

症例報告

基礎インスリン注入自動調整機能を搭載したCGM機能付きインスリンポンプを当院で成人として初めて導入した1型糖尿病の症例

岡寄真希, 宇都飛鳥, 廣富優華, 小林 愛, 食野仁美, 浅田英知, 若松成菜,
石野田悠暉, 春日 明, 大島直紀

防医大誌 (2023) 48 (3) : 95 – 101

要旨：これまで糖尿病診療では血糖値やHbA1c, 簡易血糖測定器を用いた自己血糖測定で治療評価が行われてきたが, 近年では連続血糖測定 (Continuous glucose monitoring : CGM) に基づく血糖変動の評価, 特に, 1日のうちで目標血糖範囲にある時間の割合 (Time in range : TIR) が重要視されるようになった。2022年1月よりCGMと連動して基礎インスリン注入量を自動制御する, ハイブリッドクローズドループ (HCL) テクノロジーが搭載されたミニメド™ 770Gシステムが国内で保険収載され, 当院では同年10月に成人1型糖尿病患者に対して初めて導入を行った。本症例は入院下でカーボカウントの見直しや生活指導を行うも退院後は活動量の増加や食事の時間, 食事内容が大きく異なり, 従来治療での血糖コントロールに難渋していた。また高血糖時には頭痛や強い倦怠感によりインスリン注射を自己中断し治療を遵守せず, HbA1cは9%台, TIRも10%台と改善が見られなかった。今回高血糖の是正を期待してミニメド™ 770Gを導入したところ, 3か月後でTIRは70%以上となり, HbA1cは半年後には7.7%と速やかに改善した。高血糖による頭痛などの自覚症状も消失し, 患者自身の満足度も得られた。HCLテクノロジー搭載のSAP (Sensor augmented pump) 療法は従来治療で難渋する糖尿病患者において有望な新しい治療法である。

索引用語： CGM / TIR / HCLテクノロジー / 1型糖尿病
/ SAP療法

緒 言

これまで糖尿病診療では生化学検査による血糖値やHbA1c, 簡易血糖測定器を用いた自己血糖測定 (Self monitoring of blood glucose: SMBG) が広く血糖コントロールを反映する指標として用いられてきたが, 血糖の日内変動を正確に把握することは困難だった。昨今, 慢性的な高血糖よりも連続血糖測定 (Continuous glucose monitoring : CGM) 機器で得られたデータに基づいた血糖変動の指標が心血管イベントに關与する¹⁾, あるいは診察ごとの空腹時血糖値あるいはHbA1cの変動が細小・大血管合併症の発症と關連する^{2, 3)}などの報告があり, 血糖変動

の小さい安定した血糖コントロールを長期間維持することがより重要視されてきている。CGMは, 実際の血糖変動を正確に把握する目的で腹部などに専用のセンサを装着し連続的に間質液のグルコース濃度を測定するもので, 特にインスリン治療を受けている糖尿病患者でその使用が推奨されている。2019年に新たな血糖管理指標として「CGMによる血糖コントロール指針」が発表され, その中では, 血糖70-180 mg/dlを目標範囲内としてこの範囲にある時間帯をTime in range (TIR), 目標範囲よりも高血糖域にある時間帯をTime above range (TAR), 低血糖域にある時間帯をTime below range (TBR)

と定義した。それぞれの時間を割合 (%) で表現し、妊娠中および高齢者を除いて目標値をTIR 70%以上, TAR 25%未満, TBR 5%未満とし、血糖変動を抑えた治療管理に重点をおく指針が示された⁴⁾。

健常人も糖尿病患者も血中の基礎インスリン必要量は運動時/非運動時のみならず、暁現象等で時刻により変動する。携帯型インスリン注入ポンプを用いて超速効型インスリンを皮下に持続的に注入するインスリンポンプ療法では、時刻や生活リズムにおいて必要な基礎インスリン量を調整して注入し、食事ごとの糖質量を計算した上で医師の指示する糖質インスリン比やインスリン効果値を元に追加インスリン量を投与することが可能である。頻回インスリン注射 (Multiple daily injection : MDI) に比べて自由度を向上させ、1型糖尿病における長期間の臨床研究により血糖変動ならびに高血糖の改善により糖尿病の慢性合併症の進行抑制効果も報告されている⁵⁾。

