

原 著

スマートフォンアプリ「FreeStyle リブレLink」が 2型糖尿病患者の血糖・炎症関連パラメータに及ぼす 影響の検討

地域医療振興協会練馬光が丘病院 糖尿病内分泌内科

大 熊 英 之

要 旨

背景：FreeStyle リブレ2（以下、リブレ2）をリアルタイムCGMとして使用することを可能にする「FreeStyle リブレLink」（以下、リブレLink）の有効性を検証した。

方法：本研究は単施設の後向きコホート研究である。当院でリブレ2を専用リーダーで導入し、その後リブレLinkによる読み取りへ切り替えた2型糖尿病患者のうち、リブレLink導入直前のtime in range（TIR）が70%未満である35例を対象に、血糖プロファイルと慢性炎症のマーカーをリブレLink導入直前と3カ月後で比較した。また、リブレLink導入3カ月後のTIRが70%以上、または導入前後でTIRが10%以上上昇した患者をTIR良好群、それ以外の患者をTIR非良好群に分類し、各群内でパラメータの変化を解析した。

結果：全対象患者において、リブレLink導入3カ月後にHbA1c、time below range（TBR）、血清高感度CRP値が有意に低下し、TIRは有意に上昇した。TIR良好群では、リブレLink導入前後でセンサー使用頻度（SUF）が有意に上昇したが、TIR非良好群では有意に低下した。リブレLink導入前後のSUFの変化量はTIRの変化量と有意に正相関した。

結論：リブレLink導入後に血糖・炎症関連のパラメータが改善した。SUFの上昇がTIR改善につながることが示唆され、SUFを高めるための指導が重要と考えられた。

The Effects of the Smartphone App “FreeStyle Libre Link” on Blood Glucose and Inflammation-related Parameters in Patients with Type 2 Diabetes

Hideyuki Okuma

Department of Diabetes and Endocrinology, Nerima Hikarigaoka Hospital

2-5-1 Hikarigaoka Nerima-ku, Tokyo 179-0072, Japan

はじめに

持続グルコース測定（continuous glucose monitoring；CGM）機器は、測定した皮下組織中のグルコース濃度から各社のアルゴリズムに基づいて算出された推定血糖値を表示し¹⁾、日本では2010年のCGM保険適用化以降、血糖変動を可視化するツールとして利用されてきた²⁾。CGMは、指穿刺採血による従来の血糖自己測定（self monitoring of blood glucose；SMBG）と比較して、血糖変動に関する詳細な情報を提供する。2017年、皮下に留置したセンサーにタッチすることにより間歇的にセンサーグルコース値を測定することのできるFreeStyle リブレ（以下、旧リブレ）（アボットジャパン合同会社、東京）が上市され、それまでのCGMで必要であった使用時のSMBGによる較正が不要になり、急速に普及している³⁾。しかし旧リブレは、センサーグルコース値を表示するためにその都度タッチによるスキャンが必要となる間歇スキャン式CGM（intermittently scanned CGM；isCGM）に分類され、1型糖尿病患者における低血糖予防に効果があるとする報告はあるものの⁴⁾、常に画面にセンサーグルコース値が表示され、エビデンスも豊富なリアルタイムCGM（real-time CGM；rtCGM）^{5)~7)}と比較して血糖変動への対応が遅れる懸念があった。そのような中、2024年に新たに上市された後継のFreeStyle リブレ2（以下、リブレ2）（アボットジャバ

ン合同会社、東京）では、低血糖・高血糖時のアラート機能を利用できるようになり、さらにリブレ2専用のアプリケーションであるFreeStyle リブレLink（以下、リブレLink）をインストールしたスマートフォンをリーダーとして使用した際には、1分毎のセンサーグルコース値がスキャンなしにスマートフォンの画像上に表示されるようになり、rtCGMとして使用することが可能となった（表1）⁸⁾。リブレ2は日本で上市されてまだ日も浅く、rtCGMとして使用した際の血糖変動や糖尿病関連合併症への影響について文献報告が少ないのが現状である。そこで、今回当院でリブレ2を専用リーダーで、つまりisCGMとして導入し、その後リブレLinkの導入によりrtCGMとしての使用に切り替えた2型糖尿病患者を対象として、リブレLink導入による血糖プロファイルと、糖尿病関連合併症に関連するとされる慢性炎症のマーカー^{9)~12)}への影響について後ろ向き解析を実施した。

I 対象と方法

1. 対象および調査期間

当院の糖尿病専門外来に2型糖尿病で通院し、①1日最低1回のインスリン注射による治療と血糖測定（SMBGか旧リブレ）を6か月以上継続し、②2024年4月以降にリブレ2（専用リーダーによる読み取り）を導入・3か月以上使用し、③2024年7月以降にリブレLink

表1 新旧のFreeStyle リブレの特徴

	FreeStyle リブレ	FreeStyle リブレ2 (専用リーダーを使用)	FreeStyle リブレ2 (スマートフォン、 リブレLinkを使用)
CGMの分類	isCGM		rtCGM
アラートの有無	無	有	
MARD	9.2%	9.0%	
校正	無		
1つのセンサーの使用可能期間	14日間		
グルコース値の測定範囲	40～500mg/dL		

CGM：持続グルコース測定，isCGM：間歇スキャン式CGM，rtCGM：リアルタイムCGM，MARD：mean absolute relative difference（平均絶対的相対的差異）

