

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350902

研究課題名(和文)CGMS(連続皮下血糖測定器)の日本人糖尿病患者における有用性の検討

研究課題名(英文)Effect of treatment guidance using a continuous glucose monitoring system on glycemic control in Japanese patient with type 2 diabetes.

研究代表者

清水 友章(shimizu, tomoaki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30384077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年では持続血糖測定器が普及し24時間にわたって患者血糖変動をとらえることができる。そこで血糖コントロール不良2型糖尿病患者でインスリン頻回注射療法を実施している患者を対象に持続血糖測定器を利用することで血糖コントロールが改善するかどうかを検討した。対象34人に検査開始時、4か月後、6か月後にCGMを装着した。その結果を患者と主治医に開示したうえで治療の変更を行う介入群と結果を主治医のみ開示し患者に開示しない非介入群に割り付けし8か月間治療を行った。試験終了時のHbA1cの改善度は介入群 $0.01 \pm 1.0\%$ 、非介入群 $-0.3 \pm 0.8\%$ であり群間に有意差を認めなかった。

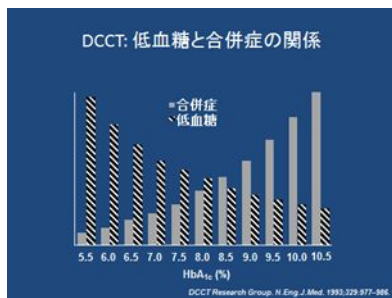
研究成果の概要(英文)：Continuous Glucose Monitoring (CGM) is a device that provides real-time glucose readings, throughout the day and night. We hypothesized that the use of CGM on poorly controlled type 2 diabetes mellitus receiving multiple-daily insulin injection therapy can improve glycemic control. Patients were randomly assigned to the intervention (I) or nonintervention (N-I) group. For patients in the I group, trained diabetologist discussed treatment strategy in terms of lifestyle changes using a printout of the patient's CGM data. On the other hand, for Non-I group only use of the results of self-monitoring blood glucose. CGM carried out on three separate occasions at beginning of the study, 4 month, 6 month, during the 8-month study period. A total of 34 patients enrolled in the study. At the study end, there were no significant difference in the change from baseline of HbA1c between the two groups (I group vs N-I group: $0.01 \pm 1.0\%$ vs $-0.3 \pm 0.8\%$ respectively).

研究分野：代謝内分泌学

キーワード：持続血糖測定器 インスリン治療 2型糖尿病

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の代表疾患である糖尿病は、日本において急速に増加しており、深刻な問題となっている。糖尿病治療の目的は、その合併症を予防することである。糖尿病に特徴的な合併症として網膜症、神経障害、腎障害が知られており過去には、これら3つの合併症を予防するために DCCT(Diabetes Complications and Control trial)[N Eng J Med 329:977-986],UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)[Lancet 352:837-853],熊本スタディー[Diabetes Res. Clin. Pract. 28(1995),103-117]等の大規模臨床研究が実施された。これらの研究により HbA1c 値を低下させることで3つの合併症が防げる事が明らかとなった。



しかしながら近年の ACCORDstudy[N Engl J Med 358 2008 2545-2559],ADVANCEDstudy[N Engl J Med 358 2008 2560-2572],VAdiabetes trial[Journal of Diabetes and Its Complications, 20: 75-80, 2006]においては HbA1c 値正常化を目標に積極的な治療介入を行った結果、心血管疾患の予防はできなかった、さらには ACCORDstudy では血管疾患の発症が増え、総死亡が増加した。従って、HbA1c 値や空腹時血糖値を正常化する事を目的とした現在の治療指針では今後増加が予想される脳梗塞、虚血性心疾患等の動脈硬化疾患の予防は困難であることが明らかである。

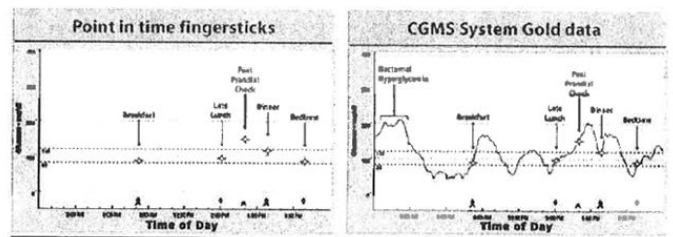
この原因として、食後の高血糖や度重なる低血糖の影響が推察されている。

食後の高血糖は酸化ストレスを介して動脈硬化促進的に作用する事が知られており [Monier et al JAMA 2006;295(14)]また低血糖は交感神経を刺激し血圧を上昇する事で動脈硬化に促進的に作用すると考えられている [Diabetes Care : 2011 34:198-203]。さらには低血糖による食欲亢進は肥満を助長し、インスリン抵抗性を惹起しさらに高血糖を助長し、脂質代謝、血圧に影響を及ぼすことで動脈硬化促進的に作用すると考えられる。

