

先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関する コンセンサスステートメント

西村 理明^{1)†} 岡田 洋右^{2)††} 黒田 暁生^{3)††} 鈴木 潤一^{4)††}
廣田 勇士^{5)††} 松久 宗英^{3)††} 石黒 瑞稀^{1)†††} 大野 隆行^{1)†††}
菅沼 由佳^{1)†††} 田中 健一^{2)†††} 利根 淳仁^{6)†††} 山本あかね^{5)†††}
吉田守美子^{7)†††}

Key words : continuous glucose monitoring, glycemic excursion (血糖変動: 糖尿病学用語集に記載なし), glycemic target (血糖コントロール目標: 糖尿病学用語集に記載なし), Time in Range (TIR: 糖尿病学用語集に記載なし)

[糖尿病 67(9) : 369~386, 2024]

総論

CGM (Continuous Glucose Monitoring) のデータが示す TIR (Time in Range) 等の指標を、日常の糖尿病診療でどのように活用すべきか？

1990年代に Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹⁾と United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)²⁾、さらに我が国における Kumamoto Study³⁾等の臨床研究により、HbA1c 7%未満を達成することが、1型糖尿病、2型糖尿病のいずれにおいても、細小血管障害の発症・進展を抑制することが示されて以降、HbA1cは糖尿病の治療におけるゴールドスタンダード指標として使用されてきた。

日本においては、2010年にCGM (Continuous Glucose Monitoring) 機器が保険適用となり、世界におい

ても、欧米を中心に急速にCGM機器の使用が広まった。CGMを用いた臨床データが蓄積する流れの中で、2019年にAdvanced Technologies and Treatments of Diabetes (ATTD)により、「TIR (time in range)に関する国際コンセンサスによる推奨」が提唱された⁴⁾。本コンセンサスでは、70-180 mg/dLを目標範囲内と定め、この範囲にある時間の割合をTIR (%)で表現する。TIRより高血糖域にある時間をTAR (time above range)と、TIRより低血糖域にある時間をTBR (time below range)と定義された。このコンセンサスにしたがい、CGM機器のレポートでは、このTIR, TAR, TBRに加え、後述するAmbulatory Glucose Profile (AGP)がdefaultで示されるようになった (Fig. 1)。

このTIR, TAR, TBRに留意することにより、低血糖を防ぐためにTBRを可能な限り減らしつつ、TAR

「先進医療機器により得られる新たな血糖関連指標に関するコンセンサスステートメント」策定に関する委員会 †委員長 ††委員 †††補佐委員

1) 東京慈恵会医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8)

2) 産業医科大学第一内科 (〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1)

3) 徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター (〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15)

4) 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 (〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

5) 神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学部門 (〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1)

6) 岡山済生会総合病院内科・糖尿病センター (〒700-8511 岡山市北区国体町 2-25)

7) 四国こどもとおとなの医療センター臨床研究部 (〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町 2-1-1)

連絡先: 西村理明 (〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科)

受付日: 2024年6月10日/採択日: 2024年6月13日

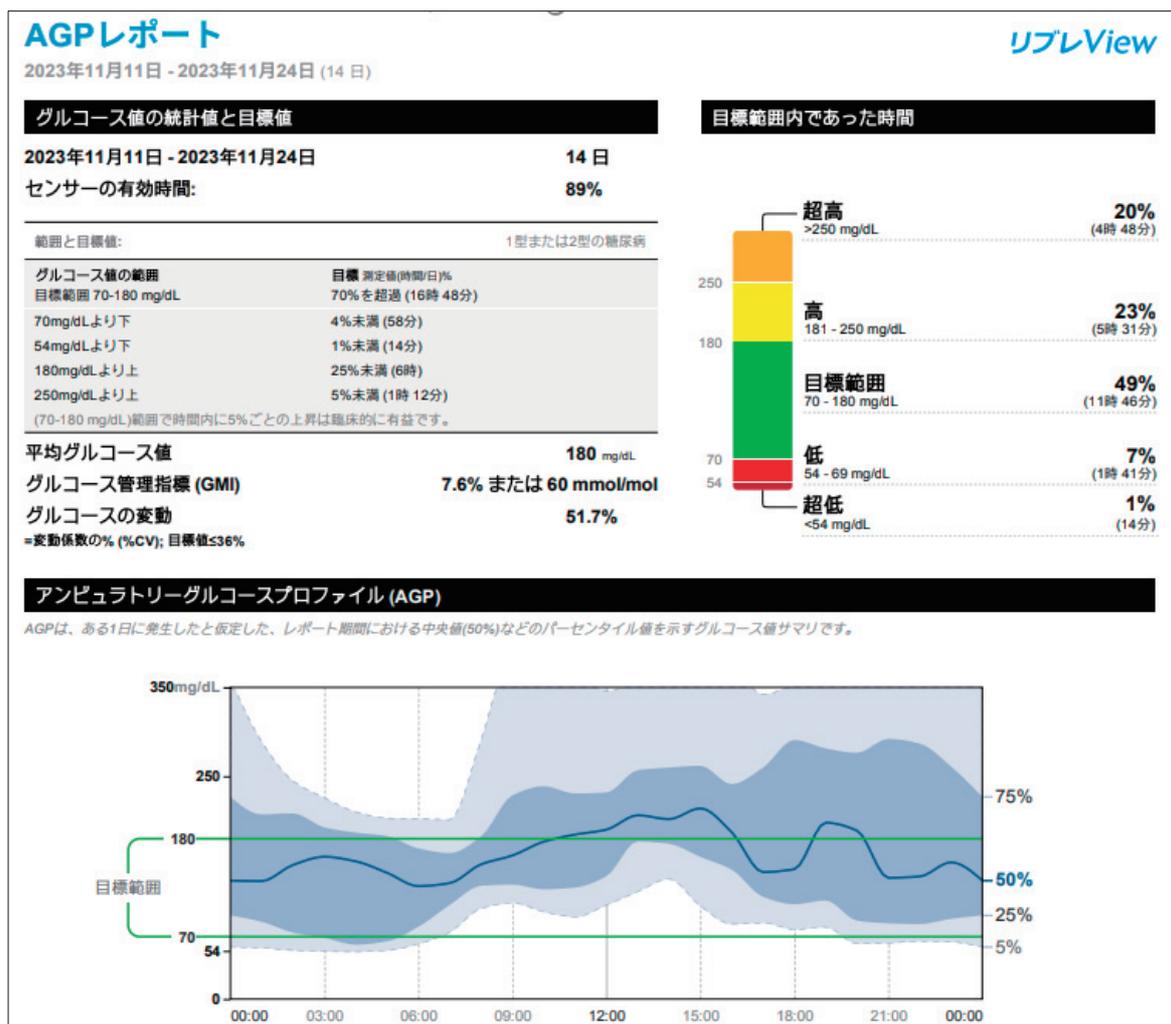


Fig. 1 CGM (Continuous Glucose Monitoring) のデータを解析したレポートの一例 (抜粋: 右上に目標範囲内であった時間 (TIR: Time in Range) 等の指標, 中央に AGP (Ambulatory Glucose Profile) が示されている)

の減少をめざし, TIR の目標達成のための治療法を検討することが可能となる。

実臨床でこの指標を用いることにより, 低血糖をしばしば起こし, TBR の割合が高いことにより HbA1c が低下している人を明示することが可能となった。また, HbA1c 値の目標未達成の人に対して, どのように治療法の変更, もしくは強化をすべきか個別化した対策を立案する際の参考となる。

CGM 機器による検査を施行し, TIR, TAR, TBR が明らかになった際の, 達成した HbA1c 値別の具体的な考え方と方策について, 1 型糖尿病については Fig. 2, 2 型糖尿病については Fig. 3 にまとめた。

1 型糖尿病, 2 型糖尿病のいずれにおいても, HbA1c 値にかかわらず, TBR の増加につながらないように, 常に留意することが大原則である。特に, HbA1c 7%* 未満 (*HbA1c の目標値に関しては個別に柔軟に設定) の人では, TBR の目標値が達成されているか, 治療法

の変更後に TBR の増加がないか注視すべきである。また, HbA1c 7%* 以上の場合には, TIR, TAR, TBR のバランスを評価した上で治療戦略の策定を行い, 必要に応じて TAR を減らすための治療の選択, もしくは治療の強化等を検討し, 結果として TIR の増加を目指すべきである (Fig. 2, Fig. 3)。

1 型糖尿病, 2 型糖尿病において, それぞれ, CGM 機器を使用する際の保険適用カテゴリー, 施設要件等が細かく規定されており (Fig. 2, Fig. 3 の右上に情報 (抜粋) を記した), また, CGM 機器により異なるため, 常に最新の情報を入手し, 適正使用をお願いしたい。