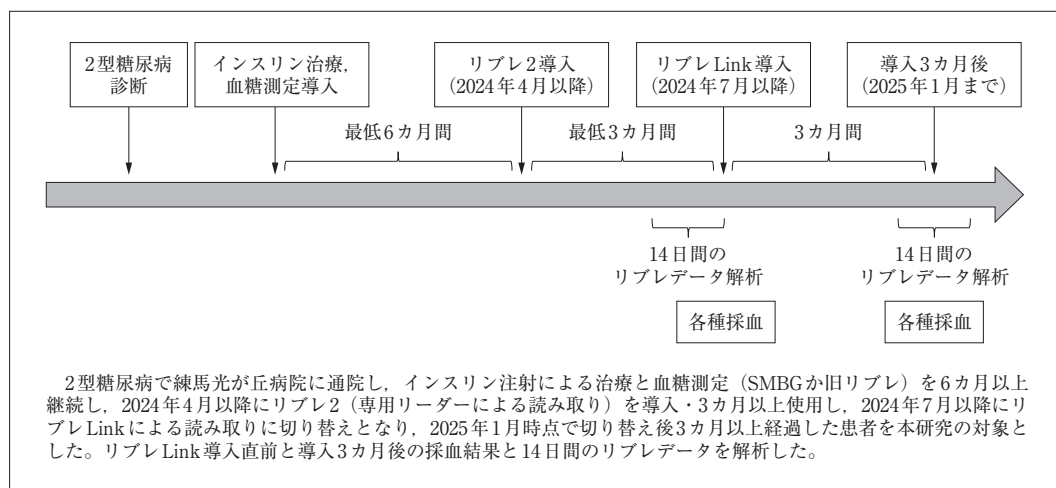


図1 研究のフローチャート

による読み取りに切り替えとなり、2025年1月時点で切り替え後3カ月以上経過，という条件（図1）を満たした患者のうち，以下の基準を満たさない患者を本研究の対象とした。具体的には，リブレLink導入直前のtime in range（TIR）が70%以上ですでに血糖コントロールが良好であったと判断された者，2025年1月時点で20歳未満であった者，経過中に重篤な疾患に罹患した者，リブレ2からリブレLinkの途中中断があった者，妊娠中または1年以内に妊娠を計画している者，末期腎疾患

（血液透析中または腎移植後）患者，埋め込み型医療機器（心臓ペースメーカー装置など）使用者，インスリンポンプ使用者，プレミックスインスリン使用者，過去1年以内の重症低血糖エピソードの既往がある者を除外基準とした。これらの除外基準を満たさない対象患者において，3カ月間のリブレLink導入による治療効果を検討した。調査期間は2024年3月から2025年3月までとし，日常診療下での診療記録を後ろ向きに解析した。本研究の実施にあたり，研究計画書を地域医療振興協

会練馬光が丘病院倫理審査委員会（承認番号：25031302）で科学的・倫理的に審査・承認された。患者の同意取得は、練馬光が丘病院の公式ウェブサイトにおいてオプトアウトを実施して得られ、拒否した患者はいなかった。本研究は「ヘルシンキ宣言」（世界医師会）および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）を遵守して施行した。

2. 調査項目

リブレLink導入直前の年齢、性別、body mass index（BMI）、2型糖尿病の罹病期間、C-peptide index（CPI）を調査した。また、リブレLink導入直前と導入3カ月後において、HbA1c、1日あたりのインスリン投与量、1日のインスリン投与回数（1～4回/日）、各種糖尿病薬の使用の有無、14日間のリブレ2のデータ、慢性炎症のマーカー〔血清高感度CRP（high sensitivity C-reactive protein；hsCRP）値、血清終末糖化産物（advanced glycation end products；AGEs）値〕を調査した。CPIは、空腹時C-ペプチド（ng/mL）÷空腹時血糖（mg/dL）×100で算出した。リブレ2のデータは、リブレLink導入直前は対象患者の専用リーダーから主治医が診察時に読み取り、記載したカルテ内容より、導入3カ月後は対象患者のリブレLinkを同期したデータサーバー（FreeStyleリブレView）より、それぞれ14日分を調査した。調査したリブレ2のデータの種類の、TIR、time above range（TAR）、time below range（TBR）、1日あたりのセンサー使用頻度（sensor usage frequency；SUF）である。TIRは目標血糖範囲内（70～180mg/dL）にある時間、TARはTIRより高血糖域にある時間、TBRはTIRより低血糖域にある時間、と定義され¹³⁾、それぞれの時間を1日24時間の中での割合（％）で表現し、用いることが推奨されている。TIRの範囲は、食後血糖値180mg/dL未満を達成することにより細小血管障害・大血管障害の発症が抑制

されるというエビデンスに基づいている¹⁴⁾¹⁵⁾。リブレLink導入前のSUFは専用リーダーでセンサーをスキャンした頻度、導入後のSUFはスマートフォンのリブレLinkのアプリ画面でセンサーグルコース値を表示した頻度をそれぞれ意味する。リブレ2のセンサーは最長14日間使用可能であり¹⁶⁾、センサーの使用期間が14日間経過した後、すみやかに新しいセンサーへ切り替えられた。リブレLink導入前後の血清hsCRP値と血清AGEs値を測定するために、対象患者の残血清検体を用いた。血清hsCRP値は、Kamiya Biomedical Company（米国）のHigh-Sensitivity CRP ELISA Kitを用いて、製造業者のプロトコルに従って測定した。血清AGEs値は、CELL BIOLABS, Inc.（米国）のOxiSelect™ AGE Competitive ELISA Kitを用いて、製造業者のプロトコルに従って測定した。

3. 評価項目

有効性評価として、リブレLink導入直前から導入3カ月後までのHbA1c、1日あたりのインスリン投与量、TIR、TAR、TBR、SUF、hsCRP、AGEsの変化を解析した。また、①リブレLink導入3カ月後のTIRが70％以上、②導入直前と比較して導入3カ月後でTIRが10％以上上昇、のいずれかを満たした患者をTIR良好群、それ以外をTIR非良好群と定義し、各群を比較した層別解析、TIR良好群と非良好群それぞれにおける導入3カ月後までの変化の解析（HbA1c、TIR、TAR、TBR、SUF、hsCRP、AGEs）、リブレLink導入前後のTIRと各項目（SUF、hsCRP、AGEs）の相関解析、導入3カ月後のTIR良好の予測因子を検討するためのロジスティック回帰分析をそれぞれ施行した（図2）。なお、TIR良好群/非良好群の定義は、TIR 70％以上の血糖コントロールの状態がおおよそHbA1c 7％程度にあたり¹⁷⁾、一般的な糖尿病患者では、TIR 70％以上が目標とされていること²⁾¹³⁾、またTIR 10％以上の上昇が糖尿病