過去を振り返ると、血糖値を迅速に測定できなかった時代には患者尿中の糖分を測定する事で血糖値を予測し薬剤投与量を調整していた、現在では血糖値は数秒で測定する事が可能となり、治療は飛躍的に進歩した。現在では CGMS を利用して 72 時間にわたり 5

分おきに血糖値を測定する事が可能となり、これまで知りえなかった血糖値の変動を知ることが可能となった。この革新的血糖測定機器は糖尿病診療を飛躍的に進歩させる事が期待される。

このように食後高血糖の重要性、低血糖症の不利益について認識されているにもものの、食後高血糖や低血糖は、現在汎用されている HbA1c 等の指標では評価できない [Siegelar SE Endocr Rev 31:171-182], [Cox DJ et al.J Clin Endocrinol Metab 79:1659-1662]。したがって血糖値を測定する事だけが高・低血糖を把握する指標となる。しかし受診時の随時血糖や、SMBG (自己血糖測定) は一日の断面的な血糖値であり、必ずしも十分な高・低血糖を表しているとは言えない。



さらに、SMBG は測定に伴う痛みが伴う事や手技の煩雑さにより医師が期待する回数を患者は測定しない事も知られており [Diabetes Care 2000;23:477-483],[Diabetes Technol Ther 2000;2:S53-S59]、実際の臨床の現場では、十分な血糖変動の情報が得られないまま治療せざるを得ない。今回の我々が使用する CGMS (メドトロニック社製 iPro2) は侵襲が少なく、血糖測定に伴う痛みや、煩雑さは最小限であるにもかかわらず、詳細な血糖変動を知ることが出来る。海外ではすでに CGMS の糖尿病治療への影響を検討した数多くの研究がおこなわれており、その有用性が認められている。 [Cosson E et al. Diabetes Metab;2009;82(1) 73-9],Yoo HJ.et al Diabetes Clin Pract.2008;82(1)73-9],[Allen NA et al. Diabetes Res Clin Pract/2008;80(3)371-9],[Tambolarlane WV et al. New Engl J Med2008;359:1464-1465]。しかしながらこれら報告は 1 型糖尿病患者を含むものがほとんどであり、2 型糖尿病患者での有効性は明らかとは言えない。さらには人種差による糖尿病の病態の違いを考えるとよりインスリン分泌が少ない日本人糖尿病患者における CGMS の有効性を検討する事は非常に重要と考えた。

研究期間何に何をどこまで明らかしようとするか。

今回我々は、インスリン治療を行っている日本人 2 型糖尿病患者に対して、従来の SMBG (自己血糖測定) を使用した治療に対して、CGMS (持続血糖測定器) を併用した治療が HbA1c 値を改善し、低血糖の頻度が低下する

事、さらには食後高血糖を改善するかを明らかにする。また、CGMSの使用がどのような要素を介して治療に影響を及ぼしたかを検討するために、コントロール群に対して、CGMSを装着するがCGMSから得られた血糖変動については報告しない。さらに、アンケート調査を実施し、患者の心理的要素、行動変化を検討する。さらにはCGMSが食事療法に及ぼす影響、インスリン投与量、薬物療法への影響を調査検討する。

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義
 これまで日本人におけるCGMSの有用性を検討した研究はあるものの、CGMSの結果を医療者・患者には報告しないコントロール群を設置したRCTs(ランダム化比較試験)は存在しない。またRCTsにてCGMSの結果が食事療法、運動療法、薬物療法に与える影響を同時に調査した報告もない。したがって今回の研究ではCGMSが糖尿病診療に及ぼす影響を客観的に知ることが出来、その有用性を知ることが出来る。CGMSの使用が血糖コントロールに有効であれば、今回の研究の結果を解析しCGMSを利用した新しいインスリン治療アルゴリズムの作成に発展すると思われる。また有効性が乏しい結果となった場合には、その原因を検討する事で不要なCGMS使用による医療費の圧迫に対して警告する事が出来る、そして適切な医療実施の貴重な医学的判断材料となるものと考えている。