また, それぞれの指標についての具体的な解説, 病態別の目標値, エビデンス等については, 以降に各論として項立てして解説した。

CGM 機器がもたらす TIR 等の指標が有効活用されることに, 本稿が貢献できれば幸甚である。

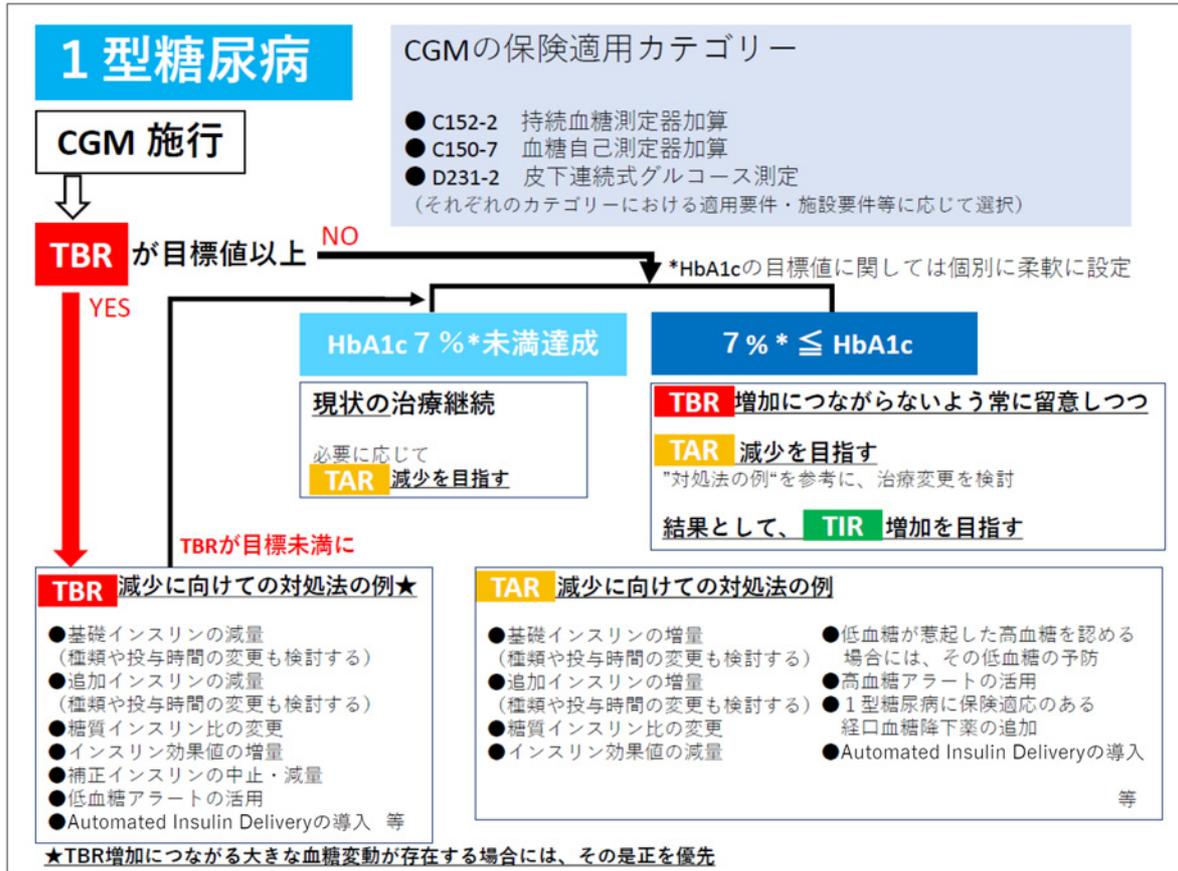


Fig. 2 1 型糖尿病における、目標範囲内・外であった時間 (TIR, TAR, TBR) についての考え方と取るべき対処法の例

各 論

血糖変動の評価指標としてどのようなものがあるか？

血糖変動の評価指標として、「TIRに関する国際コンセンサスによる推奨」では①グルコース値の標準偏差 (standard deviation : SD), ②変動係数 (coefficient variation : CV) が採用されている。SD は平均血糖値と強く正相関するが、SD の目標値は定められていない。CV は SD を平均グルコース値で割ることで算出されるもので、平均グルコース値の高低による影響を受けないよう標準化された指標である。SU薬・インスリン使用 2 型糖尿病患者および 1 型糖尿病患者では CV 36% 以上になると有意に低血糖が増加するため⁵⁾、「TIRに関する国際コンセンサスによる推奨」では 1 型糖尿病患者では CV を 36% 以下にすることが推奨されている⁶⁾。近年の研究では、血糖変動と酸化ストレスを含む各種臨床マーカーとの関連が報告されており、可能な限り血糖変動を小さくするべきである (Table 1)。

「TIRに関する国際コンセンサスによる推奨」には

取り上げられていない、その他の血糖変動の指標であるが、③平均グルコース変動幅 (mean amplitude of glycaemic excursions : MAGE) は CGM データの 1SD を超える血糖変動の平均値として算出され、平均グルコース値の影響を受けないという利点があり、心血管イベントとの関連も報告されている⁷⁾。④mean of daily difference of blood glucose : MODD は日差変動の指標であり、これは 24 時間を空けた同じ時刻に測定したグルコース値の差の絶対値の平均として算出される (Table 1)。

[ポイント]

●SD は平均血糖値と強く正相関する。CV は SD を平均血糖値で割ることで算出され、低血糖の観点から 1 型糖尿病患者では CV 36% 以下が推奨されている。

CGM に求められる精度と留意すべき点は？

CGM に求められる精度は Mean Absolute Relative Difference (MARD) という血糖値との相対的な誤差 (%) で示されることが主であり、その値が 10-12% 程度

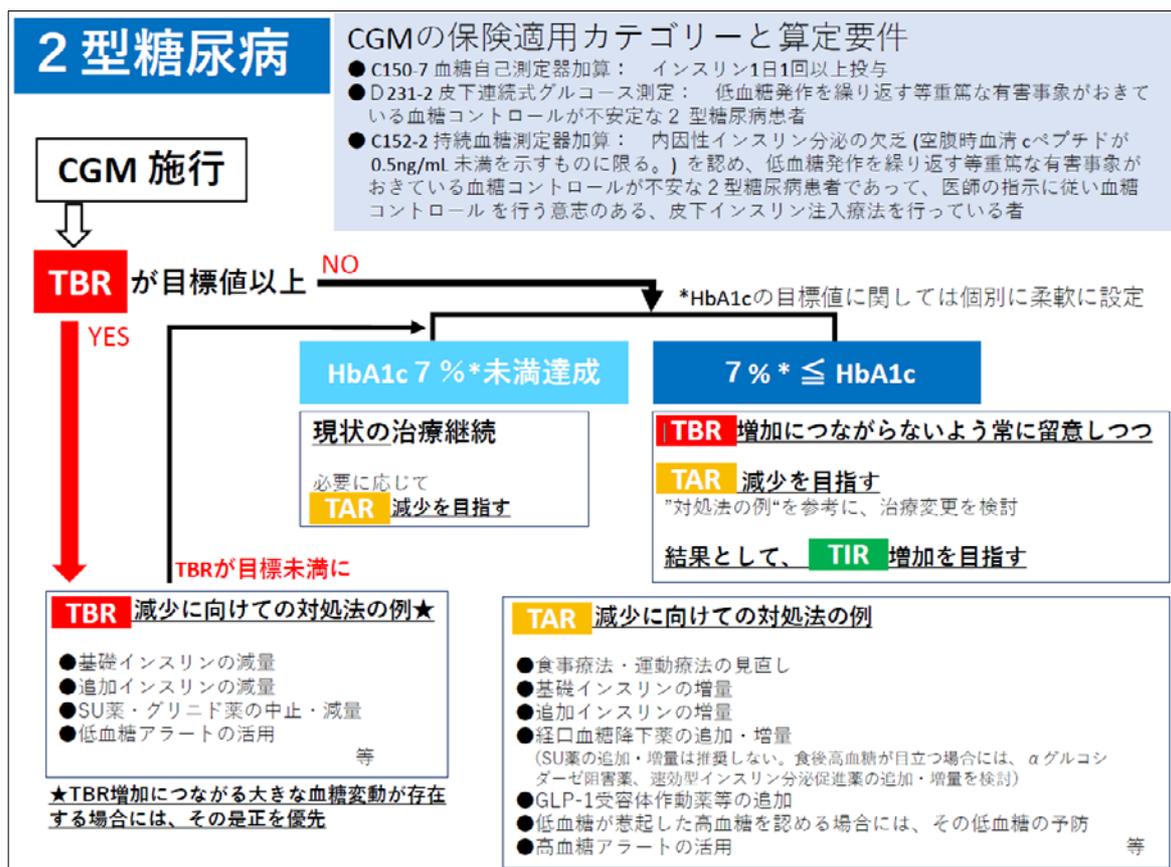


Fig. 3 2型糖尿病における、目標範囲内・外であった時間（TIR, TAR, TBR）についての考え方と取るべき対処法の例

Table 1 主な血糖変動評価指標の特徴

SD (Standard Deviation)	・グルコース値の標準偏差
%CV (%Coefficient of Variation)	・グルコース値の変動係数 ・SD/平均グルコース値×100 ・1型糖尿病患者では36%以下が目標
MAGE (Mean Amplitude of Glucose Excursions)	・平均グルコース変動幅 ・1SDを超える血糖変動の平均値
MODD (Mean Of Daily Differences)	・日差変動の指標 ・24時間を空けた同じ時刻のグルコース値の差の絶対値の平均

であるとされている⁸⁾が明確な誤差の目標設定値はない。Parkesのエラーグリッド⁸⁾は、医療機器の臨床的な意義を評価する指標の1つである。血糖値100 mg/dL未満は±15 mg/dL、100 mg/dL以上は±15%以内に測定値の95%が入り、Parkesのコンセンサスエラーグリッド⁹⁾のゾーンA, B (Fig. 4) に測定値の99%が入らなければならないとされている。

CGMはその時の血管内のグルコース濃度（血糖値）を示すものではなく、1-5分間ごとの皮下組織中のグルコース濃度の測定値から各社のアルゴリズムに基づいて算出された推定値であり¹⁰⁾、皮下組織中のグルコー

ス濃度は血糖値と比較すると5-10分前の値が表示されている¹¹⁾。この時間差を理解していなければ低血糖が起こっていることに気づかない、あるいは低血糖の際に補食を過剰に摂取してしまう等につながる。皮下組織中のグルコース値と血糖値との間に乖離が存在する¹²⁾ため、低血糖時や高血糖時の評価には血糖値の測定を併用することが求められる。

[ポイント]

- CGMに求められる精度の明確な目標設定値は定まっていない。

●CGM が示す値は、血糖値と比較すると 5-10 分前の皮下グルコース濃度に基づいて推定したものである。

CGM に SMBG を併用すべきか？

糖尿病の治療では、食事療法と運動療法、さらに必要に応じて内服薬やインスリンなどの薬による治療を行い、血糖値を目標値に近づけることを目指す。

SMBG では、自身で指先などに穿刺針を刺して、ごく少量の血液を出して毛細血管内のグルコース値（血糖値）を測定する。CGM では皮下組織に穿刺して留置

したセンサーにより、間質液中のグルコース濃度を連続して測定する。この皮下組織液中のグルコース濃度の測定値と血糖値には乖離が生じるため、SMBG を 1 日に 1-4 回行い、その値を CGM 機器に入力することによる較正が必須であった。またこの乖離のため、低血糖時や高血糖時の評価には血糖値の測定を併用することが求められており、日常臨床でほぼ問題なく使用できる精度に到達していた¹³⁾。

