

No. 33

糖尿病薬の使い方 症例検討⑦

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. 50歳代男性。放送局職員。父親が糖尿病。10年前に職場の健診で初めて糖尿病と高コレステロール血症を指摘された。以後当科で下記内服治療を受け、HbA1c 6~7%台を維持していた。3年前より中間管理職になり、出張や企画の仕事が増え、食生活の乱れ、運動不足、ストレスが増えた。管理栄養士や糖尿病療養指導士による介入を行ったが、生活習慣の変革は難しく以後もHbA1c 8~9%台が持続した。約1年前より、間欠性蛋白尿の出現と福田A1~2の軽症網膜症の出現を認めた。入院は困難とのことで外来でのインスリン導入(超速効型毎食直前3回注射)を強く勧めたが、職場での人的交流の機会が多く工作中(9時~21時)のインスリン注射は無理との返答であった。身長170cm、体重68.2kg(最近3ヶ月間是不変)、BMI 23.6 血糖値 149mg/dl(早朝空腹時)、251mg/dl(食後2時間半)、HbA1c 8.9%、血清クレアチニン 0.8mg/dl。尿蛋白弱陽性、尿ケトン体陰性。空腹時IRI 6.2 μU/ml、GAD抗体陰性、胸部レントゲン、心電図は異常なし。腹部エコー検査で脂肪肝あり。

処方内容

- ①ニューロタン®(50mg) 1錠/朝
- ②グルコバイ®(100mg) 3錠/毎食直前
- ③アマリール®(1mg) 3錠/2-0-1
- ④メデット®(750mg) 3錠/毎食後
- ⑤クレストール®(2.5mg) 1錠/朝

さて本症例に対して現時点で追加して行うべき

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) アマリール®の増量
- 2) アクトス®の追加
- 3) シタグリプチン(ジャスビア®/グラクティブ®)の追加
- 4) その他のインスリン療法

A. 本例はやや肥満気味で、家族歴があり、GAD抗体陰性、内因性インスリン分泌能がある程度保たれ(空腹時IRI 6.2 μU/ml)、脂肪肝の合併などより基本的には2型糖尿病と考えられます。しかしSU薬のほぼ極量投与下でもHbA1c 9%前後と高値が持続し、さらに最近新たに細小血管障害が出現しており治療の強化が必須の状況です。職業柄、基本治療の強化はこれ以上困難だとすると、やはり薬物療法の変更を考えなければなりません。まず1)のアマリールの増量はNo.25、No.28等で繰り返し述べましたが、「SU薬の血糖降下作用は最高承

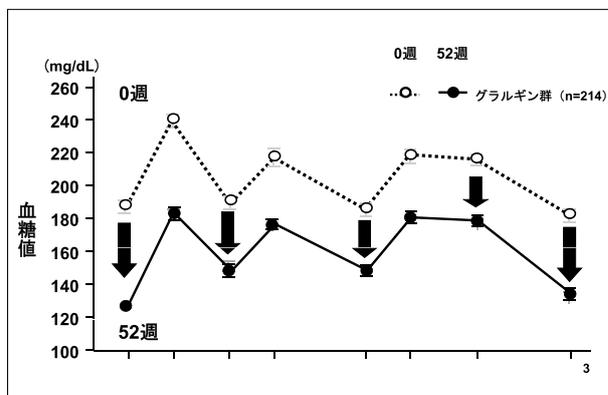


図1: 2型糖尿病患者におけるBOT 1日血糖プロファイルの変化

認用量のほぼ半量(3mg/日)で頭打ちになる」ことが知られていますので、あまり得策とは言えません。2)のアクトス®は本例における作用機序の異なる追加可能薬として期待は持てませんが、本例のように食事療法が乱れたままの状態では一旦本薬投与によりHbA1cが低下したとしても、結局は体重増加を来し、その後の治療をさらに困難にする危険性があります。3)の新薬であるシタグリプチンは体重増加を来さない点は魅力的ですが、一般に血糖降下作用はマイルドですので、本例での効果は限定的なものになる可能性があります。しかも、現時点ではグルコバイ®等のαグルコシダーゼ阻害薬との併用は保険診療上認められていません。また新薬ですので、2週間投薬毎に通院して頂く必要があります。