画面上で血糖を常時確認することが可能なリアルタイムCGM機能が備わったインスリンポンプ療法 (Sensor augmented pump : SAP) が、2014年より国内で使用可能となった。低血糖を予測した時点で基礎インスリン注入を自動的に停止する機能 (Predictive low glucose suspend : PLGS) が備わったSAP機器では、1型糖尿病患者において有意に低血糖頻度を減らしQOLの改善に寄与することが報告されている⁶⁾。さらに5分毎に得られるリアルタイムCGMの情報を元に基礎インスリン注入量を自動制御し、血糖値を目標範囲内で維持するためのハイブリッドクローズドループ (Hybrid closed loop : HCL) テクノロジーが搭載された機器として本邦では2022年1月にメドトロニック社よりミニメド™ 770Gが保険収載された。この技術は完全自動のインスリン投与ではなく、食事の際に必要となる追加インスリンは糖質量と血糖値を元に計算された推奨インスリン量をボタン操作で投与をする必要があるものの、高血糖と低血糖の軽減により従来のSAP療法以上に高いTIRを追求することが可能となった⁷⁾。今回、従来治療では血糖管理に難渋したために新規にミニメド™ 770Gシステムによる

HCL搭載のSAP療法を導入した症例について報告する。

症 例

症例は46歳男性、37歳時に前医にて1型糖尿病の診断を受け、インスリンアスパルトおよびインスリンデグルデクによるMDIにて加療を受けていた。2年前より併存疾患管理も併せて当科へ紹介受診され通院開始となった。自己判断でインスリン投与を中断したために糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) を発症し緊急入院となり、入院中にSMBGでの血糖管理を継続した上でインスリンポンプ療法を導入する方針となった。前医にて1型糖尿病の診断時の教育入院やカーボカウントの指導歴がなかったことから、血糖推移から適正と思われる糖質インスリン比を元に入院中に改めて見直し、栄養指導およびカーボカウントの指導を実施した。指示した条件 (糖質インスリン比 ; 0 :00-16:00 16 g / 1 単位, 16 :00-24:00 14 g / 1 単位, インスリン効果値 75 g / 1 単位, 目標血糖110 mg/dl) での追加インスリン投与を習得した上で退院としたものの、外来では仕事も多忙で日中の活動量や食事時間および食事内容が入院中とは大きく異なり、糖質インスリン比の再調整を行うも無自覚性低血糖や高血糖を繰り返した。血糖変動時には頭痛と強い倦怠感を自覚され、治療の遵守が困難となるとの訴えもあった。HbA1c 9%台と血糖改善は得られず、ミニメド™ 770GシステムによるSAP療法を導入する目的で当院当科に予定入院となった。合併症に増殖前糖尿病網膜症、後囊下白内障、感覚神経軸索型多発神経障害があり、その他の既往として前立腺肥大、慢性下痢症、尋常性乾癬で当院にて加療中であった。糖尿病の家族歴はなかった。喫煙は20歳から5本/日で、ビール350 mlを週4日ほど飲酒していた。食事は当初炭水化物中心の生活であり、職場からの帰宅が遅い日には0時前に夕食となることも多かった。

入院時現症は身長174.2 cm, 体重56.8 kg, BMI 18.72 kg/m², 体温36.7 °C, 血圧102/66 mmHg, 脈拍66 /分・整, SpO₂ 98% (室内気)。口腔内衛生環境良好で、口渇内乾燥は認めず、心音と呼吸音、腹部所見に異常を認めなかつ

た。理学所見では下肢振動覚は両側ともに正常だが、温痛覚は両側とも減弱あり、アキレス腱反射および膝蓋腱反射も両側で低下していた。血液検査では随時血糖384 mg/dl, HbA1c 10.5%と高値であった。(Table)