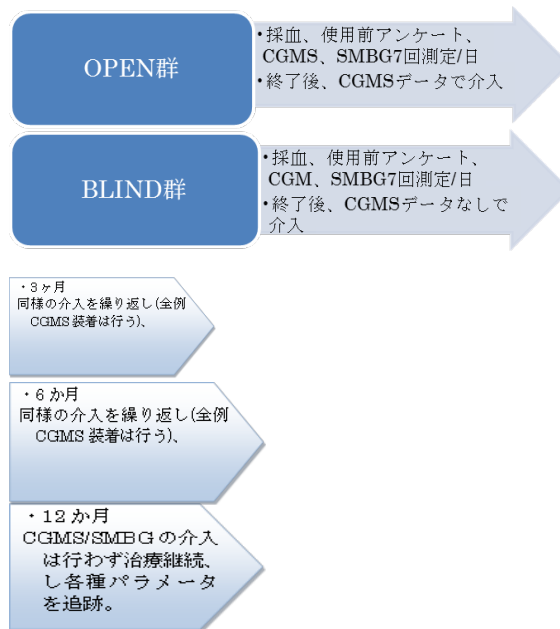
2. 研究の目的

CGMS(連続皮下血糖測定器)の日本人糖尿病患者における有用性を検討する。
 現在の糖尿病治療はSMBG(自己血糖測定器)を用いた一日に数点の血糖測定を参考に治療を行っている。これに比較してCGMSは血糖値を連続して測定する事が可能であり、糖尿病治療において非常に有用であることが予想される。しかしながらこれまでの海外での研究成果ではその有用性については議論の余地があり、特に2型糖尿病患者における有用性は明らかではない。そこで日本人におけるCGMSの有用性を検討する事で、CGMSを利用した新しい糖尿病治療アルゴリズムの作成を目的とする。

3. 研究の方法

Prospective, two-arm, randomized controlled study: CGMS(持続グルコースモニタ)を装着するが、介入時にCGMの結果を知ることのできるOPEN群と、知ることのできないBLIND群でのランダム化比較試験。対象は食事運動療法に加えインスリン注射中にも関わらず6.9%~9.4%(NGSP値)の2型糖尿病患者34人。順天堂大学附属病院に外来通院中の患者とする。**主要エンドポイント**はHbA_{1c}、血糖変動(Mean amplitude of glucose excursion等)や低血糖頻度とする。**副次エンドポイント**持続グルコースモニタを使用する前後でアンケートをとり、器機の

使用が治療コンプライアンスや生活習慣に与えた影響、また器機自体の問題点などを評価する。



【対象】

順天堂大学附属病院に通院中の外来患者で、食事・運動療法に加えインスリン注射中で血糖コントロールが可から不可<6.9%~9.4%(NGSP値)>の2型糖尿病患者34人。

選択基準

1. HbA_{1c}が6.9%~9.4%(NGSP値)の2型糖尿病患者。
2. HbA_{1c}がこの3ヵ月間(1)の範囲であり、かつ±0.5%以内で安定している患者。
3. 食事・運動療法を6ヵ月以上継続している患者。
4. インスリン注射を6ヵ月以上継続している患者。
5. 試験期間中のいかなる薬剤の中止、追加(インスリンの追加、増量を含む)も可とする。
6. 年齢は満20歳以上とする(同意取得日の年齢を基準とする)。
7. 性別は問わない。
8. 本試験への参加について、同意の能力を有し、同意文書およびその他の説明文書を

読め、かつ理解できる者。

除外基準

次のいずれかに該当する患者は対象から除外する。

1. 重篤な肝疾患を有する患者、あるいはAST(GOT)またはALT(GPT)が100IU/L以上の患者。
2. 重篤な腎疾患を有する患者、試験開始前の血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の患者。
3. 顕在性の心不全症例および試験開

	開 始 前 (3 か 月)	開 始 時	6 週	12 週	18 週	24 週	36 週	48 週
身 体 所 見								
合 併 症								
採 血 尿								
CGMS								
SMBG								
アンケート								

