

No. 30

糖尿病薬の使い方 症例検討⑥

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は以下の症例における治療法の選択に関する質問です。

Q. 65歳男性。団体職員。6年前に職場の健診で初めて糖尿病と高血圧を指摘され、以後近医にて下記内服治療を受け、HbA1c 6～7%台を維持していた。半年前より会長職になりストレスが増え食事時間が不規則になった。この頃より内服の継続と生活習慣に対し実行可能な範囲のアドバイスを行い是正を促したが、HbA1c10%台と著明な高血糖が持続するようになったため、当科へ紹介となった。最近1ヵ月間で4.5kgの体重減少、口渇と夜間の多尿傾向(2～3回)を認めている。身長160cm、体重48.2kg、BMI 18.8 血糖値298mg/dl(食後2時間半)、HbA1c 10.5%、血清クレアチニン0.9mg/dl。尿ケトン体弱陽性。空腹時IRI 5.8 μU/ml、GAD抗体陰性、胸部レントゲン、心

電図、腹部エコー検査は異常なし。入院を強く勧めたが、仕事の関係で向こう1ヵ月間は無理とのこと。

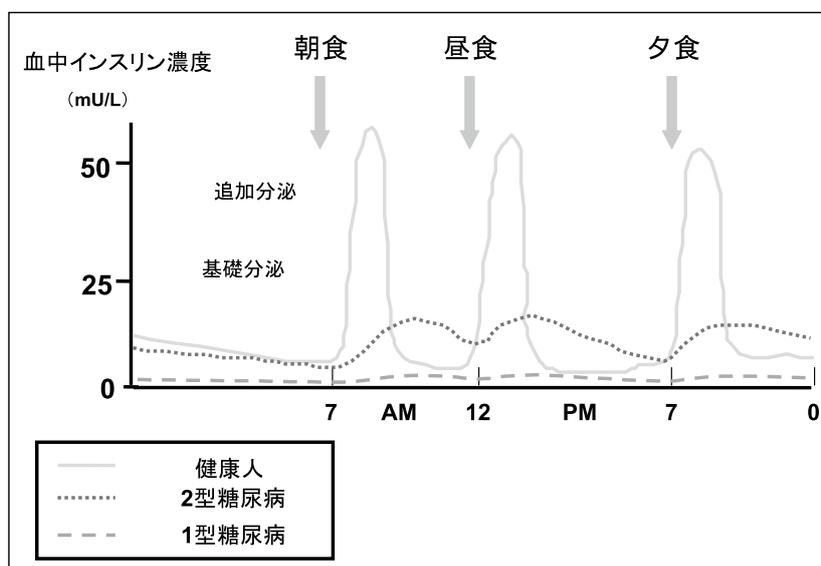
処方内容

- ①ノルバスク(2.5mg)[®] 1錠/朝
- ②ベイスンOD錠[®](0.3mg) 3錠/毎食直前
- ③グリミクロン[®](40mg) 1錠/朝

さて本症例に対する現時点で行うべき薬物療法として最も適切な選択肢は次のうちどれでしょうか？

- 1) グリミクロン[®]の増量
- 2) メトホルミンの追加
- 3) アクトス[®]の追加
- 4) 超速効型インスリンの毎食前3回注射
- 5) その他のインスリン療法

