

# 持続血糖測定 (CGM) による 平均血糖・血糖変動と血糖コントロール指標の関連

自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門

准教授 長坂 昌一郎

(共同研究者)

自治医科大学内分泌代謝学部門 助教 出口 亜希子

自治医科大学内分泌代謝学部門 研究生 槌田 武史

筑波大学体育科学系 助教 緒形(大下) ひとみ

筑波大学体育科学系 教授 徳山 薫平

## はじめに

平均血糖の指標であるHbA1cの低下により、糖尿病細小血管合併症は抑制される。しかし心血管合併症の抑制は不十分であり、血糖変動が関与する可能性が指摘されている。

持続血糖測定 (CGM) を用いたADAG studyにおいて、平均血糖 (Average Glucose : AG) とHbA1cの強い関連が確認されている ( $AG=28.7 \times HbA1c-46.7$ ,  $R^2=0.84$ ,  $P<0.0001$ )<sup>1)</sup>。一方同研究において、HbA1cはCGMから得られた血糖変動指標であるMAGEとの相関が弱いことも指摘されている ( $R=0.49$ )<sup>2)</sup>。

我が国で用いられている血糖指標であるグリコアルブミン (GA)、1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) は、HbA1cよりも血糖変動をより良く反映する可能性があるが、CGMを用いた詳細な検討は十分になされていない。

本研究では、CGMによる平均血糖・血糖変動指標と、我が国で臨床に用いられている血糖指標であるHbA1c、GA、1,5-AGとの関係を明らかにし、血糖コントロール指標の意義を明確にする。

## 方 法

当院でCGMを施行した約400例のデータベースから、血糖コントロールがおおむね安定した状態でCGMを施行し、肝障害・腎障害など血糖指標に影響を与える因子が無～軽度の159症例を選択した。本研究は自治医科大学倫理委員会の承認を得ており、すべてインフォームドコンセントを得た上で行った。CGMの測定には、メドトロニック社のCGMS-GoldまたはiPro2を用いた。

CGM施行時にHbA1c、GA、1,5-AGを測定した。CGM結果から得られた血糖変動指標はいずれも互いに相関した (表1)。得られた血糖変動指標のなかから、SD、血糖範囲、M値288点

法について検討した。CGM装着中の24～96時間の平均血糖・血糖変動指標と、各血糖指標（HbA1c、GA、1,5-AG）との関連を検討した。また、GA/HbA1cと血糖変動との関連も検討した。

1,5-AGとM値288点法は正規分布しないため、対数変換した。

各指標の関連は単回帰分析と、ステップワイズ法を用いた重回帰分析により行った。血糖変動SDの予測に、ROC解析を用いた。データ解析には、統計解析用ソフトウェアDr. SPSS II for Windowsを用いた。

**表1 血糖変動指標の相互の関連**

相関係数を示す。いずれも $r=0.6\sim0.9$ と強い相関を認めた。

	SD	CV	範囲	logIG C	logJ- Index	logM7 点法	logM28 8点法	MAGE 従来	MAGE 288	CONGA 1	CONGA 2	CONGA 3	CONGA 4
SD	1	0.867	0.965	0.800	0.849	0.699	0.792	0.939	0.905	0.844	0.878	0.902	0.920
CV		1	0.845	0.529	0.541	0.558	0.653	0.832	0.821	0.758	0.774	0.791	0.795
範囲			1	0.805	0.844	0.676	0.785	0.932	0.885	0.895	0.915	0.925	0.928
logIG C				1	0.982	0.564	0.650	0.731	0.721	0.723	0.747	0.752	0.754
logJ- Index					1	0.634	0.718	0.775	0.758	0.744	0.775	0.786	0.795
logM7 点法						1	0.919	0.607	0.565	0.488	0.557	0.592	0.628
logM28 8点法							1	0.709	0.671	0.641	0.678	0.697	0.717
MAGE 従来								1	0.912	0.863	0.906	0.934	0.944
MAGE 288									1	0.856	0.909	0.919	0.915
CONGA 1										1	0.970	0.935	0.892
CONGA 2											1	0.986	0.956
CONGA 3												1	0.988
CONGA 4													1

## 結 果

対象者の背景因子を表2に示す。

平均血糖と各血糖指標について単回帰解析を用いて検討したところ、平均血糖とHbA1c、GA、log1,5AGは、それぞれ有意な相関関係を認めた（図1）。平均血糖を従属変数、年齢、BMI、HbA1c、GA、1,5-AGを独立変数としたステップワイズ重回帰分析の結果、HbA1cとGAが相関する因子として選択された（表3）。

