

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 型糖尿病小児における血糖変動可視化が血糖コントロールへ及ぼす影響に関する検討

研究分担者 菊池信行 横浜市立みなと赤十字病院 小児科 部長

研究協力者 大杉康司 横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター

指導診療医

研究要旨

本邦において 2016 年よりフラッシュグルコースモニタリング (FGM) が使用可能となった。この機器を用いて内因性インスリンが廃絶した小児の 1 型糖尿病患者における血糖変動を確認した。また、可視化されることでのコントロールへの影響や、これによる治療満足度の変化の有無を調査した。

当科通院中の 6 歳以上、思春期末発来の 1 型糖尿病患者のうち、発症後 3 年以上が経過し、内因性インスリン分泌が廃絶している 1A 型糖尿病患者で、持続血糖測定モニタリング (CGM) を用いたインスリンポンプ療法を行っていない児を対象とした。登録時に Free Style リブレ (以下、リブレ) を用い、通常的生活下で血糖モニタリングを施行しながらインスリン調整をし、2 か月後、リーダーを回収した。2 か月以上の期間をおいたのち、Free Style リブレ Pro (以下、リブレプロ) を用い再度通常的生活下で連続して血糖モニタリングを施行した。主要評価項目として、期間中の血糖変動を確認し、リブレおよびリブレプロ装着中の血糖変動の差異を検討した。その他の評価項目として使用期間中の HbA1c の変化、使用前後に本人および保護者に QOL を測るための質問紙 (DTR-QOL: Diabetes Therapy Related QOL) を用いた患者アンケート、低グルコースの出現頻度、装着に関する事項 (平均装着時間、モニターチェック回数) を評価した。初回のリブレおよびリブレプロの装着、質問紙の説明は十分慣れた担当医が行った。

対象者は 8 例 (男児 4 例、女児 4 例、平均年齢 11.4 歳、平均罹病期間 5.6 歳) であった。調査時のインスリン投与方法は頻回注射法が 7 例、CSII が 1 例であった。全症例の全装着時間の平均グルコース値はリブレ装着期間で 202 ± 101 mg/dl、リブレプロ装着期間で 188 ± 103 mg/dl であった。HbA1c は調査前、リブレ装着後、リブレプロ装着後で変化は見られなかった。DTR-QOL のアンケート結果では、保護者の低血糖に関する QOL の評価項目において使用前後で改善がみられたが、有意な差ではなかった。70mg/dl 以下の低グルコースは全装着時間の 8.6% (4-19%) であった。1 日のうちの全症例の平均としてスキャン回数は 1 日当たり 12.4 回 (4.7 回から 38.6 回) であり、そのうち本人以外によるスキャンは 1 日当たり 1-2 回程度であり本人が睡眠中の夜間に保護者が行っていることが多かった。

FGM を装着することによりインスリンが廃絶した小児 1 型糖尿病の患者においては成人において報告されているよりも、血糖変動が大きく、低血糖も多くみられることが分かった。リブレおよびリブレプロ装着中の血糖変動は、有意差は認めなかった。使用 1-2 か月の時点では QOL の改善までは至っていないが特に保護者においては、低血糖への不安が軽減されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

血糖値は自己血糖測定器を用いた **SMBG** (**Self Monitoring of Blood Glucose**) が行われるのが一般的である。しかし、従来の自己血糖測定器では、日内の変動幅、食後血糖上昇度、血糖値の日差変動などの評価が困難である。特に小児の **1** 型糖尿病患者においては、成人の **1** 型糖尿病患者と比較し食事量や活動量の変化が大きいこと、感染症の罹患頻度が高いこと、精神的な影響や思春期のホルモン動態などにより、血糖変動の予測がさらに難しいとされる¹⁾。そのため、血糖変動が大きくなり、コントロールが悪化し、合併症の進展につながる可能性が高いことから、新たな血糖測定方法の開発が期待されていた。

2016 年 **12** 月から保険適応となった **Free Style** リブレ **Pro**(以下、リブレプロ)、**2017** 年 **9** 月に保険適応となった **Free Style** リブレ(以下、リブレ)は、いずれも組織間質液中のグルコース値を持続的に記録するグルコースモニタリングシステムである。リブレプロは医療者用のブラインドタイプである。装着したセンサに保存された **14** 日分のデータは、患者が医療機関に再来院した際、リブレプロのリーダーを用いてスキャンすることで、ダウンロードすることができる。これにより医師は、患者の **14** 日間のグルコースプロフィールを把握できる。一方リブレは患者自身がリアルタイムにグルコースプロフィールを確認することができるパーソナルタイプであり、患者自身でセンサを装着でき、装着中の最長 **14** 日間、リブレのリーダーをかざすことで実際の血糖変動を可視化することができる。