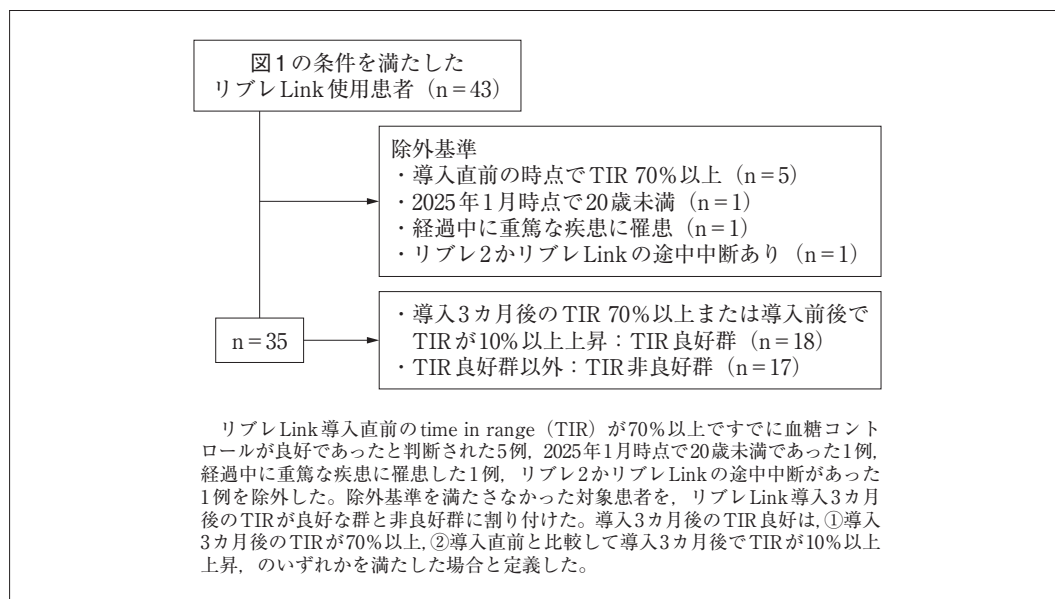


図2 対象患者の除外基準と各群の割付基準

関連合併症の抑制につながるという過去の研究結果¹⁸⁾¹⁹⁾に基づいている。

4. 統計解析

数値は正規分布するものは平均値±標準偏差、非正規分布するものは中央値（最小値～最大値の範囲）で表示した。経時的評価は投与前値に対するpaired t-testまたはWilcoxon signed-rank sum testを行った。群間比較ではStudent's t test, Mann-Whitney U test, Fisher's exact testをそれぞれ用いた。相関解析には、Pearson's correlation coefficientを使用し、非正規分布する数値は対数変換後に相関解析を行った。リブレLink導入3カ月後にTIR良好となることを予測する因子の解明のため、従属変数をTIR良好群であること、独立変数をリブレLink導入直前の各所見として、単変量・多変量ロジスティック回帰分析を施行した。それぞれ有意水準0.05未満を統計学的有意とした。

II 結 果

1. リブレLink導入直前の全対象患者の臨床的特徴

対象と方法の項で示した①～③の選択基準に合致した患者は43例であった。そのうち除外基準を満たさなかった35例が研究対象となった（図2）。対象患者のリブレLink導入直前の臨床的特徴を表2に示した。年齢は44.9±14.9歳と比較的若い年齢層の患者が対象となった。BMIは22.5±3.3と肥満の診断基準範囲内ではなかった。糖尿病の罹病期間は13.6±8.5年と平均で10年を超え、HbA1cは7.4%（6.2～10.2%）であり、HbA1cの中央値が日本糖尿病学会の合併症予防のための血糖コントロールの目標範囲（HbA1c 7%未満）を超えていた。インスリン分泌の指標として知られるCPIは1.5（0.6～5.0）であり、対象が2型糖尿病患者ということもあり、比較的インスリン分泌が維持されている対象群と考えられた。1日あたりのインスリン投与量は中央値12単位/日（4～34単位/日）であり、ばらつ

表2 リブレLink 導入直前の全対象患者 (n=35) の臨床的特徴

全対象患者 (n)	35
性別 女性, n (%)	26 (74)
年齢 (歳)	44.9 ± 14.9
BMI (kg/m ²)	22.5 ± 3.3
糖尿病罹病期間 (年)	13.6 ± 8.5
HbA1c (%)	7.4 (6.2-10.2)
CPI	1.5 (0.6-5.0)
インスリン投与量 (単位/日)	12 (4-34)
インスリン投与回数 (回/日)	1 (1-4)
インスリン以外に併用している糖尿病薬, n (%)	
GLP-1 受容体作動薬	13 (37)
スルホニル尿素薬	0 (0)
グリニド薬	9 (26)
DPP4 阻害薬	8 (23)
ビグアナイド薬	15 (43)
チアゾリジン薬	4 (11)
α-グルコシダーゼ阻害薬	4 (11)
SGLT2 阻害薬	21 (60)
TIR (%)	64 (29-69)
TAR (%)	29.8 ± 16.8
TBR (%)	10 (0-36)
SUF (回/日)	7 (2-22)
hsCRP (mg/L)	3.2 (1.0-7.1)
AGEs (μg/mL)	32 (18-61)

nは例数, 数値は正規分布するものは平均値 ± 標準偏差, 非正規分布するものは中央値 (範囲) で表示した。

BMI : body mass index, CPI : C-peptide index, TIR : time in range, TAR : time above range, TBR : time below range, SUF : センサー使用頻度 (sensor usage frequency), hsCRP : high sensitivity C-reactive protein, AGEs : advanced glycation end products

きが多かった。1日のインスリン投与回数は、中央値1回/日 (1~4回/日) であり、1回/日の対象患者が多数であった。また、インスリンに併用する糖尿病薬の中では、GLP-1受容体作動薬、ビグアナイド薬、SGLT2阻害薬の

