

持続血糖モニタリング

Continuous glucose monitoring

お の ま さ と て ら う ち や す お
小 野 正 人 : 寺 内 康 夫
Masato ONO Yasuo TERAUCHI

はじめに

糖尿病はインスリン作用の不足に基づく慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。高血糖により神経障害、網膜症、腎症の細小血管障害や、心筋梗塞・狭心症、脳梗塞・脳出血、閉塞性動脈硬化症などの大血管障害をきたし、ADL (activities of daily living) や QOL (quality of life) を損なう合併症をきたすため、また悪性腫瘍や感染症 (重症化) との関係性からも、できるだけ正常耐糖能者と同等な血糖値に近づけるよう治療することが重要である。治療法は食事療法、運動療法を基本とし、食事などの血糖上昇に対して、インスリン注射や他の注射薬、経口血糖降下薬をその病型・病態に応じて調節して使用することである。

糖尿病治療の指標の一つに HbA1c があり、約 2 か月の平均血糖と相関し、HbA1c の上昇は細小血管障害や大血管障害と相関があり、HbA1c の改善が合併症を予防しうるとのエビデンスが集積されてきた。日本人を対象とした KUMAMOTO study¹⁾ などの結果からも、HbA1c 7% 以下が糖尿病性網膜症をはじめとする細小血管障害の抑制の指標とされている (高齢者や認知機能障害の有無によっては、治療目標はこの限りではない)。一方で、ACCORD 試験²⁾ のように、HbA1c の低下、改善のみでは大血管障害を減少させないことも明らかとなった。その背景には低血糖が関与している可能性が報告され³⁾、その後も低血糖と心血管イベントとの関連が多数報告された⁴⁾。また、血糖変動が心血管イベントと関連することが報告されるようになった⁵⁾。すなわち、

単に血糖値を下げるのではなく、どのように血糖値を改善させるか、に関しても注目が集まるようになり、特に、低血糖をきたす可能性を有するインスリン治療を行っている患者では、1 型糖尿病、2 型糖尿病ともに、HbA1c だけではなく、血糖値や血糖変動を把握することの重要性が注目されている⁶⁾。

I. 自己血糖測定と持続血糖モニタリング

採血による血糖値や HbA1c 等以外に血糖値を把握するものとして、自己血糖測定 (self measurement of blood glucose, SMBG) と持続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring, CGM) がある。

1. 自己血糖測定 (SMBG)

従来では、インスリンなどの注射治療を行っている糖尿病患者などで、SMBG による 1 日数時点での血糖値の把握のみが、血糖変動をとらえる唯一の手段であった。SMBG では、指先などに穿刺針を用いて得た毛細血管血を、専用の血糖測定器に吸入させることで、数秒という短時間で現時点での血糖値を知ることができる。SMBG の手技獲得には指導が必要であり、通常は病型により 1 日に最大で 2 ~ 4 回の回数制限がある。血液採取のための穿刺時に疼痛が生じることなどが問題点である。

2. 持続血糖モニタリング (CGM)

前述した SMBG では自己、あるいは家族や医療者が能動的に測定をしなければ血糖値が得られないのに対して、CGM では皮下に装着した電極 (センサー) によって、間質液のグルコース濃度 (以下、

グルコース値と記載する)を自動で測定し記憶することができる。グルコース値は血糖値の変化から5～10分遅れて変化するが、急激に変化している状況を除けば、グルコース値は血糖値とほぼ等しく、グルコース値の測定で血糖値がモニタリングできる。インスリン治療を行っていて、1日2回以上のSMBGを行っても血糖が不安定で、予期せぬ低血糖や高血糖を繰り返す患者がCGMの適応とされており、糖尿病患者全員が適応ではないことには注意が必要である。

II . CGMの種類

CGMにはプロフェッショナルCGM、リアルタイムCGMがあり、さらにCGMに類するものとして間歇スキャン式CGM (intermittently scanned CGM, isCGM)がある(表1)。

1. プロフェッショナルCGM

プロフェッショナルCGMは、センサー装着中のその時点でのグルコース値を見ることはできず、医療機関でセンサーを外した後に解析し、グルコース値を振り返るものである。iPro 2(メドトロニック社)ではグルコース値と血糖値を結びつけるために、1日数回のSMBGにより得られた血糖値を入力する必要があり、最長で6日間の記録が可能である(iPro 2は2020年10月に販売が終了となった)。

