

持続糖濃度測定装置(CGMS)を用いた1型糖尿病患者における重症無自覚低血糖のリスクの検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 五月女, 浩子, 三浦, 順之助, 保科, 早里, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031911

原 著

持続糖濃度測定装置（CGMS）を用いた1型糖尿病患者における 重症無自覚低血糖のリスクの検討

¹東京女子医科大学医学部3年²東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）ソウトメヒロコ¹・ミウラジュンノスケ²・ホシナ サリ²・ウチガタ ヤスコ²
五月女浩子¹・三浦順之助²・保科 早里²・内潟 安子²

（受理 平成29年10月26日）

Investigation of the Risk Factors for Severe Hypoglycemia Unawareness in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)

Hiroko SOTOME¹, Junnosuke MIURA², Sari HOSHINA² and Yasuko UCHIGATA²¹Third Grade Medical Student, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University²Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Background/Aim: Low blood glucose index (LBGI), a predictor of hypoglycemia, is evaluated by self-measurement of blood glucose (SMBG). We investigated whether LBGI from short-term continuous glucose monitor (CGM) could also predict severe hypoglycemia (SH).

Subjects and Methods: Type 1 diabetic patients (n=250, 75 men) with HbA1c <10 % who consented to using a CGM were recruited. Twenty patients were treated with insulin pump and the rest with multiple daily injections of insulin. Blood glucose fluctuation index was compared between group A, with SH unawareness and group B with SH awareness, and the correlation factors with LBGI was investigated.

Results: Group A, with a longer duration of diabetes than group B, displayed significantly higher J-index, average daily risk range (ADRR), mean of daily difference of blood glucose (MODD), and LBGI. Both LBGI and MODD were independent risk factors for SH unawareness by multiple regression analysis (OR: 1.20, 1.04; p = 0.043, 0.002, respectively).

Discussion: The LBGI from CGM data can be predictive of SH. Even without SH, some patients in group B displayed high LBGI values. MODD and ADRR in group A were also significantly lower than in group B. This suggested that SH unawareness might occur in patients with larger daily and diurnal blood glucose variations.

Key Words: type 1 diabetes, SMBG, CGM, severe hypoglycemia, LBGI

緒 言

糖尿病の治療においてインスリン治療は非常に重要な役割を担っている。インスリンは血糖値を低下させる薬剤として最強である反面、低血糖を起こしやすいという重大な副作用をもつ。中でも意識消失

を伴う重症無自覚低血糖症を起こすと、患者はその後血糖値を下げることに恐怖感を覚え、血糖コントロールを良好に保つことが困難となる場合が多い。

昨今、持続糖濃度測定（continuous glucose monitoring：CGM）が普及し、以前よりも細かな血糖日

✉：三浦順之助 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

E-mail: jmiura.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2_E254

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

内変動を確認することが可能となった。工作中や睡眠中など血糖自己測定が困難な時間帯や、頻回測定でないと分かり得ない血糖変動、隠れた高血糖、低血糖が明確に示されるようになった。CGMの結果に合わせてインスリンレジメンの変更を行うことによって、著しい高血糖や低血糖を防ぐことが、より実行しやすくなった。

ところで、重症低血糖のリスクとして、HbA1c 低値の継続、強化インスリン療法、インスリン拮抗ホルモンの不十分な counter regulation、無自覚低血糖、過去の重症低血糖歴などが挙げられている¹⁾。また低血糖の評価には HbA1c、年齢、糖尿病の罹病期間、血糖変動性、低血糖の自覚、自律神経系のスコア、重症低血糖歴、LBGI (low blood glucose index) などが使用されている¹⁾²⁾。

低血糖を予測する評価方法の1つとしてLBGIは、通常1日数回、1~2か月間の血糖自己測定の値から算出して判断している。しかし、血糖自己測定 (self-measurement of blood glucose : SMBG) を励行しない患者については、その情報は分かり得ない。

そこで、本研究では、1型糖尿病患者の、重症無自覚低血糖のある群とない群での血糖日内変動の差を、CGMを用いて比較検討し、短期間のCGMデータから算出したLBGIが重症低血糖の予測因子となるか否かを判断した。

