



Title	高齢2型糖尿病患者における低血糖と血糖変動に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	半田, 喬久
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14499号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/81732
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2620
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takahisa_Handa_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名

学位論文題名

高齢2型糖尿病患者における低血糖と血糖変動に関する研究

(The association between hypoglycemia and glycemic variability in elderly patients with type 2 diabetes)

【背景と目的】糖尿病治療の目標は糖尿病に特徴的な合併症および糖尿病に併発しやすい疾患の発症、増悪を防ぎ、健康人と変わらない生活の質を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることである。一方で、厳格な血糖コントロールは重篤な低血糖に関連する心血管死を増加させる可能性が指摘されている。また、血糖変動が糖尿病合併症の発症・進展と関連することが報告されている。

糖尿病の有病率は年齢とともに増加し、日常診療における糖尿病患者での高齢者の割合は今後も増加していくことが考えられる。高齢者糖尿病の特徴として、低血糖症状が出現しやすく重症低血糖を起こしやすい、といったことがあげられる。高齢糖尿病患者の低血糖は生活の質の低下をきたすのみならず、骨折や認知症のリスクファクターとなる。このため、高齢糖尿病患者の診療においては、低血糖が起こらないよう血糖値の変動 (glycemic variability [GV]) を抑制することで、糖尿病合併症を予防することが求められる。よって、日常診療において、低血糖の存在を同定すること、低血糖を有する患者像を明らかにすることが重要である。近年、持続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring [CGM]) が広く用いられ日中・夜間を問わずGV、低血糖および高血糖を評価することが可能となった。国際コンセンサスレポートは、高齢糖尿病患者の低血糖予防のため、CGMにおいて血糖値70mg/dl未満となる低血糖域の割合 (time below target glucose range [TBR]) を1%未満とすることを提唱している。しかし、TBR \geq 1%となる高齢糖尿病患者の背景因子に関する報告は少ない。また、高齢糖尿病患者におけるTBR \geq 1%と血糖変動指標との関連は明らかになっていない。本研究では、日本人高齢2型糖尿病患者を対象に、日常外来診療下でCGMを実施し、TBR \geq 1%である患者背景およびTBR \geq 1%と血糖変動指標との関連を検証した。

【対象と方法】2018年4月から2019年9月の間に北海道大学病院内科IIおよび本研究に参加する3施設に通院中の2型糖尿病患者のうち、同意取得時において年齢が65歳以上であり、日常外来診療下でCGMを行う者を対象とした。被験者から同意取得後、年齢、性別、糖尿病罹病期間、糖尿病合併症および関連疾患、薬剤服薬内容を聴取し、身長、体重を測定のうちBody mass index (BMI) を算出した。その後、CGMを用いて最大14日間連続で皮下間質液中のグルコース濃度を測定した。また、空腹時血糖値、HbA1c、C-peptide (CPR)、推定糸球体濾過率 (estimated glomerular filtration rate [eGFR]) を測定し、空腹時血糖値およびCPRからC-peptide index (CPI) を算出した。次に、CGMのデータからTBR、血糖値が70mg/dl-180mg/dlの管理目標域にある割合 (%) を示すtime in target glucose range (TIR)、血糖値が180mg/dl以上の高血糖域にある割合を示すtime above target glucose range (TAR) および血糖変動指標 (coefficient of variation [CV]、standard deviation [SD]、mean amplitude of glycemic excursions [MAGE]) を解析したうえで、対象をTBR \geq 1%群とTBR <1%群の2群に分け、2群間の背景因子および血糖変動指標 (CV、SD、MAGE) を比較した。また、TBR \geq 1%と最も関連する血糖変動指標

を評価し、TBR $\geq 1\%$ を予測するカットオフポイントを同定するため、CV、SDおよびMAGEに関して receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いた解析を行った。

