



特集 低血糖の病態と対策

PLGM機能を備えたインスリンポンプによる低血糖予防

中山ひとみ

筑後市立病院 統括診療部長, 内分泌・代謝内科

インスリンポンプに搭載されているPLGM機能は、持続皮下グルコースモニタリングシステムと連動し、低血糖を予測してインスリン注入を自動停止するものであり、日本ではミニメド™640Gが使用されている。時間帯ごとにセンサーグルコースの下限値(T)を設定すると、グルコース値の変化から30分以内にT + 20 mg/dl以下に低下すると予測した時点でアラートを発し、同時にインスリン注入が停止する。停止時間は最長120分であるが、それ以前でもT + 20 mg/dlかつ30分後にT + 40 mg/dl以上に上昇すると予測すると注入が再開される。PLGM機能は夜間低血糖や無自覚性低血糖を減らし、重症低血糖のリスクを低下させる。しかし、ポーラスインスリンの過剰投与や長時間の運動による低血糖では効果に限界がある。PLGM機能を生かすにはあらかじめ基礎インスリンの注入パターンを適正化しておく必要があり、トラブル時の対応を含めて十分な指導が必要である。

はじめに

重症低血糖は1型糖尿病治療における最大の障害であり、意識低下を引き起こすだけでなく、慢性的な脳の機能障害あるいは突然死の原因ともなる。通常のインスリン頻回注射法では血糖値が不安定で、重症低血糖を繰り返す患者には、持続皮下インスリン注入療法が推奨されてきた。インスリンポンプはインスリン感受性の日内変動に応じたパターンで基礎インスリンを注入することができるため、頻回注射法より血糖変動が安定する。しかし、内因性インスリン分泌がほとんど枯渇している症例では、インスリンポンプを用いても低血糖リスクを下げることは容易ではない。そこで、正常な豚島のように血糖値に応じてインスリン注入速度が変化するclosed loopのインスリンポンプが待ち望まれてきた。近年、持続グルコースモニタリング(continuous glucose monitoring; CGM)システムの進歩により、その夢が一部かなえられ、低血糖を予測しインスリン注入が自動的に停止するインスリンポンプが登場した。そこ

で本稿では、そのアルゴリズムと臨床的有用性、および使用にあたっての注意点と今後の展望について述べる。

CGM機能を備えたインスリンポンプ

日本で最初のCGM機能を備えたインスリンポンプは2014年12月に発売されたミニメド™620Gである。CGMに用いるグルコースセンサー(Enlite™ センサ)は、皮下間質液中のグルコース濃度をグルコースオキシダーゼ法で測定するもので、トランスミッターを介してワイヤレスにポンプ本体にデータを送る。測定範囲は40~400 mg/dlである。センサーは6日ごとの交換を要し、精度を確保するために血糖自己測定器を用いて12時間以内の間隔で較正を行う。620Gはsensor-augmented pump (SAP)と呼ばれ、ポンプの液晶画面に直近3時間分のグルコースのグラフと、トレンドを表す上向きまたは下向きの矢印が表示される。グラフは6時間、12時間、24時間分に切り替えることもできるので、SMBGでは捉えられない血糖変動、とりわけ夜間低血

糖を見出し、基礎インスリン注入プログラムを適正化して低血糖を予防するのにきわめて有用である。そのうえ、リアルタイムにグルコース値がわかるので、早期に血糖低下に対処することができる。さらに、グルコース値の下限値と上限値を設定しておく、低グルコースアラート、高グルコースアラートを発することも可能である。下限値あるいは上限値に達するより設定した時間だけ前にも警告を発する予測アラート機能も備えている。

SAPのアラート機能は、低血糖に対する不安感を軽減する効果が期待されたが、実際には頻回のアラートをストレスと感じる人も少なくなかった。アラートに反応して炭水化物を摂りすぎ、HbA1cが上昇しやすいことも問題であった。また、睡眠中にはしばしばアラートに気づかないことも指摘されていた。そこで待望されたのが、センサーグルコース値が低下するとインスリン注入が自動的に減少あるいは停止する、フィードバック機能を持つポンプである。

CGMによる基礎インスリン注入調節のアルゴリズム

Low glucose suspend (LGS)

グルコース値が設定された閾値 (T) 以下になった時点で、基礎インスリン注入を一定の時間停止するというシンプルなアルゴリズムである。低血糖の重症化を防ぎ持続時間を短縮することができるが、低血糖を予防することはできない。組織間質液のグルコース濃度の変化は血糖値の変化より遅れるので、血糖低下が急激な場合は、センサーグルコース値がTに達したときには血糖値はさらに低下している。また、インスリンの皮下からの吸収にも遅れがあるため、注入停止後血中インスリンがすぐには低下せず、60分間程度は血糖が下がり続ける。そのためTを高めに設定することになるが、そうするとインスリン中断中に血糖上昇をきたすリスクが高まる。

Predictive low glucose management (PLGM)

その時点のグルコース値ではなく、一定の時間以内にT以下に低下すると予測された時点でインスリン注入を減少あるいは停止する。その後、安全なレベルまでグルコース濃度が上がると予測するとインスリン注入が再開される。低血糖をどれだけ早く予測できるか、その時間を prediction horizon (PH) と呼ぶ。PHは長いほうがよいが、長く設定すると精度が低下し、不必要な停止により高血糖を引き起こしやすい。

PLGMの予測アルゴリズムとしては、Kalmanフィルター法などさまざまなものが検討されてきた¹⁾。また、インスリン注入を中断する時間については、120分間であればケトアシドーシスを引き起こさないことが示されているが²⁾、一律に120分とすると高血糖をきたすリスクが高まるので、センサーグルコース値が上昇し始めるとすぐにインスリン注入を再開するものや、70分以内に100 mg/dlに達すると予測されたときに再開するものなど、注入再開のタイミングについて検討された。

市販のインスリンポンプを用いた検討

欧米では2006年からLGS機能を搭載したインスリンポンプが発売され、臨床応用されてきた。メドトロニック社のParadigm VeoTMとその後継機種ミニメドTM530Gであり、センサーグルコース値がTに達するとインスリン注入が2時間停止し、その後4時間はグルコース値にかかわらず注入が続くという仕様で、停止中にマニュアルで注入を再開することもできる。これらの機種は日本には導入されず、SAP機能のみのミニメドTM620Gが使用され、2018年2月になりPLGM機能を持つミニメドTM640Gが発売された。

ミニメドTM640GはTを5 mg/dl刻みで50～90 mg/dlの間で選択でき、時間帯により複数の下限値を設定することができる。そしてセンサーグルコース値がT