最近、日本で使用可能なすべての CGM では、アルゴリズムによる較正が行われるため CGM の測定値は血糖値に近似し、SMBG による較正は不要となった。一切不要として良いかは今後の検討が必要である。

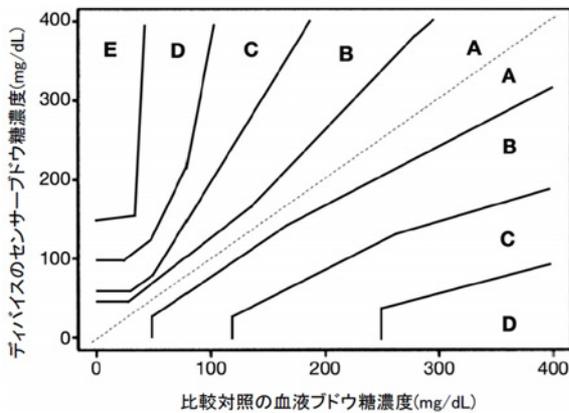


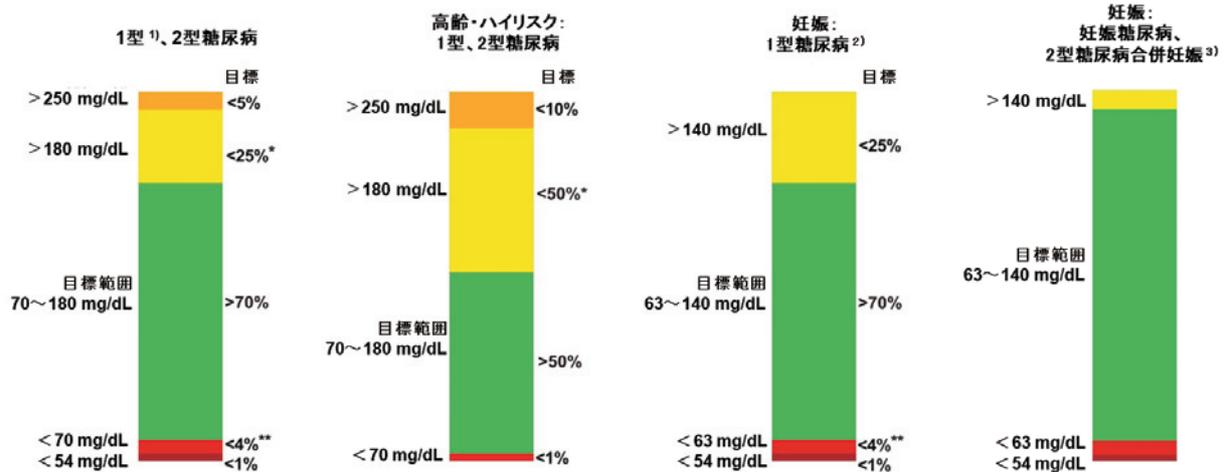
Fig. 4 Parkes のコンセンサスエラーグリッド（文献 9）より引用）
 ※縦軸はグルコース測定値であり横軸は参照（正確な）グルコース値を示しておりゾーン A および B に 99 % 以上の測定値が入らなければならない。

[ポイント]

- CGM 使用時には SMBG による較正を併用することは不要となった。
- CGM のみで SMBG を不要として良いかについては今後の検討が必要である。

Time in Range (TIR), Time Above Range (TAR) とはどのような指標か？

2019 年に Advanced Technologies and Treatments of Diabetes (ATTD) が「TIR に関する国際コンセンサスによる推奨」(Fig. 5)を提唱した⁴⁾。食後血糖値 180 mg/dL 未満を達成することにより細小血管障害、虚血性心疾患等の発症が抑制されることから^{14,15)}、「TIR に関する国際コンセンサスによる推奨」では、70-180 mg/dL を目標範囲内と定め、この範囲にある時間の割合を



1) 25歳未満、HbA1cの目標が7.5%の場合、TIR目標を約60%に設定
 2) エビデンスが限られている。さらなる研究が必要である。
 3) エビデンスが非常に限られているため、TIRの目標値は含まれていない。さらなる研究が必要である。
 * >250 mg/dLの割合を含む
 ** <54 mg/dLの割合を含む

Fig. 5 TIR に関する国際コンセンサスによる推奨（文献 4）より引用）

Table 2 2型糖尿病に関する CGM から得られた TIR と細小血管障害との関連を評価する研究のベースライン特性 (文献 17) より引用)

	全ての研究 (n=11)	TIR と 糖尿病網膜症 (n=4)	TIR と 糖尿病腎症 (n=4)	TIR と 糖尿病神経障害 (n=7)
サンプルサイズ, n (範囲)	466 (105-5901)	2315.5 (281-5901)	932.5 (281-5901)	349 (105-740)
性別 (%)				
男性	60.8	58.1	62.0	62.6
女性	39.2	41.9	38.0	37.4
年齢, 年, 平均 (SD)	59.3 (1.3)	62.1 (0.99)	61.6 (0.4)	59.1 (2.8)
ベースライン HbA1c, %, 平均 (SD)	8.2 (0.5)	8.0 (0.6)	7.8 (0.4)	8.1 (0.6)
罹病期間, 年, 平均 (SD)	11.3 (1.0)	11.8 (0.7)	13.1 (0.2)	11.0 (1.1)
調査地域 (n)				
中国	5			
大韓民国	2			
日本	2			
インド	1			
米国	1			
使用 CGM デバイス (n)				
Medtronic	5			
Abbott Freestyle Libre	4			
Meiqi	1			
Medtronic + Meiqi	1			
CGM の使用期間 (n)				
3 日間	4			
14 日間	4			
GOLD (Medtronic) と iPro2 (Medtronic) それぞれ 3 日と 6 日	2			
2 週間で 2 回の 6 日間の期間	1			
CGM デバイスの較正 (n)				
該当なし	4			
1 日 2 回以上	3			
1 日 4 回以上	3			
未報告	1			

TIR (time in range) (%) と表現する。一般的な糖尿病患者では、TIR > 70% が目標値として推奨されており、これは TIR 70% 以上の達成が HbA1c 7% 程度に相当するという研究結果¹⁶⁾に基づいている。TIR より高血糖域にある時間を TAR (time above range) と定義し、TAR は 181-250 mg/dL をレベル 1、250 mg/dL 超をレベル 2 に分類している。一般的な糖尿病患者では、TAR (>180 mg/dL) < 25%、TAR (>250 mg/dL) < 5% が目標値として設定されている。

[ポイント]

- TIR は血糖 70-180 mg/dL の範囲にある時間の割合 (%) を指し、一般的な糖尿病患者では TIR > 70% を目標値とする。TAR は血糖 180 mg/dL を

超える時間の割合 (%) を指し、一般的な糖尿病患者では TAR (>180 mg/dL) < 25%、TAR (>250 mg/dL) < 5% を目標値とする。

安全かつ効果的に血糖コントロールを行うために、TAR、TBR を減らしながら、至適血糖時間の指標である TIR を増やすことが重要である。

TIR と細小血管障害の関係は？

TIR と細小血管障害については、徐々に報告が増えており、2022 年には、2 型糖尿病に関するシステマティックレビューが初めて報告された (Table 2)¹⁷⁾。11 研究 13,987 人のデータが含まれており、日本人を対象とした研究 2 報を含めてアジア人を対象とした研究が 10 報を占め、糖尿病網膜症の評価が 4 報、腎症の評価

が4報、神経障害の評価が7報であった。TIRの低下は、アルブミン尿、網膜症の重症度、末梢神経障害および心臓自律神経障害の有病率と関連すると報告された研究が複数ある¹⁷⁾ことがシステマティックレビューとしてまとめられている。ただし全研究で同様の結果が再現されている訳ではなく、CGMデータの取得期間が推奨されている評価期間である14日間のCGMデータに基づいている研究は4研究に過ぎず、大多数の研究はより短期間のCGMデータに基づいていたことに注意が必要である。また、HbA1cで補正を行ってもTIRと細小血管障害が関連しているという論文と補正をしていない研究が混在している。

1型糖尿病に関するTIRと細小血管障害との関係を示すデータはさらに少なくエビデンスが不足している。Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)のデータにおいて、7点の血糖自己測定値から得られたTIRが10ポイント低くなるごとに、網膜症進行のハザード比は64%、微量アルブミン尿のハザード比は40%上昇する¹⁸⁾ことが示されている。また、センサー付きインスリンポンプ (SAP) 療法を行っている1型糖尿病をもつ515人を対象とした研究においては、細小血管障害がある人は、ない人と比較してTIRが低く(60.4±12.2% vs 63.9±13.8%)、TIRは細小血管障害の独立した危険因子である¹⁹⁾ことが示されている。

[ポイント]

- CGMから算出されたTIRと細小血管合併症の関係性について検討した報告は、徐々に増加しつつある。ただし、それらの多くは後ろ向きの観察研究から得られた知見であり、前向き研究によるエビデンスが必要である。

TIRと大血管障害の関係は？

TIRと大血管障害の関係についてのエビデンスが集まりつつある状況である。

心血管疾患のない1型糖尿病患者152人を対象とした研究²⁰⁾において、頸動脈プラークとTIRには関連を認めず、TBRとのみ関連を認めた(OR 1.51 [1.07-2.13])。しかし、2型糖尿病患者2,215人を対象として、心血管疾患のサロゲートマーカーとなる頸動脈内膜中膜肥厚(CIMT: carotid intima-media thickness)とTIRの関連を検討した研究²¹⁾では、平均CIMT \geq 1.0 mmと定義される異常CIMT患者ではTIRが低値(p<0.001)であり、TIRが増加すると異常CIMTの有病率は減少する傾向を認めた(p<0.001)。またTIRが10%増加すると、異常CIMTのリスクは6.4%の低下を認めた。これらの結果においてHbA1cでの補正はなされていない。