血糖変動指標であるSD、血糖範囲、logM値（288点法）と各血糖指標は、単回帰分析でそれぞれ有意な相関を認めた。血糖変動指標を従属変数、年齢、BMI、HbA1c、GA、1,5-AGを独立変数としたステップワイズ重回帰分析の結果、SDと血糖範囲は、年齢、インスリン治療の有無、GA、log1,5-AGとの相関を認め、logM（288点法）は、インスリン治療の有無、GA、log1,5-AGとの相関を認めた（表4）。GAをGA/HbA1cに置き換えて検討したところ、SD、

血糖範囲では同様の結果が得られた。GAとHbA1cを同時に投入したモデルでは、GAが選択された。

表2 対象者の背景因子

	1型糖尿病	2型糖尿病	境界型・その他	健常者	全体
N	70	66	6	17	159
性別(男性/女性)	24/46	35/31	3/3	7/10	69/89
年齢(歳)	46.4±14	62.3±9.2	58.0±14.0	31.6±11.5	51.9±15.7
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	22.2±3.6	23.0±3.4	22.0±2.7	20.9±3.6	22.4±3.5
罹病期間(年)	13.0±9.1	16.9±10.3	9.3±8.4		13.1±10.3
インスリン有/無	69/1	39/27	2/4		110/49

図1 平均血糖と各血糖指標の相関

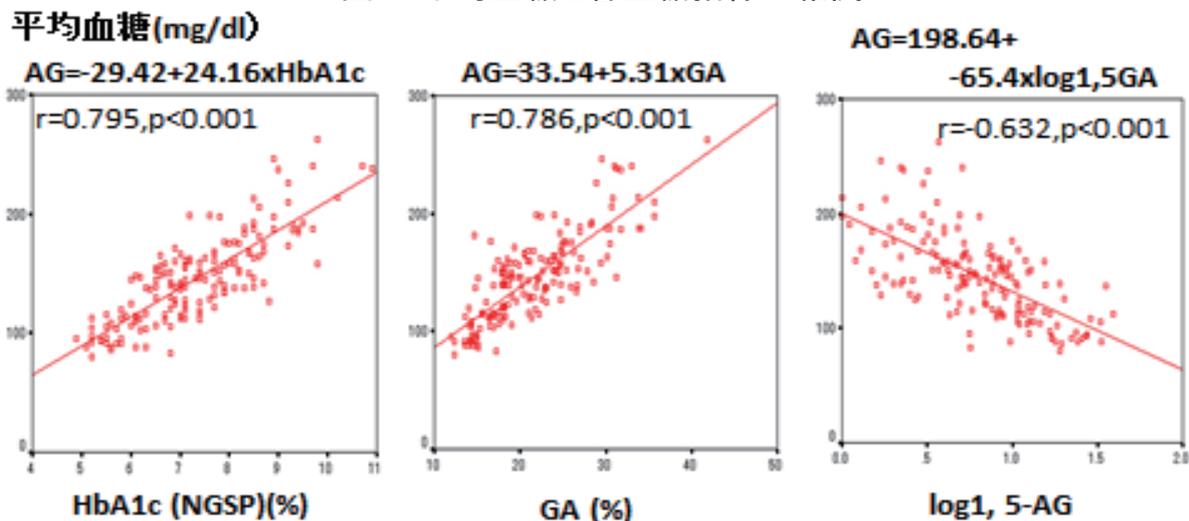


表3 平均血糖と相関する因子

従属変数	平均血糖		
	B	SEB	p
独立変数			
HbA1c	13.71	2.844	<0.001
GA	2.65	0.641	<0.001

B:非標準化係数  
SEB:回帰係数の標準誤差  
R<sup>2</sup>=0.651,ANOVA<0.01

血糖変動指標 (SD、血糖範囲) と、各血糖指標との関連をHbA1c中央値で二群に分けて解析を行った (中央値HbA1c 7.2%)。HbA1c低値群 (n=79, HbA1c 6.3±0.6%) では、インスリン治療の有無、HbA1c、GA/HbA1c、log1,5-AGが有意に関連した。一方、高値群 (n=80, HbA1c 8.3±0.8%) では、インスリン治療の有無、GA/HbA1cが関連し、log1,5-AGは選択されなかった (表5)。