始前3ヶ月以内に心筋梗塞を起こした患者。

4. 重篤な腎疾患を有する患者。
5. 癌を有する患者。
6. 試験開始前のヘモグロビン(Hb)が11 g/dL未滿の患者。
7. 試験開始前の血小板数が $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未滿の患者。
8. 高度な糖尿病性神経障害を有する患者。
9. 増殖性網膜症を有する患者。
10. 重篤な感染症、重篤な外傷のある患者。手術前後である患者。
11. 過度の常習飲酒者(例えば1日平均日本酒では3合、ビールでは大びん3本、ウイスキーではダブルで3杯、ワインではグラスで6杯、焼酎では2合以上)。
12. 妊婦または妊娠している可能性のある女性、妊娠を希望している女性および授乳中の女性。
13. B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスに感染した患者
14. その他、試験担当医師が不適当と判断した患者。

通常の外来診療の中で下記を必須項目とする。必須項目以外の治療介入はSMBGの頻度も含めて主治医の判断によるものとする。OPEN群では装着したCGMSの結果を患者と主治医に開示しデータに基づき診療にあたる。薬剤の調整が必要な場合は指示する。BLIND

群ではCGMSの結果は患者と主治医には開示せず、血糖7検の記録をもとに通常診察

身体所見：身長、体重、血圧、合併症検査：眼科医による眼底検査、アキレス腱反射、フィラメントによるタッチテスト

一般血液検査：血算・生化学検査、HbA1c、グリコアルブミン、尿定性、尿糖/Cr、尿中タンパク/Cr、尿中Alb/Cr、

CGMS：メドトロニック株式会社 Ipro 2 を使用 72 時間装着、

SMBG：三和化学グルテストネオセンサーまたはジョンソンアンドジョンソン株式会社ワンタッチウルトラを使用、CGMSを装着している3日間に一日7回血糖測定(朝食前後、昼食前後、夕食前後、寝る前)を行う。

4. 研究の成果

試験に参加した人数は34人、男女比、糖尿病罹病期間、BMI、インスリン投与量などには群間の差は認めなかった。開始時のHbA1cはI群 $8.2\% \pm 1.2\%$ NI群 $8.2\% \pm 0.9\%$ と群間に差を認めなかった。試験終了時のHbA1cの改善度はI群 $0.01 \pm 1.0\%$ 、NI群 $-0.3 \pm 0.8\%$ であり群間に有意差を認めなかった。インスリン投与量はI群 2.2 ± 4.4 単位、NI群 0.2 ± 3.0 単位とI群で増量傾向にあったが有意差を認めなかった。DTSQは試験終了時の前値からの変化はI群 0.8 ± 7.1 ポイント、NI群 2.4 ± 8.0 ポイントの増加が認められたが群間に有意差は認めなかった。DTSQについては開始時I群 19.8 ± 5.5 、NI群 21.5 ± 7.1 と比較的低値を示しており治療満足度が低い集団である事が示唆された。

本研究の結果からCGMを装着する事で血糖コントロールを改善する可能性が低いことが示唆された。本研究の参加者はインスリン頻回注射を実施しながらも血糖コントロール不良であり患者満足度が低い集団であった。そのような集団においては患者が血糖変動を認知し行動変容を起こすきっかけにはならないのではないかと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件) Effect of treatment guidance using a retrospective continuous glucose monitoring system on glycaemic control in outpatients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: Journal of international medical

research. 2016. VOL44. P109-121: Junko Sato, Akio Kanazawa, Fuki Ikeda, Nayumi Shigihara, Minako Kawaguchi, Koji Komiya, Toyoyoshi Uchida, Takeshi Ogihara, Tomoya Mita, Tomoaki Shimizu, Yoshio Fujitani, Hirota Watada:

〔学会発表〕(計2件)

1) 2014年5月22日 第57回日本糖尿病学会年次学術集会(大阪)にてポスター発表「持続血糖測定器(CGM)の外来での使用が2型糖尿病患者の治療に及ぼす影響に関する研究」佐藤淳子

2) 2014年6月15日 American Diabetes Association 74th Scientific Sessions(San Francisco)にてポスター発表

“ *Investigation of Usefulness of Continuous Glucose Monitoring System (CGM) in Outpatient Care of Japanese Patients with Type 2 Diabetes* ” 佐藤淳子

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水友章 (SHIMIZU tomoaki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30384077