

綜 説

持続血糖モニターの有用性

佐藤 亜位

信州大学医学部内科学第四教室 (糖尿病・内分泌代謝内科)

The Usefulness of
Continuous Glucose Monitoring Systems (CGMS)

Ai SATO

*Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism,
Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine***Key words**: CGMS, blood glucose control target, hypoglycemia, blood glucose change, QOL
持続血糖測定モニター, 血糖コントロール目標, 低血糖, 血糖変動, QOL

I はじめに

世界規模での糖尿病患者の増加とともに、糖尿病治療は目覚ましい進歩を遂げている。食事療法や運動療法の効果が科学的根拠を持って示され、新しい作用機序の薬物が次々に発売され、より安全で利便性の高いデバイスの開発も進められている。検査機器としては以前より活用されていた自己血糖測定器に改良が加えられる一方で、「点」ではなく「変動」として血糖値を捉えようという試みがされるようになった。本稿ではその広く臨床応用されつつある「持続血糖測定モニター」という技術の最新の知見について述べる。

II CGMS® System Gold™

我が国の皮下連続式グルコース測定、すなわち持続血糖モニター (continuous glucose monitoring: 以下CGM) の歴史は2009年10月に承認された Medtronic社のCGMS® System Gold™ に始まる。欧米では1999年より販売され臨床応用されていたが、日本では個人輸入により限られた医療機関で用いられていたのみであった。欧米に遅れること10年、保険診療にて使用が可能となったこの機器は糖尿病治療の新しい扉を開くこととなった。

図1にその原理を示す。まず500円玉大のセンサを専用の穿刺具により皮下組織に挿入し本体と接続する。センサの先端は白金電極となっており、皮下組織間質液中のグルコースがGOX酵素膜を通過する際、グルコースと酸素からグルコン酸と過酸化水素を生成する。生成した過酸化水素はさらに電極面で水及び酸素に分解する。その際、反応電流が電極間で生じる。この電流は過酸化水素量に比例し、また過酸化水素量は間質液中のグルコース濃度に比例する。測定を開始すると、モニタ部は電流値を10秒間隔で測定し、得られたデータは5分ごとに平均化されてモニタ部に保存される。よって、1時間に12回、1日に288回分のデータ(電流値)が記録されることになる。実測された反応電流値を指先穿刺法による簡易血糖測定で得られた値をモニタに入力すると、電流値は血糖値に換算される。この「較正」という操作が1日4回必要であるが、この較正により測定値の精度は日常臨床でほぼ問題なく使用できる程度に到達している。正しくは間質液内のグルコース濃度は血管内のグルコース濃度を示す血糖値とは異なり、厳密には「グルコース値」と称されるが、これらはよく相関することが確認されているため¹⁾、実際の血糖値の変動をシミュレーションするものと考えられ、本稿では「血糖値」と呼称する。

センサ部は最大3日間連続使用可能であり、モニタ部に保存されたデータをパーソナルコンピュータへダウンロードし、測定結果をグラフまたは表で確認する。HbA1c 5%, 耐糖能正常者にCGMを行った結果の

別刷請求先: 佐藤亜位 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第四教室
(糖尿病・内分泌代謝内科)
E-mail: aisa@shinshu-u.ac.jp



図1 CGMS® System Gold™
Medtronic 社パンフレットより引用改訂

1例を示す(図2A)。記録された電流値から換算された血糖値が連続した変動する線として示されている。1日ごとの表示も可能であるが図のように3日分を重ねて表示するとその傾向がより明らかになる。また、1日ごとの平均血糖値、最高最低値、標準偏差(SD)、目標血糖範囲への到達度などがサマリーされる。本症例の平均血糖は96 mg/dl、最低値81 mg/dl、最高値132 mg/dl、標準偏差10 mg/dlであった。CGMを用いた解析により耐糖能正常者の平均血糖値は100 mg/dl前後、標準偏差は15 mg/dlであると報告されている²⁾⁻⁴⁾。このように耐糖能が正常であれば空腹時も食事摂取時もインスリンやグルカゴンなどのホルモンが適切に分泌され標的臓器である肝臓、筋肉、脂肪に作用することで血糖値は極めて狭い範囲内に厳密に調節されていることがわかる。

一方、同様にHbA1c 5%であったインスリン治療中の1型糖尿病患者のデータを示す(図2B)。非常に血糖変動が大きく、血糖70 mg/dl未満の低血糖状態が全体の40%を占めていた。HbA1cが必ずしも安