SD高値を予測する値について、GA、1,5-AG、GA/HbA1cでそれぞれROC解析を行ったところ、カットオフ値はGA 19.3%、1,5-AG 7.9  $\mu\text{g/ml}$ 、GA/HbA1c 2.9であった(図2)。

表4 血糖変動指標と相関する因子

従属変数	SD			血糖範囲			logM値288点法		
	B	SEB	p	B	SEB	p	B	SEB	p
独立変数									
年齢	0.194	0.078	0.014	0.609	0.280	0.031			
インスリン有無	12.659	3.171	<0.001	38.31	11.35	0.001	0.223	0.68	0.001
GA	1.025	0.328	0.002	3.933	1.174	0.001	0.023	0.007	0.001
log1,5AG	-15.29	4.864	0.002	-53.2	17.42	0.003	-0.307	-0.102	0.003
	R <sup>2</sup> =0.478 ANOVA p<0.01			R <sup>2</sup> =0.457 ANOVA p<0.01			R <sup>2</sup> =0.434 ANOVA p<0.01		

B:非標準化係数、SEB:回帰係数の標準誤差

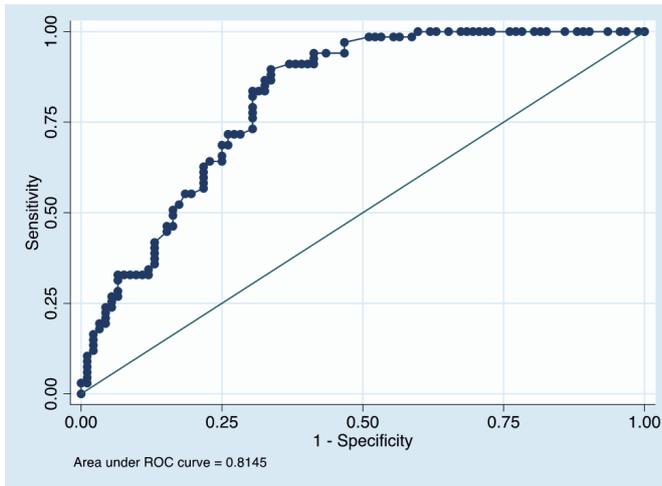
表5 HbA1c低値・高値群別の血糖変動指標と相関する因子

従属変数	HbA1c低値群			HbA1c高値群		
	B	SEB	p	B	SEB	p
インスリン有無	10.097	3.446	0.005	14.132	6.119	0.024
HbA1c	7.614	3.050	0.015			
GA/HbA1c	13.103	5.061	0.012	11.325	4.922	0.024
log1,5AG	-10.770	6.821	0.119			
	R <sup>2</sup> =0.509,ANOVA p<0.01			R <sup>2</sup> =0.478,ANOVA p=0.01		

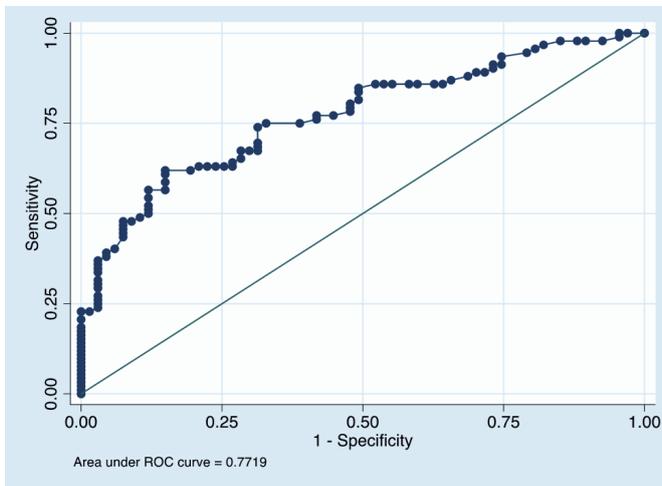
従属変数	HbA1c低値群			HbA1c高値群		
	B	SEB	p	B	SEB	P
インスリン有無	28.984	13.575	0.036	45.447	19.927	0.025
HbA1c	29.930	12.014	0.015			
GA/HbA1c	55.206	19.934	0.007	46.344	16.029	0.005
log1,5AG	-36.426	26.865	0.179			
	R <sup>2</sup> =0.462 ANOVA p<0.01			R <sup>2</sup> =0.198 ANOVA p<0.01		