リブレを使用することで従来の自己血糖測定に比べて、低血糖発現時間が短縮され、**HbA1c** の変化量も同程度であることや²⁾、

小児においても精度は患者の年齢や性別などの身体的特徴には影響をうけず、様々な年代の小児に使用できることが報告されている¹⁾。また、成人 **1** 型および **2** 型糖尿病患者において **96%** がリブレによる測定を「簡単」「苦痛や困難さを軽減する」と回答しており、治療に対する負担が軽減されることが予測されている³⁾。

そこでこれら機器を用いて小児 **1** 型糖尿病患者において **HbA1c** に影響を与えず、血糖変動を把握することで血糖コントロールが改善することや、患者の自己血糖測定に関する負担を減らし治療満足度を向上させるかどうかを調査した。

B. 研究方法

・対象

当科通院中の思春期未発来 of **1A** 型糖尿病患者で、発症後 **3** 年以上が経過し、インスリン分泌が廃絶しているものとした。**1A** 型糖尿病の定義は抗 **GAD** 抗体または抗 **IA-2** 抗体が陽性であることとした。なお、リブレおよびリブレプロに保険対象外の **6** 歳未満の児は除いた。

・方法

調査前に対象症例の患者背景である年齢、性別、既往歴、血液検査所見 (**HbA1c**、血中随時 **CPR**) をまとめた。登録時にリブレを用い、通常的生活下でタイムリーに血糖モニタリングを施行しながらインスリン調整をし、**2** か月後、リーダーを回収し装着期間の血糖変動記録を作成した。**2** か月以上の期間をおいたのち、リブレプロを用い再度通常的生活下で連続して血糖モニタリングを施行し、装着期間の血糖変動記録を作成した。主要評価項目として、リブレ装着時の血糖変動とリブレプロ装着時の血糖

変動を比較した。副次的評価項目としてリブレ使用前後の **HbA1c** の変化、リブレ使用前後に本人および保護者に **QOL** を測るための質問紙 (**DTR-QOL: Diabetes Therapy Related QOL**) を用いた患者アンケート、リブレとリブレプロの解析結果から **70 mg/dl** 以下の低グルコースの出現頻度、装着に関する事項 (平均装着時間、モニターチェック回数) を抽出しその差異、有害事象を評価した。

DTR-QOL は、糖尿病患者の **QOL** を測定できる質問紙であり、特徴として、糖尿病治療の **4** つの領域 (**1** . 社会活動/日常活動の負担、**2** . 治療への不安と不満、**3** . 低血糖、**4** . 治療満足度) で評価が可能であり、治療変更前後など質問票を活用することにより **QOL** に対する効果を見ることができる。低グルコースの出現頻度および平均装着時間やモニターチェック回数などの装着に関する事項に関しては、リーダーのデータをコンピュータにダウンロードすることで得た。

・倫理的配慮

今回の研究は、「公立大学法人横浜市立大学 人を対象とする医学系研究倫理委員会」において承認を得た (承認番号 **B171000050**) 。

C . 結果

対象者は **8** 例 (男児 **4** 例、女児 **4** 例、平均年齢 **11.4 ± 0.7** 歳、平均罹病期間 **5.6** 年 ± **1.9** 年) であった。調査時のインスリン投与方法は頻回注射法が **7** 例、**CSII** が **1** 例であった。**1** 型糖尿病以外の既往歴として、**1** 例に自閉症、**1** 例に注意欠陥多動性障害 (**ADHD**) があった。また、**1** 例はリブレ装着後に **Sensor Augmented Pump** 治療に変更し、**1** 例は装着を拒否したためリブ

レプロは残りの **6** 例で装着行った。調査時の **HbA1c** は **8.5 ± 1.1** %、血液中の随時 **CPR** は **6** 例で **0.01ng/ml** 未満、残りの **2** 例はそれぞれ **0.05ng/ml**、**0.06ng/ml** であった (表 **1**) 。

