

糖尿病のデジタル技術(総説), NEJM, Nov.30, 2023

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2024. 1

Digital Technology for Diabetes, (Wearable Digital Health Technologies in Medicine)

Review Article

著者

•Michael S. Hughes,M.D.,

The Division of Endocrinology, Gerontology, and Metabolism, Department of Medicine,
Stanford University

•Ananta Addala,D.O.,M.P.H.(Master of Public Health), Bruce Buckingham, M.D.

The Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Stanford University

NEJM,Nov.30,2023 に大興奮の「Digital Technology for Diabetes」の総説がありました。

著者はスタンフォード大学の内科・小児科の内分泌科医師たちです。

この総説では CGM(持続血糖モニター、Continuous Glucose Monitor)とAID(自動インスリン投与、Automated Insulin Delivery)を使用した実際の患者さんの 3 症例を提示しています。

一読して、現在インスリンを使用している1型と2型糖尿病では、現在の MDI(Multiple Daily Injection)、即ち「指尖で血糖測定しての多数回自己インスリン打ち」は今後、「CGM(持続血糖モニター)とAID(自動インスリン投与)」に間違いなく置き換わっていくと小生確信しました。

NEJM, Nov.30, 2023 糖尿病のデジタル技術(総説)、最重要点は次の4点です。

- ① 22歳1型DMでMDI,コントロール不良,CGM+AID 変更でA1cは3カ月で11.2→6.9に。
- ② AIDは5分毎血糖測定、スマホ→クラウド→皆で共有。取付けは3時間、リモートで可能。
- ③ 米糖尿病学会は全インスリン投与患者にCGM推奨度A、行動変容起こる。保険適用あり。
- ④ MDIはジェットコースターの如く乱高下、BG140-180となるのは34-66%、2-29%で低血糖。

小生、今までAID(自動インスリン投与)なんて見たことがありません。まず下記の1分ほどの驚きの動画をご覧ください。糖尿病の子供がCGM(持続血糖測定)とAIDを付けて嬉々として潜水もしています。

[automated insulin delivery system - Google 検索](#)

(AID、自動インスリン投与、You Tube 動画 1分01秒)

【AID(Automated Insulin Delivery)】とは次のようなものです。

AIDはCGM(連続血糖測定)で測定された血糖値に連動し自動でインスリンを増減する注入法。

- i) インスリンポンプ設定:2-3日に1回カニューレ針を皮下に刺す。
- ii) リアルタイムCGM装着:腹部等皮下組織に装着。
- iii) CGMの血糖値に基づきインスリン必要量をポンプが注入。
- iv) 食事に合わせて必要インスリンをポンプで用手または自動注入。
- v) 設定目標範囲内に血糖値が収まるよう補正ボラスインスリンを自動注入。

MDI(多数回自己インスリン打ち)によるジェットコースターのような血糖変動がわずか3カ月余りでAID(自動インスリン投与)による安定コントロールに移行できます。従来のMDIの時とAIDに替えた後の血糖値のグラフがあるのですが、MDIの場合のひどさに驚きました。MDIによる血糖コントロールがこんなにいい加減なものとは小生今まで思いもしませんでした。
まるで何もしていないのではと思う位なのです。これがAIDに替えた途端、大方血糖値70-180に落ち着くのです。

1. 22歳1型DMでMDI,コントロール不良,CGM+AID変更でA1cは3カ月で11.2→6.9に。

一つ目の症例はLeo、22歳男性、17歳で1型糖尿病診断、彼にとって糖尿病治療は最優先事項ではありません。レストラン厨房勤務で私的保険加入無し、ペーサルでglargine(ランタス、持効型インスリン)を使用しインスリンのMDI(multiple-daily-injection)を行っていますが血糖測定、食事時インスリンをよく忘れます。夜間の低血糖が怖いので夜、インスリンなしでスナックを食べています。
過去2年HbA1cは9.0-13.2%であり慢性合併症発症の可能性が高い患者です。