入院初日よりミニメド™ 770Gを装着し、チューブ交換やセンサ交換の手技について教育を行った。装着後数日はCGMでの血糖測定値とSMBGによる血糖測定値とを補正する操作(較正)が必要であり、基礎インスリンの自動調整注入(スマートガード™ オートモード)開始は導入から3日目以降に可能となるため、入

院4日目より基礎インスリン注入をオートモードへと切り替えを行った。追加インスリン時の糖質インスリン比はインスリンポンプ療法と同様の条件として、摂取する糖質量を元にボラスウィザード機能を使用して追加インスリン投与を行う必要があることから食事を準備する家族にも改めて主食に含まれる糖質量と、1日の適正糖質量について教育を行った。血糖は150 mg/dl前後で良好に推移し、大きな有害事象なく入院7日目に退院となった。SAP療法導入後より患者の妻が主食量を計測し食事を提供するようになり、低血糖時にはアラーム音で本人の

Table. 入院時検査所見

(生化学)			(血算)			(尿)	
Na	134	mEq/l	WBC	4100	/ μ l	浸透圧	1.037
K	4.7	mEq/l	RBC	384万	/ μ l	PH	7
Cl	107	mEq/l	Hb	12.1	g/dl	糖	4+
BUN	17	mg/dl	Ht	35.2	%	タンパク	±
Cre	0.57	mg/dl	MCV	91.7	fl	潜血	2+
eGFR	119.6	/min/1.73m ²	MCH	31.5	pg	ケトン	-
AST	17	U/l	MCHC	34.4	%		
ALT	10	U/l	Plt	22.1万	/ μ l	Alb	31.4 mg/gCre
TP	6.8	g/dl	好中球	58.5	%		
Alb	4	g/dl	リンパ球	32.1	%		
血糖	384	mg/dl	好酸球	2.9	%		
T-bil	0.98	mg/dl	好塩基球	1.7	%		
γ -GTP	13	U/l	単球	4.8	%		
TG	60	mg/dl					
LDL	93	mg/dl					
HDL	125.3	mg/dl					
UA	4.8	mg/dl					
C-peptide	0.06	ng/dl					
HbA1c	10.5	%					

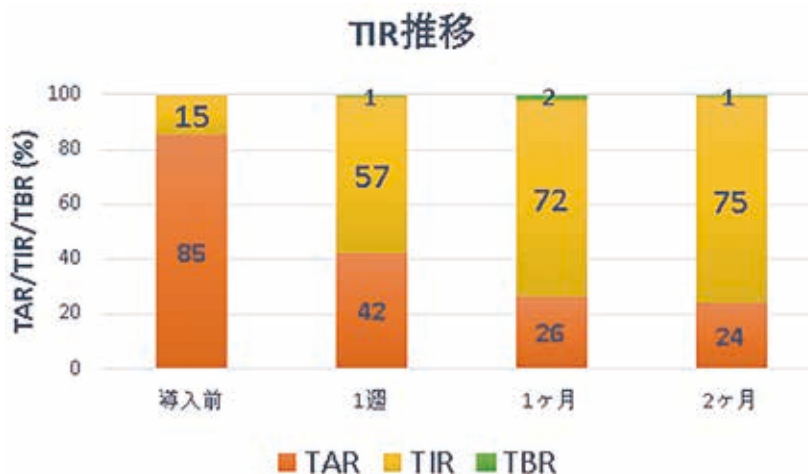


Fig. 1

みでなく家族が気づくことで、低血糖症状へ速やかに家庭内で対処が可能となった。退院後1週間での初回外来時にはTIR 57% (TAR 42%, TBR 1%), 2か月後には、高血糖時に自覚する頭痛などの症状も消失し、MDI治療時と比して1日あたりの総インスリン必要量は2割減量したにも関わらずTIR 75% (TAR 24%, TBR 1%) となった (Fig. 1)。導入から半年でHbA1c 7.7%となり、適正糖質量を摂取しつつ体重は標準体重へ増加したのち維持されている。

考 察

本邦にて最新のインスリンポンプ機器である(2022年12月時点) ミニメド™ 770Gを導入することで、初めて良好な血糖コントロールを得られた1型糖尿病の症例を経験した。

