HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Author(s)	半田, 喬久
Description	配架番号：2620
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14499号
Issue Date	2021-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14499
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/84579
Type	doctoral thesis
File Information	Takahisa_Handa.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

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)

2021 年 3 月

北　海　道　大　学

半　田　喬　久

学　位　論　文

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)

2021 年 3 月

北　海　道　大　学

半　田　喬　久

目次

発表論文目録および学会発表目録 1

1　要旨 2

2　略語表 5

3　緒言 6

4　研究方法 8

4.1　対象 8

4.2　研究プロトコール 8

4.3　尿および血液生化学 9

4.4　その他の評価項目 9

4.5　Continuous Glucose Monitoring (CGM) 10

4.6　統計学的解析 14

5　研究結果 15

5.1　解析対象 15

5.2　TBR ≧1%群および TBR ＜1%群の対象背景 17

5.3　多変量解析 20

5.4　TBR ≧1％を予測する ROC 曲線 24

5.5　有害事象 29

6　考察 31

7　総括および結論 33

8　謝辞 34

9　利益相反 35

10 引用文献 36

発表論文目録および学会発表目録

本研究は下記の論文として投稿中である。

Handa, T., Nakamura, A., Miya, A., Nomoto, H., Kameda, H., Cho, K.Y., Nagai, S., Yoshioka, N., Miyoshi, H., and Atsumi, T. (2020). The association between hypoglycemia and clinical characteristics or glycemic variability in elderly patients with type 2 diabetes. J. Diabetes Investig., in submitting.

本研究は下記の学会で発表あるいは発表予定である。

半田喬久, 宮愛香, 中村昭伸, 野本博司, 亀田啓, 曺圭龍, 永井聡, 三好秀明, 吉岡成人, 渥美達也. 「高齢 2 型糖尿病では、低血糖域の割合は変動係数と関連する」. 第 35 回日本糖尿病合併症学会, 2020 年 12 月 7 - 21 日.

1　要旨

【背景と目的】

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、食後高血糖をきたしやすい、低血糖症状が出現しづら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 ≧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 ≧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 ≧1%である患者背景および TBR ≧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、体重を測定のうえ 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 ≧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 ≧1%と最も関連する血糖変動指標を評価し、TBR ≧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 ≧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 ≧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 ≧1%群で低値であった。TBR ≧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 ≧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 ≧1%を最も正確に予測する血糖変動指標であった。

【考察】

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く、また無自覚低血糖を起こしやすいことから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 ≧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。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 ≧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 ≧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、低血糖と血糖変動が関連していることが明らかとなった。

2　略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

AUC	the areas under the ROC curve
BMI	body mass index
CGM	continuous glucose monitoring
CI	confidence interval
CPI	C-peptide index
CV	coefficient of variation
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FPG	fasting plasma glucose
GLP-1	glucagon like peptide-1
GV	glycemic variability
HbA1c	glycated hemoglobin
MAGE	mean amplitude of glycemic excursions
QOL	quality of life
ROC	receiver operating characteristic
SD	standard deviation
SE	standard error
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2
TAR	time above target glucose range
TBR	time below target glucose range
TIA	transient ischemic attack
TIR	time in target glucose range

3　緒言

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。高齢者糖尿病患者は 2019 年には世界で 1 億 1100 万人存在していると報告されている (Saeedi et al., 2019)。

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。そのためには血糖値およびヘモグロビン A1c (glycated hemoglobin [HbA1c]) の是正が重要であり、血糖コントロールの目標は、可能な限り正常な代謝状態を目指すべきであり、治療開始後早期に良好な血糖コントロールを達成し、その状態を維持することができれば、長期予後の改善が期待できる。

しかし、厳格な血糖コントロールを行う強化療法群では標準療法群に比し、虚血性心疾患などの大血管合併症に対するリスク低下に差を認めず、逆に総死亡を増加させるという大規模臨床試験が報告された (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al., 2008)。この理由の 1 つとして、重篤な低血糖に関連する心血管死の増加の可能性が指摘されている (Goto et al., 2013; Goto et al., 2016)。さらには血糖の変動が合併症の発症・進展と関連しているという報告や血糖変動の一つの指標である Mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) と糖尿病性合併症形成に関与するとされる酸化ストレスが正の相関を示しているという報告もある (Hirakawa et al., 2014; Monnier et al., 2007)。そのため、血糖コントロールの目標は、合併症の状況や低血糖のリスクなどを考慮して個別に設定すべきであるとされている。

糖尿病治療中の高齢者では、生理機能低下から低血糖を起こしやすいとされる。高齢者における低血糖は quality of life (QOL) の低下 (Laiteerapong et al., 2011) や転倒骨折 (Johnston et al., 2012) を引き起こす。加えて、低血糖症状が出現しづらいために重症低血糖を起こしやすい。重症低血糖は認知症 (Yaffe et al., 2013)、心血管疾患や死亡リスク (Zoungas et al., 2010) を上昇させると報告されている。このため、高齢者糖尿病診療にお

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]）が世界的に広く用いられている。CGM は皮下の間質液中のグルコース濃度を持続的に測定することで、血糖変動、低血糖や高血糖を評価することが可能である。変動係数（coefficient of variation [CV]）は他の血糖変動指標に比し、より低血糖を正確に反映すると報告されており、国際コンセンサスレポートでは CV を主要な血糖変動指標としている（Danne et al., 2017)。望ましい血糖変動は CV ＜36%と定義され、全年齢における低血糖頻度を上昇させる不安定な血糖変動は CV ≧36%と定義されている（Monnier et al., 2017)。また、国際コンセンサスレポートは、高齢糖尿病患者における低血糖予防のため、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（Battelino et al., 2019)。しかし、TBR ≧1%となる高齢糖尿病患者像に関する報告は少ない。また、高齢糖尿病患者における TBR ≧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 ≧1%である患者背景および TBR ≧1%と血糖変動指標との関連を検証した。