対象および方法

1. 研究デザイン

本研究は単一施設で施行した横断観察研究である。

2. 対象

2012年から2015年までに東京女子医科大学糖尿病センター内科外来通院中で、インスリン頻回注射法 (multiple daily injection : MDI) もしくはインスリンポンプ療法 (continuous subcutaneous insulin infusion : CSII) 治療中で、HbA1c が10%未満、12歳以上の急性発症1型糖尿病患者250名を対象とした。急性発症1型糖尿病の診断は2012年日本糖尿病学会の診断基準に準拠した³⁾。糖尿病腎症4期以上、摂食障害や精神疾患を有する患者は除外した。対象患者を年1回以上、他者の助けを借りないと回復しない低血糖症がある群 (A群)、低血糖症状がわかる、もしくは低血糖はあるが社会生活に障害のない群 (B群) の2群に分類した。

3. 方法

対象患者に外来で professional CGM である iPro2 (Medtronic 社製) を腹壁に6日間装着し、日常生活

での血糖変動を記録した。装着中は、血糖値を1日3~4回測定してもらい、CGMのキャリブレーションに用いた。また、血糖値および食事やインスリン注射時間と量、低血糖症状などを行動記録表に記入してもらった。6日後にiPro2を外した後CareLink-Proでデータ解析を行い、全データを抽出した。CGMから解析されたデータより、平均血糖値 (MBG, mg/dl)、%CV、J-index、M値 (mg/dl)、MAGE (mean amplitude of glucose excursion)、ADRR (average daily risk range, mg/dl)、MODD (mean of daily differences, mg/dl)、LBGI、HBGI (high blood glucose index) を専用プログラムにて算出した。

各パラメータの計算式を示す。

$$\%CV = \frac{SD}{\text{平均血糖値}} \times 100$$

SD=血糖値の標準偏差

$$J\text{-index} = 0.324 \times (MBG + SD)^2$$

MBG=平均血糖値

$$M\text{値} = \frac{1}{n} \sum_{t=t_1}^{t_k} 10 \left| \log \frac{GV_t}{RGV} \right|$$

GV=血糖値, RGV=理想とする血糖値(100 mg/dl)

$$MAGE = \frac{\lambda}{X} \quad \lambda > V$$

λ =血糖値のピークから底値までの差

X=観察回数, V=24時間の平均血糖値の1SD

$$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [LR^i + HR^i]$$

$$LR^i = \max[rl(X_1^i), \dots, rl(X_n^i)]$$

$$HR^i = \max[rh(X_1^i), \dots, rh(X_n^i)]$$

$i = 1, 2, 3, 4, 5, \dots, M$

MODD = $|GV_t - GV_{t-1440}|$ k = n × 60分間の観察

$$LBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rl(BG_i)$$

$$HBGI = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N rh(BG_i)$$

$$\text{Transformed BG} = 1.509 \times \{[\log(BG)]^{1.084} - 5.381\}$$

$$r(BG) = 10 \times (\text{Transformed BG})^2$$

Table 1 Clinical characteristics of patients with type 1 diabetes

	Group A (n = 21)	Group B (n = 229)	P
male/female (n)	4/17	71/158	0.111*
current age (yrs)	46 ± 10	43 ± 13	0.313
onset age (yrs)	20 ± 10	24 ± 14	0.286
duration of diabetes (yrs)	25 ± 12	18 ± 11	0.028
BMI (kg/m ²)	22.2 ± 2.5	23.2 ± 3.2	0.205
CSII / MDI (n)	1/20	19/210	0.321*
required insulin dose (units/kg/day)	0.76 ± 0.33	0.74 ± 0.26	0.814
basal insulin dose (units/kg/day)	0.38 ± 0.15	0.37 ± 0.13	0.815
retinopathy stage (none/background/proliferative)	10/7/4	157/45/27	0.148*
nephropathy stage (stage 1/2/3)	20/1/0	206/21/2	0.716*

Group A are patients with severe unawareness hypoglycemia, and group B are patients without severe hypoglycemia.

*Fisher's exact probability test, mean ± SD.

Table 2 Comparison of HbA1c and indices of blood glucose fluctuation between patients with severe hypoglycemia and without severe hypoglycemia

	Group A (n = 21)	Group B (n = 229)	P
HbA1c (%)	7.8 ± 1.0	7.8 ± 0.9	0.986
mean blood glucose (mg/dl)	168 ± 30	155 ± 35	0.053
%CV	43.7 ± 9.3	44.8 ± 22.7	0.753
J-index	59.7 ± 18.7	51.2 ± 22.8	0.039
M-value (mg/dl)	30.2 ± 14.7	26.6 ± 17.8	0.073
MAGE (mg/dl)	124 ± 34	117 ± 37	0.347
ADRR (mg/dl)	53.5 ± 16.8	47.1 ± 36.9	0.005
MODD (mg/dl)	79.4 ± 22.1	68.3 ± 21.2	0.020
LBGI	5.1 ± 3.3	2.9 ± 2.7	0.005
HBGI	8.0 ± 3.9	7.8 ± 4.9	0.76

Group A are patients with severe unawareness hypoglycemia, and group B are patients without severe hypoglycemia.