SAP療法の適応はまだ策定されていないものの、①病型に関わらず、内因性インスリン分泌が欠乏しておりMDIやインスリンポンプ療法でも血糖が激しく変動しコントロールが不安定な症例、②妊娠のように厳格な血糖管理を必要とする症例、などが対象になると考えられる。スマートガード™ オートモードを用いた14歳から75歳での臨床結果ではTIRの治療目標達成率は72.2%であり⁸⁾、MDIやインスリンポンプ療法単独での治療でコントロールが付かず難渋した本症例でも速やかに改善効果が得られた。CGMでは間質液中のグルコース値を計測するが、血液中のグルコース濃度と間質液中のグルコース濃度とは相関性があるため実際の血糖変動を捉えることが可能である。ただしSMBGによる血糖値の計測を行い、CGM機器による計測値との値のずれを較正する操作が必要であり、加えて患者自身でポンプのチューブ交換やCGMセンサの交換も必要となるため、導入に対して患者自身あるいは介助者が意欲的であることやポンプ機器の扱いを習得可能か、その適性を判断することも医療提供者側には求められる。

初期のインスリンポンプはArnold Kadishによって作成された背中に背負うリュックサックのような大きさであった。現在のインスリンポンプ療法の始まりである、インスリンを皮下に持続注入するポータブル型のインスリンポンプ

を1978年にPickupらが報告したのち、1999年にはCGM機器の発売が米国で開始された。インスリンポンプ療法の登場によりMDIと比較して時間毎に細かく基礎インスリン注入量が設定可能であり、低血糖を回避しながらより生理的なインスリン分泌の再現が可能となった⁹⁾。日本で初めて導入されたSAP機器では、低血糖時に患者自身がポンプ操作を行ってインスリン注入を減量、停止する必要があったが、2018年にはPLGS機能を備え、自動で低血糖時にインスリン流入が中止され、低血糖離脱時には再開される機器についても使用可能となった。さらに本症例で導入した国内に流通する最新のミニメド™ 770Gでは5分ごとの血糖トレンドに応じて高血糖時の自動インスリン増量を行う機能も追加され、より精密な基礎インスリン量の調整が可能となった。またケアリンク™ コネクトアプリを使用することによりスマートフォンなどの個人携帯とのデータリンクや、インスリン注入状況、TIRのデータ、糖質摂取量をレポート出力することも可能であり (Fig. 2)、医療提供者側だけではなく家族ともデータ共有が可能となっている。

インスリンポンプ療法による効率的なインスリン注入と糖代謝の改善効果により体重増加を来しやすいため、導入後の注意事項として食事療法を継続し肥満を防止する必要があることも重要な点である¹⁰⁾。また、皮膚トラブルやポンプトラブルによりインスリン注入が遮断されるリスクがあるため、日頃からトラブル時には皮下注射へ切り替える指導も必要である。さらに患者の費用負担も大きくなり、治療負担額の増加は治療アドヒアランス悪化にもつながるため導入前に十分な説明をしておく必要がある。具体的にはSMBG (月120回以上) + MDIとSAP (インスリンポンプ療法 + CGM 5個以上の処方) における診療報酬 (再診料や検査料、薬価等を含まず) の比較で患者の窓口負担額は約14000円増加する。その一方でインスリンポンプ療法やCGM、SAP療法の費用対効果に関してメタ解析もなされており、低血糖時のインスリン停止機能がついたSAP療法はインスリンポンプ療法に比べて血糖変動の改善や低血糖リスクの軽減、合併症の発症予防の結果としての質

