

コモンディジーズの治療の進歩 1

1) 先進糖尿病治療の進歩



松久 宗英



黒田 暁生

Key words 重症低血糖, 持続血糖モニター (CGM), 持続皮下インスリン注入療法 (CSII), sensor augmented pump (SAP)

はじめに

1921年, トロント大学(カナダ)において, バンティングとベストにより20世紀最大の医学的発見と称されるインスリンが犬の膵臓より抽出された。その翌年には臨床応用が開始され, 1型糖尿病は致命的疾患から合併症を予防する慢性疾患に変わった。一方で, インスリンによる重症低血糖から死亡した症例がすぐに報告され, インスリンの光と影がクローズアップされた。1993年に報告された1型糖尿病における最も重要な研究とされるDiabetes Complications and Control Trial (DCCT)においても, 頻回のインスリン注射(multiple daily insulin injection: MDI)と血糖自己測定(self-monitoring blood glucose: SMBG)およびカーボカウント(糖質量に応じたインスリン投与法)を活用した厳格な血糖管理は, 糖尿病血管合併症の発症進展を抑制できるが, 重症低血糖を増やし死亡

リスクを高めることが示唆された¹⁾。その後の超速効型インスリン製剤および持効型インスリン製剤の開発は, 24時間にわたる基礎インスリン分泌と食事に対応する追加インスリン分泌との生理的インスリン分泌動態をより適切に再現可能としたが, SMBG下での重症低血糖の軽減に対する効果は限定的であった。その中で近年, 血糖測定器およびインスリン注入デバイスの開発により, 重症低血糖の克服が期待できる時代が間もなく到来することが期待される。本稿では, これらの技術革新とその成果を紹介する。

1. 重症低血糖の我が国の現状

低血糖は通常「血糖値が70 mg/dl以下となる状態」と定義されるが, 臨床回避すべき危険度の高い低血糖は, 認識能力が低下しその回復には第三者の助けを必要とする重症低血糖である。日本糖尿病学会「糖尿病治療に関連した重

徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター

The 48th Scientific Meeting: Perspectives of Internal Medicine; General internal medicine in the Reiwa era; 4. Progress in therapy for common diseases 1; 1) Progression of the advanced technology and therapy for diabetes mellitus.

Munehide Matsuhsu and Akio Kuroda: Diabetes Therapeutics and Research Center, Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, Japan.

表 1 型および2型糖尿病の重症低血糖症例の臨床背景の病型比較 (文献2より引用)

項目	1型糖尿病 (n=240)	2型糖尿病 (n=480)	p
年齢 (歳)	54.0 (41.0-67.0)	77.0 (68.0-83.0)	<.0001
糖尿病の罹病期間 (年)	21.3±11.7	20.4±11.7	0.344
BMI (kg/m ²)	21.7±3.4	22.6±4.5	0.003
処置前の血糖値 (mg/dL)	30.0 (22.0-40.0)	32.0 (26.0-40.0)	0.15
直近のHbA1c (%)	7.5 (6.9-8.6)	6.8 (6.1-7.6)	<.0001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	73.3 (53.5-91.1)	50.6 (31.8-71.1)	<.0001
前駆症状の発現率 (%)	41.0	56.9	<.0001
中枢神経系の後遺症率 (%)	0.80	2.90	0.074
重症低血糖による受診歴率 (%)	67.8	33.1	<.0001
受診歴がある患者の総受診回数 (回)	3.0 (1.0-5.0)	1.0 (1.0-2.0)	<.0001
交通事故の経験, 又は起こしかけた割合 (%)	4.9	1.3	0.023

