

糖尿病患者の血糖コントロールへの挑戦

永寿総合病院糖尿病臨床研究センター

渥美 義仁

Yoshihito ATSUMI



糖尿病は、現在世界で約4億人が患う慢性疾患であり、その多彩な合併症は大きな健康上の課題である。2021年には、インスリン発見100周年を迎えるが、糖尿病患者数も合併症による身体的負担も医療コストも世界的に増大している。勿論、合併症などの課題解決に向けた、血糖コントロールへの挑戦は続いている。糖尿病の課題と血糖コントロールへの挑戦の一端を紹介する。

1. 糖尿病増加の背景

糖尿病の患者数増加には、世界全体の人口増加・寿命の延伸、飽食とエネルギー消費の減少などが影響しているとされている。一般的に、社会が豊かになるにつれて、食事の選択肢が広がり摂取エネルギーは増加し、交通手段の改善でエネルギー消費は減少する。しかし、可処分所得の増加とともに、加工食品産業や外食産業は拡大し、高エネルギー食品や飲料を提供する企業の影響も少なくない。禁煙拡大で需要が減少するタバコ産業が巨大な食品企業を買収している事実は、タバコより食品産業の方が、今は企業メリットが大きいことを示している。食品関連産業もタバコの時と同じように、膨大な広告宣伝活動を行って製品販売を進め、健康より収益を優先している可能性がある。米国でも批判はあるがロビー活動が旺盛であるため、米国の肥満は進行しているといわれている¹⁾。国の農業畜産政策も、生産者の利得と消費者の健康が一致するとは限らない。地球温暖化と同じように、不都合な真実にも目を向けた総合的な判断が求められる。

2. 合併症の状況

糖尿病患者に健康障害を来す合併症には、網膜症・腎症・神経障害に代表される細小血管合併症と、冠動脈疾患・脳血管疾患・末梢動脈疾患などに代表される大血管合併症がある。それぞれ進行すると、視力障害・失明、腎不全・透析、足潰瘍・切断、狭心症・心筋梗塞、脳梗塞となり、患者本人ならびに社会に大きな損失と負担をもたらす。2017年末における本邦の全透析患者約32万人のうち、39%は糖尿病腎合併症が進行した腎不全が原因疾患である。糖尿病網膜症は緑内障に次いで、2番目に多い失明の原因疾患である。

しかしながら、米国での調査によると、糖尿病患者の心筋梗塞、脳梗塞、下肢切断は1995年に比較すると2010年には、それぞれ発症率が約50%減少していた。この減少の原因は、1993年に報告されたDCCT (Diabetes Control and Complications Trial) による目標HbA1cの明示とインスリン強化療法の有効性の証明、その後の糖尿病治療薬の進化によるところが大きい²⁾。しかし、HbA1c低値を目指すインスリン製剤などによる強力な治療は、低血糖という負の面も伴った。

3. 低血糖

1980年頃からHbA1cがルーチンに測定されるようになり、血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose, SMBG) も日常臨床で用いられるようになった。HbA1cが高いと、インスリンや経口血糖降下薬を増量するようになったが、HbA1cは過去1~2カ月の平均評価である。つまり、HbA1cは日々の血糖変動、特に低血糖を反映しないので、投与インスリンを増量すると低血糖の頻度が増えるようになった。

■ 著者連絡先

永寿総合病院糖尿病臨床研究センター
(〒110-8645 東京都台東区東上野2-23-16)
E-mail: yatsumi@eijuhp.com

日本糖尿病学会の「糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告」によると、低血糖による意識障害で搬送された2型糖尿病患者の平均HbA1cは6.8%と過剰に良好であった³⁾。しかも、高齢2型糖尿病患者が多かった。現在、高齢者の血糖コントロール目標としてのHbA1cは緩められている。SMBGはHbA1cの欠点を補うリアルタイム測定であるが、測定は1日数ポイントであるので低血糖予防には限界がある。このような、HbA1cとSMBGの限界を超えるために、持続グルコース測定への挑戦が早い段階から始まった。

4. CGMとSAP治療

SMBGの限界は、食事内容や食量、身体活動やストレスなどにより一日中上下する血糖変動を、数回の測定で断片的に捉えていることである。就業中や就学中、就眠中は、SMBGでは把握困難である。そこから、24時間連続して皮下グルコース値を測定する方法が、持続皮下グルコース測定(continuous glucose monitoring, CGM)として開発された。

現在のCGMには二種類ある。常時リアルタイムのグルコース値をレシーバーに送信し、レシーバーが受信した値により高い、低い警報も発することができるのが、リアルタイムCGM(rtCGM)である。また、身体に装着したセンサーは送信せず、レシーバーをセンサーに近づけた時のみ測定グルコース値をレシーバーに取り込む間欠スキャンCGM(isCGM)がある。isCGMはリアルタイムの警報を発することはできない(表1)。

rtCGMはグルコース値が異常に高いのか低いのか、上昇しつつあるのか下降に向かっているのか、常に把握できるので装着患者にアラートできる機能を有している。isCGMはリアルタイムではないが、スキャン時には上昇下降トレンドを把握できる。これらの機能で、インスリン注射療法はより安全に行うことができるようになった⁴⁾。