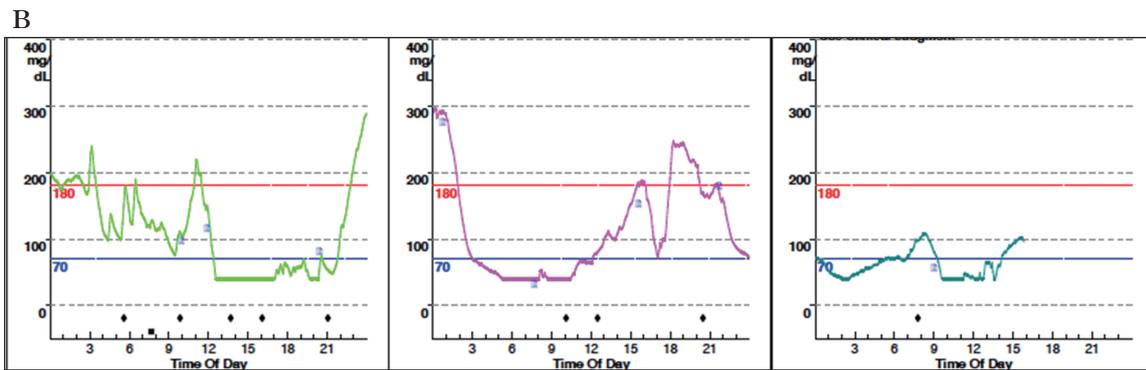
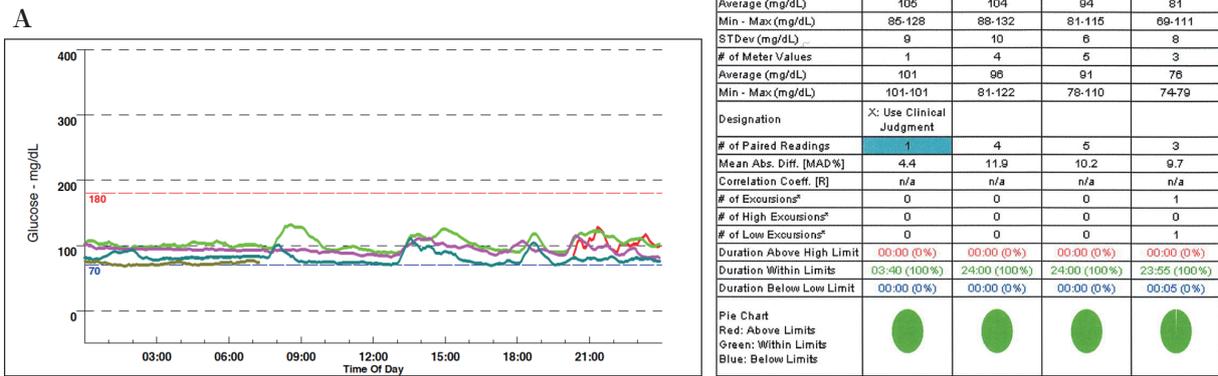
定したコントロールの指標とは限らないことが理解できる。

III iPro2

CGMS® System Gold™はモニター本体に血糖値が表示されることはないが、装着したままコンピューターに接続することで逐一データが確認できるリアルタイムCGMに近いものであった。しかしながらその本体の大きさ、重さ、防水仕様でないことなどから日常生活への支障が少なからずあり、また3日間という短期間のデータしか得られないことから主には入院患者の治療に用いられていた。

CGMS® System Gold™の欠点を解決する次世代型として2012年4月に発売されたのが同じMedtronic社製の「iPro2」である(図3)。その測定の実理はCGMS® System Gold™と同様であり共通のセンサを用いるが、iPro2は本体が非常にコンパクトとなりセンサと一体化しており、その装着はほとんど日常生活に影響しない。装着したままの入浴やスポーツも可能

持続血糖モニターの有用性



平均血糖 107mg/dl SD 51mg/dl Duration below low limit (<70mg/dl) 41%

図2 A 耐糖能正常者のCGM
B 1型糖尿病症例の3日間連続したCGM



図3 CGMS® System Gold™ と iPro2

であることから、活動性の高い若年の1型糖尿病患者の血糖変動の把握などに外来診療でも用いられるようになった。2013年5月には連続6日間使用できる新センサーが発売され、さらに臨床応用の幅が広がった。iPro2はコンパクトであるが故にリアルタイムでのデータ確認はできず、6日後にセンサーを取り外しコンピュータに接続し、指先穿刺法で得られた装着中の血

