

Glycemic variability is associated with sural nerve conduction velocity in outpatients with type 2 diabetes: Usefulness of a new point-of-care device for nerve conduction studies

Machiko Morita^{1,2†} , Kentaro Sada^{1,2†} , Shuji Hidaka^{1*} , Miki Ogawa^{1,2}, Hirotaka Shibata^{2*} 

¹Department of Diabetes and Metabolism, Koseiren Tsurumi Hospital, Oita, Japan, and ²Department of Endocrinology, Metabolism, Rheumatology and Nephrology, Faculty of Medicine, Oita University, Oita, Japan

はじめに：

糖尿病性末梢神経障害 (Diabetic Peripheral Neuropathy : DPN) は、三大合併症の一つです。最も早期に出現することで知られ、足壊疽による切断のリスクを増加させるだけではなく、自律神経障害による生活の質の低下や心血管イベントの増加など様々な問題を引き起こします。日常診療においては、簡易診断基準 (①自覚症状、②両側アキレス腱反射の低下、③両側内踝の振動覚低下) によって診断されますが、腎症や網膜症のように発症・進展を定量的に評価することはできません。従来の神経伝導検査 (Nerve conduction study : NCS) は DPN の早期検出・進展評価に有効ですが、専門的な技術と設備を必要とし実臨床に活かすことは困難でした。これらの問題を解決した新しいデバイスである DPNCheck™ は、迅速かつ信頼性の高い測定を可能にしました。また近年では持続血糖モニター (Continuous glucose monitoring: CGM) により就寝中の血糖値の推移や食後血糖スパイクといった HbA1c や自己血糖測定ではとらえきれなかった血糖変動 (Glucose variability: GV) が明らかとなり GV が DPN における新規因子の可能性が示唆されています。これまでの研究は入院患者を対象に 3 日間程度の短期間の CGM データに基づいていましたが、本研究では外来患者を対象に、長期間の CGM データを使用しました。また、DPNCheck™ を用いて、NCS と GV 指標との関連を示しました。

【論文内容】

本研究は外来通院中の 2 型糖尿病患者 : 305 名 (男性 : 174 名、女性 : 131 名、年齢範囲 : 68.8 ± 9.3 歳) に FreeStyle リブレ Pro® を 14 日間装着し、血糖測定の誤差が生じやすい前後 4 日間を除いた 8 日間の血糖変動を解析しました。FreeStyle リブレ Pro® での血糖変動を解析した ±0.5 年以内に DPNCheck™ を行い得られた結果 (腓腹神経の神経伝導速度 SCV, SNAP) と GV との相関を調べました。

単純線形回帰分析では、MAGE と LBGi を除くほとんどの CGM 由来の GV 指標が SCV と有意に関連していました。一方で SNAP は GV 指標との相関がありませんでした。 (Table2)

Table 2 | Association of CGM-derived glycemic variability and plasma glucose status with sensory conduction velocity and sensory nerve action potential amplitude

Parameter	SCV		SNAP amplitude	
	Regression coefficient (95% CI)	P value	Regression coefficient (95% CI)	P value
SD	-0.099 (-0.159 to -0.038)	0.002	-0.004 (-0.060 to 0.051)	0.875
J-index	-0.091 (-0.144 to -0.038)	<0.001	-0.017 (-0.065 to 0.031)	0.491
M value	-0.025 (-0.039 to -0.012)	<0.001	-0.008 (-0.021 to 0.004)	0.179
GMI	-2.001 (-3.253 to -0.750)	0.002	-0.445 (-1.583 to 0.692)	0.442
GRADE	-0.436 (-0.685 to -0.188)	0.001	-0.123 (-0.350 to 0.103)	0.286
AUC	-0.48 (-0.078 to -0.018)	0.002	-0.011 (-0.038 to 0.017)	0.441
MAGE	-0.020 (-0.048 to 0.008)	0.163	0.016 (-0.009 to 0.041)	0.204
TIR	0.082 (0.035 to 0.129)	<0.001	0.021 (-0.022 to 0.063)	0.345
HBGI	-0.341 (-0.552 to -0.129)	0.002	-0.073 (-0.266 to 0.119)	0.453
LBGI	0.097 (-0.835 to 1.029)	0.831	-0.375 (-1.208 to 0.459)	0.377
FPG	-0.017 (-0.072 to 0.038)	0.535	-0.022 (-0.063 to 0.019)	0.299
PPG	-0.017 (-0.032 to -0.002)	0.029	-0.009 (-0.025 to 0.006)	0.229
RPG	-0.016 (-0.032 to -0.001)	0.040	-0.010 (-0.024 to 0.004)	0.155
HbA1c	-1.886 (-2.900 to -0.872)	<0.001	-1.025 (-1.945 to -0.104)	0.029

