

175. 1型糖尿病における持続血糖データと血管合併症の関連

辻野 大助

東京慈恵会医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科

Key words : 持続血糖モニター, CGM, 1型糖尿病, 血管合併症

緒言

現在、糖尿病患者の日常生活における血糖値を把握する手段として、血糖自己測定 (SMBG) が頻用されている。しかし、1日数回の SMBG の結果では一見正常範囲に収まっているようにみえても、持続血糖モニター (CGM) を施行すると、食後や夜間などに思いもよらぬ血糖変動がみられたり、低血糖を認めることがある。血糖変動を白日の下にさらすことを可能としたのが CGM の最大のメリットである。

本研究は、1型糖尿病に対して CGM を一定期間行い血糖変動を観察し、その後の大血管合併症及び細小血管合併症の経年的な発症・進展が、当初行った CGM の各測定項目と関連があるか検討することを目的とした。CGM を施行した1型糖尿病患者に対して、大血管合併症の指標として CAVI (心臓足首血管指数)、ABI (足関節上腕血圧指数)、細小血管合併症の指標として尿中アルブミン、尿蛋白定量、眼底検査、CVR-Rなどを測定しており、5年10年経過した後再度検査し統計解析する予定である。

現状では、基礎となる CGM データに関して、24時間の血糖変動の実態、特に低血糖の実態と HbA1c 値との関連について解析し、学会報告し、原著論文として投稿済みであるため、本稿で報告させて頂く。

方法

対象は、basal-bolus インスリン療法 (CSII を除く) にて治療中、当院に入院した直後から CGM を装着した1型糖尿病患者 101名とした。入院後1ヶ月以内の HbA1c 値に応じて、A群 : HbA1c < 7.2%、B群 : 7.2% ≤ HbA1c < 8.2%、C群 : 8.2% ≤ HbA1c < 9.2%、D群 : HbA1c ≥ 9.2% の4群に対象者をほぼ均等に分けた。HbA1c グループ別に、24時間の平均血糖値、標準偏差 (SD)、低血糖の時間、夜間 (23時から翌6時まで) 低血糖の時間、高血糖の時間を比較した (Kruskal-Wallis 検定)。次に、HbA1c 値によって低血糖や夜間低血糖を起こす頻度がどのように増減するか検討した。結果は全て、中央値 (25-75% 値) を用いて表現し、低血糖は < 70 mg/dL、高血糖は > 180 mg/dL と定義した。本研究は、東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認のもと実施した。

結果

各群の人数は、A群 24名、B群 26名、C群 27名、D群 24名であった。男女比は、A: 5/19、B: 8/18、C: 10/17、D: 9/15 で、全ての群において女性の方が多かった。年齢 (歳) は、A: 36.5 (32.0-58.8)、B: 41.5 (31.5-54.5)、C: 41.0 (32.0-55.0)、D: 42.0 (35.0-57.8) (P = 0.956)、罹病期間 (年) は A: 11.0 (5.3-30.0)、B: 15.0 (7.8-25.5)、C: 15.0 (5.0-24.0)、D: 10.5 (7.3-15.0) (P = 0.653)、BMI (kg/m²) は A: 20.3 (18.2-22.3)、B: 22.6 (21.0-24.9)、C: 22.4 (20.0-23.8)、D: 22.2 (20.3-25.3) (P = 0.007)、尿中 CPR (μg/日) は A: 1.2 (0.9-3.9)、B: 0.9 (0.6-2.6)、C: 1.3 (0.7-3.6)、D: 1.0 (0.5-6.0) (P = 0.622) であり、BMI にのみ有意差を認めた。

24時間の CGM データをみると、24時間平均血糖値が A: 133 (114-155)、B: 158 (132-188)、C: 182 (152-206)、D: 186 (143-215) mg/dL と、HbA1c が高くなるにつれて有意に高かった (P < 0.001)。逆に、低血糖の時間は A: 170 (58-341)、B: 78 (0-210)、C: 45 (0-105)、D: 20 (0-105) 分で、夜間低血糖の時間は A: 120 (5-269)、B: 25 (0-120)、C: 0 (0-60)、D: 0 (0-89) 分であり、共に HbA1c が高いグループほどそれぞれ有意に短かった (P = 0.014、P =