本例は基本的にSU薬2次無効例でNo.26で述べた「インスリンの相対的適応」にあたる症例と考えられます。ではこの場合、No.29とNo.30で紹介した「超速効型毎食直前3回注射法」が仕事の関係上無理とすると、それ以外のどのようなインスリンの打ち方で始めるべきでしょうか?まず日常臨床で比較的良好に用いられる「中間混合型朝、夕2回注射法」は残念ながら本例の場合、朝食前は注射可能でも、夕食前が21時以降しか実施できないため、夕前高血糖、夜間の低血糖の繰り返しが懸念され、あま

りお勧めできません。そこでこの場合、試みる価値が出てくるのが「持効型インスリンの1日1回注射法」です。本法はSU薬を主体とした経口薬治療を持効型(または中間型)インスリンでサポートするという意味で、欧米ではBasal Supported Oral Therapy、略して「BOT」と呼称されています。食前、食後を含めて高くなった血糖プロフィールを全体に下方修正しようとする方法で、著者はイメージ的に「だるま落とし戦法」と呼んでいます(図1;文献1)。具体的には持効型インスリンを最も確実に注射可能な時間帯(一般的には朝前または眠前)にまず2~3単位から始め、表1に示すようなインスリン用量調節のアルゴリズムに従って用量を調節します。最終投与量は6~30単位と個人差が大きいことが特徴です。

当院でグラルギンを用いてBOTを試行した2型糖尿病患者26名の成績を示します(図2)。注射時間は24名が眠前、2名が朝前でした。開始から半年後でHbA1cは平均1.3%低下(9.5%→8.2%)し、その後やや上昇傾向を示しました。半年以降、HbA1cが悪化した理由は定かではありませんが、基本治療の徹底や空腹時血糖目標値のさらなる厳格化(70~110mg/dlなど)が必要であった可能性があります。尚、この間、重篤な低血糖の発現は皆無でした。いずれにせよ、BOTの追加のみで本例をHbA1c

表1: 持効型インスリン1日1回投与

導入早期のインスリン調節量の目安	
朝前又は夕前血糖値(mg/dL)	インスリン調節量の目安
朝前投与の場合:夕前血糖値を測定 眠前投与の場合:朝前血糖値を測定	
140以上	インスリンの投与量を1単位ずつ増量
80以上 140未満	投与量の変更なし
80未満、又は低血糖症状	インスリンの投与量を1単位減量
安定期(HbA1c8%未満)以降のインスリン調節量の目安	
朝前又は夕前血糖値(mg/dL)	インスリン調節量の目安
120以上	インスリンの投与量を1単位ずつ増量
80以上 120未満	投与量の変更なし
80未満、又は低血糖症状	インスリンの投与量を1単位減量

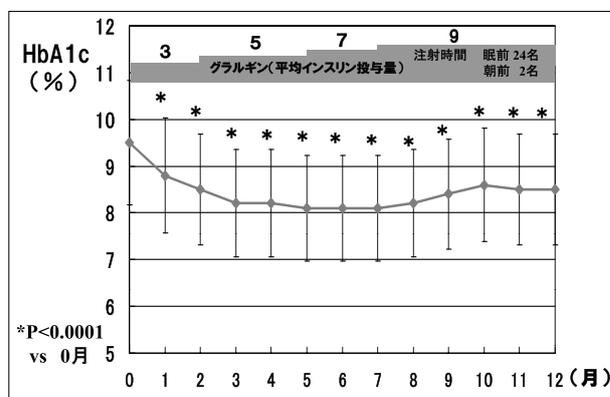


図2: グラルギンを用いたBOT開始後のHbA1cの推移(n=26)

6.5%という治療目標に到達させることはまず難しく、精々7%台の血糖コントロールに止まる程度の治療であることは肝に銘じる必要があると思います。最後にBOTの長所と短所を1日3回超速効型インスリン注射法との比較の上で表2にまとめてみましたので御参照ください。

さて、この原稿をお読み頂く頃には、GLP-1アナログであるリラゲルチド(ビクトーザ[®])の発売が控えています。ビクトーザを使用することは選択肢にならないかとのお考えが浮かぶと思いますが、食事摂取量が減って体重減少効果が期待できること、HbA1cの低下も1%以上と比較的強い効果が望めること、β細胞保護あるいは増殖効果が期待できることなどを考えると本例は良い適応かもしれませんので、インスリンを導入する前にビクトーザを試してみるのも一法かもしれません。ただし、保険の制約上SU薬以外の経口薬は中止する必要があります。

解答：4)