2. リアルタイムCGM

リアルタイムCGMはセンサーとモニターが常時無線で接続されており、モニターにはその時のグルコース値が表示され参照できる。ガーディアンコネクト(メドトロニック社)、DEXCOM G4(テルモ社)の他、インスリンポンプと一体化したSAP(sensor augmented pump)(メドトロニック社)がある。

リアルタイムCGMでは皮下で感知したグルコース値と血糖値が乖離しないように、1日数回のSMBGにより得られた血糖値で較正する必要がある。

リアルタイムCGMではグルコース値のみならず、直前のグルコース値との比較により、著しい血糖変動の際には矢印によって上昇/下降のトレンドが表示される(図1)⁷⁾。さらに、リアルタイムCGMではあらかじめ設定した高/低グルコース値、上昇/下降トレンドでアラート(アラーム)を発生し、さらには高/低グルコース値を予測してアラートを発することが可能である。

3. 間歇スキャン式CGM(isCGM)

FGM(Flash glucose monitoring)とも呼称されるisCGMは、皮下のセンサーの近傍にリーダーをかざす(スキャン)ことで、その時のグルコース値を見ることができる持続血糖測定である。

isCGMはCGMと概ね同等で、スキャン時に上昇/下降トレンドも表示される。較正が不要であり皮

表1 CGMの種類と特徴(著者作成)

プロフェッショナルCGM/isCGM	FreestyleリブレPro	iPro 2 ^(*)		
較正	不要	必要(1日2-4回)		
最長使用期間	14日	6日		

リアルタイム/パーソナル	Freestyleリブレ	ガーディアンコネクト	DEXCOM G4	SAP
CGM/isCGM	isCGM	CGM	CGM	CGM
較正	不要	必要	必要	必要
最長使用期間	14日	6日	7日	6日
グルコース値表示	スキャン時のみ	常時	常時	常時
アラート機能/予測機能	なし	あり	あり	あり
特徴	安価・装着が簡便である	医療者・保護者がスマートフォンなどで見ることができる	精度がよいとされている	インスリンポンプと連動する(低血糖前一時停止など)

isCGMはFGMと同義である。

*iPro 2は2020年10月31日で販売終了となっている。

下センサーの装着の簡便性にも優れている。CGMが最長6、7日しかモニタリングできないのに比して、isCGMでは最長14日のモニタリングが可能であり、CGMに比して安価である。isCGMにもプロフェッショナルタイプのFreestyle リブレ Pro と、リ



図1 グルコーストレンド SAPのポンプ画面表示の例

左には3時間のグルコース値の変動がグラフとして表示され、右に直近のグルコース値が表示される。

トレンドがグルコース値の上記に表示され、矢印の本数で直前でのグルコース値の変動が可視化されている。

(↑, ↓: 1分あたり1 mg/dL 程度の変化、↑↑, ↓↓: 1分あたり2 mg/dL 程度の変化、↑↑↑, ↓↓↓: 1分あたり3 mg/dL 以上の変化)。

(日本メドトロニック社より許可を得て掲載)

https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/jp-ja/hcp/diabetes/documents/640g/hajimete-miyou_cgm.pdf

あたかも「現在の血糖値が100で、今血糖値が著しく下降している」ように見えるが、実際には「数分前の血糖値に近いグルコース値が100であって、その前のおよそ110程度から、5分間で10程度下降していた」という情報が真実である。

アルタイムCGMに準じたパーソナルタイプであるFreestyle リブレがある(いずれもアボット社)。isCGMは、スキャン時以外にはグルコース値を把握できず、高/低グルコース値、上昇/下降トレンドでアラートを発したり、あるいは高/低グルコース値を予測したりする機能は備わっていない。

Ⅲ. CGMの有用性

1. 血糖変動の把握

SMBGでは測定した時点の血糖値のみしか把握できないが、CGMではSMBGの間の血糖推移、とりわけ、通常では血糖測定ができない夜間や入眠中の血糖推移も把握することができるようになった(図2)。

前述のとおり、糖尿病治療においてHbA1cのみでの血糖把握では不十分とされ、2019年にTIR(time in range)という概念が提唱された⁸⁾。血糖コントロールを、グルコース値と、そのグルコース値を示す時間という2つの軸で捉えるという新しい概念である。年齢や状況などにもよるが、グルコース値が70 mg/dL未満の時間帯をTBR(time below