0.019)。興味深いことに、24時間血糖の標準偏差 (SD) は、A: 53 (40-65)、B: 54 (45-70)、C: 64 (55-76)、D: 58 (48-80) と、HbA1c のグループ間で有意差を認めなかった (P = 0.165)。

実際に、図1にそれぞれの HbA1c グループに属する対象者の糖濃度の中央値 (25-75 %値) を5分毎にプロットしたグラフを示した。血糖変動のパターンは全てのグループで極めて似ていたが、HbA1c が低いグループでは夜間を中心に低血糖がみられ、HbA1c が高いグループでは日中の高血糖が顕著であった。

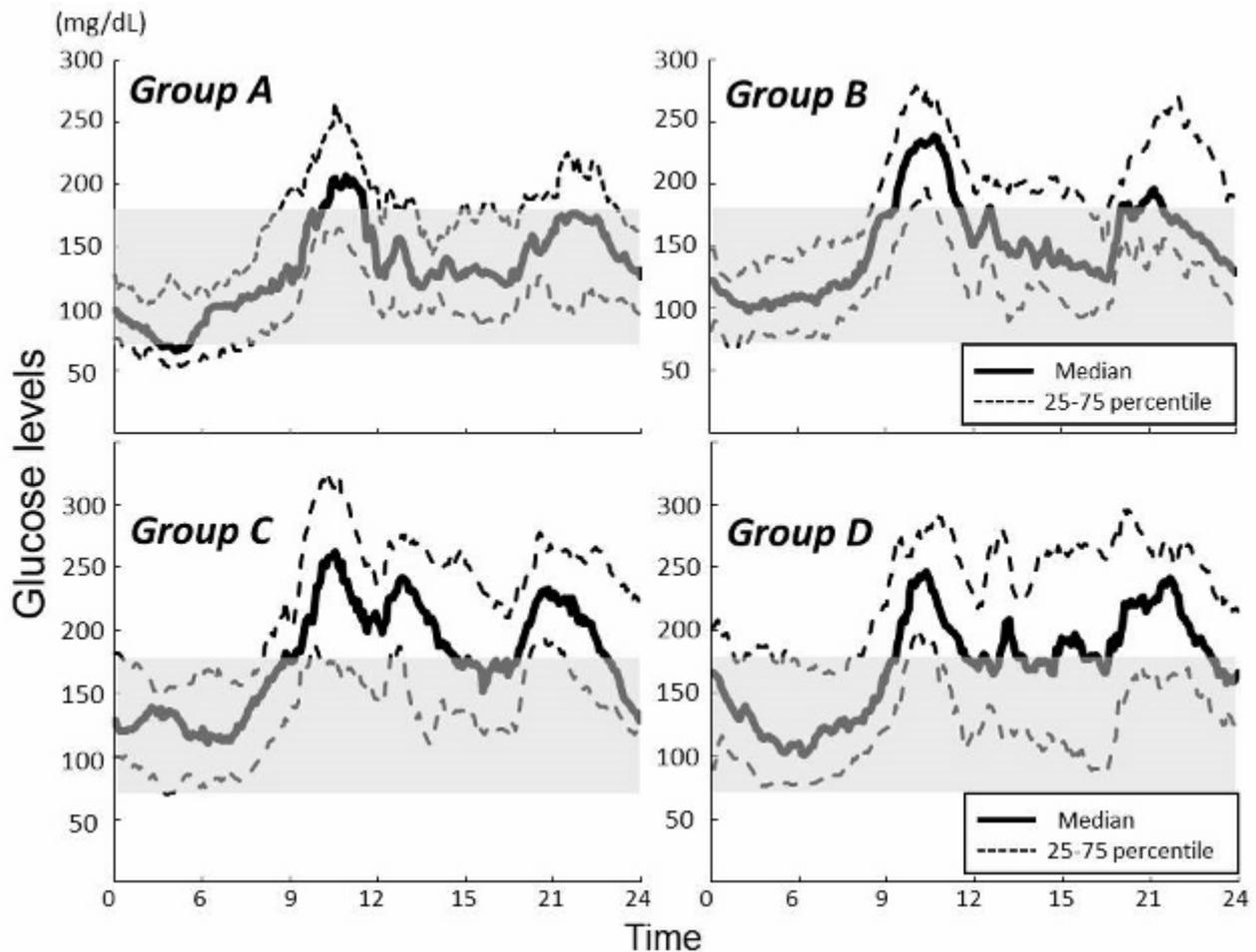


図1. 1型糖尿病患者 101 名の HbA1c グループ別の 24 時間血糖変動

A 群 : HbA1c < 7.2 %、B 群 : 7.2 % ≤ HbA1c < 8.2 %、C 群 : 8.2 % ≤ HbA1c < 9.2 %、D 群 : HbA1c ≥ 9.2 %

次に、低血糖の有無、夜間低血糖の有無について、独立変数を年齢、BMI、尿中 CPR、HbA1c 値、総インスリン投与量、SD とした二項ロジスティック回帰分析を用いて検討した。低血糖の有無は HbA1c 低値とのみ有意な関連を示していた (低血糖のオッズ比 0.537、P = 0.001)。夜間低血糖の有無に関しては、HbA1c 低値と (夜間低血糖のオッズ比 0.590、P = 0.003) だけでなく、SD 高値とも有意な関連を示していた (夜間低血糖のオッズ比 1.026、P = 0.045)。

考 察

今回私たちは症例を集積し、basal-bolus インスリン療法にて治療中の 1 型糖尿病患者 101 名の CGM データについて解析した。HbA1c 値によって 4 つのグループに分けたところ、血糖変動のパターンは全てのグループで同様であり、変動の大きさの指標である SD は全てグループで 50-60 程度であり有意差を認めなかった。また、HbA1c が低いグループほど低血糖の時間及び夜間低血糖の時間がそれぞれ有意に長くなった。この結果は、現状の 1 型糖尿病診療では、HbA1c が改善しても血糖の変動は改善せず、低血糖の発症が増えることを示唆している。

二項ロジスティック回帰分析によって、低血糖や夜間低血糖の有無に関わる因子についても検討したが、HbA1c 値が1%増加することで低血糖の発症リスクが46%低下し、夜間低血糖の発症リスクが41%低下することが示された。