使用率が比較的高かった。リブレ2のデータとして、TIR (目標範囲 : $\geq 70\%$)¹³⁾ は64% (29~69%), TAR (目標範囲 : $< 25\%$)¹³⁾ は29.8 ± 16.8%, TBR (目標範囲 : $< 4\%$)¹³⁾ は10% (0~36%) とそれぞれ平均値, 中央値

表3 全対象患者（n=35）におけるリブレLink導入前後の各パラメータの変化

	導入直前	導入3カ月後	P
HbA1c（%）	7.4（6.2-10.2）	7.1（5.9-8.6）	0.0005
インスリン投与量（単位/日）	12（4-34）	12（4-36）	0.865
TIR（%）	64（29-69）	65（38-89）	0.0003
TAR（%）	29.8±16.8	26.5±15.9	0.114
TBR（%）	10（0-36）	7（0-25）	0.006
SUF（回/日）	7（2-22）	7（2-35）	0.296
hsCRP（mg/L）	3.2（1.0-7.1）	2.8（0.7-6.7）	0.0175
AGEs（μg/mL）	32（18-61）	27（15-58）	0.0839

数値は正規分布するものは平均値±標準偏差，非正規分布するものは中央値（範囲）で表示し，解析にはpaired t-testまたはWilcoxon signed-rank sum testを用いた。

TIR：time in range，TAR：time above range，TBR：time below range，SUF：センサー使用頻度（sensor usage frequency），hsCRP：high sensitivity C-reactive protein，AGEs：advanced glycation end products

が目標範囲外であった。リブレLink導入直前のSUFは，前述のように専用リーダーでセンサーをスキャンした頻度のことであるが，7回/日（2～22回/日）と対象患者の中でもスキャン回数にばらつきがみられた。慢性炎症のバイオマーカーとして，血清hsCRP値は3.2mg/L（1.0～7.1mg/L），血清AGEs値は32μg/mL（18～61μg/mL）と比較的高値であった。

2. 全対象患者におけるリブレLink導入前後の各パラメータの変化

1日のインスリン投与回数，併用糖尿病薬の種類，併用糖尿病薬の投与量について，リブレLink導入前後で変更のあった対象患者はいなかった。全対象患者におけるリブレLink導入前後の各パラメータの変化を表3に示した。リブレLinkの導入前後でインスリン投与量に有意な変化はなかった。HbA1cは中央値で7.4%から7.1%に，TBRは10%から7%にそれぞれ有意に低下し，TIRは中央値で64%から65%に有意に上昇したが，TAR，SUFには有意な変化がみられなかった。一

方，慢性炎症のマーカーである血清hsCRP値は中央値で3.2mg/Lから2.8mg/Lへ有意に低下した。

3. リブレLink導入3カ月後のTIRにより分類した各群における所見の比較

対象と方法の項で述べた定義に基づいたTIR良好群は18例，TIR非良好群は17例であった。リブレLink導入3カ月後にTIRが良好となる患者の特徴を検討するために，TIR良好群とTIR非良好群で各所見を比較した（表4）。リブレLink導入直前のTIRは両群間で有意差はなかったが，導入3カ月後のTIRはTIR良好群で有意に高かった。また，TIR変化量はTIR良好群で中央値14.5%（7～25%），TIR非良好群で中央値1%（-20～6%）であり，TIR非良好群よりTIR変化量が低いTIR良好群の患者はいなかった。両群間で有意差を認めたTIR以外の項目は，リブレLink導入3カ月後のHbA1c，導入3カ月後のTAR，導入3カ月後のSUF，SUF変化量，導入3カ月後のhsCRP，hsCRP変化量，導入3カ月後のAGEs，AGEs変化量であった。リブレ2の

表4 リブレLink導入3カ月後のTIRにより分類した各群における所見の比較

		TIR 良好群 (n = 18)	TIR 非良好群 (n = 17)	P
性別 女性, n (%)		14 (77.8)	12 (70.6)	0.711
年齢 (歳)		46.1 ± 14.0	43.8 ± 16.1	0.656
BMI (kg/m ²)		22.2 ± 3.5	22.9 ± 3.0	0.518
糖尿病罹病期間 (年)		12.3 ± 8.6	14.9 ± 8.3	0.38
HbA1c	導入直前 (%)	7.3 (6.2-10.2)	7.5 (6.9-8.5)	0.101
	導入3カ月後 (%)	6.9 (5.9-8.1)	7.5 (6.2-8.6)	0.0172
	変化量 (%)	-0.4 (-2.1-0.4)	-0.3 (-1.3-0.5)	0.0753
CPI		1.85 (0.6-5.0)	1.40 (0.6-3.4)	0.304
インスリン投与量 導入直前 (単位/日)		12 (4-34)	12 (6-24)	0.304
インスリン投与量 導入3カ月後 (単位/日)		12 (4-36)	12 (4-26)	0.398
インスリン投与回数 (回/日)		1 (1-4)	1 (1-4)	0.366
インスリン以外に併用している糖尿病薬, n (%)				
GLP-1 受容体作動薬		5 (28)	8 (47)	0.305
スルホニル尿素薬		0 (0)	0 (0)	1
グリニド薬		5 (28)	4 (24)	1
DPP4 阻害薬		5 (28)	3 (18)	0.691
ビグアナイド薬		10 (56)	5 (29)	0.176
チアゾリジン薬		3 (17)	1 (6)	0.603
α-グルコシダーゼ阻害薬		2 (11)	2 (12)	1
SGLT2 阻害薬		12 (67)	9 (53)	0.5
TIR	導入直前 (%)	65.5 (29-69)	60 (44-67)	0.281
	導入3カ月後 (%)	78.5 (43-89)	61 (38-69)	0.0005
	変化量 (%)	14.5 (7-25)	1 (-20-6)	<0.0001
TAR	導入直前 (%)	28.7 ± 20.3	30.9 ± 12.5	0.702
	導入3カ月後 (%)	19.7 ± 14.6	33.7 ± 14.2	0.007
TBR	導入直前 (%)	13 (0-28)	9 (0-36)	0.381
	導入3カ月後 (%)	6 (0-16)	8 (0-25)	0.31
SUF	導入直前 (回/日)	7.5 (2-22)	7.0 (2-14)	0.817
	導入3カ月後 (回/日)	14 (6-35)	4 (2-9)	<0.0001
	変化量 (回/日)	6.5 (-12-23)	-3 (-12-4)	0.0001
hsCRP	導入直前 (mg/L)	3.3 (1.1-7.1)	3.2 (1.0-5.8)	1
	導入3カ月後 (mg/L)	1.75 (0.7-6.7)	3.40 (1.6-5.5)	0.01
	変化量 (mg/L)	-0.55 (-3.3-0.8)	0.10 (-0.9-2.1)	0.006
AGEs	導入直前 (μg/mL)	32 (18-61)	32 (21-60)	0.869
	導入3カ月後 (μg/mL)	24 (15-58)	36 (20-58)	0.0159
	変化量 (μg/mL)	-5 (-27-2)	2 (-3-8)	<0.0001