Table 3 | Associations of CGM-derived glycemic variability with sensory conduction velocity adjusted for confounding factors

Parameter	Regression coefficient (95% CI)	P value
SD		
Model 1	-0.062 (-0.120 to -0.004)	0.036
Model 2	-0.040 (-0.096 to 0.017)	0.165
Model 3	-0.059 (-0.127 to 0.008)	0.086
J-index		
Model 1	-0.063 (-0.113 to -0.014)	0.012
Model 2	-0.050 (-0.098 to -0.002)	0.043
Model 3	-0.049 (-0.116 to 0.017)	0.148
M value		
Model 1	-0.017 (-0.029 to -0.004)	0.011
Model 2	-0.013 (-0.025 to -0.0004)	0.043
Model 3	-0.016 (-0.033 to 0.001)	0.073
GMI		
Model 1	-1.427 (-2.584 to -0.270)	0.016
Model 2	-1.251 (-2.391 to -0.111)	0.032
Model 3	-0.983 (-2.517 to 0.551)	0.208
GRADE		
Model 1	-0.296 (-0.527 to -0.065)	0.012
Model 2	-0.237 (-0.464 to -0.009)	0.042
Model 3	-0.247 (-0.559 to 0.066)	0.121
AUC		
Model 1	-0.034 (-0.062 to -0.006)	0.016
Model 2	-0.030 (-0.057 to -0.003)	0.032
Model 3	-0.024 (-0.060 to 0.013)	0.208
MAGE		
Model 1	-0.008 (-0.034 to 0.018)	0.560
Model 2	-0.004 (-0.030 to 0.021)	0.730
Model 3	0.001 (-0.029 to 0.030)	0.973
TIR		
Model 1	0.051 (0.007 to 0.095)	0.023
Model 2	0.035 (-0.008 to 0.079)	0.110
Model 3	0.046 (-0.011 to 0.104)	0.115
HBGI		
Model 1	-0.236 (-0.432 to -0.040)	0.018
Model 2	-0.181 (-0.373 to 0.011)	0.065
Model 3	-0.161 (-0.427 to 0.106)	0.237
LBGI		
Model 1	0.314 (-0.561 to 1.190)	0.480
Model 2	0.609 (-0.247 to 1.465)	0.163
Model 3	-0.172 (-1.097 to 0.753)	0.714

この SCV と複数の GV 指標の相関は、年齢、性別、BMI、罹患歴、血圧、脂質異常、腎機能、喫煙・飲酒、インスリン使用の有無、降圧薬の使用、スタチンの使用などを調整した重回帰分析でも保たれていましたが (Table2 Models 1, Models 2), HbA1c で調整するとこの相関が消失しました (Models 3). このことから、HbA1c が最も強力な交絡因子であることが示唆されました.

Kumamoto Study において、HbA1c <6.9%が合併症予防のための目標域として示されています. 一方で、HbA1c <7.0%と HbA1c $\geq$ 7.0%では、合併症における血糖変動の影響が異なる可能性が示唆されています. そこで、私達は HbA1c が良好にコントロールされている患者 (HbA1c $\leq$ 6.9%) とそうでない患者 (HbA1c $\geq$ 7.0%) に分けて、血糖変動と神経伝導検査の関連性に違いがあるかを確認するため、さらなる分析を行いました.