4　研究方法

4.1　対象

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。除外基準は、過去 3 か月以内に入院加療を受けている者、過去 6 ヶ月以内に重症ケトーシス、糖尿病性昏睡または前昏睡の既往のある者、妊婦又は妊娠している合併症のある婦人および授乳中の者、1 型糖尿病と診断されている者、重症感染症、手術前後、重篤な外傷がある者、通常の食事摂取が困難な者、その他試験責任医師により本試験参加に不適切と判断した者とした。

4.2　研究プロトコール

本研究は、前向き観察研究である。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、体重を測定のうえ Body mass index (BMI) を算出した。その後、CGM にて最大 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]) を測定した。

次に、CGM のデータから TBR を解析し、対象を TBR ≧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、standard deviation [SD]、mean amplitude of glycemic excursions [MAGE]) を比較した。また、TBR ≧1%を最も正確に予測する血糖変動指標を同定し、TBR ≧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 ROC 曲線を用いた解析を行った。

本研究は、大学病院医療情報ネットワーク (University hospital Medical Information Network [UMIN]) センターに当該研究の概要をその実施に先立って登録した (登録番号：UMIN 000029993)。北海道大学病院臨床研究開発センターにおける治験審査委員会での研究プロトコール承認 (承認番

号: 017-0147）のもと、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき実施した。

4.3　尿および血液生化学

この研究では、一晩以上絶食後に血液を採取し、血糖値、CPR、HbA1c、および eGFR を測定した。これらの項目は、標準的な手法を用いて測定した。

4.4　その他の評価項目

BMI は以下の式に従って算出した：BMI = 体重（kg) / (身長（m))^2。内因性インスリン分泌能の指標である C-peptide index は以下の式に従って算出した：100 ×空腹時 CPR（ng/mL）/ 空腹時血糖値（mg/dL) (Funakoshi et al., 2011)。その他、年齢、性別、糖尿病治療薬、病歴などのデータは主治医による質問紙を用いて収集した。

4.5　Continuous Glucose Monitoring (CGM)

本研究では、CGM 実施にあたり、Abbott 社の FreeStyle Libre Pro Sensor を使用した（Figure 1）。解析にあたっては、GlyCulator2 software (Pagacz et al., 2018) を使用し CV、SD、MAGE を算出した（Service et al., 1970）(Figure 2)。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)、70mg/dl 未満の低血糖域にある割合（%）を示す TBR も同解析ソフトを使用し算出した (Figure 3)。CGM の測定値が実際の血糖値と解離することが報告されている測定開始初日および最終日のデータは、解析から除外した（Bailey et al., 2015; Tsoukas et al., 2020)。