糖値の記録を解析ソフトに入力し校正することで初めて蓄積されたデータを可視化することができる。そのデータのフィードバックのためには食事内容や活動内容についての患者自身による記録が必要である。患者は装着中に血糖値を確認することはできないが、ブラインドであることから患者のリアルな生活が反映されるというメリットがある。

インスリンポンプ620G



パーソナル (リアルタイム) CGM



図4 SAP

Medtronic 社パンフレットより引用

IV SAP療法

2014年12月には、「ミニメド620G インスリンポンプ」が発売となり、2015年3月には iPro2を「パーソナルCGM」として従来のインスリンポンプ療法と組み合わせたSAP (Sensor Augmented Pump) 療法が保険適用となった (図4)。

インスリンポンプ療法とは皮下に留置した細いカニューレを通して持続的にインスリンを皮下注射するシステムである。その注入量を時間帯により増減するようプログラムすることで持効型インスリンの皮下注射よりもより生理的なインスリンの基礎分泌に近似させることができること、時と場所を選ばずインスリン注射が可能であることなどからHbA1cの改善、低血糖回避、QOLの改善などの有用性が報告されている⁵⁾⁻⁷⁾。SAP療法はさらにセンサで得られた電流値をポンプ本体に電波として受信させ1日4回の指先穿刺法で得られた血糖値による較正により血糖値として数値化しポンプ本体のモニタに表示することでリアルタイムに血糖値を確認することができる。値のみならず今後上昇するのかわ下降するのかわといった血糖変動がグラフ化して表示され、低血糖・高血糖時のアラーム設定も可能である。このSAP療法により特に1型糖尿病患者の治療は大きく変化した。STAR3試験⁸⁾では頻回注射療法と比較し有意にHbA1cを改善し低血糖頻度を減らすことが明らかとなった。それまでのインスリンポンプ療法にメリットを感じなかった患者も、リアルタイムに血糖値を知ることができ、高血糖や低血

糖に速やかに対応できる点から新規に治療導入を希望する例が増加している。当科ではもともと34名がインスリンポンプ療法を行っていたが、そのうち15名はSAP療法に変更、新規に18名が導入となっている。全国では現在3,000台のミニメド620GインスリンポンプがSAP療法として稼働していると言われている。

しかしながらSAP療法には高額な医療費、装着や管理にある一定の自己管理能力が必要であること、対応可能な医療機関に限られるなどの問題点から現時点では一部の症例にしか適応されていないのが現状である。

V フラッシュグルコースモニタリングシステム

2017年1月にアボット社より「Freestyle リブレ」 「Freestyle リブレ Pro」が発売となった。これらはその稼働やデータの読み取りがリーダーをセンサにかざすだけで行えるフェリカ機能 (図5A) を有することから「フラッシュグルコースモニタリングシステム」と呼称される。どちらもリーダーが1台約7,000円、14日使用可能なセンサが1個約6,000円と医療機器としては比較的安価である。「FreeStyle リブレ Pro」 (図5B) はiPro2と同様に医療者が検査目的に用いる持続血糖モニターである。センサは専用のアプリケーションと一体となっており装着は非常に簡単で、皮下に留置されるとwired enzymeテクノロジーと称される独自に開発された酸化還元メドイエータ (オスミウム複合体) を用いた原理によって1分ごとに間質液のグルコース濃度を測定し、15分ごとの代表値を記録し、



図5

- A フラッシュグルコースモニタリングシステム
 - B Freestyle リブレ Pro
 - C Freestyle リブレ
- アボット社パンフレットより引用

最大14日分、1340回の測定データを保存する。医療者は適宜リーダーでデータを読み取り、コンピューターに接続して解析を行う。飛躍的に長期間の血糖変動の把握が可能となったこと、既存の Medtronic 社製の CGM では必須であった「指先穿刺法による血糖値較正」が不要であることが画期的な点である。自己血糖測定が導入されていない内服治療中の患者や、高齢者においても簡単に血糖変動を評価することが可能となった。

「iPro2」と「Freestyle リブレ Pro」は「皮下連続式グルコース測定」として700点の保険点数の算定が可能であるが、適応は「1型糖尿病患者」あるいは「低血糖発作を繰り返す等重篤な有害事象が起きている血糖コントロールが不安定な2型糖尿病患者」とされている。また、算定可能な施設基準が設定されておりあらかじめ届け出が必要である。