その結果、HbA1c $\leq$ 6.9%のグループでは SD, MAGE, HBGI, および LBGI を除くほとんどの CGM 由来の GV 指標が HbA1c に独立して SCV と有意に相関していました. しかし、その相関は HbA1c $\geq$ 7.0%のグループではみられませんでした (Table4).

Table 4 | Association of CGM-derived glycemic variability and plasma glucose status with sensory conduction velocity and sensory nerve action potential amplitude adjusted for HbA1c in the patients with different HbA1c levels

Parameter	SCV				SNAP amplitude			
	HbA1c ≤ 6.9%		HbA1c ≥ 7.0%		HbA1c ≤ 6.9%		HbA1c ≥ 7.0%	
	Regression coefficient (95% CI)	P value	Regression coefficient (95% CI)	P value	Regression coefficient (95% CI)	P value	Regression coefficient (95% CI)	P value
SD	-0.061 (-0.170 to 0.047)	0.266	-0.059 (-0.148 to 0.031)	0.198	0.034 (-0.093 to 0.160)	0.599	0.021 (-0.047 to 0.090)	0.543
J-index	-0.134 (-0.268 to -0.0005)	0.049	-0.028 (-0.110 to 0.054)	0.501	0.030 (-0.127 to 0.188)	0.703	0.020 (-0.042 to 0.082)	0.523
M value	-0.044 (-0.073 to -0.014)	0.004	-0.006 (-0.028 to 0.015)	0.555	-0.003 (-0.039 to 0.032)	0.851	0.001 (-0.015 to 0.017)	0.901
GMI	-2.806 (-5.378 to -0.234)	0.033	-0.312 (-2.273 to 1.649)	0.754	0.305 (-2.742 to 3.353)	0.843	0.511 (-0.980 to 2.001)	0.500
GRADE	-0.743 (-1.305 to -0.181)	0.010	-0.097 (-0.487 to 0.294)	0.627	0.027 (-0.645 to 0.699)	0.938	0.053 (-0.244 to 0.351)	0.724
AUC	-0.067 (-0.129 to -0.005)	0.033	-0.008 (-0.054 to 0.039)	0.751	0.008 (-0.065 to 0.081)	0.833	0.012 (-0.024 to 0.048)	0.504
MAGE	-0.006 (-0.049 to 0.038)	0.798	0.004 (-0.037 to 0.046)	0.833	0.046 (-0.004 to 0.096)	0.071	0.020 (-0.012 to 0.051)	0.218
TIR	0.110 (0.001 to 0.219)	0.048	0.028 (-0.044 to 0.100)	0.447	-0.025 (-0.154 to 0.104)	0.699	-0.006 (-0.061 to 0.049)	0.826
HBGI	-0.579 (-1.174 to 0.017)	0.057	-0.077 (-0.400 to 0.246)	0.638	0.130 (-0.572 to 0.833)	0.714	0.077 (-0.169 to 0.322)	0.538
LBGI	0.114 (-0.979 to 1.208)	0.836	-0.484 (-2.002 to 1.035)	0.531	-0.278 (-1.549 to 0.993)	0.666	-0.979 (-2.126 to 0.169)	0.094
FPG	-0.048 (-0.108 to 0.012)	0.117	0.043 (-0.055 to 0.141)	0.385	-0.025 (-0.091 to 0.041)	0.447	-0.003 (-0.062 to 0.056)	0.927
PPG	-0.014 (-0.040 to 0.011)	0.266	-0.008 (-0.029 to 0.012)	0.425	0.005 (-0.026 to 0.037)	0.342	-0.012 (-0.030 to 0.006)	0.190
RPG	-0.020 (-0.042 to 0.002)	0.079	-0.002 (-0.024 to 0.020)	0.835	-0.001 (-0.028 to 0.025)	0.911	-0.010 (-0.026 to 0.007)	0.261

AUC, area under the curve; CGM, continuous glucose monitoring; CI, confidence interval; FPG, fasting plasma glucose; GMI, glucose management indicator; GRADE, glycemic risk assessment diabetes equation; HbA1c, glycated hemoglobin; HBGI, high blood glucose index; LBGI, low blood glucose index; MAGE, mean amplitude of glycemic excursions; PPG, postprandial plasma glucose; RPG, random plasma glucose; SCV, sensory conduction velocity; SD, standard deviation; SNAP, sensory nerve action potential; TIR, time in range.