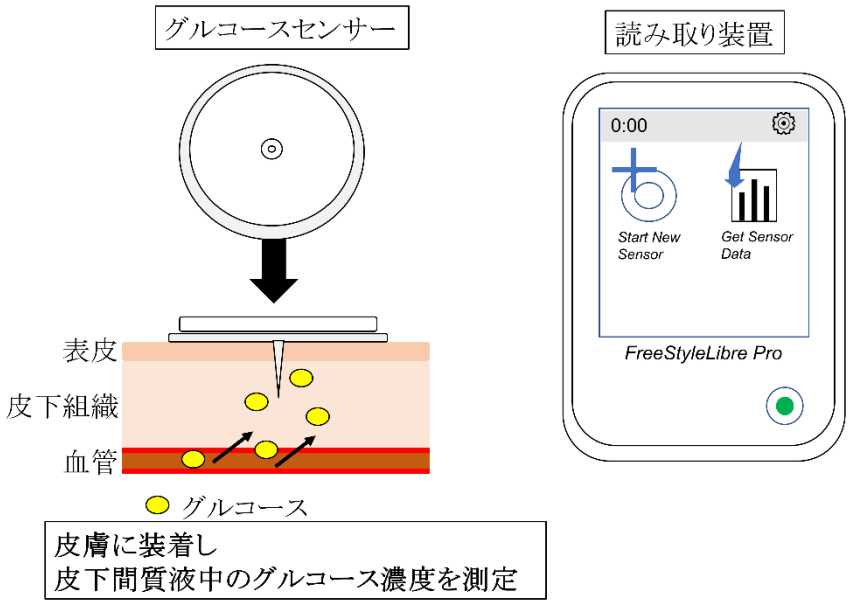

Figure 1. FreeStyle Libre Pro Sensor

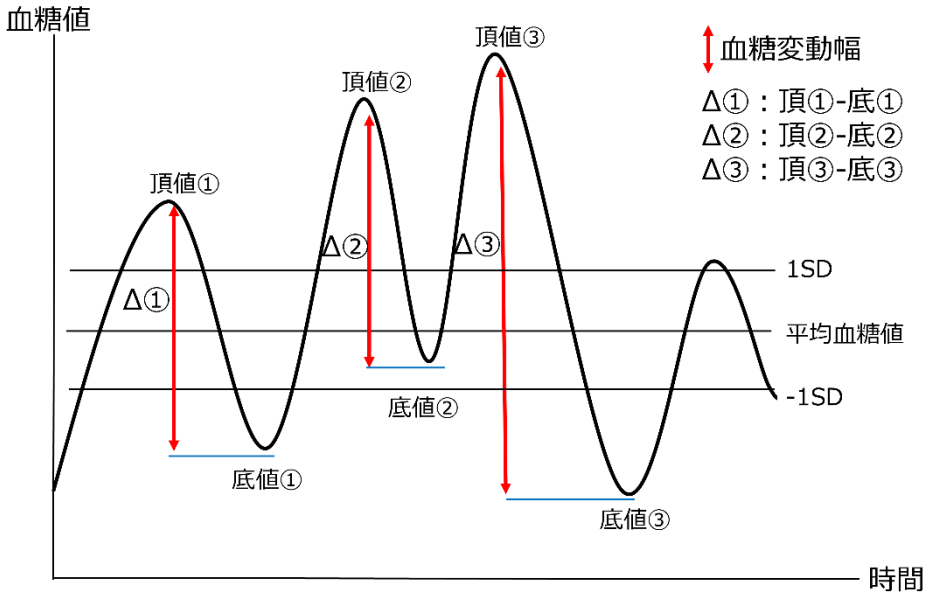

Figure 2. CGM の血糖変動指標

CV は血糖値の平均血糖値に対する相対的なばらつきを示す。
CV は(SD / 平均血糖値) × 100 によって求める。
MAGE は血糖値の変動幅の平均を示す。CGM で得られた血糖変動データから、血糖値の頂値と次の底値の差である変動幅のうち、1SD を超えるものを抽出し、それらの平均から算出する（Service et al., 1970)。
図の場合、MAGE は（Δ①＋Δ②＋Δ③) / 3 によって求める。

CGM: continuous glucose monitoring; CV: coefficient of variation; SD: standard deviation; MAGE: mean amplitude of glycemic excursions

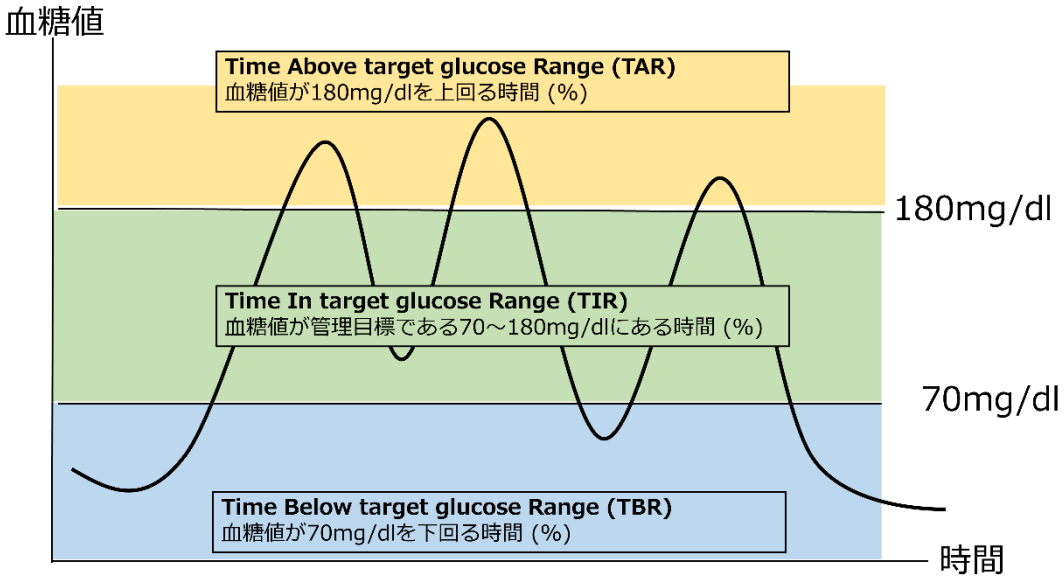

Figure 3. 各血糖域における CGM パラメーター
(Battelino et al., 2019)

4.6　統計学的解析

結果は平均値±SD として示した。TBR ≧1%群および TBR ＜1%群の両群間の背景因子の差は、フィッシャーの正確確率検定もしくは Mann-Whitney U 検定を用いて評価した。群間比較において有意差のあった背景因子については、血糖変動指標（CV、SD、MAGE）ごとに TBR ≧1%を目的変数としたロジスティック回帰分析を行った。

検定は両側検定を行い、p 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。データ分析には JMP version 14 software (SAS Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

5　研究結果

5.1　解析対象

計 195 人の対象者から研究参加の同意を得られたが、対象者 1 人が参加を辞退し、1 人が観察期間中に通院中断となった。1 人で空腹時採血データの欠損を、8 人でリブレセンサーのデータ欠損を認めた。また CGM 装着部に軽度の皮膚炎を生じたため 1 人が CGM を中止した。3 人に試験中にステロイドが投与され、1 人が本試験とは関連しない疾患のため入院した。これら 16 人は解析から除外となった。最終的に 179 人（男性 108 人、女性 71 人）を解析対象とした。これらを、TBR が 1%以上の群 57 例（TBR ≧1%群）および TBR が 1%未満の群 122 例（TBR ＜1%群）に分け、それぞれの背景を比較した（Figure 4)。