症低血糖調査委員会」では、重症低血糖を「自己のみでは対処できない低血糖症状があり、発症・発見・受診時の静脈血漿血糖値が60 mg/dl未満 (毛細管全血50 mg/dl未満) であることが明らかにされている」と定義し、193医療機関が参加した調査の結果²⁾、国内の重症低血糖頻度は年間約2万件と推計された。重症低血糖による搬送例のうち1型糖尿病患者は1/3を占めており、全糖尿病のうち1型糖尿病が数%と考えられるため、2型糖尿病患者の10倍程重症低血糖のリスクが高いと推測される。インスリン治療に依存する1型糖尿病では、重症低血糖の特徴として無自覚性低血糖と反復することが抽出された (表)。

2型糖尿病では、高齢、腎機能低下、HbA1c (hemoglobin A1c) が比較的 low 値の者が多かった (表)。治療内容はインスリン製剤とインスリン非使用SU薬が合わせて90%以上を占め、高齢者へのこれらの薬剤を用いた厳格な血糖管理が重症低血糖を誘発していることが示唆された。

2. 持続血糖モニター

これまでのSMBGは、血糖値を点としてしか認識できなかったが、持続血糖モニター (contin-

uous glucose monitoring : CGM) により連続した線として捉えることが可能となった。特に、記録された皮下間質液のセンサーグルコース値 (SG値) のデータから、これまで示し得なかった夜間低血糖を可視化することが可能となり、基礎インスリン量の調節がより安全かつ適切に行えるようになった。CGMには患者がSG値を把握することができない医療者向け機器であるプロフェッショナルCGMと患者が随時にSG値を把握できるパーソナルCGMに大別される。

1) プロフェッショナルCGM

プロフェッショナルCGMは医療者が後ろ向きに糖尿病患者のCGM値を確認できる機器で、iPro2[®] (メドトロニック) とフリースタイルリブレPRO[®] (アボット) が使用されている。前者はSMBGに基づくキャリブレーションが必須であるのに対し、後者はSMBGを必要としないため経口血糖降下薬で治療中の高齢患者にも適応が良好で、汎用性が高い。連続保存された皮下間質液のSG値から、血糖変動の後方視観察ができ、低血糖高リスク患者での低血糖の好発時間とその頻度と程度を可視化できるため、重症低血糖の予防のための治療の是正に役立つ。

2) パーソナルCGM

パーソナルCGMには、間欠的スキャンCGM (intermittently scanned CGM : isCGM) とリアルタイムCGM (real time CGM : RT-CGM) がある。患者が随時に血糖値を推定できるため、積極的な血糖管理行動につながる。注意すべき点として、CGMは直接血液中のグルコース濃度を測定するのではなく、皮下間質液のグルコース濃度を測定するため、SG値は血糖値から10~15分の時相の遅れが生じる。特に、糖質摂取による低血糖からの回復期では、血糖値の上昇が大きいため、SG値で期待する血糖上昇が得られないと誤認識し、過剰の糖質摂取につながる場合が多い。このため、可能な限りSMBGを併用することや、SG値と同時に示される矢印で血糖変動の方向性と程度を認識したうえでの対応が必要となる。

(1) 間欠的スキャンCGM

isCGMはフリースタイルリブレ[®] (アボット) が臨床使用されており、フラッシュグルコースモニタリング (flash glucose monitoring : FGM) とも呼ばれる。isCGMはSMBGと同様に、患者が意図してリーダーをセンサーにかざすことで、現在から8時間前まで遡り後ろ向きにSG値を認識できる。SMBGと同様に、スキャン回数が多いほど血糖改善効果が高いことが報告されている。328名の良好に管理されていた1型糖尿病患者を対象に、isCGMを6カ月間使用したランダム化比較試験では、isCGM介入群とSMBGのコントロール群では7%前後のHbA1cに介入による変化はなかったものの、70 mg/dl未満の1日平均低血糖時間が3.44時間から2.03時間と40%短縮し、56 mg/dl未満の低血糖時間も1.59時間から0.80時間に約50%短縮された³⁾。したがって、低血糖のリスクを軽減した良好な血糖管理に寄与することが示された。