図1 インスリンの分泌動態

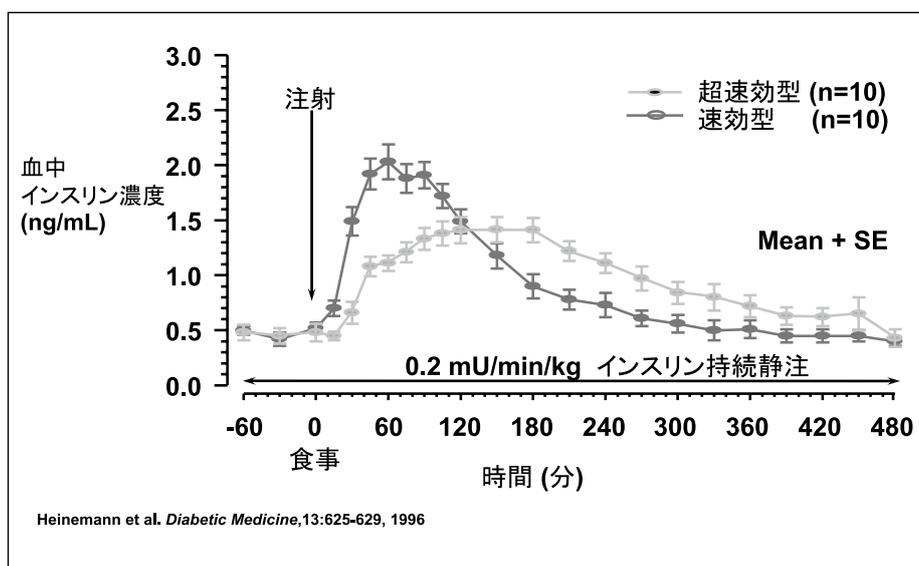


A. 本例はやせ型のいわゆるSU薬2次無効*症例で、1型糖尿病の鑑別指標であるGAD抗体こそ陽性でないものの、明らかな体重減少(-4.5kg/月)、尿ケトン体弱陽性、口渴、多尿等の顕性症状など内因性インスリン分泌の高度の低下が推測され、No.26で掲載した表1(インスリン療法の適応)における相対的適応または図1(生活習慣病の診療ガイドライン第1版)の「尿ケトン陽性 or 体重減少あり」に該当することより、インスリンの適応であることはまず間違いのないと思います。また既に口渴、多尿等の明らかな異化症状を認めることより1)2)3)の経口薬変更のみの対応では、基本的な病態の改善は望めないと思います。さて、問題は「どのようなインスリンの打ち方で始めるべきか」です。

健常人のインスリン分泌は食間あるいは夜間に食事とは関係なく膵臓のβ細胞から分泌される「基礎分泌」と食事摂取と共に急速に分泌される「追加分泌」の2つの成分から成り立っています(図1)。日本人の2型糖尿病ではこのうち特に「追加分泌」、中でも特に最初に勢いよく分泌される「初期分泌」と呼ばれる成分

が早期から失われることが特徴とされています(図1)。この結果起こってくるのが、近年のDECODE(文献1)、DECODA研究(文献2)などから、心血管イベント発症に強く係わることが分かってきた「食後の高血糖」です。本例でも食後2時間半で298mg/dlとかなりの食後過血糖を認め、さらに半年前より会長職につき食事時間が不規則であること、やせた方で特にインスリン過量による夜間等の低血糖を避けたいこと、また空腹時IRI 5.8μU/mlより基礎分泌はまだある程度残存している可能性が高いこと等より、最も適切と考えられるインスリンの打ち方は、4)の超速効型インスリン(商品名;ヒューマログ注[®]、ノボラピッド注[®]、アピドラ注[®])の毎食直前3回注射と考えます。超速効型と従来の速効型インスリンの大きな違いは、前者は皮下注射後の作用発現が10分前後と後者(30分前後)より速やかで、作用のピークが40分~1時間程度と後者(2~4時間)に比べて早く、かつ高く、作用持続時間が3~4時間程度と後者(6~8時間)に比べて明らかに短いことです(図2)。これらの特徴より超速効型インスリンは食前30分前の注射

図2 2;1型糖尿病患者:超速効型 or 速効型インスリン皮下注後の血中インスリン濃度の推移(平均15.4単位)



が必要な速効型と異なり、食直前注射が可能となりました。実際、食後過血糖のピークを押さえる力は速効型より強く、削れた追加分泌の補充手段としては速効型より優れた手段と言え、不規則な食事時間にも対応しやすいことより本例にはより適した注射法と言えます。昨年、大阪から出された Nippon ultra-rapid Insulin and diabetic Complication Evaluation Study (NICE Study) の成績(文献3)では2型糖尿病患者のインスリン頻回注射療法で、速効型に比して超速効型インスリン毎食直前3回注射により5年間で心血管障害イベントの発症が43%抑制されたとの成績が出されました(11.1% vs 6.4%, HR: 0.57, CI 0.34-0.95 P<0.02)(文献3)。同時に本療法は1日の内、最も高い食後1~2時間前後の血糖値を超速効型インスリンで平たくすることより、ブドウ糖毒性**が最も効率よく低減できる打ち方とも考えられ、著者はイメージ的に別名「もぐらたたき戦法」とも呼んでいます。事実、福井県済生会病院では本療法でインスリン外来導入を行ったところ、141名中32名(22.7%)が、ブドウ糖毒性の低減を通してインスリンからの完全離脱が可能となり(図3、4、5)、笈田耕治先生が今年の第52回糖尿病総会で発表された「本県において超速効型インスリンの毎食前3回注射で導入された75例の解析」でも、HbA1cは10.5±2.0%から20週後には6.9±1.5%に明らかに改善し、インスリン離脱率は23%であり、患者満足度も高く継続性も良好であったことが報告されています(文献4)。

ただし、ここで読者の先生方は以下の様な多くの質問や疑問を抱かれることと思います。

たとえば、①.5)のその他のインスリン療法、例えば中間混合型朝、夕2回注射ではだめなのか?確かに昼の注射がどうしても無理な場合は次善の策になる可能性が高い注射法です。ただし、本法は少なくとも食事時間や内容がある程度一定していないと安定した血糖コントロール

