

厚生労働科学研究費補助金 (循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業)
分担研究報告書

1 型糖尿病患者(現在 20 歳以上)における血糖変動、特に低血糖の実態

研究分担者 西村 理明 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 准教授
研究協力者 三石 純江 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 大学院生

研究要旨

日本人 1 型糖尿病患者における血糖変動、特に低血糖に焦点を当てた報告は少ない。

本研究では日本人 1 型糖尿病患者を対象に Flash Glucose Monitoring (以下 FGM) を 2 ヶ月間行った時の血糖変動の全容を評価し、さらに、FGM の開始時並びにおよび 2 ヶ月後に血糖変動指標ならびに低血糖の時間の長さがどのように変化するか、その詳細について検討した。

本研究では成人 1 型糖尿病 15 人を登録した。対象は年齢(以後、中央値(25-75 値)50.5 (68.8-57.5) 歳、HbA1c 7.6 (6.9-8.3) % であった。インスリン投与方法については、頻回インスリン注射療法 13 例 (86.7%)、CSII 2 例 (13.3%) であった。FGM 使用前後の HbA1c は 7.6 (6.9-8.3) % から 7.2 (6.7-7.8) % と有意に改善していた($p=0.047$)。総インスリン使用量、基礎インスリン比率間には有意な変化を認めなかった。

FGM を施行した 2 ヶ月間全体の FGM データから得られた血糖変動は、平均血糖値 167.5 (141.0-183.0) mg/dl、SD 67.2 (59.5-82.2) mg/dl、低血糖発現時間 76.4 (36.0-134.9) 分/日、重症低血糖発現時間 18.1 (5.6-43.9) 分/日であった。時間帯別の値は、時間帯毎に観察する、夜間平均血糖値 143.5 (123.8-169.8)mg/dl、夜間 SD 63.3 (53.6-70.2)mg/dl、夜間低血糖発現時間 41.8 (14.7-57.9)分/日、夜間重症低血糖発現時間 9.9 (2.3-23.9)分/日、日中平均血糖値 169.5 (146.0-189.8)mg/dl、日中 SD 67.3 (58.5-84.9)mg/dl、日中低血糖発現時間 43.2 (20.8-86.2) 分/日、日中重症低血糖発現時間 10.4 (3.3-19.3)分/日であった。

ベースライン期間と最終期間の比較において、24 時間平均血糖値と SD、低血糖発現時間、重症低血糖発現時間に関して、すべて有意差を認めなかった。しかし、日中重症低血糖発現時間は 1.1(0.0-12.9)分/日から 7.5(0.0-38.1)分/日と有意に増加していた($p=0.046$)。

HbA1c の中央値が 7.6% である日本人 1 型糖尿病の集団において、FGM を 2 ヶ月行った時の低血糖発現時間は 76 分/日、重症低血糖発現時間は 18 分/日であった。また、FGM の使用は、低血糖発現時間を増加させることなく HbA1c を有意に改善させる可能性が示された。

A. 研究目的

Flash Glucose Monitoring (FGM) (FreeStyle Libre; Abbot Diabetes Care Ltd.)は、欧州で上市された新規血糖モニタリングシステムである。このシステムはセンサーと測定値の読み取り機器の2つの部分から構成されている。センサーは皮下間質液のグルコース濃度を15分毎に記録し、過去8時間以内のデータを蓄積する。このセンサーは使い捨てで、14日間使用が可能であり、calibrationのためのSMBGが不要といったメリットをもつ。測定値の読み取り機器を皮膚に装着したセンサーにかざすと、直近の血糖値、過去8時間の血糖値の推移、さらにそのトレンドを示す矢印が表示される。さらには、90日間のデータが保存できる画期的なツールである。

SMBGでは測定時にしか得られない血糖値が、FGMを使用することで連続的な情報として得ることができ、またなにより簡便に測定できることから、血糖コントロールの全容が判明し、インスリン量などの治療方針が決定しやすくなる。しかし、日本人1型糖尿病患者における血糖変動、特に低血糖に焦点を当てた報告はない。本研究では日本人1型糖尿病患者を対象に、FGMを2ヶ月間使用し血糖変動の全容を評価し、さらに、FGMの開始時並びに2ヶ月後に血糖変動指標ならびに低血糖の時間の長さなどがどのように変化するか検討した。

B. 研究方法

対象は、東京慈恵会医科大学附属病院(本院)糖尿病・代謝・内分泌内科に通院中の18歳以上のインスリン依存の1型糖尿病患者で、6ヶ月以上インスリン治療をうけ試

験開始時までにインスリン処方を3ヶ月以上継続している者、1日1回以上の追加インスリン投与及び1日1回以上の基礎インスリン投与または持続皮下インスリン注射療法(CSII)をうけており、試験期間中に変更が見込まれない者、HbA1cが6.0%以上9.0%未満、試験開始前2ヶ月以上にわたり、定期的にself-monitoring of blood glucose (SMBG)を行っている者、試験機器の技術的な使用が可能であると研究者が判断した者とした。ただし、妊娠または妊娠の可能性のある患者や研究期間中に妊娠を計画している患者、進行した慢性合併症がある患者や人工透析をうけている患者、