MAGE, mean amplitude of glucose excursion; ADRR, average daily risk range; MODD, mean of daily difference of blood glucose; LBGI, low blood glucose index; HBGI, high blood glucose index.

Unpaired t-test, mean ± SD.

臨床データは、診療録から年齢、発症年齢、罹病期間、body mass index (BMI)、治療法 (MDI, CSII)、HbA1c、尿中アルブミン/Cr 比、creatinine、eGFR 値、網膜症、腎症の病期を抽出し、1 日インスリン量 (U/kg/day)、基礎インスリン量 (U/kg/day) を算出した。

4. 統計解析

連続変数の 2 群間比較検定は、Student's t-test (正規分布) と Mann-Whitney U test (非正規分布) を、カテゴリカル変数は Fisher's exact probability test を使用した。単相関は Pearson's rank correlation test を、無自覚低血糖予測因子の検討は多重ロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意と

した。統計解析ソフトは JMP pro ver13.0 を使用した。

本研究は東京女子医科大学倫理委員会 (承認番号 1245) で承認されている。

結 果

1. 対象患者の臨床背景

全患者の臨床背景を、A, B 群に分けて比較検討した結果を Table 1 に示す。男女比、発症年齢、現年齢、BMI、必要インスリン量、基礎インスリン量、網膜症、腎症の病期は、A, B 群間に有意差を認めなかった。糖尿病罹病期間は、重症低血糖のある A 群が有意に長期であった。

Table 3 Comparison of HbA1c and indices of blood glucose fluctuation between patients with severe hypoglycemia and without severe hypoglycemia over 5 of LBGI

	Group A (n = 8)	Group B (n = 35)	P
HbA1c (%)	7.4 ± 1.4	7.5 ± 1.1	0.777
mean blood glucose (mg/dl)	173 ± 29	167 ± 37	0.578
%CV	47.7 ± 9.2	44.1 ± 9.48	0.347
J-index	66.2 ± 17.3	59.9 ± 23.8	0.406
M-value (mg/dl)	36.0 ± 12.4	32.6 ± 17.6	0.531
MAGE (mg/dl)	144 ± 38	130 ± 35	0.359
ADRR (mg/dl)	65.6 ± 6.6	54.0 ± 15.8	0.003
MODD (mg/dl)	87.0 ± 22.1	63.4 ± 24.5	0.020
HBGI	6.8 ± 2.3	4.9 ± 4.1	0.110

Group A are patients with severe unawareness hypoglycemia, and group B are patients without severe hypoglycemia.

MAGE, mean amplitude of glucose excursion; ADRR, average daily risk range; MODD, mean of daily difference of blood glucose; LBGI, low blood glucose index; HBGI, Hugh blood glucose index.

Unpaired t-test, mean ± SD.

Table 4 Single correlation analysis between LBGI and clinical characteristics, other indices of blood glucose fluctuation

	R	P
duration of diabetes	0.990	0.154
insulin dose (unit/kg/day)	0.112	0.092
HbA1c (%)	0.029	0.821
mean blood glucose (mg/dl)	0.152	0.019
SD	-0.080	0.462
J-index (mg/dl)	0.169	0.009
%CV	0.042	0.527
M-value	0.192	0.003
MAGE (mg/dl)	0.156	0.017
ADRR	0.404	<0.001
MODD (mg/dl)	-0.015	0.825
HBGI	-0.460	<0.001

Group A are patients with severe unawareness hypoglycemia, and group B are patients without severe hypoglycemia.

MAGE, mean amplitude of glucose excursion; ADRR, average daily risk range; MODD, mean of daily difference of blood glucose; LBGI, low blood glucose index; HBGI, high blood glucose index.

Pearson's correlation index, mean ± SD.

2. HbA1c および血糖変動指標の比較

HbA1c 値と CGM から解析されたデータを A, B 群間で比較した結果を Table 2 に示した. HbA1c, MBG, %CV, M 値, MAGE, HBGI では, 両群間で有意な差はなかった. 一方, J-index, ADRR, MODD, LBGI は両群間で A 群が有意に高値であった.