また、血糖変動の指標であるSDが夜間低血糖の有無と関連していたことは極めて興味深い。夜間低血糖を起こしたことが、その後の血糖値の乱れにつながることを示唆される結果である。同様に、81名の糖尿病患者に1週間CGMを施行し解析した報告でも、血糖変動の指標である%CVが低血糖リスクと相関していた¹⁾。

本研究では、低血糖を予防しつつ高血糖を改善する個人に合わせた治療を目指す上で、頻回注射法(MDI)によるbasal-bolusインスリン療法では限界があることが示唆された。そこで、各時間帯ごとに基礎インスリン投与量を変更することができる持続皮下インスリン注入療法(CSII)は有用である可能性が高い。実際に、MDIでは低血糖が頻発していた1型糖尿病患者において、CSIIを導入することによってHbA1c値が改善し、かつ低血糖リスクが著明に低下したと報告されている²⁾。

また最近、リアルタイムの血糖値が表示されるCGM機能を装備したCSII機器であるsensor augmented pump(SAP)が保険診療で使用できるようになった。現状では1型糖尿病の最適な治療法としては、SAPで日頃の血糖コントロールをしつつ、たまにレトロスペクティブな従来のCGMを行い血糖変動の問題点を抽出することで、その後のCSIIの注入プログラムの調整に役立てる手法が良いのではないかと我々は考えている。

共同研究者

本研究の共同研究者は、東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科の西村理明、恩田美湖、瀬尾千顕、安藤精貴、森本彩および宇都宮一典である。

文 献

- 1) Rodbard D. Hypo- and hyperglycemia in relation to the mean, standard deviation, coefficient of variation, and nature of the glucose distribution. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Oct;14(10):868-76. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22953755. DOI: 10.1089/dia.2012.0062.
- 2) Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Mar;25(3):593-8. PMID: 11874953.