付；持効型インスリンについて：

持効型インスリンとして現在グラルギンとデテムルの2製剤が市販されています。

インスリングラルギン(ランタス注[®])は等電点がpH6.7と体液のpHに近い性質をもち皮下投与後に一度結晶化し、その状態から徐々に溶解、吸収されるため、1日1回投与でほぼ1日にわたり安定した血糖降下作用を示すという特徴があります。一方、インスリンデテムル(レベミル注[®])は皮下投与後、皮下および血中のアルブミンと結合するという特徴があり、ゆるやかに吸収されるばかりでなく、血中アルブミンと徐々に解離することにより持続的で安定した作用を発揮します。すなわち、両薬剤は同じ「持効型インスリン」と称されるものの、その持続化の機序は全く異なっています。では、この2種類をどのように使い分けるのか？これは難しい問題です。著者の勝手なイメージですが、グラルギンは、「お風呂に固形の入浴剤を入れると、プシュプシュと音を立て、あるいは一部崩れながら溶け出してゆく」というイメージです。すなわち、持続は長いのですが、血中濃度がやや変動し、印象としては皮下注射後4～8時間頃に弱いピークがあると思います。一方、デテムルはアルブミンという膨大なバッファーを利用した持続化機序のため、血中濃度はよりなめらかで安定していますが、射程距離(作用

表2：2つのインスリン投与法の長所と短所

	1日3回超速効型インスリン注射法	1日1回持効型インスリン注射法(BOT)
長所	1、1本の注射器で実施可能 2、食事時間が不規則な場合でも対応可能(食直後打ちも可能) 3、食後過血糖のコントロールが可能(HbA1c 6.5%未満への達成可能) 4、遅延性低血糖(特に夜間)になりにくい 5、4回注射(強化インスリン療法)への移行が比較的スムーズにできる。 6、肝硬変合併など空腹時血糖値が低めの患者でも適応可能 など	1、1日1回の注射で実施可能(注射時間は原則制限なし) 2、1日1回の自己血糖測定(主に朝食前)でインスリンの用量調節が可能 3、低血糖に比較的なりにくい 4、体重増加が比較的少ない 5、少なくともケトアシシにならない程度の血糖コントロールが可能 など
短所	1、食前過血糖のコントロールがやや困難(ピグアナイドやSU薬の併用など) 2、3回注射の受け入れがやや不良(特に高齢者)また昼直前の注射が忘れられやすい 3、原則1日3回の自己血糖測定が必要でインスリンの用量調節がやや煩雑 4、体重増加を来しやすい など	1、食後過血糖のコントロールが困難(HbA1c 6.5%未満への達成が困難) 2、2回以上の注射が必要になった場合の説得に困難を伴う 3、肝硬変合併や胃切除後など空腹時血糖値が低めの患者には適応できない など

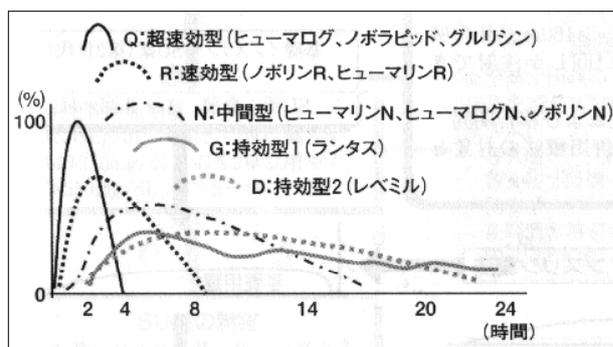


図3：インスリン作用曲線の略図

持続時間) がやや短い印象があります(図3; 文献2)。ですから、例えば1型糖尿病などで基礎分泌が枯渇している患者さんにとにかく1日1回でより確実に24時間インスリンを効かせたいという場合には「グラルギン」を、一方、2型などの眠前投与で、より安定した朝食前血糖コントロールを図りたいという場合には「デテミル」を、ということになるのかもしれませんが。ただし、これも実際に使用した場合は個人差が大きいため参考程度の知識とされた方がよいと思います。いずれにしても、夜間低血糖を

回避し、より安定した食前血糖値を得るという意味で、明らかなピークをもち血中濃度が極めて不安定な従来の中間型インスリンに変わり、BOTで使用するインスリンとしてこの2製剤は特にお勧めといえます。

文献1; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care 23: 1130-1136, 2000

文献2; SDM2008 糖尿病診療の基本マニュアル p46、SDM研究会(代表 松岡健平)