3. LBGI > 5.0 の症例のみの A, B 群間の HbA1c および血糖変動指標の比較 (Table 3)

HbA1c, MBG, %CV, J-index, M 値, MAGE, HBGI では, 両群間で有意な差は認められなかった. 一方, ADRR, MODD は両群間で A 群が有意に高値であった.

4. LBGI と臨床背景, 他の血糖変動指標との単相関

LBGI と臨床背景, 他の血糖変動指標との単相関について Table 4 に示した. LBGI は糖尿病罹病期間, インスリン量, HbA1c 値, 血糖値の標準偏差, %CV, MAGE, MODD とは有意な相関は認められなかった. 有意な相関が認められたのは, MBG, J-index, M 値, MAGE, ADRR, HBGI であった. HBGI とは強い負の相関を呈していた.

5. 重症無自覚低血糖の有無を従属変数としたロジスティック単回帰分析 (Table 5)

重症無自覚低血糖の有無を従属変数としたロジスティック単回帰分析では, MODD と LBGI のオッズ比が有意となった.

6. 重症無自覚低血糖の有無を従属変数とした多重ロジスティック回帰分析 (Table 6)

重症無自覚低血糖の有無を従属変数とし, HbA1c, MBG, J-index, MAGE, M 値, ADRR, HBGI, LBGI, MODD を独立変数とした多重ロジスティック回帰分析では, LBGI と MODD が有意な危険因子となった.

Table 5 Simple regression analysis

	OR	95%CI	p
HbA1c (%)	1.02	0.69-1.43	0.8968
mean blood glucose (mg/dl)	1.00	0.99-1.02	0.1857
J-index	1.01	0.99-1.03	0.2293
MAGE (mg/dl)	1.00	0.99-1.02	0.4398
M-value (mg/dl)	1.01	0.99-1.02	0.3954
MODD (mg/dl)	1.03	1.00-1.05	0.0042
ADRR (mg/dl)	1.00	0.99-1.01	0.4609
LBGI	1.24	1.08-1.43	0.0037
HBGI	1.01	0.92-1.08	0.8795

Dependent variable: severe hypoglycemia without consciousness, mean \pm SD.

Table 6 Multiple logistic regression analysis

	OR	95%CI	p
LBGI	1.20	1.00 ~ 1.44	0.043
MODD	1.04	1.01 ~ 1.07	0.002

Dependent variable: severe hypoglycemia without awareness.

Variable excluded the model: HbA1c, average blood glucose, J-index, MAGE, M-value, ADRR, HBGI.

考 察

LBGI は本来 SMBG のデータから抽出された重症無自覚低血糖の指標であったが、今回の検討により、短期間の CGM データを用いた LBGI も重症無自覚低血糖の指標となり得ることが明らかとなった。

LBGI は低血糖の頻度と程度、すなわち頻回の低血糖や重症低血糖の場合は値が大きくなる¹⁾。LBGI は低血糖のピークに対して選択的に感度が高く、低血糖の予測に関して感度、特異度ともに 70 % を超えると報告されている⁴⁾。一方で、血糖値が高血糖の範囲にある場合は、低血糖との相関を示さないとも言われている⁵⁾。リスクの程度は $LBGI < 2.5$ が低リスク、 $2.5 \leq LBGI \leq 5.0$ が中リスク、 $LBGI > 5.0$ が高リスクと分類されている¹⁾。重症低血糖を起こす 48 時間前から LBGI が相対的に上昇するとも報告されているが²⁾、このデータも、1 日 3 回の SMBG 記録から計算されたものである。

SMBG は、測定者の日常の予定にも左右されるため、測定する時間帯や回数にもばらつきや偏りがでる場合がある。また、無自覚低血糖を起こす患者では、低血糖を起こしていても症状がないため、多くの低血糖を拾い上げることが困難であることが想定される。実際、CGM から得られた LBGI と SMBG 値から得られた LBGI は相関しないという報告⁵⁾も

あり、SMBG データから得られた予測因子が、CGM から得られた結果と異なることが考えられる。CGM を用いた評価では、測定回数が SMBG よりも圧倒的に多く、精密に評価できる可能性がある。すなわち、短期間であっても、SMBG より糖濃度測定に偏りのない CGM データから得られた LBGI が、低血糖のリスクの指標となり得ると考えられた。

