

学位授与番号：甲 981 号

氏 名：瀧 謙太郎

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 2 月 12 日

学位論文名：

持続血糖モニター(CGM)を用いた 1 型糖尿病患者の血糖変動の解析

主論文名：

**Analysis of 24-Hour Glycemic Excursions in Patients with Type 1 Diabetes
by Using Continuous Glucose Monitoring.**

(持続血糖モニター (CGM) を用いた 1 型糖尿病患者の血糖変動の解析)

学位審査委員長：教授 佐々木敬

学位審査委員：教授 松島雅人 教授 吉田博

論 文 要 旨

論文提出者名

瀧 謙太郎 指導教授名 宇都宮一典

主論文題名 ; Analysis of 24-Hour Glycemic Excursions in Patients with Type 1 Diabetes by Using Continuous Glucose Monitoring (持続血糖モニター (CGM) を用いた 1 型糖尿病患者の血糖変動の解析)

Kentaro Taki, Rimei Nishimura, Aya Morimoto, Daisuke Tsujino, Yumi Miyashita, Naoko Tajima. Diabetes Technol Ther 2010;12:523-8

1 型糖尿病では、インスリン強化療法によっても血糖コントロールが困難な症例が存在する。そこで、持続血糖モニター (Continuous Glucose Monitoring; CGM) 法を用いて、1 型糖尿病における血糖の変動を解析し、その実態の把握を試みた。また、HbA1c と平均血糖との相関、さらに、低血糖の実態についても検討した。

対象は、当院通院中の 1 型糖尿病患者で、強化療法を行っている 12 名 (男性 4 名、女性 8 名) である。以下の観察項目と CGM における測定項目につき比較検討した。CGM における血糖頂値は各食後 4 時間以内、低血糖は血糖値 70mg/dl 以下、日中は朝食前から 21 時まで、夜間は 21 時から朝食前までとそれぞれ定義した。また、CGM 施行 2 ヶ月後の HbA1c と入院 2 日目の平均血糖値、HbA1c と平均血糖の標準偏差の関係を Spearman の相関係数で検討した。さらに、全 12 名を CGM 施行 2 ヶ月後の HbA1c の中央値 6.9% 以上のコントロール不良群 6 名と中央値未満のコントロール良好群 6 名に分けて、比較検討した (以下の項目は全て中央値で示した)。

全 12 例に関しては、年齢:40.5 歳、BMI:22.2kg/m²、糖尿病罹病期間:10.0 年、尿中 C ペプチド:0.75 μ g/day、CGM 導入 2 ヶ月後の HbA1c:6.9%、総/基礎/追加インスリン:40.0/10.0/30.0 単位、基礎/総インスリン比は 0.29 であった。24 時間の平均血糖値 (標準偏差) :154 (48) mg/dl、血糖頂値 (朝/昼/夕) は、247/237/175mg/dl と朝食が最大で、血糖上昇幅 (朝/昼/夕) は 85/67/75mg/dl と朝食が最大で、血糖頂値までの時間 (朝/昼/夕) は 100/65/78 分と朝が最長で、食前血糖値の 25-75% 値の幅は昼食が最大であった。低血糖の時間 (24 時間/日中/夜間) :102.5/46.5/73.0 分と日中よりも夜間が多かった。

CGM 施行 2 ヶ月後の HbA1c と入院 2 日目の平均血糖値間には有意な相関を認めた ($r=0.727$, $p=0.007$) が、CGM 施行 2 ヶ月後の HbA1c と平均血糖の標準偏差間には有意な相関を認めなかった ($r=0.343$, $p=0.275$)。ことから、24 時間の平均血糖値 154mg/dl から CGM 施行 2 ヶ月後の HbA1c 6.9% を予測できることが示された。

良好群と不良群における CGM の測定項目に関して (良好群/不良群)、24 時間の平均血糖値 (標準偏差) :133 (48) /169 (49) mg/dl であった。朝食の食前血糖値は 117/183mg/dl、朝食の血糖頂値 221/247 mg/dl でいずれも不良群で高かった。低血糖の時間 (24 時間/日中/夜間) は良好群 127.5/55.0/79.0 分、不良群 102.5/46.5/47.5 分であった。

以上の結果より、HbA1c 6.9% 以上の症例では朝食後の血糖値の上昇を是正に焦点をあてて、HbA1c 6.9% 未満の症例では夜間の低血糖を回避した治療が、強化インスリン療法を施行している 1 型糖尿病患者では、血糖コントロールを安定させるために必要であることが示された。

論文審査の結果の要旨

瀧謙太郎氏の学位請求論文は「持続血糖モニター（CGM）を用いた 1 型糖尿病患者の血糖変動の解析」と題するもので、英文誌 ; *Diabetes Technology and Therapeutics* に発表された論文「Analysis of 24-hour Glycemic excursions in patients with type 1 diabetes by using continuous glucose monitoring」を基にしたものである。指導教授は糖尿病・内分泌内科学の宇都宮一典教授である。以下に論文審査委員会の審査結果を報告する。

1 型糖尿病では内因性のインスリン分泌がほぼ消失しており、治療薬によるインスリン補充により代謝を保たねばならない。しかし現在のインスリン注射療法においては重症の低血糖症や著しい食後血糖の上昇は予測が不能のためこれを回避できず、生命予後の改善に支障をきたしているところである。そこで本研究において瀧氏は、新規の持続的血糖測定法（いわゆる CGM）を使用し、低血糖症の頻発あるいは著しい食後高血糖を認めるインスリン治療中の 1 型糖尿病患者 12 例を対象として、血糖の日内変動を詳細に検討した。その結果、朝食後 65 分から 100 分に 1 日の血糖のピークが来やすいこと、夜間でさえ比較的長時間の低血糖が起りやすく危険であること、などについて明らかにした。

口答試問による学位審査は、平成 27 年 1 月 28 日、松島雅人、吉田 博両審査委員の出席のもとに開催され、瀧氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験においては、以下のような多くの質問があった。

- CGM により判明した血糖変動の是正のために、どのような具体的対策が考えられるのか。
- 夜間低血糖の頻度の少ない方の群で朝食後の高血糖がより顕著であった理由として、考察された反応性の Somogyi 効果では説明がつかないのではないか。
- 糖新生の亢進に関連してグルカゴンなどの counter regulatory hormones の関与はどうであったか。
- 観察された低血糖は無自覚低血糖症であったのか。
- 本研究は後方視的検討であるが、調査患者の inclusion criteria は何か。
- 得られた結果の文献的考察において欧米での血糖自己測定による外来データと比較しているが、今回のような入院による CGM との差はないのか。直接比較はできないのではないか。

これらの質問に対して、瀧氏は適切に回答し、有用な議論が行われた。

瀧氏の提出されたテーシスについては小修正の必要性を指摘したが、その後、松島、吉田両教授と慎重に審議した結果、瀧氏の論文は、日本人の1型糖尿病において初めて血糖の日内変動パターンを明らかにし血糖変動の是正の上で基準を示した研究であり、現今の糖尿病治療学の発展に貢献したことも考慮して、学位を授与するに十分な価値のあることを認めた次第である。