図3

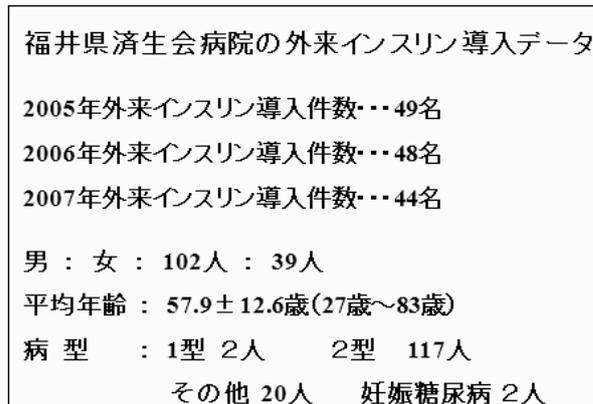


図4

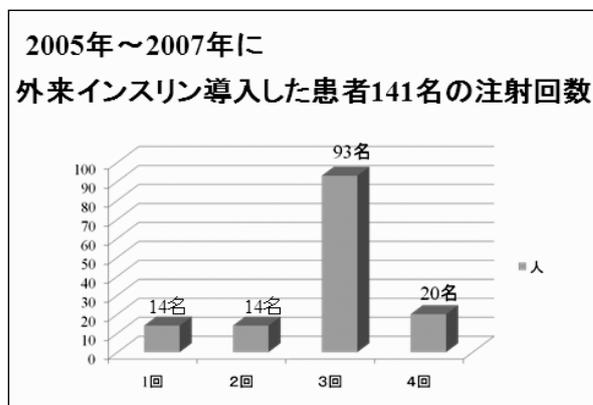
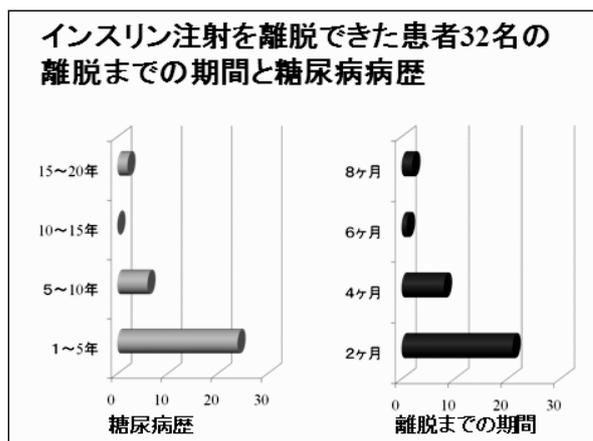


図5



は得られがたく、夜間低血糖の心配もあり、本例のような不規則な生活環境にある方の場合、第一にお勧めできる方法とはやはり言えないと思います。

②.4)で始める場合、何単位から始めるのか?

これも定められた基準はありません。低血糖の発現を確実に避け、まずインスリンそのものに慣れて頂くことを目的にまず2単位程度で始めて頂いても結構ですし、HbA1c8%を超えている場合、3単位程度で始めても経験的にほとんど低血糖は(特に夜間に関しては全く)起こりません。

③インスリンを開始する際、他の経口薬は中止するのか?これも一定のルールはありませんが、著者らはインスリンが十分に注射されない最悪の事態を想定して、SU薬半量(本例の場合ならHAグリミクロン[®](20mg)1錠/朝)は最低限残すように心掛けています。

④血糖自己測定は何時から指導するのか?これもいろいろな意見があると思いますが、当院では患者が希望しない限り原則インスリン注射と同時には行っていません。これは一度に両方の手技を教えると、特に高齢者の場合は2つのプロセスがこんがらがってどちらもうまく修得できなくなる可能性があるためです。また、既述の投与量であれば、低血糖(特に夜間低血糖)はまず起こりませんので、インスリン注射手技に慣れた頃を見計らって、慌てずに指導を始めています。

紙面の都合で書ききれないことが多くありますが、この点も含めて次回は本症例のその後について述べさせて頂きたいと思います。

解答: 4) (状況によって5)

* SU薬が最初から効かないことを「1次無効」、当初は効果があったが大体半年~1年以上の経過で徐々に効かなくなることを「2次無効」と呼びます。

** 高い血糖値が却って、膵臓からのインスリン分泌を低下させ、肝臓や筋肉などのインスリンの効果を悪くする現象で、結果として「高血糖がさらなる高血糖を呼ぶ」悪循環を形成することになります。具体的には食後血糖値160mg/dl程度より既に認められるとする報告があります。

文献1: The DECODE study group: Lancet 354: 617-621, 1999

文献2: Nakagami T et al: Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 13:555-561, 2006

文献3: H.Nishimura: Diabetes 57, Sup1, A49, 2008

文献4: 笈田耕治ら 糖尿病 52, Sup1, III -P-159