一方、「Freestyle リブレ」(図5C)は自己血糖測定器にCGM機能が付加されたものと位置付けられている。前述のリブレ Proと同じ原理を用いたセンサを装着しリーダーをかざすことで瞬時にグルコース値が表示され、上昇しているのか下降しているのかといった血糖のトレンドが示される。センサには8時間分のデータが保存され、8時間ごとにリーダーでスキャンを行うことで連続した血糖変動グラフ、平均血糖などが表示される。さらにインターネット上よりダウンロード可能な専用ソフトで自宅のパーソナルコンピューターを使って簡単にデータを解析することがで

きる。発売された1月時点では保険適用はなかったが、特に頻回の血糖測定を必要としていた1型糖尿病の一部の患者はインターネット販売などを通じて自費で購入し使用を開始しており、その利便性の評価は高い。リブレの使用は低血糖リスクを軽減し、良質な血糖コントロールに寄与することが、1型糖尿病患者を対象としたIMPACT試験⁹⁾と、2型糖尿病患者を対象としたREPLACE試験¹⁰⁾で示されている。「痛みを伴わず血糖値がわかる機器」としてメディアなどにも多く取り上げられ広く関心が高まっているが、15分ごとの代表値であるということから表示の値にはタイムラグがあり、また様々な条件で測定誤差は生じるため、その活用には注意が必要である。当科では健常者8名に対し75gOGTTを行い経静脈的に採血された血糖値とリブレの表示値を比較した。結果は有意にリブレの表示値が高値であった(図6)。また、それぞれ2回施行しているがその差の変動も明らかであった¹¹⁾。

リブレの表示値を元にインスリン投与量の調節や捕食をした場合には低血糖や高血糖のリスクがあり、また低血糖が見逃される可能性もある。2017年7月には日本糖尿病学会がその使用についての見解を発表しており、従来の指先穿刺法による自己血糖測定器に変わるものではなく、補完するものであるという理解が必要であると注意喚起を行っている。2017年9月からは「自己血糖測定器加算」として保険適用となったことから今後広く医療機関でも使用されることとなるが、安全かつ有益に活用されるにはその特性をよく知るこ

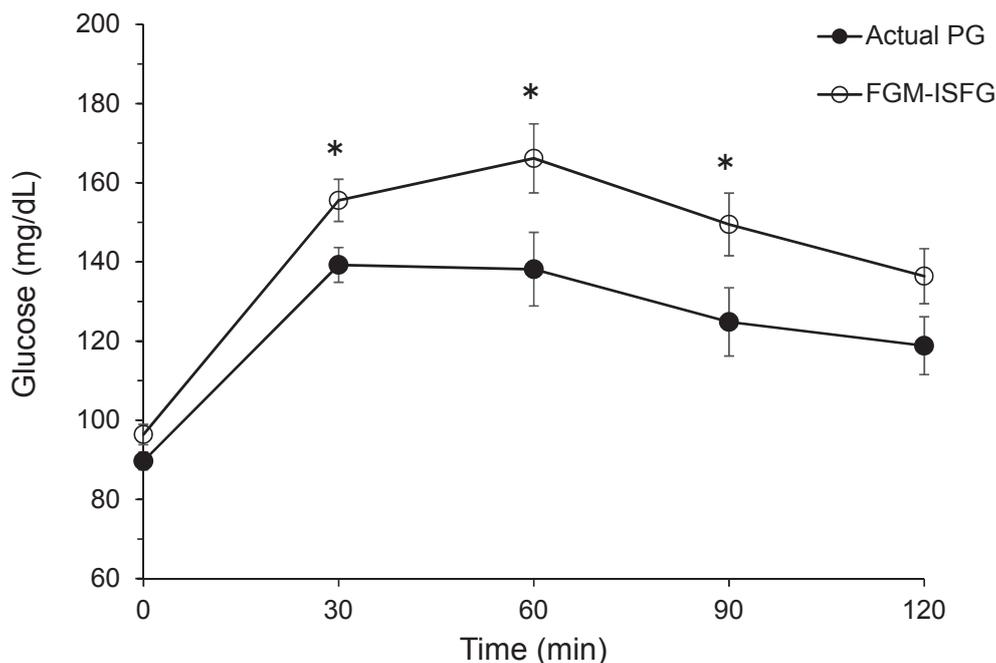


図6 健常者8名の75g OGTT 施行時
●実測の血糖値 ○Freestyle リブレの値 (文献11より引用)