時期のコメント記載のない項目は、リブレLink導入直前のデータを示す。各パラメータの変化量は、リブレLink導入3カ月後の数値から導入直前の数値を引いた数値を用いた。nは例数、数値は正規分布するものは平均値 ± 標準偏差、非正規分布するものは中央値 (範囲) で表示した。解析にはStudent's t test, Mann-Whitney U test, Fisher's exact testをそれぞれ用いた。

BMI : body mass index, CPI : C-peptide index, TIR : time in range, TAR : time above range, TBR : time below range, SUF : センサー使用頻度 (sensor usage frequency), hsCRP : high sensitivity C-reactive protein, AGEs : advanced glycation end products

表5 TIR良好群 (n=18) におけるリブレLink導入前後の各パラメータの変化

	導入直前	導入3カ月後	P
HbA1c (%)	7.3 (6.2-10.2)	6.9 (5.9-8.1)	0.0016
インスリン投与量 (単位/日)	12 (4-34)	12 (4-36)	0.776
TIR (%)	65.5 (29-69)	78.5 (43-89)	0.0002
TAR (%)	28.7±20.3	19.7±14.6	0.001
TBR (%)	13 (0-28)	6 (0-16)	0.003
SUF (回/日)	7.5 (2-22)	14 (6-35)	0.00461
hsCRP (mg/L)	3.3 (1.1-7.1)	1.75 (0.7-6.7)	0.00229
AGEs (μg/mL)	32 (18-61)	24 (15-58)	0.000418

数値は正規分布するものは平均値±標準偏差, 非正規分布するものは中央値(範囲)で表示し, 解析にはpaired t-testまたはWilcoxon signed-rank sum testを用いた。

TIR: time in range, TAR: time above range, TBR: time below range, SUF: センサー使用頻度 (sensor usage frequency), hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, AGEs: advanced glycation end products

データのうち, 血糖プロファイル以外の項目であるSUFのリブレLink導入3カ月後の値と3カ月間の変化量は, TIR良好群で有意に高く, TIR良好群ではスマートフォンのリブレLink画面でセンサーグルコース値をより頻回に表示していたことが分かった。また, TIR良好群におけるリブレLink導入3カ月後の血清hsCRP値, 血清AGEs値はともに, 有意に低値という結果であった。

4. TIR良好群, TIR非良好群におけるリブレLink導入前後の各パラメータの変化

次に, TIR良好群とTIR非良好群における各パラメータの変化について解析した。TIR良好群において, リブレLink導入3カ月後にHbA1c, TAR, TBR, hsCRP, AGEsが有意に低下し, TIR, SUFは有意に上昇した(表5)。一方, TIR非良好群では, リブレLink導入3カ月後にSUFが有意に低下し, AGEsが有意に上昇しており, TIR良好群とは反対の結果となった(表6)。これらの結果から, リブレLink導入3カ月後におけるTIR良好群と非良好群の間には, リブレLink導入前後の

SUF, 慢性炎症マーカー(hsCRP, AGEs)の変化に違いがあることが示唆された。

5. 全対象患者におけるリブレLink導入前後のTIRと各項目(SUF, hsCRP, AGEs)の関連解析

前項より, リブレLink導入後にTIR良好となるかを分ける因子として, リブレLink導入前後のSUF, 慢性炎症のマーカー(hsCRP, AGEs)が重要である可能性が示唆されたことから, これらの因子とTIRに相関があるかどうか, Pearson's correlation coefficientを用いて全対象患者において相関解析を行った(表7)。リブレLink導入直前・導入3カ月後のTIRはそれぞれの時期のSUFと有意に正相関し, それぞれの時期のhsCRP, AGEsと有意な負の相関を認めた。また, リブレLink導入前後のTIRの変化量は, SUFの変化量と有意に正相関した。これらの結果から, リブレLink導入後のTIRの上昇にはSUFの上昇が関連することが示唆された。

表6 TIR非良好群 (n=17) におけるリブレLink導入前後の各パラメータの変化

	導入直前	導入3カ月後	P
HbA1c (%)	7.5 (6.9-8.5)	7.5 (6.2-8.6)	0.126
インスリン投与量 (単位/日)	12 (6-24)	12 (4-26)	0.44
TIR (%)	60 (44-67)	61 (38-69)	0.938
TAR (%)	30.9±12.5	33.7±14.2	0.333
TBR (%)	9 (0-36)	8 (0-25)	0.432
SUF (回/日)	7 (2-14)	4 (2-9)	0.0137
hsCRP (mg/L)	3.2 (1.0-5.8)	3.40 (1.6-5.5)	0.925
AGEs (μg/mL)	32 (21-60)	36 (20-58)	0.026

数値は正規分布するものは平均値±標準偏差, 非正規分布するものは中央値 (範囲) で表示し, 解析にはpaired t-testまたはWilcoxon signed-rank sum testを用いた。

