

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16341

研究課題名（和文）CGM数理解析による血糖域指標推定プロトコルの開発

研究課題名（英文）Development of a protocol for estimating blood glucose range index by CGM mathematical analysis

研究代表者

松岡 敦子 (Matsuoka, Atsuko)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：80879966

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：SU剤内服2型糖尿病患者300例のCGMデータを用いて、TBR、TIRと、HbA1c、CVとの関係性を検討し、HbA1cとCVとの組み合わせでTBR、TIRが変化することを明らかにした。また対象者のCGMデータや臨床データをRのgamlssパッケージを用いて検討し、ガンマ、対数正規、逆ガウスのモデルが、実際の患者の血糖分布に適合することを明らかにした。TBRが70 mg / dLでの累積分布関数として計算できること、また推定TBRは平均血糖およびCVの関数として表わせる事を明らかにした。これら数理モデルを応用したCGMデータの解析を通じ、CGM指標とHbA1cとの関係についても明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、持続血糖モニタリング(continuous glucose monitoring; CGM)の普及により低血糖や血糖変動性の評価が可能となり、より安全な治療を目指すことが可能となった。しかし常時CGMを行える環境ではない患者も多い。本研究では国際的コンセンサスで目標値とされる70-180mg/dLの血糖域;TIR (Time In Range)及び低血糖域TBR (Time Below Range)が血糖と血糖変動性の関数で表せることを明らかにした。すなわち、一度得られたCGM指標と日常診療の検査データを用いて、頻回にCGMを実施せずとも安全かつ効果的な治療を目指せるようになった。

研究成果の概要（英文）：We examined the relationship between TBR and TIR, and HbA1c and CV, and found that the combination of HbA1c and CV changed TBR and TIR, using CGM data of 300 patients with type 2 diabetes mellitus taking oral SU. In addition, CGM data and clinical data of subjects were examined using the gamlss package in R, and it was clarified that gamma, lognormal, and inverse Gaussian models fit the blood glucose distribution of actual patients. We show that TBR can be calculated as a cumulative distribution function at 70 mg/dL and that estimated TBR can be expressed as a function of mean blood glucose and CV. Through analysis of CGM data applying these mathematical models, we clarified the relationship between CGM indices and HbA1c.

研究分野：糖尿病内分泌内科

キーワード：CGM time in range 血糖変動

1. 研究開始当初の背景

近年、持続血糖モニタリング(continuous glucose monitoring; CGM)の普及により、24 時間通しての血糖変化が把握できるようになり、低血糖や血糖変動性の評価が可能となった。CGM の普及に伴い、CGM 関連指標を治療指標として取り入れる試みが進み、「CGM による血糖コントロール指針」が国際的コンセンサスとして発表された(Diabetes Care 42: 1593, 2019)。本指針では、70～180mg/dl を治療域とし、この範囲にある時間を TIR (Time In Range)、TIR より低血糖域を TBR (Time Below Range)、高血糖域を TAR (Time Above Range)と定義し、患者像に合わせ具体的な治療目標が示された。すなわち、1 型糖尿病および 2 型糖尿病患者における目標は、 $TAR < 25\%$ 、 $TIR > 70\%$ 、 $TBR < 4\%$ と示されており、低血糖域 (TBR) を減らしつつ治療域 (TIR) を増やすことを、安全かつ効果的な血糖コントロールの目標としている。しかし、これら血糖域を決定する因子についての分析は十分ではなく、日常診療で用いられる HbA1c や空腹時血糖などの血糖指標と、CGM から得られる血糖域との関連性も十分には明らかではない。また常時 CGM を行える環境ではない患者も多いが、臨床検査として行われる Professional CGM を必要時には実施できる場合も多い。したがって、一度施行した CGM の結果を用い、HbA1c や空腹時血糖など日常診療で得られる検体検査の結果から、TBR や TIR などといった血糖域指標を推測できれば、患者の血糖コントロール状況の詳細を予想でき極めて有用な情報となる。すなわち、一度得られた CGM 指標と日常診療で得られる HbA1c や空腹時血糖などを用いて、常に CGM 血糖域指標を推定することが可能となれば、CGM の使用の有無に関わらず、TBR を最小化し TIR を最大化する CGM 指標を活用した安全かつ効果的な治療の実現につながる事が予想された。また、申請者らは、スルホニル尿素剤 (SU 剤) 内服 2 型糖尿病患者 300 例に対し professional CGM を施行し、低血糖時間は HbA1c と逆相関し、HbA1c 値に関わらず 3～5 時に血糖の底値となることを明らかとした(Matsuoka A et al. *J Diabetes Investig.* 11: 417, 2020)。また、近年、CGM から得られる膨大な血糖データを用いた数理解析が行われている。

