリンポンプにフィードバックするclosed-loop型携帯型人工膵臓の研究が行われている(Weinzimer SA, 2008)。
- 低血糖時に警報を出すのみならず、自動的にインスリン注入量をせるので、重症低血糖予防に役立つ可能性がある。



## CGMベースの携帯型人工膵臓

- 深夜から早朝の血糖値は完全自動制御(full closed-loop: FCL)、ハイブリッド制御(hybrid closed-loop: HCL)いずれも良好にコントロールされている。
- 食後血糖値については、マニュアルでボラス注入するHCLの方がコントロール良好である。

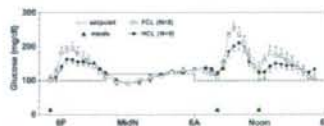


Figure 3—Glucose control in FCL control versus HCL control. Glycemic excursions under FCL (○) versus HCL (●). Horizontal dashed line, target glucose level (100 mg/dl from 8 p.m. to 10 p.m. and 120 mg/dl from 10 p.m. to 6 a.m.). ▲, meal marker.

Weinzimer SA *et al.* Diabetes Care 31:934-939, 2008



## CGMのエビデンス

- ▽ 1型糖尿病の血糖コントロール改善については、real-time CGMの有用性のエビデンスが集積されつつあるが、患者の年齢層により効果の差があることなどから、CGMの活用法について適切な患者教育の必要性が示唆される(The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2008)。
- ▽ 糖尿病合併妊娠において、macrosomiaの頻度を減らすのに有用(Murphy HR, 2008)。
- ▽ 重症低血糖予防に関する有用性については、まだエビデンスが集積されていない。

## まとめ (1)

- ▽ 日本におけるグルカゴンの所持率は低く(全回答者の8%、1型 15%、2型 3%)、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かかわらず、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。
- ▽ 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考えられた。



## まとめ (2)

- ▽ 持続血糖測定(CGM)、携帯型人工膵臓などの先進医療の発展は、重症低血糖の予防に役立つかもしれない。
- ▽ 海外ではCGMの保険適応・普及が進み、糖尿病治療への有用性に関するエビデンスが集積されつつあるので、日本国内でも早期の承認・保険適応が望まれる。

## 謝辞

- ▽ 本調査にご協力いただいた下記の医療施設のスタッフ、患者の皆様へ感謝します。  
愛媛県立中央病院、大石内科クリニック、国立病院機構 京都医療センター、国立病院機構 松本病院、佐久市立国保 浅間総合病院、調布東山病院、天理よろづ相談所病院、日本赤十字社医療センター、三咲内科クリニック、山田憲一 内科医院 (50音順)
- ▽ 本研究の実施に当たっては、厚生労働科学研究費補助金 (H18-糖尿病等-一般-005)の配布を得た。

厚生労働科学研究補助金（糖尿病戦略等研究事業）  
分担研究報告書

血糖認識トレーニングの展開戦略

分担研究者 北岡治子  
清恵会病院内科

研究要旨

低血糖は1型糖尿病患者で最もよく見られる急性合併症であるが、インスリン治療を受けている2型糖尿病患者や、頻度は少ないが経口血糖降下剤治療の患者でも見られる。特に、大規模研究の成績から厳格な血糖コントロールが糖尿病合併症の発症ならびに進展を阻止できるという多くのエビデンスが得られた一方、重症低血糖の頻度が増加していることも明らかとなっている。低血糖昏睡などの重症低血糖の問題のみならず、軽症でも頻回の低血糖は、正に患者の生活を脅かすものであると考えられる。

これらの低血糖予防に関する指導においては、低血糖の身体的な影響を十分理解するよう教育することはもちろんであるが、本研究ではさらに米国で臨床応用されている血糖認識トレーニング Blood Glucose Awareness Training (BGAT)を、日本において臨床応用可能にし、さらに普及するべく、インターネットならびに携帯電話上でWeb版を作成し、その効果を検証する。

#### A. 研究目的

血糖認識トレーニング Blood Glucose Awareness Training (BGAT)を、日本において臨床応用可能にし、さらに普及するべく、インターネットならびに携帯電話上で Web 版を作成し、その効果を検証する。

#### B. 研究方法

BGAT のトレーニングの意義、トレーニングの概略、患者さん自身のトレーニング支援、トレーニング指導者の指導支援などを構成要素としたホームページを作成する。また、実際のトレーニング指導者の養成も図る。

#### (倫理面への配慮)

トレーニング参加者には特定される個人情報には表出しないが、トレーニングにより集積されたデータについては学術情報として利用することに同意を得る。また、ID とパスワードを付与されたトレーニング参加者ならびに主治医のみアクセスできるサーバーの管理状況とした。

#### C. 研究結果

インターネット、携帯電話上の Web サイト（サーバー）の確保、ホームページ内容の構成、データ入力支援プログラムを作成した。

#### D. 考察

BGAT はトレーニング自体が指導者ならびに受講者の技術と時間を要するものであるが、インターネットを利用することで内容の標準化が可能となり、かなりの普及が得られると考えられる。

#### E. 結論

BGAT は Web 版を作成することにより、簡便化し普及すると考えられた。今後、この効果をさらに検証していく必要がある。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし




Research



Blood Glucose Awareness Training :BGAT  
血糖認識トレーニングの展開戦略

清恵会病院 北岡治子



## BGATの構成

- 第1章 血糖意識トレーニングについて
- 第2章 内部キューとしての身体症状の使い方
- 第3章 内部キューとしての作業能力キューの使い方
- 第4章 内部キューとしての気分と感情の使い方
- 第5章 外部キューとしてのインスリンと時間の使い方
- 第6章 外部キューとしての食事とインスリンの使い方
- 第7章 外部キューとしての身体活動、食事、インスリンを用いる
- 第8章 全体をまとめて

Research