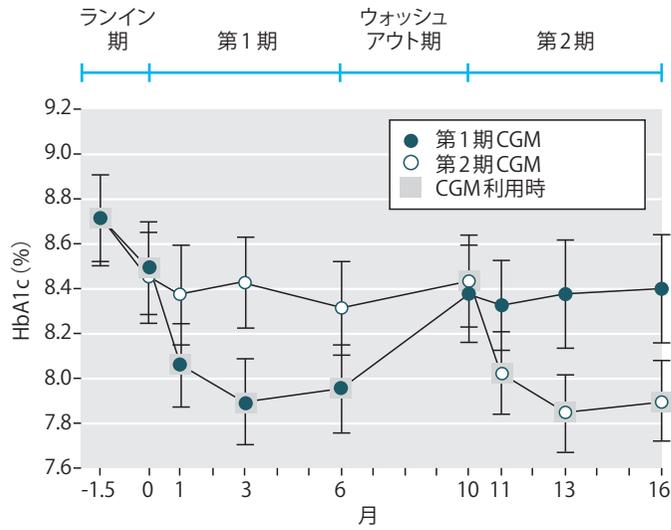
(2) リアルタイムCGM

我が国では、RT-CGMは2017年にインスリン

ポンプと連係するsensor augmented pump (SAP) として導入され、2019年以降にDexcom G4[™] (テルモ) およびガーディアン[™] (メドトロニック) が臨床導入され、インスリンポンプの使用と関連なくRT-CGMが利用可能になった。いずれも皮下留置センサーが連続計測したSG値がトランスミッターを介して端末機器に送られる。SG値がDexcom G4[™]では専用モニターに、ガーディアン[™]ではスマートフォンに表示される。ガーディアン[™]コネクシステムでは、スマートフォンからクラウドSG値が収納され、患者家族や医療者が共有できる。学童期の患者では、幼稚園や小学校での血糖値を家族が遠隔で見守りでき、またシックデイなど体調不良時に医療者の遠隔介入やコロナ禍でのオンライン診療にも有効である。血糖変動の乱高下が高グルコース/低グルコースアラートとして認知されるため、速やかな高血糖及び低血糖に対する対応が可能となり、SMBGと比較してより良好な血糖管理が達成される。この点はisCGMとも大きく異なる点で、無自覚性低血糖症例や血糖変動の大きいbrittle型1型糖尿病症例ではRT-CGMが推奨される。

頻回インスリン療法を行う1型糖尿病患者161名を対象としたランダム化クロスオーバー比較試験 (GOLDランダム化臨床試験) では、Dexcom G4を用いた場合、0.43%のHbA1cの改善が得られたが、その使用を中断すると元のレベルに速やかに復することが示された⁴⁾ (図1)。同様の結果が、インスリンポンプでCGMを使用の有無で評価したランダム化比較クロスオーバー研究であるSWITCH試験でも示されている⁵⁾。このことより、RT-CGMの血糖改善効果は使用期間に限られると考えられる。

MDIとインスリンポンプによる持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion : CSII) のインスリン投与方法の比較と、SMBGとRT-CGMの血糖測定方法の比較を行った2×2ランダム化比較試験Hypo COMPASS



症例数	第1期					第2期			
第1期CGM	69	69	69	69	69	66	67	68	69
第2期CGM	73	72	71	73	73	73	70	73	73

図1 1型糖尿病患者におけるリアルタイムCGM利用時のHbA1c改善効果

(文献4から改変)

頻回インスリン治療中1型糖尿病患者をランダムに2群に分け、従来のSMBGとCGMを第1期と第2期にクロスオーバーに割り付け使用した。いずれの群においても、CGM利用中のみHbA1cの改善が認められた。