とが重要である。

VI CGMの有用性①～低血糖を把握する～

CGMの使用目的として最も有用であると考えられるのが治療による低血糖の有無の把握である。血糖コントロールについては、これまでHbA1cの改善に最も重きが置かれていた。しかし、2008年から2009年に相次いで海外で行われたACCORD試験¹²⁾をはじめとする大規模臨床研究において明らかになったのは、厳格な血糖コントロールは必ずしも予後改善にはつながらず、低血糖を起こさない治療の重要性であった。また、我が国で2001年から行われた高齢者糖尿病患者を対象としたJ-EDIT¹³⁾においても低血糖が認知症などの老年症候群増悪のリスク因子となり薬物治療中のHbA1c低値群の予後が不良であることが示された。これらを踏まえて、米国ヨーロッパ糖尿病学会の合同ステートメント¹⁴⁾、日本糖尿病学会の提言¹⁵⁾においても、「低血糖を起こさないこと」が治療目標設定において重要であることが強調されている。インクレチン関連薬やSGLT-2阻害薬は低血糖リスクが低いという利点から広く使用されるようになった。しかしながら依然インスリン、SU薬、グリニド薬も低血糖リスクとは隣り合わせではあるものの治療薬としては不可欠である。医療者は患者に低血糖症状や低血糖の対応について十分周知させることは重要であるが、低血糖

を繰り返す患者や高齢者はそもそも低血糖の「自覚症状」を欠くことがしばしばである。特に高齢者は食後高血糖を来しやすく夜間に血糖が低下する特徴を有するため低血糖が見逃されやすい。このような場合にCGMは非常に有用である。図7に症例を示す。82歳女性、DPP4阻害薬と少量のSU薬を使用しており、外来受診時HbA1cは7.3%、随時血糖は289mg/dlであった。HbA1cから平均血糖を導く計算式¹⁶⁾からはこの症例の平均血糖は約163mg/dlであり随時血糖と乖離が見られた。そこでiPro2を用いてCGMを行ったところ、深夜の低血糖が確認されたためSU薬は中止とした。このように変動が大きい場合はHbA1cからは一見良好なコントロールであっても低血糖がマスクされている可能性がある。2016年に日本糖尿病学会と日本老年医学会合同委員会が作成した「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」において低血糖リスクの高い薬物療法が行われている場合はHbA1cの下限を設定している¹⁷⁾。しかしながら平均HbA1c 9.3%の高齢者糖尿病患者40名(93%がインスリン治療)に3日間CGMを行った研究では69%に少なくとも1回の夜間低血糖が認められたと報告されており¹⁸⁾、HbA1c高値であっても低血糖が存在することを認識する必要がある。本症例では家族に依頼しデータ解析に必要な1日4回の血糖の実測値を得ることができたが、Freestyle リブレ Proを用いれば独居や高

86歳 女性

シタグリプチン50mg グリメピリド0.5mg HbA1c 7.3%

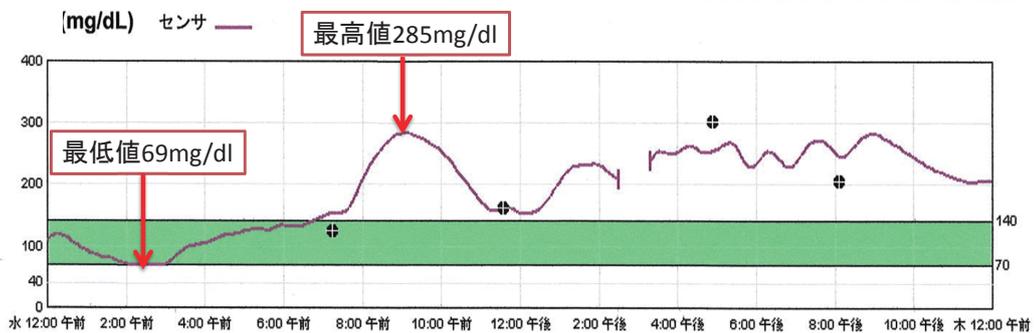


図7 82歳女性 CGM

高齢者世帯であってもより簡便に長期間のデータを観察することが可能である。重症低血糖があると認知症を来しやすく、また認知症があると重症低血糖を来しやすいことから¹⁹⁾、インスリン、SU薬治療中で認知症が疑われる症例にはCGMを考慮しても良いと考える。

若～中年者においても低血糖は避けるべきではあるが医療者も患者も低血糖を恐れるあまり治療が不十分となることも問題である。1型糖尿病などインスリン療法を積極的に行うべき患者においては、定期的にCGMを行い低血糖の有無とその原因を明らかにし治療の質を向上させることが必要であろう。