TIR: time in range, TAR: time above range, TBR: time below range, SUF: センサー使用頻度 (sensor usage frequency), hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, AGEs: advanced glycation end products

表7 全対象患者 (n=35) におけるリブレLink導入前後のTIRと各項目 (SUF, hsCRP, AGEs) の相関解析

		TIR 導入直前	TIR 導入3カ月後	TIR 変化量
SUF	導入直前 (回/日)	0.458, 0.006	N/A	N/A
	導入3カ月後 (回/日)	N/A	0.558, 0.0005	N/A
	変化量 (回/日)	N/A	N/A	0.582, 0.011
hsCRP	導入直前 (mg/L)	-0.518, 0.001	N/A	N/A
	導入3カ月後 (mg/L)	N/A	-0.405, 0.016	N/A
	変化量 (mg/L)	N/A	N/A	-0.098, 0.835
AGEs	導入直前 (μg/mL)	-0.401, 0.017	N/A	N/A
	導入3カ月後 (μg/mL)	N/A	-0.386, 0.022	N/A
	変化量 (μg/mL)	N/A	N/A	-0.432, 0.286

リブレLink導入前後のTIRとSUF・hsCRP・AGEsの相関解析結果を示す。相関解析には, Pearson's correlation coefficientを使用し, 各項目は非正規分布していたため, 対数変換後に相関解析を行った。各変化量は, リブレLink導入3カ月後の値から導入直前の値を引いた数値を用いた。表の中で左の数値はR (Pearson correlation coefficient), 右の数値はPを表示している。

N/A: not available, SUF: センサー使用頻度 (sensor usage frequency), hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, AGEs: advanced glycation end products

表8 リブレLink導入3カ月後のTIR良好を従属変数*とした単変量ロジスティック回帰分析

独立変数	OR	95% CI		P
性別（0：男性，1：女性）	1.46	0.318	6.70	0.628
年齢（歳）	1.01	0.966	1.06	0.645
BMI（kg/m ² ）	0.932	0.757	1.15	0.507
糖尿病罹病期間（年）	0.963	0.888	1.05	0.369
HbA1c（%）	0.625	0.219	1.78	0.379
CPI	1.57	0.816	3.03	0.177
インスリン投与量（単位/日）	0.97	0.883	1.07	0.523
インスリン投与回数（回/日）	1.11	0.613	2.02	0.724
TIR（%）	0.999	0.939	1.06	0.974
TAR（%）	0.992	0.953	1.03	0.692
TBR（%）	1.03	0.954	1.12	0.430
SUF（回/日）	1.07	0.939	1.22	0.315
hsCRP（mg/L）	1.04	0.692	1.58	0.838
AGEs（μg/mL）	1.00	0.988	1.02	0.838
SUF変化量（回/日）	1.31	1.09	1.58	0.004

*：従属変数；TIR良好（リブレLink導入3カ月後のTIR $\geq$ 70%，または導入直前と比較して導入3カ月後でTIRが10%以上上昇）

リブレLink導入3カ月後のTIR良好を従属変数，リブレLink導入直前の各特徴とSUFの変化量を独立変数とした単変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。SUFの変化量以外の項目は，リブレLink導入直前のデータを示す。SUFの変化量は，リブレLink導入3カ月後のSUFから導入直前のSUFを引いた数値を用いた。

OR：odds ratio，CI：confidence interval，BMI：body mass index，CPI：C-peptide index，TIR：time in range，TAR：time above range，TBR：time below range，SUF：センサー使用頻度（sensor usage frequency），hsCRP：high sensitivity C-reactive protein，AGEs：advanced glycation end products

6. リブレLink導入3カ月後のTIR良好を従属変数とした単変量・多変量ロジスティック回帰分析

最後に，リブレLink導入3カ月後にTIRが良好となる予測因子を検討するため，リブレLink導入3カ月後のTIR良好を従属変数，リブレLink導入直前の各特徴とSUFの変化量を独立変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行った（表8）。その結果，リブレLink導入直前の各特徴のうち，有意な項目はなかった。一方，リブレLink導入前後のSUFの変化

量は，導入3カ月後のTIR良好と有意に関連した。さらに，SUFの変化量がリブレLink導入3カ月後のTIR良好の予測因子となりうるかどうか検討するために，リブレLink導入3カ月後のTIR良好を従属変数，SUFの変化量とリブレLink導入直前の各共変量の計2変数を独立変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った（表9）。SUFの変化量は，リブレLink導入直前の各因子と調整後も，導入3カ月後のTIR良好と有意に関連していた。これらの結果から，リブレLink導入前後の

表9 リブレLink導入3カ月後のTIR良好を従属変数*とした多変量ロジスティック回帰分析

	SUF 変化量（回/日）			
調整に使用した共変量	OR	95% CI		<i>P</i>
性別（0：男性，1：女性）	1.33	1.09	1.63	0.005
年齢（歳）	1.43	1.13	1.80	0.003
BMI（kg/m ² ）	1.31	1.09	1.58	0.004
糖尿病罹病期間（年）	1.31	1.09	1.58	0.004
HbA1c（%）	1.34	1.09	1.65	0.005
CPI	1.32	1.09	1.59	0.005
インスリン投与量（単位/日）	1.31	1.09	1.58	0.004
インスリン投与回数（回/日）	1.31	1.08	1.59	0.005
TIR（%）	1.43	1.11	1.85	0.005
TAR（%）	1.35	1.10	1.65	0.004
TBR（%）	1.31	1.09	1.58	0.005
SUF（回/日）	2.93	1.26	6.81	0.013
hsCRP（mg/L）	1.32	1.09	1.60	0.004
AGEs（μg/mL）	1.34	1.09	1.63	0.005

*：従属変数；TIR良好（リブレLink導入3カ月後のTIR $\geq$ 70%，または導入直前と比較して導入3カ月後でTIRが10%以上上昇）

リブレLink導入3カ月後のTIR良好を従属変数，SUFの変化量とリブレLink導入直前の各共変量の計2変数を独立変数とした多変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。ORは，SUFの変化量のORを示している。SUFの変化量は，リブレLink導入3カ月後のSUFから導入直前のSUFを引いた数値を用いた。