このrtCGMの機能をインスリンポンプと合わせた治療が、sensor augmented pump(SAP)治療である。SAP治療の最大のメリットは、センサーのグルコース値が下降して低血糖となるのを予測した時に、インスリン注入を止めて低血糖を予防できることである。この機能は、就眠中も就業中も有効であるので、利用者の低血糖は画期的に減少し、患者と家人に安全と安心をもたらした。CGMのデータがスマートフォンで管理されるようになって、家人などと共有できるようになり、患者が孤立せずに安心できるようになってきた。

HbA1c測定器とSMBGのセンサーと機器では、本邦の関

表1 持続グルコース測定(CGM)の2方式

1. リアルタイムCGM(real-time CGM : rtCGM)	リアルタイムの皮下グルコース値(常時接続) 低血糖(夜間・無自覚)のリアルタイムアラート可 スマートフォン、モニターで受信 キャリブレーションが必要 7日間使用
2. 間欠スキャンCGM(intermittently scanned CGM : isCGM)	皮下グルコース値をスキャン時に過去と現在の値を表示 常時接続でないので低血糖アラート不可 キャリブレーション不要 8時間ごとのスキャン要 14日間使用

連企業は世界に存在感を示したが、CGMには参入できていない。

5. HbA1cからTIRへ

CGMは持続測定であるので、低血糖も高血糖も経過時間が把握できる。そこから、CGMを用いた場合に、高血糖と低血糖の時間割合を反映するTime in Range(TIR)という新しい指標が用いられるようになった。DCCTを含めた過去の血糖と合併症のデータを検証し、TIR, Time below Range(TBR), Time above Range(TAR)の%が、通常の1型・2型、高リスク者や高齢者、妊娠に応じて発表された⁵⁾。通常での推奨%は、50 mg/dl未満のTBRは1%未満、50~70 mg/dl未満のTBRは5%未満、70~180 mg/dlのTIRは70%以上、180 mg/dl以上のTARは25%未満(250 mg/dlのTARは5%未満)とされている。今後、CGMと合併症のデータを蓄積しながら、TIR, TBR, TARそれぞれの%が検証され、変化する可能性はある。

6. ベッドサイド型人工膵臓

血糖あるいは皮下グルコース値を測定して、その値に応じてインスリンを注入するシステムが人工膵臓と呼ばれている。欧米の人工膵臓はインスリンポンプの延長線上に位置づけられ、皮下グルコース値を用いてポンプの基礎インスリン注入を低血糖で停止したり、高血糖時に基礎注入量を増やす方式で開発が進み、臨床応用されている。

本邦の人工膵臓は、静脈血の血糖値を測定し、インスリンは静脈内に投与するベッドサイド型人工膵臓(製造販売:日機装)で、1970年代から開発されてきた。この方式の現在の人工膵臓STG-55は、ベッドサイド型で世界唯一であり、精度や安全性から高く評価されている。

ベッドサイド型人工膵臓の利用方法としては、クランプ法に代表される内科的に病態解明、糖尿病ケトアシドーシス治療や高血糖を伴う救急患者の治療、侵襲の大きい手術で安定した血糖推移を得る周術期血糖管理法の3系統がある。糖尿病中心の病態解明に用いるクランプ法には4種類ある。ノーマルクランプ法は骨格筋を中心とした糖の取り込能を評価し、高血糖クランプ法はインスリン分泌能を評価する方法である。

大きな侵襲を伴う手術での血糖上昇と糖尿病患者の周術期管理において、ベッドサイド型人工膵臓の応用が広がり、低血糖を起こさない厳格な血糖管理による周術期合併症の改善への貢献が認められている⁶⁾。

7. 薬物治療と減量手術

現在に至るも、糖尿病の根本的治療は、1型に対しても2型に対しても確立されていない。糖尿病の最も古い治療薬は、今から約100年前から利用され始めたインスリン製剤である。100年の間にインスリン製剤は著しく進歩したが、いまだに注射をしても合併症で生活に不自由をきたす患者が少なくない。CGMと合わせた合理的な注射方法が進化することが望まれる。

インスリン製剤に遅れて経口血糖降下薬も多く開発され、現在7系統に至っている。GLP1阻害薬という新しい注射薬も出現し、良好な血糖コントロールを得る手段は増えている。インスリンをはじめとして、それぞれ治療効果は

高くなっているが、十分な効果を発揮するには、今も食事療法と運動療法が欠かせない。

減量手術は根本治療ではないが、著しい肥満でも過食を止められない患者を対象に、世界では広く行われている。肥満による身体障害の危険が明らかな患者の体重と血糖コントロールには、本邦でも選択すべき治療法と考える。自験例は、いずれも30 kg以上の減量を得て、インスリンも降圧薬も全て中止でき、本人も治療効果に満足している。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) マイケル・モス：フードトラップ。本間徳子訳。日経BPマーケティング。東京、2014
- 2) Gregg EW, Li Y, Wang J, et al: Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* **370**: 1514-23, 2014
- 3) 難波光義, 岩倉敏夫, 西村理明, 他: 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告. *糖尿病* **60**: 826-42, 2017
- 4) 小出景子: CGMの進歩と応用. *医学のあゆみ* **276**: 334-8, 2021
- 5) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al: Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* **42**: 1593-603, 2019
- 6) 西田健朗: 人工膵臓でのデータを活かすデータマネジメントとチームの役割. *いま読んでおきたい! 血糖データの活かし方*. 小出景子, 渥美義仁編, 南山堂, 東京, 364-9, 2021