Ⅶ CGMの有用性②～病態と治療効果の評価～

CGMが病態の解明に有用であった症例を図8に示す。72歳女性で、混合型インスリンを各食前3回投与していたにもかかわらず食前血糖は200-300 mg/dl前後、HbA1c 10.9%とコントロール不十分であった。入院し食事療法を行うものの改善がないためCGMを行ったところ、深夜から朝方にかけて著しい血糖上昇が認められた。また、食後に一旦血糖は下がるものの次の食事までに再上昇している傾向も明らかとなった。これは食前に投与された混合型インスリンの中間型の成分の作用が不足しているため、肝臓での糖新生が制御されていないことを示している。この症例は2型糖尿病として加療されていたが実際には内因性のインスリン分泌は枯渇しており病態は1型と考えられた。すなわち基礎インスリンの絶対量の不足が血糖コントロール不良の原因であった。そこで持効型と超速効型

インスリンを用いたbasal-bolus療法に変更したところ、平均血糖、SDとも半減しさらにインスリン総投与単位数も減少した。インスリン療法においても血糖コントロールが不十分な場合には闇雲に投与量を増やすのではなく原因を考える必要があることを実感した症例である。

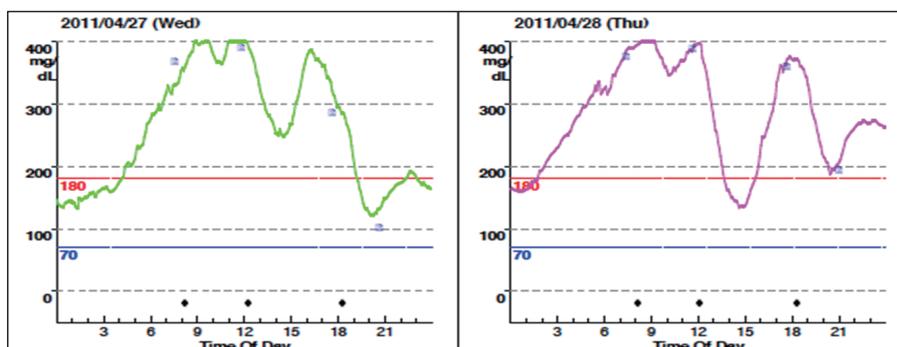
また、研究目的となるが、CGMは今まで十分に把握できなかった経口血糖降下薬の特徴も理解しやすくなる。図9はグリメピリド2mgをグリメピリド1mgとDPP4阻害薬であるシタグリプチン50mgに変更した症例である。明らかに血糖変動が縮小しているのがわかる。DPP4阻害薬はSU薬やインスリン治療に上乘せることで血糖変動幅を縮小し、SU薬、インスリン投与量を減らすことが可能であると報告されている²⁰⁾。また広く使用されるようになったSGLT-2阻害薬使用例においては、投与当日から低血糖を来すことなく食前食後とも血糖を低下させることが示されている²¹⁾²²⁾。血糖変動そのものが糖尿病合併症進行に関連しているか否かは未だ明らかとはなっていないが、今後糖尿病治療の究極の目標である血糖正常化を目指す治療の検討においてはCGMは大きな役割を果たすと考えられる。