SAP (Sensor Augmented Pump) を使用している1型糖尿病患者515人を2年追跡した研究¹⁹⁾によると、大血管障害の危険因子は、年齢(OR=1.08 [1.03-1.14], p=0.003)およびHbA1c(OR=1.80 [1.02-3.14], p=0.044)であり、TIRとは有意な関連が認められなかった。ただし、糖尿病における大血管障害の発症を観測するには、細小血管障害と比較して、より多数の症例と長期の観察期間を要すると考えられるため、本研究では症例数や追跡期間が不足していた可能性が考えられる。

一方で2型糖尿病患者6,225人を6.9年と長期に追跡した研究²²⁾では、287例の心血管死が発生し、多変量調整(年齢、性別、喫煙、糖尿病罹病期間、BMI、収縮期血圧、中性脂肪、HDL-C、LDL-C、癌や心血管疾患の病歴、降圧薬・アスピリン・スタチンの使用)後に、TIR最高値群(TIR>85%)と比較してTIR最低値群(TIR \leq 50%)でのハザード比は1.85 ([1.25-2.72], p=0.015)と、心血管死の有意な増加を認めた。

TIRと大血管障害の関係についてはいまだ報告が少なく、さらなるエビデンスの蓄積が求められる。TIR低値が異常CIMTや心血管死のリスク増加に関与するとする報告もあり、大血管障害の発症抑制においてもTIR高値を目指すことは有用である可能性もあるが、知見の集積を待ちたい。

[ポイント]

- TIRと大血管障害の関係については、さらなるエビデンスの蓄積が求められる。TIR低値が異常CIMTや心血管死のリスク増加に関与するとする報告もあり、大血管障害の発症抑制においてもTIR高値を目指すことは有用な可能性がある。

TIRと生命予後の関係は？

TIRと生命予後の関係については、現在のところ十分なエビデンスがそろっていない。Luら²²⁾は、2005-2015年に中国上海の病院に入院した平均61.7歳の2型糖尿病患者6,225人を対象に、患者が死亡するまでもしくは2018年まで追跡し、入院時に72時間装着したCGMのデータから、TIRと全死因およびCVD (Cardiovascular Disease) による死亡リスクの増加との関連を検討した。その結果、TIR>85%の群と比較して、TIR 71-85%、50-70%、 \leq 50%の群では、全死亡のハザード比はそれぞれ1.23 (95% CI 0.98-1.55), 1.30 (95% CI 1.04-1.63), 1.83 (95% CI 1.48-2.28)であり、CVDによる死亡のハザード比は、それぞれ1.35 (95% CI 0.90-2.04), 1.47 (95% CI 0.99-2.19), 1.85 (95% CI 1.25-2.72)であることが示された。また、TIRと全死亡率は逆相関しており、TIRが10%低下するごとに全死因死亡のリスクは1.08倍、CVD死亡のリスクは

1.05 倍ずつ増加したと報告している。しかしながら、使用された CGM が古く、データ収集期間が短く、基礎疾患やインスリン使用歴の詳細が明らかでないため、この結果を一般化できるかは不明であるとの意見もある²³⁾。

TIR と糖尿病患者の生命予後との関係を実証するには、さらなる疫学研究やランダム化臨床試験の実施が望まれる。

[ポイント]

- TIR と生命予後の関係を調査した報告は非常に少なく、TIR が低いほど全死亡率、心血管死亡率が有意に高いと報告したのは、現時点では一報のみである。

1 型糖尿病患者において、TIR の目標値をどうすべきか？

2019 年に発表された「TIR に関する国際コンセンサスによる推奨」によると、1 型および 2 型糖尿病患者における TIR の目標値は 70% 超、TBR は 4% 未満、TAR は 25% 未満とされており⁴⁾、1 型糖尿病と 2 型糖尿病で特に差異はない。2021 年に米国糖尿病学会 (ADA) と欧州糖尿病学会 (EASD) が合同で発表した「成人 1 型糖尿病管理に関するコンセンサスレポート」でも、1 型糖尿病患者において TIR > 70% が目標とされており、TBR および TAR も同様である²⁴⁾。

TIR の目標値を支持するエビデンスとして、TIR と HbA1c 値との関連を検討した研究が重要である。成人 1 型糖尿病患者 545 名を対象とした 4 つの無作為化試験から得られた CGM データを分析した結果、TIR 70% は HbA1c 約 7.0%、TIR 50% は HbA1c 約 8.0% に相当し、TIR における 10% の増加は、HbA1c 値で約 0.5% の減少に相当した¹⁶⁾。また、1 型および 2 型糖尿病を対象とした 18 件の報告を検討した研究では、TIR が約 65% の場合、HbA1c 7.0% に相当し、TIR の絶対値が 10% の変化は HbA1c 0.8% の変化に相当していた²⁵⁾。以上より、TIR と HbA1c 値の関係は研究によってばらつきがあるが、成人では TIR 65-70% であれば、HbA1c 7.0% とほぼ同等の平均グルコースレベルに相当すると考えられる²⁶⁾。

しかしながら、1 型糖尿病の場合、治療内容により TIR の平均値は大きく異なる。インスリン頻回注射法に CGM を併用した成人 1 型糖尿病患者 158 例を対象とした DIAMOND 研究²⁷⁾では平均 TIR 51% であったのに対して、Hybrid Closed Loop (HCL) あるいは Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL) テクノロジーを搭載したインスリンポンプを用いた研究では、TIR は概ね 70-75% に達する²⁸⁻³¹⁾。また、TIR は低血糖リス

クを反映しない。

従って、1 型糖尿病患者において TIR の目標値は 70% 超であるが、個々の治療内容や低血糖リスクも考慮し、個別化した目標設定が必要となるケースもあることに留意すべきである。特に高齢者もしくは低血糖リスクが高いケースでは、TIR の目標値を 50% 超とすべき場合もある⁴⁾。

[ポイント]

- 1 型糖尿病患者の TIR の目標値は 70% 超である。
- 治療内容や低血糖リスクなど個々の状況も考慮し、個人に合わせた目標設定も必要に応じて考慮する。

インスリン治療を行っている 2 型糖尿病において、TIR の目標値をどうすべきか？

1 型糖尿病および 2 型糖尿病では、TIR (70-180 mg/dL) の目標値として TIR > 70% が、高齢者および高リスク者の TIR の目標値として TIR > 50% が推奨されている⁴⁾。この高リスク者には、合併症が進行した者、無自覚性低血糖がある者などに加え、インスリン治療期間が長い者が含まれている⁴⁾。一方で、具体的なインスリン投与方法など糖尿病の治療法により個別化された TIR の目標値は定められていない。

欧州で行われた MDI もしくは CSII で治療中の 2 型糖尿病を対象とした REPLACE 試験では、isCGM (intermittently scanned continuous glucose monitoring) の使用後の TIR の平均値が 56.7%、TBR の平均値が 2.5% であったと報告されている³²⁾。また、日本人 2 型糖尿病を対象とした SHIFT 研究では、MDI 治療中に isCGM を 90 日間使用することで、TIR は 62.5% から 69.5% へ上昇し TBR は 2.13% から 1.96% と変化しなかった³³⁾と報告されている。MDI で治療中の 2 型糖尿病を対象とした DIAMOND 研究において、リアルタイム CGM の使用後には、TIR 61.3%、TBR 0.3% であったと報告されている³⁴⁾。さらに、基礎インスリンで治療中の 2 型糖尿病を対象とした MOBILE 研究では、リアルタイム CGM の使用後には、TIR 59%、TBR 0.2% であったと報告されている³⁵⁾。これらの報告から考えると、インスリン治療を行っている 2 型糖尿病において、TBR < 4% は達成できるものの、TIR > 70% を達成することは、現時点での治療法では困難である可能性がある。

[ポイント]

- インスリン治療中の 2 型糖尿病の TIR 目標値は、高齢者・高リスク者 (インスリン治療期間が長い者を含む) では TIR > 50%、それ以外の者では

TIR>70%が推奨されている。

妊娠中のインスリン治療を行っている糖尿病患者において、TIRの目標値をどうすべきか？

妊娠中の糖尿病患者においては、できる限り迅速、かつ安全にTIRを増加させ、TARと血糖変動を減らすことが理想的である。

1型糖尿病合併妊娠を対象とした研究では、妊娠中にCGMを用いて血糖値目標範囲を63-140 mg/dLに管理することにより新生児アウトカムが有意に改善し、これは母体の高血糖への曝露が減少したことに起因すると報告されている³⁶⁾。それを受けて「TIRに関する国際コンセンサスによる推奨」では、1型糖尿病合併妊娠の目標値は、TIR (63-140 mg/dL)>70%、TAR (>140 mg/dL)<25%、TBR (<63 mg/dL)<4%、TBR (<54 mg/dL)<1%に設定されている。

妊娠糖尿病および2型糖尿病合併妊娠では1型糖尿病合併妊娠と比べ、高血糖の時間が33%短いという報告もあるが³⁷⁾、CGM目標値に関するエビデンスは未だ不足している。従って、「TIRに関する国際コンセンサスによる推奨」では、妊娠糖尿病および2型糖尿病合併妊娠におけるTIR、TAR、TBRの具体的な数値は定められていない。最近では妊娠糖尿病において、より厳格な管理目標や夜間の血糖管理が重要であるという報告もあり、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

[ポイント]

- 1型糖尿病合併妊娠では、TIRの範囲を63-140 mg/dLとし、目標値はTIR (63-140 mg/dL)>70%、TAR (>140 mg/dL)<25%、TBR (<63 mg/dL)<4%、TBR (<54 mg/dL)<1%とする。インスリン治療中の2型糖尿病合併妊娠や妊娠糖尿病においても、1型と同様にTIRの範囲は63-140 mg/dLに設定すべきと考えられる。