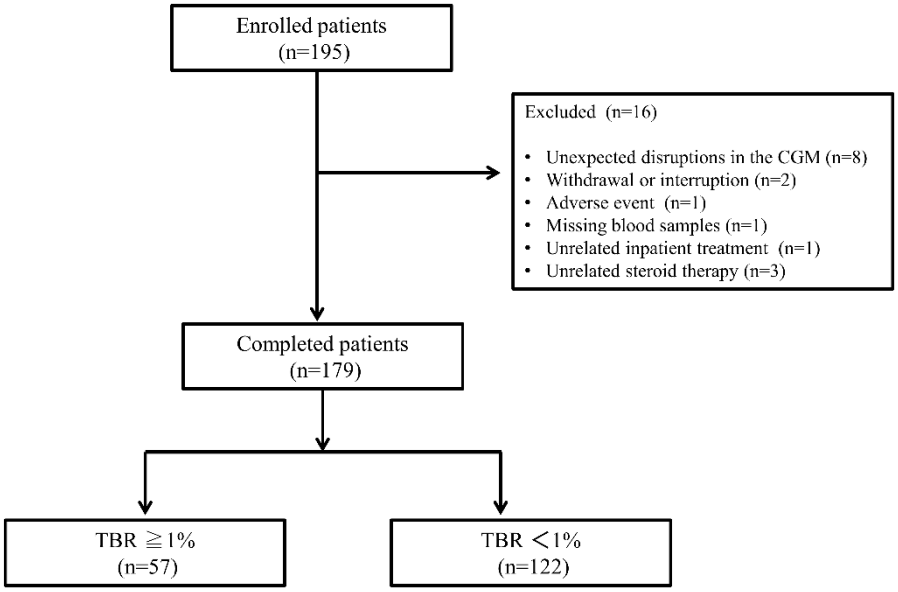

Figure 4. 研究フローチャート

CGM: continuous glucose monitoring; TBR: time below target glucose range

5.2　TBR ≧1%群および TBR ＜1%群の対象背景

Table 1 に示すように、TBR ≧1%群では TBR ＜1%群に比較し、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（Table 1)。血糖変動指標については、CV、SD および MAGE は TBR ≧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 ≧1%群で低値であった（Table 2)。

Table 1. TBR ≧1%群および TBR ＜1%群の対象背景

	Total patients	TBR ≥ 1% group	TBR < 1% group	*P* value
n	179	57	122	
Age (years)	73.0 (68.0, 78.0)	74.0 (70.0, 79.0)	72.0 (68.0, 78.0)	0.08
Females (%)	71 (39.7)	23 (40.4)	48 (39.3)	1.00
BMI (kg/m^2)	24.2 (22.0, 26.8)	23.6 (21.2, 25.1)	24.5 (22.1, 27.1)	0.05
Diabetes duration (years)	16.0 (10.0, 24.0)	19.0 (12.5, 25.0)	15.0 (9.0, 24.0)	0.26
Diabetes treatment				
Any insulin (%)	74 (41.3)	36 (63.2)	38 (31.2)	<0.05
Sulfonylureas (%)	52 (29.1)	16 (28.1)	36 (29.5)	1.00
Glinides (%)	27 (15.1)	11 (19.3)	16 (13.1)	0.37
Metformin (%)	96 (53.6)	34 (59.7)	62 (50.8)	0.33
Thiazolidine (%)	13 (7.3)	4 (7.0)	9 (7.4)	1.00
α-glucosidase inhibitors (%)	33 (18.4)	9 (15.8)	24 (19.7)	0.68
DPP-4 inhibitors (%)	135 (75.4)	42 (73.7)	93 (76.2)	0.71
GLP-1 receptor agonists (%)	18 (10.1)	6 (10.5)	12 (9.8)	1.00
SGLT2 inhibitors (%)	30 (16.8)	6 (10.5)	24 (19.7)	0.14
Acute coronary syndrome (%)	26 (14.5)	11(19.3)	15(12.3)	0.26
History of stroke or TIA (%)	25 (14.0)	13(22.8)	12(9.8)	<0.05
FPG (mg/dL)	134.0 (116.0, 156.0)	119.0 (105.0, 135.5)	142 (123.0, 165.3)	<0.05
HbA1c (%)	7.1 (6.7, 7.7)	7.0 (6.6, 7.6)	7.2 (6.8, 7.8)	<0.05
CPI (ng/mL per mg/dL)	1.1 (0.7, 1.7)	1.0 (0.5, 1.5)	1.2 (0.9, 1.8)	<0.05
eGFR (mL/min/1.73m^2)	62.8 (48.4, 70.0)	58.0 (45.9, 68.3)	63.2 (50.6, 70.7)	0.18

連続変数は中央値を記載し、( )に四分位数を示した。TBR ≧1%群および TBR ＜1%の両群間の背景因子の差は、フィッシャーの正確確率検定もしくは Mann-Whitney U 検定を用いて評価した。

BMI: body mass index; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; GLP-1: glucagon like peptide-1; SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2; TIA: transient ischemic attack; FPG: fasting plasma glucose; CPI: C-peptide index; eGFR: estimated glomerular filtration rate

Table 2. TBR ≧1%群および TBR ＜1%群の血糖変動指標および CGM パラメーターの比較

	Total patients	TBR ≥ 1% group	TBR < 1% group	*P* value
CV (%)	27.9 (23.6, 33.8)	36.6 (30.0, 43.2)	26.0 (22.6, 29.0)	<0.05
SD (mg/dL)	40.1 (30.0, 51.4)	48.9 (35.5, 63.0)	38.6 (32.8, 48.0)	<0.05
MAGE	105.8 (86.5, 136.2)	128.2 (95.0, 158.5)	99.2 (83.5, 125.6)	<0.05
TIR (%)	77.4 (63.7, 87.0)	76.1 (63.0, 84.6)	78.1 (63.8, 87.2)	0.41
TAR (%)	20.4 (11.4, 32.6)	15.8 (5.7, 27.4)	21.9 (12.4, 35.5)	<0.05
TBR (%)	0.2 (0.0, 2.1)	4.8 (2.2, 14.1)	0 (0.0, 0.2)	<0.05

連続変数は中央値を記載し、( )に四分位数を示した。TBR ≧1%群および TBR ＜1%の両群間の背景因子の差は、Mann-Whitney U 検定を用いて評価した。

CGM: Continuous Glucose Monitoring; CV: coefficient of variation; SD: standard deviation; MAGE: mean amplitude of glycemic excursions; TIR: time in target glucose range; TAR: time above target glucose range; TBR: time below target glucose range.