試験では⁶⁾、低血糖の自覚性が低下した1型糖尿病患者において、重症低血糖の頻度および低血糖の自覚症状の認知度は、MDIとCSIIおよびSMBGとRT-CGMのいずれの比較においても差が認められなかった。1型糖尿病患者でのRT-CGMとSMBGを比較したランダム化臨床試験のメタ解析でも、RT-CGMは低血糖発現頻度を約30%抑制できたものの、重症低血糖への抑制効果がないことが示されている⁷⁾。したがって、RT-CGMによる低血糖の抑制効果は、アラートにより低血糖頻度は減少するものの、夜間や急速な血糖降下を伴う重症低血糖の抑制までは十分な効果が得られないと考えられる。

3) time in range

CGMの普及に伴い、新しい血糖管理指標として目標血糖値(70~180 mg/dl)の達成時間比率time in range (TIR)が重要であることが提唱

されている(図2)⁸⁾。TIRの高値は糖尿病網膜症など細小血管症や大血管症の代替指標である頸動脈エコー検査での内膜中膜複合体肥厚度(IMT)の重症度と関連することから、合併症の発症・進展阻止に寄与し得る指標であると考えられる。また、目標血糖値より低いレベルと高いレベルをそれぞれtime below range (TBR)とtime above range (TAR)と呼び、各範囲の比率から治療の達成度を評価する。通常の1型および2型糖尿病患者では、TIRを70%以上にし、TBRとTARを4%と25%未満に抑えることが推奨されている。また、高齢者や低血糖の高リスク者ではより安全性の高い目標としてTIR 50%以上を目指し、TBRは1%未満にすることが推奨されている。

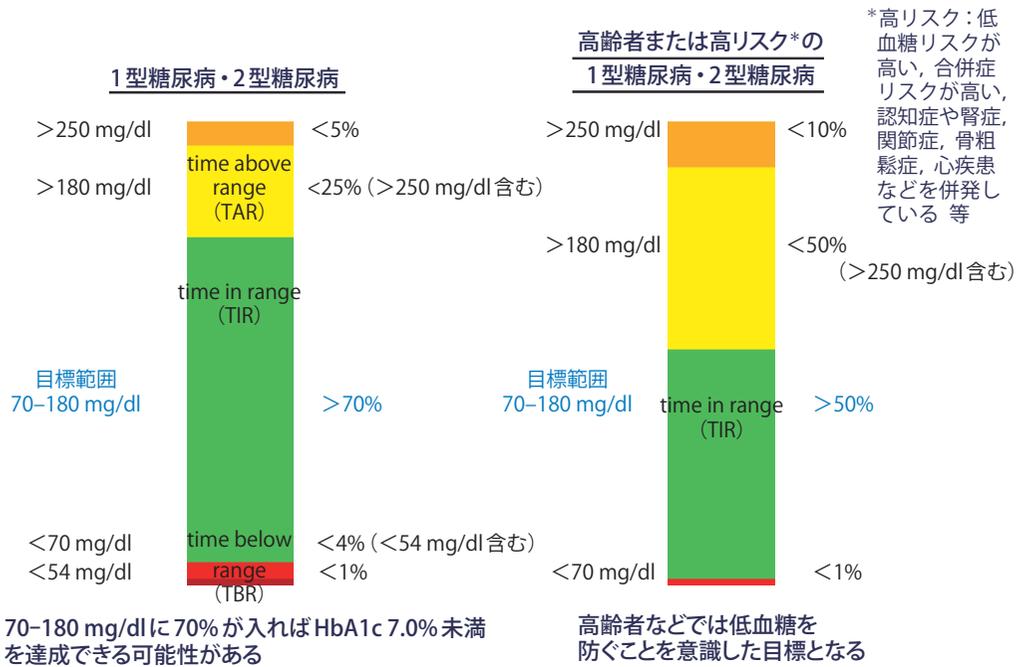


図2 CGMを用いた新しい血糖管理指標 time in range (TIR) (文献8から改変)