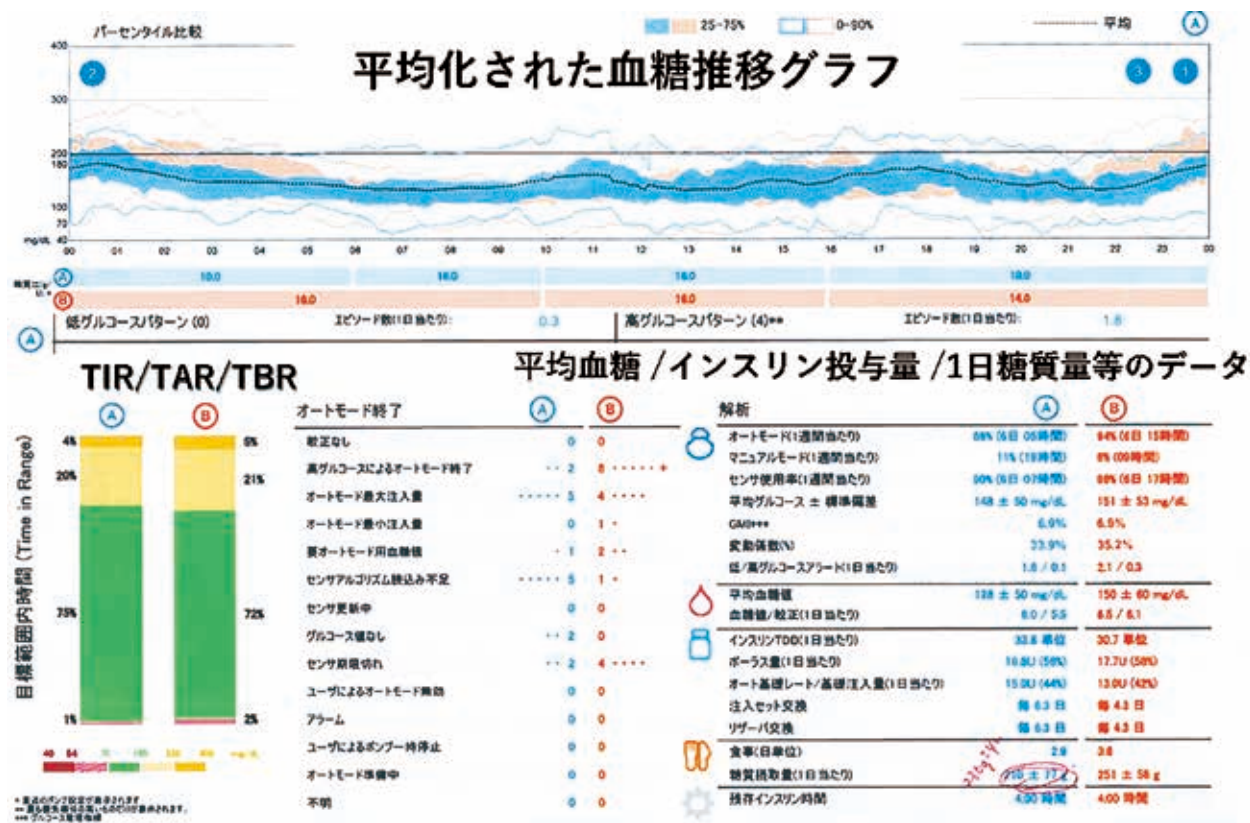


Fig. 2 本症例のケアリンク™ コネクトアプリからのデータ

調整生存率の観点で優れているとする報告もある¹¹⁾。本患者においてもミニメド™ 770G導入後より血糖変動による頭痛などの自覚症状が消失しQOLが改善したことに加えて、ケアリンク™ コネクトアプリからのデータ出力により治療状況が詳細に目視可能となったことで、治療効果を実感され、これまで以上に食事療法や糖尿病治療への関心が高まった。患者や患者家族の行動変容にも繋がったという点でも有意義であった。

他国においてはSAP療法を含めてインスリンポンプ使用者は年々増加傾向にあるものの¹²⁾、国内における普及率は米国や欧州に比して未だ小さい現状と考えられる。適切な患者にSAP療法の導入を推進することで今後さらに多くの患者で、良好な血糖コントロールの長期維持と合併症進行を予防することが期待される⁵⁾。現在販売中のインスリンポンプはインスリンのみを用いるものであるが、インスリンとグルカゴンの2つのホルモンを利用した追加インスリンも自動で実施できるbionic pancreasが開発され、臨床試験も進行中である¹³⁾。こうした先進医療