過去6ヶ月間に急性心筋梗塞を発症した患者、安全性を脅かす合併症または症状(不安定な冠動脈疾患、嚢胞性線維症、重度の精神疾患、摂食障害または摂食障害の疑い、その他長期的なコントロール不良疾患など)がある患者、ペースメーカーまたはその他の神経刺激装置を装着している患者、その他研究者が不適切と判断した患者は除外した。

スクリーニングと登録後、血液検査及び基礎データの測定を行った。その後FGMを2ヶ月間使用し、再度血液検査及びデータ測定を行った。また、2ヶ月間のFGMデータを回収した。主要評価項目は2ヶ月間の血糖変動(平均血糖値、標準偏差(SD)、低血糖(血糖値70mg/dl未満)発現時間、重症低血糖(血糖値54mg/dl未満)発現時間)、FGM使用前後のHbA1c、ベースライン期間と最終期間の低血糖(血糖値70mg/dl未満)発現時間とし、副次評価項目はベースライン期間と最終期間の24時間平均血糖値、SD、重症低血糖(血糖値54mg/dl未満)発現時間

とした。また、夜間(0-6時)と日中(6-24時)の時間ごとの解析を行った。ベースライン期間と最終期間の各評価項目解析では、評価期間中のセンサー読み取りのリーダーへのデータ転送頻度が50%以上で、72時間以上のFGMデータがある症例を解析対象とした。ベースライン期はFGM使用開始から14日間で、データ転送頻度50%以上をみたく最初の7日間のFGMデータを対象とし、最終期間はFGM使用終了前14日間で、データ転送頻度50%以上をみたく最後の7日間のFGMデータを対象とした。

統計解析はSPSS Ver. 22.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA, www.spss.com)で行った。評価項目については、全てのパラメータを中央値(25-75%値)で表記し、Wilcoxonの符号付き順位検定で比較した。

本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会によりされた。(受付番号29-090)また、すべての患者から書面にてインフォームドコンセント得ている。

C. 研究結果

2018年9月2日から12月12日の間に15人を登録した。対象は年齢50.5(68.8-57.5)歳、HbA1c7.6(6.9-8.3)%であった(表1)。インスリン投与方法については、頻回インスリン注射療法13例(86.7%)、CSII2例(13.3%)であった。FGM使用前後のHbA1cは7.6(6.9-8.3)%から7.2(6.7-7.8)%と有意に改善しており(p=0.047)、body mass index(BMI)、総インスリン使用量、基礎インスリン比率は有意な変化を認めなかった。SMBG回数は3.5(2.0-5.3)回/日から1.5(0.0-3.0)回/日と有意に減少していた(p=0.012)(表1)。

2ヶ月間全体のFGMデータから得られた血糖変動値は、平均血糖値167.5(141.0-183.0)mg/dl、SD67.2(59.5-82.2)mg/dl、低血糖発現時間76.4(36.0-134.9)分/日、重症低血糖発現時間18.1(5.6-43.9)分/日であった(表2)。時間帯別に評価すると、夜間平均血糖値143.52(123.8-169.8)mg、夜間SD63.3(53.6-70.2)mg/dl、夜間低血糖発現時間41.8(14.7-57.9)分/日、夜間重症低血糖発現時間9.9(2.3-23.9)分/日、日中平均血糖値169.5(146.0-189.8)mg/dl、日中SD67.3(58.5-84.9)mg/dl、日中低血糖発現時間43.2(20.8-86.2)分/日、日中重症低血糖発現時間10.4(3.3-19.3)分/日であった(表2)。

ベースライン期間と最終期間の24時間平均血糖値、SD、低血糖発現時間、重症低血糖発現時間はすべて有意差を認めなかった(表2)。しかし、時間帯別に解析すると、日中重症低血糖発現時間は1.1(0.0-12.9)分/日から7.5(0.0-38.1)分/日と有意に増加していた(p=0.046)(表2)。さらに、2ヶ月後の低血糖発現時間の予知因子を特定するため、血中Cペプチド(ng/mL)、ベースライン期と2ヶ月後のHbA1c、SMBG回数、追加インスリンの変化量(HbA1c(%))、SMBG回数(回/日)、追加インスリン量(U/kg)を独立変数とし線形重回帰分析を行った。その結果、追加インスリン量(U/kg)が有意に低血糖発現時間と関連していた(p=0.02)。

D. 考察

日本人1型糖尿病を対象にFGMを2ヶ月間にわたって装着し、その血糖変動を評価

した初めての報告である。低血糖発現時間 76.4 (36.0-134.9)分/日、重症低血糖発現時間 18.1 (5.6-43.9)分/日と低血糖を発現していることが判明した。