【論文まとめ】

- ① 外来通院中の2型糖尿病患者におけるCGMでのGV指標とDPNCheck™でえられたNCSの結果の関連を検証しました。
- ② GV指標がSCVと有意に関連するが、SNAPとは関連していませんでした。
- ③ HbA1c ≤ 6.9%の患者では、GVとSCVが有意に関連していましたが、HbA1c ≥ 7.0%の患者ではその関連はみられませんでした。
- ④ HbA1c ≤ 6.9%の患者では、GVはSCVの低下と関連し、HbA1c ≥ 7.0%の患者では空腹時の高血糖が主要な問題であり、血糖変動の影響が少ないことが示唆されます。

森田感想：

糖尿病性神経障害（DPN）は神経が高血糖状態にさらされることで、代謝異常や血管障害を起し発症するといわれています。一方で、IGTなどの耐糖能異常の段階から出現するため最も早期に発症する糖尿病性合併症です。近年CGMによって血糖変動（GV）が明らかになったことで、HbA1cで評価できなかった血糖値の日内変動が明らかになってきました。本研究の強みとしては、外来通院中患者であり、より患者のリアルワールドでのGVをみることができたことと、DPNCheck™という新しい神経伝導検査装置を使って簡便に迅速に神経障害を定量化して評価できたことです。

目に見えない血糖変動や神経障害を数値として可視化し、症例数を重ねてその傾向や関連をつかみ形にしていこうという貴重で勉強になる経験をさせていただきました。私の転勤後もZOOMを使って夜間、休日と熱心にご指導いただきました日高 周次先生、アクセプトまでアドバイスと丁寧なご指導をいただきました柴田 洋孝先生に心より深く感謝申し上げます。また、データの統計解析、論文執筆に際して、多大な尽力をいただきました共同筆頭著者の佐田 健太朗先生、データ収集を引き継いでいただいた小川 未来先生、鶴見病院看護師長の朝倉さんにこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

佐田感想：

今回、血糖変動が2型糖尿病の神経伝導機能に及ぼす影響を報告させて頂きました。特に、HbA1cの管理が良好な患者で血糖変動の重要性が大きいことが印象的でした。本研究の成果がより多くの施設での神経伝導検査の実施、糖尿病性神経障害に対する早期介入に繋がりましたら幸いです。御指導頂きました柴田教授、日高先生、共同筆頭著者の森田先生、データ収集にご協力頂きました小川先生に厚く御礼申し上げます。

HIRO'S EYE

内分泌糖尿病内科 医員 森田真智子先生

内分泌糖尿病内科・大学院生 佐田健太朗先生

大分県厚生連鶴見病院・糖尿病・代謝内科 部長 日高周次先生



本論文は、糖尿病外来患者305名の膨大なCGMデータと糖尿病神経障害の簡易検査DPNCheckの結果の関連を検討した貴重な臨床研究です。糖尿病の細小血管合併症の中で最も早期に発症するとされている神経障害は、打腱器を用いた腱反射やCVRRなどを用いた自律神経検査が診断に用いられていますが、前者は定性的で糖尿病性神経障害の特異性は必ずしも高くありません。本研究では比較的外来診療で簡単に施行できるDPNCheckを用いた定量的な神経障害の評価を行った点で価値があります。森田先生にとっては初めての英文論文で原著論文なので立派です。佐田先生にとっては、糖尿病に関連する腎症、網膜症についての原著を筆頭著者でまとめているので、この論文で三大合併症論文すべてを制覇したことになります。また、あらためて鶴見病院で勤務した医局員それぞれにテーマを与えて英文論文文化の指導をした日高周次先生には敬意を表します。誰にでもできることではないと考えます。今回の論文をきっかけにして、大学病院の内分泌糖尿病内科でもDPNCheckを早速導入することになり、糖尿病の合併症を丹念に精密に評価するシステム作りにもつながりました。また、次の論文を楽しみにしています。

(柴田洋孝)