高齢者、合併症が進行した患者、無自覚性低血糖のある患者でインスリン治療を行っている糖尿病患者において、TIRの目標値をどうすべきか？

「TIRに関する国際コンセンサスによる推奨」⁴⁾において、高齢者や合併症のリスクが高い患者では、無自覚性低血糖等による重症低血糖の発症リスクが高いため、低血糖の回避を重視し、一方で高血糖の時間帯の延長を許容し、TIR>50%、TBR<1%、TAR<50%を目標とすることが掲げられている。

高齢者では、服薬アドヒアランスの低下、肝腎機能低下による薬物代謝障害、多剤併用等により低血糖のリスクが高まる³⁸⁾。高齢者糖尿病について、国際糖尿病学会や日本糖尿病学会では、フレイルや身体機能を考

慮し、個別化した目標HbA1cの設定を推奨しているものの、「TIRに関する国際コンセンサスによる推奨」⁴⁾では、一律な目標を掲げている。一方、TIR50%以上は、HbA1c8.3%未満に該当し、ADLが保たれた高齢者には低すぎる目標であるという指摘もある³⁹⁾。フレイルのない60歳以上のSAP療法を行っている1型糖尿病を対象とした研究では、TIRの中央値は71%と報告された⁴⁰⁾。同報告ではTBRは2%であり、低血糖を予防できれば、TIRの目標値を50%以上よりも高く設定できる可能性も示唆された。

また、合併症が進行した患者においても、低血糖のリスクは上昇する。実際、CKDステージの重症度と低血糖の発生率に関連するとの報告もある⁴¹⁾。さらに、低血糖を繰り返すと、低血糖に対する対抗閾値が低下し、無自覚性低血糖を呈するようになる⁴²⁾。無自覚性低血糖を起こす患者では、重症低血糖(血糖値54 mg/dL未満および低血糖の回復に他者による介助が必要な低血糖⁴³⁾)の発症が、1型糖尿病では6倍⁴⁴⁾、インスリン治療中の2型糖尿病では17倍まで上昇する⁴⁵⁾。重症低血糖は、認知機能の低下⁴⁶⁾やQOLの低下⁴⁷⁾だけでなく、交通事故⁴⁸⁾や死亡リスクの上昇⁴⁹⁾にもつながると報告され、可能な限り避けることが望ましい。また、重症低血糖を起こした原因薬剤としては、インスリンが60.8%と最大の要因であり⁵⁰⁾、インスリン治療を行っている患者では、特に、重症低血糖に注意する必要がある。

以上より、高齢者や合併症が進行した患者、無自覚性低血糖のある患者でインスリン治療を行っている糖尿病患者においては、TBRを最小限にした上で、TIR>50%を目安として、個別にTIRの目標値を設定することを検討すべきである。

[ポイント]

- 高齢者や合併症が進行した患者、無自覚性低血糖を起こす患者では、低血糖を惹起しないようにTBRを最小限にした上で、TIR>50%を目安として、個別にTIRの目標値を設定すべきである。

小児科領域の糖尿病患者(インスリン使用者)において、TIRの目標値をどうすべきか？

国際小児・思春期糖尿病学会におけるClinical Practice Consensus Guideline 2022において、目標血糖の範囲として70-180 mg/dLが採択され、TIRの目標として70%以上が推奨されている⁵¹⁾。

小児の糖尿病では、成人と比較して運動や食習慣が一定でないため、実生活におけるTIRの平均は約50%程度と報告されている^{52,53)}。本邦からの報告でも3-18歳の小児・思春期の1型糖尿病を対象とした

isCGM による検討では、TIR の平均は 50.7 % と海外の報告と同等であった。一方、TAR、TBR の平均がそれぞれ 37.5 %、11.8 % と Clinical Practice Consensus Guideline 2022 で推奨される値よりもかなり高かった⁵⁴⁾。同対象における HbA1c と TIR の関係の検討では、HbA1c 7.0 % に相当する TIR は 55.1 % で、TIR 70 % に相当する HbA1c は 6.1 % であり、TIR >70 % を達成するには、かなり厳格な血糖管理が必要となる⁵⁴⁾。

これらの結果から、運動や食習慣が一定していない小児の糖尿病においては、血糖変動を少なくして TIR >70 % を達成するのは困難であると考えられる。CGM を使用する患児の年齢や生活様式、治療内容などによって TIR の目標値を個別化して設定することが望まれる。

[ポイント]

- 小児糖尿病患者において CGM での血糖管理指標としては成人と同様で、目標血糖範囲 70-180 mg/dL で TIR は >70 % が推奨されている。しかし、小児糖尿病患者ではその達成が困難であることが少なくなく、TBR の増加にもつながることが予想されるため、患児の年齢や生活様式、治療内容などによって TIR の目標値を個別化して設定することが望まれる。

インスリンを使用していない糖尿病患者 (2 型糖尿病、高齢者の 2 型糖尿病、妊娠中の糖尿病患者を含む) において、TIR の目標値をどうすべきか？

インスリンを使用していない糖尿病患者において、TIR の目標値をどうすべきかについては、拠り所となるエビデンスが不足している。また、インスリンを使用していない限り、2 型糖尿病、高齢者の 2 型糖尿病患者、妊娠中の糖尿病患者において、CGM を施行する際、保険適用となる方は、極めて少ない。唯一、「低血糖発作を繰り返す等重篤な有害事象がおきている血糖コントロールが不安定な 2 型糖尿病患者」(D231-2 皮下連続式グルコース測定) のみが保険適用となる。

しかし、これらの方が、自費で CGM を施行する機会は今後増大すると考える。その際は、エビデンスが登場してくるまでは、暫定的にインスリン使用者と同じ目標値を使用すべきと考える。現時点において、具体的には、2 型糖尿病患者では TIR 70 % 以上、高齢者の 2 型糖尿病患者では TIR 50 % 以上、妊娠中の糖尿病患者においては、TIR (63-140 mg/dL) >70 % を目標とすべきと考える。しかし、すべての方に当てはまるのは、TBR をできるだけ皆無とすることを大原則とすることである。このことに関しては、エビデンスを待

つまでもない。

[ポイント]

- インスリンを使用していない 2 型糖尿病、高齢者の 2 型糖尿病患者、妊娠中の糖尿病患者における TIR の目標値に関して、拠り所となるエビデンスが不足している。暫定的に、2 型糖尿病患者では TIR 70 % 以上、高齢者の 2 型糖尿病患者では TIR 50 % 以上、妊娠中の糖尿病患者においては、TIR (63-140 mg/dL) >70 % を目標とすべきと考える。しかし、すべての方に当てはまるのは、TBR をできるだけ皆無とし、決して増大させぬことである。

Time in Tight Range (TITR) とはどのような指標か？

日常診療でどのように活用すべきか？

昨今、基礎インスリンを CGM の値に応じて自動調整して投与するインスリンポンプや、薬物治療の発達により、血糖値が劇的に改善する症例が見られるようになった。それゆえ、「糖尿病の寛解」という概念も創設されつつある。

この動きをうけて、2023 年に Advanced Technologies and Treatments of Diabetes (ATTD) は、TIR よりも目標値を厳しくした、Time in Tight Range (TITR) という新たな CGM 指標を提唱した。TITR は、70-140 mg/dL を目標範囲内と定めた際に、この範囲内にある時間の割合である。

TITR の上限が 140 mg/dL とされた理由は以下の通りである。国際糖尿病連合 (IDF) において、食後血糖値 140 mg/dL 以上は、食後高血糖と定義されている⁵⁵⁾。また、75 g ブドウ糖負荷試験 (OGTT: Oral Glucose Tolerance Test) で、負荷後 2 時間値 140 mg/dL 以上の場合、耐糖能異常 (IGT) と定義されている⁵⁶⁾。さらに、食後高血糖や IGT は、心血管疾患発症や死亡のリスク因子である⁵⁷⁻⁵⁹⁾。

TITR を活用し、血糖変動幅の縮小を目指すことは、良質な血糖管理および更なる合併症予防につながる可能性がある。TITR の目標値に関して、既に複数の研究による報告がある。まず、インスリンポンプを使用した 1 型糖尿病において、TITR の目標値は 50 % 以上とすることが提唱されている⁶⁰⁾。次に、糖尿病治療薬を使用していない日本人 2 型糖尿病患者において、GMI 値別に TITR の目標値を推定した報告がある⁶¹⁾。GMI 6.5 % 未満を目標とした場合に、TIR を用いるとその目標値は 100 % 近くになってしまうが、TITR の目標値は約 80 % となる (Fig. 6 左 A)。一方、GMI 6.5-7 % を目標とした場合には、TIR の目標値は約 80 %、TITR の目標値は約 60 % となる (Fig. 6 左 B)。