全症例の全装着時間の平均グルコース値は、リブレプロ装着期間で **188 ± 103 mg/dl**、リブレ装着期間で **202 ± 101mg/dl** であり (表 **2**)、有意な差は認めなかった。**HbA1c** は **8.5 ± 1.1** % から **8.6 ± 0.8** % と変化はなかった。**DTR-QOL** のアンケート結果では、保護者の低血糖に関する **QOL** の評価項目において使用前後で **33.1** 点から **39.6** 点へ点数が増加していたが有意な差ではなかった。その他の総スコア、日常生活における負担・治療に対する不安・治療満足度のいずれのサブスコアに関しても有意な変化はみられなかった (図 **1**)。 **2** か月間で **1** 人あたりの使用センサ数は平均 **2.8** 個 (**2-4** 個)、平均使用日数は最大 **14** 日間のうち **8.3** 日であり、中断の理由としては掻痒感や物理的衝撃などであった。掻痒感は **6** 例に見られた。**70mg/dl** 以下の低グルコースは全体の時間の **8.6** % (**4-19** %) であった (表 **2**)。 **1** 日のうちの全症例の平均としてスキャン回数は **1** 日当たり **12.4** 回 (**4.7** 回から **38.6** 回) であり、そのうち本人以外によるスキャンは **1** 日当たり **1-2** 回程度であり本人が睡眠中の夜間に保護者が行っていることが多かった。(表 **3**)

今回の研究を通して掻痒感以外の有害事象は認めなかった。

D . 考察・結論

FGM を装着することによりインスリンが廃絶した小児 **1** 型糖尿病の患者においては血糖変動が大きく、低血糖も多くみられることが分かった。リブレおよびリブレプ

口装着中の血糖変動は現段階では、有意差は認めず、コントロールの改善はみられなかった。また、**DTR-QOL** を用いた患者・保護者に対するアンケートにおいて、総スコア、社会活動/日常活動の負担、治療への不安と不満、低血糖、治療満足度いずれにおいても **QOL** の改善には至っていなかった。

しかし低血糖に関する因子では保護者において、改善している傾向があり、低血糖への不安が軽減されている可能性があると考えられた。これは多くの保護者が、患者が寝ている夜間に 1-2 回程度のスキャンをしていることから、低血糖を回避することで血糖調整の一助になっている可能性があると考えられた。

本研究では 5 例で皮膚の掻痒感を認めたが、有害事象の頻度に関しては皮膚トラブルが 36% で生じたとの成人の報告³⁾に比較して多かった。

本研究は症例数の少ない、短期間の検討である。これらの患者に対して装着を継続し、長期的に観察していくことで使用に慣れ、コントロールが改善されることを期待する。

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

F. 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

G. 参考文献

- 1) Edge J, et al. **An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes.** Arch Dis Child 2017; 102: 534-549
- 2) Bolinder J et al. **Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial.** Lancet 2016 ;388 (10057):2254-2263
- 3) Bailey T, et al **The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System.** Diabetes Technol Ther. 2015: 787-94

表1 患者背景

症例	性別	初診時年齢(歳)	調査時年齢(歳)	罹病期間(年)	調査時HbA1c (%)	インスリン投与方法	血中随時CPR(ng/ml)	装着後HbA1c (%)
1	F	6.3	11.8	5.4	7.8	MDI	<0.01	8.2
2	M	4.0	11.1	7.1	8.8	MDI	<0.01	8.6
3	F	6.4	11.4	5.0	9.1	MDI	<0.01	8.8
4	F	7.0	11.9	4.9	8.6	CSII	<0.01	8.6
5	M	8.4	11.9	3.5	7.0	MDI	0.05	7.9
6	F	8.7	11.8	3.1	8.7	MDI	0.06	9.1
7	M	3.6	11.9	8.3	10.5	MDI	<0.01	10.0
8	M	1.9	9.8	7.8	7.5	MDI	<0.01	7.2

表2 リブレ装着時の血糖変動

症例	平均グルコース値(mg/dl)	標準偏差	目標高値 (%)	目標範囲内 (%)	目標低値 (%)	低グルコースイベント(回)
1	200	84	74	21	5	18
2	244	126	74	19	7	13
3	200	88	71	24	5	12
4	190	84	72	24	4	10
5	161	95	49	32	19	23
6	239	151	71	18	11	17
7	244	114	79	17	4	5
8	142	67	46	40	14	36

表3 リブレ使用状況

症例	使用個数(個)	平均使用日数(日)	スキャン回数(回)	保護者スキャン回数(回)
1	3	11.33	8.6	1-2
2	2	11.5	4.7	1
3	3	7	15.8	1-2
4	3	11	4.9	2-3
5	2	11	6.7	0
6	2	5	7.3	1
7	3	4.3	12.3	1
8	4	5.5	38.6	全て

図1 リブレ装着前後のDTR-QOLの変化