Ⅷ CGMの有用性③～アドヒアランス向上のためのツール～

糖尿病の治療目標は合併症を抑制することでQOLを維持し寿命を全うすることである。合併症が自覚症状として認識されるのは発症から長い経過を経ての結

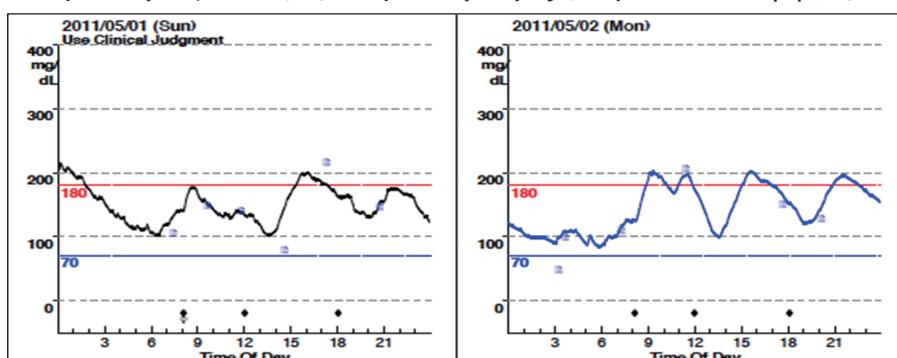
72歳 女性

混合型インスリン(インスリンリスプロ混合製剤-50) 24単位/日



平均血糖
271mg/dl
SD 88mg/dl

インスリンアスパルト+インスリングルルギン 22単位/日

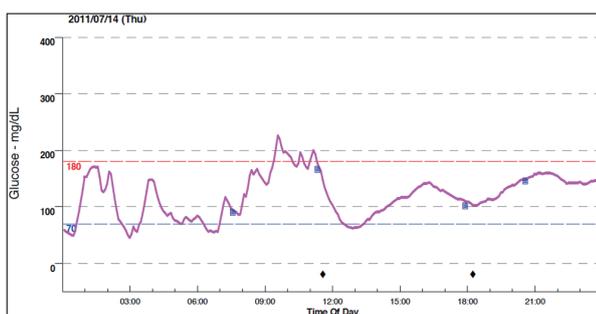


平均血糖 144mg/dl
SD 42mg/dl

図8 72歳女性 CGM

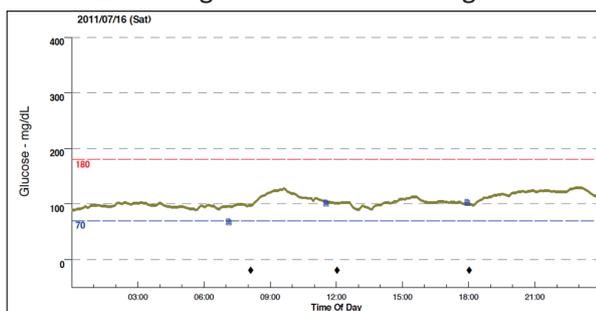
56歳 男性

グリメピリド2mg



平均血糖 120mg/dl
SD 39mg/dl

グリメピリド1mg+シタグリプチン50mg



平均血糖 106mg/dl
SD 11mg/dl

図9 56歳男性 CGM

持続血糖モニターの有用性

43歳 男性
 HbA1c 6.6%
 空腹時血糖 98mg/dl
 食事運動療法

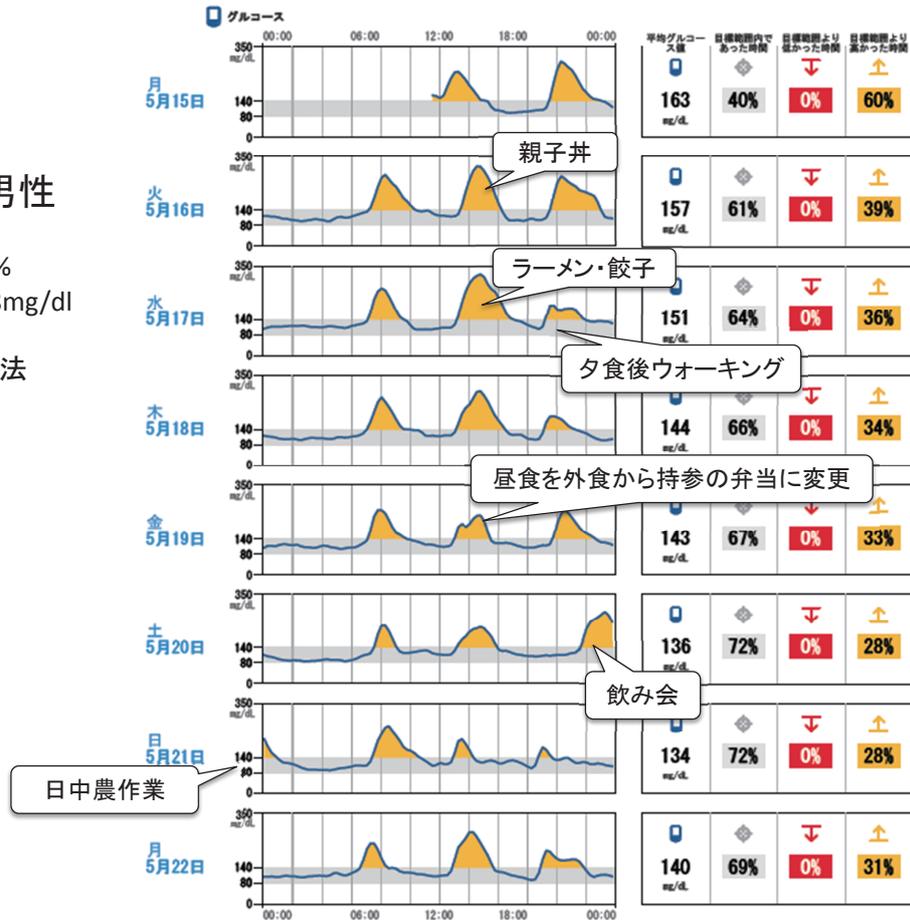


図10 43歳男性 CGM

果でありそこからの治療では遅すぎることはない。今後も様々な新薬が登場することが予想されるが、糖尿病、特に2型糖尿病においては早期からの十分な食事・運動療法が基本であり最も低血糖リスクが少なく経済的負担の少ない治療であることは変わらない。しかしそれを有効に行うには患者が十分に必要性和効果を理解し治療意欲を維持する必要がある。図10に示すのは検診で耐糖能異常 (HbA1c 6.6%, 空腹時血糖98 mg/dl) を指摘された43歳男性にリブレProを行った結果である。食事内容や活動量によって食後1.5時間付近で250-300 mg/dl まで上昇することもあるが200 mg/dl 未満にとどまっていることもあるのがわかる。現時点では保険適用はないが、こういった初期の糖尿病患者にCGMを行うことは有意義であるかもしれない。特にリアルタイムで変動が把握できるFreestyle リブレなどを一定期間用いることで、患者は食事運動療法の効果を直接捉えることができ、自身の生活スタイルの見直しにつなげることができる。管理栄養士による栄養指導と組み合わせることも非常

に有用である。数カ月に1回医療機関で血液検査を受けるだけでは漠然としか捉えられない自身の状態を日常生活の中で把握することにより、治療をより主体的に考え関与することができるようになる可能性がある。

IX 最後 に

CGMは現在の糖尿病治療における様々な問題を解決に導く有用な技術である。しかしながら「血糖値」という糖尿病の病態の表面を見ているにすぎないという認識も必要である。糖尿病の合併症抑制には血圧、脂質、体重のコントロール、禁煙なども同様に重要な要因である。糖尿病の病態にはまだ明らかにされていないことも多い。医療者も患者も「血糖値」にのみに捉われすぎないこと、「数字」の上下に一喜一憂せず、本来の医療の目的を見失わないことを忘れてはならない。

文 献

- 1) Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD: Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 52: 2790-2794, 2003
- 2) Tsujino D, Nishimura R, Taki K, Miyashita Y, Morimoto A, Tajima N: Daily glucose profiles in Japanese people with normal glucose tolerance as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 11: 457-460, 2009
doi: 10.1089/dia.2008.0083.
- 3) Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, Li Y, Gao X, Luan X, Wang W, Jia W: Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care* 32: 1188-1193, 2009
- 4) Fox LA, Beck RW, Xing D: Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care* 33: 1297-1299, 2010
- 5) Devries JH, Heine RJ: Insulin pump therapy: a meta-analysis: response to Weissberg-Benchell et al. *Diabetes Care* 26: 2485, 2003