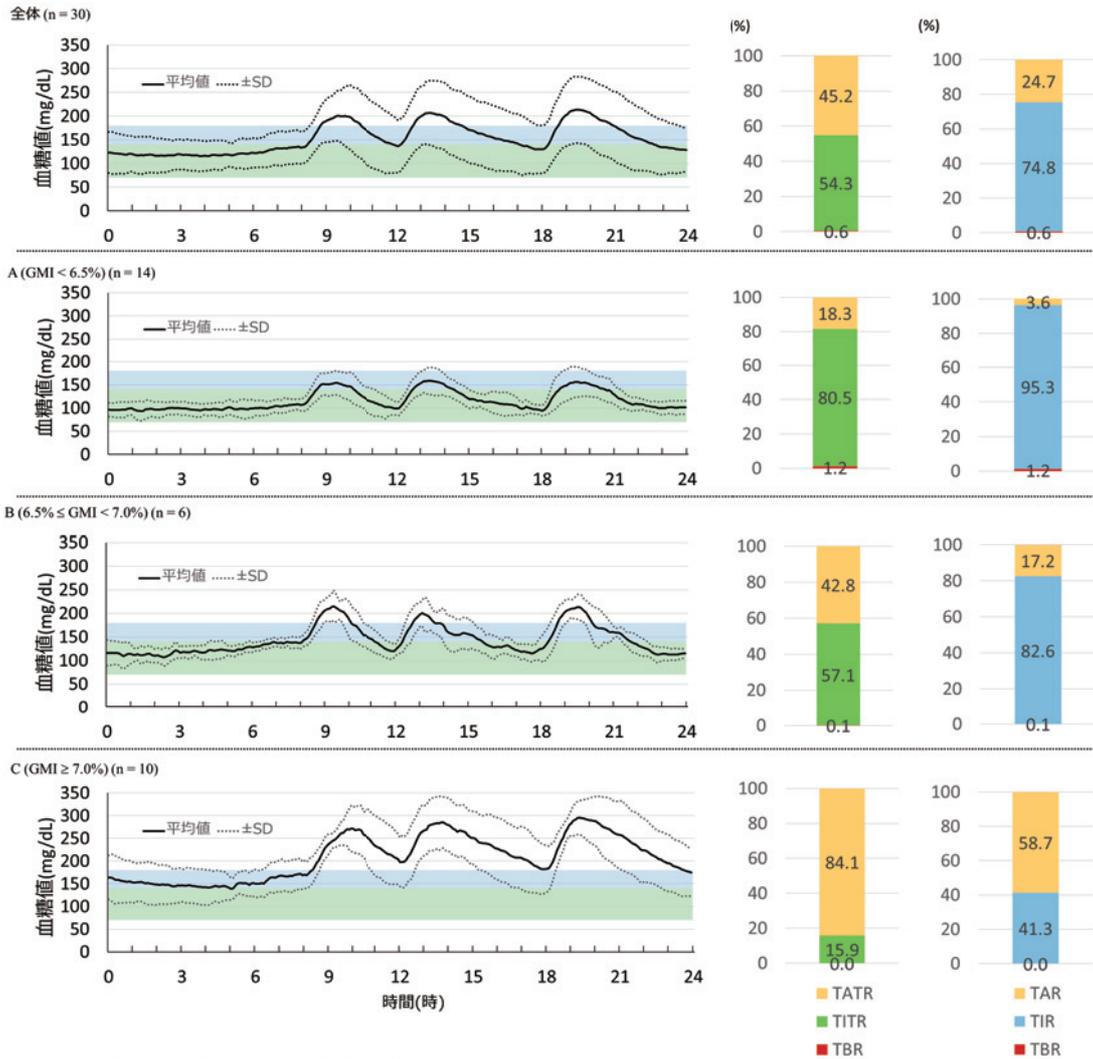


Fig. 6 GMI 別に分けた CGM データの比較

TITR を黄緑色で、TIR を水色で示す。全ての数値は平均値で示した。

略語：GMI (Glucose Management Indicator)；CGM (Continuous Glucose Monitoring)；TAR (Time Above Range, 血糖>180 mg/dL)；TATR (Time Above Tight Range, 血糖>140 mg/dL)；TBR (Time Below Range, 血糖<70 mg/dL)；TIR (Time In Range, 70 mg/dL≤血糖≤180 mg/dL)；TITR (Time In Tight Range, 70 mg/dL≤血糖≤140 mg/dL)

今後、数年以内に、糖尿病合併症発症の完全な抑制に向けての TITR の目標値が明示される日が来るのではないかと期待している。

[ポイント]

- TITR を活用することで、TIR を用いるよりも、良質な血糖管理や、更なる合併症リスクの低減につながる可能性がある。そして、糖尿病の寛解についても TITR が指標となる可能性もある。今後、エビデンスの蓄積により、TITR の目標値が早期に設定されることが期待される。

Time Below Range (TBR) はどのような指標か？

2019年の ATTD が提唱した「TIR に関する国際コンセンサスによる推奨」⁴⁾では、TIR より低血糖域にある時間を TBR (time below range) と定義し、TBR は 54-69 mg/dL をレベル 1、54 mg/dL 未満をレベル 2 に分類している。この基準は International Hypoglycemia Study Group が提唱した低血糖基準とも整合性がとられている⁴³⁾。レベル 1 では、低血糖症状の有無にかかわらず、それ以上血糖値が低下しないよう対策を講ずる必要がある臨床的に重要な範囲である。レベル 2 では、速やかな糖質の補給や重症化予防への対応が必要となる範囲である。

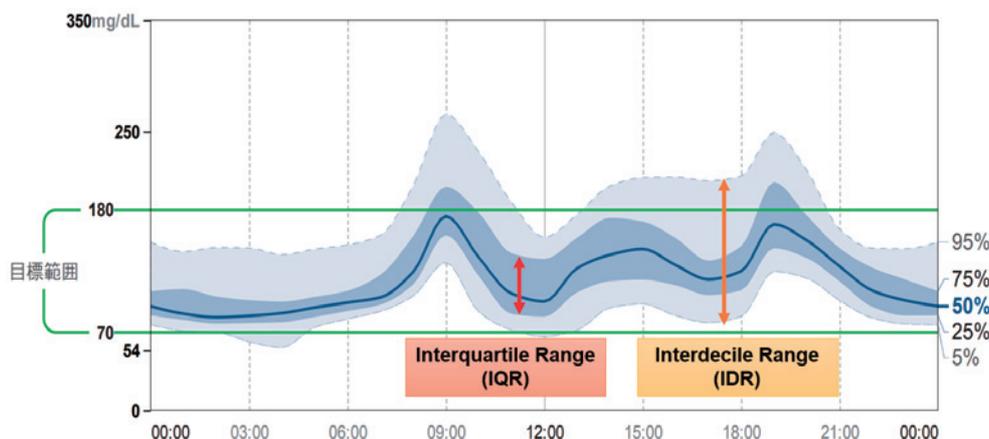


Fig. 7 AGP (Ambulatory Glucose Profile) の一例

Table 3 AGP レポートの解析手順

Step 1: データの質と TIR の確認	センサー有効時間 70 % 以上, レポート対象期間
Step 2: 低血糖パターンの特定	頻度, 持続時間, 程度, 時間帯
Step 3: 血糖変動の評価	IQR, IDR, %CV ≤ 36 %
Step 4: 血糖安定性の評価	中央値曲線 (上昇・下降のピークと時間経過, 勾配)

IQR: interquartile range, 四分位範囲, IDR: interdecile range, 二十分位範囲, CV: coefficient of variation, 変動係数

TBR の目標値をどうすべきか？

TAR と比較して, TBR は TIR との関連性が低い²⁶⁾. 従って, TIR の目標達成のために TBR の減少をめざすのではなく, 低血糖の重症化を防ぐためにレベル 1 及びレベル 2 の TBR が可能な限り低値となるよう血糖マネジメントすることが目標となる.

1 型および 2 型糖尿病の通常診療では, TBR (レベル 1) の目標は 4 % (1 時間) 未満とし, TBR (レベル 2) は 1 % (15 分) 未満をめざす⁴⁾.

特に, 高齢者や合併症が進行した低血糖のリスクが高い症例等では, 可能な限り低血糖を回避すべきであり, TBR (レベル 1) が 5 分未満で TBR (レベル 2) を生じないことが目標となる⁴⁾.

また, 糖尿病合併妊婦や妊娠糖尿病では可能な限り 63-140 mg/dL をめざすことが目標とされているため, 54-62 mg/dL の TBR が 4 % 未満に, 54 mg/dL 未満を 1 % 未満に抑える. ただし, これらの TBR の目標根拠は TIR から導き出されたものであり, 重症低血糖のリスクを評価した詳細な検討に基づく目標値の設定が必要と考えられる.

[ポイント]

- TIR 70 % 超をめざす場合では, レベル 1 TBR (< 70 mg/dL) は 4 % 未満, レベル 2 TBR (< 54 mg/dL) は 1 % 未満をめざすことがのぞましい.

- 高齢者や合併症が進行した低血糖の高リスク者において, TIR 50 % 超をめざす場合では, レベル 1 TBR は 1 % 未満で, レベル 2 は皆無である状態をめざす.

Ambulatory Glucose Profile (AGP) とはどのような指標か？

日常診療でどのように活用すべきか？

「TIR に関する国際コンセンサスによる推奨」⁴⁾では, CGM データの変動サマリーを視覚的に把握し, 評価するために, 標準化された 1 ページの Ambulatory Glucose Profile (AGP) レポートを使用することを提案している. この AGP レポートは 3 つのセクションで構成されており, 上段には TIR, GMI (Glucose Management Indicator) やセンサー有効時間を含むグルコース統計指標と目標値, 中段には AGP グラフ, 下段には日々のグルコースプロファイルが記載されている.

AGP は 5 本の曲線で描かれており, 50 パーセントイル曲線 (中央値曲線) を中心として, その上下に 25 パーセントイルから 75 パーセントイル範囲 (四分位範囲, interquartile range: IQR) が濃い色の帯として表示され, さらにその外側に 5 パーセントイルから 95 パーセントイル範囲 (二十分位範囲, interdecile range: IDR) が表示されている (Fig. 7). 日内変動は

中央値曲線の上下動から判別し、その変動が最も大きい時間帯が1日の中で血糖変動が大きい時間帯であることを示す。日差変動は25-75パーセントイル、もしくは5-95パーセントイルの曲線の上下幅に着目し、この幅が大きい時間帯が日によって血糖推移が大きく異なる時間帯を示す。AGPは1日のうちで低血糖/高血糖となる可能性の高い時間帯や血糖値の変動が大きい時間帯などが視覚的に把握しやすくなる解析手法であり、血糖変動の傾向、トレンドを知ることができる。

日常の糖尿病診療において、AGPレポートの解析はTable 3の手順で行う。まずセンサーの有効時間が70%以上であることを確認する。通常、AGPレポートの対象期間は14日間であるが、センサーの有効時間が70%未満の場合もしくは低血糖が問題となるケースでは、より長い期間を選択することを検討する^{62,63}。次に、低血糖パターン(頻度、持続時間、程度、時間帯)を特定し、低血糖を回避するための調整を行う。血糖変動の評価には、治療因子の影響を受けるとされるIQRと、行動・生活因子の影響を受けるとされるIDRの上下の幅に注目し⁶²、幅が狭い方が望ましい。また、AGPレポート上段に記載される%CV (coefficient of variation, 変動係数)は36%以下が望ましい⁶⁴。血糖安定性の評価には、中央値曲線の上昇・下降のピークと時間経過およびその勾配に着目し、可能な限りフラットな推移が望ましい。ただし、食事タイミングや生活パターンにばらつきがあるケースでは、各々の上昇・下降のピークが相殺し合い、結果として中央値曲線がフラットに見える可能性があることに留意する。

AGPを用いることにより血糖変動を視覚的に把握できるようになるため、特定の時間に目的を絞った治療提案が可能となる。また、治療の変更に際しては、生活状況や治療行動も含めて患者とよく話し合いながら進めることが重要である。AGPレポートに記載されたTIRなどの各種血糖指標とAGPグラフの両方を活用することにより、的確な治療戦略の立案に役立つ。

[ポイント]

- AGPは5本の曲線で描かれており、50パーセントイル曲線(中央値曲線)を中心として、その上下に25パーセントイルから75パーセントイル範囲、さらにその外側に5パーセントイルから95パーセントイル範囲が表示される。
- AGPによりどの時間帯に低血糖、高血糖、日内変動、日差変動がみられているかを視覚的に把握することが可能となる。
- 患者と対話しながらAGPレポートを手順に従って評価することにより、的確な治療へとつながる。

Glucose Management Indicator (GMI) とはどのような指標か?