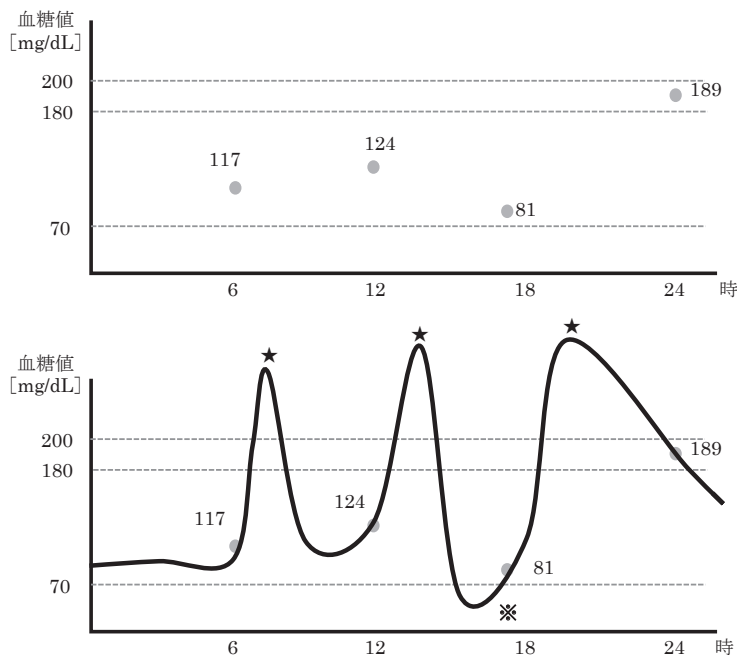


図2 SMBGと血糖モニタリング(模式図: 著者作成)

上: SMBGでは時点での血糖値のみが分かるが、その間の血糖変動は把握できない。

下: CGMでは、SMBGの点と点の間の推移が線として把握できる。

食後の高グルコース値(★)や、低グルコース値(※)の存在が明らかとなる。

range)、70～180 mg/dL を target range、180 mg/dL 以上を TAR (time above range) とし、target range の範囲内にある時間の割合 (%) を TIR として、病態により目標値が定められている。TIR は各 CGM の解析時に参照することができ、TIR の延長は、合併症を進展しうる高血糖時間の TAR や、低血糖時間の TBR を減少させることとなり、この指標が合併症予防との関連を示すエビデンスが構築され始めている。しかし、人種間の差や、使用できる持続血糖モニタリング、治療方法の差などの関係もあり、TIR の設定や目標値を、そのまま現日本、日本人にも当てはめてもよいかには今後の検討が待たれる。

2. 無自覚低血糖の発見

低血糖 (血糖値 \leq 70 mg/dL) では動悸、冷汗、振戦などの交感神経賦活による症状を呈することが多いが、頻回に低血糖を起こしている患者や β 遮断薬などの一部の内服薬を服用している患者、高齢患者などでは、自覚症状を欠く無自覚低血糖をきたすことがある。CGM を用いることで無自覚低血糖を発見し、インスリン量を調整 (減量) することが可能となった。低血糖はカウンターホルモン (カテコラミン、コルチゾール) の分泌を惹起してその後高血糖をきたすことがある (Somogyi 効果という) が、低血糖の改善によりその後の高血糖も減り、前述のように心血管イベント発生と関連する低血糖が減少することには大きな意義があると考えられる。

2. グルコース値トレンド、アラート機能による高 / 低グルコースの予測

トレンドにより、単なるグルコース値のみではなく、現在グルコース値が上昇 / 下降傾向であるのか、さらにその傾向の勢いを把握することが可能となった。食事をゆっくり摂取することで食後高血糖を改善したり、摂取する食事によって異なる血糖変動パターンを把握し、食事に対するインスリンをより適切に投与したりすることにつながり、血糖変動の抑制に寄与した。

また、リアルタイム CGM では、高 / 低グルコース値、上昇 / 下降トレンドでアラートを発し、無自覚な高血糖、低血糖に気づいて対処することが可能となった。さらには、高 / 低グルコース値を予測してアラートが発信され、高血糖や低血糖の前段階で

気づき対処することで高血糖 / 低血糖を回避することがある程度可能となった。

3. SAP での低グルコース一時停止、予測低グルコース前一時停止

インスリンポンプ一体型のリアルタイム CGM である SAP (現在日本で使用できる 640G) では、高 / 低グルコース値、上昇 / 低下トレンド、予測高 / 低グルコース値のアラートに加えて、低グルコース値が予測された時や低グルコース値の時に自動で基礎インスリン注入が停止する機構が備わっている (低グルコース値が回避され、低グルコース値から回復したところで基礎インスリン注入は自動再開する)。この低グルコース値一時停止、あるいは予測低グルコース値前一時停止により低血糖頻度、低血糖時間 (TBR) が大幅に改善した⁹⁾。