【結果】179人(男性108人、女性71人)が解析対象となった。TBR $\geq 1\%$ 群(57人)ではTBR $< 1\%$ 群(122人)に比較し、インスリン治療を受けている割合、脳卒中もしくは一過性脳虚血発作(transient ischemic attack [TIA])の既往が多く、空腹時血糖値、HbA1c、CPIは低かった。血糖変動指標については、CV、SDおよびMAGEはTBR $\geq 1\%$ 群で有意に高値であった。両群間でTIRに差を認めなかったが、TARはTBR $\geq 1\%$ 群で低値であった。TBR $\geq 1\%$ を従属変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、背景因子は独立因子ではなかったが、SD、CV、MAGEはそれぞれ独立因子であった。CV、SD、MAGEについてTBR $\geq 1\%$ を予測するROC曲線を作成し、the areas under the ROC curve (AUC)を比較した。ROC曲線による解析では、CVのカットオフ値は28.4 (AUC = 0.86; 95% confidence interval [CI] : 0.79-0.91)、SDのカットオフ値は43.0 (AUC = 0.65; 95% CI: 0.55-0.74)、MAGEのカットオフ値は113.7 (AUC = 0.66; 95% CI: 0.56-0.75)であった。CV、SD、MAGEのうち、CVはAUCが最も大きく、TBR $\geq 1\%$ を最も正確に予測する血糖変動指標であった。

【考察】本研究では、高齢2型糖尿病患者の背景因子とTBR $\geq 1\%$ との関連を認めなかった。一方で、TBR $\geq 1\%$ の患者では、血糖変動指標が高値であった。血糖変動指標(CV、SD、MAGE)のうち、CVはTBR $\geq 1\%$ を最も正確に予測する血糖変動指標であった。全年齢層の成人患者を対象とした既報では、空腹時CPR低値と低血糖リスクが関連することが報告されている。一方で、65歳以上の高齢患者のみを対象とした本研究ではTBR $\geq 1\%$ とインスリン分泌能の指標であるCPIは有意な関連がみられなかった。以上のことから、低血糖と関連する指標は、高齢患者と全年齢層の成人患者とで異なる事が示唆される。

一般に高齢糖尿病患者は、生理代謝機能低下のため、糖尿病薬に関連する低血糖リスクが高い。さらに、高齢糖尿病患者は無自覚低血糖を起こしやすく、重症低血糖を生じるリスクが高い。以上から、高齢糖尿病患者の背景因子とTBR $\geq 1\%$ は関連がないという本研究の結果を考慮すると、患者背景に関係なく積極的にCGMを実施し低血糖の存在の有無を検証することが望ましい。

年齢とSD、MAGEは正相関を示すことが報告されていることから、高齢糖尿病患者では血糖変動が不安定となっている可能性が高いと考えられる。本研究は対象を高齢糖尿病患者に限定したものであるが、TBR $\geq 1\%$ と血糖変動が関連することが示された。以上から、全年齢層の成人患者を対象とした既報の結果と同様に、高齢糖尿病患者においても不安定な血糖変動は低血糖と関連することが明らかとなった。

CVは高血糖に影響されることなく低血糖を反映する相対的な指標であるのに対して、SDおよびMAGEは高血糖に影響されることでバイアスを生じることが報告されている。加えて、成人2型糖尿病ではCVはSD、MAGEより低血糖を鋭敏に反映する血糖変動指標であることが明らかとなっている。これと同様に、高齢2型糖尿病患者を対象とした本研究においてもCVはSD、MAGEに比し、より正確にTBR $\geq 1\%$ と関連する血糖変動指標であることが明らかとなった。

【結論】本研究の結果から、高齢2型糖尿病患者では背景因子によらず低血糖リスクがあり、積極的なCGMの使用による低血糖の検索が望ましいことが明らかとなった。本研究は横断研究であるため、血糖変動を抑制する因子を検証することはできず、低血糖を事前に予防する方法に関する知見は確立されていない。今後、大規模前向きコホート研究による血糖変動を抑制する因子の検証が必要である。