5.3　多変量解析

TBR ≧1%を従属変数とし、対象背景で有意差のあった背景因子（インスリン治療の有無、脳卒中もしくは TIA の既往の有無、HbA1c、CPI、TAR）および SD、CV、MAGE を目的変数としたロジスティック回帰分析を行った。背景因子は TBR ≧1%と関連する独立因子ではなかった。SD、CV、MAGE はそれぞれ TBR ≧1%と関連する独立因子であった（Table 3-5)。

Table 3. TBR ≧1%を従属変数、背景因子および CV を目的変数とした
ロジスティック回帰分析

	Odds ratio	95% CI	*P* value
Insulin treatment	1.68	0.62–4.56	0.31
History of stroke or TIA	1.72	0.45–6.63	0.43
HbA1c	1.04	0.41–2.62	0.94
CPI	1.13	0.68–1.87	0.65
CV	1.43	1.27–1.62	<0.05
TAR	0.90	0.85–0.95	<0.05

p 値はロジスティック回帰分析により算出した。

TBR: time below target glucose range; CV: coefficient of variation; CI: confidence interval; TIA: transient ischemic attack; CPI: C-peptide index; TAR: time above target glucose range.

Table 4. TBR ≧1%を従属変数、背景因子および SD を目的変数とした
ロジスティック回帰分析

	Odds ratio	95% CI	*P* value
Insulin treatment	1.99	0.79–5.02	0.15
History of stroke or TIA	1.64	0.47–5.77	0.44
HbA1c	0.85	0.37–1.91	0.69
CPI	1.08	0.68–1.72	0.73
SD	1.28	1.17–1.39	<0.05
TAR	0.79	0.72–0.87	<0.05

p 値はロジスティック回帰分析により算出した。

TBR: time below target glucose range; SD: standard deviation; CI: confidence interval; TIA: transient ischemic attack; CPI: C-peptide index; TAR: time above target glucose range.

Table 5. TBR ≧1%を従属変数、背景因子および MAGE を目的変数としたロジスティック回帰分析

	Odds ratio	95% CI	*P* value
Insulin treatment	2.85	1.16–7.01	<0.05
History of stroke or TIA	2.36	0.67–8.27	0.18
HbA1c	1.01	0.47–2.17	0.98
CPI	0.92	0.59–1.43	0.70
MAGE	1.07	1.04–1.10	<0.05
TAR	0.84	0.78–0.90	<0.05

p 値はロジスティック回帰分析により算出した。

TBR: time below target glucose range; MAGE: mean amplitude of glycemic excursions; CI: confidence interval; TIA: transient ischemic attack; CPI: C-peptide index; TAR: time above target glucose range.

5.4　TBR ≧1%を予測する ROC 曲線

CV、SD、MAGE について TBR ≧1%を予測する ROC 曲線を作成し、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% 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 が最も高く、TBR ≧1%を最も正確に予測する血糖変動指標であった (Figure 5-7, Table 6)。

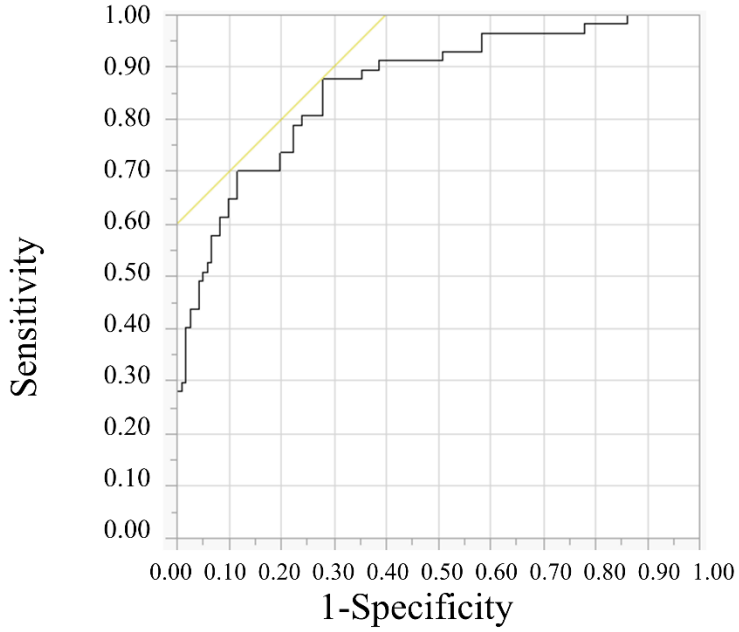

Figure 5. TBR ≧1%の予測における CV の ROC 曲線

CV: coefficient of variation; ROC: receiver operating characteristic; TBR: time below target glucose range