3. インスリンポンプ

インスリンポンプはチューブ式ポンプとパッチ式ポンプに大別され、前者にはCGMと連携するSAPであるMiniMed 620Gと640G（メドトロニック）、およびTOP-8200（トップ）が国内で使用が可能であり、後者ではメディセーフウィズ（テルモ）が臨床使用開始された。メディセーフウィズはコントローラで皮膚に張り付けた34gのインスリンポンプを遠隔操作するもので、チューブと機器との接続から開放されることが高い利点である。

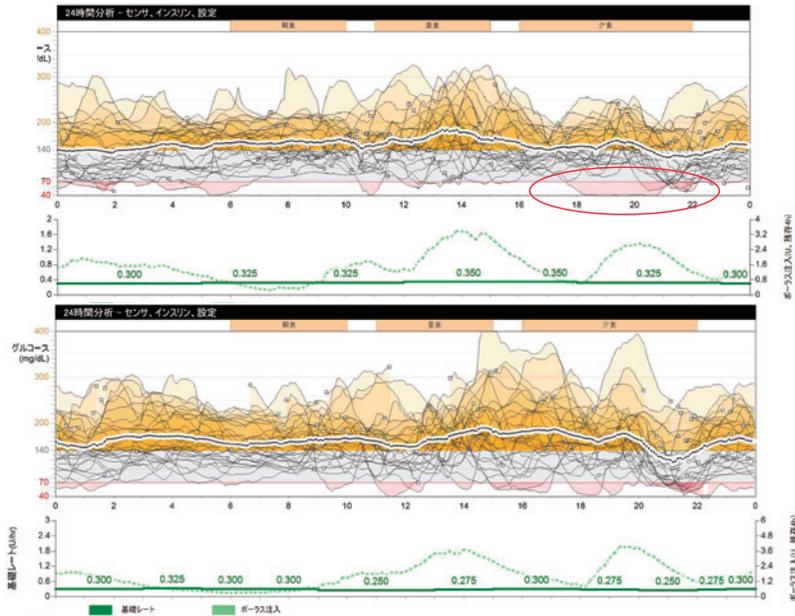
MiniMed 620Gは、CGMのSG値に応じた低血糖および高血糖に対するアラート機能を有するが、単独では重症低血糖の抑制効果は示されていない。MiniMed 640Gでは、血糖変動パターンから低血糖を事前に予測して、インスリンが自動で2時間停止するpredictive low glucose management (PLGM) 機能を有する。最近報告され

たSMILE研究では、重症低血糖高リスク1型糖尿病患者を対象に、MiniMed 640Gの使用により、低血糖は約4分の1に減少し、なかでも重症低血糖の発現頻度は6分の1に減少した⁹⁾。しかし、2時間のインスリン停止では、その後に血糖が反跳上昇することが多いため、1型糖尿病合併妊娠時など極めて厳格な血糖管理を目指す場合には、注意が必要である。

図3に示す症例は、無自覚性低血糖を合併する1型糖尿病症例であるが、低血糖予測アラート機能だけのMiniMed 620G（上段）からMiniMed 640G（下段）に変更することにより、計測限界である重度の低血糖領域（赤丸で示す）は認められなくなった。このような低血糖症状の自覚性が低下したり無自覚化した症例に対して、MiniMed 640Gの積極的なインスリン停止機能は非常に良い適応と考えられる。

MiniMed 620G
(予測低血糖アラート)

MiniMed 640G
(予測低血糖インスリン停止機能)



罹病期間25年，増殖糖尿病網膜症，腎症3期，HbA1c 7.0%，総インスリン量25.4 U/日，基礎インスリン比率31%，糖質インスリン比(13, 12, 15)，Glucose Alert 70～250mg/dl