LBGI は確かに重症低血糖のリスク指標であるが、重症低血糖のない B 群でも高リスク群が存在する (Table 3)。同じ高リスク群でも、重症無自覚低血糖を起こす A 群の患者と何が違うのかを明らかにする必要がある。Table 3 に示したように、 $LBGI > 5.0$ のみの症例での検討では、重症無自覚低血糖を起こす群が MODD、ADRR とともに有意に高値であった。MODD は前日の同時刻との血糖値の差の平均すなわち日差変動、ADRR は血糖値の変動が大きいことを示していることから、LBGI が高値に加えて、日差、日内ともに血糖変動が大きい群が重症低血糖のリスクになっていると考えられた。

LBGI はどのように重症低血糖を予測し得るのであろうか？ LBGI は、1 型糖尿病において重症低血糖が起こる 48 時間前頃から相対的に高くなり始め、重症低血糖の 24 時間後にピークに達し、その後低下していくと報告されている²⁾。LBGI が相対的に高くなり始めたことを確認できれば、重症低血糖を予測できる可能性がある。しかし、professional CGM を頻回に装着することは現実的でなく、日常的に患者が使用可能なものは SMBG 測定器であり、近い将来の可能性としては、real-time (personal) CGM となるであろう。これらの機器で自動的に毎日の LBGI が算出されるようになれば、一つの指標として日常的に活用される可能性がある。