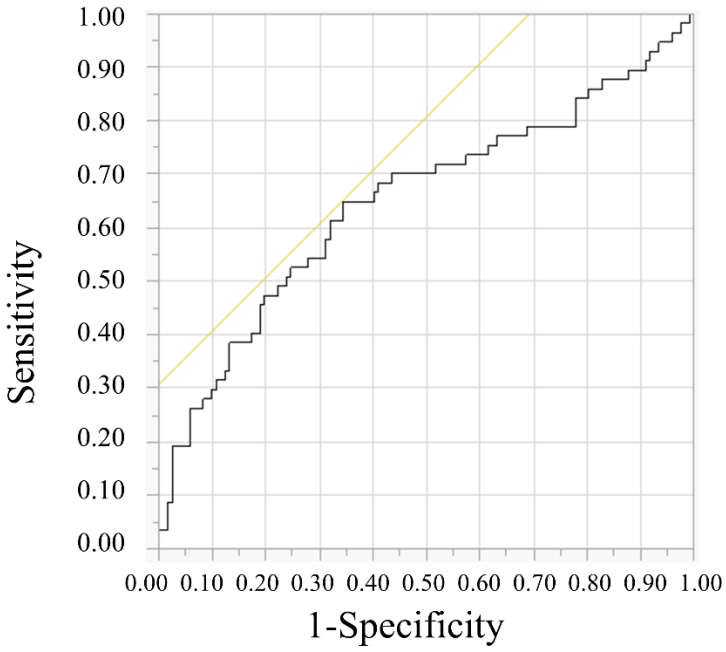

Figure 6. TBR ≧1%の予測における SD の ROC 曲線

SD: standard deviation; ROC: receiver operating characteristic; TBR: time below target glucose range

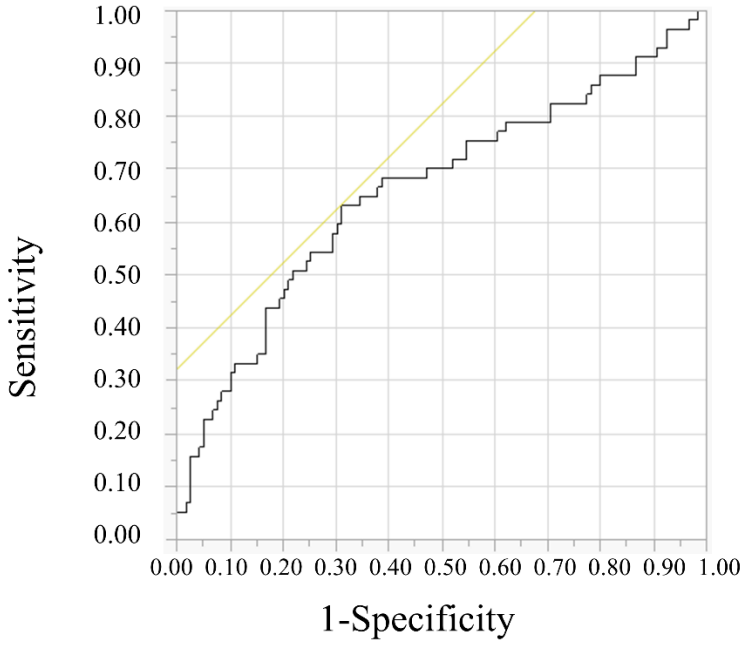

Figure 7. TBR ≧1%の予測における MAGE の ROC 曲線

MAGE: mean amplitude of glycemic excursions; ROC: receiver operating characteristic; TBR: time below target glucose range

Table 6. 各血糖変動指標の AUC の比較

	AUC Difference	SE	95％CI	chi-square	*P* value
CV-SD	0.21	0.030	0.15–0.27	50.32	<0.05
CV-MAGE	0.20	0.029	0.15–0.26	49.04	<0.05
SD-MAGE	-0.01	0.008	-0.03–0.01	1.58	0.21

p 値はカイ二乗検定により算出した。

AUC: the areas under the ROC curve; SE: standard error; CV: coefficient of variation; SD: standard deviation; MAGE: mean amplitude of glycemic excursions; CI: confidence interval

5.5　有害事象

CGM に関連する重篤な副作用は認めなかった。全ての副作用は軽度であり、試験継続に影響は与えなかった（Table 7)。

Table 7. 有害事象と頻度

Adverse event	Frequency
Contact dermatitis	0.51 %

6　考察

本研究では、高齢 2 型糖尿病患者の背景因子と TBR ≧1%との関連を認めなかった。一方で、TBR ≧1%の患者では、血糖変動指標が高値であった。CV、SD および MAGE の中では、CV は TBR ≧1%を最も正確に反映する指標であった。本研究では全例 65 歳以上の患者を対象としており、その平均年齢は 73.9 歳であった（Table 1)。外来 2 型糖尿病患者に CGM を実施した既報では、インスリン投与中の患者を対象とした横断研究において空腹時 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（Merete et al., 2020)。本研究では TBR ≧1%とインスリン分泌能の指標である CPI は関連がみられなかった。しかしながら、既報は 20 歳以上の全年齢層かつインスリンを使用している患者を対象としているのに対して、本研究ではインスリンの有無に関わらず 65 歳以上の高齢患者のみを対象としていたため、結果が異なるものになったと考えらえる。以上のことから、低血糖と関連する指標は、高齢者と全年齢層とで異なる事が示唆される。近年、40－75 歳の 2 型糖尿病患者 281 人（65 歳以上の高齢患者 181 人を含む）に CGM を実施した観察研究では、高齢糖尿病患者において HbA1c 低値、インスリン分泌促進薬である sulfonylureas、glinides もしくはインスリンの使用は TBR 低値と関連することが示された（Kuroda et al., 2020)。しかし、この観察研究は 75 歳未満の患者を対象としており、75 歳以上の高齢患者も対象とした本研究のほうがより高齢糖尿病患者の日常診療の実情を反映したものであると考える。加えて、本研究は、国際コンセンサスレポートで高齢糖尿病患者の低血糖を予防するために言及されている TBR 1%と患者背景因子が関連するかを検証している点で、新規性があると考える。