GMIはCGMにより得られた平均センサーグルコース値を利用して算出した推定のHbA1cのことであり、実測されたHbA1c値と近似する。2018年以前はestimated A1c (eA1c)という用語が使用されていたが、検査室で測定される実測のHbA1c値との誤解を避けるために、新しい用語としてGMIが提唱された⁶⁵。また、指標の算出方法の再検討が行われた結果、 $GMI(\%) = 3.31 + 0.02392 \times \text{平均センサーグルコース値}(\text{mg/dL})$ が示された⁶⁵。一般的には、平均グルコース値25 mg/dLの増加はGMIにおいて0.6%の増加に相当し、平均センサーグルコース値150 mg/dLではGMI 6.9%に、175 mg/dLではGMI 7.5%に、200 mg/dLではGMI 8.1%に相当する⁶⁵。2017年に発表された「CGMの使用に関する国際コンセンサス」において、適切なデータを算出するためには十分なCGMデータ、すなわち14日間中の70%もしくは10日間以上のCGMデータからeA1cを算出することが推奨されていたが⁶⁶、GMIにおいても同様な期間から算出することが推奨されている⁶⁵。2019年に発表された「TIRに関する国際コンセンサスによる推奨」では、CGMデータ評価のための10の共通指標の1つとしてGMIが示されており⁴、本邦で発売されているすべてのCGM機器の解析ソフトウェアにおいて、GMIが示される。

[ポイント]

- GMIは、CGMの平均センサーグルコース値から算出されるHbA1cに相当する指標である。14日間中の70%以上のCGMデータからGMIを算出することが推奨されている。

GMIを日常の糖尿病診療でどのように活用すべきか?

HbA1cと比較した際、GMIの最も強調すべき利点は、より短期的な血糖マネジメント状態を確認できることである。実測されたHbA1c値はグルコースがヘモグロビンに非酵素的化学反応で結合した糖化ヘモグロビンの割合であり過去1-2カ月の血糖変化を反映するのに対して、GMIはCGMにより得られた日々のセンサーグルコース値の平均値に基づいているため、より測定時点に近い血糖管理状況を確認することができる。

シックデイやステロイド投与などの急激な血糖マネジメントの悪化や、食事療法の開始、運動療法の強化、新しい治療薬の追加など、急激な血糖マネジメントの改善が予想される場合に、GMIを用いることでタイム

リーに血糖マネジメントの状況を判断することが可能となる⁶⁵⁾。

また、急速に改善した糖尿病、急速に発症・増悪した糖尿病、鉄欠乏状態、鉄欠乏性貧血の回復期、溶血、肝硬変、透析、エリスロポエチンで治療中の腎性貧血、失血後、輸血、異常ヘモグロビン血症では、HbA1c と平均的な血糖値とが乖離する可能性があり⁶⁶⁾、このような病態では、GMI による評価の方がより適切に血糖マネジメント状態を反映する可能性がある。

GMI を診療で活用する際に知っておくべき事項として、検査室で得られた実測の HbA1c と GMI には差があり、その差は個人内では比較的一定である⁶⁷⁾という知見がある。この差は、個人による赤血球寿命の違い⁶⁸⁾・赤血球膜の糖輸送の違い⁶⁹⁾から生じていると想定されている。また、近年、CGM データはサーバーを用いてクラウド管理されるようになってきているが、このようなシステムを活用すれば、遠隔診療において GMI を実測された HbA1c の代替指標として活用することも可能となっている。

[ポイント]

- GMI により短期的な血糖マネジメント状態を確認することが可能である。血糖マネジメントの短期的な変化が予想される場合の評価や、検査室で得られる HbA1c が正しく反映されない病態における評価には特に有用である。

GMI と HbA1c の乖離が見られるのはどのような場合ですか？

GMI が提唱された論文において、HbA1c 値と GMI との間には、0.3%以上の差が 51%、0.5%以上の差が 28%に認められる⁶⁵⁾ことが報告されている。また、この差は個人内では比較的一定である⁶⁷⁾ことから、GMI が HbA1c より常に低い場合には実測 HbA1c の目標値を下げすぎない、もしくは GMI が HbA1c より常に高い場合では実測 HbA1c の目標値を上げすぎないといった注意が必要であることが示されている⁶⁵⁾。HbA1c と GMI の差 (HbA1c-GMI) はヘモグロビン糖化インデックス (Hemoglobin glycation index: HGI) として表現されることもあるが、HGI の高値は糖尿病合併症⁷⁰⁾、心血管疾患⁷¹⁾と関連することが示されており、HGI は人種によって異なる⁷²⁾ことも知られている。この差は、個人による赤血球寿命の違い⁶⁸⁾・赤血球膜の糖輸送の違い⁶⁹⁾から生じていると想定されており、これらの要素に対して Kinetic model を用いることで、CGM からより正確に HbA1c を推定する試み⁷³⁾もなされているが、確立された方法はないのが現状である。

GMI と HbA1c の値に乖離がみられる際には、まず

センサー精度の問題を疑う必要があり、SMBG 測定値や採血で得られた血糖値との乖離を評価する必要がある。また、通常認められている HbA1c と GMI の差が、急に増減した場合には、血糖マネジメント状態が短期間で変化したことが示唆される。前項で触れた HbA1c と平均的な血糖値とが乖離する可能性がある病態⁶⁶⁾においては GMI と HbA1c も乖離するため、このような病態が生じていないかの検索も必要である。さらに、GMI を算出するための CGM データは 14 日間の 70%以上のデータを用いることが推奨されている⁶⁵⁾が、データの取得期間が短すぎる場合には、GMI が血糖のマネジメント状態を正しく反映していない可能性があることにも留意すべきである。

[ポイント]

- GMI と HbA1c がある程度乖離することが散見されるが、その差は個人内では一定である。この差が、急激に増減した場合には、急激な血糖マネジメント状態の変化を考える必要がある。また、CGM の精度に由来する乖離である可能性にも留意すべきである。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 西村理明: 講演料 (サノフィ, 日本メドトロニック, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 帝人ファーマ, キッセイ薬品工業, 日本イーライリリー, ノボノルディスクファーマ, アステラス製薬, アボットジャパン, 住友ファーマ, アストラゼネカ, 興和, 小野薬品工業), 研究費・助成金など(三菱電機), 奨学(奨励)寄附など(大正製薬, 小野薬品工業, 日本ベーリンガーインゲルハイム, アボットジャパン, 住友ファーマ), 岡田洋右: 講演料 (MSD, 田辺三菱製薬, ノボノルディスクファーマ, 日本イーライリリー, 興和, 住友ファーマ), 研究費・助成金など(キッセイ薬品), 黒田暁生: 講演料 (日本イーライリリー), 廣田勇士: 講演料(ノボノルディスクファーマ, 日本イーライリリー, サノフィ, テルモ, 住友ファーマ, アボットジャパン), 研究費・助成金など(日本ベーリンガーインゲルハイム, 住友ファーマ, 協和キリン, 日本メドトロニック), 奨学(奨励)寄附など(アボットジャパン), 松久宗英: 講演料(アボットジャパン, サノフィ, 住友ファーマ, 日本イーライリリー, ノボノルディスクファーマ, 協和キリン, 日本ベーリンガーインゲルハイム), 研究費・助成金など(日本糖尿病協会), 利根淳仁: 講演料 (サノフィ, 日本イーライリリー, アボットジャパン, テルモ)

文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The Effect of Intensive Treat-

- ment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 29: 977-986
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853
 - 3) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M (1995) Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117
 - 4) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dove K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M (2019) Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42: 1593-1603
 - 5) Monnier L, Colette C, Wojtuszczyz A, Dejager S, Renard E, Molinari N, Owens DR (2017) Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care* 40: 832-838
 - 6) Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer S, Phillip M (2017) International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 40: 1631-1640
 - 7) Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, Zhou Y, Tian L (2013) Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 36: 1026-1032
 - 8) Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH (2000) A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 23: 1143-1148
 - 9) Rebel A, Rice MA, Fahy BG (2012) Accuracy of point-of-care glucose measurements. *J Diabetes Sci Technol* 6: 396-411
 - 10) Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B (2019) Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol* 13: 575-583
 - 11) 日本糖尿病学会. 「リアルタイム CGM 適正使用指針」について. 「リアルタイム CGM 適正使用指針」 http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=111 (2023-11-27 参照)
 - 12) アボットジャパン合同会社. “Differences Between CGM vs BGM | FreeStyle Libre Systems” <https://www.freestyle.abbott/us-en/cgm-vs-bgm.html> (2023-11-27 参照)
 - 13) Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD (2003) Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 52: 2790-2794
 - 14) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N (2000) Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 Suppl 2: B21-B29
 - 15) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J (1996) Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39: 1577-1583
 - 16) Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, Rodbard D (2019) The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 13: 614-626
 - 17) Raj R, Mishra R, Jha N, Joshi V, Correa R, Kern PA (2022) Time in range, as measured by continuous glucose monitor, as a predictor of microvascular complications in type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care* 10: e002573
 - 18) Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL (2019) Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 42: 400-405
 - 19) El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, Crenier L, Radermecker R, Taes Y, Vercammen C, Nobels F, Mathieu C, Gillard P, De Block C (2022) Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complica-