2. 研究の目的

糖尿病診療において CGM が普及し、低血糖や血糖変動性の把握が可能となった。低血糖域 (TBR) を減らし治療域 (TIR) を増加させることが、効果的かつ安全な治療を行う上で最重要と提唱されているが、これら CGM から得られる指標と、HbA1c や空腹時血糖など検体検査から得られる血糖指標との関連性は十分に解明されておらず、TBR や TIR を推定する方法も実データでは不明である。代表者らは、過去にスルホニル尿素剤 (SU 剤) 内服 2 型糖尿病患者 300 例に対し CGM を施行し、TBR は HbA1c と逆相関することを明らかとした。本研究では、これらの CGM データに加えて、様々な糖尿病病型や治療法の患者から CGM データを取得し、多数の CGM データから得られる血糖関連指標および採血から得られる血糖関連指標を用いて、それぞれの患者群における TBR、TIR を推定する方法を数理解析により明らかにする。

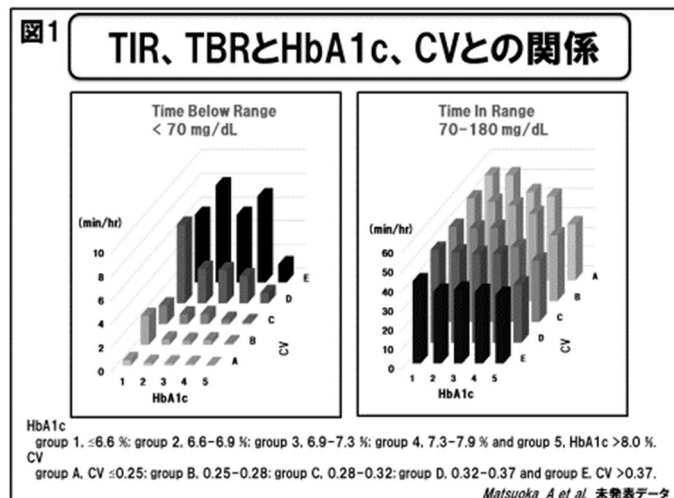
3. 研究の方法

対象者の CGM データや臨床データに基づき、R の *gamlss* パッケージを用い、ガンマ、対数正規、逆ガウス、逆ガンマ、ワイブルなど各分布モデルが実際の患者の血糖分布に適合するか検討する。適合性の良好な分布モデルを明らかとした後、CGM の血糖 CV に代表される「変動指標」、

CGM 平均血糖や空腹時血糖、HbA1c などの「血糖指標」、TBR もしくは TIR などの「血糖域指標」の 3 者の関係性を検討する。具体的には、HbA1c に CV を加えることで TBR や TIR などの血糖域の予測能が向上するかについて明らかとする。また CGM 平均血糖、空腹時血糖など他の血糖指標でも、CV を加えた際の血糖域の予測能を検討し、ROC 解析により TBR や TIR を予測する最適な因子の組み合わせを明らかとする。これらの CGM 実測データにより、「変動指標」と「血糖指標」から「血糖域指標」を予測する関数を樹立できれば、さらに様々な患者背景の集団における指標を確立していく。そのために、MDI 治療中の 2 型糖尿病患者約 100 例、基礎インスリン治療中の 2 型糖尿病患者約 100 例、SU 剤以外の内服薬で治療中の 2 型糖尿病患者約 100 例について、CGM を実施し CGM データの収集を行っていく。これらのデータを用いて、実臨床で診察するほぼ全ての患者背景毎の、実臨床データに基づいた、「様々な治療法別に、CV ごとの、TBR や TIR の目標を達成できる HbA1c、平均血糖、空腹時血糖からの推定法を確立」する。