B:非標準化係数、SEB:回帰係数の標準誤差

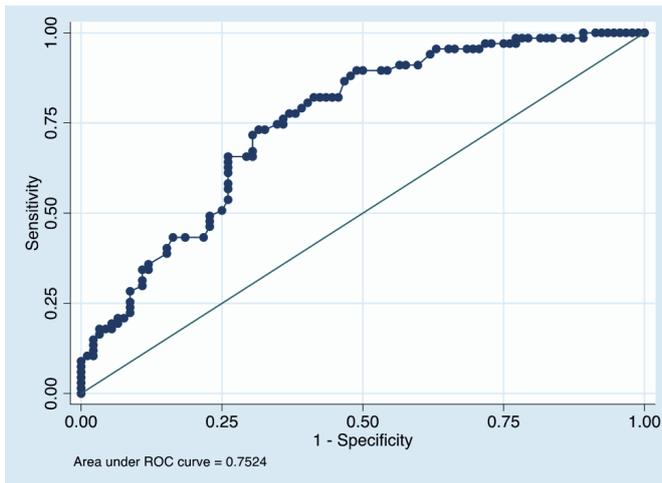
図2 SD  $\geq$  50mg/dlを予測するROC解析



SDとGA  
GA 19.3 (%)以上で  
感度90%, 特異度66%  
(AUC=0.8145)



SDとlog1,5-AG  
1,5-AG 7.9 ( $\mu\text{g/ml}$ )以下で  
感度62%, 特異度85%  
(AUC=0.7719)



SDとGA/HbA1c  
GA/HbA1c 2.9以上で  
感度72%, 特異度70%  
(AUC=0.7524)

## 考察

平均血糖はHbA1cとGAに強く反映され、1,5-AGはやや劣る。コントロール不良の際には、1,5-AGが一律に低値となるためと考えられた。

血糖変動は、GA（ないしGA/HbA1c）と1, 5-AGに強く反映されるが、HbA1c高値群と低値群にわけて解析したところ、高値群では1, 5-AGとの相関を認めなかったことから、1, 5-AGの有用性はHbA1cが良好である場合に限定的であると考えられた。

血糖変動SD  $\geq$  50mg/dlは、GA 19.3%以上、1, 5-AG 7.9  $\mu$ g/ml以下、GA/HbA1c 2.9以上で、ある程度推測可能である。

血糖変動には、GA単独よりもGA/HbA1cがより強く相関するとの報告があるが<sup>3)</sup>、本研究では、血糖変動指標と各血糖指標との相関を検討するステップワイズ重回帰分析において、GAとGA/HbA1cを同時に投入したモデルではGAが選択された。本研究では健常者や境界型などより軽症の患者が含まれるためかもしれない。今後、さらに症例数を増やして、検討していく必要がある。

## 要 約

今日の診療では、主に、平均血糖の指標であるHbA1cを指標に血糖管理を行っている。しかし、糖尿病細小血管合併症抑制だけでなく、心血管合併症を抑制するためには、血糖変動を把握し治療へ反映させることが重要である。本研究では、血糖変動を反映する指標についての検討を行った。

血糖変動指標として、GA（GA/HbA1c）と1, 5-AGが有用である可能性が示された。ただし、1, 5-AGの有用性は、HbA1cが良好である群に限定的であった。

血糖変動が大きい場合（SD  $\geq$  50mg/dl）は、GA 19.3%以上、1, 5-AG 7.9  $\mu$ g/ml以下、GA/HbA1c 2.9以上で、ある程度推測可能と考えられ、日常診療に有用な情報が得られた。

## 文 献

1. David M. Nathan, Judith Kuenen, Rikke Borg, Hui Zheng, David Schoenfeld, Robert J. Heine, for the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care* 31,1473-1478,2008
2. Rikke Borg, Judith C. Kuenen, Bendix Carstensen, Hui Zheng, David M. Nathan, Robert J. Heine, Jorn Nerup, Knut Borch-Johnsen, Daniel R. Witte, and on behalf of the ADAG Study Group. Associations Between Features of Glucose Exposure and A1C: The A1C-Derived Average Glucose (ADAG) Study. *Diabetes* 59,1585-1590,2010
3. Akifumi Ogawa, Akinori Hyashi, Eriko Kishihara, Sonomi Yoshino, Akihiro Takeuchi, Masayoshi Shichiri. New Indices for Predicting Glycaemic Variability. *PLoS ONE* 7,e46517, Epub 2012