BMI：body mass index，CPI：C-peptide index，TIR：time in range，TAR：time above range，TBR：time below range，SUF：センサー使用頻度（sensor usage frequency），hsCRP：high sensitivity C-reactive protein，AGEs：advanced glycation end products

SUFの変化量は，導入3カ月後のTIR良好の予測因子となりうることが示唆された。

Ⅲ 考 察

本研究では，リブレLinkの導入により，リブレ2をisCGMとしての使用からrtCGMとしての使用に切り替えた2型糖尿病患者を対象に，リブレLink導入の血糖・慢性炎症関連のパラメータへの影響について後ろ向き解析を行った。その結果，リブレLink導入3カ月後において，血糖プロファイルと慢性炎

症マーカーの改善が示唆された。また，リブレLink導入前後のSUF変化量がTIR良好の予測因子として選択され，スマートフォンのリブレLink画面でセンサーグルコース値をより頻回に表示することが良好なTIRにつながる可能性が示唆された。

これまで，旧リブレ（isCGMとして使用）において，1型糖尿病，2型糖尿病のいずれにおいても低血糖リスクの軽減と血糖コントロールの改善のエビデンスが出ている²⁰⁾²¹⁾。今回，もともとisCGMとしてリブレ2を使用していた血糖コントロールが良好でない2型

糖尿病患者において、リブレLinkの導入によりrtCGMとしての使用に切り替えた結果、血糖コントロールの改善を認めた。この結果は、リブレ2をisCGMとして使用しても血糖コントロール目標を達成できない2型糖尿病患者において、rtCGMとしての使用への切り替えが有用な可能性があることを示唆している。一般的に、1型糖尿病患者において、rtCGMのエビデンスの蓄積が多いことから⁶⁾⁷⁾、今後は1型糖尿病患者を対象とした研究を検討したいと考えている。

専用リーダーを用いたリブレの管理(isCGMとして使用)では、センサーグルコース値を確認するためにその都度スキャンが必要であることから、自宅の外で周囲にスキャンするところを見られることに抵抗感のある場合、スキャン回数が伸びない懸念がある。旧リブレ(isCGM)を使用している1型糖尿病患者において、SUF(スキャン回数)とTIRが正相関するという報告や²²⁾、同じく旧リブレ(isCGM)を使用している1型糖尿病患者においてSUFがHbA1cと逆相関するという報告があり²³⁾、血糖コントロールの改善のためには、SUFを高める指導が重要と考えられる。本研究において、SUF(リブレLinkの場合は、スマートフォンの画面上でセンサーグルコース値を表示した回数)の上昇がTIR良好を予測する因子として選択された。本研究のTIR良好群では、リブレLinkの導入によりスキャンの必要がなくなったことで、SUFが上昇し、療養行動につながっていた可能性がある。その療養行動の具体的な内容として、リブレLink導入前後でインスリン投与回数・投与量ともに有意な変化を認めなかったことから、インスリン関連の調整ではなく、食事や運動の量など、生活習慣の面での調整が主に行われていた可能性がある。また、日本人のスマートフォン利用者は全体の8割弱と多く²⁴⁾、スマートフォンはリブレ専用リーダーと比較して、身体に携帯する時間のより長い機器であるこ

とから、外出先における血糖コントロール異常への対応が早くなったことも、リブレLink導入後のTIRの改善につながった可能性がある。

本研究において、リブレLink導入後にTIRの上昇と慢性炎症のマーカーである血清hsCRP値の低下を認めた。TIRは糖尿病関連の各種合併症の程度と相関することが知られている。2型糖尿病患者を対象とした過去の研究においてTIRの低下が、アルブミン尿や網膜症の重症度、さらに糖尿病性神経障害の有病率といった細小血管障害と関連すると報告されている²⁵⁾。一方、1型糖尿病患者に関するTIRと細小血管障害の相関について、DCCT(Diabetes Control and Complications Trial)のサブ解析にて1日7回の血糖測定により算出したTIRが網膜症や微量アルブミン尿のハザード比と負の相関を示すことが報告されているが¹⁹⁾、CGMのデータをもとにした結果ではなく、エビデンスが不足している。また、TIRと大血管障害との関連では、2型糖尿病患者を対象とした研究において、TIRの上昇が頸動脈肥厚の有病率減少と関連することが報告されているが¹⁸⁾、1型糖尿病患者を対象とした研究では、まだエビデンスが少ない。また、慢性炎症の程度も糖尿病関連合併症の進展と関連することが知られている。血中hsCRP値と血中AGEs値は、1型糖尿病、2型糖尿病ともに糖尿病関連腎臓病の進展予測因子として報告されている¹¹⁾¹²⁾²⁶⁾²⁷⁾。また、血中hsCRP値と血中AGEs値は、糖尿病性網膜症の進展予測因子としても報告されている⁹⁾¹⁰⁾²⁸⁾。本研究では、TIRと慢性炎症のマーカー(血清hsCRP値、血清AGEs値)の間に有意な負の相関を認めた。TIRの高値が慢性炎症の抑制と相関するという結果は、それぞれの糖尿病関連合併症との関連という点からも興味深い。既報と本研究の結果から、リブレLinkの導入は、TIRの上昇と慢性炎症の抑制を通じて、糖尿病関連合併症の進展を抑制

する可能性が示唆された。ただ、実際にリブレLink導入患者において糖尿病関連合併症が抑制されるかどうかを検討するためには、より長期間のフォローを行う必要があり、今後の研究成果が待たれる。