主治医は5分毎に間質組織の血糖濃度を測定するCGM(continuous glucose monitor)を勧めました。しかし彼は毎日最低1日4回の指尖部血糖測定をしていなかったため当初は、認可されず、またインスリン注入ポンプ使用も彼がインスリン注射を省略すること、HbA1c高値であることから認可されませんでした。

彼がAID(automated insulin delivery、自動インスリン投与)systemに登録(enroll)された時はA1c11.2%でした。AID開始2週でA1cは8.5%に減少しました。この急速な改善の理由はAIDは5分毎計測するためLeoは夜間の低血糖を心配する必要がなくなったこと、インスリン投与が容易であることです。ポンプは食事を考慮した補正量を自動的に投与でき用手投与不要であり、またポンプは24時間作動するためbasal insulin投与が保証され用手投与の間違いないのです。

Leoは即座にシステムを信頼するようになり夜間の低血糖の不安がなくなりAID開始3カ月でHbA1cは6.9%にまで低下しました。

ただ小生、こんなに急速に血糖を下げて網膜症が一気に進行しないのか心配になりました。

まとめますと第1の症例は、22歳1型DMでMDIにてコントロール不良例です。
CGM+AID変更でA1cは3カ月で11.2→6.9に改善しました。

2. AIDは5分毎血糖測定、スマホ→クラウド→皆で共有。取付けは3時間、リモートで可能。

AIDのインスリン投与は5分毎リアルタイムで自動決定され情報はスマホ経由でクラウドに送られ、またこの情報は患者、家族、介護者(care giver)へ送られ血糖パターンを認識できます。

標準的な HbA1c 目標は典型的には 7.0%未満ですが 7.5 未満でも長期合併症を避けられます。
HbA1c は赤血球寿命、投薬、祖先からの遺伝 (genetic ancestry) に左右されます。
血糖センサーは間質血糖値を測定し A1c では判らぬ低血糖リスクがわかります。

初期の AID (自動インスリン投与) システムは多くのアラームや安全装置 (safeguard) があり患者には面倒なもの (burdens) でしたが、現在のシステムはアラームを減らし血糖センサーのキャリブレーションが不要となり自動的にインスリン補正量を投与できます。

欧米で販売されているインスリンポンプは現在 AID 技術が搭載されており 2 歳から 81 歳で試されました。
開始時の血糖センサーと AID ポンプ取付けは約 3 時間程度ですので患者は直接 MDI (多数回自己血糖測定・インスリン打ち) から AID (自動インスリン投与) にリモートであっても移行できます。
患者は装置の設置の仕方、ポンプのプログラミング、リアルタイムのデータ解釈、スマホとの連動を学びます。

最近の 2-5 歳小児での AID 患者の RCT (randomized control trial) では、AID 使用の小児家族の 81% で AID 設置はリモートで行われました。 その参加者の多くは糖尿病センターから遠く離れた田舎におり 26% はヘルスケアから取り残された (underrepresented) 地域にいました。
ということは西伊豆のような田舎でも十分行えるということです。

Leo が保険加入していなかったことが障害になったように米国では ADI へのアクセスの不平等 (inequitable access) があります。例えば、支払者のカバー範囲が異なる事、供給者のバイアス、ADI 機器アプリ (interface) の限られた言語などです。

まとめますと AID は 5 分毎血糖測定しその情報はスマホ→クラウド→皆で共有することができます。
取付けは 3 時間程度で、リモートで可能です。

3. 米糖尿病学会は全インスリン投与患者に CGM 推奨度 A、行動変容起こる。保険適用あり。

二つ目の症例は 2 型糖尿病 A1c16.3 の患者に対する CGM+AID です。
Eli (男性) は血糖検査で 640mg/dl だったことから受診を勧められました。
4 年前、2 型糖尿病と診断されましたが治療していませんでした。今まで 1-2 年毎の A1c は 6.7-7.2% でしたが今回 16.3% でした。Eli は頻尿、口渇の悪化があり救急室で glargine (ランタス、持効型インスリン) と今後のインスリン使用を推奨されました。