IV . CGM の問題点

CGM に関する問題点としては以下があげられる。

1. 費用、皮膚トラブル

isCGM は比較的安価となったものの、CGM は費用が高いという問題がある。皮下にセンサーを装着するが、その装着のテープによって皮膚トラブルが生じることがある。皮膚トラブルには個人差があり、被覆材や皮膚保護スプレーを活用したり、あるいは他の CGM、isCGM に変更することで解決することもある。これらの費用面の問題や皮膚トラブルのために CGM を使用できない患者が一定数は存在する。

2. グルコース値の精度、血糖値との乖離

グルコース値と実際の血糖値に乖離が生じることがあり、その精度にも限界がある。CGM では較正によりこの乖離を解消できることもあるが、較正のタイミングを誤る (例えば食事の直後など、急激な血糖変動が起きている時などに較正する) と乖離を解消できず、モニタリングが困難となることもあるため注意が必要である。

グルコース値は 5～10 分程度前の血糖値に近く、実際に表示されているグルコース値やトレンドは、正確には数分前の血糖値や血糖変動であり、この時間差を理解して対応する必要がある (図 1)⁷⁾。しか

し患者は、例えば著しいトレンドで血糖上昇が示されていた場合には、その時点でも血糖上昇が続いているように感じてしまうことが少なくない。その結果、血糖上昇に対して必要以上に補正するインスリンを投与しかえって低血糖を起こしてしまう事象も散見される。逆に、著しいグルコース値の降下を示すトレンドが表示された場合には、必要以上に低血糖処置をしてその後高血糖を起こしてしまうこともある。

3. 膨大な情報の解釈

CGM では膨大な量のデータが得られる(図3)が、そのデータの取捨選択、解釈には医療者、患者双方に熟練を要する。観察できた期間のグルコース値のうち、些細な変化や稀な変化にとらわれるのではなく、再現性のある血糖変動を抽出しその改善点を見出すことが必要である。

各CGMでは、データ解析時に解釈の一助となるデータも表示される。例えばFreestyle リブレではAGP (Ambulatory Glucose Profile) を使用できる。AGPはFreestyle リブレを解析する際に提示されるデータ(図4)で、グルコース値の14日間のプロットのうち、中央値と25～75パーセンタイルが区画で色分けされて表示される。中央値の動きで日内変動を、25～75パーセンタイルの範囲の大きさで日差変動を把握することができ、全体像をみて血糖変動を解釈することに有用である。

現時点では個々のCGMのデータは、各医師・医療機関毎に解釈され、治療に反映されているが、今

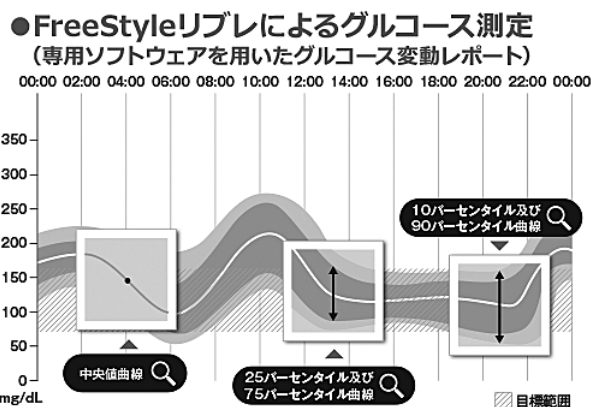


図4 AGP (Ambulatory Glucose Profile)

Freestyle リブレの解析時に得られるデータ。各プロットデータではなく、中央値の曲線グラフ(左)と、上下に25～75パーセンタイルの範囲が面積で表示される(中央)(さらに10～90パーセンタイルの範囲も面積で表示される(右))。中央値の変化は日内変動を、25～75パーセンタイルの範囲の拡大・縮小は日差変動を把握するのに有用である。

(アボット社より許可を得て掲載)

後CGM間のデータの統合や、解釈、治療への応用に関しての標準化が待たれるところである¹⁰⁾。

おわりに

現時点での日本でのCGMは上記に述べた通りであるが、欧米ではセンサーグルコースとインスリンポンプがさらに連動し、(予測)低グルコース(前)にインスリン注入が停止するのみではなく、高グルコース(予測)時にはインスリン注入速度を増加させ、高血糖を予防する機能を有する、closed loopシステムという方法がすでに臨床応用され、1型糖