- 6) Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993
- 7) Hirsch IB, Bode BW, Garg S: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 28: 533-538, 2005
- 8) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group: Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 363: 311-320, 2010
- 9) Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R: Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 388: 2254-2263, 2016
- 10) Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G: 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, 2017
- 11) Sekido K, Sekido T, Kaneko A, Hosokawa M, Sato A, Sato Y, Yamazaki M, Komatsu M: Careful readings for a flash glucose monitoring system in nondiabetic Japanese subjects: individual differences and discrepancy in glucose concentration after glucose loading [Rapid Communication]. *Endocr J* 64: 827-832, 2017
- 12) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008
- 13) Ito H: [Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)]. *Nippon Rinsho* 64: 21-26, 2006
- 14) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 58: 429-442, 2015
- 15) 荒木栄一: 新しい血糖コントロールの目標 (熊本宣言). 診断と治療 (0370-999X) 102: 1274-1278, 2014
- 16) Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group: Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31: 1473-1478, 2008
- 17) 日本糖尿病学会編・著: 糖尿病治療ガイド2016-2017. pp 97-98, 文光堂, 東京, 2016
- 18) Munshi MN, Segal AR, Suhl E, Staum E, Desrochers L, Sternthal A, Giusti J, McCartney R, Lee Y, Bonsignore P, Weinger K: Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern Med* 171: 362-

364, 2011

- 19) Mattishent K, Loke YK : Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 18 : 135-141, 2016
- 20) 森 豊 : 持続血糖測定. *治療* : 92 : 569-576, 2010
- 21) Argento NB, Nakamura K : Glycemic Effects of SGLT-2 Inhibitor Canagliflozin in Type 1 Diabetes Patients Using the Dexcom G4 Platinum CGM. *Endocr Pract* 22 : 315-322, 2016
- 22) Nishimura R, Omiya H, Sugio K, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y : Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin improves glycaemic control, assessed by continuous glucose monitoring, even on a low-carbohydrate diet. *Diabetes Obes Metab* 18 : 702-706, 2016

(H 29. 11. 13 受稿)