CGM+AID を開始して 4 週後、Eli と主治医は血糖データをコンピュータースクリーンで確認、下記のように毎週血糖と投与インスリン量が減少し臍島が回復していることがわかりました。
その改善は次の通りです。

【CGM+AID による血糖値の回復】

1 週目: 血糖値 344 ± 54 mg/dl

2 週目: 血糖値 266 ± 60 mg/dl

3 週目: 血糖値 150±38 mg/dl
4 週目: 血糖値 130±21 mg/dl
5-6 週目: 血糖値 124±16 mg/dl
7-8 週目: 血糖値 116±15 mg/dl

インスリン治療の 2 型糖尿病の RCT では、指尖血糖測定よりも CGM (持続血糖測定、Continuous Glucose Monitor) の方が血糖コントロールが優れていたことから CGM の興味が増しています。2021 年の下記、米国糖尿病学会の糖尿病ガイドラインでは「全インスリン治療患者」に CGM が推奨されました。

特に MDI (Multiple Daily Injection: 指尖で血糖測定しての多数回自己インスリン打ち) の患者では「real-time continuous glucose monitoring」が推奨度 A に踊り出しました。

[Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers | Clinical Diabetes | American Diabetes Association \(diabetesjournals.org\)](#)

(Standards of Medical Care in Diabetes 2022, American Diabetes Association Professional Practice Committee)

Eli はインスリン使用に当初難色を示しましたが CGM を家でリアルタイムに見て glargine (ランタス) 注射が安全であることを理解しました。また CGM のフィードバックを見て血糖スパイクを起こす間食を自らやめたのです。これらにより症状、血糖値が改善しました。

このように CGM はインスリン治療していない糖尿病患者でもライフスタイルに行動変容 (behavioral changes) を起こせる可能性があります。すなわち「sensor-informed behavioral changes」というわけです！ Eli は病院再診する前にインスリン投与と食事治療が CGM+AID で保証される (warranted) ことに気づきました。

4 週以後 Eli は metformin の段階的増加に同意、2 週後 metformin は投与最大量に達しインスリン投与量は半減しました。血糖データはリモートでフォローされ empagliflozin (ジャディアンス、SGLT2) が追加されました。7-8 週目 Eli はなんとインスリンを中止でき血糖値は良好でした。

上記症例で明らかなのは CGM (持続血糖モニター) の血糖データにより投薬調整が可能なことです。血糖データは医師がリモートで知ることができ早くも初診 2 週間後には投薬調整が可能なのです。

現在米国では CGM による血糖測定は 2019 年の Corona virus のパンデミック以来、年間 4 回までその費用の償還 (reimbursement: 保険支払い) が認可され請求可能 (billable) となりました。しかし月 1 回以上は認可されていません。データがクリニック (health care provider) でも参照可能であればデータの初期化 (initialization) も請求可能です。

ただ問題は電子カルテの統合がされておらずクリニックのスタッフが、インスリン量や血糖値データをクラウドのデータベース処理をしなければならない点です。自動的にデータをクラウドにアップデートする機種もありますが人が行う機種もあります。

では日本国内では保険適用はどうか調べてみました。

国内では間欠注入シリンジポンプを用いる CGM(持続血糖測定)は 1 型糖尿病、膵臓全摘患者、血糖コントロール困難な 2 型糖尿病患者等で、かつ皮下インスリン注入をしている場合、保険適用が可能です。

リモートでモニターできることは、辺地居住者、少数民族、低社会経済的住民、公的保険加入のみの者、保険未加入者などの under-represented populations(過小評価された集団)で有用でしょう。これらの集団は 2 型糖尿病に最も脆弱(vulnerable)であり急速に合併症を起こしやすいのです。CGM は糖尿病治療に強力なツールです。インスリン治療されている患者でなぜ CGM が使用されないのかを考える必要があります。