LBGI の解釈として、LBGI が高値を示す時、低血

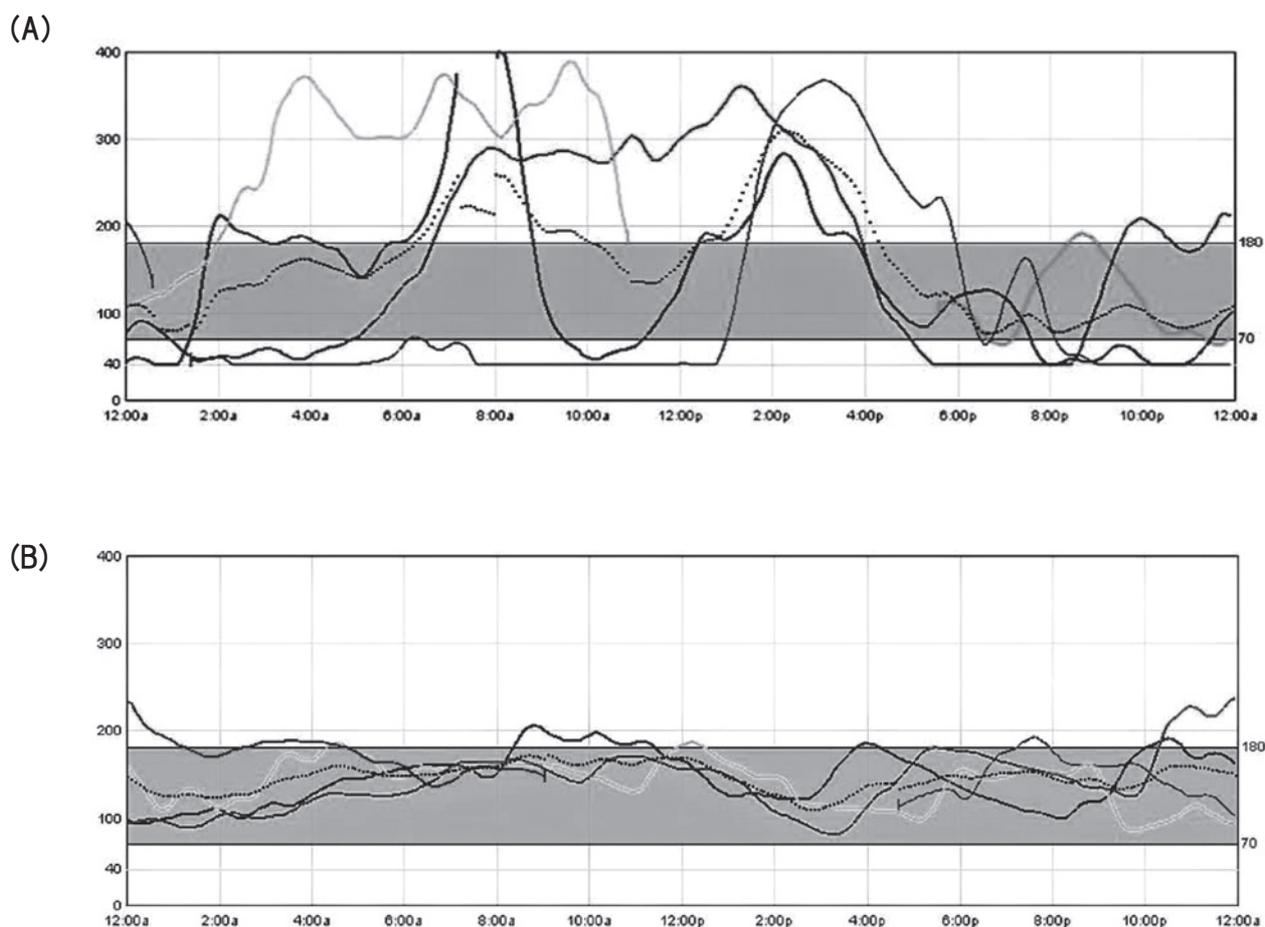


Fig. 1 Representative CGM results

(A): The CGM result of a patient who has severe unconscious hypoglycemia, with a high LBG1 value of 10.2. The day-to-day variation is large, and the daily fluctuation of the blood glucose is also wide. (B): The result of a patient with low LBG1 value of 0.12, who have not experienced severe unaware hypoglycemia. There is not much difference in day-to-day variation, and it can be seen that the daily fluctuation of daily glucose also remained from about 100 to over 200.

CGM, continuous glucose monitoring; LBG1, low blood glucose index.

糖が頻回のためか、低血糖の程度が大きいためか、もしくは両方が関与しているのかを考える必要がある。real-time CGMを装着していれば比較的容易に推測がつくが、SMBGでは毎日数回施行していないと判定は困難である。LBG1でリスクの評価をすると同時に、重症低血糖回避のため何をどのように変更すればよいのかを考える必要がある。低血糖は、インスリン量や注射のタイミングのみではなく、運動量や食事量、自律神経障害など様々な要因で起こっているため、血糖値の変動をとらえた上でインスリンのレジメン変更やインスリンポンプでの基礎注入量の検討に役立てていく必要がある。

本研究の多重解析では、LBG1のみならずMODDも独立した重症低血糖のリスクとなった。血糖値の

標準偏差 (SD) が大きい方が、低血糖が多い傾向にあるが、MODDがSDと有意に相関するためMODDの上昇が低血糖のリスクになるという解釈ができる⁶⁾。典型的なCGM結果をFig.1に示す。(A)は重症無自覚低血糖がありLBG1高値症例、(B)は重症低血糖がなくLBG1低値症例のCGMの結果である。(A)では日内、日差変動ともに大きく、(B)では日内、日差変動ともに小さいことがわかる。

本研究でのlimitationの1つめは、SMBGとCGMとの比較ができていないことである。本研究参加者の中には、日常的にSMBGを励行していない患者もおり、解析は困難であった。今後はLBG1を求める時に、SMBG、CGMどちらの測定法が精度が良いかを測定期間も含めて検討する必要がある。

2つめは、A、B群の判定である。Table 3に示した通り、両群共にLBGIが高値の患者は存在する。B群中の高リスク例では、今後重症低血糖が起こる可能性があり、検査のタイミングによっては割り当て群が変わる可能性がある。高リスク群の患者には、他の血糖値の変動指標と合わせて適切な指導をしていく必要があると考えられる。

結 論

低血糖の指標の一つであるLBGIは、短期間のCGMの結果からでも、重症低血糖の予測指標として使用できることが明らかとなった。

本研究は、本学学生研究プロジェクト（平成28年度）で行われた結果をまとめたものである。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) **Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA et al:** Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults IDDM; validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care* **21**: 1870-1875, 1998
- 2) **Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L et al:** Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* **30**: 1370-1373, 2007
- 3) **川崎英二, 丸山太郎, 今川彰久ほか:** 急性発症1型糖尿病の診断基準(2012)の策定—1型糖尿病調査研究委員会(劇症および急性発症1型糖尿病分科会)報告—。 *糖尿病* **56**: 584-589, 2013
- 4) **Crenier L, Abou-Elias C, Corvilain B:** Glucose variability assessed by low blood glucose index is predictive of hypoglycemia events in patients with type 1 diabetes switched to pump therapy. *Diabetes Care* **36**: 2148-2153, 2013
- 5) **Kusunoki Y, Katsuno T, Nakae R et al:** Evaluation of blood glucose fluctuation in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus by self-monitoring of blood glucose and continuous glucose monitoring. *Diabetes Res Clin Pract* **108**: 342-349, 2015
- 6) **Floyd B, Chandra P, Hall S et al:** Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* **6**: 1094-1102, 2012