本研究の限界として、リブレLinkの導入実態を明らかにする後ろ向き研究という性質上、対象患者には、リブレLinkの使用を自ら希望して導入に至るなど、療養行動に積極的に治療モチベーションの高い患者が多く含まれていた可能性がある。今回、対照群（リブレLink未導入患者）は設けられなかったことから、今後はリブレLink導入の有無により血糖プロファイルや慢性炎症の程度に違いが出るか、対照群も含めた前向き研究の結果が多く報告されることを期待したい。また、本研究の対象患者は35例と少なかったことから、多変量ロジスティック回帰分析において、全説明変数を同時に投入することができず、統計結果の信頼性が弱められた可能性がある。今後、対象患者をより増やすために、多施設共同研究などを検討している。さらに、本研究では、血糖プロファイルとしてHbA1c、リブレ2の画面上のデータ（TIR、TAR、TBR）を用いたが、一般的な血糖変動の指標であるmean amplitude of glycemic excursions（MAGE）などの数値を調査項目に含めることができなかった。これは、後ろ向き研究という性質上、リブレLink導入前の専用リーダーのデータ出力ができなかったことによる。MAGEなどの血糖変動指標は糖尿病関連合併症と関連することが報告されていることから²⁹⁾³⁰⁾、今後は前向き研究により、リブレLink導入前後の血糖変動指標の変化を検討したいと考えている。

結 語

2型糖尿病患者における、リブレLink導入の血糖・慢性炎症関連のパラメータへの影響

について検証した。その結果、リブレLink導入3カ月後において、血糖プロファイルと慢性炎症マーカーの改善を認めた。また、リブレLink導入前後のSUF変化量がTIR良好の予測因子として選択された。2型糖尿病患者においてリブレLinkを導入する際には、スマートフォンのリブレLink画面でセンサーグルコース値をより頻回に表示し、療養行動につなげることが、良好なTIRの実現と糖尿病関連合併症の抑制につながる可能性が示唆された。

<謝辞>

本研究におけるリブレ2のデータ収集に際し、地域医療振興協会練馬光が丘病院糖尿病内分泌内科の川上正舒医師、関口浩司医師、松田祐輔医師には多大な支援をいただき、深く感謝いたします。

利益相反

本研究における利益相反はない。

参 考 文 献

- 1) Freckmann G, Pleus S, Grady M, et al. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 ; **13**(3) : 575-583.
- 2) 西村理明, 岡田洋右, 黒田暁生ほか. 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. *糖尿病* 2024 ; **67**(9) : 369-386.
- 3) Murata T, Sakane N, Kato K, et al. The Current Intermittent-Scanning CGM Device Situation in Japan : Only Adjunctive Use to SMBG Is Approved and the Latest Health Insurance Coverage Details. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 ; **12**(3) : 729-730.
- 4) ISCHIA Study Group. Prevention of hypoglycemia by intermittent-scanning continuous glucose monitoring device combined

- with structured education in patients with type 1 diabetes mellitus : A randomized, crossover trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 ; **195** : 110147.
- 5) Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group ; Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 ; **359**(14) : 1464-1476.
 - 6) Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE) : a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 ; **391**(10128) : 1367-1377.
 - 7) Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy : a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012 ; **55**(12) : 3155-3162.
 - 8) アボットジャパン合同会社. FreeStyle リブレ 2 添付文書, 2024年1月改訂 (第4版). <https://www.myfreestyle.jp/hcp/products/freestyle-libre/spec.html>
 - 9) Song J, Chen S, Liu X, et al. Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 ; **10**(12) : e0144406.
 - 10) Kang ES, Kim HJ, Ahn CW, et al. Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 ; **69**(2) : 151-159.
 - 11) Perkins BA, Rabbani N, Weston A, et al. Serum levels of advanced glycation endproducts and other markers of protein damage in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *PLoS One.* 2012 ; **7**(4) : e35655.
 - 12) Sinha SK, Nicholas SB, Sung JH, et al. hs-CRP Is Associated With Incident Diabetic Nephropathy : Findings From the Jackson Heart Study. *Diabetes Care.* 2019 ; **42**(11) : 2083-2089.
 - 13) 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.* 2019 ; **42**(8) : 1593-1603.
 - 14) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000 ; **23**(Suppl. 2) : B21-29.
 - 15) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM : the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia.* 1996 ; **39** : 1577-1583.
 - 16) アボットジャパン合同会社. FreeStyle リブレ 2 (センサー) 添付文書, 2023年6月作成 (第1版). <https://www.myfreestyle.jp/hcp/products/freestyle-libre/spec.html>
 - 17) Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2019 ; **13**(4) : 614-626.
 - 18) Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020 ; **22**(2) : 72-78.
 - 19) Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care.* 2019 ; **42**(3) : 400-405.
 - 20) Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and

- hypoglycaemia in type 1 diabetes : a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 ; **388**(10057) : 2254-2263.
- 21) Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. 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*. 2017 ; **8**(1) : 55-73.
- 22) Sakane N, Hirota Y, Yamamoto A, et al. Association of scan frequency with CGM-derived metrics and influential factors in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Int*. 2023 ; **15**(1) : 109-116.
- 23) Canecki Varzic S, Steiner K, Gradinjan Centner M, et al. Assessment of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System Implementation in Real Life Clinical Setting : A Prospective Observational Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021 ; **11**(2) : 305.
- 24) 総務省. 令和5年通信利用動向調査の結果. 令和6年6月7日.
https://www.soumu.go.jp/menu_news/s-news/01tsushin02_02000169.html
- 25) Raj R, Mishra R, Jha N, et al. 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*. 2022 ; **10**(1) : e002573.
- 26) Okuma H, Tsutsumi T, Ichijo M, et al. Factors Involved in the Development of Diabetic Kidney Disease in Patients With Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus : A Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2024 ; **16**(10) : e71055.
- 27) Koska J, Gerstein HC, Beisswenger PJ, Reaven PD. Advanced Glycation End Products Predict Loss of Renal Function and High-Risk Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 ; **45**(3) : 684-691.
- 28) Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, et al. Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 ; **41**(2) : 131-137.
- 29) Su G, Mi SH, Tao H, et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2013 ; **36**(4) : 1026-1032.
- 30) Wang X, Zhao X, Dorje T, et al. Glycemic variability predicts cardiovascular complications in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 2014 ; **172**(2) : 498-500.

(受理日 : 2025年5月13日)