4. 研究成果

SU 剤内服 2 型糖尿病患者 300 例の CGM データを用いて、TBR、TIR それぞれと、HbA1c、CV との関係性を検討したところ、HbA1c と CV との組み合わせで TBR、TIR が変化することが明らかとなった(図 1)。これは「TBR や TIR が血糖と血糖変動性の関数で記述できる」ことを示している。また、対象者の CGM データや臨床データに基づき、R の gamlss パッケージを用いて検討したところ、ガンマ、対数正規、逆ガウスのモデルが、実際の患者の血糖分布に適合することが明らかとなった。



また、TBR は、閾値(70 または 54 mg/dL)での累積分布関数(CDF)として計算され、推定 TBR は、平均グルコースおよび CV の関数として表される事が明らかとなった。そこで、様々な CV レベルにおいて、TBR<4%の低血糖目標レベルを達成する平均グルコースの推定が可能であることが明らかとなった。

また、インスリンポンプ療法中の 1 型糖尿病患者の CGM データを解析することで、Kinetic parameter と CGM の血糖レベルに基づいた calculated HbA1c (cHbA1c) が、estimated HbA1c(eA1c)や glucose management indicator (GMI)といった既存の CGM 指標より、laboratory HbA1c との相関が強く、優れた血糖関連指標となることも見出した(Xu Y, Matsuoka A et al. Diab Vasc Dis Res. 18: 14791641211013734, 2021)。さらに、鉄剤内服中の 1 型糖尿病患者において、赤血球寿命で調整した HbA1c レベルは CGM の血糖血糖レベルとよく相関することも見出した(Hirota Y, Matsuoka A, et al. Diabetes Obes Metab. 2023;25(1):319-322)。これら数理モデルを応用した CGM データの解析を通じ、CGM 指標と HbA1c との関係についても明らかとした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Xu Y, Hirota Y, Ajjan RA, Yamamoto A, Matsuoka A, Ogawa W, Dunn TC.	4. 巻 18
2. 論文標題 Accurate prediction of HbA1c by continuous glucose monitoring using a kinetic model with patient-specific parameters for red blood cell lifespan and glucose uptake.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diab Vasc Dis Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/14791641211013734.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi T, Hirota Y, Nakagawa Y, Matsuoka A, Hamaguchi T, Okada Y, Sakaguchi K, Ogawa W, Koga M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Glycated albumin (GA) and the GA/HbA1c ratio are higher in diabetic patients positive for insulin antibodies with high binding capacity and low affinity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetol Int .	6. 最初と最後の頁 226-231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13340-021-00528-z. eCollection 2022 Jan.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 —

1. 著者名 Yushi Hirota , Yongjin Xu , Akane Yamamoto , Atsuko Matsuoka , Timothy C Dunn , Wataru Ogawa	4. 巻 25
2. 論文標題 Type 1 diabetes iron-deficiency anaemia case report and the clinical relevance of red blood cell lifespan-adjusted glycated haemoglobin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes Obes Metab .	6. 最初と最後の頁 319-322
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dom.14860	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yushi Hirota, Yongjin Xu, Akane Yamamoto, Atsuko Matsuoka, Timothy C Dunn, and Wataru Ogawa	
2. 発表標題 Iron-deficiency anemia case report showing the clinical relevance of RBC lifespan adjusted A1C	
3. 学会等名 82h American Diabetes Association（国際学会）	
4. 発表年 2022年	

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------