本研究では、高齢糖尿病患者の背景因子と TBR ≧1%は関連を認めなかった。高齢糖尿病患者は、代謝機能低下のため、糖尿病薬による低血糖リスクが高い（Moen et al., 2009)。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（Bremer et al., 2009)。以上から、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。

次に、本研究では TBR ≧1%と血糖変動指標との間に関連を認めた。成人糖尿病患者 335 人（1 型糖尿病 254 人、2 型糖尿病 81 人）の自己血糖測定データから血糖変動を示す指標である Average Daily Risk Range を解析

した研究では、不安定な血糖変動は低血糖と関連することが示された(Kovatchev et al., 2006)。また、成人患者 88 人（1 型糖尿病 20 人、2 型糖尿病 68 人）を対象に CGM を実施した観察研究では、2 型糖尿病患者において年齢と SD、MAGE は正相関を示すことが報告されている（Tanaka et al., 2014)。これらの結果から、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 ≧1%と血糖変動が関連することが示された。以上から、全年齢層の患者を対象とした既報と同様に、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（Kovatchev, 2017; Jin et al., 2014)。加えて、我々は先行研究で全年齢層を含む日本人成人 2 型糖尿病患者 284 例を対象とした横断研究を行い、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を報告している（Miya et al., 2020)。これと同様に、本研究では高齢 2 型糖尿病患者においても CV は SD、MAGE よりもより正確に TBR ≧1%を予測する血糖変動指標であることが明らかとなった。

最後に、本研究では TAR 低値は TBR ≧1%と関連することが示された。2 型糖尿病患者における TAR と TBR の関連についての報告は少ないが、小児期および青年期の 1 型糖尿病患者 85 人に CGM を実施した観察研究では TAR と TBR にわずかに相関があることが報告されている（Urakami et al., 2020)。この報告は我々の結果に矛盾しないものであった。

高齢糖尿病における低血糖は、既述のように様々な合併症を引き起こし、患者の社会参加を妨げ、医療費の増大や患者寿命の低下に繋がりうる。今後は、CV を十分に抑制する薬剤や組み合わせを明らかにし、低血糖およびそれに伴う合併症を予防する高齢糖尿病の治療戦略を確立することが必要である。この度の研究が、新たな高齢糖尿病治療の一助につながることを期待する。

7　総括および結論

高齢 2 型糖尿病患者における血糖変動と背景因子および変動係数との関連を検討するために、CGM を実施した。本試験において明らかとなった知見は以下の通りである。

1）高齢 2 型糖尿病患者において、TBR ≧1%と関連する患者背景因子は認められなかった。
2) TBR ≧1%の患者では TBR ＜1%の患者と比較し、血糖変動指標（CV、SD、MAGE）はいずれも高値であった。
3）血糖変動指標（CV、SD、MAGE）のうち、CV は最も正確に TBR ≧1%を予測する指標であった。

高齢 2 型糖尿病患者は血糖変動が増大する特徴がある。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、低血糖と血糖変動が関連していることが明らかとなった。一方で、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。

8　謝　辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた、北海道大学大学院医学研究院　免疫･代謝内科学教室　渥美達也教授に謝意を表します。併せて、本研究全般にわたり直接のご指導ご鞭撻を賜りました免疫･代謝内科学教室中村昭伸講師、NTT 東日本札幌病院糖尿病内分泌内科　吉岡成人客員准教授、糖尿病・肥満病態治療分野　三好秀明特任教授に深く感謝いたします。

この他にも、この論文作成にあたり、多くの諸先輩方よりご協力、ご助言、ご支援をいただきましたことに、心より感謝を申し上げます。

最後に、本研究を支えていただきました、免疫・代謝内科学教室の全ての皆様に心より御礼を申し上げます。

9　利益相反

三好秀明特任教授は、アステラス製薬、大日本住友製薬株式会社、イーライリリー・アンド・カンパニー、田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、メルク・アンド・カンパニー、ノバルティスファーマ、ノボノルディスクファーマ、興和株式会社、小野薬品工業株式会社、サノフィから講演料を受け取り、アステラス製薬、アボットジャパン、第一三共、大日本住友製薬株式会社、イーライリリー・アンド・カンパニー、田辺三菱製薬、ノボノルディスクファーマ、興和株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、小野薬品株式会社、大正富山医薬品から研究助成金を受け取った。その他の著者に開示すべき利益相反状態はない。

10　引用文献

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group., et al. (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 358, 2545-2559.

Bailey, T., Bode, B.W., Christiansen, M.P., Klaff, L.J., and Alva, S. (2015). The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol. Ther. 17, 787-794.

Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R.M., Amiel, S.A., Beck, R., Biester, T., Bosi, E., Buckingham, B.A., Cefalu, W.T., Close, K.L., et al. (2019). Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 42, 1593-1603.

Bremer, J.P., Jauch-Chara, K., Hallschmid, M., Schmid, S., and Schultes, B. (2009). Hypoglycemia Unawareness in Older Compared With Middle-Aged Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 32, 1513-1517.