- tions in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 107: e570-e581
- 20) Mesa A, Giménez M, Pueyo I, Perea V, Viñals C, Blanco J, Vinagre I, Serés-Noriega T, Boswell L, Esmatjes E, Conget I, Amor AJ (2022) Hyperglycemia and hypoglycemia exposure are differentially associated with micro- and macrovascular complications in adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 189: 109938
 - 21) Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, Mo Y, Lu W, Zhu W, Bao Y, Vigersky RA, Jia W, Zhou J (2020) Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 22: 72-78
 - 22) Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, Lu W, Zhu W, Hu G, Xia T, Zhou J (2021) Time in Range in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care* 44: 549-555
 - 23) Selvin E (2021) The Prognostic Value of Time in Range in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 44: 319-320
 - 24) Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL (2021) The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 44: 2589-2625
 - 25) Vigersky RA, McMahon C (2019) The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 21: 81-85
 - 26) Advani A (2020) Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia* 63: 242-252
 - 27) Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E, Wolpert H, Price D; DIAMOND Study Group (2017) Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317: 371-378
 - 28) Messer LH, Forlenza GP, Sherr JL, Wadwa RP, Buckingham BA, Weinzimer SA, Maahs DM, Slover RH (2018) Optimizing Hybrid Closed-Loop Therapy in Adolescents and Emerging Adults Using the MiniMed 670G System. *Diabetes Care* 41: 789-796
 - 29) Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, Kaufman FR (2016) Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA* 316: 1407-1408
 - 30) Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, Hewapathirana NM, Jones SD, Roy A, Grosman B, Kurtz N, Shin J, Vigersky RA, Wheeler BJ, de Bock MI (2021) Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 44: 969-975
 - 31) Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, Garg SK, Pop-Busui R, Bode BW, Lilienquist DR, Brazg RL, Kaiserman KB, Kipnes MS, Thrasher JR, Reed JHC, Slover RH, Philis-Tsimikas A, Christiansen M, Grosman B, Roy A, Vella M, Jonkers RAM, Chen X, Shin J, Cordero TL, Lee SW, Rhinehart AS, Vigersky RA (2022) Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 24: 178-189
 - 32) Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G (2017) Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 8: 55-73
 - 33) Ogawa W, Hirota Y, Osonoi T, Tosaki T, Kato Y, Utsunomiya K, Nishimura R, Nakamura J (2021) Effect of the FreeStyle Libre™ flash glucose monitoring system on glycemic control in individuals with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy: An open label, prospective, multicenter trial in Japan. *J Diabetes Investig* 12: 82-90
 - 34) Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Price D, Aronoff S, Aronson R, Toschi E, Kollman C, Bergenstal R; DIAMOND Study Group (2017) Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 167: 365-374
 - 35) Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, Pop-Busui R, Philis-Tsimikas A, Bao S, Umpierrez G, Davis G, Kruger D, Bhargava A, Young L, McGill JB, Aleppo G, Nguyen QT, Orozco I, Biggs W, Lucas KJ, Polonsky WH, Buse JB, Price D, Bergenstal RM; MOBILE Study Group (2021) Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in

- Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325: 2262-2272
- 36) Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group (2017) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390: 2347-2359
- 37) Murphy HR, Rayman G, Duffield K, Lewis KS, Kelly S, Johal B, Fowler D, Temple RC (2007) Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 30: 2785-2791
- 38) 日本糖尿病学会・日本老年医学会 編・著 (2021) 低血糖およびシックデイ. 高齢者糖尿病治療ガイド 2021, 文光堂, 東京, p 73
- 39) Weisman A (2022) Mismatch between HbA1c and time in range targets among older adults with type 1 diabetes. *The Lancet Healthy Longevity* 3: E809-E810
- 40) Trawley S, Ward GM, Vogrin S, Colman PG, Fourlanos S, Grills CA, Lee MH, MacIsaac RJ, Alipoor AM, O'Neal DN, O'Regan NA, Sundararajan V, McAuley SA (2022) Glucose profiles of older adults with type 1 diabetes using sensor-augmented pump therapy in Australia: pre-randomisation results from the ORACL study. *The Lancet Healthy Longevity* 3: E839-E848
- 41) Ushioji Y, Kanehara H, Kato T (2023) Frequency of Hypoglycemia Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 18: 475-484
- 42) Cryer PE (2005) Mechanism of hypoglycemia associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 54: 3592-3601
- 43) The International Hypoglycaemia Study Group (2017) Glucose concentration of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 60: 3-6
- 44) Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM (2008) Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 25: 501-504
- 45) Schopman JE, Geddes J, Frier BM (2010) Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and frequency of hypoglycemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 64-68
- 46) Feinkohl I, Aung PP, Keller M, Robertson CM, Morning JR, McLachlan S, Deary IJ, Frier BM, Strachan MW, Price JF; Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET 2DS) Investigators (2014) Severe hypoglycemia and cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 37: 507-515
- 47) Barendse S, Singh H, Frier BM, Speight J (2012) The impact of hypoglycaemia on quality of life and related patient-reported outcomes in type 2 diabetes: A narrative review. *Diabet Med* 29: 293-302
- 48) Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG (2009) Motor-vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *Plos Med* 6: e1000192
- 49) Cryer PE (2011) Death during intensive glycemic therapy of diabetes: Mechanisms and implications. *Am J Med* 124: 993-996
- 50) 難波光義, 岩倉敏夫, 西村理明, 赤澤宏平, 松久宗英, 渥美義仁, 佐藤 譲, 山内敏正 (2017) 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告. *糖尿病* 60: 826-842
- 51) de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, Marcovecchio L, DiMeglio LA (2022) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 23: 1270-1276
- 52) Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, Biester T, Kordonouri O (2018) Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatr Diabetes* 19: 1294-1301
- 53) Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, Randell T, Smith A, Trevelyan N (2017) An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child* 102: 543-549
- 54) Urakami T, Yoshida K, Kuwabara R, Mine Y, Aoki M, Suzuki J, 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* 67: 1055-1062
- 55) Ceriello A, Colagiuri S (2008) International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. *Diabet Med* 25: 1151-1156

- 56) Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association (2007) Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Implications for care. *Diabetes Care* 30: 753-759
- 57) The DECODE study group, European Diabetes Epidemiology Group (1999) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 354: 617-621
- 58) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A (1999) Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care* 22: 920-924
- 59) Nakagami T; DECODA Study Group (2004) Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 47: 385-394
- 60) Castañeda J, Arrieta A, van den Heuvel T, Battelino T, Cohen O (2024) Time in Tight Glucose Range in Type 1 Diabetes: Predictive Factors and Achievable Targets in Real-World Users of the MiniMed 780G System. *Diabetes Care* 47: 790-797
- 61) Ishiguro M, Ando K, Nishimura R (2024) Exploring time in tight range targets (TITR) in drug-naive Japanese individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* <https://doi.org/10.1007/s00592-024-02247-8> (in press)
- 62) Kröger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R (2020) Clinical Recommendations for the Use of the Ambulatory Glucose Profile in Diabetes Care. *J Diabetes Sci Technol* 14: 586-594
- 63) Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, Connor CG, Bergenstal RM, Lee S, Willi SM (2018) Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther* 20: 314-316
- 64) Monnier L, Colette C (2008) Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 31 Suppl 2: S150-S154
- 65) Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT (2018) Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 41: 2275-2280
- 66) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇 孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 伊藤千賀子, 稲垣暢也, 岩本安彦, 春日雅人, 花房俊昭, 羽田勝計, 植木浩二郎 (2012) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). *糖尿病* 55 : 485-504
- 67) Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Wilson DM, Xing D, Beck RW, Block J, Bode B, Fox LA, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Ruedy KJ, Steffes M, Tamborlane WV (2011) Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Care* 34: 540-544
- 68) Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciralo PJ, Palascak MB, Joiner CH (2008) Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 112: 4284-4291
- 69) Khera PK, Joiner CH, Carruthers A, Lindsell CJ, Smith EP, Franco RS, Holmes YR, Cohen RM (2008) Evidence for interindividual heterogeneity in the glucose gradient across the human red blood cell membrane and its relationship to hemoglobin glycation. *Diabetes* 57: 2445-2452
- 70) Kim W, Go T, Kang DR, Lee EJ, Huh JH (2021) Hemoglobin glycation index is associated with incident chronic kidney disease in subjects with impaired glucose metabolism: A 10-year longitudinal cohort study. *J Diabetes Complications* 35: 107760
- 71) Zhang L, Wang M, Zhang R, Zhong Y, Fan H, Wang M, Wang J (2020) Hemoglobin glycation index in relationship to the risk of cardiovascular complication in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 34 : 107673
- 72) Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, Gubitosi-Klug R, Kruger D, Olson BA, Willi SM, Aleppo G, Weinstock RS, Wood J, Rickels M, DiMeglio LA, Bethin KE, Marcovina S, Tassopoulos A, Lee S, Massaro E, Bzdick S, Ichihara B, Markmann E, McGuigan P, Woerner S, Ecker M, Beck RW; T1D Exchange Racial Differences Study Group (2017) Racial Differences in the Relationship of Glucose Concentrations and Hemoglobin A1c Levels. *Ann Intern Med* 167: 95-102
- 73) Xu Y, Hirota Y, Ajjan RA, Yamamoto A, Matsuoka A, Ogawa W, Dunn TC (2021) Accurate prediction of HbA1c by continuous glucose monitoring using a kinetic model with patient-specific parameters for red blood cell lifespan and glucose uptake. *Diab Vasc Dis Res* 18: 14791641211013734