を中心として糖尿病におけるインスリン治療・血糖管理は今後さらなる発展が期待されるとともに、医療提供者も病態、患者背景に考慮した適切なアドバイスを講じられるよう先進機器に習熟して治療に臨む必要がある。

結 語

長期間従来治療で管理に難渋した1型糖尿病に対し、当院において成人1例目となるHCL機能搭載のSAP療法を導入し改善し得た症例を経験した。現在も新たなインスリン投与デバイスの開発が進んでおり、今後も血糖コントロールに難渋する糖尿病患者への新たな治療選択が追求できる可能性がある。

付 記

本症例報告に関して、掲載に関する同意を本人から口頭および文書で確認した。

利益相反

本報告に関して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) Saisho Y.: Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? *Int J Mol Sci.* 15: 18381-18406, 2014.
- 2) Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al.: 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, 2014.
- 3) Wightman SS, Sainsbury CAR, Jones GC.: Visit-to-visit HbA1c variability and systolic blood pressure (SBP) variability are significantly and additively associated with mortality in individuals with type 1 diabetes: An observational study. *Diabetes Obes Metab.* 20: 1014-1017, 2018.
- 4) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al.: Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 42: 1953-1603, 2019.
- 5) Pickup JC.: Management of diabetes mellitus :is the pump mightier than pen? *Nature Reviews Endocrinology.* 8: 425-433, 2012.
- 6) Takagi S, Miura J, Shimura K, et al.: A sensor augmented pump may improve awareness of hypoglycemia and quality of life in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetology International.* 13: 280-287, 2022.
- 7) McAuley SA, Trawley S, Vogrin S, et al.: Closed-Loop Insulin Derivery Versus Sensor-Augmented Pump Therapy in Older adults With type 1 Diabetes: Randomized, Crossover Trial. *Diabetes Care.* 45: 381-390, 2022.
- 8) Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al.: Satey of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients with Type 1 Diabetes. *JAMA.* 316: 1407-1408, 2016.
- 9) Pickup J, Mattock M, Kerry S, et al.: Glycaemic Control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes; meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 324: 704-708, 2002.
- 10) Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R, et al.: Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 26: 1079-1087, 2003.
- 11) Nicolucci A, Rossi MC, D'Ostilio D, et al.: Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in two different patient populations with type 1 diabetes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc.* 28: 707-715, 2018.
- 12) van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al.: Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes Care.* 42: 2050-2056, 2019.
- 13) Russell SJ, Beck RW, Damiano ER, et al.: Randomized Trial of a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 387: 1161-1172, 2022.

First introduction of Hybrid Closed-loop system for an adult patient with type 1 diabetes mellitus at National Defense Medical College Hospital : a case report

Maki OKAZAKI, Asuka UTO, Yuka HIROTOMI, Ai KOBAYASHI, Hitomi MESHINO,
Hidetomo ASADA, Seina WAKAMATSU, Yuuki ISHINODA, Akira KASUGA and Naoki OSHIMA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2023) 48 (3) : 95 – 101

Abstract: To date, efficacy of diabetes treatment has been evaluated by blood glucose level, HbA1c, and self-monitoring of blood glucose; however, the percentage of time in the target glycemic range (Time in range: TIR) has grown to gain recognition as a new metric of glycemic control. From January 2022, the MiniMed™ 770G system equipped with hybrid closed-loop (HCL) technology, which automatically addresses the basal insulin amount in conjunction with CGM data, has been insured in Japan. In October of the same year, we introduced the system to an adult patient with type 1 diabetes for the first time at our hospital. Before that, his glycemic control was unstable despite we provided diabetes education to him. And once he suffered hyperglycemia, he involuntarily discontinued insulin administrations due to headaches and severe malaise. His HbA1c and TIR levels were on average 9 % and 10 %, respectively. When MiniMed™ 770G was introduced, his glycemic control was improved and TIR increased to 70 % or greater, and HbA1c improved rapidly to 7.7 %. Subjective symptoms due to hyperglycemia disappeared, and the patient was satisfied with the treatment. SAP therapy with HCL technology is a promising new treatment for patients with diabetes.

Key words: CGM / TIR / HCL technology / Type1 diabetes
/ SAP