図3 無自覚性低血糖を示した1型糖尿病女性のMiniMed 620Gと640G使用時の血糖変動

4. これからの先進糖尿病医療

1) スマートペン

先進糖尿病機器は血糖管理の改善及び低血糖の抑止に一定の効果を持つが，医療費が高額になること，またインスリンポンプの使用にはある程度の習熟が必要であることなど依然ハードルが高い．そこで従来MDIを支援するスマートペンが開発され，米国では米国食品医薬品局(Food and Drug Administration：FDA)の認可を受けている．RT-CGMと連動したスマートフォンアプリにスマートペンを介してインスリン投与量が記録され，摂取糖質量を入力すればこれから打つべきインスリン量を計算する機能があり，インスリンによる自己管理を支援するものである．

2) ハイブリッド型クローズドループインスリンポンプ

今後国内へ導入予定のMedtronic社のMiniMed 770Gは，第1世代のハイブリッド型クローズドループインスリンポンプと呼ばれ，CGMに対応したPLGMに加え，高血糖に対しても基礎インスリン投与量を増やし，高血糖を是正する機能を有する．米国では既にFDAに承認されたハイブリッド型クローズドループインスリンポンプMiniMed 670Gが使用されているが，この機種をスマートフォンに連動させた機種である．特に夜間高血糖の抑制効果が高くTIRを72%に改善させる¹⁰⁾．

3) デュアルホルモンポンプ(bionic pancreas system)

低血糖時にインスリン注入を一時的に停止するPLGMに対し，血糖上昇作用をもつグルカゴ

ンを皮下に注入することにより、インスリンとグルカゴンの二つの膵島ホルモンを車のアクセルとブレーキのごとく駆使して血糖を目標域に維持するデュアルホルモンポンプ (bionic pancreas system) の開発が進められている。未だ研究段階であるが、安定した溶解性グルカゴン製剤の開発も後押しし、さらなる低血糖対策を実現する機器として期待される。

おわりに

徳島大学病院の1型糖尿病外来では約90%の症例に何らかの先進糖尿病治療が導入されている。10年前には想像できなかった状況であり、先進糖尿病治療に関する技術革新が1型糖尿病治療を中心に、安全性と有効性を高めるために大きく貢献している。しかし、患者に対し、高

額な医療費や煩雑な手技と操作を求めることとなり、さらに医療者にとってもセンサーグルコース値やインスリン注入量など関連する情報が爆発的に増加し、診療の現場で負担を強いられている。その高いポテンシャルを引き出すため、医療者がこれら機器の使用に習熟し、患者への適切な教育・支援を強化していくことが求められる。今後、これらの負担を可能な限り軽減できる簡便かつ安価な血糖自動制御機器の開発を期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：松久宗英；講演料 (アステラス製薬, MSD, サノフィ, 武田薬品工業, 日本イーライリリー, ノボノルディスク ファーマ), 研究費・助成金 (シスメックス, 徳島データサービス, 日本水産), 寄附金 (サノフィ, 田辺三菱製薬, ノバルティスファーマ, ノボノルディスク ファーマ), 黒田暁生；講演料 (サノフィ, 日本イーライリリー, ノボノルディスク ファーマ)

文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 46 : 271-286, 1997.
- 2) 難波光義, 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 : 826-842, 2017.
- 3) Bolinder J, et al : Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes : a multicenter, non-masked, randomized controlled trial. *Lancet* 388 : 2254-2263, 2016.
- 4) Lind M, et al : Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections. *JAMA* 317 : 379-387, 2017.
- 5) Battelino T, et al : The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy : a randomised controlled trial. *Diabetologia* 55 : 3155-3162, 2012.
- 6) Little SA, et al : Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes : a multicenter 2X2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 37 : 2114-2122, 2014.
- 7) Pickup JC, et al : Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose : meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 343 : d3805, 2011. doi : 10.1136/bmj.d3805.
- 8) Battelino T, et al : Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation : recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 42 : 1593-1603, 2019.
- 9) Bosi E, et al : Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE) : an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7 : 462-472, 2019.
- 10) Bergenstal RM, et al : Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 316 : 1407-1408, 2016.