Danne, T., Nimri, R., Battelino, T., Bergenstal, R.M., Close, K.L., DeVries, J.H., Garg, S., Heinemann, L., Hirsch, I., Amiel, S.A., et al. (2017). International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 40, 1631-1640.

Funakoshi, S., Fujimoto, S., Hamasaki, A., Fujiwara, H., Fujita, Y., Ikeda, K., Takahara, S., Nagashima, K., Hosokawa, M., Seino, Y., et al. (2011). Utility of indices using C-peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. J. Diabetes Investig. 2, 297-303.

Goto, A., Arah, O.A., Goto, M., Terauchi, Y., and Noda, M. (2013). Severe

hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. BMJ. 347. f4533.

Goto, A., Goto, M., Terauchi, Y., Yamaguchi, N., and Noda, M. (2016). Association Between Severe Hypoglycemia and Cardiovascular Disease Risk in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. J. Am. Heart Assoc. 5. e002875.

Hirakawa, Y., Arima, H., Zoungas, S., Ninomiya, T., Cooper, M., Hamet, P., Mancia, G., Poulter, N., Harrap, S., Woodward, M., and John, Chalmers. (2014). Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. Diabetes Care. 37, 2359-2365.

Jin, SM., Kim, TH., Bae, JC., Hur, K.Y., Lee, M.S., Lee, M.K., and Kim, J.H. (2014). Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: an analysis of 480 subjects. Diabetes Res. Clin. Pract. 104, 266-272.

Johnston, S.S., Conner, C., Aagren, M., Ruiz, K., and Bouchard, J. (2012). Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 14, 634-643.

Kovatchev, BP. (2017). Metrics for glycaemic control - from HbA1c to continuous glucose monitoring. Nat. Rev. Endocrinol. 13, 425-436.

Kovatchev, B.P., Otto, E., Cox, D., Frederick, L.G., and Clarke, W. (2006). Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. Diabetes Care. 29, 2433-2438.

Kuroda, N., Kusunoki, Y., Osugi, K., Ohigashi, M., Azuma, D., Ikeda, H., Makino, S., Otsuka, A., Tamada, D., Watanabe, N., et al. (2020). Relationships between time in range, glycemic variability including

hypoglycemia and types of diabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Hyogo Diabetes Hypoglycemia Cognition Complications study. J. Diabetes Investig.

Laiteerapong, N., Karter, A.J., Liu, J.Y., Moffet, H.H., Sudore, R., Schillinger, D., John P.M., and Huang, E.S. (2011). Correlates of Quality of Life in Older Adults With Diabetes:The Diabetes & Aging Study. Diabetes Care. 34, 1749-1753.

Moen, M.F., Zhan, M., Hsu, V.D., Walker, L.D., Einhorn, L.M., Seliger, S.L., and Fink, J.C. (2009). Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 4, 1121-1127.

Monnier, L., Mas, E., Ginet, C., Michel, F., Villon, L., Cristol, J.P., and Colette, C. (2007). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA. 295, 1681-1687.

Monnier, L., Colette, C., Wojtusciszyn, A., Dejager, S., Renard, E., Molinari, N., and Owens, DR. (2017). Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. Diabetes Care. 40, 832-838.

Merete, MB., Gæde, P., Hommel, E., Gotfredsen, A., and Nørgaard, K. (2020). Glycaemic variability and hypoglycaemia are associated with C-peptide levels in insulin-treated type 2 diabetes. Diabetes Metab. 46, 61-65.

Miya, A., Nakamura, A., Handa, T., Nomoto, H., Kameda, H., Cho, K.Y., Nagai, S., Yoshioka, N., Miyoshi, H., and Atsumi, T. (2020). Impaired insulin secretion predicting unstable glycemic variability and Time-Below-Range in type 2 diabetes regardless of HbA1c or diabetes treatment. J. Diabetes Investig., in press.

Pagacz, K., Stawiski, K., Szadkowska, A., Mlynarski, W., and Fendler, W. (2018). GlyCulator2: an update on a web application for calculation of glycemic variability indices. Acta. Diabetol. 55, 877-880.

Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A.A., Ogurtsova, K., et al. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 th edition. Diabetes Res. Clin. Pract. 157, 107843.

Service, F.J., Molnar, G.D., Rosevear, J.W., Ackerman, E., Gatewood, L.C., and Taylor, W.F. (1970). Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. Diabetes. 19, 644-655.

Tanaka, C., Saisho, Y., Tanaka, K., Kou, K., Tanaka, M., Meguro, S., Irie, J., Jo, R., Kawai, T., and Itoh, H. (2014). Factors associated with glycemic variability in Japanese patients with diabetes. Diabetol. Int. 5, 36-42.

Tsoukas, M. (2020). Accuracy of FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes: The Effect of Sensor Age. Diabetes Technol. Ther. 22. 203-207.

Urakami, T., Yoshida, K., Kuwabara, R., Mine, M., Aoki, M., Suzuki, J., and Morioka, I. (2020). Individualization of recommendations from the international consensus on continuous glucose monitoring-derived metrics in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes. Endocr. J. 20.

Yaffe, K., Falvey, C.M., Hamilton, N., Harris, T.B, Simonsick, E.M., Strotmeyer, E.S., Shorr, R.I., Metti, A., and Schwartz, A.V. (2013). Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. JAMA Intern. Med. 173, 1300-1306.

Zoungas, S., Patel, A., Chalmers, J., Bastiaan, E.G., Li, Q., Billot, L.,

Woodward, M., Ninomiya, T., Neal, B., MacMahon, S., Grobbee, D.E., et al. (2010). Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. N. Engl. J. Med. 363, 1410-1418.