4. MDI はジェットコースターの如く乱高下、BG140-180 となるのは 34-66%、2-29%で低血糖。

3 番目の症例は AID を使用してきた患者が入院し、病院スタッフが AID に慣れていないとどうなるかというものです。

症例は Gia、40 年来の 1 型糖尿病患者で転位のない大腿骨近位部骨折で入院しました。Clostridium difficile による下痢もあります。何年もインスリンポンプを使用してきましたが低血糖を恐れて血糖を高めを保ってきました。2 年前 AID(自動インスリン投与)を開始し低血糖の恐れは軽減し HbA1c7.5%となりました。入院時、医師達は AID に慣れていなかったため MDI (mutiple daily injection、インスリン多数回投与)に切り替えました。これにより血糖コントロールは日々 70-450 を変動し不安定になりました。

MDI に柔軟性がないため Gia のフラストレーションは増えました。日々、インスリンを打つ病棟ナースを待つため彼女の食事は遅れて冷たく、また MDI により低血糖の不安が高まったのです。

Gia の希望により AID が再開され血糖は 70-180 程度に安定しました。

しかし AID システムを管理するスタッフがおらず、大腿骨骨折のリハビリスタッフもいないため AID は再度 MDI に変更されて血糖は再び悪化したのです。

彼女の血糖のグラフがあるのですが、驚くのは MDI(multiple daily injection、用手インスリン多数回投与)の時の血糖のジェットコースターのような乱高下です。MDI がこんなにいい加減なものとは、小生今までついぞ知りませんでした。

血糖が 70 から 450 まで乱高下し、まるで何もしていないのではと思う位なのです。

血糖分布があまりにランダムで血糖値のトレンドが描けません。

そして AID(automate insulin delivery)に変更した途端、血糖は 70-180 に落ち着き始めるのです。そして再度 MDI に戻すとまた元の木阿弥のランダム値に戻ります。

現在入院糖尿病患者の血糖コントロールは 140-180mg であり高血糖よりも低血糖リスクを防ぐことができます。MDI では持効性インスリンに短時間性インスリンを組み合わせることがスタンダードです。

しかし血糖目標が達成されることは困難で メタアナリシスによるとゴールが達成されていたのは 34-66%で 2-29%は低血糖発作がありました。

これらの治療は指尖血糖で行われていますが低血糖の警告(alert)は無いしインスリン感受性は人さまざまです。また入院中は実質的な管理はナースにまかせられており、病院スタッフが AID に慣れていない場合は取り外されてしまいます。

AID のトライアルでは、AID が完全自動化され食事時のインプットが不要な機種では優れた結果が得られますが食事時のインプットが必要な hybrid system もあります。

AID はインスリン感受性による血糖値の上下を回避できます。これは MDI では不可能です。

ただし AID にはまだ制約もあります。インスリン注入部の故障、血糖センサーが不正確な時、ユーザーの頻回なインプットが必要な場合、スマホとの compatibility、器械間の結合、糖尿病テクノロジーへのアクセスの不平等性などです。

まとめますと MDI で BG140-180 となるのは 34-66%に過ぎず、2-29%で低血糖が起こります。血糖はジェットコースターの如く乱高下します。

それでは NEJM, Nov.30, 2023 糖尿病のデジタル技術(総説)、最重要点4の怒涛の反復です。

- ① 22 歳 1 型 DM で MDI,コントロール不良,CGM+AID 変更で A1c は 3 カ月で 11.2→6.9 に。
- ② AID は 5 分毎血糖測定、スマホ→クラウド→皆で共有。取付けは 3 時間、リモートで可能。
- ③ 米糖尿病学会は全インスリン投与患者に CGM 推奨度 A、行動変容起こる。保険適用あり。
- ④ MDI はジェットコースターの如く乱高下、BG140-180 となるのは 34-66%、2-29%で低血糖。