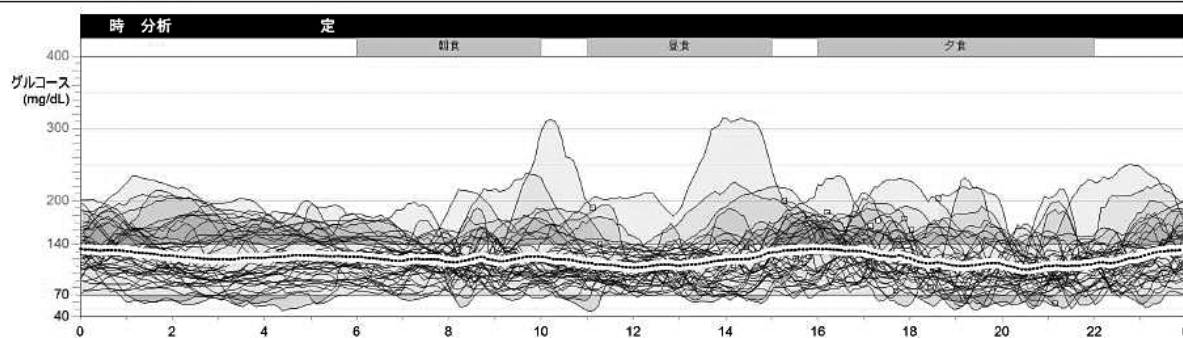


図3 CGMのデータ量

SAP (メドトロニック社) のダッシュボードサマリー (著者の2ヶ月分のデータ)。時間帯(横)とグルコース値(縦)の軸の中で、中央値が示されている他、60日分=60本のグラフと膨大な量のデータが得られる。

尿病患者の TIR の延長をもたらしたという報告がある^{10,11)}。これらの方法が今後日本にも導入されれば、さらに血糖変動は抑えられ、合併症の予防や、高血糖 / 低血糖の頻度の低下にともなう QOL の上昇は大きいと考えられる。

CGM がもたらす血糖変動の可視化により、食事による血糖上昇や、運動療法、薬物療法（経口血糖降下薬を含む）による血糖改善を実感できる。この効果は現在の CGM の適応とされている、1 型糖尿病と、それに準じたインスリン頻回注射を行っている患者だけではなく、すべての糖尿病患者、さらには糖尿病には至らない軽度耐糖能異常者にも共通すると考えられる。インスリン治療を行っていない患者でも、食事療法、運動療法や薬物療法のアドヒアランスの向上をもたらす可能性があり、こうした行動変容を促す利点は大きいと考えられる。

加えて、CGM を用いた最近の研究では、非糖尿病患者においても、食後高血糖などの血糖変動と心血管機能障害との関連を示唆する報告が出始めている⁵⁾。CGM は糖尿病患者に限らず、正常耐糖能者と思われる人への糖尿病発症予防や心血管障害予防などを通じて、健康寿命の延長をもたらす可能性も有し、今後ますます注目される技術の一つである。

文 献

- 1) Y Ohkubo, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; **28**: 103-117.
- 2) Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; **358**: 2545-2559.
- 3) Skyler JS, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation.* 2009, **20**; **119**: 351-357.
- 4) Desouza CV, et al. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2010; **33**: 1389-1394.
- 5) M Kuroda, et al. Effect of daily glucose fluctuation on coronary plaque vulnerability in patients pre-treated with lipid-lowering therapy: a prospective observational study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; **8**: 800-811.
- 6) 渥美 義仁. 血糖管理の新展開 - CGM・ポンプ・データマネジメントシステム指導から人工膵臓まで HbA1c, SMBG を超える血糖管理の視点. *医学のあゆみ.* 2019. 2. 268 巻 7 号 : 545-549.
- 7) 日本メドトロニック社、「はじめてみよう！リアルタイム CGM」
https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/jp-ja/hcp/diabetes/documents/640g/hajimete-mi-you_cgm.pdf(引用 2021/1/20)
- 8) Battelino T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019; **42**: 1593-1603.
- 9) Müller L, et al. Reducing Hypoglycemia in the Real World: A Retrospective Analysis of Predictive Low-Glucose Suspend Technology in an Ambulatory Insulin-Dependent Cohort. *Diabetes Technol Ther.* 2019; **21**: 478-484.
- 10) 西村 亜希子, 原島 伸一. かかりつけ医が知っておきたい糖尿病注射薬の知識 血糖モニタリングのこれから 持続血糖モニタリングの今後. *診断と治療.* 2019.03. 107 巻 3 号 : 349-355.
- 11) Brown SA, Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; **381**: 1707-1717.