FGM を 2 ヶ月使用することにより全体の低血糖発現時間を増加させることなく、HbA1c が改善した。しかしながら、日中重症低血糖発現時間は 1.1 (0.0-12.9)分/日から 7.5 (0.0-38.1)分/日と数分間とはいえ増加したことに留意する必要がある。今回、対象とした患者は血糖コントロールの意識が高いので、FGM のデータを見ることで患者自身による追加インスリン注射という介入が行われるようになり、低血糖が増えた可能性を想定する必要がある。

本試験にはいくつかの limitation がある。まず、対象が少数である。次に、ランダム割り付けされた比較対照がない前後試験であることが挙げられる。今後、より大規模でかつ対照群をおいたランダム化比較試験による検討が望まれる。

E . 結論

日本人 1 型糖尿病患者において FGM を 2 ヶ月間使用して血糖変動を観察した。その結果、低血糖発現時間は 76 分/日、重症低血糖発現時間は 18 分/日であった。また、FGM の使用は、低血糖発現時間/1 日を増やすことなく HbA1c を改善させる可能性が示

された。

F . 研究発表

1) 論文発表

1. Nishimura R, Sano H, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Ebara F, Matsudaira T, Ishikawa S, Sakamoto T, Tajima N, Utsunomiya K., Population-based cross-sectional study on insulin resistance and insulin-secretory capacity in Japanese school children. J Diabetes Investig. 2017;8:672-676.

2. Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima SI, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, Nishimura A, Utsunomiya K, Inagaki N, Atsumi Y. The Effect of Novel Glucose Monitoring System (Flash Glucose Monitoring) on Mental Well-being and Treatment Satisfaction in Japanese People with Diabetes. Adv Ther. 2018 ;35:72-80.

2) 学会発表 なし

G . 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. 患者背景 (n=15)

	ベースライン	2ヶ月後	P value [†]
年齢 (歳)*	50.5 (38.8-57.5)	-	-
男性 (%)#	7人 (46.7%)	-	-
罹病期間 (年)*	16 (3.8-26.5)	-	-
HbA1c (%)*	7.6 (6.9-8.3)	7.2 (6.7-7.8)	0.047
BMI (kg/m ²)*	20.8 (18.8-22.1)	21.1 (19.5-22.5)	0.386
SMBG 回数(回/日)	3.5 (2.0-5.3)	1.5 (0.0-3.0)	0.012
総インスリン量 (U/kg)*	0.52 (0.36-0.61)	0.49 (0.38-0.62)	0.859
基礎インスリン比率 (%)	0.35 (0.26-0.52)	0.34 (0.26-0.51)	0.678

*中央値(25-75%値), # percent, †Wilcoxon の符号付き順位検定

BMI: body mass index, SMBG: self-monitoring of blood glucose

表 2. 血糖変動 (n=15)

		全期間	ベースライン	2ヶ月後	P value [†]
平均血糖値 (mg/dl)*	24時間	167.5(141.0-183.0)	172.1(144.9-199.3)	166.6(135.6-187.2)	0.315
	夜間	143.5(123.8-169.8)	155.1(122.9-179.5)	134.0(106.6-177.0)	0.064
	日中	169.5(146.0-189.8)	176.2(148.5-212.3)	167.6(146.9-194.3)	0.300
標準偏差 (mg/dl)*	24時間	67.2(59.5-82.2)	62.7(46.3-70.8)	56.3(46.0-75.1)	0.875
	夜間	63.3(53.6-70.2)	28.1(23.8-37.9)	25.2(18.1-35.2)	0.778
	日中	67.3(58.5-84.9)	60.6(47.4-69.8)	55.6(47.2-74.3)	0.778
低血糖発現時間 (分/日)*	24時間	76.4(36.0-134.9)	69.7(46.0-75.1)	69.7(16.1-129.1)	0.109
	夜間	41.8(14.7-57.9)	33.2(9.6-50.9)	29.0(1.6-82.0)	0.950
	日中	43.2(20.8-86.2)	24.7(6.4-54.6)	23.6(5.9-108.2)	0.060
重症低血糖発現時間 (分/日)*	24時間	18.1(23.0-63.5)	14.0(0.0-42.9)	24.7(0.0-57.3)	0.155
	夜間	9.9(2.3-23.9)	10.7(0.0-26.3)	0.0(0.0-26.3)	0.767
	日中	10.4(3.3-19.3)	1.1(0.0-12.9)	7.5(0.0-38.1)	0.046

*中央値(25-75%値)

†Wilcoxon の符号付き順位検定(ベースライン vs 2ヶ月後)

夜間:0-6時, 日中:6-24時

低血糖:血糖値 < 70mg/dl, 重症低血糖:血糖値 < 54mg/dl